

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ- NAPOCA**

**TEZĂ DE DOCTORAT PENTRU OBȚINEREA TITLULUI DE DOCTOR ÎN
MEDICINĂ SPECIALITATEA BOLI INFECȚIOASE**

**CONTRIBUȚII LA STUDIUL ETIOLOGIEI, DIAGNOSTICULUI ȘI
TRATAMENTULUI INFECȚIILOR LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI
RENAL**

REZUMAT

**COORDONATOR ȘTIINȚIFIC: PROF. DR. CÂRSTINA DUMITRU
DOCTORAND: CISMARU CRISTINA MIHAELA**

2009

CONTRIBUȚII LA STUDIUL ETIOLOGIEI, DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI INFECȚIILOR LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI RENAL

CUPRINS

PARTEA I	pagina
1. Istoric	1
2. Particularități ale pacientului transplantat renal (TR)	2
a) cauze de IRC ce duc la transplant renal	2
b) grupe de vârstă	2
c) speranța de viață post TR	2
d) cauze de mortalitate post TR	2
e) cauze de morbiditate postTR	3
f) locul infecțiilor la TR	3
g) factorii de risc pentru infecții la TR	3
h) evaluarea pretransplant a primitorului de greafă renală	4
i) evaluarea pretransplant a donatorului de greafă renală	5
3. Calendarul infecțiilor la pacientul transplantat renal	5
a) 0-1 lună	6
b) 1-6 luni	6
c) peste 6 luni	7
4. Diagnosticul clinic și etiologic al infecțiilor la pacientul TR	12
a) febra la pacientul transplantat	12
b) diagnosticul infecțiilor urinare	13
c) diagnosticul infecțiilor respiratorii	15
d) diagnosticul infecțiilor SNC	18
e) diagnosticul infecțiilor digestive	19
f) diagnosticul infecțiilor cutanate și osteo-articulare	20
g) diagnosticul infecțiilor virale	20
h)diagnosticul infecțiilor sistemice	23
5. Terapia infecțiilor la pacientul transplantat renal	24
a) principii ale terapiei antimicrobiene la pacientul TR	24
b) interacțiuni medicamentoase la pacientul TR	24
c) terapia infecțiilor urinare	25
d) terapia infecțiilor respiratorii	26
e) terapia infecțiilor SNC	27
f) terapia infecțiilor digestive	28
g) terapia infecțiilor cutanate și osteo-articulare	29
h) terapia infecțiilor virale	29
i) terapia infecțiilor sistemice	31
6. Profilaxia	31

PARTEA A II- A-CONTRIBUȚII PERSONALE

1. INTRODUCERE	36
2. CONTRIBUȚII LA STUDIUL ETIOLOGIEI INFECȚIILOR LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI RENAL	39
2.1. Etiologia infecțiilor la pacienții transplantați renal în perioada 0-1 luni post transplant	39
- SCOPUL CERCETĂRII.	39
- MATERIAL ȘI METODĂ	39
- REZULTATE	40
- DISCUȚII	77
- CONCLUZII	79
2.2. Etiologia infecțiilor la pacienții transplantați renal în perioada 1-6 luni post transplant	80
- SCOPUL CERCETĂRII	80
- MATERIAL ȘI METODĂ	80
- REZULTATE	81
- DISCUȚII	85
- CONCLUZII	86
2.3. Etiologia infecțiilor la pacienții transplantați renal în perioada tardivă (peste 6 luni) post transplant	87
- SCOPUL CERCETĂRII	87
- MATERIAL ȘI METODĂ	87
- REZULTATE	88
- DISCUȚII	95
- CONCLUZII	97
3. CONTRIBUȚII LA STUDIUL DIAGNOSTICULUI INFECȚIILOR LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI RENAL	98
- SCOPUL CERCETĂRII	98
A. Studiul evoluției PCT și CRP la pacienții transplantați renal aflați în terapie cu anticorpi policlonali	98
- A. MATERIAL ȘI METODĂ	98
- A. REZULTATE	98
B. Studiul evoluției PCT și CRP în infecțiile urinare la pacienții transplantați renal	102
- B. MATERIAL ȘI METODĂ	102
- B. REZULTATE	103
- DISCUȚII	104
- CONCLUZII	106
4. CONTRIBUȚII LA STUDIUL TERAPIEI INFECȚIILOR PACIENȚILOR TRANSPLANTAȚI RENAL	107
- SCOPUL CERCETĂRII	107
- MATERIAL ȘI METODĂ	107
- REZULTATE	108
- DISCUȚII	122
- CONCLUZII	125
5. CONCLUZII GENERALE	126
LISTA DE ABREVIERI UTILIZATE	128
BIBLIOGRAFIE	129

Cuvinte cheie: transplant renal, infecții, donator viu, donator în moarte cerebrală, bacili Gram- negativi (BGN)

Abrevieri: VHC (virus hepatitic C), VHB (virus hepatitic B), ESBL (Extended-Spectrum of Betalactamases), MDR (Multidrug resistant), ITU (infecții de tract urinar), CMV (citomegalovirus), BGN (bacili Gram- negativi), UFC (unități formatoare de colonii), TMP-SMZ (trimetoprim-sulfametoxazol), ATG (anticorpi antilimfocitari), CRP (proteina C reactivă), PCT (Procalcitonina), MMF (micofenolat mofetil)

1. INTRODUCERE

Dezvoltarea rapidă a alternativelor de tratament pentru pacientul cu insuficiență renală cronică terminală, a dus odată cu apariția transplantului renal, la o nouă patologie infecțioasă: aceea a pacientului transplant.

Imunosupresia dobândită post transplant, secundară medicației imunosupresoare, determină o predispoziție pentru anumite infecții, ce apar după un anumit calendar. Astfel în prima lună domină infecțiile bacteriene (legate de plaga operatorie, urinare sau de cateter), ulterior în următoarele 5 luni, alături de infecțiile bacteriene apar și cele virale și parazitare, iar peste 6 luni, infecțiile sunt similare celor din comunitate sau date de agenți infecțioși oportuniști. În primul an 40 - 80% din pacienții trasplantați renal pot prezenta infecții, ulterior morbiditatea prin infecții fiind cuprinsă între 10 și 40%.

În ansamblu, spectrul etiologic este dominat de bacterii și virusuri(peste 80% din totalul infecțiilor) și în proporție mai redusă de fungi și paraziți.

2. CONTRIBUȚII LA STUDIUL ETIOLOGIEI INFECȚIILOR LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI RENAL

Analiza statistică s-a realizat cu programul SPSS 16, testul Fischer exact și χ^2 . S-a considerat ca semnificativă o valoare a lui $p < 0,05$.

2.1. Analiza infecțiilor apărute în perioada 0-1 lună.

MATERIAL ȘI METODĂ

Au fost luați în studiu 231 pacienți (121 femei și 110 bărbați), cu vârste cuprinse între 18 și 65 de ani, media vârstei 39 ani, majoritatea având glomerulonefrita cronică, afecțiunea cauzatoare de insuficiență renală cronică. Studiul a fost prospectiv, împărțit în două perioade (eșantioane): 01.01.2005-31.07.2006 și 01.03.2007- 30.06.2008. Toți pacienții au urmat aceeași schemă terapeutică imunosupresivă și aceeași terapie antimicrobiană.

REZULTATE

Seroprevalența ridicată de 100% a CMV (prezența IgG CMV) la pacienții luați în studiu este dată de trecerea prin infecție la vârstă copilăriei și adolescenței.

Afecțiunea principală identificată ca și cauză a insuficienței renale cronice ce a determinat TR, a fost în ambele eșantioane glomerulonefrita cronică, urmată de pielonefrita cronică.

A existat o corelație semnificativă statistic între durata HD (hemodializei) ≥ 1 an și prevalența infecției cu VHC ($p = 0,003$), riscul relativ fiind 10. Aceeași corelație s-a constatat și cu ponderea bacteriuriei semnificative ($p = 0,043$). Factorii de risc posibil cauzatori de bacteriurie semnificativă au fost durata lungă a hemodializei pre transplant cu consecința de dezordine imunitare, colonizarea la titru critic cu germeni

patogeni sau oportuniști în urma contactelor repetate cu servicii medicale. Acest complex factorial contribuie la colonizarea cu germeni rezistenți/ multirezistenți.

Incidența germeilor izolați în primul eșantion a fost de 56,9% (n= 74), mai mare față de cel de-al doilea 31,6% (n= 32), înregistrându-se diferențe semnificativ statistic (p = 0,0002). Acest fapt este rezultatul unei profilaxii adecvate și aplicării măsurilor standardizate de bună practică medicală.

Nu a existat o asociere a infecțiilor cu o anumită grupă de vârstă.

