

SOLİD ORGAN TRANSPLANTLI HASTALARDA FUNGAL ENFEKSİYONLAR: TANI VE TEDAVİ

Dr. Yasemin ERSOY
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji

Sunu Planı

- Solid organ transplant alıcılarında mantar sıklığı ve önemi,
- Mikrobiyolojik tanı
- Radyolojik ve diğer tanı yöntemleri,
- Proflaksi
- Tedavi

Timeline of successful transplants

1905: First successful cornea transplant by Eduard Zirm (Czech Republic)

1950: First successful kidney transplant by Dr Richard H. Law

1966: First successful pancreas transplant by Richard Lillehei

1967: First successful liver transplant by Thomas Starzl (Denver)

1967: First successful heart transplant by Christian Barnard (Cape Town)

1981: First successful heart/lung transplant by Bruce Reitz (St. Louis)

1983: First successful lung lobe transplant by Joel Cooper (Toronto)

1984: First successful double organ transplant by Thomas Starzl

1986: First successful double-lung transplant (Ann Harrison) by

1995: First successful laparoscopic live-donor nephrectomy by

1997: First successful allogeneic vascularized transplantation

1998: First successful live-donor partial pancreas transplant by

1998: First successful hand transplant by Dr. Jean-Michel Dub

1999: First successful Tissue Engineered Bladder transplanted

2005: First successful ovarian transplant by Dr P N Mhatre (W

2005: First successful partial face transplant (France)

2006: First jaw transplant to combine donor jaw with bone mar

2008: First successful complete full double arm transplant by

Manfred Stangl (Technical University of Munich, Germany)

2008: First baby born from transplanted ovary by James Rand

2008: First transplant of a [human windpipe](#) using a patient's o

2008: First successful transplantation of near total area (80%)
and eyelid)

2010: First full facial transplant, by Dr Joan Pere Barret and te

2011: First double leg transplant, by Dr Cavadas and team (Va



Morbidite-Mortalite

- Bakteriyel ve Viral etkenler kadar sık değil,
- Mortalite yüksek
- %80 den fazlası iki tür mantarla gelişir.
- Candida ve Aspergillus
- Mortalite yüksek



Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Invasive Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients

M. Bodro, N. Sabé, A. Gomila, J. Ayats, C. Baliellas, J. Roca, E. Melilli, and J. Carratalà

- Retrospektif, 2008-2011
- 744 hastada 20 IFI: %2.7
- %65 kanıtlanmış,
- %35 olası tanı,

Table 1. Distribution of Cases of IFI According to the Etiology and Transplantation Type

Species	No. (%) of Patients With IFI by Transplantation Type		
	Liver	Heart	Kidney
<i>Candida</i> *	5 (55.5)	0	2 (25)
<i>Aspergillus</i>	3 (33)	3 (100)	2 (25)
<i>Cryptococcus</i>	0	0	1 (12.5)
<i>Pneumocystis</i>	0	0	3 (37.5)
<i>Emmonsia</i>	1 (11)	0	0

**Candida* species were as follows: *C. albicans* (n = 4), *C. glabrata* (n = 1), *C. parapsilosis* (n = 1), and *C. krusei* (n = 1).

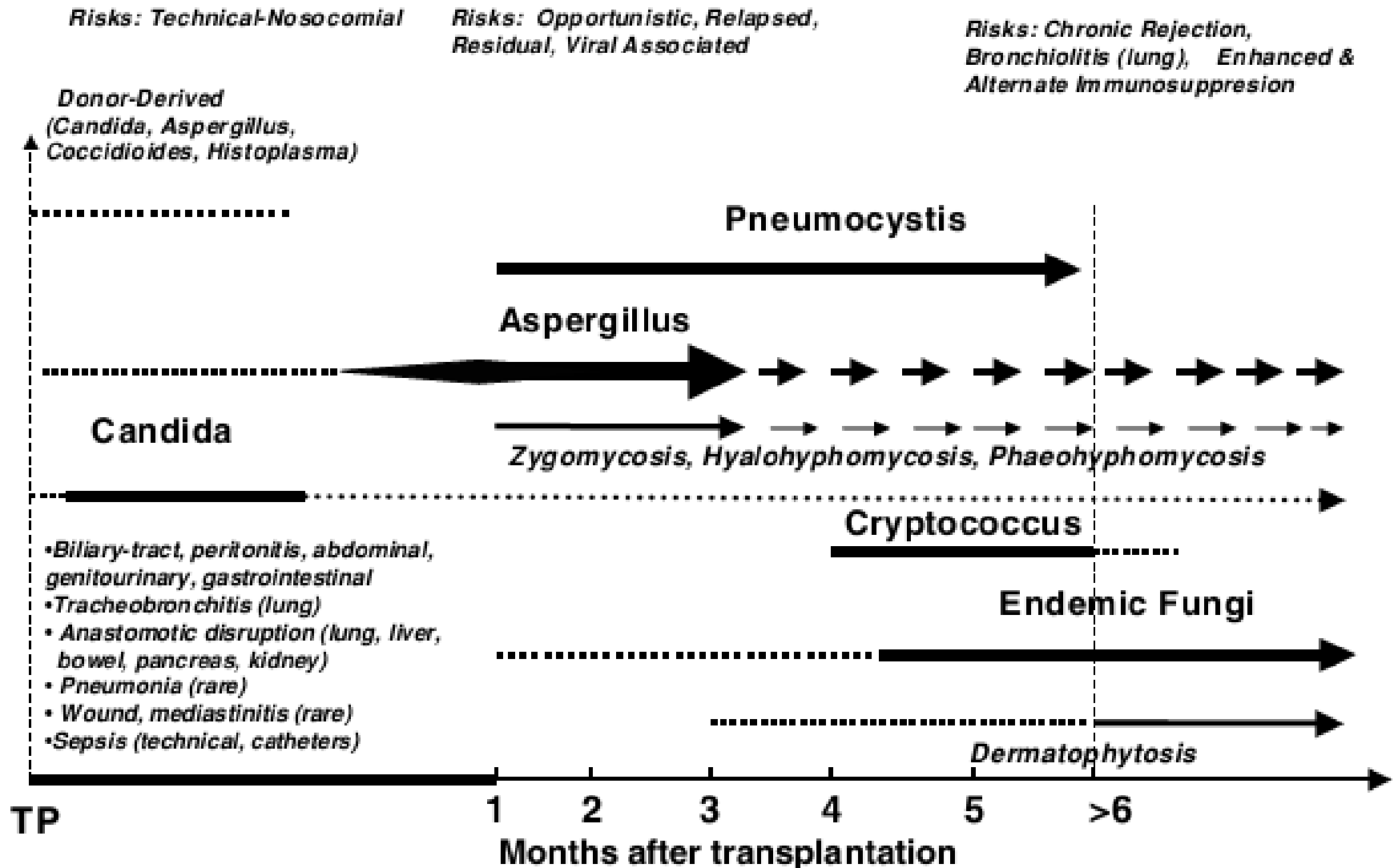
Table 2. Risk Factors for IFI in SOT Recipients

Variable	Univariate Analysis			Multivariate Analysis*	
	Cases n (%)	Control Subjects n (%)	P	OR (95% CI)	P
> 2 pulses of 1 g intravenous methylprednisolone [†]	8 (40)	4 (10)	.006	9.7 (0.9–104)	.06
Hemodialysis after SOT	5 (25)	2 (5)	.02	8.8 (0.2–275)	.2
Prior ICU admission	6 (30)	4 (10)	.05	1.4 (0.2–8.4)	.7
Prior antibiotic therapy [‡]	19 (95)	8 (20)	<.001	93 (8.3–1042)	<.001
Mean neutrophil count/mm ³ (range)	8295 (390–31.300)	3775 (300–21.200)	.08		

Risk Faktörleri

- Antibiyotik kullanımı (son 3 ay içinde)
- Prednizolon tedavisi (son 6 ay içinde)
- Böbrek hasarı, hemodiyaliz

