



OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

11. IZOBRAŽEVANJE S PODROČJA OKUŽB PRI ŽIVLJENJSKO OGROŽENIH BOLNIKIH

*Organizator srečanja: Združenje za infektologijo pri SZD
in Slovensko združenje za intenzivno medicino.*

OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA IN SMOTRNA RABA PROTIMIKROBNIH
ZDRAVIL NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Združenje za infektologijo pri SZD

Slovensko združenje za intenzivno medicino

Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Ljubljana, februar 2024

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

616.831/.832-022.1-083.98(082)
615.28(082)

IZOBRAŽEVANJE s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih (11 ; 2024 ; Ljubljana)

Okužbe pri kritično bolnih : okužbe osrednjega živčevja in smotrna raba protimikrobnih zdravil na oddelkih za intenzivno zdravljenje : 11. izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih : Ljubljana, februar 2024 / [organizatorji] Združenje za infektologijo pri SZD [in] Slovensko združenje za intenzivno medicino [in] Katedra za infektivne bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani ; [uredniki Matjaž Jereb, Natalija Planinc Strunjaš, Nina Grasselli Kmet]. - Ljubljana : Združenje za infektologijo pri SZD, 2024

ISBN 978-961-96366-1-9
COBISS.SI-ID 181859331

Naslov	<i>Okužbe pri kritično bolnih, Ljubljana, 1.2.2024</i>
Podnaslov	<i>Okužbe osrednjega živčevja in smotrna raba protimikrobnih zdravil na oddelkih za intenzivno zdravljenje</i>
Organizatorja srečanja	<i>Združenje za infektologijo pri SZD Slovensko združenje za intenzivno medicino Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani</i>
Uredniki	<i>prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med. Natalija Planinc Strunjaš, dr. med. doc. dr. Nina Grasselli Kmet, dr. med.</i>
Recenzenta	<i>prof. dr. Janez Tomažič, dr. med. doc. dr. Mateja Logar, dr. med.</i>
Lektor	<i>dr. Luka Vidmar</i>
Tehnična podpora	<i>Simona Rojs, dipl. ekon. Andreja Sorman, dipl. ekon.</i>
Fotografija na naslovnici	<i>Tina Roš UKC Ljubljana</i>
Tisk	<i>Birografika Bori, d.o.o.</i>
Založnik	<i>Združenje za infektologijo pri SZD</i>
Naklada	<i>150 izvodov</i>
Kraj in leto izdaje	<i>Ljubljana, 2024</i>

Srečanje so podprli (po abecednem redu):

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Bormiamed

Elpharma

Lenis

Medis

Merck Sharp & Dohme

Pfizer

Pharmamed-Mado

KAZALO ZBORNIKA

Uvodnik	6
Nejc Šoštarič	7
<i>Motnja zavesti pri življenjsko ogroženem bolniku</i>	
Matej Mavrič	13
<i>Bolnik s sumom na okužbo osrednjega živčevja – algoritem diagnostične obravnave</i>	
Nina Grasselli Kmet	21
<i>Pnevmokokni meningitis – klinična slika, zdravljenje in preprečevanje</i>	
Natalija Planinc Strunjaš, Miha Vodičar, Andrej Porčnik	29
<i>Pristop k bolniku z žariščno okužbo osrednjega živčevja – antibiotik, kirurgija ali oboje?</i>	
Matjaž Jereb	39
<i>Poškodba glave in antibiotično zdravljenje</i>	
Mateja Logar	49
<i>Glivne in parazitske okužbe osrednjega živčevja</i>	
Rajko Saletinger	59
<i>Okužbe osrednjega živčevja pri bolnikih po presaditvi čvrstih organov in krvotvornih matičnih celic</i>	
Tomaž Vovko, Nina Grasselli Kmet	74
<i>Bolnišnične okužbe osrednjega živčevja</i>	
Kristina Nadrah, Tereza Rojko	81
<i>Protimikrobna zdravila in okužba osrednjega živčevja – kaj in na kakšen način</i>	
Katarina Šurlan Popovič, Cene Jerele	90
<i>Slikovna diagnostika pri okužbah osrednjega živčevja</i>	
Tina Triglav, Ivana Velimirovič, Katja Seme	104
<i>Mikrobiološka diagnostika okužb osrednjega živčevja – kaj je novega?</i>	
Daša Stupica	115
<i>Vpliv izbranega antibiotika, odmerka in trajanja zdravljenja na pojavnost odpornosti mikroorganizmov v enoti intenzivnega zdravljenja</i>	
Garyfallia Poulakou	124
<i>Antimicrobial stewardship in the ICU</i>	

UVODNIK

Združenje za infektologijo pri SZD skupaj s Slovenskim združenjem za intenzivno medicino od leta 2014 organizira izobraževanje s področja okužb pri kritično bolnih. V času pandemije covid-19 so bile naše aktivnosti omejene in usmerjene v obvladovanje ene bolezni. Dejstvo pa je, da je medicina široko področje, in bolezni, ki ogrožajo bolnikovo življenje, so številne. Področje intenzivne medicine pokriva življenjsko ogrožene bolnike s poškodbami, po operacijah, z različnimi internističnimi boleznimi, okužbami, nevrološkimi boleznimi ipd. V obdobju po pandemiji je naša naloga in dolžnost, da nadaljujemo vse aktivnosti, ki so med pandemijo žal nekoliko zastale. Pomembno je, da strokovno javnost seznanjamo z vsemi novostmi s področja intenzivne infektologije in spodbujamo nadaljnjo strokovno rast vseh zdravnikov, ki delujejo na področju intenzivne medicine.

Na letošnjem 11. Izobraževanju s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih bomo obravnavali okužbe osrednjega živčevja in predstavili strategijo smotne rabe protimikrobnih zdravil na oddelkih za intenzivno zdravljenje. Odločitev za antibiotično zdravljenje pri življenjsko ogroženih bolnikih prepogosto temelji na neustreznih kliničnih kriterijih ali na nespecifičnih laboratorijskih kazalnikih vnetja. Zdravljenje z antibiotiki je žal prepogosto nepotrebno ali neustrezno glede trajanja.

V prvem delu srečanja bomo predstavili algoritem obravnave bolnikov s sumom na okužbo osrednjega živčevja, nadaljevali z novostmi s področja bakterijskih meningitov, predstavili strategijo obravnave bolnikov s poškodbo glave kot dejavnikom tveganja za okužbo osrednjega živčevja in osvetlili pristop k obravnavi bolnikov z oslabiljeno imunostjo. Nadaljevali bomo s protimikrobnim zdravljenjem okužb osrednjega živčevja, novostmi na področju radiološke in zaključili z mikrobiološko diagnostiko.

V zadnjem delu strokovnega srečanja bomo osvetlili problem neustrezne antibiotične terapije in opredelili načine in pristope k smotni rabi protimikrobnih zdravil. Pravilna izbira antibiotikov je pri življenjsko ogroženem bolniku vsakodnevni izziv intenzivistom. Ob tem ne smemo pozabiti na pravilo, da izkustveno izbran antibiotik širokega spektra po dobljenih mikrobioloških kužninah zožimo in usmerimo. Avtorji bodo predstavili načine nadzora nad smotno rabo antibiotikov in orodja, s katerimi lahko varno omejimo porabo antibiotikov pri življenjsko ogroženih bolnikih.

Za letošnje 11. Izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih so avtorji pripravili 13 prispevkov, v katerih bodo predstavljene nekatere doktrinarne značilnosti in novosti pri obravnavi bolnikov z okužbami osrednjega živčevja in pomen smotne rabe protimikrobnih zdravil. Izbrani temi sta nedvomno aktualni.

Zahvaljujemo se avtorjem prispevkov, recenzentoma, lektorju, tehničnemu osebju in sponzorjem. Verjamemo v svoje poslanstvo, ki ga bomo z vašo pomočjo tudi v naslednjih letih strokovno bogatili.

Za organizatorje izobraževanja
prof. dr. Matjaž Jereb

MOTNJA ZAVESTI PRI ŽIVLJENJSKO OGROŽENEM BOLNIKU

ALTERED MENTAL STATUS IN THE CRITICALLY ILL

Nejc Šoštarič, dr. med.

E-naslov: nejc.sostaric@kclj.si

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

Ključne besede: motnja zavesti, enota za intenzivno zdravljenje, okužbe osrednjega živčevja, delirij, septična encefalopatija

Key words: *altered mental state, intensive care unit, central nervous system infections, delirium, septic encephalopathy*

IZVLEČEK

Motnja zavesti ni bolezen, ampak znak, ki je lahko posledica zelo raznovrstnih bolezni in stanj, s katerimi se srečamo pri kritično bolnem bolniku. Lahko je vzrok sprejema v enoto intenzivnega zdravljenja ali pa razlog za podaljšano hospitalizacijo. Je eden najpogostejših simptomov pri kritično bolnih, ki se najpogosteje kaže kot delirij, za katerega je najpogostejši vzrok septična encefalopatija. Spekter vzrokov nastanka je zelo širok, od hitro reverzibilnih (npr. hipoglikemija) do trajnih (npr. možganska krvavitev), od relativno benignih (čezmeren odmerek zdravila) do življenjsko nevarnih (npr. meningoencefalitis). Za uspešno zdravljenje je potrebna zgodnja prepoznavna, saj zamik postavitve diagnoze in odlašanje z zdravljenjem lahko vodi do trajnih okvar nevrološke funkcije bolnika in v povečano smrtnost.

Abstract

Altered mental state is not a disease, but a sign that can be the result of a wide variety of diseases and conditions encountered in the intensive care unit. It may be the reason for admission to the intensive care unit or the reason for prolonged hospitalisation. It is one of the most common symptoms in critically ill patients, which most often presents as delirium caused by septic encephalopathy. The spectrum of causes is very wide, from quickly reversible (e.g. hypoglycemia) to permanent (e.g. cerebral hemorrhage), from relatively benign (drug overdose) to life-threatening (e.g. meningoen­cephalitis). Early recognition is necessary for successful treatment, as delay in diagnosis and delay in treatment can lead to permanent impairment of the patient's neurological function and increased mortality.

UVOD

Motnja zavesti je pojem, s katerim poskušamo opisati spekter kognitivnih sprememb oziroma sprememb stanja zavesti pri bolniku. Predvideva se, da ima 5 do 10 % bolnikov ob sprejemu v bolnišnico eno od oblik motnje zavesti, pri 10 do 50 % pa se sprememba

zavesti pojavi med hospitalizacijo (1). Pojavi se lahko kot kvantitativna motnja zavesti (sprememba budnosti) v obliki somnolence, stuporja do kome ali kot kvalitativna motnja zavesti (budnost je ohranjena), izražena v razponu od zmedenosti in razdraženosti do motenj pozornosti ter halucinacij, vse do polno razvitega delirija. V glavnem se lahko motnja zavesti pojavi akutno ali kronično, zadnje se redko pojavi v enoti intenzivnega zdravljenja (EIZ) in je tudi redko vzrok za sprejem. Akutno nastala motnja zavesti je posledica akutno nastale motnje delovanja možganov oziroma osrednjega živčevja (OŽ). Lahko pride do direktne okvare možganov ali pa je njihovo moteno delovanje posledica temeljne sistemske bolezni.

PATOFIZIOLOGIJA

Budnost je nadzorovana s pomočjo skupine nevronov retikularnega aktivacijskega sistema (RAS), ki se nahajajo v mezencefalonu, ponsu in podaljšani hrbtenjači. Preko talamokortikalnih poti so odgovorni za stanje budnosti. Prepoznavanje okolice je domena kortikalne hemisfere. Acetilholin je glavni nevrottransmitter v omenjenih nevroloških poteh. Bolezenska stanja in snovi, ki zmanjšajo koncentracijo ali funkcijo acetilholina, pomembno vplivajo na kvaliteto zavesti in budnost (1, 2). Možgani so od sistemskega krvnega obtoka ločeni s krvno-možgansko pregrado (KMP). Do motenega delovanja KMP pogosto pride ob vnetju možganskih ovojnic, ko je njihova prepustnost povečana. Ob odsotnosti vnetja možganskih ovojnic lahko včasih, kljub intaktni KMP, sistemsko vnetno dogajanje vpliva na delovanje možganov preko dveh poti: preko vagalnega živca in preko posebnih mest v možganih, ki jih ne ščiti KMP (npr. cimkurventrikularni organi). Obe poti sta na različne načine aktivirani s citokini ali komponentami imunskega sistema (npr. komponente komplementa). Ob aktivaciji ene ali druge poti pride do aktivacije obrambnega vnetnega odziva v možganih, kar lahko pripelje do nevrotoksičnosti in nastanka okvare možganskega tkiva. Zaradi vnetja pride do motenega delovanja KMP, ob povečanem sproščanju dušikovega oksida lahko pride do disfunkcije možganskega endotelija in posledično motene avtoregulacije možganske cirkulacije avtoregulacije (3). Spremembe krvnega tlaka, s katerimi se pogosto srečujemo v EIZ, lahko ob moteni možganski avtoregulaciji pripeljejo do slabše prekrvljenosti možganov in s tem do dodatnih okvar.

ETIOLOGIJA

Motnja zavesti je lahko vzrok za sprejem v EIZ ali pa se pojavi pri bolniku, ki je že obravnavan v EIZ. Za obe situaciji se lahko sprožiteljki prekrivajo. Večino časa opredelimo vzrok nastanka motnje zavesti kot encefalopatijo. Encefalopatija je v širšem pomenu vsaka organska ali funkcijska poškodba možganov, ki je posledica motenega delovanja enega ali več organov (npr. ledvic, jeter idr.), šokovnega stanja, iztirjenega metabolnega stanja, strupov, zdravil ipd. V prospektivni študiji, opravljeni v univerzitetni koronarni interni EIZ, je Bleck s sod. dokazal, da je bil glavni vzrok motnje zavesti, kot razlog sprejema v EIZ, ishemični možganski insult, septična encefalopatija pa glavni vzrok motnje zavesti pri bolnikih, že hospitaliziranih v EIZ (4). Ta se pojavi pri do 70 % vseh bolnikov, sprejetih v EIZ (5).

Za lažje prepoznavanje in hitrejšo postavitev diagnoze uporabljamo dve mnemonični metodi oziroma kratici: AIEOU-TIPS (tabela 1) in SMASHED (tabela 2) (6).

Tabela 1. AIEOU-TIPS: akronim za lažje prepoznavanje vzrokov motnje zavesti.

A	Alkohol, acidoza, zloraba prepovedanih substanc (<i>angl. Abuse</i>)
E	Endokrine motnje, epilepsija, okolje (<i>angl. Environment</i>), elektroliti, encefalopatija
I	Okužba (<i>angl. Infection</i>)
O	Predoziranje zdravil (<i>angl. Overdose</i>), hipoksija (<i>angl. Oxygen deficiency</i>)
U	Uremija, poddoziranje določenih zdravil (<i>angl. Underdose</i>)
T	Travma, toksini, temperatura
I	Insulin (hiperglikemija, hipoglikemija), motnje v delovanju prebavil (<i>angl. Intestine</i>)
P	Psihogene motnje, strupi (<i>angl. Poison</i>), porfirija
S	Šok (<i>angl. Shock</i>), kap (<i>angl. Stroke</i>), subarahnoidna krvavitev, masa v možganih (<i>angl. Space occupying lesion</i>)

Kot je razvidno iz obeh tabel, je vzrokov za nastanek motnje zavesti pri kritično bolnem zelo veliko. Najpogostejše in najhuje so prizadeti bolniki z že znanim obolenjem možganov, ki se lahko že ob manjšem agensu manifestira kot motnja zavesti. Bolj ogroženi zaradi nastanka motnje zavesti so tudi starejši bolniki, ki pogostejše prejemajo veliko število zdravil, so slabše pokretni, slabše prehranjeni, večkrat v stiku z zdravstvenim sistemom, bolj nagnjeni k okužbam in pogostejše odvisni od drugih.

Tabela 2. SMASHED: akronim za lažje prepoznavanje vzrokov motnje zavesti.

S	Substrat Sepsa	Glukoza (visoka/nizka), pomanjkanje tiamina
M	Meningitis Mentalne bolezni	Vse vrste okužb OŽ Akutne psihoze itd.
A	Alkohol Nesreča (<i>angl. Accident</i>)	Opoj, odtegnitev Poškodbe glave, ishemije in krvavitve OŽ
S	Stimulansi (droge), epilepsija (<i>angl. Seizure</i>)	Različne vrste drog Tudi postiktična zamračitev
H	Hiper Hipo	Hipertermija, hipertenzija, hiperkarbija, hipertiroidizem Hipotermija, hipotenzija, hipoksemija, hipotiroidizem
E	Elektroliti Encefalopatija	Hipo-/hipernatriemija, hiperkalcemija Hepatična, uremična, HIV itd.
D	Zdravila (<i>angl. Drugs</i>) Druga zdravila	Zastrupitev ali odtegnitev Ogljikov monoksid Litij, steroidi, salicilati, toksini itd.

PRISTOP K BOLNIKU Z MOTNJO ZAVESTI IN ZDRAVLJENJE

Pristop h kritično bolnemu z motnjo zavesti je enak kot pri vsakem bolniku, ki potrebuje zdravljenje v EIZ. Smiselno je sledenje pristopu ABC – dihalna pot (*angl. Airway*), dihanje (*angl. Breathing*) in srčni obtok (*angl. Circulation*). Po stabilizaciji bolnika oziroma sočasno s temeljno oceno stanja opredelimo stopnjo motnje zavesti z glasgowsko lestvico kome (*angl. Glasgow coma scale – GCS*). Če ima bolnik oceno GCS 8 ali manj, je brez žrelnega refleksa in/ali ni zmožen vzdrževati dihalne poti, je potrebna takojšna intubacija.

Nadaljnji pristop k bolniku je odvisen od okoliščin, v katerih se bolnik nahaja. V okolju urgentnega centra so potrebni vsi ukrepi za oceno vitalnih funkcij, laboratorijska in radiološka diagnostika. V poštev pridejo vzroki, ki so omenjeni v obeh tabelah. Anamneza (pri kritično bolnih predvsem heteroanamneza) in začetne najdbe začrtajo nadaljnje diagnostične in terapevtske ukrepe.

V primeru pojava motnje zavesti pri bolniku, ki je že hospitaliziran v EIZ, je pristop drugačen, saj gre večinoma za monitorirane bolnike v okolju, ki močno vpliva na njihovo kognitivno delovanje. Chokshi s sod. je v retrospektivni opazovalni študiji, opravljeni v nevrološki, kirurški in internistični EIZ, poskušal dokazati izkoristek slikanja glave z računalniško tomografijo (*angl. computer tomography* – CT) pri bolnikih v EIZ z akutno nastalo motnjo zavesti. Iskali so štiri različne kategorije sprememb na CT: akutno (nova ali poslabšanje) krvavitev, učinek mase oziroma herniacijo, infarkt ali hidrocefalus. V 22,8 % so bile opisane akutne najdbe v vsaj eni od štirih kategorij, najpogostejše je bil odkrit hidrocefalus (11,8 %). V nevrološki EIZ je bil izkoristek slikan večji v vseh kategorijah razen akutnega infarkta. Akutni hidrocefalus in učinek mase sta bila pogostejše najdena pri bolnikih, mlajših od 65 let, pri drugih akutnih dogodkih razlike v starostnih skupinah ni bilo, prav tako ni bilo razlik v rasni porazdelitvi (7).

SEPTIČNA ENCEFALOPATIJA IN DELIRIJ

Sepsa in septični šok skupaj z dihalno odpovedjo predstavljata najpogostejši vzrok sprejema v EIZ (8). Od bolnikov s sepo jih do 70 % razvije septično encefalopatijo. Pri nekaterih bolnikih sta septična encefalopatija in motnja zavesti, ki se pojavlja ob njej, tudi vzrok za sprejem v EIZ in lahko prvi od simptomov, ki kaže na razvoj sepse. Motnja zavesti je zato eden od treh dejavnikov točkovnika qSOFA (*ang. quick Sequential Organ Failure Assessment* – qSOFA). Patofiziološko gre najverjetneje za kombinacijo nevralnega vnetja, metabolnih in vaskularnih sprememb, ki vodijo v okvaro delovanja OŽ. Spremembe delovanja in okvaro možganov pri septični encefalopatiji lahko spremljamo z elektroencefalogramom (EEG) in pri do 20 % bolnikov lahko dokažemo nekonvulzivni epileptični status. Radiološke spremembe niso pogoste, zaznamo jih predvsem pri bolnikih s septičnim šokom in se kažejo v obliki drobnih ishemičnih sprememb, ki so prisotne pri do 30 % takšnih bolnikov. S pojavom septične encefalopatije se poveča pričakovana smrtnost kritično bolnih. Pričakovanih je tudi več nevroloških posledic, tako kognitivnih (npr. motnje spomina, pozornosti, govora idr.) kot psiholoških (npr. depresivne epizode, posttravmatske motnje in anksioznost). Usmerjenega zdravljenja nimamo. Potrebno je čim bolj učinkovito zdravljenje okužbe in sepse, s čimer zavremo nevrotoksičnost, potrebno je tudi učinkovito vodenje možnega delirija in epilepsije. Statini in deksmedetomidin se v študijah niso izkazali kot učinkoviti preventivni ukrepi nastanka delirija pri kritično bolnih s sepo (5).

Delirij je po Diagnostičnem in statističnem priročniku duševnih motenj: DSM-5 (*angl. diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*) definiran kot motnja pozornosti (glavna obvezna značilnost), ki se razvije akutno, je povezana z dodatnimi motnjami v kogniciji, ki jih ni mogoče razložiti z drugo že obstoječo, ugotovljeno ali razvijajočo se nevrokognitivno motnjo, in se ne pojavi v sklopu močno zmanjšane stopnje vznburjenosti kot neposredna fiziološka posledica drugega zdravstvenega stanja, zastrupitve s snovjo

ali odtegnitve. Delirij lahko razdelimo še na štiri klinične fenotipe: hipoksični, septični, povezan s sedativi in metabolni (renalni ali hepatični).

V zadnjih letih je pojavnost delirija v EIZ pomembno upadla, kar lahko pripišemo boljše vodeni sedaciji in protibolečinski terapiji ter rednemu vključevanju fizioterapije v proces odvajanja bolnikov od ukrepov, ki jih vežejo na EIZ (npr. analgosedacija, mehanska ventilacija). Po zadnjih podatkih naj bi celokupna pojavnost delirija v EIZ upadla na 25 %, pri mehansko predihavanih pa se pojavi v slabi polovici primerov. Kaže se lahko kot hiperaktivni delirij (nemir in agitacija), hipoaktivni delirij (apatija, zaspanost, slabša odzivnost) in mešani delirij, kjer je prisotno nihanje med hiper- in hipoaktivnimi stanji. Najteže zaznamo hipoaktivni delirij, ki se lahko maskira kot zaspanost ali depresija, zato ima tudi najslabši izid zdravljenja.

Tako kot pri okvarah drugih organov je tudi pri deliriju pomembna čimprejšnja in čim natančnejša prepoznavna. V uporabi sta dva točkovnika: CAM-ICU (*angl. Confusion assessment method for the ICU*) in ICDSC (*angl. Intensive care delirium scoring checklist*). Oba sta zelo občutljiva (CAM-ICU 80 %, ICDSC 74 %) in zelo specifična (96 % in 82 %). Slikovna diagnostika s pomočjo magnetne resonance (MR) se za zdaj ni izkazala za učinkovito orodje prepoznavne in obravnave delirija, kvečjemu je povečala obremenitev bolnika, osebja in povečala stroške obravnave. EEG je lahko uporabna metoda predvsem za dokazovanje hujših potekov delirija in pa za izključevanje nekonvulzivnega epileptičnega statusa, ki je povezan z delirijem predvsem pri bolnikih s sepsa.

Zdravljenje delirija je še vedno velik izziv v EIZ. Rezultati različnih študij za zdaj še niso dokazale učinkovitosti haloperidola, atipičnih antipsihotikov (npr. risperidon), deksmedetomidina, statinov ali ketamina za preprečevanje delirija. Za bolj učinkovite so se izkazali nefarmakološki ukrepi, kot so dnevno ukinjanje sedacije, vzdrževanje dnevno-nočne svetlobe, pomiritev in interakcija z bolnikom, nadzor bolečine, respiratorna in lokomotorna fizioterapija ter vključitev svojcev v proces zbujanja in bivanja v EIZ. Haloperidol, risperidon in deksmedetomidin se sicer priporočajo za kratkotrajno obvladovanje hiperaktivnega delirija.

S preprečevanjem in zgodnjo prepoznavo delirija zmanjšamo smrtnost, ležalno dobo in zmanjšamo možnost kognitivnih posledic, ki jih bolnik z delirijem in bolniki po kritični bolezni, zdravljeni v EIZ, lahko razvijejo (9).

ZAKLJUČEK

Motnja zavesti je lahko prvi znak kritične bolezni ali pa posledica intenzivnega zdravljenja in dolgotrajne bolnišnične obravnave. Etiologija motnje zavesti je zelo raznovrstna in velikokrat vezana na najhujše potekajoča šokovna stanja. Pomembni sta zgodnja prepoznavna in zdravljenje bolezni, ki je pripeljala do motnje zavesti, saj s tem zmanjšamo okvaro možganov in izboljšamo izid bolezni. Predvsem je to pomembno pri bolnikih s sepsa in septičnim šokom, saj jih večina lahko razvije septično encefalopatijo. V kasnejši fazi zdravljenja kritično bolnih se velikokrat srečamo z delirijem, ki, če je spregledan, poveča smrtnost, podaljša bivanje in stroške v bolnišnici in sproži nastanek kognitivnih motenj bolnikov. S točkovnikoma CAM-ICU in ICDSC lahko učinkovito prepoznamo delirij, kljub prepoznavi pa je zdravljenje še vedno oteženo, saj se za zdaj noben farmakološki ukrep ni izkazal za zelo uspešnega. V prihodnosti bi lahko s pomočjo pogostejše uporabe EEG,

likvorske in MR diagnostike v kombinaciji z umetno inteligenco prišli prej do diagnoze delirija in do učinkovitejšega preprečevanja in morebitnih novih načinov zdravljenja (10).

Literatura

1. Adam VN. Promjene mentalnog stanja bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja [Altered mental status in intensive care unit patients]. *Acta Med Croatica*. 2012; 66 (1): 3–6.
2. Patti L, Gupta M. Change In Mental Status [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441973/>.
3. Milivojević N. Septična encefalopatija. V: ŠOLA intenzivne medicine 2023: 3. letnik: bolnišnične okužbe, akutna ledvična odpoved, sepsa, bolezní prebavil, prehrana kritično bolnega: učbenik / [uredniški odbor Andrej Markota ... et al.]. - Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino: Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, 2023.
4. Bleck TP, Smith MC, C. Pierre-Louis SJ, Jares JJ, Murray J, Hansen CA. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Critical Care Medicine*. 1993 Jan; 21 (1): 98–103.
5. Mazeraud A, Righy C, Bouchereau E, Benghanem S, Bozza FA, Sharshar T. Septic-Associated Encephalopathy: a Comprehensive Review. *Neurotherapeutics*. 2020 Apr; 17 (2): 392–403.
6. Martín-Ayuso D, Pajuelo Castro JJ, Santiago-Sáez A, Herreros B, Pinto Pastor P. Death in custody in Spain: Excited delirium syndrome. Importance of a multidisciplinary approach. *Journal of Forensic and Legal Medicine* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Apr 20]; 90:102393. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1752928X22000919>.
7. Chokshi FH, Sadigh G, Carpenter W, Kang J, Duszak R, Faisal Khosa. Altered Mental Status in ICU Patients: Diagnostic Yield of Noncontrast Head CT for Abnormal and Communicable Findings. *Critical Care Medicine*. 2016 Dec 1; 44 (12): e1180–5.
8. Nawaz FA, Deo N, Surani S, Maynard W, Gibbs ML, Kashyap R. Critical care practices in the world: Results of the global intensive care unit need assessment survey 2020. *World Journal of Critical Care Medicine*. 2022 May 9; 11 (3): 169–77.
9. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Medicine*. 2021 Aug 16; 47 (10): 1089–103.
10. Mulkey MA, Huang H, Albanese T, Kim S, Yang B. Supervised deep learning with vision transformer predicts delirium using limited lead EEG. *Scientific Reports* [Internet]. 2023 May 16 [cited 2023 Nov 23]; 13 (1): 7890. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-35004-y>.

BOLNIK S SUMOM NA OKUŽBO OSREDNJEGA ŽIVČEVJA – ALGORITEM DIAGNOSTIČNE OBRAVNAVE

A DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR PATIENTS WITH SUSPECTED INFECTION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Matej Mavrič, dr. med.

E-naslov: matej.mavric@kclj.si

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: okužba osrednjega živčevja, gnojni meningitis, meningoencefalitis, algoritem

Key words: *central nervous system infection, purulent meningitis, meningoencephalitis, algorithm*

IZVLEČEK

Okužbe osrednjega živčevja so redke infekcijske bolezni, ki so povezane z veliko stopnjo smrtnosti in obolevnosti. Klinična slika je zelo raznovrstna in pogosto neznčilna. Na podlagi bolezenskih simptomov in znakov ne moremo zanesljivo sklepati o etiologiji okužbe osrednjega živčevja. Ključna v obravnavi je hitra diagnostika s pregledom likvorja (za osnovne biokemične in mikrobiološke preiskave) in ustreznimi slikovnimi metodami ter čimprejšnja uvedba izkustvenega protimikrobnega zdravljenja, še posebej pri prizadetih in ogroženih bolnikih. V prispevku je predstavljen algoritem obravnave odraslega bolnika s sumom na okužbo osrednjega živčevja. Obravnava bolnikov z žariščnimi okužbami osrednjega živčevja in okužbami po nevrokirurških posegih presega okvire tega prispevka.

Abstract

Infections of the central nervous system are rare infectious diseases associated with a high rate of mortality and morbidity. The clinical picture is highly diverse and often atypical. The possible aetiology of central nervous system infection cannot be determined based on the clinical presentation alone. The key in management is rapid diagnosis through cerebrospinal fluid examination (for basic biochemical and microbiological tests) and appropriate imaging methods, along with the prompt initiation of empirical antimicrobial treatment, especially in patients who are unwell or at risk. This article presents an algorithm for managing an adult patient suspected of having a central nervous system infection. The management of patients with focal infections of the central nervous system and infections following neurosurgical procedures goes beyond the scope of this contribution.

UVOD

Okužbe osrednjega živčevja (OŽ) predstavljajo nujno stanje v infektologiji in zahtevajo hitro prepoznavo in ustrezno ukrepanje, saj je zgodnje protimikrobno zdravljenje povezano z boljšim izidom bolezni. Pri vsakem bolniku z motnjo zavesti in vročino je treba pomisliti na možno okužbo OŽ, pri čemer se je treba zavedati, da samo na podlagi klinične slike ne moremo sklepati o povzročitelju okužbe. V diagnostiki je ključna lumbalna punkcija, s katero potrdimo prizadetost OŽ (gnojni meningitis, encefalitis itd.). Morebitno okužbo pogosto lahko tudi etiološko opredelimo ter s tem usmerimo protimikrobno zdravljenje. Zaradi pogostih znotrajlobanjskih zapletov (povišan znotrajlobanjski tlak, možganski edem, subduralni empiem, možganski absces itd.) in možnih sistemskih zapletov z dihalno odpovedjo ali večorgansko prizadetostjo (predvsem pri meningokokcemiji) je treba bolnike z okužbo OŽ (vsaj v začetnem poteku) pogosto zdraviti v enoti intenzivnega zdravljenja (EIZ). Diagnostični pristop k bolniku z okužbo OŽ je prikazan na Sliki 1, izkustveno protimikrobno zdravljenje pri okužbah OŽ pa je podano v Tabeli 3.

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA BOLNIKA S SUMOM NA GNOJNI (BAKTERIJSKI) MENINGITIS

Gnojni meningitis je vnetje možganskih ovojnic, ki ga pri odraslih najpogosteje povzročajo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* in *Listeria monocytogenes*, pri novorojenčkih pa *L. monocytogenes*, *Escherichia coli* in *Streptococcus agalactiae* (streptokoki skupine B). Za klinično sliko so značilni glavobol, draženje mening, motnja zavesti in vročina, poleg naštetih pa se lahko pojavijo fotofobija, slabost in bruhanje, zmedenost in epileptični napadi (1–4). Klasična triada (vročina, otrplost tilnika in motnja zavesti) je po izsledkih različnih raziskav prisotna le v 41 do 51 % (2). Pozorni moramo biti tudi na pojav petehialnega izpuščaja, ki se pojavi pri več kot 90 % primerov meningokoknega meningitisa (2, 3). Pri vsakem bolniku s sumom na gnojni meningitis je treba opraviti lumbalno punkcijo (1–6). Za bakterijski meningitis je značilen gnojen (moten) videz likvorja, s prevlado nevtrofilnih granulocitov ($> 1000 \times 10^6/L$), povišano vrednostjo beljakovin ($> 1 \text{ g/L}$) in znižano koncentracijo glukoze (običajno $< 2 \text{ mmol/L}$ oziroma z znižanim razmerjem med koncentracijo glukoze v likvorju in serumu $< 0,3$) (1–3, 5). Pri razlikovanju med bakterijsko in virusno okužbo nam v klinični praksi pomaga predvsem biokemični izvid preiskave likvorja (glej Tabelo 1), po podatkih nekaterih nedavnih raziskav pa bi si lahko pomagali tudi z določanjem koncentracije laktata v likvorju ali koncentracije prokalcitonina v krvi (7, 8). Pri vsakem bolniku je treba odvzeti osnovne laboratorijske preiskave krvi (hemogram z diferencialno belo krvno sliko, C-reaktivni protein, prokalcitonin, krvni sladkor, elektroliti, dušični retenti, jetrni testi in testi hemostaze) in likvorja (levkociti z diferencialno belo krvno sliko, eritrociti, beljakovine, glukoza), ključne za opredelitev etiologije meningitisa pa so ustrezne mikrobiološke preiskave. Pri sumu na gnojni meningitis je treba čim prej (po možnosti v obdobju prve ure po začetku obravnave) odvzeti dva para hemokultur ter vzorec likvorja za gramski razmaz in kulturo z določitvijo občutljivosti za protimikrobna zdravila (1–4). Smotno je shraniti tudi vzorce krvi in likvorja za morebitne kasnejše preiskave (3). Pri opredelitvi etiologije gnojnega meningitisa ostaja zlati standard neposreden dokaz povzročitelja iz kulture likvorja (1–3). Dodatno lahko uporabimo molekularno-genetske metode, ki so uporabne predvsem pri predhodni antibiotični terapiji ali v okoljih,

kjer ni na voljo neprekinjene klasične mikrobiološke diagnostike (7, 8). Pri večini bolnikov lahko lumbalno punkcijo opravimo varno brez predhodne slikovne diagnostike. Nujno računalniško tomografijo (ang. computed tomography, CT) glave je smiselno opraviti le pri bolnikih, kjer so prisotni klinični simptomi in znaki povišanega znotrajlobanjskega tlaka (zaradi teoretične možnosti premika možganov zaradi znižanja tlaka ob lumbalni punkciji s posledično herniacijo). Indikacije za slikovno diagnostiko pred lumbalno punkcijo so zbrane v *Tabeli 2* (1–3, 5). Slikovna diagnostika služi tudi za izključitev morebitnih ne-in-fekcijskih vzrokov nevrološke motnje in iskanju morebitnih para-meningealnih vnetnih žarišč. Pri sumu na gnojni meningitis je potrebna čimprejšnja uvedba izkustvene antibiotične terapije (v obdobju prve ure od stika z zdravstvenim sistemom), saj so zakasnitve pri uvedbi antibiotika povezane s slabšim izidom bolezni – vsaka ura zakasnitve antibiotične terapije zmanjša možnost ugodnega izida za 10 do 30 % (2–6). Antibiotik apliciramo takoj po lumbalni punkciji, v primeru kakršnekoli zakasnitve lumbalne punkcije (npr. ob predhodni slikovni diagnostiki) pa takoj po odvzetih hemokulturah (1–3). Izbira izkustvenega antibiotičnega zdravljenja je odvisna od starosti bolnika in lokalnih epidemioloških podatkov glede občutljivosti najpogostejših povzročiteljev za protimikrobna zdravila. Priporočila izkustvenega antibiotičnega zdravljenja gnojnega meningitisa pri odraslih bolnikih so zbrana v *Tabeli 3*. Ob antibiotični terapiji je potrebno adjuvantno zdravljenje z deksametazonom (v odmerku 10 mg/6 h iv., 4 dni) (1–5). Odmerek zdravila naj bolnik prejme tik pred antibiotikom ali hkrati z njim. Koliko časa po začetku antibiotične terapije je aplikacija glukokortikoida še učinkovita, ni povsem jasno; tako evropske smernice priporočajo, da deksametazon lahko damo še do 4 ure po začetku antibiotičnega zdravljenja, v britanskih pa je ta čas podaljšan do 12 ur (1, 3). Mnenja glede terapije z glukokortikoidi ostajajo različna; medtem ko smernice za zdaj priporočajo nadaljevanje terapije z glukokortikoidi le pri dokazanem pnevmokoknem meningitisu (1–3), pa nekateri avtorji svetujejo nadaljevanje zdravljenja tudi pri drugih povzročiteljih, razen ob dokazani *Listeria monocytogenes* (7, 8). Pomembno je intenzivno podporno zdravljenje in vzdrževanje vseh življenjsko pomembnih funkcij. Ob kliničnih simptomih in znakih povišanega znotrajlobanjskega tlaka izvajamo ukrepe za zmanjševanje možganskega edema, v primeru hidrocefalusa je potrebna vstavitve zunanjih ventrikularne drenaže. V primeru para-meningealnih vnetnih žarišč (npr. vnetje srednjega ušesa, obnosnih votlin, mastoida) je potrebna čimprejšnja kirurška oskrba. Pri vseh bolnikih po prebolelem meningitisu je potrebna tudi ocena dolgotrajnih posledic bolezni (predvsem okvare sluha in kognitivnih funkcij) (1–3, 8).

Tabela 1: Značilni laboratorijski izvidi likvorja pri različnih povzročiteljih okužb osrednjega živčevja (povzeto po 6).

PREISKAVA	NORMALNO	BAKTERIJE	VIRUSI	TUBERKULOZA	GLIVE
Odpiralni tlak	10–20 cm	povišan	normalen	povišan	povišan
Videz	bister	moten	bister	moten/rumen	bister/moten
Levkociti ($\times 10^6/L$)	< 5	> 1000	5–500	100–500	5–500
Diferencialna slika	limfociti	nevtrofilci	Limfociti	limfociti	limfociti
Glukoza (mmol/L)	50–60 % krvne glukoze	< 0,5	normalno	0,5–2,5	0,5–2,5
Beljakovine (g/L)	0,15–0,45	> 1	0,5–1	> 1	> 1

Tabela 2: Indikacije za slikovno diagnostiko pred lumbalno punkcijo (povzeto po 1–3, 5).

Klinični znaki povišanega znotrajlobanjskega tlaka:
– zmerna do huda motnja zavesti (GCS < 10)*
– novonastali žariščni nevrološki izpadi (razen pareza obraznih živcev)
– novonastali epileptični napad
– edem papile optičnih živcev
Huda imunska pomanjkljivost (HIV/aids, prejemniki čvrstih organov ali KMC, imunosupresivno zdravljenje)
Motnje hemostaze ali antikoagulantno zdravljenje
Vnetje na mestu lumbalne punkcije
Huda hemodinamska nestabilnost

Opombe:

* Med različnimi smernicami ni konsenza glede stopnje motnje zavesti, razpon GCS od 10 do 13.

** Nekaterne smernice imunske pomanjkljivosti ne štejejo med absolutne kontraindikacije za lumbalno punkcijo (1–3).

GCS, Glasgow Coma Scale; KMC, krvotvorne matične celice.

Tabela 3: Priporočila izkustvenega antibiotičnega zdravljenja gnojnega meningitisa pri odraslih bolnikih (povzeto po: 1–6).

	ANTIBIOTIK	ALTERNATIVA*
Izkustveno zdravljenje	cefotaksim 2 g/4 h iv. ali ceftriakson 2 g/12 h iv.	meropenem 2 g/8 h iv. ali moksifloksacin 400 mg iv. plus vankomicin 15–20 mg/kg telesne teže iv., nato glede na nivo
Dejavniki tveganja za okužbo z <i>Listeria monocytogenes</i>**	ampicilin 2 g/4 h iv.***	trimetoprim/sulfametoksazol 15–20 mg/kg telesne teže iv.
Višji delež odpornosti proti cefalosporinom za <i>S. pneumoniae</i> (MIK ≥ 2)	vankomicin 15–20 mg/kg telesne teže iv., nato glede na nivo ali rifampicin 600 mg/12 h iv.	
Zaščita z zdravili tesnih stikov bolnikov z meningokoknim meningitisom****	rifampicin 600 mg/12 h po., 2 dneva ali ciprofloksacin 500 mg po. 1 × ali ceftriakson 250 mg im. 1 ×	

Opombe:

* Huda alergična reakcija na peniciline in cefalosporine v anamnezi (anafilaksija).

** Starost > 50 let, bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, HIV/aids, alkoholizem, novorojenčki, nosečnice.

*** Nekateri priporočajo dodatek gentamicina.

**** Pri vseh bolnikih s sumom na meningokokni meningitis čim prej (smiselno še 10 dni od stika z bolnikom) za vse tesne stike v domačem okolju in zdravstvene delavce, ki so prišli v stik z bolnikovimi nosno-žrelnimi izločki (npr. oživiljanje, intubacija, odprta aspiracija brez ustrezne zaščitne opreme, bruhanje).

iv., intravenozno; po., peroralno; im., intramuskularno.

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA BOLNIKA S SUMOM NA MENINGOENCEFALITIS

Encefalitis opredelimo kot vnetje možganov. Lahko je posledica infekcijskih vzrokov (virusi, bakterije, paraziti in glive), para- ali post-infekcijskih vzrokov ter ne-infekcijskih vzrokov (ko govorimo o encefalopatiji). V klinični sliki najpogostejše opazamo vročino,

motnje zavesti, žariščne nevrološke znake in epileptične napade, pogoste pa so tudi spremembe v vedenju in osebnosti ali motnje kognicije (9–11). Pri etiološki opredelitvi je pomembna natančna anamneza, saj se povzročitelji razlikujejo glede na starost gostitelja, imunski status, zemljepisno območje, letni čas in izpostavljenosti določenim okoljem, žuželkam in drugim živalim. Kljub obširni diagnostiki vzrok encefalitisa pogosto ostane neopredeljen (40–60 %) (4, 6, 10). V Sloveniji so najpogostejši povzročitelji infekcijskega encefalitisa virusi klopnega meningoencefalitisa (KME), virus varicella zoster (VZV) in virus herpesa simpleksa (HSV), pogoste so tudi okužbe z enterovirusi (ki povzročajo virusni meningitis). V zadnjih letih, predvsem v južni Evropi, porašča pojavnost okužb z virusoma Zahodnega Nila in Toskana, kar moramo upoštevati v diferencialni diagnostiki (4). Pri vseh bolnikih s sumom na meningoencefalitis je treba opraviti lumbalno punkcijo čim prej po začetku obravnave, razen v primerih, ko obstaja kontraindikacija (glej *Tabela 2*). V nasprotnem primeru najprej opravimo slikovno diagnostiko, kjer ima prednost magnetna resonanca (MR) glave (ta bi morala biti opravljena pri vseh bolnikih s sumom na meningoencefalitis v 24 do 48 urah od začetka obravnave) (6, 9, 10). Pri vseh bolnikih je treba odvzeti kri za osnovne laboratorijske preiskave (hemogram z diferencialno belo krvno sliko, C-reaktivni protein, krvni sladkor, elektroliti, dušični retenti, testi za oceno jetrne funkcije in testi hemostaze) in preiskave likvorja (levkociti z diferenciacijo, eritrociti, beljakovine, glukoza). Za akutni infekcijski meningoencefalitis je značilen bister likvor z zmerno limfocitno pleocitozo ($10\text{--}100 \times 10^6/\text{L}$), blago zvečana koncentracija proteinov (do 1 g/L) in normalno razmerje med glukozo v likvorju in serumu. Redko lahko v začetni fazi bolezni ugotavljamo predominanco nevtrofilnih granulocitov (kemotaksa). Pri encefalitisu HSV je punkcija lahko krvava (ksantokromija), delež eritrocitov pa je povišan kar v 50 % primerov. Če izvid prve punkcije ni diagnostičen, lumbalno punkcijo ponovimo po 24 do 48 urah. Mikrobiološka diagnostika akutnega meningoencefalitisa mora biti stopenjska (glej *Slika 1*) (9, 10). Pri imunsko zdravi osebi z encefalitisom rutinsko določimo specifična protitelesa IgM in IgG za KME v serumu ter borelijska specifična protitelesa v serumu in v likvorju (izračunamo indeks za intratekalno tvorbo protiteles), glede na epidemiološke in klinične okoliščine pa v likvorju določimo tudi PCR (angl. polymerase chain reaction) za HSV 1 in 2, VZV in enteroviruse. Če ostane meningoencefalitis neopredeljen, diagnostiko v drugi fazi razširimo (glej *Tabela 4*). V tej fazi je pogosto smiselno odvzeti tudi preiskave za potrditev avtoimunskega encefalitisa (npr. anti-nevronska protitelesa – ANSA, protitelesa anti-MOG) (6, 10, 11). Včasih si pomagamo tudi s parnimi vzorci seruma (ob sprejemu in 10 do 14 dni po začetku bolezni) ali določitvijo intratekalne sinteze protiteles, kar rutinsko uporabljamo v diagnostiki okužb z borelijo in včasih pri KME (npr. pri osebi po cepljenju proti KME, ki pozneje zboli s KME). V primeru suma na sistemsko okužbo si lahko pomagamo z odvzemom drugih mikrobioloških kužnin (npr. iztrebki, izmeček, bris nosno-žrelnega prostora) (4, 10). Pri bolnikih s sumom na infekcijski meningoencefalitis se v določenih okoliščinah priporoča tudi odvzem serologije na HIV (9, 10). V primeru bolnika s hudo imunsko motnjo so lahko klinična slika in laboratorijski izvidi neznačilni, preiskave pa v tem primeru rutinsko razširimo na oportunistične povzročitelje okužb (*Tabela 4*) (4, 6, 9, 10). Elektroencefalografije (EEG) ne opravljamo rutinsko, le ob sumu na epileptične napade ali iskanju organskih vzrokov za psihiatrične simptome in znake. Za možgansko biopsijo se odločimo le v primerih, ko nismo prišli do diagnoze kljub obširni diagnostiki ob slabšanju klinične slike, sploh ob žariščnih spremembah na slikovni

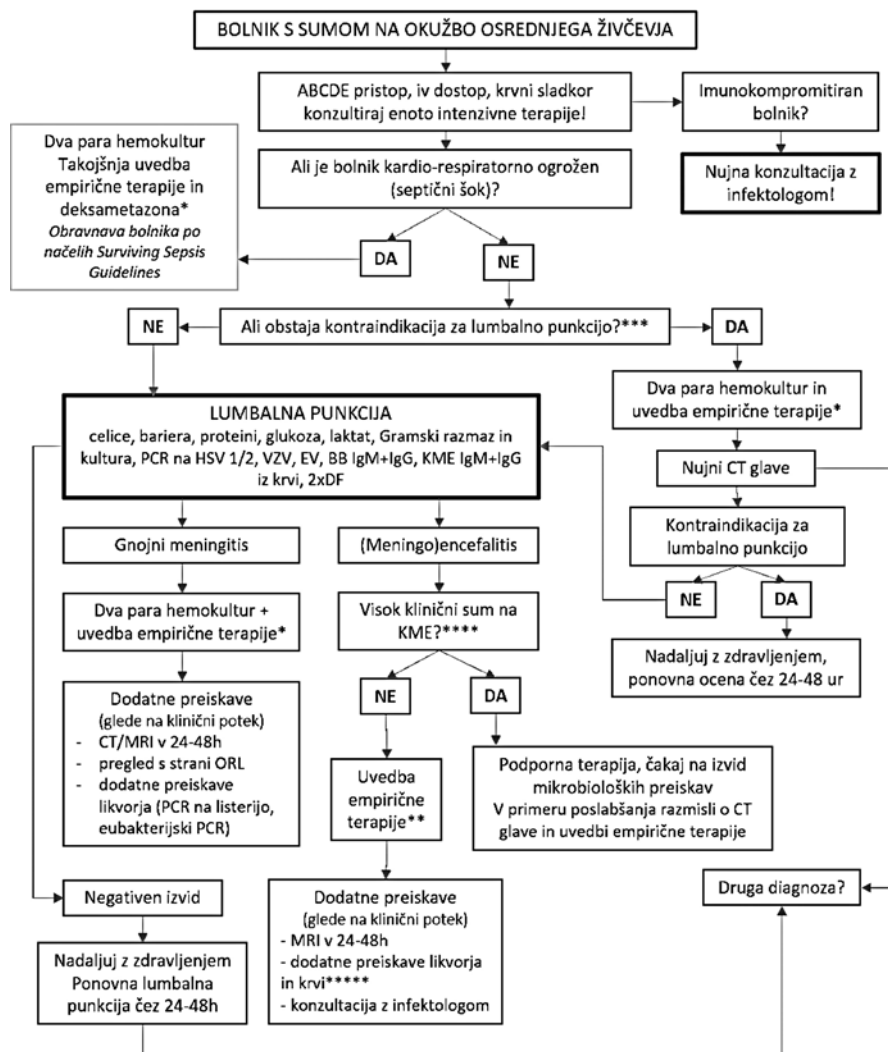
diagnostiki (9, 10). V nekaterih smernicah priporočajo, da pri vseh bolnikih s sumom na infekcijski meningoencefalitis uvedemo aciklovir (10 mg/kg na 8 h iv.) čim prej oziroma v 6 urah po začetku obravnave (9, 10). V primeru dokazanega encefalitisa HSV zdravljenje nadaljujemo 14 do 21 dni in ob vztrajanju kliničnih simptomov in znakov ponovimo lumbalno punkcijo. Če je PCR za HSV še pozitiven, zdravljenje podaljšamo za 7 dni. Zdravljenje prekinemo, če jasno potrdimo drugo diagnozo ali je PCR za HSV negativen v dveh vzorcih likvorja (z razmikom 24–48 h) in MR ne kaže značilnosti encefalitisa HSV. Priporočil za rutinsko uporabo glukokortikoidov za zdaj ni. V slovenskem prostoru se ob visoki prevalenci lahko, ob zanesljivi epidemiološki anamnezi in tipični klinični sliki za KME, odločimo le za podporno zdravljenje in opazovanje bolnika do prejema mikrobioloških izvidov. Pri vseh bolnikih s sumom na infekcijski meningoencefalitis je diferencialno diagnostično treba pomisliti na avtoimunski encefalitis. Klinični simptomi in znaki, ki so v prid tej diagnozi, so subakutni potek, osebne in vedenjske spremembe (ki včasih spominjajo na akutno psihozo), motnje spanja, spominske motnje, avtonomne motnje (npr. nihanje krvnega tlaka in srčne frekvence, centralna apneja), epileptični napadi in motnje gibanja (npr. orofacialna diskinezija) (6, 10, 11). Druga pomembna diferencialna diagnoza je akutni demielinizacijski encefalomyelitis (ADEM), na katerega je treba posumiti pri bolnikih z anamnezo nedavne okužbe ali cepljenja. Pri vseh bolnikih z akutnim encefalitisom je potrebno intenzivno podporno zdravljenje in ustrezno ukrepanje ob pojavu zapletov (povišan znotrajlobanjski tlak, možganski edem, epileptični napadi idr.).

Tabela 4: Nekaterе pogostejše mikrobiološke preiskave za potrditev infekcijskega meningoencefalitisa v sklopu stopenjske diagnostike (povzeto po 4, 6, 9, 10).

BOLNIKI BREZ IMUNSE MOTNJE	BOLNIK S HUDO IMUNSKO MOTNJO
– Serologija in PCR za virus Zahodnega Nila (kri in likvor) – Serologija in PCR za virus Toskana (kri in likvor) – Serologija in PCR za <i>Anaplasma</i> spp. (kri in likvor)	– PCR za CMV, EBV, HHV-6 (kri in likvor) – Serologija in PCR za <i>Toxoplasma gondii</i> (kri in likvor) – Antigen za <i>Cryptococcus neoformans</i> (kri in likvor) in barvanje likvorja z indijskim črnilom
– PCR za <i>Listeria monocytogenes</i> (likvor) – PCR za <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (likvor) – PCR za respiratorne viruse (likvor) – Serologija za <i>Brucella</i> spp. (kri) – Serologija za <i>Coxiella burnetii</i> (kri) – Serologija in PCR za <i>Leptospira</i> spp. (kri in likvor) – Serologija in PCR za virus hepatitisa E (kri in likvor)	– PCR za <i>Aspergillus</i> spp. (likvor) – Galaktomananski antigen (kri in likvor) – PCR za virus JC (likvor) – PCR na virus limfocitnega horiomeningitisa (likvor) – Serologija na sifilis (RPR, TPHA) (kri in likvor), PCR na <i>Treponema pallidum</i> v likvorju – PCR, mikroskopski pregled in kultivacija bacilov tuberkuloze (likvor)

PCR, polymerase chain reaction; CMV, citomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr; HHV-6, humani herpesvirus 6; RPR, rapid plasma reagin; TPHA, Treponema Pallidum Hemagglutination.

Slika 1: Algoritem obravnave bolnika s sumom na okužbo osrednjega živčevja



*deksametazon 10mg/6h iv + cefotaksim 2g/4h iv + ampicilin 2g/4h iv (glej tudi Tabela 3)

**aciklovir 10mg/kg telesne teže/8h iv +/- ampicilin 2g/4h iv +/- ceftriakson 2g/12h iv

***GCS <10, novo nastali žariščni nevrološki izpadi ali epileptični napad, edem papile optičnih živcev, huda imunosupresija, motnje hemostaze ali antikoagulantno zdravljenje, vnetje na mestu punkcije, huda hemodinamska nestabilnost (glej tudi Tabela 2)

****vboj klopja v anamnezi, pojav bolezni med aprilom in novembrom, dvofazni potek, tremor prstov rok in/ali jezika, ohlapne pareze okončin

*****serologija in PCR za WNV, virus Toscana, Anaplasma sp., PCR za Listeria monocytogenes, Mycoplasma pneumoniae, respiratorne viruse, serologija za Brucella sp., Coxiella burnetii, Leptospira sp., PCR za HEV, serologija za HIV, preiskave za avtoimunske encefalitise (glej tudi Tabela 4)

HSV, herpes simplex virus, VZV, varicella zoster virus, EV, enterovirusi, BB, Borrelia sp., KME, klopni meningoencefalitis

CT, računalniška tomografija; MR, magnetna resonanca; ORL, otorinolaringolog; PCR, polymerase chain reaction; KME, klopni meningoencefalitis; HSV, virus herpesa simpleksa; VZV, virus varicella zoster; EV, enterovirusi; BB, Borrelia spp.; DF, deep freeze; GCS, Glasgow coma scale; WNV, virus Zahodnega Nila; HEV, virus hepatitisa E; HIV, virus človeške imunske pomanjkljivosti.

