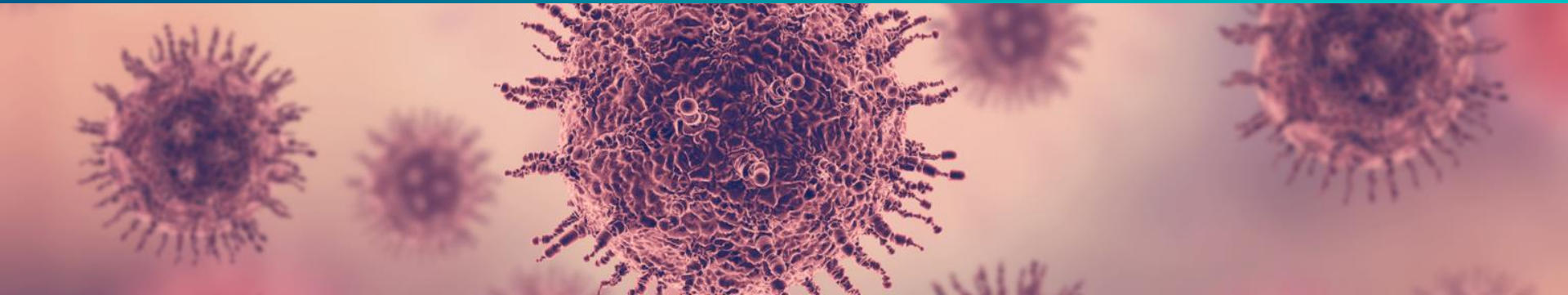


**Kaj morajo tudi vedeti zdravniki, ki se ukvarjajo s pacienti z imunskimi motnjami**



# Okužbe pri bolnikih z imunskimi motnjami (IM)

**Prof. Janez Tomažič, dr. med.**

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKCL  
Medicinska fakulteta, UL

# Okužbe pri osebah z IM so pogostejše in imajo lahko:

## ⇒ neobičajen potek

- včasih hiter: po splenektomiji, pri kemoterapiji, včasih tudi biološka zdravila itd.,
- včasih počasen razvoj bolezni: PCP → lahko se hitro poslabša, TBC, Kriptokokni mgt,
- spremenjena klinična slika: nevtropenija; mo At proti citokinom; anti IL-6 → ni porasta CRP,
- multiple okužbe: sploh pri hudih IM (PCP+CMV ali ....): npr. imunosupresija s 3-zdravili, še posebno, če zraven tudi glukokortikoidi

## ⇒ neobičajni mikroorganizmi: poleg običajnih ok., ki so bolj pogoste, vedno misli na: oportuniste: ↓virulentni, težka Dg in Th, redke okužbe

## ⇒ pogosto odporni mikrobi (VOB): ↑ stik z zdravstvom

# Najpogostejše ko-infekcije pri PCP – primeri iz literature

| Underlying Disease                                                          | Coinfection                                                             | Number of Cases/Medical History                                                                                                                                                                                                                               | Treatment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Outcome                           | Reference |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| COPD and chronic hepatitis C                                                | PcP and Aspergillosis                                                   | 1<br>M, 95 y, treated for lung injury caused by <i>Chlamydomydia</i> pneumonia                                                                                                                                                                                | Ceftriaxone and Methylprednisolone Then alternating prednisolone and methylprednisolone Then meropenem and azithromycin. Then sulfamethoxazole/ trimethoprim for PcP Then levofloxacin, minocycline, liposomal amphotericin B along with PcP treatment                                                                                      | Died of multiple organ failure    | [24]      |
| Crescentic IgA nephropathy and Non-Hodgkin lymphoma                         | PcP and Aspergillosis                                                   | 2<br>M, 29 y with crescentic IgA nephropathy on immunosuppressive drugs<br>F, 72 y with non-Hodgkin lymphoma on chemotherapy                                                                                                                                  | Both—<br>Intravenous trimethoprim/sulphamethoxazole combined with voriconazole<br>Prophylaxis<br>M—Moxifloxacin and Ganciclovir<br>F—Moxifloxacin and Valaciclovir                                                                                                                                                                          | M—Recovered<br>F—Died             | [25]      |
| Alcoholic hepatitis and cirrhosis                                           | PcP and cytomegalovirus                                                 | 1<br>M, 40 y                                                                                                                                                                                                                                                  | Initially broad spectrum antibiotics then prednisolone. Amphotericin B syrup dissolved in water gargled for oral and esophageal candidiasis<br>No treatment for PCP, found during autopsy                                                                                                                                                   | Died of circulatory insufficiency | [26]      |
| Allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis | PcP, parainfluenza virus type 3, CMV and <i>Aspergillus fumigatus</i> . | 1<br>F, 63 y<br>Presented with mucocutaneous macular skin rash with bulla.<br>3 months prior had an acute myocardial infarction.<br>1-month prior essential thrombocytosis<br>30 years previous had, surgery for intestinal TB and was a hepatitis C carrier. | High-dose systemic corticosteroids and intravenous immunoglobulin for Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis<br>100 mg/day aspirin<br>1 mg/day anagrelide<br>200 mg/day allopurinol<br>Anti-TB treatment 30 years ago.<br>For co-infections<br>Trimethoprim/sulphamethoxazole, voriconazole, ganciclovir and oral ribavirin. | Recovered                         | [27]      |
| Probable plasma cell myeloma                                                | Streptococcal meningitis and PcP                                        | 1<br>F, 64 y                                                                                                                                                                                                                                                  | Intravenous acyclovir, ceftriaxone and fluconazole for the meningitis<br>Trimethoprim-sulfamethoxazole for PcP                                                                                                                                                                                                                              | Unclear                           | [28]      |
| HTLV-1 Associated Adult T-cell leukemia/lymphoma                            | PcP and <i>Cryptococcus neoformans</i>                                  | 1                                                                                                                                                                                                                                                             | Trimethoprim-sulfamethoxazole, corticosteroids and fluconazole                                                                                                                                                                                                                                                                              | Recovered                         | [29]      |
| HIV                                                                         | PcP and <i>Strongyloides stercoralis</i>                                | 1<br>M, 43 y                                                                                                                                                                                                                                                  | Trimethoprim-sulfamethoxazole, ivermectin and amphotericin B                                                                                                                                                                                                                                                                                | Died                              | [30]      |
| Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipient                | PcP and Influenza A                                                     | 1<br>M, 53 y<br>Immunosuppressive therapy for treatment of GVHD                                                                                                                                                                                               | For underlying condition - daily mycophenolate mofetil, tacrolimus and prophylactic Trimethoprim-sulfamethoxazole. Treated with high-dose corticosteroids for GVHD<br>PCP prophylaxis switched to inhaled pentamidine due to pancytopenia attributed to Trimethoprim-sulfamethoxazole. PcP treated with Trimethoprim-sulfamethoxazole.      | Recovered                         | [31]      |
| Infantile spasm                                                             | <i>Legionella pneumophila</i> and PcP                                   | 1<br>8 month old infant                                                                                                                                                                                                                                       | Not Stated                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Died                              | [32]      |
| HIV                                                                         | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> and PcP                               | 1                                                                                                                                                                                                                                                             | Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for PcP<br>Antituberculosis medication and Trimethoprim-sulfamethoxazole                                                                                                                                                                                                                          | Recovered                         | [33]      |

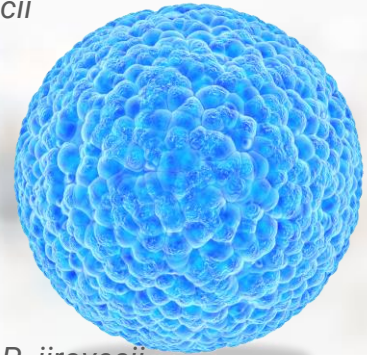
# Kje je izvor oportunističnih in drugih okužb pri osebah z IM?

**Reaktivacija** endogenih latentnih oportunističnih mikrobov:

herpesvirusi, kandida, poliomavirusi, *P. jirovecii*

**Iz okolja:**

- **iz bolnišničnega okolja** → “**ESCAPE**” bakterije:  
odporni enterokoki, stafilokoki, *C. difficile*, acinetobaktri, psevdomonasi, enterobakterije, misliti je treba tudi na legionele, aspergile itd.
- **od drugih oseb** → npr. otroci so izločevalci mikrobov: v. influence, herpesvirusi, *P. jirovecii*.



