

INFEKCIJSKE BOLEZNI DANES IN TUDI JUTRI

INFEKTOLOŠKI
SIMPOZIJ

2024

- Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD
- Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana
- Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo
Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani



Ljubljana, april 2024

Infektološki simpozij 2024

Infekcijske bolezni danes in tudi jutri

Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetni klinični center Ljubljana
Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Ljubljana, april 2024

Infektološki simpozij 2024

- Naslov** Infektološki simpozij 2024
- Podnaslov** Infekcijske bolezni danes in tudi jutri
- Organizatorji srečanja
in založniki zbornika** Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo MF Univerze
v Ljubljani
- Uredniki** doc. dr. Mateja Logar, dr. med.
prof. dr. Bojana Beović, dr. med., višja svetnica
prof. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med.
- Recenzenti** prof. dr. Bojana Beović, dr. med., višja svetnica
doc. dr. Mateja Logar, dr. med.
doc. dr. Tereza Rojko, dr. med.
as. dr. Mojca Rožič, dr. med.
prof. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med.
doc. dr. Daša Stupica, dr. med.
doc. dr. Tadeja Kotar, dr. med.
- Lektor** Andrej Gogala, dipl. dram.
- Tehnična podpora** Simona Rojs, dipl. ekon.
Andreja Sorman, dipl. ekon.
Jože Sodnik
- Risba na naslovnici** Manca Logar
- Izvedba** Studio Signum
- Tisk** Birografika Bori
- Založnik** Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD
- Naklada** 150 izvodov

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

616.9(082)
615.28(082)

INFEKTOLOŠKI simpozij (2024 ; Ljubljana)

Infektološki simpozij 2024 : infekcijske bolezni danes in tudi jutri : Ljubljana, april 2024 / [organizatorji] Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD [in] Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana [in] Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani ; [uredniki Mateja Logar, Bojana Beović, Tatjana Lejko Zupanc]. - Ljubljana : Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD, 2024

ISBN 978-961-7092-61-5
COBISS.SI-ID 191338755

Infektološki simpozij 2024 so podprli
(po abecednem redu):

Alkaloid – FARM

Baxter

El Pharma

Lek

Lenis

Medis

Merck Sharp & Dohme

Pfizer

Promed

Sobi

KAZALO ZBORNIKA

Pirš Mateja, Štrumbelj Iztok <i>Trendi odpornosti bakterij proti antibiotikom v Sloveniji</i>	8
Šinkovec Zorko Nadja, Vrdelja Mitja, Kosec Luka, Gorenc Anja, Učakar Veronika, Vitek Grgič Marta <i>Trendi pri cepljenju v Sloveniji: pomen precepljenosti za javno zdravje in komunikacijski izzivi pri cepljenju</i>	21
Gorišek Miksić Nina, Nadrah Kristina, Lejko Zupanc Tatjana, Beović Bojana <i>Zunajbolnišnično parenteralno antibiotično zdravljenje</i>	29
Zdovc Irena, Golob Majda <i>Eno zdravje in smotrna raba antibiotikov v veterinarski medicini</i>	41
Trebše Neža, Pirš Mateja, Velimirović Ivana, Vovko Tomaž <i>Je vankomicin še vedno najboljša izbira za zdravljenje MRSA bakteriemije</i>	49
Pleško Maja, Nahtigal Klevišar Mirijam <i>Neinvazivne okužbe, povzročene s piogenimi streptokoki in zdravljenje</i>	56
Adamič Peter, Planinc Strunjaš Natalija <i>Invazivne okužbe povzročene s <i>Streptococcus pyogenes</i> in zdravljenje</i>	64
Bogovič Petra, Kosi Urška <i>Neinvazivne stafilokokne okužbe in zdravljenje</i>	73
Petek Davor, Šostarič Nejc <i>Invazivne stafilokokne okužbe in zdravljenje</i>	83
Petrič Andrej, Hodžić Amra <i>Sindrom stafilokoknega in streptokoknega toksičnega šoka</i>	92
Hanuna Sara, Smerkolj Meta, Mrvič Tatjana, Pirš Mateja, Triglav Tina, Velimirović Ivana, Rožič Mojca <i>Invazivne okužbe s <i>S. aureus</i> pri otrocih in vpliv pandemije covid-19 na pojavnost bolezni</i>	102
Duh Alatič Tina, Kozinc Mojca, Novakovič Darja, Štepančič Antonela, Repar Neža, Granda Aida, Velimirović Ivana, Pirš Mateja, Triglav Tina <i>Invazivne okužbe s <i>Streptococcus pyogenes</i> pri otrocih zdravljenih v UKC Ljubljana med letoma 2014 in 2023</i>	118
Kopitar Anja, Budič Primož, Trebše Neža, Pokorn Marko, Pirš Mateja, Triglav Tina, Velimirović Ivana, Vincek Katarina <i><i>Kingella Kingae</i> in osteoartikularne okužbe pri otrocih</i>	132

Tavčar Nada, Kovačič Brina Petra, Pirš Mateja, Mrvič Tatjana <i>Okužbe z večkratno odpornimi bakterijami pri otrocih obravnavanih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana</i>	144
Lovšin Sara, Mihovec Katja, Plankar Srovin Tina <i>Terapevtsko spremljanje koncentracij protimikrobnih zdravil in optimizacija odmerjanja – ali je potrebna tudi pri otrocih?</i>	158
Matos Tadeja <i>Diagnostika glivnih okužb: aktualna priporočila in razvoj</i>	168
Černetič Kaja, Saletinger Rajko <i>Kandide pri imunsko kompetentnih: simbioza, kolonizacija ali okužba</i>	175
Kokošar Ulčar Barbara, Besal Rok <i>Okužbe s plesnimi – Ali imajo tudi osebe brez specifičnih imunskih motenj (OBIM) okužbe s plesnimi? Kdaj zdraviti in koliko časa?</i>	184
Rupnik Maja, Mahnič Aleksander <i>Mikrobiota in večkratno odporne bakterije</i>	194
Stupica Daša, Bajrovič Fajko <i>Mikrobiom in neurodegenerativne bolezni</i>	201
Papst Lea, Avsec Klemen, Rotar Žiga <i>Artritis – vedno okužba ali pogosteje kaj drugega?</i>	207
Prah Janja, Tamše Janina <i>Whipplova bolezen</i>	215
Pečavar Blaž, Pezdirec Martina <i>Kaj, poleg okužb, še povzroča levkocitno pleocitozo možganske tekočine?</i>	226
Završan Zala, Klešnik Maša <i>Kožne manifestacije infekcijskih bolezni, s katerimi se v Sloveniji spet lahko srečamo (davica, antraks, gobavost, tuberkuloza)</i>	232
Martinčič Žiga, Braune Kozjek Veronika <i>UI, strojno učenje in infektologija – čas za strah ali novo upanje</i>	244
Zupančič David, Turel Gabriele <i>Naravne nesreče in okužbe</i>	253
Loboda Črt, Logar Mateja <i>Spremenjena epidemiologija tropskih bolezni</i>	261
Zalaznik Mateja, Kotar Tadeja <i>Spet potujemo</i>	271
Ambrožič Jerca, Grasselli Kmet Nina <i>Nova cepiva za odrasle</i>	281

UVODNIK

Spoštovane kolegice in kolegi!

V današnjem hitro spreminjajočem se svetu je tehnološki napredek vedno hitrejši in omogoča hiter razvoj tudi v medicini. Hkrati globalizacija vodi v vedno tesnejše povezovanje med ljudmi in državami, kar omogoča tudi hitrejšo širjenje nalezljivih bolezni. Spremenjene podnebne razmere omogočajo širjenje vektorjev in mikrobov na področja, kjer jih do sedaj nismo bili vajeni. Vse to je tudi gonilo v razvoju infektologije.

Ceprav smo v zadnjih desetletjih dosegli velik napredek v preprečevanju, zdravljenju in nadzoru mnogih nalezljivih bolezni, se z razvojem in omenjenimi spremembami odpirajo tudi nova vprašanja in dileme, ki zahtevajo našo pozornost in odločnost. Cepljenje, protimikrobna zdravila, napredek v diagnostiki in medicinski tehnologiji so pomembno prispevali k zmanjšanju bremena mnogih infekcijskih bolezni. Vendar pa se v zadnjih letih soočamo z novimi izzivi, kot so vedno večja protimikrobna odpornost, pojav novih mikrobov in ponovno pojavljanje že skoraj izkoreninjenih nalezljivih bolezni zaradi zmanjšane precepljenosti.

Jutrišnji svet prinaša nove priložnosti in možnosti za nadaljnji napredek v boju z infekcijskimi boleznimi. Napredki v genskem inženiringu, umetni inteligenci, podatkovni analitiki in digitalni medicini odpirajo vrata k inovativnim pristopom pri preprečevanju, diagnosticiranju in zdravljenju nalezljivih bolezni. Hkrati pa se soočamo tudi z novimi izzivi, kot so širjenje dezinformacij o cepljenju, neenakomerni dostop do zdravstvenega varstva in pomanjkanje sredstev za raziskave in razvoj novih protimikrobnih zdravil. Pred nami so izzivi, ki jih prinašajo podnebne spremembe in pogostejše ekstremne vremenske razmere, ki lahko povečajo tveganje za izbruhe nalezljivih bolezni.

Za uspešno obvladovanje infekcijskih bolezni danes in jutri je ključnega pomena sodelovanje med znanstveniki in zdravniki različnih specialnosti, drugimi zdravstvenimi delavci, vladnimi agencijami, nevladnimi organizacijami in globalno skupnostjo. Posodobiti moramo naše sisteme nadzora in odziva na izbruhe ter se prilagoditi spremembam, ki jih prinaša sodobni svet. Zato je nujno, da se zavzamemo za celovit pristop k obravnavi infekcijskih bolezni, ki vključuje preventivo, zdravljenje, nadzor in obvladovanje, ter se hkrati osredotočimo na razvoj inovativnih rešitev, ki bodo omogočile boljšo pripravljenost na izzive, ki nam jih prinaša prihodnost.

Zato se na letošnjem Infektološkem simpoziju nismo posvetili samo enem področju infektologije, ampak smo skušali zajeti teme, ki so se nam zdele aktualne in zanimive ne samo za danes, ampak tudi za jutri. Z znanjem, sodelovanjem in predanostjo lahko soustvarimo okolje, kjer bomo imeli dober in učinkovit odziv na spremembe in izzive na področju vedno spreminjajočih se infekcijske bolezni.

V imenu organizatorjev Infektološkega simpozija vam želim, da vam bodo predstavljeni prispevki pomagali pri vsakodnevnem delu in pripomogli k iskanju rešitev za danes in jutri.

Za organizatorje Infektološkega simpozija
Doc. dr. Mateja Logar, dr. med.

TRENDI ODPORNOSTI BAKTERIJ PROTI ANTIBIOTIKOM V SLOVENIJI

ANTIMICROBIAL RESISTANCE TRENDS IN SLOVENIA

Mateja Pirš,¹ Iztok Štrumbelj²

¹Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

²Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Center za medicinsko mikrobiologijo,
Oddelek za medicinsko mikrobiologijo Murska Sobota

IZVLEČEK

Odpornost bakterij proti antibiotikom narašča, spremljanje trendov je nujno za usmerjanje potrebnih aktivnosti. V prispevku povzemamo izbrane trende pojavnosti izbranih večkratno odpornih bakterij (VOB) iz kliničnih kužnin v obdobju 2000–2022 na podlagi treh virov – Evropska mreža za spremljanje odpornosti invazivnih bakterij (EARS-Net), letna poročila Slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) in analiza trendov VOB pod okriljem SKUOPZ. Trenutno ostaja aktiven le en vir – mreža EARS-Net pod okriljem Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni. Podatki, predstavljeni v prispevku, kažejo na relativno stabilno stanje oziroma ugoden trend VOB pri nekaterih bakterijah, kot so proti meticilinu odporen *Staphylococcus aureus* (6,4 % v letu 2022), *Eschericia coli* ESBL (7,2 % v letu 2022) in *Klebsiella pneumoniae* ESBL (14,5 % v letu 2022) in *Pseudomonas aeruginosa* CRPs (5,4 % v letu 2022). Druge VOB naraščajo: narašča proti vankomicinu odporni *Enterococcus faecium* (3,9 % v letu 2022), proti karbapenemom odporni *Acinetobacter baumannii* (40,5 % v letu 2022) ter *E. coli* in *K. pneumoniae* s karbapenemazami (< 1 % v letu 2022 pri *E. coli* in < 5 % v letu 2022 pri *K. pneumoniae*). Pri slednjih število izolatov še ni veliko, vendar skrbi njihova ekstremna odpornost in eksponentni trend naraščanja, saj se pri *K. pneumoniae* število bolnikov s takšnimi izolati podvoji vsaki dve leti. Spremljanje odpornosti bakterij proti antibiotikom v Sloveniji je nezadostno. V leta 2019 sprejeti Državni strategiji »Eno zdravje« je področje spremljanja odpornosti proti protimikrobnim zdravilom jasno opredeljeno, žal pa se še vedno ne izvaja v praksi. Z uresničevanjem Državne strategije se zelo mudi, ker je povečevanje odpornosti praviloma nepovraten pojav.

Ključne besede: Spremljanje odpornosti, trendi odpornosti, večkratno odporne bakterije

ABSTRACT

Bacterial resistance to antibiotics is increasing worldwide. Structured surveillance of resistance trends is essential to guide activities to slow the increase in antimicrobial resistance (AMR).

In this paper we summarise trends of a selection of multi-drug resistant bacteria (MDR) from clinical samples between 2000 and 2022 based on the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) data, yearly reports and the MDR study from Slovenian national antimicrobial committee. Currently only surveillance based on the EARS-Net data from European Centre for Disease Prevention and Control remains active. The data presented in this paper show relatively stable situation or favourable MDR trends for some of the analysed bacteria - methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (6.4% in 2022), *Escherichia coli* ESBL (7.2% in 2022), *Klebsiella pneumoniae* ESBL (14.5% in 2022) in *Pseudomonas aeruginosa* CRPs (5.4% in 2022). Other MDR such as vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (3.9% in 2022), carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (40.5% in 2022) as well as carbapenemase-producing enterobacteria (CPE) – *E. coli* and *K. pneumoniae* (*E. coli* < 1% in 2022; *K. pneumoniae* < 5% in 2022). The number of isolates of CPE is not yet very high, but their extreme danger and exponential growth trend are worrying: in the case of CPE *Klebsiella pneumoniae*, the number doubles every two years. AMR surveillance in Slovenia is inadequate. While 2019 National strategy “One Health” clearly defines AMR surveillance, none of it has been implemented. Expedient implementation of the national strategy is essential as the increase in AMR is usually an irreversible phenomenon.

Key words: AMR surveillance, AMR trends, multi-drug resistant bacteria

UVOD

Odpornost bakterij proti antibiotikom po vsem svetu narašča in je resen javnozdravstveni problem (1–3). Spremljanje odpornosti je nujno potrebno za vse ostale dejavnosti za upočasnitev naraščanja odpornosti bakterij proti antibiotikom (4, 5). Spremljanje odpornosti je široko področje, za različne namene so potrebni različni pristopi k analizi podatkov, ki se dopolnjujejo: deleži odpornosti proti posameznim antibiotikom so npr. uporabni za priporočila za izbiro izkustvenega zdravljenja; število pacientov z odpornimi bakterijami je potrebno za smiselno načrtovanje aktivnosti in za izračun bremena odpornosti, kar pripomore tudi k učinkovitejšemu usmerjanju ukrepov na področju bolnišnične higiene itn. (6, 7).

Gre za globalni problem. Slovenija sodeluje v enem mednarodnem zbiranju podatkov – Evropska mreža za spremljanje odpornosti invazivnih bakterij (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net), ki zbira podatke za 8 vrst bakterij iz invazivnih kužnin (IK) (4, 5). Strokovnjaki Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) so na podlagi teh podatkov izračunali, da samo zaradi odpornosti teh bakterij proti antibiotikom v Sloveniji umre približno 100 oseb letno, izgubljena so številna »leta zdravega življenja« (*angl.*: disability-adjusted life-years, DALYs) (1). Po isti metodologiji pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za vrsto centralno azijskih in evropskih držav poteka spremljanje občutljivosti izolatov iz IK (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance, CAESAR) (8). SZO vodi tudi globalni projekt spremljanja odpornosti in porabe protimikrobnih zdravil (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System, GLASS) (5). Le-ta zajema mnogo širši obseg kužnin in večje število bakterij kot EARS-Net; Slovenija v njem ne sodeluje.

Namen prispevka je (i) prikazati trende odpornosti najpomembnejših večkratno odpornih bakterij (VOB) v Sloveniji v zadnjih 12 letih; (ii) opisati sedanje stanje spremljanja odpornosti; (iii) v nekaj črtah opisati, kako bi morale potekati spremljanje odpornosti, organizirano po veljavnem vladnem dokumentu z naslovom: Državna strategija »Eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov (2019–2024), ki vsebuje tudi vsebinski in terminski akcijski načrt (9).

ZAJEM PODATKOV IN METODE DELA

Zajem predstavljenih podatkov: podatki izhajajo iz treh virov objavljenih rezultatov zbiranj podatkov o odpornosti bakterij; vsi podatki se nanašajo na nacionalni nivo.

Vsem virom je skupen izvor podatkov – ti izhajajo iz 11 oziroma 12 laboratorijev (vključen specializirani laboratorij za mikobakterije), ki v Sloveniji izvajajo humano klinično mikrobiološko diagnostiko na področju bakteriologije, ki vključuje osamitev patogenih bakterij iz vzorcev kov in opredelitev njihove občutljivosti za antibiotike. Sodelujoče institucije, osebe in podrobnosti metod so navedene v primarnih objavah predstavljenih spremljanj odpornosti. Laboratoriji pred pošiljanjem razpredelnic s podatki o odpornosti izolatov organizatorjem izvedejo velik del analiz in po protokolih spremljanj izključijo večkratne izolate; organizatorji spremljanj odpornosti nato analizirajo vsebine, ki ne vsebujejo podatkov o posameznih pacientih (6, 7, 9). Vsi tu predstavljeni izolati so iz kliničnih kužnin. Razlike v zajemu podatkov med posameznimi viri so opisane v nadaljevanju.

Prvi vir je EARS-Net. Rezultati zajemajo deleže odpornosti proti posameznim ključnim antibiotikom in proti posebej opredeljenim kombinacijam antibiotikov za 8 vrst bakterij; zajeti so le izolati iz IK: krvi in likvorja (4). Upoštevan je le prvi izolat iste vrste pri pacientu v koledarskem letu.

Drugi vir je spremljanje odpornosti, ki ga je od leta 2010 do 2018 izvajala Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ) (10). SKUOPZ je v tem času objavil eno delno in sedem celostnih letnih poročil za izolate iz let od 2011 do 2017 z naslovom »Bakterijska občutljivost v Sloveniji – z letnico izolatov« (10). Poročila SKUOPZ so zajela veliko število bakterijskih vrst in prve izolate iz vseh kliničnih kužnin, ne le iz IK (11–13). Podatki so objavljeni in prosto dostopni na spletni strani SKUOPZ (10). Leta 2012 je poročilo zajelo 18 aerobnih bakterijskih vrst, med njimi tudi *Mycobacterium tuberculosis*, leta 2016 pa so številni avtorji dodali še 5 skupin anaerobnih bakterij (10, 11). V osnovi je zajem podatkov spremljal deleže odpornosti proti številnim klinično uporabnim antibiotikom (podobno kot EARS-Net), za leto 2017 je bilo dodano še število VOB med prvimi izolati (13). Upoštevan je le prvi izolat iste vrste pri pacientu v koledarskem letu, enako kot v EARS-Net.

Tretji vir je nastal na pobudo Sekcije za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe. Zavedajoč se nujne potrebe po podatkih o VOB, so mikrobiološki laboratoriji analizirali podatke o pojavnosti klinično in epidemiološko najpomembnejših VOB od 2017 do 2022. Rezultati so bili predstavljeni novembra 2023 na strokovnem srečanju 14. Baničevi dnevi. Analiza je bila izvedena na nov način: ni bil upoštevan prvi izolat bakterije pri bolniku, ampak so bili prednostno štet prvi izolati VOB; če teh pacient ni imel, je bil štet prvi »ne-VOB« izolat. Način je omogočil štetje vsakega pacienta z izolatom: en VOB izolat na pacienta,

vseeno: ali iz prvega izolata bakterije ali iz »ne-prvega« izolata (14–20). Kot ne-VOB izolat« je opredeljen izolat, ki ne ustreza kriteriju za določen VOB pri posamezni bakterijski vrsti. »VOB izolat« pomeni izolat z opredeljeno večkratno odpornostjo. Izolate smo opredelili v skladu z veljavnimi slovenskimi priporočili za VOB, ali pa gre za splošno sprejete akronime z znano vsebino (21). Slovenske opredelitve po Gramu negativnih VOB smo skupaj pripravili strokovnjaki za obvladovanje okužb in klinični mikrobiologi leta 2015 in so v vsakodnevni rabi; objavljene so na spletni strani SKUOPZ. Od leta 2022 velja druga izdaja, ki je bila potrebna zaradi sprememb v opredelitvah EUCAST (9, 20). EARS-Net VOB odpornosti pri po Gramu negativnih bakterijah večinoma ne poimenuje z akronimi, ampak navaja delež odpornosti proti opredeljenim skupkom antibiotikov (4). Razlike v številu pacientov z VOB, ki so bili v drugem in tretjem viru šteti v isti populaciji kliničnih izolatov, a na drugačen način, so prikazane v rezultatih za leto 2017. Povzetek razlik v deležih VOB zaradi drugačne metode je naveden med »Rezultati«.

Prikaz rezultatov: Rezultati **deležev VOB** so na enak način predstavljeni na slikah od 1 do 6. Legenda pod slikami pojasnjuje vire posameznih krivulj.

Slika 7 prikazuje ugotovljeno **število pacientov** z izolati s karbapenemazami, za vrsti *Klebsiella pneumoniae* in *Escherichia coli*. Iz slike je med drugim razvidno, da se je število pacientov VOB vrste *K. pneumoniae* med 2018 in 2022 podvojilo vsaki 2 leti. Na sliki 8 je predstavljena projekcija, hipotetično število izolatov *K. pneumoniae* s karbapenemazami do leta 2030; ob predpostavki, da bi čas podvojitve števila izolatov ostal enak (podvojitve vsaki 2 leti).

REZULTATI IN RAZPRAVA

V rezultatih na slikah prikazujemo časovne trende VOB, povzetih iz različnih virov. Glavne razlike med rezultati treh virov so posledica zajema različnih množic izolatov: prvi vir zajema le izolate iz IK, pri katerih je odpornost pogostejša; ostala dva vira pa sta zajela vse klinične vzorce. Trendi vseh virov se približno ujemajo.

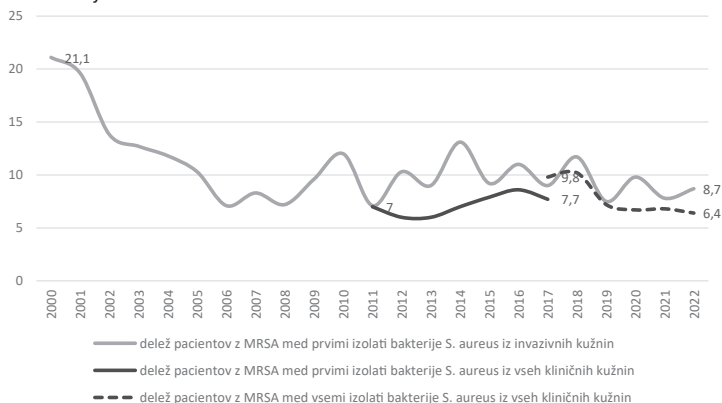
Deleži VOB v tretjem viru so pri vseh obravnavanih VOB večji kot pri drugem viru. Relativno povečanje deleža VOB za različne bakterije in vrste odpornosti v tretjem viru, v primerjavi z drugim virom, je naslednje: proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus*, (MRSA), plus 27 %; *Enterococcus faecium* VRE, plus 17 %; *E. coli* ESBL, plus 15 %, *K. pneumoniae* ESBL, plus 10 %, *Acinetobacter baumannii*, odporen proti karbapenemu (CRAb), plus 5 %. Razvidno je pričakovano dejstvo, da z novo metodo spremljanja VOB v tretjem viru ugotovimo večje breme VOB kot z običajno metodo »prvi izolat«; relativno povečanje z novim načinom spremljanja je bilo od 5 do 27 %. Te podatke je potrebno jemati kot prvi, pilotni vpogled v obravnavano razliko med metodama. Razlike si zaslužijo posebno, podrobnejšo raziskavo.

Prikaz podatkov po posameznih VOB iz kliničnih kužnin

1. Proti meticilinu odporni *S. aureus* (MRSA)

Delež MRSA v vseh kliničnih kužninah v zadnjem desetletju ostaja pod 10 %. Po prehodnem porastu pojavnosti MRSA v letu 2018 (na 9,8 %) smo zabeležili upad (na 6,4 %) v letu 2022 (Slika 1).

Slika 1. Pojavnost MRSA v kliničnih kužninah.



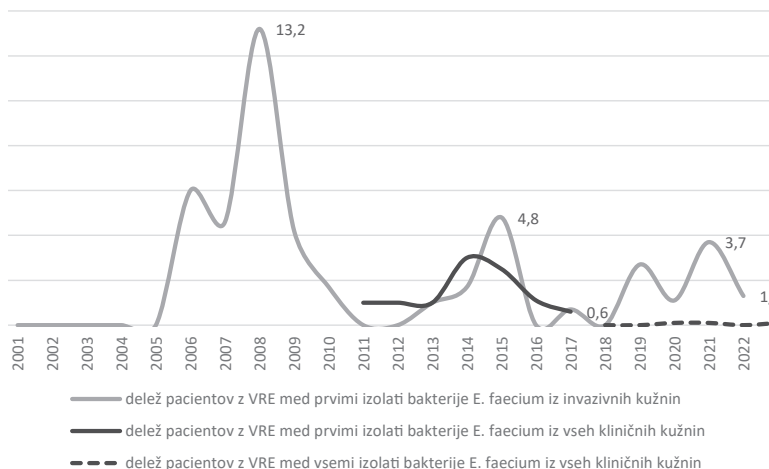
Legenda: siva krivulja predstavlja deleže VOB iz EARS-Net. Nprekinjena temno siva krivulja predstavlja deleže VOB iz SKUOPZ. Črtkana temno siva krivulja kaže deleže VOB iz Baničevih dnevov 2023. Vsi izolati so iz kliničnih kužnin.

2. Proti vankomicinu odporni enterokoki (VRE)

Izolati vrste *E. faecalis* – VRE ostajajo redki, delež VRE pri tej vrsti je pod 0,5 % (17,22).

Izolati vrste *E. faecium* – VRE so pogostejši, vendar delež VRE tudi tu ostaja pod 5 %. V obdobju s covid-19 beležimo postopen porast deleža VRE, leta 2022 je delež *E. faecium* VRE dosegel vrh s 3,9 % (Slika 2).

Slika 2. Pojavnost *E. faecium* VRE v kliničnih kužninah.

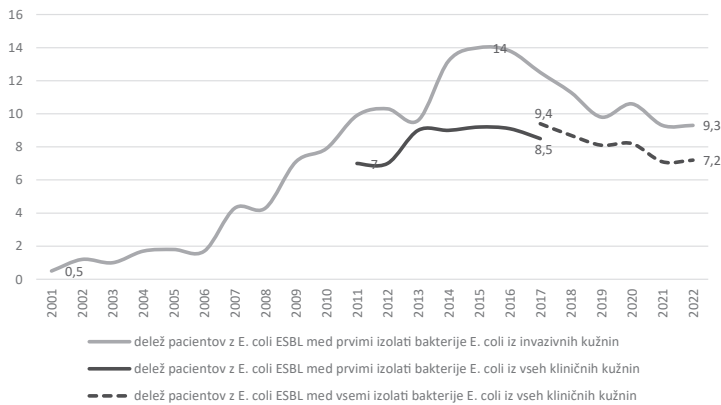


Legenda: siva krivulja predstavlja deleže VOB iz EARS-Net. Nprekinjena temno siva krivulja predstavlja deleže VOB iz SKUOPZ. Črtkana temno siva krivulja kaže deleže VOB iz Baničevih dnevov 2023. Vsi izolati so iz kliničnih kužnin.

3. *E. coli*, ki izločajo betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (ESBL)

Delež *E. coli* ESBL v vseh kliničnih kužninah v zadnjem desetletju ostaja pod 10 %. V zadnjih letih beležimo upad pojavnosti *E. coli* ESBL iz 9,4 % leta 2017 na 7,2 % v letu 2022 (Slika 3).

Slika 3. Pojavnost *E. coli* ESBL v kliničnih kužninah.

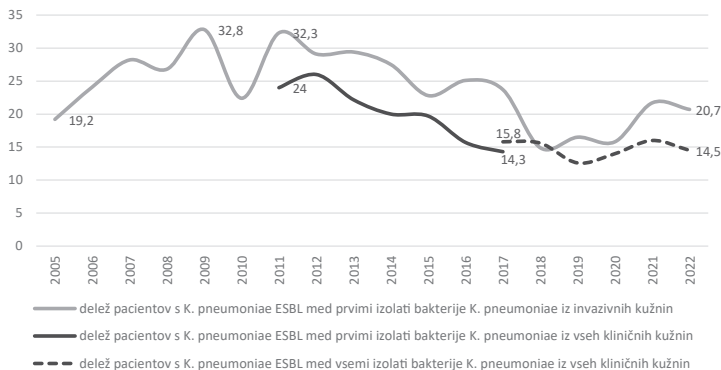


Legenda: siva krivulja predstavlja deleže VOB iz EARS-Net. Neprekinjena temno siva krivulja predstavlja deleže VOB iz SKUOPZ. Črtkana temno siva krivulja kaže deleže VOB iz Baničevih dnevov 2023. Vsi izolati so iz kliničnih kužnin.

4. *K. pneumoniae*, ki izločajo betalaktamaze z razširjenim spektrom delovanja (ESBL)

Delež *K. pneumoniae* ESBL v vseh kliničnih kužninah je upadel iz več kot 25 % leta 2012 na 14,3 % leta 2017. V letih s covid-19 smo zabeležili le majhen porast pojavnosti *K. pneumoniae* ESBL, delež se je do leta 2022 povečal na 14,5 % (Slika 4).

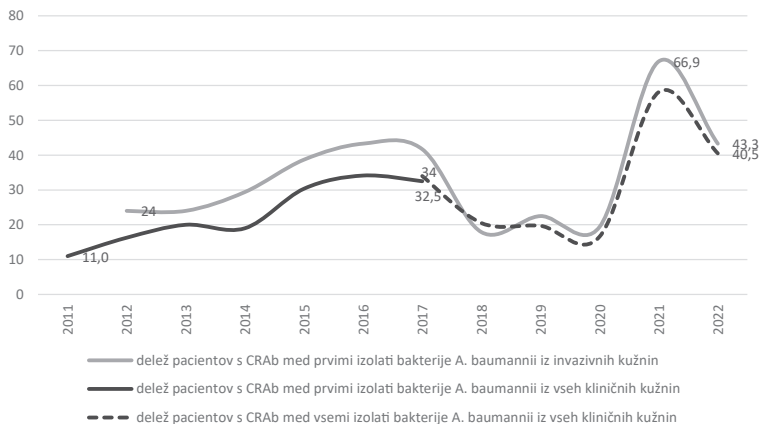
Slika 4. Pojavnost *K. pneumoniae* ESBL v kliničnih kužninah.



Legenda: siva krivulja predstavlja deleže VOB iz EARS-Net. Neprekinjena temno siva krivulja predstavlja deleže VOB iz SKUOPZ. Črtkana temno siva krivulja kaže deleže VOB iz Baničevih dnevov 2023. Vsi izolati so iz kliničnih kužnin.

5. Proti karbapenemom odporna *A. baumannii* (CRAb)

Delež CRAb v vseh kliničnih kužninah je v zadnjih enajstih letih kaže porastel iz 11 % na 40,5 %. Po prehodnem upadu deleža CRAb v letih 2017–2018 smo v letih s covid-19 beležili hiter in velik porast pojavnosti CRAb; delež CRAb je v letu 2021 dosegel 58,1 % in upadel na 40,5 % v letu 2022 (Slika 5).

Slika 5. Pojavnost CRAB v kliničnih kužninah.


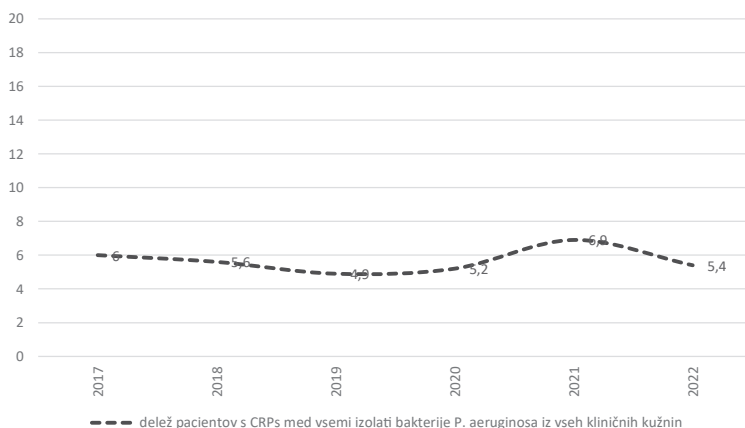
Opomba: podatki za invazivne kužnine se nanašajo na celoten rod *Acinetobacter*, ne le na vrsto *A. baumannii*. Med kliničnimi izolati rodu je *A. baumannii* močno prevladujoč, zato so razlike med izolati rodu ali vrste *A. baumannii* za namene tega prispevka zanemarljive).

Legenda: siva krivulja predstavlja deleže VOB iz EARS-Net. Neprekinjena temno siva krivulja predstavlja deleže VOB iz SKUOPZ. Črtkana temno siva krivulja kaže deleže VOB iz Baničevih dnevov 2023. Vsi izolati so iz kliničnih kužnin.

6. Proti karbapenemom in drugim betalaktamskim antibiotikom odporni *P. aeruginosa* (CRPs)

Podatki za CRPs so zajeti le v tretjem viru, prikazani so na sliki 6 (20). V starejših poročilih SKUOPZ tega podatka ni (12, 19). EARS-Net našteva le deleže odpornosti proti posameznim antibiotikom ali proti različnim skupkom antibiotikov, zato za *P. aeruginosa* CRPs navajamo le podatke za 6 let iz tretjega vira (21).

Delež CRPs v vseh kliničnih kužninah v zadnjih 6 letih je relativno stabilen, s prehodnim porastom in nato upadom med pandemijo covid-19: od 4,9 % v letu 2019 na 6,9 % v letu 2021, z upadom na 5,4 % v letu 2022 (Slika 6).

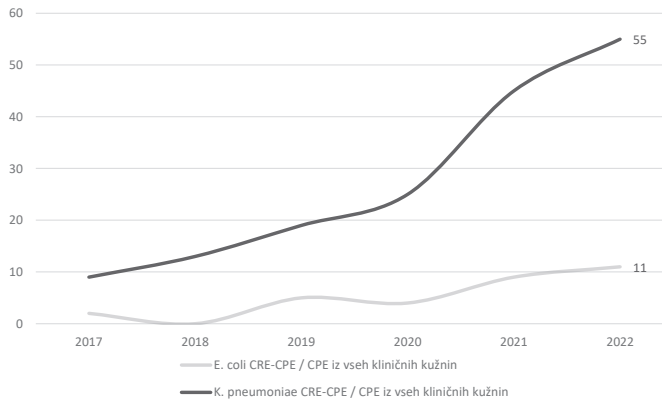
Slika 6. Pojavnost *P. aeruginosa* CRPs v vseh kliničnih kužninah.


Legenda: Črtkana temno siva krivulja kaže deleže VOB iz Baničevih dnevov 2023. Vsi izolati so iz kliničnih kužnin.

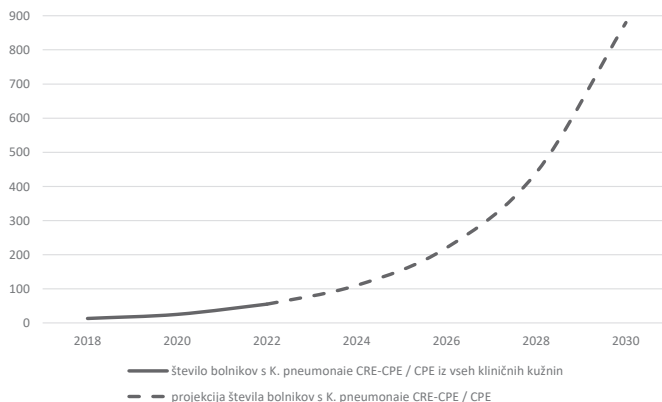
7. Enterobakterije, ki izločajo karbapenemaze (CRE-CPE / CPE)

Navajamo le podatke iz tretjega vira. Iz kliničnih kužnin smo v letu 2022 osamili *E. coli* CRE-CPE / CPE pri 11 in *K. pneumoniae* CRE-CPE / CPE pri 55 pacientih – Slika 7 (16). Na videz zadeva ni zastrašujoča, saj delež CRE-CPE / CPE v obdobju 2017–2022 pri *E. coli* ostaja pod 1 % in pri *K. pneumoniae* pod 5 % (12).

Slika 7. Število pacientov z izolati *E. coli* CRE-CPE / CPE in *K. pneumoniae* CRE-CPE / CPE iz vseh kliničnih kužnin.



Slika 8. Število pacientov z izolati *K. pneumoniae* CRE-CPE / CPE iz vseh kliničnih kužnin v letih od 2018 do 2022 (iz slike 7, polna črta) in projekcija števila *K. pneumoniae* CRE-CPE / CPE v prihodnost (črtkano); ob predpostavki, da bo čas podvojitve števila VOB 2 leti (kot je bil v letih 2018–2022).



Kljub še vedno majhnim deležem nas skrbi trend. V zadnjih letih število izolatov CRE-CPE / CPE zelo hitro narašča. Na Sliki 8 je projekcija, koliko izolatov *K. pneumoniae* CRE-CPE / CPE bi imeli v prihodnje, če čas podvojitve števila izolatov ostane enak kot v zadnjih 4 letih (podvojitve vsake 2 leti). Podvojitveni čas se seveda lahko spremeni, odvisno od lastnosti bakterij in predvsem učinkovitosti ukrepov za obvladovanje in zamejevanje njihovega širjenja. Če bi se projekcija uresničila, bi čez 6 let, leta 2030, imeli več izolatov s karbapenemazami, kot imamo zdaj izolatov *K. pneumoniae* ESBL.

Poleg *E. coli* in *K. pneumoniae* najdemo CRE-CPE / CPE tudi med izolati drugih vrst enterobakterij, ki jih v tem prispevku ne obravnavamo, so pa dostopni v originalni objavi (16).

V zadnjih letih so med CRE-CPE zelo pogosti izolati s hkrati dvema karbapenemazama v istem izolatu in s posledično izjemno široko odpornostjo teh izolatov.

V tem prispevku smo se omejili le na klinične izolate, rezervoar izolatov pri koloniziranih pacientih je mnogo večji – naveden je v izvornem članku (16).

Skupna razprava

Če povzameva predstavljene rezultate, podatki o pojavnosti VOB v vseh kliničnih kužninah kažejo na relativno stabilno stanje pri izolatih MRSA, pri *E. coli* ESBL, *K. pneumoniae* ESBL in *P. aeruginosa* CRPs.

Domnevava, da za relativno dobro stanje teh VOB lahko pripišemo zasluge dobrim regionalnim praksam. Regionalni medicinski mikrobiološki laboratoriji odlično sodelujejo z bolnišnicami, še posebej z bolnišničnim osebjem, ki skrbi za obvladovanje in preprečevanje okužb, povezanih z zdravstvom.

Pomembne poraste izolatov VOB smo ugotovili predvsem pri *E. faecium* VRE, CRAB in še posebej pri enterobakterijah CRE-CPE / CPE. Deleži teh odpornih bakterij v vseh kliničnih izolatih še niso veliki, vendar je mnogo večji rezervoar koloniziranih pacientov – preko 50 % več CRE-CPE / CPE, kot jih osamimo iz kliničnih kužnin, osamimo iz nadzornih kužnin (14–20). Kolonizacije z VOB so lahko dolgotrajne, saj večina pacientov ostane koloniziranih tri ali več mesecev po odkritju kolonizacije, kar povečuje tveganje za nadaljnje širjenje in klinične okužbe (23–25).

ECDC redno opozarja zlasti na nevarnost širjenja CRE – CPE / CPE. Če se poleg običajno virulentnih sevov, ki se pri nas eksponentno širijo, začne širiti hipervirulentna *K. pneumoniae* CRE – CPE / CPE, se situacija lahko dramatično poslabša v kratkem času. ECDC v zadnjih letih opozarja na pojav klona *K. pneumoniae* ST ST23, ki povzroča hude akutne okužbe tudi pri zdravih, ne le imunsko oslabilih pacientih (26).

Bomo to pravočasno opazili in ukrepali? Imamo sprotno prijavo CRE – CPE / CPE primerov v realnem času, kakršno ima velika večina evropskih držav, da bi lahko hitro ukrepali? Ne, čeprav si klinični mikrobiologi za to prizadevamo že več kot desetletje. Zgoraj sva omenila, da je regionalno sodelovanje z bolnišnicami dobro, a ne zadošča več – pacienti krožijo tudi med različnimi regijami, obravnavajo se tako na bolnišničnem kot tudi na primarnem nivoju, krožijo tudi med socialnimi ustanovami itd.

Navedeni podatki o sistemu spremljanja odpornosti in o sistemu spremljanja VOB prikazujejo nezadostno spremljanje, zlasti v realnem času. Stalno spremljanje je le prvo – EARS-Net, pa še tu so podatki dostopni z zakasnitvijo vsaj leto dni, praviloma več. Drugi in tretji vir sta ugasnila, obsežno delo zanj je bilo opravljeno brez namenskih človeških ali materialnih virov, zgolj na osnovi etične zavezanosti številnih sodelujočih kliničnih mikrobiologov. Zbiranja podatkov in analize za drugi in tretji zajem podatkov so povzročile izčrpanje človeških virov, ki so zelo omejeni, saj so bile analize delovno izjemno zahtevne. Vsako od številnih zahtevnih faz so sodelujoči morali opraviti 11-krat, saj slovenska zakonodaja ne dovoljuje centralne mikrobiološke baze podatkov, kar povzroča izgorevanje pičlega števila kliničnih mikrobiologov, ki so specializirani za spremljanje odpornosti. Skratka, zaradi sistemskih vzrokov je spremljanje odpornosti delovno zahtevno, zamudno in neučinkovito.

Vrnili smo se na stanje pred letom 2011, imamo le prvi zajem podatkov, EARS-Net, s katerim spremljamo samo 8 bakterij iz IK. Poleg tega je tudi ta zajem delovno zahteven in počasen – zadnji podatki EARS-Net Slovenija, najdeni na spletni strani Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ), so iz leta 2021 in so bili objavljeni decembra 2023 (4, 27).

Nenavadno je, da vse to vemo že desetletje in državni akcijski načrt za izboljšanje spremljanja odpornosti v humani medicini velja že več let. Je del Državne strategije »Eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov (2019–2024), ki so jo pripravili strokovnjaki različnih strok in jo je Vlada Republike Slovenije potrdila septembra 2019, torej pred 4 leti in pol (9). Dokument je objavljen na spletni strani Ministrstva za zdravje, tema tega prispevka je zajeta v točki 3.3.2 – Spremljanje odpornosti v humani medicini (9).

Ni prostora za naštevaje vsebine te točke, navajava le, po najinem mnenju, bistvo. Potrebna je sprememba zakonodaje v skladu s sprejeto Državno strategijo: potrebujemo opredeljeno državno mrežo kliničnih mikrobioloških in referenčnih laboratorijev ter NKC, da bi namesto 12 različnih laboratorijskih baz, ki v osnovi temeljijo na istem laboratorijskem informacijskem sistemu (MBL, Infonet, Kranj), imeli eno mikrobiološko bazo v strokovnih kliničnih mikrobioloških krogih, ki bi jo upravljal novi center za spremljanje odpornosti s sedežem v Nacionalnem laboratoriju za zdravje, okolje in hrano (NLZOH).

Gre za spremljanje na letni ravni in sprotno spremljanje za najpomembnejše VOB, z ustreznimi kadrovskimi viri, znanjem in informacijsko podporo (9). V Državni strategiji je ta center imenovan »Nacionalni koordinacijski center« (NKC), ker bi s sestavo in delovanjem skrbel za koordinacijo in izvajanje analiz. S podatki bi v primernem času oskrboval ustrezne deležnike, predvsem strokovna telesa iz drugih delov strategije, npr. infektologe in strokovnjake za obvladovanje in preprečevanje okužb. Ti bi ustrezno ukrepali tako v realnem času za posebej odporne VOB kot s trajnimi programi na letni ravni (npr. priporočila za izkustveno zdravljenje). Zbirke mikrobioloških podatkov in analize bi bile ustrezno vodene in varovane v NLZOH. Viri so v strategiji predvideni tudi za SKUOPZ, ki izvaja zahtevno vsakoletno posodabljanje metod za testiranje občutljivosti po EUCAST, kar je osnova spremljanja odpornosti; prav tako nima namenskih virov (9).

Poleg škode zaradi odsotnosti potrebnih podatkov je neuresničeni akcijski plan strategije prinesel tudi odsotnost razvoja novih kadrov za to posebno, strokovno zahtevno področje.

SKLEP

Državno strategijo v celoti je treba čim prej uresničiti, izjemno se mudi na področju CPE / CRE-CPE bakterij – tako zaradi nas kot zaradi mednarodnih okoliščin (8, 15, 27, 28). Ne gre le za nacionalni problem, odpornost sodi med čezmejne grožnje in gre za uresničevanje evropskih dokumentov, ki so deloma obvezujoči sami po sebi (28–30).

Spremljanje odpornosti je potrebno posodobiti – pohitriti in razširiti, omogočiti ostalim strokam, da primerno obveščene učinkoviteje ciljno delujejo. SZO je leta že 2012 zapisala, da je posebej zaskrbljujoče, da je mikrobna odpornost pogosto kljub ustreznim ukrepom za smotno rabo protimikrobnih zdravil nepovratna ali izzveni zelo počasi. Ključna javnozdravstvena strategija je zgodnja uvedba ukrepov proti razvoju odpornosti in za preprečevanje njenega širjenja (3). Leta 2018 so v ECDC posebej izpostavili problematiko CRE-CPE / CPE: »V mnogih evropskih državah je prevalenca CRE še vedno nizka in verjetno je, da bi

širjenje CRE lahko nadzirali s primernimi nadzornimi ukrepi v večini držav. Ko stanje postane endemično, bodo nadzorna prizadevanja dražja in verjetno manj učinkovita« (30). Od takrat je minilo skoraj 6 let.

LITERATURA

1. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(1): 56–66.
2. Cassini A, Tacconelli E. Potential for improvement in governance and national action plans to overcome antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(6):640–2.
3. World Health Organization (WHO). The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action. Geneva: World Health Organization; 2012 [citirano 9. 1. 2024]. Dostopno na: <https://iris.who.int/handle/10665/44812>.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). [citirano 1.2.2024]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>.
5. World Health Organization (WHO). Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). [citirano 1.2.2024]. Dostopno na: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/global-antimicrobial-resistance-surveillance-system-glass>.
6. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L, et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(5):498.
7. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). M39-A5 Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data. Clinical Laboratory Standards Institute; 2022.
8. World Health Organization (WHO). Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR). [citirano 1.2.2024]. Dostopno na: [tps://www.who.int/europe/groups/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-\(caesar\)](https://www.who.int/europe/groups/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-(caesar)).
9. Državna strategija »eno zdravje« za obvladovanje odpornosti mikrobov (2019-2024). [citirano 2. 2. 2024]. Dostopno na: <https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/Novice/Strategija-obvladovanje-odpornosti-mikrobov-26092019.doc>.
10. Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ). Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo. [citirano 2. 2. 2024]. Dostopno na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>.
11. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Fišer J, Golle A, Harlander T, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2016. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>.
12. Štrumbelj I, Berce I, Čretnik Žohar T, Harlander T, Jeverica S, Kavčič M, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2012. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2013 [cited 2023 Nov 3]. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>.
13. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje

- občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>.
14. Kramar U, Ribič H, Pirš M, Tomič V, Stojoska T, Piltaver I. Pojavnost proti karbapenemom odpornega *Acinetobacter baumannii* (CRAb) v Sloveniji med leti 2017 in 2022. In: Matos T, ur. Zbornik prispevkov. 14. Baničevi dnevi: Okužbe, povezane z zdravstvom; 2023 Nov 17-18; Maribor, Slovenija. V Ljubljani: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe; 2024 (v tisku). 83–91.
 15. Pirš M, Križan-Hergouth V, Ribič H, Jeverica S, Jurišević Dodić A, Berce I. Pojavnost *Klebsiella pneumoniae*, ki izloča encime ESBL v Sloveniji v letih 2017–2022. In: Matos T, ur. Zbornik prispevkov. 14. Baničevi dnevi: Okužbe, povezane z zdravstvom; 2023 Nov 17-18; Maribor, Slovenija. V Ljubljani: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe; 2024 (v tisku). 58–66.
 16. Pirš M, Kramar U, Ribič H, Kavka D, Seme K, Velimirovič I. Pojavnost enterobakterij, ki izločajo karbapenemaze, v Sloveniji med letoma 2017 in 2022. In: Matos T, ur. Zbornik prispevkov. 14. Baničevi dnevi: Okužbe, povezane z zdravstvom; 2023 Nov 17-18; Maribor, Slovenija. V Ljubljani: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe; 2024 (v tisku). 67–82.
 17. Šterbenc A, Pirš M, Tomič M, Stojoska T, Piltaver I, Zdolšek B. Pojavnost proti vankomicinu odpornih enterokokov - VRE v Sloveniji od v letih 2017– 2022. In: Matos T, ur. Zbornik prispevkov. 14. Baničevi dnevi: Okužbe, povezane z zdravstvom; 2023 Nov 17-18; Maribor, Slovenija. V Ljubljani: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe; 2024 (v tisku). 49–57.
 18. Štrumbelj I, Seme K, Marič L, Križan Hergouth V, Ribič H, Jurišević Dodić A. Pojavnost bakterije *Escherichia coli*, ki izloča encime ESBL, v Sloveniji od 2018-2022. In: Matos T, ur. Zbornik prispevkov. 14. Baničevi dnevi: Okužbe, povezane z zdravstvom; 2023 Nov 17-18; Maribor, Slovenija. V Ljubljani: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe; 2024 (v tisku). 102–112.
 19. Švent Kučina N, Maver Vodičar P, Kramar U, Križan Hergouth V, Seme K, Velimirovič I. Pojavnost proti meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* – MRSA v Sloveniji od 2018-2022. In: Matos T, ur. Zbornik prispevkov. 14. Baničevi dnevi: Okužbe, povezane z zdravstvom; 2023 Nov 17-18; Maribor, Slovenija. V Ljubljani: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe; 2024 (v tisku). 42–48.
 20. Golle A, Germ J, Berce I, Bombek Ihan A, Jeverica S, Jurišević Dodić A. Pojavnost proti karbapenemom odpornega *Pseudomonas aeruginosa* – CRPs v Sloveniji v letih 2017–2022. In: Matos T, ur. Zbornik prispevkov. 14. Baničevi dnevi: Okužbe, povezane z zdravstvom; 2023 Nov 17-18; Maribor, Slovenija. V Ljubljani: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe; 2024 (v tisku). 92–101.
 21. Pirš M, Štrumbelj I, Lejko Zupanc T. Dokument SKUOPZ 003. Enterobakterije, *Acinetobacter baumannii* in *Pseudomonas aeruginosa* - označevanje večkratno odpornih izolatov in okrajšave preiskav nadzornih kužnin - 2. izdaja. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2022 [citirano 5. 2. 2024]. Dostopno na: <https://imi.si/skuopz/>.
 22. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Atlas of Infectious Diseases [citirano 5. 2. 2024]. Dostopno na: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
 23. Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, Paul M. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* carriage: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemoth. 2016;71(10):2729–39.

24. Shenoy ES, Paras ML, Noubary F, Walensky RP, Hooper DC. Natural history of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE): a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):177.
25. Papst L, Beović B, Seme K, Pirs M. Two-year prospective evaluation of colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: time course and risk factors. *Infect dis (Lond.).* 2015;47(9):618–24.
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries, first update. Stockholm: ECDC; 2024 [cited 2024 Feb 6]. Dostopno na: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/993023>.
27. Ribič H, Glavan U, Klavs I, EARS-Net Slovenija. Odpornost proti antibiotikom pri povzročiteljih invazivnih okužb v Sloveniji v letu 2021 (Rezultati EARS-Net Slovenija). Odpornost proti antibiotikom pri povzročiteljih invazivnih okužb v Sloveniji; 2023. p. 1–26 [citirano 5. 2. 2024]. Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni/odpornost-proti-antibiotikom-pri-povzročiteljih-invazivnih-okužb-v-sloveniji/>.
28. Evropski parlament in Svet evropske unije. PRIPOROČILO SVETA o okrepitvi ukrepov EU v boju proti antimikrobični odpornosti v okviru pristopa „eno zdravje“ (2023/C 220/01). Uradni list Evropske unije; 2023 [citirano 2. 2. 2024]. Dostopno na: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/636347>.
29. Evropski parlament in Svet evropske unije. UREDBA (EU) 2022/2371 EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA z dne 23. novembra 2022 o resnih čezmejnih grožnjah za zdravje in razveljavitvi Sklepa št. 1082/2013/EU. Uradni list Evropske unije; 2022 [citirano 2. 2. 2024]. Dostopno na: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj>.
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* - first update. Stockholm: ECDC; 2018 [cited 2024 Feb 1]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-first-update>

TRENDI PRI CEPLJENJU V SLOVENIJI: POMEN PRECEPLJENOSTI ZA JAVNO ZDRAVJE IN KOMUNIKACIJSKI IZZIVI PRI CEPLJENJU

VACCINATION TRENDS IN SLOVENIA: IMPORTANCE OF VACCINATION FOR PUBLIC HEALTH AND COMMUNICATION CHALLENGES IN VACCINATION

*Nadja Šinkovec Zorko,¹ Mitja Vrdelja,² Luka Kosec,¹
Anja Gorenc,² Veronika Učakar,¹ Marta Grgič Vitek¹*

¹NIJZ, Center za nalezljive bolezni, Zaloška 29, 1000 Ljubljana

²NIJZ, Center za komuniciranje, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

IZVLEČEK

Visoka precepljenost (delež cepljenih) je ključna za zaščito prebivalcev pred nalezljivimi boleznimi. V pandemiji covid-19 smo zaznali izrazit upad pri številnih cepljenjih. V letu 2022 je precepljenost s šestvalentnim cepivom (proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, okužbam s hemofilusom influence tipa b, otroški paralizi in hepatitisu B) znašala 89,2 %, s prvim odmerkom cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam 95,8 % in proti pnevmokoknim okužbam 60,7 %. Precepljenost proti HPV je bila v šolskem letu 2022/23 pri deklicah 37,8 %, pri fantih pa 20,4 %. V sezoni 2022/23 se je proti gripi cepilo 6,1 % slovenskih prebivalcev. Pri cepljenju in zadostni precepljenosti ima eno od ključni vlog tudi komuniciranje, h kateremu moramo pristopati strateško, kar vključuje segmentacijo ciljnih skupin in njim prilagojeno komuniciranje.

Ključne besede: cepljenje, precepljenost, komuniciranje, Slovenija, trendi, izzivi

ABSTRACT

High vaccination coverage is crucial for protecting residents from infectious diseases. During the covid-19 pandemic we noticed a marked decline in vaccination rates for many vaccinations in Slovenia. In 2022, vaccination coverage with the hexavalent vaccine (against diphtheria, tetanus, pertussis, haemophilus influenzae type B, poliomyelitis, and hepatitis B) was 89.2%, with the first dose of the vaccine against measles, mumps and rubella 95.8% and against pneumococcal infections 60.7%. Vaccination coverage against HPV in the school year 2022/23 was 37.8% for girls and 20.4% for boys. In the 2022/23 season 6.1% of the Slovenian population was vaccinated against seasonal flu. When it comes to vaccination and sufficient vaccination coverage, one of the key roles is also communication, which we must

tackle strategically, which includes segmentation of target groups and communication adapted to them.

Key words: vaccination, vaccination coverage, communication, Slovenia, trends, challenges

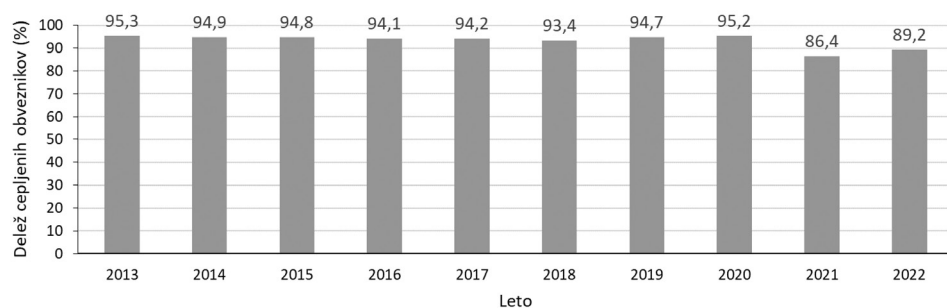
UVOD

Visoka precepljenost (delež cepljenih) prebivalcev Slovenije v skladu s programom cepljenja in z nacionalnimi priporočili je ključna za njihovo zaščito pred različnimi nalezljivimi boleznimi. Zaradi dolgoletnega, sistematičnega cepljenja v Sloveniji se je pojavnost bolezni, proti katerim cepimo, močno zmanjšala, nekatere pa se v Sloveniji ne pojavljajo več (1). Spremljanje precepljenosti je pomembno za ocenjevanje uspešnosti nacionalnega programa cepljenja. Ko govorimo o cepljenju, pa je treba govoriti tudi o komuniciranju cepljenja, saj le-to pomembno vpliva na stopnjo precepljenosti in odnos do cepljenja kot javnozdravstvenega ukrepa. Zaradi vse večjega odlašanja s cepljenjem in dvomov glede cepljenja se postavljajo vprašanja, kako pristopiti h komuniciranju cepljenja, da bi pomagali ohranjati visoko precepljenost pri otroških cepljenjih in povečali precepljenost pri ostalih cepljenih v Sloveniji (2).

PRECEPLJENOST V SLOVENIJI

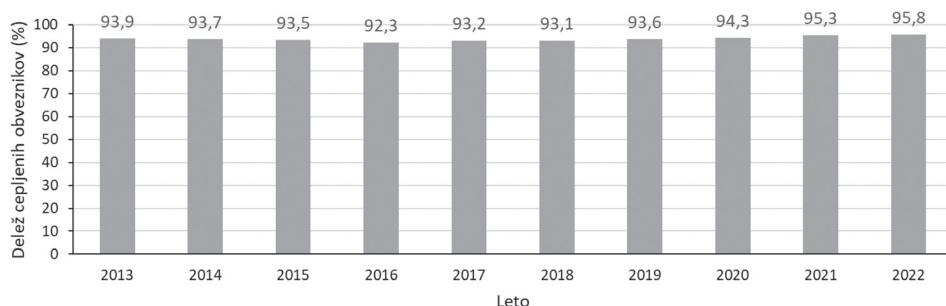
Cepljenje s šestvalentnim cepivom (proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, okužbam s hemofilusom influence tipa b, otroški paralizi in hepatitisu B) je v Sloveniji obvezno za vse otroke od treh mesecev starosti naprej (3). Precepljenost s šestvalentnim cepivom predstavlja odstotek otrok, starih do 18 mesecev, cepljenih s tremi odmerki tega cepiva v določenem letu. Med leti 2013 in 2020 je bila precepljenost relativno velika, vrednosti so nihale med 93,4 % in 95,3 %, vendar se je opazno zmanjšala v letih 2021 in 2022, ko je padla pod 90 %. V letu 2021 je bila precepljenost najnižja, in sicer 86,4 % (4) (slika 1).

Slika 1. Precepljenost (%) s 3. odmerkom pet/šestvalentnega cepiva, Slovenija



Obvezno cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR) s prvim odmerkom cepiva mora biti izvedeno med 11. in 18. mesecem starosti (3). Precepljenost proti OMR se je v Sloveniji v preteklih desetih letih gibala med 92,3 % in 95,8 % (4) (slika 2). V zadnjih letih se je nekoliko povečala, najverjetneje zaradi spremembe oz. dopolnitve Zakona o nalezljivih boleznih, ob čemer je cepljenje proti OMR postalo pogoj za vključitev otrok v javni oziroma javno sofinanciran zasebni vrtec (5).

Slika 2. Precepljenost (%) s 1. odmerkom cepiva proti OMR, Slovenija



Precepljenost z drugim odmerkom cepiva proti OMR je zadnja leta upadla. V letu 2022/23 smo dosegli 88,9 % precepljenost, kar je najnižja precepljenost proti OMR v zadnjih desetih letih (6).

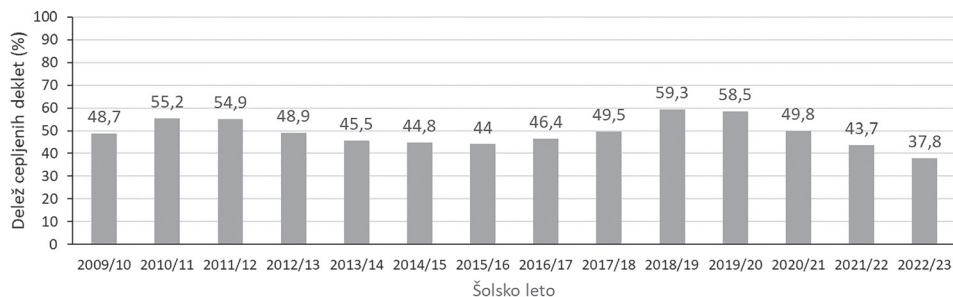
Upad precepljenosti smo zaznali tudi pri priporočenih cepljenjih, kot sta npr. cepljenje proti pnevmokoknim okužbam in cepljenje proti humanim papilomavirusom (HPV). V letu 2022 je precepljenost proti pnevmokoknim okužbam znašala 60,7 %, medtem ko smo v letu 2020 v Sloveniji dosegli skoraj 70 % precepljenost (4) (Slika 3).

Slika 3. Precepljenost (%) proti pnevmokoknim okužbam, Slovenija



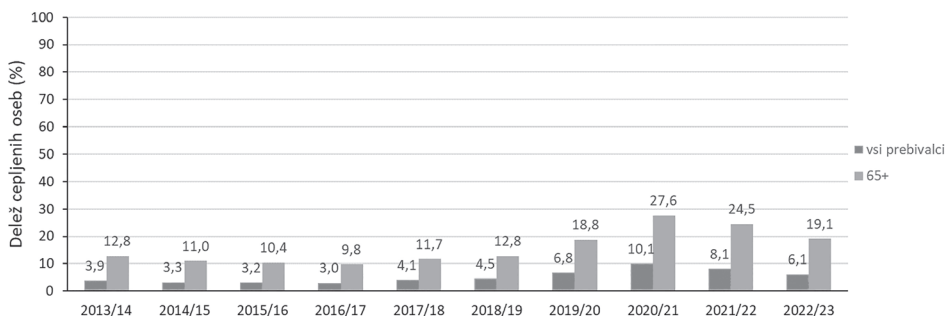
V šolskem letu 2022/23 je precepljenost proti HPV pri šestušolkah znašala 37,8 %, medtem ko smo v šolskem letu 2018/19 v Sloveniji že dosegli skoraj 60 % precepljenost (slika 4). Precepljenost fantov (šestušolcev) proti HPV je bila v šolskem letu 2022/23 20,4 % (6).

Slika 4. Precepljenost (%) proti HPV – deklice 6. razred, Slovenija



Cepljenje proti gripi je v Sloveniji priporočeno za vse prebivalce, še posebej za kronične bolnike, osebe, stare 65 let in več, otroke, stare od 6 do 23 mesecev, nosečnice in osebe z izjemno povečano telesno težo (7). Precepljenost je v primerjavi s prejšnjimi leti narasla med pandemijo covid-19. Vrh je dosegla v sezoni 2020/21 s precepljenostjo 27,6 % za starejše od 65 let in 10,1 % za vse prebivalce. Od takrat se je precepljenost znižala in je v sezoni 2022/23 znašala 19,1 % za starejše od 65 let in 6,1 % za vse prebivalce, podobno kot pred pandemijo covid-19 (8) (slika 5).

Slika 5. Precepljenost (%) proti gripi v Sloveniji



KOMUNIKACIJSKI IZZIVI PRI CEPLJENJU

Učinkovito komuniciranje o cepljenju je eden od ključnih elementov za ohranjanje ustrezne precepljenosti, vendar v zadnjem desetletju ugotavljamo upad zaupanja v cepiva in cepljenje, kar postaja vse večji globalni problem in predstavlja velike komunikacijske izzive. Slabo ali neustrezno komuniciranje namreč posameznike izpostavlja večjemu tveganju (9), vpliva na nesprejemanje cepiva ter prispeva k oklevanju glede cepljenja in njegovemu zavračanju (9, 10). Posamezniki v procesu odločanja o cepljenju potrebujejo informacije (11), a zgolj komuniciranje informacij o varnosti in učinkovitosti cepiva tistim, ki se odločajo o cepljenju, ni več dovolj, da bi zaustavilo trend oklevanja s cepljenjem (12). Tudi več informacij o cepivih (v smislu količine ali intenzitete) samodejno ne bo pripomoglo k večjemu zaupanju v cepiva (13), ampak je lahko učinek ravno obraten in okrepi odpor do cepljenja. Tudi sicer rezultati nekaterih študij kažejo, da so tisti, ki zavračajo cepljenje, običajno bolj informirani kot tisti, ki sprejemajo cepiva, saj so pogosto zelo motivirani in sami iščejo informacije (14). Ob tem posamezniki/-ce prvenstveno izbirajo informacije, ki so skladne z njihovim prepričanjem. Informacije, ki potrjujejo in utrjujejo njihovo prepričanje, pa zaznavajo kot bolj verodostojne, uporabne in prepričljive (15) ne glede na to, da gre lahko za napačne in zavajajoče informacije, ki se pogosto uporabljajo med nasprotniki cepljenja.

Vsekakor je pomembno razumeti, da t. i. deficitni komunikacijski model¹ na področju cepljenja ni več učinkovit in bi morale komunikacijske strategije preseči model pomanjkanja

¹ Prevladujoč model na področju znanstvenega in zdravstvenega komuniciranja. Predvideva, da se lahko s pomočjo medijev in izobraževalnih programov javnosti zagotovi več dejstev in s tem poveča splošno znanje o znanstvenih/zdravstvenih vprašanjih. Temeljna predpostavka tega pristopa je, da če bo javnost imela več informacij o posamezni temi, bo ta ista javnost sprejela stališča, skladna s stališči znanstvenikov in/ali strokovnjakov.

znanja (16) ter se premakniti k bolj dialoškim in participatornim modelom, kjer se javnost spodbuja k aktivnejši udeležbi (17). Zaradi kompleksnosti tematike bi bilo celo smiselno uporabljati več različnih komunikacijskih strategij in v komuniciranje vključiti pristope za krepitev oziroma vnovično vzpostavitev zaupanja. To je močno povezano s transparentnostjo in odprtostjo komuniciranja (18, 19). Zaupanje posameznikov v vir informacij pa je zelo pomembno in vpliva na to, ali se bodo posamezniki/-ce sploh izpostavili/-e informacijam iz tega vira (20), ali bodo pozorni/-e na ta vir (21), in vpliva na verjetnost, da bodo ukrepali na podlagi informacij, pridobljenih iz tega vira (22). Ponovne vzpostavitev zaupanja pa ne bo mogoče doseči brez ustreznega dialoga z različnimi ključnimi javnostmi.

Ključna bo segmentacija občinstva, s čimer lahko komunikacija dosega učinkovite cilje (23). Treba je identificirati posameznike, skupine in druge javnosti, ki so še posebej ranljive in dovzetne za iskanje in uporabo nezanesljivih in zavajajočih informacij o cepljenju (24), oziroma za katere obstaja verjetnost, da bodo oklevale s cepljenjem (25). Z njimi je treba vzpostaviti zaupljiv odnos (26). Nadalje je treba raziskati in razumeti, kaj ciljne skupine vedo o cepivih in kaj v zvezi s tem želijo izvedeti (27). Tem ciljnim skupinam je treba prilagoditi komunikacijske aktivnosti, vključno z izbiro komunikacijskih kanalov in ključnih sporočil (28).

Mnogi raziskovalci predlagajo, da se v komuniciranje cepljenja vključuje anekdotske primere, predvsem osebne izkušnje oziroma osebne zgodbe, saj te ponujajo večje razumevanje, zanimanje in tudi angažiranost (29), hkrati pa vzbujajo čustveno zbujanje in odzivanje občinstva (30). Večjo pozornost bi bilo treba nameniti tudi oblikovanju sporočil in jih prilagoditi posameznim segmentom oziroma v precejšnji meri personalizirati. Sporočila morajo biti jasna in kratka, a morajo vseeno vsebovati uravnotežene informacije, ki temeljijo na dokazih, in biti transparentna tudi pri komuniciranju neželenih učinkov po cepljenju (31).

Najpomembnejše, kar bi bilo treba narediti v Sloveniji, pa je delo z zdravstvenimi delavci (nasploh se premalo pozornosti posveča ostalim zdravstvenim profilom, npr. medicinskim sestram), s katerimi bi bilo treba intenzivneje delati za stalno krepitev in posodabljanje njihovega strokovnega znanja s področja cepljenja ter tudi njihovo razumevanje, vlogo in pomen komuniciranja pri njihovem delu s starši in pacienti nasploh. Na podlagi tega bi lahko pristopili tudi h krepitvi različnih večšin in kompetenc za lažje interakcije z različnimi deležniki v zdravstvu in zunaj njega (2).

ZAKLJUČEK

V Sloveniji opazamo razliko v precepljenosti med obveznimi in priporočenimi cepljenji, pri čemer je precepljenost pri priporočenih cepljenjih bistveno manjša. Rezultati slovenske raziskave, ki je potekala od leta 2015 do leta 2017, kažejo, da bi le 56 % slovenskih mater cepilo otroke, če cepljenje ne bi bilo obvezno (32). V pandemiji covida-19 smo zaznali izrazit upad v precepljenosti pri številnih (obveznih in neobveznih) cepljenjih predšolskih in šolskih otrok ter odraslih. Izjema je precepljenost s prvim odmerkom cepiva proti OMR, ki se je v zadnjih letih celo povečala. Povečanje precepljenosti smo zaznali tudi pri cepljenju proti gripi v prvih letih pandemije covida-19, ki pa se je v sezoni 2022/23 znižala na raven pred pandemijo. V pandemiji covida-19 je zaradi epidemiološke situacije in ukrepov za preprečevanje širjenja okužb z virusom SARS-CoV-2 pogosto prihajalo do zamikov pri izvajanju cepljenja.

Nizka precepljenost tudi po koncu pandemije covida-19 pa kaže najverjetneje na spremenjen odnos do cepljenja in manjše zaupanje v cepljenje s strani slovenskih prebivalcev. Za zaščito prebivalcev Slovenije je nujno izboljšati precepljenost proti številnim nalezljivim boleznim, zato bi bilo treba k temu pristopiti strateško ter na podlagi raziskav in podatkov. Pri tem je treba preveriti, kako lahko s komuniciranjem vplivamo na spremembo stališč in spremembo vedenja v smislu večjega zaupanja v cepljenje in s tem tudi večje precepljenosti, ter na drugi strani preveriti, kako lahko s spremembami izboljšamo upravljanje in organiziranje cepljenja, kar lahko tudi vpliva na boljšo precepljenost v slovenskem prostoru. Pomembna je aktivna vloga vseh deležnikov, ki sodelujejo pri promociji in izvajanju cepljenja, da cepljenje aktivno priporočijo in ga zagotovijo v skladu z nacionalnimi priporočili. Še posebej pomembno vlogo imajo izbrani osebni zdravniki otrok in odraslih ter ginekologi (za cepljenje nosečnic), ki jim slovenski prebivalci najbolj zaupajo glede cepljenja (33, 34). Pomembno vlogo imajo tudi medicinske sestre, zlasti v timih na primarni ravni zdravstvene dejavnosti ter specialisti medicine dela, prometa in športa (glede cepljenja zaposlenih). Razmisliti pa bi bilo potrebno tudi o izboljšanju dostopnosti do cepljenja, npr. z izvajanjem nekaterih cepljenj v lekarnah in cepilnih centrih, kot je praksa v številnih državah (35–37).

LITERATURA

1. NIJZ. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2020. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih/> Datum dostopa 15.1.2024.
2. Vrdelja M. Vpliv zaupanja ter afektivnih in kognitivnih dejavnikov na komuniciranje mater v povezavi s cepljenjem (The influence of trust and affective and cognitive factors on communication of mothers in relation to vaccination) [Internet]. Ljubljana, University of Ljubljana; 2023. Available from: <https://repozitorij.uni-lj.si/IzpisGradiva.php?id=146944>
3. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2023. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/08/Program-cepljenja-2023_objavljen.pdf Datum dostopa 23.1.2024.
4. NIJZ. Precepljenost predšolskih otrok v Sloveniji v letu 2022 – preliminarni podatki. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2020/07/Predsolški-otroci_precepljenost_2022_preliminarno-porocilo_03042023.pdf Datum dostopa 23.1.2024.
5. Zakon o nalezljivih boleznih (Uradni list RS, št. 33/06 – uradno prečiščeno besedilo, 49/20 – ZIUZEOP, 142/20, 175/20 – ZIUOPDVE, 15/21 – ZDUOP, 82/21, 178/21 – odl. US in 125/22). Dosegljivo na: <http://pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO433> Datum dostopa 23.1.2024.
6. NIJZ. Preliminarno poročilo o precepljenosti šolskih otrok v Sloveniji v šolskem letu 2022/2023. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/09/22112023_preliminarno_porocilo_solarji_2022-2023-1.pdf Datum dostopa 23.1.2024.
7. NIJZ. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2023. Dosegljivo na: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/09/Navodila-za-izvajanje-IP-2023.pdf> Datum dostopa 23.1.2024.
8. NIJZ. Preliminarno poročilo o cepljenju proti gripi v sezoni 2022/2023. Dosegljivo na: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/06/POROČILO-O-CEPLJENJU-PROTI-GRIPV-SEZONI-2022-2023.pdf> Datum dostopa 23.1.2024.
9. Burgener A. Enhancing Communication to Improve Patient Safety and to Increase Patient Satisfaction. *Health Care Manag* (Frederick). 2020; 39: 128–32.

10. Leask J, Kinnersley P, Jackson C, Cheater F, Bedford H, Rowles G. Communicating with parents about vaccination: a framework for health professionals. *BMC Pediatr* [Internet]. 2012;12(1):154. Dosegljivo na: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-12-154> Datum dostopa..
11. MacDonald NE, Eskola J, Liang X, Chaudhuri M, Dubé E, Gellin B, et al. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015; 33: 4161–4.
12. Mus M, Kreijkamp-Kaspers S, McGuire T, Deckx L, van Driel M. What do health consumers want to know about childhood vaccination? An evaluation of data from an Australian medicines call centre. *Aust N Z J Public Health*. 2017;41(1):74–9.
13. Dubé E, Gagnon D, Vivion M. Optimizing communication material to address vaccine hesitancy. *Canada Commun Dis Rep*. 2020;46(2/3):48–52.
14. Cataldi JR, Dempsey AF, O'Leary ST. Measles, the media, and MMR: Impact of the 2014–2015 measles outbreak. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(50):6375–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.048>
15. Larson HJ, Brocard Paterson P, Erond N. The globalization of risk and risk perception: Why we need a new model of risk communication for vaccines. *Drug Saf*. 2012;35(11):1053–9.
16. Meppelink, C. S., Smit, E. G., Fransen, M. L., & Diviani, N. (2019). "I was Right about Vaccination": Confirmation Bias and Health Literacy in Online Health Information Seeking. *Journal of Health Communication*, 24(2), 129–140. <https://doi.org/10.1080/10810730.2019.1583701>
17. Suldozsky B. In science communication, why does the idea of the public deficit always return? Exploring key influences. *Public Underst Sci* [Internet]. 2016 Apr 26;25(4):415–26. Available from: <https://doi.org/10.1177/0963662516629750>
18. Hornsey MJ, Harris EA, Fielding KS. The Psychological Roots of Anti-Vaccination Attitudes: A 24-Nation Investigation. *Heal Psychol*. 2018;37(4):307–15.
19. Auger, Giselle A. "Trust Me, Trust Me Not: An Experimental Analysis of the Effect of Transparency on Organizations." *Journal of Public Relations Research*, vol. 26, 2014, pp. 325–43, doi:10.1080/1062726X.2014.908722.
20. Yang, Sung-Un, et al. "A Study on Dialogic Communication, Trust, and Distrust: Testing a Scale for Measuring Organization – Public Dialogic Communication (OPDC)." *Journal of Public Relations Research* -, vol. 27, no. 2, 2015, pp. 175–92, doi:10.1080/1062726X.2015.1007998.
21. Tsfaty, Yariv, and Joseph N. Cappella. "Do People Watch What They Do Not Trust? Exploring the Association Between News Media Skepticism and Exposure." *Communication Research*, vol. 30, no. 5, 2003, pp. 504–29, doi:10.1177/0093650203253371.
22. Ruppel, Erin K. "Scanning Health Information Sources: Applying and Extending the Comprehensive Model of Information Seeking." *Journal of Health Communication*, vol. 21, no. 2, Taylor & Francis, Feb. 2016, pp. 208–16, doi:10.1080/10810730.2015.1058438.
23. Huston, S. A., Jackowski, R. M., & Kirking, D. M. (2009). Women's Trust in and Use of Information Sources in the Treatment of Menopausal Symptoms. *Women's Health Issues*, 19(2), 144–153. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2009.01.004>
24. Noar SM. A 10-Year Retrospective of Research in Health Mass Media Campaigns : Where Do We Go From Here ? *J Commun*. 2006;11(1):21–42.
25. Betsch C, Brewer NT, Brocard P, Davies P, Gaissmaier W, Haase N, et al. Opportunities and challenges of Web 2.0 for vaccination decisions. *Vaccine* [Internet]. 2012;30(25):3727–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.02.025>

26. Reuben R, Aitken D, Freedman JL, Einstein G. Mistrust of the medical profession and higher disgust sensitivity predict parental vaccine hesitancy. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(9 September):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0237755>
27. Krishna A. Poison or Prevention? Understanding the Linkages between Vaccine-Negative Individuals' Knowledge Deficiency, Motivations, and Active Communication Behaviors. *Health Commun* [Internet]. 2018;33(9):1088–96. Available from: <https://doi.org/10.1080/10410236.2017.1331307>
28. Stefanoff P, Mamelund SE, Robinson M, Netterlid E, Tuells J, Riise Bergsaker MA, et al. Tracking parental attitudes on vaccination across European countries: The Vaccine Safety, Attitudes, Training and Communication Project (VACSATC). *Vaccine*. 2010;28(35):5731–7.
29. Dahlstrom MF. Using narratives and storytelling to communicate science with nonexpert audiences. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2014;111(Supplement_4):13614–20. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1320645111>
30. Laura J, Tarun Jose K, Angelina K, Mojisola O, Enisa S, Valentine V, et al. How Storytelling Can Combat Vaccine Hesitancy: a Transdisciplinary Approach. *Transdiscipl Insights*. 2019; 2(1):92–103.
31. Mowbray F, Marcu A, Godinho CA, Michie S, Yardley L. Communicating to increase public uptake of pandemic flu vaccination in the UK: Which messages work? *Vaccine*. 2016;34(28):3268–74.
32. Vrdelja, M., Učakar, V., & Kraigher, A. (2020). From mandatory to voluntary vaccination: intention to vaccinate in the case of policy changes. *Public Health*, 180, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2019.10.026>
33. Kraigher A, urednik. Cepljenje: Stališča in odnos ključnih javnosti do cepljenja v Sloveniji. Ljubljana: NIJZ, 2018. Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/sl/publikacije/cepljenje-staliska-in-odnos-kljucnih-javnosti-do-cepljenja-v-sloveniji> Datum dostopa 16.2.2024.
34. Projekt PERCH (PartnERship to Contrast HPV). Dosegljivo na: <https://www.projectperch.eu/>. Datum dostopa: 6.3.2024
35. Ecartot F, Crepaldi G, Juvin P, Grabenstein J, Del Giudice G, Tan L, et al. Pharmacy-based interventions to increase vaccine uptake: report of a multidisciplinary stakeholders meeting. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1698.
36. Romero-Mancilla MS, Mora-Vargas J, Ruiz A. Pharmacy-based immunization: a systematic review. *Front Public Health*. 2023 Apr 13;11:1152556.
37. Stinchfield PK. Practice-Proven Interventions to Increase Vaccination Rates and Broaden the Immunization Season. *Am J Med* 2008; 121.

ZUNAJBOLNIŠNIČNO PARENTERALNO ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE

OUTPATIENT PARENTERAL ANTIMICROBIAL TREATMENT

Nina Gorišek Miksić,¹ Kristina Nadrah,² Tatjana Lejko Zupanc,^{2,3} Bojana Beović^{2,3}

¹*Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Maribor,
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru*

²*Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana*

³*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

IZVLEČEK

Zunajbolnišnično parenteralno antibiotično zdravljenje (ZPAZ) je zdravstvena storitev, kjer bolnik prejema parenteralno protimikrobno zdravljenje izven bolnišničnega okolja. Bolnik, ki lahko prejema ZPAZ, mora imeti bolezen, pri kateri klinično stanje in narava bolezni ne zahtevata bolnišničnega zdravljenja, potrebno pa je parenteralno protimikrobno zdravljenje. Bolnik oz. svojec se mora z ZPAZ strinjati in sodelovati. Za zdravstveni sistem je ta način stroškovno ugodnejši od tradicionalnega zdravljenja v bolnišnici, saj zdravljenje poteka na domu (zdravilo si aplicira sam ali medicinska sestra) ali v ambulantnih infuzijskih centrih in so s tem razbremenjene bolnišnice (prostorsko in kadrovske). Za uspešno delovanje je nujno vzpostaviti ZPAZ tim, ki vodi program zdravljenja, sestavljen iz vodje specialista infektologa, kliničnega farmacevta in medicinske sestre. Pri načrtovanju ZPAZ je treba upoštevati načela smotne rabe protimikrobnih učinkovin. Bolnikom je treba zagotoviti ustrezen znotrajvenski pristop in izbrati ustrezno protimikrobno zdravilo, ki omogoča aplikacijo v dovolj velikem časovnem razmiku. Vse bolnike na ZPAZ je treba nadzorovati in prepoznati morebitne zaplete. Na ta način lahko varno in uspešno zdravimo bolnike v domačem okolju.

Ključne besede: zunajbolnišnično parenteralno antibiotično zdravljenje, aplikacija, bolnik, protimikrobno zdravilo, okužbe

ABSTRACT

Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) is a health service where the patient receives parenteral antimicrobial treatment outside the hospital environment. An OPAT patients must have a disease where the clinical course and nature of the disease do not require hospital treatment. OPAT is a cost-effective model of delivering antimicrobial therapy in a home environment (self-administered or assisted by an OPAT nurse) or at the infusion centers. A constitution of a formal multidisciplinary OPAT team is recommended, leaded by an infectious diseases physician. Antimicrobial selection within OPAT programs should be subject to review by the local antimicrobial stewardship program. According to the selected OPAT

treatment plan optimal vascular access, optimal drug delivery device and optimal drug is selected for each patient. All OPAT patients must be regularly monitored and reviewed by OPAT team members. OPAT service can provide a safe and successful treatment option for patients in their home environment.

Key words: outpatient parenteral antimicrobial therapy, application, patient, infection, antimicrobial therapy

UVOD

Zunajbolnišnično parenteralno antibiotično zdravljenje (ZPAZ) je sistem zdravstvenih storitev, ki zagotavlja zdravstveno oskrbo bolnikom, ki potrebujejo parenteralno antibiotično zdravljenje, vendar narava bolezni in bolnikovo splošno stanje ne zahtevata bolnišničnega zdravljenja. ZPAZ je definiran kot znotrajvenska aplikacija vsaj dveh odmerkov protimikrobnega zdravila v dveh različnih dnevih, brez vmesne hospitalizacije (1, 2). Osnovni namen ZPAZ je nuditi bolniku varno in učinkovito protimikrobno zdravljenje v udobju domačega okolja ali v drugem izvenbolnišničnem okolju. Program je koristen za bolnika, bolnišnice in kvaliteto zdravstvene oskrbe nasploh. Za bolnike so glavne koristi hitrejša in uspešnejša obnovitev telesne in duševne sposobnosti in povečanje zmožnosti samooskrbe, običajnih delovnih in družinskih dejavnosti ter uživanja prostega časa. Zaradi individualnega načrta obravnave bolnika na domu je aktivnemu prebivalstvu omogočena hitrejša vrnitev v vsakdanje življenje, na delovno mesto ali v šolo. Tako se krajša tudi bolniška odsotnost. Poleg tega so razbremenjeni bolnikovi svojci, ki sicer dnevno opravljajo pot do bolnišnice. Program je koristen za bolnišnico, ker se skrajšuje bolnišnično zdravljenje, torej je na voljo več osebja in bolniških postelj za tiste, ki potrebujejo bolnišnično obravnavo. Korist ZPAZ z vidika bolnišnice in zdravstvenega sistema nasploh je tudi preprečevanje bolnišničnih okužb. Te pomembno dvigajo zbolewnost in umrljivost ter povečujejo stroške bolnišničnega zdravljenja. Začetki zdravljenja bolnikov s parenteralnimi antibiotiki v domačem okolju segajo v leto 1974 v ZDA, kjer so zdravili otroke s cistično fibrozo in okužbami dihal (3). Marsikje v svetu je ta način zdravljenja v zadnjem desetletju postal zelo razširjen. V ZDA tako letno zdravijo z ZPAZ 250.000 bolnikov, prav tako je pogosto tudi v drugih razvitih državah. Napredek na področju farmakologije zdravil, razvoj novih sistemov za znotrajvensko dovajanje zdravil je omogočil širjenje ZPAZ med različne skupine bolnikov, tako otrok kot starostnikov (4).

Tuje ekonomske analize so pokazale, da je ZPAZ tudi stroškovno ugodnejše od tradicionalnega zdravljenja v bolnišnici, saj zdravljenje poteka na domu, torej ne nastajajo stroški, povezani z bolnišnično oskrbo (5, 6). V Združenem kraljestvu so opravili analizo klinične učinkovitosti in analizo koristnosti glede na stroške iz podatkov o 3812 epizodah parenteralnega antibiotičnega zdravljenja na domu za obdobje prvega desetletja programa (od januarja 2006). Stroške so ocenili z vidika Nacionalnega zavoda za zdravstvo (okr. NHS - National health service). Celotni stroški ZPAZ so bili izračunani na podlagi dejanskih stroškov medicinskega osebja in stroškov vodenja zdravljenja na domu. K temu so dodali stroške zdravljenja, ki so se pojavili pri zapletih zdravljenja na domu, za katere so predvidevali, da ne bi nastali, če bi bili bolniki zdravljeni v bolnišnici (2 epizodi). Stroški zdravljenja v bolnišnici so bili izračunani na dan po posamezni diagnozi na podlagi HRG (okr. Healthcare Resource Group; potrebni stroški za obravnavo podobnih skupin diagnoz). Za izračun so upoštevali državno povprečje dnevne neakutne bolnišnične obravnave (ki je cenejša od obravnave na oddelku

za infekcijske bolezni) in stroške minimalne bolnišnične oskrbe. Pri 3812 obravnava na domu so bili stroški zdravljenja v dveh letih 4.734.573 £, bolnišnična obravnava enakega števila epizod pa bi teoretično, ob upoštevanju najnižjih cen za bolnišnično oskrbo, stala 11.045.779 £ (6).

KATERI BOLNIKI SE LAHKO ZDRAVIJO ZUNAJ BOLNIŠNICE S PARENTERALNO ANTIBIOTIČNO TERAPIJO?

Bolnik, pri katerem se lahko odločimo za ZPAZ, mora imeti bolezen, kjer klinično stanje in narava bolezni ne zahtevata bolnišničnega zdravljenja, pri izbiri protimikrobnega zdravljenja pa nimamo na voljo ustrezno učinkovitega peroralnega zdravila. V začetkih ZPAZ so skrbno izbirali bolnike, ki so primerni za ZPAZ, danes pa so indikacije vse širše. Najpogosteje se z ZPAZ zdravijo bolniki z okužbami kože in mehkih tkiv, okužbami kosti in sklepov, okužbami ob sklepnih protezah ter bolniki z endokarditisom. Indikacije za ZPAZ so vse širše in v prihajajoči dobi večkratno odpornih bakterij (VOB) bo nabor bolnikov, kandidatov za ZPAZ, naraščal, saj pri mnogih okužbah z VOB nimamo na voljo peroralnih zdravil in je pri stabilnih bolnikih razlog za bolnišnično zdravljenje prav potreba po parenteralni antibiotični terapiji (7, 8).

Za uspešno ZPAZ mora biti zainteresiran tudi bolnik in/ali njegovi skrbniki oziroma svojci. Po obrazložitvi vseh vidikov ZPAZ se mora bolnik oz. njegov skrbnik s to obliko zdravljenja tudi strinjati. Pri oceni zmožnosti bolnika za ZPAZ preučimo bolnikove razmere in domače okolje (spodobnost razumevanja in soglašanja z načinom zdravljenja, fizična sposobnost sodelovanja, aderenza, varno domače okolje, kamor prihaja ZPAZ tim, sposobnost komunikacije po telefonu v primeru poslabšanja stanja, podpora družinskih članov), naravo bolezni (mesto in resnost okužbe, možni zapleti okužbe, predhodno antibiotično zdravljenje, možnost prehoda na peroralno zdravljenje) (7, 8).

Za starostnike ima ZPAZ številne ugodne učinke na kvaliteto življenja. V različnih raziskavah so preučevali uspešnost ZPAZ pri starostnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki in niso ugotovili večjega tveganja za neuspeh (ponovni sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja stanja) ali zaplete na mestu znotrajšilnega pristopa pri starejših od 70 let, ki so bili zdravljeni z ZPAZ na domu (8). Pri starostnikih (starejših od 60 let) je bilo pričakovano ugotovljenih več zapletov v smislu nefrotoksičnosti v primerjavi z mlajšimi bolniki, ki so prejeli ZPAZ na domu (9). Prav tako so ugotavljali več neuspehov ZPAZ pri osebah, ki so imele več pridruženih bolezni oziroma višji indeks komorbidnosti po Charlsonu.

Še vedno ni jasnih priporočil, ali je ZPAZ priporočena oblika zdravljenja tudi pri novorojenčkih. Za zdravljenje hudih okužb pri novorojencih se zaenkrat ZPAZ ne priporoča oziroma je potrebna individualna presoja. Prav tako ni povsem jasno, ali je ZPAZ varna oblika zdravljenja pri osebah, ki si injicirajo droge, ter pri brezdomcih. Raziskav, ki bi primerjale uspešnost zdravljenja ZPAZ v tej skupini v primerjavi s standardnim bolnišničnim načinom aplikacije, ni. Iz drugih raziskav je znano, da imajo osebe, ki si injicirajo droge, večje tveganje za zaplete znotrajšilnih pristopov. Posamezna poročila o zdravljenju z ZPAZ pri skupini oseb, ki si injicirajo droge, nakazujejo možnost uspešnega zdravljenja, vendar zaenkrat ni zadostnih dokazov za jasno priporočilo glede varnosti v tej skupini, kakor tudi ne v skupini brezdomnih oseb (6).

OBLIKE IZVAJANJA ZUNAJBOLNIŠNIČNEGA ZDRAVLJENJA S PROTIMIKROBNIMI ZDRAVILI

ZPAZ se lahko izvaja na različne načine (4, 6):

1. V **ambulantnih infuzijskih centrih**: gre za ambulantno aplikacijo protimikrobnih zdravil, najpogosteje kar v okviru bolnišnice oziroma oddelkov/ambulant, kjer se je bolnik zdravil. Za takšen način zdravljenja so primerni bolniki, ki stanujejo v bližnji okolici ustanove, ki še omogoča vsakodnevni prevoz bolnika v ambulantni center. Ambulantna aplikacija pa mora biti mogoča vse dni v tednu, tudi čez vikend in praznike. Prav tako so primerni le bolniki, ki jih zdravimo s protimikrobnimi zdravili, ki se odmerjajo enkrat dnevno.

2. V drugih **ustanovah za dolgotrajno oskrbo bolnikov** (npr. negovalne bolnišnice, domovi starejših občanov, rehabilitacijski zavodi): protimikrobna zdravila aplicirajo bolniku medicinske sestre v negovalni ustanovi glede na ZPAZ načrt.

3. **ZPAZ na domu – aplikacijo izvede medicinsko osebje ali pooblaščen zunanji izvajalec ZPAZ**: bolnik prejema ZPAZ na svojem domu, kjer mu zdravilo aplicira ZPAZ osebje (medicinska sestra) oziroma pooblaščen zunanji izvajalec ZPAZ.

4. **ZPAZ na domu – bolnik/svojec aplicira zdravilo sam (S-ZPAZ)**: bolnik prejema ZPAZ na domu, kjer si zdravilo aplicira sam oziroma mu zdravilo aplicira poučen svojec, sprva pod nadzorom ZPAZ osebja, nato aplikacije izvajajo bolniki oziroma njihovi svojci sami. Na redne obiske prihaja ZPAZ osebje, ki nadzoruje znotrajvenski pristop, znake za zaplete. Bolnik oziroma njegov skrbnik/svojec ima na voljo 24/7 možnost telefonske konzultacije z ZPAZ timom v primeru suma na zaplete zdravljenja.

Glede na rezultate raziskav, ki so jo opravili leta 2006 in kasneje, je v ZDA skoraj 90 % bolnikov prejelo ZPAZ na domu, le manjši del bolnikov pa v specializiranih ustanovah v obliki ambulantnih aplikacij, prav tako se izvaja večina ZPAZ v ZDA v obliki samoaplikacij – S-ZPAZ (12).

ZPAZ na domu je z vidika bolnikovega udobja ter tudi z vidika zmanjšanja tveganja za bolnišnične okužbe najprimernejša oblika, vendar pa zahteva primerno izbiro bolnikov oziroma skrbnikov/svojcev, ki so zmožni in željni takšnega načina zdravljenja. Na domu lahko aplicirajo zdravilo medicinske sestre ZPAZ tima ali pa si bolnik zdravilo aplicira sam oziroma mu ga aplicira njegov svojec (S-ZPAZ). Omejujoči dejavniki za samoaplikacijo znotrajvenskih zdravil so pomembne težave z vidom, motorični primanjkljaj (zlasti ročna spretnost, ki je potrebna za priklop in odklop infuzije) kognitivni upad in demenca, neobvladana psihiatrična obolenja, sindrom odvisnosti od prepovedanih drog ali alkohola, kompleksna kronična obolenja itd. Za uspešno izvajanje S-ZPAZ je tako potrebna individualna presoja bolnikovih sposobnosti oziroma sposobnosti svojcev, da bodo natančno sledili navodilom in sprva pod nadzorom, nato pa samostojno izvajali ZPAZ, kakor tudi varno domače okolje, ki omogoča varno hrambo in samostojno aplikacijo zdravila. Raziskava je potrdila, da sta oba načina aplikacije, ob skrbno izbranih bolnikih, za bolnike enako varna glede zapletov zdravljenja in neuspeha (11). V Sloveniji se nekatera predpripravljena parenteralna zdravila že uporabljajo v domačem okolju, predvsem subkutano (nizkomolekularni heparini, nekatera biološka zdravila, inzulin, imunoglobulini za subkutano aplikacijo itd). Bolnik ali svojci/skrbniki morajo biti dobro poučeni o hrambi in ravnanju s takimi zdravili. Za shranjevanje parenteralnih zdravil, še posebej, če so vnaprej rekonstituirana, je potrebno zagotoviti čist prostor ustrezne temperature, zaščiteno pred sončno svetlobo. Podatki o načinu shranjevanja so za vsako

zdravilo navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila, prav tako podatek o stabilnosti po rekonstituciji. Priprava zdravil običajno poteka v čistem okolju z aseptično tehniko, kar pa je v domačem okolju izredno težko zagotoviti. Običajno je antibiotike po rekonstituciji, če jih ne uporabimo takoj, potrebno hraniti v hladilniku (pri temperaturi med 2–8 °C) do največ 24 ur zaradi možne mikrobiološke kontaminacije pri pripravi zdravila (razen če je v Povzetku glavnih značilnosti zdravila navedeno drugače). Čas shranjevanja in pogoji pred uporabo so v tem primeru odgovornost posameznika/zdravstvenega delavca in ne proizvajalca.

Nekatera parenteralna zdravila si lahko aplicirajo bolniki sami, potem ko so jih o pravilnem ravnanju in aplikaciji zdravila izčrpno poučili zdravstveni delavci.

Primernejša oblika ZPAZ na domu v našem okolju bi bila aplikacija zdravila na domu s strani člana ZPAZ tima (večinoma diplomirane medicinske sestre), ki jo izvajajo poleg ZDA tudi v številnih evropskih državah in Avstraliji. V tem primeru izobražena medicinska sestra vsakodnevno obišče bolnika in aplicira oziroma priklopi zdravilo (običajno gre za 24 urne infuzije preko samokrčljive črpalke ali enkratno aplikacijo).

NAČINI ZNOTRAJVENSKEGA DOVAJANJA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL

Za ZPAZ na domu, ki ga izvaja medicinska sestra, ali izvajanje ZPAZ v ambulantnem/infuzijskem centru, so iz organizacijskih vidikov najprimernejša protimikrobna zdravila, ki jih lahko odmerjamo enkrat na dan, torej zdravilo apliciramo v bolusu ali kratkotrajni infuziji (npr. ceftriakson, ertapenem, aminoglikozidi itd.) ali pa se lahko pripravi stabilna raztopina protimikrobnega zdravila, ki se lahko odmerja v kontinuirani 24-urni infuziji preko infuzijskih sistemov (npr. piperacilin/tazobaktam, cefepim, vankomicin itd.).

Za kontinuirano infuzijo na domu so najprimernejše samokrčljive balonske črpalke, ki omogočajo bolniku več svobode gibanja. Na voljo imamo tudi črpalke za infuzijsko brizgo, ki so lahko mehanske na vzmet ali elektronske oziroma baterijske. Pri baterijskih ali elektronskih črpalkah je potreben stalen vir električne energije (baterija ali prikllop), prav tako je potrebno bolnika oziroma skrbnika naučiti rokovanja s črpalko.

Pri S-ZPAZ, kjer si bolnik samostojno aplicira znotrajvensko zdravilo, je teoretično možno izbrati tudi protimikrobno zdravilo, ki se odmerja pogosteje, vendar je potrebna individualna presoja.

ŽILNI PRISTOP ZA ZUNAJBOLNIŠNIČNO PARENTERALNO PROTIMIKROBNO ZDRAVLJENJE

Pri bolnikih, ki potrebujejo ZPAZ, je potrebno izbrati ustrezni žilni dostop, ki je za bolnika, glede na predvideno trajanje zdravljenja, najprimernejši. Periferni znotrajvenski pristop je primeren za bolnike, kjer ZPAZ ne bo trajalo dlje kot 7 dni, prav tako nekatera protimikrobna zdravila pogosteje povzročajo vnetje ven, kar upoštevamo pri izbiri ustreznega venskega pristopa. Za daljša parenteralna zdravljenja je treba zagotoviti drugo obliko žilnega pristopa, običajno osrednji venski dostop. Najpogosteje se uporablja periferno vstavljen osrednji venski kateter (angl. peripherally inserted central catheter – PICC), ki pa se jih izogibamo pri bolnikih z napredovano okvaro ledvic. ZPAZ lahko apliciramo tudi preko drugih oblik dolgotrajnih (»tuneliranih«) osrednjih venskih pristopov ali podkožnih venskih valvul, ki pa jih imajo bolniki vstavljene običajno zaradi drugih indikacij (kemoterapija) (11).

IZBIRA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL ZA ZPAZ

Pred izbiro primerne ZPAZ je ključna pravilna diagnoza, ki omogoča ZPAZ, in načrt zdravljenja. Pri bolniku ocenimo, ali je ZPAZ potrebno in ali ni peroralne možnosti zdravljenja.

Pri izbiri ustreznega antibiotika za ZPAZ upoštevamo načela nadzorovane rabe antibiotikov in izberemo učinkovito zdravilo najožjega spektra za diagnosticirano bolezen.

Ob neomejenih kadrovskih virih je možno izvajati ZPAZ praktično z vsemi protimikrobnimi zdravili. Ker pa smo večinoma omejeni s kadrovskimi viri, je možnost ZPAZ omejena s fizikalnimi in kemičnimi lastnostmi protimikrobnih zdravil. ZPAZ najlažje izvajamo z zdravili, ki imajo dolgo razpolovno dobo in omogočajo enkrat dnevno aplikacijo v bolusu ali z zdravili, ki omogočajo kontinuirano aplikacijo v obliki 24-urne infuzije. Vsekakor pa pri izbiri antibiotika damo prednost učinkovitosti zdravila in ne priročnosti aplikacije.

Prva znotrajvenska aplikacija protimikrobnega zdravila pri bolniku brez znanih alergij bi se lahko izvedla na domu ob prisotnosti izkušenega zdravstvenega osebja, ki je večje in opremljeno za obravnavo in zdravljenje anafilaktičnih reakcij. Ocenjena pojavnost anafilaktičnih reakcij v raziskavi ZAPZ bolnikov je bila 0,2 %, po drugih podatkih pa od 1 do 4 primerov na 10.000 aplikacij. Običajno priporočajo opazovanje bolnika ob prvi aplikaciji antibiotika vsaj 30 min, točen čas ni določen.

Protimikrobna zdravila za ZPAZ izberemo na podlagi njihovih farmakokinetičnih in farmakodinamskih lastnosti, stabilnosti po rekonstituciji, pojava neželenih učinkov in potrebe po pogostem laboratorijskem spremljanju. Običajno se aplicirajo znotrajvensko, nekatera pa lahko tudi intramuskularno, vendar se tej poti aplikacije pri dolgotrajnih terapijah običajno izogibamo. Pomembno je tudi, da je aplikacija enostavna oz. praktično izvedljiva v domačem okolju. Enkrat dnevno odmerjanje (ali menjava vsebnika za 24-urno odmerjanje) izboljša komplanco in zmanjša možnost zapletov, ki lahko nastanejo pri prepogostih manipulacijah z osrednjimi venskimi katetri (npr. okužba, tromboza, premik ali poškodba katetra).

Protimikrobna zdravila se med seboj razlikujejo po farmakokinetičnih in farmakodinamskih lastnostih. Pri nekaterih je učinek odvisen od najvišje dosežene koncentracije nad minimalno inhibitorno koncentracijo (C_{max}/MIK , koncentracijsko odvisna), pri drugih pa od deleža odmernega intervala, v katerem je koncentracija proste učinkovine višja od MIK ($\% \text{ fT} > \text{MIK}$, časovno odvisni). Pri nekaterih antibiotikih pa je učinek odvisen od doseganja in preseganja vrednosti indeksa površine pod krivuljo/MIK.

Koncentracijsko odvisna protimikrobna zdravila in tista časovno odvisna, z dolgim razpolovnim časom, lahko apliciramo enkrat dnevno. Pri časovno odvisnih protimikrobnih zdravilih, s kratkim razpolovnim časom, pa je pogosto potrebno dajanje v kratkih odmernih intervalih. V teh primerih se, če stabilnost dopušča, lahko odločimo za 24-urno kontinuirano infuzijo. Obstajajo sicer črpalke, ki jih lahko programiramo za večkratno dnevno odmerjanje, vendar so drage, pogosto nedostopne in je za njihovo uporabo potrebno posebno izobraževanje. Tudi v primeru uporabe teh črpalk smo omejeni s stabilnostjo rekonstituiranega protimikrobnega zdravila.

Pri bolnikih z oslabljenim ledvičnim delovanjem ali ledvično odpovedjo na dializi lahko v nekaterih primerih zdravil, ki se izločajo skozi ledvice, odmerni interval podaljšamo na dlje kot 24 ur (7, 13).

V nedavno objavljenem pregledu literature, ki opisuje stabilnost rekonstituiranih protimikrobnih zdravil in ocenjuje ustreznost z regulatornim standardom v Združenem kraljestvu

pa so ugotovili, da za nekaj antibiotikov obstajajo ustrezni podatki o stabilnosti, zaradi česar se te antibiotike lahko infundira v kontinuirani infuziji preko 24-ur ali 12-ur (Tabela 1) (14). V Tabeli 2 so predstavljene nekatere možnosti rabe protimikrobnih zdravil za ZPAZ. Poleg fizikalno kemijske stabilnosti je pomembna tudi mikrobiološka ustreznost pripravljenih raztopin protimikrobnih zdravil, še posebej, če se aplicirajo v obliki kontinuirane 24-urne infuzije. Priprava tovrstnih zdravil mora biti skladna z aseptičnim postopkom, ki ga lahko zagotovimo le v ustreznih prostorih bolnišnične lekarne.

Tabela 1. Stabilnost nekaterih antibiotikov glede na angleške standarde (14).

Antibiotik	Pogoji	Izgube	Ustreznost
Cefazolin	3 g in 6 g razredčeno do 240 ml z 0,9 % NaCl ali 5 % glukoze, 72 h pri temperaturi 2–8 °C, nato 12 h pri 35 °C, nato 12 h pri temperaturi 25 °C	5–6 %	12 h infuzija, morda 24 h infuzija
Ceftazidim	testirani koncentraciji 12,5 mg/ml in 25 mg/ml v 240 ml 0,9 % NaCl, 48 h pri temperaturi 2–8 °C, 3 h segrevanje na sobno temperaturo, nato temperatura 32 °C	v 6–8 h izguba 5 %, v 18 h izgube >10%	morda 12 h infuzija
Flukloksacilin	testirani koncentraciji 10 mg/ml in 50 mg/ml v raztopini 0,9 % NaCl in 0,3 % m/v citratnega pufra, 13 dni na 2–8 °C, 24 h pri 32 °C	< 5 %	24 h infuzija
Piperacilin/tazobaktam	13,5 g v 17 ml 4 % citratnega pufra, redčeno do 240 ml 0,9 % NaCl, 7 dni pri 2–8 °C, 24 h pri 37 °C; ali 0,9 % NaCl z 0,3 % m/v citratnega pufra, 13 dni pri 2–8 °C, nato 24 h pri 32 °C	< 5 %	24 h infuzija
Ceftolozan/tazobaktam	testirani koncentraciji 5 mg/ml in 20 mg/ml v raztopini 0,9 % NaCl, 8 dni pri 2–8 °C, 3 h segrevanje na sobno temperaturo, 12 h pri 32 °C	< 5 %	12 h infuzija

Tabela 2. Primeri protimikrobnih zdravil za ZPAZ (3, 12).

Protimikrobno zdravilo	Odmerek	Laboratorijsko spremljanje
Intermitentno odmerjanje		
Ceftriakson	2g/24 h	tedensko: hemogram + DKS, elektroliti in dušični retenti, hepatogram
Ertapenem	1g/24 h*	tedensko: hemogram + DKS, elektroliti in dušični retenti, hepatogram
Gentamicin	3–5 mg/kg/24 h*	tedensko: hemogram + DKS, hepatogram, 2x tedensko elektroliti in dušični retenti, 1–2x tedensko TDM
Daptomicin	8–12 mg/kg/24 h*	tedensko: hemogram + DKS, elektroliti in dušični retenti, kreatin kinaza
Teikoplanin	Polnilni odmerek: 6–12 mg/kg 3–5 odmerkov na 12 h, nato 6–12 mg/kg/24 h*	tedensko: hemogram + DKS, elektroliti in dušični retenti, TDM
Liposomalni amfotericin B	3–5 mg/kg/24 h	tedensko: hemogram + DKS, hepatogram, 2x tedensko elektroliti, magnezijev ion, klorid, kalcij, fosfat in dušični retenti
Kasprofungin	Prvi odmerek: 70 mg, nato 50 mg/24 h	tedensko: hemogram + DKS, elektroliti in dušični retenti, hepatogram
Mikafungin	100 mg/24 h	tedensko: hemogram + DKS, elektroliti in dušični retenti, hepatogram

Protimikrobno zdravilo	Odmerek	Laboratorijsko spremljanje
Anidulafungin	Prvi odmerek: 200 mg, nato 100 mg/24 h	tedensko: hemogram + DKS, elektroliti in dušični retenti, hepatogram
Kontinuirano odmerjanje		
Piperacilin/tazobaktam	Polnilni odmerek: 4,5 g, nato kontinuirano 18 g v 24 h*	tedensko: hemogram + DKS, elektroliti in dušični retenti, hepatogram
Flukloksacilin	kontinuirano 12 g v 240 ml 0,9 % NaCl + 0,3 w/v citratnega pufra	tedensko: hemogram + DKS, elektroliti in dušični retenti, hepatogram

* prilagajanje odmerka ali odmernega intervala pri ledvični insuficienci; DKS, diferencialna krvna slika; TDM, merjenje terapevtskih koncentracij

NEŽELENI UČINKI IN ZAPLETI ZPAZ

Stranski učinki protimikrobnega zdravljenja se ne razlikujejo glede na geografsko lokacijo aplikacije zdravila, vendar bolniki z ZPAZ pogosteje prejemajo parenteralno zdravila daljši čas in verjetnost pojava neželenih učinkov narašča s časom. Ključno je skrbno spremljanje bolnikov in obdobje kontrole krvnih preiskav.

S-ZPAZ in ZPAZ na domu, kjer zdravilo aplicira zdravstveno osebje, se glede na raziskave ne razlikuje v tveganju za zaplete – deleža ponovnih sprejemov v bolnišnico v obeh skupinah in delež okužb znotrajžilnega pristopa se med skupinami v raziskavi nista razlikovala (10). Največ izkušenj s S-ZPAZ imajo v ZDA, v Združenem kraljestvu imajo več izkušenj z ZPAZ na domu, ki ga izvaja medicinska sestra.

Najpogostejša zapleta znotrajvenskih pristopov sta okužba v predelu žilnega pristopa in tromboza. Pojavnost vseh zapletov je bila v raziskavi 3,6 na 1.000 dni kateterski dni, od tega je bila pojavnost okužb 0,53 na 1.000 katetrskih dni. Tveganje za okužbe se povečuje s časom prisotnosti žilnega pristopa, pogosteje se pojavi pri večkrat dnevni aplikaciji zdravil (7).

SPREMLJANJE BOLNIKOV IN POMEN TIMA ZA ZPAZ

Za izvajanje ZPAZ so pomembni strokovna organizacija dejavnosti in nadzor nad potekom zdravljenja ter tudi opredeljena odgovornost za zdravljenje. V tujini so prepoznali kot ključno organizacijsko obliko formalni ZPAZ tim, ki ga vodi specialist infektolog s poglobljenim znanjem smotrne rabe protimikrobnih učinkovin, sodelujejo pa klinični farmacevt in medicinska sestra ter po potrebi drugi zdravstveni delavci. Vsi člani ZPAZ tima morajo imeti zagotovljen delovni čas, namenjen tej dejavnosti. Prav tako sodeluje z ZPAZ timom tudi tim za žilne pristope, ki bolniku omogoči ustrezni žilni pristop glede na načrt zdravljenja. ZPAZ tim, glede na izsledke raziskav, pomembno izboljša varnost in učinkovitost zdravljenja bolnikov v primerjavi s tistimi, ki jih niso vodili člani ZPAZ tima (8).

Lečeči zdravnik, ki bolnika zdravi zaradi okužbe, ki zahteva nadaljevanje znotrajvenskega zdravljenja, bolnika predstavi ZPAZ timu, ki oceni možnost in potrebo po ZPAZ. ZPAZ tim z lečečim zdravnikom izdelava celoten načrt zdravljenja, ki je prilagojen bolniku in svojem. Bolnik in po potrebi njegovi svojci/skrbniki se morajo s takšnim načinom zdravljenja strinjati.

Načrt zdravljenja vsebuje ustrezno protimikrobno zdravilo, odmerek, način aplikacije in trajanje zdravljenja, kakor tudi predvidene laboratorijske kontrole krvi za spremljanje

neželenih učinkov zdravljenja, ambulantne kontrole pri lečečem zdravniku za oceno uspeha zdravljenja in kontrolo s strani ZPAZ tima, ki bolnika spremlja. Z aktivnim spremljanjem bolnikov na ZPAZ se zmanjša tveganje za ponovni sprejem v bolnišnico zaradi zapletov zdravljenja ali neuspeha.

Pri bolnikih na ZPAZ vsaj enkrat tedensko opravimo laboratorijske preiskave krvi, saj se neželene učinke tako hitreje prepozna in ustrezno ukrepa. Prav tako je pri nekaterih zdravilih potrebno spremljanje terapevtskih koncentracij v serumu (npr. pri stabilni ledvični funkciji se lahko spremlja serumska koncentracija vankomicina enkrat tedensko).

Vsi bolniki na ZPAZ se vsaj enkrat tedensko obravnavajo s strani ZPAZ tima, spremlja se uspešnost zdravljenja, skladnost z načrtom in morebitne zaplete zdravljenja. Prav tako bolnika na ZPAZ spremlja tudi lečeči specialist in oceni uspešnost zdravljenja.

Vsi bolniki na ZPAZ morajo imeti možnost 24/7 konzultacije z ZPAZ zdravnikom v primeru suma na zaplet zdravljenja. Nujne komunikacijske poti morajo biti jasno zapisane in obrazložene bolniku.

ZPAZ IN SMOTRNA RABA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL

V zadnjih 10 letih se ob naraščanju števila indikacij za ZPAZ vse bolj poudarja tudi pomen smotrne rabe protimikrobnih zdravil pri izbiri zdravil za ZPAZ. Slaba stran ZPAZ je omejenost pri izbiri protimikrobnih zdravil na tista, ki jih je tehnično možno pri bolniku uporabljati (torej večinoma zdravila, ki se odmerjajo enkrat dnevno ali v kontinuirani infuziji) in posledično se lahko zgodi, da je izbrano protimikrobno zdravilo za ZPAZ širšega spektra, kot bi bilo potrebno za optimalno zdravljenje. Ključno je, da ZPAZ tim vodi infektolog z znanjem smotrne rabe protimikrobnih zdravil in v posebnih primerih presodi prednosti in slabosti različnih načinov zdravljenja ter posebnosti bolnika.

Predlagana klinična pot obravnave bolnika ZPAZ:

1. Bolnik ne potrebuje več bolnišničnega zdravljenja, le parenteralno antibiotično terapijo v pričakovanem trajanju še najmanj dva dni.
2. Lečeči zdravnik bolnika predstavi ZPAZ timu: diagnozo, pridružene bolezni, alergije in predvideni način zdravljenja ter način spremljanja bolezni ter tudi socialno okolje bolnika.
3. ZPAZ tim pod vodstvom specialista infektologa v sodelovanju z lečečim zdravnikom preuči možnosti ZPAZ glede na značilnosti bolnika (sposobnost izvajanja ZPAZ in oblika ZPAZ) in značilnosti bolezni. Bolnik je prepoznan kot kandidat za ZPAZ.
4. Bolniku oz. svojcem/skrbnikom se predstavi možnost možnosti ZPAZ zdravljenja. Skupna izbira najprimernejše oblike ZPAZ za bolnika – bolnik podpiše privoljenje za zdravljenje. Pred pričetkom zdravljenja prejme tudi pisna navodila in kontaktne številke osebe, kamor pokliče v primeru zapleta v povezavi z ZPAZ.
5. ZPAZ tim izdela pisni načrt ZPAZ, ki vključuje:
 - a. Izbiro protimikrobnega zdravila, odmerjanje in trajanje zdravljenja.
 - b. Način aplikacije zdravila: 24-urna aplikacija s samokrčljivo črpalko ali enkratna aplikacija v bolusu.
 - c. Vrsta ZPAZ: dnevna aplikacija v ambulantnem centru, ZPAZ na domu s pomočjo medicinske sestre, S-ZPAZ – ocena zmožnosti in želje bolnika oziroma svojcev ter dogovor o dostavi zdravila na dom.

- d. Nadzor nad uspešnostjo ZPAZ: načrtovane kontrolne krvnih preiskav in načrtovane ambulantne kontrole kliničnega stanja.
- e. Načrtovane kontrole s strani lečečega zdravnika.
6. Nastavitev ustreznega žilnega dostopa glede na trajanje zdravljenja.
7. Aplikacija prvega odmerka antibiotika v ZPAZ ambulantno ali na oddelku v času hospitalizacije.
8. Vsakodnevna aplikacija zdravila na domu: ZPAZ medicinska sestra obišče bolnika in bodisi aplicira znotrajvensko bolusno ali v kratkotrajni infuziji antibiotik ali menja zdravilo v samokrčljivi črpalni (zdravilo pripravijo v bolnišnični lekarni), pregleda znotrajžilni dostop.
9. Glede na načrt zdravljenja vsaj enkrat tedensko ZPAZ sestra odvzame tudi kri za krvne preiskave, izvide pregleda ZPAZ tim.
10. Enkrat tedensko ZPAZ tim preuči potek zdravljenja in po potrebi zdravljenje prilagodi.
11. Ob zaključku zdravljenja bolnik pride v ZPAZ ambulantno, kjer se odstrani znotrajžilni pristop in se oceni uspešnost protimikrobne terapije, morebitne neželene učinke. Ob zaključku ZPAZ prejme odpustno pismo.
12. Bolnika ob zaključku, oziroma po njegovi presoji pogosteje, pregleda tudi lečeči zdravnik.

ALI LAHKO V SLOVENIJI VZPOSTAVIMO USPEŠEN IN DELUJOČ SISTEM ZPAZ, KI BO TUDI USTREZNO FINANČNO OVREDNOTEN?

Program ZPAZ mora biti po naši zakonodaji potrjen s strani zdravstvenega sveta in nato sprejet v Uredbo o financiranju, ki jo izda Ministrstvo za zdravje. Zavarovalnica mora sprejeti ustrezna pravila glede predpisovanja parenteralnih antibiotikov v domačem okolju. Glede na zahteve ZPAZ (vodenje zdravljenja, vodenje bolnika, nadzor nad bolniki v domačem okolju itd.) pa se postavlja resno vprašanje, ali trenutne kadrovske in infrastrukturne zmožnosti sploh dopuščajo razmišljanje o takem načinu zdravljenja. Mreža infekcijskih oddelkov pokriva le večje bolnišnice, posamezni infektologi so še v nekaterih regionalnih bolnišnicah in na KOPA Golnik. Ta kadrovski potencial gotovo ne zadošča za uvedbo programa ZPAZ v vseh regijah. Problemi so tudi s strani nadzora bolnika in rednih kontrol bolnikov na matični ustanovi po zaključku zdravljenja. Kdo sploh naj bi bil nosilec ZPAZ (bolnišnice?, dom starejših občanov?, zdravstveni dom?, neodvisni izvajalci s koncesijo?). Kako bo program finančno vrednoten, da bo sploh lahko funkcioniral? Glede na sedanji način plačevanja storitev zdravljenja v Sloveniji s strani ZZZS (plačilo skupin primerljivih primerov – SPP) je bolnišnično zdravljenje za zavarovalnico ugodnejše, kot bi bilo plačevanje dejanskih stroškov ZPAZ; četudi so dejanski stroški daljše hospitalizacije mnogo višji, zajemajo namreč (poleg cene zdravil) še stroške dela oseba, bolnišničnega zdravljenja, dodatnih zapletov bolnišničnega zdravljenja, stroškov izolacijskih ukrepov itd. Pomembno pa je tudi to, da dodatno zasedajo bolnišnične kapacitete, povečujejo se tveganja, povezana z zdravljenjem v bolnišnici. Nujno bi bilo doseči konsenz s čim širšo podlago. Potrebno bo tesno sodelovanje med strokovnimi združenji, vodstvi bolnišnic in Razširjenimi strokovnimi kolegi za infektologijo in farmacijo.

ZAKLJUČEK

ZPAZ je v svetu že dobro uveljavljena varna oblika zdravljenja pri ustrezno izbranih bolnikih. Največja prednost ZPAZ je boljša kvaliteta življenja bolnikov, ki se zdravijo v domačem okolju. Hkrati pa pomeni takšna oblika zdravljenja za zdravstveni sistem prihranek, krajšo ležalno dobo in manjšo obremenitev bolnišnic, posledično tudi manjše tveganje za prenos odpornih bakterij v bolnišničnem okolju. Vendar je za dobro delovanje ZPAZ programov ključna dobra organizacija te zdravstvene storitve z ustrezno usposobljenim osebjem, ki ima za to dejavnost tudi namenjen delovni čas. V Sloveniji bi v prihodnje takšna zdravstvena storitev lahko pomembno izboljšala kvaliteto oskrbe bolnikov ter tudi razbremenila bolnišnične kapacitete.

