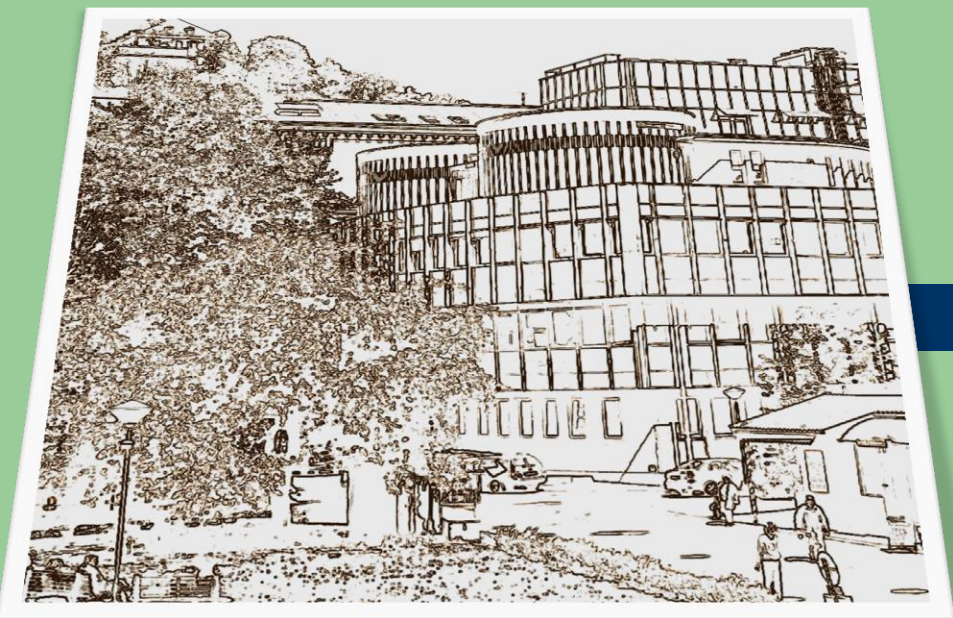


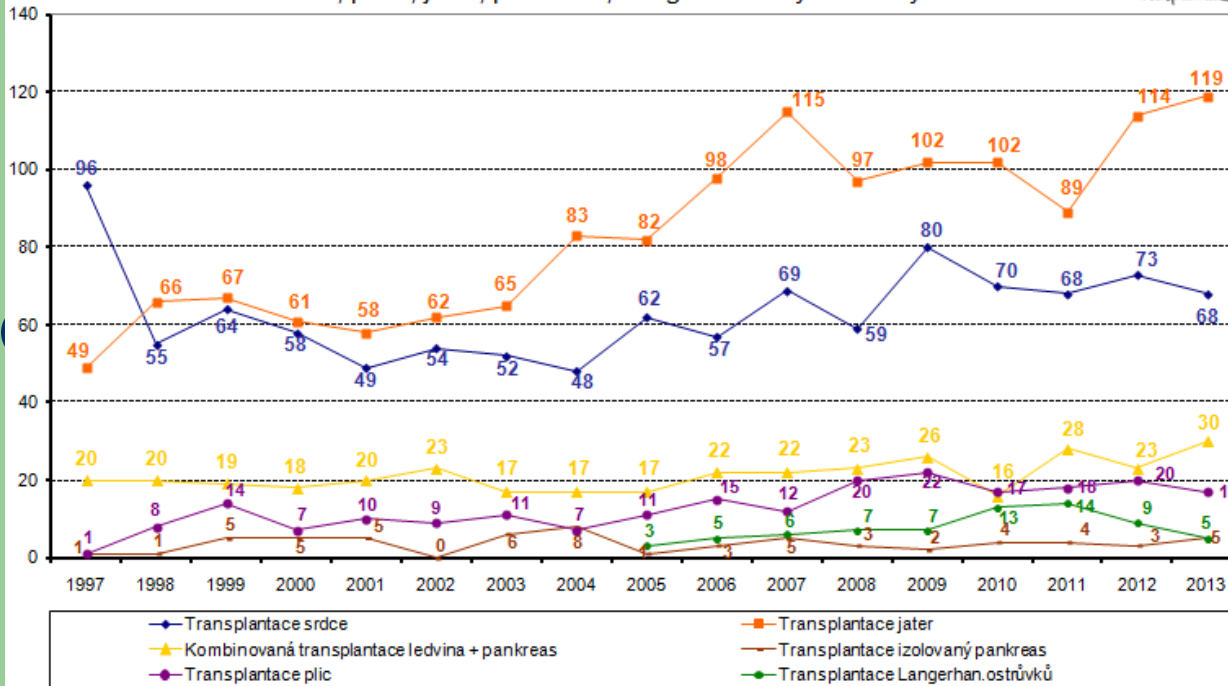
**Infekční komplikace po transplantaci
solidních orgánů.
Změnila něco moderní imunosupresiva?**



Petr Pavlík
**Centrum kardiovaskulární a
transplantační chirurgie Brno**

Porovnání transplantační aktivity v ČR od roku 1997 do 31.12.2013

Srdce, plíce, játra, pankreas, Langerhansovy ostrůvky

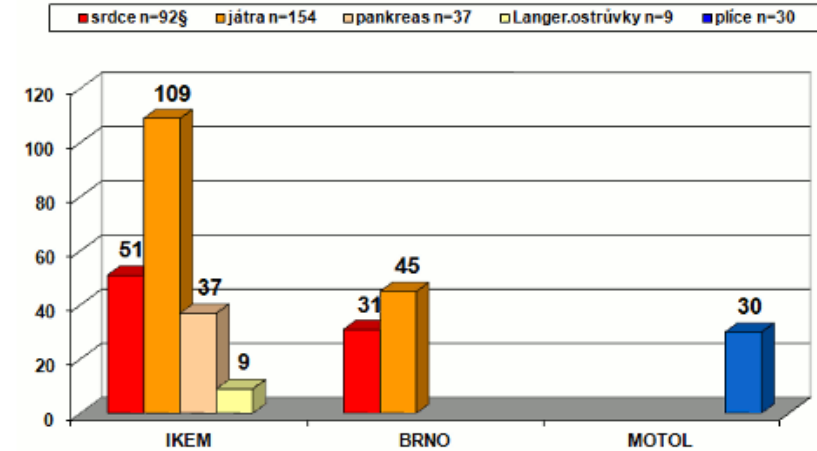


Ve světě asi 40000 transplantací ročně

Přežívání 85-95%/1rok
70-75%/5 let

- ČR - přeživající po Tx k 31.12.2013 – **6406** celkem
 - OTJ 1420/1094
 - Tx plic 219/83,
 - OTS 1090/682,
 - pancreas (i komb) 431/257
 - OTL 6544/4290
 - Brno OTS 483/260
 - OTJ 511/387

