



İnvaziv Aspergillozis

Dr. Funda Timurkaynak
Başkent ÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İstanbul Hastanesi
16.03.2013
Antalya

İnvaziv Aspergillozis

- İmmünsüprese hasta grubunda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni
- Klinik tablo
 - Saprofitik
 - Allerjik
 - **İnvaziv**
- > %80 *A.fumigatus* sorumlu
 - *A.flavus*, *A.niger*, *A.terreus*

Rehberler

- IDSA 2008; Walsh TJ *CID* 46:327
- ECIL-3 2009; Maertens J *BMT* 46:709
- ECIL-4 2011; Herbrecht R eortc.org/research-groups/infectious-diseases-group/ecil
- AGIHO 2009; Maschmeyer G (tanı), Böhme A (tedavi), Cornely OA (proflaksi) *Eur J Cancer* 45:2462, *Ann Hematol* 88:97, *Haematologica* 94:113
- ATS 2009; Singh N *Am J Transplant* 9 : S180

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Tanı

- **Görüntüleme**

- Akciğer gr %10 olguda (+)

- BT

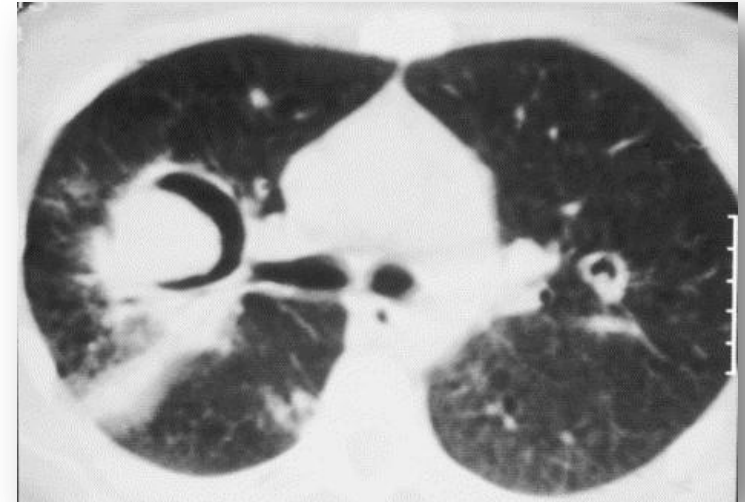
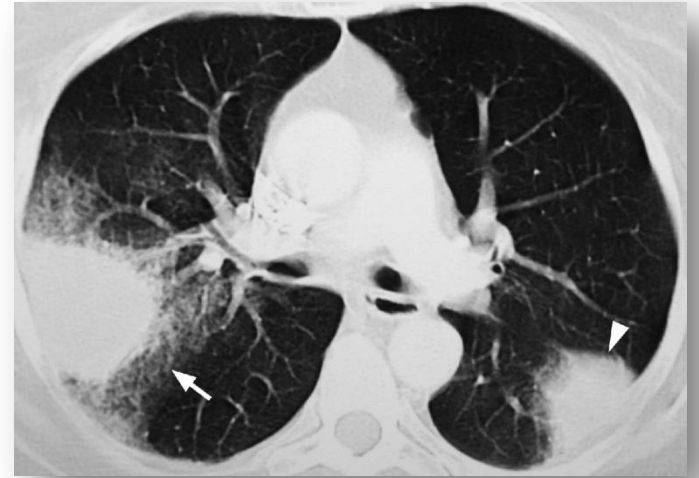
- Halo, air-crescent bulgusu;

- Karakteristik, tanısal değil

- » Zigomiçes, Fusarium, Nocardia, *P.aeurginosa*

- Kavite, nodül, buzlu cam görünümü

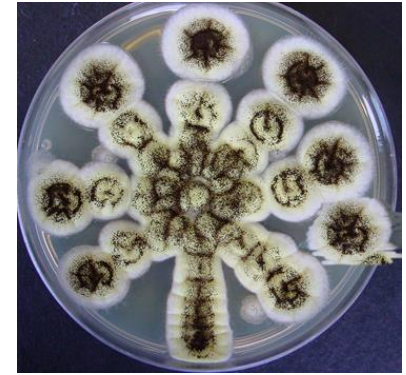
- MRI



Tanı

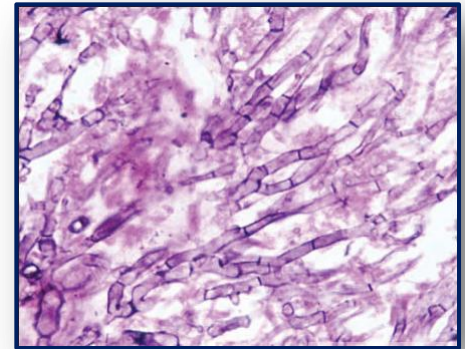
- **Kültür**

- Enfeksiyon/kolonizasyon?
- Duyarlılık düşük, PPV yüksek
- Anti-fungal alan hastada yalancı (-) olabilir