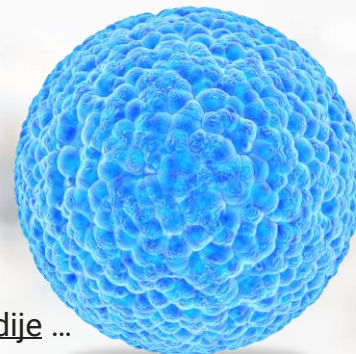
BIOTERRORISTI  
BIOTERRORISTI  
BIOTERRORISTI  
BIOTERRORISTI  
BIOTERRORISTI  
BIOTERRORISTI  
BIOTERRORISTI  
BIOTERRORISTI  
BIOTERRORISTI  
BIOTERRORISTI  
BIOTERRORISTI



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

## Iz okolja:

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



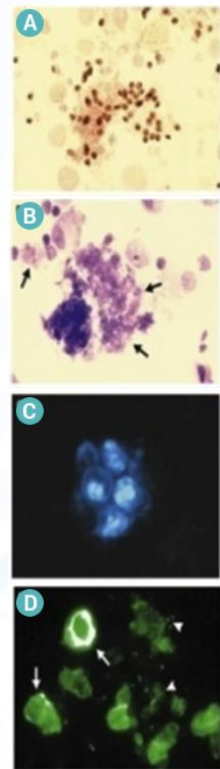
# *Pneumocystis jirovecii* pljučnica (PCP)

**Incidenca:** zlasti pri ne-HIV populaciji → vse več oseb z IM.

Čeprav je med **najpogostejšimi** o.i., je **še vedno redka bolezen**, a smrtno nevarna in kar je **BISTVENO** → v določenih subpopulacijah bolnikov je pogostejša in lahko jo **PREPREČIMO!**

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

**Dg:** lab: CRP norm/nizek, povišan je **LDH**, ki je tudi zelo primeren za sledenje; pomemben je **S-BDG** → sploh velike vrednosti > 300 oz. > 500.



# *Pneumocystis jirovecii* pljučnica (PCP)

**Rtg pc** → intersticij,  
v začetku lahko normalen.

1.dan



27.dan



31.dan



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

1.dan



12.dan



15.dan



# *Pneumocystis jirovecii* pljučnica (PCP)

**Bronhoskopija:** BAL → PCR:

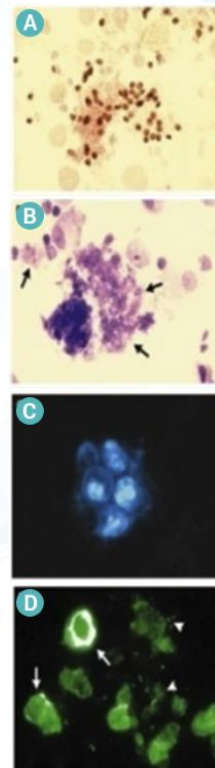
- PCR: je zelo občutljiva metoda, ima 40 ciklov → če pozitiven pod 35. ciklusom → gre za infekcijo,
- BAL → pomembna preiskava tudi zaradi ko-infekcij.

**Primarna profilaksa:** je ključna in najpomembnejša!

**Najprimernejše zdravilo:**

**TMP/SMX** → prepreči tudi nekatere bakt. ok., toxopl., listeriozo, nokardiozo, **včasih** je treba TMP/SMX **ukiniti** (alergija, nevtropenija, hiperkalijemija itd.).

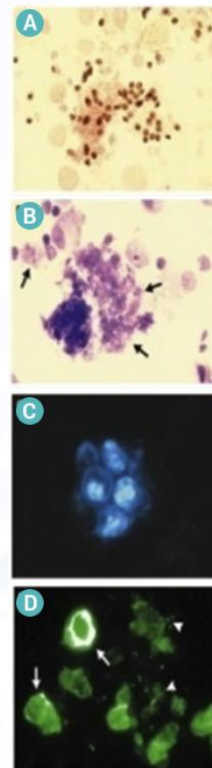
**Alternativa:** **dapson**, **atovakon**: če poz. Toxo: pirimetamin+folinična k.; **pentamidin**: samo pri neg. Toxo.



# *Pneumocystis jirovecii* pljučnica (PCP)

## *Kdaj profilaksa pri ne-aids osebah?*

- Po Tx čvrstih organov (PČO) in alogenski PKMC, zavrnitvene reakcije ...
- **Glukokortikoidi:** npr. metilprednisolon (MP):  $\geq 16$  mg/d,  $\geq 4$  tedne.
- **Onkološki bolniki:**
  - MP  $\geq 16$  mg/d,  $\geq 4$  tedne,
  - ALL, PKMC, anti-CD52, fludarabin/ciklofosfamid/rituksimab, temozolamid,
  - izbirno: R-CHOP, nukleozidni analogi: fludarabin, cladribin, mikofenolat mofetil.



# Priporočila za profilakso PCP

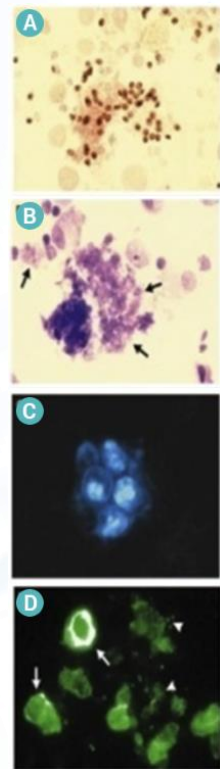
**Table 3** Available guidelines and recommendations for the prophylaxis and infection control related to *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP)

|                                    | Population                                                     | Prophylaxis                                              | Physical measures                                                                                                                              | References                                                    |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Official guidelines                | HIV                                                            | Every patient with CD4 counts <200 cells/mm <sup>3</sup> | -                                                                                                                                              | IDSA Guidelines (2018) [26]<br>French Guidelines (2018) [137] |
|                                    | Hematological malignancies and stem cell transplant recipients | See reference [138] for details                          | -                                                                                                                                              | ECIL Guidelines (2016) [138]1                                 |
|                                    | All                                                            | -                                                        | Avoid placement of PCP patients in the same room as immunocompromised patients                                                                 | CDC Guidelines (2007) [117]                                   |
|                                    |                                                                |                                                          | Droplet isolation                                                                                                                              | French Infection Control Society (1998) [139]                 |
| Suggested standard of care for PCP | <b>Transplant recipients</b>                                   |                                                          |                                                                                                                                                |                                                               |
|                                    | - All transplant recipients                                    | 6-12 months chemoprophylaxis                             | -                                                                                                                                              | Martin <i>et al.</i> (2013) [106]                             |
|                                    | - Lung and small bowel transplant recipient                    | Lifelong chemoprophylaxis                                |                                                                                                                                                |                                                               |
|                                    | - Chronic CMV or history of prior PCP                          | Lifelong chemoprophylaxis                                |                                                                                                                                                |                                                               |
|                                    | <b>All</b>                                                     |                                                          | Single room +/- droplet isolation for at least 5 days<br>Requirement to wear a mask for patient coughing in facilities hosting at risk patient | De Boer <i>et al.</i> (2018) [118]                            |

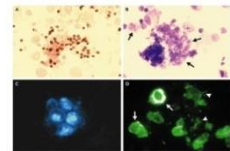
# *Pneumocystis jirovecii* pljučnica (PCP)

## *Kdaj profilaksa pri ne-aids osebah?*

- Primarne imunske motnje,  $CD4 < 200/mm^3$ , limfociti  $< 800/mm^3$ .
- Revmatske vnetne bolezni:
  - $MP \geq 24 \text{ mg/d}$ ,  $\geq 4$  tedne (npr. pri revmatoidnem artritisu),
  - $MP \geq 12 \text{ mg/d}$ ,  $\geq 4$  tedne pri: hudih vaskulitisih (GPA, MPA),
  - lahko tudi manjši odmerki MP pri uporabi več imunosupresivnih zdravil:  
MP + anti-TNF ali rituximab ... (+Mtx)?



