

Posttransplant İnfeksiyonlar

Prof. Dr. Fliz Günseren
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları
AD



Transplantasyon ve İnfeksiyon

- İnflamatuvar yanıt baskılanmıştır.
- İnfeksiyon hastalıkları immünsüpresif hastalarda sıklıkla atipik seyreder ve hızla ilerler.
 - Nadir görülen etkenler
 - Sık görülen etkenlerin atipik ya da ciddi görünümleri
- Eş zamanlı ya da ardışık infeksiyonlar görülebilir.

İmmünsüpresyonun Etkileri

- Rejeksiyonu önlemek amacıyla bir çok farklı immünsüpresif ilaç kullanılmaktadır.
 - Yaşam boyu, değişik kombinasyon ve dozlarda
- Net immünsüpresyon, konak yanıtı ve ilaç kombinasyonunun sonucu olarak ortaya çıkar.
- Bazı ilaçların etkisi uzun sürelidir.
 - ATG
 - Alemtuzumab
 - Rituksimab

Risk Faktörleri

Karşılaşım

Konak

- Verici
- Hastane
- Toplum
- Reaktivasyon

**KORUYUCU
ÖNLEMLER**

- Konağa ait faktörler
- İmmünsüpresyon
- Transplantın tipi
- Transplantasyondan sonra geçen süre
- Koinfeksiyonlar

Transplantasyon Öncesi Alıcı

- Aktif infeksiyonlar tedavi edilmelidir.
 - Kateterle ilişkili infeksiyonlar, fistül yeri, peritonit, hepatit B, hepatit C, komplike ÜSİ
- Aktif infeksiyonlar transplantasyona engel olabilir.

Transplantasyon Öncesi Serolojik Değerlendirme

- HIV1/2
- CMV
- EBV
- HCV Ab
- HBV sAb/sAg/cAb
- VDRL
- Aşıyla korunabilen viruslar;
 - HAV, MMR, Varicella

✓ Endikasyon varlığında;

- ✓ *Toxoplasma* Ab
- ✓ *Strongyloides* Ab
- ✓ *Brucella* serolojisi

Aşılama

- Transplant alıcıları aşıyla korunabilen infeksiyonlar açısından artmış risk altındadır.
 - Bu nedenle
 - Transplant adayları
 - Birlikte yaşadığı kişiler
 - Sağlık çalışanları
- } transplantasyon öncesi aşılanmalıdır.

Aşılama

- Organ yetmezliği olan hastalarda aşıya yanıt azalmıştır.
- Aşılama organ yetmezliğinin erken dönemlerinde yapılmalıdır.
 - Bekleme dönemi aşılama için kaçırılmaması gereken fırsattır.
- Günümüzde pek çok transplantasyon merkezi aşıyla korunabilen hastalıkları tarama programına almıştır.

Aşılama

- Aşılamada ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) önerileri göz önünde bulundurulmalıdır.
- Canlı aşılar transplantasyondan 1-2 ay öncesine kadar yapılabilir.
- İnaktive aşılar transplantasyondan 3-6 ay sonra güvenle uygulanabilir.

Danziger-Isakov L, Am J Transplant. 2013;13:311-17.

Scharpéj, Am J Transplant. 2008;8(2):332.

Recommended Adult Immunization Schedule—United States - 2013

VACCINE ▼	INDICATION ►	Pregnancy	Immuno-compromising conditions (excluding human immunodeficiency virus [HIV]) ^{4,6,7,10,11}	HIV infection CD4+ T lymphocyte count ^{4,6,7,10,14,15}		Men who have sex with men (MSM)	Heart disease, chronic lung disease, chronic alcoholism	Asplenia (including elective splenectomy and persistent complement deficiencies) ^{10,14}	Chronic liver disease	Kidney failure, end-stage renal disease, receipt of hemodialysis	Diabetes	Healthcare personnel
				< 200 cells/μL	≥ 200 cells/μL							
Influenza ^{2,*}			1 dose IIV annually			1 dose IIV or LAR annually		1 dose IIV annually				1 dose IIV or LAR annually
Tetanus, diphtheria, pertussis (Td/Tdap) ^{3,*}		1 dose Tdap each pregnancy	Substitute 1-time dose of Tdap for Td booster; then boost with Td every 10 yrs									
Varicella ^{4,*}			Contraindicated					2 doses				
Human papillomavirus (HPV) Female ^{5,*}			3 doses through age 26 yrs					3 doses through age 26 yrs				
Human papillomavirus (HPV) Male ^{5,*}			3 doses through age 26 yrs					3 doses through age 21 yrs				
Zoster ⁶			Contraindicated					1 dose				
Measles, mumps, rubella (MMR) ^{7,*}			Contraindicated					1 or 2 doses				
Pneumococcal polysaccharide (PPSV23) ^{8,9}							1 or 2 doses					
Pneumococcal 13-valent conjugate (PCV13) ^{10,*}							1 dose					
Meningococcal ^{11,*}							1 or more doses					
Hepatitis A ^{12,*}							2 doses					
Hepatitis B ^{13,*}							3 doses					

