

Simona Perčič¹, Alojz Ihan²

Invazivna aspergiloza pri nekonvencionalnih bolnikih

Invasive Aspergillosis in Non-Conventional Patients

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: invazivna aspergiloza, nekonvencionalna obolenja, diagnoza, zdravljenje

Okužbe z glivo *Aspergillus* spp. največkrat potekajo kot invazivna pljučna aspergiloza pri imunsko oslabljenih bolnikih. Vse več pa je člankov, ki opisujejo neobičajne manifestacije invazivne aspergiloze. V pljučih se ta lahko kaže kot kronična invazivna pljučna aspergiloza, bronhocentrična granulomatoza ali traheobronhitis. Zasedili so več izvenpljučnih okužb, tudi pri imunokompetentnih bolnikih. Primeri vključujejo hrbtenični osteomielitis, primarno kožno aspergilozo, okužbe prostetičnih žilnih vsadkov, endokarditis, pooperativne aspergiloze in aspergiloze v enoti intenzivne terapije. Že dolgo je znano, da lahko pri razsojeni aspergilozi najdemo glive v različnih organih. Trenutni klinični izziv je hitro odkrivanje invazivne aspergiloze, izolirane iz netipičnih mest, včasih celo pri imunokompetentnih bolnikih. Kombinacija hitre diagnoze, pravilne terapije z vorikonazolom in skrbno pretehtana odstranitev glive z operativnim posegom naj bi vodila k dobremu izidu zdravljenja bolnika.

ABSTRACT

KEY WORDS: invasive aspergillosis, unconventional patients, diagnosis, treatment

Infections with *Aspergillus* spp. are most typically associated with invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. However, an increasing number of reports deal with unusual manifestations of invasive aspergillosis. In the lungs, this may take the form of chronic invasive pulmonary aspergillosis, bronchocentric granulomatosis or tracheobronchitis. A number of extrapulmonary infections have been noted, sometimes in immunocompetent individuals. Examples include vertebral osteomyelitis, primary cutaneous aspergillosis, prosthetic vascular graft infection, infective endocarditis, post-operative aspergillosis and aspergillosis in the intensive care unit. Invasive aspergillosis has a myriad of clinical presentations. It has been known for many years that in disseminated aspergillosis the fungus can grow in a huge variety of organs. However, the current clinical challenge is early detection of invasive aspergillosis isolated to unusual sites, sometimes even in immunocompetent individuals. The combination of early diagnosis, appropriate treatment with voriconazole, and careful consideration of adjunctive surgical therapy should improve the outcome of such patients.

¹ Simona Perčič, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana; simona.percic@ivz-rs.si

² Prof. dr. Alojz Ihan, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

UVOD

Glivne spore *Aspergillus* spp. so široko razširjene povsod okoli nas, znanih je okrog 150 vrst (1). *Aspergillus* spp. so druge najpogosteje izolirane glive iz kliničnih vzorcev, takoj za glivo *Candida* spp. (2). Večina (okrog 80%) aspergilnih okužb je povzročena z *Aspergillus fumigatus*, druga najpogostejša okužba patogenih vrst (15–20%) je povzročena z glivo *A. flavus*, sledita *A. niger* in *A. terreus* (3). Glivo največkrat izoliramo iz spodnjega dihalnega trakta, kar pa lahko predstavlja kolonizacijo, alergično bronhopulmonalno aspergilozo, aspergilom, invazivno pljučno aspergilozo ali kronično nekrotizirajočo pljučno aspergilozo, pri kateri pride do počasnega napredujočega uničenja pljuč pri bolnikih s kronično pljučno boleznijo, ki so imunsko oslabljeni (npr. ob dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi ali pri diabetikih) (4, 5). Druga mesta so redkejša, zato je razpoznavna toliko težja.

DIAGNOSTIKA INVAZIVNE ASPERGILOZE

Diagnoza ponavadi temelji na kombinaciji primerljivih kliničnih ugotovitev pri bolnikih z dejavniki tveganja, izolaciji mikroorganizmov, radioloških tehnikah, serološki detekciji antigenov in protiteles ali na histopatoloških znakih invazije. Pri bolnikih brez dejavnikov tveganja je zato še posebej težka.

Rentgen (RTG) prsnega koša pri bolnikih s pljučno aspergilozo je v začetku brez posebnosti pri več kot 10% primerov. Računalniška tomografija (angl. *computed tomography*, CT) je najbrž najbolj uporabljena tehnika za diagnozo invazivne aspergiloze, saj lahko odkrije pljučne lezije pet dni prej kot RTG. CT uporabljamo tudi za prepoznavo aspergiloze na drugih mestih.

