



Okužbe pri imunsko oslabilih



Janez Tomažič

Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, UKCL

Medicinska fakulteta, UL

27.3.2024, Ljubljana, on-line



Imunske motnje (IM)

V ZDA ima ~ **3 %** odrasle populacije zmerno do hudo IM



Krvni rak³



Aktivna
kemoterapija³



Transplantacija³



Dializa⁴



Imunosupresivna
zdravila^a



Primarne
Imunske motnje

^aImmunosuppressants could include medicines for non-Hodgkin's lymphoma, lupus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis.^{3,5}

COVID-19 = coronavirus disease 2019; US = United States.

1. Harpaz R et al. *JAMA*. 2016;316:2547-2448; 2. COVID-19 Vaccines for Moderately to Severely Immunocompromised People. Centers for Disease Control and Prevention. Updated September 2, 2021. Accessed October 1, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>; 3. Abbasi J. *JAMA*. 2021;325:2033-2035; 4. Rincon-Arevalo H et al. *Sci Immunol*. 2021;6:eabj1031. <https://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1031>. Accessed September 24, 2021; 5. Richard-Eaglin A et al. *Nurs Clin N Am*. 2018;53:319-334.

Bolj pogoste običajne okužbe:

respiratorne, kože/mehkih tkiv,
sečnih poti, črevesja itd.

Oportunistične okužbe

Oportunistični
mikrobi

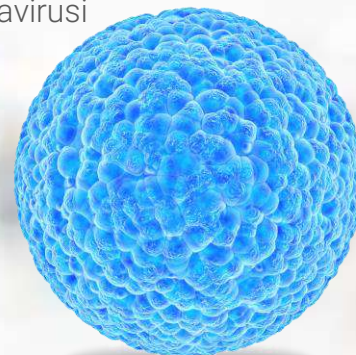
Kje je izvor oportunističnih in drugih okužb pri osebah z IM?

Reaktivacija endogenih latentnih oportunističnih mikrobov:

herpesvirusi, kandida, poliomavirusi

Iz okolja:

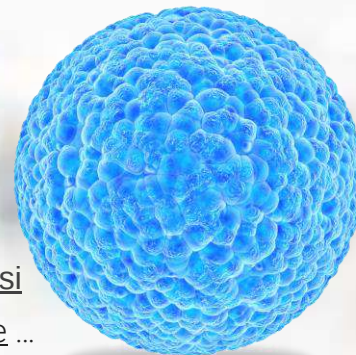
- **iz bolnišničnega okolja** ⇒ **“ESCAPE”** bakterije:
odporni enterokoki., stafilokoki, *C. difficile*, acinetobaktri, psevdomonasi, enterobakterije, misliti je treba tudi na legionele!
- **od drugih oseb** ⇒ predvsem z IM in od **otrok**, ki so izločevalci mikrobov: v. influence, herpesvirusi itd.



Kje je izvor oportunističnih in drugih okužb pri osebah z IM?

Iz okolja:

- **Hrana:** ⇒ izdelki iz nepasteriziranega mleka, mehki siri: listerija,
⇒ probiotiki: laktobacili,
⇒ slabo prekuhano/prepečeno: salmonele, norovirusi ...
⇒ toplotno neobdelano meso svinj in divjih živali → hepatitis E
- **Okolje:** ⇒ klimatizacija (hoteli, bolnišnice), staro vodovodno omrežje ... →
legionele, psevdomonasi
⇒ vrtičkanje (zemlja ...), pospravljanje kleti/podstreh: aspergili, nokardije ...
- **Hišni ljubljenci/domače živali/potovanja/nezaščiteni spolni odnosi:**
salmonele, tularemija, rodokokus, potovalna driska, strongiloides, malarija, gonoreja, LVG itd.



Pregled okužb glede na tip imunske motnje

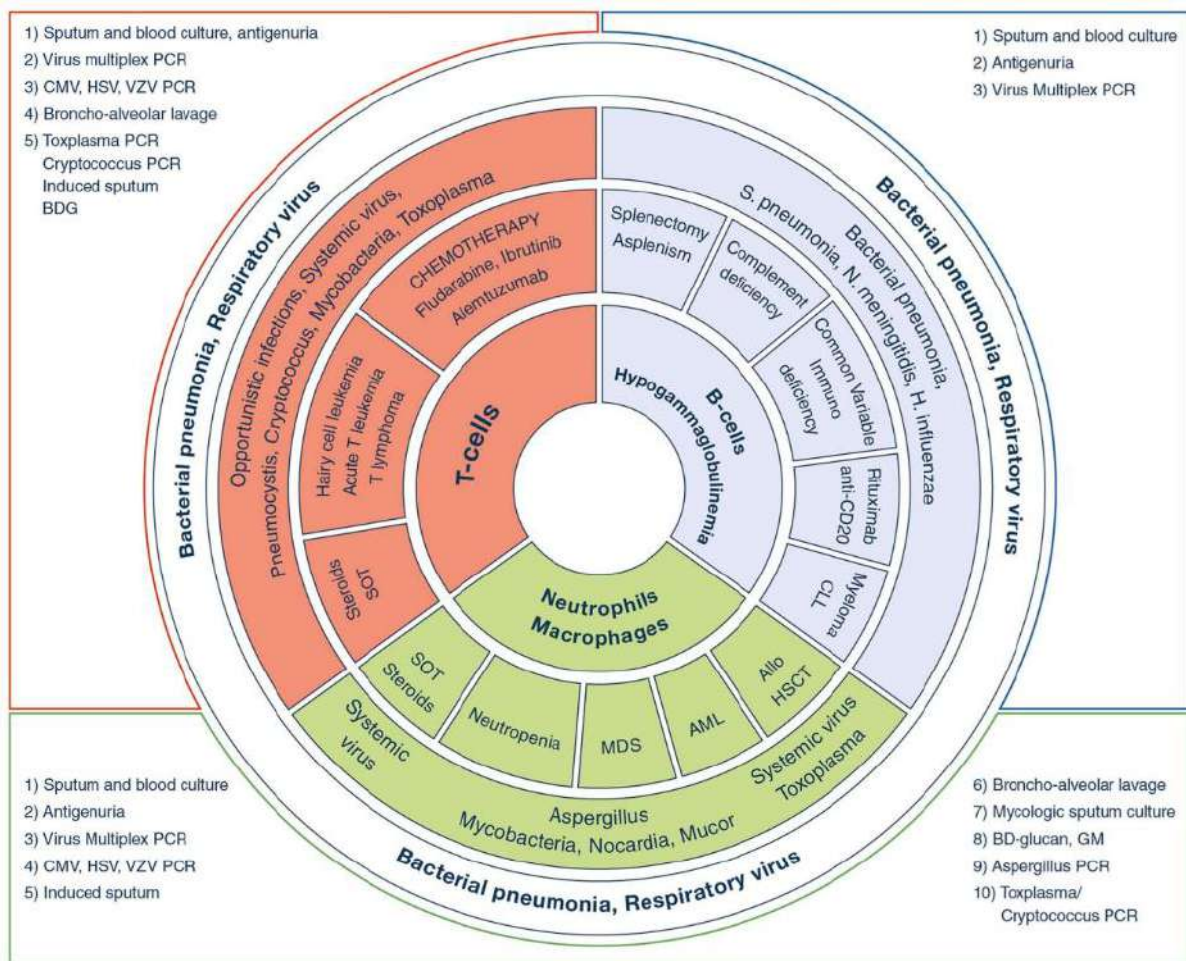
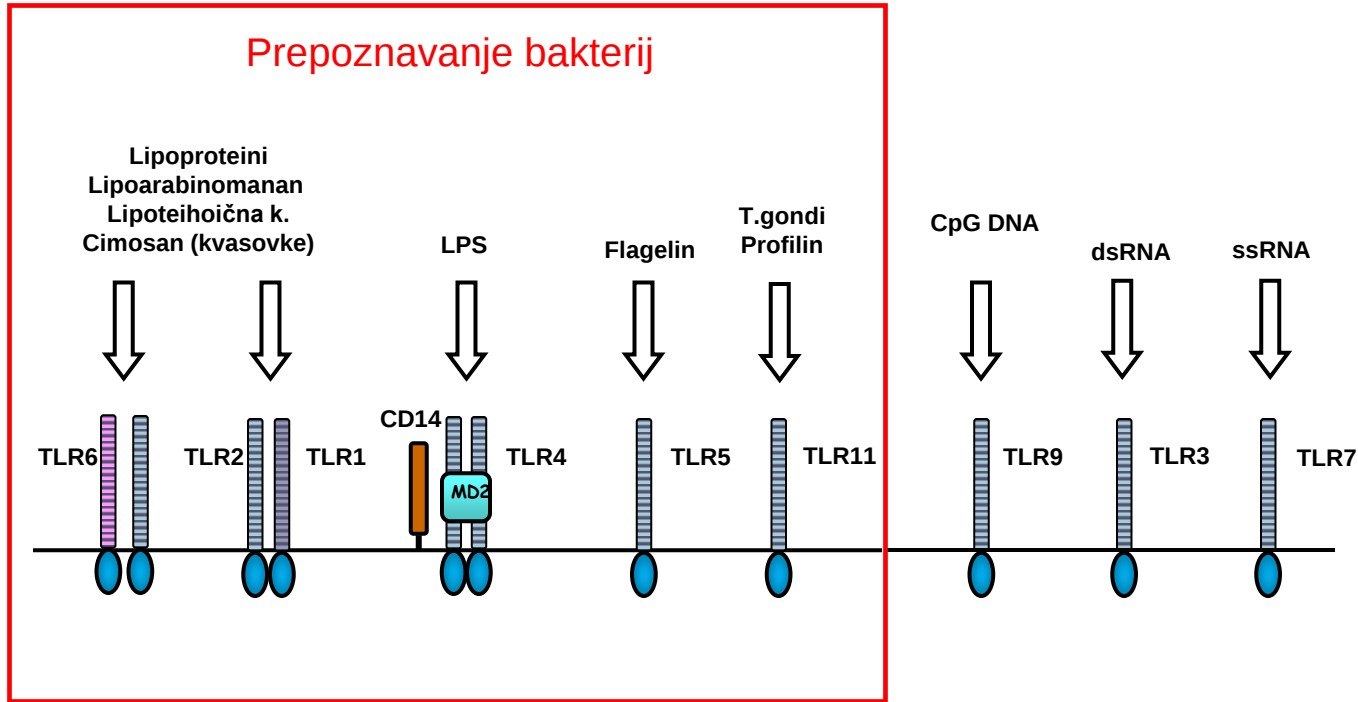


Fig. 1 Pulmonary infections according to immunosuppression. AML acute myeloid leukemia, CMV cytomegalovirus, GM galactomannan, HSCT hematopoietic stem-cell transplantation, HSV herpes simplex virus, MDS myelodysplastic syndrome, PCR polymerase in chain reaction, SOT solid organ transplantation, VZV Varicella-Zoster virus

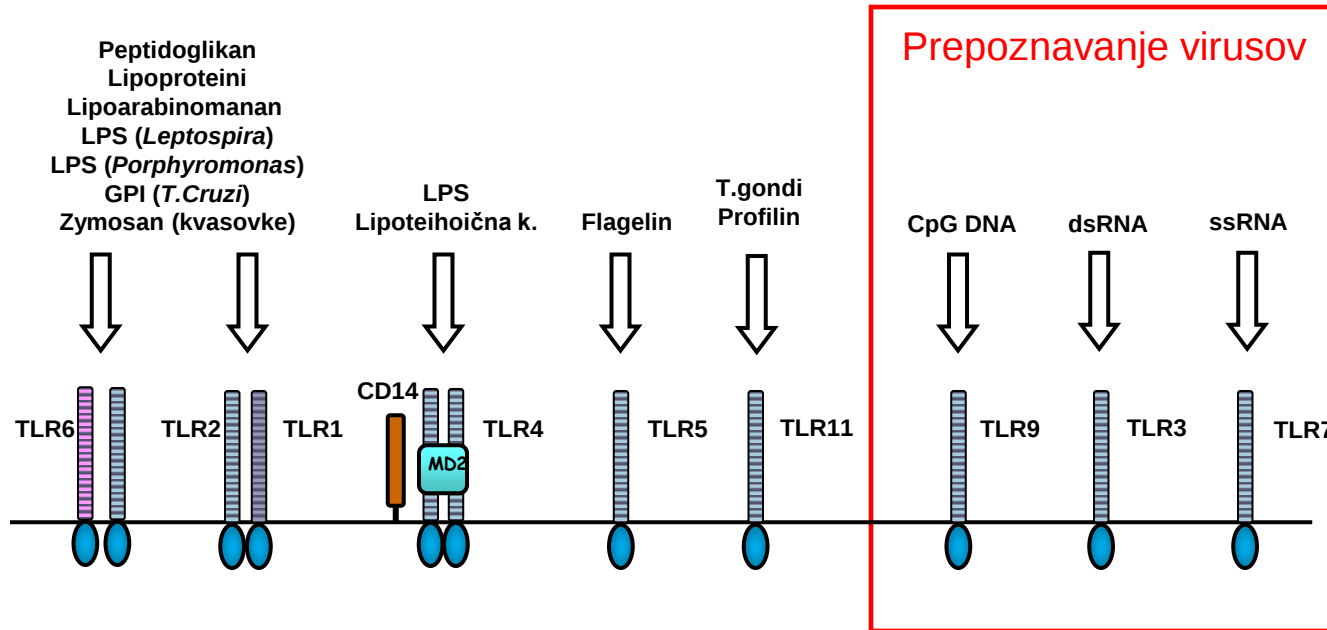
Imunski sistem: prirojena (naravna) imunost

- Filogenetsko starejša kot pridobljena (adaptivna, specif.) imunost
- Katere celice so nosilke naravne im.: fagociti, epitelijske celice, endotelijske celice
- Aktivira se takoj (minute, ure)
- TLR (toll-like receptors), ki prepoznajo na mikrobih molekule „PAMPs“ (pathogen-associated molecular patterns)
- Prepozna omejeno število „PAMPs“ → približno 1000 evolucijsko stabilnih mikrobnih molekul
- Prepoznajo “tuje”, ne pa “lastnega”
- Ni imunskega spomina

Prepoznavanje „PAMPs“ na bakterijah s TLR

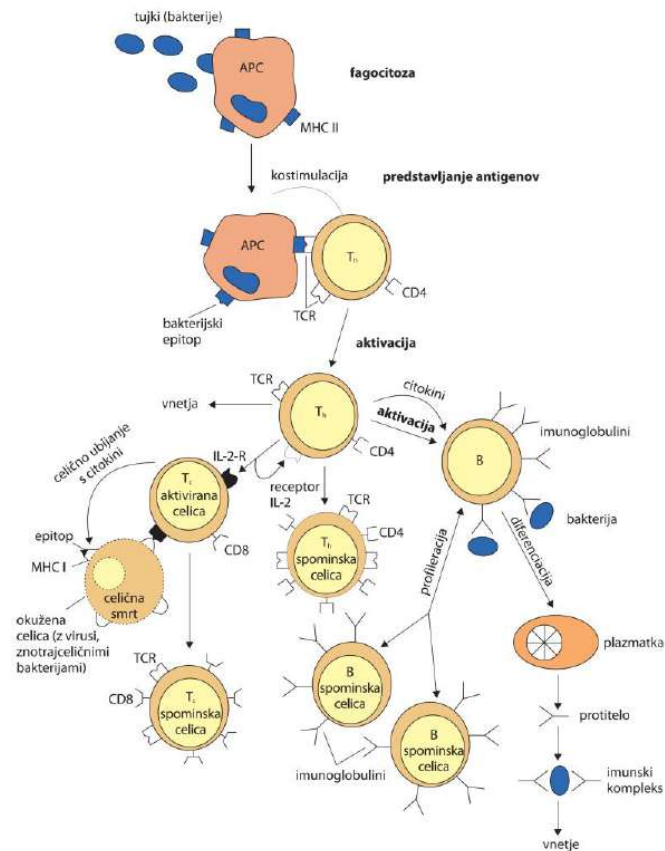


Prepoznavanje „PAMPs“ na virusih s TLR

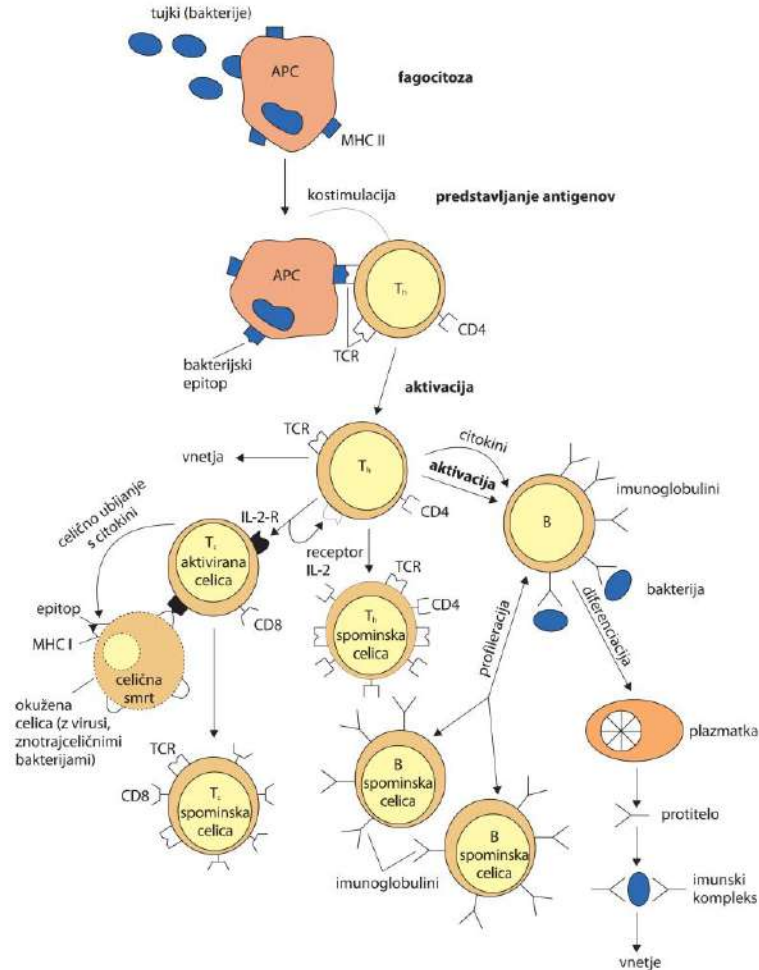


Imunski sistem: pridobljena (adaptivna) imunost

Protitelesni (humoralni) in Celični imunski odziv



Imunosupresivna zdravila večinoma zavirajo/inhibirajo/blokirajo



določene encime/proteine/CD molekule itd.
imunskega sistema zaradi njihove pretirane
aktivnosti/disregulacije ⇒
in tako **zavrejo avtoimunske odzive / rast rakavih
celic.**

kolateralna škoda pa so ⇒
bolj ali manj izražene infekcije
in
slabši odziv na cepljenje.

Imunski sistem: pridobljena (adaptivna) imunost

- Zakasnel odziv pri stiku z Ag (14 dni in več ...)
- Evolucijsko bolj razvit; specifično prepoznavanje tujkov
- $\sim 10^{12}$ receptorjev (TCR, Ig)
- $\uparrow$ razviti uravnalni mehanizmi; ločijo tuje od lastnega
- Imunski spomin in zmožnost klonske ekspanzije, zaradi spominskih limfocitov
- Nosilci: limfociti B, celice T in še številne druge celice ...

Pregled okužb glede na tip imunske motnje

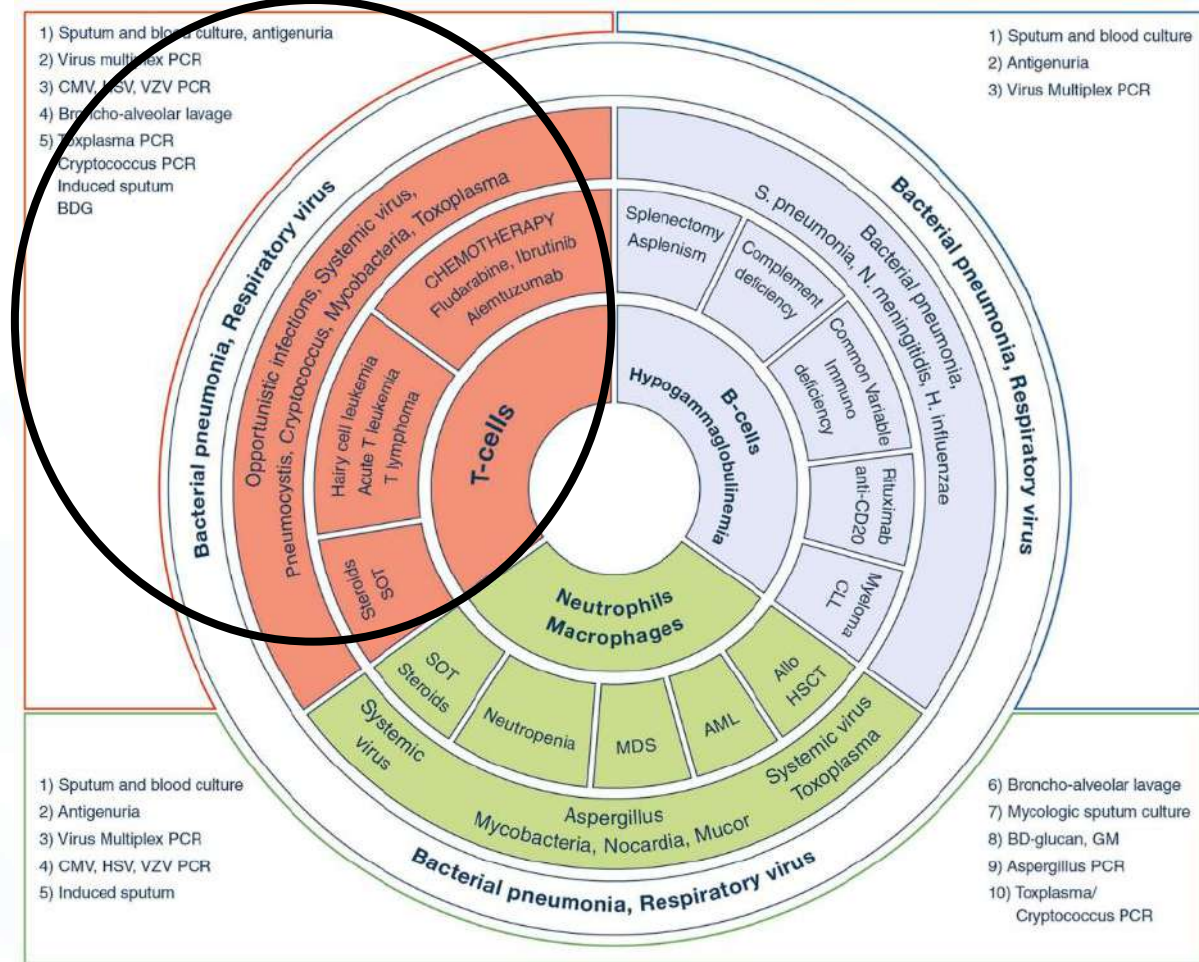


Fig. 1 Pulmonary infections according to immunosuppression. AML acute myeloid leukemia, CMV cytomegalovirus, GM galactomannan, HSCT hematopoietic stem-cell transplantation, HSV herpes simplex virus, MDS myelodysplastic syndrome, PCR polymerase in chain reaction, SOT solid organ transplantation, VZV Varicella-Zoster virus

Okvare celične imunosti

HIV/aids, Tx, Mb Hodgkin, limfomi, levkemije, glukokortikoidi, biološka zdr.,
imunoterapija itd.