Transplantasyon Sonrası Mantar Enfeksiyonlarında Zaman

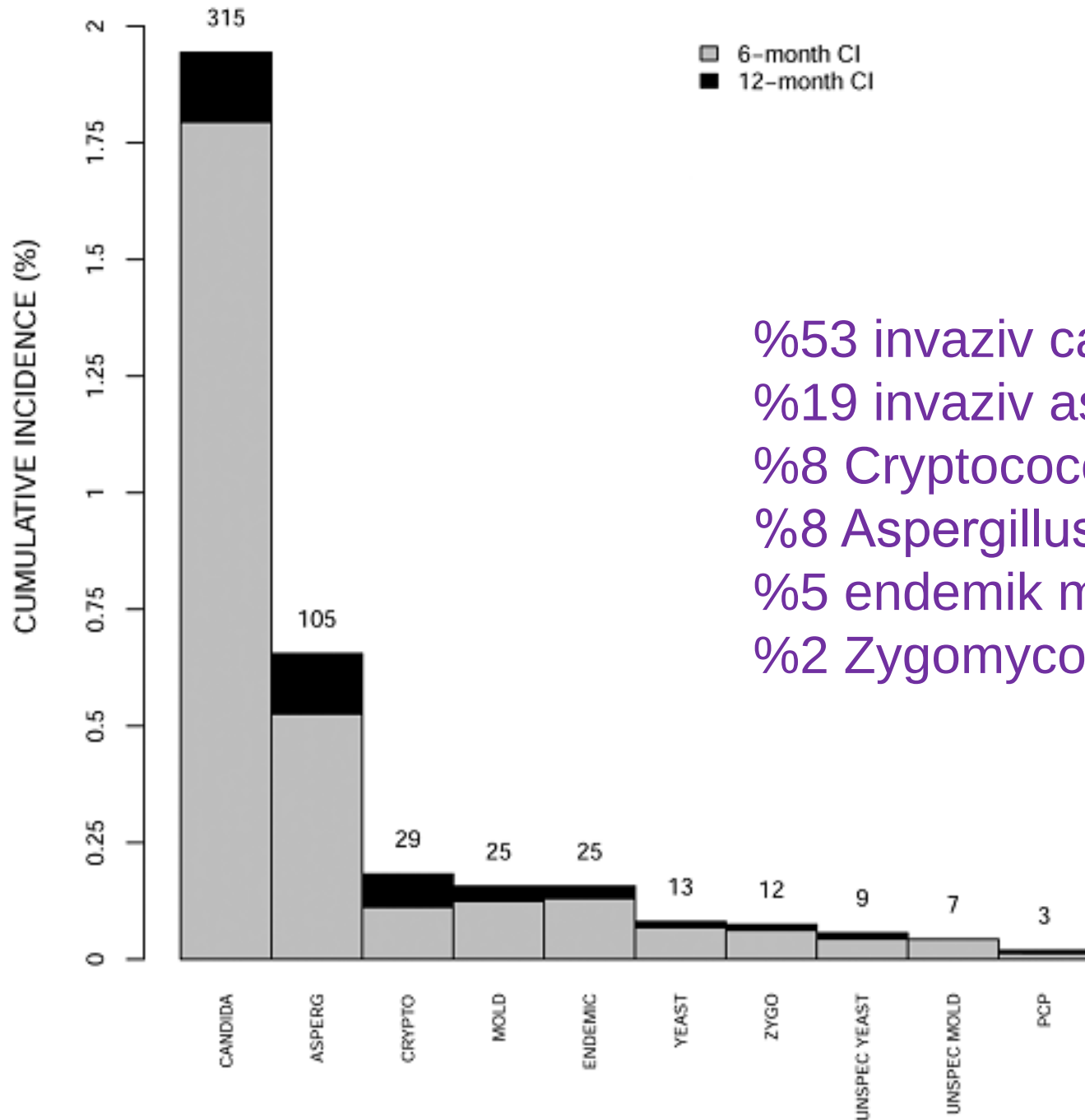


Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)

Peter G. Pappas, Barbara D. Alexander, David R. Andes, Susan Hadley, Carol A. Kauffman, Alison Freifeld,

- 23 US transplant merkezi,
- 2001-2006 yılları
- 16,808 SOT alıcısı,
- 1063 vakada 1208 IFI,
- %42 proven, %58 probable,

Ortalama invaziv
mantar gelişme zamanı
Kandidiyazis ; 103 gün
Aspergillus; 184 gün
Cryptococcus; 575 gün



%53 invaziv candidiasis
%19 invaziv aspergillozis
%8 Cryptococcosis
%8 Aspergillus dışı küf
%5 endemik mantar
%2 Zygomycosis

Transplantasyon-İnvaziv Aspergilloz

	TRANSNET ¹ SOT	TRANSNET ³ HSCT	PATH ² HSCT
Aspergillus	% 19	% 43	% 59,2
Candida	%53	% 28	% 24,8
Zygomycetes	% 2,3	% 8	% 7,2
Cryptococcus	% 8	-	-
Fusarium	% 8	-	-
Diğer	-	% 15	

¹CID 2010;50:1091 ²CID 2009;48:265 ³CID2010:50:1091

Organ transplant	Incidence of IFIs	% IFIs ^b			
		<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>	<i>Cryptococcus</i>	Other ^c
Renal	0-20%	11.9	60.6	19.3	8.2
Heart	5-21%	25.0	65.0	2.5	7.5
Liver	5-42%	7.9	78.7	7.1	6.3
Lung and heart-lung	15-35%	63.0	23.9	2.2	14.2
Small bowel	40-59%	2.2%	80-100%	NA ^d	0-11%
Pancreas and pancreas-kidney	6-38%	10.5	76.3	0.0	13.2

Invasive Pulmonary Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients: A Four-Year Review

