



## Okužbe pri imunsko oslabeledih



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 rak<sup>3</sup>



Aktivna kemoterapija<sup>3</sup>



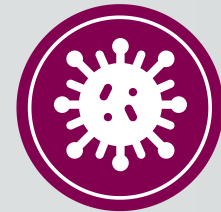
Transplantacija<sup>3</sup>



Dializa<sup>4</sup>



Imunosupresivna zdravila<sup>a</sup>



Primarne imunske motnje

<sup>a</sup>Immunosuppressants could include medicines for non-Hodgkin's lymphoma, lupus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis. <sup>3,5</sup> 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

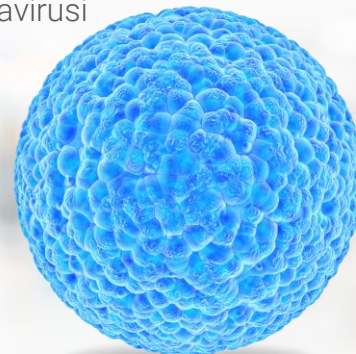
# Kje je izvor oportunističnih in drugih okužb pri osebah z IM?

**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.





BIOTERORISTI  
BIOTERORISTI  
BIOTERORISTI  
BIOTERORISTI  
BIOTERORISTI  
BIOTERORISTI  
BIOTERORISTI  
BIOTERORISTI  
BIOTERORISTI  
BIOTERORISTI  
BIOTERORISTI  
BIOTERORISTI



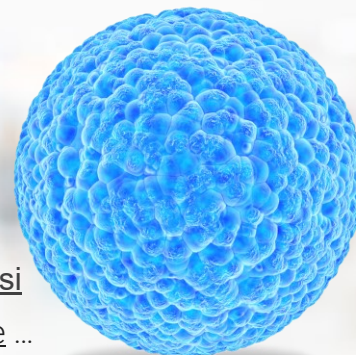
Zlati prinašalci ...



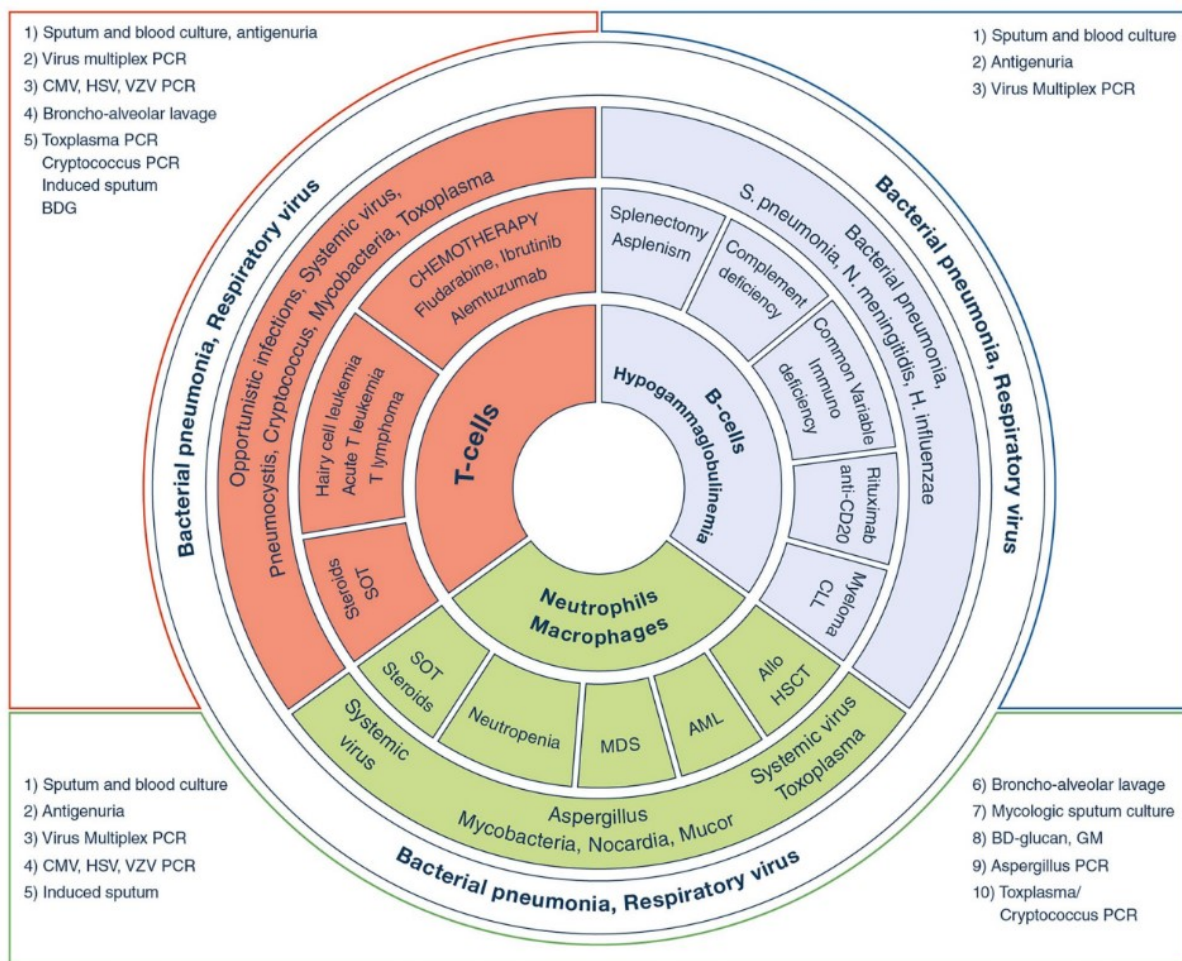
# Kje je izvor oportunističnih in drugih okužb pri osebah z IM?

## 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

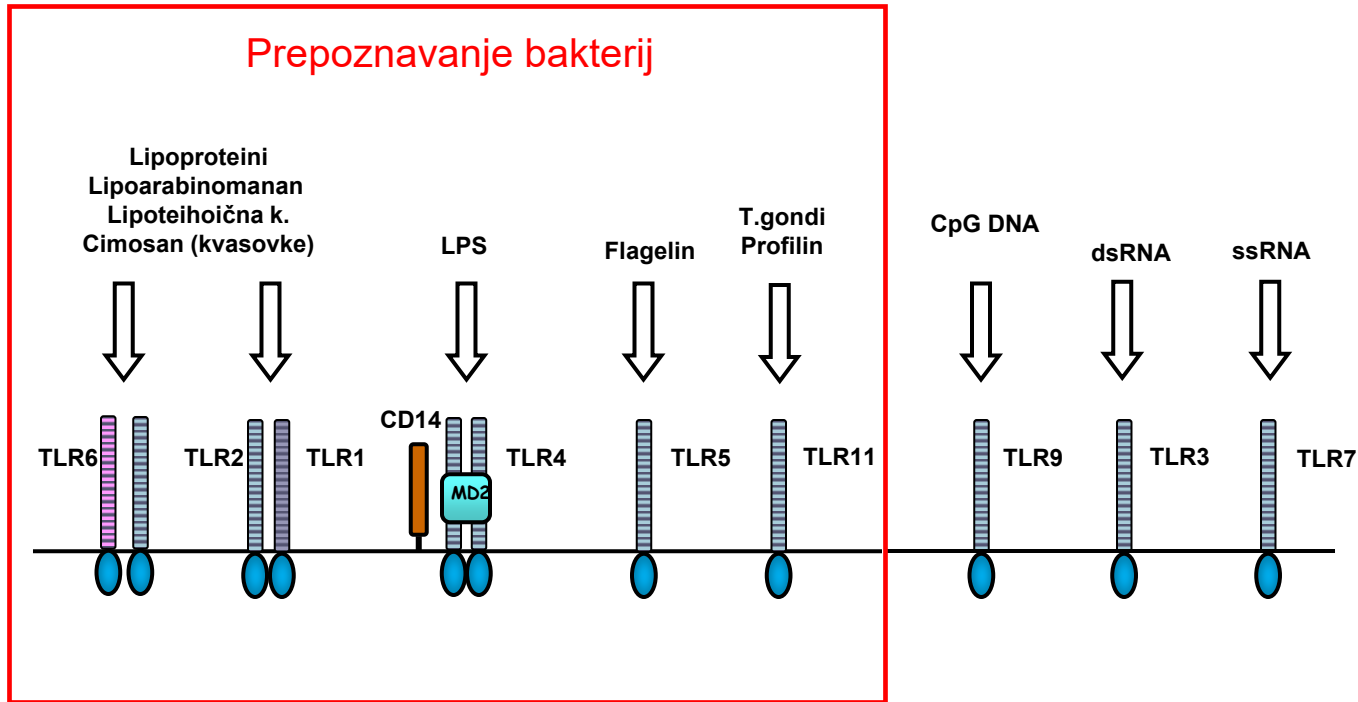


**Fig. 1** Pulmonary infections according to immunosuppression. AML acute myeloid leukemia, CMV cytomegalovirus, GM galactomannan, HSCT hematopoietic stem-cell transplantation, HSV herpes simplex virus, MDS myelodysplastic syndrome, PCR polymerase in chain reaction, SOT solid organ transplantation, VZV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

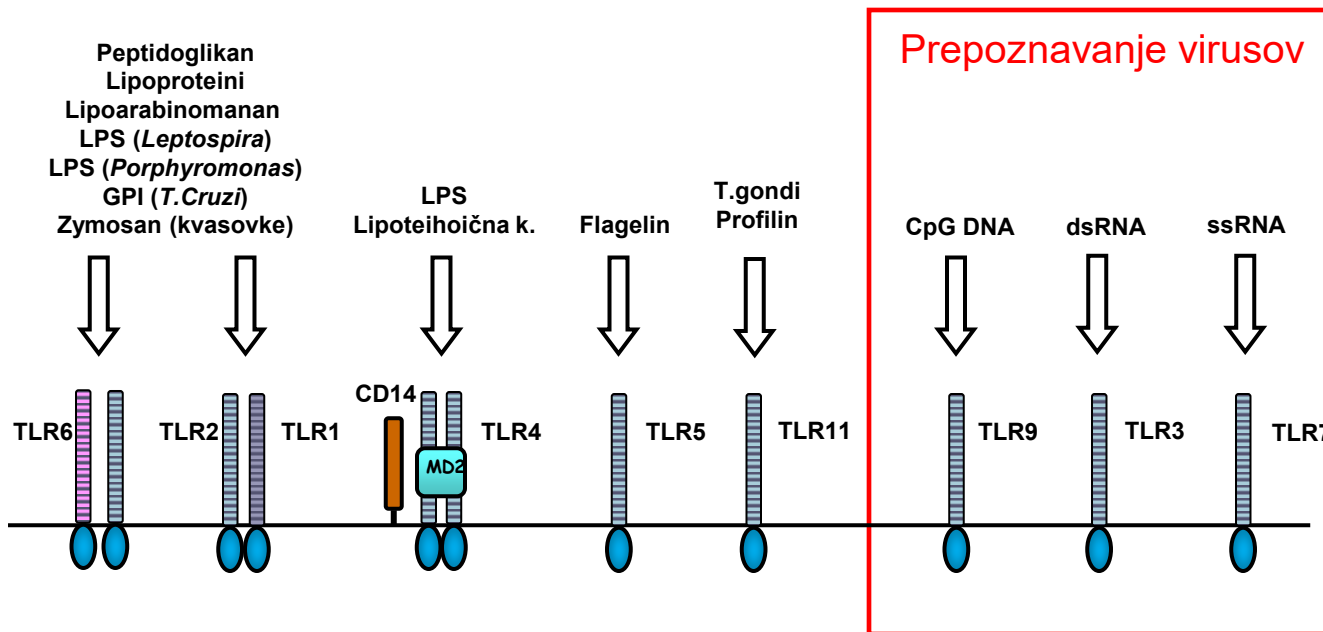
# Imunski sistem: prirojena (naravna) imunost

- 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

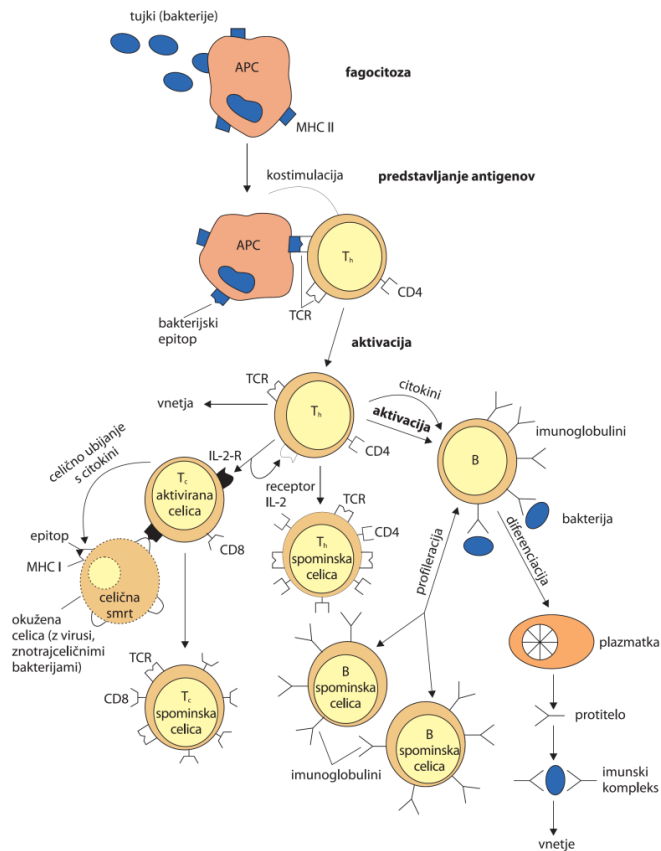


# Prepoznavanje „PAMPs“ na virusih s TLR

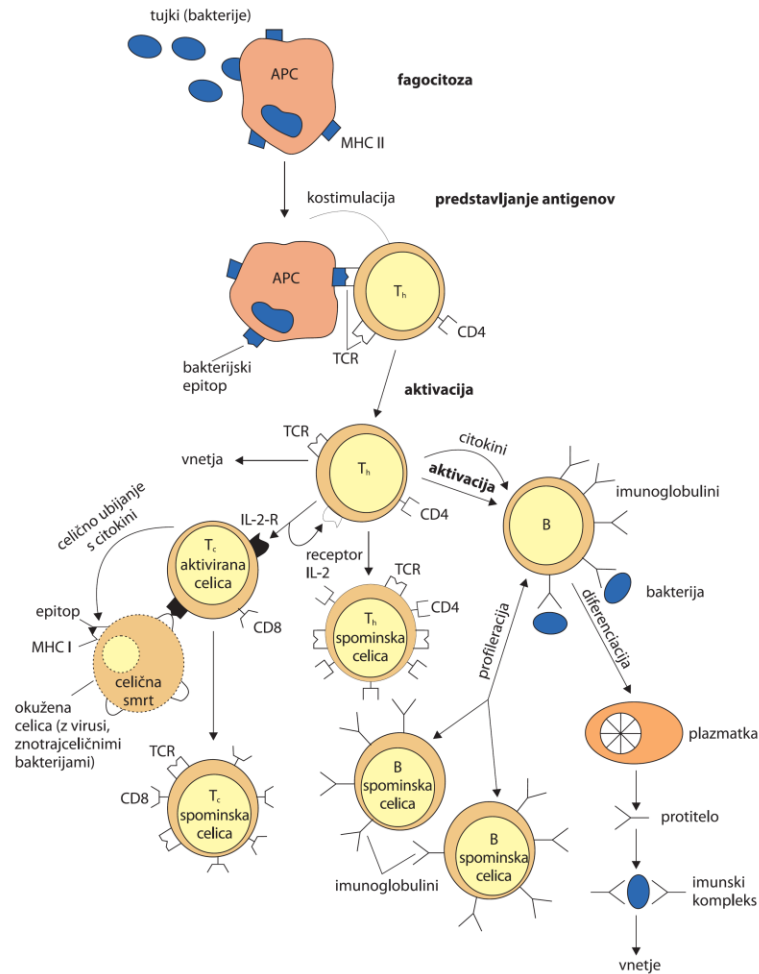


# Imunski sistem: pridobljena (adaptivna) imunost

## 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.

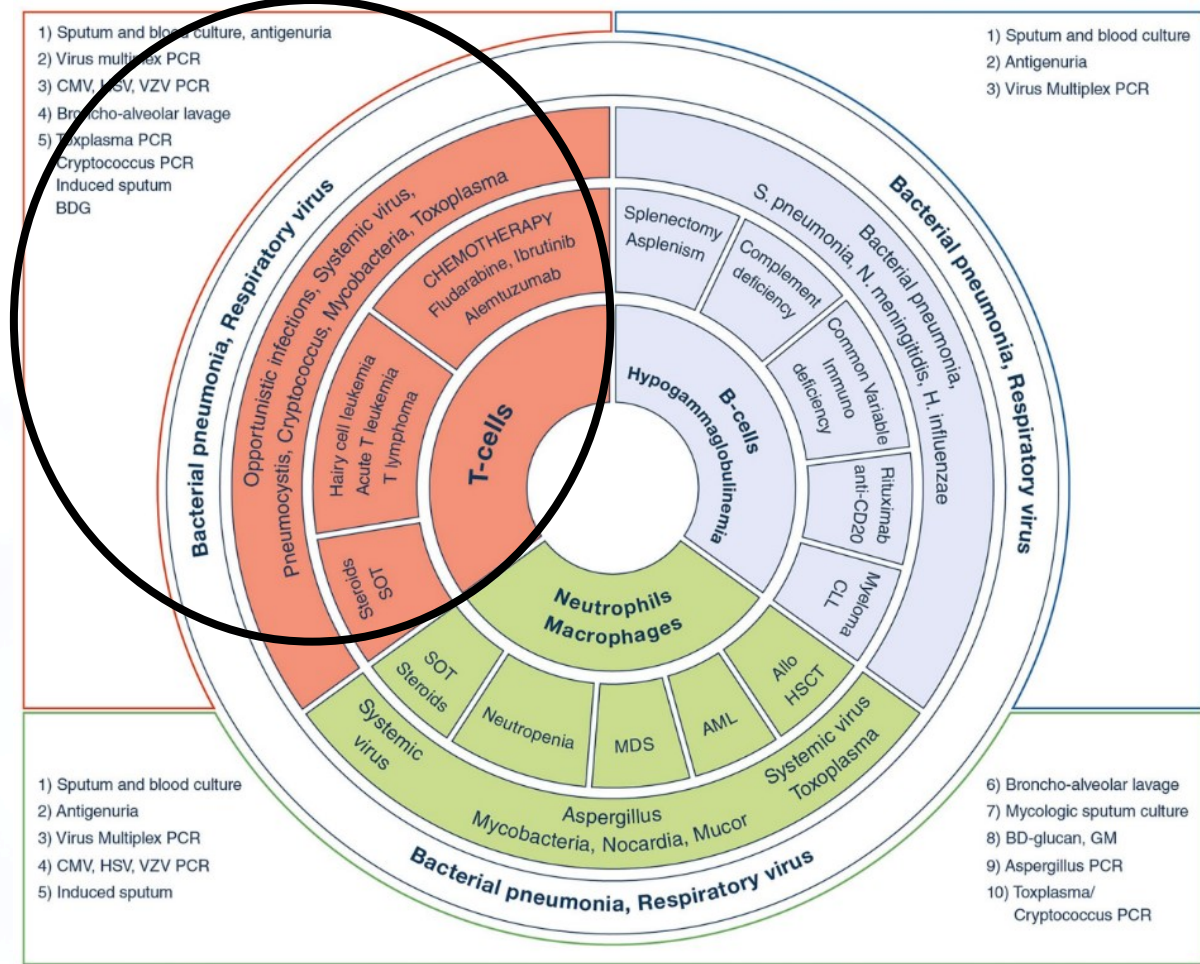
kolateralna škoda pa so ⇒

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-Adrichev 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-Adrichev sy, Sezaryjev sy