Počet transplantací srdce, jater, pankreatu a plic v jednotlivých TC ČR od 1.1.2014 do 30.11.2014



colours of sepsis 29.1.2015

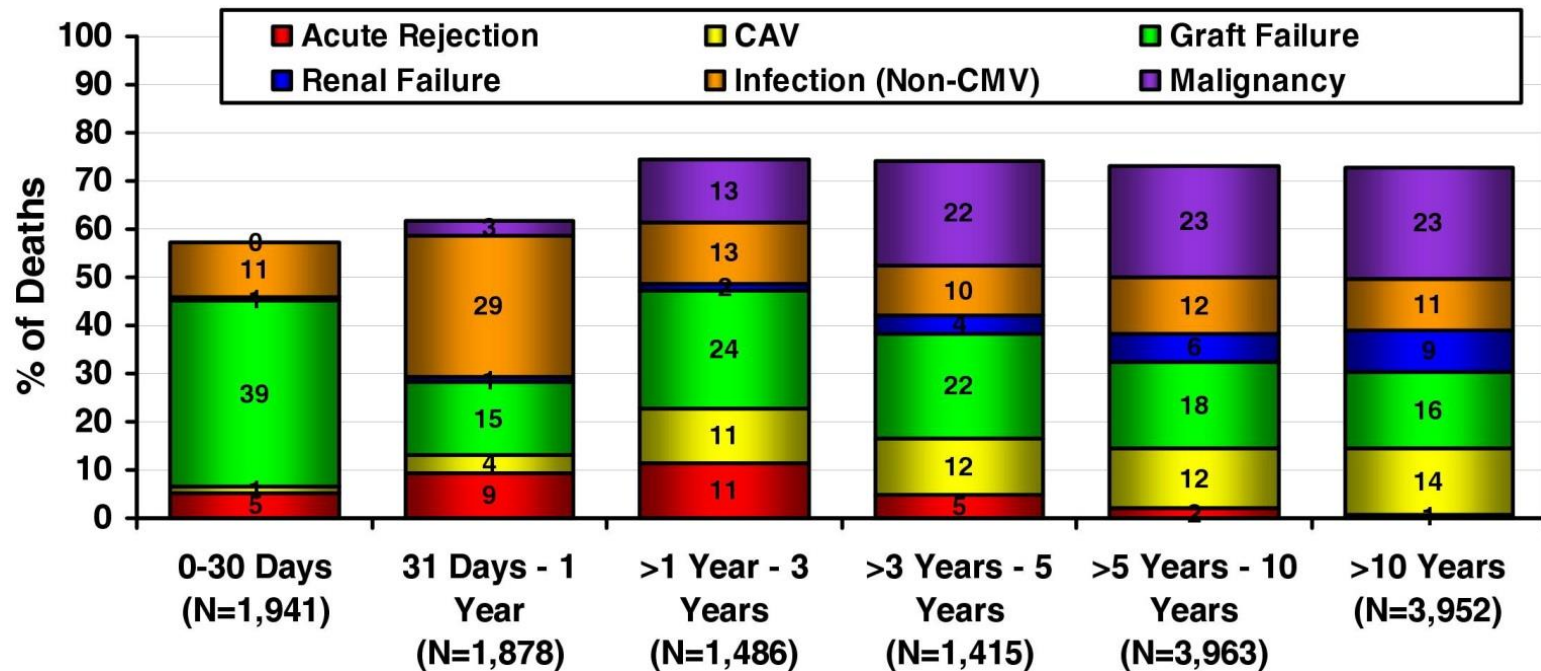
Transplantace a infekční problematika

- Doživotní imunosuprese = riziko infekce
- Modifikace imunologické reaktivity při imunosupresi (serologie..)
- Definice infekce u transplantovaného – rozdílná od ostatních pacientů?
- Interpretace výsledků vyšetření po Tx (UZ, Rtg, CT, NMR, laboratoř..)
- Interakce rejekce a infekce

Annual ISHLT report – 89.000 pac po transpl. srdce 1982 – 2009

Úmrtí v období 1.2008 až 6.2009

The Journal of Heart and Lung Transplantation 2010; 29:1089-1103



Časový průběh infekce po transplantaci solidních orgánů

1 – 4 týdny	1 – 6 měsíců	> 6 – 12 měsíců
<p>Nosokomiální patogeny technické aspekty (příjemce i dárce)</p> <p>MRSA VRE Candida sp. katetrové sepse aspirační pneumonie infekce v ráně ischemie/inf. anastomóz <i>Clostridiová enterocolitis</i></p> <p>Infekce původem od dárce (vzácně) HSV, HIV, rhabdovirus...</p> <p>Infekce původem od příjemce (kolonizace) aspergillus, pseudomonas sp., burkholderie</p>	<p>Aktivace lat. infekce (relaps, oportunní patogeny)</p> <p>s profylaxí pneumocystové a virové infekce (CMV, HBV) polyomavirus BK nefropatie Cl. difficile colitis HCV, adenovirus, influenza Cryptococcus, Mycobacterium</p> <p>Bez profylaxe pneumocystis herpesviry (HSV, VZV, CMV, EBV) HBV Listeria, Nocardia, Leishmania, Toxoplasma....</p> <p>Perioda nejintenzivnější imunosuprese</p>	<p>Komunitní infekce pneumonie, infekce močových cest</p> <p>Aspergillus, atypické plísňe Mucor, Nocardia, Rhodococcus spp.</p> <p>Pozdní virové infekce CMV (colitis, retinitis) hepatitis (HCV, HBV) BK Polyomavirus</p> <p>Kožní nádory, lymfomy, PLTD</p> <p>Četnost výskytu podle intenzity imunosuprese</p>

Donor derived infections

Singh, American Journal of Transplantation. 2012;12(9):2414-2428

- **Screening u dárce** - moč, bakteriol. vyšetření aspirátu DC, serologie HIV, HCV, HBC, HAV, CMV, EBV, endemické oblasti histoplasmosa, coccidiomykóza, leishmaniaza (cestovatelská anamnéza)
- **Candidosis** – 1:1000 KT_x
kontaminace prezervačního roztoku (3,7%)
otevření dutého orgánu v břišní dutině při odběru (58%)
 - kultivace prezervačního roztoku
 - screening u příjemce (krev, moč, oper. rána)
 - profyl terapie azoly – 2 týdny bez průkazu
 - 4-6 týdnů při záchytu Candida
- **Cryptococcosis** – přenos velmi pravděpodobný, pokud nemocný dárce
 - doporučuje se vyloučit u dárce s meningoencefalitidou a plicním postižením nejasné etiologie
 - každé nejasné CNS a plicní postižení po SOT má vést k vyloučení cryptococcosy, patognomické ale netypické lokalizace do 30 D od Tx (0,3 – 5% výskyt, absolutní většina reaktivace)
- **Aspergilosis, mucormycosis** - ztráty štěpu ledvin, transplantační turistika
- **Mycobacterium tbc, HIV, HBV, HCV** - inkubační doba, serokonverze

Profylaxe oportunních infekcí – CMV

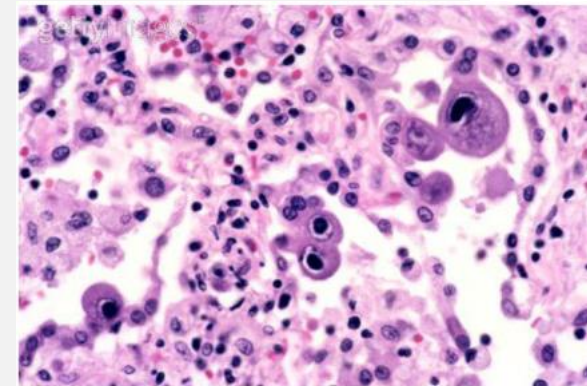
Kotton CN, Update Internat. Cons. Guidelines CMV in SOT, Transpl.2013, 96, 333-360
Fishmann JA, NEJM 2007, 357: 2601-14

- **valganciclovir, ganciclovir**

profylaxe 3-6 měsíců po Tx – všem kromě D-R- (ale – velké krevní ztáty, masivní převody krevních derivátů)

preemptivní terapie – monitorace PCR CMV, CMV pp65Ag – terapeutické dávky i.v.

- výsledky závislé na compliance/monitoraci
vysoký výskyt pozdní CMV viremie a nemoci
hybridní způsob u D+R- (preemp po profyl.)
cut off virové nálože k zahájení léčby



Histopathological image showing changes in alveolar cells infected with Cytomegalovirus.