- **Biyopsi**

- Açık akciğer biyopsisi (B-II,AGIHO)
 - Refrakter olgularda
- Biyopsi materyalinde moleküler test (B-II,AGIHO)



- **Biyo-belirteçler**

- GM, beta-glukan, fungal PCR

Tanı-EORTC kriterleri

Konak faktörleri
Klinik faktörler

Mikolojik tanı

Dokuda aspergillus

Kültür (+)

Kanıtlanmış İA

Konak faktörleri
Klinik faktörler

Mikolojik tanı

Kültür/ GM (+)

**Yüksek olası İA
"probable"**

Konak faktörleri
Klinik faktörler

Mikolojik tanı

Neg

**Olası İA
"possible"**

Tedavi



Primer

- Vorikonazol A-I (IDSA, ECIL-4, AGIHO)
 - Vori & K-Amfoterisin B
 - Sağ kalım (%71 & 58) ve klinik yanıt (KY) oranı (%53 & 32) daha yüksek
 - Aspergillus bağılı ölüm daha az
 - Yan etki daha az
 - İlaç etkileşimleri

Primer

- L- Amfoterisin-B

A-I, IDSA
A-II, AGIHO
B-I, ECIL-4

- Etkinlik analizi; KY %47
- Diğer lipid formlarına göre daha az nefrotoksik

Alternatif

C-II, ECIL-4
AGIHO/ IDSA öneri yok

- Kaspofungin; primer tdv
 - Hematolojik malignite, çoğu akut lösemi (n:61/129)
 - KY %33, sağ kalım %53
 - Allo-kemik iliği tx (n:24/42)
 - KY %42, sağ kalım %50

Alternatif

- Kaspofungin

A-II AGIHO
B-II IDSA
B-II ECIL-4

- KY; %45-56

– Pulmoner inf.> dissemine inf.

Alternatif

- Posakonazol

A-II, AGIHO
B-II, IDSA
B-II, ECIL-4

- Posa & standart tdv
 - KY; %42& 26
- Posa& LFAB (>7.5 mg/kg)/ Kaspo+LFAB
 - Yanıt oranı %40&%8&%11
- Oral kullanım
- İlaç düzey takibi

Alternatif

- İtrakonazol

B-III, AGIHO
B-II, IDSA
C-III, ECIL-4

- i.v formu diğer azol ve LFAB ile karşılaştıran randomize çalışma yok
- Vorikonazol alan hastada kurtarma tedavisinde önerilmiyor (B-II, IDSA)

Alternatif

- Amfoterisin B-deoksikolat

D-I, ECIL-4
E-I, AGIHO
- Yeni potent anti-fungallere üstünlüğünü gösteren klinik veri yok
- Toksik

Tedavi süresi

- Belirlenmiş süre yok
 - İlk değerlendirme min. 14 gün
- En az 6-12 hf
- Klinik ve radyolojik düzelme baz alınmalı

Kombinasyon tedavisi

- Primer tedavi olarak önerilmiyor (D-III, ECIL-4)
- Kurtarma tedavisi (CIII, AGIHO, C-II ECIL-4)
 - Aspergillus etkili azol profx → başka ilaç sınıfına geçilmeli (B-III)

Kaspofungin + L-Amfo B CII

Kaspofungin + vorikonazol CII

Ampho B + azol: veri yok

(ECIL-4)

Ampirik Tedavi

<i>Antifungal agent</i>	<i>Daily dose</i>	<i>Level of recommendation</i>	<i>CDC grading</i>	
			<i>Level of evidence for</i>	
			<i>Efficacy</i>	<i>Safety</i>
Liposomal amphotericin B	3 mg/kg	A ^a	I	I
Caspofungin	50 mg	A ^{a,b}	I	I
ABCD	4 mg/kg	B ^c	I	I
ABLC	5 mg/kg	B ^c	I	I
Itraconazole	200 mg i.v.	B ^{b,e}	I	I
Voriconazole	2 × 3 mg/kg i.v.	B ^{b,d,e}	I	I
Micafungin	100 mg	B	II	II
Amphotericin B deoxycholate	0.5–1 mg/kg	B ^c /D ^f	I	I
Fluconazole	400 mg i.v.	C ^{b,e,g}	I	I

Preemptif tedavi

Yüksek riskli hasta
Ateş > 4-7 g
Nötropeni >10 gün

+

BT bulguları
Biyo-belirteçler



Gerçek hasta tedavi alır

Maliyet ↓

Toksisite ↓

Preemptif tedavi

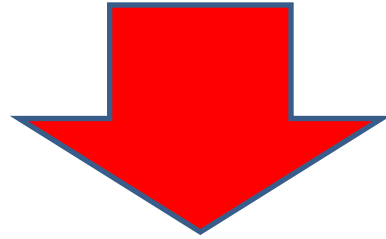
- Az sayıda çalışma var
 - Anti-fungal kullanımında azalma (%35-78)
 - Sağ kalım ampirik tedavi ile benzer
 - Afebril hastada fungal inf. yakalama şansı
 - Uzamış nötropenide (indüksiyon KT örn.) invaziv fungal infeksiyon riski

Cordonnier C ve ark. CID 2009 48:1048

Maertens ve ark. 2005 CID 41:1242

Preemptif tedavi

- Hangi hasta grubu?
- Hangi test, ne sıklıkta?
- Tedavi ne zaman başlanacak, hangi ilaç?
- Maliyet etkin mi?