⇒ oportunistične okužbe: bakterije, glive, virusi, paraziti

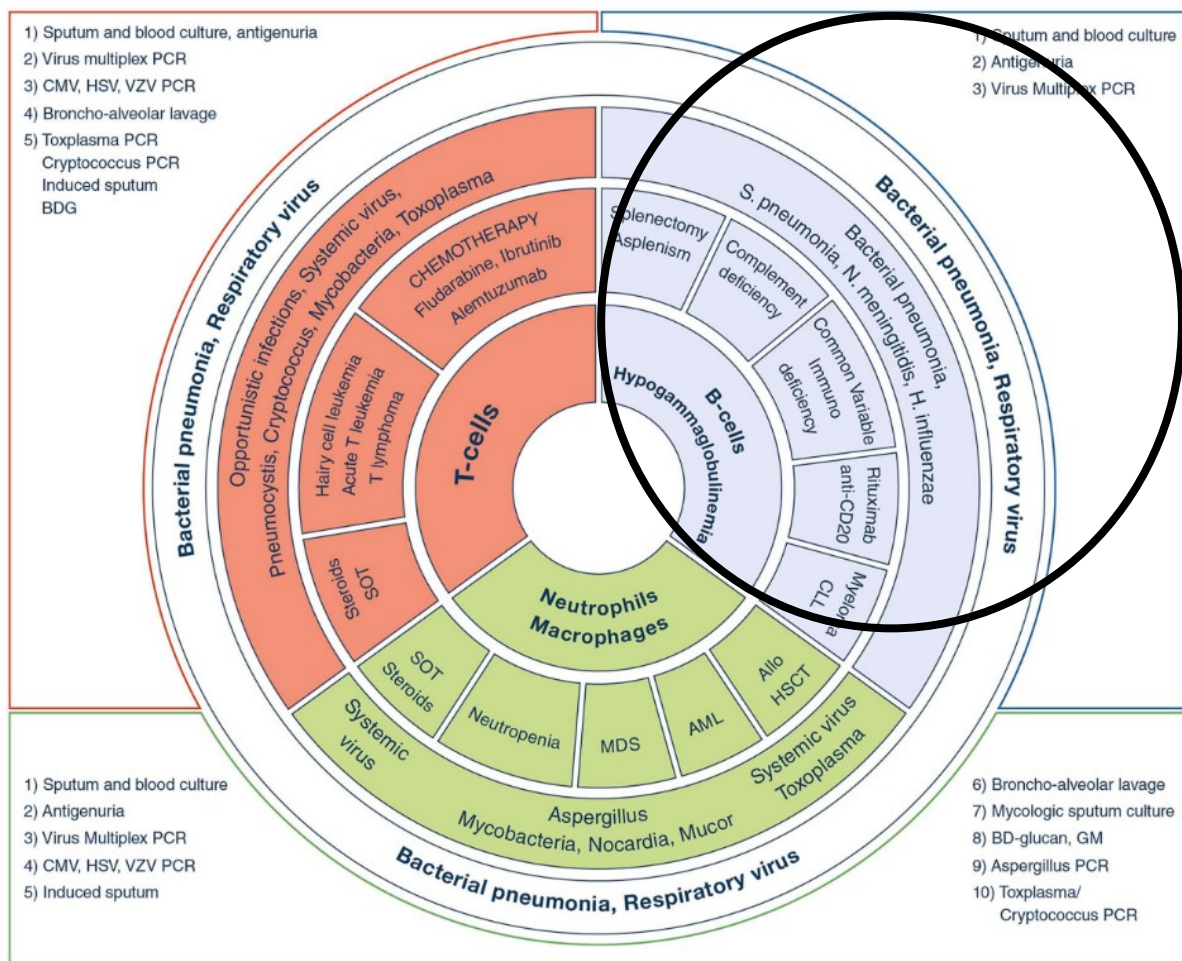
# Okvare celične imunosti

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

Prirojene IM: DiGeorgejev sy, Nezelofov sy, Wiscott-Adrichev 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.

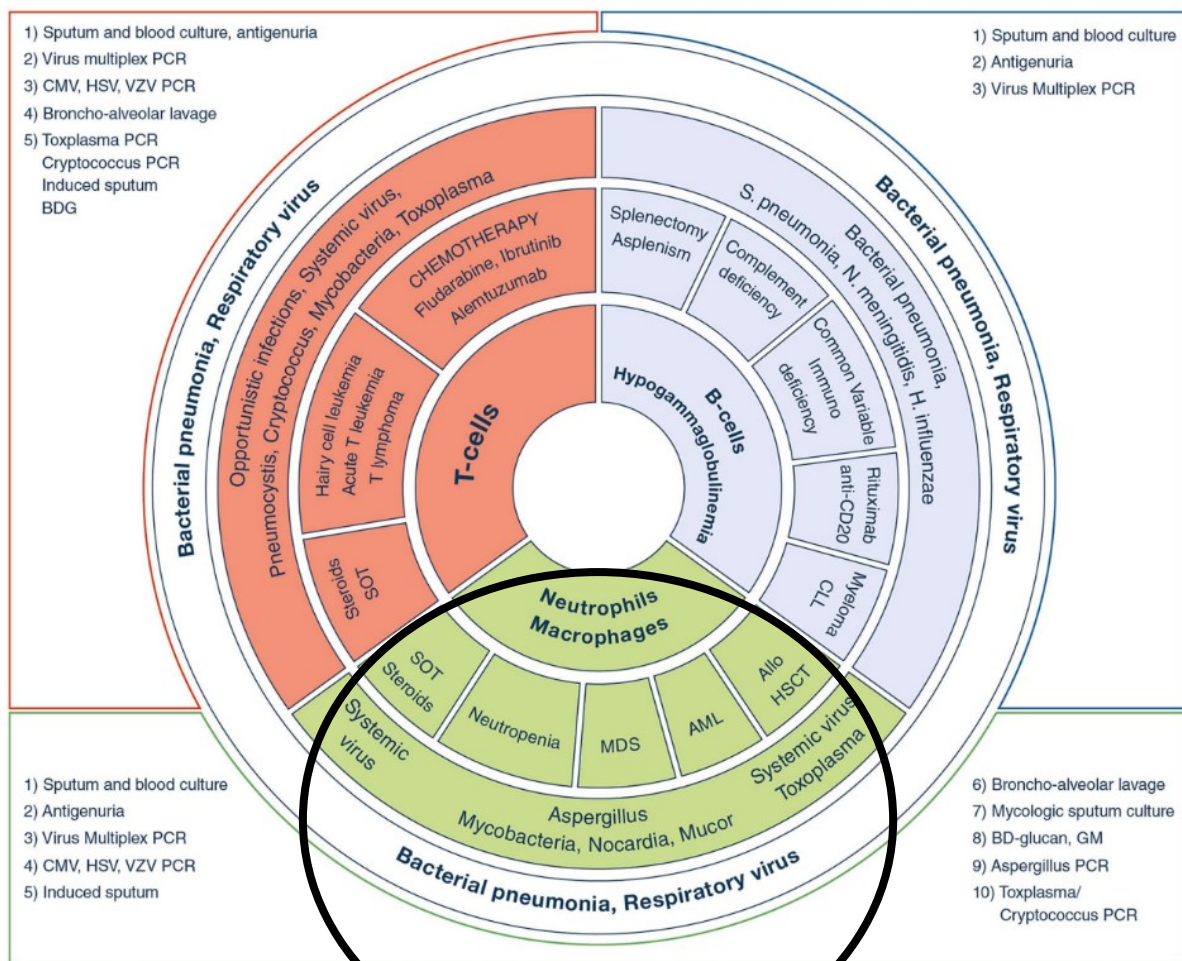
# Okvara humoralne imunosti

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

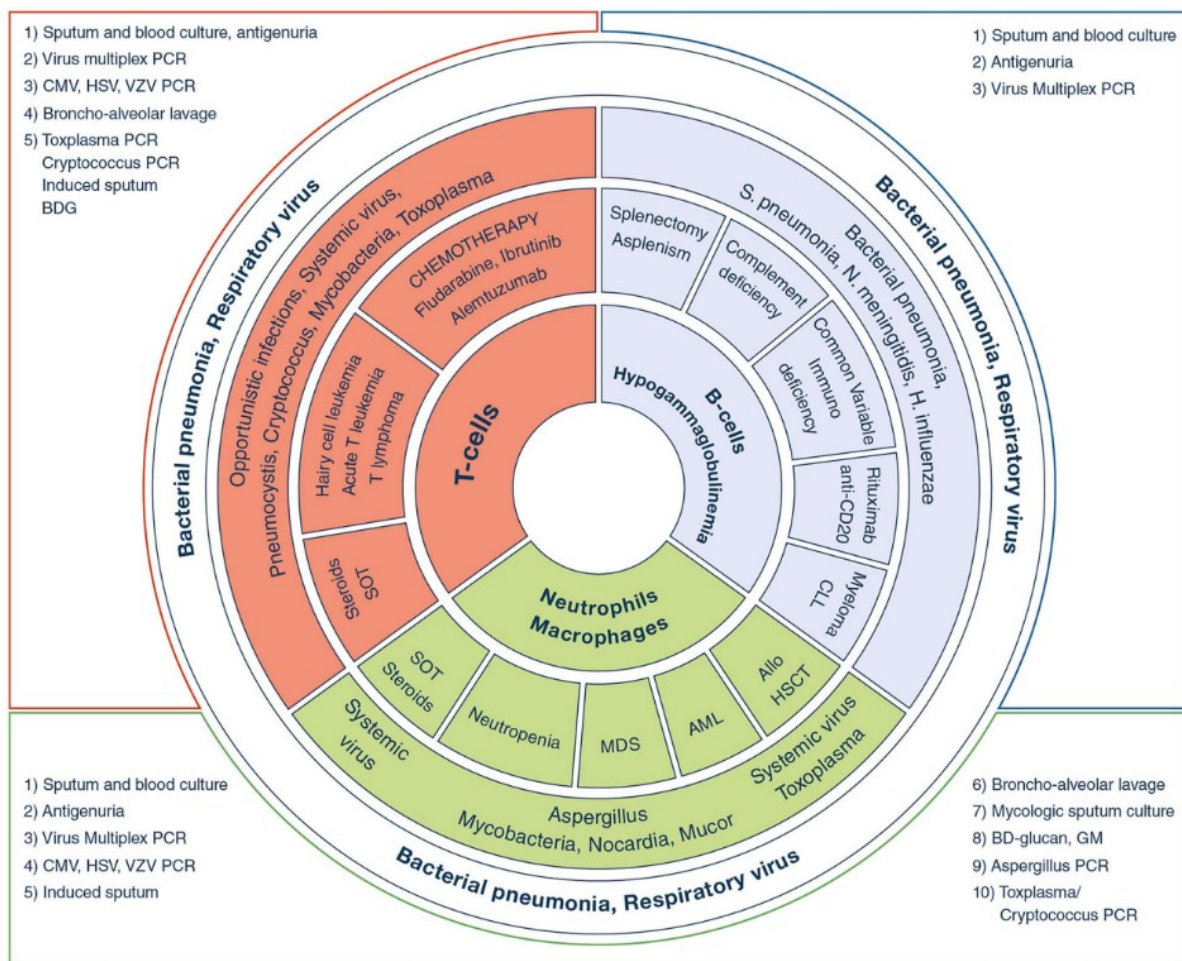
## POSEBNOST KLINIČNE SLIKE

- 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	Unclear/ mixed	Negative effect	Negative effect	Negative effect	Unclear/ mixed	
Sintezna zdravila	Conventional synthetic DMARDs	Hydroxychloroquine	Positive effect	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Positive effect	No data/ no effect	
		Sulfasalazine	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Positive effect	Positive effect	
		Methotrexate	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Unclear/ mixed	Positive effect	
		Leflunomide	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	Unclear/ mixed	Positive effect	
Biološka zdravila	Biological DMARDs	TNF inhibitors	Positive effect	Unclear/ mixed	Negative effect	Positive effect	Positive effect	
		IL-6 inhibitors	No data/ no effect	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	No data/ no effect	
		Rituximab	Positive effect	Positive effect	Negative effect	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Positive effect
		Abatacept	Positive effect	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Positive effect
Tarčna sintezna zdravila	Targeted synthetic DMARDs	JAK inhibitors	Negative effect	Negative effect	Negative effect	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	

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	Unclear/ mixed	Negative effect	Negative effect	Negative effect	Unclear/ mixed	
Sintezna zdravila	Conventional synthetic DMARDs	Hydroxychloroquine	Positive effect	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Positive effect	No data/ no effect	
		Sulfasalazine	Positive effect	No data/ no effect	Unclear/ mixed	Positive effect	Positive effect	
		Methotrexate	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Positive effect
		Leflunomide	Negative effect	No data/ no effect	Negative effect	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Positive effect
Biološka zdravila	Biological DMARDs	TNF inhibitors	Positive effect	Unclear/ mixed	Negative effect	Positive effect	Positive effect	
		IL-6 inhibitors	No data/ no effect	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	
		Rituximab	Positive effect	Positive effect	Negative effect	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Positive effect
		Abatacept	Positive effect	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	Positive effect
Tarčna sintezna zdravila	Targeted synthetic DMARDs	JAK inhibitors	Negative effect	Negative effect	Negative effect	Unclear/ mixed	Unclear/ mixed	

Coding: Negative effect (Red), Positive effect (Green), No data/ no effect (Grey), Unclear/ mixed (Dark Grey)

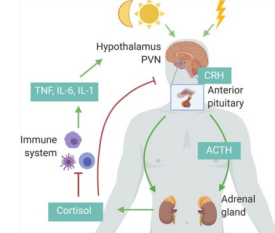
Zaviralci nadzorih (imunskih) točk (imunoterapija: pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab), zaviralci Brutonove tirozin kinaze (ibrutinib, akalabrutinib) ... **Onkologija**

## 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	Positive effect	No data/ no effect	
		Sulfasalazine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	Positive effect	
		Methotrexate	Positive effect	No data/ no effect	Negative 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	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	
		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	

Coding: Negative effect (Red), Positive effect (Green), No data/ no effect (Grey), Unclear/ mixed (Dark Grey)

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



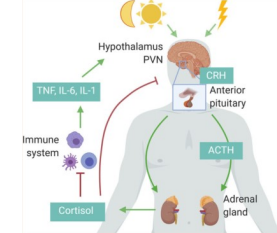
# Glukokortikoidi

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. <i>C. difficile</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.	HBV, HCV CMV HSV VZV EBV HHV-6 poliomavirusi (BK, JC) adenovirusi	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Candida</i> spp. <i>P. jirovecii</i> <i>C. neoformans</i> <i>Mucoraceae</i> <i>H. capsulatum</i> <i>C. immitis</i> <i>B. dermatitidis</i>	<i>G. lamblia</i> <i>T. gondii</i> <i>S. Stercoralis</i> <i>Microsporidia</i> <i>Leishmania</i> spp. amebe



Oportunistični  
mikrobi

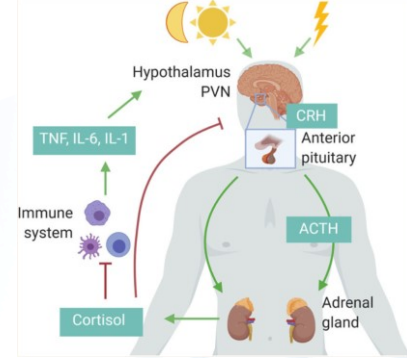


# Glukokortikoidi

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. <i>C. difficile</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.	HBV, HCV CMV HSV VZV EBV HHV-6 poliomavirusi (BK, JC) adenovirusi	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Candida</i> spp. <i>P. jirovecii</i> <i>C. neoformans</i> <i>Mucoraceae</i> <i>H. capsulatum</i> <i>C. immitis</i> <i>B. dermatitidis</i>	<i>G. lamblia</i> <i>T. gondii</i> <i>S. Stercoralis</i> <i>Microsporidia</i> <i>Leishmania</i> spp. 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 periferne 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  $\geq 16$  mg/d,  $\geq 4$  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**

**Individualno ...**

## 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	Positive effect	No data/ no effect	
		Sulfasalazine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	Positive effect	
		Methotrexate	Positive effect	No data/ no effect	Negative 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	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	
		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	

Coding: Negative effect (Red), Positive effect (Green), No data/ no effect (Grey), Unclear/ mixed (Dark Grey)

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

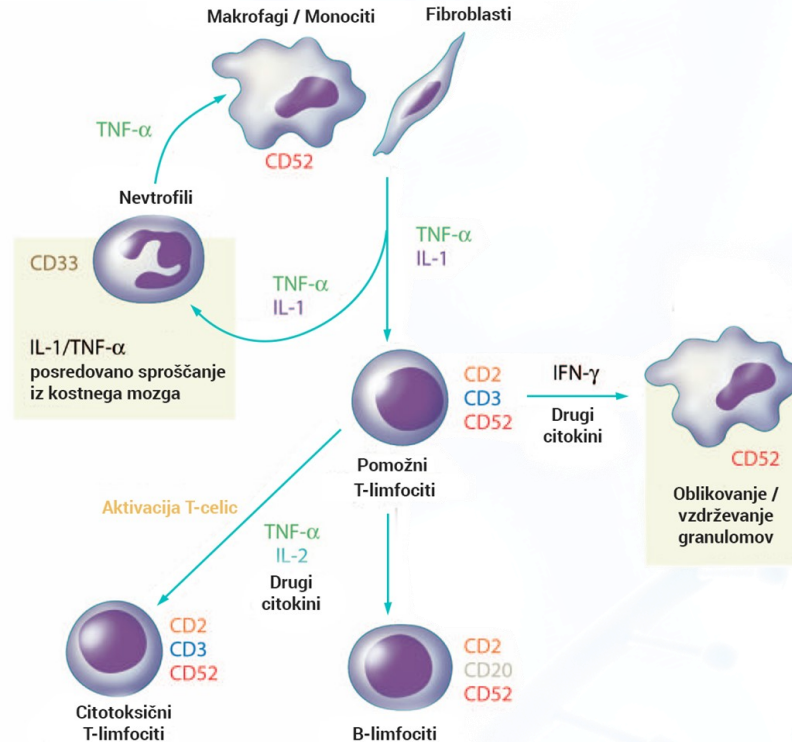
		Cardiovascular Diseases	Malignancies	Infections	Gastrointestinal Diseases	Osteoporosis	Depression	
Protivnetna zdravila	Anti-inflammatory drugs							
	NSAIDs	Negative effect	Positive effect	No data/ no effect	Negative effect	Negative effect	No data/ no effect	
	Glucocorticoids	Negative effect	Unclear/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

Coding: Negative effect (Red), Positive effect (Green), No data/ no effect (Grey), Unclear/ mixed (Dark Grey)