Pe primul loc s-a situat în ambele eșantioane infecția urinară, cu urosepsis în 2,3% cazuri pentru primul eșantion și 1,9% cazuri pentru cel de-al doilea, urmat de infecțiile de plagă chirurgicală, cu tendința la scădere în cel de-al doilea eșantion (3,9 vs 6,9%). Majoritatea studiilor efectuate la pacientul TR citează pe primul loc infecția urinară. Există o corelație semnificativă statistic a bacteriuriilor semnificative cu primul eșantion (42,3 vs. 27,7%, p= 0.031; IC 95%, 5,4-29,4).

În etiologia infecțiilor primului eșantion au dominat cocii Gram- pozitivi (pe primul loc se află *E. faecium*), urmați de BGN (*Klebsiella pneumoniae*, apoi *E. coli* și *P. aeruginosa*). Dintre fungi domină *C. albicans* și *C. glabrata*.

În cel de-al doilea eșantion au dominat BGN (cu aceleași specii bacteriene ca și la primul eșantion), urmat de cocii Gram-pozitivi (*E. faecium* și *E. faecalis* în proporții egale) și de fungi- în principal *Candida non-albicans*: *C. glabrata* și *C. krusei*.

Principalii BGN (bacili Gram-negativi) implicați în ambele eșantioane au fost: *Klebsiella* spp, *E. coli* și *P. aeruginosa*. Aceștia sunt patogenii întâlniți și în alte studii în etiologia infecțiilor urinare în perioada precoce post TR.

S-a observat o creștere a incidenței infecțiilor cu *Candida non-albicans* (în principal *C. glabrata* și *C. krusei*) în cel de-al doilea eșantion (14,8 vs 8,4%, fără să existe o corelație a infecțiilor cu *Candida non-albicans* cu cel de-al doilea eșantion: p= 0,18). Acest fapt s-a datorat utilizării profilactice a fluconazolului.

Majoritatea uroculturilor s-au pozitivat în perioada precoce- perioada sondei urinare- ulterior, apare o reducere semnificativă a infecțiilor urinare în perioada tardivă a internării, corelată cu absența sondei. Riscul relativ de apariție al infecțiilor urinare în prezența sondei urinare (urocultura precoce) a fost de 4,24, (p<0,0001 IC 95% 2,3-7,8), pentru primul eșantion și de 3 (p= 0,0022, IC 95% 1,4- 6) pentru cel de-al doilea. Ponderea uroculturilor pozitive a fost similară cu datele altor studii, respectiv 24,3% și 37,3%. Incidența scăzută a infecțiilor urinare în perioada tardivă a internării (7,7 vs. 34,6%, p< 0,0001, pentru primul eșantion și 8,9 vs. 26,7%, p= 0,0018, pentru eșantionul al doilea), a fost consecința unei profilaxii eficiente și a unui management corect. În urocultura tardivă, etiologia globală a rămas similară cu cea precoce, dar cu prevalențe semnificativ mai reduse.

Urocultura a izolat în ambele eșantioane BGN (*Klebsiella pneumoniae* și *E. coli*), urmat de *Enterococcus* spp. și fungi (*C. glabrata*). Tendința pentru cel de-al doilea eșantion a fost de scădere a incidenței infecțiilor de etiologie enterococică.

Izolarea constantă a enterococului în urocultură, s-a datorat probabil presiunii de selecție exercitată de antibioticele cu spectru extins față de BGN. Factorii de risc care au prezentat corelații semnificative cu urocultura pozitivă, au fost: sexul feminin, imunosupresia marcată (în cazul donatorului în moarte cerebrală, rețetului greței) și diabetul zaharat, durata prelungită a perioadei de hemodializă pre transplant (≥ 1 an), prezența sondei urinare.

Infecțiile de plagă chirurgicală au avut o incidență mai redusă (5,3% pentru primul eșantion și 4,9% pentru cel de-al doilea) decât în alte studii: 11% (248). Cel

mai frecvent s-a izolat *Enterococcus faecium*, urmat de MRSA și *Klebsiella* spp, etiologie diferită de cea a altor studii care izolează pe primul loc *S. aureus* sau BGN.

Factorii de risc identificați pentru infecția plăgii chirurgicale au fost: rețetul, donator în moarte cerebrală- prin imunosupresia marcată, complicațiile chirurgicale-hematoame perirenale, limfocel și infecția cronică cu VHB.

Hemoculturile din ambele eșantioane au fost pozitive doar în 3% din cazuri și au izolat atât coci gram-pozitivi, cât și BGN sau *Candida* spp. Dintre hemoculturi majoritatea prezentau poartă de intrare urinară. Incidența mică a hemoculturilor pozitive la un pacient imunosupresat, reprezintă un factor de prognostic favorabil, deoarece cu sistemul semiautomat BacT/Alert se pot depista bacteriemii chiar în prezența unui inocul mic (UFC).

2.2. Analiza infecțiilor survenite în intervalul 1- 6 luni

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a efectuat un studiu prospectiv pe un eșantion de 20 de pacienți TR în perioada 01.12.07- 29.02.08. Tuturor pacienților li s-a recoltat urocultură și secreție linguală, lunar, în perioada cuprinsă între 1 și 6 luni post TR. Toți pacienții prezentau scheme imunosupresive similare și aceeași profilaxie antimicrobiană.

REZULTATE

Dintre factorii de risc asociați infecției urinare s-a înregistrat câte un caz cu comorbidități: reactivarea CMV, hepatita cronică cu VHB, diabet zaharat.

Prezența acestor factori de risc nu are relevanța statistică, fiind regăsiți la un pacient dintr-un eșantion de 20.

Spre deosebire de perioada precoce (0-1 lună post TR) a existat o asocieră semnificativă statistic a etiologiei infecției urinare cu *E. coli* și perioada 1- 6 luni post TR (55% vs 6,92%, $p < 0,0001$, IC 95% 26,51- 67,53).

Analizând acest eșantion s-a constatat o asocieră semnificativă statistic a infecțiilor urinare cu sexul feminin, ($p=0,043$) dată de particularitățile anatomice.

Incidența infecției urinare în perioada 1- 6 luni (11,7%), a scăzut semnificativ, comparativ cu perioada precoce (39,3%, $p < 0,0001$, IC 95% 18,35-35,5. Explicația ar fi faptul că în prima lună post TR, imunosupresia mai accentuată și prezența sondei, favorizează infecția urinară.

S-a constatat predominanța în spectrul etiologic a *E. coli* ca în infecțiile urinare comunitare. Candiduria cu specii non- albicans în perioada analizată, a fost consecința presiunii de selecție a utilizării profilactice a fluconazolului.

Incidența candidozelor oro- faringiene la eșantionul studiat a fost semnificativ mai redusă față de cea din perioada precoce (1,7% vs 7,8%, $p= 0,01$), mai probabil datorită reducerii imunosupresiei și utilizării antibioticului (TMP-SMZ) doar profilactic. A fost izolată doar *Candida* non- albicans.

Nu s-au constatat comorbidități legate de VHB și diabet zaharat. Nu s-a stabilit nicio corelație semnificativă între comorbiditățile existente: VHC, CMV, DMC (donator în moarte cerebrală), și incidența infecției urinare. Explicația posibilă ar fi numărul redus de pacienți incluși în studiu.

2.3. Analiza infecțiilor în perioada tardivă (peste 6 luni)

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a efectuat un studiu prospectiv care a inclus 66 de pacienți cu TR, internați în Clinica de Boli Infecțioase în perioada 01.01.04- 01.10.08 cu suspiciunea unei infecții.

REZULTATE

Infecțiile urinare au reprezentat cea mai frecventă complicație post TR.

Etiologia infecțiilor urinare a fost dominată de BGN: *E. coli* și *Klebsiella pneumoniae*. *E. coli* reprezintă și în alte studii cea mai comună etiologie a infecțiilor urinare, alături de *Enterococcus* spp și alți BGN frecvent cu rezistență la antibiotice.

Incidența cazurilor de bacteriemie cu poartă de intrare urinară (3,4%) a fost redusă și comparabilă cu perioadele precedente (0-6 luni). Toate cazurile cu infecții urinare au fost însoțite de stomatită micotică, survenită în cursul terapiei antibiotice.

Etiologia infecțiilor respiratorii a fost precizată într-un număr redus de cazuri. Sindromul diareic a fost secundar în majoritatea cazurilor, terapiei imunosupresoare (MMF). Reactivarea infecției cu CMV a fost constatată în 23,4%.

Disfuncția tranzitorie a grefei renale, cu creșterea reversibilă a creatininei, se asociază cu prezența unei infecții ($p= 0,001$).

S-a observat o corelare semnificativă a infecției cronice cu VHC cu infecțiile din perioada tardivă($p= 0,0001$).

3. CONTRIBUȚII LA STUDIUL DIAGNOSTICULUI INFECȚIILOR LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI RENAL

A. Studiul evoluției PCT și CRP la pacienții transplantați renal aflați în terapie cu anticorpi policlonali

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a efectuat un studiu prospectiv pe un eșantion de 20 pacienți TR internați în ICUTR, în perioada 01.01.2007- 01.07.2007, care au urmat în primele 72 de ore (medie) post TR terapie cu anticorpi policlonali antilinfocitari (ATG). S-au monitorizat PCT (procalcitonina) și CRP (proteina C reactiva)- începând cu ziua anterioară TR (ziua -1) și până în ziua 7 post TR. S-a exclus infecția.

