

Glivna sepsa

Doc. dr. Mateja Logar, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod

- Mikoze – zapostavljeno obdobje v medicinski zgodovini
- V preteklosti
 - Povrhnje mikoze
 - Tinea
 - *Microsporum canis*



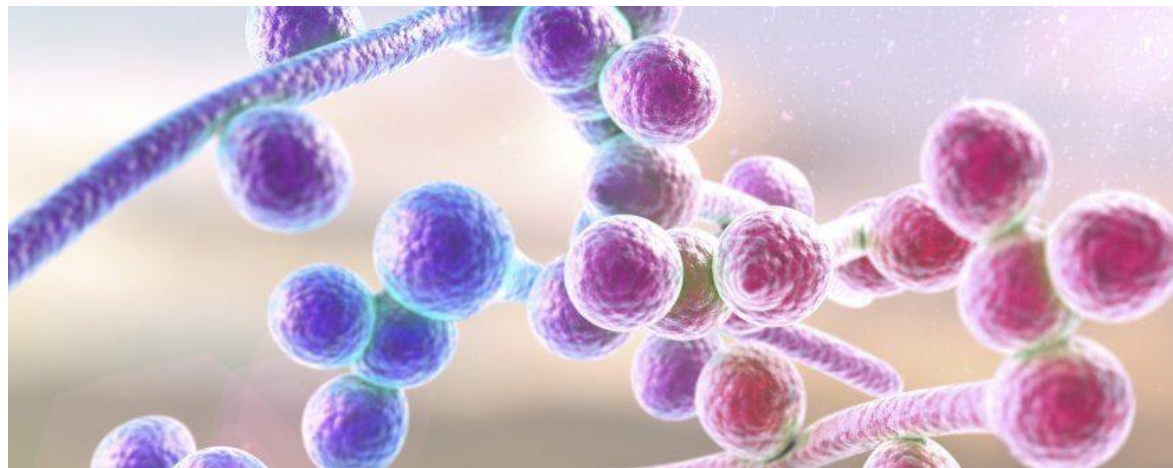
<https://mycology.adelaide.edu.au/descriptions/dermatophytes/microsporum/>



<https://www.merckmanuals.com/home/skin-disorders/fungal-skin-infections/body-ringworm-tinea-corporis>

Uvod

- Odkritje antibiotikov
 - Pojav odpornosti
 - Superinfekcije
 - Glivne okužbe – *Candida* spp.



Zgodovina nas uči...

- Mikologija del botanike → kraljestvo živali → posebno kraljestvo
- Okrog 100.000 gliv
 - Velike, večcelične
 - Mikroskopski, enocelični organizmi



<https://www.santenatureinnovation.com/etes-vous-infeste-de-candida-albicans-2/>



Zgodovina nas uči...

- Industrijska uporaba
 - Peka kruha
 - Varjenje piva
 - *Penicillium* spp. - penicilin



https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Penicillium_Spp..jpg



<https://www.forbes.com/sites/kimelsesser/2019/04/16/beer-brewing-bias-study-reveals-preference-for-beer-from-male-brewers/>

Zgodovina nas uči...

“dobre”

- Lahko pojemo
- Zdravilne učinkovine
- Uporaba v industriji
- Razgradnja odpadkov
- Vezava dušika na korenine rastlin



”slabe”

- Okužbe rastlin, živali in ljudi
- Rast na hrani



<https://www.health.com/food/eating-moldy-food-when-its-ok-when-its-not>



<https://www.livescience.com/why-mold-is-fuzzy.html>

Zgodovina nas uči...

- Saprofiti
 - Odmrel organski material
- Medicinska mikologija
 - Hranila iz vitalnih tkiv - uničevanje

Zgodovina nas uči...

- Hipokrat – aftozne spremembe v ustih
- “Stari slikarski mojstri” – glivne spremembe kože in lasišča
- David Gruby: 1842-1844
 - Prvi sistematični opisi gliv
- Do 20. stoletja – glive pogosti povzročitelji okužb

Zgodovina nas uči...

