

İNVAZİF ASPERGİLLOZ TEDAVİ



-Rhizopus -black bread mold-

Prof. Dr. Halis Akalın

- Risk faktörleri
- Antifungaller
- Prognoz
- Tedavi
- Klavuzlara kanıt sağlayan çalışmalar
- Nötropenik hasta – Olgu sunumu
- Nötropenik olmayan hasta
- Profilaksi
- Azol direnci
- Yan etki ve ilaç etkileşimleri

Bağıışıklığı Baskılanmış Hastalar

(Küf mantarları ile enfeksiyon için risk)

- Genetik risk faktörleri
- Çevre ile ilgili risk faktörleri
- İmmün sistem ile ilgili risk faktörleri

Pagano L et al. J Antimicrob Chemother 2011

İmmün Sistem İle İlişkili Risk Faktörleri

- Nötropeni
- Hücrel immünitede bozulma
- Lenfopeni
- Steroid kullanımı
- TNF-alfa blokajı
- Demir fazlalığı
- GVHD
- CMV enfeksiyonu
- Renal yetmezlik
- Yaşlılık
- Pürin analogları veya monoklonal antikor tedavisi

Pagano L et al. J Antimicrob Chemother 2011

Bağıışıklığı Baskılanmış Hastalar İnvazif Fungal Enfeksiyon Riski

- Düşük risk
 - Otolog HKHT
 - Hodgkin lenfoma
 - KML
 - Solid tümör
 - Miyeloma
 - Renal transplant
 - Kronik immünolojik hastalık
 - SLE

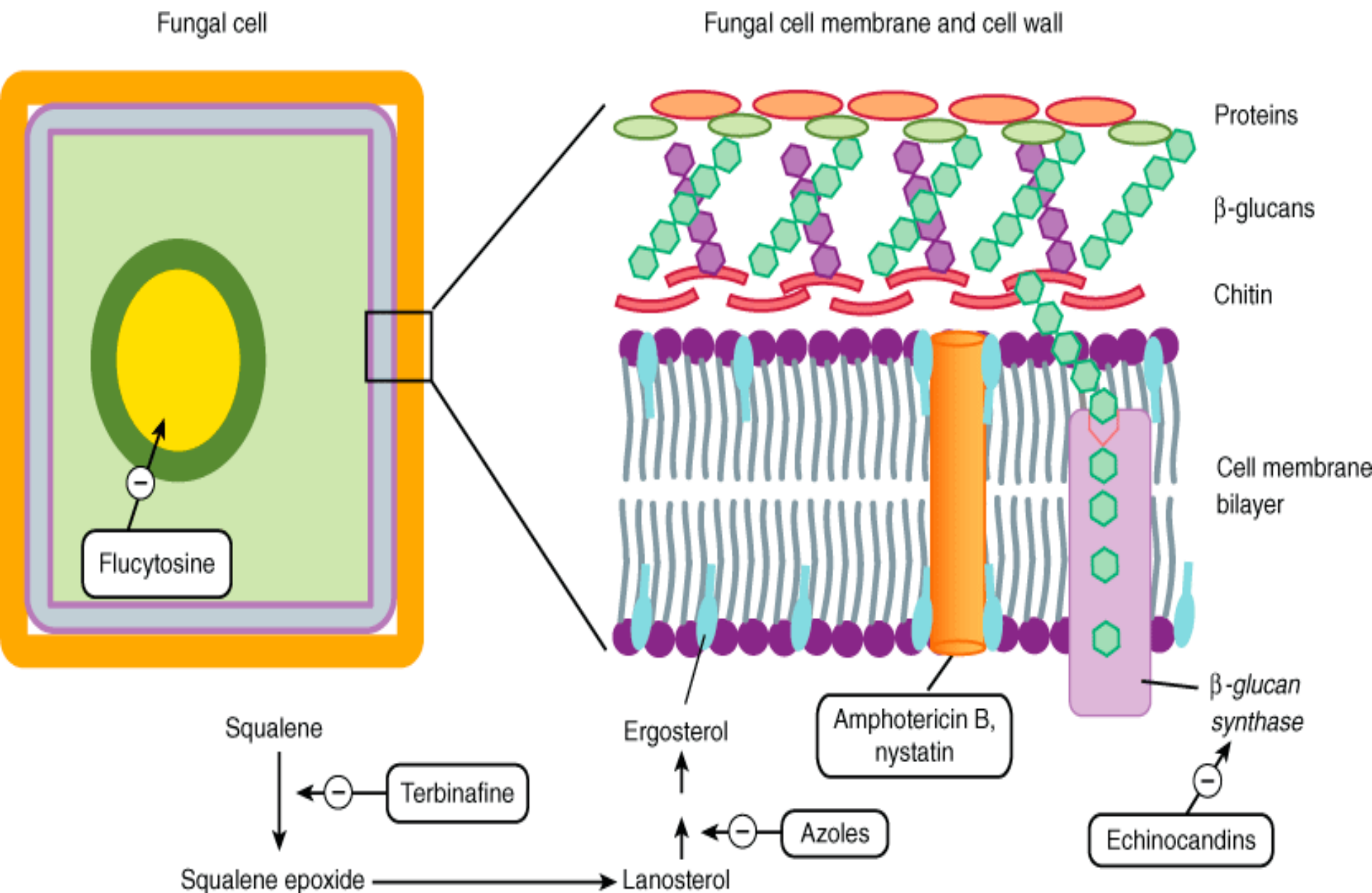
Bağıışıklığı Baskılanmış Hastalar İnvazif Fungal Enfeksiyon Riski

- Orta risk
 - ALL
 - KLL
 - Lenfoma
 - KOAHA
 - AIDS
 - Miyelodisplastik sendromlar
- **Yüksek risk**
 - AML**
 - Allojeneik HKHT**
 - Kalp, AC veya KC transplant**

HKHT ve İnvazif Fungal Enfeksiyonlar

- İnvazif fungal enfeksiyonlar
 - İnvazif aspergilloz %43
 - İnvazif kandidiyaz %28
 - Zigomikoz %8

- 12 aylık kümülatif insidens
 - HLA uyumlu-akraba olmayan 7.7/100
 - HLA uyumsuz-akraba 8.1/100
 - HLA uyumlu-akraba 5.8/100
 - Otolog 1.2/100



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Table 1. Antifungal spectrum of activity against common fungi.

Organism	Antifungal agent								
	AmB ^a	Flu	Itr	Vor	Pos	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Flucytosine
<i>Aspergillus</i> species	+	—	+	+	+	+	+	+	—
<i>A. flavus</i>	±	—	+	+	+	+	+	+	—
<i>A. fumigatus</i>	+	—	+	+	+	+	+	+	—
<i>A. niger</i>	+	—	±	+	+	+	+	+	—
<i>A. terreus</i>	—	—	+	+	+	+	+	+	—
<i>Candida</i> species	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	±	±	+	+	+	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	—	±	+	+	+	+	+	±
<i>C. lusitanae</i>	—	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	±	±	±	+
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	—	—	—	+
<i>Coccidioides</i> species	+	+	+	+	+	± ^b	± ^b	± ^b	—
<i>Blastomyces</i>	+	+	+	+	+	± ^b	± ^b	± ^b	—
<i>Histoplasma</i> species	+	+	+	+	+	± ^b	± ^b	± ^b	—
<i>Fusarium</i> species	±	—	—	+	+	—	—	—	—
<i>Scedosporium apiospermum</i>	±	—	±	+	+	—	—	—	—
<i>Scedosporium prolificans</i>	—	—	—	±	±	—	—	—	—
<i>Zygomycetes</i>	±	—	—	—	+	—	—	—	—

NOTE. Plus signs (+) indicate that the antifungal agent has activity against the organism specified. Minus signs (—) indicate that the antifungal agent does not have activity against the organism specified. Plus-minus signs (±) indicate that the agent has variable activity against the organism specified. AmB, amphotericin B; Flu, fluconazole; Itr, itraconazole; Pos, posaconazole; Vor, voriconazole. Data are derived from [5–26].

