



Грибковые инфекции при трансплантации паренхиматозных органов

Г. Сганга

*Отдел хирургии, отделение общей хирургии и трансплантации
органов Католического университета, Рим, Италия*

Fungal infections in solid organ transplantation

G. Sganga

*Department of Surgery, Department of General Surgery and Transplantation,
Catholic University, Rome, Italy*

В последние годы количество эпизодов развития кандидоза значительно увеличилось.

Клиническими факторами, способствующими высокому риску развития грибковой инфекции после трансплантации печени, являются:

- ретрансплантация печени,
- релапаротомия в ближайшие несколько суток после трансплантации печени,
- формирование холедохоеюностомы как варианта желчеотводящего анастомоза,
- большой объем компонентов крови, использованных в интраоперационном периоде,
- дисфункция почек,
- фульминантное течение печеночной недостаточности,
- сопутствующая цитомегаловирусная инфекция.

Кроме того, факторами риска развития кандидоза могут быть:

- нейтропения,
- использование центрального венозного катетера,
- колонизация *Candida*,
- использование антибиотиков широкого спектра действия,
- продолжительное время нахождения в палате интенсивной терапии,
- продолжительная искусственная вентиляция легких,
- гемодиализ,

- сахарный диабет,
- использование кортикостероидов,
- иммуносупрессивная терапия,
- мочевого катетера.

Анидулафунгин – это новый эхинокандин, который не взаимодействует с цитохромом р450, и не требует снижения дозы в зависимости от функции почек, печени, веса пациента.

Приведу результаты собственного исследования микробиологической и клинической эффективности анидулафунгина при лечении кандидоза у пациентов после трансплантации печени.

Проведено проспективное, открытое, одноцентровое исследование у пациентов после трансплантации печени с подозрением или диагнозом кандидоза. Анидулафунгин назначали как эмпирическую терапию, как предупреждающую терапию и для лечения подтвержденной кандидемии. Пациентам назначали анидулафунгин внутривенно.

Первичной конечной точкой исследования являлся общий ответ на терапию анидулафунгином, вторичными конечными точками служили эффективность интравенозной терапии, 90-суточная выживаемость пациентов, взаимодействие с иммуносупрессантами.

В исследование были включены 42 пациента.

Виды *Candida* распределились в следующем порядке: *C. albicans* (50 %), *C. glabrata* (12,5 %), *C.*

parapsilosis (12,5 %), *C. crusei* (12,5 %), *C. lusitaniae* (6,2 %), *C. tropicalis* (6,2 %), др. (25 %).

Грибы высеивались из желчи, крови, центрального венозного катетера, бронхоальвеолярного смыва, из брюшной полости.

Два пациента (15,4 %) умерли вследствие тяжелого сепсиса и полиорганной недостаточности.

Исследование показало, что анидулафунгин является эффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом.

FACTORS RELATED WITH THE INCREASE OF NOSOCOMIAL CANDIDA INFECTIONS IN ICU

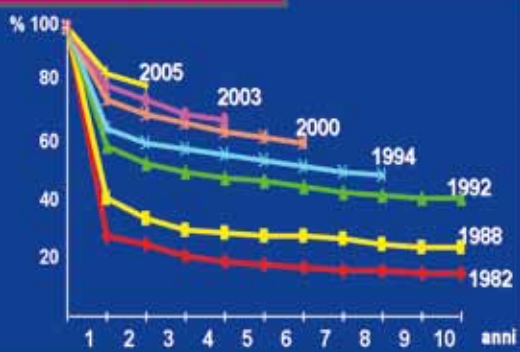
- Patients with more severe underlying diseases
- More elderly patients
- Immunosuppression
 - Antineoplastic chemo-radio-therapy
 - Transplant surgery
- Increase in survival rate in critical illness
..... and prolonged ICU stay