Značilnost invazivne aspergiloze na CT je tako imenovani halo znak na leziji – patološki osnovi sta edem in krvavitev –, ki se pojavi pri 33–66% bolnikov. Halo znak na CT pri približno 75% bolnikov izgine v enem tednu. Tako mora biti CT narejen v petih dneh po nastopu okužbe. Na CT lahko vidimo še tako imenovani zračni polmeseč, pri katerem je patološka osnova nekroza v leziji, ki tvori povezovalo s sapnico in nastane šele tretji teden po

začetku bolezni, torej prepozno, da bi bil uporaben za postavitev diagnoze. V raziskavi, ki so jo objavili leta 2011, so Li in sodelavci ugotovili, da sta oba znaka na sliki CT značilna tudi za druge glivne invazivne okužbe, kot sta kandidiaza in kriptokokoza. To je pomembno zaradi izbora zdravljenja, saj je zdravljenje za različne glivne okužbe drugačno. Tako sama CT tehnika ni dovolj specifična za potrditev diagnoze invazivne aspergiloze (6, 7).

Pomembna označevalca okužbe z aspergilom sta tudi aspergilov galaktomanan (GM) in 1-3-beta gluklan (BG). Antigen GM lahko izoliramo tudi v možgansko-hrbtnjačni tekočini in bronhoalveolarnem izmečku (metodi pa še nista dovolj raziskani). V eni najnovejših študij so Guo in sodelavci ugotovili visoko specifičnost (94%) in občutljivost (90%) pri testu na GM v bronhoalveolarnem izmečku, ki je večja kot pri merjenju GM v serumu (8). Spremljanje antigenemije GM v serumu bolnika med potekom okužbe še ni dovolj raziskano, zato naj bi bila dolžina zdravljenja določena ne samo na osnovi normalizacije vrednosti GM, pač pa tudi na osnovi pridruženih kliničnih in radioloških ugotovitev. Merjenje serumskega GM ima visoko specifičnost (nad 85%) in občutljivost, ki močno niha (30–100%). Številne študije so pokazale visoko občutljivost pri odkrivanju invazivne aspergiloze pri bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji. Vendar pa je občutljivost pri ne-nevtropeničnih bolnikih precej nižja. Kombinirana uporaba serumskega GM in zgodnje odkrivanje novega pljučnega infiltrata s CT naj bi pripomogla k zgodnji diagnozi invazivne aspergiloze. Profilaksa ali antimikotična terapija občutno zmanjšata nivo krožečega GM. Lažno pozitivni rezultati so bili odkriti pri bolnikih, ki so dobivali določene antibiotike (piperacilin/tazobaktam in amoksicilin/klavulanska kislina), pri neonatalni kolonizaciji z *Bifidobacterium* in pri bolnikih z drugimi invazivnimi mikozi (vključno s *Penicillium* spp., histoplazmozo in blastomikozo). Kljub tem omejitvam je ta test široko uporaben pri zgodnji diagnozi pri bolnikih z visoko stopnjo tveganja (9).

BG, ki je poglavitni polisaharid aspergilove celične stene, lahko zaznamo s kalorimetrijo in je primeren za diagnozo z občutljivostjo

in specifičnostjo 50–87,5%. BG v serumu pokaže glivno invazijo, vendar ni specifičen za *Aspergillus* spp. Občutljivost in specifičnost sta trenutno dovolj veliki za dokaz invazivne glivne okužbe le za hematološke bolnike, vendar pa morata biti pozitivna vsaj dva zaporedna vzorca, da s kombinacijo kliničnih ugotovitev postavimo diagnozo invazivne glivne okužbe (10). Lažno pozitivni rezultati se pojavijo v različnih primerih; pri kontaminaciji epruvet krvi z glukonom, kontaminaciji gaze, ki jo uporabljamo za odvzem krvi in pri *in vitro* testih pri uporabi različnih antibiotikov. Podatkov o uspešnosti testiranja in diagnosticiranja invazivne aspergiloze z BG za ostale skupine bolnikov z visoko stopnjo tveganja je trenutno premalo (9).

Pri diagnozi se uporablja tudi verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), ki daje dobre rezultate (6, 9). Metoda PCR je neinvazivna in hitra, zato je zelo primerna za postavitev diagnoze. Aspergillovo DNA lahko s pomočjo PCR izoliramo iz seruma, možgansko-hrbtenjačne tekočine in vzorca bronhoalveolarne lavaže – vse metode kažejo dokaj visoko občutljivost. Težavo predstavljajo lažno pozitivni rezultati. Nižja občutljivost je lahko posledica okoljske kontaminacije vzorca ali kolonizacije dihalnih poti z aspergilom in tako je težko ločiti lažno pozitivne rezultate od resnične okužbe (11). Treba je poudariti, da morata biti pozitivna dva zaporedna vzorca, ki zmanjšata možnost lažno pozitivnih rezultatov. Kvantitativne tehnike, še posebej PCR v realnem času lahko zvišajo občutljivost testa (12).