ZAKLJUČEK

Kljub napredku na področju diagnostičnih metod je obravnava bolnika z okužbo OŽ še vedno velik diagnostični izziv, kar še posebno velja za bolnike z meningoencefalitisom. V tem pogledu je potrebno dobro poznavanje globalnih in lokalnih epidemioloških razmer in vedno novih porajajočih se bolezni, ki lahko prizadenejo OŽ. Pri bolnikih s sumom na infekcijski meningoencefalitis pa je treba včasih diagnostiko sočasno usmeriti tudi v številne ne-infekcijske vzroke, ki lahko posnemajo okužbo OŽ. V bližnji prihodnosti pričakujemo tudi nova priporočila glede vloge adjuvantnega zdravljenja z glukokortikoidi (tako pri gnojnem meningitisu kot tudi pri različnih oblikah encefalitisa). Pri bolnikih z okužbo OŽ ostaja ključen hiter, sistematičen in interdisciplinaren pristop, ki izboljša preživetje bolnikov in prepreči dolgotrajne nepotrebne posledice bolezni.

Literatura

1. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22 Suppl 3: S37–62.
2. Klein M, Abdel-Hadi C, Bühler R, Grabein B, Linn J, Nau R, et al. German guidelines on community-acquired acute bacterial meningitis in adults. *Neurol Res Pract.* 2023; 5 (1): 44.
3. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, Defres S, Beeching NJ, Borrow R, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect.* 2016; 72 (4): 405–38.
4. Sigfrid L, Perfect C, Rojek A, Longuere KS, Lipworth S, Harriss E, et al. A systematic review of clinical guidelines on the management of acute, community-acquired CNS infections. *BMC Med.* 2019; 17 (1): 170.
5. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 (9): 1267–84.
6. McMahon A, Conrick-Martin I. Commonly encountered central nervous system infections in the intensive care unit. *BJA Educ.* 2023; 23 (6): 212–220.
7. Hasbun R. Progress and Challenges in Bacterial Meningitis: A Review. *JAMA.* 2022; 328 (21): 2147–2154.
8. van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U, Wall EC. Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet.* 2021; 398 (10306): 1171–1183.
9. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NW, Hart IJ, et al.; National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in adults-Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect.* 2012; 64 (4): 347–73.
10. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al.; Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 47 (3): 303–27.
11. Alam AM, Easton A, Nicholson TR, Irani SR, Davies NWS, Solomon T, et al. Encephalitis: diagnosis, management and recent advances in the field of encephalitides. *Postgrad Med J.* 2023; 99 (1174): 815–25.

PNEVMOKOKNI MENINGITIS – KLINIČNA SLIKA, ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE

PNEUMOCOCCAL MENINGITIS – CLINICAL PRESENTATION, MANAGEMENT AND PREVENTION

Doc. dr. Nina Grasselli Kmet, dr. med.^{1,2}

E-naslov: nina.grasselli@kclj.si

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: pnevmokokni meningitis, diagnostika, zdravljenje, preprečevanje
Key words: pneumococcal meningitis, diagnostics, management, prevention

IZVLEČEK

Bakterijske okužbe osrednjega živčevja so razmeroma redke, vendar predstavljajo življenjsko nevarno stanje, če jih pravočasno ne prepoznamo in ustrezno zdravimo. V Sloveniji je najpogostejši povzročitelj gnojnega meningitisa *Streptococcus pneumoniae*, pri katerem je, kljub hitremu zdravljenju, še vedno velika smrtnost. Bolezen lahko učinkovito preprečujemo s cepljenjem.

Abstract

Bacterial infections of the central nervous system are relatively rare, but they represent a life-threatening condition, if they are not recognized in time and treated appropriately. In Slovenia, the most common cause of purulent meningitis is *Streptococcus pneumoniae*, which, despite rapid treatment, still carries a high mortality rate. The disease can be effectively prevented by vaccination.

UVOD

Streptococcus pneumoniae je najpogostejši povzročitelj gnojnega (piogenega) meningitisa pri odraslih in pri otrocih iz okolij, kjer otroke cepijo proti okužbam s *Haemophilus influenzae* tipa B (Hib). *S. pneumoniae* je po Gramu pozitivna bakterija, ki se pri pregledu pod mikroskopom pojavlja v parih. *S. pneumoniae* povzroča invazivne in neinvazivne okužbe. Je pogost povzročitelj vnetja srednjega ušesa, obnosnih votlin, konjunktivitisa in zunajbolnišnične pljučnice, poleg tega pa povzroča tudi hujše bolezni, kot so meningitis, osteomielitis in sepsa. Druge, manj pogoste okužbe, ki jih povzroča, vključujejo periorbitalni celulitis, osteomielitis, endokarditis, perikarditis, peritonitis, gnojni artritis, okužbe mehkih tkiv in neonatalno septikemijo (1).

Polisaharidna kapsula, ki obdaja pnevmokoke, je pomemben dejavnik virulence, ki ščiti mikroorganizem pred fagocitozo; inkapsulirani sevi so skoraj izključno vzrok invazivnih pnevmokoknih bolezni (IPB), neinkapsulirani sevi pa le redko povzročijo bolezen. *S. pneumoniae* je na podlagi polisaharidnih kapsulnih antigenov razvrščen v serotipe. Poznamo več kot 90 serotipov pnevmokokov, a le 23 serotipov povzroča večino IPB (2).

Prisotnost pnevmokokov v nosno-žrelnem prostoru dokažemo pri 25 do 50 % otrok, 97 % mladostnikov ter 5 % odraslih. Od tu se kapljično širijo v okolico. Okužimo se lahko tudi posredno, s stikom s kontaminiranimi površinami. Bakterije prodrejo v osrednje živčevje (OŽ) in se razmnožujejo v subarahnoidnem prostoru (1). Vnetje poveča prepustnost žilja, kar vodi v prehod imunskih celic in intenziven vnetni odziv. V serumu so pri tistih s hujšim potekom bolezni in/ali smrtnim izidom meningitisa dokazali povečane vrednosti IL-8, v likvorju pa povečane vrednosti IL-10 (3).

IPB, vključno s pnevmokoknim meningitisom, so pogostejše pri imunsko oslabljenih in kronično bolnih osebah, sploh pri bolnikih po odstranitvi vranice, pri bolnikih s plazmocitomom, kronično limfatično levkemijo, prirojeno ali pridobljeno hipogamaglobulinemijo, kronično jetrno in ledvično boleznijo, sladkorno boleznijo, pri bolnikih z rakavo boleznijo, podhranjenih ter osebah s sindrom odvisnosti od alkohola (1, 4).

EPIDEMIOLOGIJA

S. pneumoniae je najpogostejši povzročitelj gnojnega meningitisa po vsem svetu in po ocenah povzroča kar 70 % vseh primerov. Pojavnost v razvitem svetu je odvisna od geografske lokacije in stopnje precepljenosti proti *S. pneumoniae* in Hib in se po ocenah giba od 0,5 do 1,5 primera/100.000 prebivalcev. Smrtnost je kljub ustreznemu zdravljenju velika, po ocenah od 8 do 22 %, do 30 % obolelih pa ima trajne nevrološke posledice (4). Po uvedbi cepljenja proti pnevmokoknim okužbam se je epidemiološka slika spremenila, z dodatno precepljenostjo odraslih in otrok pa lahko tudi v bodoče pričakujemo spremembe (5). Rezultati raziskav kažejo ugodne učinke cepljenja otrok proti pnevmokoknim okužbam z drastičnim upadom pojavnosti pnevmokoknega meningitisa za več kot 50 % (6). Vzporedno z zmanjšanjem pojavnosti v pediatrični populaciji epidemiologi ugotavljajo tudi upad pojavnosti v širši odrasli populaciji, zlasti pri starejših (7).

Glede na podatke Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) smo v Sloveniji v obdobju 2016 do 2020 beležili med 5 in 22 primerov pnevmokoknega meningitisa letno (8). Na Inštitutu za mikrobiologijo Univerze v Ljubljani (IMI) so od 1. 1. 2018 do 31. 12. 2022 iz likvorja pnevmokoke osamili v 21 vzorcih (neobjavljeni podatki, as. Ivana Velimirovič, dr. med.). Precepljenost otrok proti pnevmokoknim okužbam je v Sloveniji še vedno razmeroma nizka. Od leta 2015, ko je na voljo brezplačno cepljenje predšolskih otrok, beležimo porast precepljenosti, vendar ni ta nikoli presegla 70 %, v zadnjih dveh letih pa je žal nekoliko upadla (9).

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

Pnevmokokni meningitis je najpogostejše zaplet okužbe srednjega ušesa, obnosnih votlin ali pljučnice, ključnega pomena pri razvoju meningitisa pa je kolonizacija nosno-žrelnega prostora. Bakterije se v OŽ razširijo hematogeno ali neposredno. Inkubacija povprečno traja 7 dni. Pri večini bolnikov se klinična slika razvije hitro; bolniki imajo vročino in glavobol, moti jih

svetloba, navajajo slabost, lahko tudi bruhamo. Kmalu se pojavijo tudi nemir, krči, zmedenost in motnja zavesti, ki lahko hitro napreduje do kome. Klinično navadno najdemo pozitivne znake meningealnega draženja, redkeje pa lahko tudi nevrološke izpade, hemiparezo in prizadetost možganskih živcev. Zapleti pnevmokoknega meningitisa so epileptični krči, hidrocefalus, ishemična ali hemoragična kap, subduralni empiem, možganski absces ter tromboza venskih sinusov. Pri do 30 % preboleznikov ugotavljamo dolgoročne posledice. Pnevmonokorni meningitis je najpogostejši vzrok pridobljene gluhosti pri majhnih otrocih (1, 4).

Osnovna diagnostična metoda je lumbalna punkcija (LP) in biokemični pregled likvorja, v katerem navadno najdemo pleocitozo (koncentracija levkocitov je navadno večja od $1000 \times 10^6/L$) z nevtrofilno predominanco, razmerje koncentracije likvorske in serumske glukoze je zmanjšano, koncentracija beljakovin pa povečana. Biokemično lahko določamo tudi koncentracijo laktata v likvorju, ki je v primeru gnojnega meningitisa značilno zvišana, občutljivost pozitivnega laktata pri gnojnem meningitisu pa je 98 %. Pri bolnikih, ki so pred LP že prejeli antibiotik, je občutljivost laktata pomembno nižja, in sicer le 49 % (10). V nekaterih primerih je pred LP treba opraviti slikovno diagnostiko, zadošča CT glave, kadar pri bolniku najdemo žariščne nevrološke izpade, na novo ugotavljamo epileptične krče, kadar gre za hudo stopnjo motnje zavesti z oceno po glasgowski lestvici kome (GCS) pod 10 ter pri vseh hudo imunsko oslabljenih bolnikih. V nekaterih primerih je LP povsem kontraindicirana, in sicer ob trombocitopeniji (vrednost trombocitov $\leq 50 \times 10^9/L$), drugih motnjah strjevanja krvi, ob znakih okužbe na mestu LP ter kliničnih simptomih in znakih povišanega znotrajlobanjskega tlaka (angl. intracranial pressure – ICP) (10).

Sediment likvorja najprej barvamo po Gramu in opravimo neposredni mikroskopski pregled obarvanega razmaza. Gre za zelo občutljivo metodo, s katero pnevmokoke dokažemo pri kar 90 % primerov (11).

Zlati standard za etiološko potrditev diagnoze je še vedno osamitev povzročitelja iz likvorja, saj omogoča tudi *in vitro* testiranje protimikrobne občutljivosti, na podlagi katere je mogoče optimizirati protimikrobno zdravljenje. V primeru pnevmokoknega meningitisa je, glede na izsledke raziskav, pozitivnih 66 do 87 % likvorskih kultur, če je likvor poslan na poskus osamitve, pred uvedbo antibiotika. Kadar je LP kontraindicirana, pred uvedbo antibiotika, od vzamemo hemokulture. Delež pozitivnih hemokultur je drugačen za vsakega posameznega povzročitelja gnojnega meningitisa in je pri pnevmokokni etiologiji 75 % (10).

Če je kultura negativna, si lahko pri postavitvi diagnoze pomagamo z molekularnimi metodami. Ocenjeno je, da je občutljivost s polimerazno verižno reakcijo (PCR) preiskave v vzorcu likvorja na pnevmokok od 79 do 100 %. PCR je še posebej uporabna pri bolnikih, ki so že prejeli antibiotik pred LP. Slabost molekularnih metod v primerjavi s kulturo je seveda pomanjkanje podatkov o protimikrobni občutljivosti (10).

Aglutinacija likvorja z lateksom je diagnostična metoda, ki se lahko uporablja za hitro določitev povzročitelja na podlagi površinskih antigenov. Občutljivost aglutinacije z lateksom se pri pnevmokokih giblje od 59 do 100 %, če je test opravljen pred aplikacijo antibiotika, ta pa se močno zmanjša, če je test opravljen po začetku antibiotičnega zdravljenja. Zaradi tega je uporaba aglutinacije z lateksom odsvetovana tudi v zadnjih priporočilih Evropskega združenja za klinično mikrobiologijo in infekcijske bolezni (ESCMID), če so na voljo druge diagnostične metode (10).

Imunokromatografsko določanje pnevmokoknega antigena v likvorju je glede na dosežanje izsledke izjemno občutljiva in specifična diagnostična metoda. Občutljivost znaša 95 do 100 %, specifičnost pa 99,3 % (10).

ZDRAVLJENJE

Gnojni meningitis je nujno stanje v infektologiji. V pol ure po stiku z zdravstvenim sistemom in odvzemu mikrobioloških kužnin moramo uvesti izkustveno protimikrobno zdravljenje. V našem okolju je najprimernejši antibiotik cefalosporin III. generacije ceftriakson ali cefotaksim v visokem odmerku, v primeru alergije pa vankomicin. Pri imunsko oslabljenih, nosečnicah in starejših od 60 let izkustveno dodamo še ampicilin za kritje okužbe z *Listerio monocytogenes*. Izkustveno in usmerjeno zdravljenje pnevmokoknega meningitisa je povzeto v Tabeli 1 in 2 (12).

Tabela 1: Izkustveno zdravljenje pnevmokoknega meningitisa (12).

IZKUSTVENO ZDRAVLJENJE	ALERGIJA	USMERJENO ZDRAVLJENJE	TRAJANJE
cefotaksim 2 g/4 ure ceftriakson 2 g/12 ur + ampicilin 3 g/6 ur*** +/- vankomicin 500–750 mg/6 ur* + deksametazon 10 mg/6 ur**	vankomicin 500–750 mg/6 ur + ampicilin 3 g/6 ur*** + deksametazon** 10 mg/6 ur	deeskalacija glede na občutljivost (Tabela 2)	7–14 dni 4 dni

* Dodatek vankomicina je potreben ob sumu na okužbo s pnevmokoki, ki so slabše občutljivi za cefalosporine III. generacije.

** Ekvivalentni odmerki drugih GK deksametazonu so: 1 mg deksametazona = 6,6 mg metilprednizolona 26, 6 mg hidrokortizona (13).

*** Pri imunsko oslabljenih osebah in starejših od 50 let izkustveno, ob sumu na gnojni meningitis, dodamo še ampicilin.

Tabela 2: Usmerjeno zdravljenje pnevmokoknega meningitisa (12).

MIK (mg/ L)	NAJPRIMERNEJŠI ANTIBIOTIK	DRUGE MOŽNOSTI	TRAJANJE
penicilin ≤ 0,1	penicilin G 5 M i. e./4 ure	cefotaksim 2 g/4 ure ali ceftriakson 2 g/12 ur	7–14 dni
penicilin 0,1–1	cefotaksim 2 g/4 ure ali ceftriakson 2 g/12 ur	meropenem 2 g/8 ur ali cefepim 2 g/8 ur	7–14 dni
penicilin ≥ 2	vankomicin 500–750 mg/6 ur + cefotaksim 2g /4 ure ali ceftriakson 2 g/12 ur	moksifloksacin 400 mg/24 ur ali linezolid 600 mg/12 ur + rifampicin 600 mg/24 ur	7–14 dni
cefotaksim/ ceftriakson ≥ 1	vankomicin 500–750 mg/6 ur + cefotaksim 2 g/4 ure ali ceftriakson 2 g/12 ur	kot zgoraj	7–14 dni
cefotaksim/ ceftriakson ≥ 2	vankomicin 500–750 mg/6 ur + cefotaksim 2 g/4 ure ali ceftriakson 2 g/12 ur + rifampicin 600 mg/24 ur	kot zgoraj	7–14 dni

MIK – minimalna inhibitorna koncentracija.

Kadar so pnevmokoki dobro občutljivi za penicilin (ob minimalnih inhibitornih koncentracijah (MIK) za penicilin $\leq 0,1$ mg/L), izkustveno protimikrobno zdravljenje de-eskaliramo na kristalni penicilin. Občutljivost pnevmokokov za protimikrobna zdravila je v Sloveniji razmeroma dobra. Podatki IMI za leto 2021 kažejo, da je bilo za penicilin občutljivih 92,5 % vseh invazivnih izolatov pnevmokokov, zdravljenih v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, občutljivost za cefalosporine III. generacije pa je bila 100 % (14). Od 21 vzorcev, osamljenih iz likvorja med letoma 2018 in 2022, so bili vsi občutljivi za cefotaksim. Za penicilin sta imela dva izolata višje MIK (0,5 in 0,19 mg/L) in sta bila interpretirana kot odporna, glede na kriterije za meningitis (neobjavljeni podatki, as. Ivana Velimirović, dr. med.).

Novi izsledki kažejo, da je krajše trajanje antibiotičnega zdravljenja enako učinkovito kot daljše antibiotično zdravljenje. Rezultati metaanalize iz letošnjega leta, ki je vključila pediatrično populacijo, kažejo, da med 7- in 10-dnevnim antibiotičnim zdravljenjem ni razlik v izidu, pogostosti ponovitve bolezni, smrtnosti, nevroloških zapletih in okvari sluha (15).

Poleg antibiotika pri pnevmokoknem meningitisu dodamo še glukokortikoide (GK). GK zmanjšajo vnetje prek zaviranja provnetnih genov, ki kodirajo provnetne citokine in kemokine, adhezijske molekule ter vnetne encime. Deksametazon je dolgo delujoč GK, ki dobro prehaja v OŽ (16) in je bil uporabljen v večini raziskav, v katerih so preiskovali učinek GK pri okužbah OŽ. Deksametazon dokazano zmanjša koncentracije citokinov in stopnjo vnetja v likvorju, kar vpliva tudi na zmanjšanje možganskega edema. Gans in sod. so že leta 2002 dokazali, da dodatek deksametazona pri bolnikih s pnevmokoknim meningitisom statistično značilno izboljša izid bolezni in zmanjša smrtnost (17). Tudi najnovejša nemška priporočila, izdana leta 2023, priporočajo uporabo deksametazona pri bolnikih s pnevmokoknim meningitisom v odmerku 10 mg 4-krat dnevno intravensko v trajanju 4 dni, prva aplikacija pa se opravi pred oz. s prvim odmerkom antibiotika, vendar ne več kot 4 ure kasneje (18).

Če je pridružen možganski edem, bolnika analgošediramo, predpišemo hipertonične raztopine (hipertoničen NaCl, manitol), ga namestimo v položaj s privzdignjenim zgornjim delom telesa (30°) ter kratkotrajno hiperventiliramo ob akutnih dvigih znotrajlobanjskega tlaka (angl. intracranial pressure – ICP) (19). Terapevtska hipotermija je zaradi možnosti večje smrtnosti pri bolnikih z gnojnim meningitisom odsvetovana (10). Čeprav v evropskih priporočilih invazivno merjenje ICP ni priporočljivo kot rutinska metoda pri obravnavi bolnika z meningitisom, se pri ogroženih bolnikih s pridruženim možganskim edemom za lažje vodenje lahko individualno odločimo za vstavitve elektrode ICP in kontinuirano merjenje ICP (10). ICP lahko ocenjujemo tudi z nekaterimi neinvazivnimi obpostelnimi metodami, kot sta transkranialni dopler (angl. transcranial doppler – TCD) in merjenje premera optičnega živca. TCD je neinvazivna metoda, ki nam je v pomoč pri oceni možganskega pretoka. Rezultati nedavnega sistematičnega pregleda, ki je vključil devet raziskav s skupaj 492 udeleženci, so pokazali, da je bila pri kar 50 do 82 % bolnikov z gnojnim meningitisom dokazana stenoza arterije *cerebri mediae*, pri eni tretjini pa tudi ishemija. Nenormalni izvid TCD je napovedni dejavnik za slab izid bolezni (20). Povišan ICP vodi tudi do povečanega premera ovojnice vidnega živca, ki ga lahko izmerimo s pomočjo ultrazvoka 3 mm za očesnim bulbusom (21). Glede na izsledke

nedavnega sistematičnega pregleda in metaanalize je premer, večji od 5,82 mm, značilen za povišan ICP (22).

Kirurško zdravljenje prihaja v poštev, kadar pri bolniku s pnevmokoknim meningitisom najdemo vnetno žarišče, iz katerega se je vnetje razširilo v OŽ. Najpogosteje je tako žarišče v otorinolaringološkem predelu. Kirurško zdravljenje je potrebno tudi, kadar se bolezen zaplete s subduralnim empiemom ali možganskim abscesom, kar je podrobneje predstavljeno v poglavju o žariščnih okužbah OŽ.

PREPREČEVANJE

Pnevmokokni meningitis lahko učinkovito preprečujemo s cepljenjem (5, 6). V Sloveniji imamo tri cepiva za preprečevanje IPO: od leta 2000 je na voljo 23-valentno polisaharidno cepivo (PPV 23), od leta 2010 imamo 13-valentno konjugirano cepivo (PCV 13) ter od leta 2023 tudi 20-valentno polisaharidno konjugirano cepivo (PCV 20). Vsa tri cepiva so mrtva in preprečujejo okužbo s serotipi pnevmokokov, ki najpogosteje povzročajo IPB. Konjugirano cepivo v primerjavi s polisaharidnim spodbudi boljše imunske odzive z višjimi titri in trajnejšim odzivom protiteles ter večjo antigensko širino. Dokazali so, da konjugirano cepivo aktivira tudi fagocitozo monocitov in aktivira naravne celice ubijalke (25). Glede na izsledke nedavne metaanalize je učinkovitost polisaharidnega cepiva v preprečevanju IPO pri odraslih okoli 45 %, učinkovitost PCV 13 pa do 75 % (26).

Najnovejša priporočila NIJZ za cepljenje otrok, starejših od 5 let, in odraslih proti pnevmokoknim okužbam so prikazana v Tabeli 3 (23). V Sloveniji je bilo z letom 2015 uvedeno redno cepljenje otrok s konjugiranim cepivom PCV 13 proti pnevmokoknim okužbam. Cepljenje se izvaja kot neobvezno/priporočeno pri otrocih od 3 mesecev do 5. leta starosti (24).

Tabela 3: Priporočila za cepljenje otrok, starejših od 5 let, in odraslih proti pnevmokoknim okužbam (23).

SKUPINA	STAROST (let)	PCV 20	PCV 13	PPV 23	REVAKINACIJA	PLAČNIK
ZDRAVI						
	5–64	M	M	M		samoplačniško
	> 65	P	P	P	izjemoma	PPV 23 ZZZS
KRONIČNI BOLNIKI	> 5	P	P	P		PPV 23 ZZZS
OŽJE INDIKACIJE						
asplenija, okrnjena imunost*	> 5	P	P	P	v določenih primerih	ZZZS
likvorfistula, polžev vsadek	> 5	P	P	P		ZZZS
PKMC	> 5	P	P	P	v določenih primerih	ZZZS

PCV-20 – 20-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo (registrirano od 18. leta); PCV13 – 13-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo; PPV23 – pnevmokokno polisaharidno cepivo; M – možno; P – priporočljivo; PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic; ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Poleg ožjih indikacij za cepljenje je cepljenje proti pnevmokokom priporočljivo še za številne osebe, ki imajo tako imenovane širše indikacije zaradi slabšega delovanja imunskega sistema:

- prirojena ali pridobljena imunska pomanjkljivost (vključuje pomanjkanje komplemента, humoralno in celično imunsko pomanjkljivost);
- okužba s HIV;
- končna ledvična odpoved;
- nefrotski sindrom;
- maligne neoplazme, ki slabijo imunski odziv (npr. levkemija, limfom, Hodgkinova bolezen, generaliziran malignom, multipli mielom);
- zdravljenje zaradi rakave bolezni;
- imunosupresivno zdravljenje, vključuje tudi dolgotrajno sistemsko kortikosteroidno zdravljenje (več kot en mesec v odmerku, ekvivalentnem 20 mg prednizolona ali več/dan, ali pri otrocih (< 20 kg) v odmerku 1 mg ali več/kg/dan);
- zdravljenje z obsevanjem;
- presaditev čvrstih organov.

ZAKLJUČEK

Pnevmokokni meningitis je najpogostejša bakterijska okužba OŽ pri otrocih in odraslih, ki ima še vedno veliko smrtnost in pogoste, dolgoročne posledice. Potrebno je hitro prepoznavanje bolezni in ustrezno kombinirano zdravljenje s protimikrobnimi zdravili in glukokortikoidi. Pomembno je tudi, da se zavedamo pomena preprečevanja IPB s cepljenjem tako v pediatrični kot v odrasli populaciji.

Literatura

1. Jereb M. Gnojni meningitis. Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2016. p. 201–6.
2. ECDC. Factsheet about pneumococcal disease. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts> (datum dostopa 5. 1. 2024).
3. Kalchev Y, Argirova P, Boev I, Yaneva A, Vatev N, Stoycheva M, et al. Cytokine profile in patients with acute bacterial meningitis. *Cytokine*. 2023; 170: 156315.
4. Van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U, Wall EC. Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2021; 398: 1171–83.
5. Koelman DHL, Brouwer MC, van de Beek. Resurgence of pneumococcal meningitis in Europe and Northern America. *Clin Microbiol infect*. 2020; 26: 199–204.
6. Rybak A, Ouldali N, Varon E, Taha MK, Bonacorsi S, Bechet S, et al. Vaccine-preventable pediatric acute bacterial meningitis in France: a time series analysis of a 19-year prospective national surveillance network. *Pediatric infect dis J*. 2024; 43 (1): 74–83.
7. Wall EC, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol*. 2021; 34: 386–95.
8. NIJZ. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni – letna in četrletna poročila. Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-in-cetrletna-porocila/> (datum dostopa 5. 1. 2024).
9. NIJZ. Precepljenost v Sloveniji. Dostopno na: <https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/01/Precepljenost-v-Sloveniji.pdf> (datum dostopa 5. 1. 2024).
10. van der Beek D, Cabellos C, Dzipova O, Esposito S, Kloek AT, Leib SL, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22: S37–62.
11. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23: 467–92.
12. Čizman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva, 2013. p. 25.
13. Nickson C, Pearlman J. Steroid Conversion (22. 10. 2023). Liftl.com. <https://litfl.com/steroid-conversion/> (datum dostopa 5. 1. 2024).
14. Letno poročilo o občutljivosti bakterij za antibiotike 1. 1.–31. 12. 2021. Univerzitetni klinični center Ljubljana. Dostopno na: [http://www.intranet.kclj.si/admin/dokumenti/000039b2-00006204-letno_porocilo_ukc_2021-v1\(3\).pdf](http://www.intranet.kclj.si/admin/dokumenti/000039b2-00006204-letno_porocilo_ukc_2021-v1(3).pdf) (datum dostopa 5. 1. 2024).

-
15. Sudo RYU, Camara MCC, Kieling SV, Marques IR, Mesquita Y, Piepenbrink BE, et al. Shorter versus longer duration of antibiotic treatment in children with bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2023; doi: 10.1007/s00431-023-05275-8. Epub ahead of print. PMID: 37870611.
 16. Gil E, Wall E, Noursadeghi M, Brown JS. *Streptococcus pneumoniae* meningitis and the CNS barriers. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; doi: 10.3389/fcimb.2022.1106596.
 17. de Gans J, van de Beek D for the European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1549–56.
 18. Klein M, Abdel-Hadi C, Bühler R, Grabein B, Linn J, Nau R, et al. German guidelines on community-acquired acute bacterial meningitis in adults. *Neurol Res.* 2023; 5: 44.
 19. Cook AM, Jones GM, Hawryluk GW, Mailloux P, McLaughlin D, Papangelou A, et al. Guidelines for acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients. *Neurocrit Care.* 2020; 32: 647–66.
 20. Batino LK, Cinco MTT, Navarro JC, Badillo SPJ, Qureshi A, Sharma VK. Transcranial doppler ultrasonography in bacterial meningitis: a systematic review. *J Clin Ultrasound.* 2023; 52: 78–85.
 21. Robba C, Santori G, Czosnyka M, Corradi F, Bragazzi N, Padayachy L, et al. Optic nerve sheath diameter measured sonographically as non-invasive estimator of intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Int care Med.* 2018; 44: 1284–94.
 22. Montorfano L, Yu Q, Bordes SJ, Sivanushanthan S, Rosenthal RJ, Montorfano M. Mean value of B-mode optic nerve sheath diameter as an indicator of increased intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound J.* 2021; 13: 35.
 23. NIJZ. Priporočila za cepljenje odraslih in otrok, starih 5 let in več, proti pnevmokoknim okužbam. Dostopno na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/10/Cepljenje-pnevmo-za-odrasle-in-otroke-nad-5-let-posodobljen-14_11_2023.pdf (datum dostopa 5. 1. 2024).
 24. NIJZ. Priporočila za cepljenje otrok do 5. leta starosti s konjugiranimi pnevmokoknimi cepivi. https://nijz.si/wp-content/uploads/2019/05/cepljenje_s_konj_pnevmo_za_otroke_2022_2.pdf (datum dostopa 5. 1. 2024).

PRISTOP K BOLNIKU Z ŽARIŠČNO OKUŽBO OSREDNJEGA ŽIVČEVJA – ANTIBIOTIK, KIRURGIJA ALI OBOJE?

APPROACH TO THE PATIENT WITH FOCAL INFECTION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM – ANTIBIOTIC, SURGERY OR BOTH?

Natalija Planinc Strunjaš, dr. med.¹

Doc. dr. Miha Vodičar, dr. med.²

Asist. Andrej Porčnik, dr. med.³

E-naslov: natalija.planinc@kclj.si

E-naslov: miha.vodicar@kclj.si

E-naslov: andrej.porcnik@kclj.si

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Ortopedska klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška cesta 9, 1525 Ljubljana

³ Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Ključne besede: žariščne okužbe, osrednje živčevje, možganski absces, subduralni empiem, spinalni epiduralni absces, zdravljenje, kirurgija

Key words: *focal infections, central nervous system, brain abscess, subdural empyema, spinal epidural abscess, treatment, surgery*

IZVLEČEK

Okužbe osrednjega živčevja so redke, a lahko povzročijo trajne nevrološke posledice in smrt. Zaščita, ki jo zagotavljajo lobanja, hrbtenica in krvno-možganska pregrada, je ključna za ohranjanje stabilnega okolja za delovanje osrednjega živčevja. Poznavanje vpliva teh struktur na okužbe osrednjega živčevja je ključno za razvoj strategij preprečevanja in zdravljenja. Te okužbe se pojavljajo pogostejše pri bolnikih z zmanjšano imunostjo, po poškodbah ali kirurških posegih.

Žariščne okužbe osrednjega živčevja vključujejo možganske abscese. Njihova pojavnost je ocenjena na 0,4 do 1,3 na 100.000 prebivalcev. Predispozicijska stanja vključujejo okužbe srednjega ušesa, obnosnih votlin, mastoida in zob. Bakterije lahko vstopijo v osrednje živčevje hematogeno ali z neposrednim širjenjem iz okolnih tkiv. Diagnosticanje možganskega abscesa zahteva slikovne preiskave, pri čemer ima prednost slikanje z magnetno resonanco.

Subduralni empiem je gnojno vnetje med trdo možgansko ovojnico in pajčevnico. Pogosto je povezan s vnetjem obnosnih votlin ali vnetjem srednjega ušesa. Diagnoza zahteva

slikovne preiskave, lumbalna punkcija pa je kontraindicirana. Zdravljenje vključuje antibiotično terapijo in odstranitev empiema, običajno s kirurškim posegom.

Epiduralni abscesi so redki in lahko prizadenejo hrbtenjačni ali znotrajlobanjski prostor. Dejavniki tveganja vključujejo sladkorno bolezen, poškodbe hrbtenice, posege, prisotnost vsadkov ali intravensko uživanje drog. Zdravljenje zajema antibiotično terapijo in kirurški poseg. Smrtnost je odvisna od osnovnih bolezni in časa do zdravljenja.

Poglobljeno razumevanje žariščnih okužb osrednjega živčevja je ključno za izboljšanje kliničnih praks in preživetje bolnikov.

ABSTRACT

Infections of the central nervous system are rare, but can lead to severe neurological consequences and are associated with high mortality. The protection provided by the skull, spine, and blood-brain barrier is crucial for maintaining a stable environment for function of central nervous system. Understanding the impact of these structures on central nervous system infections is key to developing prevention and treatment strategies. These infections are more common in patients with reduced immunity, following injuries or surgical interventions.

Focal infections of the central nervous system include brain abscesses, with an estimated incidence of 0.4 to 1.3 per 100,000 population. Predisposing conditions include infections of the middle ear, nasal sinuses, mastoid, and teeth. Bacteria can enter the central nervous system hematogenously or through direct spread from surrounding tissues. Diagnosing a brain abscess requires imaging studies, with magnetic resonance imaging being the preferred modality.

Subdural empyema is a purulent inflammation between the dura mater and arachnoid mater. It is often associated with sinusitis or middle ear infections. Diagnosis requires imaging studies, and lumbar puncture is contraindicated. Treatment involves antibiotic therapy and empyema removal, usually through surgical intervention.

Epidural abscesses are rare and can affect the spinal or intracranial space. Risk factors include diabetes, spinal injuries, surgeries, the presence of implants or intravenous drug use. Treatment includes antibiotic therapy and surgical intervention. Mortality depends on underlying diseases and the time to treatment.

A profound understanding of focal infections of the central nervous system is crucial for improving clinical practices and patient survival.

UVOD

Okužbe osrednjega živčevja (OŽ) so v primerjavi z ostalimi okužbami redke, vendar so povezane z visoko stopnjo trajnih nevroloških posledic in smrtnostjo. OŽ, ki ga sestavljajo možgani in hrbtenjača, je območje, ki ga ščiti kompleksna struktura, vključno z lobanjo, hrbtenico in krvno-možgansko pregrado (KMP). Ta zaščita ima ključno vlogo pri ohranjanju stabilnega okolja za delovanje nevronov in drugih celic v OŽ. Razumevanje vpliva teh struktur na okužbe OŽ je ključnega pomena za razvoj strategij preprečevanja in zdravljenja. Lobanja predstavlja trdno in zaščitno ohišje za možgane. Njena

neprepustnost je ključna v obrambi pred zunanjimi poškodbami in okužbami. Hrbtenica ima podobno zaščitno vlogo kot lobanja, saj omejuje dostop do hrbtenjače. Vendar pa so okužbe OŽ, ki vključujejo hrbtenjačo, lahko posebej zapletene. KMP je kompleksna struktura, ki regulira prehod snovi med krvjo in OŽ. Njene najpomembnejše naloge so ohranjanje homeostaze v možganih in preprečevanje vdora patogenih mikroorganizmov ter toksičnih snovi v OŽ. Obenem KMP onemogoča tudi nemoten prehod drugih snovi, kot so na primer imunoglobulini in protimikrobna zdravila, s čimer je ustvarjeno okolje z zmanjšano obrambno zmožnostjo in potrebo po visokih odmerkih protimikrobnih zdravil za doseganje ustreznih koncentracij v OŽ. Okužbe OŽ se tako pogosteje pojavljajo pri populaciji bolnikov z zmanjšano imunostjo, po poškodbah glave ali hrbtenice, po nevrokirurških ali ortopedskih posegih ter ob sistemskih okužbah. Okužbe OŽ lahko v glavnem razdelimo na dve temeljni kategoriji: difuzne in žariščne. Difuzne okužbe so meningitisi in večina encefalitisov. Žariščne okužbe zajemajo specifična žarišča znotraj OŽ in zajemajo možganske abscese, žariščne encefalitise, subduralne empieme in epiduralne abscese ter ostale redkejšje žariščne okužbe, kot so tuberkuloza, toksoplazmoza, nevrocisticerkoza, ehinokokoza in druge (1–3). Dobro poznavanje okužb OŽ je zelo pomembno, saj s hitrimi in ustreznimi ukrepi lahko izboljšamo preživetje bolnikov in zmanjšamo stopnjo invalidnosti. V tem prispevku se bomo omejili na žariščne okužbe OŽ, s katerimi se v klinični praksi najpogosteje srečujemo v našem okolju, vključno z vzroki, simptomi in znaki, diagnostiko in zdravljenjem. S poglobljenim razumevanjem teh bolezni lahko skupaj prispevamo k izboljšanju kliničnih praks.

MOŽGANSKI ABSCESES

Možganski absces (MA) je lokalizirana gnojna okužba možganskega parenhima, sestavljena iz nekroze in okolne kapsule. Letna pojavnost je ocenjena na 0,4 do 1,3 na 100.000 prebivalcev, kar ustreza približno 6.700 primerom na leto v Evropi (4). Nekoliko so pogostejši pri populaciji otrok med 5. in 9. letom starosti in starejših od 60 let ter moških (3). Do razvoja MA lahko pride bodisi zaradi hematogenega širjenja sistemske okužbe iz oddaljenih žarišč, bodisi zaradi neposrednega širjenja okužbe iz okolnih tkiv. Približno 20 % MA nastane iz bližnjega žarišča; 25 % jih je povezanih s hematogenim širjenjem iz oddaljenega žarišča, 25 % pa se pojavi po poškodbi. V približno 25 % primerov ni mogoče ugotoviti osnovne etiologije (3).

Najpogostejša predispozicijska stanja za nastanek MA so okužbe srednjega ušesa, obnosnih votlin, mastoida in zob (zobni absces), od koder bakterije prodrejo v OŽ skozi emisarne vene, ki prečkajo lobanjo, ali neposredno skozi kostnino. Pri kroničnih vnetjih srednjega ušesa, ki so pogost predispozicijski dejavnik, se MA najpogosteje tvorijo v temporalnem režnju ali malih možganih. MA, ki nastanejo kot posledica hematogenega razvoja okužbe, so pogosteje multipli in se nahajajo na stičišču sive in bele možganovine ter običajno sledijo žilni porazdelitvi v možganih. Do hematogeno povzročene MA lahko pride pri kateri koli oddaljeni okužbi, ki jo spremlja bakteriemija. Najpogostejša predilekcijska mesta, ki zasevajo v OŽ, so pljuča, predvsem piogeni pljučni abscesi ali bronhiektazije. Sledijo druge okužbe, kot so okužbe ran, osteomielitis, znotrajtrebušne okužbe idr. Endokarditis je, kljub visoki pogostnosti bakteriemije in prizadetosti tudi OŽ, povezan z MA le v 1–5 % primerov (5, 6). Večje tveganje za hematogeno povzročene

MA imajo bolniki s prirojeno cianotično srčno napako in bolniki z motnjami v imunskem sistemu. Velik delež MA nastane kot posledica penetrirajoče poškodbe glave. Prav tako se lahko razvijejo po nevrokirurških posegih.

Nedavna danska kohortna raziskava, ki je zajela vse odrasle, hospitalizirane zaradi MA na Danskem od leta 2007 do 2020, je potrdila prejšnja opažanja, da so bakterije v ustni votlini prevladujoči povzročitelji in so prisotne v 59 % primerov. Sledi jim *Staphylococcus aureus*, ugotovljen v 6 % primerov. V 15 % je etiologija ostala neznana ali pa so MA povzročali številni različni patogeni, z razširjenostjo od 1 % do 3 % (7). Pri bolnikih s pomembno oslabljenim imunskim sistemom, kot so tisti s hematološkimi malignimi obolenji, prejemniki presajenih organov ali bolniki z aidsom, moramo upoštevati redke patogene, med katere spadajo nokardioza, okužbe z glivami in plesnimi, listerioza in toksoplazmoza (4, 8). Po penetrirajočih poškodbah glave in po nevrokirurških posegih pa so najpogostejši povzročitelji: *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp., *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Clostridium* spp. (9).

Laboratorijski kazalniki okužb, kot so C-reaktivni protein, prokalcitonin in spremembe v beli krvni sliki, praviloma niso uporabni za potrditev ali izključitev MA, razen če gre za hudo bolezen ali rupturo abscesa. Lumbalna punkcija je relativno odsvetovana, saj njen diagnostični izkupiček običajno ni zadosten (10). Bolnikom s sumom na MA se priporoča nujna slikovna diagnostika. Najprimernejša preiskava je magnetna resonanca (angl. magnetic resonance – MR) možganov, ki zajema tako slikanje z difuzijsko uteženimi sekvencami (DWI/ADC) kot tudi T1 sekvence z ali brez uporabe kontrasta z gadolinijem. V primeru nedostopnosti MR lahko CT (angl. computed tomography – CT) s kontrastom nadomesti omenjeno slikanje. Priporočeno je izvajanje slikovnih preiskav v približno 14-dnevnih intervalih, dokler klinično okrevanje ni očitno. Pri tem je pomembno opozoriti, da je volumen abscesa po 14 dneh pogosto nespremenjen ali se le rahlo zmanjša, kar pa praviloma ne velja pri nadaljnjih kontrolnih posnetkih po 4 tednih zdravljenja, če je to ustrezno (7, 10). Rezultati metaanaliz raziskav, zajetih v priporočilih za zdravljenje MA, kažejo, da je mikrobiološka diagnoza dosežena v večjem deležu med bolniki, pri katerih so zadržali protimikrobna zdravila (80 %), kot med tistimi, pri katerih so zdravljenje začeli pred nevrokirurškim posegom (33 %). Zaključujejo, da je odlog antibiotičnega zdravljenja do nevrokirurškega zdravljenja (aspiracije ali ekscizije) povezan z večjo verjetnostjo mikrobiološke diagnoze. Glede na analizo smrtnosti ni bilo opaziti pomembnih razlik med skupinami bolnikov, pri katerih so odložili protimikrobno zdravljenje, in tistimi, ki so jih začeli zdraviti pred posegom. Omejitve analize vključujejo predvsem majhne vzorce v večini raziskav. Kljub temu se pogojno priporoča odlog antibiotičnega zdravljenja do nevrokirurškega posega pri bolnikih brez hudega poteka bolezni, če se poseg lahko izvede v razumnem času, idealno v 24 urah po radiološki diagnozi (7).

Izkustveno protimikrobno zdravljenje MA zahteva kritje potencialnih patogenov, vključno s tistimi, ki so po Gramu pozitivni in po Gramu negativni. Priporočljiva je kombinacija cefalosporina tretje generacije (cefotaksim ali ceftriakson) in metronidazola. V primeru hematogenega izvora je potrebno dodatno kritje za stafilokoke, občutljive za meticilin. Pri okužbah iz domačega okolja se priporočajo protistafilokokni penicilini, medtem ko je pri MA po nevrokirurških posegih ali bolnišničnih okužbah priporočljivo uporabiti vankomicin za kritje koagulazno negativnih stafilokokov (KNS) in *S. aureus*, odporen proti

meticilinu (MRSA). Pri bolnišničnih okužbah je treba izkustveno vključiti kritje proti *P. aeruginosa*, za kar se najpogosteje uporabljata cefepim ali ceftazidim (9). Za izkustveno zdravljenje MA po nevrokirurškem posegu se priporoča uporaba meropenema v kombinaciji z vankomicinom ali linezolidom. Bolnikom z oslabljenim imunskim sistemom se priporoča dodajanje vorikonazola ter trimetoprim-sulfametoksazola ali sulfadiazina za kritje gliv, plesni in toksoplazmoze. Priporočeno trajanje intravenskega protimikrobnega zdravljenja MA pri bolnikih, zdravljenih konservativno ali z aspiracijo, znaša od 6 do 8 tednov. Krajši čas zdravljenja (4 tedne) je možen pri bolnikih, zdravljenih z ekscizijo, če je bila abscesna kolekcija vključno s kapsulo popolnoma odstranjena, vendar je to treba previdno klinično in radiološko spremljati. Za prehod na peroralno zdravljenje v zgodnji fazi bolezni trenutno primanjkuje dovolj zanesljivih podatkov, trenutno potekajo raziskave. Po 6 tednih parenteralnega zdravljenja se v določenih primerih (na primer, kadar so prisotni anatomske defekti, ko gre za tuberkulozo, nokardiozo, toksoplazmozo ali glivno etiologijo abscesov) priporoča podaljšano peroralno zdravljenje. Peroralni režimi vključujejo ciprofloksacin, metronidazol in amoksicilin. Priporočljivo je podaljšati zdravljenje z antibiotiki, dokler je votlina abscesa vidna na MR (7, 11).

Glukokortikoidi, še posebej deksametazon, so učinkoviti pri zmanjševanju edema okoli MA. V raziskavah so informacije o vrsti glukokortikoidov, odmerku in trajanju zdravljenja redko navedene, pri čemer opazimo pomembne razlike v režimih zdravljenja znotraj in med različnimi raziskavami. Čeprav prepričljivi klinični podatki o morebitni škodi zaradi dodatnega zdravljenja z glukokortikoidi manjkajo, se kljub temu priporoča njihova uporaba za obvladovanje hudih simptomov in znakov zaradi perifokalnega edema ali grozeče herniacije. Kljub učinkovitosti glukokortikoidov pri lašanju simptomov pa je treba opozoriti, da lahko vplivajo na tvorbo kapsule okoli abscesa, kar povečuje tveganje za rupturo MA (7).

Nevrokirurško zdravljenje MA se je uveljavilo že pred več kot 80 leti. Omogoča potrditev diagnoze, identifikacijo povzročitelja in testiranje protimikrobne občutljivosti. Tehnike so se izpopolnile z radiološko ali stereotaktično vodenimi minimalno invazivnimi postopki za aspiracijo majhnih možganskih abscesov, ki se nahajajo globoko v možganih. Konservativno zdravljenje se včasih uporablja pri bolnikih z majhnimi abscesi (< 2,5 cm premera) in/ali že znanim povzročiteljem. Zaradi omejenega števila kvalitetnih raziskav ostaja vprašanje optimalnega zdravljenja MA odprto. Zadnja priporočila za zdravljenje MA močno priporočajo nevrokirurško zdravljenje takoj, ko je to mogoče, pri vseh bolnikih (razen pri toksoplazmozi) (7, 11).

V Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani smo med letoma 2010 in 2022 zdravili 35 bolnikov z diagnozo primarnega MA. O primarnem MA govorimo, ko je povzročen hematogeno ali z direktnim širjenjem okužbe, ne pa povezan s poškodbo ali kirurškim posegom. Mediana starost bolnikov je znašala 61 let (razpon od 23 do 85 let). Moški so bili bolj pogosto prizadeti, predstavljajo 71,4 % vseh primerov (25 od 35). Epileptični napadi so se pojavili pri 8,6 % bolnikov (3 od 35).

Pri postavitvi diagnoze je 51,4 % bolnikov (18 od 35) imelo fokalne nevrološke izpade, pri čemer je povprečna vrednost glasgowske lestvice kome znašala 13,8. Najpogostejši simptom je bil glavobol (68,5 %), sledili so zmedenost (42,9 %), vročina (31,4 %) in slabost z bruhanjem (22,8 %). Povprečni čas od začetka simptomov do postavitve diagnoze je bil 13,8 dneva.

Vir okužbe smo identificirali v 20 % primerov kot vnetje obnosnih votlin/srednjega ušesa, v 17 % primerov kot izvor v zobu, v 8,5 % primerov kot infekcijski endokarditis in v 5,7 % primerov kot okužbo dihal; v 45 % primerov pa vir okužbe ni bil ugotovljen. Najpogostejše spremljajoče bolezni so bile sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, kronična ledvična odpoved in ciroza jeter.

Vsi bolniki so opravili slikovno diagnostiko, pri čemer je 17,1 % bolnikov imelo samo CT s kontrastom. Na opravljeni slikovni diagnostiki so bili v 15 primerih prisotni multipli abscesi, od tega 9 bilateralnih. Mediana velikost največjega abscesa je bila 37,5 mm, 15 abscesov je bilo manjših od 25 mm. Povprečna koncentracija C-reaktivnega proteina je bila 11,8 mg/dL, levkocitov $10,8 \times 10^9/L$. Večina bolnikov je bila zdravljena s kombinacijo cefotaksima, metronidazola in flukloksacilina. 68 % bolnikov je sočasno prejelo glukokortikoide. Etiologijo smo opredelili pri 18 bolnikih, pri čemer so prevladovali zeleneči streptokoki (*Streptococcus intermedius* in *Streptococcus constellatus*) ter anaerobi.

Zdravljenje je bilo pri 71,4 % bolnikov kombinirano (predvsem kraniotomija), medtem ko je 28,6 % prejelo le konservativno zdravljenje (10 od 35). Mediani čas zdravljenja je znašal 49 dni (razpon od 1 do 127 dni). Smrtnost v obravnavanem obdobju je znašala 11,4 %.

SUBDURALNI EMPIEM

Subduralni empiem (SE) označuje omejeno gnojno vnetje v subduralnem prostoru med trdo možgansko ovojnico in pajčevnico in je lahko znotrajlobanjski ali spinalni. Zaradi pomanjkanja anatomskih ovir med obema ovojnicama se lahko okužba brez težav razširi tudi na kontralateralno stran in v zadnjo kotanjo, vendar je večina SE omejena zgolj na eno stran. Kar 95 % SE je lokaliziranih intrakranialno, pri čemer je čelni režen najpogostejše prizadet. Okužba lahko prodre v možgansko tkivo, kar lahko vodi v nastanek hemoragičnega infarkta ali abscesa, prav tako pa lahko povzroči razvoj difuznega možganskega edema. Znotrajlobanjski SE se običajno pojavi kot zaplet vnetja obnosnih votlin, vnetja srednjega ušesa ali mastoiditisa, redkeje je lahko posledica nevrokirurških posegov, poškodbe glave ali sekundarne okužbe subduralnega hematoma.

Znotrajlobanjski SE pretežno prizadene otroke in mlade odrasle, pogostnost je višja pri moških (62 %). Klinična slika je običajno hitra in lahko fulminantna. Spremenjena zavest je prisotna pri do 50 % bolnikov. Fokalni ali generalizirani epileptični napadi se pojavijo pri približno 50 % primerov. Povzročitelji znotrajlobanjskega SE so podobni tistim, ki jih najdemo pri okužbah obnosnih votlin ali vnetju srednjega ušesa in jih najdemo tudi pri MA. Če so bile odvzete anaerobne kulture, anaerobne mikroorganizme dokažemo pri skoraj vseh vzorcih. *S. aureus* se pojavi v približno 17 % primerov, povezanih z vnetjem obnosnih votlin, in je najpogostejši organizem v primerih, povezanih s poškodbo ali kirurškim posegom. Pri SE, ki spremlja poškodbo glave, so pogosti tudi KNS, anaerobi in po Gramu negativni mikroorganizmi. Kot zaplet bakterijskega meningitisa SE najpogostejše povzroča *Streptococcus pneumoniae*. Pri 20 % bolnikov s pozitivnimi kulturami ugotovimo več bakterijskih vrst.

Rutinske preiskave krvi praviloma niso diagnostične, čeprav sta običajno prisotna levkocitoza in povečana hitrost sedimentacije eritrocitov. Najprimernejši diagnostični postopek je MR z okrepitevijo z gadolinijem, ki ima prednost pred CT s kontrastom. Ob sumu na SE je lumbalna punkcija kontraindicirana zaradi znatnega tveganja za herniacijo in

možgansko smrt. V kohorti 280 bolnikov s SE, pri katerih je bila opravljena lumbalna punkcija, je do kliničnega poslabšanja, pripisanega lumbalni punkciji, prišlo pri 33 bolnikih (12 %). Če je opravljena, pa je običajno sterilna, morebitne spremembe v številu celic, koncentraciji glukoze in beljakovin so skoraj vedno nespecifične.

Zdravljenje SE je sestavljeno iz zdravljenja z antibiotiki v kombinaciji z odstranitvijo empiema, običajno z drenažo z izpiranjem ali kraniotomijo. Kateri od omenjenih pristopov je optimalen za evakuacijo SE, še ni popolnoma jasno. Izbira kirurškega zdravljenja je odvisna od izvida slikovne diagnostike, preferenc in izkušenj kirurga. Zmanjšanje subduralnega prostora po odprtju dure med drenažo, ki je posledica izteka gnoja in otekline možganov, povečuje možnost nenamerne poškodbe priležnega dela možganov med vstavljanjem drenažne cevke. Pri bolnikih z lokuliranimi SE se za optimalno evakuacijo SE priporoča uporaba kraniotomije (12).

Zdravljenje z antibiotiki je podobno zdravljenju MA. Izkustveno izberemo kombinacijo, s katero delujemo proti stafilokokom, anaerobom in streptokokom. Večinoma za okužbe iz domačega okolja izberemo kombinacijo protistafilokoknega penicilina, cefotaksima/ceftriaksona in metronidazol. V primeru osamitve povzročitelja se lahko nato odločimo za usmerjeno zdravljenje. Antibiotično zdravljenje traja od 3 do 6 tednov (9, 14, 15).

V primerjavi z znotrajlobanjskim SE je empiem v hrbtenjačnem kanalu redek. V tem primeru je okužba običajno hematogena. Večino primerov povzročajo *S. aureus* in streptokoki. Za postavitev diagnoze je potrebna slikovna diagnostika. Na prvem mestu je MR, kljub temu so poročali o primerih spinalnega SE, pri katerih je bila diagnostična vrednost CT mielografije ključna, kljub negativnim rezultatom MR. Zdravljenje je medikamentno in kirurško, pri čemer je operacija nujna, če so prisotni znaki kompresije hrbtenjače. Antibiotično zdravljenje spinalnih SE mora biti usmerjeno proti *S. aureus* in streptokokom (13).

EPIDURALNI ABSCESES

Piogene okužbe v epiduralnem prostoru so redka entiteta in slabo raziskane. Spinalni epiduralni absces (SEA) in znotrajlobanjski epiduralni absces (ZEA) sta dve vrsti epiduralnega abscesa, razlikujeta pa se po tem, kje se razvijeta v OŽ, po dejavnih tveganja in prezentaciji simptomov in znakov. Približno 90 % epiduralnih okužb se nahaja vzdolž hrbtenjače in povzroča simptome in znake, povezane z lokacijo sprememb. Morfološko se lahko manifestirajo kot intraspinalni abscesi ali empiem. V zadnjih desetletjih se srečujemo z naraščanjem pojavnosti, kar je verjetno posledica staranja prebivalstva, komorbidnosti in imunskih pomanjkljivosti. Smrtnost zaradi piogenih okužb hrbtenice znaša do 20 %, z večjim tveganjem pri bolnikih s hudimi temeljnimi boleznimi ali ne nadzorovano sepso. Akutna poškodba hrbtenjače je prisotna v približno 50 % primerov. Prognoza ZEA je dobra, če se zdravi z antibiotiki in kirurškim posegom, s pripisano stopnjo smrtnosti manj kot 10 %. Izid bolezni najbolje napoveduje nevrološki status bolnika ob diagnozi, pri čemer odlog operacije pogosto poveča tveganje za invalidnost (35–40 % bolnikov utrpí nevrološke posledice, kot sta pareza ali trajna paraliza). Spremljajoče bolezni prav tako lahko vplivajo na izid pri obeh stanjih (3, 15).