Profylaxe oportunních infekcí - Mykózy

- **Pneumocystis Jiroveci**

výskyt 5-10%, typicky v 1. roce po Tx

profylaxe *Trimethoprim + Sulfamethoxazol* 3měsíce až 1 rok

projevy: kašel, dušnost, febrilie

rtg: difuzní intersticiální pneumonie

Dg - průkaz patogena - BAL

terapie: TMP-SMX (15-20mg + 75-100m/kg/D ve 4 dávkách 2-3 týdny

- **Mykotická agens**

po Tx srdce, Tx ledvin systematicky ne

po Tx plic inhal *amphotericin*

cíleně (*itraconazol/vorikonazol* 3 měsíce při D/R kolonizaci)

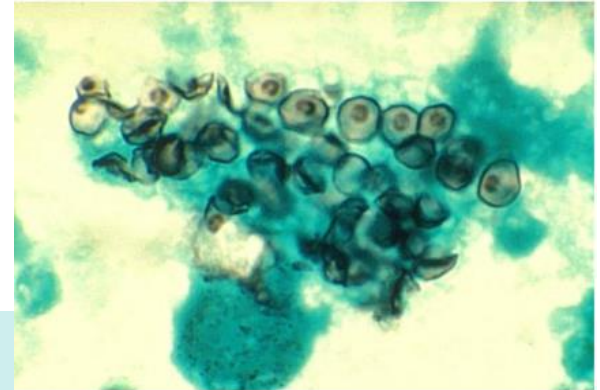
po Tx pankreatu *fluconazol*

po Tx střeva *amphotericin i.v.*

po Tx jater systematicky ne

cíleně – ASJ, retransplantace, HD, terapie rejekce

ATB profylaxe pro SBP, ICU příjem/ATB 30 dní před Tx



Pneumocystis jiroveci demonstrated by silver stain, enmeshed in exudate

Imunosuprese po Tx solidních orgánů a infekční riziko

imunosupresivní režimy

- **indukční:**
methylprednisolon, polyklonální/monoklonální protilátky
- **udržovací:**
kortikoidy, mykofenolát mofetil, inhibitory kalcineurinu (takrolimus, cyklosporin), mTorr inhib – sirolimus, everolimus
- **antirejekční terapie:** kortikoidy, antilymfocytární preparáty
- **vysazení imunosupresiv/navození imunotolerance**

imunosupresivní protokoly

transplantační centrum, transplantovaný orgán

Redukce/vysazení imunosuprese při inf. Komplikaci

sepsy/septický šok – vysazení trojkombinace

méně závažné infekce redukce – redukce/vysazení MMF, kortikoidy

Rizika vázaná na transplantovaný orgán

- **Plíce** – mykotické infekce, dehiscence anastomózy , bakteriální pneumonie (fokus v nativní plíci při unilaterální Tx)
- **Játra** – infekce/ischemie biliární anastomózy
rekurence hepatitid
- **Ledviny** - infekce vývodných cest, pyelonefritidy
- BKV infekce
- **Pancreas** – mykotické infekce ze střeva
- **Srdce**

Rejekce a infekce

hyperakutní – časná – humorální
akutní – celulární (T-lymfocyty příjemce)
chronická – progresivní ztráta funkce štěpu

Rejekce

imunitní reakce, směřující k odvrhnutí transplantovaného orgánu

↓ funkce štěpu, febrilie, únava, slabost, obluzenost, bolesti

lab dg rejekce: markery dysfce orgánu
leukocytóza, elevace CRP

dif dg rejekce x infekce obtížná  **biopsie**

vyšetření PCT

limity dg infekce pomocí PCT po SOT:

- infekce v časném potransplantačním období při ještě ↑ hodnotách PCT
- infekce současně s rejekcí
- podání ATG v rámci indukční imunosuprese

Časné období po transplantaci – 1. měsíc po Tx

- **Neoportunní infekce**
 - **nosokomiální kmeny** – epidemiologická surveillace pracoviště - modif. ATB profylaxe
 - multirezist. kmeny – MRSA, ESBL Kl.pn., Burkholderie, VRE, clostridia
 - **chirurgické komplikace** – ranné infekce, dehiscence/ischemie anastomoz
 - **virové infekce** CMV, EBV, HCV, HBV – PCR diagnostika virové RNA/DNA
 - **profylaxe** x preemtivní terapie
 - **kolonizace** x infekce
- S ohledem na riziko u jednotlivých Tx orgánů
- **Opatření a diagnostika**
 - screening** bakteriologický, virologický, serologický, PCR
 - markery** infekce/sepsy – kinetika
 - imunologický monitoring** (CD3, CD4, CD14 DR, CD8-38...)
 - UZ (ledviny, játra, srdce), endoskopie (plíce), rtg, CT
 - režimová a všeob. opatření – UPV, invazivní vstupy, převazy

Intermediární období - 1 – 6 (12) měsíců po Tx

- **Aktivace lat. infekce**
(relaps, oportunní patogeny – Aspergillus spp, Candida spp, Toxoplasma)

S profylaxí proti pneumocystové a virové infekci (CMV, HBV)

polyomavirus BK nefropatie

Cl. difficile colitis

HCV, adenovirus, influenza

Cryptococcus, Mycobacterium

Období intenzivní imunosuprese

- **Bez profylaxe**
pneumocystis
herpesviry (HSV, VZV, CMV, EBV)
HBV
- Listeria, Nocardia, Leishmania, Toxoplasma....

Pozdní období – po 6 až 12 měsících od Tx

- **Komunitní infekce** - pneumonie, infekce močových cest
- Aspergillus, atypické **plísně** - Mucor, Nocardia, Rhodococcus spp.
- **Pozdní virové infekce**
CMV (colitis, retinitis)
hepatitis (HCV, HBV)
BK Polyomavirus
- Kožní **nádory**, lymfomy, PLTD

Opatření:

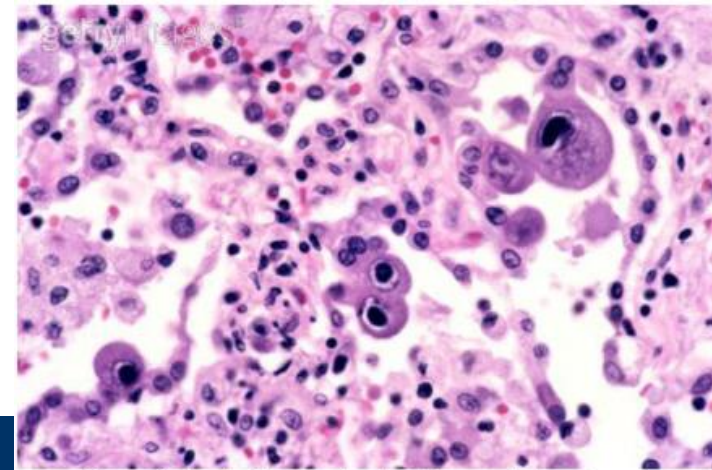
vyhýbání se rizikovým činnostem, hygiena cestování, návštěva veřejných prostor (virové epidemie)
vakcinace – Pneumokoková vakcína (ostatní sporný účinek co do tvorby protilátek a trvání)

Každá terapie rejekece start od nuly

CMV

Sia IG, Clin Microbiol Rev 2000, 13: 83-121

Reischig T, Expert Rev Anti infect Ther 2010, 8, 903-910



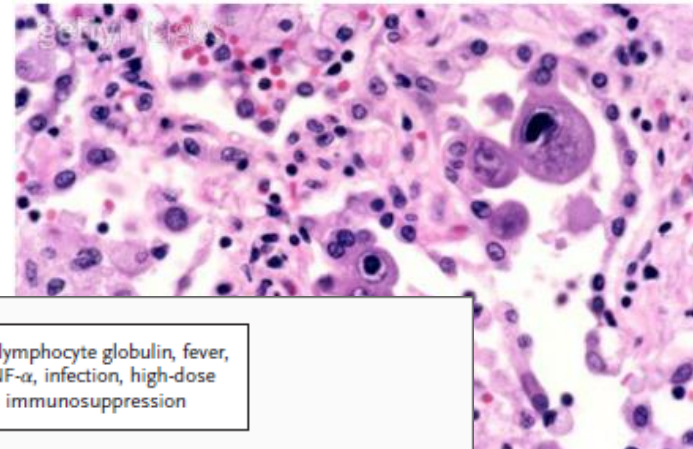
Histopathological image showing changes in alveolar cells infected with Cytomegalovirus.