Prirojene IM: DiGeorgejev sy, Nezelofov sy, Wiscott-Adrichiev sy, Sezaryjev sy

⇒ oportunistične okužbe: bakterije, glive, virusi, paraziti

Okvare celične imunosti

HIV/aids, Tx, Mb Hodgkin, limfomi, levkemije, glukokortikoidi, biološka zdr.,
imunoterapija itd.

Prirojene IM: DiGeorgejev sy, Nezelofov sy, Wiscott-Adrichiev sy, Sezaryjev sy

⇒ oportunistične okužbe: bakterije, glive, virusi, paraziti

Okvare celične imunosti

HIV/aids, Tx, Mb Hodgkin, limfomi, levkemije, glukokortikoidi, biološka zdr.,
imunoterapija itd.

Prirojene IM: DiGeorgejev sy, Nezelofov sy, Wiscott-Adrichiev sy, Sezaryjev sy

⇒ oportunistične okužbe: bakterije, glive, virusi, paraziti

Pregled okužb glede na tip imunske motnje

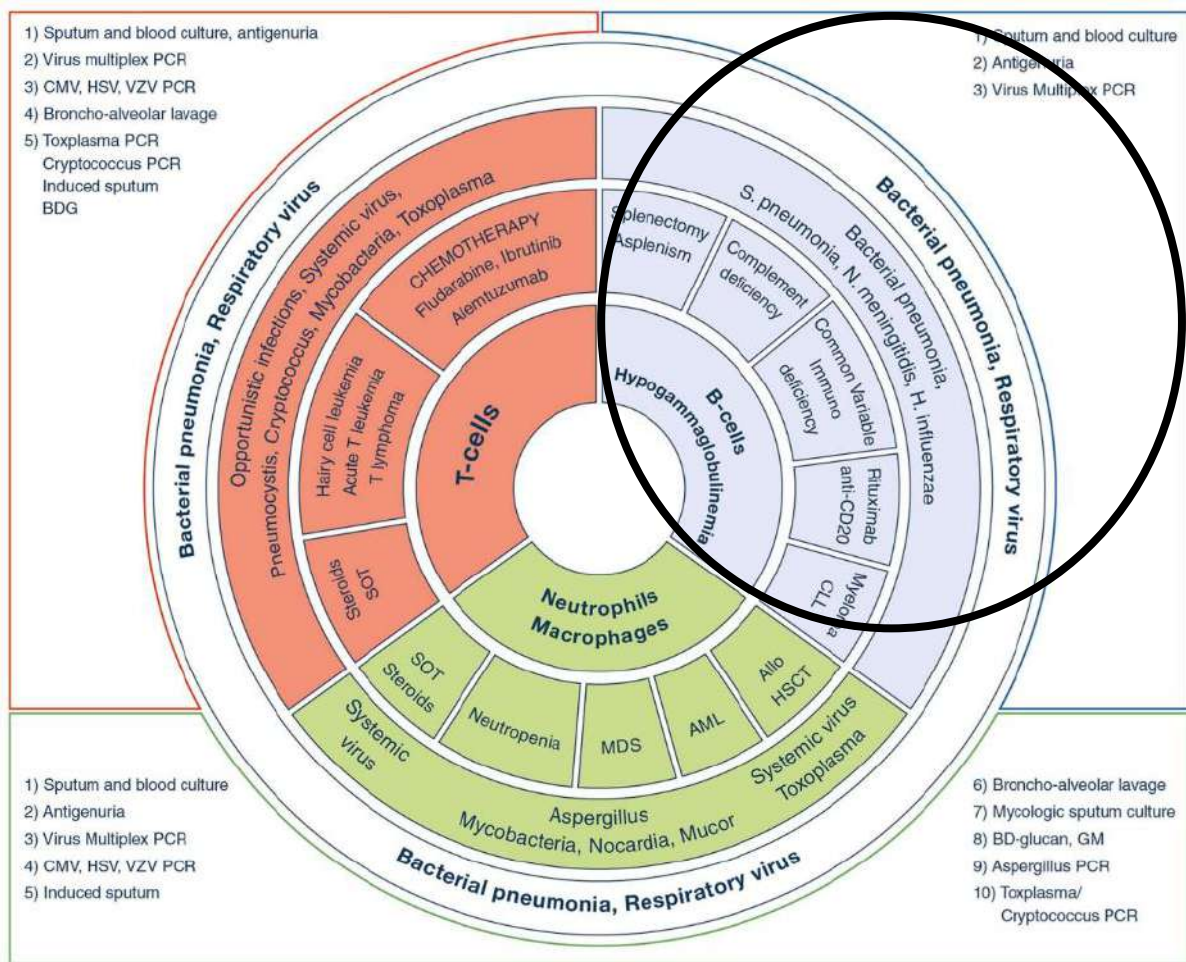


Fig. 1 Pulmonary infections according to immunosuppression. AML acute myeloid leukemia, CMV cytomegalovirus, GM galactomannan, HSCT hematopoietic stem-cell transplantation, HSV herpes simplex virus, MDS myelodysplastic syndrome, PCR polymerase in chain reaction, SOT solid organ transplantation, VZV Varicella-Zoster virus

Okvara humoralne imunosti

Splenektomija/asplenizem, KLL, plazmocitom, ↓ komplementa, anti-CD20 (rituksimab, obinutuzumab itd.),
HIV/aids, glukokortikoidi, citostatiki, imunoterapija itd.

Prirojeno: **CVID**, X-vezana agamaglobulinemija, prehodna hipogamaglob. dojenčkov

⇒ okužbe z inkapsuliranimi bakterijami: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*
in tudi: *Capnocytophaga canimorsus*, *Babesia* spp. pri splenektomiranih itd.

Okvara humoralne imunosti

Splenektomija/asplenizem, KLL, plazmocitom, anti-CD20 (rituksimab, obinutuzumab itd.), ↓ **komplementa**,
HIV/aids, glukokortikoidi, citostatiki, imunoterapija itd.

Prirojeno: **CVID**, X-vezana agamaglobulinemija, prehodna hipogamaglob. dojenčkov

⇒ okužbe z inkapsuliranimi bakterijami: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*
in tudi: *Capnocytophaga canimorsus*, *Babesia* spp. pri splenektomiranih itd.

Okvara humoralne imunosti

Splenektomija/asplenizem, KLL, plazmocitom, ↓ komplementa, anti-CD20 (rituksimab, obinutuzumab itd.),
HIV/aids, glukokortikoidi, citostatiki, imunoterapija itd.

Prirojeno: **CVID**, X-vezana agamaglobulinemija, prehodna hipogamaglob. dojenčkov

⇒ okužbe z inkapsuliranimi bakterijami: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*
in tudi: *Capnocytophaga canimorsus*, *Babesia* spp. pri splenektomiranih itd.

Pregled okužb glede na tip imunske motnje

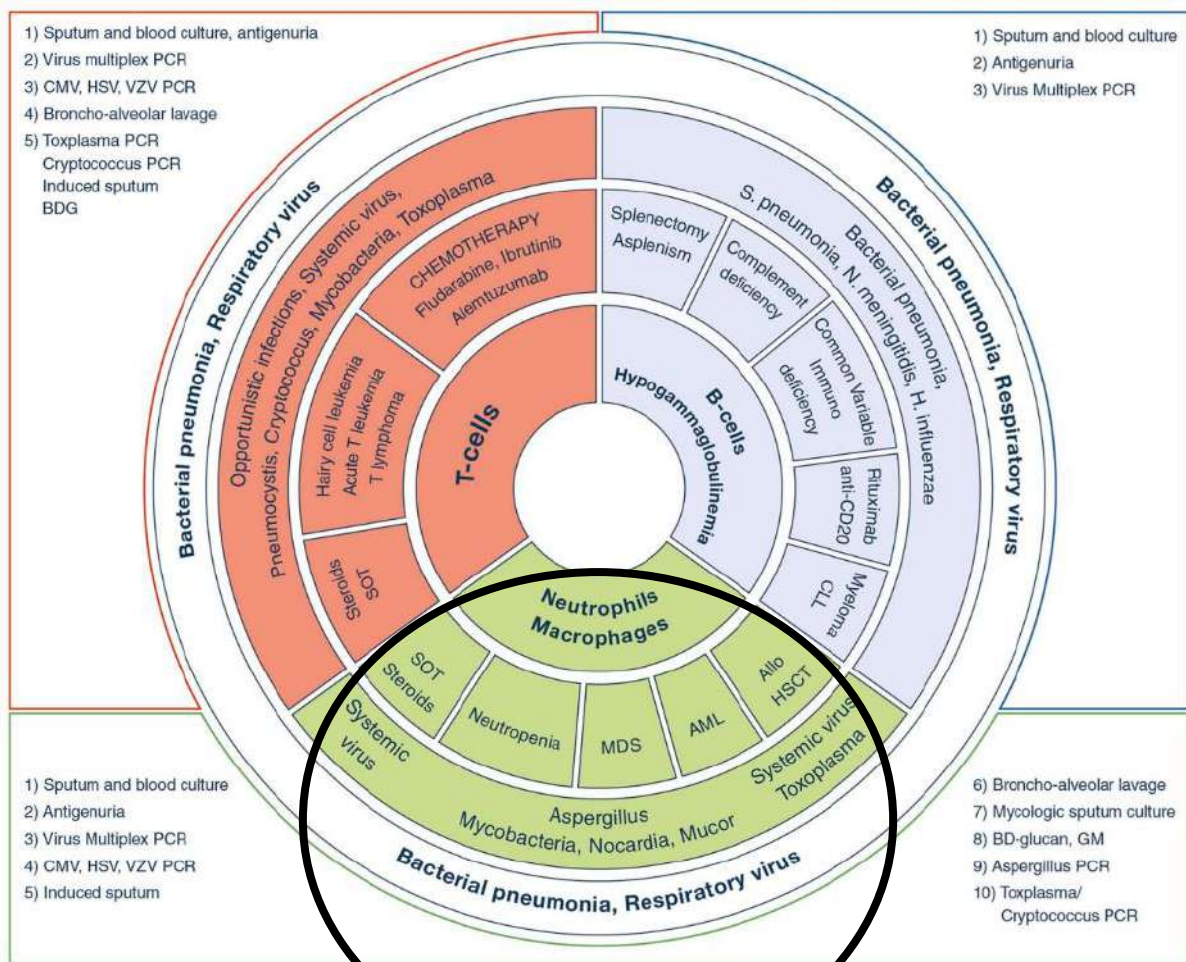


Fig. 1 Pulmonary infections according to immunosuppression. AML acute myeloid leukemia, CMV cytomegalovirus, GM galactomannan, HSCT hematopoietic stem-cell transplantation, HSV herpes simplex virus, MDS myelodysplastic syndrome, PCR polymerase in chain reaction, SOT solid organ transplantation, VZV Varicella-Zoster virus

Okvara fagocitoze

pri **AML, ALL, Tx, agresivni citostatiki**, različna imunosupresivna zdravila

Prirojeno: **kr. granulomatozna bolezen**, agranulocitoza, cikl. nevtropenija, Ch.-Higashi, sy lenega L, hiper IgE,, sy pomanjkljive adherence L

⇒ okužbe s po G+ in po G- bakterijami in anaerobi

(*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. maltophilia*, *Acinetobacter* spp. itd.)

+

glivne okužbe: *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Mucor* spp. itd.

Okvara fagocitoze

pri **AML, ALL, Tx, agresivni citostatiki**, različna imunosupresivna zdravila

Prirojeno: **kr. granulomatozna bolezen**, agranulocitoza, cikl. nevtropenija, Ch.-Higashi, sy lenega L, hiper IgE,, sy pomanjkljive adherence L

⇒ okužbe s po G+ in po G- bakterijami in anaerobi

(*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. maltophilia*, *Acinetobacter* spp. itd.)

+

glivne okužbe: *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Mucor* spp. itd.

Okvara fagocitoze

pri **AML, ALL, Tx, agresivni citostatiki**, različna imunosupresivna zdravila

Prirojeno: **kr. granulomatozna bolezen**, agranulocitoza, cikl. nevtropenija, Ch.-Higashi, sy lenega L, hiper IgE,, sy pomanjkljive adherence L

⇒ okužbe s po G+ in po G- bakterijami in anaerobi

(*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. maltophilia*, *Acinetobacter* spp. itd.)

+

glivne okužbe: *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Mucor* spp. itd.

Okužbe pri nevtropeničnih bolnikih

POSEBNO TVEGANJE: ⇒ nevtropenija: $<200/\text{mm}^3$ ($500/\text{mm}^3$)
⇒ trajanje nevtropenije: $>7-10$ dni

POSEBNOST KLINIČNE SLIKE

- ni piurije
- ni infiltratov na pljučih, ni gnojnega izmečka
- zabrisana klinična slika meningitisa

FEBRILNA NEVTROPATIJA

40 – 60 % dokumentirana okužba

60 – 80 % bakterijski povzročitelji

Okužbe pri nevtropeničnih bolnikih

POSEBNO TVEGANJE: ⇒ nevtropenija: $<200/\text{mm}^3$ ($500/\text{mm}^3$)
⇒ trajanje nevtropenije: $>7-10$ dni

POSEBNOST KLINIČNE SLIKE

- ni piurije
- ni infiltratov na pljučih, ni gnojnega izmečka
- zabrisana klinična slika meningitisa

FEBRILNA NEVTROPATIJA

40 – 60 % dokumentirana okužba

60 – 80 % bakterijski povzročitelji

Pogosto kombinacija okvare različnih komponent IS

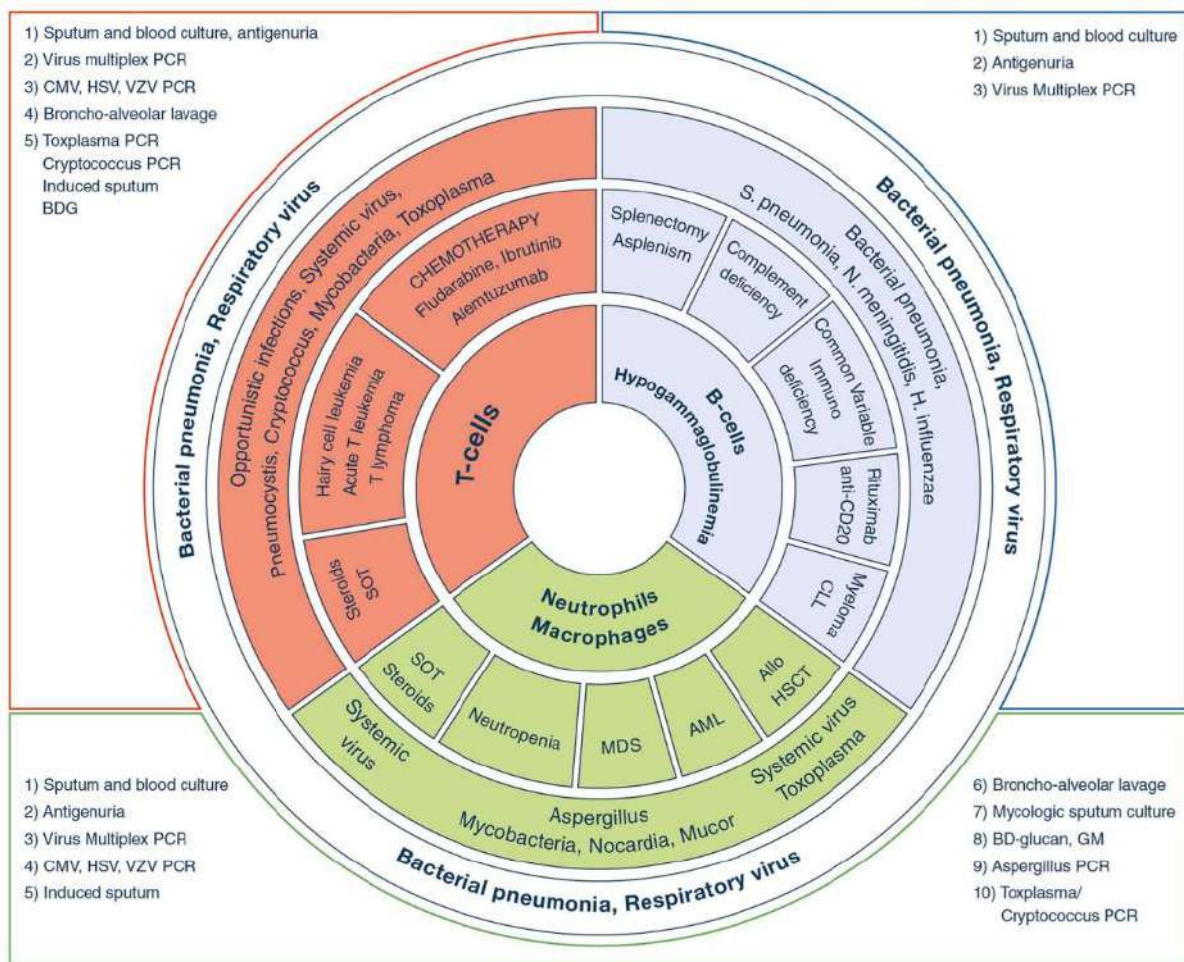


Fig. 1 Pulmonary infections according to immunosuppression. AML acute myeloid leukemia, CMV cytomegalovirus, GM galactomannan, HSCT hematopoietic stem-cell transplantation, HSV herpes simplex virus, MDS myelodysplastic syndrome, PCR polymerase in chain reaction, SOT solid organ transplantation, VZV Varicella-Zoster virus

Učinkovine, ki zavirajo imunske odzive

Imunosupresivna zdravila večinoma zavirajo/inhibirajo/blokirajo

določene encime/proteine/CD molekule itd. imunskega sistema zaradi njihove pretirane

aktivnosti/disregulacije ⇒ in tako **zavrejo avtoimunske odzive / rast rakavih celic,**

kolateralna škoda pa so bolj ali manj izražene infekcije
in spremenjen odziv na cepljenje

.

