

**DRUŠTVO BOLNIKOV S KRVNIMI BOLEZNIMI
SLOVENIJE**

OKUŽBE IN PREPREČEVANJE OKUŽB PRI BOLNIKI S KRVNO RAKAVO BOLEZNIJO

Vodnik za bolnike

2. izdaja

Mengeš, december 2023



DRUŠTVO BOLNIKOV S KRVNIMI BOLEZNIMI SLOVENIJE

Okužbe in preprečevanje okužb pri bolnikih s krvno rakavo bolezni

Vodnik za bolnike

2. izdaja



Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi
Slovenije

2020

Mengeš, december 2023



**Okužbe in preprečevanje okužb
pri bolnikih s krvno rakavo boleznijo**

Vodnik za bolnike

2. izdaja

UREDNIKA:

Enver Melkić in Jožica Filipčič

AVTORJI STROKOVNIH ČLANKOV:

Jožef Pretnar, Alojz Ihan, Matija Rozman, Mojca Dreisinger, Klara Šlajpah,
Enver Melkić, Nika Kraljić, Mihela Šajn, Andraž Dobnik,
Irena Katja Škoda Goričan, Metka Mlekuž, Neda Gržinič

LEKTORIRANJE:

Miriam Stanonik

OBLIKOVANJE:

Mateja Vrbinc

PRILOŽNOSTNI LOGOTIP OB 25-LETNICI DRUŠTVA:

Nejc Prah

VIRI FOTOGRAFIJ:

Arhiv avtorjev prispevkov
Arhiv Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije
Spletne zbirke fotografij: images.all-free-download.com

IZDAJATELJ:

Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije,
Slovenska cesta 30, 1234 Mengeš

TISK:

Demat d.o.o., Ljubljana

LETO IZIDA:

2023

NAKLADA:

1000 izvodov

Tisk vodnika je omogočilo podjetje Novartis.

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

616.15-006:616-022.1(082)
616-022.1-084(082)

OKUŽBE in preprečevanje okužb pri bolnikih s krvno rakavo boleznijo : vodnik za bolnike /
[urednika Enver Melkić in Jožica Filipčič ; avtorji strokovnih člankov Jožef Pretnar ... [et al.] ; viri
fotografij arhiv avtorjev prispevkov, arhiv Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije, spletne
zbirke fotografij images.all-free-download.com]. - 2. izd. - Mengeš : Društvo bolnikov s krvnimi
boleznimi Slovenije, 2023

ISBN 978-961-96160-4-8
COBISS.SI-ID 176776195



KAZALO VSEBINE

Vodniku na pot	5
Jožica Filipčič, predsednica Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije	
Uvod	7
Prim. Jožef Pretnar, dr. med.	
Imunski sistem in odpornost proti okužbam	9
Prof. dr. Alojz Ihan, dr. med.	
Dejavniki tveganja za okužbo pri bolniku s krvno rakavo boleznijo	17
Matija Rozman, dr. med.	
Najpogostejši povzročitelji okužb pri bolnikih s krvno rakavo boleznijo	29
Mojca Dreisinger, dr. med.	
Kakšni so znaki in simptomi okužbe po organskih sistemih	47
Klara Šlajpah, dr. med.	
Okužbe, ki so povezane z vstavljenim centralnim venskim katetrom (CVK)	57
Enver Melkić, dr. med.	
Okužbe pri hematoloških bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic	63
Nika Kraljić, dr. med.	
Pomen preventivnega jemanja zdravil	73
Mihela Šajn, dr. med.	
Cepļjenja pri bolnikih s krvnimi boleznimi	83
Andraž Dobnik, dr. med.	
Navodila bolnikom kako preprečevati okužbo po odpustu iz bolnišnice	91
Irena Katja Škoda Goričan, dipl. m. s.	
Metka Mlekuž, dipl. m. s.	



**Kaj moramo vedeti o zdravilih, ki jih jemljemo
pri preprečevanju okužb 99**

Neda Gržinič, mag. farm., specialistka klinične farmacije

Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije 105

Jožica Filipčič, predsednica Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije



VODNIKU NA POT



Jožica Filipčič

Predsednica Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije

Pred vami je drugi natis vodnika Okužbe in preprečevanje okužb pri bolnikih s krvno rakavo boleznijo. Prvi vodnik je izšel leta 2020, pod uredništvom gospe Mihaele Uhan, takratne predsednice Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije. Vodnik je izšel v jubilejnem letu ob 25 letnici delovanja društva, kot vodilo bolnikom in njihovim svojcem, katere seznanjamo z različnimi krvnimi boleznimi ter načini in posledicami zdravljenja.

V dolgoletnem delovanju društva smo spremljali številna uspešna zdravljenja bolnikov, marsikje pa so prav okužbe povzročile zaplete, ki v nekaterih primerih niso bili rešljivi. Zato nas veseli, da je bil vodnik tako pozitivno sprejet, da ga sedaj po treh letih ponovno tiskamo. Dodali smo posodobljeno vsebino društvenih programov.

V vodniku želimo opozoriti na nevarnost okužb, na zavedanje o teh nevarnostih in na potrebo po upoštevanju vseh priporočil, da bi bilo okužb pri hematoloških bolnikih čim manj.

V prvem vsebinskem sklopu vodnika nam avtorji spregovorijo o imunskem sistemu in odpornosti proti okužbam, dejavniki tveganja za okužbe ter o najpogostejših povzročiteljih okužb pri bolnikih z rakavo krvno boleznijo. V osrednjem delu vodnika spoznamo znake in simptome okužb po posameznih organskih sistemih človeka, okužbe, povezane z vstavljenim venskim katetrom ter okužbe pri hematoloških bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic. V tretjem vsebinskem delu vodnika pa so avtorji s področja hematologije, farmacije in cepljenja razložijo pomen



preprečitve okužbe, cepljenja in preventivnega jemanja zdravil ter nam predstavijo navodila za preprečevanje okužb po odpustu iz bolnišnice.

Ob koncu vodnika lahko preberete predstavitev Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije, ki deluje že 28 leto. V društvu dokazujemo, da se z boleznijo da preživeti in živeti enako ali še bolj kvalitetno, saj se poudarjeno zavedamo vsakega dneva in vsake nove priložnosti in novih možnosti, tudi tistih na področju zdravljenja krvnih bolezni v povezavi z okužbami.

Ob izidu vodnika se zahvaljujemo vsem strokovnjakom, avtoricam in avtorjem prispevkov: prof. dr. Alojzu Ihanu, dr. med., Matiji Rozmanu, dr. med., Mojci Dreisinger, dr. med., Klari Šlajpah, dr. med., Enverju Melkiću, dr. med., Niki Kraljić, dr. med., Miheli Šajn, dr. med., Andražu Dobniku, dr. med., Ireni Katji Škodi Goričan, dipl. m. s., Metki Mlekuž, dipl. m. s. in Nedi Gržinič, mag. farm. Posebna zahvala pa gre Enverju Melkiću, dr. med., koordinatorju in skrbnemu uredniku strokovnih vsebin vodnika ter primariju Jožefu Pretnarju, dr. med. za uvodni pogled na strokovne vsebine o okužbah in preprečevanju okužb pri bolnikih s krvnimi rakavimi boleznimi. Za vsestransko podporo se zahvaljujemo predstojniku Kliničnega oddelka za hematologijo UKC Ljubljana prof. dr. Samu Zveru, dr. med. Za finančno podporo ponatisa in dopolnitve vodnika pa sponzorju podjetju Novartis.





UVOD



Prim. Jožef Pretnar, dr. med.

Ustanovni in častni član Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije

Pred nami je nov vodnik, ki ga je izdalo Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije z naslovom »Okužbe in preprečevanje okužb pri bolnikih s krvno rakavo boleznijo«. Izid sovpada s petindvajseto obletnico delovanja društva.

O okužbah je bilo že veliko napisanega v številnih vodnikih, ki jih je v četrto stoletje izdalo društvo. To pot pa gre za celovit prikaz te tematike, ki so ga pripravili tako eminentni strokovnjaki s področja hematologije in sorodnih vej medicine kot tudi mlajši kolegi, ki šele pričenjajo svojo profesionalno pot.

Pred več desetletji smo mislili, pa ne le jaz kot mlad zdravnik, da so pred več desetletji mislili, da so okužbe stvar medicinske zgodovine. Na razpolago so bili učinkoviti antibiotiki in cepljenja, tako okužbe nadobudnemu zdravniku niso predstavljale posebnega izziva. Ampak tako kot povsod, se je kolo zgodovine tudi v medicini zavrtelo in okužbe predstavljajo danes zelo pomembno patologijo ter drago in na žalost pogosto še vedno neučinkovito zdravljenje.

Pojavili so se novi povzročitelji, vse pogostejše se razvija rezistenca na doslej učinkovite antibiotike. Poleg tega pa smo zaradi napredka drugih vej medicine priča vse bolj intenzivnim načinom zdravljenja, kot je presajanje organov in tkiv, intenzivno citostatsko zdravljenje, zdravljenje z monoklonskimi protitelesi itd. Vsa ta zdravljenja imajo na žalost tudi številne sopojuje in okužbe so zagotovo ene najpogostejših in tudi najtežjih. Tako neredko vidimo, da smo ozdravili resno in težko bolezen, vendar bolnik podleže zaradi okužb.



Tako smo se zdravniki pred slabimi štiridesetimi leti srečali z bolniki s hemofilijo, ki smo jim s koncentratu faktorjev strjevanja krvi bistveno izboljšali kvaliteto življenja, saj smo jim omogočili ambulantno zdravljenje ali samozdravljenje. Vendar se jih je takrat veliko okužilo in tudi umrlo zaradi okužbe z virusom HIV in hepatitisa C, ki jih takrat še nismo poznali in so se prenašali s koncentratu, pripravljenimi iz človeške krvi. Danes smo priča pandemični bolezni zaradi okužbe z novim korona virusom, ki povzroča COVID-19 in pomeni izziv ne samo medicini ampak vsej svetovni civilizaciji.

Novi citostatiki za zdravljenje nekaterih levkemij so izrazito imunosupresivni s posledičnimi okužbami z virusi, ki pri zdravih ne povzročajo nobenih težav, pri hematoloških bolnikih pa se pogosto končajo s smrtjo. Intenzivno zdravljenje akutnih levkemij je povezano z dolgimi obdobji nevtropenije ob sočasnih drugih dejavnikih tveganja za okužbe (venski katetri, razjede sluznic), življenjsko ogrožujočimi okužbami z bakterijami in vse pogostejše z glivami in plesnimi.

Posebno poglavje predstavlja alogena presaditev krvotvornih matičnih celic, saj gre pri teh bolnikih za dolgotrajno in zelo kompleksno okvaro obrambnih mehanizmov, od večtedenske nevtropenije, do hudih okvar celične in humoralne imunosti. Vse to je povezano s širokim spektrom bakterijskih, glivičnih, virusnih in parazitskih okužb.

Bolniki sami seveda ne morejo zdraviti okužb, lahko pa zelo veliko naredijo za njihovo preprečevanje in prepoznavanje v začetnem obdobju, ko je možnost za uspešno zdravljenje bistveno večja. V vodniku je tako veliko sporočil o pomenu zdravega življenja, prehrane in fizične aktivnosti. Podrobno so predstavljeni znaki okužb in ukrepi za njihovo preprečevanje, tako medicinski kot splošni, laični. Predstavljene so pomembne informacije o pravilnem jemanju zdravil in njihovem medsebojnem učinkovanju, kar nedvomno pomeni zelo pomembno informacijo za bolnike, njihove svojce, pa tudi za medicinsko osebje.

Verjamem, da je novi vodnik zelo pomemben kamenček v mozaiku zdravljenja bolnikov s krvnimi rakavimi boleznimi. Ne bi smel manjkati na polici nobenega bolnika, ki se zdravi s kemoterapijo ali drugimi intenzivnimi načini zdravljenja, svoje mesto pa bo nedvomno našel tudi na bolnišničnih oddelkih, kjer se taki bolniki zdravijo!





IMUNSKI SISTEM IN ODPORNOST PROTI OKUŽBAM



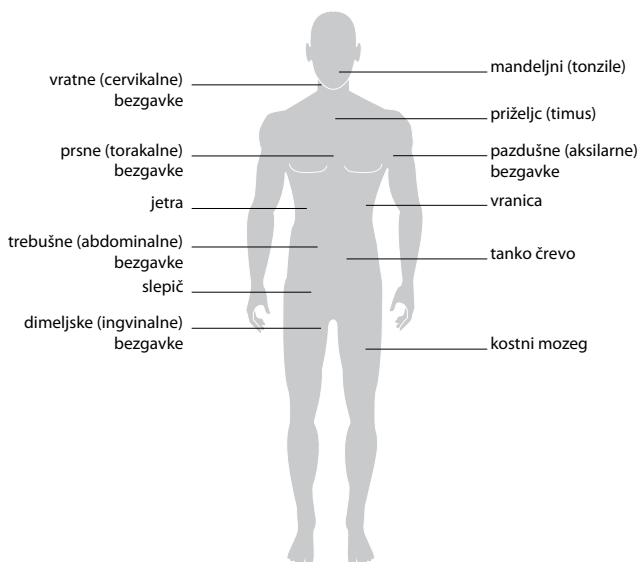
Prof. dr. Alojz Ihan, dr. med.

Inštitut za imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Imunski sistem je razpreden po vsem telesu in ima svoja lastna obtočila – limfne žile, ki oskrbujejo vse telesne organe in tkiva razen možganov. V limfnih žilah se pretaka motna, gosta tekočina (limfa), ki vsebuje maščobne kapljice in bele krvničke.

Ob limfnih žilah so posebna mesta – bezgavke, mandlji, vranica – kjer se lahko imunske celice zberejo, organizirajo in usmerijo na določena mesta kot del imunskega odziva. Izjemna organiziranost imunskega sistema

Pregled in organiziranost imunskega sistema – Limfatični organi





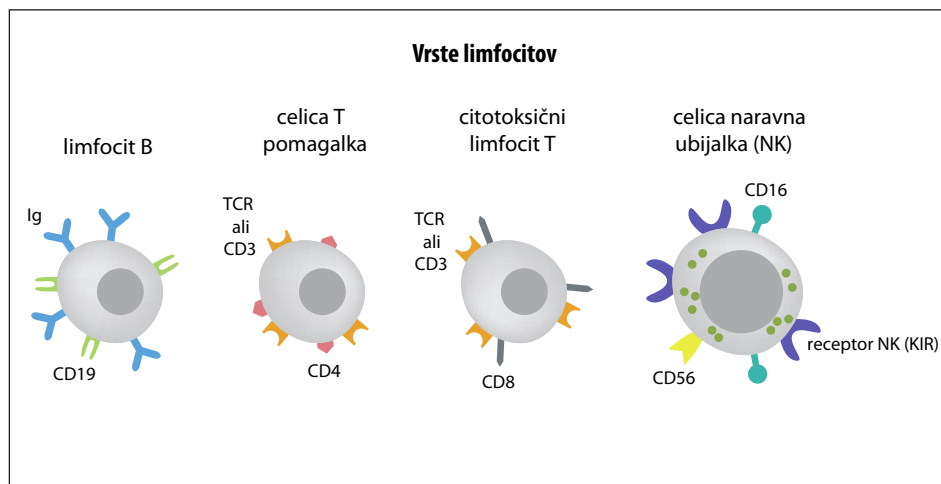
omogoča imunski odziv na vsakem mestu, kjer je to potrebno. Tak odziv lahko opazimo pri rani ali okužbi prsta na roki, saj kmalu povzroči povečane bezgavke na komolcu. Podobno okužba žrela povzroči povečanje bezgavk pod spodnjo čeljustjo. Bezgavke otečejo, ker se po limfi odvajajo kužni delčki (mikrobi in deli mikrobov) v najbližje bezgavke. V bezgavkah so zbrane imunske celice, hkrati pa so tam ustrezne razmere za organizacijo imunskega odziva.

Kostni mozeg

Kostni mozeg je mehko tkivo v notranjosti nekaterih kosti. Sestavlja ga mrežje krvnih žil ali sinusov. Med njimi je krvotvoren prostor, ki ima spužvi podobno ogrodje. V krvotornem prostoru so krvotvorne celice. Iz njih nastajajo posamezne vrste krvnih celic: rdeče krvničke (eritrociti), krvne ploščice (trombociti) in bele krvne celice (levkociti). Bele krvne celice so obrambne celice. Med belimi krvnimi celicami omenimo nevtrofilce in monocite; ti mikrobo požirajo in jih tako uničujejo. Za imunski odziv pa so med belimi krvnimi celicami zlasti pomembni limfociti; natančno prepoznajo posamezne vrste mikrobov, nato pa proti njim organizirajo imunski odziv.

Bezgavke in protitelesa

Bezgavke imajo obliko in velikost fižola in navadno ležijo ob stikih večjih mezgovnic. Mezgovnice so nežne žile, ki se razpredajo po tkivih in od tam odvajajo brezbarvno tekočino – limfo ali mezgo. Tujke, ki pridejo v tkiva,

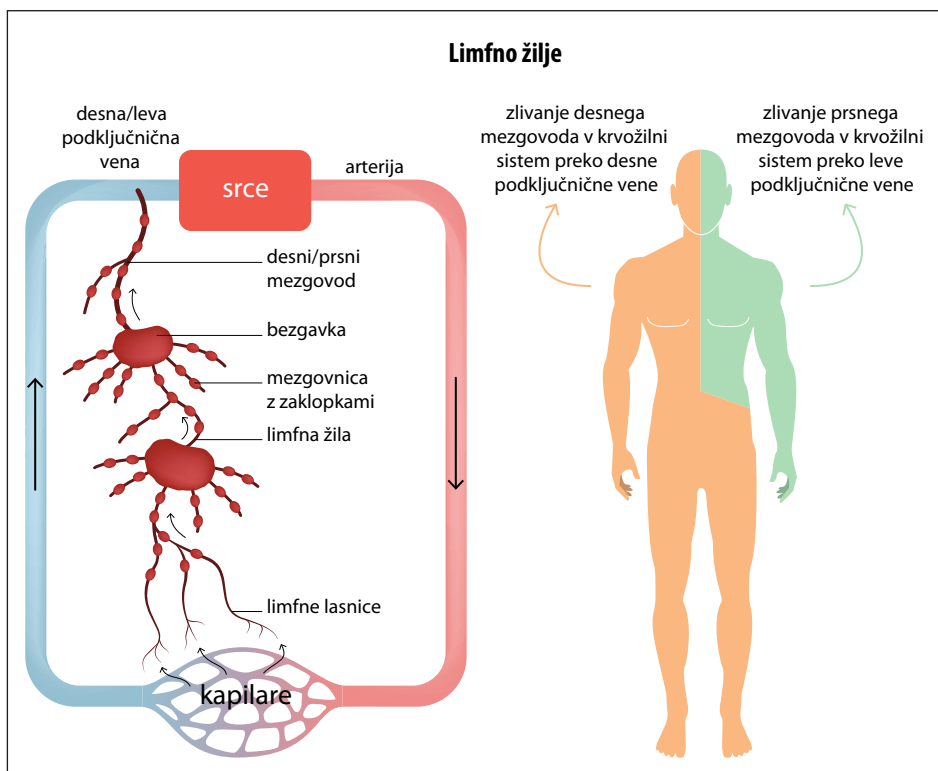




nese tok mezge po mezgovnicah v bezgavke. Tam jih ujamejo imunske celice in imunski odziv. Med imunskimi celicami so zlasti pomembni limfociti B, ki začnejo tvoriti in izločati obrambne molekule – protitelesa. Protitelesa se porazdelijo po krvi in preostalih telesnih tekočinah. Če v telo ponovno pridejo tujki (bakterije ali virusi), zaradi katerih so nastala protitelesa, se protitelesa vežejo nanje in jih uničijo.

Prirojeni in naučeni (spominski) imunski odziv

Vdor tujkov v telo sproži različne obrambne mehanizme. Med mehanizme prirojene odpornosti spada požiranje bakterij. To delo opravljajo fagocitne celice. Značilno za mehanizme prirojene odpornosti je, da se proti tujkom (mikrobom) odzovejo takoj in v polni meri, ne glede na to, ali je organizem že kdaj prej prišel v stik z enakimi tujki ali ne. Nasprotno pa mehanizmi naučene odpornosti ob prvem stiku s tujkom šele izoblikujejo imunski odziv. Zato je potreben čas – imunski odziv se pojavi z zakasnitvijo nekaj dni do nekaj tednov. Ko pa se imunski odziv vzpostavi, je dolgo časa (leta in desetletja) pripravljen za prepoznavanje enakih tujkov





– to lastnost »pomnjenja« tujka imenujemo imunski spomin. Ponoven vdor enakih tujkov v telo zato izzove hitrejši (zgodnejši) in močnejši imunski odziv kot ob prvem stiku s tujkom. Pravimo, da se imunski sistem po prvem stiku z določeno vrsto bolezenskega mikroba nauči nanj odzivati. Zato ob ponovni okužbi z enakim mikrobom že v kali zatre širjenje mikrobov po telesu in tako prepreči nastanek bolezni. Ta pojav izkoriščamo zlasti pri cepljenju. Cepivo vsebuje delčke mikroba in nauči imunске celice, da se znajo odzivati proti določenemu mikrobu. Tako je ob okužbi s pravim mikrobom imunski sistem pripravljen, protitelesa so že narejena in bolezen se lahko zatre, še preden bi človeku škodovala.

Vnetje. Vdor mikrobov skozi kožo ali sluznice v notranjost telesa v okuženem tkivu povzroči reakcijo, ki jo imenujemo vnetje. Vnetje je vnaprej pripravljen odziv tkiva na vsako poškodbo. Ne glede na vzrok poškodbe (mikrobi, fizična poškodba ali poškodba s kemičnimi sredstvi) sledi zaporedje reakcij tkiva. Na mestu poškodbe se močno okrepi obrambna zmožnost tkiva: poveča se prekrvljenost, vneto mesto pordí in oteče. V vnetišču se začnejo kopičiti obrambne celice in izločati snovi (mediatorje), ki med drugim tudi dražijo živčne končiče. Zato vnetje boli. Vnetje ima tudi slabe lastnosti – delovanje vnetega tkiva je močno moteno. Vneta pljuča (pljučnica) težko dihamo, vneto črevo (driska) težko prebavlja hrano. Zato proti vnetju zdravniki velikokrat predpisujejo tudi zdravila.

Protitelesa so topne molekule, ki jih kot odgovor na okužbo tvorijo imunске celice, imenovane limfociti B. Ob vezavi na povzročitelje okužb protitelesa sprožijo različne reakcije, uničijo in odstranijo povzročitelja okužbe iz telesa.

Kaj se dogaja s telesom, kadar smo bolni?

Okužba je velik napor za organizem, podoben intenzivnemu fizičnemu naporu. Žile na mestu okužbe so razširjene, potrebno je intenzivno delovanje srca, zato je važno, da imamo dobro telesno kondicijo, sicer nas okužba zelo prizadene, podobno kot bi vzpon na Triglav prizadel človeka brez kondicije. Vsak dodaten napor med okužbo, če jo na primer hočemo preživeti na nogah, je še dodatno breme za fizično zmogljivost. Okužba zahteva aktivacijo imunskega sistema, kar pomeni nastanek milijonov novih imunskih celic, za kar so potrebne precejšnje zaloge hranil, zlasti



beljakovin, vitaminov in mineralov. Izčrpani ljudje, zlasti kronični bolniki in tisti s predhodnimi okužbami, teh zalog nimajo in zato njihov imunski sistem ne more uspešno premagati okužbe in se zato bolezen vleče. Okužba povzroči nastanek posebnega hormonskega stanja, ki je podoben ekstremnemu stresu. To stanje nas psihološko motivira, da se počutimo šibki, zaspani, željni doma in domačih, potrebnih pomoči, hkrati pa imamo utišane potrebe po hrani, pijači, spolnosti, gibanju in družabnih stikih. Vse skupaj služi temu, da med boleznijo počivamo in s tem pomagamo organizmu in imunskemu sistemu. Če pa je okužba bolj izražena ali smo izpostavljeni dodatnim stresom (mrazu, naporu, psihičnim stiskam), pa se tako »bolniško stanje« lahko stopnjuje tudi v manj zdrave pojave – v depresivnost, popolno neješčnost in oslabeledost, kar še dodatno poslabša bolezen in zahteva odločnejše in s stroko podprte negovalne in zdravstvene ukrepe.

Oslabitve imunskega sistema (Imunske pomanjkljivosti)

Imunske pomanjkljivosti delimo na primarne in na sekundarne. Primarne imunske pomanjkljivosti (PID) najdemo v večini primerov že pri otrocih in so posledica okvare genov, ki sodelujejo pri razvoju in delovanju komponent imunskega sistema (imunskih celic, citokinov, vnetnih in protivnetnih kaskad). Sekundarne imunske pomanjkljivosti so posledice bolezni, ki prizadenejo tudi imunski sistem (npr. poškodbe, opekline, tumorja, okužbe (HIV, EBV, CMV)), fiziološkega stanja (dojenčki, starostniki) ali medicinskih posegov (presaditve, zdravljenja s citostatiki, kortikosteroidi in drugimi imunosupresivnimi zdravili), prehranskih primanjkljajev, kroničnih vnetnih bolezni, endokrinoloških bolezni in različnih genetskih okvar.

Imunske pomanjkljivosti prepoznamo po značilnem pojavljanju okužb. Te so bolj pogoste in imajo hujši potek, ali pa nastanejo zaradi povzročiteljev, ki imunsko zdravim ljudem ne povzročajo okužb (npr. glivne okužbe krvi). Pomembni kriteriji za sum na imunsko pomanjkljivost so zlasti: ≥ 8 epizod vnetja srednjega ušesa na leto; ≥ 2 epizodi pljučnice na leto; kronični bronhitis pri nekadilcih; ≥ 2 epizodi hujšega (gnojnega) sinuzitisa na leto; ponavljajoči se abscesi v podkožju ali v organih; ≥ 2 epizodi globokih bakterijskih okužb (meningitis, sepsa, osteomielitis, celulitis); večkratna potreba po intravenskem antibiotičnem zdravljenju za ozdravitev okužb;



potreba po več kot dvomesečnem antibiotičnem zdravljenju; vztrajajoč ustni ali kožni izpuščaj po prvem letu starosti; okužba s povzročitelji, kot so *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus* spp.

Kako naj skrbimo za svoj imunski sistem?

Človek ohranja svoje zdravje, če v organizmu skladno in pravilno odmerjeno poteka več sto telesnih funkcij, od biokemijskih do socialnih. Skladnost vseh telesnih funkcij občutimo kot dobro počutje, energičnost, zadovoljstvo in zdravje. Kadar teh dobrih občutkov ni, se mora človek vprašati, katere od funkcij, ki jih mora opravljati za vzdrževanje zdravja, niso pravočasno in v zadostni meri opravljene. Slabo počutje je opozorilni znak za biokemijska neskladja v našem organizmu. Če v doglednem času ne pride do izboljšanja počutja, smo na poti k razvoju te ali one bolezni. Imunski sistem je med prvimi sistemi, ki se v tem primeru začne rušiti. V osnovi bi torej morali skrbeti za svoje dobro počutje in energičnost, po drugi strani pa ob ponavljajočih se okužbah vedeti, da je potrebno nekaj ukreniti. Se posvetovati z zdravnikom, opraviti kakšno preiskavo, ugotoviti vzrok in izdelati načrt za izboljšanje.

Ali preveč telovadbe lahko poruši imunski sistem?

Telesna dejavnost je ugodna, dokler vsestransko izboljšuje počutje in zmogljivost – fizično, psihično, delovno, socialno, nenazadnje tudi spolno. Po obdobju mladosti je to najbrž ura intenzivnejše dejavnosti najmanj trikrat tedensko, pa do vsakodnevne vadbe, kdor si jo lahko časovno privošči. Za več pa je potrebno razmisliti o motivaciji, kajti jasno je, da tekmovalni treningi, zlasti v kasnejših letih, močno povečujejo tveganje za okužbe in druge bolezni.

O tem, ali z vadbo pretiravamo, se poučimo iz skrbnega samoopazovanja. Pogostnost okužb je pomemben kriterij. Stopnja zadovoljstva z vsemi vidiki svojega življenja tudi. Dokler se povečuje, je v redu, ko nas začne šport zoževati, je kriza. Če je pri profesionalnih športnikih razumljivo, da se morajo natančno ukvarjati z načrtovanjem prehrane, prehranskih dodatkov, regeneracijskih časov, pa je pri amaterjih potreba po »optimizaciji organizma« že resen opozorilni znak – vsaj za razmislek o širšem smislu in življenjskem okvirju takega početja.



Odpornost in stres

Med najmočnejšimi zaviralci imunskega sistema je kronični stres, ki deluje na imunost podobno zaviralno in škodljivo kot kronična vnetja. A medtem, ko je obvladovanje kroničnih vnetnih bolezni razmeroma težavno, je za obvladovanje stresnega stanja na voljo veliko načinov, ki jih vsak posameznik lahko učinkovito uporablja; med temi je zlasti učinkovita primerna fizična dejavnost. Stresno stanje je namreč škodljivo, ker enostransko obremeni delovanje simpatičnega živčevja in s tem okvari normalne procese vegetativne aktivacije (simpatikotonus) in regeneracije (parasimpatikotonus) v organizmu. Telesni napor pa sam po sebi vsebuje obrazec telesne aktivacije in regeneracije – zato se primerno odmerjen telesni napor priključi na val stresne aktivacije organizma, ki jo v skladu s svojim fiziološkim obrazcem čez čas tudi obrne (»odplakne») v fazo regeneracije (parasimpatikotonusa) in sproščenosti. Seveda pa imamo tudi pri tem najučinkovitejšem antistres mehanizmu svoje meje, ki jih določa naša zmogljivost, katere meja se le postopoma lahko pomika navzgor. Uporaba telesnega napora preko mej zmogljivosti pa namesto sproščanja prinese le dodaten stres, ki izčrpava že tako omejene obrambne zaloge organizma. Seveda lahko sproščenost dosegamo tudi na druge, bolj lenobne načine (meditacija, masaža ...), vendar pri velikih stresnih obremenitvah najbolj zaleže evolucijsko najstarejši in najmočnejši obrazec aktivacije in sproščanja – primerna telesna dejavnost. V vsakem primeru pa je ključno, da svojemu telesu omogočimo dovolj sproščenosti in energije. Če slabo skrbimo za svoje fizično in psihično počutje, v nas rastejo napetosti in tesnobe, kar nam enostransko obremenjuje živčni in hormonski sistem. Imunski sistem, ki je tesno povezan z živčevjem in hormonskim sistemom, na ta način začne delovati slabše. Zato je odpornost zelo povezana s tem, kako zna človek poskrbeti za svojo sproščenost in zadovoljstvo. Če človek zna upravljati s svojo telesno dejavnostjo, zmogljivostjo in kondicijo, če zna v življenju poiskati sebi ustrezen ritem, če se zna med na videz neskončnimi življenjskimi opcijami osredotočiti na tiste, ki mu prinašajo dober občutek, če torej človek v življenju uspe najti sebe in svoje zadovoljstvo, se bo tudi delovanje njegovega imunskega sistema približalo optimalnemu.