- Bez užití profylaxe/preempt. terapie
latentní infekce až 90%
aktivní CMV infekce (viremie) – 50-90%
CMV nemoc – 20-60% (2-4 měs. po Tx)
- **Rizikové faktory:**
CMV serologie D/R (D+R- → D+R+ → D-R+ → D-R-)
intensita imunosuprese - OKT3, ATG, MMF, vysoké dávky kortikoidů
akutní rejekce, HLA mismatch, HHV6/HHV7 koinfekce, renální postižení
druh transplantovaného orgánu

Infection in Solid-Organ Transplant Recipients

Jay A. Fishman, M.D.

N Engl J Med 2007;357:2601-14.



CMV in alveolar cells

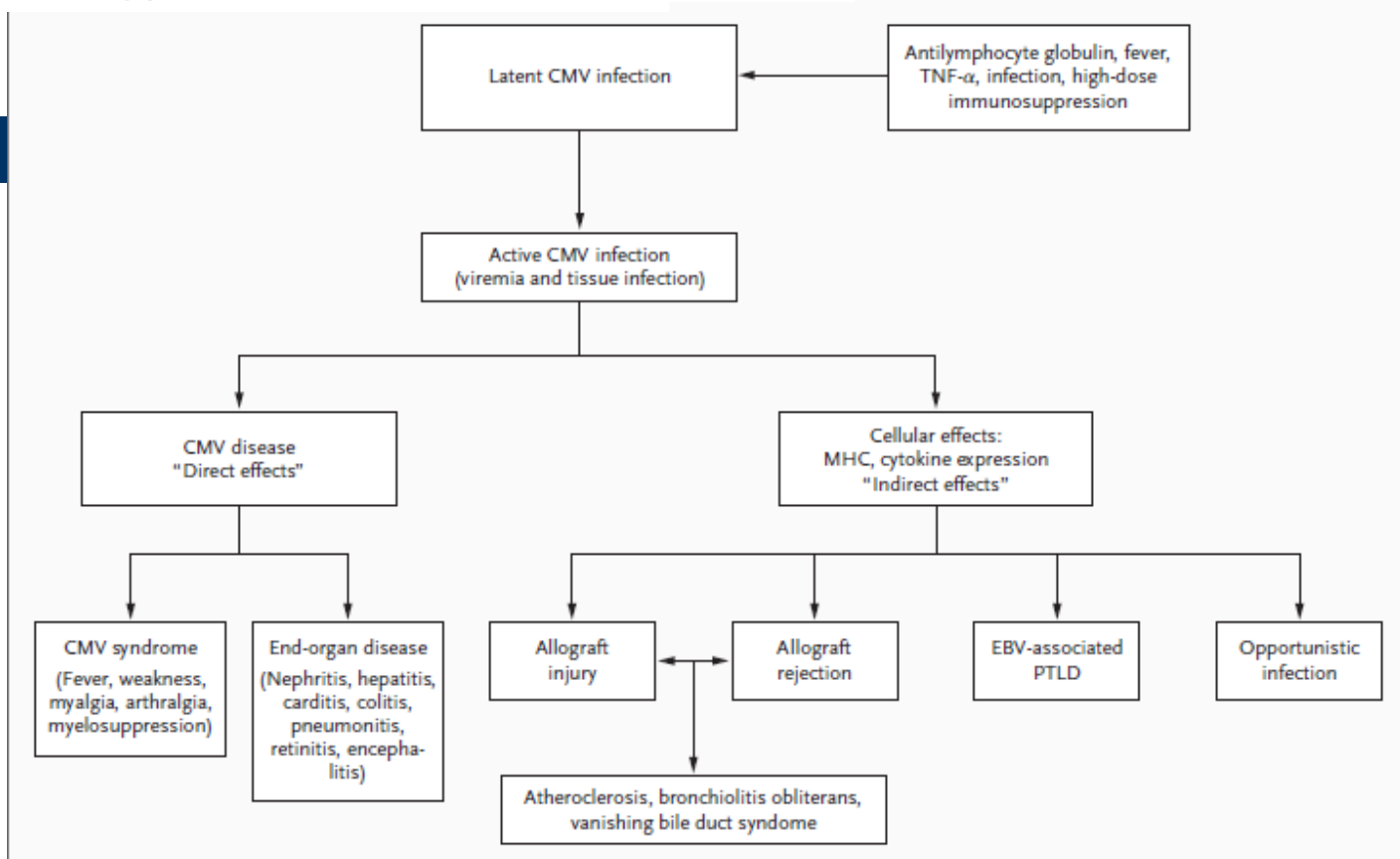


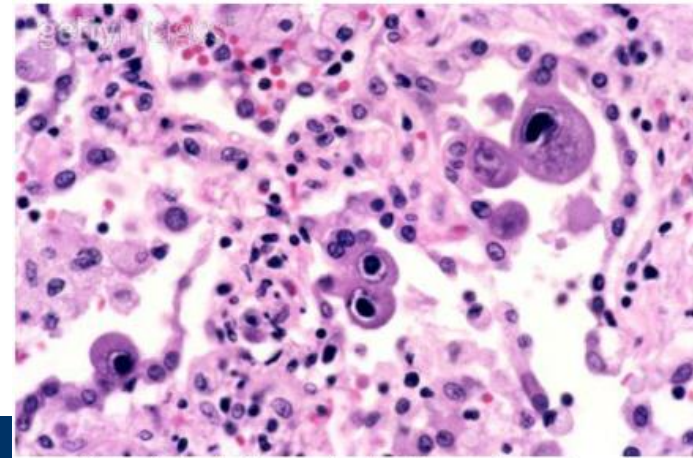
Figure 5. Cytomegalovirus Infection.

Cytomegalovirus (CMV) causes both invasive disease ("direct effects") and immunologic phenomena ("indirect effects"), including graft rejection and a predisposition to opportunistic infections. CMV may be activated by febrile illness (through the release of tumor necrosis factor α [TNF- α]), by depletion of antilymphocyte antibodies, or during treatment for graft rejection. MHC denotes major histocompatibility complex, EBV Epstein-Barr virus, and PTLD post-transplantation lymphoproliferative disorder.