# PCP: primarna profilaksa pri RVB



## Glukokortikoidi: metilprednisolon – MP (Medrol)

→ pri  $\geq 24$  mg/d MP, če zdravljenje traja  $\geq 4$  tedne (npr. RA in SLE)

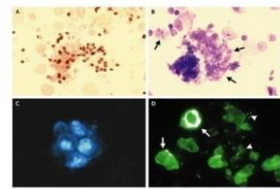
ali

→ pri  $\geq 12$  mg/d MP, če zdravljenje traja  $\geq 4$  tedne in gre za:

- granulomatozo s poliangiitisom (GPA) ali mikroskopski poliangiitis (MPA)
- pri dermatomiozitisu/polimiozitisu in SSc pa velja, da mora biti še en dejavnik tveganja:
  - prejemajo še določena biološka zdravila (npr. rituksimab, anti-TNF)
  - prejemajo še ciklofosfamid,
  - začnemo zdravljenje z  $\geq 48$  mg/d MP,
  - so limfopenični ( $<800/\text{mm}^3$ ) ali imajo  $\downarrow$  konc. celic CD4 ( $<200/\text{mm}^3$ )

Pri št. bolnikih, pri katerih, glede na priporočila, profilaksa ni potrebna, pa je treba vseeno misliti na uvedbo TMP/SMX, ker se PCP čedalje pogosteje pojavlja – **vsaj začasno**, v obdobju.....:

→ npr. 3-imunosupresija, v kateri so pogosto MP  $<12$  mg/d + anti-TNF ali rituximab + Mtx....



# PCP

## Kdaj primarno profilakso lahko ukinemo?

→ ko je odmerek MP < 12 mg in ni nobenega drugega dejavnika tveganja

→ če so zraven še drugi dejavniki tveganja → premisli tudi pri ↓odmerkih MP:

- ciklofosamid, anti-TNF, rituximab,
- začetek zdravljenje  $\geq 48$  mg MP
- limfopenija ( $<800/\text{mm}^3$ ), konc. celic CD4 ( $<200/\text{mm}^3$ )

# Dodatek glukokortikoidov pri zdravljenju PCP

Maschmeyer GJ. J Antimicrob Chemother 2016;71:2405

samo 4/11 raziskav so pokazale ↓smrtnosti → MP ne pri hematoloških bolnikih (sami steroidi...

Injean P. Transplant Direct 2017;3:1-4

Injean P. Meta-analiza → ni povezave med dodatkom MP in preživetjem

Inoue N. J Infect Dis 2018; 79:109

**Table 2. Event Counts and Hazard Ratios of 60-day All-cause Mortality in the Non-HIV PCP Cohort.**

| Respiratory Status                  | TMP-SMX only  | Adjunctive Corticosteroids | Unadjusted HR (95% CI) | P value | IPW adjusted HR (95% CI) | P Value |
|-------------------------------------|---------------|----------------------------|------------------------|---------|--------------------------|---------|
| Moderate, No/Total (%) <sup>a</sup> | 8/88 (9.1%)   | 50/458 (10.9%)             | 1.10 (0.73-1.68)       | 0.639   | 1.17 (0.73-1.86)         | 0.516   |
| Severe, No/Total (%) <sup>a</sup>   | 26/71 (36.6%) | 163/661 (24.7%)            | 0.73 (0.59-0.91)       | 0.005   | 0.71 (0.55-0.91)         | 0.006   |

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IPW, inverse probability weight; TMX-SMX, Trimethoprim-Sulfamethoxazole.

<sup>a</sup> Moderate respiratory status, PaO<sub>2</sub> >60 mm Hg; Severe, PaO<sub>2</sub> ≤60 mm Hg.

Dodatek Medrola (metilprednisolon): 5 dni → 2 x 32mg/d; 5 dni → 32mg/d; 11 dni → 16 mg/dan

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

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

## Pri odmerkih **metilprednisolona** $\geq 16$ mg/d $\geq 4$ tedne:

- Misli na profilakso pred PCP: še posebno, če več imunosupresivnih zdravil.
- Potrebno presejalno testiranje na:
  - hepatitis B in C,
  - tuberkulozo,
  - strongiloidozo: sploh, če so bili v endemičnih področjih  
ali nejasna oezinofilija



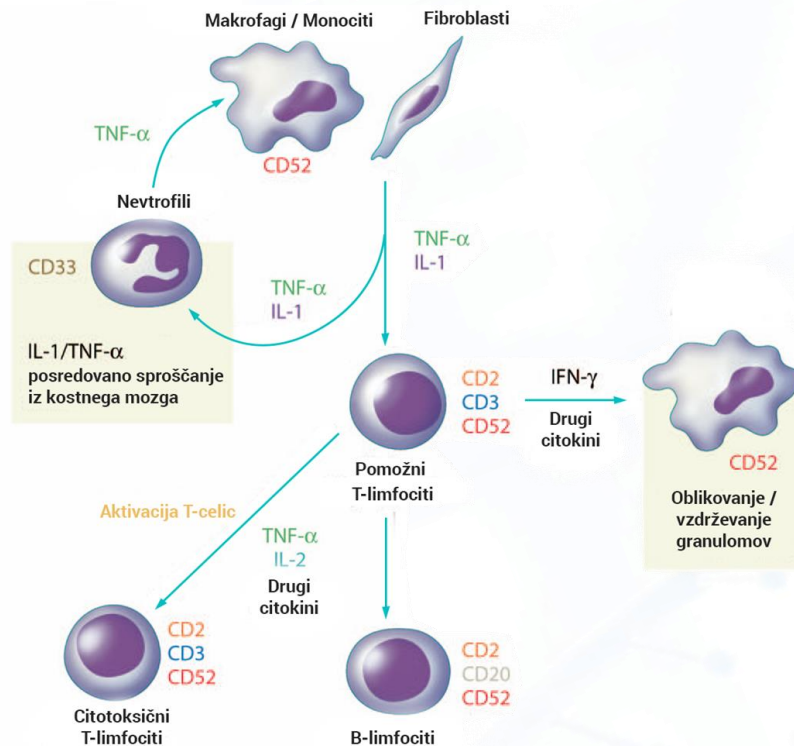
## Hepatitis B in C (potrebna je napotitev k infektologu, vsak torek med 12<sup>h</sup> in 13<sup>h</sup>)

Pri osebah z IM je potrebno presejalno testiranje in spremljanje hepatitisa B in C.  
Pri VRB to še posebej velja pri rituksimabu, anti-TNF in metilprednisolonu (MP).

- **Rituksimab:** profilakso uvedemo pri vseh, ki so anti-HBc + (entekavir ali tenofovir):
  - z rituksimabom lahko začnemo 1-2 tedna po uvedbi protivirusnega zdravila, s katerim nadaljujemo vsaj še 1,5 let po ukinitvi rituksimaba,
  - nato še spremljamo ALT in HBV-DNA vsake 1-3 mesece,
  - pri IVIG je potrebna previdnost (prenese se anti-HBc):  
testiranje je potrebno tik pred ali 3 mes. po ukinitvi IVIG.

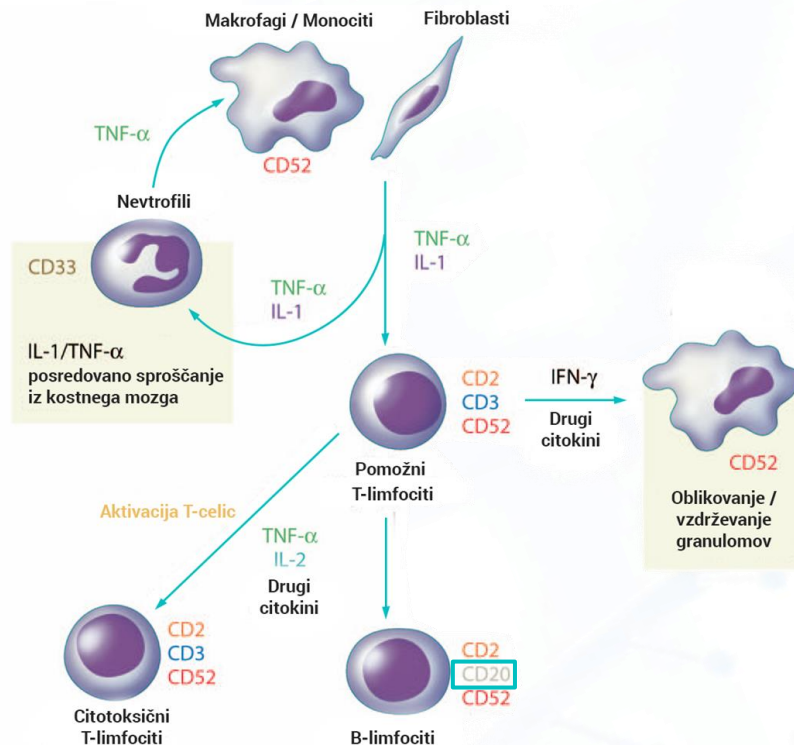
# Biolška zdravila

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



# Biolška zdravila

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



## Hepatitis B in C (potrebna je napotitev k infektologu, vsak torek med 12<sup>h</sup> in 13<sup>h</sup>)

Pri osebah z IM je potrebno presejalno testiranje in spremljanje hepatitisa B in C.  
Pri VRB to še posebej velja pri rituksimabu, anti-TNF in metilprednisolonu (MP).

