

UČESTALOST I RASPROSTRANJENOST ASPERGILOZE U SVETU I KOD NAS

prof. dr Sandra Šipetić-Grujičić

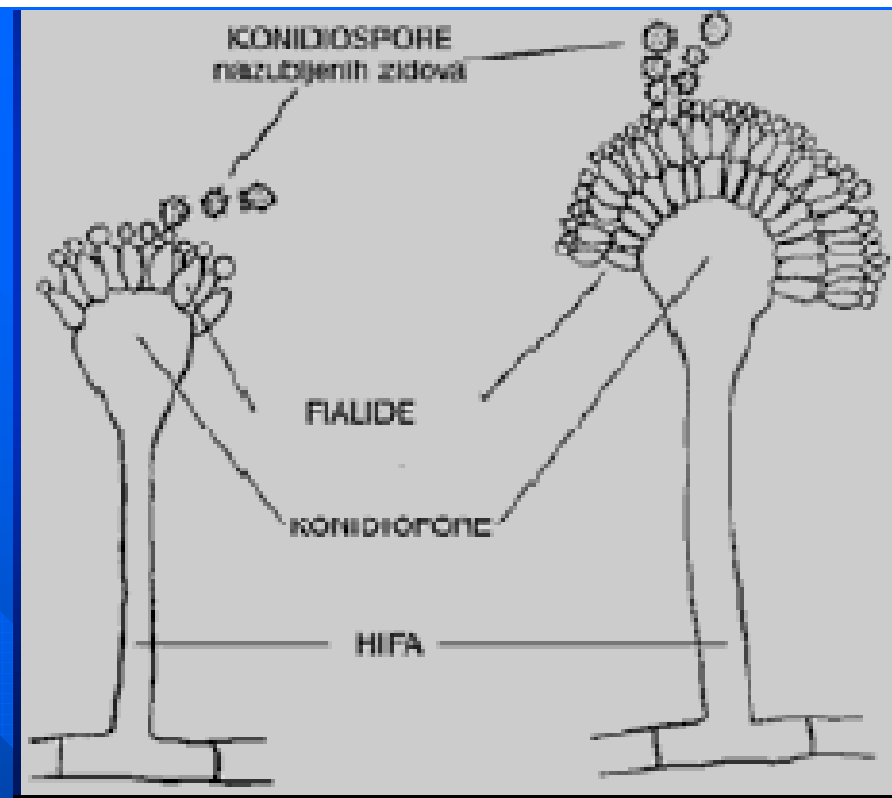
CILJ

- 1. Izvori podataka o aspegilozi
- 2. Incidencija i letalitet
- 3. Intrahospitalne infekcije
- 4. Prevencija

ASPERGILOZA

BOLNIČKI PODACI
LABORATORIJSKI PODACI
AUTOPSIJA
REGISTRI
POPULACIONA ISTRAŽIVANJA

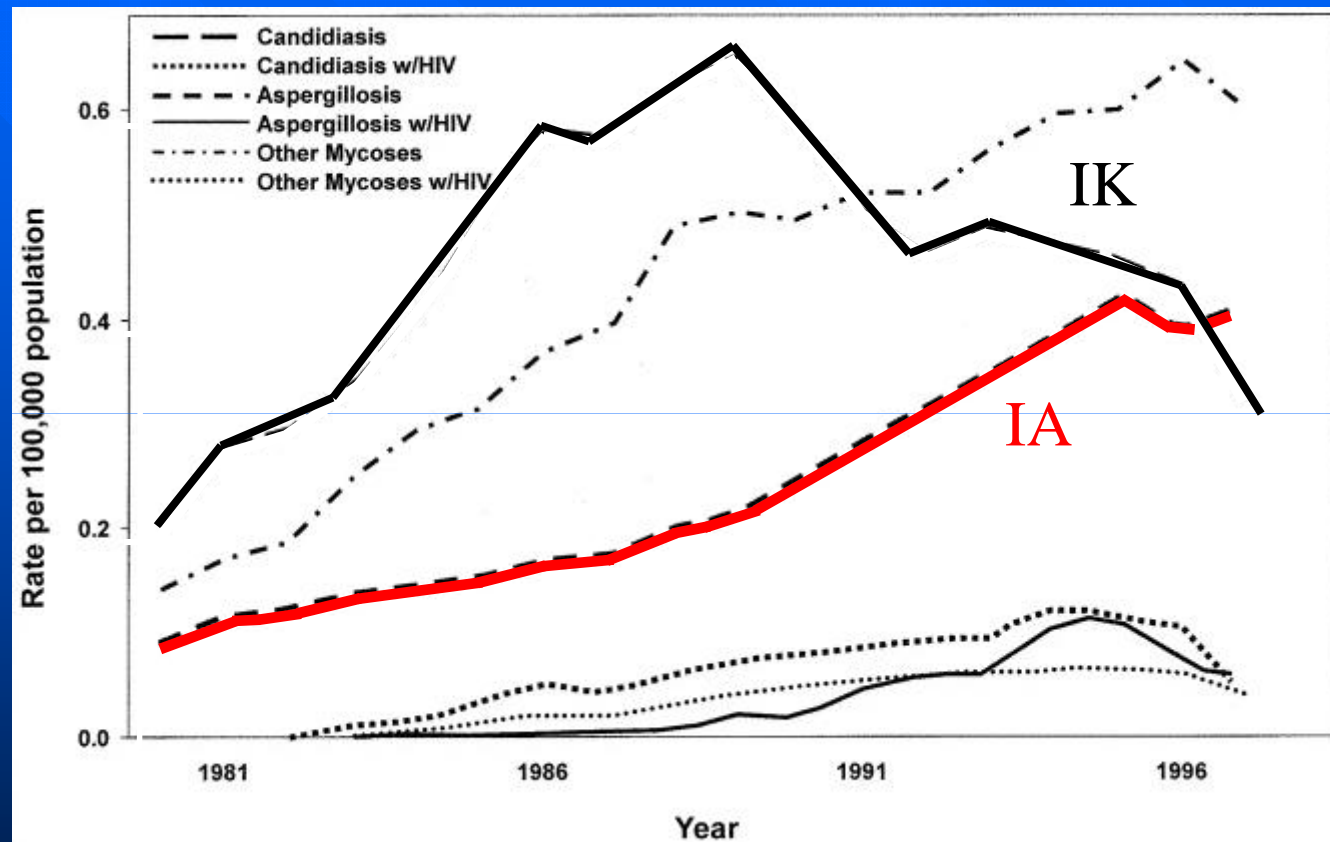
- Rod *Aspergillus*
- Termotolerantne na tem. 15-53°C
- Zemljište, saksije cveća, trava, šuma, seno, žito, vazduh, prašina, voda...