^a Includes lipid formulations.

^b In vitro data show that the echinocandins (specifically, micafungin) may have variable activity against the dimorphic fungi, depending on whether they are in the mycelial or yeastlike form. To date, there has been one case report of successful therapy with caspofungin for *C. immitis* infection.

Table 2. Comparative pharmacokinetics of the antifungal agents.

Pharmacokinetic parameter	Antifungal agent											
	AmB	ABCD	ABLC	LAB	Flu	Itr ^a	Vor	Pos	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Flucytosine
Oral bioavailability, %	<5	<5	<5	<5	95	50	96	ND	<5	<5	<5	80
Food effect	NA	NA	NA	NA	NE	ES	ES	Food	NA	NA	NA	NE
Distribution												
Total C _{max} , µg/mL	0.5–2	4	131	0.1	0.7	11	4.6	7.8	0.83	0.27	0.24	80
AUC, mg × h/L	17	43	14	555	400	29.2	20.3	8.9	99 ^b	119	159 ^b	62
Protein binding, %	>95	>95	>95	>95	10	99.8	58	99	84	97	99	4
CSF penetration, %	0–4	<5	<5	<5	>60	<10	60	NR	<5	<5	<5	75
Vitreous penetration, %	0–38 ^{c,d}	0–38 ^{c,d}	0–38 ^{c,d}	0–38 ^{c,d}	28–75 ^{c,d}	10 ^c	38 ^c	26 ^{c,d}	0 ^d	0 ^c	<1 ^d	49 ^d
Urine penetration, % ^a	3–20	<5	<5	4.5	90	1–10	<2	<2	<2	<2	<2	90
Metabolism	Minor Hep	Unk	Unk	Unk	Minor Hep	Hep	Hep	Hep	None	Hep	Hep	Minor intestinal
Elimination	Feces	Unk	Unk	Unk	Urine	Hep	Renal	Feces	Feces	Urine	Feces	Renal
Half-life, h	50	30	173	100–153	31	24	6	25	26	30	15	3–6

Aspergillus ve Candida'ya Etkileri

Antifungal	<i>Aspergillus</i> spp.	<i>Candida</i> spp.
AmB-d ve lipid bileşikleri	Fungisidal	Fungisidal
FLC	---	Fungistatik
ITR	Fungisidal	Fungistatik
VRC	Fungisidal	Fungistatik
CAS	Fungistatik	Fungisidal

Wang-Beringer A, Pharmacotherapy 2003

Tedavi Seçimini Etkileyen Faktörler

- Klavuzlar
- Kanıta dayalı tıp
- Geçmişteki deneyim
- Alışkanlıklar

Lode H. Int J Antimicrob Agents 2007

Antifungal Tedavi Klavuzu - Gerekçe?

- Farklı hasta grupları
- Fungal epidemiyolojideki değişiklikler
- Antifungal ilaçlara duyarlılık
- Yeni antifungallerin tedaviye girmesi
- İlaç etkileşimleri
- Toksisite
- Kanıta dayalı uygulamaların artması

Klavuzlar - Kanıta Dayalı Tıp

- Önerinin gücü

A: Kullanımı destekleyen iyi kanıt (Kesinlikle önerilir)

B: Orta düzeyde kanıt (Genellikle önerilir)

C: Zayıf kanıt (Opsiyonel)

D: Kullanıma karşı orta düzeyde kanıt (Genellikle önerilmez)

E: Kullanıma karşı iyi düzeyde kanıt (Kesinlikle önerilmez)

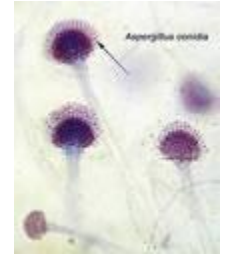
- Kanıtın kalitesi

1: En az 1 randomize kontrollü çalışma

2: En az 1 randomize olmayan iyi planlanmış çalışma, kohort veya vaka-kontrol, vaka serileri, kontrollü olmayan çalışmalardan dramatik sonuçlar

3: Uzman görüşü, klinik deneyim, tanımlayıcı çalışmalar, uzman komite görüşleri

Aspergillus Enfeksiyonları



- İnvazif enfeksiyonlarda artış
 - Alt solunum yolu
 - Sinüsler
 - Cilt(giriş yeri olarak)
 - Hematojen yayılım
- *A fumigatus*, *A flavus*, *A niger*, *A terreus*
- *Aspergillus fumigatus* dışındaki türlerde artış (*A terreus*)

Nucci M et al. Clin Infect Dis 2005
Walsh TJ et al. Clin Infect Dis 2008

Aspergillus Enfeksiyonları

- Nötropenik hastalarda en sık İPA(%80-90)
- Mortalite oranı %30-60
- Erken tedavi mortaliteyi azaltıyor

Böhme A et al. Ann Hematol 2009

İnvazif Aspergilloz - Mortalite

- ABD, 23 transplant merkezi
- 2001-2005, kanıtlanmış ya da yüksek olasılıklı İA
- 12 haftalık toplam mortalite
- Mortalite: 317/642(%49.4)
- Mortalite: HKHT(%57.5) > SOT(%34.4), $p<0.001$

Baddley JW et al. Clin Infect Dis 2010

İnvazif Aspergilloz - Mortalite

- HKHT – Mortalite – Bağımsız risk faktörleri
 - Nötropeni
 - Böbrek yetmezliği
 - Karaciğer yetmezliği
 - Erken başlangıç – İA
 - Kanıtlanmış İA
 - Metilprednizolon

Baddley JW et al. Clin Infect Dis 2010

Aspergillus Enfeksiyonları Tedavisi

- IDSA - 2008
- Alman Hematoloji ve Onkoloji Klavuzu-2009
- ECIL-4 (2011)

Aspergilloz - Vorikonazol

- Vorikonazol ile AmB-d
- 12. haftada sağkalım
 - VRC %71
 - AmB-d %58

Herbrecht R et al. N Engl J Med 2002

Aspergilloz – Lipozomal-AmB

- AmbiLoad çalışması
- 3 mg/kg ile 10 mg/kg
- 12. haftada sağkalım
 - 3 mg/kg %72
 - 10 mg/kg %59

Cornely OA et al. Clin Infect Dis 2007

AmbiLoad – Post Hoc Analiz

- AmbiLoad çalışması: EORTC/MSG-2002
- Post Hoc analiz: EORTC/MSG-2008
- Hipotez: Olası İFH, yüksek olasılıklı ya da kanıtlanmış İFH'a göre daha erken dönemi temsil ediyor. Bu olgular AmB-L başlangıç dozuna bağlı kalmaksızın tedaviye daha yüksek oranda yanıt verecektir