Učinkovine za zdravljenje vnetnih in imunsko pogojenih bolezni: pojavnost okužb

		Cardiovascular Diseases	Malignancies	Infections	Gastrointestinal Diseases	Osteoporosis	Depression
Protivnetna zdravila	Anti-inflammatory drugs						
	NSAIDs	Negative effect	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect
	Glucocorticoids	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect
Sintezna zdravila	Conventional synthetic DMARDs						
	Hydroxychloroquine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	No data/ no effect
	Sulfasalazine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	No data/ no effect	Positive effect
	Methotrexate	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
	Leflunomide	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
Biološka zdravila	Biological DMARDs						
	TNF inhibitors	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Positive effect	No data/ no effect	Positive effect
	IL-6 inhibitors	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect
	Rituximab	Positive effect	Positive effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
	Abatacept	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
Tarčna sintezna zdravila	Targeted synthetic DMARDs						
	JAK inhibitors	Negative effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect

Coding Negative effect Positive effect No data/ no effect Unclear/ mixed

Zaviralci nadzorih (imunskih) točk (imunoterapija: pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab), zaviralci Brutonove tirozin kinaze (ibrutinib, akalabrutinib) ... **Onkologija**

Učinkovine za zdravljenje vnetnih in imunsko pogojenih bolezni: pojavnost okužb

		Cardiovascular Diseases	Malignancies	Infections	Gastrointestinal Diseases	Osteoporosis	Depression
<u>Protivnetna zdravila</u>	Anti-inflammatory drugs						
	NSAIDs	Negative effect	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect
	Glucocorticoids	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect
Sintezna zdravila	Conventional synthetic DMARDs						
	Hydroxychloroquine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	No data/ no effect
	Sulfasalazine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	No data/ no effect	Positive effect
	Methotrexate	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
	Leflunomide	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
Biološka zdravila	Biological DMARDs						
	TNF inhibitors	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Positive effect	No data/ no effect	Positive effect
	IL-6 inhibitors	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect
	Rituximab	Positive effect	Positive effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
	Abatacept	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
Tarčna sintezna zdravila	Targeted synthetic DMARDs						
	JAK inhibitors	Negative effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect

Coding

Negative effect

Positive effect

No data/ no effect

Unclear/ mixed

Zaviralci nadzorih (imunskih) točk (imunoterapija: pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab), zaviralci Brutonove tirozin kinaze (ibrutinib, akalabrutinib) ... **Onkologija**

Učinkovine za zdravljenje vnetnih in imunsko pogojenih bolezni: pojavnost okužb

		Cardiovascular Diseases	Malignancies	Infections	Gastrointestinal Diseases	Osteoporosis	Depression
Protivnetna zdravila	Anti-inflammatory drugs						
	NSAIDs	Negative effect	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect
	Glucocorticoids	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect
Sintezna zdravila	Conventional synthetic DMARDs						
	Hydroxychloroquine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	No data/ no effect
	Sulfasalazine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	No data/ no effect	Positive effect
	Methotrexate	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
	Leflunomide	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
Biološka zdravila	Biological DMARDs						
	TNF inhibitors	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Positive effect	No data/ no effect	Positive effect
	IL-6 inhibitors	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect
	Rituximab	Positive effect	Positive effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
	Abatacept	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
Tarčna sintezna zdravila	Targeted synthetic DMARDs						
	JAK inhibitors	Negative effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect

Coding

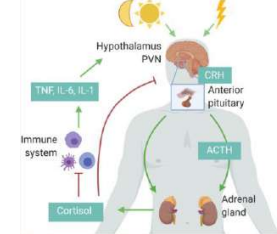
Negative effect

Positive effect

No data/ no effect

Unclear/ mixed

Zaviralci nadzorih (imunskih) točk (imunoterapija: pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab), zaviralci Brutonove tirozin kinaze (ibrutinib, akalabrutinib) ... **Onkologija**

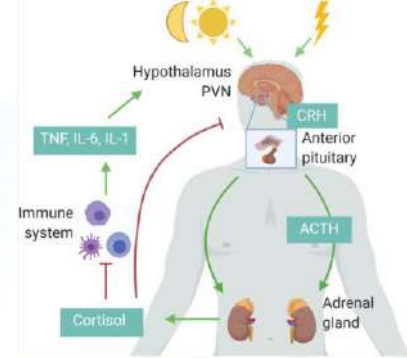


Glukokortikoidi

Pri **glukokortikoidih**, ki pretežno okvarijo celično imunost, moramo misliti tudi na druge oportuniste, kot so:

BAKTERIJE	VIRUSI	GLIVE	PRAŽIVALI
<i>L. monocytogenes</i> <i>L. pneumophilla</i> <i>M. tuberculosis</i> ne-tuberkulozne m. <i>Nocardia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.	HBV, HCV CMV HSV VZV EBV poliomavirusi	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Candida</i> spp. <i>P. jirovecii</i> <i>C. neoformans</i> Mucoraceae itd.	<i>G. lamblia</i> <i>T. gondii</i> <i>S. stercoralis</i> amebe

Glukokortikoidi



Pri odmerkih **metilprednisolona** $\geq$ 16 mg/d $\geq$ 4 tedne (= 3 mg Dexa):

- Misli na profilakso pred **PCP**: še posebno, če več imunosupresivnih zdravil, starostnik, ko-morbidnost, ↑ temeljne IM.
- Potrebno presejalno testiranje na:
 - ⇒ **hepatitis B in C**,
 - ⇒ **tuberkulozo** (Quantiferon TB Gold test),
 - ⇒ **strongiloidozo** (če so bili v endemičnih področjih ali če periferna eozinofilija).





Hepatitis B in C

Pri osebah z IM je potrebno presejalno testiranje in spremljanje hepatitisa B in C.

POZOR! **rituksimab**: profilaksa že pri vseh, ki so **samo anti-HBc+** ⇒ profilaksa, ki naj traja vsaj 12 mes. po ukinitvi (entekavir, tenofovir)

anti-TNF, JAK-zaviralci: pri **HBsAg+** ⇒ profilaksa; pri **samo anti-HBc+** ⇒ pre-emptive strategija (spremljanje HBV-DNA / 3 mes.)

metilprednisolon: pri ≥ 16 mg/d, ≥ 4 tedne ⇒ pri **HBsAg+** ⇒ profilaksa, ki naj traja vsaj 12 mesecev po ukinitvi MP; samo **anti-HBc** ⇒ PET

itd. ...

Pri IVIG je potrebna previdnost (prenese se anti-HBc): testiranje je potrebno pred ali 3 mes. po ukinitvi IVIG.

Potreben je posvet z infektologom (tel.: 5224445): vsak dan ⇒ podatki o bolniku: Dg, imunosupresiv. Th in HBV markerji
če ima samo anti-HBs > 10 IU/L

Učinkovine za zdravljenje vnetnih in imunsko pogojenih bolezni: pojavnost okužb

		Cardiovascular Diseases	Malignancies	Infections	Gastrointestinal Diseases	Osteoporosis	Depression
Protivnetna zdravila	Anti-inflammatory drugs						
	NSAIDs	Negative effect	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect
	Glucocorticoids	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect
<u>Sintezna zdravila</u>	Conventional synthetic DMARDs						
	Hydroxychloroquine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	No data/ no effect
	Sulfasalazine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	No data/ no effect	Positive effect
	Methotrexate	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
	Leflunomide	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
Biološka zdravila	Biological DMARDs						
	TNF inhibitors	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Positive effect	No data/ no effect	Positive effect
	IL-6 inhibitors	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect
	Rituximab	Positive effect	Positive effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
	Abatacept	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
Tarčna sintezna zdravila	Targeted synthetic DMARDs						
	JAK inhibitors	Negative effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect

Coding Negative effect Positive effect No data/ no effect Unclear/ mixed

Zaviralci nadzorih (imunskih) točk (imunoterapija: pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab), zaviralci Brutonove tirozin kinaze (ibrutinib, akalabrutinib) ... **Onkologija**

Učinkovine za zdravljenje vnetnih in imunsko pogojenih bolezni: pojavnost okužb

		Cardiovascular Diseases	Malignancies	Infections	Gastrointestinal Diseases	Osteoporosis	Depression
Protivnetna zdravila	Anti-inflammatory drugs						
	NSAIDs	Negative effect	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect
	Glucocorticoids	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect
Sintezna zdravila	Conventional synthetic DMARDs						
	Hydroxychloroquine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	No data/ no effect
	Sulfasalazine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	No data/ no effect	Positive effect
	Methotrexate	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
	Leflunomide	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
<u>Biološka zdravila</u>	Biological DMARDs						
	TNF inhibitors	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Positive effect	No data/ no effect	Positive effect
	IL-6 inhibitors	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect
	Rituximab	Positive effect	Positive effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
	Abatacept	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
Tarčna sintezna zdravila	Targeted synthetic DMARDs						
	JAK inhibitors	Negative effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect

Coding

Negative effect

Positive effect

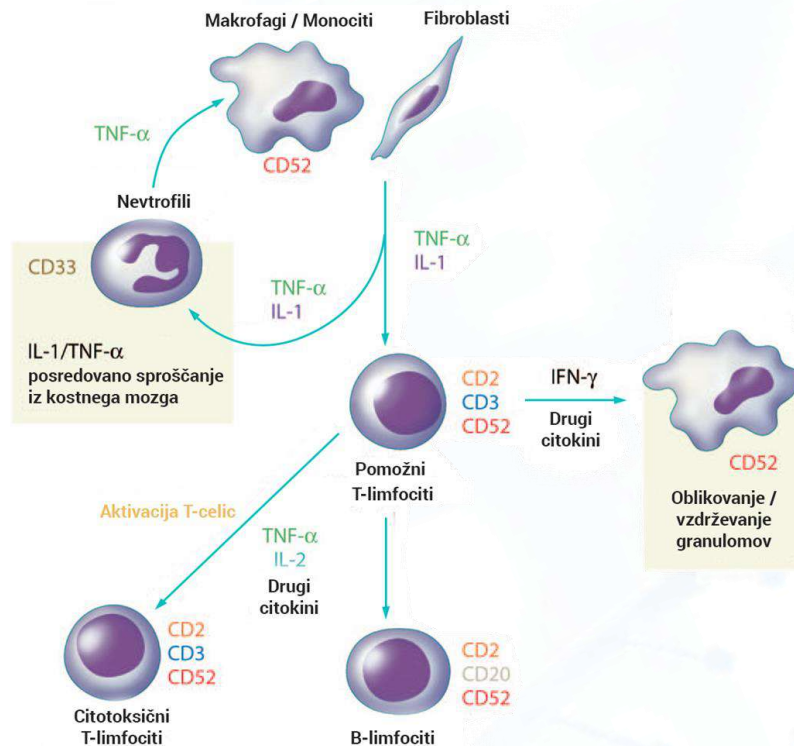
No data/ no effect

Unclear/ mixed

Zaviralci nadzorih (imunskih) točk (imunoterapija: pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab), zaviralci Brutonove tirozin kinaze (ibrutinib, akalabrutinib) ... **Onkologija**

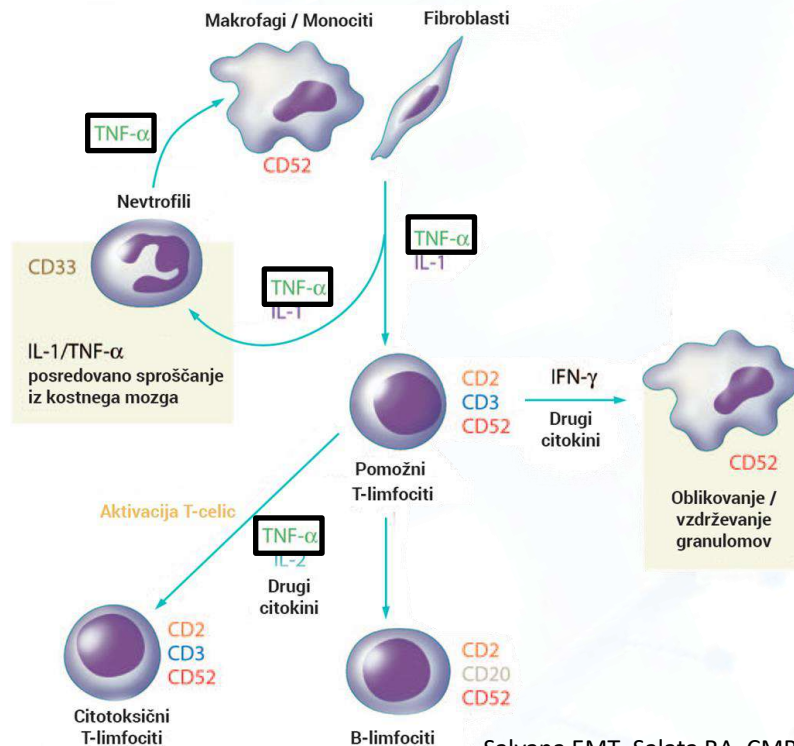
Biološka zdravila

Terapevtska monoklonska protitelesa	Ključni cilji
Alemtuzamab	CD52
Adalimumab, Infliximab, Certolizumab pegol, Etanercept	TNF- α
Anakinra, Rilonacept	IL-1
Gemtuzumab ozogamicin	CD33
Alefacept	CD2
Muromonab	CD3
Abatacept, Efalizumab	Aktivacija T-celice
Basiliximab, Daclizumab	IL-2
⁹⁰ Y-Ibritumomab tiuxetan, Rituximab, ¹³¹ I-Tositumomab	CD20



Biološka zdravila

Terapevtska monoklonska protitelesa	Ključni cilji
Alemtuzamab	CD52
Adalimumab, Infliximab, Certolizumab pegol, Etanercept	TNF- α
Anakinra, Rilonacept	IL-1
Gemtuzumab ozogamicin	CD33
Alefacept	CD2
Muromonab	CD3
Abatacept, Efalizumab	Aktivacija T-celic
Basiliximab, Daclizumab	IL-2
⁹⁰ Y-Ibritumomab tiuxetan, Rituximab, ¹³¹ I-Tositumomab	CD20

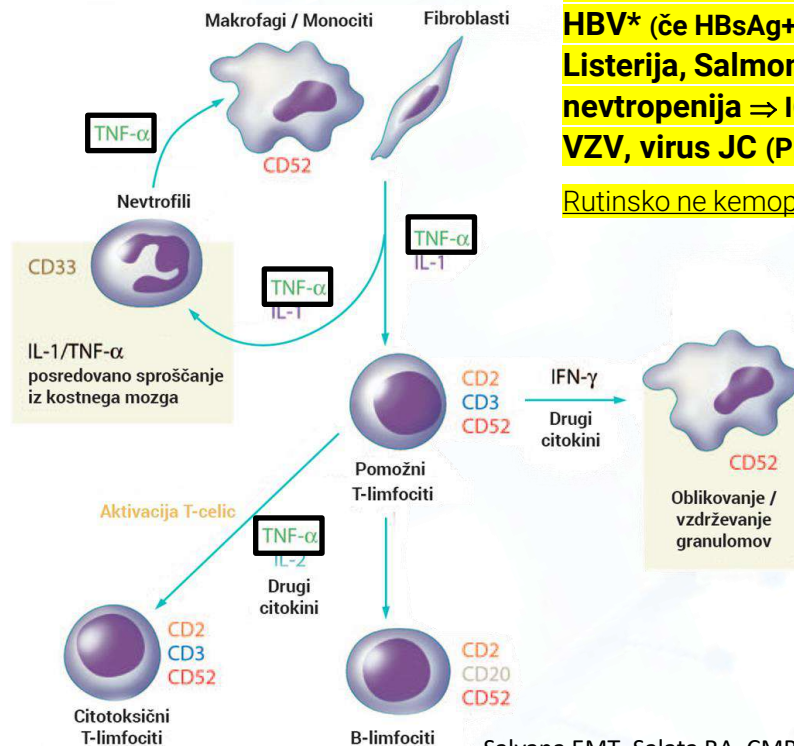


Salvana EMT, Salata RA. CMR. 2009;22(2):274-290.

Baddley JW. ESCMID Study group. Clin Microbiol Infect 2018; 24

Biološka zdravila

Terapevtska monoklonska protitelesa	Ključni cilji
Alemtuzumab	CD52
Adalimumab, Infliximab, Certolizumab pegol, Etanercept	TNF- α
Anakinra, Rilonacept	IL-1
Gemtuzumab ozogamicin	CD33
Alefacept	CD2
Muromonab	CD3
Abatacept, Efalizumab	Aktivacija T-celice
Basiliximab, Daclizumab	IL-2
⁹⁰ Y-Ibritumomab tiuxetan, Rituximab, ¹³¹ I-Tositumomab	CD20

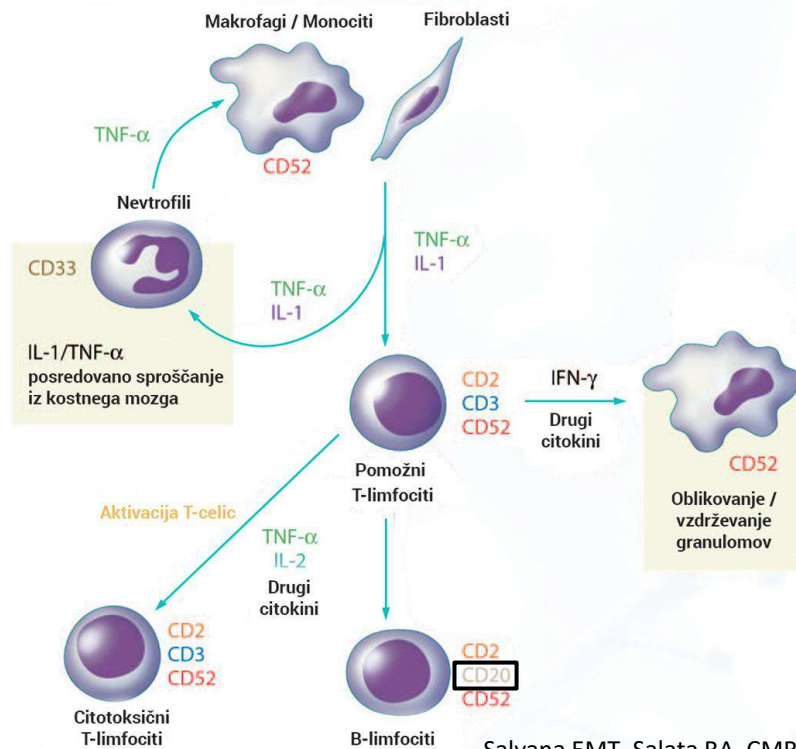


2 - 4x več aktivne TB (strategija ...) in druge granulomatozne bolezni, HBV* (če HBsAg+ $\Rightarrow$ entekavir ali tenofovir), Listerija, Salmonela, nevtropenija $\Rightarrow$ IGO ... VZV, virus JC (PML), PCP

Rutinsko ne kemoprofilaksa ...

Biološka zdravila

Terapevtska monoklonska protitelesa	Ključni cilji
Alemtuzamab	CD52
Adalimumab, Infliximab, Certolizumab pegol, Etanercept	TNF- α
Anakinra, Rilonacept	IL-1
Gemtuzumab ozogamicin	CD33
Alefacept	CD2
Muromonab	CD3
Abatacept, Efalizumab	Aktivacija T-celije
Basiliximab, Daclizumab	IL-2
90Y-Ibritumomab tiuxetan,	CD20
Rituximab, ¹³¹ I-Tositumomab	

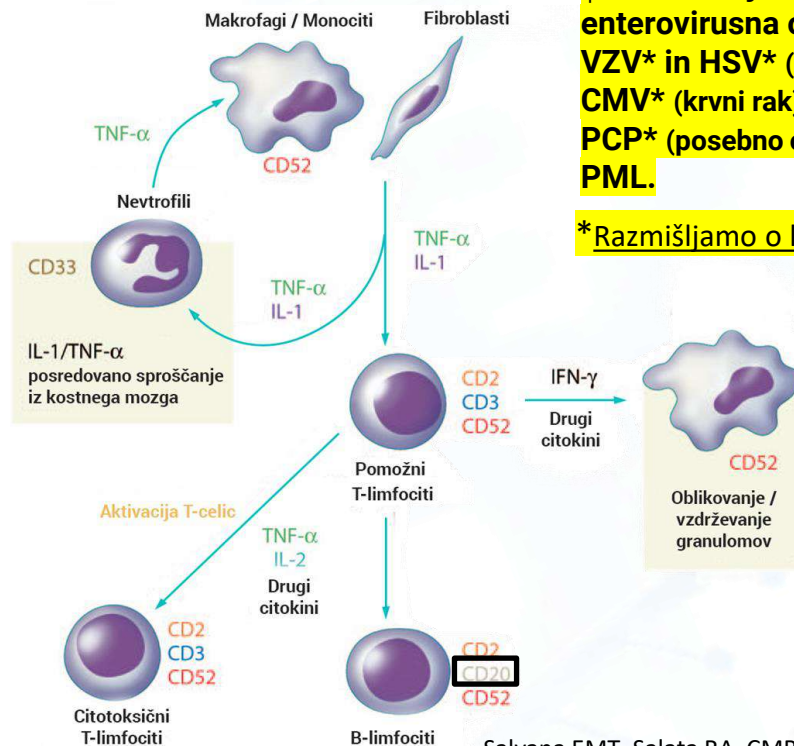


Salvana EMT, Salata RA. CMR. 2009;22(2):274-290.

