

## **Zbornik srečanja:**

3. mednarodni simpozij o  
tuberkulozi in  
respiratornih okužbah;  
22. slovenski posvet o  
obravnavi in spremljanju  
bolnikov s tuberkulozo  
(TB)

3<sup>rd</sup> International  
Conference on  
Tuberculosis and  
Respiratory Infections;  
22<sup>nd</sup> Slovenian Meeting  
on Treatment and  
Monitoring of Patients  
with Tuberculosis

Izdajatelj

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo  
Golnik

Uredniki zbornika

Petra Svetina, Mitja Košnik, Robert Marčun

Organizacija srečanja

Robert Marčun

Strokovno srečanje **3. mednarodni simpozij o tuberkulozi in respiratornih okužbah;**  
**22. slovenski posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB)**  
so omogočili:

**Betamed**  
**Glaxo**  
**Pfizer**

Biomedis  
Boehringer Ingelheim  
Kemomed  
Krka  
Lek Sandoz  
Medias International  
Pliva Tewa  
3M

**ZUNAJBOLNIŠNIČNA PLJUČNICA  
(ZBP)**

**COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA  
(CAP)**

# BREME ZUNAJBOLNIŠNIČNIH PLJUČNIC V SLOVENIJI

Maja Sočan  
Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana  
e-mail: maja.socan@nijz.si

## Abstract

### Burden of community-acquired pneumonia in Slovenia

Community-acquired pneumonia (CAP) is a major cause of morbidity and mortality in Slovenia. Slovenian health-statistics data indicate that yearly consultation rate for CAP varies from app. 1000 to 1700/100.000 and hospitalization rate from app. 250 to 350/100.000. Pneumonia caused by legionellas, *Chlamydiaophila psittaci*, *Coxiella burnetii* and bacteriemic form of pneumococcal pneumonia are notifiable communicable diseases. The number of legionellosis cases and bacteriemic pneumonia cases are on rise in last decade.

Prevention strategies, such as influenza and pneumococcal vaccination, that target population at-risk with underlying medical conditions may be the most valuable in reducing morbidity and costs associated with CAP.

## Uvod

Zunajbolnišnična pljučnica se lahko pojavi pri vsaki starosti. Najbolj dovzetni so najmlajši zaradi nezrelosti imunskega sistema in starejši s kroničnimi boleznimi in s starostjo povezano oslavitvijo imunskega sistema.

V prispevku predstavljamo slovenske podatke o zunajbolnišničnih pljučnicah, pridobljene iz zdravstveno-statističnih zbirk in sistema epidemiološkega spremljanja nalezljivih bolezni.

## Metodologija zbiranja podatkov

Podatki o pljučnicah izhajajo iz zdravstveno-statističnih podatkov dveh elektronskih zbirk, ki jih upravlja Nacionalni inštitut za javno zdravje. Elektronska podatkovna zbirka, ki je namenjena zbiranju podatkov o prvih obravnavah v osnovnem zdravstvenem varstvu, se imenuje ZUBSTAT. Podatki te podatkovne zbirke so agregirani in anonimni. Vsebuje podatek o spolu in starostni skupini ter podatek o mesecu in regiji, kjer je bil bolnik zdravljen.

Druga elektronska podatkovna zbirka se imenuje BOLOB in vsebuje precej več podatkov o bolniku – identifikator, spol, starost, sprejemni datum, število dni hospitalizacije, obravnavo v intenzivni enoti in izhod bolezni (odpust, premestitev,

smrt). Iz obeh podatkovnih zbirk smo pridobili podatek o številu bolnikov, kodiranih po Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB) in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene kot pljučnica. Kode, ki smo jih upoštevali so: J12 virusne pljučnice, J13 pljučnica, ki jo je povzročil *Streptococcus pneumoniae*, J14 pljučnica, ki jo je povzročil *Haemophilus influenzae*, J15 bakterijska pljučnica, ki ni uvrščena drugje, J16 pljučnice zaradi drugih mikroorganizmov, ki niso uvrščeni drugje, J17 pljučnice pri boleznih, uvrščene drugje, J18 pljučnica, povzročitelj ni dokazan. Podatke smo pridobili za obdobje 2005-2014.

Tretji vir podatkov je bila elektronska podatkovna zbirka prijavljivih nalezljivih bolezni SURVIVAL. Pridobili smo podatek o prijavljenih primerih legioneloze, psitakoze in vročice Q v zadnjih 26 letih (od 1990 do 2016) in primerjali s podatki držav članic Evropske unije. Vir podatkov so bila poročila Evropskega centra za nadzor bolezni (ECDC = European Centre for Disease Control and Prevention).

## **Rezultati**

### ***Zunajbolnišnične pljučnice v osnovnem zdravstvu in sprejemi v bolnišnice***

Ob prvem obisku pri zdravniku je bila diagnoza bakterijske pljučnice (MKB kode od J13-J18) postavljena pri 21.195 bolnikih v l. 2008 do največ 35.313 bolnikih v l. 2014. Najvišje incidenčne stopnje bakterijskih pljučnic so bile v starostni skupini od 0-6 let in po 65. letu starosti, najnižje pa med 20-29 letom. Moški so imeli višjo incidenčno stopnjo bakterijske pljučnice v dveh starostnih skupinah: do enega leta in nad 65 let. V vseh ostalih starostnih je skupinah je bila zbolewnost nekoliko, vendar ne bistveno večja pri ženskah.

Ob prvem obisku pri zdravniku je bila diagnoza virusne pljučnice (MKB koda J12) postavljena bistveno redkeje – pri najmanj 788 bolnikih l. 2008 do največ 1663 bolnikih l. 2014 z manjšo medsezonsko variabilnostjo. V l. 2008 je bil predominanten virus influence A(H1N1), l. 2014 pa je prevladoval virus influence A(H3N2). Največ virusnih pljučnic je bilo pri zelo majhnih otrocih.

Število sprejemov v bolnišnico zaradi pljučnice je variiralo od približno 5000 do 9000 in je različno odražalo obolevnost v posameznih sezonah. Največ sprejemov zaradi pljučnice je bilo pri najmlajših otrocih in starejših.

### ***Pnevmokokne bakteriemične pljučnice***

V skladu z evropsko zakonodajo je potrebno spremljati invazivne okužbe s pnevmokokom in za epidemiološke namene ugotavljati posamezne seroskupine. V šest-letnem obdobju (2010-2016) je bil *Streptococcus pneumoniae* iz krvi bolnika s pljučnico izoliran pri 712 bolnikih (pri 351 moških in 361 ženskah). 44 % bolnikov je bilo starejših od 65 let. Število bakteriemičnih pnevmokoknih pljučnic narašča.

## **Atipične pljučnice**

### ***Legioneloza***

V zadnjem desetletju je število bolnikov z legionelozo poraslo. V Sloveniji je od l. 2012 potrjenih od 80-100 bolnikov letno z legionarsko boleznijo t.j. s pljučnico, ki jo povzročajo legionele. Demografske značilnosti bolnikov z legionelozo so pričakovane - več obolelih je moških, starejših, z dejavniki tveganja. Naša prijavna incidenčna stopnja je ena najvišjih v Evropi, kar je najverjetneje posledica izboljšane prijave in boljše prepoznave bolnikov, okuženih z legionelami. Obstajajo precejšnje razlike med regijami, ki najverjetneje ne odražajo pojavnosti legioneloz, pač pa vedenje klinikov in pogostost uporabe diagnostičnih testov za legionele.

### **Pljučnice, ki jih povzroča *Mycoplasma pneumoniae***

Število mikoplazemskih okužb, vključno s pljučnicami, se poveča na vsake 4 -7 let, večinoma že v poletnem času z vrhom v jeseni in postopnim izzvenevanjem epidemičnega obdobja pozimi. Mikoplazemska pljučnica ni prijavljiva nalezljiva bolezen, zato so razpoložljivi podatki za Slovenijo skromni. V slovenski študiji lažje potekajočih zunajbolnišničnih pljučnic, je bila *Mycoplasma pneumoniae* (MP) kar v četrtini primerov vzrok pljučnice. V drugi študiji iz sredine 90-tih let, ki je zajela zgolj hospitalizirane bolnike, pa je MP zunajbolnišnično pljučnico povzročila pri manj kot 6 % bolnikov.

Analiza mikrobioloških podatkov obdobja 2006-2014 je pokazala, da sta bili dve epidemični leti (l. 2010 in l. 2014) z velikim številom opravljenih mikrobioloških preskušanj na MP in največjim deležem vzorcev pozitivnih na MP. V epidemičnih letih so se okužbe z MP pojavljale preko celega leta brez izrazitega poletnega vrha.

### ***Vročica Q***

Prijavljenih primerov vročice Q in pljučnice, ki jo povzroča *Coxiella burnetii*, je bilo z izjemo l. 1991, 1992 in l. 2007, zelo malo. Skupno število prijavljenih primerov od l. 1990 do l. 2016 je bilo 240 (133 moških in 107 žensk). V l. 2007 je bil ugotovljen izbruh vročice Q pri dijakih in študentih veterinarske stroke, ko je bilo potrjenih 93 primerov vročice Q.

Po podatkih ECDC je letno v državah EU manj kot 1000 primerov vročice Q, največ primerov iz številčno najmočnejših držav (Nemčija, Francija). V l. 2014 pa je bila najvišja incidenčna stopnja v sosednji Hrvaški in Madžarski. Največ obolelih je moških, starejših od 50 let. Vrh pojavljanja vročice Q je v kasnejših pomladanskih mesecih.

### ***Psitakoza***

Podatki o prijavljenih primerih psitakoze (ornitoze) so skromni. V Sloveniji smo v zadnjih 26 letih zaznali 40 bolnikov z ornitozo (14 moških in 26 žensk). Psitakoza je

redkost v EU, kar je najverjetneje posledica boljšega veterinarskega nadzora in zdravljenja obolelih ptic v ujetništvu. Podatkov, kako pogosto se *Chlamydophila psittaci* pojavlja pri pticah v Sloveniji nimamo, saj povzročitelj/bolezen nista vključena v Program monitoringa zoonoz.

## Zaključek

Zunajbolnišnične pljučnice povzročajo precejšnje breme zaradi obolevnosti, bolnišničnih zdravljenj in ne nazadnje smrti predvsem najstarejših, kroničnih bolnikov. Podatki, ki smo jih predstavili v prispevku, so zdravstveno-statistični. Epidemiološko spremljanje temelji na zakonsko predpisani prijavi in je pomanjkljivo. Nekaterih pomembnih povzročiteljev (npr. *Mycoplasma pneumoniae*) se ne prijavlja, zato nimamo uvida o vplivu mikoplazemskih pljučnic na potek sezone akutnih okužb dihal.

Postavlja se vprašanje, če ne bi bila na mestu skrbno načrtovana študija etiologije zunajbolnišničnih pljučnic z opredelitvijo mikrobov in rezistenc v različnih populacijah. Zanimivo bi bilo preučiti pomen respiratornih virusov kot npr. rinovirusov, RSV v etiologiji zunajbolnišničnih pljučnic odraslih oz. starejših zaradi razvoja cepiv.

Nekatere države že sistematično spremljajo vpliv virusa influence pri hospitaliziranih bolnikih oz. pri okužbah spodnjih dihal (pljučnicah, akutnemu bronhialitisu, ARDS) – v Sloveniji bi bilo potrebno doreči kazalnike in ciljno populacijo, da bi lahko izmerili intenzivnost vsakoletne sezone oz. breme, ki jo neugodne sezone predstavljajo za bolnišnice. Vzpostavitev sistema zahteva tesno sodelovanje klinikov z epidemiologi.

Uporaba mikrobioloških diagnostičnih orodij se med regijami razlikuje – povečati bi bilo potrebno dostopnost testiranja na legionele in morda še nekaterih hitrih testov. Uporaba hitrih testov pa ne sme zmanjšati ugotavljanja invazivnih povzročiteljev pljučnic (pnevmokoka), identifikacijo serotipov in spremljanja občutljivosti, na kateri sloni empirično predpisovanje antibiotičnega zdravljenja večine pljučnic v Sloveniji.

Postavlja se vprašanje, ali je pojavnost vročice Q in psitakoze res tako nizka oz. že skoraj zanemarljiva, ali je zgolj posledica pomanjkljivega epidemiološkega poizvedovanja.

Ekspertnost mikrobioloških laboratorijev v Sloveniji je na visoki ravni – usposobljeni so za diagnostiko novih mikrobov kot sta MERS-CoV in virus influence A(H7N9) oz. ostalih, na človeka slabo prilagojenih aviarnih podtipov virusa influence.

Slaba precepljenost proti gripi (ne glede na nizko zaščitno učinkovitost pri starejših), visoka cena pnevmokoknega konjugiranega cepiva, težave s preskrbo s 23-valentnim pnevmokoknim cepivom, so ovire za zmanjševanje bremena zunajbolnišničnih pljučnic. Prav doseganje boljše precepljenosti v času vsesplošnega odklonilnega odnosa do cepiv, je eden najtrših orehov, ki ga ne bo lahko streli.



## 1. Literatura

2. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, Frelih T, Grilc E, Grgič Vitek M, Učakar V. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2015. NIJZ, Ljubljana, 2016.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Infectious disease surveillance summary, EU/EEA, 2014 data. Stockholm: ECDC; 2016.
4. Sočan M, Marinič-Fišer N, Kraigher A, Kotnik A, Logar M. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:777-82.
5. Beović B, Bonac B, Kese D, Avsic-Zupanc T, Kreft S, Lesnicar G, et al. Aetiology and clinical presentation of mild community acquired bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:584-91.
6. Kogoj R, Mrvič T, Praprotnik M, Kese D. Prevalence, genotyping and macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* among isolates of patients with respiratory tract infections, Central Slovenia, 2006 to 2014. *Euro Surveill* 2015;20:pii=30018.
7. Lenglet A, Herrador Z, Magiorakos AP, Leitmeyer K, Coulombier D, European Working Group on *Mycoplasma pneumoniae* surveillance. Surveillance status and recent data for *Mycoplasma pneumoniae* infections in the European Union and European Economic Area, January 2012. *Euro Surveill* 2012;17:pii=20075.

# **OBNOVITEV SLOVENSКИH SMERNIC ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z ZBP-POGLED ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE**

Nena Kopčavar Guček

ZD Ljubljana in Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

## **Abstract**

The interdisciplinary approach to creating the Slovenian guidelines for treatment of community-acquired pneumonia (CAP) was a successful approach towards unifying and simplifying the diagnostic and therapeutic procedures.

In spite of the very useful guidelines, the environment of family medicine offers several challenges while treating patients with CAP. Multimorbidity, treating patients in their respective home environment, in-home care for the elderly are typical characteristics of treating CAP in family medicine. Additionally, ageing population, unrecognized trends of microbial resistance, presumed allergy to antibiotics, social deprivation and lively global migration urge us to re-evaluate the present guidelines considering these new circumstances.

## **Uvod**

Priporočila za obravnavo zunaj bolnišnične pljučnice (ZBP) pri odraslih (2010) so rezultat interdisciplinarnega sodelovanja strokovnjakov na primarni in na sekundarni (terciarni) ravni. Nastale so z namenim poenotenja in poenostavitve obravnave iste bolezni v različnih okoljih. Postale naj bi del dobre klinične prakse in zagotovile naj bi kvalitetno obravnavo bolnikov. Pri uporabi smernic v praksi se vendarle zastavljajo številna vprašanja in izzivi.

Zunaj bolnišnične pljučnice v družinski medicini večinoma obravnavamo ambulantno, upoštevaje CRB oceno. Ocenjujejo naj bi se zunaj bolnišnice zdravilo 80% vseh bolnikov z ZBP. Diagnoza je postavljena na podlagi kliničnega pregleda, klinična slika in ocena ogroženosti sta pri odločanju o načinu zdravljenja pomembnejša kot etiologija- opredelitev povzročitelja. Velik izziv so obravnava pljučnice na bolnikovem domu, v domu starejših občanov in obravnava bolnikov s številnimi sočasnimi boleznimi. Omejena dostopnost do osnovnih diagnostičnih preiskav je včasih ovira zaradi oddaljenosti laboratorija in radioloških preiskav, omejitveni dejavnik pa je lahko tudi stanje bolnika.

## **Značilnosti obravnave ZBP v družinski medicini**

Najpogostejši povzročitelj *S. Pneumoniae* v našem okolju še ni pomembno odporen proti beta-laktamskim antibiotikom. Kljub temu se, neredko zaradi pritiska bolnikov, dogaja, da je kot zdravilo prve izbire pri ZBP predpisan antibiotik iz ne-penicilinske vrste. Neredko se dogaja, da je pri predpisu upoštevan podatek o psevdo-alergiji na penicilin, ki ni preverjen z alergijskim testiranjem. Poleg medikamentoznega so pomembna tudi ne-medikamentozna podpora zdravljenja, nega, spremljanje vitalnih parametrov.

## **Novi trendi, ki narekujejo nove smernice**

Pri odločanju o napotitvi v bolnišnico vse pogosteje poleg klinične slike igra pomembno vlogo tudi splošno stanje bolnika in njegov socialni položaj. Pomanjkanje socialne mreže in posledično nezadostna nega na domu niso redki vzroki za hospitalizacijo. Starostna struktura prebivalstva se spreminja, delež starejših se večja. Na drugi strani so srečevanje z bolniki iz drugih okolij, tudi z migranti, pa spreminjanje rezistence in pogostnosti povzročiteljev ZBP. Vse več je dejavnikov, ki bi jih kazalo upoštevati pri prenovi smernic za zdravljenje ZBP.

## **Priporočena literatura:**

1. Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja, 2010), dostopno 01.02.2017 na <http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/priporocila-za-obravnavo-zunajbolnisnicne-pljucnice-odraslih-prenovljena-in-dopolnjena-izdaja-2010-113.pdf>.
2. Klemen M. Kakovost zdravljenja bolnikov z infekcijskimi boleznimi dihal. Raziskovalna naloga. Maribor, 2010. Dostopno 28.02.2017 na <http://www.drmed-mb.org/wp-content/uploads/2010/10/Kakovost-zdravljenja-oku%C5%BEB-dihal-Klemen-za-dekanovo-nagrado-2010.pdf>.
3. Marrie JT. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. Dostopno 7.1.2010 na: URL: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

# ZUNAJBOLNIŠNIČNA PLJUČNICA – POGLED AMBULANTNEGA PULMOLOGA

Peter Kecelj  
Remeda, medicinski center Domžale d.o.o.

## **Povzetek:**

Bolnike z zunajbolnišnico pljučnico (ZBP) v pulmološki ambulanti delimo v dve skupini: obravnavana z rentgenskim slikanjem pljuč ali pa celotna obravnava bolnika. Laboratorijska diagnostika in določitev povzročiteljev je omejena s časom obravnave in materialnimi možnostmi pulmološke ambulante. Napotitev v bolnišnično obravnavo je v večini primerov posledica subjektivne presoje, manj pa upoštevanje laboratorijskih rezultatov. Napotitev je v zadnjih letih omejena tudi zaradi pomankajna bolnišničnih kapacitet. Antibiotik predpisujemo glede na smernice, potek ter zdravljenje ZBP do pregleda v pulmološki ambulanti. Kontrola in spremljanje bolnika z ZBP je obvezna.

## **Abstract:**

In a pulmonary outpatient clinic, community acquired pneumonia consist of patients, diagnosed only by chest X ray, and those with complete clinical examination, chest X-ray and laboratory tests. Decision about referral to hospital is based more on a subjective judgment of a pulmonologist than on laboratory results. Antibiotics are prescribed according to the guidelines and in some special cases of patients with CAP on the clinical course of the disease. Control of patients with CAP in the outpatient clinic is mandatory.

## **UVOD**

Smernice za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice (ZBP) so vedno izziv za avtorje in po sprejetju še večji izziv za lečeče zdravnike na vseh nivojih od osebnega zdravnika do zdravnikov v enotah intenzivne terapije. Upoštevanje smernic olajša obravnavo in zdravljenje bolnikov z ZBP, zniža pojavljanje odpornosti med povzročitelji v določeni populaciji in omogoča obvladovanje stroškov in pravilno razporejanje človeških virov -zdravnikov in ostalega medicinskega osebja za določeno populacijo. Prejšnje trditve veljajo za idealne razmere in idealno urejeno zdravstveno službo, od česar smo še vedno zelo oddaljeni in zato velikokrat prisiljeni improvizirati, da se ne zgodijo nesrečni dogodki.

## OBRAVNAVA BOLNIKA Z ZBP

**Obravnavo bolnika z ZBP** v pulmološki ambulanti se lahko razdeli v dve veliki skupini bolnikov:

- 1. bolnik opravi le rentgensko slikanje pljuč, nadalj**
- 2. no diagnostiko, zdravljenje in spremljanje bo opravil njegov osebni zdravnik**
- 3. bolnik je v celoti obravnavan in zdravljen v pulmološki ambulanti**

1.Prva skupina bolnikov v naših razmerah prihaja z t.i. "delovnim nalogom". Odčitamo **rentgensko sliko pljuč**, nato v veliki večini odidejo domov, oziroma nazaj k napotnemu zdravniku. Pulmolog z odčitanjem rtg slike ponavadi klinično diagnozo pljučnice le potrdi, pomisliti pa mora tudi na vse druge diferencialne diagnoze infiltrata na rentgenski sliki pljuč.

V moji ambulanti sestra ob vpisu takega bolnika zabeleži vsaj podatek o predpisu terapije s strani osebnega zdravnika. Včasih antibiotik še ni predpisan, osebni zdravnik pa bo dosegljiv naslednji dan popoldan. Kako lahko reagira pulmolog razen z nejevoljo, ki ne reši ničesar. Bolnika lahko napoti v urgento ambulanto za predpis antibiotika, po telefonu prosi za izdajo antibiotika v lekarni in naknadno zagotovi predpis recepta. Dodatni problem, pa je trenutni obseg zdravstvene mreže, ki velikokrat sili bolnike, da prihajajo na pulmološko obravnavo iz drugih, oddaljenih okolij. Takih bolnikov in njihovih osebnih zdravnikov pulmolog od prej ne pozna, zato je improvizacija, poraba dodatnega časa in energije velika.

Pri tej skupini se mi vedno postavlja vprašanje sledenja in kontrole bolnika, kakšna je možnost druge diagnoze. Velikokrat bolnika pregledam v celoti, posežem v nadaljni postopek diagnostike in terapije in uskladim moje postopke z osebnim zdravnikom.

V zadnjih treh letih je prišlo v zimskih mesecih (oktober do februar) v mojo pulmološko ambulanto (ZD Domžale in Remeda) v povprečju 1800 bolnikov za rtg slikanje pljuč, ko je epidemija respiratornih infektov zgornjih in spodnjih dihal na vrhuncu (Tabela 1). Med njimi so bile tudi druge napotne diagnoze, vsaj 70% napotitev pa je bilo zaradi potrditve/zavrnitve diagnoze ZBP.

Ob tej količini pregledanih rtg slik se možnost napake lahko zelo poveča. Boljimo se, da bi spregledali druge diagnoze, ki potrebujejo nadaljno obravnavo.

Veliko bolnikov, ki so napoteni z diagnozo ZBP že prejema antibiotik: azitromicin (AZT), redkeje amoksiciklin (AMX) ali amoksiciklin s klavulonsko kislino (AMC), kar je v skladu z obstoječimi smernicami.

Tabela 1 Število bolnikov napotenih na rtg slikanje pljuč v zimskih mesecih (okt-feb) v zadnjih 3 letih.

Leto	št. bolnikov	št. bol. z ZBP
2014/15	1810	1200
2015/16	1693	1150
2016/17	2026	1400
povprečje	1843	1290

2. Pri neugodnem kliničnem poteku pljučnice se osebni zdravnik odloči za napotitev na prvi pulmološki pregled. V tej skupini so bolniki, ki so napoteni na popolno obravnavo kliničnega suma ZBP. Obravnava takega bolnika je klasična z **anamnezo, telesnim pregledom, rtg slikanjem pljuč, laboratorijsko diagnostiko in poskusom opredelitve povzročitelja**. Na podlagi celotne obravnave se tudi odločamo **o potrebi po napotitvi na bolnišnično zdravljenje**. Sledi **predpis antibiotika, prilagoditev terapije ostalih spremljajočih bolezni** in določitev kontrolnih pregledov za nadaljnje spremljanje bolnika. V tabeli 2 so podatki o bolnikih z ZBP od 2011 do 2015 in število umrlih zaradi kateregakoli razloga v isti skupini v istem letu.

Tabela 2 Bolniki z ZBP po popolni obravnavi v pulmološki ambulanti

Leto	št. Bolnikov	moški	ženske	umrli
2011	128	55	73	14
2012	150	73	77	15
2013	174	88	86	9
2014	208	113	95	5
2015	194	116	78	3

**Anamneza** ostaja kljub najmodernejši tehnologiji temelj diagnostičnega postopka, kar je obrabljena fraza, a še vedno drži. Zelo nam pomaga podatek o epidemiološki sliki ožje družine in okolja v katerem bolnik živi in deluje.

**O telesnem pregledu** le to, da moramo ob inspiratornem pokanju nad bazama, ki je podobno sklerofoniji, pomisliti tudi na idiopatsko pljučno fibrozo, kar govori za možnosti prizadetosti pljuč v okviru kakšne od sistemskih bolezni veziva.

**RTG slikanje** je temeljni diagnostični postopek v obravnavi bolnika z ZBP v pulmološki ambulanti. Velikokrat opravimo rtg slikanje še pred popolnim razvojem klinične slike ZBP in so spremembe na rtg sliki minimalne, komaj razpoznavne. Podobno minimalne spremembe bomo lahko opazovali pri bolnikih z izzvenevanjem klinične slike ZBP. Kadar sem v dvomih in so na rtg sliki pljuč res minimalne spremembe se odločim za diagnozo pljučnice in jo tako tudi zdravim.

V novejši literaturi se pojavlja uporaba **UZ prsnega koša** za diagnostiko pljučnice, kar zaradi časovne stiske še ne uporabljam. Uporabnost UZ prsnega koša v pulmološki ambulanti bomo ocenili v naslednjih letih.

V **obravnavi čakamo izvide laboratorijskih preiskav**. Po pravilniku ZZS ni potrebno pred napotitvijo v pulmološko ambulanto opraviti "kompletne krvne slike", kaj šele CRP, jonogram ali določitev sečnine in kreatinina. Plinska analiza arterijske krvi ni dosegljiva v večini pulmoloških ambulant, opiramo se le na merjenje saturacije kisika. Za prej opisan nabor laboratorijskih preiskav se odločam pri bolnikih z več

spremljajočimi drugimi boleznimi. Laboratorijski izvidi so tudi dodaten argument za odločitev o napotivi bolnika v bolnišnično obravnavo.

**Odločitev o napotitvi bolnika v bolnišnično obravnavo** po mojih izkušnjah še vedno temelji bolj na subjektivni oceni bolnikovega stanja, velikosti sprememb na rtg sliki pljuč, manj upoštevam laboratorijske izvide, razen ob izrazito izterjenih parametrih sladkorne bolezni, kronične ledvične odpovedi ali laboratorijske in klinične slike dehidracije.

CRUB sistem in PORT lestvica sta mi bolj v pomoč, da ne spregledam kakšnega od parametrov, kot pa doktrinarno vodilo.

Na tem mestu še nekaj **o kontrolah bolnika z ZBP.** O intervalu do prve kontrole se odločam podobno kot o ev. napotitvi v bolnišnico. Bolnik, ki bi po moji presoji moral v bolnišnico, pa zaradi pomanjkanja prostih postelj ostane doma, bo kontroliran v ambulantni naslednji dan. Ne priznavam nobenih telefonskih posvetov in nasvetov v tem primeru, bolnika moram in hočem videti sam.

**Kontrolna rtg slika** je velikokrat bolj za pomiritev obeh lečečih zdravnikov kot nuja ob jasni klinični regresiji pljučnice. Pri kadilcih je rtg kontrola obvezna.

**Določitev povzročitelja** je v tej skupini bolnikov v pulmološki ambulanti prej izjema kot pravilo. Sputum pošiljam v analizo le ob jasnem neuspehu zdravljenja. Ob netipični klinični sliki in sumljivi rentgenski sliki in epidemiološki anamnezi pošljem sputum na BK. V pomoč so podatki o pojavljanju epidemije z *Mycoplasma pneumoniae*, ko se odločam o uvedbi makrolida ali kinolona IV. generacije. Mikrobiološka diagnostika je glede na cene preiskav za pulmološko ambulanto težje dosegljiva v širšem obsegu.

**Antibiotik** uvajam v skladu s smernicami za zdravljenje ZBP, razen v izjemnih slučajih, ki pa niso redki. Bolniki z ZBP pridejo v pulmološko ambulanto velikokrat zaradi neuspešnega zdravljenja z predpisanim antibiotikom v skladu s smernicami. V zadnjih nekaj letih največkrat predišem kot alternativno zdravljenje kinolon IV. generacije -moksifloxacin ali levofloxacin, redkeje pa makrolide, ker so velikokrat že predpisani. Vztrajam z že predpisanim antibiotikom, ker menim, da opazujem le počasnejši regres rentgenskih sprememb.

**Prilagajanje odmerkov ostalih zdravil** je nujno potrebno. Bolnika morava spremljati tako osebni zdravnik kot pulmolog. Velikokrat prilagodimo odmerke diuretikov in zdravil za arterijsko hipertenzijo, vsi ukrepi pa morajo biti v skladu s klinično sliko bolnika.

Po končanem zdravljenju vedno svetujem cepljenje proti gripi in pneumokoku.

## ZAKLJUČEK

Delo pulmologa v periferni ambulanti je pomembno za prepoznavanje in zdravljenje ZBP. Sodelovanje z osebnim zdravnikom in povezava z bolnišnico pa je ključna za zdravljenje težje potekajočih ZBP.

# **OBNOVITEV SLOVENSКИH SMERNIC ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z ZUNAJBOLNIŠNIČNO PLJUČNICO (ZBP) - POGLED BOLNIŠNIČNEGA PULMOLOGA**

Katarina Osolnik  
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[katarina.osolnik@klinika-golnik.si](mailto:katarina.osolnik@klinika-golnik.si)

ključne besede: zunajbolnišnične pljučnice, diagnostika, zdravljenje

key words: community acquired pneumonia, diagnostic procedures, therapy

## **IZVLEČEK**

Zunajbolnišnična pljučnica (ZBP) je eden najpogostejših vzrokov za hospitalizacijo in predstavlja največji delež akutnih hospitalizacij. Je vzrok za hospitalizacijo tudi pri mlajši, delovno aktivni populaciji. Optimalna obravnava je bistvenega pomena za zmanjšanje umrljivosti in obolevnosti. Odvisno od teže bolezni je obravnava bolnika s pljučnico domačega okolja vedno večnivojska, začeta vedno na primarnem nivoju, največkrat, glede na akutnost simptomatike, v času dežurne službe. Pri obravnavi bolnika s pljučnico smo s sprejetimi smernicami določili enostavna, obvezna merila za ambulantno in za bolnišnično zdravljenje s posebnim poudarkom na oceni intenzivnosti pljučnice in ogroženosti bolnika. Pri oceni stabilnosti upoštevamo klinično sliko, vitalne funkcije in biomarkerje v krvi.

S stališča klinične pulmološke obravnave je zgodnje prepoznavanje različnih kliničnih vzorcev neuspeha zdravljenja pljučnice ključno mesto v hospitalni obravnavi. Nujna je hitra in celostna klinična preverba vzrokov neuspeha zdravljenja in intenzivno iskanje (vključno z invazivnimi postopki) povzročitelja, ki omogoča hkrati tudi zanesljivo ločevanje infektivnih od neinfektivnih vzrokov. V času do prejema rezultatov se odločamo za razširitev antibiotičnega spektra, ki ga po prejetju izvidov ožimo.

## **ABSTRACT**

Community acquired pneumonia (CAP) is one of the most frequent reasons for hospitalisation and represents the largest part of acute hospitalisation. It is the reason for hospital admission also in younger adults. In the beginning of the treatment of CAP the reason is exceptionally known. Antibiotic treatment should be early prescribed, because bad influence on prognosis of CAP is due to its delay. Antibiotic therapy (oral or intra venous) is mainly empirical. According to the disease severity CRB (Confusion, Respiratory rate, Blood pressure) system is used for antibiotic therapy decision. Patients with severe disease according to CRB system are obviously hospitalised and treated with parenteral antibiotic. When clinical signs of CAP are getting better, i.v. therapy is switched to oral. When the microbiological issue for pneumonia is known, antibiotic therapy could be changed.



There is huge overlap in presentation between the different lower respiratory diseases: the most important part is to make the distinction between pneumonia and the others. The term clinical failure in community-acquired pneumonia is used to define a clinical situation in patients with inadequate clinical response after antibiotic treatment. In this context three steps in clinical approach are needed: identification of clinical failure, diagnostic evaluation and therapeutical management.

Non-response after 72 h is usually due to a complication (empiema, pleural effusion, septic emboli). The evaluation of non-responding pneumonia depends on the clinical condition. In unstable patients, full reinvestigation followed by a second empirical antimicrobial treatment regimen should be carried out. Slowly resolving pneumonia should be reinvestigated according to clinical needs, the condition of the patient and his individual risk factors.

Fever usually goes with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. We have to pay a special attention to this aetiology in cases with nonsatisfied answer to prescribed empirical therapy.

It is not to forget noninfective reasons in differential diagnosis in patients with fever of noninfectious origine.

## UVOD

Namen prispevka je s stališča bolnišničnega pulmologa pokazati na najpomembnejša področja v diagnostiki in zdravljenju ZBP v bolnišnici v luči upoštevanja veljavnih Smernic za zdravljenje ZBP (1).

Da bi lahko ocenili, kako zdravimo ZBP ta čas, je potrebno, da svoje delo analiziramo, primerjamo s preteklim in na tak način ugotovimo, kje so možnosti za:izboljšanje diagnostike in zdravljenja, racionalizacijo, izboljšanje sodelovanja med posameznimi nivoji obravnave bolnika in učinkovitejšo organizacijo dela. Z analizo lastnega dela lahko spremljamo kakovost obravnave bolnikov z ZBP po priporočenih kazalcih, saj je namen smernic standardiziranje in poenostavitev zdravniške obravnave bolnikov v ambulantah in bolnišnicah.

Na začetku zdravljenja ZBP je povzročitelj le redko poznan. Antibiotično zdravljenje mora bolnik prejeti čimprej, ker zakasnitev zdravljenja poslabša prognozo. Antibiotik, tako peroralni kot intravenski, največkrat izberemo izkustveno. Glede na težo pljučnice, v ambulantni ocenjeno po sistemu CRB (Confusion, Respiratory Rate, Blood pressure), v bolnišnici po sistemu PORT, izberemo za vsako težavnostno stopnjo prvo dogovorjeno izbiro antibiotika, ob ustreznih argumentih drugo, v primeru preobčutljivosti za antibiotike prvega izbora pa eno od alternativnih možnosti. Bolniki z visoko stopnjo ogroženosti po sistemu CRB so napoteni v bolnišnico, kjer običajno dobijo začetno antibiotično terapijo parenteralno. Začetno intravensko terapijo spremenimo v peroralno, ko se klinični znaki pljučnice izboljšajo. Ob ugotovitvi povzročitelja pljučnice in podatkih o njegovi občutljivosti za antibiotike je potrebna prilagoditev antibiotičnega zdravljenja z izbiro antibiotika z najožjim spektrom. Bolnik mora prejeti antibiotik najkasneje štiri ure po postavitvi diagnoze ZBP oziroma 4 ure po sprejemu v bolnišnico in po odvzemu kužnin.