Frequency of major fungal infections in organ transplant recipients

	Incidence of invasive fungal infections*	Infections due to Aspergillus	Infections due to Candida
Renal	1.4 - 14%	0 - 10%	2.0 - 100%
Heart	5 - 21%	77 - 91%	8 - 23%
Liver	7 - 42%	9 - 34%	35 - 91%
Lung and heart-lung	15 - 35%	25 - 50%	43 - 72%
Small-bowel	40 - 59%	0 - 3.6%	80 - 100%
Pancreas	18 - 38%	0 - 3%	97 - 100%

Liver Transplantation

Survival rate during the years



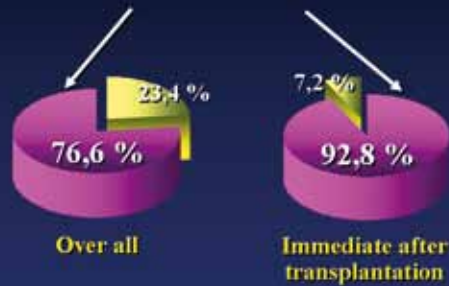
Liver Transplantation

CAUSES of FAILURE

- inadequate surgical technique
- peri-operative management
- surgical post-operative complications
- rejection
- severe infections
- organ toxicity
- organ dysfunction/failure

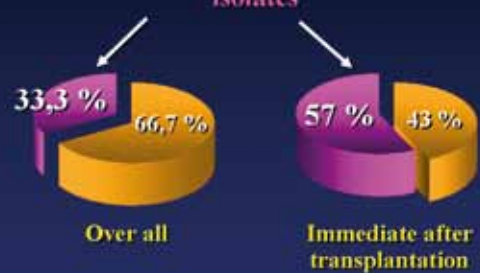
Bacterial Infections in Liver Transplantation 45 consecutive patients

Percentage of bacterial isolates

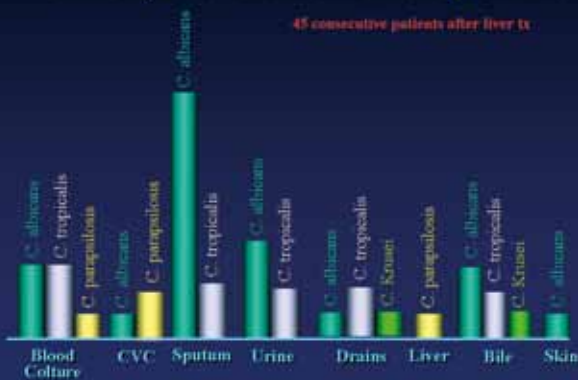


Fungal Infections in Liver Transplantation 45 consecutive patients

Percentage of fungal species isolates

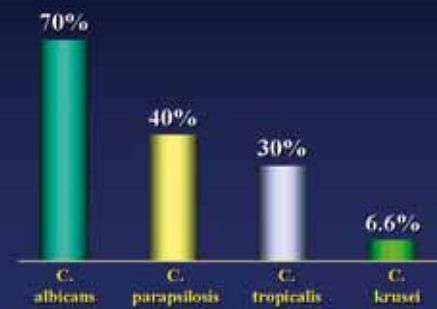


Proportion of Candida species most commonly recovered from clinical specimens 45 consecutive patients after liver tx



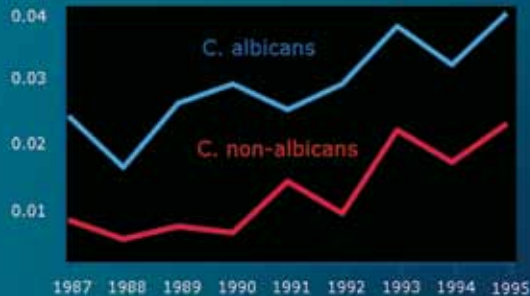
Fungal Infections in Liver Transplantation 45 consecutive patients