F. Öner-Eyüboğlu, Ö. Karacan, Ş. Akçay, H. Arslan, B. Demirhan, and M. Haberal

1998-2002 Yılları

291 transplant alıcısı

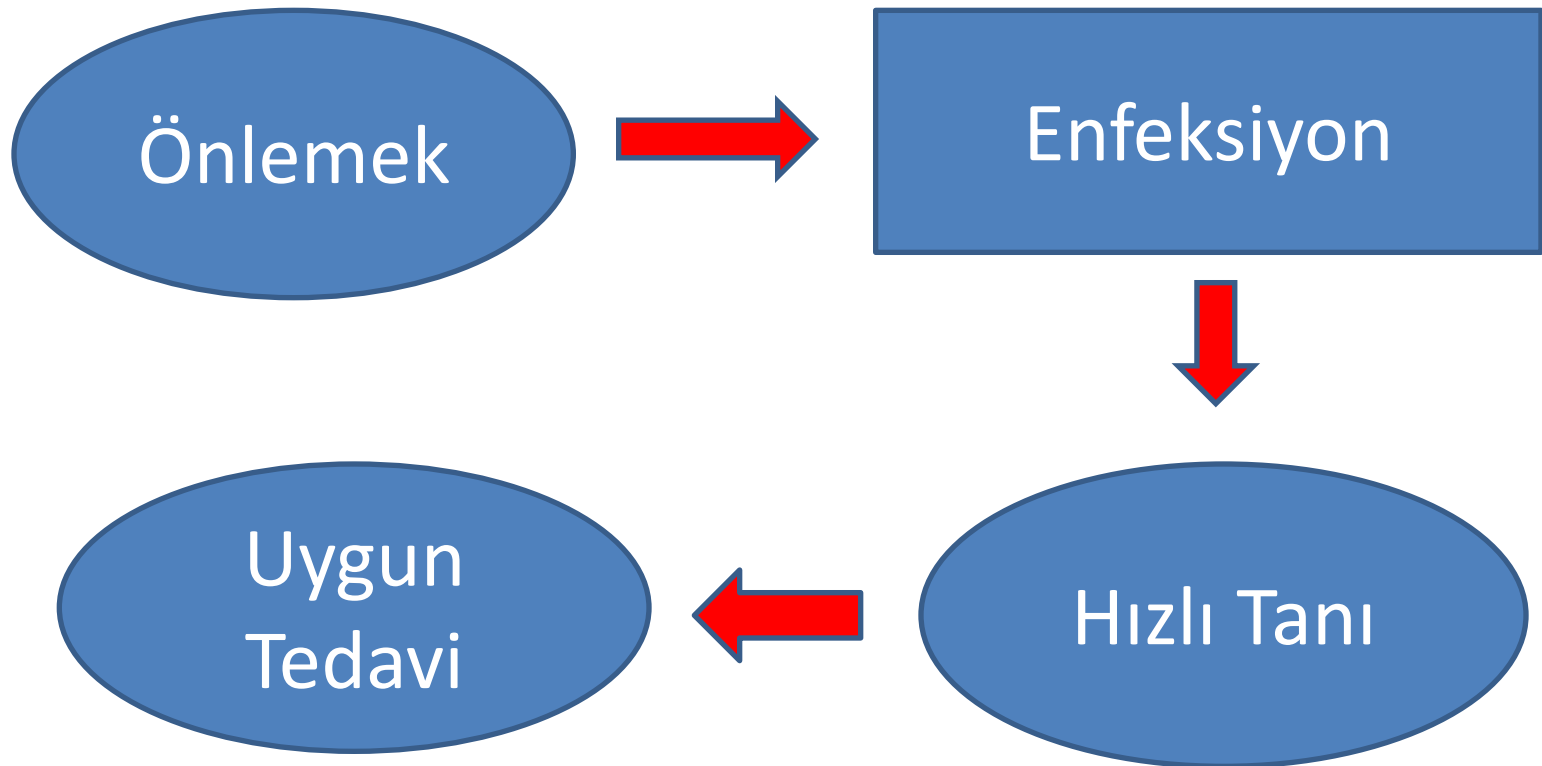
9 invaziv pulmoner fungal enfeksiyon

3 karaciğer nakli, 6 böbrek nakli

Karaciğer naklinde %9

Böbrek naklinde %2,3

SOT Alıcılarında Optimal Yaklaşım



Önlemek

- Transplantasyon öncesi değerlendirme
- Anamnez: seyahat öyküsü, serolojik testler
 - *Coccidioides immitis*,
 - *Blastomyces dermatitidis*
 - *Histoplasma capsulatum*
- Akciğer transplantasyonu: *Aspergillus* spp. kolonizasyonu,
- Transplant sonrası: ortamın temiz tutulması tozdan uzak durulması

İki durum enfeksiyon riskini arttırır

- Tekrarlayan rejeksiyon veya kronik rejeksiyonda artmış immünsüpresif tedavi
- Geç dönem diğer popülasyonlardan farklı değil
- Klinik bulgular farklı olabilir veya ciddi seyir,
- Fırsatçı enfeksiyonlar düşüyor ancak risk 0 değil,

Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group

Ben De Pauw,* Thomas J. Walsh,* J. Peter Donnelly,* David A. Stevens, John E. Edwards, Thierry Calandra,

İmmün süpresif hastalarda pulmoner aspergillus

- diffüzden ziyade fokal lezyon
- Halo bulgusuyla var/yokken en az bir makro nodül
- Kama şeklinde ve segmental veya lobar konsolidasyon

Hiç bir görüntü patognomonik değil,

Noduler lezyonlu hasta ile mantarın gösterildiği hastalarda tedavi sonucu yönünden fark yok

Konak faktörleri

- Solid organ alıcıları
- Herediter immünyetmezlikler
- Konnektif doku bozuklukları
- İmmünsüpresif tedavi alanlar
 - Kortikosteroidler
 - T hücre basılayıcıları (calcineurin inhibitorleri)
 - Anti-TNF-a ,
 - anti-lenfosit antikorları
 - pürin analogları.

Klinik Kriterler

- Alt solunum yollarının fungal hastalığı
 - CT’de 3 bulgudan birinin mevcut olması
 - Dens, iyi çevrelenmiş lezyon(lar), halo bulgusu var/yok,
 - Air-crescent sign,
 - Kavite
- Trakeabronşit
 - Bronkoskopik olarak; ülser, nodül, psödomembran, plak veya eskar
- Sinonazal enfeksiyon
 - Görüntülemede sinüzit +3 bulgudan birinin varlığı
 - Akut lokalize ağrı (göze vuran ağrı dahil)
 - Siyah eskarlı nazal ülser
 - Paranasal sinüsden kemiğe uzanım, orbitaya yayılım dahil

“Proven” Kanıtlanmış İFD Kriterleri

- Steril vücut sıvılarında mikroskopik analiz
 - Histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik analiz ile hif, maya , doku invazyonu,
- Steril dokuda kültür
 - Klinik ve radyolojik olarak normal olmayan dokudan küf veya “siyah maya” üretmek
 - BAL, idrar, sinüs materyali hariç,
- 24 saatten kısa süre önce yerleştirilmiş drenler dahil maya üretmek
- Kan kültüründe küf (örn. *Fusarium* türleri) veya maya (örn, *Cryptococcus* or *Candida* species) veya maya benzeri fungus (örn, *Trichosporon* türleri) üretilmesi
 - *Aspergillus* hemen daima kontaminasyon
- Serolojik Testler: BOS’da kriptokokal antijen testi dissemine kriptokokoz

İFi İçin Tanımlama

“probable”: Olası

- Konak faktörü, klinik ve mikolojik kriterler karşılanıyorsa

“possible”: Şüpheli

- Konak faktörü ve klinik kriterler var, mikolojik kriterler yoksa
- *Pneumocystis jiroveci* dahil edilmemiş

İnvaziv Candida

- En sık, ilk 2 ayda en fazla,
- Özellikle hastanede kalış, YBU kalış,
- Nötropenik olmayan hastada “olası” ve “şüpheli” tanılar SOT alıcılarında kullanımı zor
- Şüpheli kandidiazis; $>38^{\circ}\text{C}$ ve geniş spektrumlu antibiyotiğe rağmen >96 saat süren ateş ve bağlantısız 2 bölgeden aynı Candida’nın izole edilmesi

- Erken ve spesifik mikrobiyolojik tanı
- Üretilen etkenin cins ve tür düzeyinde tanımlanması
- Klinik olarak anlamlı izolatlarda *Candida* türlerinin antifungal duyarlılığının çalışılması
- Ancak kültür pozitifliği duyarlı bir yöntem değildir.
- Kültür dışı yöntemler; immünolojik göstergeler

Serolojik Göstergeler

- Galaktomannan
- β -D-glukan
- Cryptococcal antijen testi
- C. albicans germ tüp antikör testi,

Galactomannan Antijen Testi

- Aspergillus türlerinde hücre duvar elemanı
- Ancak SOT hastalarında galaktomannan ile ilgili çalışmalar sınırlı,

Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay: A Meta-Analysis

Christopher D. Pfeiffer,¹ Jason P. Fine,² and Nasia Safdar¹

Departments of ¹Medicine and ²Biostatistics, University of Wisconsin Medical School, Madison, Wisconsin