- **Rituksimab:** profilakso uvedemo pri vseh, ki so anti-HBc + (entekavir ali tenofovir):
  - z rituksimabom lahko začnemo 1-2 tedna po uvedbi protivirusnega zdravila, s katerim nadaljujemo vsaj še 1,5 let po ukinitvi rituksimaba,
  - nato še spremljamo ALT in HBV-DNA vsake 1-3 mesece,
  - pri IVIG je potrebna previdnost (prenese se anti-HBc):  
testiranje je potrebno tik pred ali 3 mes. po ukinitvi IVIG.

## Hepatitis B in C (potrebna je napotitev k infektologu, vsak torek med 12<sup>h</sup> in 13<sup>h</sup>)

- **anti-TNF** (če HBV DNA negativen):

pri HbsAg +/-anti-HBc + → profilaksa,

pri HbsAg -/anti-HBc + → pre-emptive strategija (spremljanje HBV-DNA vsake 3 mesece).

- **metilprednisolon (MP):**

pri HbsAg +/-anti-HBc + → če dolgotrajno zdravljenje z 8-16 mg/d

ali ≥ 16 mg/d, ≥ 4 tedne → profilaksa,

ki naj traja vsaj 12 mesecev po ukinitvi MP.

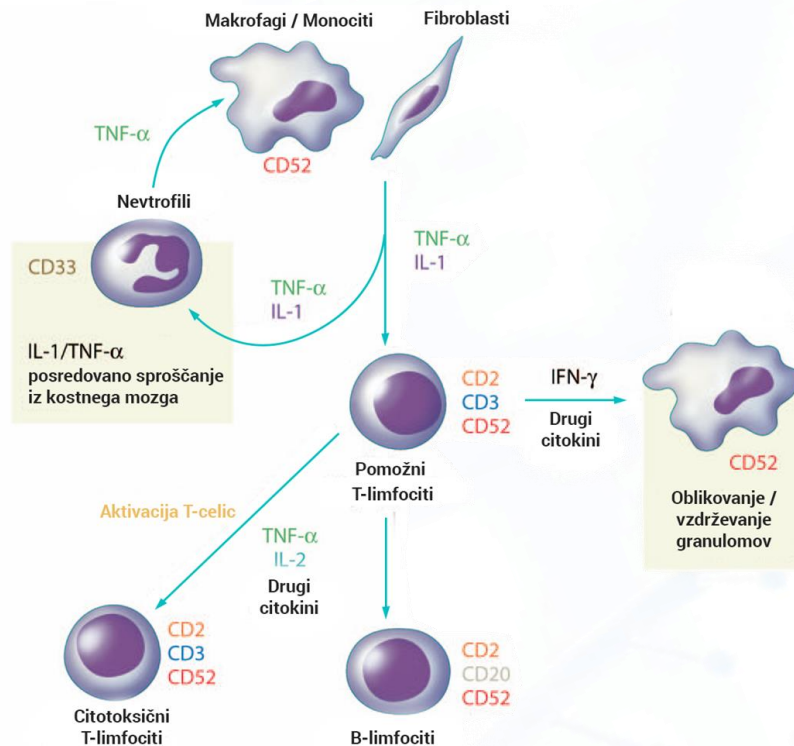
- **testiranje na HCV (anti-HCV):**

če je test pozitiven, je potrebno narediti HCV-RNA in napotitev k infektologu.



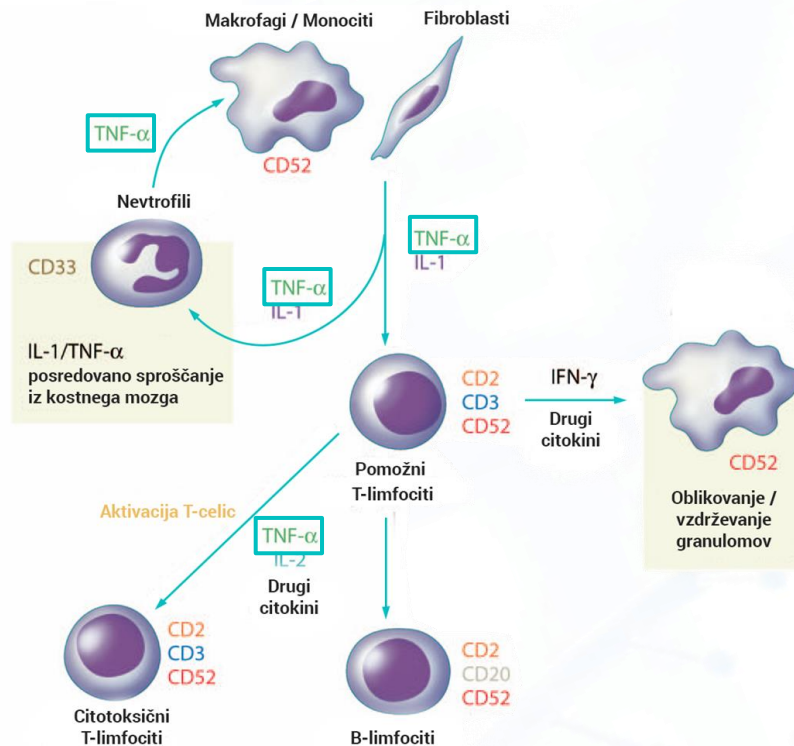
# Biološka zdravila

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



# Biolška zdravila

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



## Hepatitis B in C (potrebna je napotitev k infektologu, vsak torek med 12<sup>h</sup> in 13<sup>h</sup>)

- **anti-TNF** (če HBV DNA negativen):

pri HbsAg +/-anti-HBc + → profilaksa,

pri HbsAg -/anti-HBc + → pre-emptive strategija (spremljanje HBV-DNA vsake 3 mesece).

- **metilprednisolon (MP):**

pri HbsAg +/-anti-HBc + → če dolgotrajno zdravljenje z 8-16 mg/d

ali ≥ 16 mg/d, ≥ 4 tedne → profilaksa,

ki naj traja vsaj 12 mesecev po ukinitvi MP.

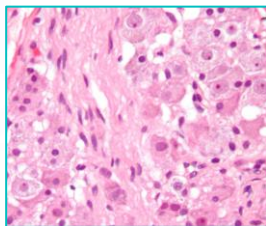
- **testiranje na HCV (anti-HCV):**

če je test pozitiven, je potrebno narediti HCV-RNA in napotitev k infektologu.

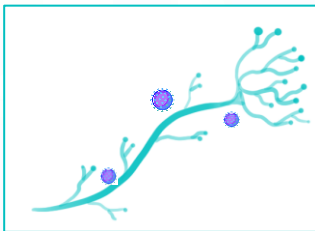


# PASOVEC

*(herpes zoster): nevro-dermatološka bolezen*



Nastane zaradi **endogene reaktivacije** VZV v **senzoričnih ganglijih**.



Virusi potujejo **po senzoričnem živcu** in v pristojnem dermatomu, ki ga oživčujejo (radikulitis).



Povzročijo značilen **mehurčkasti izpuščaj** v obliki pasu. **Večinoma enostransko**, ki ga pogosto spremlja **močna bolečina**.

# PASOVEC

*(herpes zoster): nevro-dermatološka bolezen*

- **Pri osebah z IM je bolezen hujša:** prizadetih več dermatomov, lahko diseminiran, lahko prizadene možg. živce → oftalmični zoster, encefalitis, CVI itd.
- Najbolj se bojimo postherpetične nevralgije, ki je lahko zelo dolgotrajna in ti spremeni, uniči življenje!
- Zelo pomembno je zgodnje-čimprejšnje zdravljenje.
- Še pomembnejše pa je preprečevanje:
  - **VARIZIG PEP** [Varitect: 1 mL(25IE)/kg]: za osebe s ↑ IM in so izpostavljene noricam/pasovcu (v 96 urah)
  - **aciklovir** kot profilaksa??
  - **cepljenje**



# PASOVEC

*(herpes zoster): nevro-dermatološka bolezen*



**Na CMV bolezen** moramo pomisliti pri bolniku s hudo IM ali pri bolniku, ki že ima eno oportunistično okužbo – npr. PCP.