REZULTATE

Din prima zi de la inițierea terapiei cu ATG toți pacienții au prezentat creșteri ale temperaturii cuprinse între 37,1 și 37,6 grd C, cu media de 37,3 grd C. Normalizarea termică s-a realizat în primele 72 de ore. Creșteri ale PCT la valori maxime de > 10ng/ml s-au produs în ziua 1(ziua 0 este ziua TR, iar ziua -1, ziua anterioară TR) pentru 11 cazuri și în ziua 2 pentru 8 cazuri. Normalizarea valorilor PCT s-a produs în următoarele 7 zile. Paralel cu creșterea PCT, au apărut și creșteri ale CRP, cu maximul valorii în ziua 1 post TR și descreștere ulterioară, astfel că în ziua 6 post TR, valorile s-au normalizat.

B. Studiul evoluției PCT și CRP în infecțiile urinare la pacienții transplantați renal

MATERIAL ȘI METODĂ

Cel de-al doilea studiu al evoluției PCT și CRP la pacienții cu infecții urinare a inclus 122 de pacienți aflați în momente diferite față de momentul transplantului.

REZULTATE

Valorile PCT au fost < 0,5 ng/ml, în toate cazurile cu ITU. Valorile CRP la pacienții cu ITU au fost în medie de 2,05 mg/dl (extreme: 0- 6,24 mg/dl).

Pacienții cu PNA (pielonefrita acută) au avut PCT cuprinsă între 0,5 și 2 ng/ml majoritatea (98%). Media CRP la pacienții cu PNA a fost de 8,45 mg/dl (extreme: 7,8- 15,43 mg/dl). Au fost excluse de la calcul cazurile cu urosepsis. Pentru cazurile de sepsis urinar (urosepsis) PCT a avut valori de > 10 ng/ml, iar media CRP a fost de 13,4 mg/dl cu extreme 9,7- 20,33 mg/dl. Toate cazurile cu CRP și PCT crescute în contextul unei infecții urinare s-au normalizat paralel cu ameliorarea clinică.

4. CONTRIBUȚII LA STUDIUL TERAPIEI INFECȚIILOR LA PACIENȚII TRANSPLANTAȚI RENAL

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a analizat (evaluarea rezistenței la chimioterapice antimicrobiene) pe un număr de 187 de germeni izolați din diferite situsuri (hemocultura, urocultură, secreția plăgii chirurgicale, spută, secreție faringiană), în perioada 01.01.2005-30.05.2009.

REZULTATE

S-au identificat:125 de tulpini în uroculturi, 18 în secreții ale unor leziuni cutanate, 8 în hemoculturi, 31 în secreția linguală, 5 în spută.

Nicio tulpină de BGN izolat, nu a prezentat rezistență *in vitro* la colimicină.

Din cele 70 de tulpini de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* izolate, 62%, (43/70) au prezentat rezistență la CEF 3 (cefalosporine de generația 3) și FQ (fluorochinolone), iar 87% (61/70) erau MDR (rezistența multiplă la antibiotice).

Comparând rezistența tulpinilor de *E. coli* și *Klebsiella* spp izolate, nu s-au observat diferențe semnificative în rezistența la amikacină ($p=0,18$) și carbapenemi ($p=0,31$).

Rezistența la cefalosporinele de generația 3, fluorochinolone și prezența tulpinilor producătoare de ESBL(spectru extins de betalactamaze), s-a asociat semnificativ cu *Klebsiella* spp. ($p= 0,000$).

Tulpinile MDR au avut o pondere similară la cele două specii bacteriene izolate: *E. coli* și *Klebsiella* spp ($p=0,18$).

Comparând rezistența tulpinilor de *E. coli* izolate de la pacienții transplantați renal, cu cele de la pacienții netransplantați, s-au observat diferențe, însă fără semnificație statistică în rezistența la ampicilină ($p=0,5$), ciprofloxacina ($p=0,09$) și amikacină ($p=0,4$). Rezistența la CEF 3 s-a asociat cu eșantionul de pacienți transplantați ($p= 0,04$).

Rezistența tulpinilor de *Klebsiella* spp, izolate la pacienții transplantați versus netransplantați, la amikacină ($p= 0,4$) a fost comparabilă. Pacienții transplantați au avut o rată semnificativ mai mare a rezistenței la CEF 3 și ciprofloxacina ($p= 0,000$).

Rata tulpinilor producătoare de ESBL atât pentru *E. coli*, cât și pentru *Klebsiella* spp, a fost semnificativ mai crescută la pacienții TR ($p= 0,000$).

Tulpinile MDR ale principalilor BGN fermentativi izolați la pacienții TR, au fost mai numeroase, însă fără semnificație statistică (*E. coli*, $p= 0,42$, *Klebsiella* spp, $p= 0,067$).

Toți BGN nefermentativi (*Acinetobacter* și *P. aeruginosa*) au fost producători de ESBL. 7/13 tulpini de *P. aeruginosa* și 4/4 tulpini de *Acinetobacter*, identificate sunt MDR (rezistență la betalactamine, inclusiv carbapenemi, FQ și aminoglicozide).

Au fost izolați 51(27,5%) de coci gram- pozitivi, din care 30(58,8%) au fost *E. faecium*, 15(29,4%) *E. faecalis* și 6(11,8%) MRSA.

67% dintre tulpinile de *Enterococcus* spp. izolate la pacienții TR, au fost rezistente la ampicilină. Acestea corespund tulpinilor de *E. faecalis*.

Nicio tulpină de *Enterococcus* spp. nu a prezentat rezistență la vancomicină.

Stafilococii identificați au fost sensibili la rifampicină, aminoglicozide și teicoplanine.

În cazul fungilor izolați, toate tulpinile de *C. albicans* izolate au fost sensibile la fluconazol.

Candida non-albicans a prezentat o rezistență semnificativ crescută la fluconazol ($p= 0,000$).

Toate tulpinile de *Candida* spp. izolate au fost sensibile la caspofungin.
17,5% dintre tulpinile de *Candida* spp, au prezentat rezistență la voriconazol.

5. CONCLUZII GENERALE

1. Recipientii de grefă renală au prezentat ca și caracteristici generale: vârsta medie 39 de ani, cauza insuficienței renale cronice a fost glomerulonefrita cronică, seroprevalența ridicată a virusului citomegalic (100%), prevalența hepatitei cronice tip C, corelată cu durata perioadei de hemodializă pre transplant
2. Grefa a provenit în majoritatea cazurilor de la donator viu
3. Cea mai frecventă infecție post transplant renal a fost infecția urinară
4. Incidența infecțiilor urinare este mai mare în perioada precoce (0-1 lună) post transplant renal, iar etiologia acestora a fost dominată de *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* și *Enterococcus* spp
5. În perioada 1-6 luni post transplant renal, incidența infecțiilor urinare a scăzut semnificativ, față de perioada precoce, consecutiv reducerii imunosupresiei. Spectrul etiologic a fost complet diferit comparativ cu perioada precoce, respectiv prezența tulpinilor de *E.coli* și lipsa infecțiilor cauzate de *Klebsiella* spp. și *Enterococcus* spp
6. În perioada tardivă (peste 6 luni), majoritatea infecțiilor urinare au fost recidivante. S-a observat o corelație a recidivelor infecțiilor urinare cu etiologia cu bacili Gram-negativi. Predomină etiologia cu *E. coli* și *Klebsiella pneumoniae*
7. Factorii de risc cu corelații semnificative pentru infecțiile urinare din perioada precoce au fost: durata prelungită a perioadei de hemodializă pre TR, prezența sondei urinare, sexul feminin, imunosupresia post medicamentoasă accentuată (corelată cu rejetul grefei și grefă provenită de la donator în moarte cerebrală), prezența unor comorbidități: diabetul zaharat, hepatita cronică tip C
8. În perioada 1-6 luni postTR și ulterior nu s-au semnalat corelații semnificative ale infecțiilor urinare cu factorii de risc cunoscuți: diabetul zaharat, hepatita cronică B sau C, reactivarea infecției cu virusul citomegalic sau vârsta pacientului
9. Incidența bacteriemiiilor este redusă, principala sursă a bacteriemiiilor a fost tractul urinar
10. Infecțiile fungice mai frecvente în perioada precoce, au prezentat localizare oro- faringiană, s-au asociat cu alte infecții și au fost cauzate de *Candida albicans* și de *Candida non- albicans* (*C. glabrata* și *C. krusei*)
11. Infecțiile de plagă chirurgicală din perioada precoce s-au înregistrat în proporție redusă, fiind cauzate în principal de *E. faecium*, MRSA și *P. aeruginosa*
12. Factorii de risc identificați pentru infecțiile plăgii chirurgicale au fost: imunosupresia accentuată (donator în moarte cerebrală, rejetul grefei), prezența colecțiilor post operatorii (limfocel, hematom)
13. Infecțiile respiratorii în toate perioadele studiate, au avut o incidență redusă
14. Sindromul diareic la pacientul transplantat renal a fost frecvent secundar medicației imunosupresive
15. Toți pacienții transplantați renal au urmat profilaxie antivirală pe o perioadă de 100 de zile post transplant. Reactivarea infecției cu virus citomegalic a