## **ZDRAVLJENJE V BOLNIŠNICI**

Ocena teže ZBP ob sprejemu v bolnišnico kaže, da sprejemamo bolnike z zmerno in hudo intenziteto pljučnice (70%), ki so srednje do visoko ogroženi. Podatki kažejo, da sprejemamo več visoko ogroženih bolnikov kar se odraža tudi v večji umrljivosti. K temu prispevajo številne pridružene bolezni, ki jih delno (nevarnost podcenitve prizadetosti mladih bolnikov brez pomembnih spremljajočih bolezni!) zajema sistem PORT.

Bolniki s pridruženimi drugimi pljučnimi boleznimi: KOPB, astma, post TBC spremembe, takih bolnikov je več kot polovica, ob sprejemu zaradi ZBP zahtevajo poseben preudarek in presojo ob predpisu empirične antibiotične terapije in trajanju intravenoznega zdravljenja.

Pri vseh bolnikih je ob sprejemu opravljena rentgenska slika pljuč, plinska analiza arterijske krvi, osnovne biokemijske preiskave, krvna slika in kontrolirana saturacija s kisikom. Takoj po sprejemu na oddelek so pri vseh bolnikih izvajani splošni ukrepi: zagotavljanje ustrezne oksigenacije in merjenje frekvence dihanja in zasičenosti arterijske krvi s kisikom, zagotavljanje zadovoljive hidracije in spremljanje diureze, zagotavljanje zadovoljivega krvnega obtoka in merjenje frekvence pulza ter krvnega tlaka.

Umrljivost zaradi pljučnice je razmeroma visoka (med 10 in 20% bolnikov, ki so zdravljeni zaradi težje pljučnice v bolnišnicah). Če je pnevmokokna pljučnica zelo težka in pride do septičnega šoka, neodzivnega na terapijo, lahko umrejo tudi mladi bolniki, vendar je to kljub vsemu redek pojav. Neprimerno večja je smrtnost med starejšimi bolniki, ki zbolijo za pljučnico. Starejši so toliko bolj ogroženi predvsem zaradi dveh dejavnikov: oslabelega imunskega sistema in pridruženih bolezni.

Pomembno je vedeti, da je potek pljučnice pri starejših s pridruženimi boleznimi težji, zdravljenje počasnejše in večkrat spremljano z zapleti.

## **NEUSPEH ZDRAVLJENJA**

Z neuspehom zdravljenja pljučnice domačega okolja se srečamo tako pri bolnikih, ki jih zdravimo v bolnišnici kot pri tistih, ki jih zdravimo doma. Slovenske smernice za zdravljenje pljučnice domačega okolja jasno opredeljujejo obseg obravnave na posameznem nivoju (1).

Pri hospitaliziranih bolnikih s pljučnico domačega okolja lahko pričakujemo stabilizacijo vitalnih funkcij v 48 urah po sprejemu in začetku zdravljenja, padec telesne temperature in zmanjšanje potrebe po dodatni aplikaciji kisika ter normalizacijo frekvence dihanja v 72 urah. Če do tega ne pride, govorimo o neuspehu zdravljenja.

## **NEREGREDIRAJOČA PLJUČNICA**

V tem primeru je potrebna natančna preverba anamneze, kliničnega pregleda, laboratorijskih in slikovnih preiskav in predpisane terapije s strani izkušenega pulmologa-eksperta na področju respiratornih okužb, ki razpolaga s teoretičnim znanjem in kliničnimi izkušnjami.

V luči tega pregleda se ovrednoti tudi ponovljene izvide rentgenograma pljuč, laboratorijskih izvidov (CRP, KKS, prokalcitonin) in ponovno odvzetih kužnin.

Vzroki za neuspeh zdravljenja so lahko: napačna diagnoza, odpornost povzročitelja za predpisano empirično antibiotično terapijo, neučinkovitost antibiotika zaradi motene absorpcije, prenizkega odmerka, preobčutljivosti na predpisan antibiotik (ukinitev po alergijski reakciji), nejemanje antibiotika, motena lokalna (pridružene pljučne bolezni) ali sistemska obramba (HIV, hipogamaglobulinemija, plazmocitom), počasnejši regres pri starostnikih.

Neuspeh zdravljenja je vedno vzrok za ponovno preverbo vseh zgoraj navedenih možnosti. Njihova intenzivnost in invazivnost je odvisna od teže pljučnice.

## **NAPREDUJOČA PLJUČNICA**

Pri bolnikih, ki so hospitalizirani zaradi težke pljučnice je potreben takojšen invaziven odvzem kužnin (bronhoskopija) in celostna pulmološka obravnava predvsem zaradi preverbe pravilnosti diagnoze. Pred bronhoskopijo je potrebna računalniška tomografija (CT) pljuč zaradi natančnejše ocene narave, obsega in mesta infiltratov. CT z natančnejšim prikazom razporeditve in predvsem lokacije infiltratov pomembno izboljša izplen invazivne diagnostike-bronhoskopije: omogoča optimalizacijo mesta odvzema: kužnin z zaščitenim katetrom, bronhoalveolarnega izpirka za mikrobiološko, citološko in po potrebi tudi imunološko preiskavo in transbronhialne biopsije pljuč za histološko preiskavo.

Bolniki zdravljeni doma naj bodo v primeru ugotovljenega neuspeha zdravljenja napoteni k hospitalnemu pulmologu, ki bo preveril možne vzroke za neuspeh zdravljenja, odvzel potrebne kužnine in indiciral dodatne potrebne preiskave (CT pljuč, bronhoskopija) ter po potrebi zamenjal ali ukinitel predpisan antibiotik.

## **ZAPLETI – VZTRAJANJE SIMPTOMOV BREZ DOSEŽENE KLINIČNE STABILNOSTI**

Kot možen vzrok neuspeha zdravljenja moramo upoštevati tudi razvoj zapletov: plevralni izliv ali empiem, pljučni absces, metastatske okužbe pri bolnikih z bakteriemijo.

Plevralni izliv punktiramo, če se količina povečuje, če ni upada telesne temperature in jasnega kliničnega odziva na zdravljenje, ali če je bolnik s plevralnim izlivom izrazito prizadet. Ob sumu na empiem je nujna probatorna plevralna punkcija. S pomočjo makroskopskega pregleda, biokemične, citološke in bakteriološke analize ter določitvijo pH ugotavljamo morebitno prisotnost empiema. Obsežne izlive je potrebno odstraniti zaradi nevarnosti nastanka empiema in zaradi boljše mehanike dihanja. Prisotnost bakterij in prevladovanje nevtrofilcev v plevralnem izlivu, nizka vrednost pH (<7,2) in makroskopsko gnojen izgled, pomeni empiem, ki ga je potrebno vedno zdraviti s plevralno drenažo. Pred drenažo je potrebno CT slikanje zaradi natančnejše določitve mesta plevralne drenaže in predhodne ugotovitve možnih večjih kolekcij tekočine.

Pljučni absces je redka komplikacija ZBP, največkrat povezana z anamnezo aspiracije (alkoholiki, psihoorganska spremenjenost) in neobičajnimi povzročitelji

(anaerobi, *Staph. aureus*, G negativnimi bacili). Večina bolnikov dobro odgovori na podaljšano antibiotično zdravljenje, ki lahko traja tudi do 6 tednov. Kirurška drenaža je izjemoma potrebna za dokončno sanacijo.

Metastatske okužbe pri bolnikih s septikemijo kot posledico ZBP so lahko vzrok endokarditisu, septičnemu artritisu, meningitisu in peritonitisu. Ob razvitem empiemu je možen tudi gnojni perikarditis. Pomembno je zgodnje odkrivanje teh zapletov s kliničnim pregledom, slikovno, ultrazvočno in laboratorijsko diagnostiko.

## MOŽNOSTI IZBOLJŠANJA

Na nivojih obravnave pred bolnišnico/kliniko: podatki o predhodnem prejemanju antibiotikov so pogosto brez: spremljajočih informacij o zanesljivosti in trajanju prejemanja, primernosti peroralne aplikacije (npr. ob bruhanju...), argumentov za odločitev za določen antibiotik, še posebej, če ta predpis ni v skladu s smernicami.

Na nivoju bolnišnice: nepopolna ocena teže pljučnice, neodvzem kužnin pred pričetkom antibiotične terapije, izbira empirične antibiotične terapije ni v skladu s priporočili, zamude pri aplikaciji antibiotika po sprejemu v bolnišnico, zamude pri prehodu s parenteralne na peroralno antibiotično terapijo.

Zamujanje pri oceni neuspeha zdravljenja: na podlagi natančne anamneze, fizikalnega pregleda, pregleda poteka zdravljenja je na nivoju hospitalne obravnave ključna odločitev o neuspehu zdravljenja ZBP. V tem kontekstu je potrebno razločevanje med: napačno diagnozo, zapleti ZBP, bolnišnično superinfekcijo, nepravilno izbranim antibiotikom, odpornostjo proti antibiotiku, neobičajnimi povzročitelji.

Neprepoznavanje napredujoče pljučnice, ki jo označuje: poslabšanje klinične slike 24 ur po začetku zdravljenja in za 1/2 več rentgenskih sprememb, spremljano s poslabšanjem respiracijske insuficience, ki zahteva mehansko ventilacijo, lahko tudi pojav septičnega šoka v prvih 72 urah zdravljenja.

Spregledani neinfekcijski vzroki neregredirajoče ali napredujoče pljučnice: malignomi, alveolarna hemoragija, organizirajoča pljučnica, akutne intersticijske pljučnice, preobčutljivostni pnevmniti, eozinofilna pljučnica.

## ZAKLJUČEK

Pri obravnavi bolnika s pljučnico smo s sprejetimi smernicami določili enostavna, obvezna merila za ambulantno in za bolnišnično zdravljenje s posebnim poudarkom na oceni intenzivnosti pljučnice in ogroženosti bolnika.

Bolniki zdravljeni doma naj bodo v primeru ugotovljenega neuspeha zdravljenja napoteni k hospitalnemu pulmologu, ki bo preveril možne vzroke za neuspeh zdravljenja, odvzel potrebne kužnine in indiciral dodatne potrebne preiskave (CT pljuč, bronhoskopija) ter po potrebi zamenjal ali ukini predpisan antibiotik. Prav v tem delu obravnave bolnikov vidimo možnosti zmanjševanja in racionalizacije uporabe antibiotikov.

Pristop k bolniku z neuspešno zdravljeno pljučnico je večstopenjski in zahteva preverjanje vzrokov s strani gostitelja: starost, spremljajoče bolezni, teža pljučnice ob

sprejemu, vnetni odgovor z lokalno in sistemsko tvorbo citokinov, ki lahko razložijo neuspeh zdravljenja; in s strani povzročitelja: odpornost mikroorganizmov na antibiotik (*MRSA*, *St. pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Enterobakterije*), neobičajni povzročitelji (*M. tuberculosis*, *Nocardia*, *Pneumocystis j.*, glive), zaplet v poteku pljučnice (empiem, absces, metastatske okužbe).

Potrebno je preveriti tudi možne neinfekcijske vzroke infiltratov v pljučih: malignomi, alveolarna hemoragija, organizirajoča pljučnica, akutne intersticijske pljučnice, preobčutljivostni pnevmonitis, eozinofilna pljučnica, srčno popuščanje, pljučna prizadetost v sklopu sistemskih vaskulitisov, pljučna embolija.

Zgodnje prepoznavanje različnih kliničnih vzorcev neuspeha zdravljenja pljučnice mora imeti ključno mesto v hospitalni obravnavi.

#### **REFERENCE:**

Mušič E, Osolnik K, Tomič V, Eržen R, Košnik M, Beović B, Lejko-Zupanc T, Strle F, Vodopivec-Jamšek V, Živčec-Kalan G, Švab I, Sočan M: Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih. *Zdrav Vestn* 2010;79:245-264.

# SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE DOMA PRIDOBLENE PLJUČNICE – POGLED INFEKTOLOGA

Tatjana Lejko-Zupanc  
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana  
[Tatjana.lejko@kclj.si](mailto:Tatjana.lejko@kclj.si)

## Izvleček

Antibiotično zdravljenje ima pri zdravljenju bolnikov z doma pridobljeno pljučnico pomembno vlogo. Poleg klinične učinkovitosti pa ima antibiotična terapija pomemben vpliv tudi na ekologijo mikrobov in nastanek odpornosti mikroorganizmov. V prispevku je predstavljenih nekaj novih podatkov na področju protimikrobne terapije pljučnice domačega okolja. Poudarjen je vpliv zgodnjega začetka zdravljenja na izid pljučnice in trajanje zdravljenja pljučnice. Pri odraslih hospitaliziranih z zunajbolnišnično pljučnico, je zdravljenje s kombinacijo beta-laktama in makrolida ali s fluorokinolonom v monoterapiji, začeto v 4 do 8 urah po prihodu v bolnišnico, povezano z manjšo smrtnostjo. Zdi se, da je uporaba objektivnih kliničnih meril za vodenje prehoda iz intravenske na peroralno terapijo z antibiotiki učinkovita.

**Ključne besede:** zunajbolnišnična pljučnica, antibiotiki, flurokinoloni, makrolidi, beta-laktami, prokalcitonin

## Abstract

ANTIBIOTICS GUIDELINES FOR TREATMENT OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA – AN INFECTIOUS DISEASE SPECIALIST VIEW

Antibiotic therapy has an important role in the management of patients with community-acquired pneumonia (CAP). Besides clinical effectiveness antimicrobial therapy influences the microbial ecology and resistance. Some new data in the field of antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia are presented in the paper. The impact early start of treatment on the outcome of pneumonia and the duration of treatment of CAP are highlighted. In adults hospitalized with community-acquired pneumonia, antibiotic therapy consisting of  $\beta$ -lactam plus macrolide combination therapy or fluoroquinolone monotherapy initiated within 4 to 8 hours of hospital arrival was associated with lower adjusted short-term mortality. Use of objective clinical criteria to guide the transition from intravenous to oral antibiotic therapy seems to be effective.

**Key words:** community-acquired pneumonia, antibiotics, fluoroquinolones, macrolides, beta-lactams, procalcitonin

## UVOD

Skupna slovenska priporočila za obravnavo zunaj bolnišničnih pljučnic (ZBP) so temeljila na slovenskih epidemioloških in klinično - mikrobioloških podatkih o etiologiji ZBP in so upoštevala občutljivost povzročiteljev za antibiotike v Sloveniji. Zadnja izdaja teh priporočil je bila 2010 (1,2). V teh letih še vedno ostajajo nekatera

odprta vprašanja zdravljenja ZBP, na katera ni enoznačnih odgovorov. Vprašanja, s katerimi se soočamo v današnjem času, so usmerjena na hitre mikrobiološke preiskave, vlogo novih bioloških označevalcev, novosti glede priporočenega trajanja zdravljenja in vlogo cepljenja proti pnevmokokom. Ključna vprašanja, ki zadevajo samo antibiotično zdravljenje ZBP so: optimalni čas do uvedbe zdravljenja, začetna izbira antibiotika, merila za prehod iz intravenskega na peroralno zdravljenje in celokupno trajanje zdravljenja z antibiotiki. Pomembno je seveda vedeti, ali med temi odločitvami in izhodom ZBP obstaja kakršnakoli korelacija. Uvedba antibiotičnega zdravljenja pri ZBP je praviloma empirična in temelji na epidemioloških podatkih in oceni tveganja za vsakega posameznega bolnika. Kljub temu, da vemo, da je kar nekaj primerov ZBP povzročenih z virusi, se pri odraslih bolnikih s pljučnico skoraj vedno odločimo za antibiotično zdravljenje, saj so predvsem starejši bolniki s pridruženimi boleznimi življenjsko ogroženi. (3,4).

Začetno zdravljenje izberemo empirično glede na težo pljučnice (komorbidnost, prizadetost posameznih organskih sistemov) in dejavnike tveganja za prisotnost odpornih mikroorganizmov (predhodna hospitalizacija, predhodno antibiotično zdravljenje, bivanje v domu za ostarele, stik z majhnim otrokom, ki obiskuje vrtec). Povzročitelja pljučnice pogosto tudi kasneje ne moremo dokazati in antibiotično zdravljenje je velikokrat empirično.

Leta 2016 je bila objavljen sistematski pregled raziskav, ki so ocenjevale izhod pljučnice v odvisnosti od zgoraj omenjenih odločitev (5). Zaključki sistematičnega pregleda literature so bili:

1. Antibiotično zdravljenje rentgensko potrjene zmerno težke do težke ZBP je treba začeti v času 4 do 8 ur po prihodu v bolnišnico .
2. Priporočeno začetno empirično zdravljenje ZBP je kombinacija beta-laktama in makrolida ali monoterapija s fluorokinolonom,
3. Prehod na peroralno zdravljenje je možen, ko bolnik izpolnjuje naslednja merila (vsaj 24 ur):
  - Odsotnost mentalnih sprememb;
  - Sposobnost prejetanja peroralnih zdravil;
  - Telesna temperatura manj kot 38,3°C;
  - Hemodinamska stabilnost (frekvenca pulza < 100/min in sistolični krvni pritisk > 90 mm Hg);
  - Frekvenca dihanja manj kot 25/min;
  - Nasičenost krvi s kisikom višja ko 90%, PaO<sub>2</sub> višji kot 60 mm Hg na sobnem zraku ali na nizkem odmerku kisika po nosnem katetru ali vrnitev na bazični nivo nasičenosti krvi s kisikom pri tistih, ki so na trajnem zdravljenju s kisikom.

### **Čas do začetka antibiotičnega zdravljenja**

Več raziskav je preučevalo povezavo med časom od prihoda v bolnišnico in pričetkom antibiotičnega zdravljenja in izhodom bolezni. Povezave med časom do uvedbe zdravljenja in kratkoročno mortaliteto so bile v starejših raziskavah različne in optimalni čas do uvedbe zdravljenja še ni povsem jasno določen. Krajšanje časa namreč lahko vodi do nepotrebne in prekomernega predpisovanja antibiotikov tudi tistim bolnikom, pri katerih kasneje pljučnica ni jasno dokazana (6). Štiri največje raziskave so dokazale, da obstaja korelacija med zmanjšano smrtnostjo in krajšim časom do uvedbe antibiotičnega zdravljenja, vendar je bila le ena od teh objavljena po letu 2010. V tej retrospektivni raziskavi, ki je vključila 1. 170. 022 pacientov, starih 65 let in več, so dokazali, da je bila uvedba antibiotika v prvih 6 urah po prihodu v

bolnišnico ob upoštevanju bolnikovih demografskih značilnosti in komorbidnosti povezana z relativnim zmanjšanjem 30 – dnevne mortalitete za 5% (7). Od leta 2010 je bila objavljena še ena raziskava, ki kaže na to, da je optimalni čas pričetka zdravljenja od 4 do 8 ur po prihodu v bolnišnico (8).

### **Izbira začetnega empiričnega antibiotika pri ZBP**

V priporočilih 2010 smo poudarili predvsem pomen usmerjenega zdravljenja proti pnevmokoku. Kot antibiotike izbire smo za ambulantno zdravljenje predlagali predvsem penicilin in amoksisilin. Ob alergiji za  $\beta$ -laktamske antibiotike pri ZBP lažje stopnje 1 in 2 smo priporočali makrolid. Uporabo respiratornih kinolonov smo omejili na bolnike s tveganjem za odpornost proti makrolidom (zlasti antibiotično zdravljenje v zadnjih 3 mesecih) ali hujšem poteku ZBP (osnovne bolezni pljuč in srca, zdravljenje s kortikosteroidi, imunsko oslabei bolniki). Odločitev glede kombinacije ali monoterapije

smo prepustili klinični presoji zdravnika, ki naj upošteva pomembne dodatne dejavnike za izbiro antibiotika (alergije, jetrna ali ledvična okvara).

Priporočila za uporabo kombinacije so sprva temeljila na retrospektivnih študijah, bilo pa je opravljenih tudi nekaj prospektivnih študij, ki so dokazale primerljivost obeh režimov (beta-laktam in makrolid v primerjavi s fluorokinolonom). V skupini najtežje bolnih pa je bila dokazana prednost kombinacije za zdravljenje bakteriemičnih ZBP. Primerjave med posameznimi makrolidi, uporabljenimi v kombinacijah so pokazale medsebojno primerljivost posameznih makrolidov z nakazano prednostjo parenteralnega/oralnega azitromicina (9). V že omenjenem sistematskem pregledu ostajajo priporočila za uporabo kombinacije makrolida in beta-laktama ali kinolona kot monoterapije kljub temu, da tudi v novejših raziskavah jasne prednosti kombinacije ni bilo možno povsem dokazati, se pa v meta-analizi trend nagiba v korist kombinacije (5).

Od leta 2010 sta bili objavljeni dve prospektivni randomizirani raziskavi, ki sta primerjali kombinacijo beta-laktamskega antibiotika in makrolida z beta-laktamom v monoterapiji. Garin in sodelavci so randomizirali 580 odraslih bolnikov. Uspešnost zdravljenja so ocenjevali kot klinično stabilnost sedmi dan zdravljenja. Merila, ki so dopuščala odstopanje od protokola, so bila natančno določena. V skupini, ki je prejela monoterapijo z beta-laktamom, več bolnikov ni doseglo klinične stabilnosti 7. dan zdravljenja (41,2% vs. 33,6%) ( $P=0,07$ ). Absolutna razlika med obema skupinama (7,6%) pa ni dosegala vnaprej določene meje za noninferiornost, zato je bil zaključek raziskave da je zdravljenje z beta-laktami v monoterapiji ni inferiorno kombinaciji. Bolniki z monoterapijo so imeli tudi nekoliko višjo 30-dnevno smrtnost in nekaj več ponovnih sprejemov v 30-dnevnem obdobju po odpustu (10).

V drugi raziskavi so randomizirali skupine bolnikov (monoterapija z beta-laktamom, monoterapija s fluorokinolonom, kombinacija beta-laktama in makrolida). Vključili so skupaj 2283 bolnikov (656 bolnikov je prejelo le beta-laktam, 739 kombinacijo beta-laktama in makrolida ter 888 fluorokinolone). Monoterapija z beta-laktamom ni bila inferiorna ostalim terapevtskih režimom. V tej raziskavi so bila dovoljena odstopanja od protokola bolj ohlapno določena. Kar 27% bolnikov je poleg beta-laktama prejelo v začetku še antibiotike, ki delujejo proti atipičnim povzročiteljem in 39% jih je tak antibiotik dobilo kadarkoli v času hospitalizacije, zato je ocena učinkovitosti monoterapije z beta-laktami verjetno precenjena (11). Rezultati sistematskega pregleda literature vseeno kažejo v smer boljše učinkovitosti kombinacije makrolida in beta-laktama ali monoterapije s fluorokinolonom in taka so



tudi sedaj priporočila avtorjev sistematskega pregleda (5). V novih slovenskih smernicah bi morali zato zavzeti stališče do tega priporočila.

### **Prehod na peroralno zdravljenje**

Raziskav, ki bi opredeljevala merila za prehod na peroralno zdravljenje je malo in od leta 2010 večje take raziskave ni bilo. Še vedno veljajo že objavljena merila za prehod na peroralno zdravljenje, opisana že v ameriških smernicah 2007 (12).

### **Trajanje antibiotičnega zdravljenja ZBP**

Le za nekatere bakterijske okužbe je trajanje antibiotičnega zdravljenja določeno in podprto z raziskavami. Trajanje antibiotičnega zdravljenja ZBP je po večini priporočil od 7 do 10 dni. V priporočilih 2006 in 2010 smo predlagali 7-dnevno zdravljenje bakterijske pljučnice, za težje oblike pa smo priporočali 10 dnevno terapijo. Ta časovni interval pa ni dobro podprt s študijami. V zadnjem času se pojavljajo tudi študije, ki dokazujejo da je čas antibiotičnega zdravljenja možno še dodatno skrajšati. Predolgo antibiotično zdravljenje namreč ne pripomore k boljšemu izhodu bolezni, ampak le povečuje stroške zdravljenja, podaljšuje hospitalizacijo in vpliva na nastanek odpornosti mikroorganizmov. Raziskav, ki bi primerjale krajše in daljše antibiotično zdravljenje, je malo. V dvojno slepi randomizirani študij na Nizozemskem so primerjali tridnevno in osemdnevno antibiotično zdravljenje z amoksicilinom pri bolnikih z lahko oz. zmerno težko ZBP. Ne glede na trajanje zdravljenja je bil uspeh po 10 in po 28 dneh enak v obeh skupinah, podobno pa je bilo tudi z resolucijo kliničnih simptomov in regresijo rentgenske slike (13). V multicentrični randomizirani študiji pa so primerjali sedem dnevno parenteralno zdravljenje s tridnevnim parenteralnim zdravljenjem, ki mu je sledilo še oralno zdravljenje pri bolnikih s težko pljučnico (302 bolnika), ki niso potrebovali mehanske ventilacije. Obe skupini bolnikov se med seboj nista razlikovali glede smrtnosti ali kliničnega uspeha zdravljenja. Bolniki s krajšim parenteralnim zdravljenjem so imeli v poprečju za dva dni krajšo hospitalizacijo (14). V ameriških smernicah so že leta 2007 predlagali trajanje zdravljenja 5 dni, če je bolnik izpolnjeval nekatere pogoje (afebrilen vsaj 48 do 72 ur in ne več kot en znak klinične nestabilnosti v predhodnih 48 do 72 urah) (15).

Raziskave podpirajo individualizacijo trajanja antibiotičnega zdravljenja bolnikov z ZBP z uporabo kliničnih meril stabilnosti, bioloških označevalcev ali farmakoloških lastnosti antibiotikov. Algoritmi zdravljenja, ki za prekinitev antibiotičnega zdravljenja ZBP upoštevajo serijske meritve prokalcitonina, so zmanjšali trajanje antibiotične terapije v primerjavi s standardno obravnavo teh bolnikov ne da bi se pri tem povečala pogostnost neuspeha zdravljenja ali mortaliteta. Standardno vnaprej določeno trajanje antibiotičnega zdravljenja ne upošteva farmakokinetičnih lastnosti antibiotikov (razpolovni čas in tkivne koncentracije) in prav tako ne farmakodinamskih lastnosti fluorokinolonov, makrolidov in beta-laktamov, ki jih uporabljamo za zdravljenje ZBP (delovanje odvisno od časa ali od koncentracije, postantibiotični učinek).

Pred kratkim objavljena raziskava je preučevala primernost bolniku prirejene intervencije za določanje trajanja zdravljenja. Bolniki so bili randomizirani v dve skupini. V skupini z intervencijo je bilo trajanje zdravljenja 5 dni. Zdravljenje so po tem času ukinili, če je imel bolnik vsaj 48 ur temperaturo pod 37,8°C in ni imel več kot en znak klinične nestabilnosti. Bolnikom v kontrolni skupini so trajanje zdravljenja predpisali lečeči zdravniki. Klinični uspeh so ocenjevali po 10 in 30 dneh, simptome, povezane s ZBP, pa so ocenjevali z vprašalnikom. Trajanje zdravljenja je bilo

bistveno krajše v intervencijski skupini (5 vs. 10 dni). Med obema skupinama ni bilo bistvenih razlik glede kliničnega uspeha in tudi ne glede kasnejših zapletov ali pogostnosti ponovne hospitalizacije, kar dokazuje da klinična merila stabilnosti lahko varno uporabljamo za določevanje trajanje zdravljenja (16).

V sistematični pregled literature so vključili 14 randomiziranih kontroliranih raziskav s skupaj 4211 vključenimi bolniki, kjer so za določanje trajanje zdravljenja uporabili serijsko določanje prokalcitonina. Večina raziskav je bila opravljenih v Evropi in na Kitajskem, niso pa bili vključeni bolniki s HIV okužbo ali drugimi okvarami imunskega sistema. Ob pregledu kombiniranih podatkov niso našli povečanega tveganja za neuspeh zdravljenja ali za smrt. Vse raziskave pa so konsistentno pokazale zmanjšano rabo antibiotikov (na primarnem nivoju, na urgentnih oddelkih in v enotah intenzivnega zdravljenja (17).

### **Cepljenje**

V časovnem obdobju od izdaje smernic je bila zaključena in objavljena raziskava CAPiTA (Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults). To je bila velika randomizirana raziskava, ki je primerjala konjugirano 13-valentno pnevmokokno cepivo (PCV 13) s placebom pri odraslih v starosti 65 let in več. Raziskava je pokazala statistično pomembno učinkovitost cepiva za preprečevanje pljučnice, povzročene s cepilnimi sevi (46%), nebakteriemične-neinvazivne ZBP, povzročene s cepilnimi sevi (45%) in bakteriemične invazivne pnevmokokne bolezni (75%) skupaj z ustrezno varnostjo cepiva (18). Na osnovi teh rezultatov je ameriški svetovna komisija za cepljenja (US Advisory Committee on Immunization Practices) priporočila sekvenčno cepljenje s PCV13 in 23-valentnim polisharidnim cepivom za odrasle, stare 65 let in več (19).

### **Prognoza in izhod ZBP**

Ali spremembe v načinu obravnave ZBP kaj spremenijo prognozo in izhod bolezni so preučevali v večji opazovalni raziskavi v 20-letnem obdobju v Španiji. Vključili so Španiji. Od leta 1995 do leta 2014 je bilo vključenih skupno 4558 bolnikov. Trideset dnevna umrljivost se je zmanjšala od 9,6% v obdobju od 1995-99 na 4,1% v zadnjem obdobju (2010-14). Bolniki so bili v opazovanem časovnem obdobju starejši ( $p < 0,02$ ), imeli so več pridruženih bolezni ( $p < 0,037$ ), pogosteje so imeli ob sprejemu težko pljučnico (glede na oceno teže pljučnice) ( $p < 0,001$ ) in septični šok ( $p < 0,001$ ), pogosteje so potrebovali zdravljenje v enoti intenzivne terapije ( $p < 0,001$ ). Povečala se je uporaba kombinirane antibiotične terapijo ( $p < 0,001$ ) in fluorokinolonov ( $p < 0,001$ ). Neodvisni dejavniki, povezani s 30-dnevno smrtnostjo so bili naraščajoča starostjo (OR 1,04, 95% IZ 1,03-1,05), komorbidnost (OR 1,48, 95% IZ 1,04-2,11), prisotnost šoka ob sprejemu (OR 4,95, 95% IZ 3.49- 7.00), dihalna stiska (OR 1,89, 95% IZ 1,42-2,52), bakteriemija (OR 2,16, 95% IZ 1,58-2,96), povzročitelji po Gramu negativni bacili (OR 4,79, 95% IZ 2,52-9,10). Uporaba kinolonov pa naj bi imela zaščitni učinek (OR 0,45, 95% IZ 0,29-0,71), vendar v kasnejši analizi ta učinek ni bil potrjen. Z leti se je 30-dnevna umrljivost pri hospitaliziranih bolnikih z ZBP občutno zmanjšala kljub naraščanja starosti bolnikov in povečanem številu dejavnikov tveganja za slab izhod bolezni in drugih dejavnikov, povezanih s slabim izhodom. Ta ugodni rezultat so avtorji pripisali splošnemu izboljšanju zdravstvene oskrbe in spremembam v obravnavi bolnikov z ZBP. (20).

## Zaključek

Od objave zadnjih smernic za obravnavo ZBP v slovenskem prostoru še vedno ostajajo odprta vprašanja glede optimalnega začetka zdravljenja, glede optimalne začetne izbire antibiotika in glede trajanja antibiotika. Z uporabo kliničnih meril in morda tudi bioloških kazalcev je možno uporabo antibiotikov pri zdravljenju ZBP racionalizirati in s tem vplivati na zmanjšanje protimikrobne odpornosti. Trenutna priporočila niso neposredno usmerjena na bolnike, ki so varovanci ustanov za kronično nego in pri katerih se etiologija ZBP razlikuje od običajne ZBP. V razmerah naraščajoče odpornosti pnevmokokov mora začetna izbira zdravila sloneti tudi na epidemioloških podatkih, ki omogočajo oceno tveganja za okužbo z odpornimi sevi. Bodoče raziskave, ki bodo proučevale pomen individualnega določanja trajanja antibiotičnega zdravljenja morajo integrirati informacije o bolniku in bolezni z verjetnostjo, da bo povzročitelj odgovoril na terapijo (upoštevaje lokalne epidemiološke podatke) in upoštevati značilnosti uporabljenega antibiotika. Hitra molekularna diagnostika bi lahko v prihodnosti identificirala bolnike z virusno etiologijo pljučnice, pri katerih antibiotika sploh ne bi predpisali ali pa bi ga hitro ukinili.

Slovenski pulmologi, infektologi in družinski zdravniki smo postavili temelje skupnim priporočilom. Po zgledu drugih združenj po svetu pa so potrebne redne dopolnitve in ocena smernic, k čemur moramo tudi mi pristopiti.

## Literatura

1. Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Klinika za infekcijske bolezni, Klinični center Ljubljana, Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta Ljubljana, Združenje zdravnikov družinske medicine, SZD. Usmeritve za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice (ZBP) odraslih. Zdrav Vestn 2005; 74: 745 – 52.
2. Mušič E, Osolnik K, Tomič V, Eržen R, Košnik M, Beović B, et al. Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja, 2010). Zdrav Vestn 2010; 79: 245-64.
3. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults . Thorax. 2008;63(1):42-48.
4. Lieberman D, Shimoni A, Shemer-Avni Y, Keren-Naos A, Shtainberg R, Lieberman D. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia . Chest. 2010;138(4):811-816.
5. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic therapy for adults hospitalized with community-acquired pneumonia: A systematic review. JAMA. 2016; 315: 593-602.
6. Wachter RM, Flanders SA, Fee C, Pronovost PJ. Public reporting of antibiotic timing in patients with pneumonia: lessons from a flawed performance measure. Ann Intern Med. 2008;149: 29-32.
7. Lee JS, Nsa W, Hausmann LR, et al. Quality of care for elderly patients hospitalized for pneumonia in the United States, 2006 to 2010 . JAMA Intern Med. 2014;174(11):1806-1814.
8. Simonetti A, Viasus D, Garcia-Vidal C, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes of hospitalized patients with community-acquired and healthcare-associated pneumonia. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 1149-55.
9. Tamm M, Todisco T, Feldman C, Garbino J, Blasi F, Hogan P, de Caprariis PJ, Hoepelman IM. Clinical and bacteriological outcomes in hospitalised patients with community-acquired pneumonia treated with azythromycin plus ceftriaxone, or

- ceftriaxone plus clarythromycin or erythromycin: a prospective, randomised, multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 162 – 71.
10. Garin N, Genné D, Carballo S, et al.  $\beta$ -Lactam monotherapy vs  $\beta$ -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial . *JAMA Intern Med.* 2014;174:1894-1901.
  11. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al; CAP-START Study Group. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults . *N Engl J Med.* 2015;372:1312-23.
  12. Athanassa Z, Makris G, Dimopoulos G, Falagas ME. Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis . *Drugs.* 2008; 68: 2469-81.
  13. Le Moussaoui R, de Borgie CAJM, van der Broek P, Hustinx WN, Bresser P van der Berk GEL et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006; 332: 1355 – 62.
  14. Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME, Buskens E, Lammers JWJ, Hustinx WMN, Kramer MHH, Prins JM, Snee PHThJ, Kaasjager K, Hoepelman AIM. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ* 2006; 333: 1193 – 8.
  15. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(suppl 2):S27-S72.
  16. Uranga A, España PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: A multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016; 17: 1257-6
  17. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD007498.5.
  18. Isturiz R1, Webber C. Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPiTA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11: 1825-7.
  19. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of PCV-13 and PPSV-23 vaccine among adults aged 65 and older: recommendations of the ACIP. *MMWR.* 2014; 63: 822-5.
  20. Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Viasus D, García-Somoza D, Dorca J, Gudiol F, Carratalà J. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 567.e1-7.

# MANAGEMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA – EXPERIENCE FROM MACEDONIA

Biljana Ilievska Poposka

Institute for lung diseases and tuberculosis, Skopje, Macedonia

## Definition

Community acquired pneumonia (CAP) is an acute infection of the lung parenchyma that is associated with at least some symptoms of acute infection, accompanied with the presence of acute infiltrate of the chest radiograph or auscultatory findings consistent with pneumonia, in a patients not hospitalized or residing in a long term care facility for  $\geq 14$  days before onset of symptoms (1).

## Etiology

The definitive microbiologic etiology is determined in only 38%-63% of patients who develop CAP, depending on the patient population and diagnostic testing used (2,3). Organisms have been traditionally classified as “typical” or “atypical” CAP pathogens depending on their ability to be detected on Gram stain or standard bacterial cultures. Typical bacterial pathogens that cause CAP include *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. The frequency with which CAP is attributable to one of these pathogens varies according to epidemiologic factors (eg, seasonality, patient demographics, exposure history) and the diagnostic testing used. In the past, these organisms had been reported to account for most CAP cases (4). However, with improvement in diagnostic techniques allowing for better identification of viruses and fastidious bacteria, the understanding of the etiologic agents involved in the development of CAP has evolved. The most common viral pathogens recovered from hospitalized patients admitted with CAP include human rhinovirus and influenza (2).

*Streptococcus pneumoniae* remains the most common bacterial agent responsible for CAP. The incidence of *S. pneumoniae* pneumonia varies according to the population studied, from 5% to 30% (2, 3). *Staphylococcus aureus* has not traditionally been considered a typical cause of CAP in otherwise healthy hosts. However, *S. aureus* is well known to cause potentially severe CAP after influenza infection (5). Importantly, *K pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* are not typical causes of CAP in otherwise healthy hosts. *K pneumoniae* CAP occurs primarily in individuals with chronic alcoholism or diabetes mellitus. *P aeruginosa* is a cause of CAP in patients with bronchiectasis or cystic fibrosis.

Atypical bacterial pneumonias can be differentiated into those caused by zoonotic or nonzoonotic atypical pathogens. Zoonotic atypical CAP pathogens include *Chlamydomphila (Chlamydia) psittaci* (psittacosis), *F tularensis* (tularemia), and *C burnetii* (Q fever).

Nonzoonotic atypical CAP pathogens include *Legionella* species (Legionnaires disease), *M pneumoniae*, and *C pneumoniae* (6). These organisms account for approximately 15% of all CAP cases (7).

Respiratory viruses are another important cause of atypical CAP. While certain viruses may be zoonotically transmitted (eg, Hantavirus and avian influenza), most are transmitted person-to-person.

## **Symptoms and signs**

Patients with CAP due to typical bacterial CAP pathogens typically present with following symptoms: malaise, chills, rigor, fever, cough, dyspnea, and chest pain. Signs include fever, tachypnea, tachycardia, crackles, bronchial breath sounds, egophony and dullness to percussion. The clinical presentation of atypical CAP is more often subacute and associated with extrapulmonary manifestations that may provide a clue to the etiology. However, manifestations in patients with typical and atypical pathogens overlap considerably. In addition, no single symptom or sign is sensitive or specific enough to predict the organism.

## **Diagnosis**

Diagnosis is suspected on the basis of clinical presentation and is confirmed by radiological examination, laboratory testing and pathogen identification. Chest radiography is usually enough to confirm the diagnosis of pneumonia and to evaluate the treatment effects, whereas the computed tomography (CT) is required to suggest causative pathogens, to exclude noninfectious pneumonia and to reveal underlying diseases (7). Distinguishing between bacterial and viral pneumonias is challenging. Many studies have investigated the utility of clinical, imaging, and routine blood tests, but no test is reliable enough to make this differentiation. The use of serum biomarkers, such as procalcitonin and C-reactive protein (CRP), to help in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia is currently under investigation (8). In patients with moderate or severe pneumonia, a WBC count and electrolytes, BUN, and creatinine are useful to classify risk and hydration status. Pulse oximetry or ABG testing should also be done to assess oxygenation. For patients with moderate or severe pneumonia who require hospitalization, 2 sets of blood cultures are obtained to assess for bacteremia and sepsis.

Identification of the pathogen can be useful to direct therapy and verify bacterial susceptibilities to antibiotics: blood culture, sputum testing (include Gram stain and culture for identification of the pathogen), urine testing (Legionella antigen and pneumococcal antigen test).

**The management of CAP in Macedonia** is on the base of evidence based medicine using the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

The initial management of CAP depends on the patient's severity of illness; underlying medical conditions and risk factors, such as smoking; and ability to adhere to a treatment plan. The need for hospitalization is the first decision that needs to be made after CAP is diagnosed or suspected.

Criteria for Severe Community Acquired Pneumonia are:

Minor criteria: Blood urea nitrogen level  $\geq 20$  mg per dL (7.14 mmol per L), Confusion/disorientation, Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation, Hypothermia (core temperature  $< 96.8^{\circ}$  F [ $36^{\circ}$  C]), Leukopenia (white blood cell count  $< 4,000$  per  $\text{mm}^3$  [ $4.00 \times 10^9$  per L]) Multilobar infiltrates,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio  $\leq 250$ , Respiratory rate  $\geq 30$  breaths per minute, Thrombocytopenia (platelet count  $< 100 \times 10^3$  per  $\text{mm}^3$  [ $100 \times 10^9$  per L]). Major criteria: Invasive mechanical ventilation and Septic shock with need for vasopressors.

Any major criterion is an absolute indication for admission to an intensive care unit. One or more minor criteria indicate increased risk of death, and admission to an intensive care unit may be appropriate.  $\text{FiO}_2$  = fraction of inspired oxygen;  $\text{PaO}_2$  = partial arterial oxygen pressure.

The Pneumonia Severity Index (PSI) is the most studied and validated prediction rule. However, because the PSI is complex and requires several laboratory assessments, simpler rules such as CURB-65 are usually recommended for clinical use. Use of these prediction rules has led to a reduction in unnecessary hospitalizations for patients who have milder illness (9).

In CURB-65, 1 point is allotted for each of the following risk factors:

- **C**onfusion
- **U**remia (BUN  $\geq$ 19 mg/dL)
- **R**espiratory rate > 30 breaths/min
- **S**ystolic **BP** < 90 mm Hg or diastolic BP  $\leq$  60 mm Hg
- **A**ge  $\geq$  65 yr

Scores can be used as follows:

- 0 or 1 points: Risk of death is < 3%. Outpatient therapy is usually appropriate.
- 2 points: Risk of death is 9%. Hospitalization should be considered.
- $\geq$  3 points: Risk of death is 15 to 40%. Hospitalization is indicated, and, particularly with 4 or 5 points, ICU admission should be considered.

Because the exact causative organism is not identified in many patients with CAP, treatment is usually empiric. Recommendations for antibiotic therapy in these patients are listed in table 1 and table 2.

**Table 1. Recommended treatment of CAP- outpatients**

<b>Drug</b>	<b>Dosage</b>	<b>Comments</b>
<b>First line therapy</b>		
Amoxicillin	1gr/8 hours or 750mg/ 6-8 hours	It is not effective for Chlamydophila pneumonia or Mycoplasma
Amoxicillin/ clavulanate	1 gr/12 hours	It is not effective for Chlamydophila pneumonia or Mycoplasma
<b>First line for patients allergic to penicillin</b>		
Macrolide: erythromycin, azythromycin, clarythromycin	500mg /6 hours 500mg /24 hours 500mg /12 hours	
Doxycyclin	100 mg /12 hours	1.It is not recommended when the level of pneumococcal resistance is high,and 2.not as a single drugs for severe pneumonia
<b>Recommendation for moderate CAP for syndromes suggesting Chlamydophila</b>		

<b>pneumonia or Mycoplasma</b>		
Macrolide: erythromycin, azythromycin, clarythromycin	500mg /6 hours 500mg /24 hours 500mg /12 hours	
Doxycycline	100 mg /12 hours	1.It is not recommended when pneumococcal resistance is high
<b>For sundromes suggesting influenza pneumonia</b>		
Oseltamivir	75mg/12 hour	Observation for secondary bacterial infection
<b>Second line therapy</b>		
Moxifloxacin	400mg/24 hours	Take into consideration if the patient was treated with antibiotics in past three months or is with comorbidities
Levofloxacin	500mg /24 or 12 hours, or 750 mg/24 hours	

**Table 2. Recommended intravenous therapy for inpatients wit CAP**

<b>Drug</b>	<b>Dosage</b>	<b>Comments</b>
*For syndromes suggesting Chlamydophila pneumonia or Mycoplasma plus Doxycycline or macrolide		
<b>First line therapy –in patients</b>		
Beta-lactam (cefuroxime, ceftriaxone)	1,5 gr/6-8 hours i.v.	If diagnosis for pneumonia is suspected
Benzylpenicillin (penicillin G)*	2 milions IU/4 hours or 2.5–5 milions IU/6 hours i.v.	For young patients, previously healthy with lobar pneumonia
<b>Second line therapy –in patients</b>		
Moxifloxacin	400mg/24 hours i.v. or per os	Transffer to oral therapy as soon as possible
Levofloxacin	500mg /24 or 12 hours, or 750 mg/24 hours i.v. or per os	Transffer to oral therapy as soon as possible
<b>Special considerations</b>		
<b>Risk factors for Pseudomonas species</b>		
A beta-lactam antibiotic (piperacillin/tazobactam, cefepime, imipenem/cilastatin, meropenem, plus either	4gr/6 hours i.v. 500mg/6 hours i.v. 1gr/8 hours i.v.	



ciprofloxacin levofloxacin or azithromycin	or		
<b>Risk factors for methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i></b>			
Vancomycin or linezolid		1gr/24 hours i.v. 600mg/12 hours i.v.	

Some forms of community-acquired pneumonia are preventable with vaccination. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) is recommended for children age 2 mo to 2 yr and for adults  $\geq 19$  yr with certain comorbid (including immunocompromising) conditions.

### References :

1. Bartlett, *Clinical Infect diseases* 2000; 31: 347-82.
2. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30. 373 (5):415-27. [\[Medline\]](#).
3. Holter JC, Müller F, Bjørang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis*. 2015 Feb 15. 15:64. [\[Medline\]](#).
4. Howard LS, Sillis M, Pasteur MC, Kamath AV, Harrison BD. Microbiological profile of community-acquired pneumonia in adults over the last 20 years. *J Infect*. 2005 Feb. 50(2):107-13. [\[Medline\]](#).
5. Cunha BA. Swine Influenza (H1N1) Pneumonia: Clinical Considerations. *Infect Dis Clin N Am*. 2010. 24:203-228.
6. Burillo A, Bouza E. *Chlamydia pneumoniae*. *Infect Dis Clin North Am*. 2010 Mar. 24(1):61-71. [\[Medline\]](#).
7. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1. 44 Suppl 2:S27-72.
8. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al.; ProHOSP Study Group. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010;138(1):121-129.
9. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T; CAPNETZ Study Group. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2006;260(1):93-101.

# MICROBIOLOGIC DIAGNOSTIC OPTIONS IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Viktorija Tomič

University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

## Abstract

Microorganisms causing community-acquired pneumonia can be categorised into typical bacterial, atypical and viral. Identification of microbial pathogen causing CAP is an important issue for quality management of patients with CAP and is a big challenge for conventional methods. Development and implementation of molecular techniques for CAP has been a major advance in the microbiological diagnosis of respiratory pathogens and a step closer to optimal antimicrobial treatment of CAP.

## Izveček

Povzročitelje zunajbolnišničnih pljučnic lahko razvrstimo v tipične bakterijske, atipične in virusne patogene. Identifikacija povzročiteljev ZBP je pomembna za kakovostno obravnavo bolnikov s pljučnico in je velik izziv za konvencionalne mikrobiološke metode. Razvoj in uporaba molekularnih diagnostičnih metod pomeni velik napredek v mikrobiološki diagnostiki respiratornih okužb in predstavlja pomemben korak v smeri optimalnega protimikrobnega zdravljenja.

## Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is a global disease with substantial morbidity and mortality as well as significant economic cost. Estimates of annual incidence of CAP in various countries differ according to how the data was captured, the age of population, comorbidities, etc. Recent estimates of CAP incidence in the USA are 24.8 cases per 10.000 adults and 164.3 cases per 10.000 in adults aged over 80, in the Netherlands 172.4 cases per 10.000 adults aged 85 and over, in Germany 76.5 cases per 10.000 adults aged 65 and over, in United Kingdom 31.2 cases per 10.000 adults (1). Initial antimicrobial treatment of CAP is empiric and based on etiological studies which are used to determine the recommended treatment choices in national CAP management guidelines.

## Etiology of pneumonia

For decades *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia spp.*, some viruses with influenza being the most important, were considered the major pathogens in CAP. In recent years molecular diagnostic tests have improved and became more widely used. As a consequence many recent etiological studies demonstrated that a large portion of patients with pneumonia have viral pathogens and that multiple pathogens are frequently isolated from the same patient, typically the combination of one or more viruses and bacteria (2, 3). From a global perspective, etiology of CAP is not uniform and there are many differences in the most prevalent pathogens between different countries (1). Therefore for the management of patients with CAP we should apply national guidelines based on local epidemiological data to avoid adverse outcome through inappropriate choices of empiric antimicrobial treatment.

## The lung microbiome

Until recently we thought that the lungs are sterile but studies using novel molecular techniques have shown that the lungs are populated by diversity of microbial communities (4). These communities exist in the absence of infection and they are modified in the event of acute or chronic infection. The composition of the lung microbiome is determined by the balance of three factors: microbial immigration into the airways, elimination of microbes from the airways, and the relative reproduction rates of its community members, as determined by regional growth conditions. Of the dozens of studies that have compared the microbiota of diseased lungs with those of healthy subjects, virtually all have found significant differences in community composition (4). In the coming years with the better knowledge and understanding of the lung microbiome we will most probably change our view of the pathophysiology, treatment and prevention of pneumonia.

## Microbiological diagnosis of etiology of CAP

In patients with CAP, microbiological testing should consist of at least a sputum culture, a urinary antigen test for *S. pneumoniae* and *L. pneumophila*, and a blood culture. When intensive microbiological investigation in studies with patients with CAP was performed the etiology was determined in 53 – 75% of cases (5). The most common pathogens detected in these studies were *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*.

Sputum and blood cultures are not helpful for the decision on initial antimicrobial treatment but are very important for the choice of targeted treatment once specific pathogen has been isolated. In addition, isolating pathogens causing CAP from blood and/or sputum allows susceptibility testing which is important for monitoring trends in antimicrobial susceptibilities and subsequent empiric treatment recommendations.

*Legionella* urinary antigen is now generally available. The sensitivity of this test is 70-80% and specificity is 95 – 100% (5). In patients with severe CAP sensitivity increases to 88 – 100%. The test is easy to perform and the results are available in 15 minutes. Antigen tests are not affected by previous antimicrobial treatment (5).

Pneumococcal urinary antigen compared to sputum cultivation and blood cultures has the highest diagnostic yield and addition of this test to the diagnostic work-up may increase the number of patients with documented pneumococcal infection (5, 6). Reported sensitivities for this test have ranged from 65 – 92% in adult patients with definite pneumococcal CAP (6). In most studies specificities have ranged between 80 – 100%. Positive test results may occur in children and in patients with exacerbation of COPD (5, 6).

Viral and atypical pathogens represent 10 – 22% and 11 – 28% of all CAP cases, respectively (5). Molecular techniques are better than microbiological cultures, are much less labour intensive, have rapid turnaround times but are still relatively expensive. Where available PCR is now considered the test of choice due to its high sensitivity and specificity. Recently, multiplex PCR platforms that detect a range of

respiratory viruses and atypical bacterial pathogens are increasingly being used in the clinical setting.

### **Advantages and disadvantages of different diagnostic methods**

All methods used to determine the etiology of CAP have advantages as well as disadvantages. Advantages of bacterial cultivation are: they are easy to perform and cheap, they allow susceptibility testing. Disadvantages are long turnaround time (1 – 4 days), low sensitivity especially if samples are collected after starting antimicrobial treatment, sometimes difficult differentiation between pathogen and colonizing bacteria. Advantages of molecular assays are: rapid turnaround time (1 – 6 hours), high sensitivity and specificity, allows diagnosis early when bacterial load/viral load is low, lower influence of antibiotic pretreatment compared to cultivation, detection of some resistance markers. Disadvantages are cost, not all pathogens causing respiratory tract infections are included in the multiplex panel, doesn't determine susceptibility to all antibiotics thus conventional antibiogram remains the "gold standard".

### **Conclusions**

Combination of conventional and molecular techniques will improve our ability to determine the causative agent of CAP more rapidly and precisely. This will ensure that patients receive the most appropriate antimicrobial treatment and subsequently may reduce the overuse of broad-spectrum antibiotics. National guidelines should incorporate algorithms of recommended microbiologic diagnostic testing to establish the etiology of CAP in majority of patients. Finally, the concept of lung microbiome will definitely influence and change our understanding of pulmonary infection, how to prevent it and how to improve its treatment.

### **Reference:**

1. Waterer GW. Community-acquired pneumonia: a global perspective. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37:799-805.
2. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurenson IF, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 817-23.
3. Holter JC, Müller F, Bjorang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jennum PA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 64.
4. Dickson RP, Huffnagle GB. The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease. *PLOS Pathog* 2015; e1004923.

5. Torres A, Lee N, Cilloniz C, Vila J, Van Der Eerden M. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J* 2016; 1764-78.
6. Lužnik D. Pogostnost kolonizacije z bakterijo *Streptococcus pneumoniae* in možnosti za izboljšanje diagnostike pnevmokoknih okužb dihal. Doktorska disertacija. Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta 2016.

# ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP IN SLOVENIA NADZOROVANA RABA ANTIBIOTIKOV V SLOVENIJI

Bojana Beović

Department of Infectious Diseases, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana,  
Slovenia

Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia,  
[Bojana.beovic@kclj.si](mailto:Bojana.beovic@kclj.si)

## Abstract

Slovenia is active in many aspects of antimicrobial stewardship. Surveillance of antibiotic resistance and use is in place for several years. The consumption in outpatients is relatively low but above has not been improved for many years. In hospitals, antibiotic consumption is relatively higher than in outpatients. Antimicrobial resistance is a major problem in Gram negatives. Antimicrobial stewardship programmes in hospitals are mandatory, but their activity is variable. An improvement in all aspects is expected after the adoption of new national strategy this year.

## Povzetek

Slovenija je dejavna na več področjih nadzorovane rabe protimikrobnih zdravil. Že leta sremljamo porabo protimikrobnih zdravil in protimikrobno odpornost. Poraba protimikrobnih zdravil zunaj bolnišnic je med ugodnejšimi v Evropi, a se v zadnjih letih ne izboljšuje. Poraba v bolnišnicah je relativno večja. Protimikrobna odpornost je najbolj težavna pri po Gramu negativnih bakterijah. Programi nadzorovane rabe protimikrobnih zdravil v bolnišnicah so obvezni, vendar je njihova aktivnost različna. Izboljšanje stanja pričakujemo po sprejemu nacionalne strategije v letošnjem letu.

## Introduction

Antimicrobial stewardship (AS) has been recognized as one of the pillars in the struggle against antimicrobial resistance (AMR). By definition, antimicrobial stewardship consists of several coordinated activities ensuring that each patient gets appropriate antimicrobial treatment at minimal risk for unwanted effects including the development of antimicrobial resistance (1). Recently antimicrobial resistance and antimicrobial stewardship as an important part of the activities to control resistance have been recognized as a global public health threat by World Health Organisation, European Centre for Disease control and Prevention (ECDC), European Commission and several other international professional organisations and authorities. However, international activities and political visibilities cannot improve antimicrobial prescribing without the activities on the local level.

## **Antimicrobial stewardship in Slovenia: international aspect**

In the year 2000 Slovenia joined to European Surveillance of Antimicrobial Resistance (EARS) and in 2001 to European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) projects. More recently, Slovenia also joined European Surveillance of Veterinarian Antimicrobial Consumption (ESVAC) (2,3). Slovenian hospitals, especially University Medical Centre Ljubljana (UMCL) participate in the point-prevalence studies on antimicrobial prescribing, organized by ECDC and other institutions. Slovenian experts regularly contribute to the activities on the European level. During Slovenian presidency of EU in 2008, Slovenian experts gave an initiative for a conference on AMR that led to the adoption of the European Council conclusions. The Conclusions further emphasized the role of prudent use of antimicrobials in human and veterinarian sector and encouraged the research through the 7th Framework Programme. The Conclusions in 2008 also started a European-wide initiative, European Antibiotic Awareness Day which takes place on November 18th each year (4).

## **Antimicrobial consumption in Slovenia**

In outpatient the antibiotic consumption in Slovenia decreased for almost a quarter more than ten years ago, and is now among the lowest five to six countries contributing to ESAC. The decreased was caused presumably by extensive education of prescribers and lay public. In the last decade, there is no substantial improvement, the consumption remains around 14 Defined daily doses (DDD) per thousand inhabitants a day (DID). The structure of antibiotic consumption with predominance of broad- spectrum antibiotics such as beta-lactam/beta-lactam inhibitor combination is less favourable than the total consumption. Hospital use remained stable (1.6 DID) and is between the middle and lower third of the 23 EU/EEA EARS-net contributing countries (2). The structure of antibiotic use is unfavourable with high use of beta-lactams/beta-lactam inhibitors and carbapenems, which are used more often than in EU/EAA countries contributing to ESAC-NET on average (2).

## **Antimicrobial resistance in Slovenia**

In spite of relatively low antibiotic consumption in Slovenian hospitals, the resistance rates especially in Gram-negative bacteria are high. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* decreased more than ten years ago from more than 20% to around 10%. Most problematic is steady increase of third generation cephalosporin resistance in *Escherichia coli*. In *Klebsiella pneumoniae* the resistance to third generation is still above 20% but has decreased in the last few years. The resistance to carbapenems in *Enterobacteriaceae* is still very rare. In the nonfermentatives, most problematic is the increase in resistance to carbapenems in *Acinetobacter spp.* (2).

## Legal framework of AS in Slovenia

The inter-sectorial coordinating mechanism was established in 2005. In 2011 the rules on mandatory surveillance of antimicrobial use in hospitals, the antibiotic stewardship teams and programmes, education of team members and auditing were adopted by the Ministry of Health (5,6).

## Antimicrobial stewardship interventions in Slovenia

Various educational activities are available during continuous medical education. Restriction for prescriptions of fluoroquinolones, co-amoxiclav, oral 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins and macrolides have been in place since 2000, 2005 and 2009 respectively. A significant decrease of the use of co-amoxiclav and fluoroquinolones was observed after the restriction, the decrease of macrolide and oral 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin use was not statistically significant (7).

In hospitals antimicrobial stewardship programmes are in place formally, their activity is variable. Most hospitals restrict the use of some antibiotics. There are very few national or local antibiotic guidelines, but many doctors use booklets with recommendations.

## Steps forward

In hospitals, monitoring should be made towards patient based assessment of quality of prescribing. Computerized drug prescribing in Slovenian hospitals is expected in the next few years. Outpatient drug prescribing is already computerized, next year the diagnosis will be a mandatory entry in electronic drug prescriptions. National inter-sectorial coordinating mechanism is currently working on the new national antimicrobial stewardship strategy which will include the educational interventions, monitoring of the quality of prescribing, and adequate staffing for hospitals. The strategy will also include the activities in animal sector.

## References

1. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(4):322-7.
2. Anon. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net). <[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/database.aspx#sthash.drWGBBIG.dpufhttp://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/Pages/index.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx#sthash.drWGBBIG.dpufhttp://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/Pages/index.aspx)>; 2016 [accessed 01.05.16].
3. Anon. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000302.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000302.jsp)>; 2016 [accessed 01.05.16].
4. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A52012XG0718%2801%29>.
5. Anon. Pravilnik o strokovnem nadzoru izvajanja programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. *Uradni list* 2011;10:1022-4.



6. Anon. Pravilnik o dopolnitvah Pravilnika o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. *Uradni list* 2011;10:2024–5.
7. Fuerst J, Čížman M, Mrak J, Kos D, Campbell S, Coenen S, et al. The influence of a sustained multifaceted approach to improve antibiotic prescribing in Slovenia during the past decade: findings and implications. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:279–89.

## **ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP (WITH EMPHASIS ON COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA – CROATIAN EXPERIENCE)**

Janković Makek M, Payerl Pal M, Tambić Andrašević A.  
Clinic for Respiratory Diseases, University Hospital Center Zagreb  
Institute of Public Health of Međimurje County, Čakovec  
University Hospital for Infectious Diseases “Dr. Fran Mihaljević”, Zagreb

Antibiotic resistance surveillance was initiated in Croatia in 1996 with the foundation of the Committee for Antibiotic Resistance Surveillance with the Public Health Collegium of the Academy of Medical Sciences of Croatia (AMSC). Thus, Croatia readily joined the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) and the European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) in the late 1990s. Today, the Committee encompasses 35 microbiological laboratories and covers more than 90% of Croatian population. In 2003, reference Center for Antibiotic Resistance Surveillance of the Croatian Ministry of Health at the University Hospital for Infectious diseases was established, further strengthening the antibiotic resistance surveillance network in Croatia. The AMSC committee and the Reference Center organize regular network meetings where results and problems are discussed, updates on sensitivity testing methodology are adopted and external quality control results are analyzed. Beside the Reference Center, the Croatian Chapter of The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA) was also established in the same year. Further, in 2006, establishment of the Croatian Intersectoral Coordination Mechanism (ICM), the ISKRA, at the Ministry of Health had the major impact on strengthening the structure of resistance control in Croatia. Finally, in 2011, as recommended by the European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST), National Antibiotic Subcommittee (NAC) was formed within the Committee for Antibiotic Resistance Surveillance. ISKRA coordinates all activities related to resistance control in human medicine, veterinary sector and agriculture. Antibiotic resistance and consumption data have thus become an essential part of the national program for antibiotic resistance control and the basis for other activities such as development of national guidelines on antibiotic use and promoting rationale use of antibiotics through public campaigns. Continuous collaboration of the Committee and the Reference Center with international experts and institutions enabled timely implementation of all the important changes in sensitivity testing methodology and early detection of novel resistance mechanisms in our settings.

Although by far not the only causative agent, *Streptococcus pneumoniae* is the most common cause of community acquired pneumonia (CAP) worldwide. Antibiotic resistance is a major limitation factor in the empirical treatment of CAP. In the world, there is a constant rise of *S. pneumoniae* resistance rate to penicillin, other beta-lactam antibiotics and macrolides. According to the data of the AMSC committee, resistance rate in Croatia is stable in the last decade. Highly resistant strains (MIC >2,0 mg/L) amount to 2%, while 30% of strains show intermediate resistance. Thus, in Croatia, even though high doses of penicillin in parenteral formulation still are effective in majority of pneumonias caused by *S. pneumoniae*, usage of oral formulation should be avoided. Also, resistance of *S. pneumoniae* to macrolides

amounts to almost 40% so the use of macrolide alone is not to be recommended in the setting of the empirical treatment of CAP. Regarding the fluoroquinolones, the resistance in Croatia is only sporadically reported. In contrast to *S. pneumoniae*, in case of *Hemophilus influenzae*, there is a relatively high rate of resistance to amoxicillin (14%) in Croatia. *Mycoplasma pneumoniae*, as well as other “atypical” causers of CAP, show no sensitivity to beta-lactame antibiotics but also show almost no resistance to the drugs used for the treatment – macrolides, tetracyclines and quinolones. In the case of group A beta-hemolytic streptococcus (GAS), resistance to penicillin has not yet been described. Thus, it still represents the most significant drug in the treatment of streptococcal throat infection.

Antibiotic consumption data in Croatia have been systematically monitored since 2001. Ambulatory and hospital consumption are monitored separately. Data are expressed as defined daily dose (DDD) per 1000 inhabitants per day. Overall ambulatory antibiotic consumption rate amounts to over 21 DDD/per 1000 inhabitants per day in the last 5 years. Throughout the whole period of monitoring, antibiotics from the penicillin group make up for over 50% of the overall ambulatory antibiotic consumption, while cephalosporines and macrolides take second or third place, depending the year. In the fourth place, the consumption of quinolones varies from 1,32 to 1,57 DDD/per 1000 inhabitants per year, and does not show any particular trend throughout the studied period. Within the penicillin group, the ambulatory consumption of narrow-spectrum penicillin is steadily decreasing despite the fact that they are still the drug of choice in case of streptococcal throat infection. In the same time, the ambulatory consumption of broad spectrum penicillins and combination with beta-lactamase inhibitors rises every year and amounts in total to 7,96 DDD per 1000 inhabitants per year in 2015. Of note is that combination with beta-lactamase inhibitors represents more than 50% of a total ambulatory consumption of the antibiotics from the penicillin group.

When deciding on where (hospital/ambulatory) to treat a patient with CAP, physician should be guided by the severity of the disease and patients co-morbidities. CURB-65 criteria is simple and validated criteria that can be used for predicting mortality (and by that the severity of the disease) in CAP. It is a clinical prediction rule which scores existence of symptoms (Confusion of new onset, BUN >7 mmol/l, Respiratory rate >30, Systolic Blood pressure (BP) <90 mmHg or diastolic BP < 60 mmHg and Age>65) with one point for each symptom present. Patients having the score of 0 or 1 have very low risk of mortality (<2,7%) and should be treated as outpatients. When deciding on how (which antibiotic) to treat the patient with CAP (especially in the outpatient setting), physician should be guided by medical history, presumptive causative agent, and resistance rates in the local setting. Based on our national data, it can be concluded that amoxicillin in higher doses (3x1000 mg) still is a drug of choice in an outpatient treatment of patients with low (0-1) CURB-65 score CAP. On the other side, due to the high resistance of *S. pneumoniae* to macrolides, those drugs can't be used as a monotherapy in the empirical treatment of these patients. In the hospital setting, for the treatment of more severe infections, one could still use parenteral penicillin in higher doses. Also, sensitivity of *S. pneumoniae* to ceftriaxon and quinolones is still good and this has to be preserved by prudent use of these drugs. Covering atypical agents should always be included in severe pneumonia and whenever suspected based on epidemiological data.

Currently, Croatian national guidelines are in preparation and are announced to be published throughout this year. Until then, physicians are advised to use the guidelines issued in collaboration of European Respiratory Society (ERS), and

European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). According to the available data there is definitely a room for improvement as consumption of broad spectrum penicillins, and especially penicillin in combination with beta-lactamase inhibitors in ambulatory setting is high.

- 1) Tambić Andrašević A, Tambić T, Katalinić-Janković V, et al. Antibiotic resistance in Croatia, 2015. Published by The Croatian Academy of Medical Sciences, Zagreb, 2016.
- 2) Woodhead M, Blasi F, Ewing S et al. Joint Taskforce of European Respiratory society and Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17 suppl 6:1-59.
- 3) Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58(5):377-82.

**TUBERKULOZA**

**TUBERCULOSIS  
(TB)**



# INHIBITORJI TNF-alfa

Katarina Černe, Mojca Kržan  
Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta,  
Univerza v Ljubljani

## Izvleček

Čeprav natančni vzroki za mnoge vnetne bolezni avtoimunske narave niso poznani, pa je dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF-alfa) priznan kot najpomembnejši vnetni mediator pri nastanku in razvoju večine teh stanj, med drugim tudi pri revmatoidnem artritisu. V zadnjih 20-ih letih je razvoj inhibitorjev TNF-alfa močno napredoval, tako da imamo sedaj na voljo pet različnih inovativnih učinkovin: infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol in etanercept. Vse učinkovine so pridobljene s pomočjo biološkega vira, bolniki jih dobro prenašajo in tudi relativno hitro učinkujejo. TNF-alfa inhibitorji so, v nasprotju z nespecifičnimi immunosupresivi, ki jih običajno uporabljamo pri zdravljenju večine vnetnih bolezni, tarčna zdravila. Kljub temu pa so z njimi povezani tudi nekateri neželeni učinki, ki so jih prepoznali v kliničnih študijah in post-marketingških opažanjih. Le-ti so npr. reakcije na mestu vboda, z infuzijo povezane reakcije, nevtropenija in različne okužbe. Bolniki, ki začnejo zdravljenje z inhibitorji TNF-alfa, spadajo v eno izmed rizičnih skupin, ustreznih za testiranje na latentno okužbo s tuberkulozo in za preventivno zdravljenje. Poleg tega je pri eni tretjini bolnikov odziv na zdravljenje s TNF-alfa inhibitorji nezadosten, pri nekaterih bolnikih pri katerih je na začetku odziv sicer ustrezen pa sčasoma izgube učinkovitost. Kljub višji ceni inhibitorjev TNF alfa v primerjavi s sintezni kemičnimi zdravili naj bi bili vredni svoje cene – dokler jih predpišemo pravemu bolniku pri katerem z njihovo pomočjo dosežemo željen klinični izhod.

KLJUČNE BESEDE: TNF-alfa, inhibicija, indikacije, farmakodinamika, neželeni učinki

## Abstract

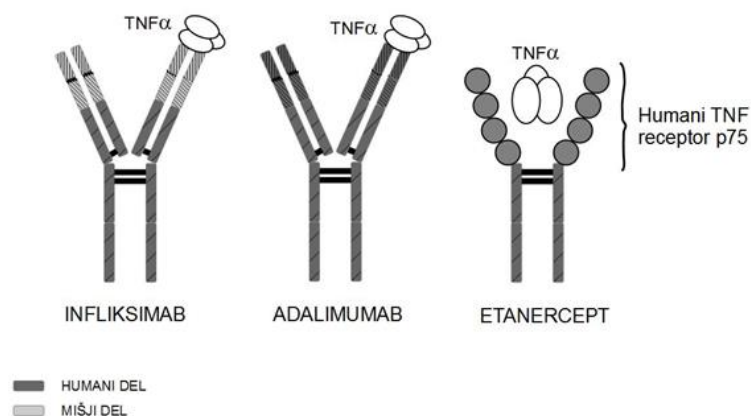
The causative factors for many autoimmune, inflammatory diseases are unknown, but it has been established that tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) is a key inflammatory mediator in the pathogenesis of most of these conditions including rheumatoid arthritis. In the past 20 years much progress has been made with the development of TNF inhibitors and currently five original drugs are available: infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol and etanercept. These active substances are derived from biological source and are generally well tolerated with relatively quick onset of action. TNF-alpha inhibitors offer a targeted strategy that in contrast with the nonspecific immunosuppressive agent traditionally used to treat most inflammatory disease. However, multiple adverse reactions of TNF-alpha inhibition have been identified through both clinical trials and post marketing surveillance. These includes: injection reactions, infusion reactions, neutropenia and infections. Patients initiating TNF-inhibitor treatment belong to one of the risk groups eligible for testing and treatment of latent tuberculosis infection. Furthermore, about a third of patients do not respond adequately to a TNF-inhibitor, or some patients may

respond initially and then lose benefit over the time. TNF-alpha inhibitors, though much more expensive than chemical entities, are generally considered to be worth of their cost – as long as the appropriate patient receive them and achieve the desired clinical outcome.