Postavljanje dijagnoze IA prema EORTC/MSG kriterijumima



Kretanje incidencije IA



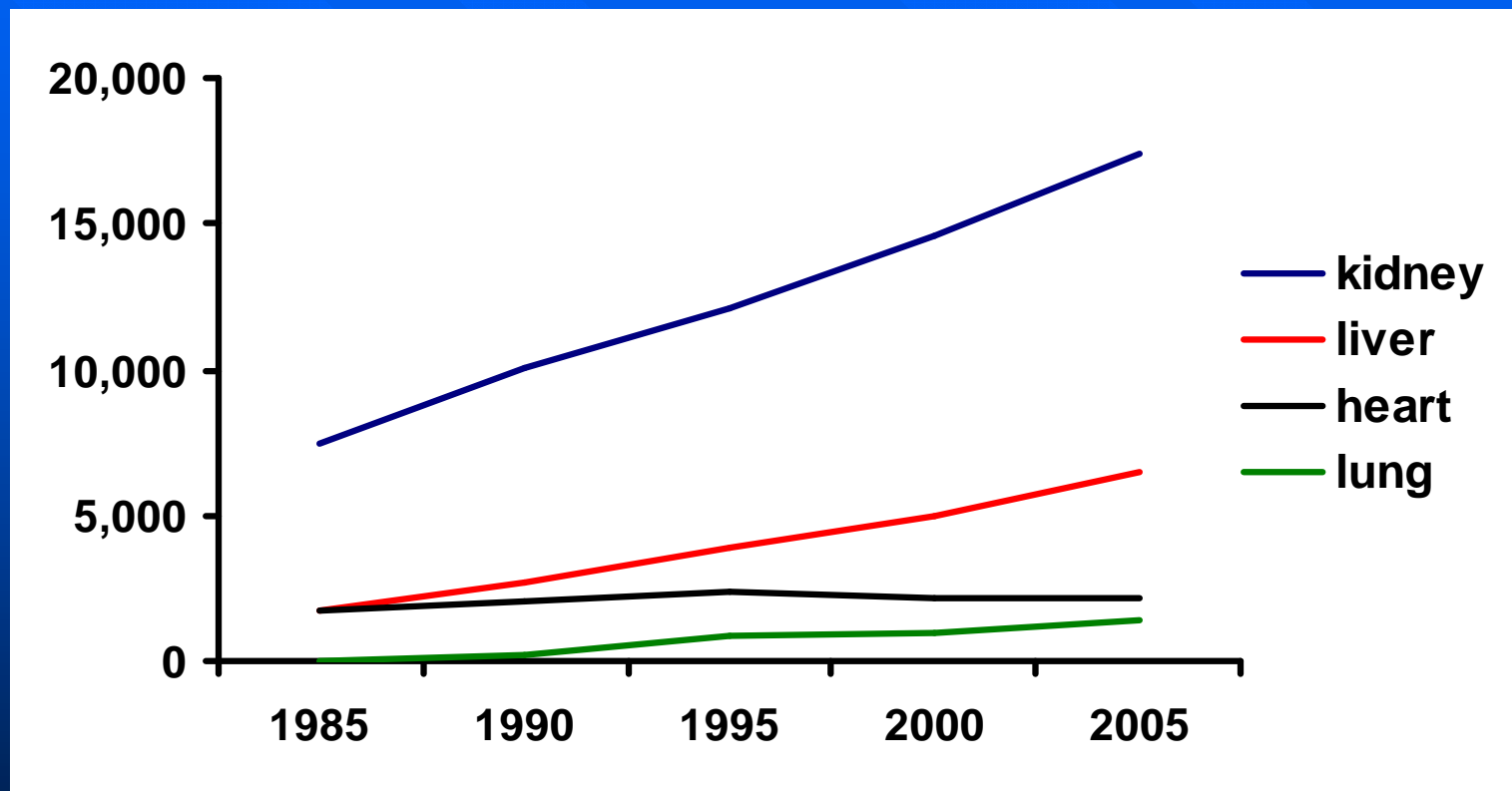
Nemačka: 14x 1978-1992;
Japan: 0,4-1,4, 1970-1995;

McNeil *et al*, Clin Infect Dis 2001;33:641

Porast IA

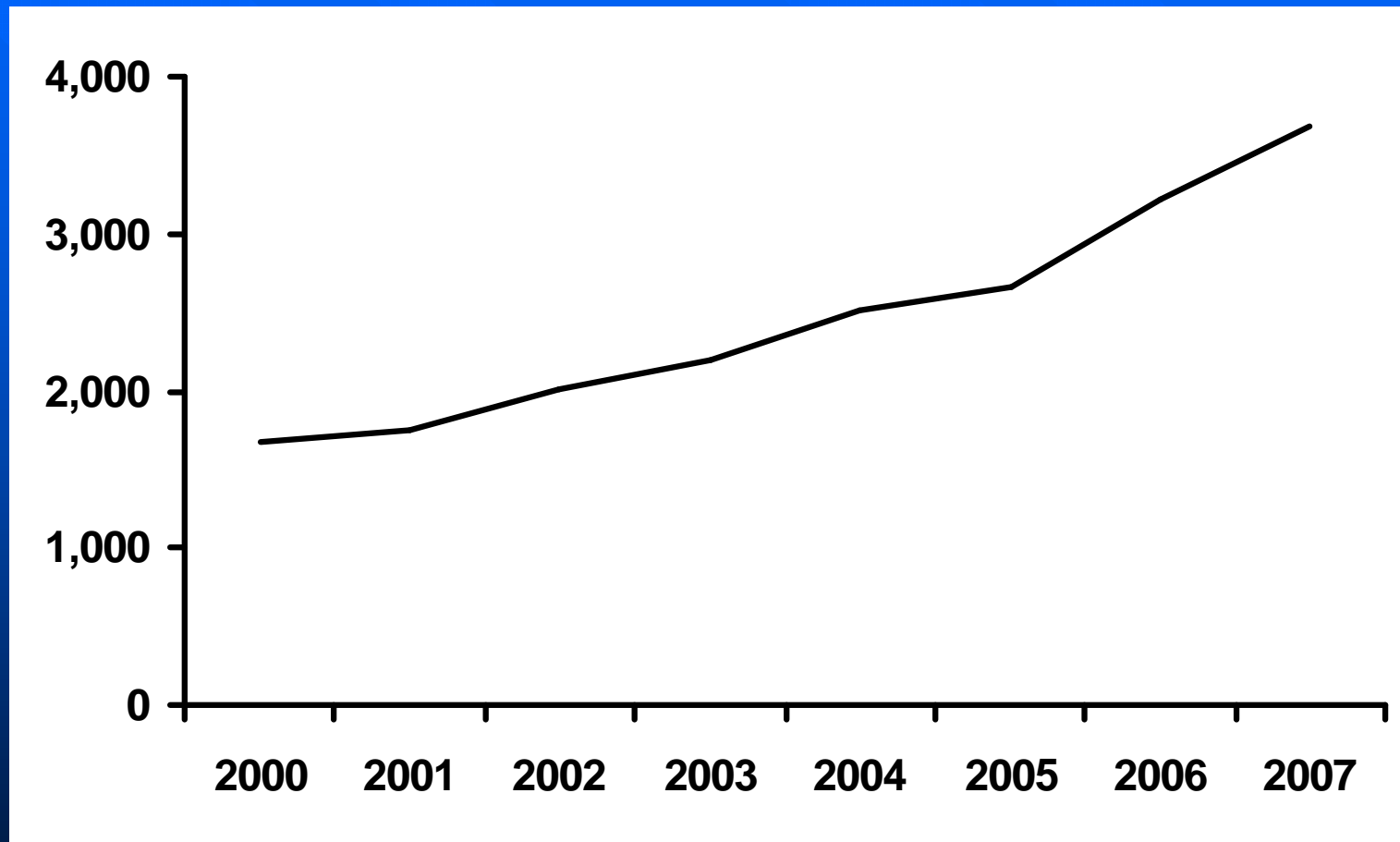
- starenje populacije,
- porast obolelih od malignih bolesi,
- sve češće primene antineoplastičnih i imunosupresivnih lekova,
- implantacije endogenih proteza,
- upotrebe antibiotika širokog spekta,
- invazivne dijagnostičke procedure,
- agresivna terapija,
- hirurške intervencije,
- HOBP i druga oboljenja

