

# Pneumonie u imunokompromitovaných

Jana Skříčková

*Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice*

## Souhrn

V nejširším slova smyslu se termínem imunokompromitovaný jedinec myslí osoba s jakýmkoliv postižením protiinfekční odolnosti, ať se jedná o nedostatečnost či poruchu odolnosti vrozené (neboli o postižení nespecifické rezistence), nebo o poruchu odolnosti získané (čili o postižení specifické imunity). Pneumonie u imunokompromitovaných nemocných se vyznačuje odlišným mikrobiologickým spektrem. U této skupiny nemocných se vedle běžných patogenů uplatňují i oportunní agens. Zvládnutí zánětu plic u imunokompromitovaných nemocných je často pro jejich další osud rozhodující. Velmi vzácné jsou vrozené imunodeficity. Získané imunodeficity jsou daleko běžnější. Často jsou kombinovány s poruchami nespecifické rezistence. Nejčastější příčinou získaného imunodeficitu je jiné onemocnění nebo léčebný zákrok. Diagnostika a léčba pneumonií u imunokompromitovaných nemocných je obvykle vysoce specializovaná, není možná bez spolupráce s mikrobiology, kteří se touto problematikou zabývají

**Klíčová slova:** diagnostika – etiologie – léčba – pneumonie u imunokompromitovaných nemocných – profylaxe

## Pneumonia in immunocompromised persons

### Summary

In the broadest sense, the term immunocompromised individual means a person with any impairment of infection resistance, whether it is deficiency or impairment of innate resistance (by another name impairment of non-specific resistance), or impairment of acquired resistance (impairment of specific immunity). Pneumonia in immunocompromised patients is characterized by a different microbiological spectrum. Apart from common pathogens there are also opportunistic agents involved in this group of patients. Management of pneumonia in immunocompromised patients is often decisive for their future fate. Very rare are innate immune deficiencies. Acquired immune deficiencies are far more common. They are often combined with disorders of non-specific resistance. The most frequent cause of acquired immune deficiency is another illness or a medical treatment. The diagnosing and treatment of pneumonias in immunocompromised patients are usually highly specialized and they unquestionably require a collaboration with microbiologists who are concerned with these problems.

**Key words:** diagnostics – etiology – pneumonia in immunocompromised patients – prophylaxis – treatment

### Úvod

V 80. letech 20. století se pozornost soustředila na pneumonie u imunokompromitovaných nemocných (pneumonia in immunocompromised host – PIH), především HIV pozitivních, u kterých byl zánět plic nečastější komplikací ve stadiu klinicky rozvinutého AIDS. Závažným problémem posledních let jsou i záněty plic u imunokompromitovaných HIV negativních nemocných, jejichž počet stoupá v souvislosti s rozvojem orgánových transplantací, se zaváděním intenzivních chemoterapeutických a radiotherapeutických schémat u onkologicky nemocných, s rozšířením transplantací krevetvorných buněk, s imunosupresivní léčbou systémových onemocnění. Zvládnutí zánětu plic u imunokompromitovaných nemocných je často pro jejich další osud rozhodující [1].

V nejširším slova smyslu se termínem **imunokompromitovaný jedinec** myslí osoba s jakýmkoliv postižením

protiinfekční odolnosti, ať se jedná o nedostatečnost či poruchu odolnosti vrozené (neboli o postižení nespecifické rezistence), nebo o poruchu odolnosti získané (čili o postižení specifické imunity). V tomto širokém pojetí můžeme rozeznávat postižení vrozené odolnosti při poškození vnějších bariér (kůže a sliznic), při defektech komplementu a při poruchách fagocytů. Postižení specifické imunity se označují jako imunodeficity [1,2].

**Vrozené imunodeficity** jsou velmi vzácné. Mohou se dělit na defekty T buněčné imunity, na poruchy v sérii buněk B vyznačující se vadnou tvorbou protilátek a na imunodeficity smíšené. U nejtěžších kombinovaných forem umírají postižené děti během několika měsíců po narození na generalizované infekce. Z vrozených defektů humorální imunity je známa např. Brutonova agamaglobulinemie. Častější bývá selektivní deficit IgA, který se projevuje spíše opakovanými sinusitidami a otiti-

dami než pneumoniemi. Defekty komplementu jsou relativně vzácné. U jedinců neschopných tvořit některé složky komplementu lze čekat pneumonie vyvolané stafylokoky, streptokoky, pneumokoky a hemofilu [1,2].

**Získané imunodeficity** jsou daleko běžnější. Často jsou kombinovány s poruchami nespecifické rezistence. Nejčastější příčinou získaného imunodeficitu je jiné onemocnění nebo léčebný zákrok. Často je u získaného imunodeficitu současně porušena nespecifická rezistence i specifická imunita [1,2].

Se **získanými hypogamaglobulinemiemi** se setkáváme i při stavech vedoucích ke ztrátám proteinů (nefrotický syndrom, popáleniny), dále při maligním postižení buněk tvořících imunoglobuliny (mnohočetný myelom, chronická lymfocytární leukemie) a po transplantaci kostní dřeně. Nedostatek imunoglobulinů znemožňuje účinnou opsonizaci a fagocytózu opouzdřených bakterií. Nejčastějšími infekcemi u zmíněných stavů jsou právě opakující se záněty respiračního traktu vyvolané především *Streptococcus pneumoniae*, ale i *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, dalšími enterobakteriemi a *Staphylococcus aureus* [1,2].

Významnou úlohu v humorální imunitě hraje dále slezina, jednak jako zdroj B buněk účastnících se ve tvorbě protilátek, jednak jako nejdůležitější orgán pro odstraňování opsonizovaných mikrobů z krevního oběhu. U **splektomovaných** osob hrozí fulminantní infekce zvláště pneumokokové a hemofilové [1,2].

**Získané defekty buněčné imunity**, tedy poruchy ve funkci nebo počtu makrofágů a T-lymfocytů, vedou ke zvýšenému riziku infekcí způsobených intracelulárně se množícími agens – zvláště mykobakterii, viry, houbami a prvoky [1,2].

**Obr. 1. CT sken nemocného s kvasinkovou pneumonií**



V **prvním měsíci po cytotoxické chemoterapii nebo po transplantacích** se setkáváme s pneumoniemi způsobenými **běžnými bakteriemi a kandidami**. V posledních letech nabývají na významu především grampozitivní mikroby (stafylokoky, a to spíše koaguláza-negativní, enterokoky a kvasinky, nejen *Candida albicans*, ale i *Candida krusei* a jiné), **obr. 1**.

Během prvního měsíce se může dostavit i zánět plic způsobený reaktivovaným virem *Herpes simplex*. Od 2. do 6. měsíce po transplantacích se objevují plicní infekce vyvolané typickými **intracelulárními patogeny**. Na prvním místě je to *Cytomegalovirus* (CMV), **obr. 2**.

Kromě toho, že vyvolává intersticiální pneumonitis, postihuje celou řadu dalších orgánů, poškozují transplantovaný štěp a podporuje jeho rejekci, CMV svým množením v buňkách imunitního systému prohlubuje imunosupresi a zvyšuje vnímavost příjemce vůči oportunním infekcím. Dalším agens, jež v tomto období postihuje plíce, je *Pneumocystis jiroveci* (dříve *Pneumocystis carinii*), **obr. 3**.