- survenit, după încheierea profilaxiei antivirale, fără corelație cu alte comorbidități (hepatita cronică tip B, C) sau infecții
16. Vârsta nu a reprezentat factor de risc pentru infecții la pacienții transplantați renal
 17. Procalcitonina și proteina C reactivă s-au dovedit a fi markeri utili ai inflamației la pacientul transplantat renal, în absența terapiei cu anticorpi antilinfocitari
 18. Procalcitonina a prezentat creșteri semnificative după administrarea de anticorpi antilinfocitari, de aceea nu poate fi utilizată ca marker de infecție bacteriană la acești pacienți, în intervalul imediat următor administrării acestor preparate (până la 6 zile)
 19. Procalcitonina și proteina C reactivă au avut o valoare orientativă asupra sediului infecției urinare (prezentând valori mai crescute în infecția urinară înaltă și sepsis urinar, comparativ cu localizarea joasă a infecției). Ambii parametri sunt utili în monitorizarea evoluției bolii și aprecierea eficienței terapiei antibiotice
 20. Bacilii Gram- negativi izolați în diferite infecții la pacienții transplantați renal, au prezentat o rată crescută a rezistenței la cefalosporinele de generația 3 și ciprofloxacina și o rată mai redusă la amikacina și carbapenemi
 21. S-a constatat o pondere importantă a bacililor Gram- negativi producători de betalactamaze cu spectru extins (ESBL), sensibili la carbapenemi și colimicina
 22. În concordanță cu aceste rezultate nu se recomandă utilizarea cefalosporinelor de generația 3 și a ciprofloxacinei ca antibiotice de primă intenție, în terapia infecțiilor la pacientul transplantat renal
 23. Se recomandă terapia de de-escaladare a infecțiilor cu carbapenemi/ colimicina
 24. Incidența crescută a fenotipului de rezistență la fluconazol a speciilor de *Candida* spp, în general și incidența crescută a infecțiilor cu *Candida* non-albicans, justifică terapia de primă intenție cu voriconazol/ caspofungin

Bibliografie

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell, Douglas and Benett's Principles and Practice of infectious diseases, 6th ed, 2005; 3501-3507.
2. Lucan M, Manual de transplant renal, 1999, Ed. Celsium Cluj- Napoca & Ed. Celsius București, 1999:53-65
3. Fishman JA, Infection in solid- organ transplant recipients, N Engl J Med 2007;357:2601-2614
4. Sharma M, Rani S, Effect of time after transplantation on microbiology of urinary tract infections among renal transplant recipients, Transplant Inf Dis, 2007;10(2):145-148.
5. Carmeli Y, Strategies to managing today's infections, Clin Microbiol Infect, 2008;14:22-31
6. Sharifpour F, Pulmonary fungal infections in kidney transplant recipients: an 8-year study, Transplant Proc, 2009;41(5):1654-1656
7. Bunnapradist S, Neri L, Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality, Am J Kidney Dis, 2008;51(3):478-486

8. Razonable RR, Cytomegalovirus infection after liver trasnplantation: current concepts and challenges, World J Gastroenterol, 2008;14(31):4849-4960
9. Anthony K, Fishman N, Clinical and Microbiological Outcomes of Serious Infections with Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms Treated with Tigecycline, CID, 2008;46:567-570
10. Gilbert DN, Moellering RC, The Sanford Guide to Antimicrobial therapy, 39 ed, 2009

CURRICULUM VITAE

DATE PERSONALE

Nume: **CISMARU**

Prenume: **CRISTINA MIHAELA**

Data nașterii: 28 martie 1969

Domiciliul: Cluj- Napoca, str. Arieșului, nr. 31/5

Locul de muncă: Clinica de Boli Infecțioase, Cluj-Napoca str. Iuliu Moldovan 23

Stare civilă: căsătorită, doi copii

STUDII

1983-1987 Liceul “D-na Stanca” Satu-Mare-profilul Biologie-Chimie

1987-1993 Facultatea de Medicină Generală –UMF Cluj- Napoca

1993-1994 Medic stagiar- Spitalul Județean Cluj-Napoca

1994-1999 Medic rezident specialitatea Boli Infecțioase la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca

1999- octombrie- Asistent universitar la Catedra de Boli Infecțioase UMF Cluj- Napoca

1999-2004 Medic specialist Boli Infecțioase la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca

din 2004 Medic primar Boli Infecțioase la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj- Napoca

din 2002 până în prezent doctorand

ASOCIATII PROFESIONALE

din 2000- Membru al Societății Române de Boli Infecțioase

LIMBI STRAINE

Engleza și Franceza

MEMORIU DE ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

Lucrări publicate în țară rezumat:

1. Simona Mera, Doina Țăulescu, Cristina Cismaru, Adriana Slavcovici, Mirela Flonta, D. Cârstina, *Dinamica Il-6, TNF-alfa, Il-12 si INF-gamma în stadiile timpurii ale sepsisului*, A IV-a ediție a Conferinței naționale de patologie infecțioasă, Controverse în patologia infecțioasă, Iași, 27-29 nov. 2008, vol. rezumate pag 65
2. Adriana Slavcovici, Doina Țăulescu, Daniela Bedeleanu, M. Bârsan, Cristina Cismaru, Monica Muntean, Adriana Topan, Simona Mera, *Endocardita infecțioasă la vârstnici*, A IV-a ediție a Conferinței naționale de patologie infecțioasă, Controverse în patologia infecțioasă, Iași, 27-29 nov. 2008, vol. rezumate pag 73

Lucrări publicate în țară *in extenso*:

- 1- Cristina Cismaru, M. Lucan, Doina Țăulescu, Virginia Zanc, A. Bărbos, Adriana Muntean, Alina Pârțiu, Adriana Slavcovici, D. Leucuța *Special features of microorganisms isolated in the early post-renal transplantation period. Infection or colonisation?* Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology, 2008, 12(4), 493-497, ISSN 1583-0012
- 2- Cristina Cismaru, Doina Țăulescu, M. Lucan, Adriana Slavcovici *Management-ul infecției cu CMV la pacienții transplantați renal*, Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology, 2008, 12(3), 354-357, ISSN 1583-0012
- 3- Simona Mera, Doina Țăulescu, Cristina Cismaru, Adriana Slavcovici, Virginia Zanc, Mirela Flonta, D. Cârstina, *Serum profile of IL-6, TNF alfa, IL- 12 and IFN-Gamma in early sepsis*, Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology, 2009, 13(1), 81-85, ISSN 1583-0012
- 4- Adriana Slavcovici, C. Marcu, Doina Țăulescu, Amanda Rădulescu, Simona Clichici, Adriana Filip, Cristina Cismaru, D. Vesbianu, Ioana Șoșa: *Predictive factors and diagnostic scores applying in tuberculous meningitis*, Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology, 2009, 13(1), 86-90, ISSN 1583-0012
- 5- Simona Mera, Doina Țăulescu, Cristina Cismaru, Mirela Flonta, D. Cârstina, *Time course of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and IL-8 in severe sepsis: are the initial low levels of IL-8 a consequence of immunodepression?* Critical Care, 2007,11(4), P38
- 6- Simona Mera, Doina Țăulescu, Virginia Zanc, Cristina Cismaru, Mirela Flonta, D. Cârstina, *The profile of circulating IL-8 and GM-CSF in patients with severe sepsis*, Timișoara Medical Journal, 2008,58(3-4): 177-182

Lucrări comunicate în țară:

Mihaela Lupșe, Mirela Flonta, Alexandra Moisuc, Ioana Cucuianu, A. Dicea, Cristina Cismaru, Melinda Horvath, S. Tomescu, Simona Mureșan, Virginia Zanc
Terapia antibiotică și riscul de colonizare intestinală cu tulpini producătoare de ESBL, Zilele Institutului de Boli infecțioase Matei Balș, 2009, 21- 24 octombrie

Lucrări publicate în străinătate în rezumat:

1. Cristina Cismaru, Simona Mera, Doina Țăulescu, Virginia Zanc, Mirela Flonta, Proinflammatory cytokine profile and its correlation with immunosuppressive therapy in septic patients, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2008; 26(1):s84.
2. Adriana Slavcovici, Mirela Flonta, Mihaela Lupșe, Natalia Hagău, Ariana Almaș, A. Dicea., Cristina Cismaru; *Resistance dynamics and multidrug resistance among Klebsiella spp. and Pseudomonas aeruginosa in severe sepsis. Clinical Microbiology and Infection, 2007,13(1):S617-S618, ISSN 1198-743X*
3. Adriana Slavcovici, Doina Bedeleanu, M.Bârsan, Natalia H agău, Amanda Rădulescu, Virginia Zanc, Doina Țăulescu, A.Rotar, Cristina Cismaru, A.Dicea, C.Marcu, Roxana Iubu, A.Cioară, C.Jianu, D.Cârstina, *Epidemiological and bacteriological profile of community-acquired infective endocarditis, Clinical Microbiology and Infection, 2008, 14(7):S532, ISSN 1198-743X*
4. C. Marcu, Monica Turdean, Cristina Cismaru, D. Cârstina, C. Jianu, Roxana Csikos. *Evaluarea statistică a elementelor de diagnostic clinic ale hepatitei acute virale. Conferința a V-a a infecționiștilor din Republica Moldova "Probleme actuale în patologia infecțioasă", Chișinău, 4-5 Octombrie, 2001, publicată în volumul de rezumate, pag.54*
5. Simona Mera, Doina Țăulescu, Cristina Cismaru, Adriana Slavcovici, Virginia Zanc, Mirela Flonta, D. Cârstina, *Survivin: any potential implication in early sepsis?* publicare rezumat, ECCMID 2009

Lucrări prezentate ca postere în străinătate

Simona Mera, Cristina Cismaru, Virginia Zanc, Doina Țăulescu, Mirela Flonta, D. Cârstina, *Early pattern of IL-6, TNF-alpha, IL-12 and IFN-gamma levels in septic patients, poster ECCMID 2008*

Contribuție la cărți:

1. Adriana Slavcovici, Adriana Topan, Doina Țăulescu, Monica Muntean, Cristina Cismaru, A.Dicea, C.Marcu, Virginia Zanc, *Rezistența la antibiotice în patologia infecțioasă la copil*, publicată în Rolul farmacistului în asistența de sănătate a copilului, Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 2008:10-17; ISBN 978-973-693-281-6
2. Cristina Cismaru, Doina Țăulescu, Adriana Slavcovici, Monica Muntean, Virginia Zanc, *Principii de antibioticoterapie în infecțiile comunitare de tract respirator la*

copilul imunocompetent, publicată în Rolul farmacistului în asistența de sănătate a copilului, Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 2008:10-17; ISBN 978-973-693-281-6

3. Adriana Slavcovici, Cristina Cismaru, *Rezistența la antibiotice a bacteriilor implicate în infecțiile severe*, apărut în *Actualități și perspective în patologia infecțioasă* – Al X-lea Congres Național de Boli Infecțioase cu participare internațională, Cluj-Napoca, 4-7 iunie 2008 Ed. Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2008, p 157-167, ISBN 978-973-693-282-3

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ- NAPOCA**

PHD TESIS

**CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF INFECTIONS IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS**

Abstract

Scientific coordinator: Cârstina Dumitru MD, PhD

PhD student: Cismaru Cristina Mihaela MD

2009

CONTENTS

PART I

page

1. Historical background	1
2. Characteristics of the patient with kidney transplant (KT)	2
a) causes of CKF leading to kidney transplant	2
b) age groups	2
c) life expectancy following KT	2
d) mortality causes following KT	2
e) morbidity causes following KT	3
f) infection localizations in KT	3
g) risk factors for infections in KT	3
h) pre-transplant assessment of KT recipient	4
i) pre-transplant assessment of kidney donor	5
3. Time pattern of infections in KT patients	5
a) 0-1 month	6

b) 1-6 months	6
c) over 6 months	7
4. Clinical and etiological diagnosis of infections in KT patients	
a) fever in KT patients	12
b) diagnosing urinary infections	13
c) diagnosing respiratory infections	15
d) diagnosing CNS infections	18
e) diagnosing digestive infections	19
f) diagnosing skin and osteoarticular infections	20
g) diagnosing viral infections	20
h) diagnosing systemic infections	23
5. Therapy of infections in KT patients	24
a) principles of antimicrobial therapy in KT patients	24
b) drug interactions in Kt patients	24
c) therapy of urinary infections	25
d) therapy of respiratory infections	26
e) therapy of CNS infections	27
f) therapy of digestive infections	28
g) therapy of skin and osteoarticular infections	29
h) therapy of viral infections	29
i) therapy of systemic infections	31
6. Prophylaxis	31

PART II- A-PERSONAL RESEARCH CONTRIBUTION

2. INTRODUCTION	36
2. CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE ETIOLOGY OF INFECTIONS IN KT PATIENTS	39
2.1. Etiology of infections in KT patients during the 0-1 month of the post-transplant period	39
- AIM OF RESEARCH	39
- MATERIALS AND METHODS	39
- RESULTS	40
- DISCUSSIONS	77
- CONCLUSIONS	79
2.2. Etiology of infections in KT patients during the 1-6 months of the post-transplant period	80
- AIM OF RESEARCH	80
- MATERIALS AND METHODS	80
- RESULTS	81
- DISCUSSIONS	85
- CONCLUSIONS	86
2.3. Etiology of infections in KT patients during the later (over 6 months) post-transplant period	87
- AIM OF RESEARCH	87
- MATERIALS AND METHODS	87
- RESULTS	88
- DISCUSSIONS	95
- CONCLUSIONS	97

3. CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE DIAGNOSIS OF INFECTIONS IN KT PATIENTS	98
- AIM OF RESEARCH	98
A. Study of the evolution of PCT and CRP in KT patients under polyclonal antibody therapy	98
- A. MATERIALS AND METHODS	98
- A. RESULTS	98
B. Study of the evolution of PCT and CRP in urinary infections in KT patients	102
- B. MATERIALS AND METHODS	102
- B. RESULTS	103
- DISCUSSIONS	104
- CONCLUSIONS	106
4. CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE THERAPY OF INFECTIONS IN KT PATIENTS	107
- AIM OF RESEARCH	107
- MATERIALS AND METHODS	107
- RESULTS	108
- DISCUSSIONS	122
- CONCLUSIONS	125
5. GENERAL CONCLUSIONS	126
LIST OF ABBREVIATIONS	128
BIBLIOGRAPHY	129

Key word: kidney transplantation (KT), infections, living donor, brain dead donor, Gram-negativi bacilli (GNB)

Abbreviation: HCV (hepatitis C virus), HBV (hepatitis C virus), ESBL (Extended-Spectrum Betalactamases), MDR (Multidrug resistant), UTI (urinary tract infections), CMV (cytomegalovirus), CFU (colony forming units), TMP-SMZ (trimethoprim-sulfamethoxazole), ATG (antilymphocitic antibody), CRP (C- reactive protein), PCT (procalcitonin), MMF (micophenolat mofetil), CFE (cephalosporin)

1. INTRODUCTION

The rapid development of treatment alternatives for the patient with terminal chronic kidney failure, after the introduction of kidney transplants, led to a new pathology of infections in kidney transplant (KT) patients.

Immunosuppression acquired after transplantation, secondary to immunosoppressive medication, determines a certain predisposition to infections, which occur according to a certain time pattern. Thus, in the first month, bacterial infections prevail, especially urinary infections, catheter infections or those of the surgical wound. In the next five months, viral and parasitic infections also occur in addition to bacterial infections. After another six months, the infections are similar to those occurring in the community or are caused by opportunistic infection agents. In the first year, 40-80% of the KT patients may present infections and subsequently morbidity caused by infection ranges between 10% and 40%.

Overall, the etiological spectrum is dominated by bacteria and viruses (over 80% of the total number of infections) and in a smaller proportion by fungi and parasites.

2. CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE ETIOLOGY OF INFECTIONS IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS

The statistical analysis was carried out by using the SPSS 16 program, the exact Fischer test and χ^2 . The value of $p < 0.05$ was considered significant.

2.1. Analysis of infections occurring during the 0-1 month period

MATERIALS AND METHODS

The research study was carried out on 231 patients (121 female patients and 110 male patients), aged between 18 and 65 years, the average age being 39 years. Most of them were suffering from chronic glomerulonephritis which was the cause of chronic kidney failure. The study was a prospective one and was conducted over two periods of time, i.e. 01 Jan. 2005 – 31 July 2006 and 01 March 2007 – 30 June 2008. The patients were divided into two study groups. The same immunosuppressive therapeutic scheme and the same antimicrobial therapy were administered to all the patients.

RESULTS

The high seroprevalence of 100% of the CMV (IgG CMV was present) in the studied patients was caused by the fact that they had had the infection in their childhood and adolescence.

The main disorder that was identified as the cause of chronic kidney failure which determined KT in both groups was chronic glomerulonephritis followed by chronic pyelonephritis.