Mikulska M. ESCMID Study group. Clin Microbiol Infect 2018; 24

Biološka zdravila

Terapevtska monoklonska protitelesa	Ključni cilji
Alemtuzamab	CD52
Adalimumab, Infliximab, Certolizumab pegol, Etanercept	TNF- α
Anakinra, Rilonacept	IL-1
Gemtuzumab ozogamicin	CD33
Alefacept	CD2
Muromonab	CD3
Abatacept, Efalizumab	Aktivacija T-celice
Basiliximab, Daclizumab	IL-2
⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan, Rituximab , ¹³¹ I-tositumomab	CD20



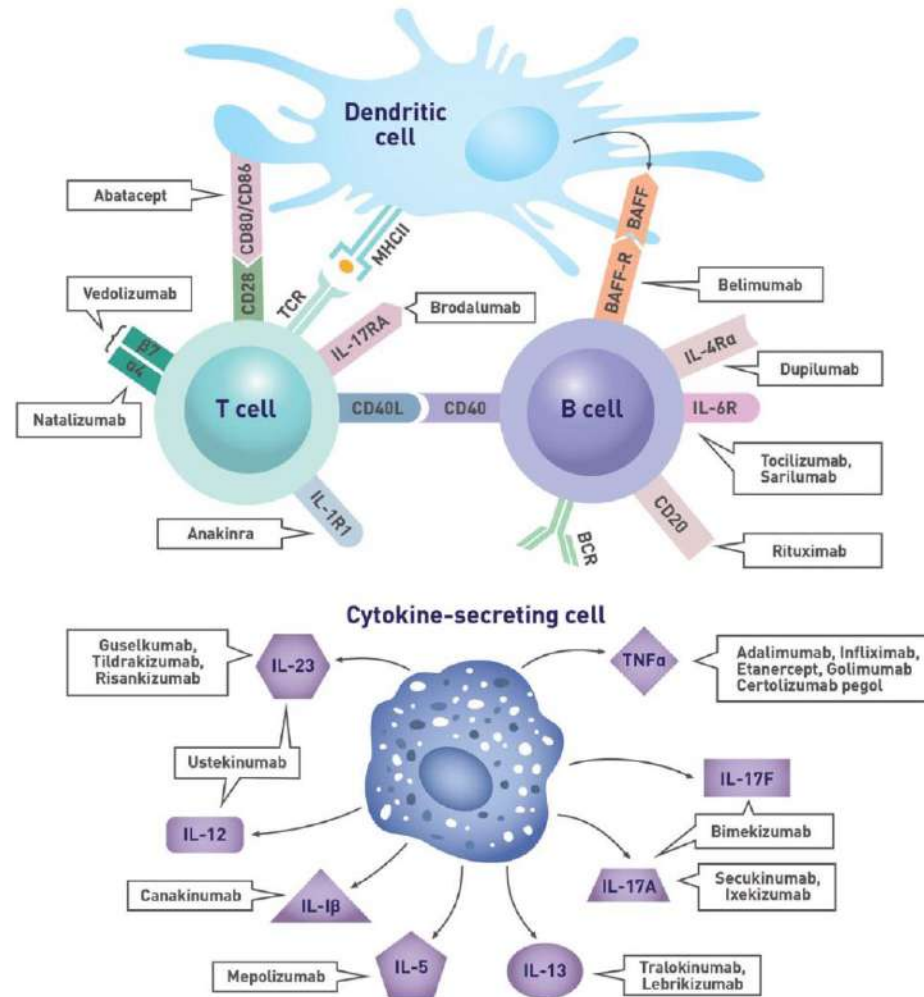
**Nevarnost nevtropenije,
Okuže dihal,**

**↑ reaktivacija HBV*, HCV, HEV,
enterovirusna okužba,
VZV* in HSV* (krvni rak)
CMV* (krvni rak)
PCP* (posebno ob GK),
PML.**

***Razmišljamo o kemoprofilaksi**



Biološka zdravila



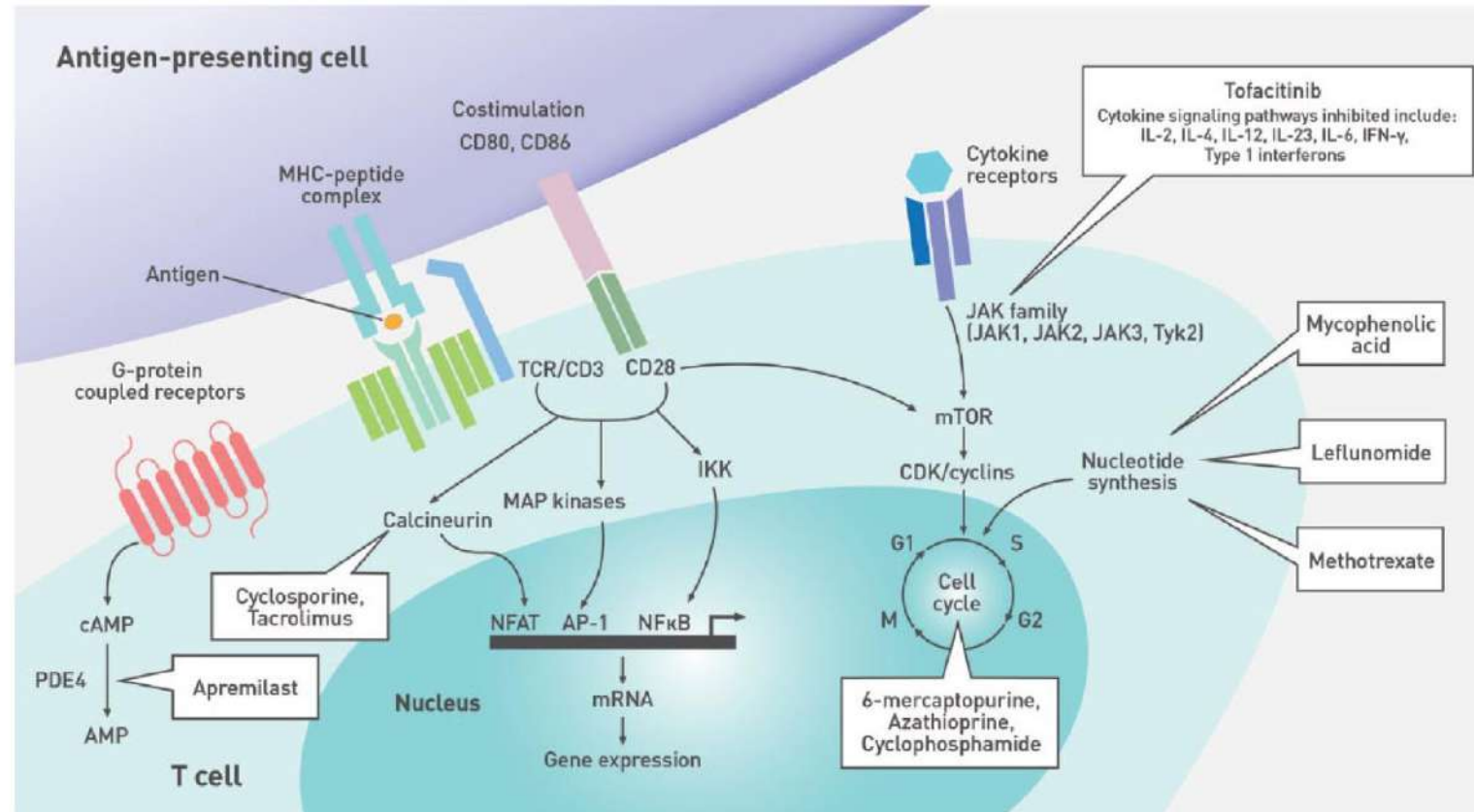
Učinkovine za zdravljenje vnetnih in imunsko pogojenih bolezni: pojavnost okužb

		Cardiovascular Diseases	Malignancies	Infections	Gastrointestinal Diseases	Osteoporosis	Depression
Protivnetna zdravila	Anti-inflammatory drugs						
	NSAIDs	Negative effect	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect
	Glucocorticoids	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect
Sintezna zdravila	Conventional synthetic DMARDs						
	Hydroxychloroquine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	No data/ no effect
	Sulfasalazine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	No data/ no effect	Positive effect
	Methotrexate	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
	Leflunomide	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
Biološka zdravila	Biological DMARDs						
	TNF inhibitors	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Positive effect	No data/ no effect	Positive effect
	IL-6 inhibitors	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect
	Rituximab	Positive effect	Positive effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
	Abatacept	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect
<u>Tarčna sintezna zdravila</u>	Targeted synthetic DMARDs						
	JAK inhibitors	Negative effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect	No data/ no effect	No data/ no effect

Coding Negative effect Positive effect No data/ no effect Unclear/ mixed

Zaviralci nadzorih (imunskih) točk (imunoterapija: pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab), zaviralci Brutonove tirozin kinaze (ibrutinib, akalabrutinib) ... **Onkologija**

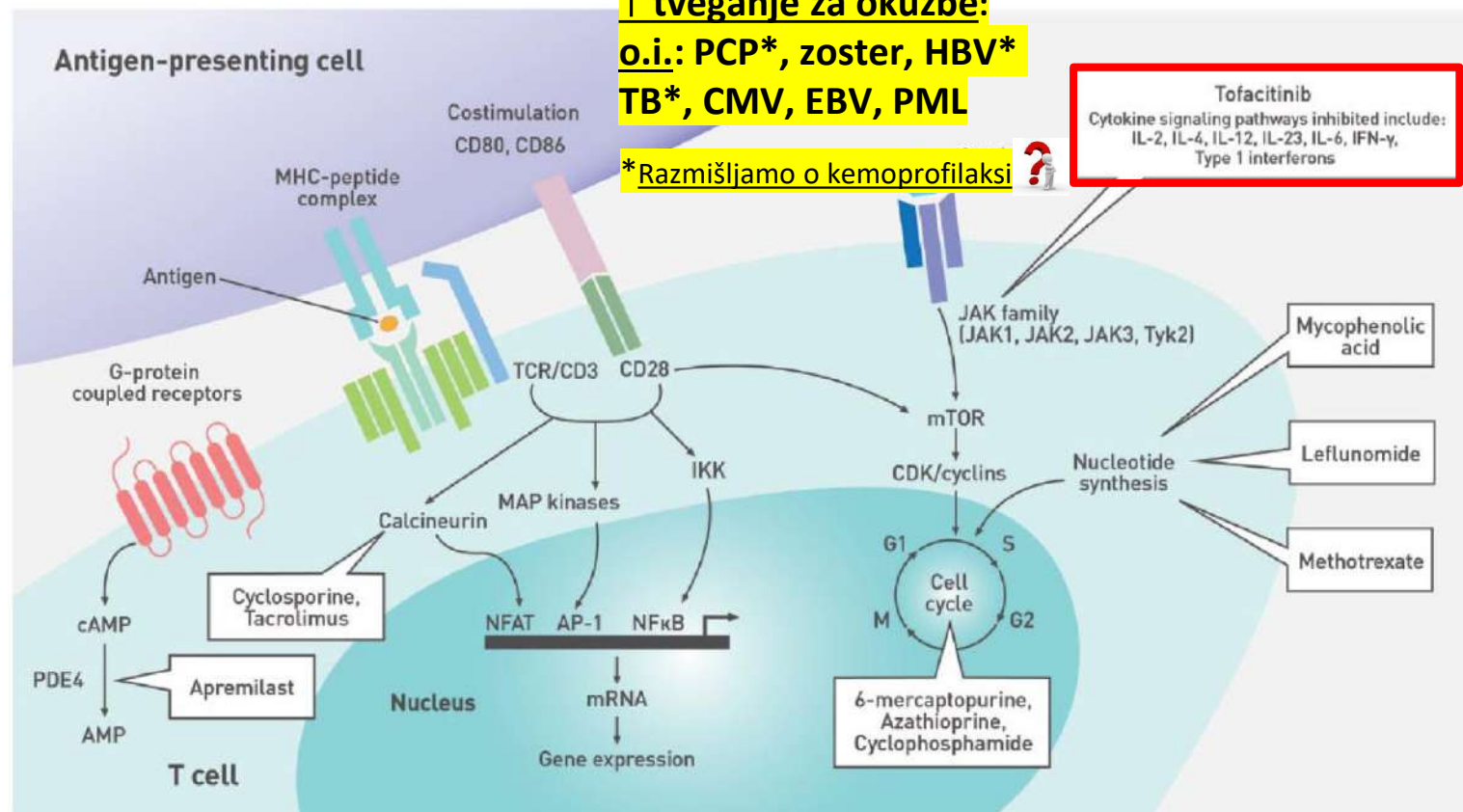
„Nebiološka zdravila“, ki delujejo proti vnetnim revmatskim boleznim (VRB)



„Nebiološka zdravila“, ki delujejo proti vnetnim revmatskim boleznim (VRB)

↑ tveganje za okužbe:
o.i.: PCP*, zoster, HBV*
TB*, CMV, EBV, PML

*Razmišljamo o kemoprofilaksi



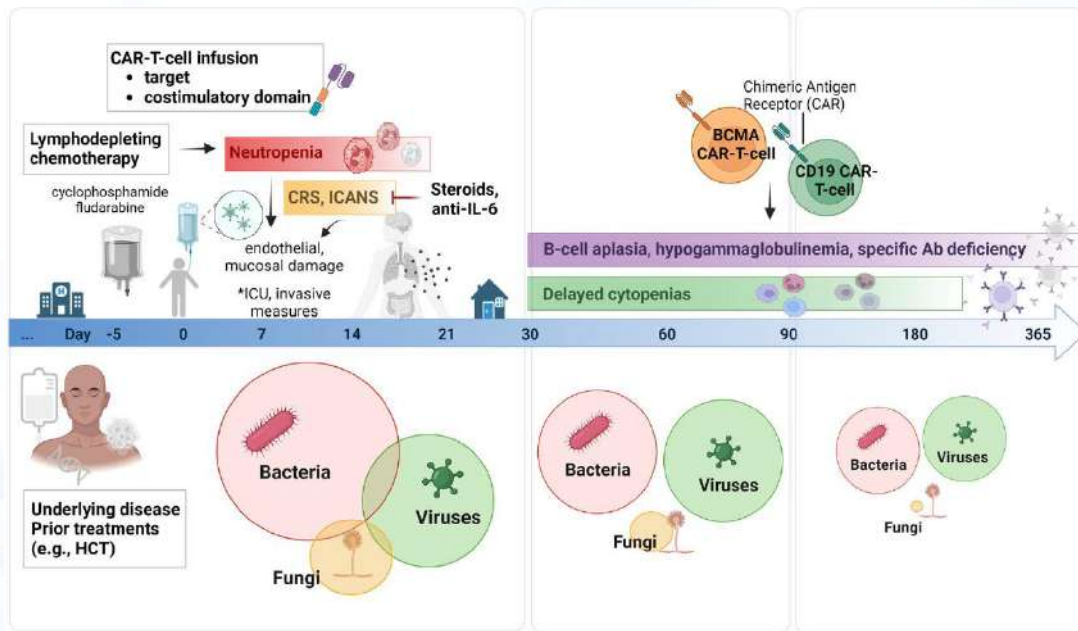
CAR-T celična terapija »living drug«: KLL, B-celični limfom, plazmocitom (raziskave: solidni tumorji, razl. avtoimunske bolezni);

Tveganje za infekcijo v različnih obdobjih po infuziji.

Akutna post CAR-T celična toksičnost (CRS: cytokine release syndrome; ICAHT: immune effector cell-associated hematotoxicity; ICANS: immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, HLH) in posledične citopenije (nevtropenija), dolgotrajna B-celična aplazija, ↓ Ab, ↓ IgG ⇒ ↑ tveganje za infekcije.

Po pogostnosti: bakterijske ⇒ virusne (CMV, herpesvirusi) ⇒ glivne okužbe.

Pomembna je profilaksa proti CMV, proti dol. bakterijam in glivam, nadomeščanje Ig in pravočasno cepljenje, svetovanje ...



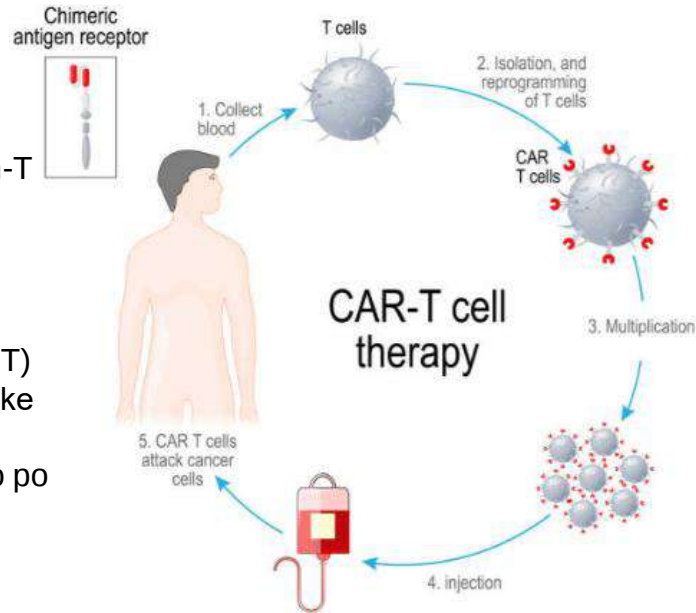
CMV = virus citomegalije; CAR-T = celice CAR-T (angl. Chimeric Antigen Rceptor T cells); IgG = imunoglobulin G.

Celice CAR-T

celice CAR-T (chimeric antigen-receptor T-cells)

Bolniku vzamejo kri in *ex vivo* bolnikovim celicam-T dodajo površinski Ig (CAR-receptor), ki je usmerjen proti pomembnemu tumorskemu Ag, sledi multiplikacija in nato tako spremenjene celice-T infundirajo nazaj.

Gre za živo zdravilo, po infuziji se celice-T (CAR-T) dodatno razmnožijo in masovno uničujejo tumorske celice ⇒ *citokinski vihar* ⇒ *potrebna imunosupresija* ⇒ *okužbe* ... Celice CAR-T vztrajajo mes. do leta in patrolirajo po telesu ter odstranjujejo morebitno nove tumorske celice ...

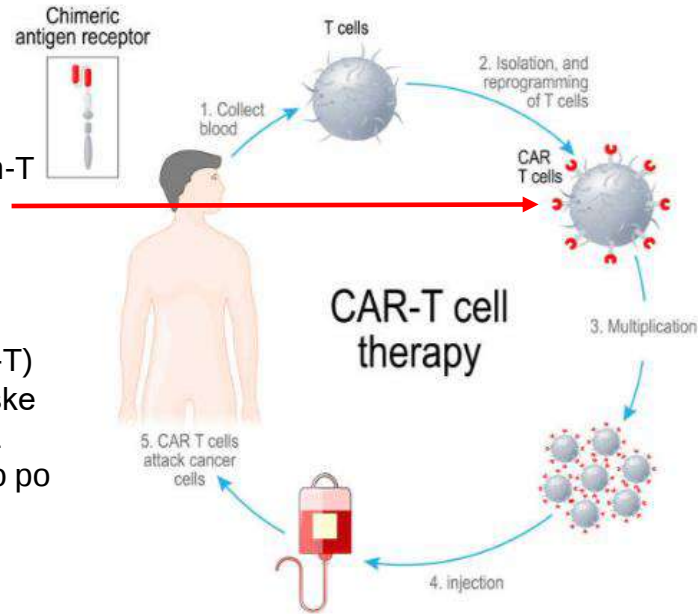


Celice CAR-T

celice CAR-T (chimeric antigen-receptor T-cells)

Bolniku vzamejo kri in *ex vivo* bolnikovim celicam-T dodajo površinski Ig (CAR-receptor), ki je usmerjen proti pomembnemu tumorskemu Ag, sledi multiplikacija in nato tako spremenjene celice-T infundirajo nazaj.

Gre za živo zdravilo, po infuziji se celice-T (CAR-T) dodatno razmnožijo in masovno uničujejo tumorske celice ⇒ *citokinski vihar* ⇒ *potrebna imunosupresija* ⇒ *okužbe* ... Celice CAR-T vztrajajo mes. do leta in patrolirajo po telesu ter odstranjujejo morebitno nove tumorske celice ...



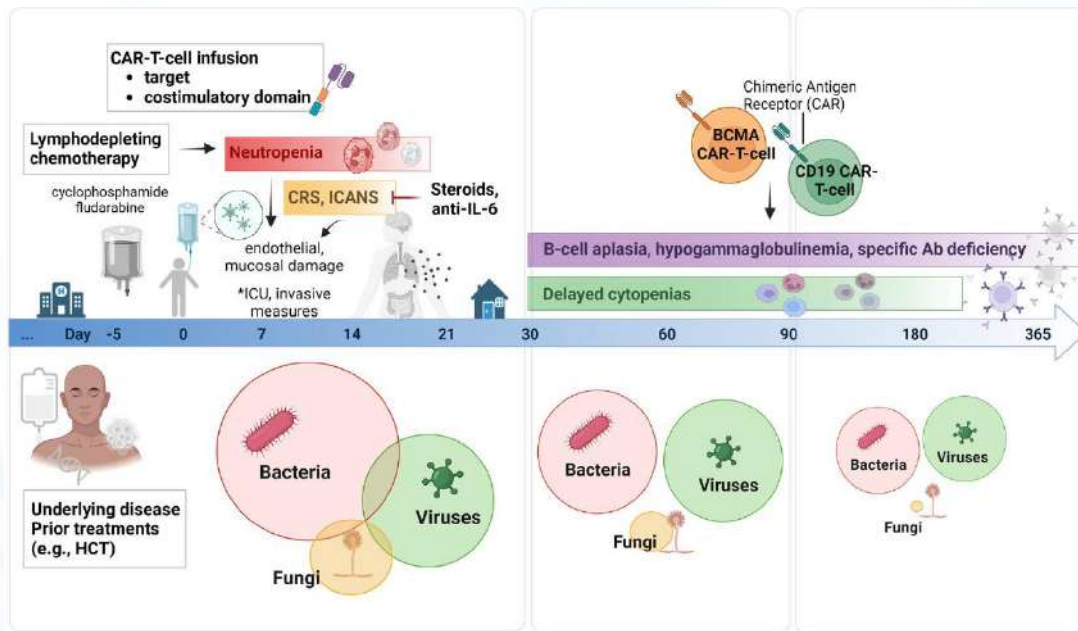
CAR-T celična terapija »living drug«: KLL, B-celični limfom, plazmocitom (raziskave: solidni tumorji, razl. avtoimunske bolezni);

Tveganje za infekcijo v različnih obdobjih po infuziji.

Akutna post CAR-T celična toksičnost (CRS: cytokine release syndrome; ICAHT: immune effector cell-associated hematotoxicity; ICANS: immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, HLH) in posledične citopenije (nevtropenija), dolgotrajna B-celična aplazija, ↓ Ab, ↓ IgG ⇒ ↑ tveganje za infekcije.

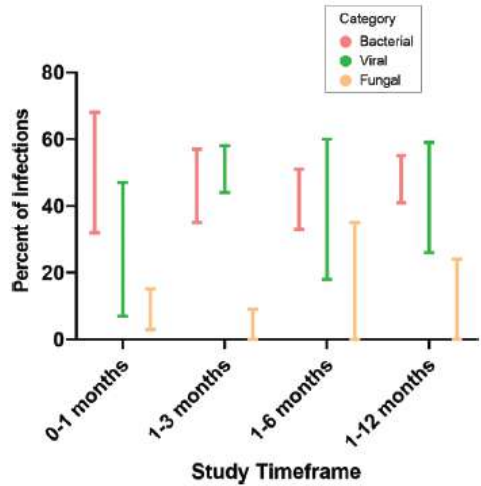
Po pogostnosti: bakterijske ⇒ virusne (CMV, herpesvirusi) ⇒ glivne okužbe.

Pomembna je profilaksa proti CMV, proti dol. bakterijam in glivam, nadomeščanje Ig in pravočasno cepljenje, svetovanje ...



CMV = virus citomegalije; CAR-T = celice CAR-T (angl. Chimeric Antigen Rceptor T cells); IgG = imunoglobulin G.