Večina primerov SEA je posledica neposrednega širjenja lokalne okužbe, kot sta spondilodiscitis ali absces v mišici psoas. Približno 50 % SEA je posledica hematogenega razvoja.

V teh primerih ima bakteriemija najpogostejše izvor v okužbi fasetnih sklepov, lahko pa je posledica okužbe kjerkoli v telesu, pogosta je tudi pri osebah, ki si injicirajo droge. Hematogeni izvor je običajno povezan z večnivojsko prizadetostjo. Približno 20 % SEA je povezanih z invazivnimi posegi na hrbtenici. Stopnje okužb po kratkotrajni epiduralni anesteziji so precej nižje v primerjavi s trajno nameščenimi katetri ali protibolečinskimi črpalkami. Okužbe po intraoperativnem epiduralnem bloku so redke, približno 1 na 2000 posegov, medtem ko daljša namestitev epiduralnega katetra poveča tveganje za okužbe, ki lahko dosežejo do 4,3 % (16).

Najpogostejši dejavnik tveganja za SEA je sladkorna bolezen in druge bolezni, ki jih spremljajo zmanjšani ali spremenjeni imunski odzivi (rakava obolenja, nosečnost idr.), sledijo poškodbe ali posegi na hrbtenici (vključno z anesteziološkimi postopki), prisotnost osrednjih žilnih kanalov ali drugih vsadkov. Vse pomembnejši dejavnik tveganja je intravensko uživanje drog, ki mu, poleg bolj dostopne in natančnejše diagnostike, pripisujejo vzrok za večjo pojavnost SEA, ki se je v zadnjih 2–3 desetletjih povečala z 0,2 do 1 primera na 10.000 sprejemov na 2,5 do 5,1 na 10.000 sprejemov.

Vzrok epiduralnega abscesa bistveno vpliva na njegovo lokacijo v hrbteničnem kanalu. Spontani SEA, ki se pojavijo zaradi hematogenega širjenja bakterij, so večinoma posteriorno znotraj hrbteničnega kanala. Najpogostejše so umeščeni v prsnem in ledvenem predelu, medtem ko je vratna hrbtenica prizadeta v približno 20 % primerov. Širjenje abscesa lahko zajame več nivojev, vključno s prizadetostjo celotne hrbtenice, ko govorimo o intraspinalnem empiemu. Nasprotno so epiduralni abscesi, ki izvirajo iz že obstoječega osteomielitisa vretenca, navadno omejeni na sprednji del hrbteničnega kanala. ZEA je najpogostejše posledica širjenja okužbe iz bližnjih tkiv (obnosne votline, mastoid, srednje uho) ali posledica kirurškega posega ali poškodbe glave. Pogosto je prisoten spremljajoči subduralni empiem (3, 16).

Najpogostejši povzročitelj SEA je *S. aureus*, ki povzroča približno 1/3 vseh abscesov, pri katerih opredelimo povzročitelja. V zadnjem desetletju je pri bolnikih po operacijskih posegih na hrbtenici več opisov primerov okužb z MRSA. Nekoliko manj pogosti povzročitelji so KNS in po Gramu negativne bakterije (*Escherichia coli*, *P. aeruginosa*). Redkeje SEA povzročajo *Brucella* spp., anaerobi in mikobakterije. Pri imunsko oslabelelih je pri SEA treba razmisliti o možnosti redkih povzročiteljev, kot so *Nocardia* spp., aktinomicete, kvasovke in plesni. Pri ZEA so najpogostejši povzročitelji stafilokoki, streptokoki, ki jih najdemo v ustih in zgornjih dihalih, po Gramu negativni bacili, *Cutibacterium acnes* in drugi anaerobi (2, 3, 9).

Najbolj značilna laboratorijska nenormalnost, ki spremlja epiduralni absces, je povečana hitrost sedimentacije eritrocitov, ki je skoraj vedno prisotna. Levkocitoza se pojavi pri približno 75 % bolnikov. Analiza likvorja, pridobljena z lumbalno punkcijo, lahko pokaže različne rezultate, vključno z normalnimi vrednostmi ali prisotnostjo gnoja, vendar sam poseg ni priporočljiv zaradi tveganja za vnos bakterij v subarahnoidni prostor in s tem širjenje okužbe. Hemokulture so pozitivne v približno 60 % primerov. Najbolj natančna slikovna metoda za potrditev in določanje lokacije epiduralnega abscesa je MR z gadolinijem. V primeru nedostopnosti MR je priporočljiva mielografija (3).

Kot pri vseh okužbah v OŽ, je tudi pri SEA potrebno čimprejšnje zdravljenje, ki je individualizirano glede na klinično sliko in stanje bolnika. V odsotnosti nevroloških izpadov in če imamo dokazanega povzročitelja, se primarno odločamo za konzervativno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili, ki ga nadaljujemo, če je klinični potek ugoden. V primeru pojava nevroloških izpadov ali slabega kliničnega odgovora, je potrebno ponovno razmisliti o potrebi po kirurškem zdravljenju. Če so že ob sprejemu prisotni nevrološki izpadi in je bolnik sposoben za operativni poseg, se priporoča čim prejšnja drenaža abscesa. Pri spondilodiscitisu in hkratni nestabilnosti hrbtenice, se izvaja tudi fiksacija le-te. Pri bolnikih, ki so intubirani in kjer nevrološko stanje ni jasno, se odločitve o kirurškem zdravljenju sprejemajo glede na klinično stanje bolnika.

V zadnjih desetletjih so opisani številni primeri uspešnega zdravljenja SEA samo s konservativnim pristopom, vendar so v poročilih bili zajeti predvsem bolniki s prizadetostjo celotne dolžine hrbtenice, pri katerih okužbe v celoti ni bilo mogoče kirurško razrešiti, polimorbidni bolniki, neprimerni za operacijski poseg, in bolniki s popolno paralizo, prisotno več kot 24 ur (3, 17). Stopnja neuspeha konservativnega zdravljenja se giblje med 30 in 40 %. Izid zdravljenja bolnikov, pri katerih se razvije poslabšanje ob izključno konservativnem zdravljenju, je praviloma slabši kot pri bolnikih, pri katerih je bilo uporabljeno kombinirano zdravljenje. Veliko truda je bilo vložene v ustvarjanje algoritma, ki bi lahko napovedal neuspeh konservativnega zdravljenja pri bolnikih z blagimi nevrološkimi okvarami. Sestavljeni so bili številni modeli, ki so vključevali prisotnost dejavnikov tveganja, kot so sladkorna bolezen, okužba z MRSA, starost nad 65 let, bakteriemija, povišana koncentracija C-reaktivnega proteina in levkocitov, vendar noben od napovednih modelov ni bil potrjen v nadaljnjih kohortah, zato imajo omejeno klinično vrednost. Najnovejši in izboljšani model napovedi za neuspeh konservativnega zdravljenja SEA je nomogram, ki upošteva 6 spremenljivk, motorični deficit, kompresijske zlome, senzorične spremembe, aktivno maligno bolezen, sladkorno bolezen in posteriorno lokacijo SEA, vendar njegova uporaba še ni validirana in del redne klinične prakse. Kot dodatek k neoperacijskemu zdravljenju SEA se omenja tudi perkutana drenaža pod nadzorom CT, vendar ni del rutinske klinične prakse. Nedavna poročila so ponovno vpeljala koncept aspiracije in izpiranja večnivojskega SEA s perkutanim vstavljanjem igle pod nadzorom CT. Za poskus perkutane drenaže je primeren le SEA, ki je lokaliziran posteriorno, ima jasno tekočo vsebino, vidno na MR, in nima prisotne napredovale kostne destrukcije (17). Večina epiduralnih abscesov se uspešno zdravi konzervativno v primeru spondilodiscitisov in septičnih artritisov, medtem ko je pri kritično bolnih in pri izoliranih epiduralnih abscesih pogosteje potreben operativni poseg.

Pri hemodinamsko in nevrološko stabilnih bolnikih lahko protimikrobno zdravljenje SEA začnemo takoj po odvzemu kužnin. Izkušveno SEA zdravimo s protistafilokoknim penicilinom. Izkušveno pokrivanje po Gramu negativnih mikroorganizmov ni upravičeno, lahko pa se včasih zanj odločimo glede na možen izvor okužbe. Če sta SEA ali ZEA posledica nevrokirurškega posega, izkušveno uvedemo kombinirano protimikrobno zdravljenje s cefepimom in vankomicinom, po potrebi dodamo še metronidazol. Zdravljenje traja praviloma 6 tednov, nadzor uspeha zdravljenja izvajamo predvsem z oceno kliničnega stanja in spremljanjem vrednosti C-reaktivnega proteina in hitrosti sedimentacije eritrocitov (17–19).

ZAKLJUČEK

Okužbe OŽ so nevarne bolezni, pri katerih je potrebna hitra diagnostika in zdravljenje. To so redke bolezni, posledice pa so lahko zelo hude, vključno s trajnimi nevrološkim težavami ali celo smrtjo. Pomembno je razumeti, kako imajo zaščitne strukture, kot so lobanja, hrbtenica in KMP, ključno vlogo pri preprečevanju tovrstnih okužb. Okužbe OŽ, kot so možganski abscesi, subduralni empiemi in epiduralni abscesi, imajo različne vzroke, klinične simptome in znake ter diagnostične pristope in postopke zdravljenja. Zgodnja diagnoza s pomočjo slikovnih preiskav, kot je MR, je ključna za uspešno zdravljenje. Zdravljenje vključuje uporabo antibiotikov, v številnih primerih pa tudi kirurški poseg z namenom nadzora vira okužbe.

Pomembno je, da pri bolnikih z določenimi simptomi in znaki posumimo na tovrstne okužbe, še posebej pri tistih z oslabljenimi imunskimi odzivi ali zgodovino preteklih poškodb zaščitnih kostnih struktur OŽ. Zgodnje in ustrezno ukrepanje lahko izboljša izide in zmanjša tveganje za trajne posledice.

Literatura

1. Strle F. Okužbe osrednjega živčevja. V: Tomažič J, Strle F s sod., ur. Infekcijske bolezni, 2. izdaja: univerzitetni učbenik. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017; str. 199–200.
2. Beovič B, Jerab M. Lokalizirane okužbe osrednjega živčevja. V: Tomažič J, Strle F s sod., ur. Infekcijske bolezni, 2. izdaja: univerzitetni učbenik. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017; str. 219–223.
3. Archibald LK, Quisling RG. Central Nervous System Infections. Textbook of Neurointensive Care. 2013; 427–517.
4. Bodilsen J, D'Alessandris QG, Humphreys H, Iro MA, Klein M, Last K, et al.; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). European society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults. Clin Microbiol Infect. 2024; 30 (1): 66–89.
5. Muzumdar D, Jhavar S, Goel A. Brain abscess: an overview. Int J Surg. 2011; 9: 136–44.
6. Harris PS, Cobbs CG. Cardiac, cerebral, and vascular complications of infective endocarditis. Cardiol Clin. 1996; 14: 437–50.
7. Bodilsen J, Duerlund LS, Mariager T, Brandt CT, Petersen PT, Larsen L, et al.; DASGIB study group. Clinical features and prognostic factors in adults with brain abscess. Brain 2023; 146 (4): 1637–47.
8. Planinc Strunjaš N. Okužbe osrednjega živčevja pri bolnikih z imunsko motnjo. In: Okužbe pri kritično bolnih: okužbe osrednjega živčevja in okužbe z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami: [8. izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih]. Ljubljana: Združenje za infektologijo pri SZD. 2020. p. 15–26.
9. Logar M. Žariščne okužbe osrednjega živčevja – antibiotiki, kirurgija ali oboje? In: Okužbe pri kritično bolnih: okužbe osrednjega živčevja in okužbe z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami: [8. izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih]. Ljubljana: Združenje za infektologijo pri SZD. 2020. str. 27–35.
10. Bodilsen J, Duerlund LS, Mariager T, Brandt CT, Petersen PT, Larsen L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with brain abscess. Brain. 2023; 146: 1637e47.
11. Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and treatment of brain abscesses. Current Opinion in Infectious Diseases. 2017; 30 (1): 129–34.
12. Jolayemi EO, Bankole OB, Ojo OA, Bamigboye B, Adebayo BO, Arekhandia BJ, et al. Contemporary Management of Intracranial Subdural Empyema: An Institutional Experience. J West Afr Coll Surg. 2022 Jul-Sep; 12 (3): 56–63.
13. Greenlee JE. Subdural Empyema. Curr Treat Options Neurol. 2003 Jan; 5 (1): 13–22.
14. Brouwer MC, van de Beek D. Management of bacterial central nervous system infections. Handb Clin Neurol. 2017; 140: 349–64.
15. Fernández-de Thomas RJ, De Jesus O. Subdural Empyema. [Updated 2023 Aug 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557829/> (dostopano 30. 12. 2023).
16. Wallace MR. Epidural abscess. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/232570-overview#a5> (dostopano: 30. 12. 2023).
17. Babic M, Simpfendorfer CS, Berbari EF. Update on spinal epidural abscess. Curr Opin Infect Dis. 2019; 32: 265–71.
18. Shah AA, Ogink PT, Nelson SB, Harris MB, Schwab JH. Nonoperative Management of Spinal Epidural Abscess: Development of a Predictive Algorithm for Failure. J Bone Joint Surg Am. 2018 Apr 4; 100 (7): 546–55.
19. MacNeille R, Lay J, Razzouk J, Bogue S, Harianja G, Ouro-Rodrigues E, et al. Patients Follow-up for Spinal Epidural Abscess as a Critical Treatment Plan Consideration. Cureus. 2023; 15 (2): e35058.

POŠKODBA GLAVE IN ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE

HEAD TRAUMA AND ANTIMICROBIAL TREATMENT

Izr. prof. dr. Matjaž Jereb, dr. med.^{1, 2}

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: poškodba glave, preprečevanje okužbe, antibiotično zdravljenje

Key words: head trauma, prophylaxis, antimicrobial treatment

IZVLEČEK

Pri bolnikih s poškodbo glave so okužbe pogost zaplet, ki vpliva na dolžino zdravljenja na intenzivnih oddelkih in v bolnišnici, na izid bolezni in zvišujejo stroške zdravljenja. Okužba je lahko neposredno povezana s poškodbo ali spremlja invazivne postopke zdravljenja. Izbrano protimikrobno zdravljenje naj bo primerno za mesto okužbe in v skladu s kliničnimi indikacijami ter sprejetimi smernicami.

Abstract

Infections are a common complication in patients with head injury, affecting the length of intensive care and hospital treatment, prognosis, and increasing the cost of treatment. Infections can be directly related to the injury or accompany the invasive procedures. The antimicrobial treatment should be appropriate to the site of infection and in accordance with clinical indications and accepted guidelines.

UVOD

Poškodba glave je neredek dogodek v našem prostoru. Letno v Sloveniji v bolnišnice sprejmemo več kot 6.000 bolnikov zaradi poškodbe glave in možganov (PGM) in približno 10 % jih potrebuje obravnavo v enotah za intenzivno zdravljenje (EIZ) (1). Po podatkih analize opazovalnih raziskav se v državah Evropske unije letna pojavnost PGM giblje od 47,3 do 694 primerov na 100.000 prebivalcev in letna pojavnost smrtnosti od 9 do 28,1 umrlega na 100.000 prebivalcev (2). Velike razlike v pojavnosti poškodb in različna smrtnost nista odraz realnega stanja, temveč posledica različne metodologije, sledenja in prijavljanja PGM v različnih okoljih.

Prometne nesreče so najpogostejši vzrok PGM, sledijo poškodbe doma in pri delu, poškodbe pri športu in rekreaciji ter nasilje. V razvitem svetu se število poškodb glave zaradi prometnih nesreč v zadnjih letih znižuje, raste pa število poškodb, povezanih s padci. Predvsem pri starejših osebah so padci vse pogostejši vzroki PGM. Na podlagi Glasgowske točkovne lestvice (GCS) PGM razvrstimo v blage, zmerno hude in hude. Glede na mehanizem je poškodba glave topa ali penetrirajoča. Poškodbe glave so pogostejše pri otrocih,

odraslih do 24 let in starejših od 75 let. Tveganje za PGM je pri moških trikrat večje kot pri ženskah.

V zgodnjem obdobju po poškodbi lahko pride do dodatnih zapletov, ki pomembno vplivajo na prognozo. Med pomembnejšimi sekundarnimi zapleti so zapleti na dihalih in zapleti v osrednjem živčevju (OŽ). Vsakemu poškodovancu z oceno stanja po GCS ≤ 8 moramo takoj zagotoviti prosto dihalno pot, vzdrževati ustrezno predihanost in nasičenost arterijske krvi s kisikom in zagotoviti hemodinamsko stabilnost. Pri bolnikih z motnjo zavesti ob PGM pogosto pride do zatekanja ustno-žrelne vsebine v spodnja dihala in lahko tudi do obsežnejše aspiracije želodčne vsebine z dihalno odpovedjo, pnevmonitisom in nato pljučnico. Zaradi hipotenzije in hipovolemije lahko pride do sekundarne možganske okvare, motene prekrvavitve možganov in dodatnega možganskega edema. Med drugimi pomembnejšimi zapleti v OŽ so še možganska krvavitve, epilepsija in okužbe.

Okužbe so pogost zaplet pri bolnikih s PGM. Lahko so neposredno povezane s poškodbo, so zaplet operacijskih posegov ali intenzivnega zdravljenja. Okužbe, neposredno povezane s poškodbo, so lahko omejene na kožo, podkožje ali kost. Predvsem ob globokih poškodbah glave z zlomom lobanjskih kosti ali lobanjske baze in ob poškodbi možganskih ovojnic lahko pride do okužb OŽ (3). Okužbe so pogostejše pri bolnikih, ki zaradi poškodbe glave potrebujejo zdravljenje v EIZ. Pogosto gre za okužbe, povzročene z odpornimi mikroorganizmi. Bolniki s hudo obliko PGM so praviloma intubirani in mehansko predihavani. Pljučnica, povezana z mehanskim predihavanjem (MP), je pri njih pogost zaplet, povezan z motnjo zavesti in oslabiljeno mehansko obrambo (refleks kašlja, oslabiljeno delovanje mukociliarnega epitelijskega itd.). Rezultati raziskav tudi kažejo, da pri bolnikih s poškodbo možganov pride do aktivacije simpatičnega živčevja in posledično burnega sproščanja kateholaminov, kar modulira celice imunskega sistema, povzroči relativno sistemsko imunosupresijo in poveča dovzetnost poškodovanca za okužbe (4).

Ustrezno in pravilno ukrepanje v zgodnjem obdobju po poškodbi in med obravnavo v EIZ pomembno vpliva na prognozo bolnikov s PGM in preprečuje ter zmanjšuje nevarnost dolgoročnih posledic.

OKUŽBE, POVEZANE S POŠKODBO

Okužbe, povezane s PGM, so lahko zgodnji ali pozni zaplet poškodbe. Lahko so omejene na kožo, podkožje in kost. V primeru penetrirajoče poškodbe z zlomom lobanjskih kosti ali lobanjske baze s poškodbo možganskih ovojnic so možni zapleti meningitis, ventrikulitis, cerebritis, epiduralni ali subduralni empiem in možganski absces (3).

Okužba OŽ je resen in življenjsko nevaren zaplet po poškodbi glave. Pojavnost akutnega bakterijskega meningitisa po poškodbi glave se giblje od 0,2 % do 17,8 %. Najpomembnejši dejavnik tveganja je iztekanje cerebrospinalne tekočine (CST), ki se klinično kaže kot rinoreja ali otoreja in je posledica zloma lobanjske baze. Likvoreja se pri 50 % poškodovancev pojavi v prvih dveh ali treh dneh, v 70 % v prvem tednu in pri skoraj vseh bolnikih s PGM v treh mesecih po poškodbi (5). Redkeje je okužba posledica penetrirajoče rane in neposrednega vnosa mikroorganizmov v sterilno okolje OŽ. Zlomi lobanje so prisotni pri približno 3 % ljudi s poškodbo glave. Rezultati raziskave kažejo, da se verjetnost zloma lobanje stopnjuje s težo poškodbe. Tako ima več kot 50 % bolnikov, ki so sprejeti na

nevrokirurške oddelke zaradi PGM, zlom lobanje. Zlomi se pojavijo pri približno 60 % bolnikov s hudimi PGM in več kot 70 % jih ima zlom lobanjske baze (6).

Pri bolnikih z likvorejo ob poškodbi glave je pojavnost meningitisa najvišja v prvem tednu (9,1 %), ta delež se zmanjša na 8 % v prvih šestih mesecih po poškodbi in kasneje na 8 % letno. Pri bolnikih, pri katerih likvoreja vztraja, se meningitis lahko ponavlja. La Russa s sod. poroča, da je pojavnost ponavljajočih se meningitisov pri odraslih 0,12 primera na 100.000 prebivalcev letno, od katerih jih je 47 % povezanih s predhodno poškodbo glave. Najpogostejši povzročitelj je *Streptococcus pneumoniae*, ki lahko poseljuje sluznico nosno-žrelnega prostora in ob poškodbi kosti lobanjske baze in možganskih ovojnic neposredno vstopa v OŽ. Pri bolnikih, ki dobivajo antibiotično kemoprofilakso, so med povzročitelji meningitisa pogostejše dokazane po Gramu negativne bakterije. Če gre za penetrirajočo poškodbo glave, so povzročitelji meningitisa navadno bakterije, ki poseljujejo kožo, kot so *Staphylococcus aureus*, koagulazno negativni stafilokoki in po Gramu negativni bacili (7).

V raziskavi Katayame in sod., v katero je bilo vključenih 60.390 bolnikov s poškodbo glave, je bila 0,5 % pojavnost meningitisa. 13,9 % bolnikov je imelo poškodbo lobanjske baze, med njimi 3,4 % z likvorejo. Pojavnost meningitisa pri bolnikih s poškodbo lobanjske baze je bila 1,2 % (razmerje obetov 1,65) in pri bolnikih z iztokom CST 2,7 % (razmerje obetov 3,32) (8).

V raziskavi Yellineka in sod. je imelo likvorejo ob poškodbi lobanjske baze 15 % bolnikov. Iztok CST je bil pri 56 % bolnikov prisoten ob sprejemu, v 44 % se je likvoreja pokazala kasneje (od 3 do 14 dni). Pri 25 % bolnikov z likvorejo je prišlo do okužbe OŽ (9). V raziskavi Bernala in sod. nihče od bolnikov s poškodbo glave brez likvoreje ni imel dokazanega meningitisa, v skupini bolnikov z likvorejo je bila pojavnost meningitisa 30 % (10). Do podobnih rezultatov so prišli tudi Sonig in sod., ki so meningitis dokazali pri 7,7 % bolnikov s poškodbo lobanjske baze in iztokom CST skozi nos, pri 2,6 % bolnikov z iztokom CST skozi ušesa in samo pri 0,17 % bolnikov s poškodbo lobanjske baze brez iztoka CST. Likvoreja ob poškodbi glave je bila pomemben dejavnik tveganja za okužbo OŽ (razmerje obetov pri rinoreji 22,8; razmerje obetov pri otoreji 9,2) (11). Iz podatkov, predstavljenih v raziskavah, ni razvidno, ali so bolniki z likvorejo prejemali kemoprofilakso.

V metaanalizi Arthe in sod., v katero je bilo vključenih 15 raziskav s 447.264 bolniki, od katerih jih je 4.106 imelo likvorejo, je bila pojavnost meningitisa statistično pomembno večja v skupini z zlomom lobanjske baze in iztokom CST (razmerje obetov 16,18). Pojavnost meningitisa v tej skupini je bila 6,8 %. Na drugi strani je bila pojavnost meningitisa pri bolnikih z zlomom lobanjske baze in brez iztoka CST 0,17 %. 22 % bolnikov je imelo zlom sprednje lobanjske kotanje in 23 % bolnikov zlom srednje lobanjske kotanje. Bolniki z zlomom sprednje lobanjske kotanje so imeli znatno večje tveganje za okužbo OŽ (razmerje obetov 2,59) (12).

OKUŽBE, POVEZANE Z OBRAVNAVO

Bolniki s hudo obliko PGM, ocenjeno z $GCS \leq 8$, so praviloma zdravljeni v EIZ in imajo pomembno večjo pojavnost okužb v primerjavi z bolniki z blago ali zmerno hudo poškodbo glave. Najpomembnejši dejavniki tveganja za okužbo so mehansko predihavanje, prisotnost umetnih materialov, imunosupresivna zdravila, širokospektralna dolgotrajna

antibiotična terapija in čas zdravljenja v EIZ. Ocene so, da se okužba pri bolnikih s PGM pojavi v približno 50 %. Najpogostejše so prizadeta pljuča, sledijo okužbe sečil, okužbe mehkih tkiv ali okužbe OŽ in sepsa (13).

Med okužbami pri bolnikih s hudo obliko PGM prevladuje pljučnica, povezana z MP, ki se pojavlja pri 23 do 60 % kritično bolnih s poškodbo glave. V metaanalizi Lija in sod. je imelo pljučnico, povezano z MP, 36 % bolnikov s PGM, ki so jih zdravili v EIZ (14). Najpomembnejši dejavniki tveganja za pljučnico so bili traheotomija (razmerje obetov 9,55), hujša poškodba, ocenjena po točkovnem sistemu ISS (*angl. Injury severity score*) (razmerje obetov 4,65), zdravljenje z barbiturati (razmerje obetov 3,52), transfuzija krvi (razmerje obetov 2,54) in kajenje (razmerje obetov 2,13). Pojavnost pljučnice, povezane z MP, v Severni Ameriki (39 %) je bila podobna kot v Evropi (40 %), nižja je v Aziji (28 %). Bolniki z bolnišnično pljučnico in pridruženim MP so bili daljši čas odvisni od aparata za MP (razmerje obetov 5,45), dalj časa zdravljeni v EIZ (razmerje obetov 6,85) in dalj časa zdravljeni v bolnišnici (razmerje obetov 10,92). Zaplet ni imel statistično pomembnega vpliva na višjo smrtnost (razmerje obetov 1,28). Profilaktična antibiotična terapija ni imela vpliva na pojavnost pljučnice (razmerje obetov 0,97). V nekaterih centrih bolniki s PGM profilaktično dobivajo antibiotik, kljub pomanjkanju dokazov, da to skrajšuje bolnišnično zdravljenje ali znižuje smrtnost. Na drugi strani profilaktična antibiotična terapija pri bolnikih s PGM neugodno vpliva na lokalne epidemiološke razmere in vodi v pogostejše okužbe s proti antibiotikom odpornimi bakterijami (15).

Po podatkih Evropskega centra za preprečevanje in nadzor bolezni (*angl. European Center for Disease Prevention and Control – ECDC*) je bila pojavnost bolnišnične pljučnice v evropskih EIZ v letu 2019 4,4 na 1000 bolnišnično oskrbnih dni (BOD), v 95,8 % je bila pljučnica povezana z intubacijo in MP. Pri MP bolnikih je bila pojavnost pljučnice 7,8 na 1000 dni MP (16). Koulenti s sod. poroča o večji pojavnosti pljučnice (18,3 na 1000 dni MP), povezane z MP, v evropskih EIZ. Največja pojavnost pljučnice v EIZ je med poškodovanci (36,5 %) in med njimi prevladujejo bolniki s PGM (17).

V prospektivni raziskavi Battaglinija in sod. je bila pojavnost pljučnice, povezane z MP, pri bolnikih v nevrokirurških EIZ 33,7 na 1000 dni MP in najvišja je bila pri bolnikih po PGM (49,5 %). Pljučnica je bila statistično pomembno pogostejša pri moških, kadilcih, bolnikih z vstavljenimi elektrodo za merjenje znotrajlobanjskega tlaka (ICP) in bolnikih z vstavljenim zunanjim likvorskim obvodom (ZLO) (18). Med ostalimi pogostejšimi okužbami pri bolnikih s PGM so okužbe, povezane z nevrokirurškimi operacijskimi posegi, in okužbe, povezane z vstavljenimi umetnimi materiali. V raziskavi Kourbetija in sod. so bile okužbe, povezane z operacijskim posegom, dokazane v 6,3 %. V 2,2 % je bila okužena operacijska rana (2,79 okužbe na 1000 BOD) in pri 2 % je bil dokazan meningitis oziroma ventrikulitis (1,13 okužbe na 1000 BOD). Pri bolnikih s PGM, ki so bili operirani, je bil meningitis pomembno pogostejši (razmerje obetov 25). Povprečen čas med operacijo in pojavom zapleta je bil 7 dni (od 2 do 42 dni). Še pogostejše je bila okužba OŽ potrjena pri bolnikih z ZLO (6,7 %). Čas zdravljenja v EIZ pomembno vpliva na pojavnost zapletov. Bolniki, ki so bili v EIZ zdravljeni dlje kot 7 dni, so imeli statistično pogostejše dokazano okužbo OŽ (razmerje obetov 25,5) (19).

Rezultati različnih raziskav kažejo, da so okužbe ZLO potrjene v 0 do 32 % (20, 21). Zaplet podaljšuje čas zdravljenja v EIZ, čas zdravljenja v bolnišnici, povišuje stroške

zdravljenja in vpliva na prognozo. Pri bolnikih z ZLO na večje število okužb vplivajo predhodna znotrajmožganska krvavitev, poškodba lobanje z likvorejo, pogoste manipulacije z drenažnim sistemom in trajanje drenaže (22). Zanesljivih dokazov, da je vstavev ZLO zunaj operacijske dvorane dejavnik tveganja za višjo pojavnost okužb, nimamo (21).

Ramanan in sod. v metaanalizi, v katero je bilo vključenih 35 raziskav, poročajo o 11,4 okužbe na 1000 katetrskih dni, kar pomeni eno okužbo ZLO na 88 katetrskih dni (23). Po podatkih metaanalize Mahte in sod., v katero je bilo vključenih 176 raziskav s 130.609 bolniki z ZLO, je bila okužba potrjena v 5,8 % (24).

Najpogosteje do okužbe ZLO pride retrogradno, z okužbo distalnega dela sistema ali zaradi neposredne kontaminacije obvoda med kirurškim posegom. Menjava sistema predstavlja dodatno tveganje za okužbo (25).

Pomembno vlogo v patogenezi okužb ZLO imajo biofilmi, ki nastanejo na površini umetnih materialov in znotraj katerih so bakterije manj dovzetne oziroma so tolerantne za delovanje protimikrobnih zdravil in odporne proti imunski obrambi gostitelja. Rezultati raziskav kažejo, da je za nastanek okužbe ob prisotnem umetnem materialu potrebna pomembno manjša koncentracija bakterij, ki so najpogostejši povzročitelji tovrstnih okužb. To povezujejo z nastankom biofilma. Podatki iz raziskav na celičnih modelih dokazujejo, da na razvoj biofilma lahko vplivajo nekateri dejavniki iz okolja, kot so visoka temperatura okolja, visoka osmolarnost in prisotnost etanola ali antibiotikov, čeprav pomen teh dejavnikov *in vivo* ni znan. Bakterije, kot so stafilokoki, imajo sposobnost vezave na beljakovine, ki pokrijejo umeten material (fibrinogen, fibronektin) in se s svojimi avtolizini prilepijo na površino. Po vezavi bakterije izločajo matriks iz polimerov, ki jim olajša medcelične povezave. Bakterije v biofilmu spremenijo svoje fiziološke lastnosti, zmanjša ali spremeni se sinteza beljakovin, spremenijo se sestavine celične stene in bakterijske DNK. Podaljša se tudi podvojitveni čas, zaradi česar so betalaktamski antibiotiki praktično neučinkoviti. Mikroorganizmi, ki najpogosteje povzročajo okužbe, povezane z umetnimi materiali, izločajo različne molekule, ki so verjetno pomembne v patogenezi okužb. Na površini biofilma so metabolno aktivne bakterije, znotraj so pa bakterije metabolno manj aktivne in se počasneje razmnožujejo. Znotraj biofilma se bakterije s pomočjo kemičnih signalov medsebojno sporazumevajo, se na ta način prilagajajo na okolje in postanejo odpornejše proti delovanju antibiotikov in tudi proti imunskim odzivom. Spremeni se lahko občutljivost bakterij za antibiotike. Občutljivost planktonskih bakterij za antibiotike ni nujno enaka kot občutljivost bakterij, ki rastejo v biofilmu (26).

Vstavev ICP elektrode je osnovni nevrokirurški poseg, potreben za nadzor znotrajlobanjskega tlaka pri bolnikih s PGM in povečanim tveganjem za razvoj znotrajlobanjske hipertenzije. To so bolniki brez zavesti z nenormalnim izvidom računalniške tomografije glave (hematom, obtolčenine, edem, herniacija ali stisnjene bazalne cisterne) ali normalnim radiološkim izvidom in vsaj dvema od treh znakov: starost nad 40 let, eno- ali obojestranski patološki motorični odziv, dokumentirano zmanjšanje sistoličnega krvnega tlaka pod 90 mmHg. Okužbe ICP elektrode so možen, vendar redek zaplet in so pomembno redkejšje kot okužbe ZLO. V raziskavi Dimitroua in sod. je imelo 9,2 % bolnikov s PGM potrjeno okužbo ZLO in le 0,8 % bolnikov okužbo ICP elektrode. Čas vstavljenih elektrode je pomembno vplival na pojavnost okužb, višjo pojavnost so opazovali po petih

dneh (27). Na drugi strani nekateri avtorji navajajo, da s časom verjetnost okužb ICP elektrode upada, kar govori v prid temu, da do okužbe lahko pride ob vstavitvi elektrode (28). Najpogostejši povzročitelji okužb ZLO in ICP elektrod so stafilokoki, ki so del kožne mikrobiote. *Staphylococcus epidermidis* dokažemo v 60 do 70 % in *S. aureus* v 12 do 25 %. Okužbe lahko povzročajo tudi druge malo patogene bakterije, ki so del običajne kožne mikrobiote, kot je *Cutibacterium acnes*. Med po Gramu negativnimi povzročitelji prevladujejo *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. in *Pseudomonas aeruginosa*. Glivne okužbe so redke, vendar v zadnjih letih prav tako naraščajo.

ZDRAVLJENJE OKUŽB

Okužbe kože in mehkih tkiv

Kontaminirane rane ob poškodbi glave zdravimo z amoksicilinom s klavulansko kislino ali s cefuroksimom in metronidazolom in ne dlje kot pet dni.

Okužbe osrednjega živčevja

Bolnike z meningitisom, ki se pojavi v 48 urah po sprejemu in ni povezan z nevrokirurškim posegom, oziroma bolnika, ki nima vstavljenih ICP elektrode ali ZLO, izkustveno zdravimo s cefotaksimom ali ceftriaksonom. Antibiotik predpišemo takoj, ko smo posumili na okužbo (simptomi in znaki, pregleda krvi in CST), in ne kasneje kot v eni uri. Vsaka zamuda pri začetku protimikrobnega zdravljenja poveča tveganje za smrt in trajne posledice. Pred ali v štirih urah po uvedbi antibiotika dodamo še deksametazon. Če je potrjena okužba s *S. pneumoniae* ali etiologija meningitisa ni opredeljena, s sočasnim glukokortikoidnim zdravljenjem nadaljujemo prve štiri dni. Če ima bolnik kriterije bolnišničnega meningitisa (> 48 ur po sprejemu), okužba časovno sovпада z nevrokirurškim posegom, ima bolnik vstavljen ZLO ali ICP elektrodo, izkustveno izberemo kombinacijo vankomicina s cefepimom ali meropenemom. Po opredelitvi povzročitelja antibiotično zdravljenje usmerimo glede na občutljivost osamljene bakterije (29). Učinkovito zdravljenje okužb ZLO poleg ustreznega antibiotika praviloma zahteva odstranitev okuženega obvođa. Izbira protimikrobnega zdravila je naravnana na najpogostejše povzročitelje in prilagojena lokalnim epidemiološkim podatkom. Izbiramo med baktericidnimi učinkovinami, ki dobro prehajajo skozi krvno-možgansko pregrado. V redkih primerih, ko nam s sistemskim antibiotičnim zdravljenjem ne uspe obvladati okužbe in/ali operacijska odstranitev drenaže ni mogoča, lahko protimikrobno zdravilo damo tudi intratekalno. Na ta način lahko dajemo vankomicin, teikoplanin, gentamicin, tobramicin, amikacin, tigeciklin, kolistin in amfotericin B. Penicilini in cefalosporini za intratekalno dajanje niso primerni, ker so toksični za možgansko tkivo in povzročajo epileptične napade oziroma epileptični status (30).

Okužbe dihal

Začetno protimikrobno zdravljenje pljučnice, povezane z MP, je praviloma izkustveno. Na izbiro antibiotika vpliva predhodno protimikrobno zdravljenje, lokalni epidemiološki podatki in prisotnost bakterij, ki so odporne proti antibiotikom. Začetno izkustveno zdravljenje temelji na uporabi antibiotika s širšim spektrom, ki ga po dobljenih mikrobioloških izvidih lahko zamenjamo za antibiotik z ustreznnejšim oziroma ožjim spektrom

delovanja in na ta način zmanjšujemo selekcijski pritisk na bakterije. Čas antibiotičnega zdravljenja pljučnice, povezane z MP, ni natančno definiran in je odvisen od resnosti okužbe, kliničnega poteka bolezni ter od povzročitelja. Po priporočilih večino pljučnic, povezanih z MP, zdravimo sedem dni. Okužbe z bakterijami, kot je *P. aeruginosa* ali *Acinetobacter* spp., spremljajo pogoste ponovitve in tudi večja smrtnost. Obsežnejše pljučnice s hujšim kliničnim potekom navadno zdravimo 10 do 14 dni. Vse več imamo podatkov, ki kažejo, da je predolgo zdravljenje za bolnika škodljivo, vodi v razrast odpornih bakterij in posledično povečuje umrljivost. Obsežna raziskava Chastre in sod. je pokazala, da je izid zdravljenja VAP enak ob 8-dnevnem ali 14-dnevnem zdravljenju (31).

PREPREČEVANJE OKUŽB

Okužbe dihal

Na nižjo pojavnost pljučnice, povezane z MP, lahko vplivamo s položajem bolnika (dvignjeno vzglavje 30 do 45 stopinj), uporabo endotrahealnih tubusov z avtomatskim spremljanjem tlaka v dihalnem mešičku, z neprekinjeno aspiracijo izločkov nad mešičkom in menjavo dihalnega cevja le, ko je to vidno umazano. Čas MP ključno vpliva na pojavnost pljučnice, zato dnevno preverjamo potrebo po MP (uporaba protokolov, skrajševanje časa sedacije in MP). Ustna nega z 2 % klorheksidinom ni več del priporočil za preprečevanje pljučnice, povezane z MP, in je lahko potencialno škodljiva. Rezultati raziskav so si nasprotujoči. S klorheksidinom vplivamo na manjšo pojavnost pljučnice, ne pa na trajanje MP in manjšo smrtnost. Vseeno je dobra ustna nega pomembna in zmanjšuje pojavnost pljučnic, povezanih z MP.

S selektivno dekontaminacijo ustne votline in prebavnega trakta preprečimo poselitev prebavnega trakta s po Gramu pozitivnimi, po Gramu negativnimi bakterijami in glivami. Primerna so protimikrobna zdravila, ki se ne absorbirajo. Na eni strani s selektivno dekontaminacijo vplivamo na nižjo smrtnost zaradi pljučnice, povezane z MP, na drugi strani pa ima ta pristop negativen vpliv na pojavnost proti antibiotikom odpornih bakterij. Evropske smernice priporočajo uporabo selektivne dekontaminacije ustne votline, ne pa prebavnega trakta (32). Pomembna je tudi higiena rok, uporaba osebne varovalne opreme in čiščenje ter razkuževanje bolnikove okolice.

Podatki glede kemoprofilakse pljučnice, povezane z MP, so si nasprotujoči. Zha in sod. v metaanalizi, v katero je bilo vključenih 13 raziskav z 2.144 bolniki, ki so potrebovali podporo aparata za MP, poročajo o nižji pojavnosti pljučnice (razmerje obetov 0,62) pri skupini bolnikov, ki so profilaktično dobivali antibiotik v obliki inhalacij (razmerje obetov 0,70) ali intravensko (razmerje obetov 0,46). Bolniki na antibiotični zaščiti so bili krajši čas odvisni od aparata za MP in tisti, ki so dobivali intravensko zaščito, so bili krajši čas zdravljeni v EIZ. Antibiotična kemoprofilaksa ni imela nobenega vpliva na skupen čas zdravljenja v bolnišnici, profilaksa ni vplivala na prognozo in ni znižala smrtnosti bolnikov s pljučnico, povezano z MP (33).

Podobno Righy s sod. poroča o nižji pojavnosti pljučnice in krajšem času zdravljenja v EIZ pri MP bolnikih, ki so dobivali kemoprofilakso. Vpliva antibiotične zaščite na krajši čas MP ali na nižjo smrtnost niso dokazali (34). Na drugi strani Couper s sod. v metaanalizi, ki je vključevala 11 raziskav, ni dokazal vpliva antibiotične zaščite na nižjo pojavnost

pljučnice, povezane z MP, ali na nižjo smrtnost (35). Smernice ameriških in evropskih združenj (American Thoracic Society; International ERS/ESICM/ASCMID/ALAT) ne priporočajo antibiotične kemoprofilakse pljučnice, povezane z MP (32, 36).

Okužbe osrednjega živčevja

V raziskavi Waltonove in sod. je od 228 vključenih preiskovancev z ZLO 120 bolnikov dobilo antibiotično kemoprofilakso. Ni bilo razlik v pojavnosti okužb med skupino, ki je profilaktično dobivala antibiotik (17 %), in skupino brez zaščite (19 %) (37).

Sheppard in sod. v metaanalizi poročajo o 23,1 % pojavnosti okužb ZLO pri bolnikih, ki niso dobivali antibiotične intravenske profilakse. Pojavnost okužb v primeru perioperativne profilakse je bila 11,7 % in 4,9 % pri bolnikih, ki so dobili perioperativno zaščito in imeli vstavljen kateter, prevlečen z antibiotikom (KPA). Pri bolnikih, ki so bili na dolgotrajni antibiotični zaščiti, je bila pojavnost okužb ZLO 4,7 %, pri bolnikih na dolgotrajni antibiotični zaščiti z uporabo KPA pa 0,78 % (38). V drugi metaanalizi poročajo o pomembno nižji pojavnosti okužb ZLO ob uporabi KPA (razmerje obolev 0,31). Število porabljenih katetrov za preprečitev ene okužbe ZLO je bilo 19, kar je predstavljalo pomemben strošek brez vpliva na prognozo (39). Na drugi strani Pople s sod. ni dokazal vpliva uporabe KPA na znižanje pojavnosti okužb ZLO. Pojavnost okužb ZLO pri 176 bolnikih od 434, ki so jim vstavili KPA, je bila 2,5 %, v kontrolni skupini pa 2,8 % (40).

Za preprečevanje okužb ob vstavitvi ZLO se svetuje odmerek antibiotika v parenteralni obliki, ki naj ga bolnik prejme v uri pred posegom. Izberemo cefazolin ali trimetoprim/sulfametoksazol. Z antibiotično zaščito pred operacijskim posegom zmanjšamo verjetnost okužb za do 50 %. Na drugi strani so si rezultati raziskav glede učinkovitosti dolgotrajne antibiotične profilakse pri bolnikih z ZLO nasprotujoči in trdnih dokazov, da dolgotrajna antibiotična zaščita pomembno zniža pojavnost okužb ZLO, nimamo. Dolgotrajno protimikrobno sistemsko zdravljenje na drugi strani spodbuja odpornost bakterij proti antibiotikom in povečuje pojavnost kolitisa *Clostridioides difficile* (21, 41).

Likvoreja je pri bolnikih s PGM pomemben dejavnik tveganja za pojav meningitisa in v številnih centrih se pri teh bolnikih odločajo za profilaktično antibiotično zdravljenje. V raziskavi Friedmana in sod., v katero je bilo vključenih 51 bolnikov po PGM z likvorejo, je bil meningitis potrjen pri 10 % bolnikov na antibiotični zaščiti in pri 21 % bolnikov, ki antibiotične zaščite niso dobivali (42). Na drugi strani Eftekhari s sod. ni potrdil manjše pojavnosti bakterijskega meningitisa pri poškodovancih z likvorejo, ki so profilaktično dobivali ceftriakson (43). Podobno rezultati metaanalize Ratilale in sod. ne podpirajo antibiotične zaščite pri bolnikih z likvorejo ob poškodbi glave. Incidenca meningitisa pri bolnikih na zaščiti je bila 6,92 % in pri kontrolni skupini 6,52 %. Zaščita ni imela statistično pomembnega vpliva na nižjo pojavnost meningitisa (razmerje obolev 0,69), na druge okužbe zunaj OŽ (razmerje obolev 0,61) in na smrtnost bolnikov zaradi meningitisa (razmerje obolev 1,03) (44). V zadnjih objavljenih priporočilih za obravnavo bolnikov z okužbo OŽ po poškodbi glave antibiotične zaščite pri bolnikih z likvorejo ne svetujejo (41).

SKLEP

Okužbe so pri PGM pogost zaplet, ki je neposredno povezan s poškodbo ali je posledica različnih invazivnih posegov, kot so vstavitve ZLO, ICP elektrode, intubacija z MP itd. Poškodba lobanjske baze z likvorejo je najpomembnejši dejavnik tveganja za okužbe OŽ in med invazivnimi posegi je intubacija z MP najpomembnejši dejavnik tveganja za bolnišnično okužbo spodnjih dihal. Profilaktično protimikrobno zdravljenje pri bolnikih s poškodbo glave ni del splošno sprejetih priporočil. Antibiotično zdravljenje naj bo vedno v skladu s kliničnim problemom in izkustveno izbrano glede na pričakovane povzročitelje.

Literatura

1. Gradišek P, Fileković Ribarič S. Intenzivno zdravljenje po poškodbi možganov. V: Gradišek P, Grosek Š, Podbregar M. Šola intenzivne medicine 2016: Poškodbe, kritično bolan nevrološki bolnik, transplantacija, organizacija, vodenje in edukacija, etika v intenzivni medicini, Ljubljana: Slovensko združenje za intenzivno medicino, 2016: 15–20.
2. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe: A living systematic review. *J Neurotrauma*. 2021; 38: 1411–40.
3. Vakil MT, Singh AK. A review of penetrating brain trauma: epidemiology, pathophysiology, imaging assessment, complications, and treatment. *Emerg Radiol*. 2017; 24: 301–9.
4. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6: 775–86.
5. Ramakrishnan N, Roy R, Singh S, Goyal S, Gupta DK, Chugh R. Approach to management of cerebrospinal fluid rhinorrhea: Institutional based protocol. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022; 74 (Suppl 2): 737–44.
6. Huisman T, Poretti A. Trauma. In: Masdeu JC, Gonzales RG eds. *Handbook of Clinical Neurology* 2th ed.: Science Direct; 2016; pp. 1199–1220.
7. La Russa R, Maiese A, Di Fazio N, Morano A, Di Bonaventura C, De Matteis A, et al. Post-traumatic meningitis is a diagnostic challenging time: A systematic review focusing on clinical and pathological features. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 4148.
8. Katayama Y, Kitamura T, Kiyohara K, Sado J, Hirose T, Matsuyama T, et al. Factors associated with posttraumatic meningitis among traumatic head injury patients: a nationwide study in Japan. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2021; 47: 251–9.
9. Yellinek S, Cohen A, Merkin V, Shelef I, Benifla M. Clinical significance of skull base fracture in patients after traumatic brain injury. *J Clin Neurosci*. 2016; 25: 111–5.
10. Bernal-Sprekelsen M, Bleda-Vázquez C, Carrau RL. Ascending meningitis secondary to traumatic cerebrospinal fluid leaks. *Am J Rhinol*. 2000; 14: 257–9.
11. Sonig A, Thakur JD, Chittiboina P, Khan IS, Nanda A. Is post-traumatic cerebrospinal fluid fistula a predictor of post-traumatic meningitis? A US Nationwide Inpatient Sample database study. *Neurosurg Focus*. 2012; 32: e4.
12. Artha KSA, Wahyuhadi J, Arifin M, Apriawan T, Lestari P, Subagio EA, et al. Meningitis incidence in cranial base fracture: a systematic review and meta-analysis. *Bali Med J*. 2022; 11: 2003–12.
13. Scott BN, Roberts DJ, Robertson HL, Kramer AH, Laupland KB, Ousman SS, et al. Incidence, prevalence, and occurrence rate of infection among adults hospitalized after traumatic brain injury: study protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2013; 2: 68. doi: 10.1186/2046-4053-2-68.
14. Li Y, Liu C, Xiao W, Song T, Wang S. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2020; 32: 272–85.
15. Jason JH, Franklin GA, Stassen NA, Girard SM, Rodriguez RJ, Rodriguez JL. Prophylactic antibiotics adversely affect nosocomial pneumonia in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2003; 55: 249–54.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units - annual epidemiological report for 2019. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcareassociated-infections-acquired-ICU-annual>, 2019. Dostopano: 25. 12. 2023.
17. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36: 1999–2006.
18. Battagliini D, Parodi L, Cinotti R, Asehnounne K, Taccone FS, Orengo G, et al. Ventilator-associated pneumonia in neurocritically ill patients: insights from the ENIO international prospective observational study. *Respiratory Research*. 2023; 24: 146. doi.org/10.1186/s12931-023-02456-9.
19. Kourbeti S, Vakis AF, Papadakis JA, Karabetsos DA, Bertsisas G, Filippou M, et al. Infections in traumatic brain injury patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 359–64.
20. Sorinola A, Buki A, Sandor J, Czeiter E. Risk factors of external ventricular drain infection: Proposing a model for future studies. *Front Neurol*. 2019; 10: 226. doi: 10.3389/fneur.2019.00226.
21. Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, Zabramski JM, Andaluz N, Bhimraj A, et al. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement. *Neurocrit Care*. 2016; 24: 61–81.
22. Hagel S, Bruns T, Pletz MW, Engel C, Kalf R, Ewald C. External ventricular drain infections: risk factors and outcome. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2014; 708531. doi: 10.1155/2014/708531.

23. Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 3. doi: 10.1186/s12879-014-0712-z.
24. Mahto N, Owodunni OP, Okakpu U, Kazim SF, Varela S, Varela Y, et al. Postprocedural complications of external ventricular drains: A meta-analysis evaluating the absolute risk of hemorrhages, infections, and revisions. *World Neurosurg*. 2023; 171: 41–64.
25. Lo CH, Spelman D, Bailey M, Cooper DJ, Rosenfeld JV, Brecknell JE. External ventricular drain infections are independent of drain duration: an argument against elective revision. *J Neurosurg*. 2007; 106: 378–83.
26. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donell G, et al. for the ESCMID Study Group for Biofilms (ESGB) and Consulting External Expert Werner Zimmerli. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: S1–S25.
27. Dimitriou J, Levivier M, Gugliotta M. Comparison of complications in patients receiving different types of intracranial pressure monitoring: a retrospective study in a single Center in Switzerland. *World Neurosurg*. 2016; 89: 641–6.
28. Kanter RK, Weiner LB, Patti AM, Robson LK. Infectious complications and duration of intracranial pressure monitoring. *Crit Care Med*. 1985; 13: 837–9.
29. La Russa R, Maiese A, Di Fazio N, Morano A, Di Bonaventura C, De Matteis A, et al. Post-traumatic meningitis is a diagnostic challenging time: A systematic review focusing on clinical and pathological features. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 4148. doi:10.3390/ijms21114148.
30. Bhimraj A, Tunkel AR. Cerebrospinal fluid shunt and drain infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020; pp. 1272–81.
31. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 290: 2588–98.
32. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017; 50: 1700582. doi: 10.1183/13993003.00582.
33. Zha S, Niu J, He Z, Fu W, Huang Q, Guan L, et al. Prophylactic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia: a pairwise and Bayesian network meta-analysis. *European Journal of Medical Research*. 2023; 28: 348. doi: 10.1186/s40001-023-01323-z.
34. Righy C, Do BP, Valles J, et al. Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017; 7: 67. doi: 10.1186/s13613-017-0291-4.
35. Couper K, Laloo R, Field R, et al. Prophylactic antibiotic use following cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2019; 141: 166–73.
36. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American thoracic society. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 61–111.
37. Walton MN, Hamilton LA, Kennedy SJ, Veve MP, Rowe AS. Antibiotic prophylaxis and incidence of infection with external ventricular drains and intra-cranial pressure monitors. *Surgical Infections*. 2022; 23: 262–9.
38. Sheppard J, Ong V, Carlito L, Udawatta M, Duong C, Nguyen T, et al. Systemic antimicrobial prophylaxis and antimicrobial-coated external ventricular drain catheters for preventing ventriculostomy-related infections: A meta-analysis of 5242 cases. *Neurosurgery*. 2020; 86: 19–29.
39. Root BK, Barrena BG, Mackenzie TA, et al. Antibiotic impregnated external ventricular drains: meta and cost analysis. *World Neurosurg*. 2016; 86: 306–15.
40. Pople I, Poon W, Assaker R, Mathieu D, Iantosca M, Wang E, et al. Comparison of infection rate with the use of antibiotic-impregnated vs standard extraventricular drainage devices: a prospective, randomized controlled trial. *Neurosurgery*. 2012; 71: 6–13.
41. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, et al. Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 34–65.
42. Friedman JA, Ebersold MJ, Quast LM. Post-traumatic cerebrospinal fluid leakage. *World J Surg*. 2001; 25: 1062–6.
43. Eftekhar B, Ghodsi M, Nejat F, Ketabchi E, Esmaeili B. Prophylactic administration of ceftriaxone for the prevention of meningitis after traumatic pneumocephalus: results of a clinical trial. *J Neurosurg*. 2004; 101: 757–61.
44. Ratilal B, Costa J, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD004884. doi: 10.1002/14651858.CD004884

GLIVNE IN PARAZITNE OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

FUNGAL AND PARASITIC INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Doc. dr. Mateja Logar, dr. med.^{1, 2, 3}

E-naslov: mateja.logar@kclj.si

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana; Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² SPOBO; Univerzitetni klinični center Ljubljana; Japljeva 2, 1525 Ljubljana

³ Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo; Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani; Japljeva 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: osrednje živčevje, okužbe, glive, paraziti

Key words: CNS, infections, fungal, parasitic

IZVLEČEK

Okužbe osrednjega živčevja so medicinska nujnost globalnega pomena. Povzročajo jih predvsem virusi in bakterije, vendar tudi glive in zajedavci. Parazitske okužbe osrednjega živčevja, ki jih pogosto povzročajo predvsem praživali in črvi, potekajo z različnimi nevrološkimi manifestacijami, kot so granulomatozne ali cistične spremembe, abscesi, encefalitis, meningitis ali mielitis. Parazitske okužbe, ki so pogostejše v ekonomsko manj razvitih regijah in na tropskih območjih, se pojavljajo tudi pri popotnikih, ki se vračajo iz endemičnih območij. Cerebralna malarija predstavlja pomembno grožnjo popotnikom. Druge pogostejše parazitske okužbe osrednjega živčevja vključujejo toksoplazmozo, nevrocisticerkozo, ehinokokozo in shistosomozo. Glivne okužbe osrednjega živčevja, čeprav redke, so najpogostejše pri imunsko oslabiljenih bolnikih in po nevrokirurških posegih. Kriptokokoza, še posebej okužba s *Cryptococcus neoformans*, je najpogostejši vzrok glivnega meningitisa. Osrednje živčevje lahko okužijo tudi aspergili, kvasovke in zigomicete. Pomembno je, da čim prej postavimo diagnozo in začnemo ustrezno protimikrobno zdravljenje, saj to pomembno vpliva na izid bolezni.