Za histološko diagnozo invazivne aspergiloze je treba dokazati invazivno rast *Aspergillus* spp. Če okužbe ne moremo potrditi z GM, BG, CT tehniko, mikrobiološko izolacijo *Aspergillus* spp. ali s PCR, je pozitivna napovedna vrednost za diagnosticiranje invazivne aspergiloze namreč zelo nizka in največ izolatov *A. fumigatus* ne predstavlja dokazane ali možne okužbe. Tradicionalne mikrobiološke metode (kultiviranje kliničnih vzorcev in direktna mikroskopija) imajo nizko občutljivost in ne pomagajo pri razlikovanju med okužbo in kolonizacijo v začetni fazi okužbe. Pozitivne lahko postanejo šele pri napredovanju okužbe (6). Gojenje kulture je pomembno za razlikovanje aspergiloze od drugih filamen-

toznih glivnih okužb, kot sta na primer fužarioza in scedosporioza. Hemokulture niso primerne za potrditev diagnoze, ker je njihov izid pogosto negativen tudi pri razsojeni okužbi. Bronhoalveolarna lavaža, transtorakalna perkutana aspiracija ali videotorakoskopska biopsija so standardni postopki za potrditev aspergiloze. Rezultati citoloških, patoloških in mikrobioloških preiskav pa so lahko lažno negativni pri bolnikih, ki so že prejeli sistemsko antimikotično zdravljenje in v primerih, ko diagnostični postopek ne more doseči mesta okužbe (8).

Invazivna oblika bolezni mora biti prepoznana in zdravljena čim hitreje, ker je glavni vzrok obolevnosti in smrtnosti pri imunsko oslabljenih bolnikih, vse več pa je tudi primerov okužbe pri imunokompetentnih bolnikih. Vendar pa je postavitev diagnoze težka. Zvišana temperatura in nov pljučni infiltrat na RTG prsnega koša pri imunosupresiranih bolnikih, neodzivnih na antibiotik, kaže na invazivno aspergilozo, vendar je histološka diagnoza redko možna. Večina nevtropeničnih bolnikov je namreč trombocitopenična, kar predstavlja zadržek pri biopsiji. Pri imunokompetentnih bolnikih je interpretacija možnega obolenja za aspergilozo še toliko težja, ker je velika večina bolnikov kolonizirana s to glivo ali ima druge oblike pljučne aspergiloze (4, 5). Primeri vključujejo hrbtenični osteomielitis, primarno kožno aspergilozo (npr. pri prezgodaj rojenih novorojenčkih), okužene prostetične žilne vsadke, infekcijski endokarditis, pooperativne aspergiloze in aspergiloze v enoti intenzivne terapije (EIT). Zgodnje odkrivanje teh entitet, uspešen pričetek nove, visoko aktivne antimikotične terapije in dodatno kirurško zdravljenje lahko pomagajo k dobri napovedi poteka bolezni (13).

ASPERGILNI HRBTENIČNI OSTEOMIELITIS

Glive rodu *Aspergillus* spp. lahko povzročijo okužbe kosti (13). V študijo je bilo vključenih 39 primerov. Povprečna starost populacije je bila 40,4 leta. Prevladovali so moški (78% primerov). Najpogosteje opisana oblika je bila okužba hrbteničnih kosti, od tega 53% ledvene hrbtenice, 46% prsne hrbtenice in vratne pri 2% obolelih (14). Zelo velik delež obole-

lih (34%) ni imel drugih imunosupresivnih obolenj (14). Nekateri od teh bolnikov so imeli zgodovino prejšnjih laminektomij ali disektomij. Največ primerov je bilo povzročenih s hematogenim razširjenjem iz distalnega dela (npr. po krvi iz pljuč ali drugih žarišč), le nekaj primerov pa je bilo posledica neposredne okužbe iz pljučnih ali aortnih žarišč.

Bolečine v hrbtenici so bile značilen prvi simptom pri hrbteničnem osteomielitisu, povzročenem z *Aspergillus* spp. Pri nekaterih bolnikih je bila prisotna parapareza. Pri teh bolnikih je bila nevrološka prognoza zelo slaba (14). Presenetljivo je, da je imelo le malo bolnikov, preden so zboleli za aspergilozo hrbteničnih kosti, znižano vrednost belih krvnih celic, večina pa je imela ob okužbi spremembe v eritrocitni sedimentaciji (39% bolnikov je imelo sedimentacijo eritrocitov nižjo od 40 mm/h) (13).

Klinični pristop k aspergilmu hrbteničnemu osteomielitisu je odvisen od starosti bolnika, spremljajočih bolezni in nakazane strukturne nestabilnosti in kompresije hrbtenjače (14). Ko sta prisotni spinalna nestabilnost ali kompresija korenin, je indicirana kirurška dekompresija. Tip in širina operacije sta odvisni od posameznika: nekateri potrebujejo laminektomijo z drenažo abscesa ali delov te glive, z ali brez avtologne kostne transplantacije. Sistemska antimikotična terapija je bila uvedena pri vseh 39 primerih. Smrtnost objavljenih primerov je bila 26,8% (14). Sama antimikotična terapija je bila uporabljena pri 29,2% bolnikov, medtem ko je 70,7% bolnikov potrebovalo dodatno kirurško oskrbo poleg antimikotikov. Vsi bolniki (operirani in neoperirani, ozdraveli in neozdraveli) so dobivali liposomalni pripravek amfotericina B (L-AmB) v odmerku 5 mg/kg/dan ali odmerek natrijevega deoksiholata amfotericina B (D-AmB) 1 mg/kg/dan od 14 dni pa tudi do šest mesecev. Nobeden od bolnikov ni dobival vorikonazola ali ehinokandinov.