Tento mikrob je pojmenován podle akademika Jírovice, který popsal jeho vztah k onemocnění u člověka. Výskyt těchto infekcí lze omezit chemoprophylaxi. Problémem začínají být plicní infekce vyvolané plísněmi z rodu *Aspergillus* (např. *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* aj), **obr. 4**, jejichž spory se vyskytují ve vzduchu zejména v prostředí, kde se provádějí stavitelské práce. Dalším častým původcem plicních po transplantacích lézí jsou nokardie, nejčastěji *Nocardia asteroides*. Kdykoli po transplantacích mohou vzniknout pneumonie způsobené legionelami (nejčastěji *Legionella pneumophila*) a *Cryptococcus neoformans*, kvasinkou vyskytující se v zevním prostředí. Vzácnější jsou pneumonie vyvolané *Listeria monocytogenes*, viry varicelly-zosteru a snad i EB virem. Popsány byly dále pneumonie vyvolané adenoviry, virem chřipky a RS virem. Zygomycetické pneumonie (vyvolané příslušníky rodů *Rhizopus*, *Mucor* a *Absidia*)

**Obr. 2. Zadopřední skiagram hrudníku nemocného s cytomegalovirovou pneumonií**



jsou časté u diabetiků. Plicní mykózy způsobené *Histoplasma capsulatum* a příbuznými endemickými dimorfními houbami se vyskytují i po 6 měsících od transplantace a jsou zatím problémem Spojených států. Infekce *Mycobacterium tuberculosis* v tomto období po transplantaci bývají výsledkem reaktivace latentní infekce [2,3].

Další závažnou poruchou nespecifické imunity jsou **neutropenie**. Infekce u neutropenických nemocných se vyznačují náhlým začátkem, perakutním průběhem a závažnými následky. Typické klinické projevy zánětu respiračního traktu (kašel, expektorace hnisavého sputa) bývají v těchto případech potlačeny, často je jediným zjevným projevem zvýšená teplota a přítomnost bakteriémie. Primární neutropenie jsou vzácné. Sekundární snížení počtu hodnotných neutrofilů je známo u leukemií a u některých infekcí, zejména spalniček, a v důsledku protinádorové chemoterapie [1,2].

Termínem **febrilní neutropenie** se označuje stav, pokud u nemocného s počtem neutrofilních granulocytů  $< 0,5 \times 10^9/l$  naměříme 2krát v průběhu 12 hod tělesnou teplotu vyšší než 38 °C. Dochází k tomu ve 2–3 prvních týdnech po chemoterapii nádorových onemocnění, resp. po transplantaci kostní dřeně. Prakticky bezbranný hostitel je ohrožován jednak generalizovanými bakteriálními a mykotickými infekcemi, jednak intersticiálními pneumoniemi. V etiologii generalizovaných infekcí se u febrilní neutropenie uplatňují především zlaté stafylokoky, pneumokoky, enterobakterie, pseudomonády, kvasinky a plísně. Plicní komplikace u těchto nemocných vyvolávají v prvních dnech asi 2krát častěji **grampozitivní koky** než **gramnegativní bakterie**. Později podíl grampozitivních koků klesá a vzrůstá podíl **mykotických mikroorganismů**, především *Candida albicans* a *Aspergillus fumigatus*. V posled-

ních letech se objevují nejen další druhy kandid (např. *Candida crusei*, *Candida dubliniensis* aj) a aspergilů (*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*), ale i příslušníci řady dalších rodů mikromycet. Celkem vzácné jsou u neutropenických nemocných plicní infekce legionelové, mykobakteriové a pneumocystové. Po alogenní transplantaci krvetvorných buněk se může vyskytnout i intersticiální zánět plic vyvolaný **cytomegalovirem** (CMV). Dalším virem, který může poměrně často vyvolat u těchto nemocných postižení dýchacích orgánů, je **virus herpes simplex** (HSV) [4].

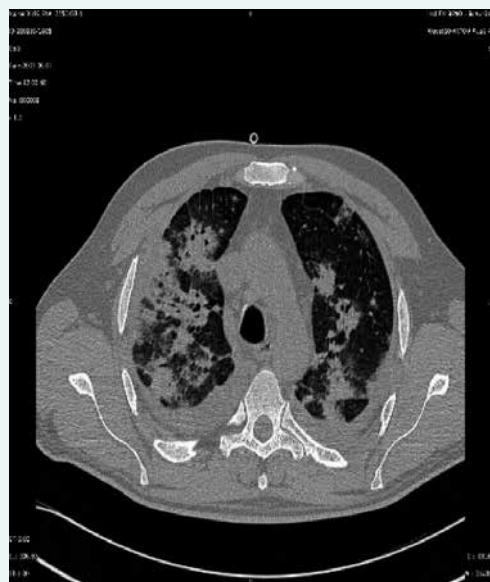
V době, kdy nebyla ještě k dispozici účinná retroviróvá léčba, byly pneumonie vyvolané oportunními infekcemi mnohem častější než nyní u **osob nakažených HIV**. Často to byla právě pneumonie, která upozornila na to, že nemocný má toto onemocnění [5].

Typické pro nemocné ve stadiu rozvinutého AIDS jsou **pneumocystóza** a **mykobakteriόza**. Infekce *Pneumocystis jiroveci* představuje v současné době díky možnosti účinné chemoprolaxe jen asi čtvrtinu všech případů respiračních infekcí. U 50 % pacientů s pokročilým AIDS a počtem CD4<sup>+</sup> T buněk  $< 100/\mu l$  se rozvíjí infekce vyvolaná komplexem *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare*. U jedinců ve stadiu rozvinutého AIDS jsou rovněž časté pneumonie vyvolané **běžnými bakteriemi**. S jejich častým výskytem se setkáváme u HIV infikovaných intravenózních narkomanů. Spektrum bakteriálních původců je obdobné jako u osob HIV neinfikovaných: zpočátku opakované infekce vyvolané *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*, u pokročilejšího AIDS *Staphylococcus aureus* a gramnegativními tyčinkami. Těžký průběh ve stadiu rozvinutého AIDS mají pneumonie pseudomonádové. Infekce *Mycobacterium tuberculosis* může představovat reaktivaci latentního procesu, rych-

**Obr. 3.** Zadopřední skiagram hrudníku nemocného s pneumocystovou pneumonií



**Obr. 4.** CT sken nemocného s aspergilovou pneumonií



lou progresi primární infekce nebo exogenní reinfekci. Plicní tuberkulóza u osob HIV pozitivních může probíhat atypicky, zejména v pozdních stádiích jsou častá postižení dalších orgánů. K dalším původcům plicních zánětů u AIDS patří především CMV, ale i *Virus herpes simplex*, *Candida albicans* a *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides*, *Aspergillus fumigatus* a jiná, i méně obvyklá agens (např. *Rhodococcus equi* aj.) [5].

Veškeré patogeny, které mohou vyvolat zánět plic u normálního jedince, mohou postihnout též imunokompromitovaného hostitele, a to s daleko závažnějším průběhem a následky. Dále je třeba mít na zřeteli, že u těchto jedinců může mít plicní postižení smíšenou etiologii a někdy se můžeme setkat i s kombinací postižení infekčního a neinfekčního [6].