*Covered by the Vaccine Injury Compensation Program

- For all persons in this category who meet the age requirements and who lack documentation of vaccination or have no evidence of previous infection; zoster vaccine recommended regardless of prior episode of zoster
- Recommended if some other risk factor is present (e.g., on the basis of medical, occupational, lifestyle, or other indications)
- No recommendation

These schedules indicate the recommended age groups and medical indications for which administration of currently licensed vaccines is commonly indicated for adults ages 19 years and older, as of January 1, 2013. For all vaccines being recommended on the Adult Immunization Schedule: a vaccine series does not need to be restarted, regardless of the time that has elapsed between doses. Licensed combination vaccines may be used whenever any components of the combination are indicated and when the vaccine's other components are not contraindicated. For detailed recommendations on all vaccines, including those used primarily for travelers or that are issued during the year, consult the manufacturers' package inserts and the complete statements from the Advisory Committee on Immunization Practices (www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm). Use of trade names and commercial sources is for identification only and does not imply endorsement by the U.S. Department of Health and Human Services.



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention

ACIP, 2013

Verici Kaynaklı İnfeksiyon Tanımı

- Organ vericisinde var olan ve organ ve doku nakliyle en az bir alıcıya geçen ya da geçme olasılığı olan herhangi bir infeksiyon verici (donör) kaynaklı olarak tanımlanmaktadır.

Verici Kaynaklı İnfeksiyonlar

- Beklenen;
 - CMV, EBV, *Toxoplasma*
 - Sıktır ancak profilaksi ile önlenabilir
- Beklenmeyen;
 - HIV, HCV, tüberküloz, kuduz
 - Nadir ancak morbidite ve mortaliteleri yüksektir.

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

Weekly / Vol. 60 / No. 10

March 18, 2011

HIV Transmitted from a Living Organ Donor — New York City, 2009

theguardian

[News](#) | [Sport](#) | [Comment](#) | [Culture](#) | [Business](#) | [Money](#) | [Life & style](#) |

[News](#) > [Society](#) > [Health](#)

Rabies: hundreds checked after transplant death

Health authorities in five US states are assessing hundreds of people for potential exposure to rabies from an infected donor

Associated Press
guardian.co.uk, Sunday 17 March 2013 00.41 GMT

Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society Advance Access published September 13, 2012