LITERATURA

1. Beović B. Zunajbolnišnično parenteralno antibiotično zdravljenje. In: Fras Z, Poredoš P, ur. Izbrana poglavja iz interne medicine 2017; strokovna monografija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za interno medicino; 2017. p. 313-6.
2. Barr DA, Semple L, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in a teaching hospital-based practice: a retrospective cohort study describing experience and evolution over 10 years. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 39(5): 407– 13.
3. Rucker RW, Harrison GM. Outpatient intravenous medications in the management of cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1974; 54(3): 358– 60.
4. Allison G, Arrieta A, Bhavan K, Bosso J, Dougherty M, Fliegelman R, et al. The Handbook of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy For Infectious Diseases [internet] 3ed.. Curry Rockefeller Group Publishing: a Division of The Curry Rockefeller Group, LLC, and the Infectious Diseases Society of America; c2016 [dostopno dne 2024 Mar 11]. Dosegljivo na: https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/clinical-affairs/opat_epub_final3.pdf
5. Minton J, Murray CC, Meads D, Hess S, Vargas-Palacios A, Mitchell E, et al. The Community IntraVenous Antibiotic Study (CIVAS): a mixed-methods evaluation of patient preferences for and cost-effectiveness of different service models for delivering outpatient parenteral antimicrobial therapy. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2017 Feb [dostopno dne 2024 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424113/>
6. Durojaiye OC, Bell H, Andrews D, Ntziora F, Cartwright K. Clinical efficacy, cost analysis and patient acceptability of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a decade of Sheffield (UK) OPAT service. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 51(1): 26– 32.
7. Norris HA, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis* 2019; 68(1): e1– e35.
8. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Green H, Guleri A, Hedderwick S et al. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist* 2019; 1(2): dlz026.
9. Pérez-López J, San José Laporte A, Pardos-Gea J, Tapia Melenchón E, Lozano Ortín E, Barrio Guirado A et al. Safety and efficacy of home intravenous antimicrobial infusion therapy in older patients: a comparative study with younger patients. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (8): 1188–92.
10. Cox AM, Malani PN, Wiseman SW, Kauffman CA. Home intravenous antimicrobial infusion therapy: a viable option in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(5): 645–50.

11. Matthews PC, Conlon CP, Berendt AR, Kayley J, Jefferies L, Atkins BL, Byren I. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): is it safe for selected patients to self-administer at home? A retrospective analysis of a large cohort over 13 years. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(2): 356–62.
12. Lane MA, Marschall J, Beekmann SE, Polgreen PM, Banerjee R, Hersh AL, Babcock HM. Outpatient parenteral antimicrobial therapy practices among adult infectious disease physicians. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(7): 839–44.
13. Roberts JA, Croom K, Adomakoh N. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics: narrative review of systematic reviews, and implications for outpatient parenteral antibiotic therapy. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2023; 21(4): 375–85.
14. Jenkins A, Shanu S, Jamieson C, Santillo M. Systematic review of the stability of antimicrobial agents in elastomeric devices for outpatient parenteral antimicrobial therapy services based on NHS Yellow Cover Document standards. *Eur J Hosp Pharm*. 2022; 29(6): 304–7.

ENO ZDRAVJE IN SMOTRNA RABA ANTIBIOTIKOV V VETERINARSKI MEDICINI

ONE HEALTH AND PRUDENT USE OF ANTIMICROBIALS IN VETERINARY MEDICINE

Irena Zdovc, Majda Golob

Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta, Inštitut za mikrobiologijo in parazitologijo

IZVLEČEK

Reševanje problematike mikrobne odpornosti je med vsemi zdravstvenimi področji zagotovo tisto, ki najbolj ponazarja koncept enega zdravja. Bistvo je opredeljeno kot skupno prizadevanje različnih strok, da bi zagotovile čim boljše rešitve za zdravje ljudi, živali in okolja. Odporne bakterije se lahko pojavljajo na vsakem od teh treh področij, predvsem zaradi neodgovorne in pretirane uporabe protimikrobnih zdravil v preteklosti. Zaradi selekcijskega pritiska so bakterije pridobile gene za odpornost in mobilne genetske elemente, ki se lahko razširijo na druge bakterije istega ali drugega rodu. Ko bakterije pridobijo odpornost proti protimikrobnim zdravilom, pridobijo tudi večjo sposobnost preživetja in razmnoževanja pri živalih, ljudeh in v naravnem okolju. Napačna uporaba protimikrobnih snovi, živalski in človeški odpadki in različna onesnaževala ter migracije ljudi in živali, okuženimi z odpornimi bakterijami, ter neustrezen nadzor okužb, olajšajo širjenje odpornosti. Mikrobna odpornost je kritičen svetovni problem, ki je zaradi svoje kompleksnosti postal ena izmed prioritet, ki se obravnava v okviru pristopa Eno zdravje.

Ključne besede: mikrobna odpornost, zdravljenje, zoonoze, veterinarska medicina

ABSTRACT

Among all health problems, the antimicrobial resistance is certainly the one that best illustrates the concept of one health. The essence is defined as the joint effort of various disciplines to provide the best possible solutions for the health of people, animals and the environment. Resistant bacteria can appear in each of these three areas, mainly due to the irresponsible and excessive use of antimicrobial drugs in the past. As a result of selection pressure, bacteria have acquired resistance genes and mobile genetic elements that can spread to other bacteria of the same or different genera. When bacteria acquire resistance to antimicrobial drugs, they also acquire a greater ability to survive and reproduce in animals, humans, and the natural environment. Misuse of antimicrobials, animal and human waste and various pollutants,

migration of people and animals, infected with resistant bacteria, and inadequate infection control facilitate the spread of resistance. Antimicrobial resistance is a critical global problem that, due to its complexity, has become one of the priorities addressed in the framework of the One Health approach.

Key words: antimicrobial resistance, treatment, zoonoses, veterinary medicine

UVOD

Koncept Eno zdravje poudarja soodvisnost zdravja ljudi, živali in okolja, in se zavzema za celosten pristop pri reševanju s tem povezanih problemov. Največji trenutni izzivi so pojav zoonoznih okužb in novih različic bolezni, ki se prenašajo s hrano, širjenje mikrobne odpornosti in podnebne spremembe. Problematika mikrobne odpornosti je še posebej pomembna, ker so antibiotiki ključna sredstva za zdravljenje bakterijskih bolezni v humani in veterinarski medicini. Zaradi razvoja in širjenja mikrobne odpornosti je zdravljenje z antibiotiki postalo manj ali neučinkovito in je še posebej problematično pri hudih in smrtno nevarnih okužbah. Ta položaj je še bolj resen zaradi pojava večkratno odpornih bakterij (VOB), med katerimi so najpomembnejše enterobakterije, odporne proti karbapenemom, in proti kolistinu odporni sevi bakterije *Escherichia coli* (1). Ker so antibiotiki pomembni za preprečevanje, nadzor in zdravljenje živalskih bolezni, mikrobna odpornost vpliva tudi na dobro počutje živali in njihovo proizvodnjo, s tem pa posredno tudi na prehransko varnost. Poleg tega prisotnost antibiotikov in njihovih presnovnih produktov v tleh in vodnih sistemih vpliva na mikrobno skupnost in raznolikost v ekosistemu ter na razvoj in širjenje genov za odpornost v okolju. Okolje ima ključno vlogo pri prenosu mikrobne odpornosti na divje živali, domače živali in ljudi. Odporne bakterije se sicer naravno pojavljajo v okolju, vendar uporaba antibiotikov za ljudi in živali ter za rastlinsko pridelavo spodbuja hitrejši razvoj odpornih bakterij po celotnem ekosistemu (2). Bakterije imajo naravno sposobnost mutiranja in prilagajanja, različne determinante odpornosti se prenašajo z mobilnimi genetski elementi, lahko pa tudi s horizontalnim prenosom genov. Prenos odpornosti je večsmeren in se iz ene populacije lahko prenese na drugo. Na primer, odporne bakterije, ki se razvijejo pri živalih, se lahko prenesejo na ljudi prek hrane, vode in okoljskih poti. Po drugi strani pa človeške odplake, živalski gnoj in kmetijski odtoki razširijo odporne bakterije v tla, vodne sisteme in okolje (3–6). Najbolj znan primer takega prenosa je LA-MRSA (livestock-associated methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*), ki je v različnih variantah razširjen po vsem svetu. Prvotno občutljivi sevi *S. aureus* ST398 so se najprej prenesli z ljudi na prašiče, kjer so pridobili gen za odpornost *mecA* in se nato v odporni obliki začeli širiti s prašičev na ljudi (7). Lahko pa pride tudi do povratnega zoonotskega prenosa odpornosti z ljudi na živali (8).

PORABA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL PRI ŽIVALIH

Protimikrobna zdravila se uporabljajo za zdravljenje različnih rejnih živali, hišnih ljubljencev, gojenih rib v ribogojnih sistemih in ponekod tudi za čebele in eksotične živali. Večina razredov protimikrobnih zdravil, ki se uporabljajo pri ljudeh, ima indikacije tudi za zdravljenje živali, vključno z razredi protimikrobnih zdravil, ki so ključnega pomena za humano medicino, med katere sodijo predvsem betalaktami širokega spektra in kinoloni (9–14).

Nekatera protimikrobna zdravila, ki so registrirana za zdravljenje ljudi in živali (tetraciklin, triazoli in streptomycin), se terapevtsko lahko uporabljajo tudi v poljedelstvu. Geni za odpornost se tako lahko prenašajo med in znotraj različnih ekosistemov in populacij. V tleh je mogoče najti tudi odporne zoonotske bakterije, ki od tam lahko kontaminirajo rastline, zelenjavo in sadje (15, 16).

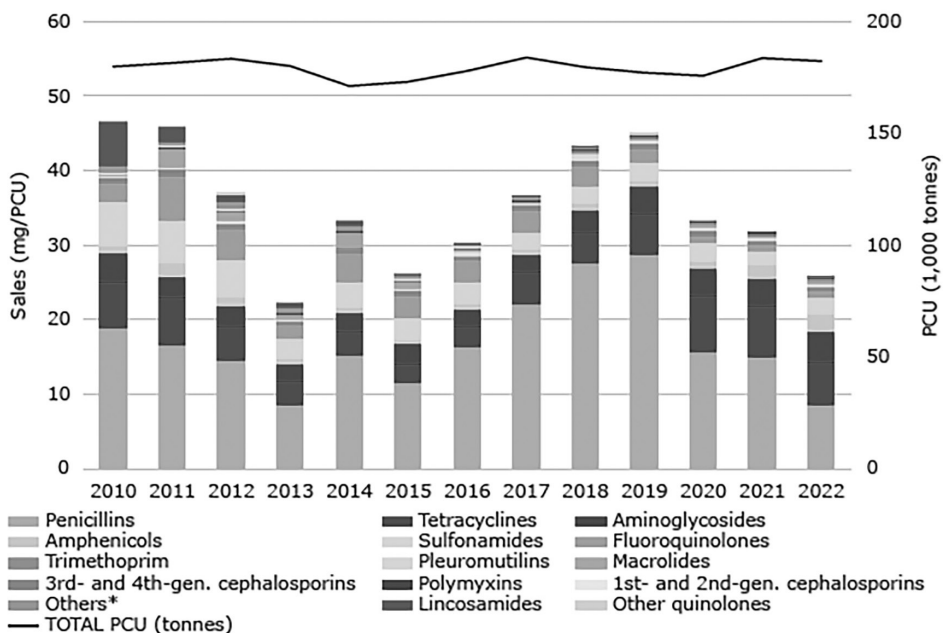
Obstajajo nekateri razredi protimikrobnih zdravil samo za uporabo pri ljudeh (npr. karbapenemi) in drugi samo za uporabo na živalih (npr. flavofosfolipol in ionoforji). Druga protimikrobna zdravila za klinično uporabo, kot sta tetraciklin in streptomycin, pa se uporabljajo tudi za zaščito in zdravljenje bakterijskih bolezni rastlin. Odmerki protimikrobnih zdravil, ki se uporabljajo v ribogojstvu, so lahko višji od tistih, ki so običajno predpisani za rejne živali. Ostanki protimikrobnih sredstev lahko še dolgo časa ostanejo v vodnem okolju, kjer izvajajo selekcijski pritisk in pospešujejo razvoj odpornih bakterij (16).

Navodila za uporabo protimikrobnih zdravil za zdravljenje živali so na voljo v poročilih Evropske agencije za zdravila (angl. European Medicines Agency – EMA). V njenem okviru se zbirajo tudi podatki o uporabi veterinarskih protimikrobnih zdravil (angl. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption – ESVAC). Agencija zajema in statistično obdeluje podatke iz 31 evropskih držav (članice EU, Norveška, Velika Britanija in Švica). Primerjava količine uporabljenih antibiotikov za rejne živali je med državami možna na podlagi izračuna populacijske korekcijske enote (PKE). Določa se tako, da se sešteje število rejnih živali v določenih kategorijah, pomnoženo s standardizirano teoretično težo živali v tej kategoriji pri starosti, ko bi bila najverjetneje zdravljena s protimikrobnimi zdravili. Količina porabljenih protimikrobnih zdravil za živali v mg se nato deli s PKE in tako dobimo porabo antibiotikov v mg/PKE (17).

PORABA ANTIBIOTIKOV ZA ŽIVALI V SLOVENIJI

Med letoma 2021 in 2022 se je prodaja protimikrobnih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje živali, v Sloveniji zmanjšala za 19,2 %. Zmanjšanje prodaje je nedvomno posledica prizadevanj in ozaveščanja, ki poteka že od leta 2008. Je tudi sestavni del nacionalnega akcijskega načrta za reševanje problema mikrobne odpornosti in skupnega prizadevanja rejcev in veterinarjev za skrbnejšo rejo živali ter odgovorno in preudarno uporabo protimikrobnih zdravil (18). Na splošno poraba antibiotikov v Sloveniji rahlo niha (slika 1), vendar je med letoma 2011 in 2022 po ocenah prišlo do zmanjšanja prodaje protimikrobnih zdravil (v mg/PKE) za 44,2 %. Ocenjena vrednost prodaje protimikrobnih zdravil (25,7 mg/PKE v letu 2022) v Sloveniji je bistveno pod evropskim povprečjem. V tem letu je bil opazen porast certificirane reje pitovnih piščancev, vzrejenih brez uporabe antibiotikov. Prišlo pa je do rahlega povečanja prodaje cefalosporinov 3. in 4. generacije, kar je verjetno posledica pomanjkanja drugih protimikrobnih zdravil na trgu Republike Slovenije, predvsem penicilinov za parenteralno in intramamarno uporabo.

Slika 1. Trendi prodaje po razredih antibiotikov (mg/PKE) v Sloveniji od 2010 do 2022 (poročilo ESVAC, 2022)



PORABA ANTIBIOTIKOV ZA ŽIVALI V EVROPSKIH DRŽAVAH

Poraba antibiotikov za zdravljenje živali, izražena v mg/PKE, je že tradicionalno najmanjša v severnejših državah, vendar pa se stanje med leti nekoliko spreminja (17). V poročilu ESVAC za leto 2022 so najnižjo porabo dosegle Norveška (2,1 mg/PKE), Islandija (4,4 mg/PKE), Švedska (10,6 mg/PKE), Finska (14,9 mg/PKE), Latvija (20,0 mg/PKE), Luksemburg (25,1 mg/PKE), **Slovenija** (25,7 mg/PKE), Anglija (25,7 mg/PKE), Švica (27,3 mg/PKE), Irska (33,6 mg/PKE), Danska (34,1 mg/PKE), Avstrija (36,2 mg/PKE), Nizozemska (37,0 mg/PKE). Slovenija je med 31 državami glede na nizko porabo na vzornem 7. mestu in je celo boljša od Danske in Nizozemske, kjer se je v zadnjem času poraba nekoliko povečala.

Med največjimi porabniki pa še vedno ostajajo Ciper (254,7 mg/PKE), Poljska (196,0 mg/PKE), Italija (157,5 mg/PKE), Španija (127,4 mg/PKE) in Bolgarija (103,2 mg/PKE) (slika 2).

Slika 2. Prodaja antibiotikov za rejne živali (preračunano v mg/PKE) v 31 evropskih državah leta 2022 (17).

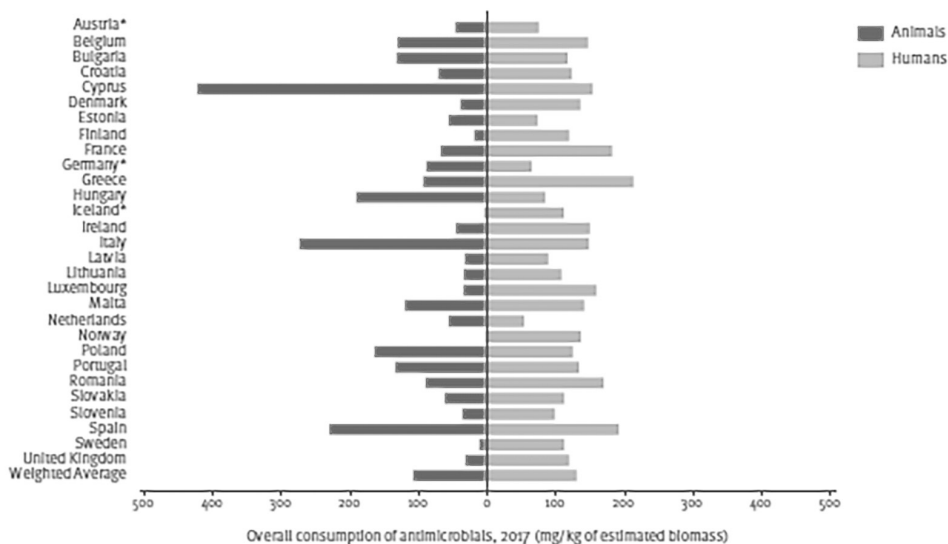
Country	Sales (tonnes) for food-producing animals	PCU (1,000 tonnes)	mg/PCU
Austria	34.3	946.4	36.2
Belgium	120.2	1,634.6	73.5
Bulgaria	37.0	358.0	103.2
Croatia	17.1	304.1	56.2
Cyprus	35.6	139.7	254.7
Czechia	32.3	696.7	46.4
Denmark	80.2	2,355.9	34.1
Estonia	5.2	114.5	45.8
Finland	7.2	484.8	14.9
France	255.2	6,561.4	38.9
Germany	531.1	7,600.9	69.9
Greece	101.7	1,141.9	89.0
Hungary	92.6	832.9	111.2
Iceland	0.6	140.2	4.4
Ireland	75.6	2,246.0	33.6
Italy	585.4	3,716.3	157.5
Latvia	3.4	163.7	20.8
Lithuania	14.5	300.1	48.2
Luxembourg	1.3	51.1	25.1
Malta	1.1	15.3	74.4
Netherlands	112.0	3,025.4	37.0
Norway	4.7	2,198.1	2.1
Poland	838.3	4,277.7	196.0
Portugal	82.0	1,062.4	77.1
Romania	136.4	2,794.4	48.8
Slovakia	9.2	223.9	41.1
Slovenia	4.7	182.4	25.7
Spain	1,027.2	8,063.3	127.4
Sweden	8.3	788.1	10.6
Switzerland	22.6	829.0	27.3
United Kingdom	181.1	7,037.5	25.7
Total 31 countries	4,458.1	60,286.7	73.9*

RAZMERJE V PORABI ANTIBIOTIKOV MED HUMANO IN VETERINARSKO MEDICINO

Kljub velikemu prizadevanju večine evropskih držav je v posameznih državah poraba antibiotikov glede na telesno biomaso za rejne živali celo večja kot poraba za ljudi. Na podlagi podatkov skupne medagencijske analize porabe protimikrobnih sredstev in odpornosti bakterij (Joint Inter-agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis, JIACRA) je razvidno (slika 3), da pri tem posebej izstopajo Ciper, Italija in Španija (19).

Razveseljivo pa je, da je v večini držav, predvsem na Norveškem, Islandiji, Švedski, Finski, Latviji, Luksemburgu in tudi v Sloveniji, poraba antibiotikov za živali precej manjša kot poraba za ljudi.

Slika 3. Primerjava porabe protimikrobnih sredstev glede na biomaso (miligrami na kilogram ocenjene biomase) pri ljudeh (modro) in rejnih živalih (zeleno). Podatki se nanašajo na 29 držav EU/EGP, za katere so bili 2017 na voljo podatki tako za ljudi kot za živali (19).



PRISTOP ENO ZDRAVJE V TEORIJ IN PRAKSI

Pristop Eno zdravje je na načelni ravni že razmeroma dobro usklajen, za praktično reševanje problemov pa je treba premagati številne ovire, med drugim tudi konkurenčne interese številnih gospodarskih in drugih organizacij, ki se ukvarjajo z zdravjem ljudi, živali in okolja. Potreben je dogovor o ključnih prednostnih nalogah za ukrepanje, najboljših načinov za spremljanje mikrobne odpornosti in o obvladovanju okužb ter bolj natančne smernice za uporabo protimikrobnih zdravil. Med bolj pomembne ukrepe spada ozaveščanje strokovne in laične javnosti, za kar so potrebne globalne kampanje, s katerimi ljudi izobražujemo o škodi, ki jo povzroča prekomerna in nepotrebna raba protimikrobnih zdravil. Tako lahko pripomoremo k zmanjšanju količine predpisanih protimikrobnih zdravil (20, 21).

Na rejskem področju je najpomembnejši ukrep izboljšanje pogojev reje, kar omogoča boljšo kondicijo in zdravstveno stanje živali ter s tem manjšo verjetnost za okužbo in potrebo po antibiotikih. Na veterinarskem področju si je potrebno prizadevati za izboljšanje sistemov zdravljenja in z alternativnimi pristopi zmanjšati potrebe po protimikrobnih zdravilih. Spodbujati je potrebno razvoj cepiv, predvsem proti bakterijam, pri katerih je večja verjetnost razvoja odpornosti proti antibiotikom, zdravljenje s probiotiki, fagi in avtolognimi vakcinami.

Medicinska in veterinarska stroka morata poznati aktualne podatke o mikrobni odpornosti, razumeti nove mehanizme pridobivanja odpornosti in na podlagi tega predvideti prihodnje probleme. Za to je potrebno boljše razumevanje treh področij: uživanje antibiotikov pri ljudeh in živalih, trenutne stopnje odpornosti proti antibiotikom in boljše razumevanje molekularne osnove mikrobne odpornosti. Spodbujati je potrebno razvoj novih in hitrih diagnostičnih postopkov, katerih rezultati bodo veterinarjem omogočali lažje in bolj pravilne odločitve za predpisovanje protimikrobnih zdravil.

Za dosego omenjenih ciljev so poleg zdravnikov in veterinarjev potrebni tudi drugi usposobljeni strokovnjaki, kot so mikrobiologi, farmacevti, epidemiologi, specialisti za nalezljive bolezni in nadzor okužb pri ljudeh in živalih. Za usposabljanje ljudi in za razvoj novih oblik zdravljenja je potrebno finančno podpirati raziskave, ki niso komercialno privlačne. Razvoj novih protimikrobnih zdravil je za farmacevtska podjetja nezanimiv, dokler so še na voljo učinkovita protimikrobna zdravila. Vendar pa je zelo težko napovedati, kako in kdaj se bo mikrobna odpornost razvila do take mere, da bodo razmere postale nevzdržne.

LITERATURA

1. Velazquez-Meza ME, Galarde-López M, Carrillo-Quiróz B, Alpuche-Aranda CM. Antimicrobial resistance: One Health approach. *Vet World*. 2022; 15(3): 743-9.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations the review on antimicrobial resistance. 2016:10–84.
3. Shrestha K, Acharya K.P, Shrestha S. One Health: The interface between veterinary and human health. *Int J One Health*. 2018; 4(1):8–14.
4. Food and Agriculture Organization (FAO) Drivers, dynamics and epidemiology of antimicrobial resistance in animal or production. 2016. Available at: <http://www.fao.org/3/a-i6209e.pdf> . Dostop 20.2.2024.
5. Mehdi Y, Létourneau-Montminy M.P, Gaucher M.L, Chorfi Y, Suresh G, Rouissi T, Brar S.K, Côté C, Ramirez A.A, Godbout S. Use of antibiotics in broiler production: global impacts and alternatives. *Anim Nutr*. 2018; 4(2): 170–8.
6. World Health Organization. Integrated surveillance of antimicrobial resistance in foodborne bacteria. Geneva: WHO; 2017.
7. Crespo-Piazuelo D, Lawlor PG. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) prevalence in humans in close contact with animals and measures to reduce on-farm colonisation. *Ir Vet J*. 2021;6;74(1):21.
8. Khairullah AR, Sudjarwo SA, Effendi MH, Ramandinianto SC, Gelolodo MA, Widodo A, Riwi KHP, Kurniawati DA. Pet animals as reservoirs for spreading methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to human health. *J Adv Vet Anim Res*. 2023; 31;10(1):1-13.
9. Jans C, Sarno E, Collineau L, Meile L, Stärk K.D.C, Stephan R. Consumer exposure to antimicrobial-resistant bacteria from food at Swiss retail level. *Front Microbiol*. 2018; 6(9):362.
10. Golob M, Pate M, Kušar D, Zajc U, Papić B, Očepek M, Zdovc I, Avberšek J. Antimicrobial Resistance and Molecular Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Two Pig Farms: Longitudinal Study of LA-MRSA. *Antibiotics*. 2022; 11(11):1532. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111532>.
11. Avberšek J, Golob M, Papić B, et al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Establishing links between animals and humans on livestock holdings. *Transbound Emerg Dis*. 2021;68:789–801.
12. Nowakiewicz A, Zięba P, Gnat S, Trościańczyk A, Osińska M, Łagowski D, Kosior-Korzecka U, Puzio I. A significant number of multi-drug resistant *Enterococcus faecalis* in wildlife animals; long-term consequences and new or known reservoirs of resistance? *Sci Total Environ*. 2020;25;705:135830.
13. Nilsson O. Vancomycin resistant enterococci in farm animals - occurrence and importance. *Infect Ecol Epidemiol*. 2012;2. Dosegljivo na: doi: 10.3402/iee.v2i0.16959. Epub 2012 Apr 19.

14. Golob M, Pate M, Kušar D, Dermota U, Avberšek J, Papić B, Zdovc I. Antimicrobial resistance and virulence genes in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* from humans and retail red meat. *BioMed research international*. 2019, vol. 2019:1-12. Dosegljivo na: doi: 10.1155/2019/2815279
15. Sundin G.W, Wang N. Antibiotic resistance in plant-pathogenic bacteria. *Annu Rev Phytopathol*. 2018;56(1):161–80.
16. Watts J.E, Schreier H.J, Lanska L, Hale M.S. The rising tide of antimicrobial resistance in aquaculture: Sources, sinks and solutions. *Mar Drugs*. 2017;15(6):158.
17. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2022. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2022' (EMA/299538/2023).
18. Čižman M, Beovič B, Štrumbelj I, Zdovc I, Svetlin A. Nacionalna strategija smotrne rabe protimikrobnih zdravil in obvladovanja odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom v humani in veterinarski medicini (2016-2022). *Isis : glasilo Zdravniške zbornice Slovenije*. 2016;25(12):41-6.
19. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA, JIACRA III. 2016–2018. Stockholm, Parma, Amsterdam: ECDC, EFSA, EMA; 2021.
20. Van Boeckel T.P, Brower C, Gilbert M, Grenfell B.T, Levin S.A, Robinson T.P, Teillant A, Laxminarayan R. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(18):5649–54.
21. Akinsuyi OS, Orababa OQ, Juwon OM, Oladunjoye IO, Akande ET, Ekpueke MM, Emmanuel HE. One Health approach, a solution to reducing the menace of multidrug-resistant bacteria and zoonoses from domesticated animals in Nigeria – A review. *Global Biosecurity*, 2021;3(1).

JE VANKOMICIN ŠE VEDNO NAJBOLJŠA IZBIRA ZA ZDRAVLJENJE MRSA BAKTERIEMIJE

IS VANCOMYCIN STILL THE BEST CHOICE FOR TREATING MRSA BACTEREMIA

Neža Trebše,¹ Mateja Pirš,² Ivana Velemirović,² Tomaž Vovko¹

¹*Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana*

²*Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

IZVLEČEK

Predstavljamo pregled učinkovitosti različnih pristopov izkustvenega zdravljenja proti meticilinu odpornega *Staphylococcus aureus* bakteriemije. Čeprav je vankomicin tradicionalno zdravilo izbire za zdravljenje teh okužb, kažejo rezultati nedavnih študij, da daptomicin, linezolid in novejši betalaktamski antibiotiki ponujajo primerljive ali v določenih primerih boljše rezultate zdravljenja, kombinacije vankomicina s protistafilokoknimi betalaktami pa se in vivo niso izkazale za bolj učinkovite kot monoterapija.

Ključne besede: vankomicin, MRSA, antibiotično zdravljenje

ABSTRACT

In the article, we present a review of the efficacy of different approaches to empirical treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Although vancomycin has traditionally been the primary drug for treating these infections, recent studies show that daptomicin, linezolid, and newer beta-lactam antibiotics offer comparable treatment outcomes, combination of vancomycin and other anti-staphylococcal beta lactams were not found more effective in vivo compared to vancomycin monotherapy.

Key words: vancomycin, MRSA, antibiotic treatment

1. UVOD

Proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA), ki je bil prvič dokazan leta 1960, predstavlja pomemben javnozdravstveni problem. V Sloveniji je 6,2 % vseh sevov *S. aureus* izoliranih tako iz sterilnih kužnin kot nadzornih kužnin MRSA (1), medtem ko v določenih

predelih sveta, tudi v nekaterih evropskih državah, kot so Italija, Španija, Bolgarija, Grčija in Ciper, ta odstotek presega 25 % (2). Zaradi številnih virulenčnih dejavnikov lahko *S. aureus* povzroči različne okužbe, vključno z bakteriemijo in s tem povezanimi zapleti, kot so infekcijski endokarditis, osteomielitis in sepsa. Smrtnost pri MRSA bakteriemiji je visoka, tudi do 60 %, in neustrezna izkustvena terapija je eden od dejavnikov tveganja za neugoden izid zdravljenja (3). Trenutne smernice svetujejo uporabo vankomicina kot prvo izbiro pri zdravljenju MRSA bakteriemije (4, 5). Daptomicin po smernicah velja za enako učinkovitega, vendar je v Sloveniji manj pogosto uporabljen kot izkustvena terapija (6). V zadnjih letih se poudarja pomen ustrezne izkustvene terapije, še posebej pri fenotipih, povezanih z višjimi minimalnimi inhibitorynimi koncentracijami (MIK) za vankomicin, v območju, ki še vedno velja za občutljivo. Višji MIK je potencialni dejavnik tveganja za slabši uspeh zdravljenja (3). Zaradi tega se pojavlja potreba po opredelitvi učinkovitosti alternativnih možnosti zdravljenja, kot so linezolid, tigeciklin, fosamilceftarolin in drugi novejši antibiotiki, ki delujejo proti MRSA, ter kombinirane terapije glikopeptidov in daptomicina z betalaktami.

Glikopeptidi ali daptomicin

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, ki velja za zlati standard zdravljenja MRSA bakteriemije. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) določa občutljivost za vankomicin pri MIK pod 4 mcg/mL (7). Pojavlja se vse več poročil, da je vankomicin manj učinkovit za zdravljenje invazivnih MRSA okužb pri višjih MIC. Rezultati številnih raziskav kažejo, da je pri osebah, zdravljenih z vankomicinom z MIC več kot 1 mcg/mL, opaženo slabše preživetje (3, 8). Meta-analiza, ki so jo izvedli Ishaq in sodelavci, te ugotovitve ni potrdila. Po njihovih ugotovitvah je bila skupina pacientov, zdravljenih z vankomicinom, glede na izid zdravljenja primerljiva s skupinami, ki so prejele alternativne oblike zdravljenja. Vendar je pomembno opozoriti, da je bila večina vključenih študij retrospektivnih, ter da so bolniki v skupini z višjim MIC pogosto prejeli kombinacijo zdravil, kar bi lahko vplivalo na rezultate (9). Tudi režimi prilagajanja odmerkov vankomicina so bili v raziskavah različni. Nekateri prilagajajo odmerke za vzdrževanje minimalne koncentracije pred naslednjih odmerkom (angl. C_{trough}) med 15–20 mg/L, drugi pa glede na razmerje AUC/MIC (med 400 in $600 \times 24 \text{ mg}^* \text{ h/L}$) (angl. Area under the curve – AUC). Glede na smernice iz 2020 naj bi bilo slednje varneje za zmanjšanje pogostosti ledvične okvare (10).

Teikoplanin, lipoglikopeptidni antibiotik, ki deluje podobno kot vankomicin, se je izkazal za enako učinkovitega pri zdravljenju MRSA bakteriemije kot vankomicin. To potrjuje tudi manjša randomizirana študija, izvedena na skupini 40 pacientov. Ena od glavnih prednosti teikoplanina je manjše število neželenih učinkov, kar je še posebej pomembno pri dolgotrajnem zdravljenju. Prednost teikoplanina je tudi, da se odmerja enkrat dnevno in s tem omogoča ambulantno zdravljenje. Zadržek ostaja pri zdravljenju akutnih, težko potekajočih okužb, saj lahko traja tudi več dni, da doseže terapevtski nivo v krvi. (11).

Poleg vankomicina je za izkustveno zdravljenje MRSA bakteriemije pomemben tudi daptomicin, lipopeptidni antibiotik. Večja metaanaliza trinajstih randomiziranih študij je ugotavljala manjšo smrtnost in večji uspeh zdravljenja z daptomicinom pri MRSA z višjim MIK za vankomicin, v prid daptomicina pa je govorilo tudi manj pomembnih neželenih učinkov (10, 12). Posebno večja učinkovitost daptomicina je bila opažena pri bolnikih z

MRSA bakteriemijo, ki izvira iz srednje- in visoko tveganih virov, kot so osteoartikularne okužbe in endokarditis, ki jih povzročajo sevi MRSA z MIK za vankomicin $> 1 \mu\text{g/mL}$. Vendar pa večje stopnje uspeha zdravljenja z daptomicinom v primerjavi z vankomicinom niso potrdili pri bolnikih z nizko tveganimi viri bakteriemije, kot so odstranljivi znotrajžilni katetri (13). Optimalni odmerki za zdravljenje z daptomicinom so še vedno predmet raziskav. V nekaterih študijah so poročali o razvoju zmanjšane občutljivosti bakterij za daptomicin med zdravljenjem z odmerki 6 mg/kg ali manj. Zaradi tega se zdaj priporoča uporaba višjih odmerkov, tudi do 12 mg/kg/dan. Vendar je treba upoštevati, da so višji odmerki daptomicina povezani z večjim tveganjem za neželene učinke, kot so mišična bolečina z rhabdomiolizo in eozinofilna pljučnica. Slabost daptomicina je tudi ta, da je inaktiviran s strani surfaktanta, zato ni uporaben v primeru pljučnice (13).

Cefalosporini pete generacije

Fosamil ceftarolin (ali njegov aktivni metabolit ceftarolin) je cefalosporin pete generacije, ki deluje proti po Gramu pozitivnim bakterijam, vključno z MRSA. Do sedaj še ni bila izvedena randomizirana študija, ki bi ocenjevala učinkovitost ceftarolina kot samostojnega zdravila proti drugim uveljavljenim terapijam za MRSA. Večina informacij o njegovi učinkovitosti prihaja iz rezultatov študij, v katerih so ceftarolin uporabili kot nadomestno zdravljenje, kadar druge terapije niso bile uspešne, ali v kombinaciji z daptomicinom ali vankomicinom.

V manjši retrospektivni študiji z vključenimi 32 bolniki, pri katerih je bila potrebna menjava izkustvene terapije zaradi visokega MIK ($\geq 2 \mu\text{g/mL}$) za vankomicin, so ugotavljali, da so tisti, ki so prejeli ceftarolin, imeli krajši čas trajanja bakteriemije. Kontrolna skupina je prejela druge vrste zdravljenj, kot so daptomicin, linezolid in tigeciklin (14). V drugi, večji retrospektivni študiji s 132 bolniki, so primerjali tri skupine bolnikov, ki so bili zdravljeni s ceftarolinom, daptomicinom ali vankomicinom kot prvim redom zdravljenja. 30-dnevna smrtnost se med skupinami ni razlikovala, so pa v skupini, ki je prejela ceftarolin, ugotavljali daljši čas bakteriemije (15).

Potrebna je tudi boljša ocena varnosti uporabe ceftarolina. Ob uporabi ceftarolina več kot 14 dni so poročali o nevtropeniji tudi pri do 33% bolnikov (15).

Ceftobiprol je eden od novejših cefalosporinov pete generacije z dokazano in vitro občutljivostjo na MRSA. V dvojno slepi randomizirani raziskavi uporabe ceftabiprola v primerjavi z daptomicinom za zdravljenje *S. aureus* bakteriemije niso ugotavljali razlik v umrljivosti ali času bakteriemije, niti v podskupini z MRSA bakteriemijo (16).

Linezolid

Linezolid je oksazolidni antibiotik, ki se je že uveljavil kot superiorno zdravilo vankomicinu za zdravljenje MRSA pljučnice. Študije njegove uporabe v primeru MRSA bakteriemije so bile verjetno zavrte zaradi njegove baktericidne narave, kar pa glede na novejša podatke ne vpliva pomembno na učinkovitost zdravljenja (17). Linezolid ima skoraj 100% biorazpoložljivost, odlično prehaja v tkiva, predvsem bolje od vankomicina ter tudi daptomicina (18).

Prospektivne randomizirane študije uporabe linezolida kot monoterapijo MRSA bakteriemije še ni. V metaanalizi, objavljeni 2023, so primerjali učinkovitost in varnost linezolida v primerjavi z vankomicinom, teikoplaninom ali daptomicinom pri zdravljenju MRSA bakteri-

emije. Pomembnih razlik v umrljivosti, ponovitvi bolezni in 90-dnevnega ponovnega sprejema v bolnišnico, neželenih učinkov in trajanja hospitalizacije med zdravljenjem z linezolidom in zdravljenjem z ostalimi testiranimi antibiotiki niso ugotavljali. Omejitve zdravljenja z linezolidom predstavljajo predvsem njegovi neželeni učinki, ki so povezani ob dolgotrajnem zdravljenju (18).

Kombinacija vankomicina ali daptomicina z betalaktamskimi antibiotiki

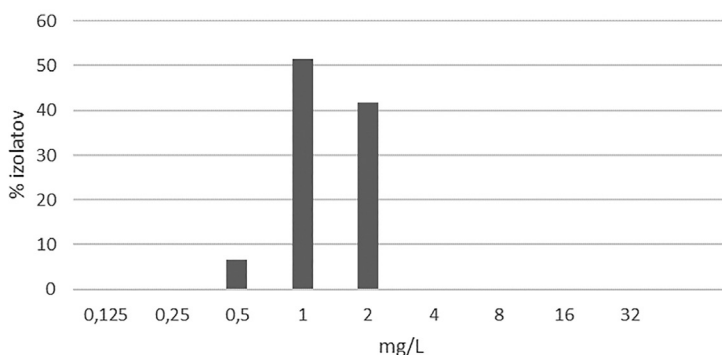
Zaradi vse pogostejših podatkov o povečevanju primerov odpovedi terapije z vankomicinom zaradi višje MIK je veliko poskusov zdravljenja s kombinacijo vankomicina ali daptomicina z betalaktami, posebno s ceftarolinom. Ceftarolin deluje preko zmanjšanja navzkrižno povezovalne celične stene, daptomicin pa poruši integriteto celične membrane; v *in vitro* študijah kombinacija zdravil poveča njuno baktericidnost (15). Kvalitetnih študij, ki bi kombinacijo zdravljenja testirale *in vivo*, je malo. Raziskava iz leta 2019 je primerjala empirično zdravljenje z vankomicinom in daptomicinom v monoterapiji, in daptomicinom v kombinaciji s ceftarolinom. Skupina, zdravljena s kombinacijo terapije, je imela pomembno nižjo umrljivost v primerjavi z monoterapijo. Analiza podskupine oseb z intravaskularno MRSA okužbo (LVAD, levostranski IE) je prikazala, da je predvsem v tej skupini kombinacija terapije doprinesla k preživetju (19).

Več raziskav je bilo objavljenih o testiranju kombinacije daptomicina ali vankomicina z drugimi betalaktamskimi antibiotiki zaradi hitrejšega baktericidnega učinka, dokazanega v *in vivo* študijah, čeprav mehanizem sinergističnega učinka ni pojasnjen (20). V *in vitro* študijah kombinacija daptomicina in oksacilina zniža MIK za oksacilin za 2–4-krat, kombinacija vankomicina z betalaktamskimi antibiotiki pa tudi 4–16-krat, kar imenujejo »seesaw« efekt (učinek gugalnice). V večini opravljenih kliničnih študij je kombinacija zdravljenja privedla do hitrejše negativizacije hemokultur, razlike v uspehu zdravljenja ali umrljivosti pa niso ugotavljali. So pa v skupini, ki je prejela kombinacijo zdravljenja, opazili več nefrotoksičnosti (15). CAMERA2 je multicentrična randomizirana študija, v kateri so testirali vankomicin in vankomicin v kombinaciji z drugimi različnimi betalaktamskimi antibiotiki. Ugotovili so pomembno večjo smrtnost po 90 dneh zdravljenja pri osebah, ki so prejemale kombinacijo terapije. Smrtnost so pripisali stranskim učinkom zdravil, zaradi česar je bila študija predčasno prekinjena (9).

Občutljivost izolatov MRSA iz kliničnih kužnin bolnikov iz UKC Ljubljana

Občutljivost *S. aureus* za antibiotike smo opredelili po smernicah EUCAST (7). Podatke o občutljivosti prvih izolatov MRSA iz kliničnih kužnin, osamljenih pri bolnikih iz UKC Ljubljana, smo zajeli iz laboratorijskega informacijskega sistema MBL (SRC Infonet, Naklo). V letu 2023 smo osamili MRSA iz kliničnih kužnin pri 240 bolnikih. Izolati so bili dobro občutljivi za glikopeptide – 100% za vankomicin in 99,6% za teikoplanin (pri enem izolatu smo opazili povišan MIK). Distribucija MIK za vankomicin je prikazana na sliki 1.

Slika 1. Distribucija MIK za vankomicin pri prvih izolatih MRSA iz kliničnih kužnin.



Odlična je bila tudi občutljivost za linezolid, 99,2 %. Interpretacija testiranja občutljivosti za ceftarolin je, zaradi večjega vpliva tehnične negotovosti, zahtevnejša; 90,9 % izolatov je občutljivih oziroma občutljivih ob povečani izpostavljenosti, pri 9,1 % izolatov pa zaradi tehnične negotovosti ne moremo zanesljivo opredeliti, ali so izolati še občutljivi ob povečani izpostavljenosti (I*) ali odporni; alternativne metode za opredeljevanje občutljivosti za ceftarolin niso optimalne. Za določanje občutljivosti za daptomicin se priporoča testiranje z metodo mikrodilucije s kontrolirano vsebnostjo kalcijevih ionov v gojišču. Kriterijev za testiranje z metodo disk difuzije ni. Testiranje je zato posledično dražje in tehnično zahtevnejše in se ga v rutinskem določanju občutljivosti za antibiotike običajno ne izvaja.

2. DISKUSIJA

V kontekstu zdravljenja MRSA bakteriemije je izbira ustreznega antibiotika kot prve izbire ključnega pomena za izboljšanje izida zdravljenja, saj je neustrezna empirična terapija eden od dejavnikov tveganja za povečano umrljivost (3). Glede na trenutne študije je daptomicin najustreznejša empirična terapija zdravljenja MRSA bakteriemije, predvsem ko je ta posledica intravaskularnih okužb ter okužb kosti, najbolj pri sevih z višjim MIC na vankomicin. Kot nova terapija MRSA bakteriemije, ne samo v primeru MRSA pljučnice, se uveljavlja tudi linezolid, vendar je potrebno več podatkov in študij o varnosti njegove uporabe. Čeprav veliko obeta, še ni dovolj podatkov o varnosti zdravljenja s ceftarolinom v monoterapiji, smiselna pa bi lahko bila uporaba daptomicina in ceftarolina pri neuspehu empirične terapije. Zdravljenje v kombinaciji z drugimi betalaktamskimi antibiotiki se ni izkazalo za učinkovito.

3. ZAKLJUČEK

Vankomicin ostaja ključno zdravilo pri zdravljenju MRSA bakteriemije, vendar pa novejša študije kažejo, da so alternativna zdravila, kot so daptomicin, linezolid in proti MRSA učinkoviti betalaktami, enakovredna in v nekaterih primerih celo boljša izbira. Linezolid se je uveljavil kot prednostno zdravljenje pri pljučnicah in okužbah centralnega živčnega sistema, medtem ko je glede na nekatere raziskave daptomicin bolj učinkovit pri zdravljenju intravaskularnih okužb, tudi na račun manjše smrtnosti. Uporabo vankomicina bi lahko izboljšali z optimiza-

cijo doziranja glede na vrednost AUC/MIC, ki zagotavlja boljši varnostni profil v prid manjše nefrotoksičnosti. Raziskave o novejših betalaktamskih antibiotikih so prav tako obetavne, vendar je potrebno več raziskav za oceno varnosti njihove uporabe kot izkustvene terapije.

4. LITERATURA

1. Pirš M, Križan VH, Vodičar PM, Seme K, Kučina ŠN, Velemirovič I., idr. Letno poročilo o občutljivosti bakterij za antibiotike 1. 1. – 31. 12. 2020, Ljubljana
2. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance in the EU/EEA (AER)*. ECDC. [Internet] 2022, Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-antimicrobial-resistance.pdf>
3. Yang CC, Sy CL, Huang YC, Shie SS, Shu JC, Hsieh PH, idr. Risk factors of treatment failure and 30-day mortality in patients with bacteremia due to MRSA with reduced vancomycin susceptibility. *Sci Rep*. 18. maj 2018;8:7868.
4. Brown NM, Goodman AL, Horner C, Jenkins A, Brown EM. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK. *JAC Antimicrob Resist*. 3. februar 2021;3(1):dlaa114.
5. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, idr. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases*. 1. februar 2011;52(3):e18–55.
6. Poraba protimikrobnih zdravil v letu 2021 [Internet]. 2024, dostopno na https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/11/protimikrobna_zdravila_2022_30_11_2022.pdf
7. EUCAST Breakpoint Tables. [Internet]. 2024, Dostopno na https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
8. Ishaq H, Tariq W, Talha KM, Palraj BRV, Sohail MR, Baddour LM, idr. Association between high vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Infection*. 1. oktober 2021;49(5):803–11.
9. Tong SYC, Lye DC, Yahav D, Sud A, Robinson JO, Nelson J, idr. Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 11. februar 2020;323(6):527–37.
10. Chang J, Tasellari A, Wagner JL, Scheetz MH. Contemporary pharmacologic treatments of MRSA for hospitalized adults: rationale for vancomycin versus non-vancomycin therapies as first line agents. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2. december 2023;21(12):1309–25.
11. Liu CY, Lee WS, Fung CP, Cheng NC, Liu CL, Yang SP, idr. Comparative Study of Teicoplanin vs Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteraemia. *Clinical Drug Investigation*. 1. avgust 1996;12(2):80–7.
12. Maraolo AE, Giaccone A, Gentile I, Saracino A, Bavaro DF. Daptomycin versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection with or without Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics*. avgust 2021;10(8):1014.
13. Samura M, Kitahiro Y, Tashiro S, Moriyama H, Hamamura Y, Takahata I, idr. Efficacy and Safety of Daptomycin versus Vancomycin for Bacteremia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration > 1 $\mu\text{g/mL}$: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceutics*. april 2022;14(4):714.

14. Paladino JA, Jacobs DM, Shields RK, Taylor J, Bader J, Adelman MH, idr. Use of ceftaroline after glycopeptide failure to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia with elevated vancomycin minimum inhibitory concentrations. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1. december 2014;44(6):557–63.
15. Molina KC, Morrisette T, Miller MA, Huang V, Fish DN. The Emerging Role of β -Lactams in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jun 23;64(7):e00468-20.
16. Holland TL, Cosgrove SE, Doernberg SB, Jenkins TC, Turner NA, Boucher HW, idr. Ceftobiprole for Treatment of Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Let*. 389, New England Journal of Medicine. 2023. str. 1390–401.
17. Wald-Dickler N, Holtom P, Spellberg B. Busting the Myth of “Static vs Cidal”: A Systemic Literature Review. *Clin Infect Dis*. 1. maj 2018;66(9):1470–4.
18. Kawasuji H, Nagaoka K, Tsuji Y, Kimoto K, Takegoshi Y, Kaneda M, idr. Effectiveness and Safety of Linezolid Versus Vancomycin, Teicoplanin, or Daptomycin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics*. april 2023;12(4):697.
19. Geriak M, Haddad F, Rizvi K, Rose W, Kullar R, LaPlante K, Yu M, Vasina L, Ouellette K, Zervos M, Nizet V, Sakoulas G. Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Apr 25;63(5):e02483-18.
20. Dilworth TJ, Ibrahim O, Hall P, Sliwinski J, Walraven C, Mercier RC. β -Lactams Enhance Vancomycin Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia Compared to Vancomycin Alone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 20. december 2014;58(1):102–9.

NEINVAZIVNE OKUŽBE, POVZROČENE S PIOGENIMI STREPTOKOKI, IN ZDRAVLJENJE

NON-INVASIVE INFECTIONS CAUSED BY PYOGENIC STREPTOCOCCI AND TREATMENT

Maja Pleško,¹ Mirijam Nahtigal Klevišar¹

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Streptokoki so del normalne mikrobiote dihal, prebavil, sečil in rodil. Lahko povzročajo neinvazivne in invazivne okužbe. Večina okužb je blagih, najpogosteje gre za akutno vnetje žrela in okužbe kože in mehkih tkiv. S kliničnega vidika ni mogoče zanesljivo razlikovati med virusnim in bakterijskim akutnim vnetjem žrela, zaradi česar si pri postavitvi diagnoze pomagamo z uporabo kliničnih točkovnih sistemov in hitrih antigenih testov. Diagnozo negnojnega vnetja kože postavimo na podlagi klinične slike; odvzem kužnin se priporoča le pri bolnikih z imunsko oslabelostjo, hipotenzivnih bolnikih, po ugrizu živali ali ob poškodbah kože po utopitvah. Antibiotik izbire je penicilin, zaradi njegove dokazane učinkovitosti, varnosti in nizke cene.

Ključne besede: akutno streptokokno vnetje žrela, negnojno vnetje kože

ABSTRACT

Streptococci are bacteria, that are commonly colonizing human respiratory, gut and genitourinary systems. They can cause non-invasive and invasive infections. The majority of illnesses caused by streptococci are mild, most commonly they affect the skin and throat. From a clinical point of view, it is not possible to reliably distinguish between viral and bacterial acute pharyngitis, which is why we use clinical scores and rapid antigen tests to help us make a diagnosis. The diagnosis of non-purulent skin infection is made on the basis of the clinical picture. Microbiological diagnostics are recommended only in patients with immune deficiency, immersion injuries, animal bites and in patients with severe systemic features. Penicillin remains the agent of choice because of its proven efficacy, safety and its low cost.

Key words: streptococcal pharyngitis, non-purulent skin infection

UVOD

Streptokoki so skupina po Gramu pozitivnih bakterij, ki se urejajo v pare ali verižice. Predstavljajo del normalne mikrobiote prebavil, dihal, sečil in rotil. Za optimalno rast na gojiščih potrebujejo s krvjo obogatena gojišča. Streptokoke delimo v skupine glede na sposobnost hemolize na krvnem agarju. Nehemolitični (gamahemolitični) streptokoki ne povzročajo hemolize, alfa-hemolitični povzročajo delno, beta-hemolitični pa popolno hemolizo. Delitev po Lancefieldovi deli streptokoke v več skupin glede na vrsto ogljikohidratnega antigena v celični steni. Okužbe pri ljudeh povzročajo predvsem beta-hemolitični streptokoki iz skupin A, B, C/G po Lancefieldovi, ki jih uvrščamo med piogene streptokoke. Najpogostejše povzročajo blage, neinvazivne okužbe, kot na primer akutno vnetje žrela, impetigo in negnojno vnetje kože. Lahko pa povzročajo tudi življenje ogrožujoče, invazivne okužbe (1, 2). V prispevku se bomo osredotočili na akutno vnetje žrela in negnojno vnetje kože.

AKUTNO STREPTOKOKNO VNETHJE ŽRELA

Akutno vnetje žrela (AVŽ) sodi med najpogostejše vzroke za obisk zdravnika na primarnem nivoju (3). Bolezen se najpogostejše pojavlja v hladnejših mesecih leta, predvsem pri otrocih, starih od 5 do 15 let (4). Okužba se prenaša kapljično, inkubacija običajno traja 2 do 5 dni. Najpogostejši povzročitelji AVŽ so virusi, najpogostejši bakterijski povzročitelj pa je beta hemolitični streptokok skupine A – *Streptococcus pyogenes* (angl. Group A Streptococcus, GAS) (3). Le-ta povzroča 5–15 % AVŽ pri odraslih in 20–30 % AVŽ pri otrocih (5). Pri odraslih med bakterijskimi povzročitelji AVŽ do 12 % najdemo tudi streptokoke skupine C in G. (6).

Začetek bolezni je običajno nenaden. Bolečine pri požiranju spremljajo visoka vročina, mrzlica in glavobol. Zlasti otroci lahko tožijo zaradi bolečin v trebuhu, slabosti in bruhanja. Ob kliničnem pregledu najdemo obložene in povečane nebnice, povečane in občutljive prednje vratne bezgavke, lahko petehije na mehkiem nebu, vnetho uvulo in skarlatiniformni izpuščaj (3, 5). Simptomi običajno trajajo do 7 dni, večina ljudi se pozdravi brez specifične terapije, ne glede na etiologijo (virusi ali bakterije) (7).

Zapleti akutnega streptokoknega vnethja žrela so relativno redki tako pri otrocih kot pri odraslih. Delimo jih na gnojne (akutno vnetje srednjega ušesa, akutni mastoiditis, akutni sinusitis, peritonzilarni in retrofaringealni absces, bakteriemija, nekrotizirajoči fasciitis, meningitis) in negnojne (imunsko pogojene): akutna revmatična vročina, akutni poststreptokokni glomerulonefritis (4). Gnojni zapleti se pojavijo v manj kot 1,4 % primerov AVŽ, negnojni pa se pojavijo samo po AVŽ, povzročenih z GAS. Letna incidenca akutne revmatične vročine je v Nemčiji ocenjena na manj kot 1/1.000.000 prebivalcev, v državah v razvoju je incidenca višja. Tudi akutni poststreptokokni glomerulonefritis je redek in ima dobro prognozo. Dokazov, da protimikrobno zdravljenje primarne okužbe prepreči njegov nastanek, ni (6). Ugoden učinek antibiotične terapije pri zmanjšanju pojavnosti revmatične vročine po AVŽ so dokazali v raziskavah, izvedenih v 50. in 60. letih prejšnjega stoletja. Takrat je bila incidenca teh zapletov veliko višja kot danes, ko je pojavnost revmatične vročine v zahodnem svetu izjemno nizka (4).

Asimptomatski nosilci *S. pyogenes* v žrelu so predvsem med otroci pogosti. Po Tanzu in Shulmanu je več kot 20 % asimptomatskih šolskih otrok pozimi in spomladi klicenoscev (4). Več evropskih preiskav je ugotavljalo stopnje nosilstva pri otrocih in odraslih. Najvišjo stop-

njo nosilstva so ugotovili pri otrocih, starih 14 let ali manj (10,9 %), v primerjavi z 2,3 % pri osebah, starih 15–44 let, in 0,6 % pri starejših od 45 let (8).

S kliničnega vidika ni mogoče zanesljivo razlikovati med virusnim in bakterijskim AVŽ. Kombinacija posameznih simptomov in znakov lahko poveča verjetnost za virusno oziroma bakterijsko etiologijo AVŽ (6). Za pomoč pri postavitvi diagnoze je bilo zato predlaganih več kliničnih točkovnih sistemov. Najbolj znan in uporabljen je Centorjev točkovni sistem, ki je bil predlagan za diagnozo streptokoknega AVŽ leta 1981. Temelji na študiji 286 odraslih bolnikov z vnetjem žrela, ki so bili obravnavani v urgentni ambulanti Univerze College of Virginia. Centor in sodelavci so identificirali štiri znake in simptome za oceno verjetnosti akutnega streptokoknega vnetja žrela pri odraslih (9). Njegova uporaba pri otrocih je manj zanesljiva (4). Točkovnik dodeli po 1 točko za vsakega od štirih simptomov: obloge na nebnicah, boleče ali povečane sprednje vratne bezgavke, telesna temperatura > 38 °C in odsotnost kašlja (3, 9). McIsaacov klinični točkovnik izboljša Centorjeva merila tako, da doda še starost (dodatna točka za mlajše od 15 let in odvzem točke pri starejših od 45 let) in s tem poveča njegovo uporabo v pediatrični populaciji (3). Nemške in britanske smernice upoštevajo tudi uporabo FeverPAIN točkovnika. Njegova uporaba je v angleški raziskavi vodila v 27–29 % zmanjšanje predpisovanja protimikrobne terapije brez povečanja stopnje zapletov ali ponovnih pregledov (7). Določitev laboratorijskih parametrov nam pri postavitvi diagnoze ni v pomoč, zato njihova uporaba ni rutinsko priporočena (6).

Tabela 1. Klinični točkovni sistemi za diagnozo akutnega streptokoknega vnetja žrela (6)

Centorjev točkovnik (po 1 točko za vsakega)	McIsaacov točkovnik (po 1 točko za vsakega)	FeverPAIN točkovnik (po 1 točko za vsakega)
• obloge na nebnicah • boleče/povečane sprednje vratne bezgavke • vročina > 38 °C • odsotnost kašlja	• obloge na nebnicah • boleče/povečane sprednje vratne bezgavke • vročina > 38 °C • odsotnost kašlja • bolnik < 15 let • bolnik > 45 let (–1 točka)	• obloge na nebnicah • vročina > 38 °C v predhodnih 24 urah • pregled pri zdravniku znotraj 3 dni zaradi intenzitete simptomov • izrazita pordelost in otekanje tonzil • odsotnost kašlja ali rinitisa

Tabela 2. Primerjava in napovedna vrednost treh kliničnih točkovnih sistemov (6)

	Nizko tveganje (0–2 točki)	Srednje tveganje (3 točke)	Visoko tveganje (> 3 točke)
Centorjev točkovnik (≥ 15 let)	13 % GAS	38 % GAS	57 % GAS
McIsaacov točkovnik (≥ 3 let)	11 % GAS	37 % GAS	55 % GAS
FeverPAIN točkovnik (≥ 3 let)	16 % A/C/G strep	43 % A/C/G strep	63 % A/C/G strep

GAS: streptokok skupine A, A/C/G strep: streptokoki skupine A, C in G

Na osnovi števila točk, ki ga dobimo z uporabo kliničnih točkovnih sistemov, se odločimo, pri katerih bolnikih je smiselna nadaljnja diagnostika. Diagnozo pri njih potrdimo z dokazom antigena GAS v brisu žrela (hitri antigeni test, HAT) ali osamitvijo bakterije na gojišču. Najbolj razširjena je uporaba HAT. V primeru negativnega HAT kultura ni potrebna

(4). Prednosti HAT so nizka cena, hiter izvid in enostavna uporaba, slabost pa, da ne ločijo med nosilci streptokoka v žrelu ter bolniki s pravo okužbo (3). Večina HAT ima visoko specifičnost ($\geq 95\%$) in občutljivost (85 %) (3, 4). Z uporabo HAT le pri bolnikih z visoko pred-testno verjetnostjo se izognemo identifikaciji nosilcev GAS v žrelu, ki imajo sočasno virusno AVŽ (5). Smernice Evropskega združenja za klinično mikrobiologijo in infekcijske bolezni (angl. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) priporočajo uporabo HAT pri bolnikih, ki dosežejo ≥ 3 točke na Centorjevem točkovniku, pri ostalih pa njihova uporaba ni potrebna (4). McIsaac s sodelavci je v raziskavi prikazal, da več kot 40 % odraslih z AKŽ prejme protimikrobno terapijo po nepotrebnem, v kolikor se HAT ne uporablja (10).

Z zdravljenjem AVŽ skušamo olajšati simptome, skrajšati trajanje bolezni, preprečiti gnojne in negnojne zaplete ter zmanjšati prenos okužbe na druge (3). Protimikrobno zdravljenje skrajša trajanje simptomov za približno 16 ur (7). V obsežni metaanalizi randomiziranih raziskav, v katerih so primerjali protimikrobno zdravljenje s placebom pri otrocih in odraslih s streptokoknim AVŽ, so pri bolnikih, zdravljenih z antibiotiki, ugotavljali zmanjšano incidenco akutnega vnetja srednjega ušesa znotraj 14 dni (0,47 proti 2,0 %; razmerje tveganj (RT) 0,30) in peritonzilarnega abscesa v dveh mesecih (0,24 proti 2,3 %; RT 0,15) (11).

Vse bolnike zdravimo simptomatsko. Bolečine in vročino lajšamo s paracetamolom in ibuprofenom, potrebna je skrb za zadostno hidracijo (7). Antibiotik izbire za zdravljenje streptokoknega AVŽ je fenoksimetilpenicilin (penicilin V) v odmerku 1.000.000 IE na 8–12 ur (12), pri otrocih, starih od 3–15 let, pa v odmerku 50.000–100.000 IE/kg TT/dan, razdeljeno na 3 odmerke (pri otrocih, ki obiskujejo vzgojno varstvene ustanove je lahko tretji odmerek težaven, zaradi česar lahko dnevni odmerek razdelimo na 2 odmerka – zjutraj in zvečer) (6). Smernice ESCMID in smernice Ameriškega združenja za infekcijske bolezni (angl. Infectious Diseases Society of America, IDSA) priporočajo trajanje zdravljenja do verjetne eradikacije povzročitelja iz žrela, običajno 10 dni. V primeru alergije poleg klaritromicina priporočajo cefalosporine 1. generacije, klindamicin ali azitromicin (4, 5). Nemške smernice za klinično prakso iz leta 2021 priporočajo penicilin V za 5–7 dni (6), britanski strokovnjaki (angl. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) pa 5–7 dnevno zdravljenje, če je antibiotik predpisan za lajšanje simptomov, v primeru rekurentne okužbe pa 10 dnevno zdravljenje poveča verjetnost mikrobiološke ozdravitve (7). Do izboljšanja simptomov pride znotraj 24–48 ur po predpisu protimikrobne terapije (5). Večina bolnikov se lahko vrne na delovno mesto in v vzgojno izobraževalne ustanove 24 ur po uvedbi protimikrobne terapije, če so brez vročine in se dobro počutijo. Priporočilo temelji na majhni kohortni raziskavi pri otrocih, ki je pokazala, da približno 80 % bolnikov z mikrobiološko dokazanim GAS faringitisom v 24 urah po začetku zdravljenja odstrani organizem iz ustnega dela žrela (13). Pri ponavljajočih se okužbah običajno naslednje epizode zdravimo z antibiotikom iz drugega razreda. Pri blažjih do zmernih epizodah lahko odložimo začetek protimikrobnega zdravljenja za 2–3 dni, saj opazovalni podatki kažejo, da tak pristop morda omogoča razvoj imunosti proti povzročitelju, kar vodi v višjo stopnjo eradikacije (14).

Streptokokno AVŽ preprečujemo z ustrezno higieno rok. Učinkovitost tonzilektomije za zmanjšanje AVŽ ostaja vprašljiva. Pri otrocih s ponavljajočim AVŽ se je po tonzilektomiji število okužb in s tem povezanih odsotnosti iz šole zmanjšalo v prvem letu po operativnem posegu, kasneje pa te koristi niso vztrajale, zato dolgoročna uspešnost operativnega zdravlje-

nja ostaja vprašljiva. Smernice Ameriške akademije za otolaringologijo ter kirurgijo glave in vratu (angl. American academy of otolaryngology – head and neck surgery) v primeru ponavljajočih streptokoknih AVŽ priporočajo razmislek o tonzilektomiji, v kolikor je bilo v preteklem letu vsaj 7 epizod AVŽ, v preteklih dveh letih vsaj 5 epizod letno in v preteklih treh letih vsaj 3 epizode letno, sicer pa budno spremljanje. Epizode AVŽ morajo biti medicinsko dokumentirane (bolečine v žrelu ter vsaj še 1 od: vročina > 38,3 °C, boleče/povečane vratne bezgavke, obloge na nebnicah ali pozitiven hitri streptokokni test) (15).

Identifikacija nosilcev GAS v žrelu ni upravičena, saj le-ti ne potrebujejo protimikrobne terapije, ne prenašajo okužbe na svoje tesne stike in verjetno nimajo tveganja za razvoj gnojnih ali negnojnih zapletov okužbe. Eradikacija nosilstva je smiselna le v primeru izbruha revmatične vročine, akutnega poststreptokoknega glomerulonefritisa ali invazivne GAS okužbe v skupnosti, v primeru izbruha streptokoknega AVŽ v zaprti ali delno zaprti skupini ter ob prisotnosti revmatične vročine v družini ali pri bolniku. Če pa zdravnik posumi na t.i. »pingpong« širjenje okužb znotraj družine s posledičnimi ponavljajočimi se okužbami, je najverjetneje smiselno odvzeti brise žrela vsem družinskim stikom hkrati ter zdraviti tiste, pri katerih so rezultati kulture ali HAT pozitivni (5).

NEGNOJNO VNETJE KOŽE

Šen in celulitis sta v tuji literaturi pogosto uporabljena kot sopomenki, ker ju klinično težko ločimo (16). Šen (erizipel) je vnetje kože z ostro omejeno rdečino, ki prizadene zgornji del usnjice. Celulitis je okužba kože, ki sega v spodnji del usnjice in lahko prizadene subkutano maščevje. Zaradi globlje ležečega vnetja rdečina kože ni ostro omejena od okolice. Obe okužbi se razvijeta kot posledica vdora bakterij preko kožne bariere, praviloma so prisotni sistemski znaki okužbe, lahko področni limfadenitis. Najpogostejši povzročitelji obeh so beta-hemolitični streptokoki skupine A, redkeje B, C in G, povzročitelj celulitisa je tudi *Staphylococcus aureus* in v posebnih okoliščinah (ugriz živali, kronična rana, bolniki z imunsko oslabelostjo) po Gramu negativne bakterije, anaerobne bakterije in glive (17, 18). Diagnozo postavimo na podlagi klinične slike. V retrospektivni raziskavi, opravljeni v zvezni državi Massachusetts, so ocenjevali klinično uporabnost mikrobiološke in radiološke diagnostike pri 183 bolnikih z nezapletenim celulitisom. Ugotovili so, da so bile hemokulture odvzete pri 32 % (n = 60), od teh so bile pozitivne pri 1,7 % (n = 1) bolnikov. Rezultat odvzetih hemokultur ni imel vpliva na potek zdravljenja in izbiro protimikrobne terapije. Več kot 60 % (n = 124) udeležencev je imelo opravljeno slikovno diagnostiko (v 46 % opravljena ultrazvočna preiskava). Le pri 8 bolnikih (6,5 %) je bila s slikovno preiskavo ovržena diagnoza celulitisa (19). V švicarski retrospektivni raziskavi so ocenjevali stopnjo bakteriemije pri bolnikih z nezapletenim celulitisom. Od 476 bolnikov je imelo 52,5 % (n = 250) odvzete hemokulture, bakteriemijo so ugotavljali pri 4,8 % (n = 12) bolnikov. Pri devetih bolnikih je bila izolirana bakterija iz rodu *Streptococcus spp.*, pri ostalih treh pa *Staphylococcus spp.* (20). Zaključki obeh raziskav so skladni z obstoječimi smernicami, ki ne priporočajo rutinskega odvzema hemokultur, saj dodatna mikrobiološka diagnostika ne vpliva na potek zdravljenja. V smernicah IDSA se priporoča odvzem mikrobioloških kužnin (hemokulture, biopsija ali aspiracija prizadete kože) le pri pacientih z imunsko oslabelostjo (maligna bolezen na kemoterapiji, nevtropenija, oslabljen celična imunost), pri bolnikih s povišano telesno temperaturo in hipotenzijo ter po ugrizu

živali ali ob poškodbah kože pri utopitvi. Za oceno razširjenosti okužbe si lahko pri bolnikih z nevtropenijo pomagamo s slikovnimi preiskavami. (21).

Negnojno vnetje kože, povzročeno z betahemolitičnim streptokoki, zdravimo s penicilinom. Glede na zadnje poročilo slovenske komisije za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila so zanj občutljivi vsi izolati *Streptococcus pyogenes* in *Streptococcus agalactiae*. V primeru alergije na penicilin uporabimo klindamicin (občutljivost kliničnih izolatov *S. pyogenes* in *S. agalactiae* v Sloveniji leta 2017 95,9 % in 77,4 %) ali makrolide (občutljivost kliničnih izolatov *S. pyogenes* in *S. agalactiae* leta 2017 v Sloveniji 94,2 % in 77,1 %) (18, 22). Glede na podatke iz tujine so streptokoki skupine C/G na penicilin dobro občutljivi, porašča pa odpornost na klindamicin in makrolide (v Izraelu rezistentnih od 27,8 % do 38,8 % vseh izolatov) (1). Ob ustreznem kliničnem izboljšanju zdravljenje traja 5 dni. Intravensko zdravljenje je indicirano pri imunsko oslabljenih bolnikih, pri hujšem poteku okužbe, pri sumu na okužbo mehkih tkiv ali v primeru nezmožnosti uživanja peroralne antibiotične terapije (21). Uporabimo penicilin G v odmerku 1–2.000.000 IE na 6 ur (18).

Po prebolelem šenu ali celulitisu imajo bolniki večje tveganje za ponovitev bolezni. Ponavljajoči se celulitis predstavlja kar 40–50 % vseh sprejemov v bolnišnico zaradi celulitisa, poleg tega pa se z vsako epizodo vnetja poveča verjetnost za ponovitev, zato je prepoznavanje in zdravljenje dejavnikov tveganja ključno v obravnavi teh bolnikov (16, 23). Najpomembnejši lokalni dejavniki tveganja za ponovitev bolezni so kronični limfedem, kronična venska insuficienca in kožne bolezni (tinea pedis, kronični ulkusi, onihomikoza). Med sistemskimi dejavniki tveganja za ponovitev so najpogostejše omenjeni debelost, sladkorna in maligna bolezen. Poleg hitrega in učinkovitega zdravljenja akutne okužbe je potrebno izvajati zaščitne nefarmakološke ukrepe. Med slednje prištevamo kompresijsko zdravljenje limfedema, ustrezno higieno nog in stopal, zmanjševane telesne teže in dobro obravnavo pridruženih sistemskih bolezni (16). V randomizirani raziskavi bolnikov s kroničnim limfedemom in ponavljajočimi se celulitisi, se je v skupini s kompresijskim zdravljenjem v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšalo število ponovitev s 40 % na 15 % v šestih mesecih (24).

V primeru ponavljajočih se okužb (več kot 3–4 epizode na letni ravni) se priporoča razmislek o uvedbi zaščitnega protimikrobnega zdravljenja. Po smernicah IDSA šen/celulitis preprečujemo s penicilinskimi antibiotiki in sicer s peniclinom V v odmerku 400.000 IE do 1.500.000 IE dvakrat dnevno *per os* (po.) ali intramuskularnim benzatinijevim benzilpenicilatom (BPG) v odmerku 1.200.000 ali 2.400.000 IE na 2 do 4 tedne (21). V primeru alergije lahko uporabimo eritromicin (250 mg dvakrat dnevno po.), azitromicin (250 mg dnevno po.) ali klaritromicin (500 mg dnevno po.) (16, 25). Čas trajanja zaščitnega zdravljenja ni jasno določen, glede na IDSA smernice je predvideno zaščitno zdravljenje od 4 do 52 tednov (16, 21).

ZAKLJUČEK

Piogeni streptokoki so pogosti povzročitelji okužb, ki pomembno vplivajo na obolevnost tako odraslih kot otrok. Različna evropska in ameriška priporočila si niso enotna in kličejo k novim raziskavam ter posodobitvi smernic. V Sloveniji nacionalnih smernic za zdravljenje ne-invazivnih streptokoknih okužb nimamo. Vseeno je pomembno, da obstoječe tuje smernice poznamo in jim sledimo. Ob jasni občutljivosti GAS na penicilin je uporaba širokospektralnih antibiotikov neupravičena.

LITERATURA

1. Dekker JP, Ruoff KL. Classification of Streptococci. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ninth ed. Philadelphia PA: Elsevier. 2020; p. 2444–6.
2. Gray BM, Stevens DL. Streptococcal Infections. Bacterial Infections of Humans. [internet]. 2009 [citirano 2023 Dec 28]; 29: 743–82. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121349/>.
3. Mustafa Z, Ghaffari M. Diagnostic Methods, Clinical Guidelines, and Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Narrative Review. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10:563627.
4. ESCMID Sore Throat Guideline Group; Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, et al. Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect. 2012;18 Suppl 1:1–28.
5. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012; 55(10):e86–102.
6. Krüger K, Töpfner N, Berner R, Windfuhr J, Oltrogge JH; Guideline group. Clinical Practice Guideline: Sore Throat. Dtsch Arztebl Int. 2021; 19;118(11):188–94.
7. NICE guideline [NG84]. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. [Citirano 2024 Jan 06]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/resources/sore-throat-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-1837694694085>.
8. Hoffmann S. The throat carrier rate of group A and other beta hemolytic streptococci among patients in general practice. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B. 1985; 93(5):347–51.
9. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making. 1981; 1(3):239–46.
10. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA. 2004; 291(13):1587–95.
11. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 2013(11):CD000023.
12. Rakuš J, Lejko Zupanc T. Akutno vnetje žrela. In: Tomažič J., Strle F., ur.: Infekcijske bolezni. Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, Tiskarna Povše, Ljubljana 2017. 252–5.
13. Snellman LW, Stang HJ, Stang JM, Johnson DR, Kaplan EL. Duration of positive throat cultures for group A streptococci after initiation of antibiotic therapy. Pediatrics. 1993; 91(6):1166–70.
14. Pichichero ME. Treatment and prevention of streptococcal pharyngitis in adults and children. In: UpToDate, Givens J, Bond S (ed), Wolters Kluwer. [citirano 2024 Feb 18]
15. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). Otolaryngol Head Neck Surg. 2019; 160(1_suppl):S1–S42.
16. Ong BS, Dotel R, Jong Ngian VJ. Recurrent Cellulitis: Who is at risk and how effective is antibiotic prophylaxis. Intern J Gen Med. 2022; 1: 6561–72.
17. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: A Review. JAMA. 2016; 316 (3): 325–37.
18. Lotrič-Furlan S. Okužbe kože in mehkih tkiv. In: Tomažič J., Strle F., ur.: Infekcijske bolezni. Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, Tiskarna Povše, Ljubljana 2017. 151–74.

19. Ko LN, Garza- Mayers AC, St John J, Strazzula L, Vedak P, Dobry AS, et al. Clinical usefulness of imaging and blood cultures in cellulitis evaluation. *JAMA Intern Med.* 2018; 178 (7): 994–6.
20. Bauer S, Aubert CE, Richli M, Chuard C. Blood cultures in the evaluation of uncomplicated cellulitis. *Eur J Intern Med.* 2016; 36: 50–6.
21. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infection Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 15; 59 (2): 10–52.
22. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2017. [internet]. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. 1. izdaja. [citirano 2024 Jan 7]; Dosegljivo na: [http:// www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz](http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz).
23. Huang YF, Tang HJ, Hsu HL. The impact of monthly prophylactic antibiotics use in patients with recurrent cellulitis: A 20-year population-based cohort study in a Medical center. *Inf and Drug Resistance.* 2023; 16: 3819–27.
24. Webb E, Neeman T, Bowden FJ, Gaida J, Mumford V, Bisset B. Compression therapy to prevent recurrent cellulitis of the leg. *N Engl J Med.* 2020; 383 (7): 30–9.
25. Chlebicki MP, Oh CC. Recurrent cellulitis: risk factors, etiology, pathogenesis and treatment. *Curr Infect Dis Rep.* [internet]. 2014 [citirano 2024 Jan 4]; 16 (9): 422. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1007/s11908-014-0422-0>.

INVAZIVNE OKUŽBE POVZROČENE S *STREPTOCOCCUS PYOGENES* IN ZDRAVLJENJE

INVASIVE INFECTIONS CAUSED BY *STREPTOCOCCUS PYOGENES* AND TREATMENT

Peter Adamič, Natalija Planinc Strunjaš

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Streptokoki so po Gramu pozitivni koki, ki pri človeku povzročajo številne vrste okužb. Najpomembnejši predstavnik je *Streptococcus pyogenes*. V zadnjem letu se incidenca invazivnih streptokoknih okužb v številnih evropskih državah povečuje. Diagnostični in terapevtski pristopi se razlikujejo glede na mesto okužbe. Antibiotična terapija izbire je penicilin. Dodatek klindamicina je smiselna pri invazivnih okužbah, ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje, pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih je smiselna dodatna uporaba parenteralnih pripravkov intravenskih imunoglobulinov. Pri nekaterih okužbah, kot so nekrotizirajoči fasciitis, plevralni empiem ali osteomyelitis, je potrebna kombinacija kirurškega in antibiotičnega zdravljenja.

Ključne besede: streptokokne okužbe, invazivne okužbe, zdravljenje streptokoknih okužb, diagnostika invazivnih streptokoknih okužb

ABSTRACT

Streptococci are Gram-positive cocci that cause many types of infections in humans. The most important representative is *S. pyogenes*. In recent years, the incidence has been increasing in many European countries. Diagnostic and therapeutic approaches differ depending on the localization of the infection. The antibiotic therapy of choice is penicillin. The addition of clindamycin is warranted in invasive infections that require hospital treatment, in haemodynamically unstable patients the additional use of parenteral preparations of intravenous immunoglobulins is sensible. Certain infections, such as necrotising fasciitis, pleural empyema or osteomyelitis, require a combination of surgical and antibiotic treatment.

Key words: streptococcal infections, invasive infections, treatment of streptococcal infections, diagnosis of invasive streptococcal infections

UVOD

Streptokoki so po Gramu pozitivni fakultativno anaerobni koki v parih ali verižicah, ki pri človeku lahko povzročajo različne vrste okužb. Glede na vrsto hemolize na krvnem agarju jih

delimo na α -, β - in γ - hemolitične. Med piogene streptokoke uvrščamo β -hemolitične streptokoke skupin A, B in C/G. Najpomembnejši predstavnik piogenih streptokokov, ki povzročajo invazivne okužbe, je *Streptococcus pyogenes*. Ima številne virulenčne dejavnike, najpomembnejša je beljakovina M. Najpogostejše invazivne streptokokne okužbe (ISO) so okužbe kože in mehkih tkiv kot je nekrotizirajoči fasciitis, možne so tudi bakteriemija, pljučnica, osteomielitis, septični artritis in okužbe osrednjega živčevja. Pomemben zaplet je streptokokni sindrom toksičnega šoka (*angl.* streptococcal toxic shock syndrome – STSS). Med dejavnike tveganja za razvoj invazivne streptokokne okužbe spadajo zelo nizka ali visoka starost, prekinitev kožne integritete, predhodna okužba z virusom gripe ali noricami ter pridružene bolezni, kot so srčno popuščanje, sladkorna bolezen in maligne bolezni (1).

EPIDEMIOLOGIJA ISO

Okužbe, povzročene z *S. pyogenes*, se pojavljajo v vseh starostnih skupinah, z večjo pojavnostjo v zimskih in pomladnih mesecih (1). Letna pojavnost na globalni ravni je ocenjena na več kot 700 milijonov. Pojavnost in smrtnost ISO sta višji v državah v razvoju z grobo oceno letne umrljivosti okrog 158.500 smrti, v primerjavi s 4.400 smrti v razvitih državah (2). V zadnjem letu se je glede na poročila povečala pojavnost ISO v številnih evropskih državah, najbolj izrazit porast je bil v pediatrični populaciji (3–7). V Združenem kraljestvu se je povečala obolevnost predvsem v skupini otrok, ki so predstavljali 26,1 % vseh primerov, kar je več kot v preteklih letih (6,4–13,1 %). Največji porast pojavnosti so zabeležili v starostni skupini 1–4 let. Pri 25,8 % primerov so beležili sočasne okužbe z respiratornimi virusi (5). Na Nizozemskem so ISO porasle predvsem v skupini otrok do 5 let, kjer se je bilo število prijavljenih primerov sedemkrat večje kot v letih pred covid-19. Med otroki sta bili najpogostejši klinični sliki sepsa in pljučnica z empiemom, povečalo se je tudi število primerov nekrotizirajočega fasciitisa. Pri 18 % primerov je bila prisotna sočasna okužba z gripo, pri 33 % pa predhodna okužba z virusom varičela zoster (VZV) (7). V španski študiji so prav tako opažali štirikraten porast primerov, porast je sovpadal tudi s porastom okužb z respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Najpogostejše je šlo za pljučnice in okužbe kože in mehkih tkiv (4). Na Danskem je bila največja pojavnost okužb med starejšimi od 85 let, do največjega relativnega porasta pa je prišlo v starostni skupini pod 5 let. Analiza izolatov je pokazala večji delež bolj virulentnih M1 različic (6). Poglavitni virulenčni dejavnik *S. pyogenes* je namreč beljakovina M, ki jo kodira gen *emm* in služi kot osnova za molekularno epidemiološko tipiziranje. Bakterije z različnimi podtipi *emm* so različno virulentne, njihova epidemiologija pa se spreminja, še posebej v zadnjih letih po pandemiji covid-19. Beljakovina M moti sistem komplementa in posledično opsonizacijo ter fagocitozo s strani nevtrofilnih granulocitov. Deluje tudi kot adhezin in se vpleta tudi v proces koagulacije. Poleg beljakovine M ima *S. pyogenes* še polisaharidno kapsulo. Izloča različne encime, kot so proteinaze, DNaze, streptokinaze in streptolizini, ki igrajo vlogo pri prodiranju bakterije skozi tkiva. Streptokokni pirogeni eksotoksin A (SpeA) deluje kot superantigen, ki nespecifično aktivira limfocite T in sproži produkcijo proinflammatoryh citokinov ter močan sistemski vnetni odziv (1). V več raziskavah po Evropi so izpostavili povezavo med ukinjanjem zaščitnih ukrepov med pandemijo covid-19 in porastom tako streptokoknih kot tudi drugih okužb, predvsem med otroki. V Sloveniji je v obdobju 2020–2021 prav tako prišlo do pomembnega upada

števila prijavljivih primerov okužbe z *S. pyogenes* (šen, škraltinka, sepsa in angina) glede na predpandemsko obdobje, upadla je tudi pogostnost predpisovanja fenoksimetilpenicilina. Pojav je najverjetneje posledica nefarmakoloških ukrepov za preprečevanje širjenja okužb, ki so se izvajali v času pandemije covid-19 (8).

ZDRAVLJENJE

Penicilin je zdravilo izbire za zdravljenje okužb povzročenih s *S. pyogenes*, saj so univerzalno občutljivi. V primeru alergije na betalaktamske antibiotike se uporablja azitromicin ali klindamicin. Kadar ni mogoče izključiti stafilokoka kot povzročitelja okužbe se lahko izbere protistafilokokni penicilin, ki je prav tako učinkovit proti *S. pyogenes* (1). Glede na podatke za Slovenijo je občutljivost *S. pyogenes* za penicilin 100 %, prav tako za vankomicin. V letu 2017 je bilo na makrolide odpornih 5,5% izolatov *S. pyogenes* iz kliničnih kužnin, na klindamicin pa 4,1 % (9). Trajanje zdravljenja je odvisno od mesta okužbe in kliničnega poteka. V primeru težje potekajočih okužb obstajajo različni protokoli zdravljenja, ki vključujejo tudi sočasno uporabo klindamicina ali intravenskih imunoglobulinov (IVIG), vendar so klinični podatki o njihovi učinkovitosti omejeni. Klindamicin je bakteriostatični linkozamidni antibiotik, ki inhibira sintezo proteinov z delovanjem na 50s podenoto bakterijskega ribosoma. Lastnosti, zaradi katerih je uporabljen pri zdravljenju ISO, so boljše prodiranje v tkiva, zaviranje transkripcije genov za eksotoksine in s tem zmanjšanje njihove sinteze ter sposobnost premostitve Eaglovega efekta. Pri Eaglovem efektu gre za relativno zmanjšanje učinkovitosti betalaktamskih antibiotikov pri okužbah z velikim bakterijskim bremenom (10). Intravenski imunoglobulini (IVIG) se uporabljajo za obvladovanje imunskih pomanjkljivosti in različnih vnetnih stanj. Cilj terapije je modulacija in normalizacija imunskega odziva. Sestava IVIG pripravkov je podobna sestavi imunoglobulinov v normalni človeški plazmi, največji delež predstavljajo protitelesa IgG. IVIG zavirajo delovanje streptokoknih in stafilokoknih virulenčnih faktorjev in s tem lahko doprinesejo k zdravljenju invazivnih okužb (10). Glede na podatke iz določenih raziskav z nižjo stopnjo kvalitete dokazov, bi lahko pripravki IVIG z dodanimi IgM in IgA protitelesi zmanjšali smrtnost pri sepsi v primerjavi s pripravki, ki vsebujejo samo protitelesa IgG, še posebej pri bolnikih z izrazito zavrtim ali hiperaktivnim imunskim odzivom. Jasnih priporočil glede njihove uporabe še ni. (11).

V preglednem članku je Laho s sod. zbral podatke iz petih observacijskih raziskav, ki so preučevale vpliv dodatka klindamicina ali IVIG na smrtnost pri nekrotizirajočem fasciitisu in STSS, tako pri odrasli kot pediatrični populaciji. Trajanje zdravljenja s klindamicinom je bilo navedeno zgolj v eni od peti študij z medianim trajanjem 4 dni. Pri vseh je dodatek klindamicina zmanjšal smrtnost. Kljub temu, da ni na voljo podatkov iz randomiziranih raziskav, so zaključili, da je dodatek klindamicina penicilinu smiselni pri težko potekajočih invazivnih streptokoknih okužbah, ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje. Kot težko potekajoče ISO so definirali pljučnico, meningitis, nekrotizirajoči fasciitis, STSS ali katerakoli okužba, ki zahteva sprejem v enoto intenzivne terapije. Podatkov o optimalnem trajanju sočasnega zdravljenja s klindamicinom ni na voljo.

Identificirali so tudi 10 raziskav o učinku IVIG. Podatki dveh meta analiz in štirih observacijskih študij so kazali na zmanjšanje smrtnosti bolnikov s STSS. Vključeni sta bili še dve randomizirani raziskavi. V eni, ki je vključevala 21 bolnikov, je bila smrtnost v skupini, ki je

prejela IVIG, manjša, vendar rezultati niso bili statistično značilni. V drugi, v katero je bilo vključenih 100 bolnikov, niso zaznali razlike v smrtnosti ali kvaliteti življenja po 6 mesecih. Glede na zbrane podatke so zaključili, da je dodatek IVIG smiseln pri osebah s STSS, pri katerih je potrebno zdravljenje v enoti intenzivne terapije (12). V meta-analizo prognostičnih faktorjev pri bolnikih z STSS Bartoszko s sod. vključil 41 raziskav. Zaključil je, da je dodatek klindamicina povezan z zmanjšanjem smrtnosti pri bolnikih s STSS. Prav tako je smrtnost zmanjšal dodatek IVIG pri bolnikih, ki so že prejeli klindamicin. Učinek IVIG pri bolnikih, ki sočasno niso prejeli klindamicina ni bil jasn. Vsi zaključki so imeli nizko stopnjo kvalitete dokazov (13). Trenutno še ni konsenza glede sočasne uporabe klindamicina ali IVIG v terapiji invazivnih streptokoknih okužb. V ameriških, kanadskih in irskih priporočilih se priporoča dodatek klindamicina za vse hujše potekajoče ISO, dodatek IVIG pa za okužbe, ki se ne odzivajo na zdravljenje. V Združenem Kraljestvu, Belgiji in Avstraliji jasnih priporočil ni (12). Slovenska priporočila pri nekrotizirajočem fasciitisu in STSS priporočajo kombinacijo penicilina in klindamicina, prav tako svetujejo dodatek IVIG, če je bolnik hemodinamsko nestabilen (14).

Pri tesnih stikih z indeks osebo je možna uvedba antibiotične profilakse, vendar enotnih priporočil ni. Večje tveganje za prenos okužbe z bolnika imajo osebe v istem gospodinjstvu, spolni partnerji in osebe, ki obiskujejo iste ustanove (vrtcu, šole, domovi za ostarele, zapori ...). Priporočila se razlikujejo glede na državo, pri čemer nekatera zagovarjajo kemoprofilakso samo pri skupinah z visokim tveganjem ali pri hudih primerih, druga pa priporočajo širšo uporabo. Vedno je priporočljivo bolnikove tesne stike obvestiti o možnosti prenosa okužbe z *S. pyogenes* in ukrepanju ob simptomih. V pregledni študiji Laho s sod. priporočajo uporabo penicilina, v primeru alergije pa cefalosporina prve generacije ali azitromicin, pri vseh članih bolnikovega gospodinjstva in pri ostalih tesnih stikih, ki so ogroženi za težji potek (12).

NEKROTIZIRAJOČI FASCIITIS

Pri nekrotizirajočem fasciitisu gre za bakterijsko okužbo kože, podkožnih tkiv, fascij in mišic. Glede na povzročitelja jih delimo na dva tipa. Pri tipu 1 gre za polimikrobno okužbo. Ogroža predvsem bolnike s pridruženimi boleznimi kot so sladkorna bolezen, debelost, motnje arterijske prekrvavitve ipd. Pri tipu 2 gre za monomikrobno okužbo z *S. pyogenes* ali *S. aureus* in se lahko pojavi pri sicer zdravih osebah, dodatno se lahko razvije STSS (15). V zgodnji fazi okužbe je lahko prisotna huda bolečina, ki se ojača ob palpaciji, in je neskladna s kožnimi spremembami, ki so lahko blago izražene ali odsotne. Ob širjenju okužbe postane koža eritematozna ali temneje razbarvana, prisotna je oteklina in toplota. Hitro se razvijejo sistemski znaki okužbe z vročino, tahikardijo in klinična slika sepse in septičnega šoka. Pomembna je zgodnja prepoznavna kliničnih znakov okužbe, čimprejšnja uvedba antibiotika in kirurška intervencija z nekrektomijo prizadetih tkiv, drenažo abscesov in odvzemom histopatoloških in mikrobioloških vzorcev. Včasih je potrebno stopenjsko kirurško zdravljenje z več operacijami (16).

PLJUČNICA

S. pyogenes je redek povzročitelj zunajbolnišnične pljučnice. Diagnostika temelji na kombinaciji laboratorijskih, radioloških in mikrobioloških preiskav. Priporočljiv je predvsem odvzem

ustreznih kužnin ter druge preiskave glede na priporočila za obravnavo zunajbolnišničnih pljučnic. (17, 18). Možni zapleti pljučnice, povzročene z *S. pyogenes* so plevralni izliv, empiem, pljučni absces, sepsa in septični šok (19). Pri empiemu, ki je pogost zaplet, je potrebna kombinacija antibiotičnega in kirurškega zdravljenja, najpogosteje z vstavitvijo torakalne drenaže ali video-asistirano torakoskopsko operacijo pljuč.

Leta 1999 so opisali serijo 17 primerov *S. pyogenes* pljučnice. Smrtnost je bila 47 %, 65 % bolnikov je imelo vsaj en dejavnik tveganja za težji potek okužbe. Zapleti so vključevali septični šok, osteomielitis, plevralni izliv, pnevmotoraks, nekrotizantno pljučnico in kožne lezije. Pri dveh je bil prisoten STSS (20). V članku iz leta 2016 so nato povzeli še 16 drugih kliničnih primerov, objavljenih v zadnjih 30 letih. Skupna smrtnost je bila 38 %, ob tem 63 % bolnikov ni imelo pridruženih bolezni. Pri treh so beležili sočasno okužbo z gripo (19). V retrospektivni observacijski raziskavi v španski regiji z okrog 350 000 odraslimi prebivalci so poročali o 40 primerih v 10-letnem obdobju. Več kot polovica je imela invazivno obliko okužbe, 10 bolnikov je imelo sočasno STSS. Smrtnost je bila 20 %, pridružene bolezni je imelo 67,5 % oseb. Opisali so pet primerov sočasne okužbe z gripo (21).

MENINGITIS

Gnojni meningitis, povzročen z *S. pyogenes*, se pojavi pri približno 2 % bolnikov z ISO in je vzrok za približno 0,2–1 % vseh meningitisov (22). Klinična slika bakterijskega meningitisa vključuje klasično triado simptomov vročine, otrdelosti vratu in motnje zavesti, ki pa je prisotna le pri 41 % primerov. Pri bolnikih s sumom na bakterijski meningitis je treba opraviti lumbalno punkcijo z laboratorijsko in mikrobiološko diagnostiko. V likvorju so značilno izrazito povečani levkociti ($> 2000/\text{mL}$), povečana koncentracija beljakovin in zmanjšano razmerje koncentracije glukoze v likvorju v primerjavi s krvjo (23). Dejavniki tveganja za razvoj streptokoknega meningitisa so sočasne okužbe zgornjih dihal in okužbe v ORL področju, poškodbe glave ali nevrokirurški posegi ter likvoreja (24). V retrospektivni raziskavi z 41 primeri je imelo sočasno okužbo zgornjih dihal 78 % bolnikov s *S. pyogenes* meningitisom. Vnetje srednjega ušesa je bilo prisotno pri 53 %, vnetje obnosnih votlin pri 8 %, predhodna poškodba glave pa pri 5 % bolnikov. Smrtnost je bila 27 %. Nevrološke posledice po okužbi je imelo 36 % (22). V drugi raziskavi 9 primerov je bil najpogostejši dejavnik tveganja poškodba glave oziroma nevrokirurški poseg (67 %), pet bolnikov je imelo pridruženo okužbo v ORL področju, umrl je en bolnik (24). V vseh opisanih primerih so bili povzročitelji občutljivi za penicilin, podatki o smrtnosti in dejavniki tveganja pa se razlikujejo (22, 24). Pri zdravljenju je najpomembnejša čimprejšnja uvedba antibiotičnega zdravljenja, znotraj ene ure po sprejemu bolnika (23).

OKUŽBE KOSTI IN SKLEPOV

Streptokoki so možen povzročitelj okužb kosti in sklepov. Predstavljajo redek, a pomemben vzrok za osteomielitis, septični artritis in spondilodiscitis. Diagnostika temelji na kliničnih znakih okužbe, ki vključujejo vročino ter bolečino v prizadetem področju. V primeru septičnega artritisa je prisotna tudi lokalna oteklina, rdečina in toplina nad prizadetim sklepom. V laboratorijskih izvidih izstopajo povečane vrednosti vnetnih parametrov. Za dopolnitev diagnostike se uporablja številne slikovno–diagnostične modalitete, ki vključujejo rentgenogram

(RTG), ultrazvok, računalniško tomografijo (*angl.* computed tomography – CT) in slikanje z magnetno resonanco (MR). Izbira metode je odvisna od bolnika in mesta okužbe. (25). Glede na 30-letno epidemiološko raziskavo v španski bolnišnici je najpogostejši povzročitelj pri vseh vrstah okužb kosti in sklepov še vedno *S. aureus*. V porastu so bile bolnišnične okužbe ter okužbe umetnih sklepov. V opazovanem obdobju je porasel delež okužb kosti in sklepov, povzročenih s piogenimi streptokoki in enterokoki, iz 10 % na 19 %. Streptokoki so najpogostejše povzročali septični artritis. Relativno bolj pogosti so bili pri starejši populaciji (26).

STREPTOKOKNI SINDROM TOKSIČNEGA ŠOKA

SSTŠ je resen in življenje ogrožajoč zaplet ISO, ki se lahko pojavi pri katerikoli obliki ISO in se kaže s kožnimi spremembami in večorgansko odpovedjo. Priporočila za zdravljenje so podobna kot pri drugih manifestacijah ISO in vključujejo zgodnje kombinirano antibiotično in kirurško zdravljenje ter podporo v enoti intenzivne terapije (27).

BAKTERIEMIJA

Pojavnost bakteriemije, ki lahko spremlja invazivne okužbe z *S. pyogenes*, je v porastu. Najpogostejše je pridružena okužbam kože, smrtnost se giblje med 27–38 %. Dejavniki tveganja za pojav bakteriemije vključujejo sočasno okužbo zgornjih dihal ali okužbo z VZV, maligna obolenja, imunsko oslabelost, sladkorno bolezen in periferno žilno bolezen (28). Konsenza glede optimalnega trajanja antibiotičnega zdravljenja ni, v različnih priporočilih se priporoča zdravljenje od 7 do 14 dni. V avstralsko retrospektivno raziskavo je bilo vključenih 286 primerov *S. pyogenes* bakteriemije. Pridružene kronične bolezni je imelo 79,4 % bolnikov, od tega največ sladkorno bolezen. Ugotavljali so, da ni bilo pomembne razlike v smrtnosti med skupino, ki je zdravljenje prejela manj kot 10 dni (1,5 %) in skupino, ki je antibiotično zdravljenje prejela več kot 10 dni (1,7 %). Prav tako ni bilo pomembnih razlik v smrtnosti, če so bili bolniki sprva zdravljeni z intravenskim antibiotikom več ali manj kot 5 dni (29). V drugo retrospektivno večcentrično raziskavo je bilo vključenih 176 bolnikov s streptokokno bakteriemijo (razen *S. pneumoniae*). Preučevani izid je vključeval 30-dnevno smrtnost, ponovno hospitalizacijo in ponovitev bakteriemije. Statistično pomembnih razlik v izidih med skupinama, ki sta prejemale antibiotično zdravljenje manj (26 %) ali več kot 10 dni (23 %) ni bilo (30).

ZAKLJUČEK

Kadar *S. pyogenes* povzročajo okužbo primarno sterilnih mest, govorimo o ISO. Vključujejo okužbe kože in mehkih tkiv, dihal, osrednjega živčevja ter okužbe kosti in sklepov, ki jim je lahko pridružen tudi STSS. So pomemben vzrok za obolevnost in smrtnost, predvsem v državah v razvoju. Pojavnost ISO je v obdobju pandemije covid-19 po celotni Evropi upadla, v zadnjih dveh letih pa ponovno narašča. Glede na poročila iz številnih evropskih držav je primerov še več kot v pred pandemskem obdobju, predvsem v pediatrični populaciji. Porast je najverjetneje posledica opuščanja nefarmakoloških ukrepov preprečevanja okužb in odpiranja šol ter drugih javnih prostorov. Ker zaenkrat še ni bilo poročil o odpornosti, ostaja antibiotik izbora okužb s *S. pyogenes* penicilin. Pri težje potekajočih okužbah, ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje, je

možen dodatek klindamicina ali IVIG. Robustni klinični podatki ali priporočila glede njune uporabe so pomanjkljivi. Glede na zbrane izsledke opazovalnih raziskav in meta-analiz dodatek klindamicina izboljša preživetje pri invazivnih okužbah, ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje. Podatki glede uporabe IVIG se razlikujejo, uporaba se priporoča za bolnike v enotah intenzivne terapije s STSS. Diagnostični postopki in zdravljenje se razlikujejo glede na mesto okužbe. Največje breme predstavljajo okužbe kože in mehkih tkiv (nekrotizirajoči fasciitis) in STSS. *S. pyogenes* sicer spada med redkejša, a klinično pomembne povzročitelje pljučnic, gnojnega meningitisa in okužb kosti in sklepov. Pogostejše se pojavlja pri bolnikih s pridruženimi boleznimi in poškodbami ter predhodno ali sočasno okužbo z respiratornimi virusi ali okužbami v ORL področju. V pediatrični populaciji se pogostejše pojavlja tudi sočasno z okužbo z VZV. Pri vseh oblikah ISO je potrebna čimprejšnja uvedba antibiotične terapije, pri določenih pa kombiniran pristop s kirurškimi posegi za nadzor izvora okužbe in podpornim zdravljenjem v enoti intenzivne terapije.

LITERATURA

1. Steer AC, Lamagni T, Curtis N, Carapetis JR. Invasive Group A Streptococcal Disease. *Drugs*. 2012;72(9):1213–27.
2. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):685–94.
3. Group A streptococcal infections: report on seasonal activity in England, 2022 to 2023 [Internet]. 2023 [citirano 2023 Dec 10]. Dostopno na: <https://www.gov.uk/government/publications/group-a-streptococcal-infections-activity-during-the-2022-to-2023-season/group-a-streptococcal-infections-report-on-seasonal-activity-in-england-2022-to-2023#contents>
4. Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carrasco-Colom J, Calvo C, Saavedra-Lozano J, Calvo C, et al. Increasing incidence and severity of invasive Group A streptococcal disease in Spanish children in 2019–2022. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2023;27:100597.
5. Guy R, Henderson KL, Coelho J, Hughes H, Mason EL, Gerver SM, et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Eurosurveillance*. 2023;28(1).
6. Johannesen TB, Munkstrup C, Edslev SM, Baig S, Nielsen S, Funk T, et al. Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent *Streptococcus pyogenes* M1 clone, Denmark, 2023. *Eurosurveillance*. 2023;28(26).
7. van Kempen EB, Bruijning-Verhagen PCJ, Borensztajn D, Vermont CL, Quaak MSW, Janson JA, et al. Increase in Invasive Group A Streptococcal Infections in Children in the Netherlands, A Survey Among 7 Hospitals in 2022. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023;42(4):e122–4.
8. Sočan M et. al. Prijavljive nalezljive bolezni, ki jih je povzročil *Streptococcus pyogenes* v Sloveniji v letu 2021. Ljubljana; 2023: 1–17. Dostopno na: <https://nizj.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni/prijavljive-nalezljive-bolezni-kijih-je-povzrocil-streptococcus-pyogenes-v-sloveniji/>.
9. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018. 1. izdaja. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>
10. Wilkins AL, Steer AC, Smeesters PR, Curtis N. Toxic shock syndrome – the seven Rs of management and treatment. *Journal of Infection*. 2017;74:S147–52.

11. Nierhaus A, Berlot G, Kindgen-Milles D, Müller E, Girardis M. Best-practice IgM- and IgA-enriched immunoglobulin use in patients with sepsis. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):132.
12. Laho D, Blumental S, Botteaux A, Smeesters PR. Invasive Group A Streptococcal Infections: Benefit of Clindamycin, Intravenous Immunoglobulins and Secondary Prophylaxis. *Front Pediatr*. 2021;20:9.
13. Bartoszko JJ, Elias Z, Rudziak P, Lo CKL, Thabane L, Mertz D, et al. Prognostic factors for streptococcal toxic shock syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(12):e063023.
14. Čižman Milan, Beović Bojana. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013. 92–92.
15. Puvanendran R, Huey JCM, Pasupathy S. Necrotizing fasciitis. *Can Fam Physician*. 2009;55(10):981–7.
16. Wallace H, Perera T. Necrotizing Fasciitis. StatPearls . Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2023.
17. 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.
18. Mušič E. Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih. *Zdravniški vestnik*. 2010;79(3):245–64.
19. Akuzawa N, Kurabayashi M. Bacterial Pneumonia Caused by *Streptococcus pyogenes* Infection: A Case Report and Review of the Literature. *J Clin Med Res*. 2016;8(11):831–5.
20. Barnham M, Weightman NC, Anderson AW, Pagan FS, Chapman ST. Review of 17 Cases of Pneumonia Caused by *Streptococcus pyogenes*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1999;18(7):506–9.
21. Tamayo E, Montes M, Vicente D, Pérez-Trallero E. *Streptococcus pyogenes* Pneumonia in Adults: Clinical Presentation and Molecular Characterization of Isolates 2006–2015. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152640.
22. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Sela S, Vermeulen M, Dankert J. Group A Streptococcal Meningitis in Adults: Report of 41 Cases and a Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(9):e32–6.
23. Runde TJ, Anjum F, Hafner JW. Bacterial Meningitis. 2023. In: StatPearls. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; August 8, 2023.
24. Sommer R, Rohner P, Garbino J, Auckenthaler R, Malinverni R, Lew D, et al. Group A β -Hemolytic *Streptococcus* Meningitis: Clinical and Microbiological Features of Nine Cases. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(4):929–31.
25. Pääkkönen M, Peltola H. Bone and Joint Infections. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):425–36.
26. Murillo O, Grau I, Lora-Tamayo J, Gomez-Junyent J, Ribera A, Tubau F, et al. The changing epidemiology of bacteraemic osteoarticular infections in the early 21st century. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(3):254.e1–254.e8.
27. Schmitz M, Roux X, Huttner B, Pugin J. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):88.
28. Stevens D, Bryant A. Severe Group A Streptococcal Infections. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.

29. Nguyen ADK, Smith S, Davis TJ, Yarwood T, Hanson J. The efficacy and safety of a shortened duration of antimicrobial therapy for group A Streptococcus bacteremia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023;128:11–9.
30. Boulos JM, Fabre V, Dzintars K, Dzintars K, Jones G, Cosgrove SE, et al. 195. Duration of Therapy for Streptococcal Bacteremia. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(Supplement_1):S205–S205.

NEINVAZIVNE STAFILOKOKNE OKUŽBE IN ZDRAVLJENJE

NON-INVASIVE STAPHYLOCOCCAL INFECTIONS AND TREATMENT

Petra Bogovič, Urška Kosi

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Stafilokoki povzročajo bolezenske težave na dva osnovna načina: tako, da s svojo prisotnostjo povzročijo oziroma sprožijo vnetje, ali pa preko delovanja toksinov, ki jih izločajo in ki lahko kvarno delujejo ne le lokalno ampak tudi na oddaljenih mestih. V prispevku so na kratko predstavljene le neinvazivne stafilokokne okužbe, in to tiste, pri katerih so stafilokoki glavni oziroma primarni povzročitelji bolezenskega dogajanja. Opisani so klinična slika in pristopi k zdravljenju neinvazivnih stafilokoknih okužb kože (impetigo, folikulitis, furunkel, karbunkel, kožni absces), sluznic (konjunktivitis, nezapletene okužbe sečil) ter skupina bolezni, ki so posledica delovanja toksinov, ki jih izločajo stafilokoki in ki kvarno delujejo na oddaljenih mestih (stafilokokna zastrupitev s hrano in sindrom stafilokoknega luščenja kože). Najpomembnejša terapevtska pristopa sta antibiotično zdravljenje in kirurška obravnava, ki pa nista potrebna pri vseh bolezenskih slikah.

Ključne besede: stafilokoki, neinvazivne okužbe, toksini, klinična slika, zdravljenje

ABSTRACT

In addition to producing infections in which the microorganism is physically present at the infected site, staphylococci are capable of producing »distant« diseases, which are mediated by the secretion of toxins. Only non-invasive staphylococcal infections are briefly reviewed, and only those in which staphylococci are the main or primary causative agents. The clinical manifestations and treatment approaches of non-invasive staphylococcal infections of the skin (impetigo, folliculitis, furuncle, carbuncle, skin abscess), of the mucous membranes (conjunctivitis, uncomplicated urinary tract infections), and a group of »distant« diseases resulting from the action of toxins secreted by staphylococci (staphylococcal food poisoning and staphylococcal scalded skin syndrome). The most important therapeutic approaches are antibiotic treatment and surgery, which are not necessary for all clinical manifestations.

Key words: staphylococci, non-invasive infections, toxins, clinical presentation, treatment

UVOD

Bakterije iz rodu *Staphylococcus* pogosto povzročajo bolezni pri ljudeh. Najpomembnejši je *Staphylococcus aureus* (zlati stafilokok), ki ostaja pogost vzrok obolevnosti in kljub številnim učinkovitim protistafilokoknim antibiotikom tudi smrtnosti tako v domačem kot v bolnišničnem okolju. Povzroča širok spekter bolezni, od relativno blagih, povrhnjih okužb kože in sluznic, do življenje ogrožajočih invazivnih/sistemskih okužb (1, 2). Čeprav so manj virulentni kot *S. aureus*, so vse bolj pomembni povzročitelji okužb tudi koagulazno negativni stafilokoki (KNS). Večinoma gre za okužbe, povezane z vsadki, sistemske okužbe pri bolnikih z okrnjeno imunostjo in za okužbe pri nedonošenčkih, ki jih najpogosteje povzročata *Staphylococcus epidermidis* in *Staphylococcus haemolyticus* oziroma za nezapletene okužbe sečil pri mladih, spolno aktivnih ženskah, ki jih povzroča *Staphylococcus saprophyticus* (3).

V prispevku so predstavljene bolezenske slike in zdravljenje tistih stafilokoknih okužb, pri katerih so stafilokoki glavni oziroma primarni povzročitelji bolezenskega dogajanja in pri katerih okužba ni invazivna. Neinvazivne okužbe so tiste, pri katerih ostanejo bakterije na mestu vstopa v telo ali v bližnji okolici, oziroma pri katerih se povzročitelji in spremljajoče vnetje ne širijo z mesta okužbe v bližnja ali oddaljena tkiva. Bolezenska slika neinvazivnih stafilokoknih okužb je odraz lokalnega vnetja in/ali delovanja toksinov, ki jih izločajo stafilokoki.

EPIDEMIOLOGIJA STAFILOKOKNIH OKUŽB

Stafilokoki so del normalnega človeškega mikrobioma. Ocenjujejo, da je 20 % zdravih odraslih (dolgo)trajnih nosilcev bakterije *S. aureus*, pri 30 % pa je ta na koži in sluznicah prisotna občasno (1). Delež nosilcev je večji pri osebah s sladkorno boleznijo, ki potrebujejo zdravljenje z inzulinom, pri osebah s končno odpovedjo ledvic na nadomestnem zdravljenju s hemodializo ali peritonealno dializo, pri okuženih z virusom človeške imunske pomanjkljivosti, pri tistih, ki si intravensko aplicirajo prepovedane droge, in pri osebah s kroničnimi ranami. Stafilokoki najpogosteje kolonizirajo nosnice, ustni del žrela, kožne gube, presredek, nožnico in prebavila (1, 4).

Nosilstvo *S. aureus* pomembno poveča tveganje za okužbo. Večino stafilokoknih okužb povzročajo lastni kolonizacijski sevi. Zlasti v bolnišničnem okolju so pomemben vir okužbe kronični nosilci bakterije in onesnaženo okolje, glavni način prenosa pa roke bolnišničnega osebja. Opisani so tudi posamezni primeri prenosa stafilokokov z aerosoli (4, 5).

Do leta 1990 so bile okužbe s proti meticilinu odpornim zlatim stafilokokom (MRSA) omejene predvsem na bolnišnice. Zadnjih 30 let se pojavljajo okužbe/izbruhi okužb z MRSA tudi pri osebah/skupinah oseb (športniki, vojaki, zaporniki) zunaj bolnišničnega okolja; te okužbe povzročajo drugačni sevi MRSA, poimenovali so jih MRSA domačega okolja (*angl. community associated*, CA-MRSA). CA-MRSA najpogosteje povzroča okužbe kože in mehkih tkiv (90 % okužb). Od MRSA bolnišničnega okolja (*angl. hospital associated*, HA-MRSA) se CA-MRSA razlikuje po občutljivosti za antibiotike (pogosteje je občutljiv na ne β -laktamske antibiotike) ter ima pogosteje prisoten gen za Panton-Valentinov levkocidin (PVL), ki je soudeležen v patogenezi gnojnih okužb kože (6). V okoljih, kjer je velika pojavnost CA-MRSA, je v primeru gnojnih okužb kože potrebno prilagoditi empirično antibiotično zdravljenje (7, 8). Leta 2005 so pri ljudeh prvič odkrili MRSA, ki izvira iz živalskega rezervoarja – najpogosteje kolonizira prašiče in govedo, redkeje druge živali (*angl. livestock associated*, LA-MRSA) (9). Pri

živalih LA-MRSA ne povzroča bolezni, tudi pri ljudeh gre največkrat le za nosilstvo, v primeru okužbe pa za okužbe kože in mehkih tkiv. Na okužbo z LA-MRSA moramo pomisliti zlasti pri bolniku, ki je v stiku z živalmi ali mesom in ima okužbo kože in/ali mehkih tkiv (10).

V Sloveniji je delež MRSA izolatov iz kliničnih vzorcev leta 2017 znašal 7,7 % (11); dostopnih podatkov o pogostosti CA-MRSA in LA-MRSA ter njihovi občutljivosti na antibiotike je malo (12–15).

PATOGENEZA NEINVAZIVNIH STAFILOKOKNIH OKUŽB

Okužbe s stafilokoki povzročajo številne in raznolike bolezenske slike. V patogenezi bolezni, ki jih povzročajo stafilokoki, sodelujejo številni dejavniki. Čeprav je pomen posameznega dejavnika pogosto težko opredeliti, je nedvomno, da so pomembne tako lastnosti stafilokokov kot tudi obrambne sposobnosti bolnika. Dejstvo je, da so pri boleznih, ki jih povzročajo stafilokoki, bolj natančno raziskani dejavniki povzročitelja kot obrambni odzivi gostitelja in da so različne vrste oziroma sevi stafilokokov do določene mere povezani s posamezno bolezensko sliko.

Stafilokoki povzročajo bolezenske težave na dva osnovna načina: tako, da s svojo prisotnostjo povzročijo vnetje ali preko delovanja toksinov, ki jih izločajo in ki lahko kvarno delujejo ne le lokalno ampak tudi na oddaljenih mestih. Največ podatkov je za *S. aureus* (1).

Predpogoj za okužbo je prisotnost stafilokoka na koži ali sluznici in pritrditev na gostiteljeve celice. Pri pritrdjevanju sodelujejo teihoična kislina, ki je del bakterijske celice, in encimi oziroma proteini, ki jih *S. aureus* izdeluje (fibrinogen vezavni protein B, s serin aspartatom bogata proteina C in D in nekateri drugi) in so sestavine bakterijske površine, ki prepoznavajo adhezivne matriksne molekule (MSCRAMM, *angl. microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*) (16). Ko *S. aureus* vstopi v kožo oziroma sluznico, se zaradi poskusa zamejitve njegovega delovanja na mesto okužbe preselijo nevtrofilci in makrofagi, zaradi česar pride do (gnojnega) vnetja; sprožijo se tudi drugi obrambni mehanizmi gostitelja. *S. aureus* se poskuša učinkom imunskega sistema gostitelja izogniti na različne načine: z zaustavitvijo kemotakse levkocitov, nevtralizacijo protistafilokoknih protiteles in z obdajanjem s polisaharidno kapsulo ali tvorbo biofilma, kar imunskim celicam gostitelja otežuje zaznavanje ter fagocitozo (1).

Stafilokoki izločajo številne encime in toksine; nekateri med njimi so povezani s širitvijo stafilokokov po koži (v fenolih topni modulini), nekateri pa s težo ali obliko prizadetosti kože (PVL, alfa hemolizin, v fenolih topni modulini) (2, 17). Superantigenski toksini *S. aureus* neposredno aktivirajo poliklonske limfocite T s posledičnim masovnim sproščanjem IL-1, TNF in IFN- γ . Bolezenska slika je odvisna od vrste toksina: enterotoksini povzročajo bruhanje in drisko, ekfoliativni toksin povzroča luščenje zaradi razgradnje medceličnih povezav v vrhnjici, toksin toksičnega šoka pa fulminantno potekajočo bolezen z visoko vročino, hipotenzijo, izpuščajem, lušenjem kože in večorgansko prizadetostjo (17).

Razloge, zakaj ostane pri nekaterih bolnikih okužba s stafilokoki omejena (neinvazivna okužba), pri drugih pa se (raz)širi v bližnja ali oddaljena tkiva oziroma organe (invazivna okužba), je pri posameznemu bolniku včasih težko ali nemogoče opredeliti. Na splošno je potek odvisen od ravnotežja med dejavniki povzročitelja in uspešnosti gostiteljevih lokalnih in sistemskih obrambnih mehanizmov. Domnevamo, da je v primerjavi z invazivnimi okužbami pri bolnikih z neinvazivnimi okužbami stafilokokov v povprečju manj in/ali da so dejavniki,

ki so povezani z njihovim širjenjem (npr. koagulaza, hialuronidaza, deoksiribonukleaza, lipaza, zaviralec diferenciacije epidermalnih celic) (1), odsotni ali prisotni v manjši meri, kakor tudi da bolnikova obrambna, tako lokalna (v koži ali sluznicah) kot tudi sistemska, dobro deluje.

KLINIČNE SLIKE NEINVAZIVNIH STAFILOKOKNIH OKUŽB IN NJIHOVO ZDRAVLJENJE

Okužbe kože

Impetigo je nalezljiva bakterijska okužba vrhnjice, za katero najpogostejše zbolevalo otroci, stari 2 do 5 let. Kadar gre za okužbo predhodno zdrave kože, govorimo o primarnem impetigo ali piodermiji, v primeru okužbe predhodno poškodovane kože pa o sekundarnem impetigo oziroma »impetigizaciji«. Bolezen se pogostejše pojavlja v toplih in vlažnih pogojih in se zlahka širi, bodisi z neposrednim stikom z bolnikom ali pa posredno preko onesnaženih predmetov (1). Najpogostejši povzročitelj impetiga je *S. aureus*. V manjšem deležu bolezen povzročajo beta-hemolitični streptokoki (najpogostejše *Streptococcus pyogenes*, redkeje streptokoki skupine C in G), bodisi samostojno ali v kombinaciji s *S. aureus*. V raziskavah je bil v 1–10 % kliničnih vzorcev dokazan CA-MRSA (18). Kožne spremembe se običajno pojavijo v manjših skupkih, najpogostejše v okolici ust in nosu ter na okončinah. Kažejo se kot papule, ki se preko vezikul razvijejo v pustule; ko te počijo, pa se tvorijo kruste z značilnim, zlato medenim videzom; celoten proces razvoja lezij traja približno teden dni. Bulozni impetigo je redkejši in je posledica okužbe s sevi *S. aureus*, ki proizvajajo eksfoliativni toksin A. Bule, ki so izpolnjene z bistro rumeno tekočino in se po razpoku spremenijo v tanke rjave kruste, se najpogostejše pojavijo na trupu. Bulozni impetigo je pogostejši pri manjših otrocih; pri odraslem moramo pri tej manifestaciji impetiga pomisliti na (še neprepoznano) okužbo z virusom človeške imunske pomanjkljivosti. Ektima je ulcerozna oblika impetiga, pri kateri lezije zajemajo tudi podkožje in jo, pogostejše kot *S. aureus*, povzroča *Streptococcus pyogenes*. Kožna sprememba se običajno začne kot mehurček, ko počí, pa nastane razjeda s spodjedenimi robovi in okolno rdečino. Bolniki z impetigom praviloma nimajo sistemskih težav, lahko se razvije regionalni limfadenitis (1, 18). V primeru tipične klinične slike mikrobiološka diagnostika ni smiselna oziroma potrebna. Za zdravljenje največkrat zadostujejo antibiotična mazila; v poštev pridejo mupirocin, retapamulin ali fusidna kislina. Sistemsko antibiotično zdravljenje je potrebno, kadar je kožnih lezij več, so te prisotne v ustni votlini, kadar so prisotni limfadenopatija ali sistemski znaki okužbe, in pri ektimi; smiselno je tudi, kadar gre za izbruh bolezni. Za zdravljenje predpišemo protistafilokokni penicilin, v primeru okužbe z MRSA trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), klindamicin ali doksiciklin. Priporočeno trajanje zdravljenja je 7 dni (7, 18). Za preprečevanje prenosa so potrebni ukrepi kontaktne izolacije, in to še 24 ur po začetku antibiotičnega zdravljenja (18).

Folikulitis je vnetje lasnega/dlačnega mešička, ki sega v spodnji del vrhnjice. Najpogostejše je posledica okužbe z zlatim stafilokokom. Poleg *S. aureus* lahko folikulitis povzročajo tudi KNS (najpogostejše *S. epidermidis* in *Staphylococcus capitis*) in druge bakterije (zlasti *Pseudomonas aeruginosa*), redkeje glive, virusi in paraziti. Pri stafilokoknem folikulitisu se kožne spremembe običajno kažejo kot majhne (< 5 mm) papule z osrednjim gnojnim predelom, ki se lahko predre in iz katerega se izceja gnoj. Največkrat se pojavijo v predelu lasišča, na obrazu, zgornjem delu trupa, zadnjici in nogah. Lezije so lahko srbeče, sistemski simptomi in znaki so

redki. Dejavniki, ki povečajo tveganje za nastanek stafilokoknega folikulitisa, so nosilstvo *S. aureus*, hiperhidroza, debelost, sladkorna bolezen, dolgotrajna uporaba glukokortikoidov ter britje (19, 20). Antibiotično zdravljenje je potrebno pri vztrajanju vnetja kljub simptomatskim ukrepom in pri obsežni prizadetosti. Običajno zadoščajo antibiotična mazila; sistemsko antibiotično zdravljenje je indicirano, kadar so vneti obsežni predeli kože, v primeru nastanka zapletov (npr. celulitis) in pri folikulitisu v predelu brade (19).