Mezi **neinfekční příčiny** plicního postižení patří nejčastěji postižení vlastním nádorovým procesem (solidními nádory, leukemiemi, lymfomy, myelomem), amyloidózou, plicní hemoragií, léky a léčebnými zákroky: lékové postižení, postižení radioterapií, transfuzemi (TRALI – transfusion-related acute lung injury), případně kyslíkem, dále plicním edémem (kardiálním, ARDS), plicní embolizací a dalšími – viz též kapitola Diferenciální diagnostika pneumonií [6].

## Diagnostika

Diagnostika pneumonie je opřena o anamnézu, fyzikální a RTG nález, o výsledek mikrobiologického vyšetření vzorků z respiračního traktu, hemokultury, vyšetření pleurálního výpotku, sérologického vyšetření, potřebné je i vyšetření moči (např. průkaz antigenu *Legionella pneumophila* typ I), hematologické a biochemické vyšetření [2].

V anamnéze jsou podstatné informace o dalších plicních onemocněních, vrozených nebo získaných a samozřejmě údaje o onemocněních, která mohou být příčinou imunoideficitu. Svůj význam v diagnostice pneumonií u imunokompromitovaných mají i **základní laboratorní nálezy a jejich interpretace**. Počet leukocytů může být normální nebo zvýšený s posunem doleva. U neutropenických nemocných se setkáváme naopak s nápadným snížením. Na bakteriální infekci pomýšlíme při leukocytóze  $\geq 15 \times 10^9/l$ . Na těžkou infekci upozorňuje počet leukocytů  $> 30 \times 10^9/l$  nebo  $< \text{než } 4 \times 10^9/l$ . Pozornost věnujeme nemocným s poklesem neutrofilů  $< 1 \times 10^9/l$ , s poklesem lymfocytů  $< 1 \times 10^9/l$  a s poklesem  $CD4^+$  lymfocytů  $< 1 \times 10^9/l$ . Důležité je i vyšetření koagulace (INR, TT, APTT a fibrinogen). Pokles trombocytů pod  $80 \times 10^9/l$  je jednou z indikací hospitalizace na lůžku intenzivní medicíny. Zvýšené hodnoty jaterních enzymů bývají častým nálezem u rozsáhlých pneumonií s těžkým průběhem i u jedinců bez předchozího postižení jater [2].

Pokud pneumonie vedla k dehydrataci, setkáváme se se zvýšením hodnot urey a u velmi těžkých stavů může dojít k rozvratu vnitřního prostředí. Zvýšenou pozornost je zapotřebí věnovat nemocným se vzestupem urey  $> 11 \text{ mmol/l}$ , vzestup  $> 20,0 \text{ mmol/l}$  je jednou z indikací k přijetí na lůžko intenzivní medicíny, nemocným se vz-

stupem sodíku  $> 150 \text{ mmol/l}$  a poklesem  $< 130 \text{ mmol/l}$ , se vzestupem glykemie  $> 14 \text{ mmol/l}$  [2].

Důležitá pro určení závažnosti pneumonie a při sledování vývoje onemocnění je hodnota C-reaktivního proteinu (CRP), která bývá u nemocných s těžkou pneumonií obvykle mnohonásobně zvýšena. Pro hodnocení závažnosti stavu se doporučuje sledovat hodnoty prokalcitoninu, jehož zvýšení předchází vzestupu CRP [2,7].

Velmi důležité je u nemocných s pneumoniemi vyšetření krevních plynů a acidobazické rovnováhy, protože se jedná o jedno z vyšetření, na jehož základě rozhodujeme o hospitalizaci na lůžku intenzivní medicíny a o dalších terapeutických postupech. Ke kontinuální oxygenterapii jsou indikováni nemocní s poklesem parciálního tlaku kyslíku  $< 8 \text{ kPa}$  a k úpravě vnitřního prostředí nemocní s pH nižším  $< 7,35$  [2].

V diagnostice pneumonií jsou podstatné i **zobrazovací metody**. Zobrazení změn v souvislosti s etiologií plicního zánětu je málo specifické. Současně probíhající jiná onemocnění než plicní projevující se změnami v plicním obraze mohou modifikovat již tak málo patognomické obrazy zánětlivých procesů plic. Nález na zadopředním skiagramu hrudníku má zásadní význam pro potvrzení diagnózy. Pomáhá rovněž rozlišit komplikace pneumonie (rozpady, pleurální výpotek). Umožňuje vyslovit podezření na onemocnění, která se mohou projevovat klinicky podobně (tuberkulóza, intersticiální plicní fibróza, exogenní alergická alveolitis, bronchogenní karcinom, plicní embolizace a další [8,9].

Při interpretaci musíme pečlivě rozlišovat, zda bylo vyšetření provedeno vleže na lůžku nebo vestoje na rentgenovém pracovišti. Na zadopředním skiagramu hrudníku vleže jsou srdce a mediastinum zobrazeny přibližně o 15 % širší, než by tomu bylo na snímku vestoje. Pozorností může na snímku vleže uniknout pleurální výpotek, hůře se zobrazují cévní struktury, patologické nálezy v kostofrenických úhlech [8,9].

Indikací CT vyšetření může být pátrání po rozpadovém procesu, po ohraničených výpotcích, případně ohraničeném pneumotoraxu či bulách, posuzování rozsahu nevzdušnosti plic, odlišení infiltrace parenchymu od pleurálního výpotku, podezření na disekující aneuryzma aorty, nejasné rozšíření mediastina nebo zvětšení hilových uzlin [8,9].

Provedení HRCT je indikováno u imunokompromitovaných nemocných s nepřesvědčivým nálezem na zadopředním skiagramu hrudníku [8,9].

Ultrasonografické (USG) vyšetření je dostupné, levné a neohrožující pacienta radiační zátěží. Pomocí USG lze diagnostikovat poměrně snadno tekutinu v pohrudniční dutině, která doprovází často bronchopneumonii. Její výhodou je i snadná opakovatelnost bez radiační zátěže [9].

## Odběry materiálu na mikrobiologické vyšetření

Při podezření na infekční i neinfekční plicní postižení imunokompromitovaného pacienta a při rozhodování

o biologickém materiálu, který budeme odebírat a vyšetřovat, musíme nemocného vždy pečlivě vyšetřit. Velmi důležitá je anamnéza, při které se zaměřujeme na možnost infekčního i neinfekčního plicního postižení. Nezbytná je rovněž veškerá dokumentace o předchozí léčbě. Až na základě nelepšícího se klinického stavu a nedostatečné reakce na empirickou a preemptivní léčbu nebo léčbu na základě výsledků dosud provedených vyšetření (sputa, hemokultur, moči) indikujeme invazivní vyšetření (fibrobronchoskopii s bronchoalveolární laváží, transbronchiální plicní biopsii, transparietální plicní biopsii, případně otevřenou plicní biopsii) [2,6].

