



OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

13. MEDNARODNO IZOBRAŽEVANJE S PODROČJA OKUŽB
PRI ŽIVLJENJSKO OGROŽENIH BOLNIKI

*Združenje za infektologijo pri SZD
Slovensko združenje za intenzivno medicino
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

VIRUSNE OKUŽBE NA ODDELKIH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE
IN NEKATERA NOVA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA

Združenje za infektologijo pri SZD

Slovensko združenje za intenzivno medicino

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetni klinični center Ljubljana

Ljubljana, februar 2026

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

616.9-083.98(082)

MEDNARODNO izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih
bolnikih (13 ; 2026 ; Ljubljana)

Okužbe pri kritično bolnih : 13. mednarodno izobraževanje s področja okužb
pri življenjsko ogroženih bolnikih : virusne okužbe na oddelkih za intenzivno
zdravljenje in nekatera nova protimikrobna zdravila : Ljubljana, februar 2026
/ [organizatorji] Združenje za infektologijo pri SZD [in] Slovensko združenje
za intenzivno medicino [in] Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
Univerzitetni klinični center Ljubljana ; [uredniki Matjaž Jereb, Natalija
Planinc Strunjaš, Nina Grasselli Kmet]. - Ljubljana : Združenje za infektologijo
pri SZD, 2026

ISBN 978-961-96366-7-1
COBISS.SI-ID 266019843

Naslov	<i>Okužbe pri kritično bolnih, Ljubljana, 5. 2. 2026</i>
Podnaslov	<i>Virusne okužbe na oddelkih za intenzivno zdravljenje in nekatera nova protimikrobna zdravila</i>
Organizatorji srečanja	<i>Združenje za infektologijo pri SZD Slovensko združenje za intenzivno medicino Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetni klinični center Ljubljana</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>Andrej Gogala, dipl. dram.</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, 2026</i>

Srečanje so podprli (po abecednem redu):

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

El Pharma

Lenis

Medis

Merck Sharp & Dohme

Mikro + Polo

Pfizer

Sobi

KAZALO

Uvodnik	6
Daša Stupica	7
<i>Najpogostejše virusne okužbe, ki zahtevajo sprejem na oddelek za intenzivno zdravljenje – epidemiologija včeraj, danes, jutri</i>	
Tomaž Vovko	17
<i>CMV okužbe pri kritično bolnih</i>	
Nina Grasselli Kmet	29
<i>EBV okužbe pri kritično bolnih</i>	
Matej Mavrič	39
<i>Vloga respiratornih virusov pri odpovedi dihal</i>	
Tina Triglav, Natalija Planinc Strunjaš	48
<i>Sindromski molekularni testi in metagenomsko sekvenciranje na enoti za intenzivno zdravljenje</i>	
Matej Lukin, Andraž Zupan	56
<i>Radiološka diagnostika pri virusnih okužbah dihal</i>	
Milica Lukić	63
<i>Virusni miokarditis – diagnostika in zdravljenje</i>	
Natalija Planinc Strunjaš	70
<i>Virusne okužbe osrednjega živčevja pri kritično bolnih – algoritem obravnave v enoti za intenzivno zdravljenje</i>	
Mateja Logar	79
<i>Virusne okužbe pri bolniku z imunsko motnjo na enoti za intenzivno zdravljenje – vloga profilakse in predbolezenskega zdravljenja</i>	
Nejc Šoštarič	91
<i>Imunomodulatorno zdravljenje virusnih okužb v EIZ</i>	
Matjaž Jereb	99
<i>Sekundarne bakterijske in glivne okužbe ob najpogostejših virusnih okužbah dihal</i>	

UVODNIK

Okužbe pri kritično bolnih ostajajo eno najzahtevnejših področij sodobne intenzivne medicine. Pri teh bolnikih se prepletajo huda osnovna bolezen, okvarjen imunski odziv, invazivni diagnostični in terapevtski posegi ter pogosto nejasna klinična slika okužbe, kar zahteva hitro, premišljeno in timsko odločanje. Kljub izjemnemu razvoju diagnostike in zdravljenja okužbe še vedno pomembno prispevajo k obolevnosti in smrtnosti, zato je stalno strokovno izpopolnjevanje nujen del odgovorne obravnave teh bolnikov.

Na 13. izobraževanju s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih smo v ospredje postavili virusne okužbe na oddelkih za intenzivno zdravljenje ter nova in uveljavljena protimikrobna zdravila, ki dopolnjujejo naše terapevtske možnosti. Virusni povzročitelji imajo pri kritično bolnih pomembno vlogo pri poteku bolezni bodisi kot primarni vzrok odpovedi organov, zaplet osnovne bolezni ali posledica reaktivacije latentnih okužb v času hude sistemske obremenitve. Njihov pomen se še povečuje ob naraščajočem številu bolnikov z oslabljeno imunostjo zaradi sodobnih imunomodulatornih in imunosupresivnih zdravil ter napredka v onkologiji, transplantacijski medicini in revmatologiji.

Program letošnjega izobraževanja združuje klinične, diagnostične in terapevtske vidike obravnave virusnih okužb, vključno z okužbami dihal, srca in osrednjega živčevja, ter sodobne radiološke in mikrobiološke diagnostične pristope. Posebno pozornost namenjamo tudi sekundarnim bakterijskim in glivnim okužbam ter racionalni izbiri protimikrobnega zdravljenja. Pomemben del programa predstavljata prispevka dveh vabljenih predavateljev iz tujine, ki bosta osvetlila sodobne pristope k zdravljenju najtežjih okužb pri kritično bolnih.

Posebna vrednost letošnjega srečanja so strokovne delavnice z vodenimi razpravami, kjer želimo ustvariti prostor za odprto izmenjavo izkušenj, razmislek in učenje drug od drugega. V ospredju bodo terapevtsko spremljanje koncentracij protimikrobnih zdravil, nadzorovana uporaba mikrobioloških preiskav ter obravnava reaktivacije CMV in HSV, ki se pri kritično bolnih pojavlja tudi zunaj klasičnih okvirov imunosupresije in zahteva premišljen, individualiziran pristop. Prav takšne razprave nas pogosto najbolj približajo boljšim odločitvam ob bolnikovi postelji.

Verjamemo, da bodo predavanja, razprave in delavnice prispevali k poglobljenemu razumevanju okužb pri kritično bolnih ter okrepili strokovno povezanost, brez katere si sodobne intenzivne medicine ni več mogoče predstavljati.

Organizatorji se zahvaljujemo vsem predavateljem, avtorjem prispevkov, sodelujočim strokovnjakom, recenzentoma, lektorju, tehničnemu osebju in sponzorjem, ki so omogočili izvedbo letošnjega izobraževanja.

Za organizatorje izobraževanja
Natalija Planinc Strunjaš, dr. med.

NAJPOGOSTEJŠE VIRUSNE OKUŽBE, KI ZAHTEVAJO SPREJEM NA ODDELEK ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE – EPIDEMIOLOGIJA VČERAJ, DANES, JUTRI

MOST PREVALENT VIRAL INFECTIONS REQUIRING INTENSIVE CARE UNIT ADMISSION – EPIDEMIOLOGY YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

Izr. prof. 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

² Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani,
Vrazov trg 1, Ljubljana

Ključne besede: virusne okužbe, enota intenzivnega zdravljenja, epidemiologija

Key words: *viral infections, intensive care unit, epidemiology*

POVZETEK

Virusne okužbe so bile tudi pred pandemijo covid-19 pomemben vzrok za sprejem bolnikov na oddelek za intenzivno zdravljenje. Naraščajoča dostopnost molekularnih diagnostičnih metod je omogočila vse večjo prepoznavo virusnih povzročiteljev okužb in sprožila nove izzive za klinično interpretacijo rezultatov. Kot se je izkazalo v pandemiji SARS-CoV-2, predstavljata pojav in širjenje novih virusov stalen izziv tudi v prihodnosti. V prispevku navajamo kratek pregled epidemiologije najpogostejših virusnih okužb, ki lahko zahtevajo obravnavo na oddelku za intenzivno zdravljenje.

Abstract

Viral infections have formed a substantial part of the intensive care workload, even before the COVID-19 pandemic. The growing availability of molecular diagnostics for viral infections has led to increased recognition of these pathogens and triggered new challenges for the clinical interpretation of results. As the SARS-CoV-2 pandemic has demonstrated, the emergence and global spread of novel viruses are likely to provide continued challenges into the future. This article provides a short overview of the epidemiology over time of most prevalent viral infections relevant to the critical care physician.

UVOD

Pojavnost virusnih okužb v enotah za intenzivno zdravljenje (EIZ) je v različnih raziskavah in na različnih geografskih področjih različna, nedvomno pa se je povečala v

zadnjih letih, ko se je povečala dostopnost, zanesljivost in hitrost sodobne diagnostike (1). Napredna molekularna orodja so olajšala zaznavo porajajočih virusnih patogenov, kot je tudi SARS-CoV-2, kar je omogočilo prepoznavo virusov kot povzročiteljev bolezenskih sindromov, ki pred tem niso bili etiološko opredeljeni. Med najpogostejše povzročitelje virusnih okužb, ki zahtevajo sprejem v EIZ, sodijo virusi influence, respiratorni sincicijski virus (RSV), rinovirus, humani virusi parainfluence (hPIV), humani metapnevmonavirus (hMPV) in adenovirusi. Ker so možnosti usmerjenega protivirusnega zdravljenja za navedene povzročitelje še vedno omejene, imamo za številne virusne okužbe na voljo le podporno zdravljenje. Kadar okužba povzroči hudo pljučnico, sindrom akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) in dihalno odpoved, je za obravnavo teh bolezni ključnega pomena podporno zdravljenje, vključno z mehanskim predihavanjem v EIZ (2). Epidemiologija virusnih okužb, ki zahtevajo sprejem v EIZ, se je spreminjala s časom zaradi spreminjajoče pojavnosti različnih virusov, pojava novih patogenov in napredka v diagnostiki. Pri nas so redki možni virusni povzročitelji okužb, ki zahtevajo sprejem v EIZ, tudi virusi hepatitisa ter hantavirusi; možni, vendar malo verjetni, so uvoženi primeri drugih virusnih hemoragičnih mrzlic. Pred pandemijo COVID-19 so najpogostejše prepoznane hude virusne okužbe v EIZ povzročali virusi influence, RSV, redkejši vzrok so bili adenovirusi in reaktivacija herpes virusov. Zaradi omejenih možnosti molekularne diagnostike so bili virusni povzročitelji prepoznani redkeje in številni primeri dihalne odpovedi so ostali etiološko nepojasneni (1). Izbruhi novih virusov, kot sta bila izbruh virusa influence H1N1 leta 2009 in SARS-CoV leta 2003, so povzročili povečano število sprejemov v EIZ in opozorili na pomen porajajočih patogenov (1). Trenutno predstavljajo respiratorni virusi pomemben delež povzročiteljev hudih okužb dihal. Dokazali so jih pri 18 do 49 % odraslih s hudo doma pridobljeno okužbo dihal, ki je zahtevala sprejem v EIZ (3, 4). Najpogostejše opredeljeni virusni patogeni v EIZ so virus influence A, RSV, rinovirusi in hMPV, ki jih pogosto (v do 45 % primerov) spremlja sočasna okužba (5–7). Med pandemijo COVID-19 so se skokovito povečali sprejemi v EIZ zaradi virusnih okužb, v zadnjih zimskih sezonah so bile okužbe s SARS-CoV-2, virusom influence in RSV primerljivo pogosti vzroki za sprejem v bolnišnico in v EIZ (3, 4). Smrtnost hude virusne pljučnice je 6 do 25 %, odvisno od virusnega povzročitelja in pridruženih bolezni (4, 8, 9). V prihodnje lahko pričakujemo, da bo breme virusnih okužb ostalo veliko, saj bodo obstoječi respiratorni virusi krožili dalje, pojavljali se bodo novi, kot npr. novi koronavirusi in novi virusi influence, povečevala pa se bo tudi prepoznava reaktivacij virusov pri kritično bolnih (1, 10). Dodatno povečevanje števila virusnih okužb lahko pričakujemo tudi zaradi napredka diagnostike in s tem povezane pogostejše zaznave virusov, zaradi staranja prebivalstva in s tem povezanega naraščanja komorbidnosti pa lahko pričakujemo večanje deleža hudih okužb in potrebe po hospitalizaciji v EIZ (1, 10). Nadzor nad okužbami in pripravljenost na porajajoče viruse bosta zato ostala osrednjega pomena za epidemiologijo okužb v EIZ.

EPIDEMIOLOGIJA VIRUSNIH OKUŽB, KI POVZROČAJO KRITIČNO BOLEZEN

Respiratorni virusi

Virusi influenza

Okužbe spodnjih dihal so med najpogostejšimi razlogi za sprejem v EIZ (1, 2). Pred pandemijo SARS-CoV-2 je bil razpon deleža virusnih okužb dihal, ki so zahtevale obravnavo v EIZ, v različnih raziskavah zelo širok in se je gibal med 16 in 49 %. Najpogostejše ugotovljeni virusi so bili virusi influenza, RSV, rinovirusi, humani koronavirusi (HCoV), hMPV, hPIV in adenovirusi (1). Naštete viruse lahko dokažemo v respiratornih kužninah pri 13,8 do 32 % odraslih bolnikov z bolnišnično pljučnico in pri do 69,2 % otrok (1). Epidemije sezone gripe zadnja leta povzročajo virusi influenza A (A/H3N2 in pandemski sev H1N1—A/H1N1pdm09) in linija virusa influenza B (B/Victoria), ki po vsem svetu povzročijo tri do pet milijonov primerov hudih okužb in 290.000 to 650.000 smrti letno (11). Ocenjujejo, da je presežna umrljivost zaradi gripe (angl. *excess mortality*), ki je najbolj robusten kazalnik celotnega bremena bolezni, med 0,1 in 6,4 na 100.000 ljudi, mlajših od 65 let, med 2,9 in 44 na 100.000 ljudi, starih od 65 do 74 let, in 17,9 do 223,5 na 100.000 ljudi, starih 75 let in več. Strokovnjaki Centrov za nadzor in preprečevanje bolezni za obdobje med letoma 2010 in 2020 poročajo, da je bilo letno v Združenih državah Amerike 9 do 45 milijonov primerov gripe, 140.000 do 810.000 hospitalizacij in 12.000 do 61.000 smrti zaradi gripe. Največje breme bolezni so zabeležili v sezoni gripe 2017–2018 (12). Reed in sod. so ocenili, da je bilo v treh sezonah gripe med letoma 2010 in 2013 114.000 do 633.000 ljudi hospitaliziranih zaradi gripe, 18.000 do 96.000 pa jih je potrebovalo zdravljenje v EIZ (13). Tveganje za smrt se je povečevalo s starostjo (0,2 do 0,9 % za otroke, mlajše od 18 let; 1,8 do 2,8 % za odrasle, stare 18 do 64 let in 3,4 do 4,7 % za odrasle, stare ≥ 65 let). Večina hospitalizacij (54 do 70 %) in smrti (71 do 85 %) je bila v skupini bolnikov, starih 65 let in več. Spreminjajoče značilnosti kroječih sevov virusa influenza in imunost populacije otežujejo oceno bremena (število zbolelih, hospitalizacij in smrti) in ekonomskega vpliva bolezni, ki niha med različnimi sezonami. V raziskavi globalnega bremena bolezni so ocenili, da je bilo leta 2017 na ozemlju Evrope 54,5 milijonov okužb spodnjih dihal posledica gripe. Od teh je bilo 8,2 milijonov okužb hudih in 145.000 ljudi je umrlo (95 % interval zaupanja (IZ) 99.000–200.000) (14). Ob uporabi manj konservativnega pristopa za oceno smrti zaradi okužb dihal v Evropi so za sezone gripe v letih med 1999 in 2015 izračunali, da je bilo globalno ~ 290.000 do 650.000 z gripo povezanih smrti letno (4,0 do 8,8 na 100.000 oseb) (15). Glede na podatke Evropskega centra za preprečevanje in nadzor bolezni za 52. teden leta 2025, ki se je zaključil 28. decembra lani, kroženje virusa influenza še naprej narašča in iz večine držav poročajo o naraščanju aktivnosti gripe. Zadnje tedne je bil podtip virusa influenza A(H3N2) prevladujoč v več kot polovici držav, narašča tudi A(H1N1)pdm09, vendar manj strmo. Večino sekvenciranih virusov A(H3N2) predstavlja podklad K. Prizadete so vse starostne skupine ljudi, največ bolnih je med otroki, starimi 5 do 14 let. Narašča tudi število hospitalizacij zaradi gripe, zlasti pri starejših (≥ 65 let). Letošnja aktivnost gripe je začela naraščati tri do štiri tedne prej kot v predhodnih dveh sezonah. Letos junija je bila zaznana nova različica virusa influenza A(H3N2), ki zbujajo skrb glede morebitne večje

teže bolezni in manjše učinkovitosti cepiva (16). Različica H3N2, podklad K, je zbudila pozornost strokovnjakov zaradi velikega števila mutacij (vsaj 10), ki so pomembno spremenile površinsko beljakovino hemaglutinin (antigenski odmik), tako da se sedaj razlikuje od hemaglutinina virusa, ki je bil uporabljen za razvoj cepiva, kar predstavlja možnost neujemanja med cepilnimi in krožečimi virusi in posledično manjšo korist cepljenja, vendar v času pisanja tega prispevka še ni jasno, kako pomembne bodo opisane mutacije za optimalno učinkovitost cepiva. Tudi z južne poloble so letos poročali o 29 % porastu hudih okužb dihal, tudi gripe. Iz preteklih izkušenj je znano, da H3N2 povzroča relativno večje breme bolezni (več hospitalizacij in smrti), zlasti med najmlajšimi in starejšimi, kot H1N1 ali virusi influence B. Podatki iz Združenega kraljestva, kjer prav tako kot pri nas prevladuje podklad K, kažejo, da je cepivo proti gripi za sezono 2025-2026 72 % do 75 % učinkovito za preprečevanje obiska urgence pri otrocih in 32 % do 39 % pri odraslih, kar je pričakovana učinkovitost cepiv proti gripi. Trenutno ni indicev, da je podklad K odporen proti protivirusnemu zdravilu oseltamivir, ki ga tudi pri nas uporabljamo za zdravljenje in poekspozicijsko profilakso gripe. Na podlagi dosedanjih epidemioloških poročil ne kaže, da bi bila teža bolezni v letošnji sezoni večja (16).

Humani koronavirusi

Humani koronavirusi so tako kot virusi influence prisotni po vsem svetu in se prenašajo celo leto. Trije betakoronavirusi so povzročili epidemije hude pljučnice v zadnjih 20 letih. SARS-CoV (angl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) in MERS-CoV (angl. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) sta povzročila izbruhe in epidemije hudih okužb dihal na Kitajskem in Arabskem polotoku (17), SARS-CoV-2 pa se je pojavil decembra 2019 na Kitajskem in povzročil pandemijo s skoraj 800 milijoni potrjenih primerov COVID-19, več kot sedem milijonov ljudi je umrlo (17). MERS-CoV je bil prvič odkrit v Savdski Arabiji leta 2012. Raziskovalci domnevajo, da virus izvira iz netopirjev in se je kasneje prenesel na kamele. Večino okužb z MERS-CoV so zaznali na Bližnjem vzhodu, poročali so tudi o sporadičnih primerih okužbe pri popotnikih. Večinoma gre za prenos okužbe z živali na človeka, prenos med ljudmi so zabeležili pri tesnih stikih ter v zdravstvenih ustanovah. Okužba z MERS-CoV lahko poteka od asimptomatske do hude okužbe dihal, ki zahteva sprejem v EIZ. Po vsem svetu je bilo od aprila 2012 do decembra 2025 zabeleženih 2.642 primerov MERS, od katerih je 958 bolnikov (36,3 %) umrlo (ECDC). Leta 2025 je bilo ugotovljenih 14 primerov MERS, trije bolniki so umrli. Med temi je bilo 12 primerov, vključno s tremi smrtmi, zabeleženih v Savdski Arabiji, dva uvožena primera sta bila ugotovljena v Franciji (18). Prvi primer COVID-19 v Evropi je bil zabeležen 24. januarja 2020, 11. marca 2020 pa je Svetovna zdravstvena organizacija uradno razglasila pandemijo, ki je trajala dobra tri leta in 5. maja 2023 je bilo proglašeno, da je COVID-19 ustaljen in stalno prisoten zdravstveni problem, ki ne predstavlja več mednarodne grožnje za javno zdravje (17). Epidemiološki rezultati kažejo, da je bila večina okužb s SARS-CoV-2 (54 %) potrjena med mlajšimi odraslimi (18 do 49 let) in le 10 % vseh primerov je bilo diagnosticiranih pri starejših (≥ 65 let), vendar je bila pri slednjih ugotovljena večina simptomatskih okužb (90 %) in hospitalizacij (46 %) ter smrti zaradi COVID-19 (19). Delež SARS-CoV-2 pozitivnih oseb, ki so potrebovale hospitalizacijo, se je spreminjal odvisno od preučevane populacije, geografskega področja in faze pandemije. V nacionalni kohortni raziskavi na Danskem so ugotovili, da je bilo od maja 2022

do junija 2024 9,5 % COVID-19 pozitivnih oseb sprejetih v bolnišnico (20), približno 19 do 32 % bolnikov s COVID-19 je potrebovalo sprejem v EIZ (19). SARS-CoV-2 še vedno kroži, vendar intenziteta kroženja upada pri vseh starostnih skupinah prebivalstva in ima trenutno omejen vpliv na hospitalizacije.

Humani virusi parainfluenze

Humani virusi parainfluenze so pogosti povzročitelji okužb dihal, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih povzročajo skoraj 40 % vseh akutnih okužb dihal (1). Okužijo lahko tudi odrasle in v eni od raziskav so ugotovili, da so hPIV povzročali okužbe pri 11,5 % odraslih, hospitaliziranih zaradi okužbe dihal (1). V epidemiološki raziskavi v Kuvajtu so hPIV dokazali pri 2,6 % bolnikov brez imunske motnje, ki so bili hospitalizirani v EIZ zaradi virusne okužbe (21).

Humani rinovirusi

V raziskavi, opravljeni v predpandemičnem obdobju, so ugotovili, da so bili rinovirusi drugi najpogostejše potrjeni virusi pri mehansko predihavanih odraslih bolnikih v EIZ (5 %), ne glede na razlog sprejema; na prvem mestu so bili hPIV (6 %) (1). Rinoviruse so pogostejše potrdili pri bolnikih s hudo okužbo dihal (9,6 %) kot pri tistih, ki so bili sprejeti zaradi drugih vzrokov (2,6 %), iz česar so domnevali, da prispevajo k hudim okužbam spodnjih dihal (22). V retrospektivni raziskavi so rinoviruse dokazali pri 7,5 % kritično bolnih odraslih, pri katerih je bila smrtnost 18,2 %, vendar vse smrti niso bile neposredno povezane z najdbo rinovirusov, med vsemi bolniki, pri katerih so dokazali rinoviruse, pa jih je 59,1 % izpolnjevalo merila za definicijo pljučnice (23).

Respiratorni sincicijski virus

Respiratorni sincicijski virus je RNK virus iz družine *Pneumoviridae*, kamor sodi še hMPV. Ločimo genotipa A in B (24). RSV je specifičen in patogen za človeka, okuži celice dihal od nosu do pljuč. Okužba lahko poteka kot blaga okužba zgornjih dihal, kar je najpogostejše, lahko pa kot življenjsko nevarna okužba spodnjih dihal. Na geografskih področjih z zmernim podnebjem se RSV pojavlja sezonsko, v pozni jeseni in zimi in intenzivneje kroži približno pet mesecev. Za težek potek in smrt so najbolj ogroženi malčki, zlasti mlajši od šestih mesecev, ter starejši. Ocenjujejo, da RSV vsako leto povzroči 3,6 milijonov hospitalizacij in približno 100.000 smrti pri otrocih, mlajših od petih let, od katerih je polovica mlajših od šestih mesecev; 97 % vseh smrti zaradi RSV pri otrocih se zgodi v revnejših državah (8). Zavedanje o pogostosti okužb z RSV pri odraslih narašča. RSV je dokazan pri 12 % odraslih, starih 50 ali več let, ki so zdravstveno obravnavani zaradi okužbe dihal. Sistematična analiza je pokazala, da je imelo leta 2015 približno 1,5 milijona starejših v razvitih državah okužbo dihal, povezano z RSV, in da je bilo 214.000 (14,5 %) bolnikov zaradi tega sprejetih v bolnišnico, 14.000 (6,5 %) hospitaliziranih bolnikov je umrlo (1). Iz ZDA poročajo, da je letna pojavnost okužb z RSV pri starejših 3 do 7 % pri zdravih in 4 do 10 % pri starejših z več ogrožajočimi dejavniki (1). V isti raziskavi so ugotovili podoben klinični izid (trajanje hospitalizacije, hospitalizacija v EIZ, smrtnost) pri okužbah z RSV ali virusom influence A. Ocenjujejo, da RSV v ZDA povzroči letno do 160.000 hospitalizacij in 10.000 smrti pri starejših od 65 let, stopnja hospitalizacij je večja tudi pri odraslih

z astmo, s kronično obstruktivno pljučno boleznijo ali zastojnim srčnim popuščanjem (25). Približno 12 do 25 % hospitaliziranih odraslih bolnikov, okuženih z RSV, potrebuje sprejem v EIZ (24). Večje tveganje imajo starejši, tisti s pridruženimi srčnoplučnimi boleznimi ali imunsko motnjo.

Humani metapnevmovirus

Za hujši potek okužbe s hMPV, ki zahteva tudi intubacijo in mehansko predihavanje, so bolj ogroženi majhni otroci in starejši odrasli (26, 27). V multicentrični raziskavi v Franciji so pri 3 % od 3.148 hospitaliziranih odraslih bolnikov z akutno okužbo dihal ugotovili prisotnost hMPV (1). Med hMPV pozitivnimi bolniki jih je 21 % potrebovalo sprejem v EIZ, 4 % bolnikov je umrlo med hospitalizacijo. Tudi drugi avtorji poročajo o malo manjši ali primerljivi smrtnosti okužb dihal s hMPV pri odraslih, kot je pri gripi in RSV (27).

Drugi virusi

Globalno gledano sodijo med najpogostejše viruse, ki povzročajo kritično bolezen z nevrološko prizadetostjo (pretežno encefalitis in meningoencefalitis), virus herpesa simpleksa (HSV), virus varičele zostra (VZV) in arbovirusi. V Tabeli 1 navajamo nekaj epidemioloških značilnosti teh virusov. Poleg motnje zavesti, ki je najpogostejše indikacija za sprejem v EIZ pri okužbi z navedenimi nevrotravnimi virusi, sta dodatni indikaciji za sprejem v EIZ hemodinamska nestabilnost in večorganska odpoved, ki sta najpogostejši indikaciji za sprejem v EIZ pri okužbah z virusi, ki povzročajo hemoragične mrzlice.

V Sloveniji je najpogostejši opredeljeni virusni povzročitelj okužb osrednjega živčevja, tudi tistih, ki zahtevajo hospitalizacijo v EIZ, virus klopnega meningoencefalitisa (KME). Kohlmaier in sod. so v evropski multicentrični raziskavi 555 bolnikov s KME, obravnavanih med letoma 2010 in 2017 v Sloveniji, Avstriji, Latviji, Litvi ter na Češkem in Poljskem, ugotovili, da je bilo 38/555 bolnikov (6,8 %) hospitaliziranih v EIZ (28). Mediana trajanja hospitalizacije v EIZ je bila pet dni (interkvartilni razmik (IKR) 2–8 dni), mediana trajanja hospitalizacije za vse bolnike je bila 10 dni (IKR 8–13 dni). Pet od 298 (1,8 %) bolnikov, za katere je bil na voljo podatek o izidu bolezni ob zaključku hospitalizacije, je umrlo.

Virus ebola

Virus ebola sodi med najsmrtonosnejše viruse hemoragičnih mrzlic. Sodi v družino *Filoviridae* in zajema štiri za človeka patogene vrste: *ebolavirus Zair*, *ebolavirus Bundo-bugyo*, *ebolavirus gozda Tai* in *ebolavirus Sudan*. *Ebolavirus Reston* lahko povzroča epizootije, pri ljudeh povzroči le asimptomatsko okužbo. Prvo epidemijo hemoragične mrzlice so zaznali leta 1976 v južnem Sudanu in severni Demokratični republiki Kongo in odkrili virus, ki so ga poimenovali po reki Ebola. Do sedaj največji izbruh ebole je potekal v treh zahodnoafriških državah (Gvineja, Liberija in Sierra Leone) od 2014 do 2016 z več kot 28.000 primeri in 11.000 smrtmi (29). Sporadične uvožene primere ebole z nekaj prenosi na druge osebe so zaznali tudi v več neendemičnih afriških državah, v Španiji, Italiji, Združenem kraljestvu in ZDA. Avtorji sistematičnega pregleda literature poročajo o 65 % smrtnosti ebole (95 % IZ 54–76 %), največjo smrtnost ima *ebolavirus Zair* (75 %). Redko lahko okužba poteka asimptomatsko ali z blagimi simptomi. Prenos virusa z živali na človeka se zgodi redko, prenos s človeka na človeka pa lahko povzroči izbruh bolezni.

Tabela 1: Epidemiološke značilnosti najpogostejših virusov, ki povzročajo kritično nevrološko okvaro (povzeto po 1)

VIRUS	EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI
Virus klopnega meningoencefalitisa	– najpogostejši vzrok encefalitisa v Sloveniji (2,9 na 1.000.000 prebivalcev leta 2021 in 8,9 na 100.000 prebivalcev leta 2020) – 6,8 % obravnava v EIZ – do 2 % smrtnost
Virus herpesa simpleksa	– drugi najpogostejši vzrok sporadičnega encefalitisa (2 do 6 na 1.000.000 prebivalcev letno) – 20 % virusnih encefalitisov – > 90 % primerov povzročenih s HSV tipa 1 – 32,8 % HSV encefalitisov, sprejetih v EIZ, 17 % potrebuje mehansko predihavanje – smrtnost 10 do 20 %
Virus varičele zostra	– tretji najpogostejši vzrok sporadičnega encefalitisa – pojavnost 5,3 na 1.000.000 prebivalcev letno – 4 do 14 % encefalitisov – smrtnost 15 % pri imunsko zdravih in skoraj 100 % pri bolnikih z imunsko motnjo
Drugi arbovirusi	– prisotni na določenem geografskem področju – virus Zahodnega Nila: Afrika, Sredozemlje, Severna Amerika – virus encefalitisa La Crosse: Severna Amerika – virus denge: tropska in subtropska področja po vsem svetu – virus zika: tropska in subtropska področja po vsem svetu
Ne-polio enterovirusi	– večina okužb pri otrocih – izbruhi akutne ohlapne ohromitve, povzročene z enterovirusom-A71 na Madžarskem, Tajvanu, v Bolgariji, Indiji in Koloradu – v izbruhu enterovirusa D68 v ZDA je povzročil akutno flakcidno ohromitev, encefalitis in meningitis; 54 % bolnikov je bilo v EIZ, 23 % jih je potrebovalo mehansko predihavanje – ehovirusi 11, 13, 18, 30 povzročajo akutno flakcidno ohromitev in encefalitis

Inkubacijska doba traja od dva do 21 dni, povprečno 6,3 dni, krajša je pri izpostavitvi zelo onesnaženemu viru, npr. po vbodu z iglo. Do okužbe pride ob neposrednem stiku sluznice ali poškodovane kože s krvjo ali drugo telesno tekočino (slina, urin, izbruhani-na) bolnika, trupla ali s temi tekočinami onesnaženo površino, lahko pa tudi ob stiku z okuženo živaljo ali njenimi izločki. Zaradi velike kužnosti virusa je potrebno izvajati najstrožje ukrepe za preprečevanje prenosa okužbe. Filovirusi lahko preživijo več dni v suhem ali mokrem okolju. Inaktivira jih obsevanje z žarki gama, segrevanje 60 minut na 60 °C ali vretje pet minut, lipidna topila ter natrijev hipoklorit. Zamrzovanje jih ne uniči.

Virus marburg

Leta 1967 sta se v Marburgu in Beogradu sočasno pojavila izbruha hemoragične mrzlice pri laboratorijskih delavcih, ki so rokovali s tkivi zelenih opic iz Ugande, ter pri zdravstvenem osebju, ki je skrbelo za te delavce. Devet od 37 obolelih je umrlo (1). Od takrat je bilo prijavljenih skoraj 600 primerov bolezni virusa marburg v izbruhih v Ugandi, Demokratični republiki Kongo in Angoli (30), ki so imeli smrtnost 15 do 88 %. Sporadične primere so zaznali tudi v Južnoafriški republiki, Keniji, Gvineji, Gani, Tanzaniji. Leta 2008 je bil na Danskem ugotovljen edini primer okužbe z virusom marburg v Evropi. Umrla je ženska, ki se je vrnila s počitnic v Ugandi, kjer se je najverjetneje okužila ob

obisku jame, ki so jo poseljevali rastlinojedi netopirji *Rousettus aegyptiacus*. Ob obisku iste jame se je istega leta okužil tudi ameriški turist. Čeprav okužbe z virusom marburg niso pogoste, virus lahko povzroča epidemije z veliko smrtnostjo, ki so se do sedaj pojavljale le v Afriki. Virus se ne prenaša po zraku in okužene osebe so najverjetneje kužne šele po pojavu simptomov. Virus se prenaša neposredno ali posredno s stikom s krvjo ali drugimi telesnimi tekočinami okužene osebe ali živali, zato je možnost okužbe ob natančnem izvajanju ukrepov za preprečevanje prenosa okužbe minimalna (30).

Virus denge

Ločimo štiri serotipe virusa denge, ki krožijo sočasno. Virus je endemičen v tropskih in subtropskih predelih sveta, predvsem v urbanih predelih Afrike, Srednje in Južne Amerike, jugovzhodne Azije, vzhodnega Sredozemlja in zahodnega Pacifika. Letno se okuži 390 milijonov ljudi, približno 70 % v Aziji (31). Ocenjujejo, da je zaradi hude denge letno hospitaliziranih 500.000 ljudi, smrtnost je 2,5 %. Od leta 2010 so zabeležili posamezne avtohtone primere denge v Franciji in Italiji ter na Hrvaškem in Madeiri, kjer je prisoten komar *Aedes aegypti*, ki lahko uspešno prenaša virus denge. Približno 7 do 10 % hospitaliziranih bolnikov z dengo potrebuje sprejem v EIZ zaradi hude okužbe ali kritičnih zapletov (32). Svetovna zdravstvena organizacija definira hudo dengo s prisotnostjo puščanja plazme, ki privede do šoka ali dihalne odpovedi, prisotnostjo hude krvavitve ali hude okvare organov, kot je okvara jeter, miokarditis ali prizadetost osrednjega živčevja, ki zahtevajo sprejem v EIZ (31).

Virus lassa

Arenavirusi, katerih naravni rezervoar so majhni glodavci, lahko povzročajo meningoencefalitis (virus limfocitnega horiomeningitisa) in hemoragične mrzlice (virus lassa, virusi machupo in junin) (1). Virus lassa je endemičen v zahodni Afriki. Za razliko od drugih virusov hemoragičnih mrzlic je 80 % okužb asimptomatskih, smrtnost med hospitaliziranimi bolniki pa je med 13 in 27 % (1, 33). Za hud potek bolezni so najbolj ogrožene nosečnice v zadnjem tromesečju (maternalna in/ali fetalna smrtnost je več kot 80 %). Ljudje se običajno okužijo od živali, možen pa je tudi prenos med ljudmi s stikom s telesnimi izločki in vdihavanjem onesnaženih kapljic. V metaanalizi 19 raziskav s 4177 vključenimi bolniki je le manjšina bolnikov potrebovala intenzivne terapevtske ukrepe (33). V ne-endemičnih državah, kjer so EIZ bolj dostopne, so v analizi uvoženih primerov hemoragične mrzlice lassa ugotovili, da je bilo 5/36 bolnikov (14 %) hospitaliziranih v EIZ (34).

Hantavirusi in virus krimsko-kongoške hemoragične mrzlice

V rodu hantavirusov ločimo številne vrste virusov, ki se razlikujejo po vrsti glodavcev, ki so njihov rezervoar, geografski prisotnosti in virulentnosti za ljudi. V Evropi je najpogostejši povzročitelj hantavirusne bolezni virus puumala, v jugovzhodni Evropi tudi hantavirus dobava, ki povzročata hemoragično mrzlico z renalnim sindromom, ki ima do 0,5 % smrtnost (1, 35). V Evropi so prisotni še hantavirusi saaremaa, seoul, tula in seewis, ki le redko povzročajo bolezen. V Amerikah so prisotni hantavirusi novega sveta, od katerih sta najpogostejša virus sin nombre in virus andes, ki povzročajo hujšo

bolezen, hantavirusni pulmorenalni sindrom s 40 % smrtnostjo (35). Ljudje se okužimo z vdihavanjem onesnaženih živalskih izločkov. Podobno veliko smrtnost ima tudi krimsko-kongoška hemoragična mrzlica, ki je endemična v nekaterih področjih Afrike, na Balkanu, Bližnjem vzhodu in v Aziji, in jo prenaša klop (36). Sprejem v EIZ je potreben pri približno 70 % bolnikov s hantavirusnim pulmorenalnim sindromom, saj so zaradi dihalne odpovedi in hemodinamske nestabilnosti potrebni mehansko predihavanje, vazoaktivna podpora ali zunajtelesna membranska oksigenacija. Hemoragična mrzlica z renalnim sindromom poteka blažje, približno 30 do 50 % bolnikov s potrjeno okužbo potrebuje bolnišnično zdravljenje in le majhen delež teh je sprejetih v EIZ zaradi hude ledvične odpovedi, šoka ali večorganske odpovedi (35).

ZAKLJUČEK

Virusne okužbe lahko zahtevajo obravnavo v EIZ in se kažejo z bolj ali manj specifično klinično sliko, ki zahteva usmerjeno mikrobiološko diagnostiko za opredelitev povzročitelja, ki naj temelji na natančni anamnezi, vključno s podatki o nedavnih stikih z bolnimi ljudmi, živalmi in potovanjih. Poleg primarne virusne okužbe ogrožajo bolnike tudi sekundarni zapleti, vključno s sočasnimi okužbami in z bolnišničnimi okužbami, ki zahtevajo uvedbo ali dodatno protimikrobno zdravljenje. Nabor protivirusnih zdravil je omejen, usmerjena zdravila so na voljo le za nekatere virusne povzročitelje. Kadar sumimo na nenavadno ali zapleteno okužbo, se je smiselno posvetovati z infektologi, mikrobiologi in epidemiologi. Zaradi podnebnih sprememb, širjenja bivalnega prostora za ljudi in globalne povezanosti lahko pričakujemo, da bodo okužbe, povzročene z znanimi in porajajočimi virusi, predstavljale izziv za zdravje ljudi in živali tudi v prihodnje.

Literatura

1. Fragkou PC, Moschopoulos CD, Karofylakis E, Kelesidis T, Tsiodras S. Update in Viral Infections in the Intensive Care Unit. *Frontiers in Medicine*. 2021; 8: 575580.
2. Kelesidis T, Mastoris I, Metsini A, Tsiodras S. How to approach and treat viral infections in ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 321.
3. Bajema KL, Bui DP, Yan L, Li Y, Rajeevan N, Vergunet R, et al. Severity and Long-Term Mortality of COVID-19, Influenza, and Respiratory Syncytial Virus. *JAMA Internal Medicine*. 2025; 185(3): 324–34.
4. Grangier B, Vacheron CH, De Marignan D, Casalegno JS, Couray-Targe S, Bestion A, et al. Comparison of Mortality and Outcomes of Four Respiratory Viruses in the Intensive Care Unit: A Multicenter Retrospective Study. *Scientific Reports*. 2024; 14: 6690.
5. Kim JY, Yang KS, Chung Y, Lee KB, Suh JW, Kim SB, et al. Epidemiologic Characteristics and Clinical Significance of Respiratory Viral Infections Among Adult Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Frontiers in Medicine*. 2022; 9: 829624.
6. Brown M, Abeer F, Roe T, Beecham R, Arscott O, Eastwoodet B, al. Severe Viral Infections Requiring Intensive Care Unit Admissions- Aetiology, Co-Infections, Respiratory Interventions and Outcomes. *Infection*. 2025; Sep 9. doi: 10.1007/s15010-025-02637-2.
7. Cia CT, Lin IT, Lee JC, Tsai HP, Wang JR, Ko WC. Respiratory Viral Infections in Pragmatically Selected Adults in Intensive Care Units. *Scientific Reports*. 2021; 11(1): 20058.
8. van der Bie S, Fluit RC, Neijzen T, Euser SM, van Gorp ECM, Kalpoe J, et al. Is Clinical Outcome Pathogen Related? Characteristics and Outcomes of ICU Patients with Severe Acute Respiratory Infections: Focusing on Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, Influenza Virus, and Parainfluenza Virus. *J Intensive Care Med*. 2025; Sep 30: 8850666251375938.
9. Simões EAF, Suss RJ, Raje DV. Human Metapneumovirus, Respiratory Syncytial Virus and Influenza Associated Pneumonia Hospitalizations in Colorado Adults Aged Over 50 Years: 2016-2023. *J Infect Dis*. 2025; Jul 21: jiaf381.
10. Conway Morris A, Smielewska A.. Viral Infections in Critical Care: A Narrative Review. *Anaesthesia*. 2023; 78(5): 626–35.
11. World Health Organization (WHO). Influenza (Seasonal), 2025. Dosegljivo na: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/influenza-(seasonal))
12. Centers for Disease Control Prevention (CDC). Disease Burden of Influenza. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/flu-burden/php/data-vis/index.html>

13. Reed C, Chaves SS, Kirley PD, Emerson R, Aragón D, Hancock EB, et al. Estimating influenza disease burden from populationbased surveillance data in the United States. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0118369.
14. GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(1): 69–89.
15. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018; 391(10127): 1285–300.
16. Schweitzner K. A New H3N2 Influenza Strain Is Raising Concerns About This Flu Season. *JAMA* 2025; Dec 19. doi: 10.1001/jama.2025.25205.
17. World Health Organization (WHO). WHO COVID-19 Dashboard. Dosegljivo na: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=0>
18. European Centre for Disease Prevention and Control. MERS-CoV worldwide overview. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers-cov-situation-update>
19. GBD 2023 Causes of Death Collaborators. Global Burden of 292 Causes of Death in 204 Countries and Territories and 660 Subnational Locations, 1990–2023: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2023; 406(10513): 1811–72.
20. Bager P, Svalgaard IB, Lomholt FK, Emborg HD, Christiansen LE, Soborg B, et al. The Hospital and Mortality Burden of COVID-19 Compared With Influenza in Denmark: A National Observational Cohort Study, 2022–24. *The Lancet Inf Dis* 2025; 25(6): 616–24.
21. Essa S, Al-Tawalh H, Alshamali S, Al-Nakib W. The potential influence of human parainfluenza viruses detected during hospitalization among critically ill patients in Kuwait, 2013–2015. *Viro J* 2017; 14:19.
22. Van Someren Gréve F, Juffermans NP, Bos LDJ, Binnekade JM, Braber A, Cremer OL, et al. Respiratory viruses in invasively ventilated critically ill patients-a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2018; 46: 29–36.
23. To KKW, Lau SKP, Chan KH, Mok KY, Luk HKH, Yip CCY, et al. Pulmonary and extrapulmonary complications of human rhinovirus infection in critically ill patients. *J Clin Virol*. 2016; 77: 85–91.
24. Wildenbeest JG, Lowe DM, Standing JF, Butler CC. Respiratory Syncytial Virus Infections in Adults: A Narrative Review. *The Lancet Resp Med*. 2024; 12: 822–36.
25. Landi SN, Garofalo DC, Reimbaeva M, Scott AM, Jiang L, et al. Hospitalization Following Outpatient Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus in Adults. *JAMA Open*. 2024; 7(11): e2446010.
26. Van Someren Gréve F, Juffermans NP, Bos LDJ, Binnekade JM, Braber A, Cremer OL, et al. Respiratory viruses in invasively ventilated critically ill patients-a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2018; 46: 29–36.
27. Vidaur L, Totorika I, Montes M, Vicente D, Rello J, Cilla G. Human metapneumovirus as cause of severe community-acquired pneumonia in adults: insights from a ten-year molecular and epidemiological analysis. *Ann Intensive Care*. 2019; 9: 86.
28. Kohlmaier B, Schweintzger NA, Sagmeister MG, Švendová V, Kohlfürst DS, Sonnleitner A, et al. Clinical Characteristics of Patients with Tick-Borne Encephalitis (TBE): A European Multicentre Study from 2010 to 2017. *Microorganisms*. 2021; 9(7): 1420.
29. Nyakarahuka L, Kankya C, Krontveit R, Mayer B, Mwiine FN, Lutwama J, et al. How severe and prevalent are Ebola and Marburg viruses? A systematic review and meta-analysis of the case fatality rates and seroprevalence. *BMC Infect Dis*. 2016; 16(1): 708.
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet for health professionals about Marburg virus disease. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/marburg-virus-disease/factsheet-health-professionals-about-marburg-virus>
31. Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. *Lancet*. 2024; 403(10427): 667–82.
32. Peres IT, Ranzani OT, Bastos LSL, Hamacher S, Edinburgh T, Garcia-Gallo E, et al. Clinical Characteristics, Complications and Outcomes of Critically Ill Patients With Dengue in Brazil, 2012–2024: A Nationwide, Multicentre Cohort Study. *Int J Infect Dis*. 2025; 159: 108023.
33. Okwuraiwe AP, Onyeaghalu CA, Ozoude OT, Suleiman MO, Abdu-Aguye SN, Ezekwelu NJ, et al. Clinical Outcomes of Severe Lassa Fever in West Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2025; 22(10): 1504.
34. Wolf T, Ellwanger R, Goetsch U, Wetzstein N, Gottschalk R. Fifty Years of Imported Lassa Fever: A Systematic Review of Primary and Secondary Cases. *J Travel Med* 2020; 27(4): taaa035.
35. Vial PA, Ferrés M, Vial C, Marco C, Angulo J, Barrera A, et al. Hantavirus in Humans: A Review of Clinical Aspects and Management. *Lancet Inf Dis*. 2023; 24: 775–82.
36. Ergönül O. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2006; 6(4): 203–14.

CMV OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

CMV INFECTION IN CRITICALLY ILL

Tomaž Vovko, dr. med.

E-naslov: tomaz.vovko@kclj.si

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

Ključne besede: obravnava bolnika z virusom citomegalije, enota intenzivnega zdravljenja

Keywords: *management of patients with cytomegalovirus, intensive care unit*

IZVLEČEK

Virus citomegalije (CMV) vpliva na obolevnost in umrljivost kritično bolnih, še posebej če gre za bolnike z imunsko motnjo. V prispevku povzemamo posodobljene (2024) CMV definicije bolezni, vlogo CMV DNK-emije v plazmi in bronhoalveolarnem izpirku, razlikovanje med potrjeno tkivno-invazivno boleznijo in verjetnimi/možnimi boleznimi ter pristop k zaščiti in zdravljenju. Obravnava vključuje preventivo (univerzalna zaščita ali predbolezensko zdravljenje) in zdravljenje. Ganciklovir in valganciklovir sta prva linija zdravljenja, druga linija sta foskarnet in maribavir, ki je indiciran za refraktarno/rezistentno CMV okužbo/bolezen pri prejemnikih presadkov. Zdravilo letermovir ima indikacijo samo za univerzalno zaščito predvsem pri prejemnikih krvotvornih matičnih celic (prva linija) in pri prejemnikih ledvic in nekaterih drugih čvrstih organov (druga linija). Trajanje zaščite je odvisno od vrste presajenega organa in tveganja za CMV okužbo. Predbolezensko zdravljenje je alternativa univerzalni zaščiti. Pri kritično bolnih, tudi brez znane imunske motnje, je reaktivacija CMV pogosta in je pogosto povezana s slabšimi izidi zdravljenja. V prispevku je prikazana obravnava oseb s CMV, ki se zdravijo v enoti intenzivnega zdravljenja in so prejemniki organov, ali imajo druge imunske motnje, ali pa so »samo« kritično bolni in pride do reaktivacije CMV. Manj je raziskav oziroma priporočil, bolj se moramo zanašati na težo klinične slike in izvide vseh opravljenih preiskav (tako slikovne diagnostike kot mikrobioloških preiskav) in se o zdravljenju odločati individualno pri posameznem bolniku.