Furunkel, karbunkel, kožni absces. Furunkel je gnojno vnetje kože, ki nastane kot posledica okužbe v lasnem/dlačnem mešičku; za razliko od folikulitisa se vnetje širi v usnjico, lahko tudi v podkožje, kjer nastane majhen absces. Klinično se furunkel kaže kot kožni vozlič s povrhnjo gnojno kolekcijo, skozi katero sega las/dlaka. Karbunkel je skupek furunklov, ki so v podkožju med seboj povezani. Najpogostejši povzročitelj furunklov in karbunklov je *S. aureus* (1, 7). Kožni absces je gnojna kolekcija v usnjici in podkožju. Običajno nastane iz furunkla ali karbunkla ali na mestu poškodbe kože, redko je posledica hematogenega razsoja. Tudi kožne abscese najpogosteje povzroča *S. aureus*; kadar nastanejo v predelu ust, danke in spolovil, je povzročiteljev lahko več (18). Mikrobiološka diagnostika (gramski razmaz in kultura vzorca gnoja) se priporoča le pri karbunklih in abscesih, ker je vzrok lahko polimikroben in v okoljih, kjer je pojavljanje MRSA/CA-MRSA pogosto (7, 21). V primeru slabšega odziva na zdravljenje je pri dokazanih okužbah s *S. aureus* smiselna določitev gena za PVL, ki je pogost pri nekaterih sevih CA-MRSA, kakor tudi pri sevih, občutljivih za meticilin. PVL povezujejo z nekrotizirajočimi okužbami in težjim kliničnim potekom (1, 22). Manjši furunkli se večinoma razrešijo (predrejo in izpraznijo) spontano. Pri večjih furunklih ter vseh karbunklih in abscesih je potrebno kirurško zdravljenje z drenažnim vrezom. Dodatno sistemsko antibiotično zdravljenje se priporoča v primeru sistemskega vnetnega odziva na okužbo, pri bolnikih z okvarjeno imunostjo, v primeru obsežnih kožnih sprememb in/ali nastanka celulitisa, v primeru lezij na obrazu (možen zaplet je tromboza venskega sinusa), rokah ali spolovilu, pri zelo mladih in zelo starih bolnikih, v primeru, da je kirurško zdravljenje neuspešno ter pri sladkornih bolnikih ter pri bolnikih z umetnimi vsadki (7, 21). Za zdravljenje običajno uporabimo protistafilokokni penicilin, v primeru možne polimikrobne okužbe predpišemo amoksicilin s klavulansko kislino. V okoljih, kjer je pogost MRSA/CA-MRSA, se za izkustveno zdravljenje svetuje izbira antibiotika z delovanjem na CA-MRSA; v primeru zmerno potekajočih (neinvazivnih) okužb so to TMP-SMX, klindamicin in doksiciklin (22). In vitro je bilo dokazano, da subinhibitorne koncentracije β -laktamov povečajo proizvodnjo PVL preko aktivacije prepisovanja, medtem ko antibiotiki, ki zavirajo sintezo beljakovin, zmanjšajo sproščanje toksinov *S. aureus*, vključno s PVL. Kadar gre za potrjeno okužbo (ali za utemeljen sum) s sevom *S. aureus*, ki izloča PVL, se zato priporoča zdravljenje s klindamicinom ali linezolidom (23). V primeru sistemskega vnetnega odziva/suma na invazijo se priporoča kombinirano zdravljenje; izbira antibiotikov je odvisna od lokalnih epidemioloških okoliščin in v skladu z nacionalnimi smernicami (24).

Kadar se furunkli, karbunkli in abscesi ponavljajo, je smiselno iskanje sladkorne bolezni, pri otrocih pa tudi ocena delovanja nevtrofilnih levkocitov. Priporočajo tudi odvzem brisa nosu, žrela in kožnih gub (pazduhe, dimlje, presredek) za dokaz prisotnosti bakterije *S. aureus*. Če je izvid brisa pozitiven, je po zasušenju vseh kožnih sprememb smiselna dekolonizacija. V primeru ponavljanja abscesa na istem mestu je smiselno izključiti lokalne vzroke, kot so prisotnost tujka, pilondalna cista in supurativni hidradenitis (7).

Okužbe sluznic

Konjunktivitis je pogosto, neprijetno, a praviloma nenevarno vnetje **očesne veznice**. Najpogostejši je pri otrocih in starostnikih, redkeje zbolevalo novorojenčki in odrasli. Bakterijski (in tudi virusni) konjunktivitis sta nalezljiva in lahko občasno povzročita izbruhe, zlasti pri otrocih (25). Bakterije povzročajo 50–70 % infekcijskih konjunktivitisov, med po Gramu pozitivnimi bakterijami najpogostejše stafilokoki, tako *S. aureus* kot KNS (26). Vneto oko je videti pordelo, se solzi, boli in skeli, prisoten je gnojav izcedek in oteklina vek. Bakterijski konjunktivitis zdravimo z antibiotičnimi kapljicami ali mazili, ki skrajšajo potek bolezni in kužnost bolnika. V primeru bakterijskega konjunktivitisa se otrok lahko vrne v vrtec 48 ur po tem, ko začne zdravljenje z ustreznim antibiotikom. Za preprečevanje širjenja so potrebni enostavni ukrepi: izogibanje dotikov oči z rokami, poostrena higiena rok, izogibanje izmenjavi brisač ter temeljito in pogosto čiščenje površin, igrač in predmetov, ki se jih otroci pogosto dotikajo (25).

Okužba spodnjih sečil. *S. saprophyticus* je drugi najpogostejši povzročitelj nezapletenih okužb spodnjih sečil pri mladih spolno aktivnih ženskah. Pri moških pogostejše kot cistitis povzroča uretritis (3). *S. aureus* redko povzroča okužbe spodnjih sečil v splošni populaciji; izjema so bolniki z urinskim katetrom in bolniki po invazivnih posegih na sečilih (27).

S toksini posredovane bolezni

Stafilokokna zastrupitev s hrano je eden najpogostejših vzrokov zastrupitve z živili v svetovnem merilu (28). V večini primerov je posledica zaužitja enega ali več enterotoksinov, ki jih izloča bakterija *S. aureus*; poročil o zastrupitvah z enterotoksini, ki jih izločajo KNS, je malo (29). Do danes je opisanih več kot 20 različnih enterotoksinov; bruhanje povzročajo le nekateri med njimi in je posledica draženja X. možganskega živca (nervus vagus). Vsi enterotoksini, ki povzročajo stafilokokno zastrupitev s hrano, so toplotno stabilni in jih z običajnimi postopki toplotne obdelave hrane (kuhanje, pečenje) ne uničimo, odporni so tudi proti kislinam in proteolitičnim encimom (29, 30). Glavni vir stafilokokne zastrupitve s hrano je človek, ki je nosilec zlatega stafilokoka na koži ali v nosno žrelnem prostoru, ali ima stafilokokno, največkrat kožno, okužbo. Naravni gostitelji *S. aureus* so tudi vse toplokrvne živali. Podobno kot pri človeku je tudi pri njih *S. aureus* prisoten na koži in sluznicah in ga zato lahko najdemo na surovem mesu in v mesnih izdelkih ter surovem mleku in mlečnih izdelkih. V živilih se stafilokoki najuspešneje razmnožujejo pri temperaturi 10–45 °C. Živila, ki so najpogostejše povezana s stafilokokno zastrupitvijo s hrano, so meso (zlasti svinjina in perutnina), suhomesni izdelki, surovo mleko in mlečni izdelki, majoneza in jajčne solate, slaščice in sladoled. Kontaminirana živila imajo običajen videz, vonj in okus (31). Interval med zaužitjem hrane in začetkom težav je kratek, znaša 1–8 ur. Bolezen se začne naglo ter se najpogostejše kaže z bruhanjem (87 %), drisko (89 %) in trebušnimi krči (72 %); vročina je redka (9 %). Pri majhnih otrocih in starostnikih se lahko razvije huda dehidracija. Težave običajno trajajo manj kot 24 ur, pogosto manj kot 12 ur. Bolezen se pojavlja sporadično ali kot izbruh, pogostejša je v poletnih mesecih. Diagnoza stafilokokne zastrupitve s hrano je običajno klinična. Laboratorijsko jo potrdimo z dokazom enterotoksina ali s prisotnostjo več kot 10^5 kolonij *S. aureus* v 1 gramu hrane. Zdravljenje je simptomatsko (29, 31).

Glede na podatke letnih poročil o epidemiološkem spremljanju nalezljivih bolezni je bilo v Sloveniji v obdobju 5 let (2016–2020) prijavljenih 81 primerov stafilokokne zastrupitve s hrano. Izbruhov ni bilo prijavljenih (32).

Sindrom stafilokoknega luščenja kože je površinska okvara kože, ki se kaže z difuzno pordelostjo, velikimi mehurji (bulami) in luščenjem. Najpogostejše zbolevalo novorojenčki in otroci, mlajši od 6 let; nevarnostna dejavnika za pojav stafilokoknega luščenja kože pri odraslih sta oslabiljeno delovanje ledvic in okvarjena imunost. Sindrom se pojavlja epidemično in sporadično. Povzročata ga toksina bakterije *S. aureus* (najpogostejše seva 55 in 71), eksfoliativni toksin A in eksfoliativni toksin B; toksina sta serinski proteazi, ki razgrajujeta protein dezmozogelin 1, ki je odgovoren za povezave med keratinociti. Pogostejše obolenje majhnih otrok naj bi bila posledica pomanjkanja zaščitnih protiteles proti stafilokoknim toksinom in/ali nezadostne sposobnosti majhnih otrok, da izločijo eksotoksine preko ledvic. Bolezen pri odraslih je pogosto povezana z visokim bakterijskim bremenom (33). Sindrom stafilokoknega luščenja kože se običajno razvije pri bolnikih, ki že imajo druge pojavne oblike stafilokoknih okužb, kot so impetigo, konjunktivitis in okužene rane, lahko pa tudi stafilokokna pljučnica, gnojno vnetje sklepa, endokarditis in nekatere druge. Čas od prvih bolezenskih znakov do pojava sindroma stafilokoknega luščenja kože je praviloma 1–10 dni (33, 34). Sindrom stafilokoknega luščenja se običajno začne z bolečino in rdečino kože, ki je sprva prisotna v kožnih gubah (vrat, pazduhe, ingvinalni predel in glutealna razpoka) in je lahko zelo nežna, v 48 urah pa se navadno razširi po (celotnem) telesu. Z napredovanjem bolezni se pričnejo pojavljati nagubane bule, koža postane ranljiva in se lušči v velikih zaplatah. Okoli ust, nosu in oči se pojavijo debele kraste z razami, kar daje obrazu žalosten videz. Sluznice niso prizadete. Bolniki, predvsem otroci, imajo pogosto vročino, so razdražljivi in se slabo hranijo. Zaradi okvarjene kožne pregrade lahko pride do velike izgube tekočine in sekundarnih okužb (33, 35). Diagnozo postavimo na osnovi anamneze in videza kožnih sprememb. Stafilokokno okužbo potrdimo mikrobiološko. Histopatološka preiskava je smiselna le pri nejasnih primerih (1). Zdravljenje praviloma izvajamo v bolnišnici, včasih v enoti za intenzivno terapijo. Vsi bolniki potrebujejo intravensko antibiotično zdravljenje; antibiotik prve izbire je protistafilokokni penicilin, alternativo predstavljajo cefalosporini 1. in 2. generacije ali vankomicin (33, 34). Ni dobrih kliničnih podatkov, da se uspeh zdravljenja z dodatkom klindamicina izboljša, čeprav naj bi zavrl sintezo eksotoksinov (35). Rdečina kože in bolečina običajno izzvenita v dveh do treh dneh, erozije in kraste pa se praviloma izboljšajo v enem do dveh tednih po začetku zdravljenja. Možna je povnetna hiperpigmentacija ali hipopigmentacija kože. Do brazgotinjenja kože običajno ne pride (33).

Stafilokokni sindrom toksičnega šoka je opisan v drugem prispevku.

ZAKLJUČEK

Neinvazivne stafilokokne okužbe so pogoste v otroštvu in v odrasli dobi. Večinoma gre za okužbe kože in sluznic, ki jih obravnavamo ambulantno in zdravimo z lokalnimi ali sistemskimi peroralnimi antibiotiki; v določenih primerih je potrebno dodatno kirurško zdravljenje z drenažnim vrezom. S stafilokoknimi toksini posredovane bolezni so redkejšje, imajo lahko težji potek in pogostejše zahtevajo bolnišnično obravnavo.

LITERATURA

1. Que YA, Moreillon P. *Staphylococcus aureus* (including staphylococcal toxic shock syndrome). In: Bennett EJ, Doplin R, Blaser MJ, eds. Principles and practice of infectious diseases, 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2019; p. 2393–431.
2. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Microbiol Rev. 2015; 28 (3): 603–61.
3. Rupp ME, Fey PD. *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci. In: Bennett EJ, Doplin R, Blaser MJ, eds. Principles and practice of infectious diseases, 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2019; p. 2432–43.
4. Brown AF, Leech JM, Rogers TR, McLoughlin RM. *Staphylococcus aureus* Colonization: Modulation of Host Immune Response and Impact on Human Vaccine Design. Front Immunol. 2013; 4: 507.
5. Sakr A, Brégeon F, Mège JL, Rolain JM, Blin O. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. Front Microbiol. 2018; 9: 2419.
6. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. Nat Rev Microbiol. 2019; 17 (4): 203–18.
7. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014; 59 (2): e10–52.
8. Khan A, Wilson B, Gould IM. Current and future treatment options for community-associated MRSA infection. Expert Opin Pharmacother. 2018; 19 (5): 457–70.
9. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. Emerg Infect Dis. 2005; 11: 1965–6.
10. Van Cleef B, van Benthem B, Verkade EJ, van Rijen M, Kluytmans-van den Bergh M, Graveland H, et al. Livestock-associated MRSA in household members of pig farmers: Transmission and dynamics of carriage, a prospective cohort study. PLoS ONE. 2015; 10.
11. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, et. al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017. [vpogled 8. februar 2024]. Dosegljivo na: https://imi.si/wp-content/uploads/2022/03/skoupz_porocilo_2017_CIP.pdf
12. Dermota U, Jurca T, Harlander T, Košir M, Zajc U, Golob M, et. al. Infections caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* European clone (ST80) in Slovenia between 2006 and 2013. Zdr Varst. 2016; 55 (2): 131–5.
13. Avberšek J, Golob M, Papič B, Dermota U, Grmek Košnik I, Kušar D, et. al. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Establishing links between animals and humans on livestock holdings. Transbound Emerg Dis. 2021; 68 (2) :789–801.
14. Dermota U, Košnik IG, Janežič S, Rupnik M. Changing epidemiology of presumptive community-associated-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Slovenia in 2014–2015 compared to 2010. Zdr Varst. 2020; 59 (4): 236–44.
15. Dermota U, Mueller-Premru M, Švent-Kučina N, Petrovič Ž, Ribič H, Rupnik M, et. al. Survey of community-associated-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Slovenia: identification of community-associated and livestock-associated clones. Int J Med Microbiol. 2015; 305 (6): 505–10.

16. Patti JM, Allen BL, McGavin, Höök M. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol.* 1994; 48: 585–617.
17. Ahmad-Mansour N, Loubet P, Pouget C, Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne JP, et al. *Staphylococcus aureus* toxins: An update on their pathogenic properties and potential treatments. *Toxins (Basel).* 2021; 13 (10): 677.
18. Baddour LM. Impetigo. UpToDate [vpogled 8. februar 2024]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/impetigo>
19. Jackson JD. Infectious folliculitis. UpToDate [vpogled 9. februar 2024]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/infectious-folliculitis>
20. Luelmo-Aguilar J, Santandreu MS. Folliculitis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5 (5): 301–10.
21. Spelman D. Cellulitis and skin abscess: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. [vpogled 8. februar 2024]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/cellulitis-and-skin-abscess-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?sectionName=Skin%20abscess&topicRef=138447&anchor=H3129340032&source=see_link#H3129340032.
22. Brown NM, Goodman AL, Horner C, Jenkins A, Brown EM. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK. *JAC Antimicrob Resist.* 2021; 3 (1): 114.
23. Gillet Y, Dumitrescu O, Tristan A, Dauwalder O, Javouhey E, Floret D, et. al. Pragmatic management of Panton-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. *Review Int J Antimicrob Agents.* 2011; 38 (6): 457–64.
24. Saeed K, Gould I, Esposito S, Ahmad-Saeed N, Ahmed SS, Alp E, et. al. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: a position statement from the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51 (1): 16–25.
25. Nacionalni inštitut za javno zdravje Republike Slovenije. Priporočila za ukrepanje ob pojavu nalezljivega vnetja očesne veznice (konjunktivitisa) v vrtcu. [vpogled 10. februar 2024]. Dostopno na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2015/12/konjunktivitis_-zadnja_3.pdf.
26. Teweldemedhin M, Gebreyesus H, Atsbaha AH, Asgedom SW, Saravanan M. Bacterial profile of ocular infections: a systematic review. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17 (1): 212.
27. Mason CY, Sobti A, Goodman AL. *Staphylococcus aureus* bacteriuria: implications and management. *JAC Antimicrob Resist.* 2023; 5 (1): 123.
28. Johler S, Giannini P, Jermini M, Hummerjohann J, Baumgartner A, Stephan R. Further evidence for staphylococcal food poisoning outbreaks caused by egc-encoded enterotoxins. *Toxins (Basel).* 2015; 7: 997–1004.
29. Wong KK, Griffin PM. Foodborne disease. In: Bennett EJ, Doplin R, Blaser MJ, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 9th ed. Philadelphia: Elsevir Saunders, 2019; p. 1380–94.
30. Hennekinne JA, De Buyser ML, Dragacci S. *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: characterization and outbreak investigation. *FEMS Microbiol Rev.* 2012; 36 (4): 815–36.
31. Grilc E, Šimac N, Pohar M, Simonović Z, Freljih T, Uršič S. Stafilokokna zastrupitev z živili – priporočila za obravnavo izbruha ali suma na izbruh in osnovne higienske postopke preprečevanja. *Med Razgl.* 2015; 54 (Suppl 2): 135–46.
32. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji - letna in četrtna poročila. [vpogled 15. februar 2024]. Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-in-cetrtna-porocila/>.

33. McMahon P. Staphylococcal scalded skin syndrome. UpToDate [vpogled 10. februar 2024]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/staphylococcal-scalded-skin-syndrome>.
34. Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Staphylococcal-scalded skin syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *World J Pediatr*. 2018; 14: 16.
35. Gray L, Olson J, Brintz BJ, Cipriano SD. Staphylococcal scalded skin syndrome: Clinical features, ancillary testing, and patient management. *Pediatr Dermatol*. 2022; 39 (6): 908–13.

INVAZIVNE STAFILOKOKNE OKUŽBE IN ZDRAVLJENJE

INVASIVE STAPHYLOCOCCAL INFECTIONS AND TREATMENT

Davor Petek,¹ Nejc Šoštaric²

¹Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Maribor

²Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

POVZETEK

Stafilokoki lahko povzročajo številne doma pridobljene ali bolnišnične okužbe v razponu enostavnih, lokalnih okužb kože in mehkih tkiv, do življenjsko nevarnih sistemskih okužb. V prispevku se osredotočamo na invazivne stafilokokne okužbe. Največji poudarek je na okužbah s *Staphylococcus aureus*, kot najbolj virulentnim patogenom med stafilokoki ter protimikrobnem zdravljenju invazivnih okužb, povzročenih s *S. aureus*. Prispevek pa zajema tudi invazivne okužbe povzročene s koagulazno negativnimi stafilokokoki (KNS).

Ključne besede: *Staphylococcus aureus*, KNS, bakteriemija, zdravljenje

ABSTRACT

Staphylococci can cause a number of community-acquired or hospital-acquired infections ranging from simple, localized skin and soft tissue infections to life-threatening systemic infections. In this article, we focus on invasive staphylococcal infections with an emphasis on *Staphylococcus aureus*, as the most virulent pathogen of all staphylococci, and antimicrobial treatment of invasive infections caused by *S. aureus* as well as infections caused by coagulase-negative staphylococci (CoNS).

Key words: *Staphylococcus aureus*, CoNS, bacteremia, treatment

UVOD

Staphylococcus aureus je najbolj virulenten patogen izmed mnogih vrst stafilokokov in kljub številnim razpoložljivim učinkovitim protistafilokoknim antibiotikom ostaja glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti po vsem svetu. *S. aureus* je pluripotenten patogen, ki povzroča bolezen oziroma klinične sindrome preko neposredne okvare tkiva ter tvorbe toksinov, ki lahko učinkujejo na mesta, oddaljena od žarišča okužbe ali kolonizacije. Lahko povzroča številne bolnišnične ali doma pridobljene okužbe v razponu od okužb kože in mehkih tkiv do življenjsko nevarnih sistemskih okužb.

Druga velika skupina stafilokokov, ki jih imenujemo koagulazno negativni stafilkoki (KNS), so precej manj virulentni kot *S. aureus*, vendar ostajajo pomembni povzročitelji okužb, povezanih s prisotnostjo umetnih materialov v telesu.

V prispevku se osredotočamo na patogenezo invazivne okužbe *S. aureus*, invazivne klinične sindrome, povzročene s *S. aureus* in KNS, ter protimikrobnemu zdravljenju le-teh (1).

PATOGENEZA/INVAZIVNOST STAPHYLOCOCCUS AUREUS

S. aureus je znan po svoji sposobnosti, da povzroči nastanek ognjokov na mestu primarnega mesta okužbe, kot tudi na oddaljenih (metastatskih) žariščih okužbe.

Pri stafilokokni bolezni, ki je posredovana s toksini, do okužbe v klasičnem pomenu ne pride vedno. Pri stafilokokni zastrupitvi s hrano je lahko prisoten v predelani hrani samo toksin v odsotnosti živih bakterij. Pri sindromu stafilokoknega toksičnega šoka (TSS) zadoščajo pogoji, ki omogočajo tvorbo in sproščanje toksina na mestih kolonizacije (npr. pri higienskem tamponu), za začetek hude klinične bolezni.

Stafilokoki so oportunisti. Za invazijo gostitelja in nastanek okužbe so potrebni nekateri ali vsi naslednji pogoji: kontaminacija in kolonizacija površin gostiteljevega tkiva, preboj kožnih ali mukoznih pregrad, pojav lokalizirane okužbe, invazija, izogibanje odzivu gostitelja ter metastatsko širjenje. Ponovitve okužb s *S. aureus* so pogoste zaradi sposobnosti teh patogenov, da preživijo in vztrajajo v mirujočem stanju v različnih tkivih in nato povzročijo ponavljajoče se okužbe, ko nastopijo ustrezni pogoji (1, 2).

OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE BAKTERIEMIJE/SEPSE POVZROČENE S S. AUREUS

Klinični pristop k bakteriemiji *S. aureus* vključuje natančno anamnezo in fizični pregled ter nato diagnostiko, ki vključuje ultrazvok (UZ) srca in dodatno slikovno diagnostiko z namenom iskanja morebitnih žarišč okužbe (1).

V okoliščinah, v katerih je vir bakteriemije negotov, je treba bolnike skrbno povprašati o morebitnih vstopnih mestih, vključno z nedavno okužbo kože ali mehkih tkiv in prisotnostjo umetnega materiala/prostetičnih pripomočkov (vključno z znotrajžilnimi katetri, ortopedskimi prostetičnimi pripomočki in umetnimi srčnimi napravami). Bolnike je treba povprašati tudi o simptomih, ki lahko odražajo metastatsko okužbo, ki se lahko pojavi v do 40 % primerov. Te vključujejo bolečine v kosteh ali sklepih (zlasti bolečine v hrbtu, ki nakazujejo spondilodiscitis in/ali epiduralni absces), povišano telesno temperaturo in/ali potenje, bolečine v trebuhu (zlasti bolečine v levem zgornjem kvadrantu, ki lahko odražajo infarkt vranice), občutljivost kostovertebralnega področja (ki lahko odraža ledvični infarkt ali psoas absces) in glavobol (ki lahko odraža septično embolijo) (3).

Telesni pregled mora vključevati skrben pregled srčnožilnega sistema, s poudarkom na iskanju znakov novonastalega srčnega šuma ali srčnega popuščanja. Pri telesnem pregledu moramo aktivno iskati znake infekcijskega endokarditisa (IE), vključno z znaki majhnih in velikih septičnih embolij, s posebno pozornostjo na očesni veznici, koži in prstih okončin. Bolnika je potrebno nevrološko oceniti za eventualne žariščne nevrološke okvare, ter pregled ponavljati, saj se lahko nevrološki znaki pojavijo kasneje. Zaporedni pregledi so ključni za odkrivanje zapletov, ki se lahko pokažejo po začetni oceni in med zdravljenjem. V prvih nekaj

dneh po hospitalizaciji se lahko pojavi metastatsko širjenje, v nekaterih primerih se lahko izrazi komaj po nekaj tednih bolezni (3).

Diagnostični pristop mora vključevati odvzem hemokultur, UZ srca, elektrokardiografijo in dodatno slikovno diagnostiko, usmerjeno glede na anamnestične podatke, klinične najdbe in laboratorijske preiskave posameznega bolnika (3).

Osamitev *S. aureus* v hemokulturah je potrebno vedno obravnavati kot klinično pomembno, tudi če je osamljen samo v eni hemokulturni steklenički. Ob pozitivnih hemokulturah moramo pričeti s takojšnjim izkustvenim protimikrobnim zdravljenjem in nadaljnjo diagnostiko. Potreben je odvzem kontrolnih hemokultur 48 ur od pozitivne hemokulture in pričetka ustreznega protimikrobnega zdravljenja do negativizacije hemokultur (4).

Vztrajna bakteriemija *S. aureus*, kljub ustrezni antibiotični terapiji je prognozično pomembna. V veliki evropski kohortni študiji, ki je vključevala več kot 900 bolnikov, so trajanje bakteriemije vsaj en dodaten dan po začetku ustrezne antibiotične terapije beležili v 32 % primerov. Med takšnimi bolniki je bila 30-dnevna smrtnost dvakrat večja kot pri bolnikih, pri katerih so bile prve kontrolne hemokulture negativne (5).

Pogostnost IE pri bakteriemiji povzročeni s *S. aureus* je 10–25 %. Pri bolnikih z bakteriemijo *S. aureus* je potrebno opraviti UZ srca za oceno prisotnosti endokarditisa. Običajno se najprej opravi transtorakalni UZ srca (*angl. transthoracic echocardiogram – TTE*), s katero lahko dokažemo vegetacije, vendar TTE ne zadostuje za izključitev IE (6, 7, 8).

Indikacije za transezofagealni UZ srca (*angl. transesophageal echocardiogram – TEE*) pri bolnikih z bakteriemijo *S. aureus* in odsotnih znakih vegetacije na TTE so kontroverzne. TEE je bistveno bolj občutljiv kot TTE za identifikacijo vegetacij na zaklopk. Najbolj občutljiv je, če se izvaja pet do sedem dni po pojavu bakteriemije. V primeru visokega kliničnega suma na IE in negativnega ultrazvoka srca je potrebna ponovitev preiskave. Indikacije za TEE preiskavo (v kolikor TTE ni poveden) vključujejo:

- vztrajna bakteriemija *S. aureus* kljub ustrezni protimikrobni terapiji,
- kratek čas do pozitivne hemokulture (tj. 24 do 48 ur),
- neznano trajanje bakteriemije (tj. doma pridobljena okužba),
- prisotnost umetnega materiala v srcu,
- predhodna nenormalnost zaklopk,
- odsotnost očitnega odstranljivega vira bakteriemije,
- hemodializni bolniki,
- periferni klinični znaki za IE,
- uporaba intravenskih nedovoljenih drog (9, 10).

Dodatna slikovna diagnostika je individualna in prilagojena anamnezi in kliničnim najdbam. Pri bolnikih z bolečinami v križu je indicirana magnetno resonančna (MR) preiskava (pogojno računalniška tomografija; *angl. computer tomography – CT*) lumbosakralnega skeleta za potrditev/izključitev spondilodiscitisa. Pri bolniku z glavobolom in nevrološkimi izpadi ob sumu na IE je indicirana CT ali MR glave, kjer iščemo znake septičnih embolizacij/krvavitev. Pri bolnikih z bolečinami v trebuhu je indicirana CT preiskava trebuha, kjer iščemo prisotnosti infarkta vranice, ledvičnega infarkta, psoas abscesa ali drugih intraabdominalnih mest okužbe. Pozitronska emisijska tomografija/ računalniška tomografija (PET/CT) je dobra preiskava za oceno metastatske okužbe. V prospektivni kohortni študiji bolnikov

z bakteriemijo *S. aureus* (od katerih so pri polovici opravili PET/CT en do dva tedna po diagnozi), je PET/CT pokazal novo žarišče okužbe, ki ni bilo klinično zaznavno pri 67,2 % (72/107) bolnikov. V skoraj polovici primerov je pokazal žarišče okužbe v področju kosti ali sklepov (11).

Zdravljenje bakteriemije *S. aureus* zajema takojšnjo odstranitev izvora okužbe (angl. »source control«) in takojšnjo protimikrobno zdravljenje. Odstranitev izvora okužbe se nanaša na kirurško ali druge vrsto posega za namen ublažitve bolnikovega potencialnega vira okužbe. To lahko vključuje drenažni vrez, drenažo in/ali odstranitev okuženega umetnega materiala (12).

Protimikrobna terapija izbire za MSSA bakteriemijo je protistafilokokni penicilin flukloksacilin v odmerku 2 g/4–6 h intravensko. Če je izolat občutljiv za penicilin, se lahko zdravi bakteriemija *S. aureus* tudi z benzilpenicilinom v odmerku 4–5 mio IE/4h intravenozno. V Sloveniji, kot tudi drugod po svetu, so izolati, ki so občutljivi na penicilin, redki (v Sloveniji manj kot 15% izolatov), tako da v veliki večini primerov terapija s penicilinom ni možna. Alternativna in enakovredna terapija s protistafilokoknim penicilinskim antibiotikom pri zdravljenju bakteriemije *S. aureus* je cefalosporin prve generacije cefazolin v odmerku 2 g/8 h i.v. Pri alergiji na penicilin, pri kateri imamo jasen podatek o odsotnosti anafilaksije, je cefazolin ustrezna alternativa. V primeru hude alergije na penicilinske antibiotike je terapija izbire vankomicin s polnilnim odmerkom 20–30 mg/kg i.v. Terapija izbire za bakteriemijo MRSA je vankomicin, alternativni protimikrobni učinkovini sta daptomicin (v visokih odmerkih 10–12 mg/kg) in teikoplanin (13, 14, 15).

Čas trajanja zdravljenja bakteriemije *S. aureus* je odvisen od etiologije okužbe. Ločimo zapleteno in nezapleteno bakteriemijo *S. aureus*. O nezapleteni govorimo, kadar so izpolnjeni vsi naslednji kriteriji:

- IE je izključen z ehokardiografijo,
- pri bolniku ni umetnih materialov (umetne srčne zaklopke ali žilnih presadkov),
- kontrolne hemokulture, odvzete dva do štiri dni po začetku intravenskega protistafilokoknega zdravljenja in odstranitvi domnevnega žarišča okužbe (če je bilo zaznano), so negativne,
- bolnik je afebrilen v 48 do 72 urah po začetku intravenskega protistafilokoknega zdravljenja in odstranitvi domnevnega žarišča okužbe,
- pri telesnem pregledu ni znakov za metastatsko stafilokokno okužbo.

Bolniki, ki izpolnjujejo navedene kriterije, se lahko zdravijo s 14-dnevno učinkovito protimikrobno terapijo od prve negativne hemokulture. Za bolnike z bakteriemijo *S. aureus*, ki ne izpolnjujejo vseh zgornjih kriterijev, je treba domnevati, da imajo žariščne okužbe, kar upravičuje intravensko zdravljenje, daljše od dveh tednov (6, 16).

PROTIMIKROBNO ZDRAVLJENJE PREOSTALIH OKUŽB, POVZROČENIH S *S. AUREUS*

V tabeli 1 povzemamo protimikrobno zdravljenje pomembnih invazivnih okužb povzročenih s *S. aureus* (7, 17–25).

Tabela 1: Protimikrobno zdravljenje izbranih invazivnih okužb, povzročenih s *S. aureus* (17–25)

Klinični sindrom	Terapija izbora	Alternativna terapija	Peroralna terapija	Trajanje protimikrobnega zdravljenja
Infekcijski endokarditis (17) MSSA nativna zaklopka	Flukloksacilin 2 g/4 h i.v. ali cefazolin 2 g/8 h i.v.	Vankomicin 30–60 mg/kg/dan i.v. v 2–3 odmerkih Daptomicin 10–12 mg/kg/dan i.v.+ Ceftarolin 1800 mg/dan i.v. v 3 odmerkih ali Fosfomicin 8–12 g/dan i.v. v 4 odmerkih	//	4–6 tednov
	MRSA nativna zaklopka	Vankomicin 30–60 mg/kg/dan i.v. v 2–3 odmerkih Daptomicin 10–12 mg/kg i.v. 1x dnevno+ Ceftarolin 1800 mg/dan i.v. v 3 odmerkih ali Fosfomicin 8–12 g/dan i.v. v 4 odmerkih	//	4–6 tednov
	MSSA umetna zaklopka	Flukloksacilin 2 g/4 h i.v. ali Cefazolin 2 g/8 h i.v.+ Rifampicin 900 mg/dan i.v. ali p.o.+ Gentamicin 3 mg/kg/24 h i.v.*	//	Vsaj 6 tednov Flukloksacilin + rifampicin (uvedemo 4. dan terapije oz. ob izzvenetju bakteriemije)+ gentamicin prvih 14 dni.
	MRSA umetna zaklopka	Vankomicin 30–60 mg/kg/dan i.v. v 2–3 odmerkih + Rifampicin 900 mg/dan i.v. ali p.o. + Gentamicin 3 mg/kg/24h i.v.	//	Vsaj 6 tednov Vankomicin ali daptomicin + rifampicin (uvedemo 4. dan terapije oz. ob izzvenetju bakteriemije)+ gentamicin prvih 14 dni.
Spondilodiscitis/Osteomielitis (SD/OM) (18) MSSA	Flukloksacilin 2 g/6 h i.v. ali cefazolin 2 g/8 h i.v.	Vankomicin i.v. (enak odmerek kot pri IE) ali Daptomicin 6–10 mg/kg/dan i.v.	Po vsaj 2 tednih i.v. terapije	6 tednov
	MRSA	Vankomicin i.v. (enak odmerek kot zgoraj)	Rifampicin 300–450 mg/12 h + Levofloksacin 500 mg/12 h ali Ciprofloksacin 500–750 mg/12 h ali Klindamicin 300–450 mg/8 h ali Doksiciklin 100 mg/12 h ali Linezolid 600 mg/12 h ali TMP/SMX 2 tbl 80/400 mg/8 h	8 tednov ali več
Septični artritis (19–21) MSSA	Flukloksacilin i.v. ali cefazolin i.v. (enaki odmerki kot za SD/OM)	Vankomicin i.v. (enak odmerek kot zgoraj)	Flukloksacilin 500–1000 mg/6 h ali Klindamicin 600 mg/8 h	Ob sočasni bakteriemiji in izključenim IE: 4 tedne i.v.
	MRSA	Daptomicin i.v. (enak odmerek kot za SD/OM) ali Linezolid 600 mg i.v. ali p.o. ali Klindamicin 600 mg/8 h i.v. ali p.o.	Klindamicin ali TMP/SMX 2 tbl 80/400 mg/12 h ali Doksiciklin 100 mg/12h ali Linezolid 600 mg/12h ali Rifampicin 300–450 mg/12h+ Ciprofloksacin 500–750 mg/12h	Brez bakteriemije: 2 tedna i.v., nato 7–14 dni p.o.

Klinični sindrom	Terapija izbora	Alternativna terapija	Peroralna terapija	Trajanje protimikrobnega zdravljenja
Pljučnica (22–24) MSSA	Flukloksacilin i.v. 2g/4–6 h ali cefazolin 2 g/8 h i.v.	Klindamicin 450–600 mg/8h i.v.		7–14 dni, v primeru zapletov več
MRSA	Vankomicin i.v. ali linezolid i.v. (enaki odmerki kot zgoraj)	TMP/SMX 5 mg/kg TMP/8–12 h i.v. ali p.o.		empiem/abscesi 4–6 tednov +/- drenaža
PVL sev	Dodatek: Klindamicin 900–1200 mg/8 h ali Linezolid 600 mg/12 h ali rifampicin 450 mg/12 h			2–3 tedne
Meningitis (25) MSSA	Flukloksacilin 2 g/4 h i.v.	Vankomicin i.v. (enaki odmerki kot zgoraj)		14–21 dni
MRSA	Vankomicin +/- rifampicin (enaki odmerki kot zgoraj)	Linezolid ali TMP/SMX (5 mg/kg TMP/8–12 h i.v.) ali daptomicin		

*Maksimalni priporočen odmerek gentamicina je 240 mg/dan i.v.

i.v.: intravensko; p.o.: per os; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoksazol; MSSA: za meticilin občutljiv sev *S. aureus*; MRSA: za meticilin odporen sev *S. aureus*; PVL: Panton-Valentine levkocidin

MOŽNOSTI PERORALNEGA PROTIMIKROBNEGA ZDRAVLJENJA INVAZIVNIH STAFILOKOKNIH OKUŽB

Glede na trenutno veljavna priporočila je peroralno protimikrobno zdravljenje invazivnih stafilokoknih okužb, z izjemo prehoda na peroralno zdravljenje okužb sklepov in kosti, omejeno.

Kaasch in sodelavci so v veliki multicentrični študiji dokazali neinferiornost prehoda na peroralno zdravljenje po 5–7 dnevih intravenskega zdravljenja nezapletene bakteriemije, povzročene s *S. aureus*, v primerjavi z bolniki, ki so bili intravensko zdravljeni polnih 14 dni (26).

Iversen in sodelavci so v multicentrični študiji dokazali neinferiornost peroralnega zdravljenja levostranskega IE, povzročene s streptokoki, *E. faecalis*, ali stafilokoki, po začetnem intravenskem zdravljenju (v povprečju po 17 dnevih intravenske terapije), pod pogojem, da je bil pri bolniku dober kliničen odgovor na začetno intravenozno terapijo in da so bili bolniki klinično stabilni ter bre z znakov za dodatne zaplete IE (27).

Pri zdravljenju spondilodiscitisa je po najmanj dveh tednih parenteralnega zdravljenja možen prehod na zdravljenje s peroralno terapijo (tabela 1) pod naslednjimi pogoji:

- okužba je nezapletena in bolnik nima pomembnih pridruženih bolezni,
- ugoden klinični odziv na začetno parenteralno zdravljenje,
- na voljo je ustrezna protimikrobna učinkovina z dokazano občutljivostjo za povzročitelja in odlično biološko uporabnostjo,
- dobra komplanca bolnika pri jemanju peroralne protimikrobne terapije (18).

KLINIČNI SINDROMI OKUŽB, POVZROČENIH S KNS

Čeprav so KNS precej manj virulentni kot *S. aureus*, veljajo za ene izmed najpogostejših povzročiteljev okužb, povezanih z umetnimi materiali. Med drugim povzročajo okužbe, povezane z umetnimi srčnimi zaklopkami, umetnimi sklepi, okužbe žilnih presadkov, znotrajžilnih pripomočkov in drenaž, vstavljenih v osrednje živčevje. Okužbe, ki niso povezane z umetnimi materiali, so redke, čeprav je endokarditis native zaklopke, povzročene s KNS, v nekaterih preglednih člankih predstavljal približno 5 % primerov. *Staphylococcus lugdunensis* je pri infekcijskih endokarditisih opisan kot bolj agresiven patogen (po invazivnosti podoben *S. aureus*), ki je povezan z večjo smrtnostjo in hitrejšim uničenjem zaklopk z nastankom abscesov. Diagnostika in zdravljenje okužb, povzročenih s KNS, poteka zelo podobno kot klinični sindromi, opisani pri *S. aureus*. Protimikrobno zdravljenje je podobno kot pri *S. aureus* in je odvisno od tega, ali gre za meticilin občutljive ali za meticilin odporne KNS (1).

ZDRAVLJENJE OKUŽBE, POVEZANE Z ZNOTRAJŽILNIMI KATETRI, POVZROČENIMI S KNS

Osnova zdravljenja okužbe, povezane z znotrajžilnim katetrom, je odstranitev katetra in sistemska protimikrobna terapija. Pri za meticilin občutljivih sevih uporabljamo flukloksacilin, pri za meticilin odpornih sevih uporabljamo vankomicin, alternativno lahko uporabimo tudi daptomicin (28).

Pri bolnikih, ki nimajo drugih znotrajžilnih vsadkov, umetne zaklopke ali umetnih sklepov, lahko nezapleteno katetrsko sepo (odstranitev katetra ter hiter očistek bakteriemije) zdravimo 5–7 dni. Pri bolnikih z znotrajžilnim vsadkom ali umetnim ortopedskim sklepom (če ni dokazov za IE ali okužbe umetnega sklepa), nezapleteno katetrsko sepo zdravimo 14 dni. Zdravljenje podaljšamo zaradi možnosti okužbe umetnega materiala na oddaljenem mestu primarnega mesta okužbe (28).

V primeru, da znotrajžilnega katetra ni možno odstraniti, se ob sistemski protimikrobni terapiji priporoča aplikacija koncentriranega antibiotika v lumen katetra (*angl. antibiotic lock therapy*) (28).

Katetrsko sepo kot tudi bakteriemijo, povzročeno s *S. lugdunensis*, obravnavamo in zdravimo kot bakteriemijo, povzročeno s *S. aureus* (28).

ZAKLJUČEK

Invazivne stafilokokne okužbe so lahko diagnostično zapletene, zdravljenje je velikokrat dolgotrajno in multidisciplinarno. V prispevku povzamemo diagnostiko in zdravljenje najpomembnejših kliničnih sindromov, povzročenih s *S. aureus*, manjši del namenimo invazivnim okužbam, povzročenim s KNS. Sindrom stafilokoknega toksičnega šoka je v prispevku samo omenjen, saj mu je posvečen ločen prispevek v zborniku.

LITERATURA

1. Franklin DL. Staphylococcal Infections. In: Kasper DL, Fauci AS. *Harrison's Infectious disease*, Third edition. New York: McGraw-Hill Education Medical; 2017. p. 410-20.
2. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):547-69.
3. Souli M et al. Changing Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a 21-Year, Prospective, Longitudinal Study. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13;69(11):1868-77.
4. Go JR et al. Clinical Significance of *Staphylococcus aureus* in a Single Positive Blood Culture Bottle. *Open Forum Infect Dis*. 2021.
5. Kuehl R et al. International *Staphylococcus aureus* collaboration study group and the ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis. Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(12):1409-17.
6. Holland TL et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA*. 2014;312(13):1330-41.
7. Liu C et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18-55.
8. Kaasch AJ et al. Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1):1-9.
9. Khatib R, Sharma M. Echocardiography is dispensable in uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(3):182-8.
10. Incani A et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(8):1003-8.
11. Ghanem-Zoubi N, et al. Integration of FDG-PET/CT in the Diagnostic Workup for *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Prospective Interventional Matched-cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):3859-66.
12. Minejima E et al. Defining the Breakpoint Duration of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Predictive of Poor Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):566-73.
13. Youngster I et al. Comparative evaluation of the tolerability of cefazolin and nafcillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections in the outpatient setting. *Clin Infect Dis*. 2014;59(3):369-75.
14. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS 2nd. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5117-24.
15. Liu C et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):18-55.
16. Holland TL et al. Staphylococcal Bacteremia Investigators. Effect of Algorithm-Based Therapy vs Usual Care on Clinical Success and Serious Adverse Events in Patients with Staphylococcal Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(12):1249-58.
17. Victoria D et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *European Heart Journal*. 2023; 3948–4042.

18. Barbari EF et al. Infectious Diseases Society of America. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):26-46.
19. Nair R, Schweizer ML, Singh N. Septic Arthritis and Prosthetic Joint Infections in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):715-29.
20. Sharff KA, Richards EP, Townes JM. Clinical management of septic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(6):332.
21. Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):457-62.
22. Hageman JC et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(6):894-9.
23. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton–Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1999; 29:1128-32.
24. Krutikov M, Rahman A, Tiberi S. Necrotizing pneumonia (aetiology, clinical features and management). *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(3):225-32.
25. Pintado V et al. *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: A comparative cohort study of infections caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *J Hosp Infect*. 2019;102(1):108-15.
26. Kaasch AJ et al. Efficacy and safety of an early oral switch in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): an international, open-label, parallel-group, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2024;S1473-3099(23)00756-9.
27. Iversen K et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):415-24.
28. Mermel LA et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1-45.

SINDROM STAFILOKOKNEGA IN STREPTOKOKNEGA TOKSIČNEGA ŠOKA

STAPHYLOCOCCAL AND STREPTOCOCCAL TOXIC SHOCK SYNDROME

Andrej Petrič, Amra Hodžić

UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Sindrom toksičnega šoka (TSS) povzročajo toksigeni sevi bakterije *S. aureus* in streptokoki, najpogosteje streptokoki skupine A. Klinična slika je pri obeh povzročiteljih enaka, pomembno je zgodnje odkrivanje in multidisciplinarna obravnava, v katero pogosto že zgodaj vključimo kirurga. Smrtnost stafilokoknega TSS je 2 do 11 %, pri streptokoknem TSS pa 30 do več kot 50 %. Glede na nenaden nastanek, hiter potek in visoko smrtnost, je poznavanje te bolezni ključno za ustrezno obravnavo in zdravljenje. V prispevku opišemo glavne značilnosti razvoja šoka, patofiziološke mehanizme delovanja superantigenov (SAGs) in zdravljenje TSS.

Ključne besede: sindrom toksičnega šoka (TSS), superantigeni (SAGs), menstrualni TSS, nemenstrualni TSS, toksemija, intravenski imunoglobulini, nesteroidni antirevmatiki

ABSTRACT

Toxic shock syndrome (TSS) is caused by toxigenic variants of *S. aureus* and streptococci, the most common being group A streptococci. The clinical presentation of both variants of TSS is the same, early recognition and a multidisciplinary treatment with an early inclusion of surgeons is critical. The mortality of staphylococcal TSS is 2 to 11% and of streptococcal 30 to over 50%. Due to its sudden onset, rapid progression and important mortality rate, the recognition of the disease is important for its effective treatment. In this article we describe the main features, pathophysiologic mechanisms of superantigen effects as well as the treatment of TSS.

Key words: toxic shock syndrome (TSS), superantigens (SAGs), menstrual TSS, non-menstrual TSS, toxemia, intravenous immunoglobulins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

UVOD

Sindrom toksičnega šoka (TSS) je fulminantno potekajoča življenje ogrožajoča infekcijska bolezen, povezana z okužbo s toksigenimi sevi bakterij *S. aureus* ali streptokoki (večinoma

streptokoki skupine A – GAS), ki izločajo stafilokokne ali streptokokne eksotoksine, ki delujejo kot superantigeni. Karakterizira jo akutni nastanek z visoko vročino, hipotenzijo, večorgansko odpovedjo, kožno eritrodermijo oz. makularnim izpuščajem, ki mu sledi luščenje kože, zelo hitro pa bolezen napreduje tudi v šok. Zgodnja prepoznavna, antibiotično in podporno multidisciplinarno zdravljenje so ključni za zmanjšanje smrtnosti.

STAFILOKOKNI SINDROM TOKSIČNEGA ŠOKA

Pojavi se lahko pri zdravih ljudeh vseh starostnih skupin. Prvič je bil sindrom opisan v Združenih državah Amerike (ZDA) leta 1978, ko so beležili izbruhe primerov, povezanih z uporabo tamponov z visoko vpojnostjo (1, 2). Pojavnost v ZDA je ocenjena na 0,52/100.000 prebivalcev in je v upadu, najbolj izpostavljena skupina so ženske stare 13–24 let, med katerimi je incidenca 1,41/100.000 (3).

Patogeneza

Stafilokokni TSS povzročajo toksigeni sevi bakterije *S. aureus*, ki v ustreznih pogojih tvorijo eksotoksin sindroma toksičnega šoka TSST-1 (angleško: »*toxic shock syndrome toxin-1*«), pomembno vlogo imajo tudi enterotoksini – predvsem stafilokokni enterotoksin B, v manjši meri pa tudi A, C, D, E in H, ki skupaj s TSST-1 spadajo v skupino superantigenov. Ob pomoči alfa hemolizina (Hla) lahko stafilokoki okvarijo tesne celične stike mukozne mehanske bariere in olajšajo prehod toksinov v globlja tkiva ali kri, lahko pa toksini prodirajo globlje tudi s postopkom transcitoze (24). Ob prodoru nato pridejo v stik z imunskim sistemom, kjer se vežejo neposredno na MHC II molekulo na površini antigen predstavitvenih celic; kompleks superantigen-MHC II se nato veže neposredno na V β regijo limfocitov T (izven predvidenega vezavnega mesta za antigen predstavitvene celice). S tem se sproži prekomerno pomnoževanje limfocitov T, aktivira se monocitni/makrofagni sistem, kar povzroči dereguliran imunski odziv oz. citokinski vihar (prekomerno izločanje TNF- α , IL-1, IL-2, interferon- γ , ...). Postopek lahko povzroči nespecifično aktivacijo od 5–30 % celotne populacije limfocitov T (4, 5). V patogenezi stafilokoknega TSS pa je pomemben tudi gostiteljev protitelesni odziv; do 90 % odraslih oseb ima ustrezne ravni nevtralizirajočih protiteles proti TSST-1. Na hipotezo imunske vrzeli kažejo študije, ki ugotavljajo odsotnost nevtralizirajočih protiteles proti TSST-1 (pomemben dejavnik tveganja za razvoj TSS in ponavljajočih TSS) (6, 7). Za razliko od streptokoknega TSS je v ospredju toksemija, saj *S. aureus* ostane lokalno na mestu vstopa. Bolezen delimo na 2 obliki – menstrualni in nemenstrualni TSS (21, 26).

Menstrualni stafilokokni toksični sindrom:

Začne se 2 dni po začetku ali koncu menstruacije in je bil povezan z uporabo visoko vpojnih tamponov. Pojavnost je 1,2–6,2/100.000 prebivalcev, povprečna starost ob pojavu bolezni je 20–23 let, smrtnost je 2–5 %. Okužba, pri kateri pride do tvorbe toksina TSST-1, je v več kot 90 % navadno lokalna (8). Hemokulture so pozitivne le v 5 % primerov. Izločanje TSST-1 toksina regulira gen *agr* (regulator pomožnega gena, angleško: *accessory gene regulation*), ki za aktivacijo potrebuje ustrezne lokalne tkivne pogoje: povišane ravni beljakovin, relativno nevtralen pH 6,5–8, povišane ravni pCO₂ in povišane ravni pO₂ ter odsotnost magnezija v okolju. Vsem pogojem je zadoščeno ob prisotnosti venske krvi med menstruacijo, ki s svojimi puferskimi lastnostmi nevtralizira pH, omogoča ustrezne ravni pCO₂ in beljakovin, visoko

vpojni tamponi pa v lokalno vaginalno okolje vnašajo ustrezno koncentracijo pO_2 , vežejo magnezij in s tem porušijo sicer uravnovešen lokalni ekosistem in ob prisotnosti toksigenega *S. aureus* sprožijo proizvodnjo TSST-1 toksina (21, 27).

Nemenstrualni stafilokokni toksični sindrom:

Pojavi se lahko pri bolnikih obeh spolov, neodvisno od starosti. Pojavnost je 0,16-0,39/100.000 prebivalcev, povprečna starost bolnikov je 27–30 let, smrtnost je 8–11 % (8). V 50–85 % je povezan z izločanjem TSST-1, povzročajo ga pa tudi stafilokokni enterotoksini B in C, ki jih prav tako regulira *agr*. Stafilokoki lahko kolonizirajo in povzročajo okužbo katerega koli dela telesa, kirurške rane (kirurški TSS), pljuč (navadno povezano s predhodnim prebolevanjem gripe), sluznic ali kože. Do vnosa *S. aureus* lahko pride tudi ob vstavljanju umetnega medicinskega materiala (kontraceptivni pripomočki – diafragma, dializni katetri – predvsem za kontinuirano peritonealno dializo). Kirurške rane in druga vstopna mesta lahko ob kolonizaciji pogosto izgledajo nevnetna, za bolezen pa je kriva toksemija (vdor toksinov v kri), brez bakteriemije (21).

Klinična slika

Simptomi in znaki se praviloma razvijejo hitro (znotraj 48 ur) z visoko vročino, mrzlico, močnimi bolečinami v mišicah, lahko tudi slabostjo in bruhanjem, hiperemijo sluznic. Sprva so klinični simptomi nespecifični, lahko pa stanje hitro napreduje v hipotenzijo, tahikardijo, tahipnejo. Že nekaj ur po pojavu bolezni se po telesu pojavi makulopapulozni izpuščaj oz. difuzna rdečina, ki ji po 1–2 tednih sledi luščenje kože. Ob napredovanju bolezni se lahko postopoma oziroma zavest, bolnik postane šokiran z večorgansko odpovedjo. V primeru menstrualne oblike bolezni lahko dodatno v predelu presredka in notranjega dela stegen ugotavljamo rdečino kože, močno oteklino, rdečino vaginalne sluznice z izcedkom, lahko tudi razjede sluznice.

Diagnoza

Diagnoza je predvsem klinična, z upoštevanjem kliničnih najdb ob pregledu in ustrezne anamneze, pomemben je tudi podatek o predhodnih kirurških posegih oz. okužbah kože/mehkih tkiv. V pomoč so nam lahko diagnostični kriteriji, povzeti po Centru za nadzor in preprečevanje bolezni (angl. *Center for disease control and prevention*; CDC), ki pa so bili vzpostavljeni predvsem za epidemiološko sledenje bolezni. Za postavitev diagnoze TSS je potrebna ustrezna klinična slika in vsaj še 4 dodatni klinični kriteriji, navedeni spodaj (8, 9). Odsotnost CDC kriterijev ne izključuje TSS, kar potrjuje tudi francoska študija Contouja s sodelavci, ki je ugotavljal po CDC kriterijih potrjeno bolezen le v 52 % primerov bolezni (10).

Simptomi in znaki stafilokoknega TSS (9)

- Vročina $\geq 38,9$ °C.
- Izpuščaj: difuzna makularna eritrodermija.
- Luščenje dlani in podplatov 1–2 tedna po pojavu izpuščaja.
- Hipotenzija s sistoličnim krvnim tlakom ≤ 90 mmHg pri odraslem bolniku, za otroke, mlajše od 16 let pa sistolični krvni tlak, manjši od 5. percentile glede na starost.
- Večorganska odpoved s prizadetostjo treh ali več organov:
 - Gastrointestinalni: driska, bruhanje ob pojavu bolezni.
 - Mišično-skeletni sistem: hude mišične bolečine ali povišane vrednosti kreatinin kinaze $> 2x$ zgornje normalne laboratorijske vrednosti.

- Hiperemija sluznic: nožnice, očesne veznice, žrelo.
- Ledvice: povišane vrednosti serumske sečnine ali serumskega kreatinina > 2x zgornje normalne laboratorijske vrednosti, ali piurija (> 5 levkocitov na polje visoke povečave na mikroskopu) ob odsotnosti okužbe sečil.
- Jetra: > 2x povišane vrednosti zgornje normalne vrednosti AST, ALT, celotnega bilirubina.
- Kri: trombocitopenija s trombociti < 100 x 10⁹.
- Osrednje živčevje: dezorientiranost ali spremenjeno stanje zavesti brez žariščnih nevroloških znakov ob odsotnosti vročine ali hipotenzije.
- Negativni rezultati mikrobioloških preiskav vzorcev, odvzetih iz sterilnih telesnih tekočin krvi (hemokulture so lahko pozitivne na *S. aureus* v 5 % primerov (26) ali likvorja.
- Negativna serologija na mrzlico Skalnega gorovja, leptospirozo ali ošpice.

Zdravljenje in preprečevanje

Zdravljenje zajema čim hitrejšo odstranitev vzročnega dejavnika pri menstrualnem TSS (odstranitev tampona) skupaj z antibiotičnim zdravljenjem z antistafilokoknim antibiotikom v kombinaciji z antibiotikom z učinkom zavore sinteze beljakovin (klindamicin, linezolid). Ob alergiji na betalaktamske antibiotike uporabimo vankomicin ali teikoplanin v kombinaciji s klindamicinom ali linezolidom za zavoro sinteze TSST-1 oz. drugih enterotoksinov. V primeru razvoja vnetih žarišč je trajanje antibiotičnega zdravljenja odvisno od prizadetega organa (23).

Tabela 1. Usmerjeno antibiotično zdravljenje stafilokoknega TSS (23, 26, 28)

<i>S. aureus</i> MSSA	I	Flukloksacilin 2 g/4–6 h i.v. + klindamicin 900 mg/8 h i.v.*	14 dni	Za supresijo nastajanja toksina uvedemo še antibiotik klindamicin/linezolid vsaj 48–72 h oz. do hemodinamske stabilnosti
	A	Cefazolin 2 g/8 h i.v. + klindamicin 900 mg/8 h i.v.*	14 dni	
MRSA	A	Vankomicin 1 g/12 h i.v. ali Teikoplanin 400 mg/12 h 3x čemur sledi 400 mg/24 h ali Ceftarolin 600 mg/12 h (v primeru bakteriemije 600 mg/8 h) ali Daptomicin 6–10 mg/kg/24 h i.v. + klindamicin 900 mg/8 h i.v. ali linezolid 600 mg/12 h i.v.*	14 dni	

Legenda: *Dodatno zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini 1 g/kg prvi dan, nato 0,5 g/kg drugi in tretji dan, če se bolnik ne odzove na tekočine in vazopresorje; **MSSA:** *S. aureus* občutljiv na meticilin; **MRSA:** *S. aureus* odporen na meticilin.

Vloga intravenskih imunoglobulinov (IVIG) v zdravljenju stafilokoknega TSS ni jasno definirana, podpira jo teorija imunske vrzeli, ob odsotnosti ustreznih ravni nevtralizirajočih protiteles proti TSST-1 pri prebolevalnikih TSS. (29, 30).

Pomembno je tudi podporno zdravljenje večorganske odpovedi, ki praviloma poteka na oddelkih za intenzivno zdravljenje z intenzivnim nadomeščanjem tekočin, uporabo vazopresorne podpore za hemodinamsko stabilizacijo in hemodinamskim nadzorom (8).

Pri bolnicah, ki so prebolele menstrualno obliko TSS, se po preboleli bolezni odsvetuje uporaba tamponov. V primeru nemenstrualnega TSS se po preboleli bolezni svetuje dekolonizacija *S. aureus*, ki pa ni vedno uspešna (26).

STREPTOKOKNI SINDROM TOKSIČNEGA ŠOKA

Sindrom streptokoknega toksičnega šoka se pojavi lahko pri bolnikih katerekoli starostne skupine, razvije se v ~ 30 % primerov invazivnih streptokoknih okužb, lahko nastane tudi kot zaplet nekrozantnega fasciitisa (v približno 50 % primerov) (11). Najpogostejši povzročitelji so toksigeni streptokoki skupine A (*Streptococcus pyogenes*), povzročajo pa ga lahko tudi drugi streptokoki (skupine B, C in G). Tako kot pri stafilokoknem TSS lahko bolezen hitro napreduje v življenje ogrožajoče šokovno stanje z večorgansko odpovedjo. Smrtnost je 30 do več kot 50 %, stopnja incidence pa se v zadnjih desetletjih viša, ocenjena je na 0,2/100.000 prebivalcev (11, 14, 18).

Patogeneza

Vstopna mesta invazivnih streptokoknih okužbo so navadno vagina, žrelo, sluznice, v 50 % primerov pa koža, pomemben vir okužbe so tudi kirurške rane (17). Invazivni sevi streptokokov vdrejo v globlja tkiva/kri, kjer se s pomočjo površinskih beljakovin M (najpomembnejši za TSS so serotipi, ki imajo beljakovine M 1, 3, 12 in 28) na bakterijski površini izogone fagocitozi. V globljih tkivih in krvi nato izločajo pirogene eksotoksine (pirogeni eksotoksin C, MF, SSA in druge eksotoksine), ki delujejo kot superantigeni. Vežejo se na MHC II molekulo antigen predstavitevnih celic, izven tipičnega žleba za vezavo in na Vβ regijo T-celičnih receptorjev. Podobno kot pri stafilokoknem TSS se aktivira masivna poliklonska delitev limfocitov T in s tem prekomerno izločanje vnetnih mediatorjev – citokinski vihar. Poleg superantigenov streptokoki lahko izločajo še druge eksotoksine in encime (streptolizin, streptokinaza, hialuronidaza, DNaza), ki povečujejo virulenco in prav tako igrata pomembno vlogo pri nastanku TSS in nekrozantnem fasciitisu (11).

Dejavniki tveganja

Dejavniki tveganja za razvoj streptokoknega sindroma toksičnega šoka so starost (novorojenci, starostniki), sladkorna bolezen, alkoholizem, kirurški posegi, poškodbe in vbojna mesta (piki insektov, opekline, poškodbe kože, intravensko injiciranje prepovedanih substanc ...), predhodno prebolevanje virusne okužbe (norice/pasovec, gripa), visoka prevalenca invazivnih sevov v okolju, uporaba nesteroidnih antirevmatikov (NSAR).

Vloga NSAR ostaja nejasna, saj s svojim analgetičnim in antipiretičnim učinkom zamaskirajo začetne simptome resnejše okužbe in s tem podaljšajo čas do postavitve diagnoze, neposredno pa zavirajo tudi delovanje nevtrofilnih granulocitov (kemotakso, fagocitozo, oksidativni stres in posledično bakterijsko smrt). V dveh študijah Martich s sodelavci in Spinas s sodelavci ugotavljata povečane ravni tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF) in drugih interleukinov v zdravih prostovoljcih po vbizganju NSAR in lipopolisaharida, kot pa v primeru vbizganja samo lipopolisaharida. Streptokoki skupine A sicer ne vsebujejo lipopolisaharidnih superantigenov, imajo pa več drugih beljakovin in toksinov, ki so močni induktorji nastanka TNF (15, 16, 18, 31).

Klinična slika

Streptokokni TSS poteka v treh fazah (11, 12, 18):

1. Nastanek prodromalnih, gripi podobnih znakov in simptomov z vročino, lahko tudi podhlajenostjo, mrzlico, bolečinami v mišicah, slabostjo, bruhanjem in drisko. Praviloma trajajo simptomi 24–48 ur pred pojavom hipotenzije. Pri 50 % bolnikov je lahko pridružena motnja zavesti. Do 45 % bolnikov nima jasnega vstopnega mesta (11), pri ostalih pa so lahko prisotni znaki vnetja na vstopnem mestu. Difuzen eritem kože se pojavi v ~ 10 % primerov (12). V primeru okužbe globljih tkiv (miozitis, nekrozantni fasciitis, peritonitis, ...) je lahko v ospredju huda bolečina, ki v začetni fazi ni sorazmerna z zunanjim videzom obolelega predela (11).
2. V drugi fazi bolezni je lahko prisotna tahikardija, tahipneja, vztrajajoča vročina in slabšanje bolečine. Pogosto so v tej fazi bolezni bolniki obravnavani v urgentni ambulanti, kjer je lahko resnost okužbe podcenjena.
3. V tretji fazi bolezni se razvije hipotenzija (ki se lahko razvije že 4–8 ur po sprejemu) in šok z večorgansko odpovedjo. Glede na mesto okužbe so lahko prisotne spremembe po koži (bule, napolnjene z motno vsebino, avitalnost kože, ...), lahko je ogrožena vitalnost okončin (nekrozantni fasciitis). Potek 3. faze je praviloma zelo hiter in lahko vodi v smrt 24–48 ur po sprejemu.

Diagnoza

Diagnozo postavimo glede na klinično sliko, bolnik je hipotenziven s sistolnim krvnim tlakom < 90 mmHg, dodatno pa morata biti prisotni še vsaj 2 od spodaj naštetih meril večorganske odpovedi:

- Ledvice: akutna ledvična okvara s kreatininom > 177 $\mu\text{mol/L}$ oz. > 2x osnovne vrednosti kreatinina v primeru predhodne kronične ledvične okvare.
- Kri: koagulopatija s trombociti < 100×10^9 ali diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK).
- Jetra: povišane vrednosti ALT, AST ali celotnega bilirubina > 2x nad zgornjo normalno mejo, ob predhodni okvari jeter pa > 2x osnovne ravni jetrnih testov.
- Sindrom nenadne dihalne stiske (ARDS).
- Eritematozen makularen kožni izpuščaj, ki mu sledi luščenje.
- Nekroza mehkih tkiv (nekrozantni fasciitis, miozitis, gangrena).

Ob izpolnjevanju zgornjih kriterijev nato glede na izvide mikrobioloških preiskav opredelimo bolezen kot potrjeno – izolacija GAS iz primarno sterilnih kužnin (hemokulture so pozitivne v približno 50–60 % primerov (25) ali pa verjetno – izolacija GAS iz nesterilnih kužnin (12).

Zdravljenje in preventiva

Zdravljenje praviloma poteka na oddelkih za intenzivno zdravljenje. Pomembno je interdisciplinarno sodelovanje infektologa, zdravnika intenzivista in odvisno od oblike bolezni, pogosto tudi kirurga. Potrebna je začetna hemodinamska stabilizacija z obilno parenteralno hidracijo, po potrebi tudi uporaba vazopresorne podpore in zdravljenje pridružene večorganske odpovedi. V primeru nekrozantnega fasciitisa je potrebna čim hitrejša in obsežna kirurška intervencija

za obvladovanje nekrozantne okužbe mehkih tkiv (22). Takoj po odvzemu mikrobioloških kužnin uvedemo antibiotično terapijo kot navedeno v spodnji tabeli.

Tabela 2. Usmerjeno antibiotično zdravljenje streptokoknega sindroma toksičnega šoka (23, 26, 28)

<i>S. pyogenes</i>, občutljiv na klindamicin	Penicilin G 5 mioE/6 h do 6x/dan i.v. + klindamicin 900 mg/8 h i.v.*	14 dni	Trajanje zdravljenja s klindamicinom/linezolidom je 5–7 dni.
Alergija na betalaktamske antibiotike	Moksifloksacin 400 mg/24 h i.v. + klindamicin 900 mg/8 h i.v.*	14 dni	
<i>S. pyogenes</i>, odporen na klindamicin in makrolide	Penicilin G 5 mioE/6 h do 6x/dan i.v. + linezolid 600 mg/12h i.v.*		
<i>S. pyogenes</i>, odporen na klindamicin in makrolide + alergija na betalaktamske antibiotike	Tigeciklin 100 mg prvi odmerek, nato 50 mg/12 h i.v. ali linezolid 600 mg/12 h i.v. ali daptomicin 6 mg/kg/24 h i.v.*	14 dni	

*IVIG: intravenski imunoglobulini, bolnik naj prejme IVIG 1. dan 1 g/kg nato 0,5g/kg še 2 dni i.v.

Glede zdravljenja streptokoknega sindroma toksičnega šoka z IVIG sicer še ni splošnega konsenza, saj manjkajo ustrezne prospektivne študije. Parks s sodelavci v meta analizi ugotavlja pomemben upad smrtnosti s 33,7 na 15,7 % ob zdravljenju streptokoknega TSS s sočasno uporabo IVIG. IVIG dajemo v odmerku 1 g/kg i.v. 1. dan, nato 0,5 g/kg/dan še 2 dni (13).

Preprečevanje

Opisani so primeri prenosov toksigenih streptokokov znotraj družin oz. tesnih skupnosti in prenosi z bolnika na zdravstvene delavce (domovi starejših občanov, znotraj bolnišnični prenosi). Rutinsko se kemoprofilaksa po stiku kljub povišani izpostavljenosti ne svetuje, morda bi bila smiselna v primeru stika z odprtimi ranami, anamneze nedavnih kirurških posegov, nedaven porod, v primeru pridruženih virusnih okužb (norice, gripa) oz. v primeru imunsko oslabeledih bolnikov. Pomembno je izobraževanje svojcev o bolezni in hitro ukrepanje ob prvih znakih bolezni. Svetuje se kapljična in kontaktna izolacija bolnika prvih 24 ur po sprejemu v bolnišnico (18, 19, 20).

V primeru, da se za profilakso odločimo, bi uporabili penicilin 250 mg/6 h 10 dni. V primeru alergije na betalaktame pa klindamicin 20 mg/kg/dan deljeno v 3 odmerkih (do največjega dnevnega odmerka 900 mg) ali azitromicin 12 mg/kg/dan (do največjega dnevnega odmerka 500 mg) (32).

DIFERENCIALNE DIAGNOZE TSS

Diferencialno diagnostično pride v poštev več infekcijskih in neinfekcijskih bolezni, nekatere pogostejše so našteje spodaj (8, 11). Pomembno je upoštevati časovni okvir poteka bolezni (fulminanten nastanek, hitro slabšanje kliničnega stanja), epidemiološko anamnezo (uporaba tamponov, znake ev. predhodne streptokokne okužbe žrela/kože ...). Glede na hiter potek

bolezni je treba tudi odločno ukrepati, predvsem pa v zdravljenje dovolj hitro vključiti kirurga in intenzivnega zdravnika.

Diferencialna diagnoza TSS:
Bakterijska sepsa
Anafilaksija
Bakterijski meningitis
Gastroenteritis
Stevens-Johnsonov sindrom
Lyellov sindrom (toksična epidermalna nekroliza)
Kawasakijev sindrom
Mrzlica Skalnega gorovja
Leptospiroza
Škrlatinka

ZAKLJUČEK

Sindrom toksičnega šoka lahko prizadene tako mlade, predhodno zdrave, kot starejše osebe s pridruženimi dejavniki tveganja. Glede na visoko smrtnost in hitro napredovanje v šokovno stanje je potrebno ob stafilokoknih in streptokoknih okužbah ustrezno upoštevati tudi možnost TSS in ustrezno ukrepati, zgodaj vključiti v diagnostiko in zdravljenje multidisciplinaren tim infektologa, zdravnika intenzivista in kirurga. Pomisliti pa je potrebno tudi na možno preprečevanje ponovitev TSS in preprečevati prenos toksigenih sevov *S. aureus* in *S. pyogenes* med zdravstvenim osebjem oz. bolnikovimi svojci.

LITERATURA

1. Davis JP, Chesney PJ, Wand PJ, Laventure M. Toxic-shock syndrome: epidemiologic features, recurrence, risk factors, and prevention. *N Engl J Med.* 1980; 303(25): 1429–35.
2. Hajjeh RA, Reingold AL, Weil A, Shutt K, Schuchat A, Perkins BA. Toxic Shock Syndrome in the United States: Surveillance Update, 1979–1996. *Emerg Infect Dis.* 1999; 5(6): 807–10.
3. Aaron SD, Leshner L, Schlievert PM, Rogers T, Lourdes GV, Danila R, et al. Staphylococcal Toxic Shock Syndrome 2000–2006: Epidemiology, Clinical Features, and Molecular Characteristics. Published online 2011 Aug 10.
4. Venkataraman R, Ped. Pinsky RM. Toxic Shock Syndrome. *Emedicine.medscape.com* (oct. 08, 2020). Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/169177-overview?form=fpf>
5. Krakauer T. Staphylococcal Superantigens: Pyrogenic Toxins Induce Toxic Shock. *Toxins (Basel).* 2019 Mar 23;11(3):178.
6. Schröder E, Kunstmann G, Hasbach H, Pulverer G. Prevalence of serum antibodies to toxic-shock-syndrome-toxin-1 and to staphylococcal enterotoxins A, B and C in West-Germany. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A.* 1988 Nov;270(1–2):110 4.
7. Stolz SJ, Davis JP, Vergeront JM, Crass BA, Chesney PJ, Wand PJ, et al. Development of serum antibody to toxic shock toxin among individuals with toxic shock syndrome in Wisconsin. *J Infect Dis.* 1985 May;151(5):883–9. doi: 10.1093/infdis/151.5.883.

8. Lang C, Behnke H, Bittersohl J, Eberhart L, Walthers E, Sommer F, et al. Intensivmedizinische Besonderheiten beim toxischen Schocksyndrom («toxic-shock-syndrome», TSS) Übersichtspublikation und Fallbericht zu einem TSST-1-assoziierten Toxic-Shock-Syndrome mit ARDS und Multiorganversagen nach staphylogenem Panaritium. *Die Anesthesiologie*. 2003. 52:805–13.
9. CDC. Toxic Shock Syndrome (Other Than Streptococcal) (TSS) 2011 Case Definition. Cited 11.02.2024. Available from: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/toxic-shock-syndrome-2011/>
10. Contou D, Colin G, Travert B, Jochmans S, Conrad M, Lascarrou JB, et al. French m-TSS Study Group. Menstrual Toxic Shock Syndrome: A French Nationwide Multicenter Retrospective Study. *Clin Infect Dis*. 2022 Jan 29;74(2):246–53.
11. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swarts R, Ries KM, Schlievert PM, Kaplan E. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med*. 1989 Jul 6;321(1):1–7.
12. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. *JAMA*. 1993 Jan 20;269(3):390–1.
13. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 May 18;67(9):1434–6
14. World Health Organization. 15 December 2022. Cited on 15.2.2024. Disease Outbreak News; Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A Streptococcus infection - multi-country. Dosegljivo na: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>
15. Stevens DL. Could nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis*. 1995 Oct;21(4):977–80.
16. Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL, Bryant AE. Effects of selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs on antibiotic efficacy of experimental group A streptococcal myonecrosis. *J Infect Dis*. 2014 May 1;209(9):1429–35.
17. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, et al. Epidemiology of severe Streptococcus pyogenes disease in Europe. *J Clin Microbiol*. 2008 Jul;46(7):2359–67.
18. Schmitz M, Roux X, Huttner B, Pugin J. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2018 Sep 17;8(1):88.
19. Robinson KA, Rothrock G, Phan Q, Sayler B, Stefonek K, Van Beneden C, et al. Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Risk for severe group A streptococcal disease among patients' household contacts. *Emerg Infect Dis*. 2003 Apr;9(4):443–7.
20. Smith A, Lamagni TL, Oliver I, Efstratiou A, George RC, Stuart JM. Invasive group A streptococcal disease: should close contacts routinely receive antibiotic prophylaxis? *Lancet Infect Dis*. 2005 Aug;5(8):494–500.
21. Que YA, Moreillon P. Staphylococcus aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock Syndrome). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, et. al. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases, 9th ed. Vol 2, 2407–8
22. Bryant AE, Stevens DL. Streptococcus pyogenes. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, et. al. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases, 9th ed. Vol 2, 2456–9.

23. Beović B, Čizman M. Quiba simple guide to antimicrobials. Dosegljivo na <https://www.quibaguide.com>.
24. Tavares A, Nielsen J, Boye K, Susanne Mie Rohde, Ana Cristina Paulo, Henrik Westh, et al. Insights into Alpha-Hemolysin (Hla) Evolution and Expression among *Staphylococcus aureus* Clones with Hospital and Community Origin. *PLOS ONE* [Internet]. 2014 Jul 17;9(7):e98634–4
25. Gvozdenović Lj. i sar. Streptokokni toksični šok sindrom, stručni članak; *Med Pregl* 2010; LXIII (7-8): 550-553. Novi Sad: julij-avgust
26. Chu VH. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. [cited 2024 Feb 7] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/staphylococcal-toxic-shock-syndrome>
27. Schlievert PM. Effect of Magnesium on Production of Toxic-Shock-Syndrome Toxin-1 by *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 1985 [cited 2024 Mar 29];152(3):618–20. Available from: <https://www.jstor.org/stable/30105321>
28. Sanford Guide - Guidelines & Tools for Antimicrobial Stewardship [Internet]. Sanford Guide - Antimicrobial Stewardship. Available from: <https://www.sanfordguide.com/>
29. Bonventre PF, Linnemann C, Weckbach LS, Staneck JL, Buncher CR, Vigdorth E, et al. Antibody responses to toxic-shock-syndrome (TSS) toxin by patients with TSS and by healthy staphylococcal carriers. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 1984 Nov 1 [cited 2024 Mar 29];150(5):662–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6491377/>
30. Keller MA, Stiehm ER. Passive Immunity in Prevention and Treatment of Infectious Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000 Oct 1;13(4):602–14.
31. Spinaz GA, Bloesch D, Keller U, Zimmerli W, Camisuli S. Pretreatment with ibuprofen augments circulating tumor necrosis factor- α , interleukin6, and elastase during acute endotoxemia. *J Infect Dis* 1991; 163:89-95
32. Stevens DL. UpToDate [Internet]. [Uptodate.com](http://www.uptodate.com). 2019. [cited 2024 Feb 7] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-group-a-streptococcal-infection-and-toxic-shock-syndrome-treatment-and-prevention>

INVAZIVNE OKUŽBE S *S. AUREUS* PRI OTROCIH IN VPLIV PANDEMIJE COVID-19 NA POJAVNOST BOLEZNI

INVASIVE *S. AUREUS* INFECTIONS IN CHILDREN AND THEIR EPIDEMIOLOGY AFTER THE COVID-19 PANDEMIC

Sara Hanuna,¹ Meta Smerkolj,¹ Tatjana Mrvič,^{1, 2}
Mateja Pirš,^{3, 4} Tina Triglav,^{3, 4} Ivana Velimirovič,^{3, 4} Mojca Rožič^{1, 5}

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

²Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, UKC Ljubljana

³Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

⁴Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

⁵Katedra za nalezljive bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Invazivne okužbe, povzročene s *Staphylococcus aureus* (I-SA), predstavljajo pomemben vzrok obolevnosti med otroki in lahko potekajo tudi v hudi obliki in s smrtnim izidom. Znano je, da se je v obdobju pandemije covid-19 zaradi ukrepov obvladovanja širjenja SARS-CoV-2 vzporedno zmanjšala pojavnost tudi nekaterih drugih virusnih in bakterijskih okužb. S predstavljenim raziskavo smo želeli oceniti, ali je imelo to obdobje vpliv na število I-SA pri otrocih, starih do 18 let, zdravljenih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL). Pregledali smo podatke 179 obolelih otrok, ki so imeli v obdobju od leta 2014 do leta 2023 dokazan *S. aureus* (SA) v primarno sterilnih kužninah. Najpogostejše, v 62,8 %, smo zaradi I-SA zdravili otroke, mlajše od 6 let. Največkrat so prebolevali bakteriemijo/sepsa ali osteoartikularno okužbo. Pričakovano so pogostejše zbolevali otroci s tujki v telesu in s pridruženimi kroničnimi boleznimi, izmed njih je bilo največ otrok s srčno-žilnimi boleznimi in nedonošenčkov. Najpogostejša primarno sterilna kužnina, iz katere smo dokazali SA, je bila hemokultura. 85,5 % otrok je prejelo izkustveno antibiotično terapijo, ki je bila v skladu s veljavnimi priporočili za zdravljenje okužb s SA v našem okolju. Dodatno je še 2,9 % otrok prejelo drugačno izkustveno terapijo, ki je bila učinkovita proti SA. V triletnem obdobju pandemije covid-19 (od leta 2020 do 2022) smo zdravili skupno 51 otrok z I-SA, kar je le nekoliko manj kot v triletnem obdobju pred tem, od leta 2017 do 2019, ko smo zdravili skupno 53 otrok. Glede na naše izsledke je torej število otrok, ki smo jih v UKCL zdravili zaradi I-SA, ostalo stabilno kljub strogim ukrepom omejevanja druženja in poostrenemu higienskemu režimu.

Ključne besede: invazivne okužbe, *S. aureus*, pandemija covid-19, otroci.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus can cause serious invasive infections in children. During the COVID-19 pandemic, measures to contain the spread of SARS-CoV-2 led to a temporary decrease in some common viral and bacterial infections. We wanted to find out whether these measures also had an impact on the number of children with invasive *S. aureus* infections (I-SA) treated at University Medical Centre Ljubljana. We conducted a retrospective study that included 179 children, under the age of 18 whom we treated for I-SA between 2014 and 2023. Almost 2/3 (62.8 %) were younger than 6 years old. They were most frequently diagnosed with sepsis/ bacteremia or osteoarticular infections. Most frequently we cultured SA from blood cultures. 85.5 % of the children received the most appropriate empirical antibiotic therapy according to the Slovenian guidelines and 2.9 % received empirical therapy that was still effective against SA. During COVID-19 pandemic (in the years 2020–2022) we treated 51 children with I-SA, only 2 less than three years before (2017–2019). According to our findings, the number of children, we treated for I-SA during the COVID-19 pandemic has remained stable.

Key words: invasive infections, *S. aureus*, COVID-19 pandemic, children.

UVOD

Invazivne okužbe s *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus (*S. aureus*, SA) je danes, v dobi učinkovitega cepiva proti *Haemophilus influenzae* tip b in *Streptococcus pneumoniae*, eden od vodilnih povzročiteljev tako doma pridobljenih kot z zdravstvom povezanih invazivnih bakterijskih okužb pri otrocih (1). Ocenjujejo, da kolonizira nosno sluznico in predele kožnih gub stalno pri 27–36 % in prehodno pri 60–84 % otrok (2). Klicenošstvo je brezsimptomno, lahko pa predstavlja dejavnik tveganja za okužbe (2) ali prenos bakterije na drugega človeka (3). SA lahko povzroča tudi klicenošstvo in okužbe pri drugih sesalcih in se lahko z rejnih oziroma domačih živali s tesnim stikom prenese na človeka (4). Povzroči lahko okužbo skoraj vseh telesnih organov (1), posebej ogrožujoče so okužbe sterilnih mest (globokih tkiv in organov), imenovane invazivne okužbe. Invazivne okužbe, ki jih povzroča SA (I-SA), so bakteriemija, pljučnica, empiem plevre, osteoartikularne okužbe (osteomielitis in septični artritis), absces notranjih organov, infekcijski endokarditis in okužba osrednjega živčnega sistema (5). Predstavljajo pomemben vzrok obolevnosti, ker lahko potekajo v hudi obliki, s sepsa in tudi s smrtnim izidom (6).

K agresivnosti seva SA prispevajo številni virulenčni dejavniki, ki preprečujejo fagocitozo, omogočijo znotrajcelično preživetje bakterije, povzročijo lokalno uničenje tkiva in tvorbo abscesov ter spodbujajo sistemski vnetni odziv. Najbolj agresivne okužbe povezujemo s prisotnostjo toksina Panton – Valentine leukocidin (PVL) (3, 7). Med odpornimi sevi je najpomembnejši stafilokok, odporen proti meticilinu (ang. methicillin-resistant SA, MRSA). Okužbe z MRSA delimo na okužbe, pridobljene v domačem okolju (ang. community-acquired, CA-MRSA), okužbe, pridobljene v bolnišničnem okolju (ang. hospital-acquired, HA-MRSA) in okužbe rejnih živali (ang. livestock-associated, LA-MRSA) (8).

Epidemiologija med pandemijo covid-19

Obdobje pandemije covid-19 in strogi ukrepi za preprečevanje širjenja SARS-CoV-2 so se zrcalili v pomembnem upadu števila nekaterih okužb med otroki (9–11). Nekatere raziskovalne

skupine so že spremljale morebitno spremembo v pojavnosti invazivnih okužb pri otrocih v času strogih epidemioloških ukrepov in primerjale časovno obdobje pred in med pandemijo covid-19. Engstrom in sodelavci so tako z retrospektivno in prospektivno analizo pregledali primere invazivnih okužb s *S. pyogenes* (IGAS), *S. pneumoniae* (IPD) in invazivne, v domačem okolju pridobljene okužbe s SA (I-CA-SA) v dveh večjih ameriških otroških bolnišnicah. Analizirali so obdobje od julija 2018 do decembra 2022. Če je incidenca IGAS in IPD sprva upadla ob zmanjšanju in nato porasla ob ponovnem porastu števila virusnih okužb leta 2022, so pri incidenci I-CA-SA skozi omenjena leta opazali le malo variabilnosti (12).

Predstavljamo retrospektivno raziskavo, s katero smo želeli oceniti število otrok, ki so bili v zadnjih desetih letih zaradi I-SA zdravljeni v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL), kjer zdravimo največ otrok na terciarnem nivoju v Sloveniji, in oceniti vpliv pandemije covid-19 na pojavnost bolezni. Vzporedno smo dobili vpogled v značilnosti otrok, ki so v tem obdobju zbolevali za I-SA, v dejavnike tveganja, najpogostejše I-SA, njihov potek, zaplete in antibiotično zdravljenje v našem centru.

METODE

Iz laboratorijskega informacijskega sistema Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo zajeli podatke o vseh vzorcih primarno sterilnih kužnin, odvzetih pri bolnikih, mlajših od 18 let, ki so bili obravnavani v UKCL, in sicer v Porodnišnici Ljubljana, na Pediatrični kliniki, otroških oddelkih Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Oddelku za otroško kirurgijo Kirurške klinike ter na otroškem oddelku Ortopedske klinike, in iz katerih je bil v obdobju med 1. 1. 2014 in 31. 12. 2023 z metodo kulture osamljen ali z molekularno biološkimi metodami dokazan SA.

Za zajete bolnike smo retrospektivno iz računalniških programov Clinical, Birpis in Hipokrat zbrali podatke o starosti in spolu, času pojava bolezni, morebitnih pridruženih kroničnih boleznih, okvari imunosti, ob okužbi prisotnih tujkih v telesu, redni športni dejavnosti in zaznani poškodbi ter rani oz. jasnem vstopnem mestu za okužbo. Zabeležili smo datum mikrobiološkega izvida in vrsto kužnine, zaznano prisotnost PVL toksina ter občutljivost izolata na antibiotike. Med kliničnimi podatki smo beležili infektološko diagnozo, izbor antibiotika, trajanje antibiotičnega zdravljenja, način zdravljenja (intravensko, peroralno), morebitno kirurško zdravljenje, zaplete in pridruženo okužbo s SARS-CoV-2. Izkustveno uvedeno antibiotično terapijo smo glede na veljavna priporočila za bolnišnično predpisovanje antibiotikov, ki jih uporabljamo v našem okolju (13), razdelili v tri skupine: na izkustveno terapijo, v skladu z veljavnimi priporočili za zdravljenje okužb s SA, ki jih uporabljamo v našem okolju; na sicer drugačno, vendar proti SA učinkovito antibiotično terapijo ter na antibiotično terapijo, usmerjeno proti drugim povzročiteljem, ki je neučinkovita proti SA. Zabeležili smo tudi morebitno spremembo antibiotične terapije. Zajeto časovno obdobje smo za namen analize razdelili na obdobje med leti 2014 in 2019 kot obdobje pred pandemijo, obdobje med 2020 in 2022 kot obdobje pandemije, in leto 2023 kot obdobje po pandemiji covid-19.

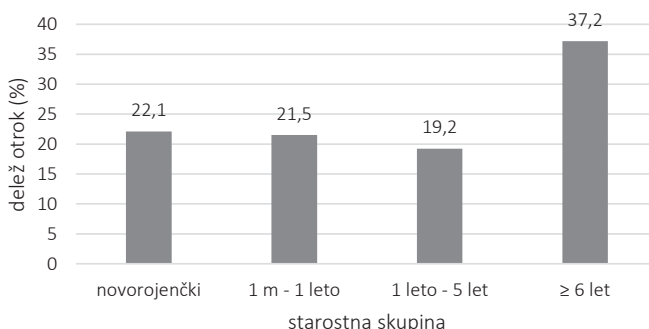
Identitete bolnikov so bile anonimizirane s šifriranimi številskimi kodami. Študija je upoštevala etična načela iz Helsinške deklaracije, Oviedske konvencije o človekovih pravicah in biomedicini ter slovenskega Kodeksa medicinske deontologije. Ker je bila raziskava retrospektivna in so bili podatki anonimizirani, nismo zaprosili Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko za mnenje glede etičnosti raziskave.

REZULTATI

Demografski podatki

V zajetem obdobju smo v UKCL obravnavali skupno 179 bolnikov, mlajših od 18 let, ki so imeli potrjeno I-SA. Za nadaljnjo analizo smo imeli na voljo dokumentacijo za 172/179 otrok (96,1 %). Med našimi bolniki je bilo 109/172 (63,4 %) dečkov in 63/172 (36,6 %) deklic. Mediana starost bolnikov je znašala 1,6 let (interkvartilni razpon (IQR) 1,1–119,7 mesecev). Najmlajši so zboleli neposredno po rojstvu, najstarejši je bil star 17,9 let. Največji delež, 108/172 (62,8 %), so predstavljali otroci, mlajši od 6 let. Od tega jih je bilo 75/172 (43,6 %) mlajših od 1 leta (*Graf 1*).

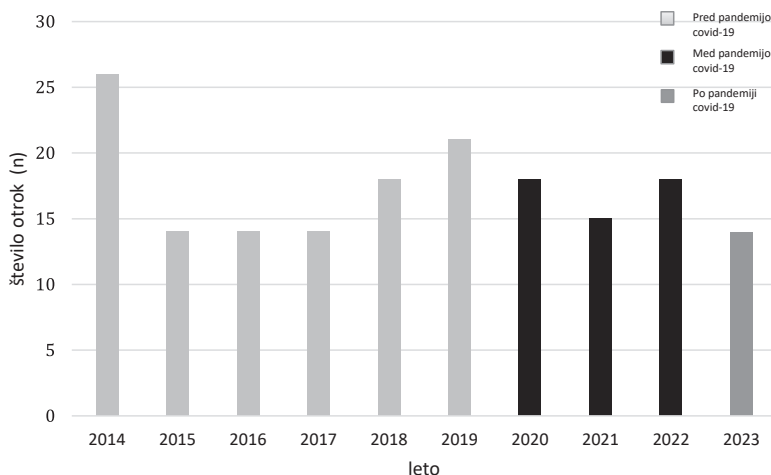
Graf 1. Prikaz deleža otrok z I-SA glede na starostno skupino, n=172.



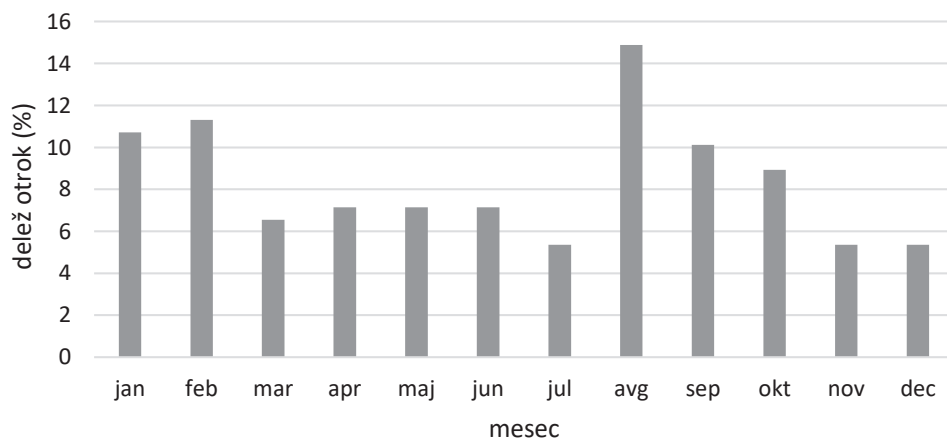
Epidemiološki podatki

V pregledanem obdobju smo letno zdravili povprečno 16,8 otrok, obolelih z I-SA (*Graf 2*). Pojavnost primerov glede na leto in mesec prikazujemo na *Grafu 2* in *3*.

Graf 2. Prikaz števila otrok z I-SA po letih, n=172.



Graf 3. Prikaz deleža otrok z I-SA glede na opazovani mesec, $n = 168$.



Klinični podatki

Pogostnost infektoloških diagnoz navajamo v *Tabeli 1*. Med I-SA sta prevladovali bakteriemija in sepsa pri skupno 137/172 (79,7 %) otrok in smo ju za potrebe raziskave obravnavali kot enotno diagnozo.

Tabela 1. Prikaz I-SA okužb glede na anatomsko mesto oziroma sindrom po pogostnosti, $n = 172$.

Infektološka diagnoza	Število primerov (%)
sepsa/bakteriemija	137 (79,7)
samo sepsa/bakteriemija	65 (37,8)
sepsa/bakteriemija + žariščna okužba	72 (41,9)
osteoartikularna okužba	61 (35,5)
okužba kože, mehkih tkiv in absces mehkih tkiv	17 (9,9)
okužba dihal	9 (5,2)
okužba osrednjega živčnega sistema	6 (3,5)
okužba sečil	5 (2,9)
infekcijski endokarditis	5 (2,9)
globok absces notranjih organov	4 (2,3)
flebitis	4 (2,3)
STSS	1 (0,6)
peritonitis	1 (0,6)

Legenda: STSS, sindrom stafilokoknega toksičnega šoka.

Večina otrok, 109/172 (64,4 %), je imela že od prej znane kronične bolezni oz. pridružena stanja, ki jih po pogostnosti navajamo v *Tabeli 2*.

Tabela 2. Prikaz sopojavnosti kroničnih bolezni glede na število primerov in delež, n = 172.

Pridružena obolenja	Število primerov (%)
srčno-žilne bolezni	39 (22,7)
nedonošenost	36 (20,9)
okvara imunosti	25 (14,7)
prirojena okvara imunosti	21 (12,2)
pridobljena okvara imunosti	4 (2,3)
bolezni dihal	30 (17,4)
bolezni prebavil	23 (13,4)
nevrološke bolezni	22 (12,8)
presnovne bolezni	16 (9,3)
bolezni sečil	11 (6,4)
alergološke bolezni	10 (5,8)
nemaligne bolezni krvi in krvotvornih organov	10 (5,8)
kompleksni genetski sindromi	10 (5,8)
onkološka obolenja	4 (2,3)
ortopedska obolenja	2 (1,2)
revmatološka obolenja	2 (1,2)
Število pridruženih obolenj	
1 pridruženo obolenje	44 (25,6)
2 pridruženi obolenji	28 (16,3)
≥ 3 pridružena obolenja	37 (21,5)

Od dejavnikov tveganja za I-SA je imelo 79/172 otrok (45,9 %) ob okužbi v telesu prisoten tujek. Največ, 43/79 otrok (25 %) je imelo vstavljen trajni ali začasni žilni dostop, 18/79 otrok (10,5 %) drug tujek (npr. nosni ali žrelni tubus, traheostomo, nazogastrično sondo), 9/79 otrok (5,2 %) drug tujek z žilnim dostopom in 9/79 otrok (5,2 %) drug tujek ter tako trajni kot začasni žilni dostop. Ob I-SA je imelo 61/172 otrok (35,5 %) pridruženo poškodbo ali rano. Med otroki, starejšimi od 6 let, je bilo 13/64 otrok (20,3 %), ki so se redno ukvarjali s športom in 51/64 otrok (79,7 %), ki niso bili športniki, ali podatek o športni dejavnosti ni bil na voljo. V obdobju pandemije covid-19 med leti 2020 in 2022 so 3/51 otrok (5,9 %) hkrati z I-SA prebolevali covid-19, v letu 2023 sočasne okužbe s covid-19 nismo zaznali.

Zapleti

Število otrok z zapletom ob I-SA glede na število spremljajočih pridruženih bolezni predstavljamo v *Tabeli 3*. Do zapleta je prišlo pri 47/167 otrok (28,1 %). Opredeljene infektološke diagnoze pri otrocih z zapletom, a brez pridruženih bolezni, predstavljamo v *Tabeli 4*.

Tabela 3. Prikaz števila otrok z zapletom ob I-SA glede na število spremljajočih pridruženih bolezni.

Zaplet in pridružena bolezen	Število primerov (%)
otroci z zapletom ob I-SA	47 (28,1)
brez pridružene bolezni	17 (36,2)
s pridruženo boleznijo	30 (63,8)
1 pridružena bolezen	15
2 pridruženi bolezni	6
≥ 3 pridružene bolezni	9

Tabela 4. Prikaz I-SA okužb pri otrocih brez pridruženih bolezni po pogostnosti.

Infektološka diagnoza otrok z zapletom	Število primerov (%)
sepsa/bakteriemija + žariščna okužba	11 (64,7)
sepsa/bakteriemija + osteoartikularna okužba	8 (47,1)
osteoartikularna okužba	3 (17,6)
okužbe kože, mehkih tkiv in absces mehkih tkiv	2 (11,8)
sepsa/bakteriemija + osteoartikularna okužba + flebitis	1 (5,9)
sepsa/bakteriemija + okužba sečil	1 (5,9)
sepsa/bakteriemija + okužba dihal	1 (5,9)
okužba dihal	1 (5,9)

Med 15/30 otrok (50 %) z eno pridruženo boleznijo so prevladovala srčno-žilne bolezni, kompleksni genetski sindromi, bolezni dihal in nevrološke bolezni. Pri njih je med I-SA prevladovala bakteriemija in sepsa s 5/15 (33,3 %) primeri. Sledila je bakteriemija in sepsa z žariščno okužbo s 4/15 (26,7 %) primeri, pri 3/4 (75 %) primerih s pridruženo osteoartikularno okužbo. Med zapleti so prevladovali nastanek abscesa s 5/15 (33,3 %) primeri in tromboza z 2/15 (13,3 %) primeroma.

Med 6/30 otroki (20 %) z dvema pridruženima boleznima so prevladovala srčno-žilne bolezni v kombinaciji z boleznijo kože, endokrinološko boleznijo ali nedonošenostjo. Pri njih je med I-SA prevladovala bakteriemija in sepsa s 3/6 (50 %) primeri. Sledila je bakteriemija in sepsa z žariščno okužbo z 2/6 (33,3 %) primeroma, pri prvem z osteoartikularno okužbo, pri drugem z infekcijskim endokarditisom. Med zapleti je prevladoval nastanek abscesa s 3/6 (50 %) primeri.

Med 9/30 otroki (30 %) s tremi ali več pridruženimi boleznimi so prevladovala nevrološke bolezni, bolezni dihal, nedonošenost in srčno-žilne bolezni. Pri njih sta med I-SA prevladovali bakteriemija in sepsa s 4/9 (44,4 %) primeri in okužbe dihal z 2/9 (22,2 %) primeroma. Med zapleti je prevladoval nastanek abscesa z 2/9 (22,2 %) primeroma.

V pregledanem obdobju je imelo 25/170 otrok (14,7 %) pridruženo okvaro imunosti, 4/25 prirojeno (16 %) in 21/25 pridobljeno (84 %). Od vseh otrok z zapleti je imelo 6/47 otrok (12,8 %) pridruženo okvaro imunosti. Med otroki z zapleti sta prirojeno okvaro imunosti imela 2/47 otroka (4,3 %), kar predstavlja 2/4 (50 %) vseh otrok s prirojeno okvaro imunosti.

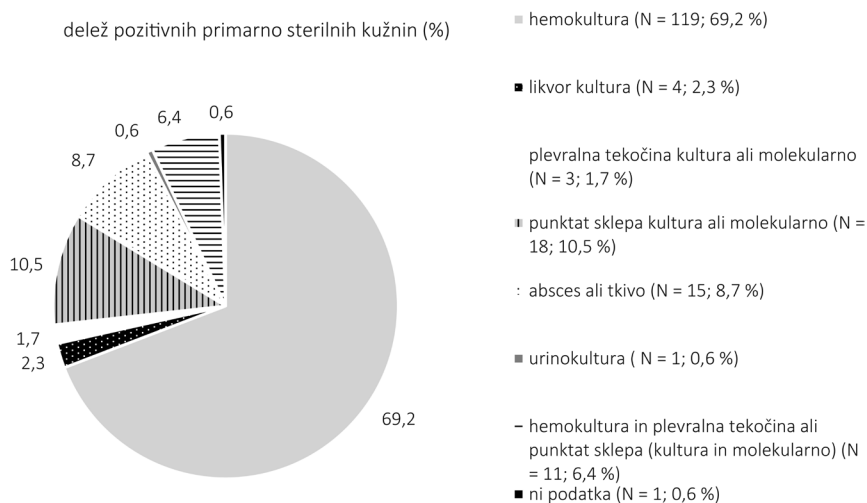
Pridobljeno okvaro imunosti so imeli 4/47 otroci (8,5 %) z zapleti, kar znaša 4/21 (19 %) vseh otrok s pridobljeno okvaro imunosti.

V opazovanem obdobju smo beležili 5/172 (2,9 %) primerov smrti, od teh 2/172 (1,2 %) primera smrti izključno zaradi I-SA, kar predstavlja 2/47 (4,3 %) vseh bolnikov z zapleti ob I-SA.

Mikrobiološke preiskave

Pri večini otrok je bila primarno sterilna kužnina, iz katere je bil z metodo kultivacije dokazan SA, hemokultura. Pogostnost pozitivnih rezultatov pri odvzetih primarno sterilnih kužninah prikazujemo na *Grafu 4*. Pri 145 vzorcih (84,3 %) je bila pozitivna le kultura, pri 10 vzorcih (5,8 %) molekularni dokaz, pri 9 vzorcih (5,2 %) sta bila pozitivna kultura in molekularni dokaz, pri 8 vzorcih (4,7 %) podatka ni bilo na voljo.

Graf 4. Prikaz deleža pozitivnih primarno sterilnih kužnin, v katerih je bil dokazan SA.



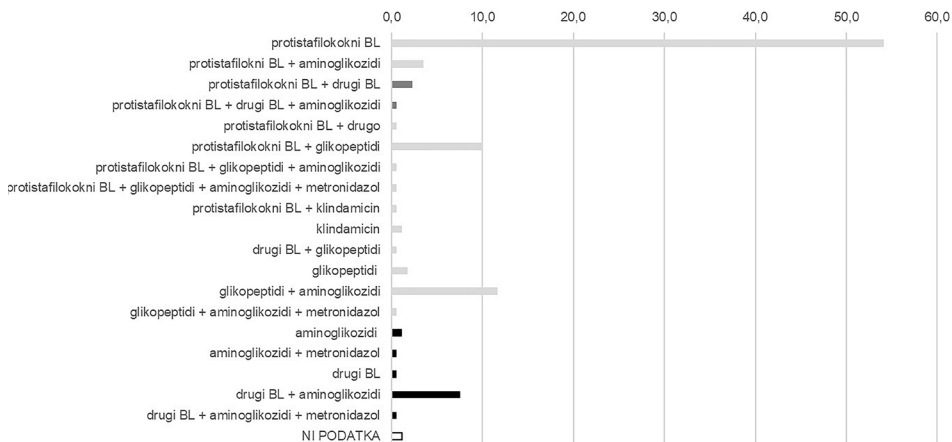
Prisotnost toksina Panton – Valentine levkocidin (ang. PVL) smo preverili pri 39/172 otrocih (22,7 %) in ga dokazali pri 7/39 otrocih (17,9 %). Pri teh otrocih sta prevladovali bakteriemija in sepsa z žariščno okužbo s 3/7 primeri (42,9 %) (pridružena osteoartikularna okužba 1, okužba dihal 1, okužba sečil 1). Otroci s *S. aureus* PVL so ob I-SA pogosto imeli zaplet, najpogosteje, v 3/7 primerih, je prišlo do nastanka abscesa.

Prisotnost stafilokoka, odpornega proti meticilinu (MRSA), smo dokazali pri 4/172 (2,3 %) otrocih z I-SA (I-SA MRSA). Fenotipsko smo dokazali 1 primer CA-MRSA, 1 primer LA-MRSA, 1 primer bolnišničnega seva MRSA pri okužbi, pridobljeni v domačem okolju, in 1 primer HA-MRSA. Pri zadnjem izolatu je bil hkrati prisoten tudi PVL. Med temi otroki z I-SA MRSA sta 2 imela bakteriemijo in sepsa z žariščno okužbo (okužba dihal 1, okužba sečil 1). Dva otroka z I-SA MRSA sta imela zaplet (venska tromboza 1, respiratorna odpoved 1).

Antibiotično zdravljenje

Podatek o izkustveno uvedeni antibiotični terapiji je bil na voljo za 170/172 (98,8 %) otrok (*Graf 5*). Skupno je 85,5 % otrok z I-SA prejelo izkustveno terapijo v skladu z veljavnimi priporočili za zdravljenje okužb s SA v našem okolju (13), 2,9 % drugačno, vendar proti SA učinkovito antibiotično terapijo in 10,5 % neustrezno, proti SA neučinkovito antibiotično terapijo.

Graf 5. Izkustveno uvedena antibiotična terapija ob sumu na okužbo s SA po skupinah (delež v %).



Legenda: BL, betalaktamski antibiotiki; »protistafilokokni BL«: amoksicilin s klavulansko kislino, cefazolin, cefepim, cefotaksim, ceftriakson, cefuroksim, flukloksacilin, piperacilin s tazobaktamom; »drugi BL«, ki so neučinkoviti proti SA: ampicilin, ceftazidim, kristalni penicilin.

Razlaga skupin:

- **1. SKUPINA:** antibiotična terapija, v skladu z veljavnimi priporočili za zdravljenje okužb s SA, ki jih uporabljamo v Sloveniji (13);
- **2. SKUPINA:** antibiotična terapija, učinkovita proti SA, ki ni v skladu z veljavnimi priporočili za zdravljenje okužb s SA, ki jih uporabljamo v Sloveniji;
- **3. SKUPINA:** antibiotična terapija, neučinkovita proti SA.

Podatek o morebitni menjavi antibiotične terapije je bil na voljo za 164/172 (93,6 %) otrok. Pri 57/164 otrocih (34,8 %) nismo menjali antibiotika, pri 62/164 otrocih (37,8 %) je šlo za deeskalacijo, pri 24/164 otrocih (14,6 %) za eskalacijo in pri 21/164 otrocih (12,8 %) za naknadno uvedbo protistafilokokne antibiotične terapije.

Podatek o načinu dajanja antibiotične terapije je bil na voljo za 161/172 (93,6 %) otrok, tako o načinu kot o celotnem trajanju pa za 157/172 (91,3 %) otrok (*Tabela 5*).

Tabela 5. Trajanje antibiotičnega zdravljenja, skupno in glede na način dajanja.

Trajanje antibiotičnega zdravljenja	Mediana (dnevi) (IQR)	Min (dnevi)	Maks (dnevi)	Število otrok (n)
Celotno	21 (14–33)	14	120	157*
Intravensko (i.v.)	14 (8–17)	1	20	161*
če le i.v.	16 (14–21)	/	/	70
če nato p.o.	8,5 (6–15)	/	/	91*
Peroralno (p.o.)	17 (9–24)	1	84	87*
če prej i.v.	17 (9–24)	/	/	84
če samo p.o.	14 (10–29)	/	/	3

Legenda: IQR, medkvartilni razpon; min, najmanj; maks, največ;

*opomba: za 4 otroke je manjkal podatek o točnem trajanju peroralne terapije.

Dodatno kirurško zdravljenje je bilo potrebno pri 44/159 (25,6 %) otrocih. Pri njih je bila mediana trajanja antibiotičnega zdravljenja še 26 dni (od najmanj 4 do največ 106 dni) od zadnjega posega.

Izstopali sta dve najdaljši obdobji zdravljenja: 120 dni je bil zdravljen otrok z mediastinitisom po srčni operaciji, 95 dni pa otrok z multifokalnim osteomielitisom.

RAZPRAVLJANJE

Z retrospektivnim pregledom desetletnega obdobja števila I-SA pri otrocih, zdravljenih v UKCL, smo želeli orisati epidemiološko sliko I-SA pri nas, predvsem pa ugotoviti morebitno spremembo števila obolelih otrok v zadnjih letih, ko smo že opažali vpliv pandemije covid-19 na druge okužbe. Hkrati smo pridobili tudi nekatere osnovne informacije o vzorcu otrok, ki so pogostejše zbolevali z I-SA, o vrsti in poteku okužb in o načinu zdravljenja v našem okolju.

V našem vzorcu bolnikov so večji delež predstavljali dečki, z razmerjem dečki proti deklicam 1,7, kar je skladno z literaturo, kjer v vseh starostih opisujejo povečano tveganje za invazivno okužbo oziroma bakteriemijo pri moškem spolu, z razmerji okrog 1,5 (6). Predvsem zgodnje otroško obdobje in pozna starost sta prepoznana kot pomemben dejavnik tveganja za I-SA (6, 14, 15), kar se odraža tudi v naši raziskavi, kjer je bilo dve petini otrok mlajših od 1 leta in izmed njih kar polovica novorojencev. V letih pandemije covid-19, od leta 2020 do 2022, ko so veljali ukrepi za preprečevanje širjenja okužbe s SARS-CoV-2, nismo beležili pomembnih sprememb v številu otrok, zdravljenih zaradi I-SA v UKCL. Pandemija covid-19 pri nas torej ni pomembno vplivala na število v UKCL zdravljenih otrok z I-SA, kar se sklada z ugotovitvami drugih podobnih epidemioloških raziskav (10, 12, 16, 17). Z namenom opredelitve posrednega učinka ukrepov pandemije so McNeil in sodelavci v Houstonu s prospektivnim zbiranjem podatkov analizirali pozitivne kulture invazivnih sevov SA, osamljene iz vzorcev kužnin otrok, hospitaliziranih v tamkajšnjih bolnišnicah od začetka januarja 2017 do konca decembra 2020. Incidenca I-SA je ostala relativno stabilna. Sprva se je ob primerjavi med letoma 2017 in 2018, še pred covid-19, povečala (s 54,7/10 000 na 65,03/10 000 otrok), nato pa je bila med leti 2018 in 2020 primerljiva (57,6/10 000 v letu 2020). Tudi med letoma 2019 in 2020 niso beležili statistično pomembnih razlik (10).

Nekatere raziskovalne skupine mikrobiologov so spremljale tudi število in tip izolatov SA v obdobju pred in med pandemijo. V kitajski študiji so Mingbiao Ma in sodelavci analizirali invazivne seve SA, osamljene pri 168 otrocih v mestu Kunming med leti 2019 in 2021. Tudi po njihovih podatkih pandemija covid-19 ni imela pomembnega vpliva na prevalenco I-SA, njihovo število je ostalo stabilno. Izkazalo se je, da je v letu 2020 prevladoval drugačen molekularni tip SA (molekularni tip ST59-t437) kot v letu 2019 in nato 2021 (molekularni tip ST22-t309). V primerjavi z drugimi je imel drugačen profil odpornosti proti antibiotikom in je nosil genetski zapis za več virulenčnih dejavnikov, kar mu je prav v času poostrenih higienskih ukrepov omogočilo, da je postal prevladujoč (16). Tudi italijanska raziskovalna skupina je v Milanu pregledala vse izolate SA, ki so bili v obdobju od januarja 2017 do januarja 2021 osamljeni tako iz sterilnih kot nesterilnih kužnin v tamkajšnji terciarni otroški bolnišnici pri otrocih do 18 let. V letu 2020 so zabeležili pomemben upad števila izolatov (36 izolatov leta 2020 v primerjavi s 50 v letu 2019). Po uskladitvi glede na število letnih hospitalizacij se je izkazalo, da se incidenca ni pomembno spremenila. Delež izolatov je namreč znašal 16/1000 hospitaliziranih otrok v letu 2020 v primerjavi s povprečnimi 17/1000 v ostalih letih (17).

Glede na stabilno število I-SA v naši in podobnih raziskavah je možno, da so ravno bolj pogosti in daljši stiki med ožjimi družinskimi člani in v zaprtih prostorih pripomogli k nespremenjenemu številu oz. pojavnosti I-SA, ko se je z ukrepi omejevanja socialnih stikov, nošenjem mask in poudarjanjem temeljite higiene rok sicer zmanjšalo število virusnih okužb dihal pa tudi nekaterih drugih bakterijskih okužb. Glavni način prenosa SA v zunajbolnišničnem okolju je namreč s tesnim stikom, predvsem med družinskimi člani, pa tudi prek okuženih površin (5).

Izrazito odstopanje smo zabeležili v letu 2014, ko smo skupno zdravili daleč največ otrok I-SA v pregledanem obdobju, kar 26. Glede na poročila Državne meteorološke službe (ARSO) je bilo leto 2014 skoraj po celotni državi nadpovprečno toplo v primerjavi z referenčnim predhodnim obdobjem (od 1981 do 2010) in do takrat celo najtoplejše od začetka stalnih meteoroloških meritev v Sloveniji, to je od leta 1850 (18). Sezonsko nihanje pojavljanja nekaterih okužb s SA je že znano, toplejše zunanje temperature naj bi povečale verjetnost prenosa SA in s tem dovzetnost za kolonizacijo in okužbo. Deloma k temu prispeva intenzivnejše potenje in s tem ugodno okolje za rast SA (19). Tudi leta 2019, ki je bilo na državni ravni do tedaj prepoznano kot drugo najtoplejše, smo beležili drugi vrh števila otrok, zdravljenih zaradi I-SA v pregledanem obdobju (20). Leti 2022 in 2023 sta bili nato vsako še toplejši od 2014 in 2019, vendar se to ni pri nas ni zrcalilo v porastu števila otrok z I-SA (21); število otrok z I-SA je bilo nasprotno leta 2023 celo eno izmed najnižjih. Za natančni dokaz vzročnega vpliva zunanjih temperatur na izrazito odstopanje našem vzorcu bi bila sicer potrebna uskladitev glede na zunanje temperature po mesecih in letih. Glede na trend podnebnih sprememb in s tem višanja povprečnih letnih temperatur bi bilo smiselno tako spremljanje tudi v prihodnosti.

Ob pregledu razporeditve števila otrok z I-SA po mesecih je glede na opisano pričakovano prednjačil mesec avgust z največ 25 ugotovljenimi primeri. Pri 68 % naših bolnikov, zbolelih v avgustu, sta bili prisotni bakteriemija oziroma sepsa. Tudi pojavnost bakteriemije naj bi bila povezana z višjimi temperaturami. Ob pregledu primerov bakteriemij v 132 ameriških bolnišnicah so namreč Eber in sodelavci beležili povezavo med višjo zunanjo temperaturo in pojavnostjo bakteriemije, ki je bila za 2,2 % bolj verjetna ob porastu zunanje temperature za 10 °C (22). V poletnih in jesenskih mesecih naj bi se sicer vpliv temperature najbolj odražal

pri okužbah mehkih tkiv in kože in septičnem burzitisu (19). Primerjave razporeditve diagnoz glede na vse mesece v letu sicer nismo izvedli. Jasne razlike po letnih časih v smrtnosti zaradi I-SA v našem vzorcu nismo opažali. Po nekaterih raziskavah pri odraslih bolnikih je bila ta višja v zimskih mesecih (23).

Ob primerjavi najpogostejših okužb med našimi bolniki v primerjavi z drugimi epidemiološkimi raziskavami je izstopala izolirana bakteriemija oziroma sepsa brez drugega jasnega mesta okužbe. Pri nas je bila prepoznana pri 37,8 % otrocih in je bila več kot 3-krat pogostejša kot v raziskavi McNeila in sodelavcev, ki so jo med leti 2017 in 2020 opisovali v 10 % (10), 2-krat pogostejša kot v raziskavi Engstroma in sodelavcev (12) ter Crandalla (24) in sodelavcev, ki so jo oboji opisovali v 19 %. Del razlik lahko pojasnimo z vzorcema dveh izmed treh navedenih raziskav, ki ne vključujeta novorojenčkov, med katerimi je sicer delež sistemskih okužb (bakteriemije oz. sepse) najpogostejši. Delež otrok z osteoartikularno okužbo (35,5 %) je bil nasprotno nižji – v primerjavi z 38 % (24), s 55 % I-SA (12) oziroma skoraj 60 % (10). Občutno manj je bilo tudi okužb dihal, le 5,2 % v primerjavi z 10 % (10), 12 % (24) in od 0–8 % glede na leto opazovanja (12).

Pričakovano je imela večina otrok v našem vzorcu pridružene bolezni, za katere je znano, da pripomorejo k večji dovzetnosti za I-SA in k hujšemu poteku. Tretjina otrok je imela več pridruženih bolezni, med njimi je bilo največ pregodaj rojenih otrok z zapleti nedonošenosti. Nedonošenost je dejavnik tveganja za I-SA, bolj ogroženi so tudi slabo prehranjeni, otroci s sladkorno boleznijo, malignim obolenjem, z okvaro imunosti, boleznijo ledvic, po transplantaciji in dializni bolniki. Prisoten dejavnik tveganja za I-SA je v našem vzorcu bolnikov imel znaten delež otrok, kar je skladno z literaturo, kjer opisujejo povečano tveganje za bakteriemijo oz. invazivno okužbo ob prisotnosti tujkov v telesu, poškodbi in stanju po operativnem posegu (5, 6, 14, 15, 17). Ob primerjavi deleža otrok s prisotnim dejavnikom tveganja za I-SA z drugimi epidemiološkimi raziskavami pri nas izstopa delež otrok s tujkom v telesu. Pri nas je bil prisoten pri 45,9 % otrocih in je bil skoraj 1,5-krat pogostejši kot v literaturi (26,4 %–36 %) (15, 17). Del razlik lahko pojasnimo z vzorcem ene od dveh navedenih raziskav, ki ne vključuje drugih tujkov, razen začasnega ali trajnega žilnega dostopa. Delež otrok z začasnim ali trajnim žilnim dostopom (35,4 %) je bil primerljiv s 33,6 % (17) in občutno višji v primerjavi z 18,9 % (15).

Delež otrok s kronično boleznijo oz. pridruženim stanjem (64,4 %) je bil pri nas skoraj 2-krat pogostejši kot v literaturi (30–34 %) (17, 24). Natančnejšo opredelitev pridruženih kroničnih bolezni in stanj ob I-SA po skupinah v pregledanih raziskavah zasledimo redko, kar predstavlja pomemben doprinos naše raziskave. Srčno-žilne bolezni, nedonošenost in bolezni dihal so bile pri nas najpogostejše kronične bolezni in stanja pri otrocih z I-SA. Raziskava La Vecchie in sodelavcev (17) med leti 2017 in 2021, ki je vključevala 226 bolnikov, mlajših od 18 let, je poleg naše raziskave tudi natančneje opredelila njihove pridružene kronične bolezni in stanja. Najpogostejše so bile bulozna epidermoliza, atopijski dermatitis, nevrološke bolezni, bolezni ledvic in bolezni presnove. Slednje je primerljivo z rezultati naše raziskave, kjer so bile bolezni kože, nevrološke bolezni in endokrinološke bolezni med najpogostejšimi pridruženimi kroničnimi boleznimi in stanji pri otrocih z I-SA, pri katerih je prišlo do zapleta. Zapleti I-SA v našem vzorcu bolnikov so bili raznoliki, najpogostejše je prišlo do nastanka abscesa. Največji delež otrok z zapleti ob I-SA (50 %) so predstavljali otroci z znano prirojeno okvaro imunosti, kar je skladno z literaturo, kjer prav tako opisujejo visoko tveganje za invazivne okužbe pri prirojenih okvarah imunosti (5, 6, 25).

Celoten delež otrok, ki so umrli izključno zaradi I-SA (1,2 %), je bil v našem vzorcu izstopajoče 4-krat manjši v primerjavi s 4,7 %, 30-dnevno umrljivostjo med leti 2007 in 2012 v raziskavi McMullana in sodelavcev (15) in 3-krat manjši v primerjavi s 3,6 % umrlih bolnikov med leti 2009 in 2012 v raziskavi Crandalla in sodelavcev (24). Primerljiv delež otrok (4,3 %) z zgoraj navedenimi raziskavami v svojem vzorcu dobimo, če navedemo delež otrok umrlih izključno zaradi I-SA od vseh bolnikov z zapleti ob I-SA. Podatek je še posebej presenetljiv, saj vzorec ene izmed raziskav ne vključuje novorojencev. Ti, predvsem ekstremno nedonošeni z nezrelim imunskim odzivom, imajo namreč večje tveganje za hujše zaplete, tudi smrt, in so v naši raziskavi predstavljali 22 % vseh bolnikov (26). V opazovanem obdobju je en otrok umrl zaradi I-SA ob nekrozantnem enterokolitisu. Drugi otrok je umrl zaradi dihalne odpovedi po PVL pozitivni HA-MRSA okužbi.