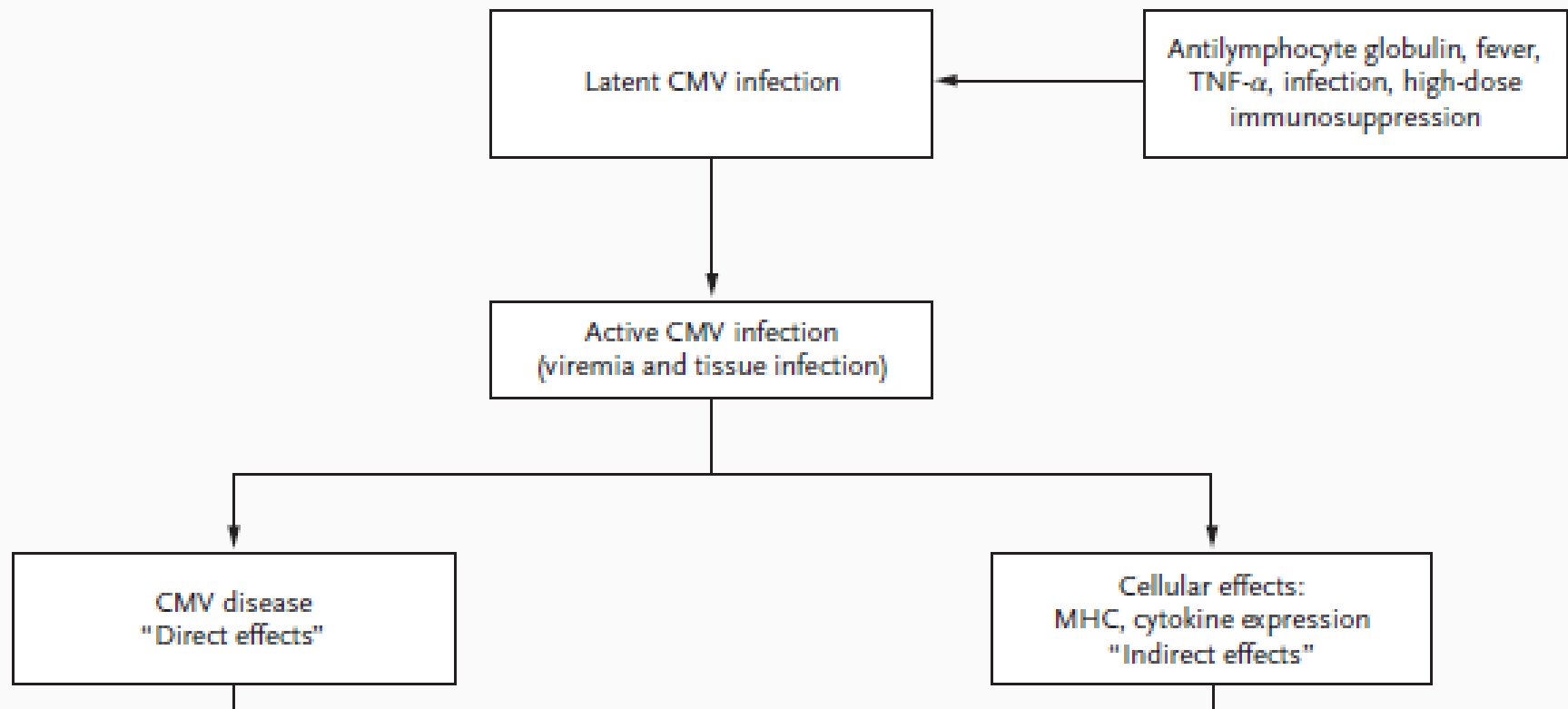
Infection in Solid-Organ Transplant Recipients

Jay A. Fishman, M.D.

N Engl J Med 2007;357:2601-14.



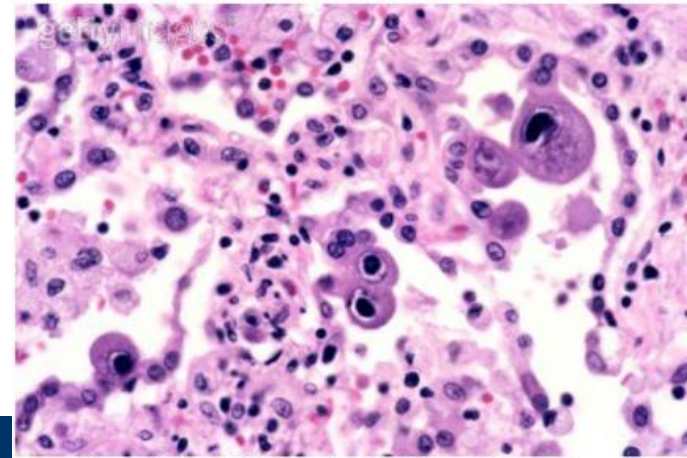
Histopathological image showing changes in alveolar cells infected with Cytomegalovirus.



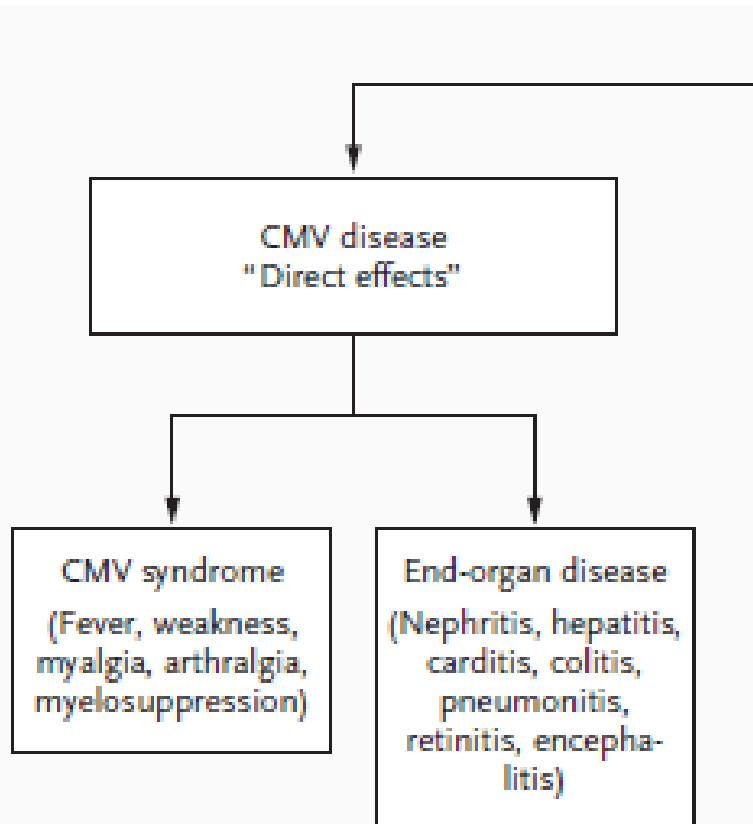
Infection in Solid-Organ Transplant Recipients

Jay A. Fishman, M.D.

N Engl J Med 2007;357:2601-14.



Histopathological image showing changes in alveolar cells infected with Cytomegalovirus.



Diagnostika:

Virová nálož (CMV viremie)

- QNAT (PCR) – plná krev, plasma
- pp65 antigenemie

Tkáňově invazivní CMV nemoc

- histopatologie – IHC nebo in situ hybridizace
- virové kultivace – omezený význam

Léčba :

i.v. *ganciclovir* 5mg/kg 2xD (těžká forma)

i.v. *valganciclovir* 900mg 2xD

Trvání minim 2 týdny – 2x negat PCR

Sek. profylaxe ? (1-3 měsíce)

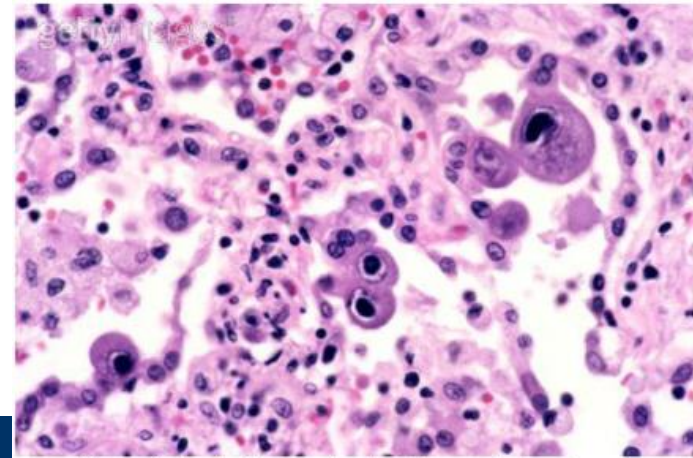
rezistence GCV – *Foscarnet*

Nová farmaka (*Maribavir, Letermovir...*)