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) affects morbidity and mortality in critically ill patients, especially in those with immune disorders. This article summarizes the updated (2024) CMV disease definitions, the role of CMV DNAemia in plasma and bronchoalveolar lavage, the distinction between proven tissue-invasive disease and probable/possible disease, and the approach to prophylaxis, protection, and treatment. The discussion includes prevention (universal prophylaxis/protective prophylaxis or preemptive therapy) and treatment. Ganciclovir and valganciclovir are first-line drugs; second-line agents are

foscarnet and maribavir, the latter indicated for refractory/resistant CMV infection/disease in transplant recipients. Letermovir is indicated only for universal prophylaxis/protection—primarily as first-line in hematopoietic stem cell transplant recipients and as second-line in kidney and some other solid-organ recipients. Duration of prophylaxis/protection depends on the type of transplanted organ and the risk of CMV infection. Preemptive therapy is an alternative to universal prophylaxis/protection. In critically ill patients, even without a known immune disorder, CMV reactivation is common and is often associated with worse outcomes. The article presents management of people with CMV treated in the intensive care unit who are transplant recipients, have other immune disorders, or are simply critically ill and experience CMV reactivation. There is less research and fewer recommendations in this area, so clinicians must rely more on the overall clinical picture and the results of all performed investigations (both imaging and microbiological tests) and decide on treatment individually for each patient.

UVOD

Virus citomegalije (CMV) je ubikvitaren beta-herpes virus (1). S CMV se najpogosteje okužimo v mladosti preko okuženih telesnih tekočin z bližnjim stikom (najpogosteje slina), lahko pa tudi kasneje preko spolnih odnosov, prejemom krvnih pripravkov ali v sklopu presaditve telesnih organov (1). Glede na podatke seroprevalenčnih raziskav se do odrasle dobe prekuži med 50 in 95 % populacije v razvitem svetu. Okužba v otroštvo je največkrat asimptomatska, lahko pa poteka kot infekcijski mononukleozni podobna bolezen. Pri osebah z imunsko motnjo (IM) se najbolj bojimo primarne okužbe (najpogosteje pri otrocih), pri odraslih pa gre večinoma za reaktivacijo CMV in posledično okužbo/bolezen z okvaro tarčnih organov (najpogosteje kolitis in druge gastrointestinalne prizadetosti, pnevmonitis, retinitis, encefalitis itd.). Po definiciji CMV okužba pomeni, da se CMV razmnožuje v telesu, kar dokažemo s kvantitativnim testiranjem CMV DNK (angl. *quantitative nucleic acid amplification testing*, QNAT) v plazmi. Bojimo se predvsem tkivno-invazivne bolezni, ki jo preprečujemo v določenih primerih z univerzalno zaščito ali s predbolezensko strategijo zdravljenja. Reaktivacijo CMV (CMV DNK-emija) ugotavljamo tudi pri 20 do 40 % kritično bolnih brez predhodno znane IM, kar sovпада, glede na raziskave, s povečano smrtnostjo teh bolnikov (2).

Na enotah intenzivnega zdravljenja (EIZ) se v zadnjih desetletjih povečuje število bolnikov z IM (3), zato bom v prispevku opisal klinične slike, diagnostiko, zaščito in zdravljenje CMV okužbe/bolezni pri prejemnikih čvrstih organov (PČO) in krvotvornih matičnih celic (PKMC). V prispevku bomo prikazali tudi pomen CMV okužbe/bolezni pri kritično bolnih, ki nimajo znane predhodne IM.

CMV OKUŽBA

Z napredovanjem razumevanja CMV okužbe in dostopnosti diagnostičnih metod so leta 2024 petič posodobili definicije CMV okužb pri bolnikih z IM (4). Bolniki po PČO (četrti posodobitev smernic) imajo največje tveganje za CMV okužbo/bolezen v primerih, ko je darovalec CMV seropozitiven (D+) in prejemnik CMV seronegativen (P-) (5). Manjše tveganje je pri osebah s predhodno seropozitivnostjo (D+P+), najmanjše pa pri kombinaciji D-/P-. Pri osebah po PKMC je tveganje za CMV bolezen v primerjavi z bolniki po PČO

manjše, tudi zaradi kratkotrajnejšega imunsupresivnega zdravljenja. Največje tveganje za CMV okužbo/bolezen predstavljajo CMV seropozitivni prejemniki (P+). Sodobni testi za QNAT so izjemno občutljivi, tveganje za CMV okužbo/bolezen pa se poveča pri QNAT nad 100 do 1000 IU/mL, zaradi metodološke variabilnosti se vedno bolj svetuje uporabo logaritmčne koncentracije (v tem primeru 2-3 log₁₀ IU/mL); pri visoko rizičnih bolnikih po PČO se odločimo za uvedbo zdravljenja pri nižjih, včasih tudi samo pozitivnih vrednostih (4). V nadaljevanju bomo za koncentracijo CMV-QNAT (CMV DNK-emija) v krvi ali v bronhoalveolarnem izpirku (angl. *bronchoalveolar lavage* – BAL) uporabljali tudi izraz virusno breme (VB). Poleg absolutne vrednosti je pomembna predvsem dinamika VB. Najhitrejši podvojevalni čas ugotavljamo pri bolnikih z velikim tveganjem za hudo okužbo: npr. 1,54 dneva (razpon 0,55 do 5,5 dni) dneva pri D+/P– PČO. Mediani podvojevalni čas sicer ocenjujejo na 4,3 dni (4, 6). Zaradi omenjenega pri strategiji predbolezenskega zdravljenja priporočajo pri manj ogroženih tedensko spremljanje DNK-emije, pri osebah s hujšimi dejavniki tveganja pa dvakrat tedensko. Za spremljanje učinkovitosti zdravljenja priporočajo enkrat tedensko testiranje (4).

Tkivno-invazivna bolezen

Definitivna diagnoza CMV organske okvare temelji na dokazu virusa v tkivu in identifikaciji citopatskih sprememb, značilnih za CMV, ter klinične ali radiološke okvare posameznega organa (4). Nekatere definicije se z zadnjo posodobitvijo niso spremenile (tabela 1). Definicije verjetne ali možne CMV organske okvare pa se razlikujejo glede na vrsto IM (npr. prejemniki PČO ali PKMC) in tudi glede na tveganje za razvoj CMV bolezni (tabela 2) (4).

Do več sprememb je prišlo na področju diagnosticiranja verjetne ali možne CMV bolezni. Kvantitativni dokaz CMV DNK v BAL pri prejemnikih alogenske PKMC, ob klinični sliki prizadetosti pljuč, brez dokazanih drugih povzročiteljev rentgensko potrjene pljučnice, predstavlja verjetni CMV pnevmonitis. Večje je VB v BAL, večja je verjetnost CMV pnevmonitisa. Glede na podatke raziskav je treba pri koncentraciji ≥ 1000 IU/mL pri »ustreznem« bolniku razmišljati o možnem CMV pnevmonitisu (4). Pri PČO je prizadetost pljuč neprimerno redkejša. Tudi pri teh bolnikih je pristop individualen glede na dejavnike tveganja (D+/P–, huda imunosupresija itd.), velikosti VB v BAL in je treba ob ustrezni klinični in radiološki sliki podobno razmišljati o možnosti CMV pnevmonitisa, ki ima veliko smrtnost. Mejne koncentracije se glede na različne raziskave razlikujejo in so od 3,7 do 6 log₁₀ IU/mL. Pristop je individualen in je lahko odvisen tudi od morebitnega »citopatskega barvanja« celic v BAL (v primeru dokaza značilnih znotrajceličnih vključkov je prag koncentracije nižji), česar pri nas rutinsko ne izvajamo (4).

Sočasna izolacija drugih povzročiteljev (še zlasti bakterijskih) z nizkim CMV VB v BAL zmanjša verjetnost diagnoze CMV pljučnice. Visoko CMV VB s sočasnim z dokazom druge (oportunistične) okužbe, hudo IM, skladno klinično in radiološko sliko za CMV, po individualni presoji izkušenega tima zdravnikov lahko predstavlja možno CMV pljučnico (vendar je le-to še vedno nekoliko kontroveržno). Za diagnozo CMV retinitisa zadošča oftalmoskopski pregled izkušenega okulista, včasih pa je za dokazano diagnozo potreben dokaz CMV DNK v prekatni vodki ali drugih delih očesa (4).

CMV sindrom

Diagnozo CMV sindroma lahko uporabljamo samo pri PČO in ne pri prejemnikih PKMC (4). Ker je izključitev vseh drugih vzrokov za skladno klinično sliko pri teh bolnikih praktično nemogoča, je CMV sindrom vedno zgolj verjetna diagnoza. Poleg dokaza plazemskega VB sta za diagnozo CMV sindroma potrebna še dva kriterija (tabela 3) (4).

Tabela 1: Definicije CMV bolezni (4)

CMV BOLEZEN	DOKAZANA	VERJETNA
Pljučnica	Klinični simptomi in/ali znaki pljučnice, kot so novi radiološki infiltrati, hipoksija, tahipneja in/ali dispneja, v kombinaciji z dokumentiranim CMV v pljučnem tkivu z izolacijo virusa, histopatologijo, imunohistokemijo ali tehnikami hibridizacije DNK.	
Gastrointestinalna bolezen	Klinični simptomi in/ali znaki s strani zgornjih in/ali spodnjih prebavil + makroskopske sluznične lezije + dokaz CMV v tkivu z histopatologijo, izolacijo virusa, imunohistokemijo ali <i>in situ</i> hibridizacijo nukleinske kisline; preiskave bi morale dati informacije glede prisotnosti ali odsotnosti črevesnega GVHD pri po PKMC.	Klinični simptomi in/ali znaki s strani zgornjih in/ali spodnjih prebavil + CMV, dokumentiran v tkivu s histopatologijo, izolacijo virusa, imunohistokemijo ali <i>in situ</i> hibridizacijo nukleinske kisline, vendar brez zahteve po makroskopskih sluzničnih lezijah; ta definicija lahko poveča tveganje za napačne pozitivne rezultate in zniža statistično občutljivost na terapevtski učinek; študije bi morale poročati o prisotnosti ali odsotnosti črevesnega GVHD pri prejemnikih hematopoetskih celic.
Hepatitis	Nenormalni testi delovanja jeter + dokumentiran CMV v tkivu s histopatologijo, imunohistokemijo, izolacijo virusa ali tehnikami hibridizacije DNK + odsotnost drugega opredeljenega vzroka hepatitisa.	ni definirano
Encefalitis in ventrikulitis	Simptomi prizadetosti OŽ + dokaz CMV v tkivu OŽ z izolacijo virusa, imunohistokemično analizo, <i>in situ</i> hibridizacijo ali po možnosti kvantitativni PCR. Simptomi prizadetosti OŽ + dokaz CMV v možganski tekočini brez vidne kontaminacije krvi + abnormalni rezultati slikanja ali dokazi encefalitisa na elektroencefalogramu.	ni definirano
Nefritis	Dokaz CMV z izolacijo virusa, imunohistokemično analizo ali <i>in situ</i> hibridizacijo v bioptu ledvičnega alografta + poslabšanje delovanja presadka, skupaj z dokazom histoloških značilnosti CMV okužbe.	ni definirano
Cistitis	Dokaz CMV z izolacijo virusa, imunohistokemično analizo ali <i>in situ</i> hibridizacijo v bioptu mehurja + klinični znaki in simptomi cistitisa, skupaj z identifikacijo konvencionalnih histoloških značilnosti CMV okužbe.	ni definirano

CMV BOLEZEN	DOKAZANA	VERJETNA
Miokarditis	Dokaz CMV z izolacijo virusa, imunohistokemično analizo ali <i>in situ</i> hibridizacijo v srčnem biopsijskem vzorcu, pridobljenem od pacienta z miokarditisom, skupaj z dokazom histoloških značilnosti CMV okužbe.	ni definirano
Pankreatitis	Dokaz CMV z izolacijo virusa, imunohistokemično analizo ali <i>in situ</i> hibridizacijo v bioptu trebušne slinavke + znaki in simptomi pankreatitisa, skupaj z dokazom histoloških značilnosti CMV okužbe.	ni definirano
Drugi končni organi	CMV lahko povzroči bolezen tudi v drugih organih, definicije teh dodatnih kategorij bolezni vključujejo prisotnost ustreznih simptomov in znakov ter dokumentacijo CMV z biopsijo z izolacijo virusa, imunohistokemično analizo ali <i>in situ</i> hibridizacijo.	ni definirano

Legenda: CMV – virus citomegalije, GVDH – angl. graft vs. host disease, PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic, OŽ – osrednje živčevje

Tabela 2: – Gastrointestinalna CMV bolezen (4)

	DOKAZANA CMV BOLEZEN	VERJETNA CMV BOLEZENA	MOŽNA CMV BOLEZEN
Prejemniki alogene PKMC	Klinični simptomi in/ali znaki s strani zgornjih in/ali spodnjih prebavil + makroskopske sluznične lezije + CMV, dokazan v tkivu.	Klinični simptomi in/ali znaki s strani zgornjih in/ali spodnjih prebavil + CMV, dokazan v tkivu (ne s PCR), vendar brez zahteve po makroskopskih sluzničnih lezijah.	Klinični simptomi in/ali znaki s strani zgornjih in/ali spodnjih prebavil + CMV dokazan v tkivu s PCR, vendar brez zahteve po makroskopskih sluzničnih lezijah.
PČO (razen tankega črevesja)	Klinični simptomi in/ali znaki s strani zgornjih in/ali spodnjih prebavil + makroskopske sluznične lezije + CMV, dokazan v tkivu.	Klinični simptomi in/ali znaki s strani zgornjih in/ali spodnjih prebavil + CMV, dokazan v tkivu (ne s PCR), vendar brez zahteve po makroskopskih sluzničnih lezijah.	Driska, ocenjena najmanj na 2. stopnjo po kriterijih Nacionalnega inštituta za raka, skupna terminologija za neželene učinke (različica 4.0), in CMV, dokazan v krvi ter izključitev drugih verjetnih vzrokov driske.
PČO: tanko črevo	Klinični simptomi in/ali znaki s strani zgornjih in/ali spodnjih prebavil + makroskopske sluznične lezije + CMV, dokumentiran v tkivu.		
Prejemniki avtolognih PKMC ali CAR-T celic	Klinični simptomi in/ali znaki s strani zgornjih in/ali spodnjih prebavil + makroskopske sluznične lezije + CMV, dokumentiran v tkivu.	Klinični simptomi in/ali znaki s strani zgornjih in/ali spodnjih prebavil + CMV, dokazan v tkivu (ne s PCR), vendar brez zahteve po makroskopskih sluzničnih lezijah.	

Legenda: CMV – virus citomegalije, PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic, PČO – prejemniki čvrstih organov, CAR-T celice – angl. *chimeric antigen receptor T cells*, slo. Limfociti T, gensko spremenjeni s himernimi antigenskimi receptorji)

Tabela 3: Verjetni CMV sindrom (4)

DEFINICIJA VERJETNEGA CMV SINDROMA PRI PČO NA PODLAGI KLINIČNIH IN LABORATORIJSKIH KRITERIJEV (ZAHTEVANA STA VSAJ 2 KRITERIJA) TER DOKAZ CMV DNK ALI ANTIGENA V KRVLI ALI PLAZMI V ROKU 1 TEDNA PO SIMPTOMIH.

- a. Vročina $\geq 38^{\circ}\text{C}$ vsaj 2 dni, pri čemer je vsaj 1 meritev dokumentirana v zdravstvenem okolju in brez drugega identificiranega vzroka za vročino.
- b. Novo ali povečano slabo počutje (CTCAE toksičnost 2. stopnje), vključno z bolečinami v mišicah ali splošno bolečino, glavobolom ali novo ali povečano utrujenostjo (CTCAE toksičnost 3. stopnje).
- c. Koncentracija levkocitov (L) pod $3,5 \times 10^9/\text{L}$, če je bila koncentracija L pred razvojem kliničnih simptomov nad $4 \times 10^9/\text{L}$, ali zmanjšanje koncentracije L za $>20\%$, če je bilo koncentracija L pred razvojem kliničnih simptomov pod $4 \times 10^9/\text{L}$; koncentracija nevtrofilcev pod $1,5 \times 10^9/\text{L}$ ali zmanjšanje za več kot 20% , če je bila koncentracija nevtrofilcev pred nastopom simptomov pod $1,5 \times 10^9/\text{L}$.
- d. $\geq 5\%$ reaktivnih limfocitov.
- e. Koncentracija trombocitov pod $100 \times 10^9/\text{L}$, če je bila koncentracija trombocitov pred razvojem kliničnih simptomov več ali enako $115 \times 10^9/\text{L}$, ali zmanjšanje za $>20\%$, če je bila koncentracija trombocitov pred razvojem kliničnih simptomov pod $115 \times 10^9/\text{L}$.
- f. Povišanje aktivnosti jetrnih transaminaz (alanin aminotransferaza ali aspartat aminotransferaza) na $>2 \times$ zgornjo mejo normalnega ali $>2 \times$ osnovno vrednost (če je bila v osnovi nenormalna); osnova opredeljena kot zadnja vrednost pred dokumentirano citomegalovirusno viremijo (velja za prejemnike, ki niso imeli presaditve jeter).

Legenda – CTCAE – National Cancer Institute, Common Terminology Criteria of Adverse Events (verzija 4.0),

Diagnozo potrjene CMV bolezni lahko postavimo tudi pri drugih oblikah IM, s primerljivimi kriteriji kot zgoraj (tabela 1), za verjeno ali možno bolezen pa se odločimo glede na stopnjo IM (npr. vrsta biološkega zdravila, koncentracija celic CD4 pri osebah s HIV) (1).

PROTIVIRUSNO ZDRAVLJENJE

Zdravila in zdravljenje

Za univerzalno CMV zaščito, predbolezensko zdravljenje in zdravljenje CMV bolezni uporabljamo protivirusna zdravila, ki na različne načine delujejo na virusni encim – DNK polimerazo (kodira jo gen UL54) (4, 7).

Prvo linijo zdravil predstavljata parenteralni ganciklovir (uporabljamo v primerih hujše okužbe, npr. CMV retinitis) in peroralni analog valganciklovir (dobra alternativa v primerih, ko ni pričakovati slabe peroralne absorpcije, pri blagi/zmerni klinični sliki bolezni, pri ne prevelikem VB), ki za aktivacijo potrebuje fosforilacijo s strani virusne protein kinaze (gen UL97) (5). Odmerjanje ganciklovirja in valganciklovirja je potrebno prilagoditi pri ledvičnem odpovedovanju (Tabela 4).

Zdravili foskarnet in cidofovir na DNK polimerazo delujeta brez predhodne aktivacije s strani protein kinaze, zaradi pomembnih in pogostih neželenih učinkov predstavljata drugo linijo zdravil (5). Novejše zdravilo letermovir, ki ga uporabljamo za zaščito, inhibira terminalni kompleks, s čimer onemogoči dokončno sestavo virusa. Zaradi mehanizma delovanja občasno povzroči nizko »afunkcionalno« CMV viremije. Zdravilo maribavir (druga linija) neposredno zavira protein kinazo (UL97), s čimer moti virusno razmnoževanje, »neželeno« pa s tem tudi antagonizira delovanje ganciklovira oz. valganciklovira (5,6).

Zdravila ganciklovir, valganciklovir in cidofovir so pomembno mielotoksična, odmerjanje prvih dveh moramo natančno odmerjati glede na ledvično funkcijo (po izračunu

Tabela 4: Priporočeni odmerki ganciklovirja in valganciklovirja za odrasle bolnike z okvaro ledvične funkcije (po formuli Cockcroft–Gault) (7)

CrCL	ODMERKI PRI ZDRAVLJENJU	PROFILAKTIČNI ODMERKI
i.v. ganciklovir ≥ 70	5 mg/kg vsakih 12h	5 mg/kg na 24h
50–69	2,5 mg/kg vsakih 12h	2,5 mg/kg na 24h
25–49	2,5 mg/kg na 24h	1,25 mg/kg 24h
10–24	1,25 mg/kg na 24h	0,625/kg 24h
< 10	1,25/kg 3x/teden po HD	0,625 mg/kg 3x/teden po HD
Peroralni valganciklovir ≥ 60	900 mg vsakih 12h	900 mg na 24h
40–59	450 mg vsakih 12h	450 mg na 24h
25–39	450 mg na 24h	450 mg na 48h
10–24	450 mg na 48h	450 mg 2x/teden
< 10	200 mg 3x/teden po HD	100 mg 3x/teden po HD

CrCL: klirens kreatinina, izračunan po Cockcroft–Gault formuli; HD: hemodializa; v tem primeru je treba uporabiti peroralno raztopino (na voljo v UKCL), saj tablet valganciklovirja ni mogoče lomiti.

Cockcroft–Gault), sicer pa nista izrazito nefrotoksični. Zdravili foskarnet in cidofovir sta izrazito nefrotoksični. Zdravili letermovir in maribavir imata bistveno boljši varnostni profil neželenih učinkov (pri slednjemu izstopa predvsem neugodna sprememba okusa), imata nižjo genetsko bariero za nastanek protivirusne odpornosti. Zato letermovir uporabljamo le za zaščito, maribavir pa ni primeren za zdravljenje klinično prizadetih bolnikov z velikim VB, pri katerih je prednost foskarnet (5,6). Ob zmanjšanju VB pa lahko uvedemo maribavir.

Zaradi dolgega podvojevalnega časa CMV uspeha zdravljenja ne ocenjujemo pred zaključenima dvema tednoma zdravljenja (z ustreznimi odmerki!). Cilj zdravljenja je upad CMV DNK-emije pod mejo zaznavnosti v dveh zaporednih tedenskih vzorcih. Meja detekcije testa CMV DNK-emije, ki ga uporabljajo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani (IMI), je že pri $1,5 \log_{10}$ IU/mL (35 IU/mL). Ta zelo občutljiv test omogoča zgodnejše in daljše zaznavanje CMV DNA-emije, kar lahko vodi k zgodnejši uvedbi predbolezenskega zdravljenja in daljšemu skupnemu trajanju protivirusnega zdravljenja in deloma tudi do problemov za ukinitiv zdravljenja (5). Zelo pomembna je tudi klinična slika. Po ukinitvi zdravljenja se v določenih primerih (izraziti dejavniki tveganja) odločimo za sekundarno zaščito, čeprav ni kontroliranih raziskav ali pa se odločimo za predbolezensko strategijo. Daljše zdravljenje (do 8 tednov) je lahko potrebno pri pnevmonitisu po presaditvi pljuč, pri encefalitisu in retinitisu. Pogosto je potrebno zmanjšati imunosupresivno zdravljenje.

V kliničnih raziskavah so refraktarno CMV okužbo/bolezen (rCMV) opredelili kot vztrajanje ali porast CMV DNA-emije v plazmi za $\geq 1 \log_{10}$ ali napredovanje oz. pomanjkanje izboljšanja simptomov in znakov po ≥ 2 tednih ustrezno odmerjenega protivirusnega zdravljenja. V raziskavi z maribavirjem so refraktarnost definirali (tudi) kot nezmožnost doseči $> 1\text{-log}_{10}$ zmanjšanje CMV DNA-emije po ≥ 14 dneh protivirusnega zdravljenja (5, 6).

V teh primerih se priporoča genetsko testiranje na rezistenco proti protivirusnim zdravilom in izbira zdravljenja glede na rezultate. Najpogostejše mutacije, ki so povezane z zmanjšano učinkovitostjo ganciklovira (oz. valganciklovira), so na virusni protein kinazi UL97. V primeru mutacij, ki le zmerno zmanjšajo učinkovanje ganciklovira (med 2 do

5x povišana inhibitorna koncentracija EC_{50}), lahko namesto običajnih odmerkov (5 mg/kgTT/12h v primeru normalne ledvične funkcije) uporabljamo tudi večje odmerke (do 10 mg/kgTT/12h) s pozornim spremljanjem DNK-emije in neželenih učinkov zdravila (5, 6). V randomizirani kontrolirani raziskavi faze 3 SOLSTICE so primerjali uspeh zdravljenja rezistentne oziroma refraktarne CMV (r/r CMV) pri PČO in bolnikih po PKMC. Uporaba maribavira (n = 235 bolnikov) je v primerjavi z najboljšo možno alternativno terapijo po izbiri raziskovalca (valganciklovir/ganciklovir, foskarnet ali cidofovir) izboljšala uspeh zdravljenja po 8 tednih za 32,8 % (95 % interval zaupanja (IZ) 22,8 – 42,74); uspešno so pozdravili 55,7 % teh bolnikov (8). Večina bolnikov je imela VB pod $5 \log_{10}$ IU/ml, pri 60 bolnikih (26 %) so po zaključku terapije beležili razvoj odpornosti proti maribaviru (8,9). V primeru odpornosti CMV ali nekaterih hudih oblik bolezni (pljučnica) se včasih lahko uporabijo tudi za CMV obogatena IgG protitelesa (CMVIG) ali nespecifična IgG protitelesa (IVIG). V raziskavah niso našli razlik glede učinkovitosti, vendar številni strokovnjaki dajejo prednost CMVIG. V določenih primerih pride v poštev uvedba mTOR zaviralcev (izboljša fitness limfocitov T proti CMV), v zadnjem času je tudi pri nas na voljo adoptivno T-celično zdravljenje (CMV specifične celice T). Včasih je potrebna tudi kombinacija zdravljenja, vendar glede tega in glede zdravljenja z leflunomidom, artesunatom itd. ni veliko podatkov (5).

Zaščita

Pri bolnikih s velikim tveganjem za CMV okužbo uvedemo ali univerzalno zaščito ali pa se odločimo za strategijo predbolezenskega zdravljenja. Za oceno nevarnosti reakcije (po zaključeni zaščiti; včasih tudi med zaščito; po zaključenem predboleznem zdravljenju; po zaključenem zdravljenju itd.), si lahko pomagamo tudi z oceno celične imunosti proti CMV – prisotnost specifičnih limfocitov T proti CMV (angl. *cell-mediated immunity* – CMI). Pri nas uporabljamo QuantiFERON-CMV® test (5).

Po alogenski PKMC uporabljamo zaščito z letermovirjem (Tabela 4) (5). Ker letermovir deluje le proti CMV, je potrebna zaščita proti virusu herpesa simpleksa (tip 1 in 2) in virusu varičele-zostra z aciklovirom ali valaciclovirom. V nekaterih centrih se odločajo za predbolezensko zdravljenje, ki je primerljivo učinkovito kot univerzalna zaščita, predstavlja pa večji logistični izziv zaradi pogostega testiranja. Vsaka strategija ima določene prednosti in pomanjkljivosti (Tabela 4).

Tabela 5: Primerjava med univerzalno zaščito z valganciklovirjem, letermovirjem in strategijo predbolezenskega zdravljenja pri prejemnikih čvrstih organov (1, 7)

	ZAŠČITA Z VGCV	ZAŠČITA Z LET	PREDBOLEZENSKO ZDRAVLJENJE
Zgodnja CMV DNK-emija	Redka	Redka	Pogosta
Preprečevanje CMV bolezni	Dobra učinkovitost	Dobra učinkovitost	Dobra učinkovitost
Pozna CMV (infekcija/bolezen)	Pogosta	Pogosta	Redka
Odpornost proti zdravilu	Občasna	Redka	Občasna (ob tedenskem testiranju)
Enostavnost izvajanja	Razmeroma enostavno	Razmeroma enostavno	Težje

	ZAŠČITA Z VGCV	ZAŠČITA Z LET	PREDBOLEZENSKO ZDRAVLJENJE
Preprečevanje reaktivacije drugih herpesvirusov	Preprečuje HSV in VZV	Ne preprečuje	Ne preprečuje
Druge oportunistične okužbe	Lahko prepreči druge herpesvirusne okužbe	Neznano	Neznano
Stroški	Stroški zdravila	Stroški zdravila so pomembni	Stroški monitoringa
Varnost	Mielosupresija	Interakcije z zdravili	Manjša toksičnost zdravila
Preprečevanje zavrnitve presadka	Lahko prepreči	Neznano	Neznano
Preživetje presadka	Lahko izboljša	Neznano	Lahko izboljša

CMV – virus citomegalije; HSV – virus herpesa simpleksa; LET – letermovir; VGCV – valganciklovir; VZV – virus varicеле-zostra

Čas zaščite po PČO je odvisen od tipa presaditve in tveganja za CMV bolezen (tabela 5).

Tabela 6: kemoprofilaksa po PČO (7)

ORGAN	»SEROSTATUS«	TVEGANJE	PRIPOROČILA	ALTERNATIVA
Vsi	D-/P-	Majhno	Spremljanje kliničnih simptomov; razmisliti o protivirusni zaščiti proti drugim herpes virusom	Predbolezensko zdravljenje (če je tveganje večje, npr. veliko transfuzij)
Ledvice	D+/P- P+	Veliko Srednje	6 mesecev (V)GCV ali 6 mesecev LET ali predbolezensko zdravljenje 3 mesece VGCV ali predbolezensko zdravljenje	Visok odmerek VALACY Visok odmerek VALACY. Če je imunosupresija na osnovi mTOR, priporočeno predbolezensko zdravljenje ali pozorno klinično spremljanje
Jetra	D+/P- P+	Veliko Srednje	3–6 mesecev VGCV ali predbolezensko zdravljenje 3 mesece VGCV ali predbolezensko zdravljenje	Predbolezensko zdravljenje Predbolezensko zdravljenje
Trebušna slinavka	D+/P- P+	Veliko Srednje	3–6 mesecev VGCV 3 mesece VGCV ali predbolezensko zdravljenje	Predbolezensko zdravljenje /
Pljuča	D+/P- P+	Veliko Srednje	12 mesecev (V)GCV 6–12 mesecev (V)GCV	Predbolezensko zdravljenje* Predbolezensko zdravljenje*
Tanko črevo	D+/P- P+	Veliko Veliko	Najmanj 6 mesecev (V)GCV 3–6 mesecev (V)GCV	Predbolezensko zdravljenje* Predbolezensko zdravljenje*

Legenda: D+ oz. D-: darovalec z (+) ali brez (-) znakov za prehodno okužbo s CMV, P+ oz. P-: prejemnik z (+) ali brez (-) znakov za prehodno okužbo * - nekateri strokovnjaki svetujejo dodatek CMV IgG imunoglobulinov, (V)GCV – valganciklovir ali ganciklovir, LET – letermovir, VGCV – ganciklovir, VALACY – valaciciklovir, ob časovnem razponu kemoprofilakse upoštevamo še indukcijsko zdravljenje (stopnja imunosupresije, uporaba levkocite-depirajočih protiteles, letermovir se lahko uporabi namesto valganciklovira v primeru neprenašanja.

KRITIČNO BOLNI BREZ ZNANE IMUNSKE MOTNJE

V raziskavi Papaziana in sod. so ugotavljali simptome in znake CMV pnevmonitisa pri 29 do 50 % bolnikov z akutnim sindromom dihalne stiske pri odraslih, ki so jim opravili odprto pljučno biopsijo, niso pa ugotavljali razlik v smrtnosti glede na zdravljenje z

ganciklovirjem (10). V metaanalizi opazovalnih raziskav Lija s sod. so ugotavljali reaktivacijo CMV pri 27 % kritično bolnih (95 % IZ 0,22 – 0,34), pri teh bolnikih so ugotavljali povečano smrtnost (z razmerjem obetov (RO) 2,16 (95 % IZ 1,7 – 2,74) (3). V prospektivni raziskavi Waltona s sodelavci so ugotavljali večji delež reaktivacij številnih virusov pri bolnikih s sepso (77,1 %) v primerjavi s kritično bolnimi brez sepe (38,5 %) (11). Večina CMV reaktivacij se je pojavila med 7. in 15. dnevno boleznijo, reaktivacija CMV je bila povezana s povečano smrtnostjo ($p < 0,05$). Izsledki dveh metaanaliz so pokazali večjo smrtnost bolnikov na EIZ, ki med zdravljenjem razvijejo reaktivacijo CMV (12, 13), pri čemer so Li in sod. ugotavljali tudi pomembno daljši čas zdravljenja na EIZ in trajanja mehanskega predehovanja (MP). V retrospektivni raziskavi Kim in sodelavcev so sledili 322 bolnikov na EIZ s serološkim dokazom prekuženosti CMV, ki so potrebovali MP (14). Med 1. in 7. dnevno MP so v sklopu »rutinske obravnave« opravili BAL in pri 145 bolnikih v izpirku bronha ali v BAL dokazali CMV DNK. Dokaz CMV DNK v BAL je bil neodvisni dejavnik tveganja za smrtnost na EIZ (prilagojeno standardno razmerje obetov, angl. *adjusted standardized hazard ratio* – aSHR, 2,28 (95% IZ, 1,46 – 3,56)), enako tudi povečano znotraj-bolnišnično smrtnost (aSHR 2,00 (95% IZ 1,44 – 2,78) in 90-dnevno smrtnost (aSHR 2,05 (95% IZ 1,45 – 2,88) (14).

Vloga protivirusnega zdravljenja pri kritično bolnih brez IM

Ko so v metaanalizi Lija s sodelavci pregledali le 6 od 19 raziskav, kjer protivirusnega zdravljenja niso uporabljali, se je vpliv CMV reaktivacije na smrtnost presenetljivo zmanjšal iz 2,16 na 1,69 (95 % IZ 1,01 – 2,83) (7). Med drugim so v to metaanalizo vključili opazovalno raziskavo Chichea s sodelavci, v kateri so med 247 bolniki, ki so potrebovali MP, pri 39 (16 %) ugotavljali aktivno CMV okužbo (na podlagi pozitivne mikrobiološke preiskave krvi ali mikrobiološke oz. histološke preiskave vzorcev iz spodnjih dihal) (15). Pri teh bolnikih so med drugim ugotavljali daljše trajanje MP, večjo smrtnost na EIZ in v bolnišnici in več dodatnih, z MP povzročenih pljučnic. Protivirusno terapijo je prejelo 21 bolnikov (54 %) z dokazano CMV okužbo, velika večina ganciklovir, in 9 bolnikov brez dokazane okužbe (4 %), večina aciklovir. Med bolniki s CMV okužbo pa niso ugotavljali pozitivnega vpliva zdravljenja: smrtnost med zdravljenimi je bila 62 %, smrtnost pri nezdravljenih pa 44 %, kar statistično ni bilo značilno (15). V raziskavi Kim in sodelavcev so pri 40 izmed 322 bolnikov uporabili protivirusno zdravljenje, kar ni imelo skupnega vpliva na preživetje bolnikov (SHR 1,15, 95 % IZ 0,66 – 2,01) (14). Zmanjšanje smrtnosti zaradi protivirusnega zdravljenja so ugotavljali samo pri bolnikih z radiološkimi znaki CMV pljučnice (SHR 0,16, 95 % IZ 0,05 – 0,47), večjo smrtnost pa pri bolnikih brez radioloških znakov pljučnice (SHR 4,52, 95 % IZ 1,95 – 10,47), VB v BAL pod 1000 IU/ml (SHR 31,6, 95% IZ 1,84 – 543,5) in pri bolnikih s bakterijsko izolacijo v BAL (SHR 5,19, 95 % IZ 1,81 – 14,85) (14).

Vloga protivirusne zaščite oziroma predbolezenskega zdravljenja CMV pri kritično bolnih

Vpliv CMV zaščite pri bolnikih, ki so potrebovali MP, je v randomizirani kontrolirani raziskavi preučeval Cowley s sodelavci (16). Izmed 473 kritično bolnih so dokazali 298 bolnikov s serološkim dokazom pretekle okužbe s CMV, od tega so randomizirali

124 bolnikov, da so prejeli valaciclovir, valganciklovir ali placebo. V primeru nezmožnosti peroralnega vnosa so v intervencijskih skupinah prejeli parenteralni aciklovir ali ganciklovir. V raziskavi so dosegli primarni cilj raziskave: zmanjšanje pojavnosti CMV okužbe do 28. dneva opazovanja. V kontrolni skupini so beležili reaktivacijo pri 12 od 44 bolnikov, v skupini z valaciclovirjem pri 2 od 34 (v primerjavi s kontrolno skupino 90 % zmanjšanje - RT 0,1; 95 % IZ 0,04 – 0,5), v skupini z valganciklovirjem pri 1 od 46 (92 % zmanjšanje - RT 0,08; 95 % IZ 0,01 – 0,6) (16). Ne glede na ugodne rezultate pa so raziskavo predčasno zaključili, saj so v vmesni analizi ugotavljali večjo smrtnost v intervencijskih skupinah v primerjavi s kontrolno skupino: v kontrolni skupini 15,9 %, v skupini z valaciclovirjem 41,2 %, v skupini z valganciklovirjem 21,7 % smrtnost. Kasnejša analiza zunanjih ocenjevalcev je pokazala, da so bile vse smrti pričakovane in posledica temeljne bolezni, po zaključku raziskave so ugotavljali tudi kasnejši porast bolnišnične smrtnosti v kontrolni skupini (20,5 %) (16).

Podobno so Limaye in sodelavci preučevali vpliv protivirusne zaščite pri kritično bolnih s serološkim dokazom pretekle okužbe s CMV, z ganciklovirjem (16). Primarni cilj raziskave je bil vpliv na vnetni odziv s spremembo koncentracije interleukina-6 (IL-6) med 1. in 14. dnevom intervencije. Randomiziranih je bilo 160 bolnikov, v primarno analizo so vključili 84 bolnikov, ki so prejeli ganciklovir, in 72 bolnikov v kontrolni skupini. Večina preiskovancev je imela sepsa (137 od 156). Uporaba ganciklovirja ni imela vpliva na koncentracijo IL-6, dokazali pa so zmanjšanje pojavnosti CMV reaktivacij (12 % v skupini z ganciklovirjem, 39 % v skupini s placebom, $p < 0,001$) in trend povečanja števila dni, ko bolniki niso potrebovali MP v skupini z ganciklovirjem. Vpliva na smrtnost niso dokazali (17).

Vlogo predbolezenskega zdravljenja okužbe s CMV z ganciklovirjem so raziskovali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani raziskavi Papaziana s sodelavci (17). Pri seropozitivnih bolnikih, brez prehodno znane IM, ki so potrebovali MP, so spremljali plazemsko koncentracijo CMV DNK in v primeru porasta nad 500 IU/ml uvedli ali placebo ali terapevtski odmerek ganciklovira (5 mg/kg telesne teže/12h v primeru normalne ledvične funkcije) intravenozno. Primarni cilj raziskave je bilo število dni, ko bolniki niso potrebovali MP (v primeru, da niso umrli), do 60. dne opazovanja. Med intervencijsko in kontrolno skupino je bila numerična razlika v številu dni brez MP, vendar razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,459$) (18).

ZAKLJUČEK

Za uspešno obvladovanje CMV pri prejemnikih presadka je potreben individualen pristop glede na presajeni organ, CMV serostatus darovalca in prejemnika, stopnjo IM, dinamiko DNK-emije itd. Univerzalna zaščita ali predbolezensko zdravljenje sta učinkoviti preventivni strategiji pri prejemnikih presadkov. Pri drugih osebah z IM tovrstne strategije niso tako dobro opredeljene, še slabše je pri kritično bolnih brez IM, pri katerih rutinska zaščita ni upravičena, saj je bila v številnih raziskavah povezana tudi s povečanjem smrtnosti. Pomen detekcije CMV v BAL pri kritično bolnih brez IM kljub številnim raziskavam še ni povsem poznan. Ostaja odprto vprašanje, ali (oz. v kolikšni meri) reaktivacija CMV v BAL pri tovrstnih bolnikih poslabša temeljno(e) bolezen(i), ali je povzročila pljučnico, ali je le »marker« IM, ali pa gre le za zaznavo dednega materiala virusa brez patogenetskega

pomena. Dokler nimamo jasnih priporočil oz. smernic za obravnavo kritično bolnih, kjer zaznamo prisotnost CMV v BAL (in drugih telesnih tekočinah), se moramo zanašati na težo klinične slike in izvide vseh opravljenih preiskav (tako slikovne diagnostike kot mikrobioloških preiskav) in se o zdravljenju odločati individualno pri posameznem bolniku. Poleg znanja so zelo pomembne tudi lastne izkušnje.

Literatura

1. Cohen JI. Introduction to Herpesviridae. V: Bennett JE, Dolin R et Blaser MJ, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, Eight Edition. Elsevier, Philadelphia; 2015. p. 1707–12.
2. Heininger A, Haeberle H, Fischer I, Beck R, Riessen R, Rohde F, et al. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2011; 15: R77.
3. Li X, Huang Y, Xu Z, Zhang R, Liu X, Li Y et Mao P. Cytomegalovirus infection and outcome in immunocompetent patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2018; 18: 289.
4. Ljungman P, Chemaly RF, Khawaja F, Alain S, Avery R, Badshah C, et al. Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum. *Clin Infect Dis*. 2024; 79: 787-94.
5. Kotton CN, Kumar D, Manuel O, Chou S, Hayden RT, Danziger-Isakov L, et al. The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation*. 2025; 109: 1066-110.
6. Lodding IP, Sengeløv H, da Cunha-Bang C, Iversen M, Rasmussen A, Gustafsson F, et al. Clinical Application of Variation in Replication Kinetics During Episodes of Post-transplant Cytomegalovirus Infections. *EBioMedicine*. 2015; 2: 699-705.
7. Khawaja F, Zamora D, Yong MK, Hakki M, Goscicki BK, Danziger-Isakov L, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series #11: Updated Cytomegalovirus Guidelines in Hematopoietic Cell Transplant and Cellular Therapy Recipients. *Transplant Cell Ther*. 2025; 31: 727-41.
8. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2022; 75: 690-701.
9. Chou S, Alain S, Cervera C, Chemaly RF, Kotton CN, Lundgren J, et al. Drug Resistance Assessed in a Phase 3 Clinical Trial of Maribavir Therapy for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infection in Transplant Recipients. *J Infect Dis*. 2024; 229: 413-21.
10. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2007; 35: 755–62.
11. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*. 2014; 9: e98819.
12. Kalil AC, Florescu DE. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009; 37: 2350–8.
13. Li X, Huang Y, Xu Z, Zhang R, Liu X, Li Y, et al. Cytomegalovirus infection and outcome in immunocompetent patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2018; 18: 289.
14. Kim JY, Lee CM, Ahn YH, Lee HY, Lee SM, Jo HJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in the lower respiratory tract as an independent risk factor for mortality in critically ill patients. *Crit Care*. 2025; 29: 177.
15. Chiche L, Forel JM, Roch A, Guervilly C, Pauly V, Allardet-Servent J et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009; 37: 1850–7.
16. Cowley NJ, Owen A, Shiels SC, Millar J, Woolley R, Ives N et al. Safety and Efficacy of Antiviral Therapy for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017; 177: 774–83.
17. Limaye AP, Stapleton RD, Peng L, Gunn SR, Kimball LE, Hyzy R et al. Effect of Ganciclovir on IL-6 Levels Among Cytomegalovirus-Seropositive Adults With Critical Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 318: 731–40.
18. Papazian L, Jaber S, Hraiech S, Baumstarck K, Cayot-Constantin S, Aissaoui N et al. Preemptive ganciclovir for mechanically ventilated patients with cytomegalovirus reactivation. *Ann Intensive Care*. 2021; 11: 33.

EBV OKUŽBE PRI KRITIČNO BOLNIH

EBV INFECTIONS IN CRITICALLY ILL

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, Ljubljana

² Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Ključne besede: virus Epstein-Barr, okužba, reaktivacija, kritično bolni

Key words: *Epstein-Barr virus, infection, reactivation, critically ill*

IZVLEČEK

Virus Epstein-Barr (EBV) ali humani herpes virus 4 je virus z ovojnico in dvojno vijačno DNK, ki spada v družino herpesvirusov in se širi s tesnimi stiki med dovzetnimi osebami. Primarna okužba je najpogostejše brezsimptomna, lahko pa povzroča benigno, samoomejujočo bolezen – infekcijsko mononukleozo. Pri kritično bolnih, zlasti osebah z imunsko motnjo, okužbe z EBV lahko potekajo s hujšo klinično sliko in prispevajo k veliki obolevnosti in umrljivosti. Po primarni okužbi EBV ostaja v telesu v latentni obliki in se lahko ponovno reaktivira s širokim spektrom kliničnih manifestacij, in sicer od brezsimptomne reaktivacije (imunsko zdravi) do življenje ogrožajočih stanj (osebe z imunsko motnjo). V prispevku predstavljamo klinične slike, diagnostične pristope in možnosti zdravljenja bolezni, ki jih povzroča EBV pri kritično bolnih.

Abstract

Epstein-Barr virus (EBV) or human herpesvirus 4 is an enveloped, double-stranded DNA virus that belongs to the herpesvirus family and is spread through close contact between individuals. Primary infection is most often asymptomatic, but it can cause a benign, self-limiting disease, infectious mononucleosis. In critically ill patients, especially those with immunodeficiency, EBV infections can have a more severe clinical picture and contribute to significant morbidity and mortality. After primary infection, EBV remains latent in the body and can reactivate with a wide range of clinical manifestations, ranging from asymptomatic reactivation (immunocompetent individuals) to life-threatening conditions (immunocompromised). This article presents the clinical presentation, diagnostic approaches, and treatment options for diseases caused by EBV in critically ill patients.

UVOD

Virus Epstein-Barr (EBV) ali humani herpes virus 4 (HHV-4) je geografsko zelo razširjen dvojno vijačni DNK virus z ovojnico, ki spada v družino herpesvirusov in se širi s tesnimi stiki med dovzetnimi osebami. Za prenos je najpomembnejša slina. Večina primarnih okužb z EBV je brezsimptomnih. Ocenjujejo, da je približno 90 % odraslih oseb seropozitivnih na EBV, kar je največja stopnja seropozitivnosti med vsemi herpesvirusi. Življenjski

krog virusa je sestavljen iz litičnega in latentnega cikla. V litični fazi se virus razmnožuje v ustnih epitelijskih celicah in limfocitih B, posledično pride do uničenja gostiteljskih celic in do širjenja okužbe na nove in nove limfocite B. V latentnem ciklu je virus sposoben zelo omejiti izražanje svojih genov, izraža pa virusna proteina EBER in LMP-1, ki se vežeta na molekulo CD40 na limfocitih B, s čimer preprečita apoptozo celic in imunsko prepoznavo s strani gostiteljevih obrambnih celic. Tako nastale »nesmrtn« celice predstavljajo virusno skrivališče. Nadzor nad latentno okuženimi limfociti B vzpostavijo citotoksični T limfociti (CTL). Če različne bolezni in imunosupresivna zdravila oslabijo T celično imunost, pride do izgube nadzora nad latentno okuženimi celicami B, kar povzroči reaktivacijo EBV in nenadzorovano limfoprolifracijo s posledično potransplantacijsko limfoproliferativno motnjo (angl. *post transplant lymphoproliferative disorder*, PTLTD) ter različnimi rakavimi boleznimi, kot so Burkittov limfom, Hodgkinov limfom, difuzni velikocelični B limfom, periferni T celični limfom, nosno žrelni karcinomi itd. EBV je med najpogostejšimi sprožilci življenja ogrožajoče hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH) (1).

Pri kritično bolnih so najpogostejši dejavniki za reaktivacijo EBV huda sepsa z večorgan-sko odpovedjo, zdravljenje z imunosupresivi (npr. glukokortikoidi in imunomodulatorni-mi zdravili) ter okužba s SARS-CoV-2. EBV reaktivacija v enotah za intenzivno zdravlje-nje (EIZ) je najpogostejše kazalnik imunske disfunkcije in najpogostejše ni neposredni patogen. Reaktivacija je povezana s slabšo prognozo, s slabšimi izidi zdravljenja, z več sekundarnimi okužbami, seveda pa je vedno tudi prisotno tveganje za z EBV povezanim HLH ter z limfoprolifracijo z zelo raznoliko paleto motenj in bolezni. Včasih, izjemno redko, EBV lahko neposredno povzroči tudi encefalitis, meningoencefalitis, pnevmonitis in prizadetost drugih organov.