PRIMARNA KOŽNA ASPERGILOZA PRI NOVOROJENČKIH

Številne nove študije poročajo o kožni okužbi z *Aspergillus* spp. pri novorojenčkih. Več kot 80% teh okužb je pri prezgodaj rojenih novo-

rojenčkih z gestacijsko starostjo 24–32 tednov in porodno težo 440–1.500 g. Okužba nastane v prvem mesecu življenja (13).

Znano je, da imajo prezgodaj rojeni novorojenčki funkcionalno okvaro nevtrofilcev in monocitov kljub dovolj velikemu številu teh celic (15). Poleg tega pa umetno predihani prezgodaj rojeni novorojenčki prejemajo sistemske kortikosteroide. Nazadnje pa je njihova kožna bariera neustrezna zaradi njene nezrelosti in se lahko okvari pri vstavljanju intravenskih katetrov in pri nastavljanju pulznega oksimetra (13).

Kožna lezija kožne aspergiloze nedonošenčka se tipično začne kot eritematozni plak, ki razvije pustule in nato ulcerira in oblikuje nekrotično esharo (16). Začetni eritematozni plak se lahko zameša z začetnim sorom ali celo z ingvinalno hernijo (16). Po definiciji je primarna kožna aspergiloza omejena na kožo, brez okužb drugih organov. Vendar pa brez diagnoze in zdravljenja lahko pride do sistemskega razširjenja. Največkrat pride do okužbe z vrstama *A. fumigatus* in *A. flavus* (13).

OKUŽBE KOŽE Z ASPERGILLUS USTUS

V zadnjem času je bilo opisanih več primerov okužb ljudi z *A. ustus*. Šlo je za okužbe pljuč in kože, slednje pri bolnikih, ki so bili imunosupresirani z uporabo sistemskih kortikosteroidov ali s transplantacijsko imunosupresijo (13). Opisan je primer okužbe po padcu in posledični travmi na koži, kjer se je kot najuspešnejši antimikotik za lokalno zdravljenje izkazal terbinafin (17).

OKUŽENI PROSTETIČNI ŽILNI PRESADKI

Te okužbe z aspergilom so najštevilčnejše pri imunokompetentnih bolnikih, iz česar lahko sklepamo, da do njih pride v času operacije. Najverjetneje gre za kontaminacijo vsadka v operativni sobi s sporami v zraku. Glivne okužbe žilnih vsadkov se pojavljajo pri manj kot treh odstotkih vseh operiranih bolnikov (okuženih in neokuženih). Do sedaj je opisanih približno 20 primerov okužbe z aspergilom pri prostetičnih žilnih vsadkih (13).

Največ okužb je bilo v trebušni ali prsni aorti. Povprečen čas od operacije do diagnoze aspergiloze je bil osem mesecev. Vsi bolniki niso imeli povišane temperature, večina pa je imela odstopanja v beli krvni sliki in sedimentaciji eritrocitov. Pri štirih bolnikih so ugotovili še hrbtenični osteomielitis (13). Zdravljenje z zdravili ni bilo dovolj, potrebni sta bili še resekcija okuženega vsadka in obvod mimo okuženega dela (18).

ENDOKARDITIS PRI PREJEMNIKIH PRESAJENIH ORGANOV

Glive so pomemben vzrok endokarditisa pri prejemnikih presajenih organov (19). Objavljenih je bilo približno 20 primerov, kjer je bil vzrok za endokarditis *Aspergillus* spp., in sicer pri prejemnikih jeter, pljuč, srca in ledvic (13).

Obstaja bimodalna časovna razporeditev, kdaj prejemnik organa razvije endokarditis. Ena skupina bolnikov obsega tiste z ekstremno hitrim in hudim endokarditisom, s slabim odzivom in delovanjem presajenega organa ter odpovedjo ledvic. Ti bolniki so razvili razsojeno aspergilozo vključno z endokarditisom in so umrli v 30 dneh po presaditvi. Endokarditis je bil ugotovljen po obdukciji.

V drugo skupino sodijo bolniki, ki zapustijo bolnišnico, vendar razvijejo aspergilni endokarditis v drugem letu po presaditvi. Ti bolniki so dobivali močno imunosupresivno terapijo ali imajo v anamnezi nedavne okužbe s citomegalovirusom, ki prav tako deluje imunosupresivno (20). Predstavljena sta bila dva bolnika s perifernim emboličnim fenomenom (21). Oba sta kazala tudi znake arterijske okluzije, eden z bolečo roko, brez pulza, drugi pa z akutno ledvično odpovedjo zaradi tromboze ledvičnih arterij. Pri obeh so kirurško odstranili tromb z *A. fumigatus*. Kljub zdravljenju sta oba bolnika umrla.

Treba je poudariti, da v nasprotju z infekcijskim endokarditisom, ki je povzročen z drugimi organizmi, pri aspergilnem endokarditisu hemokultura skoraj nikoli ni pozitivna. Transtorakalna ehokardiografija ga pogosto ne zazna, zato pride v poštev transezofagealna ehokardiografija (22).