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

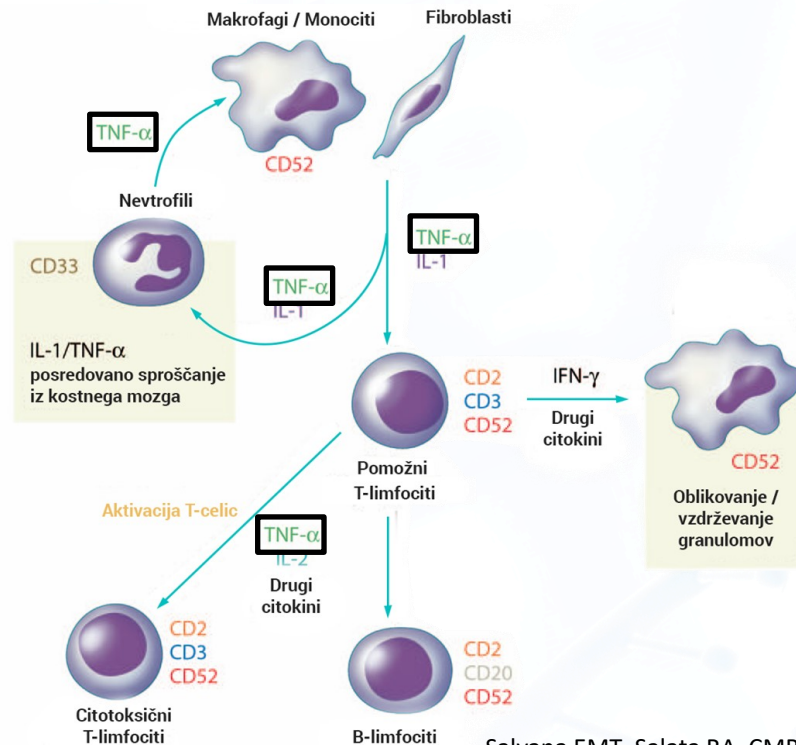
# Biološka zdravila

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



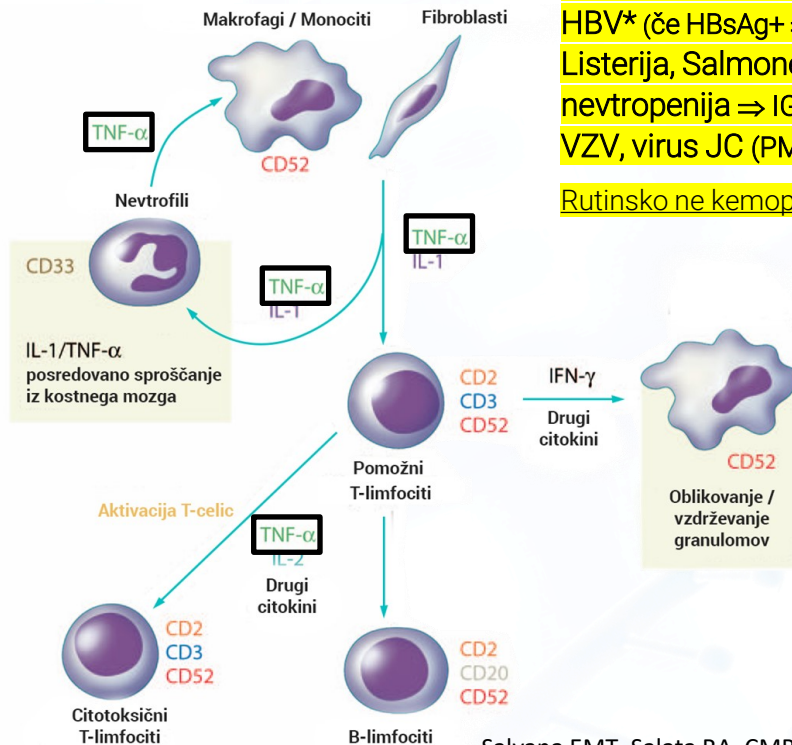
# Bioška zdravila

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



# Biološka zdravila

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

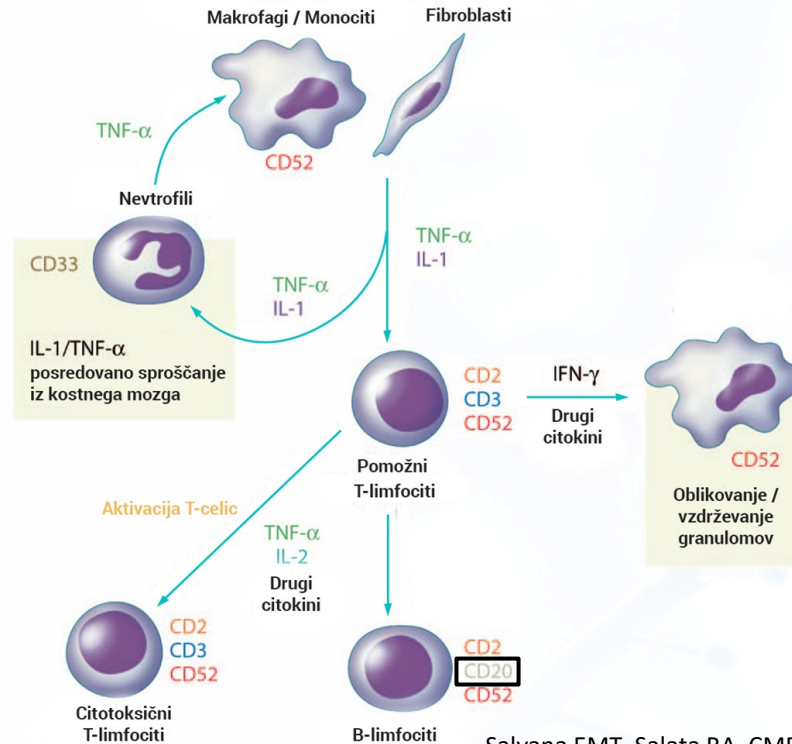


2 - 4x več aktivne TB (strategija ...)  
in druge granulomatozne bolezni,  
HBV\* (če HBsAg+  $\Rightarrow$  entekavir ali tenofovir),  
Listerija, Salmonela,  
nevtropenija  $\Rightarrow$  IGO ...  
VZV, virus JC (PML), PCP

Rutinsko ne kemoprofilaksa ...

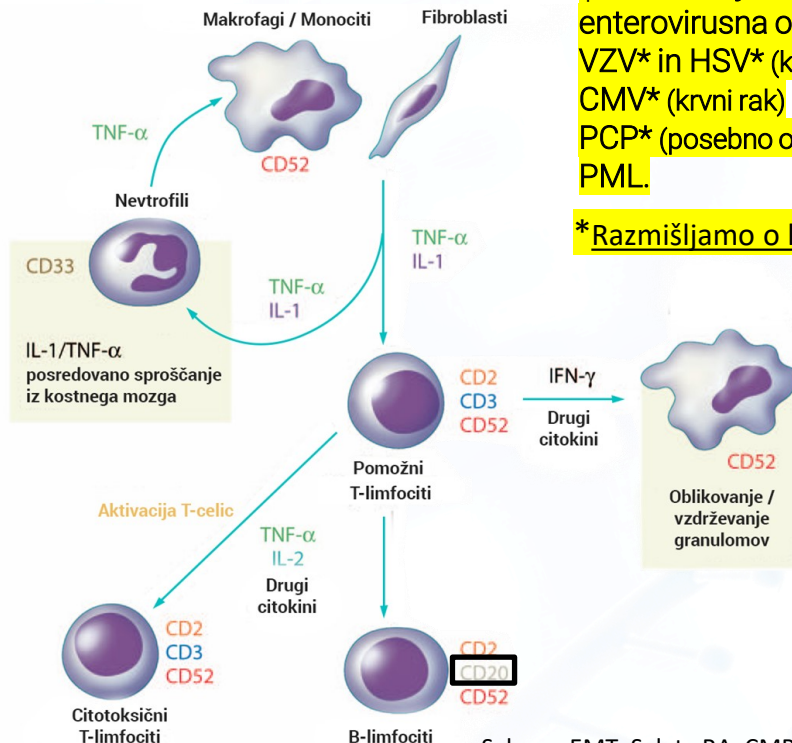
# Bioška zdravila

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



# Bioška zdravila

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

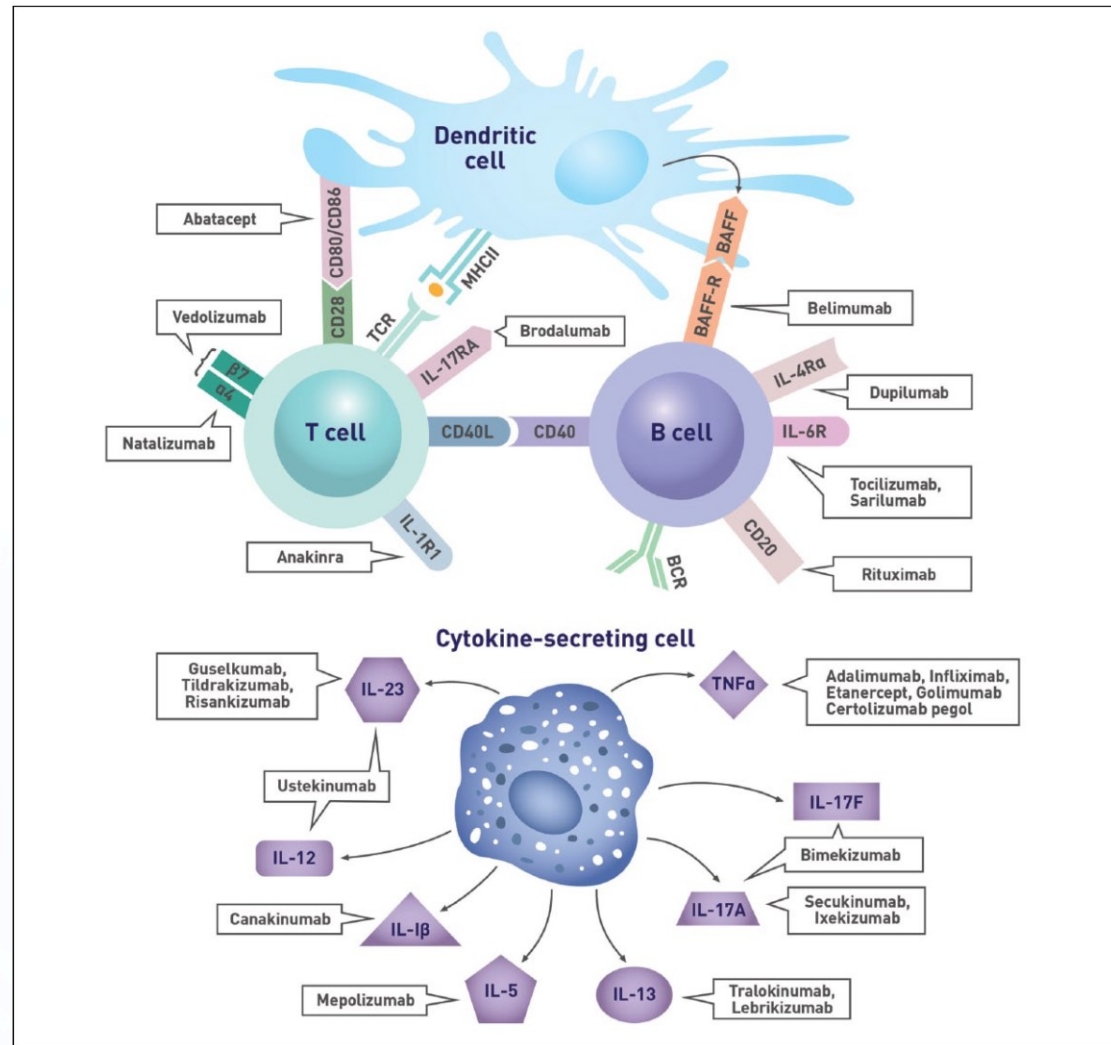


Nevarnost nevtropenije,  
 Okuže dihal,  
 ↑ reaktivacija HBV\*, HCV, HEV,  
 enterovirusna okužba,  
 VZV\* in HSV\* (krvni rak)  
 CMV\* (krvni rak)  
 PCP\* (posebno ob GK),  
 PML.

\*Razmišljamo o kemoprofilaksi



# Bioška zdravila



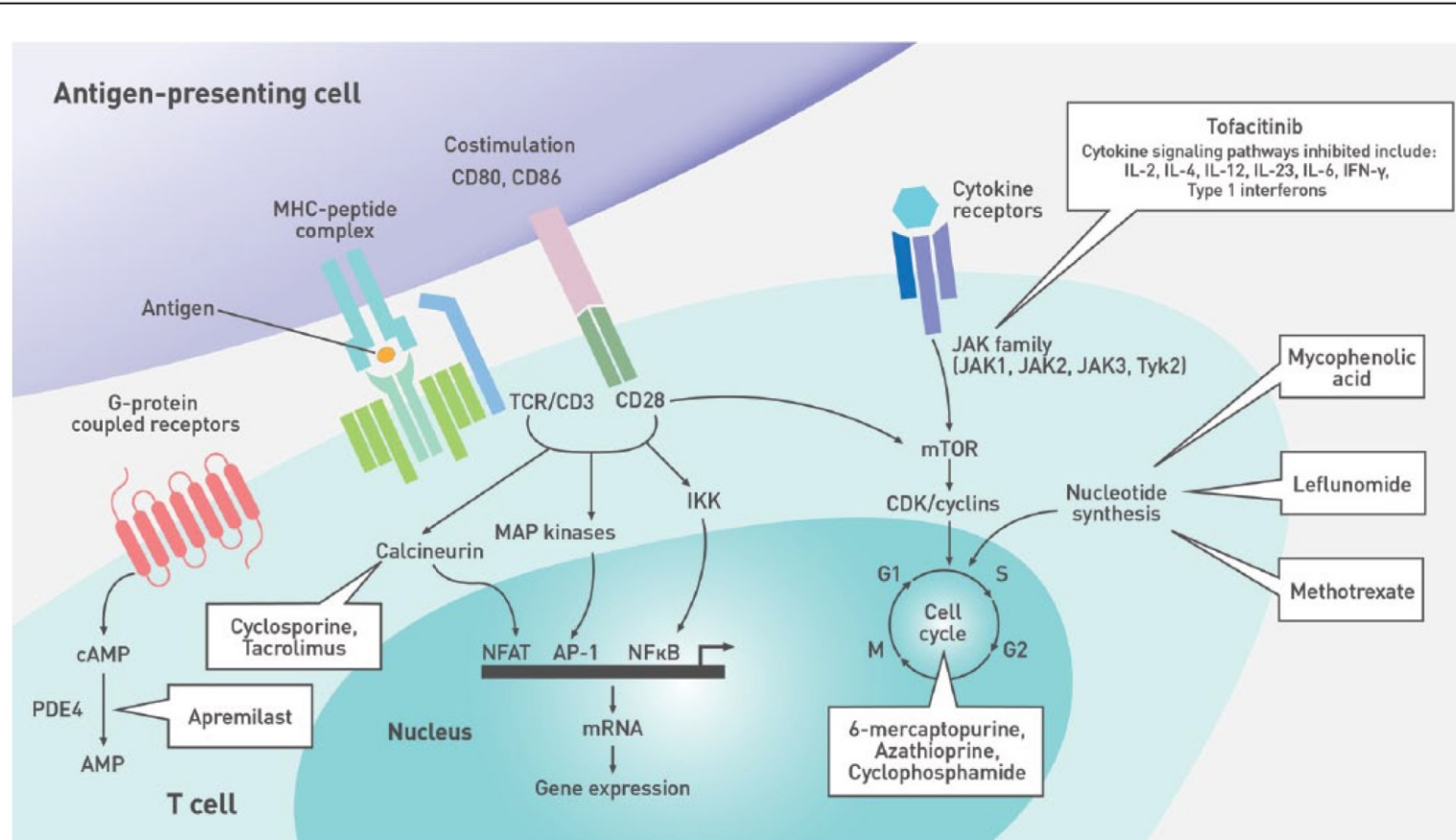
## Učinkovine za zdravljenje vnetnih in imunsko pogojenih bolezni: pojavnost okužb

		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	Positive effect	No data/ no effect	
		Sulfasalazine	Positive effect	No data/ no effect	No data/ no effect	Positive effect	Positive effect	
		Methotrexate	Positive effect	No data/ no effect	Negative 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	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	
		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	

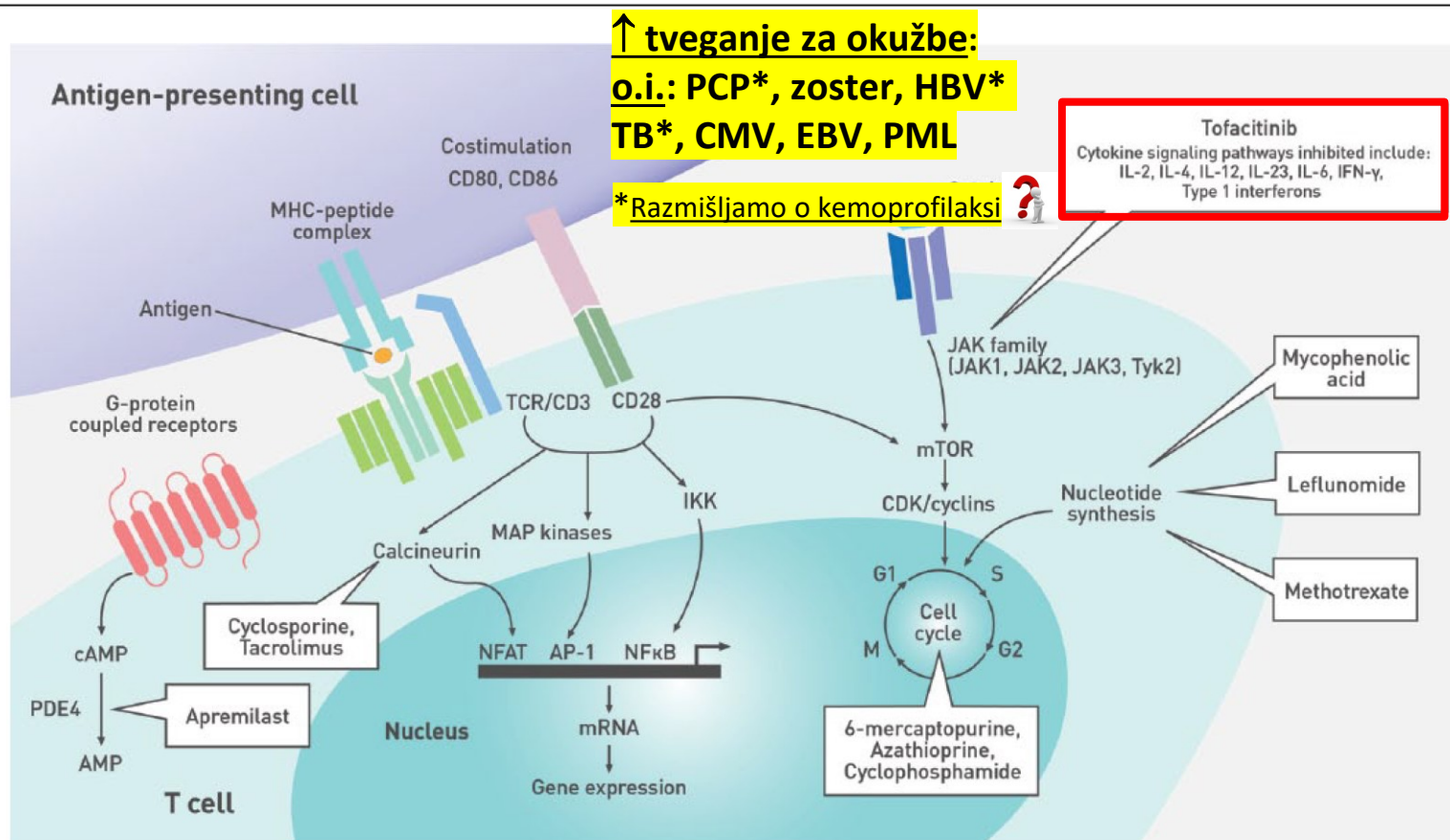
Coding: Negative effect (Red), Positive effect (Green), No data/ no effect (Grey), Unclear/ mixed (Dark Grey)

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

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



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



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

\*Razmišljamo o kemoprofilaksi?

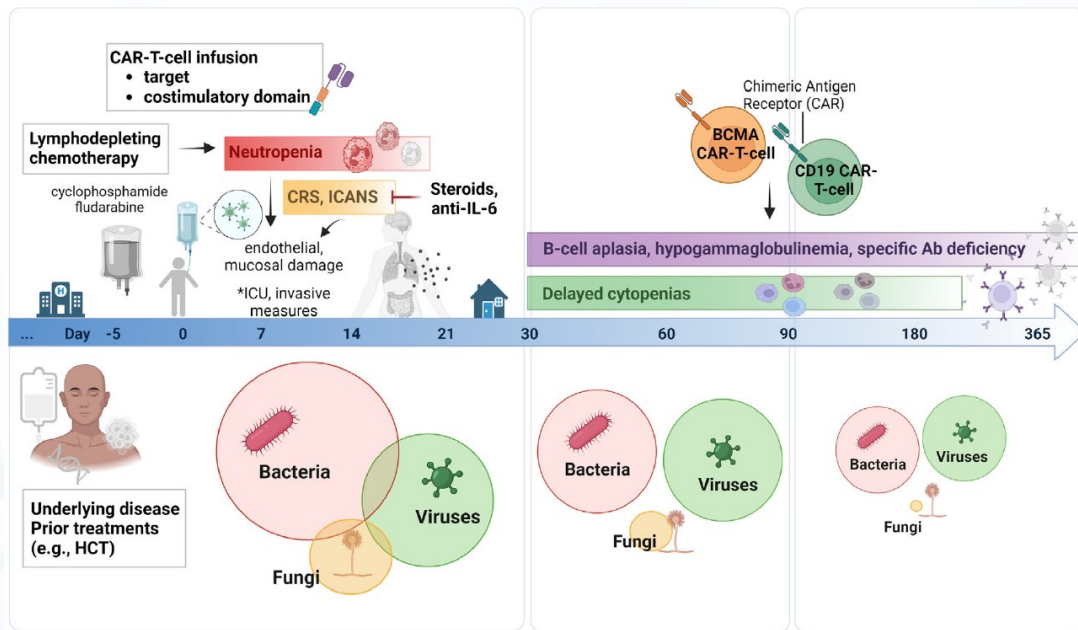
## CAR-T celična terapija (»living drug«): KLL, B-celični limfom, plazmocitom (raziskave: solidni tumorji), razl. avtoimunske bolezni);

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 ...