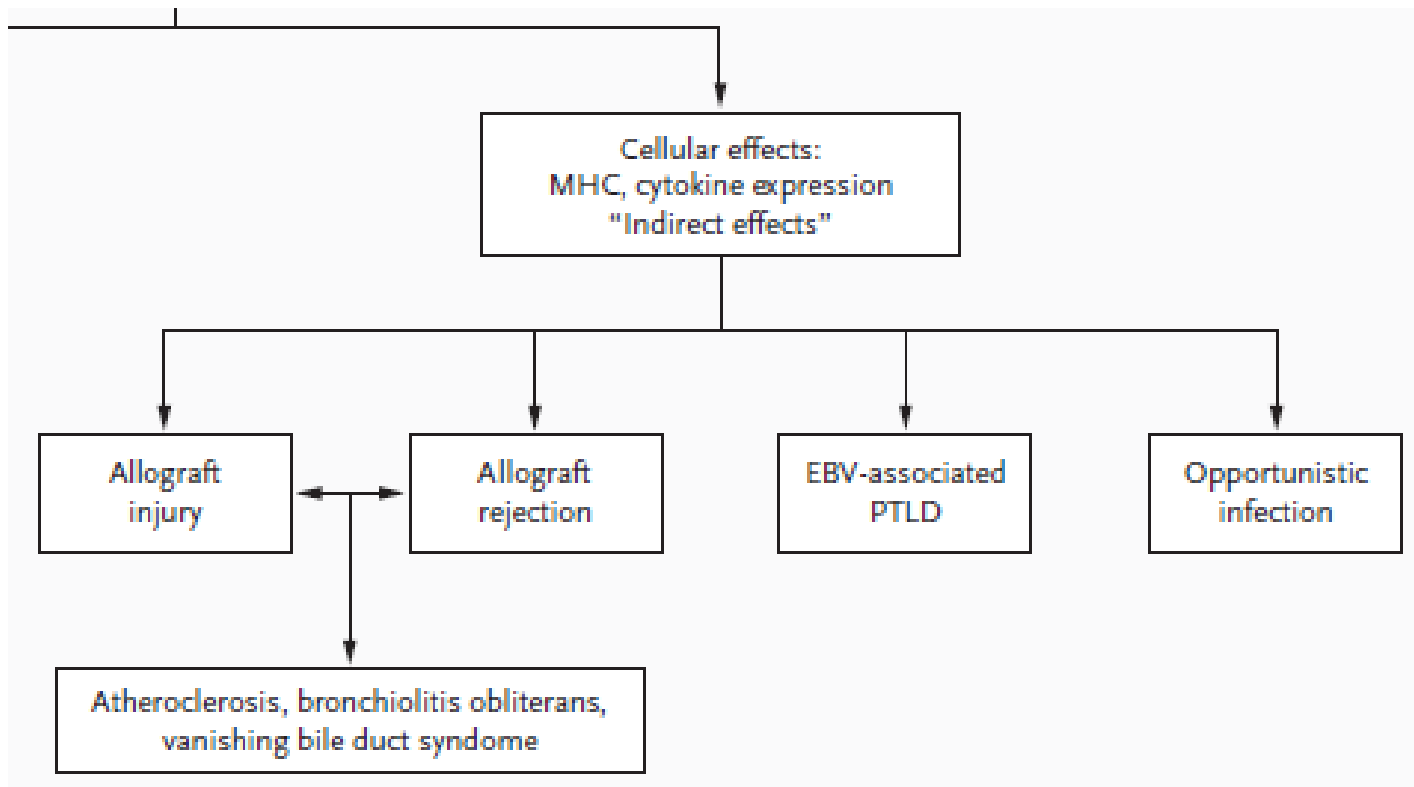
Infection in Solid-Organ Transplant Recipients

Jay A. Fishman, M.D.

N Engl J Med 2007;357:2601-14.



Histopathological image showing changes in alveolar cells infected with Cytomegalovirus.



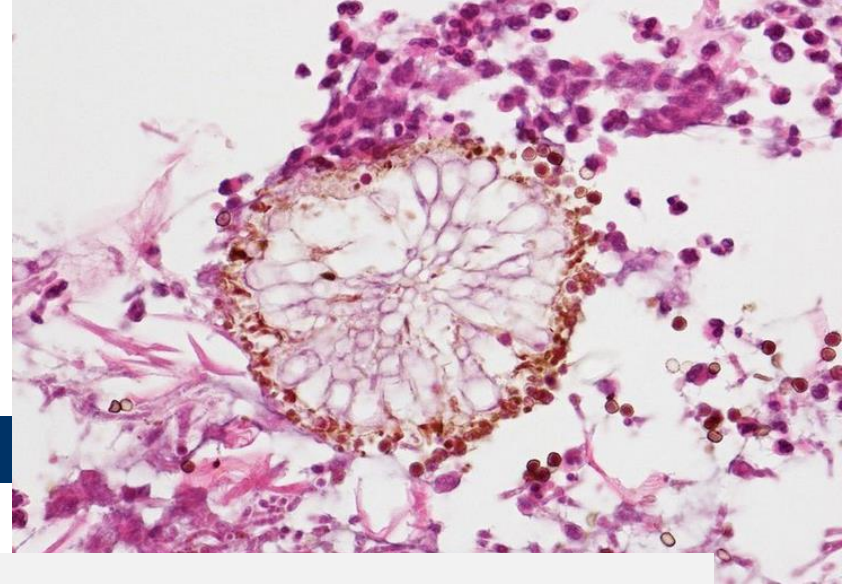
Systemové mykózy

rizikové faktory invazivní aspergilózy po SOT



srdce	Izolace Aspergillus spp. v respiračním traktu Reoperace, CMV, postransplantační HD Epizoda invazivní aspergilózy v programu 2 měsíce před/po OTS
plíce	Tx jedné plíce, časná ischemie DC, CMV, rejeke a posílená imunosuprese, kolonizace před Tx - Aspergillus, kolonizace po Tx v průběhu 1 roku, Získaná hypogammaglobulinemie IG < 400 mg/dl)
játra	Retransplantace, selhání ledvin RRT, Tx pro akutní selhání jater, reoperace, MELD score 20-30/ > 30
ledviny	Selhání štěpu vyžadující HD Vysoké dávky a protražované podávání kortikoidů
pankreas	Retransplantace, PAK, perit. dialýza před Tx
střevo	Leak anastomózy, CMV infekce, vysoká úroveň imunosuprese

Systemové mykózy



Špatná prognóza u pac o SOT

nejčastější **patogeny** Candida spp., Aspergillus spp., Cryptococcus

Incidence podle Tx orgánu: prvních 30 dní kvasinky

po prvním měsíci vláknité houby (Aspergillus spp)