DEJAVNIKI TVEGANJA ZA OKUŽBO PRI BOLNIKU S KRVNO RAKAVO BOLEZNIJO



Matija Rozman, dr. med.

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Pri bolnikih z rakavo krvno boleznijo je imunski sistem oslabljen zaradi narave krvne bolezni in dodatnega zdravljenja s kemoterapijo. Da bi ozdravili agresivno rakavo krvno bolezen, je zdravljenje s kemoterapijo nujno potrebno. Posledica tega so življenje okrožujoče okužbe, kot so sepsa in septični šok, ponavljajoče se okužbe, kot so bakterijske pljučnice, vztrajajoče in prikriti ali neobičajne in redke okužbe kože, dihal, prebavil ali centralnega živčnega sistema. Ko govorimo o organih in organskih sistemih, so največkrat prizadeta dihalna in obnosne votline, nato črevesje, sečila, koža in sluznice, lahko pa okužba prizadene kateri koli organ ali več organov hkrati. Poleg omenjenega na dodatno oslabelost imunskega sistema vplivajo še številni drugi dejavniki, kot so prehranski status bolnika, okolje, v katerem je bolnik živel pred in po zdravljenju, druge pridružene bolezni in predhodna zdravljenja. Od pridruženih bolezni je pomembno omeniti dolgotrajno in slabo urejeno sladkorno bolezen ali druge kronične avtoimune bolezni, zaradi katerih je bolnik že prej prejemal imunosupresivno zdravljenje.

Ko gre za krvne bolezni, so za okužbe najbolj dovzetni bolniki, ki so imunsko zelo oslabljeni, to so predvsem tisti po alogeni presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC), posebno še, če po presaditvi nastane reakcija presadka proti gostitelju (GVHD), zaradi česar ti bolniki potrebujejo še dodatno imunosupresivno zdravljenje. Vsi bolniki, ki zaradi narave krvne bolezni nujno potrebujejo zdravljenje z intenzivno kemoterapijo in po končanem kemoterapevtskem še dodatno zdravljenje



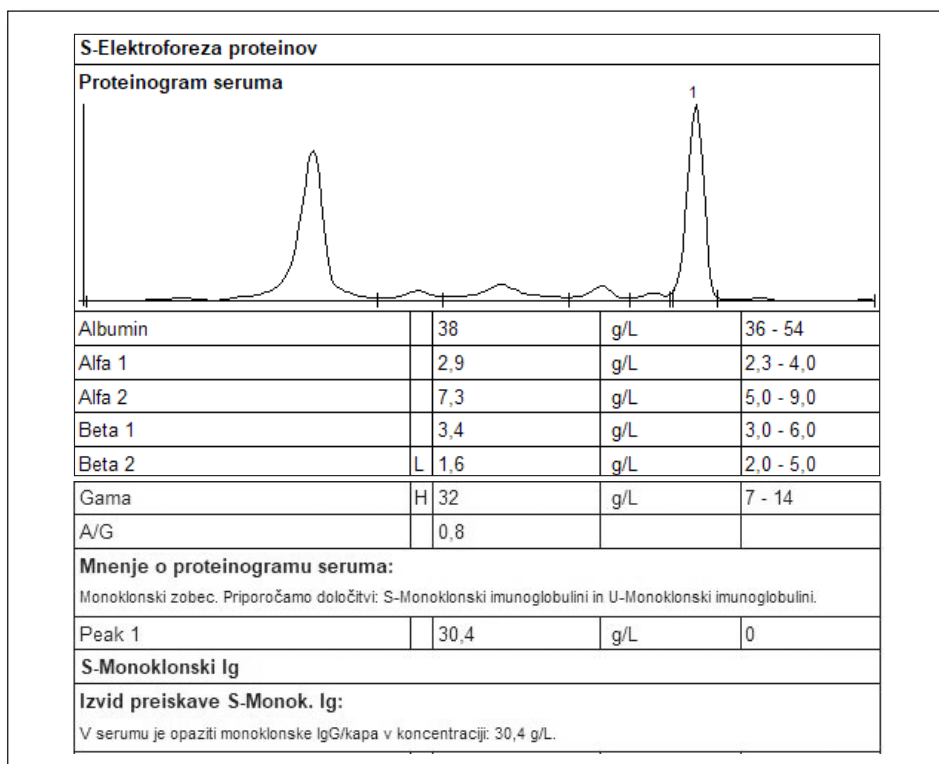
s presaditvijo krvotvornih matičnih celic, bodisi od drugega dajalca ali s svojimi lastnimi, imajo visoko tveganje za nastanek okužbe v različnih obdobjih po zdravljenju. To so predvsem bolniki z akutno levkemijo, razširjenim ali diseminiranim plazmacitomom, različnimi limfomi, bolniki s kroničnimi levkemijami in mielodisplastičnim sindromom.

Krvna bolezen kot dejavnik tveganja

Določene rakave krvne bolezni so same po sebi že brez zdravljenja povezane z okrnjenim imunskim delovanjem. Primer so bolniki s kronično limfocitno levkemijo ali drugimi limfomi, ki imajo zaradi visokega bremena bolezni pogosto znižano raven funkcionalnih protiteles za obrambo pred mikroorganizmi (imunoglobulini). Protitelesa, ki jih pri zdravem človeku proizvajajo celice, kot so limfociti B in plazmatke, imajo pomembno vlogo pri obrambi in delujejo na več načinov. Prvi je, da se vežejo na tuje snovi v krvnem obtoku in jih tako onesposobijo pri njihovem nadaljnjem širjenju in delovanju, drugi pomemben mehanizem pa je, da tako označene tujke lažje prepoznajo druge celice imunskega sistema, ki jih nato odstranijo, najpogosteje v vranici. Med te celice, ki uspešno odstranjujejo tako označene (s tujko opsonirane) mikroorganizme, štejemo makrofage in nevtrofilne granulocite. Pomanjkanje funkcionalnih ali zdravih protiteles zaradi krvne bolezni vodi v povečano verjetnost nastanka bakterijskih okužb, ker se v tem primeru s protitelesi neoznačene bakterije lažje prikrijejo makrofagom in nevtrofilnim granulocitom in razširijo po telesu. Najpogosteje gre za bakterije iz družine *Streptococcus pneumoniae* ali pnevmokoke, ki povzročajo pljučnico. Bolniki z diseminiranim plazmocitomom imajo prav tako pogosto pomanjkanje zdravih, funkcionalnih protiteles, ker v kostnem mozgu prevladuje delež rakavo spremenjenih plazmatk, ki pospešeno izločajo le eno vrsto protiteles (imunoglobulinov). Takšna protitelesa, ki izvirajo iz rakavo spremenjene celice, so kopije istega klona rakavih celic in so neučinkovita za obrambo pred okužbami, pravimo jim *monoklonski zobec*. Pri bolnikih, ki zaradi svoje osnovne krvne bolezni nimajo zadosti funkcionalnih protiteles, pogosto opazamo tako imenovani »bifazni« potek okužb, to pomeni, da se določene okužbe pojavljajo v obdobju pred in po zdravljenju. Okužbe, katerih povzročitelja sta *S. pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*, se pogosteje pojavljajo v zgodnjem obdobju bolezni pred zdravljenjem. V tem primeru pogoste okužbe, kot so pljučnice, razkrijejo, da se v ozadju lahko skriva krvna bolezen, ki je



vzrok oslabljeni imunosti. Ob zdravljenju s kemoterapijo, ki je nujna za odstranitev rakavih celic v kostnem mozgu, zaradi stranskega učinka kemoterapije, ki deluje tudi na zdrave celice, kot so nevtrofilni granulociti, pride do kritičnega znižanja zdravih celic, ki so pomembne za obrambo. Ti bolniki so po zdravljenju dodatno dovzetni še za okužbe, povzročene s *Staphylococcus aureus* in po Gramu negativnimi patogenimi bakterijami. Pri bolnikih z dlakastocelično levkemijo, ki sodi med počasi napredujoče krvne bolezni, se klon rakavih celic počasi razraste v kostnem mozgu, ki popolnoma izrine nastajanje zdravih krvnih celic. Ti bolniki so nagnjeni k številnim bakterijskim in drugim oportunističnim ali priložnostnim okužbam, ki jih povzročajo netuberkulozni tipi mikobakterij. Bolniki z nezdravljenim ali slabo vodenim Hodgkinovim limfomom so prav tako nagnjeni k okužbam, ki so posledica pomanjkljive T celične imunosti.



Slika prikazuje primer elektroforeze beljakovin pri bolniku s plazmocitomom, kjer je prisoten monoklonski zobec (Peak 1) v koncentraciji 30,4 g/L. Monoklonski zobec se nahaja tudi v skupini beljakovin GAMA, kjer so vsa protitelesa. Če odštejemo vrednost monoklonskega zobca od celotne vrednosti imunoglobulinov (Gama) 32 g/L, vidimo, da je funkcionalnih protiteles manj kot 2g/L.



Med krvnimi boleznimi, kjer je izražena nevtropenija v krvni sliki, ki je drugi zelo pomemben dejavnik tveganja za okužbe, sta akutna levkemija in mielodisplastični sindrom. V prvem primeru pride do hitrega razraščanja rakavo spremenjenih celic v kostnem mozgu, ki tako izrine nastajanje zdravih krvnih celic, med katerimi so tudi nevtrofilni granulociti. Posledica hude nevtropenije pri bolnikih z novoodkrito akutno levkemijo se pokaže z značilnimi znaki in simptomi okužb, kot so angine ali pljučnice, zaradi česar bolniki poiščejo pomoč pri osebnem zdravniku. Pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom (MDS) pa do nevtropenije pride zaradi neučinkovitega nastajanja krvnih celic v kostnem mozgu, pri čemer se postopoma, lahko več mesecev ali let, znižuje število zdravih celic v krvi. Tudi v tem primeru so pri kritično nizkem številu nevtrofilnih granulocitov, največkrat pod $0,3 \times 10^9$ ali manj, prisotne bakterijske okužbe. Ker je pri teh bolnikih nevtropenija dolgotrajna, je velika nevarnost, da pride tudi do okužb, ki jih povzročajo glive in plesni.

Vzorec: kri

Krvna slika (analizator)			
Preiskava		Izidelek	Ref. vr.
Levkocitna krvna slika			
Levkociti [10 ⁹ /L]		4.39	4.0 - 10.0
Nevtrofilci [10 ⁹ /L]	L	0.26	1.5 - 7.4
Limfociti [10 ⁹ /L]		3.20	1.1 - 3.5
Monociti [10 ⁹ /L]		0.89	0.21 - 0.92
Eozinofilci [10 ⁹ /L]	L	0.01	0.02 - 0.67
Bazofilci [10 ⁹ /L]		0.01	0.00 - 0.13
Nezreli granulociti [10 ⁹ /L]		0.02	
Eritroblasti [10 ⁹ /L]		0.23	
Nevtrofilci [%]		5.9	
Limfociti [%]		72.9	
Monociti [%]		20.3	
Eozinofilci [%]		0.2	
Bazofilci [%]		0.2	
Nezreli granulociti [%]		0.5	
Eritroblasti [Št/100 Lkc]		5.2	
Eritrocitna krvna slika			
Hemoglobin [g/L]	L	89	130 - 170
Hematokrit [l]	L	0.267	0.400 - 0.500
Eritrociti [10 ¹² /L]	L	3.08	4.50 - 5.50
PVE [fL]		86.7	83 - 101
PHE [pg]		28.9	27.0 - 32.0
PKHE [g/L]		333	315 - 345
KVVE [%]	H	15.9	11.6 - 14.0
Retikulociti [10 ⁹ /L]		64.7	20 - 100
Retikulociti [%]		2.10	0.5 - 2.5
Ret - He [pg]	L	24.8	28 - 35
Hipo He [%]		1.7	< 2.7
PSVE [fl]		/	
Trombocitna krvna slika			
Trombociti [10 ⁹ /L]	L	12	150 - 410
VST [%]		----	
PVT [fL]		----	9.8 - 12.6
KVVT		----	11.0 - 16.9

Diferencialna krvna slika		Izidelek
blasti [%]		3
promielociti [%]		0
mielociti [%]		0
metamielociti [%]		0
paličasti nevtrofilci [%]		0
segmentirani nevtrofilci [%]		5
eozinofilci [%]		0
bazofilci [%]		1
limfociti [%]		75
promonociti [%]		0
monociti [%]		16
plazmatke [%]		0
eritroblasti [Št/100 Lkc]		4
mikromegakariociti [Št/100 Lkc]		
Absolutne vrednosti (mikroskop)		
nezreli granulociti [10 ⁹ /L]		0.00
nevtrofilci [10 ⁹ /L]		0.22
eozinofilci [10 ⁹ /L]		0.00
limfociti [10 ⁹ /L]		3.29
monociti [10 ⁹ /L]		0.70

Slika prikazuje kritično pomembno nevtropenijo pri bolniku z MDS. Absolutna vrednost nevtrofilnih granulocitov je $0,26 \times 10^9$. Normalne vrednosti so prikazane na desni strani.



Slika prikazuje dodatno poslabšanje okužbe šen, pri bolniku s KLL. Zdravljenje s standardno antibiotično terapijo okužbe šena, ki jo povzroča bakterija streptokok, se pri bolniku s krvno boleznijo lahko zaplete zaradi oslabljenega imunskega sistema.

Okužbe zaradi nevtropenije kot posledica bolezni ali kemoterapije

Velik dejavnik tveganja za okužbo je stopnja nevtropenije. Ta pomeni zmanjšano število nevtrofilcev v periferni krvi. To so krvne celice bele vrste, ki sodelujejo pri obrambi telesa pred mikroorganizmi tako, da odstranjujejo s protitelesi označene mikroorganizme (bakterije, viruse in glive) in druge tuje snovi. Do pomanjkanja teh celic pride najpogosteje zaradi zmanjšanega in/ali neučinkovitega nastajanja v kostnem mozgu ali po zdravljenju s kemoterapijo. Zdravila, kot so kemoterapija, delujejo toksično na kostni mozeg in poleg rakavih krvnih celic poškodujejo tudi zdrave celice in tkiva in tako povzročijo prehodno hudo nevtropenijo.

Med drugim lahko pride do nevtropenije tudi po zaužitju določenih zdravil, ki jih uporabljamo zaradi drugih bolezenskih stanj (npr. zdravila za ščitnico, fenotiazini, sulfasalazin, metamizolat, kloramfenikol in druga). Poleg tega do sprememb v krvni sliki in nevtropenije lahko pride zaradi nekaterih motenj hranjenja, ki pripeljejo do nezadostnega vnosa vitamina B12, folatov, bakra in drugih snovi. V teh primerih gre za blažje stopnje nevtropenije.

Zmanjšanje koncentracije nevtrofilcev v krvi je pomemben dejavnik tveganja za nastanek okužb, ki se lahko zelo hitro razvijejo s klinično sliko

vročine z mrzlico in splošne oslabelosti ob znižanemu krvnem tlaku. Ko gre za povišano telesno temperaturo nad $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, ob tem pa ima bolnik v krvi manj kot $0,5 \times 10^9$ nevtrofilnih granulocitov, ali če vročina vztraja pri temperaturi $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ vsaj eno uro, stanje imenujemo *febrilna nevtropenija*. Gre za urgentno stanje, kjer je potrebna takojšnja zdravniška obravnava z uporabo intravenozne oblike antibiotika in zdravljenje v bolnišnici. Ob tako hudi nevtropeniji se lahko okužba razvije v zelo kratkem času in je življenjsko zelo nevarna. Febrilne nevtropenije so najpogostejše v času takoj po intenzivnem kemoterapevtskem zdravljenju, ko je bolnik še v bolnišnici in je zaradi nedelujočega kostnega mozga odvisen od transfuzij krvi. Vir okužbe v tem primeru so največkrat bakterije iz bolnikovih prebavil, ust ali kože.

Nevtropenija se lahko pojavlja s sklopu nekaterih kroničnih vezivnotkivnih obolenj (sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis, Sjogrenov sindrom, Wegenerjeva granulomatoza, avtoimunska hipotiroza in druga). Med povzročitelji okužb zaradi nevtropenije prevladujejo bakterije, ki naseljujejo našo kožo in sluznice (60–70 %). Dodatni dejavniki tveganja, ki k temu prispevajo, so uporaba centralnih znotrajžilnih katetrov, okvara sluzničnih površin zaradi zdravljenja s citostatiki ali lokalna poškodba in dolgotrajna profilaktična uporaba antibiotikov. Nevtropenija je pomemben dejavnik tveganja tudi za glivne okužbe, ki v tej skupini bolnikov v zadnjih letih strmo naraščajo.



Slika prikazuje razjede sluznice ust pri bolniku po kemoterapiji in nevtropeniji, kot potencialni dejavnik tveganja bakterijskih okužb.



Okužbe zaradi okvarjene humoralne imunosti

Moteno nastajanje in delovanje protiteles (humoralna imunost) je posledica številnih napak, ki prizadenejo razvoj, dozorevanje in delovanje limfocitov B in plazmatk (celice, ki proizvajajo protitelesa). Lahko gre za prirojena stanja (Brutonova bolezen, navadna spremenljiva imunska pomanjkljivost – CVID (angl. *common variable immunodeficiency*), **pomanjkanje protiteles IgA**) ali številna pridobljena stanja. Ko gre pri krvni bolezni za spremembe na nivoju limfocitov B, ki so klonalnega ali rakavega izvora, je pri večini teh bolnikov motena humoralna ali od protiteles odvisna imunost. To so praktično vsi bolniki z limfoproliferativnimi boleznimi, kot so limfomi, razširjeni plazmocitom in kronična limfocitna levkemija. V to skupino bi lahko prišli tudi bolnike z akutno limfoblastno levkemijo (ALL), vendar je zaradi narave in hitrega poteka akutne levkemije pri teh bolnikih med dejavniki tveganja tudi nevtropenija in ne samo okvara limfocitov.

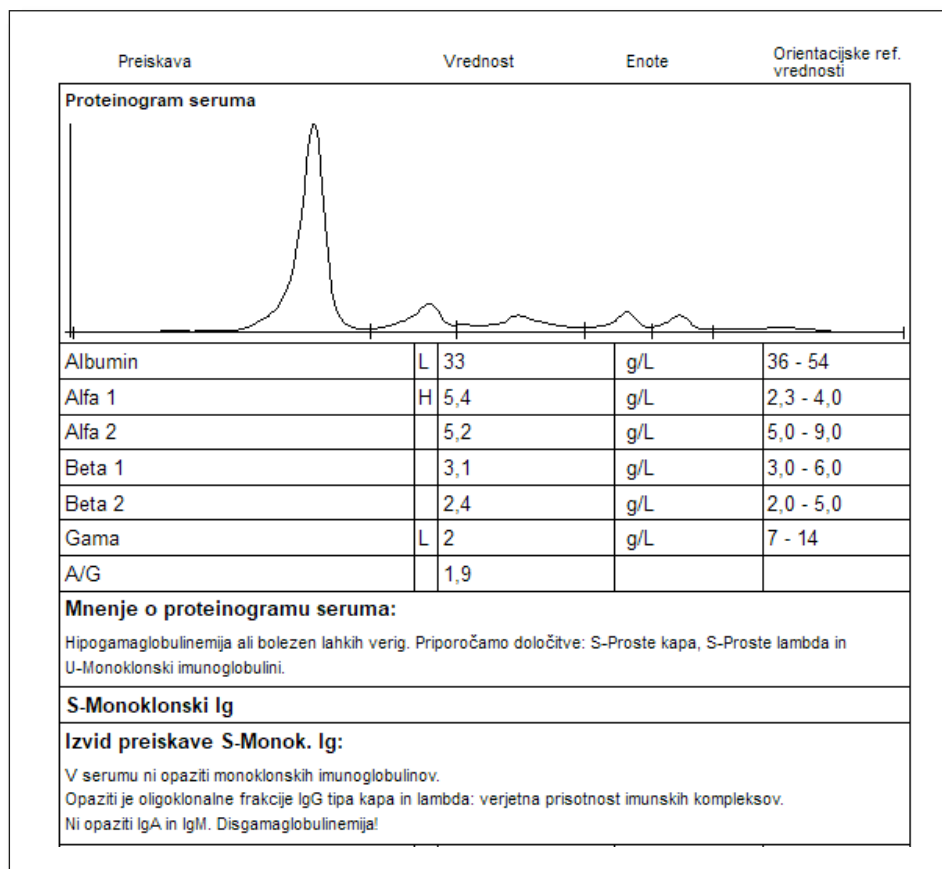
Prejemniki alogenih krvnotvornih matičnih celic imajo znižane vrednosti gamaglobulinov oziroma protiteles v obdobju takoj po presaditvi. Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem imunoglobulinov lahko nadomestimo imunoglobuline, ki smo jih pridobili iz krvne plazme zdravih darovalcev. Gre za protitelesa, ki jih izolirajo iz krvne plazme zdravih ljudi, s katerimi začasno izboljšamo imunost pri bolnikih z manjšo koncentracijo protiteles v krvi. Takšen način zdravljenja imenujemo pasivna imunizacija in jo večinoma uporabljamo za zdravljenje hujših virusnih okužb, kot je influenza in parainfluenca pri bolnikih s plazmocitomom.

Uporaba določenih bioloških zdravil lahko povzroči zmanjšanje koncentracije limfocitov B in na takšen način oslabitev tovrstne imunosti. Primer je uporaba tarčnih zdravil oziroma monoklonskih protiteles proti specifičnim antigenom CD20 (anti-CD20), ki se nahajajo na površini limfocitov B in predstavljajo tarčo na spremenjeni rakavi celici. Enaki antigeni so prisotni tudi na površini zdravih limfocitov B. Zdravljenje z omenjenim zdravilom lahko kasneje povzroči hudo zmanjšanje koncentracije limfocitov B za obdobje od 2 do 6 mesecev. Omenjeno zdravilo in podobna druga uporabljamo za zdravljenje različnih vrst takojimenovanih zrelih B limfomov (difuznega velikoceličnega limfoma B, folikularnih in drugih CD20-pozitivnih indolentnih limfomov, limfoma plaščnih



limfocitov, kronične limfatične levkemije, uporabljamo ga tudi, ko gre za na zdravljenje odporne oblike imunske trombocitopenije (ITP), hemolitične anemije, trombotične trombocitopenične purpure (TTP) ter nekaterih revmatskih bolezni (npr. revmatoidnega artritisa).

Moteno nastajanje in delovanje protiteles povzroča povečano dovzetnost zlasti za bakterijske okužbe, ki najpogosteje prizadenejo dihala (srednje uho, obnosne votline, pljuča). Nastanejo lahko ognojki v koži ali drugih organih, pojavljajo se meningitis ter okužbe sečil in sklepov. Pogoste so ponavljajoče se virusne okužbe, okužba črevesa s parazitom (*Giardia lamblia*) pa lahko povzroči kronično drisko.



Slika prikazuje rezultate preiskave, ki jo imenujemo elektroforeza beljakovin. S to preiskavo ločimo plazemske beljakovine v skupine glede na velikost. V zadnji skupini so imunoglobulini ali Gama beljakovine, ki predstavljajo protitelesa. V prikazanem primeru bolnika z limfomom lahko vidimo, da je protiteles le 2 g/L, njihova vrednost pa je normalno med 7 in 14 g/L.



Okužbe zaradi okrnjene celične imunosti

Izolirane okvare celične imunosti so redke. Pri celično posredovanih imunskih odzivih sodelujejo limfociti T (celice-T), makrofagi in celice NK (naravne ubijalke), ki prepoznajo in uničijo celice, v katere so uspeli priti nekateri mikroorganizmi, kot so virusi, določene znotrajcelične bakterije (npr. mikoplazme, klamidije, listerije, salmonele, mikobakterije), paraziti (npr. *Toxoplasma gondii*, *Leishmania* spp.), nekatere glive (npr. kriptokoke). Poleg limfocitov B, ki so odgovorni za humoralno imunost, imajo limfociti T pomembno vlogo pri celični imunosti. Pri večini bolnikov jih spremljajo tudi nenormalnosti v delovanju limfocitov B, kar je odraz sodelovanja limfocitov T z limfociti B pri tvorbi protiteles.

Zaradi kompleksne motnje v delovanju imunskega sistema lahko nastanejo zelo nevarne sistemske okužbe z različnimi, predvsem priložnostnimi (oportunističnimi) mikroorganizmi.

Tovrstne okvare celične imunosti se pojavljajo vedno pogostejše zaradi vse večje uporabe glukokortikoidov, bioloških zdravil, ciklosporina in drugih zdravil z zaviralnim učinkom na imunski sistem, ki se uporabljajo pri zdravljenju različnih imunsko posredovanih boleznih, pri zdravljenju rakavih bolezni in po presaditvah organov. Navzoče so tudi pri bolnikih s HIV/aidom, pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo, pri novorojenčkih in starostnikih, pri sladkornih bolnikih ter pri prekomernemu uživanju alkohola.

Bolnike, ki prejemajo glukokortikoide daljše obdobje, moramo seznaniti z nevarnostmi tovrstnega zdravljenja, z zdravljenjem pa naj bi seznanili tudi zdravnike, h katerim se zateče po pomoč in ki bolnika sicer ne poznajo. Glukokortikoidi kvantitativno in kvalitativno zavrejo številne imunske odzive. Posledično lahko nastopijo oportunistične okužbe kot posledica redkih bakterij, gliv, virusov in praživali. Tveganje se poveča po petih dneh zdravljenja z glukokortikoidi, še posebej veliko pa je pri velikih odmerkih, ki trajajo več kot štiri tedne.

Od zdravil, ki prizadanejo T celično imunost so predvsem kemoterapija, ki jo imenujemo purinski analogi. Sem sodijo *kladribin*, ki ga uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z akutno mieloično levkemijo pod 60 letom in



pri bolnikih z dlakasto celično levkemijo, *nelarabin*, ki ga uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z akutno T limfoblastno levkemijo, *fludarabin*, ki ga uporabljamo pri zdravljenju nekaterih limfomov in bolnikov s kronično limfatično levkemijo. Od zdravil, ki sodijo v skupino tarčnih zdravil ali zdravljenja s protitelesi, velja omeniti anti-CD52 monoklonsko protitelo (alemtuzumab) in anti timocitni globulin (ATG: serum konjskega ali kunčjega izvora), ki prav tako vplivata na oslabitev T celične imunosti. Po zdravljenju z vsemi omenjenimi zdravili morajo bolniki, ki potrebujejo transfuzije krvi, prejeti obsevane krvne derivate.

Okužbe pri odstranitvi ali bolezni vranice

Vranica igra ključno vlogo pri preprečevanju bakterijskih okužb. Deluje kot ogromno sito, ki z zadrževanjem in tvorbo specifičnih protiteles (IgM) in drugih sestavin imunskega odziva iz krvnega obtoka odstranjuje bakterije in druge tuje snovi. Splenektomija, kot imenujemo odstranitev vranice s strokovnim izrazom, je potrebna tudi pri nekaterih boleznih krvnih organov, kot so nekatere prirojene in pridobljene hemolitične anemije, redko pri imunski trombocitopeniji, pri nekaterih oblikah limfomov in podobno. Pri številnih boleznih pa vranica slabše deluje, kar imenujemo hiposplenizem. Vzroki slabšega delovanja vranice so številni npr. hematološki (histiocitoza, Fanconijeva anemija), avtoimunski (vaskulitisi, sistemski lupus, revmatoidni artritis ipd.), bolezni prebavil (celiakija, ulcerozni kolitis, kronični hepatitis, ciroza jeter), infiltracija vranice (Gaucherjeva in Niemann-Pickova bolezen, amiloidoza, sarkoidoza), vzroki povezani z žilami (zapora vraniche arterije ali tromboza vene) ter drugi (okužba s HIV, kronična bolezen presadka proti gostitelju, zdravljenje z visokimi odmerki glukokortikoidov, popolna parenteralna prehrana in obsevanje vranice). Nekatere osebe se rodijo brez vranice – lahko gre za izolirano asplenijo, ali pa so prisotne še druge prirojene nepravilnosti. Omenjeni stanji sta izjemno redki. Pri osebah brez vranice je potrebno vsako vročinsko stanje obravnavati kot sum na hujšo okužbo in po odvzemu kužnin pričeti z antibiotičnim zdravljenjem.

Pri bolnikih, ki so imeli v sklopu zdravljenja opravljeno alogeno presaditev KMC in/ali so v predpripravi prejeli visokodozno obsevanje celotnega telesa (TBI), imajo posledično oslABLJENO funkcijo vranice, ki jo imenujemo *funkcionalna asplenija*.



Pri vseh omenjenih stanjih brez vranice, ali z njenim oslabljenim delovanjem, so najnevarnejše okužbe z bakterijami, ki imajo ovojnico in jih imenujemo *inkapsulirane bakterije*. V to skupino sodijo predvsem *pnevmokok*, *Haemophilus influenzae tipa B* in *meningokok*. Pri osebah brez vranice preprečujemo okužbe na tri načine: s preventivnim dajanjem antibiotikov, s cepljenjem ter z izobraževanjem.