- Do 50-ih leti prejšnjega stoletja
 - Kandidate so zunanje glive
- Druga polovica 50-ih let
 - Sistemske glivne okužbe in okužbe čvrstih organov

Invazivne glivne okužbe

- Neželeni učinek
 - Zdravljenja z antibiotiki
 - Zdravljenja rakavih bolezni
 - Transplantacijske medicine

Protimikrobna zdravila in razvoj

- 1950 – 1969 zdravila za sistemske zdravljive glivnih okužb
 - Nistatin, amfotericin B, grizofulvin
- 1970 – 1979 razcvet medicinske mikologije
- Obdobje tranzicije
 - Stalen porast oportunističnih okužb
- Sredi 80-ih let prejšnjega stoletja: flukonazol

John Rippon (1987)

- »Glivne okužbe pri ljudeh v osemdesetih letih so mikologija zemlje, gnijoče zelenjave, kopalniških zaves, toaletnih školjk, kupov listja, ovenelih rož in gnojišč. Glive se dobesedno širijo iz sten in ogrožajo bolnike z imunskimi pomanjkljivostmi. Tehnične sposobnosti medicine in kirurgije omogočajo presajanje src, pljuč in jetr, ob tem pa te ljudi nato ogroža *Fusarium* iz gnijoče slive.«



shutterstock.com · 1333359782



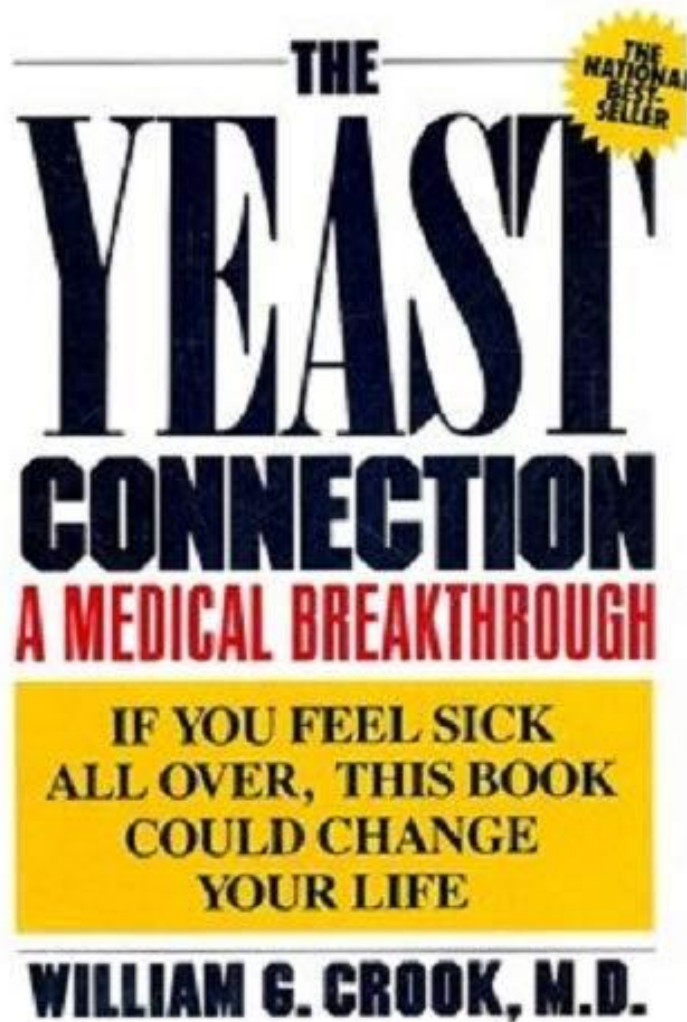
Mold Services | DEC Restoration (deconstruction.com)



[Black spots on my shower curtain.. mold? : whatisthisthing \(reddit.com\)](https://www.reddit.com/r/whatisthisthing/comments/1000000/black-spots-on-my-shower-curtain-mold/)

Zgodovina nas uči...

- V istem obdobju...