Relativna pogostnost bakterijskih, virusnih in glivnih okužb kot delež vseh okužb po CD19 CAR-T celični terapiji v različnih časovnih intervalih.



Timeframe	Bacterial cause	Viral cause	Fungal cause	References
0-1 month	32%-68%	7%-47%	3%-15%	35-38,40,49,50,57,59,79
1-3 months	35%-57%	44%-58%	0%-9%	35,38,59
1-6 months	33%-51%	18%-60%	0%-35%	37,46,49
1-12 months	41%-55%	26%-59%	0%-24%	40,49,59

TABLE 1 Guidelines and local practices for infection prevention in chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy recipients at the authors' centers and from published guidelines.

	EBMT/EHA (Europe)	Spanish group (Spain)	SFGM-TC (France)	Fred Hutch (US)	Dana Farber (US)	CHUV Lausanne (Switzerland)	LMU Munich (Germany)
Antibacterial prophylaxis	NR	NR	NR	FQ during neutropenia ^a	Levofloxacin 500 mg/day during neutropenia ^a	NR	Risk adapted ^b ; FQ during neutropenia ^a
Antifungal prophylaxis	Consider fluconazole, posaconazole, ^c or micafungin if severe or prolonged >14 days neutropenia, ^a and/or long-term or high dose (>3 days) of steroids or post-allo-HCT	Fluconazole (400 mg/day) during neutropenia ^a	Consider fluconazole or micafungin if severe neutropenia ^a >14 days, steroids >3 days, post-allo-HCT	Fluconazole (200 mg/day) during neutropenia ^a	No antifungal prophylaxis	Fluconazole (200 mg/day) during neutropenia ^a	No antifungal prophylaxis
Anti-mold prophylaxis	See above	Posaconazole 300 mg/day, ^c nebulized liposomal amphotericin B or micafungin if ≥4 lines of prior treatment, pre-CAR-T-cell infusion severe neutropenia ^a , higher dose of CAR-T-cells (>2 × 10 ⁷), previous IFI, tocilizumab, and/or steroids	Posaconazole (300 mg/day ^c) if post-allo-HCT or steroids or previous IFI	Posaconazole (300 mg/day ^c) if neutropenia ^a >20 days or steroids >3 days for at least 4 weeks after last dose of steroid (and after neutropenia resolution ^a)	No anti-mold prophylaxis	Posaconazole (300 mg/day ^c) if post-allo-HCT or steroids or previous IFI	Risk-adapted ^b (posaconazole ^c or micafungin during neutropenia ^a or extended steroid exposure)
Anti-PJP prophylaxis	TMP/SMX 1DS 3x/week (or SS 1x/day) Start at LD chemotherapy, continue for 1-year and until CD4 >200 cells/mm ³	TMP/SMX DS 3x/week Start 1 week pre-infusion (pause during neutropenia), continue until CD4 >200 cells/mm ³	TMP/SMX 1DS 3x/week (or SS 1x/day) Start at LD chemotherapy, continue for 1-year and until CD4 >200 cells/mm ³	TMP/SMX DS 2x/day on 2 consecutive days/week Start 21–28 days post-infusion, continue for at least 6 months	TMP/SMX 1DS 3x/week (or SS 1x/day) Start at LD chemotherapy, continue for at least 6 months or until CD4 >200 cells/mm ³	TMP/SMX 1DS 3x/week (or SS 1x/day) Start at LD chemotherapy, continue for at least 6 months or until CD4 >200 cells/mm ³	TMP/SMX 1DS 3x/week Start at LD chemotherapy, continue for at least 6 months or until CD4 >200 cells/mm ³

TABLE 1 (Continued)

	EBMT/EHA (Europe)	Spanish group (Spain)	SFGM-TC (France)	Fred Hutch (US)	Dana Farber (US)	CHUV Lausanne (Switzerland)	LMU Munich (Germany)
Antiviral prophylaxis	Acyclovir 800 mg 2×/day or valacyclovir 500 mg 2×/day Start at LD chemotherapy, continue for 1 year and until CD4 >200 cells/mm ³	Acyclovir 400–800 mg 2×/day At least 60–100 days after infusion	Acyclovir 800 mg 2×/day or valacyclovir 500 mg 2×/day Start at LD chemotherapy, continue for 1-year and until CD4 >200 cells/mm ³	Acyclovir 800 mg 2×/day or valacyclovir 500 mg 2×/day Start at lymphodepleting chemotherapy, continue for at least 1 year	Acyclovir 400 mg 3×/day or valacyclovir 500 mg 2×/day Start at LD chemotherapy, continue for at least 6 months or until CD4 >200 cells/mm ³	Valacyclovir 500 mg 2×/day for 6–12 months	Acyclovir 400 mg 2×/day Start at LD chemotherapy, continue for at least 6 months or until CD4 >200 cells/mm ³
CMV monitoring	As clinically indicated	NR	Consider in CMV seropositive patients at high risk Weekly monitoring	Patients treated with >3 days of steroids Weekly until 1 month after last dose of steroid	Strongly consider monitoring for patients receiving >5 doses dexamethasone	Consider in CMV seropositive patients at high risk Weekly/biweekly monitoring	NR
Preemptive threshold	–	NR		150 IU/mL (plasma)	None	None	None

Abbreviations: Allo-HCT, allogeneic hematopoietic cell transplant; CHUV, Lausanne University Hospital; CMV, cytomegalovirus; DS, double strength; EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; FQ, fluoroquinolone (levofloxacin 750 mg PO daily); IFI, invasive fungal infection; LD, lymphodepleting; LMU, Ludwig Maximilian University of Munich; NR, not recommended; PjP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; SFGM-TC, Société de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire; SS, single strength; TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole.

^aNeutropenia defined as absolute neutrophil count <500 cell/mm³; resolution: first of 3 days ≥500 cell/mm³.

^bAdapted to baseline CAR-Hematotox score or other pertinent risk factors for prolonged severe neutropenia (absolute neutrophil count <500 cell/mm³ for ≥7 days) such as underlying bone marrow infiltration.

^cPosaconazole 200 mg every 12 h on first day then 300 mg/day.

Splenektomiran bolnik

Kaj je pomembno?

Pri osebah brez vranice je **vsako vročinsko stanje potrebno obravnavati kot sepsa** in po **odvzemu HK** pričeti z antibiotičnim zdravljenjem s cefalosporinom III. generacije:

- Cefotaksim ali ceftriakson i.v.
- Okužbe s kapsuliranimi bakterijami: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b, *N. meningitidis*.
- Pa tudi: *Capnocytophaga canimorsus*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Salmonella*, *Bartonella*, *Babesia*.



Splenektomiran bolnik

Kaj je pomembno?

Pri osebah brez vranice **preprečujemo okužbe na 3 načine:**

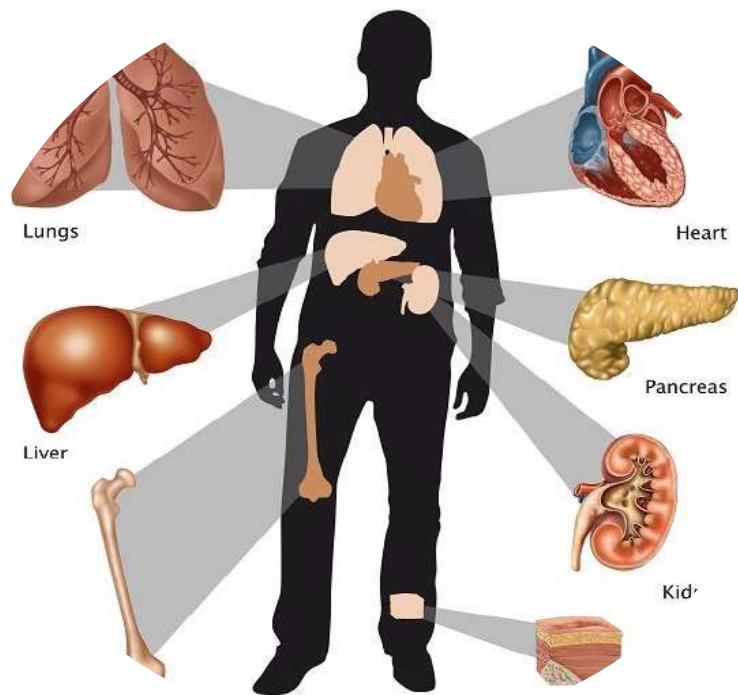
- S preventivnim dajanjem antibiotikov.
- S cepljenjem.
- Z izobraževanjem: - karton v zdr. izkaznici ali zapestnica (treba je informirati tudi partnerje ...).
 - ob vročinskem stanju $\Rightarrow$ k zdravniku (tudi, če cepljen).
 - odročni kraji $\Rightarrow$ s seboj antibiotik.
 - ugriz psa/mačke $\Rightarrow$ amoksicilin-klavulanska kislina.
 - zaščita pred vbodom klopa $\Rightarrow$ babesia.

Priporočila za cepljenje in antibiotično profilakso po splenektomiji

Priporočljivo 4 – 6 tednov pred načrtovano splenektomijo (oz. 2 tedna po operaciji)

Cepljenje	Starost ob pričetku cepljenja	Shema cepljenja	Poživitveni odmerek
Pnevmokok	0 – 6 m	3 KPC v razmaku vsaj 1 m	1 KPC v drugem letu + PS23 pri 24 m
	7 – 11 m 12 – 59 m	2 KPC v razmaku vsaj 1 m 2 KPC v razmaku vsaj 2 m	1 KPC v drugem letu + PS23 pri 24 m PS23 po 2 m
	5 let in več	1 KPC	PS23 po 2 m
Meningokok	<12 m	2 MenB v razmaku 2 m 2 MCV4 v razmaku 2 m	1 MenB pri 12 – 23 m 1 MCV4 pri 12 m
	12 m ali več	2 MenB v razmaku 2 m pri otrocih do 10 let in vsaj 1 m pri starejših 1 MCV4	1 MenB po 12 – 23 m pri otroku, ki je bil prvič cepljen pri 12 – 23 m 1 MCV4 po 12 m v primeru epidemije ali poti v endemske kraje
Hib	< 18 m	redni program	
	starejši necepljeni	1 odmerek	
gripa	6 m – 9 let, necepljeni	2 odmerka v razmaku 1 m	vsako leto
	ostali	1 odmerek	vsako leto
Antibiotična profilaksa	otroci < 5 let otroci > 5 let odrasli	pen V 250.000 IE/12 h pen V 500.000 IE /12 h pen V 1.000.000 IE/12 h	2 leti po splenektomiji oz. do 5. leta starosti
ali	otroci odrasli	amoksisicilin 20 mg/kg/dan amoksisicilin 500 mg/12 h	
alergija na penicilin	otroci odrasli	klaritromicin 7.5mg/kg/dan klaritromicin 500 mg/dan	

OKUŽBE po Tx organov in tkiv



Urnik okužb po presaditvi čvrstih organov

Čas po presaditvi	Zgodnje obdobje (1. mes.)	Srednje obdobje (2-6 mes.)	Pozno obdobje (>6 mes.)
Infekcijske bolezni	- ok., povezane s krg posegom, - ok, povezane z EIZ, - ok. z VOB, - ok. katetrov, ran, limfokele itd., - ok. zaradi »puščanja« anastomoz, - CD kolitis.	S profilakso proti PCP, CMV, HBV: - ok. z virusom BK, - CD kolitis, - ok. s HCV, - ok. z <i>Listeria monocytogenes</i>, - kriptokokoza, - tuberkuloza, - ok. s <i>Strongiloides stercoralis</i> Brez profilakse: vse kot pri profilaksi plus: - ok. s herpesvirusi, - PCP, - ok. s HBV, - ok. s <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Nocardia</i> spp. Velja za vse bolnike: - norovirusi, - nevarni respiratorni virusi: influenca, parainfluenca, RSV, adenovirusi.	- DPP, - ok. sečil, - PCP, - pozna CMV ok., - ok. z <i>Listeria monocytogenes</i>, - IGO, - ok. z drugimi virusi, kot so: HBV, HCV, virus JC, HSV, - ok. z <i>Nocardia</i> spp., - ok. z <i>Rodococcus</i> spp., - PTLB, - kožni rak, - norovirusi, - nevarni respiratorni virusi: influenca, parainfluenca, RSV, adenovirusi.

Urnik okužb po presaditvi krvotvornih matičnih celic

Čas po PKMC	Zgodnje obdobje (<30 dni)	Srednje obdobje (30-100 dni)	Pozno obdobje (>100 dni)
imunska pomanjkljivost	• nevtropenija, • vnetje sluznic, • akutna GVHD	• motena predvsem celična imunost, • akutna in kronična GVHD	• motena celična in • humoralna imunost, • kronična GVHD
bakterije	• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, • <i>Staphylococcus aureus</i>, • KNS, • zeleneči streptokoki, • enterobakterije	• <i>S. aureus</i>, • KNS, • zeleneči streptokoki, • <i>P. aeruginosa</i>, • enterokoki	• <i>Haemophilus influenzae</i>, • <i>Streptococcus pneumoniae</i>
glive	• <i>Candida</i> spp., • <i>Aspergillus</i> spp.	• <i>Candida</i> spp., • <i>Aspergillus</i> spp., • <i>Pneumocystis jirovecii</i>	• <i>Candida</i> spp., • <i>P. jirovecii</i>
virusi	• HSV, • respiratorni in enterični virusi	• EBV, • CMV, • respiratorni in enterični virusi	• VZV, • EBV, • CMV, • respiratorni in enterični

A large, light orange oval shape centered on a white background, containing two lines of black text.

Oportunistične
okužbe

Oportunistični
mikrobi

Pneumocystis jirovecii pljučnica (PCP)

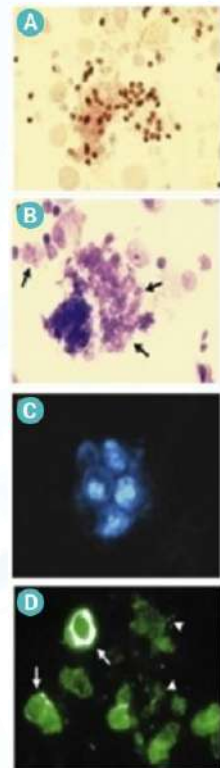
Incidenca raste: zlasti pri ne-HIV populaciji ⇒ ker je vse več oseb z IM.

BISTVENO ⇒ v določenih subpopulacijah oseb z IM je pogostejša in lahko jo
PREPREČIMO!

Kl.sl.: začne se z **dispnejo** (ob naporu) ⇒ **vročina** ⇒ **kašelj** (suh, dražeč → belo...).

Dg: lab: CRP norm/nizek, ↑ **LDH** ⇒ primeren za sledenje (ko pljučnica);

S-BDG ⇒ pogosto velike vrednosti > 300 oz. > 500 pg/mL (norm: 80 pg/mL).



Spremembe na pljučih (PCP)

Rtg pc ⇒ intersticij
v začetku lahko normalen.

