

Infektsioonide diagnostika ja ravi ning vältimise võimalused

Vivika Adamson

Infektsioonikontrolli teenistus

sügis2017

Sissejuhatus

- Siirdamisjärgsed infektsioonid
 - Infektsioonide "ajajoon"
 - Bakteriaalsed infektsioonid
 - Viirusinfektsioonid
 - Seeninfektsioonid
- Siirdamisjärgsete infektsioonide vältimine
 - üldised infektsioonikontrolli abinõud
 - antibiootikumide ja seenevastaste preparaatide profülaktiline kasutamine

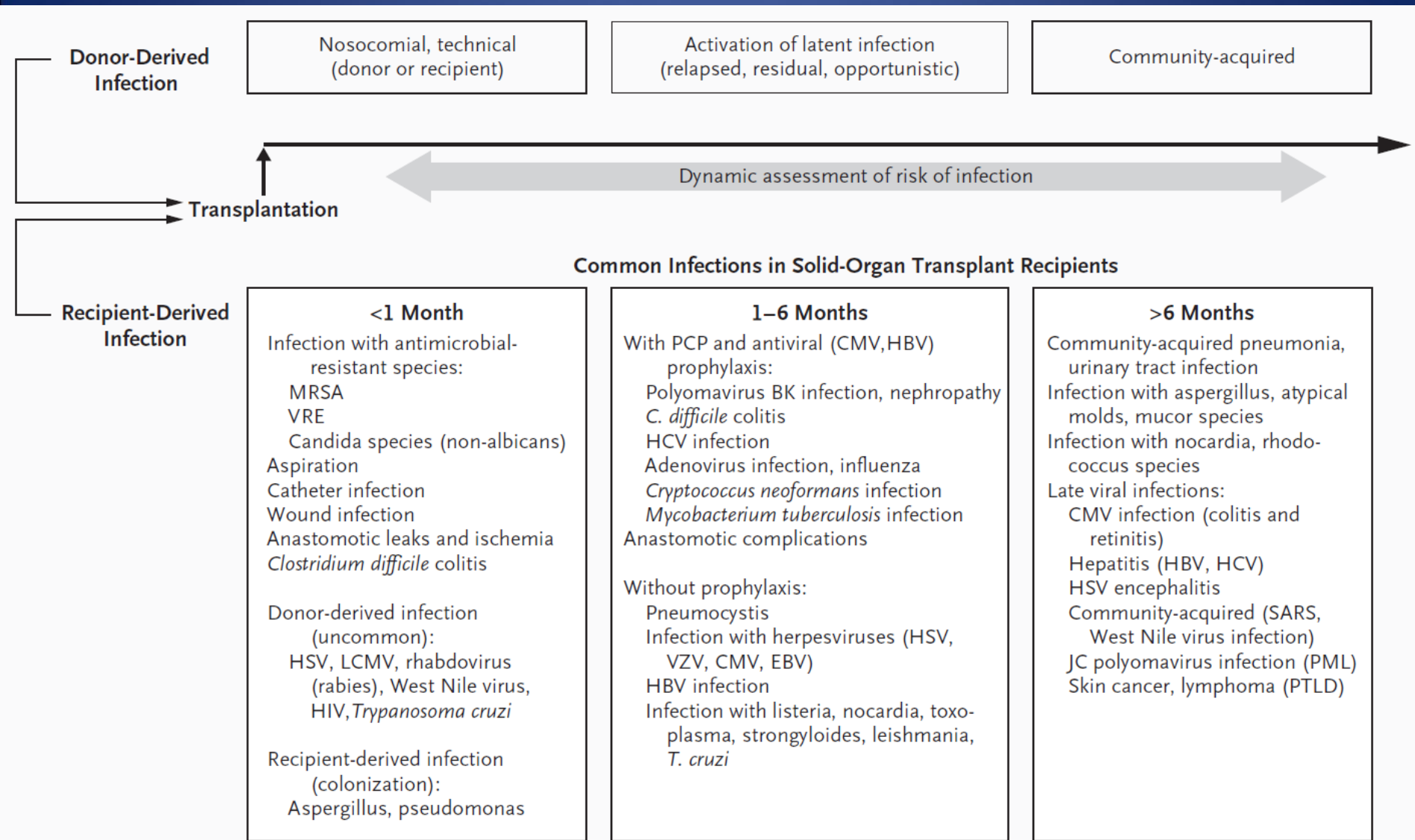


Figure 4. Changing Timeline of Infection after Organ Transplantation.