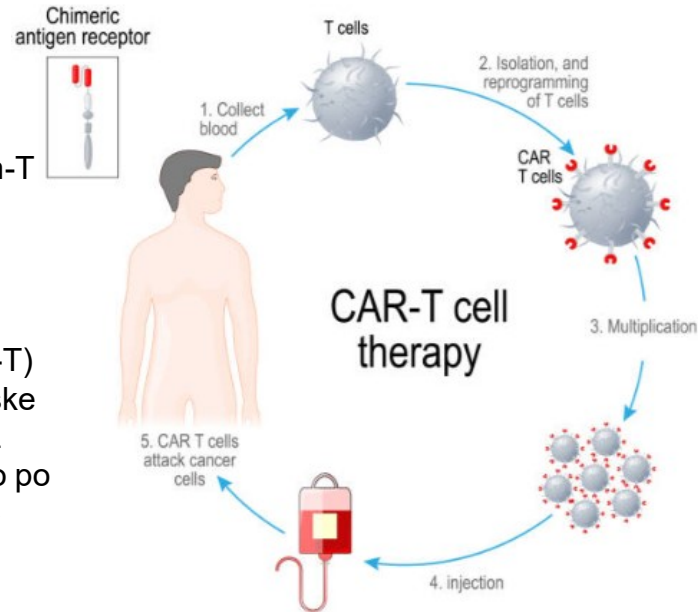
CMV = virus citomegalije; CAR-T = celice CAR-T (angl. Chimeric Antigen Rceptor T cells); IgG = imunoglobulin G.

# 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 patroljirajo po telesu ter odstranjujejo morebitno nove tumorske celice ...

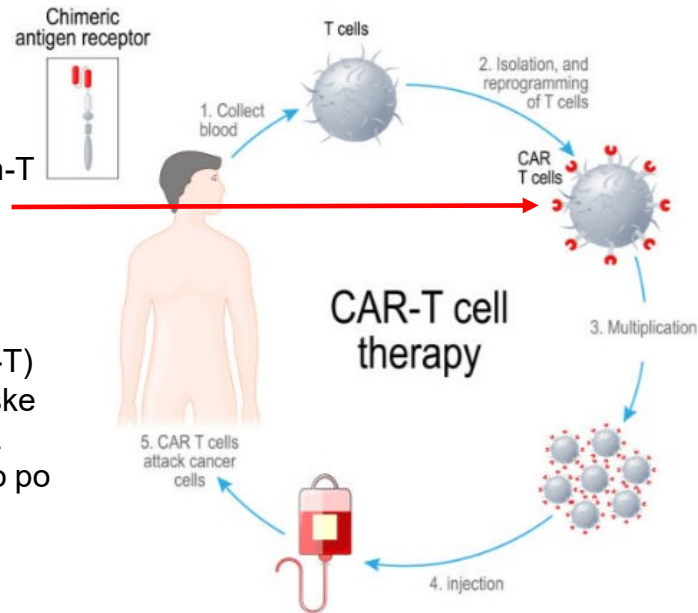


# Celice CAR-T

## 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 ...



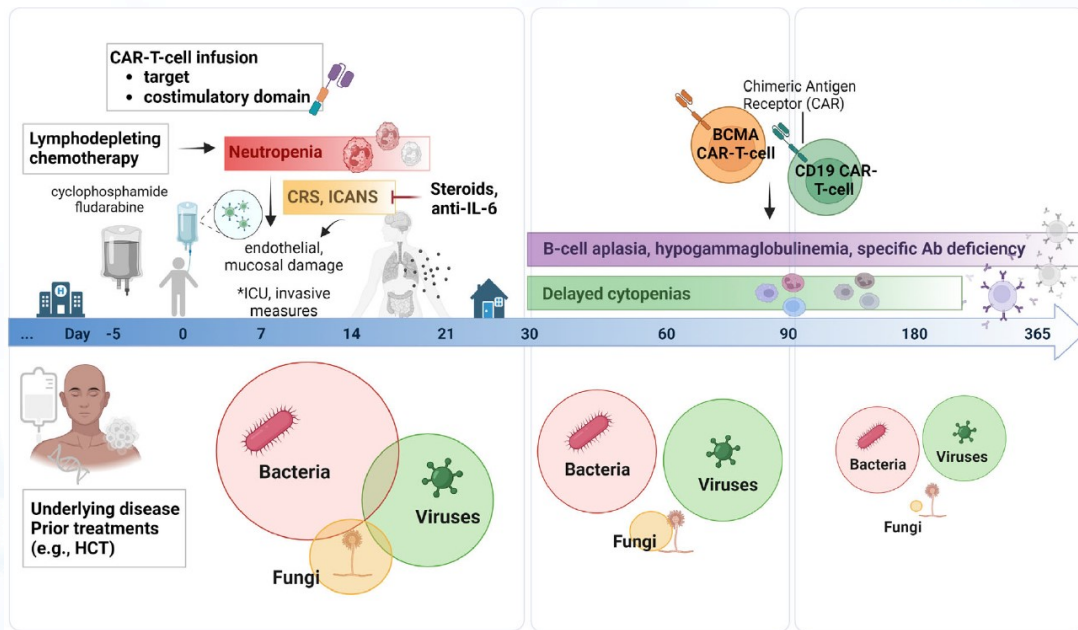
## CAR-T celična terapija (»living drug«): KLL, B-celični limfom, plazmocitom (raziskave: solidni tumorji), razl. avtoimunske bolezni);

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**.

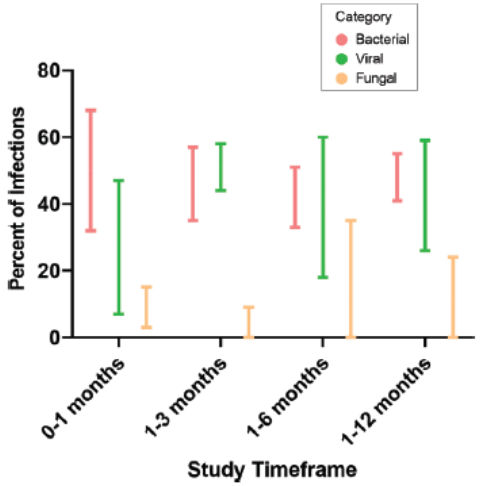
Po pogostnosti: bakterijske ⇒ virusne (CMV, herpesvirusi) ⇒ glivne okužbe.

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 <sup>a</sup>	Levofloxacin 500 mg/day during neutropenia <sup>a</sup>	NR	Risk adapted <sup>b</sup> ; FQ during neutropenia <sup>a</sup>
Antifungal prophylaxis	Consider fluconazole, posaconazole, <sup>c</sup> or micafungin if severe or prolonged >14 days neutropenia, <sup>a</sup> and/or long-term or high dose (>3 days) of steroids or post-allo-HCT	Fluconazole (400 mg/day) during neutropenia <sup>a</sup>	Consider fluconazole or micafungin if severe neutropenia <sup>a</sup> >14 days, steroids >3 days, post-allo-HCT	Fluconazole (200 mg/day) during neutropenia <sup>a</sup>	No antifungal prophylaxis	Fluconazole (200 mg/day) during neutropenia <sup>a</sup>	No antifungal prophylaxis
Anti-mold prophylaxis	See above	Posaconazole 300 mg/day, <sup>c</sup> nebulized liposomal amphotericin B or micafungin if ≥4 lines of prior treatment, pre-CAR-T-cell infusion severe neutropenia <sup>a</sup> , higher dose of CAR-T-cells (>2 × 10 <sup>7</sup> ), previous IFI, tocilizumab, and/or steroids	Posaconazole (300 mg/day <sup>c</sup> ) if post-allo-HCT or steroids or previous IFI	Posaconazole (300 mg/day <sup>c</sup> ) if neutropenia <sup>a</sup> >20 days or steroids >3 days for at least 4 weeks after last dose of steroid (and after neutropenia resolution <sup>a</sup> )	No anti-mold prophylaxis	Posaconazole (300 mg/day <sup>c</sup> ) if post-allo-HCT or steroids or previous IFI	Risk-adapted <sup>b</sup> (posaconazole <sup>c</sup> or micafungin during neutropenia <sup>a</sup> 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 <sup>3</sup>	TMP/SMX DS 3x/week Start 1 week pre-infusion (pause during neutropenia), continue until CD4 >200 cells/mm <sup>3</sup>	TMP/SMX 1DS 3x/week (or SS 1x/day) Start at LD chemotherapy, continue for 1-year and until CD4 >200 cells/mm <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	TMP/SMX 1DS 3x/week Start at LD chemotherapy, continue for at least 6 months or until CD4 >200 cells/mm <sup>3</sup>

**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 <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>
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.

<sup>a</sup>Neutropenia defined as absolute neutrophil count <500 cell/mm<sup>3</sup>; resolution: first of 3 days ≥500 cell/mm<sup>3</sup>.

<sup>b</sup>Adapted to baseline CAR-Hematotox score or other pertinent risk factors for prolonged severe neutropenia (absolute neutrophil count <500 cell/mm<sup>3</sup> for ≥7 days) such as underlying bone marrow infiltration.

<sup>c</sup>Posaconazole 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 ⇒ k zdravniku (tudi, če cepljen).
  - odročni kraji ⇒ s seboj antibiotik.
  - ugriz psa/mačke ⇒ amoksicilin-klavulanska kislina.
  - zaščita pred vbodom klopa ⇒ 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	amoksicilin 20 mg/kg/dan amoksicilin 500 mg/12 h	
alergija na penicilin	otroci odrasli	klaritromicin 7.5mg/kg/dan klaritromicin 500 mg/dan	

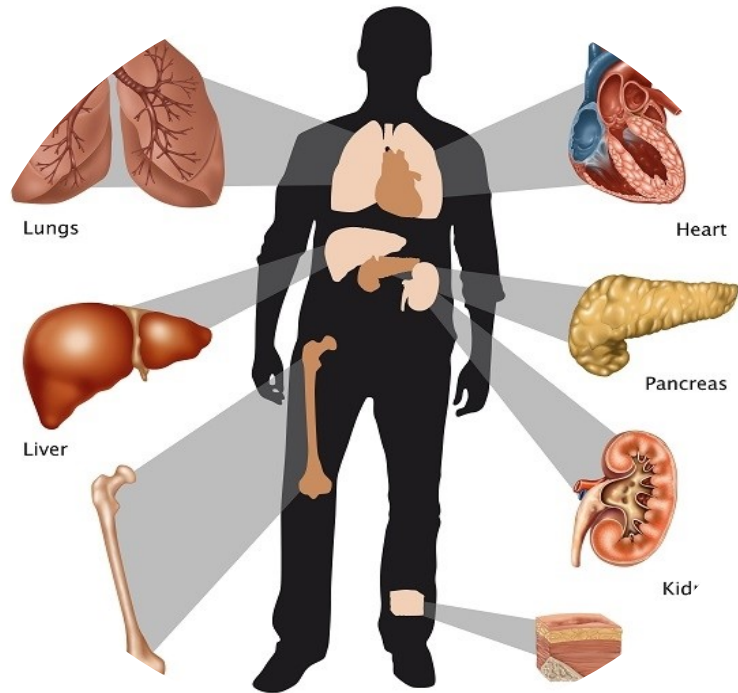
# Splenektomiran bolnik

## *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 ⇒ k zdravniku (tudi, če cepljen).
  - odročni kraji ⇒ s seboj antibiotik.
  - ugriz psa/mačke ⇒ amoksicilin-klavulanska kislina.
  - zaščita pred vbodom klopa ⇒ babesia.

## 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.)
<b>Infekcijske bolezni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ok., povezane s krg posegom,</li> <li>• ok, povezane z EIZ,</li> <li>• ok. z VOB,</li> <li>• ok. katetrov, ran, limfokele itd.,</li> <li>• ok. zaradi »puščanja« anastomoz,</li> <li>• CD kolitis.</li> </ul>	<p><b>S profilakso proti PCP, CMV, HBV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ok. z virusom BK,</li> <li>• CD kolitis,</li> <li>• ok. s HCV,</li> <li>• ok. z <i>Listeria monocytogenes</i>,</li> <li>• kriptokokoza,</li> <li>• tuberkuloza,</li> <li>• ok. s <i>Strongiloides stercoralis</i></li> </ul> <p><b>Brez profilakse:</b> vse kot pri profilaksi <i>plus</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ok. s herpesvirusi,</li> <li>• PCP,</li> <li>• ok. s HBV,</li> <li>• ok. s <i>Toxoplasma gondii</i>,</li> <li>• <i>Nocardia</i> spp.</li> </ul> <p><b>Velja za vse bolnike:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• norovirusi,</li> <li>• nevarni respiratorni virusi: influenca, parainfluenca, RSV, adenovirusi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DPP,</li> <li>• ok. sečil,</li> <li>• PCP,</li> <li>• pozna CMV ok.,</li> <li>• ok. z <i>Listeria monocytogenes</i>,</li> <li>• IGO,</li> <li>• ok. z drugimi virusi, kot so: HBV, HCV, virus JC, HSV,</li> <li>• ok. z <i>Nocardia</i> spp.,</li> <li>• ok. z <i>Rodococcus</i> spp.,</li> <li>• PTLB,</li> <li>• kožni rak,</li> <li>• norovirusi,</li> <li>• nevarni respiratorni virusi: influenca, parainfluenca, RSV, adenovirusi.</li> </ul>

## Urnik okužb po presaditvi krvotvornih matičnih celic

Čas po PKMC	Zgodnje obdobje (<30 dni)	Srednje obdobje (30-100 dni)	Pozno obdobje (>100 dni)
<b>imunska pomanjkljivost</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nevtropenija,</li> <li>• vnetje sluznic,</li> <li>• akutna GVHD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• motena predvsem celična imunost,</li> <li>• akutna in kronična GVHD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• motena celična in</li> <li>• humoralna imunost,</li> <li>• kronična GVHD</li> </ul>
<b>bakterije</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>,</li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i>,</li> <li>• KNS,</li> <li>• zeleneči streptokoki,</li> <li>• enterobakterije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. aureus</i>,</li> <li>• KNS,</li> <li>• zeleneči streptokoki,</li> <li>• <i>P. aeruginosa</i>,</li> <li>• enterokoki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i>,</li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> </ul>
<b>glive</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Candida</i> spp.,</li> <li>• <i>Aspergillus</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Candida</i> spp.,</li> <li>• <i>Aspergillus</i> spp.,</li> <li>• <i>Pneumocystis jirovecii</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Candida</i> spp.,</li> <li>• <i>P. jirovecii</i></li> </ul>
<b>virusi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HSV,</li> <li>• respiratorni in enterični virusi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBV,</li> <li>• CMV,</li> <li>• respiratorni in enterični virusi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VZV,</li> <li>• EBV,</li> <li>• CMV,</li> <li>• respiratorni in enterični</li> </ul>



Oportunistične  
okužbe

Oportunistični  
mikrobi

# *Pneumocystis jirovecii* pljučnica (PCP)

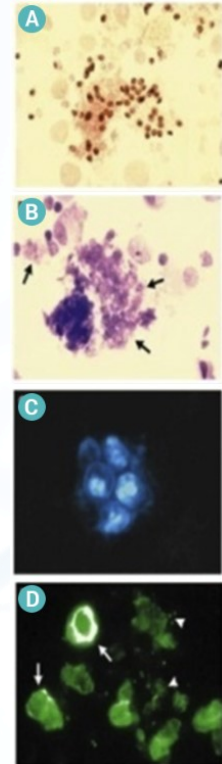
**Incidenca raste:** zlasti pri ne-HIV populaciji ⇒ ker je vse več oseb z IM.

**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).



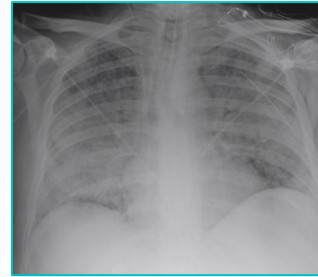
## Spremembe na pljučih (PCP)