Poteka lahko kot **CMV sindrom** ali kot **tkivno-invazivna bolezen**.

# CMV sindrom

En od naštetih simptomov/znakov:

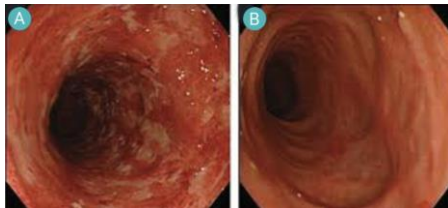
- temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$ ,
- slabo splošno počutje,
- levkopenija ( $<3,5 \times 10^9/\text{l}$ ),
- reaktivni limfociti ( $> 5\%$ ),
- trombocitopenija ( $<100 \times 10^9/\text{l}$ ).



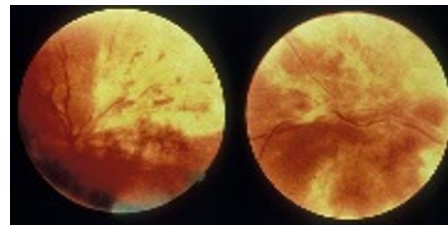
Dokaz CMV v krvi.

# CMV tkivno-invazivna bolezen

- Kolitis.



- Retinitis.



- Gastritis.

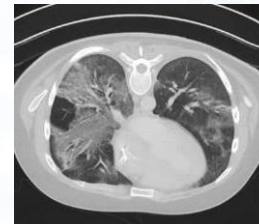
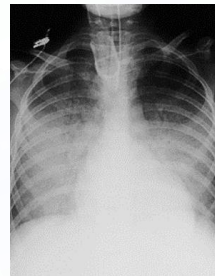
- Holangitis.

- Hepatitis.

- Pankreatitis.

- Encefalitis.

- Pnevmonitis.



Dokaz CMV v krvi???

# CMV pnevmonitis

Za **dd** med:

CMV pnevmonitis vs. brezsptomno razmnoževanje CMV v pljučih



določitev CMV virusnega bremena v BAL-u (kvantitativni CMV DNA PCR)

po Tx pljuč → CMV pnevmonitis

- Problem:**
- CMV pnevmonitis: → dir. citopatogenost  
→ bronhiolitis obliterans sy
  - ko-infekcije
  - zavrnitvena reakcija

po Tx pljuč → Dg CMV pnevmonitisa

## raziskava Dg vrednosti CMV VB v BAL-u

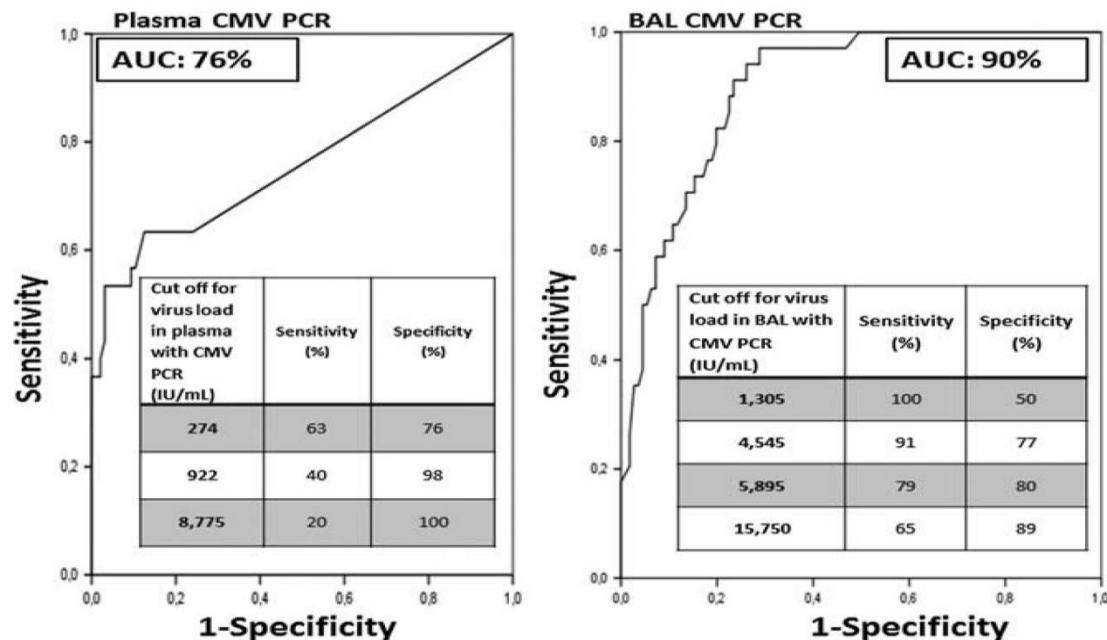
**TABLE 2.**

**Characteristics of the 145 CMV episodes detected with a positive CMV PCR in BAL according to clinical presentation**

| Characteristics                                                                             | CMV pneumonia              |                               | All CMV pneumonia,<br>n = 34 | No CMV pneumonia,<br>n = 111 <sup>c</sup> | P <sup>d</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|----------------|
|                                                                                             | Proven, n = 9 <sup>a</sup> | probable, n = 25 <sup>b</sup> |                              |                                           |                |
| CMV IgG serostatus at transplantation, (%)                                                  |                            |                               |                              |                                           |                |
| D+/R–                                                                                       | 67% (6/9)                  | 24% (6/25)                    | 35% (12/34)                  | 24% (27/111)                              | 0.269          |
| D+/R+                                                                                       | 33% (3/9)                  | 48% (12/25)                   | 44% (15/34)                  | 47% (52/111)                              | 0.845          |
| D–/R+                                                                                       | 0% (0/9)                   | 28% (7/25)                    | 20% (7/34)                   | 29% (32/111)                              | 0.386          |
| BAL                                                                                         |                            |                               |                              |                                           |                |
| Overall median CMV viral load in BAL (IQR)                                                  | 90 000 (35 100–189 000)    | 19 800 (5670–90 000)          | 32 940 (7830–117 000)        | 1260 (450–4230)                           | <0.001         |
| Median CMV viral load in BAL (IQR) in episodes with positive CMV PCR in plasma <sup>e</sup> | 67 050 (31 050–162 000)    | 44 100 (6120–117 000)         | 44 100 (13 500–135 000)      | 2340 (810–13 500)                         | <0.001         |
| % of episodes with coinfection <sup>f</sup>                                                 | 22% (2/9)                  | 68% (17/25)                   | 56% (19/34)                  | 44% (49/111)                              | 0.245          |
| Of those coinfecting, % with:                                                               |                            |                               |                              |                                           |                |
| Bacterial coinfection                                                                       | 100% (2/2)                 | 35% (6/17)                    | 42% (8/19)                   | 12% (6/49)                                | —              |
| Fungal coinfection                                                                          | 0                          | 23.5% (4/17)                  | 21.5% (4/19)                 | 35% (17/49)                               | —              |
| Viral coinfection                                                                           | 0                          | 6% (1/17)                     | 5% (1/19)                    | 10% (5/49)                                | —              |
| Mixed coinfection; combinations detected in the cohort:                                     |                            |                               |                              |                                           |                |
| Bacterial and fungal                                                                        | 0                          | 23.5% (4/17)                  | 21.5% (4/19)                 | 33% (16/49)                               | —              |
| Fungal and viral                                                                            | 0                          | 6% (1/17)                     | 5% (1/19)                    | 8% (4/49)                                 | —              |
| Bacterial, fungal and viral                                                                 | 0                          | 6% (1/17)                     | 5% (1/19)                    | 2% (1/49)                                 | —              |
| PLASMA                                                                                      |                            |                               |                              |                                           |                |
| % of episodes with a plasma CMV PCR <sup>e</sup>                                            | 100% (9/9)                 | 84% (21/25)                   | 88% (30/34)                  | 86% (96/111)                              | 1.000          |
| Overall median viral load in plasma (IQR)                                                   | 8550 (945–12 600)          | 360 (0–855)                   | 693 (0–8100)                 | 0 (0–0)                                   | <0.001         |
| % of episodes with a positive plasma CMV PCR                                                | 89% (8/9)                  | 52% (11/21)                   | 63% (19/30)                  | 24% (23/96)                               | <0.001         |
| Median CMV viral load (if positive) in plasma (IQR)                                         | 8775 (2542–13 500)         | 855 (423–8100)                | 2070 (720–9000)              | 360 (270–657)                             | <0.001         |