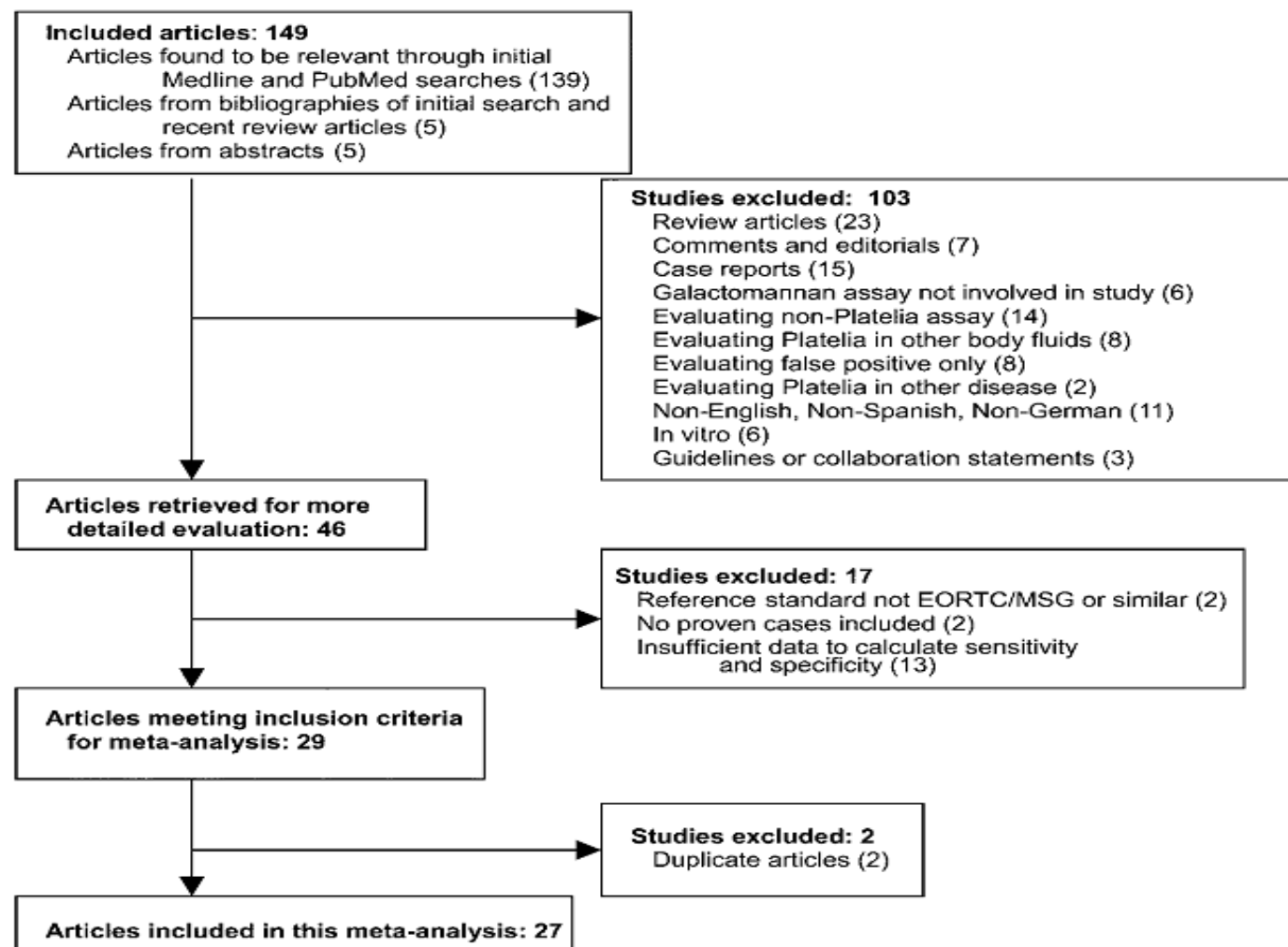


Table 4. Pooled sensitivity and specificity of the galactomannan assay for diagnosis of invasive aspergillosis (IA).

Studies	Cases of proven IA				Cases of proven or probable IA			
	TP/(TP + FP)	Pooled sensitivity (95% CI)	TN/(TN + FP)	Pooled specificity (95% CI)	TP/(TP + FN)	Pooled sensitivity (95% CI)	TN/(TN + FP)	Pooled specificity (95% CI)
All	163/229	0.71 (0.68–0.74)	3601/4055	0.89 (0.88–0.90)	250/407	0.61 (0.59–0.63)	2839/3060	0.93 (0.92–0.94)
Studies limited to patients with hematological malignancy	106/152	0.70 (0.62–0.77)	2570/2808	0.92 (0.90–0.93)	177/304	0.58 (0.52–0.64)	2324/2457	0.95 (0.94–0.96)
Studies limited to patients undergoing BMT	49/60	0.82 (0.70–0.90)	722/843	0.86 (0.83–0.88)	32/49	0.65 (0.60–0.78)	17/26	0.65 (0.44–0.83)
Studies limited to solid-organ transplant recipients	2/9	0.22 (0.03–0.60)	180/215	0.84 (0.78–0.88)	9/22	0.41 (0.21–0.64)	210/247	0.85 (0.80–0.89)
Studies using EORTC/MSG criteria	74/116	0.64 (0.54–0.73)	2549/2869	0.89 (0.88–0.90)	211/354	0.60 (0.54–0.65)	2628/2823	0.93 (0.92–0.94)

Clinical Infectious Diseases 2006; 42:1417–27

SOT alıcılarında KİT kadar faydalı değil

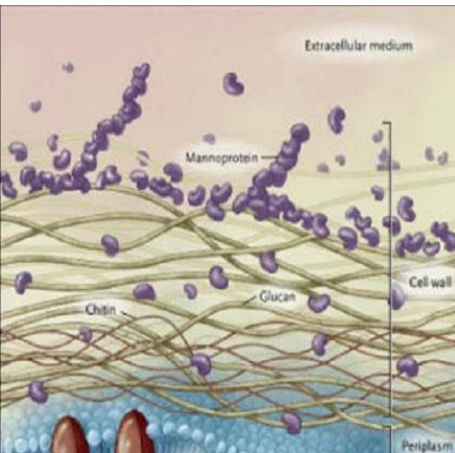
Bronko alveolar lavaj (BAL) sıvısında galaktomannan

- SOT alıcılarında İnvaziv pulmoner Aspergillozda, retrospektif bir araştırma,
- 81 hastada BAL GM istenmiş (kalp 24; böbrek 22; karaciğer 19; akciğer 16),
- 5 hasta “proven “ veya “probable” IPA.
- hepsi BAL GM of > 2.1
- BAL GM testi cut-off > 1.0 için sensitivite %100, spesifite %90.8, pozitif prediktif %41.7 negatif prediktif değer %100,
- Akciğer dışı transplantasyonda faydalı

Clancy CJ, JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, 2007

β -D-Glukan Testi

- Son zamanlarda onay aldı
- Zygomycetes ve Cryptococcus türü mantarlar dışındaki mantarların hücre duvar elemanı
- İnvaziv kandidiyazis tanısında sadece yardımcı test olarak kabul edilmeli
 - %70 sensitif ve %87 spesifik



Italian Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment of Invasive Fungal Infections in SOT Recipients. Transplantation Proceedings, 2011

Kriptokokal antijen testi

- Beyin omurilik sıvısında,
- Serumda
- BAL'da

SOT alıcılarında
kriptokok
enfeksiyonlarının
tanısında önerilir

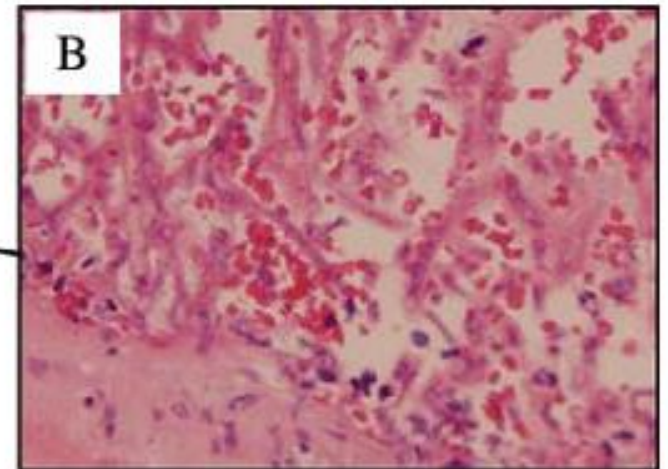
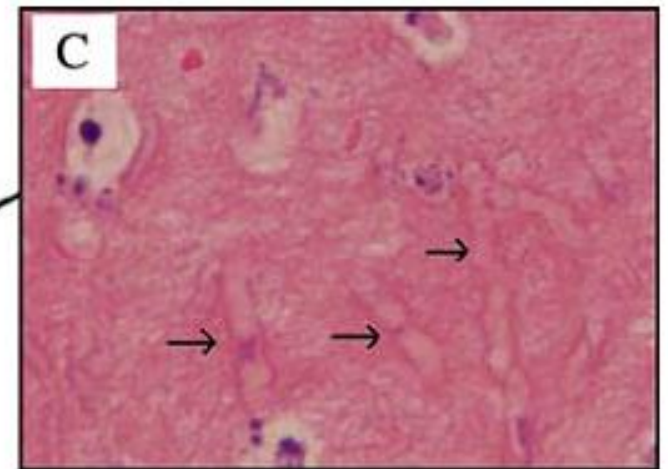
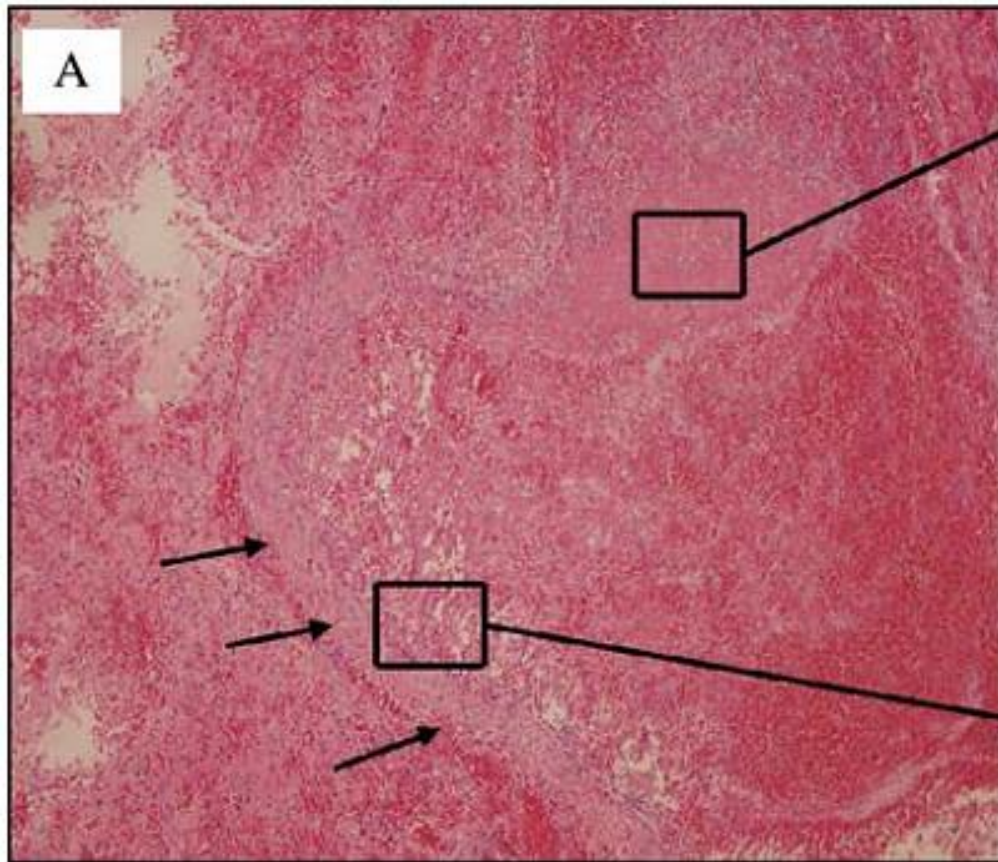
Italian Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment
of Invasive Fungal Infections in SOT Recipients.
Transplantation Proceedings, 2011