Abstract

Infections of the central nervous system represent a severe medical emergency with global significance, are caused predominantly by bacteria and viruses, but also by fungi and parasites. Parasitic infections of the CNS, often caused by protozoa and helminths, result in various neurological manifestations, such as granulomatous or cystic changes, abscesses, encephalitis, meningitis, or myelitis. Parasitic infections, more prevalent in economically less developed regions and tropical areas, are also encountered in travelers returning from endemic areas. Cerebral malaria poses a significant threat to travelers. Other more common parasitic infections of the CNS are toxoplasmosis, neurocysticercosis, echinococcosis and schistosomiasis. Fungal infections of the central nervous system, though rare, manifest mostly in immunocompromised patients, and in post-neurosurgical cases. Cryptococcosis,

particularly *Cryptococcus neoformans*, is the most common cause of fungal meningitis. Central nervous system can also be infected with aspergilli, yeasts and zygomycetes. It is important to make an early diagnosis and start with appropriate therapy to improve the outcome.

UVOD

Okužbe osrednjega živčevja (OŽ) spadajo med najbolj uničujoče okužbe, pojavljajo se po vsem svetu in pogosto predstavljajo medicinsko urgenco. Povzročajo jih večinoma virusi in bakterije, lahko pa jih povzročajo tudi glive in paraziti. Okužbe lahko potekajo s klinično sliko meningitisa, encefalitisa ali lokalizirane okužbe, pri kateri so najpogostejši abscesi. Glivne okužbe se pogostejše pojavljajo pri osebah, ki so imunsko oslabele, vendar v zadnjih letih opažamo porast glivnih okužb OŽ tudi pri imunsko povsem zdravih osebah. Parazitne okužbe OŽ so pogostejše v gospodarsko manj razvitih državah in v tropih in subtropih, vendar so okužbe s paraziti možne tudi pri popotnikih, ki se vračajo iz endemskih območij in pri migrantih. Pri popotnikih je največja nevarnost cerebralna malarija. Najpogostejši povzročitelji in epidemiološke značilnosti okužb OŽ s paraziti in glivami so predstavljeni v preglednici 1 (1, 2).

Preglednica 1. Najpogostejši glivni in paraziti povzročitelji okužb osrednjega živčevja ter epidemiološke značilnosti (1, 2).

POVZROČITELJ	GEOGRAFSKA RAZŠIRJENOST	NAČIN PRENOSA	POGOSTO PRIZADETE SKUPINE	KLINIČNA OBLIKA
PARAZITI				
<i>Toxoplasma gondii</i>	svetovna	zaužitje tkivnih cist s hrano; ob presaditvi čvrstih organov; s transfuzijo	imunsko oslabei (predvsem, če CD4 manj kot 200/mm ³)	encefalitis in možganski abscesi
<i>Trypanosoma brucei</i>	Afrika	pik žuželke	imunsko zdravi	mentalne in vedenjske spremembe, motnje spalnega cikla
<i>Plasmodium falciparum</i>	tropska in subtropska območja	pik žuželke	imunsko zdravi	motnje zavesti in koma
<i>Schistosoma</i> spp.	Jugovzhodna Azija, Afrika, Bližnji vzhod, Brazilija, Venezuela, Karibi, Kitajska, Indonezija, Filipini	preko kože	imunsko zdravi	akutna encefalopatija, kronični možganski granulomi
<i>Taenia solium</i>	Afrika, Azija, Latinska Amerika	fekalno-oralno	imunsko zdravi	epilepsija v odrasli dobi
<i>Angiostrongylus</i> spp.	Jugovzhodna Azija, Oceanija in Amerike	zaužitje kopenskih mehkužcev	imunsko zdravi	eozinofilni meningitis in znotrajlobanjske krvavitve
<i>Gnathostoma</i> spp.	Jugovzhodna Azija, Japonska, Koreja in Latinska Amerika	zaužitje surovih sladkovodnih rib, dvoživk in plazilcev	imunsko zdravi	eozinofilni meningitis in znotrajlobanjske krvavitve
Prosto živeče amebe	svetovna	inhalacijsko	imunsko oslabei (<i>Acanthamoeba</i> , <i>Balamuthia</i>), imunsko zdravi (<i>Naegleria</i>)	granulomatozni amebni meningitis (<i>Acanthamoeba</i> , <i>Balamuthia</i>), primarni amebni meningitis (<i>Naegleria</i>)

POVZROČITELJ	GEOGRAFSKA RAZŠIRJENOST	NAČIN PRENOSA	POGOSTO PRIZADETE SKUPINE	KLINIČNA OBLIKA
GLIVE				
<i>Candida</i> spp.	svetovna	bolnišnične okužbe (nevrokirurški posegi, vsadne naprave v OŽ)	nedonošenčki, otroci in odrasli	meningoencefalitis, možganski absces
<i>Cryptococcus neoformans</i>	svetovna	inhalacijsko (ptičji iztrebki)	imunsko oslabei (predvsem, če $CD4 < 100/mm^3$)	meningoencefalitis
<i>Aspergillus</i> spp.	svetovna	inhalacijsko	imunsko oslabei	možganski absces
<i>Scedosporium</i> spp., <i>Lomentospora</i> spp.	svetovna	inhalacijsko	imunsko oslabei	možganski absces
Mukormicete	svetovna	inhalacijsko	imunsko oslabei	možganski absces
<i>Histoplasma capsulatum</i>	osrednji in vzhodni deli ZDA, Afrika	inhalacijsko	imunsko zdravi	meningitis, meningoencefalitis, možganski absces
<i>Blastomyces</i> spp.	Severna Amerika	inhalacijsko	imunsko zdravi	meningitis, meningoencefalitis, možganski absces
<i>Coccidioides</i> spp.	jugozahod ZDA, Mehika, Južna Amerika	inhalacijsko	imunsko zdravi	meningitis, meningoencefalitis, možganski absces
<i>Paracoccidioides</i> spp.	Srednja in Južna Amerika	inhalacijsko	imunsko zdravi	možganski absces, meningitis
Pigmentne plesni	svetovna	inhalacijsko	imunsko zdravi	možganski absces

NAČINI PREHODA MIKROBOV PREKO KRVNO-MOŽGANSKE PREGRADE

Krvno-možganska pregrada (KMP) je nevrovaskularna enota, ki jo sestavljajo možganske mikrovaskularne endotelijske celice, periciti, podaljški astrocitov, mikroglia in nevroni. Prisotnost tesnih stikov in adherentnih povezav omejuje prehajanje tudi zelo majhnih molekul (3). Nevrotropni mikrobi lahko prehajajo preko KMP s pomočjo transceličnega prehajanja, paraceličnega prehajanja ali z mehanizmom trojanskega konja. Pri transceličnem prehajanju se mikrobi vežejo na možganske mikrovaskularne endotelijske celice, v celice vstopijo v vakuoli s pomočjo receptorsko posredovane endocitoze. V celici ne pride do zlitja vakuole z lizosomi, ampak se mikrobi iz endotelijske celice sprostijo v možgansko tkivo. Pri paraceličnem prehajanju mikrobi s pomočjo provnetnih citokinov (tumor nekrotizirajoči faktor α , interleukin 1β , interleukin 6 in interferon γ) okvarijo tesne stike in adherentne povezave med možganskimi mikrovaskularnimi endotelijskimi celicami, periciti in astrociti. Pri mehanizmu trojanskega konja fagociti, v katerih so mikrobi, prehajajo paracelično preko KMP (1, 3). Kandidate in *Cryptococcus neoformans* prehajajo v OŽ predvsem s pomočjo transceličnih mehanizmov. Poleg tega lahko kriptokoki, tako kot tudi *Toxoplasma gondii*, vstopajo v OŽ tudi z mehanizmom trojanskega konja. Tripanosome izločajo snovi, ki aktivirajo receptorje na endotelijskih celicah, in tako prekinejo tesne in adherentne povezave in omogočijo paracelični vstop parazitov v OŽ (4–6). Prosto živeče amebe lahko vstopajo v OŽ neposredno preko vohalne živca (2).

OKUŽBE OŽ S PARAZITI

Paraziti so organizmi, ki živijo na ali v drugem organizmu, ki je druge vrste kot sam parazit, in od gostitelja jemljejo hrana in druge snovi za preživetje. Ni nujno, da paraziti vedno škodujejo gostitelju, pogosto z njim oziroma v njem sobivajo brez posledic zanj. Endoparaziti so paraziti, ki živijo v gostitelju. Uvrščamo jih med protozoje (praživali) in helminte (črvi). Vretenčarji so gostitelji za številne vrste parazitov. Človeško OŽ lahko okužijo številni paraziti, ki povzročajo večjo ali manjšo škodo. Po vstopu v OŽ se paraziti skušajo izogniti gostiteljevemu obrambnemu sistemu z mimikrijo, invazijo v možganske celice in izločanjem snovi, ki spremenijo delovanje imunskega sistema. V OŽ lahko nastanejo tkivne poškodbe, ki so lahko posledica same prisotnosti parazita, snovi, ki jih izločajo paraziti, ali pa imunskega odziva na dele parazitov oziroma njihove produkte. Larve in odrasli črvi lahko okvarijo tkivo ob prehajanju skozi možganovino.

Okužbe OŽ s paraziti lahko potekajo kot granulomatozne ali cistične spremembe, abscesi, encefalitis, meningitis ali mielititis. Klinično se okužbe pogosto kažejo v obliki epileptičnih napadov, žariščnih izpadov, učinka mase ali zvišanega znotrajlobanjskega tlaka. Najpogostejši zapleti so vaskulitis, kap in hidrocefalus (2).

Cerebralna malarija

Malarija je ena izmed bolj pogostih parazitov pri ljudeh in parazitoza z najvišjo smrtnostjo pri ljudeh. Leta 2022 je zaradi malarije umrlo več kot 600.000 ljudi, večina smrti je v skupini otrok do 5. leta (7). V letu 2022 je bilo v Evropski uniji prijavljenih 6065 primerov malarije, 5 je bilo avtohtonih (2 v Franciji in 3 v Španiji), smrti zaradi malarije nismo beležili. V Sloveniji smo v istem letu prijavili 9 bolnikov z malarijo (8).

Malarijo povzroča pet vrst plazmodijev. Okužba s *Plasmodium falciparum* je vodilni vzrok prizadetosti OŽ. Ocenjujejo, da je cerebralna malarija najpogostejši vzrok netravmatske encefalopatije. *Plasmodium vivax* povezujejo s pojavom krčev pri otrocih in sindromom, podobnim Guillain-Barréjevemu, ter ataksijo tako pri otrocih kot pri odraslih. Poleg akutne prizadetosti OŽ se lahko pojavi tudi prizadetost OŽ po preboleli malariji falciparum – postmalarijski nevrolški sindrom. Klinični potek cerebralne malarije se razlikuje pri otrocih in odraslih in tudi med posameznimi geografskimi območji (9). Natančna patogeneza cerebralne malarije ni znana. Vsekakor pa paraziti ne vstopajo neposredno v možganovino, ampak ostajajo praviloma v eritrocitih znotraj žil. Predlaganih je več verjetnih mehanizmov. Med te spadajo (a) zmanjšanje prekrvavitve tkiva zaradi zamašitve mikrovaskulature z eritrociti, izpolnjenimi s paraziti. Pri okužbi s *P. falciparum* pride do sekvestracije eritrocitov v drobnih venah številnih organov, predvsem pa v možganih. Poleg tega se neokuženi eritrociti sprijemajo z okuženimi v rozete, okuženi eritrociti pa s trombociti tvorijo tudi skupke, ki še dodatno mašijo drobne žile v OŽ; (b) čezmerno sproščanje potencialno škodljivih pro-vnetnih citokinov, ki jih izločajo hiperaktivirane celice imunskega sistema, in (c) koagulopatija, ki je posledica imunske reakcije. V času bolezni pride do nastanka možganskega edema, ki je delno vazogen in delno citotoksičen.

Klinično se cerebralna malarija kaže kot difuzna encefalopatija, včasih so prisotni žariščni nevrolški znaki. Začetek je lahko nenaden ali se klinična slika razvije postopoma. Pogosto se pojavi vročina z močnim glavobolom in zmedenostjo, ki se lahko hitro stopnjuje do stuporja, pri čemer vročina presega 40 °C. Stanje zavesti se lahko slabša do kome, z niha-

nji zavesti. Pri nekaterih bolnikih je visoka vročina povezana z razdražljivostjo, nemirom ali psihozo. Anamnestični podatki o potovanju v za malarijo endemska območja so nam v pomoč pri diagnostičnem razmišljanju. Obstajajo določene razlike v poteku cerebralne malarije med otroki (večinoma afriškimi) in odraslimi (večinoma azijskimi). Koma se običajno hitro razvije pri otrocih s cerebralno malarijo, pogosto po skupku epileptičnih napadov. Pri odraslih se koma razvija postopoma, epileptični napadi pa so manj pogosti (približno 20 % v primerjavi s približno 80 % pri otrocih). V večini primerov so napadi generalizirani tonično-klonični. Z napredovanjem bolezni se lahko razvije disfunkcija možganskega debla, še posebej pri otrocih, pri katerih opazimo nenormalne zenične in roženične reflekse, divergentni/navzgor usmerjen pogled ter nepravilne dihalne vzorce. Pojavi se lahko tudi decerebracijski položaj, ki je pri otrocih pogostejši kot pri odraslih. Pri osebah, ki preživijo akutno epizodo cerebralne malarije, ostanejo v približno eni tretjini nevrološke okvare. Okvare so pogostejše pri otrocih. Najpogostejše opisujejo hemiplegije, tetraplegije, ataksije, epilepsijo, težave z govorom, vedenjske in kognitivne motnje (9). Smrtnost nezdravljene cerebralne malarije je 100 %. Tudi ob zdravljenju ostaja smrtnost velika in se giblje okrog 30 % (2).

Svetovna zdravstvena organizacija predlaga za definicijo cerebralne malarije: koma, ki traja več kot eno uro po prekinutvi epileptičnega napada ali korekciji hipoglikemije, ob dokazani prisotnosti nespolnih oblik *P. falciparum* v periferni krvi in izključenih drugih vzrokih encefalopatije (10). Na magnetnoresonančnem (MR) slikanju lahko vidimo znake možganskega edema ter spremembe v skorji ter v globokih strukturah tako sive kot bele možganovine (2, 9).

Če je le mogoče, zdravimo bolnike s cerebralno malarijo v enoti za intenzivno zdravljenje (EIZ). Za zdravljenje uporabljamo parenteralne antimalarike. V zadnjih letih je artesunat nadomestil kinin, ki je bil vrsto let edino zdravilo za zdravljenje hudih oblik malarije. Specifično zdravljenje kombiniramo s podpornim zdravljenjem.

Toksoplazmoza OŽ

Toksoplazmozo povzroča *T. gondii*. Bolezen se pojavlja pri osebah z imunskimi pomanjkljivostmi (11). Toksoplazmoza OŽ je posledica reaktivacije latentne predhodne okužbe in je najpogostejša parazitoza OŽ pri ljudeh. Okužba se kaže z glavobolom, vročino in slabim počutjem, kar lahko napreduje v zmedenost, upočasnenost, razvijejo se žariščni nevrološki izpadi in težave z govorom. V EIZ so bolniki praviloma sprejeti zaradi tako kvalitativnih kot kvantitativnih motenj zavesti. Na računalniški tomografiji (*angl. computed tomography* – CT) ali MR slikanju so vidne za bolezen precej značilne spremembe, ki se ob dodatku kontrastnega sredstva obarvajo kot prstani, prisoten je okolni edem; ne rastejo invazivno, ampak odpravljajo okolne strukture in jih v začetku težko ločimo od možganskega abscesa ali limfoma. Večinoma je sprememb več, najpogostejše so v beli substanci in v bazalnih ganglijah.

Diagnozo potrdimo z dokazom genoma parazita v možganski tekočini s pomočjo verižne reakcije s polimerazo (PCR). Če diagnoza ni povsem jasna (negativni PCR), se ob močnem kliničnem sumu odločimo za zdravljenje in, če po 7- do 10-dnevnem zdravljenju ni izboljšanja, napravimo biopsijo možganov s histološkim pregledom tkiva in mikrobiološkimi preiskavami.

Za zdravljenje uporabljamo kombinacijo trimetoprima s sulfametoksazolom. Za zdravljenje lahko uporabljamo tudi pirimetamin in sulfadiazin, vedno dodamo folinično kislino. Hkrati s protimikrobnim zdravljenjem poskušamo izboljšati bolnikov imunski status s protiretrovirusnimi zdravili, če gre za bolnike s HIV/aidsom, oziroma z zmanjšanjem imunosupresije pri drugih imunskih pomanjkljivostih. Kirurško zdravljenje ni indicirano. Pri difuznem možganskem edemu in nevarnosti za herniacijo v terapijo dodamo tudi glukokortikoide. Po končanem zdravljenju uvedemo sekundarno profilakso do normalizacije oziroma izboljšanja bolnikovega imunskega statusa (2, 12).

Nevrocisticerkoza

Taenia solium je povzročiteljica nevrocisticerkoze. Najpogostejša vzroka za sprejem v EIZ sta kompleksni epileptični napad in motnja zavesti zaradi hidrocefalusa ali zvišanega znotrajlobanjskega tlaka. Okužimo se z zaužitjem jajčec, iz katerih se po zaužitju sprostijo larve, ki migrirajo v različna tkiva, najpogosteje v skeletne mišice, lahko pa tudi v OŽ. V večini primerov so okužbe brezsimptomne tudi pri prizadetosti OŽ. Pri simptomatskih bolnikih pa so najpogostejša manifestacija epileptični napadi. Nevrocisticerkoza je najpomembnejši vzrok epilepsije v odrasli dobi na svetu. Diagnozo postavimo s pomočjo MR slikanja (13). Na slikah vidimo eno ali več sprememb, v katerih vidimo tudi parazite na različnih stopnjah razvoja: a) vezikularna faza: znotraj ciste je živ parazit, obdan z nedotaknjeno membrano in zato brez reakcije gostitelja; b) koloidno-vezikularna faza: po 4 do 5 letih parazit odmre, tekočina v cisti postane motna, membrana začne puščati, pojavi se vnetni odziv na parazitove beljakovine. V okolici ciste nastane edem. V tej fazi se najpogosteje pojavijo simptomi in znaki okužbe; c) granularno-nodularna faza: edem okoli propadajoče ciste se zmanjšuje, cista še bolj regredira; d) nodularno-kalcificirana faza: cista lahko popolnoma izgine ali pa ostane nodularno-kalcinirana sprememba, brez okolne vnetne reakcije ali edema (2).

Serološke in molekularne preiskave so nam sicer lahko v pomoč, vendar niso potrebne za potrditev diagnoze, če so spremembe na MR slikah značilne za nevrocisticerkozo. Zdravimo predvsem takrat, ko so prisotne ciste v prvi in drugi fazi, kasneje so učinki protiparazitnega zdravljenja vprašljivi. Pomembno pa je simptomatsko zdravljenje epilepsije. Primarno protiparazitno zdravljenje je z albendazolom, če so prisotni znaki vaskulitisa, arahnoiditisa ali encefalitisa pred začetkom zdravljenja z albendazolom, bolnikom predpišemo glukokortikoide za zmanjšanje imunskega odziva na razpad cist in uničenje parazita. Kirurško zdravljenje je potrebno, če je prisoten hidrocefalus zaradi cist znotraj ventriklov, če so prisotne ciste v subarahnoidnem prostoru ali če je prisotna motnja v pretoku likvorja zaradi arahnoiditisa. Kirurško zdravljenje je potrebno tudi takrat, ko so ciste lokalizirane v očesu ali v hrbtenjači (13).

Ehinokokoza OŽ

Cistično ehinokokoza povzroča parazit *Echinococcus granulosus*, alveolarno pa *Echinococcus multilocularis*. Okužbe z ehinokoki so pogostejše tam, kjer sobivajo ovce in psi, ki so primarni in sekundarni gostitelji za parazita. Prizadetost OŽ ni pogosta in se pojavlja pri 5 % okužb z *E. granulosus* in pri 1 % okužb z *E. multilocularis*. Okužbe so lahko dolgo časa brezsimptomne in so lahko naključna najdba pri slikovni diagnostiki OŽ zaradi drugih vzro-

kov. Znotrajmožganske ehinokokne ciste predstavljajo približno 2 % vseh znotrajlobanjskih tvorb. Večina simptomov in znakov je posledica zvišanega znotrajlobanjskega tlaka, ki je tudi vodilni vzrok za sprejem v EIZ. Diagnozo postavimo s pomočjo kliničnih, laboratorijskih in radioloških podatkov. Zdravljenje je primarno kirurško. Bolnikom predpišemo še albendazol, ki ga začnejo jemati že pred operacijo, saj po nekaterih podatkih to zmanjša verjetnost zapletov, če pride do razpoka ciste. Pri operaciji moramo odstraniti celotno cisto, ob tem je pomembno, da med odstranitvijo ne pride do razpoka. Ob razpoku lahko pride do anafilaktične reakcije in razsoja parazitov po možganovini. Če pride do razpoka, je potrebno obilno izpiranje operacijskega polja s hipertonično raztopino. Pri okužbah z *E. multilocularis* popolna odstranitev lezije ni mogoča zaradi invazivne rasti, zato je zdravljenje z albendazolom vseživljenjsko. Prognoza pa je slaba in bolezen se v nekaj letih konča s smrtjo (14).

Shistosomoza OŽ

Shistosomozo povzročajo metlji iz rodu *Schistosoma* spp. (2). Okužbe so večinoma endemske, vendar se lahko pojavljajo tudi pri popotnikih ali migrantih. S podnebnimi spremembami se spreminja tudi geografska porazdelitev tropskih bolezni, tako smo v preteklih letih zabeležili nekaj primerov avtohtone shistosomoze tudi na Korziki (15). Večinoma so prizadeta prebavila in sečni mehur, prizadetost OŽ je razmeroma redka. Spremembe so lahko tako v možganovini kot v hrbtenjači, kjer sta najpogostejše prizadeta prsni in ledveni del. Klinični simptomi in znaki so lahko posledica žariščnih lezij ali pa gre za znake meningitisa oziroma encefalitisa, ki sta najpogostejša vzroka za sprejeme v EIZ pri bolnikih s shistosomozo OŽ. Pri prizadetosti hrbtenjače se lahko pojavijo akutni transverzni mielitisi, žariščni nevrološki izpadi, radikulopatije ali vaskulitis zaradi prizadetosti spinalnih arterij. Diagnozo postavimo s pomočjo anamnestičnih podatkov o stikih s stoječo vodo v endemskih območjih, v krvi je lahko prisotna eozinofilija, pomembne pa so tudi slikovne radiološke metode. Bolnike zdravimo s prazikvantelom v enkratnem odmerku. Kirurško zdravljenje je potrebno pri bolnikih, ki imajo znake akutnega pritiska na hrbtenjačo ali živčne korenine (14).

GLIVNE OKUŽBE OŽ

Glivne okužbe OŽ so zelo redke, v našem okolju večino okužb dokažemo pri imunsko oslabilih bolnikih, pri bolnikih po nevrokirurških posegih in osebah, ki uživajo droge. Skupine z največjim tveganjem za glivne okužbe OŽ so: bolniki s hemato-onkološkimi obolenji, bolniki s HIV/aidsom, bolniki s kronično granulomatozno boleznijo, osebe s presajenimi organi in tkivi ter osebe v skrajnih življenjskih obdobjih. Oportunistične okužbe osrednjega živčevja povzročajo glive kvasovke (*Candida* spp., kriptokok) ali plesni (*Aspergillus* spp., *Rhizopus* spp., *Mucor* spp.). Okužbe z dimorfnimi glivami so praviloma omejene na endemska geografska območja in lahko prizadenejo tudi imunsko povsem kompetentne osebe. Obarvane plesni (temno obarvane) so manj pogoste in vključujejo vrste, ki se štejejo za prave nevrotropne glive, kot so *Cladophialophora bantiana* (predvsem v Indiji), *Exophiala dermatitidis* (prisotna po vsem svetu, pogosta na vzhodu Azije), *Rhinocladiella mackenziei* (predvsem na Bližnjem vzhodu) in *Verruconis gallopava* (sin. *Ochroconis gallopava*, po vsem svetu). Okužbe s temi plesnimi se pojavljajo pri imunsko zdravih osebah in večinoma potekajo v obliki meningitisa ali možganskega abscesa (1, 4, 16). V Angliji in Walesu so ocenili, da je pojavnost glivnih okužb OŽ 0 do 0,9/100.000

prebivalcev letno (17), za Slovenijo podatki niso na voljo. Gledano globalno je kriptokokoza OŽ najpogostejša glivna okužba OŽ pri ljudeh (4). Klinično se lahko glivne okužbe OŽ kažejo kot: meningitis, encefalitis, možganski absces, rinocerebralna bolezen, možganski infarkt ali sindrom prizadetosti možganske baze.

Kriptokokoza OŽ

Kriptokokoza OŽ povzročata *Cryptococcus neoformans* in *Cryptococcus gattii*, prvi je prisoten po vsem svetu, drugi pa predvsem v Avstraliji, na Papui Novi Gvineji, v delih Afrike, v Mehiki, severni Kaliforniji, na severozahodnih pacifiških območjih ZDA in v Britanski Kolumbiji. Primarna okužba s kriptokoki je v pljučih, od koder se lahko hematogeno razseje v različne organe tudi v OŽ, kjer povzroča prvenstveno meningitis. Letno prizadene približno milijon ljudi. Večina okužb je pri bolnikih z nezdravljenim HIV/aidsom in pri osebah z drugimi vrstami imunskih pomanjkljivosti. Zbolevali lahko tudi imunsko povsem kompetentne osebe (4). Paradokсно je, da je prognoza pri njih slabša, kot je pri imunsko oslabljenih (18). Bolezen poteka s klinično sliko subakutnega ali kroničnega meningitisa oziroma meningoencefalitisa (glavobol, osebne spremembe, motnje spomina, počasi napredujoča demenca, prizadetost možganskih živcev). Motnje zavesti so prisotne pri približno 20 %. Občasno ob kriptokoknem meningoencefalitisu najdemo na slikovni diagnostiki tudi kriptokokomi, ki so večinoma locirani v predelu bazalnih ganglijev, malih možganov in temenskega režnja (4). Diagnozo potrdimo z dokazom kriptokoknega antigena v likvorju. Preiskava ima dobro občutljivost in specifičnost. Zdravljenje poteka v treh fazah: v indukcijski fazi uporabljamo liposomalni amfotericin B v kombinaciji s flucitozinom 14 dni pri imunsko oslabljenih in vsaj 4 tedne pri imunsko zdravih, nato nadaljujemo s konsolidacijskim zdravljenjem s flukonazolom vsaj 8 tednov, temu sledi še vzdrževalna faza z nižjimi odmerki flukonazola od 6 do 12 mesecev (4).

Aspergiloza OŽ

Najpogostejši povzročitelj aspergiloze je *Aspergillus fumigatus*, bolezen pa lahko povzročajo tudi druge vrste aspergilov. Aspergiloza OŽ spada med invazivne oblike aspergiloze in se pojavlja pri imunsko oslabljenih bolnikih, najbolj ogrožena skupina so bolniki z dolgotrajno nevtropenijo, bolniki po alogenski presaditvi krvotvornih matičnih celic, bolniki po presaditvi čvrstih organov in bolniki, ki dalj časa prejemajo visoke odmerke glukokortikoidov (19). Primarno mesto okužbe so pljuča, od koder se aspergili razširijo v 10 do 20 % v OŽ. Redko pride do direktnega vnosa aspergilov v OŽ ob poškodbi ali nevrokirurški operaciji. Aspergiloza OŽ ima visoko smrtnost, ki pri imunsko oslabljenih dosega 100 % (4). Na slikovni diagnostiki pogosto vidimo številne spremembe, ki lahko spominjajo na možganske abscese, značilne obročaste spremembe ali možganske infarkte (20). Za dokončno diagnozo bi potrebovali osamitev povzročitelja iz tkiva, kar v praksi le redko izvajamo. Zato si pomagamo z določanjem galaktomanana v serumu in likvorju. Diagnoza sicer ni povsem zanesljiva, saj je lahko galaktomanan povišan tudi pri okužbah s fuzariji. V zadnjih letih se povečuje tudi diagnostična vrednost specifičnega PCR za aspergile. Najprimernejše zdravilo je vorikonazol, v primeru neželenih učinkov ga zamenjamo z isavukonazolom ali liposomalnim amfotericinom B. Če je mogoče, zmanjšamo imunosupresijo. Trajanje zdravljenja ni natančno določeno in je odvisno

od kliničnega poteka in stopnje imunske pomanjkljivosti, vsekakor pa traja več tednov ali mesecev (4, 19).

Mukormikoza OŽ

Mukormikozo povzročajo glive iz rodu *zigomicet*. Najpogostejši povzročitelji so iz vrst *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* in *Lichtheimi*. *Zigomicete* so prisotne povsod, predvsem pa v gnijočem organskem materialu (4, 21). Ocenjena pojavnost na letni ravni je 1,7 na milijon prebivalcev (21). Poteka lahko v različnih kliničnih oblikah. Najpogostejše so nosno-možganska, pljučna, kožna, gastrointestinalna in diseminirana. Značilna je angioin vazivna rast z obsežnimi nekrozami. Dejavniki tveganja za razvoj nosno-možganske mukormikoze so huda in dolgotrajna nevtropenija, zdravljenje z glukokortikoidi in slabo urejena sladkorna bolezen s pogostimi ketoacidozami oziroma hiperosmolarnim sindromom. Okužba se začne v predelu nosne sluznice, od koder se širi preko očnice v kavernozi sinus in možganovino. Najpogostejši simptomi so glavobol v predelu obraza, otekline okrog oči, pogosto s pridružno izgubo vida, vročina, dvojni vid, izcedek iz nosu, spremenjena zavest. Ob pregledu lahko najdemo črnkast izcedek iz nosu ali obnosnih votlin, razjede nosne sluznice s črnkastimi krastami in perforacijo trdega neba. Pogosti zapleti so tromboza kavernoznega sinusa, možganski infarkt, epiduralni in subduralni abscesi. Diagnozo potrdimo s histološkim izvidom in osamitvijo *zigomicet* iz tkiva. Primarno zdravljenje je z liposomalnim amfotericinom B ali isavukonazolom. Izid bolezni je večinoma slab, predvsem pri zamujenem zdravljenju. Odvisen je tudi od obsega prizadetega tkiva ter imunskega statusa bolnika in se giba med 30 in 97 % (4).

Kandidoza OŽ

Kandidoza OŽ se pojavlja v sklopu diseminirane kandidoze (kandidemije) ali po nevrokirurškem posegu. Dejavniki tveganja za diseminirano kandidozo so imunske pomanjkljivosti, nevtropenija, sladkorna bolezen, HIV/aids, skrajna starostna obdobja. Večjo pojavnost diseminirane kandidoze opažamo pri bolnikih po presaditvah čvrstih organov in krvotvornih matičnih celic, bolnikih z vstavljenimi znotrajžilnimi katetri, po opeklinah, bolnikih, ki prejemajo parenteralno prehrano, bolnikih, ki so zdravljeni z glukokortikoidi ali z antibiotiki širokega spektra, osebah, ki si injicirajo droge, idr. (4). Za nastanek kandidoze OŽ so dovzetni tudi novorojenčki, ki imajo ob rojstvu oceno po Apgar manj kot 5, jih dolgotrajno zdravimo z antibiotiki ali prejemajo popolno parenteralno prehrano, imajo vstavljene osrednje žilne katetre ali pa so kritično bolni (22). Ocenjujejo, da ima 6 % bolnikov z diseminirano kandidozo neprepoznano kandidozo OŽ. Ta najpogostejše poteka s klinično sliko meningoencefalitisa, lahko pa tudi kot endoftalmitis, v obliki številnih možganskih abscesov, kot vaskulitis, v obliki glivne žoge v ventriklu, kot hidrocefalus ali s prizadetostjo možganskih živcev. Smrtnost diseminirane kandidoze s prizadetostjo OŽ je do 90 % (4). Na diagnozo pomislimo pri bolnikih z dejavniki tveganja in pozitivnimi izvidi glivnih označevalcev, predvsem beta-D-glukana. Če ni kontraindikacij, opravimo lumbalno punkcijo ter biokemične in mikrobiološke preiskave likvorja. O dokazani kandidozi OŽ govorimo, če v vzorcu možganskega tkiva ali likvorja z direktnim mikroskopskim pregledom, kulturo, verižno reakcijo s polimerazo ali histopatološko preiskavo dokažemo prisotnost gliv (23). Za zdravljenje uporabljamo primarno liposomalni amfotericin B z ali brez flucitozina, glede na vrsto kandidate lahko kasneje sestopimo na flukonazol, če

so kandidate zanj občutljive. Zdravljenje traja do izginotja kliničnih simptomov, znakov, normalizacije likvorja oziroma izvidov slikovnih preiskav (4).

ZAKLJUČEK

Večina glivnih okužb OŽ se pojavlja pri imunsko oslabeledih osebah. Klinična slika je neznatna, zato sta za prepoznavanje ključni zgodnja mikrobiološka in slikovna diagnostika, ki omogočata tudi ustrezno in usmerjeno zdravljenje. Nekatere parazitske okužbe OŽ se pojavljajo prav tako pretežno pri imunsko oslabeledih osebah. Malaria, nevrocisticerkoza, ehinokokoza, okužbe s prosto živečimi amebami in številne druge pa se lahko pojavljajo tudi pri imunsko povsem zdravih osebah. Pomembna je epidemiološka anamneza, ki vključuje tudi podatke o potovanjih in prehrabnih navadah. Večino glivnih in parazitskih okužb OŽ zdravimo konservativno s protimikrobnimi zdravili, pri ehinokokozi pa ima pomembno vlogo tudi kirurško zdravljenje. Predvsem pri okužbah pri osebah z imunskimi pomanjkljivostmi je pomembno, da čim prej izboljšamo imunski status, saj s tem pomembno vplivamo na izid bolezni.

Literatura

1. Le Govic Y, Demey B, Cassereau J, Bahn YS, Papon N. Pathogens infecting the central nervous system. *PLoS Pathog* 2022; 18: e1010234.
2. Garcia HH. Parasitic Infections of the Nervous System. Continuum (Minneapolis). 2021; 27: 943–62.
3. Dickens D, Radisch S, Pirmohamed M. Drug Transporters at the Blood–Brain Barrier. *Drug Transporters*. 2016; 151–83. Dosegljivo na: [BBB_transporter_book_chapter_2016-libre.pdf \(d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net\)](#) (dostop 9. 1. 2024).
4. Góralska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection*. 2018; 46: 443–59.
5. Santiago-Tirado FH, Onken MD, Cooper JA, Klein RS, Doering TL. Trojan Horse Transit Contributes to Blood-Brain Barrier Crossing of a Eukaryotic Pathogen. *mBio*. 2017; 8: e02183–16.
6. Masocha W, Kristensson K. Passage of parasites across the blood-brain barrier. *Virulence*. 2012; 3: 202–12.
7. Malaria report 2023. Dosegljivo na: [9789240086173-eng.pdf \(dostop 10. 1. 2024\)](#).
8. Surveillance atlas of infectious diseases. Dosegljivo na: [Surveillance Atlas of Infectious Diseases \(europa.eu\)](#) (dostop 10. 1. 2024).
9. Trivedi S, Chakravarty A. Neurological Complications of Malaria. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022; 22: 499–513.
10. WHO guidelines for malaria. Dosegljivo na: [WHO guidelines for malaria, 16 October 2023 \(dostop: 12. 1. 2024\)](#).
11. Wang ZD, Liu HH, Ma ZX, Ma HY, Li ZY, Yang ZB, Zhu XQ, Xu B, Wei F, Liu Q. *Toxoplasma gondii* Infection in Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Microbiol*. 2017; 8: 389.
12. Vidal JE. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2019; 18: 2325958219867315.
13. White AC Jr, Garcia HH. Updates on the management of neurocysticercosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31 (5): 377–82.
14. Shalhale K, Hawk MW, Hu BR, Theis JH, Kim KD. Parasitic central nervous system infections: echinococcus and schistosoma. *Rev Neurol Dis*. 2005; 2: 176–85.
15. Rothe C, Zimmer T, Schunk M, Wallrauch C, Helfrich K, Gültekin F, et al. Developing Endemicity of Schistosomiasis, Corsica, France. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27: 319–21.
16. Góralska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection*. 2018; 46: 443–59.
17. Okike IO, Ribeiro S, Ramsay ME, Heath PT, Sharland M, Ladhani SN. Trends in bacterial, mycobacterial, and fungal meningitis in England and Wales 2004–11: an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 301–7.
18. Pyrgos V, Seitz AE, Steiner CA, Prevots DR, Williamson PR. Epidemiology of cryptococcal meningitis in US: 1997–2009; *Plos One*. 2013; 8: e56269.
19. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63 (4): e1–60.
20. Marzolf G, Sabou M, Lannes B, Cotton F, Meyronet D, Galanaud D, et al. Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Aspergillosis: Imaging and Pathological Correlations. *PLoS One*. 2016; 11: e0152475.
21. Abdollahi A, Shokohi T, Amirrajab N, Poormosa R, Kasiri AM, Motahari SJ, et al. Clinical features, diagnosis, and outcomes of rhino-orbito-cerebral mucormycosis—a retrospective analysis. *Curr Med Mycol*. 2016; 2: 15–23.
22. Lewis L, Jayashree P, Bhat YR. Multiple fungal brain abscesses in neonate: successful treatment with liposomal amphotericin B. *Manipal J Nurs Health Sci*. 2015; 1: 69–71.
23. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020; 71: 1367–76.

OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA PRI BOLNIKI PO PRESADITVI ČVRSTIH ORGANOV IN KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC

CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS IN SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS AND HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT RECIPIENTS

Asist. dr. Rajko Saletinger, dr. med.^{1,2}

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana; Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: okužba osrednjega živčevja, bolnik z motnjo imunosti, presaditev čvrstega organa, presaditev krvotvornih matičnih celic

Key words: *central nervous system infection, immunocompromised patient, solid organ transplantation, hematopoietic stem cell transplantation*

IZVLEČEK

Z napredkom transplantacijske medicine se je število bolnikov s presajenimi čvrstimi organi in krvotvornimi matičnimi celicami močno povečalo. Imunosupresivno zdravljenje, ki ga ti bolniki potrebujejo za preživetje presadkov, poveča tveganje za okužbe, tudi okužbe osrednjega živčevja. Okužbe osrednjega živčevja predstavljajo pri bolnikih po presaditvi velik izziv zaradi urgentnosti stanja, širokega spektra možnih povzročiteljev, od katerih mnoge zelo redko srečujemo pri bolnikih z ohranjeno imunostjo, in pogosto pridruženih neinfekcijskih vzrokov za nevrološko simptomatiko. V prispevku so predstavljeni najpogostejši virusni in nekateri bakterijski povzročitelji okužb osrednjega živčevja pri bolnikih po presaditvi čvrstih organov in krvotvornih matičnih celic.

Abstract

With the advancement of transplantation medicine, the number of patients with transplanted solid organs and hematopoietic stem cells has increased significantly. Transplant recipients require immunosuppressive treatment for graft survival but this is associated with increased risk of infections, including central nervous system infections. Infections of the central nervous system represent a great challenge in post-transplant patients due to the urgency of the condition, the wide spectrum of possible causative agents, many of which are very rarely encountered in immunocompetent patients, and often associated with non-infectious causes of neurological symptoms. The article presents the most common viral and some bacterial agents of central nervous system infections in patients after transplantation of solid organs and hematopoietic stem cells.

UVOD

Bolniki z okužbami osrednjega živčevja (OŽ) so pogosto zdravljeni v enotah intenzivnega zdravljenja (EIZ) zaradi motene zavesti, krčev ali drugih zapletov (1). Okužbe OŽ so povezane s pomembno obolevnostjo in smrtnostjo bolnikov, zlasti tistih z motnjo imunosti. Število teh bolnikov se povečuje zaradi uspešnih programov presaditve čvrstih organov (PČO), presaditve krvotvornih matičnih celic (PKMC) in izboljšanega zdravljenja malignih bolezni (1). K porastu števila bolnikov z motnjo imunosti je pomembno prispeval tudi napredek na področju terapijske imunosupresije. Sodobna medicina namreč vse pogostejše posega po monoklonskih protitelesih, fuzijskih beljakovinah in majhnih tarčnih molekulah, ki delujejo na posamezen receptor, citokin ali tip celic. S tem se je spremenilo zdravljenje številnih avtoimunskih bolezni in malignomov. Koristni učinki takšnega zdravljenja so lahko povezani z določenimi tveganji (2), v nekaterih primerih tudi s povečanim tveganjem za pojav okužb OŽ. Verjetnost, da se bo zdravnik v EIZ srečal z bolnikom z okvarjeno imunostjo in okužbo OŽ, je tako vse večja (1).

NEVROLOŠKI ZAPLETI PO PČO IN PKMC

Nevrološka simptomatika se pojavi pri približno 40 % bolnikov po PČO, pri čemer se resni zapleti pojavljajo pri 30 % bolnikov (3). Pri bolnikih po PKMC se resni zapleti v OŽ pojavljajo pri 9 do 14 % bolnikov (4). Nevrološki zapleti po PČO in PKMC so najpogostejše posledica presnovnih motenj, toksičnosti zdravil, prizadetosti žilja (možganska krvavitev, vaskulitis) in okužb. Pri bolnikih po PKMC je možen tudi relaps temeljne bolezni v OŽ ali pojav sekundarnih malignomov (4, 5). Pogosto pri posameznem bolniku ugotavljamo sočasno prisotnost infekcijskih in neinfekcijskih vzrokov za nevrološko prizadetost (5).

Okužbe so vzrok za nevrološko simptomatiko pri 20 do 25 % bolnikov po PČO, pri čemer gre dejansko za okužbo OŽ pri 0,8 do 10 % bolnikov (6, 7). Na pojavnost okužb OŽ pri PČO vplivajo tudi vrsta presajenega organa in pristopi za preprečevanje okužb, ki jih izvajajo posamezni centri (7).

Tveganje za pojav okužb po PKMC je odvisno od vrste presadka, vira matičnih celic, uvodnega imunosupresivnega zdravljenja, pojava bolezni presadka proti gostitelju (angl. *graft versus host disease*; okr. GVHD), preprečevanja in zdravljenja GVHD ter protimikrobne zaščite. Okužbe OŽ so bistveno pogostejše po alogenski PKMC, kjer se pojavljajo pri 4 do 15 % bolnikov (5, 8). Tveganje zanje je še posebej veliko pri prejemnikih popkovnične krvi, zaradi počasnejšega začetka delovanja presadka (9). V španski raziskavi je bila 5-letna kumulativna pojavnost okužb OŽ pri bolnikih po presaditvi popkovnične krvi 8,2 %, medtem ko je bila pri bolnikih po presaditvi matičnih celic sorojenca, ki je bil skladen glede humanih levkocitnih antigenov (HLA), le 1,7 % (10).

Smrtnost bolnikov po PČO zaradi okužbe OŽ je bila v švicarski raziskavi 28,6 %, pri čemer je bila v 72,7 % primerov vzrok smrti glivna okužba OŽ (6). Pri bolnikih po PKMC je bila smrtnost zaradi okužb OŽ v nemški raziskavi 67 %. Glavna vzroka smrti sta bila cerebralna toksoplazmoza in aspergiloza (8).

EPIDEMIOLOGIJA OKUŽB OŽ PRI BOLNIKIH PO PČO IN PKMC

Epidemiologija okužb OŽ pri bolnikih po PČO in PKMC je odvisna od vrste imunske motnje, njenega trajanja ter intenzivnosti in vzroka zanjo (1, 11). Najpogostejše motnje v delovanju imunskega sistema, ki povečajo tveganje za okužbe OŽ pri bolnikih po PČO in PKMC, so nevtropenija, okvara anatomskih pregrad, pomanjkanje limfocitov B, pomanjkanje imunoglobulinov in motnja imunosti, ki jo posredujejo limfociti T. Pri posameznem bolniku je lahko sočasno prisotnih več pomembnih motenj imunosti (11). Na epidemiologijo okužb OŽ pri bolnikih po PČO in PKMC vplivajo tudi odpornost mikroorganizmov proti protimikrobnim zdravilom, uporaba protimikrobne zaščite (5) in izpostavitve različnim povzročiteljem infekcijskih bolezni (12).

Na epidemiologijo okužb OŽ vpliva tudi čas, ki je minil od PČO ali PKMC, saj se režimi protimikrobne zaščite in intenzivnost imunosupresije po presaditvi spreminjajo (7). Pomemben vpliv na epidemiologijo okužb po presaditvi ima tudi pojav zavrnitve presadka, saj v tem primeru okrepimo imunosupresivno zdravljenje, s čimer povečamo tveganje za oportunistične in druge okužbe (3, 13).

Pri bolnikih po PČO in PKMC poznamo tri obdobja tveganja za pojav okužb (3).

Časovnica pojavljanja okužb OŽ pri bolnikih po PČO

V zgodnjem potransplantacijskem obdobju (prvi mesec po presaditvi) so oportunistične okužbe OŽ redke, saj učinek imunosupresivnega zdravljenja še ni popolnoma izražen. Izjema so bolniki, ki imajo že pred presaditvijo motnjo imunosti. Okužbe OŽ se v tem obdobju lahko pojavijo tudi v primeru intenzivne epidemiološke izpostavitve (veliko breme mikroorganizmov) ali anatomske predispozicije (npr. okužbe obnosnih votlin in pljuč) (12, 13). Okužbe v tem obdobju najpogosteje povzročata virus herpesa simpleksa (HSV) in *Aspergillus* spp. ali so prenesene s presajenim organom (3). Okužbe, pridobljene od darovalca, ki jih povzročajo nevtropni virusi, lahko imajo zelo hud potek med prvim in tretjim tednom po presaditvi. Opisani so bili primeri prenosa okužb z virusi Zahodnega Nila, limfocitnega horiomeningitisa ter stekline. Prav tako so bili opisani primeri z darovanim organom prenesene okužbe z glivo *Cryptococcus* spp. in amebo *Balamutia* (7). V primeru okužbe OŽ v zgodnjem potransplantacijskem obdobju je priporočeno, da pridobimo podatke o zdravstvenem stanju še drugih prejemnikov organov istega darovalca (13).

Oportunistične okužbe OŽ so najpogostejše med drugim in šestim mesecem po PČO, ko je učinek imunosupresivnega zdravljenja najbolj izražen. Okužbe v tem obdobju so lahko posledica reaktivacije latentnih okužb gostitelja, prenosa okužbe od darovalca ali okužbe, pridobljene v okolju. Mednje spadajo okužba s humanim virusom citomegalije (CMV), toksoplazmoza, kriptokokoza in tuberkuloza (3, 7). Mnoge izmed teh okužb lahko preprečimo z uporabo protimikrobne zaščite. Trimetoprim s sulfametoksazolom (TMP-SMX) preprečuje okužbe OŽ, kot so listerioza, nokardioza in toksoplazmoza. Uporaba standardne zaščite pred CMV pri bolnikih po PČO (ganciklovir ali valganciklovir) zmanjša tveganje za pojav okužb s humanimi herpesvirusi. Uporaba azolov zmanjšuje tveganje za glivne okužbe OŽ, vendar jih ne uporabljamo kot rutinsko kemoprofilakso. Poznavanje protimikrobne zaščite, ki jo bolniki po PČO prejemajo, in spektra njenega delovanja je nujno potrebno pri obravnavi bolnikov po presaditvi in s sumom na okužbo OŽ (12).

V poznem potransplantacijskem obdobju je intenzivnost imunosupresivnega zdravljenja manjša, zlasti ob dobrem delovanju presajenega organa, zato je tveganje za oportunistične okužbe manjše. Kljub temu so v tem obdobju možne okužbe s humanimi herpesvirusi, bakterijami (npr. pnevmokoki, listerije, nokardije) in glivami (kriptokoki, invazivne okužbe s plesnimi) (3, 7). Možne so tudi manj pogoste okužbe, kot so tuberkuloza, toksoplazmoza in okužba s *Strongyloides stercoralis* (3).

Časovnica pojavljanja okužb OŽS pri bolnikih po PKMC

Prvi mesec po presaditvi in pred začetkom delovanja kostnega mozga je močno izražena nevtropenija, ki je povezana s povečanim tveganjem za okužbe z nekaterimi bakterijami, s HSV in glivami (npr. *Candida* spp. in ob dolgotrajni nevtropeniji pred PKMC tudi *Aspergillus* spp.).

Drugi in tretji mesec po presaditvi so zaradi motene celične imunosti možne oportunistične okužbe z *Aspergillus* spp., virusom JC (JCV) in CMV.

Po tretjem mesecu, zlasti pri bolnikih s kroničnim GVHD, se lahko pojavijo okužbe z inkapsuliranimi bakterijami (najpogostejše *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), nokardijo, glivami (najpogostejše *Aspergillus* spp.), JCV in humanimi herpesvirusi.

Pri vseh bolnikih po presaditvi moramo upoštevati tudi geografske ter okoljske izpostavitve prejemnika in darovalca, zlasti tveganje za tuberkulozo, endemske mikoze in toksoplazmozo. V pomoč pri opredelitvi povzročitelja okužbe OŽ pri bolniku po presaditvi nam je lahko tudi morebitna prizadetost drugih organov (npr. pljuča, obnosne votline, koža) (3).

KLINIČNA SLIKA OKUŽB OŽ PRI BOLNIKI PO PČO IN PKMC

Bolniki z okužbo OŽ lahko razvijejo klinično sliko meningitisa, encefalitisa ali možganskih ognjnikov. Simptomi in znaki posameznih sindromov prizadetosti OŽ se pogosto prekrivajo (7). Klinična slika okužb OŽ pri bolnikih po presaditvi je pogosto neznačilna, saj so lahko klasični znaki okužbe, kot so vročina in znaki meningealnega draženja zaradi okrnjene imunosti, odsotni. Bolniki imajo zaradi motnje imunosti pogostejše nespecifične motnje v delovanju možganov (npr. zmedenost, motnja zavesti), medtem ko so žariščni znaki manj pogosti (5, 14).

OBRAVNAVA BOLNIKOV PO PČO IN PKMC S SUMOM NA OKUŽBO OŽ

Obravnavo bolnikov po PČO in PKMC, pri katerih obstaja sum na okužbo OŽ, predstavlja velik izziv, saj gre za življenjsko nevarno stanje, ki ima pogosto neznačilen potek in izredno široko diferencialno diagnozo, ki poleg okužb OŽ zajema tudi neinfekcijske vzroke za nevrološko simptomatiko. Diagnozo okužbe OŽ je treba pri bolniku po PČO ali PKMC postaviti čim prej ter začeti izkustveno protimikrobno zdravljenje. Ob tem je treba upoštevati bolnikove temeljne bolezni in njihovo zdravljenje ter s tem povezana tveganja, uporabo protimikrobne zaščite, zaščitnih cepljenj in transfuzij krvi ter krvnih pripravkov, trenutne epidemiološke razmere v širši okolici in bolnišnici, v kateri je bolnik zdravljen. Treba je pridobiti tudi potovalno anamnezo in oceniti tveganje za morebitne zoonoze (npr. klopni meningoencefalitis, lymska nevroboorelioza) (5).

Obravnavo bolnikov po presaditvi s sumom na okužbo OŽ je kompleksna zaradi (5, 14):

1. Neznačilne klinične slike okužbe OŽ.
2. Neznačilnih laboratorijskih izvidov krvi in likvorja, ki so lahko posledica bolnikove temeljne bolezni.
3. Možnega sočasnega obstoja dveh ali več bolezni pri enem bolniku.
4. Neobičajne virulence mikroorganizmov, ki jih sicer pri bolnikih z ohranjeno imunostjo smatramo kot nizko virulentne (npr. virus Zahodnega Nila, virus varičele zostra).
5. Številnih neinfekcijskih vzrokov, ki lahko posnemajo okužbe, npr. kap, krči, presnovne motnje, spremembe na magnetni resonanci (MR) možganov, povezane z obsevanjem, zavrnitev presadka, z zdravili povezan sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), nevrotoksičnost nekaterih zdravil (npr. cefepim, karbapenemi, ciprofloksacin), GVHD in vnetni sindrom imunske rekonstitucije (IRIS). Neinfekcijski vzroki so lahko pri bolniku po presaditvi prisotni sočasno z okužbo.
6. Razvoja z okužbami sproženih možganskih avtoimunskih sindromov, ki jih lahko zamenjamo z okužbo.

Zaradi izredno široke diferencialne diagnoze je potreben sistematičen pristop, ki zajema natančno anamnezo, slikovno diagnostiko in analizo likvorja. Ob sumu na bakterijski meningitis bolniku takoj odvzamemo hemokulture in uvedemo izkustveno antibiotično zdravljenje.

Diagnostična natančnost kliničnih znakov in laboratorijskih izvidov krvi za izključitev okužbe OŽ je pri bolnikih po presaditvi nizka. Najbolj zanesljiva metoda za potrditev okužbe OŽ je dokaz povečanega števila levkocitov v likvorju, ki ga pridobimo z lumbalno punkcijo (1).

Večina avtorjev priporoča, da pred lumbalno punkcijo vsem bolnikom z motnjo imunosti in sumom na okužbo OŽ opravimo slikovno diagnostiko OŽ. Diagnostična preiskava izbora je MR možganov, s katero lahko prikažemo morebitne žariščne spremembe oziroma ognjke v OŽ in neinfekcijska stanja, kot so zasevki, hidrocefalus, krvavitve in trombo-bolična bolezen OŽ (11). Izvid MR preiskave možganov pred lumbalno punkcijo nam je lahko v pomoč pri nadaljnji mikrobiološki diagnostiki. Nevroradiološka diagnostika pred lumbalno punkcijo je nujna pri vseh bolnikih z motnjo imunosti, ki imajo žariščne nevrološke znake, moteno zavest, krče, edem papile oziroma imajo anamnezo nevrološke bolezni (11). Če MR preiskava možganov ni dosegljiva ali je njena izvedba kontraindicirana, priporočajo CT možganov (11, 15). Če nevreradiološka diagnostika pokaže morebitno herniacijo, moramo v obravnavo bolnika vključiti še nevrokirurga (16).

V tabeli 1 so prikazani najpogostejši infekcijski in neinfekcijski vzroki prizadetosti OŽ ter njihov značilen izvid MR preiskave možganov.

Tabela 1: Diferencialna diagnoza okužb OŽ s prevladujočim MR sindromom (povzeto po 5).