po Tx pljuč → prag v BAL-u  $\geq 4545$  IU/mL

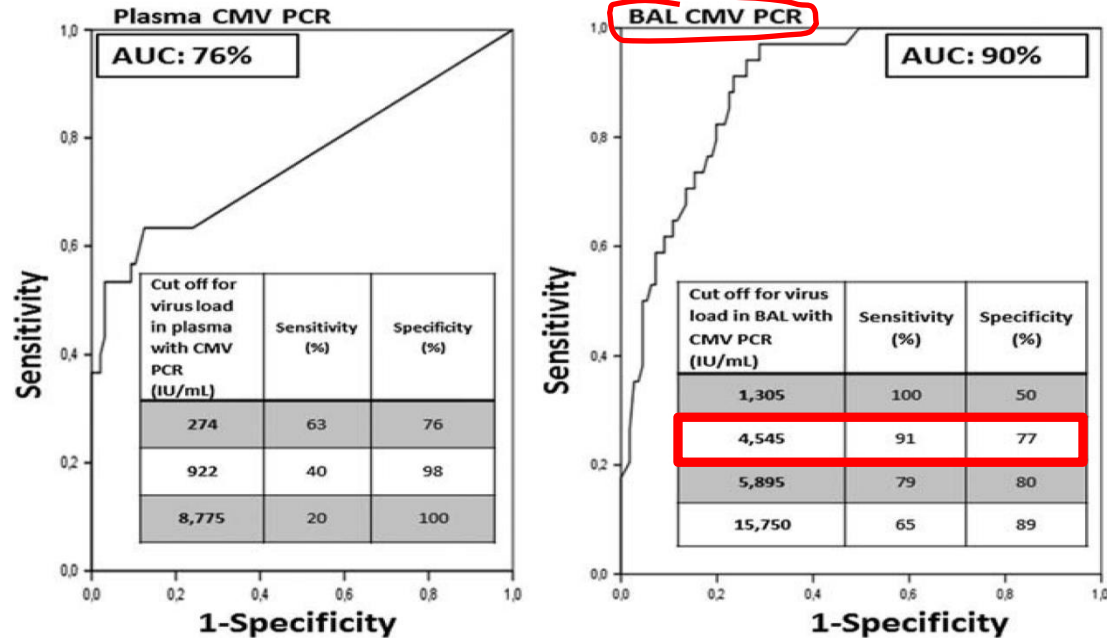
↓ senzitivnost CMV VB v plazmi: pri 37% CMV pnevmonitsov → CMV VB neg.!



**FIGURE 3.** ROC curves for plasma and BAL CMV PCR for diagnosis of CMV pneumonia. The lower limit of detection for both CMV PCR analyses is 273 IU/mL.

po Tx pljuč → prag v BAL-u  $\geq 4545$  IU/mL

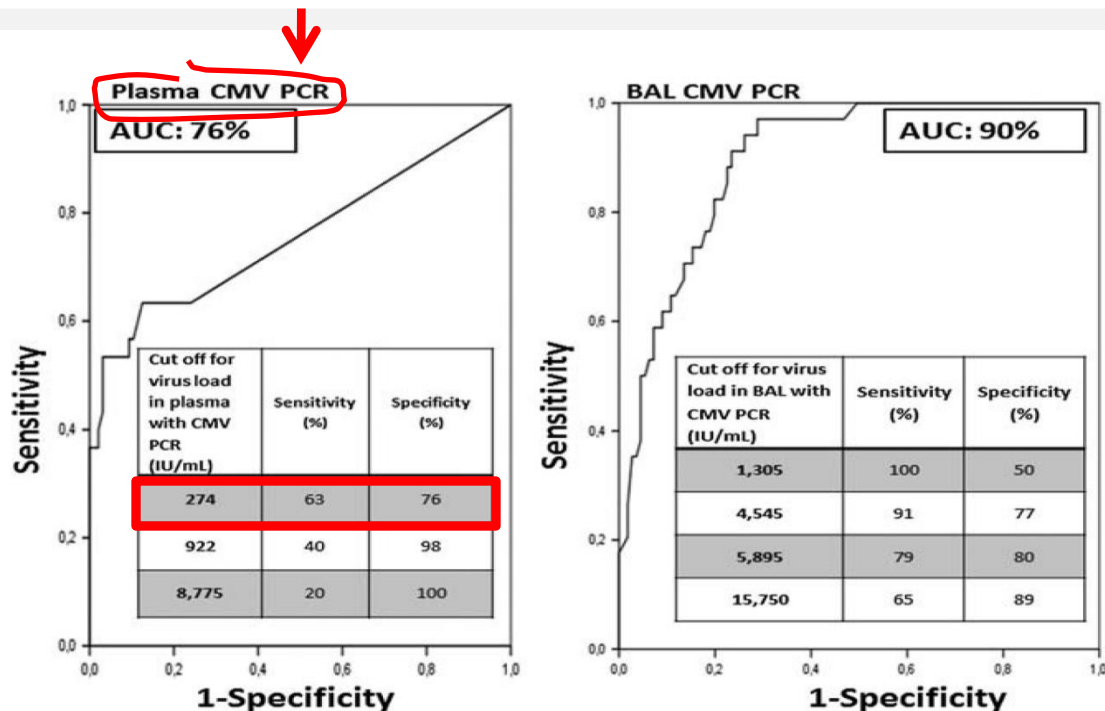
↓ senzitivnost CMV VB v plazmi: pri 37% CMV pnevmonitisov → CMV VB neg.!



**FIGURE 3.** ROC curves for plasma and BAL CMV PCR for diagnosis of CMV pneumonia. The lower limit of detection for both CMV PCR analyses is 273 IU/mL.

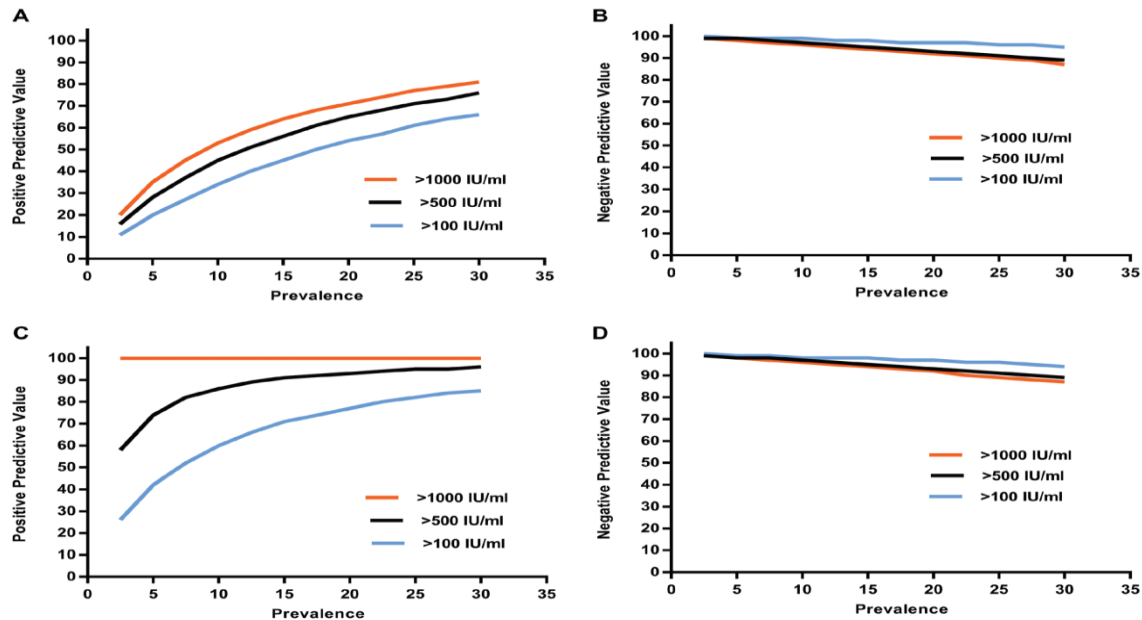
po Tx pljuč → prag v BAL-u  $\geq 4545$  IU/mL

↓ senzitivnost CMV VB v plazmi: pri 37% CMV pnevmonitsov → CMV VB neg.!