1.dan



27.dan



31.dan



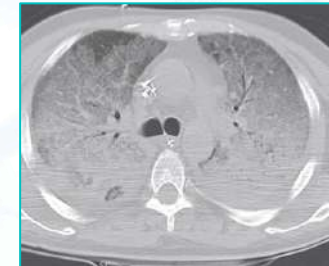
1.dan



12.dan

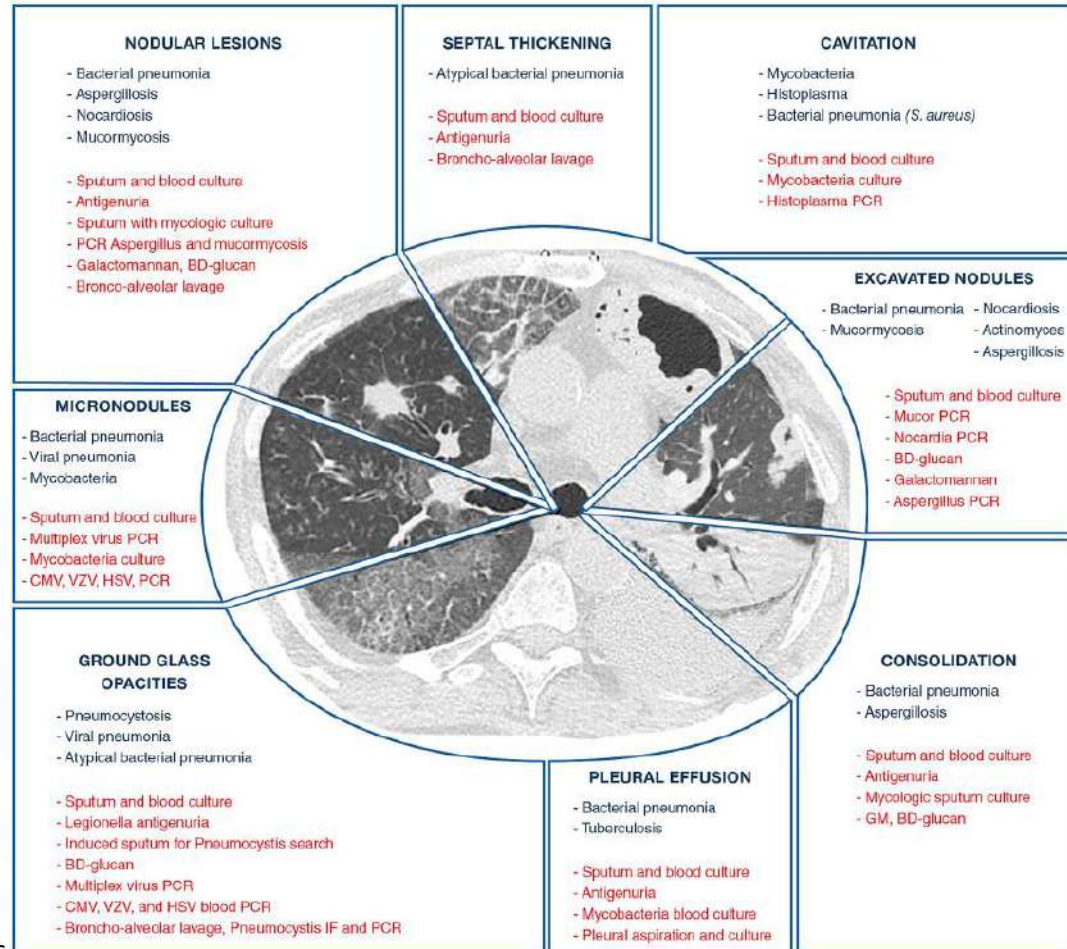


15.dan

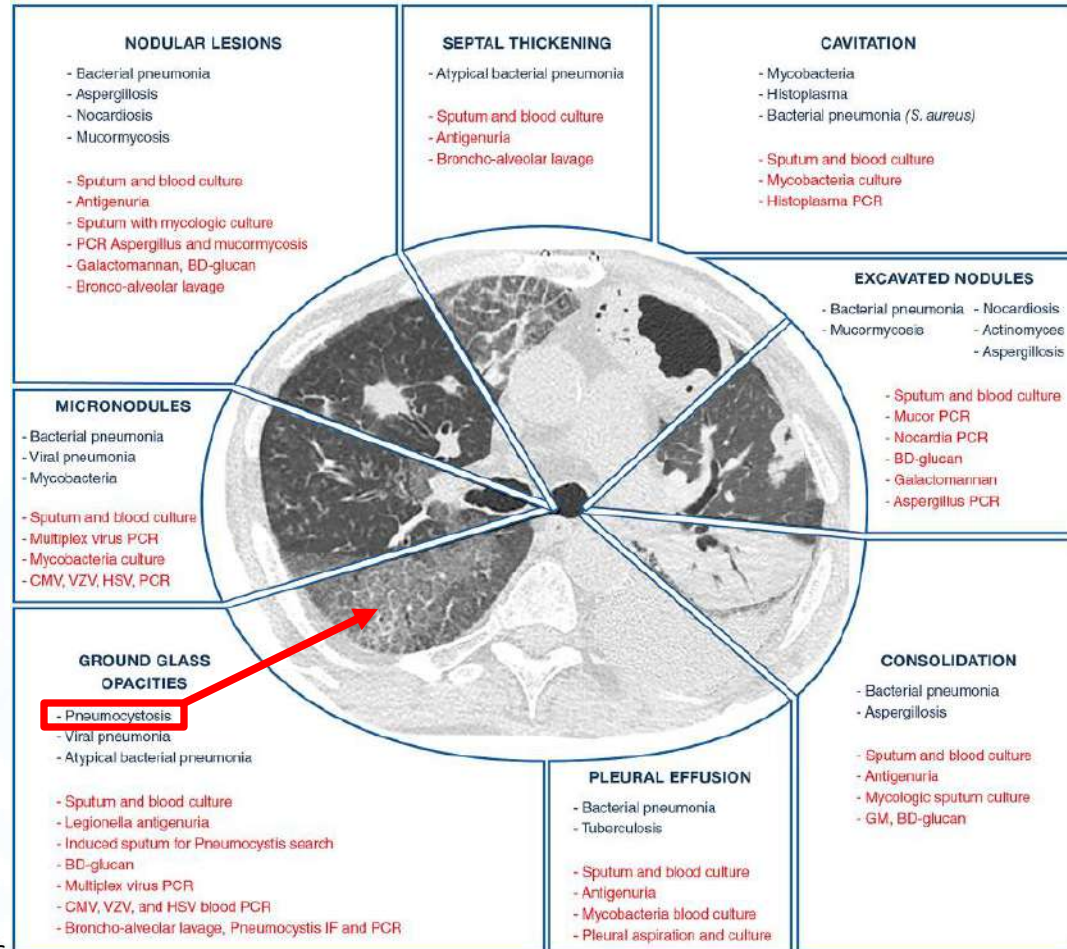


CT ⇒ difuz. mlečno steklo
⇒ pnevmotoraks, kavitacije
⇒ norm. CT: ↑ NNV

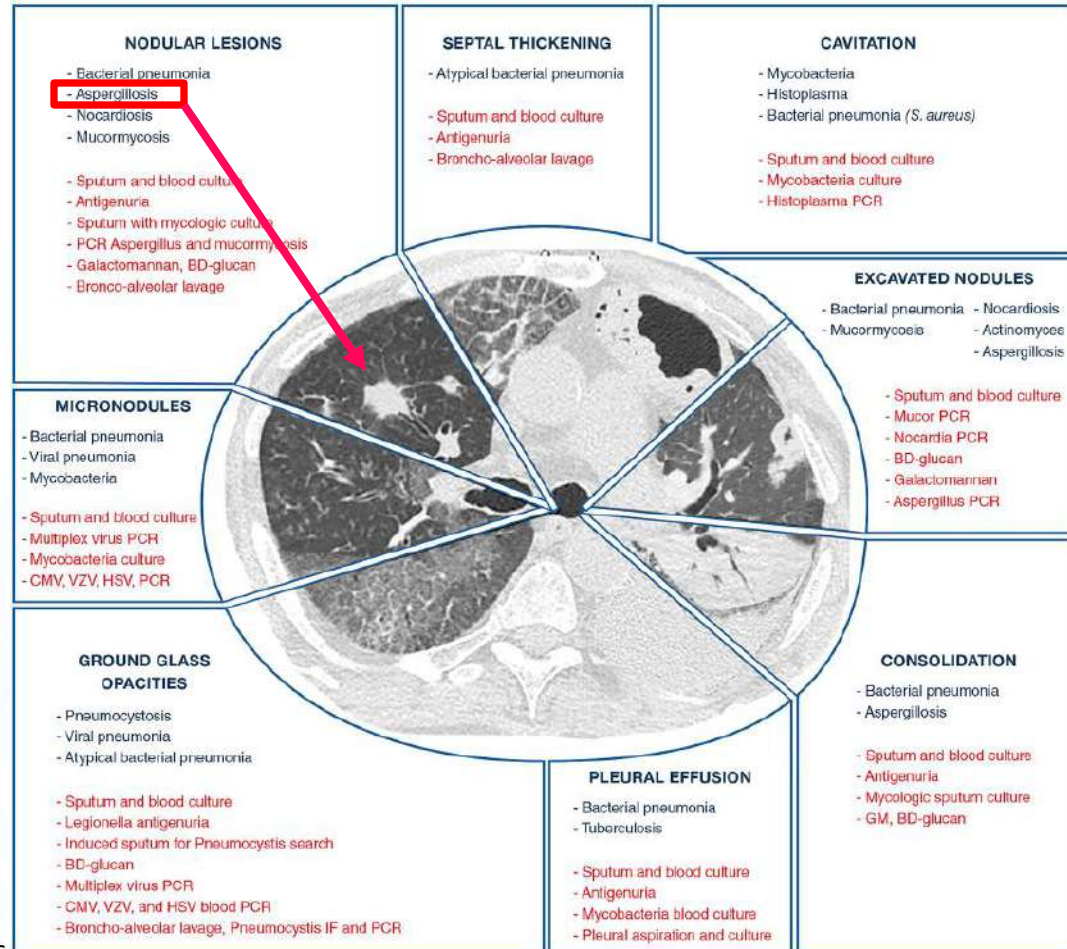
Etiologija respiratornih okužb glede na CT posnetek



BDG in spremembe na CT pljuč

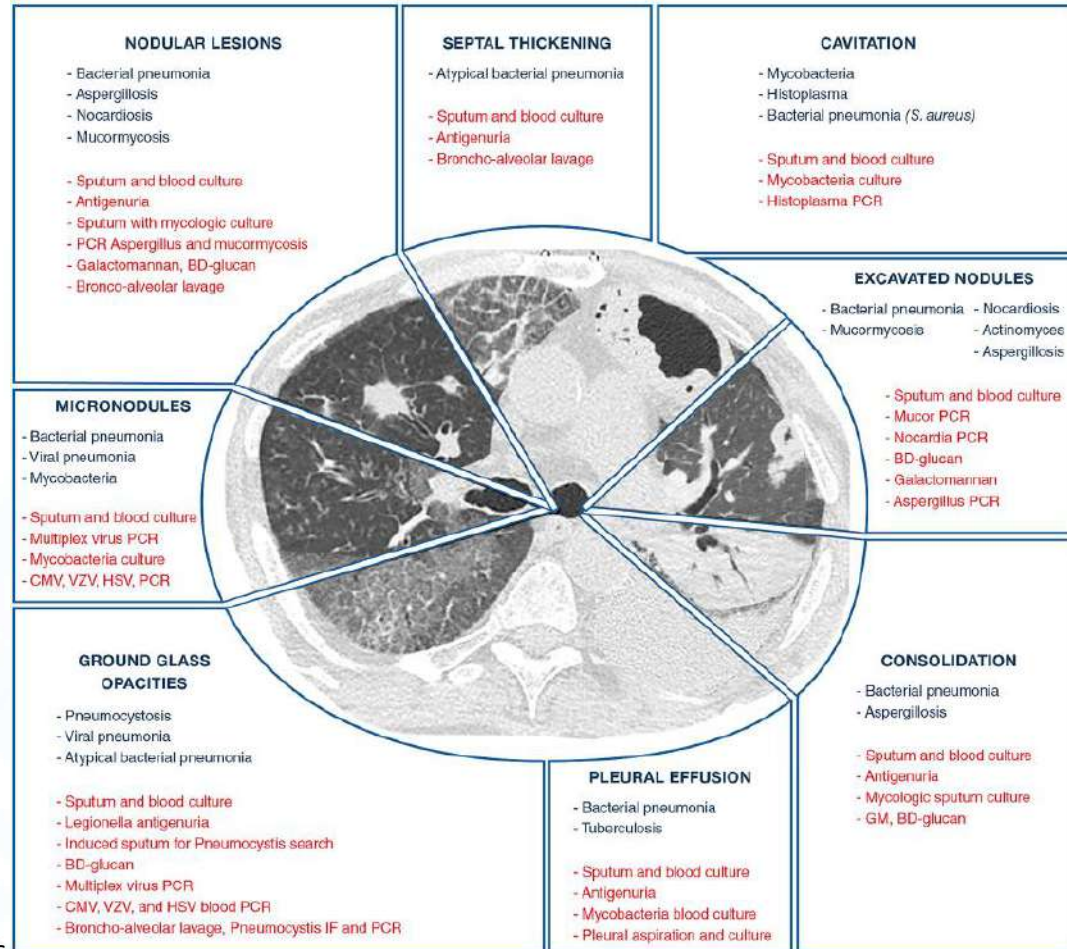


BDG in spremembe na CT pljuč

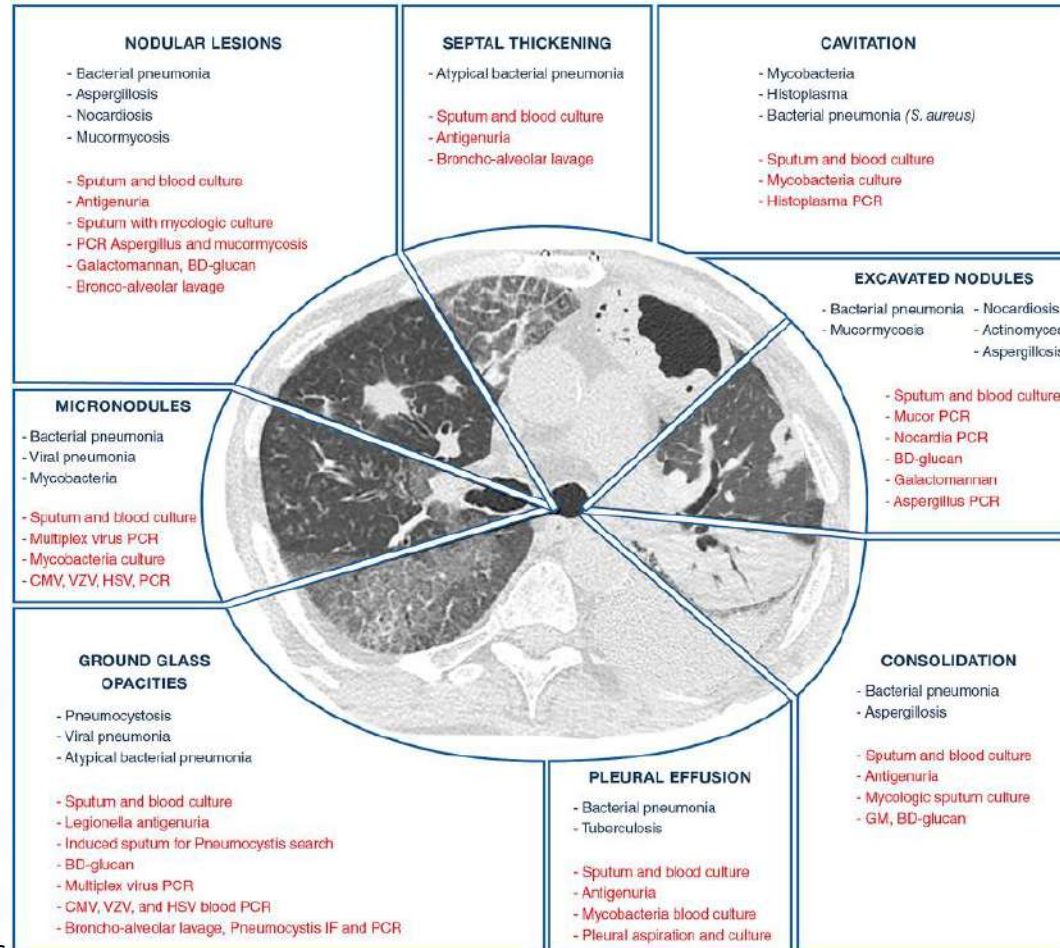


BDG in spremembe na CT pljuč

Kandidoza



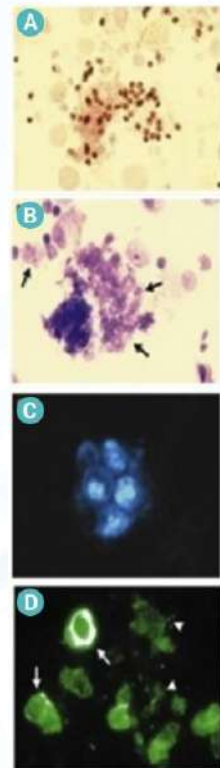
BDG in spremembe na CT pljuč



Profilaksa (PCP)

Kdaj profilaksa proti PCP ?

- **HIV/aids:** $CD4 < 200/mm^3$
- **Po Tx čvrstih organov (PČO) in alogenski PKMC**
- **Glukokortikoidi:** npr. metilprednisolon (MP): $\geq 16 \text{ mg/d}$, ≥ 4 tedne,
- **Druga imunosupresivna zdravila:** rituksimab, anti CD52, anti-TNF, JAK zaviralci
- **Onkološki bolniki:**
 - ⇒ $MP \geq 16 \text{ mg/d}$, ≥ 4 tedne,
 - ⇒ ALL, PKMC, anti-CD52, fludarabin/ciklofosfamid/rituksimab, temozolamid,
 - ⇒ izbirno: R-CHOP, nukleozidni analogi: fludarabin, cladribin, mikofenolat mofetil.



Diagnostika (PCP)

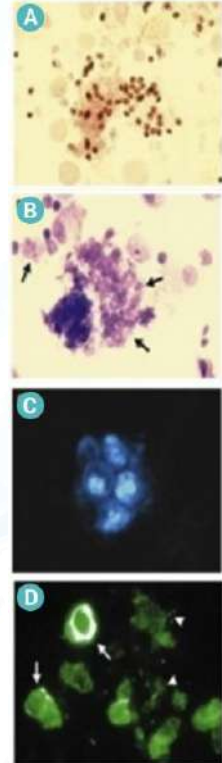
Bronhoskopija: BAL $\Rightarrow$ PCR:

Profilaksa (PCP)

Primarna profilaksa: **TMP/SMX**; Ta je ključna in najpomembnejša!

Alternativa: Dapson itd.

Zdravljenje: **TMP/SMX,**



VZV: PASOVEC (HZ)

(herpes zoster): nevro-dermatološka bolezen

- **Pri osebah z IM je bolezen hujša:** prizadetih več dermatomov, lahko diseminiran, kefalni zoster ⇒ oftalmični , otogeni (Ramsey-Hunt sy), encefalitis, ↑ **CVI** itd.
- Najbolj se bojimo **PHN**, ki je lahko zelo dolgotrajna in ti spremeni, uniči življenje!
- Zelo pomembno je čimprejšnje zdravljenje.
- Še pomembnejše pa je **preprečevanje**:
 - ⇒ **VZV IVlg** za osebe z IM in so izpostavljene noricam/pasovcu,
 - ⇒ **cepljenje – Shingrix.**



PASOVEC

(herpes zoster): nevro-dermatološka bolezen



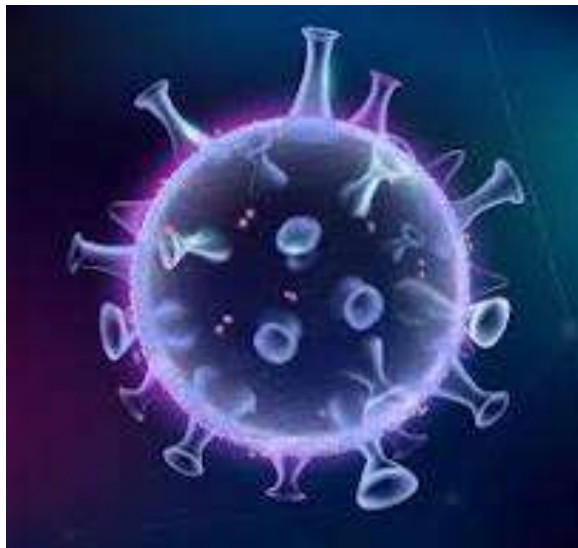
Cepljenje proti HZ - Shingrix

- Rekombinantno cepivo,
- Indikacije: za osebe z IM* (≥ 18 let): ZZZS, za ≥ 60 let (> 50 let): samoplačniško,
- ne glede na prebolelost noric ali HZ,
- Režim cepljenja: 2 odmerka: 0 in nato 2-6 mes. (IM: 0 in nato 1-2 mes.), revakcinacija: ni potrebna,
- Učinkovitost: za 97 % zmanjša pojavnost HZ, za 100 % zmanjša pojavnost PHN,
- Neželeni učinki: je zelo reaktogeno $\Rightarrow$ v 10 % lokalne in sistemske reakcije; trajajo 1 – 2 dni,
- Sočasno cepljenje: gripa, pnevmokok, Di/Te/Per.

<https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/navodila-in-priporocila-za-cepljenje/>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_sl.pdf.

CMV



CMV: “Troll” za osebe z imunskimi motnjami



Življenjski krog CMV

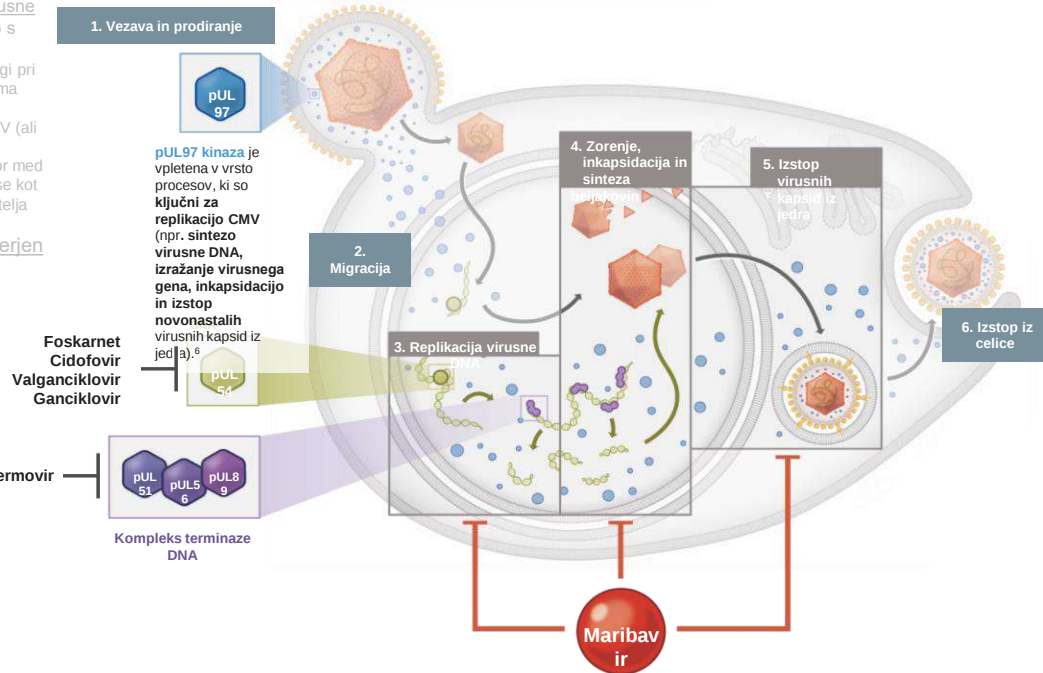
CMV UL97 protein kinaza je encim, ki fosforilira številne virusne in celične beljakovine, vključno s ppUL44.^{1,2}

- Ima skupne lastnosti s homologi pri drugih herpesvirusih, vendar ima tudi več posebnih značilnosti.
- Je sestavni del tegumenta CMV (ali virusnega matriksa – skupka beljakovin, ki zapolnjuje prostor med ovojnico in nukleokapsido) in se kot taka sprosti v citoplazmo gostitelja ob okužbi.
- **Maribavir** je tarčno usmerjen v UL97 protein kinazo.

UL54 protein kinaza (DNA-polimeraza) je tarča protivirusnih zdravil GCV, VGCV, FOS³ in CDV.⁴

Kompleks terminaze CMV DNA vključuje beljakovini UL56 in UL89 ter še z drugimi beljakovinami prispeva k procesu cepitve in pakiranja DNA; funkcionalni pakirni holokompleks je heterooligomer, sestavljen iz beljakovin pUL56, pUL89 in pUL51.³

- LET je tarčno usmerjen v mehanizem, ki je odvisen od interakcije pUL56, pUL89 in pUL51.³



1. Vežava in prodiranje

- Okužba s CMV se začne, ko se virusni glikoproteini (npr. gB in gH) vežejo na gostiteljsko celico prek **posebnih receptorjev** (npr. trombocitnega rastnega faktorja α).^{5,6}
 - **Primarna okužba** običajno poteka prek **epitelijskih celic sluznice, lahko pa tudi prek fibroblastov, endotelijskih celic ali celic mieloide vrste**.
- CMV vstopi v celice z neposredno fuzijo s celično membrano ali z endocitozo.⁵
 - CMV nato sprosti beljakovine tegumenta in nukleokapsido v gostiteljsko citoplazmo.

2. Migracija

Nukleokapside se transportirajo v gostiteljsko jedro, tam pa se sprosti DNA virusa.⁵

3. Replikacija

S sprostitvijo virusne DNA se sproži izražanje genov, ki povzročijo:⁵

- **replikacijo** in zorenje virusne DNA;
- inkapsulacijo virusne DNA kot kapsid na jedrni membrani.

4. Zorenje, inkapsidacija in sinteza beljakovin

Po inkapsulaciji se DNA iz jedra premakne v citoplazmo.⁷

- V gostiteljskem ER-Golgijevem aparatu nastane **sekundarna ovojnica**.⁵
- **Temu** sledi sestavljanje končne ovojnice (kompleksen dvostopenjski proces).⁵

5. Izstop virusnih kapsidov

Novi CMV se izloči iz celice **z eksocitozo** na celični membrani.^{5,8}

6. Nadaljevanje okužbe

Sproščanje virusa spremlja liza (smrt) gostiteljske celice.^{5,8}

- Novi virioni okužijo druge celice v bolnikovem telesu in se še naprej razmnožujejo, povečujejo virusno breme ter povečujejo tveganje za bolezn, obolenost in umrljivost, povezane s CMV.

CDV = cidofovir; CMV = citomegalovirus; DNA = deoksiribonukleinska kislina (deoxyribonucleic acid); ER = endoplazemski retikulum; FOS = foskarnet; GCV = ganciklovir; LET = letermovir; VGCV = valganciklovir.

1. Prichard MN. Rev Med Virol. 2009;19:215–29; 2. Wolf DG, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:1895–900; 3. Ligat G, et al. FEMS Microbiol Rev. 2018;42:137–45; 4. El Chaer F, et al. Blood. 2016;128:2624–36; 5. Crough T, Khanna R. Clin Microbiol Rev. 2009;22:76–98; 6. van Damme E, et al. Front Microbiol. 2014;5:218; 7. Mettenleiter TC, et al. Virus Res. 2009;143:222–34; 8. Fishman JA. Am J Transplant. 2013;13(suppl 3):1–8.

Imunsko zdrave osebe



- CMV je virus z dvojnovijačno DNA, ki spada v družino virusov *Herpesviridae*.¹
- CMV se prenaša s telesnimi tekočinami (npr. krvjo, slino, spermo, urinom), presajenim tkivom/organom ali z matere na plod.^{1,2}
- Po primarni okužbi CMV vzpostavi vseživljenjsko latenco v človeškem telesu. Oseba se lahko tudi ponovno okuži z drugim sevom virusa.^{1,3}



- CMV je splošno razširjen.¹
- V odrasli dobi je seropozitivnost ocenjena na 45 % v razvitih državah in skoraj 100 % v državah v razvoju.⁴

Pri imunsko zdravih je **primarna CMV** okužba večinoma brezsíptomna, včasih pride do blage kl. slike – infekcijski mononukleozi podobna bolezen (CMV IM).