Transplatacija solidnih organa: SAD, 1985 – 2005



Source: Organ Procurement and Transplantation Network

Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze: SAD, 2000 – 2007



Source: US Department of Health and Human Services

KLASIFIKACIJA ASPERGILOZE

Respiratorni
trakt/nos:

izloženost gljivici
Aspergillus koja
se nalazi u
vazduhu

Prisustvo bez
bolesti-kolonizacija
respiratornih
puteva
/nosa/sinusa

Invazivna aspergiloza

- Akutna (<1 meseca)
- Subakutna/hronična nekrotizirajuća(1-3 mes)

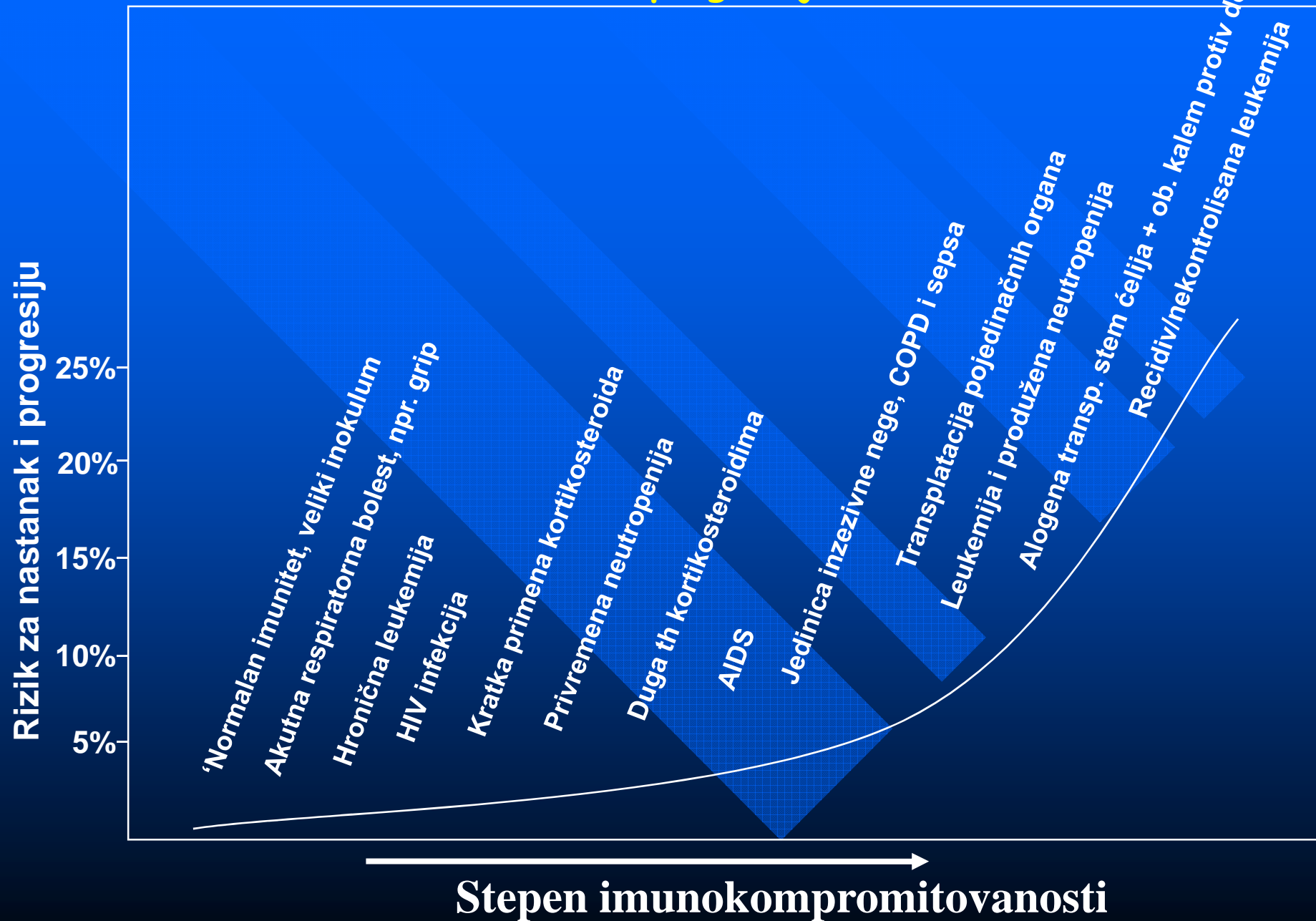
Hronična aspergiloza (>3 meseca)

- Hr. kavitarna pulmonarna aspergiloza
- Aspergilom pluća
- Hr. fibroza pluća
- Hr. invazivni sinusitis
- Maksilarni (sinus) aspergilom

Alergije

- Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA)
- Alergijski alveolitis
- Astma sa gljivičnom senzibilizacijom
- Alergijski sinusitis (rinosinusitis)

Osobe pod visokim rizikom za obolevanje od aspergiloze i brzina progresije



Kolonizacija zdravih pluća (Austrija)

Table I. Patients and pulmonary fungal carriage.

Study group	Patients (n = 74)	Fungal growth (n = 46)	No fungal growth (n = 28)
Autopsy patients	18	11 (61.1%)	7 (38.9%)
Surgical patients	56	35 (62.5%)	21 (37.5%)

39% Aspergillus

41% Aspegilus

Table II. Presence of fungi detected.