**Rtg pc** ⇒ intersticij  
v začetku lahko normalen.

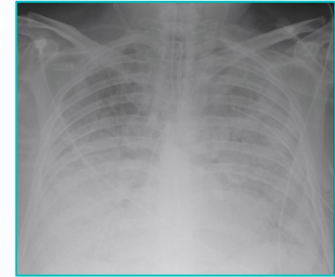
1.dan



27.dan



31.dan



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

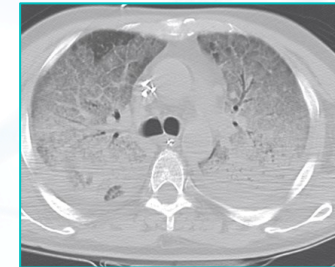
1.dan



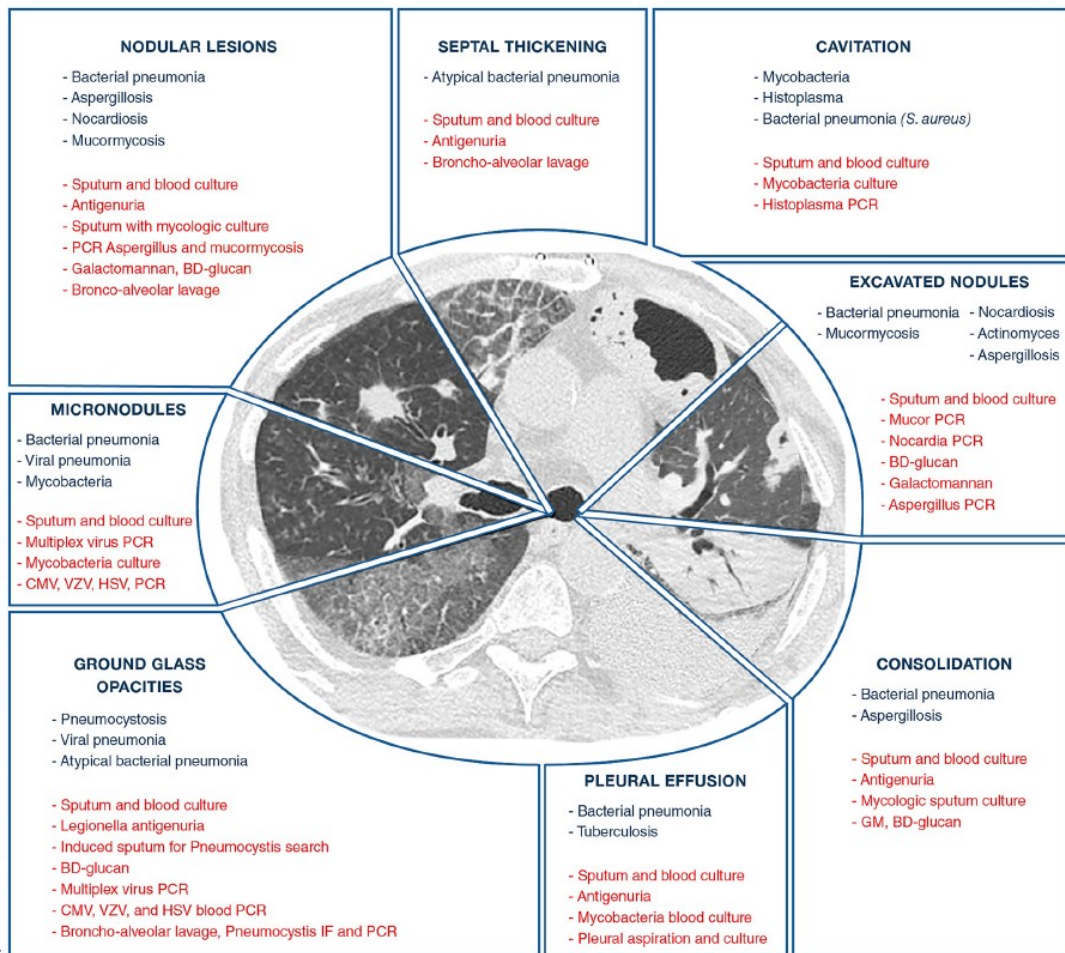
12.dan



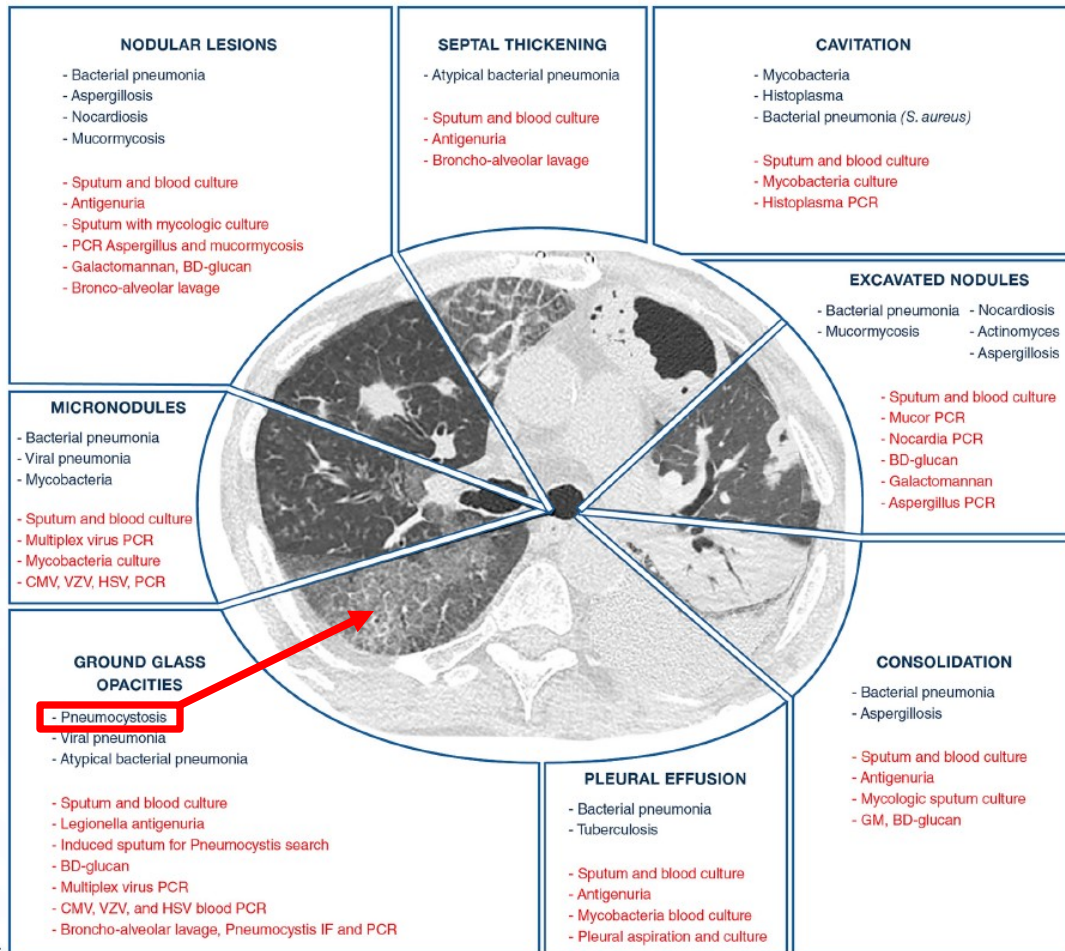
15.dan



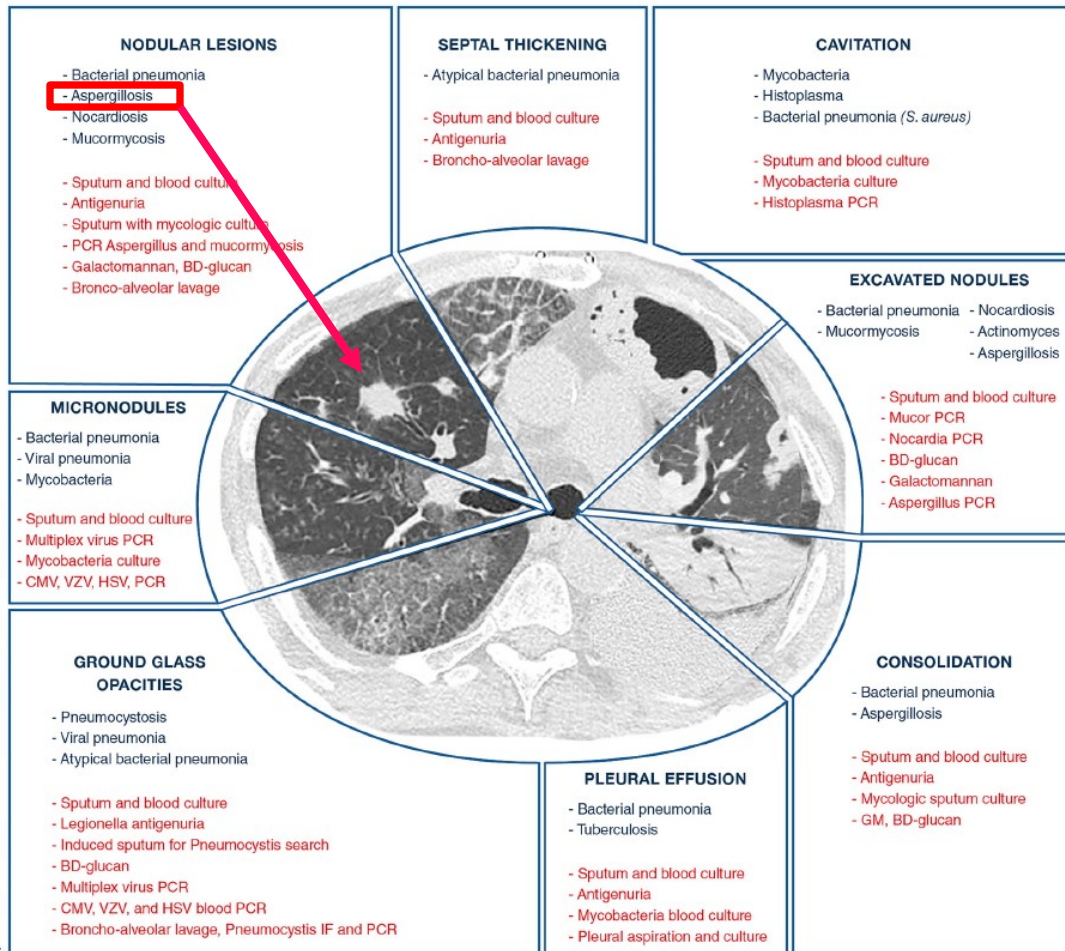
# Etiologija respiratornih okužb glede na CT posnetek



# BDG in spremembe na CT pljuč

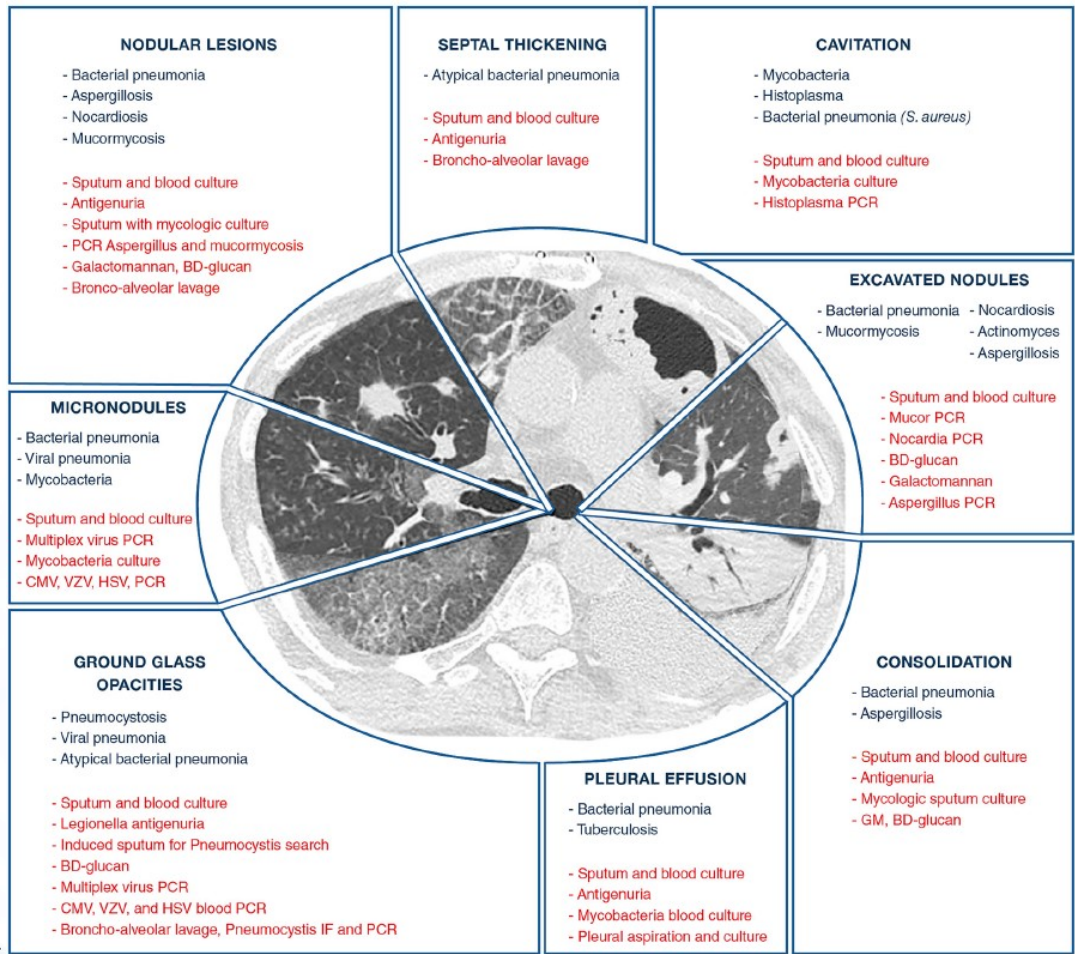


# BDG in spremembe na CT pljuč

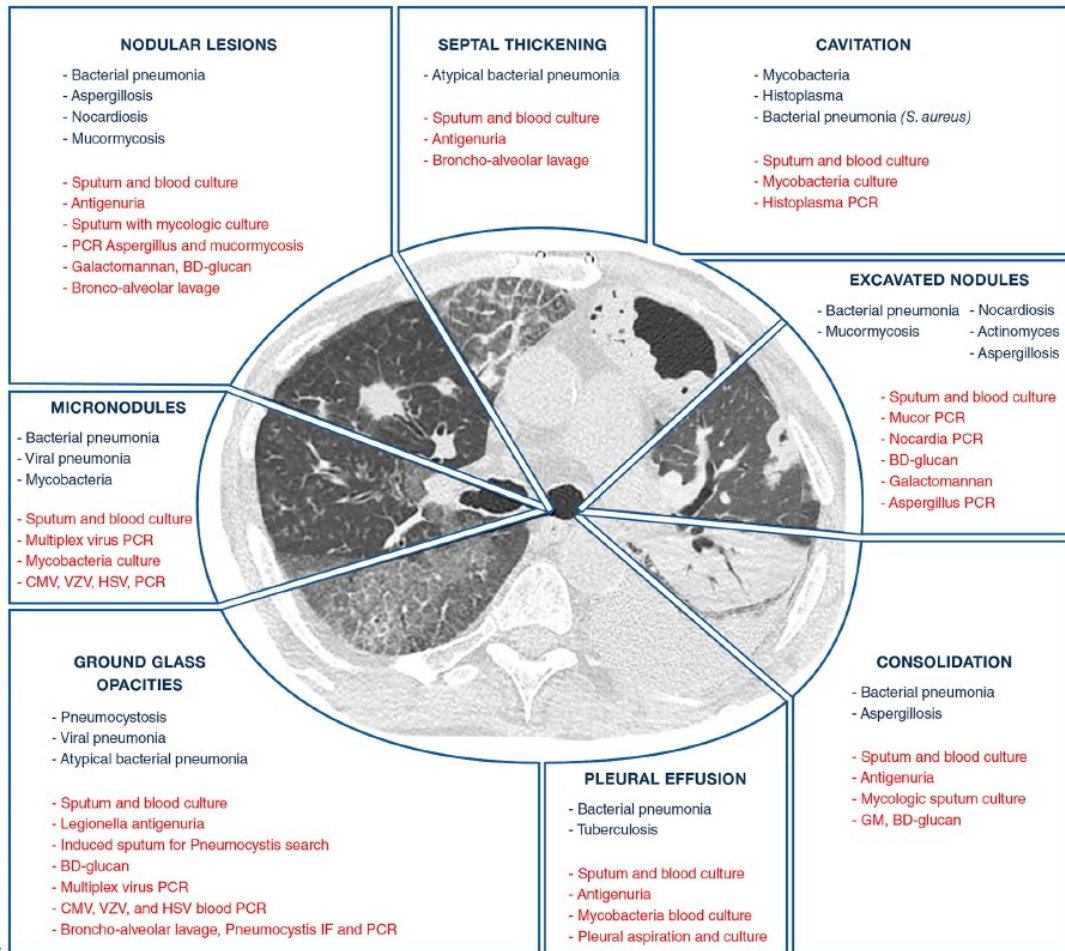


# BDG in spremembe na CT pljuč

Kandidoza



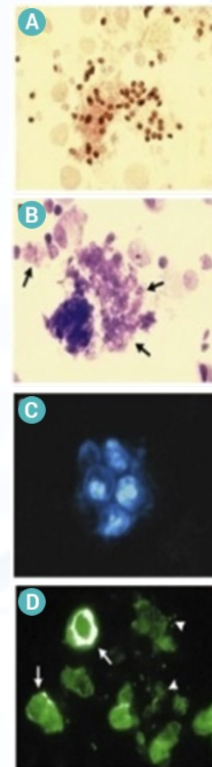
# BDG in spremembe na CT pljuč



# Profilaksa (PCP)

## Kdaj profilaksa proti PCP?

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



## Diagnostika (PCP)

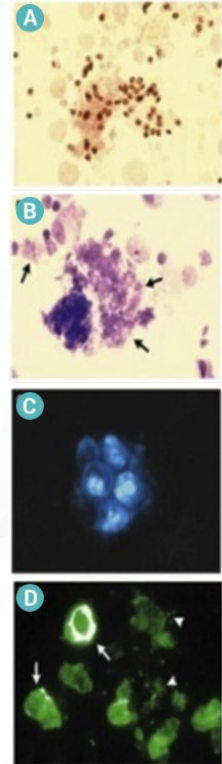
Bronhoskopija: BAL ⇒ PCR:

## 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\* ( $\geq 18$  let): ZZZS, za  $\geq 60$  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](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

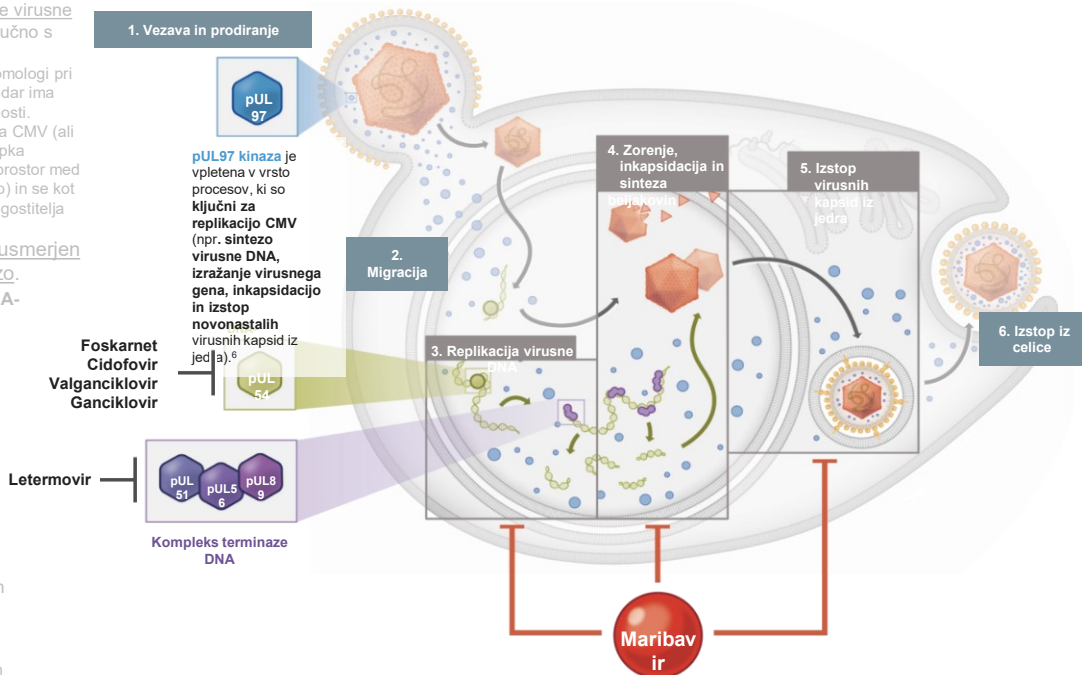
**CMV UL97 protein kinaza** je encim, ki fosforilira številne virusne in celične beljakovine, vključno s ppUL44.<sup>1,2</sup>

- 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, FOS<sup>3</sup> in CDV.<sup>4</sup>

**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.<sup>3</sup>

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



## 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  $\alpha$ ).<sup>5,6</sup>
  - **Primarna okužba** običajno poteka prek **epitelijskih celic sluznice, lahko pa tudi prek fibroblastov, endotelijskih celic ali celic mieloične vrste**.
- CMV vstopi v celice z neposredno fuzijo s celično membrano ali z endocitozo.<sup>5</sup>
  - CMV nato sprosti beljakovine tegumenta in nukleokapsido v gostiteljsko citoplazmo.