Reaktivacija je nepomembna – ne pride do CMV bolezni.¹

Latentni CMV se lahko nevarno reaktivira predvsem pri osebah z hudimi imunskimi motnjami (PČO, PKMC, aktivni hemato-onkološki rak, določena imunosupresivna Th itd.).¹

SIMPTOMI



CMV = citomegalovirus; DNA = deoksiribonukleinska kislina (deoxyribonucleic acid); PKMC = presaditev krvotvornih matičnih celic.

1. Crough T, Khanna R. Clin Microbiol Rev. 2009;22:76–98; 2. Tomblyn M, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:1143–238; 3. Azevedo LS, et al. Clinics (Sao Paulo). 2015;70:515–23;

4. Al Mana H, et al. Pathogens. 2019;8:213.

Osebe z imunskimi motnjami (IM)



- CMV je virus z dvojnovijačno DNA, ki spada v družino virusov *Herpesviridae*.¹
- CMV se prenaša s telesnimi tekočinami (npr. krvjo, slino, spermo, urinom), presajenim tkivom/organom ali z matere na plod.^{1,2}
- Po primarni okužbi CMV vzpostavi vseživljenjsko latenco v človeškem telesu. Oseba se lahko tudi ponovno okuži z drugim sevom virusa.^{1,3}



- CMV je splošno razširjen.¹
- V odrasli dobi je seropozitivnost ocenjena na 45 % v razvitih državah in skoraj 100 % v državah v razvoju.⁴

Osebe z imunskimi motnjami:

Primarna okužba, ki se je zelo bojimo in **Reaktivacija**: latentna CMV se lahko nevarno reaktivira predvsem pri osebah z hudimi imunskimi motnjami: PČO, PKMC, aktivni hemato-onkološki rak, določena imunosupresivna Th, CAR-T zdravljenje itd.

Na voljo imamo različne preventivne strategije: profilaksa, pre-emptive, CMI assays: Q-specif. T-celice proti CMV
Q MONITOR: celoten T-celični odziv

SIMPTOM



CMV = citomegalovirus; DNA = deoksiribonukleinska kislina (deoxyribonucleic acid); PKMC = presaditev krvotvornih matičnih celic.

1. Crough T, Khanna R. Clin Microbiol Rev. 2009;22:76–98; 2. Tomblyn M, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:1143–238; 3. Azevedo LS, et al. Clinics (Sao Paulo). 2015;70:515–23;

4. Al Mana H, et al. Pathogens. 2019;8:213.

CMV okužba (CMV DNA-emija, CMV viremija, CMV VB): replikacija virusa

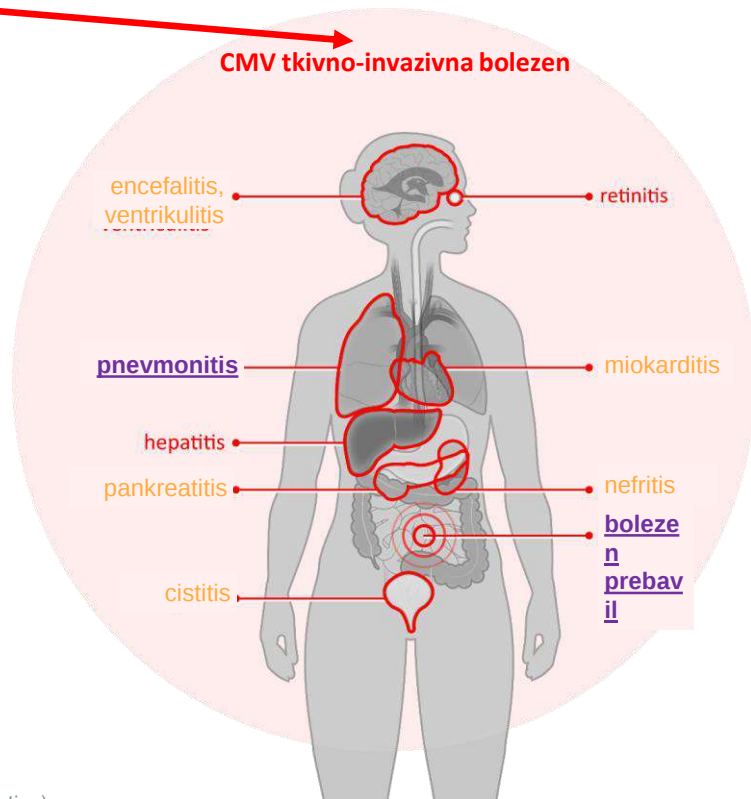
CMV bolezen

CMV sindrom

(Infekcijski mononukleozni podobna bolezen)

- Odsotnost tkivno-specifičnih simptomov/znakov,
- Prisotna CMV viremija (DNA-emija, virusno breme)
- $Z \geq 2$ od naslednjih:
 - Vročina $\geq 38^\circ\text{C} \geq 2$ dni,
 - Pojav splošnega slabega počutja ali povečano splošno slabo počutje ali pojav utrujenosti ali povečana utrujenost,
 - Levkopenija ali nevtropenija pri 2 ločenih meritvah v razmiku ≥ 24 ur,
 - $\geq 5\%$ reaktivnih limfocitov,
 - Trombocitopenija,
 - Zvišana raven jetrne aminotransferaze.

CMV tkivno-invazivna bolezen





Indirektni učinki CMV:

Povzroči dodatno imunosupresijo ⇒
zato vedno išči še morebitne druge oportunistične okužbe in obratno (npr. PCP, druge glive ...).

Indirektni učinki pri Tx (↓ preživetje presadka):

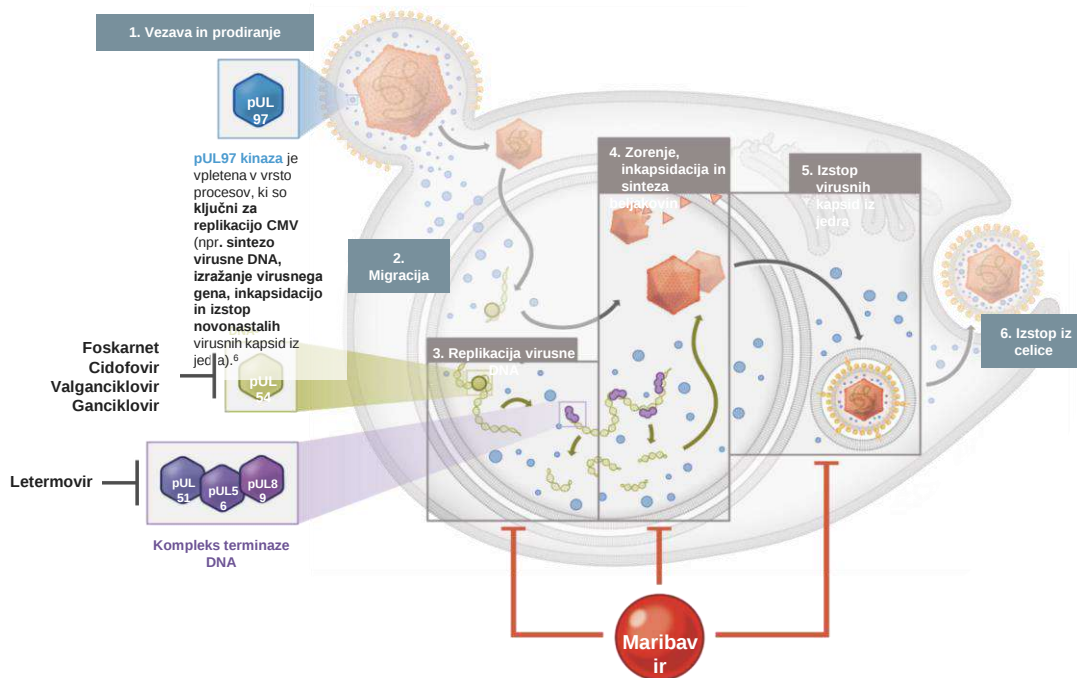
Ledvica: intersticijska fibroza/tubularna atrofija

Srce: vaskulopatija

Pljuča: bronhiolitis

Jetra: obliteracija žolčnih poti

V življenjskem krogu CMV je več tarč za protivirusna zdravila



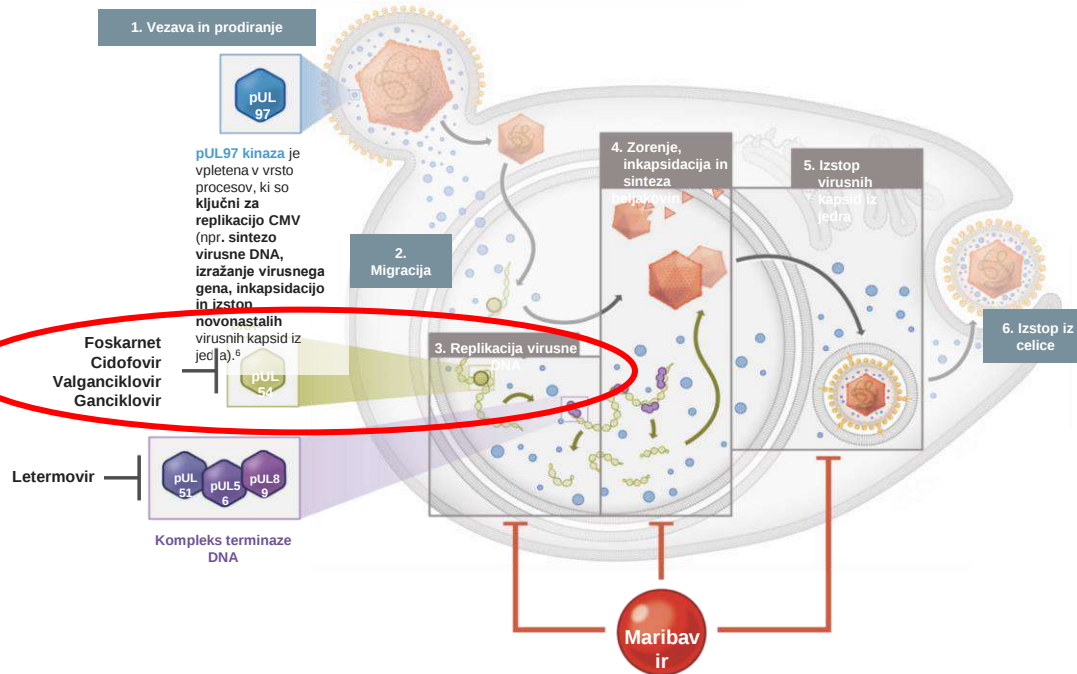
CDV = cidofovir; CMV = citomegalovirus; DNA = deoksiribonukleinska kislina (deoxyribonucleic acid); ER = endoplazemski retikulum; FOS = foskarnet; GCV = ganciklovir; LET = leternovir; VGCV = valganciklovir.

1. Prichard MN. Rev Med Virol. 2009;19:215–29; 2. Wolf DG, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:1895–900; 3. Ligat G, et al. FEMS Microbiol Rev. 2018;42:137–45; 4. El Chaer F, et al. Blood. 2016;128:2624–36; 5. Crough T, Khanna R. Clin Microbiol Rev. 2009;22:76–98; 6. van Damme E, et al. Front Microbiol. 2014;5:218; 7. Mettenleiter TC, et al. Virus Res. 2009;143:222–34; 8. Fishman JA. Am J Transplant. 2013;13(suppl 3):1–8.

Standardna anti-CMV zdravila

UL54 protein kinaza
(**DNA-polimeraza**) je tarča
protivirusnih zdravil:
vGCV, GCV, FOS³ in CDV.⁴

problem: neželeni učinki
mielotoksičnost, nefrotoksičnost



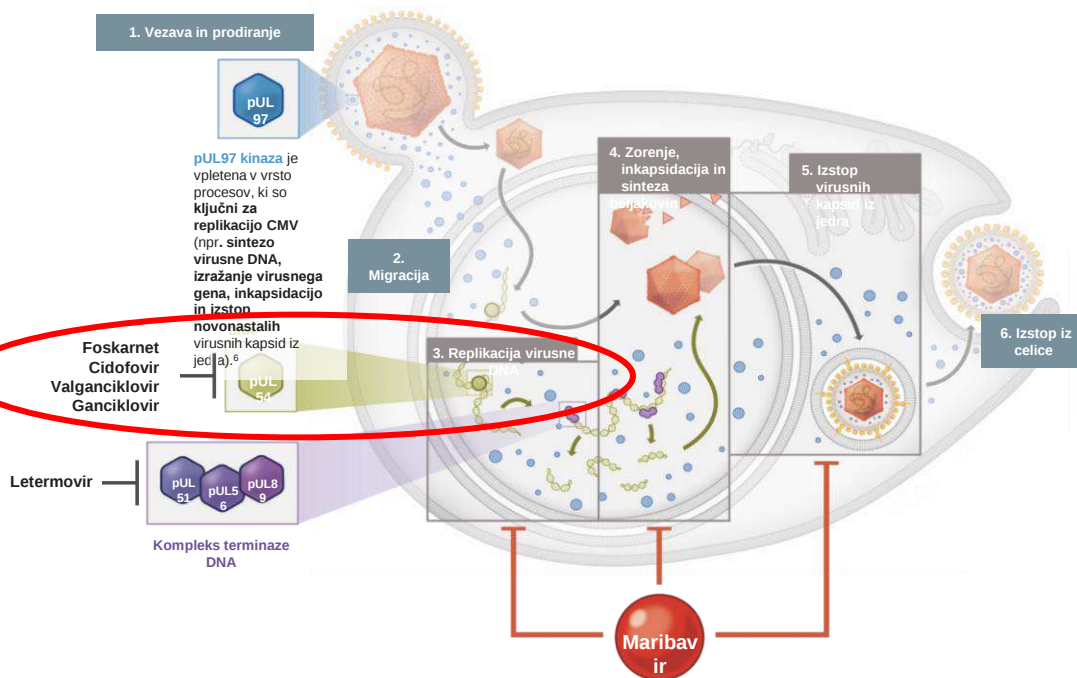
CDV = cidofovir; CMV = citomegalovirus; DNA = deoksiribonukleinska kislina (deoxyribonucleic acid); ER = endoplazemski retikulum; FOS = foscarnet; GCV = ganciklovir; LET = letermovir; VGCV = valganciklovir.

1. Prichard MN. Rev Med Virol. 2009;19:215–29; 2. Wolf DG, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:1895–900; 3. Ligat G, et al. FEMS Microbiol Rev. 2018;42:137–45; 4. El Chaer F, et al. Blood. 2016;128:2624–36; 5. Crough T, Khanna R. Clin Microbiol Rev. 2009;22:76–98; 6. van Damme E, et al. Front Microbiol. 2014;5:218; 7. Mettenleiter TC, et al. Virus Res. 2009;143:222–34; 8. Fishman JA. Am J Transplant. 2013;13(suppl 3):1–8.

Standardna anti-CMV zdravila

UL54 protein kinaza
(**DNA-polimeraza**) je tarča
protivirusnih zdravil:
vGCV, GCV, FOS³ in CDV.⁴

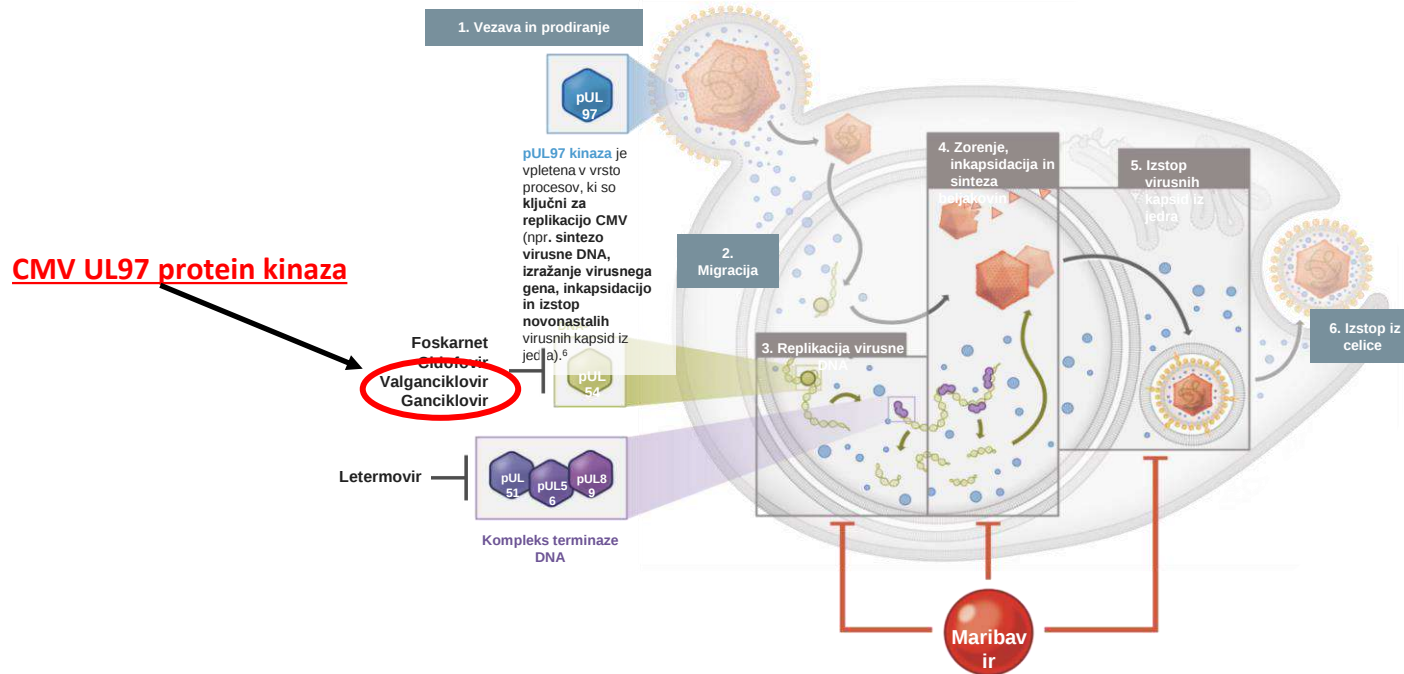
problem: neželeni učinki
mielotoksičnost,
nefrotoksičnost



CDV = cidofovir; CMV = citomegalovirus; DNA = deoksiribonukleinska kislina (deoxyribonucleic acid); ER = endoplazemski retikulum; FOS = foskarnet; GCV = ganciklovir; LET = letermovir; VGCV = valganciklovir.

1. Prichard MN. Rev Med Virol. 2009;19:215–29; 2. Wolf DG, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:1895–900; 3. Ligat G, et al. FEMS Microbiol Rev. 2018;42:137–45; 4. El Chaer F, et al. Blood. 2016;128:2624–36; 5. Crough T, Khanna R. Clin Microbiol Rev. 2009;22:76–98; 6. van Damme E, et al. Front Microbiol. 2014;5:218; 7. Mettenleiter TC, et al. Virus Res. 2009;143:222–34; 8. Fishman JA. Am J Transplant. 2013;13(suppl 3):1–8.

Standardna anti-CMV zdravila



CDV = cidofovir; CMV = citomegalovirus; DNA = deoksiribonukleinska kislina (deoxyribonucleic acid); ER = endoplazemski retikulum; FOS = foskarnet;

GCV = ganciklovir; LET = letermovir; VGCV = valganciklovir.

1. Prichard MN. Rev Med Virol. 2009;19:215–29; 2. Wolf DG, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:1895–900; 3. Ligat G, et al. FEMS Microbiol Rev. 2018;42:137–45; 4. El Chaer F, et al. Blood. 2016;128:2624–36; 5. Crough T, Khanna R. Clin Microbiol Rev. 2009;22:76–98; 6. van Damme E, et al. Front Microbiol. 2014;5:218; 7. Mettenleiter TC, et al. Virus Res. 2009;143:222–34; 8. Fishman JA. Am J Transplant. 2013;13(suppl 3):1–8.

Novo zdravilo: MARIBAVIR

CMV UL97 protein kinaza

je tarča za **Maribavir**

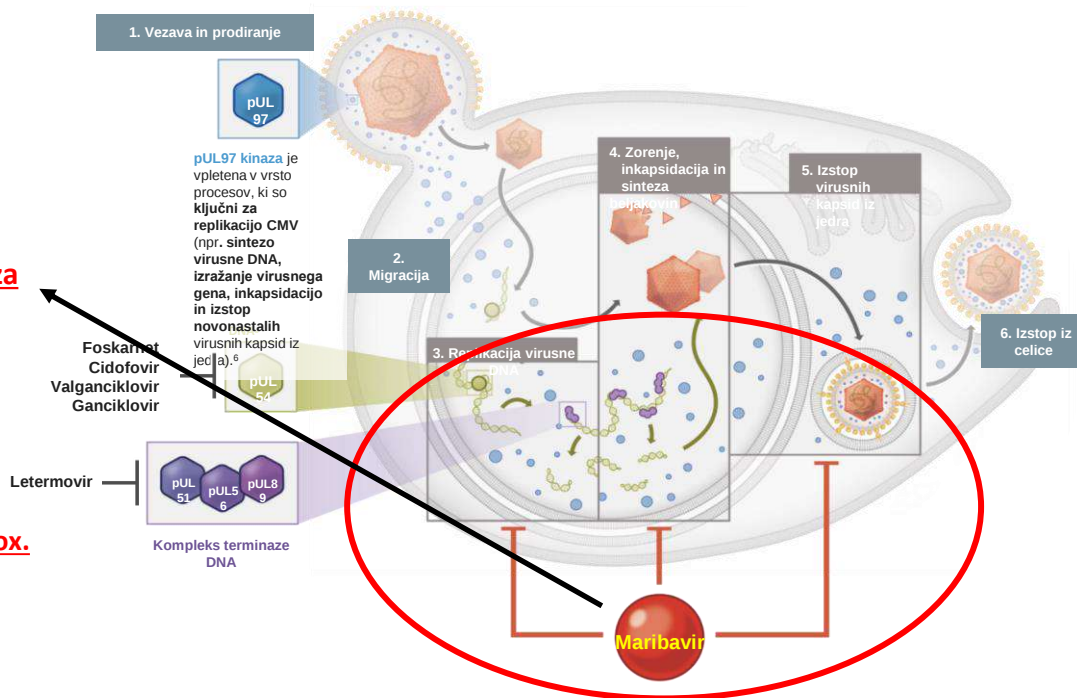
Novo zdravilo: P, T, S, D

Trenutno za R/R CMV po

Tx PČO in PKMC

Širitev indikacije ...