Porast invazivnih glivnih okužb

- Uporaba antibiotikov
 - 1951: opozorilo na stekleničkah z antibiotiki (Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association)
 - Prve objave o IGO – skoraj 90 % smrtnost
- Širša uporaba glukokortikoidov
- Bolniki s HIV/aids
- 80- in 90-ta leta: kandidemije v EIZ
 - 4. po pogostosti okužb krvi
 - Odpornost proti flukonazolu
 - Premik proti ne-albicans vrstam kandid

Glivna sepsa v 21. stoletju

- Invazivna kandidoza – najpogostejša sistemska glivna okužba
- EPIC II
 - 17 % okužb *Candida* spp.
 - 23 – 38 % septični šok z visoko smrtnostjo (60 %)

Glivna sepsa v 21. stoletju

- 5 - 10 % okužb krvi – kandide
- Smrtnost zaradi bakterijske sepse: ↓ 20 %
- Smrtnost zaradi glivne sepse: 50 %

Patogeneza okužbe

- Okvara sluznice, moteno delovanje sluznične imunosti (Ng) – prehod v kri
- Aktivacija imunskega sistema
 - Razvoj septičnega šoka
- Aktivacija komplementnega sistema
 - Vse 3 poti
- Ng – glavna vloga pri aktivaciji imunskega odziva

Nevarnostni dejavniki

Anamnestični podatki

Starost več kot 65 let

Predhodno zdravljenje z antibiotiki

Dolgotrajna hospitalizacija

Stanje po presaditvi čvrstega organa ali krvotvornih matičnih celic

Temeljne bolezni

Jetrna ciroza

Kronično ledvično odpovedovanje

Nadomestno zdravljenje s hemodializo

Sladkorna bolezen tip 2

Podhranjenost

Rakave bolezni

Pridruženi dejavniki

Akutni nekrotizirajoči pankreatitis

Kolonizacija s kandidami – predvsem, če je na več mestih

Dolgotrajna hospitalizacija v enotah za intenzivno zdravljenje

Operacije in invazivni postopki

Prisotnost urinskega katetra, osrednjega žilnega katetra

Parenteralna prehrana

Operacije v predelu prebavil

Zdravljenje

Kemoterapija rakavih bolezni

Imunosupresivna zdravila in glukokortikoidi

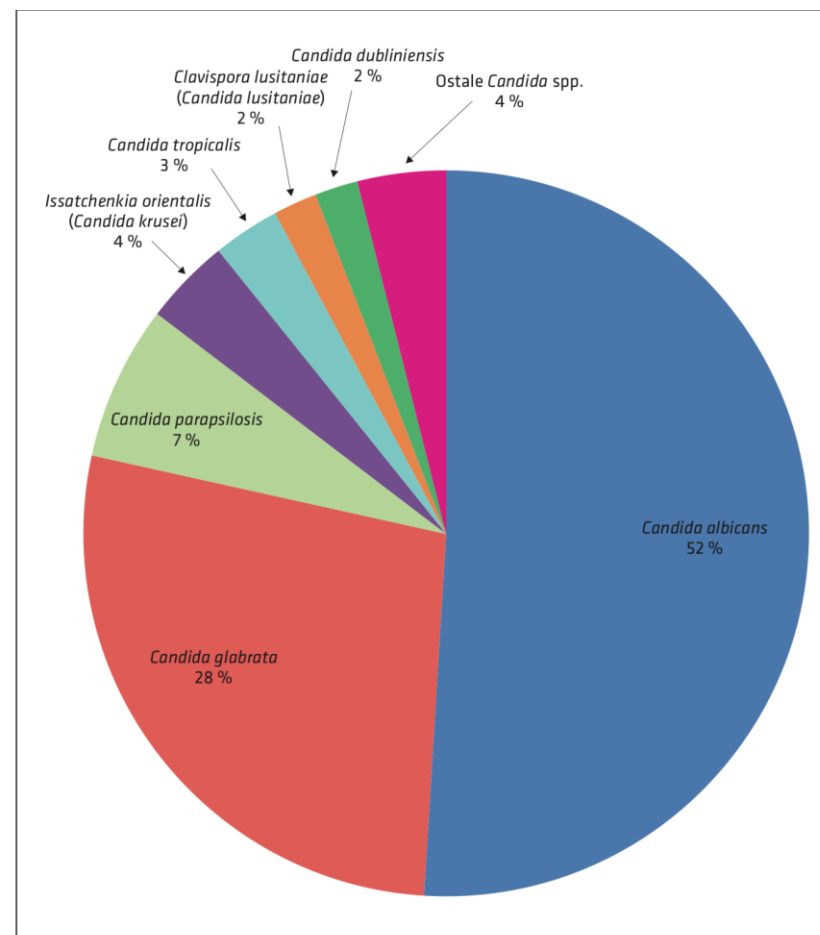
Monoklonska protitelesa in novejša tarčna zdravila