Doonorilt-pärinevad infektsioonid (*donor-derived infection*)

- hinnanguliselt alla 1% juhtudel
- ülekannet on dokumenteeritud
 - viirused (*HCV, HBV, HIV, herpes simplex, gripiviirus*)
 - bakterid (*Acinetobacter, Enterococcus, Pseudomonas*)
 - seened (*Candida, Aspergillus, Cryptococcus*)
 - mükobakterid
 - algloomad

Donor-derived infections in solid organ transplant recipients: Challenging the 30-day paradigm

TABLE 1 Selected cases of donor-derived infections reported in the literature

Infection	Organ transplanted	Number of patients	Interval between transplantation and onset of illness	Reference
<30 days				
West Nile virus	Heart, liver, kidney	4	7-17 days	(6)
Lymphocytic choriomeningitis virus	Kidney, liver, lung	8	7-23 days	(7)
Rabies ^a	Kidney, liver, iliac artery	4	21-28 days	(8)
Arenavirus	Kidney, liver	3	<30 days	(9)
<i>Cryptococcus neoformans</i> ^a	Liver, kidney	3	16-24 days	(10)
<i>Balamuthia mandrillaris</i>	Kidney, kidney-pancreas, liver	4	17-20 days	(11)
Mucormycosis	Kidney	2	9 days	(12)
>30 days				
<i>Aspergillus</i> ^b	Kidney	2	40 days	(13)
	Kidney, heart	3	3-24 weeks	(14)
<i>Strongyloides</i> ^b	Liver, kidney, kidney-pancreas	11	7-33 weeks	(15)
<i>Toxoplasma gondii</i> ^b	Heart, liver, kidney, lung	14	36 days (IQR 20-85)	(16)
<i>Coccidioides immitis</i> ^b	Heart, liver, kidney, kidney-pancreas, lung	15	6-1050 days	(17)
Parvovirus B19	Kidney	1	7 weeks	(18)
Tuberculosis	Kidney	2	6-7 weeks	(19)
	Lung	15	52-147 days	(20)
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Heart, liver, kidney, kidney-pancreas, lung	9	7-12 weeks ^c	(21)
Human T-cell lymphotropic virus (HTLV)-1	Kidney, liver, heart	12	5 months to 4 years	(22)
Microsporidiosis	Kidney, lung	3	7-10 weeks	(23)

Hospitaalinfektsioonid

- endogeensed või eksogeensed
- bakterid- *MRSA, VRE, Pseudomonas, Legionella, Clostridium difficile*
- seeninfektsioonid- *Candida, Aspergillus*
- viirused- gastroenteriiti põhjustavad viirused (noro, rota), hingamisteede viirused (gripiviirus A, B)

Hospitaalinfektsioonid (2)

- **Erineva lokalisatsiooniga infektsioonid:**
 - operatsioonipiirkonna infektsioon (OPI)
 - seondub konkreetse organiga
 - urotrakti infektsioon
 - vereringeinfektsioon (VRI)
 - kopsupõletik
 - *Clostridium difficile* koliit

Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in solid organ transplantation: A meta-analysis and review

TABLE 1 Summary data of included studies

First author Reference Year	Country	Screened	Colonized (%)	Organ	Screening setting	Sample ¹	ESBL detection method ²
Europe							
Bert ¹⁸ 2012	France Single-center	710	29 (4.1%)	Liver	Adults, before surgery	R	DDD
Bertrand ¹⁹ 2013	France Single-center	200	47 (23.5%)	Kidney	Adults, on admission before surgery and weekly thereafter until discharge	R	DDD
O'Connell ²¹ 2015	Ireland Single-center	128	28 (21.9%)	Liver	Adults, on admission to the liver transplantation ward	R	DDD
North America							
Green ²⁰ 1998	USA Single-center	51	16 (31.4%)	Liver and/or Intestines	Pediatric transplant candidates and recipients, on a weekly basis during all admissions	F	DDD