KEY WORDS: TNF-alpha, inhibition, indications, pharmacodynamics, adverse reactions

## UVOD

V skupini inhibitorjev dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF-alfa) je na tržišču na voljo pet inovativnih učinkovin: infliksimab (Remicade<sup>®</sup>, Remsima<sup>®</sup>), adalimumab (Humira<sup>®</sup>), golimumab (Simponi<sup>®</sup>), certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>) in etanercept (Enbrel<sup>®</sup>). Vsi TNF-alfa inhibitorji so biološka zdravila, in sicer spadajo v skupino rekombinantnih monoklonskih protiteles oziroma njihovih fragmentov ter fuzijskih proteinov, ki s svojo vezavo na TNF-alfa nevtralizirajo njene učinke. Infliksimab je himerno monoklonsko protitelo, pri katerem je variabilna regija mišjega izvora, medtem ko je konstanta regija nadomeščena z ustreznim delom človeške imunoglobulinske molekule. Adalimumab in golimumab sta humani protitelesi, ki ima celotno molekulo sestavljeno iz aminokislin človeškega proteina. Certolizumab pegol je fragment Fab humaniziranega protitelesa, pri katerem je mišja samo hipervariabilne regija ter je konjugiran s polietilenglikolom, ki podaljša razpolovni čas. Etanercept ni monoklonsko protitelo, kar je razvidno že iz imena, ampak je fuzijski protein sestavljen iz domene p75 humanega receptorja TNFR2 in fragmenta Fc IgG1. Strukture nekaterih predstavnikov inhibitorjev TNF-alfa so prikazane na sliki 1. Glede na razlike v strukturi inhibitorjev TNF-alfa, obstajajo med njimi tudi pomembnejše razlike v farmakoloških lastnostih, tako farmakodinamskih kot farmakokinetičnih, še posebej med monoklonskimi protitelesi in etanerceptom [1].



Slika 1: Struktura inhibitorjev TNF-alfa.



## Interlevkin TNF-alfa in terapevtske indikacije inhibitorjev TNF-alfa

TNF-alfa, ki ga izločajo večinoma aktivirani makrofagi, je močan modulator zgodnjega vnetnega odziva na različne dražljaje, kot so okoljski, imunološki in okužbe. TNF nastane najprej kot transmembranski protein (tmTNF) v obliki stabilnega homotrimer, katerega lahko odcepi z membrane metaloproteinaza TACE (konvertaza TNF-alfa), da nastane topna oblika (sTNF). Čeprav sta obe obliki, tmTNF in sTNF, biološko aktivni, je njuna vloga različna. tmTNA igra odločilno vlogo pri vzdrževanju prirojenega imunskega odziva na okužbe, kot so tuberkuloza, listerioza, leishmanioza poleg tega pa omogoča toleranco na avtoantigene. Glavna vloga sTNF pa je vnetni odziv. Pri nizki koncentraciji, to je pod nanomolarnim območjem v telesnih tekočinah, trimerna sTNF počasi razpade v monomere s čimer izgubi biološko aktivnost. TNF deluje preko vezave na dva različna receptorja, TNFR1 in TNFR2. Čeprav receptorja aktivirata obe obliki, tako tmRNA kot sTNF, pa sTNF močneje aktivira TNFR1, medtem ko tmTNF močneje aktivira TNFR2. TNFR1 je konstitutivno izražen na večini celičnih tipov in je odgovoren za začetek vnetnega odziva in posredovanje apoptoze, pa tudi za zaščito pred tuberkulozo. TNFR2 je inducibilen, izražen je na specifičnih celicah (limfocitih, endotelijskih celicah, miocitih, ter v CŽS na oligodendrocitih, astrocitih in mikrogliji) in je odgovoren za antiviralni imunski odziv z ustvarjanjem citotoksičnih limfocitov T. Zaradi vloge, ki jo ima TNF-alfa pri modulaciji vnetnega odziva, so inhibitorji TNF-alfa učinkoviti pri različnih vnetnih boleznih avtoimunske narave [2]. Terapevtske indikacije za posamezne inhibitorjev TNF-alfa so zbrane v tabeli 1.

Tabela 1. Terapevtske indikacije inhibitorjev TNF-alfa, ki jih je odobrila Evropska agencija za zdravila.

UČINKOVINA	TERAPEVTSKE INDIKACIJE
infliksimab	revmatoidni artritis, aksialni spondiloartritis, psoriatični artritis
adalimumab	juvenilni idiopatski artritis, psoriza v plakih pri pediatrični bolnikih, Chronova bolezen pri pediatričnih bolnikih, ahidradenitis suppurativa pri mladostniki
golimumab	revmatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, psoriatični artritis, aksialni spondiloartritis, ulcerozni kolitis
certolizumab pegol	revmatoidni artritis, aksialni spondiloartritis, psoriatični artritis
etanercept	revmatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, aksialni spondiloartritis, psoriza v plakih, otroška psoriza v plakih

## Farmakodinamika inhibitorjev TNF-alfa

Trenutno odobreni inhibitorji TNF-alfa s svojo vezavo nespecifično nevtralizirajo tako tmTNF-alfa kot sTNF-alfa, kar je verjetno razlog, da se lahko pojavijo pri terapiji resni neželeni učinki, čeprav pa so med posameznimi inhibitorji kljub temu nekatere farmakodinamske razlike. Etanercept se veže samo na trimerno sTNF, medtem ko se infliksimab in adalimumab vežeta tako na monomerno kot na trimerno sTNF. Čeprav ima etanercept večjo afiniteto za sTNF v primerjavi z monoklonskimi protitelesi, pa pride tudi hitreje do disociacije, več ko 90 % vezane sTNF se sprostijo v 2-3 h, medtem ko infliksimab tvori mnogo bolj stabilne komplekse. Infliksimab tudi močneje veže tmTNF kot etanercept. Poleg teh razlik, etanercept veže sTNF in tmTNF v razmerju 1:1, medtem ko lahko monoklonska protitelesa vežejo 2 molekuli TNF sočasno, kar omogoča nastanek imunskih kompleksov in navzkrižno povezavo tmTNF [Harris]. Čeprav ima etanercept Fc fragment, pa kaže pomembno nižjo zmožnost, da aktivira komplement in posledično je tudi manj citotoksičen. Ta značilnost etanercepta je verjetno tudi razlog za njegovo neučinkovitost pri zdravljenju granulomatoznih bolezni kot je Chronova bolezen. Etanercept je tudi edini inhibitor TNF, ki veže limfotoksin alfa (TNF-beta). Certolizumab pegol ne vsebuje Fc fragmenta, zato ne veže komplementa in ne povzroča od protiteles odvisne s celicami posredovane citotoksičnosti. Pri humanih monocitih ali limfocitih iz periferne krvi v razmerah *in vitro* ne inducira apoptoze ali degranulacije nevtrofilcev [2].

## Neželeni učinki inhibitorjev TNF-alfa

Najbolj pogosti neželeni učinek inhibitorjev TNF-alfa je reakcija na mestu vboda pri s.c. načinu uporabe, tako dajemo adalimumab, golimumab, certolizumab pegol in etanercept. Infliksimab dajemo *i.v.*, zato lahko pride do z infuzijo povezanih reakcij (akutnih in zapoznelih) povezanih s prisotnostjo protiteles proti infliksimabu [2,3]. Majhen odstotek z infuzijo povezanih reakcij predstavljajo hude alergijske reakcije. Posebna opozorila veljajo tudi za resne neželene učinke kot so povečana občutljivost za resne okužbe ter maligne in limfoproliferativne bolezni. Pri uporabi inhibitorjev TNF-alfa poročajo o resnih primerih sepse, tuberkuloze, pljučnice, invazivne glivične okužbe, listerioze in legiolenoze, ki vodijo v hospitalizacijo ali imajo celo smrten izid [2]. Tveganje za nastanek resnih okužb je manjše pri etanerceptu v primerjavi z ostalimi inhibitorji TNF-alfa [4]. Glede na sedanje znanje ni mogoče izključiti tveganja za pojav limfomov in drugih malignih bolezni. Predvsem pri otrocih in mladostnikih (do 22 let) poročajo poleg limfomov tudi o pojavu redkih malignomov, ki se običajno pojavijo ob imunosupresiji, od katerih so bili nekateri smrtni [2]. Ostali neželeni učinki so avtoimunski procesi, nevrološki pojavi (poročila pogostejša za etanercept), srčno popuščanje, hematološke reakcije in neučinkovitost [2,3]. Čeprav reprodukcijske študije na živalih niso pokazale toksičnosti za zarodek in plod, pa ne smemo pozabiti, da rezultati kontroliranih kliničnih študij, ki bi zanesljivo potrdili odsotnost tveganja, še niso ni na voljo [2,5].

**Literatura:**

1. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol.* 2010;161(1):1-9.
2. Lis K, Kuzawińska O, Bałkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors - state of knowledge. *Arch Med Sci.* 2014;10(6):1175-85.
3. Rahiman MA. Adverse effects and other issues with the use of anti-TNF therapy. *SA Pharmaceutical Journal.* October 2008; 32-6.
4. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2:CD008794.
5. Verstappen SMM, King Y, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 823-6.

# TUBEKULOZA PRI BOLNIKIHZDRAVLJENI Z INHIBITORJI TNF-alfa

Petra Svetina<sup>1</sup>, Bojana Uršič<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup>Študentka Medicinske fakultete v Ljubljani

[petra.svetina@klinika-golnik.si](mailto:petra.svetina@klinika-golnik.si)

## Izvleček:

Osebe, ki so zdravljene z inhibitorji TNF alfa imajo ob sočasni okužbi z *M. tuberculosis* večje tveganje za razvoj tuberkuloze. TNF-alfa sodeluje pri spodbujanju makrofagov in naravnih celic ubijalk k uničenju antigenov in ima ključno vlogo pri posredovanju kasne preobčutljivosti in preprečevanju tako reaktivacije latentne okužbe z *M. tuberculosis* kot pri progresiji nove okužbe v bolezen. Tuberkuloza pri teh osebah se lahko razvije kot reaktivacija latentne okužbe ali kot primarna okužba med zdravljenjem z inhibitorji TNF- alfa. Bolezen praviloma poteka z neznačilno klinično sliko, pogosteje so prizadeti zunajpljučni organi, zdravljenje poteka s številnimi stranskimi učinki, ki zahtevajo prehodne prekinitve zdravljenja in poslabšajo prognozo.

S pravnimi ukrepi pred predvidenim začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z inhibitorji TNF alfa lahko tveganje za pojav TB pri teh bolnikih močno zmanjšamo, z zgodnjo diagnostiko pa preprečimo burnejši potek bolezni in slabšo prognozo.

Ključne besede: Tuberkuloza, inhibitorji TNF-alfa, zdravljenje, preventiva

## Abstract:

Patients on TNF-alpha treatment with simultaneous *Mycobacterium tuberculosis* infection are at a higher risk of developing tuberculosis. TNF-alpha attributes to stimulation of macrophages and natural killer cells to destroy antigens, has a key role in delayed-type of hypersensitivity and in preventing reactivation of latent *M. tuberculosis* infection as well as progression of new infection into disease. During the inhibitors TNF-alpha treatment tuberculosis may develop as reactivation of latent TB or primary infection. Commonly TB will have an unspecific clinical presentation, with more frequent involvement of extrapulmonary organs, treatment is associated with more side effects which require temporary discontinuance of treatment and thus worsens the prognosis.

Implementing the appropriate measures before the initiation and during the treatment with inhibitors TNF-alpha we may greatly decrease the risk of TB in these patients. With early diagnosis we may prevent more fulminant disease and worse prognosis.

Key words: tuberculosis, inhibitors TNF-alfa, treatment, prevention

## TB IN INHIBITORJI TNF-alfa

Tuberkuloza (TB) se pogosteje pojavlja pri osebah s prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo. Med zdravila, ki zaradi svojega delovanja povzročajo zmanjšanje imunskega odgovora, sodijo tudi inhibitorji TNF- alfa, katera uporaba se je v zadnjih letih močno povečala. Uporabljajo se zdravljenje kroničnih vnetnih bolezni predvsem na področjih gastroenterologije, revmatologije in dermatologije.

Inhibitorji TNF–alfa za 25% povečajo tveganje za razvoj tuberkuloze pri osebi, ki je okužena z *M. tuberculosis*. Bolezen pri teh osebah se lahko razvije kot reaktivacija predhodne okužbe z *M. tuberculosis* (t.i. latentna okužba z *M. tuberculosis* – LTBO) ali kot primarna okužba ob nedavnem stiku in okužbi z *M. tuberculosis*.

Tveganje za pojav TB pri osebah, ki so zdravljeni z inhibitorji TNF- alfa, je odvisno od vrste in trajanja zdravljenja z inhibitorjem TNF-alfa, od verjetnosti izpostavljenosti bacilom *M. tuberculosis* (npr: bivanje ali potovanje v okolje, kjer je večja incidenca TB, stik s TB bolnikom) ter sočasnega prejemanja drugih imunosupresivnih zdravil (npr.: glukokortikoidi).

### Oblike TB:

**Sekundarna TB** se najpogosteje razvije nekaj mesecev po začetku zdravljenja z inhibitorji TNF-alfa, lahko pa se razvije tudi več mesecev po prekinitvi zdravljenja z inhibitorji TNF-alfa. Oblika bolezni je v več kot 50% zunajpljučna, velikokrat diseminirana (prizadeta sta vsaj dva organa), z neznačilno klinično sliko in praviloma so odvzete kužnine pri mikroskopskem pregledu negativne in šele kasneje v kulturi kužnin dokažemo mikobakterije. Neprizadetost pljuč v začetku bolezni, neznačilni simptomi in negativna mikroskopija odvzetih kužnin podaljšajo postavitev diagnoze in poslabšajo prognozo.

**Primarna oblika TB** se razvije nekaj tednom ali mesecev po stiku s kužnim TB bolnikom in okužbi z bacili. Praviloma poteka hitreje, s tipično klinično sliko in je praviloma pljučna oblika TB, redkeje so prizadeti tudi drugi organi.

### Diagnostika:

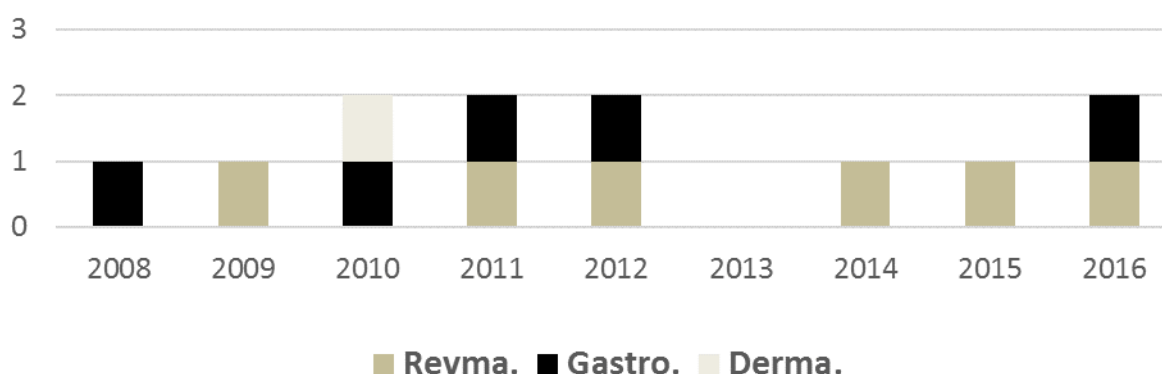
Pri bolnikih, ki prejemajo TNF-alfa in imajo simptomatiko sumljivo za TB, je potrebna takojšnja diagnostika za potrditev oz. izključitev bolezni. V prvi vrsti je potrebno opraviti rentgenogram prsnih organov in odvzeti ustrezne kužnine. Serološki in molekularni testi niso dovolj, saj so lahko zaradi imunske oslabelosti lažno negativni v začetku in šele kasneje tekom zdravljenja postanejo pozitivni. Za potrditev bolezni tudi tu ostaja zlati standard mikrobiološki dokaz povzročitelja v ustreznih kužninah, z natančno identifikacijo povzročitelja in testom občutljivosti na protituberkulozna zdravila. Nema lokrat lahko osebe, ki so zdravljene z inhibitorji TNF-alfa, zbolijo z okužbami z drugimi mikobakterijami, katere se zdravijo z drugimi protimikrobnimi zdravili in zdravljenje praviloma traja daljši čas od zdravljenja TB.

### Zdravljenje:

Zdravljenje začnemo praviloma s štiri protituberkuloznimi zdravili hkrati, katere lahko zamenjamo glede rezultat testa občutljivosti. Zdravljenje in vodenje bolnika poteka po enakem režimu kot zdravljenje ostalih oblik TB. Potrebno je prekiniti zdravljenje z inhibitorji TNF-alfa.

TB, ki se je razvila zaradi zdravljenja z inhibitorji TNF-alfa ima hujši potek, s številnimi stranskimi učinki protituberkuloznih zdravil (PTZ) in s številnimi interakcijami protituberkuloznih zdravil z ostalimi zdravili za zdravljenje osnovne bolezni, tako da je pogosto med zdravljenjem potrebno začasno prekiniti PTZ ali uvesti zdravila, ki so manj učinkovita. Smrtnost pri bolnikih s TB, ki se je razvila ob zdravljenju s TNF-alfa je večja kot pri ostalih bolnikih s TB.

### Št. bolnikov s TB ob zdravljenju z inhibitorji TNF-alfa glede na indikacijo v Sloveniji v obdobju 2008 -2016



Vir: register za tuberkulozo, Golnik

### PREGLED OSEB NA TB, KI BODO ALI SO ZDRAVLJENI Z INHIBITORJI TNF-alfa

Zaradi večjega tveganja in hujšega poteka TB pri bolnikih zdravljenih z inhibitorji TNF-alfa, lahko s pravilnim ukrepanjem določeno tveganje zmanjšamo oz. preprečimo reaktivacijo LTBO v TB ali razvoj primarne TB. V zadnjih letih izvajamo redne in izredne preglede oseb, ki so kandidati za zdravljenje z inhibitorji TNF-alfa ali že prejemajo ta zdravila.

Redne preglede izvajamo pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z inhibitorji TNF-alfa, medtem ko izredne preglede izvajamo v primeru, ko ima bolnik simptome in znake, ki so sumljivi za TB ali ko je bil v stiku s TB bolnikom. V tem primeru je potrebno TB izključiti ali potrditi in ob dokazu TB takoj začeti s protituberkuloznim zdravljenjem.

#### **Pregledi oseb pred začetkom zdravljenja z inhibitorji TNF-alfa:**

V okviru predpriprave bolnika na zdravljenje z inhibitorji TNF-alfa je potreben usmerjen pregled, ki vsebuje usmerjeno anamnezo, klinični pregled, rentgenogram prsnih organov, odvzem ustreznih kužnin v primeru simptomatike, ki je sumljiva za

TB in testiranje na LTBO. Za testiranje na LTBO se priporočajo IGRA testi (v Sloveniji uporabljamo QuantiFERON test).

V kolikor sta TB in LTBO izključeni, ni potrebne preventivno zdravljenje in oseba lahko začne zdravljenje z inhibitorji TNF-alfa.

V kolikor je TB izključena in dokazana LTBO, je potrebno tro-mesečno preventivno zdravljenje z rifampicinom in izoniazidom, izjemoma z drugo shemo zdravil, v tem primeru se čas preventivnega zdravljenja podaljša.

Po uspešnem zaključenem preventivnem zdravljenju lahko oseba začne zdravljenje z inhibitorji TNF-alfa.

V kolikor ob pregledu obstaja sum na TB, je potrebna diagnostika in odvzemi ustreznih kužnin za izključitev oz. potrditev TB. V kolikor dokažemo TB, je potrebno zdravljenje TB. Bolnik s TB lahko začne zdravljenje z inhibitorji TNF-alfa po zaključenem zdravljenju TB, izjemoma po zaključenem začetnem režimu zdravljenja TB (po 2 oz. 3 mesecih).

Predhodno zdravljena TB ni kontraindikacija za zdravljenje z inhibitorji TNF-alfa, vendar je potreben usmerjen pregled pred predvidenim začetkom zdravljenja z odvzemom ustreznih kužnin (2-3 kakovostne izmečke oz. druge kužnine) in kasneje med zdravljenjem z inhibitorji TNF-alfa so potrebne pogostejše in redne kontrole.

Preventivno zdravljenje vedno uvede pulmolog oz. internist z dodatnim znanjem iz TB, ki bolnika ves čas preventivnega zdravljenja tudi vodi in izvaja redne kontrolne preglede (lab. kontrole krvi, spremljanje rednega prejemanja zdravil in spremljane morebitnih pojavov stranskih učinkov zdravil ali interakcij preventivnih zdravil z ostalimi zdravili, ki jih bolniki prejemajo).

#### **Pregled oseb ob prejemanju inhibitorjev TNF-alfa:**

Potreben so redne kontrole, kontrolni rentgenogram prsnih organov čez 6 mesecev, prvo kontrolo pri pulmologu oz. internistu z dodatnimi znanji iz TB se svetuje leto dni po začetku zdravljenja z inhibitorji TNF-alfa (izjemoma čez 6 mesecev). V primeru simptomatike s strani respiratornega sistema ali simptomatike sumljive na TB, je potreben pregled takoj in izključitev TB.

#### **ZAKLJUČEK:**

TB je resen zaplet zdravljenja z inhibitorji TNF alfa, ki se lahko razvije v začetku zdravljenja ali kasneje. S pravnimi ukrepi pred predvidenim začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z inhibitorji TNF-alfa lahko tveganje za pojav TB pri teh bolnikih močno zmanjšamo. Pri bolniku, ki prejemajo inhibitorje TNF-alfa in navaja simptome in znake TB in/ali ima na rentgenogramu spremembe, ki so sumljive za TB, je potreben čim prejšnji pregled za izključitev TB.

V primeru da je TB pri teh bolnikih zgodaj ugotovljena in pravilno zdravljena, je verjetnost pojava stranskih učinkov manjša in prognoza bolezni je boljša.

## Literatura:

1. Košnik M, Svetina P, Žolnir Dovč M, Stariha J. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Nacionalni program za tuberkulozo, Slovenija. Dostopno 25.10.2016 na URL: [http://www.klinika-golnik.si/uploads/klinikagolnik-files/program\\_obvladovanje\\_tb.pdf](http://www.klinika-golnik.si/uploads/klinikagolnik-files/program_obvladovanje_tb.pdf).
  2. Svetina P. Izzivi pri nadzoru tuberkuloze v državi z zelo nizko incidenco tuberkuloze. In: Svetina P, Košnik M, Marčun
- 
1. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN $\gamma$  release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 188:422-31.
  2. Zellweger JP<sup>1</sup>, Sotgiu G, Block M et al. Risk assessment of tuberculosis in contacts by IFN- $\gamma$  release assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191:1176-84.
  3. Sauzullo I, Vullo V, Mastroianni CM. Detecting latent tuberculosis in compromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28:275-82.
  4. Sester M, Bumbacea D, Duarte R, Lange C. Tuberculosis in the immunocompromised host. *Eur Respir Monograph* 2012; 58:230-41.



# KAKO DALEČ SMO V DIAGNOSTIKI LATENTNE IN AKTIVNE TUBERKULOZE PRI IMUNSKO KOMPROMITIRANEM BOLNIKU?

Manca Žolnir-Dovč, Petra Svetina

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik Laboratorij za mikobakterije

[manca.zolnir@klinika-golnik.si](mailto:manca.zolnir@klinika-golnik.si)

## Abstract

How far are we in the diagnosis of latent and active TB in immunocompromised patients?

Immunocompromised persons are at increased risk for tuberculosis infection or reactivation of disease compared with the general population. Therefore, in such patients testing for the presence of latent tuberculosis (TB) is recommended. Tuberculin skin test (TST) has been the standard method for the diagnosis of latent tuberculosis (TB) for more than a century. During the last decade interferon  $\gamma$  release assays (IGRAs) have replaced test TST for diagnosis of latent TB in countries with a low incidence of TB. IGRA tests could not distinguish between active and latent form of the disease and they don't detect all patients with latent or active TB. This problem is the most significant in immunocompromised patients. Therefore, remains diagnosis of TB still a major challenge for future years.

## Uvod

Približno vsak tretji prebivalec sveta ima latentno tuberkulozo (TB), kar predstavlja ogromen rezervoar za razvoj aktivne TB. Imunsko kompromitirani bolniki imajo visoko tveganje, da razvijejo aktivno TB kot posledico progresije nove okužbe, še bolj pa kot reaktivacijo latentne TB, kar je v prvi vrsti odvisno od njihovega ustreznega imunskega odgovora. To tveganje je mnogo višje v državah z visoko incidenco TB kot pa v državah z nizko incidenco. Že dolgo je znano, da imunsko kompromitirani bolniki, pogosteje zbolijo za oblikami zunajpljučne TB in diseminirano / miliarno obliko bolezni (1).

Med imunsko kompromitirane osebe štejemo tako osebe s prirojenimi kot s pridobljenimi imunskimi defekti. Mednje štejemo predvsem naslednje osebe (2):

1. okužene z virusom HIV,
2. z imunsko posredovanimi vnetnimi boleznimi kot so revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, juvenilni artritis, kronične vnetne črevesne bolezni in psoriaza, ki prejemajo biološka zdravila antagoniste TNF $\alpha$  (angl. tumor necrosis factor; anti TNF $\alpha$ ),
3. hemodializni bolniki,
4. s transplantiranimi organi ali kandidati za transplantacije,
5. na dolgotrajni sistemski steroidni terapiji ali prejemajo določene citostatike.

Slovenija je vse od leta 2000 država z nizko incidenco TB (3). Za razliko od številnih držav z nizko incidenco imamo v naši državi relativno malo TB bolnikov, ki so

okuženi z virusom HIV (4). Pred desetletjem in več smo tudi v Sloveniji imeli primere, ko so bolniki po presaditvi organa ali ob uporabi prvih bioloških zdravil anti TNF $\alpha$  zboleli za aktivno TB. V zadnjih desetih letih je tudi Slovenija pred pričetkom zdravljenja z biološkimi zdravili anti TNF $\alpha$  vpeljala obvezen pregled pri pulmologu in testiranje na prisotnost latentne TB (5) Kljub obveznemu testiranju pa za aktivno TB vsako leto še vedno zbolijo manjše število zgoraj omenjenih kompromitiranih bolnikov. Vendar se njihovo število v zadnjih letih zmanjšuje (6).

Zato je namen našega prispevka obnoviti priporočila o odvzemu in transportu kužnin za mikrobiološko diagnostiko latentne in aktivno TB pri imunsko kompromitiranih bolnikih s poudarkom na novostih in tistih stvareh, kjer prihaja do največ napak.

### **Odkrivanje latentne TB pri imunsko kompromitiranih bolnikih**

Čeprav za dokazovanje latentne TB še nimamo zlatega standarda, pa so se več kot 100 let staremu tuberkulinskemu kožnemu testu (TST) v zadnjih 12 letih pridružili še testi IGRA (angl. Interferon Gama Release Assay). Testi IGRA identificirajo posredne markerje celičnega imunskega odgovora na bacile TB. Imajo višjo specifičnost kot test TST, saj cepljenje z BCG ne vpliva na rezultat testa IGRA, kakor tudi ne morebitna okužba z večino vrst netuberkuloznih mikobakterij. Največji pomanjkljivosti testov IGRA pa sta nerazlikovanje med latentno in aktivno TB in sorazmerno nizka občutljivost testov pri bolnikih z mikrobiološko dokazano aktivno TB, ki se v večini objavljenih študijah suče med 65-100%. Pri nas pa je ta vrednost okoli 80% (7). Tudi zato se v večini primerov testi IGRA uporabljajo le za diagnostiko latentne oblike bolezni in ne nadomeščajo obstoječih standardnih diagnostičnih metod za diagnostiko aktivne TB (vključno mikrobiološko, histološko in molekularno diagnostiko). V nekaterih primerih lahko testi IGRA pomagajo pri diagnostiki aktivne TB. Danes sta na svetovnem tržišču dosegljiva dva testa IGRA: QuantiFERON-TB Plus (Quigen, Hilden, Nemčija) (test QFT) in T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, Velika Britanija). Oba testa se izvajata *in vitro*, to je v laboratorijih, medtem ko se test TST izvaja *in vivo*. Prvi test se izvaja iz polne krvi, drugi pa iz mononuklearnih celic periferne krvi. Ker se testi IGRA izvajajo *in vitro*, je po tujih in naših izkušnjah vpliv predanalitskih dejavnikov na rezultat preiskave zelo velik (7, 8). V Laboratoriju za mikobakterije Golnik izvajamo test QFT že 12 let in smo si v teh letih nabrali že ogromno izkušenj. Na podlagi teh želimo poudariti predvsem naslednje:

1. da prav v primeru izvajanja testa QFT pri imunsko kompromitiranih bolnikih velja še toliko bolj dosledno upoštevati naša pisna navodila o odvzemu in čim hitrejšem transportu krvi v laboratorij (do 8 ur) in to na sobni temperaturi (hranjenje / transport krvi v hladilniku ni dovoljen);
2. da je pri kompromitiranih bolnikih v precej visokem deležu rezultat testa QFT nejasen, torej »nepoveden« (angl. indeterminate), kar je v večini primerov povezano s predhodnim zdravljenjem (npr. s kortikosteroidi pri bolnikih s kroničnimi črevesnimi boleznimi);
3. da je test QFT tako po podatkih iz literature kot tudi pri 20% slovenskih bolnikov z mikrobiološko dokazano aktivno TB (osamitev bacilov TB na gojiščih) lažno negativen in to največkrat prav pri bolnikih z najtežjimi oblikami bolezni kot je diseminirana ali miliarna oblika bolezni (7, 9, 10).

V zadnjih letih dobivamo v laboratorij vedno več vzorcev krvi oseb pred uvedbo bioloških zdravil anti TNF $\alpha$ . Pri ne tako nizkem deležu teh bolnikov je rezultat testiranja nejasen. Podobna so tudi opažanja tujih avtorjev, kar vodi do zaključka, da so testi IGRA pri kompromitiranih bolnikih slabše uporabni, kot pri normalno odpornih bolnikih (10). Na drugi strani pa v našem laboratoriju opažamo, da vedno manj oseb okuženih z virusom HIV zbolijo za aktivno TB ali mikobakteriozo, kar se je pogosto dogajalo v devetdesetih letih prejšnjega stoletja. To je vsekakor pripisati uspešnemu zdravljenju HIV pozitivnih bolnikov z antiretrovirusnimi zdravili, ki vzdržujejo nizek nivo virusa v telesu bolnikov (1).

Na področju odkrivanja latentne TB je opravljenih ogromno študij. Večina med njimi je pokazala, da je zanesljivost testov IGRA boljša od kožnega testa TST. Evropska študija opravljena v več centrih dokazala, da imajo tudi testi IGRA relativno slabo napovedno vrednost za razvoj aktivne TB. Tudi ti testi namreč ne odkrijejo vseh bolnikov, ki so se okužili z bacili TB (11). Tudi bo potrebno še izboljšati testiranje z iskanjem dodatnih testov in /ali novih imunoloških markerjev.

### **Potrjevanje aktivne TB pri kompromitiranih bolnikih**

Slovenija spada med države, ki imajo najvišji delež bolnikov, pri katerih je končna diagnoza TB mikrobiološko potrjena z osamitvijo bacilov TB na gojiščih (4). V zadnjih letih smo ob rednem sodelovanju in izobraževanju specialistov drugih strok dosegli tudi višji delež bakteriološko potrjenih primerov zunajpljučnih oblik TB (3). Prav zunajpljučna in diseminirana oblika bolezni pa sta pogostejši pri imunsko kompromitiranih bolnikih. Za mikrobiološko dokazovanje **zunajpljučne oblike** je možen odvzem telesnih tekočin, ki so posledica dogajanja na nekem organu (npr. plevralni izliv pri plevritisu, ascites pri peritonitisu, perikardialni izliv pri perikarditisu), a je praviloma število bacilov v njih majhno. Mnogo boljši vzorec za potrjevanje ali izključevanje TB takšnih organov je biopsija prizadetega organa, kjer odvezamo košček. Koščku prizadetega organa za mikrobiološke preiskave dodamo v sterilno posodico še nekaj kapljic fiziološke raztopine. Na ta način preprečimo izsušitev vzorca. Mikroskopski pregled teh kužnin pogosto negativen, saj je za pozitiven rezultat potrebno več kot 5.000-10.000 bacilov/ml vzorca. Testi pomnoževanja nukleinskih kužnin (npr. RT PCR) imajo približno 10x večjo občutljivost, a še vedno slabšo od kulture (9). Pri najbolj prizadetih bolnikih priporočamo tudi te teste, vendar smo v primeru, ko je količina kužnine dovolj velika (glej priložena navodila). Niso tako redki primeri, da je diagnoza zunajpljučne TB potrjena šele z osamitvijo bacilov *Mycobacterium tuberculosis* iz gojišč, kar pa je lahko prekasno za preživetje bolnika.

Najtežja **diagnostika miliarne ali diseminirane TB**, ki je običajno posledica prenosa bacilov TB hematogeno. V ospredju klinične slike je dlje časa trajajoča vročina. V takšnih primerih priporočamo odvzem krvi na kultivacijo (glej priloženo tabelo). Kri odvezamo v:

- posebne hemokulturne stekleničke BACTEC Myco/F Lytic Culture Vials (BD, Sparks ZDA);

- v epruveto z zelenim zamaškom, ki vsebuje sredstvo proti strjevanju heparin ali natrijev citrat – ta način odvzema je primeren tudi za ostale telesne tekočine (razen likvorja).

Priporočljiv je tudi odvzem nekaterih bolj invazivno odvzetih kužnin. V prvi vrsti pridejo v poštev transbronhialna biopsija, biopsija jeter in/ali kostnega mozga. Diagnostično najtežja oblika bolezni je diseminirana neaktivna TB, kjer je tuberkulinski test oz. test IGRA negativen. Poteka burno, razsejana je po celem telesu in ne oblikuje granulomov. Navadno nastane pri imunsko najbolj kompromitiranih bolnikih in ima pogosto kljub zdravljenju pogosto slabo prognozo. Zato je nadvse pomembno, da zdravnik pomisli na možnost te diagnoze in odredi odvzem optimalnih kužnin čim boljše kakovosti (glej priloženo Tabela 1).

## **Zaključek**

Čeprav so bili v zadnjih 20 letih na področju pospešitve hitrosti in izboljšanju občutljivosti laboratorijske diagnostike mikobakterij narejeni pomembni koraki naprej, pa je še posebno pri imunsko kompromitiranih bolnikih zaznati pomanjkanje modernega diagnostičnega orodja, s katerim bi lahko v čim krajšem času potrdili ali ovrgli sum na aktivno TB. Najsodobnejši molekularno-biološki testi (testi pomnoževanja nukleinskih kislin) so še vedno približno 10x slabše občutljivi od kulture, to je osamitve bacilov TB na gojiščih, medtem ko testi IGRA za sedaj še vedno ne ločijo med aktivno in latentno obliko TB. Razen tega tudi ne odkrijejo vseh bolnikov tako z latentno kot z aktivno TB in to tako pri imunsko kompetentnih kot pri imunsko kompromitiranih bolnikih. Zato ostaja diagnostika TB še velik izziv tudi za prihodnja leta.