Species	No. of patients with fungal colonization	
	Autopsy patients (n = 7)	Surgery patients (n = 23)
<i>A. fumigatus</i>	6	17
<i>A. flavus</i>	2	7
<i>A. niger</i>	1	3
<i>A. terreus</i>	1	1
<i>A. glaucus</i>	0	1
<i>Mucor</i> spp.	2	7
<i>Penicillium</i> spp.	2	5
<i>Candida</i> spp.	1	0

INVAZIVNA ASPERGILOZA

- ?
- Procena: 70.000 obolelih/god. u Evropskoj Uniji,
- >5M pod rizikom
- ~50% letalitet (90% British Lung Foundation, 2011)
- Inc/100.000 u SAD je 2,2 za IA, 2003.g.
- Inc/100.000 u SAD je 29 za IK, 2003.g

Incidencija IA prema osnovnom oboljenju

Oboljenje	Incidencija (%)
Hronično granulomatozno oboljenje	25-40%*
Akutna leukemija	5-24%
Alogena transplatacija kosne srži	4-9%
Autologa transplatacija	0,5-6%
AIDS	0-12%
Opekotine	1-7%
Sistemiški lupus	1%

*životna incidencija

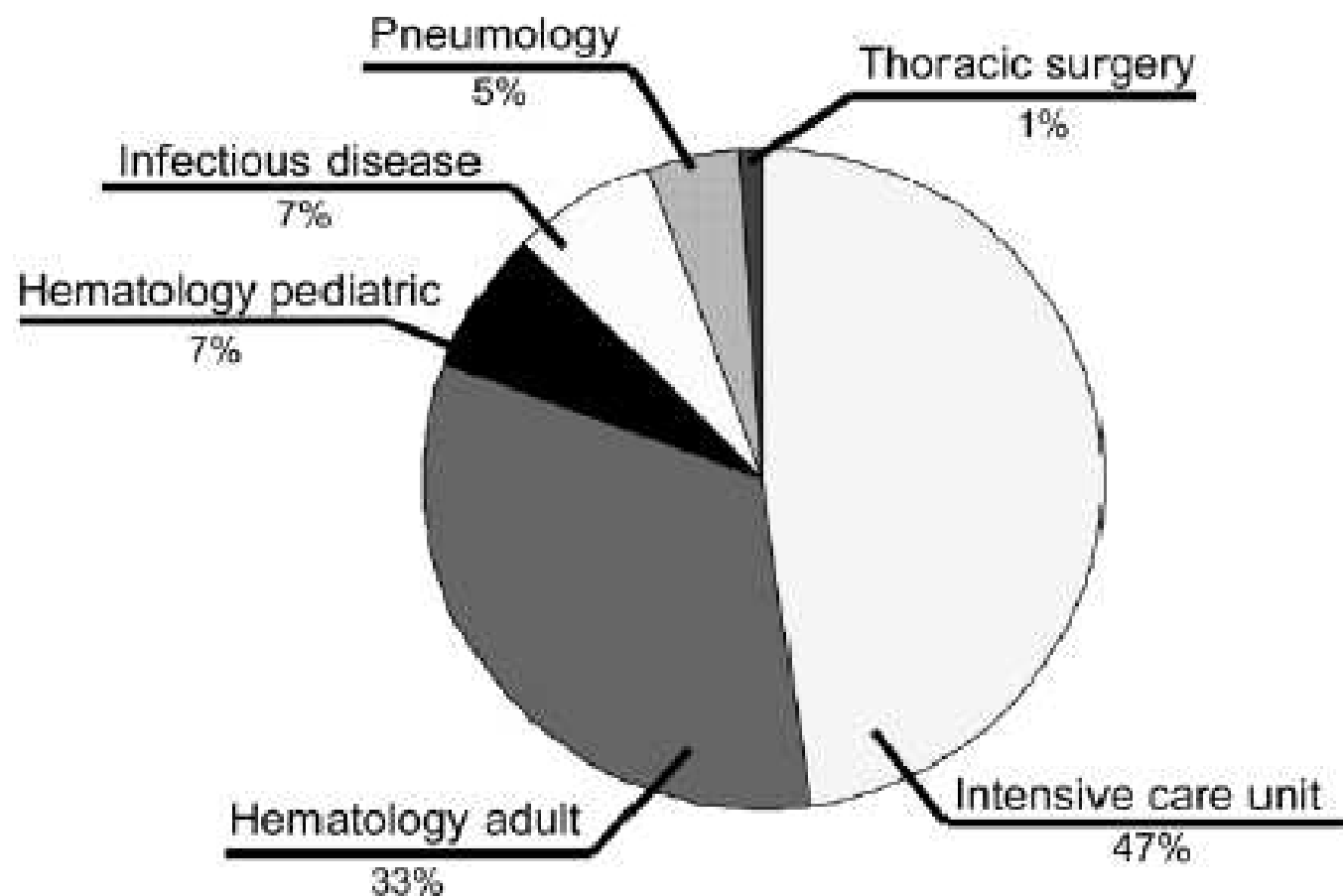
Clinical Infectious Diseases 1998;26:781-805

Denning W. David, UK

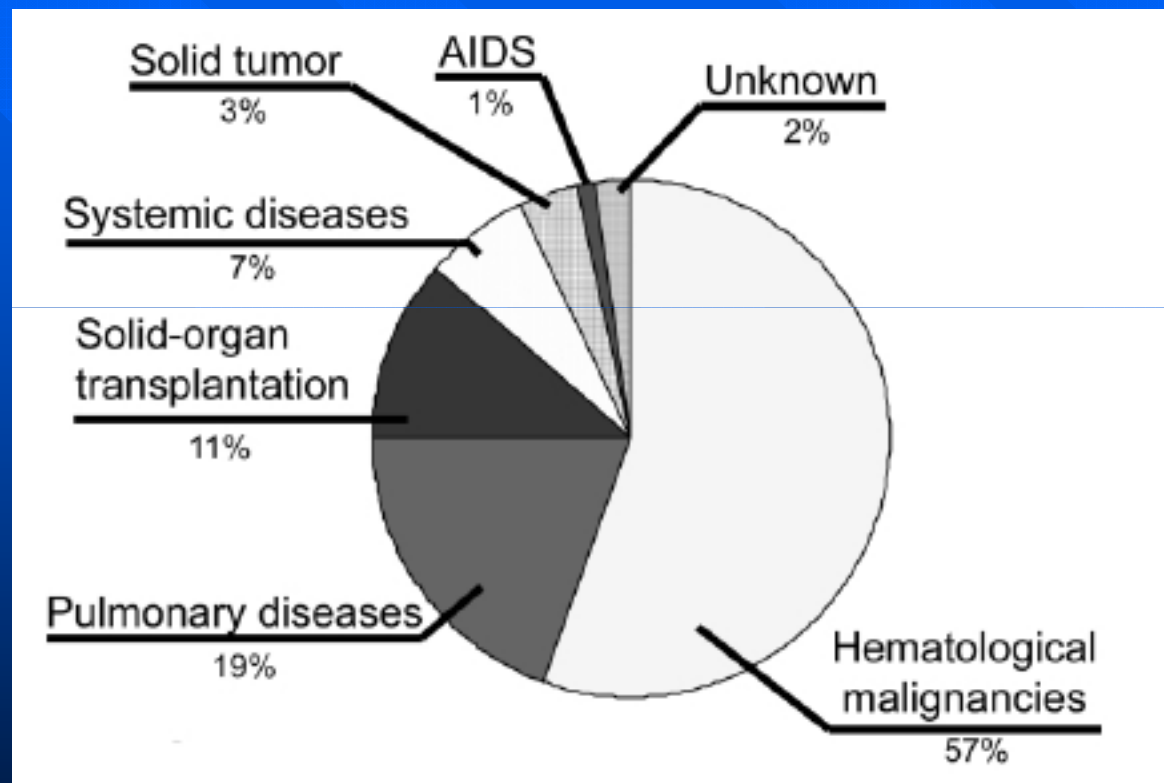
Cornillet et al, Clin Infect Dis 2006;43:577