**Vyšetření sputa** je nejčastěji používaným vyšetřením k určení etiologického agens pneumonie. Problémem je kvalita jeho odběru, rychlost transportu do laboratoře a kvalita vyšetření. Význam má nejen kultivační, ale i mikroskopické vyšetření sputa. Nález grampozitivních protáhých diplokoků při mikroskopickém vyšetření může svědčit pro infekci *Streptococcus pneumoniae*. Význam má i nález leukocytů ve sputu při mikroskopickém vyšetření. Kultivační vyšetření sputa slouží nejen ke stanovení etiologického agens, ale i ke stanovení citlivosti izolovaného agens k antimikrobiální léčbě. Je potřebné určovat i koncentraci bakterií. Za signifikantní je považována koncentrace  $\geq 10^5$  CFU v 1 ml sputa (1 CFU – colony forming unit čili kolonii tvořící jednotka odpovídá přibližně 1 živé mikrobiální buňce). Podle současných studií se však nepodaří ve sputu prokázat etiologické agens u 50 % nemocných s pneumonií a v rutinní praxi je uváděno dokonce jen 25 % pneumonií, u kterých se podařilo prokázat etiologii. Problém spočívá v rychlosti transportu sputa po jeho odebrání do laboratoře. Pokud není sputum zpracováno do 4 hod po odběru, ztrácí jeho vyšetření význam. Dalším problémem je to, že některá agens jsou nezachytitelná při běžné kultivaci a vyžadují kultivaci na zvláštních půdách (*Legionella pneumophila*), nebo izolaci na tkáňových kulturách (cytomegalovirus) [2,6].

Vyšetření sputa má jen omezenou hodnotu, protože mnoho nemocných není schopno vykašlat a mikrobiologický nález ve sputu nemusí vypovídat o situaci v dolních dýchacích cestách a v plicním parenchymu. Diagnostickou cenu má jedině nález mikroorganismů, které se za žádných okolností nevyskytují jako organizmy kolonizující dutinu ústní – např. *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis* a *Pneumocystis jiroveci*. Naproti tomu nález běžných bakteriálních patogenů a kvasinek je pro etiologickou diagnostiku plicního postižení téměř bezcenný, neboť tyto mikroorganizmy mohou běžně sídlit v dutině ústní i ve velkých dýchacích cestách. Podezření by mohl vyvolat nález aspergilů [2,6].

Materiál z dolních dýchacích cest lze bez bronchoskopické kontroly získat rovněž **endotracheálním odsátím** (velmi často používaná odběrová metoda u intubovaných nebo tracheostomovaných pacientů) a případně transtracheální punkcí u neintubovaných nemocných, kterou však nelze provádět u nespupracujícího, hypo-

xického pacienta, při úporném kašli a při riziku krvácení (koagulopatie, léčba antikoagulancii) [9].

U hospitalizovaných nemocných s teplotou a třesavkou je nezbytné odebrat **krev na hemokulturu** 2krát před zahájením antibiotické léčby a opakovaně v průběhu antibiotické léčby, pokud tato léčba selhává. Centrální ani periferní žilní katétry či kanyly nemají být k odběru hemokultur používány. Vždy je nutné provést odběr jednorázovou punkcí periferní žíly [9].

V diagnostice pneumonií lze využít i **vyšetření pleurálního výpotku** (cytologického, biochemického, kulturačního na nespécifickou bakteriální flóru i na mykobakterie). Ve výpotku můžeme detekovat i antigeny ***Streptococcus pneumoniae*** [2].

V **moči** lze prokazovat antigeny *Streptococcus pneumoniae* a *Legionella pneumophila* [9].

V současné době jsou často využívány **bronchoskopické techniky odběru**, které omezují možnost kontaminace bakteriální flórou přítomnou v horních partiích dýchacích cest. Jedná se o vyšetření, která mají za určitých podmínek vysokou senzitivitu i specifitu. Jelikož se jedná o invazivní techniku, spojenou s možností iatrogenního poškození pacienta, je nutno vždy vážit přínos a rizika.

Mikrobiologické vyšetření bronchoskopicky odebraného materiálu je zaměřeno na určení bakterií (včetně legionel a mykobakterií), virů, houbových mikroorganismů (včetně *Pneumocystis jiroveci*) a parazitů.

Při podezření na infekční postižení průduškového stromu se provádějí odběry biologického materiálu především **flexibilním bronchoskopem** [10].

Pokud chceme vyloučit kontaminaci mikroorganizmy, které jsou i za normálních podmínek v dýchacích cestách, můžeme provést **odběr speciálním chráněným kartáčkem** (protected specimen brush – PSB). Chráněný kartáček je uložený ve speciálním dvojbalu a vysunut z flexibilního bronchoskopu až v distálních partiích bronchiálního stromu, kde je odběr proveden pod kontrolou zraku. Kartáček je odeslán na mikrobiologické vyšetření ve zkumavce se známým množstvím tekutiny. Tím je umožněno spolehlivé kvantitativní hodnocení při dodržení správné techniky odběru a dopravy vzorku do laboratoře a jeho zpracování. Za hraniční je považována koncentrace bakterií  $> 10^3$  cfu/ml. Senzitivita se pohybuje mezi 56 % a 100 % a specifita mezi 86 % a 100 %. K podobným úsporám vede i správná interpretace bronchoalveolární laváže [10,11].

**Chráněný distální odběr katétre** (combicath) – jedná se o chráněný tenký katétr sterilně zaváděný pod kontrolou zraku do míst předpokládaného maximálního postižení plic. Materiál je nasát do katétru a ten je po vyjmutí a odstřížení distální části propláchnut 1 ml fyziologického roztoku. Technika je uváděna jako levnější alternativa PSB s podobnými výsledky i výhradami. Katétr je použitelný i pro odběry naslepo [10,11].

Jako **transbronchiální plicní biopsie** je označován odběr biotickými klíšťkami z periferie bronchiálního stromu. V našich podmínkách se provádí pod RTG kon-

trolou, nejlépe pod kontrolou C ramenem, z místa největšího postižení. Vzhledem k tomu, že ne v každém odběru musí být zachycen reprezentativní vzorek, doporučuje se odběrů několik, nejlépe 7–10. Získaný materiál se odesílá především k histologickému vyšetření. Při podezření na infekční postižení plic může být materiál získaný transbronchiální plicní biopsií vyšetřen i mikrobiologicky [10,11].

**Transbronchiální punkce** se myslí punkce tenkou jehlou přes bronchiální stěnu. Získaný materiál je vyšetřován především cytologicky, v indikovaných případech jej lze vyšetřit mikrobiologicky [10].

**Bronchiálním výplachem** rozumíme instilaci 10–20 ml fyziologického roztoku do určité části bronchiálního stromu a jeho zpětnou aspiraci. Fyziologický roztok se vstříkne kanálem flexibilního bronchoskopu. Jeho zpětná aspirace se provádí buď stříkačkou přes spojovací hadičku vzduchotěsně nasazenou na vstup do kanálu bronchoskopu, nebo pomocí odsávačky do sterilní zkumavky připojené na hlavici flexibilního bronchoskopu. Získanou tekutinu můžeme použít k cytologickému i mikrobiologickému vyšetření. Při hodnocení významu výsledků vyšetření materiálu získaného bronchiálním výplachem si musíme být vědomi toho, že bronchiálním výplachem jsme získali materiál, jehož vyšetření nepodává přesné informace o povaze patologického procesu v plicním parenchymu [6].