Cornely OA et al. Mycoses 2010

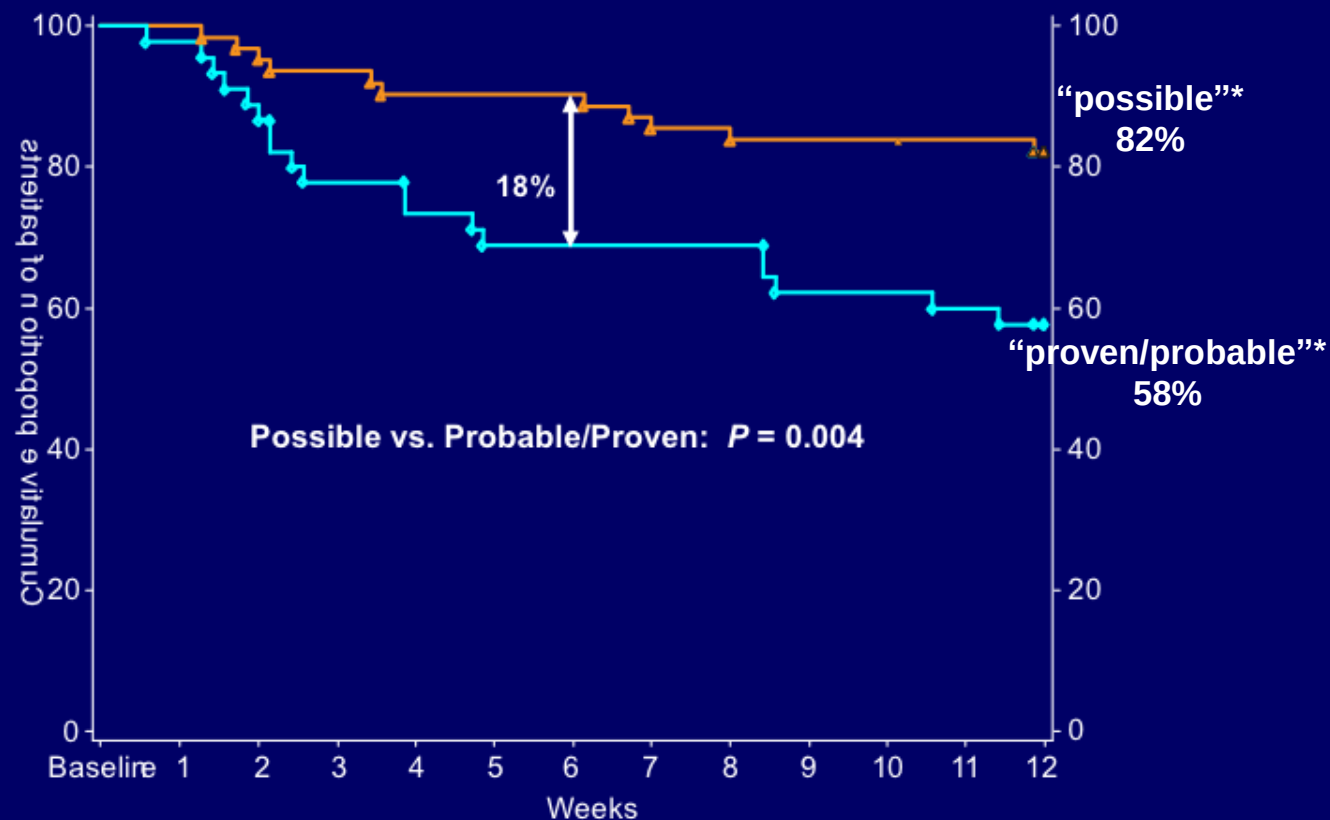
AmbiLoad – Post Hoc Analiz

- Yüksek olasılıklı olgular yeni kriterlere göre “olası olgu” grubuna girmiş
- 201 İFH ve bunların 118(%59)’i halo işaretime dayanılarak “olası olgu” grubuna alınmış
- Mikolojik kanıt 83(%41) olguda mevcut (yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış)

AmbiLoad – Post Hoc Analiz

- 12. haftada sağkalım(3 mg/kg)
 - Olası olgularda %82
 - Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış olgularda %58(p=0.006)
- 12. haftada sağkalım(10 mg/kg)
 - Olası olgularda %65
 - Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış olgularda %50(p=0.015)
- 6. haftada sağkalım her iki doz grubunda da anlamlı olarak olası grupta yüksek

K-M Survival Plot – 3 mg/kg/day



▲ Possible (n=):	62	62	59	58	56	56	56	53	52	52	52	51	34
◆ Probable/Proven(n=):	45	44	39	35	33	31	31	31	31	28	28	27	19

Aspergilloz - Kaspofungin

- 61 İnvazif Aspergilloz(yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış)
- %85 nötroopenik
- 12. haftada sağkalım %53

Viscoli C et al. J Antimicrob Chemother 2009

- 24 Allojeneik HKHT
- İnvazif Aspergilloz(yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış)
- 12. haftada sağkalım %50

Herbrecht R et al. Bone Marrow Transplant 2010

OLGU

- 27 yaşında kadın hasta
- AML-M2
- ARA-C
- İndüksiyon
- Febril nötropeni

KONSEY

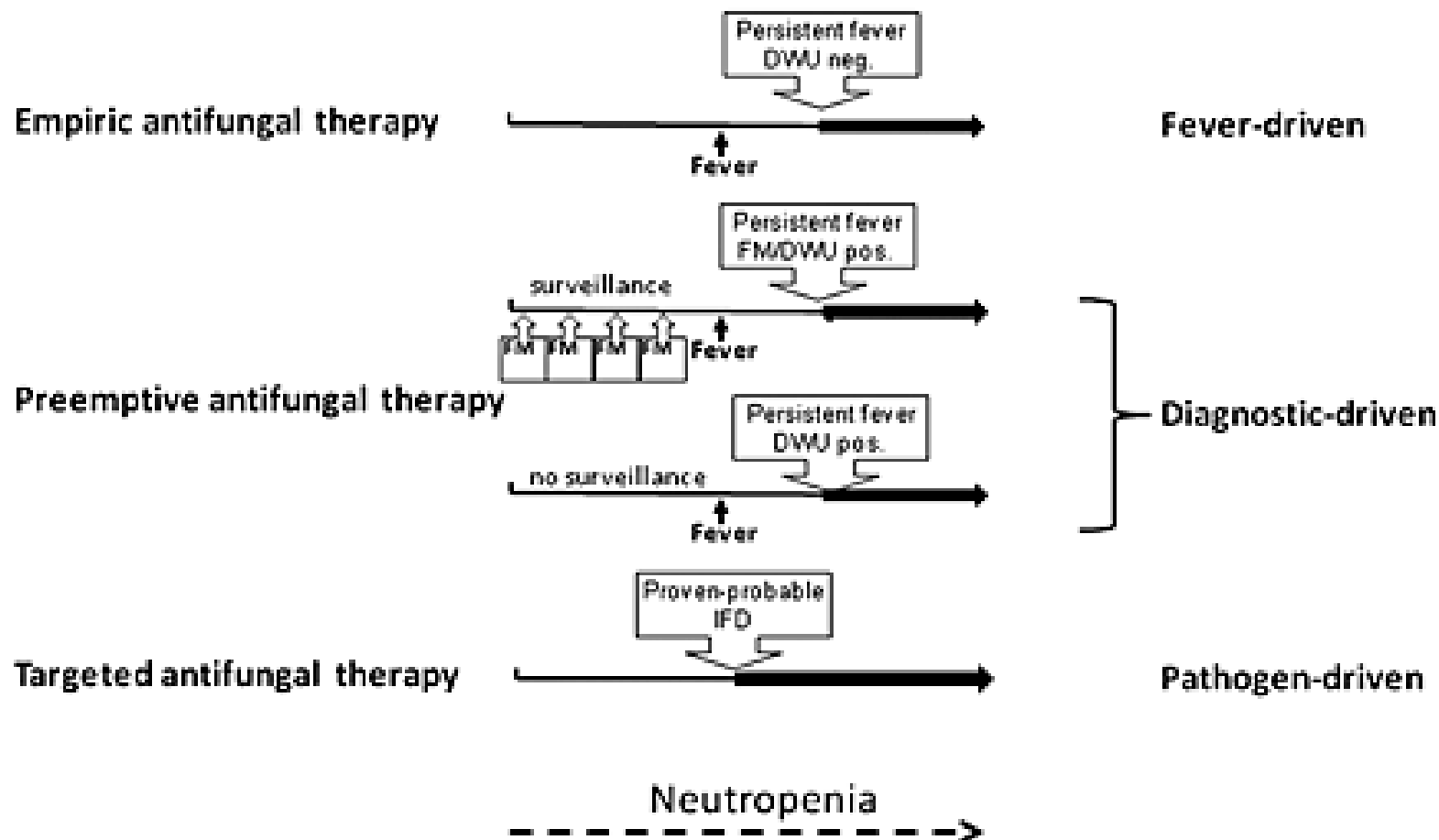
- Karbapenem 3.günde (öncesinde 8 gün Piperasilin/Tazobaktam kullanmış)
- Kan kültüründe *Staphylococcus epidermidis* üremesi üzerine; Vankomisin başlanmış(6. günde) ve SVK çekilmiş
- Ateş: 38.6 °C
- ANS: 20/mm³