C. albicans Germ Tüp Antikor Testi,

- Yeni bir test,
- İnvaziv Kandidyazis tanısında yardımcı,
 - İlaç bağımlılarında
 - Hematolojik kanserli hastalarda
 - Yoğun bakım hastalarında
- Ancak SOT hastalarında değerlendirilmemiş

Moleküler yöntemler

- Ümit verici çalışmalar var
- Klinik örneklerde mantarların bu yöntemlerle tespit edilmesi henüz tanımlamalar içine değil
- Standardize değil.



[Segal BH, Walsh TJ. Am J Respir Crit Care Med. 2006](#)

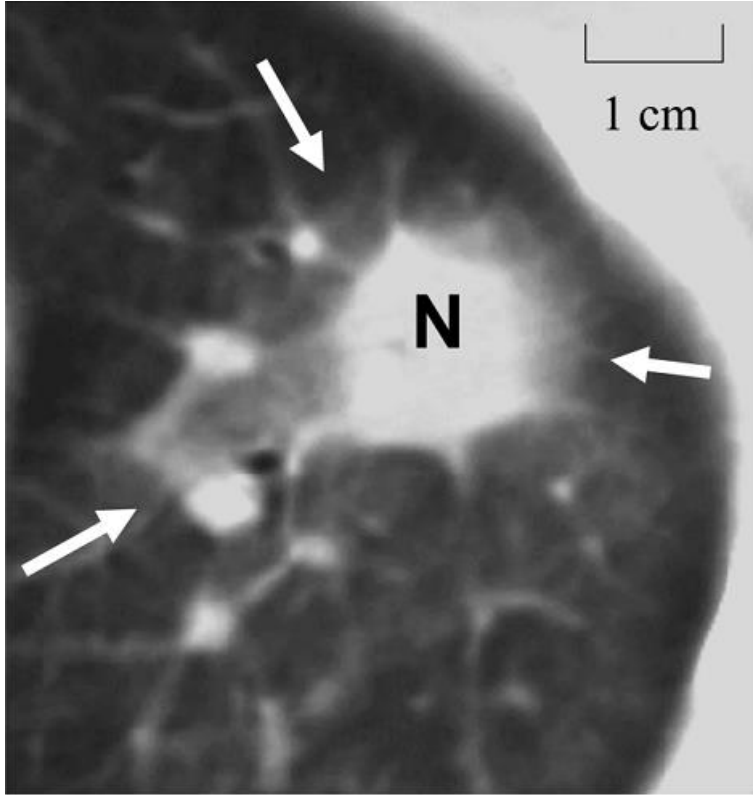
Histopatolojik örnek alınabilmiş ise
Grocott - Gomori methenamine silver
veya **periodic acid Schiff (PAS)** ile boyanmalı,
Mümkünse taze bakı olarak floresan boyalar
kullanılmalı

Radyolojik Tanı

- Ultrason,
- Bilgisayarlı tomografi (BT)
- Manyetik rezonans görüntüleme (MR)
- Konağın immün durumuna bağlı olarak bulgular değişiklik gösterir.
- Santral sinir sistemi fungal enfeksiyonlarında MR lezyonları gösterme ve kriptokokkoma için BT'den daha duyarlıdır.

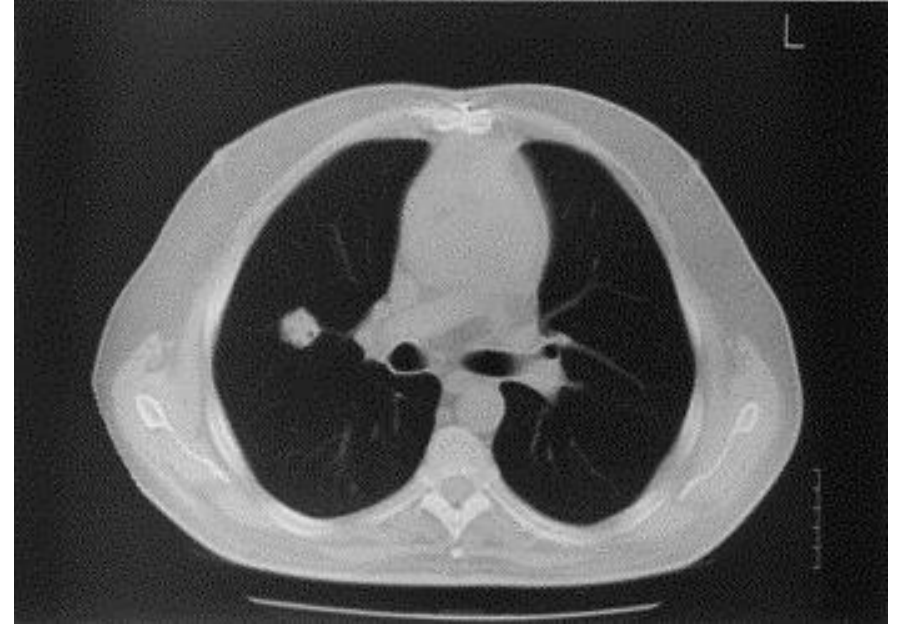
İnvaziv Akciğer Aspergillozunda

- BT önerilir,
- Yaygın bulgu konsolidasyon, infiltrasyon, kavitasyonun eşlik ettiği veya etmediği nodüler lezyonlar şeklindedir.
- SOT hastalarında akciğerde aspergillozu KİT hastalarında olduğu kadar ayırıcı özellikler göstermez.
- Örneğin erken bir bulgu olan “halo bulgusu” çoğunlukla saptanmaz.

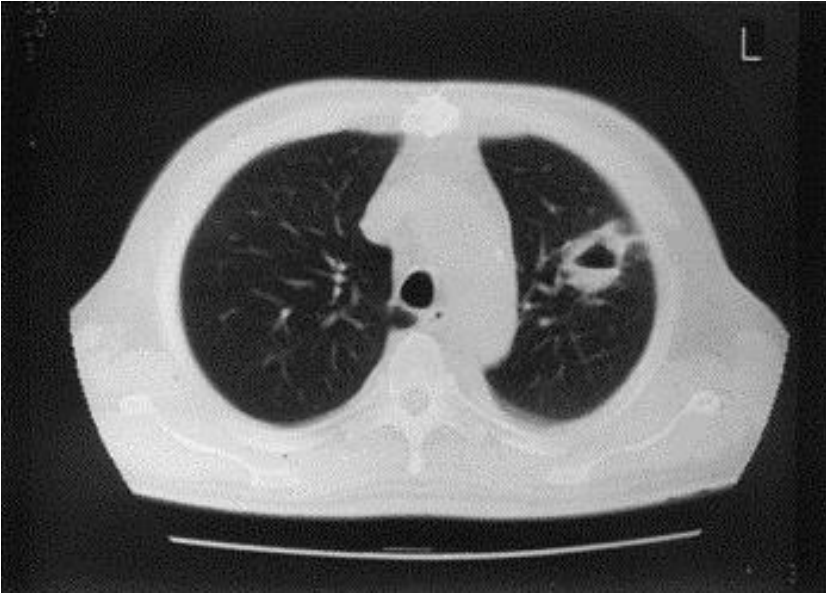


Halo bulgusu

Alveolar hemoraji ile
çevrelenmiş infarkt ve
koagülatif nekroz



Aspergillus fumigatus'un neden
olduğu tek nodul nodul, Akciğer
transplant alıcısı.