## Literatura

1. Sauzullo I, Vullo V, Mastroianni CM. Detecting latent tuberculosis in compromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28:275-82.
2. Sester M, Bumbacea D, Duarte R, Lange C. Tuberculosis in the immunocompromised host. *Eur Respir Monograph* 2012; 58:230-41.
3. Svetina P, Grm Zupan S. Epidemiologija tuberkuloze, pregledi in testiranja zdravstvenih delavcev – predstavitev smernic = Epidemiology of tuberculosis, examinations and testing of health care workers – presentation of guidelines. V: Petrovec M (ur.). Okužbe dihal. *Med Razgl*, 2016. 55 Suppl 4; 5-9.
4. ECDC. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016 [internet]. Stockholm: European Centre for Disease prevention and Control; 2016. Dosegljivo na: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1452](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1452)
5. Klinika Golnik. Nacionalni program za tuberkulozo RS 2015 [internet]. Dosegljivo na: [http://www.klinika-golnik.si/uploads/klinika-golnik-files/program\\_obvladovanja\\_tb.pdf](http://www.klinika-golnik.si/uploads/klinika-golnik-files/program_obvladovanja_tb.pdf)
6. Klinika Golnik. Register za tuberkulozo.
7. Žolnir-Dovč M. Testi IGRA in vloga laboratorija v diagnostiki latentne tuberkuloze. V: Fležar M (ur.), Marčun R (ur.), Svetina Šorli P (ur.). Zbornik sestanka. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, 2015: 20-23.
8. Sodja E, Ažman S, Žolnir-Dovč M. Laboratorijska diagnostika latentne tuberkuloze - 11-letne izkušnje s testom QuantiFERON = Laboratory diagnosis of latent tuberculosis - 11-years' experience with QuantiFERON testing. V: Petrovec M (ur.). Okužbe dihal. *Med Razgl*, 2016. 55 Suppl 4; 21-29.
9. Žolnir-Dovč M, Perko I, Sodja E. Posebnosti in novosti v laboratorijski diagnostiki aktivne tuberkuloze in mikobakterioz v Sloveniji = Special features and novelties of laboratory diagnostics of active tuberculosis and mycobacteriosis in Slovenia. V: Petrovec M (ur.). Okužbe dihal. *Med Razgl*, 2016. 55 Suppl 4; 11-19.
10. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN $\gamma$  release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 188:422-31.
11. Zellweger JP<sup>1</sup>, Sotgiu G, Block M et al. Risk assessment of tuberculosis in contacts by IFN- $\gamma$  release assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191:1176-84.

# INTERAKCIJE MED PROTITUBERKULOZNIMI ZDRAVILI IN ZDRAVILI ZA ZDRAVLJENJE REVMATOIDNEGA ARTRITISA

Janez Toni<sup>1</sup>, Meta Brežan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

<sup>2</sup>Študentka farmacije, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

## Uvod

Določeni bolniki z revmatoidnim artritidom (RA) so zaradi predvidene uvedbe zdravljenja z zaviralci TNF-alfa kandidati za kemoprofilakso. Pri teh bolnikih navadno uporabljamo kombinacijo rifampicina in izoniazida, ki ju bolniki prejemajo 3 mesece. Obe zdravili lahko preko vpliva na metabolizem večjega števila zdravil, med njimi tudi zdravil za zdravljenje RA. Pri zdravljenju RA se pri bolnikih, ki so kandidati za uvedbo zaviralcev TNF-alfa, navadno uporabljajo naslednje skupine zdravil:

- nesteroidni antirevmatiki (NSAR) in analgetiki,
- glukokortikoidi,
- sintetizirana imunomodulirajoča zdravila oziroma temeljna zdravila (angl. synthetic disease-modifying antirheumatic drugs – DMARD); metotreksat, leflunomid in sulfasalazin

V prispevu je zajet pregled uporabe rifampicina in izoniazida na zgoraj naštetih zdravilih.

## Indukcija in inhibicija metabolizma zdravil

Večje število zdravil se presnavlja preko encimov, citokromov skupine P450 oziroma je za njihovo delovanje pomemben prenašalni transporter P-glikoprotein (P-gp).

Induktor oziroma inhibitor citokromov ali P-gp lahko kot končni učinek povzročita povečanje ali zmanjšanje plazemskih koncentracij substrata oziroma povzročita tudi večje plačemske koncentracije aktivnega metabolita, če je takšen način presnove zdravila.

Vpliv inhibicije oziroma indukcije je odvisen tudi od spodaj naštetih dejavnikov:

- morebitni preostali mehanizmi presnove substrata
- povezave med koncentracijo substrata in njegovim učinkom
- farmakološkega učinka metabolitov (lahko so nekativni, manj aktivni ali pa celo bolj aktivni)

To pomeni, da se sama sprememba plazemskih koncentracij ne bo nujno odrazila v spremembi učinka zdravila.

## Rifampicin

Rifampicin je močan induktor več izoenzimov citokroma P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4) in P-glikoproteina. S tem pospeši nastanek metabolitov (manj ali bolj aktivnih) ali pa povzroči hitrejši prehod zdravil iz različnih vrst celic.

Učinek indukcije rifampicina nastopi postopoma v nekaj dneh, saj se morajo sintetizirati novi encimi. Okvirni čas do nastopa klinično pomembnih sprememb v plazemskih koncentracij zdravil je približno 10 do 14 dni. Po prekinitvi zdravljenja z rifampicinom se učinek indukcije zaradi razpolovne dobe rifampicina in citokromov počasi zmanjšuje in preneha v večini primerov v približno 14 dneh.

## **Izoniazid**

Izoniazid je srednje močan inhibitor CYP2A6 in CYP2E1 ter šibak inhibitor še nekaterih drugih citokromov. Na P-glikoprotein ne vpliva.

Pojav inhibicije nastopi s prvim odmerkom inhibitorja, čas trajanja učinka pa je odvisen od razpolovnega časa inhibitorja.

## **Vpliv rifampicina in izoniazida na metabolizem določenih zdravil za zdravljenje RA**

Rifampicin je učinkovina, ki najbolj pomembno sprememni plazemske koncentracije nekaterih zdravil za zdravljenje RA, izoniazid pa na te praviloma ne vpliva.

Metilprednizolon; rifampicin poveča očistek metilprednizolona za 3,1 do 5,8-krat in zniža njegov razpolovni čas za 54% do 71%.

NSAR; zdravila iz skuine NSAR se v manjši meri ali sploh ne presnavljajo preko citokroma P450 ali P-gp, zato rifampicin in izoniazid ne vplivata na njihov učinek.

Zaviralci COX-2; rifampicin zmanjša plazemske koncentracije zaviralcev COX-s. Po podatkih rifampicin zmanjša plazemske koncentracije etoikoksiba za 65%.

Metotreksat; metotreksat je substrat P-gp. Z rifampicinom povzročena indukcija P-gp lahko povzroči zmanjšane plazemske koncentracije metotreksata.

Leflunomid; rifampicin lahko preko indukcije citokromov povzroči nastanek večje količine aktivnega metabolita leflunomida (teriflunomid) in tako poveča njegov učinek.

Sulfasalazin; rifampicin in izoniazid na presnovo suklfapsalazina naj ne bi vplivala.

Med ostala zdravila, ki se jim zaradi uvedbe rifampicina ali izoniazida v terapijo lahko spremeni učinkovitost, spadajo varfarin, levotiroksin, metadon, verapamil, večina statinov, peroralni kontraceptivi in še mnoga druga zdravila.

## **Zaključek**

Predvsem rifampicin lahko pomembno vpliva na plazemske koncentracije nekaterih zdravil za zdravljenje RA, zato moramo biti pri kemoprofilaksi pozorni tudi na morebitno spremembo učinka teh zdravil.

## Literatura:

- Mitja Košnik et al., Interna medicina. Ljubljana : Littera picta : Slovensko medicinsko društvo, 2011.
- Lexicomp Drug interactions, dostop 15.3.2017
- Uptodate, dostop 15.3.2017
- SPC Arcoxia, dostop 15.3.2017
- Horn JR, Hansten PD. Time Course for Enzyme Induction and Deinduction. *Pharm Times*. 17.4.2011



# OKUŽBA Z VIRUSOM HIV

Janez Tomažič

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKCL, Ljubljana

## **Avtor za dopisovanje:**

Prof. dr. Janez Tomažič, dr. med.

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

E-mail: [janez.tomazic@kclj.si](mailto:janez.tomazic@kclj.si)

Mobilni telefon: +38641384839

## **Izvleček**

Število oseb s HIV/aidsom v Sloveniji je v zadnjem desetletju zelo naraslo. Izboljšali smo diagnostično testiranje na HIV in usmerjeno testiranje ključnih skupin, uvedli testiranje v skupnosti za moške, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM) in zgodnejše zdravljenje, na voljo imamo zanesljive podatke, da zdravljenje preprečuje širjenje virusa, in raziskave o potencialni koristnosti profilakse pred izpostavitvijo za osebe, katerih vedenje pomeni veliko tveganje. Kljub napredku se število na novo okuženih povečuje, ocenjujemo da, predvsem zaradi večjega deleža nezaščitenih analnih spolnih odnosov in večjega števila spolnih odnosov med MSM nasploh. V prispevku prikazujemo slovenske epidemiološke podatke, merila za testiranje, diagnostiko in kombinirano preventivo ter protiretrovirusno zdravljenje.

**Ključne besede:** HIV/aids, testiranje, preventiva

## **Abstract**

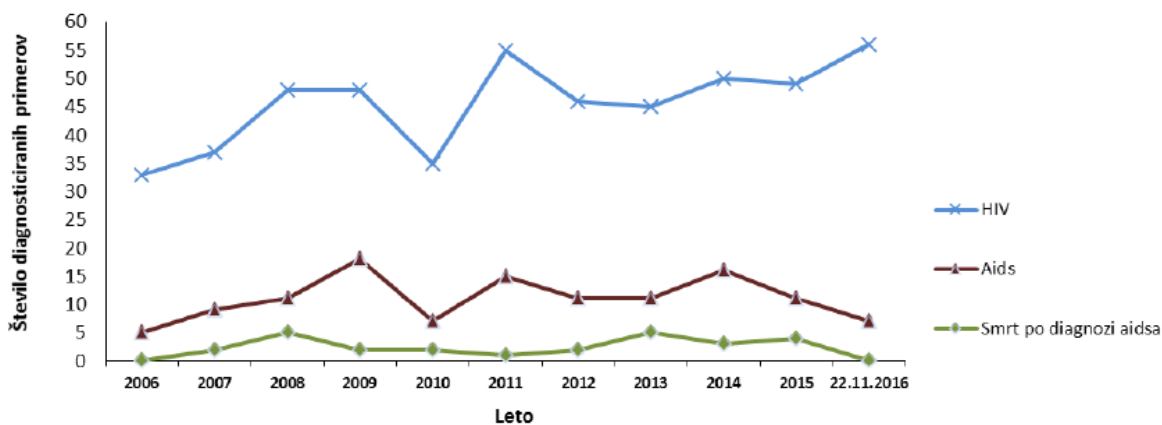
The number of people living with HIV in Slovenia has increased over the past decade. We have expanded HIV screening and targeted testing, community based testing, we have more reliable diagnostic tests, more effective and safe medications, early treatment initiation, we have good evidence that treatment prevents the spread of HIV and evidence of the potential benefit of pre-exposure prophylaxis for some groups at high risk. Despite of this progress the number of new infections has increased particularly because anal sex and anal sex without a condom has become more common. In this paper, we focus on Slovenian HIV epidemiologic findings, testing, diagnostic procedures, prevention strategies and antiretroviral treatment.

**Key words:** HIV/aids, testing, prevention

## Epidemiologija okužbe s HIV v Sloveniji

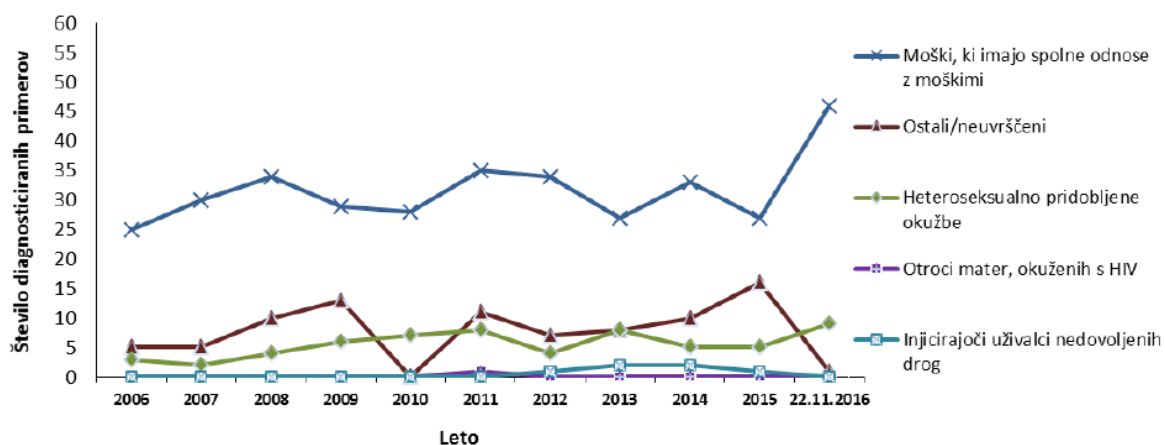
Glede na podatke Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) je bilo v Sloveniji v obdobju zadnjih desetih let (2006–2016) skupno 502 primerov novih diagnoz okužbe s HIV. Letna incidenca se je gibala od 33 (16,4/1.000.000 prebivalcev) v letu 2006 do najvišje 62 (31/1.000.000 prebivalcev) v letu 2016 (Slika 1) (1). V primerjavi z večino držav Evropske Unije (EU) imamo relativno majhno prijavno incidenco (nižjo imajo samo 3 države) (2). Slovenija ostaja država z majhno prevalenco HIV okužbe (<1 oseba/1000 prebivalcev). V Sloveniji trenutno živi okrog 600 poznanih oseb s HIV/aidсом, predvidevamo pa, da je še nekaj sto oseb, ki za okužbo ne vedo. Večina novih diagnoz je v skupini moških, ki imajo spolne odnose z moškimi (MSM) (Slika 2). Žal odkrijemo več kot 90 % oseb, ki imajo koncentracijo celic CD4 pod  $500/\text{mm}^3$ , polovico oseb, ki imajo CD4 pod  $350/\text{mm}^3$ , tretjina ima CD4 pod  $200/\text{mm}^3$  (velika nevarnost za razvoj aidsa), več kot četrtina na novo odkritih oseb pa ima že bolezen, ki opredeljujejo aids. Spodbudno je, da se je delež poznih diagnoz (< $350 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ ) v skupini MSM v zadnjih 2 letih zmanjšal in je najmanjši v obdobju zadnjih 10 let, kar je verjetno odraz uspešne promocije testiranja v tej skupini prebivalstva (43 % vs. 53 %) (1).

**Slika 1: Diagnosticirani primeri okužbe s HIV, aidsa in smrti po diagnozi aidsa, Slovenija, 2006 do 22.11.2016 (1).**



Vir podatkov: NIJZ. Evidenca pojavnosti infekcije s HIV, aidsa in smrti zaradi aidsa po ZZPPZ, 22.11.2016.

**Slika 2: Diagnosticirani primeri okužbe s HIV glede kategorij izpostavljenosti po letih, 2006 do 22.11.2016 (1)**



Vir podatkov: NIJZ. Evidenca pojavnosti infekcije s HIV, aidsa in smrti zaradi aidsa po ZZPPZ, 22.11.2016.

### **Zakaj se v razvitem svetu povečuje pojavnost okužbe s HIV v populaciji MSM**

V Sloveniji, enako kot drugje v razvitem svetu, je v skupini MSM nesorazmerno veliko okužb s HIV v primerjavi z drugimi ključnimi skupinami. Gre za t. i. paradoks HIV/aidsa: uspešnejši kot smo pri zdravljenju, težje je učinkovito posegati v širjenje virusa, predvsem v skupini MSM. Predvsem zaradi možnosti učinkovitega zdravljenja (angl. »treatment optimism«) in zamenjave generacij (dandanes izpostavljene osebe nikoli niso osebno doživele najhujših učinkov aidsa in smrtnega strahu) ljudje zavestno in podzavestno opuščajo uporabo kondoma. Malo je tudi zavedanja o razširjenosti sifilisa, gonoreje in ostalih spolno prenosljivih okužb (SPO). Posameznik je vse bolj izpostavljen okužbi zaradi: enostavnega načina spoznavanja spolnega partnerja/partnerjev (specializirane aplikacije in posebna socialna omrežja za MSM, dostopna na mobilnih telefonih – Planet Romeo, Grindr, Scruff, pa tudi Instagram ter Facebook itd.); vse pogostejša uporaba rekreativnih/družabnih drog (t. i. »kemseks«), ki bistveno zmanjšajo prištevnost in bistveno povečajo spolno vzburjenost (t. i. dezinhibicija) in povečajo/podaljšajo željo po spolnih odnosih; vse več je tudi t. i. »kemseks zabav« (eno ali večdnevni), ko se družijo bolj ali manj anonimne osebe, ki se dogovarjajo po spletu oz. telefonskih aplikacijah; vpliv ima tudi stigma, ki je v povezavi s HIV/aidsom še vedno zelo velika (ljudje se bojijo, da bodo pri njih odkrili HIV, da bi bili zaradi tega zaznamovani v svoji skupnosti in širše, da bi se razvedelo za njihovo bi ali homoseksualnost). Vse to osebe odvrča od testiranja in od zdravstvenega nadzora. Ti temeljni vzroki vse bolj otežujejo preventivo in širijo pojavnost tudi drugih SPO, ki, kadar niso zdravljene, še dodatno povečujejo možnost prenosa virusa.<sup>9-11</sup> Temeljna vprašanja so: kako priti do posameznika, ki je ogrožen; kakšne informacije bi bile učinkovite; katere strukturne ukrepe moramo v družbi še razviti, da bi posegli v to socialno-psihološko dinamiko današnjega časa; kako usposobiti izvajalce teh ukrepov (npr. nevladne organizacije, NVO) (1, 3-5).

## **Preventiva (bio-vedenjska preventiva HIV)**

V Sloveniji je HIV/aids predvsem SPO. Kot se je uveljavilo »zelo učinkovito protiretrovirusno zdravljenje« (oz. kombinirano zdravljenje), se uveljavlja tudi »zelo učinkovita preventiva« (oz. kombinirana preventiva). Gre za kombinacijo temeljne preventive s promocijo odgovorne in varnejše spolnosti, vključno s promocijo dosledne uporabe kondoma/lubrikanta in za nove farmakološke postopke (Testiraj in zdravi; PrEP, PEP) – kombinirana bio-vedenjska preventiva HIV (6-8).

## **Temeljna (vedenjska) preventiva**

Najpomembnejša ostaja promocija varnejše spolnosti, ki ne zmanjšuje le okužbe s HIV, ampak tudi druge SPO (poznavanje partnerja, predvsem informacija o HIV statusu; uporaba kondoma/lubrikanta, predvsem pri nezaščitenih receptivnih analnih spolnih odnosih; redno testiranje na HIV in druge SPO) in zmanjševanje stigme.

Pomembno je, da mlade in potencialne MSM (tiste, ki bodo spolnost z moškimi šele začeli prakticirati) preventivne informacije dohitijo že pred začetkom njihove spolne prakse, to je pred prvo spolno izkušnjo (9, 10).

## **Testiraj in zdravi**

Zgodnje odkrivanje oseb, okuženih s HIV (pogostejše testiranje predvsem najbolj izpostavljenih oseb, zlasti MSM), in zgodnje zdravljenje okuženih oseb (po novih priporočilih uvedemo zdravljenje čim prej po diagnosticiranju okužbe) sta, poleg promocije odgovornejšega in varnejšega spolnega obnašanja – prioriteta v boju proti HIV/aidsu, saj je zdravljenje odlična (najučinkovitejša) preventiva: pri osebah, ki se uspešno zdravijo, se za več kot 90 % zmanjša tveganje prenosa okužbe na spolnega partnerja! (11, 12). Seveda pa ne smemo pozabiti tudi na druge ogrožene ključne populacije (osebe, ki si injicirajo droge – OID; spolne delavke/delavce; ljudje, ki prihajajo s področij z veliko prevalenco HIV/aidsa itd.) in na spolne partnerje tovrstnih oseb. Torej, lahko se okužiš tudi, če nisi med »tistimi, katerih vedenje pomeni večje tveganje«, imaš pa partnerja(ico), katerega vedenje predstavlja tveganje za prenos virusa! (13).

## **Kdaj priporočiti testiranje: diagnostično okno**

Testiranje je potrebno pri osebah s tveganim obnašanjem za okužbo, osebah z drugimi SPO, OID, osebah s t. i. indikatorskimi boleznimi (npr. pasovec, huda diseboreja, oralna kandidoza, oralna lasasta levkoplakija, nejasna vročina in hujšanje, ponavljajoče se okužbe itd.) ali pri osebah z boleznimi, ki opredeljujejo aids (sindrom hujšanja, kandidoza požiralnika, huda intersticijska pljučnica, ki je lahko posledica okužbe s *Pneumocystis jirovecii*, določeni limfomi, tuberkuloza itd). V Sloveniji pri uporabi presejalnega serološkega testa 3. generacije (naj ga ne bi več uporabljali) varnostno upoštevamo diagnostično okno 3 mesecev po možni okužbi, pri serološkem presejalnem testu 4. generacije (trenutni diagnostični standard), ki poleg protiteles prepozna tudi virusno beljakovino (antigen p24), upoštevamo 1,5-mesečno diagnostično okno, pri uporabi molekularne metode (HIV RNK) pa je diagnostično okno 3 tedne. Če so pri osebi, ki jo testiramo, presejalni testi pozitivni, tega nikoli ne povemo preiskovancu. Vedno je treba napraviti še potrditvene teste v Laboratoriju za molekularno mikrobiologijo ter diagnostiko aidsa in hepatitisov Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

(IMI MF UL) in šele nato lahko bolniku povemo rezultat testiranja. Okužbo je treba vedno potrditi iz dveh neodvisno odvzetih vzorcev krvi (10, 14).

### **Profilaksa pred izpostavitvijo (angl. Pre-Exposure Prophylaxis, PrEP)**

PrEP je pomemben nov način preprečevanja okužbe s HIV; gre za t. i. »kemični kondom«, ko neokužena oseba poleg priporočil o varni spolnosti zaščitno prejema protivirusna zdravila – PRZ (tenofovir/emtricitabin) in mora biti pod nadzorom zdravnika. PrEP lahko zaščiti izključno pred prenosom HIV-a, pred ostalimi SPO pa ne. Tovrstna preventiva se uveljavlja zlasti za ključne skupine, pri katerih je tveganje okužbe zelo veliko – letna incidenca okužb s HIV vsaj 2 %, npr. za MSM ali transspolne osebe, osebe, ki veliko uporabljajo rekreativne droge (»kemseks«), imajo druge SPO ter uporabljajo zaščitna zdravila proti HIV po izpostavitvi (15).

### **Profilaksa po izpostavitvi (angl. Postexposure Prophylaxis, PEP)**

Zaščita po izpostavitvi (PEP) pomeni 4-tedensko profilakso s kombinacijo treh PRZ za osebe, ki so imele nezaščitene spolne odnose s HIV-pozitivno osebo oz. z osebo, pri kateri je okužba s HIV zelo verjetna. PEP je treba začeti čim prej po izpostavitvi, najbolje v prvih 24 urah; še sprejemljivi interval je 72 ur (16).

### **Zdravljenje**

PRZ so spremenila neizogibno smrtno okužbo s HIV v kronično obolenje in zdaj omogočajo okuženim skoraj normalno dolgo pričakovano življenjsko dobo in zadovoljivo kakovost življenja. Predvsem zaradi latentno okuženih dolgoživih spominskih celic T pomagalk (celice CD4) okužbe (za zdaj) ne moremo pozdraviti, zato je potrebno permanentno zdravljenje.

Rezultati več kohortnih raziskav in predvsem velikih mednarodnih randomiziranih raziskav START in TEMPRANO so pokazali, da uvedba PRZ, ne glede na imunski status (tudi pri visokih koncentracijah celic CD4), zmanjša pojavnost za aids značilnih obolenj in drugih s HIV-povezanih »internističnih obolenj« (npr. miokardni infarkt, jetrno in ledvično okvaro, kognitivne motnje, osteoporozo itd.) ter podaljša preživetje (17, 18). HIV ne uničuje samo imunskega sistema, ampak zaradi stalne aktivacije imunskega sistema (tudi, če osebo zdravimo – a v manjši meri!) povzroči kronično vnetje in s tem povezano zgodnejšo aterosklerozo in zgodnejše bolezni staranja. HIV/aids je torej sistemska bolezen, ki zahteva kompleksen infektološko-internistični preventivni in terapevtski pristop (14). Dandanes priporočamo zdravljenje vsem osebam, ki so okužene s HIV, ne glede na koncentracijo celic CD4, saj tako zmanjšujemo obolevnost in smrtnost, povezano s HIV okužbo, sočasno pa je to najpomembnejši epidemiološki ukrep, ker je zdravljenje trenutno najučinkovitejša preventiva (16, 19).

### **Protiretrovirusna zdravila (20)**

V zadnjih 30 letih so za zdravljenje okužbe s HIV odobrili več kot 20 različnih zdravil, ki jih uvrščamo v 6 razredov:

- antagonisti vezave koreceptorja CCR5,
- zaviralci spojitve (angl. fusion inhibitors, FI)

- nukleozidni(tidni) zaviralci reverzne transkriptaze (angl. nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NRTI),
- ne-nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (angl. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI),
- zaviralci proteaze (angl. protease inhibitor, PI),
- zaviralci integraze (angl. integrase strand transfer inhibitor, INSTI).

Naša priporočila zdravljenja temeljijo na priporočilih evropskega združenja EACS (angl. European Aids Clinical Society) (16).

### Začetni režim zdravljenja (16, 17, 20)

Temelj uspešnega zdravljenja je redno vsakodnevno uživanje zdravil, zato je nujno, da bolniku razložimo pomembnost zdravljenja in da režim zdravljenja prilagodimo posameznemu bolniku (dnevno število tablet, število odmerkov, odmerjanje zjutraj ali zvečer, uživanje s hrano ali na tešče, neželeni učinki zdravil, součinkovanje itd.).

Za začetno zdravljenje (naivni bolniki) priporočamo kombinacijo 2 zdravil iz skupine NRTI s tretjim zdravilom iz enega izmed 3 razredov: INSTI; z ritonavinom ali kobicistatom »okrepljen« PI; ali NNRTI. Izbira zdravil je odvisna od izhodiščne koncentracije celic CD4, virusnega bremena, prisotnosti HLA B\*5701, ledvične funkcije ter pridruženih bolezni (npr. ko-infekcije kot so hepatitis B in C ter tuberkuloza; huda srčno-žilna ogroženost, rakave bolezni itd). Glede na učinkovitost, varnost in součinkovanje z drugimi zdravili, kot »tretje zdravilo« v zadnjih letih vse bolj priporočamo zdravila iz razreda INSTI (20, 21).

**Kombinacije z INSTI** (zdravila iz te skupine so označena s poudarjenim tiskom):

- **dolutegravir**/abakavir<sup>1</sup>/lamivudin<sup>F</sup>,
- **dolutegravir** PLUS tenofovir alafenamid fumarat/emtricitabin<sup>F</sup> ALI tenofovir disoproksil fumarat/emtricitabin<sup>F</sup>,
- **elvitegravir**/kobicistat/tenofovir alafenamid fumarat<sup>2</sup>/emtricitabin<sup>F</sup> ALI **elvitegravir**/kobicistat/tenofovir disoproksil fumarat/emtricitabin<sup>F</sup>,
- **raltegravir** PLUS tenofovir alafenamid fumarat/emtricitabin<sup>F</sup> ALI tenofovir disoproksil fumarat/emtricitabin<sup>F</sup>.

**Kombinacija s PI** (zdravila iz te skupine so označena s poudarjenim tiskom):

- **darunavir plus ritonavir** PLUS tenofovir alafenamid fumarat<sup>2</sup>/emtricitabin<sup>F</sup> ALI tenofovir disoproksil fumarat/emtricitabin<sup>F</sup> (v priporočilih EACS je namesto ritonavira lahko **darunavir/kobicistat**<sup>F</sup>).

**Kombinacija z NNRTI** (zdravila iz te skupine so označena s poudarjenim tiskom):

- **rilpivirin**<sup>3</sup>/tenofovir alafenamid fumarat/emtricitabin<sup>F</sup> ALI **rilpivirin**<sup>3</sup>/tenofovir disoproksil fumarat/emtricitabin<sup>F</sup>.

Legenda: <sup>F</sup> fiksna kombinacija zdravil; <sup>1</sup> samo za bolnike, ki so HLA-B\*5701 negativni; <sup>2</sup> odmerek tenofovira alafenamida fumarata je v kombinaciji z ritonavinom ali kobicistatom nižji; <sup>3</sup> priporočena le pri koncentraciji HIV RNK <100.000 kopij/mL in pri koncentraciji celic CD4 >200/mm<sup>3</sup>.

### Nekateri pomembni neželeni učinki PRZ (20, 21)

**Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)** lahko poslabša ledvično funkcijo, zato ga pri bolnikih z okvaro ledvic ne uporabljamo. Pomembno tudi zmanjša mineralno kostno gostoto. Pri novejši obliki tega zdravila – **tenofovir alafenamid fumarat (TAF)** je

serumska koncentracija tenofovira bistveno manjša, zato so tovrstni neželeni učinki redkejši in lahko TAF uporabljamo tudi pri začetnih ledvičnih insuficiencah (do očistka kreatinina >30 mL/minuto). **Abakavir** lahko povzroči življenjsko nevarno preobčutljivostno reakcijo, ki se kaže z vročino, izpuščajem, utrujenostjo, slabostjo, glavobolom, prebavno simptomatiko itd. Pojavi se skoraj izključno pri osebah, ki imajo navzoč levkocitni antigen HLA-B\*5701 (genski marker), zato je pri njih uporaba abakavira prepovedana. Pri osebah s povečano srčno-žilno ogroženostjo abakavira ne uporabljamo. Povečano pojavljanje srčnih infarktov so opazili tudi pri uporabi nekaterih PI (npr. atazanavir/r, lopinavir/r), predvsem pri bolnikih z že predhodno boleznijo srca. Najpogostejši neželeni učinki, s katerimi se srečujemo v praksi, so prehodne prebavne motnje (slabost, napihnjenost, driske).

### **Najpomembnejša neželena součinkovanja z drugimi zdravili**

Številna protiretrovirusa zdravila se presnavljajo skozi encimski sistem citokrom P450 in imajo zato pomembna součinkovanja (npr. z rifampicinom, azoli, makrolidi itd.). Nekatera zdravila prav tako vplivajo na encim uridin difosfat (UDP) – glukoronosiltransferazo (UGT) 1A1, ki ima pomembno vlogo pri npr. metabolizmu INSTI (21)

### **Zaključek**

Ključni problem HIV/aids epidemije je učinkovita preventiva. V Sloveniji se ljudje redko odločajo za testiranje za HIV, zato je potrebna večja aktivnost vseh slovenskih zdravnikov v sodelovanju z NVO in celotno družbo.

## Literatura

1. Klavs I, Kustec T, Kosmač S, Kastelic Z, Tomažič J et al. Okužba s HIV v Sloveniji: Letno poročilo 2016, Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-porocila>.
2. WHO: HIV/AIDS. [internet]. Ženeva: World Health Organisation; c2014 [citirano 2014 Jun 27]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>
3. Koblin BA, Husnik MJ, Colfax G, et al. Risk factors for HIV infection among men who have sex with men. *AIDS* 2006; 20 (5): 731–9.
4. Beyrer C, Sullivan PS, Sanchez J, et al. A call to action for comprehensive HIV services for men who have sex with men. *Lancet* 2012; 380 (9839): 424–38.
5. Hall HI, Holtgrave DR, Tang T, et al. HIV transmission in the United States: considerations of viral load, risk behavior, and health disparities. *AIDS Behav* 2013; 17 (5): 1632–6.
6. Frieden TR, Foti KE, Mermin J. Applying Public Health Principles to the HIV Epidemic – How Are We Doing? *N Engl J Med* 2015; 373 (23): 2281-7.
7. Johnson As, Hall HI, HU X, Lansky A, Holtgrave DR, Mermin J. Trends in diagnoses of HIV infection in the United States, 2002-2011. *JAMA* 2014; 312: 432-4.
8. HIV surveillance report, 2014. Atlanta: Centers for Disease control and Prevention, 2015 (<http://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-us.pdf>).
9. WHO editor. Policy brief: HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: WHO; 2014. P. 1-184.
10. Seznam bolezni za testiranje na HIV. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS). Dosegljivo na: <http://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva.nsf/o/801610B92F071B8AC125757E003CD6E8?OpenDocument>
11. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493-505.
12. Cohen M, Chen Y, McCauley M et al. Final results of the HPTN 052 randomized controlled trial: antiretroviral therapy prevents HIV transmission. Presented at: Eighth International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention: July 19-22, 2015: Vancouver, BC, Canada. Abstract MOACO101LB.
13. Bavinton BR, Jin F, Prestage G, Zablotska I, Koelsch KK, Phanuphak N et al. The opposites attract study of viral load, HIV treatment and HIV transmission in serodiscordant homosexual male couples: design and methods. *BCM Public Health* 2014; 14: 917.
14. Tomažič J. HIV/AIDS Uvod. In: Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni. Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, Tiskarna Povše, Ljubljana 2014/2015. Pp. 451-7.
15. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomized trial. *Lancet* 2016; 387: 53-60.
16. European AIDS Clinical Society Guidelines 2016. Dosegljivo na: [www.europeanaidsclinicalsociety.org](http://www.europeanaidsclinicalsociety.org)
17. Tabernailla A, Poveda E. The START Trial. Definitive evidence to treat all HIV-positive persons regardless of CD4 counts. *AIDS rev* 2015; 17: 187-206.
18. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807.
19. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio, Eron JJ, Gallant JE et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2016; 316 (2): 191-210.



20. Hoffmann C. ART 2015/2016. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV 2015/2016: 64-280. Dosegljivo 1. 9. 2016 na: <http://www.hivbook.com>
21. HIV Drug Interactions. University of Liverpool. Dosegljivo 1. 9. 2016 na: <http://www.hiv-druginteractions.org/checker>

# TUBERKULOZA PRI BOLNIKIH OKUŽENIH Z VIRUSOM HIV V SLOVENIJI

Liza Žerdin<sup>1</sup>, Tomaž Vovko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Študentka Medicinske fakultete v Ljubljani

<sup>2</sup>Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKCL, Ljubljana

## IZVLEČEK

Tuberkuloza je pri bolnikih, okuženih s HIV (angl. Human immunodeficiency virus), globalno gledano še vedno velik problem, saj je v kar 35% vzrok smrti teh bolnikov. Bolniki s HIV so za razvoj bolezni 20-30 krat bolj dovzetni kot HIV negativna populacija. Verjetnost za okužbo se prične povečevati že v prvih dveh letih po serokonverziji, ko je imunost še relativno ohranjena. Gre za kompleksno sodelovanje HIV in *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), ki preko sinergistično uničevalnega delovanja na imunsko obrambo gostitelja drug drugemu omogočata hitrejše napredovanje obeh okužb. Hkrati je pri bolnikih s HIV drugačna tudi klinična slika tuberkuloze, še posebej ob slabšem imunskem stanju bolnika. Pogostejše so razsejane oblike bolezni, ki se tako klinično kot radiološko kažejo drugače kot pri HIV negativnih. Potrebna je torej obsežnejša diagnostika in velika previdnost pri interpretaciji rezultatov in aktivno iskanje bolezni v latentni fazi. Previdnost pa je potrebna tudi pri zdravljenju teh bolnikov: poleg številnih interakcij med protiretrovirusnimi in protituberkuloznimi zdravili lahko ob uvedbi protiretrovirusne terapije pride do vnetnega sindroma imunske obnove, ki bolnike dodatno ogroža.