Hastanın ateşı ve nötropenisi devam ediyor. Ampirik antifungal tedavi başlar mısınız?

- a. Evet
- b. Hayır

Treatment definition

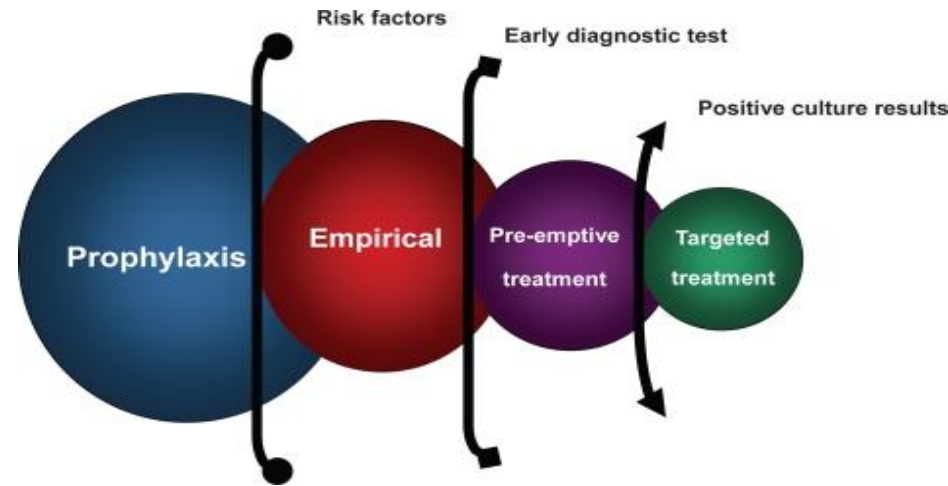
Approach definition



FM: fungal marker; IFD: invasive fungal disease; DWU: diagnostic work-up (FM + CT + other exams)

→ Antifungal therapy

- Profilaktik
- Ampirik
 - Ateş
- Preemptif
 - YRBT
 - GM
 - Beta-Glukan
- Hedefe Yönelik



İPA - Radyoloji

- Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT)
- Düz grafiden daha duyarlı
- FEN'de antibakteriyel tedaviye rağmen ateş devam ediyor ve açıklanamamıyorsa
- En erken radyolojik belirti nodül
- Halo belirtisi(erken dönemde): Etrafı alveolar hemorajiyi temsil eden buzlu-cam opasitesi ile çevrilmiş makronodül
- Hava-hilal belirtisi

Pogano L et al. Blood Reviews 2010

Sherif R et al. Curr Opin Pulm Med 2010

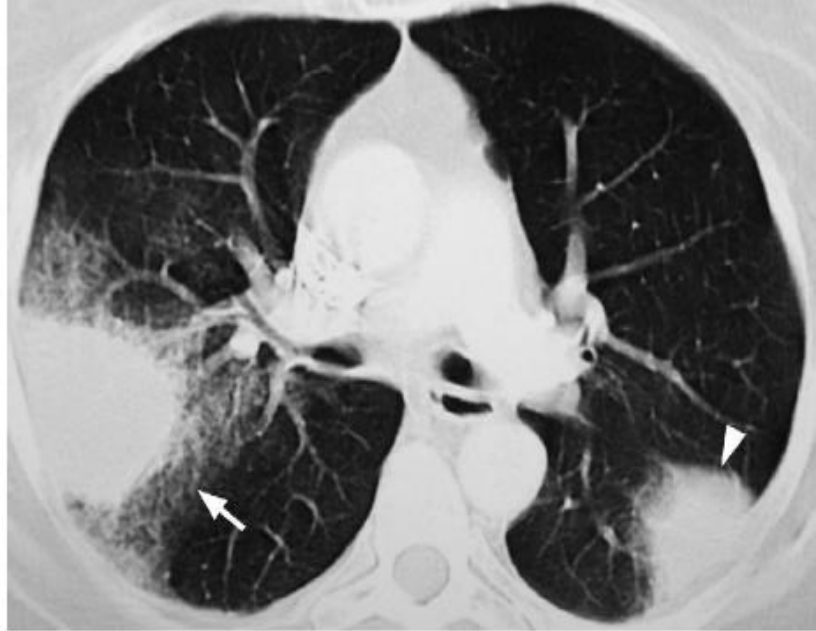
İPA - Radyoloji

■ Halo işareti

- İPA için özgül değil
- Zygomycetes
- Fusarium* spp.
- Scedosporium* spp.
- Pseudomonas aeruginosa*

Pogano L et al. Blood Reviews 2010

Sherif R et al. Curr Opin Pulm Med 2010



Transverse CT scan obtained in a 50-year-old woman with invasive pulmonary aspergillosis treated with a high dosage of steroids to reduce cerebral edema from anaplastic oligodendroglioma. A large mass is seen in the right upper lobe, surrounded by a wide zone of ground-glass attenuation (arrow) demonstrating the halo sign. A smaller mass (arrowhead) is seen in the left lower lobe; it has indistinct margins but no well-defined halo sign.



Galaktomannan

- Bazı mantarların hücre duvarında bulunur
- Akut enfeksiyon sırasında kan dolaşımına saçılır
- Cut-off 0.5
- Haftada 2 kez
- Tedaviden etkilenir
- Yanlış pozitiflik: Piperasilin-tazobaktam
- Duyarlılık %71
- Özgüllük %89

Anaissie EJ et al. Best Practice Research Clinical Hematology 2008
Pogano L et al. Blood Reviews 2010

Galaktomannan

- İPA tanısı
- Tedaviye yanıt – prognoz
- İmmün rekonstitüsyon ayırıcı tanısı

Anaissie EJ et al. Best Practice Research Clinical Hematology 2008

- BAL'da Galaktomannan bakılması yararlı

Sherif R et al. Curr Opin Pulm Med 2010

Ampirik? - Preemptif?