Antibiotike predpišemo po kirurški odstranitvi vranice vsem osebam vsaj za dve leti, saj se v večini primerov okužbe pojavijo v prvih dveh do treh letih po splenektomiji (50 % v dveh letih); vendar pa velja omeniti, da je ogroženost doživljenjska in opisujejo pojav hude sepse celo 65 let po splenektomiji. Pri odraslih bolnikih dajemo penicilin V 1.000.000 enot na 12 ur (Ospen 1000 mg 1 tableto na 12 ur), otrokom do petega leta starosti dajemo 500.000 enot penicilina V dnevno, starejšim pa 500.000 enot dvakrat dnevno. Otroci prejemajo zaščito do petega leta, oziroma najmanj dve leti po splenektomiji.

Osebe brez vranice dodatno cepimo proti pnevmokoku, meningokoku in Hemophilusu influenze tipa B, poleg tega pa je potrebno vsakoletno cepljenje proti gripi. Zelo pomembno je, da se oseba brez vranice zaveda nevarnosti, ki jo zanjo predstavljajo okužbe, zato mora ob vsaki bolezni z vročino nujno obiskati zdravnika in ga na svojo (imunsko) pomanjkljivost tudi opozoriti. Če gre oseba brez vranice na dopust v kraje, kjer ni ustrezne medicinske oskrbe, mora imeti s seboj amoksicilin s klavulansko kislino, ki naj ga začne jemati takoj, če zboli z vročino. Prav tako mora omenjeni antibiotik preventivno jemati po morebitnem ugrizu psa.







NAJPOGOSTEJŠI POVZROČITELJI OKUŽB PRI BOLNIKIH S KRVNO RAKAVO BOLEZNIJO



Mojca Dreisinger, dr. med.

Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Klinika za interno medicino,

Univerzitetni klinični center Maribor

Okužbe povzročene z bakterijami

Bakterije so eden najpogostejših povzročiteljev okužb pri hematoloških bolnikih. Gre za raznoliko skupino mikroorganizmov, ki jih na grobo lahko razdelimo v dve veliki skupini glede na to, kako se pri mikrobiološkem dokazovanju vrste bakterij obarva njihova zunanja ovojnica. Metoda barvanja se imenuje po njenem odkritelju, danskem znanstveniku Hansu Christianu Gramu, ki je na ta način leta 1884 ločil bakterijo *Streptococcus pneumoniae* (pnevmokok) od bakterije *Klebsiela pneumoniae*. Prve se obarvajo vijolično, druge pa rdeče. Različno obarvanje je posledica razlik v zgradbi bakterijske ovojnice. Vse bakterije, ki se obarvajo vijolično, imenujemo po Gramu pozitivne in tiste, ki se obarvajo rdeče, imenujemo po Gramu negativne. To je le eden izmed kriterijev za dokazovanje in razlikovanje bakterij, ločimo jih tudi po obliki, prisotnosti ovojnice in podobno.

Na splošno lahko rečemo, da so na površini naše kože večinoma prisotne po Gramu pozitivne, v prebavilih v večini prevladujejo po Gramu negativne bakterije.

Nadzorni brisi in njihov pomen

Ob sprejemu bolnika v bolnišnico in pred načrtovanim zdravljenjem vedno opravimo odvzem brisov nadzornih kužnin. To pomeni, da



medicinska sestra bolniku s palčko podrgne po površini kože, kožnih gubah (pod pazduha in dimlje), nosno-žrelni sluznici in okolici zadnjične odprtine. Na takšen način preverimo, katere so bakterije, ki naseljujejo površino bolnikovega telesa. Ko po prejeti kemoterapiji pride do začasne odpovedi kostnega mozga in posledične nevtropenije, ki je eden večjih dejavnikov tveganja za bakterijske okužbe, pričnemo s standardno antibiotično zaščito z levofloksacinom (Tavanic®) 500 mg v dnevnem odmerku ali ciprofloksacinom (Ciprofloksacin®) 500 mg dvakrat dnevno. Ker ima ciprofloksacin nekoliko več stranskih učinkov, se za njegovo preventivno uporabo odločimo le v primeru alergije ali drugih vzrokov za neprenašanje levofloksacina. V tem obdobju je preventivna antibiotična zaščita usmerjena predvsem proti okužbi z bakterijami iz prebavil (Gram-negativne bakterije). Ker je bolnikova sluznica ust, žrela in črevesja pogosto vneta in se kaže s prisotnostjo manjših ranic, ki predstavljajo nevarna vstopna mesta za prehod bakterij iz celotne prebavne cevi v kri, ima preventivna zaščita pomen zmanjševanja bakterijskega bremena v tem »rezervoarju«. Ob jasnih znakih okužbe bolnika, kot sta vročina in/ali mrzlica, pričnemo takoj z znotrajžilno širokospektralno antibiotično terapijo. Zdravimo izkustveno z enim od antibiotikov, ki učinkujejo tudi proti *Pseudomonas spp.*: piperacilin s tazobaktamom, cefepim, imipenem ali meronem. Ob sumu na okužbo venskega katetra, okužbo kože in mehkih tkiv ter pri šokiranih bolnikih dodamo še vankomicin.

Bolniki lahko v tem času bistveno prispevajo k zmanjševanju okužb z rednim umivanjem rok, vzdrževanjem higiene ustne votline in uživanjem prekuhane in pasterizirane hrane. Redno umivanje rok je dokazano uspešen ukrep pri zmanjševanju števila okužb.

Večkrat odporne bakterije

Po prejetju rezultatov odvzetih brisov nadzornih kužnin preverimo, ali je bolnik morda koloniziran z bakterijami, ki bi v primeru hude okužbe lahko bile odporne na standardno antibiotično terapijo. Ko gre za vrsto ali podtip bakterij, ki je odporen na zdravljenje z večjim številom osnovnih ali standardnih antibiotikov, govorimo o večkratno odpornih bakterijah, med katere štejemo:

- proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA),
- proti vankomicinu odporni *Enterococcus spp.* (VRE),



- enterobakterije, ki izločajo β -laktamaze z razširjenim spektrom (ESBL),
- bakterije, ki so odporne proti karbapenemom (CR – carbapeneme resistant),
- bakterije, ki izločajo karbapenemaze (CP – carbapeneme producing: KPE, NDM, OXA ...),
- večkrat odporni Gram-negativni bacili: *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* in
- večkrat odporne *Mycobacterium tuberculosis*.

Dejavniki, ki vplivajo na kolonizacijo oziroma nosilstvo s takšnimi večkratno odpornimi bakterijami, so: predhodno zdravljenje z antibiotiki, daljša hospitalizacija, predhodni operativni posegi, zdravljenje v enotah intenzivne nege, invazivni diagnostični in terapevtski posegi oz. uporaba pripomočkov, bivanje v DSO, idr.

Pomembne bakterije, ki povzročajo okužbo v času nevtropenije

Večina okužb z bakterijami je posledica hude nevtropenije, ki je lahko rezultat začasne odpovedi kostnega mozga po in med kemoterapevtskim zdravljenjem, ali nevtropenije, ki je posledica razraščanja klonov rakavih celic v kostnem mozgu (akutne levkemije, dlakastocelična levkemija in nekateri agresivni limfomi) ali neučinkovite hematopoeze oziroma nastajanja krvnih celic (bolniki z mielodisplastičnim sindromom-MDS).

Bakterijske okužbe so pri hematoloških bolnikih od vseh naštetih primerov najpogostejše v prvih tednih nevtropenije, ki je posledica intenzivnega kemoterapevtskega zdravljenja. Med najpomembnejšimi po Gramu pozitivnimi povzročitelji je bakterija *Staphylococcus aureus*, med Gram-negativnimi bakterijami pa sta *Escherichia coli* in *Pseudomonas aeruginosa*. V času hude nevtropenije po kemoterapiji ter sluzničnih razjed ali mukozitisa, obstaja veliko tveganje za prehod bakterij preko poškodovane ustne sluznice v kri (bakteriemija). Najpogosteje so to bakterije, kot so alfa hemolitični streptokok, kar lahko hitro pripelje do razvoja hude sepe in septičnega šoka.



Prisotnost znotrajžilnih katetrov med zdravljenjem, poškodbe ustne sluznice ali prebavil ter predhodna dolgotrajna profilaktična antibiotična zaščita s fluorokinini dodatno povečajo tveganje za okužbo z bakterijami iz prebavil. Večina po Gramu-negativnih bakterij izvira iz bolnikovih prebavil, te predstavljajo enterobakterije kot so *Escherichia coli*, *Klebsiela spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citobacter spp.* in *Pseudomonas aeruginosa* in so odgovorne za večino okužb pri bolnikih v času nevtropenije.

Prisotnost centralnega venskega katetra v času nevtropenije močno poveča tveganje za okužbo z Gram-pozitivnimi stafilokoki in tudi z glivo kandido. Po nekaterih virih prisotnost CVK ob nevtropeniji predstavlja 5-krat večje tveganje za okužbo. Zaradi prejetja preventivne zaščite s kinoloni, opažamo v zadnjem času postopen upad okužb z Gram-negativnimi in povečanje števila okužb z Gram-pozitivnimi bakterijami. V istem obdobju opažamo tudi povečanje števila okužb z večkrat odpornimi enterokoki, alfa hemolitičnimi streptokoki in klostridiji (*Clostridium difficile*).

Kolonizacija bolnikovih prebavil z anaerobno bakterijo klostridij (*Clostridium difficile*) predstavlja za bolnike med kemoterapevtskim zdravljenjem veliko tveganje za razvoj sepse in septičnega šoka. Te bakterije izločajo citotoksine, ki dodatno poškodujejo črevesno sluznico in povzročajo pogosto ter vodeno odvajanje blata. Število omenjenih bakterij se razraste po uporabi predhodnih antibiotikov, ki ne delujejo na omenjeno bakterijo, ampak zmanjšajo število drugih bakterij v prebavilih, tako klostridij pridobi prostor za razmnoževanje. Pri nevtropeničnem bolniku, kjer je velika nevarnost sepse in septičnega šoka, pričnemo v primerih klostridijske okužbe z antibiotičnim zdravljenjem tretje linije, fidaksomicinom (Difclir®).

Poleg omenjenih bakterij, ki bolnika ogrožajo predvsem v času nevtropenije po kemoterapevtskem zdravljenju, velja omeniti, da večina teh bakterij povzroča okužbe tudi pri nevtropeničnem bolniku zaradi akutne rakave bolezni, kot sta akutna levkemija in MDS. Največkrat je povzročitelj pljučnic pnevmokok (*Streptococcus pneumoniae*).



Inkapsulirane bakterije

Bakterije, ki povzročajo okužbe pri bolnikih po odstranitvi vranice, sodijo v skupino t. i. inkapsuliranih bakterij. Značilnost teh bakterij je, da so ovite v posebno kapsulo, zaradi katere so manj prepoznavne imunskemu sistemu, še posebej, kadar gre za bolnika po odstranitvi vranice. To so pnevmokoki, meningokoki in *Haemophilus influenzae* tipa B.

Glivne okužbe

Kvasovke in plesni, ki jih skupaj imenujemo glive, so mikroorganizmi, ki so prisotni povsod v našem okolju. Njihova prisotnost pri veliki večini zdravih ljudi ne povzroča bolezenskih znakov. Glive kvasovke so enostavni enocelični mikroorganizmi, ki so pri vseh ljudeh prisotne na površini kože, nosno-žrelni sluznici in v prebavilih. Prisotnost na koži ali v prebavilih, ki ne povzroča bolezenskih znakov, imenujemo kolonizacija. Med najbolj znanimi kvasovkami je kandida (*Candida spp.*).

Pod pojmom plesni razumemo večcelične glive, ki so oblikovane tako, da tvorijo nitke.

Med najpomembnejše sodijo plesen iz rodu *Aspergillus* in druga iz rodu *Mucor*.

Od drugih gliv je za hematološke bolnike pomembna tudi pnevmocista (*Pneumocystis jirovecii*). Omenjene glive skupaj predstavljajo 90 % vseh glivnih okužb pri hematoloških bolnikih, posebej pa so tem okužbam izpostavljeni bolniki po presaditvi krvotvornih matičnih celic. Plesni običajno niso prisotne na koži in sluznici zdravih ljudi, najraje se razmnožujejo v temnih in vlažnih prostorih, v gnijočih in razpadajočih organskih odpadkih, kot so listje in podobno. Tvorijo spore in se tako zadržujejo v zaprtih, vlažnih in prašnih prostorih. Zdravi ljudje praktično nikoli resno ne zbolijo s temi mikroorganizmi, največkrat gre le za alergijske reakcije. Pri dolgotrajni izpostavljenosti plesnim lahko te zaidejo v pljuča v obliki spor in ostanejo ujetje v pljučnem tkivu praktično vse življenje. Glivne okužbe pri manj ogroženih bolnikih brez kemoterapije ali presaditve KMC predstavljajo večinoma vrhnje in lokalne okužbe kože, nohtov in sečil. Zanje so najbolj dovzetni starejši, bolniki s pridobljeno imunsko oslabelostjo pri okužbi s HIV, bolniki z neurejeno sladkorno boleznijo,



bolniki po presaditvi drugih solidnih organov in bolniki na dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi zaradi drugih avtoimunih bolezni.

Pri bolniku z rakavo krvno boleznijo je njegov imunski sistem oslabljen zaradi bolezni same, dodatno zaradi kemoterapije ali presaditve KMC, neredko ima tudi razjede sluznic in znotrajžilne katetre, takrat pa postanejo plesni in glive izredno nevarne za prehod v krvni obtok, pljuča in številne druge notranje organe ter povzročijo tako imenovano invazivno glivno okužbo.

Pred letom 1990, ko bolniki po presaditvi KMC še niso prejeli preventivne zaščite proti glivam, je bil delež okužb, ki jih je povzročila kandida med 18 in 20 %. V današnjem času pa je ob preventivnem zdravljenju stopnja okužb z dokazano kandido pri isti skupini bolnikov padla na okoli 1,2 %. Eden od najpomembnejših dejavnikov tveganja za invazivno glivno okužbo pri hematoloških bolnikih, je stopnja in čas trajanja nevtropenije. Podvrste levkocitov, kot so nevtrofilni granulociti, monociti in makrofagi, predstavljajo najboljšo obrambo proti glivam. Pri zdravem odraslem predstavljajo nevtrofilni granulociti okoli 60 % vseh celic levkocitne vrste, oziroma več kot $1,5 \times 10^9/l$. Tveganje za invazivno glivno okužbo s kandido postane pomembno, ko število nevtrofilnih granulocitov pade pod mejo $0,5 \times 10^9/l$ ali manj in od časa trajanja nevtropenije 10 ali več dni. Med druge dejavnike tveganja štejemo stadij krvne bolezni, vrste gliv, s katero je bolnik koloniziran, druge pridružene bolezni, npr. sladkorna bolezen, starost bolnika, zdravljenje s kortikosteroidi, prisotnost razjed kože in sluznic, prisotnost centralnega venskega katetra (CVK), bolnikovo okolje, v katerem je pred zdravljenjem bival in delal.

Kandidoza

Glive kvasovke (*Candida spp*) so normalno prisotne na površini človeške kože, v nosno-žrelni sluznici in v prebavilih. Najpogosteje dokazana kvasovka je *Candida albicans*, ki jo dokažemo pri odvzemu nadzornih brisov kože in sluznic, kar opravimo ob sprejemu bolnika v bolnišnico. Ob prejetih izvidih mikrobioloških preiskav najprej dokažemo morebitno kolonizacijo in vrsto gliv. Glede na vrsto in stopnjo tveganja za okužbo, bolniku v času nevtropenije predpišemo preventivno protiglivno terapijo.

Večina gliv iz rodu kvasovk je dobro občutljiva na flukonazol, zato tej



skupini predpišemo tovrstno zaščito. Ko gre za bolj odporne glive, ali bolnika z visokim tveganjem za okužbo s plesnimi, se odločimo za preventivno zaščito s posakonazolom, ki poleg kvasovk učinkuje tudi proti nekaterim plesnim in delno mukorju. Glive povzročijo resno okužbo bolnikov šele takrat, ko vstopijo v krvni obtok bolnika preko poškodovane kože ali sluznic med intenzivnim zdravljenjem s kemoterapijo. Invazivna kandidoza pomeni prisotnost kvasovk v krvnem obtoku bolnika, zaradi česar lahko pride do sepse in septičnega šoka. Kandida se lahko po krvnem obtoku raznese v druge organe, največkrat jetra in ledvici, ter povzroči resno okvaro okuženih organov. Umrljivost bolnikov z invazivno kandidozo je okoli 40 % in je višja od umrljivosti zaradi invazivne okužbe z nekaterimi bakterijami (*Stafilococcus aureus* ali *Pseudomonas aeruginosa*). Študije, pri katerih so preverjali vstopno mesto *Candide* v krvni obtok, so pokazale, da se je v zadnjih letih bistveno povečal vstop preko sluznic nosu in ust. *Candida albicans*, izmed vseh vrst kvasovk, še vedno ostaja najpogostejši povzročitelj invazivne kandidoze. V zadnjem času je vse več tudi drugih vrst kvasovk, odgovornih za invazivno okužbo, to so *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* in druge manj redke. *Candida glabrata* in *crusei* sta bolj odporni na standardno terapijo s flukonazolom, ali so pri njunem zdravljenju potrebni višji odmerki, ki so lahko toksični za jetra. V primeru dokazanih odpornejših vrstah kvasovk se odločimo za zaščito s posakonazolom ali drugimi primernimi zdravili.

Aspergiloza in mukor

Za razliko od kvasovk, ki v telo pridejo preko poškodovane kože ali sluznic, plesni pridejo z vdihavanjem spor iz zraka. Do kolonizacije pljuč pride že pred sprejemom v bolnišnico. Tako se pri večini bolnikov, ki so kolonizirani s plesnimi, invazivna aspergiloza ali mukor razvijeta med intenzivnim zdravljenjem v bolnišnici. Največkrat gre za prizadetost pljuč (75 %), ki se kaže z vsemi simptomi in znaki hude pljučnice. Bolniki imajo pogosto nepojasnjeno več dni trajajočo vročino, pri večini se postopno razvije tudi hipoksija (znižana vrednost kisika v krvi) kar kaže na prizadetost pljuč. Kasneje se lahko v prsnem košu pojavi tudi bolečina, ki se ojača ob globokem vdihu (plevritična bolečina). Zaradi nev-tropenije se pri bolniku na RTG slikanju pogosto pozno pokažejo jasni znaki pljučnice. Značilne spremembe odkrijemo šele pri slikanju pljuč z



računalniško tomografijo (CT). Kadar gre za hujšo prizadetost pljučnega tkiva, so spremembe sledljive tudi pri navadnem RTG slikanju pljuč.

Povzročitelja okužbe dokažemo iz izpljunka ali izpirka tekočine iz pljuč bolnika (BAL), ki ga odvzamemo med bronhoskopskim pregledom pljuč.

Razžirjena aspergiloza pomeni razsejane glive po krvi tudi v druga tkiva in organe. Največkrat se okužba razširi v možgane (50–60%), prebavila (40–50 %), ledvici (30 %), jetra (30 %), ščitnico (25 %), srce (15 %) in vranico (15 %).

Pljučna aspergiloza najbolj ogroža bolnike po alogeni presaditvi KMC in z dodatnimi tveganji, kot je nastanek akutne zavrnitve reakcije presadka proti gostitelju (aGVHD), zaradi česar je potrebno dodatno imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi. Po podatkih EBMT pljučna aspergiloza prizadene do 15 % takšnih bolnikov in kljub zdravljenju zaradi nje še vedno umre okoli 60 % bolnikov.

Pri zdravljenju invazivne aspergiloze upoštevamo bolnikovo stanje in resnost okužbe. Okužbo zdravimo z vorikonazolom (Vorikonazol®), isavu-konazolom (Cresamba®) ter liposomalnim amfotericinom B (Ambisom®).



Okužba kože z mukorjem.

Gliva se invazivno vrašča v stene krvnih žil in povzroča suho nekrozo (odmrtnje tkiva), zaradi česar je pri zdravljenju najprej potrebna kirurška odstranitev prizadetega dela in dodatno intenzivno zdravljenje z antimikotiki.



Pneumocista (Pneumocystis jiroveci)

Pneumocystis jiroveci ali *Pneumocystis carinii* je posebna vrsta glive, ki pri imunsko oslabljenih bolnikih lahko povzroči pljučnico, ki jo imenujemo pnevmocitoza. Pneumocista je v okolju normalno prisotna, vendar pri zdravih ljudeh ne povzroča bolezenskih znakov. Glivo so odkrili že leta 1909, vendar so v začetku mislili, da gre za novo vrsto in jo poimenovali po italijanskemu bakteriologu antoniju Cariniju *Pneumocystis carinii*. Šele leta 1988 so z analizo DNA potrdili, da gre za posebno vrsto glive, ki tako kot vse druge vrste gliv ne vsebuje ergosterola na svoji zunanji površini. Leta 1999 so vrsto, v čast češkemu parazitologu Ottu Jirovecu, ki je proučeval, kako ta mikroorganizem vpliva na človeško zdravje, uradno poimenovali *Pneumocystis jiroveci*.

Pri hematoloških bolnikih je pljučnica, ki jo povzroča *P. jiroveci* izredno nevarna. Po podatkih EBMT je stopnja umrljivosti, zaradi pnevmocitoze, pri vseh bolnikih po presaditvi KMC ocenjena med 30 % do 60 %. Večina bolnikov, ki zbolijo, ne prejema primerne preventivne zaščite. Zato vsem bolnikom približno mesec dni po presaditvi svetujemo obvezno preventivno antibiotično zaščito s Primotrenom® (trimetoprim/sulfometoksazol), ki ga prejemajo trikrat na teden (ob ponedeljkih, sredah in petkih) po dve tableti hkrati. Preventivno zaščito priporočamo vsaj 6 mesecev po presaditvi in pri bolnikih, ki so zaradi rakave krvne bolezni prejeli kemoterapijo s purinskimi analogi, ali serum, ki oslabi celično imunost (kladribin, nelarabin, fludarabin, antitimocitni antiglobulin-ATG).

Poleg bolnikov z rakavo krvno boleznijo so ogroženi tudi bolniki, okuženi z virusom HIV, vendar je klinična slika pri hematoloških bolnikih drugačna. Kaže se z nenadnim nastankom simptomov in znakov atipične pljučnice z vročino, težkim dihanjem in suhim neproduktivnim kašljem. Okužbe so pogostejše pri bolnikih, ki istočasno prejemajo terapijo s kortikosteroidi.



RTG slika pljuč z značilnimi vnetnimi spremembami v obliki »mlečnega stekla«. Spremembe so značilne za pnevmocitozo in druge atipične pljučnice.

Za natančno diagnozo je potrebna mikrobiološka (PCR) potrditev glive, največkrat iz izpljunka (sputuma) ali iz izpirka pljuč, ki ga pridobimo z bronhoskopijo.

Vzorec: **Bronhoalveolarni izpirek** (odvzeto 05. 12. 2019 ob 13:00:00)

Pneumocystis jirovecii – DNA: POZITIVNO (Ct = 36,6 od 40)

Ker je preiskava ***Pneumocystis jirovecii* – DNA pozitivna**, je potrebno v primeru kliničnega suma na *Pneumocystis* pljučnico rezultat interpretirati skupaj z vrednostjo (1->3)-beta-D-glukana (BDG)

Slika prikazuje pozitiven izvid, ki potrdi prisotnost DNK pnevmociste v izpirku pljuč.

Okužbe, povzročene z virusi

Viruse, ki povzročajo okužbe pri bolnikih z rakavo krvno boleznijo, lahko na grobo razdelimo v dve skupini:

V prvem primeru so to virusi, ki po prvi okužbi, najpogosteje v otroški dobi, ostanejo v telesu več let ali doživljenjsko. Gre za tako imenovane latentne ali trajne okužbe. Okužbo v preteklosti dokažemo s potrditvijo specifičnih protiteles proti določenemu virusu. Pri bolnikih z oslabljenim



imunskim sistemom se virus ponovno aktivira in povzroči značilne simptome in znake.

Najpogostejši so številni podtipi iz družine Herpes virusov.

Herpes simpleks virus tip 1 in 2 (HSV-1 in 2). Število ljudi, ki ima značilna protitelesa v krvi (seropozitivni) proti tem virusom, narašča s starostjo.

HSV-1, ali labialni virus, običajno povzroči pojav lokalne okužbe v obliki srbečih in pekočih izpuščajev oziroma mehurčkov v področju ust, vendar se lahko pojavi tudi na drugih delih, kot so oči itd. Najhujša oblika okužbe, ki jo povzroči HSV-1, je vnetje možganov ali encefalitis, ki je pri zdravih redek zaplet.

HSV-2, ali genitalni herpes, običajno povzroči lokalno okužbo z enakimi znaki in simptomi v področju genitalij in sečil. Ta virus, enako kot tip 1, lahko povzroči encefalitis pri imunsko oslabljenih bolnikih.

Citomegalovirus (CMV) prav tako sodi v družino herpes virusov. Število ljudi, ki imajo v krvi protitelesa proti CMV (seropozitivni), tudi tukaj narašča s starostjo. Prekuženost je odvisna od socialnih in higienskih razmer ter tudi od držav oziroma zemljepisne lege. Ocenjujemo, da je okoli 40–60 % ljudi seropozitivnih.

Okužba s CMV pri zdravih običajno poteka brez simptomov. Pri bolnikih, ki imajo okvarjen imunski odgovor, predvsem celično imunost, okužba s CMV pogosto poteka s hudo prizadetostjo bolnika in se lahko konča s smrtjo. Pri bolnikih s krvnimi boleznimi je okužba s CMV pomembna predvsem pri bolnikih, pri katerih načrtujemo alogeno presaditev KMC. Okužba s CMV pri bolnikih z okvarjeno imunostjo lahko poteka tudi brez simptomov, najpogosteje pa klinična slika poteka podobno kot pri infekcijski mononukleozi, z vročino in splošno oslabelelostjo. Okužbe s CMV, ki pripeljejo do končne okvare določenega organa, nastanejo pri približno 2–10 % bolnikov po presaditvi. Najpogosteje gre za okužbo in odpoved prebavil. Na drugem mestu so pljučnice zaradi okužb s CMV, ki so še vedno povezane z veliko umrljivostjo bolnikov. Okužbe in poškodbe



drugih organov so vnetje oči (retinitis), ki povzroči motnje vida, okužbo in okvaro jeter (hepatitis) in okužbo in vnetje možganov (encefalitis).

Dejavniki tveganja za okužbo s CMV so alogena PKMC, akutna zavrnitvena reakcija proti gositelju (akutni GVHD) in predhodna zdravljenja, ki prizadenejo predvsem T celično imunost (purinski analogi, ATG).

Prisotnost protiteles proti CMV pri bolniku pred načrtovano alogeno PKMC predstavlja dodatni in neodvisni dejavnik tveganja za reaktivacijo virusa in večjo umrljivost po presaditvi. Zato je pri iskanju primerne dajalca krvotvornih matičnih celic pomembno, da poleg HLA skladnosti, za bolnika brez prisotnih protiteles proti CMV, poiščemo tudi seronegativnega dajalca.

Pri tistih bolnikih, ki so pred presaditvijo imeli prisotna protitelesa v krvi, se približno v 60 % primerov razvije aktivna okužba s CMV, najpogosteje v obdobju dveh mesecev po presaditvi. Pri bolnikih, ki so prejeli matične celice od CMV seropozitivnega dajalca, pred presaditvijo pa niso imeli specifičnih protiteles, obstaja okoli 30 % možnost za aktivacijo virusa in aktivno okužbo. Za druge hematološke bolnike in tiste, pri katerih načrtujemo avtologo PKMC, pa je tveganje za aktivacijo CMV in aktivno okužbo mnogo manjše.

Varicella-zoster virus (VZV): Okužba z VZV povzroči dve različni bolezni: prva ali primarna okužba povzroči nastanek noric, ki jih večina brez hujše klinične slike preživi večina ljudi v otroštvu. Značilni so s tekočino napolnjeni izpuščaji po trupu, ki se posušijo v kraste in odpadejo. Po preboleli prvotni okužbi ostaja virus v delu hrbtenjače, ki mu pravimo senzorični gangliji. Reaktivacija istega virusa v odrasli dobi pa se pojavi v obliki pasovca, vnetja živca in celotne kože, ki jo živec oživčuje (dermatom). Na površini kože se pojavijo značilne mehurčaste spremembe, ki jih zelo pogosto spremljajo močne bolečine v tem predelu. Pri približno 5 % bolnikov se poleg omenjenega izpuščaja lahko pojavijo splošni znaki, kot so povišana telesna temperatura in slabo počutje. Bolezen najpogosteje srečamo pri odraslih med 50. in 80. letom, redko pri otrocih. Najpogosteje se pojavi pri imunsko oslabljenih osebah. Ker pasovec povzroča reaktivacija VZV, ni sezonskega pojavljanja.



V državah, kjer nimajo rednega cepljenja proti noricam v otroški dobi, se okužbe v obliki noric pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom v odrasli dobi kažejo v hujši klinični sliki.

Dejavnika tveganja za reaktivacijo VZV sta starost in oslavljen imunski sistem.

Epstein-Barr virus (EBV): Tako kot CMV tudi virus EBV sodi v družino herpes virusov. Delež seropozitivnih ljudi narašča s starostjo, v odrasli dobi ima velika večina ljudi razvita protitelesa proti EBV. Okužba z EBV pri zdravih največkrat poteka v subklinični sliki. Okužbo z EBV, ki povzroči pojav angine, povečanih bezgavk na vratu, povečane vranice in jeter in povišane telesne temperature, imenujemo infekcijska mononukleoza, pojavi se najpogosteje pri mladih ljudeh.

Pri večini hematoloških bolnikov, ki so seropozitivni, se EBV nenehno pomnožuje brez simptomov in znakov bolezni. Kadar se zaradi prevelikega virusnega bremena pojavijo znaki okužbe z okvaro določenih organov, so to najpogosteje vnetje možganskih ovojnic (meningitis), vnetje jeter (hepatitis) in pljučnica. Najhujši zaplet ponovne reaktivacije EBV in okužbe se lahko zgodi pri bolnikih po alogeni presaditvi KMC, pri katerih pride do malignih sprememb limfocitov B in s tem do nastanka sekundarnega limfoma. Takšen zaplet s pojavom limfoproliferativne bolezni po presaditvi, ki jo je povzročila reaktivacija ali ponovna okužba z EBV, imenujemo PTLD.