**Bronchoalveolární laváž (BAL)** je metoda, která má pro stanovení etiologie u nemocných s pneumoniemi nereagujícími na zavedenou antimikrobiální léčbu zásadní význam. Je důležitá i v diferenciální diagnostice infekčního a neinfekčního patologického procesu v plicním parenchymu. BAL s následným vyšetřením bronchoalveolární tekutiny (BALT) je cenná vyšetřovací metoda nejen pro stanovení etiologie pneumonií, ale i celé řady jiných plicních onemocnění. Na základě včas provedené BAL a na základě komplexního vyšetření bronchoalveolární tekutiny (BAT) lze v mnoha případech zahájit správnou léčbu [6,12,13].

Jako všeobecné indikace k provedení BAL jsou uváděny intersticiální nebo difuzní plicní procesy (jejich diagnostika, monitorování průběhu a léčby), zánětlivé postižení plic, periferní plicní léze nejasné etiologie. Zvláštní indikaci představuje podezření na plicní postižení u imunokompromitovaných nemocných a u nemocných s nozokomiálními pneumoniemi, včetně pneumonie ventilátorové, vzhledem k tomu, že stanovení etiologie plicního postižení a zahájení správné léčby má pro záchranu života nemocného zásadní význam. U této skupiny nemocných jsou provedeny BAL a vyšetření BALT indikovány, pokud jsou přítomny teplota, dušnost, kašel, bolest na hrudníku, patologický plesňový nález na hrudníku, patologický nález na skiaogramu hrudníku nebo HRCT, příznaky neustupují při zavedené antimikrobiální či jiné léčbě, na základě provedených vyšetření není známa etiologie výše uvedených příznaků. Za kontraindikace provedení BAL jsou u těchto nemocných považovány: stav, v němž je jasné, že stanovení etiologie a zahájení správné léčby nepo-

vede k oddálení úmrtí, krvavé projevy nevládnutelné odpovídající léčbou (těžké krvácení z nosu, hematemeza, krvácení ze střev, masivní hemoptoe), počet trombocytů a hodnoty hemokoagulačních vyšetření nejsou při rozhodování o provedení BAL rozhodující, čerstvý infarkt myokardu, závažné nebo čerstvě vzniklé poruchy srdečního rytmu, přes inhalaci kyslíku přetrvávající těžká hypoxemie < 6 kPa [6,13].

BAL provádíme z té oblasti bronchiálního stromu, která ventiluje nejvíce postiženou oblast plic. Rídíme se nálezem na zadopředním a bočním skiaogramu hrudníku, v některých případech i nálezem na HRCT. Fibrobronchoskop se zavádí co nejdál, tedy do segmentálního nebo subsegmentálního bronchu tak, aby byl vzduchotěsně zaklíněn o stěny bronchu a opticky bylo patrné další bronchiální větvení. K BAL se používá fyziologický roztok (FR) ohřátý na 37 °C. Chladnější i teplejší roztok dráždí bronchiální sliznici, což komplikuje průběh BAL. Množství FR se řídí především návratností a počtem požadovaných vyšetření BAT. Abychom mohli mluvit opravdu o BAL, musí být její celkový objem nejméně 150 ml. Pokud požadujeme pouze vyšetření diferenciálního rozpočtu, které by mělo být při podezření na infekční postižení plic provedeno vždy, stačí při návratnosti > 50 % 150 ml [6].

Důležitá je i **mikrobiologická diagnostika** pneumonií u imunokompromitovaných nemocných. K metodám přímého průkazu patří zejména klasické postupy, totiž **mikroskopie** a **kultivace**. Nedílnou součástí kultivace je bližší určení neboli identifikace vypěstovaného mikroba a stanovení jeho citlivosti na antibiotika. Postupně se uplatňují i další metody, zejména nové rychlé nekultivační postupy, jako jsou průkaz antigenů, průkaz nukleových kyselin a průkaz jiných typických chemických složek mikroba přímo ve vyšetřovaném vzorku. Z nových rychlých postupů mikrobiologické diagnostiky se ve vyšetření respiračních infekcí uplatnily dvě, a to průkaz mikrobiálních antigenů a průkaz mikrobiálních nukleové kyseliny [2].

Při postižení plic se **mikrobiální antigeny** dají prokázat ve vzorcích z respiračního traktu, v moči (legionelový antigen, pneumokokový antigen) a v krvi a také BALT.

Aspergilový antigen galaktomannan (GM) je lipopolysacharid buněčné stěny hub, který je uvolňován do okolí během růstu houby. Množství uvolněného GM je závislé na velikosti mykotické nálože a na imunitním stavu hostitele. Pro detekci aspergilového antigenu galaktomannanu lze využít sérum a BALT [15,16].

Falešná pozitivita GM je nejčastěji nalézána při podávání betalaktamových antibiotik a při podání infuzních roztoků s obsahem glukonátu sodného, z nichž je nejvýznamnější PlasmaLyte. Panfungální antigen –  $\beta$ -D-glukanu (BDG) – je polysacharid buněčné stěny mnoha druhů mikromycet a je uvolňován do okolí v počátečních fázích růstu houby [16]. S malými výjimkami (*Mucorales* a *Cryptococcus* spp.) může být BDG detekován u většiny oportunních hub (*Candida* spp., *Trichosporon* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Acremonium* spp. *Pneumocystis jirovecii* a dalších), proto hovoříme o tzv. panfungálním antigenu. Jeho přítomnost

v séru pacientů signalizuje blíže neurčenou mykotickou infekci, kterou je následně nutné specifikovat použitím dalších testů [16].

**Úseky nukleové kyseliny specifické pro příslušného mikroba** lze v klinickém materiálu prokazovat buď hybridizací s genetickou sondou, nebo po jejich předchozím zmnožení (amplifikaci). Obecně jsou tyto molekulárně diagnostické techniky vhodné pro průkaz agens, která nelze pěstovat *in vitro*, nebo jejichž kultivace je málo citlivá nebo příliš složitá a zdlouhavá. V diagnostice respiračních infekcí se uplatňují většinou jen amplifikační postupy, a to polymerázová řetězová reakce (PCR). V případě imunokompromitovaných pacientů je nález cytomegalovirové DNA v krevních leukocytech natolik citlivější než průkaz antigenu, že praktické využití má jen negativní výsledek PCR k vyloučení aktivní plicní infekce. U legionelózy by mohlo být výhodou PCR, že je rodově specifická (na rozdíl od průkazu antigenu, jenž je nejen druhově, ale i typově specifický, to znamená, že příslušné reagens zachytí např. jen antigeny *Legionella pneumophila* sérotyp 1). V případě infekcí *Chlamydia pneumoniae* prodělává v současnosti metodika PCR určitý rozvoj, ale výsledky zatím nejsou plně uspokojivé. Poměrně dobře se PCR uplatnila v diagnostice infekcí vyvolaných *Mycoplasma pneumoniae*. V případě *Mycobacterium tuberculosis* amplifikační techniky v žádném případě nemohou nahradit kultivační postupy, ale přesto jsou využívány především v případě nejednoznačné diagnózy. Molekulárně diagnostické postupy zatím klasickou kultivační diagnostiku nenahradily, ale využívají se v diagnostice hub, včetně *Pneumocystis jirovecii* [2].