Deneyisel yaklaşım
ECIL-3



Destek tedavi

- Immunsupresiflerin azaltılması (A-III)
- Koloni stimulan faktörler (B-III)
- Cerrahi rezeksiyon
 - Hemoptizi
 - Lezyon
 - Tek pulmoner
 - Büyük damarlara/perikarda komşu ya da plevra/kota açılan

B-II, IDSA

B-III, AGIHO

C-III, ECIL-4

Proflaksi



Risk grupları

- Uzmanış nütropeni (> 7gün)
- Allo- kemik iliği tx, GVHD fazı
- İndüksiyon KT alan AML/ MDS hastaları

ilaç	ECIL	DGHO	IDSA
İndüksiyon KT alan lösemi hastası			
Posakonazol 600 mg/g	A-I	A-I	A-I
İtrakonazol solusyon 2.5 mg/kg	C-I	C-I	B-I
Flukonazol 400 mg/g	C-I	C-I	
LFAB iv	C-I	C-II 50 mg/g 48 s bir	
Aerosol L-AmfoB+oral flukonazol	B-I	B-II	
Ekinokandin	Yetersiz veri	C-I 50 mg/g	
Allo-kemik iliği nakli			
Posakonazol 600 mg/g	A-I	A-I	A-I
Flukonazol	A-I*	A-I	
İtrakonazol solusyon 400 mg/g	B-I	C-I	
LFAB iv	C-I		
Aerosol L-AmfoB+oral flukonazol	Yetersiz veri		
Ekinokandin	Yetersiz veri		
Vorikonazol	A-I**		

*nötropenik dönem, **geçici onay

Sekonder Proflaksi

- Amaç yoğun immunsupresyona bağlı fungal infeksiyon relapsını önlemek
- Veri az
- Spesifik öneri yok
 - Önceki etken ve yanıtı göre seçim yapılmalı

A-II, ECIL-3
A-III, IDSA

Solid organ nakli hastalarında İA

İmmünsüpresyon durum ve yoğunluğu riski belirler

Transplant tipi (insidans)	Risk faktörü
Akciğer (%4-23)	Havayolu iskemisi, pre-tx aspergillus koloniz., CMV inf.
Karaciğer (%1-9)	Renal yetmezlik, re-tx, fulminan kc yetmezliği, CMV inf.
Kalp (%1-14)	CMV inf, re-op, pre-op aspergillus koloniz., post-op HD
Böbrek (%0.7-4)	Uzun süreli steroid tdv, HD

Tanı

- Kültür
 - Sensitivitesi düşük
 - PPV; Kc >kalp> akciğer
- Galaktomannan
 - Sens %22, spesivite %84
 - BAL> serum
 - Yalancı (+) %13-20

- Tedavi

- IDSA önerileri

- İlaç etkileşimleri önemli

- Vorikonazol ve itrakonazol takrolimus düzey takibi
 - Kaspofungin CsA %35 artış, tacrolimus %20 azalma
 - Vorikonazol& sirolimus kontraendike

- Profilaksi

- Risk varlığında hedeflenmiş profilaksi öneriliyor (II-2)

- Akciğer tx; inhale LFAB(II-3) ya da vorikonazol/itrakonazol ,4 ay (II-2)
 - Kalp tx; vorikonazol/itrakonazol, 50-150g (II-3)
 - Karaciğer tx;L-amfo B 4 hf (II-2)

Türkiye'de İA rehberi



- **SUT**

Hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal ise ilk tercih klasik amfoterisin-B veya flukonazol'dür. Klasik amfoterisin-B'ye alerjik reaksiyon gösterdiğinin uzman hekim raporu ile belgelenmesi ya da hastanın karaciğer veya böbrek fonksiyon testlerinin laboratuvar verileri ile bozuk olduğunun belgelenmesi halinde raporda belirtilen **lipozomal veya lipid kompleks amfoterisin-B veya kaspofungin veya vorikonazol veya itrakonazol (infüzyon)** bedeli ödenir

- Çağatay ve ark *Mycoses* 2007;8 51:328
- 1998-2005, retrospektif çalışma
 - 93 İPA tanısı alan hasta
 - K-Amfo B, L-Amfo B, ABLC, kaspofungin
- Anti-fungal tedavi maliyeti
 - Toplam 4.461.824 \$ (AF ilaç 4.242.845 \$)
 - Hasta başı ort. 9245 \$ (1998), 31.583 \$ (2005)