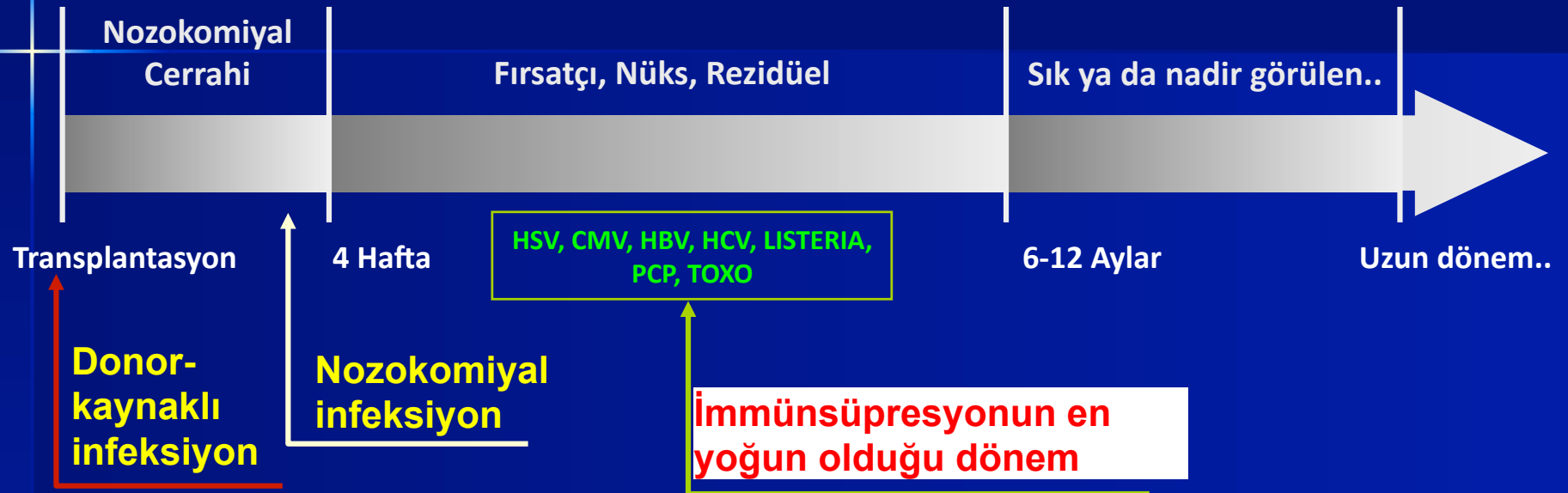
Case Report

Allograft-Transmitted *Histoplasma capsulatum* Infection in a Solid Organ Transplant Recipient

Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection in Organ Transplant Recipients --- Massachusetts, Rhode Island, 2005

MMWR, 2005

Transplantasyon Sonrası Sık Görülen İnfeksiyon Etkenleri ve Görülme Zamanları



İmmünsüpresyonda sık değişkenler

- ◆ Rejeksiyon, rejeksiyon tedavisi, yeni ilaçlar
- ◆ Nötropeni, lenfopeni
- ◆ Viral ko-infeksiyon (CMV, HCV, EBV)

HSV, herpes simplex virus; CMV, sitomegalovirus; HBV, hepatit B virusu;
HCV, hepatit C virusu; PCP, *Pneumocystis (carinii) jiroveci* pnömonisi; TOXO, toksoplazmoz;
EBV, Epstein-Barr virus.

Rutin Antimikrobiyal Profilaksi

- Peri-operatif antibiyotikler
- Antibakteriyel profilaksi
 - Trimetoprim/ Sulfametoksazol 1 tb/gün, 6 ay
- Antiviral profilaksi
 - Asiklovir ailesi (D-R-, D+R+)
 - Asiklovir/famsiklovir/valasiklovir
 - Gansiklovir, valgansiklovir
- Antifungal profilaksi
 - Nistatin, kısa süreli