**FIGURE 3.** ROC curves for plasma and BAL CMV PCR for diagnosis of CMV pneumonia. The lower limit of detection for both CMV PCR analyses is 273 IU/mL.

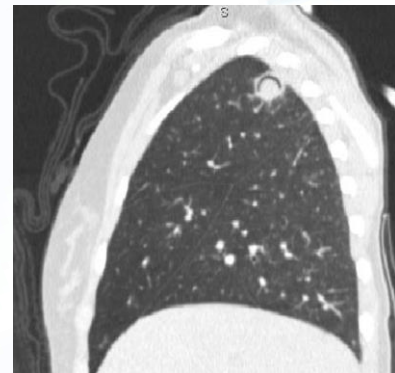
po PKMC → prag v BAL-u  $\geq 500$  IU/mL:  
PNV (A in C) < NNV (B in D)



**Figure 4.** Predictive models. Positive predictive values with thresholds of 100, 500, 1000 IU/mL across a range of cytomegalovirus (CMV) pneumonia prevalences in patients who underwent a bronchoalveolar lavage for evaluation of pulmonary infiltrates. *A*, Data for all patients (132 patients with CMV pneumonia and 118 controls with non-CMV pneumonia). *C*, Patients without antiviral treatment (99 patients with CMV pneumonia and 78 controls with non-CMV pneumonia). Corresponding negative predictive values are shown in panels *B* and *D*.

# Invazivna Aspergiloza

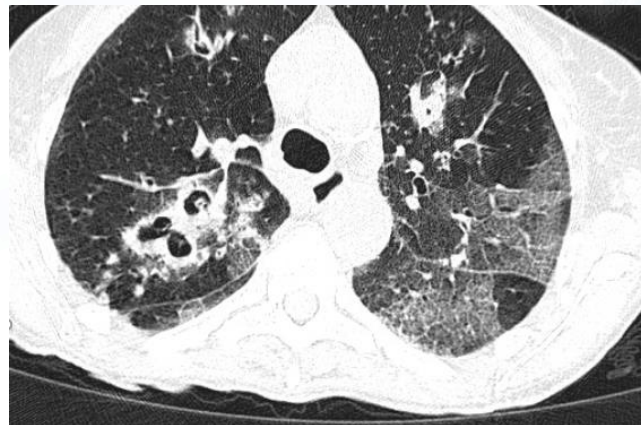
- Pljuča, > 80%
- sinusi,
- Ož,
- ostalo → redko.



Najbolj pogosta je pri **nevtropeničnih bolnikih**:

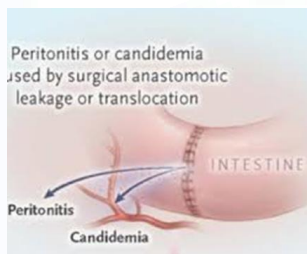
- < 200 nevtrofilcev/mm<sup>3</sup>,
- trajanje nevtropenije > 1 teden.

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

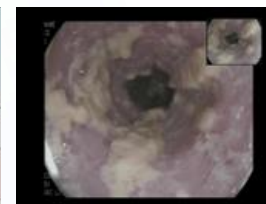
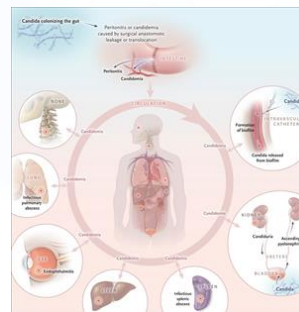


# Invazivna kandidoza

## Kandidemija



## Tkivno-invazivna kandidoza



**Kandidemija:** najpogostejše katetrška sepsa.

**Tkivno-invazivna bolezen:** najpogostejše gre za:

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

# Kriptokokoza

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



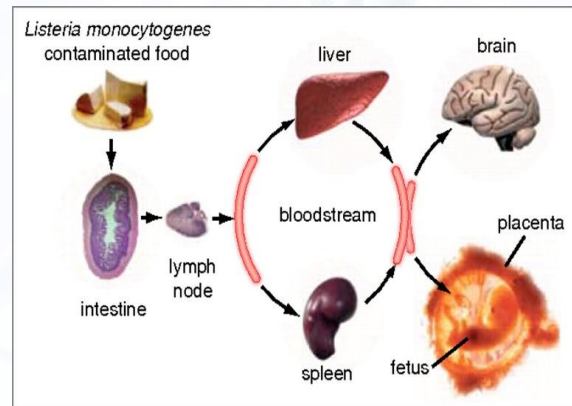
Neprepoznana kožna kriptokokoza in  
delna amputacija zgornje okončine



# Misliti je treba tudi na redke oportunistične okužbe

## Listerioza (*Listeria monocytogenes*):

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



# Misliti je treba tudi na redke oportunistične okužbe

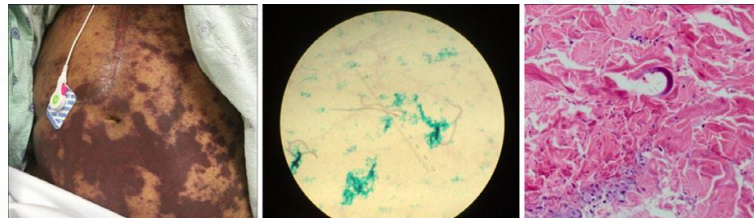
## Zelo redke okužbe:

### **Strongiloidoza** (*Strongyloides stercoralis*):

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

### **Nokardioza** (*Nocardia* spp.):

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



**FIGURE 1** Purpuric skin rash to abdomen (left), *Strongyloides* larvae in tracheal aspirate (center), and in skin biopsy (right) from a liver transplant recipient with donor-derived *Strongyloides* infection

# Misliti je treba tudi na redke oportunistične okužbe

## Zelo redke okužbe:

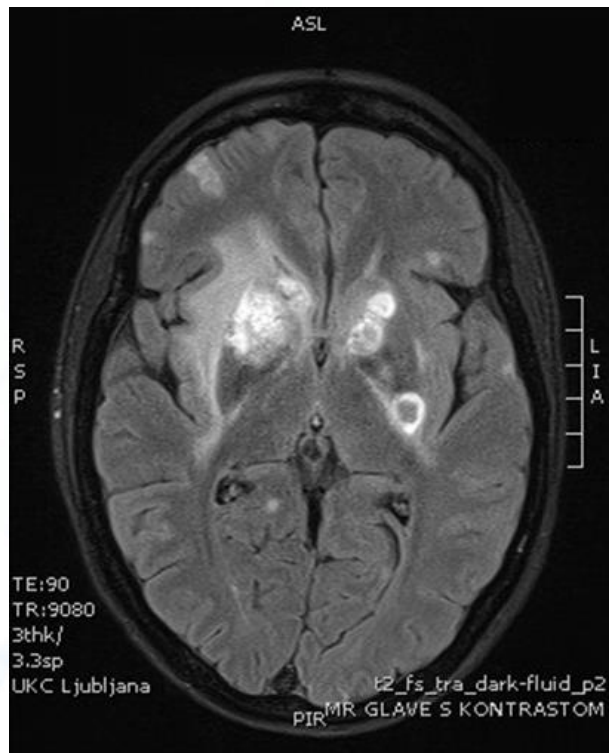
### **Toxoplazmoza** (*Toxoplasma gondii*):