	LEVKOENCEFALOPATIJA	ISHEMIČNE SPREMEMBE	LIMBIČNI ENCEFALITIS	ŽARIŠČNE SPREMEMBE	PRIZADETOST MOŽGANSKEGA DEBLA
Infekcijski vzroki	PML-JCV	VZV, CMV*	HSV 1 in HSV 2	Aspergillus in druge plesni	Listeria monocytogenes
		embolizmi (npr. endokarditis)	HHV-6	bakterije (S. aureus, Nocardia, Bacteroides)	Cryptococcus neoformans
		plesni (Aspergillus, Mucor)		Toxoplasma gondii	VZV
		postmeningitisni vaskulitis		z EBV povezan limfom OŽ	PML-JCV
neinfekcijski vzroki	IRIS, PRES, ADEM	z obsevanjem povezana arteriopatija	Hashimotova encefalopatija	IRIS	Wernickejeva encefalopatija
	pontina/ekstrapontina osmotska demielinizacija	nebakterijski trombotični endokarditis	paraneoplastični sindromi	sekundarni tumor (limfom, meningeom, astrocitom, metastaze)	osmotska demielinizacija
	amfotericin B	vaskulitis OŽ	ponavljajoči se krči	radiacijska nekroza	PRES
	valproat				GVHD
	rituksimab				radiacijska nekroza
	radiacijska poškodba				

PML-JCV – z virusom JC povezana progresivna multifokalna levkoencefalopatija, VZV – virus varičele zostra, CMV – humani virus citomegalije, HHV-6 – humani herpesvirus 6, EBV – virus Epstein-Barr, OŽ – osrednje živčevje, IRIS – sindrom imunske rekonstitucije, PRES – sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, ADEM – akutni diseminirani encefalomiелitis, GVHD – bolezen presadka proti gostitelju, CMV* – možna pestra klinična slika (encefalitis, miелitis, poliradikulitis).

Začetna analiza likvorja je enaka kot pri bolnikih z ohranjeno imunostjo. V njem določamo število eritrocitov in levkocitov, koncentracijo beljakovin in glukoze ter opravimo barvanje likvorja po Gramu. Pri vseh bolnikih vzorec likvorja kultiviramo na prisotnost bakterij in gliv (7). Dodatna likvorska diagnostika temelji na podlagi anamneze, kliničnega pregleda ter izvidov laboratorijskih in nevroradioloških preiskav (7, 11). V pomoč pri opredelitvi povzročitelja okužbe OŽ pri bolnikih po presaditvi so nam lahko tudi mikrobiološki izvidi krvi (npr. hemokulture, preiskava krvi s testom verižne reakcije s polimerazo [angl. *polymerase chain reaction*; okr PCR] na humane herpesvire in poliomaviruse, dokazovanje označevalcev glivnih okužb [kriptokokni antigen, galaktomanan, beta-D-glukan], serologija na sifilis itd.). Včasih je potrebna za opredelitev povzročitelja tudi biopsija možganov. V bodoče si veliko obetamo od metagenomske diagnostike.

Priporočila glede izkustvenega protimikrobnega zdravljenja se razlikujejo med posameznimi avtorji. Pri bolnikih po PČO moramo pri uvajanju izkustvenega protimikrobnega zdravljenja upoštevati možnost listerioze (ampicilin) ter drugih bakterijskih povzročiteljev (cefotaksim), okužbe s HSV (aciclovir) in *Cryptococcus* spp. (amfotericin B in flukonazol) (5). V nemških smernicah za obravnavo hematoloških bolnikov s sumom na okužbo OŽ priporočajo, da bolniki, pri katerih MR možganov ne pokaže žariščnih sprememb, prejmejo ampicilin in cefalosporin 3. generacije (ali meropenem ter morda še vankomicin), ob sumu na virusni encefalitis pa še aciklovir. Če MR možganov pokaže žariščne spremembe možganskega parenhima, temelji odločitev o izkustvenem zdravljenju na izvidih MR možganov in likvorja. Ob izvidih, sumljivih za bakterijsko okužbo OŽ (npr. ognjok in/ali nevtrofilna pleocitoza), priporočajo uvedbo ampicilina in cefalosporina 3. generacije (ali meropenema ter morda še vankomicina). Pri nas meropenem predpisujemo izkustveno le bolnikom, ki zaradi preobčutljivostne reakcije na penicilin ne morejo prejeti ampicilina za zdravljenje morebitne listerioze, vendar pod pogojem, da ne gre za takojšnjo preobčutljivostno reakcijo. V tem primeru je najprimernejše zdravilo parenteralna oblika TMP-SMX. Vankomicina v našem okolju, zaradi majhne verjetnosti za odpornost pnevmokokov proti cefalosporinom 3. generacije, ne predpisujemo izkustveno.

Če je slikovna diagnostika sumljiva za glivno okužbo (npr. ognjok ali infarkt), priporočajo še dodatek vorikonazola. Če so spremembe sumljive za toksoplazmozo, pa dodatek kombinacije pirimetamina s sulfadiazinom (17). Po opredelitvi povzročitelja okužbe OŽ spekter izkustveno uvedenega protimikrobnega zdravljenja ustrezno zožimo.

V nadaljevanju bomo predstavili nekatere bakterijske in najpogostejše virusne okužbe OŽ pri bolnikih po PČO in PKMC, saj sta okužbam OŽ, povzročenim z bakterijo *S. pneumoniae*, ter okužbam OŽ, povzročenim z glivami in zajedavci, namenjeni posebni predavanji.

BAKTERIJSKE OKUŽBE OŽ PRI BOLNIKI PO PČO IN PKMC

Bakterijske okužbe OŽ so pri hematoloških bolnikih redke in se v glavnem pojavljajo pri bolnikih z likvorskimi obvodi ali po nevrokirurških posegih (5). Pojavnost bakterijskih meningitisov je pri bolnikih po alogenski PKMC v primerjavi s splošno populacijo 30-krat večja. Kot povzročitelj prevladuje *S. pneumoniae* (1). Pojavnost bakterijskih meningitisov je pri bolnikih po PČO 5,4- do 7-krat večja od splošne populacije. Tudi pri njih je najpogostejši povzročitelj okužb OŽ *S. pneumoniae*, sledijo enterobakterije (18). Motnja celične imunosti poveča tveganje za listeriozo, nokardiozo in tuberkulozo (3).

Listeria monocytogenes

Je po Gramu pozitiven bacil, s katerim se lahko okužimo z uživanjem kontaminirane hrane, kot so sveži siri, termično neobdelano ali slabo obdelano meso ter pripravljena hrana, ki jo shranjujemo v hladilniku (7). Klinična slika listerioze je zelo pestra, od samoomejujočega se febrilnega gastroenteritisa do invazivne bolezni, ki hudo prizadene predvsem osebe z motnjo celične imunosti. Bakteriemiya je najbolj pogost vzrok za invazivno listeriozo in lahko privede do prizadetosti OŽ ter drugih lokaliziranih okužb, kot sta endokarditis in septični artritis (19).

Za listeriozo so bolj ogroženi bolniki po PČO (3). Nevarnostni dejavniki za pojav listerioze pri tej skupini bolnikov so zavrnitev presadka, uporaba glukokortikoidov ali protiteles, ki povzročijo pomanjkanje limfocitov. Listerioza se pri bolnikih po PČO običajno pojavlja pozno po presaditvi (povprečen čas od PČO do diagnoze 202 dneva) (20), so pa bili opisani primeri invazivne bolezni v vseh časovnih obdobjih po PČO (7, 20).

Pri PKMC je listerioza manj pogosta, se pa lahko pojavlja tako pri bolnikih po avtologni kot tudi alogenski PKMC (11). Bolniki po PKMC so pogostejše ogroženi, če so prejeli presadke s pomanjkanjem limfocitov T ali HLA neskladne presadke, če so razvili GVHD ali če prejemajo visoke odmerke glukokortikoidov (3, 11). Prevalenca listerioze po presaditvi je nizka (do 0,2 %) (3).

Listerioza OŽ se najpogostejše kaže s klinično sliko nespecifičnega meningitisa ali meningoencefalitisa z vročino, glavobolom, motnjo zavesti, otrplostjo zatilja, slabostjo, bruhanjem in krči. Pri 40 % bolnikov pride do prizadetosti možganskih živcev, dizartrijske, pareze in ataksije. V likvorju ugotavljamo polimorfonuklearno ali limfocitno pleocitozo, povečano koncentracijo beljakovin ter znižano koncentracijo glukoze. Možen je pojav ognjokov v OŽ, zlasti v bazalnih ganglijah, talamusu in podaljšani hrbtenjači. Redki so rombencefalitis in ognjoki v hrbtenjači. Smrtnost listerijskega meningitisa po presaditvi je lahko do 50 % (7). Diagnozo listerioze OŽ potrdimo z osamitvijo listerij v likvorju (> 80 %) ali v hemokulturah (46–78 %). Možen je tudi dokaz povzročitelja v likvorju s PCR. Najprimernejše zdravljenje za zdravljenje listerioze je ampicilin, druge možnosti zdravljenja predstavljata meropenem in TMP-SMX. Listerijski meningitis zdravimo vsaj 3 tedne (3, 11, 19).

Nokardioza

Nokardije so aerobne aktinomicete, ki so zelo razširjene v naravi. Nahajajo se v zemlji in v razpadajoči organski snovi. Okužbe pri ljudeh lahko povzroča vsaj 16 vrst nokardij, med katerimi so najpogostejše *Nocardia asteroides* sensu stricto, *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia farcinica* in *N. nova* (11).

Nokardioza se pojavlja pri do 3,5 % bolnikov po PČO in 1,75 % bolnikov po PKMC (3). Med PČO je pogostejša pri bolnikih po presaditvi srca ali pljuč, vzroki za to niso povsem znani (7, 21). Običajno se pojavi pozno po PČO (mediana 120 dni; razpon 28–1497 dni) (7) in PKMC (10 mesecev) (22). Nanjo je treba pomisliti kadarkoli po presaditvi, zlasti če bolniki prejemajo intenzivno imunosupresivno zdravljenje, npr. visoke odmerke glukokortikoidov, alemtuzumab ali antilimfocitni globulin (7).

Z nokardijami se okužimo z vdihovanjem, lahko pa tudi z inokulacijo v kožo med aktivnostmi v naravi (npr. poškodba z vejami) (7). Najpogostejša je prizadetost pljuč, možen je tudi razsoj nokardij v OŽ, kosti in kožo. Približno tretjina bolnikov po PČO s prizadetostjo pljuč ima sočasno prizadeto tudi OŽ, kar se na MR možganov najpogostejše kaže kot solitarni ali multipli možganski ognjoki. Bolniki ob tem navajajo glavobol, vročino, lahko imajo moteno zavest in krče. Možen je tudi meningoencefalitis, pojav parkinsonizma ali ognjokov v hrbtenjači. Prizadetost OŽ je lahko klinično nema pri do 43 % bolnikov po presaditvi, zato je treba pri vseh bolnikih s pljučno nokardiozo opraviti MR možganov za izključitev prizadetosti OŽ (20). Za potrditev diagnoze je potrebna osamitev povzročitelja iz prizadetega mesta. Če pri bolniku ne ugotavljamo prizadetosti

drugih organov in ima bolnik na MR možganov za nokardiozo sumljive spremembe, je potrebna biopsija možganov. Hemokulture so pri bolnikih z nokardiozo običajno sterilne. Osamitev nokardij iz kužnin dihal nujno ne pomeni okužbe, saj so lahko bolniki z njimi zgolj kolonizirani (7). Kužnine, ki smo jih odvzeli bolnikom s sumom na nokardiozo, je treba zaradi počasne rasti nokardij inkubirati daljši čas.

Bolnike do prejetja izvidov občutljivosti zdravimo s kombinacijo dveh ali treh antibiotikov, kot so TMP-SMX, imipenem, cefalosporini III. generacije in amikacin. Začetno zdravljenje je parenteralno, nato pridemo na peroralno (vzdrževalno) zdravljenje, pri katerem običajno uporabljamo TMP-SMX (3, 7, 11). Nokardiozo OŽ zdravimo običajno od 9 do 12 mesecev, dolžina zdravljenja je sicer odvisna predvsem od izvidov nevroradioloških preiskav (7). Ugoden vpliv na potek zdravljenja ima tudi zmanjšanje imunosupresije. Kirurška drenaža možganskih ognjnikov je redko potrebna. Bolezen ima visoko smrtnost (3, 11). TMP-SMX, ki ga bolniki po PČO običajno prejemajo za preprečevanje pljučnice, povzročene s *Pneumocystis jirovecii*, ščiti tudi pred okužbo z nokardijami, čeprav je imelo v španski kohorti kar 42,9 % PČO z nokardiozo nizke odmerka tega zdravila (7).

VIRUSNE OKUŽBE OŽ PRI BOLNIKI PO PČO IN PKMC

Virusne okužbe OŽ so pri bolnikih po presaditvi redke. V raziskavi Schmidt-Hieberjeve s sod. so med 2628 bolniki po alogenski PKMC dokazali virusni encefalitis pri 1,2 % bolnikov, pri čemer so več kot en virus dokazali pri 16 % bolnikov. Mediani čas od presaditve do pojava simptomov in znakov bolezni je bil 106 dni (razpon 27–1340 dni). Najbolj zgodaj po presaditvi se je pojavljala okužba s humanim herpesvirusom 6 (HHV-6) (mediana 62 dni; razpon 27–689 dni), medtem ko je bil mediani čas do pojava progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) najdaljši (334 dni; razpon 107–1340 dni). Likvorsko pleocitozo so ugotavljali pri 48 % bolnikov, medtem ko jih je imelo 46 % povečano koncentracijo beljakovin v likvorju. Ocenjeno enoletno preživetje, povezano z encefalitisom, je bilo 55 % (23).

Van den Bogaartova je s sod. opravila analizo švicarske kohorte bolnikov po PČO, v katero je vključila 4762 bolnikov, pri katerih so dokazali 42 epizod okužb OŽ pri 41 bolnikih (0,8 %). Med njimi jih je bilo 22 (52,4 %) povzročenih z virusi – najpogostejša povzročitelja sta bila virus varičele zoster (VZV) in virus Epstein-Barr (EBV). Čas od presaditve do pojava okužbe je bil odvisen od vrste povzročitelja in presajenega organa. 44 % vseh primerov HSV/VZV encefalitisov se je pojavilo v prvih 6 mesecih po presaditvi, medtem ko so se pozno po presaditvi pojavili primeri PML (3 primeri, razpon 15–28 mesecev) ter z EBV povezana potransplantacijska limfoproliferativna okvara (angl. *posttransplant lymphoproliferative disorder*; okr. PTLTD) (6 primerov, razpon 17–79 mesecev) (6).

Virus herpesa simpleksa (HSV)

HSV encefalitis je redek pri bolnikih po presaditvi. V eni od raziskav se je pri bolnikih po PKMC pojavil med 42. in 189. dnevom po presaditvi (mediana 66 dni) – šlo je za 4 primere HSV encefalitisa (23). Tudi pri bolnikih po PČO je pojavnost HSV encefalitisa nizka, podobna kot v splošni populaciji (7, 16). Pristop k diagnostiki in zdravljenju je enak kot pri bolnikih z ohranjeno imunostjo.

Virus varičele zostra (VZV)

Reaktivacija VZV je pogosta pri bolnikih tako po PČO kot po PKMC, kljub temu pa pride le v redkih primerih do prizadetosti OŽ (3). Ta se pogosto pojavlja v primeru kefalnega in razsejanega pasovca in se lahko kaže s klinično sliko encefalitisa, aseptičnega meningitisa, cerebelitisa, mielitisa in vaskulopatije, ki posnema možgansko kap. Klasičen herpetičen izpuščaj, povezan z razsejano obliko VZV, ni vedno prisoten (16). Diagnozo prizadetosti OŽ z VZV potrdimo z dokazom genoma virusa s PCR v likvorju (20). Najprimernejše zdravilo je aciklovir (17).

Citomegalovirus (CMV)

Okužbe OŽ s CMV so pri bolnikih po presaditvi redke (tudi zato, ker vsi prejemniki čvrstih organov prejemajo zaščitno valganciklovir, prejemniki KMC pa letermovir) in se običajno pojavljajo pozno po presaditvi (po alogenski PKMC je mediani čas pojavljanja 210 dni) (4). Nevarnostni dejavniki za prizadetost OŽ po presaditvi so podaljšano pomanjkanje limfocitov T, ponavljajoča se CMV viremija in okužba s sevi CMV, odpornimi proti gancikloviru (3). CMV lahko povzroča encefalitis, ventrikuloencefalitis, retinitis in poliradikulomielopatijo (16). Začetek bolezni je običajno nenaden in se lahko kaže s kognitivnim upadom, motnjami vida in moteno zavestjo vse do kome (11, 16). Redko imajo bolniki sočasno s CMV prizadete še druge organe ali organske sisteme (kolitis, pnevmonitis). Pri bolnikih s CMV encefalitisom ugotavljamo limfocitno pleocitozo z normalno ali blago povečano koncentracijo beljakovin v likvorju ter normalno ali rahlo znižano koncentracijo glukoze. Diagnozo okužbe s CMV potrdimo z dokazom genoma CMV v likvorju s PCR (3, 16). Dokazovanje CMV viremije pri diagnostiki okužb OŽ s CMV ni priporočeno zaradi slabe pozitivne in negativne napovedne vrednosti, čeprav preiskavo večinoma rutinsko naredimo (16). Bolezen ima zelo visoko smrtnost, zato je treba diagnozo postaviti čim prej in hitro začeti zdravljenje (4). Najprimernejše zdravilo je ganciklovir, pri čemer nekateri avtorji priporočajo še dodatek foskarneta (11, 16, 17). Cidofovir sam ali v kombinaciji s foskarnetom ali ganciklovirom predstavlja rešitveno zdravljenje. Sistematičnih podatkov o uporabi CMV hiperimunskih globulinov pri hematoloških bolnikih ni (17).

Virus Epstein-Barr (EBV)

EBV je redek povzročitelj okužb OŽ pri bolnikih po presaditvi. Bolniki lahko razvijejo klinično sliko meningoencefalitisa, encefalitisa ali mielitisa. Z EBV povezan encefalitis in mielitis so opažali pri 3,4 % bolnikov po PKMC, pri čemer je bil mediani čas od PKMC do začetka bolezni 49 dni (razpon 22–184 dni) (4). Pri bolnikih po PČO je bil čas od presaditve do pojava bolezni od nekaj mesecev do 10 let (7).

Primarna okužba z EBV kot tudi njegova reaktivacija lahko privedeta do sistemske okužbe, vključno z meningoencefalitisom ter z EBV povezano PTLĐ, ki lahko prizadene tudi OŽ (11).

EBV encefalitis je v večini primerov posledica reaktivacije latentnega virusa. Kaže se s klinično sliko motene zavesti z ali brez krčev. Možna je tudi prizadetost malih možganov. Diagnozo potrdimo z dokazom virusnega genoma v likvorju s PCR ter izključitvijo drugih povzročiteljev, saj je večinoma EBV le spremljajoč patogen in kaže na prehudo imunosupresijo prejemnika presadka (20). Temelj zdravljenja EBV encefalitisa je zmanjšanje

imunosupresije v kombinaciji s protivirusnim zdravljenjem. Od protivirusnih zdravil lahko uporabljamo ganciklovir, foskarnet in cidofovir (3, 20). Prognoza bolnikov je v večini primerov dobra (20).

PTLD je posledica nenadzorovanega razmnoževanja z EBV okuženih limfocitov B in se lahko pojavlja pri bolnikih s prirojeno ali pridobljeno motnjo imunosti. Pri PKMC se PTLT pojavlja le v primeru alogenske presaditve in se običajno pojavi prvih 6 mesecev po presaditvi. Pri PČO se lahko, zaradi podaljšanega trajanja imunosupresije, pojavi tudi kasneje. Bolezen je lahko omejena (običajno na presajen organ) ali razsejana s prizadetostjo bezgavk, jeter, vranice, kostnega mozga, ledvic, črevesa in OŽ (24). OŽ je lahko pri PTLT prizadeto v sklopu sistemske bolezni, redkeje pa gre za izolirano prizadetost OŽ. Če je PTLT prisotna samo v OŽ, jo brez histoloških izvidov težko ločimo od EBV encefalitisa, saj so lahko klinični potek ter izvidi radioloških preiskav likvorja podobni. Ločevanje obeh entitet je pomembno zaradi različnih pristopov k zdravljenju (3).

Zdravljenje PTLT je sestavljeno iz uvodnega zdravljenja, ki mu sledi konsolidacijsko zdravljenje. Uvodno zdravljenje poteka po shemi MATRix, ki zajema visoke odmerke metotreksata in citarabina v kombinaciji z rituksimabom in thiotepo. Konsolidacijsko zdravljenje zajema ali obsevanje celotnih možganov ali mieloablativno kemoterapijo z avtologno PKMC. Obsevanje celotnih možganov je povezano s pomembno nevrotoksičnostjo, zlasti pri starejših bolnikih. Indukcijska kemoterapija je lahko precej hepatotoksična in nefrotoksična, kar otežuje njeno uporabo pri bolnikih po presaditvi.

Vloga protivirusnega zdravljenja pri bolnikih s PTLT ni povsem dorečena, saj v spremembah PTLT prevladuje virus, ki je v latentni obliki in zato ne izraža virusne DNK-polimeraze, na katero delujejo protivirusna zdravila. Protivirusno zdravljenje je smiselno le pri bolnikih, pri katerih se odločimo za dodatne ukrepe, kot so zmanjšanje imunosupresije, zdravljenje z rituksimabom in kemoterapija. Protivirusno zdravilo izbire je v tem primeru ganciklovir. Trenutno potekajo raziskave o kombiniranju ganciklovira z borte-zomibom, ki sproži litični cikel EBV in s tem dovzetnost za protivirusno zdravljenje. Problem je v slabem prehajanju borte-zomiba preko krvno-možganske pregrade. Ena izmed možnosti zdravljenja predstavlja tudi adoptivna imunoterapija, pri kateri uporabljamo darovalčeve klonirane EBV-specifične citotoksične limfocite T (CLT). Ta način zdravljenja je primeren zlasti pri bolnikih po PKMC in ne po PČO. V prihodnje bomo morda lahko uporabljali gensko spremenjene CLT, ki bi delovali še na druge viruse (npr. CMV) (25).

Humani herpesvirus 6 (HHV-6) je zelo razširjen virus, saj so seroepidemiološke raziskave pokazale, da ima protitelesa proti HHV-6 več kot 95 % celotne populacije. Večina okužb s HHV-6 je v zgodnjem otroštvu, ko virus povzroči t. i. šesto otroško bolezen (*exanthema subitum*). Po primarni okužbi ostane HHV-6 v latentni obliki v različnih celicah človeškega telesa in se lahko v obdobjih imunske pomanjkljivosti reaktivira. Zna-na sta dva podtipa tega virusa; HHV-6A in HHV-6B (11). Večino okužb po presaditvi povzroča HHV-6B (3, 26).

HHV-6 je edinstven po tem, da lahko svoj genom kovalentno integrira v subtelo-merno območje človeških kromosomov – kromosomsko integriran HHV-6 (ciHHV-6) (26, 27). Posamezniki s ciHHV-6 imajo vsaj eno kopijo DNK HHV-6 v vsaki celici, zato imajo v krvi in tkivnih vzorcih vztrajno povečano koncentracijo DNK HHV-6, kar otežuje interpretacijo izvidov mikrobioloških preiskav (26).

V večini primerov je okužba s HHV-6 po presaditvi posledica reaktivacije latentne okužbe (3, 26). Možen je tudi prenos okužbe s presadkom, vključno s ciHHV-6. V času pomanjkanja limfocitov T lahko pride pri bolnikih po presaditvi do reaktivacije HHV-6, ki jo dokažemo s prisotnostjo virusne deoksiribonukleinske kisline (DNK) v krvi. Pri velikem deležu bolnikov po PKMC in PČO pride do pojava DNK HHV-6 v krvi kot posledice reaktivacije latentne okužbe, zato je pogosto težko potrditi, da so simptomi in znaki pri bolniku po presaditvi zares povzročeni s HHV-6 (28). V večini primerov je HHV-6-DNK-emija nizke stopnje, prehodna in brez simptomov. Lahko se kaže z vročino in zavoro kostnega mozga. Opisovali so tudi vročino z izpuščajem, hepatitis, gastroduodenitis, kolitis in pnevmonitis. Znana entiteta, ki jo povzroča HHV-6 pri bolnikih po presaditvi, je potransplantacijski fulminantni limbični encefalitis (PFLE). PFLE se najpogosteje pojavlja pri PKMC, zlasti nesorodnih prejemnikov popkovnične krvi (10–16 %), medtem ko je pri prejemnikih periferne krvi ali kostnega mozga redkejši (1–3 %). Opisani so bili tudi primeri PFLE pri PČO (26–28). Bolezen se običajno pojavi 15 do 60 dni po presaditvi (15). Bolniki navajajo glavobol, lahko so zmedeni, osebno spremenjeni, amnestični, halucinirajo in imajo krče (4, 15). Nevrološki status je lahko ob tem povsem normalen (3). Prisotni sta lahko tudi nestabilnost avtonomnega živčnega sistema ter hiponatremija zaradi sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona. Pred pojavom prizadetosti OŽ lahko imajo bolniki vročino in izpuščaje (11). V zgodnjem obdobju nam MR preiskava možganov pokaže hiperintenzivne senčne režnje in limbični sistem, čemur sledi atrofija hipokampusov. Prvih sedem dni od začetka simptomov in znakov je lahko izvid MR možganov povsem normalen. Pri polovici bolnikov lahko ugotavljamo blago limfocitno pleocitozo, dve tretjini bolnikov imata povečano koncentracijo beljakovin v likvorju. Izvid likvorja je lahko tudi povsem normalen (3, 11). Diagnozo PFLE postavimo z dokazom DNK HHV-6 v likvorju z metodo PCR. Večina bolnikov ima sočasno tudi visoko HHV-6-DNK-emijo (11). Pri interpretaciji izvidov je treba upoštevati možno prisotnost ciHHV-6, saj je to ključno za pravilen pristop k zdravljenju. Če interpretiramo ciHHV-6 kot reaktivacijo latentne okužbe s HHV-6, bomo bolnike po nepotrebnem izpostavili potencialno toksičnemu protivirusnemu zdravljenju. Zato je priporočeno testiranje darovanih organov in njihovih prejemnikov na ciHHV-6. Na ciHHV-6 moramo pomisliti tudi, če je HHV-6-DNK-emija v polni krvi nad 5,5 log kopij/mL ali vztrajajo njeni visoki nivoji kljub ustreznemu protivirusnemu zdravljenju. ciHHV-6 potrdimo z dodatno analizo nohtov ali lasnih foliklov (npr. obrvi) (27). Pozitiven izvid analize PCR nohtov ali lasnih foliklov na genom HHV-6 kaže na prisotnost ciHHV-6.

Zdravljenje okužb OŽ s HHV-6 je bilo slabo preučevano. Ganciklovir, foskarnet in cidofovir so *in vitro* učinkoviti zoper HHV-6. Poročil o učinkovitem zdravljenju z ganciklovrom, foskarnetom ali kombinacijo obeh je veliko, zato se smatrata kot zdravi izbora. Cidofovir sam ali v kombinaciji z drugimi zdravili se zaradi svoje toksičnosti smatra kot zdravilo drugega izbora (11, 28). Smrtnost bolnikov s PFLE, povzročenim s HHV-6, je do 50 %. Pri prebolevalnikih so pogoste motnje spomina (18–56 %) (4, 11, 15).

Virus JC (JCV)

JCV je majhen, ubikvitaren DNK virus brez ovojnice, ki ga uvrščamo med poliomaviruse. Njegov edini gostitelj so ljudje. Z JCV je okuženega od 40 do 86 % svetovnega prebival-

stva (29). Po primarni okužbi, ki je pogosto brezsimptomna, ostaja JCV v latentni obliki v ledvičnih tubulnih epitelijskih celicah (15). Pomembna mesta latence JCV so tudi možgani in kostni mozeg (30).

JCV lahko povzroča PML, ki je posledica okužbe oligodendrocitov ter astrocitov v možganih in redko v hrbtenjači. Litična okužba povzroči okvaro mielinske ovojnice. Večina bolnikov s PML ima aids (82 %), sledijo bolniki s hematološkimi malignomi (8,4 %), bolniki po PČO (2,8 %) in bolniki s kroničnimi vnetnimi boleznimi (0,6 %). Pri 6 % bolnikov s PML ne ugotavljajo nevarnostnih dejavnikov za njen pojav (29). Med bolnike, ki jih ogroža pojav PML, spadajo tudi bolniki z malignomi in avtoimunskimi obolenji, ki so zdravljeni z imunomodulatornimi zdravili, kot so natalizumab, fingolimod, dimetil fumarat in rituksimab (29, 30).

Mateen s sod. je v raziskavo vključil 69 bolnikov s PML, in sicer 44 bolnikov po PČO in 25 bolnikov po PKMC. Mediani čas od presaditve do pojava PML je bil pri bolnikih po PKMC 11 mesecev in pri bolnikih po PČO 27 mesecev (31).

Klinična slika PML je odvisna predvsem od mesta prizadetosti OŽ. Prevladujoči simptomi in znaki so motnje koordinacije in ravnotežja, kognitivne motnje, motnje vida in pareza okončin. Vidni živci in hrbtenjača navadno niso prizadeti (29). Čeprav so spremembe pri PML običajno prisotne v beli možganovini, so pri do 18 % bolnikov možni žariščni krči s sekundarno generalizacijo (15).

V zvezi z JCV so bili opisani novejši sindromi, kot so z JCV povezana nevronopatija granularnih celic, ki se kaže z atrofijo malih možganov, ataksijo hoje in motnjami koordinacije, pri čemer ni prisotne demielinizacije. Opisani so bili še primeri z JCV povezane encefalopatije in meningitisa (15).

PML je redka bolezen, zato je čas od pojava prvih simptomov in znakov do postavitve diagnoze običajno precej dolg – mediana 74 dni (29).

Diagnozo PML potrdimo ob sumljivih spremembah na MR možganov z dokazom DNK JCV v likvorju s PCR (občutljivost 60–80 %, specifičnost 92–100 %) (11). Sicer v likvorju ugotavljamo normalno število levkocitov ali blago pleocitozo s prevlado limfocitov (< 20 celic/mL), normalno ali blago povečano koncentracijo beljakovin in normalno koncentracijo glukoze (15). V primeru negativnega izvida PCR likvorja na DNK JCV je treba ob sumu na PML za potrditev diagnoze opraviti biopsijo možganov, pri kateri v vzorcu ugotavljamo značilne histološke spremembe. V bioptu možganov dokazujemo DNK JCV ali beljakovine z *in situ* hidridizacijo ali z imunohistokemijskim barvanjem vzorca (11, 15, 29).

Specifičnega zdravljenja PML ni. Rezultati raziskav, v katerih so uporabljali cidofovir, citarabin, mirtazapin in meflokin, so bili slabi. Temelj zdravljenja PML še vedno ostaja zmanjšanje imunosupresije ali njena ukinitve. Pri bolnikih, zdravljenih z natalizumabom, obstaja tudi možnost plazmafereze (15, 29). Potencialne možnosti zdravljenja PML v bodoče predstavljajo imunoterapija z uporabo interleukina 7, ki poveča število CD4+ in CD8+ limfocitov T ali prenos virusno specifičnih limfocitov T (29).

Smrtnost bolnikov s PML je od 30 do 84 %, večina prebolewnikov ima hude posledice (7, 31).

Temelj preprečevanja PML je skrbno spremljanje bolnikov v smeri morebitne nevrološke simptomatike po uvedbi imunosupresivnega zdravljenja. Pomembno vlogo pri tem

imajo tudi bolnikovi svojci, ki lahko ob pojavu subtilnih nevroloških sprememb pri posameznem bolniku na to opozorijo lečečega zdravnika. Zato je dobro, da so tudi svojci bolnikov z motnjo imunosti opozorjeni na možnost PML. Oceno tveganja za pojav PML po uvedbi imunosupresivnega zdravljenja lahko postavimo na podlagi indeksa protiteles IgG proti JCV, trenutnega in predhodnega imunosupresivnega zdravljenja in temeljne bolezni, zaradi katere je potrebno imunosupresivno zdravljenje. Protokoli spremljanja indeksa protiteles IgG proti JCV so izdelani samo za bolnike, zdravljene z natalizumabom, medtem ko pri drugih bolnikih z nevarnostnimi dejavniki za razvoj PML niso bili preučevani (30).

ZAKLJUČEK

Okužbe OŽ predstavljajo pri bolnikih po PČO in PKMC urgentno stanje, saj so povezane z visoko smrtnostjo, pri preboleznikih pa so pogoste dolgotrajne posledice. Diagnostika okužb OŽ je pri bolnikih po presaditvi težavna zaradi pogosto neznačilnega poteka bolezni ter neznačilnih izvidov laboratorijskih in radioloških preiskav. Ob tem moramo upoštevati, da imajo bolniki po presaditvi poleg okužbe pogosto prisotne tudi druge (neinfekcijske) vzroke za nevrološko simptomatiko. Zato mora biti obravnava teh bolnikov multidisciplinarna, s sodelovanjem specialistov različnih strok.

Literatura

1. Sonnevile R, Magalhaes E, Meyfroidt G. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23: 128–33.
2. Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious complications of biological and small molecule targeted immunomodulatory therapies. *Clin Microbiol Rev* 2020; 10; 33 (3): e00035-19.
3. Cohen BA, Stosor V. Opportunistic infections of the central nervous system in the transplant patient. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 376.
4. Syed FI, Couriel DR, Frame D, Srinivasan A. Central nervous system complications of hematopoietic stem cell transplant. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30: 88798.
5. Castro I, Ruiz J, Tacias M, Montero M, Salavert M. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Rev Esp Quimioter* 2018; 31: 56–61.
6. van den Bogaart L, Lang BM, Rossi S, Neofytos D, Walti LN, Khanna N, et al. Central nervous system infections in solid organ transplant recipients: Results from the Swiss Transplant Cohort Study. *J Infect* 2022; 85: 1–7.
7. Munoz P, Stosor T. Management of CNS infections. In: Manuel O, Ison MG. *Infectious diseases in solid organ transplant recipients*. Springer; 2019: 245–67.
8. Maschke M, Dietrich U, Prumbaum M, Kastrup O, Turowski B, Schaefer UW, et al. Opportunistic CNS infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 1167–76.
9. Olson AL, Politikos I, Brunstein C, Milano F, Barker J, Hill JA; American Society for Transplantation and Cellular Therapy Cord Blood Special Interest Group. Guidelines for infection prophylaxis, monitoring and therapy in cord blood transplantation. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 359–62.
10. Balaguer Rosello A, Bataller L, Lorenzo I, Jarque I, Salavert M, González E, et al. Infections of the central nervous system after unrelated donor umbilical cord blood transplantation or human leukocyte antigen-matched sibling transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 134–9.
11. Hoffman MJ, Stosor V. Central nervous system infections in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer Treat Res* 2014; 161: 253–98.
12. Wright AJ, Fishman JA. Central nervous system syndromes in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1001–11.
13. Ince D. Altered mental status in the solid organ transplant recipient. In: Morris MI, Kotton Nelson C, Wolfe CR. *Emerging transplant infections. Clinical challenges and implications*. Springer; 2021: 1661–70.
14. Pruitt AA. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021; 26: 37.
15. Agnihotri SP. Central nervous system opportunistic infections. *Semin Neurol* 2019; 39: 383–90.
16. Stephens RJ, Liang SY. Central nervous system infections in the immunocompromised adult presenting to the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2021; 39: 101–21.
17. Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, Heinz W, Panse J, Penack O, et al. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)-Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2016; 27: 1207–25.

-
18. van Veen KE, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in solid organ transplant recipients: a population-based prospective study. *Transpl Infect Dis* 2016; 18: 674–80.
 19. Johnson JE, Mylonakis E. *Listeria monocytogenes*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2020: 2543–9.
 20. Kunnathu Puthanveedu ND, Lum J. Central nervous system infections after solid organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2021; 34: 207–16.
 21. Singh N. Infections in solid organ transplant recipients. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2020: 3672–97.
 22. Young JAH, Ustun C. Infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2020: 3654–71.
 23. Schmidt-Hieber M, Schwender J, Heinz WJ, Zabelina T, Kühl JS, Mousset S, et al. Viral encephalitis after allogeneic stem cell transplantation: a rare complication with distinct characteristics of different causative agents. *Haematologica* 2011; 96: 142–9.
 24. Yamada M, Nowalk A, Green M. Epstein-Barr Virus and Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. In: Morris MI, Kotton Nelson C, Wolfe CR. *Emerging transplant infections. Clinical challenges and implications*. Springer; 2021: p. 655–82.
 25. Allen UD, Preiksaitis JK; AST Infectious Diseases Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33: e13652.
 26. Pellett Madan R, Hand J; AST Infectious Diseases Community of Practice. Human herpesvirus 6, 7, and 8 in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33: e13518.
 27. Wang Y, Wang D, Tao X. Human herpesvirus 6B encephalitis in a liver transplant recipient: A case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2021; 23: e13403.
 28. Cohen JI. Human herpesvirus type 6 and 7 (Exanthem subitum). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2020: 1891–6.
 29. Tan CS, Koralnik I. JC, BK, and other polyomaviruses: progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2020: 1931–9.
 30. Multani A, Ho DY. JC Polyomavirus infection potentiated by biologics. *Infect Dis Clin North Am* 2020; 34: 359–88.
 31. Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, van de Beek D, Harrison DM, Aksamit AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol* 2011; 70: 305–22.

BOLNIŠNIČNE OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

HEALTH CARE-ASSOCIATED CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS

Tomaž Vovko, dr. med.¹

Doc. dr. Nina Grasselli Kmet, dr. med.^{1, 2}

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: bolnišnične okužbe, okužbe osrednjega živčevja, meningitis, ventrikulitis

Key words: *healthcare-associated infections, central nervous system infections, meningitis, ventriculitis*

IZVLEČEK

Okužbe osrednjega živčevja, povezane z zdravstveno oskrbo, imajo posebno epidemiologijo, patofiziologijo in mikrobiologijo, ki zahtevajo edinstven diagnostični pristop. Večina simptomov in znakov ter preiskav, ki jih uporabljamo za diagnosticiranje okužb osrednjega živčevja domačega okolja, ima majhno občutljivost in specifičnost zaradi spremenjenih okoliščin, ki nastanejo po nevrokirurškem posegu, prisotnosti invazivnih naprav, predhodnega protimikrobnega zdravljenja in temeljne nevrološke bolezni. Sicer pa tudi ne obstaja standardna definicija bolnišničnih okužb osrednjega živčevja. V prispevku se osredotočamo na epidemiologijo, mikrobiologijo, klinično sliko, zdravljenje ter diagnostični pristop k bolnišničnim okužbam osrednjega živčevja.

Abstract

Health care-associated central nervous system infections have a distinct epidemiology, pathophysiology, and microbiology that require a unique diagnostic approach. Most clinical signs, symptoms and tests used to diagnose community-acquired central nervous system infections are insensitive and nonspecific due to postsurgical changes, invasive devices, prior antimicrobial therapy and underlying neurological disease. On the other hand, there is a lack of a standard definition of infection. In this review, we focus on epidemiology, microbiology, clinical presentation, diagnosis and therapy and diagnostic approach to health care-associated central nervous system infections.

UVOD

Okužbe osrednjega živčevja (OŽ) se lahko pojavljajo v povezavi s predhodnimi invazivnimi posegi ali po poškodbi OŽ, lahko v času hospitalizacije, lahko pa tudi več let kasneje,

zato je morda ustrenejša opredelitev z zdravstvom povezani ventrikulitis ali meningitis (angl. *healthcare-associated meningitis ali ventriculitis*) (1).

Bolnišnične okužbe OŽ (BO OŽ) so razmeroma redke, vendar pa so povezane z veliko obolevnostjo in smrtnostjo. Ocenjujejo, da je 27 do 48 % vseh okužb OŽ bolnišnične etiologije, njihov nastanek pa podaljša čas bolnišničnega zdravljenja, stroške zdravljenja ter poveča verjetnost za trajne nevrološke posledice ali celo smrt. Pri okužbah z večkratno odpornimi bakterijami je smrtnost tudi do 70 % (2, 3).

V Tabeli 1 je predstavljena pogostnost pojavljanja okužb OŽ po različnih nevrokirurških posegih (4).

Tabela 1: Pogostnost pojavljanja okužb po pogostejših nevrokirurških posegih (4).

KIRURŠKI POSEG	%
Kraniektomija	1–24,4
Kraniotomija	0,3–12
Operacija hrbtenice z uporabo umetnega materiala	3–7
Operacija hrbtenice brez umetnega materiala	pod 2
Diagnostična lumbalna punkcija	1/50.000 posegov
Začasni vsadki	
ZVD	2–22
Merjenje ICP	pod 0,2
Lumbalna drenaža	5

ZVD – zunanja ventrikularna drenaža, ICP – znotrajlobanjski tlak (angl. intracranial pressure – ICP).

Etiologija omenjenih okužb je drugačna od doma pridobljenih okužb OŽ. BO OŽ najpogosteje povzročajo stafilokoki, po Gramu negativne bakterije, večkrat tudi odporne proti antibiotikom, in glive (1, 4). Tveganje za nastanek BO OŽ je prekinjena integriteta možganskih ovojnic, ki najpogosteje nastane kot zaplet nevrokirurških posegov. Tveganje za pojav BO OŽ je odvisno od vrste in mesta nevrokirurškega posega kakor tudi od trajanja same operacije, načina pristopa (npr. skozi obnosne votline) in morebitnega posledičnega iztoka likvorja. V splošnem velja, da je tveganje za BO OŽ večje pri posegih v lobanji kot pri posegih v hrbteničnem kanalu in pri pretrgani integriteti trde možganske opne (dura mater) (1, 4).

Najpogostejše BO OŽ so ventrikulitis oz. z ventrikulostomijo povezana okužba možganske tekočine (angl. *ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infection*, okr. VAI), meningitis, subduralni empiem, epiduralni absces ter možganski absces (4). Ventrikulostomija je nevrokirurški poseg, namenjen drenaži krvi, merjenju znotrajlobanjskega tlaka (ICP) ali zdravljenju hidrocefalusa.

V prispevku bomo predstavili klinične slike, diagnostiko, obravnavo in zdravljenje posameznih BO OŽ. Skupne lastnosti teh okužb so pogosto neznčilna klinična slika, ki se prepleta s klinično sliko osnovne bolezni OŽ, težave pri diagnostiki z odsotnostjo absolutnih diagnostičnih kriterijev pri večini bolnikov – biokemične spremembe v likvorju so

lahko minimalne in tudi posledica samih nevrokirurških posegov, zato je za postavitev diagnoze večkrat potrebno ekspertno mnenje skupine strokovnjakov (1).

O potrjeni okužbi govorimo, ko imamo poleg ustrezne klinične slike in pleocitoze v likvorju tudi pozitivno osamitev zelo virulentnega mikroba iz likvorja, oz. ob večkratni osamitvi manj virulentnega mikroba. O možni okužbi pa govorimo, ko ugotavljamo v likvorju progresivno nižanje koncentracije glukoze, povečevanje koncentracije beljakovin ali večanje pleocitoze brez pozitivne kulture ali brez vidnih mikrobov v razmazu, barvanem po Gramu (1). Po drugi strani BO OŽ zaradi predhodnih antibiotičnih terapij, zaradi odsotnosti sistemske vnetne reakcije in zaradi slabše občutljivosti slikovne diagnostike ni mogoče povsem zanesljivo izključiti, zato je občasno na mestu tudi izkustveno zdravljenje in ponovna ocena nekaj dni kasneje glede na klinični potek in rezultate opravljenih preiskav (1). Glede na omenjene lastnosti imamo na tem področju tudi malo kvalitetnih kliničnih raziskav, so stopnje dokazov priporočil za obravnavo, diagnostiko in obravnavo nizke (1).

OKUŽBE, POVEZANE Z VENTRIKULOSTOMIJO

Diagnostika

Pojavnost okužb po notranji ventrikularni drenaži (NVD) je med 2,8 % in 14 % na operacijski poseg (1). Večja pojavnost je v primerih nedonošenčkov, mlajših oseb, predhodne okužbe, določenih vrst hidrocefalusa (npr. hematocefalus), manjše izkušnosti nevrokirurga, daljšega trajanja operacijskega posega, izpostavljenosti kože med operacijskim posegom in britja kože pred posegom (1). Najpogostejši vzrok za okužbo je kolonizacija drenaže med vstavitvijo, manj pogosti so retrogradna okužba, perkutana okužba in hematogeni razsoj. V metaanalizi raziskav z visoko kvaliteto so pojavnost okužb zunanjih ventrikularnih drenaž (ZVD) ocenili na 10,6 na 1000 katetrskih dni (95 % interval zaupanja (IZ) 8,3–13), največja pojavnost je bila v obdobju 7 dni od vstavitve (19,6 na 100 katetrskih dni), kar so povezali z vnosom okužbe med vstavitvijo (5). Večje tveganje za okužbe so ugotavljali po vstavitvah zunanje lumbalne drenaže (do 5 %) (1, 5).

Klinično se okužbe kažejo z novonastalim glavobolom, slabostjo, letargijo in kvantitativno motnjo zavesti. Rdečina in palpatorna občutljivost nad podkožnimi deli NVD nakazuje okužbo, manjšo diagnostično težo pa ima vročina brez drugih jasnih simptomov in znakov (1). Glede na tipe NVD lahko ugotavljamo tudi znake peritonitisa (ventrikulo-peritonealna drenaža), bakteriemijo (ventrikulo-atrijska drenaža) ali plevritis (ventrikulo-pleuralna drenaža) (1).

Spremembe v likvorju (pleocitoza, znižana koncentracija glukoze in zvečana koncentracija beljakovin) niso zanesljiv dokaz okužbe, normalni izvidi likvorja in negativni izvid pregleda razmaza likvorskega sedimenta, barvanega po Gramu, pa BO OŽ ne izključijo (1).

Temeljni mikrobiološki preiskavi likvorja sta pregled razmaza likvorskega sedimenta, barvanega po Gramu, in kultivacija, vendar pa so občutljivosti testov slabe (20 in 50 %) (6). Pozitivna kultura v kombinaciji z likvorsko pleocitozo in/ali znižano koncentracijo glukoze ali pleocitozo z značilno klinično sliko je razmeroma dober dokaz VAI. Osamitev zelo virulentnih povzročiteljev (npr. *Staphylococcus aureus*, aerobnih ali fakultativno anaerobnih po Gramu negativnih bacilov (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) ali gliv) načelno obravnavamo kot okužbo (1). V primeru enkratnega porasta koagulazno negativnih stafilokokov (KNS), zlasti v majhni koncentraciji (npr. v le tekočem gojišču

po obogatitvi), ob odsotnosti biokemičnih sprememb likvorja in brez značilne klinične slike, pa lahko to ocenjujemo tudi kot kontaminacijo (1).

Uporaba mikrobiološke molekularne diagnostike ima prednosti hitrejše diagnostike, manjše možnosti lažno negativnega testa v primeru predhodnega antibiotičnega zdravljenja in potencialno prednost večje občutljivosti, vendar pa morajo večkratni molekularni testi (angl. polymerase chain reaction, PCR) vsebovati pričakovane povzročitelje BO OŽ. PCR večinoma ne omogoča določanja občutljivosti bakterij, še težje pa je vrednotenje dokaza genoma manj virulentnih povzročiteljev (5). Pri diagnostiki glivne etiologije BO OŽ sta nam v pomoč določanje likvorskega galaktomanana in beta-D-glukana (BDG) (1).

Določanje koncentracije laktata v likvorju bi lahko pomagalo pri diagnostiki bakterijskega meningitisa. V metaanalizi 404 bolnikov po nevrokirurškem posegu, kjer so uporabili mejno vrednost laktata v likvorju $4,4 \pm 0,85$ mmol/L, so dokazali 92 % občutljivost in 88 % specifičnost (7). Vendar koncentracijo laktata v likvorju povečujejo tudi ishemija, vazospazmi, poškodba in epileptični krči, zmanjšujejo pa jo nevrodepresorna zdravila. V kombinaciji z določanjem koncentracije prokalcitonina v likvorju (mejni vrednosti za prokalcitonin: 0,075 ng/mL oziroma 3,45 mmol/L) je bila diagnostična vrednost obeh testov še višja: občutljivost 96 % in negativna napovedna vrednost 97,6 % za ločevanje bakterijskega in aseptičnega meningitisa po nevrokirurškem posegu (7).

V raziskavi Lenskija s sod. je bilo merjenje koncentracije interlevkina-6 v likvorju (mejna vrednost: 4074 pg/mL) superiorno od določanja pleocitoze s 100 % senzitivnostjo in 92,3 % specifičnostjo za zgodnjo diagnozo BO OŽ (8). Raziskujejo še številne dodatne biomarkerje (npr. presepsin v likvorju), ki pa imajo nekoliko slabšo diagnostično vrednost (7).

Zaradi boljše občutljivosti in specifičnosti svetujejo uporabo magnetne resonance z gadolinijevim kontrastom pred računalniško tomografijo (1).

Etiologija

Med povzročitelji prevladujejo po Gramu pozitivni mikrobi, ki so, glede na podatke naj-novejše metaanalize, povzročitelji v skoraj 2/3 primerov VAI, sledijo po Gramu negativne bakterije (pri slabi tretjini), glive pa VAI povzročajo redko, in sicer le v 1 % primerov. Tabela 2 prikazuje najpogostejše povzročitelje VAI (5).

Tabela 2: Najpogostejši povzročitelji z ventrikulostomijo povezane okužbe možganske tekočine (5).

POVZROČITELJ	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18
Drugi KNS	20
<i>Staphylococcus aureus</i>	15
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
<i>Enterobacter</i> spp.	6
<i>Candida</i> spp.	1
Drugo	25

KNS – koagulazno negativni stafilokoki.

Zdravljenje

Zdravljenje VAI je kompleksno, odvisno od povzročiteljev, rezultatov biokemičnih in slikovnih preiskav in možnosti odstranitve oz. menjave ventrikularne drenaže (VD) (1). Izkustveno antibiotično zdravljenje vključuje kombinacijo visokih odmerkov vankomicina in betalaktama z aktivnostjo proti psevdomonasom (1). Po prejemu izvidov mikrobioloških preiskav preidemo na ustrezno usmerjeno protimikrobno zdravljenje. Odmerki pri normalnem ledvičnem delovanju so navedeni v Tabeli 3.

Tabela 3: Izkustveno antibiotično zdravljenje bolnišnične okužbe osrednjega živčevja.

KOMBINACIJA ZDRAVIL:	
vankomicin – polnilni odmerek 2 g (25 do 35 mg/kg) (teče 15 mg/kg/uro) iv. – vzdrževalni odmerek 1 g (15 mg/kg)/8 do 12 ur iv.	ceftazidim 2 g/8 ur iv. ali cefepim 2 g/8 ur iv. ali meropenem 2 g/8 ur iv.
Ustreznost koncentracije lahko ocenjujemo z minimalno koncentracijo (C-trough) pred 3. ali 4. odmerkom, ki naj bo med 15 do 20 mg/L (11,1 do 14 mmol/L) ali AUC ₂₄ med 400 in 600 mg/L.	V primeru hude alergije na betalaktame aztreonam 2 g/6 do 8 ur iv. ali ciprofloksacin 400 mg /8 do 12 ur iv.

iv. - intravenozno

Dodatno pri večkratno odpornih bakterijah in vstavljenem ZVD svetujejo tudi intratekalno antibiotično zdravljenje (npr. vankomicin, amikacin, gentamicin, kolistin) (1). V seriji 40 primerov meningitisa, povzročenega z *Acinetobacter baumannii*, je bilo 55 % *A. baumannii* odpornih proti karbapenemom, smrtnost pa je bila 49 % (9). Ameriško združenje za infekcijske bolezni (angl. *Infectious Diseases Society of America*) za zdravljenje meningitisa, povzročenega z *A. baumannii*, svetuje velik odmerek meropenema, v primeru suma na odpornost proti karbapenemom pa kombinacijo parenteralnega in intratekalnega kolistina. Aplikacija zadnjega je bila povezana z večjo stopnjo ozdravitve (1, 9).

Za zdravljenje glivnega meningitisa, povzročenega s *Candida* spp., svetujejo kombinacijo liposomalnega amfotericina B s 5-flucitozinom in sestop na flukonazol ob izboljšanju stanja. Vorikonazol je najprimernejši v primeru okužbe z *Aspergillus* spp. (1).

Zaradi nastanka biofilma na umetnem materialu se poleg antibiotične terapije zaradi visoke verjetnosti ponovitve okužbe svetuje tudi menjava VD. Običajno poleg antibiotičnega zdravljenja in odstranitve VD bolnik potrebuje prehodno vstavev ZVD, ki omogoča tudi redno biokemično in mikrobiološko spremljanje likvorja (1).

V primeru okužb NVD se, glede na povzročitelja, svetuje vstavev nove NVD (1):

- tretji dan po odstranitvi, če so povzročitelji KNS ali *Cutibacterium acnes*, brez prepričljivih biokemičnih sprememb v likvorju in negativizaciji kultur;
- 7 dni po odstranitvi, če so povzročitelji KNS, *C. acnes*, z izhodiščnimi nepravilnostmi biokemičnih pokazateljev likvorja; če so kontrolne kužnine še vedno pozitivne, svetujejo ponovno vstavev 7 do 10 dni po negativizaciji kulture likvorja;
- v primeru osamitve *S. aureus* ali po Gramu negativnih bacilov se svetuje ponovna vstavev 10 dni od prve negativne kulture likvorja.

Priporočeno trajanje antibiotične terapije je 10 dni (točka a), 10 do 14 dni (točki b in c), v primeru osamitve po Gramu negativnih bacilov nekateri strokovnjaki svetujejo 21-dnevno zdravljenje. Pri bolnikih s ponavljajočimi se pozitivnimi osamitvami mikrobov iz likvorja svetujejo še 10 do 14 dni antibiotične terapije po prvi negativni kulturi likvorja (1).

V primeru nastanka lokalnih zapletov (možganskega abscesa) se svetuje podaljšano zdravljenje (6 do 8 tednov) in po potrebi dodatno nevrokirurško zdravljenje (1).

Trajanje zdravljenja glivnega meningitisa je dolgotrajno (vsaj 4 do 6 tednov) in ga določimo individualno, glede na klinični potek, kontrolne biokemične, mikrobiološke in slikovne preiskave (1).

Preprečevanje

Za preprečevanje okužb VD se svetuje antibiotična kemoprofilaksa v času vstavitve VD, ki zmanjša tveganje za okužbo za približno polovico (v Cochranovi metaanalizi je bilo razmerje obolevnosti 0,52 (95 % IZ 0,36–0,74) (10). V posameznih raziskavah sta pojavnost okužb zmanjšala tudi: kirurška tehnika (npr. uporaba dvojnih rokavic) in dosledno upoštevanje priporočil za preprečevanje prenosov okužb (1). Ob uporabi z antibiotiki prevlečenih katetrov se VAI pojavlja značilno manj pogosto, predvsem je manj okužb, povzročenih s po Gramu negativnimi bakterijami (5). Rutinske menjave VD se ne priporoča.

OSTALE BOLNIŠNIČNE OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Uporaba globoke možganske stimulacije (angl. *deep brain stimulation*) je obetavna metoda za zdravljenje določenih nevropsihiatričnih motenj in nekaterih nevroloških bolezni (npr. distonije, esencialnega tremorja, obsesivno-kompulzivne motnje). Pojavnost okužbe po posegu je med 0,62 % do 14,3 %. Največkrat se okuži pulzni generator, ob tem najbolj pogosto osamijo *S. aureus*, KNS ali *C. acnes* (1). Zdravljenje je kombinirano: antibiotično in odstranitev okuženega materiala. Podatkov o okužbah intratekalnih infuzijskih črpalk (npr. baklofenske črpalke) je še nekoliko manj, v retrospektivni raziskavi, v katero je bilo vključenih 571 bolnikov, so okužbo dokazali pri 8 %, največkrat lokalno okužbo kože in podkožja, pri 1/3 primerov so ugotavljali tudi meningitis (11).