KLINIČNA SLIKA

Klinične slike okužb in reaktivacij EBV, ki jih lahko vidimo pri bolnikih v EIZ, so raznolike in odvisne od imunskega statusa bolnika. V Tabeli 1 povzemamo bolezni, povezane z EBV pri kritično bolnih.

Najpogostejše primarna okužba z EBV poteka s sliko infekcijske mononukleoze (IMN) ali Pfeiferjeve angine. IMN se najpogostejše pojavi pri najstnikih in mlajših odraslih. Zdravljenje je simptomatsko in le izjemoma je potrebno zdravljenje v EIZ, na primer ob hudih zapletih, kot so grozeča obstrukcija dihalnih poti ali avtoimunska hemolitična anemija. Takrat prihaja v poštev protivnetno zdravljenje z glukokortikoidi (3, 9).

Znano je, da je reaktivacija EBV lahko povezana s stresom tudi pri imunsko zdravih osebah. Ugotavljali so jo na primer pri nabornikih in astronautih (10). Med reaktivacijo EBV proizvaja homolog interleukina (IL)-10, ki moti imunski odziv, zlasti aktivnost naravnih celic ubijalk (angl. *natural killer* – NK) in CD4+ T limfocitov ter proizvaja beljakovine, ki motijo proizvodnjo nekaterih citokinov, kot je interferon (11). EBV lahko pogosto zazna-mo v bronhoalveolarnem izpirku (angl. bronchoalveolar lavage - BAL) in krvi bolnikov brez IM, ki so zdravljeni na EIZ. Pri tem ni jasno, ali je prisotnost EBV odraz kontami-nacije zaradi izločanja virusa v zgornjih dihalih oz. pomnoževanja v krvi ali gre za odraz IM, povezane s kritično boleznijo. V raziskavi, v kateri je bilo vključenih 90 bolnikov mešane EIZ v Franciji, so dokazali EBV viremijo pri 61 bolnikih (67,7 %), reaktivacija pa je bila v povprečju ugotovljena 7,5 dni po sprejemu v EIZ. Med bolniki z reaktivacijo

Tabela 1: Bolezni, povezane z EBV pri kritično bolnih (2–8).

KLINIČNA MANIFESTACIJA	DEJAVNIK TVEGANJA	KLINIČNA SLIKA	MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA (po posvetu z infektologom/hematologom/onkologom)
INFEKCIJSKA MONONUKLEOZA	/		– metilprednizolon 1–2 mg/kg 3–5 dni ¹
REAKTIVACIJA EBV PRI IMUNSKO ZDRAVEM	stres, sepsa, zdravljenje v EIZ, covid-19	citopenija, vročina	/
LIMFOPROLIFERATIVNE MOTNJE	PKMC, PČO, imunosupresivno zdravljenje, HIV,	vročina, limfadenopatija, splenomegalija, znaki sistemskega vnetja	– zmanjšanje/ukinitve imunosupresivne terapije – rituksimab - predbolezensko zdravljenje po PKMC ² – histološko dokazana PTLD - rituksimab – brentuksimab vendutin (če je CD 30+) – po posvetu z onkologom
PRIZADETOST DIHAL	IM	ARDS, pljučnica	– aciklovir 10 mg/kg/8 ur ali – ganciklovir 5 mg/kg/12 ur – glukokortikoidi?
PRIZADETOST OSREDNJEGA ŽIVČEVJA	IM	encefalitis, mielitis, zmedenost, fokalni nevrološki izpadi, epileptični krči	– aciklovir 10 mg/kg/8 ur ali – ganciklovir 5mg/kg/12 ur – glukokortikoidi ³ – IVIG – rituksimab ⁴
HEMOFAGOCITNA LIMFOHISTIOCITOZA	IM imunosupresivno zdravljenje genetske mutacije okužbe	citopenija, vročina, hepatopatija, citokinska nevihta	– deksametazon ⁵ – IVIG – ciklosporin – rituksimab – anakinra – tocilizumab – etopozid – PKMC (za refraktarne oblike)

IM – imunska motnja, EBV – Epstein-Barr virus, EIZ – enota intenzivnega zdravljenja, HIV – virus človeške imunske oslabelosti, PT LD – posttransplantacijska limfoproliferativna motnja, PČO – presaditev čvrstih organov, PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic, ARDS – akutni respiratorni distres sindrom, IVIG – intravenski imunoglobulini, CD – cluster of differentiation

¹ Pri grozeči zapor dihalnih poti.

² Uvedba predbolezenskega zdravljenja ob dokazu 1000 kopij EBV/mL v polni krvi, 10.000 EBV kopij/mL v plazmi, 40.000 EBV kopij/mL seruma ali 1000 kopij/10⁵ mononuklearnih celic v periferni krvi.

³ Ne dajemo rutinsko. Če gre za življenje ogrožajočo bolezen z izrazitim možganskim edemom, če ne vemo, ali gre za ciotopski ali imunopatogenetski mehanizem. Običajno kratkotrajno zdravljenje.

⁴ V primeru, da dokažemo PTLD ali rake, povezane z EBV.

⁵ V Sloveniji je zdravilo prvega izbora deksametazon (osebna korespondenca z doc. Dr. Matevžem Škrgetom, dr. med.).

EBV so ugotavljali pomembno večjo stopnjo smrtnosti, daljše trajanje zdravljenja v EIZ ter daljši čas mehanskega predihavanja (12). Walton s sod. je že pred dobrim desetletjem dokazal, da je stopnja reaktivacije različnih herpesvirusov med kritično bolnimi največja pri bolnikih s sepsa. EBV viremijo so dokazali pri 53,2 % vključenih bolnikov. V skupini viremičnih bolnikov so beležili tudi večjo stopnjo oportunističnih glivnih in bakterijskih okužb (13). Goh s sod. je pri 730 bolnikih, ki so se v EIZ zdravili zaradi septičnega poteka

doma pridobljene pljučnice, ugotavljal reaktivacijo EBV pri 37 % bolnikov. Z viremijo je bilo povezano daljše zdravljenje v EIZ ter večja stopnja prizadetosti organov. Dodatne genetske analize so pokazale, da je bila reaktivacija EBV povezana z določenim transkriptomskim podpisom (angl. *Sepsis Response Signature endotype 1* (SRS1)), ki je znano povezan z relativno imunsko oslabeleostjo (14, 15). Tudi rezultati nedavne prospektivne opazovalne raziskave, ki je vključila 179 imunsko zdravih nevroloških bolnikov, so pokazali skoraj 45 % pojavnost reaktivacije EBV med hospitalizacijo. Pri bolnikih z reaktivacijo EBV so ugotavljali večje koncentracije laktata, C- reaktivnega proteina, imunoglobulinov G, pleocitozo v možganski tekočini ter večje koncentracije IL-6 in IL-10. Med bolniki z reaktivacijo so ugotavljali tudi slabšo funkcionalno prognozo, ni pa reaktivacija vplivala na povečano 6-mesečno smrtnost (16).

Huda oblika covid-19 je pogosto povezana s hudo imunsko disregulacijo, vključno z limfopenijo, citokinsko nevihto in okvarjenim delovanjem limfocitov T. Med pandemijo covid-19 je več avtorjev in centrov poročalo o pogostejši reaktivaciji EBV pri bolnikih s covid-19, zlasti tistih, ki so potrebovali zdravljenje v EIZ ali mehansko predihavanje (4, 17). Podatki kažejo, da je bila med vsemi herpesvirusi najpogostejše dokazana prav reaktivacija EBV. Rezultati metaanalize Manoharana so pokazali tudi, da je z reaktivacijo EBV pri hospitaliziranih bolnikih s covid-19 pomembno večja smrtnost (18). V literaturi najdemo tudi poročila o povezavi med EBV in dolгим covidom (19). Pri covid-19 je najverjetneje pomemben faktor tveganja za reaktivacijo EBV tudi uporaba glukokortikoidov in imunosupresivnih zdravil kot del standardnega zdravljenja (20).

Posebno skupino kritično bolnih predstavljajo osebe z IM, pri katerih ima okužba ali reaktivacija EBV lahko kritični potek. Ločimo več različnih sindromov.

1. Z EBV povezana limfoproliferativna motnja (LPD) se nanaša na skupino bolezni, za katere je značilna nenadzorovana proliferacija z EBV okuženih limfocitov B. Ločimo dve obliki, in sicer **z EBV povezane LPD**, ki se pojavljajo pri osebah z IM (kemoterapija, imunosupresivne učinkovine, HIV) ter **posttransplantacijsko LPD (PTLD)**, ki se glede na klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) dalje deli na 4 morfološke tipe (21). Glavni mehanizem nastanka je huda imunosupresija. Globalno je po ocenah 10 do 15 % LPD in PTLD povezanih z EBV (22). Točnih podatkov, kolikšen delež bolnikov z LPD in PTLD potrebuje zdravljenje v EIZ nimamo, večinoma pa je razlog za sprejem drug infekcijski zaplet, kot na primer invazivne glivne okužbe v obdobju pandemije covid-19 (23, 24). Klinično pri bolnikih ugotavljamo vročino, povečane bezgavke in vranico, ter znake sistemskega vnetja. V nekaterih primerih PTLD napreduje v maligni limfom. Z EBV povezane bolezni po presaditvi so lahko z EBV povezana PTLD ali druge z EBV povezane posttransplantacijske bolezenske manifestacije, imenovane tudi EBV bolezni tarčnih organov. Ločimo **verjetno EBV bolezni** (limfadenopatija, hepatosplenomegalija, prizadetost tarčnih organov ter dokaz EBV DNK v krvi, pri čemer tkivna biopsija ni bila opravljena) in **potrjeno EBV bolezni**: v tkivnem vzorcu prizadetega organa dokažemo z *in situ* hibridizacijo (ISH) EBV kodirano ribonukleinsko kislino (angl. *EBV encoded small RNAs*, okr. EBER ISH). V poštev pride tudi imunohistokemija, ki pa ima slabo občutljivost. Viremija EBV se večinoma pojavi pred pojavom klinične simptomatike. Z namenom preprečevanja EBV bolezni se lahko odločimo za predbolezensko zdravljenje. Če dokažemo visoko

EBV viremijo oz. poslabševanje dinamike brez klinične simptomatike, pri bolnikih z velikim tveganjem za PTLD uvedemo rituksimab (monoklonsko protitelo, usmerjeno proti molekuli CD20 na limfocitih B). Če je le možno, rituksimab kombiniramo z zmanjšanjem imunosupresije (25, 26). Možnosti zdravljenja PTLD so predstavljene v Tabeli 2.

2. **Z EBV povzročen (meningo)encefalitis** je izjemno redek, največkrat se pojavi pri osebah z IM, klinično pa se kaže z epileptičnimi napadi, nevrološkimi izpadi in spremembami v duševnem stanju. V literaturi najdemo le prikaze primerov. Poleg encefalitisa lahko redkeje EBV povzroča tudi mielitis in aseptični meningitis (27). Smrtnost je okoli 15 % (6). Rezultati retrospektivne kohortne raziskave Liuja in sod. iz letošnjega leta so pokazali, da se klinična slika EBV encefalitisa razlikuje od ostalih herpetičnih okužb osrednjega živčevja (OŽ). Pri EBV meningoencefalitisu so namreč pogostejše ugotavljali prizadetost možganskih ovojnic ter povečano koncentracijo beljakovin v možganski tekočini. Neodvisni dejavniki tveganja za razvoj encefalitisa so bili večja starost, okužba s HIV in imunosupresivna zdravila (28). Bolezen diagnosticiramo z dokazom EBV DNK v možganski tekočini. Zdravljenje je podporno, v nekaterih primerih se uporabljajo protivirusna zdravila, kot sta aciklovir ali ganciklovir, čeprav njuna učinkovitost ni dokazana (ni kontroliranih kliničnih raziskav). Za nadzor vnetja so nekateri avtorji uporabili glukokortikoide, zlasti v primerih s pomembno nevrološko prizadetostjo, pri hudem možganskem edemu itd. Če so simptomi hudi ali vztrajajo, se lahko razmisli o dodatnih možnostih zdravljenja z imunomodulatornimi zdravili in intravenskimi imunoglobulini (IVIG) (6). Zgodnje prepoznavanje in ukrepanje sta bistvena za zmanjšanje dolgoročnih nevroloških posledic, ki se po podatkih pojavljajo pri do 36 % preboleznikov (6, 29).
3. **Z EBV povezana hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)** je redko, a življenje ogrožajoče hiperinflamatorno stanje, ki ga pogosto sproži reaktivacija EBV pri posameznikih z genetsko predispozicijo, IM, pri prejemnikih imunosupresivnega zdravljenja ali po nekaterih okužbah, HLH je posledica neuspešne regulacije imunskega odziva zaradi okvarjene citotoksične funkcije, kar povzroči citokinsko nevihto in aktivacijo makrofagov. Celice NK in citotoksične CD8+ celice T ne morejo odstraniti aktiviranih makrofagov, zato posledično pride do trajne aktivacije limfocitov T, prekomerne aktivacije makrofagov, hemofagocitoze (makrofagi fagocitirajo krvne celice s posledično pancitopenijo) ter velike koncentracije citokinov, najpogostejše interlevkina (IL)-6, IL-18, IL-1 β , faktorja tumorske nekroze- α ter interferon γ . Ločimo primarno in sekundarno obliko HLH. Primarni HLH je genetsko pogojen, najpogostejša oblika primarnega HLH pa je družinska oblika, ki običajno prizadene dojenčke. Sekundarna oblika HLH je pogostejša pri starejših otrocih in odraslih. Gre za pridobljeno stanje, ki ga najpogostejše sprožijo okužba (npr. EBV, CMV), maligno obolenje (npr. limfom, levkemija) ali avtoimunska bolezen (npr. sistemski lupus, Stillova bolezen). HLH se v kontekstu avtoimunskih bolezni običajno imenuje sindrom aktivacije makrofagov (MAS). Pri vseh bolnikih s HLH je ključnega pomena iskanje in zdravljenje osnovnega sprožilca stanja. Klinično se kaže z vročino, citopenijo (npr. anemijo, trombocitopenijo), hepatosplenomegalijo in disfunkcijo več organov. Stanje lahko napreduje do t. i. citokinske nevihte, za katero so značilne močno povečane koncentracije feritina,

topnega CD25 receptorja in IL-2 receptorja. Diagnostični kriteriji primarnega HLH zajemajo 3 glavna merila, in sicer 1) identifikacijo genetskih variant, povezanih z družinskim HLH, 2) dokaz oslabiljene citotoksične funkcije limfocitov s funkcionalnimi testi in/ali 3) izpolnjevanje vsaj petih od sedmih kliničnih in laboratorijskih kriterijev. Klinični in laboratorijski kriteriji primarnega HLH so predstavljeni v Tabeli 2 (2).

Tabela 2: Klinični in laboratorijski parametri primarne hemofagocitne limfohistiocitoze (2).

HLH-2024 KLINIČNI IN LABORATORIJSKI DIAGNOSTIČNI KRITERIJI*	ZNAČILNOSTI
Klinični	Vročina $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, splenomegalija ($\geq 2\text{ cm}$ pod rebrnim lokom)
Laboratorijski	Citopenija ≥ 2 od 3 celičnih vrst Hemoglobin $< 90\text{ g/L}$ Trombociti $< 100 \times 10^9/\text{L}$ Nevtrofilci $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ Fibrinogen $\leq 1,5\text{ g/L}$ Trigliceridi $\geq 3\text{ mmol/L}$
Histopatološki	Hemofagocitoza v vranici/kostnem mozgu/bezgavkah, brez znakov malignoma
Vnetni	Feritin $\geq 500\text{ }\mu\text{g/L}$, topni CD25 $\geq 2400\text{ U/mL}$

HLH – hemofagocitna limfohistiocitoza, CD – cluster of differentiation

* Za potrditev diagnoze mora biti prisotnih vsaj 5 od 7 navedenih kriterijev!

Prava pojavnost HLH v EIZ ni znana. Sepsa/septični šok se tako v kliničnih značilnostih kot v patofiziologiji močno prekriva s HLH, katerakoli okužba pa je lahko sprožilec HLH (30). Zgodnja diagnoza je ključnega pomena, saj ima nezdravljena HLH izjemno veliko smrtnost – glede na ameriške podatke znaša 6,4 % med bolniki, hospitaliziranimi na navadnih oddelkih, ter presega 50 % pri bolnikih, ki zaradi HLH potrebujejo zdravljenje v EIZ. Pomemben vpliv na večjo smrtnost imata prisotnost ledvične in jetrne odpovedi (31). Rezultati letos objavljene nemške retrospektivne raziskave, ki je vključila 43 odraslih bolnikov s HLH, so pokazali, da je bila povprečna starost v kohorti 45 let, prevladovali pa so moški (65 %). Glavna vzroka sprejema v EIZ sta bila dihalna odpoved in sepsa. Skoraj 85 % bolnikov je potrebovalo mehansko predihavanje, smrtnost pa je bila 65,1 % (32). Zdravljenje v prvi vrsti vključuje uporabo glukokortikoidov (najpogostejše deksametazona), v hujših primerih pa dodamo lahko kemoterapevtik etopozid. Za uravnavanje vnetnega odziva lahko uporabljamo tarčna zdravila, najpogostejše anakinro (antagonist receptorja IL-1) ali tocilizumab (antagonist receptorja IL-6). V refraktarnih primerih se lahko poslužimo tudi PKMC (33).

- 4. Prizadetost dihal:** EBV lahko povzroči pljučnico (zelo redko) in prispeva k razvoju sindroma akutne respiratorne stiske (ARDS) pri osebah z IM, zlasti pri tistih po PČO, okuženih s HIV, ter tistih, ki se zdravijo s kemoterapijo ali imunosupresivi. Pojavnost z EBV povezane pljučnice, pnevmonitisa in ARDS je izjemno majhna, večinoma gre le za opise posameznih primerov (6, 34). Bolniki imajo vročino, kašelj, so dispnoični in hipoksični, rentgensko najdemo difuzne bilateralne infiltrate. Na diagnozo pomislimo ob dokazu velikega virusnega bremena v BAL-u. Zdravljenje je podporno z uporabo mehanskega predihavanja. Uporaba protivirusnih in protivnetnih zdravil je

prepuščena individualni presoji, avtorji pa najpogosteje poročajo o uporabi aciklovirja, ganciklovirja in glukokortikoidov (6, 34, 35).

DIAGNOSTIKA

Diagnostika okužb z EBV pri kritično bolnih je zahtevna, zlasti ker se simptomi in znaki pogosto prekrivajo z drugimi okužbami in/ali sistemskimi boleznimi. Najpogosteje se poslužujemo sledečih preiskav:

1. **Monotest:** gre za hitri antigenski test, ki temelji na metodi lateks aglutinacije ter ima pri odraslih osebah razmeroma dobro specifičnost (91 %) in občutljivost (87 %). Primeren je za hitro diagnostiko primarne okužbe, kadar sumimo, da gre za IMN (36).
2. **Serološki testi:** z dokazovanjem protiteles proti antigenom EBV (npr. virusni kapsidni antigen (VCA)-IgM, VCA-IgG, Epstein Barr nuklearni antigen (EBNA), zgodnji antigen [angl. early antigen EA]) lahko odkrijemo nedavno ali preteklo okužbo, vendar pa je pri kritično bolnih pogosto serološki odziv slabši, zlasti pri posameznikih z IM, zato imajo te metode v EIZ omejeno vrednost uporabe. Pri 90 % imunsko zdravih oseb s primarno okužbo sta na začetku bolezni prisotna IgM in IgG VCA. Pri osebah z IM uporabimo tudi verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction* – PCR). Reaktivacijo EBV dokažemo z EBV DNK-emijo pri predhodno okuženi osebi (prisotna anti EBNA in IgG anti VCA). Test avidnosti protiteles IgG lahko predstavlja dopolnilno diagnostično metodo pri potrditvi akutne okužbe; avidnost je namreč pri akutnih okužbah navadno nizka (37), na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) v Ljubljani te preiskave trenutno ne izvajajo.
3. **Test PCR:** Na IMI EBV DNK-emijo določajo v plazmi, prag za pozitivnost je 35 IU/ml. To je zelo občutljiva in specifična metoda za potrditev aktivne okužbe z EBV ali reaktivacije. Dokaz EBV DNK s PCR v plazmi ima v povprečju okoli 80 % občutljivost ter 94 % specifičnost. Kvantitativne metode niso validirane oz. standardizirane (tako kot je standardizirana CMV DNK-emija s strani SZO), vrednosti se razlikujejo med različnimi laboratoriji. Uspeh zdravljenja vrednotimo s spremljanjem dinamike virusnega bremena.
4. **Histopatološke preiskave:** teh se poslužujemo v primerih suma na limfoproliferativne motnje, za potrditev diagnoze pa je potrebna biopsija tkiva (npr. biopsija bezgavk, organov). V biopitu dokažemo z EBV okužene B limfocite. Za histološko potrditev EBV PTLT je potrebna izpolnitev vsaj dveh od treh histoloških meril: 1) porušena osnovna celična zgradba zaradi limfoproliferativnega procesa; 2) prisotnost monoklonskih ali poliklonskih celičnih populacij, označenih s celičnimi in/ali virusnimi označevalci in/ali 3) dokaz okužbe z EBV (prisotnost virusne DNK, RNK ali beljakovin, EBER-ISH) v številnih celicah. Zgolj zaznava EBV DNK v krvi ni zadosten dokaz za diagnozo PTLT. Dokazovanje EBV-DNK s PCR v histoloških vzorcih ni primerna metoda za dokaz PTLT, ker ima preiskava visoko občutljivost, vendar nizko pozitivno napovedno vrednost (38, 39).
5. **Slikovne preiskave:** slikovne metode, kot so računalniška tomografija, magnetna resonanca in pozitronska emisijska tomografija uporabimo za anatomsko lokalizacijo morebitnega PTLT oz. drugih bolezni, povezanih z EBV, ki jih nato dokažemo z biopsijo in histološkim pregledom (40, 41).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje okužb z virusom EBV pri kritično bolnih vključuje podporno zdravljenje in zdravljenje z EBV povezanih motenj in bolezni. Razlikovati moramo med zdravljenjem s protivirusnimi zdravili in zdravljenjem EBV reaktivacije pri osebah z IM. Za obvladovanje EBV pri osebah z IM je najpomembnejši ukrep zmanjšanje ali celo prehodna ukinitvev imunosupresivne terapije.

Protivirusna zdravila včasih uporabimo pri osebah z IM s prizadetostjo organa (npr. OŽ), ko menimo, da gre za neposredno citopatsko delovanje virusa EBV. Uporabimo aciklovir ali ganciklovir, ki delujeta na virusno DNK-polimerazo po predhodni fosforilizaciji z virusno timidin kinazo, ki jo virus izraža v litični fazi okužbe. O učinkovitosti protivirusnih zdravil v litični fazi bolezni imamo žal na voljo le *in vitro* rezultate, kontroliranih kliničnih raziskav ni (8).

Pri reaktivaciji latentne faze pa je pomembno vedeti, da EBV ne izraža DNK-polimeraze in timidin kinaze ter zato ne replicira virusne DNK (ne tvori novih virusov), zato v tej fazi protivirusna zdravila nimajo nobenega učinka in jih je brez pomena predpisovati, ker nimajo niti prijemališča, niti se ne morejo aktivirati (fosforilirati). Pri EBV reaktivaciji v krvi (plazmi) detektiramo EBV DNK-emijo (to je temelj predbolezenskega zdravljenja), ki pa ne izvira iz prostih virusov, ampak iz DNK okuženih limfocitov B (merimo kopije genoma in ne virusne produkcije). EBV DNK-emija je v tem primeru marker mase okuženih celic in ni posledica replikacije virusa. Naraščajoča EBV DNK-emija lahko (izrazito redkeje kot pri CMV) napoveduje »z EBV povezane bolezni« in na to moramo misliti, še posebno pri osebah z velikim tveganjem (PKMC, določeni aktivni raki na »agresivnem« zdravljenju). Tedensko moramo slediti EBV DNK-emijo in v primeru dinamike povečevanja uvesti predbolezensko zdravljenje z rituksimabom, v primeru že razvite bolezni – limfoproliferacije, pa po histološki potrditvi uvedemo rituksimab v večjih odmerkih in še ostalo onkološko terapijo. Odločitev, tako o predbolezenskem zdravljenju, kot o zdravljenju razvite bolezni, mora biti plod interdisciplinarnega sodelovanja med intenzivisti, infektologi, hematologi, onkologi in mikrobiologi. Povzetek možnosti zdravljenja EBV bolezni pri kritično bolnih je predstavljen v Tabeli 2. Prognoza z EBV povezanih motenj in bolezni pri kritično bolnih je v veliki meri odvisna od bolnikove starosti, temeljnega zdravstvenega stanja (komorbidnosti) in morebitne IM, ki ima ključno vlogo pri izidu zdravljenja tovrstnih bolnikov na EIZ.

ZAKLJUČEK

Bolezni in motnje, povezane z EBV pri kritično bolnih, so redke, a kadar so prisotne, predstavljajo zelo kompleksen klinični izziv. Medtem ko je reaktivacija virusa EBV pri zdravih posameznikih običajno brezsimptomna, lahko pri kritično bolnih in še posebno pri osebah z IM (PKMC, nekateri aktivni raki z »agresivnim« zdravljenjem« itd.) povzroči življenje ogrožajoča stanja, kot so limfoproliferativne motnje in bolezni, encefalitis, HLH itd. Zgodnje prepoznavanje zapletov, hitra diagnostika in ustrezno zdravljenje so bistveni za izboljšanje izida zdravljenja tovrstnih oseb.

Literatura

1. Ding B, Zhang Y, Wu Y, Li Y. Analysis of the epidemiology and clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection. *J Med Virol.* 2024; 96(10): e29960.
2. Henter JI. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *N Engl J Med.* 2025; 392: 587–98.
3. Leung AKC, Lam JM, Barankin B. Infectious mononucleosis: an updated review. *Curr Pediatr Rev.* 2024; 20: 305–22.
4. Bernal KDE, Whitehurst CB. Incidence of Epstein-Barr virus reactivation is elevated in COVID-19 patients. *Vir Resear.* 2023; 224: 199157.
5. Vaillant AAJ, Stang CM. Lymphoproliferative Disorders. Statpearls. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537162/> Dostopano 28 december 2025.
6. Peuchmaur M, Voisin J, Vaillant M, Truffot A, Lupo J, Morannd P, et al. Epstein-Barr virus encephalitis: a review of case reports from the last 25 years. *Microorganisms.* 2023. 11(12): 2825.
7. Tanba C, Almaadaway O, Saleh N. Never too old: a case of fatal Epstein-Barr virus pneumonia in an immunocompetent adult. *Resp Med Case Rep.* 2023; 47: 101970.
8. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel therapeutics for Epstein-Barr virus. *Molecules.* 2019; 24(5): 997.
9. Tomažič J. Okužbe z virusom Epstein-Barr. In: Tomažič J, Strle F eds. *Infekcijske bolezni. 2. dopolnjena izd.* Ljubljana: Zdrženje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo, 2017. p. 557–61.
10. Pierson DL, Stowe RP, Phillips TM, Lugg DJ, Mehta SK. Epstein-Barr virus shedding by astronauts during space flight. *Brain Behav Immun.* 2005; 19(3):235–42.
11. Yu H, Robertson ES. Epstein-Barr Virus History and Pathogenesis. *Viruses.* 2023 Mar 9;15(3): 714.
12. Libert N, Bigaillon C, Charagi C, Bensalah M, Muller V, Merat S, et al. Epstein-Barr virus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *Biomed J.* 2015; 38(1): 70–6.
13. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *Plos One.* 2014; 9(2): e98819.
14. Goh C, Burnham KL, Ansari MA, de Cesare M, Golubchik T, Hutton P, et al. Epstein-Barr virus reactivation in sepsis due to community-acquired pneumonia is associated with increased morbidity and an immunosuppressed host transcriptomic endotype. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 9838.
15. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, Humburg P, Hutton P, Mills TC, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4: 259–71.
16. Xu X, Zhao J, Yang X, Liu R, Wang Y, Ma Y et al. Reactivation of Epstein-Barr virus among neurointensive care patients: a prospective observational study. *Br J Hospit Med.* 2025; 86(7): 1–14.
17. Mattei A, Schiavoni L, Riva E, Ciccozzi M, Veralli R, Urselli A, et al. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and herpes simplex-1/2 reactivations in critically ill patients with COVID-19. *Int Care Med Experimet.* 2024; 12(1):40.
18. Manoharan S, Ying Ying L. Epstein-Barr virus reactivation during COVID-19 hospitalization significantly increased mortality/death in Sar-CoV-2 (+)/EBV (+) than Sars-CoV-2 (+)/EBV (-) patients: a comparative meta-analysis. *Int Jour Clin Pract.* 2023; 2023:1068000.
19. Shady EFA, Ghallab AF, Shaker DA, Elsayed RAE. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation in post COVID-19. *Aur Nas Lary.* 2025;52: 442–6.
20. Mahajan S, Mahajan S, Patgiri S. Association and interaction of Epstein-Barr virus with Sars-CoV-2 infection – a review. *Viruses.* 2025; 17(7): 903.
21. Transplant pathology internet service. World health organization PTLD Classification of 2017. Dostopno na: <https://tpis.upmc.com/changebody.cfm?url=/tpis/schema/PTLD2017.cfm>. Dostopano 17 Jan 2026.
22. Ok CY, Li Ling, Young KH. EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: from biology, classification and differential diagnosis to clinical management. *Experimet Mol Med.* 2015; 47(1):e132.
23. El-amir Z, Jamil A, Solanki D, Mansuri U, Mathew M, Singh J, et al. Admissions for posttransplant lymphoproliferative disorder: a 9-year longitudinal analysis of the National (Nationwide) Inpatient sample. *Proc Bayl Uni Med Cent.* 2024; 37: 804–12.
24. Polyakov Y, Kaluzhskaya K, Baryakh E, Gemdzhian E, Misyurina E, Zhelnova E, et al. Therapy and hospital mortality predictors in patients with lymphoproliferative disorders and concomitant COVID-19 infection. *Hemasfere.* 2022; 6: 1480–1.
25. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines *Haematologica.* 2016; 101(7): 803–11.
26. Fox CP, Burns D, Parker AN, Peggs KS, Harvey CM, Natarajan S, et al. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder following in vivo T-cell-depleted allogeneic transplantation: clinical features, viral load correlates and prognostic factors in the rituximab era. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(2): 280–6.
27. Fujimoto H, Asaoka K, Imiazumi T, Ayabe M, Shoji H, Kaji M. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med.* 2003; 42: 33–40.
28. Liu Z, Peng A, Huang L, Sha L, Tang Y, Zhou Y, et al. Clinical features and risk factors for Epstein-Barr virus-associated encephalitis: a retrospective cohort study. *Virol Jour.* 2025; 22(1): 141.
29. Joncas JH. Epstein-Barr virus encephalitis and neurologic sequelae. *Ped Inf Dis J.* 1979; 16: 336–7.
30. Bauchmuller K, Manson JJ, Tattersall R, Brown M, McNamara C, Singer M, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adult critical care. *J Intensive Care Soc.* 2020; 212: 256–68.

-
31. Kumar G, Hereea M, Patel D, Nanchal R, Guddati AK. Outcomes of adult critically ill patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in united states-analysis from an administrative database from 2007 to 2025. *Am J Blood Res.* 2020; 10: 330–8.
 32. Haar M, Stadermann A, Roedl K, Tintelnot J, Krusche M, Gleibs F, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill adults: a single-center retrospective ICU cohort study. *Frontiers.* 2025; 12: 1641659.
 33. Wu Y, Sun X, Kang K, Yang Y, Li H, Zhao A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: current treatment advances, emerging targeted therapy and underlying mechanisms. *Jour Hematol Oncol.* 2024; 17: 106.
 34. Niazi MR, Iqbal QZ, Mishiyeve D, Narula N, Sattar SBA, Zia Z et al. Epstein-Barr virus (EBV) induced pneumonitis in an immunocompetents adult: a case report. *Resp Med Case Rep.*2020; 31: 101262.
 35. Zhuang S, Yu X, Zhang Y, Chen X. A case of adult epstein-barr virus associated pneumnionia with multiple cavatary pulmonary lesions confirmed by lung biopsy mNGS: a case report. *Inf Drug Res.* 2023; 16: 7507–13.
 36. Sylvester JE, Buchanan BK, Silva TW. Infectious mononucleosis: rapid evidence review. *Am Fem Phys.* 2023; 107: 72–8.
 37. Marin J, Strašek K. Okužbe z virusom Epstein-Barr – določanje avidnosti protiteles IgG. *Zdr Vest.*2001; 70: 321–3.
 38. Styczynski J, Gil L, Tridello G, Ljungman P, Donnelly JP, van der Velden W, et al. Response to rituximab-based therapy and riskfactor analysis in Epstein Barr Virus related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in childrenand adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(6): 794–802.
 39. Lim MS, Straus SE, Fleisher TA, Stetler-Stevenson M, Strober W, Sneller MC et al. Pathological findings in human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Am J Pathol* 1998; 153: 1541–50.
 40. Abusalah MAH, Gan SH, Al-Hatamleh MAI, Irekeola AA, Shueb RH, Yean CY. Recent advances in diagnostic approaches for Epstein-Barr virus. *Pathogens.* 2020; 9(3): 226.
 41. Allen UD, Preiksaitis JK, on behalf of the AST Infectious Diseases. 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(9): e13652.

VLOGA RESPIRATORNIH VIRUSOV PRI ODPOVEDI DIHAL

THE ROLE OF RESPIRATORY VIRUSES IN RESPIRATORY FAILURE

Matej Mavrič, dr. med.

E-naslov: matej.mavric@kclj.si

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

Ključne besede: respiratorni virusi, odpoved dihal, gripa, SARS-CoV-2, cepljenje

Key words: respiratory viruses, respiratory failure, influenza, SARS-CoV-2, vaccination

IZVLEČEK

Respiratorni virusi (RV) lahko povzročijo hude okužbe spodnjih dihal, večinoma pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi in bolnikih z imunsko motnjo. RV povzročajo neposredno okvaro dihalnega epitela in posredno poškodbo z imunskimi odzivi v pljučih, pri hudih okužbah pa lahko pride do sistemskega vnetnega odziva z razvojem sindroma akutne dihalne stiske in okvare več organov. Na podlagi klinične slike virusne in bakterijske pljučnice ne moremo zanesljivo ločiti, zato je ključen dokaz povzročitelja okužbe v izločkih dihal z uporabo molekularnih metod. Kljub velikemu napredku v diagnostiki in zdravljenju med pandemijo covid-19, ostajajo možnosti specifičnega zdravljenja virusne pljučnice omejene. Ključna pri obravnavi je zgodnja prepoznava in agresivno podporno zdravljenje na enotah za intenzivno zdravljenje (EIZ), vključno s pozornostjo na pridružene bakterijske in glivne okužbe. Glavni ukrep za zmanjšanje pojavnosti hudih okužb z RV pa zaenkrat ostaja cepljenje.

Abstract

Respiratory viruses can cause severe lower respiratory tract infections, mostly in elderly patients with comorbidities and in patients with immune disorders. RV cause direct damage to the respiratory epithelium and indirect injury caused by immune responses in the lungs, in severe infections, a systemic inflammatory response may develop, leading to acute respiratory distress syndrome and multiorgan failure. Based on the clinical presentation, viral and bacterial pneumonia cannot be reliably distinguished; therefore, identification of the causative pathogen in respiratory secretions using molecular methods is crucial. Despite major advances in diagnostics and treatment during the covid-19 pandemic, options for specific treatment of viral pneumonia remain limited. Early recognition and aggressive supportive treatment in the intensive care unit are key to management, including careful attention to concomitant bacterial and fungal infections. At present, vaccination remains the main measure for reducing the incidence of severe respiratory viral infections.

UVOD

Respiratorni virusi (RV) pogosto povzročajo blage, večinoma samoomejujoče okužbe zgornjih dihal s sezonskim pojavljanjem. Pojavnost hudih okužb z razvojem dihalne odpovedi so bile v preteklosti redkeje opisane in večinoma povezane z določenimi povzročitelji (virus influence A H1N1, virus hudega akutnega respiratornega sindroma – SARS-CoV, virus bližnjevzhodnega respiratornega sindroma – MERS-CoV) ali določenimi dejavniki tveganja za hujši potek bolezni pri bolniku, kot so starost, pridružene bolezni in imunska motnja (IM). Med pandemijo SARS-CoV-2 je prišlo do velikega napredka na področju diagnostičnih metod, patogeneze virusne pljučnice in možnosti njenega zdravljenja, ob čemer se zdi, da so bile virusne okužbe spodnjih dihal verjetno podcenjen vzrok kritične bolezni v odrasli populaciji (1, 2). Čeprav že dolgo obstajajo sprejete smernice za obravnavo bolnikov z doma pridobljeno pljučnico bakterijske etiologije, pa je znanje o bremenu, diagnostiki in zdravljenju virusne pljučnice pomanjkljivo. Rezultati nedavnih raziskav so pokazali, da so okužbe z RV v populaciji kritično bolnih pogost vzrok odpovedi dihal ter so povezane z veliko stopnjo obolevnosti in umrljivosti.

EPIDEMIOLOGIJA IN PATOGENEZA RESPIRATORNE ODPOVEDI PRI OKUŽBAH Z RESPIRATORNIMI VIRUSI

RV imajo izražen tropizem za epitel dihal, kjer povzročajo neposredno poškodbo in posledično porušenje arhitekture dihal s širjenjem po celotnem dihalnem sistemu. Sledi imunski odziv v pljučih z aktivacijo rezidenčnih imunskih celic (alveolarni makrofagi, dendritične celice, rezidenčni limfociti in eozinofilci) in rekrutacijo drugih vnetnih celic (nevtrofilci, monociti, celice NK in limfociti T), ki izločajo interferone (IFN- α/β in IFN- γ) in druge posrednike vnetja. Ključna v patogenezi je okvara alveolarnih makrofagov tipa II, ki so odgovorni tako za zgodnje protivirusne odzive v pljučih, kot tudi za regulatorne mehanizme v obdobju obnove tkiv; ob hudih virusnih okužbah sta zmanjšanje števila in izčrpanost alveolarnih makrofagov povezana s prekomernim imunskim odzivom in sekundarnimi bakterijskimi okužbami. Vztrajanje virusne okužbe in spremljajoči protivirusni imunski odzivi pogosto vodijo v obsežno poškodbo pljuč in sekundarne zaplete, kot so sistemsko vnetje (zaradi disreguliranega imunskega odziva) in sekundarne okužbe z bakterijami in glivami. Dolgotrajna okužba lahko povzroči okvaro pljuč z razvojem sindroma akutne dihalne stiske (angl. *Acute respiratory distress syndrome* – ARDS), ki se histološko kaže z difuzno poškodbo pljučnih mešičkov z akutno eksudativno fazo (intersticijski in alveolarni edem, hialine membrane, nekroza pnevmocitov) in kasnejšim preoblikovanjem pljučne strukture (prekomerno nalaganje kolagena, zadebelitev bazalne membrane in nastanek brazgotin), kar se klinično odrazi v refraktarni hipoksemiji in zmanjšani podajnosti pljuč. V skrajnih primerih pride zaradi aktivacije sistema vnetnega odziva do odpovedi več organov in smrti (2, 3).

RV lahko povzročajo širok klinični spekter bolezni, od samoomejujočih okužb zgornjih dihal do življenje ogrožajočih okužb spodnjih dihal, kot so bronhiolitis, virusna pljučnica (VP) in ARDS. Potek okužbe in morebitna prizadetost spodnjih dihal sta odvisna od različnih dejavnikov, kot so virulenca povzročitelja, prisotnost morebitnih sočasnih okužb in dejavnikov, povezanih z bolnikom (starost, pridružene bolezni, stopnja IM idr.) (1-3). Progres okužbe s prizadetostjo spodnjih dihal je lahko posledica neposredne okužbe

pljuč (kot npr. pri gripi) ali napredovanja okužbe, ki sprva prizadene zgornja dihal (npr. pri koronavirusih). Pri bolnikih z IM VP pogosto napreduje v ARDS, medtem ko se to redko zgodi pri imunsko zdravih osebah; znani so primeri okužb s koronavirusi (SARS-CoV-1, MERS-CoV) in virusi influence (virus aviarne influence A H5N1, virus influence A H1N1 leta 2009) ter nedavno novi koronavirus SARS-CoV-2, kjer je pojavnost ARDS večja, prav tako pa tudi z njo povezana stopnja smrtnosti (tudi do 30 %) (3). Z razvojem hitrejših in bolj občutljivih metod zaznavanja, ki temeljijo na tehnikah verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction* – PCR), se je izkazalo, da je bila vloga RV kot povzročiteljev doma pridobljene pljučnice (DPP) pri odraslih verjetno podcenjena (4-6). Glede na izsledke nedavnih raziskav povzročajo RV 20 do 30 % ZBP (4-8), pri čemer so najpogostejše izolirani povzročitelji virus influence, rinovirus in koronavirus, sledijo respiratorni sincicijski virus (RSV), humani metapneumovirus, virus parainfluence in adenovirus (1, 4-7). Dejavniki tveganja za hujši potek okužbe so predstavljeni v Tabeli 1. Podatki retrospektivnih opazovalnih raziskav kažejo, da do 50 % bolnikov z VP potrebuje sprejem na EIZ (4), 40 do 60 % invazivno mehansko predihavanje (MP) (9-10), do 10 % pa zdravljenje z zunajtelesno membransko oksigenacijo (angl. *extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO) (9, 11). Smrtnost bolnikov z VP, zdravljenih na EIZ, je primerljiva hudi DPP (20–30 %) (1, 2, 4, 9, 11, 12); običajno je večja pri določenih povzročiteljih (virus influence, RSV), predvsem pa ob sekundarni bakterijski okužbi (2, 4, 6). Rezultati nedavne metaanalize, ki je vključila prek 13.000 bolnikov z gripo, zdravljenih na EIZ, so pokazali, da je bila z večjo smrtnostjo povezana prisotnost IM ali temeljne bolezni, medtem ko sta bila z boljšim izidom povezana cepljenje in zgodnja uvedba zdravljenja z inhibitorji nevraminidaze (12).

Tabela 1: Dejavniki tveganja za hujši potek okužbe z respiratornimi virusi (2, 8, 26)

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA HUJŠI POTEK OKUŽBE Z RESPIRATORNIMI VIRUSI
– Starost < 5 let ali > 65 let – Kronične nevrološke, jetrne, ledvične, pljučne in kardiovaskularne bolezni, sladkorna bolezen – Nosečnice in porodnice še 2 tedna po porodu – Debelost z ITM > 40 kg/m² – Zmerna in huda imunska motnja: – Okužba s HIV z vrednostjo CD4 celic pod 200 celic/mm³ – Hematološka maligna bolezen (levkemija, limfom, plazmocitom) – Presaditev krvotvornih matičnih celic ali čvrstih organov – Aktivno zdravljenje rakave bolezni (kemoterapija, imunoterapija) – Zdravljenje z visokimi odmerki glukokortikoidov (> 16 mg metilprednizolona v trajanju več od 3 tednov ali ekvivalentni odmerki drugega glukokortikoida) – Zdravljenje z biološkimi zdravili, ki delujejo proti limfocitom B (npr. rituksimab) v zadnjih dveh letih – Primarna imunska pomanjkljivost

Opombe: ITM – indeks telesne mase, HIV – virus človeške imunske pomanjkljivosti

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIČNI PRISTOP PRI KRITIČNO BOLNIH Z VIRUSNO PLJUČNICO

VP ima običajno manj nenaden začetek kot bakterijska, pogostejši so pridruženi klinični simptomi in znaki sočasne prizadetosti zgornjih dihal (»gripi podobni simptomi«), izpuščaj ali gastrointestinalni simptomi ter skromni izvidi ob kliničnem pregledu pljuč glede na stopnjo prizadetosti. Pomagamo si lahko z laboratorijskimi in radiološkimi

preiskavami, vendar najdbe niso patognomonične. Samo na podlagi omenjenih preiskav ne moremo zanesljivo razlikovati med različnimi povzročitelji pljučnice (1, 2, 8), zato so ključne v diagnostiki mikrobiološke preiskave iz respiratornih vzorcev. Testiranje s pomočjo PCR predstavlja zlati standard za diagnozo, saj je ta metoda povezana z veliko specifičnostjo in občutljivostjo (1, 2, 8, 13) in omogoča sočasno zaznavo več različnih povzročiteljev (t. i. multipleks PCR). Testi, ki temeljijo na neposrednem dokazu antigenov, so omejeni zaradi majhne občutljivosti (40–70 %), virusna kultura in serološke metode pa so redko uporabljene v klinični praksi. Pri bolnikih s sumom na okužbo spodnjih dihal navadno določamo virusne povzročitelje v vzorcih iz zgornjih dihal (najpogosteje v brisu nosno-žrelnega prostora), ki pa so ob okužbi spodnjih dihal lahko tudi lažno negativni zaradi razlik v virusni kinetiki vzdolž dihalnih poti (10–20 %) (13). V več raziskavah so pokazali dobro skladnost sočasno odvzetih vzorcev iz zgornjih in spodnjih dihal (izmeček, aspirat traheje ali bronhialni izpirek); ta je znašala med 70 do 80 %, a je bila odvisna od povzročitelja okužbe (14, 15). Wu in sod. so v sistematičnem pregledu literature pokazali, da je bil odvzem vzorcev iz spodnjih dihalnih poti povezan z večjo skupno pojavnostjo virusnih okužb (24,5 % vs. 44,2 %) (5). Pri bolnikih z velikim kliničnim sumom na VP in negativnimi izvidi mikrobioloških preiskav iz zgornjih dihal se tako priporoča odvzem vzorcev iz spodnjih dihal, saj je virusna obremenitev tam običajno večja, izločanje virusa pa dolgotrajnejše kot v zgornjih dihalnih poteh; to še posebej velja za bolnike z IM (13). Glede na trenutna priporočila je odvzem vzorcev smiselni pri bolnikih, sprejetih na EIZ zaradi okužbe dihal v sezoni gripe ter pri vseh bolnikih z IM z akutno dihalno odpovedjo in/ali najdbami na slikovni diagnostiki, ki so značilne za VP (2, 8, 13). Testiranje je treba opraviti ne glede na čas od začetka bolezni oz. sprejema v bolnišnico, imunski status gostitelja in anamnezo cepljenja. Dokaz prisotnosti RV v izločkih dihal ni vedno povezan z dejansko okužbo spodnjih dihal, zato je izvid potrebno vrednotiti v korelaciji s klinično sliko in opravljenimi preiskavami. V tem pogledu je ključna izključitev sočasne bakterijske okužbe, ki zahteva uvedbo antibiotičnega zdravljenja (8).

Dokazi, ki podpirajo uporabo biomarkerjev za diagnozo VP, so omejeni. Nizke serumske vrednosti prokalcitonina (PCT) so lahko koristne za izključevanje sočasne bakterijske okužbe in lahko omogočijo zgodnejšo prekinitev antibiotičnega zdravljenja. V Cochranovem sistematičnem pregledu literature iz leta 2017 (26 raziskav s 6708 bolniki) je bila uporaba PCT pri vodenju antibiotične terapije bolnikov z okužbo dihal povezana s pomembno manjšo smrtnostjo (razmerje obetov 0,83, 95 % IZ 0,7–0,99, $p = 0,037$) in izpostavljenostjo antibiotikom (16). Več rezultatov študij je pokazalo, da koncentracija $PCT > 0,25 \text{ ng/mL}$ kaže na veliko verjetnost bakterijske okužbe dihal, medtem ko je bakterijska okužba manj verjetna pri koncentracijah $< 0,1 \text{ ng/mL}$. Več nejasnosti pa je pri uporabi PCT za ugotavljanje sekundarnih bakterijskih okužb ob VP, saj si izsledki raziskav niso enotni. V nedavni metaanalizi, ki je vključila 2408 bolnikov z ZBP, sta bili občutljivost in specifičnost PCT za diagnozo bakterijske pljučnice 0,55 (95 % interval zaupanja (IZ) 0,37–0,71) oziroma 0,76 (95 % IZ 0,62–0,86) ob vrednosti praga 0,5 ng/mL (manjše mejne vrednosti so na splošno povečale občutljivost, vendar zmanjšale specifičnost, medtem ko je pri večjih mejnih vrednostih veljalo obratno). Avtorji so tako zaključili, da je koncentracija PCT verjetno premalo zanesljiv dokaz za odločitev o uvedbi antibiotičnega zdravljenja pri bolnikih z ZBP (17).

MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA IN PREPREČEVANJA OKUŽB DIHAL Z RESPIRATORNIMI VIRUSI PRI KRITIČNO BOLNIH

Zdravljenje okužb dihal z RV vključuje intenzivno podporno zdravljenje in čimprejšnjo uvedbo specifičnih protivirusnih zdravil (kadar je to mogoče), medtem ko so priporočila glede uporabe glukokortikoidov različna (1, 2, 8). V Sloveniji imamo na voljo učinkovita zdravila za zdravljenje okužb z virusom influence in SARS-CoV-2 (glej Tabelo 2). Za zdravljenje okužb z drugimi RV zaenkrat ni učinkovitih zdravil. Opisani so posamezni primeri učinkovitega zdravljenja z različnimi učinkovinami (ribavirin, cidofovir, idr.) pri bolnikih z IM.

Tabela 2: Možnosti zdravljenja okužb z respiratornimi virusi (18, 19, 25, 26)

RESPIRATORNI VIRUS	ZDRAVILO IN ODMERJANJE	TRAJANJE ZDRAVLJENJA
Virus influence A in B	Oseltamivir (Tamiflu®) 75 mg vsakih 12 ur p. o. <u>Prilagoditev ob zmanjšanem oGF:</u> – 30–60 ml/min: 30 mg vsakih 12 ur – 10–30 ml/min: 30 mg vsakih 24 ur – pod 10 ml/min (brez HD): ni priporočljivo – HD: 30 mg, nato 30 mg po HD	5 dni*
Preprečevanje hude bolezni pri bolnikih z visokim tveganjem za zaplete (glej Tabelo 1)		
	Oseltamivir (Tamiflu®) 75 mg vsakih 24 ur p. o. <u>Prilagoditev ob zmanjšanem oGF:</u> – 30–60 ml/min: 30 mg vsakih 24 ur – 10–30 ml/min: 30 mg vsakih 48 ur – pod 10 ml/min (brez HD): ni priporočljivo – HD: 30 mg, nato 30 mg po vsaki drugi HD	10 dni (od zadnjega stika)
SARS-CoV-2	Deksametazon ** 10 mg vsakih 24 ur i. v. ali p. o. <u>Hitro napredujoča okužba in/ali visoko povišani vnetni kazalci</u> – razmisli o: – Tocilizumab (RoActemra®) 8 mg/kg telesne teže (največ 800 mg) i. v. znotraj 24 ur od začetka bolezni ali – Baricitinib (Olumiant®) 4 mg p. o. vsakih 24 ur***	do 10 dni
Preprečevanje hude bolezni pri bolnikih z blagim do zmernim potekom in visokim tveganjem za zaplete (glej Tabelo 1)		
	Remdesivir (Veklury®) 200 mg i. v. v enkratnem odmerku, nato 100 mg i. v. vsakih 24 ur	5–10 dni****

Opombe: * v določenih primerih je zdravljenje ob kritični bolezni smiselno podaljšati na 10 dni; ** ali drug kortikosteroid v ekvivalentnem odmerku (metilprednizolon 32 mg, hidrokortizon 160 mg); *** zdravili sta kontraindicirani pri hudi aktivni okužbi (npr. tuberkuloza, invazivna glivna okužba), hudi nevtropeniji ali drugi hudi imunski motnji, v nosečnosti (samo baricitinib); Okrajšave: HD – hemodializa, p. o. – peroralno, i. v. – intravenozno, oGF – ocena glomerulne filtracije; **** zdravljenje lahko podaljšamo do 10 dni pri bolnikih, ki potrebujejo MP ali ECMO zaradi covid-19 pljučnice.

Pri kritično bolnih z okužbo z virusom influence je potrebna čimprejšnja uvedba terapije z zaviralci nevraminidaze (po možnost znotraj 48 ur po začetku simptomov) (1, 2, 8, 18, 19). Kljub omejenim dokazom o klinični učinkovitosti pri kritično bolnih je oseltamivir najpogostejše priporočeno in uporabljeno protivirusno zdravilo. V opazovalnih raziskavah so ugotovili, da je korist oseltamivirja odvisna od zgodnje uvedbe zdravljenja, zato mednarodne smernice priporočajo čimprejšnjo uvedbo pri hospitaliziranih bolnikih s hudo gripo, čeprav je raven dokazov majhna (18). Tako so izsledki metaanalize Muthuriyeve in sod. (78 raziskav z 29.234 hospitaliziranimi bolniki z gripo) pokazali, da je bila zgo-

dnja uvedba zdravljenja z zaviralci nevraminidaze povezana z zmanjšanjem smrtnosti v primerjavi z pričetkom zdravljenja po 48 urah (razmerje oboev 0,48, IZ 0,41-0,56, $p < 0,0001$); zanimivo se je tveganje za smrt povečalo z vsakim dnevom zakasnitve uvedbe zdravljenja do 5. dneva (razmerje tveganj 1,23, $p < 0,0001$) (20). Čeprav se priporoča 5-dnevno zdravljenje, pa je pri bolnikih z IM ali tistih z vztrajajočimi kliničnimi simptomi in znaki ter dokazanim izločanjem virusa na peti dan, zdravljenje smiselno podaljšati na 10 dni (18). V takšnih primerih je smiselno tudi ugotavljanje odpornosti proti protivirusnim zdravilom (pojavnost v populaciji kritično bolnih po podatkih retrospektivnih raziskav doseže tudi prek 20 %). V retrospektivni raziskavi Morena in sod., v katero so vključili 2.397 bolnikov z gripo, zdravljenih na EIZ, je bilo podaljšano zdravljenje z oseltamivirjem (> 5 dni) povezano z zmanjšano smrtnostjo na EIZ v primerjavi z zdravljenjem do 5 dni (razmerje oboev 0,53, 95 % IZ 0,40-0,69) (21). Odmerjanje oseltamivirja je predstavljeno v Tabeli 2. V primerjavi s standardnim odmerkom večji odmerki (150 mg dvakrat dnevno) niso pokazali hitrejšega upada virusnega bremena ali izboljšanja kliničnih izidov. Oseltamivir se na splošno dobro prenaša; redko se pojavijo blagi prebavni neželeni učinki in nevropsihiatrična toksičnost. O farmakokinetiki oseltamivirja pri kritično bolnih je na voljo le malo podatkov (18, 19). Pri enteralni absorpciji dosežemo zadovoljive plazemske koncentracije zdravila, kar velja tudi za bolnike na nadomestnem zdravljenju s hemodializo in ECMO. Rezultati randomizirane raziskave, v kateri so primerjali učinkovitost oseltamivirja z intravenskim zanamivirjem, niso pokazali prednosti parenteralne terapije (18). Podatki o drugih protivirusnih zdravilih, kot so zanamivir, baloksavir, peramivir ali laninamivir, so pri kritično bolnih omejeni (18, 19). Zaradi edinstvenega mehanizma delovanja in enkratnega odmerjanja predstavlja baloksavir dobro alternativo oseltamivirju, po možnosti tudi kot kombinirano zdravljenje. V klinični raziskavi, v kateri so primerjali učinek kombinacije oseltamivirja in baloksavirja z oseltamivirjem kot monoterapijo pri hospitaliziranih bolnikih s hudo gripo, se kombinacija ni izkazala za superiorno monoterapiji, pri čemer pa so ugotovili manjše ravni odpornosti proti protivirusnim zdraviloma in hitrejšo eradikacijo virusa ob uporabi kombinacije (22). Glede na trenutne dokaze in veljavne smernice se uporaba glukokortikoidov pri zdravljenju gripe odsvetuje; pri tem je potrebno poudariti, da to priporočilo temelji na majhni ravni dokazov (8, 19). Uporaba glukokortikoidov je povezana z večjo smrtnostjo (zlasti ob zgodnji uvedbi) in večjo pojavnostjo bolnišničnih okužb, kar sta pokazali tudi metaanaliza Nija in sod. (10 raziskav s 6.548 bolniki s pljučnico zaradi gripe, relativno tveganje za smrt 1,75, $p = 0,0002$ oz. za bolnišnično okužbo 1,98, $p = 0,04$) (23) ter Cochranov sistematični pregled literature iz leta 2020 (razmerje oboev za smrtnost ob uporabi glukokortikoidov 3,90 oz. za bolnišnično okužbo 2,74) (24). Treba je tudi poudariti, da se v strokovnih smernicah pri gripi glukokortikoidi večinoma svetujejo zaradi drugih indikacij (npr. septični šok) oz. jih ne odsvetujejo v kasnejšem poteku okužbe po zaključenem protivirusnem zdravljenju oz. ob negativnem testu PCR (19).

Glede na trenutne dokaze in smernice imajo ključno vlogo v zdravljenju hudih in kritičnih okužb s SARS-CoV-2 glukokortikoidi in določena druga imunomodulatorna zdravila (npr. zaviralci interlevkina 6 [anti-IL6], zaviralci JAK kinaze) (8, 25, 26). Deksametazon se priporoča pri vseh bolnikih, ki potrebujejo kisik in seveda tudi za vse bolnike s hudo pljučnico zaradi okužbe s SARS-CoV-2, ki potrebujejo MP (vključno z neinvazivnimi oblikami predihavanja). Odmerjanje zdravil je prikazano v Tabeli 2. V velikih kliničnih

raziskavah, vključno s študijo RECOVERY, so dokazali, da deksametazon učinkovito zmanjšuje smrtnost pri bolnikih s SARS-CoV-2 pljučnico, ki potrebujejo dodatek kisika ali MP. Rezultati raziskave RECOVERY so pokazali, da je 6 mg deksametazona na dan v obdobju 10 dni pri takšnih bolnikih privedlo do nižje 28-dnevne smrtnosti (29 % vs. 41 % v skupini z rutinsko oskrbo) (25). Z metaanalizo 20 raziskav, ki je vključevala 10.155 bolnikov s hudo ali kritično obliko pljučnice s SARS-CoV-2, so potrdili, da je bil odmerek 12 mg deksametazona dnevno povezan z manjšo smrtnostjo v primerjavi z odmerkom 6 mg (25). Cochranov sistematični pregled literature iz leta 2022 glede uporabe glukokortikoidov pri bolnikih z okužbo s SARS-CoV-2 je podobno pokazal, da je terapija z deksametazonom verjetno povezana z manjšo smrtnostjo, medtem ko avtorji niso mogli podati jasnih priporočil glede uporabe večjih odmerkov ali drugih oblik glukokortikoidov (metilprednizolon, hidrokortizon) (27). Glavni neželeni učinki zdravljenja z glukokortikoidi so hiperglikemija in hipernatriemija ter povečana dovzetnost za okužbe. Pri kritično bolnih s hudo ali kritično okužbo s SARS-CoV-2 se v primeru povečane koncentracije vnetnih označevalcev in/ali hitrega progressa simptomov priporoča uvedba dodatnih imunomodulatornih zdravil, kot sta tocilizumab (anti-IL6) ali baricitinib (zaviralec JAK) (8, 25, 26). V kolikor omenjeni zdravili nista na voljo, lahko uporabimo sorodna zdravila (anakinra, sarilumab, tofacitinib). V nedavnem sistematičnem pregledu in metaanalizi raziskav pri bolnikih, zdravljenih na EIZ zaradi kritične okužbe s SARS-CoV-2 (40 raziskav z 11.613 bolniki), so bila imunomodulatorna zdravila edina povezana z vplivom na zmanjšanje smrtnosti (razmerje tveganja 0,83, 95 % IZ 0,73-0,95), pri čemer obstaja velika heterogenost med raziskavami, kakovost dokazov pa je majhna (28). Protivirusna zdravila, ki so trenutno na voljo za zdravljenje okužb z blagim in zmernim potekom z dejavniki tveganja za napredovanje v hudo bolezen (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir), nimajo mesta pri kritičnem poteku okužbe s SARS-CoV-2; remdesivir lahko uporabimo pri bolnikih z blago ali zmerno obliko okužbe z velikim tveganjem za hud potek, ki so sprejeti na EIZ zaradi drugih indikacij oz. je bilo zdravljenje že uvedeno pred sprejemom na EIZ (26). Trenutno poteka več raziskav, v katerih preučujejo nova zdravila za zdravljenje hudih okužb s SARS-CoV-2; med njimi je najbolj obetavno zdravilo vilobelimab, monoklonsko protitelo proti C5a, ki lahko zmanjša aktivacijo imunskega sistema in zavre poškodbo pljuč. Zdravilo se je izkazalo učinkovito pri bolnikih z ARDS in večorgansko odpovedjo zaradi hude ali kritične oblike covid-19 (25).

Čeprav so protivirusna zdravila pokazala zadovoljivo učinkovitost pri hudih oblikah gripe in covid-19, ostaja cepljenje najučinkovitejša strategija za preprečevanje hudih okužb z RV, zlasti pri populacijah z velikim tveganjem. Med pogostimi sezonskimi RV so cepiva trenutno na voljo za gripo, covid-19 in okužbe z RSV (2, 8). Pri sistematičnem pregledu podatkov o učinkovitosti cepljenja proti RV in priporočilih za sezono 2025 do 2026 iz ZDA so pokazali, da so cepljenja povezana z znatnim zmanjšanjem tveganja za hude izide v različnih populacijah. mRNA cepiva proti SARS-CoV-2 (XBB.1.5) so imela 46 % združeno učinkovitost proti hospitalizaciji, cepiva proti RSV (pri nosečnicah in odraslih, starih > 60 let) 68 %, cepiva proti gripi pa 48 % pri odraslih in 67 % pri otrocih, pri čemer so bili hudi neželeni učinki povezani s cepivi, kot sta miokarditis in Guillain-Barréjev sindrom, zelo redki. Rezultati sočasnega cepljenja proti SARS-CoV-2, RSV in virusu influence so pokazala primerljivo imunogenost in varnost v primerjavi z ločenim cepljenjem (29). V metaanalizi iz leta 2025 pa so avtorji pokazali, da ima cepivo proti gripi 42 % učinkovi-

tost proti hospitalizaciji, 52 % proti sprejemu na EIZ in 55 % proti MP; cepivo je bilo bolj učinkovito proti podtipu H1N1 v primerjavi s H3N2 podtipom virusa influence A (30).

Razen nekaterih raziskav o gripi in covid-19, večina podatkov o strategijah podporne oskrbe izhaja iz obravnave bolnikov s hudo pljučnico ali ARDS druge etiologije (31). V primeru hude hipoksemije je čimprejšnja uvedba invazivnega MP temelj podpornega zdravljenja pri VP (13, 31); pri tem je potrebno upoštevati vsa načela protektivnega MP. Podatki o učinkovitosti neinvazivnega mehanskega predihavanja (NIV) so omejeni; NIV je lahko učinkovita ob poslabšanju kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) ali kardiogenem pljučnem edemu ob VP, medtem ko je korist pri hipoksemični respiratorni odpovedi negotova. Po podatkih opazovalnih raziskav je do neuspeha NIV prišlo pri do 85 % bolnikov s hudim potekom gripe A (H1N1), neuspeh NIV pa je bil povezan z večjo smrtnostjo na EIZ v primerjavi z invazivnim MP (13, 31). Podatki opazovalnih raziskav nakazujejo, da je NIV lahko učinkovita in varna oblika MP pri obravnavi bolnikov s SARS-CoV-2. V randomizirani raziskavi, kjer so preučevali uporabo NIV ali zdravljenje z visokopretočno kisikovo kanilo (HFNC) pri okužbi s SARS-CoV-2, je bila uporaba NIV povezana z zmanjšano potrebo po MP in 30-dnevno smrtnostjo v primerjavi s konvencionalno kisikovo terapijo (4). V drugi kohorti bolnikov s SARS-CoV-2, zdravljenih na EIZ, kjer so primerjali HFNC, NIV in standardni kisik, ni bilo pomembnih razlik med skupinami v deležu bolnikov, ki so potrebovali invazivno MP po 28 dneh (31). Kljub omejenim podatkom je smiselno ob odpovedi konvencionalnih metod MP uporabiti vse reševalne strategije v okviru zdravljenja ARDS (pronacija, uporaba mišičnih relaksantov, ECMO).

ZAKLJUČEK

Okužbe z RV s hudim potekom ostajajo pomemben vzrok za sprejem na EIZ, ne samo pri osebah z IM, temveč tudi pri mlajših zdravih bolnikih, sploh ob nastanku novih sevov (ni populacijske imunosti) ali podtipov virusov z bolj patogenim potencialom. Kljub napredku in dostopnosti kvalitetnih diagnostičnih metod med pandemijo SARS-CoV-2 in novim tehnologijam na področju cepiv, monoklonskih protiteles in drugih vrst zdravljenja, ostajajo možnosti zdravljenja VP omejene. Prihodnje raziskave bi se morale osredotočiti na optimizacijo protivirusnih strategij, natančnejšo opredelitev vloge imunomodulacije in izboljšanja zgodnjega prepoznavanja bolnikov z velikim tveganjem, da bi izboljšali klinične izide pri kritično bolnih z VP. Poleg tega bi bilo smiselno opredeliti tudi optimalne strategije pri podporni oskrbi teh bolnikov in končno pripraviti z dokazi podprte smernice za obravnavo bolnikov z VP.

Literatura

1. Nguyen C, Kaku S, Tuter D, Kushner WG, Barr J. Viral Respiratory Infections of Adults in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med.* 2016; 427–41.
2. Mokrani D, Timsit JF. Role of Respiratory Viruses in Severe Acute Respiratory Failure. *J Clin Med.* 2025; 14(9): 3175.
3. Clementi N, Ghosh S, De Santis M, Castelli M, Criscuolo E, Zanoni I, et al. Viral Respiratory Pathogens and Lung Injury. *Clin Microbiol Rev.* 2021; 34(3): e00103–20.
4. Brown M, Abeer F, Roe T, Beecham R, Arscott O, Eastwood B, et al. Severe viral infections requiring intensive care unit admissions- aetiology, co-infections, respiratory interventions and outcomes. *Infection.* 2025. Epub ahead of print.
5. Wu X, Wang Q, Wang M, Su X, Xing Z, Zhang W, et al. Incidence of respiratory viral infections detected by PCR and real-time PCR in adult patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Respiration.* 2015; 343–52.
6. Burk M, El-Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2016; 25(140): 178–88.

7. Alimi Y, Lim WS, Lansbury L, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J Clin Virol.* 2017; 95: 26–35.
8. Cilloniz C, Videla AJ, Pulido L, Uy-King MJ. Viral community-acquired pneumonia: what's new since COVID-19 emerged? *Expert Rev Respir Med.* 2025; 19(4): 347–62.
9. van der Bie S, van den Akker JPC, Fluit RC, van Lelyveld SFL, Nuver ME, Stads S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of ICU Patients During the First Post-COVID-19 2023-2024 Influenza Season in The Netherlands. *Viruses.* 2025; 17(11): 1467.
10. Saura O, Chommeloux J, Levy D, Assouline B, Lefevre L, Luyt CE. Updates in the management of respiratory virus infections in ICU patients: revisiting the non-SARS-CoV-2 pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022; 20(12): 1537–50.
11. Verdier V, Lillenthal F, Desvergez A, Gazaille V, Winer A, Paganin F. Severe forms of influenza infections admitted in intensive care units: Analysis of mortality factors. *Influenza Other Respir Viruses.* 2023; 17(7): e13168.
12. Suárez-Sánchez P, Majuelos-Melguizo J, Hinojosa-Campos M, Podmore B, Gillespie IA, Han J, et al. Mortality Risk Among Patients With Influenza Illness Admitted to the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2025; 19(3): e70073.
13. Torres A, Loeches IM, Sligl W, Lee N. Severe flu management: a point of view. *Intensive Care Med.* 2020; 46(2): 153–62.
14. Bouzid D, Hingrat QL, Salipante F, Ferré VM, Chevallier T, Tubiana S, et al. Agreement of respiratory viruses' detection between nasopharyngeal swab and bronchoalveolar lavage in adults admitted for pneumonia: a retrospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2023; 29(7): 942.e1–6.
15. Azadeh N, Sakata KK, Saeed A, Mullan JJ, Grys TE, Limper AH, et al. Comparison of Respiratory Pathogen Detection in Upper versus Lower Respiratory Tract Samples Using the BioFire FilmArray Respiratory Panel in the Immunocompromised Host. *Can Respir J.* 2018; 2018: 2685723.
16. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(1): 95–107.
17. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(3): 538–42.
18. Bay P, Martin-Loeches I, Haudebourg AF, Le MP, Peytavin G, Rameix-Welti MA, et al. How to manage antivirals in critically ill patients with influenza? *Clin Microbiol Infect.* 2025; 31(7): 1157–65.
19. Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella Á. Latest developments in early diagnosis and specific treatment of severe influenza infection. *J Intensive Med.* 2023; 4(2): 160–74.
20. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* 2014; 2(5): 395–404.
21. Moreno G, Carbonell R, Diaz E, Martin-Loeches I, Restrepo MI, Reyes LF, et al. Effectiveness of prolonged versus standard-course of oseltamivir in critically ill patients with severe influenza infection: A multicentre cohort study. *J Med Virol.* 2023; 95(8): e29010.
22. Kumar D, Ison MG, Mira JP, Welte T, Hwan Ha J, Hui DS, et al. Combining baloxavir marboxil with standard-of-care neuraminidase inhibitor in patients hospitalised with severe influenza (FLAGSTONE): a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, superiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22(5): 718–30.
23. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019; 23(1): 99.
24. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Shen Lim W. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Care Med.* 2020; 48(2): e98–e106.
25. Caliman-Sturdza OA, Soldanescu I, Gheorghita RE. SARS-CoV-2 Pneumonia: Advances in Diagnosis and Treatment. *Microorganisms.* 2025; 13(8): 1791.
26. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden LR, Cheng VC, Edwards KM, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With COVID-19 (September 2022). *Clin Infect Dis.* 2024; 78(7): e250–349.
27. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Metzendorf MI, Fischer AL, Stegemann M, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 11(11): CD014963.
28. Alwakeel M, Abi Fadel F, Nanah A, Wang Y, Awad MKA, Abdeljaleel F, et al. Efficacy of COVID-19 Treatments in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Res Pract.* 2024; 2024: 2973795.
29. Scott J, Abers MS, Marwah HK, McCann NC, Meyerowitz EA, Richterman A, et al. Updated Evidence for Covid-19, RSV, and Influenza Vaccines for 2025-2026. *N Engl J Med.* 2025; 393(22): 2221–42.
30. Yegorov S, Patel OD, Sharma H, Khan T, Gupta R, Yao M, et al. Effectiveness of influenza vaccination to prevent severe disease: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Clin Microbiol Infect.* 2025; S1198-743X(25)00474-4.
31. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med.* 2020; 46(2): 315–28.

SINDROMSKI MOLEKULARNI TESTI IN METAGENOMSKO SEKVENCIRANJE NA ENOTI ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

SYNDROMIC MOLECULAR TESTING AND CLINICAL METAGENOMIC SEQUENCING IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Asist. dr. Tina Triglav, dr. med.¹, Natalija Planinc Strunjaš, dr. med.²

E-naslova: tina.triglav@mf.uni-lj.si; natalija.planinc@kclj.si

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo,
Medicinska fakulteta v Ljubljani, Zaloška 4, Ljubljana

² Enota intenzivne terapije, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, Ljubljana

Ključne besede: molekularne metode, sindromska diagnostika, hkratni PCR, metagenomika

Keywords: *molecular assays, syndromic diagnostics, multiplex PCR, metagenomics*

IZVLEČEK

V zadnjem desetletju se je v enotah intenzivnega zdravljenja uveljavila uporaba sindromskih molekularnih testov, medtem ko si metagenomsko sekvenciranje postopoma utira pot v klinično diagnostiko. Oba diagnostična pristopa povečata etiološko opredelitev okužb pri izbranih skupinah bolnikov in predstavljata dopolnitev klasičnim diagnostičnim pristopom v mikrobiologiji, saj lahko pomembno skrajšata čas do etiološko usmerjene protimikrobne terapije. Sindromski pristop omogoča hitro in relativno enostavno dokazovanje širokega nabora povzročiteljev, vendar obstajajo razlike v občutljivosti in specifičnosti pri posameznih tarčah. Interpretacija rezultatov je lahko zahtevna, saj pozitiven rezultat lahko odraža pravo okužbo, lahko pa pomeni tudi kolonizacijo, prisotnost ostankov nukleinske kisline ali klinično nepomemben rezultat. Ker lahko testiramo le vnaprej določen nabor tarč, negativen rezultat sindromskega testa ne pomeni absolutne izključitve okužbe. Metagenomsko sekvenciranje omogoča odprt diagnostični pristop in lahko poveča delež okužb z opredeljeno etiologijo, zlasti pri kompleksnih bolnikih, po predhodno uvedeni protimikrobni terapiji, pri imunskih motnjah ali kadar obstaja možnost okužbe z zahtevnimi/nekultivabilnimi/nepričakovanimi povzročitelji. Njegova klinična vrednost je najbolj izrazita takrat, ko je čas do rezultata dovolj kratek, da lahko vpliva na odločitve glede obravnave bolnika v realnem času. Poglavitni izziv ni le pridobivanje rezultatov, temveč njihova varna in smiselna vključitev v klinično odločanje. To zahteva jasne interpretacijske kriterije in multidisciplinarno sodelovanje med intenzivisti, infektologi, mikrobiologi ter skupino za smotno rabo antibiotikov.

Abstract

Over the past decade, syndromic molecular testing has become firmly embedded in intensive care practice, while metagenomic sequencing is progressively entering routine clinical diagnostics. Both approaches can improve the etiological characterization of infection in selected critically ill patients and are considered complementary methods for conventional microbiology, because they can substantially shorten the time to pathogen-informed antimicrobial therapy. Syndromic panels enable rapid detection of a broad spectrum of pathogens. However, performance varies across individual targets, and interpretation can be challenging: a positive result may reflect true infection, but it may also represent colonization, residual nucleic acid, or clinically irrelevant co-detection. A negative result does not definitively exclude infection, since it does not rule out pathogens not covered by the panel. Metagenomic sequencing can extend diagnostic reach beyond predefined targets and may increase the proportion of infections with an identified etiology, especially in complex cases, prior antibiotic exposure, immunosuppression, or when fastidious/unexpected organisms are suspected. Its clinical value, however, is most apparent when turnaround time is sufficiently short to influence decisions in real time. The central challenge is not only generating results but integrating them safely into clinical decision-making. This requires clear interpretive criteria, and close multidisciplinary collaboration among intensivists, infectious diseases specialists, microbiologists, and antimicrobial stewardship teams.

UVOD

V zadnjem desetletju se je v enotah intenzivnega zdravljenja (EIZ) močno razširila uporaba molekularne diagnostike, predvsem hitrih sindromskih testov, namenjenih odkrivanju povzročiteljev okužb dihal, prebavil, osrednjega živčevja in seapse. V istem obdobju se je pričelo uveljavljati tudi metagenomsko sekvenciranje (mNGS), predvsem kot dopolnilna diagnostična metoda pri nepojasnjenih okužbah ali v primerih, ko so bolniki pred mikrobiološko diagnostiko že prejeli protimikrobno zdravljenje. V prispevku opisujemo oba pristopa ter njun doprinos in omejitve pri obravnavi kritično bolnih.

SINDROMSKI MOLEKULARNI TESTI

Odkar je Uprava za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) leta 2011 odobrila prvi sindromsko zasnovan diagnostični test za dokazovanje povzročiteljev okužb dihal, se je v manj kot desetletju na svetovnem trgu pojavilo veliko komercialno dostopnih sindromskih molekularnih testov, ki so se hitro uveljavili v mikrobioloških laboratorijih. Sindromski testi so namenjeni odkrivanju najpogostejših mikrobov, povezanih s specifičnimi kliničnimi sindromi, kot so sepsa, okužbe osrednjega živčevja (OŽ), okužbe prebavil, dihal, sklepov, sečil in spolno prenosljivih okužb. Z nekaterimi testi lahko dokazujemo tudi prisotnost izbranih genov, povezanih z odpornostjo proti antibiotikom, kot so geni, ki kodirajo karbapenemaze (*blaKPC*, *blaNDM*, *blaVIM*, *blaOXA-48*), beta laktamaze razširjenega spektra (ESBL) (*blaCTX-M*), odpornost proti meticilinu pri *Staphylococcus aureus* (*mecA*, *mecC*) ali odpornost proti glikopeptidom pri enterokokih (*vanA*, *vanB*). Sindromski molekularni testi iz enega kliničnega vzorca v kratkem času zaznajo več mikrobov hkrati, kar zmanjša potrebo po naročanju večjega

števila preiskav. V primerih, ko je rezultat klasičnih mikrobioloških preiskav na voljo v nekaj dneh ali pa je npr. zaradi predhodne antibiotične terapije občutljivost preiskave manjša, lahko sindromsko testiranje skrajša čas do uvedbe ustreznega zdravljenja (usmerjeno zdravljenje, eskalacija/deeskalacija) (1, 2). Jasne so postale tudi nekatere omejitve sindromskega testiranja, predvsem razlike v občutljivosti in specifičnosti pri posameznih tarčah, vzpodbujanje prekomernega testiranja in težave pri interpretaciji pozitivnih rezultatov, ki nimajo vedno jasne povezave s klinično sliko bolnika. Čeprav lahko molekularno testiranje izboljša identifikacijo patogenov, ne sme nadomestiti konvencionalne/klasične mikrobiološke diagnostike, zlasti kadar je potrebno testiranje občutljivosti za antibiotike.

Predvsem pandemija SARS-CoV-2 je privedla do široke uporabe sindromskih testov v klinični mikrobiologiji, zlasti pri kritično bolnih, kjer bi morala biti njihova uporaba tudi najbolj upravičena. V zadnjih letih je bilo objavljenih več kliničnih raziskav, katerih rezultati nakazujejo na precej enotne ugotovitve: zaradi skrajšanega časa do rezultata je krajši tudi čas do usmerjenega zdravljenja, vendar ni vedno jasnega doprinosa h končnim izidom zdravljenja. V nadaljevanju navajamo prednosti in omejitve uporabe teh testov.

Virk in sod. so v randomizirani klinični raziskavi, v katero je bilo vključenih 1574 hospitaliziranih bolnikov s sumom na pljučnico, pri uporabi hitrih molekularnih testov potrdili hitrejši čas do rezultata (~2 uri namesto ~30 ur) (3). V primerjavi s preiskavo na patogene bakterije (kultivacija) je bilo z uporabo molekularnega testa iz sputuma, aspirata traheje ali bronhoalveolarnega izpirka identificiranih več bakterijskih povzročiteljev, predvsem *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* in *Haemophilus influenzae*. Rezultati raziskave niso pokazali razlik v kliničnih izidih. Uporaba hitrega molekularnega testa je predvsem pospešila prilagoditev protimikrobnega zdravljenja. Do hitrešje eskalacije je prišlo tako pri dokazanih po Gramu negativnih kot tudi po Gramu pozitivnih povzročiteljih, hkrati pa avtorji navajajo hitrejšo deeskalacijo pri dokazanih po Gramu pozitivnih povzročiteljih pljučnic, ko je šlo za izključitev morebitne okužbe z MRSA s hitrim molekularnim testom (3).

Poole in sod. so v randomizirani raziskavi o uporabi hitrih molekularnih testov pri 200 bolnikih z doma pridobljeno pljučnico (angl. *community acquired pneumonia*, CAP), bolnišnično pljučnico (angl. *hospital acquired pneumonia*, HAP) in pljučnico, povezano z mehanskim predihovanjem (angl. *ventilator associated pneumonia*, VAP) na EIZ pokazali, da je sindromsko testiranje omogočilo bistveno hitrejšo uvedbo usmerjenega zdravljenja v primerjavi s kontrolno skupino, pri kateri je bila izvedena klasična mikrobiološka diagnostika (~2,3 ure namesto 46,1 ur) in pogostejšo deeskalacijo (42 % namesto 8 %), brez jasne razlike v trajanju terapije ali kliničnih izidih (4).

V randomizirani multicentrični raziskavi INHALE WP3 so avtorji preučevali vpliv uporabe hitre molekularne diagnostike na smotno rabo antibiotikov in klinične izide 554 bolnikov s HAP/VAP v EIZ. Rezultati kažejo, da je prišlo do bolj smotrne rabe antibiotikov, vendar ni bilo razlik v samem trajanju antibiotičnega zdravljenja, ravno tako niso dokazali neinferiornosti (5). Tudi v študiji MULTI-CAP, v kateri so avtorji opazovali vpliv rezultata hkratne verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), v kombinaciji z izvidi prokalcitonina pri kritično bolnih s CAP, kombinirana strategija ni zmanjšala rabe antibiotikov ali izboljšala izidov obravnave do 28. dne (6).

Opisane rezultate randomiziranih kliničnih raziskav povzemajo ugotovitve metaanalize, ki so jo pripravili Pessoa dos Santos in sod. Doprinos sindromskih molekularnih testov je predvsem v krajšem času do izvida, ne pa nujno v boljših kliničnih izidih za bolnike (1, 7). Avtorji pri 2466 pretežno odraslih kritično bolnih s hudo pljučnico (CAP/HAP/VAP) z metaanalizo niso pokazali zmanjšane smrtnosti (relativno tveganje (angl. *relative risk*, RR): 1,04; 95 % interval zaupanja (IZ): 0,90–1,21, $p=0,57$). Kljub temu je bilo sindromsko testiranje povezano z večjo verjetnostjo ustrezne začetne protimikrobne terapije (RR: 1,82; 95 % IZ: 1,10–3,00, $p=0,02$) in s hitrejšo uvedbo učinkovitega antibiotika (povprečna razlika: –27,98 ur; 95 % IZ: –46,07 do –9,89, $p=0,02$) (1).

Dokazovanje kliničnih koristi in vplivov na izid zdravljenja (npr. manjša smrtnost, krajša hospitalizacija, krajši čas trajanja protimikrobnega zdravljenja) je sicer zahtevno. Vpliv sindromske diagnostike na obravnavo bolnikov je namreč odvisen tudi od kliničnih algoritmov, programa smotrne rabe antibiotikov, definicij izidov itd. (7). Candel in sod. poudarjajo, da so hitri sindromski testi lahko dodatno orodje in ne zamenjava klasične mikrobiologije pri kritično bolnih. Avtorji posebej izpostavljajo pomen kakovostne in pravilno izbrane kužnine, pomembnost kvantitativnega/semikvantitativnega poročanja (ko je le-to na voljo), potrebo po ustrezni klinični interpretaciji rezultatov (kolonizacija vs. simptomatska okužba, hkratno prisotni patogeni, predtestna verjetnost itd.) ter tesno povezavo s programom smotrne rabe antibiotikov (2).

Če povzamemo, so pglavitne koristi sindromske molekularne diagnostike pri kritično bolnih: a) krajši čas do identifikacije povzročitelja in posledično zgodnejša uvedba ustreznega protimikrobnega zdravljenja (1, 3, 4); b) zgodnja usmerjena protimikrobna terapija, kar je posebej pomembno v okoljih z veliko prevalenco večkratno odpornih bakterij ali pri bolnikih z večjim tveganjem za neustrezno izkustveno terapijo (1, 2, 8); c) podpora smotrni rabi antibiotikov – zlasti deeskalaciji. Z metaanalizo pri bolnikih z bakteriemijo so pokazali, da kombinacija hitre sindromske diagnostike z ustreznim programom smotrne rabe antibiotikov in hkrati s hemokulturami lahko zmanjša smrtnost (9). V primeru dokazanega virusnega povzročitelja ali pri dokazanih povzročiteljih atipične pljučnice lahko sindromska diagnostika ravno tako usmeri protimikrobno zdravljenje oz. privede do ukinitve antibiotičnega zdravljenja (2, 8).

Med ključne omejitve sindromske diagnostike pri kritično bolnih spada težavna interpretacija izvidov, npr. razločevanje med kolonizacijo in simptomatsko okužbo. Kužnine iz dihal pri mehansko predihovanih bolnikih na EIZ pogosto vsebujejo DNK bakterij, ki so del normalne mikrobiote zgornjih dihal. PCR zazna nukleinske kisline in ne nujno viabilnih povzročiteljev aktivne okužbe, kar v kontekstu pljučnice lahko pomeni lažno pozitiven rezultat (2, 7). Pri različnih sindromskih panelih so bili opisani tako lažno pozitivni (kontaminacija, kolonizacija) kot tudi lažno negativni rezultati (manjša občutljivost nekaterih tarč); možne so tudi zgrešene diagnoze v primerih, ko povzročitelja ni v naboru tarč (10).

V metaanalizi, ki sta jo pripravila Tansarli in Chapin, so jasno opredelili tri največje pomanjkljivosti sindromskega molekularnega testa pri diagnostiki okužb OŽ. To so bili lažno negativni rezultati za virus herpesa simpleksa tipa 1 (HSV1), lažno pozitivni rezultati za *S. pneumoniae* in *S. agalactiae* ter težavna interpretacija pozitivnih rezultatov virusov družine herpes (virus citomegalije, HSV, humani herpesvirus 6) (11). Poudarili

so, da je potrebna individualna odločitev za izvedbo glede na posameznega bolnika, glede na zmogljivosti laboratorija in glede na znanje in izkušnje zdravnikov, ki bodo test naročali. Izvajanje testa brez dodatnega strokovnega znanja in podpore mikrobiološkega laboratorija ni priporočljivo. Potrebno je poudariti, da v številnih raziskavah ob hitrih molekularnih testih niso bili vključeni ustrezni potrditveni diagnostični testi, mnoge tovrstne raziskave so sponzorirane s strani industrije. Sindromska diagnostika okužb OŽ ne more nadomestiti klasičnih diagnostičnih pristopov, ne samo zaradi majhne 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, mikobakterije, *Treponema pallidum*, *Staphylococcus aureus*, *Toxoplasma gondii*,...) ali povzročitelji bolnišničnih okužb. Zavedati se je potrebno možnosti kontaminacije vzorca (občutljiva metoda), na rezultat pa lahko pomembno vpliva tudi kontaminacija likvorja s krvjo, npr. ob travmatski punkciji.

Pri uporabi sindromskih molekularnih testov je relativno pogosta tudi sočasna identifikacija več tarčnih patogenov, zato je potrebna previdna interpretacija z upoštevanjem (semi)kvantifikacije bakterijskega bremena, kadar je to mogoče in v skladu s klinično sliko (2). Dodatno težavo predstavljajo paneli, ki kot tarče vsebujejo genske determinante bakterijske odpornosti, ki se ne ujemajo vedno s fenotipskim določanjem odpornosti proti antibiotikom. Odsotnost gena ne izključuje odpornosti, pogojene z drugačnim mehanizmom, sama prisotnost gena pa pogosto ne poda dovolj informacij za optimalno izbiro antibiotika/način odmerjanja, zato klasična kultivacija in antibiogram ostajata ključna (2, 7). V nekaterih randomiziranih kliničnih raziskavah so pri tem pristopu zaznali tudi potencialno neželene izide (npr. manjša stopnja ozdravitve), kar pomeni, da »hitreje« ni vedno »varneje« brez ustreznega kliničnega protokola in natančnega spremljanja bolnikov (3, 5).

Sindromski molekularni testi ne morejo nadomestiti klasične mikrobiološke diagnostike, ki ostaja zlati standard, so pa pomembni dopolnilni testi, saj omogočajo hitro pridobljen rezultat, ki lahko neposredno vpliva na postavitev diagnoze, obravnavo bolnika in izbiro ustreznega zdravljenja. Negativen rezultat sindromskega testa ne pomeni absolutne izključitve okužbe, saj testi ne morejo vsebovati vseh možnih povzročiteljev, zato negativen izvid nikakor ne sme voditi v prekinitev terapije pri veliki klinični verjetnosti okužbe (2, 5, 7). V primeru nepričakovanih rezultatov ali zapletov pri izvedbi sindromskih molekularnih testov lahko centralni mikrobiološki laboratorij izvede vse potrebne dodatne mikrobiološke preiskave za preverjanje rezultatov ali razširitev nabora povzročiteljev.

METAGENOMSKO SEKVENCIRANJE

Dokaz katerega koli mikroorganizma v kliničnem vzorcu z nepristransko analizo nukleotidnih zaporedij vseh nukleinskih kislin v kužnini z NGS imenujemo metagenomsko sekvenciranje (mNGS), pri katerem poznamo dva različna pristopa. Pri tarčnem pristopu uporabljamo oligonukleotidne začetnike, ki se vežejo na ohranjene regije genomov bakterij in gliv, kot so 16S ribosomalna ribonukleinska kislina (rRNA), 18S rRNA ali medgenska regija 16S-23S (angl. *internal transcribed spacer*, ITS) (12). V pomnožene-mu tarčnemu odseku genoma določimo nukleotidno zaporedje variabilnih regij in ga

primerjamo z različnimi genskimi bankami, s čimer identificiramo patogene. Prednost tarčnega mNGS je večja občutljivost metode, vendar ob tem omejimo nabor mikroorganizmov, ki jih lahko dokažemo (13). V nasprotju s tarčnim mNGS lahko z nespecifičnim pristopom (angl. *shotgun sequencing*) analiziramo zaporedja vseh nukleinskih kislin v vzorcu. Teoretično lahko tako dokažemo katerikoli mikroorganizem, ker pa velika večina odčitkov pripada človeku, je občutljivost nespecifičnega mNGS manjša in odvisna od celotne količine nukleinskih kislin oziroma od same kužnine (14).

Uporabnost mNGS se kaže predvsem pri kritično bolnih, kjer služi kot dopolnilna “odprta” diagnostična metoda za etiološko opredelitev okužb, zlasti pri hudi pljučnici, sepsi z nejasnim žariščem ter okužbah OŽ. Klinični vpliv mNGS je najbolj izrazit takrat, ko ima ustanova jasno vzpostavljene algoritme ukrepanja in ko je mogoč kratek čas do rezultata, saj v teh primerih rezultat vpliva na eskalacijo/deeskalacijo oziroma izbiro ustreznega protimikrobnega zdravljenja v primeru dokazanih povzročiteljev, ki jih rutinske metode pogosto zgrešijo (15–17).

Najbolj prepričljivi podatki o neposrednem kliničnem vplivu pri kritično bolnih s hudo pljučnico prihajajo iz študij, kjer je mNGS del rutinske obravnave in je čas do rezultata kratek. V pilotni raziskavi o uporabnosti mNGS iz respiratornih kužnin 87 bolnikov v dveh londonskih bolnišnicah so pri 86 % vzorcev prejeli rezultat v istem dnevu (mediana 6,7 ure). Rezultat je v 48 % primerov vplival na odločitev o protimikrobnem zdravljenju (približno 22 % eskalacij in 26 % deeskalacij), identificirali so tudi zahtevnejše/nekultivabilne bakterije (*Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Tropheryma whippelii*), dodatno so genomske informacije, pridobljene z mNGS, v nekaj primerih opredelile mehanizme odpornosti proti antibiotikom ter opozorile na hipervirulentne bakterijske klonе (15). V prospektivni opazovalni raziskavi Alcolea-Medine in sod. so zdravniki prejeli preliminarne rezultate mNGS v enem dnevu (16). V primerjavi s klasičnimi diagnostičnimi pristopi so odkrili dodatne patogene v približno 30 % kakovostnih vzorcih, do sprememb v protimikrobnem zdravljenju je prišlo v 28 % primerov (pretežno deeskalacija). Rezultati mNGS so pri 20 % bolnikov prispevali k uvedbi imunomodulatorjev (16). Kar zadeva izide, so v multicentrični randomizirani raziskavi pri kritično bolnih s CAP ob dodatni uporabi mNGS iz bronhoalveolarnega izpirka poleg konvencionalnih testov opazili skrajšanje časa do kliničnega izboljšanja (10 namesto 13 dni), večji je bil delež bolnikov, pri katerih je prišlo do izboljšanja v 14 dneh. Pri drugih sekundarnih izidih razlike niso bile jasne. (17). Metaanaliza, ki so jo pripravili Yan in sod., kaže, da je uporaba mNGS povezana z večjo verjetnostjo za spremembe antibiotičnega zdravljenja (razmerje obetov (angl. *odds ratio*, OR) = 2,47; 95 % IZ: 1,42–4,28, $p < 0,01$) in z manjšo bolnišnično smrtnostjo (OR = 0,49; 95 % IZ: 0,36–0,67, $p < 0,01$), vendar avtorji poudarjajo heterogenost raziskav in potrebo po večjih randomiziranih raziskavah (18). Največji doprinos mNGS pri hudih pljučnicah se torej kaže v primerih, ko je izbran ustrezen in kakovosten vzorec, ko je ukrepanje ob rezultatu vezano na jasen bolnišnični protokol in ob dobrem sodelovanju infektologov, kliničnih mikrobiologov ter skupine za smotrno rabo protimikrobnih zdravil (16–18).

Morda najpomembnejša raziskava o klinični uporabnosti mNGS pri okužbah OŽ je bila izvedena na Univerzi v Kaliforniji, v San Franciscu. Avtorji so v raziskavo vključili 4828 vzorcev likvorja bolnikov s sumom na okužbo OŽ in identificirali mikroorganizme v

14,4 % vzorcev. V manjši skupini 220 podrobneje analiziranih bolnikov z infekcijskim vzrokom meningitisa/encefalitisa so samo s klasičnimi metodami potrdili 85 okužb, z obema pristopoma 87 ter samo z mNGS 48 (21,8 %) primerov vseh okužb, kar nakazuje na določen doprinos mNGS h konvencionalnim diagnostičnim pristopom (19). Hkrati je raziskava jasno pokazala tudi omejitve metode, in sicer majhno občutljivost (63 %), zaradi česar negativen rezultat mNGS ne izključi okužbe in ne more nadomestiti ostale mikrobiološke diagnostike. Poleg tega je bil čas do rezultata več dni, kar pomeni manjši neposreden vpliv pri kritično bolnih (19).

Pri diagnostiki seapse je trenutno največ raziskav o uporabnosti mNGS prostocelične DNK iz plazme bolnikov, na tržišču so na voljo tudi komercialno dostopni testi, kot sta Karius-Test® (Karius, ZDA) in DISQVER® (Noscendo, Germany). V prospektivni multicentrični opazovalni študiji Next GeneSiS, v katero je bilo vključenih 491 bolnikov, avtorji poročajo o bistveno večji stopnji pozitivnosti v primerjavi s hemokulturami (70,5 % vs. 19,4 % v prvih 3 dneh po začetku seapse). Pri 32,6 % bolnikov bi rezultati mNGS vodili v spremembo protimikrobnega zdravljenja, v kolikor bi bili na voljo v krajšem času (20). Tudi v retrospektivni raziskavi uporabnosti testa DISQVER avtorji poročajo o večji stopnji pozitivnosti v primerjavi s hemokulturami (42 % vs. 10 %), vendar je bila večina hemokultur odvzetih po uvedbi antibiotičnega zdravljenja. Do klinično pomembnih sprememb pri zdravljenju bolnikov je zaradi rezultata mNGS prišlo pri 13,6 % bolnikov (eskalacija ali deeskalacija/prekinitev zdravljenja) (21). Z uporabo mNGS lahko etiološko opredelimo večji delež okužb, a je vpliv na zdravljenje in izide najbolj verjeten pri nejasnem žarišču okužbe, pri predhodno uvedenem antibiotičnem zdravljenju, pri sumu na zahtevnejše/nekultivabilne/oportunistične patogene in kadar je rezultat dovolj hiter ter obravnavan multidisciplinarno. Ob tem ostajajo ključni izzivi interpretacije rezultatov (npr. dokaz DNK brez viabilnega mikroorganizma, možnost kontaminacije, prehajanje iz sluznic) in dejstvo, da mNGS ne nadomesti fenotipskega določanja občutljivosti.