## 2. Migracija

**Nukleokapside se transportirajo v gostiteljsko jedro, tam pa se sprosti DNA virusa.**<sup>5</sup>

## 3. Replikacija

S sprostitvijo virusne DNA se sproži izražanje genov, ki povzročijo:<sup>5</sup>

- 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.<sup>7</sup>

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

## 5. Izstop virusnih kapsid

Novi CMV se izločijo iz celice **z eksocitozo** na celični membrani.<sup>5,8</sup>

## 6. Nadaljevanje okužbe

**Sproščanje virusa spremlja liza (smrt) gostiteljske celice.**<sup>5,8</sup>

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

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

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*.<sup>1</sup>
- CMV se prenaša s telesnimi tekočinami (npr. krvjo, slino, spermo, urinom), presajenim tkivom/organom ali z matere na plod.<sup>1,2</sup>
- Po primarni okužbi CMV vzpostavi vseživljenjsko latenco v človeškem telesu. Oseba se lahko tudi ponovno okuži z drugim sevom virusa.<sup>1,3</sup>



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

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

**Reaktivacija** je nepomembna – ne pride do CMV bolezni.<sup>1</sup>

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

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*.<sup>1</sup>
- CMV se prenaša s telesnimi tekočinami (npr. krvjo, slino, spermo, urinom), presajenim tkivom/organom ali z matere na plod.<sup>1,2</sup>
- Po primarni okužbi CMV vzpostavi vseživljenjsko latenco v človeškem telesu. Oseba se lahko tudi ponovno okuži z drugim sevom virusa.<sup>1,3</sup>



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

## 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

SIMPTOMI

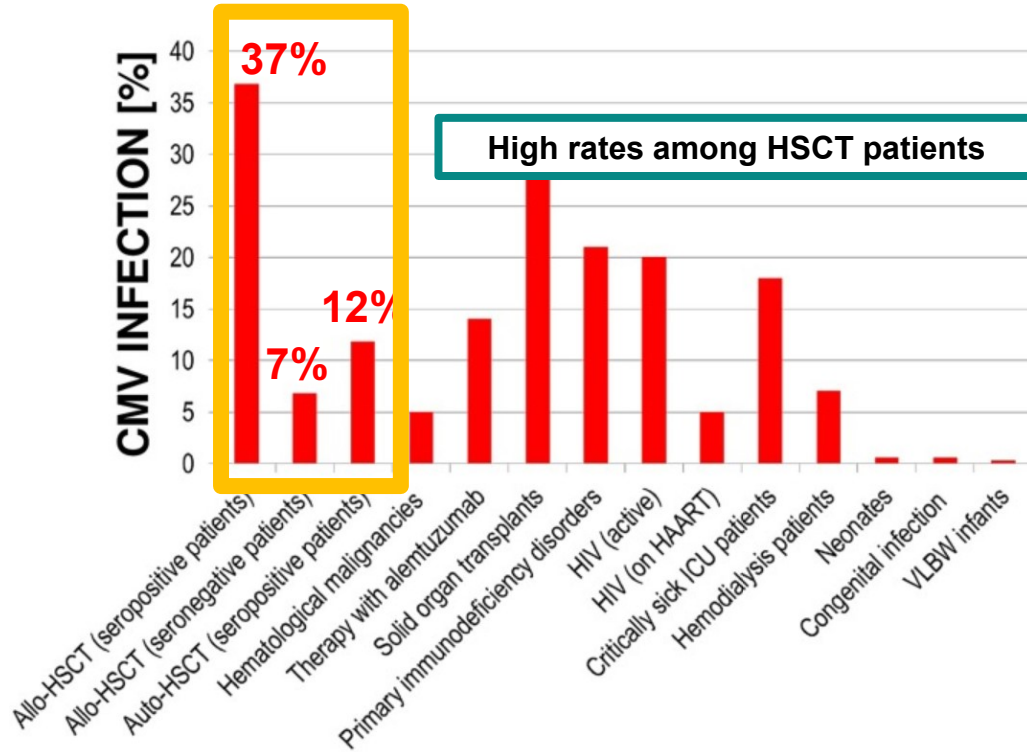


CMV = citomegalovirus; DNA = deoksiribonukleinska kislina (deoxyribonucleic acid); PKMC = presaditev krvotvornih matičnih celic.

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;

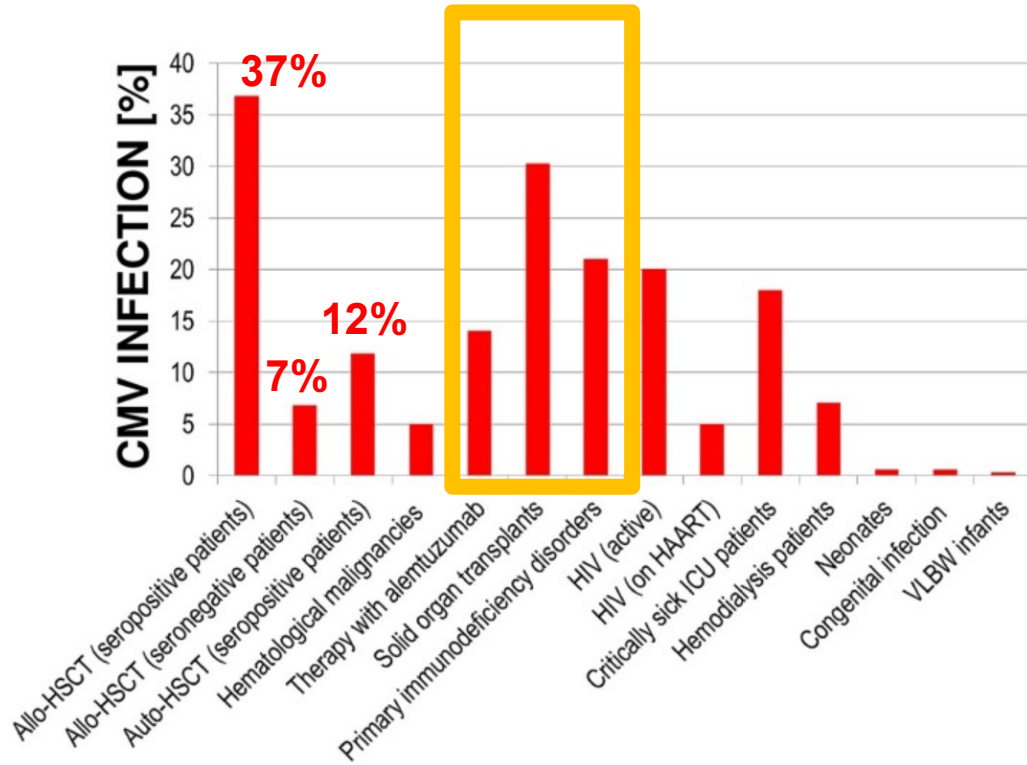
4. Al Mana H, et al. Pathogens. 2019;8:213.

# CMV je najpogostejša pri prejemnikih krvotvornih matičnih celic (PKMC)



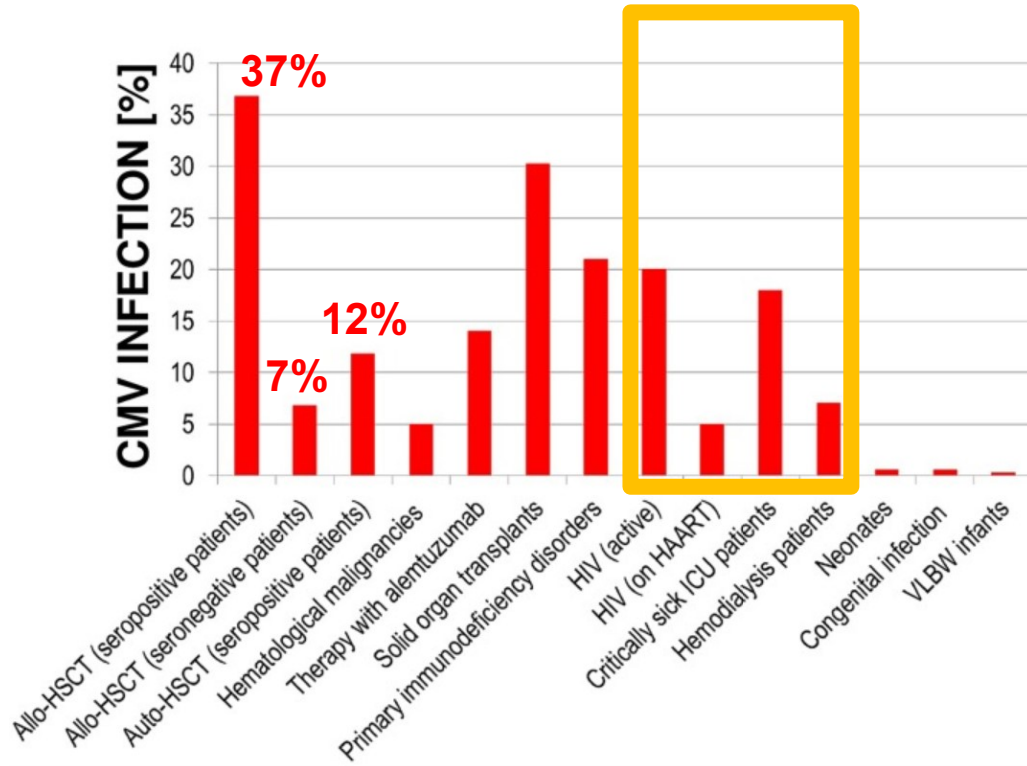
- alogenska PKMC (P+);
- avtologna PKMC (P+);
- alogenska PKMC (P-);
  
- sami hematološki raki ~ 5 %

## Na CMV je treba vedno misliti pri prejemnikih čvrstih organov (PČO), PIM, anti-CD52, CAR-T ...



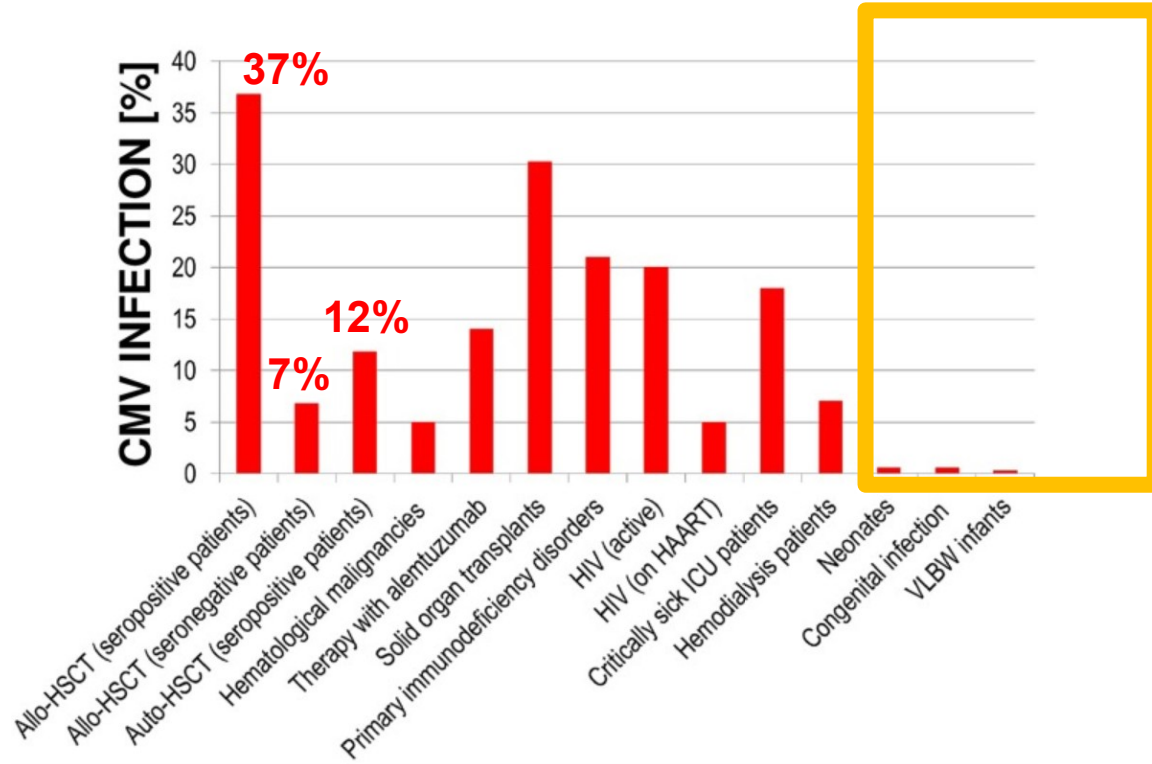
- Prejemniki čvrstih organov (PČO): D+/P-;
- Osebe s primarnimi IM (PIM);
- Osebe na imunosupresivni terapiji:  
anti-CD52 (alemtuzumab), CAR-T;

... in tudi pri drugih IM: HIV (napredovala bolezen), EIZ, osebe na HD



- Okužba s HIV (napredovala, nezdravljeni);
- Kritično bolne osebe v EIZ;
- Osebe na hemodializi;
- Okužba s HIV (zdravljeni);

... in tudi pri drugih IM: razl. imunosupresivi (biološka in ne-biološka ...)



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

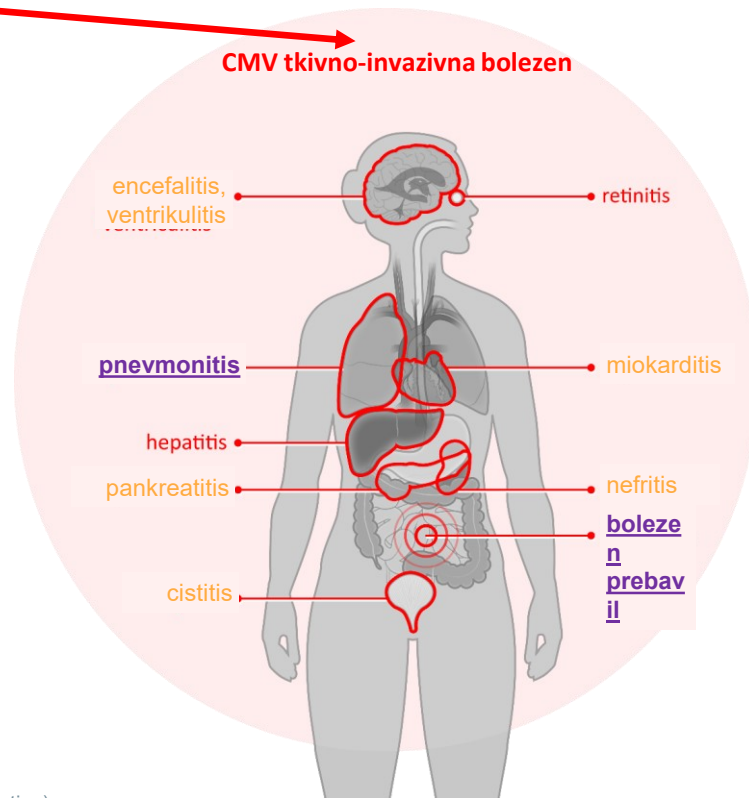
## CMV bolezen

### CMV sindrom

(Infekcijski mononukleozni podobna bolezen)

- Odsotnost tkivno-specifičnih simptomov/znakov,
- Prisotna CMV viremija (DNA-emija, virusno breme)
- Z ≥ 2 od naslednjih:
  - Vročina ≥ 38 °C ≥ 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,
  - ≥ 5 % reaktivnih limfocitov,
  - Trombocitopenija,
  - Zvišana raven jetrne aminotransferaze.

### CMV tkivno-invazivna bolezen



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

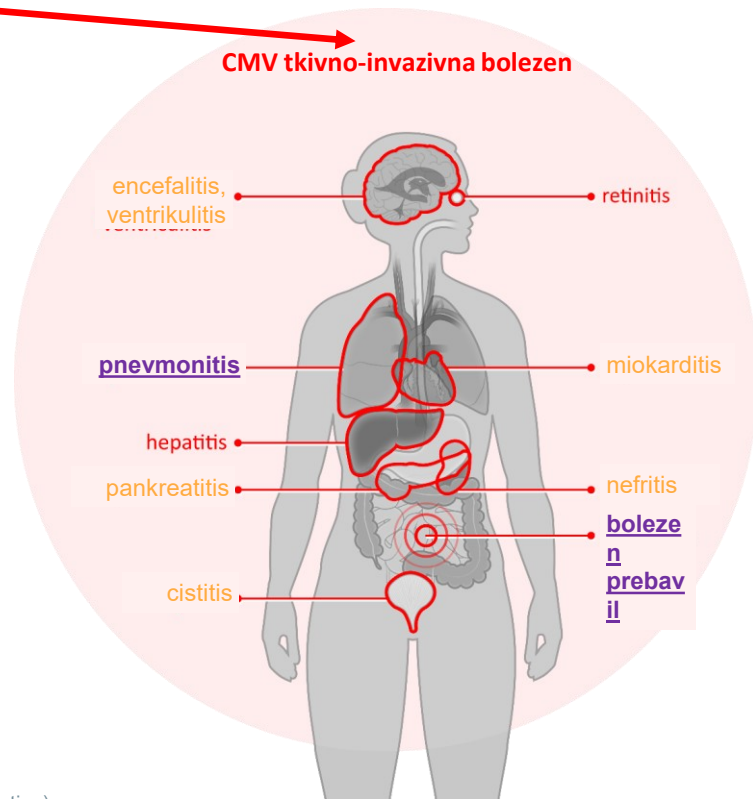
## CMV bolezen

### CMV sindrom

(Infekcijski mononukleozni podobna bolezen)

- Odsotnost tkivno-specifičnih simptomov/znakov,
- Prisotna CMV viremija (DNA-emija, virusno breme)
- Z ≥ 2 od naslednjih:
  - Vročina ≥ 38 °C ≥ 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,
  - ≥ 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):

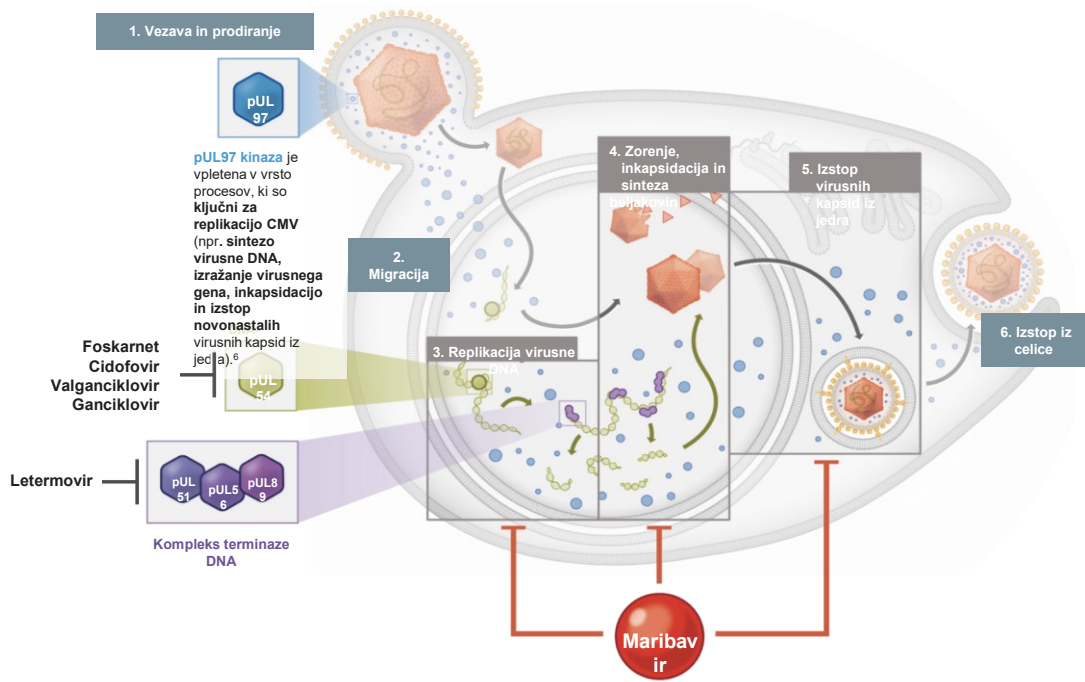
Ledvica: intersticijska fibroza/tubularna atrofija

Srce: vaskulopatija

Pljuča: bronhiolitis

Jetra: obliteracija žolčnih poti

# V življenjskem krogu CMV je več tarč za protivirusna zdravila



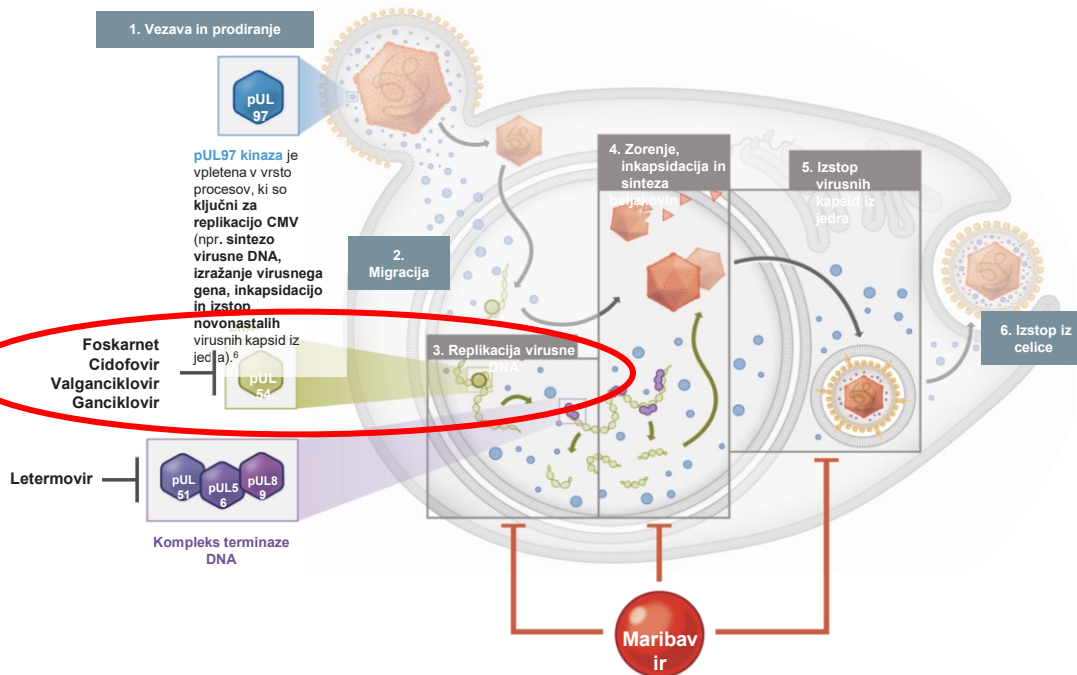
CDV = cidofovir; CMV = citomegalovirus; DNA = deoksiribonukleinska kislina (deoxyribonucleic acid); ER = endoplazemski retikulum; FOS = foskarnet; GCV = ganciklovir; LET = leternomvir; VGCV = valganciklovir.