- Galaktomannan ve YRBT'ye dayanarak preemptif tedavi yaklaşımı
- Antifungal kullanımında azalma
%35-%7.7(%78)
- 1 Mukormikozis olgusu atlanmış

Maertens J et al. Clin Infect Dis 2005

Ampirik? - Preemptif?

- Ampirik ve preemptif yaklaşımda mortalite açısından fark yok
- İnvazif fungal enfeksiyonlar preemptif kolda anlamlı olarak yüksek(4-13, $p<0.02$)
- İnvazif fungal enfeksiyonların önemli bir kısmı indüksiyon tedavisi alan grupta
- Preemptif kolda daha az antifungal kullanımı

Cordonnier C et al. Clin Infect Dis 2009

FEN – Ampirik ve Preemptif Antifungal Tedavi

- ECIL-3 - 2009
Ampirik B-II
- IDSA – FEN – 2011
Ampirik A-I
Preemptif B-II

- Üre: 30 mg/dl
- Kreatinin: 0.7 mg/dl
- AST: 20 IU/L
- ALT: 25 IU/L

Hangi antifungal ilacı seçersiniz?

- a. Kaspofungin
- b. Vorikonazol
- c. İtrakonazol
- d. Amfoterisin-B Deoksikolat
- e. Lipozomal amfoterisin-B

SUT-Antifungal Kullanımı

- Hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal ise ilk tercih AmB-d veya flukonazol
- AmB-d'ye karşı alerji, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu halinde;
 - L-AmB, ABLC, ABCD
 - Kaspofungin
 - Anidulafungin
 - Posakonazol
 - Vorikonazol
 - İtrakonazol(infüzyon)

FEN-Ampirik veya Preemptif Antifungal Tedavi

- AmB(A-I)
- L-AmB(A-I)
- İtrakonazol(A-I)
- VRC(A-I)
- Kaspofungin(A-I)

FEN – Ampirik Antifungal Tedavi

- Ampirik tedavi için antifungal tedavi seçenekleri
 - Lipozomal AmB-B(A-I)
 - Kaspofungin(A-I)
 - VRC(B-I)
 - AmB-Deoksikolat(renal toksisite için risk faktörleri yokluğunda B-I)

- Hastanın serum galaktomannan testi(+)
- YRBT: Nodüller mevcut + Plevral tabanlı konsolidasyon + Plevral sıvı
- AmB-d 5. günde
- Ateşi ve nötropenisi devam ediyor
- Hastaya BAL yapılıyor – *A.fumigatus*
- BAL'da galaktomannan pozitif

- Amfoterisin-B deoksikolat 8.günde ve uygulama sırasında bronkospazm gelişiyor

Bu durumda tedaviye hangi antifungal ile devam edersiniz?

- a. Kaspofungin
- b. Vorikonazol
- c. İtrakonazol
- d. Lipozomal Amfoterisin-B
- e. Posakonazol

IDSA-2008

- Kaynakların kısıtlı olduğu ortamda primer tedavide AmB-d
- Primer tedavide rutin olarak kombinasyon önerilmiyor B-II
- Sekonder profilaksi A-III

Avrupa Klavuzu(ECIL-4, 2011)

İPA-Primer Tedavi

- VRC (A-I)
- L-AmB (B-I)
- ABLC (B-II)
- Kaspofungin (C-II)
- ITR (C-III^a)
- ABCD(D-I)
- AmB-Deoksikolat(D-I)
- Kombinasyon tedavisi(D-III)

a:IV formül ile başla

Alman Hematoloji ve Onkoloji Klavuzu

Primer tedavi(İPA)

- VRC A-I
- L-AmB A-II

Sekonder tedavi

- Kaspofungin A-II
- Posakonazol A-II
- ABLC B-II
- İtrakonazol B-III
- Mikafungin C-III

Kombinasyon Tedavisi

- AmB-d + Azoller
 - Sinerji, bağımsız, antagonist
- Ekinokandin + AmB-d
 - Sinerji, bağımsız
- Ekinokandin + Azoller
 - Sinerji, bağımsız

Kombinasyon Tedavisi

- İtalya'da 20 merkez, 2005-2010
- 84 İFH(% 81 İA)
- 39 kanıtlanmış, 45 yüksek olasılıklı
- %42 CAS + VRC
- %24 CAS + L-AmB
- %18 VRC + L-AmB
- Klinik yanıt %73

Antifungal tedavi süresi ?

- a. 4 hafta
- b. 6 hafta
- c. 8 hafta
- d. 10 hafta
- e. 12 hafta

Alman Hematoloji ve Onkoloji Klavuzu

Tedavi süresi ve değerlendirilmesi

- İPA belirti ve bulguları tamamen iyileşene veya skar oluşuncaya kadar devam etmelidir(B-III)
- En az 14 gün antifungal tedavi sonrası klinik yanıt değerlendirilmelidir
- İlk 7-10 gün içinde akciğer infiltrasyonlarındaki artış tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir
- GM negatifleşmesi tedavinin kesilmesi için tek başına kriter olarak alınmamalıdır(B-III)(IDSA)

GM ve Klinik Yanıt - Prognoz

- Galaktomannan düzeyleri klinik yanıtın takibinde ve prognozun öngörülmesinde kullanılabilir

Chai LYA et al. J Clin Microbiol 2012

Fisher CE et al. Clin Infect Dis 2013

Koo S et al. J Clin Microbiol 2010

Nouer SA et al. Clin Infect Dis 2011

Maertens J et al. Cancer 2009

Amfoterisin-B Deoksikolat ve Nefrotoksisite

- Nefrotoksisite(Kreatinin x 2, Kreatinin > 2.5 mg/dl, Kreatinin %50 artış + > 2 mg/dl)
- Kreatinin x2 alındığında nefrotoksisite %53
- Kreatinin > 2.5 mg/dl alındığında nefrotoksisite %29

Kleinberg M et al. Int J Antimicrob Agents 2006

YBÜ ve *Aspergillus* spp.

- YBÜ'de insidans değişken
 - Kültürler: Kolonizasyon? Enfeksiyon?
 - Otopsi yapılmaması
 - Karakteristik radyoloji?
 - Kültür dışı yöntemler?
 - EORTC/MSG kriterleri uygun değil

Meersseman W et al. Clin Infect Dis 2007

YBÜ'de İnvazif Pulmoner Aspergilloz

- YBÜ'de İPA insidansı %0.3-%5.8
- Mortalite %80 – Atfedilen %20
- Yüksek mortalite nedenleri
 - Tanıda gecikme
 - Özgül olmayan klinik belirtiler
 - Yeterli tanı kriterlerinin olmaması

Trof RJ et al. Intensive Care Med 2007

YBÜ'de İnvazif Pulmoner Aspergilloz

- 1850 YBÜ hastası
- 127(%6.9) hastada kanıtlanmış invazif aspergilloz
- 127 hastanın 89(%70)'unda hematolojik malignite yok
- Mortalite %80 (APACHE II skoruna göre beklenen mortalite %48)

Meersseman W et al. Am J Respir Crit Care Med 2004

YBÜ'de İPA

- İPA tanısı alan hastaların %30-70'inde klasik risk faktörleri yok
- Klasik risk faktörleri (Yüksek riskli hasta)
 - Uzun nötropeni
 - Allojeneik HKHT
 - Uzun süreli steroid(0.3 mg/kg/gün prednizon, >3 hafta)
 - T-lenfosit baskılayıcı rejimler
 - Kalıtsal ciddi immün yetmezlik