Izkustveno uvedena antibiotična terapija je bila pričakovano v večini primerov (85,5 %) v skladu z veljavnimi priporočili za zdravljenje okužb s SA, ki jih uporabljamo v našem okolju (13). Posledično smo pri večini otrok deeskalirali antibiotično terapijo ali nadaljevali z že ustrezno uvedeno terapijo. Razmeroma velik delež antibiotične terapije, ki je bila drugačna od navedenih priporočil, a še učinkovita proti SA ali pa neustrezna, torej usmerjena proti drugim povzročiteljem in neučinkovita proti SA, lahko pojasnimo z velikim deležem novorojenčkov (22,1 %). Pri zdravljenju novorojenčkov je izkustvena antibiotična terapija usmerjena tudi v druge pogoste povzročitelje okužb kot so *S. agalactiae*, *E. coli*, druge enterobakterije in *L. monocytogenes*. Kombinacija ampicilina in gentamicina pri tej skupini otrok predstavlja izkustveno antibiotično terapijo zgodnje sepe novorojenčka, medtem ko kombinacija ampicilina in cefotaksima predstavlja izkustveno antibiotično terapijo akutnega bakterijskega meningitisa in suma na pridruženo okužbo osrednjega živčevja ob sepsi novorojenčka (13).

Zdravljenje smo pričakovano večinoma začeli z intravensko antibiotično terapijo in ga po izboljšanju kliničnega stanja in padcu vnetnih parametrov dokončali v peroralni obliki. O dolžini zdravljenja smo se odločali individualno, glede na slovenska priporočila za predpisovanje antibiotikov v bolnišnicah (13), in je bila odvisna od vrste, resnosti okužbe, poteka bolezni ter morebitnih zapletov. Dolga mediana zdravljenja (21 dni) je predvsem na račun okužb kosti, ki smo jih celokupno zdravili 4-6 tednov (13), ob zapletih nekatere še dlje.

Delež izolatov MRSA v naši raziskavi (2,3 %) je bil nižji v primerjavi z 21 % v raziskavi iz Utaha, ZDA (24) in z 31,9 % v raziskavi iz centralne Avstralije (27). Del razlik lahko pojasnimo z nižjim deležem invazivnih izolatov MRSA v Sloveniji, 7,7 % v letu 2017 (28) v primerjavi s 17,2 %–50 % v ZDA v letih 2018–2021 (29) in z 9,5 %–44,4 % v Avstraliji v letu 2017 (30). Del prispeva zelo dober nadzor rabe antibiotikov v UKCL s konziliarno službo infektologov in s Službo za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb ter dostopnost navodil za izkustveno in usmerjeno predpisovanje antibiotične terapije v obliki priročnika QUIBA (13).

Največjo pomanjkljivost naše raziskave vidimo v tem, da predstavljamo zgolj število otrok, zdravljenih v UKCL, ne pa pojavnosti glede na število vseh bolnišnično zdravljenih otrok v tem obdobju. Vseeno menimo, da so objavljeni rezultati dober odraz pojavnosti I-SA pri nas, saj se zaradi hudega poteka takšne okužbe praviloma vsi oboleli otroci zdravijo v bolnišnici, kar je veljalo tudi v obdobju strogih ukrepov zaradi pandemije covid-19. Dodatno pomanjkljivost predstavlja tudi retrospektivno zbiranje podatkov, ki za nekatere otroke niso bili na voljo v celoti.

ZAKLJUČEK

V pregledanem desetletnem obdobju smo pričakovano zaradi I-SA najpogosteje zdravili najmlajše otroke, stare do 6 let, in izmed njih otroke s srčno-žilnimi boleznimi, nedonošenčke, otroke z okvaro imunosti in s prisotnimi tujki v telesu. Med I-SA so bile najpogostejše bakteriemija/sepsa in osteoartikularne okužbe. Glede na naše izsledke se v času med pandemijo covid-19 število otrok, ki smo jih v UKCL zdravili zaradi I-SA, ni pomembno spremenilo kljub strogim ukrepom omejevanja druženja in poostrenemu higienskemu režimu. Dobršen delež ustrezne izkustveno uvedene antibiotične terapije in majhen odstotek MRSA so odraz dobrega nadzora rabe antibiotikov pri nas, kar je dobra spodbuda in mora ostati vodilo tudi v prihodnosti.

Zahvale

Za sodelovanje se zahvaljujemo predstojnikom oddelkov UKCL, kjer so se zdravili otroci z I-SA, in Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

LITERATURA

1. Cassat JE, Thomsen I. Staphylococcus aureus infections in children. *Curr Opin Infect Dis.* 2021;34(5):510–8.
2. McNeil JC, Joseph M, Sommer LM, Flores AR. Staphylococcus aureus Colonization in Healthy Children during the First Year of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic. *J Pediatr.* 2022;249:101-105.
3. Ondusko DS, Nolt D. Staphylococcus aureus. *Pediatr Rev.* 2018;39(6):287–98.
4. Haag AF, Fitzgerald JR, Penadés JR. Staphylococcus aureus in Animals. *Microbiol Spectr.* 2019;7(3).
5. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Staphylococcus aureus. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, editors. *Red book : 2021-2024 report of the Committee on Infectious Diseases.* Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. p. 678–692.
6. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603–61.
7. Gaensbauer JT, Todd KJ. Staphylococcus aureus. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman R, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1430–1434.
8. Dong Q, Liu Y, Li W, Liu Y, Ye X. Cross-species transmission risk of livestock-associated MRSA: A systematic review and Bayesian meta-analysis of global data. *Prev Vet Med.* 2021;194:105429.
9. McBride JA, Eickhoff J, Wald ER. Impact of COVID-19 Quarantine and School Cancellation on Other Common Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(12).
10. McNeil JC, Flores AR, Kaplan SL, Hulten KG. The Indirect Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic on Invasive Group A Streptococcus, Streptococcus Pneumoniae and Staphylococcus Aureus Infections in Houston Area Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(8):e313–6.

11. Hatoun J, Correa ET, Donahue SMA, Vernacchio L. Social Distancing for COVID-19 and Diagnoses of Other Infectious Diseases in Children. *Pediatrics*. 2020;146(4).
12. Engstrom EE, Plattner AS, McNeil JC, Hulten KG, Reich PJ, Boyle MG, et al. Invasive Community-Onset Gram-Positive Infections From July 2018 Through December 2022 at 2 Children's Hospitals. *Open forum Infect Dis*. 2023;10(11):ofad563.
13. Beović B, Čižman M. QUIBA, Simple Guide to Antimicrobials [citirano 2024 Mar 3]. Dosegljivo na: <https://www.quibaguide.com/Identity/Account/Login?returnUrl=%2F>.
14. Burke RE, Halpern MS, Baron EJ, Gutierrez K. Pediatric and neonatal *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, risk factors, and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(7):636–44.
15. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):e139-52.
16. Ma M, Tao L, Li X, Liang Y, Li J, Wang H, et al. Changes in molecular characteristics and antimicrobial resistance of invasive *Staphylococcus aureus* infection strains isolated from children in Kunming, China during the COVID-19 epidemic. *Front Microbiol*. 2022;13:944078.
17. La Vecchia A, Ippolito G, Taccani V, Gatti E, Bono P, Bettocchi S, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* in children in a tertiary care pediatric hospital in Milan, Italy, 2017-2021. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):67.
18. Agencija RS za okolje. Rekordno toplo in izjemno namočeno leto 2014; 2014 [citirano 2024 Mar 3]. Dosegljivo na: https://meteo.arso.gov.si/uploads/probase/www/climate/text/sl/weather_events/leto-2014.pdf.
19. Leekha S, Diekema DJ, Perencevich EN. Seasonality of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;18(10):927–33.
20. Cegnar T. Podnebne razmere v Sloveniji v letih 2019 in 2020. Ujma 34-35; 2021 [citirano 2024 Mar 3]. Dosegljivo na: <https://www.gov.si/assets/organi-v-sestavi/URSZR/Publikacija/Ujma/2020/2021/Podnebne-razmere-v-Sloveniji-v-letih-2019-in-2020.pdf>.
21. Agencija RS za okolje. Podnebne značilnosti leta 2023; 2024 [citirano 2024 Mar 3]. Dosegljivo na: https://meteo.arso.gov.si/uploads/probase/www/climate/text/sl/climate/archive/2023/2024_01-Podnebne_znacilnosti_leta_2023.pdf.
22. Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, Laxminarayan R, Perencevich EN. Seasonal and Temperature-Associated Increases in Gram-Negative Bacterial Bloodstream Infections among Hospitalized Patients. *PLoS One*. 2011;6(9):1–6.
23. Lamagni TL, Potz N, Powell D, Pebody R, Wilson J, Duckworth G. Mortality in patients with meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia, England 2004–2005. *J Hosp Infect*. 2011;77(1):16–20.
24. Crandall H, Kapusta A, Killpack J, Heyrend C, Nilsson K, Dickey M, et al. Clinical and molecular epidemiology of invasive *Staphylococcus aureus* infection in Utah children; continued dominance of MSSA over MRSA. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238991.
25. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473–507.
26. Tissières P, Ochoda A, Dunn-Siegrist I, Drifte G, Morales M, Pfister R, et al. Innate immune deficiency of extremely premature neonates can be reversed by interferon- γ . *PLoS One*. 2012;7(3):e32863.

27. Hewagama S, Spelman T, Woolley M, McLeod J, Gordon D, Einsiedel L. The Epidemiology of Staphylococcus aureus and Panton-Valentine Leucocidin (pvl) in Central Australia, 2006-2010. BMC Infect Dis. 2016;16:382.
28. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2017. Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti na protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018 [citirano 2024 Mar 3]. Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>.
29. Centers for Disease Control and Prevention. HAI Pathogens and Antimicrobial Resistance Report Data Tables, 2018-2021; 2023 [citirano 2024 Mar 3]. Dosegljivo na: https://www.cdc.gov/nhsn/hai-report/data-tables-pediatric/index.html#anchor_11179.
30. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC). AURA 2019: Third Australian report on antimicrobial use and resistance in human health; 2019 [citirano 2024 Mar 3]. Dosegljivo na: <https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/2019-06/AURA-2019-Report.pdf>.

INVAZIVNE OKUŽBE S *STREPTOCOCCUS PYOGENES* PRI OTROCIH, ZDRAVLJENIH V UKC LJUBLJANA MED LETOMA 2014 IN 2023

INVASIVE *STREPTOCOCCUS PYOGENES* INFECTIONS IN CHILDREN IN UNIVERSITY MEDICAL CENTRE LJUBLJANA, SLOVENIA, IN YEARS 2014–2023

*Tina Duh Alatič,¹ Mojca Kozinc,² Darja Novakovič,² Antonela Stepančič,²
Neža Repar,² Ivana Velimirovič,³ Mateja Pirs,³ Tina Triglav,³ Aida Granda²*

¹*Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca, Maribor*

²*Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana*

³*Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

IZVLEČEK

Streptococcus pyogenes (SP) običajno povzroča omejene okužbe zgornjih dihal, kože in mehkih tkiv, občasno pa invazivne okužbe. Le-te niso pogoste, kljub temu pa zaradi težkega poteka predstavljajo pomemben vzrok obolevnosti otrok. Ogroženi so predvsem otroci, mlajši od 4 let, in otroci, ki sočasno prebolevajo norice ali okužbo z respiratornimi virusi, predvsem gripo. Po sprostitvi ukrepov za obvladovanje širjenja covid-19 so konec leta 2022 številne evropske države poročale o povečanem številu invazivnih okužb s SP, največji porast je bil opazen pri mlajših otrocih. V naši raziskavi smo retrospektivno pregledali podatke 51 otrok, zdravljenih zaradi invazivne okužbe s SP na otroških oddelkih Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v obdobju od l. 2014 do l. 2023, s poudarkom na značilnostih otrok, ki so bili zdravljeni v enoti intenzivne terapije. Največ bolnih otrok je bilo mlajših od 4 let (62,74 %), med njimi je bilo več dečkov (58,82 %). Najpogostejši diagnozi sta bili pljučnica s plevralnim izlivom ter okužba kosti in sklepov. Najpogostejše je bil SP dokazan iz plevralne tekočine (37,25 %) in hemokulture (49,02 %). V večini primerov je bil za usmerjeno antibiotično zdravljenje izbran kristalni penicilin, ki je glede na podatke o občutljivosti izolatov SP v Sloveniji zdravljenje izbire. Po obdobju pandemije smo tudi v Sloveniji zabeležili porast števila invazivnih okužb v primerjavi z obdobjema pred in med pandemijo, ob tem pa okužbe niso potekale v težji obliki kot prej.

Ključne besede: *Streptococcus pyogenes*, invazivne okužbe, otroci, covid-19

ABSTRACT

Streptococcus pyogenes (SP) usually causes localized infections of the upper airway, skin and soft tissues, but sometimes can cause invasive infections. Those are not common, but due to its severe course represent an important cause of morbidity in children. Particularly at risk are children younger than 4 years and children with chickenpox or respiratory tract infection (particularly influenza). After lifting the measures for limiting the spread of covid-19, in the end of the 2022, several European countries reported an increase of invasive SP infections, the biggest increase was seen in youngest children. In our research, we retrospectively examined the data of 51 children treated for an invasive SP infection treated at pediatric wards of the University Medical Centre Ljubljana in the period from 2014 to 2023. Characteristics of children treated in the intensive care unit were examined specifically. Most children (62,74%) were younger than 4 years and there were more boys (58,82%). The most common diagnoses were pneumonia with a pleural effusion and a osteoarticular infection. *Streptococcus pyogenes* was most commonly isolated from pleural fluid (37,25%) and blood culture (49,02%). In most cases, definitive antibiotic therapy was penicillin G, which is the therapy of choice according to SP isolates susceptibility in Slovenia. A higher number of invasive SP infections was seen after the pandemic in Slovenia, however, we did not find course of the disease to be more severe.

Key words: *Streptococcus pyogenes*, invasive infections, children, covid-19

UVOD

Streptokok skupine A oz. *Streptococcus pyogenes* (SP) je aerobna po Gramu pozitivna bakterija, ki raste v verižicah in povzroča širok spekter bolezni, ki jih lahko pojasni obstoj velikega števila in raznolikosti bakterijskih sevov. Običajno povzroča omejene okužbe zgornjih dihal, kože in mehkih tkiv, redkeje pa invazivne okužbe, ki jih v strožjem smislu definiramo kot potrjene, ko iz sicer sterilnega mesta (npr. kri, plevralna, perikardialna ali sklepna tekočina, likvor) osamimo SP (1–3). Med klinične sindrome invazivnih okužb s SP spadajo nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv (nekrotizirajoči fasciitis, miozitis, celulitis), poporodna sepsa, bakteriemija, okužba spodnjih dihal in druge redkeše klinične slike (npr. septični artritis, osteomielitis, peritonitis, meningitis). Do invazivne okužbe lahko pride ob hematogenem razsoju po vstopu bakterije skozi sluznični epitelij (žrelo, dihala, vagina) ali kožo, v primeru nekrotizirajočega fasciitisa pa je v anamnezi običajno prisotna poškodba ali operativni poseg (1). Za invazivne okužbe sta značilna hitro napredovanje in pogosta potreba po kirurškem zdravljenju (4). Invazivna okužba s SP se v do eni tretjini primerov zaplete s streptokoknim sindromom toksičnega šoka (SSTŠ), za katerega je značilno šokovno stanje in večorganska odpoved. Smrtnost pri otrocih z invazivnimi okužbami s SP je v primerjavi z odraslimi nizka (2–8 %), višja je pri sindromu toksičnega šoka (10–27 %) (5, 6, 7).

Streptococcus pyogenes poleg okužb povzroča tudi zaplete po preboleli okužbi, kot so revmatska vročica, poststreptokokni glomerulonefritis, poststreptokokni reaktivni artritis in sindrom PANDAS (angl. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections) (8).

Pomemben virulentni faktor SP je M-protein, ki se nahaja na površini bakterije, jo varuje pred fagocitozo in ji s tem olajša kolonizacijo. Kodira ga gen emm, na podlagi njegove hiper-

variabilne regije pa SP razvrščamo genotipsko. Razlikujemo več kot 200 tipov emm, določeni tipi so povezani s hujšimi kliničnimi prezentacijami. V raziskavi Lopes Martini in sodelavcev so ugotovili, da je 50–70 % invazivnih okužb s SP v Evropi in Severni Ameriki povzročenih s tipi emm1, emm28, emm89, emm3, emm12, emm4 in emm6 (9). Hude invazivne okužbe so povezane s sevi, ki proizvajajo streptokokne pirogene eksotoksine (Spe), med katere uvrščamo SpeA (povezan s škrlatinko in SSTŠ), SpeC, SpeG in SpeM, streptokokni mitogeni toksin in streptokokni superantigen (SSA). Opisani eksotoksini delujejo kot superantigeni – imunostimulatorji, zaradi katerih pride do obširne aktivacije in klonalne proliferacije celic T ter ob tem nastanka proevnetnih citokinov, ki lahko preko poškodbe tkiv in povečane kapilarne prepustnosti povzročijo šok in odpoved organov (1).

Najbolj ogrožene skupine za razvoj invazivne okužbe s SP so otroci, starejši in imunsko oslabei. Dejavniki tveganja za invazivne okužbe so številni – poškodbe kože in mehkih tkiv, uporaba nesteroidnih antirevmatikov, nedavna operacija, uporaba intravenskih drog, poporodno obdobje in maligna obolenja (1, 2). Pri otrocih se kot pomemben dejavnik tveganja poudarja tudi hkratno ali predhodno prebolevanje virusnih okužb dihal (predvsem gripe in okužbe z respiratornim sincicijskim virusom (RSV)) ali noric, zaradi česar moramo posumiti na možnost dodatne okužbe s SP pri otrocih s poslabšanjem kliničnega stanja, ki prebolevajo omenjene virusne okužbe (2, 10, 11).

Osnova zdravljenja invazivnih okužb s SP je antibiotik. Glede na podatke Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani je bilo v Sloveniji leta 2017 100 % izolatov SP občutljivih za penicilin in vankomicin, 95,9 % za klindamicin in 94,2 % za eritromicin z 0,3 % vmesne občutljivosti (12). V kolikor začetno izkustveno antibiotično zdravljenje glede na klinično indikacijo ni vsebovalo penicilina, ga je treba uvesti po prejemu mikrobioloških izvidov. V primeru SSTŠ in nekrotizirajočega fasciitisa - okužb, povezanih s superantigensko aktivnostjo streptokoknih toksinov, je treba penicilinu dodati še klindamicin, ki baktericidnemu delovanju penicilina doda še zavoro sproščanja bakterijskih toksinov in sinteze proteinov. Poleg podpornega zdravljenja septičnega oz. šokovnega stanja, ustrezne kirurške obravnave in antibiotičnega zdravljenja se pri hudo bolnih s SSTŠ oz. invazivno okužbo s SP predlaga še uvedba zdravljenja z intravenskimi imunoglobulini (IVIg), ki bi naj imeli vlogo pri nevtralizaciji superantigensko posredovanega prekomernega citokinskega odziva. Zdravljenje z IVIg predvsem na račun pomanjkanja podatkov ni podprto z močnimi dokazi o učinkovitosti, določene raziskave pri odraslih bolnikih pa poročajo o manjši smrtnosti bolnikov, ki so bili dodatno zdravljeni z IVIg (2, 12–15).

Po sprostitvi ukrepov za obvladovanje pandemije covid-19 so konec leta 2022 sprva iz Združenega kraljestva, nato še iz številnih drugih evropskih držav in Združenih držav Amerike poročali o povečanem številu invazivnih okužb s SP v primerjavi s časom med in pred pandemijo covid-19. Porast so opazili v celotni populaciji, še posebej izrazit je bil pri otrocih, mlajših od 5 let. Ob tem niso poročali o povečani odpornosti proti antibiotikom pri izolatih SP (3, 10, 11, 16, 17).

V prispevku predstavljamo podatke o invazivnih okužbah s SP pri otrocih, zdravljenih v UKC Ljubljana med leti 2014 in 2023, in morebitni spremenjeni pojavnosti invazivnih okužb, povzročenih s SP po koncu pandemije covid-19.

METODE

Iz informacijskega sistema Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo pridobili podatke o otrocih, mlajših od 18 let, obravnavanih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v času od januarja 2014 do oktobra 2023 (otroški oddelek Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Pediatrična klinika, otroški oddelek Ortopedske klinike, Oddelek za otroško kirurgijo Kirurške klinike), pri katerih je bil iz sicer sterilnega mesta (kri, plevralna tekočina, sklepna tekočina, kost, likvor, aspirat traheje) z metodo kultivacije ali molekularne diagnostike dokazan SP. V enem primeru smo invazivno okužbo s SP opredelili tudi pri otroku s klinično sliko invazivne okužbe, pri katerem je bil SP dokazan le iz kužnine, odvzete iz sicer nesterilnega mesta (koža, žrelo).

Za omenjene otroke smo iz računalniških programov Clinical in Birpis retrospektivno zbrali naslednje podatke: demografske (starost in spol), klinične (čas trajanja simptomov, prisotni simptomi in znaki ob sprejemu, prisotnost kronične bolezni ali akutne nalezljive bolezni, redno jemanje zdravil, postavljena diagnoza, trajanje bolnišničnega zdravljenja, zdravljenje – izbira antibiotika, trajanje antibiotičnega zdravljenja, menjava antibiotika, kirurško zdravljenje, smrtni izid), laboratorijske (vrednost levkocitov, segmentiranih nevtrofilcev in C-reaktivnega proteina (CRP)) in mikrobiološke (vrsta odvzetih in pozitivnih kužnin, odpornost izolata na antibiotik). Spremljano obdobje smo razdelili v čas pred pandemijo (l. 2014–2019), čas med pandemijo (l. 2020–2022) in čas po pandemiji (l. 2023). Pridobljeni podatki so bili statistično analizirani s pomočjo programa JASP Team (2024) (različica 0.18.3). Statistično pomembna razlika je bila definirana s $p \leq 0,05$. Pri analizi dveh kategoričnih spremenljivk je bil uporabljen Pearsonov hi-kvadrat test. V primeru analize opisne in zvezne spremenljivke z nenormalno porazdelitvijo je bil uporabljen Mann-Whitneyev U-test, v primeru normalne porazdelitve pa Studentov t-test. Za oceno normalnosti porazdelitve je bil uporabljen Kolmogorov-Smirnov test.

Identiteta bolnikov je bila anonimizirana. Raziskava je potekala v skladu z načeli Helsinške deklaracije, Oviedske konvencije o človekovih pravicah in biomedicini ter slovenskega Kodeksa medicinske deontologije. Ker so bili podatki anonimizirani in raziskava retrospektivna, nismo zaprosili Komisije za medicinsko etiko RS za etično odobritev raziskave.

REZULTATI

V našo raziskavo je bilo vključenih 52 otrok, ki so bili v skoraj 10-letnem obdobju zdravljeni v UKC Ljubljana zaradi invazivne okužbe s SP. Zaradi pomanjkanja podatkov smo enega izmed primerov izključili iz nadaljnje analize. V analizi rezultatov smo primerjali skupino otrok, zdravljenih v EIT (26/51 otrok, 50,98 %), s skupino otrok, zdravljenih na otroškem oddelku (25/51 49,02 %).

a) Demografski podatki

Nekoliko več obolelih je bilo dečkov (30/51, 58,82 %). Mediana starost vključenih otrok je bila 3 leta, večina (32/51, 62,74 %) obolelih je bilo starih med 0 in 4 let. Demografski podatki otrok so podrobneje predstavljeni v Tabeli 1.

Tabela 1. Demografski podatki otrok, zdravljenih zaradi invazivne okužbe s *Streptococcus pyogenes*

	Vsi bolniki (n = 51)	Zdravljeni v EIT (n = 26)	Zdravljeni na otroškem oddelku (n = 25)	p vrednost
Mediana starost [leta]	3	2,75	3,5	0,60
Število otrok po starostnih skupinah				
0–4 let [n (%)]	32 (62,74)	16 (61,5)	16 (64)	0,86
5–9 let [n (%)]	12 (53,52)	4 (15,38)	8 (32)	0,16
10–17 let [n (%)]	7 (13,72)	6 (23,07)	1 (4)	0,05
Moški spol [n (%)]	30 (58,82)	14 (53,85)	16 (64)	0,46

Legenda: EIT – enota intenzivne terapije

Pri 4/51 otrok (7,84 %) je bila neposredno pred invazivno okužbo s SP potrjena neza-
pletana okužba s SP, za kar 26/51 otrok (50,98 %) pa podatka o predhodnih okužbah s SP
nismo imeli. V okolici je bila potrjena okužba s SP pri 3/51 otrocih (5,88 %), za 33/51 otrok
(64,71 %) podatkov o okužbi v okolici nismo imeli.

b) Klinični podatki

Od otrok s prizadetim videzom ob sprejemu jih je bilo kar 13/21 (61 %) zdravljenih v EIT.
Otroci, zdravljeni v EIT, so bili ob sprejemu pogosteje tahikardni (9/26, 34,61 %), hipotenziv-
ni (4/26, 15,38 %) ali so potrebovali dodatek kisika (9/26, 34,61 %). Podrobneje so podatki
o kliničnih znakih in simptomih otrok ob sprejemu povzeti v Tabeli 2.

Tabela 2. Klinične značilnosti otrok ob sprejemu

Klinične značilnosti ob sprejemu	Vsi bolniki (n = 52)
Trajanje simptomov pred sprejemom [dni]	4,8 (1–10)
Vročina [n (%)]	47 (92,16)
Mrzllica [n (%)]	11 (21,57)
Kašelj [n (%)]	23 (45,09)
Izpuščaj [n (%)]	20 (39,22)
Bruhanje [n (%)]	10 (19,61)
Bolečina v trebuhu	6 (11,76)
Odvajanje tekočega blata [n (%)]	4 (7,84)
Dispneja [n (%)]	6 (11,76)
Bolečina v sklepu/udu [n (%)]	6 (11,76)
Šepanje/nezmožnost hoje [n (%)]	5 (9,80)
Bolečina v prsnem košu [n (%)]	5 (9,80)
Glavobol [n (%)]	2 (3,92)
Bolečina v ušesu [n (%)]	2 (3,92)
Bolečina v žrelu [n (%)]	1 (1,96)
Splošno slabo počutje [n (%)]	3 (5,88)
Prizadet videz [n (%)]	21 (41,18)
Tahikardija [n (%)]	13 (25,49)
Hipotenzija [n (%)]	4 (7,84)
Potreba po dodatku kisika [n (%)]	10 (19,61)

11/51 otrok (21,57 %) je imelo pridružene kronične bolezni– trije otroci (27,27 %) so imeli atopijski dermatitis, dva otroka (18,18 %) sta imela ponavljajoče bronhitise, en otrok (9,09 %) je imel šum na srcu, trije otroci (27,27 %) so imeli prirojene bolezni oz. sindrome (Downov sindrom 1, Noonanov sindrom 1, mitohondrijska miopatija 1), dva otroka (18,18 %) sta imela tumor osrednjega živčnega sistema (kraniofaringeom 1, dermoidna cista 1).

Od 9 otrok z diagnozo sepse je bil pri enem otroku (11,11 %) dokazan septični tromboflebitis sigmoidnega sinusa in notranje jugularne vene, pri enem otroku meningitis, pri enem otroku burzitis Ahilove tetive, pri enem otroku akutni traheitis, pri enem otroku osteomielitis, pri enem otroku akutno vnetje srednjega ušesa, pri treh otrocih mesto primarne okužbe ni bilo jasno, eden od teh je ustrezal kriterijem SSTŠ. Od otrok z diagnozo pljučnice z/brez izliva jih je 21/26 (80,77 %) imelo izliv, ki je bil pri 6/26 (23 %) otrok definiran kot empiem. Anamnestični podatki in diagnoze so zbrani v Tabeli 3.

Tabela 3. Klinične lastnosti otrok, zdravljenih zaradi invazivne okužbe s *Streptococcus pyogenes*

	Vsi bolniki (n = 51)	Zdravljeni v EIT (n = 26)	Zdravljeni na otroškem oddelku (n = 25)	p vrednost
Prisotnost kronične bolezni [n (%)]	11 (21,57)	6 (23,08)	5 (20)	0,79
Redno jemanje zdravil [n (%)]	6 (11,76)	4 (15,38)	2 (8)	0,41
Sočasna akutna okužba [n (%)]	29 (56,86)	16 (61,54)	13 (52)	0,49
Norice [n (%)]	13 (41,94)	4 (15,38)	9 (60)	0,09
Gripa [n (%)]	4 (12,90)	4 (15,38)	0	0,04
Druga virusna okužba dihal [n (%)]	11 (21,56)	8 (30,77)	3 (20)	0,10
Drugo [n (%)]	5 (13,73)	0	5 (20)	0,02
Diagnoza				
Pljučnica z/brez izliva [n (%)]	26 (50,98)	23 (88,46)	3 (12)	< 0,01
Okužba kosti in sklepov [n (%)]	12 (23,53)	0	12 (48)	< 0,01
Sepsa/bakteriemijska [n (%)]	11 (21,56)	5 (19,23)	6 (20)	0,68
Meningitis [n (%)]	3 (5,88)	1 (3,85)	2 (8)	0,53
Okužba kože in mehkih tkiv [n (%)]	4 (7,84)	1 (3,85)	3 (12)	0,28
Akutni traheitis [n (%)]	1 (1,96)	1 (3,85)	0	0,32
Vnetje srednjega ušesa [n (%)]	1 (1,96)	0	1 (4)	0,30

Legenda: EIT – enota intenzivne terapije

Okužba kosti in sklepov – osteomielitis ali septični artritis

Okužba kože in mehkih tkiv – sekundarna impetiginizacija, celulitis, septični burzitis

Druga sočasna akutna okužba – akutno vnetje srednjega ušesa, akutni gastroenteritis, okužba z *Moraxella catarrhalis*, vročinski krči, več mikroorganizmov

c) Zdravljenje in potek bolezni

Najpogostejše izkustveno uveden antibiotik je bil amoksicilin s klavulansko kislino (15/51, 29,41 %), sledita mu flukloksacilin (14/51, 27,45 %) in kristalni penicilin (9/51, 17,65 %). Izkustvena raba ostalih antibiotikov je bila redkejša – cefotaksim (4/51, 7,84 %), cefuroksim in ceftriakson (po 1/51, 1,96 %). Pri 8/51 otrocih (15,69 %) je bilo izkustveno uvedeno dvoali tritirno antibiotično zdravljenje, večina teh otrok je potrebovala oskrbo v EIT (6/8, 75 %).

Za usmerjeno antibiotično zdravljenje je bil najpogosteje uporabljen kristalni penicilin – pri 44/51 (86,27 %), nekoliko redkeje pri otrocih, zdravljenih v EIT- 21/26 (80,77 %). Otroci, ki so bili zdravljeni s kristalnim penicilinom, so bili v EIT 3/26 (14,29 %), ki so poleg kristalnega penicilina prejeli dodaten antibiotik. Na otroškem oddelku so bili prav tako 3/25 otrok (13,64 %), ki so prejeli dvo- ali tritirno antibiotično zdravljenje v kombinaciji s kristalnim penicilinom. Enajst/51 (21,57 %) otrok je imelo v večirno antibiotično terapijo vsaj prehodno vključen klindamicin, med temi je bil tudi otrok z diagnozo SSTŠ.

Povprečno trajanje tako parenteralnega kot celokupnega (parenteralnega in peroralnega) antibiotičnega zdravljenja je bilo daljše pri otrocih, zdravljenih v EIT, v primerjavi z otroci, zdravljenimi na navadnem otroškem oddelku. Večina otrok, ki so bili zdravljeni v EIT, je poleg antibiotične terapije potrebovala kirurško zdravljenje, od tega 22/26 otrok (84,66 %) torakalno drenažo. Na otroškem oddelku je bilo kirurško zdravljenih manj otrok. Štirje/11 (36,36 %) so potrebovali spiranje sklepa, 3/11 (27,27 %) torakalno drenažo in 2/11 (18,18 %) drenažo incizijo/ekscizijo. Podatki o zdravljenju in poteku bolezni so navedeni v Tabeli 4.

Tabela 4. Zdravljenje in potek bolezni

	Vsi bolniki (n = 51)	Zdravljeni v EIT (n = 26)	Zdravljeni na otroškem oddelku (n = 25)	p vrednost
Potek bolezni				
Trajanje bolnišničnega zdravljenja [dni (najnižja – najvišja vrednost)]	15,65 (3–77)	19,59	12,04	0,07
Trajanje parenteralnega antibiotičnega zdravljenja [povprečno št. dni]	12,28	21,91	11,13	0,26
Trajanje celokupnega antibiotičnega zdravljenja [povprečno št. dni]	24,09	26,85	21,56	0,29
Kirurško zdravljenje [n (%)]	35 (68,83)	24 (92,31)	11 (44)	< 0,01
Smrt [n (%)]	2 (3,92)	2 (7,69)	0 (0)	0,16

Legenda: EIT – enota intenzivne terapije

d) Izvidi laboratorijskih preiskav

Laboratorijski parametri otrok ob sprejemu so povzeti v Tabeli 5.

Tabela 5. Laboratorijski parametri otrok ob sprejemu

Laboratorijske vrednosti ob sprejemu	Vsi pacienti (n = 52)	Zdravljeni v EIT (n = 26)	Zdravljeni na otroškem oddelku (n = 25)	p vrednost
CRP [mg/l]	129,88 (5,2–375)	160,82 (5,2–327)	111,78 (8–375)	0,06
Levkociti [$\times 10^9/l$]	16,37 (1,8–35,4)	15,55 (0,9–32,4)	14,89 (3,3–35,4)	0,43
Segmentirani nevtrofilci [%]	70,05 (14–92)	71,99 (14–92)	71 (41,2–87)	0,46

Legenda: CRP – C reaktivni protein, EIT – enota intenzivne terapije. V oklepajih sta navedeni najnižja in najvišja vrednost.

e) Mikrobiološke preiskave

Invazivna okužba s SP je bila potrjena pri 50/51 (98 %) otrok, bodisi z izolacijo iz kulture ali pozitivnim rezultatom molekularne preiskave (PCR) iz sicer sterilnega mesta. V 1/51 (2 %)

primeru je bil pri otroku s klinično sliko invazivne okužbe s SP pozitiven le hitri test na SP iz brisa žrela. Pri večini otrok je bil SP dokazan iz plevralnega punktata ali hemokulture. Antibiotogram je bil opravljen v 32 primerih (62,75 %) – v vseh primerih pozitivnih kultur, odpornosti na testirane antibiotike ni bilo. Rezultati mikrobioloških preiskav so povzeti v Tabeli 6.

Tabela 6. Pozitivne kužnine pri otrocih, zdravljenih zaradi invazivne okužbe s *Streptococcus pyogenes*

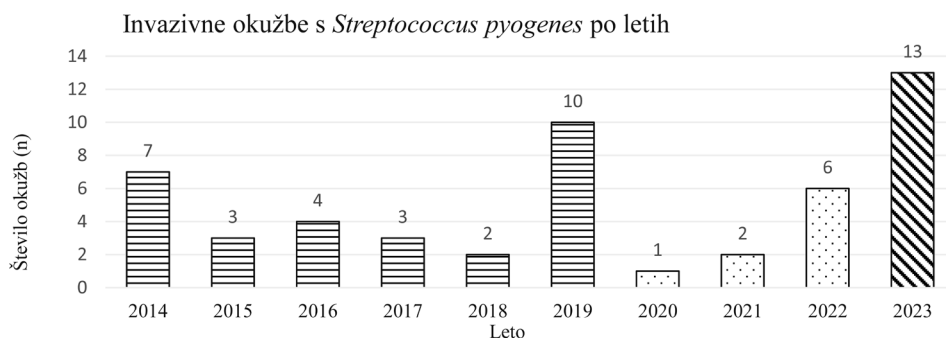
Mikrobiološke preiskave	Vsi bolniki (n = 51)	Zdravljeni v EIT (n = 26)	Zdravljeni na otroškem oddelku (n = 25)
Pozitivna kultura ali PCR iz sicer sterilnega mesta [n (%)]	50 (98,2)	25 (96,15)	25 (100)
Hemokultura [n (%)]	19 (37,25)	3 (11,54)	16 (64)
Aspirat traheje [n (%)]	3 (5,9)	3 (11,54)	0
Sklepni punktati [n (%)]	5 (9,8)	1 (3,85)	4 (16)
Plevralni punktati [n (%)]	25 (49,02)	22 (84,61)	3 (12)
Druge kužnine [n (%)]	9 (17,64)	2 (7,69)	7 (28)
Bris žrela [n (%)]	2 (3,92)	0	2 (8)
Streptolateksi [n (%)]	2 (3,92)	2 (7,69)	0
Bris kože [n (%)]	6 (11,76)	1 (3,85)	5 (20)
Več pozitivnih kužnin [n (%)]	14 (27,45)	5 (19,23)	9 (36)

Legenda: EIT – enota intenzivne terapije, /- ni podatka
Druge kužnine – likvor, izcedek iz sluhovoda, biopsi kosti

f) Vpliv pandemije covid 19 na invazivne okužbe s *Streptococcus pyogenes*

Graf 1 prikazuje število primerov dokazanih invazivnih okužb s SP po letih. Povprečno število letnih primerov invazivnih okužb s SP v vsem opazovanem obdobju (l. 2014–2023) je bilo 5,1. V času pred pandemijo (l. 2014–2019) je bilo povprečno letno število 4,8, v času pandemije (l. 2020–2022) 3, po pandemiji (l. 2023) pa 13.

Graf 1. Letno število invazivnih okužb s *Streptococcus pyogenes*



Legenda: čas pred pandemijo (2014–2019) – vodoravne črte; čas pandemije (2020–2022) – pike; čas po pandemiji (2023) – diagonalne črte

V Tabeli 7 navajamo značilnosti bolnikov glede na primerjana obdobja. V času med pandemijo in po njej je v primerjavi s časom pred pandemijo statistično značilno večje število otrok sočasno prebolevalo drugo okužbo. V vseh primerjalnih obdobjih med invazivnimi okužbami

s SP prevladujejo okužbe spodnjih dihal, ki so v vseh obdobjih tudi najpogostejši razlog za zdravljenje v EIT. Smrti v času po pandemiji nismo zabeležili.

Tabela 7. Primerjava značilnosti otrok z invazivnimi okužbami pred, med in po pandemiji covid-19

	Pred pandemijo (n = 29)*	Med pandemijo (n = 9)	Po pandemiji (n = 13)*	p vrednost*
Mediana starost [leta]	3,5	/	3,5	0,43
Število otrok po starostnih skupinah				
0–4 let [n (%)]	18 (62,07)	/	7 (53,85)	0,68
5–9 let [n (%)]	8 (27,59)	/	3 (23,08)	0,71
10–17 let [n (%)]	3 (10,34)	/	3 (23,08)	0,30
Sočasna akutna okužba [n (%)]	12 (41,37)	8 (88,88)	11 (84)	0,02
Norice [n (%)]	4 (13,79)	3 (33,33)	6 (46,15)	0,04
Gripa [n (%)]	1 (3,44)	1 (11,11)	2 (15,38)	0,20
Drugi respiratorni virusi [n (%)]	6 (20,68)	4 (44,44)	5 (38,46)	0,31
Zdravljeni v EIT [n (%)]	14 (48,28)	4 (44,44)	8 (61,53)	0,43
Diagnoza				
Pljučnica z/brez izliva [n (%)]	16 (55,17)	4 (44,44)	7 (53,84)	0,94
Od tega v EIT [n (%)]	13 (81,25)	4 (100)	7 (100)	
Okužbe centralnega živčevja [n (%)]	3 (12)	4 (44,44)	0	0,23
Od tega v EIT [n (%)]	1 (33,3)	0	0	
Okužbe kože in mehkih tkiv [n (%)]	0	2 (22,22)	2 (15,38)	0,03
Od tega v EIT [n (%)]	0	0	1 (50)	
Okužbe kosti in sklepov [n (%)]	6 (24)	3 (33,33)	3 (23,07)	0,86
Od tega v EIT [n (%)]	0	0	0	
Sepsa/bakteriemija [n (%)]	7 (24,14)	0	3 (23,07)	0,94
Od tega v EIT [n (%)]	0	0	0	
Trajanje hospitalizacije [dni]	16,38	16,33	13,84	0,86

Legenda: EIT – enota intenzivne terapije; /- ni podatka; p vrednost* za primerjavo med obdobjem pred in po pandemiji

RAZPRAVLJANJE

V prispevku smo analizirali podatke 51 otrok, pri katerih smo dokazali invazivno okužbo s SP in so bili zdravljeni v UKC Ljubljana med januarjem 2014 in oktobrom 2023. Poseben poudarek je bil namenjen primerjavi med otroci, ki so potrebovali zdravljenje v intenzivni enoti, in otroci, ki so bili zdravljeni na bolnišničnem oddelku. Primerjali smo tudi obolevnost za invazivnimi okužbami s SP v času pred, med in po pandemiji covid-19.

Med vsemi obolelimi otroki je bilo nekoliko več dečkov, največ bolnih otrok je bilo mlajših od 4 let. Najpogostejše diagnoze so bile pljučnica z izlivom, okužbe kosti in sklepov ter sepsa oz. bakteriemija. Podobno porazdelitev glavnih diagnoz, kot smo jo opazili v naši kohorti – s prevladujočimi okužbami spodnjih dihal pri otrocih, zdravljenih v EIT, in prevladujočimi okužbami kosti in sklepov pri otrocih, zdravljenih na otroškem oddelku, je opisal tudi Boeddha s sodelavci (8).

Približno polovica otrok je potrebovala zdravljenje v EIT, kar je več, kot je opisano v literaturi, kjer se ta odstotek giblje med 17 in 19 %. Iz citirane literature ni bilo mogoče razbrati, ali

so bili otroci zdravljeni v intenzivni terapiji 3. stopnje ali morda tudi v pol-intenzivnih enotah, ki jih v sklopu otroških oddelkov UKC Ljubljana nimamo. Zaradi tega so težje bolni otroci s potrebo po intenzivnem nadzoru v našem okolju morda prej sprejeti v EIT. Kljub večjemu odstotku otrok, zdravljenih v EIT, je smrtnost naše celokupne kohorte znašala 3,92 %, kar ne odstopa od izsledkov drugih raziskav (5, 16, 18). Ob sprejemu so bili otroci, zdravljeni v EIT, pričakovano pogostejše prizadetega videza s tahikardijo, hipotenzijo in dihalno odpovedjo. Od pridruženih dejavnikov tveganja smo pri skupini, zdravljeni v EIT, pogostejše ugotavljali sočasno okužbo z respiratornimi virusi, predvsem gripo. Pogostejša sočasna okužba z respiratornimi virusi verjetno pojasni tudi najpogostejšo diagnozo pri teh otrocih – pljučnica s plevralnim izlivom. Skoraj vsi otroci, ki so bili zdravljeni v EIT, so potrebovali kirurško zdravljenje. Do smrtnega izida je prišlo pri dveh otrocih, medtem ko pri zdravljenih na otroškem oddelku smrtnega izida ni bilo.

Največji delež otrok, zdravljenih v EIT (16/26 oz. 61,5 %), je bil mlajši od 4 let. Zanimivo je bil med otroci, starejšimi od 10 let, statistično pomembno visok delež otrok (6/7 oz. 85,71 %) zdravljen v EIT. Kot statistično pomembna sta se v naši raziskavi za sprejem v EIT izkazala sočasno prebolevanje okužbe z gripo ter diagnoza pljučnice. Naša opažanja so v skladu z opažanji večje multicentrične raziskave šestih evropskih držav, v kateri so kot dejavnike tveganja za sprejem v EIT opredelili nižjo starost otrok, višji CRP ob sprejemu, okužbo spodnjih dihal, znotrajlobanjsko okužbo in okužbo brez žarišča (8, 18). Tudi v naši kohorti je bila povprečna vrednost CRP višja pri otrocih, zdravljenih v EIT, vendar ni dosegla statistične značilnosti (p 0,06).

V našem vzorcu je bila sočasna akutna okužba pridružena v 60,78 %, od tega je 13/51 otrok prebolevalo norice, 4 gripo ter 11 druge virusne okužbe dihal. Naši podatki so v skladu z drugimi raziskavami invazivnih okužb s SP pri otrocih, ki kot dejavnik tveganja za razvoj le-teh navajajo navedene virusne okužbe (2, 11, 19). V nizozemski raziskavi de Gier in sodelavcev je med 42 primeri invazivne okužbe s SP 9 otrok prebolevalo okužbo z virusom varičela zoster (19). V drugi nizozemski raziskavi je van Kempen s sodelavci poročala o potrjeni okužbi z virusom gripe pri 18 % invazivnih okužb s SP ter o hkratni okužbi z VZV pri vseh primerih nekrotizirajočega fasciitisa (10).

V naši raziskavi smo beležili višjo pojavnost invazivnih okužb s SP v letu 2023 – 13 primerov, kar je najvišje letno število v našem opazovanem obdobju. Blag porast števila primerov je bil sicer prisoten že v pandemskem letu 2022 (6 primerov) v primerjavi z letoma 2020 in 2021. Naše ugotovitve so kljub majhnemu vzorcu skladne z opažanji v številnih državah po Evropi in Severni Ameriki, kjer so beležili pomemben porast incidence invazivnih okužb s SP po pandemiji. Danska raziskava je tako poročala o pomembnem povišanju incidence invazivnih okužb s SP pri otrocih (22,6/1 000 000 otrok v letih 2016–17 in 2018–19 ter 66,0/1 000 000 v letu 2023). Povišano incidenco so pripisali hkratnemu porastu respiratornih virusnih okužb in noric med danskimi otroci, ki veljajo kot dejavnik tveganja za invazivne okužbe s SP, ter ob tem večji dovzetnosti za okužbe s SP po koncu pandemije covid-19, ki je pomenil tudi konec ukrepov socialnega distanciranja, zaradi katerih so otroci nasploh manj zbolevali za nalezljivimi boleznimi. V opazovanem vzorcu so sicer opažali porast okužb, povzročenih s tipoma emm-12 in emm-1, ki pa ob tem nista bila opredeljena kot bolj virulentna ter tako verjetno ne pojasnjujeta povišane incidence okužb (16).

V obdobju po pandemiji smo beležili statistično pomembno večje število otrok s sočasno drugo akutno okužbo, predvsem noricami, ob tem je bilo znatno več kot prej okužb kože in

mehkih tkiv, ki so pogost zaplet noric. V preostalem se epidemiološke in klinične značilnosti otrok, zdravljenih zaradi invazivne okužbe s SP po pandemiji, niso bistveno razlikovale od značilnosti otrok, zdravljenih pred tem obdobjem. Tudi po pandemiji so bile najpogostejše diagnoze pljučnica z izlivom, sepsa in okužbe kosti ali sklepov. Osem otrok od 13 (61,5 %) je bilo zdravljenih v EIT, kar je nekoliko višji odstotek kot prej, ki sicer ni dosegel statistične značilnosti, podaljšane časa hospitalizacije ali smrti pa v tem obdobju nismo zabeležili. Naše najdbe so v skladu z drugimi raziskavami, kjer kljub povišani incidenci invazivnih okužb s SP ob tem niso beležili tudi hujšega poteka okužb (18).

Hipoteze, ki skušajo pojasniti opisani pojav porasta invazivnih okužb, omenjajo več dejavnikov. V obdobju ukrepov socialnega distanciranja so otroci manj zbolevali s streptokoknimi okužbami, kar je po sprostitvi ukrepov vodilo v zmanjšano imunost in s tem večjo dovzetnost za tovrstne okužbe. Podobno velja za virusne okužbe (norice, gripa, okužba z RSV), ki so znan dejavnik tveganja za sekundarno bakterijsko okužbo s SP in *Streptococcus pneumoniae* (2, 11, 16, 19). Po pandemiji smo opažali izginotje značilne sezone porazdelitve in večjo obolevnost z virusnimi okužbami dihal, kar lahko hkrati z zmanjšano imunostjo za bakterijske okužbe pojasni višjo incidenco le-teh (10). Tej hipotezi pritrjujejo tudi podatki nizozemske, danske in angleške raziskave, kjer so na primarnem nivoju opažali porast incidence neinvazivnih okužb s SP (streptokokna angina, škrlatinka) in v primeru Nizozemske tudi noric (16, 17, 18). Podatkov o številu neinvazivnih okužb s SP v Sloveniji po pandemiji nimamo.

Ena izmed hipotez za višjo pojavnost invazivnih okužb s SP je tudi razvoj bolj virulentnih tipov emm oz. sevov SP. Večina evropskih raziskovalcev, ki je poročala o višji incidenci invazivnih okužb po pandemiji, ni ugotavljala prevlade enega tipa emm ali pojava novega tipa. Povzročitelji invazivnih okužb so bili različni tipi emm, ki so tovrstne okužbe povzročali že v prejšnjih sezonah (4, 10, 16). Nasprotno pa danska študija poroča o spremembi prevladujoče variante seva M1 (3). Na Nizozemskem je van der Putten s sodelavci ugotavljal visoko razširjenost tipa emm4, prav tako so identificirali nov podtip – M4_{NL22}, ki je predstavljal 85 % s tipom emm4 povzročenih invazivnih okužb v letu 2022. V podtipu M4_{NL22} niso opažali večjih razlik v genomski razporeditvi v primerjavi z drugimi podtipi emm4, pomen opisanih genetskih razlik je zaenkrat nejasen (20). V naši kohorti je bil SP osamljen iz kužnin v 32 primerih, vendar podatkov o podtipih emm ni na voljo, saj se tipizacija, po nam dostopnih podatkih, zaenkrat v Sloveniji še ne izvaja.

Streptococcus pyogenes je izjemno dobro občutljiv na penicilin, po podatkih slovenskih izolatov SP iz leta 2017 celo 100 % občutljiv. V naši raziskavi je bil kristalni penicilin izkustveno uveden pri 17,65 % otrok, kot končna usmerjena antibiotična terapija pa je bil uporabljen v 86,27 % primerov. Glede na to, da je zanesljiva postavitev diagnoze invazivne okužbe, povzročene s SP, ob prvi prezentaciji pacienta težka, je za izkustveno antibiotično terapijo ustrezna izbira širšespektralnega antibiotika, ki ga po prejemu pozitivnih mikrobioloških izvidov zamenjamo za penicilin. Kljub dobri občutljivosti je monoterapija s penicilinom v primerih okužbe z invazivnimi okužbami s SP lahko nezadostna ter je predvsem v primerih SSTŠ povezana z višjo smrtnostjo. Neuspeh monoterapije s penicilinom navkljub dobri občutljivosti se pripisuje učinku toksinov in visokemu inokulumu bakterij pri omenjenih okužbah, ki bi naj zmanjševale učinkovitost penicilina. Zaradi tega je v primeru SSTŠ terapija izbora kristalni penicilin v kombinaciji s klindamicinom, na katerega inokulum bakterij nima

vpliva, prav tako pa klindamicin inhibitorno deluje na sintezo toksinov. Iz istih razlogov se v primeru odpornosti na klindamicin penicilinu doda linezolid. Potreba po dodatku klindamicina je manj jasna v primeru drugih kliničnih slik invazivne okužbe s SP, vendar se kljub temu svetuje v primeru nekrotizirajočega fasciitisa in drugih težko potekajočih okužb s SP. Zaenkrat ni veliko z raziskavami podprtih podatkov, ki bi natančno opredeljevali najbolj optimalno dolžino antibiotičnega zdravljenja invazivnih okužb s SP in SSTŠ, se pa svetuje, da terapija celokupno traja vsaj 14 dni, ob pomembnem izboljšanju kliničnega stanja lahko v tudi v obliki kombinacije parenteralnega in peroralnega zdravljenja. Ob tem bi naj terapija s klindamicinom trajala vsaj 48 do 72 ur do dosega klinične in hemodinamske stabilnosti, ko se lahko nadaljuje monoterapija s penicilinom (21–23). V našem vzorcu je bil klindamicin del večtirne antibiotične terapije v 21,57 %. Izbor in trajanje antibiotične terapije v našem vzorcu ocenjujemo kot ustrezen glede na dostopne smernice, ustreznost terapije pa potrjuje tudi potek okužb, ki glede na dostopno literaturo v našem vzorcu nima slabših izhodov. Steber zdravljenja invazivnih okužb s SP poleg antibiotične terapije predstavlja tudi kirurško zdravljenje; v naši kohorti je bilo kirurško zdravljenih 68,83 % otrok, od teh jih je bilo občutno več hospitaliziranih v EIT.

Omejitev naše raziskave je majhen vzorec pacientov, ki ga lahko pripišemo relativni redkosti opisanih okužb v že tako majhnem prostoru ter vključitvi le pacientov z dokazano okužbo s SP. Ob vključitvi tudi verjetnih primerov invazivnih okužb bi bil naš vzorec verjetno večji, s tem pa tudi moč statističnih testov za dokazovanje razlik med podskupinami. Zaradi retrospektivnega zbiranja podatkov iz različnih informacijskih sistemov nekateri podatki niso bili dostopni v celoti. Prednost naše raziskave je pregled invazivnih okužb skozi daljše obdobje v okolju, ki dobro predstavlja slovensko populacijo, ter s tem možnost opazovanja spreminjanja pojavnosti okužb skozi leta, epidemioloških in kliničnih značilnosti bolnih otrok in ustreznosti zdravljenja, uporabljenega v našem prostoru, glede na lokalne in mednarodne smernice ter raziskave.

SKLEP

V preiskovanem obdobju smo tudi v naši kohorti opazili porast invazivnih okužb s SP po pandemiji covid-19, ki pa ob tem niso hujše potekale. V celotnem preiskovanem obdobju so najpogostejše zbolevali otroci, mlajši od 4 let, in otroci, ki so hkrati prebolevali okužbo z noricami ali respiratornimi virusi (predvsem gripo). Invazivne okužbe s SP so sicer relativno redka pediatrična entiteta, ki se pa pogosto zapletejo z večorgansko prizadetostjo in potrebo po intenzivnem zdravljenju, zato opažen porast okužb terja zavedanje in visok klinični sum pri pediatrih in drugih zdravnikih, ki obravnavajo otroke. Posebna pozornost naj bo namenjena otrokom, ki prebolevalo okužbo z noricami ali respiratornimi virusi, pri katerih opazamo poslabšanje kliničnega stanja.

ZAHVALA

Za sodelovanje se zahvaljujemo predstojnikom oddelkov UKC Ljubljana, kjer so se zdravili otroci z invazivnimi okužbami s SP, in Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

LITERATURA

1. Stevens DL, Bryant AE. Severe Group A Streptococcal Infections. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, ur. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City: University Oklahoma Health Sciences Center; 2016 [Cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333425/>
2. Orieux A, Prevel R, Dumery M, Lascarrou JB, Zucman N, Reizine F, et al. Invasive group A streptococcal infections requiring admission to ICU: a nationwide, multicenter, retrospective study (ISTRE study). *Crit Care*. 2024; 28(1): 4.
3. Johannesen TB, Munkstrup C, Edslev SM, Baig S, Nielsen S, Funk T, et al. Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent *Streptococcus pyogenes* M1 clone, Denmark, 2023. *Eurosurveillance*. 2023;28(26):230029.
4. Mangioni D, Fox V, Saltini P, Lombardi A, Bussini L, Carella F, et al. Increase in invasive group A streptococcal infections in Milan, Italy: a genomic and clinical characterization. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1287522.
5. Tapiainen T, Launonen S, Renko M, Saxen H, Salo E, Korppi M, et al. Invasive Group A Streptococcal Infections in Children: A Nationwide Survey in Finland. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35 (2):123–8.
6. Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic Shock Syndrome in Children: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Pediatr Drugs*. 2005; 7(1): 11–25.
7. Rodríguez-Nuñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I. Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(5): 639-44.
8. Boeddha NP, Atkins L, de Groot R, Driessen G, Hazelzet J, Zenz W, et al. Group A streptococcal disease in paediatric inpatients: a European perspective. *Eur J Pediatr*. 2022; 182(2): 697-706.
9. Martini CL, Silva DNS, Viana AS, Planet PJ, Figueiredo AMS, Ferreira-Carvalho BT. *Streptococcus pyogenes* Lineage ST62/emm87: The International Spread of This Potentially Invasive Lineage. *Antibiotics*. 2023; 12(10): 1530.
10. Van Kempen EB, Buijning-Verhagen PCJ, Borensztajn D, Vermont CL, Quaak MSW, Janson JA, et al. Increase in Invasive Group A Streptococcal Infections in Children in the Netherlands, A Survey Among 7 Hospitals in 2022. *Pediatr Infect Dis J*. 2023; 42(4):e122–4.
11. Engstrom EE, Plattner AS, McNeil JC, Hulten KG, Reich PJ, Boyle MG, et al. Invasive Community-Onset Gram-Positive Infections From July 2018 Through December 2022 at 2 Children's Hospitals. *Open Forum Infect Dis*. 2023; 10(11): ofad563.
12. Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike - Slovenija 2017. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018 [cited 2024 Mar 14]. Available from: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz>
13. Čizman M, Beović B, ur. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013. p. 112.
14. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang SJJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group a streptococcal infections. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(3): 358–65.
15. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated patients with streptococcal toxic shock syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(9): 1434-6.

16. Nygaard U, Hartling UB, Munkstrup C, Nielsen AB, Dungu KHS, Schmidt LS, et al. Invasive group A streptococcal infections in children and adolescents in Denmark during 2022–23 compared with 2016–17 to 2021–22: a nationwide, multicentre, population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2024; 8(2): 112–21.
17. Guy R, Henderson KL, Coelho J, Hughes H, Mason EL, Gerver SM, et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill*. 2023; 28(1): 2200942.
18. Suárez-Arrabal MC, Sánchez Cámara LA, Navarro Gómez ML, Santos Sebastián M del M, Hernández-Sampelayo T, Cercenado Mansilla E, et al. Invasive disease due to *Streptococcus pyogenes*: Changes in incidence and prognostic factors. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019; 91(5): 286–95.
19. De Gier B, Marchal N, De Beer-Schuurman I, Te Wierik M, Hooiveld M, De Melker HE, et al. Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. *Eurosurveillance*. 2023; 28(1): 2200941.
20. Van der Putten BCL, Bril-Keijzers WCM, Rumke LW, Vestjens SMT, Koster LAM, Willemsen M, et al. Novel emm4 lineage associated with an upsurge in invasive group A streptococcal disease in the Netherlands, 2022. *Microb Genomics*. 2023; 9(6): mgen001026.
21. Ramos Amador JT, Berzosa Sánchez A, Illán Ramos M. Group A *Streptococcus* invasive infection in children: Epidemiologic changes and implications. *Rev Esp Quimioter*. 2023; 36(1): 33-36.
22. Waddington CS, Snelling TL, Carapetis JR. Management of invasive group A streptococcal infections. *J Infect*. 2014; 69(1): S63-9.
23. Allen U, Moore D. Invasive group A streptococcal disease: Management and chemoprophylaxis. *Paediatr Child Health*. 2010; 15(5): 295-302.

KINGELLA KINGAE IN OSTEOARTIKULARNE OKUŽBE PRI OTROCIH

KINGELLA KINGAE AND OSTEOARTICULAR INFECTIONS IN CHILDREN

Anja Kopitar,¹ Primož Budič,² Neža Trebše,³ Marko Pokorn,^{3, 4}
Mateja Pirš,⁵ Tina Triglav,⁵ Ivana Velimirovič,⁵ Katarina Vincek³

¹Zdravstveni dom Ljubljana

²Splošna bolnišnica Celje

³Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja

⁴Pediatrična klinika

⁵Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo

IZVLEČEK

Kingella kingae je vodilni vzrok osteoartikularnih okužb pri otrocih med 6. in 48. mesecem starosti. Za razliko od osteoartikularnih okužb, povzročenih z drugimi povzročitelji, okužbe, povzročene s *K. kingae* običajno potekajo v blagi do zmerni klinični in radiološki sliki z omejenim biološkim in laboratorijskim vnetnim odzivom. Pri okužbi s *K. kingae* praviloma ne prihaja do zapletov in zadostuje antibiotično zdravljenje. Izkušvena izbira antibiotičnega zdravljenja temelji na področnih podatkih občutljivosti na antibiotike, pri čemer je znano, da sevi *K. kingae* v različnih predelih sveta sporadično izločajo laktamazo beta.

Za opredelitev kliničnih in laboratorijskih značilnosti okužb s *K. kingae* smo opravili retrospektivno analizo osteoartikularnih okužb pri otrocih, mlajših od 15 let, ki so se zdravili na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja v Ljubljani v dvanajstletnem obdobju med 2012 in 2023. V sodelovanju z Inštitutom za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo opravili tudi analizo občutljivosti enajstih razpoložljivih izolatov *K. Kingae* tega obdobja.

Ključne besede: *Kingella kingae*, osteoartikularne okužbe, antibiotiki, otroci

ABSTRACT

Kingella kingae is a leading pathogen in osteoarticular infections in children between 6 and 48 months of age. Unlike osteoarticular infections caused by other pathogens, *K. kingae* infections usually present with a mild to moderate clinical and radiological presentation with a limited biological and laboratory inflammatory response. Osteoarticular infections caused by *K. kingae* generally do not cause complications, therefore treatment is based

mainly on antibiotic therapy. The choice of empiric antibiotic treatment is based on local susceptibility data since *K. kingae* strains are known to secrete beta-lactamase sporadically in different parts of the world.

To define the clinical and laboratory characteristics of infections caused by *K. kingae*, we performed a retrospective analysis of osteoarticular infections in children under 15 treated at the Department of Infectious Diseases in Ljubljana in the twelve years between 2012 and 2023. In cooperation with the Institute of Microbiology and Immunology (Faculty of Medicine, University in Ljubljana), we also performed antibiotic susceptibility analysis of eleven available *K. kingae* isolates from this period.

Keywords: *Kingella kingae*, osteoarticular infection, antibiotics, children

UVOD

Leta 1960 je Elizabeth O. King v Atlanti izolirala novo vrsto bakterije, ki so jo sprva uvrščali v rod *Moraxella* in jo imenovali *Moraxella kingae*. Kasneje je bilo ugotovljeno, da spada bakterija v ločen rod in so jo v čast zaslužni raziskovalki preimenovali v *Kingella kingae*.

V rod *Kingella* v družini *Neisseriaceae* uvrščamo pet vrst: *K. potus*, *K. negevensis*, *K. denitrifica*, ki povzroča endokarditis, *K. oralis*, ki jo najdemo pri parodontitisu, med vsemi pa je najbolj klinično pomembna ravno *K. kingae*, saj jo v zadnjih treh desetletjih vse pogosteje prepoznavamo kot povzročiteljico bakteriemiije, endokarditisa, in vodilno med povzročitelji osteoartikularnih okužb majhnih otrok (1).

KINGELLA KINGAE

Za razumevanje naraščajoče pojavnosti *K. kingae* je ključno poznavanje osnovnih lastnosti mikroorganizma. *K. kingae* je po Gramu negativen kratek bacil ali kokobacil. Je fakultativni anaerob, ki slabo uspeva na standardnih trdih gojiščih. Na krvnem agarju tvori 1–2 mm velike kolonije s tankim pasom β -hemolize. Uspešnost osamitve bakterije se je nekoliko izboljšala z izpopolnitvijo tehnik transporta kužnin, še pogosteje pa bakterijo potrdimo z uporabo molekularnih metod, najpogosteje z verižno reakcijo s polimerazo (angl. polymerase chain reaction, PCR) v realnem času (1). Pomemben mejnik pri odkrivanju *K. kingae* je bila ugotovitev, da se ob sumu na septični artritis občutljivost kulture znatno izboljša z inokulacijo sinovijske tekočine v hemokulturne stekleničke. Ob tem je ključnega pomena tudi čim krajši čas od odvzema vzorca do pričetka preiskave (1).

Verdier in drugi so v veliki raziskavi na 171 otrocih z gnojnim artritisom ali osteomielitisom ob inokulaciji eksudata v hemokulturne stekleničke potrdili povzročitelja na trdih gojiščih pri 64 otrocih (37,4 %), od teh je bila v 9 primerih (5,2 %) dokazana *K. Kingae*. Pri 107 preostalih vzorcih, kjer je bila rast na bakterijskih gojiščih odsotna, so z metodo PCR etiološko opredelili še 15 vzorcev, med katerimi je bila v vseh primerih povzročitelj *K. Kingae* (2).

Ob uporabi metode PCR in inokulaciji v hemokulturne stekleničke se je delež neopredeljenih osteoartikularnih okužb pomembno zmanjšal, predvsem na račun učinkovitejšega odkrivanja *K. kingae*, ki se je uveljavila kot vodilni vzrok osteoartikularnih okužb pri otrocih med 6 in 48 mesecem starosti. Kljub napredkom v diagnostiki ostaja detekcija *K. kingae* nezadostna in s tem prevalenca najverjetneje podcenjena (3).

Nosilstvo in patogeneza

Bakterije iz rodu *Kingella* so lahko del komenzalne mikrobiote v sluznici zgornjih dihal. Izsledki do sedaj opravljenih raziskav kažejo, da je *K. kingae* selektivno prisotna v ustnem delu žrela, prevalenca nosilstva pa je izrazito starostno specifična (1, 4, 5). Nosilstvo v ustnožrelnem prostoru pred 6. mesecem starosti redko potrdimo, v obdobju med 12 in 24 mesecev starosti pa znaša kar 9–12 %. Na starostno odvisno epidemiološko porazdelitev kolonizacije in dovzetnosti za okužbe vpliva izguba zaščitnega vpliva materinih protiteles in porast socialnih stikov ob vključevanju v varstvo v drugem polletju življenja. Z zorenjem imunosti, tudi z izboljšanjem obrambnih mehanizmov proti inkapsuliranim bakterijam (*K. kingae* ima namreč polisaharidno kapsulo), se prevalenca nosilstva in okužb pri večjih otrocih naglo zmanjšuje (1).

Kljub relativno pogostemu nosilstvu so simptomatske okužbe redke. V švicarski raziskavi, kjer je bila v preiskovalni skupini *K. kingae* v ustnožrelnem prostoru potrjena pri 9 % otrok, se je klinična slika z osteoartikularno okužbo med enoletnim spremljanjem razvila le pri 0,8 % koloniziranih otrok. Izolati kultur ustnožrelnega prostora pri otrocih z invazivno boleznijo so bili genomsko enaki izolatom, pridobljenim z okuženih mest, kar potrjuje, da je sluznica dihal vstopno mesto v krvni obtok. Kratkotrajni bakteriemiji lahko sledi razsoj v oddaljena tkiva, pri čemer ima *K. kingae* še nepojasnen tropizem za skeletna in endokardialna tkiva (1, 5).

Verjetnost bakteriemije in simptomatske okužbe je pogojena z virulenco povzročitelja in imunskim odzivom gostitelja. Podobno drugim vrstam iz družine *Neisseriaceae* tudi *K. kingae* izraža veliko genomsko variabilnost, kar povezujemo z različno stopnjo virulence posameznih sevov. V izraelski raziskavi iz leta 2009 je bilo med 240 izolati *K. kingae* opredeljenih 40 različnih klonov, med katerimi so le določeni povzročali invazivne okužbe (1, 6). V raziskavi klonalne distribucije so pri 181 otrocih z invazivno okužbo (bakteriemija, endokarditis, skeletna okužba) opredelili 32 različnih klonov, med katerimi je le 5 klonov bakterije predstavljalo kar 72,9 % vseh vzorcev, kar govori v prid izrazito povečani virulenci manjšega dela sevov. V isti raziskavi so poročali tudi o selektivnemu tropizmu posameznih invazivnih klonov za različna tkiva, tako je klon K statistično povezan z bakteriemijo, klon N s skeletnimi okužbami, in klon P z endokarditisom (7).

Raziskave v evropskem prostoru so pokazale izrazit porast invazivnih okužb, povzročenih s *K. kingae*, v jesenskih in zimskih mesecih. Dokazali so, da kolonizacija ni sezonsko odvisna, kar utrjuje domneve, da so pri patogenezi invazivne bolezni ključne virusne okužbe dihal (8). Pri otrocih, ki prebolevajo invazivne okužbe, povzročene s *K. kingae*, namreč pogosto opazimo sočasne znake okužb dihal, kot so izcedek iz nosu, faringitis in kašelj. Najdemo lahko tudi razjede ustne sluznice oz. stomatitis, ki je makroskopski prikaz hipoteze, da k patogenezi prispeva okrnjena integriteta ustne sluznice. Med povzročitelji konkomitantnih virusnih okužb je na prvem mestu rinovirus, dokazali pa so tudi adenoviruse, gripo, človeški koronavirus, enteroviruse, viruse herpesa (herpetični gingivostomatitis, herpangina, bolezen rok, nog in ust) in norice (8–10).

Invazivna bolezen

Najpogostejša oblika invazivne bolezni *K. kingae* so osteoartikularne okužbe. Ena izmed raziskav je v starostni skupini 6 mesecev do 4 let v aspiratih kosti ali sklepov kar v 82 % primerih potrdila *K. kingae* (11). Za razliko od osteoartikularnih okužb, povzročenih z drugimi orga-

nizmi (npr. *S. aureus*), ki potekajo v hudi obliki z vročino, sistemsko prizadetostjo, bolečino, oteklino, omejeno gibljivostjo ali neuporabo uda, sta za skeletne okužbe, povzročene s *K. kingae*, značilna blaga do zmerna klinična in radiološka slika ter omejen biološki in laboratorijski vnetni odziv, simptomi pa so ob diagnozi navadno prisotni dlje časa. Pomembno: na bolezen, povzročeno s *K. kingae*, moramo pomisliti pri majhnih otrocih z osteoartikularno okužbo ob nizko povišani telesni temperaturi ($< 38^{\circ}\text{C}$) in nizkih kazalcih vnetja (CRP $< 55\text{ mg/L}$, levkociti $< 14,000/\text{mm}^3$ in odsotnost pomika v levo (nesegmentirani nevtrofilci $< 150/\text{mm}^3$) (12, 13).

V primerjavi z osteomielitisom je nekoliko pogostejši **septični artritis**, ki običajno prizade ne velike sklepe, kot so koleno, kolk, gleženj ali rama, v primerjavi z drugimi patogeni pa z večjo verjetnostjo najdemo tudi okužbe malih sklepov (metakarpofalangealni, sternoklavikularni, tarzalni sklepi). V kolikor gre za prizadetost kolka, ga klinično težko ločimo od prehodnega sinovitisa, saj z upoštevanjem Kocherjevih kriterijev z veliko verjetnostjo izključimo predvsem septični artritis, povzročen z drugimi vrstami bakterij, kjer so pokazatelji vnetja običajno višji (12, 14). **Osteomielitis** običajno prizadene dolge kosti, pogostejše pa tudi petnico, skočnico, prsnico in ključnico, kjer so drugi povzročitelji le redko vzrok okužbe (12).

K. kingae je pri otrocih, mlajših od 4 let, za **hematogeni spondilodiscitis** odgovorna v več kot eni četrtini primerov. Značilna je prizadetost lumbalnega dela hrbtenice s subakutnim potekom (1, 12).

K. kingae spada tudi v skupino HACEK (*Haemophilus species*, *Actinobacillus actinomycetem-comitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* in *Kingella*), ki skupno povzroča 5 % primerov infekcijskega endokarditisa. Za razliko od drugih okužb, povzročenih s kingelami, **endokarditis** večkrat potrdimo pri večjih otrocih in odraslih, pogostejše pri predobstoječih boleznih srca in s prizadetostjo mitralne zaklopke, za bolezen pa so značilni tudi življenje ogrožajoči zapleti, zlasti embolični dogodki (1, 12, 15).

Redko *K. kingae* povzroča tudi **druge okužbe**, kot so okužbe spodnjih dihal, osrednjega živčevja in očesne okužbe. Kljub temu, da je razsoj v oddaljena tkiva pri vseh okužbah hematogen, pa *K. kingae* tudi z uporabo metod PCR v krvi dokažemo zelo redko, kar govori v prid kratkotrajnosti bakteriemij. Možna je tudi **prikrita bakteriemija**, kjer je pri nekaterih prisoten makulopapulozen izpuščaj, kakršnega najdemo tudi pri diseminiranih meningokoknih okužbah (1, 16).

Potek invazivnih okužb, povzročenih s *K. kingae*, je navadno nezapleten. Dodatne aspiracije in spiranja sklepov so le redko potrebni, zdravljenje pa temelji na antibiotični terapiji.

Večina svetovnih smernic za pričetek empiričnega zdravljenja ob sumu na septični artritis ali osteomielitis pri otrocih priporoča uporabo parenteralnega protistafilokoknega penicilina (najpogostejši povzročitelj je *S. aureus*) ali cefalosporinov (1).

Zanimiv je podatek, da so v letih 2011 in 2013 penicilin priporočali kot prvo izbiro anti-biotične terapije za zdravljenje osteoartikularnih okužb, povzročenih s *K. kingae*, vendar so v zadnjih smernicah penicilin večinoma nadomestili z amoksicilinom ali cefalosporini prve in druge generacije (17–21). Nekatere smernice še vedno priporočajo zdravljenje s penicilinom pri osteoartikularnih okužbah, povzročenih s *S. pyogenes* ali za penicilin občutljivim *S. pneumoniae* (19, 22). Ob sumu/identifikaciji okužbe s *K. kingae* pa trenutno zdravljenje običajno začnemo/nadaljujemo s cefuroksimom ali ampicilinom (amoksicilinom) (1, 19).

Občutljivost *K. kingae*

K. kingae je običajno dobro občutljiva za betalaktame (penicilin, amoksicilin), aminoglikozide, makrolide, trimetoprim-sulfametoksazol, florokinolone, tetracikline in kloramfenikol. Intrinzično je odporna na glikopeptide (vankomicin), 40 % invazivnih sevov je odpornih proti klindamicinu, minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za protistafilokokne peniciline so visoke ($MIK_{50} - MIK_{90} = 3-6 \text{ mg/L}$) (1).

Ker sevi kingel sporadično izločajo laktamazo beta, izbira zdravljenja temelji na področnih podatkih o občutljivosti. Basmaci in sodelavci so leta 2014 v raziskavi 778 invazivnih izolatov različnega geografskega porekla opisali prevalenco sevov *K. kingae*, ki izločajo laktamazo beta na Islandiji ($n = 4/14$, 28,6 %), ZDA ($n = 3/15$, 20,0 %) in v Izraelu ($n = 2/190$, 1,1 %). Med vzorci, pridobljenimi v Franciji, Kanadi in Španiji ($n = 113$), nobena izmed *K. kingae* ni izločala laktamaze beta. Obenem so v Izraelu pri 428 naključno izbranih nosilcih potrdili odpornost na betalaktame pri 68 izolatih (15,9 %). Iz podatka je moč sklepati, da sevi, ki izločajo laktamazo beta, manj pogosto povzročajo invazivne okužbe, lahko pa je prisotnost encima tista, ki pripomore k naselitvi sluznic (23, 24).

Ugotovili so tudi, da je odpornost na betalaktame pri sevih *K. kingae* z laktamazo beta ($MIK_{50} - MIK_{90} = 2-4 \text{ mg/L}$) v primerjavi z ostalimi na betalaktame odpornimi bakterijami, kot sta *H. influenzae* in *M. catarrhalis* ($MIK_{50} - MIK_{90} = 4-8 \text{ mg/L}$), relativno nizka (23).

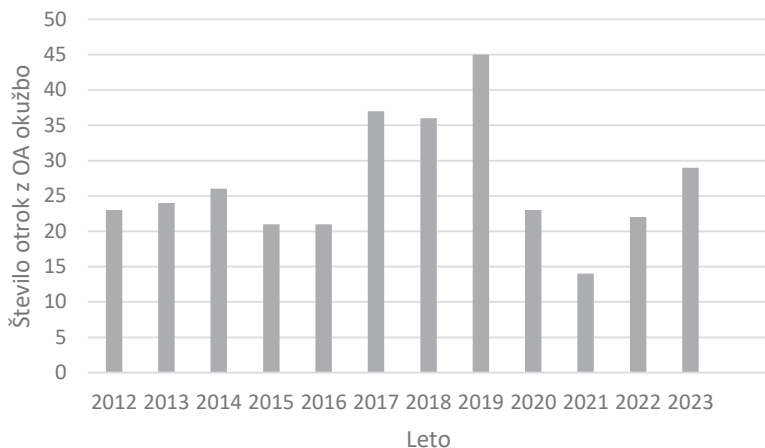
PREGLED OSTEOARTIKULARNIH OKUŽB PRI OTROCIH NA KLINIKI ZA INFEKCIJSKE BOLEZNI IN VROČINSKA STANJA V LJUBLJANI OD LETA 2012–2023

Retrospektivno smo pregledali zdravstveno dokumentacijo vseh otrok, starih od 1 meseca do 15 let, ki so bili med januarjem 2012 in decembrom 2023 sprejeti na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja (KIBVS) zaradi suma na osteoartikularno okužbo. V analizo smo vključili bolnike, kjer je bila diagnoza osteoartikularne okužbe (osteomielitis, septični artritis ali spondilodiscitis) podprta z mikrobiološkimi in/ali slikovnimi dokazi okužbe (navadna radiografija, 99 mTC skeniranje kosti ali slikanje z magnetno resonanco), medtem ko je bila okužba s *K. Kingae* potrjena z metodo PCR ali kulturo iz sterilnega vzorca ali pozitivno hemokulturo. Zbrali smo demografske značilnosti (starost, spol), klinične spremenljivke (telesna temperatura, trajanje simptomov, predhodna bolezen), laboratorijske izvide (število levkocitov v krvi, CRP, ESR) in slikovne izvide.

Pri analizi smo upoštevali etična načela Helsinške deklaracije, Oviedske konvencije o človekovih pravicah ter Kodeksa medicinske deontologije. Analiza je bila restrospektivna, podatki so bili anonimizirani, zagotovljena je bila tajnost vseh podatkov, na podlagi katerih bi bilo mogoče razpoznati identitete vključenih oseb.

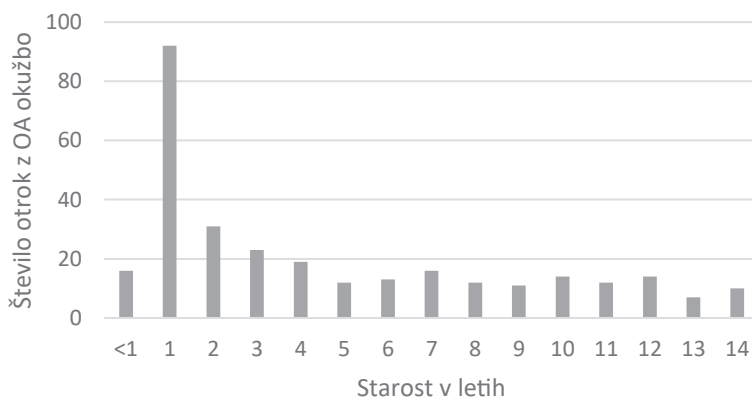
V 12-letnem obdobju smo na KIBVS obravnavali 301 bolnikov, mlajših od 15 let, z odpustno diagnozo akutna osteoartikularna okužba (po MKB od M00.00–M00.89, M86.0–M86.9, M46.0–M46.9, M49.0–M49.8). Največ okužb smo beležili med letom 2017 in 2019 (Slika 1).

Slika 1. Porazdelitev števila otrok z OA okužbo, obravnavanih na KIBVS v obdobju 2012–2023, po letih.



Med obravnavanimi otroki so prevladovali dečki (57,1 %) in skoraj tretjina vseh bolnikov je bila mlajših od 2 let (Slika 2).

Slika 2. Porazdelitev števila otrok z OA okužbo, obravnavanih na KIBVS v obdobju 2012–2023, po starosti.



Osteoartikularne okužbe smo razdelili v pet skupin: izključno prisoten osteomielitis (168/301, 55,8 %), izključno septični artritis (90/301, 29,9 %), septični artritis s pridruženim osteomielitisom (30/301, 10,0 %) in spondilodiscitis (13/301, 4,3 %).

Osteomielitis se je največkrat pojavil na spodnjih okončinah (54,2 %). Septični artritis se je največkrat pojavil v predelu kolena (46,7 %), kolka (33,3 %), gležnja (11,1 %) in križnično-črevničnega sklepa (2,2 %). Skoraj vsi naši bolniki so imeli monoartritis z ali brez pridruženega osteomielitisa. Le pri enem bolniku so bili hkrati prizadeti 3 sklepi.

Spondilodiscitis je najpogosteje prizadel ledveno področje hrbtenice (76,9 %), sledila sta torakalni predel (15,4 %) in ledveno-križnični prehod (7,7 %).

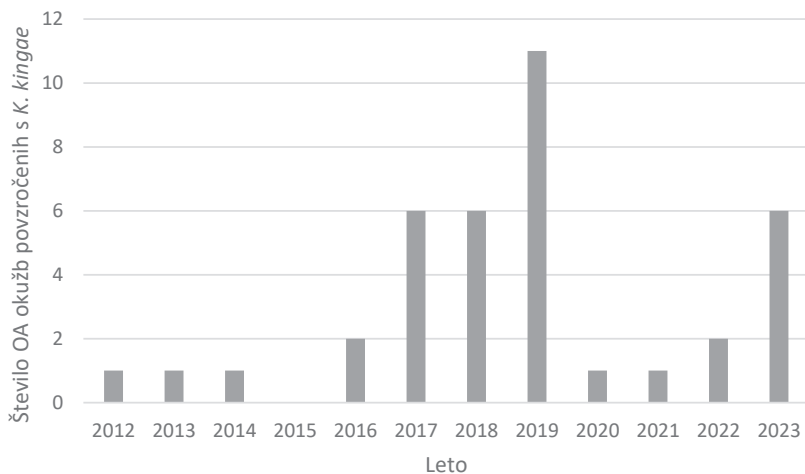
Pri 164 bolnikih (54,5 %) nam osteoartikularne okužbe ni uspelo mikrobiološko opredeliti. Najpogosteje dokazani povzročitelji okužbe so bili *S. aureus* (47,4 %), *K. kingae* (27,7 %), *S. pyogenes* (13,9 %) in *S. pneumoniae* (3,6 %) (Tabela 1).

Tabela 1. Prikaz osteoartikularnih okužb, obravnavanih na KIBVS v obdobju 2012–2023 pri vseh otrocih in posebej v starostni skupini med 6–48 mesecev, glede na izvide mikrobioloških preiskav.

Mikrobiološki povzročitelj osteoartikularne okužbe	Število [n = 301]	Pogostost [%]	6–48 mesecev [n = 161]	Pogostost [%]
Neopredeljeno	164	54,5 %	97	60,2 %
Opredeljeno	137	45,5 %	64	39,8 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	65/137	47,4 %	14/64	21,9 %
<i>Kingella kingae</i>	38/137	27,7 %	35/64	54,7 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	19/137	13,9 %	7/64	10,9 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5/137	3,6 %	4/64	6,3 %
<i>Salmonella</i> spp.	2/137	1,5 %	2/64	3,1 %
<i>Fusobacterium</i> spp.	2/137	1,5 %	1/64	1,6 %
<i>Escherichia coli</i>	1/137	0,7 %	0	/
GBS (<i>Streptococcus agalactiae</i>)	1/137	0,7 %	0	/
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1/137	0,7 %	0	/
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1/137	0,7 %	0	/
<i>Brucella</i> spp.	1/137	0,7 %	0	/
<i>Propionibacterium</i>	1/137	0,7 %	1/64	1,6 %

Osteoartikularne okužbe pri otrocih, povzročene s *K. kingae*

V 12-letnem obdobju je bilo potrjenih skupno 38 osteoartikularnih okužb, povzročenih s *K. kingae*, kar predstavlja 27,7 % vseh okužb. V starostni skupini 6–48 mesecev je bila okužba s *K. kingae* najpogostejše opredeljena osteoartikularna okužba (35/64, 54,7 %) (Tabela 1). Več kot polovica primerov okužb se je zgodila med leti 2017 in 2019 (Slika 3).

Slika 3. Porazdelitev števila otrok z OA okužbo, povzročeno s *K. Kingae*, obravnavanih v KIBVS v obdobju 2012–2023, po letih.

Prevladovala so deklice (52,6 %). Skoraj 82 % vseh bolnikov (31) je bilo mlajših od 2 let (mediana 17 mesecev, IQR 14–20,75, razpon starosti 10 mesecev–11 let).

Okužba s *K. kingae* se je v 84,2 % pojavila v obliki septičnega artritisa z ali brez osteomielitisa. V 4 primerih (10,5 %) je bil prisoten izključno osteomielitis in v 2 primerih (5,3 %) spondilodiscitis v ledvenem predelu hrbtenice. Osteomielitis je v 37,5 % prizadel področje stopala. V ostalih posameznih primerih je bil lociran na področju nadlakti, stegenice, kolena, goleni in prsnice. Septični artritis je v več kot polovici primerov prizadel koleno. Pojavil se je še v kolku (12,5 %), gležnju (8,3 %), stopalu (4,2 %), komolcu (8,3 %) in rami (4,2 %).

Vsi bolniki so bili predhodno zdravi brez znanih kroničnih obolenj. Šestnajst bolnikov (42,1 %) je pred pojavom simptomov in znakov osteoartikularne okužbe prebolelo akutno okužbo dihal, gastroenteritis ali so bili nepojasnjeno febrilni. Pri 2 bolnikih so klinično opisovali prisotnost aft, en bolnik je prebolel bolezen rok, nog in ust. Le 15,8 % bolnikov je ob obravnavi navedlo dogodek, sumljiv za morebitno poškodbo (udarec, padec).

Bolniki so imeli pred prvo obravnavo na KIBVS v povprečju težave 6 dni (časovni razpon 1–30 dni). Izstopa posameznik, ki je pred tem več mesecev navajal občasne bolečine, ki so se poslabšale 14 dni pred obravnavo. Med obravnavo smo povišano telesno temperaturo izmerili pri 19 bolnikih (50 %); merila je največ 38,5 °C. Kar 16 bolnikov (42,1 %) je bilo ves čas brez povišane telesne temperature.

Večina bolnikov je imela ob prvi obravnavi povišano vrednost pokazateljev vnetja z vrednostjo sedimentacije nad 20 mm/h (100 %) in CRP nad 20 mg/L (60,5 %). CRP med 20 mg/L in 55 mg/L je bil prisoten v 14 primerih (36,8 %) (Tabela 2). V 23,7 % primerov smo zabeležili povišano vrednost levkocitov nad $15 \times 10^6/L$, pri čemer niti enkrat ni prišlo do pomika v diferencialni krvni sliki.

Tabela 2. Izvidi laboratorijskih preiskav otrok z OA okužbo, povzročeno s *K. kingae* in *S. aureus*, obravnavanih na KIBVS v obdobju 2012–2023.

Laboratorijski parameter	Hitrost sedimentacije mm/h	CRP mg/L	Levkociti $\times 10^6/L$
OA okužbe s <i>K. kingae</i> M (IQR)	60 (38–81)	26,5 (10,3–47,8)	11,65 (9,08–14,9)
OA okužbe s <i>S. aureus</i> M (IQR)	46 (27–60,5)	48 (23–93,5)	9,1 (6,1–11,4)

Legenda: OA – osteoartikularna okužba, M – mediana, IQR – interkvartilni razmik, CRP – C-reaktivni protein

Slikovno diagnostiko prizadetega predela telesa smo opravili pri 19 bolnikih (50 %). V več kot polovici primerov je bil izvid patološki ne glede na vrsto izbrane preiskave (ultrazvok: 7/9 (77,8 %), scintigrafija: 4/6 (66,7 %), magnetna resonanca: 10/11 (90,9 %)).

Okužbo s *K. kingae* smo mikrobiološko potrdili s hemokulturo v 2/38 primerov (5,3 %), kulturo vzorca (sklepne tekočine, tkiva) v hemokulturni steklenički v 4/38 primerov (10,5 %) in PCR preiskavo sklepne tekočine/tkiva v 32/38 primerov (84,2 %). V enem primeru smo okužbo potrdili tako s hemokulturo kot tudi s PCR.

Vsi obravnavani otroci so bili zdravljeni z antibiotikom. Srednja vrednost časa prejemanja parenteralnega antibiotika je bila 6 dni (IQR 4,25–8). Najpogosteje predpisani antibiotiki so bili cefuroksim (52,6 %), flukloksacilin (44,7 %) in kristalni penicilin (2,6 %). V večini primerov smo prešli iz parenteralnega zdravljenja s flukloksacilinom na cefuroksim, v 4 primerih smo prešli na penicilin in v 2 primerih na ampicilin. Pri vseh bolnikih smo nadaljevali s peroralno antibiotično terapijo. Najpogosteje predpisani peroralni antibiotiki so bili cefalosporini 1. ali

2. generacije (63,1 %; cefadroksil (31,6 %) in cefuroksim (28,9 %) ali amoksisilin (31,6 %), dva otroka sta zdravljenje doma dokočnala s penicilinom. Srednja vrednost skupnega trajanja antibiotične terapije je bila 21 dni (IQR 20–28). Septični artritis smo zdravili v povprečju 21 dni (najmanj 12 in največ 29 dni), osteomielitis 26,7 dni (najmanj 21 in največ 32 dni) in spondilodiscitis 42 dni. Pri 3 bolnikih (7,9 %) je bilo potrebno dodatno kirurško zdravljenje (trepanacija in izpiranje sklepa, ekskloheacija Brodijevega abscesa). Po zaključenem zdravljenju je prišlo pri vseh bolnikih do popolnega okrevanja.

PREGLED IZOLATOV *K. KINGAE*

V sodelovanju z Inštitutom za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo pridobili mikrobiološke podatke o okužbah s *K. kingae* tako pri otrocih kot pri odraslih ne glede na mesto okužbe. Od leta 2012–2023 smo dokazali 47 okužb, pri 36 bolnikih je bila okužba dokazana izključno z uporabo molekularnih metod. *K. kingae* smo uspešno osamili le pri 11 bolnikih (vsi so bili otroci), pri enem izmed bolnikov pa je bila okužba potrjena tako s kultivacijo, kot tudi s PCR. Pri petih bolnikih je *K. kingae* porasla iz hemokulture, pri štirih iz sinovijske tekočine, inokulirane v hemokulturno steklenično, le pri dveh bolnikih pa neposredno na trdih gojiščih. Več kot polovico izolatov (60 %) smo osamili pri otrocih z osteoartikularno okužbo, pri dveh je *K. kingae* povzročila bakteriemijo, pri enem endokarditis, pri enem pa smo osamili bakterijo iz brisa sečnice. Vseh enajst izolatov *K. kingae* je bilo občutljivih na testirane antibiotike; penicilin (MIK 0,002–0,032 mg/L), ampicilin (MIK 0,094 mg/L), amoksisilin s klavulansko kislino (MIK 0,016–0,019 mg/L), cefuroksim, ceftriakson, cefotaksim (MIK 0,016–0,047 mg/L), meropenem, imipenem (MIK 0,032–0,064 mg/L), eritromicin, tetraciklin, trimetoprim sulfametoksazol, rifampin in ciprofloksacin (MIK 0,016–0,032 mg/L).

RAZPRAVLJANJE

Podatki, ki smo jih pridobili s pregledom vseh primerov osteoartikularnih okužb s poudarkom na okužbah, povzročenih s *K. kingae* v 12-letnem obdobju, so skladni z literaturo in objavljene nimeni znanstvenimi članki. Tudi v naši kohorti bolnikov je bila *K. kingae* najpogostejši dokazan povzročitelj osteoartikularne okužbe pri otrocih, starih od 6 do 48 mesecev. Izstopa predvsem podatek, da je bila pri nas okužba pogostejša pri dekletih. Večina okužb s *K. kingae* je bila dokazana pri otrocih, mlajših od dveh let. Oba podatka sta nasprotna kot pri osteoartikularnih okužbah, povzročenih s *S. aureus*, kjer so prevladovali dečki (65,6 %) in je bilo 84,3 % vseh bolnikov starejših od 2 let (3,25–27).

Pri večjem številu naših bolnikov sta anamneza in klinični status nakazovala na predhodno prebolevanje drugih okužb (rinovirus, herpetični gingivostomatitis, herpangina ali bolezen rok, nog in ust), kar je skladno s predvideno patogenezo bolezni. Takšna predhodna okužba olajša razsoj bolezni iz predela žrela v krvni obtok (25, 26, 28).

Le 10,3 % bolnikov je ob obravnavi navedlo dogodek, sumljiv za morebitno poškodbo (udarec, padec), v primerjavi s 33,6 % pri OA okužbah, povzročenih s *S. aureus*.

Klinični potek in prognoza bolezni sta bila pri naših bolnikih skladna z literaturo, saj je prišlo do zapletenega poteka bolezni pri manj kot 5 % primerov (3,4 %) (29).

Pri naših bolnikih je bila hemokultura pozitivna le v 5,3 % primerov, kar potrjuje hipotezo, da je pri okužbah, povzročenih s *K. kingae* bakteriemična faza bolezni kratka in se normalno

zaključiti ob nastanku lokalnega žarišča okužbe (3, 25). Uspešnost potrjevanja okužbe se je tudi pri nas izboljšala z uporabo molekularnih metod in z inokulacijo sinovijske tekočine v hemokulturne stekleničke. Čeprav se je število potrjenih osteoartikularnih okužb, povzročenih s *K. kingae*, povečalo ob izboljšavi mikrobioloških preiskav, še vedno ostaja velik delež okužb vzročno neopredeljenih. Težavo predstavljajo predvsem okužbe manjših sklepov, kosti in hrbtenice, ki so težje dostopne za diagnosticiranje. Pri tem se odpira vprašanje morebitnega diagnosticiranja/izključevanja okužbe s *K. kingae* na podlagi molekularne preiskave vzorca, odvzetega v žrelu, ki naj bi imel visoko negativno napovedno vrednost (3, 25). Poleg tega bi nam prav prišel napovedni model, ki bi na osnovi kliničnih in laboratorijskih kazalcev napovedal *K. kingae* kot najverjetnejši vzrok osteoartikularne okužbe in vplival na odločitev o izkustvenem zdravljenju (13).

Kljub vsem prednostim molekularnih metod je še vedno pomembna osamitev bakterije, ki nam omogoča določanje občutljivosti za antibiotike. V naši kohorti je antibiotična terapija, skladno s svetovnimi smernicami, temeljila predvsem na parenteralni aplikaciji flukloksacilina ali cefuroksima ter na peroralni terapiji s cefalosporini 1. in 2. generacije ter amoksicilinom. Vseh 11 invazivnih izolatov *K. kingae* je bilo občutljivih na vse testirane antibiotike, vključno s penicilinom. Podatki o področni občutljivosti so omejeni zaradi zahtevne rasti na gojiščih (kar je pogoj za pridobitev antibiograma), kratkotrajnih bakteriemij in pogostejših okužb na slabo dostopnih mestih, kjer se ob nezapletenem poteku za invazivni odvzem vzorca redko odločimo. Za večjo moč priporočil so potrebne nadaljnje raziskave.

ZAKLJUČEK

K. Kingae je vodilni vzrok osteoartikularnih okužb pri otrocih, mlajših od 4 let. Na okužbo je potrebno pomisliti tudi pri otrocih z blago do zmerno klinično sliko ter omejenim laboratorijskim vnetnim odzivom. Za poskus osamitve bakterij je priporočljivo, da se del kužnine inokulira v gojišče za hemokulturo (hemokulturno stekleničko), del kužnine pa zadrži v brizgi in nameni molekularni preiskavi, saj je za laboratorijsko diagnostiko septičnega artritisa, povzročenega s *K. kingae*, najobčutljivejša metoda specifični PCR. Enajst invazivnih izolatov *K. kingae* je bilo dobro občutljivih za penicilin in amoksicilin, vendar je število uspešnih osamitev bakterije prenizko, da bi lahko zanesljivo sklepali o protimikrobni občutljivosti. Še naprej si moramo prizadevati za uspešno osamitev bakterij, saj bi nam podatki o občutljivosti lahko pomagali pri izbiri (ozkospektralnega) antibiotičnega zdravljenja osteoartikularnih okužb, povzročenih s *K. kingae* pri otrocih v Sloveniji.

LITERATURA

1. Yagupsky P. *Kingella kingae*: carriage, transmission, and disease. Clin Microbiol Rev. 2015 Jan;28(1):54–79.
2. Verdier I, Gayet-Ageron A, Ploton C, Taylor P, Benito Y, Freydiere AM, et al. Contribution of a Broad Range Polymerase Chain Reaction to the Diagnosis of Osteoarticular Infections Caused by *Kingella kingae*. Pediatric Infectious Disease Journal. 2005 Aug;24(8):692–6.
3. Yagupsky P. The Past, Present, and Future of *Kingella kingae* Detection in Pediatric Osteoarthritis. Diagnostics. 2022 Nov 24;12(12):2932.

4. Amit U, Flaishmakher S, Dagan R, Porat N, Yagupsky P. Age-Dependent Carriage of *Kingella kingae* in Young Children and Turnover of Colonizing Strains. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014 Jun 1;3(2):160–2.
5. Ceroni D, Dubois-Ferrière V, Anderson R, Combescure C, Lamah L, Cherkaoui A, et al. Small Risk of Osteoarticular Infections in Children With Asymptomatic Oropharyngeal Carriage of *Kingella kingae*. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2012 Sep;31(9):983–5.
6. Yagupsky P, Weiss-Salz I, Fluss R, Freedman L, Peled N, Trefler R, et al. Dissemination of *Kingella kingae* in the Community and Long-Term Persistence of Invasive Clones. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2009 Aug;28(8):707–10.
7. Amit U, Porat N, Basmaci R, Bidet P, Bonacorsi S, Dagan R, et al. Genotyping of Invasive *Kingella kingae* Isolates Reveals Predominant Clones and Association With Specific Clinical Syndromes. *Clinical Infectious Diseases.* 2012 Oct 15;55(8):1074–9.
8. Yagupsky P. Pharyngeal Colonization by *Kingella kingae*, Transmission, and Pathogenesis of Invasive Infections: A Narrative Review. *Microorganisms.* 2022 Mar 17;10(3):637.
9. Basmaci R, Bonacorsi S, Ilharreborde B, Doit C, Lorrot M, Kahil M, et al. High respiratory virus oropharyngeal carriage rate during *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. *Future Microbiol.* 2015 Jan;10(1):9–14.
10. Yagupsky P, El Houmami N, Fluss R. Outbreaks of *Kingella kingae* Infections in Daycare Centers Suggest Tissue Tropism of the Causative Strains. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Dec 31;9(6):695–700.
11. Ceroni D, Cherkaoui A, Ferey S, Kaelin A, Schrenzel J. *Kingella Kingae* Osteoarticular Infections in Young Children: Clinical Features and Contribution of a New Specific Real-time PCR Assay to the Diagnosis. *Journal of Pediatric Orthopaedics.* 2010 Apr;30(3):301–4.
12. Principi N, Esposito S. *Kingella kingae* infections in children. *BMC Infect Dis.* 2015 Dec 7;15(1):260.
13. Coulin B, DeMarco G, Vazquez O, Spyropoulou V, Gavira N, Vendeuvre T, et al. Osteoarticular Infections in Children: Accurately Distinguishing between MSSA and *Kingella kingae*. *Microorganisms.* 2022 Dec 20;11(1):11.
14. Yagupsky P, Dubnov-Raz G, Gené A, Ephros M. Differentiating *Kingella kingae* Septic Arthritis of the Hip from Transient Synovitis in Young Children. *J Pediatr.* 2014 Nov;165(5):985–989.e1.
15. Foster MA, Walls T. High Rates of Complications Following *Kingella kingae* Infective Endocarditis in Children. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2014 Jul;33(7):785–6.
16. Yagupsky P. *Kingella kingae*: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. *Lancet Infect Dis.* 2004 Jun;4(6):358–67.
17. Pääkkönen M, Peltola H. Management of a child with suspected acute septic arthritis. *Arch Dis Child.* 2012 Mar;97(3):287–92.
18. Pääkkönen M, Peltola H. Antibiotic treatment for acute haematogenous osteomyelitis of childhood: Moving towards shorter courses and oral administration. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 Oct;38(4):273–80.
19. Woods CR, Bradley JS, Chatterjee A, Kronman MP, Arnold SR, Robinson J, et al. Clinical Practice Guideline by the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2023 Guideline on Diagnosis and Management of Acute Bacterial Arthritis in Pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024 Jan 29;13(1):1–59.
20. Krzysztofciak A, Chiappini E, Venturini E, Gargiullo L, Roversi M, Montagnani C, et al. Italian consensus on the therapeutic management of uncomplicated acute hematogenous osteomyelitis in children. *Ital J Pediatr.* 2021 Dec 28;47(1):179.

21. Lorrot M, Gillet Y, Gras Le Guen C, Launay E, Cohen R, Grimprel E. Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: proposals of the French Pediatric Infectious Disease Group. *Archives de Pédiatrie*. 2017 Dec;24(12):S36–41.
22. Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, et al. Bone and Joint Infections. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017 Aug;36(8):788–99.
23. Basmaci R, Bonacorsi S, Bidet P, Balashova NV, Lau J, Muñoz-Almagro C, et al. Genotyping, local prevalence and international dissemination of β -lactamase-producing *Kingella kingae* strains. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 Nov;20(11):O811–7.
24. Yagupsky P, Slonim A, Amit U, Porat N, Dagan R. Beta-lactamase production by *Kingella kingae* in Israel is clonal and common in carriage organisms but rare among invasive strains. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2013 Aug 12;32(8):1049–53.
25. Yagupsky P. Review highlights the latest research in *Kingella kingae* and stresses that molecular tests are required for diagnosis. *Acta Paediatr*. 2021 Jun 8;110(6):1750–8.
26. Al-Qwbani M, Jiang N, Yu B. *Kingella kingae* – Associated Pediatric Osteoarticular Infections. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Dec 30;55(14):1328–37.
27. Trebše N. Klinične slike in povzročitelji osteoartikularnih okužb pri otrocih. Ljubljana: 2019. VI, 41 f.
28. Wong M, Williams N, Cooper C. Systematic Review of *Kingella kingae* Musculoskeletal Infection in Children: Epidemiology, Impact and Management Strategies. *Pediatric Health Med Ther*. 2020 Feb;Volume 11:73–84.
29. DeMarco G, Chargui M, Coulin B, Borner B, Steiger C, Dayer R, et al. *Kingella kingae* Osteoarticular Infections Approached through the Prism of the Pediatric Orthopedist. *Microorganisms*. 2021 Dec 24;10(1):25.

OKUŽBE Z VEČKRATNO ODPORNIMI BAKTERIJAMI PRI OTROCIH, OBRAVNAVANIH V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

INFECTIONS WITH MULTIDRUG RESISTANT BACTERIA IN CHILDREN IN UNIVERSITY MEDICAL CENTRE LJUBLJANA

Nada Tavčar,¹ Brina Petra Kovačič,² Mateja Pirš,^{3, 4} Tatjana Mrvič^{1, 5}

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

² Nacionalni laboratorij za zdravje in hrano, Območna enota Koper

³ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

⁴ Katedra za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

⁵ Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Izhodišča: Vsako leto na svetu okužbe, ki jih povzročajo večkratno odporne bakterije (VOB), povzročijo 700.000 smrti v vseh starostih, od tega je približno 200.000 novorojenčkov. Po oceni v Evropi okužbe z VOB pri pediatričnih bolnikih lahko predstavljajo do 30% vseh primerov okužb. Kljub vsemu pa je podatkov o nevarnostnih dejavnikih za pojav teh okužb in kliničnih manifestacijah v pediatrični populaciji v Evropi še vedno relativno malo. Tudi v Sloveniji do sedaj ni bila objavljena nobena večja sistematična raziskava o pojavnosti in poteku okužb, povzročenih z VOB pri otrocih.

Metode: Iz laboratorijskega informacijskega sistema Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo zajeli podatke o vseh kužninah z dokazanimi VOB: proti meticilin odpornim *Staphylococcus aureus* (ang. *Methicilin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), proti vankomicinu odpornega *Staphylococcus aureus* (ang. *vancomycin resistant Staphylococcus aureus*, VRSA) in enterokoka (ang. *vancomycin resistant enterococci*, VRE), bakterij, ki izločajo beta laktamaze razširjenega spektra (ang. *extended spectrum beta lactamases*, ESBL), ki izločajo karbapenemaze (ang. *carbapenem producing*, CP) in bakterije, ki so odporne proti karbapenemu (ang. *carbapenem resistant*, CR), odvzetih pri otrocih in mladostnikih, ki so bili v obdobju med 1. 1. 2013 in 31. 12. 2023 obravnavani v otroških ambulantah in/ali na otroških oddelkih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL). V raziskavo smo vključili bolnike, stare od 0 dni do vključno 18 let in vse prve pozitivne klinične ali nadzorne kužnine za vsako vrsto VOB pri posameznem otroku. Zanimalo nas je, ali je prisotnost VOB vezana na spol, starost, regijo bivanja, ali je vrsta VOB vezana na pridružene kronične bolezni, v katerih kužninah so bile posamezne VOB osamljene, pri kateri vrsti obravnav (ambulantno ali hospitalno), ali so bile pridobljene v domačem okolju ali bolnišnično, ali so ti otroci imeli stik s tujim zdravstvenim sistemom.

Rezultati: V obdobju enajstih let je bilo pri otrocih, obravnavanih v UKCL osamljenih 770 VOB pri 698 otrocih, 53 otrok je imelo osamljenih ≥ 2 različni vrsti VOB. Osamili smo VOB z vsemi znanimi mehanizmi odpornosti, razen proti vankomicinu odpornega *Staphylococcus aureus*. V zajetem vzorcu otrok je bilo 46,4 % (324/698) dečkov in 53,6 % (374/698) deklic. Mediana starost ob prvem izolatu VOB je bila 2 leti, pri nedonošenčkih je bilo 97 % (31/32) *Escherichia coli* ESBL. VOB so bile v 59,4 % (457/770) primerih osamljene iz kliničnih, v 33,1 % (255/770) primerih iz nadzornih in v 7,5 % (58/770) iz obeh vrst kužnin hkrati. Pridružene kronične bolezni je imelo 48 % (336/698) otrok. Med otroki, ki niso imeli kroničnih bolezni, je bilo 91,5 % (322/352) osamljenih VOB *E. coli* ESBL (156/322) ali MRSA (166/322). VOB so bile v 70,9 % (546/770) dokazane pri hospitaliziranih otrocih.

Zaključki: Naša retrospektivna raziskava je prva večja raziskava o pojavnosti okužb z VOB pri otrocih v Sloveniji. V pregledanem vzorcu smo našli vzporednice z dejavniki tveganja za okužbe z VOB, opisanimi v literaturi: hospitalizacija, kronična bolezen in nižja starost. Glede na pomembnost tematike smo mnenja, da bi bilo nujno treba načrtovati prospektivno raziskavo, ki bi zajela podatke vseh mikrobioloških laboratorijev na našem ozemlju in ki bi poleg navedenih dejavnikov tveganja analizirala protimikrobno odpornost posameznih izoliranih VOB pri nas, pojavnost po regijah Slovenije in vpliv zdravljenja z antibiotiki v zadnjih 6 mesecih pred pojavom VOB pri otrocih.

Ključne besede: večkratno odporne bakterije, otroci, okužbe

ABSTRACT

Introduction: Every year, infections caused by multi-drug resistant bacteria (MDRB) cause 700,000 deaths worldwide at all ages, including about 200,000 newborns. In Europe, it is estimated that MDRB infections in paediatric patients may account for up to 30% of all infections. However, data on the risk factors for the occurrence and clinical manifestations of these infections in the paediatric population in Europe are still relatively scarce. In Slovenia, no major systematic study on the incidence and course of MDRB infections in children has been published.

Methods: The laboratory information system of the Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, was used to capture data on MDRB isolates: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA), Vancomycin-resistant *Enterococcus spp.* (VRE), Extended-spectrum beta-lactamase-secreting bacteria (ESBL), Carbapenem-resistant bacteria (CR), and Carbapenemase-producing bacteria (CP), from children and adolescents during the period from 1.1.2013 to 31.12.2023. In this retrospective analysis were included patients with first positive clinical or surveillance isolates for each type of MDRB and that were treated in paediatric outpatient clinics and/or paediatric wards at the University Clinical Centre Ljubljana (UMCL). We were interested in whether the presence of MDRB was related to sex, age, region of residence, whether the type of MDRB was related to associated chronic diseases, in which clinical isolates where they found, how they were detected, whether they were found at outpatients or inpatients, home-acquired or hospital-acquired, and whether these patients had any contact with a foreign healthcare system.

Results: Over an 11-year period, 770 MDRB in 698 children seen at UKCL were isolated, 53 children had ≥ 2 different types of MDRB isolates. We isolated MDRB with all known

resistance mechanisms except vancomycin-resistant SA. In the sample, 46.4% (324/698) of the children were boys and 53.6% (374/698) were girls (324/698). The median age at first MDRB isolate was 2 years, 97% (31/32) of preterm infants had E. coli ESBL. MDRB were isolated in 59.4% (457/770) from clinical, from surveillance in 33.1% (255/770) and from both samples simultaneously in 7.5% (58/770). Associated chronic diseases were present in 48% (336/698) of children. Among children with no chronic diseases, 91.5% (322/352) had isolated MDRB E.coli ESBL (156/322) or MRSA (166/322). MDRB were found in 70.9% (546/770) of hospitalized children.

Conclusions: Our retrospective study is the first large study on the incidence of MDRB infections in children in Slovenia. Over an 11-year period, we isolated MDRB with all known resistance mechanisms types except vancomycin-resistant SA in children treated at UKCL. In the sample reviewed, we found parallels with risk factors for MDRB described in the literature: hospitalization, chronic illness and younger age. Given the importance of the topic, we believe that it would be necessary to design a prospective study that, in addition to the above risk factors, would include of the antimicrobial resistance patterns of isolated MDRB, the incidence in all regions of Slovenia and the impact of antibiotic treatment in the last 6 months before the onset of MDRB in our children.

Key words: multidrug resistant bacteria, children, infections

UVOD

Protimikrobna odpornost na antibiotike je ena najpomembnejših groženj javnemu zdravju po vsem svetu in bi jo morali vsi zdravstveni delavci in ustrezne ustanove obravnavati kot prednostno nalogo. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je ocenila, da vsako leto na svetu okužbe, ki jih povzročajo večkratno odporne bakterije (VOB), povzročijo 700.000 smrti v vseh starostih, od tega je približno 200.000 novorojenčkov (1). Pri otrocih so osamljene VOB enake kot pri odraslih: proti metilinu odporni *Staphylococcus aureus* (SA) (ang. *Methicillin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), proti vankomicinu odporni *Staphylococcus aureus* (ang. *vancomycin resistant Staphylococcus aureus*, VRSA) in enterokoki (ang. *vancomycin resistant enterococci*, VRE), bakterije, ki izločajo razširjen spekter betalaktamaz (ang. *extended spectrum beta lactamases*, ESBL), ki izločajo karbapenemaze (ang. *carbapenem producing*, CP) in bakterije, odporne proti karbapenemu CR (ang. *carbapenem resistant*, CR). Po oceni v Evropi okužbe z VOB pri pediatričnih bolnikih lahko predstavljajo do 30% vseh primerov okužb (2).

Po projekciji SZO bi lahko, če se trend ne obrne, bolezni, ki jih povzročajo bakterije, odporne proti antibiotikom, do leta 2050 letno povzročile 10 milijonov smrti, z ocenjenimi letnimi stroški za zdravstvene sisteme in izgubo bruto domačega proizvoda v višini 300 milijard dolarjev (1, 3). Posebno pozornost je treba nameniti pediatrični populaciji. Otroci imajo v prvih letih življenja pogoste okužbe, ki jih zdravimo z antibiotiki. Posledično so tako izpostavljeni selektivnemu protimikrobnemu pritisku. Povečuje se tudi delež novorojenčkov, ki so zaradi izpostavljenosti okoljskim in materinim bakterijam med in takoj po porodu kolonizirani z različnimi VOB predvsem v prebavilih (4, 5). V luči nove epidemiološke situacije lahko v prihodnjih desetletjih brez dodatnih ukrepov zajezivne protimikrobne odpornosti pričakujemo, da bomo običajne okužbe težje zdravili ali da bodo postale tudi pri otrocih ponovno usodne.

Vpliv antibiotične terapije na odpornost bakterij pri otrocih

Znano je, da otroci prejmejo antibiotike pogosteje kot katerakoli druga zdravila. Zlasti v prvih letih življenja pogosto prebolevajo različne bakterijske okužbe, od pogostejših vnetij srednjega ušesa, angin, okužb sečil, pljučnic, do redkejših okužb. Opozoriti je treba tudi, da se antibiotike pogosto otrokom predpisuje na račun neustreznega zdravljenja virusnih okužb, zaradi negotovosti zdravnika glede vzročnega povzročitelja ali na vztrajanje staršev (6). Nalezljive bolezni ostajajo najpogostejša indikacija za hospitalizacijo otrok na pediatričnih oddelkih in enotah pediatrične intenzivne terapije (EIT) po vsem svetu (7). V točkovno prevalenčni raziskavi o okužbah, povzročenih z VOB pri otrocih v Evropski uniji in Evropski ekonomski skupnosti iz leta 2015, so poročali o rabi antibiotikov pri otrocih, zdravljenih v bolnišnici v 37 % primerov, z najvišjo rabo protimikrobnih zdravil (61 %) v EIT (8).

Leta 2012 so v sklopu mednarodnega evropskega projekta ARPEC (ang. *Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children*) iz multicentrične retrospektivne kohortne raziskave prvič pridobili podrobne informacije o rabi antibiotikov pri hospitaliziranih novorojenčkih in otrocih. V nekaterih regijah je bila ugotovljena visoka stopnja predpisovanja širokospektralnih antibiotikov. Predvidevali so, da bi na to lahko vplivala višja incidenca pojavljanja po Gramu negativnih bakterij ESBL in CR. Po drugi strani pa lahko visoka stopnja izkustvene rabe širokospektralnih antibiotikov kaže, da je vsaj del tega predpisovanja morda neustrezen (8). Takšno neprimerno rabo je ugotovil tudi Levy s sod. v pediatričnih EIT in na pediatričnih oddelkih, kar so avtorji pripisali predolgemu trajanju zdravljenja ali neupoštevanju pravil za ožanje (de-eskalacijo) terapije (9, 10).

Dejavniki tveganja za okužbe z VOB pri otrocih

Dejavniki tveganja za okužbe z VOB pri otrocih so slabo preučeni. Iz pregledane literature naj bi se večinoma skladali z dejavniki tveganja pri odraslih: prisotnost invazivnega pripomočka, anamneza okužbe ali kolonizacije z VOB, anamneza pretekle operacije, hospitalizacije ali dialize, kronična bolezen, uporaba antibiotikov v zadnjih 6 mesecih (11).

Za doma pridobljene okužbe z MRSA pri otrocih specifično opisujejo kot dejavnik tveganja: vstavljene ušesne cevke zaradi ponavljajočih se vnetij srednjega ušesa, obiskovanje vrtca in starost pod 2 leti (11). Dodatni dejavniki tveganja za okužbe, povzročene z bakterijami, ki izločajo encime ESBL, pri novorojenčkih oz. nedonošenčkih pa so: nižja gestacijska starost, nizka porodna teža, dolgotrajno umetno predihavanje, porod pri materi, kolonizirani z enterobakterijami ESBL (12–14). Nevrološke bolezni predstavljajo za okužbe, povzročene z bakterijami, ki izločajo encime ESBL, predispozicijsko tveganje, značilno za otroke (15).

Kontaminacija okolja, živali in hrane z ESBL bakterijami ogroža otroke prav toliko kot odrasle. Le-te so odkrili v mestnih rekah (npr. reka Temza v Londonu), odplakah, divjih galebih, domačih živalih, v mesu iz supermarketov (16–21). Izbruh bolnišnične okužbe s hrano, kontaminirano z ESBL enterobakterijami pri 156 bolnikih v Španiji je potrdil, da je tudi hrana lahko vektor prenosa teh bakterij (22).

Predispozicijo za okužbo s po Gramu negativnimi VOB, to so ESBL, CR in CP, pri otrocih predstavlja tudi prisotnost biofilmov. Poudarili bi, da biofilmi niso povezani le s prisotnostjo različnih medicinskih invazivnih pripomočkov v telesu otroka, ampak so lahko tudi biološke narave. V nosnem delu žrela otrok s ponavljajočimi okužbami zgornjih dihal in srednjega

ušesa so našli biološke biofilme, kar lahko pojasni pogosto neučinkovitost antibiotične terapije v teh primerih (23). Posebej bi izpostavili otroke s cistično fibrozo, ki se lahko zgodaj v življenju kolonizirajo s *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), ki tvori biofilme v dihalih, to pa vpliva na zdravljenje in pojav odpornosti proti antibiotikom (24).

METODE

Iz laboratorijskega informacijskega sistema Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo zajeli podatke o vseh kužninah z dokazanimi VOB, odvzetih pri otrocih in mladostnikih, ki so bili v obdobju med 1. 1. 2013 in 31. 12. 2023 obravnavani v otroških ambulantah in/ali na otroških oddelkih v UKCL. V raziskavo smo vključili bolnike stare od 0 dni do vključno 18 let in vse prve pozitivne klinične ali nadzorne kužnine za vsako vrsto VOB pri posameznem otroku.

Podatke o okužbah oziroma nosilstvu VOB na Službi za preprečevanje bolnišničnih okužb UKCL zbiramo rutinsko v skladu s Pravilnikom o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb od leta 2003 dalje. Pri tem retrospektivnem pregledu smo pregledali in uporabili le rutinsko zbrane podatke. Identitete bolnikov so bile anonimizirane s šifriranimi številskimi kodami. Zato tudi nismo zaprosili za mnenje Komisijo za medicinsko etiko in deontologijo republike Slovenije. Študija je upoštevala etična načela iz Helsinške deklaracije, Oviedske konvencije o človekovih pravicah in biomedicini ter slovenskega Kodeksa medicinske deontologije.

Za zajete bolnike smo retrospektivno pridobili njihove podatke iz računalniških programov Clinical, Birpis in Hipokrat. Zbrali smo podatke o spolu, starosti, regiji bivanja, vrsti kužnine, morebitni pridruženi kronični bolezni, stiku s tujim zdravstvenim sistemom in vrsti obravnave (hospitalno ali ambulantno).

REZULTATI

V obdobju enajstih let je bilo odkritih 770 VOB z vsemi vrstami odpornosti pri 698 otrocih, 53 otrok je imelo osamljene od dva do štiri različne vrste VOB hkrati ali pri dveh ločenih obravnavah v razmiku tudi več let.

Demografski podatki

V analiziranem vzorcu so imeli najmlajši otroci (nedonošenčki/ novorojenčki) VOB osamljeno že ob rojstvu (starost 0 dni), najstarejši je bil star 18 let in 9 mesecev. Mediana starost otrok, ko so imeli prvič odkrito okužbo ali kolonizacijo z VOB je bila 2,0 let (interkvartilni razmik (IQR) 3,5 meseca–8,5 let). Mediana starost otrok s prvim izolatom *Escherichia coli* (*E. coli*) ESBL je bila 1,8 let, ob novo odkriti MRSA okužbi ali kolonizaciji pa 2,9 let. Vse ostale VOB so bile dokazane v polovici primerov pri otrocih, mlajših od 1,9 let. Nedonošenčkov je bilo 4,2 % (29/698) z 4,2 % (32/770) dokazanimi VOB. Pri njih smo po Gramu negativne bakterije ESBL dokazali v 96,9 % (31/ 32), MRSA v 3,1 % (1/32). Novorojenčkov (0–28 dni) je bilo 8,3 % (82/698) z 11,2 % (86/770) dokazanimi VOB. Od tega jih je 48,8 % (42/86) imelo po Gramu negativne bakterije ESBL, 51,2 % (44/86) pa MRSA. Pri spolu smo ugotavljali, da je bilo 46,4 % (324/698) otrok dečkov in 53,6 % (374/698) deklic. Če natančneje pogledamo:

pri MRSA je bilo 52,4 % dečkov (154/294), pri *E.coli* ESBL je bilo 61,9 % deklic (197/318), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) in druge enterobakterije (za opredelitev glej poglavje Mikrobiološki podatki) ESBL 55,5 % dečkov (60/108), CR/ CP bakterije 61,9 % dečkov (26/42). Demografski podatki so predstavljeni v *Tabeli 1*.

Število otrok	698
Število VOB	770
Spol:	
deklice	46,4 % (374/698)
dečki	53,4 % (324/698)
Starost (število pacientov)	
nedonošenčki (< 37 t.g.)	4,2 % (29/698)
novorojenčki (0–28 dni)	11,7 % (82/698)
dojenčki (1–12 mesecev)	23,1 % (161/698)
predšolski otroci (1–5 let)	29,1 % (203/698)
šolski otroci (6–18 let)	31,9 % (223/698)
mediana starost (leta)	2,0 (IQR 0,3–8,4)

Epidemiološki podatki

Stalno bivališče v osrednjeslovenski regiji je imelo 52 % (363/698) otrok, preostalih 41,4 % (289/698) otrok v preostalih regijah Slovenije. Iz tujine je bilo 5,2 % (36/698) otrok (tu smo šteli tudi otroke, ki so se pred manj kot letom dni preselili v Slovenijo), 1,4 % (10/698) otrok je spadalo v skupino razseljenih oseb. Podatek o povezavi s tujim zdravstvenim sistemom je imelo 6,7 % (47/698) otrok, pri katerih smo odkrili 8,8 % (68/770) VOB. Stik s tujim zdravstvenim sistemom smo zabeležili pri šestih izmed sedem dokazanih izolatov *E. faecium* VRE, pri devetih izmed 41 otrok z izoliranimi VOB z mehanizmom odpornosti CR ali CP, pri 24 izmed 108 otrok z izolati *K. pneumoniae* ESBL in drugih enterobakterij ESBL, pri 20 izmed 318 *E. coli* ESBL in pri devetih izmed 294 izolatov MRSA. Tudi edini primer CRAb je imel jasen podatek o dolgotrajnem zdravljenju v tujini, vštete je k zgoraj omenjenim devetim CR/ CP VOB.