Incidence Pneumocytis Jiroveci modifikována profylaxí

Tenké střevo 11.6%

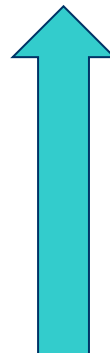
Plíce 8,6%

Játra 4,7%

Srdce 4.0%

Pancreas 3,4%

Ledvina 1,3%



Medián nástupu

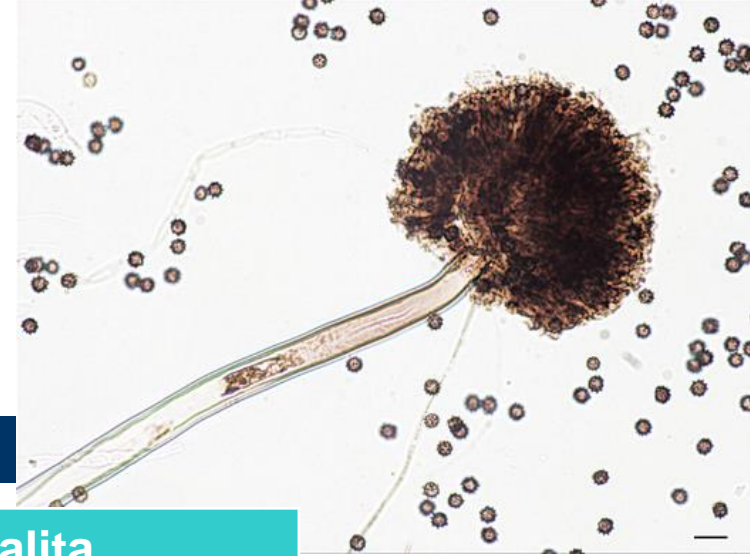
kandidóza 103 dní

aspergilóza 184 dní

kryptokokóza 575 dní

Systemové mykózy

incidence a mortalita

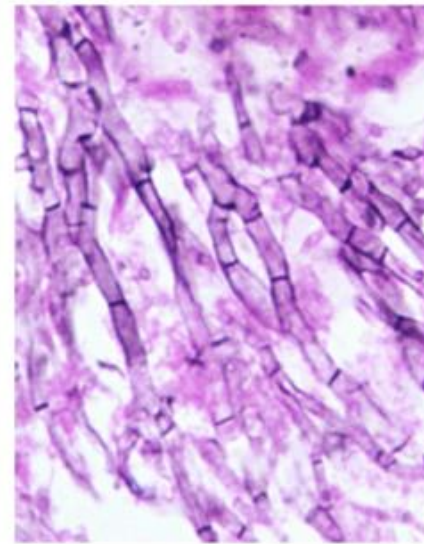
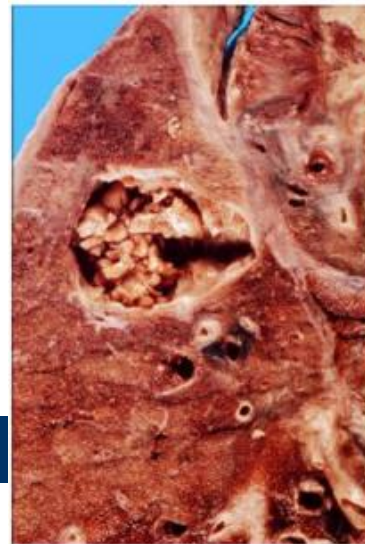


Tx orgán	incidence	mortalita
Tx jater	8-15%	50-60%
Tx plic	15-35%	30-75%
Tx ledvin	3.5-6%	?
Tx pankreatu	9%	?
Tx srdce	2,2%	30%

Mortalita na invazivní mykózy po SOT za 12 měsíců:
40% aspergilózy
34% kandidózy
27% kryptokokózy

Systemové mykózy

Aspergilóza



Gross and histological features of the lung in aspergillosis

Table 1 Clinical algorithm for the diagnosis of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients

Proven invasive pulmonary aspergillosis

- Follow EORTC/MSG criteria

Putative invasive pulmonary aspergillosis (all four criteria must be met)

- 1. *Aspergillus*-positive lower respiratory tract specimen culture
- 2. Compatible signs and symptoms (one of the following)
 - Fever refractory to at least 3 days of appropriate antibiotic therapy
 - Recrudescence fever after a period of defervescence of at least 48 hours while still on antibiotics and without other apparent cause
 - Pleuritic chest pain
 - Pleuritic rub
 - Dyspnea
 - Hemoptysis
 - Worsening respiratory insufficiency in spite of appropriate antibiotic therapy and ventilatory support
- 3. Abnormal medical imaging by portable chest X-ray or CT scan of the lungs

- 4. Either 4a or 4b

4a. Host risk factors (one of the following conditions)

- Neutropenia preceding or at the time of ICU admission
- Underlying hematological or oncological malignancy treated with cytotoxic agents
- Glucocorticoid treatment (prednisone equivalent, 20 mg/day)
- Congenital or acquired immunodeficiency
- COPD, decompensated cirrhosis

4b. Semiquantitative *Aspergillus*-positive culture of BAL fluid without bacterial growth together with a positive cytological smear showing branching hyphae

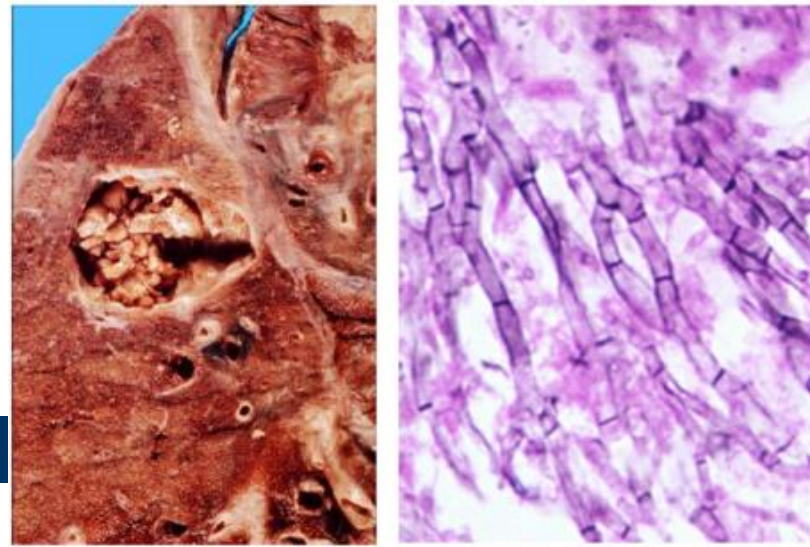
Aspergillus respiratory tract colonization

- When >1 criterion necessary for a diagnosis of putative IPA is not met, the case is classified as *Aspergillus* colonization

BAL, bronchoalveolar lavage; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CT, computed tomography; EORTC/MSG, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group; IPA, invasive pulmonary aspergillosis.

Systemové mykózy

Aspergilóza



Gross and histological features of the lung in aspergillosis

Diagnostika:

přímá mikroskopie průkaz mykotických elementů

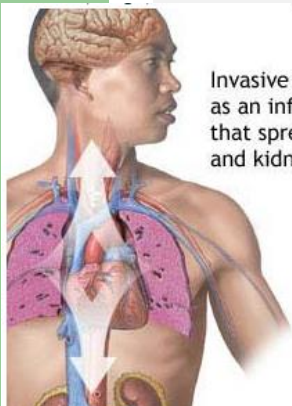
kultivace

sérologie galaktomanan (sérum, BAT, likvor), (1,3)- β -d-glucan, protilátky

histologie, biopsie

zobrazovací metody – CT

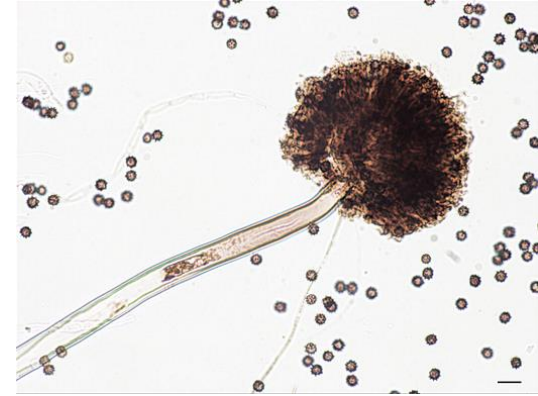
histologie (biopsie)



Invasive aspergillosis can occur as an infection with pneumonia that spreads to heart, lungs, brain and kidneys via the bloodstream

Systemové mykózy

invazivní aspergilóza



- **Terapie:**

lék volby *voriconazol* (zahajuje se parenterální formou)