YBÜ'de İPA

- Orta riskteki hastalar
 - Uzun süreli steroid tedavisi
 - KOA
 - Ototik HKHT
 - Siroz(YBÜ > 7 gün)
 - Solid organ tümörü
 - HIV/AIDS
 - AC Transplantasyonu
 - İmmünsüpresif tedavi gerektiren sistemik hastalık

Meersseman W et al. Clin Infect Dis 2007

YBÜ'de İPA

- Düşük riskteki hastalar
 - Major yanıklar
 - SOT (AC dışındaki)
 - Steroid kullanımı < 8 gün
 - YBÜ'de yatış > 21 gün
 - Malnutrisyon
 - Kardiyak cerrahi

Meersseman W et al. Clin Infect Dis 2007

YBÜ'de İPA

- Ağır sepsisin neden olduğu immünsüpresyon
- Çoklu organ yetmezliğinin neden olduğu immünsüpresyon

Glockner A, Karthaus M. Mycoses 2010

YBÜ – İPA - Tanı Yaklaşımı

- Solunum yolu örneğinde *Aspergillus* spp.
- Klinik belirti ve bulgular özgül değil
- Radyolojik bulgular özgül değil
- Konak risk faktörleri veya BAL (yarı kantitatif kültürde) *Aspergillus* spp.

Wandewoude KH et al. Crit Care 2006
Glockner A, Karthaus M. Mycoses 2010

YBÜ'de İPA

- KOAH – Solunum yolu örneğinden *Aspergillus* spp. izolasyonu dikkatle değerlendirilmeli

Blot S et al. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2013

Solunum Yolu Örneği - *Aspergillus* spp.

- Çok merkezli, 73 YBÜ, 1756 hasta
- YBÜ>7 gün hastalar
- Trakeal aspirat, idrar, orofarengeal ve gastrik örnek (haftada bir)
- 36 hastada *Aspergillus* spp. izolasyonu
- *Aspergillus* için bağımsız risk faktörleri
 - Steroid kullanımı
 - KOA
- 14 hastada kolonizasyon, 20 hastada pnömoni, 2 hasta sınıflandırılmamış
- Mortalite: Kolonizasyon %50, Pnömoni %80
- Pnömonili 5 hastada otopsi yapılmış: Kanıtlanmış

YBÜ – İPA – Önerilen Yeni Kriterler

- 1.Solunum yolu örneğinde *Aspergillus* spp. üremesi
- 2.Aşağıdaki klinik belirti ve bulgulardan en az biri:
 - Uygun antibiyotiğe rağmen(en az 3 gün) ateşin devam etmesi
 - Antibiyotik tedavisi ile düşen ateşin(en az 48 saat) tekrar yükselmesi
 - Plöritik göğüs ağrısı
 - Frotman
 - Dispne

YBÜ – İPA – Önerilen Yeni Kriterler

- Hemoptizi
- Uygun antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilasyon desteğine rağmen solunum yetmezliğinde kötüleşme
- 3.Radyolojik bulgular(Akciğer grafisi, BT)
- 4a.Konak risk faktörleri(nötropeni, kemoterapi, steroid, immünyetmezlik)
- 4b.BAL yarı-kantitatif kültüründe *Aspergillus* spp. üremesi

YBÜ İPA Kriterleri – Gerçek Yaşam

- 524 YBÜ hastası – Solunum yolu örneğinde *Aspergillus* spp.
- 115 hastada histopatolojik kanıta göre değerlendirme
 - Duyarlılık %92
 - Özgüllük %61
 - PPV %61
 - NPV %92
- 524 hastanın %15'inde İPA
- EORTC/MSG'ye göre %6

YBÜ'de İnvazif Pulmoner Aspergilloz

- Serumda GM duyarlılığı %53

Meersseman W et al. Clin Infect Dis 2007

- Beta-glukan invazif fungal enfeksiyon tanısında yardımcı olabilir

Presteri E et al. Int J Infect Dis 2009

- Serumda GM tanıya yardımcı olabilir

Guinea J et al. Med Mycol 2008

- BAL'da GM yararlı olabilir

Meersseman W et al. Am J Respir Crit Care Med 2008

- BAL'da GM bakılmasının, BAL mikroskopi ve kültür değerlendirmesine üstünlüğü yok

Nguyen MH et al. J Clin Microbiol 2007

AML'de Antifungal Profilaksi

- İtalya, 30 merkez
- Prospektif
- 2010-2011, yeni tanı AML
- Remisyon-indüksiyon
- Posakonazol, itrakonazol, flukonazol
- Posakonazol ve itrakonazol karşılaştırması
- İFH insidansı, mortalite ve atfedilen mortalite
- 515 hasta(260 Posakonazol, 148 Flukonazol, 93 İtrakonazol)

AML'de Antifungal Profilaksi

- İnvazif fungal enfeksiyon
 - Posakonazol %18.9
 - İtrakonazol %38.7, $p < 0.001$

- Atfedilen mortalite
 - Posakonazol %3.5
 - İtrakonazol %9.7, $p = 0.02$

IDSA FEN Klavuzu - 2011

- *Aspergillus* spp. için posakonazol profilaksisi(B-I)
 - Yoğun KT(≥ 13 yaş) alan AML veya MDS
- Engrafman öncesi HKHT hastalarında İA için ;
 - Önceden İA geçirilmişse profilaksi verilebilir(A-III)
 - Nötropenik dönem en az 2 hafta olacaksa verilebilir(C-III)
 - HKHT öncesi nötropeni süresi uzun ise verilebilir(C-III)
- Beklenen nötropeni < 7 gün ise(düşük risk) verilmez(A-III)

Freifeld AG et al. Clin Infect Dis 2011

Profilaksi – GM Performansı

- Antifungal profilaksi alan hastalarda GM tanısal performansı değişmiyor

Girmenia C , Perrone S. Haematologica 2012

Comparative evaluation of galactomannan optical density indices and culture results in bronchoscopic specimens obtained from neutropenic and non-neutropenic patients

Harun Ağca,¹ Beyza Ener,^{1,*} Emel Yılmaz,² Ahmet Ursavaş,³ Esra Kazak,² Vildan Özkocaman,⁴ Ezgi Demirdöğen Çetinoğlu,³ Aslı Görek Dilektaşlı,³ Halis Akalın,² Fahir Özkalemkaya⁴ and Rıdvan Ali⁴

¹Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey; ²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey; ³Department of Chest Diseases and Tuberculosis, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey and ⁴Hematology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

Summary

Aspergillus infections are major causes of morbidity and mortality among immunocompromised patients. This study was designed to investigate the galactomannan assay optical density (OD) indices relative to the culture results in bronchoscopic samples obtained from neutropenic and non-neutropenic patients. Galactomannan OD indices from 1427 samples from 2005 to 2012, which were sent from 839 patients and were composed of bronchial lavage (BL = 727) and bronchoalveolar lavage fluids (BAL = 700), were retrospectively analysed. The recovery rates of *Aspergillus* species from these specimens were 9.4% from the combined patient group and 13.3% from the neutropenic group. *Aspergillus fumigatus* complex was the most frequently isolated species. The mean and median OD indices of the positive and negative culture samples are approximately 5 and 1, respectively, and 91% of all culture-positive samples have ≥ 1 OD index value. The receiver-operating characteristics curve analysis demonstrated that the feasibility of the *Aspergillus* galactomannan assay and *Aspergillus* galactomannan test has superior accuracy in BAL compared to BL fluid, and the test is not affected by the immune status of the patient. We suggest that the *Aspergillus* galactomannan test, which uses bronchoscopic material, leads to an earlier diagnosis and if the OD index is found ≥ 1 , fungal growth can be expected.