EBV lahko pri hematološkem bolniku sproži sistemsko vnetje, t.i. hemo-fagocitni sindrom.

Za druge herpes viruse, kot so tip **HHV- 6, tip A in B (HHV-6)**, še nismo uspeli opredeliti specifičnih simptomov in znakov, ki bi bili povezani s primarno okužbo. Pri hematoloških bolnikih pa je HHV-6 najpogostejši vzrok za vnetje centralnega živčnega sistema (meningitis), še posebej po alogeni PKMC.

Njihov pomen pri drugih hematoloških bolnikih do sedaj še ni čisto znan.



HHV-6 tip B pri mlajših otrocih do 2 leta starosti povzroča vročinska stanja in značilen izpuščaj – *exanthema subitum*, ki jo imenujemo šesta otroška bolezen.

Primarna okužba s **herpes virusom 8 (HHV-8)** lahko pri nekaterih zdravih povzroči nastanek redke bolezni na področju hematologije in jo imenujemo multicentrična oblika Castelmanove bolezni. Sicer pa je okužba s HHV-8 pri hematoloških bolnikih povezana z nastankom Kaposijevega sarkoma. Gre za izredno redek zaplet, do sedaj je opisanih okoli 14 primerov.

Okužba s HHV-8 lahko povzroči povišano telesno temperaturo in zavoro kostnega mozga (aplazija z značilno plazmacitozo KM). Pri odraslih je prizadeta predvsem koža z značilnimi lezijami, medtem ko se okužba pri otrocih prezentira bolj s prizadetostjo notranjih organov.

Virusi hepatitisa B in C

Poznamo nekaj različnih virusov, ki povzročijo vnetje jeter in njihovo okvaro, vendar sta med njimi klinično pomembna le virus hepatitisa B in C.

Virusi hepatitisa so pri hematoloških bolnikih pomembni patogeni, zato je potrebno pred vsakim zdravljenjem s kemoterapijo ali imunosupresivnim zdravljenjem serološko presejalno testiranje, kjer preverimo prisotnost protiteles in morebitno prebolelo okužbo. Zdravljene z imunosupresivnimi zdravili lahko pri bolnikih s kronično okužbo z virusi hepatitisa povzročijo reaktivacijo virusa. Ponovna reaktivacija virusa lahko povzroči hudo jetrno okvaro, ki lahko privede do njihove popolne odpovedi.

V zadnjem času je vse več dokazov o pojavnosti virusa hepatitisa E, kot pomembnega povzročitelja jetrne okvare, ki se lahko prenaša tudi preko transfuzije krvi.

Hepatitis B virus (HBV): okužbe z virusom HBV se prisotne v populaciji ljudi po celem svetu. Pojavnost okužb je odvisna od posamezne države. Kronične okužbe lahko privedejo do jetrne ciroze in nastanka hepatocelularnega raka. Reaktivacija virusa je pogostejša pri tistih bolnikih, pri



katerih v krvi dokažemo antigen, ki se izraža na površini okuženih celic (HBs antigen), možna pa je tudi pri HBs negativnih bolnikih. Pri bolnikih, ki imajo dokazana protitelesa proti znotrajceličnemu antigenu (anti-HBc) in potrebujejo nujno kemoterapevtsko ali drugo imunosupresivno zdravljenje, lahko prav tako pride do reaktivacije virusa. V takšnih primerih bolniki z visokim tveganjem za reaktivacijo potrebujejo dodatno preventivno zaščito proti HBV vsaj še šest mesecev po zaključenem kemoterapevtskem ali imunosupresivnem zdravljenju.

Hepatitis C virus (HCV): pojavnost okužb z virusom hepatitisa C se razlikuje glede na populacijo. Virus se prenaša preko krvi in med znotrajžilnimi uživalci drog. Okužba s HCV je povezana z večjim tveganjem za nastanek ne-Hodgkinovega limfoma, kronična okužba pa lahko povzroči cirozo jeter in nastanek hepatocelularnega raka.

Pri bolnikih s kronično oziroma prebolelo okužbo hepatitisa C lahko v času imunosupresivne terapije pride do porasta jetrnih encimov, zato je potrebno redno laboratorijsko spremljanje jetrne funkcije.

Za hematološke bolnike so pomembni tudi virusi iz družine polioma virusov, to sta predvsem polioma **JCV (John Cunningham polioma virus) in BK virus**. Oba virusa sta ubikvitarna, kar pomeni, da sta prisotna povsod v okolju in v splošni populaciji. Pri hematoloških bolnikih s prebolelo okužbo z JC virusom lahko zaradi imunosupresivnega zdravljenja pride do nastanka progresivne multifokalne encefalopatije (PML) ali hude prizadetosti centralnega živčnega sistema, ki se lahko pokaže le z blago obliko kognitivnega upada, kot so novo nastala izguba spomina, poslabšanje demence, glavobolov, do hujših nevroloških izpadov z izgubo zavesti.

Predhodno prebolela okužba s polioma BK virusom lahko povzroči hemoragični cistitis ali vnetje mehurja s pojavom krvi v urinu. Zaplet se večinoma pojavlja pri hematoloških bolnikih po alogeni presaditvi KMC med drugim in četrtem tednom, ali v času med drugim in tretjim mesecem po presaditvi. Do vnetja mehurja pride zaradi ponovne reaktivacije virusa pri imunsko oslabljenih bolnikih, ki se kaže s pogostim in pekočim odvajanjem krvavkastega urina. Gre za minimalne krvavitve, kjer je



dovolj le 1 ml krvi, da pride do malinasto obarvanega urina. Zaradi tega se bolniki večinoma ustrašijo in opozorijo lečečega zdravnika na težavo. Specifičnega zdravljenja zaenkrat ni. Stanje se spontano popravi po končanem imunosupresivnem zdravljenju.

Virusi, ki povzročijo kratkotrajno okužbo za nekaj dni ali tednov

Respiratorni virusi

Respiratorni virusi povzročajo okužbe zgornjih in spodnjih dihal. Prenašajo se preko mikrotekočinskih delcev ali aerosola v ozračju. Ko govorimo o respiratornih virusih, imamo v mislih predvsem viruse prehlada in gripe. Vendar gre za več različnih virusov, ki povzročajo podobne simptome in znake, z izjemo gripe, ki ima običajno hujši potek. V času nastajanja vodnika smo priča pandemiji s še enim virusom, ki se prav tako prenaša na podoben način in ga prištevamo med respiratorne viruse. Gre za novi tip korona virusa SARS CoV-2 (Covid-19), ki spada v družino korona virusov in šteje že več kot 40 znanih podtipov. Za bolnika z rakavo krvno boleznijo, ki je med ali takoj po intenzivnem zdravljenju, lahko nekateri respiratorni virusi povzročijo hude zaplete, kot so končna odpoved dihal in smrt bolnika.

Med najpomembnejše respiratorne viruse, ki pri hematološkem bolniku lahko povzročijo hudo bolezen dihal, večinoma štejemo respiratorni sincisijski virus (RSV), virus gripe in adenoviruse ter druge, kot so virus parainfluence, metapneumovirus, rinovirus, idr. Pri večini bolnikov poteka okužba v blagi obliki, lahko pa povzroči hudo vnetje spodnjih dihal. Pri bolnikih po alogeni presaditvi KMC lahko virus gripe povzroči pljučnice pri okoli 33 % bolnikov in s tem dodatno poveča tveganje umrljivosti, po podatkih EBMT tudi do 15 %. Tveganje za vnetje spodnjih dihal, pri okužbi z virusom gripe ali drugim podobnim respiratornim virusom, je največje v času med prejemanjem visokih odmerkov citostatikov neposredno pred presaditvijo (t.i. kondicioniranje) in takoj po presaditvi. Simptomi bolezni so v začetku podobni tistim, ki se pojavijo tudi pri zdravih, z izjemo večjega tveganja pljučnic in umrljivosti. Za diagnozo potrebujemo bris nosne ali žrelne sluznice z neposrednim dokazom virusne DNK (PCR) v njem.

**Molekularno testiranje, respiratorni virusi (RV panel)**

Virus influenza A RNA, kvalitativno: NEGATIVNO
 Virus influenza A (PODTIP pdH1N1) RNA, kvalitativno: NEGATIVNO
 Virus influenza A (PODTIP H3N2) RNA, kvalitativno: NEGATIVNO
 Virus influenza B RNA, kvalitativno: NEGATIVNO
 Respiratorni sincicijski virus RNA, kvalitativno: NEGATIVNO
 Rinovirusi RNA, kvalitativno: NEGATIVNO
 Enterovirusi RNA, kvalitativno: NEGATIVNO
 Človeški bokavirus 1 DNA, kvalitativno: NEGATIVNO
 Virus parainfluenze (1-4) RNA, kvalitativno: NEGATIVNO
 Parechovirus RNA, kvalitativno: NEGATIVNO
 Adenovirus DNA, kvalitativno: NEGATIVNO
 Človeški koronavirus RNA, kvalitativno: NEGATIVNO
 Človeški metapnevmonavirus RNA, kvalitativno: NEGATIVNO

 Herpes simpleks virus 1 DNA - PCR kvalitativno: NEGATIVNO

 Herpes simpleks virus 2 DNA - PCR kvalitativno: NEGATIVNO

 Citomegalovirus DNA - PCR kvalitativno: NEGATIVNO

 Epstein-Barr virus DNA, kvalitativno: **POZITIVNO**

 Humani herpesvirus 6 DNA, kvalitativno: NEGATIVNO

Izvid

Vzorec: **Nazofarinks; bris** (Odvzeto 07. 11. 2020 ob 06:43)

Namen odvzema: Simptomatski

Neposredno dokazovanje nukleinske kisline koronavirusa SARS CoV-2 (COVID-19): **NEGATIVNO**

Slika prikazuje panel respiratornih virusov, ki jih je potrebno upoštevati pri zdravljenju hematoloških bolnikov. V ta panel sodi tudi testiranje na novi korona SARS CoV-2 (Covid-19) virus.

Pri okužbah z omenjenimi virusi je najpomembnejša preventiva, ki vključuje nošenje zaščitnih mask, izogibanje osebam z vročino in mestom z velikim številom ljudi (npr. nakupovalni centri), umivanje rok in, če obstaja cepivo, tudi preventivno sezonsko cepljenje, cepljenje družinskih članov in medicinskega osebja. Ne smemo mimo dejstva, da se večina okužb prenaša od oseb, ki ne kažejo znakov in simptomov. Protivirusna terapija ima v teh primerih omejen učinek delovanja, vendar jo pri hematoloških bolnikih priporočamo.





KAKŠNI SO ZNAKI IN SIMPTOMI OKUŽBE PO ORGANSKIH SISTEMIH

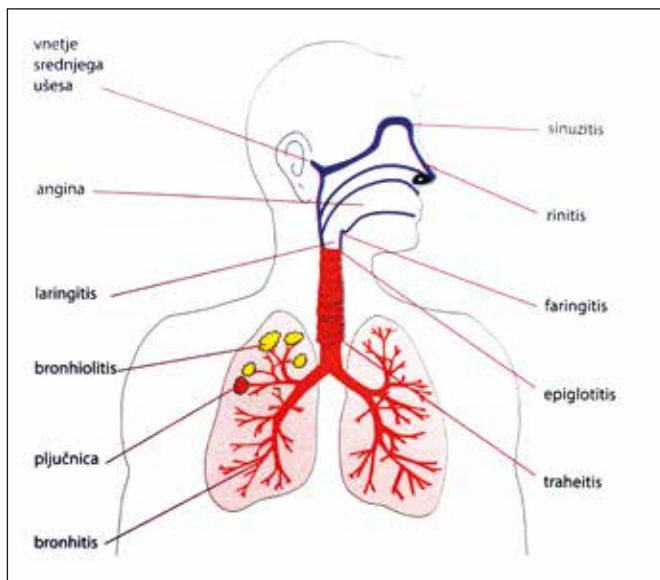


Klara Šlajpah, dr. med.

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Simptomi in znaki okužbe dihal

Okužbe dihal so ene najpogostejših okužb. Delimo jih na okužbe zgornjih dihal in okužbe spodnjih dihal. Večinoma jih povzročajo virusi ali bakterije, pri imunsko oslabeledih osebah pa tudi glive. Med okužbe zgornjih dihal sodijo prehlad, okužbe obnosnih votlin (sinusov), okužbe žrela in



Klinični sindromi povezani z okužbami dihal (Vir: Tomažič J., Strle F., Weiss D., Poklač A., Seme K., Radšel-Medvešček A., et al. Infekcijske bolezni. 2. dopolnj. Tomažič J., Strle F., editors. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2017)



grla ter okužbe srednjega ušesa. Med okužbe spodnjih dihal uvrščamo traheitis (vnetje sapnika), akutni bronhitis in bronhiolitis (vnetje sapnic in bronhijev), poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni zaradi okužbe ter pljučnico (vnetje tkiva pljučnega parenhima), pljučni absces (ognojek) in empiem (gnojno vnetje plevralnega prostora).

Prehlad

Je najpogostejša okužba pri odraslih. Povzročajo ga virusi, težave pa so praviloma blage. Najpogostejše se pojavijo izcedek iz nosu, ki je običajno serozen (prozoren), lahko tudi gnojen (rumen), zamašen nos, kašelj in praskajoče ter pekoče bolečine v žrelu. Redkeje se lahko pojavi vročina, slabo počutje, bolečine v mišicah, kihanje, hripavost, pekoč občutek v očeh, izguba okusa in bolečine v ušesih. Pri majhnem odstotku prehladov (0,5–2 %) se le -ta zaplete z bakterijsko okužbo, najpogostejše z vnetjem sinusov, srednjega ušesa ali pljučnico.

Gripa

Povzročijo jo virusi influence tipa A in B. Klinična slika gripe je mnogo hujša od prehlada in lahko poteka od blagega glavobola do več dni traja-joče vročine z bolečinami v grlu, kašljem, slabostjo, neješčnostjo, splošno oslabeledostjo in bolečinami v mišicah in sklepih. Virus gripe ob okužbi močno oslabijo bolnikov imunski sistem, zato so taki bolniki v nevarnosti, da se dodatno okužijo še z drugimi bolezenskimi mikrobi (napri-mer z bakterijami, ki povzročajo pljučnico). Prav dodatne okužbe so vzrok, da je gripa lahko tudi smrtna bolezen. Pri hematoloških bolnikih je gripa nevarna zlasti, ker se ob gripi lahko razvije dodatna bakterijska pljučnica pri približno 1/3 bolnikov, kar lahko dodatno poveča umrljivost med zdravljenjem.

Akutno vnetje žrela (angina)

Najpogostejše ga povzročajo virusi, med bakterijami pa je najpogostejši povzročitelj *Streptococcus pyogenes*, ki je najpogostejši povzročitelj angine. Značilne so bolečine pri požiranju in bolečine v žrelu in vratu. V primeru bakterijske okužbe se bolezen začne nenadno, z mrzlico in visoko vročino, ki jo lahko spremlja glavobol. Žrelo je zelo pordelo, nebniči (mandlji) sta pokriti z belimi čepki, bezgavke pod spodnjo čeljustnico in na vratu so povečane in boleče. Kašlja in prehladnih simptomov navadno



ni. Pri okužbi z virusi so prisotne bolečine v žrelu, praskanje in draženje. Žrelo je blago pordelo, na nebnicah pa ni čepkov, tudi bezgavke večinoma niso povečane. Pri odraslih vročina praviloma ni prisotna. Glede na vrsto virusa so lahko prisotni dodatni simptomi in znaki, kot npr. vnetje očesne veznice pri tretjini do polovici primerov okužb z adenovirusom.

Akutno vnetje srednjega ušesa

Pri odraslih se pojavlja redko. Povzročajo ga tako virusi kot bakterije, med njimi najpogostejše *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*. Pojavi se bolečina v ušesu, izcedek iz sluhovoda in slabši sluh. Prisotna je lahko tudi vročina, neješčnost, slabši spanec, glavobol, vrtoglavica, težave z ravnotežjem in šumenje v ušesih.

Vnetje obnosnih votlin (sinuzitis)

Običajno je prizadeta več kot ena votlina, najpogostejše sta prizadeta maksilarna sinusa. Večino vnetij sinusov povzročajo virusi, majhen odstotek pa bakterije, najpogostejše *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*. Pri imunsko oslabeledih osebah okužbo lahko povzročijo tudi glive. Glavni simptomi in znaki okužbe so izcedek iz nosu, ki je lahko sluzav ali gnojen, zamašen nos, bolečine ali pritisk v predelu obraza in glavobol. Bolečina je hujša pri sklanjanju naprej ali v vzravnem položaju. Prisotni so lahko tudi kihanje, kašelj in vročina. Če gre za bakterijsko okužbo so pogosto prisotne tudi bolečine v zobeh. Gost, gnojen izcedek iz nosu ne pomeni nujno, da gre za bakterijsko okužbo obnosnih votlin, saj se pojavlja tudi pri prehladu.

Akutni bronhitis

Je vnetje stene sapnic, ki ga povzročajo virusi ali redkeje bakterije. Najpogostejši znak akutnega vnetja bronhijev je kašelj, pri polovici bolnikov z gnojnim izmečkom. Prisotne so lahko tudi bolečine v žrelu, ki je pordelo, nahod z izcedkom iz nosu, glavobol in bolečine v mišicah ter utrujenost. Povečane so lokalne bezgavke.

Akutni bronhiolitis

Je akutno virusno vnetje spodnjih dihal, ki se pojavlja pri otrocih do drugega leta starosti.

Akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa

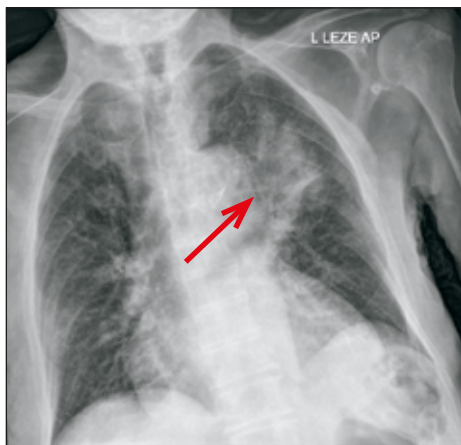
Pride do hitrega poslabšanja kroničnih težav, ki ga sprožijo okužbe z bakterijami in virusi. Značilni so intenzivnejši kašelj, sprememba barve izmečka, izrazitejša dispneja (občutek težkega dihanja) in izrazitejše piskanje v pljučih.

Pljučnica

Je vnetje pljučnega tkiva. Glavni povzročitelj doma pridobljene pljučnice je *Streptococcus pneumoniae*. Pnevmonoki povzročajo več kot 80 % bakterijskih pljučnic. Okužbe s povzročitelji atipičnih pljučnic so redkejše, v zimskih mesecih so pogoste okužbe z različnimi respiratornimi virusi. Pri imunsko oslabeledih osebah so lahko povzročitelji tudi glive. Za bakterijsko pljučnico je značilen nenaden začetek bolezni z mrzlico, visoko vročino, znojenjem in splošno prizadetostjo. Zgodaj v poteku bolezni se pojavi kašelj z izmečkom, ki je navadno gnojen; sprva lahko rožnat, včasih krvavkast. Dihanje je plitvo in hitro. Če je prizadeta tudi pljučna mrena, je prisotna prsna bolečina, ki se ob vdihu in kašlju poslabša. Pri starejših osebah pogosto prevladuje zmedenost in poslabšanje pridruženih kroničnih bolezni, vročina in kašelj pa sta manj pogosta. Pri atipičnih pljučnicah se najprej pojavijo splošni simptomi, kot so glavobol, bolečine v mišicah in sklepih in splošna oslabeledost. Suh in dražeč kašelj, ki se postopno stopnjuje, se pojavi šele nekaj dni po začetku bolezni. Pri odraslih virusnih in bakterijskih atipičnih pljučnic klinično ne moremo



Normalni rentgenogram pljuč



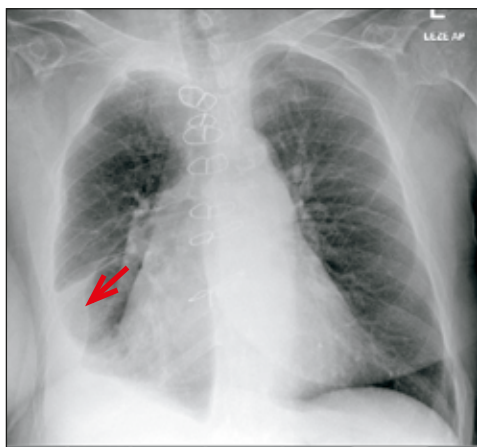
Rentgenska pljučnica



razlikovati. Simptomi in znaki virusne pljučnice, najpogosteje povzročene z virusom gripe, respiratornega sincicijskega virusa (RSV), humanega metapneumovirusa so lahko prikriti. Pojavi se lahko samo vročina, pri nekaterih tudi občutek težkega dihanja in kašelj. Bolečine v mišicah so najpogostejše pri gripi, piskanje v pljučih pa pri RSV. Najpogostejši povzročitelji glivne pljučnice so *Pneumocystis jirovecii* in *Aspergillus*.

Pljučni empiem

Gre za prisotnost gnoja v pljučnem prostoru po okužbi z bakterijo. Težave so podobne kot pri pljučnici. Prisotna je vročina, kašelj z izmečkom, težko dihanje in bolečina v prsnem košu. Pri imunsko oslabeledih osebah so simptomi in znaki manj izraziti, prisotne so lahko neznailne težave kot so hujšanje, potenje in splošna oslabeledost.



Pljučni empiem

Pljučni ognojek

Je redka bolezen, ki v večini primerov poteka kronično. Najpogostejši povzročitelj so anaerobne bakterije, ki so del normalne ustne flore. Klinični znaki in simptomi so neznailni.

Simptomi in znaki okužbe kože

Okužbe kože se pojavljajo zelo pogosto. Zdrava koža je učinkovita mehanska pregrada, ki preprečuje vdor bakterij v tkiva. Med okužbe kože sodijo impetigo, folikulitis, furunkel in karbunkel, kožni ognojek, šen in celulitis. Večino okužb kože povzročajo aerobne bakterije, predvsem



Staphylococcus aureus in betahemolitični streptokoki, pri imunsko oslabilih osebah pa tudi anaerobne bakterije. Simptomi in znaki okužb kože se pogosto prekrivajo.

Impetigo

Največkrat se razvije na koži obraza in rok, kjer se pojavijo mehurčki s serozno ali belkasto vsebino in plitke razjede z zlatorumeno ali belkastorumeno krasto. Spremembe redko bolijo ali srbijo.

Folikulitis

se kaže z bolečim rdečim vozličem, iz katerega se razvije gnojni mehurček. Spremembe so lahko prisotne na vseh predelih, poraščenih z dlakami, običajno pa se pojavijo na glavi, hrbtu, zadnjici in udih.

Furunkel (tvor, tur)

nastane zaradi okužbe lasnega mešička in okolice, *karbunkel* pa je skupek furunklov. Spremembe so precej boleče. Ko se gnoj nakopiči se vozlič predre, gnoj pa izteče. Pri furunklu običajno ni splošnih simptomov, pri karbunklu pa se lahko pojavi vročina.

Kožni ognojek

se lahko pojavi kjer koli v koži kot boleča, občutljiva, čvrsta ali mehkejša oteklina, ki je lokalno boleča in boleča na pritisk. Koža je topla in včasih pordela. Splošni simptomi se pojavijo redko.

Šen

je akutna bolezen limfnih prostorov v koži, ki se kaže z ostro omejeno kožno rdečino, ki se s prstastimi podaljški širi v okolico, oteklino, neredko



Šen na nogi



so prisotni tudi mehurji na prizadetem predelu in povečane lokalne bezgavke. Značilna je splošna prizadetost, mrzlica in vročina, ki se pojavi še pred izbruhom kožnih sprememb.

Celulitis

je gnojno vnetje kože, za katerega je značilna oteklina, rdečina, toplina in občutljivost prizadetega dela kože. Rob ni ostro omejen od zdrave kože. Običajno so prisotne splošne težave, vročina, mrzlica in slabo počutje.

Virusni izpuščaji

so generalizirani, nespecifični, rožnato-rdeči izpuščaji. Verjetno so najpogostejše spremembe, ki jih na koži sprožijo virusi. Izpuščaji se pojavljajo v povezavi s številnimi virusi, ne povzročajo hujših subjektivnih težav in praviloma spontano minejo. *Herpes zoster* je posledica reaktivacije speče okužbe z virusom noric. Pojavi se značilen izpuščaj z vodenimi mehurčki na pordeli koži. Prizadeta koža boli, moten je občutek, pojavi se lahko vročina.

Okužba rane pri bolniku s centralnim venskim katetrom

Pri vnetju *vstopnega mesta centralnega venskega katetra* se na vbodnem mestu pojavijo rdečina, oteklina in zatrdlina do 2 cm okrog katetra. Prisoten je lahko gnojni izcedek ob katetru.

Simptomi in znaki okužbe prebavil

Driska

je vsaj trikrat dnevno odvajanje vodenih ali slabo oblikovanih iztrebkov. Večina drisk je infekcijskega izvora. Lahko jo povzročajo bakterije ali virusi, večine drisk pa etiološko ne moremo opredeliti. Na osnovi klinične slike ne moremo zanesljivo sklepati o povzročitelju. Virusna driska je najpogostejša vrsta infekcijske driske, najpogostejši povzročitelji pa so rotavirusi. Značilna je vodena driska, ki jo lahko spremlja tudi bruhanje. Driska je lahko tudi neželeni učinek zdravljenja z antibiotiki. Zaradi spremembe v sestavi lastne črevesne flore lahko pride do razraščanja bakterije *Clostridium difficile*. Težave se lahko pojavijo po 5–10 dneh antibiotičnega zdravljenja kot tekoče blato, ki mu je lahko primešana kri. Pridružena je lahko vročina in krčevite bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje ali bruhanje.



Virusni hepatitis

je vnetje jeter, ki ga povzročajo virusi hepatitisa. Bolezen se prične z neznačilnimi simptomi, kot so splošno slabo počutje, utrujenost, oslabilost, siljenje na bruhanje in bruhanje, lahko driska in izguba apetita ter pogosto tiščanje pod desnimi rebri. Urin se obarva temneje, blato je svetlejša barve, kasneje postanejo rumene beločnice, tudi koža se obarva rumeno.

Holecistitis in holangitis

sta vnetji žolčnika in žolčnih izvodil. Povzroči ju bakterijsko vnetje, ki je najpogostejše posledica prisotnosti žolčnega kamna. Najpogostejši povzročitelji so bakterije, ki naseljujejo prebavila. Značilen je nenaden napad hudih bolečin pod desnimi rebri, ki se lahko širi proti lopatici ali v hrbet in vročina. Pogosto je pridruženo siljenje na bruhanje, bruhanje in izguba apetita. Vnetje žolčnih izvodil spremlja tudi rumenica (zlatenica). Pri starejših osebah in imunsko oslabilih osebah vnetje lahko poteka neznačilno, z motnjami zavesti, nizkim krvnim tlakom in vročino.

Divertikulitis

je vnetje vrečaste izbokline prebavne poti, ki ga povzročajo bakterije. Večina bolnikov ima bolečine v levem spodnjem delu trebuha, lahko so pridruženi slabost, bruhanje, zaprtost ali driska. Pri imunsko oslabilih bolnikih lahko bolezen poteka zelo prikrito.

Simptomi in znaki okužbe sečil

Okužbe sečil so za okužbami dihal druge najpogostejše okužbe. Glede na anatomijo jih razdelimo na okužbe spodnjih in zgornjih sečil. Okužbe spodnjih sečil so okužbe sečnice in sečnega mehurja ter pri moških okužbe prostate in mod. Med okužbe zgornjih sečil pa štejemo okužbe ledvic in ledvični ognojek. Okužbe sečil so pogostejše pri ženskah. Večino okužb povzroča bakterija *Escherichia coli*. Potekajo lahko brez simptomov in znakov.

Vnetje sečnice (urethritis)

spremljajo pekoče bolečine v sečnici med uriniranjem in izcedek iz sečnice.



Cistitis

je vnetje sečnega mehurja, ki se kaže z bolečinami pri uriniranju, pogostejšim odvajanjem vode, nezmožnostjo zadrževanja urina, krvavim urinom in bolečinami nad sramno kostjo.

Pielonefritis

je vnetje ledvičnih čašic, ki se po navadi prične nenadno, z mrzlico, visoko vročino, slabostjo in bruhanjem in bolečinami v ledvenem delu.

Simptomi in znaki okužbe osrednjega živčevja

Okužbe osrednjega živčevja so redke, vendar so lahko zelo hude in lahko ogrožajo življenje. Glede na vzrok jih delimo na virusne, ki so najpogostejše, bakterijske, glivne in parazitske. Glede na mesto vnetja lahko povzročajo meningitis, ki je vnetje možganskih ovojnic, encefalitis, to je vnetje možganov in vnetje hrbtenjače, mielitis.

Okužbo osrednjega živčevja spremljajo vročina, glavobol, bruhanje, otrplost tilnika, motnje zavesti (od zaspanosti in zmedenosti pa vse do neodzivnosti oz. kome), krči, izpadi v področju možganskih živcev, ki se lahko kažejo z nedelovanjem posameznega dela telesa ali dela obraza. Nekateri bolniki tožijo, da jih moti svetloba (fotofobija).







OKUŽBE, KI SO POVEZANE Z VSTAVLJENIM CENTRALNIM VENSKIM KATETROM (CVK)



Enver Melkić, dr. med.