- Francuska, Rennes University Hospital
- 6-g, 1998-2003.g., 88 osoba IA
- Definicija hospitalnih slučajeva IA prema EORTC/MSG kriterijumima (7 i više dana po hospitalizaciji)
- 12- dokazanih slučajeva
- 52-verovatnih slučajeva
- 24-mogućih slučajeva
- Neutropenija/bez neutropenije (Lt: 89% 60%, $p=0.007$)

Gde u bolnici dolazi do javljanja IA?



Osnovna oboljenja kod pacijenata sa IA

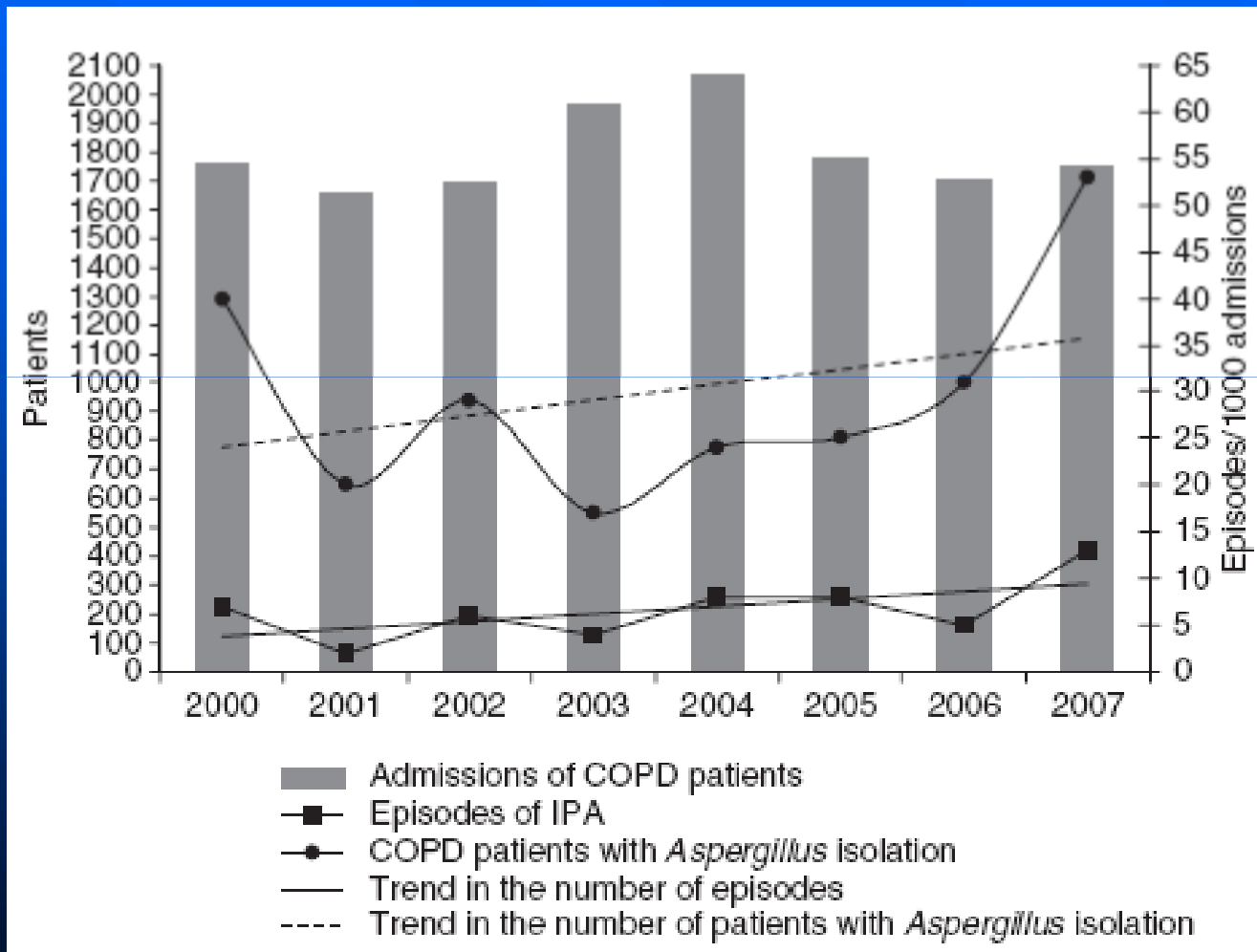


Faktori rizika za IA kod pacijenata primljenih u jedinicu intenzivne nege

- *Visok rizik: neutopenija, hematološki malignomi, alogena transplatacija koštane srži*
- *Srednji rizik: produžena th kortikosteroidima pre prijema u JIN, autologa transplatacija koštane srži, COPD, ciroza jetre ako je boravak duži od 7 dana u JIN, transplatacija pluća, HIV, maligno oboljenje, imunosupresivna terapija za sistemsko oboljenje*
- *Nizak rizik: teške opekotine, transplatacija pojedinačnih drugih organa (srce, bubrega, dr), steroidna terapija u trajanju 7 i više dana, boravak u JIN više od 21 dan, malnutricija, kardiološke operacije.*

IPA i HOBP

-Madrid, Španija, 2000-2007, 53 HOBP (III i IV stadijum prema GOLD kriterijumu) i verovatna IA



3,6 IA/1000 prijema
HOBP

7-12 IA/1000 prijema

IPA kod~ 22%
osoba sa HOBP

120 dana -28,3% IA
i 68,8% bez

Prediktori IA kod osoba sa HOBP, rezultati MLRA

	OR	p	95% IP
Prijem JIN	2,4	0.029	1,093-5,294
Hronična srčana slabost	2,1	0.056	0,981-4,504
Kortikosteroidi 3 mes pre prijema	2,9	0,013	1,263-7,060
Kortikosteroidi od prijema do identif. A.	4,6	0,000	2,022-10,324
Th antibioticima 3 meseca pre prijema	2,6	0,015	1,202-5,497