Key words: *Aspergillus*, galactomannan, culture.

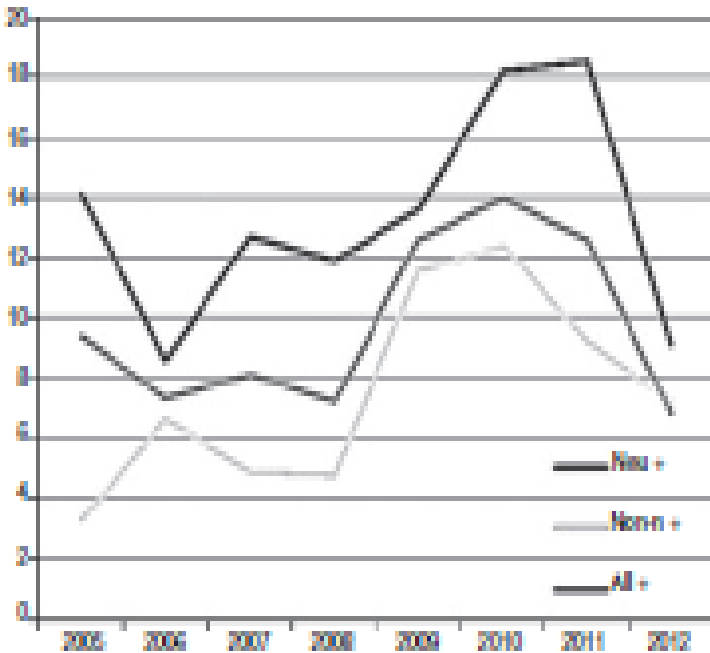


Figure 1 *Aspergillus* species recovery rates of bronchoscopic culture samples. Neut +, culture positive samples of neutropenic patients; Non-n +, culture positive samples of non-neutropenic patients; All +, culture positive samples of all patients.

Profilaksi – Ekolojik Etkiler

- Ullmann ve Cornely çalışmaları
- Profilaksi öncesi hastaların %34-50'si maya ile kolonize
- Profilaksi sırasında kolonizasyon oranlarında düşme mevcut
- POS ve İTR kolunda *C. glabrata* ile kolonize hasta sayısında 2-4 kat artış
- FLC kolunda *C. krusei* artışı 2 kat
- *C. glabrata*'da her 3 kolda da MİK artışı

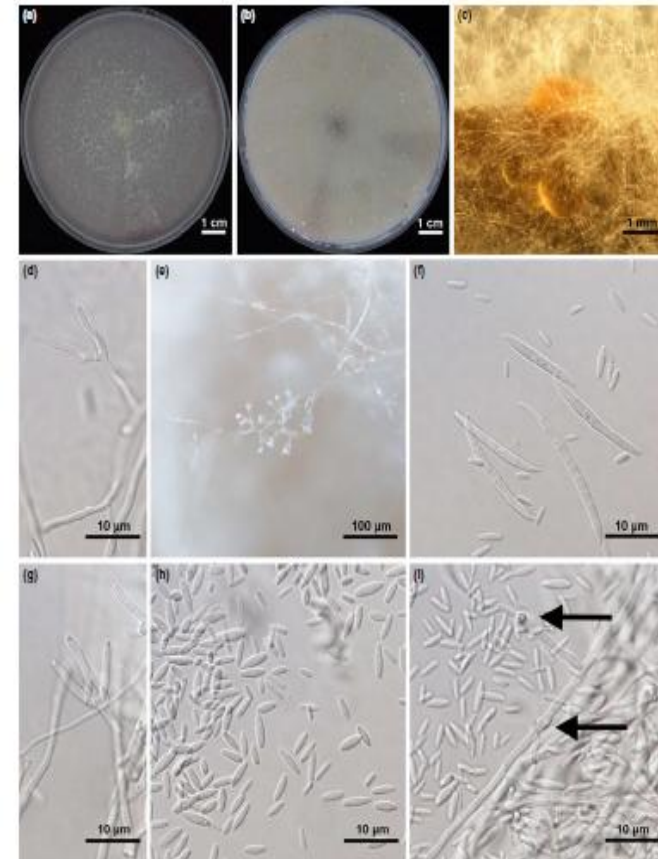
Fatal breakthrough infection with *Fusarium andiyazi*: new multi-resistant aetiological agent cross-reacting with *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay

Nesrin Kebabcı,¹ Anne D. van Diepeningen,² Beyza Ener,³ Tuba Ersal,⁴ Martin Meijer,² Abdullah M.S. Al-Hatmi,² Vildan Özkocaman,⁴ Ahmet Ursavaş,⁵ Ezgi D. Çetinoğlu⁵ and Halis Akalın¹

¹Faculty of Medicine, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Uludağ University, Bursa, Turkey, ²CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre, Utrecht, The Netherlands, ³Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Uludağ University, Bursa, Turkey, ⁴Faculty of Medicine, Department of Hematology, Uludağ University, Bursa, Turkey and ⁵Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Uludağ University, Bursa, Turkey

Summary

Disseminated infections caused by members of the *Fusarium fujikuroi* species complex (FFSC) occur regularly in immunocompromised patients. Here, we present the first human case caused by FFSC-member *Fusarium andiyazi*. Fever, respiratory symptoms and abnormal computerised tomography findings developed in a 65-year-old man with acute myelogenous leukaemia who was under posaconazole prophylaxis during his remission-induction chemotherapy. During the course of infection, two consecutive blood galactomannan values were found to be positive, and two blood cultures yielded strains resembling *Fusarium* species, according to morphological appearance. The aetiological agent proved to be *F. andiyazi* based on multilocus sequence typing. The sequencing of the internal transcribed spacer region did not resolve the closely related members of the FFSC, but additional data on partial sequence of transcription elongation factor 1 alpha subunit did. A detailed morphological study confirmed the identification of *F. andiyazi*, which had previously only been reported as a plant pathogen affecting various food crops.