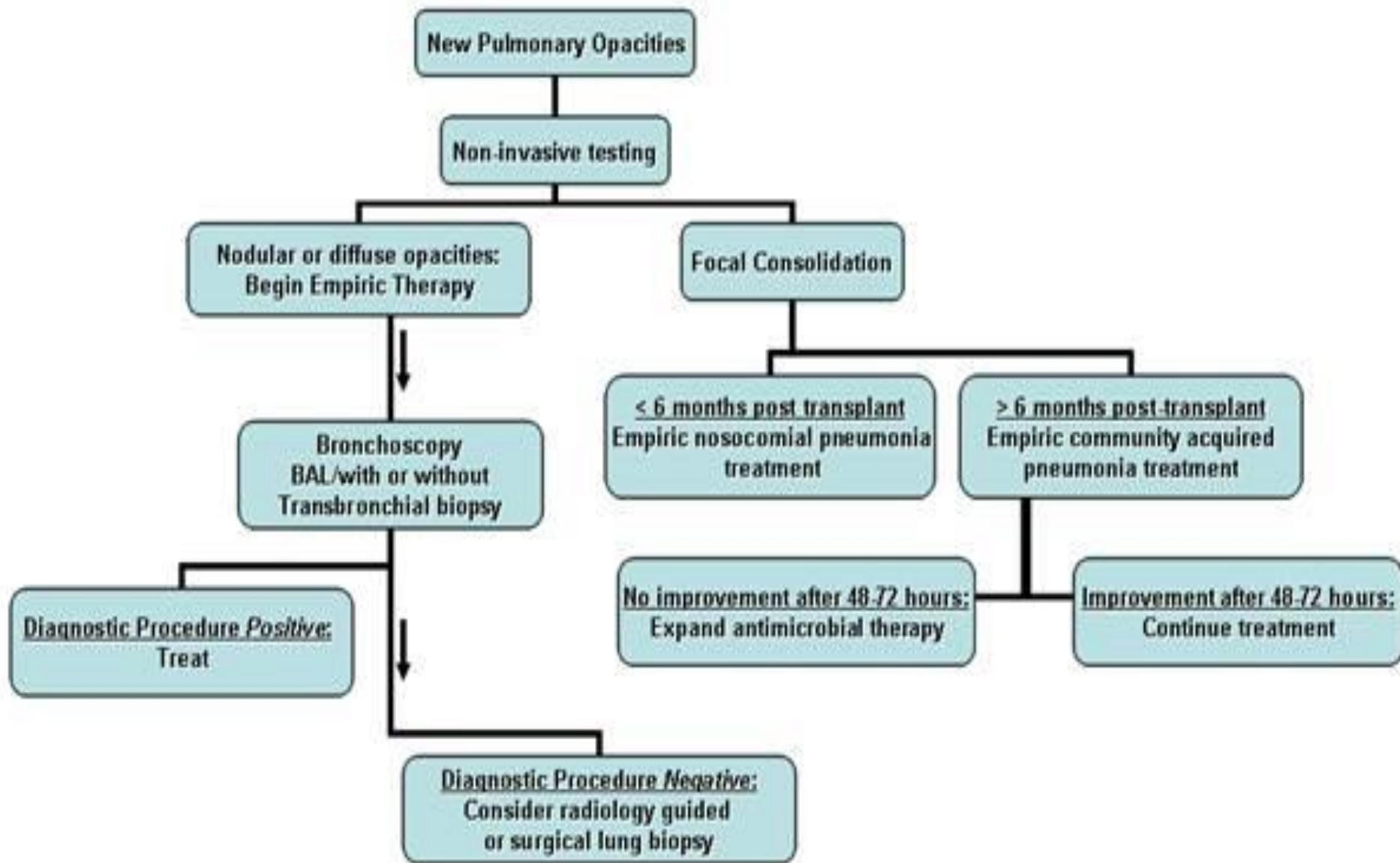
Aspergillus fumigatus'un neden olduğu kaviteleşmiş nodul Kalp transplant alıcısı.



Aspergillus fumigatus'un neden olduğu multiple nodul Akciğer transplant alıcısı.

BT bulgusu

konsolidasyon,
infiltrasyon,
kavitasyonun eşlik ettiği veya
etmediği nodüler



The diagnostic yield of CT-guided percutaneous lung biopsy in solid organ transplant recipients

- 10 yıllık, retrospektif
- 1754 SOT alıcısında (kalp, akc., böbrek, kc,)
- 45 biyopsi (%3),
- 24 hastada tanı konmuş, 20 fungal etken
- Komplikasyon: %13

- Kemik destrüksüyonuyla giden mantar rinosinüzitinde BT,
- Yumuşak dokuda anormallikleri göstermede MR daha duyarlıdır.
- Karaciğer mikroabseleri göstermede BT ultrasondan daha faydalı olabilir.
- Kontrastlı MR çekilmesinin ise hepatosplenik kandidiyazis tanısında BT'ye göre daha duyarlı bir yöntem

Tedavi stratejileri

- Proflaksi,
- Pre-emptif tedavi,
- Amprik tedavi
- Kanıtlanmış etkene yönelik tedavi

Antifungal Proflaksi

- SOT alıcılarında antifungal proflaksi kullanımı ve bu amaçla hangisinin seçileceği tartışmalıdır.

Proflaktik Antifungal Kullanımı

SOLİD ORGAN ALICILARINDA

Karaciğer (AI), pankreas (BII), ince barsak (BIII)

Postoperatif 7-14 gün

Flukonazol (200-400 mg/gün)

veya Lipozomal Amf B (1-2 mg/kg/gün)

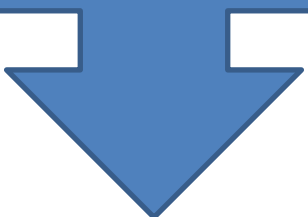
KEMİK İLİĞİ NAKLİ ALICILARINDA

Nötropeni dönemi boyunca

Flukanazol , posakanazol veya mikafungin

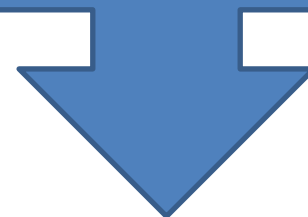
Hastanın taşıdığı risk ve epidemiyolojik veriler dikkate alınmalı,

Candida türleri için
risk altında olan
hastalarda



flukanazol 200-400 mg

Aspergillus yönünden
veya *non-albicans*
Candida enfeksiyon
riskinin yüksek olduğu
hastalarda



lipozomal Amfoterisin-B

Table 9. Summary of prophylaxis recommendations [1].