Nevarnostni dejavniki

- Kirurški posegi v trebuhu
 - Znotrajtrebušna kandidoza
 - Hipotenzija – ishemija črevesne sluznice
- Sekundarni ali terciarni peritonitis
 - 30 – 40 % znotrajtrebušna kandidoza
 - Smrtnost: 25 – 60 %

Epidemiologija

- *C. albicans* – najpogostejša, tudi v EIZ
- *C. glabrata*, *C. parapsilosis*



Slika 3. Delež (%) posamičnih vrst rodu *Candida* spp., ki smo jih osamili iz krvi bolnikov v obdobju 1.1.2013–31.12.2017.

Klinična slika

- Nespecifična
 - Brezsíptomno - septični šok
- Klinični sum
 - Dejavniki tveganja + znaki okužbe
- Višji APACHE II
- Pogosteje odpoved ledvic, jeter, večorganska odpoved
- PCT
 - Negativen ali malo povišan

Diagnostika

- Hemokulture
 - Občutljivost 50 – 75 %
 - Zaznajo 1 samo glivno kolonijo
 - Nižja pri nevtropeniji in protiglivni zaščiti
- Glivni označevalci
 - 1,3-β-D-glukan
 - > 80 pg/mL: 77 % občutljivost in 86 % specifičnost
 - Negativne vrednosti: > 97 % negativna napovedna vrednost
- PCR – zaenkrat nima mesta
 - Nižja občutljivost kot HK

Zdravljenje

- Zgodnje izkustveno zdravljenje
 - Znaki sepse/septičnega šoka
 - Ni drugega vzroka za vročino
 - Predhodna kolonizacija
 - Pozitivni serološki označevalci
 - Negativen/nizek PCT
- Zgodnja odstranitvev izvora okužbe

Zdravljenje

- Ehinokandini
 - Nižja smrtnost kot pri flukonazolu (27 % : 36 %)
 - Tudi za *C. albicans*
 - Hitreje negativne HK
 - Manj perzistentnih okužb
 - Boljši izid bolezni
 - Boljša učinkovitost v biofilmih

Zdravljenje

- Lipidne oblike amfotericina B
 - Več neželenih učinkov kot ehinokandini
 - Predhodno zdravljenje z ehinokandini
 - Neprenašanje ehinokandinov/azolov
 - Neodzivanje na druga zdravila
 - Organski sistemi, kamor ehinokandini slabo prodirajo (sečila, OŽ, oko)

Zdravljenje

- Ukinitev
 - Okužbe ne dokažemo
 - Negativen BDG, CAGTA, negativne hemokulture

Dodatni ukrepi

- Kontrolne HK
 - 48 ur od uvedbe učinkovitega zdravljenja
 - Trajanje
 - Uspešnost zdravljenja

Dodatni ukrepi

- Odstranitev izvora okužbe
 - OŽK
 - Kolekcije v trebuhu
 - Okvarjene črevesne anastomoze
 - Abscesi