Pojavnost meningitisa po kraniotomiji je bila v raziskavi Kourbetija s sod. 4,8 %, od tega je 49,7 % bolnikov imelo travmatsko poškodbo možganov kot temeljni vzrok za nevrokirurško obravnavo (12). Zaradi primerljive etiologije okužb priporočajo podobno obravnavo kot pri okužbah VD, tako glede diagnostičnih kriterijev kot tudi izkustvenega antibiotičnega zdravljenja (1). Okužbe po poškodbi glave smo podrobneje obravnavali v drugem prispevku.

SKLEPI

Od 27 do 48 % vseh okužb OŽ ima »bolnišnično etiologijo«, njihov nastanek pa podaljša čas bolnišničnega zdravljenja, poveča stroške zdravljenja ter verjetnost za trajne nevrološke posledice ali celo smrt bolnika. BO OŽ najpogosteje nastanejo kot zaplet nevrokirurških posegov, najpogosteje po vstavitvi ZVD. Zaradi prepletanja s temeljnimi nevrološkimi boleznimi in stanji, zaradi katerih je bil bolnik sprejet v bolnišnico, je klinična slika okužbe OŽ pogosto neznačilna in zabrisana. Pomembno je, da na okužbo pomislimo in nato napravimo hitro diagnostiko in čim prej uvedemo ustrezno zdravljenje, saj imajo

BO OŽ nemalokrat dolgoročne nevrološke posledice. Poleg antibiotičnega zdravljenja je v večini primerov potrebno tudi ustrezno nevrokirurško zdravljenje.

Literatura

1. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld MW, et al. 2017 Infectious diseases society of America's clinical practice guidelines for health-care associated ventriculitis and meningitis. *Clin infect Dis.* 2017; 64: e34–e65.
2. Meyfroid G, Kurtz P, Sonnevile R. Critical care management of infectious meningitis and encephalitis. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 192–201.
3. Tuon FF, Penteado-Filho SR, Amarante D, Andrade MA, Borba LA. Mortality rate in patients with nosocomial *Acinetobacter* meningitis from a Brazilian hospital. *Braz J Infect Dis.* 2010; 14 (5): 437–40.
4. Martin RM, Zimmerman LL, Huynh M, Polage RC. Diagnostic approach to health-care and device-associated central nervous system infections. *Journal of clinical microbiol.* 2018; 56: e00861–18.
5. Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 3.
6. Ippolito M, Giarratano A, Cortegiani A. Healthcare-associated central nervous system infections. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2022; 35 (5): 549–54.
7. Karvouniaris M, Brotis A, Tsiakos K, Palli E, Koulenti D. Current Perspectives on the Diagnosis and Management of Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Infect Drug Resist.* 2022; 15: 697–21.
8. Lenski M, Biczok A, Neufischer K, Tonn JC, Briegel J, Thon N. Significance of cerebrospinal fluid inflammatory markers for diagnosing external ventricular drain-associated ventriculitis in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus.* 2019; 47 (5): E15.
9. Moon C, Kwak YG, Kim BN, Kim ES, Lee CS. Implications of postneurosurgical meningitis caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Chemother.* 2013; 19 (5): 916–9.
10. Ratilal B, Costa J, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2006 (3): CD005365.
11. Wunderlich CA, Krach LE. Gram-negative meningitis and infections in individuals treated with intrathecal baclofen for spasticity: a retrospective study. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48 (6): 450–5.
12. Kouberti IS, Vaskis AF, Ziakas P, Karabestos D, Potolidos E, Christou S, et. al. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis. *J Neurosurg.* 2015; 122: 1113–9.

PROTIMIKROBNA ZDRAVILA IN OKUŽBA OSREDNJEGA ŽIVČEVJA – KAJ IN NA KAKŠEN NAČIN

ANTIMICROBIAL TREATMENT AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS – WHAT AND WHICH ROUTE

Doc. dr. Kristina Nadrah, dr. med, mag. farm.¹

Doc. dr. Tereza Rojko, dr. med.^{1, 2}

E-naslov: kristina.nadrah@kclj.si

E-naslov: tereza.rojko@kclj.si

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: porazdeljevanje antibiotikov, krvno-možganska pregrada, okužbe osrednjega živčevja, intratekalno zdravljenje

Key words: *antibiotic distribution, blood brain barrier, central nervous system infections, intrathecal therapy*

POVZETEK

Krvno-možganska pregrada varuje osrednje živčevje pred endogenimi in eksogenimi snovmi, v primeru okužbe pa predstavlja tudi oviro za prehod protimikrobnih zdravil. Prehod protimikrobnih zdravil prek krvno-možganske pregrade je odvisen tako od starosti bolnika in vnetja krvno-možganske pregrade kot lastnosti protimikrobnega zdravila (velikosti, lipofilnosti in ioniziranosti zdravila, vezave na plazemske beljakovine in afinitete za aktivni transport). Z izbiro protimikrobnih zdravil, ki dobro prehajajo v osrednje živčevje, ali celo s kombinacijo sistemskega zdravljenja z intratekalnim dajanjem protimikrobnih zdravil lahko optimiziramo zdravljenje in izboljšamo izid zdravljenja. Za intratekalno aplikacijo protimikrobnih zdravil se najpogosteje odločamo v primeru zdravljenja bolnišničnih okužb osrednjega živčevja z večkratno odpornimi mikrobi, kadar sistemsko protimikrobno zdravilo na mestu okužbe ne dosega zadostnih koncentracij. Najpogosteje uporabljeni antibiotiki za intratekalno aplikacijo so vankomicin, aminoglikozidi in kolistin, od protiglivnih zdravil pa amfotericin B.

V prispevku prikazujemo temeljne pristope k optimizaciji zdravljenja okužb osrednjega živčevja z uporabo farmakokinetičnih in farmakodinamičnih principov.

Abstract

The blood-brain barrier protects the central nervous system from endogenous and exogenous substances, but in case of infection, it also represents an obstacle for the passage of antimicrobial drugs. The penetration of antimicrobial drugs through the blood-brain barrier

depends on both the age of the patient and the degree of inflammation of the blood-brain barrier, as well as the properties of the antimicrobial agent (size, lipophilicity, ionization of the drug, binding to plasma proteins, and affinity for active transport). By choosing antimicrobials that penetrate well into the central nervous system, or even by combining systemic therapy with intrathecal administration, we can optimize treatment and improve patient outcomes. Intrathecal administration of antimicrobials is most often chosen in case of treatment of central nervous system hospital-acquired infections with multi-resistant microbes, when the systemic antimicrobial drugs do not achieve sufficiently high concentrations at the site of infection. The most commonly used antibiotics for intrathecal administration are vancomycin, aminoglycosides, and colistin, and among antifungals, amphotericin B. We present basic approaches to the optimization of central nervous system infection treatment using pharmacokinetic and pharmacodynamic principles.

UVOD

Okužbe osrednjega živčevja (OŽ) so precejšen klinični izziv, saj je pomembna hitra prepoznavna in čimprejšnje ustrezno zdravljenje. Izbira ustreznega zdravljenja ni odvisna le od občutljivosti najpogostejših povzročiteljev, ampak tudi od lastnosti protimikrobnih učinkovin, da dosežajo terapevtske koncentracije na mestu okužbe. OŽ je s krvno-možgansko pregrado zaščiteno pred številnimi mikrobi, ki sicer ob bakteriemiji lahko povzročajo okužbo številnih organov in tkiv. V primeru, da do okužbe kljub KMP pride, pa KMP pomembno zmanjša prodiranje protimikrobnih zdravil v OŽ, včasih jih celo aktivno izčrpava (1, 2). Za zdravljenje okužb OŽ je treba uporabiti protimikrobne snovi v odmerku, s katerim dosežemo dovolj visoko koncentracijo v likvorju. V primeru okužb, za katere je potrebno zdravljenje s protimikrobnimi zdravili, ki zaradi slabšega prehoda KMP na mestu okužbe ne dosežajo dovolj visoke koncentracije in pri katerih višanje odmerka zaradi toksičnosti protimikrobne učinkovine ni mogoče, lahko optimiziramo zdravljenje in izboljšamo izid bolezni z intratekalno aplikacijo nekaterih protimikrobnih zdravil (3).

PREHAJANJE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL PREKO KMP

KMP je sestavljena iz možganskega žilnega endotelija arahnoidne membrane in epitelijskega horoidnega pleteža, ki skupaj tvorita oviro, sestavljeno iz celic, povezanih s tesnimi stiki in obdanih z lipidnimi sloji (2).

Na prehajanje snovi preko KMP poleg lastnosti protimikrobne učinkovine (velikost molekule, lipofilnost, ioniziranost, vezava na plazemske beljakovine in afiniteta za aktivni transport) vplivata tudi starost bolnika in prisotnost vnetja KMP ob okužbi. Okužba zveča permeabilnost KMP sorazmerno s stopnjo vnetja. Zaradi povišanega intrakranialnega tlaka se pretok likvorja zmanjša. Če je v predelu bazalnih cistern prisoten eksudat, pa je pretok likvorja lahko povsem ustavljen. Antibiotiki se v likvorju ne metabolizirajo, zato je njihov razpolovni čas v likvorju odvisen od prodiranja v in izločanja iz likvorja. Večina antibiotikov doseže najvišjo koncentracijo v likvorju nekaj ur po najvišji koncentraciji v plazmi. Razpolovni čas v likvorju je večinoma daljši kot v plazmi (1, 2).

Delež prehajanja protimikrobnih učinkovin v likvor se večinoma ocenjuje s primerjavo površine pod krivuljo v likvorju in plazmi za posamezno učinkovino. Tak pristop pa

ima tudi omejitve. Podatki iz raziskav na živalih niso vedno prenosljivi na ljudi, saj se prehajanje učinkovin lahko precej razlikuje. Prav tako so podatki iz raziskav pri ljudeh večinoma pridobljeni pri bolnikih, pri katerih je možno pogosto vzorčenje likvorja zaradi prisotnosti npr. zunanje ventrikularne drenaže, kar pa tudi samo po sebi vpliva na pretok likvorja in lahko posledično vpliva na koncentracijo učinkovin (2).

V OŽ dobro prehajajo majhne lipofilne molekule, ki niso vezane na plazemske beljakovine. Visok odstotek vezave na plazemske proteine pomeni, da le majhen delež učinkovine prehaja v OŽ (nevezana učinkovina). Učinkovine prehajajo lipidne membrane le v neionizirani obliki. Likvor pri zdravem človeku ima nekoliko nižji pH (7,3) kot plazma (pH 7,4), v primeru bakterijskega meningitisa pa je pH likvorja celo nižji (pH 7,0 ali manj). Šibke kisline (npr. betalaktami) so pri nižjih pH lahko manj ionizirane v likvorju kot v plazmi, kar lahko poveča prehod iz likvorja nazaj v plazmo. Prav tako je pomemben aktiven transport. KMP ima več transporterjev, ki lahko aktivno črpajo nekatere učinkovine iz likvorja v plazmo, npr. P-glikoprotein (Pgp), ki odstranjuje ivermektin. Nekatere protimikrobne učinkovine lahko tudi povečajo izražanje transportnih proteinov, npr. rifampicin (1).

V primeru meningitisa postane KMP bolj prepustna, saj se odprejo tesni stiki žil, kar je najbolj izraženo na nivoju venul. Zmanjša se tudi hitrost nastajanja in absorpcije likvorja. Provnetni citokini zavirajo delovanje transporterja Pgp. Vsi ti vplivi povečajo koncentracije protimikrobnih učinkovin v OŽ (1, 2).

Pri kritično bolnih se spremeni tudi fiziologija. Volumen porazdelitve hidrofilnih antibiotikov se poveča, sprva se poveča tudi očistek tako hidrofilnih kot tudi lipofilnih učinkovin (pospešen metabolizem zaradi hiperdinamičnega krvnega obtoka in pospešeno odstranjevanje zaradi močno zvišane glomerulne filtracije), kar lahko zniža serumsko koncentracijo protimikrobnih učinkovin. Kasneje pa sta lahko metabolizem in izločanje protimikrobnih učinkovin okrnjena (šokovna jetra in akutna ledvična odpoved), kar lahko zviša serumske koncentracije (4).

Prepustnost KMP je odvisna tudi od starosti – najvišja je pri novorojenčkih, kasneje postopno upade. Pri starostnikih pa se prepustnost KMP postopno spet zviša, vendar ne toliko kot pri novorojenčkih (1).

INTRATEKALNA APLIKACIJA PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL

Za intratekalno (pogostejše intraventrikularno, redko intralumbalno) aplikacijo protimikrobnih zdravil se najpogostejše odločimo v primeru zdravljenja okužb OŽ z večkratno odpornimi mikrobi, za katere nimamo na voljo ustreznega sistemskega protimikrobnega zdravila, s katerim bi na mestu okužbe dosegali dovolj visoke koncentracije. Najpogostejše gre za bolnišnične okužbe OŽ, kot so okužbe zunanje in notranje ventrikularne drenaže s koagulazno negativnimi stafilokoki, proti met icilinu odpornim *Staphylococcus aureus* (MRSA), proti vankomicinu odpornimi enterokoki in proti karbapenemom odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami. Največ izkušenj je z intratekalno aplikacijo vankomicina, aminoglikozidov in kolistina. Zaradi možne neenakomerne porazdelitve protimikrobnega zdravila, apliciranega intratekalno, se intratekalno zdravljenje večinoma kombinira s sistemskim zdravljenjem z isto ali drugo protimikrobno učinkovino z delovanjem proti povzročitelju okužbe OŽ. Najpogostejše

apliciramo protimikrobna zdravila intraventrikularno, saj z intralumbalno aplikacijo zaradi neenakomerne razporeditve ne dosežemo dovolj visoke koncentracije zdravila v ventriklih. Z intraventrikularno aplikacijo pa je ob odsotnosti zapore pretoka likvorja razporeditev protimikrobne učinkovine enakomernjša. Odmerek zdravila je odvisen od ocene velikosti likvorskega prostora in ocene očistka protimikrobnega zdravila iz likvorja. Navadno se priporoča odmerjanje enkrat dnevno. Glede volumna, v katerem naj bo protimikrobno zdravilo raztopljeno, ni natančnih navodil. Nekateri priporočajo odstranitev 5 mL likvorja ter nato aplikacijo protimikrobnega zdravila v istem volumnu. Po aplikaciji se priporoča zapora katetra, čas zapore je odvisen od intrakranialnega tlaka in stanja bolnika (3). V smernicah Ameriškega združenja za infekcijske bolezni IDSA (*angl.* Infectious Diseases Society of America) priporočajo zaporo katetra za 15 do 60 min po aplikaciji terapije (5).

Protimikrobnih zdravil, ki prehajajo KMP in tudi v večjih odmerkih niso toksična ter tako dosegajo dovolj visoko koncentracijo na mestu okužbe OŽ, se za intratekalno aplikacijo ne uporabljajo (3).

PREHAJANJE POSAMEZNIH PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL V OŽ

Protivirusna zdravila

Aciklovir, valciklovir in ganciklovir zmerno prehajajo KMP (Tabela 1). Za famciklovir, foskarnet, letermovir in maribavir ni podatkov o prehajanju KMP. Cidofovir zelo slabo prehaja KMP, v likvorju so koncentracije nezaznavne (1). Ribavirin po nekaterih podatkih dobro prehaja KMP (70 % plazemske koncentracije) (6).

Antibiotiki

V Tabeli 1 so navedeni deleži prehajanja antibiotikov v likvor.

Betalaktami slabo prehajajo preko KMP (običajno pod 15 %), vendar so razmeroma netoksični, zato jih lahko dajemo v visokih odmerkih. Betalaktami, ki se v visokem deležu vežejo na plazemske beljakovine, prehajajo preko KMP slabše (npr. ceftriakson). Protistafilokokni betalaktami (kloksacilin in cefazolin) zelo slabo prehajajo KMP. Cefazolin, pa tudi cefalosporini druge generacije, s standardnim odmerjanjem ne dosegajo zadostnih koncentracij v likvorju za ustrezen terapevtski učinek, razen pri povzročiteljih z zelo nizko minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) (7). V raziskavi eksperimentalnega modela stafilokoknega meningitisa pri zajcih je v likvor prehajalo le 1 do 2 % oksacilina in metecilina. Za doseg terapevtskega učinka je potrebno pogosto dajanje visokih odmerkov (8). Cefalosporini tretje in četrte generacije bolje prehajajo v likvor kot cefalosporini nižjih generacij. Večinoma v likvorju dosegajo terapevtske koncentracije, čeprav so koncentracije lahko prenizke v primeru bolj odpornih povzročiteljev z zvišano MIK (1, 7). Za novejša cefalosporina je podatkov malo. Za ceftarolin so poročali, da prehaja v likvor v 9 % (9), ceftolozan v 20 % (10) in cefiderokol v 60 % (11).

Aztreonam, imipenem in meropenem dosegajo v likvorju terapevtske koncentracije. Za ertapenem je malo podatkov o prehajanju v likvor. V prikazu kliničnega primera so izmerili, da v likvor prehaja 2,4 % ertapenema pri nevnetih meningah ter 7,1 % pri vnetih meningah (12).

Inhibitorji betalaktamaz prehajajo KMP slabo, zato običajno ni mogoče doseči terapevtskih koncentracij v likvorju. Opisani pa so primeri uspešnega zdravljenja meningitisa, povzročenega z *Acinetobacter baumannii*, z ampicilinom/sulbaktamom (odmerek sulbaktama 4 g/dan) (1, 2).

Betalaktami imajo tudi nevrotoksične neželene učinke, ki se med posameznimi vrstami betalaktamov razlikujejo. Kažejo se kot delirij ali epileptični krči. Med betalaktami, ki jih uporabljamo pri kritično bolnih, imata višji epileptogeni potencial od penicilina (penicilin G 1,0) cefazolin (2,94) in cefepim (1,6), nekoliko nižji imipenem (0,71), še nižji pa meropenem (0,16), ampicilin (0,21), ceftazidim (0,17), ceftriakson (0,12) in cefotaksim (0,088) (3). Betalaktamov tudi nikoli ne apliciramo intratekalno, saj bi to sprožilo epileptične krče ali celo epileptični status (1).

Aminoglikozidi so hidrofilni in enako kot betalaktami slabo prehajajo preko KMP, vendar jih zaradi nefro- in ototoksičnosti ne moremo dajati v višjih odmerkih. Gentamicin, tobramicin, netilmicin in amikacin se lahko dajejo intratekalno. V posameznih primerih so poročali o neželenih učinkih, kot so epileptični krči, reverzibilna izguba sluha, aseptični meningitis, boleči radikulitis (le po intralumbalni aplikaciji) in eozinofilna pleocitoza (1, 3).

Fluorokinoloni dobro prehajajo skozi KMP, vendar je najvišji odmerek prav tako omejen z njihovo toksičnostjo, vključno z nevrotoksičnostjo (1, 2).

Makrolidni antibiotiki so zelo lipofilni in dobro prehajajo KMP, vendar jih iz likvorja izčrpava Pgp, zato so koncentracije v likvorju nizke. Za zdravljenje meningitisa se običajno ne uporabljajo. V razredu **tetraciklinov** je največ podatkov za doksiciklin, ki dobro prehaja KMP (okoli 20 %) (1). Za tigeciklin je podatkov manj, KMP prehaja slabše kot doksiciklin, ocena za prehod preko KMP znaša okrog 11 %. V nekaj primerih so poročali o uspešnem zdravljenju okužb OŽ s kombinacijo intratekalne in sistemske aplikacije tigeciklina (3). **Rifampicin** je velika in zelo lipofilna molekula, ki zmerno prehaja KMP. V visokem odstotku se veže na plazemske beljakovine (80 %) (1).

Trimetoprim, sulfametoksazol in sulfadiazin so majhne lipofilne molekule, ki dobro prehajajo v OŽ. Za zdravljenje okužb OŽ so potrebni veliki odmerki (1, 13).

Glikopeptidi so velike hidrofilne molekule, zato slabo prehajajo KMP. Teikoplanin se v visokem odstotku veže na plazemske beljakovine (90 %), vankomicin pa manj (< 50 %), zato se za zdravljenje meningitisa uporablja le vankomicin v visokem odmerku (1). Poleg aminoglikozidov in kolistina je vankomicin eden izmed najpogostejših antibiotikov, ki se uporablja intratekalno. Ob intratekalni aplikaciji vankomicina so o neželenih učinkih poročali zelo redko, velike koncentracije intraventrikularnega teikoplanina pa so se pri poskusih na miškah izkazali za prokonvulzivne. Zdravljenje z intratekalnim teikoplaninom se tako priporoča le v redkih primerih okužbe z bakterijami, odpornimi proti vankomicinu in občutljivimi za teikoplanin (npr. enterokoki odporni proti vankomicinu zaradi prisotnosti gena VanB) (3).

Daptomicin zelo slabo prehaja KMP, vendar ga lahko dajemo tudi intratekalno (Tabela 2). Prav tako lahko dajemo intratekalno **kolistin**, ki prav tako slabo prehaja skozi KMP. O toksičnosti, povezani z intratekalno aplikacijo polimiksinov, so poročali pri 17 od 60 bolnikov, najpogosteje je šlo za meningealno draženje (12 primerov) (3, 14). **Linezolid** je amfifilna molekula, ki zelo dobro prehaja KMP. Prav tako KMP dobro prehaja **metro-**

nidazol, ki se ga uporablja v kombinacijah za zdravljenje možganskih abscesov. **Klindamicin** se v veliki meri veže na plazemske beljakovine in le slabo prehaja KMP (1).

Fosfomicin je majhna hidrofilna molekula, ki prehaja KMP bolje kot betalaktami, predvsem po intravenski aplikaciji. Opisani so primeri zdravljenja meningitisov z večkratno odpornimi bakterijami (1, 15).

Med **antituberkuloznimi učinkovinami** prek KMP zelo dobro prehajajo pirazinamid, izoniazid in etionamid. Po drugi strani pa etambutol ne prehaja KMP v zadostni meri za dosego terapevtskega učinka (1).

Tabela 1. Prehajanje protimikrobnih zdravil v likvor (1, 10, 16, 17).

	RAZMERJE LIKVOR/SERUM	
	NEVNETE MENINGE	VNETE MENINGE
Antibiotiki		
Penicilin	0,02	0,2
Kloksacilin	0,0087	
Klavulanska kislina	0,037	0,084
Tazobaktam	0,106	
Cefotaksim	0,12	0,04; 0,17
Ceftriakson	0,007	
Ceftazidim	0,057	
Cefepim		0,103
Ceftolozan		0,2
Ceftarolin		0,09; 0,024–0,076
Cefiderokol		0,6
Imipenem		0,14
Meropenem	0,047; 0,21; 0,25	0,39
Ertapenem	0,024	0,071
Aminoglikozidi	0,2	
Ciprofloksacin	0,24; 0,43	0,92
Kolistin		0,05
Levofloksacin	0,71	
Moksifloksacin	0,46	0,79
Klaritromicin		0,18
Doksiciklin	0,2	0,2
Fosfomicin iv.	0,18	
Linezolid	0,9	
Metronidazol		0,87
Rifampin	0,22	

	RAZMERJE LIKVOR/SERUM	
	NEVNETE MENINGE	VNETE MENINGE
Trimetoprim	0,18	0,42–0,51
Sulfametoksazol	0,12	0,24–0,3
Sulfadiazin	0,27–0,33	
Vankomicin	0,18; 0,14	0,3
Izoniazid		0,86
Protivirusna zdravila		
Aciklovir		0,25–0,7
Ganciklovir		0,24–0,67
Foskarnet	0,27; 0,43	0,23; 0,66
Antimikotiki		
Flucitozin		0,74
Flukonazol		0,86
Vorikonazol		0,46
Antiparazitiki		
Albendazol	0,38; 0,43	
Prazikvantel	0,24	

Antimikotiki

Amfotericin B je velika lipofilna molekula, ki zaradi velikosti zelo slabo prehaja KMP (v raziskavah na živalih so izmerili koncentracijo v likvorju manj kot 1 % serumske). Liposomalni amfotericin B ima manj toksičnih učinkov, zato lahko dajemo višje odmerke, vendar je tudi koncentracija v likvorju pod 1 %. Kljub temu pa je veliko podatkov iz kliničnih raziskav in prikazov primerov, v katerih so uspešno ozdravili glivne okužbe OŽ z liposomalnim amfotericinom B, kljub na videz subterapevtskim koncentracijam v likvorju. V raziskavah na živalih so bile koncentracije amfotericina B višje v možganskem tkivu, kar pojasni dober klinični učinek, kljub nizkim koncentracijam v likvorju. Tako amfotericin B deoksiholat kot liposomalni amfotericin B se lahko aplicirata tudi intratekalno (1, 18, 19), pri čemer naj bi imel liposomalni amfotericin B manj neželenih učinkov, vendar je podatkov malo (3).

Flucitozin zelo dobro prehaja v likvor, kjer dosega skoraj tri četrtine plazemske koncentracije. Ehinokandini so zelo velike molekule, ki praktično ne prehajajo KMP (1), opisanih je nekaj primerov uspešnega zdravljenja z aplikacijo kaspofungina intratekalno v kombinaciji s sistemskim antimikotikom (3). Prehajanje azolov v OŽ se med posameznimi predstavniki razlikuje. KMP dobro prehajata flukonazol in vorikonazol, medtem ko so koncentracije posakonazola in itraconazola v likvorju nizke. Za izavukonazol je podatkov malo, v raziskavah na podganah pa so bile koncentracije v možganskem tkivu višje kot v plazmi (1, 16, 20, 21).

Tabela 2. Priporočeni odmerki protimikrobnih zdravil za intratekalno aplikacijo in poročani neželeni učinki (1, 3).

PROTIMIKROBNA UČINKOVINA	ODMEREK	INTERVAL (h)	NEŽELENI UČINKI
Gentamicin	4–10 mg	24	Prehodna izguba sluha, epileptični napadi, aseptični meningitis, likvorska eozinofilija, radikulitis
Tobramicin	5–10 mg	24	Podobno kot gentamicin
Amikacin	30 mg	24	Podobno kot gentamicin
Streptomycin	1 mg	12– 48	Prehodna izguba sluha, epileptični napadi, radikulitis, transversni mielitis, paraplegija
Vankomicin	10–20 mg	24	Pleocitoza, glavobol, slabost, "sindrom rdečega moža", možna prehodna izguba sluha in ataksija
Teikoplanin	5–20 mg	24	Glavobol, izpuščaj, prehodna pleocitoza
Tigeciklin	1–10 mg	24	Malo podatkov, o neželenih učinkih niso poročali
Kolistin	125.000 IU (10 mg)*	24	Meningitis, ob visokih odmerkih epileptični napadi, izguba apetita, agitacija, eozinofilija, edem, intraventrikularna krvavitev, albuminurija
Daptomicin	5–10 mg	72	Vročina
Amfotericin B (AmB)	0,1–0,5 mg	24	Tinitus, vročina ± mrzlica, slabost, bruhanje, fotofobija, dvojni vid, encefalopatija, Parkinsonov sindrom, arahnoiditis
Liposomalni AmB	1 mg	24	Malo podatkov
Kasprofungin	5–10 mg	24	Slabost, glavobol

* V EU se kolistin odmerja v mednarodnih enotah natrijevega kolistimetata, v ZDA pa se odmerja v mg kolistin baze.

Antiparazitiki

Pirimetamin zmerno prehaja KMP, čeprav se v visokem odstotku veže na plazemske beljakovine. Albendazol se v jetrih metabolizira v aktiven metabolit albendazol sulfoksid, ki zelo dobro prehaja KMP. Prazikvantel slabše prehaja KMP, za atovakon pa ni podatkov. Ivermektin Pgp uspešno izčrpa iz likvorja, zato so koncentracije v OŽ nizke (1).

ZAKLJUČEK

Optimalna izbira, odmerek in način aplikacije protimikrobnih zdravil pri zdravljenju okužb OŽ ključno vplivajo na izid okužbe. Predvsem za bolnišnične okužbe z večkratno odpornimi bakterijami je pomembno poznavanje možnosti intratekalnega zdravljenja okužbe OŽ, navadno v kombinaciji s sistemsko terapijo. Neželeni učinki tovrstnega zdravljenja glede na doslej znane maloštevilne podatke niso pogosti, vendar je treba dobro spremljanje bolnika, saj lahko neželene učinke pri prizadetem bolniku hitro spregledamo.

Literatura

1. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23 (4): 858–83.
2. Tattevin P, Solomon T, Brouwer MC. Understanding central nervous system efficacy of antimicrobials. *Intensive Care Med.* 2019; 45 (1): 93–6.
3. Nau R, Blei C, Eiffert H. Intrathecal Antibacterial and Antifungal Therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33 (3): e00190–19.
4. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *The Lancet Infectious Diseases.* 2014; 14 (6): 498–509.
5. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis*. *Clinical Infectious Diseases.* 2017; 64 (6): e34–65.
6. Connor E, Morrison S, Lane J, Oleske J, Sonke RL, Connor J. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of systemic ribavirin in children with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37 (3): 532–9.
7. Haddad N, Carr M, Balian S, Lannin J, Kim Y, Toth C, et al. The Blood–Brain Barrier and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Optimization of Antibiotics for the Treatment of Central Nervous System Infections in Adults. *Antibiotics.* 2022; 11 (12): 1843.
8. Smith J. Isoxazolyl Penicillins: Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, and Flucloxacillin. In: Grayson ML, editor. *Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs.* Seventh edition. Boca Raton: CRC Press; 2017.
9. Helfer VE, Zavascki AP, Zeitlinger M, De Araújo BV, Dalla Costa T. Population Pharmacokinetic Modeling and Probability of Target Attainment of Ceftaroline in Brain and Soft Tissues. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 66 (9): e00741–22.
10. Sime FB, Lassig-Smith M, Starr T, Stuart J, Pandey S, Parker SL, et al. Cerebrospinal Fluid Penetration of Ceftolozane-Tazobactam in Critically Ill Patients with an Indwelling External Ventricular Drain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 65 (1): e01698–20.
11. Kufel WD, Abouelhassan Y, Steele JM, Gutierrez RL, Perwez T, Bourdages G, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of cefiderocol during successful treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2022; 77 (10): 2737–41.
12. Shah S, McManus D, Topal JE. Successful Use of Ertapenem for the Treatment of *Enterobacter cloacae* Complex Infection of the Central Nervous System (CNS). *Case Reports in Infectious Diseases.* 2019; 2019: 1–4.
13. Trubiano JA, Grayson ML. Trimethoprim and Trimethoprim-Sulfamethoxazole (Cotrimoxazole). In: Grayson ML, editor. *Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs.* Seventh edition. Boca Raton: CRC Press; 2017.
14. Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2007; 29 (1): 9–25.
15. Fridmodt-Møller N. Fosfomycin. In: Grayson ML, editor. *Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs.* Seventh edition. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 1428–42.
16. Ananda-Rajah MR, Chang CC, Slavin MA. Isavuconazole. In: Grayson ML, editor. *Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs.* Seventh edition. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 3029–38.
17. Markantonis SL, Markou N, Foustieri M, Sakellaridis N, Karatzas S, Alamanos I, et al. Penetration of Colistin into Cerebrospinal Fluid. *AAC.* 2009; 53 (11): 4907–10.
18. Macesic N, Stone NRH, Wingard JR. Liposomal Amphotericin B. In: Grayson ML, editor. *Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs.* Seventh edition. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 2773–89.
19. Stone NRH, Bicanic T. Amphotericin B Deoxycholate. In: Grayson ML, editor. *Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs.* Seventh edition. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 2724–72.
20. Neely M, Neofytos D. Voriconazole. In: Grayson ML, editor. *Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs.* Seventh edition. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 2992–3012.
21. Chen SCA, Sorrell TC. Fluconazole. In: Grayson ML, editor. *Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs.* Seventh edition. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 2920–52.

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA PRI OKUŽBAH OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS IMAGING

Prof. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med.
Cene Jerele, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

IZVLEČEK

Ob okužbah osrednjega živčevja sta za ugoden izid bolezni nujna zgodnja diagnoza in ustrezno zdravljenje. Ker gre pogosto za okužbe znotraj zaprtih kostnih struktur, so možnosti za odvzem tkivnih vzorcev omejene. Slikovno diagnostične metode so ključnega pomena pri odkrivanju bolezni in postavitvi diagnoze. Za začetno oceno se najpogosteje uporablja magnetnoresonančno (MR) slikanje, za natančnejšo opredelitev pa se uporabljajo funkcionalne in molekularne slikovno preiskovalne metode. Zaradi velikega števila povzročiteljev in diagnostičnih možnosti je postavitve pravilne diagnoze za radiologa pogosto težavna.

Ta članek bo radiologom omogočil, da na podlagi slikovno diagnostičnih najdb hitro in učinkovito postavijo pravilno diagnozo. V ta namen so patološke spremembe, glede na svoj videz na slikovno diagnostičnih preiskavah, razvrščene v štiri kategorije: spremembe z robno ojačitvijo, spremembe v predelu bazalnih ganglijev, patološke spremembe sive in patološke spremembe bele možganovine. Znotraj vsake od glavnih skupin so predstavljene najverjetnejše diferencialne diagnoze, ki jih natančneje opredelimo s pomočjo naprednih slikovnih tehnik (difuzijsko poudarjeno slikanje, MR spektroskopija, susceptibilno poudarjeno MR slikanje in perfuzijsko slikanje). Poenostavljen diagnostični pristop k okužbam osrednjega živčevja bo radiologom omogočil zožiti nabor možnih diferencialnih diagnoz in predlagati točnejšo diagnozo.

UVOD

Okužbe osrednjega živčevja (OŽ) so potencialno življenjsko nevarna obolenja z visoko stopnjo smrtnosti in trajnih okvar. Kljub velikemu napredku na področju preventive in zdravljenja ostajajo resen zdravstveni problem. V zadnjih letih je število okužb OŽ poraslo. Vzrok za to so številne selitve ljudi, na drugi strani pa vse večja odpornost povzročiteljev proti standardnemu zdravljenju (1). K resnosti problema pripomore tudi naraščajoča pojavnost humanega virusa imunske pomanjkljivosti (HIV) in drugih vzrokov za imunske pomanjkljivosti (2).

Ob zgodnji diagnozi so številne okužbe OŽ ozdravljive, zato je hitra in natančna ugotovitev povzročitelja ključna za dober izid bolezni.

Ob prizadetosti OŽ so možnosti za diagnostiko z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (ABTI) in klasično biopsijo omejene. Slikovno preiskovalne metode imajo velik pomen tako pri postavitvi diagnoze in načrtovanju zdravljenja kot tudi pri spremljanju učinkovitosti zdravljenja (3). Najuporabnejša slikovna preiskava je magnetna resonanca (MR), saj je visoko občutljiva in specifična za določanje tako parenhimskih kot tudi meningealnih sprememb (4). Kljub temu pa ima MR nekatere pomanjkljivosti, kot je na primer podoben videz različnih sprememb na nativni MR in MR s kontrastom. V takih primerih se uporabljajo funkcionalne in molekularne MR preiskave. Difuzijsko obteženo MR slikanje, perfuzijsko poudarjeno MR slikanje, MR spektroskopija in druge metode podajo dodatne informacije o spremembah in pomagajo zožiti diferencialno diagnostiko. Vendar pa je zaradi velikega števila različnih preiskav in tehnik, ki so na voljo, hitra in učinkovita diagnoza za radiologa pogosto težavna.

Namen tega članka je predstaviti poenostavljen diagnostični pristop k okužbam OŽ, ki temelji na delitvi sprememb v štiri glavne skupine: spremembe z robno ojačitvijo, spremembe v predelu bazalnih ganglijev, patološke spremembe sive in patološke spremembe bele možganovine. Znotraj vsake od skupin so podrobneje predstavljeni najpogostejši povzročitelji in uporabnost specifičnih slikovnih tehnik pri posameznih najdbah. Tak pristop bo radiologom omogočil hitreje in učinkoviteje oblikovati ožji najbor diferencialnih diagnoz.

SLIKOVNO PREISKOVALNE METODE V DIAGNOSTIKI OKUŽB OŽ

Najprimernejša slikovna preiskava za obravnavo pacientov z okužbo OŽ je MR, vendar je pri pripravi izvida treba upoštevati tudi pacientovo starost, družbenoekonomski položaj, epidemiološke okoliščine, imunski status in druge klinične podatke (5). MR se uporablja kot pomoč za potrditev prisotnosti okužbe, odkrivanje izvora okužbe in določanje verjetnega povzročitelja. MR je prav tako ključna za spremljanje učinkovitosti zdravljenja. Vsak preiskovalni protokol mora vsebovati temeljne sekvence na vseh treh ravneh: T1 in T2 poudarjene sekvence, sekvenco s supresijo likvorja (FLAIR) in T1 sekvenco z dodatkom paramagnetnega kontrastnega sredstva (1). Funkcionalne slikovno preiskovalne metode se izvedejo v primeru dodatnih kliničnih indikacij. Najpomembnejše tehnike so difuzijsko poudarjeno slikanje z navideznim difuzijskim koeficientom (ADC), susceptibilno poudarjeno MR slikanje, perfuzijsko poudarjeno MR slikanje in MR spektroskopija.

1. FLAIR

Slikanje s supresijo tekočin (FLAIR) uporablja inverzijski povratni impulz po inverzijskem času za izničenje visokega signala likvorja. Ta metoda je še posebej občutljiva za zaznavanje sprememb v možganovini in edema.

V zadnjih letih se FLAIR uporablja v kombinaciji z *impulzi za nasičenje maščobe* in kontrastnim sredstvom. To zagotavlja visoko občutljivost za meningealne in leptomeningealne spremembe ter tekočinske kolekcije (večinoma subduralni empiem), ki jih najdemo v sklopu meningitisov različnih etiologij (6–8). Sekvenca FLAIR z dodatkom gadolinijevega kontrastnega sredstva naj bi imela enako občutljivost in celo višjo specifičnost za odkrivanje leptomeningitisa kot T1 poudarjena MR (8). FLAIR se uporablja tudi za diagnozo infektivnega meningitisa.

2. Difuzijsko poudarjeno slikanje (DWI)

Difuzijsko slikanje nam omogoča analizo gibanja molekul vode v možganskem tkivu. S tem pridobimo edinstvene informacije o okužbah OŽ (10).

DWI ima visoko specifičnost (skoraj 100 %) pri določanju bakterijskega možganskega abscesa. S to preiskavo uspešno razlikujemo možganske abscese od cističnih tumorjev (10–12). DWI se uporablja tudi za preverjanje uspešnosti zdravljenja, ko bolnike zdravimo le z antibiotikom in ne s kirurško drenažo. Glede na razporeditveni vzorec sprememb na DWI uspešno razlikujemo med okužbami tuberkulozne, glivne in virusne etiologije (10, 13, 14). DWI je pomembno tudi pri diagnosticiranju progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) pri osebah s HIV/aidsom (1).

3. Poudarjeno MR slikanje (SWI)

Poudarjeno MR slikanje ima visoko občutljivost pri zaznavanju razgradnih produktov hemoglobina. S pomočjo SWI uspešno razlikujemo med nekrotično novotvorbo, abscesom in glivičnimi okužbami (15). Poleg tega na SWI brez težav opazimo mikrokrvavitve v predelu skorje, ki so značilne za okužbe, kot je herpetični encefalitis (4, 16).

4. Magnetnoresonančna spektroskopija (MRS)

Spektroskopija je metoda za neinvazivno oceno metaboličnih pogojev normalnih in patoloških tkiv (1). Poleg okužb s to metodo določamo tudi številne druge bolezni OŽ.

Pri spremembah z robno ojačitvijo lahko s pomočjo MRS ločujemo med infektivnimi in neinfektivnimi vzroki, pri čemer včasih lahko dobimo celo informacije o najverjetnejšem povzročitelju (17–19).

5. Perfuzijsko poudarjeno slikanje

Tehnika PWI omogoča funkcionalno in hemodinamsko oceno možganskega obtoka, vključno s kapilarno mrežo, stanjem krvno-možganske pregrade in prisotnostjo angiogeneze (22).

PWI je še posebej uporabna za razlikovanje med možganskim abscesom in tumorjem OŽ. Številni avtorji so potrdili tudi uporabnost PWI za razlikovanje med toksoplazmozo in primarnim možganskim limfomom pri osebah s HIV/aidsom (24).

DELITEV OKUŽB OŽ

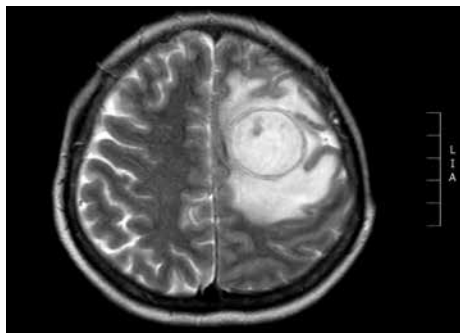
Glede na videz na T1 poudarjenem, T2 poudarjenem in kontrastnem MR slikanju lahko večino okužb OŽ razdelimo v štiri večje skupine: spremembe z robno ojačitvijo, spremembe v predelu bazalnih ganglijev, patološke spremembe sive in patološke spremembe bele možganovine.

1. Spremembe z robno ojačitvijo

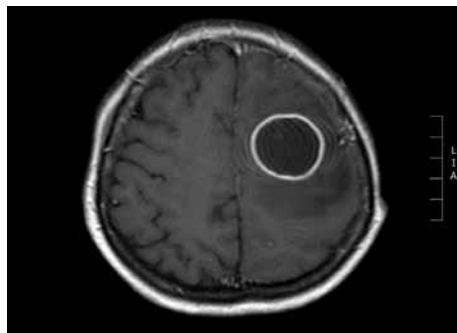
Spremembe z robno ojačitvijo so precej pogosta najdba v slikovni diagnostiki OŽ. Diferencialna diagnoza je široka in vključuje okužbe, novotvorbe, demielinizacijske bolezni in žilne bolezni. V večini primerov je potrebno razlikovanje med okužbo in novotvorbo OŽ.

Gnojni absces je žariščna parenhimska okužba s središčno gnojno kolekcijo, ki jo obkroža kapsula (16, 25). Abscesi se značilno pojavljajo v frontalnem, temporalnem ali parietalnem režnju na meji med sivo in belo možganovino, lahko pa tudi v beli možganovini (3). Na nativ-

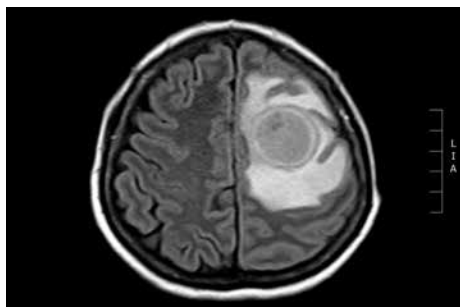
nem MR slikanju ima nekrotično jedro dobro omejenega abscesa hipointenziven signal na T1 poudarjeni sekvenci in hiperintenziven signal na T2 poudarjeni sekvenci (slika 1a). Značilna tanka, gladka kapsula je izo- ali rahlo hiperintenzivna na T1 poudarjeni MR, hipointenzivna na T2 poudarjeni MR in se po dodatku kontrasta intenzivno obarva (slika 1b). V nasprotju z abscesom pa novotvorbe po dodatku kontrasta kažejo debelo nodularno robno ojačitev. Kapsula gnojnih abscesov je navadno debelejša na lateralnem delu abscesa, saj je tam prekrvljenost boljša. Obratno pa je kapsula novotvorb debelejša na medialnem delu spremembe. Abscesi so tipično obkroženi s širokim pasom T2 hiperintenzivnega okolnega edema (slika 1c) (26). V nasprotju z nekrotičnimi novotvorbami imajo abscesi pogosto tudi satelitne spremembe (2).



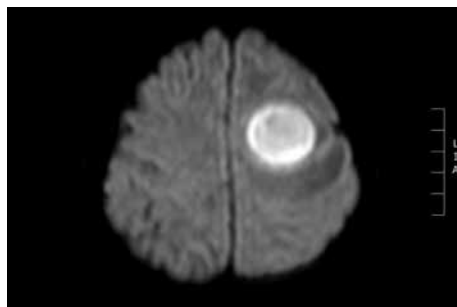
Slika 1a. Možganski absces s hiperintenzivnim jedrom in hipointenzivno kapsulo na T2 poudarjeni MR.



Slika 1b. Možganski absces z robno ojačitvijo po dodatku kontrastnega sredstva.



Slika 1c. Obsežno območje okolnega edema možganovine, vidnega na FLAIR.



Slika 1d. Hiperintenzivno »kot žarnica svetlo« območje na DWI, ki kaže omejeno difuzijo v možganskem abscesu.

Za razlikovanje med abscesi in novotvorbami je najzanesljivejša difuzijsko poudarjena MR (27). Gnojni abscesi kažejo izrazito omejeno difuzijo zaradi visoke vsebnosti gnoja. Posledično se te spremembe kažejo kot hiperintenzivne na DWI (znane pod izrazom »kot žarnica svetla« območja) (slika 1d) in imajo nizke vrednosti navideznega difuzijskega koeficienta (*apparent diffusion coefficient* – ADC). Na drugi strani pa nekrotični ali cistični tumorji na DWI in ADC kažejo nizko do srednje omejeno difuzijo.

Na MR spektroskopiji abscesi kažejo aminokislinski vrh pri 0,9 delca na milijon (*ppm*), kar predstavlja vsebnost valina, levcina in izolevcina. Prisotnost sukcinata (2,4 ppm) in acetata (1,92 ppm) kaže na anaerobne organizme (28). Ob okužbi so vrednosti normalno prisotnih možganskih metabolitov (NAA, holin, kreatinin) močno zmanjšane, medtem ko je za nekrotično novotvorbo značilno zvišano razmerje holin/kreatinin nad 2,5 (3). Prisotnost neprekinjenega, gladkega hipointenzivnega obroča na SWI je značilnejša za absces kot za novotvorbo (29).

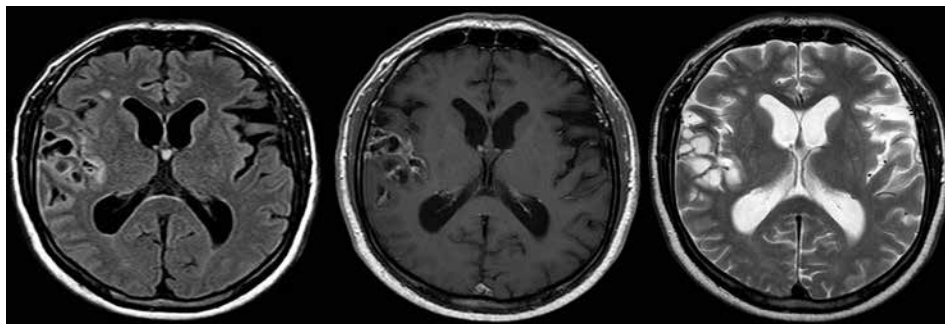
Kljub svoji pogostosti pa piogene bakterije niso edini organizmi, ki povzročajo možganske abscese. Spremembe z robno ojačitvijo lahko kažejo tudi nekatere druge bakterije, glive in paraziti, ki so predstavljeni v Tabeli 1. Opisane značilnosti niso patognomonične, zato se lahko uporabljajo zgolj kot pomoč pri diferencialni diagnostiki.

Tabela 1. Spremembe z robno ojačitvijo pri različnih povzročiteljih.

TIP SPREMEMBE			NATIVNA MR	DWI/ADC	MRS	DRUGO
Bakterijska	Tuberkuloza	Nekazeozni tuberkulom	T2: hipointenzivno; T1: izo-/hiperintenzivno; FLAIR: hiperintenzivno; robna ojačitev s kontrastom	+/- omejena difuzija	Lipidni vrhovi; znižanje NAA in kreatinina	
		Trdni kazeozni tuberkulom	T2: hipointenzivno; T1: izo-/hipointenzivno; T2 stene: hiperintenzivno; periferna robna ojačitev	Brez omejene difuzije	Lipidni vrhovi; znižanje NAA in kreatinina	Brez sprememb na SWI
		Cistično kazeozni tuberkulom	T2: hiperintenzivno; T1: hipointenzivno; T2 stene: hipointenzivno; periferna ojačitev	Omejena difuzija	Lipidni vrhovi; znižanje NAA in kreatinina	
		Tuberkulozni absces	T2: hiperintenzivno; T1: hipointenzivno; periferna robna ojačitev	Omejena difuzija	Lipidni vrhovi; znižanje aminokislin, laktata in sukcinata	
Parazitska	Toksoplazmoza		T2: različna intenzivnost; T1: hipointenzivno; gladka robna ojačitev po dodatku kontrasta	Pospešena difuzija	Lipidni vrhovi; povišan laktat	Lahko prisotni asimetrični znaki tarč; zmanjšan relativni krvni volumen
	Nevrocisticerkoza (Slika 2)		Izointenzivno z likvorjem na T1 in T2; tanka robna ojačitev; kalcifikacije v poznih fazah	Pospešena difuzija	Aminokisline; laktat; lipidi; trehaloza	Na SWI v popolnoma kalcificirani spremembi viden skoleks

TIP SPREMEMBE		NATIVNA MR	DWI/ADC	MRS	DRUGO
Glivna	Aspergiloza	Raznovrsten signal na T2 in T1 poudarjeni MR; valovita ovojnica	Omejena difuzija	Aminokisliline; laktat; lipidi; trehaloza	Prizadetost žilja z anevrizmami na MRA; možne spremembe na SWI

Okrajšave: T1 – T1 poudarjena MR; T2 – T2 poudarjena MR; NAA – N-acetilaspargat; SWI – susceptibilno poudarjena MR; MRA – magnetnoresonančna angiografija.

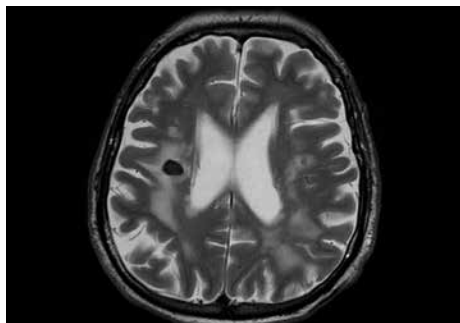


Slika 2. Nevrocisticerkoza, od leve proti desni prikazana na CT, T1 poudarjeni MR in T2 poudarjeni MR.

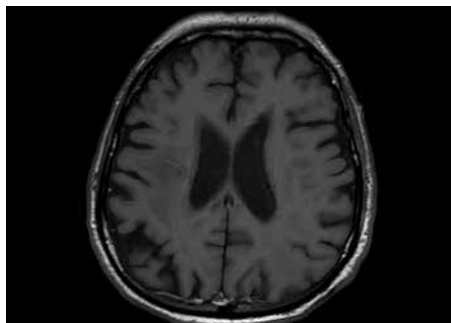
2. Spremembe v predelu bazalnih ganglijev

Bazalni gangliji so prizadeti v sklopu številnih bolezni OŽ. Glavne diferencialne diagnoze so toksoplazmoza, kriptokokoza in primarni limfom OŽ. Pri obravnavi je treba upoštevati pacientovo anamnezo in imunski status.

Toksoplazmoza je namreč tesno povezana z imunsko pomanjkljivostjo in je najpogostejša oportunistična okužba OŽ pacientov z aidsom. Povzroča jo *Toxoplasma gondii*, ki je obvezni znotrajcelični zajedalec. Spremembe se največkrat nahajajo v bazalnih ganglijih, talamusu in na kortikomedularnih spojih (4). Na nativnem CT slikanju so spremembe navadno številne in hipodenzne s centralno nekrozo.

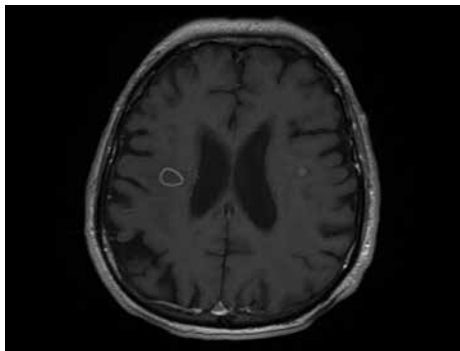


Slika 3a. Hipointenzivna sprememba v sklopu toksoplazmoze na T2 poudarjeni MR.

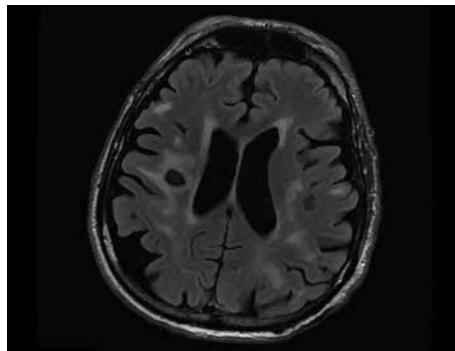


Slika 3b. Hipointenzivna sprememba v sklopu toksoplazmoze na T1 poudarjeni MR.

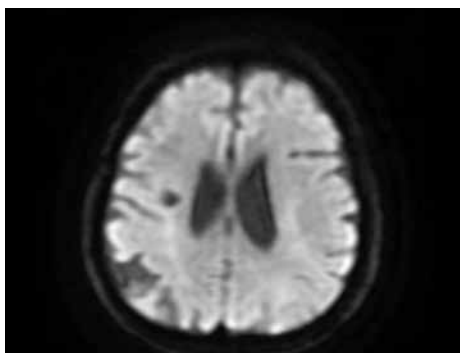
Na MR se toksoplazmoza kaže kot spremembe različnih intenzivnosti, od T2 hiperintenzivnih do T2 izo- in hipointenzivnih (slika 3a). Na T1 poudarjeni MR so te spremembe hipointenzivne (slika 3b). Ovojnica je na CT slikanju razmeroma hiperdenzna, na s kontrastom okrepljeni T1 MR hiperintenzivna (slika 3c) in na T2 poudarjeni MR hipointenzivna. Za toksoplazmozo je značilen edinstven »znak asimetrične tarče«, ki pa ima kljub visoki specifičnosti razmeroma nizko občutljivost, saj je viden le v okoli 30 % primerov (31). V okolici sprememb je navadno širok pas možganskega edema (slika 3d).



Slika 3c. Toksoplazmoza z robno okrepitevijo na T1 poudarjeni MR po dodatku kontrastnega sredstva.



Slika 3d. Okolni edem ob spremembi v sklopu toksoplazmoze, viden na FLAIR.



Slika 3e. Z DWI prikazana pospešena difuzija vodnih molekul v sklopu toksoplazmoze.

DWI pogosto kaže zvišano difuzijo in zvišan ADC v centru spremembe, najverjetneje zaradi nizke viskoznosti vsebine spremembe (slika 3e). Periferni deli zaradi krvavitev največkrat kažejo omejeno difuzijo (32). V približno 30 % primerov je vidno difuzno zmanjšanje možganskega krvnega volumna, ki je verjetno posledica sprememb v sklopu okužbe s HIV (33). Na MRS spremembe kažeta izrazit lipidni vrh in zvišanje nivoja laktata. Vrednosti ostalih metabolitov so znižane (28).