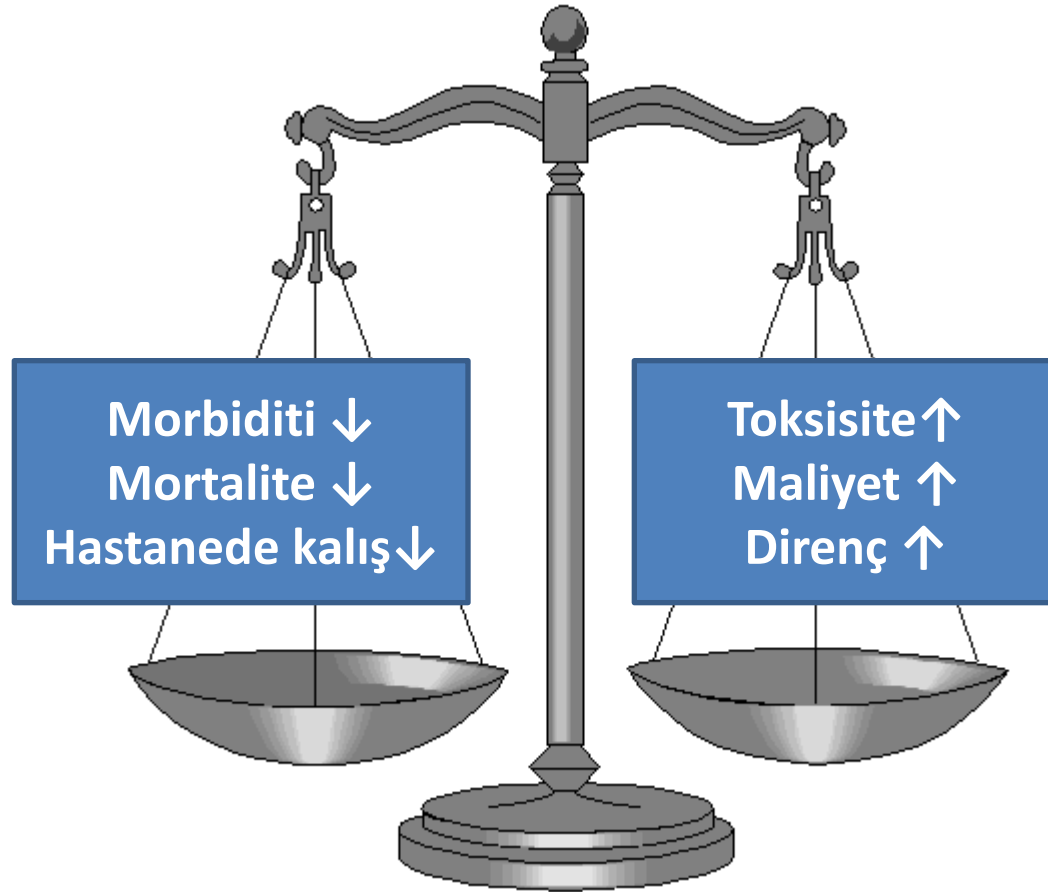
Type of transplant	Fungal pathogen targeted	High-risk characteristic(s)	Antifungal agent(s)	Suggested duration
Heart	<i>Aspergillus</i> or <i>Candida</i>	Reoperation, post-transplant renal failure or CMV disease (<i>Aspergillus</i>); VAD (<i>Candida</i>)	Routine prophylaxis not recommended	N/A
Liver	<i>Aspergillus</i>	Post-transplant renal failure, retransplantation, fulminant hepatic failure prior to transplantation and post-transplant infection by CMV or HHV-6	lipid-AmB 2.5–5 mg/kg/day	≥4 weeks
Liver	<i>Candida</i>	Repeated operation, higher intraoperative transfusion requirement, longer operation time and renal failure	Fluconazole 400 mg/day	≥4 weeks
Lung	<i>Aspergillus</i>	Airway specimen cultures positive for <i>Aspergillus</i> , increased immunosuppression, CMV infection and obliterative bronchiolitis	Voriconazole 6 mg/kg IV × 2 doses, then 200 mg po bid, [89] itraconazole or echinocandins ± nebulized CAB or lipid-AmB	4–6 months
Lung	<i>Candida</i>	Airway specimen cultures positive for <i>Candida</i> , increased immunosuppression, CMV infection and obliterative bronchiolitis	Fluconazole 400 mg/day	4–6 months
Pancreas	<i>Candida</i>	Enteric drainage procedure, pancreas transplantation after kidney transplantation, preoperative peritoneal dialysis, pancreatitis after reperfusion and retransplantation	Fluconazole 400 mg/day	≥4 weeks
Renal	<i>Candida</i>	CMV disease, excessive immunosuppression and candiduria	Routine prophylaxis not recommended	N/A
All organs	<i>Coccidioides immitis</i>	History of coccidioidal pulmonary infection or reactive coccidioidal serology before transplantation	Triazole antifungal	Prolonged or perhaps indefinite

İnhaler Amfoterisin B

- Postoperatif dönemde
- Akciğer transplant alıcılarında
- Proflaksi süresi ?

- Fungal bir enfeksiyonun başarıyla tedavisi için
- erken tanı,
- mümkünse agresif debritleme,
- immünsüpresyonun azaltılması
- fungusidal tedavi gereklidir.

Erken Ampirik Tedavi



Amprik Tedavi

Kriterler iyi belirlenmemiş,

- Ciddi hastalık tablosu,
 - İnvaziv fungal enfeksiyon riski,
 - Ateşin başka bir nedenle açıklanamadığı hastalarda düşünülmeli
-
- Klinik şüphe, serolojik göstergeler ve/veya non steril alanlardan alınan kültürlerin ön verilerine dayandırılmalıdır.

Şüpheli invaziv kandidiazis kriterleri;

- >38 C ve geniş spektrumlu antibiyotiğe rağmen >96 saat süren ateş
- Ateşin başka bir sebebe bağlanamaması,
- Bağlantısız 2 bölgeden aynı Candida'nın izole edilmesi (steril/non steril)
- Spesifik risk faktörlerinin varlığı
- Klinik veya radyolojik şüphe ve/veya serumda β -D-glukan tespiti.

Yoğun bakımda yatan SOT hastalarında “**kandida skoru**” kullanılabilir.

Italian Guidelines of Invasive Fungal Infections in SOT Recipients. Transplantation Proceedings 2011

Table 4. Calculation of the Candida score: Variables selected in the logistic regression model

Variable	Coefficient (β)	Standard Error	Wald χ^2	<i>p</i> Value
Multifocal <i>Candida</i> species colonization	1.112	.379	8.625	.003
Surgery on ICU admission	.997	.319	9.761	.002
Severe sepsis	2.038	.314	42.014	.000
Total parenteral nutrition	.908	.389	5.451	.020
Constant	−4.916	.485	102.732	.000

ICU, intensive care unit.

Candida score = $.908 \times (\text{total parenteral nutrition}) + .997 \times (\text{surgery}) + 1.112 (\text{multifocal } \textit{Candida} \text{ species colonization}) + 2.038 (\text{severe sepsis})$. Candida score (rounded) = $1 \times (\text{total parenteral nutrition}) + 1 \times (\text{surgery}) + 1 (\text{multifocal } \textit{Candida} \text{ species colonization}) + 2 \times (\text{severe sepsis})$. All variables coded as follows: absent, 0; present, 1.

Leon et al - Crit Care Med 2006; 34:730–737

İnvaziv kandidiyazis için amprik tedavide

Azol kullanım öyküsü olan,
Azol dirençli *Candida* türleriyle kolonize olan
Stabil olmayan hastalarda

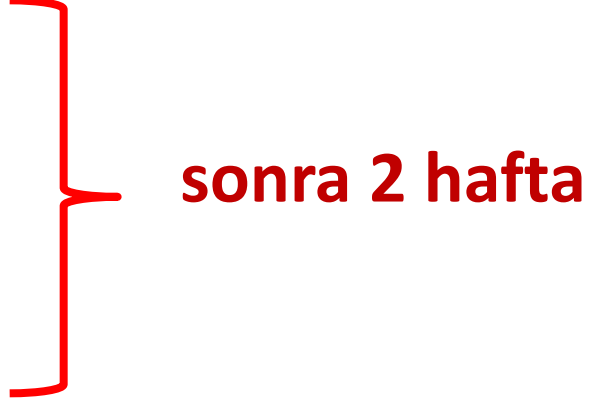


ekinokandinler
Veya L- amfoterisin B

- Kandidanın etken olarak üretildiği durumlarda tedavi standart tedavi rejimlerinden farklı değildir

Kandidemide Tedavi Süresi

(Tüm antifungaller ve ardışıl tedaviler için)