↓↓ **mielotoksično/nefrotox.**



CDV = cidofovir; CMV = citomegalovirus; DNA = deoksiribonukleinska kislina (deoxyribonucleic acid); ER = endoplazemski retikulum; FOS = foscarnet;

GCV = ganciklovir; LET = letemovir; VGCV = valganciklovir.

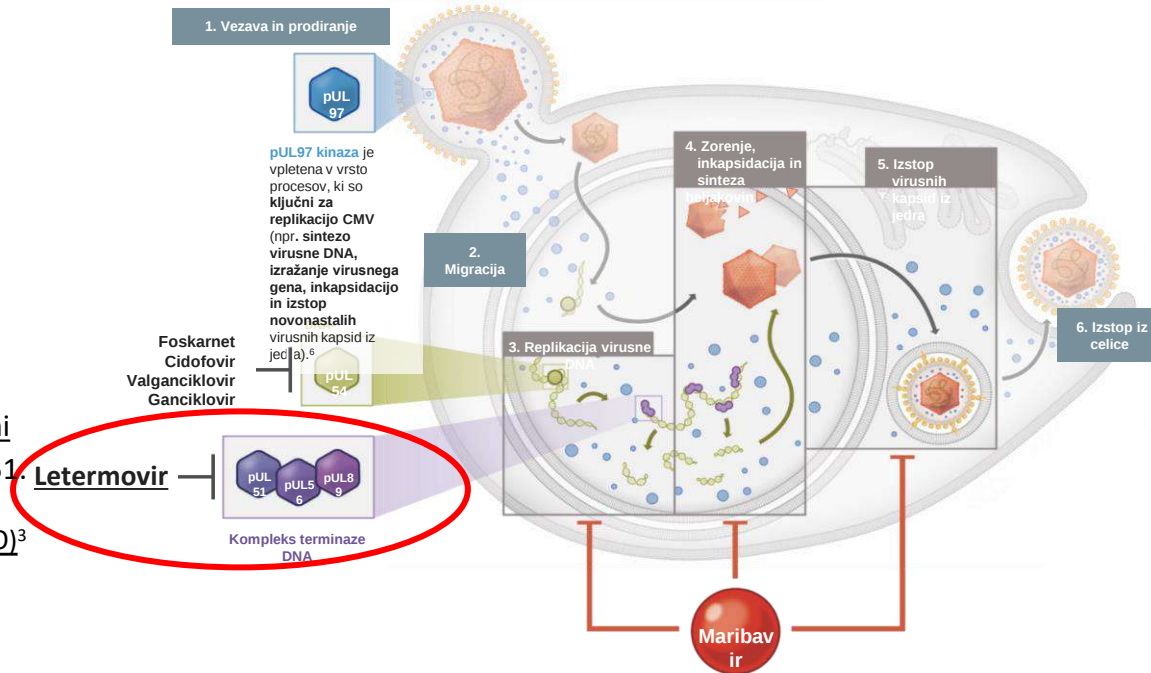
1. Prichard MN. Rev Med Virol. 2009;19:215–29; 2. Wolf DG, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:1895–900; 3. Ligat G, et al. FEMS Microbiol Rev. 2018;42:137–45; 4. El Chaer F, et al. Blood. 2016;128:2624–36; 5. Crough T, Khanna R. Clin Microbiol Rev. 2009;22:76–98; 6. van Damme E, et al. Front Microbiol. 2014;5:218; 7. Mettenleiter TC, et al. Virus Res. 2009;143:222–34; 8. Fishman JA. Am J Transplant. 2013;13(suppl 3):1–8.

LETERMОВIR: zdravilo za profilakso

LMV deluje na terminalni kompleks UL56, UL89 in UL51.

Profilaksa po Tx (PKMC, PČO)³

Letermovir



CDV = cidofovir; CMV = citomegalovirus; DNA = deoksiribonukleinska kislina (deoxyribonucleic acid); ER = endoplazemski retikulum; FOS = foskarnet;

GCV = ganciklovir; LET = letermovir; VGCV = valganciklovir.

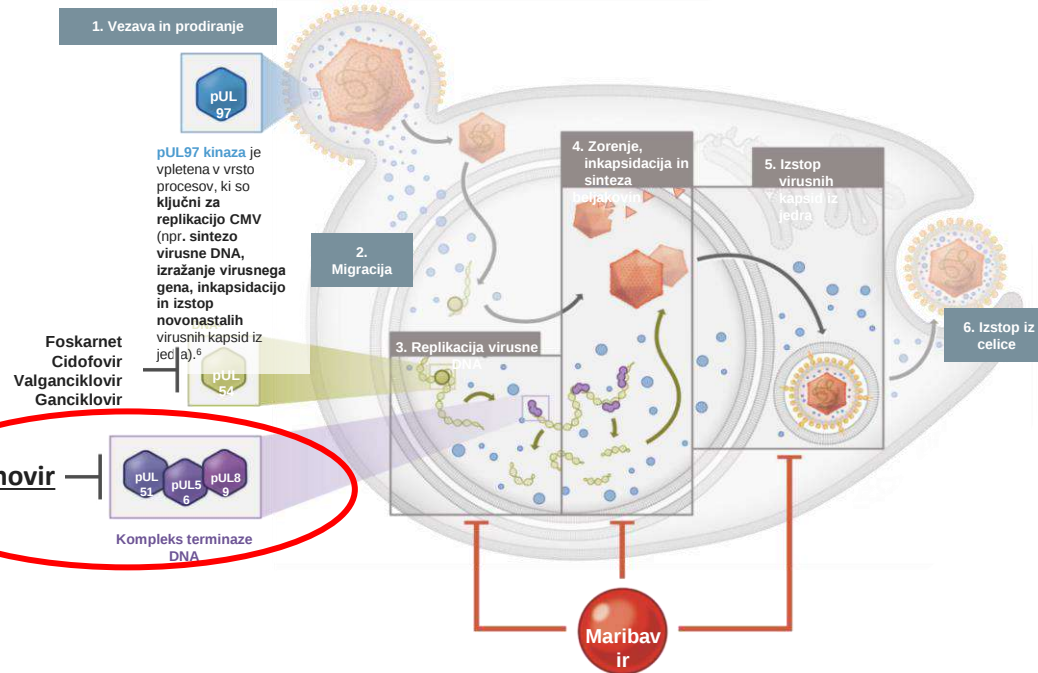
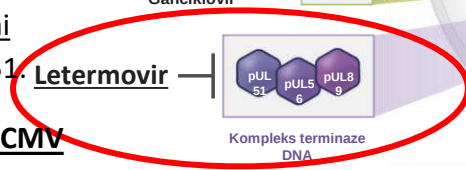
1. Prichard MN. Rev Med Virol. 2009;19:215–29; 2. Wolf DG, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:1895–900; 3. Ligat G, et al. FEMS Microbiol Rev. 2018;42:137–45; 4. El Chaer F, et al. Blood. 2016;128:2624–36; 5. Crough T, Khanna R. Clin Microbiol Rev. 2009;22:76–98; 6. van Damme E, et al. Front Microbiol. 2014;5:218; 7. Mettenleiter TC, et al. Virus Res. 2009;143:222–34; 8. Fishman JA. Am J Transplant. 2013;13(suppl 3):1–8.

LETERMОВIR: zdravilo za profilakso

LMV deluje na terminalni kompleks UL56, UL89 in UL51.

Deluje specifično samo na CMV

Letermovir



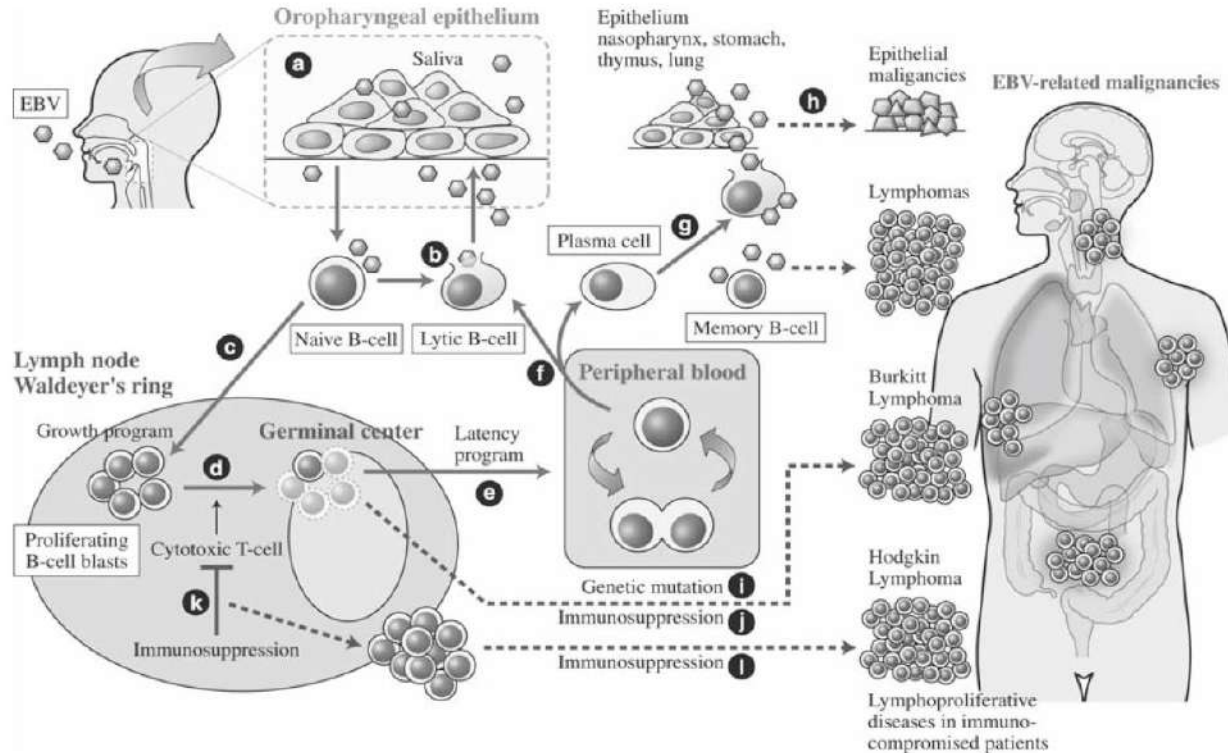
CDV = cidofovir; CMV = citomegalovirus; DNA = deoksiribonukleinska kislina (deoxyribonucleic acid); ER = endoplazemski retikulum; FOS = foskarnet;

GCV = ganciklovir; LET = letermovir; VGCV = valganciklovir.

1. Prichard MN. Rev Med Virol. 2009;19:215–29; 2. Wolf DG, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:1895–900; 3. Ligat G, et al. FEMS Microbiol Rev. 2018;42:137–45; 4. El Chaer F, et al. Blood. 2016;128:2624–36; 5. Crough T, Khanna R. Clin Microbiol Rev. 2009;22:76–98; 6. van Damme E, et al. Front Microbiol. 2014;5:218; 7. Mettenleiter TC, et al. Virus Res. 2009;143:222–34; 8. Fishman JA. Am J Transplant. 2013;13(suppl 3):1–8.

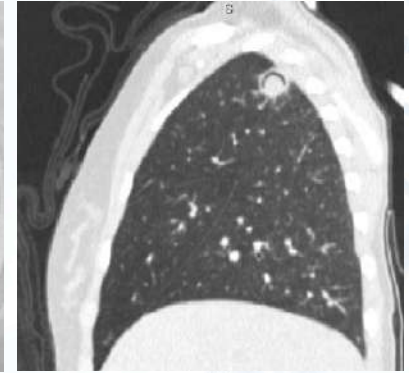
EBV viremija: najpogostejše pomeni, da ima bolnik $\uparrow$ IM

viremije ne zdravimo; slikovne preiskave, PET CT $\Rightarrow$ biopsija ...



Invazivna Aspergiloza

- **Pljuča,** **> 90%**
- sinusi,
- ož,
- ostalo $\Rightarrow$ redko.

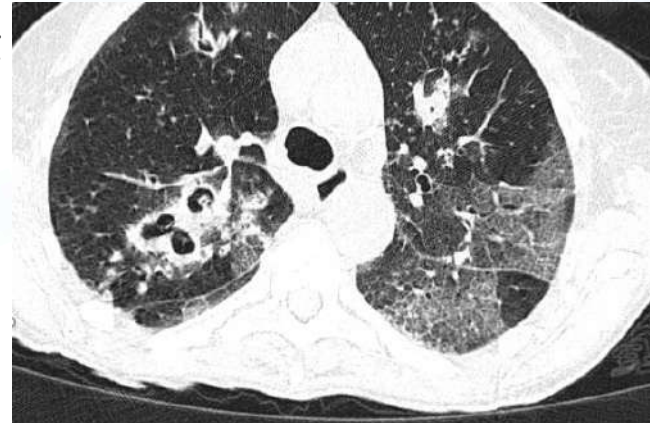


Najbolj pogosta je pri **nevtropeničnih bolnikih**:

$\Rightarrow$ < 200 nevtrofilcev/mm³,

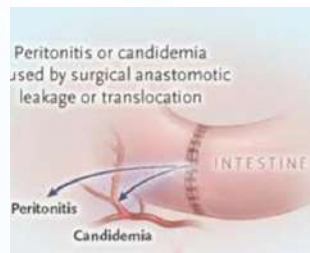
$\Rightarrow$ trajanje nevtropenije > 1 teden.

Povzročitelji so: **po Gramu + in – bakterije**;
vedno je treba „kriti“ tudi **pseudomonas**.

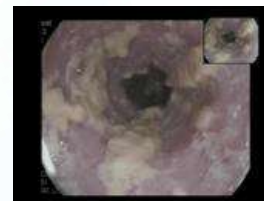
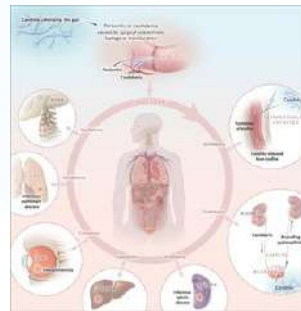


Invazivna kandidoza

Kandidemija



Tkivno-invazivna kandidoza



Kandidemija: najpogostejše katetrška sepsa.

Najpogostejše gre za:

- bolnike **po operaciji v trebuhu**;
- **prejemnike** jeter, pankreasa;
- bolnike **na oddelkih intenzivnega zdravljenja**: antibiotiki, HD, TPP, CVK, nevtropenija, HIV/aids

Kriptokokoza

- najpogostejši manifestaciji sta **meningitis** in **pljučnica**,
- okužba se lahko začne tudi **na koži kot nespecifičen celulitis** ⇒ pomembno je, da nanjo pomislimo, vzamemo bris na glive in v krvi pogledamo “kriptokokni antigen”.

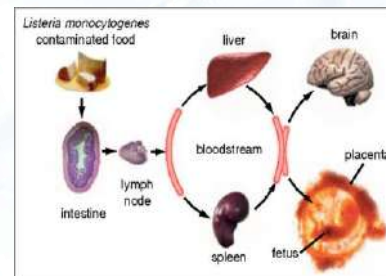
Neprepoznana kožna kriptokokoza in delna amputacija zgornje okončine



Misliti je treba tudi na redke oportunistične okužbe

Listerioza (*Listeria monocytogenes*):

- Izvor so nepasterizirani mlečni izdelki, slabo pripravljeno meso, “hot-dogi”.
- Preživi tudi v zamrzovalniku, zato se morajo ljudje z IM (ni nujno, da je zelo huda!) izogibati delikatesni prehrani.
- Kl.sl.: najpogosteje poteka kot sepsa ali gnojni meningitis. Začetne težave so: vročina, bolečine v mišicah, navzea in bruhanje HK!!!



Misliti je treba tudi na redke oportunistične okužbe

Zelo redke okužbe:

Strongiloidoza (*Strongyloides stercoralis*):

- Pojavlja se sporadično, večinoma pri IM, predvsem pri glukokortikoidov.
- Izvor ok. v Sloveniji: bosonoga hoja po okuženi zemlji (sicer tropska ok. ...).
- Kl.sl.: črevesne težave, v obdobju migracije ličink pa lahko pride do hudih respiratornih težav in posledičnega hiperinfekcijski sindroma.

Nokardioza (*Nocardia* spp.):

- Nahaja se v zemlji.
- Kl.sl.: lahko povzroči abscese na pljučih in možganih.

Misliti je treba tudi na redke oportunistične okužbe

Zelo redke okužbe:

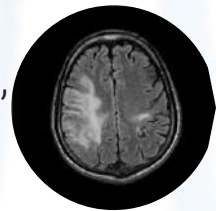
Toxoplazmoza (*Toxoplasma gondii*):

- Okužimo se s hrano, ki vsebuje ciste ali z mačjim blatom.
- Pri IM, najpogosteje, ko je ukinjen TMP/SMX za zaščito pred PCP, ki ščiti tudi pred Toxo, pride posledično do cerebralne toxo: številne okrogle lezije (prstani);
- Kl.sl.: epi, fokalni nevrološki izpadi.



PML (paliomavirus JC):

- Lahko pri natalizumabu in rituximabu, izjemoma pri anti-TNF, azatioprinu in mikofenolat mofetinu;
- Kl.sl.: kognitivne spremembe, apatija, zmedenost, hemipareza, ataksija, motnje vida



Cepljenje bolnikov z imunsko motnjo

Cepljenje proti pnevmokoku: če se le da, vsaj 14 dni pred uvedbo imunosupresivnih zdravil (4 tedne pri anti-CD20).

20-valentno konjugirano cepivo in **novost 21-valentno PCV**.

Vsakoletno cepljenje proti gripi:

- Vsaj > 14 dni pred uvedbo imunosupresivnih zdravil.
- Med zdravljenjem: > 7 dni po zadnji kemoterapiji.
- 65 let: povečan odmerek cepiva.
- Cepljenje družinskih članov in ZD.

Cepljenje proti pasovcu:

- Pri osebah ≥ 50 let - včasih tudi prej, vendar je to "off-label" (recidivni pasovec).
- Novo rekombinantno zelo učinkovito cepivo **Shingrix**

Cepljenje proti RSV:

- Rekombinantno dvalentno cepivo **Abrysvo**, ki je namenjeno pasivni imunizaciji dojenčkov od rojstva do 6. mes. starosti po cepljenju matere med nosečnostjo, primerno pa je tudi za aktivno imunizacijo odraslih, **starih ≥60 let**

Cepljenje proti: covid-19; HBV, HAV, KME, HPV ... (rumena mrzlica ne)



Vpliv na učinkovitost cepljenja: anti-CD20, glukokortikoidi, Mtx, abatacept, anti-TNF, JAK zaviralci; ni vpliva: anti-IL6, anti-12/23, anti-17

Jansen MHA. Am Rheum Dis 2023; 82; Malpica L. Am J Hematol. 2019; Oct 1. doi: 10.1002/ajh.25642;

Prevenar 20 SmPC, dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/prevenar-20-previously-apexxnar-epar-product-information_sl.pdf

Abrysvo SmPC, dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_sl.pdf

Shingrix SmPC, dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_sl.pdf

Osebe z IM

Hospitalna higiena

Npr. PCP :

- Kapljična izolacija: standardni ukrepi.

Npr. Pasovec:

- Če na pokritem delu telesa ⇒ kontaktna izolacija.
- Če na odkritem delu telesa ⇒ aerogena izolacija.



Zaključek

- Vsak zdravnik, ki se ukvarja z bolniki z IM, mora vedeti za nevarnost okužb:
 - ⇒ predvsem pri **starejših, več imunosupres. zdr.** (steroidi!), **IM** ⇒ lahko hude ok. ⇒ misli na o.i.
 - ⇒ primer: **DPP pri hudi IM**: vedno misli na PCP; misli pa tudi na Legionarsko bolezen (empirično zdravljenje?).
- Nevarnost nekaterih okužb je potrebno **oceniti pred uvedbo imunosupresivnih zdravil**:
 - ⇒ cepljenje, kemoprofilaksa, svetovanje.
- Vse bolj pogosto se srečujemo s febrilnimi bolniki z IM; okužbe je treba **hitro prepoznati**:
 - ⇒ **bolj je bolnik prizadet in hujšo IM ima** ⇒ hitreje v bolnišnico, hitro ukrepanje.
- Pri hudi okužbi je treba **zmanjšati ali celo ukiniti imunosupresivna zdravila.**

Zaključek

- Okužbe se lahko pojavijo tudi **pozno po ukinitvi** imunosupresivnega zdravljenja.
- Poznati je treba „indikatorske bolezni“, značilne za HIV in „bolezni, ki opredeljujejo aids“.
- Svetovanje: bolnika poučimo:
 - ⇒ kako se lahko določenim okužbam izogne: prehrana, kontakti, hobiji, potovanja...,
 - ⇒ v primeru težav → hitro k zdravniku (opozorilni kartoni za splenektomirane, steroidi, imunoterapija (tiroiditis, pnevmonitis itd.),
 - ⇒ ob značilnih simptomih **pasovca, PML, sepse, pljučnice** itd. → ko je treba čim prej k zdravniku,
 - ⇒ poučimo ga tudi o **hospitalni higieni** → standardni ukrepi.

Hvala za pozornost

Vprašanja