Over all proportion of candidal species isolates



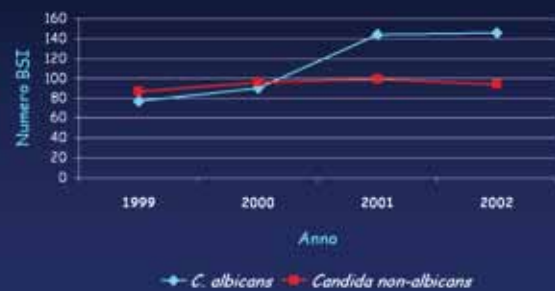
Candidemia in 5 dutch University Hospitals

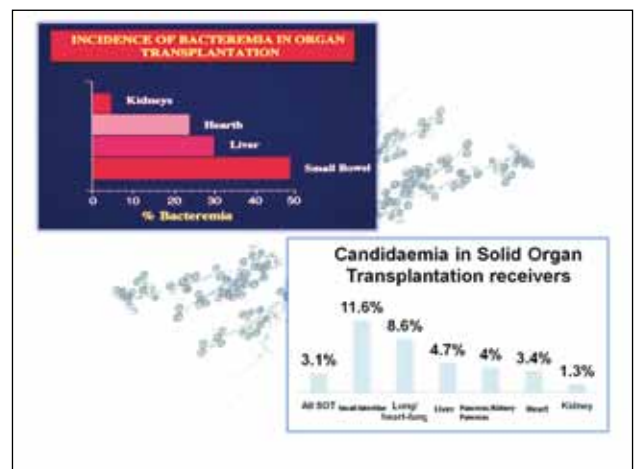
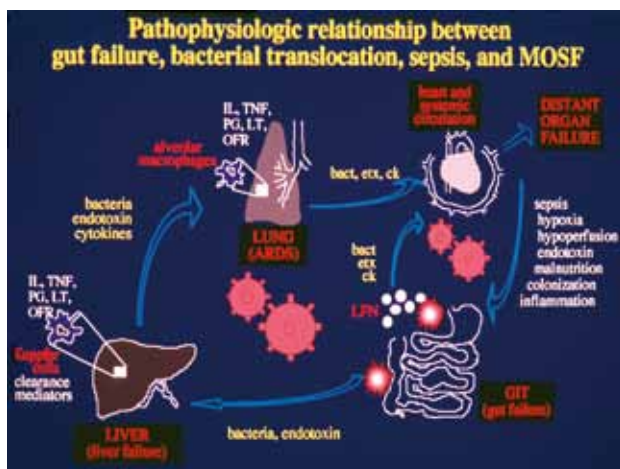