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Pri intenzivnem zdravljenju nekaterih krvnih bolezni, kot so akutna levkemija ali priprava bolnika na presaditev KMC, moramo zagotoviti dober žilni dostop, preko katerega lahko bolnik prejme visoke odmerke kemoterapije, primerno hidracijo, potrebne transfuzije krvi, antibiotike in vso drugo potrebno terapijo, hkrati pa nam ta dostop omogoča enostaven odvzem krvi za laboratorijske analize in tako bolnika ni potrebno pogosto zbadati. Dostop do velikih ven dosežemo tako, da pred načrtovanim zdravljenjem bolniku v eno od primernih ven na vratu, pod ključno kostjo, redkeje v dimeljsko veno, vstavimo cevčico ali kanal iz silikona, ki jo imenujemo centralni venski kateter (CVK).



Postopek vstavitve CVK



Postopek vstavitve CVK

Vstavitev CVK je mogoča le skozi kožo v vratno veno (*v. jugularis*), v podključnično veno (*v. subclavia*) in v veno v področju dimelj (*v. femoralis*). Zaradi možnosti vstavitve pod kontrolo ultrazvoka, in posledično manj zapletov ob vstavitvi, se najpogosteje odločimo za vstavitev CVK v vratno veno. Za vstavitev CVK v področju dimelj se odločimo le izjemoma, ker je na tem mestu pojavnost bakterijskih okužb največja.

UZ prikaz vratnih ven

Brez CVK je intenzivno zdravljenje bolnika praktično nemogoče, ker določenih zdravil, kot so visoki odmerki kemoterapije, bolnik ne sme prejeti v manjše vene na rokah. Visoke koncentracije zdravil bi v manjših žilah zelo verjetno povzročile vnetje žilne stene in okolnjega tkiva (flebitis). Po prejeti kemoterapiji, ko je zaradi nedelovanja kostnega mozga prisotna huda nevtropenija, je bolnik ogrožen zaradi okužb, kot je sepsa. V tem primeru CVK omogoča hiter in zadosten vnos potrebnih tekočin za vzdrževanje krvnega tlaka, antibiotikov, transfuzij krvi in mnogih drugih nujno potrebnih zdravil. Za takšno hitro in obilno aplikacijo vseh potrebnih zdravil manjše vene na rokah niso primerne. Dodatna prednost CVK je tudi v tem, da zaradi pogostih nujno potrebnih laboratorijskih analiz krvi, bolnika ni potrebno dodatno zbadati, ker odvzem potrebnih vzorcev krvi lahko opravimo preko CVK.





Kljub njegovi nujnosti in uporabnosti pri intenzivnem zdravljenju se moramo zavedati, da je že sama vstavitve CVK lahko povezana z določenimi zapleti, kot so krvavitve, okužbe vstopnega mesta ob posegu, predrtje pljučne plevre z iglo (pnevmotoraks) in drugi. Po prejeti kemoterapiji, ko je bolnikov kostni mozeg nedelujoč, je vstopno mesto ob CVK, poleg hude nevtropenije, izredno velik dejavnik tveganja za zaplete, povezane z okužbami. Največkrat gre za vdor mikroorganizmov (bakterij in gliv kvasovk) v podkožje ali krvni obtok preko bolnikove kože ob CVK ali neposredno skozi lumen CVK.

Ker gre za umeten material, ki povezuje zunanje okolje z bolnikovim krvnim obtokom, se mikroorganizmi v obliki biofilma močno primejo njegove površine, zaradi česar je včasih potrebna njegova odstranitev.

Okužbe, ki nastanejo v povezavi s CVK pri nevtropeničnem bolniku, so kljub primernemu zdravljenju še vedno povezane z visoko umrljivostjo, zato moramo skrb za njegovo vzdrževanje jemati skrajno resno.

Ko govorimo o okužbah, ki so povezane z vstavitvijo CVK, imamo v mislih predvsem bakterijske okužbe. Zaradi tega je pri vstavljanju katetra v žilo sterilen pristop izrednega pomena. Pri posegu moramo kožo na mestu vstavitve dobro razkužiti in celoten poseg opraviti s čim manj tveganja za možnost kontaminacije z bakterijami z drugih površin.

Poleg sterilne vstavitve CVK v željeno veno, je potrebno redno, vsakotensko pregledovanje vstopnega mesta in redne preveze CVK. V času, ko bolnik pride v fazo aplazije kostnega mozga po zaključenem kemoterapevtskem zdravljenju, predstavlja mesto vstavitve CVK odprto pot za vdor bakterij s kože v podkožje in neposredno v krvni obtok.

Vstop bakterij v bolnikov krvni obtok skozi kožo ob CVK je najbolj verjeten v času hude nevtropenije, ki običajno traja okoli tri tedne po zaključenem kemoterapiji.

Dlje kot trajata nevtropenija in prisotnost CVK, večja je možnost okužbe povezane s CVK.



Pri večini bolnikov se po zaključenem prvem krogu zdravljenja in po dobri regeneraciji kostnega mozga, ko bolniki niso več nevtropenični, odločimo za odpust iz bolnišnice z vstavljenim CVK.

V tem primeru priporočamo redne tedenske preveze CVK in pregled kože okoli vstopnega mesta. V primerih, ko opazimo znake vnetja, ali bolnik navaja pekoče občutke na mestu CVK, odvezamemo bris kože okoli vbodnega mesta, s katerim preverjamo prisotnost bakterij ter njihovo občutljivost na antibiotike, ali pa se odločimo za odstranitev CVK.

Klinična slika okužbe, povezane s CVK, je odvisna od razširjenosti bakterij v telesu in gre lahko samo za lokalno rdečino kože, lahko pa je prisotna še vročina z mrzlico ali splošna oslabelost z nizkim krvnim tlakom kot znak sepse.

Ko gre za prisotnost gnoja v okolici CVK, je z brisom kože težko razlikovati med kolonizacijo z določeno bakterijo in lokalno okužbo kože.

Kadar ima bolnik s CVK sistemske znake okužbe, kot je mrzlica z vročino, je nujno potreben odvzem krvi za mikrobiološki pregled prisotnosti bakterij v krvi (hemokulture). Vročina z mrzlico ob CVK je lahko znak sepse, ki je zelo resno in življenje ogrožujoče stanje. V primerih, ko gre za bolnike s CVK, ki so doma, je potrebno nemudoma poiskati zdravniško pomoč in zagotoviti sprejem v bolnišnico.

Pri bolnikih s krvno boleznijo predstavljajo, po Gramu pozitivne bakterije oziroma koagulaza negativni stafilokoki okoli 60–70 % vseh okužb preko CVK.





Druge, po Gramu pozitivne bakterije so stafilokoki (*Staphylococcus aureus*), enterokoki in streptokoki.

Po Gramu negativne bacile dokažemo pri približno 20–25 % vseh okužb, povezanih s CVK, najpogostejše iz te skupine pa so *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp in druge.

Glive iz skupine kandid (*Candida* spp.) so del naše flore in so stalno prisotne na površini naše kože in v črevesju. Okužbe, povezane s CVK, kjer v krvi odkrijemo kandido, so manj pogoste od bakterijskih in jih dokažemo v približno 5–13 %.

Vzdrževanje centralnega venskega katetra – CVK

Irena Katja Škoda Goričan, dipl. m. s. in Metka Mlekuž, dipl. m. s.

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Nekaj bolnikov ima vstavljen CVK v veno pod ključnico ali v vratno veno, nekateri pa tudi skozi veno na roki. CVK uporabljamo za jemanje vzorcev krvi za preiskave, skozenj dajemo transfuzije eritrocitov, trombocitov, infuzije gamaglobulinov, antibiotikov in drugih zdravil.

Če so po odpustu še potrebne transfuzije, kateter običajno pustimo in gre bolnik z njim domov. Vstavljen kateter je lahko vir okužbe, zato je potrebno zanj skrbeti.

Posebna pozornost je potrebna pri tuširanju. Kateter oz. obliž, ki pokriva kateter, se ne sme zmočiti. Najbolje je, da se kateter zaščiti s prepognjeno brisačo in se zgornji del telesa umije s krpicami, telo od katetra navzdol pa se lahko tušira. Prav tako se odsvetuje kopanje v kopalni kadi in bazenih. Kako pogosto napravimo nego in prevezo katetra, je odvisno od materiala, ki ga uporabimo pri prevezi, od stanja preveze in navodil zdravnika.



Očistiti in dezinficirati je potrebno vstopno mesto, vsrkati vsebino iz katetra, kateter prebrizgati in zapreti ter sterilno prekriti. Prevezo in oskrbo katetra za odpuščene bolnike izvaja na Oddelku za hematologijo ob ponedeljkih in četrtek dopoldan »kateter sestra«. V izjemnih primerih se kateter lahko oskrbi tudi izven tega termina. Prevezo pa lahko bolniku izvede tudi usposobljeno osebje na internem oddelku najbližje bolnišnice.

Če bolnik odide domov s katetrom, se kateter, po navodilu zdravnika, oskrbi na oddelku (naredimo tako imenovani paketek, s katerim ga popolnoma zakrijemo). Posredujemo navodila, kako naj bolnik skrbi zanj, obvestimo ga, kam hoditi previjati in prebrizgavati kateter, ter opozorimo, na kaj vse naj bodo bolniki pozorni. V primeru, da čutijo zbadanje, bolečino, opazijo otekline ali rdečine v okolici vstopnega mesta, ali če se obliž odlepi, je potrebno obvestiti osebje na KOH.

Odstranitev katetra je enostaven poseg, ki se lahko opravi na oddelku ali v ambulantni.

V primeru zapletov s katetrom, je potrebno nemudoma obvestiti najbližjega zdravnika.

Za dodatne informacije se obrite na Klinični oddelek za hematologijo: 01/ 522 31 37 ali 01/ 522 51 26





OKUŽBE PRI HEMATOLOŠKIH BOLNIKI PO PRESADITVI KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC



Nika Kraljić, dr. med.

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Okužbe, ki nastanejo po presaditvi krvotvornih matičnih celic, so poleg ponovitve same bolezni eden od najpogostejših zapletov in vzrokov za umrljivost bolnikov s krvnimi boleznimi. Na Kliničnem oddelku za hematologijo v UKC Ljubljana že vrsto let opravljamo presaditve krvotvornih matičnih celic (KMC), tako avtologne kot alogenične in s tem zdravimo bolnike z najtežjimi oblikami bolezni, kjer sama kemoterapija ne zadostuje za ozdravitev. Razlika med eno in drugo presaditvijo je v tem, da pri avtologni presaditvi bolniku vrnemo njegove lastne KMC, ki jih zberemo in shranimo po začetnem zdravljenju s kemoterapijo. V tem primeru so to v veliki večini bolniki z diseminiranim plazmocitomom in drugimi limfomi. Pri alogenični presaditvi KMC, kjer gre večinoma za bolnike z akutno levkemijo, pa bolnik prejme KMC od drugega zdravega darovalca, bodisi sorodnega (večinoma brata ali sestre) ali v primeru, da te možnosti ni, primerne skladnega nesorodnega darovalca iz svetovnega registra darovalcev KMC. Pred infuzijo krvotvornih matičnih celic v bolnikov krvni obtok bolnik prejme visoke odmerke kemoterapije z namenom čim boljše odstranitve morebitnih rakavih celic, ki so lahko še ostale v telesu po začetnem zdravljenju s kemoterapijo in jih je premalo, da bi jih objektivno dokazali. Posledica te tako imenovane »očiščevalne« kemoterapije, ki jo imenujemo kondicioniranje, je popolno in nepovratno uničenje delovanja kostnega mozga, vse dokler se nove matične celice v kostnem mozgu ne primejo in dovolj namnožijo, da kostni mozeg začne izdelovati dovolj krvi, ki jo bolnik potrebuje za normalno življenje. V obdobju nedelovanja kostnega mozga, kar v povprečju traja od dva do tri



tedne, je bolnik izpostavljen hudim, najpogosteje bakterijskim okužbam, ki preidejo v bolnikov krvni obtok skozi poškodovano sluznico prebavil ali skozi drobne rane na koži. Ko se kostni mozeg bolnika obnovi, da ni več odvisen od prejetja transfuzij in je število levkocitov, predvsem pa njihove podvrste nevtrofilnih granulocitov tolikšno, da bolniku nudi tudi nekaj lastne zaščite, takrat bolnika lahko odpustimo iz bolnišnice v domače okolje. Pri bolnikih po alogenični presaditvi, ki morajo tudi 6 mesecev po odpustu iz bolnišnice prejemati imunosupresivna zdravila s katerimi želimo preprečiti zavrnitveno reakcijo presadka proti gositelju (GVHD), je tveganje za različne okužbe prisotno še nekaj mesecev ali celo let po presaditvi.

Ocenjeno je, da se bolnikov imunski sistem obnovi šele dobro leto po avtologni presaditvi in dobre dve leti po alogenični presaditvi, ob predpostavki, da je osnovna bolezen popolnoma obvladana in v vmesnem času ni bilo zapletov zaradi zavrnitvenih reakcij, potrebe po dodatnem imunosupresivnem zdravljenju ali ponovitve bolezni.

Bolnikom po avtologni presaditvi ni potrebno prejemati imunosupresivnih zdravil za preprečevanje zavrnitvene reakcije, saj prejmejo nazaj lastne celice, ki so del bolnikovega imunskega sistema in tako ne bodo povzročale zavrnitvenih reakcij. Vendar gre tudi v tem primeru za precej invazivno zdravljenje in oslabitev imunskega sistema. Tako je umrljivost bolnikov po alogenični presaditvi, samo zaradi posledic hudih okužb, lahko tudi do 15 %, medtem ko je tveganje po avtologni presaditvi manjše in je pod 2 %. V obeh primerih bolniki morajo prejemati primerno protivirusno in protibakterijsko preventivno zaščito vsaj 6 mesecev po presaditvi.

Tveganje za okužbo po presaditvi KMC

Pred načrtovanim zdravljenjem je pomembno, da poleg starosti bolnika, ki je predpogoj za presaditev, ocenimo tudi pridružene bolezni in dodatna tveganja za okužbe.

Na podlagi kriterijev kot so:

- starost bolnika,
- prekomerna telesna teža,



- dolgotrajna izpostavljenost določenim mikroorganizmom v okolju, v katerem je bolnik živel ali delal predno je zbolel za krvno boleznijo,
- morebitna kolonizacija bolnika z bakterijami, ki so odporne na standardno antibiotično zdravljenje,
- sladkorna bolezen na inzulinu,
- dolgotrajno predhodno zdravljenje s kortikosteroidi zaradi drugih avtoimunih bolezni, kot so revma ali kronične vnetne črevesne bolezni,
- poškodbe tkiv in organov, kot je kronična pljučna bolezen zaradi kajenja, ali okvara jeter zaradi toksičnih vplivov alkohola ali zdravil,
- prisotnost umetnih materialov v telesu (proteze, umetne srčne zaklopke),
- že dalj časa vstavljen CVK,
- slabše delovanja ledvic in/ali srca,
- predhodna presaditev KMC ali drugih organov (ledvic, jeter),
- predviden način predpriprave s kemoterapijo oziroma kondicioniranje pred PKMC, mieloablativna (popolno uničenje KM) ali nemieloablativna (delno uničenje KM),
- predhodne okužbe z določenimi virusi ali bakterijami, kot so preboleli hepatitis B, C, HIV, citomeglaovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Herpes virusi, tuberkuloza, toksoplazmoza, itn.,
- zelo pomembno je tudi stanje in vrsta osnovne bolezni, ki jo zdravimo, ter predhodno prejeta terapija.

Na osnovi navedenega bolnike razdelimo v skupino z nizkim, vmesnim ali visokim tveganjem za okužbo. Temu prilagodimo preventivno terapijo proti virusom, glivam in bakterijam ter v primeru okužbe pričnemo zdravljenje z antibiotiki, ki pokrijejo najbolj veretne povročitelje okužbe.

Vrsta okužbe glede na čas po presaditvi

Glede na proces vgnezdenja KMC v kostnem mozgu po presaditvi, hitrost delovanja presadka in regeneracije kostnega mozga ter ponovne vzpostavitve imunskega sistema po presaditvi KMC, lahko čas od presaditve KMC na grobo razdelimo v tri obdobja. Za vsako posamezno obdobje so značilni določeni zapleti, ki niso vedno povezani z okužbami, hkrati pa se v vsakem obdobju zaradi različnih vrst tveganj pojavljajo okužbe z različnimi in za obdobje po PKMC specifičnimi povročitelji.



Okužbe v zgodnjem obdobju, prvih 30 dni po presaditvi. Obdobje vgnezenja KMC (PREENGRAFTMENT)

Največje tveganje v tem obdobju povzročata poškodba kožne in sluznične bariere, zaradi prejetega zdravljenja, ter nevtropenija.

Prvo, zgodnje obdobje, od dneva infuzije KMC (presaditev) do začetka delovanja kostnega mozga, natančneje do 30 dneva po presaditvi, imenujemo obdobje pre-vgnezenja matičnih celic. V tem obdobju je bolnikov KM večino časa v stanju popolnega nedelovanja (aplazija KM) po KT. Bolniki so zaradi tega odvisni od nadomeščanja krvi s transfuzijami trombocitov in eritrocitov, število levkocitov in nevtrofilnih granulocitov je pod kritično mejo ali je skoraj nič. Stanje kritične nevtropenije s povišano telesno temperaturo nad 38,3 °C imenujemo febrilna nevtropenija. Febrilna nevtropenija se pojavi pri večini bolnikov po presaditvi. Gre za urgentno stanje v hematologiji, zaradi katerega moramo takoj pričeti zdravljenje z antibiotiki. Vročina z mrzlico, ali sama mrzlica je pri nevtropeničnem bolniku pogosto edini pokazatelj okužbe. Zaradi popolne odsotnosti nevtrofilnih granulocitov bolniki v času aplazije kostnega mozga ne morejo razviti klasičnih znakov okužbe, kot so nastanek gnojnih ran, ob uriniranju nimajo običajnih znakov okužbe sečil, kot so pekoč in smrdeč urin, pri slikanju pljuč pa se vnetna področja, ki pomenijo pljučnico, pozno demarkirajo. Po drugi strani pa vročina pri bolnikih ni vedno posledica okužbe. Včasih je ta posledica prejete terapije, transfuzije krvi, vnete sluznice, osnovne bolezni, sindroma sproščanja citokinov ob začetni regeneraciji kostnega mozga in drugo. Poleg povišane temperature se lahko okužba kaže tudi s pojavom driske. Zaradi toksičnega vpliva KT, tudi na sluznico celotne prebavne cevi, lahko nastanejo razjede sluznice (mukozitis). Takšne poškodbe sluznice predstavljajo v času aplazije KM vstopna mesta za vdor bakterij iz ust ali prebavil v bolnikov krvni obtok.

Ko se pojavijo prebavne motnje s pogostim odvajanjem tekočega blata, moramo najprej pomisliti, da gre za okužbo prebavil. V tem primeru vedno pošljemo vzorec blata na mikrobiološko analizo in preverimo, ali je pogosto odvajanje blata posledica okužbe (bakterije ali virusov). V primeru negativnega rezultata sklepamo, da je vzrok za prebavne motnje



lahko tudi posledica prejete kemoterapije ali začetna regeneracija KM. Od bakterijskih okužb je driska pogosto posledica razrasti bakterije *Klostridium Difficile*). Pri bolnikih po presaditvi je pogostnost te okužbe med 5 in 30 %. Gre za anaerobno, po Gramu pozitivno bakterijo, ki je odporna na večino antibiotikov, ki jih bolnik prejme v času zdravljenja. Pri bolnikih, ki imajo v prebavilih majhen klon omenjene bakterije, se ta po pogostem antibiotičnem zdravljenju in porušenju običajne črevesne flore razraste v prebavilih bolnika in povzroči pogosto, tekoče odvajanje smrdečega blata.

V tem obdobju so okužbe najpogostejše posledica vdora bakterij v bolnikov krvni obtok skozi poškodovano sluznico ust, prebavil ali kože. Po podatkih evropskega registra po presaditvi KMC (EBMT) je pogostnost bakterijskih okužb po avtologni PKMC od 5 do 10 %, po alogenični PKMC pa od 20 do 50 %, kar je povezano z večjo stopnjo umrljivosti po alogenični PKMC.

V obdobju nepopolnega delovanja presadka, ko je še vedno prisotna določena stopnja nevtropenije, in vse do popolne regeneracije sluznic, so bolniki dovzetni tudi za glivne okužbe. Najpogostejše so povzročitelji glive kvasovke iz družine Kandid (*Candida sp*). Glive kvasovke, ki so običajno prisotne na koži bolnika in v prebavilih, vstopajo v bolnikov krvni obtok na enak način kot bakterije. Predvsem preko razjed sluznic in poškodb kože, kot so rane, vnetne žleze lojnice in znojnice, razjede okoli zadnjične odprtine, hemeroidi ter skozi kožo ob CVK. Po podatkih EBMT je pri bolnikih po alogenični PKMC delež okužb s kandido v tem obdobju med 8 in 12 % in manj kot 2 % po avtologni PKMC.

V času pred letom 1990, ko bolniki po presaditvi KMC niso prejeli preventivne zaščite proti plesnim, je bilo okužb zaradi kandidate okoli 18 do 20 %. Po obvezni uvedbi preventivnega jemanja zdravil proti kandidi (flukonazol) se je, posledično z manjšo stopnjo okužb, zmanjšala tudi pogostnost akutni GVHD povezanih s kandido. Po nedavnih podatkih EBMT je okužba z dokazano prisotnostjo kandidate v krvi ocenjena na okoli 1,2 %.



Invazivna glivna okužba pri bolniku po presaditvi KMC. Soor ezofagitis.

Okužbe v obdobju po vgnezenju KMC (POSTENGRAFTMENT); od 30 do 100 dni

Drugo obdobje pomeni čas, ko se KMC oziroma celotni presadek prime in kostni mozeg začne izdelovati kri. To je čas od 30. do 100. dneva, oziroma prve tri mesece po presaditvi. V tem času obstaja tudi veliko tveganje za nastanek akutne zavrnitve presadka proti gostitelju (a-GVHD). V primeru nastanka akutnega GVHD in potrebe po dodatnem imunosupresivnem zdravljenju zavrnitvene reakcije z dodatno imunosupresivno terapijo, kot so kortikosteroidi in druga imunomodulatorna zdravila, prevesimo tehtnico na stran večjega tveganja za okužbo, saj s tem dodatno slabimo imunski sistem. Zaradi okvarjene predvsem T celične in tudi humoralne imunosti ter pomanjkanja funkcionalnih protiteles, ki so pomembna pri obrambi proti mikroorganizmom, so pogoste predvsem okužbe z virusi, oportunističnimi (priložnostnimi) bakterijami in plesnimi. Od virusnih povzročiteljev, ki niso sezonsko povezani, so najpogostejše okužbe zaradi reaktivacije virusa rdečk, ki se pojavi v obliki pasovca Herpes Zoster (Varičela zoster virus), Citomegalo virusi (CMV), Herpes simpleks 1 in 2, ki ju poznamo kot herpes na ustnici, drugi tipi Herpes virusa (HHV 6 in 8), pa zavirajo delovanje kostnega mozga. Vsi ti virusi lahko povzročijo tudi vnetje v centralnem živčnem sistemu in povzročijo nevrološke izpade, od blagega kognitivnega upada do hujših izpadov, kot je glavobol, epileptični napadi in motnje zavesti. V tem obdobju je z nekoliko manjšo pojavnostjo prisotna tudi okužba z virusom Epstein Barr (EBV), ki pri



zdravih ljudi povzroči infekcijsko mononukleozo. Ponovna okužba z EBV po alogenični presaditvi lahko povzroči hud zaplet, ki lahko pripelje do nastanka sekundarnega limfoma – takoimenovane limfoproliferativne bolezni po presaditvi KMC (PTLD).

Ob jemanju imunosupresivnih zdravil nekateri bolniki pri uriniranju opazijo rdeče obarvan urin zaradi prisotne krvi. Večinoma gre za okužbo s poliovirusom BK. Virus je v veliki večini prisoten v sečilih zdravih ljudi, pri imunsko oslabilnem bolniku pa lahko pride do reaktivacije z okužbo, ki se kaže s pogostim in pekočim uriniranjem. Zaradi pojava krvi ob vnetju sluznice mehurja se veliko bolnikov ustraši, vendar je potrebno poudariti, da ne gre za obilne krvavitve, včasih je potrebno za roza obarvan urin le 1 ml krvi. Ker gre za vnetje sluznice mehurja, in posledično blage krvavitve, stanje imenujemo hemoragični cistitis. Specifičnega zdravljenja ni, svetujemo zadostno pitje tekočine in protibolečinsko terapijo (paracetamol-Lekadol ali metamizol-Analgin). Stanje se po ukinitvi imunosupresivne terapije popolnoma umiri.

Od gliv so v tem obdobju pogostejše okužbe zaradi plesni iz rodu *Aspergillus sp* in mukor (*Mucor mucosis*). Za razliko od kvasovk, kot so kandidate, se aspergilus in mukor prenašata preko prašnih delcev in prideta v pljuča ali kožo iz vdihanega zraka.

Že pred prejeto KT ima lahko bolnik, ki je bil dalj časa izpostavljen prašnemu in vlažnemu prostoru, spore omenjene plesni v pljučih, ki po dodatni imunosupresiji vzbrsti in povzroči težko ozdravljive okužbe, najpogostejše pljučnice. Za uspešen boj proti plesni je pomembna vloga pljučnih makrofagov in nevtrofilnih granulocitov, ki prepoznajo in odstranijo plesni iz tkiva. V zgodnjem obdobju po presaditvi KMC pa imajo omenjene celice oslabiljeno osnovno funkcijo tudi zaradi imunosupresivne terapije, kot so kortikosteroidi.

Takoimenovano invazivno aspergilozo, stanja s s pljučnico s težjim potekom zdravljenja, ki jo povzroči aspergilus, potrdimo pri približno 5 do 15 % bolnikov. Da gre za nevarno in težko ozdravljivo okužbo, priča dejstvo, da je tudi v današnjem času umrljivost zaradi invazivne aspergiloze okoli 60 %.



V prvih šestih mesecih po presaditvi je pogosta pljučnica zaradi enakih razlogov, zaradi povzročitelja, ki po svoji opredelitvi še najbolj sodi med glive, to je pnevmocista (*Pneumocystis jirovecii*). Ker obstaja učinkovita preventivna zaščita, vsi bolniki po presaditvi, avtologni in alogenični, prejemajo preventivno terapijo s trimethoprim-sulfametoksazolom (Primotren).

Okužbe v poznem obdobju po presaditvi od 100 dni naprej (POZEN POSTENGRAFTMENT)

V vsakem izmed omenjenih obdobj so različna tveganja za različne vrste okužb, prav tako pa se v teh obdobjih lahko pojavijo tudi različni klinični sindromi, ki se pogosto prekrivajo s klinično sliko okužb. Bolniki so po avtologni presaditvi načeloma dovzetnejši za okužbe v začetnem obdobju po presaditvi, ko je izražena nevtropenija in porušena sluznično kožna pregrada, medtem ko so prejemniki KMC druge osebe, bolj dovzetne za okužbe v vseh treh obdobjih.

Bolniki, ki so zaradi akutne levkemije bili obsevani pred presaditvijo KMC, so zaradi oslabiljene funkcije vranice, ki je pomemben del imunskega sistema, bolj dovzetni za nekatere oportunistične okužbe, predvsem tiste z inkapsuliranimi bakterijami (funkcionalna asplenija).

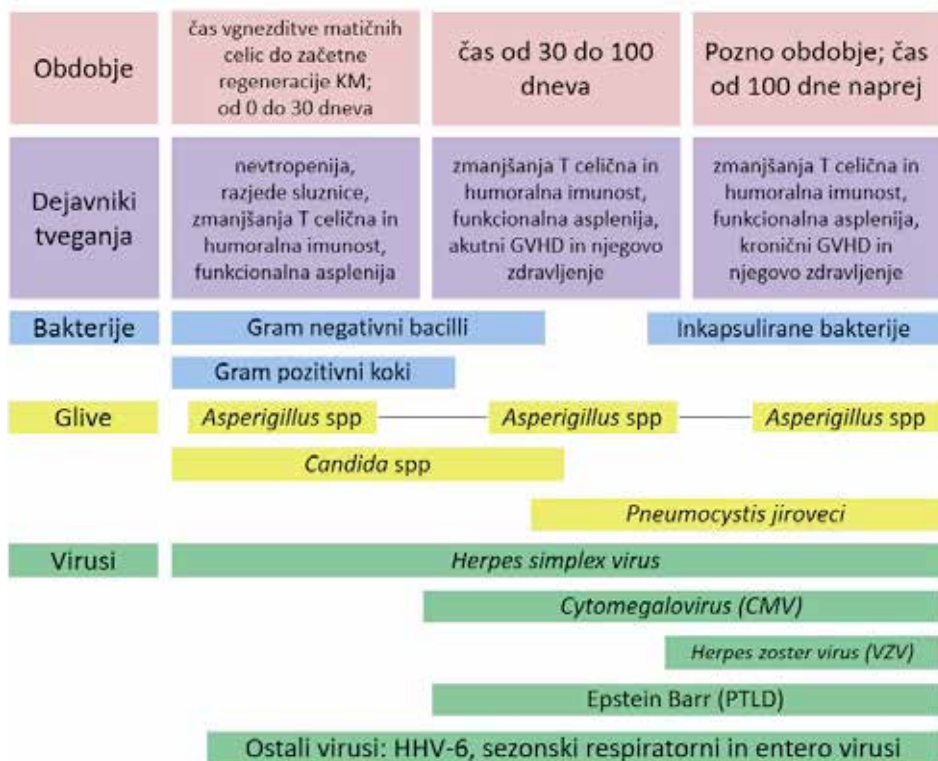
Pri funkcionalni aspleniji gre za podobno tveganje z enakimi bakterijami kot pri kirurški odstranitvi vranice. Gre za bakterije iz rodu *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* in *Neisseriae meningitidis*

V poznem obdobju po presaditvi KMC moramo v primeru vročine pomisliti tudi na atipične/redke okužbe, ki jih povzročajo takoimenovane oportunistične bakterije kot so Mikobakterije (*Micobacterium pneumoniae*), *Nocardia*, *Listeria* in *Legionela pneumoniae*.