V 28,7 % (221/770) primerih smo okužbe ali kolonizacije dokazali pri ambulantno obravnavanih otrocih, v 70,9 % (546/770) primerih pa pri bolnišničnih obravnavah. Za 3 primere nismo našli podatkov. Po veljavnih definicijah za opredelitev bolnišnične okužbe smo kot take opredelili 38,3 % (295/ 770) VOB (tu je všteti tudi 83/770 VOB odkritih pri nedonošenčkih (30/770) in novorojenčkih (50/770)). Če natančneje pogledamo te bolnišnično pridobljene VOB, je bilo *E. coli* ESBL 38,6 % (114/295) (všteti 45 nedonošenčkov in novorojenčkov), v 30,2 % (89/295) so bile preostale ESBL enterobakterije, MRSA 16,9 % (50/295) in CR/CP bakterije 12,5 % (37/295). Izmed vseh CR/CP smo jih 88,1 % (37/42) definirali kot bolnišnično pridobljene VOB. Kot doma pridobljene smo opredelili 61,3 % (472/770) VOB. Od tega je bilo skupno 94,7 % (447/472) MRSA in (243/447) *E. coli* ESBL (204/447). Doma in v bolnišnici pridobljeni izolati VOB so predstavljeni v *Tabeli 2*.

Tabela 2. Seznam in število izoliranih VOB in njihova opredelitev kot doma ali bolnišnično pridobljeno

Vrsta bakterije in mehanizem odpornosti ¹	Doma pridobljena	Bolnišnično pridobljena	Skupni delež
<i>Acinetobacter baumannii</i>		100 % (1/1)	0,1 % (1/770)
CRAb		0,3 % (1/295)	0,1 % (1/770)
Druge enterobakterije	9,3 % (5/54)	88,9 % (48/54)	7,0 % (54*/770)
CRE	0,2 % (1/472)	1,7 % (5/295)	0,8 % (6/770)
CRE-CPE	/	0,3 % (1/295)	0,1 % (1/770)
ESBL	0,8 % (4/472)	13,6 % (40/295)	5,8 % (45*/770)
ESBL-CPE	/	0,3 % (1/295)	0,1 % (1/770)
ESBL-CRE	/	0,3 % (1/295)	0,1 % (1/770)
<i>Enterococcus faecium</i>	14,3 % (1/7)	71,4 % (5/7)	0,9 % (7*/770)
VRE	0,2 % (1/472)	1,7 % (5/295)	0,9 % (7*/770)
<i>Escherichia coli</i>	64,0 % (206/322)	36,0 % (116/322)	41,8 % (322/770)
CRE-CPE	/	0,3 % (1/295)	0,1 % (1/770)
ESBL	43,2 % (204/472)	38,6 % (114/295)	41,3 % (318/770)
ESBL-CPE	0,4 % (2/472)	/	0,3 % (2/770)
ESBL-CRE		0,3 % (1/295)	0,1 % (1/770)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19,2 % (14/73)	80,8 % (59/73)	9,5 % (73/770)
CRE	/	1 % (3/295)	0,4 % (3/770)
ESBL	3,0 % (14/472)	16,6 % (49/295)	8,2 % (63/770)
ESBL-CPE	/	0,7 % (2/295)	0,3 % (2/770)
ESBL-CRE	/	1 % (3/295)	0,4 % (3/770)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11,1 % (2/18)	88,9 % (16/18)	2,3 % (18/770)
CRPs	0,4 % (2/472)	5,1 % (15/295)	2,2 % (17/770)
CRPs-CP	/	0,3 % (1/295)	0,1 % (1/770)
<i>Staphylococcus aureus</i>	82,7 % (244/295)	16,9 % (50/295)	38,3 % (295*/770)
MRSA	51,5 % (243/472)	16,9 % (50/295)	38,2 % (294*/770)
VISA	0,2 % (1/472)	/	0,1 % (1/770)
Skupaj	472*	295*	770*

*Za 3 VOB ni bilo podatkov.

¹Mehanizem odpornosti: **MRSA**: proti metilcinu (oksacilinu) odporni *Staphylococcus aureus*; **VISA**: proti vankomicinu intermedijarno občutljiv *Staphylococcus aureus*; **VRE**: proti vankomicinu odporni enterokoki; **ESBL**: enterobakterije z betalaktamazo razširjenega spektra; **CR**: bakterije, ki so rezistentne proti karbapenemu (**CRAb**: CR *Acinetobacter baumannii*; **CRE**: CR enterobakterije; **CRPs**: CR *Pseudomonas aeruginosa*); **CP**: bakterije, ki izločajo karbapenemaze (**CPE**: CP enterobakterije)

Mikrobiološki podatki

Glede na mehanizme odpornosti so bile osamljene vse VOB, razen proti vankomicinu odporni *S. aureus* (*ang. vancomycin resistant S. aureus, VRSA*), ki pa je izjemno redek na svetovni ravni. Dokazali smo pa 1 primer proti vankomicinu intermedijarno občutljivega *S. aureus* (VISA).

Zaradi lažje analize smo se odločili, da bomo izmed vseh vrst osamljenih enterobakterij ločeno obravnavali: *E. coli*, *K. pneumoniae* in *Enterococcus faecium* (*E. faecium*). Vse ostale osamljene VOB enterobakterije pa smo v besedilu poimenovali *druge enterobakterije* in te so: *Citrobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* kompleks, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae ssp. ozenae*, *Pantoea spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* in *Serratia marcescens*.

Najbolj pogosto osamljene VOB sta bili *E. coli* ESBL v 41,3 % (318/770) in MRSA v 38,2 % (294/770). Preostale VOB so bile odkrite v veliko manjšem številu, natančni podatki so predstavljeni v Tabeli 2 v koloni skupni delež.

V 59,4 % (457/770) so bile VOB osamljene iz kliničnih kužnin, v 33,1 % (255/770) iz nadzornih kužnin in v 7,5 % (58/770) iz obeh hkrati. VOB, ki smo jih opredelili kot bolnišnično pridobljene so bile v 42 % (124/295) odkrite z nadzornimi kužninami. MRSA je bila v 27,9 % (82/294) odkrita iz nadzornih kužnin in v 72,1 % (212/294) iz kliničnih kužnin: bris kože in/ali podkožja v 68,9 % (146/212), dihal v 17,9 % (38/212), urin v 6,1 % (13/212), hemokultura v treh primerih, bris vagine v treh primerih, bris veznice v treh primerih, bris kirurške rane v dveh in iz sklepa v enem primeru. *E. coli* ESBL je bila v 29,6 % (94/318) osamljena iz nadzornih kužnin in v 70,4 % (224/318) iz kliničnih kužnin: urin v 80,8 % (181/224), dihal v 6,7 % (15/224), koža in/ali podkožje v 6,3 % (14/224), hemokultura v šestih primerih, bris kirurške rane v dveh primerih in bris vagine v 2 primerih.

Pri izolatih CR in CP je bilo 50 % (21/42) dokazanih iz nadzornih in 50 % (21/42) iz kliničnih kužnin. ESBL enterobakterije, vse razen *E. coli*, so bile v 41,7 % (45/108) osamljene iz nadzornih kužnin, v 58,3 % (63/108) iz kliničnih kužnin (iz urina 43 % (27/63), s kože 22 % (14/63), iz dihal 18 % (11/63), iz hemokultur 11 % (7/63), iz prebavil 6 % (4/63)). *E. faecium* VRE je bil v šestih izmed sedmih primerov dokazan iz nadzornih, v enem primeru pa kot klinična kužnina iz urina. Edina primera CRAb in VISA sta bila osamljena iz nadzornih kužnin.

Če natančneje opredelimo VOB, ki smo jih osamili iz sterilnih kužnin, je bilo to 18 VOB osamljenih izključno iz hemokultur: *E. coli* ESBL šest, *K. pneumoniae* ESBL pet, *Enterobacter cloacae* kompleks ESBL dve, tri so bile MRSA in dve *P. aeruginosa* CR.

VOB in pridružene kronične bolezni.

Pri 91,5 % (322/353) otrok brez pridruženih bolezni smo dokazali *E. coli* ESBL (156/322) ali MRSA (166/322). Pridružene bolezni je imelo 48,3 % (337/698) otrok. Pri njih smo odkrili 401 VOB, ki so glede na bolezni predstavljene v Tabeli 3. Za 8 otrok nismo našli podatkov.

Tabela 3. Izolati večkratno odpornih bakterij pri otrocih brez in s pridružno kronično boleznijo.

Bakterija	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		druge enterobakterije		<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecium</i>	Skupno
mehanizem odpornosti	CR/ CP	ESBL	CR/CP	ESBL	CR/CP	ESBL	CR/ CP	MRSA	VRE	
brez kroničnih bolezni*	/	43,2 % (156/361)	/	6,4 % (23/361)	1,1 % (4/361)	1,1 % (4/361)	0,8 % (3/361)	46,0 % (166/361)	1,1 % (4/361)	47,4 % (361*/762)
kronične bolezni*	0,7 % (3/401)	39,7 % (159/401)	2,2 % (9/401)	9,7 % (39/401)	1,3 % (5/401)	10,2 % (41/401)	3,7 % (15/401)	31,7 % (127/401)	0,5 % (2/401)	52,6 % (401*/762)
dermatološke	/	11,3 % (7/62)	/	/	/	/	/	88,7 % (55/62)	/	15,5 % (62/401)
imunono- loške	/	20 % (3/15)	6,7 % (1/15)	13,3 % (2/15)	/	20 % (3/15)	6,7 % (1/15)	33,3 % (5/15)	/	3,7 % (15/401)
hematoon- kološke	1,9 % (1/51)	31,4 % (16/51)	11,8 % (6/51)	17,6 % (9/51)	3,9 % (2/51)	21,6 % (11/51)	5,9 % (3/51)	5,9 % (3/51)	/	12,7 % (51/401)
nevrološke	/	45,5 % (15/33)	3 % (1/33)	12,1 % (4/33)	/	6 % (2/33)	3 % (1/33)	27,3 % (9/33)	3 % (1/33)	8,2 % (33/401)
nefrološke	/	68,7 % (33/48)	/	10,4 % (5/48)	/	4,2 % (2/48)	2,1 % (1/48)	14,6 % (7/48)	/	12,0 % (48/401)
kardiološke	/	51,6 % (16/31)	/	9,7 % (3/31)	6,5 % (2/31)	12,9 % (4/31)	3,2 % (1/31)	16,1 % (5/31)	/	7,7 % (31/401)
pulmološke	2,7 % (1/37)	27,0 % (10/37)	/	8,1 % (3/37)	/	16,2 % (6/37)	10,8 % (4/37)	35,1 % (13/37)	/	9,2 % (37/401)
endokrino- loške	/	33,3 % (2/6)	/	/	16,7 % (1/6)	/	/	50 % (3/6)	/	1,5 % (6/401)
gastroente- rološke	/	63,1 % (12/19)	5,3 % (1/19)	/	/	5,3 % (1/19)	/	26,3 % (5/19)	/	4,7 % (19/401)
večorganska prizadetost*	1,0 % (1/98)	45,9 % (45/98)	/	13,3 % (13/98)	/	12,2 % (12/98)	4,0 % (4/98)	22,4 % (22/98)	1,0 % (1/98)	24,7 % (99*/401)
SKUPNO za vse*	3	315	9	62	9	45	18	293	6	762*

*1 CRAb pri otroku z večorgansko prizadetostjo. 1 VISA pri otroku brez kroničnih bolezni. Za 8 otrok ni podatkov.

Legenda: *Escherichia Coli* (**E. Coli**), *Klebsiella pneumoniae* (**K. pneumoniae**), *Pseudomonas aeruginosa* (**P. aeruginosa**), *Staphylococcus aureus* (**S. aureus**) in *Enterococcus faecium* (**E. faecium**). **MRSA**: proti meticilinu (oksacilinu) odporni *Staphylococcus aureus*. **VISA**: proti vankomicinu intermedijarno občutljiv *Staphylococcus aureus*. **VRE**: proti vankomicinu odporni enterokoki. **ESBL**: enterobakterije z betalaktamazo razširjenega spektra. **CR**: bakterije, ki so rezistentne proti karbapenemom (**CRAb**: *CR Acinetobacter baumannii*) **CP**: bakterije, ki izločajo karbapenemaze

Pri dermatoloških bolnikih je z 88,7 % (55/62) prevladovala MRSA, pri nefroloških bolnikih z 83,3 % (40/48) enterobakterije ESBL, pri otrocih z večorgansko prizadetostjo so bile v 77,6 % (76/98) prevladujoče po Gramu negativne VOB, pri hematoonkoloških bolnikih s 70,6 % (36/51) so bile najbolj pogoste enterobakterije ESBL in v 23,5 % (12/51) so bile osamljene CR/ CP VOB.

RAZPRAVA

Okužbe z VOB so velik javnozdravstveni problem, ki je povezan s težjim potekom bolezni, z večjo umrljivostjo in z višjimi stroški zdravljenja. Pri otrocih je dodatno težava v tem, da je

za zdravljenje teh okužb na voljo manj antibiotikov, odobrenih za klinično rabo. Kljub tem dejstvom pa je bilo na temo okužb z VOB med otroki izvedenih zelo malo raziskav, tako v Sloveniji kot v Evropi.

V analiziranem 11-letnem obdobju od 1. 1. 2013 do 31. 12. 2023 je bilo na IMI Ljubljana pri 698 otrocih, starih od 0 do 18 let in 9 mesecev, na novo odkritih 770 VOB.

Večina osamljenih VOB je bila *E. coli* ESBL 41,3 % (318/770) in MRSA 38,2 % (294/770), skupno 79,5 % (612/770). Te VOB praviloma povezujejo z okužbami ali kolonizacijami, pridobljenimi izven bolnišnice. V 20,5 % (158/770) primerov smo dokazali VOB, ki jih praviloma povezujejo z bolnišnično pridobljenimi VOB; to so bile ESBL in/ali CR, CP pri *K. pneumoniae*, drugih enterobakterijah, *P. aeruginosa* in *A. baumannii*, VRE in VISA.

Med pregledano literaturo je bila pri otrocih opisana starost pod 2 leti kot dejavnik tveganja za kolonizacijo/okužbo z VOB (13). Mediana starost otrok, ki so bili vključeni v našo analizo, je bila 2 leti (interkvartilni razmik IQR 0,3–8,4).

Pri spolu so bile opazne razlike, ko smo analizirali posamezne skupine VOB. Glede na pregledano literaturo bi izpostavili le razliko, zaznano pri *E. coli* ESBL, kjer je bilo z 61,9 % (197/318) več izolatov osamljenih pri deklicah. Będzichowska v svoji študiji, kjer so analizirali vse enterobakterije ESBL, odkrite na oddelku za nefrologijo Pediatrične klinike v Varšavi, ugotavlja podobne rezultate, saj so okužbe s temi bakterijami potrdili v 65,2 % pri deklicah in v 34,8 % pri dečkih (25). To si v članku razlagajo z dejstvom, da so deklice iz znanih razlogov bolj nagnjene k okužbam sečil. Če vzamemo v poštev, da je bila večina naših *E. coli* ESBL osamljenih iz urina in je ta izolat po vsej verjetnosti vezan na odvzem pri okužbi sečil, lahko to sklepamo tudi mi.

Med epidemiološkimi podatkih je izstopalo, da je bilo 70,9 % (546/770) VOB odkritih pri hospitaliziranih otrocih, kar bi tudi pri naših podatkih kazalo v smer, da je hospitalizacija dejavnik tveganja. V 38,3 % (295/770) VOB smo po definicijah (pozitiven izolat odvzet > 48 ur po sprejemu v bolnišnico) opredelili, da gre za bolnišnično pridobljene VOB. Opozorili bi, da so vsi otroci, pri katerih smo odkrili 42 bakterij CR in CP, bili hospitalizirani in pri 88,1 % (37/42) le-teh smo opredelili, da gre za bolnišnično pridobljeno VOB. Zavedamo se, da je povednost naših rezultatov vprašljiva zaradi zajetega vzorca pacientov; to so podatki terciarnega centra. Poleg tega v primerjavi z nekaterimi mednarodnimi študijami nismo imeli ločene skupine pacientov, ki so VOB najverjetneje pridobili pri predhodnih bolnišničnih obravnavah. V to skupino spadajo pacienti, ki so bili v zadnjem letu hospitalizirani vsaj 48 ur ali pacienti, ki so bili v preteklosti večkrat hospitalizirani zaradi kroničnih bolezni in so imeli ob novi obravnavi po manj kot 48 urah hospitalizacije odkrito VOB, ki je po vsej verjetnosti bolnišnično pridobljena.

Izmed 61,3 % (472/770) okužb/ kolonizacij z VOB, ki smo jih mi definirali kot doma pridobljene, je bilo 94,7 % MRSA (243/472) ali *E. coli* ESBL (204/472). Pri *E. coli* ESBL smo jih v 64,2 % (204/318) opredelili kot doma pridobljene VOB. Tu bi opozorili, da je bilo 11,3 % (36/318) bolnišnično opredeljenih *E. coli* ESBL dokazanih pri nedonošenčkih in novorojenčkih, ker so bili ti otroci od rojstva dalje ves čas hospitalizirani. Če upoštevamo dejstvo, da pride novorojenček ob vaginalnem porodu v porodnem kanalu najprej v stik z materino vaginalno in črevesno floro, bi lahko bile te VOB pridobljene tudi na račun kolonizacije mater s temi bakterijami. Aguilera-Alonso in sodelavci v svojem članku navajajo, da je nevarnostni dejavnik za kolonizacijo nedonošenčkov ravno porod pri materi, kolonizirani

z enterobakterijami ESBL (14). V tem primeru bi bil odstotek *E. coli* ESBL, ki ni povezan z zdravstveno obravnavno, še višji. Če dalje razmišljamo o načinu prenosa VOB pri novorojenčkih, pridejo le-ti kasneje v stik z materino kožo in posledično tudi s *S. aureus*. Pri naši analizi smo ugotovili, da je bilo pri 4,2 % (29/698) nedonošenčkov z 32 osamljenimi VOB po Gramu negativnih enterobakterij ESBL 29, to je 90,6 % (29/32); en primer je bil CRE, en primer CRAB in en primer MRSA. Pri 53 novorojenčkih donošenčkih (0 do 1 mesec) s 53 osamljenimi VOB so bile v 60,4 % (32/53) opredeljene enterobakterije ESBL, v 39,6 % (21/53) pa MRSA.

Stik s tujim zdravstvenim sistemom je predvsem za tako majhno državo, kot je naša, pomemben dejavnik tveganja. V analizi podatkov smo stik s tujim zdravstvenim sistemom opredelili pri 8,8 % (68/770) VOB. Tak stik smo zabeležili prav pri tistih VOB, ki so nasploh manj pogoste pri otrocih in večinoma bolnišnično pridobljene. Izpostavili bi, da je izmed sedem dokazanih izolatov *E. faecium* VRE šest otrok imelo v anamnezi stik z zdravstvenim sistemom v tujini. Edini primer CRAB je imel jasen podatek o dolgotrajnem zdravljenju v tujini. Prav tako osem izmed 41 otrok z odkritimi VOB z mehanizmom odpornosti CR ali CP. Opozorili bi, da smo te podatke iskali znotraj anamnez ali dokumentacije in da so podatki zelo verjetno pomanjkljivi.

Mikrobiološka analiza podatkov je pokazala, kako pomembne so nadzorne kužnine. Kar 33,1 % VOB je bilo odkritih prav z nadzornimi kužninami in 7,5 % iz nadzornih in kliničnih hkrati. V veliko pomoč so bile predvsem pri dokazovanju bolnišnično pridobljenih VOB, saj je bilo 42 % (124/295) le-teh odkritih s pomočjo nadzornih kužnin.

Pri kliničnih kužninah, pri katerih smo dokazali MRSA, bi izpostavili, da so bili odstotki, iz katere kužnine smo dokazali to bakterijo, zelo primerljivi s podatki iz študije La Vecchia in sodelavcev, izvedene v terciarni pediatrični bolnišnici v Milanu med leti 2017 in 2021. Izmed vseh izolatov MRSA je bila ta osamljena iz kože/podkožja pri njih v 57 %, pri nas v 69 %, iz dihal pri njih v 16 %, pri nas v 17 %, iz urina pa v 5 % tako pri njih kot pri nas. Razlika je bila pri izolatih iz hemokultur. Pri njih je bilo kar 17 % izolatov MRSA iz krvi, pri nas le 1 %. V isti študiji so dokazali tudi, da so otroci z MRSA okužbo imeli v signifikantno višjem odstotku pozitivno anamnezo o uporabi antibiotika (v 45 % uporabo amoksicilina s klavulansko kislino) v predhodnih mesecih (26). Žal tovrstnih informacij pri zbiranju naših podatkov nismo iskali, da bi lahko naredili primerjavo.

Kronične bolezni je imelo 48,7 % (340/770) otrok z dokazanimi VOB. Pri skupinah kroničnih bolezni bi poudarili, da smo pri dermatoloških bolnikih v 88,7 % (55/62) dokazali MRSA, kar kaže na pomen jemanja kliničnih ali nadzornih kužnin, saj je empirična terapija pri nas usmerjena v zdravljenje *S. Aureus*, občutljivega na meticilin in ne MRSA. Pri nefroloških bolnikih je bilo izmed vseh osamljenih VOB 83,3 % (40/48) enterobakterij ESBL. Tudi to kaže na pomen mikrobiološke diagnostike urina pri sumu na okužbo sečil. Pri hematoloških bolnikih smo opazili, da je bila velika večina osamljenih izolatov VOB enterobakterij ESBL 70,6 % (36/51) in CR/ CP VOB 23,5 % (12/51). To je podobno, kot je Dong s sodelavci ugotavljal v svoji metaanalizi o pristopu do okužb, povzročenih z VOB pri transplantiranih otrocih, kjer navaja, da je 75 % odkritih VOB pri prejemnikih čvrstih organov enterobakterij ESBL. V članku tudi opozarjajo, da so pri otrocih, ki so predhodno prejemali cefalosporine 3. generacije ali karbapeneme, dokazali povezavo z bakterijami in post-transplantacijskimi okužbami, povzročenimi z VOB (27). V svoji analizi podatkov smo podobno ugotovili tudi pri

otrocih z več prizadetimi organskimi sistemi, kjer so med vsemi VOB v 77,6 % prevladale po Gramu negativne VOB. To si lahko razlagamo z dejstvom, da taki otroci praviloma prejmejo v življenju večkrat širokospektralne antibiotike zaradi različnih okužb (predvsem dihal in sečil), kar ustvarja selekcijski pritisk. Večkrat potrebujejo tudi kirurško zdravljenje in druge invazivne posege, imajo gastrostome, različne žilne dostope. Veliko jih ima tudi nevrološko prizadetost, ki je bila v pregledani literaturi navedena kot dejavnik tveganja.

Predstavljeni retrospektivi podatki zajemajo rezultate le enega mikrobiološkega laboratorija Slovenije, v analizo ni bil vključen podatek o prisotnosti invazivnih pripomočkov, o nedavnem prejemanju antibiotikov, o bivanju v ustanovi za kronično nego, o antibiogramih, ni bilo natančnih podatkov o stiku s tujim zdravstvenim sistemom, o dolžini hospitalizacije, o prisotnosti VOB pri ožjih družinskih članih. Težava je tudi v protokolih jemanja nadzornih kužnin pri možni kolonizaciji z VOB, ki pri otrocih niso tako jasno standardizirani kot so pri odraslih.

Glede na pomembnost tematike smo menja, da bi bilo nujno treba zastaviti prospektivno raziskavo, ki bi poleg v uvodu navedenih dejavnikov tveganja analizirala pojavnost po regijah Slovenije in protimikrobno odpornost posameznih VOB pri nas. Dodatno pozornost bi bilo treba, v sklopu evropskega pristopa Eno zdravje (ang. *One health*), posvetiti raziskovanju povezav VOB pri otrocih s hrano, živalmi in okoljem, seveda v sodelovanju s strokovnjaki različnih panog. Pripraviti bi bilo potrebno standardizirane protokole o jemanju nadzornih kužnin pri otrocih, za čim boljše nadzorovanje in preprečevanje širjenja bolnišničnih VOB.

ZAKLJUČEK

Pri raziskovanju tematike, literature in iskanju primerljivosti podatkov smo ugotovili, da je področje okužb z VOB pri otrocih slabo raziskano.

Razen VRSA smo pri otrocih, vključenih v študijo, dokazali čisto vse mehanizme odpornosti, kar pomeni, da je tudi pri pediatrični populaciji nujno treba razmišljati o VOB, jemati nadzorne kužnine, predvsem pri posameznikih, ki imajo kronične bolezni, ki so bili dolgo ali večkrat hospitalizirani, ki so imeli stik s tujim zdravstvenim sistemom in ki imajo v anamnezi uporabo antibiotikov v zadnjih 6 mesecih. Na okužbo z MRSA je treba tako pomisliti pri otrocih z dermatološkimi boleznimi, na ESBL enterobakterije pa pri okužbah sečil. Pri hematoloških bolnikih in otrocih s sindromi ali prizadetostjo več organskih sistemov pa je treba imeti v mislih možnost kolonizacije/okužbe s po Gramu negativnimi VOB ESBL in CR/ CP, kar lahko vpliva tudi na odločitve o antibiotičnem zdravljenju in profilaksi v primeru potrebe.

Antibiotiki so zdravila, ki so izrazito pripomogla k podaljšanju življenjske dobe, zato moramo poskrbeti, da bo tako ostalo. Dobra bolnišnična higiena, ukrepi nadzorovane rabe antibiotikov, redne antibiotične vizite v bolnišnicah in stalno izobraževanje zdravnikov so temelji dobrih praks, ki nam pri tem lahko pomagajo. Seveda jih je potrebno izvajati na vseh ravneh zdravstvene oskrbe (od primarnega do terciarnega zdravstva) in v vsej državi. Slovenija je bila na tem področju do sedaj skrbna, pomembno je, da bo ostala tudi v prihodnje.

LITERATURA

1. Romandini A, Pani A, Schenardi PA, et al. Antibiotic Resistance in Pediatric Infections: Global Emerging Threats, Predicting the Near Future. *Antibiotics* (Basel). 2021 Apr 6;10(4):393.
2. Cassini A., Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2019;19:56–66.
3. Eck A, Rutten NBMM, Singendonk MMJ, et al.. Neonatal microbiota development and the effect of early life antibiotics are determined by two distinct settler types. *PLoS ONE.* 2020;15:e0228133.
4. Naylor NR, Atun R, Zhu N, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: A systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:58.
5. Chong CYL, Bloomfield FH, O'Sullivan JM. Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates. *Nutrients.* 2018;10:274.
6. Cantarero-Arévalo L, Hallas MP, Kaae S. Parental knowledge of antibiotic use in children with respiratory infections: a systematic review. *Int J Pharm Pract* 2017;25:31-49.
7. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, et al. Variability in antibiotic use at children's hospitals. *Pediatrics* 2010; 126:1067-7.
8. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, et al.. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother* 2016 71:1106-17.
9. Levy ER, Swami S, Dubois SG, et al. Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007–2010. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2012;33:346–53.
10. Apisarnthanarak A, Bhooanuras N, Yapraser A, et al. Carbapenem de-escalation therapy in a resource-limited setting. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2013;34:1310–1313.
11. Kaplan SL. *Staphylococcus aureus* Infections in Children: The Implications of Changing Trends. *Pediatrics.* 2016 Apr;137(4):e20160101.
12. Zerr DM, Miles-Jay A, Kronman MP, et al. Previous Antibiotic Exposure Increases Risk of Infection with Extended-Spectrum- β -Lactamase- and AmpC-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Pediatric Patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016;60:4237–43.
13. Korzeniewska E, Harnisz M. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive Enterobacteriaceae in municipal sewage and their emission to the environment. *J Environ Manage* 2013; 128:904 - 11.
14. Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Saavedra-Lozano J, et al. Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Feb 21;64(3):e02183-19.
15. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr. Nephrol.* 2010;25:919–25.
16. Gomi R, Matsuda T, Matsumura Y, et al. Occurrence of Clinically Important Lineages, Including the Sequence Type 131 C1-M27 Subclone, among Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Wastewater. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Aug 24;61(9):e00564-17.
17. Simões RR, Poirel L, Da Costa PM, et al. Seagulls and beaches as reservoirs for multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:110 - 2.
18. Poirel L, Potron A, De La Cuesta C, et al. Wild coastline birds as reservoirs of broad-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Miami Beach, Florida. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 May;56(5):2756-8.

19. Doi Y, Paterson DL, Egea P, et al. Extended-spectrum and CMY-type beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Jan;16(1):33-8.
20. Kluytmans JA, Overvest IT, Willemsen I, Ket al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis.* 2013 Feb;56(4):478-87.
21. Liebana E, Carattoli A, Coque TM, et al. Public health risks of enterobacterial isolates producing extended-spectrum β -lactamases or AmpC β -lactamases in food and food-producing animals: an EU perspective of epidemiology, analytical methods, risk factors, and control options. *Clin Infect Dis.* 2013 Apr;56(7):1030-7.
22. Calbo E, Freixas N, Xercavins M, et al. Foodborne nosocomial outbreak of SHV1 and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and control. *Clin Infect Dis.* 2011 Mar 15;52(6):743-9.
23. Torretta S, Drago L, Marchisio P, et al. Role of Biofilms in Children with Chronic Adenoiditis and Middle Ear Disease. *J Clin Med.* 2019 May 13;8(5):671.
24. Perault AI, Chandler CE, Rasko DA, et al. Host Adaptation Predisposes *Pseudomonas aeruginosa* to Type VI Secretion System-Mediated Predation by the *Burkholderia cepacia* Complex. *Cell Host Microbe.* 2020;28:534–547.
25. Będzichowska A, Przekora J, Stapińska-Syniec et al.. Frequency of infections caused by ESBL-producing bacteria in a pediatric ward - single-center five-year observation. *Arch Med Sci.* 2019 May;15(3):688-93.
26. La Vecchia A, Ippolito G, Taccani V, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* in children in a tertiary care pediatric hospital in Milan, Italy, 2017-2021. *Ital J Pediatr.* 2022 May 7;48(1):67. Erratum in: *Ital J Pediatr.* 2022 Jul 29;48(1):134.
27. Dong SW, Sharma TS, Sue PK. Approach to multidrug resistant infections in pediatric transplant recipients. *Front Pediatr.* 2023 Dec 7;11:1270564.

TERAPEVTSKO SPREMLJANJE KONCENTRACIJ PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL IN OPTIMIZACIJA ODMERJANJA – ALI JE POTREBNA TUDI PRI OTROCIH?

THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF ANTIMICROBIAL DRUGS AND OPTIMISATION OF DOSING – IS IT NECESSARY IN CHILDREN?

Sara Lovšin,¹ Katja Mihovec,² Tina Plankar Srovin¹

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

²Lekarna, oddelek za popolno parenteralno prehrano, UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Terapevtsko spremljanje koncentracij zdravil (angl. *therapeutic drug monitoring*, TDM) je metoda, s katero lahko preko standardiziranih indeksov učinkovitosti personalizirano prilagajamo odmerke različnih zdravil, med drugim tudi protimikrobnih učinkovin. Temelji na poznavanju farmakokinetike in farmakodinamike učinkovine, ki se lahko bistveno spreminjata pri posebnih skupinah bolnikov. Pri otrocih, še posebej pri kritično bolnih, nedonošenčkih in okuženih z večkratno odpornimi bakterijami, na procese v telesu vplivajo številne dodatne patološke in fiziološke spremembe, ki lahko pri dajanju neprilagojenih odmerkov zdravil vplivajo na slabši izid zdravljenja, pojav neželenih učinkov ter pojav odpornosti mikroorganizmov. Zaradi ozkega terapevtskega okna ter številnih stranskih učinkov je TDM aminoglikozidov, vankomicina, vorikonazola in še nekaterih drugih protimikrobnih učinkovin v svetu standardna klinična praksa. Tudi raziskave, opravljene na pediatrični populaciji, govorijo temu v prid. Vsekakor pa so priporočila za otroke manj številna ter večkrat temeljijo na tistih za odraslo populacijo, zato bodo v prihodnosti za optimizacijo potrebne še dodatne raziskave na tem področju. V UKC Ljubljana imamo možnost TDM za vankomicin, gentamicin, amikacin, tobramicin, vorikonazol in posakonazol. Uvaja se tudi računalniški program, ki temelji na populacijski farmakokinetiki in bo omogočal hitrejšo in bolj natančno prilagajanje odmerkov na manjšem številu odvzetih vzorcev pri bolniku.

Ključne besede: terapevtsko merjenje koncentracij, farmakokinetično/farmakodinamični indeks, protimikrobne učinkovine, odpornost mikroorganizmov, kritično bolni otroci

ABSTRACT

Therapeutic drug monitoring (TDM) is a method that can be used to individually modify the dosages of a variety of medications, including antimicrobials. It is predicated on an understanding of the active substance's pharmacokinetics and pharmacodynamics, which might vary greatly in certain patient populations. Many additional pathological and physiological changes affect the body's processes in children, particularly in critically ill, premature infants and those infected with multidrug-resistant organisms. These changes can lead to worse treatment outcomes and increased antimicrobial resistance when administering drug doses that are not adjusted for individual patient needs. Due to their narrow therapeutic window and numerous side effects, TDM of aminoglycosides, vancomycin, voriconazole, and several other antimicrobials is standard clinical practice worldwide. Research on children also demonstrates the many advantages of TDM. However, there are fewer recommendations for children, and they are frequently based on recommendations for the adult population, so further research in this area will be necessary. UKC Ljubljana currently provides TDM for vancomycin, gentamicin, amikacin, tobramycin, voriconazole, and posaconazole. Furthermore, a population pharmacokinetics-based computer program is being implemented, which will allow for quicker and more precise dose modifications using fewer patient samples.

Key words: therapeutic drug monitoring, pharmacokinetic/pharmacodynamic index, antimicrobial agents, multidrug-resistant organisms, critically ill children

UVOD

Na uspešnost protimikrobnega zdravljenja vpliva več dejavnikov. Eden izmed pomembnejših, na katere lahko vplivamo, je izbira pravilne protimikrobne učinkovine ter pravilnega odmerjanja. Pri tem je pomembno pravilno oceniti ustreznost odmerka, intervale odmerjanja, trajanje zdravljenja ter ustrezno farmacevtsko obliko dane učinkovine.

Terapevtsko spremljanje koncentracij zdravil (angl. *therapeutic drug monitoring*, TDM) je metoda, s katero lahko s pomočjo merjenja koncentracije učinkovine in ustrezno interpretacijo dobljenih laboratorijskih vrednosti prilagodimo odmerjanje različnih zdravil, med drugim tudi protimikrobnih učinkovin. Posledično lahko na ta način izboljšamo potek zdravljenja, zmanjšamo neželene učinke ter pojav odpornosti mikroorganizmov. S spremljanjem TDM lahko namreč preprečimo izpostavljenost nizkim koncentracijam antibiotika v telesu, ki uničijo vse dobro občutljive bakterije, omogočajo pa preživetje in razrast bolj odpornih bakterij (1, 2).

Personalizacija odmerjanja ima poseben pomen predvsem pri bolnikih s kronično ali akutno boleznijo oz. stanjem, ki vpliva na farmakokinetiko (FK) in farmakodinamiko (FD) protimikrobne učinkovine (npr. akutna ali kronična ledvična odpoved, sepsa, debelost, s staranjem povezane spremembe, interakcije z drugimi zdravili v bolnikovi redni terapiji ipd.) (3). Posebna skupina so kritično bolni pacienti, ki imajo zelo spremenljivo farmakokinetiko in pogoste okužbe z odpornimi bakterijami, zato je personalizacija odmerjanja na podlagi spremljanja TDM pri njih še toliko bolj pomembna (4).

Tudi otroci imajo v primerjavi z odraslimi številne anatomske in fiziološke razlike, ki se spreminjajo z odrasčanjem. Vsi ti procesi pomembno vplivajo na FK protimikrobnih učinkovin.

Učinkovine, pri katerih je uporaba metode TDM smiselna, imajo majhno terapevtsko okno, veliko variabilnost v FK in FD ter znano razmerje med serumsko koncentracijo in učinkom oz. neželenimi učinki (3).

TDM je multidisciplinarna dejavnost, v katero morajo biti vključeni zdravnik, klinični farmacevt, medicinska sestra in specialist medicinske biokemije (5).

FARMAKOKINETIKA IN FARMAKODINAMIKA PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN

Metoda TDM temelji na osnovnih principih farmakodinamike in farmakokinetike protimikrobnih učinkovin.

Farmakokinetika proučuje razmerje med odmerkom danega zdravila ter koncentracijo tega zdravila, ki jo izmerimo v telesu. Zajema naslednje procese: sproščanje, absorpcija, porazdelitev, metabolizem in eliminacija. **Farmakodinamika** proučuje naslednji korak – razmerje med koncentracijo zdravila v telesu ter učinkom, ki ga to zdravilo ima. Pomembni dejavniki, ki jih FD zajema, so občutljivost mikroorganizmov na protimikrobna zdravila in mikrobiološki parametri (npr. minimalna inhibitorna koncentracija, MIK) (6).

Protimikrobne učinkovine lahko glede na razmerje med koncentracijo in učinkom razdelimo v 3 glavne skupine, kar je povzeto v *Tabeli 1* in na *Sliki 1*. Takšna porazdelitev je precej poenostavljena, saj imajo učinkovine pogosto več kot en kriterij učinkovitosti (6).

1. Učinkovine s časovno odvisnim delovanjem

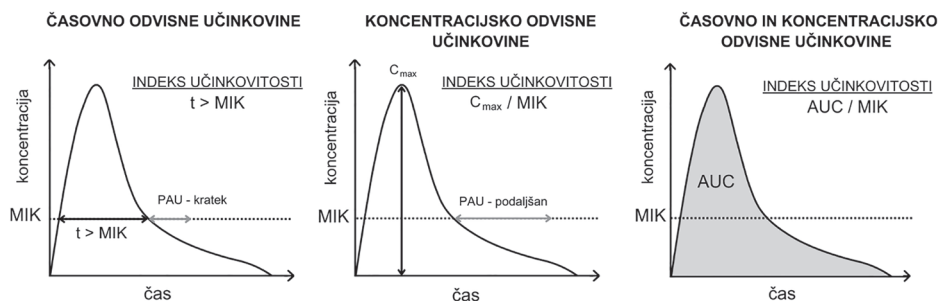
Njihov učinek je odvisen časa, ko je koncentracija proste (nevezane) učinkovine nad MIK. Farmakodinamski indeks izražamo z deležem časa v 24-urnem intervalu, ko je koncentracija nad MIK ($f_t > \text{MIK} [\%]$). Poantibiotični učinek teh protimikrobnih zdravil je kratek ali ga ni, zato je baktericidni učinek hitro izničen, ko koncentracija pade pod MIK. Strategije za doseganje ustreznih koncentracij teh učinkovin so podaljšan čas infuzije, kontinuirane infuzije ter dajanje več manjših odmerkov (2, 3, 6).

2. Učinkovine s koncentracijsko odvisnim delovanjem

Njihov učinek je odvisen od čim večjega razmerja $C_{\text{max}}/\text{MIK}$. Pri konstantnem MIK bo učinkovitost torej večja pri višji C_{max} . Ta zdravila imajo daljši poantibiotični učinek in delujejo baktericidno tudi nekaj časa po tem, ko koncentracija učinkovine pade pod MIK. Strategija za doseganje ustreznih koncentracij je manjša frekvenca višjih odmerkov (2, 3, 6).

3. Učinkovine s časovno in koncentracijsko odvisnim delovanjem

Njihov učinek je odvisen od čim večjega razmerja $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIK}$ (*angl. area under curve, AUC*). Pri konstantnem MIK bo učinkovitost torej večja pri večji AUC_{0-24} (3). Površino pod krivuljo lahko izračunamo s pomočjo trapezoidne metode, za kar potrebujemo dve serumski koncentraciji učinkovine v istem odmernem intervalu. Lažji način je z uporabo farmakokinetičnega programskega orodja.

Slika 1. Primerjava med časovno in koncentracijsko odvisnimi protimikrobnimi zdravili (2).


MIK je najnižja koncentracija protimikrobnega zdravila, ki še prepreči rast in razmnoževanje preiskovanega mikroorganizma.

t > MIK je čas, ko je serumska koncentracija proste oblike protimikrobne učinkovine nad vrednostjo MIK.

C_{max} je maksimalna koncentracija učinkovine v telesu.

AUC₀₋₂₄ je površina pod krivuljo koncentracija-čas za prosto obliko protimikrobne učinkovine za čas od 0 do 24h.

PAU (poantibiotični učinek) je čas, ko je protimikrobno zdravilo še učinkovito, kljub temu da je njegova serumska koncentracija nižja od MIK.

Tabela 1. Razdelitev protimikrobnih učinkovin glede na razmerje med koncentracijo in učinkom (povzeto po (3)).

Protimikrobne učinkovine	Časovno odvisne	Koncentracijsko odvisne	Časovno in koncentracijsko odvisne
Farmakodinamski indeks	$f t > \text{MIK}$	$C_{\text{max}}/\text{MIK}$	$\text{AUC}_{0-24}/\text{MIK}$
Primeri učinkovin	betalaktami karbapenemi linezolid eritromicin klaritromicin	aminoglikozidi fluorokinoloni	glikopeptidi aminoglikozidi fluorokinoloni azitromicin tetraciklini

POSEBNOSTI V FARMAKOKINETIKI PRI OTROCIH

V pediatrični populaciji med odrasčanjem pride do številnih fizioloških in anatomske spremembe, ki vplivajo na FK zdravil. Vpliv posameznih sprememb na FK učinkovine je odvisen od njenih lastnosti.

Na absorpcijo učinkovin lahko vpliva zmanjšan čas prehoda čez prebavni trakt pri mlajših otrocih, višji pH v želodcu (ki postane enak odraslemu pri dveh letih starosti) in zmanjšana koncentracija žolča. Novorojenci imajo v primerjavi s starejšimi otroki in odraslimi v telesni sestavi večji odstotek ekstracelularne tekočine in manjši odstotek maščob, kar pomembno vpliva na porazdelitev nekaterih zdravil. Pri nedonošenčkih in novorojencih je očistek učinkovin slabši, saj se jetrna in ledvična funkcija še razvijata. Prav tako pri tej populaciji še niso popolnoma razviti jetrni mikrosomalni encimi, zato je biotransformacija učinkovin upočasnjena. Ob rojstvu je glomerulna filtracija majhna ($10\text{--}20\text{ mL/min/1,73 m}^2$) in doseže odrasle vrednosti do 1. leta starosti. Nasprotno pa je pri predšolskih otrocih izločanje učinkovine preko ledvic hitrejše kot pri odraslih, saj imajo večjo relativno velikost ledvic glede na velikost telesa (7, 8).

Omenjene spremembe so le nekatere od številnih, ki se zgodijo v pediatrični populaciji. Število dejavnikov, ki vplivajo na FK protimikrobnih učinkovin, se še poveča pri nedonošenčkih in hudo bolnih otrocih v enotah intenzivne terapije.

PRIMERI TDM PRI RAZLIČNIH PROTIMIKROBNIH UČINKOVINAH

Med antibiotike, pri katerih je TDM najpogostejše v uporabi, spadajo aminoglikozidi in vankomicin. Uporaba TDM je pri teh učinkovinah smiselna zaradi njihovih lastnosti ter pogostega predpisovanja predvsem pri kritično bolnih in nestabilnih bolnikih, kjer je koncentracija zdravila v telesu še posebej variabilna (1, 3, 4).

Sicer nedavno objavljeni pregledni članki priporočajo uporabo TDM in personaliziranega odmerjanja pri zdravljenju z aminoglikozidi, glikopeptidi, betalaktami in linezolidom (4, 9). Pri antimikotikih se uporaba TDM zaradi nepredvidljive farmakokinetike in ozkega terapevtskega okna najbolj priporoča pri vorikonazolu, itraconazolu, posakonazolu in flucitozinu (4).

Omenjene protimikrobne učinkovine pri pediatrični populaciji kot večdnevno zdravljenje v veliki večini predpisujemo predvsem v enotah intenzivne terapije. Priporočila glede TDM pri pediatrični populaciji so zato precej manj številna. Zaradi predhodno naštetih posebnosti FK pri otrocih, bi bila uporaba TDM in personaliziranega odmerjanja pri otrocih še toliko bolj smiselna. Zaenkrat je največja omejitev pri otrocih odvzem dodatne krvi za določanje TDM. Raziskovalci poskušajo razviti metode neinvazivnega določanja TDM (npr. iz sline) ter metode za kontinuirano merjenje koncentracije zdravila v krvi (4).

V priporočilih za populacijo novorojencev, zdravljenih z gentamicinom in vankomicinom v Sloveniji (10, 11), se priporočene vrednosti indeksov učinkovitosti ne razlikujejo od priporočil za odraslo populacijo (5).

Aminoglikozidi

TDM aminoglikozidov je standardna klinična praksa predvsem zaradi njihovega toksičnega učinka ter vpliva ledvičnega delovanja na koncentracijo antibiotika v telesu. Aminoglikozide namreč uvrščamo med najbolj toksična protimikrobna zdravila, ki lahko pri genetsko dovzetnih povzročajo ireverzibilno ototoksičnost, najpogostejše pa okvarijo ledvice. (12). Prav delovanje ledvic močno vpliva na koncentracijo aminoglikozidov v krvi, saj je njihov očistek premosorazmeren glomerulni filtraciji. Drugi pomemben vpliv na koncentracijo imajo različna stanja, ki vplivajo na volumen ekstracelularne tekočine (npr. sepsa, obsežne opekline), saj je volumen distribucije aminoglikozidov podoben volumnu ekstracelularne tekočine (5, 10). Ker imajo bolniki, pri katerih je načrtovano zdravljenje z aminoglikozidi, večkrat pridruženo okvaro ledvic oz. septično stanje, je personalizirano odmerjanje teh antibiotikov najboljši način za doseganje optimalnih koncentracij v krvi.

Metoda TDM za prilagajanje odmerkov aminoglikozidov se uporablja, v kolikor zdravljenje traja dlje kot 48 ur ali prej, če je prisotna okvara ledvic. Kot kazalec učinkovitosti se uporablja razmerje $C_{\max}/\text{MIK}$, pri čemer je $C_{\max}$ najvišja serumska koncentracija antibiotika, ki jo določimo 30 min po končani 30-minutni infuziji. Vrednost razmerja $C_{\max}/\text{MIK}$ je pri optimalnem odmerjanju 8–10 ($C_{\max}$ mora biti torej 8–10x večja od MIK). Boljši indeks učinkovitosti je $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIK}$ in mora biti v razponu 70–120 mg-h/L za dobro občutljive bakterije. Za oceno varnosti zdravljenja oz. potencialne toksičnosti gentamicina določamo $C_{\min}$, ki jo določimo tik pred naslednjim odmerkom antibiotika in mora biti $< 2 \mu\text{mol/L}$ (1 mg/L) pri enkrat dnevnem odmerjanju in $< 4 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/L) pri večkrat dnevnem odmerjanju za gentamicin in tobramicin ter 5–10 $\mu\text{mol/L}$ (2,5–5 mg/L) za amikacin. $C_{\min}$ običajno določimo pred tretjim oz. četrim odmerkom, pri sumu na ledvično okvaro pa že pred drugim odmerkom

antibiotika. Odmerek glede na vrednosti zgoraj omenjenih indeksov ustrezno prilagodimo s pomočjo računalniških programov oz. kliničnih priporočil, ki so prikazana v Tabeli 2 (4, 10).

V raziskavi, ki je potekala v letih 2012–2013 v UKC Maribor, so ugotovili, da več kot 80 % odraslih bolnikov z različno dobro ledvično funkcijo pri merjenju $C_{\min}$ oz. $C_{\max}$ po 3 dneh zdravljenja ni dosegalo ustreznih vrednosti. Pri bolnikih v skupini z najslabšo ledvično funkcijo ($\text{ClCr} = 20\text{--}39 \text{ ml/min}$), je bilo takih bolnikov več kot 90% (5).

Tabela 2. Klinična priporočila za prilagajanje odmerjanja aminoglikozidov glede na $C_{\min}$ (povzeto po (10)).

$C_{\min}$	Priporočen ukrep Vedno preverimo odmerjanje in čas odvzema vzorca.
GENTAMICIN TOBRAMICIN < 2 $\mu\text{mol/L}$ (< 1 mg/L)	Prilagajanje odmerjanja ni potrebno, če je predpisan odmerek v skladu s priporočili. Če je $C_{\min}$ manjša od 1 $\mu\text{mol/L}$ pri novorojenčku, ki gentamicin prejema vsakih 36 ali 48 ur, interval odmerjanja skrajšamo za 12 ur.
AMIKACIN < 5 $\mu\text{mol/L}$ (< 2,5 mg/L)	
GENTAMICIN TOBRAMICIN 2 do 4 $\mu\text{mol/L}$ (1 do 2 mg/L)	Podaljšamo interval odmerjanja za 12 ur. Novorojenček, ki je prejel tri ali manj kot tri odmerke, delovanje ledvic pa se izboljšuje – prilagajanje ni potrebno. Akutni stadij sepse – prilagajanje ni potrebno, ponovno preverimo $C_{\min}$ pred naslednjim odmerkom.
AMIKACIN < 5–10 $\mu\text{mol/L}$ (2,5 do 5 mg/L)	
GENTAMICIN TOBRAMICIN > 4 $\mu\text{mol/L}$ (> 2 mg/L)	Preverimo odmerjanje in ali je vzorec odvzet ob pravem času. Podaljšamo interval odmerjanja. Sum na okvaro ledvic: zadržimo odmerek in ponovno preverimo $C_{\min}$ čez 12 do 24 ur. Če $C_{\min}$ v 48 urah ne pade pod 2 $\mu\text{mol/L}$, znižamo odmerek.
AMIKACIN > 10 $\mu\text{mol/L}$ (> 5 mg/L)	

Učinek antibiotika je odvisen od najvišjih serumskih koncentracij, zato ob previsokih vrednostih $C_{\min}$ praviloma ne znižujemo odmerkov temveč **podaljšamo interval odmerjanja**, razen pri bolnikih z močno poslabšanim delovanjem ledvic.

Vankomicin

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik z ozkim terapevtskim oknom. Pri previsokih odmerkih je nefrotoksičen, pri prenizkih pa tvegamo razvoj bakterijske odpornosti. Zaradi nepredvidljive farmakokinetike je potrebno redno spremljanje koncentracij vankomicina v krvi (11).

Pomemben indeks učinkovitosti je razmerje $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIK}$, ki je pri optimalnem odmerjanju 400–600. Zaradi bolj enostavnega izračuna večkrat (tudi v UKC Ljubljana, medtem ko v UKC Maribor že uporabljajo AUC) uporabljamo merjenje $C_{\min}$, ki mora biti med 7 in 14 $\mu\text{mol/L}$ (10 in 20 mg/L), vendar je odvisna od dozirnega intervala in je suboptimalni približek AUC. AUC predstavlja kumulativno izpostavljenost zdravilu v določenem časovnem obdobju, z merjenjem $C_{\min}$ pa določimo izpostavljenost le v eni časovni točki. Zaradi tega mednarodne smernice za zdravljenje MRSA priporočajo TDM na osnovi AUC in ne $C_{\min}$ (4, 11).

$C_{\min}$ določimo tik pred oz. največ 30 minut pred četrtem ali petim odmerkom, pri ledvični okvari pa že pred drugim odmerkom antibiotika. Če je pacient stabilen, $C_{\min}$ določamo enkrat do dvakrat tedensko, pri hemodinamsko nestabilnemu otroku ali v primeru poslabšanja ali izboljšanja ledvičnega delovanja ali hkratnem zdravljenju z drugimi nefrotoksičnimi zdravili $C_{\min}$ določamo večkrat tedensko, ob hudi ledvični okvari pa pred vsakim naslednjim odmerkom. Za doseganje ciljnih vrednosti AUC in $C_{\min}$ lahko spremenimo odmerek ali odmerni interval. Bolj pogosto odmerjanje enakih dnevnih odmerkov daje višje $C_{\min}$, pri čemer AUC_{0-24} ostane nespremenjen. Ob previsokih vrednostih $C_{\min}$ je treba vedno preveriti, ali je bil vzorec odvzet ob pravem času. Prilagajanje odmerjanja na podlagi AUC je najbolj preprosto z uporabo računalniškega programa. Tabela 3 prikazuje priporočila za prilagajanje odmerjanja na podlagi $C_{\min}$ (11).

Več raziskav pri otrocih je pokazalo, da je dovolj že nižja $C_{\min}$ (5–7 $\mu\text{mol/L}$ oz. 7–10 mg/L), da dosežemo AUC 400, kar nakazuje na pomembnost TDM oz. določanja AUC tudi pri otrocih (4).

V raziskavi, ki jo je opravil Le s sodelavci, so s pregledom 1660 vzorcev serumskih koncentracij vankomicina pri 702 otrocih, starejših od treh mesecev, ugotovili, da je bilo za doseganje tarčne vrednosti $AUC/MIK > 400$ pri 90 % bolnikov potrebno odmerjanje vankomicina 80 mg/kg/dan, še posebej pri otrocih, mlajših od 12 let z normalno ledvično funkcijo. Pri starejših od 12 let je bil za podoben rezultat primeren odmerek 60–70 mg/kg/dan (razdeljen na 4 odmerke) (13).

Tabela 3. Klinična priporočila za prilagajanje odmerjanja vankomicina glede na $C_{\min}$ pri otrocih (povzeto po (11)).

$C_{\min}$	Priporočen ukrep
< 7 $\mu\text{mol/L}$ (< 10 mg/L)	Skrajšamo odmerni interval brez spreminjanja odmerka. Pri odmerjanju na 6 ur prilagodimo odmerek.
7 do 10 $\mu\text{mol/L}$ (10 do 15 mg/L)	Prilagoditev ni potrebna. Huda okužba (ciljna $C_{\min} = 10\text{--}14 \mu\text{mol/L}$): skrajšamo odmerni interval ali dvignemo odmerek.
10 do 14 $\mu\text{mol/L}$ (15 do 20 mg/L)	Zmerna okužba: podaljšamo odmerni interval. Huda okužba (ciljna $C_{\min} = 10\text{--}14 \mu\text{mol/L}$): prilagoditev ni potrebna.
> 14 $\mu\text{mol/L}$ (> 20 mg/L)	Preverimo, ali je bil vzorec odvzet ob pravem času. Izpustimo en odmerek. Preverimo $C_{\min}$ pred naslednjim odmerkom. Podaljšamo interval odmerjanja ali zmanjšamo odmerek.

Odmerek lahko prilagajamo po naslednji formuli:

NOV ODMEREK = zadnji dnevni vzdrževalni odmerek * željena serumska koncentracija/ zadnja izmerjena serumska koncentracija

Betalaktamski antibiotiki

Betalaktami so najpogostejše uporabljeni antibiotiki v bolnišničnem okolju. TDM se redko uporablja, čeprav so raziskave pokazale, da je $T > MIK$ pri najrazličnejših okužbah pogosto suboptimalen. Dosedanje raziskave so pokazale, da je implementacija TDM v zdravljenje z betalaktamskimi antibiotiki izboljšala doseganje zadostnih koncentracij v krvi in tkivih, vendar pa zaenkrat še ni zadostnih dokazov, ali to pomeni tudi izboljšanje kliničnih izidov. Zaenkrat priporočajo uporabo TDM pri določeni populaciji pacientov (kritično bolni, tisti z zmanjšano ali zvečano glomerulno filtracijo, še posebej otroci): pacienti z opeklinami, poškodbami, hematološkimi malignomi ipd., pacienti, pri katerih se izvaja podpora organom, kot je ECMO, dializa, pacienti s cistično fibrozo in tisti, okuženi z bolj odpornimi bakterijami (14).

Vorikonazol

Vorikonazol je triazolni antimikotik širokega spektra. Presnavlja se preko citokromov P450, med drugimi CYP2C19, ki ima znanih več klinično pomembnih polimorfizmov. Slednji tudi pri zdravih ljudeh močno vplivajo na koncentracijo učinkovine v serumu. Vorikonazol inhibira CYP3A4, zato posledično nastaja veliko pomembnih interakcij z drugimi zdravili (15, 16). Med pomembnejše stranske učinke zdravila spadajo motnje vida, izpuščaj, hepatotoksičnost in nevrotoksičnost (zmedenost, halucinacije) (12).

TDM vorikonazola se priporoča predvsem pri zdravljenju invazivnih okužb, še posebej pri skupinah bolnikov, za katere je FK/FD slabše znana in zato težje predvidljiva (otroci, kritično bolni, starejši ...). Prvi odvzem se priporoča večinoma v 3–7 dneh po začetku zdravljenja ali po spremembi odmerka, ob hkratni uvedbi zdravila, s katerim ima vorikonazol znano interakcijo in ob pojavu stranskih učinkov (15–17).

V večini raziskav in priporočil se za TDM vorikonazola uporablja C_{min} , ki naj bi bil med 1 in 5,5 µg/mL (15–18). Pri bolj zapletenih in invazivnih okužbah se priporoča višji C_{min} , ki naj bo nad 2 µg/mL (19). Stranski učinki so bolj pogosti pri koncentracijah C_{min} nad 5,5 µg/mL. Nekateri članki za TDM vorikonazola priporočajo tudi terapevtski indeks AUC_{0-24}/MIK , ki naj bi imel vrednosti > 25 (6). Spet drugi priporočajo indeks C_{min}/MIK v vrednostih 2–5 (15).

KLINIČNA PRAKSA V UKC LJUBLJANA

V UKC Ljubljana imamo možnost merjenja TDM za vankomicin, gentamicin, amikacin, tobramicin, vorikonazol in posakonazol. V UKC Ljubljana smo do sedaj za določanje optimalnih odmerkov učinkovin uporabljali le C_{min} . Z letošnjim letom tudi v naši bolnišnici v prakso uvajamo računalniški program DoseMeRx, ki omogoča TDM za zgoraj naštetih protimikrobne učinkovine, razen za tobramicin in posakonazol. Program temelji na uporabi Bayesian populacijske FK in prinaša kar nekaj prednosti:

- hitrejšo doseganje učinkovitih odmerkov,
- možnost napovedovanja odmerkov na podlagi AUC ali C_{min} ,
- dovolj je samo 1 odvzem krvi za izračun AUC,
- nivojev ni potrebno jemati tik pred naslednjim odmerkom (velika prednost pri novorojencih).

ZAKLJUČEK

Metoda TDM je še razvijajoč postopek, katerega koristi že dalj časa potrjujejo številne raziskave tudi pri pediatrični populaciji. Obstaja veliko dokazov, da TDM prispeva k učinkovitejšemu in varnejšemu zdravljenju. Dolgoročni cilj TDM protimikrobnih učinkovin je tudi vpliv na zmanjšanje odpornosti mikroorganizmov. TDM je kompleksen proces, na katerega vplivajo številni dejavniki, katerih vpliv je zato težko definirati. Ker je veliko še neznanega, raziskave večkrat preučujejo različne farmakodinamske indekse učinkovitosti, zato so rezultati pogosto težko primerljivi in nemalokrat ne podajajo konkretnih smernic. Za opredelitev koristi te metode na izid zdravljenja ter za pripravo natančnejših protokolov so nedvomno potrebne še dodatne raziskave tako na večjem številu heterogenih skupin bolnikov kot tudi na ožje definiranih skupinah bolnikov s specifičnimi zapleti.

Na vidiku so tudi številne izboljšave, ki bodo doprinesle k možnosti širše uporabe TDM tako v kliničnem kot v raziskovalnem okolju – novi računalniški programi, metode z odvzemom manjšega števila vzorcev ali manj invazivnih vzorcev (npr. slina) ter kontinuirano merjenje koncentracij.

S trenutnim znanjem se zdi, da je uporaba TDM pri otrocih najbolj smiselna pri vseh, ki dlje kot 2 dni prejemajo protimikrobno učinkovino, za katero imamo možnost spremljanja TDM. V prihodnje bomo morali verjetno uporabo TDM pri pacientih, pri katerih odziv zdravljenja ni zadovoljiv ali se kaže s stranskimi učinki, in pri tistih, okuženih z večkratno odpornimi bakterijami, razširiti tudi na ostale protimikrobne učinkovine. Pomembna spoznanja bi prinesla tudi lastna raziskava.

LITERATURA

1. Kang JS, Lee MH. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med* 2009; 24 (1): 1.
2. Maja Cvikel Knehtl. Prilagajanje odmerjanja protimikrobnih zdravil pri kritično bolnih. *Farm Vestn* [Internet] 2022;73. Available from: <https://www.sfd.si/wp-content/uploads/2022/03/cvikl.pdf>
3. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol* 2012 Jan; 73 (1): 27–36.
4. Wicha SG, Mårtson AG, Nielsen EI, Koch BCP, Friberg LE, Alffenaar JW, et al. International Society of Anti-Infective Pharmacology (ISAP), the PK/PD study group of the European Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases (EPASG). From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 109 (4): 928-941.
5. Polonca Drogenik, Maja Petre. Terapevtsko spremljanje koncentracij učinkovin v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. *Farm Vestn* 2018; 69: 31–8.
6. Polonca Drogenik. Prilagajanje odmerkov protimikrobnih zdravil. *Farm Vestn* 2017; 68: 14–24.
7. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology* Wiley 2015; 79: 395–404.
8. Touw DJ, van den Anker JN. Therapeutic Drug Monitoring of Antimicrobial Drugs in Neonates: An Opinion Article. *Therapeutic Drug Monitoring* Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health) 2022; 44: 65–74.
9. Abdul-Aziz MH, Brady K, Cotta MO, Roberts JA. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics: Defining the Therapeutic Range. *Ther Drug Monit* 2022; 44 (1): 19-31.
10. Irina Tegelj, Špela Urh. Gentamicin - priporočila za terapevtsko spremljanje serumskih koncentracij pri novorojenčkih. 2022. UKC Ljubljana.
11. Špela Urh, Irina Tegelj. Vankomicin - priporočila za terapevtsko spremljanje serumskih koncentracij pri novorojenčkih 2022. UKC Ljubljana.
12. Beović B, Nadrah K. Protibakterijska zdravila. V: Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Društvo zdravstvenih delavcev za infektologijo; 2017: 48-67
13. Le J, Bradley JS, Murray W, Romanowski GL, Tran TT, Nguyen N, idr. Improved Vancomycin Dosing in Children Using Area Under the Curve Exposure. *Pediatric Infectious Disease Journal* Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health) 2013; 32: 155–63.

14. Fratoni AJ, Nicolau DP, Kuti JL. A guide to therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics. *Pharmacotherapy* 2021; 41 (2): 220-233.
15. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69 (5): 1162–76.
16. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Invasive Mycoses Improves Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (2): 201–11.
17. Takesue Y, Hanai Y, Oda K, Hamada Y, Ueda T, Mayumi T, et al. Clinical Practice Guideline for the Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in Non-Asian and Asian Adult Patients: Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Clin Ther* 2022;44 (12): 1604–23.
18. Antifungal Therapeutic Drug Monitoring Recommendations For Adult And Pediatric Patients [Internet]. Michigan Medicine; 2023. Available from: https://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/Antifungal_TDM.pdf
19. Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani SM, Ambrose PG, et al. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Apr;50(4):1570–2.

DIAGNOSTIKA GLIVNIH OKUŽB: AKTUALNA PRIPOROČILA IN RAZVOJ

DIAGNOSIS OF FUNGAL INFECTIONS: CURRENT RECOMMENDATIONS AND DEVELOPMENT

Tadeja Matos¹

¹Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Zaradi demografske situacije in vedno večje uporabe zdravil, ki vplivajo na naš imunski sistem, incidenca glivnih okužb narašča. Med najpogostejše povzročitelje še vedno sodijo vrste iz rodu *Candida* in *Aspergillus*. Medtem ko so kriptokokne okužbe zaradi učinkovite protiretrovirusne terapije bolnikov, okuženih s HIV, postale spet prava redkost, vedno večjo skrb predstavljajo mukormikoze. Temelj mikološke diagnostike ostajajo klasične mikrobiološke preiskave, ki jih že vrsto let uspešno dopolnjujejo antigeni testi, med katerima sta najbolj poznana 1,3- β -D-glukan in galaktomanan. Precejšen razvoj je v zadnjih letih na področju molekularne diagnostike. Te metode so za diagnostiko invazivne kandidoze in aspergiloze že vključene v obnovljene EORTC/MSG definicije glivnih bolezni. Na razpolago pa jih imamo tudi za najpogostejše povzročitelje mukormikoz in so nam v precejšnjo pomoč pri zapletenih diagnostičnih vprašanjih. Razvoj na področju molekularne diagnostike in razvoj novih tehnologij, zlasti umetne inteligence in strojnega učenja, nakazuje neslutene možnosti in popolnoma drugačen pristop, kot ga poznamo.

Ključne besede: invazivne glivne okužbe, rtPCR, *Candida*, *Aspergillus*, mukormikoze

ABSTRACT

Due to the demographic situation and the increasing use of medications affecting our immune system, the incidence of fungal infections is rising. Species from the genera *Candida* and *Aspergillus* are still among the most common causative agents. While cryptococcal infections have become rare again due to the effective antiretroviral therapy of HIV-infected patients, mucormycosis is becoming a growing concern. The cornerstone of mycological diagnostics remains classical microbiological tests, which have been successfully complemented for many years by antigen tests, among which the most well-known are 1,3- β -D-glucan and galactomannan. Significant development has occurred in recent years in the field of molecular diagnostics. These methods are already included in the revised EORTC/MSG definitions of invasive fungal diseases for the diagnosis of invasive candidiasis and aspergillosis. They are also

available for the most common causative agents of mucormycosis and provide considerable assistance in complex diagnostic questions. The development in the field of molecular diagnostics and the advancement of new technologies, especially artificial intelligence and machine learning, suggest unforeseen possibilities and a completely different approach than what we are familiar with.

Keywords: invasive fungal infections, rtPCR, *Candida*, *Aspergillus*, mucormycosis

UVOD

Glivne okužbe v grobem lahko razdelimo na površinske in sistemske oziroma invazivne. Prve prizadenejo površinske dele kože, nohte, lasišče in sluznice. Razširjene so med populacijo, zaradi naravnega rezervoarja povzročiteljev (domače živali, prst) so pogostejše pri otrocih in specifičnih poklicih, prizadenejo imunsko kompetentne. Med povzročitelji prevladujejo dermatofiti, v manjši meri tudi vrste iz rodu *Candida*. Slednje povzročajo površinski tip okužbe na mestih, kjer so za to izpolnjeni lokalni pogoji, ki jim omogočajo, da se prekomerno razrastejo in povzročijo vnetno reakcijo. Invazivne in sistemske okužbe z glivami prizadenejo kritično bolne, imunsko oslabiljene osebe. Med najpogostejše povzročitelje glivnih bolezni sodijo vrste iz rodov *Candida* in *Aspergillus*. Ta dva rodova povzročata več kot 80 % vseh invazivnih glivnih okužb. Poleg znanih dejavnikov tveganja za njihov razvoj se zaradi napredovanja zdravljenja z novimi skupinami zdravil pri kritično bolnih, pri bolnikih z rakavo boleznijo in drugih, pojavljajo nove skupine bolnikov s povečanim tveganjem za razvoj oportunističnih okužb, kamor sodijo tudi glivne okužbe. Tako vedno pogostejše diagnosticiramo pljučnico, povzročeno s *Pneumocystis jirovecii*, ki je bila včasih prepoznana pretežno pri bolnikih, okuženih s virusom HIV. Po drugi strani je zaradi učinkovitega zdravljenja s protiretrovirusnimi zdravili postal kriptokokni meningitis izjemno redka bolezen. Na našem geografskem področju imamo relativno nizko stopnjo incidence mukormikoz, pojavljajo se pri izjemno imunsko oslabljenih, pretežno hematoloških bolnikih, težavno jih je diagnosticirati in zdraviti, kar je logično povezano z visoko smrtnostjo. Podobna situacija je z okužbami, povzročenimi z vrstami iz rodu *Fusarium*. Za te velja, da so pogosto naravno odporne proti številnim protiglivnim zdravilom. Pojavljanje odpornosti proti antimikotikom je počasnejše in redkejšo kot pri bakterijah. Vendar je treba zaradi ožjega nabora antimikotikov in pogoste naravne odpornosti gliv tudi tu skrbno izbirati in voditi najoptimalnejše zdravljenje. *Candida auris* je porajajoča gliva kvasovka, ki je po svojem obnašanju bolj podobna večkratno odpornim bakterijam. Zaradi visoke stopnje prenosljivosti in odpornosti proti več skupinam antimikotikov je v bolnišnicah, kjer imajo večjo prevalenco pojavljanja, vzpostavila nov način obravnave bolnikov in koloniziranih, zaradi preprečevanja in obvladovanja širjenja. V zadnjih nekaj letih so nastale diagnostične smernice za diagnostiko mukormikoz (1, 2, 3) in redkejših plesni (4), obnovljene so bile definicije invazivnih glivnih bolezni (5). V prispevku opisujem najpomembnejše mikrobiološke diagnostične preiskave za najpogostejše povzročitelje glivnih okužb, dotaknila pa se bom tudi novih tehnologij, ki prinašajo popolnoma drug pristop k diagnostiki. Zaradi neslutene hitrosti razvoja si pravzaprav težko predstavljamo, kakšna bo ta v prihodnjih letih.

MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA GLIVNIH OKUŽB

Standardne metode

Ne glede na nizko občutljivost in dolgo trajanje klasičnih metod te še vedno ostajajo temelj mikrobiološke diagnostike invazivnih glivnih bolezni (5). Že dolgo znani poglavitni postulat odvzema vzorcev pred uvedbo antimikotičnega zdravljenja omogoča večjo občutljivost osamitve ali detekcije glivne DNA iz poslanega vzorca. Mikroskopiranje vzorcev, obarvanih s specifičnimi barvili, ki prikažejo glivne strukture, lahko, ne glede na ceneno preiskavo, včasih zelo hitro privede do potrditve klinične diagnoze, ki je pri glivnih okužbah izjemnega pomena. Kultivacija je zlati standard za potrjevanje okužb krvnožilnega sistema, če je hemokultura odvzeta pred antimikotično terapijo. Priporočamo odvzem v specifično hemokulturno stekleničko za glive, Mycoses (BD-BACTEC® MycosisIC/F), ki ima večjo občutljivost zlasti za vrsto *Candida glabrata*, ki predstavlja v našem okolju med starejšo populacijo nad 60 let kar 30–40 % delež (6). Če bolnik že prejema antimikotično zdravljenje, bomo z enako visoko občutljivostjo osamili glive tudi iz para običajnih hemokulturnih stekleničk; v tem primeru bodo glive običajno zrastle v aerobni steklenički. Treba pa je poudariti pomembno nižjo občutljivost preiskave ob sočasnem zdravljenju. V raziskavi so pokazali, da je občutljivost osamitve iz hemokultur ob zdravljenju s flukonazolom nižja za 7,5 %–12,5 % (7). Tudi za punktate, ascites in druge sterilne telesne tekočine priporočamo, da se odvzamejo v hemokulturne stekleničke, saj te predstavljajo zaprt sistem, ki preprečuje kontaminacijo iz okolja, optimalno hranilno sestavo gojišča in optimalne fizikalne pogoje inkubacije. Z in vitro raziskavo različnih vrst gliv smo potrdili, da je rast v teh stekleničkah enako hitra, ali celi boljša za nekatere vrste (8).

Molekularne metode in antigeni

Od neposrednih metod detekcije gliv je potrebno poudariti prispevek molekularnih metod, od katerih so v zadnjem času najpogostejše v uporabi multipleks testi PCR v realnem času (rtPCR). T2MR Candida (T2Candida Panel; T2Biosystems, Wilmington, MA, USA) združuje PCR ITS2 regije genoma gliv in detekcijo pomnožkov z magnetno resonanco. Panel omogoča detekcijo *C. albicans*/*C. tropicalis*, *C. glabrata*/*C. krusei*/*C. braccarensis*, and *C. parapsilosis*/*C. orthopsilosis*/*C. metapsilosis*, kar predstavlja več kot 95 % povzročiteljev kandidemij. Ob relativno visoki občutljivosti (91,1 %) in specifičnosti (99,4 %) ima visoko negativno napovedno vrednost (99,4 %), v okoljih z visoko prevalenco kandidemij pa tudi visoko pozitivno napovedno vrednost (9). Kljub odličnim opisanim značilnostim preiskave se zanjo nismo odločili. Razlogov je več, med njimi je ključna nizka prevalenca kandidemij (pod 5 %) v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, poleg tega je preiskava registrirana le za vzorce krvi, reagenti imajo kratek čas uporabnosti in so dragi. Uspešno jo nadomeščajo drugi komercialni multipleksi PCR (FungiPlex Candida (Bruker Daltonics, CandID® in AurisID® (OlmDiagnostics), ki poleg krvi omogočajo testiranje tudi drugih vzorcev in imajo daljši čas uporabnosti reagentov. Pri nas se rutinsko izvaja PCR *Candida* FungiPlex Candida (Bruker Daltonics), za najpogostejše vrste tega rodu (*Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*). Proizvajalec navaja za klinične vzorce (kri) 83,3 % občutljivost in 96,4 % specifičnost. V maloštevilnih študijah, ki zajemajo relativno majhno število bolnikov (54–103) pa so ti deleži zelo različni in se gibljejo od 33 do 100 % za občutljivost in med 93 % do 94,1 % za specifičnost (10, 11) Preiskavo pripo-

ročamo v primerih suma na kandidemijo, globoko kandidozo ali invazivno kandidozo kot dodatno preiskavo skupaj s kultivacijo, če je le možno pred uvedbo zdravljenja.

Maloštevilni rtPCR *Aspergillus* (AsperGenius® (PathoNostics), MycAssay *Aspergillus* (Mycostica) poleg detekcije najpogostejših vrst *Aspergillus* spp. (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus* spp.) omogočajo tudi detekcijo najpogostejših mutacij, ki vodijo v nastanek odpornosti proti azolom. V našem okolju so tovrstne odpornosti aspergilov izjemno redke. Tudi rtPCR *Aspergillus* je preiskava, ki se običajno dela v sklopu drugih preiskav za dokazovanje invazivne aspergiloze, najpogosteje skupaj z določanjem galaktomanana (GM) in kultivacije.

Med novjšimi diagnostičnimi pridobitvami, ki se že uspešno rutinsko uporabljajo, je multipleks rtPCR za dokazovanje prisotnosti DNA povzročiteljev mukormikoz. Razvoj molekularnih metod je zaradi pomanjkanja specifičnih antigenov za to skupino gliv še veliko bolj pomemben. PCR Mucorales je dopolnilna diagnostična metoda, ki standardno kultivacijo ob pravilni izbiri vzorca in časa odvzema prehiti za najmanj 24 ur (MucorGenius® (Patho-Nostics)). Omogoča detekcijo *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Lichtheimia* spp., *Cunninghamella* spp., in *Rhizomucor* spp. Od molekularnih metod zaradi nizke občutljivosti "pan fungal PCR" ne uporabljamo za detekcijo gliv iz tkiv in drugih sterilnih materialov. S pridom pa to molekularno preiskavo uporabimo kot "rešitveno" identifikacijo neznane kulture gliv.

Pri diagnostiki invazivnih glivnih bolezni pomembno vlogo igra opredeljevanje nivoja različnih antigenov, med katerimi sta v diagnostiki že več desetletij v uporabi dokazovanje nespecifičnega glivnega označevalca 1,3- β -D-glukana (BDG) ("Fungitell assay"; Associates of Cape Cod Diagnostics; MA, USA) in za *Aspergillus* spp. specifičnega antigena GM. Interpretacija rezultatov je močno odvisna od številnih dejavnikov, ki lahko vodijo do lažno pozitivnih ali lažno negativnih vrednosti. Mesto antigenov v diagnostiki glivnih bolezni je natančneje opisano v enem od prejšnjih zbornikov Infektološkega simpozija (12).

RAZVOJ NOVIH TEHNOLOGIJ

Sekvenciranje naslednje generacije

Sekvenciranje naslednje generacije (angl. next generation sequencing; NGS) ali visokozmogljivostno sekvenciranje odpira nove možnosti za diagnostiko mikroorganizmov in nedvomno uvaja novo dobo personalizirane medicine. Priča smo hitremu razvoju tehnologije, ki omogoča neposredno določanje in analizo nukleotidnih zaporedij z uporabo tarčnih ali naključnih/netarčnih pristopov. Z zmožnostjo diagnosticiranja redkih, netipičnih primerov, vzorcev z nizkim bremenom gliv ter za sočasno zaznavanje več etioloških povzročiteljev iz različnih taksonomskih skupin (bakterije, virusi in glivični patogeni) v enem vzorcu (v primerih mešanih okužb) NGS lahko predstavlja koristno diagnostično orodje. Vendar pa smo po drugi strani soočeni tudi z izzivi, ki ovirajo njeno rutinsko uvedbo. Trenutno je postopek še vedno drag in časovno zamuden. Poleg tega analiza podatkov NGS za identifikacijo povzročiteljev s pomočjo podatkov o nukleotidnih zaporedjih kot referenčnih podatkov zahteva večje pomnilniške sisteme računalnikov in predvsem ustrezno usposobljene bioinformatike. Trenutno se NGS lahko uporablja kot dodatno diagnostično orodje, v izjemnih situacijah, kjer smo izčrpali druge diagnostične možnosti oziroma v situacijah, kjer pričakujemo povzročitelje, ki jih z rutinskimi preiskavami ne bi mogli detektirati. Rezultate je treba vsekakor razlagati skupaj z rezultati klasičnih diagnostičnih testov ter s klinično sliko pacienta.

Umetna inteligenca

Kaj je pravzaprav umetna inteligenca in kakšne so že znane ali razvijajoče se aplikacije v mikologiji? Naj začnem z nekaj pojmi. Umetna inteligenca (angl. artificial intelligence, AI) je simulacija procesov človeške inteligence z računalniškimi sistemi. Ta simulacija vključuje učenje, sklepanje in samopopravljanje. Strojno učenje je področje AI in računalniške znanosti, ki se osredotoča na uporabo podatkov in algoritmov, ki omogočajo, da programska aplikacija napoveduje rezultate natančneje, kot to počnejo ljudje. Algoritmi strojnega učenja uporabljajo znane, zgodovinske podatke kot vnos, da bi natančneje napovedali nove izhodne vrednosti. Sposobni so obdelovati velike količine podatkov in izluščiti koristne informacije. Algoritmi strojnega učenja se nenehno izboljšujejo glede na prejšnje iteracije (postopki ponovite z namenom izboljšanja rezultatov) in z dopolnjevanjem podatkov, ki jih prejmejo. Globoko učenje (podskupina strojnega učenja) uči računalnike delati to, kar ljudje počnemo naravno, to je, učiti se na primerih in iz zelo obsežnih nizov podatkov (13).

V zadnjem času so raziskovali nekaj modelov AI in strojnega učenja, ki bi v prihodnosti lahko pomagali pri diagnostiki glivnih okužb. Ti modeli vključujejo (a) pomoč pri analizi mikroskopskih slik; (b) pomoč pri analizi histopatoloških preparatov; (c) pomoč pri slikovnih diagnostičnih preiskavah (rentgenski posnetki, MRI, CT itd.); (d) drugo (14).

Analize mikroskopskih slik

Ena od temeljnih klasičnih metod prepoznave, identifikacije gliv je neposredna mikroskopija. Vendar v mnogih primerih ne omogoča nedvoumnega prepoznavanja vrste zaradi vizualnih podobnosti. Za potrditev so zato potrebne dodatne metode, kot so masna spektrometrija, biokemični testi, molekularni pristopi. Slednje povečuje stroške in, kar je še pomembnejše, zahteva več časa in tako odmika čas do diagnoze. Nekateri menijo, da bodo v prihodnosti sistemi mikroskopije, podprti z AI, pripomogli k pravilnejši in hitrejši identifikaciji in detekciji mikroorganizmov. Lv in sodelavci so razvili inteligentni sistem na osnovi globokega učenja za avtomatsko diagnosticiranje glivnega keratitisa na osnovi slik in vivo konfokalne mikroskopije (IVCM) (15). Model je vključeval 2088 slik IVCM v učnem naboru podatkov (vključili so slike z glivnimi hifami in tudi tiste brez njih) in skupno 535 slik v testnem naboru podatkov. V testnem naboru podatkov je bilo 515 slik pravilno diagnosticiranih, 20 pa je bilo diagnosticiranih napačno, kar pomeni 96 % natančnost pri odkrivanju glivnih hif. Modeli zagotovo potrebujejo potrditev še na več preizkusih in oceno uporabnosti z izvajanjem na večji bazi vzorcev v multicentričnih raziskavah. Vsekakor pa imajo potencial za spremembo trenutnega načina diagnosticiranja bolezni.

Opisani so tudi pristopi, ki omogočajo naprednejše zaznavanje glivnih struktur, ki so bili osnovani iz niza podatkov s posnetimi videoposnetki slik, obdelanih s KOH barvanjem (16). Skupna občutljivost in specifičnost sta bili 93,2 % oziroma 89 %. Menijo, da bodo v prihodnosti mikroskopski sistemi, podprti s tehnologijo AI, vodilni pri spremljanju in preiskovanju mikroorganizmov.

Analiza histopatoloških preparatov

AI se je začela razvijati tudi na področju prepoznavanja struktur in analizi histopatoloških vzorcev. Pri tem uporabljajo umetno nevronske mreže (angl. artificial neural network, ANN). Gre za računalniški model, ki je sestavljen iz več procesnih elementov, ki sprejemajo vhodne

podatke in generirajo rezultate na osnovi vnaprej določenih aktivacijskih funkcij. Ta model je narejen glede na znanja bioloških nevronske mreže človeških možganov. Konvolucijska nevronska mreža (angl. convolutional neural network, CNN) je vrsta umetne nevronske mreže, ki se uporablja predvsem za prepoznavanje in obdelavo slik. Konvolucija je matematična operacija, kjer se dva signala združita, pri čemer se en signal obrne in pomnoži s prekrivajočimi se deli drugega signala, nato se rezultati seštejejo. Ta operacija je osrednjega pomena pri obdelavi slik, saj omogoča zaznavanje robov, zamegljenost, poudarjanje značilnosti in še več. CNN se uporablja posebej za obdelavo slik, vendar zahteva veliko količino podatkov za dovršenost modela, kar ni vedno na voljo, še posebej ne na medicinskem področju. Jansen in sodelavci so z analizo digitaliziranih histoloških preparatov človeških vzorcev nohtov razvili model segmentacije (model temelji na posebni obliki CNN, ki predvideva segmentacijski pristop, U-NET) za natančno zaznavanje onihomikoze. Uporabili so 644 histoloških preparatov iz štirih različnih laboratorijev, ki so bili digitalizirani (17). Histološki preparati so bili nato ročno označeni. Model je bil sposoben zaznati 90,5 % preparatov z glivami. Metoda je imela 93 % občutljivost in 77 % specifičnost. Natančnost modela 86,49 %, je bila primerljiva z natančnostjo 87,84 %, doseženo z enajstimi dermatopatologi.

Študije, ki so opisane v tem razdelku, poudarjajo dejstvo, da sistemi AI in strojnega učenja predstavljajo hitra in uporabna sredstva za zdravnika ali raziskovalca pri določanju najučinkovitejšega načina za zaznavanje vpletenosti gliv. AI, ki sestoji iz niza algoritmov, analitike, strojnega učenja in nevronske mreže, je področje, ki se nenehno širi in bo prineslo neslutene možnosti razvoja, tudi na področju mikologije. Vendar je potrebno še veliko dela za vzpostavitev sistemov na osnovi AI, da se bo izboljšala njihova natančnost napovedovanja.

Modeli na osnovi AI imajo še pomembne pomanjkljivosti. Pri strojnem učenju je končni algoritem izbran na podlagi natančnih rezultatov iz več možnih algoritmov. Med končno vzpostavitev in testiranjem velikih količin podatkov so napake neizogibne. Odstranjevanje napak postane za strokovnjake zamudno opravilo. Poleg tega so pomembni etični pomisleki glede zaupanja algoritmom. Ker so algoritme razvili ljudje, so izpostavljeni pristranskosti na kateri koli ravni razvoja. Noben zdravnik se torej ne more zanašati samo na te algoritme, saj so rezultati ocenjevanja AI le možna diagnoza, ki jo je treba preveriti s človeško inteligenco.

ZAKLJUČEK

Pravočasna diagnoza invazivnih glivičnih okužb (IGO) je nujna, da preprečimo visoko obolevnost in smrtnost, ki sta povezani s temi okužbami. Standardne mikrobiološke preiskave ostajajo zlati standard. Poleg razvoja hitrih testov za nekatere povzročitelje se razvijajo in komercializirajo molekularni diagnostični testi, multipleks PCR v realnem času, ki jih odlikuje visoka občutljivost in specifičnost. Več izkušenj s PCR testi za neposredno odkrivanje gliv v kliničnih vzorcih, razvoj komercialnih PCR testov, klinične validacijske študije so omogočile vključitev molekularnih preiskav v drugo revizijo EORTC/MSG za invazivne glivne bolezni. Za optimizacijo njihove uporabe pa bodo v prihodnje potrebne še multicentrične študije, ki bodo te preiskave pravilno umestile za specifične skupine bolnikov in nove pristope združile s konvencionalnimi preiskavami.

LITERATURA

1. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12): e405-21.
2. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and Diagnosis of Mucormycosis: An Update. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4):265.
3. Steinbrink JM, Miceli MH. Mucormycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):435-52.
4. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8): e246-57.
5. 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. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367-76.
6. Matos T, Lejko Zupanc T, Skofljanec A, Jazbec A, Matos E, Maver Vodičar Pet al. Candidaemia in Central Slovenia: A 12-year retrospective survey. *Mycoses*. 2021;64(7):753-62.
7. Beyda ND, Amadio J, Rodriguez JR, Malinowski K, Garey KW, Wanger A, et al. In vitro evaluation of BacT/Alert FA blood culture bottles and T2Candida assay for detection of *Candida* in the presence of antifungals. *J Clin Microbiol* 2018; 56:e00471-18.
8. Tomazin R, Pliberšek T, Oštrbenk Valenčak A, Matos T. Different BD BACTEC™ Blood Culture Bottle Types for the Detection of Fungi in Simulated Sterile Body Fluid Samples. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(10):1699.
9. Clancy CJ, Nguyen MH. Non-culture diagnostics for invasive candidiasis: promise and unintended consequences. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(1):27.
10. Fuchs S, Lass-Flörl C, Posch W. Diagnostic Performance of a Novel Multiplex PCR Assay for Candidemia among ICU Patients. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(3):86.
11. Koc Ö, Kessler HH, Hoenigl M, Wägener J, Suerbaum S, Schubert S, Dichtl K. Performance of Multiplex PCR and β -1,3-D-Glucan Testing for the Diagnosis of Candidemia. *J Fungi (Basel)*. 2022 ;8(9):972.
12. Infektološki simpozij; 2021 Apr 8-9; Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center; 2021. p. 61-6.
13. Goldenberg SL, Nir G, Salcudean SE. A new era: artificial intelligence and machine learning in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2019;16(7):391-403.
14. Fang W, Wu J, Cheng M, Zhu X, Du M, Chen C, et al. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *J Biomed Sci*. 2023 Jun 19;30(1):42.
15. Lv J, Zhang K, Chen Q, Chen Q, Huang W, Cui L, et al. Deep learning-based automated diagnosis of fungal keratitis with *in vivo* confocal microscopy images. *Ann Transl Med*. 2020;8(11):706.
16. Koo T, Kim MH, Jue MS. Automated detection of superficial fungal infections from microscopic images through a regional convolutional neural network. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0256290.
17. Jansen P, Creosteanu A, Matyas V, Dilling A, Pina A, Saggini A, et al. Deep learning assisted diagnosis of onychomycosis on whole-slide images. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(9):912.

KANDIDE PRI IMUNSKO KOMPETENTNIH: SIMBIOZA, KOLONIZACIJA ALI OKUŽBA

CANDIDA SPP. IN IMMUNOCOMPETENT INDIVIDUALS: SYMBIOSIS, COLONIZATION OR INFECTION

Kaja Černetič,¹ Rajko Saletinger^{1, 2}

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

²Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

IZVLEČEK

Kandide so komezali, ki najpogostejše kolonizirajo kožo, sluznico prebavil in urogenitalnih poti. *Candida albicans* ima zlasti v prebavnem traktu pomembno vlogo pri vzdrževanju ravnovesja črevesne mikrobiote. Okrog 60 % zdravih ljudi je koloniziranih s kandidami in tudi pri njih lahko le-te povzročajo resne invazivne okužbe. Najpogostejše vstopno mesto je ravno sluznica prebavil, preko katere kandide z zapletenimi mehanizmi vstopijo v krvni obtok.

Ključne besede: *Candida albicans*, komezal, črevesna mikrobiota, invazivna okužba, zdravi posamezniki

ABSTRACT

Candida are commensal colonizers of the human body. They most often inhabit the skin, mucous membranes of the gastrointestinal tract and urogenital tract. Especially in the gastrointestinal tract, *Candida albicans* plays an important role in maintaining the balance of the intestinal microbiota. While approximately 60% of individuals are colonized with *Candida spp.*, it can lead to serious invasive infections even in healthy individuals. The main portal of entry in invasive candidiasis is a gastrointestinal tract, where Candidas with complex mechanisms transition into the bloodstream.

Keywords: *Candida albicans*, commensal, gastrointestinal microbiota, invasive infection, healthy individuals

UVOD

Kandide so najbolj razširjene oportunistične glive, ki pri bolnikih z ohranjeno imunostjo redko povzročajo simptomatske okužbe (1, 2). Najpogostejše gre za povrhnje okužbe kože in sluznic, predvsem urogenitalnih in prebavnih poti, medtem ko so invazivne okužbe redke (2). Znanih je več kot 150 vrst kandid, vendar le nekatere med njimi pogosto povzročajo

okužbe pri ljudeh. To so *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr* in *C. guilliermondii* (3, 4). Večino okužb povzroča *C. albicans* (1).

Leta 2009 so iz ušesa bolnika osamili novo vrsto kandidate (*C. auris*), ki se je hitro razširila po vsem svetu. Ob tem so pri nekaterih njenih sevih opažali odpornost proti vsem razredom protiglivnih zdravil. *C. auris* lahko povzroča tudi izbruhe bolnišničnih okužb. Kandidemija, povzročena s *C. auris*, ima zelo visoko smrtnost (več kot 50 %) (3).

SIMBIOZA

Človeška črevesna mikrobiota je sestavljena iz bakterij, virusov, parazitov in gliv. Njena sestava pri zdravem človeku je svojevrstna za vsakega posameznika. Razlikuje se vzdolž prebavnega trakta in je odvisna od načina življenja in okoljskih dejavnikov. Kljub temu, da je mikrobiota prebavil pomembna zlasti za absorpcijo hranil, veliko pripomore tudi h gostiteljevi homeostazi. Vpliva lahko na njegove energijske potrebe, ohranja črevesno celovitost, preprečuje naselitev prebavil s patogenimi mikroorganizmi ter spodbuja razvoj in zorenje imunskega sistema prebavil. Glive predstavljajo 0,1 % črevesne mikrobiote (5). Pri zdravih posameznikih črevesno mikrobioto sestavlja skoraj 66 rodov gliv, med katerimi prevladujeta *Candida* in *Saccharomyces* (6). Dokažemo lahko še glive iz rodov *Malassezia*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Debaryomyces*, *Cladosporium*, *Trichosporon*, *Galactomyces* in *Cryptococcus*. Za razliko od črevesne bakterijske mikrobiote je sestava črevesne mikrobiote manj stabilna in odvisna od dejavnikov okolja, zlasti prehrane. Kljub temu, da je vloga gliv v črevesni mikrobioti še slabo poznana, so poročali o pomembnosti simbioze med glivami in gostiteljem za pravilno delovanje prebavnega trakta. Ugotavljali so razlike v biološki raznolikosti mikrobioma pri osebah s prekomerno telesno težo in zdravih posameznikih, kar lahko kaže na možnost, da porušeno ravnovesje med posameznimi vrstami gliv (glivna disbioza) prispeva k spremenjeni presnovi maščob in glukoze, ki jo opažamo pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Na ravnovesje zdravega mikrobioma vplivajo interakcije med različnimi prebivalci prebavnega trakta, zlasti med bakterijami in glivami. Te so lahko sinergistične ali antagonistične (5). Sinergistično delovanje so ugotavljali med *C. albicans* in streptokoki ter aktinomicetami, ki uravnavajo izražanje virulencnih genov, hif in biofilmov *C. albicans* (1). Antagonizem poteka med *C. albicans* in laktobacili, ki s svojimi presnovki zavirajo rast hif *C. albicans* in njen vdor v enterocite. Poleg tega s kolonizacijo sluznice zmanjšajo možnost vezave kandidate nanjo, zmanjšujejo pa ji tudi dostopnost do hranil (7).

KOLONIZACIJA S *CANDIDO* SPP. IN PREHOD KOMENZALA V PATOGEN

Kandidate kot komenzali kolonizirajo človeško telo in so prisotne na koži in v prebavnem ter v urogenitalnem traktu 60 % zdravih posameznikov (1, 2). Lahko se nahajajo v obliki kvasovk ali hif, pri čemer so hife običajno škodljive za črevesno sluznico (5, 8). Kandida kot črevesni komenzal sproži T_H17 posredovan imunski odziv, ki povzroči potovanje nevtrofilnih granulocitov v črevesno sluznico, kar lahko ščiti pred drugimi povzročitelji okužb, npr. *Clostridioides difficile*, lahko pa poslabša vnetje pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo in odziv pljuč na glive in druge alergene, ki se širijo po zraku (8).

Kljub temu, da je delež s kandido koloniziranih posameznikov relativno visok, so okužbe sluznic redke in običajno povezane z nevarnostnimi dejavniki, kot so antibiotično zdravljenje,

okvarjeno delovanje epitelijske ali moten imunski odziv. Invazivna kandidoza se običajno pojavlja pri bolnikih s hudimi osnovnimi obolenji (9). Okužbe sluznic in invazivne okužbe pogosto povzročajo sevi kandid, ki predhodno kolonizirajo gostitelja (endogene okužbe). Prehod kandidate od komenzala v patogen vključuje (5):

1. dejavnike gostitelja (npr. okvara sluznice prebavil, genetske dejavnike, imunski status [npr. nevtropenija]),
2. dejavnike mikrobiote (npr. antibiotično zdravljenje poveča naselitev s kandido),
3. dejavnike *C. albicans*.

Kandida je kot komenzal prisotna na sluznicah, vendar ni v neposrednem stiku z epitelijskimi celicami. V prebavnem traktu jo od njih loči obsežen sloj sluzi. Za trajno naselitev sluznice prebavil se mora najprej pritrditi na epitelijske celice, kar ji omogočajo številne beljakovine, med katerimi je tudi večfunkcijska površinska beljakovina, značilna za hife (Als3). Pritrditev kandida na epitelijske celice ne povzroči poškodbe epitelijske celice, predstavlja pa predstopnjo za vdor v epitelijske celice ali v prostor med njimi (9). Odziv epitelijskih celic na prisotnost kandida je sicer odvisen tudi od količine kandid. Epitelijske celice nizko število kandid običajno tolerirajo, medtem ko pričnejo ob visokem številu kandid izločati pro-vnetne citokine, ki aktivirajo celice imunskega sistema (9). *C. albicans* se odziva na spremembe v svoji okolici s spreminjanjem izražanja različnih genov, ki je lahko odvisno tudi od imunskega statusa bolnika, kar lahko privede do spremembe v njenem obnašanju od benignega komenzala do invazivnega patogena (10).

KANDIDA IN ČREVESNA SLUZNICA, PREHOD PREKO EPITELIJSKE PREGRADE

Prehod *C. albicans* v krvni obtok preko črevesne sluznice je zapleten proces, med katerim mora kandida preiti več komponent sluznične pregrade. Prehod poteka po različnih poteh, pri čemer gliva uporablja različne mehanizme. Transcelularno pot sestavljata endocitoza in aktivno prodiranje. Za endocitozo sta pomembni predvsem dve beljakovini. Prva je Als3, ki deluje kot invazin, tako da sproži lastno endocitozo s strani epitelijske celice. Drugi invazin je Ssa1, ki je izražen na površini hif in prispeva k endocitozi, odvisni od kadherinov. Aktivno prodiranje je prevladujoč mehanizem, za katerega je nujno potreben prehod kvasovk v hife, ki se postopoma daljšajo in prodirajo skozi epitelijske celice. Sposobnost tvorbe hif se pri večini kandid smatra kot pomemben virulenčni dejavnik, izjema je *C. glabrata*, ki lahko povzroča življenjsko nevarne okužbe brez tvorbe hif (3). Tvorba hif poveča pritrditev kandida na epitelijske celice, olajša vdor vanje in privede do poškodbe epitelijskih celic. Ta je lahko posledica mehničnega učinka hif, aktivacije posebnih poti celične smrti ali virulenčnih dejavnikov, značilnih za hife, kot je toksin kandidalin (6, 9). Pri medceličnem prehajanju pride do cepitve beljakovine E-kadherin v medceličnih adherentnih stikih. Pri tem načinu prehoda ostanejo epitelijske celice nepoškodovane. Tretjo pot predstavlja prehod preko M-celic, ki so črevesne epitelijske celice, specializirane za fagocitozo snovi iz prebavnega trakta in njihovo predstavitev fagocitom (6). Pri tej poti prehoda lahko *C. albicans* uporabi beljakovini Ssa1 in Als3 kot pri endocitozi ali β -glukan. Kandidate β -glukan izpostavijo imunskim celicam in s tem vplivajo na sistemski imunski odgovor nanje. Obstajajo tudi druge poti prehoda, ena izmed njih je izguba celovitosti sluznične pregrade, kar se lahko zgodi pri poznih fazah okužb črevesnih celic. Takrat pride do sprememb v medceličnih stikih, kar privede do aktivacije procesov, ki spodbujajo vnetje, aktivacijo inflammasomov in apoptozo. Slednji dogodki lahko povzročijo nekrozo enterocitov (5).

OKUŽBE S KANDIDAMI

Kandide so oportunistični patogeni, ki lahko povzročajo povrhnje in invazivne okužbe. Med povrhnje okužbe štejemo okužbe kože in sluznic. Izraz invazivna kandidoza uporabljamo za okužbo krvi, ki jo povzročajo kandide (kandidemija), in za okužbe notranjih organov in tkiv (tkivno invazivne oblike bolezni), ki lahko potekajo z ali brez kandidemije (npr. ognjki v trebušni votlini, peritonitis, osteomielitis) (11).

Okužbe sluznic, povzročene s *Candida* spp.

Orofaringealna kandidoza (OK)

Je pogosta pri starejših bolnikih, ki uporabljajo zobne proteze, pri bolnikih s sladkorno boleznijo, pri bolnikih na dolgotrajnem antibiotičnem zdravljenju, pri bolnikih z motnjo imunosti (npr. levkemija in druga rakava obolenja, zdravljenje z glukokortikoidi, kemoterapijo ali radioterapijo v predelu glave in vratu, okužba s HIV) ter pri tistih, ki zaradi astme ali rinitisa uporabljajo inhalacijske glukokortikoide.

Najpogostejše jo povzroča *C. albicans*, za katero so *in vitro* dokazali, da se bolje adherira na epiteljske celice kot ostale vrste kandid (4).

Najpogostejša oblika OK je soor, za katerega so značilne bele, skutaste obloge jezika, dlesni, ustne sluznice in sluznice žrela, ki jih lahko z brisanjem odstranimo. Gre za psevdomembrane, sestavljene iz kandide, odlučenih epiteljskih celic, levkocitov, bakterij, keratina, nekrotičnega tkiva in ostankov hrane (3, 4). Bolniki s soorom so lahko brez simptomov ali navajajo občutek vate v ustih, izgubo okusa in bolečine pri žvečenju ter požiranju. Diagnoza je običajno klinična (12). Najbolj resen zaplet nezdravljenega soora je razširitev okužbe v požiralnik, do česar pride skoraj izključno pri bolnikih z motnjo imunosti (3, 4).

Redkejšje oblike OK so (povzeto po 3, 4):

1. Akutna atrofična kandidoza je nespecifična atrofija jezika, ki naj bi bila posledica akutne psevdomembranozne kandidoze. Pri bolnikih opazimo simetrične spremembe na hrbtišču jezika, za katere sta značilna izguba papil in eritem.
2. Kronična atrofična kandidoza je pogosta pri osebah, ki nosijo zobne proteze. Gre za kronični vnetni odziv in tanjšanje epitelija pod zobno protezo. Bolniki navajajo pekoče bolečine v ustni votlini. Za bolezen sta značilna kronični eritem in edem, ki sta prisotna običajno na nebu, na mestu pritiska zobne proteze. Pojavlja se pri 24–60 % oseb, ki nosijo zobne proteze, pri čemer je pogostejša pri ženskah. Pri tej obliki OK je prevalenca okužb s *C. glabrato* višja kot pri ostalih oblikah OK (15–30 %) (4).
3. Angularni heilitis je vnetje ustnih kotov, ki ga vedno ne povzroča kandida. Značilni so bolečina, rdečina in razpoke v predelu ustnih kotov.
4. Kandidna levkoplakija ali kronična hipeplastična kandidoza se kaže s čvrstimi belimi plaki na bukalni sluznici in jeziku. Ima podaljšan potek in lahko v redkih primerih predstavlja prekancerozo.

Vse oblike OK običajno zdravimo lokalno s klotrimazolom ali nistatinom, medtem ko hujše oblike zdravimo s flukonazolom (13).

Vulvovaginalna kandidoza (VVK)

Je najpogostejša oblika sluznične kandidoze. Pojavlja se pri ženskah, ki uporabljajo peroralno kontracepcijo in nosečnicah, kar pripisujejo povečani ravni estrogena. Drugi nevarnostni de-

javniki za VVK so zdravljenje z antibiotiki (zlasti β -laktami) in glukokortikoidi, slabo urejena sladkorna bolezen, okužba s HIV in uporaba materničnih vložkov. Pojavnost VVK narašča pri ženskah, ki zaradi sladkorne bolezni tipa 2 prejemajo zaviralce natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (SGLT2) (4).

Skoraj tri četrtine žensk ima vsaj eno epizodo VVK v življenju, 50 % med njimi ima vsaj eno ponovitev, pri 8 % žensk gre za ponavljajočo obliko VVK (več kot 3 epizode letno) (3).

Bolnice najpogosteje navajajo srbenje vulve in belkast izcedek iz nožnice. Ob tem so lahko prisotni še disparevnija, dizurija in vaginalno draženje (3, 12). Simptomi se običajno pojavijo teden dni pred menstruacijo, medtem ko pričetek menstrualne krvavitve praviloma privede do izboljšanja (4). Diagnoza VVK je najpogosteje klinična. Zdravili izbora sta lokalni klotrimazol ali mikonazol. Hude oblike VVK zdravimo z dvema do tremi odmerki flukonazola 150 mg, ki ga bolnice vzamejo na vsakih 72 ur. Ponavljajoče oblike VVK zdravimo s flukonazolom dnevno 10 do 14 dni in nato enkrat tedensko 150 mg šest mesecev (14).

Invazivna kandidoza

Med invazivne oblike kandidoze štejemo okužbo krvi, povzročeno s kandidami (kandidemija) in prizadetost notranjih organov ali tkiv (tkivno-invazivna kandidoza).

Klinična slika kandidemije je pestra: od vročinskega stanja pa vse do septičnega šoka, ki ga ne moremo ločiti od septičnega šoka, povzročenega z bakterijami (4). V večini primerov gre za endogene okužbe, ki so posledica predhodne kolonizacije s kandidami. Pomembno je, da ločimo med bolniki, ki so s kandidami samo kolonizirani in ne potrebujejo protiglivnega zdravljenja, ter bolniki s povečanim tveganjem za invazivno kandidozo. Slednja je pogostejša pri bolnikih, ki so močno kolonizirani s kandido. Tveganje za invazivno kandidozo lahko ocenimo s kandida kolonizacijskim indeksom (KKI), ki predstavlja razmerje med številom predelov telesa (z izjemo krvi), na katerih smo dokazali poseljenost s kandido, in številom vseh testiranih mest. Testiramo lahko ustni predel žrela ali aspirat sapnika, želodčno vsebino, bris presredka ali vzorec blata, vzorec urina, bris kirurške rane ali vsebine trebušnih drenov ter vstopna mesta osrednjih žilnih katetrov (OŽK). Pri izračunu KKI upoštevamo le izolate iste vrste kandid. Pittet s sod. je razvil korigiran KKI, ki predstavlja zmnožek KKI in razmerja med številom testiranih predelov telesa, ki so močno kolonizirani s kandido, in številom vseh testiranih predelov telesa z dokazano rastjo kandidate (15). Korigiran KKI še bolje ločuje med bolniki, ki so s kandido kolonizirani ali okuženi. Oba indeksa so proučevali predvsem pri bolnikih z visokim tveganjem za invazivno kandidozo.

Kandide lahko vstopajo v krvni obtok preko OŽK, glavno vstopno mesto pa predstavlja sluznica prebavil. Zdravilo izbire za zdravljenje kandidemije so ehinokandini (anidulafungin, kaspofungin ali mikafungin). Vsem bolnikom z dokazano kandidemijo med bolnišničnim zdravljenjem moramo opraviti ultrazvok srca (za izključitev infekcijskega endokarditisa) ter pregled očesnega ozadja (za izključitev endoftalmitisa). Po uvedbi protiglivnega zdravljenja enkrat dnevno ali vsak drugi dan jemljemo hemokulture do njihove negativizacije. Kandidemijo brez zapletov zdravimo 14 dni po negativizaciji hemokultur in umiritvi simptomov. Ob dokazanih zapletih dolžino zdravljenja ustrezno podaljšamo. Vsem bolnikom s kandidemijo odstranimo ali vsaj zamenjamo OŽK, v kolikor bolnikovo stanje to dopušča (14).

Kandida se lahko med razsojem po krvi naseli na številne notranje organe in povzroči njihovo prizadetost (npr. jetra, ledvice, pljuča, srce, oči, osrednje živčevje). Prizadetost neka-

terih notranjih organov pa je lahko posledica neposrednega širjenja kandid iz npr. predrtega črevesa (3, 4).

Kandidoza sečil

Osamitev kandid v urinu (kandidurija) lahko predstavlja onesnaženje vzorca, naselitev drenažnih sistemov ali okužbo. Onesnaženje je pogosto zlasti ob neustrezni oddaji vzorca urina. Kandido pogosto osamimo v urinu hospitaliziranih bolnikov, zlasti bolnikov s sladkorno boleznijo, bolnikov, zdravljenih z antibiotiki ter bolnikov z urinskim katetrom. Dolgotrajnejšo kandidurijo zasledimo pri bolnikih po odstranitvi urinskega katetra, če imajo sladkorno bolezen, motnje v odtoku urina iz sečnega mehurja z rezidualnim urinom, kreiran Brickerjev mehur ali ortotopni rezervoar iz črevesja (3). Pri bolnikih brez simptomov kandidurija skoraj vedno odraža naselitev, ki praviloma izzveni z odstranitvijo sprožilnega dejavnika (npr. urinskega katetra). Pri ocenjevanju klinične pomembnosti kandidurije vedno upoštevamo bolnikovo simptomatiko, saj količina kandid v urinu in piurija nista zanesljiva parametra, ki bi ločevala med onesnaženjem vzorca, naselitvijo in okužbo (3, 4).

Okužbe sečil, ki jih povzroča *Candida*, delimo na okužbe spodnjih in okužbe zgornjih sečil. Razvijejo se lahko ascendentno ali hematogeno. Okužba sečnega mehurja najpogosteje nastane zaradi ascendentnega načina širjenja. Le v redkih primerih je kandidni cistitis simptomatski. Zlasti pri bolnikih z vezikoureteralnim refluksom ali z zaporo v odtoku urina se lahko vnetje širi tudi v zgornja sečila in privede do nastanka pielonefritisa in v redkih primerih kandidatemije (nevtropenični bolniki, bolniki s kandidurijo, ki imajo invazivne posege na sečilih) (14).

Bolniki s kandidno okužbo zgornjih sečil imajo vročino, levkocitozo in bolečine ledveno, kar klinično težko ločimo od bakterijske okužbe zgornjih sečil. Kandidate lahko ob tem vdrejo v ledvične papile, kar privede do nekroze papil in njihove sprostitve v ledvični meh. Pri ultrazvočni preiskavi ledvic lahko v tem primeru vidimo glivno žogo (bezoar), sestavljeno iz nekrotične ledvične papile in vnetnih celic. Bezoar lahko povzroči zaporo ureteropelvičnega stika, kar se kaže z renalnimi kolikami. Najpogosteje pride do okužbe parenhima ledvic ob hematogenem širjenju kandid (4). V tem primeru se pojavijo v ledvicah številni mikroabscesi. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih z inzulinom, je možen razvoj emfizematoznega pielonefritisa (3). Bolniki s kandidno okužbo parenhima ledvic običajno nimajo znakov okužbe sečil, v ospredju so predvsem sistemski znaki, kot so vročina, hemodinamska nestabilnost in ledvična okvara različne stopnje. Pri polovici bolnikov lahko kandidate osamimo iz hemokultur (4).

Pristop k obravnavi bolnikov s kandidozo sečil je odvisen od klinične slike.

Odraslih bolnikov z brezsimptomno kandidurijo ne zdravimo, razen če imajo nevarnostne dejavnike za invazivno okužbo (npr. nevtropenični bolniki, bolniki, pri katerih je v kratkem načrtovan operativni poseg na sečilih). Nevtropenične bolnike zdravimo enako kot bolnike z invazivno kandidozo. Bolnike, pri katerih je v kratkem načrtovan operativni poseg na sečilih, zdravimo s flukonazolom 400 mg ali 6 mg/kg dnevno ali z amfotericin B deoksiholatom 0,3–0,6 mg/kg dnevno nekaj dni pred in nekaj dni po operativnem posegu. Priporočena je tudi odstranitev urinskega katetra, če je to možno (14).

Bolnika s simptomatskim cistitisom zdravimo odvisno od dokazanega povzročitelja in njegove občutljivosti za protiglivična zdravila s flukonazolom 200 mg ali 3 mg/kg dnevno 14 dni ali amfotericin B deoksiholatom 0,3 do 0,6 mg/kg dnevno od enega do sedmih dni. Priporočena je tudi odstranitev urinskega katetra, če je to možno (14).

Pielonefritis, povzročen s kandido, zdravimo odvisno od dokazanega povzročitelja in njegove občutljivosti za protiglivična zdravila s flukonazolom 200–400 mg ali 3–6 mg/kg 14 dni ali amfotericin B deoksiholatom 0,3–0,6 mg/kg dnevno od enega do sedmih dni. Ob tem je treba zagotoviti normalen pretok urina v sečnih poteh ter bolnikom z nefrostomami ali opornicami v sečevodu vsadke odstraniti ali zamenjati, če je to možno (14).

Bolnike z dokazanim bezoarjem zdravimo enako kot bolnike s pielonefritisom, potrebujejo pa kirurško odstranitev bezoarja (14).

Meningitis

Meningitis je lahko posledica kandidemije, lahko pa se pojavi zaradi okužbe likvorskega obvoda, poškodbe osrednjega živčevja (OŽ) in invazivnih diagnostično-terapevtskih postopkov (npr. lumbalna punkcija, operativni poseg) na OŽ. Klinična slika je podobna bakterijskemu meningitisu (vročina, glavobol, izraženi meningitisni znaki, motnja zavesti). Pri bolnikih z likvorskim obvodom se lahko pojavita vročina in njegovo slabše delovanje. Diagnozo potrdimo z lumbalno punkcijo. Kandida meningitis zdravimo z liposomalnim amfotericinom B v odmerku 5 mg/kg dnevno, ki mu lahko dodamo flucitozin 25 mg/kg 4x dnevno (14). V Sloveniji sicer flucitozina ni na voljo. Ob ugodnem odzivu na začetno zdravljenje lahko preidemo na flukonazol 400–800 mg dnevno. Druge možnosti začetnega zdravljenja predstavljata flukonazol ali vorikonazol. Ehinokandini niso primerni za zdravljenje okužb OŽ, ker slabo prehajajo preko krvno-možganske pregrade, prav tako tudi posakonazol. Vsem bolnikom z likvorskimi obvodi, ki razvijejo kandida meningitis, moramo obvoode odstraniti. Če to ni mogoče, morajo prejeti preko obvoda še amfotericin B deoksiholat intratekalno v odmerku 0,01 mg od 0,5 mg v 2 ml 5 % glukoze (14).

Endokarditis

Endokarditis je eden izmed najbolj nevarnih zapletov kandidemije. Kandidate so sicer najpogostejše povzročiteljice glivnega endokarditisa. Med nevarnostne dejavnike poleg prisotnosti umetnih srčnih zaklopk in znotrajvenskega injiciranja drog uvrščamo še prisotnost OŽK, kemoterapijo in predhodni bakterijski endokarditis. Pri bolnikih lahko poleg prizadetosti srca opazimo periferne embolizme (možen je tudi endoftalmitis) in sistemske znake okužbe. Diagnozo potrdimo ob osamitvi kandid iz krvi z ultrazvočno preiskavo srca. Zdravilo izbora so ehinokandini, drugo možnost zdravljenja predstavlja liposomalni amfotericin B 3–5 mg/kg dnevno, ki mu lahko dodamo flucitozin. Skoraj vsi bolniki s kandidnim endokarditisom potrebujejo kirurško zdravljenje (zamenjava okužene srčne zaklopke) (14).

Peritonitis, povzročen s kandidami

Je lahko zaplet peritonealne dialize, kirurškega posega v trebušni votlini, poškodbe trebuha, predrtja votlega organa v trebušni votlini in presaditve čvrstega organa (3). Povečano tveganje za okužbo s *Candida* spp. v trebušni votlini imajo bolniki, ki so bili dolgotrajno zdravljeni z antibiotiki širokega spektra in so močno poseljeni s *Candida* spp. (3, 14, 16). Sicer lahko pri bolnikih s peritonitisom, ki ga povzroča kandida, pride do kandidemije (pri približno 25 % bolnikov po predrtju črevesa ali dehiscenci anastomoze in pri približno 5 % bolnikov na peritonealni dializi) (3, 4). Izkustveno protiglivično zdravljenje uvedemo bolnikom s hudim peritonitisom, pri katerih najdemo vsaj tri od naslednjih štirih kriterijev: hemodinamska nestabilnost, ženski spol, operativni poseg v zgornjem prebavnem traktu in antibiotično zdravljenje, ki traja

več kot 48 ur. Prav tako je priporočena uvedba protiglivnega zdravljenja pri vseh bolnikih z bolnišnično pridobljenim peritonitisom, pri katerih porastejo glive v peritonealni tekočini (to ne velja za zaprte drenažne sisteme) (17). V pomoč pri uvedbi protiglivnega zdravljenja nam je lahko tudi serumska koncentracija β -D-glukana, ki ima visoko negativno napovedno vrednost (18). Zdravilo izbire so ehinokandini. Ob tem je nujno potrebna vzpostavitev kontinuitete črevesa in odstranitev dializnega katetra (3, 4).

Med redkeje okužbe, povzročene s kandidami, spadajo še okužbe kosti in naravnih ter umetnih sklepov, mediastinitis, perikarditis in endoftalmitis (12).

Sindrom kronične kandidoze

Sindrom kronične kandidoze je zelo popularen pojem, ki je deležen velike pozornosti laične javnosti. Zajema številne simptome (npr. kronična utrujenost in pomanjkanje energije, alergije, prebavne težave, napihjenost, motnje spomina [»možganska megla«], nizek libido, mrzle roke in noge, velika želja po sladkem, kruhu in testeninah itd.), ki naj bi bili posledica prekomernega razraščanja kandidate v telesu. Znanstvenih dokazov, ki bi potrjevali povezavo med navedenimi težavami in prekomernim razraščanjem kandidate, ni.

Znano je, da lahko preraščanje kandidate poslabša nekatere bolezni prebavil, kot sta Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis. Vendar je zelo malo dokazov, da bi sprememba diete pomembno vplivala na prekomerno razraščanje gliv v prebavnem traktu. Kliničnih raziskav, ki bi potrjevale, da dieta pozdravi katero od navedenih bolezenskih stanj, prav tako ni.

Kljub temu se ljudje pogosto odločijo za očiščevalno dieto, s katero odstranijo živila, kot so sladkor, bela moka, kvas in siri, ki naj bi povzročala prekomerno razraščanje kandidate. Počutje mnogih se s spremembo diete izboljša, vendar je to predvsem posledica uživanja bolj kvalitetne, manj procesirane hrane (19).

ZAKLJUČEK

Kandidate kot komenzali naseljujejo človeško telo in so pomemben predstavnik črevesne mikrobiote, zlasti zaradi interakcij z bakterijami, ki so lahko sinergistične ali antagonistične. Kandidate naseljujejo kožo in sluznico prebavnega ter urogenitalnega trakta. S pomočjo zapletenih mehanizmov lahko v posebnih okoliščinah vstopijo preko sluznične pregrade v krvni obtok. Posledično pride do kandidemije, ki lahko poteka tudi z zapleti, kot so infekcijski endokarditis, meningitis in endoftalmitis. Kandidate so tako lahko pri posamezniku komenzal in povzročajo lokalne okužbe, včasih pa tudi okužbe, ki so lahko življenjsko nevarne.

LITERATURA

1. Li H, Miao MX, Jia CL, Cao YB, Yan TH, Jiang YY, Yang F. Interactions between *Candida albicans* and the resident microbiota. *Front Microbiol* 2022; 20; 13: 930495.
2. Pikelj Pečnik A. Kandidoza. In: Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017; p. 544–6.
3. Lionakis MS, Edwards JE. *Candida* species. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2020: 3087–102.

4. Sobel JD. Candidiasis. In: Hospenthal DR, Rinaldi MG. Diagnosis and treatment of fungal infections. Springer; 2015: 101–17.
5. Basmaciyan L, Bon F, Paradis T, Lapaquette P, Dalle F. *Candida albicans* interactions with the host: crossing the intestinal epithelial barrier. Tissue Barriers 2019; 7: 1612661.
6. Sprague JL, Kasper L, Hube B. From intestinal colonization to systemic infections: *Candida albicans* translocation and dissemination. Gut Microbes 2022; 14: 2154548.
7. Alonso-Roman R, Last A, Mirhakkak MH, Sprague JL, Möller L, Großmann P, et al. Lactobacillus rhamnosus colonisation antagonizes Candida albicans by forcing metabolic adaptations that compromise pathogenicity. Nat Commun 2022; 9: 13: 3192.
8. Alonso-Monge R, Gresnigt MS, Román E, Hube B, Pla J. Candida albicans colonization of the gastrointestinal tract: A double-edged sword. PLoS Pathog 2021; 2;17: e1009710.
9. Jacobsen ID. The role of host and fungal factors in the commensal-to-pathogen transition of *Candida albicans*. Curr Clin Microbiol Rep 2023; 10: 55–65.
10. Day AW, Kumamoto CA. Interplay between host and Candida albicans during commensal gut colonization. PLoS Pathog 2023; 14; 19: e1011607.
11. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers 2018; 11; 4: 18026.
12. Vazquez JA. Overview of candida infections. Waltham, Massachusetts: UpToDate; 2022 [cited 2024 Feb 09]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-candida-infections>.
13. Čižman M., Beović B. Sistemsko zdravljenje glivnih okužb pri odraslih. In: Čižman M, Beović B, ur. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013. p.148–52.
14. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 15; 62: e1–50.
15. Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. Intensive Care Med 2014; 40: 1429–48.
16. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et. Al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. Surg Infect (Larchmt) 2017; 18: 1–76.
17. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin JM, Mertes PM; Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar); Société de réanimation de langue française (SRLF); Laterre PF, Misset B; Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF); Bru JP, Gauzit R, Sotto A; Association française de chirurgie (AFC); Brigand C, Hamy A; Société française de chirurgie digestive (SFCD); Tuech JJ. Guidelines for management of intra-abdominal infections. Anaesth Crit Care Pain Med 2015; 34: 117–30.
18. Xia R, Wang D. Risk factors of invasive candidiasis in critical cancer patients after various gastrointestinal surgeries: A 4-year retrospective study. Medicine 2019; 98: e17704.
19. <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/consumer-health/expert-answers/candida-cleanse/faq-20058174>. Dostop 17.3.2024.