Ko pri osebah s HIV najdemo več sprememb z robno ojačitvijo, je najverjetnejša diagnoza primarni limfom OŽ (slika 4a). Ta največkrat raste subependimalno in zajema korpus

Med toksoplazmozo OŽ in limfomom pa lahko ločimo tudi s pomočjo enofotonske emisijske računalniške tomografije (*single photon emission computerized tomography – SPECT*) s talijem 201 (35). Za limfome je namreč značilen večji privzem talija 201, kar lahko vidimo kot kontrastno ojačitev na CT ali MR. Obratno pa pri pacientih s toksoplazmozo kontrastne ojačitve ne vidimo. Pri razlikovanju se uporablja tudi PET-CT s fluorodeoksiglukozo (*FDG-PET CT*).

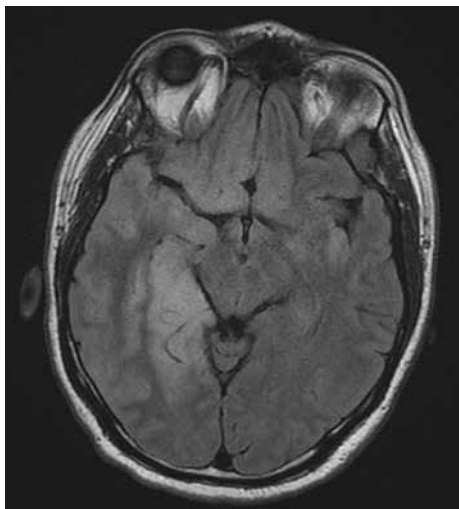
Spremembe s podobnimi slikovnimi značilnostmi najdemo tudi pri kriptokokozi. Kriptokokoza je oportunistična glivna okužba, ki jo največkrat najdemo pri imunsko oslabljenih pacientih, zelo redko pa pri imunsko zdravih osebah. Največkrat se širi hematogeno. V začetnih fazah se največkrat kaže kot meningitis in prizadene možganske ovojnice ter parenhim. Okužba se širi vzdolž perivaskularnih Virchow-Robinovih prostorov, ki se zaradi kopičenja mukoidne želatinozne snovi lahko razširijo in tvorijo ciste (znane kot »želatinozne psevdociste«) (36). Kadar take ciste tvorijo gručice v predelu bazalnih ganglijev, je diagnoza kriptokokoze zelo verjetna (36). Na MR tovrstne spremembe vidimo kot T1 hiperintenzivne in T2 hipointenzivne. Vendar pa jih na nativnih slikovnih preiskavah zaradi šibkega vnetnega odziva imunsko oslabljenih pacientov le redko vidimo. Kriptokokne ciste na DWI včasih kažejo omejeno difuzijo vode zaradi povečane viskoznosti želatinozne vsebine (28). Na MRS se kriptokokoza kaže kot vrh med 3,6 in 3,8 ppm (trehaloza) (13).

3. Patološke spremembe sive možganovine

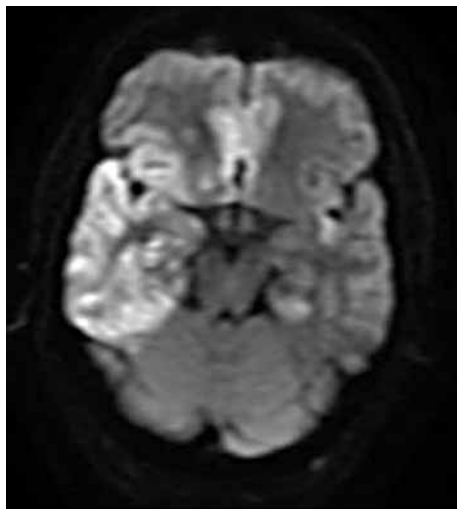
Patološke spremembe sive možganovine se največkrat kažejo kot hiperintenzivne spremembe na T2 in FLAIR. Take spremembe so značilne tako za encefalitis kot za infarkt. Encefalitis je najpogostejše posledica virusnih okužb (virus herpesa simpleksa (HSV) in drugi virusi družine herpes, HIV itd.). Okužbo od infarkta najlažje ločimo s pomočjo difuzijsko in perfuzijsko poudarjenega slikanja.

Če najdemo znižano difuzijo vode in znižano prekrvavitev, je najverjetnejši vzrok ishemični dogodek. Po drugi strani pa znižana difuzija vode in povečana prekrvavitev kažeta na infekcijsko etiologijo. Pri podrobnejši opredelitvi si pomagamo z lokacijo sprememb na T2 poudarjeni MR, FLAIR in DWI (28, 37).

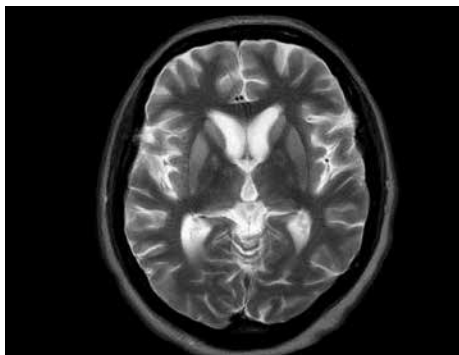
1. Če sta prizadeta medialni temporalni in spodnji del frontalnega lobusa, je povzročitelj najpogostejše HSV. Na MR so ta območja vidna kot žariščne spremembe, ki so hipointenzivne na T1 in hiperintenzivne na T2 poudarjeni MR in FLAIR (slika 5a) (38, 39). Prizadeta možganska skorja in subkortikalna bela možganovina sta edematozni. Citotoksični edem na DWI kaže omejenost difuzije (slika 5b) (49).
2. Žariščne spremembe v talamusu, substanci nigri, bazalnih ganglijih in hipokampusih kažejo na diagnozo japonskega encefalitisa. Spremembe so hipointenzivne na T1 in hiperintenzivne na T2 MR z različno stopnjo ojačitve (14, 40). Nekatere lahko tudi krvavijo. Za kronične spremembe je značilna pospešena difuzija vode (14).
3. Ob prizadetosti bazalnih ganglijev, še posebej pulvinarja, je verjetna diagnoza Creutzfeld-Jakobsova bolezen (CJD). Značilne najdbe na MR so obsežne T2/FLAIR hiperintenzivne spremembe v kortikalni sivi možganovini, talamusu in striatnem telesu (41). Če so prizadeti pulvinar in dorzomedialna jedra, so te spremembe zaradi svoje oblike znane kot »znak hokejske palice« (slika 6a). Tako DWI kot FLAIR sta pokazala visoko občutljivost in specifičnost v diagnostiki CJD. Kljub temu pa je bolj uporabna DWI, saj spremembe že v zgodnjih fazah bolezni kažejo omejeno difuzijo (slika 6b) (42, 43). Za dokončno diagnozo CJD pa sta potrebni možganska biopsija ali avtopsija.



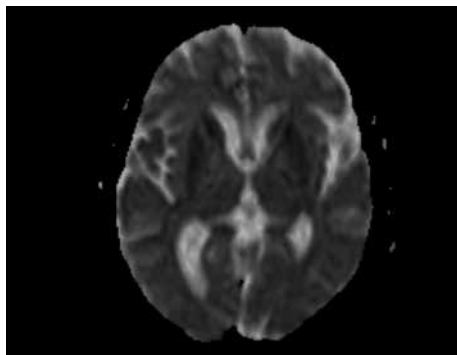
Slika 5a. Hiperintenzivne spremembe v sklopu encefalitisa HSV, vidne na FLAIR.



Slika 5b. Omejena difuzija v temporalnem in frontalnem režnju, značilna za encefalitis HSV.



Slika 6a. Hiperintenzivne spremembe in znak »hokejske palice« v pulvinarnju in dorzomedialnih jedrih, vidni na T2 obeženi MR. Spremembe so značilne za Creutzfeld-Jakobsovo bolezen.



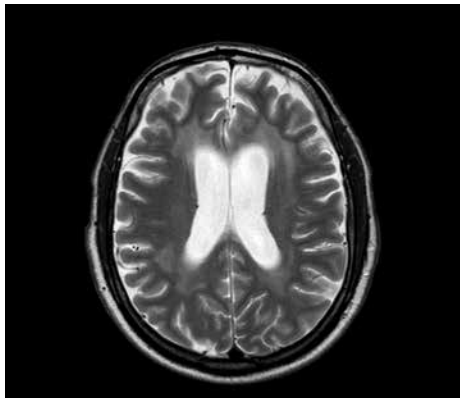
Slika 6b. Omejena difuzija v sklopu CJD.

4. Spremembe bele možganovine

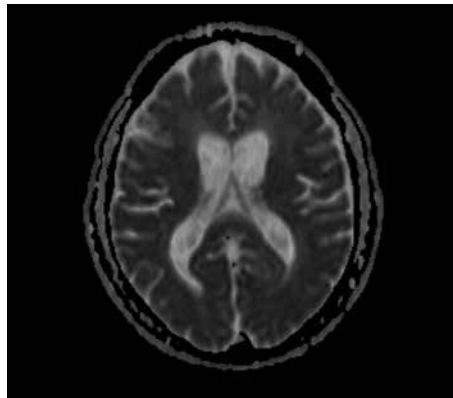
Glavni diferencialni diagnozi pri spremembah bele možganovine sta encefalopatija HIV (HIVE) in PML. Čeprav se vsaka izmed njiju na MR kaže s svojimi značilnostmi, pa je razlikovanje zaradi nekaterih podobnosti včasih lahko težavno.

Za encefalopatijo HIV je značilno difuzno propadanje mielinskih ovojnica, astroglijoza, večjedrne celice velikanke in šibko vnetje. MR slikanje pokaže izgubo volumna parenhi-

ma in difuzne periventrikularne spremembe bele možganovine (44). T2 poudarjena MR in FLAIR pokažejo difuzne periventrikularne hiperintenzivne spremembe, brez učinka mase ali ojačitve po kontrastu (slika 7a) (45). Spremembe kažejo pospešeno difuzijo vode s povišanim ADC (slika 7b). DWI je občutljiva tudi za zaznavanje infarktov, ki se pojavljajo pri nekaterih pacientih s HIV (46).



Slika 7a. Obsežna hiperintenzivna območja periventrikularno, vidna na T2 poudarjeni MR. Spremembe so značilne za encefalopatijo HIV.

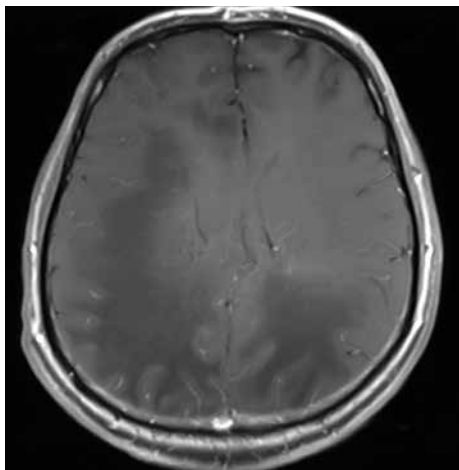


Slika 7b. Encefalopatija HIV, ki kaže pospešeno difuzijo na DWI.

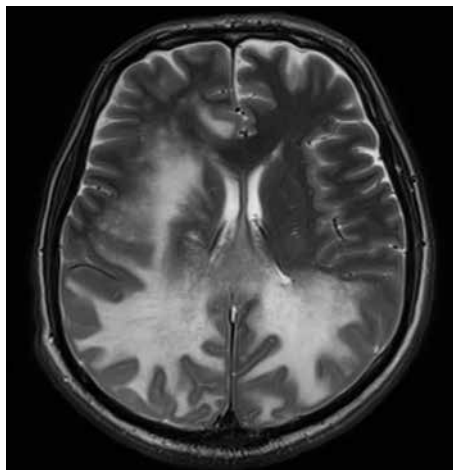
Za zgodnje odkrivanje HIV se uporablja tudi *magnetizacijsko prenosno slikanje*, pri katerem najdemo znižan signal zaradi glioze. Glavna najdba na MRS je znižana vrednost NAA, medtem ko sta holin in mioinozitol povišana.

PML povzroča virus JC. Pojavlja se pri pacientih z napredovalo okužbo HIV in spada med aids definirajoče bolezni. Za PML je značilna demielinizacija brez znakov vnetja. Na CT slikanju lahko najdemo hipodenzne spremembe, ki so na T2 poudarjeni MR hiperintenzivne (47). Te spremembe na T1 poudarjeni MR kažejo postopno zniževanje intenzivnosti signala (slika 8a). Medtem ko HIV prizadene globoko belo možganovino obojestransko in v simetričnem vzorcu, pa je za PML značilna hujša prizadetost ene možganske poloble v primerjavi z drugo (3). Lokacijsko je za PML najznačilnejša prizadetost parietookcipitalnega predela in subkortikalne bele možganovine (slika 8b). Obrobni deli sprememb v sklopu PML kažejo omejeno difuzijo, medtem ko je v središču ta navadno primerna (slika 8c).

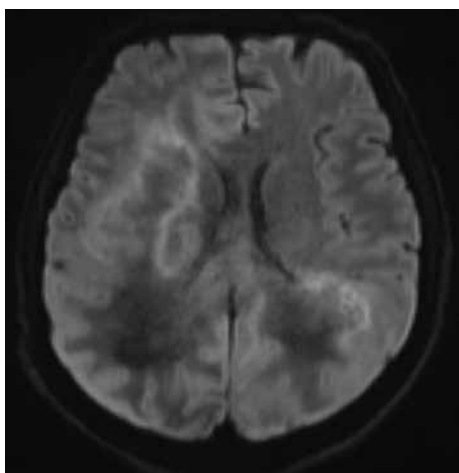
PML v primerjavi s HIV na *magnetizacijskem prenosnem slikanju* kaže nižji signal (48). Čeprav MRS pri obeh okužbah kaže podobne vrednosti metabolitov, pa so vrednosti laktata in lipidov nekoliko izraziteje povišane pri PML.



Slika 8a. PML z napredujočim zmanjšanjem signala na T1 poudarjeni MR.



Slika 8b. Hiperintenzivne spremembe v parietookcipitalnem predelu, vidne na T2 poudarjeni MR. Spremembe so značilne za PML.



Slika 8c. Spremembe v sklopu PML, vidne na DWI. Difuzija je omejena na obrobju sprememb, medtem ko v središču ni omejena.

POVZETEK

Nativno MR slikanje je izrednega pomena v diagnostiki okužb OŽ. Napredne slikovno preiskovalne tehnike, kot so DWI, SWI in MRS, lahko podajo dodatne informacije o najverjetnejši diferencialni diagnozi in možnem povzročitelju. Omenjene preiskave so neprecenljive tudi pri kontrolah in spremljanju uspešnosti zdravljenja. Kljub vsemu pa moramo rezultate slikovnih preiskav za večjo zanesljivost diagnoze vedno primerjati s pacientovimi kliničnimi podatki, imunskim statusom in relevantnimi etiološkimi podatki.

Literatura

1. Sgarbi N. Central nervous system infections: new diagnostic tools. *Rev. Argent. Radiol.* 2015; 79: 12–31.
2. Aiken AH. Central nervous system infection. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010; 20: 557–80.
3. Saigal G, Nagornaya N, Post MJD. Infection. *Handbook of Clinical Neurology.* 2016; 135: 365–97.
4. Saini J, Gupta RK, Jain KK. Intracranial infections: key neuroimaging findings. *Semin Roentgenol.* 2014; 49: 86–98.
5. Marchbank ND, Howlett DC, Sallomi DF, Hughes DV. Magnetic resonance imaging is preferred in diagnosing suspected cerebral infections. *BMJ.* 2000; 320: 187–8.
6. Kremer S, Abu Eid M, Bierry G, Bogorin A, Koob M, Dietemann JL, et al. Accuracy of delayed post-contrast FLAIR MR imaging for the diagnosis of leptomeningeal infectious or tumoral diseases. *J Neuroradiol.* 2006; 33: 285–91.
7. Kamran S, Bener AB, Alper D, Bakshi R. Role of fluid-attenuated inversion recovery in the diagnosis of meningitis: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2004; 28: 68–72.
8. Parmar H, Sitoh YY, Anand P, Chua V, Hui F. Contrast-enhanced flair imaging in the evaluation of infectious leptomeningeal diseases. *Eur J Radiol.* 2006; 58: 89–95.
9. Splendiani A, Puglielli E, De Amicis R, Necozone S, Masciocchi C, Gallucci M. Contrast-enhanced FLAIR in the early diagnosis of infectious meningitis. *Neuroradiology.* 2005; 47: 591–8.
10. Gasparetto EL, Cabral RF, da Cruz LC, Domingues F R.C. Jr. Diffusion imaging in brain infections. *Neuroimag Clin N Am.* 2011; 21: 89–113.
11. Desprechins B, Stadnik T, Koerts G, Shabana W, Breucq C, Osteaux M. Use of diffusion-weighted MR imaging in differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20: 1252–7.
12. Mishra AM, Gupta RK, Jaggi RS, Reddy JS, Jha DK, Husain N, et al. Role of diffusion-weighted imaging and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of ring-enhancing intracranial cystic mass lesions. *J Comput Assist Tomogr.* 2004; 28: 540–7.
13. Luthra G, Parihar A, Nath K, Jaiswal S, Prasad KN, Husain N, et al. Comparative evaluation of fungal, tubercular and pyogenic brain abscesses with conventional and diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007; 28: 1332–8.
14. Handique SK. Viral infections of the central nervous system. *Neuroimag Clin N Am.* 2011; 21: 777–94.
15. Jain KK, Mittal SK, Kumar S, Gupta RK. Imaging features of central nervous system fungal infections. *Neurol India.* 2007; 55: 241–250.
16. Rath TJ, Hughes M, Arabi M, Shah GV. Imaging of cerebritis, encephalitis and brain abscess. *Neuroimag Clin N Am.* 2012; 22: 585–607.
17. Oz G, Alger JR, Barker PB, Bartha R, Bizzi A, Boesch C, et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology.* 2014; 270: 658–79.
18. Gupta RK. Magnetic resonance spectroscopy in intracranial infection. En: Gillard JH, Waldman AD, Barker PB, editores. *Clinical MR neuroimaging.* 2nd ed. London, England: Cambridge University Press; 2010; 426–54.
19. Chang KH, Song IC, Kim SH, Han MH, Kim HD, Seong SO, et al. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in intracranial cystic masses. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998; 19: 401–5.
20. Gupta RK, Jobanputra KJ, Yadav A. MR spectroscopy in brain infections. *Neuroimag Clin N Am.* 2013; 23: 475–98.
21. Gupta RK, Kumar S. Central nervous system tuberculosis. *Neuroimag Clin N Am.* 2011; 21: 795–814.
22. Cha S. Perfusion MR imaging: basic principles and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2003; 11: 403–13.
23. Chiang IC, Hsieh TJ, Chiu ML, Liu GC, Kuo YT, Lin WC. Distinction between pyogenic brain abscess and necrotic brain tumor using 3-tesla MR spectroscopy, diffusion and perfusion imaging. *Br J Radiol.* 2009; 82: 813–20.
24. Ernst TM, Chang L, Witt MD, et al. Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS: perfusion MR imaging experience in 13 patients. *Radiology.* 1998; 208: 663–669.
25. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis.* 1997; 25: 763–779.
26. Haimes AB, Zimmerman RD, Morgello S, et al. MR imaging of brain abscesses. *Am J Roentgenol.* 1989; 152: 1073–1085.
27. Ebisu T, Tanaka C, Umeda M, et al. Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Imaging.* 1996; 14 (9): 1113–1116.
28. Whiteman ML, Bowen BC, Post MJ, Bell MD. Intracranial infections. In Scott W Atlas, editor. *Magnetic Resonance Imaging of Brain and Spine.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002; 1099–1177.
29. Rangarajan K, Das CJ, Kumar A, Gupta AK. MRI in central nervous system infections: A simplified patterned approach. *World J Radiol.* 2014; 6 (9): 716–725.
30. Smith AB, Smirniotopoulos JG, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: Central nervous system infections associated with human immunodeficiency virus infection: Radiologic-pathologic correlation. *Radio-graphics* 2008; 28: 2033–2058.
31. <https://radiologykey.com/>. Central nervous system infection. [Posted: 21. 3. 2017; Cited: 19. 8. 2018.] Available from: <https://radiologykey.com/central-nervous-system-infection/>.
32. Lee GT, Antelo F, Mlikotic AA. Best cases from the AFIP: cerebral toxoplasmosis. *Radiographics.* 2009; 29: 1200–1205.
33. Ramsey RG, Gean AD. Neuroimaging of AIDS. I. Central nervous system toxoplasmosis. *Neuroimaging Clin N Am* 1997; 7 (2): 171–186.
34. Cha S, Knopp EA, Johnson G, et al. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology.* 2002; 223: 11–29.
35. Ruiz A, Ganz WI, Post MJ, et al. Use of thallium-201 brain SPECT to differentiate cerebral lymphoma from toxoplasma encephalitis in AIDS patients. *AJNR Am J Neuroradiology.* 1994; 15: 1885–1894.

-
36. Tien RD, Chu PK, Hesselink JR, et al. Intracranial cryptococcosis in immunocompromised patients: CT and MR findings in 29 cases. *AJNR Am J Neuroradiology*. 1991; 12: 283–289.
 37. Ukisu R, Kushihashi T, Tanaka E, Baba M, Usui N, Fujisawa H, Takenaka H. Diffusion-weighted MR imaging of early-stage Creutzfeldt-Jakob disease: typical and atypical manifestations. *Radiographics*. 2006; 26: 191–204.
 38. Bulakbasi N, Kocaoglu M: Central nervous system infections of herpesvirus family. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008; 18: 53–84.
 39. Tyler KL: Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes*. 2004; 11: 57A–64A.
 40. Prakash M, Kumar S, Gupta RK: Diffusion-weighted MR imaging in Japanese encephalitis. *J Comput Assist Tomogr*. 2004; 28: 756–761.
 41. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt–Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiology*. 2005; 26: 1551–1562.
 42. Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, et al. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt–Jakob disease. *AJNR Am J Roentgenology*. 2005; 184: 560–566.
 43. Matoba M, Tonami H, Miyaji H, et al. Creutzfeldt–Jakob disease: serial changes on diffusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 2001; 25: 274–277.
 44. Moritani T, et al. Viral Infections and White Matter Lesions. *Radiol Clin N Am*. 2014; 52 (2): 355–82.
 45. Flowers CH, Mafee MF, Crowell R, et al. Encephalopathy in AIDS patients: evaluation with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990; 11: 1235–45.
 46. Nagel MA, Mahalingam R, Cohrs RJ, et al. Virus vasculopathy and stroke: an under-recognized cause and treatment target. *Infect Disord Drug Targets*. 2010; 10: 105–11.
 47. Krupp LB, Lipton RB, Swerdlow ML, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and radiographic features. *Ann Neurol*. 1985; 17: 344–349.
 48. Ernst T, Chang L, Witt M, Walot I, Aronow H, Leonido-Yee M, Singer E. Progressive multifocal leukoencephalopathy and human immunodeficiency virus-associated white matter lesions in AIDS: magnetization transfer MR imaging. *Radiology*. 1999; 210: 539–543.
 49. Kuker W, Nagele T, Schmidt F, et al. Diffusion weighted MRI in herpes simplex encephalitis: a report of three cases. *Neuroradiology*. 2004; 46: 122–125.

MIKROBIOLOŠKA DIAGNOSTIKA OKUŽB OSREDNJEGA ŽIVČEVJA – KAJ JE NOVEGA?

MICROBIOLOGICAL TESTS IN THE DIAGNOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS – WHAT'S NEW?

Asist. dr. Tina Triglav, dr. med.
Asist. Ivana Velimirovič, dr. med.
Prof. dr. Katja Seme, dr. med.

E-naslov: tina.triglav@mf.uni-lj.si

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Ključne besede: okužbe osrednjega živčevja, mikrobiološka diagnostika, kultivacija, molekularne metode, hkratni PCR, metagenomika

Keywords: *central nervous system infections, microbiological diagnostics, culture, molecular methods, multiplex PCR, metagenomics*

IZVLEČEK

Okužbe osrednjega živčevja so pogosto povezane s hudo klinično sliko in z visoko smrtnostjo, lahko vodijo v dolgoročne nevrološke posledice. Na ustrezno obravnavo bolnikov s sumom na okužbe osrednjega živčevja močno vpliva zanesljiva in hitra identifikacija povzročitelja. Zlati standard v mikrobiološki diagnostiki bakterijskih okužb osrednjega živčevja še vedno predstavlja klasična kultivacija in fenotipsko testiranje odpornosti proti antibiotikom. Molekularne diagnostične metode so uveljavljene v diagnostiki virusnih okužb, hkrati pa so lahko koristne tudi za dopolnilno diagnostiko bakterijskih okužb, predvsem v primerih, ko je bolnik že prejel antibiotično zdravljenje ali ko nam s kultivacijo bakterije ne uspe osamiti. Metode sekvenciranja naslednje generacije so uporabne pri etiološkem opredeljevanju patogenov, ko z ostalimi metodami ne pridemo do rezultata, vendar še niso našle mesta v rutinski diagnostiki. Komerčno dostopni molekularni testi, ki temeljijo na hkratnem PCR, omogočajo hitro diagnostiko z dokazovanjem širokega nabora povzročiteljev meningitisa in encefalitisa, vendar je treba dobro poznati njihove omejitve in jih pravilno umestiti v obravnavo bolnikov. Centralni mikrobiološki laboratorij lahko smiselni nabor testov izvaja v svojih izpostavah blizu urgentnih centrov in enot intenzivne terapije.

Abstract

Infections of the central nervous system are often associated with a severe clinical presentation and high mortality, and can lead to long-term neurological consequences. The appropriate treatment of patients with a suspected central nervous system infection is highly dependent on the reliable and rapid identification of the pathogen. Culture-based

methods and antibiotic resistance testing remain the gold standard in diagnosing a bacterial infection of the central nervous system. Molecular methods are well-established in the diagnosis of viral infections, but they can also be useful as complementary diagnostic tests in bacterial infections, especially in cases where the patient has already received antibiotic treatment or when bacteria cannot be isolated by culture. Next-generation sequencing methods are potentially useful for the etiologic identification of pathogens when other methods fail to provide results, but they are not yet established in routine diagnostics. Commercially available molecular multiplex PCR tests enable rapid diagnosis by detecting a wide range of meningitis and encephalitis pathogens, but it is necessary to know their limitations and to properly place them in patient management. A central microbiology laboratory can perform a useful range of tests closer to emergency centers and intensive care units.

UVOD

Okužbe osrednjega živčevja (OŽ) so redke, vendar lahko potekajo kot življenjsko nevarna stanja s hudo klinično sliko in z visoko smrtnostjo, pogosto nastanejo tudi zapleti z dolgoročnimi posledicami. Kažejo se z različnimi kliničnimi sindromi, kot so meningitis, encefalitis, mielitis, infekcijski tromboflebitis ter različne žariščne okužbe, kot so abscesi in empiem. Okužbe OŽ najpogosteje povzročajo virusi, sledijo bakterije, redki povzročitelji so glive ali paraziti. Najpogosteje gre za mikrobo, ki preko sluznic prehajajo v kri, se hematogeno razsejejo in nato preko krvno-možganske pregrade okužijo OŽ. Do okužbe lahko pride tudi z neposrednim širjenjem iz žariščne okužbe, preko živcev, s poškodbami ali iatrogeno (npr. nevrokirurške operacije). V smernicah za obravnavo okužb OŽ priporočajo čimprejšnjo uvedbo izkustvenega zdravljenja (1), zato je ustrezna obravnavna bolnikov s sumom na okužbo OŽ odvisna od hitre in zanesljive identifikacije povzročitelja (2). Kljub vsemu napredku v mikrobiološki diagnostiki okužb OŽ nam še vedno etiološko ne uspe opredeliti več kot 15 % bakterijskih meningitisov, 30 do 40 % virusnih meningitisov in 50 do 60 % encefalitisov (3, 4).

Večinoma se diagnostika okužb OŽ začne z lumbalno punkcijo. V diagnostične namene se navadno odvzame več epruvet likvorja, pri čemer je pri prvi največja verjetnost kontaminacije s kožno mikrobioto, zato ni primerna za mikrobiološki laboratorij. V likvorju je običajno malo bakterij, zato je treba odvzeti vsaj 1 mL likvorja v sterilni transportni epruveti. Večji volumen likvorja poveča občutljivost kultivacije, izboljša tudi izide preiskav na mikobakterije in glive (3). Mikrobiološka diagnostika gnojnega meningitisa je manj uspešna v primeru že uvedenega antibiotičnega zdravljenja (5). Pri otrocih z meningitisom npr. pnevmokok propade že v 4 urah, meningokok pa v 2 urah po uvedbi antibiotičnega zdravljenja (6). Kužnino je treba takoj, najbolje v 15 minutah, najkasneje pa v 24 urah, dostaviti v laboratorij pri sobni temperaturi. Ob sumu na virusne povzročitelje okužbe OŽ je likvor, shranjen v sterilno epruveto z navojem, treba transportirati v največ 24 urah pri 4 °C ali na ledu. V hladilniku ali zamrzovalniku torej hranimo likvor le, če je namenjen izključno za molekularne preiskave. Če je likvorja dovolj, je priporočljivo poslati ločeni transportni epruveti za kultivacijo in molekularno testiranje. V primeru, da je iz omejene količine likvorja naročenih več mikrobioloških preiskav, je potreben dogovor med lečečim zdravnikom in mikrobiološkim laboratorijem o smiselni stopenjski

diagnostiki oziroma izbiri ustreznih preiskav za posameznega bolnika. V primeru suma na okužbo z redkejšimi povzročitelji (npr. nokardije, glive, mikobakterije, paraziti idr.), za katere so potrebni posebni postopki, je treba vnaprej obvestiti mikrobiološki laboratorij. Pri sumu na gnojni meningitis odvezamo tudi hemokulture, lahko tudi bris nosnega dela žrela, postržke morebitnih kožnih sprememb in v odvisnosti od možnega povzročitelja druge ustrezne kužnine (3).

Mikrobiološke preiskave, s katerimi dokazujemo povzročitelja okužbe OŽ v likvorju, so mikroskopski pregled razmaza, obarvanega po Gramu, kultivacija, molekularne metode ter dokazovanje protiteles proti določenim povzročiteljem v likvorju in/ali krvi bolnika (7). V diagnostiki virusnih okužb OŽ ima najpomembnejšo vlogo molekularna diagnostika, medtem ko sta pri diagnostiki bakterijskih okužb še vedno ključnega pomena mikroskopski pregled razmaza po Gramu in kultivacija.

PREISKAVA NA PATOGENE BAKTERIJE

Leta 2016 objavljene smernice Evropske delovne skupine za okužbe možganov (ESGIB, angl. ESCMID Study Group for Infectious Disease of the Brain), ki deluje v okviru Evropskega združenja za klinično mikrobiologijo in infekcijske bolezni (ESCMID, angl. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) za potrditev diagnoze gnojnega meningitisa priporočajo dokaz povzročitelja v likvorju (8).

Prva preiskava, ki jo mikrobiološki laboratorij opravi pri sumu na gnojni meningitis, je mikroskopski pregled razmaza, obarvanega po Gramu. Smernice Ameriškega združenja za infekcijske bolezni (angl. Infectious Diseases Society of America – IDSA) priporočajo pregled razmaza likvorja, obarvanega po Gramu, za vse bolnike s sumom na meningitis (9). Občutljivost pregleda razmaza likvorja, obarvanega po Gramu, je odvisna predvsem od koncentracije bakterij v likvorju in od vrste povzročitelja. Pri manj kot 10^3 kolonijskih enot v 1 mL likvorja (angl. colony forming unit per mL; CFU/mL) je občutljivost 25 %, medtem ko je pri več kot 10^5 CFU/mL občutljivost več kot 97 %. Opisane so precejšnje razlike v opazovani občutljivosti glede na povzročitelja, in sicer za *Streptococcus pneumoniae* 69 do 93 %, *Haemophilus influenzae* 25 do 65 %, *Streptococcus agalactiae* 80 do 90 % in za bakterijsko vrsto *Neisseria meningitidis* 22 do 93 %. Občutljivost za vrsto *Listeria monocytogenes* je zelo majhna (10–35 %) (10). Predhodno antibiotično zdravljenje ne vpliva bistveno na občutljivost pregleda razmaza likvorja, obarvanega po Gramu (11), rezultat testa pa je treba sporočiti takoj.

Kultivacija likvorja na bakterioloških gojiščih je še vedno zlati standard v mikrobiološki diagnostiki bakterijskega meningitisa, ki nam poleg identifikacije povzročitelja omogoča določanje občutljivosti povzročitelja za protimikrobna zdravila in tudi serotipizacijo izolata. Uporaba različnih gojišč, kot so krvni agar, čokoladni agar in tioglikoladni bujon, ki jih inkubiramo v različnih pogojih, nam omogoča osamitev običajnih in manj pogostih povzročiteljev tudi, če so prisotni v majhnih koncentracijah od 10^2 do 10^3 CFU/mL (10). Priporočena inkubacija za večino povzročiteljev gnojnega meningitisa je od 3 do 4 dni. Občutljivost kultivacije je od 80 do 95 %. Občutljivost kultivacije je bistveno manjša pri bolnikih, ki so pred odvzemom kužnin že prejeli antibiotično terapijo (10).

Poleg likvorja je pri sumu na gnojni meningitis bolniku pred uvedbo izkustvenega antibiotičnega zdravljenja vedno treba odvzeti tudi kri za hemokulturo (8). Hemokultura

kot metoda v diagnostiki meningitisa je posebej pomembna v primerih, ko je preiskava na patogene bakterije iz likvorja negativna ali je lumbalna punkcija kontraindicirana. Občutljivost hemokultur je od 50 do 80 % in je odvisna od posameznega povzročitelja. Pri pnevmokoknem meningitisu je 75 %, pri meningitisu, povzročenem s *H. influenzae*, od 50 do 90 %, pri meningokoknem meningitisu od 40 do 60 % (8, 10). Občutljivost preiskave se zmanjša za do 20 %, če je bolniku predhodno že uvedeno antibiotično zdravljenje (11, 12).

ANTIGENSKI TESTI

Antigenski testi so bili vpeljeni kot dodatna metoda za pomoč pri hitrejši identifikaciji povzročitelja pri bolnikih s sumom na bakterijski ali glivni meningitis. Testi so hitri in preprosti za izvedbo, vendar so dostopni samo za posamezne izbrane bakterijske povzročitelje, kot so *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tip b, *S. agalactiae* in *Escherichia coli* K1. Občutljivost antigenских testov je manjša kot občutljivost pregleda razmaza likvorja, obarvanega po Gramu. Možni so lažno pozitivni rezultati, zato je treba vse rezultate potrjevati z referenčno metodo (2). V klinični praksi imajo tovrstni testi majhno dodatno vrednost v primerjavi z ostalimi metodami (8), uporabni so predvsem, ko laboratorij nima na voljo ostalih diagnostičnih testov, sicer pa njihova uporaba v diagnostiki gnojnega meningitisa ni priporočljiva (10).

Pomembno izjemo predstavlja antigenški test za dokazovanje okužb s *Cryptococcus neoformans*, ki ga lahko naredimo v krvi in/ali likvorju. Pri sumu na kriptokokni meningitis je to, poleg barvanja likvorja s črnilom India, najprimernejša in najhitrejša metoda za dokazovanje tovrstnega meningitisa. Hitri kriptokokni antigenški test ima 99,3 % občutljivost in 99,7 % specifičnost, je preprost za izvedbo in poceni ter je zato zelo blizu idealnega mikrobiološkega testa (13), ki ga verjetno tudi v prihodnosti ne bodo nadomestile molekularne metode (14).

MOLEKULARNE METODE

Molekularne mikrobiološke metode spadajo med metode neposrednega dokazovanja povzročiteljev okužb. Omogočajo nam dokazovanje specifičnih tarčnih zaporedij nukleinskih kislin povzročiteljev (DNK, RNK) neposredno v bolnikovi kužnini. Največkrat uporabljena metoda je verižna reakcija s polimerazo (angl. polymerase chain reaction, PCR), pri kateri pomnožujemo tarčno zaporedje nukleinske kisline, ki je značilno samo za določenega povzročitelja. Novejša različica, PCR v realnem času, omogoča hiter in občutljiv dokaz enega (specifičen PCR) ali več povzročiteljev (hkratni PCR) (15, 16). V diagnostiki okužb OŽ so bile uporabljene tudi metode mikromrež (17), vendar se niso tako uveljavile kot v diagnostiki drugih okužb (npr. sepse, okužb prebavil ali spodnjih dihal). Hkratni PCR v realnem času se uporablja predvsem pri sindromski diagnostiki, kjer dokazujemo najpogostejše bakterijske, virusne, glivne in/ali parazitske povzročitelje določenega kliničnega sindroma.

Najpogostejša molekularna preiskava v mikrobioloških laboratorijih je specifični PCR v realnem času. Molekularna diagnostika ima zelo pomembno vlogo pri diagnostiki virusnih okužb OŽ. Ker pa je kultivacija bakterij zamudna, saj lahko traja 24 ur in več, in ker je pri bolnikih, ki so že prejeli antibiotično zdravljenje, občutljivost kultivacije

bistveno nižja, se v zadnjem času molekularne metode uveljavljajo tudi za dokazovanje povzročiteljev bakterijskih okužb OŽ (2). Za razliko od kultivacije predhodno antibiotično zdravljenje bistveno ne vpliva na rezultat molekularne preiskave, kar je posebej pomembno glede na dejstvo, da tudi do 25 % bolnikov že prejme antibiotik pred izvedbo lumbalne punkcije (18). Avtorji številnih raziskav poročajo, da ima specifični PCR 95 do 100 % občutljivost pri diagnozi bakterijskega meningitisa (12). Prednosti molekularne diagnostike so predvsem relativna hitrost, možnost dokazovanja nekultivabilnih ali počasi rastočih/zahtevnih bakterij ter mrtvih bakterij (predhodno uveden antibiotik). Pomembna pomanjkljivost specifičnega PCR je, da dokazujemo samo prisotnost nukleinske kisline posameznega izbranega povzročitelja.

V določenih primerih je potrebna previdnost pri interpretaciji izvidov molekularnih preiskav na virusne povzročitelje okužb OŽ. Klasičen primer je molekularno dokazovanje pomembnega virusnega povzročitelja encefalitisa, virusa herpesa simpleksa (HSV). V zgodnjem obdobju okužbe s HSV-1 ali HSV-2 je v primeru negativnega rezultata priporočeno ponovno testiranje novega vzorca likvorja, odvzetega čez 3 do 7 dni, saj obstaja možnost lažno negativnega rezultata PCR. Kljub temu sta občutljivost in specifičnost molekularnih metod za diagnostiko HSV-encefalitisa zelo veliki, > 95 % (3). Ob kliničnem sumu na okužbo z enterovirusi ali humanimi parehovirusi pri novorojenčkih in otrocih, mlajših od dveh let, se svetuje dodatno testiranje na prisotnost enterovirusov ali humanih parehovirusov v krvi. Negativen rezultat testiranja v likvorju namreč ne izključuje možnosti sistemske okužbe, vključno z okužbo OŽ. Hkrati pa tudi dokaz enterovirusov ali parehovirusov v likvorju ne pomeni vedno okužbe OŽ, zlasti v odsotnosti kliničnih markerjev (tj. pleocitoze) (19). Encefalitis, ki ga povzroča virus Epstein-Barr (EBV), je možen pri imunsko oslabljenih, potrebna pa je previdnost pri interpretaciji pozitivnega izvida. V likvor lahko ob lumbalni punkciji pride tudi manjša količina krvi, zato obstaja možnost kontaminacije likvorja s krvnimi celicami in s tem z EBV DNK. Pogosto se srečujemo tudi s pozitivnimi rezultati na humani herpesvirus 6 (HHV-6). V večini primerov dokaz HHV-6 v likvorju ni klinično pomemben, pogosto tudi ne ustreza klinični sliki bolnika. Dokaz virusa je lahko samo posledica integracije virusa v gostiteljev kromosom (vertikalni prenos) in ni povezan z okužbo OŽ (20).

Pri diagnostiki tuberkuloznega meningitisa je treba poudariti, da je občutljivost večine molekularnih metod majhna, 50 do 70 %. Za postavitev diagnoze je vedno nujna kultivacija, ki jo je treba izvajati ne glede na rezultat PCR (21). PCR ima sicer večjo uporabnost v specifičnih populacijah, kot so bolniki, okuženi s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV) v državah z visoko prevalenco tuberkuloze (22). Zaradi izboljšane občutljivosti in slabše uspešnosti kultivacije mikobakterij iz likvorja Svetovna zdravstvena organizacija priporoča novejši molekularni test Xpert MTB/RIF assay oz. Xpert Ultra (Cepheid, Sunnyvale, ZDA) kot prvi diagnostični test pri sumu na tuberkulozni meningitis (23).

Hkratni PCR

Hkratni (multipleks) PCR omogoča hkratno zaznavanje številnih tarčnih mikroorganizmov v eni sami reakciji PCR s kombinacijo več začetnih oligonukleotidov. Tak diagnostični test je lahko zelo koristen pri vzorcih bolnikov z nespecifičnimi simptomi, ki jih

lahko povzroči več patogenov (16). Na tržišču je na voljo veliko število avtomatiziranih molekularnih sistemov, s katerimi je mogoče testirati vnaprej določene nabore možnih povzročiteljev kliničnih sindromov, kot so gastroenteritis, pljučnica, pridobljena v domačem okolju, in spolno prenosljive okužbe (24, 25). Za diagnostiko meningitisa je na tržišču več testov, Allplex™ Meningitis Panel Assay (Seegene Inc., Seoul, Južna Koreja), ter dva hitra molekularna testa: FilmArray Meningitis/Encephalitis panel (FA ME) (BioFire Diagnostics, bioMérieux LLC, Marcy l'Etoile, Francija) in QIAstat-Dx meningitis/encephalitis panel (Qiagen, GmbH, Hilden, Nemčija) (26).

Test FA ME je leta 2015 odobrila za uporabo ameriška Agencija za hrano in zdravila. Omogoča hitro diagnostiko za namene dokazovanja širokega nabora povzročiteljev meningitisa in encefalitisa. Je preprost in popolnoma avtomatiziran test, ki omogoča prepoznavanje sedmih virusnih, šestih bakterijskih ter enega glivnega patogena (27). Slabosti so visoka cena, pomanjkljiva validacija testa za določene tarče, možnost lažno pozitivnih rezultatov in nižja občutljivost za posamezne tarče, zaradi česar negativen rezultat testa ne more zanesljivo izključiti okužbe OŽ. Učinkovitost in uporabnost testa FA ME je bila opredeljena v številnih raziskavah, zato so njegove prednosti in pomanjkljivosti dobro opredeljene.

Leber in sod. so leta 2016 objavili prvo multicentrično analizo testa na 1560 prospektivno zbranih vzorcih likvorja (27). Test so primerjali s standardnimi diagnostičnimi postopki, torej klasično kultivacijo in specifičnimi PCR. 136 (8,7 %) vzorcev je bilo pozitivnih s testom FA ME. Od teh je bilo 15,6 % (22 od 141) lažno pozitivnih, natančneje 41 % (9 od 22) bakterijskih, 9,6 % (11 od 114) virusnih in 40 % (2 od 5) glivnih tarč (28). Pozitivna napovedna vrednost rezultata testa je bila najnižja za HSV-1 (50 %) in *S. pneumoniae* (56 %), za tri tarče pa niso imeli niti enega pozitivnega primera, in sicer *L. monocytogenes*, *N. meningitidis* in *S. agalactiae*.

Precej objav in trenutno razpoložljivih virov navaja visoko diagnostično zanesljivost testa FA, vendar ima metoda jasne pomanjkljivosti. Gomez in sod. so opisali primer prepozne diagnoze tuberkuloznega meningitisa pri imunsko oslabiljenem bolniku, pri katerem je bil s testom FA pozitiven HSV-1 (28). Pri bolniku je prišlo do težjih nevroloških posledic. Primer nazorno prikazuje problematiko panelnega testiranja, saj je vsak test omejen z naborem tarč, ki nikoli ne morejo zajeti vseh možnih povzročiteljev.

Še en tarčni patogen, ki je pogosto pozitiven s testom FA in smo ga že predhodno omenili, je HHV-6. Green in sod. so poskusili opredeliti klinično pomembnost pozitivnega rezultata, in sicer pri 793 bolnikih iz Kliničnega centra Univerze v Kolumbiji (29). Na HHV-6 je bilo pozitivnih 15 bolnikov (1,9 % vseh testiranih; 25 % vseh pozitivnih). Pri večini izmed 15 bolnikov s pozitivnim rezultatom je bila verjetnost, da bi dejansko šlo za HHV-6 encefalitis, izredno nizka. Natančneje, pri 12 bolnikih se klinična slika ni skladala z okužbo, pri dveh bolnikih je bil HHV-6 možen dodatni dejavnik h klinični sliki, le pri enem bolniku pa je najverjetneje šlo za HHV-6 encefalitis. Interpretacija pozitivnega rezultata za HHV-6 je torej težavna, laboratoriji pa bi pri poročanju k izvidu morali dodajati ustrezne opombe z razlago v pomoč pri usmerjanju kliničnega odločanja.

Naslednja tarča, ki je bila večkrat izpostavljena kot problematična, je kriptokok. O'Halloran in sod. so opisali primer bolnika po transplantaciji ledvice na trajni imunosupresivni terapiji, pri katerem je prišlo do subakutnega meningitisa. Končna diagnoza kriptokok-

nega meningitisa je bila postavljena pozno zaradi dveh zaporednih negativnih rezultatov testa FA ME (30). Pri sumu na kriptokokni meningitis je dokazovanje kriptokoknega antigena v likvorju in krvi najprimernejša metoda.

V metaanalizi, ki sta jo pripravila Tansarli in Chapin, so jasno opredelili tri največje pomanjkljivosti testa FA. To so lažno negativni rezultati na HSV, lažno pozitivni rezultati za *S. pneumoniae* in *S. agalactiae* ter težavna interpretacija pozitivnih rezultatov latentnih okužb s herpesvirusi (31). Poudarili so, da se je za izvedbo testa treba odločati individualno, glede na posameznega bolnika, zmogljivosti laboratorija ter znanje in izkušnje izvajalcev zdravstvenih storitev, ki bodo test naročali. V novejši metaanalizi, ki so jo objavili Trujillo-Gomez in sod., so avtorji poskusili opredeliti dejansko klinično zanesljivost rezultatov FA testa. Izkazalo se je, da ima test sprejemljivo/visoko občutljivost in visoko specifičnost pri identifikaciji bakterijskih in virusnih tarč. Občutljivost za *E. coli*, *L. monocytogenes*, *H. influenzae* in HSV-1 pa ni zadovoljiva (32). Zato izvajanje testa brez dodatnega strokovnega znanja in podpore mikrobiološkega laboratorija ni priporočljivo. Treba je poudariti, da poleg opisanih možnih lažno pozitivnih in lažno negativnih rezultatov številne objavljene raziskave testa FA ME ne vključujejo ustreznih potrditvenih diagnostičnih testov, mnoge sponzorira proizvajalec.

Če povzamemo: sindromski pristop k diagnostiki okužb OŽ s hitrimi molekularnimi metodami omogoča hitro in preprosto dokazovanje širokega nabora povzročiteljev meningitisa in encefalitisa. Vendar uporaba sindromskega pristopa ne more nadomestiti klasičnih diagnostičnih pristopov, ne samo zaradi nizke občutljivosti za določene tarče, ampak tudi zato, ker lahko testiramo le vnaprej določen nabor tarč (niso vključeni npr. EBV, virus JC, virus ošpic, mikoplazme, borelije, *Treponema pallidum*, *Staphylococcus aureus*, nekateri alfa- in betahemolitični streptokoki) ali povzročitelji bolnišničnih okužb (4, 14). Zavedati se je treba možnosti kontaminacije vzorca (občutljiva metoda), na rezultat pa lahko pomembno vpliva tudi kontaminacija likvorja s krvjo, npr. ob travmatski punkciji.

Bakterijski širokospektralni PCR

V diagnostiki bakterijskih okužb OŽ ima svoje mesto tudi bakterijski širokospektralni PCR (angl. broad-range 16S rDNA PCR), ki nam teoretično omogoča dokaz in identifikacijo vseh bakterij. Metoda temelji na pomnoževanju ohranjene regije gena za 16S rRNK, določanju nukleotidnega zaporedja pomnožka ter njegovi primerjavi z zaporedji v genskih bankah (33, 34). Bakterijski širokospektralni PCR je primeren za opredelitev okužb primarno sterilnih mest, npr. likvorja ali vsebine žariščnih sprememb. Preiskava je smiselna pri bolnikih, pri katerih je bilo antibiotično zdravljenje uvedeno pred odvzemom kužnin in kadar sumimo na povzročitelje, ki jih z običajnimi mikrobiološkimi metodami ne moremo dokazati ali pa je kultivacija bakterij otežena/neuspešna. Preiskava je zelo občutljiva za kontaminacijo z vseprisotnimi ostanki kontaminantne bakterijske DNK, živimi okoljskimi bakterijami ali bakterijami normalne mikrobiote. Z metodo ne dobimo informacije o občutljivosti bakterije za protimikrobna zdravila (33).

Z uporabo molekularnih metod, kot sta specifični PCR za izbrane najpomembnejše povzročitelje gnojnega meningitisa in bakterijski širokospektralni PCR, etiološko opredelimo več bakterijskih povzročiteljev okužb OŽ kot samo s kultivacijo. Že leta 2008 so Deutch in sod. ugotovili, da je uporaba molekularnih metod izboljšala mikrobiološko

diagnostiko in predstavlja pomembno dopolnilno diagnostično metodo klasični kultivaciji, saj so z mikroskopskim pregledom razmaza po Gramu etiološko opredelili 51,4 %, s kultivacijo 68,6 %, z molekularnimi metodami pa 77,1 % gnojnih meningitisov (35).

Sekvenciranje nove generacije

V mikrobiološki diagnostiki se postopoma uveljavljajo metode sekvenciranja nove generacije (angl. next generation sequencing; NGS). Sekvenciranje pomeni določanje nukleotidnega zaporedja in predstavlja dokončno in popolno potrditev specifičnosti pomnožka PCR. Hkrati je to časovno zamudna, draga, tehnično zahtevna metoda, ki se uporablja predvsem za raziskave, v določenih primerih pa se uporablja tudi v diagnostiki, npr. za genotipizacijo ali določanje odpornosti proti protivirusnim zdravilom. NGS ima kot diagnostično orodje zelo velik potencial pri obravnavi bolnikov z infekcijskimi boleznimi, vendar pa je v praksi zanesljiva in hitra analiza obilice podatkov, ki jih NGS proizvede, precejšen izziv, pri reševanju katerega je ključna vloga bioinformatike (36). Platforme NGS, kot je npr. Illumina (San Diego, ZDA), so sekvenciranje približale diagnostičnemu mikrobiološkemu laboratoriju (24). Na občutljivost sekvenciranja vpliva več dejavnikov, med njimi koncentracija patogena v vzorcu, signal ozadja, izbira globine sekvenciranja in prisotnost človeške DNK. Zelo zanimiv je t. i. metagenomski pristop (mNGS), saj gre pri njem za nepristransko analizo milijonov nukleotidnih zaporedij, pridobljenih iz nukleinskih kislin, osamljenih iz kliničnega vzorca, s katerimi lahko odkrijemo zaporedja, ki ustrezajo patogenom. V kliničnih vzorcih je praviloma razmeroma visok delež človeških nukleotidnih zaporedij, medtem ko je koncentracija patogenov praviloma nizka, zato je tak diagnostični pristop še vedno drag, analitično zahteven in časovno zamuden. Pri določanju indikacij za uporabo NGS in mNGS v diagnostiki je vedno večja potreba po tesnem sodelovanju med mikrobiološkimi laboratoriji in kliniki (37).

Wilson in sod. so v leto dni trajajoči multicentrični prospektivni raziskavi poskusili opredeliti uporabnost mNGS v diagnostiki infekcijskega meningitisa in encefalitisa pri hospitaliziranih bolnikih (38). Vključili so 204 pediatrične in odrasle bolnike iz osmih bolnišnic s hudo klinično sliko: 48,5 % jih je bilo sprejetih v enoto intenzivne terapije, 30-dnevna umrljivost med vsemi bolniki je bila 11,3 %. Opredelili so 58 okužb OŽ pri 57 bolnikih (27,9 %), med katerimi so z mNGS identificirali 13 povzročiteljev (22 %), ki niso bili dokazani s klasičnimi diagnostičnimi pristopi, med njimi virus encefalitisa St. Louis, virus hepatitisa E, *S. agalactiae*, *Nocardia farcinica*, *Candida tropicalis*, *Klebsiella aerogenes*, *Streptococcus mitis* in *Enterococcus faecalis*. 26/58 okužb je bilo opredeljenih samo s klasičnimi diagnostičnimi pristopi, 19 z obema pristopoma ter 13 izključno z mNGS. Od 26 okužb, ki jih niso opredelili z mNGS, jih je bilo 11 opredeljenih s serološkimi preiskavami, 7 iz drugih kužnin, 8 pa je bilo negativnih z mNGS zaradi nizkih koncentracij patogena v likvorju. Skupaj 8/13 diagnoz, postavljenih izključno z mNGS, je imelo verjeten klinični učinek, pri čemer je 7/13 diagnoz vplivalo na izbor zdravljenja. Rutinsko mikrobiološko testiranje je pogosto nezadostno za odkrivanje vseh nevroin vazivnih povzročiteljev bolezni, zato lahko mNGS v določenih primerih izboljša diagnostiko okužb OŽ.

Možen pristop k dokazovanju virusnih okužb OŽ je tudi uporaba metode določanja dolžine pomnoženih fragmentov cDNK z NGS (VIDISCA-NGS). Gre za obetavno virusno

metagenomsko metodo, ki teoretično omogoča odkrivanje vseh virusov, tudi novih, z enim samim testom (39, 40). Van Zeggeren in sod. so objavili retrospektivno raziskavo na 38 vzorcih likvorja bolnikov s sumom na virusno okužbo OŽ in 35 bolnikih z drugo etiologijo bolezni OŽ (40). Občutljivost in specifičnost metode sta bili 52 % (95 % IZ 31 %–73 %) in 100 % (95 % IZ 91 %–100 %). VIDISCA-NGS ima lahko dodatno vrednost pri bolnikih, pri katerih z ostalimi metodami ne dokažemo povzročitelja, vendar zaradi slabe občutljivosti ne more nadomestiti specifičnih PCR.

OSTALI TESTI

Pri določenih povzročiteljih okužb OŽ, npr. virusu klopnege meningoencefalitisa, HIV, borelijah lajske borelioze, *T. pallidum* idr., imajo ključno vlogo serološke metode. V odvisnosti od povzročitelja temeljijo na dokazovanju protiteles v likvorju in/ali serumu, 4-kratnem povečanju akutnega do rekonvalescentnega titra protiteles IgG ali dokazu IgM. Dokaz protiteles v likvorju lahko kaže na okužbo OŽ, kontaminacijo iz krvi ali prenos protiteles preko krvno-možganske pregrade (3).