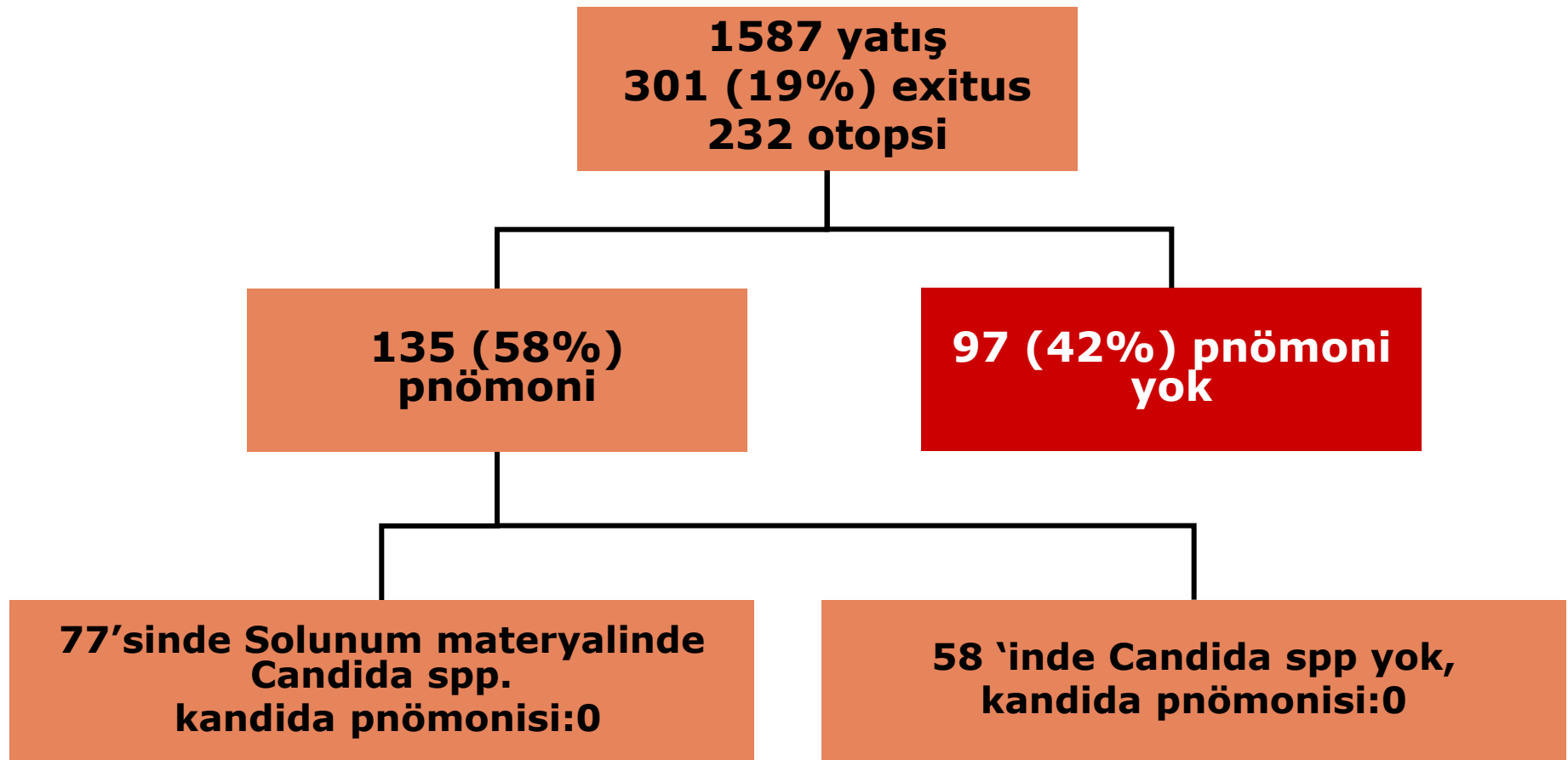
- Metastatik komplikasyon yok,
 - Klinik şikayetler kayboldu,
 - Kültür negatifliği sağlandı,
- 
- sonra 2 hafta**
- İntravenöz kateter çıkarılması kuvvetle önerilir.
 - Nötropeniklerde kaynak GİS mi? Kateter mi?
 - *C. parapsilosis* ise kateterin çekilmeli

Solunum Sekresyonlarında Candida Üretilmesi

Nötropenik hastalarda Candida

- Çok sayıda prospektif ve retrospektif çalışmalar
 - Otopsi çalışmaları dahil
- Zayıf prediktif değere sahip, spesifikliğı yok
 - BAL dahil
- Sadece solunum yolu örneklerinde üretilmesi kriter olmamalı,

Solunum yollarından izole edilen kandida önemli mi? prospektif, otopsi çalışması



Aspergillus Infections After Lung Transplantation: Clinical Differences in Type of Transplant and Implications for Management

Nina Singh, MD and Shahid Husain, MD

- Ortalama *Aspergillus* insidansı %6.3,
- %58 (45/78)'i trakea-bronşit veya anastomoz bölgesi,
 - Çoğu ilk 3 ayda
- %52 mortalite,

İnvaziv fungal enfeksiyonu gösteren bulgular olmadıkça SOT alıcılarında *Aspergillus* için amprik tedavi önerilmez.

Yüksek risk faktörü taşıyan

Kalp, akciğer, karaciğer transplantasyonunda,
böbrek yetmezliği, rejeksiyon, arttırılmış
immünsüpresyon, özellikle monoklonal antikor
kullanımı veya yüksek doz ve uzamış steroid
tedavisi

Solunum kültürlerinde üretilmesi,
serum veya BAL'da pozitif
galaktomannan, serumda
 β -D-glukan pozitifliği

+

Trakeobronşit, sinüzit, fokal nörolojik
defisit geniş spektrumlu ab. rağmen
pnömoni

mikrobiyolojik kriterler ve klinik kriterler varsa



Aspergillus için amprik tedavi başla

Italian Guidelines of Invasive Fungal Infections in SOT
Recipients. Transplantation Proceedings 2011

Aspergillus

Amprik Tedavi

- Vorikanazol önerilebilir
- Ancak toksisiteden dolayı lipozomal Amfoterisin B çoğunlukla tercih edilir
- Azol tedavileri sırasında siklosporin ve takrolimus düzeylerinde 3-5 kat artış,
- SOT alıcılarında bunların kullanımı sınırlı.
- Optimum tedavi süresi yanıtla ilişkili minimum 6-12 hafta.

Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America

Thomas J. Walsh,^{1,a} Elias J. Anaissie,² David W. Denning,¹³ Raoul Herbrecht,¹⁴ Dimitrios P. Kontoyiannis,³

Table 2. Summary of recommendations for the treatment of aspergillosis.

Condition	Therapy ^a		Comments
	Primary	Alternative ^b	
Invasive pulmonary aspergillosis	Voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral dosage is 200 mg every 12 h)	L-AMB (3–5 mg/kg/day IV), ABLC (5 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), micafungin (IV 100–150 mg/day; dose not established ^c), posaconazole (200 mg QID initially, then 400 mg BID PO after stabilization of disease ^d), itraconazole (dosage depends upon formulation) ^e	Primary combination therapy is not routinely recommended based on lack of clinical data; addition of another agent or switch to another drug class for salvage therapy may be considered in individual pa-

- *Aspergillus* enfeksiyonunun gösterildiği durumda, SOT alıcılar için de **vorikanazol** ilk tercih antifungal.
- Başlangıç tedavisinde vorikonazol Amfoterisin B'ye üstün,
- Ancak siklodekstrinden dolayı böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <50 mL/dak) SOT hastalarında intravenöz tedavi yerine vorikanazolün ezilerek tablet formunda kullanılması önerilmekte.

Italian Guidelines of Invasive Fungal Infections in
SOT Recipients. Transplantation Proceedings 2011

Pre-emptif tedavi?

- Bu hasta grubunda güvenilir belirteçler olmaması,
- Düşük İFİ sıklığı nedeniyle sınırlıdır.

Antifungal İlaç Etkileşimleri

Antimikrobiyal ajan	Siklosporin	Takrolimus	Sirolimus
Kaspofungin	*	Düzeyi düşer	
Mikafungin			Düzeyi yükselir
Flukonazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir
Ketokonazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir
İtrakonazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Kontrendike
Vorikonazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Kontrendike

Hande Aslan'ın izniyle

Nadir Etkenler

- **Zygomycosis:** Rhizopus arrhizus, Rhi-zopus rhizopodiformis, Rhizopus oryzae, Rhizopus microsporus; Mucor spp.; Cunninghamella bertholletiae; Absidia corymbifera; Apophysomyces elegans; Conidiobolus coronatus
- Scedosporium
- Fusarium
- Paecilomyces
- Trichoderma
- Scopulariopsis
- Acremonium
- Trichosporon,
- Malassezia,
- Rhodotorula
- Hansenula

Emerging & Rare Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 4): S208–S226

Cerrahi Rezeksiyon

- İnvaziv pulmoner aspergillozda faydalı olabilir
 - Büyük damar veya perikard bağlantılı lezyonlarda
 - Tek fokus ve hemoptiziye neden olması,
 - Plevral boşluğa veya kostaya erezyona neden olan lezyon varlığında,

Sonuç Olarak

- SOT alıcılarında mantarlar ciddi mortalite ve morbidite nedeni,
- Candida ve Aspergillus en sık etkenler
- Tanı sorunları devam ediyor, daha iyi göstergelere ihtiyaç var,
- Tedavi stratejiler benzer olmakla birlikte ilaç etkileşimi sorun,
- Türkiye verisi; çok merkezli çalışmalara ve iş birliğine ihtiyaç var

Teşekkür Ederim