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

### **PML** (paliomavirus JC):

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

# Cerebralna toksoplazmoza



# Misliti je treba tudi na redke oportunistične okužbe

## Zelo redke okužbe:

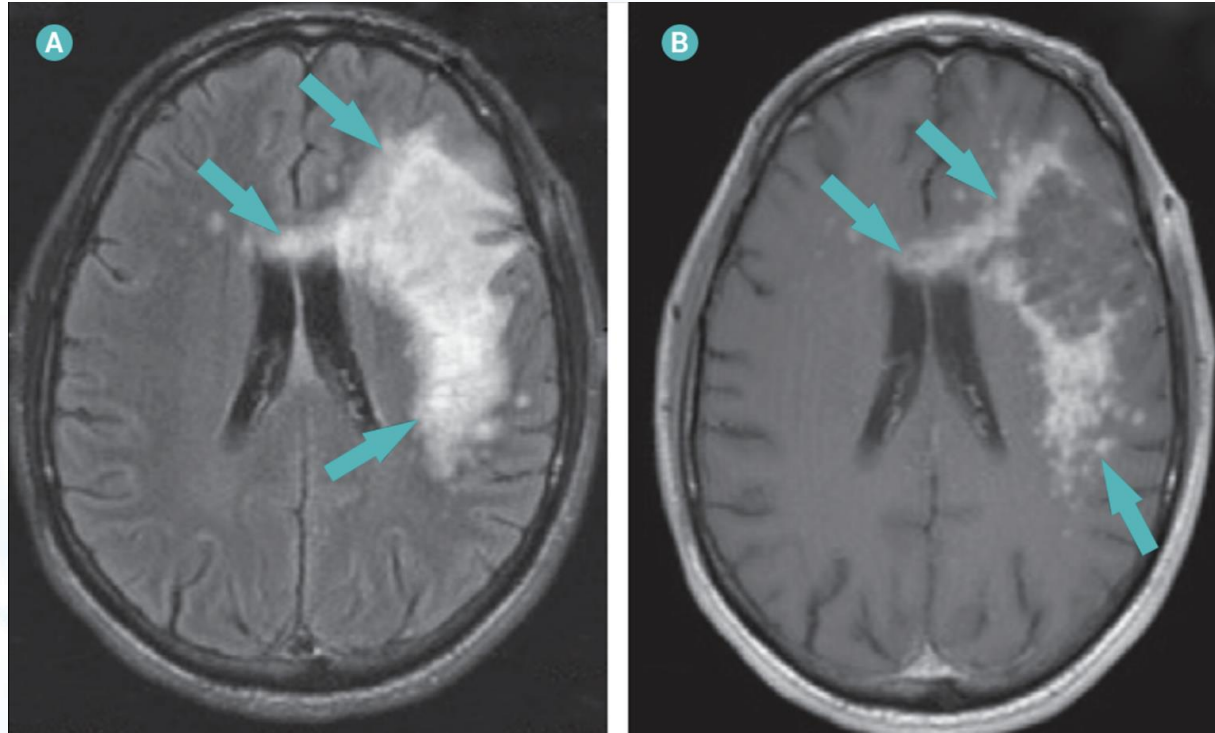
### **Toxoplazmoza** (*Toxoplasma gondii*):

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

### **PML** (poliomavirus JC):

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

# Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML): poliomavirus JC



# Preprečevanje in obvladovanje HIV/aidsa

## Javni vidik



- Temeljna preventiva.
- **Testiranje.**
- Odkrivanje okuženih, še neprepoznanih oseb.
- Povezava in zadržanje v zdr. sistemu (KIBVS).
- Zdravljenje kot preventiva.
- PrEP in PEP.



STIGMA



## Individualni vidik



- HIV/aids populacija se stara.
- Razvoj ko-morbidnosti.
- Polifarmacija.
- Součinkovanje zdravil.
- Dolgoročni neželeni učinki PRZ.

# Splenektomiran bolnik

## Kaj je pomembno?

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

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



# Splenektomiran bolnik

## *Kaj je pomembno?*

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

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

# Priporočila za cepljenje in antibiotično profilakso po splenektomiji

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

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

# Empirično protimikrobno zdravljenje pri osebah z IM

Bolniki z IM, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, so bolj nagnjeni tudi k **običajnim bakterijskim okužbam** – predvsem **pljučnicam, okužbam kože** in podkožja, **septičnim artritisa**, pa tudi **sepsi**, ki bolnika z IM neposredno ogroža. Pomembno je, da takega bolnika hitro pošljemo v bolnišnico:

Bolj je bolnik prizadet  
in tem **hujšo** IM ima.



Bolj je **pomembna** hitra uvedba  
empiričnega protimikrobnega zdravila,  
ki **mora biti čim bolj ustrezno!** **VOB**

**Sočasna hitra mikrobiološka diagnostika** (**HK!**, **MBM**), slikovna (rtg, CT, MRI, PET CT...), endoskopska, biopsije itd.

**In čim hitrejša uvedba usmerjenega zdravljenja** (racionalna raba protimikrobnih zdravil).

## SEPTIČNI ŠOK

Za vsako uro, ko bolnik v septičnem šoku ne prejme antibiotika oz. **ne prejme ustreznega antibiotika**, se preživetje zmanjša za **7,6 %**.

# Cepljenje bolnikov z imunsko motnjo

**Cepljenje proti pnevmokoku:** če se le da, vsaj 14 dni pred uvedbo imunosupresivnih zdravil.

## **Vsakoletno cepljenje proti gripi:**

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

## **Cepljenje proti pasovcu:**

- Pri osebah  $\geq 50$  let - včasih tudi prej, vendar je to "off-label" (recidivni pasovec).
- Živo cepivo:  $\geq 14$  dni pred uvedbo imuno-supresivnih zdravil.
- Prihaja novo cepivo: **rekombinantno in bolj imunogeno!**



# Osebe z IM

## *Hospitalna higiena*

### Npr. PCP :

- Kapljična izolacija: standardni ukrepi.

### Npr. Pasovec:

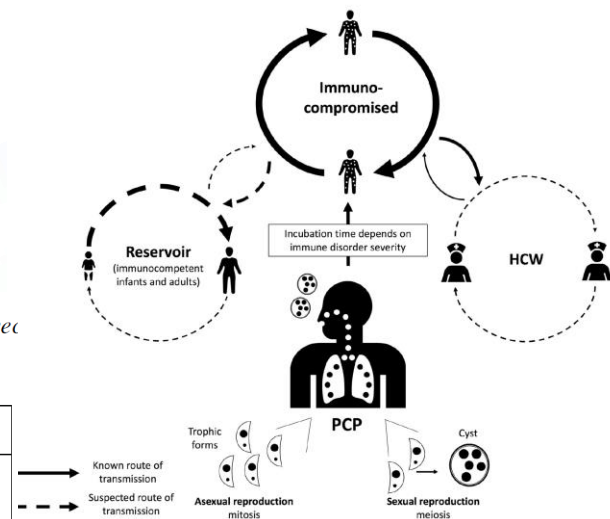
- Če na pokritem delu telesa → kontaktna izolacija.
- Če na odkritem delu telesa → aerogena izolacija.



# Priporočila za hospitalno higieno

**Table 3** Available guidelines and recommendations for the prophylaxis and infection control related to *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP)

|                                    | Population                                                     | Prophylaxis                                              | Physical measures                                                                                                                              | References                                                    |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Official guidelines                | HIV                                                            | Every patient with CD4 counts <200 cells/mm <sup>3</sup> | -                                                                                                                                              | IDSA Guidelines (2018) [26]<br>French Guidelines (2018) [137] |
|                                    | Hematological malignancies and stem cell transplant recipients | See reference [138] for details                          | -                                                                                                                                              | ECIL Guidelines (2016) [138]1                                 |
|                                    | All                                                            | -                                                        | Avoid placement of PCP patients in the same room as immunocompromised patients                                                                 | CDC Guidelines (2007) [117]                                   |
|                                    |                                                                |                                                          | Droplet isolation                                                                                                                              | French Infection Control Society (1998) [139]                 |
| Suggested standard of care for PCP | <b>Transplant recipients</b>                                   |                                                          |                                                                                                                                                |                                                               |
|                                    | - All transplant recipients                                    | 6-12 months chemoprophylaxis                             | -                                                                                                                                              | Martin <i>et al.</i> (2013) [106]                             |
|                                    | - Lung and small bowel transplant recipient                    | Lifelong chemoprophylaxis                                |                                                                                                                                                |                                                               |
|                                    | - Chronic CMV or history of prior PCP                          | Lifelong chemoprophylaxis                                |                                                                                                                                                |                                                               |
|                                    | All                                                            |                                                          | Single room +/- droplet isolation for at least 5 days<br>Requirement to wear a mask for patient coughing in facilities hosting at risk patient | De Boer <i>et al.</i> (2018) [118]                            |



Pogostejе *de novo* okužba kot reaktivacija

# Osebe z IM

## *Hospitalna higiena*

**Npr. PCP :**

- Kapljična izolacija: standardni ukrepi.

**Npr. Pasovec:**

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



# Zaključek

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

# Zaključek

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