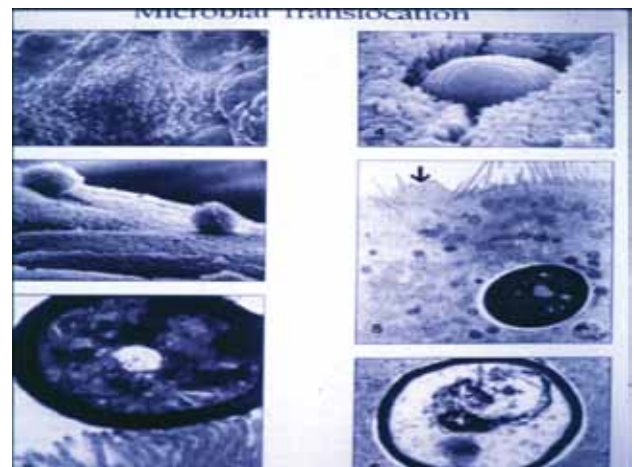
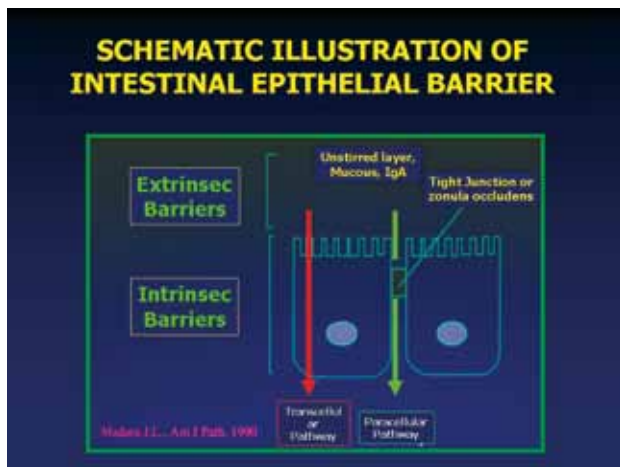
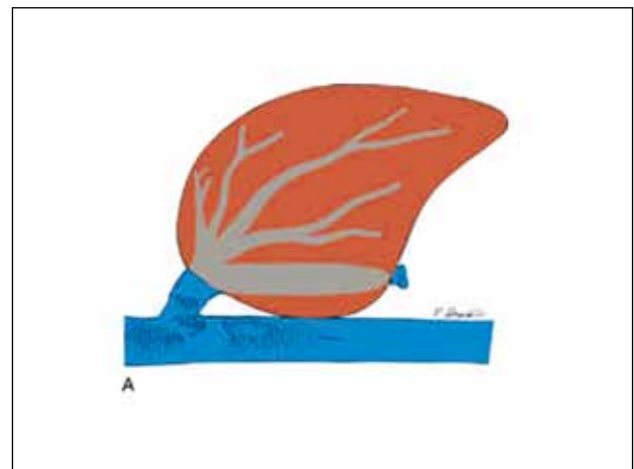
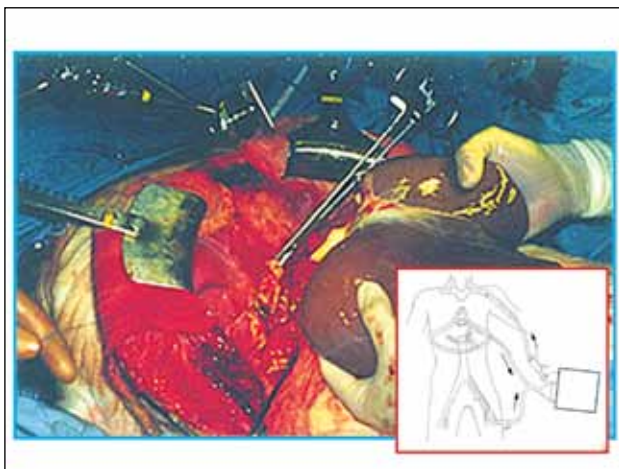
Episodes/1000 patient-days