## ABSTRACT

Tuberculosis globally still represents a major problem in Human immunodeficiency virus (HIV) infected patients; it is responsible for 35% of deaths of these patients. HIV infected patients have a 20-30 fold higher likelihood of developing active disease, compared to HIV negative population. The probability starts to increase shortly after seroconversion, after only two years, when the immunity is still relatively intact. This is due to a complex interplay of HIV and *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) that have a synergistic detrimental effect on host immunity, and allow a more rapid progression of both infections. Especially when host immunity is weakened, the clinical presentation of tuberculosis is different. Dissemination of MTB is more common, and gives rise to clinically and radiologically different signs than in HIV negative patients. Consequently, the diagnostic procedures should be extensive and the interpretation of results should be done with great caution, as well as active search for disease in its latent phase are crucial. Caution is also required when initiating antiretroviral therapy, due to drug-drug interactions and due to the risk of immune reconstitution inflammatory syndrome, which poses an additional threat to patients.

## UVOD

Tuberkuloza (TB) je globalno gledano eden izmed desetih najpogostejših vzrokov smrti. Samo v letu 2015 je po podatkih svetovne zdravstvene organizacije (SZO) zaradi infekcije z *Mycobacterium tuberculosis* globalno zbolelo 10,4 milijonov, umrlo pa 1.8 milijonov ljudi. Dobra novica je ta, da se število obolelih, predvsem pa število smrti zmanjšuje, slaba pa, da še vedno velik problem predstavljajo osebe okužene s HIV (angl. Human immunodeficiency virus), pri katerih je TB vzrok smrti v 35% in je tako v letu 2015 terjala 0,4 milijona življenj teh bolnikov. Osebe okužene s HIV imajo kar 20 – 30 krat večjo verjetnost, da bodo tekom življenja zboleli za aktivno obliko TB (1). Poleg tega pa je kljub zdravljenju smrtnost pri tej populaciji bolnikov več kot trikrat višja kot pri splošni populaciji, kar 11% (2). Zato je veliko truda namenjenega tudi zgodnjem odkrivanju bolezni, ko ta ni še klinično ali radiološko izražena, torej latentne oblike. Aktualne smernice Evropskega kliničnega združenja za AIDS (angl. European AIDS clinical society, EACS) in SZO priporočajo testiranje na latentno tuberkulozo (LTB) vseh novoodkritih oseb okuženih s HIV, in zdravljenje, če je pozitiven bodisi kvantiferonski test (angl. *Interferon gamma release assay*, IGRA), bodisi kožni tuberkulinski test (angl. *Mantoux tuberculin skin test*, TST), tudi v državah, kjer je prevalenca TB nizka (3,10). Med te države sodi tudi Slovenija. Pri nas je stanje drugačno od svetovnega povprečja – prevalenca TB je precej nižja, prav tako ta predstavlja manjše breme pri bolnikih s HIV (4). V prispevku zato navajamo tudi naše podatke, ki smo jih dobili s pregledom dokumentacije bolnikov v Sloveniji, pri okuženih s HIV, ki so razvili aktivno obliko TB.

## INTERAKCIJA HIV IN TB

HIV in TB sinergistično uničevalno delujeta na imunski sistem gostitelja in pospešujeta napredovanje obeh okužb, čeprav jasnega odgovora zakaj še nimamo. TB se prične z vstopom MTB v pljuča, kjer bacile fagocitirajo alveolarni makrofagi in Langerhansove celice, ki preko predstavitve novega antigena sprožijo aktivacijo limfocitov: celic T pomagalk (CD4+) in citotoksičnih limfocitov T (CD8+). Vendar MTB z dosedaj še neznanim mehanizmom prepreči spojitev fagosoma z lizosomom in se tako izogne predstavitvi antigena in proženju imunskega odgovora, hkrati pa se znotraj fagosoma nemoteno razmnožuje (6). Sčasoma pride do zamejitve okuženih celic s CD4+ limfociti T in do nastanka granuloma (5). To je obdobje latentne bolezni, ko je imunski sistem posameznika sposoben kontrolirati okužbo, vendar ne zmore popolnoma eradicirati povzročitelja (7). Če nato pride do porušanja integritete granuloma, pride do prehoda iz latentne v aktivno obliko bolezni z limfatomatogenim razsojem. HIV se pomnožuje tudi v makrofagih in CD4+ limfocitih T, ki tvorijo tuberkulozne granulome, in povzroča njihovo propadanje; kar se kaže z zmanjšanim deležem CD4+ limfocitov T v vzorcih, pridobljenih z bronhoalveolarno lavožo (BAL). S tem pa se ruši bariera, ki preprečuje razsoj MTB. Hkrati se v makrofagih, sočasno okuženih z MTB in HIV, zaradi povečane produkcije TNF alfa ojači pomnoževanje HIV, vse manj pa je apoptoze okuženih makrofagov (6). HIV v CD4+ celice vstopa preko koreceptorja CCR5. Ravno celice s tem koreceptorjem pa so verjetno specifične za borbo proti okužbi z MTB in v največji meri prizadete že v zgodnjih fazah okužbe s HIV, kar bi lahko razložilo povečano dovzetnost za okužbo s to bakterijo že zgodaj po okužbi s HIV (5). Hkrati pa MTB

spremeni tudi izražanje koreceptorjev, potrebnih za vstop HIV v celico iz CCR5, ki so pomembni v zgodnjih fazah bolezni, v CXCR4, ki je značilen za kasnejše faze okužbe in tako pospeši progres bolezni (6). Preko teh in še mnogih drugih, kompleksnejših mehanizmov, HIV in TB pospešita napredovanje eden drugega.

## **MANIFESTACIJE TB PRI HIV**

V nasprotju z drugimi oportunističnimi infekcijami, ki se pri osebah okuženih s HIV pojavijo kasneje v bolezni, se velik delež primerov pljučne TB pojavi, ko bolniki še nimajo povsem okvarjene imunosti (tj. več kot 200 CD4+ celic/mm<sup>3</sup>) (2). Retrospektivna študija, izvedena na več kot 20.000 Južnoafriških rudarjih v okolju z visoko prevalenco TB je pokazala, da se je število bolnikov z aktivno TB podvojilo že v prvih dveh letih po serokonverziji (8). Se pa klinična slika precej spreminja glede na imunski status - bolj prizadeta kot je imunost, pogostejše so atipične in razsejane oblike TB. Pri koncentracijah nad 200 CD4+ celic/mm<sup>3</sup> je pljučna prizadetost običajno tipična, torej z infiltrati v zgornjih pljučnih režnjih, s kavitacijami ali brez, atipične prezentacije pa so redke (2,9). Prav tako so simptomi infekcije podobni kot pri HIV negativnih. Ob slabšanju imunskega statusa pa so pogostejše predvsem zunajpljučne oblike, od katerih bolezen največkrat prizadene bezgavke (6). Verjetna razlaga za limfohematogeni razsoj TB pri napredovali imunokompromitiranosti je ta, da se z napredovanjem okužbe s HIV zmanjšuje tudi sposobnost zamejitve bolezni z granulomi, za nastanek katerih so ključne CD4+ celice (2). Pomembno je torej, da pri osebi okuženi s HIV tudi ob pojavu nespecifičnih simptomov pomislimo na atipično manifestacijo TB, še posebej če je število CD4+ celic/mm<sup>3</sup> manjše od 200. Pri HIV negativnih, obolelih za TB, je pojavnost zunajpljučne TB med bolniki 15%, pri osebah okuženih s HIV pa kar 50-70% (11). Hkrati je potrebno pri vseh bolnikih s TB, če njihovega HIV statusa ne poznamo, pomisliti na hkratno okužbo s HIV in bolnike tudi testirati, kot priporočajo tudi smernice SZO (10).

## **DIAGNOSTIKA**

Diagnostični postopki za potrditev TB so enaki neodvisno od HIV statusa. Pri osebah okuženih s HIV je potrebno rezultate interpretirati z določeno mero previdnosti in v diferencialno diagnostiko vključiti še druge oportunistične infekcije, predvsem netuberkulozne mikobakterijske, glivne (npr. aspergilozo, kriptokokoza, histoplazmozo) in bakterijske okužbe, kot tudi nekatere limfoproliferativne in rakave bolezni ter sarkoidozo (2). Običajno diagnozo TB postavimo s kombinacijo radiološke diagnostike, pregledom direktnega mikroskopskega razmaza sputuma ali drugega ustreznega vzorca in metodami pomnoževanja nukleinskih kislin, zlati standard je še vedno kultura kužnine (12). Izrednega pomena je usmerjena anamneza, kjer paciente sprašujemo ne le o prisotnosti dolgotrajnega kašlja, pač pa tudi o nočnem potenju, nehoteni izgubi teže ali vročini (13). Kot že omenjeno v prejšnjem odstavku, je tipična rentgenološka slika pri HIV bolnikih s številom CD4+ celic manj kot 200/mm<sup>3</sup> prej izjema kot pravilo, zato normalna rentgenska slika pljuč pri teh bolnikih ne izključuje TB (2). Občutljivost pregleda direktnega mikroskopskega razmaza je pri bolnikih s HIV znatno nižja – 15% namesto 50% pri HIV-, ponovno odvisno od imunskega stanja (14, 15). Pri bolnikih, pri katerih sumimo, da gre za razsejano, miliarno obliko TB, je potrebno odvzeti še druge vzorce, na primer želodčni sok, urin,

punktat ascitesa, plevralno tekočino. Odvzeti in pregledati je potrebno tudi vzorce potencialno prizadetega tkiva – pljuč, kostnega mozga, perikarda, bezgavk, jeter, kosti, sklepov, črevesja, jeter, možganov in drugih tkiv, odvisno od klinične slike. Na ta način se močno poveča občutljivost direktnega mikroskopskega pregleda (20, 21). Dokončno lahko diagnozo potrdimo ali ovržemo le s kultivacijo ustrezne kužnine, vendar je ob močnem sumu na TB pri bolniku s HIV s terapijo potrebno začeti prej, saj je kultivacija zamudna (13, 15). Zadnjih nekaj let se tudi pri HIV pozitivnih kot učinkovito diagnostično orodje uporablja Xpert MTB/RIF Assay. tudi v primeru zunajpljučne TB (19, 20). Predvsem pri imunsko zelo oslabeledih pacientih s koncentracijo CD4+ celic pod  $50/\text{mm}^3$  je izredno uporaben tudi hitri test, ki v urinu bolnika zazna prisotnost antigenov mikobakterijske stene, lipoarabinomanana (LAM). Zazna predvsem tiste bolnike, pri katerih je pričakovati hud potek bolezni in visoko umrljivost. Pri bolnikih z boljšo imunostjo je občutljivost testa znatno nižja in se uporabo pri njih zato odsvetuje (19).

Hkrati smernice svetujejo tudi testiranje vseh novoodkritih bolnikov s HIV na LTB in preventivno zdravljenje, vendar je delež testiranih bolnikov v državah z nizko incidenco TB običajno precej nizek - v belgijski študiji je zgolj 30% zdravnikov testiralo vse svoje paciente s HIV (3, 16). Za pozitiven test na latentno tuberkulozo velja pozitiven TST ali IGRA, ki mu praviloma sledi profilaktično zdravljenje (3). Zavedati se moramo, da je odstotek lažno negativnih rezultatov IGRA 20% pri bolnikih s potrjeno pljučno TB, četudi niso okuženi s HIV (22). Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z nizkim številom CD4+ celic, saj so rezultati testa še pogosteje lažno negativni. Po izsledkih nekaterih študij je zanesljivost IGRA pri bolnikih s številom celic CD4+ pod  $100/\text{mm}^3$  večja kot zanesljivost TST (17).

## **ZDRAVLJENJE**

Smernice SZO predlagajo, da je trajanje terapije proti TB pri bolnikih s HIV vsaj tako dolgo kot pri tistih brez HIV (2). Priporočila za izbiro zdravil so enaka pri okuženih s HIV kot v splošni populaciji (3). Pri bolnikih, ki prejemajo protiretrovirusno zdravljenje (PRZ) je potrebno paziti na pogoste in številne interakcije, ki jih imajo ta zdravila s tuberkulostatiki, in na neželene učinke (2). Za profilaktično zdravljenje LTB v državah z nizko prevalenco TB se priporoča 6-9 mesečno zdravljenje z izoniazidom (2).

Pri terapiji TB pri bolnikih s HIV je potrebna velika previdnost tudi zaradi pojavljanja vnetnega sindroma imunske obnove). Gre za hudo vnetno reakcijo, kmalu po pričetku terapije s PRZ, ki se lahko konča s smrtjo in ni povezana zgolj s TB, pač pa tudi drugimi oportunističnimi infekcijami (18). Po nekaterih podatkih se zaplet pojavi pri 15% bolnikov s HIV in TB, s smrtnostjo okoli 2%, še precej slabša pa je prognoza bolnikov s TB meningitisom (2,18). V splošnem gre za dve obliki tega sindroma. Prva je paradokсна, kjer je diagnoza TB ugotovljena pred uvedbo PRZ, med terapijo TB pride do kliničnega izboljšanja, po uvedbi PRZ pa se klinična slika ponovno dramatično poslabša. Druga oblika je razkrita TB (angl. unmasking), kjer se do tri mesece po uvedbi PRZ razkrije klinična slika prej nediagnosticirane TB (2,18). Zato je pomembno ob uvedbi terapije pretehtati tveganja in koristi. Pri bolnikih s številom CD4+ celic pod  $50/\text{mm}^3$  je po smernicah EACS smiselno uvesti PRZ najkasneje dva tedna po terapiji TB, če je celic več kot  $50/\text{mm}^3$  lahko z uvedbo PRZ počakamo še 8-12 tednov. Po nekaterih podatkih je morda primernejša meja  $100$  celic/ $\text{mm}^3$  (3). Trenutno velja, da so terapija izbora paradoksnega vnetnega sindroma imunske

obnove glukokortikoidi. Študija, kjer so bolniki prejeli 1.5 mg/kg prednizolona prva dva tedna in nato polovično dozo druga dva tedna, je pokazala močno skrajšan čas hospitalizacije in boljši zid zdravljenja (2).

## NAŠI PRIMERI

V zadnjih petih letih so bili v Sloveniji ugotovljeni trije primeri bolnikov s HIV, ki so zboleli za TB. V prvem primeru je šlo za dečka, ki se je z očetom preselil iz Južnoafriške republike (JAR), pri katerem je bila ugotovljena bolezen še pred prihodom v Slovenijo. Sum na TB je bil postavljen zaradi vztrajnega pokašljevanja. Deček je prejel skupno šest mesecev terapije, pet mesecev s šestimi zdravili, predpisanimi v JAR, uvedli so tudi PRZ. Opravljen je bil tudi kvantiferonski test, ki je bil negativen. Ob prihodu v Slovenijo je imel deček že visoko koncentracijo celic CD4 ( $810/\text{mm}^3$  (35%)) in nezaznaven virus, podatka o izhodiščnih CD4 pa nismo imeli.

V drugem primeru je šlo za gospoda iz Bosne in Hercegovine, ki je bil sprejet v bolnišnico kmalu po ugotovljeni okužbi s HIV. Ob pregledu nekaj dni pred sprejemom je navajal hujšanje, izgubil je 40 kg v letu dni, pogostejši kašelj, občutek povišane telesne temperature in splošno oslabelelost. Prinesel je izvide opravljenega RTG pc, ki je bil v mejah normale. V statusu ni bilo sumljivih znakov za okužbo s TB, zato je zdravnik menil, da gre za sindrom hujšanja pri HIV. Kmalu po pregledu je bil zaradi poslabšanja stanja sprejet v bolnišnico, kjer so ugotovili izrazito slab imunski status s koncentracijo CD4+ celic  $9/\text{mm}^3$ . Tekom hospitalizacije je bil opravljen kvantiferonski test, ki je bil negativen. Od radioloških preiskav je bil opravljen RTG pc, kjer so odkrili lezijo, šlo naj bi za kalciniran granulom, ter CT glave in toraksa, kjer so ugotavljali številne povečane bezgavke v mediastinumu. Opravljen je bil tudi UZ perifernih bezgavk, ki ni razkril hujše patologije, poleg tega pa tudi UZ abdomna, kjer niso ugotovili patoloških sprememb v povezavi s TB. Odvzeti so bili vzorci blata in izpirka bronha, kjer je bil mikroskopski pregled negativen, nizko pozitiven pa test pomnoževanja nukleinskih kislin. Odvzeti so bili tudi punktat ingvinalne bezgavke, večkratno aspirat traheje, transbronhialna igelna aspiracija, ki so bili vsi negativni. Zaradi pozitivnega testa pomnoževanja nukleinskih kislin v blatu in izpirku bronha so odločili za protituberkulozno zdravljenje (PTZ). Diagnoza TB je bila potrjena s kulturo aspirata traheje (2 koloniji) in blata (1 kolonija). Uvedena je bila standardna PTZ (HRZE), po uvedbi PRZ je prišlo do vnetnega sindroma imunske obnove, ki so ga zdravili z Medrolom. Med zdravljenjem so ugotavljali akutno ledvično odpoved, potreboval je hemodializo, na podlagi histološke slike biopsije ledvice je patolog ocenil, da je šlo verjetno za intersticijski nefritis povzročen z rifampicinom, ki so ga ob tem izključili. Gospod je zaključil zdravljenje po 24 mesecih terapije.

Tretji bolnik, slovenski državljan, simptomov v smislu tuberkuloze ni navajal. Sum na TB je bil postavljen ob rutinskem testiranju na LTB s kvantiferonskim testom, ki je bil pozitiven. Bolnik je imel takrat koncentracijo CD4+  $60/\text{mm}^3$ . Opravljen je bil RTG pc, kjer so ugotavljali poudarjeno konturo desnega hilusa, na UZ abdomna pa niso našli sprememb v kontekstu TB. Ob pregledu je bolnik povedal, da je opazil povečano bezgavko na vratu, ki je bila punktirana in kasneje ekscidirana. Direktni mikroskopski pregled bezgavke in test pomnoževanja nukleinskih kislin sta pokazala, da gre za TB (200 kolonij), s kulturo je bila potrjena tudi TB pljuč (5 kolonij), Gospod zaenkrat še vedno prejema PTZ.

## LITERATURA

1. Tuberculosis (TB) [Internet]. World Health Organization. 2017 [cited 15 February 2017]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
2. Lange C, Herzmann C, Gunther G. Tuberculosis (TB). In: Hoffman CK, Rockstroh J, ed. by. HIV 2015/2016 [Internet]. 1st ed. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2015 [cited 15 February 2017]. p. 354-367. Dosegljivo na: <http://www.hivbook.com>
3. GmbH B. EACS Guidelines [Internet]. Eacsociety.org. 2017 [cited 21 February 2017]. Dosegljivo na: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html#4>
4. Global tuberculosis report [Internet]. World Health Organization. 2017 [cited 21 February 2017]. Dosegljivo na: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
5. Walker N, Meintjes G, Wilkinson R. HIV-1 and the immune response to TB. *Future Virology*. 2013;8(1):57-80. 5 HIV 1 and the immune response to TB
6. Shankar E, Vignesh R, Ellegård R, Barathan M, Chong Y, Bador M et al. HIV-Myco-bacterium tuberculosis-co-infection: a 'danger-couple model' of disease pathogenesis. *Pathogens and Disease*. 2013;70(2):110-118.
7. Lin PFlynn J. Understanding Latent Tuberculosis: A Moving Target. *The Journal of Immunology*. 2010;185(1):15-22.
8. Tanoue L. How Soon After Infection With HIV Does the Risk of Tuberculosis Start to Increase? A Retrospective Cohort Study in South African Gold Miners. *Yearbook of Pulmonary Disease*. 2006;2006:293-296.
9. Keiper M, Beumont M, Elshami A, Langlotz C, Miller W. CD4 T Lymphocyte Count and the Radiographic Presentation of Pulmonary Tuberculosis. *Chest*. 1995;107(1):74-80.
10. WHO | Guidelines for treatment of tuberculosis [Internet]. Who.int. 2017 [cited 21 February 2017]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>
11. Sia IWieland M. Current Concepts in the Management of Tuberculosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(4):348-361.
12. Jakelj A., Eržen D. Zbornik predavanj. 1st ed. Ljubljana: Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Register za tuberkulozo; 2008.
13. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. Diagnosis & treatment of tuberculosis in HIV co-infected patients. *The Indian Journal of Medical Research*. 2011;134(6):850.
14. Quinco P, Buhner-Sekula S, Brandao W, Monte R, Souza S, Saraceni V et al. Increased Sensitivity in Diagnosis of Tuberculosis in HIV-Positive Patients through the Small-Membrane-Filter Method of Microscopy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(9):2921-2925.
15. WHO | Tuberculosis care with TB-HIV co-management [Internet]. Who.int. 2017 [cited 21 February 2017]. Dosegljivo na: [http://www.who.int/hiv/pub/imai/primary\\_tb/en/](http://www.who.int/hiv/pub/imai/primary_tb/en/)
16. Wyndham-Thomas C, Schepers K, Dirix V, Mascart F, Van Vooren J, Goffard J. Implementation of latent tuberculosis screening in HIV care centres: evaluation in a low tuberculosis incidence setting. *Epidemiology and Infection*. 2015;144(04):703-711.
17. Ayubi E, Doosti-Irani A, Sanjari Moghaddam A, Sani M, Nazarzadeh M, Mostafavi E. The Clinical Usefulness of Tuberculin Skin Test versus Interferon-Gamma Release Assays for Diagnosis of Latent Tuberculosis in HIV Patients: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(9):e0161983.
18. Lai R, Meintjes G, Wilkinson R. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Seminars in Immunopathology*. 2015;38(2):185-198.
19. Lawn S, Brooks S, Kranzer K, Nicol M, Whitelaw A, Vogt M et al. Screening for HIV-Associated Tuberculosis and Rifampicin Resistance before Antiretroviral Therapy Using the Xpert MTB/RIF Assay: A Prospective Study. *PLoS Medicine*. 2011;8(7):e1001067.
20. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of miliary tuberculosis [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 3 March 2017]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-miliary-tuberculosis>
21. Sharma S, Mohan A, Sharma A. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. 2017.
22. [Internet]. 1st ed. 2017 [cited 3 March 2017]. Dosegljivo na: <http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/golniski-simpozij-priporocila-za-preprecevanje-prenosa-okuzb-z-m-tuberculosis-v-zdravstvenih-ustanovah-153.pdf>

# ZDRAVLJENJE TUBERKULOZE IN LATENTNE OKUŽBE Z *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* PRI OSEBAH OKUŽENIH Z VIRUSOM HIV

Petra Svetina

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

[petra.svetina@klinika-golnik.si](mailto:petra.svetina@klinika-golnik.si)

## Izvleček:

Tuberkuloza je najpogostejša nalezljiva bolezen, katere pojavljanje v svetu še vedno narašča. Dodatno k temu pripomore še naraščanje oseb okuženih z virusom HIV. Osebe okužene z virusom HIV imajo večje tveganje za razvoj tuberkuloze. Bolezen pri njih poteka pogosteje hitreje, pogosteje z zunajpljučno prizadetostjo ali prizadetostjo več organov hkrati. Zdravljenje je enako kot pri bolnikih s tuberkulozo, ki niso okuženi z virusom HIV, je pa pogosto dolgotrajnejše, lahko se razvijejo oblike bolezni, ki so rezistentne na standardna protituberkulozna zdravila. Ob zdravljenju se pogosto pojavijo stranski učinki in neželene interakcije s protiretrovirusnimi zdravili. Prognoza bolezni pri teh bolnikih je slabša. Za preprečitev razvoja tuberkuloze se pri osebah okuženih z virusom HIV ob ugotovitvi okužbe priporoča testiranje na latentno okužbo z *M. tuberculosis* in preventivno zdravljenje latentne okužbe. Osebe okužene z virusom HIV je potrebno seznaniti z dejavniki, ki povečajo tveganje za tuberkulozo ter jih seznaniti s simptomi značilnimi za to bolezen.

Ključne besede: TB/HIV koinfekcija, zdravljenje, preventiva

## Abstract

Tuberculosis is the most common infectious disease and the incidence is increasing worldwide. Increasing numbers of HIV infected persons who are at a higher risk of tuberculosis infection contribute to the increase of tuberculosis incidence. HIV infected individuals have more frequently extra-pulmonary tuberculosis or tuberculosis that affects multiple organs. Treatment of tuberculosis in HIV infected patients is equal to the treatment of patients not infected with HIV but is more often prolonged and resistance to standard antituberculous drugs may develop. During the course of tuberculosis treatment side effects and also unwanted interactions between the drugs for tuberculosis and antiretroviral drugs develop more frequently. Prognosis of tuberculosis in HIV positive patients is worse. To prevent tuberculosis, testing of HIV infected persons for latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* and prophylactic treatment of latent tuberculosis infection are recommended. We need to inform HIV infected persons of the factors that increase the risk of tuberculosis and the symptoms characteristic for tuberculosis.

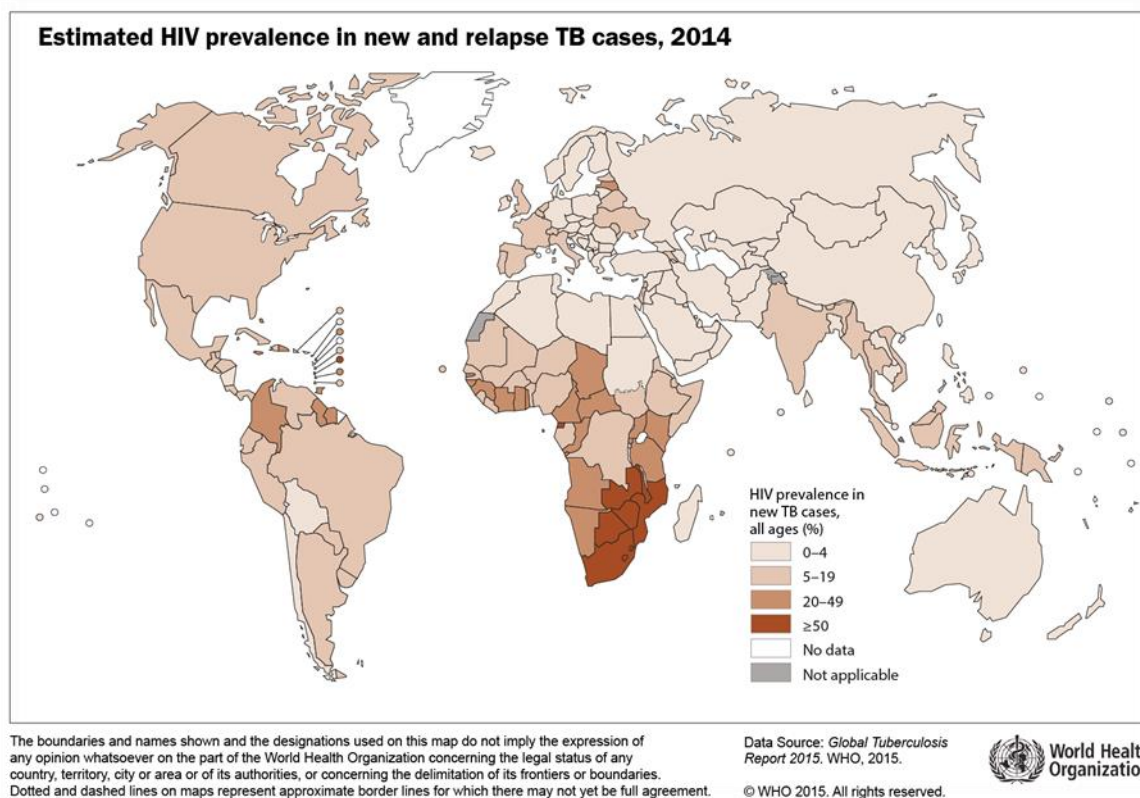
Key words: TB/HIV coinfection, treatment, prevention



## TUBERKULOZA IN OKUŽBA Z VIRUSOM HIV

Tuberkuloza (TB), kot najpogostejša nalezljiva bolezen, predstavlja še vedno velik zdravstveni problem, kljub vsem aktivnostim, ki so se v zadnjih dveh desetletjih izvajale za upad števila primerov te bolezni v svetu. Za dodatni neuspeh izvajanih aktivnosti, so pripomogle še situacije kot so porast neobčutljivih sevov mikobakterij na protituberkulozna zdravila, masivna migracija prebivalstva iz predelov z višjo incidenco bolezni in porast okuženosti oseb z virusom HIV v svetu, zlasti v določenih predelih.

V letu 2015 smo, tako kot že nekaj let prej, ugotovljali porast primerov bolezni, porast pojavljanja rezistentnih oblik bolezni, porast TB/HIV koinfekcij in porast umrljivosti bolnikov s TB. Leta 2015 je bilo na novo ugotovljenih 10.4 milijone primerov TB, od tega jih je bilo 12% sočasno okuženih z virusom HIV. Zaradi TB ali njenih posledic jih je umrlo 1.8 milijona, od tega 400 000 oseb s TB/HIV koinfekcijo, tako da TB še vedno sodi med 10. najpogostejših vzrokov smrti.



Osebe ki so okužene z virusom HIV imajo 25-30% večje tveganje za razvoj TB. Praviloma do razvoje TB pride v prvih dveh letih po okužbi z virusom HIV, klinična slika in razširjenost bolezni sta odvisni od imunskega statusa bolnika, pogosteje so prisotne zunajpljučne oblike bolezni, v primerih zelo oslabiljenega imunskega statusa gre praviloma za razširjene oblike bolezni. Zdravljenje TB pri osebah okuženih z virusom HIV poteka pogosteje s pojavom več stranskih učinkov protituberkuloznih

zdravil in z več interakcijami protituberkuloznih zdravil s protiretrovirusnimi zdravili ali z ostalimi zdravili. Prognoza bolezni je v primerjavi z bolniki s TB, ki niso okuženih z virusom HIV, slabša (35% umrljivost).

## **PRIPOROČILA:**

### 1. Priporočila za obravnavo TB bolnikov:

Zaradi naraščanja TB/HIV koinfekcij je ECDC pred leti priporočil testiranje vseh TB bolnikov na okužbo z virusom HIV, neglede na rizične dejavnike, obliko bolezni, starost ali spol bolnika. Priporoča se, da se bolnike s TB ob začetku zdravljenja s protituberkuloznimi zdravili testira na okužbo z virusom HIV in v kolikor je rezultat pozitiven, se bolnika usmeri na pregled k specialistu infektologu, ki obravnava osebe okužene z virusom HIV. Nadaljnjo zdravljenje in vodenje TB/HIV bolnika poteka timsko – bolnika vodita pulmolog oz. internist z dodatnim znanjem iz TB in infektolog.

### 2. Priporočila za obravnavo oseb okuženih z virusom HIV:

Slovenija sodi med države z nizko incidenco, za katere se priporoča testiranje posameznih skupin prebivalstva na latentno okužbo z *Mycobacterium tuberculosis* (LTBO). Med te skupine prebivalstva sodijo tudi osebe okužene z virusom HIV. Priporoča se testiranje vseh oseb okuženih z virusom HIV na LTBO. Praviloma se za testiranje uporabljajo IGRA testi, saj imajo večjo specifičnost in senzitivnost kot kožni tuberkulinski test. Ob dokazani LTBO pri teh osebah je potrebno preventivno zdravljenje, praviloma s kombinacijo rifampicina in izoniazida 3 mesece, redko se predpiše druga shema preventivnega zdravljenja. Tekom preventivnega zdravljenja je potrebno redno spremljanje, saj lahko pride do pojava resnih stranskih učinkov ali interakcij s protiretrovirusnimi zdravili. Preventivno zdravljenje uvede in vodi pulmolog oz. internist z dodatnim znanjem iz TB.

Pri osebah okuženih z virusom HIV brez dokazane LTBO in pri osebah, ki so zaključile preventivno zdravljenje, je potrebno redno spremljanje in v primeru pojava simptomatike sumljive za TB, je potrebna takojšnje diagnostika TB in odvzemi ustreznih kužnin.

## LITERATURA:

3. Košnik M, Svetina P, Žolnir Dovč M, Stariha J. Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Nacionalni program za tuberkulozo, Slovenija. Dostopno 25.10.2016 na URL: [http://www.klinika-golnik.si/uploads/klinikagolnik-files/program\\_obvladovanje\\_tb.pdf](http://www.klinika-golnik.si/uploads/klinikagolnik-files/program_obvladovanje_tb.pdf).
4. ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance in Europe 2015. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2015.
5. Svetina P. Izzivi pri nadzoru tuberkuloze v državi z zelo nizko incidenco tuberkuloze. In: Svetina P, Košnik M, Marčun
6. Global tuberculosis report [Internet]. World Health Organization. 2017 [cited 21 February 2017]. Dosegljivo na: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
7. CDC – Centres for Disease Control and Prevention. Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR 2005; 54:43.

# PRESENTATION OF GOOD TREATMENT OF TB PATIENTS

Sejdinovic Rifat, Jusufovic Edin, Cerovac Anis  
Opča bolnica Tešanj, BIH

Tuberculosis is diagnosed by clinical presentation, imaging studies, molecular biologic diagnostic studies and results of microbiologic investigations. Recommendation is to check human immunodeficiency virus (HIV) status of every patient. Aim of TB Treatment: Cure the patient of TB, prevent death from active TB or its latent effects, prevent relapse of TB, decrease transmission of TB to others and prevent the development of acquired resistance.

Fundamental Responsibility and Approach in TB Treatment: Assure that appropriate regimen is prescribed by MOs, ensure successful completion of therapy (adherence), utilize directly observed therapy (DOT) as standard-of-care.

Standard Treatment Regiment in initial phase: standard four drug regimens (INH, RIF, PZA, EMB) for 2 months, continuation phase: additional 4 months. High dose Rifampicin or Rifabutin should be used in case of low level rifampicin-resistance. In case of low level isoniazid-resistance, high dose of Isoniazid should be used. Moxifloxacin or Levofloxacin are used if there is no later generation fluoroquinolone-resistance and in case of later generation fluoroquinolone is used Bedaquiline. The second-line injectable drug, should be also used, and Capreomycin could used before Amikacin. Furthermore, Prothionamid, Cycloserine, p-aminosalicylic acid or Linezolid should used as combi. Adding Meropenem/Clavulanic acid, Clofazimine and/or Delamanid if necessary is possible, as well as adding Pyrazinamid and Ethambutol to all regiments if suggested by DST (not counted).

Conclusions (Take home message): Bedaquiline/Delamanid: Emergence of of resistance mycobacteria, the future of TB medicine will be personalised, high Multi/Extensively Drug Resistance cure rates possible.