D1: 6mg/kg 3xD i.v. , D2 4mg/kg i.v. 2xD

následně možno přejít na p.o. formu 200mg 2xD

alternativy : *liposomální forma Ampho B*

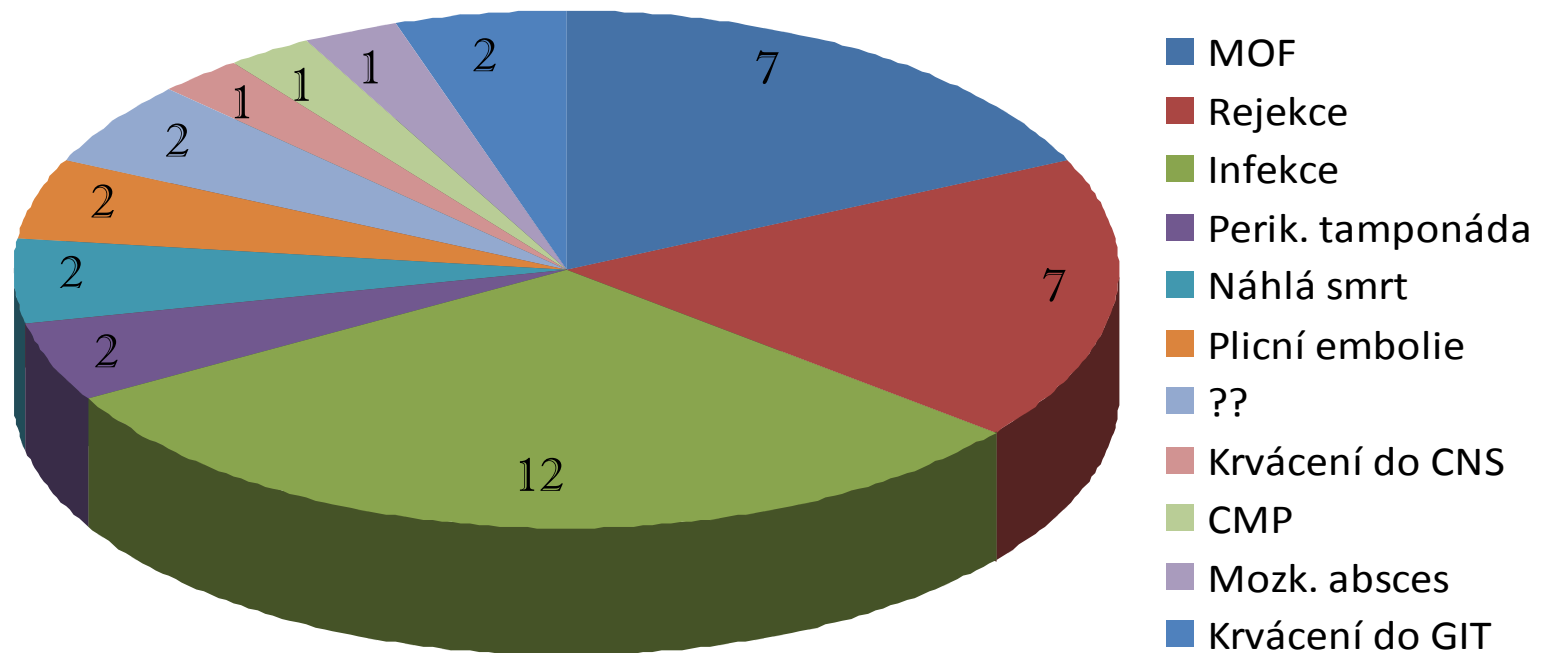
kaspofungin

itraconazol

- **Délka terapie:** do dosažení plné léčebné odpovědi následuje sekundární profylaxe

interakce lékové – azoly zvyšují hladiny kalcineurinů a sirolimu

Příčiny úmrtí v časném poTx období (2-12 měsíců) na CKTCH Brno v letech 1992 - 2012



Incidence plícních oportunních infekcí u zemřelých 1992 - 2014

	1992 - 2008	2009 - 2012
Plicní aspergilosa	4	7
Pneumocystová pneumonie	3	4

Výskyt 7 až 11 měsíců po ÚRS
přežili 2 pacienti
zlepšená diagnostika
časová shoda s výstavbou ICRC

Systemové mykózy

rizikové faktory invazivní aspergilózy po SOT



srdce	Izolace Aspergillus spp. v respiračním traktu Reoperace, CMV, postransplantační HD Epizoda invazivní aspergilózy v programu 2 měsíce před/po OTS
plíce	Tx jedné plíce, časná ischemie DC, CMV, rejeke a posílená imunosuprese, kolonizace před Tx - Aspergillus, kolonizace po Tx v průběhu 1 roku, Získaná hypogammaglobulinemie IG < 400 mg/dl)
játra	Retransplantace, selhání ledvin RRT, Tx pro akutní selhání jater, reoperace, MELD score 20-30/ > 30
ledviny	Selhání štěpu vyžadující HD Vysoké dávky a protražované podávání kortikoidů
pankreas	Retransplantace, PAK, perit. dialýza před Tx
střevo	Leak anastomózy, CMV infekce, vysoká úroveň imunosuprese

Systemové mykózy

rizikové faktory invazivní aspergilózy po SOT



srdce

Izolace Aspergillus spp. v respiračním traktu
Reoperace, CMV, postransplantační HD

Epizoda invazivní aspergilózy v programu 2 měsíce před/po Tx

plíce	Tx jedné plíce, časná ischemie DC, CMV, rejeke a posílená imunosuprese, kolonizace před Tx - Aspergillus, kolonizace po Tx v průběhu 1 roku, Získaná hypogammaglobulinemie IG < 400 mg/dl)
játra	Retransplantace, selhání ledvin RRT, Tx pro akutní selhání jater, reoperace, MELD score 20-30/ > 30
ledviny	Selhání štěpu vyžadující HD Vysoké dávky a protražované podávání kortikoidů
pankreas	Retransplantace, PAK, perit. dialýza před Tx
střevo	Leak anastomózy, CMV infekce, vysoká úroveň imunosuprese

Systemové mykózy

Kandidová infekce



**Nejčastější mykotické infekce časně po SOT – 50-60%,
1 roční mortalita 20-40%**

endogenní zdroj

Kolonizace → infekce

Absolutní pokles výskytu *Candida alb.* a vzestup non-albicans kmenů

Candida krusei (primární rezistence na *fluconazol*)

Candida glabrata, *Candida parapsilosis* (nižší citlivost na *fluconazol*)

Diagnostika:

přímá mikroskopie průkaz blastospor či pseudomycelií

kultivace

sérologie manan (krev)

histologie, biopsie

Terapie: fluconazol (ne *C. glabrata* a *C. crusei*)
echinokandiny

Péče o pacienta po Tx a infekční riziko

- Screening dárce, screening příjemce
- Antimykotická profylaxe u pac s rizikem mykotické infekce
anti-Pneumocystis profylaxe
anti-Cytomegalovirus profylaxe
- Aktivní denní mikrobiologický screening a klinické hodnocení potransplantačního průběhu
znalost prostředí, ve kterém se Tx pohybuje
- Časná diagnostika infekce + časná identifikace patogena
současná diagnóza a terapie virové koinfekce
rychlá nasazení antimykotik
vyvarovat se nadužívání antiinfekčních preparátů
korekce chirurgických abnormalit
redukce imunosuprese

Závěr:

- **Pacient po SOT je jako každý jiný pacient s imunodeficitem (kortikoterapie, imunosupresivní terapie systémových chorob, HIV, onkologičtí nemocní...)**
- **analýza epidemiologických, časových souvislostí**
- **zvažování širokého spektra možných patogenů**
- **pečlivá anamnéza, fyzikální nález**
- **užití invazivních diagnostických vyšetření**
- **včasná identifikace původce infekce**

- **Specifickou problematiku konzultovat s TC!!**

Děkuji za pozornost

Pomocný systém pro posuzování rizika infekce po SOT: CREDIT

- komunitní patogeny (**Community-acquired**)
- reaktivace předchozích infekcí původem od dárce nebo od příjemce (**Reactivation**)
- specifické epidemiologické expozice, včetně zájmových aktivit, způsobu bydlení a stravovacích návyků, práce, rekreačních aktivit, domácích zvířat, zoonóz, sexuálních aktivit (**Epidemiologic exposures**)
- infekce specifické pro darovaný orgán (**Donor-derived infections**)
- iatrogenní nebo nozokomiální infekce (**Iatrogenic considerations**)
- specifické patogeny v souvislosti s cestováním, včetně tropických nemocí (**Travel considerations**)