**Nepřímý průkaz infekce** je obvykle založen na průkazu protilátek, resp. na stanovení změn jejich titru. Protože se k nepřímému průkazu obvykle vyšetřuje sérum pacienta, často se hovoří o průkazu sérologickém. Nevýhodou nepřímého průkazu je, že pouhý nález protilátek obvykle k diagnóze nestačí. K diagnóze čerstvé infekce je třeba prokázat signifikantní pohyb hladiny protilátek, většinou tedy 4násobný vzestup titru, což předpokládá vyšetřit 2 vzorky krve odebrané v intervalu nejméně 10 dnů. To ovšem praktický význam sérologického průkazu infekce poněkud snižuje [2].

V laboratorní diagnostice pneumonií si nepřímý průkaz uchovává význam v případě infekcí vyvolaných viry, mykoplazmaty a chlamydiemi. O sérologii je třeba se pokusit v případě podezření na pneumonie vyvolané virem chřipky a parainfluenzy, respiračním syncytiálním virem a adenoviry. Před transplantací je třeba vyšetřit stav imunity pacienta např. proti herpesvirům, zejména vůči cytomegaloviru.

Na sérologickém vyšetření je zatím postavena diagnostika většiny „atypických agens“.

## Léčba Antibiotická léčba

Současný přístup k antibiotické léčbě závažných infekcí u kriticky nemocných se snaží co nejvíce omezovat polypragmatickou **empirickou terapii** a nahrazuje ji neod-

kladnou **terapií úvodní**, která vychází z kvalifikovaného zhodnocení některých epidemiologických, klinických a diagnostických kritérií. Je zahajována zásadně po zajištění klinicky relevantních vzorků na mikrobiologické vyšetření. Na základě jeho kvalifikovaně interpretovaných výsledků je **úvodní léčba** s širším antimikrobiálním spektrem neprodleně měněna na **léčbu cílenou**, jejíž spektrum je zúženo na prokázaného původce infekce. Tato strategie nezbytně vyžaduje úzkou rutinní spolupráci mezi klinikem a zkušeným klinickým mikrobiologem [16].

Léčba pneumonie u imunokompromitovaných nemocných vyžaduje vždy **dávkování na horní hranici možného rozmezí**, což v praxi znamená dávky několikrát vyšší, než se doporučuje pro léčbu běžných, nekomplikovaných infekcí. Je třeba si uvědomit, že biologická dostupnost antibiotik v plicním parenchymu může být u kriticky nemocného omezena řadou komplikujících faktorů souvisejících s různorodým poškozením plic. Ty ovlivňují hlavně perfuzi plicní krví obsahující účinnou koncentraci antibiotika. Ve špatně perfundovaných oblastech plicní tkáně zasažených současně infekcí je dosažení optimálního antimikrobiálního účinku problematické a pouze použití vysokých dávek antibiotik zvyšuje naději na úspěch. Délka léčby je u těžkých infekcí individuální a nelze nikdy stanovit univerzálně platný postup. Doporučená délka podávání je vždy pouze orientační a v konkrétních případech se řídí individuálním vývojem klinického stavu nemocného. Současný trend spíše preferuje razantní léčbu vyššími dávkami antibiotik po kratší dobu. Konkrétní délka léčby závisí pochopitelně na závažnosti a průběhu onemocnění, včetně výskytu komplikací [17].

## Léčba pneumonie způsobené houbovými mikroorganismy

U imunokompromitovaných nemocných se nejčastěji jako etiologická agens infekčních houbových plicních komplikací uplatňují mikroorganismy *Candida* a *Aspergillus*, méně často *Mucoraceae*, *Cryptococcus*, případně další. Z HIV negativních imunokompromitovaných nemocných jsou mykotickými infekcemi nejvíce ohroženy osoby s nádorovými chorobami. V důsledku intenzivní chemoterapie, ale i dlouhodobého podávání širokospektrých antibiotik stoupá výskyt těžkých mykotických infekcí [15–18].

Léčba spočívá v podávání **antimykotik**, která jsou rozdělena podle léčebného dosahu na lokální a systémová a podle struktury na **polyenová antibiotika** a **azolové deriváty** [15–18].

**Amfotericin B** je polyenové antimykotikum s nejšířším spektrem účinku. Jeho aplikace je však často provázena projevy nesnášenlivosti, jako jsou horečka, třesavka, bolesti kloubů, svalů a hlavy, nevolnost a zvracení. Intenzitu těchto nežádoucích účinků lze redukovat nesteroidními antirevmatiky a kortikosteroidy. Nejzávažnějším projevem orgánového postižení může být nefrotoxicita. Té se dá předejít důsledným sledováním sérových koncentrací iontů a jejich močových odpadů a plným hrazením

ztrát. Amfotericin B je lékem volby u aspergilóza a mukormykóza, kryptokokózy i těžkých kandidóz. Jednoznačnou indikací k podání amfotericinu B je prokázaná aspergiová infekce. Dále je podání amfotericinu B indikováno při podezření na plísňové postižení plic. Jeho užití klesá s příchodem vorikonazolu [15–18].

**5-fluorocystein**, 5-FC, flucytosin, je systémové antimykotikum s úzkým spektrem účinku (kandidy). Při monoterapii vzniká velmi časně rezistence, a proto je podáván výhradně v kombinaci s amfotericinem B nebo triazololy. Indikací k jeho podání v kombinaci jsou těžké orgánové mykózy, včetně pneumonie [15–18].

Mezi azolová antimykotika patří starší imidazolové deriváty (**mikonazol**, **ketokonazol**), nové triazololy (**flukonazol**, **itrakonazol**) a skupina zcela nových triazolů (**vorikonazol**, **ravukonazol**, **prosakonazol**), které mají výhodu v tom, že vykazují účinnost i u některých flukonazol rezistentních kmenů kandid a aspergilů. Flukonazol je vysoce účinné antimykotikum. Jeho indikační spektrum zahrnuje všechny klinické formy kandidózy, včetně pneumonie, s výjimkou kandidových infekcí způsobených *Candida crusei* a *Candida glabrata*. Dále je účinný u kryptokokózy. Není vhodný k léčbě aspergiových infekcí a mukormykózy.

**Itrakonazol** má podobné spektrum účinnosti jako flukonazol a je navíc účinný proti flukonazol rezistentním kmenům kandid a aspergilům [15–18].

Ketokonazol se v léčbě mykotického postižení plic u nemocných na lůžku intenzivní medicíny nepoužívá. Jeho místo je především v profylaxi [15–18].

Z nově zaváděných antimykotik je nejvíce zkušeností s **kaspofunginem**. Jde o přípravek ze skupiny echokandinů. Mechanismus jeho účinku není cílen na steroly, jak je tomu u jiných antimykotik, ale na jiné struktury buněčné membrány hub. Blokuje syntézu  $\beta$ -(1,3)-D-glukanu, který má klíčový význam pro udržení integrity buněčné stěny. Má velmi široké spektrum účinku zahrnující kandidy i aspergily. Dalšími skupinami léků jsou sordariny, které inhibují syntézu proteinů, nikomyciny, které působí jako selektivní inhibitory chitinu ve stěně hub, a paradimyciny a benanomyciny, působící disrupcí buněčné membrány [15–18].