**OKUŽBE S PLESNIMI –
Ali imajo lahko tudi osebe brez specifičnih imunskih motenj
(OBIM) okužbe s plesnimi? Kdaj zdraviti in koliko časa?**

**MOLD INFECTIONS –
*Can individuals without specific immune disorders also have
mold infections? When to treat and for how long?***

Barbara Kokošar Ulčar,¹ Rok Besal¹

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Plesni so v našem okolju široko razširjene, vendar pri ljudeh brez imunskih motenj redko povzročajo okužbe. Najpogostejše gre za povrhnje okužbe ali saprofitno kolonizacijo, redko se z vdihovanjem spor ali preko poškodovane kože razvije invazivna oblika bolezni. Kolonizacija s plesnimi in možnost prehoda v invazivno obliko je pogostejša pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi obolenji, neurejeno sladkorno boleznijo, jetrno cirozo, bolnikih z globokimi poškodbami, kirurškimi ali opeklinskimi ranami ter pri mehansko ventiliranih bolnikih s hudo obliko gripe ali covid-19. Za učinkovito zdravljenje, še posebej pri bolnikih z invazivnimi okužbami, je ključna zgodnja postavitev diagnoze in hitra uvedba protiglivnih zdravil, pogosto je potreben kirurški poseg. Invazivne okužbe s plesnimi kljub napredkom v zdravljenju ostajajo resen zdravstveni izziv z visoko stopnjo smrtnosti.

Ključne besede: Okužbe s plesnimi, aspergiloza, mukormikoza, osebe brez imunskih motenj

ABSTRACT

Molds are widely spread in our environment, but they rarely cause infections in humans without immune disorders. Typically, these infections manifest as superficial infections or saprophytic colonization, with invasive forms of the disease developing rarely through inhalation of spores or via damaged skin. Colonization by molds and the potential transition to invasive forms are more common in patients with chronic lung diseases, uncontrolled diabetes, liver cirrhosis, individuals with deep injuries, surgical or burn wounds, and mechanically ventilated patients with severe influenza or covid-19. Early diagnosis and prompt initiation of antifungal therapy, especially in patients with invasive infections, are crucial for effective treatment, often requiring surgical intervention. Despite advancements in the treatment of invasive mold infections, they remain a significant health challenge with a high mortality rate.

Key words: Mold infections, aspergillosis, mucormycosis, immunocompetent individuals

UVOD

Plesni ali vlaknate glive so ubikvitarni organizmi, ki se nahajajo v zemlji in razpadajočem rastlinju. Sestavljene so iz številnih razvejanih, praviloma septiranih hif, ki tvorijo micelij. Človek se lahko okuži z vdihovanjem spor ali ob poškodbi kože, npr. preko kirurških ali poškodbenih ran in preko kontaminiranih intravenskih pristopov (1). Pri zdravem človeku plesni pogosto kolonizirajo sluznico dihal, vendar redko povzročijo okužbe, najpogostejše gre za povrhnje prizadetosti organov ali tkiv. Invazivne okužbe so ob dobrem imunskem statusu redke (2), dejavniki tveganja za pogostejšo kolonizacijo in možen prehod v invazivno obliko so predvsem kronična pljučna bolezen, neurejena sladkorna bolezen (SB), jetrna ciroza, sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) v sklopu virusnih okužb dihal (gripe in SARS CoV-2) in hude opekline oz. globoke kirurške ali poškodbene rane (3-5). Invazivne diseminirane okužbe so lahko tudi nevaren zaplet intravenske uporabe prepovedanih drog (3). V prispevku predstavlja spekter možnih okužb s plesnimi pri osebah brez specifičnih imunskih motenj (OBIM) in njihovo zdravljenje.

ASPERGILOZA

Plesni rodu *Aspergillus* najdemo tako v naravi kot v notranjosti človeških prebivališč (npr. v kletih). Kolonizacija dihal je najpogostejša pri bolnikih s kroničnimi pljučnimi boleznimi. Človek se običajno okuži z vdihovanjem spor. Pri zdravi osebi obrambni mehanizmi dihal (migetalčni epitelij, pljučni makrofagi, polimorfonuklearni levkociti, celice ubijalke, aktivirane T-celice pomagalk) praviloma preprečujejo invazivno okužbo (1), zato aspergili poleg preobčutljivostnih reakcij (alergijske bronhopulmonalne aspergiloze – ABPA in alergijskega glivičnega sinusitisa) najpogostejše povzročajo saprofitno kolonizacijo (aspergilom v preobstoječi pljučni kavitaciji ali obnosnih votlinah) in povrhnje okužbe (otomikozo, onihomikozo, keratitis) (4). Pri kroničnih pljučnih bolnikih lahko pride tudi do počasi napredujoče kronične pljučne aspergiloze (CPA). Angioinvazivne oblike pljučne aspergiloze in diseminirane oblike (infekcijski endokarditis, okužba osrednjega živčevja, osteomielitis) so pri OBIM zelo redke (6-10).

Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA) in alergijski glivni sinusitis

ABPA je preobčutljivostna reakcija, ki nastane pri dovzetnih posameznikih z znano astmo ali cistično fibrozo zaradi prekomernega imunskega odziva na različne aspergilne antigene. Kronično vnetje bronhialne sluznice, ki značilno poteka z obdobji poslabšanj in izboljšanj, sčasoma pripelje do obstrukcije dihalnih poti, poškodb bronhialnega epitelija in bronhiektazij (11). V krvi so značilno povišane vrednosti celokupnih in za *A. fumigatus* specifičnih serumskih IgE protiteles, določamo pa tudi prisotnost precipitirajočih in IgG protiteles proti *A. fumigatus*; možna je eozinofilija v krvi. Na slikovnih preiskavah so vidni infiltrati in centralne bronhiektazije (12). Cilj zdravljenja je preprečiti akutne zagone bolezni in napredovanje v pljučno fibrozo ali kronično pljučno aspergilozo. Pri akutnih zagonih so temelj zdravljenja sistemski kortikosteoridi, smernice ameriškega združenja za infektologijo (IDSA) iz leta 2016 pri akutnem zagonu ali ponavljajoči se ABPA svetujejo kombinacijo kortikosteroidov in itraconazola. Alternativa itraconazolu je vorikonazol, ki ga nekateri bolniki bolje prenašajo. (12). Med preobčutljivostne reakcije uvrščamo tudi **alergijski glivni sinusitis**, ki se pojavlja pri bolnikih z znanim kroničnim alergijskim rinitisom. Pri zdravljenju je pomembno zago-

toviti prezračenost sinusov, korist zdravljenja s kortikosteroidi ali protiglivnimi zdravili ni bila dokazana (12).

Povrhnja aspergiloza

Otomikoza (okužba zunanjega sluhovoda) je najpogostejše posledica kolonizacije z vrsto *Aspergillus niger*. Plesen je prisotna na ušesnem maslu in odluščenem epitelu. Terapija je kirurška (toaleta rane) (12). Aspergili so tudi redki povzročitelji **onihomikoze** (okužba nohtov) in **keratitis**a. Slednji je navadno zaplet poškodbe ali kirurškega posega na roženici in ga zdravimo z lokalnim natamicinom ali vorikonazolom, v primeru globlje lezije ali slabega odziva na zdravljenje pa je potrebna dodatna kirurška oskrba (12).

Kronična pljučna aspergiloza (CPA)

CPA je dolgotrajna, vsaj tri mesece trajajoča okužba pljuč z aspergili, ki se pojavlja v več med seboj prekrivajočih oblikah in praviloma prizadene OBIM s kronično boleznijo pljuč. Najpogostejša oblika bolezni je kronična kavitarna pljučna aspergiloza (CCPA), ki lahko vodi v kronično fibrozirajočo obliko ali subakutno invazivno aspergilozo (SAIA), manj pogoste manifestacije pa so aspergilusni noduli in enostavni aspergilom (13). Bolezen se praviloma razvije v že obstoječih pljučnih votlinah, ki so posledica kronične pljučne bolezni (npr. tuberkuloze, buloznega emfizema, sarkoidoze, kongenitalnih cist ali bakterijskega pljučnega abscesa) (13). **Enostavni aspergilom** je konglomerat, sestavljen iz glivnih hif, fibrina, mukusa in celičnih ostankov, ki nastane v preobstoječi pljučni votlini (ponavadi v zgornjih pljučnih režnjih) ali v obnosnih votlinah (najpogostejše v maksilarnem sinusu). Na rentgenski sliki pljuč je znotraj votline vidna trdna okrogla masa. Praviloma je asimptomatski, lahko pa se pojavijo življenje ogrožujoče hemoptize. Zdravimo ga s kirurško odstranitvijo (13). Za **CCPA** so značilne številne pljučne kavitacije, ki lahko vsebujejo aspergilome. Značilna je dodatna sistemska in lokalna prizadetost dihal s povišanimi vnetnimi kazalci v krvi. Nezdravljena CCPA lahko vodi do večanja in zlitja kavitacij, razvoja perikavitarnih infiltratov, perforacije plevre in prehoda v **kronično fibrozirajočo obliko** s fibrotično destrukcijo vsaj dveh lobusov pljuč in močno okrnjeno pljučno funkcijo (13). Pri bolnikih z blago imunsko motnjo (npr. pri bolnikih s SB, kahektičnih bolnikih, odvisnikih od alkohola, starostnikih) se lahko razvije **SAIA**, ki ima podobne klinične in radiološke značilnosti kot CCPA, le da je napredovanje bolezni hitrejše (13). Diagnozo CPA postavimo na podlagi slikovne diagnostike, kulture aspergilov iz sputuma in visokih titrov protiteles proti aspergilom v krvi. Pri SAIA lahko dodatno dokažemo galaktomanan (GM) v krvi, patohistološko pa so v pljučnem parenhimu vidne hife (13). Protiglavno zdravljenje CPA (z izjemo enostavnega aspergiloma, kjer je zdravljenje izključno kirurško) je dolgotrajno, najmanj 4 do 6 mesecev. Zaradi številnih možnih součinkovanj z drugimi zdravili in stranskih učinkov ga je potrebno skrbno nadzorovati. Prva terapija izbora je itraconazol, uporabljamo tudi vorikonazol in posakonazol, pri bolnikih s progresivno boleznijo in pri neuspehu ali neprenašanju terapije s triazoli pa zdravimo intravensko z ehinokandini in liposomalnim amfotericinom B (L-AmB). Kirurška resekcija se svetuje pri bolnikih, ki imajo hude hemoptize, najpogostejše se opravi lobektomija (4, 13).

Invazivna pljučna aspergiloza (IPA)

IPA je najpogostejša oblika invazivne aspergiloze, za katero praviloma zbolevajo bolniki s hudo imunsko motnjo – predvsem osebe s hudo nevtropenijo in hematološkimi obolenji. Pri OBIM so primeri IPA opisani predvsem pri bolnikih s težkim potekom gripe ali covid-19 ter pri kritično bolnih s kronično pljučno boleznijo, jetrno cirozo ali ARDS. Pri teh bolnikih se IPA pojavi sekundarno zaradi predhodno poškodovanega epitelijskega tkiva, ki aspergilom po predhodni kolonizaciji omogoča invazijo v tkiva (7). Incidenca z gripo povezane pljučne aspergiloze (IAPA) je ocenjena med 1 % in 9 % (14), medtem ko incidenca s covid-19 povezane pljučne aspergiloze (CAPA) v študijah znaša med 0 do 34 %. Predvideva se, da je vzrok za širok razpon incidence CAPA posledica pomanjkanja standardne definicije CAPA ob začetku epidemije, zaradi česar je bila le-ta najverjetneje precenjena (5). Klinična slika IPA je neznatna in jo težko razlikujemo od virusnih ali bakterijskih pljučnic. Na možnost IPA pomislimo predvsem pri mehansko ventiliranih bolnikih z nepojasnjeno vročino, poslabšanjem dihalne odpovedi in/ali prisotnostjo za IPA značilnih sprememb na slikovnih preiskavah (15). Pri kritično bolnih biopsije, ki bi diagnosticirale patohistološko in mikrobiološko potrdila, ne izvajamo, zato ob kliničnem sumu in/ali značilnih spremembah na slikovnih preiskavah verjetno diagnozo IPA postavimo z opravljeno bronhoalveolarno lavažo (BAL) in določanjem serumskih glivnih markerjev. V BAL opravimo neposredni mikroskopski pregled, kultivacijo na glive ter določamo vrednosti GM, v pomoč so nam lahko tudi test veržne reakcije s polimerazo (PCR) na *Aspergillus spp.* in hitri antigenski test lateralne imunodifuzije (LFD), pri čemer je okužbo pri OBIM zaradi pomanjkljive standardizacije včasih težko ločiti od kolonizacije (15). Ker zgodnje zdravljenje dokazano pomembno vpliva na preživetje, se zanj odločimo že v primeru verjetne diagnoze. Terapija izbora je vorikonazol, alternativni sta posakonazol in izavukonazol. Uporablja se lahko tudi L-AmB. Trajanje protiglivičnega zdravljenja je odvisno od bolnikove osnovne bolezni in odziva na terapijo in traja minimalno 6 do 12 tednov, običajno pa z zdravljenjem nadaljujemo, dokler znaki in simptomi okužbe ne izzvenijo (12).

Druge redke invazivne okužbe z aspergili pri OBIM

Invazivna kožna aspergiloza je opisana pri bolnikih z obsežnimi opeklinami ali kirurškimi ranami. Rana je pordela, prisotna je nekroza s sredinsko razjedo, ki spominja na piodermo gangrenosum. Diagnozo postavimo patohistološko z odvzemom vzorca tkiva pod dermisom. Zdravilo izbora je vorikonazol, priporočajo tudi kirurško odstranitev primarnega fokusa (12).

Aspergiloza osrednjega živčevja je pri OBIM navadno posledica širjenja okužbe iz priležnih tkiv (obnosnih votlin, ušesnega področja, tudi pri nevrokirurških posegih), redkeje gre za hematogeni razsoj, npr. pri osebah, ki si injicirajo droge (OID) (16). V primerjavi z bolniki z oslabilim imunskim sistemom, kjer pogosto prihaja do žilne invazije, pri OBIM opisujejo pojav solitarnih granulomov in možganskih abscesov (17), pogostejša je tudi subakutna ali kronična oblika meningitisa (9). Za postavitev dokončne diagnoze je potrebna biopsija lezije ali porast aspergilov iz likvorja (18), pri čemer je kultura v likvorju pozitivna le v slabi tretjini primerov meningitisa (9). Pri diagnostiki si pomagamo tudi z določanjem galaktomanana v likvorju in z molekularnimi metodami - PCR (18). Zdravljenje je kirurško v kombinaciji s protiglivično terapijo z vorikonazolom. Čas trajanja protiglivičnega zdravljenja ni povsem določen, v različnih študijah je razpon od 8 – 14 tednov do 5 – 12 mesecev (9). Preživetje bolnikov

ob ustreznem zdravljenju je v primerjavi z imunsko oslabelemi osebami boljše, pomembna je pravočasno postavljena diagnoza in opravljena kirurška drenaža (9).

Aspergilni osteomielitis najpogosteje prizadene bolnike po posegih na hrbtenici in OID. Osteomielitis vretenc ali reber je običajno posledica pljučne aspergiloze, pri osteomielitisu lobanje pa se okužba razširi iz priležnih žarišč. Diagnozo postavimo na podlagi z biopsijo pridobljene kulture in patohistološkega vzorca (19). Protiglavno zdravljenje z vorikonazolom je dolgotrajno (minimalno 8 tednov, pogosto več kot 6 mesecev), praviloma ga kombiniramo z dodatno kirurško oskrbo (odstranitev mrtvine) (12).

Aspergilni endokarditis predstavlja četrtno vseh primerov glivnih endokarditisov. Primarno prizadene bolnike z umetnimi srčnimi zaklopkami. Pri OBIM je bolezen izjemno redka, najpogosteje je opisana pri OID. Diagnoza je zahtevna, hemokulture običajno tudi pri napredovani bolezni ostanejo negativne. Smrtnost kljub kirurškemu in protiglavnemu zdravljenju znaša blizu 100% (10). Svetuje se čimprej kirurški poseg za preprečitev perifernih embolusov in uvedbo protiglavnega zdravljenja z vorikonazolom ali L-AmB. Po kirurški menjavi zaklopke je potrebna doživljenjska protiglavna terapija (12).

MUKORMIKOZA

Mukormikoza v primerjavi z ostalimi plesnimi prizadene bolj heterogeno populacijo. V anamnezi pogosto najdemo podatek o penetrantni poškodbi, opeklini, predhodni operaciji ali uporabi intravenskih drog, zabeleženi so tudi primeri hudih okužb mehkih tkiv po eksplozijah v vojnih razmerah. Redkeje so opisani primeri pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, drisko in podhranjenostjo. Pomemben dejavnik tveganja je metabolna acidoza (npr. diabetična ketoacidoza), kjer nizek pH zmanjša zmožnost transferina, da bi ta vezal prosto železo, zato ga plesni lahko izkoristijo za pospešeno rast hif (20). Pri bolnikih s kritično obliko covid-19 lahko zaradi uporabe glukokortikoidov, hiperglikemičnega stanja in hiperferitinemije pride do s covid-19 povezane mukormikoze (CAM) (21). Do okužbe pride z vdihovanjem spor ali z vnosom spor preko poškodovane kože (perkutano), zelo redko (pri podhranjenih osebah) tudi z zaužitjem (22). Zaradi majhnosti zigomicetnih spor, ki se lahko uspešno izognejo obrambnemu mehanizmu zgornjih dihal, se ob vdihu velikega inokuluma pri OBIM lahko razvije počasi napredujoča pljučna mukormikoza (23). Večje spore se odlagajo v nosnih školjkah in povzročajo sinusitis. Spore se lahko prilepijo tudi na izpostavljene beljakovine predhodno poškodovanega epitelijskega prebavnega trakta (npr. zaradi citotoksičnega učinka kemoterapije, okužbe ali SB) in ga z izločanjem toksinov še dodatno poškodujejo. Pri obrambi ima veliko vlogo predvsem fagocitni sistem, okvara njegove aktivnosti (ob nevtropeniji, zdravljenju z glukokortikoidi, ob hiperglikemiji ali acidozi) pa hifam omogoča neovirano rast in izredno hitro širjenje (23). Klinična slika je zato odvisna od imunskega statusa in pridruženih bolezni. Ob pojavu nekrotičnih lezij, sumljivih za mukormikozo, je ključna hitra diagnostika, ki temelji na patohistološkem in mikrobiološkem oz. molekularnem dokazu plesni (24). Pozno postavljena diagnoza poveča verjetnost diseminirane oblike in s tem povezanega slabšega izhoda (24, 25). Zdravljenje sestoji iz čimprej kirurške odstranitve nekrotičnega tkiva in uvedbe protiglavnega zdravljenja. Potrebno je urediti dejavnike tveganja za okužbo (npr. hiperglikemijo in diabetično ketoacidozo). Prvo zdravilo izbora je L-AmB, ki ga lahko ob slabem odzivu oz. ob prehodu na peroralno obliko zdravljenja kasneje zamenjamo za posakonazol ali izavukona-

zol. Celotno protiglavno zdravljenje je dolgotrajno in ga svetujejo do izzvenetja kliničnih in radioloških znakov bolezni (24).

Rinocerebralna mukormikoza

Okužba je sprva locirana ob nosnih školjkah in sinusih, ob dejavniki tveganja (diabetični ketoacidozi, hudi nevtropeniji) pa lahko hitro napreduje v orbito ali možgane. Za bolnike s slabo urejeno SB je značilna rinoorbitalna oblika bolezni, ki se lahko izrazi tudi kot prva manifestacija neodkrita SB. Začetni simptomi vdora v sinuse so podobni kot pri ostalih sinusitisih. Ob napredovanju okužbe pride do angioin vazije, pojava tromboz in nekrotičnih lezij, ki se klinično odražajo s spremembami barve tkiva v rdečo, vijolično in nato v črno. Iz sinusov se okužba hitro razširi v sosednje strukture. Na slikovnih preiskavah (CT/MR) so običajno opisani znaki hudega sinusitisa, včasih pa ob začetku bolezni le-te še ne pokažejo odstopanj od normale (24, 25).

Pljučna mukormikoza

Pljučna mukormikoza ima pri OBIM atipičen, počasnejši potek (23). Pojavijo se lahko mikotične anevrizme pljučnih arterij, obstrukcija bronhov ali asimptomatski solitarni noduli. Pri bolnikih s SB se lahko razvijejo endobronhialne lezije, ki povzročajo obstrukcijo glavnih bronhov ali pa zaradi angioin vazije pride do erozije velikih pljučnih žil, kar se odraža s hemoptizami. Pljučna mukormikoza se lahko kontinuirano razširi v druge organe, npr. preko diafragme v abdomen. V redkih primerih v predobstoječih pljučnih kavitacijah nastane micetom, ki vodi v počasni napredujoči nekrotizirajoči pljučnico ali sindrome preobčutljivosti (23). Diagnoza mukormikoze pljuč je zahtevna, saj se bolezen kaže na podoben način kot okužba pljuč z ostalimi plesnimi (predvsem IPA). Na CT prsnega koša lahko v zgodnjem poteku okužbe opazimo multiple pljučne infiltrate (> 10), plevralni izliv in zgostitve z reverznim halo znakom (24). Diagnoza temelji na patohistološkem prikazu hif, ki se tipično cepijo pod pravim kotom, in na kultivaciji glive iz biopta. Možen pokazatelj pljučne mukormikoze je tudi prisotnost neseptiranih hif v sputumu ali v BAL, vendar je občutljivost obeh omenjenih preiskav nizka, v študiji Kontoyannis et al. je bila ocenjena na 25 % (26).

Mukormikoza kože in mehkih tkiv

Kožna mukormikoza je najpogostejša oblika mukormikoze pri OBIM (24). Nastane kot primarna okužba zaradi direktne inokulacije spor v poškodovano kožo. Prične se kot boleč eritem, ki se razvije v nekrozo in kasneje črno esharo. Okužba lahko hitro napreduje v globlja tkiva (fascijo in mišice). Nekrotizirajoči fasciitis je sicer redek, vendar ima zelo slabo prognozo. Sekundarne okužbe kože v sklopu diseminirane bolezni so redke. Pri zdravljenju je poleg protiglavne terapije zelo pomembna dosledna toaleta rane (24, 27).

Redke oblike mukormikoze

Osteomielitis najpogosteje nastane kot posledica direktne inokulacije spor pri poškodbi, možno je tudi širjenje iz kože ali hematogeni izvor. Simptomi so nespecifični, pojavita se lokalna bolečina in rdečina, vročina je navadno odsotna (28). ***Primarna mukormikoza prebavnega trakta*** se lahko pojavi pri podhranjenih bolnikih in nedonošenih otrocih in najpogosteje prizadene želodec, po pogostnosti mu sledi debelo črevo. Prične se kot ulkus s klinično sliko vročine,

bolečin v trebuhu in hematemaze. Okužba se lahko zaplete s peritonitisom, ishemijo kolona in perforacijo črevesja. Diagnoza je običajno postavljena pozno (29). **Mukormikoza ledvic** je posledica fungemije, ki lahko prizadene OID. Klinično je prisotna bolečina v ledvenem predelu in povišana telesna temperatura. Prizadeti sta lahko obe ledvici hkrati. Urinokultura je skoraj vedno sterilna, CT preiskava pa pokaže neostro omejena hipodenzna področja, ki kažejo na pielonefritis, ali več majhnih žarišč, ki lahko predstavljajo abscese. (30). **Okužba osrednjega živčevja** običajno nastane z neposrednim razsojem bolezni iz obnosnih votlin. Opisani so tudi primeri izolirane prizadetosti osrednjega živčevja pri OID, kjer abscesi v povezavi s sočasnim infekcijskim endokarditisom najpogosteje prizadenejo bazalne ganglije. Kultivacija likvorja je negativna, diagnozo postavimo na podlagi biopsije ali resekcije prizadetega tkiva (31). **Diseminirana mukormikoza** je pri OBIM zelo redka. Ogroženi so predvsem bolniki, zdravljeni z deferoksaminom, preko katerega plesen za svojo rast pridobiva prosto železo. Primarni vir okužbe so najpogosteje pljuča. Diagnoza se običajno postavi *post mortem* (22).

OSTALE REDKE PLESNI, KI POVZROČAJO OKUŽBE PRI OBIM

Ostale vrste plesni, ki se nahajajo v našem okolju, pri OBIM redko povzročajo okužbe. Najpogostejše gre za lokalne okužbe, povezane s poškodbo ali kirurškim posegom.

Scedosporium apiospermum je prisoten v zemlji in onesnaženih vodah. Pri bolnikih s cistično fibrozo pogosto kolonizira dihalne poti in lahko, podobno kot pri ABPA, sproži alergijski odziv (32). Okužba se razvije po vdihovanju spor ali z njihovim direktnim vnosom preko poškodovane kože. Pri OBIM najpogosteje opisujejo s poškodbo povezane okužbe mehkih tkiv in osteomielitis, ki se lahko pojavi tudi več let po poškodbi (33). Opisani so tudi primeri keratitisa in endoftalmitisa ter redki primeri prizadetosti osrednjega živčevja in pljučne prizadetosti pri utopljenicah (34). Zdravljenje scedosporioze je težavno in dolgotrajno, opisani so relapsi in rezistenca na zdravljenje z L-AmB. Priporoča se kombinacija protiglivnega zdravljenja z vorikonazolom in dodatne kirurške oskrbe (34).

Lomentospora prolificans pri OBIM povzroča predvsem s poškodbo povezane okužbe mehkih tkiv in kosti. Opisani so primeri onihomikoze in keratitisa pri bolnikih, ki nosijo kontaktne leče in pri bolnikih po operaciji pterigija (35). Gliva je običajno intrinzično odporna na več protiglivnih zdravil. Najboljšo *in vitro* aktivnost ima vorikonazol, ki sinergistično deluje s terbinafinom, zato je njuna kombinacija tudi prva izbira zdravljenja (34).

Fusarium spp. pri OBIM najpogosteje povzroča keratitis in onihomikozo. Opisane so tudi s poškodbo povezane povrhnje in globoke okužbe kože, primeri micetoma in kronični sinusitis. Pri bolnikih z obsežnimi opeklinami ali hudimi poškodbami lahko pride tudi do diseminirane okužbe, kjer so hemokulture v nasprotju z aspergilozo pogosto pozitivne. Zdravljenje fusarioze je zahtevno, saj je plesen *in vitro* relativno odporna na večino protiglivnih zdravil. Svetujejo kirurško odstranitev prizadetega tkiva. Keratitis lahko zdravimo s suspenzijo 5% natamicina. Globoke okužbe zdravimo z L-AmB ali vorikonazolom, pri invazivnih okužbah pa poročajo tudi o uspešnosti kombinacije vorikonazola in L-AmB oz. vorikonazola in terbinafina (34).

ZAKLJUČEK

Okužbe s plesnimi pri OBIM so redke. V primerjavi z okužbami pri imunsko oslabeledih osebah običajno potekajo bolj subakutno ali kronično in so pogostejše površinske. Ključen izziv pri

obravnavi teh okužb je pravočasna postavitev diagnoze, kar ob odsotnosti klasičnih dejavnikov tveganja pogosto predstavlja svojevrsten izziv. Smernice za diagnozo in zdravljenje okužb s plesnimi temeljijo na podlagi raziskav, kjer so bile vključene predvsem imunsko oslabele osebe, zato je pri OBIM potreben individualiziran pristop, pri katerem je potrebno upoštevati tako vrsto in resnost okužbe kot tudi morebitne dejavnike tveganja. Potrebne so nadaljnje raziskave, kjer bi se opredelilo dodatne dejavnike tveganja, razvila učinkovitejša diagnostična orodja in oblikovalo jasne terapevtske strategije.

LITERATURA

1. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1870-84.
2. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore).* 2000; 79:250-60.
3. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 23-34.
4. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015; 70:270-7.
5. Kariyawasam RM, Dingle TC, Kula BE, Vandermeer B, Sligl WI, Schwartz IS. Defining COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28:920-7.
6. Moreno-González G, Ricart de Mesones A, Tazi-Mezalek R, Marron-Moya MT, Rosell A, Mañez R. Invasive Pulmonary Aspergillosis with Disseminated Infection in Immunocompetent Patient. *Can Respir J.* 2016; 2016: 7984032.
7. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:621-5.
8. Zhang R, Wang S, Lu H, Wang Z, Xu X. Misdiagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a clinical analysis of 26 immunocompetent patients. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7:5075-82.
9. Antinori S, Corbellino M, Meroni L, Resta F, Sollima S, Tonolini M, et al. Aspergillus meningitis: a rare clinical manifestation of central nervous system aspergillosis. Case report and review of 92 cases. *J Infect.* 2013; 66:218-38.
10. Thompson GR, 3rd, Jenks JD, Baddley JW, Lewis JS, 2nd, Egger M, Schwartz IS, et al. Fungal Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev.* 2023; 36:e0001923.
11. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest.* 2009; 135:805-26.
12. 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; 63:e1-e60.
13. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016; 47: 45-68.
14. Schauwvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018; 6: 782-92.

15. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21: e149-e62.
16. McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med.* 2014; 371:150-60.
17. Meena DS, Kumar D, Bohra GK, Kumar G. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment outcome of CNS aspergillosis: A systematic review of 235 cases. *Infect Dis Now.* 2021; 51: 654-60.
18. 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. *Clin Infect Dis.* 2020; 71: 1367-76.
19. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, Moriyama B, Sipsas NV, Kontoyiannis DP, et al. *Aspergillus* osteomyelitis: epidemiology, clinical manifestations, management, and outcome. *J Infect.* 2014; 68: 478-93.
20. Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 16-22.
21. Ozbek L, Topcu U, Manay M, Esen BH, Bektas SN, Aydin S, et al. COVID-19-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Clin Microbiol Infect.* 2023; 29:722-31.
22. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 634-53.
23. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13: 236-301.
24. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19: e405-e21.
25. Ajdari A, Zolfagharypoor A, Firouzifar M, Akbarpour M. Rhinocerebral mucormycosis in immunocompetent patients: a case report and review of literature. *Infection.* 2023; DOI: 10.1111/myc.12075
26. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 851-6.
27. Arnáiz-García ME, Alonso-Peña D, González-Vela Mdel C, García-Palomo JD, Sanz-Giménez-Rico JR, Arnáiz-García AM. Cutaneous mucormycosis: report of five cases and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62:e434-41.
28. Taj-Aldeen SJ, Gamaletsou MN, Rammaert B, Sipsas NV, Zeller V, Roilides E, et al. Bone and joint infections caused by mucormycetes: A challenging osteoarticular mycosis of the twenty-first century. *Med Mycol.* 2017; 55:691-704.
29. Spellberg B. Gastrointestinal mucormycosis: an evolving disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2012; 8:140-2.
30. Levy E, Bia MJ. Isolated renal mucormycosis: case report and review. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 5:2014-9.
31. Hopkins RJ, Rothman M, Fiore A, Goldblum SE. Cerebral mucormycosis associated with intravenous drug use: three case reports and review. *Clin Infect Dis.* 1994; 19: 1133-7.

32. Schwarz C, Brandt C, Antweiler E, Krannich A, Staab D, Schmitt-Grohe S, et al. Prospective multicenter German study on pulmonary colonization with *Scedosporium* /*Lomentospora* species in cystic fibrosis: Epidemiology and new association factors. *PLoS One*. 2017; 12: e0171485.
33. Taj-Aldeen SJ, Rammaert B, Gamaletsou M, Sipsas NV, Zeller V, Roilides E, et al. Osteoarticular Infections Caused by Non-*Aspergillus* Filamentous Fungi in Adult and Pediatric Patients: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e2078.
34. Hoenigl M, Salmanton-Garcia J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21:e246-e57.
35. Jenks JD, Seidel D, Cornely OA, Chen S, van Hal S, Kauffman C, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasive *Lomentospora prolificans* infections: Analysis of patients in the FungiScope registry. *Mycoses*. 2020; 63: 437-42.

MIKROBIOTA IN VEČKRATNO ODPORNE BAKTERIJE

MICROBIOTA AND MULTIDRUG RESISTANT BACTERIA

Maja Rupnik,^{1, 2} Aleksander Mahnič^{1, 2}

¹Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano, Maribor

²Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

IZVLEČEK

Večkratno odporne bakterije (VOB) najdemo v črevesni in v drugih mikrobiotah pri človeku. Zaradi kolonizacijske rezistence, ki je ena izmed ključnih vlog zdrave mikrobiote, je število VOB nizko in čas kolonizacije običajno kratek. V prispevku opisujemo vlogo mikrobiote kot rezervoarja za VOB ali za gene za odpornost (rezistom) ter pristope za modulacijo mikrobiote, s katerimi lahko zmanjšujemo kolonizacijo z VOB. Te lahko uporabljamo tako pri zdravljenju kot preprečevanju okužb.

Ključne besede: črevesna mikrobiota, rezistom, fekalna transplantacija, disbioza

ABSTRACT

Any microbiota on human body can contain multidrug resistant bacteria (MDRB). Due to colonization resistance, a key role of a healthy microbiota, their numbers are low, and the duration of colonization is typically short. Here we describe the importance of the microbiota as a reservoir for MDRB or resistance genes (resistome). We also describe the new microbiota targeted strategies to reduce colonization with MDRB. These can be used in both the treatment and prevention of infections.

Keywords: gut microbiota, resistome, fecal microbial transplantation, dysbiosis

UVOD

Mikrobiote različnih predelov našega telesa se razlikujejo v številu mikroorganizmov, njihovi pestrosti in prisotnih skupinah mikroorganizmov (1). Mikrobiote pogosto enačimo z bakterijskimi populacijami, saj so te najštevilčnejše ter najbolj raziskane. Vendar mikrobiote vključujejo tudi bakteriofage, glive, arheje in enocelične praživali. Vsi ti mikroorganizmi so v stalni medsebojni interakciji ter interakciji z gostiteljem. V prispevku dajemo poseben poudarek na črevesno mikrobioto, ki je med vsemi najbolj raziskana.

MIKROBIOTA KOT REZERVOAR VEČKRATNO ODPORNIH BAKTERIJ

Pomembne večkratno odporne bakterije (VOB) lahko najdemo kot del stalne mikrobne združbe v mikrobiotah različnih anatomskih predelov. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, druge enterobakterije in enterokoke najdemo v črevesni mikrobioti in mikrobioti sečil. *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* sta bolj pogosti na koži, a jih najdemo tudi v mikrobiotah drugih predelov. *Pseudomonas aeruginosa* je prav tako prisotna v prebavilih, sečilih, na koži in v dihalih. Naštete vrste so lahko občutljive ali nosilke determinant odpornosti, pri čemer slednjemu botrujejo selekcijski pritiski zaradi izpostavljenosti antibiotikom ter izpostavljenost VOB oziroma njihovi vnosi iz okolja.

Čeprav zgoraj naštete vrste običajno najdemo v mikrobiotah, so pri zdravih ljudeh prisotne v majhnem številu. Mikrobiota v zdravem uravnoteženem (evbiotičnem) stanju namreč aktivno preprečuje naseljevanje potencialno patogenih vrst oziroma jih vzdržuje v nizkem deležu. Ta pojav imenujemo kolonizacijska rezistenca, ki se zmanjša, če se mikrobiota poruši (disbioza). Če je oseba izpostavljena VOB v času disbioze, bodo te uspešneje naselile proste niše v črevesni mikrobioti.

Kolonizacijska rezistenca je ena od pomembnih funkcij mikrobiote in temelji na različnih mehanizmih, ki vključujejo direktno uničevanje, metabolne interakcije ali posredno delovanje preko imunskega sistema (2). V različnih mehanizmih kolonizacijske rezistence sodelujejo različni komenzalni mikroorganizmi, ti pa se razlikujejo tudi med posameznimi VOB (3). Poznavanje teh skupin komenzalov je ključno pri razvoju intervencij za posredno preprečevanje kolonizacije z VOB, ki vključujejo vplive na mikrobioto (npr. novi kompleksni probiotiki).

MIKROBIOTA KOT REZERVOAR GENOV ZA ODPORNOST

Verjetnost in trajanje kolonizacije z VOB sta odvisna od stanja mikrobiote. Četudi se VOB v mikrobioti ne ohranijo, pa se lahko ohranijo njihovi geni. Iz VOB se v mikrobioti s horizontalnimi genskimi prenosi širijo geni za odpornost na preostale komenzale, kjer se nato ohranjajo dlje časa in od koder se lahko dalje prenesejo na predhodno občutljive patogene bakterije. Frekvenca genskih prenosov se poveča v vnetnem okolju in disbiozi (4).

Medtem ko 'mikrobiom' imenujemo celoto vseh genov ali celotnega genetskega materiala posamezne mikrobiote, je 'rezistom' pojem, s katerim označujemo vse gene za odpornost, ki jih najdemo v določeni mikrobioti. Rezistom se zaradi genskih prenosov s časom spreminja, pri čemer s starostjo narašča število genov za odpornost v črevesni mikrobioti (5).

Gene za odpornost najdemo v vseh mikrobiotah. V raziskavi 8972 javno dostopnih mikrobiomov iz različnih delov telesa so primerjali številčnost in raznolikost genov za odpornost (6). V preiskovani množici so prevladovali vzorci črevesne mikrobiote ($n = 7589$), ostali vzorci so bili še iz ustne votline, s kože, sputum, iz nosne votline in nožnice. Študija je obsegala zdrave posameznike in različne bolnike iz različnih geografskih predelov. V povprečju je imel vsak mikrobiom 15 genov za odpornost. Najbolj raznoliki so bili geni za odpornost v črevesu, sledili so ustna votlina, sputum in koža. Številčno je bilo največ genov za odpornost v sputumu (mediana 17,5) nato v črevesu (mediana 16), v ustih (mediana 11) in na koži (mediana 4).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA VEČJO PRISOTNOST VOB V MIKROBIOTI – IZPOSTAVLJENOST IN DISBIOZA

Pri ljudeh in na živalskih modelih so pokazali, da je kolonizacija z VOB kratkotrajna (nekaj dni), če je mikrobiota uravnotežena in funkcionalna (7, 8). V primeru porušene mikrobiote se kolonizacija izrazito podaljša, npr. kolonizacija z enterobakterijami, odpornimi na karbapeneme, med hospitalizacijo in po hospitalizaciji variira od 43 do 387 dni (9).

Med vire VOB prištevamo okolje, hrano in stike z živalmi in ljudmi. Nosilstvo VOB se močno poveča, kadar imamo kombinacijo visoke izpostavljenosti in porušene mikrobiote. Dva tipična primera tovrstne situacije sta hospitalizacija in potovanje.

V bolnišnicah se poveča izpostavljenost VOB, saj so te zaradi stalnega selekcijskega pritiska antibiotikov pogosto prisotne tako pri bolnikih kot v bolnišničnem okolju (10). Hospitalizirani bolniki imajo lahko poleg izpostavljenosti antibiotikom prisotne še številne druge dejavnike, ki negativno vplivajo na mikrobioto, kot so zdravljenje z drugimi zdravili (11), prisotnost vnetnih procesov, kronična obolenja in stres (1). V študiji, ki smo jo izvedli skupaj z UKC Maribor, smo ugotovili, da se bolniki, hospitalizirani na Oddelku za gastroenterologijo, lahko razdelijo glede na tip porušene mikrobiote v tri skupine (gruče) (12). Ta razdelitev je bila neodvisna od bolezenskega stanja bolnikov (diagnoze), pač pa je vsaka gruča imela značilen mikrobní podpis; to je značilno sestavo prevladujočih bakterij. Pokazali smo, da je izrazito porušenje črevesne mikrobiote povezano s prevlado enterokokov pri eni skupini ali enterobakterij pri drugi skupini. V študiji sicer nismo ugotavljali prisotnosti VOB, vendar ti rezultati kažejo, kako različni tipi disbioze omogočijo oziroma dajejo prednost različnim skupinam potencialnih patogenov (12).

Na potovanjih imamo zaradi stresa in spremenjene prehrane prav tako neuravnoteženo mikrobioto. Odvisno od destinacije in načina potovanja smo lahko bolj ali manj izpostavljeni VOB. Številne študije kažejo, da je za kolonizacijo z VOB najbolj tvegano potovanje v Indijo in Azijo, saj je ob povratku do 30 % potnikov koloniziranih z vsaj eno VOB (13). Ob natančnem dnevnem spremljanju so na primer ugotovili, da je bil prav vsak izmed prostovoljcev med potovanjem v Laos vsaj enkrat v času potovanja koloniziran z vsaj eno VOB (8).

Zaradi širjenja VOB v okolju je neugodna kombinacija hkratne izpostavljenosti VOB in porušenega stanja črevesne mikrobiote vse pogostejša tudi v domačem okolju. Gledano globalno se je kolonizacija z *E. coli*, izločevalko ESBL od leta 2001 do 2005 v bolnišnicah povišala za trikrat (od 7 % na 25,7 %), v domačem okolju pa kar za desetkrat (z 2,6 % na 26,4 %) (14). Tudi zdravi posamezniki v domačem okolju imajo občasno in kratkotrajno disbiozo. To smo potrdili v študiji, ki trenutno poteka v našem laboratoriju (Miklavčič in Rupnik, neobjavljeno) in kjer smo pol leta spremljali spremembe v črevesni mikrobioti pri devetih zdravih prostovoljcih. Pri posameznikih smo ugotovili nihanje v sestavi in pestrosti črevesne mikrobiote, še posebej izrazite perturbacije smo pričakovano opazili po antibiotični terapiji. Drugi dejavniki, ki lahko v domačem okolju škodljivo vplivajo na mikrobioto, so neustrezna prehrana, stres, okužbe, prekomerno uživanje alkohola ali jemanje različnih zdravil (1, 11).

POSLEDICE PRISOTNOSTI VOB V MIKROBIOTI

Prisotnost VOB v mikrobioti vodi v širjenje genov za odpornost in poveča možnost prenosa bakterij in endogenih okužb (10, 15), manj znan pa je vpliv na težji potek pridruženih okužb in bolezni (16–18).

Kolonizacija z večkratno odpornimi enterobakterijami je povezana s tipom disbioze, za katerega je značilen upad striktnih anaerobov in s tem posledično izdelave kratkoverižnih maščobnih kislin (butirat, acetat, propionat). Ena od funkcij butirata je vzdrževanje tesnosti črevesnega epitela, zato se ob zmanjšanju njegove koncentracije prepustnost črevesa poveča. To omogoča lažji prehod bakterij iz črevesa in poveča tveganje endogenih okužb. V kohorti hospitaliziranih bolnikov so imeli nosilci enterobakterij, odpornih proti karbapenemu (CRE), povečano tveganje za bakteriemijo v primerjavi z bolniki brez CRE (18). Povečan prehod bakterij in njihovih metabolitov iz črevesa je povezan tudi s sistemskimi vnetnimi procesi in spremembami v delovanju imunskega odziva. Slednje predstavlja enega od mehanizmov, preko katerih črevesna mikrobiota vpliva na različne organe (osi črevo-možgani, črevo-koža, črevo-pljuča itd.), saj lahko črevesna disbioza, povezana z VOB, povzroči zmanjšanje imunskega odziva tudi v drugih organih. V živalskem modelu so pokazali, da je pri miškah, koloniziranih s tremi različnimi sevi večkratno odporne *K. pneumoniae* (NDM, KPC ali OXA-48), okužba pljuč s *P. aeruginosa* potekala težje (7).

MIKROBIOTA KOT TARČA ZA PREPREČEVANJE KOLONIZACIJE Z VOB

Mikrobiota ima pomembno vlogo pri preprečevanju kolonizacije in s tem širjenja VOB. Zato se razvijajo nove strategije nadzora širjenja VOB, ki temeljijo na mikrobioti kot terapevtski tarči. Ker visoka izpostavljenost in porušena mikrobiota najbolj vplivata na kolonizacijo z VOB, sta to tarči, kjer lahko na kolonizacijo najbolj vplivamo. Pristop modeliranja je pokazal, da je imelo zmanjševanje obeh dejavnikov značilen sinergistični učinek (19). V modelu je že majhno zmanjšanje vnosa VOB s hrano in vodo (izpostavljenost) ter majhno zmanjšanje uporabe antibiotikov (vpliv na mikrobioto) močno zmanjšalo število genov za odpornost.

Z namenom zmanjševanja kolonizacije z VOB lahko na mikrobioto vplivamo na različne načine, kot so uživanje živih mikroorganizmov, vzdrževanje uravnotežene mikrobiote in preprečevanje škodljivih učinkov na mikrobioto.

Uporaba živih mikroorganizmov vključuje probiotike, mikrobnе bioterapevtske pripravke in fekalno transplantacijo (FMT) (2, 15). Probiotiki so živi sevi enega ali več mikroorganizmov. Fekalna transplantacija je prenos fecesa iz zdravega donorja v bolnika z namenom nadomestitve celotne mikrobiote in vzpostavljanja njenega ravnotežja. Zagotavljanje varnosti FMT je spodbudilo razvoj mikrobnih bioterapevtikov. To so pripravki živih mikroorganizmov, katerih sestava ni standardizirana ali v celoti poznana, kot velja za probiotike. Njihov namen je, podobno kot pri FMT, vzpostaviti funkcionalnost porušene mikrobiote.

Učinkovitost intervencij, ki ciljajo mikrobioto z namenom zmanjševanja VOB, je še precej slabo raziskana. Znan probiotični sev *Lactobacillus rhamnosus* GG se je izkazal za relativno dobro učinkovitega pri dekolonizaciji z enterokoki, odpornimi proti vankomicinu (VRE), medtem ko drugi probiotiki niso bili učinkoviti proti Gram negativnim VOB (15). Pri uporabi FMT in mikrobnih konzorcijev za preprečevanje ponovitev okužbe s *Clostridioides difficile* so kot stranski učinek opazili tudi zmanjšanje VOB (2). Študije uporabe FMT za zmanjševanje kolonizacije z VOB ali celo zdravljenje okužb z VOB (npr. okužb sečil) so maloštevilne, kažejo pa boljše rezultate v primerjavi s probiotiki (20–22). Uspešnost dekolonizacije se med študijami močno razlikuje (20–90 %) in je manjša za VRE kot za CRE (20). Težišče razvoja je

predvsem odkrivanje definiranih mikrobnih konzorcijev (skupine treh do petih vrst bakterij) s specifičnim delovanjem proti tarčnim vrstam VOB (3).

Med proizvodi za vzdrževanje uravnotežene mikrobiote so najbolj poznani prebiotiki, ki vsebujejo hranila za nam koristne komenzale. Med alternativne koncepte prištevamo tudi postbiotike, ki vsebujejo mikrobnne metabolite (butirat, encimi), sestavne dele bakterijskih celic (sestavine celične stene) ali mrtve mikroorganizme. Postbiotiki imajo imunomodulatorni učinek, delujejo na mikrobioto ali direktno na patogene. Tovrsten pristop je še novost in razumevanje učinkovitosti postbiotikov v kontekstu zmanjševanja kolonizacije z VOB je omejeno (23).

Za preprečevanje škodljivih učinkov antibiotikov na mikrobioto razvijajo pripravke, npr. oralne betalaktamaze, ki v črevesu razgradijo ostanke betalaktamskih antibiotikov, (24) ali pripravke aktivnega oglja, ki v debelem črevesu vežejo ostanke antibiotikov in tako ohranjajo mikrobioto (25).

ZAKLJUČEK

Mikrobiota ima ključno vlogo kot rezervoar za VOB ali gene za odpornost. Stanje neuravnotežene mikrobiote povzroči uspešnejšo in daljšo kolonizacijo z VOB ter večjo frekvenco genskih prenosov med VOB in komenzali v mikrobioti. Ukrepi, ki ciljno vzpostavljajo ravnovesje v mikrobioti, so nova strategija za preprečevanje širjenja VOB. Med pristopi je najučinkovitejša mikrobnna transplantacija, v razvoju pa so številni drugi pristopi, na primer uporaba mikrobnih bioterapevtikov.

REFERENCE

1. Martino C, Dillmore AH, Burcham ZM, Metcalf JL, Jeste D, Knight R. 2022. Microbiota succession throughout life from the cradle to the grave. *Nat Rev Microbiol* 20:707–720.
2. Nhu NTQ, Young VB. 2023. The Relationship Between the Microbiome and Antimicrobial Resistance. *Clin Infect Dis* 77:S479–S486.
3. Sorbara MT, Pamer EG. 2019. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. *Mucosal Immunol* 12:1–9.
4. Fishbein SRS, Mahmud B, Dantas G. 2023. Antibiotic perturbations to the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol* 21:772–788.
5. Tavella T, Turroni S, Brigidi P, Candela M, Rampelli S. 2021. The Human Gut Resistome up to Extreme Longevity. *mSphere* 6:e0069121.
6. Lee K, Raguideau S, Sirén K, Asnicar F, Cumbo F, Hildebrand F, Segata N, Cha C-J, Quince C. 2023. Population-level impacts of antibiotic usage on the human gut microbiome. *Nat Commun* 14:1191.
7. Le Guern R, Grandjean T, Stabler S, Bauduin M, Gosset P, Kipnis É, Dessein R. 2023. Gut colonisation with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* worsens *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Nat Commun* 14:78.
8. Kantele A, Kuenzli E, Dunn SJ, Dance DAB, Newton PN, Davong V, Mero S, Pakkanen SH, Neumayr A, Hatz C, Snaith A, Kallonen T, Corander J, McNally A. 2021. Dynamics of intestinal multidrug-resistant bacteria colonisation contracted by visitors to a high-endemic setting: a prospective, daily, real-time sampling study. *Lancet Microbe* 2:e151–e158.

9. Mo Y, Hernandez-Koutoucheva A, Musicha P, Bertrand D, Lye D, Ng OT, Fenlon SN, Chen SL, Ling ML, Tang WY, Barkham T, Nagarajan N, Cooper BS, Marimuthu K. 2020. Duration of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Carriage in Hospital Patients. *Emerg Infect Dis* 26:2182–2185.
10. Blanco N, O'Hara LM, Harris AD. 2019. Transmission pathways of multidrug-resistant organisms in the hospital setting: a scoping review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 40:447–456.
11. Lindell AE, Zimmermann-Kogadeeva M, Patil KR. 2022. Multimodal interactions of drugs, natural compounds and pollutants with the gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 20:431–443.
12. Mahnic A, Breskvar M, Dzeroski S, Skok P, Pintar S, Rupnik M. 2020. Distinct Types of Gut Microbiota Dysbiosis in Hospitalized Gastroenterological Patients Are Disease Non-related and Characterized With the Predominance of Either Enterobacteriaceae or Enterococcus. *Front Microbiol* 11:120.
13. Sridhar S, Turbett SE, Harris JB, LaRocque RC. 2021. Antimicrobial-resistant bacteria in international travelers. *Curr Opin Infect Dis* 34:423–431.
14. Bezabih YM, Bezabih A, Dion M, Batard E, Teka S, Obbole A, Dessalegn N, Enyew A, Roujeinikova A, Alamneh E, Mirkazemi C, Peterson GM, Bezabhe WM. 2022. Comparison of the global prevalence and trend of human intestinal carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* between healthcare and community settings: a systematic review and meta-analysis. *JAC Antimicrob Resist* 4:dlac048.
15. Wuethrich I, W Pelzer B, Khodamoradi Y, Vehreschild MJGT. 2021. The role of the human gut microbiota in colonization and infection with multidrug-resistant bacteria. *Gut Microbes* 13:1–13.
16. Himmelsbach V, Knabe M, Ferstl PG, Peiffer K-H, Stratmann JA, Wichelhaus TA, Hogardt M, Kempf VAJ, Zeuzem S, Waidmann O, Finkelmeier F, Ballo O. 2022. Colonization with multidrug-resistant organisms impairs survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 148:1465–1472.
17. Innes AJ, Mullish BH, Ghani R, Szydlo RM, Apperley JF, Olavarria E, Palanicawandar R, Kanfer EJ, Milojkovic D, McDonald JAK, Brannigan ET, Thursz MR, Williams HRT, Davies FJ, Marchesi JR, Pavlu J. 2021. Fecal Microbiota Transplant Mitigates Adverse Outcomes Seen in Patients Colonized With Multidrug-Resistant Organisms Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 11.
18. Korach-Rechtman H, Hreish M, Fried C, Gerassy-Vainberg S, Azzam ZS, Kashi Y, Berger G. 2020. Intestinal Dysbiosis in Carriers of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *mSphere* 5:e00173-20.
19. Todman H, Arya S, Baker M, Stekel DJ. 2023. A model of antibiotic resistance genes accumulation through lifetime exposure from food intake and antibiotic treatment. *PLoS One* 18:e0289941.
20. Bilsen MP, Lambregts MMC, van Prehn J, Kuijper EJ. 2022. Faecal microbiota replacement to eradicate antimicrobial resistant bacteria in the intestinal tract - a systematic review. *Curr Opin Gastroenterol* 38:15–25.
21. Macareño-Castro J, Solano-Salazar A, Dong LT, Mohiuddin M, Espinoza JL. 2022. Fecal microbiota transplantation for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *J Infect* 84:749–759.
22. Merrick B, Sergaki C, Edwards L, Moyes DL, Kertanegara M, Prossomariti D, Shawcross DL, Goldenberg SD. 2023. Modulation of the Gut Microbiota to Control Antimicrobial Resistance (AMR)-A Narrative Review with a Focus on Faecal Microbiota Transplantation (FMT). *Infect Dis Rep* 15:238–254.

23. Puccetti M, Xiroudaki S, Ricci M, Giovagnoli S. 2020. Postbiotic-Enabled Targeting of the Host-Microbiota-Pathogen Interface: Hints of Antibiotic Decline? *Pharmaceutics* 12:624.
24. Kokai-Kun JF, Roberts T, Coughlin O, Le C, Whalen H, Stevenson R, Wachter VJ, Sliman J. 2019. Use of ribaxamase (SYN-004), a β -lactamase, to prevent *Clostridium difficile* infection in β -lactam-treated patients: a double-blind, phase 2b, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 19:487–496.
25. Vehreschild MJGT, Ducher A, Louie T, Cornely OA, Feger C, Dane A, Varastet M, Vitry F, de Gunzburg J, Andreumont A, Mentré F, Wilcox MH. 2022. An open randomized multicentre Phase 2 trial to assess the safety of DAV132 and its efficacy to protect gut microbiota diversity in hospitalized patients treated with fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 77:1155–1165.

MIKROBIOM IN NEURODEGENERATIVNE BOLEZNI

MICROBIOME AND NEURODEGENERATIVE DISEASES

Daša Stupica,^{1,2} Fajko F. Bajrović^{2,3}

¹*Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

³*Nevrološka klinika, UKC Ljubljana*

IZVLEČEK

V zadnjih letih je postalo znano, da je črevesni mikrobiom, kjer domuje približno 100 trilijonov mikroorganizmov, vpleten v pojav zdravja in bolezni, kar je sprožilo eksponentno naraščanje interdisciplinarnega raziskovanja odnosa med črevesno mikrobioto in različnimi boleznimi. Črevo in osrednje živčevje sodelujeta preko črevesno-možganske osi, ki zajema nevronske, imunske in presnovne poti. Sestava črevesne mikrobiote je lahko povezana s patologijo nevroloških bolezni, zlasti neurodegenerativnih, katerih vzroki niso dokončno poznani. V prispevku je podanih nekaj informacij o povezavi med črevesno mikrobioto in neurodegenerativnimi boleznimi in možnostih zdravljenja, povezanega z mikrobioto.

Ključne besede: mikrobiom, mikrobiota, neurodegenerativne bolezni, črevesno-možganska os

ABSTRACT

In recent years, the gut microbiome, home to approximately 100 trillion microorganisms, has become recognized to be implicated in the development of both health and disease which has spurred an exponential increase in interdisciplinary research of the inter-relation between the gut microbiota and various diseases. The gastrointestinal tract and central nervous system interact through the gut-brain axis, which includes neuronal, immune, and metabolic pathways. The gut microbiota composition may be associated with the pathogenesis of neurological diseases, particularly neurodegenerative diseases, the underlying mechanism of which is insufficiently understood. This paper provides some information on the relationship between gut microbiota and neurodegenerative diseases and the application of microbiota-associated therapy.

Key words: microbiome, microbiota, neurodegenerative diseases, gut-brain axis

UVOD

Znano je, da črevesna mikrobiota lahko vpliva na številne bolezni, kot so vnetna črevesna bolezen, sindrom razdražljivega črevesa, alergične, nevrološke in presnovne bolezni ter psihiatrične motnje, in začenjamo razumeti mehanizme, s katerimi črevesna mikrobiota lahko učinkuje na

možgane (1). Funkcijska povezava med črevesom in možgani (črevesno-možganska os) je dvo-smerna in zajema neuroendokrine, nevronske, endokrine in imunske signalne poti. Preko teh poti presnovki črevesne mikrobiote, kot so kratko verižne maščobne kisline, gama aminobutirična kislina (GABA), serotonin, kinurenini, norepinefrin in histamin, uravnavajo številne fiziološke procese v možganih (2). Če se poruši sestava črevesnega mikrobioma (disbioza), se spremeni potovanje signalov v možgane, kar sproži vnetje, poveča oksidativni stres, motenje v presnovi energije in poveča degeneracijo celic, kar prispeva k patološkim procesom nekaterih nevroloških bolezni, zlasti k nevrodegeneraciji. Že staranje je pri človeku lahko povezano s pomembnimi spremembami v sestavi črevesne mikrobiote in z izgubo mikrobne pestrosti (3).

Za nevrodegenerativne bolezni je značilna napredujoča izguba funkcije nevronov, ki vodi v okvaro motoričnega in/ali kognitivnega delovanja organizma. Glavni dejavnik tveganja za nevrodegenerativne bolezni je genetska dovzetnost, vendar tudi dejavniki okolja vplivajo na njihov pričetek, razvoj in težo (4). Pri starejših bolnikih z nevrodegeneracijo so ugotovili velike spremembe črevesne mikrobiote, kar kaže, da so lahko spremembe črevesne mikrobiote eden od dejavnikov za nastanek nevrodegenerativnih bolezni (2), vendar ni jasno, ali ta vpliv poteka preko črevesno-možganske osi (3).

Najpogostejša nevrodegenerativna bolezen je Alzheimerjeva bolezen (AB), ki jo zaznamuje upad nevronov in sinaps ter posledično napredujoč upad kognitivnih in motoričnih funkcij. Ugotovili so, da je lahko sprememba v sestavi črevesne mikrobiote povezana z nastankom in potekom AB (3, 4). Voet s sod. je s sekvenciranjem 16S ribosomske RNK ugotovil zmanjšanje celotne količine in pestrosti črevesne mikrobiote pri bolnikih z AB v primerjavi z zdravimi preiskovanci (5). V drugi raziskavi so pri bolnikih s kognitivno motnjo in amiloidnimi depoziti v možganih, v črevesju našli povečano količino bakterij *Escherichia* spp. in *Shigella* spp. ter zmanjšano količino *Eubacterium rectale* in *Bacteroides fragilis*, v krvi pa povišane vnetne kazalce (6). Zdravi preiskovanci so imeli večjo pestrost črevesne mikrobiote kot osebe z blago kognitivno motnjo, in te večjo kot bolniki z AB; količina proteobakterij gama in enterobakterij je naraščala v obratni smeri, največ so jih imeli bolniki z AB. Poznanih je več kot 100 različnih presnovkov črevesne mikrobiote, vendar za večino še ne poznamo njihove vloge v patogenezi AB. Za butirično kislino, propionsko kislino in druge kratko verižne maščobne kisline je bilo ugotovljeno, da spodbujajo mikroglijo in astrocite ter zmanjšujejo vnetje in odlaganje amiloida β ter proteina tau v možganovini, ki sta udeležena v patogenezi AB (2, 3). Nekatere črevesne bakterije izločajo tudi velike količine lipopolisaharida in amiloidnih proteinov. Te učinkovine lahko v možgane vstopijo neposredno preko črevesne in krvno-možganske pregrade, lahko pa sprožijo vnetne reakcije in povečajo prepustnost navedenih pregrad. Amiloidni protein, ki ga tvori črevesna mikrobiota, lahko učinkuje na tolične receptorje TLR2 in povzroči tvorbo pro-vnetnih posrednikov, kot so interleukini (IL-17A, IL22), kar privede do spodbujanja tvorbe amiloidnega proteina v možganih (7).

Pogosta nevrodegenerativna bolezen je tudi Parkinsonova bolezen (PB). Pri bolnikih s PB so v črevesni mikrobioti ugotovili pomembno povečane nivoje indikana, kar kaže na disbiozo (8). Nadalje so pri bolnikih s PB z visoko ločljivostnim 16S sekvenciranjem ugotovili, da je bila količina prevotel za 77,6 % zmanjšana v primerjavi z zdravimi preiskovanci (9). Prevotele tvorijo mucin, ki ustvarja pregrado vzdolž črevesnega epitelija in ščiti pred vdorom patogenov. V podobni raziskavi so pri bolnikih s PB odkrili zmanjšano prisotnost bakterij *Roseburia* in *Faecalibacterium* spp., ki tvorijo butirat (substanca s protivnetnim učinkom), v primerjavi s

po starosti uravnoteženimi zdravimi kontrolami (3). Zaradi navedenih rezultatov in rezultatov dodatnih raziskav, ki jih zaradi prostorske omejitve prispevka ne navajava, raziskovalci menijo, da je črevesna mikrobiota lahko vpletena v patogenezo neurodegeneracije pri AB in PB (1–3).

UČINKI ČREVESNE MIKROBIOTE

Krepitev črevesne epitelijske pregrade

Epitelijska pregrada črevesa je ključni obrambni mehanizem, ki ščiti telo pred patogeni iz okolja in sestoji iz tesnih stikov med epitelijskimi celicami, plasti mucina s sekretornimi imunoglobulini A ter protimikrobnih peptidov. Eden od verjetnih mehanizmov delovanja črevesne pregrade je spodbujanje izražanja genov za tvorbo tesnih stikov, ki ga sprožijo nekatere bakterije, ki jih zaužijemo s hrano in pijačo. Nekatere vrste *Lactobacillus* povečajo izločanje mucina iz človeških črevesnih celic v pogojih *in vitro*, vendar ne vemo, če se to zgodi tudi *in vivo*. Ugotovili so, da že izločki *Lactobacillus* povečajo izločanje mucinskih celic, zato domnevajo, da lahko določena mikrobiota povečuje črevesno epitelijsko pregrado preko povečane tvorbe mucina (2, 3).

Preprečevanje črevesne okužbe

Lastna črevesna mikrobiota preprečuje vdor zunanjim patogenom z mehanizmi, kot so spremenjen pH v črevesju, izločanje protibakterijskih učinkovin in neposredno tekmovanje za adhezijska mesta in hranila na površini epitelija. Primer je driska po antibiotikih, povzročena s *Clostridioides difficile* (1, 2).

Urnnavanje imunskega odziva/Imunomodulacija

Črevesna mikrobiota lahko uravnava imunske odzive gostitelja, sproži aktivnost imunskih celic (npr. makrofage in antigen specifičnih citotoksičnih limfocitov T) in sproščanje citokinov. Ugotovili so npr., da lahko *Lactobacillus salivarius* in *Bifidobacterium breve* prispevata k stabilizaciji imunskega sistema in s podobnimi probiotičnimi bakterijami umirjata alergijske in avtoimunske bolezni (1–3).

Prehranske dobrobiti

Črevesna mikrobiota bogati prehranski vnos s tvorbo določenih vitaminov in biološko aktivnih presnovkov, npr. kratko verižnih maščobnih kislin, ki so s svojim trofičnim učinkom ključne za preživetje črevesnih epitelijskih celic (3).

MEHANIZMI UČINKA ČREVESNE MIKROBIOTE NA NEURODEGENERACIJO

V nadaljevanju je navedenih nekaj mehanizmov, s katerimi lahko črevesna mikrobiota neposredno ali posredno učinkuje na osrednje živčevje.

Tvorba učinkovitih presnovkov

Presnovki triptofana: Na živalskih modelih so pri živalih z AB ugotovili povišane serumske koncentracije kinurenina in 3-hidroksikinurenina (3-HK), ki sta vmesna presnovka triptofan-kinureninske

poti (10), pri živalih s PB pa povišane koncentracije 3-HK v čelni možganski skorji, putamnu in substanci nigri ter znižane koncentracijo kinureninske sečne kisline, kar povezujejo z možnim učinkom mikrobiote, saj lahko uporaba probiotikov spremeni koncentracije kinurenina. Ugotovili so tudi, da lahko nevrottransmitor serotonin, ki nastaja pretežno (90 %) v kromafinih črevesnih celicah in je presnovek triptofana, zmanjša tvorbo plakov amiloida β in uravnava kognitivno delovanje (11). Serotonin lahko proizvajata tudi *Escherichia coli* in *Enterococcus*, ki sta običajni črevesni bakteriji, zato domnevajo, da lahko črevesna mikrobiota učinkuje na delovanje osrednjega živčevja preko nadziranja tvorbe serotonina. Kratkoverižne maščobne kisline (pretežno butirat, propionat in acetat) so presnovek črevesne mikrobiote in nastanejo s fermentacijo neprebavljenih ogljikovih hidratov in beljakovin. Njihova sestava je odvisna od relativnega deleža bakterijskih vrst mikrobiote, npr. firmikuti tvorijo pretežno butirat, *Bifidobacteria* spp. pa pretežno laktat in acetat. Kratkoverižne maščobne kisline lahko učinkujejo na delovanje in razvoj živčnega sistema, npr. pri sterilnih miših s PB lahko poslabšajo motorične simptome, pri miših z možgansko kapjo pa izboljšajo okrevanje (10, 3).

Histamin: Na nevronih v hipokampusu, talamusu, striatumu in substanci nigri so našli veliko količino histaminskih receptorjev, pri bolnikih z AB pa so ugotovili povišano koncentracijo histamina in dušikovega oksida, ki spodbuja nevronske vnetje. Zato in ker lahko črevesna mikrobiota regulira presnovo histamina, domnevajo, da bi uravnavanje presnove histamina lahko uporabili kot poskus terapevtskega pristopa za nevrodegenerativne bolezni.

Grelin: Grelin je neuropeptid, ki nastaja v črevesju in v možgane posreduje signal sitosti. V možganih bolnikov z AB so zaznali zmanjšano izražanje grelina (12). Po dodajanju *Bifidobacterium* spp. so ugotovili zmanjšano izločanje grelina pri ljudeh, zato domnevajo, da ima grelin, ki ga tvori mikrobiota, pomembno vlogo pri vzdrževanju normalnega delovanja možganov in ga zato preučujejo kot terapevtsko možnost za zdravljenje nevrodegenerativnih bolezni.

Nevro-presnovki: Črevesna mikrobiota izloča številne nevro-presnovke, izločajo pa jih tudi črevesne epiteljske celice, ki jih k temu spodbuja mikrobiota. Nevro-presnovki zajemajo nevronske posrednike ter druge signalne posrednike, ki neposredno ali posredno delujejo na osrednje živčevje z draženjem lokalnih aferentnih vlaken vagalnega živca ali preko endokrinega sistema (13). Npr. sevi *Lactobacillus* in *Bifidobacterium* lahko v prisotnosti ustreznega substrata tvorijo velike količine GABA (14). Nihanja nivoja nevronske posrednikov vodijo v spremembo delovanja živčevja, kot je povečana aktivnost motoričnih živcev zaradi povečanega nivoja noradrenalina, dopamina in serotonina v striatumu. Ta pojav je pomemben pri obravnavi nevrodegenerativnih bolezni, kjer gre pogosto za moteno uravnavanje nevrottransmitorjev.

Z mikrobi povezani molekularni vzorci (MAMP) in imunski odzivi

Vnetni citokini, ki se izločajo iz vnetnih celic, ko se na njihove receptorje vežejo MAMP mikrob (najpomembnejša sta peptidoglikan in lipopolisaharid), lahko učinkujejo na možgane posredno preko vagusa ali neposredno s prehodom čez krvno-možgansko pregrado (15). Na mišjih modelih so ugotovili, da je intraperitonealna ali intracerebroventrikularna aplikacija lipopolisaharida izzvala kognitivne spremembe pri miših ter vplivala na razvoj možganov mišjih zarodkov (16). Ker se MAMP različnih bakterij razlikujejo po strukturi in imunomodulatorni aktivnosti, domnevajo, da lahko normalna črevesna mikrobiota zavira vnetni odziv v živčevju in uravnava spremembe vedenja.

Vagus

Informacija iz črevesa lahko potuje v osrednje živčevje po aferentnih vlaknih vagusa. Bercik s sod. je na mišjem modelu kolitisa ugotovil, da je bilo anksiozno vedenje pri miših s kolitisom posredovano preko vagusa. Dodajanje *Bifidobacterium longum* v prehrano miši je povzročilo zmanjšanje vzdražnosti črevesnih nevronov, kar se je preko spremenjenih signalov, prenesenih po vagusu v osrednje živčevje, kazalo z anksiolitičnim učinkom na vedenje miši (17). Ni pa še znano, kateri bakterijski presnovki posredujejo te učinke.

PRIMER ZDRAVLJENJA, POVEZANEGA Z MIKROBIOTO

V številnih raziskavah so na živalskih modelih dokazali, da bi uporaba koristnih mikroorganizmov (probiotikov) lahko bila obetajoča metoda za preprečevanje in zdravljenje neurodegenerativnih bolezni. Npr. uporaba preparata s kombinacijo *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* in *Lactobacillus acidophilus* je pri populaciji starih miših izboljšala njihove kognitivne sposobnosti (18). Akbari in sod. so pri bolnikih z AB, ki so 12 tednov uživali *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* in *Lactobacillus fermentum* (200 mL/dan), ugotovili, da zdravljenje s probiotiki ni imelo pomembnega učinka na označevalce oksidativnega stresa, vnetja, koncentracijo glukoze na tešče in biološke označevalce porazdelitve maščob, imelo pa je ugoden učinek na kognitivne sposobnosti in presnovo inzulina v primerjavi s kontrolnimi preiskovanci (19). Nasprotno pa Agahi in sod. niso našli razlik v rezultatih kognitivnih testov med bolniki s težko AB, ki so prejeli probiotik, in kontrolami (20), zato domnevajo, da ima teža bolezni ključno vlogo pri morebitnem ugodnem učinku probiotikov pri bolnikih z AB.

Pri miših, ki so jim presadili fekalno mikrobioto bolnikov z AB, so ugotovili slabše kognitivne sposobnosti in manj presnovkov, ki so povezani z delovanjem živčevja (GABA, taurin, valin), kot pri miših iz kontrolne skupine (21), vendar še ni jasno, ali in kako bi lahko zdravljenje s presaditvijo fekalne mikrobiote varno in učinkovito uporabili za bolnike z neurodegenerativnimi boleznimi.

ZAKLJUČEK

Presnovki, ki jih proizvajajo črevesni mikroorganizmi, imajo vlogo kemičnih posrednikov med mikrobioto in osrednjim živčevjem in se lahko vpletajo v procese neurodegeneracije, vendar je na tem področju še veliko neznank. Nadaljnje raziskovanje součinkovanja med črevesno mikrobioto in živčevjem bo najverjetneje prineslo nove metodologije in spoznanja, ki jih bo nekoč mogoče uporabiti tudi za preprečevanje in zdravljenje neurodegenerativnih bolezni.

LITERATURA

1. Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2016;158: 52–62.
2. Liu L, Huh JR, Shah K. Microbiota and the gut-brain-axis: Implications for new therapeutic design in the CNS. *Lancet* 2022; 77: 1–11.
3. Sun P, Su L, Zhu H. Gut Microbiota Regulation and Their Implication in the Development of Neurodegenerative Disease. *Microorganisms* 2021; 9: 1–18.

4. Sini P, Dang TBC, Fais M, et al. Cyanobacteria, Cyanotoxins, and Neurodegenerative Diseases: Dangerous Liaisons. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 8726.
5. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017; 7: 13537.
6. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging* 2017; 49: 60–68.
7. Cerovic M, Forloni G, Balducci C. Neuroinflammation and the Gut Microbiota: Possible Alternative Therapeutic Targets to Counteract Alzheimer's Disease? *Front Aging Neurosci* 2019; 11: 284.
8. Cassani E, Barichella M, Canello R, et al. Increased urinary indoxyl sulfate (indican): New insights into gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 389–393.
9. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30: 350–358.
10. Ting KK, Brew B, Guillemin G. The involvement of astrocytes and kynurenine pathway in Alzheimer's disease. *Neurotox Res* 2007; 12: 247–262.
11. Cirrito JR, Disabato BM, Restivo JL, et al. Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 14968–14973.
12. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev* 2017; 97: 411–463.
13. Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes* 2014; 5: 381–389.
14. Barrett E, Ross RP, O'Tool PW, et al. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012; 113: 411–417.
15. Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, et al. May the Force Be with You: The Light and Dark Sides of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs* 2016; 30: 1019–1041.
16. Zhao J, Bi W, Xiao S, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Sci Rep* 2019; 9: 5790.
17. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 1132–1139.
18. Yang X, Yu D, Xue L, et al. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10: 475.
19. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 256.
20. Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar, et al. Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Front Neurol* 2018; 9: 662.
21. Fujii Y, Nguye TT, Fujimura Y, et al. Fecal metabolite of a gnotobiotic mouse transplanted with gut microbiota from a patient with Alzheimer's disease. *Biosci Biotechnol Biochem* 2019; 83: 2144–2152.

ARTRITIS – VEDNO OKUŽBA ALI POGOSTEJE KAJ DRUGEGA?

ARTHRITIS – ALWAYS AN INFECTION OR MORE OFTEN SOMETHING ELSE?

Lea Papst,^{1, 2} Klemen Avsec,^{2, 3} Žiga Rotar^{2, 4}

¹*Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

³*Ortopedska klinika, UKC Ljubljana*

⁴*Klinični oddelek za revmatologijo, UKC Ljubljana*

IZVLEČEK

Bolečine v sklepih so pogost vzrok za obisk zdravnika. Pomembno je prepoznati, ali so bolečine posledica vnetja – artritis. Vzroki za artritis so številni, od okužb in degenerativnih sprememb do metabolnih in avtoimunih procesov. Optimalna začetna obravnava bolnikov vodi k hitri postavitvi diagnoze in ustreznemu zdravljenju. V prispevku opisujemo najpogostejše vzroke artritisa, njihove klinične slike ter značilnosti laboratorijskih preiskav in slikovne diagnostike pri različnih vrstah artritisa. Specifična diagnostika in zdravljenje sta v domeni specialista ustrezne stroke; najpogostejše pri obravnavi artritisa sodelujejo revmatologi, ortopedi in infektologi.

Ključne besede: artritis, septični artritis, protin, revmatoidni artritis, spondiloartritis, osteoartritis

ABSTRACT

Patients with joint inflammation are frequent visitors to outpatient departments and emergency clinics. The causes of arthritis range from infections and degenerative changes to metabolic and autoimmune processes. Optimal investigation of joint inflammation leads to rapid diagnosis and appropriate treatment. We describe the most common causes of joint inflammation, the clinical manifestations of different types of arthritis, characteristic laboratory findings and features of diagnostic imaging. Specific diagnostic procedures and treatments are the responsibility of the appropriate specialists. Rheumatologists, orthopedic surgeons and infectious disease specialists are most commonly involved in the care of patients with arthritis.

Key words: arthritis, septic arthritis, gout, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, osteoarthritis

UVOD

Artritis ali vnetje sklepa je ena izmed pogostejših težav, zaradi katerih ljudje obiščejo zdravnika. Približno petina prebivalstva je že prebolela katero izmed vnetij sklepa (1). Optimalna začetna obravnava bolnika z vnetjem sklepa vodi k hitri postavitvi diagnoze in ustreznemu zdravljenju. V prispevku opisujemo najpogostejše vzroke artritisa in začetno diagnostično obravnavo bolnika z vnetjem sklepa.

ETIOLOGIJA

Vzroki za artritis so številni. Vnetje sklepa je lahko posledica okužbe, degenerativnih sprememb, metabolnih ali avtoimunih procesov. Tabela 1 prikazuje najpogostejše vrste artritisa in njihove vzroke ter klinične značilnosti.

Tabela 1. Vrste, vzroki in klinične značilnosti artritisa (2–4)

Vrsta artritisa oz. etiologija	Klinična slika
INFEKCIJSKI ARTRITIS	
Septični (gnojni bakterijski) artritis (<i>Staphylococcus aureus</i> , streptokoki, po Gramu negativne bakterije)	Običajno prizadet en sklep, ki je boleč, otečen, koža nad njim je pordela. Pogosto pridružen vročina in mrzlica.
Gonokokni artritis (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	– Tenosinovitis, dermatitis (pustule, vezikule, hemoragične lezije ali papule, najpogostejše periartikularno) in migrirajoči poliartritis/poliartralgije. – Gnojni artritis brez kožnih sprememb. Razsejana gonokokna okužba pogosto poteka brez sprememb na sluznicah.
Lymski artritis (<i>Borrelia burgdorferi</i> s.l.)	Praviloma prizadeti veliki sklepi, vnetje pogosto poteka v zagonih. V sklopu borelijske okužbe možna prizadetost kože in živčevja.
Virusni artritis	
• Parvovirus B19	Vročina z izpuščajem, aplastična anemija, akutni artritis: – otroci: asimetrični oligoartritis, prizadetost večjih sklepov, – odrasli: simetrični poliartritis malih sklepov rok, zapestja.
• Virus hepatitisa B	Simetrični poliartritis, prizadetost proksimalnih interfalangealnih sklepov, kolen, gležnjev. Lahko pridružen vročina, oslabelost, izpuščaji, mialgije. Artritis velikokrat izzveni ob pojavu zlatenice.
• Virus hepatitisa C	– Simetrični poliartritis malih sklepov. – Krioglobulinemični vaskulitis: oligoartritis srednjevelikih in velikih sklepov, najpogostejše gležnjev.
• HIV	Mono- ali poliartritis.
• Virus chikungunya	Poliartritis, prizadetost malih in velikih sklepov (pogosto > 10 sklepov). Ob akutni okužbi pridružen vročina, izpuščaji, mialgije. Artritis občasno preide v kronično obliko, ki traja več mesecev ali let. Lahko pridružen tenosinovitis, sindrom karpalnega kanala, Raynaudov fenomen.
• Virus denga	Artralgije, redkeje artritis. Vročina z izpuščajem.
Glivični artritis	Običajno monoartritis, s počasnim in dolgotrajnejšim potekom. Najpogostejše je prizadeto koleno.
Tuberkulozni artritis (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	Počasi razvijajoč se artritis, ki prizadene nosilne sklepe (kolk, koleno, gleženj). Sklep je otečen, boleč, vnetje je manj izraženo kot pri septičnih artritisih. V sklopu okužbe z mikobakterijami pogosto pridružen vročina, hujšanje.
REVMATOIDNI ARTRITIS	
	Kronični aditivni simetrični poliartritis malih sklepov (pogosto prizadene: zapestja, metakarpofalangealne, proksimalne interfalangealne in metatarzofalangealne sklepe). Bolečine najhujše v jutranjih urah, spremlja jih jutranja okorelost. Postopen razvoj bolezni, lahko pridružen utrujenost, nespečnost, znojenje. Pri napredovali bolezni prisotne deformacije sklepov.

Vrsta artritisa oz. etiologija	Klinična slika
SPONDILOARTRITIS	
• Aksialni spondilartritis	Bolečine v spodnjem delu hrbtenice in sakroiliakalno > 3 mesece pri mlajših od 45 let. Lahko pridružena prizadetost velikih perifernih sklepov (ramenski, kolčni, kolenski), entezitis npr. Ahilove tetive, anteriorni uveitis.
• Psoriatični artritis	– Nesomerni oligoartikularni artritis: proksimalni in distalni interfalangealni sklepi rok in nog, metatarzofalanegalni sklepi. V primeru pridruženega tenosinovitis je otečen celoten prst (daktilitis – klobasast prst). – Prizadetost distalnih interfalangealnih sklepov s psoriatično spremenjenimi nohti. – Somerni poliartritis: simetrična prizadetost malih sklepov. Kasneje v poteku bolezni možna sakroileitis in spondilitis.
• Reaktivni artritis	Nastopi 1–4 tedne po okužbi dihal, sečil ali prebavil. Praviloma poteka kot nesomerni oligoartritis, najbolj pogosto prizadeti sklepi so kolena, gležnji in kolki. Lahko pridruženi vročina, daktilitis, vnetje plantarne aponevroze, uretritis, uveitis, konjunktivitis.
• Enteropatični artritis	Artritis ob kronični vnetni črevesni bolezni. Praviloma prizadetost velikih sklepov, gre za nesomerni oligoartritis, vnetje sklepov se seli. Lahko prisotni tudi spondilitis, uveitis, nodozni eritem in razjede v ustih.
S KRISTALI POVZROČENI ARTRITIS	
• Protin	Zagon artritisa najpogosteje monoartikularen, pri bolnikih s slabo vodeno boleznijo je lahko zagon tudi oligo do poliartrikularen. Pridruženi vročina in mrzlica. Najpogosteje vnet sklep je prvi metatarzofalangealni sklep (podagra), pogosto prizadeti so še nart, gleženj, koleno, zapestje, mali sklepi rok in komolec. Prisotnost tofov.
• Pseudoprotin (bolezen odlaganja kalcijevega pirofosfat dihidrata)	– Tip A: potek je lahko podoben protinu, najpogosteje prizadeti sklepi so gleženj, koleno, rama, zapestje in komolec; artritis se pogosto seli. – Tip B: potek podoben kot pri revmatoidnem artritisu, prizadetih je običajno manj sklepov. – Tip C: osteoartritoza s sklepnim vnetjem.
OSTEOARTROZA	
	Boleči, razobličeni sklepi, omejena gibljivost sklepov, jutranja okorelost (< 30 min). Najpogosteje prizadeti so proksimalni (Bouchardova osteoartritoza) in distalni (Heberdenova osteoartritoza) interfalangealni sklepi, kolena, kolki, vratna in ledvena hrbtenica. Bolečine so sprva hujše po telesni aktivnosti, kasneje so prisotne tudi v mirovanju.
POŠKODBA SKLEPA, KRVAVITEV V SKLEP	
	Bolečina, oteklina, hematomi.

DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

Pravilna postavitev diagnoze in ustrezno ukrepanje sta ključnega pomena za dober izid artritisa, še zlasti v primerih, ko ima lahko zakasnitev zdravljenja izjemno hude posledice, kot so uničenje sklepa, sepsa ali celo smrt v primeru septičnega artritisa. Prvi korak k postavitvi diagnoze sta natančna anamneza in klinični pregled, dokončno diagnozo običajno postavimo z dodatnimi laboratorijskimi preiskavami krvi in sinovijske tekočine ter slikovno diagnostiko. Tabela 2 prikazuje značilne izvide opravljenih preiskav pri artritisih različne etiologije, tabela 3 pa vrste sklepnih izlivov.

Tabela 2. Diagnostika pri artritisih različnih etiologij (2, 4–7)

Etiologija	Lab. preiskave krvi in sinovijske tekočine	Slikovna diagnostika	Ostale preiskave
Septični artritis	– povišane vrednosti vnetnih parametrov – vnetna ali gnojna sinovijska tekočina	– UZ ali MRI: sklepni izliv, sinovitis, abscesne kolekcije, MR lahko prikaže tudi pridružen osteomielitis	– hemokulture (pozitivne v 50–70%) – Gramski razmaz – kultura sinovijske tekočine (pozitivna v 80–90%) – eubakterijski PCR
Gonokokni artritis	– povišane ali normalne vrednosti vnetnih parametrov – vnetna ali gnojna sinovijska tekočina	– UZ ali MRI: sklepni izliv, sinovitis, abscesne kolekcije	– hemokulture – Gramski razmaz – kultura in PCR sinovijske tekočine (in drugih mest z možno gonokokno okužbo)
Lymski artritis	– normalne vrednosti vnetnih parametrov – vnetna sinovijska tekočina	– UZ ali MRI: sklepni izliv, sinovitis	– serologija v krvi (ni dovolj za postavitev diagnoze) – kultura in PCR sinovijske tekočine
Virusni artritis	– normalne ali povišane vrednosti vnetnih parametrov – v krvni sliki lahko levkopenija in/ali trombocitopenija – hepatopatija (odvisno od povzročitelja)	– UZ ali MRI: sklepni izliv, sinovitis	Glede na klinično sliko in epidemiološke podatke: – testiranje na okužbo s HIV, HCV, HBV – krioglobulini – serologija, PCR v krvi (parvovirus B19, denga, chikungunya)
Tuberkulozni artritis	– povišane vrednosti vnetnih parametrov – vnetna sinovijska tekočina	– UZ ali MR: sklepni izliv, sinovitis, abscesne kolekcije – RTG, CT ali MR: osteomielitis	– sinovijska tekočina: mikroskopski pregled, kultura in PCR na mikobakterije
Glivični artritis	– povišane vrednosti vnetnih parametrov – vnetna ali gnojna sinovijska tekočina	– UZ ali MR: sklepni izliv, sinovitis, abscesne kolekcije – RTG, CT ali MR: osteomielitis	– kultura sinovijske tekočine – kultura in histopatološki pregled sinovije in/ali kosti
Revmatoidni artritis	– povišane vrednosti vnetnih parametrov – normocitna ali mikrocitna anemija – vnetna sinovijska tekočina	– RTG in UZ v zgodnji fazi pokažeta zadebelitve obsklepnih mehkih tkiv, razširitev sklepne špranje – RTG v pozni fazi pokaže zožitev sklepne špranje, kostne erozije	– revmatoidni faktor (pozitiven pri 80% bolnikov) – protitelesa proti jedrnim antigenom (ANA; pozitivna pri 60–70% bolnikov) – protitelesa proti cikličnemu citrulinanemu peptidu (ACPA) imajo 95% specifičnost

Etiologija	Lab. preiskave krvi in sinovijske tekočine	Slikovna diagnostika	Ostale preiskave
Spondiloartritis	– povišane vrednosti vnetnih parametrov – vnetna sinovijska tekočina	Aksialna prizadetost: – RTG sakroiliakalnih sklepov sprva pokaže razširitev sklepne špranje, nato zožitev, reaktivno sklerozo kostnine; v pozni fazi kostna ankiloza. - RTG hrbtenice: kvadratna vretenca, sindezmozofiti, izgled bambusove palice. – MR sakroiliakalnih sklepov: občutljivejši od RTG; lahko pokaže aktivno vnetje (edem) in tudi kronične spremembe (erozije, ankilozo) Periferna prizadetost: – RTG: erozije, periostozna, akroosteoliza, ankiloza	– nosilci antigena HLA-B27 imajo 20-krat večje tveganje za razvoj aksialnega spondiloartritisa
S kristali povzročeni artritis	– povišane vrednosti vnetnih parametrov – vnetna sinovijska tekočina	Protin: – RTG: oteklina mehkih tkiv okrog sklepa, tofi in okolna erozija kosti – UZ »dvojni obris« sklepa Pseudoprotin: – RTG: hondrokalcinoza	Protin: – povišana vrednost serumskega urata – igličasti, dvolomni kristali natrijevega urata v sinovijski tekočini ali vsebini tofa Pseudoprotin: – šibko pozitivno dvolomni, paličasti ali romboidni kristali kalcijevega pirofosfat dihidrata
Osteoartroza	– normalne vrednosti vnetnih parametrov – nevnetna sinovijska tekočina	– RTG: neenakomerno zoženje sklepne špranje, kostni izrastki, subhondralna skleroza in kostne ciste	

Tabela 3. Značilnosti različnih vrst sklepnih izlivov (8)

Vrsta izliva	Normalen	Nevnetni	Vnetni	Gnojni	Hemoragični
Viskoznost	velika	velika	majhna	spremenljiva	spremenljiva
Videz	prozorna, rahlo rumena	prozorna, rahlo rumena	motna, temno rumena	zelo motna, temno rumena do zelena, rjavkasta	motna, rožnata do rdeča oz. krvava
Št. levkocitov ($10^9/l$)	< 0,2	0,2–2,0	2–50	> 50, pogosto > 100	0,2–2,0
Delež granulocitov (%)	< 10	< 20	20–75	> 75	50–75

Vzroki za akutni monoartritis, ki jih najpogosteje srečamo v urgentnih ambulantah, so osteoartroza, protin, okužba in poškodba sklepa. Kadar glede na anamnezo in klinični pregled posumimo na septični artritis, je potrebno čimprej potrditi diagnozo, odvzeti kužnine in pričeti z zdravljenjem. Gre za urgentno stanje, bolnike s septičnim artritisom obravnavajo ortopedi

in infektologi, zdravljenje je bolnišnično. Dejavniki tveganja za septični artritis so starost nad 80 let, sladkorna bolezen, vnetna bolezen sklepov, predhodni operativni poseg na sklepu, imunosupresija in intravensko uživanje drog. Pri spolno aktivnih posameznikih moramo pomisliti na možnost gonokoknega artritisa. Gonokokni artritis lahko poteka s klinično sliko septičnega artritisa ali pa kot migrirajoči poliartritis s pridruženim izpuščajem in tenosinovitisom. V teh primerih je obvezna spolna anamneza, iskanje ostalih prezentacij gonokokne okužbe (uretritis, faringitis ipd.) in testiranje za morebitne pridružene spolno prenosljive okužbe.

Glavna diferencialna diagnoza septičnega artritisa pri bolnikih z akutnim monoartritisom je s kristali povzročen artritis. Tako protin kot septični artritis lahko potekata z vročino, mrzlico, ter oteklino, bolečim in pordelim sklepom, zato je razlikovanje med njima včasih težavno. Protin je pogost vzrok za vnetje sklepov, po ocenah je na svetu obolelih za protinom več kot 40 milijonov, prevalenca bolezni pa še narašča (9). Artritis prvega metatarzofalangealnega sklepa (podagra), prisotnost tofov in anamneza predhodnih zagonov artritisa nas lahko usmerijo k diagnozi protina, v urgentni ambulanti pa si pomagamo tudi s kratkim točkovnikom za oceno verjetnosti protina (tabela 4). V kolikor bolnik doseže 8 točk ali več, lahko pričnemo z zdravljenjem protina. V nejasnih primerih je potrebna dodatna diagnostika, zlasti analiza sinovijske tekočine. Punkcijo sklepa naj opravi specialist, več posega. Parametri vnetja so povišani tako pri septičnem artritisu kot pri kristalopatijah, pri razlikovanju nam lahko pomaga prokalcitonin, ki je praviloma povišan pri okužbi s piogenimi bakterijami, pri kristalopatijah so njegove vrednosti nižje (povprečna vrednost $1,48 \pm 2,3$ ng/ml za septični artritis, $0,44 \pm 0,92$ ng/ml za vnetni artritis druge etiologije, $p = 0,032$) (10). Pri bolnikih z z neinfekcijskimi vnetnimi boleznimi sklepa je potrebna previdnost, saj imajo večje tveganje za okužbo sklepa; s kristali povzročeni artritis v približno 5 % poteka sočasno s septičnim artritisom (11).

Tabela 4. Točkovnik verjetnosti protina pri bolniku z monoartritisom

	Št. točk
Moški	2
Ponavljajoči se artritis	2
Nastanek znotraj enega dneva	0,5
Prisotna rdečina sklepa	1
Prizadetost prvega metatarzofalangealnega sklepa	2,5
Arterijska hipertenzija ali vsaj ena druga srčnožilna bolezen	1,5
Serumski urat > 350 $\mu\text{mol/l}$	3,5

8 točk ali več: bolnik ima zelo verjetno protin

5-7 točk: za potrditev diagnoze je potrebna analiza sklepne tekočine

4 točke ali manj: bolnik skoraj zagotovo nima protina

Lymfski artritis praviloma prizadene velike sklepe, lahko poteka v zagonih, brez rdečine in vročine, parametri vnetja v krvi so nizki. Pomemben je podatek o morebitnem vbodu klopa, sočasnem ali nedavnem pojavu erythema migrans ali drugih prezentacij borelijske okužbe. Pozitivna serologija v krvi ob artritisu ne zadošča za potrditev diagnoze lymfskega artritisa, tega dokažemo s pozitivno kulturo (redko) ali pozitivnim PCR na *B. burgdorferi* v sinovijski tekočini (12).

Osteoartritoza se običajno začne z intermitentnimi bolečinami v enem ali več sklepih, ki se poslabšajo po obremenitvah sklepov, jutranja okorelost pa običajno izzveni prej kot v 30

minutah. Če so pridruženi znaki vnetja, je to blago. Za revmatoidni artritis je po drugi strani značilna kronična aditivna simetrična prizadetost majhnih sklepov, jutranja okorelost praviloma traja več kot 30 minut, bolečine so hujše v mirovanju.

Mono- ali oligoartritis večjih sklepov, ki jih lahko spremljajo bolečine v hrbtenici ali sakroiliakalnih sklepih, so lahko odraz spondiloartritisa. Bolnika je potrebno v teh primerih povprašati tudi po simptomih/znakah entezopatije, daktilitisa, uretritisa, uveitisa in konjunktivitisa. Pomembna je družinska anamenza (psoriaza, ankilozirajoči spondilitis, kronična črevesna vnetna bolezen) in podatek o prebolevanju okužb v preteklih tednih. Povzročitelji, ki najpogostejše sprožijo reaktivni artritis, so klamidije, salmonelle, jersinije, kampilobaktri in šigele.

Poliartritis z vročino in izpuščajem je velikokrat infekcijske etiologije. Epidemiološki podatki, kot so npr. stik z osebo, ki preboleva okužbo, pretekla potovanja, spolna anamneza, intravensko uživanje drog ipd., nam lahko pomagajo pri postavitvi diagnoze. Simetrični poliartritis je pogost pri prebolevanju okužbe s parvovirusom B19. Pri popotnikih, ki se vračajo iz tropov, lahko chikungunya poteka s poliartritisom malih in velikih sklepov, pogosto je prizadetih več kot deset sklepov. Značilna je simetrična prizadetost sklepov, najpogostejše malih sklepov rok, zapestij, gležnjev in kolen. Starost, ženski spol in že obstoječa vnetna bolezen sklepov so dejavniki tveganja za prehod v kronično obliko, za katero so značilne artralgie; sklepne bolečine lahko vztrajajo več mesecev ali let. Za dengo so značilnejše artralgie, vnetje sklepov je redko (3).

OBRAVNAVA BOLNIKOV

Pri obravnavi bolnikov z artritisom se je glede na anamnezo, klinični pregled in osnovne laboratorijske preiskave potrebno odločiti o nadaljnji obravnavi. Pri sumu na septični artritis je nujna napotitev v bolnišnico. Infektolog in ortoped sodelujeta pri diagnostiki in pri zdravljenju septičnega artritisa; ključnega pomena sta čimprejšnja uvedba antibiotične terapije in hitro kirurško zdravljenje s spiranjem sklepa. V primeru suma na vnetno bolezen sklepa napotimo bolnika k revmatologu. Prednost hitrejše obravnave imajo bolniki z neobvladljivim oligo- ali poliartritisom ter vnetno bolečino v hrbtu, ki se ne odziva na nesteroidne antirevmatike (13). Ortopedska obravnava je potrebna pri bolnikih z napredovano artrozo večjih sklepov, v teh primerih je indicirana elektivna obravnava z vstavitvijo endoproteze, ko je bolnik optimalno pripravljen na operativni poseg. Nepotrebni kirurški posegi lahko privedejo do zapletov in slabšega rezultata zdravljenja.

Prepoznavna, diagnostika in zdravljenje artritsov so lahko zelo zahtevni. Uspešno sodelovanje med revmatologi, kirurgi in infektologi vodi v najboljše izide zdravljenja artritsov (14).

REFERENCE

1. Fallon EA, Boring MA, Foster AL, Stowe EW, Lites TD, Odom EL, et al. Prevalence of diagnosed arthritis—United States, 2019–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023; 72 (41): 1101-7.
2. Becker JA, Daily JP, Pohlgeers KM. Acute monoarthritis: diagnosis in adults. *Am Fam Physician.* 2016; 94 (10): 810-6.
3. Marks M, Marks ML. Viral arthritis. *Clin Med.* 2016; 16 (2): 129-34.
4. Gašperšič N, Ambrožič A, ur. Žepna revmatologija. Ljubljana: Društvo za razvoj revmatologije; 2019.

5. Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni, 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017.
6. Gamaletsou MN, Rammaert B, Brause B, Bueno MA, Dadwal SS, Henry MW, et al. Osteoarticular mycoses. *Clin Microbiol Rev.* 2022; 35 (4): e0008619.
7. Ecklund K, Vargas S, Zurakowski D, Sundel RP. MRI features of Lyme arthritis in children. *Am J Roentgenol.* 2005; 184 (6): 1904-9.
8. Lotrič-Furlan S, Bogovič P, Rojko T, Kocjančič B, Hočevár A. Septični artritis - pristop k diagnostiki in zdravljenju. In: Beović B, Lejko Zupanc T, Tomažič J, ur. Zbornik prispevkov: Infektološki simpozij 2017: Stopenjska diagnostika in zdravljenje pogostih okužb. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani; 2017. p. 188-97.
9. Safiri S, Kolahi A-A, Cross M, Carson-Chahhoud K, Hoy D, Almasi-Hashiani A, et al. Prevalence, incidence, and years lived with disability due to gout and its attributable risk factors for 195 countries and territories 1990-2017: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (11): 1916-27.
10. Paosong S, Narongroeknawin P, Pakchotanon R, Asavatanabodee P, Chaiamnuy S. Serum procalcitonin as a diagnostic aid in patients with acute bacterial septic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2015; 18 (3): 352-9.
11. Papanicolas LE, Hakendorf P, Gordon DL. Concomitant septic arthritis in crystal monoarthritis. *J Rheumatol.* 2012; 39 (1): 157-60.
12. Stupica D, Bogovič P, Cerar T, Černe A, Lotrič-Furlan S, Ogrinc K, et al. Predlog slovenskih priporočil za obravnavo odraslih bolnikov z lymsko boreliozo. In: Beović B, Lejko Zupanc T, Tomažič J, ur. Zbornik prispevkov: Infektološki simpozij 2018: Sodobna infektologija: problem protimikrobne odpornosti, virusni hepatitis, okužbe povezane z zdravstvom, okužbe v pediatriji in bolezni, ki jih prenašajo klopi. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani; 2018. p. 225-34.
13. Ambrožič A, Perdan Pirkmajer K. Koga in kako napotiti v revmatološko ambulantno. In: Fras Z, Košnik M, ur. Izbrana poglavja iz interne medicine. Ljubljana: Katedra za interno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, Slovensko zdravniško društvo; 2022. p. 281-7.
14. Ferguson J, Alexander M, Bruce S, O'Connell M, Beecroft S, McNally M. A retrospective cohort study comparing clinical outcomes and healthcare resource utilisation in patients undergoing surgery for osteomyelitis in England: a case for reorganising orthopaedic infection services. *J Bone Jt Infection.* 2021; 6 (5):151-63.

WHIPPLOVA BOLEZEN

WHIPPLE'S DISEASE

Janja Prah, Janina Tamše

Klinika za Infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

POVZETEK

Whipplova bolezen je redka kronična okužba, ki lahko prizadene več organov, zlasti pa sklepe, prebavila in osrednji živčni sistem. Povzročitelj je bakterija *Tropheryma whipplei*. Bolezen se kaže z bolečinami v sklepih, s prebavnimi težavami in lahko prizadene še druge organe. Diagnozo se običajno postavi z biopsijo tkiva. Bolezen se zdravi dolgotrajno s protimikrobnimi zdravili. Brez zdravljenja se lahko konča s smrtnim izidom.

Ključne besede: *Tropheryma whipplei*, Whipplova bolezen, artritis, kognitivni upad, doksiciklin, hidroksiklorokin

ABSTRACT

Whipple's disease is a rare chronic infection that can affect the joints, the mucosa of the small intestine and central nervous system. The causative agent is the bacterium *Tropheryma whipplei*. The disease is manifested by pain in the joints, digestive problems and can affect other organs. Diagnosis is usually made by tissue biopsy. The disease is treated long-term with antibiotic therapy. Without treatment, it can be fatal.

Keywords: *Tropheryma whipplei*, Whipple's disease, arthritis, cognitive impairment, doxycycline, hydroxychloroquine

UVOD

Whipplovo bolezen (WB) je prvi opisal George Hoyt Whipple leta 1907, ki je našel srebrno obarvane paličaste mikroorganizme v vakuolah makrofagov v bioptih črevesne sluznice prizadetih bolnikov. Menil je, da je opažena črevesna lipodistrofija posledica motene presnove maščob (1). Šele leta 1952, ko je bilo zdravljenje z antibiotiki uspešno, so domnevali, da bi povzročitelj bolezni lahko bila bakterija. V šestdesetih letih prejšnjega stoletja so z elektronsko mikroskopijo pridobili dodatne dokaze za to hipotezo (1). V devetdesetih letih je bilo mogoče specifične segmente bakterijske 16S rRNK pomnožiti z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR). Leta 2001 so bakterijo uradno poimenovali *Tropheryma whipplei* (grško *trophe* za prehrano in *eryma* za pregrado zaradi posledične malabsorpcije). Leta 2003 so sekvencirali celotni genom bakterije (1).

ETIOLOGIJA

Whipplovo bolezen povzroča bakterija *Tropheryma whipplei*, ki je po Gramu pozitivna paličasta bakterija. Glede na filogenetske raziskave so jo uvrstili med aktinomicete s peptidoglikanom skupine B in družino *Cellulomonadacea* (2). Bakterija ima troslojno plazemsko membrano, ki jo obdaja celična stena (3). Raziskave *in vitro* so pokazale, da je podvojitveni čas bakterije 18 dni, za krajši čas so potrebna specifična gojišča (3). Ker nima genov za sintezo številnih aminokislin in encimov, je odvisna od metabolizma gostitelja. Vsebuje številne gene, ki so potrebni za sintezo površinskih beljakovin, ki ji omogočajo, da se izogne imunskemu odgovoru (1). Bakterija je prisotna v zemlji, odplakah in v vodi. V človeku, ki je edini gostitelj, se bakterija razmnožuje v makrofagih črevesne lamine proprije, poleg tega pa tudi v monocitih in makrofagih kostnega mozga ter fibroblastih (2, 3).

EPIDEMIOLOGIJA

Prevalenca in incidenca WB sta slabo raziskani (1). Leta 2015 so v italijanski raziskavi ocenili, da je prevalenca v splošni populaciji 3/1.000.000 oseb, od tega je skoraj 30 % bolnikov ženskega spola (4). V Združenih državah Amerike (ZDA) je bila ocenjena prevalenca 9,8/1.000.000 prebivalcev (5). V retrospektivni raziskavi, kjer so zajeli podatke od leta 2016 do 2018, je bila prevalenca WB 4,6 /1.000.000 sprejemov v bolnišnico, 67,3 % je bilo moških, povprečna starost je bila 60,2 let. Prevalenca je bila najvišja v srednje-zahodnem delu ZDA, kjer so prebivalci pogostejše izpostavljeni stiku z zemljo in živalmi. Smrtnost bolnikov z WB je bila 3,1 % (5). Več nemških prevalenčnih raziskav je pokazalo, da se je zaradi večje izpostavljenosti bakteriji povečal delež okužb pri ženskah s 13 na 20 % (1). Po vsem svetu je ocenjena incidenca WB 1 do 6 primerov /10.000.000 oseb na leto (1).

Do sedaj so bili v slovenski literaturi opisani štirje bolniki z WB, v starosti od 44 do 72 let, ki so navajali hujšanje, drisko ali artralgijske težave. Težave so trajale od devet mesecev do devet let do postavitve diagnoze. En bolnik je umrl zaradi respiratorne odpovedi in pljučne hipertenzije, pri drugem bolniku so ugotovili tudi infekcijski endokarditis in ishemično možgansko kap (6,7).

DNK *T. whipplei* so s PCR dokazali v tkivu dvanajstnika, blatu, slini in drugih tkivih tudi pri brezsimptomnih osebah (1). Če po okužbi s *T. whipplei* gostiteljev imunski odziv prepreči širjenje bakterije v organizmu, govorimo o nosilstvu, ki lahko traja več let. Brezsimptomni nosilci predstavljajo velik rezervoar za širjenje bakterije na druge ljudi (1). V Evropi je v splošni populaciji prevalenca nosilstva v blatu od 1,5 do 4 %, pri specifični populaciji (kot so delavci z odplakami, bolniki s HIV, brezdomci, bolniki z jetrno cirozo) pa je višja, in sicer 12 do 25 % (1, 8). Pri brezsimptomnih delavcih z odplakami so dokazali tudi nosilstvo bakterije v slini v deležu od 0,2 do 2 %, pri brezdomcih pa v 3,7 % (1). Koncentracija bakterije v blatu je pomembno nižja pri brezsimptomnih nosilcih kot pri bolnikih z WB (8). Brezsimptomno nosilstvo v blatu in slini je pogostejše pri zdravih sorodnikih bolnikov z WB. Na podlagi teh rezultatov so menili, da se *T. whipplei* prenaša s človeka na človeka oralno-oralno in fekalno-oralno (2). Na nosilstvo vplivajo tudi drugi dejavniki, kot so starost in geografsko področje. V Gabonu je nosilec 40 % zdravih otrok, mlajših od štirih let, prevalenca je nižja pri starejših osebah (2). V Senegalju so otroci, mlajši od pet let, nosilci v 75 % (1, 2). *T. whipplei* so dokazali v odplakah in površinskih vodah, kar predstavlja izvor okužbe (1).

PATOGENEZA

Ker se le pri majhnem deležu nosilcev *T. whipplei* razvije WB, menijo, da so pri patogenezi pomembni dejavniki s strani gostitelja, bakterije in vpliv okolja (1).

WB je redka in najpogostejše prizadene belo moško populacijo srednjih let v Severni Ameriki in zahodni Evropi (2). Redka pojavnost v Afriki in Aziji nakazuje na vpliv genetskih dejavnikov na pojav bolezni. To nakazuje tudi pojavljanje okužb v družini (2). Pri nemških bolnikih z WB so dokazali povezavo s HLA-B27, ne pa tudi v italijanski in argentinski kohorti. Pri bolnikih z WB so dokazali značilno pomembno povezavo s HLA-DRB1*13 in HLA-DQB1*06, pri bolnikih s prizadetostjo srca in živčnega sistema povezavo s HLA-B*51 in HLA-B*44 (2).

Patofiziologija WB še vedno ni popolnoma pojasnjena (2). Raziskave so pokazale, da je pri bolnikih z WB spremenjen prirojeni in pridobljeni imunski odziv. Prehod *T. whipplei* preko črevesne sluznice olajšajo pridružene okužbe, predhodna okvara ali neinfekcijsko vnetje sluznice (2). Oponizirana bakterija se veže na receptor na makrofagu. Z vstopom *T. whipplei* v makrofag se sproži polarizacija M2 in posledično se poveča izražanje genov za IL-16, IFN- β in HLA-G (2). IL-16 aktivira limfocite CD4+ in monocite ter sproži diferenciacijo teh celic v makrofage. Poleg tega zavira zorenje fagosomov in tako pospeši razmnoževanje bakterije v makrofagu. Sproži tudi diferenciacijo limfocitov CD4+ v regulatorne limfocite T (T reg) (2). Pri bolnikih z WB je povišana koncentracija IL-16 v krvi in korelira z aktivnostjo bolezni (2). Makrofagi izločajo tudi IFN- β , ki po ekstrinzični poti sproži apoptozo makrofagov. Fagocitoza teh apoptotičnih makrofagov verjetno pospeši okužbo novih makrofagov in vzdržuje imunotolerantno okolje v črevesni sluznici. Okužba s *T. whipplei* sproži tudi izražanje HLA-G, ki zavira aktivacijo makrofagov, zorenje dendritičnih celic, proliferacijo limfocitov T in pospeši sintezo T reg (2). Zaradi okvarjene baktericidne aktivnosti monocitov lahko pride do diseminacije bakterije. Poleg tega je v monocitih motena sinteza IL-12 (2). Okužba monocitov s *T. whipplei* pospeši tudi izražanje HLA-G, ki zavira sekrecijo TNF. Pri bolnikih je tudi znižana koncentracija in dozorevanje dendritičnih celic v krvi ter zmanjšano izločanje IL-12, kar vpliva na zmanjšan odziv specifičnih limfocitov T (2). Zmanjšana je tudi koncentracija limfocitov T in znižano razmerje CD4/CD8. Zaradi znižane koncentracije limfocitov Th1 je znižana sinteza IFN- γ v periferni krvi in v sluznici dvanajstnika ter posledično tudi znižana koncentracija IL-12 (2). Poleg tega je v črevesni sluznici povišana koncentracija T reg, ki izločajo IL-10 in TGF- β . Vloga limfocitov B še ni pojasnjena. V tkivu dvanajstnika so dokazali zmanjšano koncentracijo imunoglobulinov IgG2, IgG4, IgM in IgA in zmanjšano koncentracijo plazmatk IgG, IgM in IgA (2).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika WB je zelo raznolika in jo delimo na štiri oblike: klasična WB, lokalizirana kronična okužba, akutna okužba in brezsimptomno nosilstvo (1).

1. Klasična Whippleva bolezen

Za klasično obliko WB je značilno, da najpogostejše prizadene belo moško populacijo (73 do 87 %) v starosti 48 do 54 let. Bolniki najpogostejše hujšajo (79 do 99 %), imajo drisko (63 do 85 %), bolečine v trebuhu (23 do 60 %), artritis (20 do 83 %) in prizadetost osrednjega

živčnega sistema (OŽS) (6 do 63 %) (1). Bolniki imajo težave več let pred postavitvijo pravilne diagnoze. Bolezen poteka v treh obdobjih: zgodnje obdobje (prvih 6 let), srednje obdobje (6 do 8 let) in pozno obdobje (po 8 letih) (1).

Od 80 do 90 % bolnikov ima v **zgodnjem obdobju** seronegativni artritis in/ali artralgi-je, ki jih pogosto spremljajo vročina (19-54 %) in povišane beljakovine akutne faze vnetja. Najpogostejše prizadeti sklepi so kolena, gležnji in zapestja, redkeje komolci, kolki in rame. Bolečine v sklepih se selijo. Sklepi pričnejo nenadoma otekati, so pordeli, boleči, gibljivost je zmanjšana, pogosto je prizadetih več sklepov (1,9). Značilno je, da ne dokažemo revmatoidnega faktorja, protiteles proti citruliniranim peptidom in drugih avtoprotiteles (10). V eni od raziskav je 50 % bolnikov zaradi napačne diagnoze prejelo kortikosteroide, zaviralce TNF α ali druga zdravila, kar je pospešilo širjenje okužbe in poslabšalo klinično sliko (11). *In vitro* in *in vivo* so dokazali, da zaviralci TNF pospešijo razmnoževanje *T. whipplei* v makrofagih, kar sproži apoptozo in vnetni odgovor (12). Na WB je potrebno pomisliti, če sklepne težave ne izzvenijo po zdravljenju z imunosupresivnimi zdravili (9).

Bolniki imajo pogosto tudi mialgije, tenosinovitis, bursitis in prizadetost kože (podkožne zatrdline, hiperpigmentacije, purpuro), redkeje pa spondilodiscitis in prizadetost sakroiliakalnih sklepov (13).

Šele prebavne težave, ki se pojavijo v **srednjem obdobju**, pripomorejo k postavitvi pravilne diagnoze (10). Najpogostejše so prizadeti dvanajstnik, jejunum in ileum, redkeje jetra, požiralnik in želodec (1). Bolniki navajajo drisko, steatorejo, bolečine v trebuhu, hujšajo in imajo povečane bezgavke v trebuhu (1). Pogosti simptomi in znaki so še anoreksija, hepatosplenomegalija, hemohezija in malabsorpcija, ki vodi v hudo podhranjenost. Bolniki so utrujeni, imajo atrofijo mišic in pomanjkanje hranil (1). Pri bolnikih, ki so prejeli imunosupresivno zdravljenje, se prebavne težave pojavijo že v zgodnjem obdobju, saj imunosupresivna zdravila pospešijo širjenje okužbe (10).

V **pozmem obdobju** bolezen najpogostejše prizadene oči, srce in OŽS, slednje pri 6-63 % bolnikov (1). Glede na mesto okvare živčevja so simptomi centralni ali periferni, izolirani ali multifokalni. Simptomi se kažejo kot nehoteni zgibki (mioklonus, horea, okulomastikatorna mioritmija), hipersomnija, koma, oftalmoplegija, kognitivni upad, simptomi frontalnega režnja, cerebelarna ataksija, sindrom zgornjega motoričnega nevrona in ekstrapiramidni simptomi (1). Pri 20 % bolnikov se pojavita patognomonična znaka okulomastikatorna mioritmija in okulofacioskeletna mioritmija (14). Le 10 % bolnikov ima klasično triado z demenco, supranuklearno oftalmoplegijo in mioklonus (14). V možganski tekočini je prisotna blaga do zmerna pleocitoza v 53,8 %, koncentracija proteinov je normalna ali povišana, koncentracija glukoze je normalna (15). PCR za *T. whipplei* v likvorju je pozitiven v 68,6 % (15). Izvidi slikovne diagnostike možganov (CT in MR) so redko normalni (10,6 %), pri 13 % bolnikov je prisotna ena lezija cerebralno ali cerebelarno, 56 % bolnikov ima več lezij cerebralno in/ali cerebelarno, v 25,4 % je prisotna kortikalna/subkortikalna atrofija (15). Kljub temu da veliko bolnikov nima simptomov prizadetosti OŽS, so posmrtno pri 90 % obduciranih bolnikov dokazali okvaro možganov in hrbtenjače, kar pomeni, da je OŽS pogostejše prizadet, kot se je predhodno domnevalo. Slednje dodatno podpira dokaz DNK *T. whipplei* v možganski tekočini tudi pri bolnikih brez nevroloških simptomov (1). Prognoza bolnikov s prizadetostjo OŽS je slaba, saj ima 25 % bolnikov dolgotrajne posledice, štiri-letno preživetje je manj kot 75 % (1).

V poznem obdobju imajo lahko bolniki tudi infekcijski endokarditis. Ti bolniki navajajo predhodne artralgie ali artritis, nimajo pa prebavnih težav. Pogosto sta prizadeta tudi perikard in plevra, vendar bolniki ob tem nimajo težav (1).

Redkeje manifestacije WB so retroperitonealni tumor, intersticijske spremembe na pljučih, pljučna hipertenzija, osteoartikularna prizadetost, uveitis, kristalinska keratopatija in limfadenopatija (mediastinalne, mezenterične ali periferne bezgavke) (1, 11, 13).

2. Lokalizirana kronična okužba

Okužba s *T. whipplei* lahko povzroči akutno lokalizirano okužbo, ki poteka brez sistemskih znakov. Pogosto sta vzorec blata in sline negativna pri testiranju s PCR metodo. Barvanje vzorca tkiva, odvzetega iz dvanajstnika, s PAS (angl. *periodic-acid Schiff*) je prav tako negativno (1). Najpogostejši lokalizirani okužbi sta infekcijski endokarditis in encefalitis (1).

V nemški kohorti je *T. whipplei* najpogostejši povzročitelj endokarditisa z negativnimi hemokulturami z incidenco 6,3 % (16). V Franciji je ocenjena incidenca 2,6 % (17). Na endokarditis moramo pomisliti pri bolniku moškega spola bele rase, v starosti 50 let, s srčnim popuščanjem, velikimi vegetacijami, okvarjenimi zaklopkami, če je bolnik utrpel ishemično možgansko kap in ima septične embolije (1). Prizadeti sta aortna ali mitralna zaklopka. Potek bolezni je običajno počasnejši kot pri streptokoknem ali stafilokoknem endokarditisu. Bolniki ne izpolnjujejo Dukovih kriterijev za infekcijski endokarditis (18). Pri 80 % bolnikov je povišan C-reaktivni protein (CRP), hemokulture so negativne (1). Bakterijo dokažemo s PCR in histološko analizo prizadete zaklopke. V histološkem izvidu zaklopke je prisotna fibroza, vnetne spremembe so pičle in ni kalcinacij (1). Priporočajo odvzem večjega števila vzorcev krvi za dokazovanje genoma *T. whipplei* s specifičnim PCR (1, 17).

Izolirana prizadetost OŽS je redka (6 do 8 %), nanjo je treba pomisliti pri bolnikih z encefalitisom (14). Najpogostejši nevrološki simptomi so kognitivni upad, ataksija in supranuklearna oftalmoplegija (1). Diagnozo potrdimo z biopsijo možganov (14). Po antibiotičnem zdravljenju se klinična slika hitro izboljša (1). Do sedaj je bilo opisanih 35 primerov bolnikov (22 bolnikov moškega spola in 13 ženskega), mediana starost 43 let (14). Pri 13 bolnikih so z MRI možganov ugotovili spremembo, podobno možganskemu tumorju. V vzorcu možganskega tkiva so dokazali PAS-pozitivne makrofage. Umrlo je 13 bolnikov, 13 bolnikom se je stanje izboljšalo, ostalih 9 je bilo stabilnih (14).

3. Akutna okužba

Po primarni izpostavljenosti velikemu bakterijskemu bremenu v okolju lahko okužba poteka tudi akutno v obliki bakteriemije, gastroenteritisa ali pljučnice (2). Bakterijo so dokazali v blatu otrok z drisko v Franciji, Senegal in Gani. Dokazali so jo tudi v bronhoalveolarnem izpirku bolnikov s pljučnico in krvi bolnikov v Senegal in Gabonu (2).

DIAGNOSTIKA

V osnovnih laboratorijskih izvidih lahko beležimo hipokromno anemijo, trombocitozo, limfopenijo, povišani so kazalci vnetja, kot je CRP, pospešena je sedimentacija, v elektroforezi serumskih beljakovin je izražena hipergamaglobulinemija (7, 18). Zaradi malabsorpcije in

izgube proteinov v prebavilih je znižana serumska koncentracija β -karotena, vitaminov (B12, D, K, folne kisline), albuminov, holesterola, elektrolitov, v blatu je povečano izločanje maščob in zmanjšana absorpcija D-ksiloze (18).

Za potrditev diagnoze WB je še vedno potrebna endoskopska biopsija sluznice dvanajstnika (6, 7). Sluznica dvanajstnika je pogosto blede rumene barve in ima dilatirane resice ter razširjene limfne žile (1). Ker je bakterija prisotna neenakomerno ali v submukozi, priporočajo odvzem več kot treh vzorcev iz proksimalnega in distalnega dvanajstnika ali jejunuma (18). V patohistološkem vzorcu je izražena infiltracija lamine proprie s penastimi makrofagi, v katerih z barvanjem PAS dokažemo bakterijo (6, 7). *T. whipplei* se ne obarva z barvanji za dokaz acidorezistentnih bacilov (Ziehl-Neelson, Fite, auramin-rodamin) (6). To je pomembno v diferencialni diagnozi dokazovanja *Mycobacterium avium intracellulare*, ki je prav tako PAS pozitiven bacil, vendar ga dokažemo z barvanji za acidorezistentne bacile (6). Histopatološki izvid sluznice z barvanjem PAS je lahko negativen pri 10 do 15 % bolnikov, ki nimajo prebavnih težav, in pri kronični lokalizirani okužbi (1). Na podlagi prizadetosti organov lahko najdemo PAS pozitivne makrofage tudi v drugih vzorcih (možgansko tkivo, možganska tekočina, srčne zaklopke, kostni mozeg, bezgavke, koža, jetra, mišice, oči, pljuča) (1). V tkivih in koži so dokazali tudi granulome, podobne kot pri sarkoidozi (18).

Ker je kultivacija bakterije zahtevna, je pri postavitvi diagnoze pomembna molekularna diagnostika z metodo PCR, ki omogoči dokazovanje povzročitelja v vzorcih, kot so slina, urin in blato (19). Sprva so dokazovali gen 16s RNK *T. whipplei*, leta 2000 pa so sekvencirali njen genom in razvili bolj specifične oligonukleotidne začetnike. Sedaj je kvantitativen PCR (qPCR) najbolj specifična in občutljiva metoda za dokazovanje *T. whipplei* (19). Ker pa je na tržišču le malo komercialnih testov, laboratoriji uporabljajo in-house qPCR (19). Konvencionalen PCR, ki temelji na dokazovanju gena 16s RNK, ima nižjo občutljivost kot qPCR in ga priporočajo le za sterilne kužnine (19). Za presejanje na *T. whipplei* priporočajo qPCR v vzorcih, kot so slina, urin in blato, za potrditev diagnoze pa je potrebno dokazovanje qPCR v prizadetih tkivih (19). Pri simptomatskih bolnikih ima pozitiven qPCR v blatu in slini visoko pozitivno napovedno vrednost (PNV 95,2 %). Če je tudi koncentracija bakterije v blatu visoka ($> 10^4$ cfu/g), je PNV preiskave 100 %, zato pri teh bolnikih priporočajo dodatno diagnostiko s PCR v krvi in vzorcu dvanajstnika (20). PNV pri vzorcu iz dvanajstnika je 97,5 %. Če sta slina in blato negativna, je manj verjetno, da gre za WB (negativna napovedna vrednost je 99,2 %) in dodatna diagnostika ni potrebna (20). Bolniki, ki imajo pozitiven qPCR v slini, imajo pozitiven tudi qPCR v blatu, medtem ko obratno ne drži (19).