A statistically significant correlation was found between the duration of the HD (hemodialysis) ≥ 1 year and the prevalence of the chronic HCV infection with ($p = 0.003$), the relative risk being 10. The same correlation was identified with the presence of significant bacteriuria ($p = 0.043$). The risk factors which were likely to cause significant bacteriuria were as follows: the long duration of hemodialysis before transplantation resulting in immune disorders, the critical titre colonisation with pathogenic or opportunistic germs following repeated contacts with medical services.

This factorial complex contributed to the colonization with resistant or multiresistant germs.

The incidence of isolated germs in the first group was 56.9% ($n = 74$), higher than in the second group which was 31.6% ($n = 32$). Statistically significant differences ($p = 0.0002$) were also found. This was due to appropriate prophylaxis and to standardized measures of good medical practice.

No association of infections with a certain age group was found.

The urinary tract infection was found in both groups as the most widely spread, with urosepsis in 2.3% of the cases in the first group and in 1.9% of the cases in the second group. This was followed by infections of the surgical wound, with a decreasing tendency in the second group (3.9 vs 6.9%). Most studies carried out in KT patients reported the urinary tract infection as being the most frequently identified. A statistically significant correlation of significant bacteria with the first group (42.3 vs. 27.7%, $p = 0.031$; IC 95%, 5.4-29.4) was reported.

In terms of etiology, the infections identified in the first group were mainly due to Gram-positive cocci (*E. faecium* was the most frequently found) followed by Gram-negative bacilli- GNB- (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* and *P. aeruginosa*). The dominant fungi were *C. albicans* and *C. glabrata*.

In the second group GNB (with the same bacterial species as in the first group), followed by Gram-positive cocci (*E. faecium* and *E. Fecalis* in equal

proportions) and by the fungi – mainly *Candida* non-albicans: *C. glabrata* and *C. krusei*.

The main GNB identified in both groups were: *Klebsiella* spp, *E. coli* și *P. Aeruginosa*. These were the pathogens identified as causing urinary tract infections in the early period following the kidney transplantation; they were also reported in other research studies.

An increase in the incidence of infections with *Candida* non-albicans (mainly with *C. glabrata* și *C. krusei*) was identified in the second group (14.8 vs 8.4%, without any correlation between the infections with *Candida* non- albicans and the second group: $p= 0.18$). This was due to the prophylactic use of fluconazole.

The majority of urocultures became positive in the early period, i.e. in the period in which a urinary probe was in use, while a significant reduction in the number of urinary tract infections occurred in the later period of hospitalization which was correlated with the absence of the probe. The relative risk of urinary tract infection in the presence of a urinary probe (early uroculture) was of 4.24, ($p<0.0001$ IC 95% 2.3-7.8), in the first group and of 3 ($p= 0.0022$, IC 95% 1.4- 6) in the second group. The number of positive urocultures was found similar with the findings of other research studies, namely of 24.3% and 37.3% respectively. The low incidence of urinary tract infections in the later period of hospitalization (7.7 vs. 34.6%, $p< 0.0001$, in the first group and 8.9 vs. 26.7%, $p= 0.0018$, in the second group), was the consequence of the efficient prophylaxis and of the appropriate management. In the later uroculture, the global etiology was the same as in the early one, with significantly lower prevalence, however.

In both study groups the uroculture isolated GNB (*Klebsiella pneumoniae* și *E. coli*), followed by *Enterococcus* spp. and fungi (*C. glabrata*). A tendency of decrease in the incidence of infections of enterococcal etiology was identified in the second study group.

The constant isolation of the enterococcus in the uroculture was probably due to the selection pressure that extended spectrum antibiotics put on GNB. The risk factors which presented significant correlations with the positive uroculture were: female gender, marked immunosuppression (in case of brain dead donor, or of transplant rejection), diabetes mellitus, a longer duration of hemodialysis before the transplantation (≥ 1 year), the presence of the urinary probe.

The infections of the surgical wound had a lower incidence (5.3% in the first study group and 4.9% in the second study group) than in other research studies 11% (248). *Enterococcus faecium* was the most frequently isolated germ, followed by MRSA și *Klebsiella* spp. This etiology differed from that of other research studies which reported *S. aureus* or GNB as the most frequently isolated germs.

The risk factors identified for the infection of the surgical wound were: rejection, brain dead donor by marked immunosuppression, surgical complications – perirenal hematoma, lymphocele and chronic infection with HBV.

Hemocultures in both study groups were positive only in 3% of the cases and identified both Gram-positive cocci and GNB or *Candida* spp. The majority of the hemocultures, though, showed urinary tract infection. The low incidence of positive hemocultures in an immunosuppressed patient represented a favorable prognostic factor because the semiautomatic BacT/Alert system was able to identify bacteremia even in a small quantity inoculation (UFC).

2.2. Analysis of infections occurring in the period of 1-6 months

MATERIALS AND METHODS

A prospective study was carried out on a study group of 20 KT patients in the period 01 Dec. 2007 – 29 Febr. 2008. All the patients were tested for uroculture and lingual secretion on a monthly basis, within the period of 1 to 6 months after the kidney transplantation (KT). All the patients were administered similar immunosuppressive therapy and the same antimicrobial prophylaxis.

RESULTS

One case of comorbidity was found with the risk factors associated to the urinary tract infection, namely the reactivation of CMV, chronic viral B hepatitis, diabetes mellitus. These risk factors do not present any statistical relevance as they were identified in one patient out of a study group of 20 patients.

A statistically significant association of the etiology of the urinary tract infection with *E.coli* was found in the 1-6 month- period following the KT (55% vs 6.92%, $p < 0.0001$, IC 95% 26.51- 67.53), as compared to the early period (0-1 month following the KT).

Upon analysis of this study group a statistically significant association of the urinary tract infection with the female gender ($p=0.043$) was found because of the anatomical particularities.

The incidence of the urinary tract infection in the 1-6-month period (11.7%) dropped significantly, as compared to the early period (39.3%, $p < 0.0001$, IC 95% 18.35-35.5). This could be explained by the fact that in the first month after KT, the higher immunosuppression and the use of the probe induce the urinary tract infection.

Prevalence in the etiological spectrum of *E. coli* as in ordinary urinary tract infections was found. Candiduria with non-albicans species in the studied period was the consequence of the pressure for selection of fluconazole as a prophylactic means.

The incidence of oro-pharyngeal candidosis in the study group was significantly more reduced as compared to that in the early period (1.7% vs 7.8%, $p=0.01$), most probably due to the reduction in immunosuppression and to the use of antibiotic (TMP – SMZ) only as a prophylactic means. Only *Candida non-albicans* was isolated.

No comorbidity connected to chronic B viral infection and diabetes mellitus was found.

No significant correlation between the existing comorbidities: chronic C viral infection, CMV infection, brain dead donor and the urinary tract infection was found either. The reduced number of patients included in this research study could explain the above findings.

2.3. Analysis of infections in the later period (in 6 months)

MATERIALS AND METHODS

A prospective study was conducted and it included 66 KT patients, who were admitted to the Clinic of Infectious Diseases during the period 01 Jan 2004 – 01 Oct 2008 with suspicion of infection.

RESULTS

Urinary tract infections constituted the most frequent complication after KT. In the etiology of urinary tract infections GNB: *E. coli* și *Klebsiella* prevailed.

The incidence of bacteriemia cases via the urinary tract was found low and comparable to the previous periods (0-6 months). All the cases of urinary tract infections were accompanied by mycotic stomatitis, which occurred during the antibiotic therapy.

The etiology of respiratory infections was identified in a small number of cases. The diarrhea syndrome was found secondary to (in most of the cases) the

immunosuppressive therapy (MMF). Reactivation of the infection with CMV was identified in 23.4% of the cases.

The transient dysfunction of the transplanted kidney, with the reversible increase in creatinine, was associated with infection ($p=0.001$).

A significant correlation of the chronic HCV infection with the infections of the later period ($p=0.0001$) was also identified.

3. CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE DIAGNOSIS OF INFECTIONS IN KT PATIENTS

A. The study of the evolution of PCT and CRP in KT patients under polyclonal antibody therapy

MATERIALS AND METHODS

A prospective study was conducted on a study group of 20 KT patients who were admitted to ICUTR during the period 01Jan 2007 – 01 July 2007 and who were under antilymphocytic polyclonal antibody therapy (ATG) in the first 72 hours (on average) following the KT. PCT (procalcitonine) and CRP (C-reactive protein) were monitored starting with the day previous to the KT (day 1) until day 7 after KT. Infection was excluded.

RESULTS

From the first day of initiation of ATG therapy all the patients presented an increase of the body temperature between 37.1 degrees C and 37.6 degrees C, with an average of 37.3 degrees C. Normal temperature occurred within the first 72 hours. Increase in PCT to maximal levels of $> 10\text{ng/ml}$ occurred on day 1 (day „0” is the KT day and day 1 is the day previous to the KT) in 11 of the cases and on day 2 in 8 of the cases. The values of PCT became normal in the following 7 days. Together with the increase in PCT levels, an increase in CRP levels also occurred with a maximum on day 1 after the KT, followed by a subsequent decrease, so that on day 6 after the KT the levels became normal.