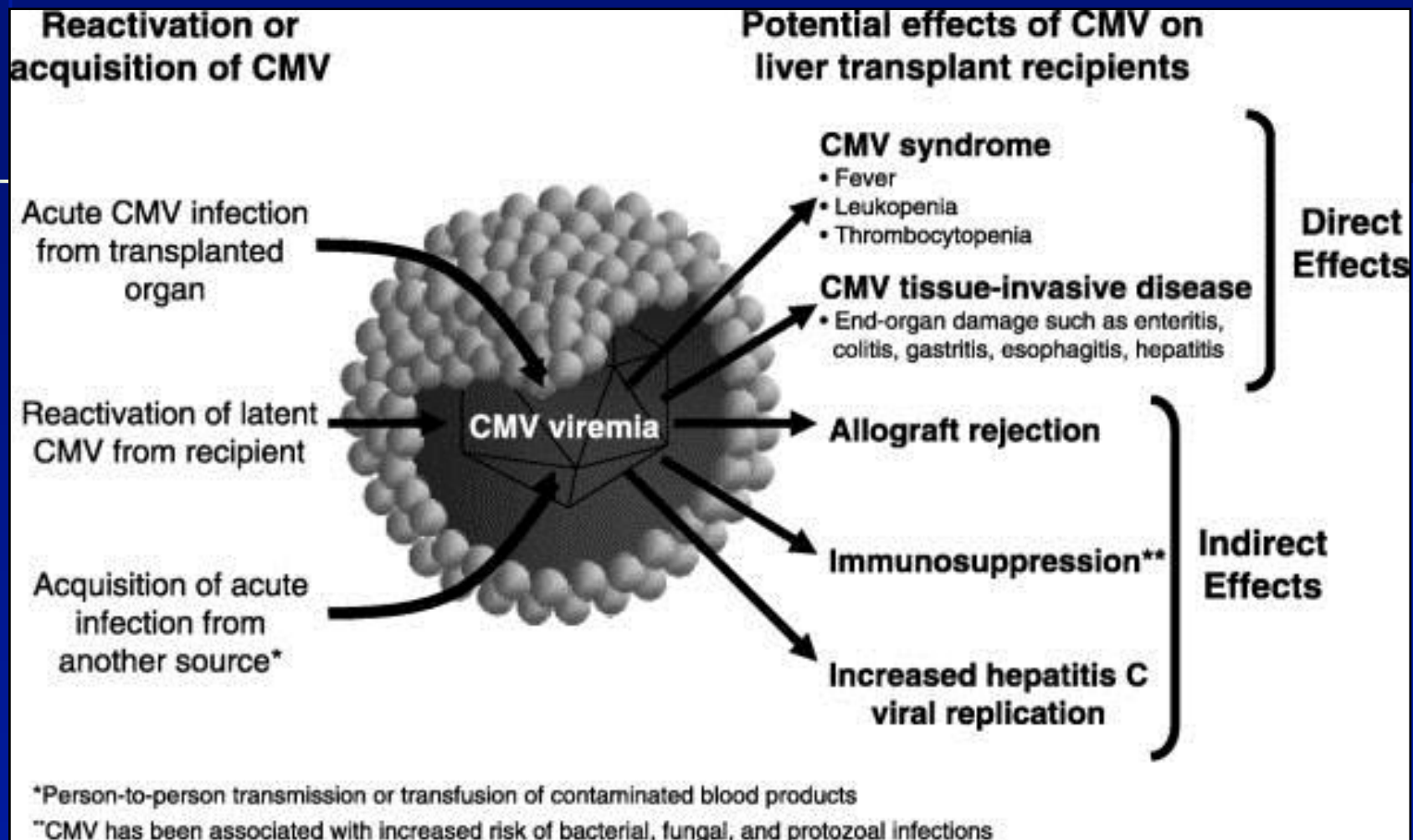
} 3-6 ay

Post-transplant Birinci Ay

- Donör kaynaklı infeksiyonlar
- Transplant öncesi eradike edilmeyen bir infeksiyon
- Cerrahi komplikasyonlar (hatasız cerrahi)
 - Stent tıkanması, organ alımı sırasında zararlanım, uzamış iskemi
 - Hemoraji, hematoma, kaçak, iskemi
- Post-operatif komplikasyonlar
 - Aspirasyon, pulmoner emboli
 - Kateter, dren vb

2. – 6. Aylar Arası

- Klasik 'fırsatçı infeksiyonlar'
 - *P.jiroveci*, *T. gondii*
- Endemik/geografik patojenler
 - *Strongyloides stercoralis*, Leishmania
 - Tüberküloz, bruselloz
- Toplumdan edinilmiş
 - *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides*, *Aspergillus* sp.
- Latent viral infeksiyonların reaktivasyonu:
 - CMV, EBV, HSV, VZV, hepatit B ve C, BK polyomavirus, papillomavirus



Infectious Diseases in Clinical Practice. 20(1):32-41, January 2012.

CMV ve Solid Organ Nakli

- Seropozitivite oranları değişken
 - ABD /Kanada'da ~%50
 - >%90 Ülkemizde
- Profilaksi yapılmazsa organ alıcılarının %60'ında CMV reaktivasyonu görülür.
- Aktif CMV enfeksiyonu geliştikten sonra replikasyon süreci oldukça dinamik:
 - Viral yükün iki katına çıkması için gerekli süre **1 GÜN !**

CMV Tanısı

- Klinik
 - Risk grubu
 - Zamanlama
 - Profilaksi sonlandırıldıktan sonra
- Vireminin tanımlanması
 - Antijenemi
 - Nükleik Asid Testleri (PCR)
- Viral kültür
- Histopatoloji
- Serolojinin akut hastalığın tanısında yeri yoktur.

CMV'yi gerçekten önleyebilir miyiz?