### Léčba pneumonie způsobené *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*)

V léčbě pneumonie vyvolané zvláštním druhem houby *Pneumocystis jiroveci* je stále na prvním místě **kotrimoxazol** (kombinace trimetoprimu se sulfametoxazolem v poměru 1 : 5). Léčebná dávka je 15–20 mg/kg/den trimetoprimu a 75–100 mg/kg/den sulfametoxazolu. Při snížené funkci ledvin musí být dávka redukována. Vzhledem k vysoké dávce je vhodné podávat trimetoprim se sulfametoxazolem intravenózně ve 3–4 denních dávkách, nejlépe v 500 ml 5% glukózy [18].

Dalším preparátem v léčbě pneumocystové infekce je **pentamidin**. Podává se obvykle v dávce 4 mg/kg/den 1krát denně v roztoku 5% glukózy po dobu 60–90 min. Použit lze také **dapson**, což je chemoterapeutikum uží-

vané především v léčbě lepry. Zpravidla se podává v kombinaci s trimetoprimem. Dalšími léky, které mohou být použity, jsou **autovaquon** a **kombinace klindamycinu a primaquinu**. Účinný v léčbě pneumonie vyvolané *Pneumocystis jiroveci* je i kaspofungin a při intoleranci kotrimoxazolu lze použít i trimetrexat.

### Léčba toxoplazmové pneumonie

U toxoplazmózy je indikován **pyrimetamin**, **spiramycin** a **sulfadiazin** nebo vzájemné kombinace těchto léků [18].

### Léčba zánětů plic způsobených viry

V léčbě zánětů plic vyvolaných viry užíváme **virostatika**. **Aciklovir** je účinný zvláště u infekcí vyvolaných herpetickými viry. Proti cytomegaloviru je účinný až ve vysokých dávkách. Podává se v dávce 250 mg/m<sup>2</sup> každých 8 hod v infuzi fyziologického roztoku po dobu 5–7 dní. Vylučuje se převážně ledvinami, proto je potřeba při poruše renálních funkcí snižovat jeho dávku. Podobné vlastnosti má **valaciklovir** (5 mg/kg p.o. po dobu 5 dnů), což je perorální analog acikloviru. Především v léčbě herpetických infekcí jsou účinné preparáty **penciklovir** (5 mg/kg 2–3krát denně v i.v. infuzi po dobu 5–7 dní) a **fanciklovir** (500 mg 3krát denně p.o.) [18].

**Ganciklovir** je účinný i u cytomegalovirové infekce. Podává se intravenózně 2,5–5 mg/kg i.v. po 8–12 hod v infuzi fyziologického roztoku nebo 5% glukózy po dobu alespoň 2 hod. Při snížení renálních funkcí je nutná jeho redukce. Uplatnění dalšího preparátu foskaviru (60 mg/kg 3krát denně) je především u nemocných s leukopenií a s výskytem ganciklovir rezistentních CMV kmenů. Pro léčbu cytomegalovirové infekce je možno použít i **cidovir** (1 mg/kg 3krát týdně) a **valganciklovir** (900 mg/kg/den p.o.) [18].

Největším terapeutickým problémem je **léčba rozvinutých a pokročilých cytomegalovirových infekcí**. Aby se předešlo těžkým cytomegalovirovým infekcím, jsou pacienti ohrožení touto infekcí, což jsou především pacienti po alogenní transplantaci krvetvorných buněk, pravidelně sledováni po dobu prvních 3–4 měsíců [18].

Různá pracoviště postupují různě. Obvykle jsou vyšetřovány moč, výtěry z hrdla a krev. Za nejužitečnější je považováno sledování antigenemie. Zpravidla se provádí 1krát týdně a při pozitivním výsledku se zahajuje léčba **ganciklovirem**, která trvá obvykle 3 týdny. Tato časná léčba má zabránit dalšímu šíření infekce [18].

Dalším užitečným vyšetřením je provedení bronchoalveolární laváže u séropozitivních nemocných 35. den po transplantaci. Pokud se v bronchoalveolární tekutině prokáže CMV, je po dobu 14 dní podáván denně **ganciklovir** v dávce 5 mg/kg po 12 hod intravenózně, a to i těm nemocným, kteří jsou bez známek pneumonie. V léčbě se pokračuje 1krát denně po dobu 5 dní v týdnu do 120. dne po transplantaci.

Komplikovanější je léčba rozvinuté cytomegalovirové pneumonie. Samotná léčba ganciklovirem nestačí. Ukázalo se, že úspěch má až kombinace gancikloviru s vy-



sokými dávkami polyvalentních imunoglobulinů. V případě rezistentních cytomegalovirových infekcí lze zkusit léčbu foskavirem, ale také s podáním polyvalentních imunoglobulinů. V případě séronegativního příjemce i séronegativního dárce je zásadním přínosem podávání buněčných krevních derivátů séronegativních dárců. V jiném případě nemá význam. Pokud nelze zajistit séronegativní dárce buněčných krevních derivátů, je možno podávat deleukotizované krevní deriváty. Deleukotizace snižuje množství leukocytů, a tedy i zdrojů CMV natolik, že dochází ke zmírnění infekce. Důležité je vědět, že čerstvá zmražená plazma nemůže být zdrojem CMV, a to ani tehdy pochází-li od CMV pozitivního dárce [18].

### Shrnutí zásad antimikrobiální léčby pneumonií

Léčba pneumonií u imunokompromitovaných nemocných je obvykle vysoce specializovaná, měla by být poskytována na oddělení, která se zabývají základním onemocněním, které k imunosupresi vedlo, nebo na lůžkách intenzivní medicíny pneumologických oddělení. Úspěšná antimikrobiální léčba u imunokompromitovaných není možná bez spolupráce s mikrobiology, kteří se touto problematikou zabývají. Počáteční léčba je obvykle empirická, cílená na aerobní bakterie. Znamená to podávání kombinace aminoglykosidu a aminopenicilinu s inhibítorem betalaktamázy nebo cefalosporinu 2. a 3. generace. Pokud nedochází při antibiotické léčbě během 48–72 hod ke zlepšení, je indikováno přidání antimykotik. Makrolidy se do léčby zařazují dle lokální prevalence legionely. V případě pneumonie vyvolané *Pneumocystis jiroveci* je indikováno podání vysokých dávek kotrimoxazolu, často provázené vedlejšími účinky (zarudnutí, zažívací potíže), proto je doporučováno zahájení této léčby až po průkazu *Pneumocystis carinii*, obvykle v bronchoalveolární tekutině. Pokud stav nemocného nedovoluje bronchoskopické vyšetření s provedením bronchoalveolární laváže, je na místě protipneumocystová léčba, selhává-li léčba antibiotická s antimykotickou.

### Léčba febrilní neutropenie

Mezi HIV negativními imunokompromitovanými nemocnými jsou nejvíce ohroženi infekčními komplikacemi nemocní s leukopenií, resp. granulocytopenií, která vzniká nejčastěji jako následek chemoterapie nebo radioterapie. Nejvyšší riziko je u nemocných s koncentrací granulocytů  $\leq 0,1 \times 10^9/l$ . Jako febrilní neutropenie je označován stav, kdy u nemocného s počtem neutrofilních granulocytů  $< 0,5 \times 10^9/l$  naměříme 2krát v průběhu 12 hod tělesnou teplotu vyšší než 38 °C [4].