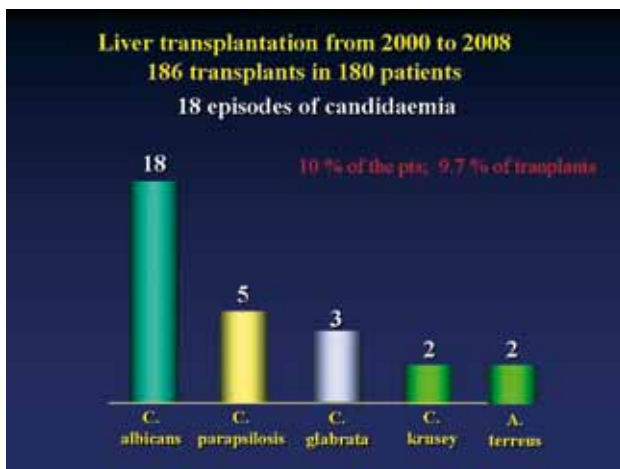


Voss Europ J Clin Microbiol Infect Dis 1996

Incidence of BSI due to *C. albicans* and *Candida non-albicans* at the Policlinico "A. Gemelli" Hospital - Rome (1999-2002)





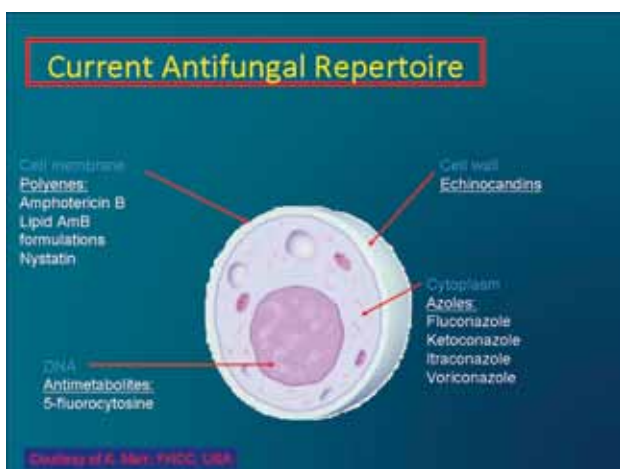
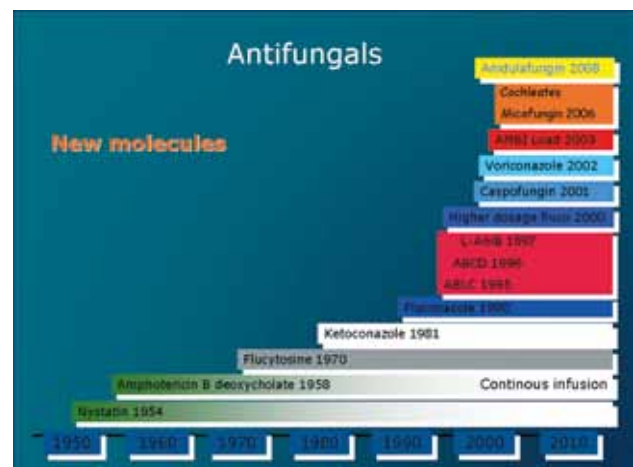


Invasive fungal infection
 Parenchymal infection
 Fungal
 Septic high risk pts
 Persistent fever despite ant. ther.
 Septic Shock

Please, treat!

Candida in BAL
 Candiduria
 Candida in sputum drains
 Candida in wound
 Candida in cvc
 Suppurative phlebitis

PPP

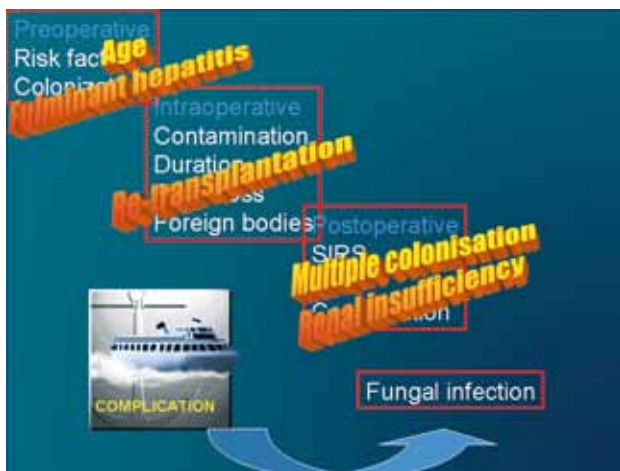


General patterns of susceptibility of *Candida* species.

Species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Flucytosine	Amphotericin B	Candins
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S to R*
<i>Candida glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S
<i>Candida lusitanae</i>	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

NOTE: I, immediately susceptible; R, resistant; S, susceptible; S-DD, susceptibility dose-dependent.
 * Echinocandins resistance among *C. parapsilosis* isolates is uncommon.