Koloniseerumine multiresistentsete tekitajatega

- Organsiirikuga patsientide koloniseerumine ESBL-positiivsete enterobakteritega on sage
 - neerusiirikuga patsientidest 24%, maksasiirikuga patsientidest 17%
 - koloniseerumine on kõrgem kui tervetel inimestel
 - koloniseerumine on võrreldav kasvajaliste haigustega patsientidega

Clostridium difficile koliit

- grampositiivne bakter, aneroob, moodustab spoore
- põhjustab haigust kergest kõhulahtisusest kuni raske kuluga haiguseni
- riskifaktorid:
 - antibiootikumide kasutamine
 - eelnev haiglaravil viibimine
 - glükokortikoidide kasutamine enne siirdamist
 - hüpogammaglobulineemia

Riskifaktorid

SAGELI

- Tsefalosporiinid
- Ampitsilliin, amoksitsilliin
- Teised beetalaktaamid
- Klindamütsiin
- Erütromütsiin ja teised makroliidid
- Tetratsükliin
- TMP-SMX

HARVA

- Klooramfenikool
- Amphotericin B
- Metronidasool
- Rifampitsiin
- Metotreksaat
- Doksürubitsiin
- Aminoglükosiidid

Clostridium difficile (2)

- **diagnostika**

- kliiniline : patsiendil esineb kõhulahtisus

- laboratoorne:

- *Clostridium difficile* DNA

- *Clostridium difficile* toksiin A DNA

- *Clostridium difficile* toksiin B DNA

- *Clostridium difficile* binaarne toksiin DNA

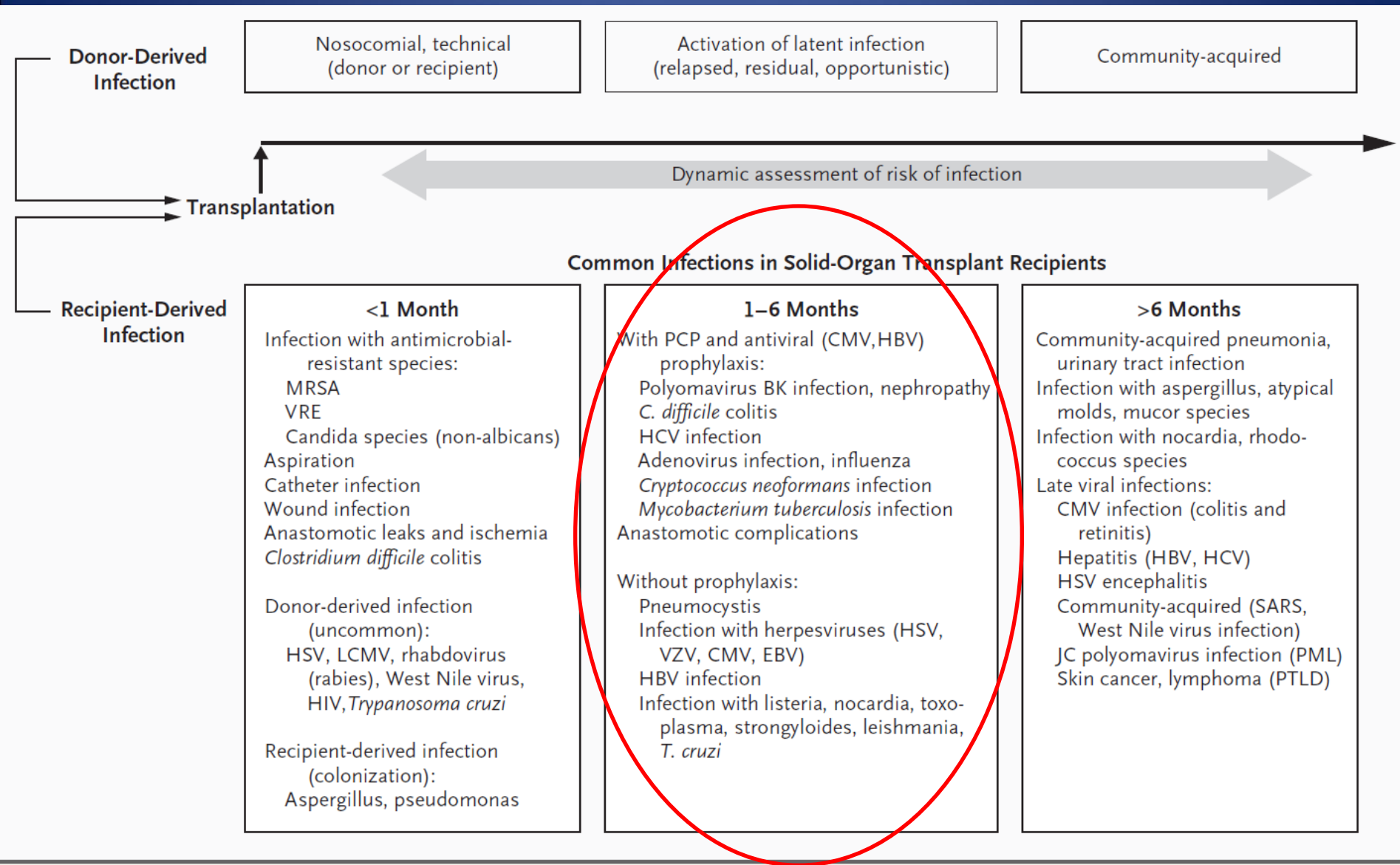


Figure 4. Changing Timeline of Infection after Organ Transplantation.

Viirusinfektsioonid

- **Herpesviirused**
 - CMV (tsütomegaloviirus)
 - HSV (herpes simpleks viirus)
 - VZV (varicella zoster viirus)
 - HHV-6 (inimese herpesviirus -6)
 - EBV (Epstein-Barri viirus)
- **Hepatiidiviirused (HBV,HCV)**
- **Respiratoorsed viirused (gripi-,adeno-, paragripi-, metapneumovirus)**