B. The study of the evolution of PCT and CRP in urinary tract infections in KT patients

MATERIALS AND METHODS

The second research study of the evolution of PCT and CRP in patients with urinary infections included 122 patients who were at different moments after the KT.

RESULTS

The PCT levels were $< 0.5\text{ ng/ml}$ in all the cases with urinary tract infection-UTI. The average levels of CRP in patients with UTI were 2.05 mg/dl (the extremes: $0-6.24\text{ mg/dl}$).

The patients with acute pyelonephritis (APN) had the majority (98%) of the PCT between 0.5 and 2 ng/ml . The average value of CRP in patients with APN was 8.45 mg/dl (the extremes: $7.8-15.43\text{ mg/dl}$). The cases with urosepsis were excluded from the research study. In the cases with urosepsis the values for PCT were $> 10\text{ ng/ml}$ and the average CRP levels were 13.4 mg/dl , while the extremes were $9.7-20.33\text{ mg/dl}$. All the cases with urinary tract infection and with high levels of CRP and PCT became normal alongside with their clinical improvement.

4. CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF THE THERAPY OF INFECTIONS IN KT PATIENTS

MATERIALS AND METHODS

Resistance to antimicrobial chemotherapy was evaluated on 187 germs which were isolated from different sites (hemoculture, uroculture, discharge from the

surgical wound, sputum, pharyngeal secretion) in the period 01 Jan 2005 – 30 May 2009.

RESULTS

The study identified 125 strains in uroculture, 18 in secretions and discharges of certain skin lesions, 8 in hemocultures, 31 in lingual secretion and 5 in sputum.

No strain of isolated GNB showed in vitro resistance to colimycine. Out of the 70 isolated strains of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, 62% (43/70) showed resistance to third-generation cephalosporins and FQ (fluoroquinolone) and 87% (61/70) showed MDR (multidrug resistance). On comparison of the isolated strains of *E. coli* and *Klebsiella* spp, no significant difference in the resistance to amikacin ($p=0.18$) and to carbapenems ($p=0.31$) was found. Resistance to third-generation cephalosporins, to fluoroquinolone and the presence of strains producing ESBL (Extended-Spectrum Beta-Lactamases) were significantly associated to *Klebsiella* spp ($p=0.000$).

The MDR strains were found in a similar amount in the two isolated bacterial species of *E. coli* and *Klebsiella* spp ($p=0.18$).

By comparing the resistance of the strains of *E. coli* isolated from KT patients with that of the strains isolated from patients who did not undergo transplantation, differences were found. However, no statistical significance was found in their resistance to ampicilin ($p=0.5$), ciprofloxacin ($p=0.09$) and amikacin ($p=0.4$). Resistance to CEF was associated to the study group of patients who underwent transplantation ($p= 0.04$).

The resistance to amikacin ($p=0.4$) of the strains of *Klebsiella* spp isolated from KT patients vs. non-transplant ones was comparable. The KT patients had a significantly higher rate of resistance to third-generation cephalosporins and to ciprofloxacin ($p= 0.000$).

The rate of the strains producing ESBL both for *E. coli* and for *Klebsiella* spp was significantly higher in KT patients ($p= 0,000$).

The MDR strains of the main fermenting GNB isolated from the KT patients were more numerous but with no statistical significance (*E. coli*, $p= 0.42$, *Klebsiella* spp, $p= 0.067$).

All the non-fermenting GNB (*Acinetobacter* and *P. aeruginosa*) produced ESBL. Seven out of thirteen (7/13) strains of *P. aeruginosa* and four out of four strains of *Acinetobacter* which were identified, were MDR (resistance to betalactamine, including carbapenems, FQ and aminoglycosides).

Fifty-one (27.5%) Gram-positive cocci were isolated out of which 30 (58.8%) were *E. faecium*, 15(29.4%) *E. fecalis* and 6 (11.8%) MRSA.

Sixty-seven percent of the strains of *Enterococcus* spp which were isolated from KT patients were resistant to ampicilin. They corresponded to strains of *E. fecalis*.

No strain of *Enterococcus* spp. presented resistance to vancomycin.

The identified staphylococci were found sensitive to rifampicin, aminoglycosides and teicoplanin.

As to the isolated fungi, all the isolated strains of *C. albicans* were found sensitive to fluconazole ($p= 0.000$).

Candida non-albicans presented a significantly higher resistance to fluconazole ($p= 0.000$).

All the isolated strains of *Candida* spp were found sensitive to caspofungin.

A percentage of 17.5 of the strains of *Candida* spp were found resistant to voriconazole.

5. GENERAL CONCLUSIONS

1. The recipients of kidney transplant had the following general characteristics: average age-39 years; cause of chronic kidney failure – chronic glomerulonephritis; high seroprevalence of the cytomegalovirus (100%); prevalence of chronic viral C hepatitis correlated with length of hemodialysis before transplantation.
2. The transplanted kidney originated from living donor in most cases.
3. The urinary tract infection was the most frequent infection following kidney transplantation.
4. The incidence of urinary infection was higher in the early period (0-1 month) after kidney transplantation and the etiology of urinary tract infection was mainly that of *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* și *Enterococcus* spp.
5. In the 1-6 month period following kidney transplantation, the incidence of urinary tract infection decreased significantly as compared to the early period, as a consequence of immunosuppression reduction. The etiological spectrum was completely different as compared to that of the early period - the presence of *E.coli* strains and no infections caused by *Klebsiella* spp and *Enterococcus* spp respectively.
6. In the later period (more than 6 months) the majority of urinary tract infections relapsed. A correlation of urinary tract infection relapses with the etiology of Gram-negative bacilli was identified. The etiology of *E. coli* and that of *Klebsiella pneumoniae* prevailed.
7. The risk factors with significant correlations with the urinary infections of the early period were as follows: the long period of hemodialysis before transplantation, the use of urinary probes, the female gender, major immunosuppression following medication (correlated with transplant rejection and kidney coming from a brain-dead donor), comorbidity with diabetes mellitus, chronic C viral hepatitis.
8. In the 1-6 month period following the kidney transplantation (KT), no significant correlations were found between the urinary tract infections and the following risk factors: diabetes mellitus, chronic B and C viral hepatitis, reactivation of the infection with the cytomegalovirus and the patients' age.
9. The incidence of bacteremia was reduced, the main source of bacteremia was the urinary tract.
10. Fungal infections were more frequent in the early period and had oro-pharyngeal localization. They associated with other infections and were caused by *Candida albicans* and *Candida non- albicans* (*C. glabrata* and *C. krusei*).
11. The infections of the surgical wound in the early period were identified in small numbers. They were mainly caused by *E. faecium*, MRSA and *P. aeruginosa*.
12. The identified risk factors for the infections of the surgical wound were found to be major immunosuppression (brain dead donor, rejection of the transplanted kidney), postoperative collections (lymphocele, hematoma).
13. The respiratory infections all throughout the studied period had reduced incidence.
14. Diarrhea syndrome in the KT patient was frequently secondary to the immunosuppression medication.

15. All the KT patients followed antiviral prophylaxis during a period of 100 days after transplantation. The reactivation of the infection with the cytomegalovirus occurred after the antiviral prophylaxis ended, without any correlation with other comorbidities (chronic viral B, C viral hepatitis) or other infections.
16. Age did not represent any risk factor for infections in KT patients.
17. Procalcitonin and the C-reactive protein proved to be useful markers for the inflammation in the KT patient in the absence of any therapy with antilymphocytic antibodies.
18. A significant increase in procalcitonin was identified after antilymphocytic antibodies were administered and therefore it could not be used as marker of bacterial infections in these patients during the immediate period following the administration of these preparations (within an interval of 6 days).
19. Procalcitonin and the C-reactive protein had orientation value regarding the site of the urinary tract infection (higher values in the upper urinary infection and urinary sepsis in comparison with the lower localization of the infection). Both parameters are useful in monitoring the evolution of the disease and in evaluating the efficiency of antibiotic therapy.
20. The Gram-negative bacilli isolated from different infections in KT patients, presented a high rate of resistance to third generation cephalosporins and to ciprofloxacin and a low rate of resistance to amikacin and carbapenems.
21. The study identified a greater amount of Gram-negative bacilli producing betalactamase of Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) and being sensitive to carbapenems and colimycin.
22. According to these results of the study, third-generation cephalosporins and ciprofloxacin are not recommended as antibiotics of first choice in the therapy of infections in KT patients.
23. First intention therapy in infection is recommended to be with carbapenems/colimycin.
24. The high incidence of the phenotype of resistance to fluconazole of the species of *Candida* spp in general and the high incidence of infection with *Candida* non-albicans, both justify the therapy of first choice with voriconazole or caspofungin.