IDSA GUIDELINES
 Clinical Infectious Diseases 2009; 48:503-25

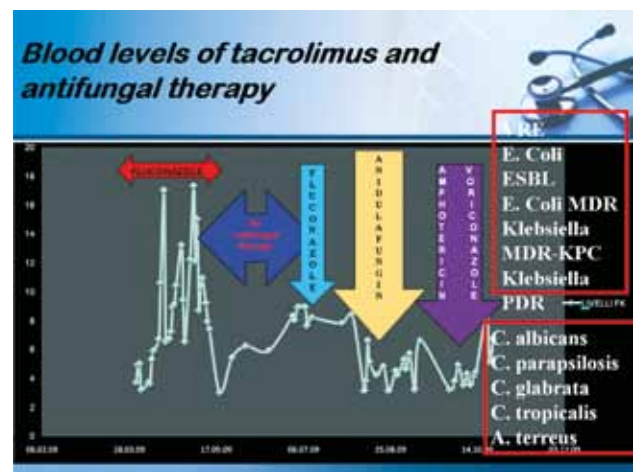
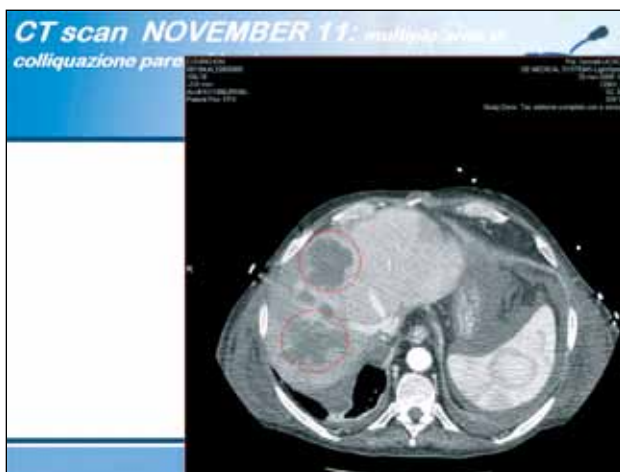
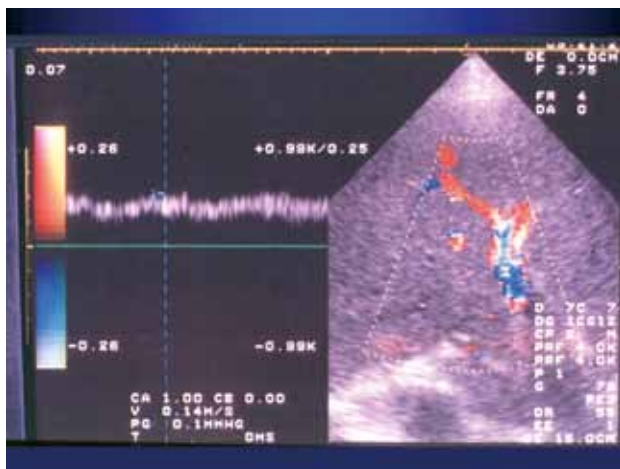


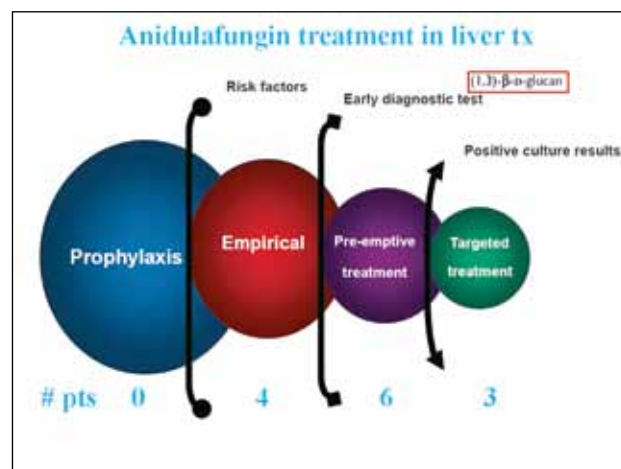
IMPACT OF CANDIDA INFECTIONS ON MORBIDITY AND MORTALITY

Infection	Mortality
Candida endophthalmitis	40-80% (Brooks '89, Menezes '94)
Candidemia	25-60% (Horn, 1985, Pittet 1993)
Directly attributable to Candidemia	38% (Wey 1988)

EPIC study:

6%	Candidemia alone
25%	fungi + Proteus
100%	fungi + Morganella or Providencia spp.