Zgoraj navedeni endokarditisi so bili zdravljeni s konvencionalnim amfotericinom B ali L-AmB. Zadnji podatki kažejo, da je za zdravljenje invazivne aspergiloze vorikonazol boljši od amfotericina B in tako je po trenutnih smernicah zdravilo prvega izbora (8, 23). Čeprav mora biti imunska oslabiljenost med zdravljenjem aspergilnega endokarditisa zmanjšana, kot se le da, pa vorikonazol pomembno zavira presnovo ciklosporina ali takrolimusa. Poleg tega ima veliko bolnikov, ki zbolijo za invazivno aspergilozo po presaditvi, ledvično popuščanje (kronično) in tako intravenozni vorikonazol ni indiciran, če je izčistek kreatinina nižji od 50 ml/min, ker pride do kopičenja intravenskih vehiklov, npr. sulfobutil etra in beta-ciklodekstrin natrija.

Možnost kombinacije vorikonazola ali amfotericina B s kaspofunginom še ni dovolj raziskana. Med leti 1994 in 1996 je Denning s sodelavci vodil raziskavo o zdravljenju mikrobiološko in histopatološko dokazane invazivne aspergiloze z vorikonazolom. V študiji je bil vorikonazol apliciran intravensko v dozah 3 mg/kg na 12 ur več kot štiri tedne. Če je bilo klinično potrebno, se je zdravljenje nadaljevalo oralno z 200–300 mg vorikonazola dvakrat dnevno. Pri 116 bolnikih, ki so bili vključeni v raziskavo, jih je 48 % uspešno odgovorilo na zdravljenje z vorikonazolom. Ponovne okužbe, pri katerih vorikonazol ni bil uspešen, so se pojavile od 77. do 112. dne po začetku zdravljenja.

V drugi študiji, ki je zajemala 35 dečkov in 23 deklic, starih od 9 mesecev do 15 let, so uporabili vorikonazol kot zdravilo prvega izbora. Otroci v raziskavi so zboleli za invazivno aspergilozo zaradi imunske oslabiljenosti (hematološka obolenja ali kronična granulomatозна bolezen). Uporabljen je bil vorikonazol intravensko v odmerkih 4–5 mg/kg dvakrat dnevno in nato oralno v odmerkih 100–300 mg dvakrat dnevno. Na zdravljenje, ki je trajalo ≥ 90 dni, je uspešno odgovorilo 43 % bolnikov. Popolna ozdravitev pri pljučni aspergilozi je bila uspešna samo pri 1 od 12 bolnikov in pri nobenem bolniku z možgansko aspergilozo. Vendar pa je bila celotna umrljivost pri tej študiji 42 % (vsi z aspergilozo), kar je precej manj kot pri drugih pediatričnih študijah.

Študija, objavljena leta 2002, je primerjala uporabnost in varnost vorikonazola in

amfotericina B pri zdravljenju invazivne aspergiloze. Bolniki, ki so v osnovi zboleli za različnimi imunokompromitirajočimi boleznimi in so bili potrjeno okuženi z aspergilom, so prejeli ali vorikonazol 4 mg/kg dvakrat dnevno ali D-AmB 1–1,5 mg/kg enkrat dnevno. Najhitreje v sedmih dneh po pričetku zdravljenja so prešli na oralno aplikacijo vorikonazola, in sicer 200 mg dvakrat na dan. Uspešen odgovor (popolna ali delna ozdravitev okužbe) na zdravljenje, ki so ga merili po 12-tedenski terapiji, je bil 53 % za vorikonazol in 32 % za D-AmB. Vorikonazol daje statistično pomembno boljše rezultate kot amfotericin B. Delež popolne ali delne ozdravitve pri zdravljenju z vorikonazolom znaša 41–53 % po približno 80–100 dnevih terapije. Prekinitev zdravljenja zaradi slabega prenašanja zdravila se je pojavila zelo redko, največkrat v prvih dneh zdravljenja. Treba je stalno spremljati nivo zdravila v krvi, še posebej pri otrocih. Zadnjo študijo o boljših rezultatih vorikonazola od amfotericina B je objavil Herbrecht s sodelavci leta 2008, na njej temeljijo trenutne smernice za zdravljenje invazivne aspergiloze z vorikonazolom. Vorikonazol je tudi prva izbira zdravljenja možganske invazivne aspergiloze, ker dobro prehaja v možgansko-hrbtenjačno tekočino.