Mechanism and spread of TR-L98H azole resistance

Prospective surveillance of azole resistance in the Netherlands 2007-2009; 2,062 clinical isolates

>90% of azole-resistant strains have the TR/L98H mutation in the Netherlands and increasingly reported in other countries in Europe
•? association with agricultural azole use



- Proposed resistance mechanism:
 - Point mutation at codon 98 of the *Cyp51A* gene in combination with a tandem repeat in the gene promoter
 - Point mutations thought to arise in isolates exposed to azoles
 - Tandem repeats found in plant pathogenic moulds that develop resistance through exposure to azole fungicides
- Has a significant impact on the management of IA

Dirençli suşlarda *cyp51A* genindeki mutasyonların belirlenmesi

- Direnç saptanan suşlara *cyp51A* genindeki primerler kullanılarak klasik PCR uygulandı (henüz daha bitmedi)
- Uygun PCR ürünü dizi analizine alınarak gen bölgesindeki farklılıklar gen bankası verileri kullanılarak analizlendi (henüz daha bitmedi)

Prof. Dr. Beyza Ener'in izniyle

Sonuçlar

- 398 hastaya ait 753 «***A. fumigatus* kompleks**» suşu azol direnci yönünden 4 µg/ml itrakonazol içeren SDA'da tarandı
- 753 suşun 83 tanesi (%11.02) tarama ile dirençli olarak görüldü
- Dirençli suşların 7 tanesi 45°C'da üremedi ve kalan 76 suş (%10,1) *A. fumigatus* olarak değerlendirildi. Dirençli suşlar 62 hastadan izole edilmişti

Acute invasive fungal rhinosinusitis: Evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures

Fikret Kasapoglu, MD, Hakan Coskun, MD, Omer Afsin Ozmen, MD, Halis Akalin, MD, and Beyza Ener, MD, Bursa, Turkey

No sponsorships or competing interests have been disclosed for this article.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Acute invasive fungal rhinosinusitis (AIFRS) is a serious disease with a high mortality and morbidity rate, which almost always affects immunocompromised patients and/or patients with diabetes mellitus. Our purpose was to present the diagnostic and therapeutic management and outcome of these patients.

STUDY DESIGN: Case series with chart review.

SETTING: Tertiary care university hospital.

SUBJECTS AND METHODS: Twenty-six patients, who were operated on because of AIFRS between September 1999 and June 2009, were retrospectively evaluated in this study. Endoscopic surgery was used in 19 patients, and open surgical debridement was performed in seven patients.

RESULTS: Overall survival rate of the patients in the open surgery group (4 of 7; 57.1%) was similar to that of the endoscopically treated group (9 of 19; 47.3%). Thirteen patients (50%) died of complications related to the underlying disease (9 of 13; 69.2%) and AIFRS (4 of 13; 30.7%). AIFRS-specific survival rate is 76.5 percent; 90 percent (9 of 10) and 57.1 percent (4 of 7) for endoscopic and open surgery groups, respectively. Four patients who died had pathological diagnosis of mucormycosis ($P = 0.52$).

CONCLUSION: AIFRS can be successfully treated with a combination of endonasal surgical debridement and antifungal medications. Endonasal approach is suitable for patients diagnosed in the early stages of the disease and provides a less traumatic option in those patients who already have a poor health status. Open surgery should be preferred in the presence of intraorbital extension, palatal, and/or intracerebral involvement. Reversing the underlying disease process and immunosuppression is as important as the surgical and antifungal treatment.

© 2010 American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation. All rights reserved.

Acute invasive fungal rhinosinusitis (AIFRS) is a rapidly progressive disease, which usually develops in patients with uncontrolled diabetes mellitus (DM) and immunocom-

promised patients. It is rarely observed in individuals with normal immune systems.¹

Mucor, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, and other *Mucorales* fungi that belong to the division Zygomycota, *Aspergillus* species that belong to the division Ascomycota may be responsible for the disease.² These organisms are found saprophytically in decomposed substances, soil and fruits, and in the throats, nasal cavities, and feces of healthy individuals; but they may become pathogenic in immunocompromised patients and in patients with uncontrolled DM. High glucose levels in diabetic patients facilitate tissue invasion. The ketone reductase system of fungi assists with adaptation to the environment and impairs the phagocytic function of polymorphonuclear leukocytes. These organisms may proliferate in paranasal sinuses and cause ischemic necrosis of the tissues. Then they can rapidly spread and invade the eye and the brain.^{1,3} Agents of mucormycosis primarily invade the nose, lungs, and gastrointestinal system, whereas *Aspergillus* species primarily invade the lungs and later spread to other organs.⁴

Rhinologic findings in early-phase AIFRS include characteristic granular serosanguinous rhinorrhea, necrotic avascular and black crusts, and septal perforation. If eyes are involved, diplopia and loss of visual acuity may develop. Headache, lethargy, and cranial nerve involvement symptoms indicate intracranial involvement.^{1,5}

Diagnostic criteria for AIFRS are presence of rapidly progressing sinusitis confirmed by clinical and radiologic examination, and typical endoscopic findings such as purulent-black crusting, necrosis, “pale” mucosal areas, and sometimes, observation of hyphae. Definitive diagnosis is established by histopathologic demonstration of hyphal forms in mucosa, submucosa, blood vessels, or bones of the sinuses and cultures of biopsy materials.¹ Necrosis and neutrophilic recruitment can be observed in the infected tissues.³

AIFRS exhibits high rates of mortality and morbidity. Prognosis of the disease mandates early diagnosis and tre-

Aspergillus Fumigatus Spondylodiskitis in Renal Transplant Patient: Voriconazole Experience

Alparslan Ersoy,¹ Oguzhan Sitki Dizdar,² Aysegul Oruc Koc,¹ Halis Akalin,³ Beyza Ener³

Ref No.	Organ	Age, sex	Cause	Time	Initiation treatment	Comorbidities and risk factors	Symptoms and findings	Location	Diagnosis tool	Antifungal treatment	Outcome
9	Simultaneous pancreas and kidney	46, M	Diabetes mellitus	12 mo	Thymoglobulin, P, TAC, MMF	Severe GI bleed, bladder leak, multiple hospitalization due to arterial insufficiency, inferior vena cava thrombosis, recurrent UTI, graft loss, neutropenia	Progressive low back pain, daily fever, tenderness in the paravertebral lumbar region	L2-L3	Direct smear and culture of computed tomography-guided biopsy	Amphotericin B, discectomy, flucytosine, caspofungin	Complete cure
10	Kidney	59, F	NA	36 mo	TAC-Based treatment	Chronic transplant glomerulopathy, CMV retinitis, intestinal tuberculosis	Lower extremity paresthesias and weakness, then fever, paraparesis, paraspinal abscess	L2-L4	Culture of computed tomography-guided drainage	Amphotericin B	Died owing to fungal sepsis and septic shock
11	Multivisceral and kidney	25, M	Recurrent nephrolithiasis	8 wk	TAC, P, Thymoglobulin, infliximab, then methyl-P, MMF	Fungal pneumonia, nontissue-invasive CMV infection, acute cellular kidney rejection	Recurrent pain in the lower back and limited mobilization	L2-L3	Direct smear and culture of surgical material	Voriconazole, caspofungin, liposomal amphotericin B, surgery	Complete cure
*	Kidney	46, M	Hypertension	5 mo	Basiliximab, cyclosporine, MMF, P	Recurrent UTI, CMV infection, fungal pneumonia, pulmonary tuberculosis	Back pain	T8-9, L2-L3?	Culture of surgical material	Caspofungin, voriconazole, surgery	Complete cure

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; F, female; GI, gastrointestinal; M, male; mo, month; MMF, mycophenolate mofetil; NA, not available; P, prednisolone; TAC, tacrolimus; UTI, urinary tractus infection; wk, week

* Present case



Yan Etkiler ve İlaç Etkileşimleri

- AmB-d

- İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar
- Hipopotasemi
- Nefrotoksisite

- L-AmB

- İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar daha az
- Nefrotoksisite oldukça az

Yan Etkiler ve İlaç Etkileşimleri

■ VRC

- KC fonksiyon testlerinde bozulma
- Halüsinasyon, görmede bozulma
- Fotosensitivite, döküntü, konfüzyon
- Sitokrom P450 inhibisyonu
- İlaç etkileşimine dikkat

■ CAS

- Filebit, bulantı
- KC fonksiyon testlerinde bozulma
- Siklosporin, takrolimus, rifampisin