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, FOS<sup>3</sup> in CDV.<sup>4</sup>**

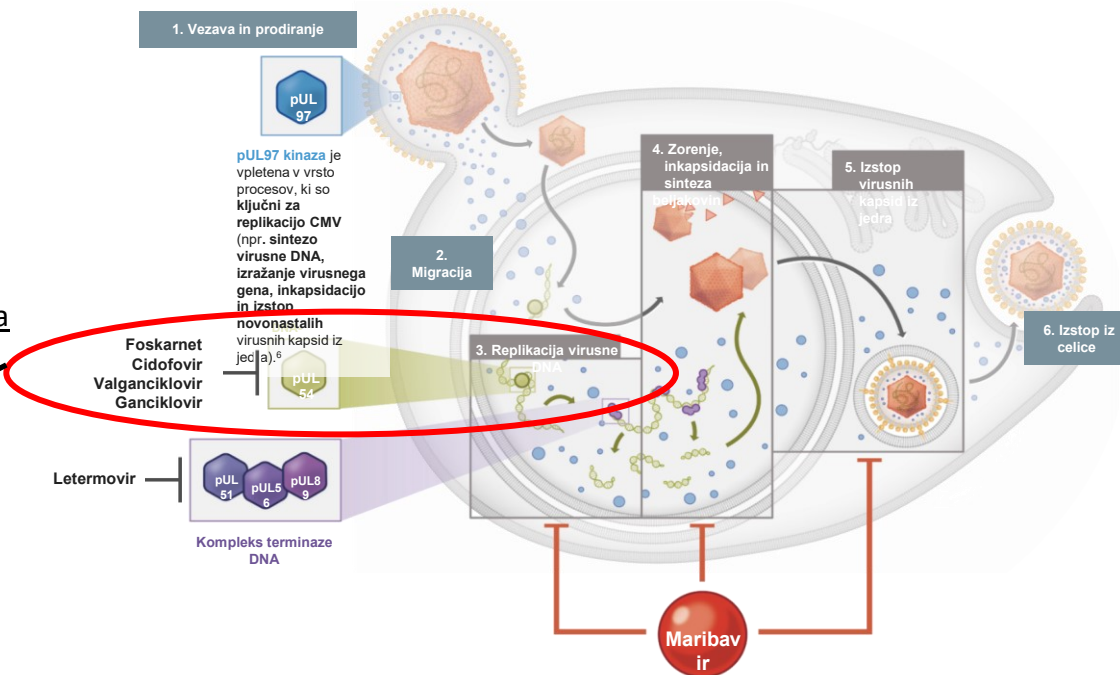
**problem:** neželeni učinki mielotoksičnost, nefrotoksičnost



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.

# Standardna anti-CMV zdravila



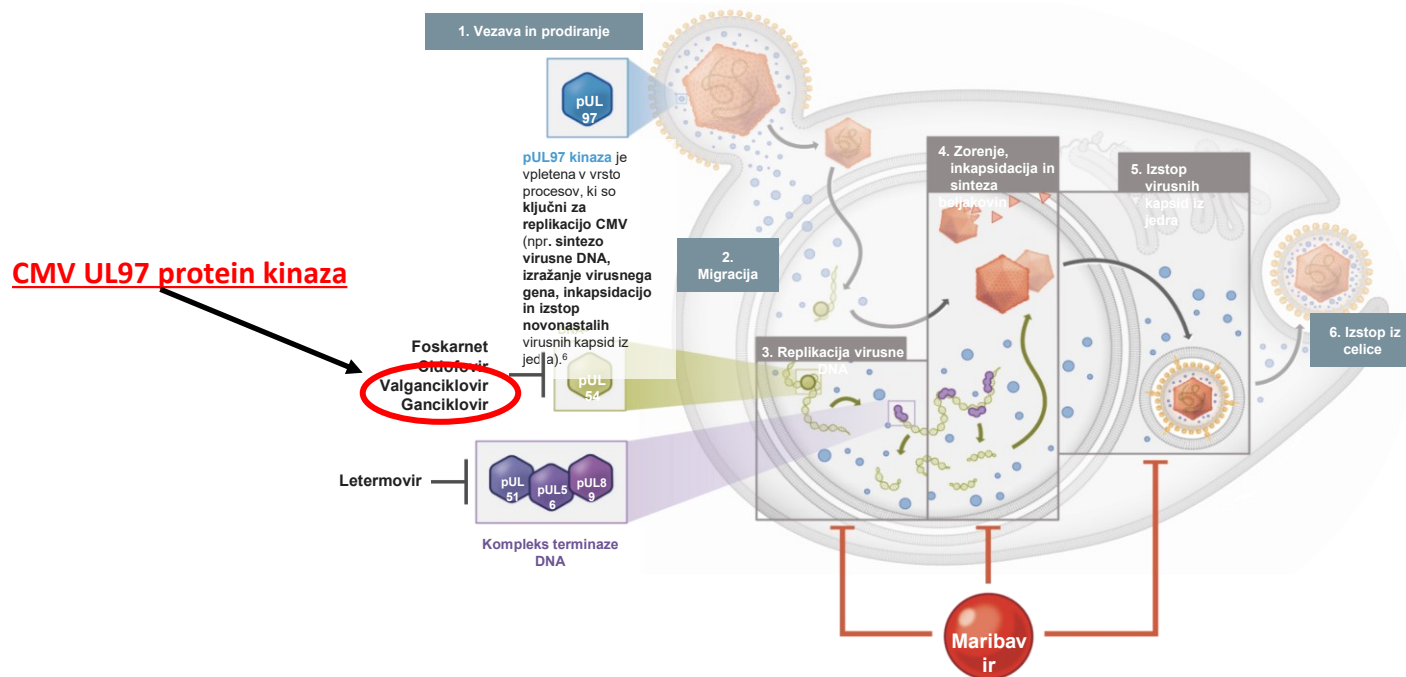
**UL54 protein kinaza (DNA-polimeraza) je tarča protivirusnih zdravil: vGCV, GCV, FOS<sup>3</sup> in CDV.<sup>4</sup>**

**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.

# Protein kinaza je potrebna za aktivacijo vGCV in GCV



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

# Novo zdravilo: MARIBAVIR

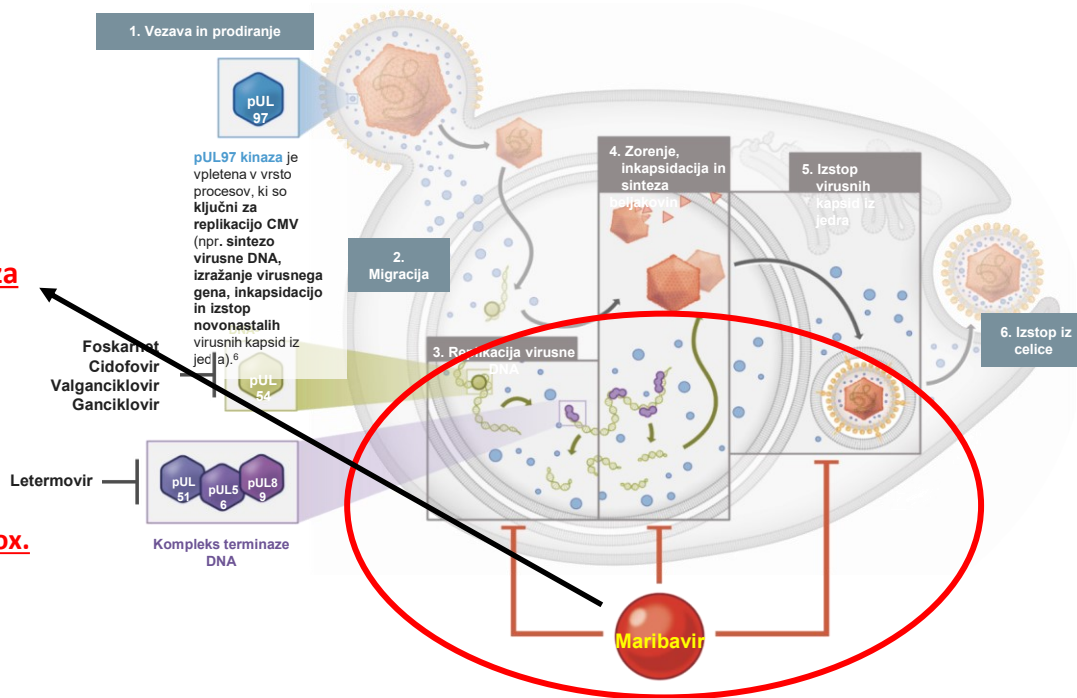
## CMV UL97 protein kinaza

je tarča za **Maribavir**

Novo zdravilo: P, T, S, D  
Trenutno za R/R CMV po  
**Tx PČO in PKMC**

Širitev indikacije ...

↓↓ **mielotoksično/nefrotoks.**



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

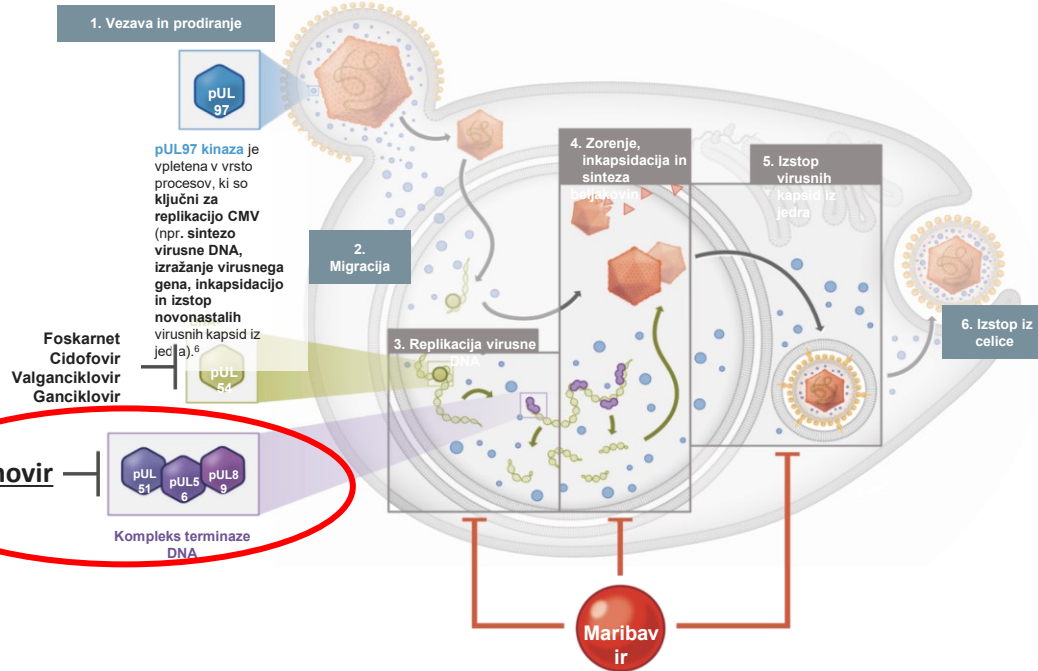
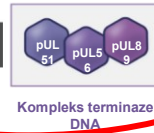
1. Prichard MN. Rev Med Virol. 2009;19:215–29; 2. Wolf DG, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:1895–900; 3. Ligat G, et al. FEMS Microbiol Rev. 2018;42:137–45; 4. El Chaer F, et al. Blood. 2016;128:2624–36; 5. Crough T, Khanna R. Clin Microbiol Rev. 2009;22:76–98; 6. van Damme E, et al. Front Microbiol. 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.

# LETERMOVIR: zdravilo za profilakso

**LMV** deluje na terminalni kompleks UL56, UL89 in UL51.

Profilaksa po Tx (PKMC, PČO)<sup>3</sup>

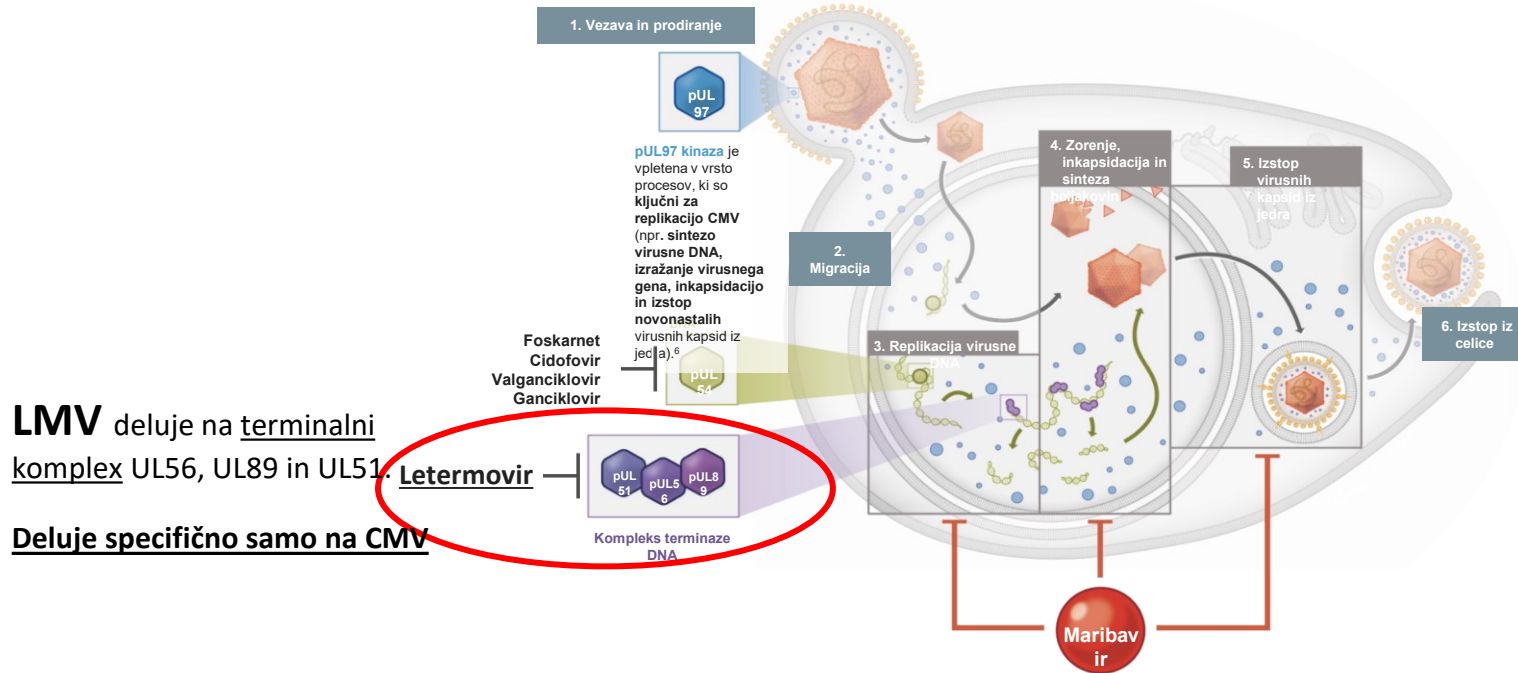
**Letermovir**



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.

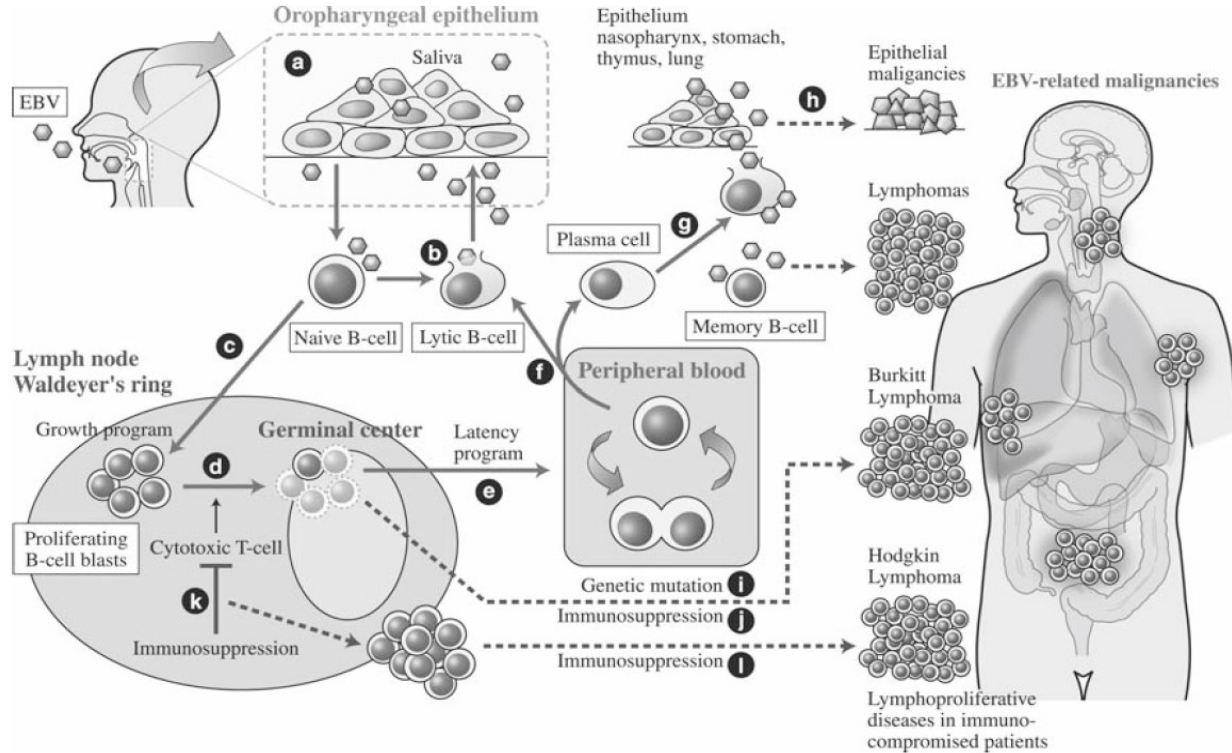
# LETERMOVIR: zdravilo za profilakso



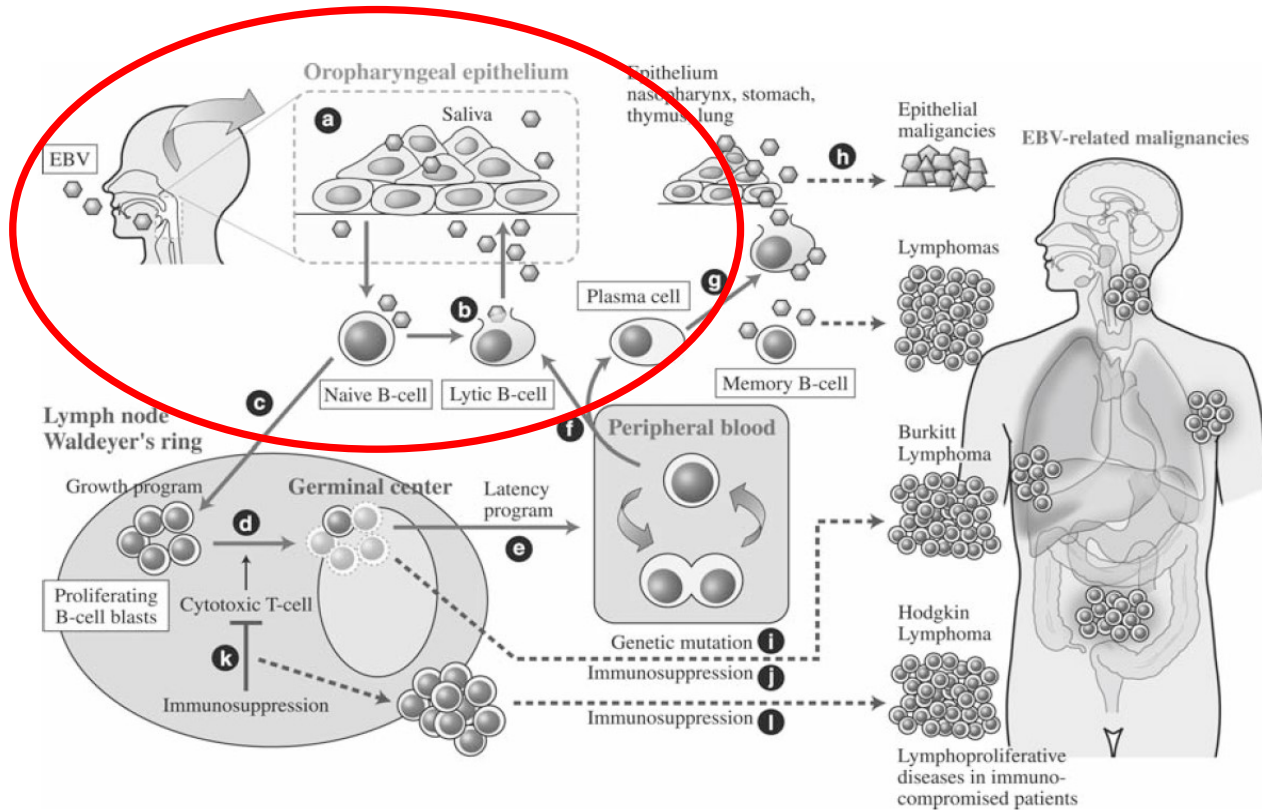
CDV = cidofovir; CMV = citomegalovirus; DNA = deoksiribonukleinska kislina (deoxyribonucleic acid); ER = endoplazemski retikulum; FOS = foscarnet; GCV = ganciklovir; LET = letemovir; VGCV = valganciklovir.