Incidencija gljivičnih infekcija posle transplatacije solidnih organa

MEDLINE 1996-2007

	Invazivna gljivična infekcija	<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>
Bubreg	1,4–14%	0–10%	90–100%
Srce	3–21%	77–91%	8–23%
Jetra	4–42%	9–34%	35–91%
Pluća/Srce-pluća	10–44%	25–50%	43–72%
Tanko crevo	40–59%	0–3.6%	80–100%
Pankreas	6–38%	0–3%	97–100%

Incidencija i letalitet od IA posle transplatacije solidnih organa

Vrsta transplatacije	Incidencija (%)	Vreme (dani) (Min, max)	Letalitet (%)
Jetra	2 (1-8)	17 (6- 1107)	87
Pluća	6 (3-14)	120 (4-1410)	68
Srce	5,2 (1-15)	45 (12-365)	78
Bubreg	0,7 (0-4)	82 (20-801)	77
Pankreas	1,1-2,9	-	100
Crevo	2,2 (0-10)	289 (10-956)	66

Singh N. and Paterson DL, *Clin Microb Reviews*, 2005, 18, N°1: 44-69.
Singh N et al, *AJT* 2009; 9, S180-191

Letalitet od invazivne aspergiloze

	Denning DW <i>Clin Infect Dis</i> Do 1995	Paterson DL, Singh N <i>Medicine</i> 1987-1997	Lin QY <i>Clin Infect Dis</i> 1995-1999
T. kosne srži	90 %	92 %	86.7 %
AIDS/HIV	81 %	-	85.7 %
T. jetre	93 %	87 %	67.6 %
T. bubrega	70 %	75 %	62.5 %
T. pluća	77 %	55 %	62.5 %
T. srca	50 %	78 %	43.6 %
T. pankreasa		100 %	-

Osnovne bolesti kod osoba sa hr. plućnom aspergilozom

Klasična tbc
Atipična tbc
COPD/emfizem
Pneumotoraks
Rak pluća
Pneumonija
Sarkoidoza
Torakalna operacija
Reumatoidni artritis
Asthma
Ankilozirajući spondilitis
Nepoznato

Učestalost hr. plućne aspergiloze kod tbc (ASPERGILOM)

- Pocenjuje se sa je 1/3 svetske populacije zaražena tbc
- SZO, 2007.g. ---7,7 miliona obolelih od tbc
- jed. preživljavanje 77%
- Denning et. al. – 372.000 ljudi u svetu boluje od hronične plućne aspergiloze nastale usled tbc
- Afrika-98.000, Zapadni Pacifik-88.800, Jugo-istočna Azija-145.700

25-33% pacijenata sa tbc ima kavitacije u plućnom parenhimu

~10% svih slučajeva plućne tbc dobije CPA

Cistična fibroza pluća

- SAD 30.000 obolelih godišnje od CF
- Prevalencija aspegiloze: 6%-60%
- Bakere et al (2003) *A. Fumigatus* 43/94 (46%), odrasli, 28 godina, Nemačka, 6 meseci
- Valenza et al (2008) *A. Fumigatus* 47/60 (78%), odrasli i deca, Nemačka, 2006.g.
- Cystic Fibrosis Foundation (2008) SAD, Registar za CF, 11% u 1999.g, a 14% u 2008.g.

Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA)

- Senzibilizacija na gljivicu aspergilus (A. fumigatus)
- Alergija na aspergilus kod 25%-astmom, 50%-cistićnom fibrozom
- 0,25-0,8% ABPA kod osoba sa astmom
- 7% ABPA kod osoba sa cistićnom fibrozom
- 7-10% APA kod osoba sa teškom astmom koja zahteva dužu terapiju steroidima
- Zapadne zemlje -1-6%, Indija -27% kod astme

Nozokomijalna IA u odnosu na stečenu u zajednici

Nozokomijalna

- Zbog prodora spora
- Kontaminacije sistema vodosnabdevanja u bolnici
- Prekida u HEPA filtracionom sistemu
- Izgradnje ili rekonstrukcije u bolnici

Stečena u zajednici

- Izloženost sporama (minimalna efektivna doza nije poznata)
- Zbog profesionalne izloženosti
- Aktivnosti u slobodno vreme (rad u bašti)



REVIEW

Nosocomial aspergillosis in outbreak settings

R-P. Vonberg*, P. Gastmeier

Institute for Medical Microbiology and Hospital Epidemiology, Medical School Hannover, Germany

- 53 nozokomijalne epidemije: 1967-2005
- 458 obolelih pacijenata:
 - 299 (65.3%) hematološki maligni tumori
 - Put: vazduh
 - Mesto primarne infekcije: donji respiratorni trakt (356 pacijenata)
 - Infekcija operativnog mesta (24 pacijenta)
 - Infekcija kože (24 pacijenta)