Zaplete v poznem obdobju po presaditvi vidimo večinoma le pri bolnikih, ki so imeli alogeno presaditev KMC. Dejavniki tveganja za okužbe v tem obdobju so predvsem kronična oblika zavrnitvene reakcije – kronični GVHD, neujemanje v CMV prebolevnosti prejemnika in darovalca ter visokodozno-mieloablativno zdravljenje ali zdravljenje z obsevanjem kostnega mozga.



V tem obdobju so bolniki še vedno zelo dovzetni za pogoste bakterijske in virusne okužbe, zaradi česar se pogosto pojavljajo sinuzitisi, pljučnice in meningitisi.



Obdobja po presaditvi KMC, dejavniki tveganja za okužbo in pogosti povzročitelji okužb v določenem obdobju



ZAKLJUČKI

Bolniki so po zdravljenju s presaditvijo krvotvornih matičnih celic, zaradi počasne obnove imunskega sistema, bolj podvrženi številnim okužbam, ki lahko ogrozijo in poslabšajo njihovo kvaliteto življenja. Za večino zapletov po presaditvi je poleg samih okužb tudi veliko drugih vzrokov, zato so potrebni dobro prepoznavanje težav, obširna diagnostika ter hitro in pravočasno ukrepanje. Kljub rednemu spremljanju bolnikov z večjim tveganjem za okužbo pa je izrednega pomena tudi to, da so bolniki sami pozorni na morebitne težave in zaplete, jih znajo pravilno prepoznati ter o tem obvestijo izbranega zdravnika ali lečečega hematologa.





POMEN PREVENTIVNEGA JEMANJA ZDRAVIL



Mihela Šajn, dr. med.

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Posledica nedelovanja kostnega mozga pri rakavi krvni bolezni, dodatnega zdravljenja s kemoterapijo, biološkimi in tarčnimi zdravili ter presaditvijo krvotvornih matičnih celic, je močno zmanjšana imunska odpornost bolnika. Zaradi bolezni in drugih naštetih vzrokov je pogosto zmanjšano število funkcionalnih levkocitov, med katerimi so pri zaščiti pred bakterijami in glivami najpomembnejši nevtrofilci, za obrambo pred virusi pa limfociti T in B.

Zmanjšana imunska odpornost v prvi vrsti poveča nagnjenost k okužbam z mikroorganizmi, ki ob normalnem delovanju imunskega sistema, kot del naše normalne telesne flore, ne predstavljajo tveganja za okužbo.

Kaj je namen preventivnega jemanja protimikrobne terapije?

Bolnikom, ki so zaradi krvne bolezni ali specifičnega zdravljenja in posledično slabšega delovanja kostnega mozga bolj ogroženi za pojav bakterijskih, glivnih in virusnih okužb, za preprečevanje aktivne okužbe preventivno predpišemo protimikrobno zaščito z antibiotiki, antimikotiki in antivirotski. Govorimo o kemoprofilaksi, ko z določenimi zdravili zmanjšujemo tveganje za okužbo bolnikov.

To so večinoma bolniki po presaditvi krvotvornih matičnih celic in po intenzivnem kemoterapevtskem zdravljenju. V to skupino sodijo tudi bolniki z mielodisplastičnim sindromom, ki imajo zaradi neučinkovitega nastajanja krvnih celic v kostnem mozgu prenizko število zdravih celic v krvi, ki bi jim ponujale dovolj lastne zaščite.



Protibakterijska preventiva

Kakšna je protibakterijska preventiva pri hospitaliziranih bolnikih po intenzivnem kemoterapevtskem zdravljenju?

Po pričetku zdravljenja s kemoterapijo ali po presaditvi krvotvornih matičnih celic, pred katero bolniki prejmejo visoke odmerke kemoterapije, vrednost nevtrofilnih granulocitov oz. nevtrofilcev upade pod mejo kritičnih vrednosti, pod $0,5 \times 10^9/L$. Takrat se poveča tveganje za različne vrste okužb. Večinoma gre za okužbe katerih povzročitelji so bakterije in glive. Bolniki so hospitalizirani na oddelku v eno- ali dvopostelnih sobah s predprostorom in prezračevanjem preko zaprtega sistema s posebnimi mikrobiološkimi HEPA filtri, ki zadržijo več kot 99 % mikrodlecev iz okoliškega zraka. V začetku nevtropenije se najbolj bojimo bakterijskih okužb, ki jih povzročajo predvsem bakterije naše lastne črevesne flore in tiste, ki so na površini kože ter ustne sluznice. Zaradi nespecifičnega delovanja kemoterapija poleg rakavih celic poškoduje tudi zdrave, hitro deleče celice, predvsem celice lasnih mešičkov, sluznic celotne prebavne cevi in ust ter spolne celice. Ob poškodbi črevesne sluznice lahko nastajajo majhne ranice in razjede, ki predstavljajo vstopna mesta za vdor bakterij normalne črevesne flore v krvni obtok. Zaradi okrnjene naravne obrambe in nizkih vrednosti nevtrofilcev slednje pogosto vodi v razvoj hudih okužb, kot sta sepsa in septični šok. Večinoma gre za po Gramu negativne bakterije, zato je antibiotična preventiva usmerjena v preprečevanje okužb z bakterijami iz te skupine. Bolniki prejemaajo antibiotično zaščito z levofloksacinom (Tavanic), 500 mg enkrat dnevno, ali ciprofloksacinom (Ciprobay, Ciprinol, Ciprofloksacin), 500 mg dvakrat dnevno. V nekaterih primerih lahko čas trajanja kritične nevtropenije skrajšamo z uporabo granulocitnega rastnega dejavnika (GCSF), v obliki podkožnih injekcij. Antibiotik ukinemo takrat, ko po zdravljenju pride do ponovnega delovanja kostnega mozga in porasta nevtrofilnih granulocitov nad kritično mejo $0,5 \times 10^9$. Seveda ob predpostavki, da bolniki ne kažejo znakov okužbe in imajo v krvi nizke vrednosti vnetnih parametrov.



Pri katerih bolnikih, ki se spremljajo v hematološki ambulanti, predpišemo protibakterijsko preventivno?

- **Mielodisplastični sindrom (MDS)**

Pri bolnikih z MDS je zaradi neučinkovitega delovanja kostnega mozga pogosto prisotna določena stopnja nevtropenije. Ko gre za bolnike, ki imajo v krvi število nevtrofilcev med 0,5 in 0,3 in ob tem nimajo pogostih okužb, kemoprofilaksa po priporočilih ni potrebna.

Večje tveganje za okužbe imajo bolniki z MDS z visokim tveganjem za prehod v akutno levkemijo, ki imajo vrednost nevtrofilnih granulocitov pod $0,5 \times 10^9/L$, in potrebujejo zdravljenje s hipometilirajočima agensoma azacitidinom (Vidaza) in decitabinom (Dacogen). Večina teh bolnikov je starejših od 75 let in ima anamnezo pogostih okužb, zato jim za preprečevanje bakterijskih okužb tako kot bolnikom po intenzivnem kemoterapevtskem zdravljenju, predpišemo preventivni antibiotik levofloksacin (Tavanic), 500 mg dnevno, ali ciprofloksacin (Ciprobay, Ciprinol, Ciprofloksacin), 500 mg dvakrat dnevno. Za preprečevanje kritične nevtropenije se lahko odločimo tudi z dodatno stimulacijo kostnega dejavnika v obliki podkožnih injekcij z rastnimi faktorji, ki stimulirajo rast celic granulocitne vrste (GCSF).

- **Aplastična anemija**

Pri kritični nevtropeniji, pod $0,5 \times 10^9/L$, za preprečevanje bakterijskih okužb tudi tem bolnikom predpišemo preventivni antibiotik, prav tako priporočamo stimulacijo kostnega mozga z GCSF. Aplastična anemija je avtoimunska bolezen, za katero zbole vajo pretežno mlajši bolniki in je v večini primerov ozdravljiva, zato po porastu vrednosti nevtrofilcev zaščitni antibiotik ukinemo.

- **Akutna levkemija**

Bolnike, starejše od 80 let, ki so neredko v slabi fizični kondiciji in imajo številne pridružene bolezni, zdravimo ambulantno z manj intenzivno kemoterapijo, ki je enaka kot pri bolnikih z napredovalim MDS, ali pristopamo samo simptomatsko z nadomeščanjem krvnih pripravkov. Pri kritični nevtropeniji, pod $0,5 \times 10^9/L$, za preprečevanje bakterijskih okužb tudi tem bolnikom predpišemo preventivni antibiotik. Zaradi



bojazni, da bi s stimulacijo kostnega mozga povečali tudi delež rakavih celic v kostnem mozgu, se uporabi GCSF v primeru akutne levkemije z zmanjšanim številom nevtrofilnih granulocitov raje izogibamo.

- **Limfoproliferativne bolezni (diseminarni plazmocitom, kronična limfocitna levkemija, limfomi)**

Zaradi neželenih učinkov se med aktivnim zdravljenjem, z namenom preprečevanja kritične nevtropenije in posledične okužbe, velikokrat odločimo za stimulacijo kostnega mozga z dolgo- ali kratkodelujočim GCSF. Ker je pri tovrstnih boleznih maligno spremenjena celica limfocitne vrste, ne obstaja možnost dodatnega povečanja deleža malignih celic z uporabo GCSF.

Protiglivna preventiva

V začetku nevtropenije so bolniki najbolj izpostavljeni bakterijskim okužbam, s trajanjem kritične nevtropenije pod $0,3 \times 10^9/L$ več kot 10 dni pa se povečuje tudi tveganje za razvoj glivnih okužb.

Ko govorimo o protiglivni preventivi, imamo v mislih predvsem zaščito pred glivami iz rodu kvasovk, to je kandida (*Candida* spp.), plesni iz rodu *Aspergillus* in redkeje *Mucor*.

Za kandido je značilno, da je v normalnih okoliščinah prisotna na površini človeške kože in v črevesju večine živih bitij. Pri zdravih osebah ne povzroča težav, z izjemo površinskih glivnih okužb nohtov, lahko tudi kože in sluznic. Bolniki s sladkorno boleznijo in tisti, ki so zaradi druge običajno avtoimune bolezni na dolgotrajni terapiji s kortikosteroidi, imajo tudi večje tveganje za nastanek okužb, povzročenih z glivami. Pri bolnikih z rakavo krvno boleznijo po kemoterapiji lahko kvasovke prodrejo v kri in povzročijo okužbo različnih notranjih organov (npr. pljuč, jeter) ali sepsa, kar predstavlja življenjsko ogrožujoče stanje.

Za plesni je značilno, da so ubikvitarni mikroorganizmi, kar pomeni, da so prisotni povsod v našem okolju, največ v prašnih in vlažnih prostorih, kot so kleti in stene starejših objektov, v kupih odpadlega listja,



senu, skladiščenih žitih, v iztrebkih ptic, in tam, kjer potekajo kakršna koli vzdrževalna in gradbena dela. Plesni v naša pljuča običajno zaidejo z vdihavanjem prahu in v obliki spor preživijo več let, ne da bi povzročile okužbo.

Pri preprečevanju invazivnih glivnih okužb v prvi vrsti upoštevamo pridružene bolezni in bolnikovo domače okolje.

Bolniki, ki imajo poleg krvne bolezni še neurejeno sladkorno bolezen, ali pa so bili na dolgotrajni terapiji s kortikosteroidi, imajo večje tveganje za resno invazivno okužbo z glivami.

Prav tako večje tveganje obstaja pri tistih, ki živijo, delajo ali se dalj časa zadržujejo v zelo prašnem prostoru, to so predvsem hlevi, določeni proizvodni obrati, vlažne vinske kleti, delajo s senom, v gradbeništvu, obdelujejo zemljo itd. Pri teh bolnikih so se zaradi dolgotrajne izpostavljenosti v pljučih zelo verjetno naselile plesni in njihove spore se lahko v času zmanjšane imunske odpornosti ob krvni bolezni ali po zdravljenju s kemoterapijo razrastejo in povzročijo hudo okužbo.

Pri bolnikih z večjim tveganjem za glivno okužbo moramo pri preventivnem zdravljenju uporabiti antimikotike s širšim spektrom delovanja, ki poleg kvasovk pokrijejo še plesni in delno Mukor. Pri bolnikih z večjim tveganjem za glivno okužbo običajno predpišemo posakonazol (Noxafil), dvakrat 300 mg prvi dan, nato 300 mg enkrat dnevno. Pri tistih, ki niso

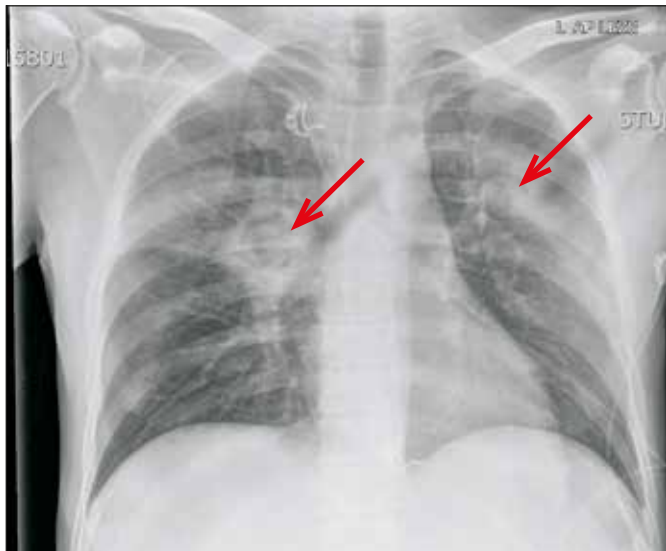


Okužba kože, ki jo je povzročila plesen mukor.

bili izpostavljeni visokemu bremenu plesni, je dovolj, da za preprečevanje glivne okužbe s kvasovkami predpišemo flukonazol (Diflucan, Diflazon), 200 mg dvakrat dnevno.

Ker se mukor s svojimi hifami vrašča v krvne žile in povzroča njihovo odmrtje, del tkiva, ki ni več prekrvavljeno, odmre in nastane suha nekroza. Ker zdravila težko pridejo v odmrlo suho tkivo, moramo takšno lezijo odstraniti kirurško, pri tem pa vedno obstaja možnost dodatnega razsoja po krvi, zato je po kirurški odstranitvi potrebno tudi dolgotrajno antimikotično zdravljenje.

Vsi bolniki, pri katerih po kemoterapevtskem zdravljenju pričakujemo dolgotrajno nevtropenijo, so praviloma hospitalizirani. V času aplazije kostnega mozga po kemoterapiji še dodatno tedensko opravljamo redna serološka testiranja na prisotnost glivnih antigenov (Beta-1,3-D glukan, galaktomananski in mananski antigen). V zadnjem času so na voljo tudi testi, s katerimi preverjamo prisotnost DNA določenih gliv (PCR: Polimerase Chain Reaction).



Značilna rentgenska slika pljuč bolnika s pljučnico, ki so jo povzročile plesni iz rodu mukor. V obeh pljučnih krilih so vidne značilne okrogle lezije ali vnetni infiltrati s središčno nekrozo tkiva.



Je po presaditvi krvotvornih matičnih celic potrebna še dodatna protiglivna preventiva?

V prvem obdobju po presaditvi so bolniki zaradi poškodovane sluznice in vstavljenega CVK bolj izpostavljeni okužbam s kandido. Kasneje se zaradi še vedno slabo funkcionalnih pljučnih makrofagov lahko pojavijo tudi okužbe s plesnimi iz rodu *Aspergillus*. Zaradi močno okvarjene T-celične imunosti in slabšega delovanja vranice (funkcionalna asplenija) so podvrženi tudi številnim virusnim okužbam in okužbam z oportunističnimi (priložnostnimi) bakterijami. Med oportunistične okužbe štejemo predvsem okužbe, povzročene z določenimi mikroorganizmi, ki se pojavljajo priložnostno, t. j. v izjemnih in redkih primerih. Pri zdravih ljudeh ti mikroorganizmi ne povzročijo okužbe, pri nekom z močno oslabljenim imunskim sistemom (bolniki po presaditvi krvotvornih matičnih celic, bolniki s pridobljeno imunsko oslabeleostjo zaradi virusa HIV, bolniki po kemoterapiji in/ali radioterapiji) pa lahko pride do hude pljučnice ali okužbe osrednjega živčevja.

Med takšnimi povzročitelji je najpogostejša posebna vrsta glive pnevmocista (*Pneumocystis jiroveci*). Ta lahko pri bolnikih z močno oslabljenim imunskim sistemom povzroči hudo potekajočo pljučnico. Da bi zmanjšali pojavnost pljučnice, povzročene s pnevmocisto, vsem bolnikom po avtologni in alogeni presaditvi krvotvornih matičnih celic predpišemo trimetoprim/sulfometoksazol (Primotren), ki ga jemljejo najmanj šest mesecev po presaditvi oz. zaključku zdravljenja. Običajni preventivni odmerek je 2 tableti trikrat na teden (ponedeljek, sredo in petek). Če so bolniki alergični na Primotren, ali zdravila v obliki tablet ne prenašajo, enkrat mesečno na hematološkem oddelku prejmejo inhalacije s pentamidinom.

Protivirusna preventiva

Zaradi okvare limfocitov T, ki prepoznajo z virusi okužene celice in limfocitov B, ki proizvajajo protitelesa, so bolniki po presaditvi in po zdravljenju nekaterih krvnih bolezni, bolj dovzetni za ponovno reaktivacijo z določenimi virusi, ki so jih enkrat že preboleli. Reaktivacija virusa v telesu lahko preide v hudo obliko bolezni, ki jo ta virus povzroči. Večina virusov je iz družine Herpes virusov, to so Herpes simpleks tip 1 in 2, Varicela zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), citomegalovirus (CMV) in drugi.

Primer so bolniki na zdravljenju plazmocitoma z bortezomibom (Velcade), bolniki pri zdravljenju akutnih in kroničnih levkemij z kladribinom (Litak), bolniki, ki so pri zdravljenju kronične limfocitne levkemije ali drugega limfoma prejeli terapijo z fludarabinom (Fludara), bolniki, ki so pri zdravljenju T-akutne limfoblastne levkemije (T-ALL) prejeli Nelarabin in podobno.

Ti bolniki šest mesecev po avtologni in alogenični presaditvi krvotvornih matičnih celic, oz. ves čas zdravljenja z zgoraj omenjenimi zdravili, preventivno prejemajo aciklovir (Virolex) ali valaciklovir (Valtrex). Preventivni odmerek je 500 mg enkrat ali dvakrat dnevno, odvisno od stopnje ogroženosti in zdravljenja.

Med herpesvirusi najpogosteje vidimo reaktivacijo virusa Varicella zoster (VZV). S tem virusom je prekužena večina prebivalstva, gre namreč za isti virus, ki pri otrocih povzroča norice. Ker večina ljudi v otroštvu preboli norice, virus ostane v t. i. senzoričnih ganglijih hrbtenjače vse življenje in se ob ponovni reaktivaciji v odrasli dobi pokaže kot pasavec oz. herpes zoster na določenem delu telesa, največkrat trupu. Najpogosteje se pojavi pri starejših ljudeh, lahko pa tudi pri mladostnikih in otrocih. Na prizadetem delu kože je prisotna rdečina in mehurčki, predel je tudi močno boleč. Značilna za herpes zoster je predvsem kronična bolečina, t.i. postherpetična nevralgija. Ob reaktivaciji virus namreč iz senzoričnega



Bolnik s kronično limfocitno levkemijo in z reaktivacijo virusa Varicella zoster, ki se pokaže kot herpes zoster oz. pasavec.



Sveže spremembe kože ob reaktivaciji virusa VZV



ganaglija do predela kože potuje po živcu, in tako povzroča tudi vnetje samega živca. Bolezen v razširjeni obliki največkrat pomeni hudo oslabilitev imunskega sistema.

Virus (VZV) se lahko prenese z direktnim kontaktom, s tekočino iz mehurčkov, samo s človeka z aktivno obliko pasavca na drugega človeka, ki še nikoli ni prebolel noric ali proti njim ni bil cepljen. V tem primeru bo oseba zbolela z noricami, ne pa s pasavcem.

Pri bolnikih po alogeni presaditvi krvotvornih matičnih celic poskušamo preprečiti tudi rekativacijo ali novo okužbo s citomegalovirusom (CMV). Z omenjenim virusom se brez simptomov prekuži večina, od 40 do 60 % zdravega prebivalstva, a se ta pri imunsko oslabilih bolnikih, ki po presaditvi prejema še imunosupresivno terapijo, lahko reaktivira in povzroča hudo sistemsko okužbo, ki se lahko pokaže z zavoro delovanja kostnega mozga ali znaki prizadetosti centralnega živčnega sistema. Prvih 6 mesecev po alogenični presaditvi KMC, oziroma vse dokler so bolniki na imunosupresivni terapiji, redno kontroliramo prisotnost virusa oziroma njegove DNA v krvi bolnika.

Pri zdravljenju z biološkimi zdravili iz skupine monoklonskih protiteles (npr. rituksimab, obinutuzumab), ki jih uporabljamo predvsem v sklopu kemoimunoterapije limfomov, lahko pride do reaktivacije virusov hepatitisa B, C ter HIV-a. Pred pričetkom zdravljenja z omenjenimi zdravili pri vseh bolnikih predhodno preverimo prisotnost protiteles in delov virusa (antigenov) v krvi. Čeprav do reaktivacije z omenjenimi virusi lahko pride pri zdravljenju s katerikoli kemo ali imunosupresivno terapijo, zato pred zdravljenjem vedno priporočamo odvzem krvi in potrebne serološke teste. V primeru, da gre za bolnika, ki je v preteklosti že prebolel virus hepatitisa B, obstaja po zdravljenju možnost ponovne aktivacije virusa. Pri vseh teh bolnikih je potrebna specifična protivirusna zaščita. Zaščito prejema ves čas zdravljenja in še dva do tri mesece po zaključku. V primeru dokazano prebolele okužbe z virusom hepatitisa C ali HIV pa je potrebno dodatno specifično zdravljenje.







CEPLJENJA PRI BOLNIKIH S KRVNIMI BOLEZNIMI



Andraž Dobnik, dr. med.

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Oblike imunizacije

Imunizacija pomeni indukcijo oziroma začetek spodbujanja imunskega sistema. To je postopek za umetno pridobivanje odpornosti.

Aktivna imunizacija ali cepljenje je postopek, s katerim izzovemo imunost tako, da v telo vnesemo oslabiljene ali mrtve bakterije/viruse ali njihove sestavine, ki jih imenujemo cepiva ali vakcine. Kadar govorimo o cepljenju in imunskem odgovoru na cepljenje, imajo pomembno vlogo pri tem celice, ki jih imenujemo limfociti. To so celice imunskega sistema ki prepoznavajo specifične delce oziroma antigene mikroorganizmov in s tem sodelujejo v razvoju pridobljene imunosti, ki jo s cepljenjem ustvarimo. S cepivom v telo vnesemo oslabiljen ali mrtev virus, ki ga celice imunskega sistema predelajo in predstavijo limfocitom, ki v nadaljevanju izdelajo specifična protitelesa proti virusu. Ko koncentracija (titer) protiteles sčasoma pade pod kritično mejo, ki ni dovolj za takojšnjo zaščito proti istemu virusu, limfociti ohranijo nekakšno obliko spomina ter se ob ponovni izpostavitvi enakemu virusu mnogo hitreje odzovejo s produkcijo specifičnih protiteles. Takšna imunizacija, ki v našem telesu ustvarja spominske limfocite, je aktivna in ustvarja dolgoročno odpornost proti mikroorganizmom.

Obstaja pa tudi pasivna imunizacija, ki pomeni neposreden vnos protiteles ali seruma v telo v obliki infuzije. Prvič smo takšni pasivni imunizaciji izpostavljeni že v maternici, s prehodom protiteles preko popkovine, kasneje pa preko materinega mleka. Takšno imunizacijo, v obliki intravenskih



infuzij imunoglobulinov, uporabljamo v sklopu hematološke terapije za preprečevanje pogostih virusnih okužb pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom.

Pri intenzivnem zdravljenju rakave krvne bolezni, posebej po presaditvi KMC, oslabimo imunski sistem, s tem pa tudi pridobljeno imunost. Medtem, ko je najpogostejša začasna rešitev profilaksa z antibiotiki, pa lahko v nekaterih primerih vzpostavimo obrambo proti mikroorganizmom tudi s cepljenjem.

Zakaj je potrebno cepljenje po odstranitvi vranice?

Po odstranitvi vranice (*npr. kirurška odstranitev ali splenektomija*) ali ob moteni funkciji vranice v primeru nekaterih bolezni, kot je anemija srpastih celic, obsevanje celega telesa (TBI), pride do povečanega tveganja za okužbo z določenimi bakterijami, ki so ovite v kapsulo. Te bakterije se zaradi svoje zgradbe lažje izogibajo našemu imunskemu sistemu. Naša obramba proti njim je sodelovanje specifičnih protiteles, ki se oprimejo bakterijske kapsule, in makrofagov, ki tako označene bakterije uničujejo. Vranica je v tem procesu udeležena kot center za makrofage, kar pripomore k uspešni obrambi. V primeru kirurške odstranitve vranice, zaradi bolezni ali drugih vzrokov, naše telo potrebuje pomoč v obliki cepiva proti omenjenim bakterijam, med katere sodijo predvsem pnevmokoki, meningokoki in hemofilus influence tipa B. Priporočljivo je, da se cepljenje proti vsem trem vrstam bakterij izvede 14 dni pred predvideno splenektomijo, vendar se cepljenje lahko v primeru urgentnega posega tudi odloži in se ga opravi dva do tri tedne po odstranitvi vranice.

Cepljenje odraslih proti pnevmokokom opravimo v dveh korakih: prvi odmerek konjugiranega pnevmokoknega cepiva vsebuje antigene kapsul trinajstih bakterijskih vrst oziroma serotipov, ki povzročajo večino pnevmokoknih pljučnic (cepivo PCV13). Ko se razvije imunski odgovor, po najmanj osmih tednih cepimo še z odmerkom 23-valentnega cepiva (PPV23), ki vsebuje večino serotipov, ki lahko povzročajo pljučnice. Prednost prvega konjugiranega cepiva je v tem, da ustvari močan imunski odziv, s polivalentnim cepivom pa imunskemu sistemu predstavimo širok panel različnih podtipov iste bakterije. Ponovno cepljenje s 23-valentnim



ceпивom se nato priporoča po petih letih ter po dopolnjenih 65 letih, ko je minilo že vsaj pet let od zadnjega cepljenja.

Cepljenje proti pnevmokoku

Osnovno cepljenje proti pnevmokoku opravimo z obema cepivoma (konjugiranim in polisaharidnim). Najprej cepimo z 1 odmerkom konjugiranega pnevmokoknega cepiva (PCV13). Po najmanj 8 tednih cepimo še z 1 odmerkom polisaharidnega pnevmokoknega cepiva (PPV23).

Pet let po opravljenem osnovnem cepljenju, bolnike brez vranice, ponovno cepimo s PPV23. Enaka priporočila glede cepljenja proti pnevmokokni pljučnici so tudi za vse osebe nad 65 letom starosti in tistih pri katerih je minilo vsaj 5 let od zadnjega cepljenja s tem cepivom.

Cepljenje proti meningokoku

Okužba z bakterijo meningokok lahko povzroči hudo vnetje možganskih ovojnic ali meningitis. Povečano tveganje za okužbo imajo tudi bolniki po odstranitvi vranice, zato pri njih priporočamo cepljenje proti najpogostejšim sevom te bakterije.

Cepljenje proti meningokoku opravimo z enim odmerkom 4-valentnega cepiva, ki deluje proti skupinam A, C, W in Y (Nimenrix), hkrati z odmerkom cepiva proti seroskupini B (Bexero). Cepljenje proti skupini B se nato ponovi najmanj dva meseca po prvem odmerku. Poživitveni odmerek konjugiranega cepiva se prejme, ko obstaja povečano tveganje za meningokokno okužbo (*npr. potovanje v kraje, kjer je meningokok pogostejši*), če je od osnovnega cepljenja minilo več kot 12 mesecev.

Cepljenje proti bakteriji Hemofilus Influenze

Haemophilus influenzae je bakterija, za katero so najprej mislili, da povzroča gripo, zato so jo tako poimenovali. Pri 80 % ljudi ta bakterija naseljuje nosno-žrelni predel in je del normalne mikrobne flore. Haemophilus influenzae tipa B pa pri imunsko oslabljenih bolnikih lahko povzroči različne okužbe, predvsem pljučnico, vnetje sinusov, srednjega ušesa, veznic, možganskih ovojnic, seroznih mren in sklepov, lahko pa tudi sepsa.



Cepljenje proti hemofilusu influence tipa B za odrasle, ki še niso bili cepljeni za to vrsto bakterije, opravimo enkrat. Poživitveni odmerki niso potrebni.

Bolnikom po odstranitvi vranice priporočamo tudi vsakoletno cepljenje proti gripi, ki je pomembno za preprečevanje sekundarnih bakterijskih okužb, ki se lahko pojavljajo ob virusnih okužbah dihal.

Avtologna in alogena presaditev krvotvornih matičnih celic

V sklopu zdravljenja krvne bolezni s presaditvijo krvotvornih matičnih celic odstranimo tudi bolnikove zdrave limfocite, ki ohranijo spomin na nekatere mikroorganizme. Ti limfociti, ko enkrat pridejo v stik z določenim mikroorganizmom, ki je bil v naše telo vnesen nehote in smo ga preboleli v obliki okužbe, ali pa je bil vnesen kot pripravljeno cepivo, ohranijo dolgotrajen spomin na ta mikroorganizem. S cepljenjem je potrebna ponovna seznanitev imunskega sistema z mikroorganizmi, ki jih je v preteklosti že prepoznaval. Potrebno je tudi omeniti, da se mora cepljenje znova opraviti po vsaki transplantaciji. V primeru, da mora bolnik zaradi posebnih razlogov po presaditvi še vedno prejemati določeno kemo- ali imunoterapijo, se mora cepljenje preložiti za 6 mesecev.

Bolniki, ki so imeli pri zdravljenju krvne bolezni opravljeno avtologno ali alogeno presaditev krvotvornih matičnih celic, običajno 6 mesecev po posegu v hematološki ambulantni prejmejo seznam cepljenj, ki ji je potrebno opraviti.