**KAKOVOSTNA DIAGNOSTIKA  
TUBERKULOZE IN RESPIRATORNIH  
OKUŽB**

**QUALITY DIAGNOSTICS OF TB AND  
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS**

# ZDRAVSTVENA OSKRBA BOLNIKA S PLJUČNICO

Maruša Ahačič, Dane Lužnik  
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik,  
[marusa.ahacic@klinika-golnik.si](mailto:marusa.ahacic@klinika-golnik.si); [dane.luznik@klinika-golnik.si](mailto:dane.luznik@klinika-golnik.si)

## POVZETEK

Pljučnica je pogosta bolezen, zaradi katere so bolniki hospitalizirani. Pomembno je, da pri vseh hospitaliziranih bolnikih izvajamo ukrepe glede na stopnjo bolezni. Bolniku je potrebno pogosto merjenje vitalnih funkcij, beleženje natančne tekočinske bilance in diureze, lajšanje plevritične bolečine. Pomembna je pravilna in čimprejšnja oddaja kužnin za mikrobiološko diagnostiko ter čimprejšnja aplikacija antibiotika. Pri zagotavljanju zdravstvenih storitev pacientom igrajo pomembno vlogo tudi medicinski laboratoriji. Laboratorijske storitve morajo biti kakovostne, kar laboratorij doseže z ustreznim sistemom kakovosti, s čimer zmanjša možnost nastanka napak kadarkoli od odvzema vzorca do izdaje izvida.

## ABSTRACT

Community acquired pneumonia is a common disease and a reason for hospitalisation of patients. It is important that all hospitalised patients get treatment appropriate for the stage of the disease. Patients need often measurements of vital functions, accurate recordings of fluid balance and diuresis, relief of pleuritic pain. Transport of samples for microbiological diagnostics and application of the antibiotic should be correct and rapid. Medical laboratories play an important role in providing health services to patients. Laboratory services must be of high quality, which laboratory should achieve with a relevant quality control system, thereby reducing the possibility of errors at any time from sampling to reporting of results.

## UVOD

Pljučnica je vnetje pljučnega parenhima zaradi okužb z različnimi povzročitelji. Obstaja več kot 100 možnih povzročiteljev pljučnice (bakterije, virusi, glivice in paraziti). Pljučnice delimo glede na okoliščine, v katerih je bolezen nastala, na doma pridobljene pljučnice, pljučnice pri osebah z okvarjeno imunostjo, aspiracijske pljučnice in v bolnišnici pridobljene pljučnice (Eržen, 2005; File, 2008).

Glede na težo pljučnice se lahko bolniki zdravijo doma ali v bolnišnici.

Pri hospitaliziranih bolnikih je pomemben dober nadzor bolnika. Medicinske sestre se pogosto srečujejo z bolniki s pljučnico, zato je izrednega pomena, da so seznanjene s pravilno obravnavo takšnega bolnika.

Pri zagotavljanju zdravstvenih storitev pacientom igrajo pomembno vlogo tudi medicinski laboratoriji. Zdravniki se na laboratorijske izvide zanašajo pri postavitvi diagnoze bolezni in za izbiro ustrezne terapije. Poskrbeti je treba, da so laboratorijske storitve kakovostne. To laboratoriji dosežejo z ustreznim sistemom kakovosti, s čimer zmanjšajo možnost nastanka napak kadarkoli od odvzema vzorca do izdaje izvida.

## ZDRAVSTVENA OSKRBA OB PLJUČNICI

Klinično sliko pljučnice sestavljajo povišana telesna temperatura, mrzlica, kašelj z izmečkom ali brez, gnojnost izmečka, dispneja in plevritična bolečina. Starostniki in

imunsko oslabele osebe imajo pogosto v ospredju nerespiracijske simptome: zmedenost, psihične motnje, splošno oslabeledost, bruhanje, poslabšanje kronične bolezni (KOPB, sladkorna bolezen, srčno popuščanje, kronična ledvična insuficienca). Za vse bolnike je izredno pomemben počitek. Pomembno je, da čimprej ob sprejemu bolnika začnemo izvajati ukrepe (Mušič et al, 2010; File, 2008).

Antibiotično zdravljenje moramo začeti čim prej po postavitvi diagnoze pljučnice, bolnik naj bi prvi odmerek antibiotika prejel po možnosti v dveh urah po postavitvi diagnoze. Pomembno je, da pred aplikacijo prve doze antibiotika odvezamemo čim več kužnin, ki jih pošljemo v nadaljnjo analizo za identifikacijo povzročitelja in usmerjenega antibiotičnega zdravljenja (Woodhead et al., 2005; Carbonara et al, 2008).

Za čim boljše vodenje bolnika je izredno pomembno merjenje vitalnih funkcij. Potrebno je spremljanje delovanja krvnega obtoka, krvni tlak in frekvenco pulza v prvih 48 urah merimo pogosteje, kasneje glede na stanje bolnika. Krvni tlak in pulz pogosteje merimo pri bolj ogroženih bolnikih, najbolj ogroženi bolniki pa potrebujejo 24 urni nadzor v intenzivni enoti (Mušič et al, 2010).

Poskrbeti je potrebno za zadovoljivo oksigenacijo, merjenje frekvence in dinamike dihanja ter nasičenosti arterijske krvi s kisikom. Glede na izvide, bolniku apliciramo kisik po naročilu zdravnika.

Zelo pomembno je tudi pogostejše merjenje telesne temperature in zniževanje, kadar je le-ta zelo povišana. Glede na smernice temperature do 39 stopinj Celzija praviloma ne znižujemo z antipiretiki, ker hitra nihanja temperature bolnika še dodatno izmučijo.

Pri hospitaliziranih bolnikih lahko pričakujemo stabilizacijo vitalnih funkcij v 48 urah po sprejemu in začetku zdravljenja, padec telesne temperature in zmanjšanje potrebe po dodatnem dajanju kisika ter normalizacijo frekvence dihanja.

Poskrbeti je treba za zadovoljivo hidracijo in merjenje diureze. Bolnik dodatno izgublja tekočino zaradi povišane telesne temperature, povišane frekvence dihanja in s kašljem. Zato je pomembno natančno spremljati bilanco vnosa in izgube tekočin v prvih dveh do treh dneh. V primeru nezadovoljive hidracije, nižje diureze in nižjega krvnega tlaka bolniku apliciramo predpisano infuzijo. Bolnikom večkrat dnevno ponudimo tekočino (Mušič et al, 2010).

Pogosto se pri bolnikih s pljučnico pojavlja tudi bolečina, ki jo je potrebno zdraviti. Plevritično bolečino je treba omiliti, saj lahko povzroči hipoventilacijo in posledično hipoksemijo (Mušič et al, 2010).

Eden od vodilnih simptomov pri bolnikih s pljučnico je kašelj, ki ga ne smemo zavirati, Ob pljučnicah agresivna respiratorna fizioterapija ni priporočljiva, lahko pa bolnik izvaja dihalne vaje za preprečevanja hipoventilacije (Mušič et al, 2010).

Bolniki v času hospitalizacije zaradi pljučnice mirujejo, zato je pomembno preprečevanje trombembolije z nizkomolekularnim heparinom in zgodnja mobilizacija (Mušič et al, 2010).

Ob sprejemu bolnika s pljučnico je smiselno narediti oceno prehranjenosti, s katero ugotovimo prehranske navade bolnika v domačem okolju in stanje prehranjenosti bolnika. Kadar pri bolniku ugotovimo nevarnost za prehrambeni deficit, opravimo tudi natančno prehransko oceno in temu sledi prehranski načrt. Bolniki s pljučnicami imajo pogosto pridružene bolezni, zato je pomembno, da se pri pripravi prehranskega načrta upošteva tudi prehranska priporočila za ta obolenja. Prehranska obravnava mora biti zato individualna in jo opravi klinični dietetik. Bolnik naj uživa primerno kalorično in lahko prebavljivo hrano (Benedik in Kosten, 2015; Mušič, 2010).

Večina bolnikov okreva kmalu po začetku zdravljenja z ustreznim antibiotikom. Zmanjšajo se simptomi in znaki bolezni in laboratorijski kazalci akutne okužbe. Nekateri simptomi lahko vztrajajo tudi dlje. Telesna temperatura se normalizira v 3 dneh, kašelj, utrujenost in plevritična bolečina minejo po 14 dneh, pri nekaterih tudi do enega meseca (Klemen, 2010).

## **KAKOVOSTNA DIAGNOSTIKA**

Zaradi velikega vpliva izvidov medicinskih laboratorijev, sta kakovost laboratorijskega testiranja in sporočanja rezultatov izredno pomembna. Po nekaterih podatkih pri več kot 70% zdravniških odločitev pomagajo podatki iz laboratorijskih izvidov (Kaushik, Green, 2014). Zaradi vedno večje osredotočenosti na kakovost in zavedanja, da rezultati iz kliničnih laboratorijev neposredno vplivajo na terapijo bolnikov, je prednostna naloga kliničnih laboratorijev zmanjševanje števila napak in vpeljava sistema kontrole kakovosti.

Za kakovost laboratorijskega testiranja je potrebno dobro poznati celoten proces od naročanja preiskave do interpretacije izvida, ugotoviti, v katerih fazah prihaja do napak in postaviti sistem kakovosti, ki te napake preprečuje. Vsako testiranje lahko razdelimo na 3 korake:

1. Predanalitična faza: naročilo testa, identifikacija bolnika in vzorca, odvzem vzorca, transport, sprejem vzorca v laboratorij in obdelava vzorca.
2. Analitična faza: testiranje vzorca
3. Poanalitična faza: sporočanje rezultatov testa in njihova interpretacija, hranjenje vzorca in ponovno testiranje, če je potrebno.

Napake medicinskega laboratorija vodijo v povečanje stroškov zdravljenja in zmanjšano bolnikovo zadovoljstvo. Med take napake sodijo vse napake, ki nastanejo med celotnim procesom, od naročanja testa do poročanja rezultatov. Vsaka napaka med laboratorijskim delom vpliva na nego bolnika, vključno s ponovljenim odvzemom vzorcev in zamudo pri sporočanju rezultatov.

Čeprav se napake lahko pojavijo pri katerikoli od treh faz testiranja, študije kažejo, da se kar 46% do 68,2% napak zgodi med predanalitično fazo (Hawkins, 2012). Zaradi pomembnega napredka pri avtomatizaciji laboratorijskih aparatov in osredotočanja na notranje in zunanje kontrole kakovosti se je število napak med analitično in poanalitično fazo občutno zmanjšalo. Tako predanalitična faza zaradi svoje kompleksnosti in velikega števila korakov, ki so potrebni, da vzorec pravilno prispe v laboratorij, ostaja kritičen del laboratorijskega testiranja. Napake v tej fazi pogosto vplivajo tudi na analitično in poanalitično fazo.

Najpogosteje nastanejo napake v predanalitični fazi zaradi neprimerne ravnanja z vzorci med različnimi procesi:

- Pred odvzemom vzorca:
  - o Zahtevan neprimeren test ali pravilen test ni naročen.
  - o Napaka pri identifikaciji bolnika.
  - o Nezdostna priprava bolnika na odvzem vzorca.
  - o Nezdostno zbiranje bolnikovih podatkov (katera zdravila jemlje, ipd.).
- Med odvzemom vzorca:
  - o Neprimerna količina vzorca.
  - o Strjevanje ali hemoliza krvi zaradi napačnega mešanja epruvete.
  - o Neprimerna posodica za vzorec.
  - o Kontaminacija vzorca.



- Napačen vrstni red odvzema.
- Po odvzemu vzorca:
  - Napaka pri označevanju vzorca.
  - Napačni pogoji transporta in shranjevanja vzorca (čas in temperatura).
  - Neprimeren čas in hitrost centrifugiranja.

Medicinski laboratorij igra pri kontroli kakovosti celotnega procesa testiranja ključno vlogo. H kakovosti prispeva s svojim sistemom kakovosti, ki vključuje spremljanje kazalnikov kakovosti, sistematične dnevne nadzore, preverjanja, standardizacijo, avtomatizacijo, laboratorijski informacijski sistem in kontrolo kakovosti samega testiranja.

V zadnjih letih postaja pomembna strategija preprečevanja oz zmanjševanja napak uvajanje različnih programov kontrole kakovosti, npr. standarda ISO 15189:2012, ki velja za medicinske laboratorije in vsebuje zahteve za kakovost in kompetentnost (Englezopoulou, 2016). Zasnovan je za vzpostavljanje sistema kakovosti medicinskih laboratorijev, presojo njihove lastne usposobljenosti in za uporabo akreditacijskih organov pri presoji usposobljenosti medicinskih laboratorijev. Standard opredeljuje vse tri faze celotnega procesa testiranja in prepozna potrebo po ocenjevanju, spremljanju in izboljševanju vseh postopkov in procesov v vseh fazah procesa testiranja.

Posebej podrobno pokriva predanalitično fazo, saj zahteve za sistem kontrole kakovosti vsebujejo 23 točk, ki opisujejo transport, odzem in ravnanje z vzorci, podajanje rezultatov, komunikacijo in ostale stike z bolniki, zdravstvenim osebjem, referenčnimi laboratoriji in dobavitelji. V programu nadzora opisuje kalibracijo in delovanje inštrumentov, reagentov in aparatov. Standard zahteva tudi zapise za vse postopke in ravnanja ob kritičnih dogodkih.

Odprava vseh predanalitičnih napak ni mogoča, vendar upoštevanje dobrih praks, ustrezno izobraževanje in pravilno ukrepanje za zagotavljanje kontrole kakovosti lahko močno zmanjša njihovo pojavnost. Ustrezno obvladovanje napak zahteva celovit pristop in sodelovanje osebja različnih oddelkov, ki sodelujejo pri posamezni fazi testiranja, saj veliko izborov napak ni pod neposrednim nadzorom laboratorijskega osebja.

## **ZAKLJUČEK**

Pljučnica je pogosta, vnetna bolezen pljuč, za katero lahko zboli vsak. Bolezen lahko poteka v hujših oblikah, pri katerih je potrebno bolnika hospitalizirati. Izredno pomembno je, da medicinske sestre poznajo in razumejo ukrepe, ki so potrebni pri obravnavi bolnika s pljučnico. Zdravstveno osebje se mora zavedati pomena enotne in čimbolj varne obravnave bolnika. V oskrbi je izredno pomembno sodelovanje in razumevanje različnih sodelavcev, zdravnikov, medicinskih sester, laboratorijskih sodelavcev, farmacevtov, kajti v slogi je moč, rezultat pa je zadovoljen in dobro oskrbljen bolnik.

## LITERATURA:

1. Benedik B in Kosten T. Prehranska ocena bolnika s pljučnico. In: S. Kadivec, ed. Golniški simpozij 2015: zbornik predavanj- program za medicinske sestre in tehnike zdravstvene nege. Bled, 2.-3.oktober 2015. Golnik: Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 128-33.
2. Carbonara S, Stano F, Scotto G, Monno L& Angarano G. The correct approach to community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: review of current guidelines. *New microbiologica*, 2008; 31: 1-18.
3. Englezopoulou A, Kechagia M, Chatzikiriakou R, Kanellopoulou M, Valenti M, Masedu F. Pre Analytical Errors as Quality Indicators in Clinical Laboratory. *Austin J Public Health Epidemiol*. 2016, 3: 5.
4. Eržen R. Pljučnice. In: Kocijančič A, Štajer D, Mrevlje F. *Interna medicina*, 3. izdaja. Ljubljana: Založba Littera Picta; 2005. p. 354–60.
5. File TM. Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia in adults, 2008. Dostopno na: [http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?9/8/9359?source=see link](http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?9/8/9359?source=see_link) (5.3.2017)
6. Hawkins R. Managing the Pre- and Post-analytical Phases of the Total Testing Process. *Ann Lab Med*. 2012, 32:5-16.
7. Kaushik N,. Green S. Pre-analytical errors: their impact and how to minimize them. *Medical Laboratory observer*, 2014.
8. Ilemen M. Kakovost zdravljenja bolnikov z infekcijskimi boleznimi dihal. Raziskovalna naloga. Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, Katedra za družinsko medicino, 2010.
9. Mušič E, Osolnik K, Tomič V, Eržen R, Košnik M et al. Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja, 2010). *Zdrav Vestn* 2010; 79: 245–64.
10. Slovenski inštitut za standardizacijo. *Medicinski laboratoriji – Zahteve za kakovost in kompetentnost (ISO 15189:2012)*. 2013.
11. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. European Respiratory Society Task Force in collaboration with the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Eur Respir J* 2005; 26 (suppl 6): 1138-180.

# VPLIV PREDANALITSKIH DEJAVNIKOV NA REZULTATE PREISKAV

Eva Sodja, Barbara Zadnik  
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik  
[eva.sodja@klinika-golnik.si](mailto:eva.sodja@klinika-golnik.si), [barbara.zadnik@klinika-golnik.si](mailto:barbara.zadnik@klinika-golnik.si)

**Ključne besede:** *Mycobacterium tuberculosis*, induciran izmeček, spontan izmeček, plevralna tekočina

## Uvod

Predanalitski dejavniki, ki zajemajo odvzem, pripravo, hranjenje in transport kužnine, bistveno vplivajo na delo v laboratoriju, postavitve pravilne diagnoze tuberkuloze (TB) in mikobakterioz (NTM) in se nenazadnje dotikajo tudi finančnega področja. Zaposleni, ki rokujejo s kužninami morajo imeti zadostno znanje in se zavedati, da je kužnina »orodje«, ki bolnika pripelje do ustreznega zdravljenja.

Posamezne odvzeme in nadaljnje preiskave v laboratoriju sicer odredi zdravnik, vendar ima medicinska sestra »na poti od bolnika do laboratorija« pomembno vlogo. Poznati mora načine odvzema in priprave posameznih kužnin, kako le-te hraniti in jih pošiljati v laboratorij.

## Induciran izmeček

Induciran izmeček je najboljša kužnina za dokazovanje pljučne TB in pljučne mikobakterioze. Indukcijo izmečka sme izvajati usposobljeno osebje ob uporabi osebne respiratorne zaščite (respirator FFP3) izključno v komori za indukcijo s HEPA filtri in lokalno ventilacijo navzven. Pri indukciji izmečka nastaja ogromno potencialno kužnega aerosola, zato indukcija izven komore predstavlja veliko nevarnost za prenos bacilov TB. Pomembna je priprava bolnika na sam postopek, ki mora vsebovati razlago pomena oddaje kakovostne kužnine.

Pri samem postopku bolnik inhalira različno koncentrirano raztopino natrijevega klorida, kar omeči sluz v pljučih, da se lažje izkašlja. Potrebni so večkratni intervali kašljanja. Oddati mora vsaj 3 ml kvalitetnega izmečka (najboljši je jutranji), ki ga izkašlja iz pljuč. Za lažjo presojo zadostne količine izmečka, si lahko posodico za vzorec označimo na **3 ml**.

Prav tako je potrebno vedeti, da obstajajo številna stanja, ki si predstavljajo **kontraindikacijo** za indukcijo (hemoptize, nepojasneni nedavni kolapsi, terapija s kisikom, astma, ipd.) in stanja kadar je manjša zmožnost bolnika, da pri indukciji sodeluje (naglušnost, slabo/nepokretnost, nerazumevanje jezika, ipd.). V teh primerih se poslužujemo drugih načinov pridobivanja kužnine (npr. aspirat zgornjih dihal).

## Spontan izmeček

Spontan izmeček običajno odda bolnik, kadar obstajajo za indukcijo kontraindikacije, ko bolnik ni sposoben indukcije in ko imamo že potrjeno direktno pozitivno pljučno TB in bi s tem obstajala večja možnost prenosa okužbe.

Pomembno je, da medicinska sestra bolnika pouči kako izmeček oddati in mu dati ustrezen čas. Bolniki, ki oddajajo spontane izmečke potrebujejo več **spodbude in nadzora** (npr. nimajo respiratornega infekta, pa se morajo kljub temu izkašljati). Na kvaliteto vzorca vpliva priprava bolnikove ustne votline (izpiranje ust z navadno vodo, prisotnost zobne paste, hrane, ipd.). Bolniku za lažjo orientacijo zadostne količine

izmečka označimo zbirno posodico na zahtevano **količino 3 ml**. Bolnik se zaradi možnosti prenosa okužbe ne sme izkašljevati v zaprtih prostorih. Najbolje, da izmeček odda na prostem ali v prostoru, ki ga je mogoče temeljito prezračiti navzven.

### **Plevralni izliv**

Plevralni izliv v poteku TB je posledica infiltracije plevralnega prostora z antigeni ali bacili *Mycobacterium tuberculosis*. Izolacija *M. tuberculosis* iz tuberkuloznega plevralnega izliva je bistvenega pomena za potrditev diagnoze TB in uspešnega zdravljenja, ki temelji na testu občutljivosti za različna protituberkulozna zdravila.

Osamitev *M. tuberculosis* iz različnih kliničnih vzorcev, ne samo iz plevralne tekočine, v čisti kulturi je zahtevna zaradi počasnejše rasti bacilov in posledično dolge kulture. Tradicionalno mikrobiološko potrjevanje bacilov *M. tuberculosis* vključuje mikroskopski pregled za acido- in alkoholorезistentne bacile (ARB) in mikrobiološke preiskave vzorcev z začetno inokulacijo različnih gojišč, ki podpirajo njihovo rast (npr. tekočega gojišča MGIT (angl. Mycobacteria Growth Indicator Tube) in trdnih gojiščih na osnovi jajc kot sta Lowenstein-Jensen in Stonebrink).

Z mikroskopskim pregledom vzorcev plevralne tekočine so odkrili bacile TB v manj kot 5% primerov, medtem ko ima osamitev mikobakterij na gojiščih občutljivost nižjo od 60%, s pojavom rasti bacilov *M. tuberculosis* tudi do dveh mesecev (ECDC, 2011).

Medicinska sestra odvzame vzorce plevralne tekočine v epruvete s heparinom na predhodno razkuženem mestu odvzema, s čimer se zmanjša verjetnost kontaminacije vzorca z drugimi mikroorganizmi.

Možnost pozitivne kulture iz plevralne tekočine lahko povečamo tako, da odvezamemo večjo količino plevralnega izliva, ki ga v laboratoriju koncentriramo s centrifugiranjem, ali s pregledom več različnih vzorcev plevralne tekočine. Glede na smernice Evropskega centra za preprečevanje in nadzor bolezni (ECDC, 2011) je potrebno odvzeti največji možni volumen plevralne tekočine. V Laboratoriju za mikobakterije Univerzitetne klinike Golnik priporočamo minimalni volumen plevralne tekočine **vsaj 10 ml**.

V smernicah ECDC je prav tako zapisano, da transportno gojišče, kraj cepljenja, in vrsta inokulacijskega gojišča vplivajo na izplen rasti mikobakterij. Glede na to, je najboljša izbira inokulacija plevralne tekočine ob bolnikovi postelji v tekoče gojišče, ki podpira rast *Mycobacterium spp.* Kot enakovredno alternativo priporočajo (in te smernice povzema tudi naš laboratorij) odvzem plevralne tekočine v **epruvete s heparinom**, ki se uporabljajo za transport vzorcev do laboratorija in preprečujejo tvorjenje krvnih strdkov, v katere bi se lahko ujele mikobakterije.

### **Raziskovalni del**

Analizirali smo vse inducirane izmečke (n=307) sprejete v obdobju med 1.9.2016 in 30.11.2016 in vse spontane izmečke (n=391) sprejete v obdobju od 1.9.2016 do 30.9.2016 v Laboratoriju za mikobakterije Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Podatke smo pridobili iz podatkovne baze MBL. Kot kriterij ustreznosti vzorca smo upoštevali količino poslani kužnine, ki naj bo po navodilih laboratorija vsaj 3 ml.

V našo študijo smo vključili tudi vzorce plevralne tekočine, ki so bili zbrani in poslani v Laboratorij za mikobakterije v 10-letnem obdobju (od januarja 2007 do decembra 2016). Podatki o količini plevralne tekočine, rezultate mikroskopije in kulture smo prav tako pridobili iz podatkovne baze MBL.

## Rezultati

Ugotovili smo, da je bilo količinsko ustreznih 96,1 % poslanih induciranih izmečkov. V 12 (3,9 %) primerih je bilo poslanih kužnine 2 ml ali manj, od tega 6 primerov poslanih znotraj Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik, preostalih 6 pa iz zunanje ustanove.

V Laboratorij za mikobakterije Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik je bilo poslanih količinsko ustreznih le 74,1 % poslanih izmečkov. V 101 (25,9 %) primeru je bila poslana neustrezna količina kužnine. Skoraj v polovici primerov (49) je bila poslana količina 1 ml ali manj. Iz zunanjih ustanov je bilo poslanih 55,5 % iz Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik pa 45,5% vseh neustreznih vzorcev.

Skupno je bilo vključenih 10384 vzorcev plevralne tekočine. 201 (1,94%) vzorec plevralne tekočine je bil pozitiven za rast *M. tuberculosis*; od tega je bilo le 5 (0,05%), vzorcev že mikroskopsko pozitivnih. V letu 2007 je znašala povprečna količina plevralne tekočine 10,9 ml. Količina se je tekom desetih let postopno povečevala in je v letu 2016 znašala že 14,3 ml. Povprečni volumen pozitivnih plevralnih tekočin je bil višji v primerjavi z negativnimi; razlika med pozitivnimi in negativnimi plevralnimi tekočinami je bila največja v letu 2015, ko je bil povprečni volumen pozitivne plevralne tekočine 50,5 ml in povprečni volumen negativne plevralne tekočine 16,3 ml.

## Razprava

Glede na rezultate analize zbranih podatkov lahko rečemo, da smo pri odvzemu inducirane izmečka precej bolj uspešni kot pri odvzemu spontanizmečkov. Visok odstotek ustreznosti vzorcev lahko pripišemo tudi neposrednemu nadzoru medicinske sestre ob sami indukciji.

Analiza podatkov v zvezi s spontanizmečki je pokazala bistveno slabše rezultate, saj je bilo kar slabih 26% izmečkov količinsko neustreznih. Slabi rezultati so lahko posledica pomanjkljivega podajanja navodil kako naj se bolnik izkašlja, odločitev za druge načine odvzema kužnine, kot je aspirat zgornjih dihal in/ali pomanjkljivega nadzora količine kužnine ob pošiljanju. Možno je tudi, da bolniki oddajajo kužnino sami in jo preko pošte pošljejo v laboratorij.

Rezultati naše študije prav tako potrjujejo, da je volumen plevralne tekočine odvzete za mikrobiološko preiskavo v laboratoriju pomemben predanalitski dejavnik. V vseh vzorcih odvzetih iz primarno sterilnih mest je pričakovano število bacilov TB nizko. Prav zato je potrebno za mikrobiološko preiskavo in potrditev okužbe z bacili tuberkuloze odvzeti čim večji možni volumen plevralne tekočine.

## Zaključek:

Številni predanalitski dejavniki pomembno vplivajo na rezultate mikrobioloških preiskav in posledično na samo diagnostiko tuberkuloze in ostalih mikobakterioz. Ker je število mikobakterij v kužnih vzorcih običajno nizko, pogosto pa jih spremljajo še številni drugi mikroorganizmi (npr. normalna flora), sta ključna dejavnika predvsem ustreznost količina in kakovost kužnine. Poleg tega so seveda pomembni še številni drugi predanalitski dejavniki (npr.: odzem, temperatura hranjenja kužnih vzorcev, ipd.), katerih smo se v tem prispevku dotaknili le na kratko. Pomembno vlogo pri zavedanju vpliva predanalitskih dejavnikov nosijo zdravstveni delavci (zdravniki, medicinske sestre), ki rokujejo s samimi kužnimi vzorci, in nenazadnje tudi laboratorijsko osebje, ki lahko predvsem posredno vpliva z ustreznim opozarjanjem in poučevanjem.

## Literatura

1. Cheng AF, Tai VH, Li MS, Chan CH, Wong CF, Yew WW, Hui M, Chan CY, Lee JC. Improved recovery of Mycobacterium tuberculosis from pleural aspirates: bedside inoculation, heparinized containers and liquid culture media. Scand J Infect Dis. 1999;31(5):485-7.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Mastering the basics of TB control: Development of a handbook on TB diagnostic methods. Stockholm: ECDC, 2011.
3. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. Respirology. 2010;15(3):451-8
4. McGrath EE, Anderson PB. Diagnostic tests for tuberculous pleural effusion. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29(10):1187-93.
5. McGrath EE, Warriner D, Anderson PB. Pleural fluid characteristics of tuberculous pleural effusions. Heart Lung. 2010;39(6):540-3.
6. Navodila za odzem in transport kužnin za laboratorijsko diagnostiko tuberkuloze in ostalih mikobakterioz. Dostopno na : <http://www.klinika-golnik.si/dejavnost-bolnisnice/klinicna-dejavnost/laboratorijska-dejavnost/navodila-za-odzem-in-transport-kuznin.php> (1.3-.2017).
7. Seibert AF, Haynes J Jr, Middleton R, Bass JB Jr. Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience. Chest. 1991;99(4):883-6.
8. Self- Study modules on Tuberculosis. Module 3. Georgia: Centeres for Disease Control and Prevention Atlanta; 2016: 48-51.
9. Williams G. TB guidelines for nurses in the Care and Control of Tuberculosis and Multidrug resistant Tuberculosis. 3rd Edition, International Council of Nurses, 2015
10. Zadnik B. Ukrepi za preprečevanje prenosa okužbe z *M.tuberculosis*. In:Košnik M., eds. Priporočila za preprečevanje prenosa okužb z *M.tuberculosis* v zdravstvenih ustanovah, Golnik, 23.Oktober. 2012
11. Zadnik B. Zdravstvena oskrba bolnika s tuberkulozo, In Svetina P, Košnik M, Marčun eds. Zbornik predavanj 21.slovenskega in 2.mednarodnega posveta o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB), Golnik, 23.-24.Marec, 2016

**POSTERSKA SEKCIJA (ZBP, TB)**

**POSTER SECTION (CAP, TB)**

# COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA - A CASE REPORT

Johana Matk<sup>1</sup>, Nina Štibernik<sup>2</sup>, Barbara Bitežnik<sup>3</sup>

1. Student of Faculty of Medicine University of Maribor

2. Student of Faculty of Medicine University of Ljubljana

3. University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

## BACKGROUND

Community-acquired pneumonia develops outside the hospital or within 48 hours after admission. Main infectious agents are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, atypical bacteria (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella sp*), gram-negative bacteria and viruses.

## CASE REPORT

A 75-year old woman with chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus type II and condition after tuberculosis was admitted to the hospital because of an infection with influenza B virus and secondary pneumonia. Due to inefficient treatment with amoxicilin and clavulanic acid, we treated her empirically with piperacilin/tazobactam. Despite the therapy the level of inflammation markers rose and respiratory insufficiency worsened. The chest X-ray displayed a pleural effusion on the left side. Pleural punctation proved it to be an empiema. Chest computer tomography scan showed a necrotizing pneumonia. Thoracic drainage was inserted. Colonies of *Pseudomonas aeruginosa* were cultured from the pleural punctat sample and therefore we substituted piperacilin/tazobactam for ceftazidime. Afterwards we noticed a decrease in inflammation markers' levels and a cessation of respiratory insufficiency. Therefore we removed the chest drain. On a follow-up chest X-ray we noticed a regression of inflammatory infiltrate and there was just a residue of the pleural effusion on the left side.

## CONCLUSION

Infections with *Pseudomonas aeruginosa* are more common in patients with COPD, bronchiectasis and cystic fibrosis.

In diabetes mellitus patients pneumonia with Gram negative bacteria is more frequent.

When symptoms and signs of infection persist longer than 48 to 72 hours after the start of antibiotic treatment, we suspect complications. The most common are necrotizing pneumonia with an abscess formation and empiema. The latter is treated with pleural drainage and applications of streptokinaze to the pleural cavity. The optimal duration of antibiotic therapy for complications is two to more than four weeks.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*, empiema



# UNUSUAL COURSE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Anja Žargaj, Irena Šarc, Igor Požek  
University Clinic of Pulmonary and Allergic Diseases Golnik

Community-acquired pneumonia is among the most common infectious diseases and causes significant morbidity and mortality. Usually it presents with high fever, productive coughing and dyspnea, but in the elderly it often has a different clinical presentation, due to the lower local and systemic inflammatory response.

Community-acquired pneumonia alone, without medical complications, may also have significant unappreciated long-term outcomes secondary to effects on various organ systems, especially the cardiovascular system, by possible pathogenetic mechanisms related to causal microorganisms, the bacterial load, the host response, or a combination of these factors.

## Case report

58-year old male, long term active smoker, was admitted to our department because of severe dyspnea, productive cough and high fever. His medical history was significant for arterial hypertension, hiperlipidemy and CVI with complete rehabilitation. Physical examination on admission revealed blood pressure of 150/84 mmHg, heart rate of 120 bpm, respiratory rate of 20 breaths/min and oxygen saturation of 92% under 35% oxygen. Laboratory evaluation showed highly elevated CRP values, otherwise it was normal. Sputum culture was negative for bacteria. The chest radiograph showed nehomogenic consolidation of the upper right lobe. The patient was treated with amoxicillin with clavulanic acid and azithromycin with no symptom improvement, so antibiotics were changed to piperacillin/tazobactam. He improved and was discharged home in stable condition.

After three weeks he again presented with the symptoms of pneumonia - worsening severe dyspnea, productive cough, weakness and high fever. He also described sharp pain on the right side of the thorax. Chest Xrays showed consolidation in the right hilum, partly due to pneumonic infiltration partly due to atelectasis. Chest CT examination showed that the consolidated right upper lung lobe had shifted to the posterior thoracic space causing the right middle and lower lung lobes to be pushed up toward to the apex; the right upper lung lobe had also rotated 90° counterclockwise toward the hilum. Bronchoscopy was performed and transbronchial biopsy showed organizing pneumonia histologically. Due to organizing pneumonia treatment with metilprednisolon was started. After six weeks dyspnea and sever pain on the right side of the chest disappeared. Control chest CT examination showed regression of the consolidation, but partial atelectasis and lung torsion remained.

We presented a case of a patient with community-acquired pneumonia with acute respiratory failure, which required prolonged antibiotic treatment and complicated with lung torsion and organizing pneumonia which required systemic corticosteroids. Lung torsion is a rare event and usually occurs as a surgical complication after pulmonary lobectomy.

# PREVALENCE OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* IN THREE DISTINCTIVE GROUPS OF PATIENTS

Dane Lužnik, Mitja Košnik, Viktorija Tomič  
University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

## BACKGROUND:

Lower respiratory tract infections are a leading cause of morbidity and a significant cause of mortality worldwide. The most common cause of lower respiratory tract infections is *Streptococcus pneumoniae*. Detection of pneumococci using conventional microbiological techniques is difficult. Colonisation of healthy individuals with *S. pneumoniae* represents a problem in the evaluation of highly sensitive methods for detection of pneumococcal infection. Data on the incidence of colonization by *S. pneumoniae* in patients with chronic pulmonary disease in stable phase are very rare.

## MATERIALS AND METHODS:

A prospective study was conducted at University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik to determine the prevalence of *S. pneumoniae* in three groups of patients: 106 patients with community-acquired pneumoniae (CAP), 55 patients with COPD and 159 patients, hospitalised due to non-infectious reasons. To determine the presence of *S. pneumoniae* in clinical samples we tested samples with 5 different methods. All respiratory samples were cultivated on blood agar plates. Cultures of respiratory samples were also tested with Genprobe Accuprobe hybridization test. DNA was isolated from all respiratory samples. In-house real-time PCR and in-house multiplex PCR, both specific to *S. pneumoniae*, were carried out from isolated and stored DNA. Urine samples were tested with the BinaxNOW *S. pneumoniae* urinary antigen test.

## RESULTS:

With combined results of all 5 methods we determined the prevalence of *S. pneumoniae* in each distinctive group of hospitalised patients. 37,7% of samples of patients with CAP tested positive for *S. pneumoniae*. Samples from patients with COPD were positive in 14,6% and samples from patients, hospitalised due to non-infectious reasons, were positive in 18,2%.