Sestopno zdravljenje

- Stabilen bolnik
- Znana občutljivost
- Flukonazol ali vorikonazol

12. pravil za zdravljenje

1. izogibamo se glivni zaščiti pri ne-nevtropeničnih bolnikih;
2. ločiti moramo med kolonizacijo in okužbo, pred uvedbo zdravljenja odvzamemo ustrezne kužnine;
3. za zgodnjo diagnostiko invazivnih glivnih okužb uporabljamo glivne označevalce in druge mikrobiološke metode (BDG, CAGTA, PCR, T2MR);
4. izkustveno protiglavno zdravljenje uvedemo pri velikem sumu na glivno okužbo pri bolnikih z dejavniki tveganja;
5. zgodnje izkustveno zdravljenje uvedemo glede na dejavnike tveganja in glivne označevalce;
6. za izkustveno zdravljenje uporabljamo najučinkovitejša zdravila – ehinokandine;
7. zagotavljamo ustrezno podporno zdravljenje septičnega šoka;
8. zagotovimo ustrezno odstranitev izvora okužbe v 24–48 urah od začetka okužbe (odstranitev osrednjega žilnega katetra, ustrezne drenaže ali kirurška odstranitev izvora okužbe);
9. po 72–96 urah ocenimo klinično učinkovitost zdravljenja (negativne kontrolne hemokulture, klinična stabilizacija stanja bolnika);
10. sestopno zdravljenje po 5 dneh, če so izpolnjeni kriteriji iz 9. točke;
11. če nismo dosegli kriterijev iz 9. točke, ponovno ocenimo ustreznost protiglavnega zdravljenja (ustrezno protiglavno zdravilo, ustrezen odmerek) in obvladanost izvora okužbe;
12. zgodnja ukinitvev nepotrebnega zdravljenja in ustrezno trajanje zdravljenja

A grayscale image of a robotic hand holding a transparent globe of the Earth. The hand is positioned as if supporting the globe from below. The background is dark, and the overall tone is futuristic and technological.

Gledamo v prihodnost

Gledamo v prihodnost

- IGO bodo pogostejše
 - Več bolnikov s pridobljenimi imunskimi motnjami
 - Več odraslih s primarnimi imunskimi pomanjkljivostmi
 - Več invazivnih posegov
 - Več oseb z vsadki in katetri
 - Več bolnikov s SB
 - Več starostnikov
 - Več bolnikov zdravljenih z antibiotiki širokega spektra

Diagnostika

- Hitre mikrobiološke metode
- T2MR
 - Dokaz glivne DNK neposredno v vzorcu krvi
 - Pomnožitev tarče s pomočjo PCR + združevanje nanopartiklov v skupke – sprememba v T2 času relaksacije na MR
 - Slabosti:
 - Samo tiste glive za katere imamo v sistemu sonde (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* in *C. krusei*)
 - Visoka cena
 - Prednosti:
 - 10x krajši čas do pozitivnega izvida kot HK

Neely LA, et al. T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood. *Sci Transl Med* 2013; 5: 182ra54.

Mylonakis E, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 892–9.

Clancy CJ, et al. Detecting infections rapidly and easily for candidemia trial, part2 (DIRECT2): a prospective, multicenter study of the T2Candida panel. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1678–86.

T2MR

- Raziskava DIRECT
 - 1801 vzorec krvi
 - Občutljivost: 91,1 %
 - Specifičnost 99,4 %
 - 1 – 3 glivne kolonije/mL krvi
 - Negativna napovedna vrednost 99,5 %
 - Srednji čas do negativnega rezultata $4,2 \pm 0,9$ ure

Neely LA, et al. T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood. *Sci Transl Med* 2013; 5: 182ra54.

Mylonakis E, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 892–9.

Clancy CJ, et al. Detecting infections rapidly and easily for candidemia trial, part2 (DIRECT2): a prospective, multicenter study of the T2Candida panel. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1678–86.

T2MR

- Raziskava DIRECT2
 - Klinična občutljivost 89 %
 - Pogosteje pozitivna ob kontroli kot HK (45 : 24 %)
 - Neviabilne glive
 - Rast zavrta zaradi protiglivnih zdravil

Neely LA, et al. T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood. *Sci Transl Med* 2013; 5: 182ra54.

Mylonakis E, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 892–9.

Clancy CJ, et al. Detecting infections rapidly and easily for candidemia trial, part2 (DIRECT2): a prospective, multicenter study of the T2Candida panel. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1678–86.

Odpornost proti protiglivnim zdravilom

- Predvsem ne-albikans kandide
- Omejene možnosti zdravljenja
- Želje
 - Fungicidno delovanje
 - Boljše farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti
 - Manj interakcij z drugimi zdravili
 - Parenteralna in peroralna oblika

Zaključek

- Večje število bolnikov z glivnimi spesami
- Odpornost proti protiglivnim zdravilom
- Nove vrste kandid
 - Nepredvidljiva občutljivost, hitro širjenje
- Želje in pričakovanja
 - Boljše in hitrejše možnosti dokazovanja
 - Širši nabor zdravil
 - Boljši varnostni profil zdravil
 - Večja učinkovitost zdravil