Nozokomijalna aspergiloza -izvor

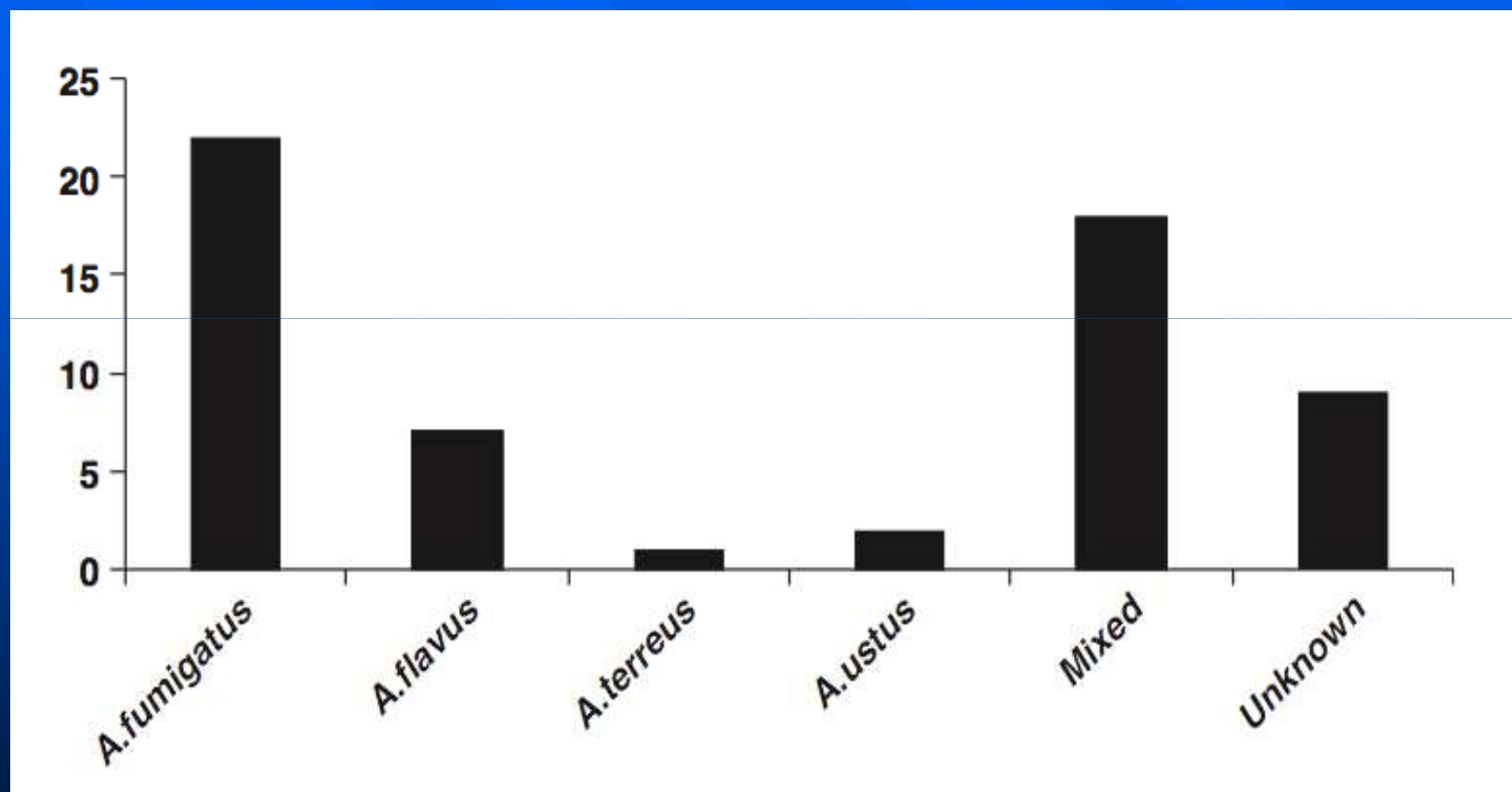
- 23 izgradnja (verovatno)+3 izgradnja (moguće)
- 9 sistem za ventilaciju
- 18 nepoznato

Slide 29

MR1

Malcolm D. Richardson, 1/31/2010

Vrste gljivice roda *Aspergillus*



Post-operativna infekcija rane



Poredjenje koncentracije gljivice *Aspergillus* i incidencije invazivne aspergiloze: ne postoji veza

- ⇒ Uzimanje uzoraka vazduha -54 nedelje
- ⇒ Nema veze sa sezonom ili odeljenjem
- ⇒ 6 slučajeva IPA tokom perioda uzimanja uzoraka
- ⇒ Ne postoji veza sa povećanjem koncentracije spora u vazduhu

Zaključak: raspoloživi podaci ne potvrđuju vezu između veće izloženosti u bolnici i porasta incidencije aspergiloze

Hospenthal et al., Medical Mycology 1998.

Nadzor nad IA, Apulia, Južna Italija

- Svi hematološki pacijenti, 18 meseci, 2007-2008
- Definicija slučaja IA prema EORTC/MSG kriterijumu (dokazani i verovatni)
- 156 uzoraka vazduha, 312 vode, 312 briseva površina
- Od 589 pacijenata 27 je bilo sa IG
- Incidencija 2,7% za kandidu, a 1,9% za aspergilozu

Nadzor nad bolničkim infekcijama

- Organizovano prikupljanje, obrada, tumačenje i dostavljanje podataka o učestalosti BI od strane osposobljenog tima, a u cilju sprečavanja i suzbijanja bolničkih infekcija.
- Evropske zemlje 3,5-15%
- SAD 3,4-5%, SZO -9,9%, Srbija-7,5%
- Urinarne infekcije, infekcije operativnog mesta, pneumonije....

Preventing healthcare-associated *Aspergillus* infections: review of recent CDC/HICPAC recommendations

DAVID J. WEBER*†, AMANDA PEPPERCORN*, MELISSA B. MILLER‡, EMILY SICKBERT-BENETT† & WILLIAM A. RUTALA*†

•PREPORUKE

- Konstrukcija epidemijske krive
- Lista obolelih u epidemiji
- Evaluacija vazdušnog ventilacionog sistema
- Koncentracija
- Uzorak vazduha
- Analiza vode
- Analiza prašine

Nadzor nad bolničkim infekcijama

- Ciljani nadzor
- Sveobuhvatni nadzor
- Neprekidan sveobuhvatni (studija incidencije)
- Rotirajući
- Povremeni sveobuhvatni (studija prevalencije)

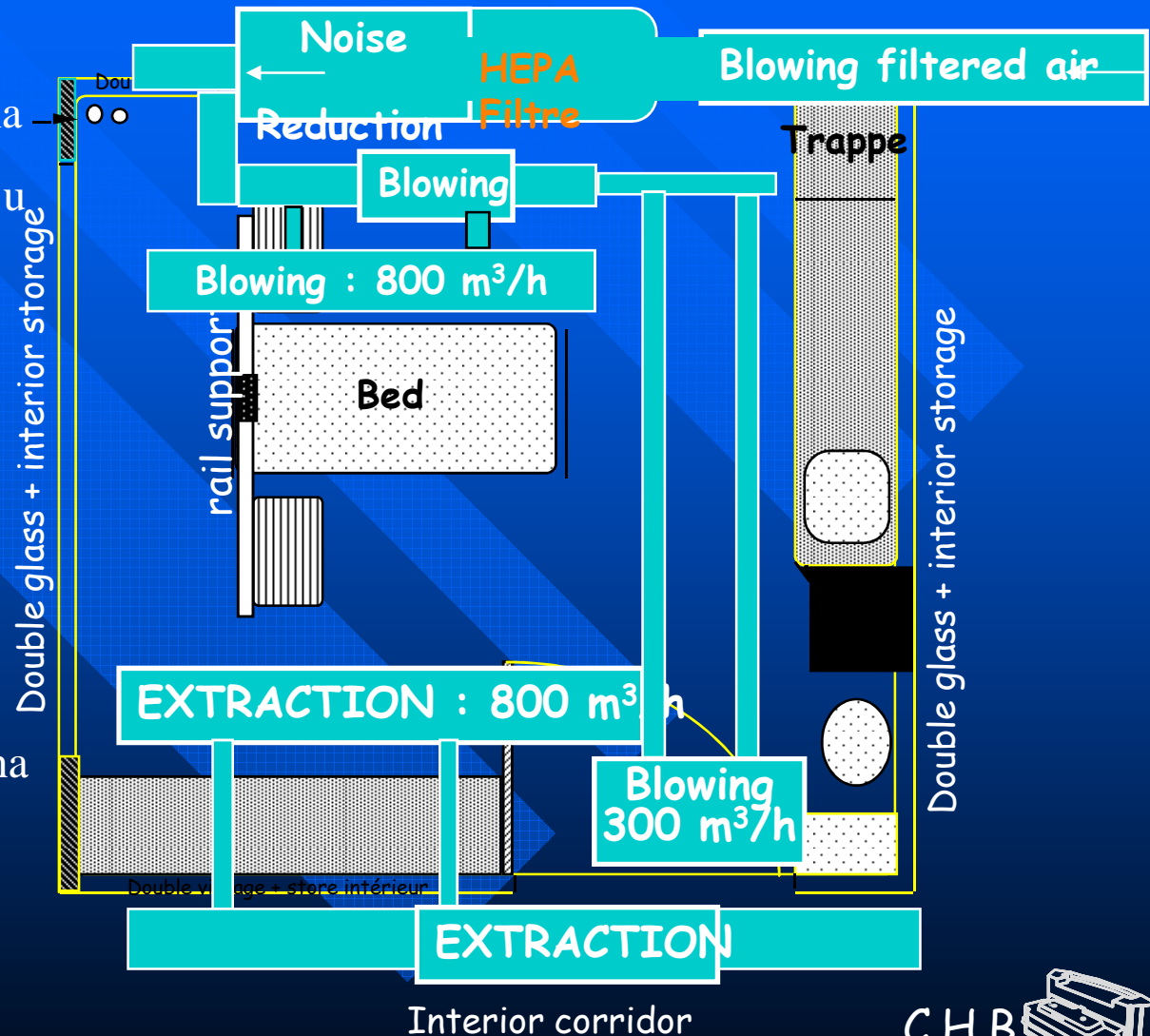
Ventilacioni sistem – Jedinica intenzivne nege za transplataciju jetre (Paul Brousse Hospital)