ZAKLJUČEK

Molekularne metode imajo pomembno vlogo pri diagnostiki okužb pri kritično bolnih. Sindromski molekularni testi predstavljajo pomembno dopolnilno diagnostiko, saj omogočajo hitro pridobljen rezultat, ki lahko neposredno vpliva na postavitev diagnoze, obravnavo bolnika in izbiro ustreznega zdravljenja, potrebno pa se je zavedati omejitev takšnega diagnostičnega pristopa. Uporaba mNGS pogosto poveča diagnostični izplen in lahko vpliva na protimikrobno zdravljenje, vendar je ta vpliv močno pogojen s časom do rezultata (ure/dnevi). Interpretacija rezultatov mNGS ostaja zahtevna, zato je za varno in učinkovito uporabo ključnega pomena multidisciplinarni pristop, ki vključuje infektologe, intenziviste, specialiste klinične mikrobiologije, bioinformatike itd., ki iz dobljenih nukleotidnih zaporedij izluščijo klinično najbolj uporaben izvid.

Literatura

1. de Albuquerque Pessoa dos Santos Y, Tomazini BM, dos Santos MHC, de Queiroz EL, Pastore Júnior L, Costa ELV, et al. Impact of syndromic molecular diagnostics on antimicrobial adequacy and time to therapy in critically ill patients with pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2025; 29(1): 379.
2. Candel FJ, Salavert M, Cantón R, del Pozo JL, Galán-Sánchez F, Navarro D, et al. The role of rapid multiplex molecular syndromic panels in the clinical management of infections in critically ill patients: an experts-opinion document. *Crit Care*. 2024; 28(1): 440.
3. Virk A, Strasburg AP, Kies KD, Donadio AD, Mandrekar J, Harmsen WS, et al. Rapid multiplex PCR panel for pneumonia in hospitalised patients with suspected pneumonia in the USA: a single-centre, open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Microbe*. 2024; 5(12): 100928.
4. Poole S, Tanner AR, Naidu VV, Borca F, Phan H, Saeed K, et al. Molecular point-of-care testing for lower respiratory tract pathogens improves safe antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the ICU: Results of a randomised controlled trial. *J Infect*. 2022; 85(6): 625–33.
5. Enne VI, Stirling S, Barber JA, High J, Russell C, Brealey D, et al. INHALE WP3, a multicentre, open-label, pragmatic randomised controlled trial assessing the impact of rapid, ICU-based, syndromic PCR, versus standard-of-care on antibiotic stewardship and clinical outcomes in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2025; 51(2): 272–86.
6. Voirot G, Argaud L, Cohen Y, Tuffet S, Chauvelot L, Souweine B, et al. Combined use of a multiplex PCR and serum procalcitonin to reduce antibiotic exposure in critically ill patients with community-acquired pneumonia: the MULTI-CAP randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2025; 51(8): 1417–30.
7. Conway Morris A, Nobre V, Coelho L, Garnacho-Montero J. Syndromic diagnostics in pneumonia: the quest for impact continues. *Intensive Care Med*. 2025; 51(9): 1703–5.
8. Riccobono E, Bussini L, Giannella M, Viale P, Rossolini GM. Rapid diagnostic tests in the management of pneumonia. *Expert Rev Mol Diagn*. 2022; 22(1): 49–60.
9. Peri AM, Chatfield MD, Ling W, Furuya-Kanamori L, Harris PNA, Paterson DL. Rapid Diagnostic Tests and Antimicrobial Stewardship Programs for the Management of Bloodstream Infection: What Is Their Relative Contribution to Improving Clinical Outcomes? A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2024; 79(2): 502–15.
10. 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(1): ofw245.
11. 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(3): 281–90.
12. Proušková V, Dolinová I, Štillerová K, Klínger T, Jirásek T. 16S, 18S gene, and ITS region Sequencing: Expanded Applications in Pathology Diagnostics and Research. *Cesk Patol*. 2025; 60(4): 176–80.
13. Chiu CY, Miller SA. Clinical metagenomics. *Nat Rev Genet*. 2019; 20(6): 341–55.
14. Quince C, Walker AW, Simpson JT, Loman NJ, Segata N. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nat Biotechnol*. 2017; 35(9): 833–44.
15. Charalampous T, Alcolea-Medina A, Snell LB, Alder C, Tan M, Williams TGS, et al. Routine Metagenomics Service for ICU Patients with Respiratory Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024; 209(2): 164–74.
16. Alcolea-Medina A, Snell LB, Humayun G, Al-Yaakoubi N, Ward D, Alder C, et al. Rapid pan-microbial metagenomics for pathogen detection and personalised therapy in the intensive care unit: a single-centre prospective observational study. *Lancet Microbe*. 2025; 6(10): 101174.
17. Wu X, Sun T, He H, Xing L, Cheng Z, Geng S, et al. Effect of Metagenomic Next-Generation Sequencing on Clinical Outcomes of Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia in the ICU: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2025; 167(2): 362–73.
18. Yan M, Shang L, Wang Y, Wang C, Cao B. Metagenomic next-generation sequencing on treatment strategies and prognosis of patients with lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2025; 65(3): 107440.
19. Benoit P, Brazer N, de Lorenzi-Tognon M, Kelly E, Servellita V, Oseguera M, et al. Seven-year performance of a clinical metagenomic next-generation sequencing test for diagnosis of central nervous system infections. *Nat Med*. 2024; 30(12): 3522–33.
20. Brenner T, Decker SO, Vainshtein Y, Grumaz S, Manoochehri M, Feifst M, et al. Improved pathogen identification in sepsis or septic shock by clinical metagenomic sequencing. *J Infect*. 2025; 91(3): 106565.
21. Esse J, Träger J, Steininger P, Bihlmaier K, Fürst J, Bardonicsek-Depnering Z, et al. Metagenomic analysis of microbial cell-free DNA from plasma of patients with suspected infections: performance and therapeutic impact in clinical routine. *Clin Microbiol Infect*. 2025; 31(6): 1018–25.

RADIOLOŠKA DIAGNOSTIKA PRI VIRUSNIH OKUŽBAH DIHAL

RADIOLOGIC DIAGNOSIS OF VIRAL RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Matej Lukin¹, Andraž Zupan¹

E-naslova: matej.lukin@kclj.si; andraz.zupan@kclj.si

¹ Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška cesta 7, Ljubljana

Ključne besede: okužbe dihal; virusna pljučnica; kritično stanje; računalniška tomografija; rentgensko slikanje prsnega koša

Key words: *respiratory tract infection; viral pneumonia; critical illness; ct scan; x-ray*

IZVLEČEK

Virusne okužbe dihal so pogost vzrok dihalne odpovedi pri kritično bolnih bolnikih, pri čemer imajo slikovne preiskave pomembno vlogo pri diagnostiki, spremljanju poteka bolezni in prepoznavanju zapletov. Prispevek obravnava stopenjski pristop radiološke diagnostike v enoti intenzivnega zdravljenja, kjer je obposteljni rentgenogram prsnega koša, kljub omejeni specifičnosti, najprimernejša preiskava zaradi dostopnosti in uporabnosti pri spremljanju bolezni ter preverjanju položaja invazivnih pripomočkov. Računalniška tomografija prsnega koša je namenjena razreševanju diagnostičnih dilem, natančni opredelitvi vzorca in obsega pljučne prizadetosti ter zgodnjemu odkrivanju zapletov, kot so superinfekcije, barotravma in pljučna embolija. Poseben poudarek je namenjen prepoznavanju morfoloških vzorcev virusnih pljučnic, zlasti razlikovanju med difuzno alveolarno okvaro in organizacijo vnetnih infiltratov, kar ima neposredne terapevtske implikacije. Ultrazvok ima dopolnilno vlogo, predvsem pri oceni plevralnega prostora in vodenju posegov. Pravilna interpretacija slikovnih najdb zahteva tesno multidisciplinarno sodelovanje ter upoštevanje kliničnega konteksta, časovnega poteka bolezni in racionalne rabe slikovnih preiskav zaradi sevalne obremenitve.

Abstract

Viral respiratory tract infections are a common cause of respiratory failure in critically ill patients, and imaging plays an important role in diagnosis, monitoring of disease course, and detection of complications. This article reviews a stepwise imaging approach in the intensive care unit, where bedside chest radiography remains the first-line modality because of its availability and usefulness for disease follow-up and verification of invasive device positioning, despite its limited specificity. Chest computed tomography is primarily indicated for resolving diagnostic uncertainty, precise characterization of the pattern and extent of lung involvement, and early identification of complications such as superinfection, barotrauma, and pulmonary embolism. Particular emphasis is placed

on the recognition of imaging patterns of viral pneumonia, especially differentiation between diffuse alveolar damage and organizing inflammatory infiltrates, as this distinction has important therapeutic implications. Lung ultrasound serves as a complementary tool, mainly for assessment of the pleural space and for guiding interventions. Accurate interpretation of imaging findings requires close multidisciplinary collaboration and integration of clinical context, disease timeline, and rational use of imaging modalities to limit cumulative radiation exposure.

UVOD

Virusne okužbe dihal predstavljajo pomemben delež okužb; potek bolezni je različen, od blage bolezni do dihalne odpovedi, pri čemer so pri najhujših oblikah pogosti dodatni dejavniki (sočasne okužbe, komorbidnosti, imunske motnje) in potreba po zdravljenju (1). Radiološka diagnostika okužb dihal temelji na stopenjskem pristopu: rentgenogram prsnih organov je osnovna preiskava, računalniška tomografija je namenjena nejasnim ali kompleksnim primerom ter natančnejši opredelitvi obsega bolezni in zapletov; ultrazvok ima dopolnilno vlogo (zlasti obposteljno in pri oceni plevralnega prostora), medtem ko je uporaba magnetnoresonančnega slikanja izjema (1).

Slikovna diagnostika praviloma ne omogoča etiološke opredelitve, prispeva pa k verjetnostni opredelitvi vzroka dihalne odpovedi na podlagi tipa in porazdelitve parenhimske prizadetosti ter opredelitvi prevladujočega morfološkega vzorca (npr. bronhiolitis/bronhopnevmonija, difuzna alveolarna poškodba, organizacija itd.), kar usmerja nadaljnjo diagnostiko in omogoča spremljanje poteka bolezni (1–6).

RENTGENSKO SLIKANJE PRSNEGA KOŠA V ENOTI ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Obposteljni rentgenogram prsnega koša (RTG pc) je v enoti za intenzivno zdravljenje (EIZ) osnovna radiološka preiskava zaradi hitre dostopnosti, možnosti izvedbe brez transporta bolnika izven EIZ ter uporabnosti tako pri postavitvi diagnoze okužbe kot spremljanju poteka bolezni in preverjanju položaja invazivnih medicinskih pripomočkov.

Diagnostična vrednost obpostelnega RTG pc je omejena zaradi več faktorjev: način slikanja kot posledica zasnove mobilnih RTG aparatov, kjer je vir sevanja postavljen čim dlje od pacienta (nad pacientom), detektor pa je postavljen pod pacientom, kar rezultira v posnetkih v anteroposteriorni projekciji in posledičnih povečavah relevantnih struktur; neoptimalen položaj bolnika (supinacija, rotacija) in posledično izrazitejšega prekrivanja anatomskih struktur, kar zmanjšuje zanesljivost predvsem pri subtilnih spremembah ter omejuje možnost natančnejše etiološke opredelitve infiltratov (7).

Pri virusnih okužbah dihal RTG pc praviloma prikaže nespecifične intersticijske in/ali alveolarne zgostitve, ki se pogosto prekrivajo z izgledom drugih pogostih stanj pri kritično bolnih (npr. kardiogeni ali nekardiogeni pljučni edem). Zato je RTG najbolj uporaben za spremljanje poteka bolezni ter v situacijah, ko odgovarja na jasno opredeljena klinična vprašanja, ki so dobro vidna na RTG posnetkih. RTG pc je pogosto zadosten pri preverjanju položaja pripomočkov po posegih (intubacija, vstavljanje osrednjega žilnega katetra (OŽK), plevralna drenaža itd.), potrditvi ali izključitvi večjih zapletov (pnevmotoraks,

velik plevralni izliv), grobem spremljanju že znane obsežne prizadetosti, kadar klinično stanje ostaja relativno stabilno (2, 7).

V določenih kliničnih okoliščinah RTG pc ne zagotavlja zadostne diagnostične informacije, saj se radiološki znaki lahko pojavijo z zamikom glede na klinično sliko ali pa so prisotni zapleti, ki z RTG pc niso zanesljivo ali neposredno zaznavni (npr. manjši pnevmotoraks, pljučna trombembolija itd.) (2, 8).

RAČUNALNIŠKA TOMOGRAFIJA PRSNEGA KOŠA PRI KRITIČNO BOLNIH

Računalniška tomografija (CT) prsnega koša je predvsem uporabna kot metoda za razreševanje diagnostičnih dilem, kadar RTG pc ne zadošča. Pri vsaki CT preiskavi kritično bolnega pacienta je potrebno pretehtati varnost transporta. Pri CT preiskavah, kjer je uporabljeno kontrastno sredstvo, je pomembno tudi upoštevanje ledvične funkcije, morebitnih alergij ali možnosti hipertiroze po aplikaciji jednega kontrastnega sredstva. Izbira modalitete slikanja in protokola je odgovornost radiologa, ki vodi preiskavo, in je odvisna od kliničnega vprašanja (9). CT ima posebno pomembno vlogo tudi pri bolnikih z imunsko motnjo, pri katerih so pogostejše oportunistične okužbe in sočasno pojavljanje več povzročiteljev. Poleg virusnih okužb so v tej populaciji pogoste tudi glivične okužbe (npr. pneumocystis jirovecii, aspergillus itd.) ter bakterijske superinfekcije (npr. pnevmokokne, stafilokokne itd.), pri čemer CT omogoča tudi boljšo opredelitev neinfekcijskih zapletov.

Vloga CT prsnega koša pri opredelitvi etiologije virusne okužbe

CT prsnega koša brez kontrasta je primeren za oceno prizadetosti pljučnega parenhima in nekaterih zapletov. Pri CT preiskavi vidni vzorci virusnih pljučnic so povezani s patogenezo okužbe in so pogosto podobni znotraj iste virusne družine (1). CT pri virusnih pljučnicah pogosto pokaže kombinacije mlečnega stekla (angl. *ground glass opacities* – GGO), konsolidacij in intersticijskih sprememb. Pri nekaterih virusih je lahko izrazitejša komponenta prizadetosti dihalnih poti (bronhiolitis) z drobnimi centrilobularnimi noduli, redko tudi zgostitve tipa vejic s popki (angl. *“tree-in-bud”*), pri drugih prevladuje difuznejša alveolarna prizadetost. Pomembno je vedeti, da se vzorci med virusi prekrivajo in da podobne slike nastopajo tudi pri neinfekcijskih poškodbah pljuč, zato s CT preiskavo pogosto ni možno zanesljivo ločiti med povzročitelji sprememb (1, 4, 10).

Okužba z respiratornim sincicijskim virusom (RSV) se pogosto kaže z bronhiolocentričnim vzorcem (zadebelitev bronhialnih sten, bronhiolocentrični noduli, tudi t. i. zgostitvami tipa vejic s popki, ki kažejo na impakcije distalnih dihalnih poti) (4, 11). Adenovirusna pljučnica se v 70 % kaže kot multifokalna konsolidacija ali zgostitev mlečnega stekla brez znakov bolezni dihalnih poti. Gripa ima širši spekter slikovnih manifestacij – od normalnega izvida do bronhiolocentrične bolezni in multifokalne pljučnice (4).

Pri covid-19 prevladuje vzorec zgostitev tipa mlečnega stekla (42 % bolnikov) s periferno razporeditvijo (77 %), bilateralno prizadetostjo (81 %) in prizadetostjo spodnjih režnjev (88 %) (9).

Prepoznavanje zgoraj opisanih vzorcev sicer lahko usmeri nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje, vendar dokončna opredelitev zahteva mikrobiološko potrditev, saj na CT prsnega koša vidne spremembe v pljučih ne omogočajo zanesljivega razlikovanja niti med različnimi virusnimi povzročitelji niti med virusno in bakterijsko pljučnico.

CT prsnega koša kot orodje pri specifičnih zapletih

CT prsnega koša ima svojo vlogo kadar je postavljen sum na komplikacije, kot so empiem, superinfekcija (z ali brez nekroze), mediastinitis, perikarditis, barotravma, pljučna trombembolija (2, 8, 10) ali kadar je potrebna natančna opredelitev vzorca pljučne poškodbe.

Razlikovanje difuzne alveolne okvare in infiltratov v organizaciji

Difuzna alveolarna okvara (angl. *diffuse alveolar damage* – DAD) je pogostejša pri virusnih kot pri bakterijskih pljučnicah. Ta vzorec je še posebej značilen za hude virusne okužbe, kot so gripa (vključno s H1N1), SARS in covid-19, pri katerih obdukcijske in biopsijske preiskave dosledno kažejo difuzno alveolarno okvaro kot prevladujočo histopatološko najdbo (3, 12, 13). Nasprotno pa bakterijske pljučnice pogosteje povzročajo vzorec bronhopnevmonije ali lobarne konsolidacije in le občasno vodijo v difuzno alveolarno okvaro (14, 15).

Pri kritično bolnih je pomembno prepoznati, ali prevladuje akutna DAD v okviru sindroma akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS) ali organizacijska faza vnetnih infiltratov. Pri organizaciji infiltratov je pomembno upoštevati trajanje bolezni in CT znake, kot so izguba volumna parenhima, trakcijske dilatacije bronhiolov, ki kažejo na prehod v organizacijo ali fibroproliferacijo (5, 6).

Superinfekcije

Koinfekcije (virusno-bakterijske) ali superinfekcije so klinično relevantne, slikovna diagnostika pa je uporabna predvsem za identifikacijo novega fokusa ali asimetrične progresije (npr. nova lobarna konsolidacija, kavitacija, empiem), ki zahteva prilagoditev diagnostično-terapevtskega pristopa (3, 4).

Barotravma

Barotravma (pnevmotoraks, pnevmomediastinum, subkutani/intersticijski emfizem) je pomemben zaplet mehanskega predihovanja (MP) in je bila sistematično obravnavana tudi pri bolnikih s covid-19 na MP. RTG pc je začetna metoda za zaznavo pnevmotoraksa, CT pa je občutljivejši za majhne količine zraka, razmejitev mediastinalnega in intersticijskega zraka ter sočasno oceno parenhima (10).

Tromboembolični dogodki

Pljučna embolija je pogost in resen zaplet pri kritično bolnih z virusnimi pljučnicami, zlasti pri covidu-19. Patofiziologija pri teh bolnikih je večfaktorska in vključuje klasične dejavnike tveganja, kot sta imobilizacija in akutna bolezen, pa tudi izrazito hiperkoagulabilno stanje ter lokalno imunotrombozo (16–18). Kadar obstaja utemeljen klinični sum, je najprimernejša preiskava CT angiografija pljučnih arterij (CTA PA).

CT prsnega koša kot orodje za planiranje zdravljenja oz. posegov

Ventilacija, pronacija in rekrutabilnost pljučnega parenhima

CT lahko pomaga razložiti neskladje med oksigenacijo in RTG pc ter omogoča opredelitev heterogenosti prizadetosti, kar je pomembno za individualizacijo ventilacijskih strategij (npr. pronacija, prilagoditev tlaka pri mehanski ventilaciji z uporabo pozitivnega tlaka ob koncu izdihla (angl. *positive end expiratory pressure* – PEEP) in oceno tveganja za z MP povzročeno poškodbo pljuč (5, 6).

CT prsnega koša pred bronhoskopijo

CT prsnega koša je uporabna preiskava pred planirano bronhoskopijo za: izbor reprezentativnega področja za jemanje vzorcev pri bronhoalveolarnem izpiranju (angl. *bronchoalveolar lavage* – BAL), razlikovanje med atelektazami in aktivno parenhimsko prizadetostjo ter prepoznavo zapletov oziroma tveganj pred bronhoskopijo (npr. že obstoječe spremembe v parenhimu zaradi barotravme, pnevmomediastinuma) (2, 10).

Tabela 1: RTG vs. CT v EIZ pri sumu na virusno okužbo dihal.

	RTG PRSNEGA KOŠA	CT PRSNEGA KOŠA
Indikacije	Sprejem, po vstavitvi invazivnih pripomočkov, akutna sprememba stanja, sum na pnevmotoraks, vročina	Zmerna do huda klinična slika, sum na zaplete (PE, barotravma), nepojasnjeno poslabšanje stanja, bolnik z IM
Tipične najdbe	Bilateralni infiltrati, retikularne zgostitve, konsolidacije; omejeno razlikovanje vzorcev	GGO, konsolidacije, "crazy paving", "tree-in-bud", bronhiektazije; omogoča oceno vzorca in razširjenosti
Omejitve	Majhna specifičnost, projekcijsko pogojeno prekrivanje struktur, omejena občutljivost za GGO	Večja sevalna doza, potreben transport, omejena dostopnost, nespecifičnost (diferencialne diagnoze)
Pripomočki in zapleti	Velika natančnost za lego ETT, OŽK, sond; odkrivanje večjega pnevmotoraksa	Natančna ocena barotravme, IPE, pnevmomediastinum; odkrivanje PE, superinfekcij, kavitacij
Kdaj eskalirati	Nejasna najdba, sum na PE, poslabšanje dihalnega statusa, potreba po oceni razširjenosti	

IM = imunska motnja (prejemniki presadkov, glukokortikoidi in druga imunosupresivna zdravila itd.); GGO = zgostitev mlečnega stekla; PE = pljučna embolija; IPE = intersticijski pljučni emfizem; ETT = endotrahealni tubus; OŽK – osrednji žilni kateter.

ULTRAZVOK

Ultrazvok ima pomembno vlogo kot dopolnilna metoda pri oceni plevralnega izliva pri virusnih okužbah dihal, zlasti v pediatrični populaciji. Je bolj občutljiv kot RTG pc za odkrivanje majhnih plevralnih izlivov, omogoča oceno velikosti izliva, opredelitev njegove kompleksnosti (npr. septiranost, prisotnost ehogenega razpadnega materiala) ter varno in natančno vodenje posegov, kot je plevralna drenaža (19, 20).

SEVALNA OBREMENITEV IN RACIONALIZACIJA SLIKOVNIH PREISKAV

Pri kritično bolnih je kumulativna sevalna doza posledica ponavljajočih se RTG in občasnih CT preiskav. Običajna efektivna doza RTG pc, opravljenega z mobilnim aparatom, znaša približno 0,05–0,1 mSv, medtem ko je efektivna doza CT prsnega koša, izvedenega v eni fazi, več razredov višja in znaša približno 3–10 mSv; v obeh primerih je prejeta sevalna obremenitev odvisna od tehničnih nastavitev preiskave in telesne konstitucije bolnika (21, 22). Pri bolnikih s covid-19, zdravljenih v EIZ, je bila kumulativna izpostavljenost kvantificirana in podpira sistematično uporabo načel čim nižje razumne izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju (angl. *As Low As Reasonably Achievable* – ALARA) ter jasno indiciranost preiskav (23). Odločitev za CT mora biti klinično utemeljena (pričakovana sprememba vodenja zdravljenja, razrešitev diagnostike zapletov), pri serijskih RTG pa je smiselna optimizacija pogostosti glede na stabilnost bolnika in klinična vprašanja.

MULTIDISCIPLINARNI PRISTOP

Kakovostna obravnava kritično bolnih z virusnimi okužbami dihal zahteva tesno sodelovanje med radiologom in klinično ekipo. Hitra komunikacija ob nepričakovanih ali klinično pomembnih najdbah je ključna – to vključuje telefonsko obvestilo ob odkritju pnevmotoraksa, napačne lege pripomočka ali pomembnega radiološkega poslabšanja. Strukturirano poročanje, ki sledi standardizirani terminologiji (npr. terminologija po Fleischnerjevem združenju), izboljšuje komunikacijo in omogoča lažje sledenje.

V radiološkem izvidu pri virusni pljučnici je smiselno navesti: vzorec prizadetosti (GGO, konsolidacija, "*crazy paving*"), razporeditev (periferna, bilateralna, prevladujoči režnji), oceno razširjenosti, lego pripomočkov in morebitne zaplete. Ob nejasnem izvidu ali poslabšanju je smiselno priporočiti kontrolni RTG po posegu ali razmislek o CT/CTA PA.

Ker so radiološke najdbe pri virusnih okužbah dihal pogosto nespecifične, je interpretacija odvisna od kliničnega konteksta in časovnega poteka. Željeni nabor informacij, ki naj spremljajo napotitev, vključuje trajanje simptomov in znakov bolezni, stopnjo dihalne odpovedi, imunski status (imunsko zdravi vs. bolniki z imunsko motnjo; drugačen spekter povzročiteljev in diferencialnih diagnoz), predhodne posege (BAL, biopsije, odstranjeni osrednji žilni katetri, torakalne drenaže) ter ciljno klinično vprašanje (npr. poslabšanje oksigenacije – sum na PE, pnevmotoraks ali superinfekcijo).

ZAKLJUČEK

Radiološka diagnostika pri virusnih okužbah dihal pri kritično bolnih mora potekati ob upoštevanju možnosti sočasnih okužb, superinfekcij ter neinfekcijskih vzrokov sprememb in je usmerjena v (a) opredelitev vzorca in obsega poškodbe pljuč, (b) usmerjanje etiološke diagnostike in spremljanje odziva na zdravljenje ter (c) zgodnje prepoznavanje zapletov in kontrolo položaja pripomočkov. RTG ostaja osnovno obposteljno orodje, CT pa je najprimernejša metoda ob diagnostičnih dilemah, zapletih in pri potrebi po

natančni morfološki opredelitvi difuzne alveolarne okvare, organizacije in alternativnih diagnoz. Pravilna interpretacija zahteva kvalitetne klinične informacije (časovni potek, imunski status, posegi, MP itd.) in racionalno uporabo preiskav zaradi sevalne obremenitve.

Literatura

1. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi SH, Sung H, Do KH. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *RadioGraphics*. 2018;38(3):719–39.
2. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic. *Chest*. 2020;158(1):106–16.
3. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2011;377(9773):1264–75 [pridobljeno 22.12.2025]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21435708/>
4. Miller WT, Mickus TJ, Barbosa E, Mullin C, Van Deerlin VM, Shiley KT. CT of Viral Lower Respiratory Tract Infections in Adults: Comparison Among Viral Organisms and Between Viral and Bacterial Infections. *American Journal of Roentgenology*. 2011;197(5):1088–95.
5. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. Drazen JM, editor. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(6):562–72.
6. Marquis KM, Hammer MM, Steinbrecher KL, Henry TS, Lin C, Adrián Shifren, et al. CT Approach to Lung Injury. *Radiographics*. 2023;43(7).
7. Henschke CI, Yankelevitz DF, Wand A, Davis SD, Shiao M. Accuracy and Efficacy of Chest Radiography in the Intensive Care Unit. *Radiologic Clinics of North America*. 1996;34(1):21–31.
8. Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, Watte G, Barros MC, Mohammed TL, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*. 2020; 30(12): 6485–96.
9. Lo Re V, Dutcher SK, Connolly JG, Perez-Vilar S, Carbonari DM, Defor TA, et al. Association of COVID-19 vs Influenza With Risk of Arterial and Venous Thrombotic Events Among Hospitalized Patients. *JAMA*. 2022;328(7):637–51.
10. Febbo J, Revels J, Ketali L. Viral Pneumonias. *Radiologic Clinics of North America* [Internet]. 2022 May 1;60(3):383–97 [pridobljeno 22.12.2025]. Dostopno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35534126/>
11. Kim MC, Kim MY, Lee HJ, Lee SO, Choi SH, Kim YS, et al. CT findings in viral lower respiratory tract infections caused by parainfluenza virus, influenza virus and respiratory syncytial virus. *Medicine* [Internet]. 2016 Jul 1;95(26) [pridobljeno 23.12.2025]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4937925/>.
12. Kim EA, Lee KS, Primack SL, Yoon HK, Byun HS, Kim TS, et al. Viral Pneumonias in Adults: Radiologic and Pathologic Findings. *RadioGraphics*. 2002;22(suppl_1):S137–49.
13. Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Syndrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. *Chest*. 2021;159(1):73–84.
14. Parambil JG, Myers JL, Aubry MC, Ryu JH. Causes and Prognosis of Diffuse Alveolar Damage Diagnosed on Surgical Lung Biopsy. *Chest*. 2007;132(1):50–7.
15. Kojicic M, Li G, Hanson AC, Lee KM, Thakur L, Vedre J, et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with infectious pneumonia. *Crit Care*. 2012;16(2):R46–6.
16. Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest*. 2021;160(4): 1471–80.
17. Contou D, Pajot O, Cally R, Logre E, Fraissé M, Mentec H, et al. Pulmonary embolism or thrombosis in ARDS COVID-19 patients: A French monocenter retrospective study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238413.
18. Loffi M, Regazzoni V, Toselli M, Cereda A, Palmisano A, Vignale D, et al. Incidence and characterization of acute pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A multicenter Italian experience. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245565.
19. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *The Lancet*. 2020;396(10253):786–98.
20. Shao RJ, Du MJ, Xie JT. Use of lung ultrasound for the diagnosis and treatment of pleural effusion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022; 26(23): 8771–6
21. Wassipaul C, Janata-Schwartzek K, Domanovits H, Tamandl D, Prosch H, Scharitzer M, et al. Ultra-low-dose CT vs. chest X-ray in non-traumatic emergency department patients – a prospective randomised crossover cohort trial. *EClinicalMedicine*. 2023;65.
22. Smith-Bindman R, Wang Y, Chu P, Chung R, Einstein AJ, Balcombe J, et al. International variation in radiation dose for computed tomography examinations: prospective cohort study. *BMJ*. 2019;k4931.
23. Hadid-Beurrier L, Cohen A, Habib-Geryes B, Voicu S, Malissin I, Deye N, et al. Cumulative Radiation Exposure in Covid-19 Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Radiat Res*. 2022;197(6):605–12.

VIRUSNI MIOKARDITIS – DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE

VIRAL MYOCARDITIS – DIAGNOSIS AND TREATMENT

Milica Lukić, dr. med.

E-naslov: milica.lukic@kclj.si

Klinični oddelek za intenzivno interno medicino,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Ključne besede: miokarditis, virus, endomiokardna biopsija, kardiovaskularna magnetna resonanca

Key words: myocarditis, virus, endomyocardial biopsy, cardiovascular magnetic resonance

IZVLEČEK

Miokarditis je vnetna bolezen srčne mišice, ki jo pogosto sproži virusna okužba. Bolezen najpogosteje prizadene mlade odrasle in je med najpomembnejšimi vzroki za dilatacijsko kardiomiopatijo in nenadno srčno smrt v tej populaciji. Klinični potek virusnega miokarditisa je lahko akuten, fulminanten, subakuten ali kroničen. Najpogostejši simptom je bolečina v prsnem košu, ki posnema ishemično srčno bolečino. Simptomi in znaki srčnega popuščanja, sinkopa, obstojne prekatne motnje srčnega ritma, atrioventrikularni blok visoke stopnje in na novo ugotovljen oslabljen iztisni delež levega prekata kažejo na zapleten potek bolezni in povečano tveganje za razvoj kardiogenega šoka in smrtni izid. Diagnostični preiskavi za potrditev miokarditisa sta magnetnoresonančna preiskava srca in biopsija endomiokarda. Zdravljenje virusnega miokarditisa je v večini primerov simptomatsko in podporno. Zaenkrat ni dobrih dokazov o ugodnem učinku protivirusnega zdravljenja. Za protivirusno zdravljenje se odločamo individualno, na temelju poznavanja povzročitelja, s povzročiteljem povezanega mehanizma poškodbe miokarda in klinične slike bolezni.

Abstract

Myocarditis is an inflammatory disease of the heart muscle, often triggered by a viral infection. The disease most often affects young adults and is among the most important causes of dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death in this population. Clinically, viral myocarditis is classified as acute, fulminant, subacute, or chronic. The most common symptom is chest pain, which mimics ischemic heart pain. Symptoms and signs of heart failure, syncope, ventricular arrhythmias, high-level atrioventricular block, and newly reduced left ventricular ejection fraction indicate a complex course of the disease and an increased risk of the development of cardiogenic shock and death. Diagnostic methods to confirm myocarditis are cardiovascular magnetic resonance imaging and

endomyocardial biopsy. Treatment of viral myocarditis is symptomatic and supportive in most cases. So far, there is no good evidence of a beneficial effect of antiviral treatment. The decision to initiate antiviral treatment is made individually, based on the causative agent, the mechanism of myocardial injury associated with the agent, and the clinical presentation of the disease.

UVOD

Miokarditis je vnetna bolezen srčne mišice, ki nastane zaradi različnih, infekcijskih in neinfekcijskih sprožilcev. Med infekcijskimi sprožilci so najpogostejše virusne okužbe, bakterijski povzročitelji so redki. Neinfekcijski sprožilci miokarditisa so številni in vključujejo sistemske in avtoimunske bolezni (sistemski lupus eritematozus, sistemska sklerozna, revmatoidni artritis, eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom, hipereozinofilni sindrom itd.), imunske posredovane vnetne odzive (limfocitni, gigantocelični, eozinofilni miokarditis), toksične vplive nekaterih zdravil (zaviralci imunskih kontrolnih točk), alkohola in drog (amfetamini, kokain). V redkih primerih je miokarditis možen zaplet cepljenja (1, 2). Pojavnost miokarditisa v populaciji je podcenjena, saj bolezen pogosto poteka blago ali brezsimptomno, zaradi česar mnogokrat ni diagnosticirana. Po zadnjih podatkih o globalni pojavnosti srčno žilnih bolezni se miokarditis pojavi pri 4,2 do 8,7 na 100.000 oseb, starih od 35 do 39 let. V enakem starostnem obdobju zaradi miokarditisa umre en od 72-ih primerov obolelih moških, pri ženskah je smrtnost nekoliko manjša (3). Miokarditis s hudim potekom je redek, povzroča pa hude, življenjsko nevarne zaplete. Znano je, da je miokarditis med najpogostejšimi razlogi za dilatacijsko kardiomiopatijo in vzrok za 25 % nenadnih srčnih smrti pri mladih odraslih (4, 5).

ETIOPATOGENEZA VIRUSNEGA MIOKARDITISA

Virusni miokarditis (VM) najpogosteje povzročajo primarno kardiotropni virusi (adenovirusi in enterovirusi, vključno s coxsackievirusi A in B in ehovirusi), vaskulotropni virusi (parvovirus B19) in limfotropni virusi (virus Epstein Barr - EBV, virus citomegalije - CMV, humani herpesvirus 6 - HHV6) ter virusi, ki indirektno poškodujejo miokard preko aktivacije celičnega imunskega odziva in/ali prekomernega sproščanja citokinov (virus influence A in B, koronavirusi) (2). Redkeje se VM razvije ob okužbi z virusom varičele-zostra (VZV), s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV), virusom hepatitisa C (HCV), respiratornim sincicijskim virusom (RSV) in morbilivirusom (6). Kardiotropni virusi neposredno okužijo miocite preko vezave na skupni transmembranski receptor in vstopajo v celico, v kateri se razmnožujejo in delujejo citolitično (7, 8). Poleg citolitičnega delovanja virusi sprožijo presežen imunski odziv, ki lahko vztraja tudi po odstranitvi virusa iz celic. Vztrajna ali podaljšana prisotnost adenovirusov ali enterovirusov v miocitu je povezana s poslabšanjem funkcije levega prekata, slabšim izidom zdravljenja in povečano smrtnostjo (8, 9). Parvovirus B19 lahko povzroči okužbo miocitov v času hude viremije, po čemer lahko persistira v endotelnih celicah v latentni obliki z ali brez reaktivacij (10, 11). Herpesvirusi okužijo limfocite T in lahko sprožijo hudo, kronično aktivacijo citotoksičnih CD8+ limfocitov T v miokardu (12). Virus SARS-CoV2-2 in virus MERS-CoV najverjetneje poškodujeta miokard tako neposredno (citopatsko delovanje) kot posredno, preko citokinske posredovane kardiotoksičnosti in proženja avtoimunskega odziva proti miocitom (13-15).

Okoli 30 % bolnikov z VM ima dokazanih več okužb, pri čemer so sočasno prisotnost parvovirusa B19 in HHV6 dokazali pogostejše kot prisotnost enterovirusov in adenovirusov (16). Vloga trajne prisotnosti virusa v miokardu pri nastanku dilatacijske kardiomiopatije še ni povsem pojasnjena, saj so prisotnost nekaterih virusov v miocitih ugotovili tudi pri osebah brez izražene kardiomiopatije. Poznavanje virusnega povzročitelja in etiopatogeneze ter ločevanje med z virusom povzročenim ter z virusom posredovanim miokarditisom je pomembno za načrtovanje protivirusnega in imunomodulatornega zdravljenja.

KLINIČNA SLIKA

Klinični potek miokarditisa je raznolik. Poleg srčne mišice so lahko prizadete tudi okolne strukture, predvsem perikard (perimiokarditis). Podobno lahko primarni perikarditis napreduje v mioperikarditis. V začetni fazi bolezni miokarditis in perikarditis potekata s podobno klinično sliko in je za natančnejšo opredelitev bolezni in načrtovanje individualiziranega zdravljenja potrebna dodatna diagnostična obravnava. Z namenom pravilnejšega poimenovanja etiološko, anatomsko in patofiziološko sorodnih vnetnih bolezni miokarda in perikarda v pred-diagnostični fazi so v zadnjih priporočilih Evropskega kardiološkega združenja kot novost vpeljali vstopni diagnostični termin »vnetni mioperikardialni sindrom« (angl. *inflammatory myopericardial syndrome* – IMPS) (1).

Zgodnje prepoznavanje simptomov in znakov IMPS je ključno za načrtovanje ustreznih diagnostičnih postopkov in usmerjenega zdravljenja. Najpogostejši simptomi in znaki, ki opozarjajo na možnost IMPS, so bolečina v prsnem košu, ki posnema bolečino ob miokardnem infarktu ali perikarditisu, palpitacije, simptomi in znaki novonastalega srčnega popuščanja in sinkopa. Ob tem bolniki pogosto navajajo nedavno virusno okužbo dihal ali prebavil. Klinični znaki, ki podkrepijo sum na IMPS, vključujejo za miokarditis sumljive spremembe v elektrokardiogramu (EKG), izolirane ali zapletene prekatne motnje srčnega ritma in cirkulatorno nestabilnost (1, 2).

Miokarditis lahko poteka akutno, subakutno ali kronično. Hujše oblike bolezni so redke. O zapletenem miokarditisu govorimo, kadar ugotovimo vsaj enega od kliničnih znakov hujše prizadetosti miokarda: z ehokardiografijo ocenjen oslavljen iztisni delež levega prekata (< 50 %), obstojne prekatne motnje srčnega ritma, napredovali blok atrioventrikularnega prevajanja, simptome in znake srčnega popuščanja in/ali kardiogenega šoka. Za fulminantni miokarditis je značilen akutni začetek in huda cirkulatorna nestabilnost, zaradi katere bolnik potrebuje inotropno ali mehansko cirkulatorno podporo (4). V redkih, a izjemno hudih primerih, je prva manifestacija bolezni nenadna srčna smrt (1, 5).

DIAGNOSTIKA MIOKARDITISA

Po začetnem kliničnem sumu na IMPS opravimo temeljne laboratorijske preiskave, EKG in ehokardiografijo. V EKG najpogostejše nastanejo dinamične, nespecifične spremembe spojnice ST, spremembe vala T in motnje prevajanja. Najpogostejše opazamo dvig spojnice ST, ki je podoben kot pri transmuralni ishemiji, vendar brez recipročnega spusta ST. Normalen izvid EKG miokarditisa ne izključuje (1). Povečane koncentracije laboratorijskih označevalcev vnetja (C-reaktivni protein – CRP), označevalcev poškodbe miokarda (visoko senzitivni troponin I – hs-TnI; kreatin kinaza MB – CK-MB) in srčnega popuščanja (N-terminalni prohormon možganskega natriuretičnega peptida – NT-proBNP) lahko

kažejo na hujši potek bolezni (1, 17). Ehokardiografijo opravimo z namenom morfološke in funkcionalne ocene srčnih struktur. Pri hujšem poteku miokarditisa lahko ugotovimo povečane in/ali zadebeljene srčne votline, motnje krčenja, perikardialni izliv in strdke v srcu. Ker klinična slika miokarditisa lahko posnema akutni koronarni sindrom, je ob utemeljenem kliničnem sumu čimprej treba izključiti pomembno obstruktivno bolezen venčnih arterij. V kolikor je le-ta izključena, je nadaljnja obravnava IMPS odvisna od ocene stopnje tveganja za hud potek bolezni. Slednjo napravimo na osnovi kliničnih in slikovnih meril, ki so navedena v tabeli 1.

Tabela 1: Klinična in slikovna merila za oceno tveganja za hud potek IMPS (1)

	VELIKO TVEGANJE	ZMerno TVEGANJE	MAJHNO TVEGANJE
Klinična merila	– akutno srčno popuščanje/kardiogeni šok – dispneja razreda III-IV po klasifikaciji NYHA, neodzivna na medikamentozno zdravljenje – srčni zastoj/sinkopa – prekatna fibrilacija/obstojna prekatna tahikardija – AV blok visoke stopnje	– novonastala/napredujoča dispneja – neobstojne prekatne motnje srčnega ritma – trajno ali ponavljajoče povišana vrednost hs-TnI	– stabilni ali neznatni simptomi
Slikovna merila	– novo odkrit zmanjšan iztisni delež levega prekata (< 40 %) – obsežno kontrastno obarvanje na MR srca	– novo odkrit blago oslabljen iztisni delež levega prekata (41–49 %) in/ali motnje krčenja – ohranjen iztisni delež levega prekata (≥ 50 %) in kontrastno obarvanje v dveh ali več segmentih na MR srca	– ohranjen iztisni delež levega prekata (≥ 50 %) brez ali z manjšim kontrastnim obarvanjem (manj kot dva segmenta) na MR srca

NYHA – New York Heart Association; AV – atrioventrikularni; MR – magnetna resonanca

Diagnostični preiskavi za definitivni dokaz miokarditisa sta magnetna resonanca (MR) srca in biopsija endomiokarda (EMB). MR srca je zlati standard za kvantitativno oceno biventrikularne funkcije in ugotavljanje motenj krčenja. Dodatna prednost metode je neinvazivna ocena mehkih tkiv in prikaz patoloških sprememb, ki kažejo na neishemično vnetje miokarda (edem, hiperemija in kapilarno puščanje, nekroza, fibroza ipd.). Za diagnostiko miokarditisa z MR srca se uporabljajo posodobljeni radiološki »Lake Louise kriteriji za miokarditis«, pri čemer je miokarditis dokazan, če sta izpolnjena dva glavna kriterija (18). Diagnostična točnost MR srca je največja v prvih dveh tednih bolezni. EMB je invazivna preiskava, s katero lahko histološko opredelimo prisotnost vnetja, nekroze in fibroze v odvzetem vzorcu. Značilna histološka slika pri VM je limfocitni miokarditis (19). Dodatno lahko z imunohistološkimi in molekularnimi preiskavami vzorca EMB ugotovimo histološki podtip vnetja in prisotnost ter kvantitativno oceno genoma virusov in drugih mikrobov. EMB je ključna, ko gre za bolnika s fulminantnim miokarditisom ali miokarditisom z velikim tveganjem za hud potek. EMB je pomembna tudi v primerih, ko je izvid MR srca nepoveden ali pa gre za drugo etiologijo bolezni srca (infiltrativne bolezni srca, različne kardiomiopatije, genetske bolezni itd.). Slabost EMB je invazivnost metode in tveganje za življenje ogrožajoče zaplete, ki je še posebej veliko pri bolnikih s fulminantnim miokarditisom na mehanski cirkulatorni podpori (20).

Glede na nedavno posodobljene diagnostične kriterije in klasifikacijo IMPS miokarditis opredelimo kot nedvomen, ko ob ustrezni klinični sliki bolezen dokažemo z MR srca ali EMB. Slednje predstavlja novost, saj v preteklosti ti dve diagnostični metodi nista bili enakovredni in je klinična diagnoza nedvomnega miokarditisa vedno temeljila na izvidu EMB. Kadar je ob ustrezni klinični sliki in več kot dveh dodatnih kliničnih kriterijih izvid MR srca ali EMB nejasen ali nepoveden, govorimo o možnem miokarditisu. Diagnoza miokarditisa pa je ovržena, če za miokarditis govori le klinična slika, drugi diagnostični kriteriji pa niso izpolnjeni (1). Kljub napredku slikovne diagnostike ostaja EMB prednostna preiskava pri bolnikih s fulminantnim miokarditisom v primerih, ko je tveganje za hud potek bolezni veliko, in pri nekaterih bolnikih z zmernim tveganjem, če je izvid EMB pomemben za zgodnje imunosupresivno ali protivirusno zdravljenje. Če je hud potek bolezni manj verjeten, je najprimernejša preiskava MR srca, o dodatni invazivni diagnostiki pa se odloča individualno, na osnovi izvida MR in kliničnega poteka bolezni.

Za mikrobiološko diagnostiko miokarditisa se uporabljajo molekularne preiskave – kvantitativni in kvantitativni PCR (angl. *polymerase chain reaction* – PCR) in *in situ* hibridizacija v vzorcu EMB. Od virusnih povzročiteljev v vzorcu EMB najpogosteje dokažemo enteroviruse, parvovirus B19, HHV 6 in EBV. Prisotnost več kot 500 virusnih DNK/RNK kopij na mikrogram v vzorcu EMB se načeloma obravnava kot prag za dokaz z virusom povzročene vnetja (1). Pomembno je, da istočasno opravimo molekularne preiskave krvi za detekcijo viremije. Rutinski odvzem seroloških preiskav za mikrobiološki dokaz povzročitelja se ne priporoča, ker izvidi seroloških preiskav zelo slabo korelirajo z molekularnimi preiskavami EMB. Izjema so serološke preiskave za dokaz okužbe s HIV, HCV in borelij lajmske boreliozе (19).

ZDRAVLJENJE VIRUSNEGA MIOKARDITISA

V večini primerov je zdravljenje VM simptomatsko. Kadar gre za hudo obliko bolezni, je zdravljenje medikamentozno in podporno. Medikamentozno zdravljenje je namenjeno obvladovanju vnetja in preprečevanju postvnetnih sprememb, zdravljenju zapletov (cirkulatorne nestabilnosti, motenj srčnega ritma ipd.) in zdravljenju virusne okužbe. V fulminantnih in težko potekajočih primerih je zato pred uvedbo imunosupresivnega in/ali protivirusnega zdravljenja ključna opredelitev etiologije z EMB. Če v vzorcu EMB dokažemo prisotnost virusa, se usmerjeno protivirusno zdravljenje, v kolikor je na voljo, uvede na osnovi poznavanja etiopatogeneze bolezni in virusnega bremena v vzorcu EMB in krvi. V akutni fazi VM poteka intenzivno pomnoževanje virusa običajno le prvih nekaj dni od začetka bolezni, kar verjetno predstavlja časovno okno, ko je uvedba protivirusnega zdravljenja najbolj smiselna (2). Dokazov o učinkovitem protivirusnem zdravljenju VM je malo. Usmerjeno protivirusno zdravljenje se v prvi vrsti uporablja pri miokarditisu, povzročenem s HIV, HCV, CMV in HHV6 (vedno je treba izključiti kromosomsko integrirani HHV6). Protivirusno zdravljenje predpišemo tudi v primerih okužbe z virusi influence in SARS-CoV-2, o ugodnih kliničnih učinkih tovrstnega zdravljenja pa so doslej poročali v posameznih primerih (21). Glavni cilj protivirusnega zdravljenja je zmanjšanje virusnega pomnoževanja in hitrejša odstranitev virusa iz organizma. Nekateri podatki kažejo, da je zdravljenje miokarditisa, povzročene z enterovirusi in parvovirusom B19 z interferonom tipa 1, povezano s hitrejšo eradikacijo virusa (22). V primerih pomembne viremije parvovirusa B19 so v literaturi opisani uspešni primeri

zdravljenja z intravenskimi imunoglobulini. Pri dokazanem VM se imunosupresivno zdravljenje odsvetuje zaradi vpliva na povečano pomnoževanje in podaljšano prisotnost virusa v organizmu (1). Zaenkrat ni jasno, ali in kakšno vlogo ima imunomodulatorno zdravljenje pri bolnikih s fulminantnim VM, pri katerem dokaz virusa v EMB ni nujno vzročno povezan z nastankom bolezni. V teh primerih je odločanje o imunomodulatornem zdravljenju individualno in multidisciplinarno. Podporono zdravljenje miokarditisa vključuje inotropno podporo, zdravljenje motenj srčnega ritma, v fulminantnih primerih pa tudi mehansko cirkulatorno podporo.