Mnogi raziskovalci so poskušali uporabiti kombinirano zdravljenje z različnimi antimikotiki. Do danes, kljub številnim *in vitro* študijam in študijam na živalskih modelih, ki so kazali dobre rezultate, ni sprejeta nobena splošno veljavna strategija. Najbolj obetavna naj bi bila kombinacija vorikonazola s kaspofunginom. To kombinacijo so uporabili kot najprej uporabljeno zdravljenje invazivne aspergiloze v študiji, ki jo je sestavljalo 40 bolnikov s presajenim organom. Za kontrolno študijo so uporabili raziskavo, v kateri so 47 prejemnikov organov zdravili z L-AmB. Pri prvi študiji (kombinirano zdravljenje) jih je ozdravelo 70 %, pri drugi pa 51 % (en antimikotik). Razlika ni bila statistično pomembna. Kaspofungin se lahko kombinira z L-AmB, vendar pri študiji, ki je zajela visoko število bolnikov z alogeno hematopoetsko zarodno celično presaditvijo, visoki odmerki L-AmB s kaspofunginom niso pokazali boljših rezultatov od monoterapije z enim od zdravil. Kombinacije vorikonazola in amfotericina B so manj upo-

rabne zaradi antagonističnega učinka (inhibicija sinteze ergosterola z vorikonazolom lahko odvzame tarčno mesto za amfotericin B) in slabih rezultatov kombinacije zdravil na živalskih modelih (24). Priporočljivo je, da bolnike z aspergilnim endokarditisom damo takoj na listo za vstavljanje umetnih zaklopk.

POOPERATIVNA ASPERGILOZA

Medtem ko se invazivna aspergiloza tipično pojavi pri imunsko oslabljenih bolnikih, so po operativnih posegih tudi pri imunokompetentnih zasledili okužbe. Več kot 500 člankov je bilo objavljenih na temo pooperativne aspergiloze in v največ primerih vključujejo operacije na srcu (n = 188), operacije na očesu (n > 90) in dentalne operacije (n > 100). Drugi primeri vključujejo okužbe ran (n = 22), bronhialne okužbe (n = 30), mediastinitis (n = 11), plevralno aspergilozo (n = 1), okužbe po ortopedski operaciji (n = 42), žilne protetične operacije (n = 22), operacije na dojki (n = 5), abdominalne operacije (n = 10) in nevrokirurške operacije (n = 25) (tabela 1) (25). Pri večini bolnikov je vzrok okužbe v sporah aspergila v zraku operacijske dvorane. Preprečevanje teh okužb je v ustreznem prezračevalnem sistemu operativnih prostorov. Uspešno zdravljenje potrebuje hitro diagnozo, kirurško odstranitev gliv in antimikotično terapijo. Najboljše zdravljenje ni bilo posebej preučeno.

Preživetje je odvisno od uspešne ekscizije okuženega predela. V primerih, ko gre za proteze, naj bi bila nova proteza vstavljena v neokuženo področje. Sočasna uporaba sistemskih antimikotikov je prav tako pomembna. Čeprav ni podatkov, ki bi priporočali en antimikotik, je bil odgovor imunosupresiranih bolnikov na vorikonazol boljši od odgovora na amfotericin B. Kaspofungin in drugi ehinokandini se tudi uporabljajo. Pri nekaterih bolnikih pride v poštev dolgoročno oralno jemanje itra-konazola ali vorikonazola. Najboljša terapija še ni znana in se razlikuje med posamezniki, vendar naj bi trimesečno zdravljenje zado-stovalo po operativni odstranitvi žarišča in pri čimbolj zmanjšanih dejavnikih imunske oslabljenosti (25).

ASPERGILOZA V ENOTI INTENZIVNE TERAPIJE

Invazivna aspergiloza je bila opisana pri bolnikih v EIT z različno pojavnostjo. Pri obdukciji je imelo 6,9% bolnikov (vseh okuženih umrlih v EIT), udeleženih v študiji, histopatološke ali mikrobiološke znake invazivne aspergiloze. Sedemdeset odstotkov od teh ni imelo nobenega hematološkega obolenja, ki je eden izmed dejavnikov tveganja za aspergilozo, ali drugih dejavnikov tveganja za razvoj aspergiloze (26). Smrtnost je bila 80%. Druge študije nakazujejo, da invazivna aspergiloza prevečkrat ostane nediagnosticirana pri bolnikih v EIT (26). Zavedanje, da je v EIT *Aspergillus* spp. mogoči povzročitelj okužbe pljuč, je zelo pomembno, ker je prognoza sla-

ba, še posebej z odlašanjem pričetka zdravljenja ali neustreznega zdravljenja (26). Poleg hematoloških obolenj, nevtropenije in presaditve pljuč ali jeter med dejavnike tveganja za invazivno aspergilozo v EIT spadajo še sistemska odpoved organov, imunokompromitiranost ob hudih sepsah, dolga sistemska terapija s kortikosteroidi, kronična obstruktivna pljučna bolezen, ciroza jeter, imunosupresivna terapija za sistemske bolezni, podhranjenost in dolga terapija v EIT (26).

Klinični simptomi so večinoma nespecifični, posebno pri bolnikih z okužbo v zgodnji fazi. Največkrat so to povišana telesna temperatura, suh kašelj, dispneja, plevralna bolečina ali hemoptiza. Izziv je hitra diagnoza (zdravnik v EIT mora pomisliti na možnost aspergiloze) in ustrezno zdravljenje.

Tabela 1. Povzetek glavnih kliničnih prezentacij in preventiva pooperativne aspergiloze (25).