Občutljivost neposredne identifikacije bakterije iz likvorja z uporabo masne spektrometrije (MALDI-TOF MS, angl. matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry) je nizka. Sicer obstajajo posamezni opisi primerov uspešno opredeljenega bakterijskega povzročitelja, vendar je za uspešno identifikacijo bakterije potrebna visoka koncentracija. Metoda je lahko uporabna v primeru, ko je pregled razmaza likvorja, obarvanega po Gramu, pozitiven, pri čemer je občutljivost večja za po Gramu negativne bakterije (41).

Obstaja več novejših pristopov k diagnostiki, ki pa še niso prešli v rutinsko uporabo. Med njimi je zanimiva npr. molekularna metoda za hitro dokazovanje mikroorganizmov, ki temelji na PCR, ki ji za detekcijo produktov sledi masna spektrometrija z elektrosprej-ionizacijo (PCR/ESI-MS) (42) ali proteomika, kjer dokazujemo specifičen gostiteljev odziv na okužbo z določenim patogenom (43).

ZAKLJUČEK

V diagnostiki gnojnega meningitisa ostaja zlati standard klasična mikrobiološka diagnostika, torej pregled razmaza, obarvanega po Gramu, in kultivacija. Molekularne diagnostične metode so uveljavljene v diagnostiki virusnih okužb, hkrati pa so lahko koristne tudi za hitro diagnostiko bakterijskih okužb in v primerih, ko nam s kultivacijo bakterije ne uspe izolirati. Pri diagnostiki kriptokoknega meningitisa ima dokaz kriptokoknega antigena zaradi svoje visoke občutljivosti in specifičnosti prednost pred ostalimi metodami. Metode NGS so uporabne pri etiološkem opredeljevanju patogenov, ko z ostalimi metodami ne pridemo do rezultata, vendar zaradi svoje kompleksnosti in zahtevne analize podatkov, ki jih s tem pristopom dobimo iz posameznega kliničnega vzorca, še niso našle mesta v rutinski diagnostiki. V mnogih mikrobioloških laboratorijih se je zaradi hitrosti in preproste izvedbe v diagnostiki virusnih in bakterijskih okužb OŽ kot rutinski uveljavil sindromski molekularni pristop. Hitre molekularne teste bi morali mikrobiološki laboratoriji sicer približati bolnikom in zdravnikom, vendar bi v primeru nepričakovanih rezultatov, nejasnosti ali zapletov pri izvedbi teh testov morali izvesti vse potrebne dodatne mikrobiološke preiskave za preverjanje rezultatov oziroma razširitev nabora povzročiteljev.

S porastom števila diagnostičnih metod je potreben razmislek o njihovi dodatni diagnostični vrednosti pri diagnostiki okužb OŽ. Ker je izbor ustrezne diagnostične metode ključnega pomena in ker ni vsaka metoda primerna za vsako kužnino, bi bilo s sodelovanjem med kliniki in mikrobiološkimi laboratoriji treba vzpostaviti smiselne stopenjske diagnostične algoritme. Hkrati pa bi bilo treba rezultate preiskav ustrezno interpretirati, upoštevajoč značilnosti izbrane preiskave skupaj s klinično sliko bolnika. Samo dovolj hitro sporočen, zanesljiv rezultat mikrobiološkega testa lahko vpliva na obravnavo bolnika. Uporaben pa je samo, če ga zdravnik, ki bolnika obravnava, ustrezno in pravočasno interpretira in se nanj odzove.

Literatura

1. van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, Koedel U, Whitney CG, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis. *Nat Rev Dis Primer*. 2016; 2: 16074.
2. Buchan BW. Avoiding the Headache: Laboratory considerations for implementation, utilization, and interpretation of multiplex molecular panels for the diagnosis of meningitis and encephalitis, Part I. *Clin Microbiol Newsl*. 2018; 40: 115–21.
3. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018; 67: e1–94.
4. Bodilsen J, Storgaard M, Larsen L, Wiese L, Helweg-Larsen J, Lebech AM, et al. Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: a prospective nationwide observational cohort study (DASGIB). *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24: 1102.e1–1102.e5.
5. Michael B, Menezes BF, Cunniffe J, Miller A, Kneen R, Francis G, et al. Effect of delayed lumbar punctures on the diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. *Emerg Med J*. 2010; 27: 433–8.
6. Kanegaye JT, Solimanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics*. 2001; 108: 1169–74.
7. van Ettekovon CN, van de Beek D, Brouwer MC. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23: 601–6.
8. van de Beek D, Cabellos C, Dzipova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22: S37–62.
9. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: e34–65.
10. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23: 467–92.
11. Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2008; 122: 726–30.
12. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *The Lancet*. 2012; 380: 1684–92.
13. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20: 45–53.
14. Vetter P, Schibler M, Herrmann JL, Boutolleau D. Diagnostic challenges of central nervous system infection: extensive multiplex panels versus stepwise guided approach. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26: 706–12.
15. Persing DH, Tenover FC, Hayden RT, Ieven M, Miller MB, Nolte FS, et al. *Molecular microbiology: diagnostic principles and practice*. John Wiley & Sons; 2020. 852 p.
16. Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS, Patel R. Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31: e00024–17.
17. Ben RJ, Kung S, Chang FY, Lu JJ, Feng NH, Hsieh YD. Rapid diagnosis of bacterial meningitis using a microarray. *J Formos Med Assoc*. 2008; 107: 448–53.
18. Wu HM, Cordeiro SM, Harcourt BH, Carvalho M da GS, Azevedo J, Oliveira TQ, et al. Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* meningitis diagnosis. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 26.
19. Harvala H, Griffiths M, Solomon T, Simmonds P. Distinct systemic and central nervous system disease patterns in enterovirus and parechovirus infected children. *J Infect*. 2014; 69: 69–74.
20. Ngo Nsoga MT, Pérez-Rodríguez FJ, Mamin A, L'Huillier AG, Cherkaoui A, Kaiser L, et al. Rational use of microbiological tests in the diagnosis of central nervous system infections using restrictive criteria: a retrospective study. *Microbiol Spectr*. 2023; 11: e03179–22.
21. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014: CD009593.
22. Patel VB, Theron G, Lenders L, Matinyena B, Connolly C, Singh R, et al. Diagnostic accuracy of quantitative PCR (Xpert

- MTB/RIF) for tuberculous meningitis in a high burden setting: a prospective Study. *PLOS Med.* 2013; 10: e1001536.
23. Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE, Cresswell FV, Bystrom PV, Byamukama A, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18: 68–75.
 24. Fournier PE, Drancourt M, Colson P, Rolain JM, Scola BL, Raoult D. Modern clinical microbiology: new challenges and solutions. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11: 574–85.
 25. Buchan BW, Ledebor NA. Emerging technologies for the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 783–822.
 26. Humisto A, Antikainen J, Holma T, Jarva H, Toivonen A, Loginov R, et al. Evaluation of the novel CE-IVD-marked multiplex PCR QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel. *Microbiol Spectr.* 2023; 11: e05144-22.
 27. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol.* 2016; 54: 2251–61.
 28. Gomez CA, Pinsky BA, Liu A, Banaei N. Delayed diagnosis of tuberculous meningitis misdiagnosed as herpes simplex virus-1 encephalitis with the FilmArray syndromic polymerase chain reaction panel. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 4: ofw245.
 29. Green DA, Pereira M, Miko B, Radmard S, Whittier S, Thakur K. Clinical significance of human herpesvirus 6 positivity on the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel. *Clin Infect Dis.* 2018; 67: 1125–8.
 30. O'Halloran JA, Franklin A, Lainhart W, Burnham CA, Powderly W, Dubberke E. Pitfalls associated with the use of molecular diagnostic panels in the diagnosis of cryptococcal meningitis. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4: ofx242.
 31. Tansarli GS, Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 281–90.
 32. Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, Atehortúa-Muñoz S, Jimenez-Villegas MJ, Serrano-Tabares C, et al. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022; 44: 101275.
 33. Harris KA, Hartley JC. Development of broad-range 16S rDNA PCR for use in the routine diagnostic clinical microbiology service. *J Med Microbiol.* 2003; 52: 685–91.
 34. Srinivasan R, Karaoz U, Volegova M, MacKichan J, Kato-Maeda M, Miller S, et al. Use of 16S rRNA gene for identification of a broad range of clinically relevant bacterial pathogens. *PloS One.* 2015; 10: e0117617.
 35. Deutch S, Möller JK, Ostergaard L. Combined assay for two-hour identification of *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* and concomitant detection of 16S ribosomal DNA in cerebrospinal fluid by real-time PCR. *Scand J Infect Dis.* 2008; 40: 607–14.
 36. Fournier PE, Dubourg G, Raoult D. Clinical detection and characterization of bacterial pathogens in the genomics era. *Genome Med.* 2014; 6: 114.
 37. Li ZY, Dang D, Wu H. Next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for the diagnosis of unexplained central nervous system infections. *Pediatr Neurol.* 2021; 115: 10–20.
 38. Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, Arevalo S, Yu G, Neuhaus J, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2327.
 39. Edridge AWD, Deijis M, van Zeggeren IE, Kinsella CM, Jebbink MF, Bakker M, et al. Viral Metagenomics on Cerebrospinal Fluid. *Genes.* 2019; 10: 332.
 40. van Zeggeren IE, Edridge AWD, van de Beek D, Deijis M, Koekkoek SM, Wolthers KC, et al. Diagnostic accuracy of VIDISCA-NGS in patients with suspected central nervous system infections. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27: 631.e7-631.e12.
 41. Bishop B, Geffen Y, Plaut A, Kassis O, Bitterman R, Paul M, et al. The use of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for rapid bacterial identification in patients with smear-positive bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24: 171–4.
 42. Bhatia NS, Farrell JJ, Sampath R, Ranken R, Rounds MA, Ecker DJ, et al. Identification of *Streptococcus intermedius* central nervous system infection by use of PCR and electrospray ionization mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2012; 50: 4160–2.
 43. Bakochi A, Mohanty T, Pyl PT, Gueto-Tettay CA, Malmström L, Linder A, et al. Cerebrospinal fluid proteome maps detect pathogen-specific host response patterns in meningitis. *eLife.* 2021; 10: e64159.

VPLIV IZBRANEGA ANTIBIOTIKA, ODMERKA IN TRAJANJA ZDRAVLJENJA NA POJAVNOST ODPORNOSTI MIKROORGANIZMOV V ENOTI INTENZIVNEGA ZDRAVLJENJA

THE IMPACT OF SELECTED ANTIBIOTIC, DOSE, AND TREATMENT DURATION ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN INTENSIVE CARE UNIT

Doc. dr. Daša Stupica, dr. med.^{1,2}

E-naslov: dasa.stupica@kclj.si

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo,
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Ključne besede: antibiotiki, nadzorovana raba antibiotikov, protimikrobna odpornost

Key words: *antibiotics, antibiotic stewardship, antimicrobial resistance*

POVZETEK

Zmanjšana raba antibiotikov je eden najučinkovitejših načinov za obvladovanje protimikrobne odpornosti. V enotah intenzivnega zdravljenja se pogosto predpisuje antibiotike in pogosto najde večkratno odporne bakterije, zato imajo intenzivisti posebno priložnost, da predlagajo in izvajajo programe nadzorovane rabe antibiotikov in zmanjšajo njihovo rabo. V prispevku navajamo, kako lahko nekateri ukrepi nadzorovane rabe antibiotikov, kot so izbira antibiotika in odmerka ter trajanje zdravljenja, vplivajo na pojav odpornosti bakterij v enotah intenzivnega zdravljenja.

Abstract

One of the most effective ways to fight against resistance is to decrease antibiotic consumption. Intensive care units are places where antibiotics are widely prescribed, and where multidrug-resistant pathogens are frequently encountered. Therefore, intensive care unit physicians may have special opportunities to apply antibiotic stewardship programs and decrease antibiotics consumption. The paper provides the information on the impact of selected antibiotic stewardship measures, such as antibiotic selection, dose, and duration of treatment, on bacterial resistance in intensive care units.

UVOD

Okužba z odpornimi bakterijami je ogrožajoči dejavnik za smrtnost bolnikov v enotah intenzivnega zdravljenja (EIZ) (1). Da bi zamejili naraščanje odpornosti bakterij, moramo zmanjšati porabo antibiotikov (2). V EIZ so sočasno prisotni številni dejavniki za pojav odpornih bakterij, zato mora biti raba antibiotikov tam še posebej skrbna/nadzorovana (2). Nadzorovano rabo antibiotikov lahko definiramo kot strategijo za optimizacijo predpisovanja antibiotikov, katere glavni namen je izboljšati izid zdravljenja, preprečiti neželene sopojave in zmanjšati protimikrobno odpornost, kar bi zagotavljalo učinkovito antibiotično zdravljenje sedanjim in bodočim bolnikom (3). Poglavitni ukrepi zajemajo odložitev takojšnjega predpisovanja antibiotikov ob sumu na okužbo, razen v določenih okoliščinah, kot so septični šok, sum na sepso pri osebah brez vranice ter z drugimi hujšimi imunskimi motnjami, okužbe osrednjega živčevja itd., kjer je takojšnja uvedba antibiotikov ključna; omejevanje predpisovanja širokospektralnih antibiotikov za izkustveno zdravljenje pri bolnikih, ki nimajo ogrožajočih dejavnikov za večkratno odporne bakterije (VOB), vključno z omejevanjem antibiotikov proti *Staphylococcus aureus*, odpornemu proti metilicinu (MRSA); prehod s kombinirane antibiotične terapije na monoterapijo in usmerjeno zdravljenje z ožjespektralnim antibiotikom, ko so dostopni rezultati kultivacije in testiranja občutljivosti; omejevanje predpisovanja karbapenemov na zdravljenje okužb z enterobakterijami, izločevalkami betalaktamaz razširjenega spektra (*angl. extended spectrum betalactamases* – ESBL), ter omejevanje novih betalaktamov na zdravljenje okužb z bakterijami, ki se jih težko zdravi in za katere so novi betalaktami edina terapevtska možnost; optimizacija odmerkov zdravil z uporabo farmakokinetičnih podatkov; in skrajšanje trajanja protimikrobnega zdravljenja, lahko tudi s pomočjo koncentracije in dinamike ravni prokalcitonina. V mednarodnih smernicah predlagajo, naj intenzivisti vodijo programe nadzorovane rabe antibiotikov, ki naj vsebujejo kombinacijo naštetih ukrepov (4).

VPLIV IZBIRE ANTIBIOTIKA NA POJAVNOST ODPORNOSTI

Širokospektralna izkustvena terapija

Z zadržanjem in omejevanjem predpisovanja izkustvene antibiotične terapije lahko omejimo pojav protimikrobne odpornosti. Priložnosti za zmanjšanje izkustvene terapije s širokospektralnimi antibiotiki je več. Pri bolnikih z doma pridobljeno okužbo, ki nimajo ogrožajočih dejavnikov za VOB, se lahko izognemo terapiji z antibiotiki s širokim spektrom. Večino doma pridobljenih okužb, ki zahtevajo zdravljenje v EIZ, in celo bolnike z zgodnjo bolnišnično okužbo lahko izkustveno zdravimo z betalaktamskim antibiotikom brez učinka proti *Pseudomonas* spp. (5). Primer takšne okužbe je pljučnica, povezana z mehanskim predihavanjem (*angl. ventilator associated pneumonia* – VAP), če bolnik nima ogrožajočih dejavnikov za VOB (6), ki jih z veliko verjetnostjo lahko smiselno uporabimo tudi pri odločanju za izkustveno zdravljenje drugih bolnišničnih okužb: predhodno antibiotično zdravljenje, bolnišnično okolje z več kot 25 % deležem VOB, nedavna hospitalizacija več kot pet dni in predhodna kolonizacija z VOB (6).

Naslednji način za omejitev protimikrobne odpornosti je omejitev izkustvene rabe karbapenemov, saj že kratkotrajna raba karbapenema poveča verjetnost kolonizacije črevesa z bakterijami, odpornimi proti karbapenemom (7). V prospektivni raziskavi so pri 523

zaporednih bolnikih v EIT šest mesecev sledili črevesno kolonizacijo s po Gramu negativnimi bacili, odpornimi proti imipenemu. Določili so fenotip in genotip vseh izolatov in ugotovili, da se je stopnja kolonizacije s po Gramu negativnimi bacili, odpornimi proti imipenemu, povečala s 5,6 % po prvem tednu hospitalizacije v EIT na 58,6 % po šestih tednih hospitalizacije. Z analizo bolnikov in kontrol so ugotovili, da je bila predhodna izpostavitve imipenemu glavni ogrožajoči dejavnik za pojav odpornosti. Razmerje obolevnosti (RO) za kolonizacijo je bilo že po enem do treh dneh izpostavitve 5,9 (95 % interval zaupanja [IZ], 1,5–25,7) in se je kasneje povečalo na 7,8 (95 % IZ, 2,4–29,8) (7). Zato je smiselno čim bolj omejiti predpisovanje karbapenemov in jih uporabljati za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo enterobakterije ESBL. Ker pa v času predpisa izkustvene terapije še ne poznamo povzročitelja, se za izkustveno uvedbo karbapenema lahko odločimo tudi na podlagi ocene, da obstaja velika verjetnost, da okužbo povzroča bakterija ESBL. Kolonizacija z bakterijami ESBL ne napoveduje zanesljivo tudi okužbe s temi bakterijami. V kohorti 82 nosilcev bakterij ESBL je bil delež prvih okužb, pridobljenih v EIZ in povzročenih z bakterijami ESBL, le 10 % (8). Ker lahko izbira izkustvene protimikrobne terapije, ki temelji zgolj na podatku o kolonizaciji z bakterijo ESBL, vodi v pretirano rabo karbapenemov, ne da bi izboljšala preživetje, so izdelali točkovnik, ki napoveduje verjetnost okužbe z enterobakterijami ESBL pri bolnikih, koloniziranih s temi bakterijami ob sprejemu v EIZ, in nam lahko pomaga pri odločanju o izkustveni uvedbi karbapenema (9). Za okužbe, pridobljene v EIZ, je verjetno smiselno omejiti karbapeneme na bolnike, kolonizirane z bakterijami ESBL, saj ima odsotnost črevesne kolonizacije v zadnjem tednu negativno napovedno vrednost 93 % do 99 % za napoved okužbe s temi bakterijami (10). Novejše betalaktamske antibiotike (ceftazidim-avibaktam, ceftolozan-tazobaktam, cefiderokol itd.) moramo omejiti na zdravljenje potrjene okužbe ali suma na okužbo pri koloniziranih bolnikih, kjer nimamo drugih terapevtskih možnosti, saj njihova raba prav tako poveča možnost nastanka odpornosti proti njim (11).

Izkustvena terapija, usmerjena proti MRSA

Indikacije za uvedbo izkustvene terapije, usmerjene proti MRSA, so glede na smernice za zdravljenje pljučnice in seapse (6) zelo verjetno preširoke, kar ima lahko neugodne posledice. V multicentrični retrospektivni raziskavi 88.605 bolnikov, hospitaliziranih zaradi doma pridobljene pljučnice, jih je 38 % izkustveno prejelo vankomicin poleg standardne antibiotične terapije, le 4,6 % bolnikov pa je imelo potrjeno okužbo z MRSA (12). Izkustvena raba antibiotika, usmerjenega proti MRSA, je bila v primerjavi s standardno antibiotično terapijo pomembno povezana s smrtjo pri vseh preučevanih bolnikih (prilagojeno RO 1,4; 95 % interval zaupanja (IZ) 1,3–1,5) in pri podskupini bolnikov, sprejetih v EIZ (prilagojeno RO 1,3; 95 % IZ 1,2–1,5). Raba antibiotika z delovanjem proti MRSA je bila povezana še s povečano pojavnostjo akutne ledvične odpovedi (prilagojeno RO 1,4; 95 % IZ 1,3–1,5), sekundarnih okužb s *Clostridioides difficile* (prilagojeno RO 1,6; 95 % IZ 1,3–1,9), okužb z *Enterococcus* spp., odpornimi proti vankomicinu, (prilagojeno RO 1,6; 95 % IZ 1,0–2,3) in okužb s po Gramu negativnimi bacili (prilagojeno RO 1,5; 95 % IZ 1,2–1,8). Tudi v podskupini bolnikov, ki so imeli MRSA osamljen iz kužnine iz dihal, niso ugotovili pomembne ugodne povezave med izkustveno terapijo, usmerjeno proti MRSA, in smrtnostjo (prilagojeno RO 1,1; 95 % IZ 0,8–1,48) (12). Nasprotno pa

je bila ukinitvev antibiotika proti MRSA, če okužba z MRSA ni bila potrjena, povezana z zmanjšanjem pojavnosti akutne ledvične odpovedi in skrajšanjem hospitalizacije brez povečanja tveganja za smrtni izid (13).

Usmerjeno/definitivno zdravljenje z enim ali več antibiotiki

Predpisovanje kombinacije antibiotikov za zdravljenje sepse se ni izkazalo za strategijo, ki bi učinkovito preprečevala ali zavirala nastanek odpornosti. V metaanalizi 69 randomiziranih in kvazirandomiziranih raziskav s 7.863 vključenimi bolniki s sepsa, v katerih so primerjali monoterapijo z betalaktami in kombinirano terapijo z betalaktami in aminoglikozidi, so ugotovili, da je bila kolonizacija z odpornimi bakterijami nepomembno redkeje zaznana pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamom v monoterapiji, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli kombinirano terapijo (relativno tveganje [RT] 0,85; 95 % IZ 0,65–1,1). Bolniki, zdravljeni z monoterapijo, so imeli redkeje sekundarne okužbe z odpornimi bakterijami (RT 0,75; 95 % IZ 0,57–0,99, 28 raziskav s 3.135 vključenimi bolniki) (74). Dodaten zadržek pred kombinirano terapijo je tudi večja pojavnost neželenih sopojev, zlasti nefrotoksičnosti (14).

Deeskalacija v EIZ

Namen deeskalacije je preprečevanje antibiotske odpornosti ter ohranitev učinkovitosti karbapenemov in novejših antibiotikov. Ta pristop zajema različne ukrepe, kot so prednostno predpisovanje monoterapije namesto kombinirane terapije, sestop na antibiotike z ožjim protimikrobnim spektrom ter varčevanje širokospektralnih antibiotikov, kot so karbapenemi in novejši betalaktami (4). Vendar raziskovalcem ni uspelo jasno dokazati, da je sestop na antibiotike z ožjim protimikrobnim spektrom povezan z zmanjšanjem pojavnosti bakterijske odpornosti, vsaj ne kratkoročno. V kohorti 182 bolnikov z VAP se je pri bolnikih, pri katerih je bila izvedena deeskalacija, kazal trend manjšega pojavljanja odpornih bakterij na dan 21 (15). V prospektivni raziskavi, opravljeni v EIZ terciarnega kliničnega centra, so z multivariatno analizo ugotovili, da je bila deeskalacija povezana z opredelitvijo povzročitelja in daljšim trajanjem antibiotskega zdravljenja (8 dni *vs.* 5 dni; $p < 0,001$), ne pa s smrtnostjo. Stopnja pojava bakterij, odpornih proti izhodiščno uporabljenemu betalaktamu na dan 14, je bila 30,6 % v skupini z deeskalacijo in 23,5 % v skupini brez deeskalacije ($p = 0,22$). Tudi pojavnost VOB je bila primerljivo pogosta med obema skupinama (23,5 % pri bolnikih iz skupine z deeskalacijo in pri 18,6 % pri bolnikih iz skupine brez deeskalacije; $p = 0,35$) (16). Zaradi navedenih nespodbudnih rezultatov je povezava med deeskalacijo in vznikom protimikrobne odpornosti, vsaj na kratki rok, predmet debate (4).

Črevesna mikrobiota, ki sestoji predvsem iz bakterij, pa tudi arhej, virusov, prazivali in gliv, je pri bolnikih v EIZ močno spremenjena zaradi kritične bolezni, antibiotikov in drugih terapevtskih ukrepov intenzivnega zdravljenja, tako da se zmanjša njena pestrost in začnejo prevladovati mikrobi, kot so *C. difficile* in VOB. Opisane spremembe (disbioza) so povezane z večjim tveganjem za sekundarne okužbe in smrt (17). Nedavni podatki so pokazali, da povezava med protimikrobnim spektrom uporabljenega antibiotika in disbiozo ni linearna. Na primer, imipenem, ki ima širok klinični protimikrobni spekter, manj učinkuje na črevesno mikrobioto kot amoksisilin-klavulanska kislina, piperaci-

lin-tazobaktam in metronidazol, saj dosega le nizke koncentracije v črevesju (18). Ta škodljivi protianaerobni učinek lahko, odvisno od učinkovine, traja celo več let. Ekološki pomen deeskalacije antibiotikov s protianaerobnim učinkom ni dokončno pojasnjen, saj je možno, da ekološki vpliv nastopi že prve dni antibiotičnega zdravljenja, škodljivi protianaerobni učinek pa lahko, odvisno od učinkovine, traja več let (19). Zato tudi ni jasno, ali ima uvedba novega antibiotika z drugačnim učinkom na črevesno mikrobioto tretji dan zdravljenja sploh še lahko pozitiven učinek, še zlasti, če je celokupno trajanje antibiotičnega zdravljenja kratko. Novejši betalaktami z betalaktamazami (npr. ceftazidim-avibaktam, ceftolozan-tazobaktam) niso primerni nadomestek za varčevanje s karbapenemi, saj njihovega ekološkega učinka v primerjavi z učinkom karbapenemov še ne poznamo dovolj. Kljub priporočilom, naj se za zdravljenje okužb zunaj sečil z enterobakterijami ESBL ne uporablja režimov, ki varčujejo s karbapenemi (4), je tudi v teh primerih najverjetneje varno uporabiti piperacilin-tazobaktam, če je osamljena bakterija zanj občutljiva (minimalna inhibitorna koncentracija < 8 mg/L) (20), vendar bo navedene terapevtske pristope treba dodatno oceniti v prihodnjih raziskavah. Ovrednotiti bo treba tudi, ali imata takšen terapevtski pristop in deeskalacija ugoden individualni in kolektivni ekološki učinek na črevesno in pljučno mikrobioto (4, 20).

VPLIV ODMERKA ANTIBIOTIKA NA POJAVNOST ODPORNOSTI

Kaže, da se z uporabo kontinuiranega odmerjanja antibiotika ali odmerjanja v podaljšani infuziji poveča preživetje v primerjavi s kratkotrajno infuzijo, merjenje koncentracij betalaktamskih antibiotikov pa ne izboljša preživetja. V randomizirani raziskavi, v kateri so ocenjevali korist merjenja koncentracij zdravil (*angl. therapeutic drug monitoring – TDM*) v primerjavi s standardnim odmerjanjem brez TDM pri bolnikih, zdravljenih s piperacilin-tazobaktamom, niso našli razlik v preživetju med obema skupinama (21). Tudi v metaanalizi, ki je vključevala navedeno raziskavo, niso ugotovili ugodnega učinka s TDM vodene terapije z betalaktami (22). Odmerjanje antibiotikov v podaljšani infuziji, ki sledi polnilnemu odmerku, je priporočena strategija za optimizacijo terapije z betalaktami v EIZ, TDM pri vseh bolnikih v EIZ pa najverjetneje ni potrebno (23). V nekaterih primerih pa je TDM lahko koristno: kadar je potrebno dolgotrajno zdravljenje hudih okužb z betalaktami (npr. endokarditis), kadar sumimo na toksični učinek betalaktama, kadar je bolnik zdravljen z zunajtelesno membransko oksigenacijo (ECMO) ali kadar uporabljamo antibiotike z ozkim terapevtskim oknom, kot so aminoglikozidi in vankomicin (23). Čeprav so v predkliničnih in retrospektivnih raziskavah ugotovili povezavo med suboptimalno koncentracijo antibiotika in pojavom odpornosti (24), pa še ne poznamo vpliva podaljšane infuzije ali uporabe TDM na pojavnost odpornosti in bo treba učinek farmakokinetične optimizacije na odpornost še raziskati.

VPLIV TRAJANJA ANTIBIOTIČNEGA ZDRAVLJENJA NA POJAVNOST ODPORNOSTI

Več razlogov je, ki utemeljujejo krajše antibiotično zdravljenje. Na primer, z vsakim dodatnim dnevom antibiotičnega zdravljenja se povečuje možnost neželenih sopojavov antibiotikov (23), podatki o vplivu trajanja antibiotičnega zdravljenja na pojavnost protimikrobne odpornosti pa niso povsem enoznačni. Obstaja več strategij nadzorovane

rabe antibiotikov, s katerimi lahko vplivamo na skrajšanje antibiotičnega zdravljenja. V primeru, ko sumimo na okužbo, vendar ostanejo kužnine, ki so bile odvzete pred uvedbo antibiotika, negativne, ali osamimo nepomembno koncentracijo patogena, moramo antibiotike ukiniti. V raziskavi 89 bolnikov s sumom na VAP so ocenjevali zgodnjo ukinitvev antibiotikov, če je bila kvantitativna kultura bronhoalveolarnega izpirka negativna, in ugotovili primerljivo smrtnost med bolniki iz skupine z zgodnjo ukinitvijo antibiotikov in bolniki iz skupine s standardnim trajanjem zdravljenja (25,0 % vs. 30,6 %; $p = 0,642$), čeprav so bolniki iz prve skupine prejeli antibiotik krajši čas (4 dni vs. 9 dni) (25). V skupini z zgodnjo ukinitvijo antibiotika je bila pomembno manjša pojavnost sekundarnih okužb (22,5 % vs. 42,9 %; $p = 0,008$), sekundarnih okužb dihal (7,5 % vs. 35,7 %; $p = 0,003$) ter sekundarnih okužb z VOB (7,5 % vs. 35,7 %; $p = 0,003$).

V smernicah priporočajo 8-dnevno trajanje antibiotičnega zdravljenja VAP, ne glede na vrsto bakterijskega povzročitelja (6), in svoje priporočilo utemljujejo zlasti z rezultati raziskave PneumA, v kateri je bilo 8-dnevno antibiotično zdravljenje VAP ne-inferiorno 15-dnevni zdravljenju (26). Med obema skupinama ni bilo pomembnih razlik v smrtnosti (18,8 % vs. 17,2 %) in stopnji ponovitev okužb (28,9 % vs. 26,0 %). V podskupini, kjer je bila VAP povzročena s *P. aeruginosa*, so imeli bolniki, zdravljeni 8 dni, pogostejše ponovitev pljučnice (40,6 % vs. 25,4 %). Med bolniki s ponovno okužbo pa je bila ta redkeje povzročena z VOB pri tistih, ki so prejeli antibiotik 8 dni, kot pri tistih, ki so antibiotik prejeli 15 dni (42,1 % vs. 62,0 %; $p = 0,04$). Podobne rezultate glede učinkovitosti krajšega, 8-dnevnega zdravljenja VAP v primerjavi s 15-dnevnim zdravljenjem so potrdili v še eni randomizirani raziskavi (27), vendar pa med skupinama z različnim trajanjem antibiotičnega zdravljenja niso ugotovili pomembnih razlik v deležu sekundarnih okužb, povzročenih z odpornimi bakterijami (18/116, 45,5 % v skupini 8 dni vs. 10/109, 39,2 % v skupini 15 dni; $p = 0,76$).

V raziskavi kritično bolnih s sumom na bolnišnično pljučnico (*angl. hospital acquired pneumonia* – HAP), ne glede na potrebo po mehanskem predihavanju, in majhnim tveganjem pljučnice (glede na točkovnik klinične pljučne okužbe manj kot sedem) je bila ukinitvev antibiotika tretji dan povezana s krajšim trajanjem antibiotičnega zdravljenja (povprečno 3 dni vs. 9,8 dneva; $p < 0,001$), z manj sekundarnimi okužbami, manjšim deležem odpornih bakterij med povzročitelji sekundarnih okužb ter krajšim bivanjem v EIZ (28).

Rezultati retrospektivnih raziskav, v katerih so ocenjevali trajanje zdravljenja bakteriemije, povzročene s po Gramu negativnimi bakterijami, niso enotni (23). Chotiprasitsakul in sod. so v retrospektivni analizi bolnikov z bakteriemijo, povzročeno z eno od enterobakterij, primerjali tiste, ki so prejeli *in vitro* učinkovito terapijo 6 do 10 dni, in tiste, ki so jo prejeli 11 do 16 dni, in niso našli razlik v 30-dnevni smrtnosti zaradi katerega koli vzroka (37/385 [9,6 %] vs. 39/385 [10,1 %]; prilagojeno RO 1,00; 95 % IZ 0,62–1,63) ali pogostosti ponovitev bakteriemije (5/385 [1,3 %] vs. 9/385 [2,3 %]; RO 1,32; 95 % IZ 0,48–3,41), zaznali pa so trend zmanjšanja pojava kolonizacije ali okužbe z večkratno odpornimi po Gramu negativnimi bakterijami v skupini s 6- do 10-dnevnim zdravljenjem v 30 dneh od zaključka antibiotične terapije (17/385 [4,4 %] vs. 28/385 [7,3 %]; RO 0,59; 95 % IZ 0,32–1,09; $p = 0,09$) (29). V randomizirani raziskavi, kjer so primerjali 7-dnevno in 14-dnevno antibiotično zdravljenje bakteriemije, povzročene s po Gramu

negativnimi bakterijami, pri bolnikih, ki so bili hemodinamsko stabilni in afebrilni vsaj 48 ur, so podobno ugotovili, da krajše zdravljenje ni bilo inferiorno daljšemu, pri čemer so primarni izid definirali s smrtnostjo zaradi kakršnega koli vzroka, pojavom lokalnih ali oddaljenih infekcijskih zapletov, ponovnim sprejemom v bolnišnico ali podaljšano hospitalizacijo (> 14 dni) (140/306 [45,8 %] v skupini 7 dni *vs.* 144/298 [48,3 %] v skupini 14 dni; razlika tveganj, -2,6 %; 95 % IZ, -10,5 %-5,3 %) (30). Med sekundarnimi izidi so ocenjevali tudi pojavnost odpornosti, ki so jo definirali kot sekundarno klinično izolacijo bakterije, odporne proti vsaj enemu antibiotiku, ki je bil uporabljen za zdravljenje izhodiščne bakteriemije, povzročene s po Gramu negativno bakterijo. Med obema terapevtskima skupinama niso našli pomembnih razlik v pojavnosti novih/sekundarnih klinično ali mikrobiološko ugotovljenih okužb (70/306 [22,9 %] v skupini 7 dni *vs.* 68/298 [22,8 %] v skupini 14 dni; razlika tveganj, 0,06 %; 95 % IZ, -6,6 %-6,8 %) ali pojavnosti odpornosti (33 [10,8 %] v skupini 7 dni *vs.* 29 [9,7 %] v skupini 14 dni; razlika tveganj, 1,0 %; 95 % IZ, -3,7 %-5,9 %) (30). Ti rezultati ne podpirajo izhodiščne domneve avtorjev raziskave, da krajše antibiotično zdravljenje zmanjša selekcijski pritisk na bakterije in razvoj odpornosti, kar so delno razložili z zasnovo raziskave, v kateri so odpornost preverjali le za bakterije, ki so povzročile sekundarne okužbe in so bile odporne proti antibiotikom, uporabljenim za zdravljenje izhodiščne bakteriemije, niso pa sistematično spremljali pojavnosti bakterij ESBL in niso izvajali analize nadzornih kužnin za zaznavo kolonizacije z odpornimi bakterijami. Dodatno so menili, da bi bilo treba učinek skrajšanja antibiotične terapije na protimikrobno odpornost ocenjevati v daljšem opazovalnem obdobju ter v okolju (bolnišnica, bolnišnični oddelek), kjer se je izvajal preučevani ukrep skrajšanja antibiotične terapije (30).

V retrospektivni raziskavi 7.118 kritično bolnih odraslih, ki so bili hospitalizirani zaradi hude seapse ali septičnega šoka v eni od velikih terciarnih bolnišnic v ZDA med letoma 2010 in 2015, so ugotavljali povezavo med trajanjem izpostavljenosti proti-psevdomonasnim betalaktamom (bolniki so prejeli vsaj en odmerek cefepima, meropenema ali piperacilin-tazobaktama) v 60-dnevnem opazovalnem obdobju in pojavom nove odpornosti proti kateremukoli proti-psevdomonasnemu betalaktamu, ki ni bila zaznana v obdobju 180 dni pred vključitvijo v raziskavo (31). S Coxovim modelom so ocenili, da je bilo prilagojeno razmerje obetov za pojav nove odpornosti z vsakim dodatnim dnevom izpostavljenosti kateremukoli proti-psevdomonasnemu betalaktamu 1,04 (95 % IZ 1,04-1,05). Tveganje za pojav odpornosti je bilo povečano tudi za izpostavitve vsakemu posameznemu od preučevanih antibiotikov: cefepim (prilagojeno RO 1,08; 95 % IZ 1,07-1,09), meropenem (prilagojeno RO 1,02; 95 % IZ 1,01-1,03) in piperacilin-tazobaktam (prilagojeno RO 1,08; 95 % IZ 1,06-1,09) (31).

Pri skrajševanju antibiotičnega zdravljenja v EIZ si lahko pomagamo tudi z dinamiko koncentracije prokalcitonina, ki odraža intenziteto systemskega vnetnega odziva na okužbo. Boudma in sod. so pokazali, da jim je z uporabo algoritma za ukinitvev antibiotika na podlagi vrednosti prokalcitonina uspelo zmanjšati izpostavitvev antibiotikom, ne da bi povečali smrtnost. Bolniki iz skupine, kjer je bila antibiotična terapija vodena glede na vrednosti prokalcitonina, so imeli več dni brez antibiotika kot bolniki, obravnavani standardno (14,3 *vs.* 11,6 dneva) (32). Rezultate te raziskave so potrdili tudi v metaanalizi, ki je vključevala 6.708 bolnikov z okužbo dihal, med njimi 2.447 bolnikov, zdravljenih v EIZ,

in v kateri so ugotovili, da je sledenje algoritmu s prokalcitoninom omogočilo skrajšanje antibiotičnega zdravljenja (8,1 dneva vs. 9,5 dneva) brez škode in z manj neželenimi učinki, povezanimi z antibiotiki (33). V EIZ, kjer že sledijo priporočilom, da lahko za večino okužb v EIZ antibiotično zdravljenje traja sedem dni, lahko pričakujemo manjši, vendar še vedno dobrodošel učinek sledenja algoritmu s prokalcitoninom na trajanje antibiotičnega zdravljenja.

ZAKLJUČEK

Še vedno ne poznamo dobro vseh posledic spremenjene mikrobiote, ki jih sproži antibiotično zdravljenje, verjetno pa lahko te zajemajo povečano tveganje za okužbo še več mesecev po zaključenem antibiotičnem zdravljenju, zato moramo pri predpisovanju antibiotikov upoštevati načela njihove nadzorovane rabe, in sicer glede izbire, načina odmerjanja in trajanja zdravljenja.

Literatura

1. Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA* 2020; 323: 1478–87.
2. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399: 629–55.
3. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C, ESGAP (ESCMID Study Group for antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 793–8.
4. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar J-R, Paiva J-A, Timsit J-F, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive Care Med* 2020; 46: 245–65.
5. Trouillet J-L, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou M-L, Combaux D, Dombret M-C, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531–9.
6. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). *Eur Respir J* 2017; 50: 1700582.
7. Armand-Lefevre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppe E, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1488–95.
8. Razazi K, Derde LPG, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1769–78.
9. Razazi K, Rosman J, Phan A-D, Carteaux G, Decusser J-W, Woerther PL, et al. Quantifying risk of disease due to extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae in patients who are colonized at ICU admission. *J Infect* 2020; 80: 504–10.
10. Carbonne H, Le Dorze M, Bourrel A-S, Poupet H, Poyart C, Cambau E, et al. Relation between presence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in systematic rectal swabs and respiratory tract specimens in ICU patients. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 13.
11. Ruedas-Lopez A, Alonso-Garcia I, Lasarte-Monterrubio C, Guijarro-Sanchez P, Gato E, Vazquez-Ucha JC, et al. Selection of AmpC β -lactamase variants and metallo- β -lactamases leading to ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam resistance during treatment of MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66: e0206721.
12. Jones BE, Ying J, Stevens V, Haraldsen C, He T, Nevers M, et al. Empirical anti-MRSA vs standard antibiotic therapy and risk of 30-day mortality in patients hospitalized for pneumonia. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 552–60.
13. Cowley MC, Ritchie DJ, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Outcomes associated with de-escalating therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in culture-negative nosocomial pneumonia. *Chest* 2019; 155: 53–9.
14. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003344.pub3>.
15. Weiss E, Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Essaïed W, Schwebel C, et al. De-escalation of pivotal beta-lactam in ventilator-associated pneumonia does not impact outcome and marginally affects MDR acquisition. *Intensive Care Med* 2016; 42: 2098–100.

-
16. De Bus L, Denys W, Catteeuw J, Gadeyne B, Vermeulen K, Boelens J, et al. Impact of de-escalation of beta-lactam antibiotics on the emergence of antibiotic resistance in ICU patients: a retrospective observational study. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1029–39.
 17. Szychiowiak P, Villageois-Tran K, Patrier J, Timsit J-F, Ruppe E. The role of the microbiota in the management of intensive care patients. *Ann Intensive Care* 2022; 12: 3.
 18. Ruppe E, Burdet C, Grall N, de Lastours V, Lescure F-X, Andremon A, et al. Impact of antibiotics on the intestinal microbiota needs to be redefined to optimize antibiotic usage. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 3–5.
 19. Teshome BF, Vouri SM, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Duration of exposure to antipseudomonal β -lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 261–70.
 20. Vu CH, Venugopalan V, Santevecchi BA, Voils SA, Ramphal R, Cherabuddi K, et al. Re-evaluation of cefepime or piperacillin-tazobactam to decrease use of carbapenems in extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales bloodstream infections (REDUCE-BSI). *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol* 2022; 2: e39.
 21. Hagel S, Bach F, Brenner T, Bracht H, Brinkmann A, Annecke T, et al. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2022; 48: 311–21.
 22. Pai Mangalore R, Ashok A, Lee SJ, Romero L, Peel TN, Udy AA, et al. Betalactam antibiotic therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2022; 75: 1848–60.
 23. Mokrani D, Chommeloux J, Pineton de Chambrun M, Hekimian G, and Luy C-E. Antibiotic stewardship in the ICU: time to shift into overdrive. *Annals of Intensive Care* 2023; 13 (39): 1–19.
 24. Al-Shaer MH, Rubido E, Cherabuddi K, Venugopalan V, Klinker K, Peloquin C. Early therapeutic monitoring of β -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 3644–51.
 25. Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, Aslanzadeh J, Nadeau M, Kuti JL. Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures. *Crit Care Med* 2013; 41: 1656–63.
 26. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588–98.
 27. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *PLoS ONE* 2012; 7: e41290.
 28. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505–11.
 29. Chotiprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE, Harris AD, Lautenbach E, Conley AT, et al. Comparing the outcomes of adults with enterobacteriaceae bacteremia receiving short-course versus prolonged-course antibiotic therapy in a multicenter, propensity score-matched cohort. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 172–7.
 30. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 1091–8.
 31. Teshome BF, Vouri SM, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Duration of exposure to antipseudomonal β -lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 261–70.
 32. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463–74.
 33. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD007498.
-

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP IN THE ICU

Assoc. Prof. Garyfallia Poulakou, MD, PhD^{1,2}

E-mail: gpoulakou@gmail.com

E-mail: gpoul@med.uoa.gr

¹ Associate Professor of Internal Medicine and Infectious Diseases
3rd Dept of Medicine and Laboratory

² National and Kapodistrian University of Athens, Medical School
Sotiria General Hospital of Athens

Antibiotics have been prescribed in an escalating pattern around the globe in the past decades, despite the recognized collateral damage that they may cause, in terms of adverse events on an individual basis as well as the collective risk of antimicrobial resistance.

In fact, antibiotic resistance is a driver of more antibiotic prescriptions and the cause of a vicious cycle. Antibiotic resistance is an emerging public health threat with approximately 33,000 attributable deaths per year in Europe, and up to 1.2 million worldwide. Intensive Care Units (ICU) are long considered a niche of patients with infections by multiresistant pathogens; in addition, infection with resistant bacteria in this setting is a risk factor for mortality. One third of all nosocomial prescriptions of antibiotics are not necessary, therefore there is room for improvement, even in the ICU. Antimicrobial stewardship may be defined as “a coherent set of actions which promote using antimicrobials in ways that ensure sustainable access to effective therapy for all who need them”. It should be viewed as a strategy to optimize antimicrobial prescribing, its main goals being to improve patient outcomes, prevent adverse events, and reduce antimicrobial resistance.

AMS STRATEGIES BEFORE THE ONSET OF ANTIBIOTIC TREATMENT

First, it is important for the treating physicians to know local resistance rates and national or local guidelines, since antibiotic resistance varies from country to country, hospital to hospital, and between wards of the same hospital.

Second, it is equally important to recognize patient-specific or setting-specific factors for MDR bacteria. In ICUs, there is a significant rate of colonization with MDR bacteria. Patients with specific risk factors and those who receive more interventions are also at greater risk of infection by these bacteria. Literature shows that adequate and timely administration of antibiotics taking into account risk factors, is associated with substantially better survival.

Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection include a longer length of stay (LOS) in the hospital; admission to the ICU; previous hospitalization; more days spent in the ICU; having received a transplant; use of steroids, central venous catheters and mechanical ventilation; the presence of a tracheostomy; parenteral nutri-

tion; prior antibiotic use; and exposure to carbapenems, aminoglycosides, glycopeptides, quinolones, and anti-pseudomonal penicillins. Significant risk factors for MDR *Pseudomonas aeruginosa* infection are the administration of fluoroquinolones, a history of hospitalization, cephalosporin use, and piperacillin–tazobactam use. Risk factors for hospital-acquired MDR *Acinetobacter baumannii* infection were similarly determined: advanced age, days of mechanical ventilation, presence of a central catheter, presence of cancer, stay in the ICU for >15 days, and use of third-generation cephalosporins. The presence of a central catheter, the presence of nephropathy, a history of hemodialysis, the use of vancomycin or carbapenem, and a history of vancomycin-resistant enterococcus colonization were reported as the main risk factors for vancomycin-resistant enterococcus infection caused by Gram-positive microorganisms.

Third, treating physicians should investigate for other causes of fever in the ICU, as it is estimated that the origin of fever is non-infectious in 3–52% of cases. These criteria are also valid for laboratory parameters. Findings such as an elevated C-reactive protein level and white blood cell count without signs of infection should not be considered as a mandatory indication to start antibiotics. Viral infections in the ICU are gaining interest as causes of unnecessary antibacterial treatments. Daily assessment of patients for alternative diagnoses and discussion about the necessity of empirically initiated antimicrobials is a good AMS practice.

AMS STRATEGIES DURING ANTIMICROBIAL TREATMENT

First, it is crucial to shorten antimicrobial treatment as much as possible without compromising outcomes. This precludes a prompt microbiological evaluation of the patient in the first place. The use of conventional diagnostic microbiology is the cornerstone, as it provides a meaningful antibiogram. However, current diagnostic superweapons provide the opportunity to shorten the time to diagnosis. The use of rapid molecular tests such as polymerase chain reaction, microarray technology, fluorescent in situ hybridization (FISH), or matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS), can identify an organism and, in some cases, identify genetic resistance determinants (such as *K. pneumoniae* carbapenemase) or provide a full molecular antibiogram within hours from a positive test. With the use of rapid diagnostic methods in the ICUs, the appropriateness of empirical treatment can quickly be evaluated and the de-escalation to a more narrow spectrum can be facilitated.

De-escalation of antibiotics is one of the cornerstones of AMS in the ICU. Our data from Greek centers show that even in areas with high MDR rates de-escalation is feasible and safe, when the antibiogram permits. Treatment with longer antibiotic courses (7–14 days) may increase the incidence of adverse events such as *Clostridium difficile* infections and the cost of healthcare without necessarily improving patient outcomes, while it promotes selection of resistance. Several studies have shown that de-escalation applied in ICU patients with diverse type of infections did not affect adversely patients' outcomes, compared to non-de-escalation.

Biomarkers such as procalcitonin can also be used to shorten the duration of treatment without affecting mortality rates, which were similar when in randomized controlled studies of ICU patients treated in the ICU in which the duration of treatment was de-

terminated by serum procalcitonin level, short- and long-term treatment periods were compared.

Clinical research and meta-analyses in the ICU setting comparing long- and short-term treatments in the context of pneumonia, intra-abdominal infection, or bacteremia and urinary system infections have demonstrated that shorter treatment periods are just as effective as longer treatment periods. Nevertheless, ICU physicians are often reluctant to de-escalate, shorten or stop antibiotics and trend to treat very broadly based on the worst case-scenario for the patient. In principle, it is justified by their anxiety to cover for every single pathogen a patient who is critically ill. However, this common practice has triggered a workshop with members of the relevant societies and the results which point possible solutions are summarised in Table 1. In the current sepsis guidelines, it is recommended to determine the duration of treatment and to terminate the treatment early by using biomarkers such as procalcitonin after the source control is ensured and the patient is stabilized.

AMS MEASURES AFTER THE ONSET OF ANTIBIOTIC TREATMENT

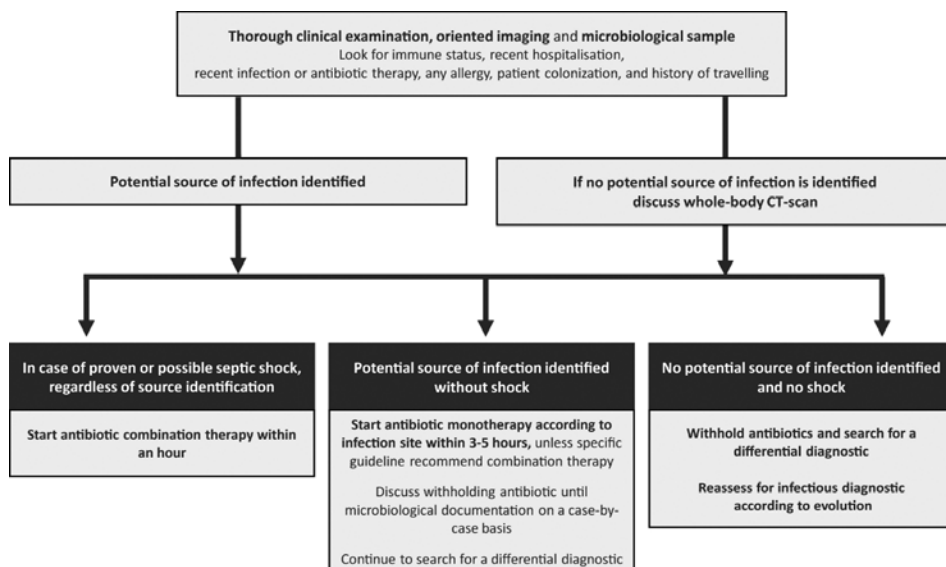
One of the most important AMS policies in ICUs is automated early warning systems. Antibiotic stop-orders in ICUs trigger a re-evaluation of the therapeutic response of the patient. They should be based on a well-structured AMS team, otherwise they risk to jeopardise the scope of the project.

The typical members of the AMS team in an ICU include infectious diseases physician, clinical pharmacist, infection control professional, clinical microbiologist, hospital epidemiologist, intensive care unit physicians and nurses and potentially a member of the informatics team. The goal of the team is to provide collaborative work, including training on infection control measures, construction of local algorithms and guidelines, provision of the microbiology information in a rapid and smooth manner and discussing difficult cases on an individual basis.

Routine surveillance of antimicrobial resistance trends is of utmost importance by the infection control team in ICUs, and compliance with infection control measures should be regularly surveyed. Feedback of the performance of the department should be provided regularly to all the stakeholders, as this ensures the commitment of them in the initial goals. The elements that should be discussed on a regular basis include among others staff compliance with hand hygiene, compliance with bundles applied to prevent VAP, central catheter-associated bloodstream infections (CLABSIs), and catheter-related urinary system infections and compliance with treatment algorithms and antibiotic de-escalation principles.

A proposed algorithm of initiation of treatment in critically ill ICU patients and adaptation according to AMS principles is shown in Figure 1

Figure 1. Antibiotic administration according to clinical status and source identification. *CT-scan* computed-tomography scan



Source: Mokrani D, et al. Antibiotic stewardship in the ICU: time to shift into overdrive. *Ann Intensive Care*. 2023; 13: 39.

Table 1. Major themes that emerged from the workshop that was convened to specifically address barriers to antibiotic stewardship in the ICU.

TABLE 1. MAJOR THEMES IN ANTIBIOTIC STEWARDSHIP IN THE INTENSIVE CARE UNIT
Critical care practitioners are important causes of and potential solutions to the crisis of antibiotic resistance.
Antibiotic stewardship should be considered a core competency of critical care practitioners.
Antibiotic stewardship must address the fear of inadequate empirical treatment in the critically ill to be effective.
The adverse effect of excessive antibiotic treatment on the individual patient needs greater emphasis.
Antibiotic stewardship programs must ensure that improving overall antibiotic use, not simply reducing antibiotic costs or increasing de-escalation, is the primary focus.
The hope of rapid diagnostics is currently largely unfulfilled.
A shift in emphasis to an individualized approach to antibiotic therapy is needed.

Source: Wunderink RG et al. Antibiotic Stewardship in the Intensive Care Unit. An Official American Thoracic Society Workshop Report in Collaboration with the AACN, CHEST, CDC, and SCCM. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 May;17(5):531-540.

Literature

1. Chen IL, Lee CH, Su LH, Wang YL, Liu JW. Effects of implementation of an online comprehensive antimicrobial-stewardship program in ICUs: a longitudinal study *J Microbiol Immunol Infect.* 2018; 51: 55-63.
2. Timsit JE, Bassetti, M Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019; 45: 172-89.
3. Ture Z, Güner R, Alp E. Antimicrobial stewardship in the intensive care unit. *J Intensive Med.* 2022; 3: 244-53.
4. Mokrani D, Chommeloux J, Pineton de Chambrun M, Hékimian G, Luyt CE. Antibiotic stewardship in the ICU: time to shift into overdrive. *Annals of Intensive Care* volume. 2023; 39: 13.
5. Fernández-Martínez NF, Cárcel-Fernández S, De la Fuente-Martos C, Ruiz-Montero R, Guzmán-Herrador BR, León-López R, et al. Risk factors for multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriage upon admission to the intensive care unit *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19: 1039.
6. Sader HS, Mendes RE, Streit JM, Carvalhaes CG, Castanheira M. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria from intensive care unit and non-intensive care unit patients from United States hospitals (2018-2020). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2022; 102: 115557.
7. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C.ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardshipP). What is antimicrobial stewardship *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23: 793-8.
8. Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, Panagaki A, Melachroinou N, Drakou E, et al. Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis. A randomized trial *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203: 202-10.
9. Peng F, Chang W, Xie JF, Sun Q, Qiu HB, Yang Y, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 *Intensive Care Med.* 2021; 47: 1181-247.
10. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013; 144: 1759-167.
11. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18: 108-20.
12. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis *Crit Care.* 2011; 15: R267.
13. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 819-27.
14. Routsi C, Gkoufa A, Arvaniti K, Kokkoris S, Tourtoglou A, et al. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75: 3665-74.
15. Wunderink RG, Srinivasan A, Barie PS, Chastre J, Dela Cruz CS, et al. Antibiotic Stewardship in the Intensive Care Unit. An Official American Thoracic Society Workshop Report in Collaboration with the AACN, CHEST, CDC, and SCCM. *Ann Am Thorac Soc.* 2020; 17: 531-40.