ZAKLJUČEK

Zgodnji klinični sum na IMPS je ključen za ustrezno diagnostiko in zdravljenje miokarditisa. Poznavanje etiologije in etiopatogeneze je pomembno za izbor protivirusnega in imunomodulatornega zdravljenja. Glede na klinično in etiološko heterogenost bolezni se priporoča individualizirana obravnava bolnika ob sodelovanju multidisciplinarnega tima strokovnjakov.

Literatura

1. Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, Adler Y, Brucato A, Christian V, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis. *Eur Heart J* 2025;46:3952–4041.
2. Heymans S, Van Linthout S, Kraus SM, Cooper LT, Ntusi NAB. Clinical Characteristics and Mechanisms of Acute Myocarditis. *Circ Res* 2024;135:397–411.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982–3021.
4. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation* 2018;138:1088–99.
5. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, Merlo M, Cipriani M, Potena L, et al. Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:299–311.
6. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:169–93.
7. He Y, Chipman PR, Howitt J, Bator CM, Whitt MA, Baker TS, et al. Interaction of coxsackievirus B3 with the full length coxsackievirus-adenovirus receptor. *Nat Struct Biol* 2001;8:874–8.
8. Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med* 1999;5:320–6.
9. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with 'idiopathic' left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887–93.
10. Manaresi E, Gallinella G. Advances in the Development of Antiviral Strategies against Parvovirus B19. *Viruses* 2019;11:659.
11. Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:178–87.
12. Richter J, Quintanilla-Martinez L, Bienemann K, Zeus T, Germing U, Sander O, et al. An unusual presentation of a common infection. *Infection* 2013;41:565–9.
13. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm - The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol* 2021;223:108652.
14. Bojkova D, Wagner JUG, Shumliakivska M, Aslan GS, Saleem U, Hansen A, et al. SARS-CoV-2 infects and induces cytotoxic effects in human cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 2020;116:2207–15.
15. Lui KO, Ma Z, Dimmeler S. SARS-CoV-2 induced vascular endothelial dysfunction: direct or indirect effects? *Cardiovasc Res* 2024;120:34–43.
16. Schenk T, Enders M, Pollak S, Hahn R, Huzly D. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol* 2009;47:106–10.
17. Authors/Task Force Members; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022;24:4–131.
18. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158–76.
19. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–48, 2648a–2648d.

-
20. van der Boon RMA, den Dekker WK, Meuwese CL, Lorusso R, von der Thüsen JH, Constantinescu AC, et al. Safety of Endomyocardial Biopsy in New-Onset Acute Heart Failure Requiring Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Circ Heart Fail* 2021;14:e008387.
 21. Cobas M, Abbo L, Santos M, Baccini-Jauregui C, Pham S. Successful management of fulminant influenza A subtype H1N1 myocarditis. *BMJ Case Rep* 2010;2010:bcr0220102763.
 22. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, Waagstein F, Kapp JF, Wegscheider K, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2016;105: 763–73.

VIRUSNE OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA PRI KRITIČNO BOLNIH – ALGORITEM OBRAVNAVE V ENOTI ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

VIRAL INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN CRITICALLY ILL PATIENTS – A DIAGNOSTIC AND MANAGEMENT ALGORITHM IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Natalija Planinc Strunjaš, dr. med.

E-naslov: natalija.planinc@kclj.si

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, Ljubljana

Ključne besede: virusni encefalitis; kritično bolni; enota za intenzivno zdravljenje; diagnostični algoritem; protivirusno zdravljenje

Keywords: *viral encephalitis; critically ill patients; intensive care unit; diagnostic algorithm; antiviral therapy*

POVZETEK

Virusne okužbe osrednjega živčevja (OŽ) predstavljajo eno najzahtevnejših kliničnih situacij v enoti za intenzivno zdravljenje (EIZ). Potek bolezni je pogosto hiter in nepredvidljiv ter lahko vodi v hudo encefalopatijo, epileptične krče, povišan intrakranialni tlak in odpoved vitalnih funkcij. Zgodnje prepoznavanje, pravočasna stabilizacija bolnika in racionalna, časovno usmerjena diagnostika so ključni za ugodno zgodnje izkustveno in usmerjeno zdravljenje ter izid. Kljub napredku molekularne diagnostike etiologija ostaja nepojasnjena pri 40 do 50 % bolnikov. Namen članka je predstaviti strukturiran algoritemski pristop k obravnavi virusnih okužb OŽ pri kritično bolnih, s poudarkom na kliničnem odločanju, diagnostičnih prioritetah in terapevtskih načelih v EIZ.

Abstract

Viral infections of the central nervous system represent a major diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. The disease course is often rapid and unpredictable, frequently complicated by severe encephalopathy, seizures, increased intracranial pressure, and failure of vital organ systems. Early recognition, prompt stabilization, and a rational, time-oriented diagnostic strategy are essential for improving outcomes. Despite advances in molecular diagnostics, the etiology remains unknown in up to half of the cases. This article presents a structured diagnostic and management algorithm for viral CNS infections in critically ill patients, focusing on clinical decision-making, diagnostic priorities, and key therapeutic principles in the intensive care setting.

UVOD

Virusne okužbe osrednjega živčevja (OŽ) sodijo med najresnejša infekcijska in nevrolška stanja ter so pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti pri kritično bolnih. Potek bole-

ni je lahko hiter, z razvojem encefalopatije, epileptičnih krčev in dihalne odpovedi, zato približno polovica bolnikov z encefalitisom zaradi resnosti stanja potrebuje zdravljenje v enoti za intenzivno zdravljenje (EIZ) (1, 2).

Kljub napredku molekularne diagnostike etiologija ostaja nepojasnjena pri 40 do 58 % primerov (1, 3). V EIZ se diagnostika pogosto prepleta z nujnimi terapevtskimi posegi, zato klasični algoritmi za obravnavno okužb OŽ na navadnih oddelkih niso vedno neposredno uporabni. Zgodnja uvedba izkustvenega zdravljenja, zlasti aciklovirja, dokazano izboljša izid pri herpetičnem encefalitisu in ne sme biti odložena do etiološke potrditve (5). V slovenskem prostoru ima obravnavna encefalitisa dodatne posebnosti zaradi velike pojavnosti klopnega meningoencefalitisa, kot najpogostejše virusne etiologije pri odraslih, zato morajo diagnostični algoritmi upoštevati lokalno epidemiologijo (4).

Namen članka je predstaviti strukturiran algoritemski pristop k obravnavi virusnih okužb OŽ pri kritično bolnih, prilagojen potrebam EIZ ter utemeljen na aktualnih dokazih iz literature.

KLINIČNI SPEKTER VIRUSNIH OKUŽB OŽ

Virusne okužbe OŽ se lahko klinično izrazijo kot meningitis, encefalitis, meningoencefalitis, mielitis, radikulitis ali encefalopatija. Encefalitis je definiran kot vnetje možganskega parenhima, ki se kaže z motnjo zavesti ali vedenja, pogosto v kombinaciji z vročino, epileptičnimi krči ali žariščnimi nevrološkimi izpadi (1, 6).

Pri kritično bolnih so najpogostejši razlogi za sprejem v EIZ huda motnja zavesti, epileptični status, dihalna odpoved ter znaki povišanega intrakranialnega tlaka (angl. *intracranial pressure* – ICP). Bolniki z imunskimi motnjami (IM) imajo pogosto atipične klinične slike, z manj izrazito vnetno reakcijo v možganski tekočini, kar dodatno otežuje zgodnjo diagnozo (7).

ETIOLOGIJA IN OGROŽENE SKUPINE

Spekter povzročiteljev virusnih okužb OŽ je zelo širok in odvisen od imunskega statusa bolnika ter epidemioloških okoliščin (2, 6).

Pri imunsko zdravih odraslih so najpogostejši povzročitelji virus herpesa simpleksa tipa 1 (HSV-1), virus varičele-zostre (VZV), enterovirusi ter virus klopnega meningoencefalitisa (KME), ki je v srednjeevropskem prostoru epidemiološko pomemben (6, 9). V Sloveniji so najpogostejši povzročitelji infekcijskega encefalitisa virus KME, VZV in HSV-1 in HSV-2, pogoste so tudi okužbe z enterovirusi. V zadnjih letih je v južni Evropi, predvsem glede na sezono, geografijo in potovalno anamnezo, opazno naraščanje okužb z virusoma Zahodnega Nila in Toskana, kar je treba vključiti v diferencialno diagnostiko (6, 11,8).

Pri bolnikih z IM je spekter povzročiteljev bistveno širši in vključuje med drugim virus citomegalije (CMV), humani herpesvirus 6 in 7 (HHV-6/7), virus JC, adenoviruse poleg drugih oportunističnih mikrobov (7, 10).

Glede na novejša podatke so virusne okužbe OŽ lahko tudi zaplet virusnih okužb dihal, vključno z virusom influence in SARS-CoV-2, pri čemer mehanizmi vključujejo neposredno okužbo, parainfekcijske in imunološko posredovane procese (6, 12).

KLINIČNI SINDROMI IN ZNAKI

Meningitis se praviloma kaže z meningealnimi znaki in značilnimi spremembami v cerebrospinalni tekočini (1, 6). Encefalitis se najpogosteje izrazi z motnjo zavesti ali vedenja, ki traja več kot 24 ur, pogosto pa ga spremljajo epileptični krči ali žariščni nevrološki izpadi. Nasprotno mielit in radikulitis potekata z akutno nastalimi ohromitvami, senzoričnimi motnjami ter prizadetostjo delovanja sfinktrov.

Pomemben del diferencialne diagnostike predstavlja avtoimunski encefalitis, ki ima običajno subakuten potek, pogosto poteka brez vročine in z manj izrazitimi spremembami cerebrospinalne tekočine (1, 13). Kljub temu mora biti diagnostično-terapevtski algoritem v enoti intenzivne terapije najprej usmerjen v izključevanje in zdravljenje infekcijskih povzročiteljev, saj zamuda pri zdravljenju virusnega encefalitisa pomembno poslabša izid bolezni.

Pomemben del diferencialne diagnostike predstavlja avtoimunski encefalitis, ki ima običajno subakuten potek, pogosto poteka brez vročine in z manj izrazitimi spremembami cerebrospinalne tekočine (1, 13). Poleg avtoimunskih bolezni je treba upoštevati tudi paraneoplastične encefalitise, ki so posledica imunskega odziva na tumorsko tkivo in lahko predhodijo klinično očitni maligni bolezni. Klinično se pogosto kažejo s subakutnim razvojem kognitivnih motenj, psihiatričnih simptomov, epileptičnih napadov ali motenj spomina, zato je ob sumu nanje potrebna razširjena onkološka diagnostika. Kljub temu mora biti diagnostično-terapevtski algoritem v enoti intenzivne terapije najprej usmerjen v izključevanje in zdravljenje infekcijskih povzročiteljev, saj zamuda pri zdravljenju virusnega encefalitisa pomembno poslabša izid bolezni.

DIAGNOSTIČNI ALGORITEM V ENOTI INTENZIVNEGA ZDRAVLJENJA

Začetna obravnava

Ob sprejemu v EIZ je nujna takojšnja stabilizacija vitalnih funkcij po načelih ABC (A – dihalna pot: zagotovitev proste dihalne poti; B – dihanje: ocena in podpora dihanja; C – krvni obtok: vzdrževanje ustrezne cirkulacije), hkrati pa morata sočasno potekati diagnostika in zdravljenje, saj je čas do uvedbe aciklovirja ključen napovedni dejavnik izida HSV-1 encefalitisa (5, 6, 14, 15). V zgodnji fazi obravnave opravimo temeljne laboratorijske preiskave krvi, ki vključujejo hemogram z diferencialno belo krvno sliko, vnetne markerje, glukozo, elektrolite, ledvične in jetrne parametre ter teste hemostaze.

Ob kliničnem sumu na nekonvulzivni epileptični status, ki je prisoten pri 10–33 % bolnikov z encefalitisom, je indicirana zgodnja izvedba elektroencefalograma (EEG) (1, 6, 14).

Slikovna diagnostika pred lumbalno punkcijo?

V vsakodnevni praksi je slikovna diagnostika pogost vzrok zamude izvedbe lumbalne punkcije, zato algoritemski pristop zahteva jasno razlikovanje med nujnimi in nepotrebnimi preiskavami. Slikovna diagnostika pri obravnavi virusnih okužb OŽ v EIZ je pomembna, vendar je njena vrednost pri opredeljevanju etiologije omejena in ne sme biti razlog za odlog lumbalne punkcije ali začetka zdravljenja. Magnetnoresonančno sli-

kanje (MRI) je najprimernejša metoda, saj omogoča prepoznavanje vnetnih sprememb, zapletov in značilnih vzorcev posameznih etiologij, vendar jo pred lumbalno punkcijo opravimo le, kadar je hitro dostopna in ne povzroča zamud pri ostali diagnostiki in pričetku zdravljenja (1, 6, 17).

Pri HSV-1 encefalitisu so na MRI vidne značilne lezije v temporalnih režnjih in insuli, pogosto bilateralne, vendar asimetrične. Pri okužbi z VZV so spremembe na magnetno-rezonančnem slikanju (MRI) lahko prisotne že v akutni fazi bolezni, vendar se pogosto razvijejo z zamikom, odvisno od patofiziološkega mehanizma prizadetosti. Pri neposredni virusni invaziji osrednjega živčevja so lahko zgodaj prisotne multifokalne lezije v beli in sivi možganovini, vendar manj tipično lokalizirane v temporalnih režnjih kot pri encefalitisu, povzročenem s HSV. Nasprotno se ishemične spremembe in znaki vaskulopatije, ki so posledica virusno-vnetnega ali imunsko posredovanega dogajanja, pogosto razvijejo subakutno ali z zamikom (dni do tednov po začetku okužbe), včasih tudi po prebolelem herpes zosteru brez izrazite encefalitične slike. V teh primerih MRI pokaže multifokalne ishemične lezije različne starosti, pogosto v kortikalnih in globokih strukturah, z znaki prizadetosti malih ali velikih možganskih žil. Pri enterovirusnih okužbah je lahko prizadeto možgansko deblo, zlasti dorzalni del ponsa, pri akutnem diseminiranem encefalomielitisu (ADEM) pa prevladujejo multifokalne lezije bele možganovine (6, 7, 17).

Računalniška tomografija (angl. *computer tomography* – CT) ima omejeno občutljivost, zlasti v zgodnjih fazah bolezni, zato ni primerna kot rutinska presejalna preiskava pred lumbalno punkcijo. Indicirana je le pri bolnikih s kliničnimi znaki povišanega ICP, izrazito motnjo zavesti ali fokalno nevrološko prizadetostjo, ko je treba pred posegom izključiti tveganje za herniacijo možganov (1, 6, 17).

Pri bolnikih z imunsko oslABLjenostjo ima slikovna diagnostika dodatno pomembno vlogo pri prepoznavanju alternativnih diagnoz, kot so progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), posttransplantacijska limfoproliferativna bolezen (PTLD), toksoplazmoza in kriptokokoza, pa tudi druge glivne okužbe OŽ. Te se lahko kažejo z multifokalnimi lezijami, abscesi, masnim učinkom ali hemoragičnimi spremembami, pogosto z atipično lokalizacijo. Čeprav slikovna diagnostika le redko omogoča dokončno etiološko opredelitev, je ključna za oceno obsega bolezni, prepoznavanje zapletov ter usmerjanje nadaljnje diagnostike in nadaljnje obravnave (7, 10).

Lumbalna punkcija predstavlja temeljno diagnostično preiskavo pri sumu na virusno okužbo OŽ in ostaja ključna za etiološko opredelitev encefalitisa tudi v EIZ. Če ni kontraindikacij, mora biti izvedena čim prej po stabilizaciji bolnika, saj omogoča neposredno oceno vnetnega dogajanja v OŽ in usmerja nadaljnje diagnostične ter terapevtske odločitve (1, 6). Rutinska analiza možganske tekočine vključuje določitev koncentracije in vrste levkocitov, koncentracije beljakovin, glukoze ter koncentracije eritrocitov. Za virusni meningoencefalitis je značilna bistra možganska tekočina z limfocitno pleocitozo zmerne obsega (običajno $10\text{--}100 \times 10^6/\text{L}$) z možno prehodno nevtrofilno prevlado v zgodnjih fazah bolezni, blago povišanimi beljakovinami in ohranjenim razmerjem glukoze v likvorju in serumu. V zgodnji fazi bolezni ali pri bolnikih z IM (to je še posebej značilno pri kriptokoknih okužbah OŽ) so izvidi lahko še normalni (1, 7, 4).

Pri encefalitisu, ki ga povzroča HSV-1, je možganska tekočina pogosto krvava ali ksan-tokromična (nekroza prizadete možganovine), povečana koncentracija eritrocitov pa

je opisana pri približno polovici bolnikov. Če začetni izvid ne omogoča jasne etiološke usmeritve, je ob vztrajanju kliničnega suma smiselna ponovitev lumbalne punkcije po 24 do 48 urah (4, 23).

Mikrobiološka diagnostika encefalitisa mora potekati stopenjsko, saj začetni nabor preiskav pogosto ne omogoči etiološke opredelitve pri vseh bolnikih. Pri imunsko zdravih osebah je usmerjena v najverjetnejše povzročitelje glede na epidemiološke podatke, pri nepojasnjenih primerih pa se razširi na redkejša in oportunistične mikrobo; na ta način zmanjšamo število nepotrebnih preiskav. Pri bolnikih z IM takoj pričnemo z razširjenim naborom mikrobioloških preiskav, s tem zmanjšamo diagnostične zamude in omogočimo čimprejšnje usmerjeno zdravljenje (4).

V Sloveniji je treba sistematično upoštevati virus KME, ki je pogost povzročitelj meningoencefalitisa. Zato začetna mikrobiološka diagnostika vključuje določanje protiteles IgM in IgG proti KME v serumu ter zaradi možne sočasne okužbe tudi določanje borelijskih protiteles v serumu in možganski tekočini. Poleg seroloških preiskav je pri sumu na nevroboreliozo smiselno poslati tudi kužnine za neposredno dokazovanje *Borrelia burgdorferi* iz seruma in likvorja. V izbranih primerih so diagnostično koristni tudi parni serumi ali dokazovanje intratekalne sinteze protiteles, zlasti pri boreliozii in ob sumu na KME pri cepljenih osebah. Ob kliničnem sumu na sistemsko okužbo je smiselno odvzeti dodatne kužnine iz drugih telesnih mest, pri bolnikih z ustrežno epidemiološko anamnezo ali dejavniki tveganja pa opraviti tudi testiranje na HIV. Pri sumu na akutno okužbo s HIV je poleg serologije nujno določiti tudi HIV RNA s PCR, saj so protitelesa v zgodnji fazi bolezni lahko še negativna. (4).

Molekularna diagnostika oz. verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction* – PCR) za HSV1/2, VZV in enteroviruse predstavlja standard začetne obravnave, če klinični potek ni značilen za encefalitis, povzročen s KME. HSV PCR je zelo občutljiva metoda, vendar je v prvih 72 urah bolezni lahko lažno negativna, zato je ob veliki klinični verjetnosti priporočena ponovitev preiskave po 48 do 72 urah ob nadaljevanju izkustvenega zdravljenja (5, 18). Če etiologija po začetni obravnavi ostane nepojasnjena, se diagnostika razširi na redkejša povzročitelje in na avtoimunski encefalitis z določitvijo ustreznih avtoprotiteles (4).

Pri bolnikih z atipičnim potekom, bolnikih z imunsko oslabiljenostjo ali ob nepojasneni etiologiji je smiselna razširitev diagnostike v možganski tekočini na oportunistične povzročitelje ter serološke in molekularne preiskave na zoonoze in potovalne okužbe (6, 7). Pri imunsko oslabiljenih bolnikih v možganski tekočini rutinsko razširimo diagnostiko z molekularnimi metodami (PCR) za herpesviruse (CMV, EBV, HHV-6), virus JC, *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* ter glivne povzročitelje (npr. *Aspergillus spp.*), hkrati pa določamo tudi antigene (npr. kriptokokni antigen) in po potrebi opravimo mikroskopski pregled ter kultivacijo.

V krvi poleg seroloških preiskav določamo tudi nukleinske kisline ali antigene posameznih povzročiteljev (npr. CMV, EBV, HIV, *Cryptococcus neoformans*, galaktomanan), saj je pri tej populaciji serološki odgovor pogosto oslabiljen ali odsoten. Ob sumu na avtoimunski encefalitis je priporočljivo že v začetni fazi sočasno odvzeti možgansko tekočino in serum za določitev avtoprotiteles, saj zgodnja imunomodulacija pomembno vpliva na izid bolezni (13).

Pri kliničnem poslabšanju ali vztrajajoče nepojasneni etiologiji je smiselno razmisliti o metagenomskem sekvenciranju, ki omogoča tarčno neodvisno identifikacijo patogenov, zlasti pri bolnikih z IM (1, 2).

ZDRAVLJENJE

Odločitev za izkustveno protivirusno zdravljenje pri sumu na encefalitis mora temeljiti na klinični sliki, poteku bolezni in epidemioloških podatkih (1). V endemičnem območju za KME se pri bolnikih z značilnim dvofaznim potekom in pozitivno epidemiološko anamnezo praviloma ne odločamo za protivirusno zdravljenje, saj specifična terapija za KME ne obstaja (19).

Nasprotno je izkustvena uvedba aciklovirja indicirana pri bolnikih z nespecifično ali atipično klinično sliko, pri katerih v začetni fazi bolezni ni mogoče zanesljivo izključiti okužbe s HSV ali VZV. Pri sumu na encefalitis antibiotiki načeloma ne pridejo v poštev; njihova izkustvena uvedba je upravičena le izjemoma, kadar zaradi hitrega poteka bolezni, težke klinične prizadetosti, povišanih vnetnih parametrov v krvi ali začetnih sprememb v možganski tekočini ni mogoče zanesljivo ločiti med virusno in bakterijsko etiologijo. V takšnih primerih je do razjasnitve vzroka utemeljena sočasna uvedba protivirusnega in antibiotičnega zdravljenja, medtem ko rutinska uporaba antibiotikov pri vseh bolnikih s sumom na encefalitis ni utemeljena in lahko vodi v nepotrebno izpostavljenost protimikrobnim zdravilom (6, 4).

Specifično protivirusno zdravljenje je odvisno od povzročitelja in imunskega statusa bolnika. Okužbe s HSV in VZV zdravimo z intravenskim aciklovirjem, okužbe s CMV, ki so zelo redke, a jih je treba pričakovati pri osebah z IM (npr. prejemniki presadkov), z ganciklovirjem ali foskarnetom (67). Pri enterovirusnih okužbah zdravljenje večinoma ostaja podporno, vendar lahko pri težkem poteku, zlasti pri imunsko oslabljenih bolnikih ali novorojenčkih, individualno pride v poštev uporaba intravenskih imunoglobulinov (IVIG). Uporaba protivirusnih zdravil, kot je ribavirin, je opisana le v posameznih primerih in manjših serijah; zaradi pomanjkanja kontroliranih kliničnih dokazov ostaja takšna terapija individualna odločitev v terciarnih centrih.

Simptomatsko intenzivno zdravljenje je temelj obravnave encefalitisa v EIZ in pogosto odločilno vpliva na izid, ne glede na etiologijo. Približno 40 do 60 % odraslih bolnikov z encefalitisom potrebuje zdravljenje v EIZ, pri čemer so zapleti večinoma posledica sekundarne možganske poškodbe zaradi okužbe (1, 2, 6, 7). Glavni cilj obravnave v EIZ je preprečevanje hipoksije, hipotenzije, hipertermije, epileptične aktivnosti in intrakranialne hipertenzije.

Epileptični krči se pojavijo pri 30 do 50 % bolnikov, nekonvulzivni epileptični status pa pri do 30 %, kar utemeljuje zgodnje EEG spremljanje pri bolnikih z motnjo zavesti ali s kliničnim poslabšanjem (6, 7). Klinično pomembna intrakranialna hipertenzija se pojavi pri 20 do 40 % bolnikov in je povezana s slabšim izidom. Zdravljenje poteka stopenjsko, z osnovnimi ukrepi pri vseh bolnikih ter osmoterapijo ob znakih možganskega edema. Invazivno spremljanje ICP je rezervirano za refraktarne primere (1, 6, 7).

Mehansko predihovanje zaradi dihalne odpovedi, epileptičnega statusa ali potrebe po globoki sedaciji potrebuje 30 do 60 % bolnikov. Mehansko predihovanje ima nevroprotektiv-

no vlogo, saj omogoča nadzor oksigenacije, predihovanje in hemodinamike; izogibati se je treba hipokapniji in hipotenziji, rutinska hiperventilacija pa ni priporočena (1, 6, 7, 14).

Hipertermija je pogost zaplet in je povezana s slabšimi izidi. Pri bolnikih s HSV-1 encefalitisom je bila vročina ob sprejemu povezana s približno dvakrat večjo verjetnostjo slabega funkcionalnega izida, podobne povezave pa so opisane tudi pri drugih oblikah akutne možganske poškodbe (16, 21). Zato je aktivno vzdrževanje normotermije pomemben del preprečevanja sekundarne možganske poškodbe, medtem ko terapevtska hipotermija ni rutinsko priporočena.

Celostna intenzivna obravnava zahteva tesno interdisciplinarno sodelovanje in stalno prilagajanje ukrepov glede na potek bolezni.

Uporaba glukokortikoidov pri virusnem encefalitisu ostaja kontroverzna, saj ni prepričljivih dokazov o koristi za rutinsko zdravljenje, hkrati pa lahko zaviranje imunskega odziva teoretično poveča virusno replikacijo. Zato večina sodobnih preglednih člankov rutinske uporabe ne priporoča (1, 6, 7). Izjema so situacije, ko v diferencialni diagnozi ostaja bakterijski meningitis, kjer zgodnja uporaba glukokortikoidov ob uvedbi antibiotičnega zdravljenja dokazano zmanjša tveganje za okvaro sluha pri pnevmokoknem meningitisu, medtem ko vpliv na druge nevrološke zaplete ni jasno dokazan (13).

Pomembno področje za imunomodulacijo predstavlja avtoimunski encefalitis, ki je v zgodnji fazi pogosto klinično nerazločljiv od virusnega. Na avtoimunsko etiologijo je treba pomisliti predvsem pri bolniku s subakutnim nastopom motnje zavesti, vedenjskimi ali psihiatričnimi spremembami, novonastalimi epileptičnimi napadi ali prizadetostjo spomina, zlasti kadar vročina ni v ospredju in so spremembe v cerebrospinalni tekočini blage ali odsotne. Zgodnja uvedba glukokortikoidov, intravenskih imunoglobulinov ali plazmafereze je v kohortnih raziskavah povezana z boljšimi funkcionalnimi izidi, zato sodobni algoritmi priporočajo vzporedno diagnostiko in pravočasno zdravljenje pri bolnikih z nepojasnjanim potekom bolezni ali značilnimi kliničnimi simptomi in znaki za avtoimunski encefalitis (1, 7, 13).

Pri HSV encefalitisu glukokortikoidi niso standardna terapija. Raziskava DexEnceph ni pokazala izboljšanja primarnega izida ob dodatku deksametazona k aciklovirju, čeprav je bil varnostni profil ugoden (22). Podanalize, predstavljene na strokovnih srečanjih, sicer nakazujejo možen vpliv glede na čas uvedbe zdravljenja, vendar ti podatki še niso objavljeni in ne utemeljujejo rutinske uporabe. V posameznih primerih z izrazitim možganskim edemom ali intrakranialno hipertenzijo se glukokortikoidi lahko uporabijo individualno, vendar ob pomanjkanju trdnih dokazov ostaja potrebna previdna interdisciplinarna presoja (6, 7).

PROGNOZA IN IZIDI

Izidi virusnih okužb OŽ pri kritično bolnih so heterogeni in odvisni od številnih dejavnikov, vključno s povzročiteljem, starostjo, imunskim statusom, obsegom možganske prizadetosti in časom do uvedbe ustreznega zdravljenja, če je le-to na voljo (2, 16).

Pri HSV encefalitisu je zgodnja uvedba aciklovirja najpomembnejši neodvisni napovedni dejavnik izida, zamuda zdravljenja je povezana z bistveno večjo smrtnostjo in slabšimi nevrološkimi izidi (5, 15). Epileptični status, potreba po mehanskem predihavanju, po-

višan ICP in obsežne lezije na MRI so povezani s slabšo prognozo (2, 1616).

Pri preživelih so pogoste dolgotrajne kognitivne in funkcionalne posledice, zlasti pri bolnikih z encefalitisom temporalnih režnjev (HSV-1), kar zahteva zgodnjo in dolgotrajno rehabilitacijo ter multidisciplinarno spremljanje (16).

ZAKLJUČEK

Obravnava virusnih okužb OŽ pri kritično bolnih je zahtevna zaradi nujnosti zgodnjega ukrepanja in optimizacije diagnostičnih metod v akutni fazi. Kljub napredku molekularne diagnostike etiologija ostaja nepojasnjena pri pomembnem deležu bolnikov, kar poudarja potrebo po strukturiranem, klinično usmerjenem pristopu (1–3). Algoritemski okvir omogoča racionalno zaporedje diagnostičnih in terapevtskih korakov, zmanjšuje zamude ter podpira odločanje v pogojih negotovosti, značilnih za EIZ. Nadaljnji razvoj bo verjetno usmerjen v širšo uporabo metagenomskih metod, boljše razlikovanje med infekcijskimi in avtoimunskimi oblikami ter identifikacijo biomarkerjev za zgodnejšo in bolj ciljno obravnavo (1, 6). Takšen pristop predstavlja temelj za varnejšo, bolj usklajeno in učinkovitejšo obravnavo kritično bolnih z okužbami OŽ. Virusne okužbe OŽ pri kritično bolnih zahtevajo sistematičen, časovno usmerjen algoritemski pristop, ki združuje zgodnjo stabilizacijo bolnika, racionalno diagnostiko in pravočasno zdravljenje. Takšen okvir omogoča varnejše odločanje v EIZ, zmanjšuje tveganje za zamude zdravljenja in predstavlja temelj za boljše klinične izide. Algoritem je uporaben tudi kot orodje za interdisciplinarno komunikacijo ter standardizacijo obravnave v kompleksnih kliničnih situacijah.

Literatura

1. Thakur KT, Legouy C, Sonnevile R. Treating acute encephalitis. *Intensive Care Med.* 2024; 50: 1916–19.
2. Sonnevile R, de Montmollin E, Contou D, Ferrer R, Gurjar M, Klouche K, et al. Clinical features, etiologies, and outcomes in adult patients with meningoencephalitis requiring intensive care. *Intensive Care Med.* 2023; 49 (5): 517–29
3. Bloch KC, Glaser C, Venkatesan A. State of the art: acute encephalitis. *Clin Infect Dis.* 2023; 77: e14–e33.
4. Mavrič M. Bolnik s sumom na okužbo osrednjega živčevja – algoritem diagnostične obravnave. In: Jereb M, Planinc Strunjaš N, Grasselli Kmet N, uredniki. *Okužbe pri kritično bolnih: okužbe osrednjega živčevja in smotna raba protimikrobnih zdravil na oddelkih za intenzivno zdravljenje*. 11. izobraževanje s področja okužb pri življenjsko ogroženih bolnikih. Ljubljana: Združenje za infektologijo pri SZD; 2024. str. 13–20.
5. de Montmollin E, Dupuis C, Jaquet P, Sartori B, Sazio C, Susset V, et al. Herpes simplex virus encephalitis with initial negative PCR: prevalence, associated factors, and clinical impact. *Crit Care Med.* 2022; 50: e643–e648.
6. Sonnevile R, Jaquet P, Vellieux G, de Montmollin E, Visseaux B. Intensive care management of patients with viral encephalitis. *Rev Neurol (Paris).* 2022; 178: 48–56.
7. Thambirajah N, Spillane J, Houlihan CF, Howard R. Intensive care management of encephalitis. *Anaesth Intensive Care Med.* 2025; 26: 644–51.
8. 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.
9. Maillies A, Stahl JP. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1838–47.
10. Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis. *Neurol Clin.* 2018; 36: 35–47.
11. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *Lancet.* 2013; 382: 1256–68.
12. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 767–83.
13. Graus E, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 391–404.
14. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and outcomes of infection among ICU patients. *JAMA.* 2020; 323: 1478–87.
15. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med.* 1986; 314:144–49.

-
16. Jaquet P, de Montmollin E, Dupuis C, Sazio C, Conrad M, Susset V, et al. Functional outcomes in adult patients with herpes simplex encephalitis admitted to the ICU. *Crit Care*. 2019; 45 (8): 1103–11.
 17. Jayaraman K, Rangasami R, Chandrasekharan A. Magnetic resonance imaging findings in viral encephalitis: a pictorial essay. *J Neurosci Rural Pract*. 2019; 9 (4): 556–60.
 18. Gundamraj S, Hasbun R. The Use of Adjunctive Steroids in Central Nervous Infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 592017.
 19. Bogovič P, Strle F. Tick-borne encephalitis: a review. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15 (4): 430–41.
 20. European Centre for Disease Prevention and Control. Tick-borne encephalitis. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2023.
 21. Gouvêa Bogossian E, Salvagno M, Fiore M, Talamonti M, Prezioso C, Montanaro F, et al. Impact of fever on the outcome non-anoxic acute brain injury patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2024; 28 (1): 367.
 22. Whitfield T, Fernandez C, Davies K, Defres S, Griffiths M, Hooper C, et al. Protocol for DexEnceph: a randomised controlled trial of dexamethasone therapy in adults with herpes simplex virus encephalitis. *BMJ Open*. 2021; 11 (7): e041808.
 23. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NW, Hart LJ, 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.

VIRUSNE OKUŽBE PRI BOLNIKU Z IMUNSKO MOTNJO NA ENOTI ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE – VLOGA PROFILAKSE IN PREDBOLEZENSKEGA ZDRAVLJENJA

VIRAL INFECTIONS IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT – THE ROLE OF PROPHYLAXIS AND PRE-EMPTIVE THERAPY

Doc. dr. Mateja Logar, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
UKC Ljubljana, Japljeva 2, Ljubljana
Služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišničnih okužb,
UKC Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana
Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, MF UL,
Vrazov trg 2, Ljubljana

Ključne besede: imunska motnja, virusne okužbe, reaktivacija virusov, profilaksa, predbolezensko zdravljenje

Key words: immunosuppression, viral infections, viral reactivation, prophylaxis, pre-emptive therapy, intensive care

IZVLEČEK

Virusne okužbe predstavljajo pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti pri bolnikih z imunsko motnjo, ki so zdravljeni v enoti za intenzivno zdravljenje. Imunska motnja je lahko posledica temeljne bolezni, imunosupresivnega zdravljenja ali pa se razvije zaradi kritične bolezni, kar povečuje tveganje za reaktivacijo latentnih virusov, kot so herpesvirusi, poliomavirusi, virus hepatitisa B itd., ter za nastanek novih okužb, med katerimi izstopajo respiratorni virusi. Največje tveganje za zaplete je pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic in čvrstih organov, bolnikih z rakavimi hematološkimi boleznimi ter pri osebah, ki prejemajo velike odmerke glukokortikoidov ali zdravila z izraženo T-celično imunosupresijo. Učinkovita strategija zmanjševanja tveganja vključuje profilakso pri posebej ogroženih skupinah in predbolezensko zdravljenje pri zgodnjih znakih reaktivacije. Rutinsko presejanje viremije pri drugih skupinah ni priporočeno, ključnega pomena pa je zgodnje prepoznavanje prizadetosti tarčnih organov. Cepljenje ostaja temelj zaščite pred določenimi virusnimi okužbami.

Abstract

Viral infections are a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients admitted to the intensive care unit. Immunosuppression may result from underlying disease, immunosuppressive therapy, or develop secondary to critical illness, contributing to an increased risk of latent virus reactivation—particularly herpesviruses,

polyomaviruses, and hepatitis B virus—as well as new infections caused by respiratory viruses. The highest risk of severe complications is observed in patients after hematopoietic stem cell or solid organ transplantation, those with hematologic malignancies, and individuals receiving high-dose glucocorticoids or potent T-cell-suppressive agents. Prevention strategies include targeted prophylaxis in high-risk groups and pre-emptive therapy initiated upon early laboratory evidence of viral replication. Routine screening for viremia in other immunocompromised patients is not recommended; instead, careful monitoring for organ involvement is essential. Vaccination remains a cornerstone of prevention for several viral infections, particularly influenza, COVID-19, herpes zoster, and respiratory syncytial virus in selected high-risk populations.

UVOD

V enotah za intenzivno zdravljenje (EIZ) se zdravijo bolniki s številnimi boleznimi in stanji. Tako so lahko v EIZ sprejeti bolniki z že znano imunsko motnjo (IM) ali pa se IM razvije med zdravljenjem. V to skupino sodijo bolniki neposredno po presaditvi čvrstih organov (PČO) ali krvotvornih matičnih celic (PKMC), bolniki, pri katerih pričnemo zdravljenje rakave bolezni, bolniki, ki jih zdravimo z velikimi odmerki glukokortikoidov, in bolniki, pri katerih v terapijo uvedemo druga imunosupresivna zdravila, najpogosteje zaradi pridruženih avtoimunskih bolezni, ki niso bile diagnosticirane pred sprejemom v EIZ (1). Pri vseh teh bolnikih lahko pride do reaktivacije latentnih virusov (virusi iz družine herpesvirusov in virus hepatitisa B (HBV)) ali pa do nove okužbe (virus influence, respiratorni sincicijski virus in drugi respiratorni virusi). Največje tveganje za reaktivacijo virusov je pri bolnikih po PKMC, PČO, pri bolnikih z aktivno rakavo hematološko boleznijo oziroma rakom čvrstih organov ter pri bolnikih s HIV/aidsom in pri bolnikih s primarnimi imunskimi motnjami (PIM). Pogostost reaktivacije pri bolnikih z IM je velika predvsem pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje v EIZ, pri bolnikih s septičnim šokom, pri bolnikih, ki potrebujejo mehansko predihovanje (MP), pri bolnikih, ki prejema velike odmerke glukokortikoidov, zdravila z delovanjem proti limfocitom T (npr. alemtuzumab, antitimocitni globulin – ATG), imajo številne transfuzije krvnih derivatov, limfopenijo itd. (2).

Za reaktivacijo in nastanek klinično pomembne okužbe pri kritično bolnih je pomembno tudi trajanje IM. Med nevtropeničnimi bolniki je največje tveganje za življenje ogrožajoče okužbe prisotno pri tistih s hudo (< 500 nevtrofilcev/ μl oziroma celo < 100 nevtrofilcev/ μl v skladu s smernicami IDSA (Ameriško združenje za infekcijske bolezni)) in dolgotrajno (> 7 dni) nevtropenijo (3). Pri bolnikih, ki prejemajo glukokortikoide, so rezultati metaanalize 71 kontroliranih kliničnih raziskav pokazali, da se pojavnost okužb povečuje z dnevnim in kumulativnim odmerkom zdravil, kar nakazuje, da trajanje zdravljenja z glukokortikoidi pomembno vpliva na tveganje za infekcijske zaplete (4). V EIZ se tveganje za okužbe s časom povečuje, tako pri bolnikih s klasičnimi IM, kot tudi pri bolnikih z novo nastalo IM zaradi akutne bolezni oziroma poškodbe. Zato moramo pri ocenjevanju tveganja za okužbe upoštevati vrsto, stopnjo in trajanje IM (3).

Poleg tega se moramo zavedati, da tudi pri kritično bolnih v EIZ zaradi različnih stanj uvajamo imunosupresivna zdravila. Najpogosteje so to glukokortikoidi in različna tarčna zdravila (3, 4)

V Tabeli 1 so prikazana stanja, ki so povezana z IM, in najpogostejše okužbe, ki nastanejo zaradi IM.

Tabela 1: Razlogi za nastanek IM in posledice (povzeto po 1)

KATEGORIJA	BLAGA IM	ZMERNNA IM	HUDA IM
Opredelitev	IM z majhnim učinkom na prirojeno ali pridobljeni imunski sistem	IM z moteno prirojeno in pridobljeno imunostjo	Huda motnja prirojene in pridobljene imunosti z minimalno ohranjeno imunsko funkcijo
Tveganje smrti	Običajno ni življenje ogrožujoče	Povečano tveganje za hude okužbe	Pogoste so hude oz. življenje ogrožajoče okužbe, oportunistične okužbe
Bolezni, ki povzročijo IM	Kronične mieloproliferativne bolezni, revmatoidni artritis, psoriza, Sjögren, SLE itd.	Kronična limfocitna levkemija, Hodgkinov limfom, multipli mielom, tumorji čvrstih organov, HIV itd.	Akutne levkemije, aplastična anemija, primarne imunske pomanjkljivosti itd.
Kratkotrajno zdravljenje, ki povzroča IM	Majhni odmerki glukokortikoidov, metotreksat, azatioprin, leflunomid, ciklosporin itd.	Kombinirana kemoterapija, biološka zdravila (rituksimab, brentuksimab itd.)	Veliki odmerki glukokortikoidov (>100 mg/dan), intenzivne sheme kemoterapije itd.
Dolgotrajno zdravljenje, ki povzroča IM	Hidroksiklorokin, majhni odmerki glukokortikoidov, metotreksat, azatioprin itd.	Tarčna terapija (BTKi, BCL2 zaviralci), takrolimus, mikofenolat itd.	CAR-T, PKMC, bisferična zdravila, 5-azacitidin + venetoklaks itd.
Najpogostejše okužbe	Sezonske virusne okužbe dihal	Okužbe s pnevmokoki, hemofilusi, herpesvirusi itd.	Po Gramu negativne in po Gramu pozitivne bakterije, anaerobi, glive, CMV, HSV, EBV itd.

BTKi – zaviralci Burtonove tirozinske kinaze; CMV – virus citomegalije; CAR-T – (angl. *Chimeric Antigen Receptor T-cell*), PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic

RAZLOGI ZA REAKTIVACIJO VIRUSOV

Reaktivacija virusov pri kritično bolnih je posledica številnih mehanizmov. Ob kritični bolezni pride do imunske disregulacije in povečanega vnetnega odziva. Pri stanjih, kot so sepsa, septični šok in hudo potekajoč covid-19, pride do motenj v obrambnih reakcijah imunskega sistema, ki se kažejo z limfopenijo, oslabiljenim delovanjem naravnih celic ubijalk (angl. *natural killer* – NK) in zmanjšano tvorbo interferona gama, ki so ključni za nadzor nad specifičnimi hepesvirusi. Veliki odmerki glukokortikoidov in pogoste transfuzije še dodatno zavrejo celično komponento imunskega sistema, kar poveča dovzetnost za virusno reaktivacijo. Imunosupresija po transfuziji nastane zaradi kombiniranega delovanja donorjevih levkocitov, topnih imunomodulatornih molekul (interlevkin-10, tkivni rastni faktor-β, HLA-peptidi ipd.) in sprememb, ki nastanejo med shranjevanjem krvi (2).

Sistemska vnetje pri kritično bolnih ima za posledico sproščanje provnetnih citokinov, kot so intelevkin-1, intelevkin-6, tumor nekrotizirajoči faktor in intelevkin-10, endotoksinov in kateholaminov, ki lahko neposredno aktivirajo virusne gene za ekspresijo in pomnoževanje. Oksidativni stres in okvara tkiva, vključno z ishemijo in posledično reperfuzijo, prav tako vplivajo na reaktivacijo specifičnih virusov. Vsi ti mehanizmi delujejo sinergistično in imajo za posledico viremijo in v nekaterih primerih tudi klinično pomembno virusno bolezen, ki se kaže z večjo obolevnostjo, daljšo hospitalizacijo tako v EIZ

kot skupno, več dni MP, več sekundarnimi bakterijskimi okužbami, več odpovedovanja organov in na koncu večjo smrtnostjo (2).

Po primarni okužbi ostanejo virusi iz družine *Ortoherpesviridae* speči v človeških celicah in se lahko reaktivirajo, če pride pri gostitelju do IM (5). V to družino uvrščamo: herpes simpleks tip 1 in tip 2 (HSV1 in HSV2), virus varičela-zostra (VZV), virus Epstein-Barr (EBV), virus citomegalije (CMV), človeški herpes virus tip 6 (HHV6), človeški herpes virus 7 in človeški herpes virus 8 (6). Sistemska reaktivacija herpesvirusov je glavni razlog za prisotnost virusne DNK v krvi. Do reaktivacije ne pride samo pri "klasičnih" IM, ampak lahko pride do reaktivacije tudi pri osebah, ki so imunsko zdrave, pri katerih pride do hude in dolgotrajne bolezni, in pri kritično bolnih v EIZ. Največ podatkov je o reaktivaciji CMV, ki je povezana s povečano smrtnostjo pri kritično bolnih. Do reaktivacije z viremijo pa lahko pride tudi pri ostalih herpesvirusih. Pomen reaktivacije teh virusov na potek zdravljenja v EIZ in izid bolezni je manj jasen kot pri CMV (5).

Poleg reaktivacije herpesvirusov lahko pri bolnikih z IM pride tudi do reaktivacije virusa hepatitisa B, ki prav tako ostane v speči obliki predvsem znotraj jedra hepatocitov v obliki kovalentno zaprte krožne DNK (angl. *covalently closed circular (ccc)*) (7).

Pri bolnikih s hudo IM lahko pride tudi do reaktivacije drugih virusov. Virus John Cunningham (virus JC) je predvsem povezan s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), demielinizacijsko boleznijo osrednjega živčevja, ki se pojavlja skoraj izključno pri bolnikih s hudo IM. Virus JC redkeje povzroča tudi meningoencefalitis in ledvično prizadetost.

Virus BK je najpogostejše povezan z nefropatijo pri prejemnikih ledvičnih presadkov, kar lahko vodi v okvaro delovanja presadka ali celo v izgubo presadka. Poleg tega je pogost vzrok hemoragičnega cistitisa, zlasti po PKMC in PČO. Redkeje lahko virus BK povzroči meningoencefalitis, retinitis ali jetrno prizadetost pri bolnikih s hudo IM (8).

Adenovirusi povzročajo širok spekter kliničnih bolezni, od blagih okužb zgornjih dihal do hudih, razširjenih bolezni. Pri bolnikih z IM, zlasti po PKMC, lahko adenovirusi povzročijo za življenje nevarne sistemske okužbe z veliko stopnjo obolevnosti in smrtnosti. Razširjena okužba z adenovirusi se lahko kaže z dihalno odpovedjo, hemoragičnim cistitisom, drisko, encefalitisom in večorganskim odpovedovanjem (9).

Tudi okužbe dihal so pomemben vzrokov obolevnosti in smrtnosti pri bolnikih z IM. Tako kot ostale okužbe tudi virusne okužbe dihal potekajo pogosto atipično, z manj izrazitimi sistemskimi simptomi in znaki, pogostejše napredujejo v okužbo spodnjih dihal, virusno pljučnico ali akutni sindrom dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS), smrtnost pa je večja kot pri imunsko zdravih osebah. Pri bolnih s hudo IM se lahko smrtnost zaradi virusnih okužb dihal, med njimi gripe, covid-19 ali okužb z RSV, poveča tudi na 20 do 40 % (10, 11).