Pri lokaliziranih okužbah je občutljivost qPCR v blatu in slini nizka, zato priporočajo dokazovanje s qPCR v tkivu glede na klinično sliko (bezgavka, srčna zaklopka, koža, možganska tekočina, prekatna vodica, sinovialna tekočina, plevralni izliv, kri) (2,20). Pri endokarditisu priporočajo PCR iz krvi, ki ima 100 % PNV, vendar je občutljivost slaba zaradi nizke koncentracije DNK *T. whipplei* v krvi in prisotnosti inhibitorjev PCR. Diagnozo postavimo na podlagi dokazovanja s PCR v tkivu srčne zaklopke (17, 20).

qPCR v urinu ima PNV 75 %, vendar se občutljivost testa zniža na 20 %, če so bolniki predhodno prejeli antibiotično terapijo (19).

V specializiranih laboratorijih lahko potrdijo bakterijo tudi z drugimi specifičnimi tehnikami, kot so imunohistokemija, serološke preiskave, osamitev bakterije in metoda FISH (angl. *fluorescence in situ hybridization*) (19). Imunohistokemija, ki uporablja specifična protitelesa

proti *T. whipplei*, je bolj občutljiva in specifična kot barvanje PAS. Za razliko od barvanja PAS imunohistokemija ne zazna mrtvih bakterij (1). Pri bolnikih, ki imajo pozitiven PCR le v slini ali blatu, priporočajo serološke preiskave z Western blot, saj preiskava loči med nosilci in bolniki z WB. Nosilci bakterije imajo višje titre kot bolniki (1). FISH uporabljamo za dokaz *T. whipplei* v tkivih zunaj črevesa in PAS-pozitivnem vzorcu dvanajstnika (1).

V Sloveniji izvajajo diagnostiko na Mikrobiološkem inštitutu Ljubljana, kjer s kvalitativnim PCR dokazujejo DNK *T. whipplei* v različnih tkivih (npr. dvanajstnik, srčna zaklopka, koža, mišica, jetra, slina, blato, možganska tekočina, kri, urin, sklepna tekočina). Navodila za odvzem in transport vzorcev so dostopna na njihovi spletni strani (21).

ZDRAVLJENJE

Šele po letu 1952, ko se je pričelo antibiotično zdravljenje s kloramfenikolom, se je prognoza bolnikov z WB izboljšala (18,22). V kasnejšem obdobju so bolnike zdravili izkustveno s tetraciklini, kloramfenikolom, penicilinom, streptomycinom in trimetoprim-sulfametoksazolom (TMP/SMX) (22). V letih 1990 in 2000 je temeljilo priporočilo protimikrobnega zdravljenja na podlagi randomizirane kontrolirane raziskave, v katero so vključili 40 bolnikov, ki so jih zdravili s ceftriaksonom ali z meropenemom skupno 14 dni, nato pa so nadaljevali zdravljenje s TMP-SMX naslednjih 12 mesecev (23). Po uvedbi takšnega režima protimikrobnega zdravljenja so si mnjenja strokovnjakov glede učinkovitosti zdravljenja nasprotovala (1). V raziskavah *in vitro* so dokazali, da je *T. whipplei* intrinzično rezistentna na TMP, saj bakterija nima gena za dihidrofolatno reduktazo, ki je tarča za delovanje TMP (22,24). Dokazali so tudi mutacije v genu, ki kodira dihidropteroatno sintetazo, ki je tarča sulfonamidov (22). Poleg tega sevi *T. whipplei in vitro* niso občutljivi za cefalosporine, imipenem, aztreonam in fluorokinolone (24). V klinični raziskavi, ki jo je opravil Lagier s sodelavci leta 2010, je bilo vseh 14 bolnikov neuspešno zdravljenih s TMP/SMX, zato so predlagali zdravljenje s kombinacijo doksiciklina in hidroksiklorokina (22). Pri bolnikih s prizadetostjo OŽS so predlagali še dodatno sulfadiazin (22). *T. whipplei* se v celici nahaja v kislih vakuolah. *In vitro* so dokazali, da hidroksiklorokin alkalizira vsebino vakuole in poveča baktericidni učinek doksiciklina (24). Da je navedeno zdravljenje učinkovito, je potrdil tudi Lagier s sodelavci leta 2014 (25). Trenutno uveljavljena shema zdravljenja je kombinacija z doksiciklinom 200 mg dnevno in hidroksiklorokinom 600 mg dnevno. Trajanje kombiniranega zdravljenja je eno leto, nato priporočajo doksiciklin doživljenjsko (25). Med zdravljenjem priporočajo spremljanje serumskih koncentracij doksiciklina (4 mg/L), hidroksiklorokina (0,8 mg/L) in sulfametoksazola (100 mg/L) (25). Učinkovitost zdravljenja z doksiciklinom in hidroksiklorokinom so potrdili tudi v retrospektivni francoski raziskavi 73 bolnikov, ki so med letoma 2019 in 2021 zaradi vnetne revmatske bolezni prejeli imunomodilirajoča zdravila (angl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD) ali kortikosteroide in pri katerih so kasneje potrdili okužbo s *T. whipplei*. Po zdravljenju z doksiciklinom in hidroksiklorokinom so pri 93 % opažali remisijo revmatske bolezni, kar je omogočilo prekinitev zdravljenja s kortikosteroidi ali DMARD (26).

Po začetku protimikrobnega zdravljenja bolniki poročajo o hitrem izboljšanju stanja, vročina in driska izzvenita v enem tednu, artralgijske v dveh do štirih tednih, laboratorijski izvidi se popravijo v nekaj tednih (18).

Trajanje zdravljenja zaenkrat še ni dorečeno. Zaradi pogostih relapsov francoski strokovnjaki priporočajo zdravljenje z doksiciklinom doživljenjsko (25). V tem obdobju priporočajo spremljanje serumske koncentracije doksiciklina in pregled očesnega ozadja dvakrat letno (25). Drugi strokovnjaki priporočajo spremljanje bolnikov z biopsijo sluznice dvanajstnika in analizo možganske tekočine pri prizadetosti OŽS po šestih mesecih in po enem letu. Če sta po enem letu histološki izvid in PCR negativna, lahko zaključimo zdravljenje (18).

Zdravljenje infekcijskega endokarditisa je še vedno izkustveno (27). Evropsko združenje za kardiologijo (angl. *European Society of Cardiology*, ESC) je leta 2023 izdalo priporočilo za zdravljenje z doksiciklinom oralno v odmerku 200 mg dnevno v kombinaciji s hidroksiklorokinom 200 do 600 mg dnevno za 18 mesecev ali več. V primeru prizadetosti OŽS priporočajo poleg doksiciklina še peroralno sulfadiazin v odmerku 1,5 g vsakih 6 ur. Za alternativno zdravljenje priporočajo ceftriakson parenteralno (2 g/24 ur) za 2 do 4 tedne ali penicilin (2 milijona enot/4 ure) in streptomycin (1 g/24 ur) parenteralno za 2 do 4 tedne in nato nadaljevanje zdravljenja s TMP/SMX (800 mg/12 ur) peroralno (27). V priporočilu so izpostavili, da bakterija ni občutljiva na TMP. Opisani so bili primeri uspešnega zdravljenja, ki je trajalo eno leto (27).

Do sedaj še ni jasnih priporočil glede protimikrobnega zdravljenja bolnikov s prizadetostjo OŽS. Protimikrobno zdravljenje mora prehajati krvno-možgansko pregrado (14). Priporočene sheme so različne. Nekateri strokovnjaki priporočajo kombinacijo doksiciklina in hidroksiklorokina (14). Alternativno zdravljenje je parenteralno ceftriakson (2 g/24 iv) 4 tedne in nato peroralno TMP/SMX (160/800 mg) dvakrat dnevno eno leto, saj ima relaps okužbe OŽS slabo prognozo (14, 18). Bolnike je potrebno slediti še vsaj 10 let po zaključenem protimikrobnem zdravljenju (14). Zdravljenje s kortikosteroidi priporočajo pri težjem poteku okužbe OŽS, saj zmanjšajo lokalni vnetni proces v možganih, edem in okvaro endotelija (18).

Zaradi dolgotrajnega zdravljenja z doksiciklinom se lahko razvijejo odporni sevi, bolniki imajo lahko tudi neželene učinke s strani prebavil (slabost, bruhanje, driska) in kože (fotosenzibilizacija) (1). Najpogostejši neželeni učinek hidroksiklorokina je anoreksija, občasni so slabost, driska, bolečine v trebuhu in kožni izpuščaj (28). Redki neželeni učinki so kardiomiopatija, podaljšanje intervala QTc, zavora kostnega mozga, konvulzije, retinopatija in bruhanje (28). Zelo redki neželeni učinki so izguba sluha, alergični kožni izpuščaji, hipoglikemija, psihiatrične motnje, okvara mišic in živcev (1,28). Najpomembnejši neželeni učinek hidroksiklorokina je okvara retine, zato priporočajo pregled očesnega ozadja pred uvedbo zdravljenja in nato vsakih šest mesecev (25,28). Med zdravljenjem je potrebno bolnike spremljati z EKG (28).

Zapleti zdravljenja

Najpogostejši in najhujši zaplet antibiotičnega zdravljenja WB je vnetni sindrom imunske obnove (angl. *immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS), ki se pojavi pri 10 % bolnikov (1, 29). Pogostejše se pojavi pri bolnikih s HLA-DQB1*06 (29). Najpomembnejši dejavnik za razvoj IRIS je predhodno imunosupresivno zdravljenje (29). Patogeneza še ni pojasnjena (30). Zaradi okvare črevesne sluznice je povečana translokacija bakterij, endotoksin vstopa v kri in sproži sistemski imunski odgovor. Za IRIS sta značilni povečana sinteza citokinov in aktivacija limfocitov CD4+ (2, 30). Klinična slika se kaže z dolgotrajno vročino, rekurentnim artritisom, vnetno orbitopatijo (bolečina, psevdotumor, proptoza, dvojni vid in izguba vida), kožnimi spremembami (eritema nodosum), perforacijo tankega črevesja (pri

bolnikov s prizadetostjo mišičnega sloja črevesne sluznice), plevritisom in prizadetostjo hipotalamusa (29,30). Diagnozo postavimo na podlagi treh meril: 1. Klinična slika se izboljša v treh tednih po uvedbi protimikrobnega zdravljenja, 2. Ponovni sistemski in lokalni simptomi/znaki vnetja, ki trajajo več kot en teden, ob tem je potrebno izključiti bolnišnične in druge okužbe, alergične reakcije, rakave ter avtoimune bolezni, 3. Potrebno je izključiti relaps WB s histološkimi preiskavami in negativnim PCR za *T. whipplei* (29,30). Potrebno je čimprejšnje zdravljenje, kajti nezdravljen IRIS je smrten. Kortikosteroidi so zdravilo izbire, v primeru neuspeha zdravljenja pa priporočajo talidomid (1).

SPREMLJANJE BOLNIKOV

Zaradi genetske predispozicije je povečano tveganje za ponovno okužbo ali relapse po več letih, zato strokovnjaki priporočajo doživljenjsko spremljanje bolnikov (1,22). Francoski strokovnjaki priporočajo spremljanje bolnikov s PCR v blatu in slini vsakih 6 mesecev. V primeru pozitivnega testa priporočajo potrditev diagnoze z biopsijo sluznice dvanaajstnika s histološkim pregledom in PCR, poleg tega priporočajo tudi PCR v možganski tekočini (25). Italijanski strokovnjaki priporočajo sledenje z gastrokopijo čez šest mesecev, nato vsako leto prva tri leta, kasneje vsake tri leta (10). Bolniki z WB imajo povečano tveganje tudi za druge okužbe, rakava obolenja in trombembolične dogodke, zato priporočajo ustrezno multidisciplinarno spremljanje bolnikov (10).

ZAKLJUČEK

WB je izjemno redka bolezen, ki lahko privede do resnih zapletov in celo smrti, če ni pravočasno prepoznana in zdravljena. Ker je klinična slika na začetku nespecifična ter lahko odraža prizadetost različnih organskih sistemov, je ključnega pomena, da zdravniki različnih specialnosti, kot so revmatologi, gastroenterologi, infektologi, nevrologi in kardiologi, pomislijo na možnost te bolezni. Zgodnja diagnoza in ustrezno zdravljenje sta ključna za preprečevanje resnih zapletov ter izboljšanje prognoze bolnikov z WB.

LITERATURA

1. Dolmans RAV, Boel CHE, Lacle MM, Kusters JG. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whipplei* infections. Clin Micro Rev 2017; 30 (2): 529.
2. Boumazza A, Azzouz EB, Arrindell J, Lepidi H, Mezovar S, Desnues B. Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections: from bench to bedside: Lancet Infect Dis 2022; 22: e280-91.
3. Marth T, Moos V, Müller C, Biagi F, Schneider T. *Tropheryma whipplei* infection and Whipple's disease. Lancet Infect Dis 2016; 16:e12-e21. doi:10.1016/S1473-3099(15)00537-X.
4. Biagi F, Balduzzi D, Delvino P, Schieppati A, Klersy C, Corazza GR. Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34 (7): 1347-1348. doi:10.1007/s10096-015-2357-2.
5. Ahmad AI, Wikholm C, Pothoulakis I, Caplan C, Lee A, Buchanan F, et al. Whipple's disease review, prevalence, mortality and characteristics in the United States. A cross-sectional national inpatient study. Medicine 2022; 101: 49 (e32231).
6. Kern I, Osolnik K, Tomič V, Uršič V. Whippleova bolezen. Zdrav Vestn 2009; 78: 13-8.

7. Skok P, Knehtl M. Whippleova bolezen - predstavitev bolnikov in pregled literature. *Gastroenterolog* 2017; 2: 68-73.
8. Fenollar F, Trani M, Davoust B, Salle B, Birg ML, Rolain JM, et al. Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whipplei* carriage among humans and nonhuman primates. *J Infect Dis* 2008; 197(6): 880-887. doi:10.1086/528693.
9. Tison A, Preuss P, Leleu C, Robin F, Le Pluart A, Vix J, et al. Rheumatological features of Whipple disease. *Scientific Reports* 2021; 11: 12278. doi:10.1038/s41598-021-91671-9.
10. Cappellini A, Minerba P, Maimaris S, Biagi F. Whipple's disease: A rare disease that can be spotted by many doctors. *Eur J Intern Med*. Published online December 16, 2023. doi:10.1016/j.ejim.2023.12.009.
11. Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89(5): 337-345. doi:10.1097/MD.0b013e3181f204a8.
12. Boumaza A, Mezouar S, Bardou M, Raoult D, Mege JL, Desnues B. Tumor necrosis factor inhibitors exacerbate Whipple's disease by reprogramming macrophage and inducing apoptosis. *Front Immunol* 2021. 12:667357. Doi:10.3389/fimmu.2021.667357.
13. Kucharz E, Kramza J, Grosicka A, Pieczyrak R. Clinical manifestations of Whipple's disease mimicking rheumatic disorders. *Reumatologia* 2021; 59(2): 104-110.
14. Barbero-Aznarez P, Perez-Tanoira R, Aguirre-Mollehuanca D, Trascasa-Caño A, Fortes-Alen J, Manzarbeitia-Arrambari F, et al. Isolated central nervous system Whipple disease. *Surg Neurol Int* 2022; 13: 477. doi: 10.25259/SNI_591_2022.
15. Manini A, Querzola G, Lovati C, Pantoni L. Rapidly progressive dementia and intractable diarrhea: a teaching case report and a systematic review of cognitive impairment in Whipple's disease. *Neurol Sci* 2022; 43: 907-926.
16. Geissdorfer W, Moos V, Moter A, Loddenkemper C, Jansen A, Tandler R, et al. High frequency of *Tropheryma whipplei* in culture-negative endocarditis. *JCM* 2012; 50: 216-22.
17. Fenollar F, Celard M, Lagier JC, Lepidi H, Fournier PE, Raoult D. *Tropheryma whipplei* endocarditis. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(11): 1721-30.
18. Marth T, Schneider T. Whipple disease. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed., Elsevier; 2020; p. 2578-84.
19. Edouard S, Luciani L, Lagier JC, Raoult D. Current knowledge for the microbiological diagnosis of *Tropheryma whipplei* infection. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2020; 8(7): 237-44. Doi:10.1080/21678707.2020.1791700.
20. Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, Rolain JM, Raoult D. Value of *Tropheryma whipplei* quantitative polymerase chain reaction assay for the diagnosis of Whipple disease: usefulness of saliva and stool specimens for the first-line screening. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 659-67.
21. Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Univerza v Ljubljani. Dosegljivo na: <https://www.imi.si/diagnostica-dejavnost/tropheryma-whipplei-dna-kvalitativno>. Dostop:1.2.2024.
22. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Failure and relapse after treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole in classic Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2005-12.
23. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 478-86.
24. Boulou A, Rolain JM, Raoult D. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in MRC5 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48: 747-52.

25. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, Giorgi R, Million M, Raoult D. Treatment of classic Whipple's disease: from *in vitro* results to clinical outcome. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 219-27.
26. Caillet Portillo D, Puéchal X, Masson M, Kostine M, Michaut A, Ramon A, et al. Diagnosis and treatment of *Tropheryma whipplei* infection in patients with inflammatory rheumatic disease: Data from the French Tw-IRD registry. J Infect. Published online December 22, 2023. doi:10.1016/j.jinf.2023.12.010.
27. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J 2023; 44(39): 3948-4042. Doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.
28. Centralna baza zdravil. 1.3.1. Hydroxychloroquine SPC, labeling and package leaflet. Dosegljivo na: [www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/0/02563EA4A7247-30CC125866600056BF7/\\$File/s-026157.pdf](http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/0/02563EA4A7247-30CC125866600056BF7/$File/s-026157.pdf). Dostop:1.2.2024.
29. Feurle GE, Moos V, Schinnerling K, Geelhaar A, Allers K, Biagi F, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple disease. Ann Intern Med 2010; 153: 710-17.
30. Song X, Duan R, Duan L, Wei L. Current knowledge of the immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple disease: a review. Front Immunol 2023 Oct 13;14: 1265414. doi: 10.3389/fimmu.2023.1265414.

KAJ, POLEG OKUŽB, ŠE POVZROČA LEVKOCITNO PLEOCITOZO MOŽGANSKE TEKOČINE?

WHAT, BESIDES INFECTION, CAUSES LEUKOCYTIC PLEOCYTOSIS OF CEREBROSPINAL FLUID?

Blaž Pečavar, Martina Pezdirec

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

POVZETEK

Možganska tekočina ali likvor je tekočina, ki obdaja osrednje živčevje. Levkocitna pleocitoza likvorja pomeni zvišano koncentracijo levkocitov ($> 5/\mu\text{L}$) v likvorju. Pomemben razlog za levkocitno pleocitozo likvorja so okužbe osrednjega živčevja. Drugi razlogi za levkocitno pleocitozo so nevrolška obolenja, vnetna (neinfekcijska) obolenja, rakava obolenja, žilna obolenja, zdravila, kirurški posegi itd. Kljub temu, da je razpon koncentracije levkocitov pri posameznem obolenju velik, nam lahko pomaga v diagnostičnem in terapevtskem procesu. Kadar je koncentracija levkocitov $> 100/\mu\text{L}$, je verjetnost okužbe v osrednjem živčevju $> 80\%$, pri neinfekcijskih obolenjih in okužbah izven osrednjega živčevja je koncentracija levkocitov običajno $< 100/\mu\text{L}$. Ker je razlogov za levkocitno pleocitozo mnogo, je lahko diagnostičen proces zapleten ter vključuje dodatne laboratorijske, mikrobiološke in slikovne preiskave.

Ključne besede: pleocitoza, likvor, možganska tekočina, meningitis, osrednje živčevje

ABSTRACT

Cerebrospinal fluid surrounds central nervous system. Leukocytic pleocytosis of cerebrospinal fluid means elevated concentration of leukocytes ($>5/\mu\text{L}$) in cerebrospinal fluid. Central nervous system infections are an important cause of leukocytic pleocytosis of cerebrospinal fluid. Other reasons for leukocytic pleocytosis are neurological diseases, non-infectious inflammatory diseases, neoplastic diseases, vascular diseases, medicines, surgical procedures, etc. Despite wide range in the concentration of leukocytes in an individual disease, it can help us in diagnostic and therapeutic process. At concentration of leukocytes $>100/\mu\text{L}$ probability of infection of central nervous system is $>80\%$, non-infectious diseases and infections outside central nervous system usually have concentration of leukocytes $<100/\mu\text{L}$. Due to many reasons for leukocytic pleocytosis further diagnostic process can be challenging and includes additional laboratory, microbiological and imaging studies.

Keywords: pleocytosis, cerebrospinal fluid, meningitis, central nervous system

1. UVOD

Možganska tekočina (likvor) je brezbarvna tekočina, ki obdaja možgane in hrbtenjačo. Nastaja v horoidnem pletezu ventriklov s filtracijo in aktivnim transportom iz krvi. Likvor se iz ventriklov steka v subarahnoidni prostor in obliva celotno površino možganov in hrbtenjače. V kri in limfni obtok se absorbira skozi arahnoidne granulacije v venskih sinusih in okrog korenin spinalnih živcev. Zagotavlja mehansko zaščito, sodeluje pri homeostazi in ima pomembno vlogo pri imunskem odzivu v osrednjem živčevju. (1,2)

Ob sumu na vnetje v osrednjem živčevju pridobimo z lumbalno punkcijo likvor za citološko in biokemično analizo. Likvor je normalno bistra in brezbarvna tekočina. Normalna koncentracija levkocitov v likvorju je $\leq 5/\mu\text{L}$, beljakovin 0,15–0,45 g/L in glukoze 2,2–4,4 mmol/L (oziroma 60–75 % serumske koncentracije glukoze). (1,2)

2. LEVKOCITNA PLEOCITOZA MOŽGANSKE TEKOČINE (LIKVORJA)

Levkocitna pleocitoza likvorja je vsako zvišanje koncentracije levkocitov nad $5/\mu\text{L}$. Pomembno je ločiti med lažno (psevdo) in pravo levkocitno pleocitozo likvorja. (3)

2.1 Lažna levkocitna pleocitoza možganske tekočina (likvorja)

Če pri lumbalni punkciji poškodujemo venski pletež ob duri ali žilje ob kavdi ekvini (travmatska punkcija), je koncentracija levkocitov v likvorju lažno povišana. Lažna levkocitna pleocitoza je prisotna tudi ob znotrajmožganski ali subarahnoidni krvavitvi. V teh primerih je lahko likvor makroskopsko hemoragičen, koncentracijo eritrocitov določimo s citološko preiskavo. Groba ocena, ali gre ob travmatski punkciji za pravo levkocitno pleocitozo, je mogoča z zmanjšanjem koncentracije levkocitov za 1 na vsakih 1000–1500 eritrocitov. Za natančnejšo korekcijo koncentracije levkocitov v likvorju uporabimo Enačbo 1. (3,4)

Enačba 1: Korigirana koncentracija levkocitov v likvorju (L_{kci} – levkociti, CSF – likvor, E_{rci} – eritrociti)

$$\text{Korigirana koncentracija } L_{kci} \text{ (CSF)} = L_{kci} \text{ (CSF)} - \frac{L_{kci} \text{ (kri)} \times E_{rci} \text{ (CSF)}}{E_{rci} \text{ (kri)}}$$

Na koncentracijo levkocitov v likvorju vplivajo tudi napake pri njegovi analizi, ki so lahko posledica premajhne količine vzorca in zmogljivosti aparatov za citološko analizo. Analizatorji so pri nižji koncentraciji levkocitov ($< 50/\mu\text{L}$) manj zanesljivi in natančni. Skupke bakterij ali gliv lahko napačno zamenjajo za levkocite, zato je za natančnejšo analizo potrebno ročno mikroskopiranje. (5)

2.2 Prava levkocitna pleocitoza možganske tekočine (likvorja)

Dokaz levkocitne pleocitoze likvorja redko zadostuje za postavitev končne diagnoze. Levkocitna pleocitoza likvorja nakazuje na vnetno dogajanje v osrednjem živčevju in nas usmerja pri nadaljnjih diagnostičnih in terapevtskih odločitvah. Poleg koncentracije levkocitov so pomembne tudi koncentracije proteinov in glukoze v likvorju ter razmerje med njihovimi koncentracijami v likvorju in krvi. Levkocitna pleocitoza likvorja in povečana koncentracija beljakovin nakazujeta na porušeno krvno-možgansko pregrado, kar je lahko posledica okužbe (virusne, bakterijske, glivne) ali drugih obolenj (npr. vnetnih, nevroloških, rakavih). (6,7)

V retrospektivni raziskavi 1058 vzorcev likvorja s koncentracijo levkocitov $> 10/\mu\text{L}$, pridobljenih od 1054 odraslih (> 15 let) bolnikov na Danskem, so ugotovili 81 različnih diagnoz, od katerih so bile najpogostejše okužbe (61,4 %), sledila so razna obolenja (12,7 %), žilna obolenja (9,7 %), nevrodegenerativna obolenja (7 %), rakava obolenja (5%) in vnetna obolenja (4,2 %) (6). Okužbe osrednjega živčevja so bile z deležem 40,5 % najpogostejši vzrok levkocitne pleocitoze ($> 5/\mu\text{L}$) v likvorju tudi v retrospektivni analizi likvorjev 262 bolnikov, starejših od 15 let, prav tako opravljeni na Danskem; okužbam osrednjega živčevja so sledila nevrolška (neinfekcijska) obolenja (30,2 %), razna obolenja (13,0 %), okužbe izven osrednjega živčevja (7,6 %) in rakava obolenja (8,8 %) (7). Pri koncentraciji levkocitov $> 100/\mu\text{L}$ oziroma $> 200/\mu\text{L}$ je bil delež okužb 82,6 % oziroma 87,3 % (6,7). Rezultate navedenih raziskav podrobneje prikazujemo v Tabeli 1.

Tabela 1. Vzroki za levkocitno pleocitozo in koncentracije levkocitov, glukoze in beljakovin v možganski tekočini (likvorju) (rezultati so podani z mediano [razpon] ali povprečjem) (6,7).

	Levkociti (celic/ μL)	Glukoza (mmol/L)	Proteini (g/L)
Okužbe OŽ, skupaj	178 [10–54.800], 1135,5	3,2 [0–32]	0,99 [0,02–29], 1,4
Akutne bakterijske okužbe	1555 [10–54.800]	1,95 [0–10]	3,12 [0,02–29]
Kronične bakterijske okužbe	110 [10–1436]	3,2 [0,5–32]	0,94 [0,25–3,81]
Glivne okužbe	177 [19–1947]	3,35 [1,6–3,3]	1,31 [0,81–3,73]
Virusne okužbe	160 [10–1744]	3,3 [0,1–7,4]	0,72 [0,24–10,01]
Okužbe izven OŽ ¹	20 [10–300], 25,0	4,4 [2,4–10,8]	0,51 [0,21–1,85], 0,5
Nevrolška obolenja, skupaj	18 [10–119], 63,2	3,5 [2,7–6,4]	0,39 [0,18–1,24], 0,7
Multipla skleroza	15,0	/	/
Demelinizacijska obolenja	19, 10,8	/	/
Atipični parkinsonizem	14 [10–28]	/	/
Demenca	10 [10]	/	/
Vnetna obolenja, skupaj	33 [10–333], 89,0	3,5 [2,3–6,1]	0,52 [0,23–2,27]
Sarkoidoza	27 [10–33], 54,5	/	/
Akutni transverzalni mielitis	65 [24–333]	/	/
Bellova pareza	22 [17–60]	/	/
Vaskulitis OŽ	33 [10–225]	/	/
Elsbergov sindrom	56 [24–88]	/	/
Sindrom HaNDL	51 [35–67]	/	/
Optični nevritis	27 [10–44]	/	/
Poliradikulitis	55 [11–82]	/	/
Rakava obolenja, skupaj	28 [10–1448], 119,7	3,4 [0,6–16,7]	1,01 [0,28–8,4], 1,0
Limfom	24 [10–1448], 20,7	/	/
Levkemija	35 [11–58], 16,3	/	/
Rakavo obolenje OŽ	68 [18–1240], 30,6	/	/
Rakavo obolenje izven OŽ	500,5	/	/
Razširjeno rakavo obolenje	20 [10–64]	/	/
Paraneoplastični sindrom	23 [10–91]	/	/

	Levkociti (celic/ μ L)	Glukoza (mmol/L)	Proteini (g/L)
Žilna obolenja, skupaj	78 [10–9554]	3,6 [0,6–9,2]	0,88 [0,22–12,17]
Ishemija/infarkt/kap	58 [10–5650], 38,9	/	/
Intrakranialna krvavitev	85,0	/	/
Subarahnoidna krvavitev	198 [10–7090]	/	/
Subduralna krvavitev	377 [10–9554]	/	/
Razno, skupaj	81 [10–6460], 26,2	0,57 [0,03–1,86]	3,9 [1,3–28], 0,7
Anoksična okvara možganov	36 [15–129]	/	/
Kontuzija možganov	16 [14–46]	/	/
Kronični alkoholizem	29 [12–40]	/	/
Krči/Epilepsija/epileptični status	32 [10–269], 15,8	/	/
Zastrupitev	24 [13–28]	/	/
Encefalopatija (neopredeljena)	72 [54–89]	/	/
Jetrna encefalopatija	17 [16–18]	/	/
Hipoglikemija	12 [11–13]	/	/
Hiponatriemija	27 [12–31]	/	/
Epiduralna anestezija	258 [63–453]	/	/
Ketoacidoza	101 [13–189]	/	/
Polinevropatija	19 [10–35]	/	/
Zdrs medvretenčne ploščice	26 [12–113]	/	/
Spinalna stenoza	16 [10–74]	/	/
Travmatska krvavitev	81 [10–2610]	/	/
Glavobol/migrena	10,2	/	/

OŽ – osrednje živčevje; sindrom HaNDL – sindrom prehodnega glavobola in nevrološkega deficita z limfocitozo cerebrospinalne tekočine (angl. *headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis*); 'Šen, gripa, peritonitis, pljučnica, tonzilitis

Levkocitno pleocitozo likvorja lahko najdemo pri avtoimunskem encefalitisu (najpogosteje povzročenem s protitelesi NMDAR), multipli sklerozi (do 54 % primerov), demielinizacijskih boleznih s prisotnostjo protiteles proti mielinskemu oligodendrocitnemu glikoproteinu (optični nevritis, transverzalni mielitis), v redkih primerih revmatoidnega artritis (revmatoidni meningitis) ter akutne epizode psihoze v sklopu shizofrenije, kjer pa raziskave nakazujejo na povezavo z avtoimunskim dogajanjem. Ob epileptičnem napadu jo lahko beležimo v 2–20 %, vendar ni povezana s samim dogajanjem v možganih po epileptičnem napadu, ampak je praviloma posledica akutnega ali kroničnega dogajanja v možganih, ki ga je mogoče zdraviti, zato je vedno potrebna nadaljnja diagnostika. (8–12)

Levkocitno pleocitozo likvorja lahko povzročajo tudi zdravila (npr. nesteroidna protivnetna zdravila, antibiotiki, človeški imunoglobulini, antiepileptična zdravila, monoklonska protitelesa itd.), pri katerih so zabeležili povprečno koncentracijo levkocitov 169/ μ L, in druge substance (npr. heroin). Opisani so primeri levkocitne pleocitoze pri amiotrofični lateralni sklerozi (13/ μ L), Parkinsonovi bolezni (17/ μ L), radikulitisu konusa (116/ μ L), mononevritisu multipleks (63/ μ L), reaktivnem serozitisu (62/ μ L), siringomielitisu (141/ μ L), arteriovenski malformaciji (72/ μ L), epiduralnem hematomu (135/ μ L), trombozi venskega sinusa (16/ μ L),

vaskularni demenci (19/ μ L), aplastični anemiji (12/ μ L), hidrocefalusu (17/ μ L), po presaditvi krvotvornih matičnih celic (22/ μ L), po mielografiji (239/ μ L), po poškodbi vratu (6460/ μ L) in pri Wernickejevi encefalopatiji (11/ μ L). Normalno je prisotna po intrakranialnih operacijah, ne pa tudi po lumbalni punkciji. (6, 7, 13–16)

3. ZAKLJUČEK

Vzroki za levkocitno pleocitozo likvorja, ki pomeni koncentracijo levkocitov v likvorju $> 5/\mu$ L, so številni (okužbe, nevrolška, vnetna (neinfekcijska), rakava in žilna obolenja, zdravila, kirurški posegi itd.), zato se pogosto z njenim dokazom diagnostični proces šele prične. V nadaljnjem procesu si pomagamo z izsledki osnovne analize likvorja (koncentracija in vrsta levkocitov, koncentracija glukoze in proteinov) ter podatki, ki jih pridobimo z anamnezo in s kliničnim pregledom. Za dokončno postavitve diagnoze so navadno potrebne dodatne laboratorijske, mikrobiološke in slikovne preiskave.

LITERATURA

1. Strle F: Okužbe osrednjega živčevja. In: Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo 2017; 199–232.
2. Otto F, Harrer C, Pilz G, Wipfler P, Harrer A. Role and Relevance of Cerebrospinal Fluid Cells in Diagnostics and Research: State-of-the-Art and Underutilized Opportunities. *Diagn Basel Switz.* 2021; 12 (1): 79. doi: 10.3390/diagnostics12010079.
3. Tunkel AR: Approach to the Patient with Central Nervous System Infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Eighth edition. Vol. 1. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015; p. 1091 – 1096.
4. Rahimi J, Woehrer A. Overview of cerebrospinal fluid cytology. *Handb Clin Neurol.* 2017; 145: 563–71. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00035-3.
5. Buoro S, Apassiti Esposito S, Alessio M, Crippa A, Ottomano C, Lippi G. Automated Cerebrospinal Fluid Cell Counts Using the New Body Fluid Mode of Sysmex UF-1000i. *J Clin Lab Anal.* 2016; 30 (5): 381–91. doi: 10.1002/jcla.21866.
6. Baunbæk Egelund G, Ertner G, Langholz Kristensen K, Vestergaard Jensen A, Benfield TL, Brandt CT. Cerebrospinal fluid pleocytosis in infectious and noninfectious central nervous system disease: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (18): e6686. doi: 10.1097/MD.00000000000006686.
7. Østergaard AA, Sydenham TV, Nybo M, Andersen ÅB. Cerebrospinal fluid pleocytosis level as a diagnostic predictor? A cross-sectional study. *BMC Clin Pathol.* 2017; 17: 15. doi: 10.1186/s12907-017-0053-0.
8. Broadley J, Wesselingh R, Seneviratne U, Kyndt C, Beech P, Buzzard K, et al. Prognostic value of acute cerebrospinal fluid abnormalities in antibody-positive autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2021; 353: 577508. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577508.
9. Shi B, Jiang W, He M, Sun H, Sun X, Yang Y, et al. Aseptic meningitis as an atypical manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorder flare. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 41: 102013. doi: 10.1016/j.msard.2020.102013.
10. Alexander SK, Di Cicco M, Pohl U, Cifelli A. Rheumatoid disease: an unusual cause of relapsing meningoencephalitis. *BMJ Case Rep.* 2018. doi:10.1136/bcr-2017-222587

11. Oviedo-Salcedo T, Wagner E, Campana M, Gagsteiger A, Strube W, Eichhorn P, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in first- and multi-episode schizophrenia-spectrum disorders: impact of clinical and demographical variables. *Transl Psychiatry*. 2021; 11 (1): 621. doi: 10.1038/s41398-021-01751-7.
12. Scramstad C, Jackson AC. Cerebrospinal Fluid Pleocytosis in Critical Care Patients With Seizures. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2017; 44 (4): 343–9. doi: 10.1017/cjn.2016.442.
13. Kalmi G, Javeri F, Vanjak A, Kirren Q, Green A, Jarrin I, et al. Drug-induced meningitis: A review of the literature and comparison with an historical cohort of viral meningitis cases. *Therapies*. 2020; 75 (6): 605–15. doi: 10.1016/j.therap.2020.03.001.
14. Mahoney KW, Romba M, Gailloud P, Izbudak I, Saylor D. Acute progressive paraplegia in heroin-associated myelopathy. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2018; 51: 69–71. doi: 10.1016/j.jocn.2018.02.005.
15. Craven CL, Asif H, Curtis C, Thompson SD, D'Antona L, Ramos J, et al. Interpretation of lumbar cerebrospinal fluid leukocytosis after cranial surgery: The relevance of aseptic meningitis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2020; 76: 15–9. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.077.
16. Neumann B, Steinberg T, Lee DH, Kress J, Kufner M, Schlachetzki F, et al. Reactive increase of cerebrospinal fluid white blood cell count after lumbar puncture: Fact or fiction? *J Neurol Sci*. 2020; 414: 116876. doi: 10.1016/j.jns.2020.116876.

KOŽNE MANIFESTACIJE INFEKCIJSKIH BOLEZNI, S KATERIMI SE V SLOVENIJI SPET LAHKO SREČAMO (DAVICA, ANTRAKS, GOBAVOST, TUBERKULOZA)

SKIN MANIFESTATIONS OF INFECTIOUS DISEASES WE MIGHT ENCOUNTER IN SLOVENIA AGAIN (DIPHTHERIA, ANTHRAX, LEPROSY, TUBERCULOSIS)

Zala Završan, Maša Klešnik

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Davica, antraks, gobavost in tuberkuloza so nalezljive bolezni, ki se pojavljajo po vsem svetu, predvsem v slabše razvitih predelih s slabšimi higienskimi standardi. V razvitih državah se z njimi srečamo redko. Z izjemo tuberkuloze in nekaj primerov davice v letu 2023, antraksa in gobavosti v Sloveniji v zadnjih letih nismo zaznali. V svetovnem merilu pa večina teh bolezni še danes predstavlja pomemben javnozdravstveni problem. V sklopu omenjenih bolezni so lahko prizadeti različni organski sistemi, vključno s kožo, ki je pri nekaterih izmed njih najpogosteje prizadeta. Pomembno je, da pomislimo tudi na možnost teh bolezni, izpeljemo ustrezno diagnostiko ter uvedemo ustrezno zdravljenje.

Ključne besede: davica, antraks, gobavost, kožna tuberkuloza

ABSTRACT

Diphtheria, anthrax, leprosy and tuberculosis are infectious diseases that occur all over the world, especially in underdeveloped areas with poor hygiene. We rarely come across them in developed countries. With the exception of tuberculosis and a few cases of diphtheria in 2023, anthrax and leprosy have not been detected in Slovenia in recent years. Nevertheless, most of these diseases still represent an important public health problem globally. In the aforementioned infectious diseases, various organ systems can be affected, including the skin. It is important to still consider them as part of a differential diagnosis and act accordingly.

Key words: diphtheria, anthrax, leprosy, cutaneous tuberculosis

UVOD

Živimo v času, ko je po svetu veliko političnih nemirov in ponekod tudi vojnih stanj. Posledica niso le socialnoekonomske stiske ljudi, ki so čez noč primorani zapustiti domove in postanejo migranti, pač pa tudi povečano širjenje nalezljivih bolezni. Tako v Evropi kot v Sloveniji so

se v zadnjem času pojavile nekatere bolezni, ki prej več deset let niso bile prisotne na našem območju, naraščajo pa tudi primeri nekaterih nalezljivih bolezni, ki so bile prej pri nas prisotne, vendar niso predstavljale večjega tveganja. Te nalezljive bolezni lahko prizadenejo različne organske sisteme, vključno s kožo. V prispevku podrobneje predstavljamo kožne manifestacije davice, antraksa, gobavosti in tuberkuloze.

KOŽNA DAVICA

Davica je nalezljiva bolezen, ki jo povzroča okužba s *Corynebacterium diphtheriae*, ki je Gram pozitivna aerobna bakterija, ki lahko izloča toksin. Poleg *C. diphtheriae* toksin proizvajata tudi *C. ulcerans* in *C. pseudotuberculosis*. Toksin nastaja samo, kadar je bakterija okužena s specifičnimi virusi, ki prenašajo genetski material za toksin (gen tox). Ločimo štiri tipe *C. diphtheriae*: *gravis*, *mitis*, *intermedius* in *belfanti*. Vsi tipi lahko postanejo toksigeni, zato je treba vse izolate *C. diphtheriae* testirati na prisotnost toksina. Simptome in znake lahko povzročajo tudi ne-toksigeni sevi *C. diphtheriae*. Človek je edini rezervoar bacila davice. Okužba se pogosteje prenaša med ljudmi, ki živijo v slabih higienskih razmerah, predvsem med brezdomci in osebami, ki uživajo nedovoljene intravenske droge (2, 3). Bolezen je bila po svetu mnogo let obvladana in je v industrializiranih, razvitih državah redko prisotna, predvsem na račun učinkovitega cepljenja (1, 3, 4). V obdobju med januarjem 2022 in avgustom 2023 je Evropski center za nadzor in preprečevanje bolezni (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*, okr. ECDC) zaznal porast davice v devetih evropskih državah. Večina obolelih so bili migranti s kožno obliko bolezni. Dva bolnika sta umrla (5). V Sloveniji je bolezen prijavljiva in do nedavnega več deset let pri nas ni bila zaznana. Zadnji smrtni primer v Sloveniji smo zabeležili v letu 1963, novi primeri pa so se po še neobjavljenih podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (okr. NIJZ) pojavili v letu 2023, ko smo zabeležili štiri primere. To so prvi pri nas zabeleženi primeri po letu 1967. Pojavili so se v obdobju med avgustom in novembrom 2023 pri migrantih moškega spola (1, 2).

Davico delimo glede na prizadetost organov na respiratorno in nerespiratorno obliko bolezni. Prenos je kapljičen ali kontakten. Inkubacijska doba je 1–10 dni, v povprečju 5 dni. Toksigeni sevi pogosteje povzročajo respiratorno, netoksigeni sevi pa nerespiratorno obliko davice. Respiratorna oblika najpogosteje poteka kot nazalna, faringealna, laringealna ali tonzilarna oblika, nerespiratorna oblika pa kot okužba kože, lahko tudi drugih organskih sistemov, npr. srca, ledvic ali živčevja (2–4).

Kožno davico povzročajo toksigeni in netoksigeni sevi *C. diphtheriae*, pogosteje netoksigeni. Pogosteje se pojavlja v tropskih predelih. Značilna je rdečina ali vezikula, ki se lahko razvije v plitko ulceracijo z ostrim robom, pokrito s sivimi membranami. Lahko jih je več in so velike do nekaj centimetrov. V začetku lahko bolijo, nato pa bolečina preneha. Rane se počasi celijo in lahko postanejo kronične. Pojavijo se lahko kjerkoli, pogosteje na zgornjih in spodnjih udih, sočasno se lahko povečajo lokalne bezgavke. Včasih so kožne spremembe precej nespecifične in jih je težko prepoznati. Dejavniki tveganja za razvoj bolezni predstavljajo predhodno prisotne kožne spremembe v sklopu osnovnega dermatološkega obolenja, kronične rane ali poškodbe. Za kožno davico je značilen hiter protitelesni imunski odziv, zato se pri obolelih, ki razvijejo davico kože, redko sočasno pojavi še prizadetost žrela ali drugih organskih sistemov. Kožne spremembe so kužne in so lahko vir širjenja okužb, predvsem na območjih s slabimi higienskimi razmerami in nizko precepljenostjo (2–4).

Diagnoza kožne dave je zaradi nespecifičnih sprememb velikokrat zahtevna. Odvzem kliničnih vzorcev za mikrobiološke preiskave opravimo pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja. Laboratorij, kamor pošljemo vzorce, moramo vedno opozoriti na možnost dave, ker so za kultivacijo povzročitelja potrebna posebna gojišča. V primeru kožne dave je potrebno odvzeti bris kožnih ran ali lezij. Če so prisotne psevdomembrane, odvajamo tudi bris le-teh oz. bris površine pod njihovim robom. Dodatno je treba izolate testirati še na prisotnost toksina. Če je sočasno prisotna tudi respiratorna dave, lahko odvajamo bris žrela, nosnožrelnega prostora, ušesa ali nosu. Če je bolnik pred odvzemom kužnin že prejel antibiotično zdravljenje, je lahko kultura lažno negativna. Zato v nekaterih laboratorijih uporabljajo tudi molekularne teste (PCR) za dokazovanje prisotnosti gena *tox*, lahko pa si pomagamo tudi s testiranjem tesnih stikov obolele osebe. Serološko testiranje v diagnostiki akutne bolezni nima mesta, z njim ugotavljamo zgolj ustreznost zaščite po cepljenju (1, 3–5). Ob sumu na davo moramo o tem obvestiti epidemiologa. V primeru kožne dave je potrebna kontaktna izolacija (1).

Zdravimo vse bolnike, pri katerih postavimo sum na davo. Zdravljenje je potrebno uvesti čimprej. Če ostanejo mikrobiološke preiskave negativne, zdravljenje ukinemo. Za zdravljenje kožne dave zadostuje antibiotično zdravljenje, redko se uporablja tudi antitoksin. Slednjega uporabimo, kadar so prisotne razjede z membranami, večje od 2 cm in pri bolnikih s sistemskimi simptomi in znaki. Antibiotično zdravljenje skrajša čas bolezni in zmanjša kužnost. Bolnike osamimo do prejema negativnih izvidov kultivacije dveh zaporednih vzorcev, odvzetih v razmiku najmanj 24 ur. Prvi vzorec odvajamo 24 ur po zaključku antibiotičnega zdravljenja. Kužnost se pomembno zmanjša že 48 ur po uvedbi antibiotične terapije (1, 3, 4).

Odrasle bolnike s kožno davo, ki lahko zaužijejo peroralno terapijo, zdravimo s fenoksimetilpenicilinom V v odmerku 1.000.000 enot/6 ur, azitromicinom – prvi dan v odmerku 1 g, nato v odmerku 500 mg/24 ur ali klaritromicinom v odmerku 500 mg/12 ur. Zdravljenje traja 14 dni (1, 3).

Davo učinkovito preprečujemo s cepljenjem, ki je v Sloveniji del programa obveznega cepljenja. Potrebni so trije odmerki, nato pa se svetuje pozitivni odmerek vsakih 10 let (1). Nivo zaščitnih protiteles po cepljenju v otroštvu z leti upada in v starostni skupini 60–69 let ima zgolj okoli 30 % ljudi ustrezno zaščito (3). Posledično so v Sloveniji leta 2009 sprejeli dogovor, da se odrasle bolnike v primeru poškodbe cepi s kombiniranim cepivom proti davi in tetanusu (okr. Di-Te) (1).

Antibiotično zdravljenje kožne dave je praviloma učinkovito in prognoza bolezni dobra. Bolniki s kožno davo redko potrebujejo hospitalizacijo. Bolezen poteka neugodnejše, kadar okužbo povzročajo toksigeni sevi. Zapleta bolezen sta lahko miokarditis in nevritis, ki se pojavita pri 5–25 % bolnikov. Smrtnost je v tem primeru 5–10 % (4). Po preboleli bolezni se svetuje cepljenje, saj prebolela dave ne zaščiti pred morebitno ponovno okužbo (1, 3).

ANTRAKS

Antraks je bolezen, ki jo povzroča okužba z *Bacillus anthracis*, ki je naravno prisoten v prsti. Uvrščamo ga med zoonoze. Bolezen je redka in se pojavlja predvsem v Srednji in Južni Ameriki, subsaharski Afriki, centralni in jugovzhodni Aziji, na Karibih in nekaterih predelih južne in vzhodne Evrope, pri čemer je bolj pogosta v državah, kjer ne izvajajo rutinskega cepljenja živali (8, 12). V Sloveniji pri ljudeh nismo imeli primera kožnega antraksa vse od leta 1983. Takrat

smo potrdili dva primera, in sicer pri lastniku okužene živali in mesarju, ki je izvedel zakol. Občasno beležimo primere okuženega goveda (9, 10). Poznamo tri glavne oblike bolezni, ki so posledica različnega načina izpostavljenosti: kožni, pljučni in črevesni antraks. Katerakoli od primarnih oblik antraksa se lahko zaplete s sekundarno bakteriemijo, posledica katere so sekundarna žarišča, ki lahko prizadenejo praktično vsak organ telesa, tudi osrednje živčevje. Hemoragični meningoencefalitis je skoraj vedno usoden (8). Okužimo se lahko ob stiku z okuženo živaljo ali kontaminiranimi živalskimi proizvodi, kot so živalske kože, volna, kosti, meso in rogovi (7–10).

Kožni antraks je najpogostejša oblika bolezni. Do okužbe pride, kadar na mestu (pogosto minimalne) poškodbe kože spore vstopijo v kožo. Kar 90 % vseh kožnih sprememb se pojavi na izpostavljenih oz. nepokritih predelih telesa: na zgornjih in spodnjih okončinah, vratu in obrazu. Iz spor nastanejo vegetativne oblike bakterije, ki se razmnožujejo in izločajo toksin; antifagocitna kapsula omogoča lokalno širjenje okužbe. Inkubacijska doba je 1–19 dni, v povprečju 5–7 dni. Bolezen se običajno začne z majhno, nebolečo, lahko srbečo papulo, ki se hitro večja. V sredini spremembe se nato razvije centralna vezikula ali bula, ki kasneje erodira in povzroči nastanek neboleče nekrotične razjede, ki je v sredini črnikasta in ugreznjena - eshara. Okoli rane je prisoten obsežen nevtisljiv lokalni edem z limfadenopatijo in limfangitisom, kar je posledica izločanja toksina. V redkih primerih se antraks lahko pojavi tudi na vekah, t.i. palpebralna oblika, kjer pride do edema in nekroze vek. Kožne spremembe lahko spremljajo sistemski znaki in simptomi, kot so povišana telesna temperatura, mrzlica, glavobol in splošno slabo počutje. V redkih primerih lahko pride do zapletov, kot so zapora dihalnih poti ob kožni prizadetosti v predelu obraza in vratu, bakteriemija in okužba osrednjega živčevja (7–10). V večji meta-analizi 965 bolnikov z antraksom, hospitaliziranih med letoma 1880 in 2018 po vsem svetu, je imelo 66 % bolnikov kožni antraks. Celokupna smrtnost med odraslimi bolniki v navedeni meta-analizi je bila 56 %, 46 % umrlih je imelo kožno obliko antraksa (9).

V posebno skupino uvrščamo antraks, povezan z intravenskim injiciranjem nedovoljenih drog. Ta oblika se nekoliko razlikuje od klasičnega kožnega antraksa. Okoli mesta vboda se razvijejo edem kože ter okolnih mehkih tkiv. V tem predelu se koža lahko svetlika ali nekrotizira, klasičen videz eshare na mestu vboda pa je redkost (8, 9).

Na kožni antraks moramo pomisliti pri bolniku z nebolečo kožno lezijo in pridruženim nesorazmernim lokalnim edemom. V gramskem razmazu lahko vidimo po Gramu pozitivne bacile z zelo maloštevilnimi polimorfonuklearnimi levkociti. Laboratorij vedno vnaprej opozorimo, da sumimo na antraks. Dokončno diagnozo postavimo z osamitvijo povzročitelja iz kužnine. Ustrezni vzorci za barvanje po Gramu in kultivacijo so vezikularna tekočina (odvzeta z aspiracijo ali brisom), bris roba baze eshare in biopt roba vezikule in/ali središča eshare. V nekaterih laboratorijih opravijo tudi molekularno testiranje vzorcev. Zato vedno od vzamemo dva vzorca kužnin, enega za barvanje po Gramu in kultivacijo (suh v epruveti ali v Stuart/AMIES gojišču), drugega za molekularno testiranje (suh v epruveti ali v tekočem gojišču VTM). Pri bolnikih s sistemskimi simptomi in znaki bolezni od vzamemo tudi hemokulture, pri bolnikih s sumom na sočasni meningitis opravimo lumbalno punkcijo (8, 12).

Center za nadzor in preprečevanje nalezljivih bolezni (angl. *Center for Disease Control and Prevention*, okr. CDC) priporoča za zdravljenje odraslih s kožno obliko antraksa doksiciklin, ciprofloksacin ali levofloksacin. Amoksicilin oz. kristalni pencilin sta ustrezna izbira le pri okužbi s sevi, ki so zanju dobro občutljivi, in se ju ne predpisuje izkustveno. Trajanje zdravlje-

nja kožnega antraksa brez sistemskih znakov je 7 do 10 dni. V primeru sistemske prizadetosti je potrebno parenteralno kombinirano antibiotično zdravljenje v trajanju dveh tednov ali do kliničnega izboljšanja bolnikovega zdravstvenega stanja, nato pa nadaljevanje s peroralnim antibiotičnim zdravljenjem do skupnega trajanja 60 dni. Aplikacija antitoksina je svetovana le pri bolnikih s sistemsko ne-kožno obliko bolezni (6).

Po morebitni izpostavitvi sporam, ki predstavlja tveganje za pljučni ali črevesni antraks, vsem izpostavljenim osebam predpišemo kemoprofilakso takoj, ko je to mogoče. Zdravilo izbire je ciprofloksacin, trajanje profilakse pa 60 dni. V primeru ugotovljenega tveganja za kožni antraks osebo seznanimo z znaki, jo pomirimo in čakamo pojav morebitnih bolezenskih znakov na koži. Profilaksa ni potrebna za osebe, ki so bile zgolj v stiku z bolnikom.

Antraks v nekaterih državah preprečujejo tudi s cepljenjem izpostavljenih oseb, vendar v Sloveniji cepivo ni na voljo (10, 11).

GOBAVOST

Gobavost ali Hansenova bolezen je nalezljiva bolezen, ki jo povzročata *Mycobacterium leprae* in *Mycobacterium lepromatosis*, ki ju uvrščamo v *Mycobacterium leprae* complex. Razlikujeta se v posameznih sekvencah DNK, povzročata pa enako klinično sliko bolezni (13, 15, 17). Gobavost uvrščamo med bolezni starega sveta in je bila v zgodovini opisovana že v starih civilizacijah. Prvi opis sega v leto 1873, ko je Armaur Hansen pod mikroskopom opazoval bacile. Tedaj je bila gobavost zelo razširjena, v več evropskih državah je vladala epidemija (13, 16, 17). Danes jo Svetovna zdravstvena organizacija (okr. SZO) uvršča med t.i. zapostavljene tropske bolezni, ki se tipično pojavljajo v državah tretjega sveta in so povezane z nižjim ekonomskim standardom. Bolezen je sicer prisotna po vsem svetu, vendar jo najpogosteje zaznamo v predelu jugovzhodne Azije. Po podatkih SZO iz leta 2019 se bolezen najpogosteje pojavlja v Indiji, Braziliji, Indoneziji, Nepalju in Bangladešu. Vsako leto je prijavljenih več kot 200.000 novih primerov okužb. Točni epidemiološki podatki so težko dostopni in zahtevajo aktivno iskanje primerov, zato je število primerov verjetno podcenjeno (13, 15–17). V Sloveniji je bolezen prijavljiva, vendar načeloma sodi med bolezni, s katerimi se naši zdravniki niso nikoli srečali (16). Konec 90-ih let prejšnjega stoletja si je SZO zadala cilj eliminacije gobavosti kot javnozdravstvenega problema do leta 2000, kar bi v praksi pomenilo zmanjšati prevalenco na < 1 primer na 10.000 prebivalcev v vseh endemičnih državah. Med letoma 1985 in 2011 je število primerov upadlo s 5,4 milijona na 219.075 bolnikov, prevalenca pa z 21,1/10.000 na 0,37/10.000 primerov. Eliminacija je bila globalno gledano uspešna do leta 2000 in v večini držav do leta 2010. Danes so glavni cilji SZO zmanjšati število novih primerov, prenose okužbe, trajno invalidnost, ki jo povzroča kronična okužba, predvsem med otroki, ter zmanjšati stigo in diskriminacijo okuženih (13, 15, 17).

Način prenosa okužbe ni natančno poznan. Domnevajo, da se prenaša s kapljicami iz nosu in ust, za prenos pa je potreben dolgotrajen stik (običajno nekaj mesecev) z obolelo osebo, ki ne prejema zdravljenja. Možno je, da so prenašalci tudi asimptomatski nosilci. Prenos načeloma ni možen pri kratkih tesnih stikih, kot so rokovanje, objemanje, sedenje za isto mizo ipd. (15, 17). Hipotetično je možen tudi prenos preko poškodovane kože, opisani so bili primeri okužbe po stiku z obolelimi živalmi. Edini poznani nečloveški rezervoar bakterije je sesalec pasavec in ni znano, kateri organizmi so še možni rezervoar (17). Vsi dejavniki tveganja za razvoj okužbe

niso znani, vendar pomembno vlogo igra genetska komponenta, posebej ogroženi so tudi imunokompromitirani bolniki. Inkubacijska doba je dolga, lahko več let, v povprečju pet let. Po primarnem vstopu bacilov v telo ti prodirajo v makrofage v koži in Schwannove celice v perifernih živcih, kar po več letih vodi v izgubo pigmentacije in senzibilitete kože (13–17).

Gobavost se tipično kaže s prizadetostjo kože in perifernega živčevja. Prizadeti so lahko tudi drugi organi ali organski sistemi, npr. oči in sluznica zgornjih dihal. Diagnozo postavimo klinično z najdbo vsaj enega od naslednjih znakov:

- izguba senzibilitete v blede hipopigmentirani ali rdeči kožni lisi,
- zadebeljen in povečan periferni živec z izgubo senzibilitete ali oslabeledostjo mišice, ki jo ta živec oskrbuje,
- mikroskopska najdba bacila v biopu kože ali živca.

Po klasifikaciji SZO ločimo dve klinični obliki (razdelitev je pomembna predvsem zaradi pristopa k zdravljenju):

- paucibacilarna oblika, pri kateri je na koži prisotnih 1–5 lezij in v biopih kožnih sprememb ne dokažemo prisotnosti bacilov, in
- multibacilarna oblika, pri kateri je na koži prisotnih > 5 lezij ali prizadeto periferno živčevje (ne glede na število kožnih lezij), ali v biopu kožnih sprememb dokažemo prisotnost bacilov (ne glede na število kožnih lezij) (13–15, 17).

Tuberkuloidna gobavost in mejen (borderline) tuberkuloid sta po klasifikaciji SZO paucibacilarni obliki bolezni (13–17). Srednje mejne (borderline) lepromatozne lezije, mejna (borderline) lepromatozna gobavost in lepromatozna gobavost pa so multibacilarne oblike bolezni. Nezaznavna oz. neopredeljena oblika gobavosti nima specifičnega videza in lahko brez zdravljenja napreduje v katerokoli drugo obliko bolezni. V tabeli 1 podrobneje opisujemo njihove značilnosti (13–15, 17).

Tabela 1. Oblike kožne gobavosti in njihove značilnosti

Oblika	Videz lezije
Tuberkuloidna gobavost	eden ali več makularnih hipopigmentiranih ali eritematoznih anestetičnih predelov kože z jasno omejenim robom, občasno luščeci se plaki
Mejen (borderline) tuberkuloid	makule, včasih tudi tarčaste oblike, bolj številčne kot pri tuberkuloidni gobavosti in navadno na eni strani telesa
Srednje mejne (borderline) lepromatozne lezije	kot mejni (borderline) tuberkuloidi ali mejna (borderline) lepromatozna gobavost, številčno pa nekaj lezij, ki so v centralnem delu pogosto anestetične
Mejna (borderline) lepromatozna gobavost	eritematozne makule, papule in/ali noduli, ki so simetrično razporejeni po telesu, okoli pa se nahaja zdrava koža, robovi so pogostejše nejasni; večje lezije, ki so lahko makule ali plaki, so ponavadi asimetrično porazdeljene
Lepromatozna gobavost	ponavadi generalizirana, številne eritematozne makule, papule in/ali noduli, lahko izpadanje las in dlak, predvsem obrvi in trepalnic, in nodularne zadebelitve kože, predvsem v predelu uhlja, lahko prizadetost nosu, več organskih sistemov (živčevje, kostni mozeg, testisi, bakteriemija, dihal)
Nezaznavna/neopredeljena	majhne hipopigmentacije ali eritematozne makule in zmanjšanje senzibilitete

Na gobavost torej pomislimo pri bolniku s hipopigmentiranimi ali rdečkastimi lisami po koži, z zmanjšanjem ali izgubo senzibilitete v predelu lis, pri bolniku s parestezijami v predelu dlani in stopal ali z nebolečimi ranami v predelu dlani in stopal, pri bolniku z otekanjem in zadebelitvijo kože ušes ali obraza in bolniku z občutljivimi, povečanimi perifernimi živci (13, 15–17).

Diagnozo postavimo z mikroskopskim pregledom biopta kože ali živca, kjer dokažemo prisotnost acido-rezistentnih bacilov *Mycobacterium leprae*. Na voljo je tudi metoda PCR, ki se uporablja predvsem pri dokazovanju večkratno odpornih sevov. Značilne so specifične patohistološke spremembe (15–17).

Bolezen je ozdravljiva. Za zdravljenje se uporablja kombinacija zdravil (angl. *multidrug therapy*, okr. MDT), in sicer dapson, rifampicin in klofazimin v skupnem trajanju 6 mesecev za paucibacilarno obliko oz. 12 mesecev za multibacilarno obliko. Oboleli neha biti kužen praktično isti dan, ko prične z ustreznim zdravljenjem. Zgodnje prepoznavanje in uvedba zdravljenja preprečita nastanek kronične, nepovratne invalidnosti. Če gobavosti ne zdravimo, se lahko razvijejo deformacije različnih delov telesa, predvsem rok, nog in obraza s hudo funkcionalno okvaro prizadetih delov (13, 15–17).

Trenutno so v razvoju cepiva, ki pa še niso v fazah preizkušanja na ljudeh. Svetovna zdravstvena organizacija v visoko endemičnih državah predlaga cepljenje otrok po rojstvu z enkratnim odmerkom cepiva BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), kar se je izkazalo kot učinkovito sredstvo za preprečevanje gobavosti (13–17).

KOŽNA TUBERKULOZA

Tuberkuloza (okr. TB) je bolezen, ki jo povzroča okužba z acido-rezistentnim bacilom *Mycobacterium tuberculosis* in je razširjena po vsem svetu. Kljub najrazličnejšim programom za zamejitev TB, ta še danes predstavlja pomemben javnozdravstveni problem (18–21). Vsako leto se na novo okuži približno 10 milijonov ljudi. V letu 2022 je TB v svetu predstavljala drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi nalezljivih bolezni, takoj za okužbo s SARS CoV-2. Ocenjujejo, da je z *M. tuberculosis* okužena četrtina svetovnega prebivalstva, vendar pa vsi okuženi ne razvijejo simptomov in znakov bolezni. Govorimo o latentni tuberkulozni okužbi (okr. LTBO). Le približno 5–10 % vseh okuženih razvije klinično sliko bolezni. V primeru razvoja bolezni neposredno po okužbi, govorimo o primarni TB. Sekundarna TB se pojavi pozneje, najpogosteje v prvih 2 letih po okužbi, pri čemer v 90 % zbolijo odrasli, moški pogosteje kot ženske. Dejavniki tveganja za razvoj TB so pridružene kronične bolezni, kot so sladkorna bolezen in kardiovaskularne bolezni, okužba s HIV, zdravstvena stanja in zdravljenja, ki oslabijo imunski sistem, in kajenje. Sekundarna TB najpogosteje prizadene pljuča in je brez zdravljenja lahko smrtna v 50 %. Cilj SZO je v vseh državah zmanjšati pojavnost TB na manj kot 10 primerov/100.000 prebivalcev. Nekatere države so ta cilj že dosegle. V Sloveniji je bilo v letu 2023 zabeleženih 87 novih primerov, kar je 4,1 primerov/100.000 prebivalcev. Register bolnikov s TB se vodi na Kliniki Golnik (19).

Kožna tuberkuloza je relativno redka in je bila verjetno prvič opisana leta 1826, ko *M. tuberculosis* še niso poznali. Po podatkih SZO iz leta 2019 zunajpljučna TB predstavlja 15 % vseh primerov TB. Kožna TB predstavlja približno 2 % vseh zunajpljučnih oblik TB. Bolj

pogosta je v predelih z višjo prevalenco okužb s HIV in večjo pojavnostjo odpornih (angl. *multi-drug resistant*, okr. MDR) mikobakterij (18–21).

V grobem ločimo dve vrsti kožne TB:

- prava kožna tuberkuloza, ki je lahko posledica eksogene inokulacije ali hematogenega razsoja okužbe iz drugega žarišča in pri kateri v kožni leziji lahko z različnimi mikrobiološkimi metodami dokažemo povzročitelja, in
- tuberkuloidi, ki so posledica hipersenzitivne reakcije na mikobakterijske antigene in pri katerih povzročitelja v kožnih lezijah ne najdemo (18, 22).

Prava kožna tuberkuloza

Ločimo več podtipov, videz lezij in njihov obseg pa je odvisen od načina okužbe oz. mesta vstopa bacila v kožno tkivo. Le-ta je lahko posledica eksogene (zunanje) inokulacije, širjenja iz sosednjih lezij ali pa hematogenega razsoja. V tabeli 2 natančneje opisujemo oblike prave kožne tuberkuloze in njihove značilnosti.

Pri eksogeni inokulaciji bacili iz zunanjega vira vstopijo v tkivo preko predhodno poškodovane kože. Opisani so primeri, ko je do okužbe prišlo pri kirurških posegih z onesnaženimi/kontaminiranimi kirurškimi inštrumenti, pri prebadanju kože v estetske namene, preko akupunkturnih igel in tetovažnega pribora. Kot posledica eksogene inokulacije se najpogosteje razvija primarna inokulacijska tuberkuloza in verukozna kožna tuberkuloza. Diagnozo teh dveh oblik postavimo s pomočjo biopsije kožnih sprememb, kjer lahko mikroskopsko ali v kulturi dokažemo *M. tuberculosis*. Kožni tuberkulinski test je lahko negativen ali pozitiven. Značilne so specifične patohistološke spremembe, katerih podroben opis presega obseg tega prispevka (18, 22–26).

Zaradi širjenja okužbe iz sosednjih struktur se lahko razvijejo škrofuloderma in kožna tuberkuloza orificialis, ki sta multibaciliarni obliki bolezni. Tuberkulinski kožni test je običajno močno pozitiven. Sočasno s škrofulodermo se lahko pojavi pljučna TB. Na kožno tuberkulozo orificialis moramo pomisliti pri bolnikih z bolečimi razjedami, ki se slabo celijo, in sumom na napredovano tuberkulozo. Tuberkulinski kožni testi so lahko pogosto negativni zaradi okvarjene imunosti gostitelja. Pomembno je, da aktivno iščemo sočasno prizadetost drugih organskih sistemov. Diagnozo teh dveh oblik postavimo s pomočjo biopsije kožnih sprememb, kjer lahko mikroskopsko ali v kulturi dokažemo *M. tuberculosis*. Lupus vulgaris je paucibacilarna oblika kožne tuberkuloze in zato mikobakterij pogosto ni mogoče odkriti z mikroskopiranjem, negativna je lahko tudi kultura. Tuberkulinski kožni test je pogosto pozitiven (22–26).

Pri hematogenem razsoju lahko nastanejo metastatski tuberkulozni abscesi, akutna miliarna tuberkuloza in zgoraj opisani lupus vulgaris. Diagnoza metastatskega tuberkuloznega abscesa in miliarne tuberkuloze temelji na mikroskopskem pregledu in kulturi vzorca tkiva ter značilnih patohistoloških spremembah. Tuberkulinski kožni test je lahko pozitiven ali negativen. Za razliko od drugih kožnih oblik so pri bolnikih s prizadetostjo kože v sklopu hematogenega razsoja prisotni sistemski znaki in simptomi okužbe (18, 22, 23, 26).

Tabela 2. Različne oblike prave kožne tuberkuloze (TB) in njihove značilnosti

Oblika	Način okužbe	Oboleli	Videz lezije	Lokacija lezije	Zapleti
Primarna inokulacijska tuberkuloza	inokulacija	še neizpostavljeni, otroci v endemičnih predelih, odrasli	rdeče-rjave papule ali noduli → neboleči, plitko ugreznjeni ulkusi z granulomatozno sredino, velikost > 1–5 cm, kasneje krusta	zgornji, spodnji udi, zadnjica, redkeje linearno razporejeni noduli ob limfah	povečane regionalne bezgavke, nastanek sinusov, hematogen razsoj v miliarno TB ali druge kožne oblike
Verukozna kožna tuberkuloza	inokulacija	predhodno izpostavljeni vendar razvili imunost; otroci v endemičnih območjih in poklicno izpostavljeni	posamezni neboleči vijolični ali rjavo-rdeči indurirani bradavičasti plaki premera 1–5 cm, ki se periferno širijo, lahko ulceracije, občasno nastanejo fisure, iz katerih se drenira gnojna vsebina oz. kjer lahko nastaja keratoza	distalni deli okončin, najpogostejše prsti in hrbtišče dlani, pri otrocih na gležnjih in zadnjici	lahko vztrajajo še leta, včasih izginejo sami od sebe, redko limfadenopatija, sekundarna bakterijska okužba, zastajanje limfe in elefantiaza
Škrofuloderma	neposredno iz globokih tkiv (bezgavk, kosti, sklepov ali epididimisa)	otroci, mladostniki in starejši odrasli	čvrsti, neboleči, podkožni, rdeče-rjavi noduli, ki se večajo, tvorijo razjede in sinuse	vrati, pazduhe, dimlje, (najpogostejše vratne bezgavke) posamezne ali multiple, lahko linearno razporejene	po več letih lahko spontano izzvenijo, pogosto so trajne, velike brazgotine, lahko keloidi, sočasno lahko pojav pljučne TB
Kožna tuberkuloza orificialis	neposredno iz drugih organov	bolniki z napredovano TB prebavil, pljuč ali s hudo oslABLJENO celično posredovano imunostjo, pogostejše odrasli	rdeče-rumeni noduli, ki tvorijo boleče okrogle razjede, velikosti 1–3 cm, razjede imajo psevdomembransko, fibrinsko dno, okoli robov pogosto prisotna vnetje in edem	ustna, nosna ali anogenitalna koža ali sluznica, najpogostejše jezik, trdo in mehko nebo, usta, lahko genitalno, perianalno	slaba prognoza, saj imajo bolniki običajno hudo okvaro drugih organov pred kožnimi manifestacijami, lahko razvoj miliarne TB
Lupus vulgaris	reaktivacija, neposredno širjenje iz osnovnega žarišča ali limfni/hemato-geni razsoj	vsi, bolj pogosto ženske	rdeče-rjave papule, se združijo in tvorijo plak, velikosti od 0,5–10 cm, ta v centralnem delu izgine in atrofira, lezije lahko hipertrofične ali ulcerirane	odvisno od regije: spodnje okončine, zadnjica (tropske in subtropske regije), glava, vrat (Evropa)	sekundarna bakterijska okužba, kroničen ulkus, bazalnocelični ali ploščatocelični karcinom
Metastatski tuberkulozni abscesi ali tuberkulozne gume	hematogeno širjenje bacila iz primarnega žarišča okužbe v podkožje	oslABLJENA celično posredovana imunost, podhranjeni otroci	neboleči podkožni noduli, ki sčasoma predrejo kožo, nastanejo razjede in sinusi, ki se drenirajo	kjerkoli, pogostejše okončine	lahko razvoj TB kjerkoli v telesu, večinoma slaba prognoza zaradi imunokompromitiranosti bolnikov
Akutna miliarna tuberkuloza ali tuberculosis cutis miliaris disseminata	hematogeno širjenje iz primarnega žarišča, večinoma pljuč	dojenčki, imunokompromitirani, bolniki s HIV	nespecifične pikčaste rdeče-modre ali purpurne papule z drobnimi vezikli, ki umbilicirajo in nastane krusta, bolniki sistemsko prizadeti	ni specifičnega mesta	hiperpigmentacije, brazgotine, napredovanje TB na drugih organih

Tuberkuloidi

Patogeneza nastanka tuberkuloidov še ni popolnoma pojasnjena. Najverjetneje gre za preobčutljivostni odziv na okužbo z *M. tuberculosis*. Tri najpogostejše oblike so papulonekrotična,

lichen scrofulosorum in eritema induratum, ki jih podrobneje opisujemo v tabeli 3. Za tuberkuloide je značilno, da sta mikroskopski pregled in kultura odvzetih vzorcev sprememb negativna, najdemo pa značilne patohistološke spremembe. Tuberkulinski kožni test na TB je pozitiven. Če bolniku uvedemo ustrezno zdravljenje, pride do resolucije kožnih sprememb. Spremembe lahko sicer spontano izginejo, v primeru uvedbe zdravljenja pa izginejo hitreje (18, 22, 24, 26, 27).

Tabela 3. Različne oblike tuberkuloidov in njihove značilnosti

Oblika	Oboleli	Videz lezije	Lokacija lezije	Zapleti	Zapleti
Papulonekrotična	otroci in mladostniki	simetrične, ponavljajoče se, čvrste, temno rdeče papule, velikosti 2 do 8 mm, ki lahko postanejo pustule ali nekrotične	na obrazu, ušesih, ekstenzorni strani okončin, zadnjici, pred pojavom lezij lahko sistemski znaki s povišano telesno temperaturo, povečane regionalne bezgavke	brazgotine	povečane regionalne bezgavke, nastanek sinusov, hematogen razsoj v miliarno TB ali druge kožne oblike
Lichen scrofulosorum	otroci in mladostniki s sočasno pljučno TB ali TB osrednjega živčevja	čvrsti izrastki, debeline 1 do 5 mm, se združujejo v rumeno-rdeče do rjavo-rdeče papule.	na trupu, folikularno ali perifolikularno	brez, večinoma ne puščajo brazgotin	lahko vztrajajo še leta, včasih izginejo sami od sebe, redko limfadenopatija, sekundarna bakterijska okužba, zastajanje limfe in elefantiaza
Eritema induratum ali Bazinova bolezen	mlade ženske, lahko tudi pri drugih okužbah in sistemskih boleznih	rdeči podkožni noduli, premera nekaj cm, ki se običajno razvijajo v nekaj tednih, lahko razpadajo v globoke ulceracije z izločkom	simetrično porazdeljeni najpogosteje na zadnji strani spodnjih udov.	brazgotine, hiperpigmentacije, limfedem, elefantiaza	po več letih lahko spontano izzvenijo, pogosto so trajne, velike brazgotine, lahko keloidi, sočasno lahko pojav pljučne TB

Pri vseh bolnikih s sumom na kožno obliko tuberkuloze je pomembno, da ocenimo, ali je prizadet še kakšen drug organski sistem in uvedemo zdravljenje. Opravimo dober klinični pregled, osnovne krvne preiskave, RTG prsnega koša, dodatno diagnostiko pa glede na klinične oz. laboratorijske najdbe. Zdravljenje je sistemsko, občasno se poslužujemo kirurškega zdravljenja. Izbira in trajanje terapije sta odvisna od sočasne prizadetosti drugih organskih sistemov v sklopu TB ter starosti, splošnega zdravstvenega stanja, pridruženih bolezni in imunskega statusa bolnika (18, 22, 24, 26).

ZAKLJUČEK

V zadnjih letih smo priča številnim migracijam, ko ljudje bežijo v strahu pred okoliščinami, ki jih povzročajo politični konflikti in naravne katastrofe. Različne države in območja so lahko izvor, prehodno območje ali končni cilj migracij. Razmere na poti imajo vpliv na zdravstveno stanje migrantov, bolezni, za katerimi zbolijo, pa so lahko povezane z okoljem, v katerem so živeli pred migracijo. Poleg migracij je možnost vnosa nalezljivih bolezni, s katerimi se na določenem območju že dolgo nismo srečali, povečana tudi zaradi naraščanja števila turističnih in službenih potovanj. Zato je pri obravnavi bolnikov z infekcijsko boleznijo izrednega pomena epidemiološka anamneza, s pomočjo katere moramo razširiti diferencialno diagnostični algoritem in pomisliti tudi na nekatere (za nas) redkejšje, že več let »ne-videne« bolezni.

LITERATURA

1. NIJZ - Nacionalni inštitut za javno zdravje. Davica. 2019. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2015/02/davica_-_splet.pdf
2. NIJZ - Nacionalni inštitut za javno zdravje. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni., 2023. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: [https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-in-cetrletna-porocila/](https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-in-cetrletna-porocila/)
3. Uptodate. Diphtheria. 2023. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-diphtheria?search=corinebacterium&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1
4. CDC - Centres for Disease Control and Prevention. Diphtheria. Atlanta: 2021 [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/dip.html>
5. ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe. 2023 [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-diphtheria-cases-europe>
6. CDC - Centres for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention and Treatment of Anthrax. 2023. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/rr7206a1.htm#T7_down
7. Uptodate. Clinical manifestations and diagnosis of anthrax. 2023. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-anthrax?search=anthrax&source=search_result&selectedTitle=1-83&usage_type=default&display_rank=1
8. Hendricks K, Person MK, Bradley JS, et al. Clinical Features of Patients Hospitalized for All Routes of Anthrax, 1880-2018: A Systematic Review. Clin Infect Dis. 2022;75(Suppl 3):S341-S353.
9. NIJZ - Nacionalni inštitut za javno zdravje. Antraks - vračnični prisad. 2015. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/nalezljive-bolezni-od-a-do-z/antraks-vranicni-prisad/>
10. NIJZ - Nacionalni inštitut za javno zdravje. Ukrepi v primeru izpostavljenosti domnevno nevarni snovi (antraks). 2015. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/pripravljenost-in-odzivanje-na-tveganja-za-nalezljive-bolezni/ukrepi-v-primeru-izpostavljenosti-domnevno-nevarni-snovi-antraks/>
11. WHO - World Health organization. Anthrax. 2023. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: <https://www.emro.who.int/health-topics/anthrax/index.html>
12. IMI - Inštitut za mikrobiologijo. 2023. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: <https://imi.si/en/navodila-za-odvzem-in-transport-vzorcev-s-sumom-na-antraks/>
13. WHO - World Health organization. Leprosy. 2023. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>
14. Vollset M, Aavitsland P et al. 150-year anniversary of leprosy bacillus. The Journal of the Norwegian Medical Association; 2023. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: <https://tidsskriftet.no/en/2023/02/editorial/150-year-anniversary-leprosy-bacillus#literature>
15. WHO - World Health organization. Towards zero leprosy. New Dehli: 2021. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789290228509>
16. NIJZ - Nacionalni inštitut za javno zdravje. Definicije prijavljivih nalezljivih bolezni za namene epidemiološkega spremljanja. 2022. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2020/12/DEFINICIJE_EU_nonEU_2022_marec.pdf

17. Uptodate. Leprosy: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. 2023. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/leprosy-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=leprosy&source=search_result&selectedTitle=1~71&usage_type=default&display_rank=1
18. Uptodate. Cutaneous manifestations of tuberculosis. 2023. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-manifestations-of-tuberculosis?search=cutaneous%20tuberculosis&source=search_result&selectedTitle=1~139&usage_type=default&display_rank=1
19. Univerzitetna Klinika Golnik. Register tuberkuloze Republike Slovenije. 2023. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: <https://www.klinika-golnik.si/dejavnost-klinike/tuberkuloza/rzt-porocila>
20. WHO - World Health organization. Global tuberculosis report. 2023. [citirano 2023 Dec 10]. Dosegljivo na: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>
21. MacGregor RR. Cutaneous tuberculosis. Clin Dermatol. 1995;13(3):245.
22. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, et al. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol. 2002;3(5):319.
23. Frankel A, Penrose C, Emer J. Cutaneous tuberculosis: a practical case report and review for the dermatologist. J Clin Aesthet Dermatol. 2009;2(10):19.
24. Sehgal VN. Cutaneous tuberculosis. Dermatol Clin. 1994;12(4):645.
25. Arenas R. Cutaneous tuberculosis. In: Tropical Dermatology, Arenas R, Estrada R (Eds), Landes Bioscience, 2001. p123-130.
26. Vijayasankar P, Anusuya S, Kaliaperumal K. Papulonecrotic tuberculid Clin Exp Dermatol. 2022. 47(10):1820-1828.
27. MascaróJM Jr, Baselga E. Erythema induratum of bazin. Dermatol Clin. 2008;26(4):439.

UI, STROJNO UČENJE IN INFЕКТОLOGIJA – ČAS ZA STRAH ALI NOVO UPANJE

AI, MACHINE LEARNING AND INFECTOLOGY – TIME FOR FEAR OR NEW HOPE

Veronika Braune Kozjek,¹ Žiga Martinčič¹

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Uporaba umetne inteligence (UI) v medicini se v zadnjih letih intenzivno raziskuje. Obstajajo že številni programi, ki so v infektologiji uporabni na raziskovalnem področju, v radiološki in mikrobiološki diagnostiki, zdravljenju, nadzorovani rabi protimikrobnih zdravil in epidemiologiji. Z njihovo uporabo dosegamo večjo natančnost, prihranimo čas in zmanjšujemo delovne obremenitve zdravstvenih delavcev. Vendar pa se UI zaradi različnih ovir v klinični praksi uporablja redko. Uporaba UI v zdravstvu zahteva pred-obdelavo podatkov in povezljivost različnih zdravstvenih operacijskih sistemov. Njena uporaba lahko postane pristranska, saj se pogosto ne uči na zadostnem številu podatkov za vse socio-ekonomske skupine. Sistemi UI v medicini pogosto posegajo v občutljive osebne podatke. Uporabo UI na področju držav članic Evropske unije bo urejal zakon o UI, ki ga pripravlja Evropski parlament. Zagotavljal bo, da bodo sistemi UI v Evropski uniji varni, pregledni, sledljivi in nediskriminatorni.

Ključne besede: umetna inteligenca, strojno učenje, infektologija, klepetalniki

ABSTRACT

Recent years have witnessed intensive research on the use of artificial intelligence (AI) in medicine. Several systems have been developed to aid in infectious disease research, radiology, microbiology, antimicrobial stewardship, treatment, and epidemiology. The utilization of AI facilitates greater accuracy, saves time, and reduces the workload of healthcare professionals. However, the implementation of AI in clinical practice is uncommon due to various challenges. The use of AI in healthcare mandates preprocessing of data and interoperability between different medical data systems. Programmed AI can quickly become biased since it may not have enough data for all socioeconomic groups and can invade sensitive personal data. The use of AI in the European union (EU) will be regulated by the AI act, which is being formulated by the European parliament. The act will ensure that AI systems used in the EU are safe, transparent, traceable, and non-discriminatory.

Key words: artificial intelligence, machine learning, infectology, chatbots

UVOD

Umetna inteligenca (UI) je sposobnost naprav, da izkazujejo človeške lastnosti, kot so mišljenje, učenje, načrtovanje, kreativnost in (celo) umetna 'empatija' (1). Naprave lahko z uporabo UI zaznavajo okolje, pridobljene podatke obdelujejo in rešujejo probleme, pri čemer ravnaajo v skladu z določenim ciljem. Pri nekaterih vrstah lahko UI na podlagi analize učinkov svojih predhodnih dejanj do določene mere tudi samostojno prilagaja vedenje. Z razvojem naprednih računalniških tehnologij, zmogljivih procesorjev in z digitalizacijo podatkov se uporaba UI postopoma širi na vedno več življenjskih področjih, zdravstvo pri tem vsekakor ni izvezeto.

VRSTE UI

UI je širok pojem, ki vključuje več podskupin. Ena izmed njenih vej je strojno učenje (SU), ki daje napravam sposobnost učenja, sprejemanja odločitev in napovedi na podlagi pridobljenih podatkov. Glavna koncepta SU sta nadzorovano in nenadzorovano učenje. Pri nadzorovanem učenju gre za učenje funkcije preslikave, ki preslika vhodni podatek (npr. rentgenski posnetek) v izhodni podatek, ki ga vnaprej določimo (npr. ali gre za zlom kosti ali ne). Pri nenadzorovanem učenju pa gre za prepoznavanje vzorcev, odnosov in struktur v podatkih, ki niso vnaprej označeni, algoritem pa ne dobi navodil, kaj naj z njimi naredi oz. kako naj jih razvrsti. V medicini se nenadzorovano učenje uporablja npr. za odkrivanje skritih vzorcev v podatkih o bolnikih ali v medicinskih slikah. Globoko učenje pa je vrsta SU, ki skuša posnemati delovanje človeških možganov in uporablja umetne nevronske mreže za reševanje kompleksnejših nalog (2).

UPORABA UI V MEDICINI

Vse odkar smo začeli uporabljati prve modele UI, je medicina eno glavnih področij njene aplikacije. Prvi modeli so bili usmerjeni k podpori kliničnih odločitev. V 70. letih so v ZDA ustvarili sistem MYCIN, ki je na podlagi vnesenih podatkov o pacientu priskrbel seznam potencialnih bakterijskih povzročiteljev in svetoval ustrezen antibiotik (3). V 80. letih ustvarjen naslednik DXplain, sistem za podporo diagnostičnemu odločanju, je v uporabi še danes. DXplain uporablja vnesene simptome za oblikovanje diferencialne diagnoze, hkrati pa služi tudi kot elektronski medicinski učbenik (4). Zadnja leta sistemi za diagnostično podporo postajajo vse naprednejši in zmožni samostojnega kliničnega odločanja. Leta 2016 je IBM-ova platforma UI Watson pravilno in v le desetih minutah samostojno diagnosticirala in predlagala učinkovito zdravljenje redke oblike levkemije pri 60-letni bolnici, kar zdravnikom ni uspelo (5). Z razvojem globokega učenja je UI v medicini prodrla v slikovno obdelavo. Programi UI znajo odkrivati lezije v radioloških posnetkih, ponuditi diferencialne diagnoze in celo pripraviti avtomatizirane radiološke izvide. Po prelomu tisočletja so se z metodo obdelave naravnega jezika pričeli uporabljati t.i. klepetalniki (ang. '*chatbots*'), ki temeljijo na UI. Klepetalniki se v zdravstvu uporabljajo kot virtualni pomočniki, ki se odzivajo na poizvedbe bolnikov ter zagotavljajo informacije o zdravstvenem stanju, zdravilih in možnostih zdravljenja (npr. Your. MD, Buoy Health, Ada Health). Omogočajo naročanje na proste termine ter uporabnikom glede na simptomatiko pomagajo pri odločitvi, ali naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. Klepetalniki lahko pomagajo pri obvladovanju različnih težav z duševnim zdravjem;

opremljeni so za diagnosticiranje simptomov, zagotavljanje strategij za spoprijemanje in celo povezovanje bolnikov s telefonskimi linijami za pomoč in podpornimi sistemi (npr. Woe-bot). Nekateri klepetalniki skrbijo za adherenco pri jemanju zdravil in pomagajo pri vodenju kroničnih bolezni (npr. Florence Chat). Odziv na njihovo uporabo v zdravstvu je dober; v študiji Ayersa s sodelavci so uporabniki v kar 79 % preferirali klepetalnik UI nad zdravnikom v spletnem svetovanju, odziv UI pa je bil skoraj 10-krat pogostej ocenjen kot empatičen (6).

Uporaba UI se širi na vsa področja zdravstva; zaradi pomanjkanja delovne sile pa so danes zelo iskane tiste aplikacije, ki zdravstvene delavce razbremenjujejo. Možnosti razvoja novih programov so neomejene, največje potrebe sodobnih zdravstvenih sistemov pa so v aplikacijah za podporo administrativnega poteka, upravljanje klinične dokumentacije in stikov z bolniki ter specializirane podpore, kot so analiza slik, avtomatizacija medicinskih pripomočkov in spremljanje bolnikov (7).

UPORABA UI V INFEKTOLOGIJI

Uporaba UI v infektologiji je obetavna na več področjih, od razvoja protimikrobnih učinkovin, mikrobiološke in radiološke diagnostike, zdravljenja ter epidemiološkega delovanja.

Razvoj novih antibiotikov je počasen in drag proces, ki lahko traja več kot 10 let in stane več sto milijonov evrov. V raziskavi, v kateri je sodelovalo skoraj 186 000 kliničnih preskušanj za več kot 21 000 učinkovin, je bila verjetnost uspeha novih zdravil za zdravljenje nalezljivih bolezni približno četrtrinska (8). Zaradi relativno visokega tveganja neuspeha korporacije odpirajo pot akademski sferi UI. SU se v predkliničnem razvoju protimikrobnih zdravil uporablja za odkrivanje novih možnih učinkovin glede na prijemališča na bakterijah in za napovedovanje delovanja učinkovin glede na njihovo sestavo (9). Z UI lahko tudi izbiramo kandidate za zdravila z ugodnejšim farmakokinetičnim potencialom (9). Pri razvoju novih zdravil se uporabljajo tehnike obdelave naravnega jezika, kjer program s pridobivanjem podatkov iz znanstvene literature identificira prej neznane korelacije med starimi učinkovinami in novo ugotovljenimi prijemališči (10). Dve spojini, razviti z uporabo UI, abaucin in halicin, sta pokazali obetavne rezultate pri zdravljenju odpornih sevov *Acinetobacter baumannii*, halicin pa se je izkazal tudi pri nekaterih drugih odpornih patogenih, npr. *Mycobacterium tuberculosis* in *Clostridioides difficile* (11, 12).

Mikrobiološka diagnostika temelji na človeški analizi slik; mikrobiologi analizirajo gram-ske in krvne razmaze, identificirajo parazite v preparatih ter opazujejo mikrobiološko rast na različnih gojiščih. Z uporabo UI lahko te postopke avtomatiziramo in omogočimo hitrejšo in natančnejšo diagnostiko. Algoritmi UI se uporabljajo v interpretaciji gramskih razmazov (13) ter v diagnostiki malarije (14). Uporaba UI se pri diagnostiki slednje na endemskih področjih zaradi pomanjkanja usposobljenih laboratorijskih delavcev intenzivno raziskuje, izkazala se je več kot 95 % specifična pri zaznavanju plazmodijev v krvnih razmazih (15). Pri uporabi v tako imenovani fotodiagnostiki je ključen del intenzivno učenje algoritma na dovolj obsežni in primerno reprezentativni zbirki vzorcev. Natančnost algoritmov narašča z obsegom vzorca, na katerem se uči, cilj pa je, da program postane pri interpretaciji več kot 99 % zanesljiv, tako kot izkušen mikrobiolog (16). UI se uporablja tudi pri analizi mikrobiološke rasti na gojiščih. Mnogi postopki, kot so inokulacija in transport gojišč ter zaznavanje rasti, so že ustaljen del avtomatizirane mikrobiološke diagnostike. Algoritmi UI pri analizi mikrobiološke rasti lahko

zaznavajo prisotnost oziroma odsotnost rasti ter prisotnost določenih mikrobioloških vrst glede na indikatorsko barvo na kromogenih medijih (15). Najbolj obetavno je področje interpretacije urinokultur, ki bi lahko zaradi določenih lastnosti analize (standardizirane transportne posode, predvidljivost patogenov) postalo kmalu popolnoma avtomatizirano (15). Tudi na področju testiranja občutljivosti za antibiotike so že v uporabi avtomatizirani programi, ki sami izmerijo območje inhibicije po aplikaciji antibiotika na gojišče ter izračunajo minimalno inhibitorno koncentracijo. Postopki postajajo z naprednimi tehnologijami UI popolnoma avtomatizirani, vedno natančnejši ter dostopnejši; tak primer je sistem, ki omogoča interpretacijo antibiograma in občutljivosti izolatov s pomočjo mobilnega telefona (17). Sistemi so sposobni posredovanja podatkov o protimikrobni občutljivosti v globalni sistem za spremljanje protimikrobne odpornosti Svetovne zdravstvene organizacije (17).

Radiološke preiskave so v medicini vse bolj dostopne, zato se potrebe po njihovi interpretaciji povečujejo. Na voljo je že veliko algoritmov UI za obdelavo radioloških slik, ki omogočajo krajši čas do diagnoze in pomagajo pri pomanjkanju kadrov. Gonilo razvoja uporabe UI v radiološki diagnostiki infekcijskih bolezni je bila vsekakor pandemija COVID-19. Bai s sodelavci je v raziskavi 1186 bolnikov s pljučnico pokazal, da je algoritem UI na CT posnetku pljuč diagnosticiral COVID-19 pljučnico natančneje (96 % proti 85 %, $p < 0,001$) ter bil pri tem bolj občutljiv (95 % proti 79 %, $p < 0,001$) in bolj specifičen (96 % proti 88 %, $p = 0,002$) kot radiologi (18). Obstajajo pa pomisleki, da se uporabljeni modeli UI težko uporabljajo za bolj raznovrstne populacije bolnikov in njihovih kliničnih slik (19). Algoritmi UI so zmožni analize in interpretacije radioloških izvidov; v procesu segmentacije določijo dele slike, ki nas diagnostično zanimajo, s klasifikacijo pa zaznajo patološke spremembe v slikah (20, 21). Uporabljajo se pri rekonstrukciji slik in pri obdelavi omogočajo doseganje večje tehnične kakovosti. UI v radiologiji lahko optimizira delovni proces, saj algoritmi trižirajo in prioritizirajo nujnejše primere.

Z implementacijo elektronske zdravstvene dokumentacije nam UI nudi pomoč pri izbiri izkustvenega antibiotičnega **zdravljenja**. UI lahko z dostopanjem do zdravstvene zgodovine, bolnikovih preteklih okužb, antibiotične občutljivosti preteklih izolatov, laboratorijskih ter radioloških izvidov napove verjetnost okužbe z odpornimi povzročitelji (22). Takšna podpora pri kliničnem odločanju o zdravljenju je hitra in na voljo zdravniku v trenutku, ko ima omejen čas za odločanje. Kar je še pomembnejše, UI v podpori antibiotične izbire upošteva tudi načela nadzorovane rabe antibiotikov. Primer aplikacije podobnega modela v Univerzitetni bolnišnici Stanford je pokazal, da je UI svetovala vsaj tako ustrezen antibiotik v klinični praksi kot zdravnik, hkrati pa je svetovala antibiotike z ožjim protimikrobnim spektrom (22). Corbin s sodelavci pa je oblikoval algoritem SU, ki je na podlagi kliničnih, demografskih in preteklih mikrobioloških podatkov posameznih bolnikov svetoval primerljivo ali celo bolj ustrezno izkustveno antibiotično zdravljenje kot zdravniki (90,4 % proti 88,1 %, $p < 0,0001$) in pri tem izbral antibiotik z ožjim protimikrobnim spektrom delovanja v 48–69 % (23).

UI se že uporablja v predvidevanju in zgodnjem prepoznavanju **seapse**, z namenom čim prej usmeriti pozornost in sredstva k bolj ogroženim bolnikom (24). Pri tem za učenje uporabljajo različne parametre, kot so laboratorijske vrednosti, demografske značilnosti, vitalne funkcije ter komorbidnosti (24). Ti algoritmi so se izkazali za bolj natančne pri napovedovanju seapse pri bolnikih brez znane okužbe, kot konvencionalni točkovni sistemi (24). Targeted Real-time Early Warning Score (TREWScore) je eden izmed prvih takih sistemov, ki ga razvija Henry

s sodelavci (25). Sistem je izkazal 85 % občutljivost in 67 % specifičnost ter prepoznal ogrožene bolnike z mediano 28,2 ur pred razvojem septičnega šoka. Za primerjavo, modificirana zgodnja opozorilna skala (MEWS oz. Modified early warning score) je imela za 74 % nižjo občutljivost in podobno specifičnost (64 %) pri isti nalogi (25).

Raziskuje se tudi uporaba UI pri optimizaciji zdravljenja sepse. Komorowski s sodelavci je razvil orodje SU, ki bi lahko zdravnika vodilo pri tekočinskem zdravljenju in uporabi vazopresorjev, in tako doseglo nižjo umrljivost septičnih bolnikov (26). UI se uporablja pri optimizaciji odmerjanja protimikrobnih zdravil pri bolnikih s sepsjo. Programi UI analizirajo rezultate terapijskega spremljanja koncentracije zdravila, klinične značilnosti bolnika ter spremljajo morebitne interakcije z drugimi bolnikovimi zdravili ter zdravniku proaktivno svetujejo glede odmerjanja (27).

UI se je v **epidemiologiji** nalezljivih bolezni izkazala za nepogrešljivo, ko je na njej osnovana kanadska platforma BlueDot (28) zaznala in opozorila na klaster primerov nenavadnih pljučnic v Wuhanu devet dni pred opozorilom Svetovne zdravstvene organizacije. UI lahko dokazano igra vlogo v sistemu zgodnjega opozarjanja na okužbe; s prestrežanjem velike količine informacij iz medijev, socialnih omrežij in strokovnih spletnih publikacij išče patogene z epidemičnim potencialom (29). Modeli UI lahko predvidijo širjenje bolezni na podlagi različnih dejavnikov, kot so gibanje prebivalstva, podnebne razmere in zdravstvena infrastruktura (30). Z natančnejšim epidemiološkim napovedovanjem se lahko zdravstveni sistemi bolje pripravijo na razvoj in širjenje bolezni ter optimalneje razporejajo svoje vire. Primer je uporaba pri napovedovanju vrha sezonske epidemije gripe; v sezoni 2017/2018 je večmodalni sestav UI vrh sezone gripe napovedal natančneje, kot vsi individualni enokomponentni modeli ter na izzivu Centra za nadzor nad nalezljivimi boleznimi (CDC) v točnosti napovedi zasedel drugo mesto (31). S posebnimi aplikacijami UI lahko sledimo simptomatskim posameznikom v realnem času. V času pandemije COVID-19 so zaživele različne aplikacije za obvladovanje širjenja okužb. Grška aplikacija Eva je opravila oceno predvidenega tveganja za okužbo popotnikov s SARS-CoV-2, ki so vstopili v državo, ter bila pri odkrivanju asimptomatskih okuženih popotnikov 1,85-krat učinkovitejša od naključnih testiranj (32). Uporaba UI prodira tudi na področje epidemiologije HIV-a ter promocije uporabe kondoma ali predekspozicijske profilakse pri tveganih stikih. Wray s sodelavci je razvil mobilno aplikacijo, ki zbira podatke o vedenju uporabnikov mobilnih telefonov ter predvidi do 74 % nezaščitenih analnih spolnih odnosov pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi (33).

Z razvojem zelo zmogljivih **velikih jezikovnih modelov (VJM, ang. Large language models, LLM)**, ki zajemajo ogromne količine parametrov (neuradna ocena je, da ima model GPT-4 približno 1,78 trilijonov parametrov), in njihovo dostopnostjo širši javnosti se je njihova uporaba razširila na praktično vsa področja življenja – daleč od osnovnega namena posnemanja človeškega govora in interakcije lahko ti modeli sedaj pišejo umetniška besedila ali programsko kodo, analizirajo pravne dokumente in poročajo povezane pravne podlage, oblikujejo prilagojene učne programe glede na individualne potrebe učencev, učiteljev in okolja ter nenazadnje v medicini sodelujejo v analizi simptomov in znakov bolezni za triažo, oblikujejo diferencialne diagnoze in predlagajo ustrezno zdravljenje (34). Klepetalniki, ki so osnovani na VJM, so že tako natančni, da dosegajo primerljive ali celo boljše rezultate na standardiziranih medicinskih preverjanjih znanja, tako npr. Googlov Med-PALM2 dosega 86,5 % uspeh na primerljivih testih, GPT-4 pa ga celo prekaša (35, 36).

V infektologiji je aplikacija takih klepetalnikov zanimiva na več področjih: 1) oblikovanje diferencialnih diagnoz na podlagi vnesenih epidemioloških, anamnestičnih in kliničnih podatkov, 2) oblikovanje priporočil za zdravljenje posameznega bolnika, 3) izobraževanje in ozaveščanje bolnikov in 4) epidemiologija in telemedicina (37). Posvetovanje na daljavo v sklopu konziliarnega dela je povečini omejeno le na uporabo jezikovnega sporazumevanja za posredovanje podatkov, zato je to področje kliničnega dela, kjer se lahko take aplikacije uporabljajo. Več skupin je preverilo ustreznost odgovorov na konziliarna vprašanja na področju infektologije, ki so jih podali klepetalniki. Povečini so ti ustrezno prepoznali naravni jezik in posredovana vprašanja ter svetovali ustrezno antibiotično zdravljenje, vendar s spremenljivim trajanjem zdravljenja, v povprečju pa so bili nasveti skladni s priporočili in mnenji specialista infektologa v 50–60 %. Kljub temu pa niso bili zmožni ločiti bolj oziroma manj pomembnih podatkov in so spregledali relevantne podatke pri zahtevnejših primerih. Pomembna pomanjkljivost je bila, da so občasno kljub ustrezni prepoznavi kontraindikacij predlagali zdravljenja, ki so bila nasprotujoča predhodnim odgovorom in bi lahko bila nevarna za bolnika (38, 39, 40).

PREPREKE PRI UPORABI UI V MEDICINI

V strokovni literaturi je predstavljenih veliko sistemov UI za uporabo na skoraj vseh področjih medicine, vendar pa je implementacija v klinične prakse redka (41).

Vpeljava UI v zdravstveni sistem ni enostavna. Večina podatkov v zdravstvu potrebuje predhodno predelavo do oblike, ustrezne za vstop v algoritme UI. Za uspešno vpeljavo v zdravstvo je potrebno zagotoviti tudi interoperabilnost različnih informacijskih sistemov, iz katerih algoritmi črpajo podatke za analizo. Uporabniki sistemov UI v medicinski praksi poleg učinkovitosti pričakujejo tudi razložljivost njihovega delovanja. Algoritmi pogosto niso transparentni in uporabniku ne podajo razlage za svoje odločitve. Medtem ko so enostavnejši modeli, kot so odločitvena drevesa in modeli linearne regresije, lažje razložljivi, pa naprednejši sistemi globokega učenja, ki so zmožni opravljati zahtevnejše naloge, delujejo najmanj transparentno (42). Programi UI lahko hitro postanejo pristranski, saj za njihovo učenje ni na voljo priporočljive količine podatkov za vse socio-ekonomske skupine. To neravnovesje onemogoča doseganje natančnih napovedi za premalo zastopane skupine (27). Vpeljava UI v medicino napoveduje zmanjšanje potrebe po določenih kadrih, hkrati pa vodi v izgubo znanj in veščin zdravstvenih delavcev zaradi prevzemanja njihovih nalog (43). Uporaba UI lahko hitro posega v področje osebnih podatkov, ki so v medicini pogosto občutljive narave. Zaradi razširjenosti nosljive zdravstvene tehnologije, nosljivih medicinskih pripomočkov ter zdravstvenih aplikacij na mobilnih telefonih so osebni zdravstveni podatki izpostavljeni kot še nikoli. Programi UI v procesu učenja za doseganje dobrih rezultatov potrebujejo velike količine osebnih podatkov, pri čemer se podatki ne smejo razkriti; hkrati pa zahtevamo transparentne in razložljive algoritme, ki jim kot uporabniki zdravstvenega sistema lahko zaupamo. Evropski parlament pripravlja akt o UI, ki bo prva celovita zakonodaja o UI na svetu. Z zakonodajo, ki predvideva tudi kazni za kršitelje, želijo zagotoviti varno uporabo UI, ki spoštuje temeljne pravice in vrednote državljanov, obenem pa spodbuditi vlaganje in inovacije na tem področju (44). Predlog omejuje uporabo UI glede na ocenjeno tveganje za posamezne programske modele; večje kot je tveganje za pravice ali zdravje posameznika, večje so predvidene omejitve (44).

SKLEP

UI predstavlja močno orodje pri raziskovanju, obvladovanju, diagnostiki in zdravljenju nalezljivih bolezni. Poleg mnogih prednosti prinaša tudi nekatere socio-ekonomske in etične zadržke, zaradi katerih je uporaba UI v klinični stroki (za zdaj) omejena.

LITERATURA

1. Umetna inteligenca in kako se uporablja v praksi [Internet]. Digitalno inovacijsko stičišče Slovenija in Fakulteta za elektrotehniko Univerze v Ljubljani. Objavljeno 4. Septembra 2020 [citirano 2024 Jan 5]. Dosegljivo na: <https://www.europarl.europa.eu/news/sl/headlines/society/20200827STO85804/kaj-je-umetna-inteligenca-in-kako-se-uporablja-v-praksi>
2. Gregor Burger, Definicije in algoritmi umetne inteligence [Internet]. Digitalno inovacijsko stičišče Slovenija in Fakulteta za elektrotehniko Univerze v Ljubljani [citirano 2024 Jan 5]. Dosegljivo na: https://www.dih Slovenia.si/assets/images/DIH_Slovenia_Definicije_in_algoritmi_umetne_intelligence.pdf
3. Shortliffe EH. Mycin: A Knowledge-Based Computer Program Applied to Infectious Diseases. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*. 1977; 66-69.
4. Barnett GO, Cimino JJ, Hupp JA, et al. Dxpain. An evolving diagnostic decision-support system. *JAMA*. 1987; 258 (1): 67-74.
5. Rohaidi N. IBM's Watson Detected Rare Leukemia In Just 10 Minutes [Internet]. Asian scientists [citirano 2024 Jan 5]. Dosegljivo na: <https://www.asianscientist.com/2016/08/topnews/ibm-watson-rare-leukemia-university-tokyo-artificial-intelligence/>
6. Ayers JW, Poliak A, Dredze M, et al. Comparing Physician and Artificial Intelligence Chatbot Responses to Patient Questions Posted to a Public Social Media Forum. *JAMA Intern Med*. 2023; 183 (6): 589-596.
7. Bohr A, Memarzadeh K. The rise of artificial intelligence in healthcare applications. *Artificial Intelligence in Healthcare*. 2020; 25-60.
8. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*. 2019; 20 (2): 273-286.
9. Melo, M.C.R., Maasch, J.R.M.A. & de la Fuente-Nunez, C. Accelerating antibiotic discovery through artificial intelligence. *Commun Biol* 4, 1050 (2021).
10. Bess A, Berglind F, Mukhopadhyay S, et al. Artificial intelligence for the discovery of novel antimicrobial agents for emerging infectious diseases. *Drug Discov Today*. 2022; 27 (4): 1099-1107.
11. Liu G, Catacutan DB, Rathod K, et al. Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*. *Nat Chem Biol*. 2023; 19 (11): 1342-1350.
12. Stokes JM, Yang K, Swanson K, et al. A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery [published correction appears in *Cell*. 2020 Apr 16; 181 (2): 475-483].
13. Smith KP, Kang AD, Kirby JE. Automated Interpretation of Blood Culture Gram Stains by Use of a Deep Convolutional Neural Network. *J Clin Microbiol*. 2018; 56 (3): e01521-17.

14. Ikerionwu C, Ugwuishiwu C, Okpala I, et al. Application of machine and deep learning algorithms in optical microscopic detection of Plasmodium: A malaria diagnostic tool for the future. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022; 40: 103198.
15. Smith KP, Kirby JE. Image analysis and artificial intelligence in infectious disease diagnostics. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26 (10): 1318-1323.
16. Samuel LP, Balada-Llasat JM, Harrington A, et al. Multicenter Assessment of Gram Stain Error Rates [published correction appears in *J Clin Microbiol.* 2016 Sep; 54 (9): 2405]. *J Clin Microbiol.* 2016; 54 (6): 1442-1447.
17. Pascucci M, Royer G, Adamek J, et al. AI-based mobile application to fight antibiotic resistance. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 1173.
18. Bai HX, Wang R, Xiong Z, et al. Artificial Intelligence Augmentation of Radiologist Performance in Distinguishing COVID-19 from Pneumonia of Other Origin at Chest CT. *Radiology.* 2020; 296 (3): E156-E165.
19. Chu WT, Reza SMS, Anibal JT, et al. Artificial Intelligence and Infectious Disease Imaging. *J Infect Dis.* 2023; 228 (Suppl 4): S322-S336.
20. Wade BS, Valcour VG, Wendelken-Riegelhaupt L, et al. Mapping abnormal subcortical brain morphometry in an elderly HIV+ cohort. *Neuroimage Clin.* 2015; 9: 564-573.
21. Stirenko S, Kochura YP, Alienin O, et al. Chest X-ray analysis of tuberculosis by deep learning with segmentation and augmentation. 2018 IEEE 38th International Conference on Electronics and Nanotechnology. 2018; 422–428.
22. Chang A, Chen JH. BSAC Vanguard Series: Artificial intelligence and antibiotic stewardship. *J Antimicrob Chemother.* 2022; 77 (5): 1216-1217.
23. Corbin CK, Sung L, Chattopadhyay A, et al. Personalized antibiograms for machine learning driven antibiotic selection. *Commun Med (Lond).* 2022; 2: 38.
24. Hassan N, Slight R, Weiland D, et al. Preventing sepsis; how can artificial intelligence inform the clinical decision-making process? A systematic review. *Int J Med Inform.* 2021; 150: 104457.
25. Henry KE, Hager DN, Pronovost PJ, et al. A targeted real-time early warning score (TREWScore) for septic shock. *Sci Transl Med.* 2015; 7 (299): 299ra122.
26. Komorowski M, Celi LA, Badawi O, et al. The Artificial Intelligence Clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care. *Nat Med.* 2018; 24 (11): 1716-1720.
27. Batkova A, Kos M. Umetna inteligenca v zdravstvu in farmaciji. *Farm vestn* 2021; 72 (1): 38-43.
28. Bowles J. (2020) How Canadian AI Start-Up BlueDot Spotted Coronavirus Before Anyone Else Had a Clue [Internet]. *Diginomica* [citirano 2024 Jan 5]. Dosegljivo na: <https://diginomica.com/how-canadian-ai-start-bluedot-spotted-coronavirus-anyone-else-had-clue>.
29. Parums DV. Editorial: Infectious Disease Surveillance Using Artificial Intelligence (AI) and its Role in Epidemic and Pandemic Preparedness. *Med Sci Monit.* 2023; v29: e941209.

30. Zeng D, Cao Z, Neill DB. Artificial intelligence-enabled public health surveillance—from local detection to global epidemic monitoring and control. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2021; 437-453.
31. Reich NG, McGowan CJ, Yamana TK, et al. Accuracy of real-time multi-model ensemble forecasts for seasonal influenza in the U.S. *PLoS Comput Biol*. 2019; 15 (11): e1007486.
32. Bastani H, Drakopoulos K, Gupta V, et al. Efficient and targeted COVID-19 border testing via reinforcement learning. *Nature*. 2021; 599 (7883): 108-113.
33. Wray TB, Luo X, Ke J, et al. Using Smartphone Survey Data and Machine Learning to Identify Situational and Contextual Risk Factors for HIV Risk Behavior Among Men Who Have Sex with Men Who Are Not on PrEP. *Prev Sci*. 2019; 20 (6): 904-913.
34. Ray P. ChatGPT: A comprehensive review on background, applications, key challenges, bias, ethics, limitations and future scope. *Internet of Things and Cyber-Physical Systems*. 2023; 3: 121-154.
35. Singhal K, Tu T, Gottweis J, et al. Towards Expert-Level Medical Question Answering with Large Language Models. *ArXiv*, 2023, /abs/2305.09617. [citirano 2024 Feb 5].
36. Nori, Harsha, Nicholas King, et al. Capabilities of GPT-4 on Medical Challenge Problems. *ArXiv*, (2023). [citirano 2024 Feb 5].
37. Cheng K, Li Z, He Y, et al. Potential Use of Artificial Intelligence in Infectious Disease: Take ChatGPT as an Example. *Ann Biomed Eng*. 2023; 51 (6): 1130-1135.
38. Howard A, Hope W, Gerada A. ChatGPT and antimicrobial advice: the end of the consulting infection doctor? *Lancet Infect Dis*. 2023 Apr; 23 (4): 405-406.
39. Maillard A, Micheli G, Lefevre L, et al. Can Chatbot artificial intelligence replace infectious disease physicians in the management of bloodstream infections? A prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. Published online October 12, 2023.
40. Dyckhoff-Shen S, Koedel U, Brouwer MC, et al. ChatGPT fails challenging the recent ESCMID brain abscess guideline. *J Neurol*. Published online January 27, 2024.
41. Yin J, Ngiam KY, Teo HH. Role of Artificial Intelligence Applications in Real-Life Clinical Practice: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2021; 23 (4): e25759.
42. Kelly CJ, Karthikesalingam A, Suleyman M. et al. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. *BMC Med*. 2019; 17: 195.
43. Fanelli U, Pappalardo M, Chinè V, et al. Role of Artificial Intelligence in Fighting Antimicrobial Resistance in Pediatrics. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9 (11): 767.
44. Akt EU o UI: prva zakonodaja o umetni inteligenci [Internet]. Evropski parlament. Objavljeno 16. septembra 2023 [citirano 2024 Jan 5]. Dosegljivo na: <https://www.europarl.europa.eu/news/sl/headlines/society/20230601STO93804/akt-eu-o-ui-prva-zakonodaja-o-umetni-inteligenci>

NARAVNE NESREČE IN OKUŽBE

NATURAL DISASTERS AND INFECTIONS

David Zupančič, Gabriele Turel

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

IZVLEČEK

Izbruhe okužb, ki sledijo naravnim nesrečam, generirajo dejavniki tveganja, ki so z nesrečami povezani. V prvi vrsti so to razselitev prebivalstva, kontaminirana voda, slabi sanitarni pogoji, prenatrpanost. Izbruhi okužb so najpogostejše opisani po poplavih, ki so, tako v Evropi kot tudi globalno, najpogostejše naravne nesreče. Na prvem mestu po pogostosti so bakterijski gastroenteritisi. Izbruhi sledijo v dnevih ali tednih po dogodku, vezani so lahko tudi na pojavljanje bolezni, ki je sicer na določenem geografskem področju endemična. V Sloveniji smo po poplavih poleti 2023 zaznali večjo incidenco leptospiroz.

Ključne besede: poplave, potresi, izbruh, gastroenteritis, leptospiroza, vektorske bolezni

ABSTRACT

Outbreaks of infections following natural disasters generate risk factors associated with the disasters. These include population displacement, contaminated water, poor sanitation conditions, and overcrowding. Outbreaks of infections are most commonly described after floods, which are among the most frequent natural disasters both in Europe and globally. At the top of the list in terms of frequency are bacterial gastroenteritis. Outbreaks occur in the days or weeks following the event and may also be associated with the emergence of diseases that are otherwise endemic to a specific geographic area. In Slovenia, following the floods in the summer of 2023, we observed a higher incidence of leptospirosis.

Key words: floods, earthquakes, outbreak, gastroenteritis, leptospirosis, vector-borne diseases

UVOD IN DEFINICIJA

Naravne nesreče poškodujejo ključno infrastrukturo, povzročajo premik in združevanje velikega števila ljudi in lahko vodijo v velike medicinske krize, predvsem zaradi hudih poškodb in povečanega tveganja za okužbe (1). Glede na definicijo mednarodnega centra za raziskovanje epidemiologije naravnih nesreč EM-DAT (angl. *International Disaster Database*) lahko razdelimo naravne nesreče na geofiziološke, meteorološke, hidrološke, klimatske in biološke (Tabela 1) (2).

Tabela 1. Tipi naravnih nesreč glede na EM-DAT.

Naravna nesreča	Klasifikacija nesreče	Definicija
Potres, izbruh vulkana, cunami	Geofiziološka	Dogodek izvira iz zemlje
Masivne nevihte (suhe): hurikani, cikloni, tajfuni, tropske nevihte	Meteorološka	Dogodek posledica kratkotrajnih izrazitih sprememb v atmosferskih procesih
Masivne nevihte (mokre): poplave	Hidrološka	Dogodek posledica deviacij navadnih vodnih ciklov ali prestopa vodnih meja
Ekstremne temperature: suša, gozdni požari	Klimatska	Dogodek posledica dolgotrajnih procesov in sprememb v atmosferi
Epidemije	Biološka	Katastrofa zaradi izpostavitve živim organizmom ali toksičnim substancam

Po svetu se soočamo s povečano incidenco naravnih nesreč, predvsem v povezavi z zmeraj izrazitejšimi podnebnimi spremembami. Posledično pogostejše prihaja do neurij in poplav, pa tudi do hudih vročinskih valov s sušnimi obdobji. Poplave so globalno in v Evropi najpogostejša naravna katastrofa, obenem pa so izbruhi okužb najpogostejše opisani prav po poplavih (3). Vsaka vrsta naravne katastrofe lahko vodi v porast incidence nalezljivih bolezni zaradi več dejavnikov. Razumevanje povezave med naravnimi nesrečami in pojavnostjo okužb je ključno za učinkovito blaženje javnozdravstvenih posledic tovrstnih dogodkov (3, 4).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA IZBRUH

Po definiciji WHO je izbruh pojav več primerov nalezljive bolezni kot pričakovano na določenem območju, v določenem časovnem obdobju in v določeni skupini ljudi. Izbruh je lahko stranski učinek naravnih nesreč, ki se sicer zgodi v manjšini primerov. Generirajo ga določeni dejavniki tveganja in kaskada dogodkov, ki sledijo naravni nesreči. Število primerov je odvisno od etiološkega agensa ter velikosti in vrste izpostavljenosti. Izbruhi so lahko vezani tudi na pojavljanje bolezni, ki je sicer na določenem geografskem področju endemična.

V poročilu, objavljenem v reviji *Nature*, so proučili dejavnike tveganja za 132 izbruhov okužb, objavljenih v literaturi od leta 1940 do 2019, ki so se pojavili po nesrečah (poleg naravnih nesreč so upoštevali tudi konflikte). Največ izbruhov je bilo zabeleženih v Afriki, J in JV Aziji ter na Bližnjem Vzhodu, manjši delež so predstavljale Amerika, Evropa, Oceanija.

Najpogostejše so bile bakterijske okužbe, najpogostejši mehanizem so predstavljale okužbe preko kontaminirane vode (leptospiroza, griža, kolera). Opredelili so glavne dejavnike tveganja za izbruhe. Na prvem mestu je bila razselitev prebivalstva v začasna, zasilna bivališča. Drugi po pogostosti je bil sveženj dejavnikov tveganja, ki so ga poimenovali WASH (Water, Sanitation and Hygiene) in se nanaša na kontaminirano vodo, slabe sanitarne pogoje in slabe pogoje za osebno higieno. Tretje po pomembnosti za izbruh okužb po naravnih nesrečah so bile slabe bivalne razmere in prenatrpanost, pogosto povezane z geofiziološkimi in meteorološkimi naravnimi nesrečami, kot so potresi in cunamiji, ki povzročijo hudo škodo na bivališčih, infrastrukturi. Sledijo povečana izpostavljenost vektorjem (komarji) in živalim (domače živali, živina, divjad) zaradi izboljšanih pogojev za njihovo razmnoževanje (npr. obilo stoječe vode po poplavih, nenadzorovani, raztrešeni odpadki itd.). Dejavniki tveganja za izbruh so bili tudi otroci, mlajši od 5 let, slaba zdravstvena oskrba v regiji, slaba precepljenost prizadetega

prebivalstva. Večina poročil o izbruhih je navajala kombinacijo več različnih dejavnikov tveganja, v povprečju 2 do 3 (5).

Raziskava, ki je sistematično pregledala poročila o izbruhih okužb po poplavih in potresih na evropskih tleh v letih od 2005 do 2019, je zaznala 13 poročil o izbruhih okužb po poplavih in 4 po potresih, vsi so zabeleženi v tabeli 2. Med leti 2000 in 2017 je bilo v Evropi sicer zabeleženih 34 potresov v 13 državah, najpogostejše v Grčiji in Italiji, medtem ko je bilo med 1980 in 2013 skoraj 1500 poplav (1). Na podlagi teh podatkov lahko torej pridemo do zaključka, da se izbruhi po naravnih nesečah na evropskih zgodijo relativno redko.

NAJPOGOSTEJŠI MEHANIZMI OKUŽB S PRIMERI

Okužbe, povezane s kontaminirano vodo

Ob močnih nalivih ali poplavih se neredko zgodi kontaminacija virov pitne vode s fekalijami, obenem se mikroorganizmi zaradi vrtnčenja vodnih tokov naplavijo na površje in v okolico izločajo v obliki kapljic in aerosola.

Vse to vodi v večje tveganje za črevesne okužbe, ki se prenašajo po fekalno oralni poti (6). Tveganje za izbruh akutnega gastroenteritisa oz. enterokolitisa po poplavih je večje v deželah v razvoju. Velika pregledna raziskava je odkrila, da je globalno najpogostejši povzročitelj akutnega gastroenteritisa po poplavih *Vibrio spp.*, po neurjih in močnemu deževju pa *Campylobacter spp* (7).

Okužbe niso izključno posledica direktnega uživanja kontaminirane vode. Do njih lahko pride tudi zaradi vdihavanja kontaminiranega aerosola, kot so npr. poročali iz Danske leta 2010, ko je po hudem deževju, ki je vodilo v fekalno kontaminacijo morske vode, za drisko zbolelo 42 % triatloncev (8). Prav tako je pomembno upoštevati, da poplavna območja ostanejo kontaminirana daljše obdobje, tudi po tem ko voda odteče in se področje posuši. Do okužb na predhodno poplavljenih območjih pride med rekreacijo, uporabo igrišč, pikniki. Iz Nemčije so npr. po obilnem deževju leta 2013 poročali o izbruhu okužb s *Cryptosporidium hominis* pri otrocih, ki so se na poplavnih območjih igrali več tednov kasneje (9).