Personal experience with Anidulafungin Baseline characteristics of the patients

Anidulafungin (N=13)	
Male, n (%)	9 (69.2%)
Race, n (%)	
White	13 (100%)
Age at enrollment (years) (mean ± SD)	48.7 ± 20.4
Range (years)	42–78
Patients aged ≥65 years, n (%)	5 (33.3%)
Pretreatment APACHE II score (mean ± SD)	15 ± 8.0
Percentages of patients with APACHE II score:	
<5	0
5–<10	32.9
10–<15	43.9
15–<20	9.9
>20	4.5

Ophthalmoscopy

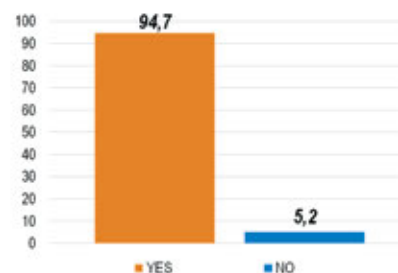
- An OPHTHALMOSCOPY (*fundus oculi*) was taken to exclude intra-ocular Candida localization



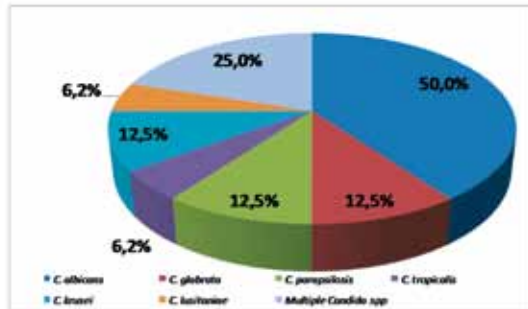
Anatomical site of infection

Site	Patients	%
Biliary tract	7	53.8
Colon	3	23.1
CVC	2	15.4
BAL	2	15.4
Pancreas	2	15.4
Peritoneum	1	7.7
Other	1	7.7

Prior antibiotic treatment



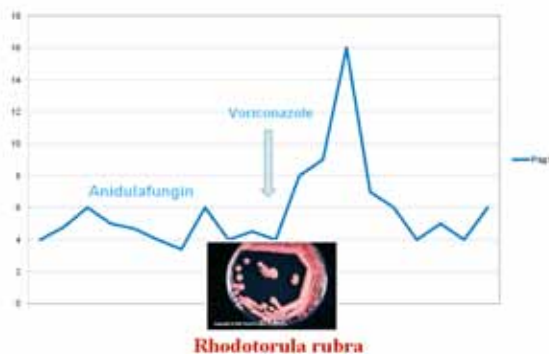
Distribution of *Candida* species (n=13 pts; 16 isolates)



Adverse Events

ADVERSE EVENT	N° (%)
Nausea	2 (13.3%)
Vomiting	1 (6.7%)
Diarrhea	0
Thrombocytopenia	0
Phlebitis	0
Rash	0
Infection	0
↑ Bilirubinemia	1 (6.7%)
↑ ALT	1 (6.7%)
↑ AST	1 (6.7%)

Tacrolimus plasma levels (Pt 5 N.G.)



Conclusion

- Epidemiology and pathophysiology
 - Increased rate of non albicans
- Diagnosis
 - Remains difficult
- The molecules
 - Echinocandins have a prominent place
- Available guidelines
 - Association?

The E. Drouhet Lecture Antifungal vaccines



Prof. Antonio Cassone has proposed a revolutionary approach for protecting immunocompromised patients even against multiple mycoses with a single, well-defined β -glucan-protein conjugate vaccine.

The realization that fungicidal antibodies may be protective against most major fungal pathogens inspires the paradigm shift that, in analogy with bacteria and viruses, antifungal vaccine efficacy may not require cellular or other arms of the immune system.