NAJPOGOSTEJŠI VZROKI ZA IMUNSKO MOTNJO PRI BOLNIKI V ENOTAH ZA INTENZIVNO ZDRAVLJENJE

Najpogostejši razlogi za uvedbo imunosupresivne terapije so še vedno hematološke rakave bolezni, PKMC in PČO. Vedno več pa je v EIZ bolnikov, ki imajo IM zaradi drugih temeljnih bolezni, IM zaradi zdravljenja drugih bolezni z imunosupresivi ali pa se

imunosupresivno zdravljenje uvede v času zdravljenja v EIZ zaradi dodatno postavljene diagnoze. Bolezni, pri katerih je pri bolnikih, ki se zdravijo v EIZ, prisotna IM, ali se le-ta razvije po uvedbi specifičnega zdravljenja, so:

- 1) Hude sistemske avtoimunske bolezni in avtoinflamatorna stanja: sistemski lupus eritematosus s hudo prizadetostjo tarčnih organov, ANCA vaskulitisi, Behçetova bolezen, revmatoidni in psoriatični artritis s hudo izvensklepno simptomatiko ter hudi zagoni vnetne črevesne bolezni, ki lahko povzročijo akutno večorgansko prizadetost. Takšna stanja pogosto zahtevajo urgentno uvedbo velikih odmerkov glukokortikoidov ali drugih imunosupresivnih zdravil (1).
- 2) Akutne avtoimunske nevrološke bolezni: multipla skleroza z malignim zagonom, vaskulitis osrednjega živčevja, miastenična kriza, sindrom Guillain–Barré, akutni diseminirani encefalomyelitis (ADEM) in avtoimunski encefalitis. Ta stanja lahko hitro napredujejo, poleg nevrološke simptomatike se lahko razvije tudi dihalna odpoved ali epileptični status. Zato je potrebna nujna uvedba imunosupresivnih zdravil (12).
- 3) Hude preobčutnostne reakcije in imunsko pogojeni sindromi: najbolj pogosti so Stevens–Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), DRESS (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) sindrom ter hudi eozinofilni sindromi, ki pogosto zahtevajo urgentno sistemsko imunosupresijo (13).
- 4) Sepsa z imunsko paralizo: kritično bolni bolniki s sepsa in septičnim šokom lahko razvijejo sekundarno IM zaradi s sepsa sprožene imunske paralize (1).
- 5) Avtoimunske intersticijske pljučne bolezni in ARDS z imunološko komponento: pri nekaterih oblikah hude pljučne prizadetosti (npr. antisintetazni sindrom, avtoimunske intersticijske pljučne bolezni ipd.) ter pri določenih podtipih ARDS je potrebna urgentna imunosupresivna terapija (1).
- 6) HIV/aids z imunsko reaktivacijskimi stanji ali nekaterimi oportunističnimi okužbami: HIV je naveden kot pomemben vzrok IM pri bolnikih v EIZ. Ob določenih oportunističnih okužbah (*Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus* spp. idr.) ali IRIS (vnetni sindrom po imunski rekonsitituciji; angl. *Immune reconstitution inflammatory syndrome*) je potrebna imunosupresija (13).
- 7) Hude temeljne bolezni z imunsko disregulacijo: te bolezni lahko povzročajo sekundarno pridobljeno IM. Do tega pogosto pride pri bolnikih z napredovalim jetrnim (imunska paraliza) ali ledvičnim (motnje imunskega sistema) odpovedovanjem, pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih, ki so zaradi kritične bolezni dolgotrajno zdravljeni v EIZ (izčrpanje imunskega sistema) (1).

PROFILAKSA ALI PREDBOLEZENSKO ZDRAVLJENJE

Univerzalna profilaksa pomeni zaščitno zdravljenje, ki se začne, še preden je okužba prisotna, torej pred pojavom virusnega pomnoževanja zaradi primarne okužbe ali reaktivacije in brez laboratorijskih znakov okužbe. Gre za strategijo, pri kateri bolnik prejme zdravila izključno na podlagi tveganja, ne pa na podlagi laboratorijske potrditve okužbe. Na ta način želimo doseči, da do aktivne okužbe sploh ne pride. Metoda je preprosta in zelo učinkovita, če je zdravilo varno. Med preventivo v širšem pomenu sodi tudi cepljenje. Predbolezensko (angl. pre-emptive) zdravljenje je ciljano zdravljenje, ki se uvede po mi-

krobiološkem dokazu virusne replikacije (razmnoževanja) v krvi (najpogosteje) ali drugih kužninah, vendar pred pojavom simptomov ali znakov bolezni. To pomeni, da je virusno pomnoževanje že prisotno, vendar se klinična slika bolezni še ni razvila. Gre za bolj usmerjen pristop, s katerim pri osebah z dejavniki tveganja aktivno iščemo zgodnjo reaktivacijo ali primarno okužbo (14).

Obstajajo jasni protokoli za profilakso, predvsem za osebe po PKMC in PČO, ki jih v nadaljevanju ne bomo natančneje opredeljevali, medtem ko za bolnike z drugimi IM priporočila niso tako jasna (15–21). Še najbolj natančno so opredeljena priporočila za profilakso pred reaktivacijo HBV pred uvajanjem imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih pred uvedbo imunosupresivnih zdravil opravimo serološko testiranje. Določimo prisotnost površinskega antigena (HbsAg), prisotnost protiteles proti jedrnemu antigenu (anti HBc) in protiteles proti površinskemu antigenu (anti HBs). Tveganje za reaktivacijo je pri enakem imunosupresivnem zdravljenju večje pri tistih, ki so HbsAg pozitivni, kot pri tistih, ki imajo prisotna protitelesa samo proti jedrnemu antigenu (angl. anti HBc alone). Pri bolnikih z majhnim ali zmernim tveganjem se ne odločimo vedno za profilakso, pri njih spremljamo aktivnost jetrnih encimov in viremijo HBV v plazmi s pomočjo verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction* – PCR) – kvantitativno HBV DNK. Za profilakso najpogosteje uporabljamo entekavir (0,5 mg/dan, *per os*) ali tenofovir (tenofovir disoproksil fumarat – TDF: 300 mg/dan, *per os*; tenofovir alafenamid – TAF: 25 mg/dan, *per os*). Trajanje profilakse je od 6 do 12 mesecev po koncu imunosupresije, odvisno od vrste imunosupresije in serološkega statusa. Priporočila za testiranje in profilakso so zbrana v Tabeli 2 (22, 23).

Za herpesvirese so priporočila bolj ohlapna in prepuščana individualni presoji, pri kateri moramo poleg terapije, ki jo bolnik prejema ali jo bo prejemal, upoštevati še druge dejavnike, ki lahko vplivajo na IM. V Tabeli 3 so zbrana zdravila, ki so najpogosteje povezana z reaktivacijo herpesvirusov pri bolnikih z IM, in predvidena profilaksa oziroma predbolezensko zdravljenje (15–21). Bolniki po PKMC prejemaajo zaščito pred reaktivacijo HSV, VZV in CMV po standardnih protokolih glede na vrsto PKMC in pridružene zaplete (24). Profilakso HSV priporočajo tudi pri tistih bolnikih, ki prejemaajo T-celično deplecijsko ali močno T-celično supresivno terapijo in imajo veliko tveganje za nevtropenijo ali mukozitis. Za zaščito svetujejo aciklovir 400 mg/12 ur ali valaciclovir 250 do 500 mg/12 ur *per os* (18). Predbolezensko zdravljenje pri teh skupinah bolnikov ni indicirano. Zato rutinsko spremljanje viremije HSV s PCR ni potrebno. Potrebno pa je skrbno spremljanje možnih okužb tarčnih organov in takojšnje zdravljenje. Za zdravljenje uporabljamo aciklovir 10 mg/kg/8 ur i.v. (25).

Najboljša preventiva pasavca za odrasle, stare ≥ 19 let z IM, je cepljenje. Uporabljamo rekombinantno cepivo, ki je varno in učinkovito tudi za bolnike z IM. Priporočena sta dva odmerka v razmiku 1 do 2 mesecev; idealno je, da se cepljenje zaključi pred nastankom IM, lahko pa se daje tudi med imunosupresijo. Za cepljenje ni potrebno serološko testiranje imunosti proti VZV. Pri dovzetnih bolnikih z IM, ki so bili v stiku z bolnikom z noricami ali pasavcem na odkritih delih kože, je potrebna čimprejšnja zaščita s specifičnimi imunoglobulini proti VZV. Bolniki, ki so v zadnjih 3 tednih pred izpostavitvijo prejeli velik odmerek nespecifičnih imunoglobulinov (> 400 mg/kg), ne potrebujejo dodatne zaščite. Če specifični imunoglobulini niso na voljo, se lahko odločimo za kratkotrajno

Tabela 2: Profilaksa reaktivacije virusa hepatitisa B pri zdravljenju z najpogostejšimi imunosupresivi* (22, 23).

RAZRED/ZDRAVILO	PRIMERI	HBV TVEGANJE (HBSAG+)	HBV TVEGANJE (HBSAG-, ANTI-HBC+)	PRIPOROČILO
Anti-CD20	rituksimab, obinutuzumab itd.	Veliko	Veliko–zmerno	Profilaksa obvezna v obeh primerih
CAR-T zdravljenje	anti-CD19 ipd.	Veliko	Zmerno	Profilaksa (HBsAg+); ostali spremljanje
»Check point« zaviralci	PD-1/PD-L1, CTLA-4	Veliko	Majhno	Profilaksa (HBsAg+); ostali spremljanje
Zaviralci tirozin kinaze	ibrutinib, imatinib	Veliko	Zmerno	Profilaksa (HBsAg+); ostali spremljanje
Anti-IL-6	tocilizumab	Veliko	Zmerno	Profilaksa (HBsAg+); ostali spremljanje
Anti-IL-17/23	secukinumab, ustekinumab	Veliko–zmerno	Zmerno	Profilaksa (HBsAg+); ostali spremljanje
Integrinski zaviralci	vedolizumab	Veliko–zmerno	Zmerno	Profilaksa (HBsAg+); ostali spremljanje
Anti-T-celične terapije	abatacept, alemtuzumab	Zmerno	Zmerno	Profilaksa (HBsAg+); ostali spremljanje
JAK zaviralci	tofacitinib	Veliko	Zmerno	Profilaksa (HBsAg+); ostali spremljanje
Anti-TNF	infliximab	Veliko	Majhno	Profilaksa (HBsAg+); ostali spremljanje
Glukokortikoidi	prednizon	Veliko	Zmerno	Profilaksa pri velikih odmerkih
Antraciklini	doksorubicin	Veliko	Veliko	Profilaksa (HBsAg+)
TACE	—	Veliko	Veliko	Profilaksa (HBsAg+)
Zdravila z neposrednim učinkom proti HCV	sofosbuvir	Veliko	Majhno–zmerno	Profilaksa pri tveganjih
Zdravila ob PKMC ali PČO	kondicioniranje	Zelo veliko	Veliko–zmerno	Profilaksa (HBsAg+)

*To so splošna priporočila, potreben pa je individualen pristop, kjer upoštevamo specifične značilnosti posameznika, in če smo v dilemi, se raje odločimo za varnejši ukrep.

CAR-T – (angl. *Chimeric Antigen Receptor T-cell*); IL – interlevkin; JAK – Janusova kinaza; HCV – virus hepatitisa C; TACE – transarterijska kateterska embolizacija; PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic; PČO – presaditev čvrstih organov.

zaščito z aciklovirjem 800 mg *per os*, petkrat dnevno ali z valaciklovirjem 1 g / 8 ur *per os*, 5 do 7 dni. Z zaščito moramo pričeti v 7 do 10 dneh po izpostavitvi. Dolgotrajna rutinska profilaksa ni priporočena za te skupine bolnikov, razen za bolnike, pri katerih se pasavec zaradi zdravil pogosto ponavlja. Velja priporočilo, da rutinsko ne iščemo VZV viremije, ampak smo pozorni na okužbo tarčnih organov in takrat čim prej pričnemo z zdravljenjem (26). Tudi za CMV ni priporočil, ki bi svetovala rutinsko profilakso pri bolnikih z IM, ki niso po PKMC ali PČO. Svetujejo redno spremljanje CMV DNK-emije v plazmi bolnikov s hudo IM, predvsem s hudo T-celično zavoro (npr. anti CD52, muronomab, nekateri citostatiki). Večina priporočil priporoča enkrat tedensko spremljanje in uvedbo predbolezenskega zdravljenja, če je prisotna CMV replikacija (prag ni točno določen in temelji na individualni oceni tveganja, zelo pomembna je dinamika CMV DNK-emije),

da se izognemo tkivno-invazivni bolezni. Za zdravljenje uporabljamo ganciklovir 5 mg/kg telesne teže/12 ur i.v. ali valganciklovir 900 mg/12 *per os* pri normalnem delovanju ledvic (26, 27).

Za EBV ni uveljavljenih strategij profilakse ali predbolezenskega zdravljenja pri bolnikih z IM, razen za bolnike po PKMC (rutinsko) in PČO (pri izrazitih dejavnikih tveganja) ter za bolnike z nekaterimi krvnimi raki (nekateri aktivni raki z zelo »agresivno« kemoterapijo). Predvsem pri PKMC uporabljajo strategijo predbolezenskega zdravljenja s tedenskim spremljanjem EBV DNK-emije in se v primeru dinamike povečevanja virusnega bremena odločijo za predbolezensko uvedbo rituksimaba in s tem preprečitev razvoja posttransplantacijske limfoproliferativne bolezni (PTLD) oziroma z EBV povezanih rakavih bolezni (Burkittov limfom, Hodgkinov limfom, difuzni velikocelični B limfom, periferni T celični limfom, nosno žrelni karcinomi itd.). Pri razviti PTLD in pri določenih z EBV povezanih rakih pride tudi v poštev zdravljenje z rituksimabom, odločitve so individualne. Včasih je potrebno še dodatno onkološko zdravljenje. Protivirusna zdravila (aciklovir, ganciklovir) imajo pri EBV zelo omejen pomen. Na voljo imamo le *in vitro* rezultate glede protivirusne učinkovitosti, kontroliranih kliničnih raziskav ni. Teoretično pridejo v poštev samo v litični fazi bolezni, na primer pri encefalitisu in še redkeje pri pnevmonitisu, ko gre za neposredni citopatski učinek virusa, učinkovitost je vprašljiva. V latentni fazi se virusna DNK sploh ne replicira, ker virus ne izraža timidin kinaze in DNK polimeraze. EBV je prisoten v jedru gostiteljeve celice v obliki episoma in se začne v pogojih T-celične imunosupresije pasivno replicirati skupaj z gostiteljsko celico (izkorišča gostiteljevo celično DNK-polimerazo) in tako pride do proliferacije limfocitov B z možno posledično PTLD itd. Tarče za protivirusna zdravila ni, sploh pa se ne morejo aktivirati (fosforilirati), ker ni timidin kinaze. Poleg že omenjenega rituksimaba in v določenih primerih ostalega onkološkega zdravljenja je zelo pomemben ukrep zmanjšanje ali celo prehodna ukinitvev imunosupresivne terapije (28).

Rutinska profilaksa in predbolezensko zdravljenje okužbe s HHV6 pri bolnikih z IM, ki niso po PKMC, ni priporočena. Ne obstajajo priporočila ali smernice, ki bi podpirale profilaktično ali predbolezensko protivirusno zdravljenje, predvsem zato, ker je večina reaktivacij HHV6 asimptomatskih, klinično pomembna bolezen pa je zunaj transplantacijskih in hematoloških okvirov redka. HHV6 DNK lahko s PCR dokažemo v možganski tekočini ali v krvi, vendar moramo najdbe vedno previdno interpretirati zaradi možnosti kromosomske integracije HHV6 (ciHHV6). Najzanesljivejši način za razlikovanje aktivne s HHV6 od ciHHV6 pri bolnikih z IM je interpretacija rezultatov kvantitativnega PCR v ustreznem kliničnem kontekstu. Značilno za ciHHV6 so vztrajno visoke koncentracije DNK HHV6 (pogosto $> 10^6$ kopij/mL) v polni krvi ali plazmi v več zaporednih vzorcih, ne glede na prisotnost simptomov. Zgolj dokaz DNK HHV6 ne potrjuje aktivne okužbe in lahko vodi v napačno diagnozo, če ni izključen ciHHV6. Ob sumu na ciHHV6 so potrditvene strategije ponovitev kvantitativnega PCR v krvi in drugih vzorcih ter, kadar je na voljo, testiranje lasnih mešičkov ali izrezkov nohtov na DNK HHV6, saj pozitiven izvid izključuje akutno okužbo. Aktivna okužba je običajno povezana z manjšim in nihajočim virusnim bremenom, klinično bolezen pa podpirajo ustrezni simptomi in dokaz virusne replikacije v prizadetih tkivih (npr. v možganski tekočini pri encefalitisu). Ob izključitvi drugih vzrokov in negativnem izvidu na ciHHV6 se odlčimo za zdravljenje. Za zdravljenje najpogosteje uporabljamo ganciklovir, foscarnet ali cidofovir (29, 30).

Tabela 3: Reaktivacija herpes virusov glede na vrsto imunosupresije, profilaksa in predbolezensko zdravljenje (15–21).

RAZRED ZDRAVILA	PRIMERI	MOŽNA REAKTIVACIJA	JAKOST DOKAZOV	OPOMBE
Anti-CD20 (anti-B celice)	rituksimab, obinutuzumab, ofatumumab	HSV, VZV, CMV	Močno	Možne hude okužbe s HSV, VZV in CMV okužbe zaradi deplecije B-celic
Monoklonska protitelesa proti celicam-T	muromonab	CMV, HHV6	Močno	Huda T-celična limfopenija
Anti-timocitni globulini (ATG)	timoglobulin, Atgam	CMV, EBV, HSV, HHV6	Močno	↓ št. cirkulirajočih limfocitov; sprememba delovanja celic T pri protitelesni in celični imunosti
Proteasomski zaviralci	bortezumib	VZV	Močno	Obvezna VZV profilaksa
CAR-T		HSV/VZV CMV, EBV,	Močno	Profilaksa za HSV/VZV, tedensko spremljanje CMV
JAK zaviralci	ruksolitinib, tofacitinib, baricitinib	VZV ± HSV, CMV, EBV	Močno	6–8 % pasavec zaradi slabšega interferonskega odziva; rekombinatno cepivo proti VZV pred zdravljenjem PTLD pri PČO (ledvice)
S1P modulator	fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod	VZV, HSV, EBV	Močno	Pogoste reaktivacije VZV; izrazita T-celična limfopenija; profilaksa pri ponovitvah in kombinirani terapiji; rekombinatno cepivo proti VZV pred zdravljenjem
Anti-CD52	alemtuzumab	CMV ± HSV/VZV, HHV6	Močno	Zelo pogoste CMV reaktivacije zaradi globoke T-celične deplecije
CTLA-4 Ig	abatacept, belatacept	VZV	Srednje	
Zaviralci TNF	infliksimab, adalimumab, golimumab, etanercept, certolizumab	VZV, HSV, CMV	Močno za VZV	60 % povečano tveganje za pasavec
Zaviralec IL-6 inhibitor	tocilizumab	VZV	Srednje	Profilaksa samo po PKMC ali PČO
Zaviralec IL-4/13 inhibitor	dupilumab	HSV (oralni) ± VZV	Srednje	Redki primeri VZV meningitisa/HSV uveitisa
Zaviralci BCR-ABL tirozin kinaze	imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	CMV	Srednje	Zmanjšana CMV-specifična T celična imunost
Glukokortikoidi (veliki odmerki)	prednizon, metilprednizolon	CMV, VZV, HSV, HHV6	Srednje–močno	Pri >0,9 mg/kg/d prednizona: CMV reaktivacija ~33 %.

HSV – virus herpesa simpleksa; VZV – virus varičele-zostra; CMV – virus citomegalije, EBV – virus Epstein-Barr; CAR-T - (angl. *Chimeric Antigen Receptor T-cell*); PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic; PČO – presaditev čvrstih organov; CTLA-4 Ig – imunoglobulini proti citotoksičnemu T-limfocitnemu antigenu 4; JAK – Janusova kinaza; PCR – verižna reakcija s polimerazo; PTLD – posttransplantacijska limfoproliferativna motnja.

Tudi za preprečevanje reaktivacije in s tem povezanih okužb z adenovirusi, virusoma BK in JC nimamo možnosti profilakse ali predbolezenskega zdravljenja, zato rutinsko spremljanje prisotnosti virusov s pomočjo PCR nima mesta v vsakodnevni praksi. Prav tako nimamo specifičnih zdravil. V primeru reaktivacije v poštevh pride samo zmanjšanje imunosupresije, če je to izvedljivo. Zato je pomembna ocena tveganja pri uvedbi določenih učinkovin, kot so natalizumab, rituksimab, alemtuzumab itd., ko se virus JC lahko reaktivira in povzroči PML, zato je treba opraviti pri bolniku serološki status (anti JCV protitelesa, JCV indeks) in včasih temeljni MRI možganov in se nato odločiti, ali je zdravljenje s temi učinkovinami zadosti varno (8, 9).

Za bolnike z IM, ki so bili v stiku z gripo, svetujemo zaščito z oseltamivirjem 75 mg/24 ur *per os* 10 dni od zadnje izpostavitve. Tudi pri kritično bolnih z IM lahko pride do okužbe z virusom influence, takrat je potrebno čim prej pričeti z zdravljenjem. Za zdravljenje uporabljamo oseltamivir v odmerku 75 mg/12 *per os*, 10 dni. Trajanje zdravljenja pri kritično bolnih je do 10 dni, včasih tudi dlje. Sezonsko cepljenje z inaktiviranim tetravalentnim cepivom je temelj zaščite. Pri bolnikih, pri katerih pričujemo z uvajanjem imunosupresivnih zdravil ali s terapijo rakavih bolezni, je smiselno cepljenje pred začetkom zdravljenja, kadar je to mogoče (31).

Za RSV pri kritično bolnih z IM nimamo možnosti profilakse z zdravili ali predbolezenskega zdravljenja. Imamo pa možnost cepljenja. EMA je odobrila cepivi za odrasle, starejše od 60 let (32, 33). Cepivi sta še posebej priporočljivi za bolnike z IM in temeljnimi boleznimi, trenutno cepiva in stroškov cepljenja v Sloveniji ne krije ZZZS. Potrebno je vsakoletno, sezonsko cepljenje. V primerjavi z imunsko zdravimi je učinkovitost cepljenja pri bolnikih z IM nekoliko slabša in znaša po podatkih iz literature med 30 in 73 %, v tej skupini je tudi trajanje zaščite krajše (34).

Pri covid-19 v »dobi omikrona« nimamo več možnosti zaščite oseb z IM z monoklonskimi protitelesi. Zato ostaja temelj zaščite pred hudo obliko in hospitalizacijo cepljenje. Cepimo z enim odmerkom mRНК ali rekombinantnega cepiva (35). V primeru klinične bolezni lahko v obdobju prvih 5 dni pri bolnikih za zdravljenje uporabimo nirmatrelvir/ritonavir (če ni kontraindikacij zaradi součinkovanja z drugimi zdravili, ki jih bolnik prejema), sicer pa remdesivir (v obdobju 7 dni po začetku bolezni) (36).

ZAKLJUČEK

Virusne okužbe pri kritično bolnih z IM predstavljajo pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti. Možnosti profilakse in predbolezenskega zdravljenja so omejene, saj obstajajo za večino virusov priporočila samo za bolnike z rakavimi hematološkimi boleznimi in bolnike po PKMC oziroma PČO. Pomembno je, da pri bolnikih, ki se zdravijo v EIZ, pred uvedbo imunosupresije ocenimo, kakšna stopnja IM bo nastala in na osnovi tega predvidimo možno profilaktično ali predbolezensko zdravljenje. Pomembno je, da skrbno iščemo simptome in znake prizadetosti tarčnih organov zaradi virusne reaktivacije in čim prej pričnemo z ustreznim zdravljenjem. Rutinsko iskanje virusne reaktivacije v krvi in drugih telesnih tekočinah s PCR ni smiselno, saj ne moremo z zanesljivostjo ločiti med asimptomatsko reaktivacijo in boleznijo. Ne smemo pozabiti, da lahko tudi pri bolnikih v EIZ, ki so izven faze kritične bolezni in bodo potrebovali imunosupresivno zdravljenje, opravimo nekatera cepljenja.

Literatura

1. Martin-Loeches I, David S, Pène F, Kreitmann L, Russel L, Puxty K, Silva JS, Mata AV, et al. Advocating for the recognition of underlying immunosuppression in critical illness. *EClinicalMedicine*. 2025; 85: 103300.
2. Korem M, Orenbuch-Harroch E, Cohen MJ, Oiknine-Djian E, Livneh A, Caplan O, et al. Risk factors associated with cytomegalovirus reactivation and disease in critically-ill COVID-19 and non-COVID-19 patients, concomitantly admitted to intensive care. *Sci Rep*. 2025; 15(1): 41840.
3. Martin-Loeches I, David S, Pène F, Kreitmann L, Russel L, Puxty K, et al. Advocating for the recognition of underlying immunosuppression in critical illness. *EClinicalMedicine*. 2025; 85: 103300.
4. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989; 11(6): 954–63.
5. Ong DSY, Bonten MJM, Spitoni C, Verduyn Lunel FM, Frencken JF, Horn J, et al; Molecular Diagnosis and Risk Stratification of Sepsis Consortium. Epidemiology of Multiple Herpes Viremia in Previously Immunocompetent Patients With Septic Shock. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(9): 1204–10.
6. Dotto-Maurel A, Arzul I, Morga B, Chevignon G. Herpesviruses: overview of systematics, genomic complexity and life cycle. *Viro J*. 2025; 22(1):155.
7. Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. *Lancet*. 2023; 401(10381): 1039–52.
8. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: a review. *J Infect*. 2014; 68 Suppl 1:S2–8.
9. Kajon AE. Adenovirus infections: new insights for the clinical laboratory. *J Clin Microbiol*. 2024; 62(9): e0083622.
10. Collins JP, Campbell AP, Openo K, Farley MM, Cummings CN, Hill M, et al. Outcomes of Immunocompromised Adults Hospitalized With Laboratory-confirmed Influenza in the United States, 2011–2015. *Clin Infect Dis*. 2020 M; 70(10):2121–30.
11. Ison MG. Respiratory viral infections in the immunocompromised. *Curr Opin Pulm Med*. 2022; 28(3):205–10.
12. Foster MA, Lunn MP, Carr AS. First-line immunosuppression in neuromuscular diseases. *Pract Neurol*. 2023; 23(4): 327–38.
13. Zebian G, Kreitmann L, Houard M, Piantoni A, Piga G, Ruffier des Aimes S, et al. Immunosuppression at ICU admission is not associated with a higher incidence of ICU-acquired bacterial bloodstream infections: the COCONUT study. *Ann Intensive Care*. 2024; 14(1): 83.
14. What is the medical term for preemptive treatment?: Prophylaxis Explained. Dosegljivo na: Prophylaxis: What is the medical term for preemptive treatment? Dostopano na: 14. 1. 2026.
15. Dadwal SS, Papanicolaou GA, Boeckh M. How I prevent viral reactivation in high-risk patients. *Blood*. 2023; 141(17): 2062–74.
16. Stanford Health Care. Heme/Onc Antimicrobial Prophylaxis Guidance. 2024. Dostopno na: <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/clinicalpathways/SHC-Heme-Onc-Antimicrobial-Prophylaxis.pdf>. Dostopano: 14. 1. 2026.
17. Baden LR, Swaminathan S, Almyroudis NG, Angarone M, Baluch A, Barros N, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024; 22(9): 617–44.
18. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36(30): 3043–54.
19. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82(6): 742–53.
20. Ljungman P, Alain S, Chemaly RF, Einsele H, Galaverna F, Hirsch HH, et al. Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia for the management of cytomegalovirus in patients after allogeneic haematopoietic cell transplantation and other T-cell-engaging therapies. *Lancet Infect Dis*. 2025; 25(8): e451–62.
21. Ho DY, Enriquez K, Multani A. Herpesvirus Infections Potentiated by Biologics. *Infect Dis Clin North Am*. 2020; 34(2): 311–39.
22. Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, Huang DQ, Wilder J, Piscoya A, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation in At-Risk Individuals. *Gastroenterology*. 2025; 168(2): 267–84.
23. Yilmaz Nakir İ, et al. Real-World Effectiveness of Antiviral Prophylaxis for Preventing HBV Reactivation in Patients Undergoing Immunosuppressive Therapy. *Viruses*. 2025; 17(11): 1436.
24. Guidelines for prevention and treatment of cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), and varicella zoster virus (VZV) in adult hematopoietic cell transplant (HCT) recipients for hematological indications. Dosegljivo na: HCT CMV HSV VZV Protocol DUH P&T Approved 8.1.24.pdf. Dostopano: 16. 1. 2026.
25. Tayyar R, Ho D. Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients. *Viruses*. 2023; 15(2): 439.
26. Calabrese C, Kirchner E, Fernandez J, Calabrese LH. Preventing herpes zoster in immunocompromised patients: Current concepts. *Cleve Clin J Med*. 2024; 91(7): 437–45.
27. Ong DSY, Chong GM, Chemaly RF, Cremer OL. Comparative clinical manifestations and immune effects of cytomegalovirus infections following distinct types of immunosuppression. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28(10): 1335–44.
28. Pociupany M, Snoeck R, Dierickx D, Andrei G. Treatment of Epstein-Barr Virus infection in immunocompromised patients. *Biochem Pharmacol*. 2024; 225: 116270.

-
29. Kampouri E, Handley G, Hill JA. Human Herpes Virus-6 (HHV6) Reactivation after Hematopoietic Cell Transplant and Chimeric Antigen Receptor (CAR)- T Cell Therapy: A Shifting Landscape. *Viruses*. 2024; 16(4): 498.
 30. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(2):313–35.
 31. Matsui T, Ogimi C. Risk factors for severity in seasonal respiratory viral infections and how they guide management in hematopoietic cell transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2023; 36(6):529–36.
 32. European Medicines Agency (EMA). Arexvy (RSV vaccine) assessment report. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy> Datum dostopa: 12. 11. 2025.
 33. European Medicines Agency (EMA). Abrysvo (RSV vaccine) assessment report. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo> Datum dostopa: 12. 11. 2025.
 34. Payne AB, Watts JA, Mitchell PK, Dascomb K, Irving SA, Klein NP, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine effectiveness against RSV-associated hospitalisations and emergency department encounters among adults aged 60 years and older in the USA, October, 2023, to March, 2024: a test-negative design analysis. *Lancet*. 2024; 404(10462):1547–59.
 35. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, Sayegh R, Stanek JR, Auletta JJ. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *J Infect*. 2021; 82(3):329–38.
 36. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). COVID-19 vaccination guidelines for HCT recipients: 2024 update. Dosegljivo na: <https://www.ebmt.org/ebmt/recommendations/covid-19>. Dostopano: 12. 11. 2025.

IMUNOMODULATORNO ZDRAVLJENJE VIRUSNIH OKUŽB V EIZ

IMMUNOMODULATORY THERAPIES OF VIRAL INFECTION IN ICU

Nejc Šoštarič

E-naslov: nejc.sostaric@kclj.si

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

Ključne besede: virusne okužbe, citokinska nevihta, disregulacija imunskega odziva, imunomodulacija, kritično bolni

Key words: viral infections, cytokine storm, dysregulated inflammation, immunomodulation, critically ill

IZVLEČEK

Virusne okužbe so pomemben dejavnik pri nastajanju hudih bolezni, ki zahtevajo zdravljenje na oddelkih za intenzivno zdravljenje. Njihova patogeneza obsega neposredno poškodbo tkiv ter imunske disregulacije, vključno z razvojem citokinske nevihte, ki lahko privede do večorganske odpovedi in posledično velike smrtnosti; primer tega je huda oblika covid-19. Imunski odziv vključuje celično posredovane mehanizme, citokine, interferone in citotoksične celice, ki so ključne za obvladovanje virusnih okužb. Vendar pri nekaterih bolnikih imunski odziv lahko napreduje v disregulirano, prekomerno vnetje. Z napredkom molekularne diagnostike se je znatno izboljšala možnost dokazovanja različnih virusov, respiratorni virusi pa ostajajo najpogostejši virusi, ki jih dokažemo pri kritično bolnih. Imunomodulatorno zdravljenje, kot so glukokortikoidi in zaviralci interleukina-6 pri zdravljenju covid-19, je pokazalo potencial za izboljšanje kliničnih izidov, vendar prinaša tudi tveganje za oportunistične okužbe. V raziskavah so tudi druga imunomodulatorna zdravila, kot so zaviralci janus kinaz in specifičnih citokinov. Ključno je individualno prilagajanje terapije in optimalen čas uvedbe zdravil, potrebne pa so tudi nadaljnje raziskave za izboljšanje varne in učinkovite uporabe imunomodulacijskih pristopov pri hudo potekajočih virusnih okužbah.

Abstract

Viral infections represent a significant cause of severe illness requiring admission to intensive care units. Their pathogenesis involves direct tissue damage and immune dysregulation, including cytokine storm development, which can lead to multiple organ failure; severe COVID-19 is a notable example. Cell-mediated immunity, cytokines, interferons, and cytotoxic cells are central to the immune response against viral infection, although some patients may experience dysregulated excessive inflammation. Respiratory viruses

are the most common pathogens encountered in intensive care settings, and advances in molecular diagnostics have greatly improved detection capabilities. Immunomodulatory therapies, such as corticosteroids and IL-6 inhibitors in the context of covid-19, have demonstrated the potential to improve patient outcomes but also carry a risk of opportunistic infections. Other immunomodulatory agents, including janus kinase inhibitors, are currently under investigation. Individualized treatment approaches and optimal timing are essential, and ongoing research is necessary to refine the safe and effective use of immunomodulation for severe viral infections.

UVOD

Ob akutni virusni okužbi le-ta vstopi v celico gostitelja, kjer lahko preživi in se pomnožuje. Znotrajcelično bivanje deloma prepreči imunskemu sistemu, da bi neposredno zaznal virus in ga izločil iz telesa. Celice imajo številne mehanizme za sporočanje imunskemu sistemu, da so okužene z virusom in z njimi sprožijo procese za odstranitev virusa iz telesa. Najpogostejši mehanizmi so: proteini glavnega histokompatibilnostnega kompleksa I. razreda (angl. *major histocompatibility complex*, MHC), ki so transportni mehanizem v »predstavitvenih celicah« (angl. *antigen presenting cells*, APC), da pripeljejo virusne beljakovine na površino APC in jih predstavijo citotoksičnim celicam T; spreminjanje števila ali oblike MHC beljakovin, ki jih zaznajo naravne celice ubijalke (celice NK); izločanje interferonov, ki preprečujejo delitev virusa in spodbujajo izločanje vnetnih citokinov preko MHC beljakovin I. razreda na celični površini. Še pred vstopom v celico lahko protitelesa prepoznajo tuje beljakovine na virusih, ki jih nato lahko nevtralizirajo in tako preprečijo vstop v gostiteljevo celico. Aglutinacija virusnih delcev, aktivacija sistema komplemента in spodbujanje fagocitov pa uničijo virus pred vstopom v celico. V večini primerov virusne okužbe se imunski odzivi prepletajo, aktivnost odziva pa je odvisna od mesta vstopa virusa, načina pomnoževanja in širjenja po telesu. Imunski sistem nadzoruje svoje delovanje preko pro- in protivnetnih signalnih beljakovin, ki v veliki večini primerov pripeljejo do ozdravitve ali vsaj zamejitve virusne okužbe (1). Prekomeren imunski odziv na virusno okužbo lahko sproži neravnovesje med signalnimi beljakovinami v prid provnetnih, kar pripelje do prekomernega vnetnega odziva, imenovanega »citokinska nevihta« (ang. *cytokine storm*). Prekomerni vnetni odziv pripelje do poškodbe različnih gostiteljevih tkiv, kar je bilo najboljše opisano med pandemijo covid-19. Prekomeren imunski odziv na prisotnost SARS-CoV-2 v pljučih gostitelja je privedel do poškodbe pljuč in v najhujših primerih do sindroma akutne dihalne stiske (ang. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS). V primeru prizadetosti različnih tkiv z znaki izvenpljučne simptomatike govorimo v primeru SARS-CoV-2 okužbe o večsistemskem vnetnem sindromu (ang. *multisystem inflammatory syndrome* – MIS), ki se lahko pojavi pri vseh starostnih skupinah; odraslih (angl. *adults* – MIS-A), otrocih (angl. *children* – MIS-C) in novorojencih (angl. *neonatal* – MIS-N) (2, 3).

VIRUSNE OKUŽBE IN NJIHOVI ZAPLETI V EIZ

Virusne okužbe predstavljajo pomemben del dela na intenzivnih oddelkih (tudi pred pandemijo covid-19) predvsem zaradi sodobnih molekularnih diagnostičnih metod, s katerimi lažje in uspešneje dokazujemo prisotnost virusov v različnih telesnih tekoči-

nah ter vrednotimo njihovo koncentracijo, kar odpira nove izzive pri interpretaciji in obravnavi mikrobioloških preiskav. Zaradi nenehnega pojava novih virusov in klinično pomembnih mutacij poznanih virusov bodo specialisti intenzivne medicine še naprej soočeni z novimi izzivi, ki jih predstavljajo virusne bolezni (4,5).

- 1) Respiratorni virusi so pogosti pri bolnikih s hudo pljučnico in lahko predstavljajo od 30 % do 60 % primerov pri tistih, sprejetih na EIZ. Najpogostejša povzročitelja hudih virusnih okužb pljuč sta virusa influence tip A in B in koronavirusi (tako sezonske kot pandemske oblike, kot sta ARS-CoV in SARS-CoV-2). Bolnike z imunsko motnjo in otroke pogosteje ogrožajo še humani metapneumovirus, virusi parainfluence, respiratorni sincicijski virus (RSV), adenovirusi itd. Poleg respiratornih težav ter poslabšanja temeljnih bolezni (npr. poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni [KOPB], astme in srčnega popuščanja) lahko omenjeni virusi povzročajo tudi izvenpljučne zaplete, kot so miokarditis, encefalitis in rabdomioliza (4, 5).
- 2) Virusi, ki se prenašajo preko krvi: humani virus imunske pomanjkljivosti (*ang. human immunodeficiency virus – HIV*) in virusi hepatitisov so sami po sebi redek vzrok za obravnavo bolnikov v EIZ. V sklopu napredovale okužbe s HIV, v obdobju sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti (*ang. acquired immune deficiency syndrome – aids*) ima bolnik lahko zelo nevarne oportunistične okužbe in določene rakave bolezni, ki lahko povzročijo odpoved različnih organov in potrebo po zdravljenju v EIZ. V redkih primerih pride pri okužbi z virusi hepatitisov do akutne jetrne odpovedi; pogosteje pride do dekompenzacije kronične jetrne okvare, kar lahko ogrozi življenje bolnikov (4, 5).
- 3) Enterični virusi: norovirus, rotavirus, hepatitis A/E in enterovirusi povzročajo okužbe prebavil, ki se kažejo z bruhanjem in drisko, ki lahko privedeta do hude izsušitve in potrebe po zdravljenju v EIZ. Med enterične viruse spada tudi poliovirus, ki povzroča otroško paralizo (poliomielitis), pri kateri se lahko pojavi flakidna paraliza, ki zahteva dihalno podporo. Podobno sliko lahko v redkih primer povzročajo tudi določeni sevi enterovirusov (4, 5).
- 4) Akutne primarne okužbe s herpesvirusi in njihove reaktivacije: herpesvirusi lahko pri ljudeh povzročajo primarne okužbe, po primarni okužbi pa obstajajo v telesu v latentni obliki in se lahko reaktivirajo pri kritično bolnih ali bolnikih z IM. HSV-1 virus v redkih primerih povzroča življenje ogrožajočo primarno okužbo, ki se lahko kaže kot večorganska odpoved, podobna septičnemu šoku. Načeloma pa večino okužb s HSV pri kritično bolnih predstavlja virusni meningoencefalitis. Pogosto dokažemo prisotnost virusa HSV-1 tudi v dihalnih izločkih mehansko predihovanih bolnikov, ki pa vedno ne pomenijo okužbe, zato si v takih primerih pomagamo s kvantifikacijo koncentracije virusa v kužnini. Virus citomegalije (CMV) se pri kritično bolnih lahko reaktivira, redko pa je samostojni povzročitelj pljučnice, razen pri bolnikih z določenimi IM, predvsem pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic. Virus Epstein-Barr pri primarni okužbi lahko povzroči infekcijsko mononukleozo (najpogostejše gre za brezsimptomno okužbo), pri osebah z IM pa se lahko reaktivira in povzroča limfoproliferativno motnjo, včasih pa tudi rakave bolezni (onkogeni virus) (4, 5).
- 5) Redki in novi virusi: omeniti je treba še viruse, ki povzročajo hemoragične vročice, za katere so značilne vročina, disfunkcija žilnega endotelija, koagulopatije itd.

- 6) Post-virusni sindromi: V nekaterih primerih virusne okužbe sprožijo avtoimunske reakcije ali sekundarne imunske motnje, kot so hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH), sindrom aktivacije makrofagov (ang. *macrophage activating syndrome* – MAS) ali Guillain–Barré sindrom itd. (6, 7).

MOŽNOSTI IMUNOMODULATORNEGA ZDRAVLJENJA VIRUSNIH OKUŽB IN NJIHOVIH ZAPLETOV

Največ izkušenj in podatkov o adjuvantnem zdravljenju izhaja iz obravnave virusnih okužb v EIZ, ki so posledica respiratornih okužb z virusom influence A (predvsem H1N1) ali SARS-CoV-2 in imunskih zapletov raznovrstnih virusnih okužb, ki se večinoma pojavljajo pri gostitelju z IM. Znano je, da poteka covid-19 v dveh fazah, viremični in imunski, kar predstavlja več možnih načinov učinkovanja zdravil na potek bolezni. Prav tako je tudi pri gripi A opisan nastanek citokinske nevihte. Pri obeh okužbah, kot tudi pri MAS, opažamo progresivno hipercitokinemijo s povečano koncentracijo interlevkinov IL-1, IL-1 β in IL-6, tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF), provnetnih kemokinov, povečano aktivacijo makrofagov in povečano koncentracijo jedrskega faktorja kapa beta (ang. *nuclear factor kappa beta* – NF κ B). Aktivacija inflamomov in sproščanje poškodbeno povezanih molekulskih vzorcev (ang. *damage associated molecular patterns* – DAMPs) sta prav tako opisana pri vseh treh entitetah prekomerne aktivacije imunskega sistema. Koncentracija interferona- γ je pri omenjenih kliničnih sindromih različna, koncentracija in funkcija limfocitov CD4+, CD8+ in celic NK sta prav tako heterogeni – povišani pri MAS, najverjetneje povišani pri gripi A (H1N1), pri covid-19 pa pomembno zmanjšani. Glede na omenjen patofiziološki in biokemični profil imunskih odzivov je razvidno, da bodo imunomodulacijski pristopi v določenih primerih podobni (7 – 9).

Sistemske glukokortikoidi

Glukokortikoidi so že več desetletij temeljna skupina zdravil za poskus moduliranja imunskega odziva pri vnetjih različnih etiologij. Delujejo praktično na vse podtipse imunskih celic, vplivajo na migracijo v prizadeta tkiva in prehod levkocitov iz kostnega mozga v kri. Zmanjšajo prepisovanje genov in izločanje IL-1, IL-2, IL-6 in TNF, zmanjšajo prepisovanje NF κ B, povečajo pa nastajanje protivnetnega IL-10. Vplivajo tudi na funkcijo endotelija preko zmanjšanja izločanja kisikovih reaktivnih spojin (ang. *reactive oxygen species* – ROS) iz levkocitov.

Veliki odmerki sistemskih glukokortikoidov (> 150 mg prednizolona dnevno oziroma > 120 mg metilprednisolona dnevno) so povezani z večjo smrtnostjo in več zapleti (več sekundarnih okužb, večja 30- in 60-dnevna smrtnost, daljše izločanje virusa) pri kritično bolnih z gripo A. Uporaba majhnih do srednjih odmerkov (25–120 mg/dan metilprednizolona ali njegovega ekvivalenta) pri bolnikih s hudo hipoksemijo (PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg) pa je bila v nekaterih študijah povezana z zmanjšano smrtnostjo, kar pa ni povsem potrjeno in ostaja predmet nadaljnjih študij. Svetovna zdravstvena organizacija odsvetuje rutinsko uporabo glukokortikoidov pri gripi s hudim potekom, razen pri izbranih primerih, pri katerih se sočasno razvije refraktarni septični šok, takrat se uporablja hidrokortizon 200 mg/dnevno (10 – 12).

V nasprotju z gripo je pri okužbi s SARS-CoV-2 zdravljenje z glukokortikoidi del mednarodnih in tudi slovenskih smernic. V več različnih raziskavah so dokazali, da imajo bolniki

s covid-19, ki potrebujejo dodatek kisika in so prejeli 6 mg deksametazona dnevno 10 dni, manjšo smrtnost in manjšo potrebo oz. krajši čas mehanskega predihovanja (9, 12, 13).

Pasivna imunoterapija

Uporaba prebolevniške plazme ali intravenskih imunoglobulinov (IVIG) od zdravih darovalcev kot dodatek oseltamivirju pri zdravljenju gripe A ali B ni pokazala jasne koristi pri izboljšanju izida bolnikov s hudim potekom bolezni. Tudi uporaba hiperimunih IVIG se ni izkazala boljša kot placebo, z nakazanim trendom na nekoliko boljši izid pri bolnikih z gripo B (13–15). Pri zdravljenju kritično bolnih z okužbo s SARS-CoV-2 se hiperimuna plazma ali uporaba IVIG ni izkazala kot učinkovita (9, 14, 15).

Makrolidi in druga protimikrobna zdravila

Uporaba makrolidov (npr. azitromicina, klaritromicina ipd.) ni dosledno izboljšala izidov bolezni pri bolnikih z gripo A, čeprav so nekateri rezultati pokazali hitrejšo zmanjšanje določenih vnetnih kazalcev. Antiparazitik nitazoksanid je pri hudem poteku okužbe z gripo A pokazal dobro *in vitro* virostatično učinkovanje, ampak podobno kot antiparazitik ivermektin pri covid-19 prav tako ni pokazal jasne klinične koristi (9, 12).

Zaviralci interlevkina-6 (IL-6)

Protitelesa proti receptorju IL-6, kot je tocilizumab, so bila preizkušena kot ciljna terapija za zmanjševanje vnetnega citokinskega odziva. Rezultati kliničnih študij, ki so bile opravljene v času pandemije covid-19, so pokazali, da tocilizumab lahko zmanjša smrtnost in potrebo po mehanskem predihovanju, še posebej v kombinaciji s sistemskimi glukokortikoidi; najbolj učinkovit se je izkazal pri bolnikih, ki še niso potrebovali mehanskega predihovanja. Kot alternativa tocilizumabu je bil preizkušen še IL-6 zaviralec sarilumab, čeprav so dokazi o njegovem učinku nekoliko manj jasni, vendar se je v nekaterih študijah izkazal enakovreden tocilizumabu. V kasnejših študijah, opravljenih pri izključno kritično bolnih, so rezultati pokazali predvsem pomemben ugoden učinek v zgodnjem poteku bolezni (aplikacija zaviralca IL-6 v prvih 24 urah od začetka kritične bolezni), skrajšal se je čas mehanskega predihovanja in hemodinamske podpore, manjša je bila tudi znotrajbolnišnična smrtnost. Tudi pri tej skupini bolnikov je bil učinek IL-6 antagonistov boljši v kombinaciji s sistemskimi glukokortikoidi (9, 16).

Zaviralci Janus kinaze (JAK)

JAK sodelujejo pri posredovanju in ojačevanju zunajceličnih signalov vnetnih citokinov, med drugim IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 in IL-21. Ti citokini imajo pomembno vlogo v imunskem odzivu in zlasti pri okrepljenem vnetju, ki je značilno za hude oblike covid-19. Zaviralci JAK so bili v osnovi razviti kot zdravila za različne avtoimunske bolezni (npr. revmatoidni artritis), kasneje pa so bila nekatera od teh zdravil preskušena tudi pri hospitaliziranih bolnikih s covid-19. Trije predstavniki te skupine – baricitinib, ruxolitinib in tofacitinib – so bili ponovno namenjeni temu področju in ocenjeni v randomiziranih kliničnih študijah. Najbolj preučeno zdravilo je baricitinib. Pri dolgotrajni uporabi zaviralcev JAK so bili opisani pomembni zapleti terapije, kot so povečano tveganje srčno-žilnih

zapletov, tromboz, pojava malignomov in povečane smrtnosti, čemur pa se s skrajšanjem trajanja zdravljenja lahko izognemo.