Osebni zdravnik bolnika napoti na Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ), kjer po programu opravijo potrebna cepljenja.

Pomembno je, da cepljenje z živimi cepivi, kot je na primer cepivo proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam, izvedemo vsaj dve leti po zadnjem imunosupresivnem zdravljenju, oziroma pred načrtovanim cepljenjem opravimo kontrolo titra protiteles v krvi. Če je koncentracija specifičnih protiteles zadosti visoka, da nudi dovolj zaščite, potem cepljenje proti tem virusom najverjetneje tudi ne bo potrebno.





Z mrtvimi cepivi, ki vsebujejo le sestavne dele mikroorganizmov, lahko začnemo cepiti od 6 do 12 mesecev po presaditvi, izjema sta konjugirano cepivo za pnevmokoke in cepivo proti gripi, ki se lahko opravita že prej. Proti pnevmokoku cepimo s tremi zapovrstnimi odmerki konjugiranega 13-valentnega cepiva 3 do 6 mesecev po presaditvi, za četrti odmerek pa zaradi širšega razpona antigenov uporabimo 23-valentno cepivo, razen v primeru, ko ima transplantirani kronično obliko reakcije presadka proti gostitelju ali oslavljen imunski odziv. Takrat za četrti odmerek ponovno uporabimo 13-valentno cepivo, pri katerem se lažje vzpostavi imunost kot pri 23-valentnem. Razlog, zakaj priporočamo cepljenje, tudi pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic, proti enkapsuliranim bakterijam, je enak kot pri tistih, z odstranjeno vranico. Predvsem bolniki, ki so imeli v sklopu kondicioniranja pred presaditvijo KMC opravljeno obsevanje celotnega telesa (TBI), imajo oslABLJENO funkcijsko sposobnost vranice – funkcijska asplenijska. Vranica nima dovolj dobre funkcije za odstranitev omenjenih bakterij v primeru okužbe z njimi.

Pred vsako intenzivno kemo- in imunosupresivno terapijo, vključno s presaditvijo KMC, opravimo kontrolno serološko testiranje za virus hepatitisa B. V kolikor bolnik, pri katerem načrtujemo presaditev, v preteklosti ni bil okužen, oziroma je bil cepljen proti hepatitisu B, se po presaditvi priporoča ponovno cepljenje. Enako se pred presaditvijo opravi tudi serološko testiranje na ošpice in norice. Proti tem virusom se cepi v primeru, ko bolniki nimajo dovolj zaščitnih protiteles, nimajo kronične reakcije presadka proti gostitelju in niso imunsko oslABLJeni, oziroma je od zdravljenja minilo vsaj 24 mesecev.

V primeru prejemanja intravenskih imunoglobulinov moramo z aplikacijami živih cepiv (*ošpice, mumps, rdečke, norice*) počakati vsaj 3 mesece, saj prejeta protitelesa že sama predstavljajo zaščito pred virusi in s tem motijo lasten imunski odziv.



Program cepljenja po PKMC

Tabela prikazuje seznam potrebnih cepljenj po presaditvi krvotvornih matičnih celic (avto in alogeni).

Cepljenje proti bolezni	Priporočilo	Priporočena shema (meseči po presaditvi)
Pnevmokokne okužbe – konjugirano cepivo (PCV) ¹	Da	3 odmerki ² (npr. 3, 6, 12 ali 6, 9, 12)
Pnevmokokne okužbe – polisaharidno cepivo (PPV)	Da (> 2 leti)	1 odmerek (14) kot 4. odmerek po PCV ³
Davica in tetanus + oslovski kašelj – vsaj 1 odm. ⁴	Da	3 odmerki (12, 14, 24)
Okužbe s HIB – konjugirano cepivo	Da	3 odmerki (12, 14, 24)
Otroška paraliza – inaktivirano cepivo (IPV)	Da	3 odmerki (12, 14, 24)
Meningokokne okužbe – 4-valentno cepivo	Pri večjem tveganju za okužbe (kot za ostalo populacijo)	1 odmerek
Gripa	Da (sezonsko)	1 odmerek (4-6)
Hepatitis B	Kot za ostalo populacijo	3 odmerki (12, 14, 24)
Ošpice, mumps, rdečke ⁵	Otroci in seroneg. odrasli	2 odmerka (24)

Sezonsko cepljenje proti gripi

Pri nas se virus gripe pojavlja sezonsko. Govorimo o dveh glavnih vrstah virusa gripe, to sta Influenca tipa A in B. Ker je pri hematoloških bolnikih ob prebolevanju gripe tveganje za dodatne zaplete, kot so sekundarne bakterijske pljučnice, pogostejše, svetujemo redna sezonska cepljenja pri vseh bolnikih. V času sezone se proti gripi lahko cepimo že 3 mesece po končani terapiji. Kljub možnosti, da zaradi oslabiljene imunosti po zdravljenju cepljenje proti gripi ne bo sprožilo dovolj močnega imunskega odziva in zaradi tega zaščita ne bo popolna, smo mnjenja, da redna cepljenja proti gripi pri rizičnih skupinah lahko precej omilijo potek okužbe in skrajšajo čas trajanja zdravljenja. Za preprečevanje okužb je proti gripi priporočljivo tudi cepljenje družinskih članov.





NAVODILA BOLNIKOM KAKO PREPREČEVATI OKUŽBO PO ODPUSTU IZ BOLNIŠNICE



Irena Katja Škoda Goričan, dipl. m. s.



Metka Mlekuž, dipl. m. s.

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Po odpustu iz bolnišnice in po zaključenem intenzivnem kemoterapavtskem zdravljenju so bolniki velikokrat prestrašeni, kaj narediti, če doma pride do okužbe?

Če se pojavi katera koli v nadaljevanju opisana sprememba, se posvetujte z osebnim zdravnikom, ali pa pokličite vašega izbranega hematologa:

- telesna temperatura, višja od 38,0 °C, ali če vas obliva mrzlica, čeprav nimate povišane telesne temperature;
- stalen kašelj, ki ga spremlja vročina;
- občutek oteženega ali hitrega dihanja;
- vneto, rdeče in/ali boleče vbodno mesto centralnega venskega katetra (CVK);
- pojav krvi v urinu, blatu, ob izkašljevanju ali/in krvavenje iz dlesni, nosu, pojav modric in pikčastih krvavitev po koži;
- oteženo praznjenje mehurja (občutek siljenja na vodo in če vas ob izločanju peče);
- zaprtost ali driske, trebušni krči;
- vrtoglavice in dolgotrajni glavoboli;



- boleči sklepi;
- slabost in/ali bruhanje, ki privedeta do tega, da ne morete ne jesti in ne piti;
- neprijeten okus v ustih (hrana se zato ponavadi zdi brez okusa);
- pojav ranic v ustih in/ali boleče grlo; krvaveče dlesni;
- čustvene motnje – pojavlja se občutek strahu in negotovosti pred neznanim. Občutek osamljenosti zaradi telesne oslabelosti, daljšega bolniškega staleža, omejene telesne dejavnosti in omejenih socialnih stikov, je lahko resen problem.

Okužbe

Okužba nastane pri vstopu mikroorganizma v človeško telo (bakterije, virusi, glivice). Mikroorganizmi imajo sposobnost razmnoževanja v telesu (pod ugodnimi pogoji) in povzročajo škodo organom ali tkivu. Mikroorganizmi živijo povsod okoli nas: v vodi, zraku, hrani, na obleki in v telesu.

Nekaj pomembnih podatkov o tem, na kaj je treba biti pozoren in kako si pomagamo pri zmanjševanju tveganja za okužbe.

Umivanje rok

Obvezno je skrbno umivanje rok. Roke je potrebno umivati pred in po vsaki jedi, pred pripravo hrane, po uporabi WC, po rokovanju z drugimi ljudmi, po brisanju nosu, po vsakem stiku z možno okuženimi stvarmi (sveža živila, sadje). Posebno pozornost zahteva umivanje pred rokovanjem s centralnim venskim katetrom, če ga bolnik ima. Priporočeno je izogibanje stiku in dotiku z otroškimi in živalskimi izločki (uporaba rokavic). V primeru, da pride do stika z njimi, si je potrebno temeljito umiti roke z milom in toplo vodo. Za dodatno nego suhe in občutljive kože se uporablja zaščitna vlažilna krema.

Samoopazovanje sprememb na koži

V primeru novonastale spremembe na koži, kot je rdečina kože, rane na koži in izpuščaji, je na spremembo potrebno opozoriti lečečega zdravnika.

Zaščitna maska

Maska zaščiti bolnika samo pred kapljičnimi okužbami. Najpomembnejša je zaščita bolnikov po alogenični PKMC in bolnikih z GVHD, saj



se zdravijo z visokimi odmerki kortikosteroidov in imunosupresivnimi zdravili, zato so bolj dovzetni za okužbe. Seveda pa je treba vedeti, da se kapljične okužbe prenašajo tudi preko stikov z okuženimi površinami. Prav tako se maska kar hitro ovlaži in tako ne zagotavlja več zaščite. V domačem okolju zato trajno nošenje zaščitne maske ni smiselno. Maska je obvezna, ko bolniki prihajajo na kontrolni pregled k osebnemu zdravniku ali v bolnišnico. Zadrževanje v zaprtih in množično obiskanih prostorih (trgovski centri, kinodvorane, športne dvorane) ni priporočljivo. Tudi obiski v domačem okolju, vsaj prvi mesec po PKMC, niso zaželeni (obiskovalci morajo biti zanesljivo zdravi – pozor na prehladne bolezni). Ob kakršnem koli vprašanju o načinu in potrebi za uporabo zaščite, naj se bolniki obračajo na zdravnika ali medicinsko sestro.

Bolniki naj se izogibajo drugih bolnih ljudi, ki so možen vir okužb, in prav tako tistih ljudi, ki so nedavno preboleli oz. so se cepili proti ošpicam, rdečkam, otroški paralizi (živo cepivo) ali noricam.



Stiki z obolelimi za gripo in prehladom

Ljudje navadno ne ločijo gripe od viroze. Virozo opisujemo s simptomi, ki se kažejo kot iztekanje iz nosu, želodčne težave, driske, utrujene in boleče mišice s povišano telesno temperaturo ali brez nje. Gripo povzročajo številni virusi; najpogostejši je virus gripe. Visoka temperatura je gotovo prvi znak, sledijo pa še iztekanje iz nosu, glavobol, bolečine v mišicah in kosteh.



Izogibanje stikov z ljudmi, ki imajo gripo ali prehlad je nujno. Odsvetujemo vsakršno uporabo stvari, ki so jih uporabljali, če pa ste to naredili, si umijte roke takoj po stiku z njimi. Posebno se izogibajte stiku z njihovimi izločki.

Če za prehladom ali gripo zbolijo družinski člani, praviloma stroga osamitev ni potrebna.

Potrebno se je izogibati poljubljanju, posebno na usta. Priporočljivo je nositi masko in si dosledno umivati in razkuževati roke. Če je možno, se ne zadržujemo v istih prostorih s prehlajeno osebo.

Pomembno je tudi, da se družinski člani cepijo proti gripi.

Domače živali in tveganje za okužbe

Psi običajno niso nosilci mikroorganizmov, ki so škodljivi za ljudi. Izogibati se je treba le pretiranemu božanju, objemanju in ljubkovanju. Paziti je treba na higieno rok po stiku s psom ali pri čiščenju iztrebkov.

Mačke predstavljajo večji problem kot pes ali ptice; predvsem zaradi ostrih krempljev in ker so lahko nosilci parazita, imenovanega toksoplazma, ki povzroča resne okužbe pri osebah, katerih imunski sistem je šibak.

Čiščenju kletk in rokovanju s pticami in drugimi majhnimi hišnimi ljubljenci se je potrebno izogibati. Odsvetujemo, da bi bile te živali prvih šest mesecev po presaditvi v prostorih, kjer se nahaja bolnik (če je le mogoče, naj jih za nekaj časa prevzamejo prijatelji ali sorodniki).

Delo na vrtu in dvorišču

Po odpustu iz bolnišnice se je potrebno izogibati večjemu telesnemu naporu tako na vrtu kot dvorišču.

Izogibati se je potrebno stiku z bodičastimi rastlinami (kaktusi), ker bi se pri delu z njimi lahko poškodovali. Delo v hlevu in košnja trave se odsvetuje. Glede na objektivne kazalce stanja bolezni in po posvetu z zdravnikom je dovoljeno postopno navajanje na telesno obremenitev.



Počitnice in potovanja

Odsvetujemo potovanja zunaj države. Pred morebitnimi potovanji ali počitnicami v eksotičnih krajih se obvezno posvetujte z lečečim zdravnikom hematologom.

Vzdrževanje osebne higiene

- Vsakodnevno tuširanje.
- Uporaba blagega mila in šampona (najbolje izdelki za otroke).
- Izogibanje močnim parfumom in deodorantom.
- V primeru, da CVK ni odstranjen, ga je pred tuširanjem potrebno zaščititi s primernim plastičnim pokrivalom. Preveza katetra naj ne bo izpostavljena namakanju. Če se kateter zmoči, oz. pod prevezo opazimo kakršne koli spremembe, je prevezo potrebno zamenjati. Bolnik naj se javi v ambulantni KOH, pokliče patronažno sestro ali pa naj se zgloasi na internem oddelku najbližje bolnišnice.

Skrb za kožo

- Ker je koža po zdravljenju suha in občutljiva, naj bolniki uporabljajo za dodatno nego nežne kreme, ki niso parfumirane (vlažilne kreme ali mandljevo olje). Kozmetiko in parfume je potrebno uporabljati v zmernih količinah. Če se pojavi občutljivost, ob vidnih kožnih reakcijah, je potrebno nemudoma prenehati z njihovo uporabo. Če spremembe na koži kljub temu ostanejo, naj se bolniki posvetujejo z zdravnikom.
- Zaradi kemoterapije je koža bolj občutljiva na sonce. Izpostavljene dele kože je potrebno zaščititi z zaščitnim faktorjem 15 ali več, ki ga je potrebno pogosto nanašati. Najbolje se je vsaj leto dni izogibati sončenju. Na soncu je obvezno nositi pokrivalo (klobuk, kapa) s širokim obodom in obleko z dolgimi rokavi.
- Vsak dan je potrebno pregledovanje kože: o pojavu mozoljev, pik in izpuščajev naj bolniki obvestijo lečečega zdravnika.

Ustna votlina

Število levkocitov je lahko še vedno nižje, kot je normalno, zato je potrebno usta zaščititi, da ne postanejo vstopno mesto za okužbe. O obisku zobozdravnika naj po posvetu odloči lečeči hematolog.

- Pred in po negi naj bolniki pregledajo ustno votlino in dlesni.
- Zobe naj po vsakem obroku temeljito, vendar nežno očistijo z mehko



zobno ščetko. Ob nizki vrednosti trombocitov in levkocitov, ni priporočljivo uporabljati zobne nitke, ker krvavitev iz dlesni lahko povzroči okužbo.

- Izbira pripravka za izpiranje ust naj bo primerna (različne osvežujoče raztopine za usta npr. žajbljev čaj, Tantum verde, Xerostom).
- Če usta postanejo suha, si pomagamo:
 - s pitjem več tekočine;
 - pogostejšim izpiranjem ustne votline s slano vodo (raztopina za izpiranje se pripravi tako, da se v liter tople vode doda eno žlico soli ter se vse dobro premeša);
 - z lizanjem kocke ledu, bonbona ali žvečilnega gumija;
 - z izdelki umetne sline.

Spremembe na očeh

Če se pojavijo spremembe, kot so pekoč občutek v očeh, gnojni izcedek, spremembe v ostrini vida in trajno rdeče oči, je potrebno o tem obvestiti zdravnika.

Telesna dejavnost

- Telesna dejavnost je za bolnika zelo pomembna, saj gibanje pomaga pri preprečevanju nekaterih zapletov. O vrsti športa se je potrebno posvetovati z leččim zdravnikom.
Priporočljivo je, da fizioterapevt ob odhodu iz bolnišnice naredi orientacijsko oceno bolnikove telesne zmogljivosti.
- Pri svetovanju za vrsto telesne vadbe je potrebno spoštovati nekatere omejitve. V tem obdobju zaradi zmanjšane imunske odzivnosti niso primerne skupinske vadbe v zaprtih prostorih, prav tako se odsvetuje plavanje v bazenih, tudi v zdraviliščih. Pri nizkem številu trombocitov in prizadetosti okostja se odsvetujejo vse športne dejavnosti, pri katerih obstaja nevarnost poškodb. Dodatno opozorilo velja bolnikom z diagnozo plazmocitom. Morajo paziti, da ne pride do nenadnih in sunkovitih gibov zaradi možnosti poškodb skeleta.
- Že v času hospitalizacije skušamo z vajami doseči, da bi bil bolnik samostojen pri opravljanju vsakdanjih dejavnosti, kot so – hranjenje, osebna higiena, oblačenje, uporaba WC in kopalnice in pri hoji po



stopnicah. Po odpustu iz bolnišnice je z vadbo potrebno nadaljevati, da bolnik čim prej doseže stopnjo, na kateri je bil, preden je zbolel. Vadba naj se vedno začne postopno z ogrevanjem. Temu sledi obremenitev do rahle zadihanosti in oznojitve. Obremenitev naj bo tolikšna, da je med vadbo še možen pogovor.

Na koncu sledi ohlajanje, ki lahko vključuje sprostilne, dihalne in raztezne vaje.

Občutek utrujenosti je večji od pričakovanj, zato naj bosta telesna obremenitev in dejavnost zmerni.

Pomembno je postopno pridobivanje telesne kondicije z vsakodnevnimi telesnimi vajami.

Po intenzivnem zdravljenju bolnik potrebujete čas, da si opomore.

Potrebno je občutiti in poslušati svoje telo in se med dejavnostjo tudi spočiti, krepilen je tudi spanec. Za začetek vadbe so sprehodi in sobno kolo najboljša izbira.

Za začetek naj bodo cilji preprosti. Dosežke si velja zapisovati, da je možno sledenje napredku.

- Ne priporoča se vadba moči v fitnessu, lahko pa se izvaja doma z elastičnim trakom, lastno težo in lahкими utežmi.
- Dokler ima bolnik vstavljen centralni venski kateter, odsvetujemo plavanje. Po odstranitvi CVK je dovoljeno kopanje v čistem morju ali jezerih; vsaj eno leto pa kopanje, zaradi nevarnosti okužb z glivicami, v bazenih in zdraviliščih odsvetujemo. Enako velja za uporabo jacuzzijev.
- Priporočamo nadzorovanje telesne teže. Povečana telesna teža dodatno obremenjuje skelet.

Vzdrževanje čistega okolja

Prostore doma je potrebno vzdrževati čiste. Zaradi nevarnosti okužb z glivicami ni dovoljeno pometanje, sesanje in iztepanje ter ostalo čiščenje po hiši. Klimo v avtu ali v hiši je potrebno pred prihodom bolnika iz bolnišnice očistiti (nečista klima je lahko vir glivičnih okužb).







KAJ MORAMO VEDETI O ZDRAVILIH, KI JIH JEMLJEMO PRI PREPREČEVANJU OKUŽB



Neda Gržinič, mag. farm., specialistka klinične farmacije

Lekarna Univerzitetni klinični center Ljubljana

Okužbe in preprečevanje okužb pri bolnikih s krvno rakavo boleznijo

Zdravila

Večina bolnikov s krvno rakavo boleznijo ima zaradi same bolezni in terapije s specifičnimi zdravili ali obsevanjem zavrto delovanje kostnega mozga in tako večjo nagnjenost k okužbam. Prav zaradi večje nagnjenosti k okužbam je izrednega pomena ustrezna preventivna uporaba določenih protimikrobnih zdravil, ki jih skrbno predpiše zdravnik-hematolog.

Pomembno je, da je hemato-onkološki bolnik pozoren na svoje počutje in v primeru slabega počutja, bolečin v mišicah, težkega požiranja, razjed na sluznicah dihal, prebavil ali spolovil, mrzlice ali povišane telesne temperature, ki pa ni nujno prisotna, takoj kontaktira zdravnika. On se bo nato na osnovi kliničnega pregleda in laboratorijskih preiskav odločil, ali bo bolnik sprejet v bolnišnico ali prepuščen v domačo oskrbo in mu bo odredil ustrezno terapijo z zdravili. Predpisal mu bo eno ali več protimikrobnih zdravil in običajno tudi zdravilo za nižanje povišane telesne temperature.

Pri jemanju zdravil je treba natančno upoštevati navodila zdravnika in farmacevta. Vsa zdravila lahko povzročajo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zelo pomembno je, da se zdravila, predvsem protimikrobna, jemljejo redno in ob predvidenem času.



Antipiretiki in analgetiki (zdravila za znižanje povišane telesne temperature in za lajšanje bolečine)

V primeru povišane telesne temperature se pri bolnikih s krvno rakavo boleznijo najpogosteje uporabljata paracetamol in metamizol. Zdravljenje z acetilsalicilno kislino in glavnimi predstavniki nesteroidnih anti-revmatikov (diklofenak, naproksen, ibuprofen, ketoprofen) pri bolnikih s krvno rakavo boleznijo ni primerno zaradi vpliva omenjenih zdravil na strjevanje krvi.

Paracetamol (Lekadol, Daleron)

Priporočeni enkratni odmerek paracetamola za odrasle je od 500 mg do 1.000 mg. Med posameznimi odmerki mora biti najmanj 4 ure presledka. Največji dnevni odmerek je 4.000 mg paracetamola, ki se ga ne sme prekoračiti.

Hrana lahko zmanjša absorpcijo zdravila. Priporočljivo je, da bolnik za hitrejši učinek zaužije tableto s kozarcem vode ali soka vsaj 1 uro pred jedjo.

Alkohol: Med zdravljenjem bolniki ne smejo uživati alkoholnih pijač, saj lahko zvečajo nevarnost za poškodbe jeter in krvavitve v želodcu.

Neželeni učinki se pojavljajo razmeroma redko. Ob jemanju zdravila lahko pride do slabosti, preobčutljivostne kožne reakcije (srbenje, kožni izpuščaj, rdečica), zlatenice (porumenitev kože in oči), slabokrvnosti z znaki glavobola, bledice, utrujenosti, težkega dihanja ob naporih in temnega urina.

Metamizol (Analgin)

Odrasli lahko v enkratnem odmerku vzamejo do 1.000 mg metamizola. Med posameznimi odmerki mora biti najmanj 6 ur presledka. Največji dnevni odmerek je 4.000 mg.

Hrana: Zdravilo se jemlje neodvisno od hrane s kozarcem vode.

Alkohol: Med zdravljenjem bolniki ne smejo uživati alkohola, saj se poveča nevarnost nastanka krvavitev v prebavnem traktu.



Neželeni učinki: kožni izpuščaji, zmanjšanje števila belih krvnih celic, srbenje, rdečina, alergijske reakcije (koprivnica, pekoč občutek na koži, oteklina, vnetja očesnih veznic ter sluznice nosne in ustne votline), znižanje krvnega tlaka.

Protimikrobna zdravila

se uporabljajo za zdravljenje okužb. Nekatera zdravila delujejo tako, da zavirajo rast in razmnoževanje mikroorganizmov (bakterij, virusov, gliv in zajedavcev), nekatera pa te mikroorganizme uničujejo. V skupino protimikrobnih zdravil uvrščamo protibakterijska zdravila, protiglivična zdravila oz. antimikotike in protivirusna zdravila.

Odmerki in čas jemanja protimikrobnih zdravil se med posameznimi bolniki razlikujejo glede na njihovo diagnozo, zdravstveno stanje in namen (zdravljenje ali preventiva). Protimikrobna zdravila je treba jemati ob predvidenem času, do konca predvidene terapije, četudi se bolnik že počuti bolje.

Številna protimikrobna zdravila se uporabljajo pri zdravljenju okužb v bolnišnici. V nadaljevanju so opisani primeri zdravil, ki se uporabljajo tudi v domači oskrbi, in najpogostejši neželeni učinki.

• **Protibakterijska zdravila** se uporabljajo pri zdravljenju bakterijskih okužb.

Amoksisicilin + klavulanska kislina je antibiotik, ki je zaradi ugodnejšega delovanja na povzročitelje bolezni sestavljen iz dveh učinkovin.

Opozorilo: Amoksisicilin spada v skupino penicilinov; osebe z alergijo na peniciline zdravila torej ne smejo jemati.

Hrana: Zdravilo se vzame na začetku obroka.

Neželeni učinki: driska, bruhanje, glivična okužba nožnice, ust ali kožnih gub, omotica, glavobol, izpuščaji na koži, srbenje.



Ciprofloksacin in levofloksacin (Ciprofloksacin in Tavanic) spadata v skupino fluorokinolonov, ki delujejo tako, da uničujejo nekatere bakterije.

Hrana: Tableta se zaužije cela, z nekaj tekočine, ne glede na obrok hrane. Med zdravljenjem je treba piti dovolj tekočine.

Tablet se ne sme jemati hkrati z mlečnimi izdelki, s kalcijem obogatenimi sokovi, drugimi mineralnimi napitki, z zdravili, ki vsebujejo železo in z antacidi (zdravila za zmanjševanje količine želodčne kisline, ki vsebujejo kalcij, magnezij ali aluminij). Zdravilo ciprofloksacin se lahko vzame vsaj dve uri pred ali šest ur po omenjenih mineralnih oblikah, levofloksacin pa dve uri pred ali dve uri po njih.

Neželeni učinki: prebavne težave (slabost, bruhanje, driska), bolečine v trebuhu, omotica, glavobol, glivična okužba, kratka sapa, izpuščaji, srbenje kože, motnje spanja, sprememba okusa, izguba teka, zmedenost, tesnoba, nervoza, spremembe v delovanju ledvic, bolečine v mišicah ali sklepih.

Trimetoprim + sulfametoksazol (Primotren) je antibiotik, ki je zaradi ugodnejšega delovanja sestavljen iz dveh učinkovin. Deluje tako, da uničuje bakterije in nekatere druge mikroorganizme.

Hrana: Zdravilo se jemlje pred ali po jedi z velikim kozarcem vode. Med zdravljenjem je treba piti dovolj tekočine, da se prepreči nastanek ledvičnih kamnov.

Alkohol: Med zdravljenjem se je treba izogibati pitju alkoholnih pijač, ker lahko pride do reakcije z rdečico, potenjem, nemirnim utripanjem srca in zaspanostjo.

Neželeni učinki: bruhanje, driska, kožni izpuščaji, glavobol, povišane ravni kalija v krvi.



• **Antimikotiki oz. protiglivična zdravila** delujejo tako, da uničijo glive ali ustavijo njihovo rast. Od peroralnih oblik se uporabljajo t. i. azoli (posakonazol, flukonazol, izavukonazol in vorikonazol).

Posakonazol (Noxafil) in hrana:

- Hrana vpliva na absorpcijo posakonazola v obliki peroralne suspenzije. Zdravilo se zato jemlje med ali takoj po hrani. Pred uporabo je treba suspenzijo dobro pretresti.
- Tablete se lahko jemljejo neodvisno od hrane. Tablet se ne sme drobiti, žvečiti ali raztopiti.

Flukonazol (Diflucan), izavukonazol (Cresemba) in hrana:

Kapsule ali peroralno raztopino se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Kapsul se ne sme odpirati, žvečiti, drobiti ali raztopiti.

Vorikonazol (Vorikonazol) in hrana:

Tablete se jemlje cele, vsaj eno uro pred jedjo ali najmanj eno uro po jedi.

Neželeni učinki azolov: glavobol, prebavne težave (slabost, bruhanje, driska, napenjanje, zaprtje), bolečine v trebuhu, zmanjšanje apetita, kožni izpuščaj, srbenje kože, povišana telesna temperatura, utrujenost, omotica, zaspanost, motnje spanja, sprememba okusa, težave z dihanjem, motnje vida, bolečine v mišicah ali kosteh, spremembe v delovanju jeter, ledvic, nenormalne zaznave na koži (mravljinčenje, srbenje, gomazenje, zbadanje), napadi, podobni epileptičnim, tesnoba, nemirnost, zmedenost, spremembe srčnega ritma, spremembe koncentracij elektrolitov v krvi.

• **Protivirusna zdravila** se uporabljajo za zdravljenje ali preprečevanje okužb z različnimi virusi.

Aciklovir, valaciklovir (Valtrex)

Hrana: Tablete se pogoltne cele, z nekaj tekočine, neodvisno od hrane. Pomembno je, da se med terapijo pije veliko vode.



Neželeni učinki: glavobol, omotica, slabost, bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, srbenje, izpuščaj, povišana telesna temperatura, utrujenost, oteženo dihanje, preobčutljivost kože na svetlobo, koprivnica.

Valganciklovir (Valganciklovir, Valcyte)

Hrana: Tablete se jemlje cele s hrano.

Opozorilo: Zdravilo je za človeka potencialno kancerogeno in teratogeno, zato je treba z njim rokovati previdno. Tablet se ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti. Če pride oseba v stik s poškodovanimi tabletami, si mora roke temeljito umiti z milom in vodo.

Neželeni učinki: zmanjšano število belih krvnih celic z znaki okužbe (vnetje žrela, razjede v ustih, povišana telesna temperatura), zmanjšano število rdečih krvnih celic (občutek kratke sape, utrujenost, razbijanje srca, bledica kože), zmanjšano število krvnih ploščic (krvavitve), glivične okužbe v ustih, okužbe zgornjih dihalni poti (vnetje sinusov, mandljev), sečil, kože, glavobol, driska, izguba apetita, kašelj, slabost, bolečine v trebuhu, tesnoba, zmedenost, omotica, težave s spanjem, prebavne motnje, bolečine v želodcu.

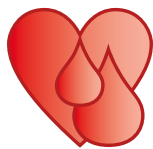
Letermovir (Prevymis)

Hrana: Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez. Tablet se ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti.

Bolniki, ki jemljejo letermovir, se morajo izogibati pripravkom iz šentjanževke, saj lahko sočasna uporaba zmanjša koncentracijo zdravila v krvi in s tem tudi njegov učinek.

Neželeni učinki: slabost, driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, zmanjšanje apetita, glavobol, vrtoglavica, sprememba okusa, mišični krči in utrujenost, otekanje rok in nog.





**Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi Slovenije**

... že od leta 1995



Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi
Slovenije

2020





Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi
Slovenije
2020

Dan krvnih bolezni 2020 in 25-letnico delovanja Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenija

**smo obeležili s filmom, ki si ga lahko ogledate
na društveni spletni strani: <http://www.drustvo-bkb.si/>**



Radijski voditelj Marjan Bunič v pogovoru
z ustanovno članico in častno predsednico
društva Majdo Slapar



Radijski voditelj Marjan Bunič v pogovoru
z ustanovnim in častnim članom društva
prim. Jožefom Pretnarjem, dr. med.



Pogovor s predstojnikom Kliničnega oddelka
za hematologijo UKC Ljubljana prof. dr.
Samom Zverom, dr. med.



Pogovor s specialistom hematologom
Kliničnega oddelka za hematologijo UKC
Ljubljana Enverjem Melkičem, dr. med.



Gal Gjurić med dobroteljnimi nastopom
ob 25-letnici Društva bolnikov s krvnimi
boleznimi Slovenije



Severa Gjurić med dobroteljnimi nastopom
ob 25-letnici Društva bolnikov s krvnimi
boleznimi Slovenije



Povezovanje bolnikov s krvnimi boleznimi v Sloveniji že 25 let

Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije je najstarejša organizacija povezovanja bolnikov, ki pokriva najširši spekter hematoloških bolezni v Sloveniji. Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije je bilo ustanovljeno leta 1995 in letos praznuje 25-letnico.



Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi ob ustanovitvi leta 1995

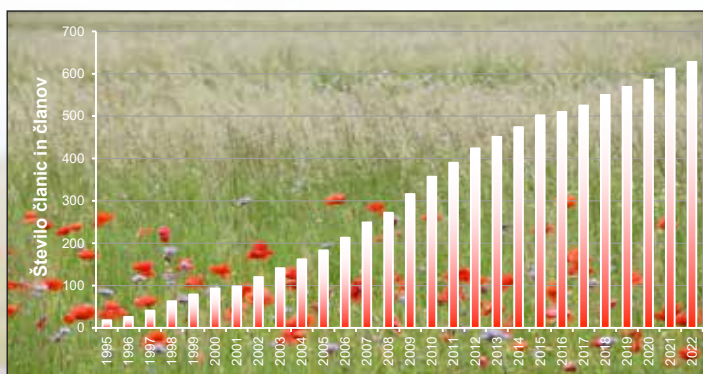
Ker se večina krvnih bolezni uvršča med t.i. redke bolezni, je Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije tudi eno od sedmih ustanovnih društev Združenja za redke bolezni Slovenije, preko katerega sodeluje z organizacijami bolnikov, ki se povezujejo pri reševanju problematike redkih bolezni.

Prva podpredsednica Združenja za redke bolezni Slovenije je bila do nedavnega gospa Majda Slapar, tudi dolgoletna predsednica Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije.

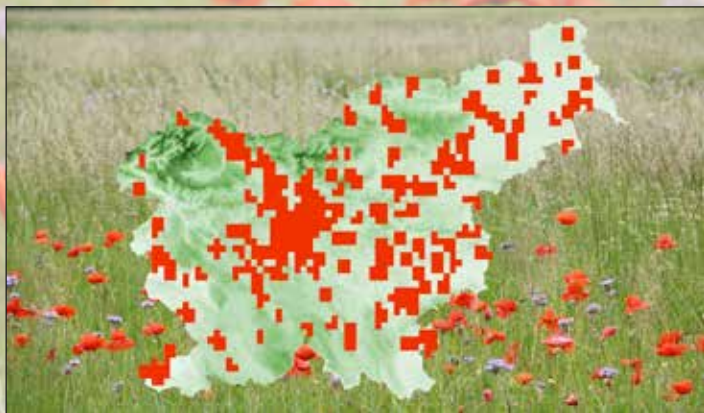


**Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi Slovenije**

... že od leta 1995



Članstvo po letih od ustanovitve leta 1995



Geografska porazdelitev članstva po Sloveniji



DRUŠTVO BOLNIKOV S KRVNIMI BOLEZNIMI SLOVENIJE

Jožica Filipčič, predsednica društva

Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije deluje od 13. 12. 1995. Z odločbo Ministrstva za zdravje Republike Slovenije je leta 2002 pridobilo status društva, ki deluje v javnem interesu na področju javnega zdravstvenega varstva, leta 2006 pa status humanitarnega društva kroničnih bolnikov. Društvo danes povezuje več kot 600 članic in članov iz vse Slovenije: bolnikov s področja krvnih bolezni ter njihovih svojcev in prijateljev, zdravstvenega osebja in podpornikov.

Poslanstvo društva je usmerjeno v bolnika, v podporo njegovim potrebam in v krepitev odnosa »bolnik – zdravnik«, ki je eden najpomembnejših pogojev uspešnega zdravljenja. Ob takem poslanstvu društvo sledi viziji nenehnega nadgrajevanja VSESLOVENSKE MREŽE ZA POVEZOVANJE, PODPORO IN OZAVEŠČANJE BOLNIKOV S KRVNIMI BOLEZNIMI.

Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije od leta 2022 vodi predsednica Jožica Filipčič, s podpredsednikom Gorazdom Koletnikom, tajnico Alenko Rak, blagajničarko Uršo Ulaga ter člani izvršnega odbora Ksenijo Vogrin, Jožetom Uhanom in zdravnikom specialistom hematologom Enverjem Melkićem, dr. med..

Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije izvaja programe, med katerimi so najpomembnejši in najobsežnejši:

1. Preventivni socialni program z zdraviliškim ali fizioterapevtskim zdravljenjem ter organizacijo strokovnih predavanj, izobraževanj ter druženj

Program je usmerjen v sofinanciranje zdraviliškega ali fizioterapevtskega zdravljenja bolnikov, izboljšanje kvalitete življenja po zaključku zdravljenja s kemoterapijo, radioterapijo in presaditvijo krvotvornih matičnih celic ter skrb za ohranitev na novo pridobljenega zdravja. V programu se zagotavlja pomoč tudi socialno najšibkejšim bolnikom, članom društva. Program vključuje skrb za čim boljšo informiranost bolnikov in njihovih svojcev o pravočasnem odkrivanju in prepoznavanju bolezni, načinih zdravljenja ter ponovne vključitve v aktivno življenje. V okviru programa poskrbi društvo tudi za organizirano druženje z namenom spontanega izmenjavanja izkušenj in socialne vključenosti.



Članice in člani Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije na izletu, Avstrijska Koroška, maj 2023

2. Program »Bolnik – bolniku« – psihološka pomoč in podpora

Program je namenjen laični psihološki pomoči in podpori med bolniki in se izvaja na Kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana (od 2008) in UKC Maribor (od 2016) ter v Splošnih bolnišnicah Novo mesto (od 2016), Slovenj Gradec (od 2017), Celje (od 2022), Murska Sobota (od 2022) ter Splošni bolnišnici Nova Gorica (od 2022). Zaradi velikega



Izobraževanje izvajalcev programa »Bolnik – bolniku«, Mengeš, maj 2023

zanimanja bomo program širili tudi po hematoloških oddelkih ostalih bolnišnic v Sloveniji. Izvajalci programa – nekdanji bolniki obiskujejo oddelke zdravstvenih ustanov s hematološkimi bolniki in so na voljo za pogovore o vseh nemedicinskih vprašanjih, ki se porajajo bolniku pred, med in po zdravljenju. Na mnoga vprašanja najlažje odgovarjajo nekdanji bolniki, ki že imajo izkušnje zdravljenja različnih krvnih bolezni. Od leta 2022 deluje zaprta facebook skupina BOLNIK – BOLNIKU.

3. Program izdajanja publikacij in informiranja

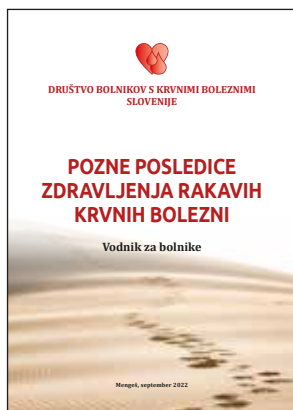
Društvo izdaja številne strokovne vodnike za bolnike z različnimi krvnimi boleznimi in načini njihovega zdravljenja ter druge društvene publikacije (hematološki vodniki, almanahi, zloženke, zgodbe bolnikov itd.). Za dobro informiranost članov in podpornikov pa društvo vzdržuje spletno stran (posodobljena 2022), kjer so poleg osnovnih informacij o delovanju društva objavljeni vsi društveni dogodki in novice ter strokovni prispevki o krvnih boleznih.

V posebni rubriki:

- zdravnik odgovarja, pa bolniki lahko pridobijo mnoge informacije v zvezi z boleznijo ter zdravljenjem;
- pravnik odgovarja, kjer bolniki lahko dobijo osnovni pravni nasvet;
- psiholog odgovarja, kjer bolniki lahko poiščejo psihološko pomoč.



Predstavitve vodnika Pozne posledice zdravljenja rakavih krvnih bolezni, dvorana Krka, Novo mesto, oktober 2022



Izdajanje društvenih publikacij in skrb za informiranje preko društvenih socialnih omrežij

Povezani smo preko odprtih strani Facebook (od 2014), LinkedIn in Instagram. V letu 2018 smo pričeli izdajati tudi mesečni e-novičnik, v katerem poročamo o preteklih dogodkih in obveščamo o načrtovanih društvenih aktivnostih.





Pregled izdanih publikacij Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije

Leto	Naslov publikacije	Vrsta publikacije
2023	Okužbe in preprečevanje okužb pri bolnikih s krvno rakavo boleznijo – 2. izdaja	Vodnik za bolnike
2023	Pozne posledice zdravljenja rakavih krvnih bolezni – 2. izdaja	Vodnik za bolnike
2023	Bolnik – bolniku, psihološka pomoč in podpora	Vodnik za bolnike
2023	Imunski sistem in krvne bolezni	Vodnik za bolnike
2023	Diagnostična pot pri plazmocitomu	Letak
2023	Prehrana in gibanje gresta z roko v roki	Vodnik za bolnike
2023	Redke bolezni 2023 – 13. knjižica	Vodnik za bolnike
2023	Simptomi in znaki najpogostejših krvnih bolezni in stanj – dopolnjena izdaja	Vodnik za bolnike
2023	Bolnik bolniku, psihološka pomoč in podpora – dopolnjena izdaja	Zloženka
2022	V iskanju upanja, volje in moči	Zgodbe bolnikov
2022	Pozne posledice zdravljenja rakavih krvnih bolezni	Vodnik za bolnike
2022	Redke bolezni 2022 – 12. knjižica	Vodnik za bolnike
2021	Simptomi in znaki najpogostejših krvnih bolezni in stanj	Vodnik za bolnike
2021	Redke bolezni 2021 – 11. knjižica	Vodnik za bolnike
2020	Okužbe in preprečevanje okužb pri bolnikih s krvno rakavo boleznijo	Vodnik za bolnike
2020	Bolnik – bolniku, psihološka pomoč in podpora	Zloženka
2020	Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi	Zloženka
2020	Redke bolezni 2020 – deseta izdaja	Vodnik za bolnike
2019	Presaditev krvotvornih matičnih celic	Vodnik za bolnike
2019	Redke bolezni 2019 – deveta izdaja	Vodnik za bolnike
2018	Mielodisplastični sindrom MDS	Vodnik za bolnike
2018	Fourth National Conference on Rare Diseases 2018 Slovenia – Brdo Congress Centre	Zloženka
2018	Anemije - dopolnjena izdaja	Vodnik za bolnike
2018	Redke bolezni 2018 – osma izdaja	Vodnik za bolnike
2017	Bolnik – bolniku, psihološka pomoč in podpora	Zloženka
2017	Association of patients with blood diseases in Slovenia	Zloženka
2017	Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije	Zloženka
2017	Kronična mieloična levkemija, Dopolnjena izdaja	Vodnik za bolnike
2017	Bolnik – bolniku, psihološka pomoč in podpora	Vodnik za bolnike
2017	Third National Conference on Rare Diseases 2017 Slovenia – Brdo Congress Centre	Zloženka
2017	Redke bolezni 2017 – sedma izdaja	Vodnik za bolnike
2016	Presaditev krvotvornih matičnih celic	Navodila za bolnike
2016	Second National Conference on Rare Diseases 2016 Slovenia – Brdo Congress Centre	Zloženka
2016	Redke bolezni 2016 – šesta izdaja	Vodnik za bolnike
2016	Dan redkih bolezni 2016	Plakat



Leto	Naslov publikacije	Vrsta publikacije
2015	20 let 1995 – 2010	Zbornik
2015	First National Conference on Rare Diseases 2015 Slovenia – Brdo Congress Centre	Zloženka
2015	Redke bolezni 2015 – peta izdaja	Vodnik za bolnike
2015	Dan redkih bolezni 2015	Plakat
2014	Anemije – Vodnik za bolnike, ponatis	Vodnik za bolnike
2014	Anemije – Vodnik za bolnike	Vodnik za bolnike
2014	Redke bolezni 2014 – četrta izdaja	Vodnik za bolnike
2014	Predstavitev Društva bolnikov s krvnimi boleznimi	Zloženka
2014	Pamphlet – Association of patients with blood diseases	Zloženka
2014	Press release – Association of patients with blood diseases	Gradivo za medije
2014	Dan redkih bolezni 2014	Plakat
2013	Akutne levkemije in presaditev krvotvornih matičnih celic – Dopolnjena navodila za bolnike	Vodnik za bolnike
2013	Redke bolezni 2013	Vodnik za bolnike
2013	Zgodbe iz šestega nadstropja	Zgodbe bolnikov
2013	Partners for Progress 2013 – »Rare Disorders without Borders«	Zloženka
2013	Dan redkih bolezni 2013	Plakat
2013	Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi	Plakat
2012	Dan bolnikov in njihovih svojcev oktober 2012	Vodnik za bolnike
2012	Vodnik za bolnike s kronično mieločno levkemijo 2012	Vodnik za bolnike
2012	Manj pogoste bolezni 2012	Vodnik za bolnike
2012	Partners for Progress – »Rare disease day 2012«	Zloženka
2012	Pamphlet – Association of Patients with Blood Diseases	Zloženka
2012	Zloženka – Predstavitev Društva bolnikov s krvnimi boleznimi	Zloženka
2012	Predstavitveni plakat Društva bolnikov s krvnimi boleznimi	Plakat
2011	Akutne levkemije in presaditev krvotvornih matičnih celic – Navodila za bolnike	Vodnik za bolnike
2010	Dan bolnikov 2010 – Zbornik predavanj	Vodnik za bolnike
2010	15 let delovanja »Društva bolnikov s krvnimi boleznimi« 1995 – 2010	Zbornik
2009	20 let presaditev matičnih celic v Sloveniji – Dan bolnikov 2009	Vodnik za bolnike
2008	Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi – predstavitev društva	Zbornik
1999	Zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic nesorodnega darovalca	Vodnik za bolnike
1999	Presaditev krvotvornih matičnih celic pri odraslem človeku – Navodila za odpust	Vodnik za bolnike
1997	Predstavitev društva s pristopno izjavo	Zloženka

4. Program mednarodnega sodelovanja

Društvo sodeluje s sorodnimi mednarodnimi organizacijami in leta 2014 je bilo društvo kot polnopravni član sprejeto v evropsko združenje društev bolnikov z redkimi boleznimi EURORDIS, ki povezuje preko



Predstavnici Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije Cvetka F. C. in Mojca L. na MPE Masterclass 2023, Dubrovnik, 2023

30 milijonov bolnikov in jih zastopa v različnih evropskih institucijah. Predstavniki društva se udeležujejo dnevov bolnikov, njihovih družin in darovalcev na konferencah evropske skupine za presaditev krvotvornih matičnih celic in kostnega mozga EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) ter mednarodnih srečanj PfP (Partners for Progress) in CEE (Patients' Partners Summit). Od leta 2019 je društvo tudi polnopravni član evropske zveze bolnikov z limfomom LCE (Lymphoma Coalition Europe) in mreže društev bolnikov s plazmocitomom MPE (Myeloma Patients Europe).

5. Program ozaveščanja ob Dnevu redkih bolezni

Ob svetovnem dnevu redkih bolezni društvo organizira ali soorganizira strokovna srečanja in izdaja publikacije s področja redkih bolezni. Društvo je s temi aktivnostmi ob Dnevu redkih bolezni pričelo že leta 2010, z letom 2015 pa se je društvo pridružilo organizaciji 1. nacionalne konference o redkih boleznih in leto kasneje sodelovalo pri ustanovitvi Združenja za redke bolezni Slovenije. Takratna predsednica društva gospa Majda Slapar je postala podpredsednica združenja. Od leta 2017 društvo občasno organizira tudi usmerjena strokovna srečanja na temo redkih krvnih bolezni. Ob vsakoletnem srečanju ob Dnevu redkih bolezni v društvu izdamo knjižico Redke bolezni, kjer so predstavljena predavanja s srečanja in objavljene predstavitve društev bolnikov, ki sodelujejo na vsakoletni konferenci.



Dan redkih bolezni 2023

6. Program spodbujanja zdravega življenjskega sloga

Društvo organizira redne mesečne oblike gibanja (pohodništvo, nordijska hoja itd.) in občasna predavanja o zdravi prehrani. S tem programom že več let zasledujemo cilje Nacionalnega programa o prehrani in telesni dejavnosti za zdravje (2015–2025). V času epidemije, leta 2020, smo pričeli z organizirano tedensko strokovno vodeno telovadbo preko spletne platforme Zoom, ki še vedno poteka v mesecih od oktobra do aprila.



Pred Centrom za krepitev zdravja Brežice, april 2023



Pohod po Machovi poti, Novo mesto, junij 2023



Nordijska hoja, Ljubljana, september 2023



7. Program ozaveščanja ob Dnevu krvnih bolezni

V letu 2018 je Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije pričelo še z eno pomembno aktivnostjo: z obeleževanjem DNEVA KRVNIH BOLEZNI, ki je z leti prerasel v MESEC KRVNIH BOLEZNI.

Septembra po vsem svetu ozaveščajo o krvnih boleznih, ki postajajo vse večji zdravstveni izziv tako v EU kot v Sloveniji. Ob DNEVU KRVNIH BOLEZNI vsako leto sredi septembra, skupaj z medicinsko stroko, širšo javnost obveščamo o napredku in novih možnostih zdravljenja ter o problematiki na področju hematologije. Osrednji društveni dogodek je septembra, ko na Dan krvnih bolezni v središču Ljubljane in po mnogih krajih v Sloveniji organiziramo informativne točke ter srečanje članic in članov »Sprehod v rdečem«.



Dan krvnih bolezni, Marjan H., ZD Kranj, september 2023



Dan krvnih bolezni, Danica P. in Angelca B., ZD Celje, september 2023



Dan krvnih bolezni, Romana M. in Zdenka Z., ZD Brežice, september 2023



Dan krvnih bolezni, Jana L. V., SB Nova Gorica, september 2023



Dan krvnih bolezni, Gordana R. in Irena L., ZD Maribor, september 2023



Dan krvnih bolezni, ZD Slovenj Gradec, Milan B., september 2023



Sodelovanje v oddaji na Radio Sraka, Jožica F., Novo mesto, september 2023



Festival LUPA, Urša U. in Milojka J., Ljubljana, september 2023



Dan krvnih bolezni, Ksenija V., Zdravstvena postaja Beltinci, september 2023



Dan krvnih bolezni, srečanje članic in članov »Sprehod v rdečem«, Ljubljana, september 2023



Dan krvnih bolezni, informativna stojnica, Ljubljana, september 2023



Dan krvnih bolezni, srečanje članic in članov »Sprehod v rdečem« Ljubljana, september 2023



Pridruži se tudi akcija Osvetlimo rdeče, kjer smo leta 2023 v rdeče osvetlili kar 13 znanih objektov v Sloveniji. Z osvetlitveno kampanjo in fotografskim natečajem na temo rdeče osvetljenih zgradb, mostov, stopnišč, parkov itd. želimo opozoriti najširšo javnost na področje krvnih bolezni, katerih simptome pre pogosto spregledamo ali podcenimo. V mesecu oktobru pa na strokovnem srečanju v novem vodniku predstavimo aktualne vsebine s področja krvnih bolezni.

Na javnem fotografskem natečaju **ex-tempore »OSVETLIMO RDEČE, SKUPAJ PREMAGAJMO KRVNE BOLEZNI 2023«** v organizaciji Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije in Digitalnega Foto Kluba pod pokroviteljstvom Fotografske zveze Slovenije je ZLATO MEDALJO FZS prejela fotografija z naslovom **Razpršenost** fotografkinje *Alenke Mužar*, SREBRNO MEDALJO FZS je prejela fotografija **Enaindvajset do osmih** fotografa *Simona Krejana*, BRONASTO MEDALJO FZS pa je prejela fotografija z naslovom **Pod mostom** fotografa *Matica Borkoviča*.

»OSVETLIMO RDEČE, SKUPAJ
PREMAGAJMO KRVNE BOLEZNI
2023«



Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi Slovenije



FOTOGRAFSKA
ZVEZA
SLOVENIJE



TISK VODNIKA ZA BOLNIKE JE OMOGOČILO PODJETJE



Novartisova hematologija



Smo Novartis. Soustvarjamo medicino.

V Novartis uprabljamo moč inovacij v znanosti za iskanje rešitev nekaterih najzahtevnejših zdravstvenih izzivov sodobne družbe. Naši raziskovalci premikajo meje znanosti, da bi izboljšali razumevanje bolezni in razvili nova zdravila na področjih z velikimi neizpolnjenimi zdravstvenimi potrebami. Stremimo k odkrivanju novih poti do boljšega in daljšega življenja.





**Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi Slovenije**

DRUŠTVO BOLNIKOV S KRVNIMI BOLEZNIMI SLOVENIJE

Slovenska cesta 30, 1234 Mengeš, Slovenija

Telefon:

041 649 735 predsednica

051 493 680 tajnica

Elektronski naslov:

info@drustvo-bkb.si

Spletna stran:

www.drustvo-bkb.si

Facebook stran:

www.facebook.com/drustvoBKB

LinkedIn:

www.linkedin.com/company/drustvo-bkb

Instagram:

www.instagram.com/drustvobkb/



**Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi Slovenije**

Slovenska cesta 30, 1234 Mengeš, Slovenija

info@drustvo-bkb.si, www.drustvo-bkb.si
Tel.: 041 649 735 (predsednica), 051 493 680 (tajnica)
Davčna številka: 26996855
TRR: SI56 0400 1004 6478 412 pri Nova KBM d.d.



PRISTOPNA IZJAVA

Želim postati član
Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije

Ime in priimek

Datum rojstva

Naslov stalnega bivališča (ulica, hišna številka, poštna številka in kraj)

Telefon doma

Mobilni telefon

E-pošta

Status (označi): ☐ dijak ☐ študent ☐ zaposlen ☐ upokojen

Izobrazba (neobvezno)

Pristopam kot (označi): ☐ bolnik ☐ sorodnik ☐ poklicno ☐ ostalo

Diagnoza (označi – neobvezno):

☐ Akutna levkemija ☐ Kronična levkemija ☐ Limfom ☐ Diseminirani plazmocitom ☐ MDS ☐ Anemija

Ostale krvne bolezni (vpiši – neobvezno)

S to izjavo pristopam v Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije in dovoljujem uporabo svojih (otrokovih) osebnih podatkov pri vodenju evidenc, obveščanju o novostih in dejavnostih društva ter objavo fotografij z dogodkov društva na spletni strani in društvenih omrežjih. Hkrati se zavežujem, da bom spoštoval pravila društva in deloval v korist le tega.

Osebnne podatke bo društvo hranilo v času trajanja članstva, obdelovalo v skladu z navedenimi nameni in veljavno Splošno uredbo Evropske komisije o varstvu osebnih podatkov EU 2016/679 (GDPR) in Zakonom o varstvu osebnih podatkov (ZVOP-1), ter jih ne bo posredovalo tretji osebi.

Soglasje za obdelavo osebnih podatkov lahko kadarkoli prekličete z odstopno izjavo društvu. Preklic privolitve ne vpliva na zakonitost obdelave podatkov pred preklicem.

Datum pristopa

Lastnoročni podpis

* Zakoniti zastopnik

* Če se v društvo včlani mladoletna oseba do dopolnjenega 7. leta starosti ali oseba, ki nima poslovne sposobnosti, podpiše pristopno izjavo njen zakoniti zastopnik. Za osebo od 7. do dopolnjenega 15. leta starosti mora zakoniti zastopnik pred njenim vstopom v društvo podati pisno izjavo. Član društva ne more biti samo otrok ali mladoletnik, temveč vsaj eden od staršev.

Izpolnjeno pristopno izjavo pošljite na naslov:
Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije, Slovenska cesta 30, 1234 Mengeš.



PODATKI O DAVČNEM ZAVEZANCU:

(ime in priimek)

--	--	--	--	--	--	--	--

(davčna številka)

(podatki o bivališču: naselje, ulica, hišna številka)

(elektronski naslov)

--	--	--	--

(poštna številka, ime pošte)

--	--	--	--	--	--	--	--

(telefonska številka)

ZAHTEVA
za namenitev dela dohodnine za donacije

upravičencu:

Ime oziroma naziv upravičenca	Davčna številka upravičenca								Odstotek (%)
Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije	2	6	9	9	6	8	5	5	

šolskemu skladu oziroma skladu vrtca:

Ime oziroma naziv šolskega sklada ali sklada vrtca	Davčna številka šolskega sklada								Odstotek (%)

V/Na _____, dne _____

podpis zavezanca/ke



NAVODILO ZA IZPOLNJEVANJE ZAHTEVE ZA NAMENITEV DELA DOHODNINE ZA DONACIJE

V skladu s 142. členom [Zakona o dohodnini – ZDoh-2](#) in 60. členom [Zakona o interventnih ukrepih za pomoč pri omilitvi posledic drugega vala epidemije COVID-19](#) (v nadaljevanju ZIUPOPĐVE) lahko davčni zavezanec rezident zahteva, da se do 1 % dohodnine, odmerjene po zakonu, ki ureja dohodnino, od dohodkov, ki se všttevajo v letno davčno osnovo, nameni za financiranje upravičencev do donacij.

Upravičenci do donacij iz namenitve dela dohodnine za posamezno leto so nevladne organizacije, politične stranke, reprezentativni sindikati, registrirane cerkve in druge verske skupnosti ter šolski skladi oziroma skladi vrtca, ki na dan 31. decembra prejšnjega leta izpolnjujejo pogoje iz 142. člena ZDoh-2.

Ne glede na drugi odstavek 142. člena ZDoh-2 so upravičenci do donacij za namenitev dela dohodnine tudi nevladne organizacije, imajo v skladu z zakonom, ki ureja nevladne organizacije, status nevladne organizacije v javnem interesu, so vpisane v evidenco nevladnih organizacij v javnem interesu ter imajo ta status pridobljen 31. decembra preteklega leta. V evidenco nevladnih organizacij v javnem interesu so vpisane do 30. junija tekočega leta.

Za nevladne organizacije se štejejo tiste nevladne organizacije, ki imajo v skladu z zakonom, ki ureja nevladne organizacije, status nevladne organizacije v javnem interesu.

Za politične stranke, reprezentativne sindikate ter registrirane cerkve in druge verske skupnosti se štejejo subjekti, ki imajo v skladu z zakonom, ki ureja politične stranke, reprezentativne sindikate oziroma versko svobodo, status politične stranke, reprezentativnega sindikata oziroma registrirane cerkve in druge verske skupnosti.

Poleg zgoraj navedenih upravičencev lahko posamezni zavezanec nameni del dohodnine za donacije šolskemu skladu na podlagi določbe 135. člena Zakona o organizaciji in financiranju vzgoje in izobraževanja (ZOFVI). Upravičenec do 0,3% donacije posameznega rezidenta je lahko tudi šolski sklad oziroma sklad vrtca, ki sredstva iz sklada namenja tudi otrokom, učencem in dijakom iz socialno manj vzpodbudnih okolij. Ministrstvo, pristojno za šolstvo, ministrstvu, pristojnem za finance, enkrat letno zagotovi podatke o skladih, potrebne za namen priprave seznama upravičencev do donacij.

Določitev in objavo seznama upravičencev do donacij, katerim je mogoče nameniti del dohodnine, ureja [Uredba o namenitvi dela dohodnine za donacije](#). Trenutni seznam (z imenom oziroma nazivom upravičencev in davčno številko) je objavljen na spletni strani Finančne uprave Republike Slovenije: http://www.fu.gov.si/davki_in_druge_dajlatve/podrocja/dohodnina/letna_odmera_dohodnine/.

Zahtevo vložijo zavezanci, ki svoje zahteve za namenitev dela dohodnine še niso podali in zavezanci, ki želijo že dano zahtevo preklicati ali spremeniti.

Davčni zavezanec lahko enemu ali več upravičencem s seznama nameni do 1% odmerjene dohodnine in sicer:

- posameznemu upravičencu (po ZDoh-2) lahko nameni odstotek dohodnine, zaokrožen na desetinko odstotka, pri čemer skupno namenjen odstotek več upravičencem **ne sme presegati 1% odmerjene dohodnine** in
- posameznemu šolskemu skladu (po ZOFVI) lahko nameni **največ 0,3% odmerjene dohodnine**, zaokrožen na desetinko odstotka, pri čemer odstotek namenitve upravičencem in skladom ne sme preseči enega odstotka.

To pomeni, da lahko davčni zavezanec posameznemu upravičencu (po ZDoh-2 in ZOFVI) nameni 0,1%, 0,2%, 0,3%,... ali 1% dohodnine. Skupni seštevek vseh namenitev ne sme presegati 1% odmerjene dohodnine.

Davčni organ upošteva veljavne zahteve, s katerimi razpolaga na dan 31. decembra leta, za katero se dohodnina odmerja. Zahteva velja do trenutka, ko davčni organ prejeme novo zahtevo ali preklic zahteve.



**Društvo bolnikov
s krvnimi boleznimi Slovenije**

ISBN-13: 978-961-96160-4-8