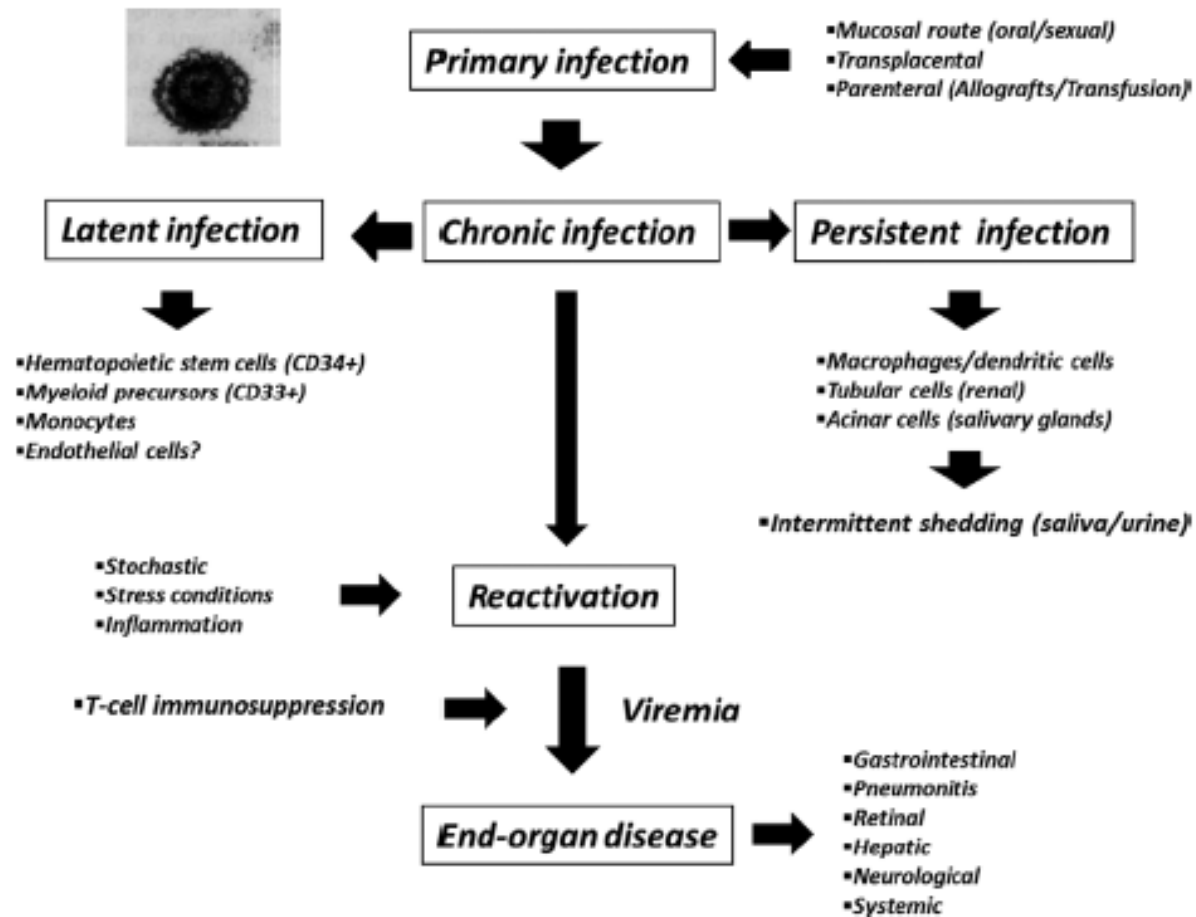


Fig. 1. Schematic representation of the natural history of human CMV infection.

Tsütomegaloviirusinfektsioon (CMV)

- **Diagnoosimine**

- CMV DNA määramine kvantitatiivselt PCR meetodil
- histopatoloogiline uurimine

- **Ravi**

- **viirusvastased preparaadid** (gantsükloviir, valgantsükloviir, foscarnet)

- **Resistentsus**

- pikaajaline viirusvastane profülaktika, suboptimaalne doos, kõrge vireemiaga patsiendid, sügava immuunsupressiooni korral

Kandideemia riskifaktorid

- laia toimespektriga antibiootikumid
- eelnev kolonisatsioon
- Immuunsupressioon
- Invasiivsed vahendid (TVK, KKV)
- totaalne parenteraalne toitmine
- Neeruasendusravi
- Eelnev kirurgiline sekkumine
- Diabeet

Deshpande A et al. Int J Antimicrobial Agents 2013
Fishman Ja et al. Am J Transplantation 2017

Seeninfektsioonide diagnoosimine

- Mikrobioloogilised meetodid
 - verekülvid
 - külv seentele muudest paikmetest (uriin, kõhuõõnevedelik, BAL)
- Antigeeni määramisel põhinevad meetodid
 - galaktomannaantest
 - tundlikkus 33-100%
 - spetsiifilisus 89%
- Nukleiinhapete määramisel põhinevad meetodid

Vältimine

- **hospitaalinfektsioonide vältimine**
- **profülaktika kasutamine**
 - viirusinfektsioon
 - seeninfektsioon
- **vaktsineerimine**

Nosokomiaalsete infektsioonide vältimine

- **infektsioonipõhine**

- operatsioonipiirkonna infektsiooni (OPI) vältimine
- invasiivsete vahenditega seotud infektsioonide vältimine
- *Clostridium difficile* infektsiooni vältimine

- **tekitajapõhine**

- resistentsete haigustekitajatega koloniseerumise/infektsiooni vältimine
- viirusinfektsioonide vältimine
 - hingamisteede viirused
 - gastrointestinaalsed viirused