U febrilní neutropenie je od počátku indikována **kombinovaná antibiotická léčba**. Volba antibiotik a dalších antimikrobiálních léků se řídí stupněm rizika. Nízkému riziku je vystaven nemocný bez přítomnosti známek sepse s neutropenií  $< 0,1 \times 10^9/l$ , která trvá méně než 7 dnů a předpokládá se, že nebude trvat déle než 10 dnů. Vysokému riziku je vystaven klinicky nestabilní nemocný (hypotenze, tachykardie) s teplotami  $> 39$  °C a s neutro-

pení  $< 0,1 \times 10^9/l$ , u kterého se předpokládá doba trvání neutropenie déle než 10 dnů [4].

V případě **febrilní neutropenie u nemocného s nízkým rizikem** je doporučován potencovaný **aminopenicilin** v kombinaci s **gentamicinem** nebo **ciprofloxacín** [4].

V případě **febrilní neutropenie u nemocného s vysokým rizikem** je doporučován cefalosporin 4. generace, **cefoperazon/sulbaktam** nebo **piperacilin/tazobaktam** (případně karbapenem) s **amikacinem** (event. **aztreonamem**). Karbapenemy (**meropenem**, **imipenem**) je doporučováno ponechat jako rezervu pro ESBL pozitivní klebsiely (ESBL – extended-spectrum  $\beta$ -lactamases/širokospektré  $\beta$ -laktamázy). Podání **ceftazidimu** je indikováno, pokud je podezření na infekci *Pseudomonas aeruginosa*. Nejist-li se u nemocného s vysokým rizikem po 72 hod etiologické agens a teploty  $> 38$  °C trvají, je doporučováno přidání **vankomycinu**. Alternativou vankomycinu je **teikoplanin** [4].

Pokud trvají teploty, neutropenie přetrvává a neznáme infekční agens, doporučuje se přidat po 96 hod **antimykotika** (**amfotericin B**, **vorikonazol**). Pokud ani po přidání antimykotik nedochází ke zlepšení, je nutné pomýšlet na možnou infekci způsobenou *Pneumocystis jiroveci* nebo *Cytomegalovirem*. Pokud máme na tuto etiologii podezření, je vhodné zahájit odpovídající léčbu protipneumocystovou a virostatickou (viz výše) a provést vyšetření k průkazu etiologie (především BAL) [4].

Ukončení antibiotické léčby u febrilní neutropenie je doporučováno až nejméně po 5 afebrilních dnech, pokud je počet neutrofilních granulocytů  $> 0,5 \times 10^9/l$  [4].

Při léčbě febrilní neutropenie je zapotřebí zohlednit epidemiologickou situaci na konkrétním oddělení a vyhodnotit informace o kolonizaci nemocného a rezistenci bakteriálních kmenů, které jej kolonizují. Velmi úzká spolupráce s mikrobiologem je v případě léčby febrilní neutropenie neodmyslitelná!

### Podpůrná léčba pneumonie u imunokompromitovaných

Podávání antimikrobiálních léků musí být vždy doplněno odpovídající léčbou podpůrnou, která zahrnuje podávání mukolytik, antitusik, analgetik (při pleurálním dráždění), antipyretik a bronchodilatancií. Dále je nutná dostatečná hydratace a výživa nemocných. Je zapotřebí dohlížet také na dostatečnou oxygenaci a udržení stability vnitřního prostředí.

Pokud je u nemocného s pneumonií přítomna obstrukční ventilační porucha, je zapotřebí po vyhodnocení anamnézy a rizikových faktorů podání systémových kortikosteroidů [14].

### Závěr

Pneumonie u imunokompromitovaných nemocných se vyznačuje odlišným mikrobiologickým spektrem. U této skupiny nemocných se vedle běžných patogenů uplatňují oportunní agens. Zvládnutí zánětu plic u imunokompromitovaných nemocných je často rozhodující pro

jejich další osud. Diagnostika a léčba pneumonií u imunokompromitovaných nemocných je obvykle vysoce specializovaná, není možná bez spolupráce s mikrobiology, kteří se touto problematikou zabývají.

## Literatura

1. Mayer J, Skříčková J, Vorlíček J. Postižení plic u imunokompromitovaných nemocných. Diferenciální diagnostika a využití bronchoalveolární laváže. IDVPZ: Brno: 1995. ISBN 80–7013–199–3.
2. Votava M, Jindrák V. Mikrobiologická diagnostika pneumonií a její interpretace. In: Ševčík P, Skříčková J, Šrámek V et al. Záněty plic v intenzivní medicíně. Galén: Praha 2004. ISBN 80–7262–278–1.
3. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *New Engl J Med* 1998; 338(24): 1741–1751.
4. Pohlreich D. Febrilní neutropenie u dospělých pacientů s maligním onemocněním. *Postragudální medicína* 2010; 12(9): 993–1001.
5. Snopková S, Chalupa P. Postižení plic u infekce HIV/AIDS. In: Ševčík P, Skříčková J, Šrámek V et al. Záněty plic v intenzivní medicíně. Galén: Praha: 2004. ISBN 80–7262–278–1.
6. Skříčková J, Mayer J, Vorlíček J et al. Využití bronchoalveolární laváže v diagnostice infekčního postižení plic u imunokompromitovaných nemocných. *Remedia Klinická mikrobiologie* 1999; 3(3): 80–86.
7. Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S et al. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2002; 34(7): 895–901.
8. Decramer M, Rouscos C. Imaging in lung disease. *Eur Respir J Suppl* 2002; 35:1s–2s.
9. Skříčková J, Votava M, Jindrák V et al. Projevy zánětů plic a jejich vyšetřování. In: Ševčík P, Skříčková J, Šrámek V et al. Záněty plic v intenzivní medicíně. Galén: Praha 2004.
10. Straus J. Pulmonary Endoscopy and Biopsy Techniques. *European Respiratory Society Journals*: 1998. ISBN 978–1904097105.
11. Dooms C, Seijo L, Gasparini S et al. Diagnostic bronchoscopy: state of the art. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 117, 229–236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00005710>>.
12. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J* 2003; 21(3): 489–494.
13. Tasbakan SM, Gurgun A, Basoglu O et al. Comparison of Bronchoalveolar Lavage and Mini-Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Respiration* 2011; 81(3): 229–235. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000323176>>.
14. Marik PE. *Handbook of Evidence-Based Critical Care*. Springer; New York-Berlin-Heidelberg 2001. ISBN 978–0387951539.
15. Kocmanová I. Invazivní mykotické infekce. *Onkologie* 2014; 8(4): 167–168.
16. Haber J, Vašáková M, Mallátová N et al. Plicní aspergilové syndromy – diagnostika a léčba, doporučené postupy odborných společností. *Studia Pneumologica et Phthiseologica* 2016; 76(3): 82–106.
17. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines on Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36(1): 296–327. Erratum in *Crit Care Med* 2008; 36(4): 1394–1396.
18. Murray JF, Nadel JA. *Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. Saunders: Philadelphia 2015. ISBN 978–1455733835.

**prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.**

✉ [skrickova.jana@fnbrno.cz](mailto:skrickova.jana@fnbrno.cz)

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

[www.fnbrno.cz](http://www.fnbrno.cz)

*Doručeno do redakce 26. 8. 2017*

*Přijato po recenzi 26. 9. 2017*