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.

# Epstein Barr virus (EBV)



# Litična faza



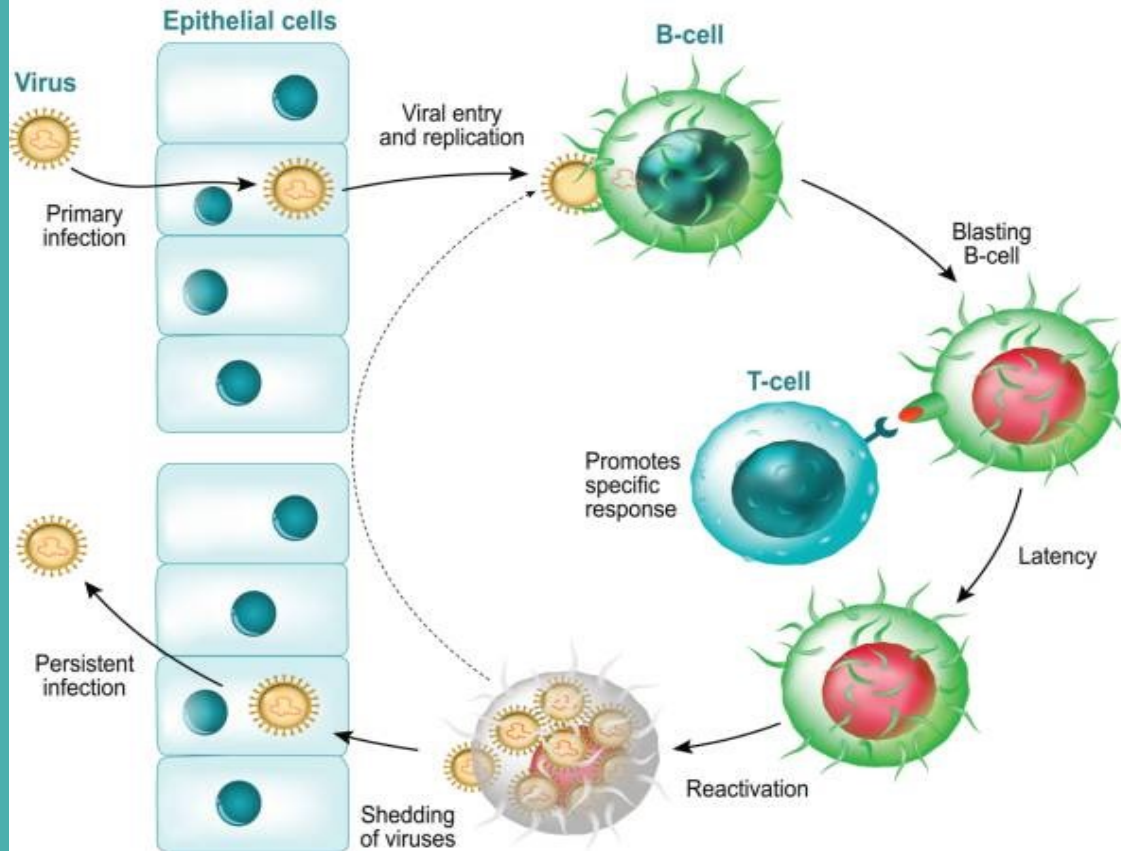
# Življenjski krog virusa → litična in latentna faza

**Litična faza** → EBV se razmnožuje v ustnih epitelijских celicah in limfocitih B

→ posledično pride do uničenja gostiteljskih celic in do širjenja okužbe na nove in nove limfocite B.

Večina primarnih okužb z EBV je brezsimptomnih, lahko pa poteka kot infektivna mononukleza (Pfeiferjeva bolezen, Bolezen poljuba).

# The EBV replication cycle



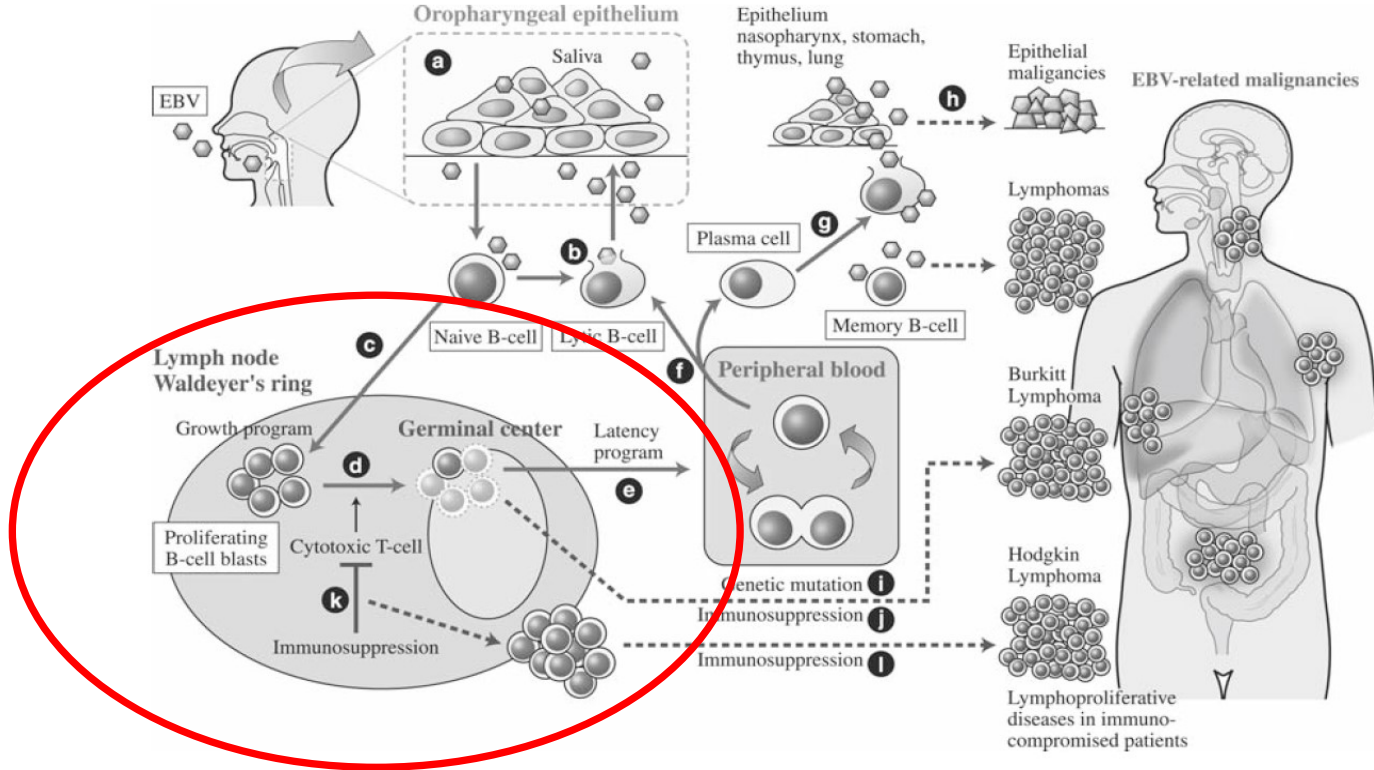
# Življenjski krog virusa → litična in latentna faza

**Litična faza** → EBV se razmnožuje v ustnih epitelijskih celicah in limfocitih B

→ posledično pride do uničenja gostiteljskih celic in do širjenja okužbe na nove in nove limfocite B.

Večina primarnih okužb z EBV je brezsimptomnih, lahko pa poteka kot infektivna mononukleza (Pfeiferjeva bolezen, Bolezen poljuba).

# Latentna faza



# Življenjski krog virusa → litična in latentna faza

**Latentna faza** → EBV vztraja predvsem v limfocitih B → z omejenim izražanjem virusnih genov preprečuje apoptozo okuženih celic in ↓ imunsko prepoznavo s strani gostiteljevih obrambnih celic.

Tako nastale "nesmrtne" celice predstavljajo virusno skrivališče.

Nadzor nad latentno okuženimi limfociti B vzpostavijo citotoksični T limfociti (CTL).

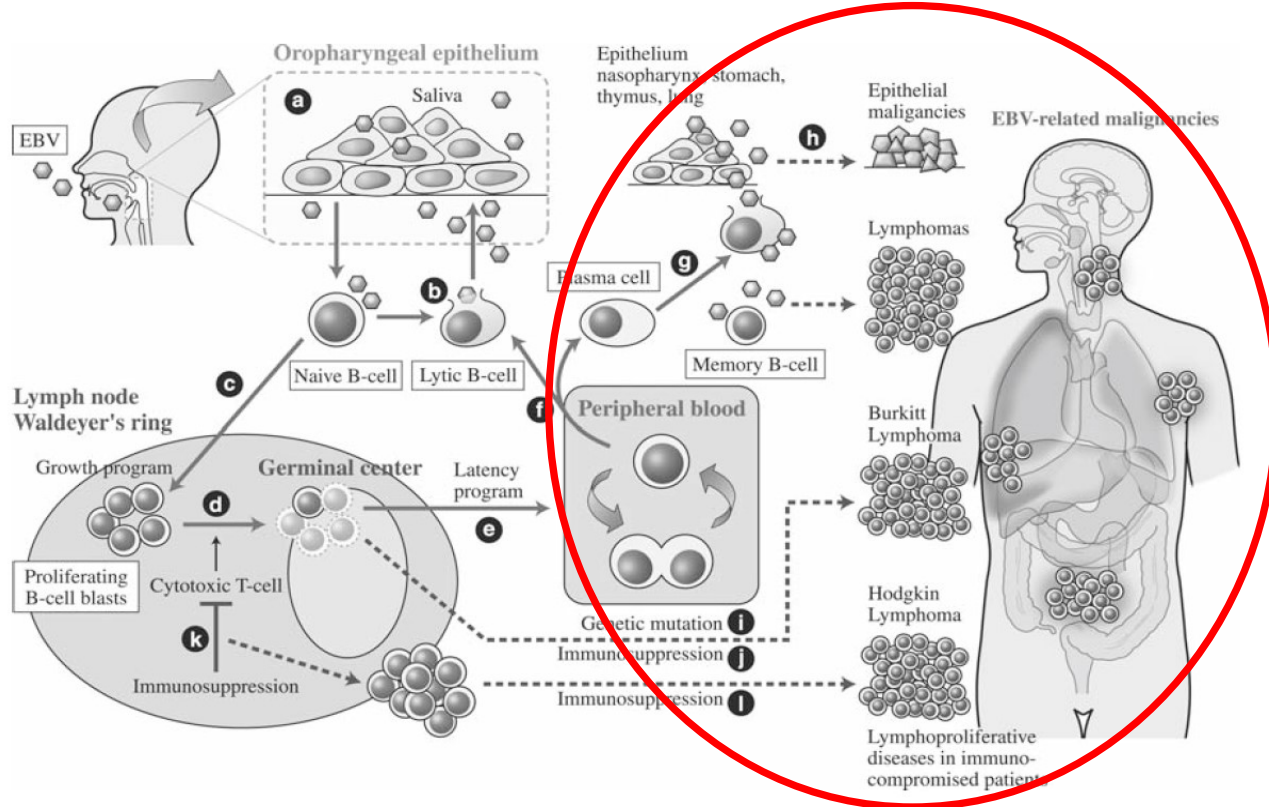
# Življenjski krog virusa → litična in latentna faza

Če različne bolezni in imunosupresivna zdravila oslabijo T celično imunost (predvsem PKMC, določene rakave bolezni z »agresivno« kemoterapijo, redko PČO itd.), → pride do izgube nadzora nad latentno okuženimi celicami B

→ povzroči reaktivacijo onkogenega virusa EBV → in lahko pride do nenadzorovane limfoproliferacije s posledično:  
potransplantacijsko limfoproliferativno motnjo (angl. *post transplant lymphoproliferative disorder*, **PTLD**)  
ter različnimi rakavimi boleznimi: Burkittov limfom, Hodgkinov limfom, difuzni velikocelični B limfom, periferni T celični limfom, nosno žrelni karcinomi itd.

EBV je med najpogostejšimi sprožilci življenje ogrožajoče hemofagocitne limfohistiocitoze (**HLH**).

# EBV reaktivacija v latentni fazi



## Zdravljenje EBV okužbe in z EBV-povezanimi motnjami in boleznimi

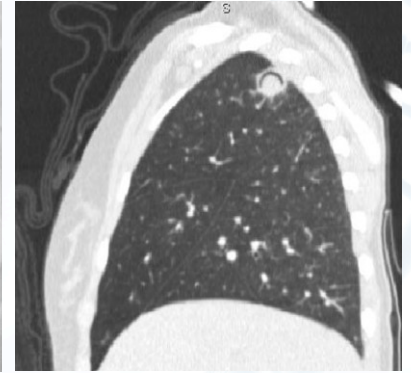
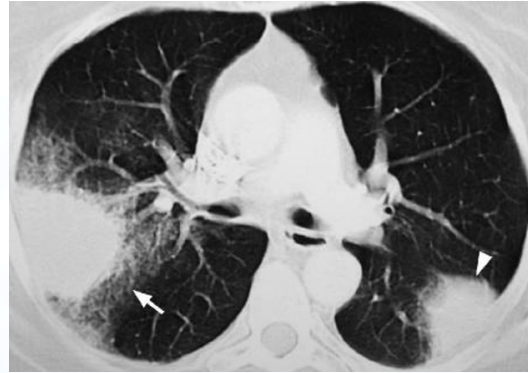
Protivirusna zdravila včasih uporabimo pri osebah z IM s prizadetostjo organa (npr. OŽ), ko menimo, da gre za  
direktno citopastko delovanje virusa EBV.

Pri "EBV reaktivaciji latentne okužbe" pri osebah z IM, pa "zdravimo" proliferacijo EBV-okuženih celic in ne virusne replikacije.

Na voljo imamo monoklonsko protitelo anti-CD20 (rituksimab) + drugo onkološko terapijo.

# Invazivna Aspergiloza

- **Pljuča,** > 90%
- sinusi,
- OŽ,
- ostalo ⇒ redko.

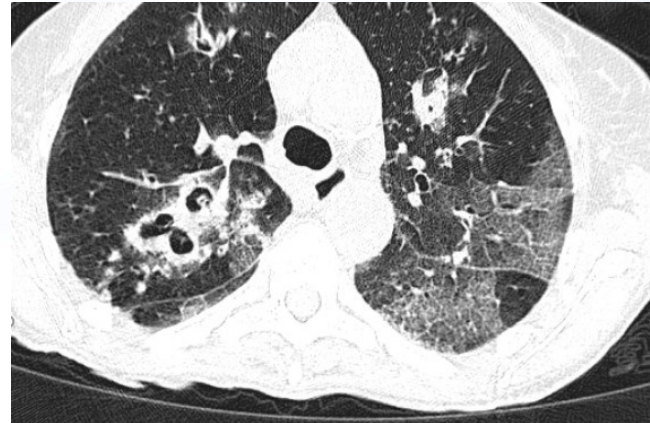


Najbolj pogosta je pri **nevtropeničnih bolnikih**:

⇒ < 200 nevtrofilcev/mm<sup>3</sup>,

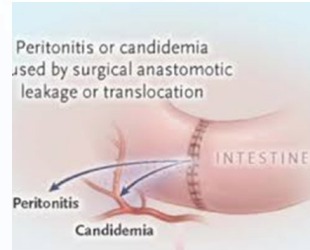
⇒ trajanje nevtropenije > 1 teden.

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

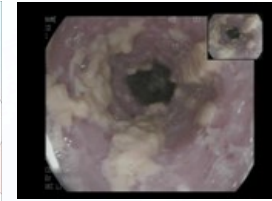
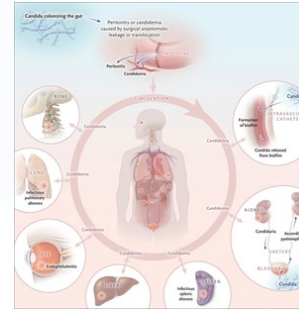


# Invazivna kandidoza

## Kandidemija



## Tkivno-invazivna kandidoza



**Kandidemija:** najpogosteje kateterska sepsa.

Najpogosteje 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”.

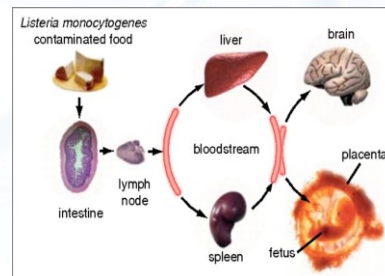
Neprepoznana kožna kriptokokoza in delna amputacija zgornje okončine



# 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

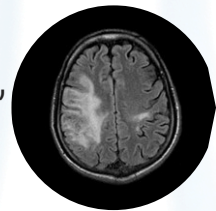
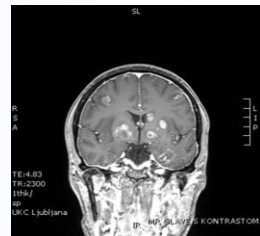
## Zelo redke okužbe:

### **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  $\geq 50$  let - včasih tudi prej, vendar je to "off-label" (recidivni pasovec).
- Novo rekombinantno zelo učinkovito cepivo **Shingrix**

## Cepljenje proti RSV:

- Rekombinantno dvovalentno 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  $\geq 60$  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](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](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](https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_sl.pdf)



# Osebe z IM

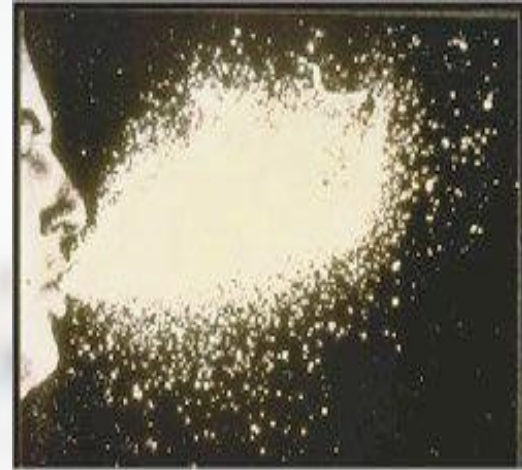
## *Hospitalna higiena*

### **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