## CONCLUSIONS:

The combined results of different methods delivered more positive results than those of each individual method. Result in the group of patients with CAP was expected due to the high rate of pneumococcal pneumonia in that group of patients. That results of COPD patients and patients admitted for non-infectious illness was rather surprising; we expected higher percentage of positive samples in the group of patients with COPD than in the group of patients with non-infectious illness. Statistical analysis showed that the difference between the patients with COPD and patients, hospitalised due to non-infectious reasons was statistically insignificant.

# ANALYSIS OF PNEUMOCOCCAL BACTEREMIA IN THE PERIOD 2012 – 2016

Bojana Uršič<sup>1</sup>, Domen Vozel<sup>1</sup>, Viktorija Tomič<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student, Medical Faculty Ljubljana

<sup>2</sup>University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

**INTRODUCTION:** *Streptococcus pneumoniae* is the most common cause of community-acquired pneumonia and one of the leading causes of mortality in developed countries as well as developing countries. Incidence of pneumococcal infections is the highest among very young and old people. In these two age groups invasive pneumococcal infections are more common. Diagnosis of pneumococcal infection is established through clinical suspicion, chest x-ray, respiratory sampling for microbiological testing, and pneumococcal urinary antigen detection. Antimicrobial treatment should be initiated early in the course of the disease. Vaccination with pneumococcal conjugate (PCV13) or polysaccharide (PPSV23) vaccine is recommended for certain groups of adults.

**METHODS:** We performed a retrospective study and we searched the database of patients hospitalised at University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik between 2012 and 2016 who had a pneumococcal bacteremia. We collected the demographic, clinical and laboratory data: age, gender, chest X-rays, respiratory samples for microbiology, collection of urine samples for pneumococcal antigen detection, initial antimicrobial treatment and serotype of pneumococcal isolates. All the information was collected from hospital and laboratory information systems.

**RESULTS:** Between 2012 – 2016 pneumococcal bacteremia was detected in 104 patients (53% male, 47% female) with average age 70 years (equal in both genders). In 93 patients (89%) infiltrates were present on chest x-ray, in 11 patients (11%) infiltrates were absent or we couldn't find the relevant information in the patient documentation. Respiratory samples were collected in 60 patients (58%), in 42% of patients this information was missing or the samples were not collected. Testing for pneumococcal urinary antigen was performed in 36 patients (35%). In these patients test was positive in 24 patients (67%) and negative in 12 (33%). As an initial antimicrobial treatment amoxicillin with clavulanic acid was prescribed in 56 patients (54%), a combination of amoxicillin with clavulanic acid and azithromycin in 16 patients (15%), and moxifloxacin in 10 patients (10%). The most prevalent serotype of *S. pneumoniae* was serotype 3, determined in 20% of all patients. The proportion of other serotypes will be presented in the pie-chart on the poster.

**CONCLUSIONS:** The vast majority of patients with pneumococcal bacteremia had community-acquired pneumonia with typical infiltrates on chest x-ray. Respiratory samples were collected in 58% of all patients while pneumococcal urinary antigen detection was performed in only a third of all bacteremic patients. Of all detected serotypes of *S. pneumoniae* 71% are included in the PPSV23 and 46% in PCV13 vaccines.

# THE IMPORTANCE OF PREANALYTICAL FACTORS IN QuantiFERON-TB TESTING

Eva Sodja<sup>1</sup>, Sandra Ažman<sup>1</sup>, Manca Žolnir-Dovč<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Clinic of Pulmonary and Allergic Diseases Golnik, Laboratory for  
Mycobacteria, Golnik 36, 4204 Golnik, Slovenia

## **BACKGROUND:**

Identification of persons with latent tuberculosis is important for tuberculosis control and preventing its transmission. Although such individuals do not show signs of the disease, they are at higher risk of disease reactivation especially in the first few years after infection. Several preanalytical factors (collection, storage and transport of blood samples) greatly affect QuantiFERON-TB (QFT-TB), which is diagnostic test used in our laboratory for identifying latent tuberculosis cases. The aim of our study is to highlight the influence of preanalytical factors on QFT-TB testing.

## **MATERIALS/METHODS:**

Between January 2007 and July 2016 all blood samples received from different hospital and healthcare centres from Slovenia either for QFT-TB Gold In-Tube (3 tubes; Qiagen, Germany) or QFT-TB Gold Plus testing (4 tubes) in Laboratory for mycobacteria (University Clinic Golnik, Slovenia) were included in this study. QFT-TB Gold In-Tube and QFT-TB Gold Plus were performed according to manufacturer's instructions.

## **RESULTS:**

Overall, 18087 blood samples were received for QFT-TB testing. A small proportion of them (1.2%; 223) were rejected due to improper specimen handling (prolonged specimen transport and storage at cooler temperature) or collection into wrong blood tubes. 79.0% (14286) of blood samples were tested negative, 14.8% (2673) positive and 4.7% (856) indeterminate. The proportion of indeterminate results was the highest in 2008 when QFT-TB version with mitogen tube was introduced. In that year the proportion of indeterminates reached 11.2% (for one of our clients the proportion was 18.7%) and was correlated mainly with improper sample handling. After several actions (information the nurses about sample handling, consistent recording of date and time of blood collection, assistance in organization of blood transport from distant places etc.) and additional education of health workers (involved in blood collection and transport) was introduced the proportion of indeterminate results was gradually decreased and it dropped to 2.4% (and 2.8%, respectively) in 2011. From this year on the proportion of indeterminate results is increasing and in 2016 it raised up to 7.5% (and 9.2%, respectively), probably due to different structure of patients with more immunocompromised patients included.

## **CONCLUSION:**

According to our experience, several preanalytical factors importantly influence the QFT-TB testing. In reducing the proportion of indeterminate results the laboratory plays an important role by adopting a number of preventive measures.

# PREVALENCE OF AMINOGLYCOSIDE AND MACROLIDE RESISTANCE AMONG SLOVENIAN *M. abscessus* AND *M. intracellulare* ISOLATES

Sara Truden, BSc, Manca Žolnir-Dovč, PhD

Email: [sara.truden@klinika.golnik.si](mailto:sara.truden@klinika.golnik.si)

University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Laboratory for Mycobacteria, Golnik 36, SI-4204 Golnik, Slovenia

**BACKGROUND:** *Mycobacterium (M.) abscessus* and *M. intracellulare* belong to the nontuberculous mycobacteria (NTM). Due to their natural habitat, NTM are constantly exposed to various concentrations of antimicrobial drugs and other chemicals and consequently they had developed different mechanisms of resistance: natural or acquired mechanisms. Macrolides and aminoglycosides are frequently used drugs to treat infections due to *M. abscessus* complex (MABSC) and *M. avium* complex (MAC). Important improvement was finding molecular mechanisms that involve detection of mutations in three resistance related genes: *erm(41)*, *rrl* and *rrs*. Genes *erm(41)* and *rrl* are both responsible for macrolide resistance, meanwhile *rrs* gives an aminoglycoside resistance. Gene *erm(41)* is present only in MABSC meanwhile *rrl* and *rrs* can be detected in both groups mycobacteria. Aim of our study was present. Aim of our study was to present how many isolates have inducible macrolide resistance and how many isolates have aminoglycoside resistance.

**METHODS:** One hundred and thirty-two Slovenian isolates obtained from National Collection of Mycobacterial Isolates from Klinika Golnik that belong to MAC and MABSC were analyzed. Molecular test GenoType NTM-DR (Hain Lifescience, Nehren, Germany) was used to detect genes *erm(41)*, *rrl* and *rrs*.

**RESULTS:** In total of 31 isolates of *M. abscessus* and 101 isolates of *M. intracellulare* were analysed. Among *M. intracellulare* isolates macrolide or aminoglycoside resistance was not detected. On the other hand, 31 isolates of *M. abscessus* were analysed and 26 had a macrolide resistance due to mutation in *erm(41)* gene. Four isolates belonged to *M. abscessus* subsp. *bolletii* and 22 belonged to *M. abscessus* subsp. *abscessus*. Macrolide resistance due to mutation in gene *rrl* was not detected. None of our *M. abscessus* isolates had an aminoglycoside resistance.

**CONCLUSION:** Our nation-wide analysis has showed that none of Slovenian *M. intracellulare* isolates has macrolide or aminoglycoside resistance. Furthermore, aminoglycoside resistance in *M. abscessus* isolates was not detected. Mutation in *erm(41)* gene was detected in all (n=4) *M. abscessus* subsp. *bolletii* isolates and in 90% of *M. abscessus* subsp. *abscessus* that leads to inducible macrolide resistance but mutation in *rrl* gene was absent. We can conclude that mutation in *erm(41)* is frequently detected in Slovenian *M. abscessus* isolates and prevalence of inducible macrolide resistance is considerably high.

# ANALYSIS OF CLINICAL ISOLATES OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA (*M. intracellulare* and *M. abscessus*)

Sara Truden, BSc., Manca Žolnir- Dovč, PhD

Email: [sara.truden@klinika.golnik.si](mailto:sara.truden@klinika.golnik.si)

University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Laboratory for Mycobacteria,  
Golnik 36, SI-4204 Golnik, Slovenia

## BACKGROUND:

Nontuberculous mycobacteria (NTM) are ubiquitous opportunistic pathogens that can cause pulmonary disease among immunocompromised (especially with cystic fibrosis patients (CF)) as well as immunocompetent patients. Two important groups belong to NTM: MAC (*Mycobacterium avium* complex) and MABSC (*Mycobacterium abscessus* complex). Taxonomy among these groups is rapidly changing due to development of better molecular methods. Our partly prospective and partly retrospective study was done with purpose to answer on two questions: (i) how many isolates that belonged to *M. intracellulare* now belong to new species *M. chimaera*; (ii) which of 3 new subspecies of *M. abscessus* is predominant among Slovenian isolates and which subspecies is the most frequently isolated from respiratory tract of Slovenian patients with CF.

## RESULTS:

In total of 27 isolates of *M. abscessus*, 20 (74%) were identified as *M. abscessus* subsp. *abscessus*, 3 (11%) belonged to *M. abscessus* subsp. *massiliense* and 4 (15%) isolates belonged to *M. abscessus* subsp. *bolletii*. At least 7 of MABSC isolates were found as clinically important and 6 of them belonged to *M. abscessus* subsp. *abscessus*. In total of 97 *M. intracellulare* isolates, 46 (47%) were assigned to *M. chimaera*. Among *M. intracellulare*/*M. chimaera* at least 20 isolates were clinically important and 15 of them belonged to *M. intracellulare*. Furthermore, 7 NTM isolates were recovered from 6 patients with CF where 4 isolates were identified as *M. abscessus* subsp. *abscessus* and 3 as *M. chimaera*.

## CONCLUSION:

Our results show that most of the Slovenian isolates of *M. abscessus* group belong to *M. abscessus* subsp. *abscessus* and it was also predominant mycobacteria isolated among patients with cystic fibrosis. *M. intracellulare* is in our country more frequent as *M. chimaera* and probably also more virulent since 83% of isolates were clinically relevant. Meanwhile at CF patients 3 isolates of *M. chimaera* were isolated and no *M. intracellulare* was detected.

# **SURVIVAL OF ISONIAZID RESISTANT *Mycobacterium tuberculosis* STRAINS FROM THE SLOVENIAN NATIONAL COLLECTION OF MYCOBACTERIA**

Sandra Ažman, Irma Perko, Manca Žolnir-Dovč

Email: [sandra.azman@klinika-golnik.si](mailto:sandra.azman@klinika-golnik.si)

University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Laboratory for Mycobacteria,  
Golnik 36, SI-4204 Golnik, Slovenia

**BACKGROUND:** One of the important task reference laboratories for mycobacteria is the maintenance of isolates of *Mycobacterium tuberculosis* (MT) and other nontuberculous mycobacteria (NTM) in order to establish a collection of strains. Such library of isolates can be used as reference strains for routine testing, retrospective analysis, research and teaching purposes.

In 1999 National Reference Laboratory for Mycobacteria at University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik established Slovenian National Collection of Mycobacteria strains and Slovenian National Collection of Mycobacterial DNA isolates. Our systematic strain collection now contains more than 4400 MT isolates from similar number of Slovenian patients, 4600 NTM clinical isolates and approximately 200 drug resistant MT and NTM isolates from different Balcan countries. All MT isolates are stored at -20°C and -70°C. The aim of our study was to observe the loss of viability of drug resistant MT strain stored by freezing on beads at -20°C.

**METHODS:** Abundant culture of MT isolates grown on Loewenstein–Jensen (LJ) media were inoculated on beads Microbank (Pro-Lab Diagnostics, Richmond Hill, Canada) and stored at -20°C and -70°C. Strains included in this study were resistant to isoniazid and stored in our collection at -20°C from a few months to 21 years (1996 to 2016). To revive these strains two to three beads from Microbank were inoculated into MGIT (BD, Sparks, USA) and on LJ media and incubated in the BACTEC MGIT 960 (BD, Sparks, USA) or incubator at 37°C. Older strains (e.g. from 1996 to 2010) were inoculated to both (MGIT and LJ media), though younger strains (from 2010 to 2016) were inoculated on LJ media only.

**RESULTS:** In this study 72 isoniazid MT strains were included. Three out of 72 strains were contaminated with other bacteria and therefore excluded from the study. Our results show that in the period between 1996-1998 only 50.0%, in 1999-2001 85.7%, in 2002-2004 84.6%, in 2005-2007 90.9% and in 2008- 2016 100% MT strains survived when preserved at -20°C.

**CONCLUSION:** We can conclude that isoniazid resistant MT strains preserved on beads at -20°C survive approximately 8 years with 100% recovery rate. After longer storage we have observed significant decline in viability of tubercle bacilli.

# **FATAL REACTIVATION OF TUBERCULOSIS DURING INFLIXIMAB THERAPY FOR CROHN'S DISEASE WITH A NEGATIVE INTERFERON – GAMMA RELEASE ASSAY**

Jurij Hanžel, Matic Koželj, Nataša Smrekar

Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia

A 56-year-old man with Crohn's disease was transferred from a regional hospital because of sepsis.

He had steroid-dependent ileocolonic Crohn's disease with perianal involvement and was started on infliximab two months prior to this admission, receiving a total of three doses. His interferon-gamma release assay was negative, his chest radiograph within normal limits, the treating pulmonologist saw no contraindications for starting therapy. Tuberculin skin testing was not performed. He was advised to discontinue steroids, but continued with azathioprine and mesalazine. The disease was judged to be in clinical, but not biochemical, remission. Three weeks prior to admission he presented to the inflammatory bowel disease outpatient clinic with fever up to 39 °C, without chills or cough. The chest radiograph was within normal limits, he was prescribed amoxicillin with clavulanic acid and discharged home. Two days prior to transfer to our centre, he was admitted to a regional hospital because of persistent fever and dry cough. He reported no night sweating, abdominal pain or diarrhea, his only complaint was discharge from a perianal fistula. On examination he appeared emaciated, without lymphadenopathy, the lungs were clear on auscultation, the abdominal examination was within normal limits. The laboratory results were notable for hyponatremia, elevated C-reactive protein and procalcitonin and a cholestatic pattern of liver injury. There was no leukocytosis, the differential was within normal limits. An abdominal CT revealed mild hepatosplenomegaly with splenic microabscesses, terminal ileitis, consistent with active Crohn's disease and two small pelvic abscesses in contact with the perianal fistula. A chest CT showed a tree-in-bud appearance with small nodular opacities without hilar lymphadenopathy. The changes were judged to be consistent with bronchiolitis. Treatment with intravenous ceftriaxone, metronidazole and fluconazole was started and the patient was transferred to our hospital. Physical examination upon transfer was essentially unchanged, notably leukopenia developed. Blood cultures, obtained at the regional hospital, remained sterile. An infectious diseases specialist, hematologist and radiologist were consulted, fulminant perianal sepsis was judged to be the most likely cause, the patient was transferred to the surgical ward one day after admission. A repeated abdominal CT showed free fluid in the abdominal cavity and numerous intraabdominal and intramuscular abscesses. On the fifth day the terminal ileum was resected and an ileostomy was formed. The patient was treated with vancomycin, piperacillin-tazobactam and fluconazole, hydrocortisone and tevetin. He died one day after surgery in the surgical ICU. An autopsy was performed. It revealed miliary tuberculosis of the lung, liver, spleen and left kidney and pulmonary aspergillosis. There are several reports of false negative interferon-gamma assays, particularly in immunocompromised patients. A high index of suspicion for tuberculosis should be maintained in such patients, despite seemingly reassuring clinical and biochemical findings.



# TUBERCULOUS ASCITES IN A PATIENT WITH PREVIOUSLY TREATED PULMONARY TUBERCULOSIS DURING ADALIMUMAB THERAPY FOR PSORIASIS

Matic Koželj, Jurij Hanžel, Nataša Smrekar

Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia

An 82-year-old man presented to the gastroenterological outpatient clinic with ascites.

It was detected incidentally on transabdominal ultrasound he underwent because of a inguinal hernia. In total, the amount was estimated at 110 ml, the free fluid was located mainly ileo-caecally and in the pouch of Douglas. In the months prior to consultation he intentionally lost 2 kg, he also noted a recent onset of constipation, passing non-bloody stool every 3-4 days. His previous medical history was notable for myocardial infarction and a stroke. He also had psoriasis and was briefly treated with adalimumab, which he discontinued due to side effects. His pre-treatment interferon-gamma release assay was positive, the chest radiograph was within normal limits and sputum was negative for mycobacteria. He had a history of pulmonary tuberculosis at the age of 20. After consulting a pulmonologist, treatment was started.

Laboratory results were unremarkable, there was no anemia, tumour markers were negative. An abdominal CT confirmed the presence of ascites and revealed changes in the omentum, compatible with peritoneal carcinomatosis. No potential primary tumour was discernible. Numerous small nodules were seen in the lower lung lobes and the possibility of miliary tuberculosis was raised. On colonoscopy an ulcer was seen at the hepatic flexure. Histopathologically, a chronic ulcer of unknown etiology was described. The possibility of granulomatous inflammation was mentioned, despite the absence of convincing granulomata. The colonoscopy was repeated, an additional set of biopsies was taken from the ulcer and samples were sent for cultivation of mycobacteria. The biopsies were again inconclusive and unrevealing.

The etiology remained unresolved and the patient was presented at a multidisciplinary meeting. It was agreed that a diagnostic laparoscopy was indicated. A week after the meeting, cultures of intestinal tissue were reported as positive for *Mycobacterium tuberculosis*. Surgery was cancelled and the patient was referred for treatment of tuberculosis. He received the standard treatment regime with isoniazide 50 mg, pirasinamide 120 mg and rifampicine 300 mg for two months, followed by rifampicine 300 mg and isoniazide 150 mg for four months. He had no side effects and had regular check-ups

A follow-up abdominal ultrasound after six months was within normal limits, there was no abdominal free fluid. He no longer receives adalimumab.

# BIOLOGICAL THERAPY AND ACUTE TUBERCULOSIS INFECTION - A CASE REPORT

Nina Štibernik<sup>1</sup>, Johana Matk<sup>2</sup>, Petra Svetina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Student of Faculty of Medicine University of Ljubljana,

<sup>2</sup>Student of Faculty of Medicine University of Maribor,

<sup>3</sup>University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

A 53-year old woman with chronic hepatitis B infection treated with entecavir, was scheduled for biological therapy with infliximab for seropositive rheumatoid arthritis. Before the introduction of biological therapy, screening tests for tuberculosis are mandatory. Chest x-ray, induced sputum, the IGRA (QuantiFERON) tests were negative, so the medication was initiated. In the course of treatment with infliximab, she traveled to Kosovo, which is known to have one of the highest rates of tuberculosis cases among the south-eastern European countries.

Seventeen months after the beginning of new therapy, the patient started experiencing dry cough and a weight loss of fifteen kilograms. She was also throwing up and was diagnosed with *Helicobacter pylori* gastritis. A chest x-ray was performed, yet the nodular lesions in the left side apical region of the lungs were overlooked. The cough and weight loss persisted for another four months. For that reason she was referred to an infectologist, who suspected of tuberculosis or sarcoidosis, because of numerous round lesions and merging consolidations seen on chest x-ray. Direct examination and cultivation of induced sputum was highly positive for tuberculosis bacilli. The isolated *Mycobacterium tuberculosis* was sensitive to streptomycin, isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide. Another QuantiFERON test was made and was again negative, probably as a result of immunosuppression due to the biological therapy.

She was treated with a combination of rifampicin, pyrazinamide, isoniazid and ethambutol for two months and afterwards with isoniazid and rifampicin for four months. Two months and a half after the admission to the hospital and the start of treatment, she was no longer contagious, hence she was discharged from the hospital. Nurse was asked to help her with supervised treatment, because the patient understood Slovene language poorly and did not realise the importance of regular taking of medication.

## CONCLUSION

It is very important that patients treated with biological therapy are not only screened for tuberculosis before the initiation of the medications, but also regularly checked during the course of treatment, especially when symptoms and sign, that could suggest tuberculosis, appear. They are also advised not to travel to countries with high incidence of tuberculosis and try to avoid any contact with infected people.

Keywords: biologic treatment, check up, tuberculosis

# ACTIVE SEARCHING OF LATENT TUBERCULOSIS BEFORE THE TREATMENT WITH TNF - alpha INHIBITORS

Bojana Uršič<sup>1</sup>, Domen Vozel<sup>1</sup>, Urška Hribar<sup>2</sup>, Petra Svetina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student, Medical faculty Ljubljana;

<sup>2</sup>University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

**BACKGROUND:** Tumor necrosis alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors that are widely used in treatment of chronic inflammatory diseases, also cause acquired immunodeficiency due to their mechanism of action. For that reason they can be responsible for progression of latent tuberculosis infection (LTBI) into an active disease. In order to avoid this, each patient needs to be thoroughly examined to exclude active TB and needs to be tested for LTBI, before the beginning of the treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors. In Slovenia we regularly perform these examinations and tests for LTBI with IGRA test-Quantiferon TB-Gold test (QFT) since the year 2009. Patient with diagnosis of LTBI should be treated prophylactically before the treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors.

**METHODS:** We have performed a retrograde analysis of data from patients that were reported to Registry of TB due to anticipated treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors between years 2009 and 2016. We were interested in patient's gender and age, specialist who anticipated the treatment and result of QFT test. For those with positive result, we were additionally interested in percentage of patients who received prophylaxis and a percentage that also successfully completed it.

**RESULTS:** In the period of 2009 – 2016 1283 patients with anticipated treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors were reported to the registry. Their average age was 48 years (men 46, women 49); half of them were male (639 patients) and half female (644 patients). Rheumatologist anticipated treatment for 46 % (593) of reported patients, gastroenterologist for 35 % (448) and dermatovenerologist for 17 % (213). QFT test was performed for 94 % (1205 patients). The result was positive in 25 % (304 patients), negative in 75 % (882 patients) and unclear in 2 patients. 92 % (280 patients) with the positive result have received prophylaxis, 66 % (186 patients) of the latter completed the prophylaxis, 2 % (5 patients) discontinued it due to the toxic effect or intolerance and in 32 % (89 patients) we could not obtain the data regarding the completion of prophylaxis.

**CONCLUSION:** Number of Slovenian patients examined for active TB and LTBI before the treatment of TNF- $\alpha$  inhibitors has been increasing in the last decade. This does not surprise us because the clinical use of these drugs has been increasing. Most often rheumatologists, due to the broader indication area, anticipate the treatment. The QFT test for LTBI was performed in the majority of patients. Percentage of diagnosed LTBI in our population is almost similar to the percentage in general population. Our analysis also showed that in large percentage of patients with diagnosed LTBI there was no data regarding the completion of prophylaxis. The main cause for the latter is nonobligatory reporting of prophylaxis status to the Registry of TB. Everyone who did not complete the prophylaxis is not a candidate for treatment with TNF- $\alpha$  inhibitors! Namely, there is high risk for developing active TB if immunosuppressive therapy is started!

# HIV SCREENING OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS in 2012-2016

Peter Zabret<sup>1</sup>, Petra Svetina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Student, Medical Faculty, University of Ljubljana;

<sup>2</sup> The University Clinic of Pulmonary and Allergic Diseases Golnik

## INTRODUCTION:

Tuberculosis (TB) is still a big health issue worldwide, as in spite of all the measures taken, the incidence is rising through the years. Additional concerns that contribute to the rising incidence are especially occurrence of the new drug resistant strains of *M. tuberculosis*, human migrations from the countries with high occurrence of the disease and rising number of the HIV-infected individuals. The TB patients with HIV co-infection have more rapidly progressing TB, often disseminated or extrapulmonary form. Also they experience side effects of the TB drugs more often which can lead to temporary therapy cessation. Higher mortality of TB patients with HIV co-infection ensues as a consequence of these factors. Therefore, ECDC has placed the HIV testing as quality indicator of the TB management. As Slovenia is one of the countries with good management of the TB patients, we were interested in execution of the HIV testing among these patients.

## METHOD:

We examined the inventory of all the TB patients, included in Tuberculosis register from 1.1.2012 to 31.12.2016. We were interested in the proportion of TB patients tested for HIV, male to female ratio and the division between age groups. Moreover, we were also interested in the proportion of the tested patients in different health institutions.

## RESULTS:

Between 2012 and 2016, there were 668 new cases of TB registered in Slovenia; of these HIV testing was offered to 81% patients. There were 385 male and 283 female individuals, and 82% and 80%, respectively, were tested for HIV infection. The most frequently tested age groups were from 15 to 54 years. The HIV infection was confirmed in two individuals (0.3%).

At the University Clinic of Pulmonary and Allergic Diseases Golnik, we tested 95% of TB patients who were receiving treatment at the clinic, at University Clinical Center Maribor 77%, in Topolšnica hospital 71% and at University Clinical Center Ljubljana 23%.

## CONCLUSION:

Slovenia belongs to the countries, where HIV testing is carried out in early stages of TB treatment. There was no big difference in HIV testing rate between male and female patients. However there was an obvious difference between different institutions. In all reviewed hospitals apart from The University Clinic of Pulmonary and Allergic Diseases Golnik the proportion of HIV-tested patients lies under national average. In the future, HIV testing should be offered to all TB patients, regardless of age and the institution where they are receiving treatment. This would enable early start of antiretroviral treatment of HIV-coinfected patients and ensure quality treatment of all the patients with TB.

# EPIDEMIOLOGY OF PULMONARY AND EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS IN SLOVENIA

Bojana Uršič<sup>1</sup>, Petra Svetina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student, Medical faculty Ljubljana;

<sup>2</sup>University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

## BACKGROUND:

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *M. tuberculosis*. It can affect any organ, but most often lungs due to the aerogenic transmission of bacilli. When other organs than lungs are affected it is called extrapulmonary tuberculosis (EPTB). Every fifth TB patient is supposed to have EPTB. Additionally incidence of EPTB is not decreasing as steep as incidence pulmonary TB (PTB).

## METHODS:

We have performed a retrograde analysis of TB patients that were registered into the Registry of TB in the period of 2005 – 2015. We were interested in average age of patients, percentage of PTB and EPTB and three most common forms of EPTB.

## RESULTS:

There were 1986 TB patients (58 % males, 42 % females) newly registered into the registry in the period 2005 – 2015. 68 % of them had an isolated PTB (61 % males, average age 50 years; 39 % females, average age 57 years), 15 % had PTB and EPTB at the same time (60 % males, 40 % females) and 17 % had an isolated EPTB (46 % males, 54 % females). The three most common manifestations of TB were TB pleurisy (42 % of EPTB; 65 % males, average age 53 years; 35 % females, average age 57 years), TB lymphadenitis (29 % of EPTB; 35 % males, average age 47 years; 65 % females, average age 58 years) and bone TB (7 % of EPTB; 37 % males, average age 63 years; 63 % females, average age 75 years).

## CONCLUSION:

Expectedly we have higher percentage of isolated PTB or PTB with other organs than isolated EPTB. TB pleurisy is the most common manifestation of EPTB. TB lymphadenitis is on the second place and bone TB on the third. Other TB manifestations (TB of central nervous system, urogenital TB, cutaneous TB etc.) were rarely encountered in the analyzed period. Despite the fact that TB is more common among men, TB lymphadenitis and bone TB are more common among elderly women who develop less obvious clinical picture due to higher age and comorbidities.

# OCCURRENCE OF TUBERCULOSIS IN SLOVENIA AREA

Bojana Uršič<sup>1</sup>, Domen Vozel<sup>1</sup>, Petra Svetina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student, Medical faculty Ljubljana;

<sup>2</sup>University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

## BACKGROUND:

Tuberculosis (TB) is a rare infectious disease in Slovenia. In recent years the incidence of TB is lower than 10 new cases of disease per 100 000 inhabitants, but the declining trend of TB incidence is also noticed. For this reason, it is important to actively search for certain risk groups of people, where TB appears more often. This is the only way to maintain low TB incidence and strive for the eradication of disease. Huge impact on TB incidence and its manageability have health service availability, traffic flows, social condition, geographical condition and economical situation.

We were interested in TB incidence for each Slovenian region, due to particularities of Slovenian area.

## METHODS:

We have retrospectively analyzed the data from TB patients registered in Registry of TB in the period 2006 – 2015. Patients were sorted into twelve statistical regions according to their permanent or temporary address in Slovenia. For each statistical region we calculated the annual TB incidence and determined the trend of TB incidence in the period from 2006 to 2015. Moreover the trend of TB incidence in each region was compared with declining trend of TB incidence for the entire country.

## RESULTS:

In analysed period a rapid decline of TB incidence is seen in Slovenia. Eleven statistical regions have a declining trend of TB incidence. These regions are Osrednjeslovenska, Notranjsko-kraška, Podravska, Gorenjska, Pomurska, Zasavska, Koroška, Spodnje-posavska, Savinjska, Obalno-kraška and Jugovzhodna Slovenija. The steepest decline of TB incidence is seen in Pomurska region.

In period from 2006 - 2015 an increasing TB incidence is seen only in Goriška region.

## CONCLUSION:

Slovenia has a low and declining trend of TB incidence in the analysed period. The incidence is falling in eleven Slovenian statistical regions and the only exception is Goriška region, where TB incidence is slightly increasing.

According to data obtained from analysis we can conclude that Slovenia is country with good control of TB, however we must strive for eradication of this disease. In order to achieve this, an additional control of management of the disease is required in Goriška region. Moreover in other regions we should continue with the same control of TB, especially nowadays due to increased migrant flows.

# POPULATION GROUPS THAT ARE THE MOST OFTEN TREATED TO GET INFECTION WITH *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Bojana Uršič<sup>1</sup>, Domen Vozel<sup>1</sup>, Petra Svetina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student, Medical faculty Ljubljana;

<sup>2</sup>University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

**BACKGROUND:** Slovenia is one of the developed countries with low tuberculosis (TB) incidence. In these countries TB mainly appears in certain population groups that are more susceptible for infection with *Mycobacterium tuberculosis*. Therefore it is important to actively search for these vulnerable groups to maintain low TB incidence in the future. Population groups with high risk for infection with *M. tuberculosis* are homeless persons, elderly, immigrants or refugees from countries with high incidence of TB, prisoners, people with congenital or acquired immunodeficiency, healthcare or laboratory workers exposed to *M. tuberculosis*, persons addicted to alcohol, intravenous drug users and patients with malignant or other chronic diseases.

In our analysis we were interested which population groups have greater risk for infection with *M. tuberculosis* and for TB.

**METHODS:** We have performed a retrograde analysis of data from TB patients registered in Registry of TB in the period 2006 – 2015.

We classified TB patients into risk groups according to their risk factors. For each risk group we have calculated average age, and gender distribution.

**RESULTS:** In analyzed period 1738 TB patients (59 % male, 41 % female) with an average age of 56 years (52 male, 60 female) were reported to registry. 37% of all TB patients were older than 65 years (57 % female), 27 % were immigrants (73 % male), 15 % were unemployed (64 % male), 13 % were addicted to alcohol (92 % male) and 4 % were in contact with other TB patient. Other risk groups contributed just a small percentage of all TB patients.

**CONCLUSION:** Population groups with highest risk for developing TB in Slovenia are elderly, immigrants, unemployed, alcohol addicts and persons in contact with other TB patient. The percentage of elder TB patients is increasing due to aging of Slovenian population. In this group female predominance is seen. On the other hand risk groups with male predominance are immigrants, addicted to alcohol, unemployed or in contact with other TB patient. Slovenia is one of the countries with high consumption of alcohol, therefore it is not surprising that many TB patients are addicted to alcohol. The latter are mainly Slovenians and not immigrants. The percentage of refugees is low in the analyzed period, but we can expect an increase due to increased migrant flows. Contrary to the majority of countries with low TB incidence Slovenian TB patients most commonly do not abuse drugs, are not homeless, prisoners or infected with HIV. Cause of this is relatively low population density in bigger Slovenian cities and good health care accessibility. High population density in countries with a high level of urbanization causes concentration of certain risk groups and fragmentation of health care system.

# TUBERCULOSIS AS CAUSE OF DEATH IN SLOVENIA

Bojana Uršič<sup>1</sup>, Domen Vozel<sup>1</sup>, Petra Svetina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student, Medical faculty Ljubljana;

<sup>2</sup>University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik

**BACKGROUND:** Tuberculosis (TB) is one of the ten most common causes of death across the globe. Only in 2015 10,4 million people have been infected with *Mycobacterium tuberculosis* and 1,8 million of them died. The highest proportion of death directly due to of TB (TB related death) is in developing countries because of late diagnosis and inappropriate treatment. Contrary to this, Slovenia belongs to developed countries with low mortality of TB. In these countries TB patients die mainly because of high age, co-morbidities and infection with resistant strains of bacilli. This is called non-TB related death.

**METHODS:** We have retrospectively analyzed the data from Registry of TB in the period from 2005 – 2015. In our analysis we included all TB patients who died in this period. Among those we have calculated percentage of TB patients who were diagnosed ante-mortem, post-mortem (at autopsy) and their average age at death. In a group of patients with ante-mortem TB diagnosis, we were interested how many of them started anti-TB treatment. We have also calculated the percentage of TB related and non-TB related death. To identify the commonest causes of non-TB related death we considered International Classification of Disease (ICD).

**RESULTS:** In the period 2005 – 2015 2016 TB patients were newly reported to the Slovenian Registry of TB. From these 14 % died (6 % male, 9 % female). The average age at death was 73 years (68 male, 77 female). TB was diagnosed post-mortem in 37 % of patients. From 63 % of deceased with ante-mortem diagnosis, 1 did not start anti-TB treatment.

Death was non-TB related in 65 % of deceased. Diseases of circulatory system present 30 % (26 % male, 34 % female) of all non-TB related deaths with an average age at death of 79 years, respiratory diseases present 14 % (14 % male, 14 % female) with an average age at death of 78 years and neoplasms 14 % (17 % male, 10 % female) with an average age at death of 69. TB related death presented 35 % of deceased (34 % male, 36 % female).

**CONCLUSION:** In the analyzed period percentages of TB related and non-TB related deaths are comparable to other developed countries. In the countries with low TB incidence TB related deaths present the biggest contribution to all deaths of TB patients. The main reason for this is aging of population and an increasing prevalence of co-morbidities. Among all co-morbidities diseases of circulatory system overwhelm as main cause of death. Mortality of TB patients is higher in females, due to the their longer life expectancy. Furthermore TB appears later in females than males, therefore a clinical picture of disease is less significant and immune system senescent. As expected the proportion of deaths with ante-mortem diagnosis is higher than post-mortem, because of good health care system.