Dokončane so bile tri dvojno slepe, s placebom kontrolirane randomizirane študije, ki so vse dosledno pokazale koristi zdravljenja z baricitinibom: v ACTT-2 so potrdili hitrejše klinično izboljšanje ter manjše tveganje za napredovanje do mehanskega predihovanja ali smrti. S COV-BARRIER so pokazali pomembno zmanjšanje 28-dnevne smrtnosti. V COV-BARRIER-2, ki je vključevala samo bolnike že na mehanskem predihovanju, so prav tako ugotovili pomembno zmanjšanje smrtnosti. Rezultati četrte velike odprte raziskave (ni bila slepa) RECOVERY, so potrdili zmanjšanje smrtnosti. Pomembna ugotovitev iz COV-BARRIER in RECOVERY je bila, da se učinki baricitiniba na preživetje niso spreminjali glede na sočasno uporabo glukokortikoidov — kar pomeni, da zdravilo prinaša korist tako z njimi kot brez njih. Presenetljivo je bilo tudi, da so bili neželeni učinki, vključno s sekundarnimi okužbami, pri baricitinibu manj pogosti kot pri placebu. V edini neposredni primerjalni randomizirani raziskavi, v kateri so baricitinib primerjali z deksametazonom, sta imeli obe terapiji podobno verjetnost preživetja brez mehanskega predihovanja ventilacije do 29. dne, baricitinib pa je bil povezan z bistveno manj resnimi ali življenje ogrožajočimi neželenimi učinki. Cochranova metaanaliza objavljenih podatkov uporabe zaviralcev JAK pri zdravljenju covid-19 je pokazala statistično pomembno zmanjšanje smrtnosti v primerjavi z običajno oskrbo ali placebom (9, 16, 17).

Vendar pa zaradi imunosupresije JAK zaviralci povečajo tveganje za reaktivacijo latentnih virusov in oportunistične okužbe s herpesvirusi (CMV, virus varičele-zostra), virusom hepatitisa B in virusom hepatitisa E. Čeprav je splošno tveganje hudih okužb majhno, je večje kot v splošni populaciji. Opisani so tudi posamezni hudi primeri, vključno z reaktivacijo hepatitisa B s fulminantnim hepatitisom. Iz tega lahko sklepamo, da imajo zaviralci JAK pomembne koristi pri obvladovanju prekomernega vnetja pri virusnih okužbah, hkrati pa omejitve zaradi povečanega tveganja reaktivacij virusov in s tem povezanih virusnih okužb (17).

Zaviralci TNF

Kot že omenjeno v prejšnjih poglavjih članka, hude virusne okužbe potekajo kot nekašen »virusni septični šok«. Tako pri hudih virusnih okužbah (npr. huda gripa A, kritični covid-19 ipd.) kot pri sepsi je dokazana povečana koncentracija TNF, ki je eden glavni provnetnih citokinov. Kljub logičnemu teoretičnemu pristopu, ki bi potrdil smiselno zaviranja delovanja TNF v hiperimunih stanji, dosedanje študije, opravljene pri bolnikih s sepsa in septičnim šokom ter s covid-19, niso pokazale jasnih pozitivnih učinkov na izboljšanje kliničnega stanja ali zmanjšanja smrtnosti pri teh bolnikih. V živalskih modelih najboljše rezultate kaže kombinacija protivirusne in protivnetne terapije (18, 19)

Zaviralci IL-1

Prav tako kot IL-6 in TNF je IL-1 pomemben provnetni mediator. Glede na opisane patofiziološke mehanizme so bili zaviralci IL-1 preizkušani tudi kot blažilci imunskega odziva pri okužbi s SARS-CoV-2. Največ raziskav je bilo opravljenih z zdravilom anakinra. V nobeni študiji niso pokazali boljših izidov v primerjavi s standardnim zdravljenjem. Pri

bolnikov z blago obliko covid-19 ni bilo dokazanega izboljšanja izida bolezni, pri hudi obliki covid-19 pa anakinra ni zmanjšala potrebe po mehanskem predihovanju (20, 21).

Druge potencialne učinkovine

Protitelesa proti C5a delu komplementa so se izkazala kot obetajoča pri zdravljenju covid-19, a je njihova vloga pri zdravljenju gripe A še neznan. Statini so bili kot možni imunomodulatorji opisani že pri sepsi in septičnem šoku ter pri ARDS. Nadaljevanje kronične terapije s statini pri bolnikih z gripo je kazalo na boljše preživetje teh bolnikov, ni pa zadostnih podatkov, da bi statine uvedli kot primarno terapijo za zmanjšanje umrljivosti pri gripi ali covid-19 (9, 22).

ZAKLJUČEK

Virusne okužbe, kot so gripa A (predvsem H1N1), covid-19 ali primarna okužba s HSV-1, lahko pri bolnikih sprožijo citokinsko nevihto in neugodno razmerje med protivnetnimi in provnetnimi citokini, ki pripelje do poteka bolezni, podobnega septičnemu šoku, in kritičnega stanja bolnika ter potrebe po zdravljenju na EIZ. Iz izkušenj pri hudih in kritičnih primerih covid-19 je vnetje ključni dejavnik, ki vodi do zapletov, zato predstavlja usmerjena imunomodulacija najboljši terapevtski potencial. Glukokortikoidi in zaviralci IL-6 (predvsem tocilizumab) trenutno predstavljajo najbolj utemeljeno imunomodulatorno terapijo, ki je priporočljiva pri teh bolnikih, zlasti v kombinaciji s standardnim protivirusnim zdravljenjem. Drugi imunomodulatorni pristopi (anti TNF, anti IL-1 in hiperimuni IVIG) bi lahko v primeru boljšega razumevanja molekularnega poteka bolezni pri posameznem bolniku predstavljali potencialno terapevtsko opcijo, kar predstavlja temelj in prihodnost personalizirane medicine glede na specifičen fenotip bolnika. V prihodnosti bi z natančno izbranimi bolniki v ciljanih randomiziranih študijah mogoče dokazali učinkovitost specifičnih zaviralcev imunskega odziva in s tem prišli do novih terapevtskih možnosti.

Literatura

1. Mueller SN, Rouse BT. Immune responses to viruses. *Clinical Immunology*. 2008; 421–31.
2. Verma G, Dhawan M, Saied AA, Kaur G, Kumar R, Emran TB. Immunomodulatory approaches in managing lung inflammation in COVID-19: a double-edge sword. *Immun Inflamm Dis*. 2023; 11: e1020.
3. Zahornacky O, Porubčin Š, Rovnakova A, Jarcuska P. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with Recent Infection with COVID-19. *Diagnostics* (Basel). 2023; 13(5): 983.
4. Conway Morris A, Smielewska A. Viral infections in critical care: a narrative review. *Anaesthesia*. 2023; 78(5): 626–35.
5. Fragkou PC, Moschopoulos CD, Karofylakis E, Kelesidis T, Tsiodras S. Update in Viral Infections in the Intensive Care Unit. *Front Med* (Lausanne). 2021;8:575580. Published 2021 Feb 23. Papageorgiou D, Gogos C, Akinosoglou K. Macrophage Activation Syndrome in Viral Sepsis. *Viruses*. 2024;16(7):1004
6. Morris G, Bortolasci CC, Puri BK, et al. The cytokine storms of COVID-19, H1N1 influenza, CRS and MAS compared. Can one sized treatment fit all?. *Cytokine*. 2021;144:155593Gu Y, Zuo X, Zhang S, et al. The Mechanism behind Influenza Virus Cytokine Storm. *Viruses*. 2021;13(7):1362.
7. Andaluz-Ojeda D, Vidal-Cortes P, Aparisi Sanz Á, et al. Immunomodulatory therapy for the management of critically ill patients with COVID-19: A narrative review. *World J Crit Care Med*. 2022;11(4):269–297.
8. Kim SH, Hong SB, Yun SC, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1207–1214
9. Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1470–1482.
10. David S C Hui, Ken K P Chan, Host Immunomodulatory Interventions in Severe Influenza, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 232, Issue Supplement_3, 15 October 2025, Pages S262–S272
11. Pirracchio R, Venkatesh B, Legrand M. Low-Dose Corticosteroids for Critically Ill Adults With Severe Pulmonary Infections: A Review. *JAMA*. 2024;332(4):318–328.

-
12. Davey RT Jr, Fernández-Cruz E, Markowitz N, et al. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(11):951-963.
 13. Vandervan HA, Wentworth DN, Han WM, et al. Understanding the treatment benefit of hyperimmune anti-influenza intravenous immunoglobulin (Flu-IVIG) for severe human influenza. *JCI Insight.* 2023;8(14):e167464.
 14. Sweeney DA, Lobo SM, Póvoa P, Kalil AC. Choosing immunomodulating therapies for the treatment of COVID-19: recommendations based on placebo-controlled trial evidence. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(5):611-618.
 15. Eber C, Verrier ER. Hijacking JAKs: JAK inhibitors as potential antiviral molecules, a mini review. *Antiviral Res.* 2025;237:106153
 16. Jánosi Á, Bódy B, Nagy R, et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors decrease mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2025;29(1):232.
 17. Pandey P, Karupiah G. Targeting tumour necrosis factor to ameliorate viral pneumonia. *FEBS J.* 2022;289(4):883-900
 18. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):295-304.
 19. Fanlo P, Gracia-Tello BDC, Fonseca Aizpuru E, et al. Efficacy and Safety of Anakinra Plus Standard of Care for Patients With Severe COVID-19: A Randomized Phase 2/3 Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(4):e237243.
 20. Vahedian-Azimi A, Mannarino MR, Shojaie S, et al. The effect of statins on the prevalence and mortality of influenza virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2022;18(6):1513-1524

SEKUNDARNE BAKTERIJSKE IN GLIVNE OKUŽBE OB NAJPOGOSTEJŠIH VIRUSNIH OKUŽBAH DIHAL

SECONDARY BACTERIAL AND FUNGAL INFECTIONS TO VIRAL RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Matjaž Jereb^{1,2}

E-naslov: matjaz.jereb@kclj.si

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

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

Ključne besede: virusne okužbe dihal, bakterijske okužbe, glivne okužbe, zapleti

Key words: viral respiratory infections, bacterial infections, fungal infections, complications

IZVLEČEK

Sekundarne bakterijske ali glivne okužbe ob virusni okužbi dihal predstavljajo hud zaplet, ki lahko bolnika življenjsko ogroža. So pogost vzrok sprejema v bolnišnico in običajno jih spremlja višja smrtnost. Ogroženi so majhni otroci, starejše osebe in bolniki s temeljnimi boleznimi. Največ podatkov imamo o sekundarnih okužbah, ki spremljajo gripo in covid-19.

Abstract

Secondary bacterial or fungal infections following a viral respiratory infection are a serious, potentially life-threatening complication. They are a common cause of hospital admission and are usually associated with higher mortality. Young children, the elderly, and patients with chronic diseases are at risk. The most data is available on secondary infections that accompany influenza and COVID-19.

UVOD

Okužbe dihal povzročajo različni mikorbi. Prizadenejo lahko zgornja ali spodnja dihalna. Okužbe spodnjih dihal, ki povzročijo vnetje pljučnega parenhima, pogosteje potekajo s hujšo klinično sliko. Govorimo o pljučnici, ki je pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti.

S kliničnega vidika govorimo o okužbi spodnjih dihal pri bolnikih, ki imajo ob kašlju še enega od naštetih znakov: gnojav izmeček, težko dihanje, z dihanjem povezano bolečino v prsnem košu in fizikalne znake, skladne s prizadetostjo pljučnega tkiva. Klinična slika je predvsem pri starejših bolnikih pogosto neznačilna. Diagnoza pljučnice temelji na anamnestičnih, kliničnih in radioloških ocenah. Povzročitelja okužbe opredelimo

z dodatnimi mikrobiološkimi preiskavami. Mikrobiološka diagnostika je na mestu pri bolnikih z večjim tveganjem za zaplete (sočasne temeljne bolezni, alkoholiki itd.), bolnikih z imunsko motnjo (IM), bolnikih s hudo pljučnico, ob dejavnih tveganja za okužbo z večkratno odpornimi bakterijami, v primeru neuspeha izkustvenega antibiotičnega zdravljenja ali zaradi epidemioloških razlogov. V približno polovici primerov etiologija pljučnice ni opredeljena (1).

Na svetu letno obravnavajo vsaj 200 milijonov bolnikov s pljučnico, ki se pojavi zunaj bolnišničnega okolja (ZBP) (2). V Sloveniji vsako leto ambulantno zdravimo med 20.000 in 30.000 bolnikov z ZBP in zaradi hudega poteka bolezni 5.000 do 7.000 bolnikov sprejmemo v bolnišnico. Do 10 % bolnikov potrebuje obravnavo na enoti za intenzivno zdravljenje (EIZ) (3). Delež v bolnišnico sprejetih bolnikov je največji pri predšolskih otrocih, bolnikih s temeljnimi boleznimi in osebah, starejših od 65 let. Še posebno velik delež bolnišnično obravnavanih bolnikov s pljučnico je starejših od 80 let. Pri starejših od 75 let je pljučnica kar 9-krat pogostejša kot v obdobju od 15 do 44 let in 5-krat pogostejša kot pri 44 do 64 letnikih. ZBP je tretja najpogostnejša diagnoza ob sprejemu v bolnišnico. Pljučnica je pomemben vzrok smrti. Smrtnost bolnikov z ZBP, ki potrebujejo bolnišnično zdravljenje, je približno 10 % in je še veliko večja (20–50 %) pri bolnikih, ki jih zaradi dihalne odpovedi obravnavamo na EIZ. Po 65. letu starosti smrtnost zaradi ZBP strmo narašča. Pojavnost bolnikov s pljučnico se sezonsko spreminja in je močno povezana s pogostostjo gripe (1, 4, 5). Vzrok sprejema v bolnišnico in smrt sta lahko posledica okužbe, lahko pa gre za poslabšanje neke sočasne temeljne bolezni, kar je pogosto predvsem pri starejših bolnikih.

Sekundarne bakterijske ali glivne okužbe so pomemben vzrok zapletov predhodne ali sočasne virusne okužbe dihal. Najpogostejše so prizadeta spodnja dihal. Med pandemijo gripe H1N1 v letu 2009 in med pandemijo covid-19 so tovrstni zapleti dodatno poslabšali prognozo bolnikov z virusno okužbo. Ocenjujejo, da je imelo v letu 2009 okoli 30 % bolnikov z gripo sočasno bakterijsko okužbo spodnjih dihal. Najpogostejši povzročitelj je bil *Streptococcus pneumoniae*, ki tudi sicer najpogostejše povzroča ZBP. Med umrlimi bolniki z gripo je bila sočasna bakterijska okužba še pogostejša (6–8). Tudi med pandemijo gripe v letu 1918 je bila sekundarna bakterijska pljučnica pogost zaplet, zaradi katerega naj bi umrlo okoli 50 milijonov ljudi (9, 10). Sicer ocenjujejo, da ima sekundarno bakterijsko pljučnico od 0,5 % do 6 % vseh bolnikov z gripo. Delež je večji pri starejših bolnikih, bolnikih s sočasnimi temeljnimi boleznimi in pri bolnikih s težjim potekom gripe, ki so sprejeti v bolnišnico ali na EIZ. Ocenjujejo, da je 25 % smrti pri bolnikih z gripo povezanih s sočasno bakterijsko okužbo (8, 11). Sekundarne bakterijske okužbe dihal so opisane tudi po okužbi z virusom parainfluence, adenovirusi, rinovirusi, metapneumovirusi in človeškimi koronavirusi (12).

Virusne okužbe dihal se lahko zapletejo tudi z invazivnimi glivnimi okužbami (IGO). Podobno kot pri bakterijskih zapletih so IGO pogostejše pri bolnikih s hudimi virusnimi okužbami dihal. Med glivnimi zapleti prevladuje invazivna pljučna aspergiloza (IPA). Z gripo povezana pljučna aspergiloza (angl. *Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis* - IAPA) je bila natančno opredeljena ob pandemiji H1N1 leta 2009. Pojavnost IAPA pri bolnikih, ki se zdravijo na EIZ, se giblje med 7 % in 32 %. Smrtnost je večja kot pri bolnikih z gripo in sočasno bakterijsko okužbo in je večja od 50 %. Predhodne strukturne

spremembe pljuč zaradi astme, kronične obstruktivne pljučne bolezni in cistične fibroze so neodvisni dejavniki tveganja za IGO ob predhodni virusni okužbi dihal (13).

Med pandemijo covid-19 so bile sekundarne bakterijske in glivne okužbe pogostejše dokazane pri bolnikih s hudo in kritično obliko bolezni. V obsežni metaanalizi Suleimana in sod. je bila sekundarna bakterijska okužba dokazana pri 11,13 % bolnikov s covid-19 in 4,6 % bolnikov je imelo sočasno glivno okužbo. Sekundarne okužbe so bile pri bolnikih s kritično obliko bolezni potrjene v 22,52 % in pri bolnikih, obravnavanih na navadnih oddelkih, v 3,43 %. Med bakterijami sta bili najpogostejše dokazani okužbi s *Staphylococcus aureus* (17,39 %) in *S. pneumoniae* (7,8 %). Med glivami je bila okužba z *Aspergillus* spp. potrjena v 4,63 % in okužba s *Candida* spp. v 7,16 % (14).

GRIPA IN SEKUNDARNE BAKTERIJSKE OKUŽBE

Epidemija gripe se pojavlja vsako leto. V času epidemije zbolijo 10 do 20 % ljudi, v določenih starostnih skupinah lahko tudi preko 40 %. Hujši potek gripe pričakujemo pri starejših od 65 let, dojenčkih, bolnikih s srčno žilnimi boleznimi, kroničnimi pljučnimi boleznimi, sladkornih bolnikih, bolnikih s kroničnimi jetrnimi in ledvičnimi boleznimi, bolnikih z IM, osebah s prekomerno telesno težo ($BMI \geq 30$) in pri nosečnicah. Smrtnost zaradi gripe običajno znaša manj kot 0,1 %, ob zapletih pa je pomembno višja. Sekundarne bakterijske okužbe so pomemben vzrok sprejema v bolnišnico, na EIZ in smrti. Qiao s sod. v obsežni metaanalizi ugotavlja, da je bila pri bolnišnično obravnavanih bolnikih z gripo sekundarna bakterijska okužba dihal potrjena v 17 %. Pri bolnikih na EIZ je bila pojavnost bakterijskih zapletov ob gripi 28 %. Potreba po mehanskem predihavanju (MP) je bila pri bolnikih s sekundarno bakterijsko pljučnico statistično pomembno večja (razmerje obetov (RO) = 1,78) in večja je bila smrtnost (RO = 2,55). Pri 23,8 % bolnikov z gripo je bila smrt neposredno povezana z bakterijskimi zapleti (15). V podobni raziskavi Kleina in sod. je bila sekundarna bakterijska okužba dihal ob gripi dokazana v 23 %. *S. pneumoniae* (35 %) in *S. aureus* (28 %), sta bila najpogostejša povzročitelja pljučnice (16). V metaanalizi Arranz-Herrere in sod. so bile sekundarne bakterijske okužbe dihal ob gripi potrjene v 11,2 %. Smrtnost je bila v skupini bolnikov z zapleti 3,4-krat večja. Med ostalimi dejavniki tveganja za večjo smrtnost med bolniki z gripo izstopajo hematološke bolezni (RO = 3,31), nevrološke bolezni (RO = 2,18), kronične ledvične bolezni (RO = 1,98), IM (RO = 1,89), kronične jetrne bolezni (RO = 1,54), srčno žilne bolezni (RO = 1,52), sladkorna bolezen (RO = 1,36) in kronične pljučne bolezni (RO = 1,35). Zanimivo je bila smrtnost bolnikov z gripo in astmo pomembno nižja (RO = 0,8). Pet odstotkov bolnikov z gripo je potrebovalo zdravljenje na EIZ, šest odstotkov jih je umrlo. Na drugi strani so na EIZ obravnavali 13 % bolnikov s sekundarno bakterijsko pljučnico (RO = 2,85) in smrtnost med njimi je bila 12 %. Najpogostejše dokazan povzročitelj pljučnice ob gripi je bil *S. pneumoniae* (30,7 %), sledijo *S. aureus* (30,4 %), *Haemophilus influenzae* (7,1 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5,9 %), *Acinetobacter baumannii* (4,11 %), *Moraxella catarrhalis* (2,5 %) in β -hemolitični streptokoki (2,0 %). Bakterijski zapleti ob gripi so pogostejši pri otrocih, mlajših od dveh let, in pri starejših, predvsem starejših od 70 let (17).

Patogeneza

Sluznica dihal služi kot začetna pregrada pred vdorom mikrobov. Fizično pregrado sestavljajo različne celične strukture, ki igrajo pomembno vlogo pri obrambi pred vdorom

patogenov. Patogene odstrani s tvorbo mucina in aktivnostjo cilij. Invazivne bakterije se lahko ujamejo in takoj odstranijo z izločeno sluzjo. Morebitni razvoj in potek pljučnice krojijo mikrobi (glede na koncentracijo in virulentnost), ki vstopajo v spodnje dele dihal, ter obrambni mehanizmi (mehanski in imunski), ki posameznika ščitijo pred okužbo. Spodnja dihalna imajo razvit zapleten obrambni sistem za vzdrževanje sterilnega okolja. Predvsem je pomembna mehanična obramba, ki jo opravljajo refleksi poklopca, refleksi glasilk, kašelj in mukociliarni epitel. Bakterije, ki premagajo prvo linijo mehanske obrambe, se prilepijo na sluznično površino sapničnobronhialnega vejevja. Sledi faza imunske obrambe, v kateri pomembnejšo vlogo igrajo imunoglobulini, komplement, proteolitični encimi, nevtrofilci in alveolarni makrofagi. Alveolarni makrofagi fagocitirajo mikrobe, delujejo kot posrednik vnetja, s sproščanjem pro-vnetnih citokinov aktivirajo sistemski imunski odziv in so najpomembnejši nosilci imunske obrambe (18, 19).

Prvi korak v patogenezi sekundarne bakterijske okužbe ob gripi je kolonizacija zgornjih dihal z bakterijami. Predhodna virusna okužba dihal olajša bakterijsko kolonizacijo sluznične površine dihal in vstop bakterij v celice. Nevraminidazna virusna bodica (NA) virusa influence neposredno razgrajuje sialično kislino iz virusne ovojnice in s površine epitelnih celic v dihalnih poteh. NA na eni strani prepreči zlepljenje virusa in omogoči izstop virusa iz okuženih celic, na drugi strani pa izpostavi receptorje gostiteljskih celic, na katere se vežejo patogene bakterije. Na živalskih modelih so dokazali, da je večja koncentracija NA dejavnik tveganja za hujši potek sekundarne bakterijske okužbe, medtem ko zdravljenje z oseltamivirjem posredno zmanjša adhezijo bakterij na epitelij dihal (20). Imunski odziv gostitelja na virusno okužbo poveča izražanje nekaterih molekul receptorjev na epiteliju, ki jih bakterije lahko uporabljajo za vezavo. Dokazali so povečano prisotnost receptorja za faktor aktivacije trombocitov (PAF), ki ga nekatere bakterije (*S. pneumoniae*) lahko uporabijo za pritrditev in kolonizacijo. Receptor PAF olajša tudi prehod/širjenje bakterij v kri in je dejavnik tveganja za invazivno bolezen. Gostiteljske celice so dodatno poškodovane zaradi samega vnetja ob virusni okužbi in odziva imunskih celic, kar dodatno olajša adhezijo bakterij.

Okužba z virusom influence na več načinov spremeni in oslabi imunski odziv, kar olajša sekundarno bakterijsko okužbo. V raziskavah z živalskimi modeli so dokazali, da virusna okužba zmanjša lokalno kopičenje makrofagov, zato je odstranjevanje bakterij zaradi zmanjšane fagocitne aktivnosti okrnjeno. Sočasna okužba z virusom influence in bakterijo (*S. pneumoniae*) neposredno pospeši nekrozo in celično smrt alveolarnih makrofagov, ki so ključni nosilci imunske obrambe pred bakterijsko okužbo. Vnetni odziv je tako podaljšan, kar dodatno olajša pojav sekundarnih bakterijskih zapletov. Virusna okužba aktivira specifične limfocite T in sproščanje interferona- γ (IFN- γ), ki ga proizvajajo naravne celice ubijalke. To pa na drugi strani zavre prirojeno imunost, aktivnost makrofagov in odstranjevanje bakterij. Sočasna virusna in bakterijska okužba usklajeno in dodatno povečata sproščanje IFN γ ter vplivata na sproščanje beljakovine IP-10, ki privlači različne imunske celice, vključno z aktiviranimi celicami T, monociti in makrofagi, kar vzpodbuja vnetje. Pri bolniki s hudo obliko pljučnice je koncentracija beljakovine IP-10 pomembno višja. Višje koncentracije spremljajo tudi sekundarne okužbe z nekaterimi bakterijami (*H. influenzae*, *S. aureus* in *S. pneumoniae*).

Imunski sistem je pri bolnikih z gripo in sekundarno bakterijsko okužbo v hiperaktivnem stanju, kar povzroča akutno poškodbo pljuč in visoko smrtnost. Prekomeren vnetni odziv je posledica aktivacije komplementa in je sprožen po različnih poteh. Glavni nosilci vnetja so nevtrofilci in makrofagi. Vnetje se odvija na nivoju epiteljskih in imunskih celic. V zgodnjem obdobju sekundarne bakterijske okužbe nevtrofilci odstranjujejo bakterije. Sočasno pa povzročajo vnetje, ki pomembno poškoduje tkivo. Ob tem se zaradi poškodbe celic in tkiva vnetje dodatno stopnjuje, kar lahko vodi v odpoved delovanja organov in višjo smrtnost (21, 22).

Preprečevanje

Za preprečevanje gripe in zapletov imamo na voljo inaktivirana cepiva (neživa) in cepiva iz živih, oslabiljenih virusov. V Sloveniji danes uporabljamo inaktivirana cepiva, ki so sestavljena iz dveh sevov influence A in dveh sevov influence B (štirivalentno cepivo). Z vsakoletnim cepljenjem učinkovito preprečimo gripo, hud potek bolezni, sprejem v bolnišnico, zaplete in smrt. Cepljenje je priporočljivo za vse bolnike s temeljnimi boleznimi, bolnike z IM, starejše, majhne otroke (od 6 mesecev do 2 let starosti), nosečnice in osebe s prekomerno telesno težo ($BMI \geq 40$). V obsežni metaanalizi, v katero je bilo vključenih 231 randomiziranih raziskav, ocenjujejo, da so različna cepiva proti gripi pri odraslih učinkovita v 44 do 67 %. Pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti je bila zaščita 40 do 87 % (23). Poleg starosti cepljene osebe na učinkovitost cepiv vplivajo še: vrsta cepiva, antigensko ujemanje med cepivom in krožečimi virusi ter imunski odziv posameznika (24).

Yegorov s sod. poroča, da s cepljenjem v 42 % preprečimo sprejem v bolnišnico, v 52 % sprejem na EIZ, v 55 % potrebo po MP in v 36 % smrt. Učinkovitost cepiv je pri otrocih do dvakrat boljša (25). Po različnih ocenah s cepljenjem preprečimo gripo pri tretjini cepljenih, pri polovici preprečimo sprejem v bolnišnico, v 60 % prizadetost spodnjih dihal in v 75 % smrt (23, 26). Strokovnjaki Svetovne zdravstvene organizacije priporočajo 75-odstotno precepljenost ranljivih skupin. Delež cepljenih je v različnih okoljih zelo različen. V nekaterih državah, vključno s Slovenijo, je delež cepljenih daleč nižji. V letu 2023 je bilo v Sloveniji cepljenih 17,6 % oseb, starejših od 65 let. Povprečna precepljenost v tej starostni skupini v Evropi je bila 47,1 %, najvišja na Danskem (77,5 %) in najnižja na Poljskem (9,6 %) (27).

GRIPA IN SEKUNDARNE GLIVNE OKUŽBE

V zadnjem desetletju je vse bolj jasno, da so IGO, predvsem IPA, ne tako redek zaplet hude virusne okužbe dihal. Prva poročila o IAPA segajo v leto 1952 (28). Kasneje je bilo še več opisov povezave med gripo in aspergilozo, vendar pomen zapleta ni bil natančneje opredeljen. IAPA je zaplet, s katerim se najpogosteje srečujemo pri bolnikih na EIZ, ki potrebujejo MP. Interval med sprejemom na EIZ in pojavom IPA je praviloma kratek. Večina primerov IPA je povezanih z gripo A, poročajo pa tudi o primerih, povezanih z virusom gripe B. Ameriške smernice za obravnavo bolnikov z gripo uvrščajo sekundarne glivne okužbe med zaplete gripe (29).

Ob pandemiji gripe leta 2009 so poročali o strmem porastu bolnikov z IAPA in povezava je bila jasno opredeljena. Poleg kroničnih strukturnih bolezni pljuč je zdravljenje z glu-

kokortikoidi pomemben dejavnik tveganja za aspergilozo pljuč. Wauters s sod. navaja 23 % pojavnost IAPA pri kritično bolnih, zdravljenih na EIZ zaradi dihalne odpovedi ob gripi A (H1N1). Smrtnost bolnikov z IAPA je bila večja (33 %) kot pri bolnikih z gripo brez sekundarne glivne okužbe in daljši je bil čas zdravljenja na EIZ oz. v bolnišnici. Zdravljenje z glukokortikoidi je bil neodvisni dejavnik tveganja za zaplet (RO = 14,4) (30). V raziskavi Schauwvliegheja in sod. je bila IPA dokazana pri 19 % bolnikov, ki so bili zaradi gripe sprejeti na EIZ. Mediana zapleta je bila tri dni po sprejemu. Pri bolnikih z gripo in IM je bila IPA potrjena v 32 % in pri bolnikih brez IM v 14 %. Smrtnost v skupini bolnikov z IAPA je bila 51 % in je bila statistično pomembno višja kot pri bolnikih brez zapleta. Gripa je bila neodvisni dejavnik tveganja za IPA (RO = 5,19) (31). V raziskavi Beumerja in sod. je bila glivna okužba, najpogostejše aspergiloza, dokazana pri 29 % bolnikov z gripo, ki so bili zdravljeni na EIZ. Smrtnost bolnikov v tej skupini je bila 25 % (RO = 1,64) (32). Pomembno večjo smrtnost (61 %) kritično bolnih z IAPA opisuje van de Veerdonk s sod., 71 % umrlih je bilo pred gripo zdravih in brez drugih dejavnikov tveganja za IPA. Pomemben dejavnik tveganja za veliko smrtnost je bila pozna uvedba protiglivnega zdravila (33).

Sekundarne glivne okužbe ob gripi posredno preprečimo s cepljenjem proti gripi, podobno kot to velja za sekundarne okužbe z bakterijami.

Patogeneza

Okužba z virusom influence poveča tveganje za IPA. Z virusom okužene epitelne celice sproščajo prosvetne citokine in kemokine, kar sproži kopičenje nevtrofilcev in makrofagov v tkivu. Ob obrambi pred okužbo vnetne celice preko posrednikov vnetja okvarjajo epitelno endotelno pregrado in posredno oslabijo mukociliarno čiščenje. Okvara sluznične površine dihal olajša lokalno poselitev z glivami, vdor aspergiloznih konidijev v distalne dele dihalnih poti, ter prehod preko epitelne površine v tkivo in v stene drobnega pljučnega žilja. Predhodna virusna okužba poruši ravnovesje med različnimi imunskimi elementi, oslabi celični imunski odziv, fagocitozo in sposobnost znotrajceličnega ubijanja gliv (13).

Diagnoza

Diagnoza IAPA temelji na merilih Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka ter skupine za glivne okužbe (EORTC/MSG), ki so bila razvita za bolnike s hematološkimi boleznimi in vključujejo dejavnike tveganja gostitelja, povezane z IM, radiološke in mikrobiološke kriterije. Po EORTC/MSG merilih glivno okužbo razdelimo na dokazano, verjetno in možno. Ta merila niso primerna za bolnike na EIZ, saj kritično bolni, vključno bolniki z gripo, običajno nimajo dejavnikov tveganja, povezanih s predhodno IM. Za to skupino bolnikov so primernejša prilagojena merila AspICU (angl. *Aspergillus in Intensive Care Unit algorithm*), ki vključujejo mikrobiološke, klinične, radiološke kriterije in kriterije, vezane na IM pri gostitelju ali pozitiven mikrobiološki izvid iz bronhoskopsko odvzetega vzorca (34). Dodatno prilagoditev diagnostičnih meril predstavlja algoritem, ki vključuje prisotnost galaktomanana v spodnjih dihalih ob izpolnjenih EORTC/MSG ali AspICU merilih (35). Različni diagnostični pristopi in merila za diagnozo IPA otežujejo zanesljivo oceno povezave med gripo in IPA.

COVID-19 IN SEKUNDARNE BAKTERIJSKE OKUŽBE

Covid-19 (angl. *coronavirus infectious disease-19*) je nalezljiva virusna okužba dihal, ki jo povzroča novi koronavirus tipa 2 (SARS-CoV-2). Okužba se najpogosteje kaže z vročino, kašljem in utrujenostjo. Ob hujšem poteku so prizadeta spodnja dihalna s pljučnico in ob kritični obliki bolezni pride do dihalne odpovedi ali sindroma akutne dihalne stiske. Covid-19 je sistemska bolezen s številnimi možnimi zapleti. Prvoten divji tip virusa so nadomestile pandemske različice alfa, delta in konec leta 2021 omikron. Danes v populaciji krožijo podrazličice virusa omikron in covid-19 je postal endemična bolezen. Teža bolezni se je z novimi različicami, veliko prebolevnostjo in precepljenostjo (velika populacijska imunost) zmanjšala in število bolnikov, ki potrebujejo zdravljenje na EIZ in MP, je pomembno manjše. Danes so ogroženi predvsem starejši bolniki in bolniki s sočasnimi temeljnimi boleznimi ali IM (36, 37).

Sekundarne bakterijske okužbe so redkejšje kot pri bolnikih z gripo. So pogostejši zaplet pri bolnikih s kritično obliko bolezni, ki jih obravnavamo na EIZ. Najpogostejše gre za prizadetost pljuč, redkeje za sistemske bakterijske okužbe. V raziskavi Langforda in sod. so bile sekundarne bakterijske okužbe potrjene pri 6,9 % bolnikov s covid-19 in pri bolnikih s hudo obliko bolezni je bilo bakterijskih zapletov več (8,1 %) (38). Marcoux s sod. navaja, da so pri kritično bolnih, sprejetih na EIZ, sekundarne bakterijske okužbe pogostejše (23 %). Prevladovala so okužbe spodnjih dihal (95 %) (39). Sekundarna bakterijska okužba pomembno vpliva na prognozo bolnikov s covid-19. Zong s sod. poroča o statistično pomembno večji smrtnosti pri bolnikih s sekundarno bakterijsko okužbo ($RO = 1,7$) (40).

V obsežni retrospektivni metaanalizi so ocenili, da ima 8,7 % bolnikov s covid-19 ob sprejemu sepso. Hemokulture so bile pozitivne pri 3,1 % bolnikov. Bolnišnična smrtnost bolnikov s sepsa ob SARS-CoV-2 okužbi je bila 22,3 %, največja je bila pri bolnikih s septičnim šokom, ki so potrebovali vazopresorna zdravila (39,9 %) (41). Bolniki s hudo ali kritično obliko covid-19 imajo zaradi citokinskega viharja ob sprejemu pogosto povečane kazalce vnetja, kar otežuje natančno opredelitev sekundarne bakterijske okužbe in pogosto vodi v nepotrebno antibiotično zdravljenje (42). Sidhwane s sod. poroča, da je bila mediana C-reaktivnega proteina (CRP) pri bolnikih s hudo ali kritično obliko covid-19 121,6 mg/L (4,9 do 271,4) in mediana koncentracije levkocitov v periferni venski krvi $11,45 \times 10^9/L$ (2,8 do 31,9). Koncentracije CRP in levkocitov so bile večje kot pri bolnikih z lažjo obliko bolezni (43). Rezultati raziskav kažejo, da ima prokalcitonin (PCT) lahko uporabno diagnostično vrednost pri bolnikih s covid-19 in sumom na sekundarno bakterijsko okužbo. Koncentracija PCT nad 0,5 ng/mL kažejo na bakterijski zaplet. Je pa tu potrebna previdnost. PCT ni specifičen kazalec bakterijske okužbe in povečane vrednosti so lahko odraz okvare tkiv zaradi hude ali kritične SARS-CoV-2 virusne okužbe (44).

COVID-19 IN SEKUNDARNE GLIVNE OKUŽBE

Sekundarne glivne okužbe so hud zaplet covid-19. Pogostejše so pri bolnikih s kritično obliko bolezni in v razvitem svetu med povzročitelji prevladuje invazivna okužba z *Aspergillus* spp.. Pojavnost s covid-19 povezane pljučne aspergiloze (angl. *COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis – CAPA*) se po podatkih različnih raziskav giblje od 1 do 39 %. Velike razlike v pojavnosti CAPA so odraz neenotnih diagnostičnih kriterijev,

različnih okolij z drugačno obremenitvijo okolja s plesnimi, razlik v načinu obravnave in razlik med bolniki, vključenimi v analizo. Dejavniki tveganja za CAPA so: kronična jetrna bolezen (RO = 2,56), hematološka bolezen (RO = 2,47), KOPB (RO = 1,92), sladkorna bolezen (RO = 1,26), MP (OR = 2,73), nadomestno zdravljenje s hemodializo (RO = 2,26), zdravljenje z zaviralci interlevkina-6 (RO = 2,69) in zdravljenje z glukokortikoidi (RO = 1,72). CAPA podaljšuje čas zdravljenja na EIZ, čas MP in spremlja jo velika smrtnost (RO = 2,63). CAPA se v povprečju pojavi osem dni po sprejemu na EIZ (45).

DRUGE VIRUSNE OKUŽBE DIHAL IN SEKUNDARNI ZAPLETI

Objavljenih podatkov o sekundarnih bakterijskih ali glivnih okužbah pri drugih virusnih okužbah dihal pri bolnikih brez IM ni veliko. Thorburn s sod. poroča o velikem odstotku kritično bolnih otrok (21,8 %) s sekundarno bakterijsko pljučnico ob bronhiolitisu, povzročenem z respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Med povzročitelji prevladujejo *H. influenzae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis* in *S. pneumoniae* (46). V raziskavi Kwoka in sod. je bila sekundarna bakterijska pljučnica dokazana pri 61,5 % odraslih bolnikov z RSV okužbo dihal, ki so potrebovali bolnišnično obravnavo. Smrtnost je bila pri bolnikih z bakterijskim zapletom pomembno višja (RO = 1,76). Sekundarna bakterijska pljučnica je bila pogostejša pri moških (RO = 1,54), bolnikih na hemodilizi (RO = 1,94), bolnikih s kroničnimi boleznimi srca in ožilja (RO = 1,40) ter kroničnimi pljučnimi boleznimi (RO = 1,91) (47). Manjši odstotek sekundarnih bakterijskih okužb dihal (12,1 %) ob RSV okužbi opisuje Godefroy s sod. Smrtnost bolnikov s sekundarno bakterijsko okužbo je bila pomembno večja (12,9 %). 97,5 % umrlih z RSV okužbo je bilo starejših od 65 let in v tej starostni skupini je bila sekundarna bakterijska pljučnica dokazana v 18,8 % (48). Epidemiološke raziskave tudi kažejo, da porast števila bolnikov z RSV okužbo med prebivalci spremlja porast bolnikov s pnevmokokno pljučnico (49).

Okužbe dihal z drugimi respiratornimi virusi lahko spremljajo sekundarne bakterijske okužbe, je pa njihova pogostost slabo opredeljena in objavljeni podatki so redki. Med skupnimi dejavniki tveganja za bakterijske zaplete so starost nad 65 let in sočasne kronične bolezni (50). Patogeneza sekundarnih bakterijskih zapletov je pri različnih primarnih virusnih okužbah dihal podobna. Ključna je okvara epitelijske površine dihal in mukociliarnega aparata, ki olajša poselitev s patogenimi bakterijami ali glivami in vdor mikrobov v distalne dele pljuč ter pljučno tkivo. Dodatno k zapletu prispeva še imunomodulatorni vpliv respiratornih virusov na obrambo pred bakterijami in glivami.

SKLEP

Sekundarne bakterijske ali glivne okužbe ob virusnih okužbah dihal so hud zaplet in pogost vzrok sprejema v bolnišnico ali na EIZ. Spremlja jih pomembno večja smrtnost. Med najpomembnejšimi dejavniki tveganja za zaplet so starost in sočasne temeljne bolezni. Posredno in učinkovito orodje za preprečevanje sekundarnih okužb je cepljenje proti nekaterim primarnim virusnim okužbam.

Literatura

1. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. Lancet. 2015; 386: 1097–108.
2. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menendez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7: 25.

3. Lejko-Zupanc T, Pokorn M. Pljučnica. In: Tomažič J, Strle F, editors. Infekcijske Bolezni. 2th ed. Tiskarna Povše: Združenje za Infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017.
4. Alimi Y, Lim WS, Lansbury L, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J Clin Virol.* 2017; 95: 26–35.
5. Ursic T, Miksic NG, Lusa L, Strle F, Petrovec M. Viral respiratory infections in a nursing home: a six-month prospective study. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 637.
6. Cilloniz C, Ewig S, Menendez R, Ferrer M, Polverino E, Reyes S, et al. Bacterial coinfection with H1N1 infection in patients admitted with community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2012; 65: 223–30.
7. Martin-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, Granada RM, Zaragoza R, Villavicencio C, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest.* 2011; 139: 555–62.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58: 1071–4.
9. Kash JC, Taubenberger JK. Infectious disease theme issue the role of viral, host, and secondary bacterial factors in influenza pathogenesis. *Am J Pathol.* 2015; 185: 1528–36.
10. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a (H1N1) pdm09. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 637.
11. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, Deleon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol.* 2010; 177: 166–75.
12. Praso JE, Deng JC. Postviral Complications: Bacterial Pneumonia. *Clin Chest Med.* 2017; 38: 127–38.
13. Salazar F, Bignell E, Brown GD, Cook PC, Warris A. Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clin Micro Rev.* 2022; 35: e00094–21.
14. Suleiman AS, Islam A, Akter MS, Amin MR, Werkneh AA, Bhattacharya P. A meta-meta-analysis of co-infection, secondary infections, and antimicrobial resistance in COVID-19 patients. *J Infect Public Health.* 2023; 16: 1562–90.
15. Qiao M, Moyes G, Zhu F, Li Y, Wang X. The prevalence of influenza bacterial co-infection and its role in disease severity: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2023; 13: 04063.
16. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016; 10: 394–403.
17. Arranz-Herrero J, Presa J, Rius-Rocabert S, Utrero-Rico A, Arranz-Ariza J, Lalueza A, et al. Determinants of poor clinical outcome in patients with influenza pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2023; 131: 173–9.
18. Whitsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol.* 2015; 16: 27–35.
19. Aberdein JD, Cole J, Bewley MA, Marriott HM, Dockrell DH. Alveolar macrophages in pulmonary host defense – the unrecognized role of apoptosis as a mechanism of intracellular bacterial killing. *Clin Exp Immun.* 2013; 174: 193–202.
20. McCullers JA, Bartmess KC. Role of neuraminidase in lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis.* 2003; 187: 1000–9.
21. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Front Mikrobiolog.* 2017; 8: 1041.
22. Lei B, Wang S, Yu L, Ma Q. Post-influenza bacterial infection: mechanisms of pathogenesis and advances in therapeutic strategies. *Front Microbiol.* 2025; 16: 1673643.
23. Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, et al. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022; 46: 101331.
24. Rajaram S, Wojcik R, Moore C, Ortiz de Lejarazu R, de Lusignan S, Montomoli E, et al. The impact of candidate influenza virus and egg-based manufacture on vaccine effectiveness: Literature review and expert consensus. *Vaccine.* 2020; 38: 6047–56.
25. Yegorov S, Patel OD, Sharma H, Khan T, Gupta R, Yao M, et al. Effectiveness of influenza vaccination to prevent severe disease: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Clin Microbiol Infect.* 2025 in press.
26. Strle F. Gripa in ptičja gripa. In: Tomažič J, Strle F, editors. Infekcijske Bolezni. 2th ed. Tiskarna Povše: Združenje za Infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017.
27. Dosegljivo na: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics/Influenza_statistics, 2025. Dostopano: 11. 1. 2026
28. Abbott JD, Fernando HV, Gurling K, Meade BW. Pulmonary aspergillosis following post-influenzal bronchopneumonia treated with antibiotics. *Br Med J.* 1952; 1: 523–5.
29. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: 895–902.
30. Wauters J, Baar I, Meersseman P, Meersseman W, Dams K, De Paep R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1761–8.
31. Schauwvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018; 6: 782–92.
32. Beumer MC, Koch RM, van Beuningen D, OudeLashof AM, van de Veerdonk FL, Kolwijck E, et al. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. *J Crit Care.* 2019; 50: 59–65.
33. van de Veerdonk FL, Kolwijck E, Lestrade PA, Hodiament CJ, Rijnders BJA, van Paassen J, et al. Influenza-associated aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196: S24–7.

34. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselsaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 56–64.
35. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 1524–35.
36. de Prost N, Audureau E, Heming N, Gault E, Pham T, Chaghouri A, et al. Clinical phenotypes and outcomes associated with SARS-CoV-2 variant Omicron in critically ill French patients with COVID-19. *Nat Commun*. 2022; 13: 6025.
37. Lee KS, Go MJ, Choi YY, Kim MK, Seong J, Sung HK, et al. Risk factors for critical COVID-19 illness during Delta- and Omicron-predominant period in Korea; using K-COV-N cohort in the National health insurance service. *PLoS ONE*. 2024; 19: e0300306.
38. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect: Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 26: 1622–9.
39. Marcoux D, Etienne I, Van Muylem A, Bogossian EG, Yin N, Taccone FS, et al. A Retrospective, Monocentric Study Comparing Co and Secondary Infections in Critically Ill COVID-19 and Influenza Patients. *Antibiotics*. 2022; 11: 704.
40. Zong K, Li W, Fu Y, Zhang S, Liu Y, Li S, et al. Bacterial co-infection raises in-hospital mortality of COVID-19 patients: a retrospective study. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1206476.
41. Shappell CN, Klompas M, Chan C, Chen T, Kanjilal S, McKenna C, et al. Use of Electronic Clinical Data to Track Incidence and Mortality for SARS-CoV-2–Associated Sepsis. *JAMA Network Open*. 2023; 6: e2335728.
42. Fernández LS, Iturriaga LR, Yandiola PE, MD, Ocaña RM, Fernández SP, Huget, ET, et al. Bacteraemic pneumococcal pneumonia and SARS-CoV-2 pneumonia: differences and similarities. *Intern J Infect Dis* 2022; 115: 39–47.
43. Sidhwani SK, Mirza T, Khatoon A, Shaikh F, Khan R, Ahmed, et al. Shaikh Inflammatory markers and COVID-19 disease progression. *J Infect Pub Health*. 2013; 16: 1386–91.
44. Omer I, Abuthiyab N, Al Zaid N, Alkanani R, Abualnaja R, Khan G. Procalcitonin as a Tool to Antimicrobial Stewardship in COVID-19 Patients with Superimposed Bacterial Infections: A Systematic Review. *J Inflamm Res*. 2022; 15: 6055–64.
45. Gioia F, Walti LN, Orchanian-Cheff A, Husain S. Risk factors for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2024; 12: 207–16.
46. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HKE. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*. 2006; 61: 611–5.
47. Kwok WC, Leung ISH, Ho JCM, Tsui CK, Lam DCL, Ip MSM, et al. In-Hospital Mortality and Severe Respiratory and Renal Outcomes—A Territory-Wide Comparison Between RSV and Influenza. *Infl Oth Resp Viruses*. 2025; 19: e70130.
48. Godefroy R, Giraud- Gatinneau A, Jimeno MT, Sophie Edouard S, Meddeb L, Zandotti C, et al., “Respiratory Syncytial Virus Infection: Its Propensity for Bacterial Coinfection and Related Mortality in Elderly Adults. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 12: ofaa546.
49. Weinberger DM, Klugman KP, Steiner CA, Simonsen L, Viboud C. Association between Respiratory Syncytial Virus Activity and Pneumococcal Disease in Infants: A Time Series Analysis of US Hospitalization Data. *PLoS Med*; 12: e1001776.
50. Kwok WC, Leung ISH, Ho JCM, Lam DCL, Ip MSM, Ngai SM. Medical Comorbidities as the Independent Risk Factors of Severe Adenovirus Respiratory Tract Infection in Adults. *Microorganisms*. 2025; 13: 1670.