BIBLIOGRAPHY

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Mandell, Douglas and Benett's Principles and Practice of infectious diseases, 6th ed, 2005; 3501-3507.
2. Lucan M, Manual de transplant renal, 1999, Ed. Celsium Cluj- Napoca & Ed. Celsius București, 1999:53-65
3. Fishman JA, Infection in solid- organ transplant recipients, N Engl J Med 2007;357:2601-2614
4. Sharma M, Rani S, Effect of time after transplantation on microbiology of urinary tract infections among renal transplant recipients, Transplant Inf Dis, 2007;10(2):145-148.
5. Carmeli Y, Strategies to managing today's infections, Clin Microbiol Infect, 2008;14:22-31
6. Sharifpour F, Pulmonary fungal infections in kidney transplant recipients: an 8-year study, Transplant Proc, 2009;41(5):1654-1656

7. Bunnapradist S, Neri L, Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality, Am J Kidney Dis, 2008;51(3):478-486
8. Razonable RR, Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges, World J Gastroenterol, 2008;14(31):4849-4960
9. Anthony K, Fishman N, Clinical and Microbiological Outcomes of Serious Infections with Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms Treated with Tigecycline, CID, 2008;46:567-570
10. Gilbert DN, Moellering RC, The Sanford Guide to Antimicrobial therapy, 39 ed, 2009

CURRICULUM VITAE

PERSONAL DATA

- Name: **Cismaru**
- First name: **Cristina Mihaela**
- Date and place of birth: the 28th of March 1969, Baia- Mare
- Home address: 31/5 Ariesului street, Cluj-Napoca
- Professional address: Clinic Hospital of Infectious Diseases Cluj-Napoca, I. Moldovan street 23, phone: 0264-594655
- e-mail: criscismaru@yahoo.com
- Civil status: married, two children

EDUCATION

- 1983-1987: "D-na Stanca" High School from Satu- Mare
- 1987-1993: University of Medicine and Pharmacy from Cluj- Napoca Faculty of General Medicine

PROFESSIONAL CAREER

- 1995-2000: Resident physician in infectious diseases speciality at the Clinic Hospital of Infectious Diseases Cluj-Napoca
- 1999: Assistant professor at the University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hatieganu” from Cluj-Napoca, Department of Infectious Diseases
- 2000-2004: Infectious diseases specialist physician at the Clinic Hospital of Infectious Diseases Cluj-Napoca
- since June 2004: Infectious diseases MD
- since November 2002: PhD student with thesis: Contributions at the study of etiology, diagnosis and therapy of infections in kidney transplant patients

MEMBER OF THE PROFESSIONAL ASSOCIATIONS

- since 2000: member of Romanian Society of Infectious Diseases from Bucharest

MAIN DOMAINS OF INTEREST

- Study of infectious diseases in renal transplantation
- Clinical research

FOREIGN LANGUAGES: English, French

SCIENTIFIC ACTIVITY

Papers published in abstract

C. Marcu, Monica Turdean, Cristina Cismaru, D. Cârstina, C. Jianu, Roxana Csikos, Evaluarea statistică a elementelor de diagnostic clinic ale hepatitei acute virale. Comunicată la Conferința a V-a a infecționiștilor din Republica Moldova "Probleme actuale în patologia infecțioasă", Chișinău, 4-5 Octombrie, 2001, volumul de rezumate, pag.54

Adriana Slavcovici, Mirela Flonta, Mihaela Lupșe, Natalia Hagău, Ariana Almaș, A. Dicea., Cristina Cismaru; Resistance dynamics and multidrug resistance among *Klebsiella* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* in severe sepsis. Clin Microbiol Infect, 2007,13(1):S617-S618, ISSN 1198-743X

Simona Mera, Doina Țățulescu, Cristina Cismaru, Adriana Slavcovici, Mirela Flonta, D. Cârstina, Dinamica IL-6, TNF- alfa, IL-12, INF-gamma în stadiile timpurii ale sepsisului, 2008, A IV-a ediție a Conferinței Naționale de Patologie Infecțioasă, Controverse în Patologia Infecțioasă, Iași, 27-29 nov. 2008, pag.52

Adriana Slavcovici, Doina Țățulescu, Daniela Bedeleanu, M. Bârsan, Cristina Cismaru, Monica Muntean, Adriana Topan, Simona Mera, Endocardita infecțioasă la vârstnici, 2008, A IV-a ediție a Conferinței Naționale de Patologie Infecțioasă, Controverse în Patologia Infecțioasă, Iași, 27-29 nov. 2008, pag.73

Mihaela Lupșe, Mirela Flonta, Alexandra Moisuc, Ioana Cucuianu, A. Dicea, Cristina Cismaru, Melinda Horvath, S. Tomescu, Simona Mureșan, Virginia Zanc
Terapia antibiotică și riscul de colonizare intestinală cu tulpini producătoare de ESBL – Zilele Institutului de Boli infecțioase Matei Balș- comunicare, 21- 24 oct. 2009

Cristina Cismaru, Simona Mera, Doina Țățulescu, Virginia Zanc, Mirela Flonta, Proinflammatory cytokine profile and its correlation with immunosuppressive therapy in septic patients, Clinical and Experimental Rheumatology 2008; 26(1):s84.

Simona Mera, Doina Țățulescu, Cristina Cismaru, Adriana Slavcovici, Virginia Zanc, Mirela Flonta, D. Cârstina, Survivin: any potential implication in early sepsis? publicare rezumat, ECCMID 2009

Simona Mera, Cristina Cismaru, Virginia Zanc, Doina Țățulescu, Mirela Flonta, D. Cârstina, Early pattern of IL-6, TNF-alpha, IL-12 and IFN-gamma levels in septic patients, poster ECCMID 2008

Adriana Slavcovici, Doina Bedeleanu, M.Bârsan, Natalia H agău, Amanda Rădulescu, Virginia Zanc, Doina Țăulescu, A.Rotar, Cristina Cismaru, A.Dicea, C.Marcu, Roxana Iubu, A.Cioară, C.Jianu, D.Cârstina, Epidemiological and bacteriological profile of community-acquired infective endocarditis, *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14(7):S532, ISSN 1198-743X

Simona Mera, Doina Țăulescu, Cristina Cismaru, Mirela Flonta, D. Cârstina, Time course of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and IL-8 in severe sepsis: are the initial low levels of IL-8 a consequence of immunodepression? *Critical Care*, 2007,11(4), P38

Papers published in extenso:

Cristina Cismaru, M. Lucan, Doina Țăulescu, Virginia Zanc, A. Bărbos, Adriana Muntean, Alina Pârțiu, Adriana Slavcovici, D. Leucuța, Special features of microorganisms isolated in the early post-renal transplantation period. Infection or colonisation? *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2008, 12(4), 493-497, ISSN 1583-0012

Cristina Cismaru, Doina Țăulescu, M. Lucan, Adriana Slavcovici, Management-ul infecției cu CMV la pacienții transplantați renal, *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2008, 12(3), 354-357, ISSN 1583-0012

Simona Mera, Doina Țăulescu, Cristina Cismaru, Adriana Slavcovici, Virginia Zanc, Mirela Flonta, D. Cârstina, Serum profile of IL-6, TNF alfa, IL- 12 and IFN- Gamma in early sepsis, *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2009, 13(1), 81-85, ISSN 1583-0012

Adriana Slavcovici, C. Marcu, Doina Țăulescu, Amanda Rădulescu, Simona Clichici, Adriana Filip, Cristina Cismaru, D. Vesbianu, Ioana Șoșa: Predictive factors and diagnostic scores applying in tuberculous meningitis, *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2009, 13(1), 86-90, ISSN 1583-0012

Simona Mera, Doina Țăulescu, Virginia Zanc, Cristina Cismaru, Mirela Flonta, D. Cârstina, The profile of circulating IL-8 and GM-CSF in patients with severe sepsis, *Timișoara Medical Journal*, 2008,58(3-4): 177-182

Chapters in books:

Cristina Cismaru, Doina Țăulescu, Adriana Slavcovici, Monica Muntean, Virginia Zanc, Principii de antibioticoterapie în infecțiile comunitare de tract respirator la copilul imunocompetent, publicată în *Rolul farmacistului în asistența de sănătate a copilului*, Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 2008:10-17; ISBN 978-973-693-281-6

Adriana Slavcovici, Adriana Topan, Doina Țăulescu, Monica Muntean, Cristina Cismaru, A.Dicea, C.Marcu, Virginia Zanc, Rezistența la antibiotice în patologia infecțioasă la copil, publicată în *Rolul farmacistului în asistența de sănătate a copilului*, Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 2008:10-17; ISBN 978-973-693-281-6

Adriana Slavcovici, Cristina Cismaru, Rezistența la antibiotice a bacteriilor implicate în infecțiile severe, Actualități și perspective în patologia infecțioasă – Al X-lea Congres Național de Boli Infecțioase cu participare internațională, Cluj-Napoca, 4-7 iunie 2008 Ed. Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2008, ISBN 978-973-693-282-3