■ Karakteristike

1. HEPA Filteri (99.97 %)
2. Jednosmerni protok vazduha
3. Pozitivan vazdušni pritisak u sobi
4. Hermetička soba
5. Stopa obnavljanja vazduha (20 puta/h)
6. Brzina vazduha (2,5-3m/s)

■ Održavanje

- Kultura: vazduha i površina (3 meseca)
- Dezinfekcija i promena HEPA filtera (1/godišnje)



Zaključak: gljivične infekcije –javno zdravstveni problem

- Porast incidencije i prevalencije
- Visok letalitet
- Sve češća pojava rezistencije
- Sve veći troškovi lečenja
- Uvodjenje novih dijagnostičkih kriterijuma i radioloških procedura
- Nadzor nad bolničkim infekcijama (aktivnom i pasivnom)

Zaključak: profilaktička terapija i skrining

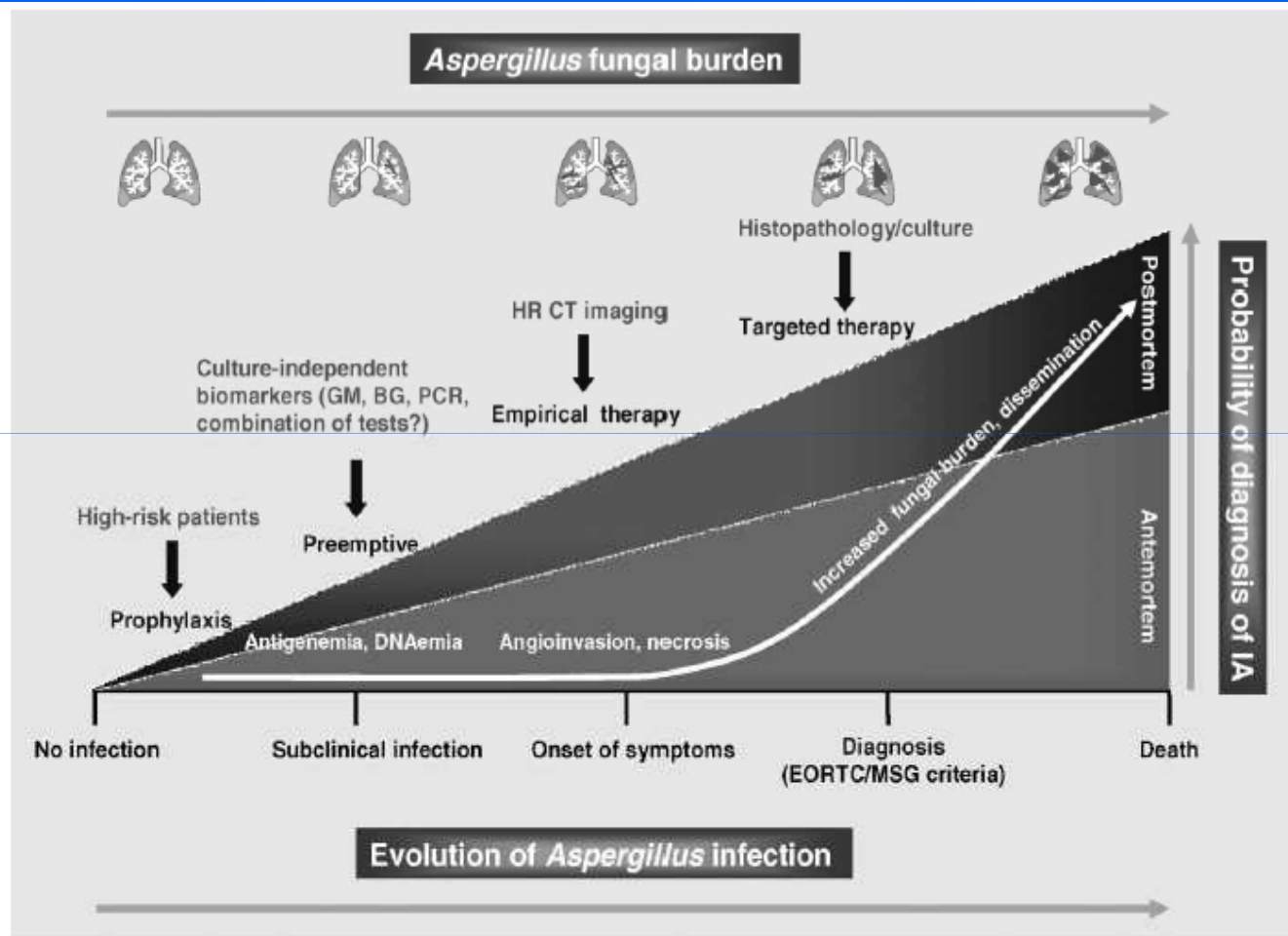


Fig. 1 The rationale for applying non-culture-based diagnostic methods for early (pre-emptive) management of invasive aspergillosis. [EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; MSG, Mycoses Study Group.]