Klinična prezentacija	Opombe
endokarditis/aortitis (n=174)	<ul style="list-style-type: none"> • pogostejši pri moških (70%) • brez imunosupresije pri večini bolnikov • največkrat prizadeta aortna zaklopka • povprečen čas od operacije do diagnoze 2,7 mesecev • hemokulture redko pozitivne (6,4%) • nagnjenost k embolizmom • smrtnost 80% kljub intervenciji
nevrokirurške okužbe (n=25)	<ul style="list-style-type: none"> • pogoste ob terapiji s kortikosteroidi (52%) • vsi izolati so bili <i>A. fumigatus</i> • povprečen čas od operacije do diagnoze je tri mesece • smrtnost veliko manjša od smrtnosti imunokompromitiranih bolnikov z aspergilnim razsojem v osrednje živčevje
dentalne operacije in okužbe (n=100)	<ul style="list-style-type: none"> • veliko primerov sinusne aspergiloze kot posledica endodontske operacije
okužbe ran (n=22)	<ul style="list-style-type: none"> • večina bolnikov imunokompromitiranih • povprečen čas od operacije do diagnoze 17 dni • v 41,2% izoliran <i>A. flavus</i> • tveganje za razsoj
oftalmološke operacije in okužbe (n=90)	<ul style="list-style-type: none"> • običajno vnetje roženice • diagnoza zahteva vzorec iz mesta okužbe
okužbe žilnih protez (n=22)	<ul style="list-style-type: none"> • večinoma so moški in imunokompetentni • povprečje od operacije do diagnoze osem mesecev • klinična slika podobna okužbi s <i>Staphylococcus epidermidis</i> • navadno se pokaže na kirurški zarezi
ostali primeri (n=113)	<ul style="list-style-type: none"> • združeni z vstavljanjem protez
preventiva	<ul style="list-style-type: none"> • potreben nadzor nad prezračevalnim sistemom v operacijskih sobah in primerno razkuževanje ter shranjevanje kirurških instrumentov

Glede na današnje terapevtske smernice je za zdravljenje invazivne aspergiloze priporočen vorikonazol, ker je dokazano boljši od amfotericina B. L-AmB je uporabljen kot alternativa pri nekaterih bolnikih. Uporaba ehinokandinov kot primarnega zdravljenja do danes še ni dovolj podprta z dokazi. Kaspofungin je prvi uporabljen ehinokandin v klinični praksi in trenutno tudi edini, ki se uporablja pri okužbi z aspergilom. Je lipoprotein, zato se aplicira intravenozno. Slabo prodira v osrednje živčevje. V najnovejši objavljeni študiji je bil kaspofungin apliciran intravenosko v odmerku 70 mg prvi dan in nato odmerku 50 mg v povprečju 2–4 tedne. Med 83 odraslimi bolniki z invazivno aspergilozo, ki so bili neodzivni na amfotericin B ali vorikonazol, jih je 37 (45%) uspešno odgovorilo na terapijo s kaspofunginom. Vendar pa je bilo zdravljenje s kaspofunginom pri bolnikih z alogeno presaditvijo zarodnih celic uspešno le pri 3 od 21 bolnikov.

Druga študija je zajela manjšo skupino otrok v starosti 3–16 let (povprečje 8 let) z različnimi imunokompromitirajočimi boleznimi, ki so zboleli za invazivno aspergilozo. Dobilni so kaspofungin v odmerkih 50 mg/m² enkrat dnevno od 6 do 87 dni (v povprečju 43 dni). Po bolniku prilagojenem trajanju zdravljenja je pet bolnikov popolnoma ozdravelo, vključno z enim, ki je imel invazivno aspergilozo osrednjega živčevja. Med vsemi ehinokandini je kaspofungin trenutno najbolj obetavno zdravilo za zdravljenje invazivne aspergiloze. V kliničnih študijah, ki zajemajo natančno diagnozo invazivne aspergiloze, je približno 40% bolnikov uspešno odgovorilo na zdravljenje. Pri vseh študijah je bila popolna remisija invazivne aspergiloze zelo redka, zato je danes kaspofungin predlagan kot druga izbira pri zdravljenju aspergiloze in

prva izbira pri empiričnem zdravljenju glivnih okužb pri bolnikih s febrilno nevtropenijo (24). Antimikotična profilaksa v EIT ni potrebna, saj je pojavnost bolnikov, okuženih z glivami nizka (26).