Hospitaalinfektsioonide vältimine

- **hoolikas kätehügieen**
 - enne kokkupuudet patsiendiga eemaldatakse sõrmused, käekellad, käevõrud
 - kunstküüned pole lubatud
 - käteantiseptikumi kasutamine
 - õige kogus
 - piisav aeg

Invasiivsete vahenditega seotud infektsioonide vältimine

- **Invasiivsete vahendite kasutamine**
(paigaldamine, hooldus, eemaldamine,
dokumentatsioon)
 - intravaskulaarsed kateetrid
 - põiekateeter
 - intubatsioonitoru, trahhea kanüül

Infektsioonikontroll haiglas (2)

- **Isolatsiooniabinõude rakendamine**
 - mikroorganismide ülekandemehhanismil baseeruvad isolatsioonikategooriad
 - kontaktisolatsioon
 - piiskisolatsioon
 - õhkisolatsioon
 - **kaitsev isolatsioon** - allogeense ja autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega patsientidel keskkonnatekkestesse seeninfektsioonide riski vähendamiseks

Infektsioonikontrolli abinõud (3)

- **kontaktisolatsioon**

- resistentsete haigustekitajate haiglasisesse leviku vältimiseks
 - ESBL-positiivsed enterobakterid
 - multiresistentsed *Pseudomonas sp.* ja *Acinetobacter sp.*
- *Clostridium difficile* leviku vältimiseks

Viirusinfektsioonide vältimine

- **Tsütomegaloviirusinfektsiooni vältimine**

- CMV profülaktika

- ei vaja sagedast laboratoorset monitooringut
- probleemid: kõrvaltoimete riskid, pikaajaline kasutamine tõstab resistentsust

- CMV ennetav ravi (*pre-emptive therapy*)

- väheneb viirusvastaste preparaatide kasutamine, kõrvaltoimeid vähem
- probleemid: vajalik sagedane laboratoorne monitoorimine, tõstab kulutusi

TABLE 5. Comparison of prophylaxis versus preemptive therapy

	Prophylaxis	Preemptive therapy
Early CMV DNAemia	Rare	Common
Prevention of CMV disease	Good efficacy	Good efficacy (less optimal in high-risk populations)
Late CMV (infection/disease)	Common	Rare
Resistance	Uncommon	Uncommon
Ease of implementation	Relatively easy	More difficult
Other herpes viruses	Prevents HSV, VZV	Does not prevent
Other opportunistic infections	May prevent	Unknown
Cost	Drug costs	Monitoring costs
Safety	Drug side effects	Less drug toxicity
Prevention of rejection	May prevent	Unknown
Graft survival	May improve	May improve

***Candida* Infections in Solid Organ Transplantation**

Table 3: Risk factors for *Candida* infection and recommended prophylactic strategies

Organ	Risk factors	Antifungal prophylaxis	Duration
Liver	Prolonged or repeat operation Retransplantation Renal failure Choledocho-jejunostomy <i>Candida</i> colonization High transfusion requirement	Fluconazole 400 mg/day LFAmB 3–5 mg/kg/day ¹	Up to 4 weeks or Until resolution of risk factors
Small bowel	Graft rejection/dysfunction Enhanced immunosuppression Anastomotic dysruption Abdominal reoperation Multivisceral transplantation	Fluconazole 400 mg/day LFAmB 3–5 mg/kg/day ¹	At least 4 weeks Until healing of anastomosis and absence of rejection
Pancreas	Enteric drainage Vascular thrombosis Postperfusion pancreatitis	Fluconazole 400 mg/day LFAmB 3–5 mg/kg/day ¹	At least 4 weeks

¹If high rates of non-*albicans* spp or risk factors for *Aspergillus*.

Kokkuvõte

- Infektsioonid on jätkuvalt tõsiseks probleemiks siirdamisjärgselt
- Varane ja asjakohane diagnostika on tähtis
- Siirdamisjärgsete infektsioonide vältimisel on abiks infektsioonikontrolli abinõude rakendamine, vajadusel profülaktika rakendamine

Tänaan kuulamast!