Upoštevati je potrebno, da na endemičnih področjih s slabo urejenim kanalizacijskim sistemom lahko pride tudi do izbruhov hepatitisa A ali E (5). Opisan je izbruh hepatitisa A po potresu v Turčiji leta 1999 in poplavih v Indiji leta 2005 (3).

Po podatkih NIJZ je Sloveniji, po nedavnih obilnih poplavih poleti 2023, nekaj ljudi navajalo znake akutnega gastroenteritisa, vendar številni med njimi niso obiskali zdravnika, zato uradno izbruh ni bil zabeležen. Uspela je oddaja enega vzorca blata, iz katerega je bila izolirana *E.coli*.

Direktno preko kontakta s kontaminirano vodo se prenača tudi leptospiroza, za katero so tudi sicer značilni epidemični izbruhi. Glodavci v stoječo poplavno vodo preko urina izločajo velike količine leptospir. Do okužbe pride ob stiku gole kože in/ali sluznic s stoječo vodo, vlažnimi tlemi ali blatom, ki so kontaminirani z urinom živali (10). Za leptospirozo so bili ob izbruhu v Braziliji bolj dovzetni posamezniki, ki so živeli v urbanem okolju in v revščini, smrtni potek pa je bil pogostejši pri starejših in ob zakasneni uvedbi protimikrobne terapije (11). Dodatno tveganje v neurejenem urbanem okolju namreč prinašajo smeti, ki ustvarjajo ugodne pogoje za namnožitev glodavcev.

Pregledni članek, ki je obravnaval izbruhe okužb po naravnih nesrečah v Evropi med leti 2005 in 2019, je med 13 izbruhi zaznal 4 izbruhe leptospiroze (tabela 2). V Bolgariji je nenavadno deževje septembra 2014 podvojilo običajno incidenco leptosiroz. V Nemčiji so leta 2007 poročali o izbruhu leptospiroze pri nabiralcih jagod, zbolelo jih je 20 %, 13 je bilo hospitaliziranih. V Avstriji so zboleli številni športniki, ki so sodelovali v triatlonu, 4 so bili sprejeti v bolnišnico (1). Tudi v Sloveniji smo po poplavih poleti 2023 zaznali večjo incidenco leptospiroz. Običajno v avgustu zaznavamo le posamične primere, to je 1 do 2, medtem ko smo avgusta 2023 po podatkih NIJZ zaznali 13 primerov, 9 bi jih bilo lahko povezanih s poplavami.

Okužbe, povezane s prenatrpanostjo

Po naravnih nesrečah je zaradi izgube domov oz. nevarnih pogojev za življenje v lastnih prebivališčih pogosto potrebno opraviti razselitev prebivalstva in namestitve večjega števila ljudi v improvizirana bivališča in tabore. Tam prihaja do prenatrpanosti, oteženih pogojev za življenje, otežena je tudi skrb za osebno higieno. Ob gosti poselitvi je tako olajšano širjenje virusnih respiratornih obolenj, pa tudi okužb, kot so ošpice, norice, garje (10). Pri izbruhu nalezljivih bolezni, ki jih preprečujemo s cepljenjem, so ogroženi predvsem otroci, ki zaradi starosti še niso opravili programske predvidenega cepljenja (6). Po potresu v Španiji so v zasilnem taborišču zaznali izbruh noric in s hitrim odzivom ter cepljenjem nezaščitene populacije le-tega uspešno ustavili (12).

Vektorske okužbe

Neposredno po neurju sprva beležimo upad števila vektorskih prenašalcev okužb, saj poplave odnesejo prvotna vektorska gnezda. V nekaj dneh, po stabilizaciji stanja, pa lahko pride do velikega povratnega vala in namnožitve vektorjev v stoječih vodah, kar v nekaj tednih lahko močno poveča incidenco bolezni, ki jih prenašajo komarji. Globalno so opisane povišane incidence denge in malarije (3, 10). Dodatno k temu prispevajo prenaseljenost prizadete populacije, oslabljen zdravstvena infrastruktura, ugodne vremenske razmere in zmanjšan nadzor nad vektorjem.

Povzetek infektivnih bolezni, ki so najpogostejše povezane s specifičnimi naravnimi nesrečami, je podan v Tabeli 2. (3).

Drugi mehanizmi okužb

Glede na veliko količino poškodb je v času naravnih nesreč povečano tveganje za tetanus, posebej v slabše precepljeni populaciji. Tetanus je bil na primer resen javnozdravstveni problem po cunamiju leta 2004 v Indoneziji. Primeri so bili zabeleženi tudi med potresom v Pakistanu leta 2005.

Kljub presežnemu številu smrti zaradi večjih nesreč pa ni dokumentiranih izbruhov, ki bi nastali zaradi trupel, in tako ne predstavljajo javnozdravstvenega tveganja za izbruhe bolezni (13)

Pozorni moramo biti tudi na čas, ki je pretekel od naravne nesreče. V času dogodka dejansko še ne obstaja povišano tveganje za okužbe, takrat je zdravstvena infrastruktura večinoma obremenjena s poškodbami ali opeklinami. Izbruhi nalezljivih bolezni sledijo v dneh ali tednih po dogodku (Slika 1) (5, 7).

Slika 1. Pojav okužb po poplavih (5).

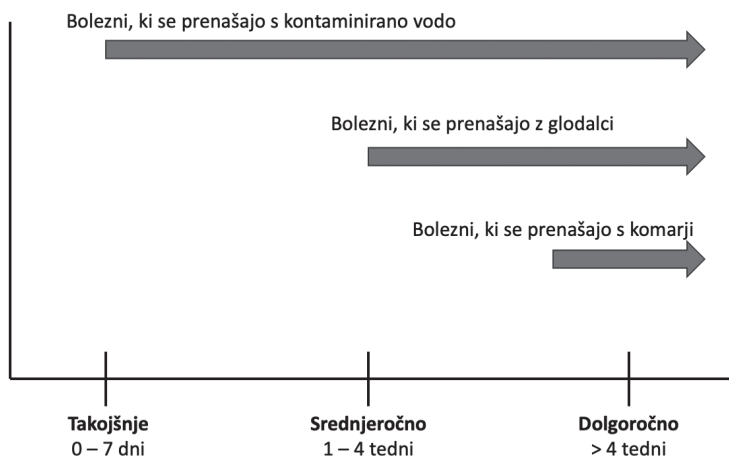


Tabela 2. Pregled izbruhov nalezljivih bolezni glede na tip naravne nesreče: Svet/Evropa (1,3)

Vrsta naravne nesreče	Bolezen	Opisani večji izbruhi	Dejavniki tveganja
Poplave	Akutni gastroenteritis (<i>Cryptosporidium hominis</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. jejuni</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>norovirus</i> , <i>Salmonella enterica</i>)	Danska 2010/11 (8), Nizozemska 2015 (14), Nemčija 2013 (9), Avstrija 2005, Bocvana 2011/17, Kitajska 2004/12, ZDA 2003/7	Uživanje kontaminirane vode, plavanje/kolesarjanje/čiščenje/delo na poplavnem območju, Nižji ekonomski standard Nezadostna higiena, združevanje ljudi
	Leptospiroza	Brazilija 2000/06 (15), Italija 2012 (16), Fiji 2016, Malezija 2014, Filipini 2009, Bolgarija 206, Nemčija 2007, Avstrija 2010, Francija 2011, Poljska 2010, Slovenija 2023	Bližina vode, naplavljanje smeti, plavanje/kolesarjanje/čiščenje/delo na poplavnem območju, toplejše podnebje Nižji ekonomski standard
	Griža (<i>Shigella sp.</i>)	Kitajska 2004/10, 2012	Kontaminacija pitne vode
	Malaria	Kitajska 2007, 2010	Namnožitev vektorja na popl. področjih Vlažno, vroče podnebje
	Garje	Etiopija 2016	Združevanje ljudi v kampih Slaba higiena, revščina
	WNV, Sindbis virus, Batai virus, Tahyna virus	Česka 2002 (17)	Namnožitev vektorja
	Kolera	Haiti 2010, Indija 2012	Kontaminacija pitne vode

Vrsta naravne nesreče	Bolezen	Opisani večji izbruhi	Dejavniki tveganja
Potresi	Akutne respiratorne okužbe	Japonska 2015	Prenapolnjena začasna bivališča, razseljenost
	Zika	Ekvador 2016	Bivanje na prostem, slaba higiena
	Kožna leišmanjoza	Iran 2003	Slaba higiena, geološke spremembe
	Hepatitis A in E	Turčija 1999	Skupni šotori, pomanjkanje čiste vode, sanitarij
	Salmoneloza (<i>Salmonella enterica</i>)	Italija 2013/14 (18)	Kontaminacija izvirov pitne vode zaradi geoloških sprememb, otroci
	Tetanus	Pakistan 2005	Poškodbe, neprečepjenost
	Norice	Španija 2011 (12)	Namestitve v skupne kampe, izbruh pred potresom, neimunost
Hurikani Cunamiji Tajfuni	Malaria	Kitajska 2005/10, Indija 2004	Namnožitev vektorja
	Hepatitis A	Indija 2015	Fekalna kontaminacija pitne vode, slabe higienske razmere
	Akutni gastroenteritis	JV Azija 2016, ZDA 2012, Južna Koreja 2001/09, Filipini 2013	Kontaminacija vodnega sistema, higiena, neprekuhanje vode, sletitev prebivalstva
	Kolera	Haiti 2016	Uničenje WASH, slabe higienske prakse (sek.prenosi)
	Polimikrobne glivne okužbe	ZDA 2012	Razrast plesni v bolnišnicah (hurikan Sandy), hospitalizirani starejši
	Tetanus	Indonezija 2004	Poškodbe, neprečepjenost
Suše	Gastroenteritis	JV Azija 2016	Slaba higiena zaradi pomanjkanja vode, velika gostota prebivalstva
	Garje	Etiopija 2015	Slaba higiena zaradi pomanjkanja vode, revščina, podhranjenost

PRINCIPI ZA OMEJEVANJE IN NADZOR NAD IZBRUHI PO NARAVNIH NESREČAH

Preprečevanje okužb in izbruhov ali celo epidemij v ekstremnih pogojih zahteva usklajeno delovanje vladnih agencij, nevladnih organizacij in zdravstvenih delavcev. Posegi morajo potekati na različnih ravneh: posameznik, gospodinjstvo, skupnost, regija, država; načrti delovanja morajo biti pripravljeni vnaprej in vključevati aktivnosti pred, med in po pojavu naravne nesreče (19).

Prvenstveno je previdevanje in preprečevanje izbruhov. Na spletni strani NIJZ so na voljo navodila za ozaveščanje prebivalstva glede preprečevanja izbruhov v primeru poplav. Navedeni so nasveti glede uporabe čiste vode, shranjevanja hrane, čiščenja prostorov, osebne zaščite pri aktivnosti na poplavnih področjih (20).

V primeru naravnih nesreč v Sloveniji poteka ukrepanje skladno z načrti zaščite in reševanja glede na nesrečo in glede na razmere (potres, poplava). V primeru sočasnega pojava nalezljive bolezni aktivnosti odziva na nalezljivo bolezen vodi in usklajuje minister, pristojen za zdravje (20).

Prednost mora imeti vzpostavitev čiste vode ter ustreznih sanitarnih in kanalizacijskih sistemov. Ključno je tudi izvajanje zdravstvenih storitev, zagotavljanje ustreznih zavetišč, redne in

zadostne oskrbe s hrano ter v nekaterih primerih množično cepljenje in nadzor nad prenašalci bolezni, kot so glodavci, komarji. Čista pitna voda in urejena kanalizacija sta glavna elementa pri fekalno-oralnem prenosu, kjer imajo posamezne skupnosti oz. gospodinjstva ključno vlogo. Raziskava je pokazala, da so bili posegi na ravni gospodinjstva (npr. prekuhavanje, kloriranje, filtracija, sončna dezinfekcija) učinkovitejši pri preprečevanju driske kot posegi na viru vode (1, 3).

ZAKLJUČEK

Pogostost in kompleksnost naravnih nesreč je v porastu, zato je razumevanje kaskadnih učinkov, ki lahko privedejo do izbruhov okužb, pomembno za razvoj strategij ukrepanja v prihodnosti.

LITERATURA

1. Suk J, Vaughan E, Cook R et al. Natural disasters and infectious disease in Europe: a literature review to identify cascading risk pathways. *Eur J Public Health*. 2020; 30(5):928-935.
2. Guha-Sapir D et al. The frequency and impact of natural disasters. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom. 2013.
3. Walika M, Moitinho De Almeida M, Delgado R et al. Outbreaks Following Natural Disasters: A Review of the Literature. *Disaster Med Public Health Prep*. 2023 Aug 3;17:e444.
4. Bissel RA. Delayed-impact infectious disease after a natural disaster. *J Emerg Med*. 1983;1(1):59-66.
5. Charnley GEC, Kelman I, Gaythorpe KAM, et al. Traits and risk factors of post-disaster infectious disease outbreaks: a systematic review. *Sci Rep*. 2021 Mar 10;11(1):5616.
6. Kouadio I, Aljunid S, Kamigaki T et al. Infectious diseases following natural disasters: prevention and control measures. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Jan;10(1):95-104.
7. Cann KE, Thomas D, Salmon RL et al. Extreme water-related weather events and waterborne disease. *Epidemiol Infect*. 2013 Apr;141(4):671-86.
8. Harder-Lauridsen NM, Kuhn KG, Erichsen AC et al. Gastrointestinal illness among triathletes swimming in non-polluted versus polluted seawater affected by heavy rainfall, Denmark, 2010-2011. *PLoS One*. 2013;8(11).
9. Gertler M, Dürr M, Renner P, et al. Outbreak of following river flooding in the city of Halle (Saale), Germany, August 2013. *BMC Infect Dis* 2015;15:88.
10. Watson..
11. Silva AEP, Chiaravalloti Neto F, Conceição GM de S. Leptospirosis and its spatial and temporal relations with natural disasters in six municipalities of Santa Catarina, Brazil, from 2000 to 2016. *Geospat Health*. 2020 Nov;15(2).
12. Pérez-Martín JJ, Romera Guirado FJ, Molina-Salas Y, et al. Vaccination campaign at a temporary camp for victims of the earthquake in Lorca (Spain). *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jul 3;13(7):1714-1721.
13. Isidore K Kouadio, Syed Aljunid, Taro Kamigaki, et al. Infectious diseases following natural disasters: prevention and control measures, *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2012; 10:1, 95-104.
14. Mulder AC, Pijnacker R, De Man H et al. Sickenin' in the rain - Increased risk of gastrointestinal and respiratory infections after urban pluvial flooding in a population-based cross-sectional study in the Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1).

15. Silva AEP, Chiaravalloti Neto F, Conceição GM de S. Leptospirosis and its spatial and temporal relations with natural disasters in six municipalities of Santa Catarina, Brazil, from 2000 to 2016. *Geospat Health*. 2020 Nov;15(2).
16. Pellizzer P, Todescato A, Benedetti P, Colussi P, Conz P, Cinco M. Leptospirosis following a flood in the Veneto area, North-east Italy. *Ann Ig*. 2006;18(5):453-6.
17. Hubálek Z, Zeman P, Halouzka J et al. Mosquitoborne viruses, Czech Republic, 2002. *Emerg Infect Dis*. 2005 Jan;11(1):116-8.
18. Nigro G, Bottone G, Maiorani D, et al. Pediatric Epidemic of Salmonella enterica Serovar Typhimurium in the Area of L'Aquila, Italy, Four Years after a Catastrophic Earthquake. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 May 6;13(5):475.
19. Akova M. In the aftermath of a natural disaster: The infectious diseases may strike back.... *Infect Dis Clin Microbiol*. 2023;1:1-3.)
20. <https://nijz.si/moje-okolje/priporocila-ob-napovedanih-izrednih-meteoroloskih-in-hidroloskih-razmerah/>

SPREMENJENA EPIDEMIOLOGIJA TROPSKIH BOLEZNI

THE CHANGING EPIDEMIOLOGY OF TROPICAL DISEASES

Črt Loboda,¹ Mateja Logar^{1, 2, 3}

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

²Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb, UKC Ljubljana

³Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Spreminjanje epidemiologije tropskih bolezni je pomemben globalni zdravstveni izziv, na katerega vplivajo podnebne spremembe, urbanizacija in globalne migracije. Višje temperature in spremenjeni padavinski vzorci vplivajo na populacijo vektorjev in posledično na pojavnost bolezni, ki jih prenašajo. To vodi v širjenje bolezni na nove geografske regije. Urbanizacija in migracije še dodatno prispevajo k širjenju teh bolezni, kar poudarja potrebo po globalnih zdravstvenih strategijah in prilagoditvah. V prispevku smo se osredotočili na pojavnost vektorskih tropskih bolezni, ki jih prenašajo komarji, s poudarkom na pojavnosti v Evropi.

Ključne besede: epidemiologija, nalezljive bolezni, tropske bolezni, vektorji, podnebne spremembe

ABSTRACT

The changing epidemiology of tropical diseases is an important global health challenge exacerbated by climate change, urbanization and global migration. Higher temperatures and changed precipitation patterns influence the population of vectors and, consequently, the incidence of the diseases they transmit. This leads to the spread of the disease to new geographical regions. Urbanization and migration further contribute to the spread of these diseases, highlighting the need for global health strategies and adaptations. In the paper, we focused on the occurrence of vector-borne tropical diseases transmitted by mosquitoes, with an emphasis on the occurrence in Europe.

Keywords: epidemiology, communicable diseases, tropical diseases, vectors, climate change

UVOD

V zadnjih letih smo priča spremembam v epidemiologiji tropskih bolezni. Dvig globalnih temperatur in spremembe vremenskih vzorcev, ki jih je mogoče pripisati podnebnim spremembam, so pripeljali do širjenja vektorskih habitatov. Ta premik ni le povečal geografskega obsega teh bolezni, ampak je vplival tudi na njihovo sezonskost in dinamiko prenosa. Bolezni,

ki so bile nekoč omejene na tropska območja, zdaj opažamo v zmernih območjih. Migracije ljudi in hitra globalizacija so dodatno omogočile hitro premikanje vektorjev in patogenov po celinah na nova območja. Globalni trend k urbanizaciji je ustvaril gosto poseljena območja, kjer lažje pride do kroženja bolezni. Urbanizacija spreminja tudi ekološko ravnovesje, vpliva na obnašanje vektorjev in vzorce prenosa bolezni. Dodatno k širjenju bolezni pripomoreta tudi povečana mednarodna mobilnost in trgovina. Popotniki lahko nevede prenašajo vektorje ali patogene, kar vodi do izbruhov v regijah, ki prej niso bile prizadete s temi boleznimi (1).

SPREMEMBE PODNEBJA

Podnebne spremembe, predvsem višje temperature ozračja, zemlje in oceanov zaradi globalnega segrevanja, igrajo ključno vlogo pri širjenju patogenov in preživetju vektorjev na novih geografskih območjih. Zaradi človekove dejavnosti se je 10-letna povprečna globalna temperatura povečala za 1,14 °C nad predindustrijsko ravnjo, kar je sprožilo globalne podnebne in okoljske spremembe. Zadnjih 8 let je bilo najtoplejših v zgodovini, leta 2022 so se na vseh celinah zgodili rekordni ekstremni vremenski dogodki in julij 2023 je bil najbolj vroč mesec, odkar sistematično spremljamo temperaturo ozračja. Podnebne spremembe zaradi svojih neposrednih in posrednih vplivov predstavljajo eno izmed temeljnih groženj za zdravje ljudi v prihodnosti. Spreminjajoče se podnebne razmere prav tako ogrožajo več prebivalcev zaradi spreminjanja pogojev za možnost prenosa številnih nalezljivih bolezni, ki se prenašajo z vektorji, vodo, hrano in zrakom (1, 2).

DENGA

Denga je virusna bolezen, ki jo prenašajo komarji, in je razširjena v tropskih in subtropskih regijah. Uvrščamo jo med hemoragične vročice. Letno se pojavi desetine milijonov primerov, ki povzročijo približno 20.000–25.000 smrti. Njeno pojavnost v Evropi spremlja Evropski center za nadzor in preprečevanje bolezni (*angl. European Centre for Disease Prevention and Control* – ECDC). Virus prenašata predvsem komarja *Ae. aegypti* in *Ae. albopictus*. *Ae. albopictus* je razširjen v velikem delu Evrope, *Ae. aegypti* pa je prisoten predvsem na Cipru, ob Črnem morju in na skrajnem območju Madeire (3).

Zaradi podnebnih sprememb, urbanizacije in gibanja ljudi so se primeri denge od leta 1990 vsako desetletje podvojili in sedaj je bolezen izpostavljena skoraj polovica svetovnega prebivalstva. Matematični model, ki upošteva spremembe temperature in padavine, kaže, da se je v primerjavi z leti 1951–60 v letih 2013–22 povprečno reprodukcijsko število (R_0) za prenos virusa denge z *Ae. aegypti* in *Ae. albopictus* povečalo za 28,6 % oziroma 27,7 % (1). Denga v Evropi ni endemična, večina primerov se pojavi pri popotnikih, ki se okužijo ob potovanjih na endemična področja. Ko so okoljski pogoji ugodni in ko so prisotni vektorji, ki so zmožni prenašati mikrobo na človeka, lahko viremični, okuženi popotniki sprožijo lokalno prenos virusa, kar se kaže z dokumentiranimi lokalnimi izbruhi denge v Evropi od leta 2010 dalje (glej Tabela 1). Pred letom 2010 so bile zadnje epidemije denge v Evropi zabeležene v Grčiji med leti 1927–33 (3). Med letoma 2010 in 2017 so v ZDA zabeležili 5387 primerov denge, od teh jih je bilo 93 % povezanih s potovanjem. O avtohtonih primerih so poročali v zveznih državah Havaji, Florida, Teksas in New York (št. primerov 250, 103, 21 in 1) (4). V Sloveniji avtohtonih primerov denge zaenkrat nismo prepoznali (5).

Tabela 1. Izbruhi denge v Evropi (5)

Leto	Država	Regija	Število primerov	Ocenjeno obdobje kroženja virusa
2010	Hrvaška	Korčula, Peljašac	10	avgust do oktober
2010	Francija	departma Alpes-Maritimes	2	avgust do september
2013	Francija	departma Bouches-du-Rhône	1	september do oktober
2014	Francija	departmaja Var in Bouches-du-Rhône	4	julij do september
2015	Francija	departma Gard	8	julij do september
2018	Francija	departmaji Alpes-Maritimes, Hérault in Gard	8	september do oktober
2018	Španija	regije Katalonija, Murcia in provinca Cádiz	6	avgust do oktober
2019	Španija	Katalonija	1	avgust do oktober
2019	Francija	departmaja Alpes-Maritimes in Rhône	9	julij do september
2020	Francija	departmaji Hérault, Var, Alpes-Maritimes, Gard	13	julij do oktober
2020	Italija	Veneto	10	avgust
2021	Francija	departmaja Var in Hérault	2	julij in september
2022	Francija	departmaji Pyrénées-Orientales, Hautes-Pyrénées, Haute-Garonne, Tarn-et-Garonne, Var, Alpes-Maritimes in Corsica	65	junij do september
2022	Španija	Ibiza	6	avgust do oktober
2023	Francija	departmaji Île-de-France, Bouches-du-Rhône, Pyrénées-Orientales, Hérault, Gard, Alpes-Maritimes in Auvergne Rhône-Alpes	43	julij do oktober
2023	Italija	province Lodi, Rim in Latina	82	julij do november
2023	Španija	Katalonija	3	avgust do oktober

VIRUS ZAHODNEGA NILA

Virus Zahodnega Nila (*angl. West Nile Virus – WNV*) je zoonoza, ki se prenaša prek komarjev iz rodu *Culex*. WNV se v Evropo vnese prek selitvenih ptic iz podsaharske Afrike, severne Afrike ali Bližnjega vzhoda in prezimi v komarjih. V Evropi so glavni vektorji WNV komarji vrst *Culex pipiens* in *Culex modestus*. *Ae. albopictus* je prav tako zmožen prenesti WNV na človeka. Skoraj vsi primeri okužb z WNV pri ljudeh so posledica pikov komarjev. Primarni gostitelj so ptice in virus se vzdržuje v ciklu ptica-komar-ptica. Ljudje in drugi vretenčarji so naključni in večinoma končni gostitelji. Za vzdrževanje prenosa niso pomembni, saj je pri njih viremija tako kratkotrajna kot tudi nizka. Do prenosa s človeka na človeka lahko pride s transfuzijo krvi in krvnih sestavin ali presaditvijo tkiv, celic in organov od okuženega in viremičnega darovalca (6). Serološke raziskave so že od 1950-ih potrdile prisotnost WNV v Evropi. Prvi izbruh pri ljudeh je bil v letih 1962–1963 na jugu Francije. Do prve večje epidemije okužb z WNV v Evropi je prišlo leta 1996 v Romuniji. Od takrat so beležili okužbe pri ljudeh na širšem območju, ki se razteza od Španije, Italije, Grčije, preko Balkana, Ukrajine do Rusije. Med leti 2010 in 2018 je bilo v državah Evropske unije (EU) letno poročanih od 110 do 991 primerov nevroinvazivne bolezni (7). Do največjega izbruha v Evropi je prišlo leta 2018, prijavljenih je bilo 2083 primerov avtohtonih okužb z WNV pri ljudeh, kar je 7,2-krat več kot v sezoni 2017 in več kot v sedmih predhodnih sezonah skupaj. Smrtnost (9 %) in visok delež nevroinvazivne oblike okužbe (68 %) med prijavljenimi primeri pri ljudeh sta bili primerljivi s predhodnimi sezonami. Primeri, zabele-

ženi v 2018, so se okužili na območjih Italije (576), Srbije (415), Grčije (311), Romunije (277), Madžarske (215), Izraela (128), Hrvaške (53), Francije (27), Turčije (23), Avstrije (20), Bolgarije (15), Češke (5), Slovenije (3), Kosova (1) in Cipra (1) (8). Leta 1995 je bila v Sloveniji opravljena seroprevalenčna preiskava gozdnih delavcev, pri katerih so potrdili prisotnost WNV specifičnih protiteles pri 6,8 % pregledanih vzorcev. Prvi primer akutne okužbe z WNV smo v Sloveniji potrdili v avgustu 2013. V letu 2018 smo potrdili 4 akutne avtohtone okužbe z WNV (9). Ena izmed ključnih okoljskih spremenljivk, ki vpliva na širjenje WNV v Evropi, je temperatura, saj vpliva tako na razmnoževanje komarjev kot na zunanji inkubacijo WNV. Poviševanje poletnih temperatur je eden izmed pomembnejših dejavnikov, ki omogoča širjenje bolezni na nova področja in na povečanje števila primerov. Ugotovljeno je bilo, da so velike količine padavin pozno pozimi/zgodaj spomladi eden od ključnih napovednikov izbruhov WNV po Evropi. Nasprotno pa se v sušnih razmerah zaradi pomanjkanja mokrišč komarji in ptice koncentrirajo okoli vodnih teles, kar posledično tudi spodbuja prenos WNV. Mokra pomlad, ki ji je sledila suša, je bila najverjetnejši vzrok za porast števila primerov v Evropi leta 2018 (2).

USUTU

Virus Usutu (USUV) je porarajoči arbovirus iz rodu flavivirusov, ki je bil prvič izoliran v Južni Afriki leta 1959. V okolju se vzdržuje z enzootskim ciklom, ki vključuje komarje in ptice. V zadnjih dveh desetletjih se je razširil na velik del Evrope. Okužba z USUV pri ljudeh najpogosteje poteka brezsimptomno ali povzroča blage klinične simptome in znake (najpogosteje vročino in izpuščaj), redko lahko povzroči nevroinvazivno bolezen. USUV ima z WNV tesno filogenetsko sorodnost in podobno ekologijo. V Evropi za glavnega prenašalca velja *Culex pipiens*. O prvem primeru človeške okužbe z USUV so poročali v Srednjeafriški republiki v osemdesetih letih prejšnjega stoletja, drugi primer pa je bil potrjen v Burkini Faso leta 2004. Leta 2009 so v Italiji pri imunsko oslabljenih bolnikih opisali dva primera meningoencefalitisa. Na Hrvaškem so leta 2013 in 2018 poročali o šestih primerih simptomatskih okužb (10). Od leta 2012 do 2021 so bili v Evropi avtohtoni primeri okužbe z USUV pri ljudeh odkriti v Avstriji, na Hrvaškem, Češkem, v Franciji, Nemčiji, na Madžarskem, v Italiji in na Nizozemskem. Teh osem držav je poročalo o skupno 104 primerih akutne okužbe, od tega največ iz Italije ($n = 56$, 54 %), Avstrije ($n = 26$, 25 %) in Nizozemske ($n = 11$, 11 %). Med 104 odkritimi primeri je imelo 11 primerov nevroinvazivno bolezen (11). V Sloveniji je bil USUV prvič dokazan pri prostoživečih pticah (kosi in cikovti) v septembru 2018, primerov okužb pri ljudeh v Sloveniji zaenkrat nismo zaznali (12).

ČIKUNGUNJA

Čikungunja je virusna bolezen, ki jo povzroča virus Čikungunja (CHIKV). Prenašajo ga komarji vrste *Aedes*. Bolezen se večinoma kaže z vročino, belčinami v sklepih in izpuščajem. Virus je povzročil več epidemij v Afriki in Aziji, vključno z večjim izbruhom na področju indijskega oceana v letih 2005–2006. Uvožene primere so zabeležil v različnih delih sveta vključno z Azijo, Avstralijo, ZDA, Kanado in celinsko Evropo. Avtohtoni izbruhi so se pojavili v Italiji, Franciji in drugih evropskih državah. Poleg tega se je virus obsežno razširil v Ameriki, Afriki in Aziji. Do izbruha v Italiji leta 2007 smo čikungunjo imeli za tropsko bolezen. O prvih

primeri lokalno pridobljenih okužb v Ameriki so poročali leta 2013 na Karibskih otokih. Od takrat so se okužbe z CHIKV širile po Karibih in Ameriki. Prve primere lokalnega prenosa na kontinentalnem delu ZDA so zaznali na Floridi julija 2014. Tveganje za širjenje CHIKV v Evropi ostaja visoko zaradi dejavnikov, kot so vnos preko okuženih popotnikov, prisotnost vektorjev, ki so zmožni virus prenesti na ljudi (še posebej ob obali Sredozemskega morja) in dovzetnost prebivalstva. Virus je endemičen na več območjih po svetu, na dinamiko prenosa vplivajo dejavniki, kot je razširjenost komarjev vrste *Aedes* (13).

Ugodni okoljski pogoji v območjih, kjer je prisoten kompetenten vektor, ki lahko CHIKV prenese na ljudi, lahko privedejo do lokalnega prenosa, kar kažejo pojavi bolezni v EU od leta 2007 naprej (Tabela 2) (14). V Sloveniji sta bila leta 2016 prijavljena dva vnesena primera čikungunje, lokalnih primerov bolezni zaenkrat nismo zaznali (8).

Tabela 2. Izbruhi čikungunje v Evropi (14)

Leto	Država, regija	Število primerov	Obdobje kroženja virusa	Izvor primarnega primera, povezanega s potovanjem
2007	Italija, Emilia Romagna	približno 330	julij do september	Indija
2010	Francija, departma Var	2	september	Indija
2014	Francija, departma Hérault	12	september in oktober	Kamerun
2017	Francija, departma Var	17	julij do september	Centralna Afrika
2017	Rim, Lazio	270 potrjenih, 219 verjetnih	avgust do november	Indija in Pakistan

ZIKA

Virus Zika (ZIKV) so prvič osamili iz opice leta 1947 v Ugandi. Prvi primeri bolezni pri ljudeh so bili zaznani v Ugandi in Tanzaniji leta 1953. Virus primarno prenaša komar *Ae. aegypti*, prav tako pa ga lahko prenaša komar *Ae. albopictus*. Sčasoma se je virus razširil po ekvatorialni Afriki in Aziji, kjer je povzročal sporadične primere bolezni. Prvi večji prepoznan izbruh se je zgodil leta 2007 na enem izmed otokov v Mikroneziji. Na zahodni polobli se je virus prvič pojavil leta 2014 v Čilu na Velikonočnem otoku. Aprila 2015 se je v Braziliji začel velik izbruh, ki se je razširil v druge države Južne, Srednje in Severne Amerike ter Karibov. Epidemija izjemnih razsežnosti je privedla do spoznanja o teratogenih učinkih ZIKV na razvijajoče se možgane ploda (15).

Leta 2019 je Francija poročala o treh avtohtonih vektorskih primerih bolezni ZIKV v departmaju Var (Provansa-Alpe-Azurna obala). To so bili edini do sedaj prijavljeni avtohtoni primeri bolezni ZIKV, pridobljene z vektorskim prenosom v Evropi. V letu 2020 je bilo v ECDC prijavljenih 22 primerov okužb z ZIKV, potrjenih v EU območju, v letu 2021 pa 7 primerov okužb. Vse okužbe so bile vnesene, večina uvoženih primerov je izvirala iz jugovzhodne Azije (večinoma Tajska) ter iz podsaharske Afrike, kar kaže na še vedno aktivno prisotnost okužb v teh regijah. V Evropi bi lahko prišlo do širjenja virusa v primeru, da bi ga okuženi potnik vnesel na območje, ker so prisotni komarji, zmožni prenosa ZIKV. Tveganje za lokalni prenos prek pikov komarjev je nizko do zmerno. Možen je tudi prenos okužbe pri spolnem odnosu ali prek transfuzije krvi okuženih potnikov, ki se vračajo v EU iz območij, ki so prizadeta zaradi ZIKV. Na območju Slovenije doslej ni bilo poročil o lokalnih primerih okužb z ZIKV (16).

MALARIJA

Malarijo povzročajo praživali iz rodu *Plasmodium*. Največje breme predstavljata *Plasmodium falciparum* in *Plasmodium vivax*, pri čemer *P. falciparum* povzroči približno 97 % vseh primerov. Malarijo med ljudmi prenašajo samice komarjev vrste *Anopheles*. Približno 93 % vseh primerov se pojavlja v podsaharski Afriki. Na svetovni ravni je bilo leta 2021 ocenjenih 247 milijonov primerov malarije. Štiri države – Nigerija (27 %), Demokratična republika Kongo (12 %), Uganda (5 %) in Mozambik (4 %) – so imele skoraj polovico vseh primerov. V jugovzhodni Aziji se pojavlja približno 2 % vseh primerov. V tej regiji so se med leti 2020 in 2021 primeri malarije zmanjšali za 76 %. Indija je predstavljala 79 % primerov v regiji. V obdobju 2000–2020 se je pojavnost primerov malarije v vzhodnosredozemski regiji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) zmanjšala z 20 na 12 primerov na 1000 ogroženih prebivalcev. Zahodnopacifiška regija SZO je imela leta 2021 ocenjenih 1,4 milijona primerov, kar je 49 % zmanjšanje v primerjavi z letom 2000. Večina (87 %) primerov je bilo s Papue Nove Gvineje. V panameriški regiji SZO so je število bolnikov z malarijo med letoma 2000 in 2021 zmanjšalo za 60 % (z 1,5 milijona na 0,6 milijona). Napredek regije je bil v zadnjih letih prizadet zaradi velikega porast malarije v Venezueli, ki je leta 2000 imela okoli 35.500 primerov, do leta 2017 pa več kot 482.000 primerov letno. Ocenjeni primeri so se leta 2021, v primerjavi z letom 2019, več kot podvojili v Hondurasu in Panami. Venezuela, Brazilija in Kolumbija so predstavljale več kot 79 % vseh primerov v regiji (17). Globalno upadanje števila primerov malarije ni povezano s podnebnimi spremembami, ampak je posledica učinkovitih javnozdravstvenih ukrepov. V zadnjih letih opažamo pojave posameznih primerov lokalno pridobljene malarije v EU (glej tabelo 3). Ti primeri veljajo za občasne in so posledica prenosa z lokalnimi komarji, okuženimi z uvoženim primerom (vnesena malarija), ali z okuženimi komarji, ki so bili prepeljani z letalom iz države, endemične za malarijo (letališka malarija) (18). Med 2016 in 2018 je bilo v Evropi (Nemčija, Grčija, Italija, Španija) ugotovljenih šest bolnišničnih prenosov malarije (19). V letu 2023 so v ZDA po 20 letih ponovno poročali o devetih primerih lokalno pridobljene malarije, sedem na Floridi ter po en primer v Teksasu in Marylandu (20). V zgodovini Republike Slovenije avtohtonih primerov malarije nismo zabeležili (18).

Tabela 3. Primeri lokalno pridobljene malarije v EU med leti 2015 in 2021 (18)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Skupaj
Belgija	1	/	/	/	/	/	/	1
Francija	/	2	2	1	2	3	9	19
Grčija	5	6	7	10	2	2	4	36
Italija	/	/	7	1	/	/	/	8
Litva	/	1	/	/	/	/	/	1
Nemčija	/	/	1	/	2	/	/	3
Nizozemska	1	/	/	/	1	/	/	2
Španija	/	1	1	2	2	/	/	6
Velika Britanija	/	/	3	/	/	/	/	3
SKUPAJ	7	10	21	14	9	5	13	79

LIŠMANIOZA

Leta 2022 je bilo SZO prijavljenih 205.986 novih primerov kožne lišmanioze (angl. *cutaneous leishmaniosis*, krajšano CL) in 12.842 novih primerov visceralne lišmanioze (VL). Vzhodnosredozemska regija SZO in Alžirija predstavljata žarišče, saj so v tem predelu poročali o 79 % vseh primerov CL. Osem držav (Afganistan, Alžirija, Brazilija, Kolumbija, Iran, Irak, Peru in Sirija) je poročalo o 85 % primerov CL na svetu. Tri žarišča VL so: vzhodna Afrika (Eritreja, Etiopija, Kenija, Somalija, Južni Sudan, Sudan in Uganda) z 72 % vseh svetovnih primerov; Brazilija s 13 % in indijska podcelina (Bangladeš, Indija in Nepal) z 8 %. Štiri države (Brazilija, Kenija, Južni Sudan in Sudan) beležijo 68 % vseh primerov. Z Eritrejo, Etiopijo, Indijo, Nepalom, Somalijo, Ugando in Jemnom je teh 11 držav poročalo o 95 % vseh primerov VL. Na svetovni ravni je med letoma 2013 in 2019 prišlo do splošnega trenda naraščanja števila novih avtohtonih primerov CL, medtem ko se je od leta 2014 število prijavljenih primerov VL zmanjšalo za 59 % (21).

Leishmania infantum je edina avtohtona vrsta v Evropi, ki povzroča tako VL kot CL pri ljudeh in živalih. CL, ki jo povzroča *Leishmania tropica*, je bila na Kreti pogosta v prvi polovici dvajsetega stoletja, nekaj občasnih primerov pa je bilo odkritih v zgodnjih 2000-ih. O drugih primerih so poročali z Jonskih otokov. Zmerno in visoko endemske države v Evropi so Albanija, Bolgarija, Hrvaška, Ciper, Francija, Grčija, Italija, Malta, Severna Makedonija, Portugalska in Španija. Države z nizko endemičnostjo, kjer poročajo o malo okužbah pri ljudeh in/ali živalih, so Bosna in Hercegovina, Kosovo, Črna gora, Romunija in Srbija. Države, v katerih ni poročil o trajnem avtohtonem prenosu, vendar je bila ugotovljena prisotnost vektorjev in/ali občasne okužbe z leishmanijo pri živalih in/ali ljudeh, so Avstrija, Belgija, Češka, Nemčija, Madžarska, Slovenija, Slovaška in Švica. Premiki ljudi in psov so pomembni dejavniki za širjenje parazitov v Evropi. Takšna gibanja so izvor kliničnih primerov pri ljudeh in psih v neendemskih državah. Na podlagi rezultatov matematičnih modelov je povprečna verjetnost, da se pes iz neendemskega območja okuži med potovanjem na endemsko območje, ko se ne izvajajo omilitveni ukrepi, ocenjena na 8 %. Verjetnost, da bo pes, uvožen iz endemskega območja, okužen, znaša od 7 % do 18 %. Verjetnost za pojav okužb v populaciji psov na neendemskem območju, kjer so prisotne peščene muhe, po vnosu enega okuženega psa, se giblje med 47 % in 72 %, odvisno od gostote prenašalcev, in velja za zelo visoko. Uporaba lokalnih insekticidov pri neokuženem potujočem psu je zmanjšala tveganje okužbe za 99,6 % (22). Na območju Slovenije so prisotne peščene muhe, ki so sposobne prenašati lišmaniozo. Avtohtonih primerov okužb pri ljudeh doslej nismo zaznali. Glede na izsledke nedavne raziskave lahko sklepamo, da je ocenjena seroprevalenca lišmanioze pri avtohtonih slovenskih psih 1,9 %. Pet od devet pozitivnih psov ni nikoli odpotovalo iz države, kar je okoliščina, ki nakazuje endemično širjenje bolezni (23).

SHISTOSOMOZA

Shistosomozo povzročajo krvni metlaji iz rodu *Schistosoma*. Je vektorska bolezen, ki jo prenaša več vrst sladkovodnih polžev. Okuženi polži, ki so vmesni gostitelji parazita, sprostijo v vodo velike količine ličink, ki prosto plavajo in so sposobne pri človeku predreti nepoškodovano kožo. Pri ljudeh se bolezen večinoma kaže s prizadetostjo prebavil ali urogenitalnega trakta, redkejši sta pljučna oblika in nevroshistosomoza. V Evropi ni endemična, večinoma jo odkri-

jemo pri migrantih iz endemičnih držav (Tabela 4). V Evropi smo zabeležili nekaj izbruhov bolezni, ki so bili posledica vnosa parazitov v sladkovodna telesa, naseljena z ustreznimi gostitelji. V zadnjih 200 letih so o okužbah s *Schistosoma haematobium* poročali na Portugalskem ter v Španiji in Franciji. Na Portugalskem je bil izbruh omejen na kraj Estoi v južni provinci Algarve. Zadnji bolnik je bil ozdravljen leta 1967. Najverjetneje so parazita prinesli popotniki iz tedanje portugalske kolonije Angole. Leta 2003 je do izbruha prišlo v Španiji. Zboleli so štirje moški, ki so se kopali v namakalnem bazenu v Almeriji (Andaluzija), v katerem so bili polži *Bulinus truncatus*. Območje prenosa je bilo naseljeno z migranti iz podsaharske Afrike. Od takrat s tega območja niso poročali o novih primerih. Tretji izbruh avtohtonih prenosov shistosomoze v Evropi se je zgodil na Korziki leta 2011. Lokalni prenos je bil potrjen leta 2013, prepoznanih je bilo več kot 100 primerov okužb tako pri lokalnem prebivalstvu, kot pri turistih, ki so se kopali v naravnih bazenih ob reki Cavu, blizu Sainte-Lucie-de-Porto-Vecchio. Okužbe je povzročil hibrid med *S. haematobium* in *S. bovis*, kot gostiteljski polž pa je bil prepoznan *B. truncatus*. Kasneje je bilo na Korziki ugotovljeno še eno žarišče, in sicer reka Solenzara, ki se prav tako nahaja na jugovzhodnem delu otoka. Žarišča na Korziki veljajo za še vedno aktivna.

Ocenjuje se, da se bo v prihodnosti možnost, da okuženi posamezniki pridejo v stik s sladkovodnimi telesi, kjer živijo dovzetni polži, verjetno povečala. Prisotnost polža *Bulinus* spp. je bila dokazana na Cipru, v Franciji, Grčiji, Italiji, Španiji in tudi na Portugalskem. Vse te države so tudi izpostavljene toku migrantov iz endemičnih držav. Poleg tega pa se pričakuje, da bo zaradi podnebnih sprememb prišlo do širjenja gostiteljskih polžev v nove okoljske niše, dodatno pa bo k temu pripomogel tudi transport polžev s trgovino z vodnimi rastlinami ali pticami selivkami (24).

Tabela 4. Razporeditev posameznih povzročiteljev shistosomoze (25)

Vrsta	Gostitelj	Tropizem	Razporeditev
<i>S. haematobium</i>	<i>Bulinus</i> spp.	sečila	žarišča po vsej podsaharski Afriki, na Bližnjem vzhodu vzdolž Tigrisa in Evfrata ter v južnih delih Arabskega polotoka
<i>S. mansoni</i>	<i>Biomphalaria</i> spp.	prebavila	večina podsaharske Afrike, zahodni del Južne Amerike (predvsem Brazilija), nekateri južnokaribskih otoki
<i>S. japonicum</i>	<i>Oncomelania</i> spp.	prebavila	porečje reke Jangce na Kitajskem, južni in vzhodni otoki Filipinov ter Sulavezi v Indoneziji
<i>S. mekongi</i>	<i>Neotricula</i> spp.	prebavila	porečje reke Mekong v Laosu in Kambodži
<i>S. malayensis</i>	<i>Robertsia</i> spp.	prebavila	na polotoku Malezije
<i>S. guineensis</i> in <i>S. intercalatum</i>	<i>Bulinus</i> spp.	prebavila	žarišča v Kongu, Gabonu in Kamerunu

ZAKLJUČEK

Medtem ko se pričakovana življenjska doba še naprej podaljšuje in leta življenja, izgubljena zaradi nalezljivih bolezni, globalno upadajo, novo grožnjo predstavljajo tropske nalezljive bolezni, ki se pojavljajo na novih območjih. Podnebne spremembe, hitra urbanizacija in spreminjanje vzorcev rabe zemljišč bodo v prihodnjih desetletjih povečali tveganje za pojav in širjenje bolezni. Zlasti podnebne spremembe lahko spremenijo obseg globalnih patogenov, kar omogoči širjenje okužb, predvsem tistih, ki jih prenašajo vektorji, na nove lokacije. Na-

daljnji porast globalnih potovanj, trgovine in mobilnosti bo dodatno pripomogel k širjenju bolezni. V Sloveniji smo v zadnjih letih opazili pojav nekaj avtohtonih primerov okužbe z WNV pri ljudeh, ter prisotnost lišmanioze pri psih in USUV pri pticah. V prihodnosti lahko pričakujemo še več podobnih primerov pri ljudeh in živalih. Glede na prisotnost vektorja *Ae. albopictus* pa obstaja možnost, da se bodo pojavili tudi primeri bolezni, ki jih le-ta prenaša.

LITERATURA

1. Romano M, Napoli C di, Green C, Kennard H, Lampard P, Scamman D, et al. The 2023 report of the Lancet Countdown on health and climate change: the imperative for a health-centred response in a world facing irreversible harms. *The Lancet*. 2023; 402: 2346–94.
2. Semenza JC, Paz S. Climate change and infectious disease in Europe: Impact, projection and adaptation. *Lancet Reg Health Eur*. 2021; 9: 100230.
3. Schaffner F, Mathis A. Dengue and dengue vectors in the WHO European region: Past, present, and scenarios for the future. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 1271–80.
4. Rivera A, Adams LE, Sharp TM, Lehman JA, Waterman SH, Paz-Bailey G. Travel-Associated and Locally Acquired Dengue Cases - United States, 2010-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 149–54.
5. Autochthonous vectorial transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010-present [Internet]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea> (dostop: 8. januar 2024).
6. Habarugira G, Suen WW, Hobson-Peters J, Hall RA, Bielefeldt-Ohmann H. West Nile Virus: An Update on Pathobiology, Epidemiology, Diagnostics, Control and “One Health” Implications. *Pathogens*. 2020; 9: 1–51.
7. Young JJ, Haussig JM, Aberle SW, Pervanidou D, Riccardo F, Sekulić N, et al. Epidemiology of human West Nile virus infections in the European Union and European Union enlargement countries, 2010 to 2018. *Eurosurveillance*. 2021; 26: 1.
8. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2018: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019. Dosegljivo na: <https://nizj.si/publikacije/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-v-sloveniji-v-letu-2018/> (dostop: 20.2.2024).
9. Knap N, Korva M, Ivočić V, Kalan K, Jelovšek M, Sagadin M, et al. West Nile Virus in Slovenia. *Viruses*. 2020; 12: 720.
10. Clé M, Beck C, Salinas S, Lecollinet S, Gutierrez S, Van de Perre P, et al. Usutu virus: A new threat? *Epidemiol Infect*. 2019; 147: 1–11.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance, prevention and control of West Nile virus and Usutu virus infections in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2023. Dosegljivo na: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Surveillance_prevention_and_control_of_WNV_and_Usutu_virus_infections_in_the_EU-EEA.pdf (dostop: 8. januar 2024).
12. Kvapil P, Račnik J, Kastelic M, Bártošová E, Korva M, Jelovšek M, et al. A sentinel serological study in selected zoo animals to assess early detection of west nile and usutu virus circulation in Slovenia. *Viruses*. 2021; 13: 626.
13. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1231–9.
14. Autochthonous transmission of chikungunya virus in mainland EU/EEA, 2007–present [Internet]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/z-disease-list/chikungunya-virus-disease/surveillance-threats-and> (14. januar 2024).

15. Gatherer D, Kohl A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *J Gen Virol*. 2016; 97: 269–73.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Zika virus disease Annual Epidemiological Report for 2021. Stockholm: ECDC; 2023. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/zika-virus-disease-annual-epidemiological-report-2021.pdf> (dostop: 9. januar 2024).
17. World Health Organization. World malaria report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Dosegljivo na: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>. (dostop: 12. januar 2024).
18. Surveillance and disease data for malaria [Internet]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/malaria/surveillance-and-disease-data> (dostop: 12. januar 2024).
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Hospital-acquired malaria infections in the European Union. Stockholm: ECDC; 2018. Dosegljivo na: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2018-04-30-RRA-Hospital-acquired-Malaria-European-Union-with %20erratum.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2018-04-30-RRA-Hospital-acquired-Malaria-European-Union-with-%20erratum.pdf) (dostop: 12. januar 2024).
20. Bagcchi S. Locally acquired malaria cases in the USA. *Lancet Infect Dis*. 2023; 23: e401.
21. World Health Organization. Global leishmaniasis surveillance, 2022: assessing trends over the past 10 years. Geneva: World Health Organization; 2023. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9840-471-487> (dostop: 13. januar 2024).
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance, prevention and control of leishmaniasis in the European Union and its neighbouring countries. Stockholm: ECDC; 2022. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/leishmaniasis-surveillance-eu.pdf> (dostop: 13. januar 2024).
23. Kotnik T, Moreno J, Šoba B, et al. Canine Leishmaniasis Prevalence in the Slovenian Dog Population. *J Vet Res*. 2021; 65: 161-167.
24. Gabrielli AF, Garba Djirmay A. Schistosomiasis in Europe. *Current Tropical Medicine Reports*. 2023; 24: 1-9.
25. Nicolls DJ, Weld LH, Schwartz E, Reed C, von Sonnenburg F, Freedman DO, Kozarsky PE. Characteristics of schistosomiasis in travelers reported to the GeoSentinel Surveillance Network 1997–2008. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2008; 79: 729-34.

SPET POTUJEMO

ON THE ROAD AGAIN

Mateja Zalaznik,¹ Tadeja Kotar^{1, 2}

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo

IZVLEČEK

Nedavna pandemija je temeljito pretresla turizem in potovalno medicino. Pri popotnikih v postpandemskem obdobju opazamo, da se pred odhodom na potovanja redkeje odločajo za cepljenje in uporabo zdravil za preprečevanje malarije. Vedno več se jih po nasvet glede priporočenih preventivnih ukrepov obrne na internet in družabna omrežja namesto na strokovnjake.

Z natančno potovalno anamnezo pri popotniku pridobimo podatke o trajanju in geografskem predelu potovanja, obiskanih področjih (nekateri bolezni so prisotne le v določenih delih sveta), pričetku bolezni (inkubacijska doba) in aktivnostih na potovanju (morebitno tvegano obnašanje). Poznavanje geografske razširjenosti in zavedanje možnosti širjenja določene bolezni je nujno tako pri svetovanju kot pri obravnavi obolelega popotnika; tako je na primer malarija najpogostejši tropski vzrok za vročino pri popotniku po Afriki, denga in trebušni tifus pa pri popotniku po Aziji.

Potovanja so vse bolj dostopna in priljubljena, obiskujemo eksotične destinacije, potujejo tudi starejši, nosečnice in otroci, imunokompromitirani. Posledično obravnavamo tudi popotnike z redkejšimi tropskimi boleznimi ali pa težjimi oblikami okužb. V prispevku so predstavljene najpogostejše bolezni, na katere moramo pomisliti pri popotniku, ki se vrne z določenega geografskega področja.

Ključne besede: tropska medicina, potovalna medicina, popotnik, tropske bolezni, bolezni, povezane s potovanjem

ABSTRACT

The recent pandemic has substantially affected tourism and the field of travel medicine. Various changes in post-pandemic times are noted in travellers, especially omitting preventive measures, and higher hesitation in taking up vaccines and use of antimalarial prophylaxis. More people are using internet advice and skipping professional pretravel advice.

A detailed travel history is of critical help in the correct direction of further diagnostics. Detailed history on time of travel and the beginning of the symptoms (incubation period), areas of travel, exact geographical travel route (some diseases are present only in certain parts of the world), activities including risky behaviour must be obtained. Knowledge of the geography

of infectious diseases and possible spreading of the disease is crucial in pretravel advice and in treatment of ill traveler upon return. The most important etiology of fever in travelers in subsaharan Africa is malaria, in travelers from Asia dengue and typhoid fever are the most common cause of fever.

Travels are on the rise, we visit exotic destinations, travelers are also elderly people, pregnant women and immunocompromised people. As a consequence we see more exotic and rare diseases in our patients. Bellow we present the most common illnesses in travelers according to the geographical exposure.

Key words: tropical medicine, travel medicine, traveller, tropical diseases, travel related illness

UVOD

V zadnjem desetletju pred pandemijo covid-19 so mednarodna potovanja naraščala s hitrostjo štiri do šest odstotkov na leto in dosegla 1,5 milijarde prihodov v letu 2019. V letu 2020 je število mednarodnih prihodov upadlo za 73 % v primerjavi z letom 2019, v letu 2023 pa smo dosegli že 88 % predpandemskih števil potovanj (1).

Posledično se v ambulantah znova srečujemo s popotniki, ki zbolijo po vrnitvi z različnih koncev sveta. Na Infekcijski kliniki v Ljubljani v zadnjem letu pri obolelih popotnikih opazimo porast neupoštevanja priporočil glede cepljenj in zaščite pred malarijo ter glede varnega uživanja hrane in pijače. Večina popotnikov, ki so med potovanjem ali po vrnitvi dobili malarijo, strokovnega posveta pred potovanjem ni poiskala, ker so bili mnenja, da potovanje zanje ne predstavlja tveganja za okužbo. Nekateri so dobili nasvet laikov, da preventivno jemanje antimalarikov ni potrebno in da je potovanje v luči konca pandemije covid-19 varno. Nasvete pred potovanjem so popotniki poiskali predvsem na internetnih straneh dvomljive kakovosti in na družabnih omrežjih (neobjavljeni podatki KIBVS). Dobrih podatkov glede vpliva pandemije covid-19 na upoštevanje priporočil in cepljenja pred potovanjem v literaturi še ni. Znano pa je, da je pandemija med drugim pomembno vplivala na obvladovanje predvsem zapostavljenih tropskih bolezni.

Bolezni pri popotniku so lahko enake boleznim v splošni populaciji, vendar pa so pogosto povezane tudi s tropskimi patogeni, značilnimi za področje, od koder se popotnik vrača: 43–79 % popotnikov, ki se vračajo iz držav z nižjim ali srednjim socioekonomskim položajem, zbolijo za boleznimi, povezanimi s potovanjem (2, 3).

Potovanje na določeno destinacijo je povezano z različnimi verjetnostmi za posamezne bolezni in povzročitelje, zato morajo biti diagnostični pristopi in izkustveno zdravljenje usmerjeni glede na te specifične razlike (4).

Večina resnih vročinskih stanj se izrazi v prvem mesecu po povratku s potovanj, včasih pa lahko popotniki zbolijo za tropskimi boleznimi tudi več kot eno leto po izpostavitvi. Poznavanje inkubacijskih dob je ključno za oblikovanje diferencialnih diagnoz (povzeto v Tabeli 1) (2, 4).

Tabela 1. Inkubacijske dobe pri pogostih s potovanji povezanih okužbah. Povzeto po CDC, Yellow book 2024 (2).

Inkubacijska doba	Virusni povzročitelji	Bakterijski povzročitelji	Paraziti
Kratka (manj kot 14 dni)	denga, čikungunja, Zika, virus zahodnega Nila, japonski encefalitis, hemoragične mrzlice, akutni HIV, gripa, covid-19	potovalna driska, trebušni tifus in paratifus, leptospiroza, meningokokcemija, legioneloza	malaria (vse vrste), akutna histoplazmoza
Srednje dolga (14 dni do 6 tednov)	hepatitis A in E, akutni HIV, arbovirusni encefalitis	trebušni tifus in paratifus, bruceloza, vročica Q, leptospiroza	malaria (vse vrste), akutna shistosomoza, amebni jetrni absces
Dolga (več kot 6 tednov)	hepatitis B, hepatitis E, steklina	tuberkuloza	malaria (ne-falciparum), amebni jetrni absces, visceralna lišmanioza, shistosomoza

S kontinenta na kontinent dnevno potujejo tudi sveža zelenjava, sadje, meso, eksotične živali, z njimi pa se prenašajo mikrobi in vektorji, ki lahko povzročijo bolezen tudi pri pacientih, ki v epidemiološki anamnezi ne navajajo nedavnih potovanj.

Potovanja so vedno bolj dostopna tudi starejši populaciji, nosečnicam, otrokom, potujejo bolniki z okrnjenim imunskim sistemom, pri katerih okužba lahko poteka težje oziroma so lahko izpostavljeni tudi okužbam, ki pri imunsko zdravem ne povzročajo bolezni (5).

ZAČETNA OBRAVNAVA POPOTNIKA

Pri obravnavi popotnika moramo najprej posumiti in izključiti življenjsko ogrožujoča stanja, pri čemer sta od potovalnih bolezni malaria in trebušni tifus najpogostejši in zahtevata urgentno obravnavo.

Pomisliti je treba tudi na neinfektološke vzroke vročinskega stanja, kot so pljučni embolizmi ali preobčutljivostne reakcije.

Popotnik ima lahko tudi okužbo, ki je visoko kužna in lahko predstavlja javnozdravstveni problem (ošpice, tuberkuloza, virusne hemoragične mrzlice) (2, 4, 5).

Upoštevati je potrebno potencialno kolonizacijo ali okužbo z večkratno odpornimi bakterijami (2, 3).

Ko obravnavamo pacienta, pri katerem sumimo na bolezen, povezano s potovanjem, je pomembno vzeti natančno anamnezo:

- kje in kako je potoval (destinacija, trajanje potovanja, način transporta, ruralni/urbani predeli)
- v kakšnih pogojih je bival (hoteli s klimatskimi napravami/mrežami za komarje, kampiranje, bivanje na prostem, bivanje pri domačinih, slabe higienske razmere)
- kakšen je bil namen potovanja (službeno, prostovoljno/ humanitarno delo, izobraževanje/ raziskovanje, obisk prijateljev/sorodnikov, imigracija)
- s kakšnimi aktivnostmi se je ukvarjal (pohodništvo, safari, pragozdovi, kopanje v sladkih/ morskih vodah/naravnih vrelcih, vodni športi, tvegani spolni odnosi, novopridobljene tetovaže)
- ali je bil v stiku s tamkajšnjimi bolnišnicami/zdravstvenimi zavodi
- kako se je prehranjeval (uživanje neustekleničene vode, uživanje hrane na ulici, uživanje surovega sadja/zelenjave ali slabše toplotno obdelanega mesa, nepasteriziranih mlečnih izdelkov, morske hrane)

- ali je prišlo do stika s živalmi (piki komarjev ali drugih žuželk, ugrizi in opraskanine)
- katerih preprečevalnih ukrepov se je poslužil (cepljenje, prejetje antimalarikov, uporaba repelentov/zaščitnih mrež, uporaba kondomov).

Pridobljeni podatki nas skupaj s klinično sliko že lahko usmerijo k diagnozi (2, 4).

Najpogostejši simptomi in znaki pri obolenju popotnika so gastrointestinalne težave, respiratorni simptomi, vročina in kožne spremembe.

POPOTNIKI Z VROČINO

Pri obravnavi febrilnega pacienta z anamnezo potovanja je treba imeti v mislih tako diferencialne diagnoze, povezane s potovanjem, kot običajne okužbe.

Vročina pri predhodno zdravem mlademu popotniku je najpogostejše povezana s potovanjem, medtem ko je vročina pri starejših popotnikih pogostejše posledica drugih okužb (okužbe sečil, dihal). Le-te lahko po vrnitvi s potovanja povzročajo večkratno odporne bakterije (npr. okužbe z večkratno odpornimi gram negativnimi bakterijami pri povratku iz jugovzhodne Azije) (5).

Najpogostejši vzroki febrilnega stanja pri popotniku po vrnitvi z določenih geografskih področij so prikazani v tabeli 2.

Tabela 2. Pogosti vzroki vročine pri popotnikih v tropska področja. Povzeto po CDC, Yellow book 2024 (2).

Geografska regija	Pogoste tropske bolezni	Druge bolezni, ki potekajo v izbruhih
južna in srednja Amerika ter Karibsko otočje	čikungunja, denga, malarija (<i>P. vivax</i>), Zika, trebušni tifus in paratifus	histoplazmoza, leptospiroza, kokcidiomikoza, lišmanioza, bartoneloza, rumena mrzlica
podсахarska Afrika	denga, malarija (predvsem <i>P. falciparum</i>), riketioze, akutna shistosomoza (Katayama fever)	čikungunja, meningokokni meningitis, afriška tripanosomoza, trebušni tifus in paratifus
jugovzhodna Azija	denga, malarija (predvsem <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i>), trebušni tifus in paratifus	čikungunja, leptospiroza, riketioza Tsutsugamushi

Od tropskih bolezni, ki povzročajo vročino, je **malarija** najpogostejši vzrok (27–42 %). Vročina pri popotniku, ki se vrača z malaričnega področja, je urgentno stanje, saj je malarija lahko smrtna, v kolikor je ne zdravimo. Klinično stanje se lahko pri bolniku z malarijo poslabša v nekaj urah, smrtnost zaradi malarije, povzročene s *Plasmodium falciparum*, je tudi več kot 20 %, zato moramo preiskavo na plazmodije opraviti, tudi če sumimo na drugo okužbo. Pri neimunih popotnikih je inkubacijska doba najpogostejše 9–14 dni (od 7 dni do več mesecev). Inkubacijska doba je lahko daljša pri okužbah z ne-falciparum oblikami (*P. vivax* več kot eno leto) ter pri tistih pacientih, ki so sicer prejeli kemoprofilakso, vendar neustrezno ali neredno. Pri okužbah s *P. vivax* in *P. ovale* lahko več mesecev po potovanju pride do relapsa bolezni zaradi spečih jetrnih oblik, zato mora zdravljenju malarije, povzročene s *P. vivax* in *P. ovale* nujno slediti še eradikacijsko zdravljenje jetrnih oblik s primakinom (4, 5). V Afriki, predvsem podсахarski, je malarija prisotna v večini držav. Tveganje za okužbo obstaja vse leto, pri čemer je višje v deževni dobi. *P. falciparum* je prevladujoč povzročitelj okužbe, prenašajo ga samice komarjev *Anopheles*, ki pikajo predvsem ponoči oziroma zvečer in zgodaj zjutraj. V teh predelih so plazmodiji večinoma odporni na klorokin (6). V Južni Ameriki se malarija pojavlja v predelu amazonskih gozdov in zamejenih področjih posameznih držav. Epidemiologija se zaradi izsekavanja pragozdov in klimatskih sprememb spreminja, v zadnjih letih je bilo največ primerov potrjenih v Braziliji, Venezueli, Kolumbiji in Peruju. Pretežno jo povzroča *P. vivax*, v manjši meri pa *P. falciparum*.

(3). V Aziji je malarija endemična v posameznih predelih večine držav vzhodne in jugozahodne Azije, pojavnost je večja v deževni dobi. Malarijo na tem področju v 80 % povzročata *P. vivax* in *P. ovale*, predvsem v Maleziji in jugovzhodni Aziji pa je možna tudi okužba s *P. knowlesi* (4).

Virus denga, čikungunje in Zika virus prenašajo komarji *Aedes aegypti* in *Aedes albopictus*, ki pikajo podnevi. Imajo kratko inkubacijsko dobo, zato popotniki pogosto zbolijo že na potovanju. Okužbe med seboj klinično težko ločimo, saj se vse kažejo z vročino, bolečinami po mišicah in sklepih, lahko tudi z izpuščajem (4, 5). **Denga** je pomemben vzrok vročine pri popotnikih, ki so obiskali jugovzhodno Azijo, južni Pacifik, srednjo Ameriko in Karibsko otočje, še posebej pogosta je pri popotnikih s Tajske. V Afriki je redka, je pa najverjetneje bolj razširjena, kot je poročano. Denga kaže regijsko specifične vrhove pojavnosti, in sicer v jugovzhodni Aziji junija in septembra, v južni in osrednji Aziji v oktobru, v južni Ameriki v marcu in v Karibskem otočju v avgustu in oktobru. V primerjavi z ostalimi tropskimi vročicami je predominantno okužba urbanih področij, lahko prizadene tudi popotnike, ki potujejo na primer samo poslovno (4, 7). V zadnjih dveh desetletjih incidenca denga globalno pomembno porašča, pomemben vrh je bil v letu 2019, nato je med pandemijo 2020–2022 pojavnost blago upadla, od leta 2023 pa je prišlo do ekstremnega porasta števila primerov s pojavom številnih izbruhov in širjenjem tudi v predele, kjer pred tem denga niso beležili. Denga sicer poteka v izbruhih na 3–4 leta, tokratno povečevanje primerov pa se pripisuje spremenjeni porazdelitvi prenašalcev, še posebej v državah, kjer denga pred tem ni bilo. Fenomen El Nino in podnebne spremembe so v letu 2023 vodile v visoke temperature ozračja in obilno deževje, poleg tega so bili zdravstveni sistemi zaradi covid-19 pandemije okrnjeni, prišlo je do političnih in finančnih nestabilnosti, humanitarnih kriz in selitev prebivalstva, kar je prispevalo k širjenju okužb (8).

Virus **čikungunje** pogosto ugotovimo pri popotnikih po vrnitvi iz endemskih področij Indije, jugovzhodne Azije in vzhodne Afrike, prisoten je tudi v Karibskem otočju, v južni Ameriki pa v zadnjih letih o največ primerih poročajo iz Brazilije. Pri polovici okuženih poteka bolezen asimptomatsko, sicer pa gre v akutni fazi za vročinsko bolezen s poliartralgijskimi, možen je izpuščaj, težave s sklepi lahko vztrajajo mesece, pride lahko tudi do hudih nevroloških zapletov in smrti (3, 4, 9).

Tveganje za okužbo z virusom **Zika** je pri popotniku trenutno majhno. Večja epidemija Zike je bila leta 2016 v Braziliji, od takrat naprej pa beležimo upad primerov, kar se pripisuje čredni imunosti in pa zmanjšanemu poročanju primerov zaradi blagih simptomov okužbe in asimptomatskih potekov (80 % primerov). Okužba se lahko prenaša tudi spolno. V nosečnosti lahko pride do prenosa okužbe na plod, pri katerem lahko pride do mikrocefalije in hudih možganskih okvar (9, 10).

Trebušni tifus je eden glavnih vzrokov za vročinsko obolenje pri popotniku iz Azije. Izbruhi so pogosti v Pakistanu, visoko endemičen je tudi v Indoneziji, Bangladešu, Indiji, Nepal in na Tajskem, v Afriki; okužbe so možne tudi v južni Ameriki in na Bližnjem vzhodu. Povzročata ga *Salmonella typhi* in *S. paratyphi*, okužba se prenaša fekalno oralno. Simptomi so nespecifični, kaže se z vročino, oslabetostjo, glavobolom, bolečino v trebuhu, neproduktivnim kašljem, z zaprtjem ali drisko. Zaplete se lahko z intestinalno krvavitvijo/perforacijo in septičnim šokom, brez zdravljenja je bolezen smrtna v 10–30 %. Cepljenje nudi zgolj delno zaščito proti *S. typhi*, proti *S. paratyphi* pa cepivo ne ščiti. Zaradi odpornosti proti fluorokinolonom le teh ne moremo več uporabljati kot izkustveno zdravljenje pri popotnikih po vrnitvi iz Indije ali jugovzhodne Azije, narašča tudi odpornost proti azitromicinu (2, 3, 5). V Pakistanu je leta

2016 prišlo do izbruha okužb, povzročenih s *S. typhi*, odporni proti številnim antibiotikom (tretji generaciji cefalosporinov, fluorokinolonov), proti kateri so učinkoviti le še azitromicin in karbapenemi. Leta 2020 so v zahodnem delu Pakistanu ugotovili primere odpornosti tudi že na azitromicin (11, 12).

Od **rikecioz** je pri popotniku najpogostejša afriška rikecioza, povzročena z *Rickettsiae africae*, ki jo prenašajo klopi. V podсахarski Afriki je med najpogostejšimi vzroki vročine pri popotniku, takoj za malarijo. Kaže se z vročino in izpuščajem-esharo, pridruženi so lahko tudi povečane bezgavke, bolečine po mišicah in glavobol (4, 13).

Hemoragične mrzlice so sicer redke, predstavljajo pa lahko javnozdravstveni problem zaradi velike kužnosti izločkov okuženih živali/ljudi (kri, urin, izločki dihal). Na hemoragične mrzlice pomislimo ob vročini, oslabeledosti, bolečinah v mišicah, hemoragičnih manifestacijah na koži, sluznicah ali notranjih organih. Vključujejo mrzlico Lassa, Ebolo, mrzlico Marburg, mrzlico vzhodnoafriškega jarka, mrzlico krimsko kongoške vročice, rumeno mrzlico ter okužbe z virusom Zahodnega Nila in arenavirusi. Izbruhi virusne bolezni Ebola se redno pojavljajo v Demokratični republiki Kongo in Ugandi. Rumena mrzlica se pojavlja v podсахarski Afriki (v zadnjih letih največ primerov v Ugandi in Kamerunu) in tropskem delu južne Amerike. V večini teh držav je pred vstopom v državo obvezno cepljenje, po katerem je zaščita doživljenjska. Tveganje za popotnika je odvisno od cepilnega statusa kot tudi od destinacije in načina potovanja. V zahodni Afriki je tveganje povečano konec deževne sezone oziroma na začetku sušne (julij do oktober), v vzhodni Afriki pa je tveganje težje predvideti. V južni Ameriki je najpogostejše tveganje za okužbo med deževno dobo (januarja do maja, z vrhom pojavnosti februarja in marca) (5, 14, 15, 16, 17).

Leptospiroza je zoonoza, ki je običajno poklicna bolezen (npr. delavci na riževih poljih), se pa v zadnjih letih pojavlja v velikih izbruhih pri popotnikih, ki se ukvarjajo z vodnimi športi (rafting, triatlon). Posebej značilna je pri popotnikih iz južne Amerike, najvišja prevalenca je v Kolumbiji in Braziliji (4, 18).

Chagasova bolezen ali **južnoameriška tripanosomoza**, ki jo povzroča zajedavec *Trypanosoma cruzi*, prenašajo pa različne vrste stenic, je značilna za južno in srednjo Ameriko. Ob stiku kože ali sluznice z izločkom pride v akutni fazi do nastanka čvrste kožne spremembe ali enostranskega konjunktivitisa, pridruženi pa so lahko tudi vročina, utrujenost, bruhanje, povečane bezgavke. Pri tretjini okuženih oseb lahko čez več deset let pride do kronične oblike s prizadetostjo srca, živčevja in prebavil (19, 20).

Bartoneloza v južni Ameriki (*Bartonella quintana*, *B. bacilliformis*) prenaša peščena muha, pojavlja se v gorskih dolinah Peruja, Ekvadorja in zahodne Kolumbije. V akutni fazi se kaže kot vročica Oroya z vročinskim stanjem in anemijo, lahko pa so pridružene bolečine po sklepih, mišicah, glavobol. V nadaljevanju se lahko pojavi tudi kot Veruga peruana s številnimi bolečimi rdečevijoličastimi kožnimi lezijami po udih in obrazu. Kaže se lahko tudi kot bacilarna angioma-toza z izbočenimi vijoličnimi do svetlo rdečimi lezijami, ki jo srečamo predvsem pri popotnikih z imunsko motnjo, vodi lahko tudi v bacilarno peliozo (razširjenje sinusoidov v jetrih) (21).

Ob stiku s sladkimi vodami je potrebno pomisliti na **shistosomozo**. 85 % vseh potrjenih okužb v svetu prihaja iz Afrike, najpogostejše do okužb prihaja ob jezerih Malawi in Victoria, prisotna je tudi v delti reke Nil, Burkini Faso ter Etiopiji. Okužbe v teh predelih povzročata *Shistosoma haematobium* in *S. mansoni*. *S. haematobium* je prisotna* tudi na Bližnjem vzhodu, *S. mansoni* v južni Ameriki, *S. japonicum* pa na Kitajskem, v Indoneziji in na Filipinih (22).

Lišmanioza je endemska zoonoza v 88 državah sveta, v Evropi je prisotna predvsem na jugu, do okužbe lahko pride na Hrvaškem (predvsem dalmatinski otoki). Največ primerov okužb je v le petih državah sveta: Indija, Bangladeš, Nepal, Brazilija in Sudan. Ob pikih peščenih muh se v Afriki in Evropi srečamo z lišmaniozo starega sveta, v Ameriki pa z lišmaniozo novega sveta. Pojavlja se v obliki prizadetosti kože ali kože in sluznic, najtežje pa poteka visceralna oblika (kala-azar) z vročino, hepatosplenomegalijo, anemijo, hujšanjem (23, 24).

Afriško spalno bolezen oziroma **afriško tripanosomozo** prenašajo ce ce muhe, ki so endemične v ruralnih predelih Afrike. Bolezen v zahodni in centralni Afriki povzroča parazit *Trypanosoma brucei gambiense*, v vzhodni in južni pa *T. brucei rhodesiense*. Poteka v dveh fazah, pri čemer je vzhodna oblika običajno bolj akutna, do prizadetosti centralnega živčevja napreduje v nekaj tednih, zahodna pa se povprečno razvija 3 leta. Pri vzhodni obliki je običajno ugriz muhe ce ce boleč, na mestu pika se razvije čankar, česar pri zahodni obliki običajno ne vidimo. Pridruženi so vročina, hud glavobol, razdražljivost, limfadenopatija, bolečine v mišicah in sklepih, lahko pride do izpuščaja. Ob napredovanju v centralno živčevje se pojavi zmedenost, osebna spremenjenost in nevrološka simptomatika. Bolezen pri popotnikih je redka, vendar pa je lahko nezdravljena življenjsko ogrožujoča (25).

POPOTNIKI Z OKUŽBO PREBAVIL

Potovalna driska je daleč najpogostejši znak bolezni med potovanjem, tveganje je tudi do 60 % na destinacijah z visokim tveganjem, kot je južna Azija. Povzročajo jo bakterije, virusi, paraziti in toksini, v 10–20 % gre za okužbo z več kot enim patogenom sočasno, ki imajo lahko različne inkubacijske dobe. Okužbe s paraziti prispevajo manj kot 5 % primerov, so pa parazitske driske po vrnitvah iz jugovzhodne Azije pogostejše kot druge po svetu. Akutna driska, ki traja manj kot 14 dni, je običajno samoomejujoča in mine že pred povratkom domov. Najpogostejši vzrok akutne potovalne driske so bakterije, največkrat jo povzroča enterotoksigena *Escherichia coli* (6–70 %), sledijo drugi tipi *E. coli*, salmonela, šigela, kampilobakter, jersinija, rotavirusi in norovirusi. Driska se lahko pojavi tudi pri malariji in tifusu. Najpogostejša povzročiteljka kronične več kot dva tedna trajajoče driske sta *Giardia lamblia* in *Entamoeba histolytica*, ostali povzročitelji pa vključujejo kriptosporidije, trihinelo, *Strongyloides*, gliste, trakulje, od bakterijskih pa ne-enterotoksigene *E.coli*. Problem zdravljenja potovalnih drisk predvsem v jugovzhodni Aziji predstavlja na kinolone in tetracikline rezistenten kampilobakter, odpornost pa se povečuje drugod po svetu in se pojavlja tudi pri drugih patogenih. Od neinfekcijskih vzrokov na potovanjih lahko pride do poslabšanja kronične vnetne črevesne bolezni (4, 5).

POPOTNIKI S KOŽNIMI SPREMEMBAMI

Kožne spremembe se pri popotnikih, ki po vrnitvi obiščejo zdravnika, pojavijo v 20 %. Neredko gre za opekline, alergijske reakcije, pike žuželk, v tropskih predelih pride večkrat do celulitisov ali kožnih abscesov. Od infekcijskih vzrokov največkrat pri popotniku vidimo okužbe mehkih tkiv, kožno larvo migrans, dokaj pogoste pa so tudi miza, tungiaza in kožna oblika lišmanioze. S kožnim izpuščajem se lahko kažejo tudi sistemske okužbe, kot so akutni HIV, leptospiroza, virusne hemoragične vročice (najpogostejše denga), meningokokcemija, pri necepljenih pa pride lahko tudi do ošpic ali rdečk (4, 5).

POPOTNIKI Z OKUŽBO DIHAL

Okužbe dihal se pojavijo pri 10–20 % popotnikov in so drugi najpogostejši vzrok bolezni. Polovica jih zboli za (atipično) pljučnico, običajni so prehladi, gripa, covid-19 in streptokokna angina. Na severni polobli se gripa pojavlja med novembrom in marcem, medtem ko na južni med aprilom in septembrom, v tropih je lahko prisotna celo leto, zato se pri popotnikih lahko z gripo srečamo tudi izven sezone pri nas. Ob obiskih bazenov, toplic, na križarjenjih, ob izpostavljenosti klimatskim napravam je treba izključiti okužbo z legionelo. Respiratorni simptomi in infiltrati po pljučih so lahko prisotni tudi pri parazitskih okužbah (shistosomoza, gliste, trakulje, *Strongyloides*), povezani pa so lahko tudi z leptospirozo, vročico Q, tularemijo, kugo ali endemskimi glivami (4, 5).

Endemske glive so prisotne po celotni južni Ameriki in tudi v določenih predelih Azije, predvsem histoplazmoza, kokcidiomikoza in parakokcidiomikoza. Povečano tveganje za histoplazmozo imajo predvsem posamezniki, ki so bili v stiku z zemljo, iztrebki netopirjev oziroma obiskovalci jam. S kokcidiomokoza se lahko okužijo v sušnih, peščenih področjih tudi pri zunanjih aktivnostih. Histoplazmoza je prisotna predvsem v srednji Ameriki in v Aziji. Več kot 99 % izpostavljenih ostane asimptomatskih ali pa ima blage simptome, težji poteki so pri pljučnih bolnikih in bolnikih z imunsko motnjo (npr. HIV) (26).

OSTALE BOLEZNI PRI POPOTNIKIH

Še vedno se pojavljajo izbruhi **otroške paralize**, tudi v državah, za katere so menili, da te bolezni več nimajo, vendar je tveganje za kratkotrajne popotnike relativno majhno, poveča pa se pri dolgotrajnejšem bivanju v teh državah in posebnih okoliščinah (humanitarno delo, delo z domačini, ...) (27).

Kuga je endemična v ruralnih predelih centralne in južne Afrike, še posebej v Demokratični republiki Kongo, severo-zahodni Ugandi, na Madagaskarju, v severo-vzhodnem delu južne Amerike, centralni Aziji in Indiji. Na Madagaskarju so leta 2021 zabeležili izbruh pljučne kuge. Tveganje za okužbo s povzročiteljico *Yersinia pestis* je izven izbruhov večinoma zelo nizko (28).

Pri potovanjih v meningokokni pas, ki sega od Malija do Etiopije, je ob ustrezni klinični sliki potrebno pomisliti na možnost **meningokoknega** meningitisa, ki je življenjsko ogrožujoč. To območje je hiperendemično, epidemije se pojavljajo predvsem v sušnih obdobjih, večje na vsakih 5–12 let. Trenutni izbruhi so večinoma na račun okužb s podtipi C in W, poročajo pa tudi o izbruhih s podtipom X, kar moramo upoštevati pri svetovanju glede cepljenj pred odhodom (29).

Popotniki se lahko med potovanji okužijo tudi s **spolno prenosljivimi okužbami**, na kar moramo misliti pri jemanju anamneze in diferencialni diagnozi.

Od **hepatitisov** je na vseh destinacijah najpogostejši hepatitis A, sporadično se pojavlja tudi hepatitis E. Prevalenca hepatitisa B je visoka v jugovzhodni Aziji, na Kitajskem, v Afriki, na pacifiškem otočju in v predelu Amazonke. Okužba s hepatitisom C je med popotniki redka, višja prevalenca je na Japonskem, na Bližnjem vzhodu in v Afriki. Hepatitis z zlatenico ali brez nje vidimo tudi pri dengi, rumeni mrzlici, malariji, vročici Q, amebnem jetrnem abscesu in leptospirozi (5).

ZAKLJUČEK

V 21. stoletju so se hitrost in obseg potovanj ter dostop do izoliranih predelov sveta izrazito povečali, s tem pa tudi možnosti za vnos infekcijskih bolezni na nova geografska področja.

Nov patogen lahko v populaciji, ki predhodno ni imela izkušenj s tem mikroorganizmom, povzroči hude oblike bolezni in izbruhe.

V času po pandemiji covid-19 se na področju potovalne medicine soočamo z nekoliko drugačnimi popotniki in mnogimi neznankami na ciljnih destinacijah. Kljub vsem napredkom v medicini in uporabi umetne inteligence je predvidevanje dogodkov na področju javnega zdravja v različnih predelih sveta, in s tem tudi potovalne medicine slabo.

Pandemija covid-19, virusna bolezen Ebola in protimikrobna odpornost so le nekateri primeri, ki kažejo na vlogo popotnikov pri globalnem širjenju infekcijskih bolezni. Strokovni posvet pred potovanjem in ustrezna obravnava popotnikov po vrnitvi temeljita na poznavanju epidemioloških okoliščin in razumevanju vzorcev bolezni pri različnih skupinah popotnikov (študenti, dolgotrajni popotniki, otroci, nosečnice, bolniki s kroničnimi obolenji, imunsko oslabljeni bolniki ...).

LITERATURA

1. UNWTO. *World Tourism Barometer 2024*. [citirano 1 Feb 2024]. Dosegljivo na: <https://www.unwto.org/news/international-tourism-to-reach-pre-pandemic-levels-in-2024>
2. *General approach to the returned traveler. CDC Yellow Book 2024*. [citirano 10 Jan 2024]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/posttravel-evaluation/general-approach-to-the-returned-traveler>
3. Wilson ME. *Fever in the returned traveler- Posttravel evaluation. CDC Yellow Book 2024*. [citirano 3 Feb 2024]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/posttravel-evaluation/fever-in-the-returned-traveler>
4. Freedman DO. Infections in Returning Travelers. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015: 3568–77.
5. Torresi J, McGuinness S, Leder K, O'Brien D, Ruff T, Starr M, Gibney K. Health Issues in Returned Travellers. Manual of Travel Medicine. 2019: 377–91.
6. Wilson ME. *Geography of Infectious Diseases. Infectious Diseases. 2017:938–947.e1. doi: 10.1016/B978-0-7020-6285-8.00106-4. Epub 2016. PMID: PMC7150158.*
7. Gainor EM, Harris E, LaBeaud AD. Uncovering the Burden of Dengue in Africa: Considerations on Magnitude, Misdiagnosis, and Ancestry. *Viruses*. 2022;14(2):233
8. WHO. *Dengue – Global situation- [citirano 2 Feb 2024]. Dosegljivo na: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498*
9. de Souza WM, Ribeiro GS, der Lima STS, de Jesus R, Moreira FRR, Whittaker C, et al. Chikungunya: a decade of burden in the Americas. *The Lancet Regional Health - Americas* 2024;30: 100673
10. Martin S, Staples JE. *Zika. CDC Yellow Book 2024*. [citirano 18 Feb 2024]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/zika>
11. Hughes M, Appiah G, Watkins LF. *Typhoid & paratyphoid fever. CDC Yellow Book 2024*. [citirano 19 Feb 2024]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/typhoid-and-paratyphoid-fever>
12. Walker, J., Chaguzo, C., Grubaugh, N.D. et al. Assessing the global risk of typhoid outbreaks caused by extensively drug resistant Salmonella Typhi. *Nat Commun* 14, 6502 (2023)

13. Silva-Ramos CR, Faccini-Martínez ÁA. Clinical, epidemiological, and laboratory features of *Rickettsia africae* infection, African tick-bite fever: A systematic review. *Infez Med.* 2021;29(3):366-377.
14. Pautret P, Parola P, Wilson ME. Fever in Returned Travelers. *Travel Medicine.* 2019;495–504.
15. Freedman D. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med.* 2006;354:119-130.
16. Shoemaker T, Joung Choi M. *Viral Hemorrhagic fevers. CDC Yellow Book 2024. [citirano 18 Jan 2024]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/viral-hemorrhagic-fevers>*
17. Gershman M, Staples JE. *Yellow fever. CDC Yellow Book 2024. [citirano 18 Feb 2024]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/yellow-fever>*
18. Browne ES, Pereira M, Barreto A, Zeppelini CG, Oliveira D, Costa F. Prevalence of human leptospirosis in the Americas: a systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica.* 2023;47:e126.
19. Carter YL, Juliano JJ, Montgomery SP, Qvarnstrom Y. Acute Chagas disease in a returning traveler. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(6):1038–40.
20. Nguyen T, Waseem M. Chagas Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [citirano 8 Jan 2024]. *Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459272/>*
21. Bush LM, Vazquez-Pertejo MT. *Overview of Bartonella Infections. [citirano 12 Feb 2024]. Dosegljivo na: <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/gram-negative-bacilli/overview-of-bartonella-infections>*
22. Montgomery S, Secor EW. *Schistosomiasis. Travel related Infections and Diseases. CDC Yellow Book 2024. [citirano 18 Feb 2024]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/schistosomiasis>*
23. Kevric I, Cappel MA, Keeling JH. New World and Old World Leishmania Infections: A Practical Review. *Dermatol Clin.* 2015; 33(3): 579-93.
24. Leishmaniosis beyond East Africa. [citirano 3 Feb 2024]. *Dosegljivo na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.618766/full>*
25. *Parasites – African Trypanosomiasis (Sleeping Sickness). [citirano 8 Feb 2024]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/index.html>*
26. Lopes Colombo A, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycology.* 2011; 49(8): 785–98.
27. Estivariz C, Routh J, Wassilak S. *Poliomyelitis. CDC Yellow Book 2024. [citirano 18 Feb 2024]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/poliomyelitis>*
28. McCormick D, Mead P. *Plague. CDC Yellow Book 2024. [citirano 15 Feb 2024]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/plague>*
29. McNamara L, Blain A. *Meningococcal Disease. CDC Yellow Book 2024. [citirano 1 Feb 2024]. Dosegljivo na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/meningococcal-disease>*

NOVA CEPIVA ZA ODRASLE

NEW VACCINES FOR ADULTS

Jerca Ambrožič,¹ Nina Grasselli Kmet^{1, 2}

¹Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja – UKC Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Cepljenje velja za enega najpomembnejših javnozdravstvenih ukrepov za preprečevanje nalezljivih bolezni. Čeprav je bilo v preteklosti na tem področju več pozornosti namenjene otroški populaciji, se v zadnjih letih vedno bolj zavedamo pomena cepljenja odraslih in oseb z okrnjenim imunskim sistemom. V Sloveniji smo v zadnjih letih pričeli cepiti s tremi novimi cepivi: 20-valentnim konjugiranim cepivom proti pnevmokoku, cepivom proti meningokoku skupine B ter rekombinantnim cepivom proti herpes zosteru, ki jih bomo podrobneje predstavili v prispevku, kakor tudi ostala pomembnejša cepiva za cepljenje odraslih.

Ključne besede: cepljenje, odrasli, preprečevanje, nova cepiva

ABSTRACT

Vaccination is considered as one of the crucial public health measures for prevention of infectious diseases. While in the past, more attention was focused on the pediatric population, in recent years, there is a growing awareness of the importance of vaccinating adults and immunocompromised individuals. In Slovenia, in recent years, we have started to administer three new vaccines: a 20-valent conjugate vaccine against pneumococcus, a vaccine against meningococcus group B, and a recombinant vaccine against herpes zoster. These and some other vaccines for adult vaccination will be presented in the forthcoming article.

Key words: vaccination, adults, prevention, new vaccines

UVOD

V prvi polovici 20. stoletja, ob razvoju prvih nacionalnih programov cepljenja, je bila pozornost usmerjena na otroško populacijo. Odločitev je deloma izhajala iz demografske sestave prebivalstva tistega časa, deloma pa je bila posledica tega, da je breme nalezljivih bolezni najbolj prizadelo otroke (1). V današnjem času pa odrasli predstavljajo večji del bremena smrtnosti in obolevnosti zaradi bolezni, ki jih učinkovito preprečimo s cepljenjem, zato moderne strategije cepljenja poudarjajo cepljenje v vseh življenjskih obdobjih (1, 2). Zaradi staranja prebivalstva in vedno večjega števila imunsko oslabljenih oseb slaba precepljenost

odrasle populacije postaja vedno večja težava. Za razliko od cepljenja otrok večina držav za odrasle nima jasnih programov cepljenja, kar se odraža predvsem pri pozitivnih odmerkih, kot je na primer cepljenje proti davici in tetanusu. Cepiva za odrasle so pogosto plačljiva, kar predstavlja dodatno oviro (1). V zadnjih letih izziv predstavljajo migracije, saj obstajajo velike razlike v precepljenosti med državami, zlasti tistimi z vojaškimi konflikti. Rezultati španske metaanalize so pokazali, da so migranti za polovico manjkrat cepljeni od ostalega prebivalstva (3). Neenakost na področju cepljenja se je pokazala tudi v pandemiji COVID-19, saj je bilo po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) kar 75 % cepiv razdeljenih znotraj 10 držav (4). Pandemija COVID-19 je dodatno spodbudila proticepilski gibanja, kar je še povečalo upad precepljenosti (5). Upad precepljenosti otrok opazujemo tudi v Sloveniji. V letu 2022 je bila precepljenost otrok proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, otroški paralizi, okužbam s *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib) in hepatitisu B le 89,2 %, kar je 6 % manj kot leta 2020 (6). Zaradi napredka na področju bioloških zdravil, onkološkega zdravljenja in transplantacijske medicine se vse pogostejše srečujemo z imunsko oslabljenimi bolniki, zato je potrebno dobro poznavanje posebnih shem cepljenja teh skupin bolnikov (7, 8, 9). V obdobju epidemije COVID-19 smo dobili prva cepiva na osnovi mRNA tehnologije, za odkritje katerih sta Katalin Karikó and Drew Weissman leta 2023 prejela Nobelovo nagrado za medicino (5, 10). Med epidemijo COVID-19 smo pričeli tudi s cepljenjem s proteinskim cepivom (Nuvaxoid®) (11). V Tabeli 1 prikazujemo vsa cepiva, ki so glede na starostne skupine priporočljiva v odrasli dobi (7, 9, 12).

Tabela 1. Cepiva, ki so v Sloveniji glede na starostne skupine priporočljiva v odrasli dobi (7, 9, 12).

	19 – 26 let	27 – 49 let	50 – 64 let	65+ let
COVID-19				
Gripa	Vsako sezono			
RSV	Za nosečnice, ki bodo rodile v času sezone RSV		Za odrasle stare 60 let ali starejše	
DiTePer/DiTe	Poživitveni odmerki vsakih 5 do 10 let, nosečnice v vsaki nosečnosti			
OMR	Za vse odrasle, ki niso bili cepljeni v otroštvu			
Norice	Za serološko negativne odrasle			
Herpes zoster	Za imunsko oslabiljene		Za odrasle stare 60 let ali starejše	
Humani papiloma virus	Po individualni presoji			
Pnevmokok				
Hepatitis A				
Hepatitis B				
Meningokok				
<i>H. influenzae</i> tipa B				
Bolezen MPOX				
KME				

 Priporočljivo za vse odrasle v starostni skupini.

 Priporočljivo za nekatere odrasle v starostni skupini.

 Cepljenje za nekatere odrasle v tej starostni skupini je priporočljivo po posvetu z zdravnikom.

RSV – respiratorni sincicijski virus; DiTePer – davica, tetanus in oslovski kašelj; DiTe – davica in tetanus; OMR – ošpice, mumps in rdečke; KME – klopi meningoencefalitis

CEPLJENJE PROTI PNEVMOKOKNIM OKUŽBAM

Po uvedbi cepljenja proti pnevmokoknim okužbam se je epidemiološka slika invazivnih pnevmokoknih okužb (IPO) v svetu spremenila, z dodatno precepljenostjo pa lahko tudi v bodoče pričakujemo spremembe (13). Rezultati raziskav kažejo ugodne učinke cepljenja otrok proti pnevmokoknim okužbam z drastičnim upadom pojavnosti npr. pnevmokoknega meningitisa za več kot 50 % (14). Vzporedno z zmanjšanjem pojavnosti v pediatrični populaciji epidemiologi ugotavljajo tudi upad pojavnosti IPO v širši odrasli populaciji, zlasti pri starejših (15).

Slovenska priporočila vključujejo tri cepiva proti pnevmokoknim okužbam: 23-valentno polisaharidno cepivo (PPV23), 13-valentno (PCV13) in 20-valentno konjugirano cepivo (PCV20), registrirana pa sta tudi konjugirani cepivi Synflorix (PCV10) in Vaxneunavce (PCV15) (7). Glavna prednost polisaharidnega cepiva je, da pokrije večji nabor serotipov (16), medtem ko konjugirano cepivo v primerjavi s polisaharidnim vzpodbudi boljši odziv imunskega sistema, z višjimi titri in trajnejšim odzivom protiteles ter večjo antigeno širino. Dokazali so, da konjugirano cepivo aktivira tudi fagocitozo monocitov in aktivira naravne celice ubijalke (17). Dodatno izzove imunski odziv na sluznici ter s tem zmanjša kolonizacijo in pojavnost IPO tudi pri necepljenih (16). Po zadnjih dostopnih podatkih Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje nalezljivih bolezni (ECDC) iz leta 2018 je bil pri osebah, starih 65 let in starejših, v 71 % primerih povzročitelj IPO serotip vključen v 23-valentno polisaharidno cepivo, 29 % primerov pa je bila posledica serotipov, vključenih v 13-valentno konjugirano cepivo (18). V metaanalizi, objavljeni leta 2023, ki je vključevala 19 kontroliranih randomiziranih in opazovalnih raziskav, so ocenjevali učinkovitost PCV13 in PPV23 proti IPO in nebakterični pnevmokokni pljučnici (PP). Učinkovitost PPV23 proti IPO, povzročenim s cepilnimi sevi, so ocenili na 45 %, proti PP pa 18 %. Cepivo PCV13 je bilo v 47 % do 68 % učinkovito za preprečevanje IPO in 38 % do 68 % učinkovito za preprečevanje PP, povzročene s cepilnimi sevi. Učinkovitost je bila nekoliko manjša pri imunsko oslabljenih osebah, vendar je cepljenje kljub tem priporočljivo, saj je pri njih tveganje za razvoj IPO večje (19). Kontrolirana randomizirana raziskava CApiTA je pokazala 75 % učinkovitost cepiva PCV13 za preprečevanje IPO in 45 % učinkovitost za preprečevanja PP, povzročenih s cepilnimi sevi, pri osebah starih 65 let ali starejših (20).

Od leta 2023 je v Sloveniji na voljo tudi 20-valentno konjugirano cepivo, ki poleg serotipov, vključenih v PCV13, dodatno vsebuje še serotipe 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F in 33F. Registrirano je za odrasle, stare 18 let in starejše (21). V registracijski randomizirani klinični raziskavi je bila pri osebah, starejših od 60 let, imunogenost PCV20 primerljiva s PCV13 za vse skupne serotipe. V primerjavi s PPV23 je bila imunogenost PCV20 neinferiorna za vse skupne serotipe, razen serotip 8. Kasnejše analize so sicer pokazale, da PCV20 proti serotipu 8 spodbudi primerljiv imunski odziv kot proti 13 sevom, vključenim tudi v PCV13, kar najverjeteneje pomeni, da tudi PCV20 nudi primerljivo zaščito proti temu in ostalim serotipom. Izkazalo se je, da je imunski odziv pri mlajših osebah, starih med 18 in 59 let, enako učinkovit kot pri osebah, starih 60 let ali več (22). Najnovejša priporočila Nacionalnega inštituta za javno zdravje so prikazana v Tabeli 2 (7).

Tabela 2. Priporočila za cepljenje otrok, starejših od 5 let, in odraslih proti pnevmokoknim okužbam (7).

Skupina	Starost (let)	PCV 20	PCV 13	PPV 23	Revakcinacija	Plačnik
Zdravi	5–64	M	M	M		samoplačniško
	> 65	P	P	P	Izjemoma	PPV 23 ZZS
Kronični bolniki	> 5	P	P	P		PPV 23 ZZS
Ožje indikacije						
Asplenija, okrnjena imunost*	> 5	P	P	P	V določenih primerih	ZZS
Likvorfistula, polžev vsadek	> 5	P	P	P		ZZS
PKMC	> 5	P	P	P	V določenih primerih	ZZS

PCV-20 – 20-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo (registrirano od 18. leta); PCV13 – 13-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo; PPV23 – pnevmokokno polisaharidno cepivo; M – možno; P – priporočljivo; PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic, ZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

Poleg ožjih indikacij za cepljenje je cepljenje proti pnevmokokom priporočljivo še za številne osebe, ki imajo tako imenovane širše indikacije zaradi slabšega delovanja imunskega sistema:

- prirojena ali pridobljena imunska pomanjkljivost (vključuje pomanjkanje komplementa, humoralno in celično imunsko pomanjkljivost);
- okužba s HIV;
- končna ledvična odpoved;
- nefrotski sindrom;
- maligne neoplazme, ki slabijo imunski odziv (npr. levkemija, limfom, Hodgkinova bolezen, generaliziran malignom, multipli mielom);
- zdravljenje zaradi rakave bolezni;
- imunosupresivno zdravljenje, vključuje tudi dolgotrajno sistemsko kortikosteroidno zdravljenje (več kot en mesec v odmerku, ekvivalentnemu 20 mg prednizolona ali več/dan, ali pri otrocih (<20 kg) v odmerku 1 mg ali več/kg/dan);
- zdravljenje z obsevanjem;
- presaditev čvrstih organov.

CEPLJENJE PROTI MENINGOKOKNEMU MENINGITISU

Na voljo imamo dve konjugirani cepivi, in sicer – 4-valentno cepivo, ki ščiti proti skupinam A, C, Y in W-135 (Nimenrix®) in monovalentno cepivo proti meningokoku skupine B (Bexero®) (23, 24). Cepivo Nimenrix® je registrirano za odrasle in otroke, starejše od 6 tednov (23). Raziskave so pokazale, da pri odraslih že en odmerek spodbudi dober imunski odziv. V randomizirani kontrolirani raziskavi, ki je vključevala 400 posameznikov, starejših od 56 let, so po enem odmerku cepiva Nimenrix® pri 93,2 % zaznali primeren zaščitni titer protiteles. Pričakovano je bil imunski odgovor nekoliko slabši pri starejših od 65 let. Stranske učinke cepiva so beležili pri 3 % preiskovancev in so bili večinoma blagi (25). Od leta 2018 je tudi pri nas na voljo cepivo proti meningokoku skupine B. Odrasle cepimo z dvema odmerkoma cepiva v razmiku vsaj enega meseca. V kliničnih raziskavah so ugotavljali dobro imunogenost cepiva v vseh starostnih skupinah. Raziskav, ki bi ocenjevale klinično učinkovitost cepiva pri

odraslih ni na voljo, prav tako so omejeni podatki o učinkovitosti pri imunsko oslabljenih (24). V angleški raziskavi so pri otrocih, mlajših od 11 let, ugotavljali klinično učinkovitost do 83,8 %. Cepivo je bilo bolj učinkovito pri mlajših otrocih (26). V Sloveniji je cepljenje proti meningokoku za splošno populacijo plačljivo, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) krije cepljenje pri osebah s pomanjkanjem komplementa oz. na terapiji z zdravili, ki nižajo nivo komplementa (npr. eculizumab, ravulizumab, sutimlimab itd.), osebam s stanjem po splenektomiji oz. pred elektivno splenektomijo, osebam s funkcionalno aslepnijo in osebam po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) (23, 24). Trenutno poteka tretja faza randomizirane klinične raziskave kombiniranega cepiva proti meningokoknim okužbam, ki se je v do sedaj opravljenih raziskavah izkazalo za varno in primerljivo imunogeni kombinaciji posameznih cepiv (27). V več opazovalnih raziskavah so ugotavljali, da cepivo proti meningokoku skupine B za približno 40 % zmanjša tudi pojavnost gonoreje. V svetu trenutno potekajo številne prospektivne raziskave za oceno učinkovitosti cepiva proti okužbi z *N. gonorrhoeae* (28).

CEPLJENJE PROTI HERPES ZOSTRU

Od leta 2023 je pri nas na voljo rekombinantno cepivo Shingrix®. Cepljenje je priporočljivo za osebe z okrnjeno imunostjo, stare 18 let in več ter osebe stare 60 let in več, ne glede na prebolewniški status noric. Cepivo je za najbolj ranljive financirano s strani ZZZS, za ostale (vključno z osebami starimi 60 let in več) je cepljenje samoplačniško. Med ranljive imunsko oslABLJENE osebe spadajo bolniki s presajenimi organi (ali pred načrtovano presaditvijo), bolniki z določenimi rakavimi obolenji, bolniki s hudimi boleznimi pljuč, bolniki z redkimi boleznimi, ki povečujejo tveganje za okužbo, osebe na imunosupresivnem zdravljenju ali s stanji, ki povečajo tveganje za okužbo (odrasli bolniki s HIV, s CD4 < 200 celic/mm³, vsakodnevno zdravljenje s kortikosteroidi, bolniki na bioloških zdravilih), odrasli z Downovim sindromom, odrasli na dializi ali s kronično ledvično boleznijo 5. stopnje ter osebe z več kroničnimi boleznimi, ki so posebej ranljive. Cepimo z dvema odmerkom v razmiku 2-6 mesecev (9). Bolnike lahko cepimo pred predvideno PKMC, vendar je treba cepljenje zaključiti najkasneje štiri tedne pred predvideno PKMC. Kadar bolnike cepimo po PKMC, se prvi odmerek aplicira 60 do 70 dni po PKMC (29). Randomizirana raziskava Boutryja in sodelavcev je pokazala, da omenjeno cepivo zmanjša pojavnost HZ za 97,2 % in pojavnost postherpetične nevralgije za 100 % pri osebah, starih 50 let ali več. Učinkovitost cepiva je bila primerljiva v vseh starostnih skupinah, nekoliko manjša pa je pri močno imunsko oslABLJENIH. Stranski učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave (30). Raziskave kažejo, da cepivo nudi ustrezno zaščito še najmanj sedem let po osnovnem cepljenju, kar nakazuje na možno dolgotrajno zaščito (31). Poleg novega rekombinantnega cepiva je v Sloveniji na voljo tudi živo oslABLJENO cepivo Zostavax®. S cepivom Shingrix® se lahko po vsaj 8 tednih cepijo tudi osebe, ki so predhodno prejele cepivo Zostavax®, ni pa priporočljivo hkrati z rekombinantnim cepivom cepiti z drugimi cepivi (9).

CEPLJENJE PROTI RSV

Evropska agencija za zdravila (EMA) je v letu 2023 odobrila dve cepivi proti RSV – Arbyso® in Arexvy®, vendar v Sloveniji še nista na voljo. Gre za rekombinantni cepivi, usmerjeni

proti prefuzijskemu proteinu F na površini virusa (32, 33). Cepljenje z enim odmerkom cepiva Arexvy® z 82,6 % učinkovitostjo prepreči okužbo spodnjih dihal, povzročeno z RSV, v 94,1 % hudo okužbo spodnjih dihal in v 71,7 % akutno respiratorno okužbo pri osebah, starih 60 let ali starejših. V raziskavi so preiskovance v povprečju spremljali 6,7 mesecev, kar nakazuje, da cepivo učinkuje celotno sezono. Podatkov o morebitni potrebi po revakcinaciji pred vsako sezono še nimamo. Cepivo je bilo enako učinkovito za oba podtipa virusa (32). Cepivo Arbyso® pri osebah, starih 60 let ali več, 66,7 % učinkovito štiti pred okužbo spodnjih dihal z vsaj dvema simptomoma ali znakoma okužbe in 85,7 % pred okužbo spodnjih dihal z vsaj tremi znaki ali simptomi. Podobno kot pri drugih cepivih so v študiji opažali, da cepivo dobro štiti pred hudimi oblikami bolezni, manj pa pred okužbo oziroma blažjimi oblikami bolezni (33). Obe registrirani cepivi sta bili varni za uporabo (32, 33). Cepivo Arbyso® je registrirano tudi za uporabo pri nosečnicah v 24. do 36. tednu nosečnosti, kar omogoča zaščito novorojenčkov v prvih 6 mesecih življenja. Raziskava MATISSE je pokazala, da cepivo Arbyso® učinkovito zmanjša tveganje za hudo okužbo spodnjih dihal pri novorojenčkih. Znotraj prvih 90 dni je bila učinkovitost 81,8 %, znotraj 180 dni pa 69,4 %. Na žalost pa cepivo v raziskavi ni doseglo statističnih kriterijev, da bi učinkovito zmanjšalo število z RSV povzročenih okužb dihal, ki zahtevajo zdravniško obravnavo. V raziskavi so dokazali, da je cepivo varno tako za nosečnice kot za otroke (34).

CEPLJENJE PROTI DENGJI

Za preprečevanje okužbe z virusom denge sta na voljo dve 4-valentni živi oslavljeni cepivi – Dengvaxia® in Qdenga®. V dveh velikih randomiziranih raziskavah, ki so ju izvedli v Aziji in Latinski Ameriki, so dokazali 60,3 % učinkovitost cepiva Dengvaxia® za preprečevanje simptomatske bolezni (35). Vključeni so bili tako otroci, ki denge še niso preboleli, kot tisti, ki so jo že preboleli. Opažali so, da se je po cepljenju pri otrocih, ki denge še niso preboleli, povečalo tveganje za težji potek bolezni, če so se kasneje okužili. Najverjetneje gre za tako imenovani s protitelesi spodbujen pojav (angl. *antibody-dependent enhancement*), ki ga poznamo s kliničnega poteka bolezni, saj se huda denga običajno pojavi pri sekundarni okužbi z drugačnim serotipom. Cepivo Dengvaxia® je zato kontraindicirano pri posameznikih, ki denge še niso preboleli (36). Cepivo Qdenga zaradi drugačne osnove (namesto virusa rumene mrzlice je uporabljen virus denge serotip 2) spodbudi širšo humoralno in celično imunsko reakcijo, zato ne pride do s protitelesi spodbujenega pojava, kar pomeni da lahko cepimo tudi prebolevnike (35). V randomizirani raziskavi, ki je vključevala otroke med 4. in 16. letom starosti, so dokazali, da cepljenje z dvema odmerkoma za 80,2 % zmanjša možnost za okužbo z virusom denge in v 95,4 % prepreči hospitalizacijo. Pri osebah, ki denge še niso prebolele, je bila učinkovitost ocenjena na 74,9 %, kar pomeni, da ima cepivo dober potencial za uporabo pri popotnikih (37). EMA je cepivo odobrila leta 2022, v Sloveniji pa zaenkrat še ni na voljo.

CEPLJENJE PROTI MALARIJI

Po več desetletjih neuspešnega iskanja cepiva proti malariji je leta 2021 SZO priporočila rekombinantno cepivo RTS, S/AS01 (Mosquirix®) za uporabo v endemičnih območjih (38, 39). Cepivo Mosquirix® je za uporabo pri otrocih odobrila Evropska agencija za zdravila (39). Po podatkih raziskave, ki je potekala v sedmih afriških državah, znotraj enega leta po osnovnem

cepljenju za 24 % zmanjša pojavnost malarije pri otrocih, ki so bili cepljeni med 6. in 12. tednom starosti, ter za 43 % pri otrocih, cepljenih med 5. in 17. mesecem. Čeprav se zdi učinkovitost cepiva proti malariji v primerjavi z drugimi cepivi majhna, lahko cepljenje v kombinaciji z drugimi preventivnimi ukrepi pomembno zmanjša pojavnost malarije v endemičnih območjih (40). Cepivo ni registrirano za cepljenje popotnikov (39).

CEPLJENJE PROTI EBOLI

Trenutno je odobrenih oziroma v razvoju 12 različnih cepiv proti eboli. EMA je za uporabo v Evropski uniji odobrila živo oslajbljeno cepivo Ervebo® in kombinacijo dveh rekombinantnih cepiv Zabdeno® in Mvabea® (41). Med izbruhom ebola v Gvineji med letoma 2014 in 2016 so za oceno učinkovitosti cepiva Ervebo® opravili randomizirano raziskavo, ki je vključevala posameznike, ki so bili v neposrednem kontaktu z bolniki z ebolo in kontakte teh kontaktov. V skupini posameznikov, ki so bili cepljeni takoj po vključitvi, je bila učinkovitost 100 %. Cepivo je bilo primerljivo učinkovito tudi pri posameznikih, ki so jih cepili z 21-dnevnim zamikom. Neželene učinke cepljenja je navajalo 53,9 % preiskovancev, najpogostejši so bili glavobol, oslabelost in mialgije (42). Slabost tega cepiva je, da ga je potrebno shranjevati pri zelo nizkih temperaturah in da deluje le na Zaire ebolavirus (EBOV). Prav tako je le proti EBOV učinkovito cepivo Mvabea® (41). Natančnih podatkov o učinkovitosti in trajanju zaščite po cepljenju z Zabdeno®/Mvabea® še ni na voljo (43).

CEPLJENJE PROTI BOLEZNI MPOX

Bolezen MPOX učinkovito preprečujemo s cepljenjem z živim oslajbljenim cepivom Jynneos® (v Evropi registrirano pod imenom Imvanex®) (44). Za razliko od drugih živih cepiv je to varno za uporabo pri imunsko oslajbljenih, saj je virus oslajbljen na način, da ni sposoben razmnoževanja (45). V veliki ameriški raziskavi so Deputhy in sodelavci ugotavljali 66 % učinkovitost cepiva pri polno cepljenih posameznikih in 35,8 % učinkovitost pri cepljenih z enim odmerkom (46). Dobro učinkovitost cepiva Jynneos® je pokazala tudi raziskava Daltona in sodelavcev. Učinkovitost cepiva pri polno cepljenih so ocenili na 85,9 %, pri cepljenih z enim odmerkom pa na 75,2 % (47). Posamezniki z oslajbljenim imunskim sistemom predstavljajo pomemben delež oseb z večjim tveganjem za okužbo (npr. osebe, ki živijo s HIV) in hujši potek bolezni. Medtem ko v prvi raziskavi zaradi majhnega števila podatkov (le 1,3 % teh oseb je bilo polno cepljenih) ocena učinkovitosti cepiva v tej skupini ni bila mogoča (46), so v drugi raziskavi ugotavljali dobro učinkovitost cepiva tudi v tej skupini (47). Cepivo zmanjša pojavnost bolezni MPOX za 70,2 % pri imunsko oslajbljenih osebah in za 87,8 % pri imunsko kompetentnih posameznikih (47). Učinkovitost cepiva pri subkutanem, intradermalnem in heterolognem apliciranju je bila 88,9 %, 80,3 % in 86,9 % (47). V Sloveniji cepljenje proti bolezni MPOX priporočamo moškim, ki imajo spolne odnose z moškimi in drugim osebam z večjim tveganjem za izpostavljenost okužbi ter laboratorijskim in zdravstvenim delavcem, ki imajo zaradi narave dela večje tveganje za stik z virusom opičjih koz. Cepimo subkutano z dvema odmerkoma v razmiku 28 dni. Svetujemo tudi postekspozicijsko cepljenje do največ 14 dni po izpostavljenosti virusu (najbolje v štirih dneh). Za postekspozicijsko zaščito zadostuje en odmerek (44).

SKLEPI

Nova cepiva za odrasle predstavljajo pomemben korak naprej v boju proti različnim nalezljivim boleznim. V zadnjem letu smo v Sloveniji pridobili pomembne izkušnje na področju cepiv, kot so 20-valentno konjugirano cepivo proti pnevmokoku in cepivo proti HZ. V svetu so se razvila tudi nova cepiva proti RSV, dengi, eboli in malariji, ki obetajo pomembno zmanjšanje bremena teh bolezni. Kljub novim cepivom pa nas na področju cepljenja čaka veliko izzivov predvsem pri izobraževanju in ozaveščanju strokovne in laične javnosti o pomenu cepljenja.

LITERATURA

1. Doherty TM, Del Giudice G, Maggi S. Adult vaccination as part of a healthy lifestyle: moving from medical intervention to health promotion. *Ann Med*. 2019;51(2):128-140.
2. Sheikh S, Biundo E, Courcier S, Damm O, Launay O, Maes E, et al. A report on the status of vaccination in Europe. *Vaccine*. 2018 Aug 9;36(33):4979-4992.
3. Rojas-Venegas M, Cano-Ibáñez N, Khan KS. Vaccination coverage among migrants: A systematic review and meta-analysis. *Semergen*. 2022;48(2):96-105.
4. WHO. A brief history of vaccination. [Internet]. Ženeva: Svetovna zdravstvena organizacija; 2024 [citirano 2024 Jan 14]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/a-brief-history-of-vaccination>.
5. Hotez PJ. COVID19 meets the antivaccine movement. *Microbes Infect*. 2020;22(4-5):162-164.
6. NIJZ. Precepljenost predšolskih otrok v Sloveniji v letu 2022 [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2023 [citirano 2024 Jan 14]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2020/07/Predsolski-otroci_precepljenost_2022_preliminarno-porocilo_03042023.pdf
7. NIJZ: Priporočila za cepljenje odraslih in otrok, starih 5 let in več, proti pnevmokoknim okužbam [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2023 [citirano 2024 Jan 2]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/10/Cepljenje-pnevmo-za-odrasle-in-otroke-nad-5-let-posodobljen-14_11_2023.pdf
8. Vernikos G, Medini D. Bexsero® chronicle. *Pathog Glob Health*. 2014;108(7):305-16.
9. NIJZ: Priporočila za cepljenje proti herpes zosteru. [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2023 [citirano 2024 Jan 3]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/09/Priporocila-za-cepljenje-proti-herpes-zosteru.pdf>
10. Nobel Prize organisation. Press release Nobel prize in Physiology or Medicine 2023 . [Internet]. Stockholm: Nobel Prize organisation, 2023 [citirano 2024 Jan 14]. Dosegljivo na: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/press-release/>.
11. EMA: Nuvaxoid. [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2013 [citirano 2024 Jan 14]. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxoid>.
12. CDC. What Vaccines are Recommended for You. [Internet]. Atlanta: Centre for Disease Prevention and Control; 2023 [citirano 2024 Jan 14]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/index.html>.
13. Koelman DHL, brouwer MC, van de Beek. Resurgence of pneumococcal meningitis in Europe and Northern America. *Clin Microbiol infect*. 2020; 26:199-204.
14. Rybak A, Ouldali N, Varon E, Taha MK, Bonacorsi S, Béchet S, et al.; French Pediatric Meningitis Network. Vaccine-preventable Pediatric Acute Bacterial Meningitis in France: A

- Time Series Analysis of a 19-Year Prospective National Surveillance Network. *Pediatr Infect Dis J.* 2024 Jan 1;43(1):74-83.
15. Wall Ec, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol.* 2021; 34:386-95.
 16. Pletz MW, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32(3):199-206.
 17. Davies LRL, Cizmeci D, Guo W, Luedemann C, Alexander-Parrish R, Grant L, et al. Polysaccharide and conjugate vaccines to *Streptococcus pneumoniae* generate distinct humoral responses. *Sci Transl Med.* 2022 Aug 3;14(656):eabm4065.
 18. ECDC. Invasive pneumococcal disease Annual Epidemiological Report for 2018. [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2020 [citirano 2024 Jan 2]. Dosegljivo na: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_IPD.pdf
 19. Farrar JL, Childs L, Ouattara M, Akhter F, Britton A, Pilishvili T, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines in Adults. *Pathogens.* 2023;12(5):732.
 20. Isturiz R, Webber C. Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPiTA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(7):1825-7.
 21. EMA: Apexxnar. [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [citirano 2024 Jan 2]. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apexxnar>
 22. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years. *Clin Infect Dis.* 2022 Aug 31;75(3):390-398..
 23. EMA: Nimenrix. [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2019 [citirano 2024 Jan 5]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nimenrix-epar-medicine-overview_en.pdf
 24. SMPC: Bexero. [Internet]. Ljubljana: Centralna baza zdravil; 2017 [citirano 2024 Jan 5]. Dosegljivo na: https://niz.si/wp-content/uploads/2022/12/24.08.2018_4032_001.pdf
 25. Dbaiho G, El-Ayoubi N, Ghanem S, Hajar F, Bianco V, Miller JM, Mesaros N. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) administered to adults aged 56 Years and older: results of an open-label, randomized, controlled trial. *Drugs Aging.* 2013 May;30(5):309-19.
 26. Christensen H, Trotter CL. Modelling the cost-effectiveness of catch-up 'MenB' (Bexsero) vaccination in England. *Vaccine.* 2017;35(2):208-211.
 27. GSK. GSK announces positive pivotal phase III data for 5-in-1 Meningococcal ABCWY vaccine candidate. [Internet]. London: GlaxoSmithKline; 2023 [citirano 2024 Jan 14]. Dosegljivo na: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-announces-positive-pivotal-phase-iii-data-for-5-in-1-meningococcal-abcwy-vaccine-candidate/>.
 28. Abara WE, Bernstein KT, Lewis FMT, Schillinger JA, Feemster K, Pathela P, et al. Effectiveness of a serogroup B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2022 Jul;22(7):1021-1029.
 29. Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(2):593-609.

30. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, Tinoco JC, Yu CJ, Andrews C, et al; Zoster-049 Study Group. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis*. 2022 Apr 28;74(8):1459-1467.
31. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al.; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015 May 28;372(22):2087-96.
32. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al.; AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):595-608..
33. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al.; RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1465-1477..
34. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al.; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1451-1464.
35. Principi N, Esposito S. Development of Vaccines against Emerging Mosquito-Vectored Arbovirus Infections. *Vaccines (Basel)*. 2024 Jan 15;12(1):87.
36. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med*. 2018 Jul 26;379(4):327-340.
37. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al; TIDES Study Group. Efficacy of a Tetraivalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):2009-2019.
38. WHO. WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk. [Internet]. Ženeva: Svetovna zdravstvena organizacija; 2021 [citirano 2024 Jan 14]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>.
39. EMA. Mosquirix. [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2019 [citirano 2024 Jan 6]. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/mosquirix>.
40. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):31-45.
41. Malik S, Kishore S, Nag S, Dhasmana A, Preetam S, Mitra O, et al. Ebola Virus Disease Vaccines: Development, Current Perspectives & Challenges. *Vaccines (Basel)*. 2023 Jan 26;11(2):268..
42. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):505-518.
43. EMA. Zabdeno. [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020 [citirano 2024 Jan 6]. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zabdeno>.
44. NIJZ: Cepljenje proti opičjim kozam [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2023 [citirano 2024 Jan 14]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/01/Cepljenje-proti-opicjim-kozam.pdf>

45. Ahmed SK, Mohamed MG, Dabou EA, Abuijlan I, Chandran D, El-Shall NA, Chopra H, Dhama K. Monkeypox (mpox) in immunosuppressed patients. *F1000Res*. 2023 Feb 2;12:127.
46. Deputy NP, Deckert J, Chard AN, Sandberg N, Moulia DL, Dalton AF, et al. Vaccine Effectiveness of JYNNEOS against Mpox Disease in the United States. *N Engl J Med*. 2023 Jun 29;388(26):2434-2443.
47. Dalton AF, Diallo AO, Chard AN, Moulia DL, Deputy NP, Fothergill A, et al.; CDC Multijurisdictional Mpox Case-Control Study Group; CDC Multijurisdictional Mpox Case Control Study Group. Estimated Effectiveness of JYNNEOS Vaccine in Preventing Mpox: A Multijurisdictional Case-Control Study - United States, August 19, 2022-March 31, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(20):553-558.