ZAKLJUČEK

Invazivna aspergiloza se predstavlja z različnimi kliničnimi oblikami. Že desetletja je znano, da lahko pri razsojeni aspergilozi gliva raste v različnih organih. Vendar pa je trenutni izziv hitro odkrivanje invazivne aspergiloze, izolirane iz neobičajnih mest, včasih tudi pri imunokompetentnih bolnikih. Pooperativna aspergiloza in aspergiloza v EIT sta podcenjen problem, v primerjavi z drugimi izvenpljučnimi oblikami aspergiloze. Smrtnost je velika pri ne-kožnih oblikah. Vključenih je lahko več organov pri različnih operativnih posegih, vzrok okužbe so verjetno spore aspergila v zraku v operacijski sobi. Te okužbe so ponavadi klinično neopazne, v nekaterih primerih se prvi simptomi in znaki pojavijo mesece po operativnem posegu. Zgodnja diagnoza z biopsijo tkiva ali telesnih tekočin z invazivnimi metodami (transtorakalna perkutana aspiracija, videotorakoskopska biopsija, bronhoskopija) je temelj za histološko in mikrobiološko potrditev diagnoze invazivne aspergiloze, vendar ni vedno možna, ker večina bolnikov ni stabilnih (hipoksemični, hemodinamsko nestabilni ali trombocitopenični), radiološka in CT preiskava pri novoodkritih infiltratih, merjenje GM in BG, ter v novejšem času PCR v realnem času, v kombinaciji s pravilnim zdravljenjem glede na posameznega bolnika z vorikonazolom ali L-AmB ter preudarnim odločanjem o operativnem posegu pripomorejo k ugodni napovedi poteka bolezni za bolnika.

LITERATURA

1. Kennedy MJ, Sigler L. Aspergillus, Fusarium and other opportunistic Moniliales fungus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, eds. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington DC: ASM Press; 1995. p. 765–90.
2. Goodwin SD, Fiedler-Kelly J, Grasela TH, et al. A nationwide survey of clinical laboratory methodologies for fungal infections. J Med Vet Mycol. 1992; 30 (2): 153–60.
3. Krishnan S, Manavathu EK, Chandrasekar PH. Aspergillus flavus: an emerging non-fumigatus Aspergillus species of significance. Mycoses. 2009; 52 (3): 206–22.

4. Pennington JE. Aspergillus lung disease. *Med Clin North Am.* 1980; 64 (3): 475–90.
5. Sales Mda P. Aspergillosis: from diagnosis to treatment. *J Bras Pneumol.* 2009; 35 (12): 1238–44.
6. Munoz P, Guinea J, Bouza E. Update on invasive aspergillosis: clinical and diagnostic aspect. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12: 24–39.
7. Li XS, Zhu HX, Fan HX, et al. Pulmonary fungal infections after bone marrow transplantation: the value of high-resolution computed tomography in predicting their etiology. *Chin Med J (Engl).* 2011; 124 (20): 3249–54.
8. Guo YL, Chen YQ, Wang K, et al. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review. *Chest.* 2010; 138 (4): 817–24.
9. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 (3): 327–60.
10. Lu Y, Chen YQ, Guo YL, et al. Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1-3)- β -D-glucan: a bivariate meta-analysis. *Intern med.* 2011; 50 (22): 2783–91.
11. Kawazu M, Kanda Y, Goyama S, et al. Rapid diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis by quantitative polymerase chain reaction using bronchial lavage fluid. *Am J Hematol.* 2003; 72 (1): 27–30.
12. Lopes da Silva R, Ribeiro P, Abreu N, et al. Early diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic patients. Comparison between serum galactomannan and polymerase chain reaction. *Clin Med Insights Oncol.* 2010; 4: 81–8.
13. Paterson DL. New clinical presentations of invasive aspergillosis in non-conventional hosts. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10 Suppl 1: 24–30.
14. Vinas FC, King PK, Diaz FG. Spinal aspergillus osteomyelitis. *Clin infect Dis.* 1999; 28 (6): 1223–9.
15. Gotoff SP. Neonatal immunity. *J Pediatr.* 1974; 85 (2): 149–54.
16. Woodruff CA, Hebert AA. Neonatal primary cutaneous aspergillosis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002; 19 (5): 439–44.
17. Gene Y, Azon-Masoliver A, Guarro J, et al. Cutaneous infection caused by *Aspergillus ustus*, an emerging opportunistic fungus in immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol.* 2001; 39 (3): 1134–6.
18. Collazzo J, Mayo J, Martinez E, et al. Prosthetic vascular graft infection due to *Aspergillus* species: case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20 (6): 414–7.
19. Paterson DL, Dominguez EA, Chang FY, et al. Infective endocarditis in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1998; 26 (3): 689–94.
20. Viertel A, Ditting T, Pistorius K, et al. An unusual case of *Aspergillus* endocarditis in a kidney transplant recipient. *Transplantation.* 1999; 68 (11): 1812–3.
21. Marin P, Garcia-Martos P, Garcia-Doncel A, et al. Endocarditis by *Aspergillus fumigatus* in renal transplant. *Mycopathologia.* 1999; 145 (3): 127–9.
22. Gilbay JG, Chalermkulrat W, Aris RM. Aspergillus endocarditis in a lung transplant recipient. A case report and review of the transplant literature. *Ann Transplant.* 2000; 5 (3): 48–53.
23. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002; 347 (6): 408–15.
24. Traummuller F, Popovic M, Konz KH, et al. Efficacy and safety of current drug therapies for invasive aspergillosis. *Pharmacology.* 2011; 88 (3–4): 213–24.
25. Pasqualotto AC, Denning DW. Post-operative aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12 (11): 1060–76.
26. Glockner A, Karthaus M. Current aspects of invasive candidiasis and aspergillosis in adult intensive care patients. *Mycoses.* 2011; 54 (5): 420–33.

Prispelo 20. 12. 2011