- Üç yaklaşım mevcut;
 - Profilaksi
 - Pre-emptif tedavi
 - Hibrid yaklaşım
- Her bir stratejinin avantajları ve dezavantajları var

CMV: Profilaksi

Transplantasyon sonrası tüm hastalara ya da belirlenen riskli gruba 3-6 ay antiviral verilmesi

■ Avantaj

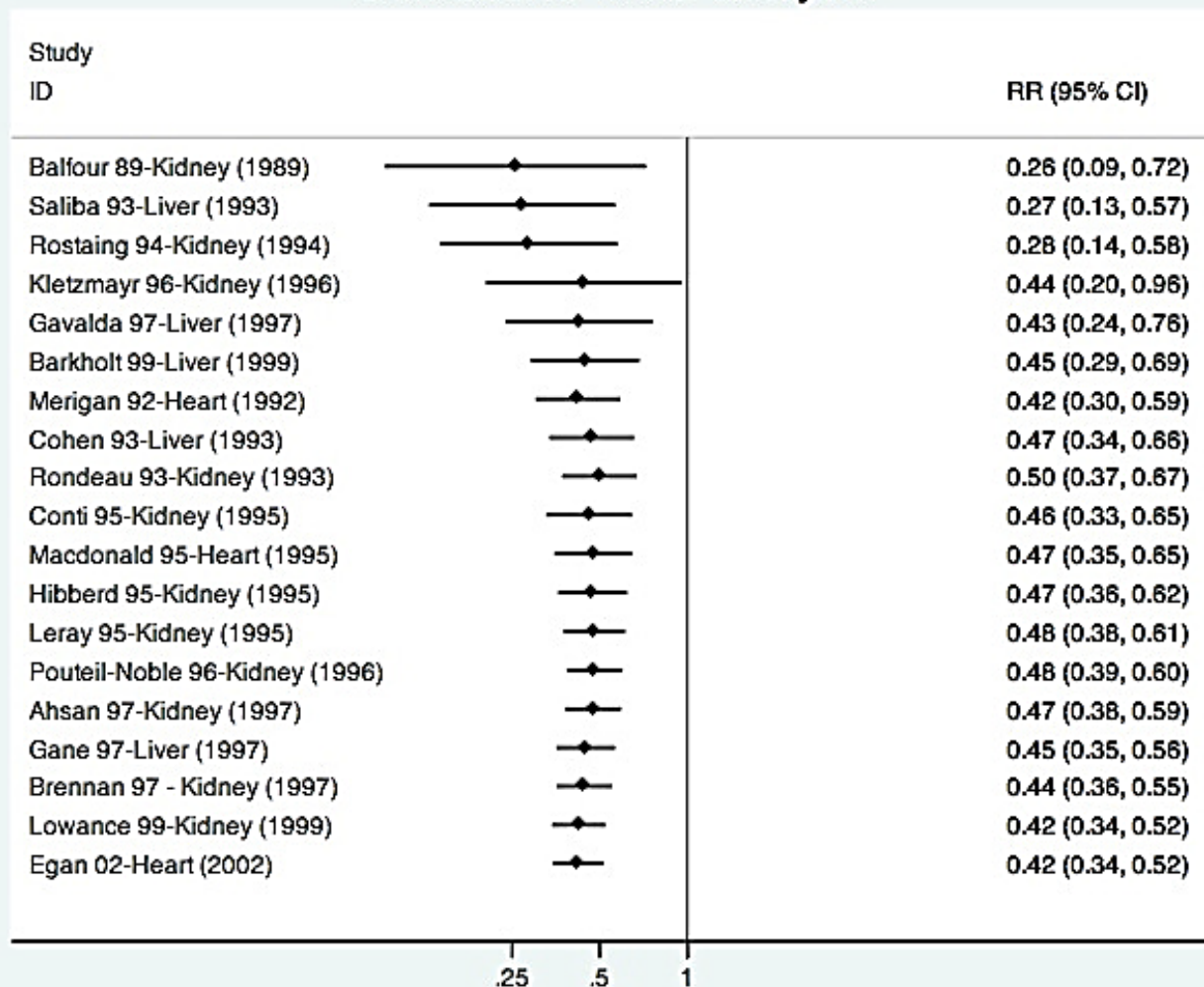
- Uygulaması kolay, hem direkt hem indirekt etkileri önler
- Gansiklovir, valgansiklovir, valasiklovir

Dezavantaj

- Pahalı, toksisite ↑, geç CMV hastalığı ↑, direnç gelişebilir.

Profilaksi

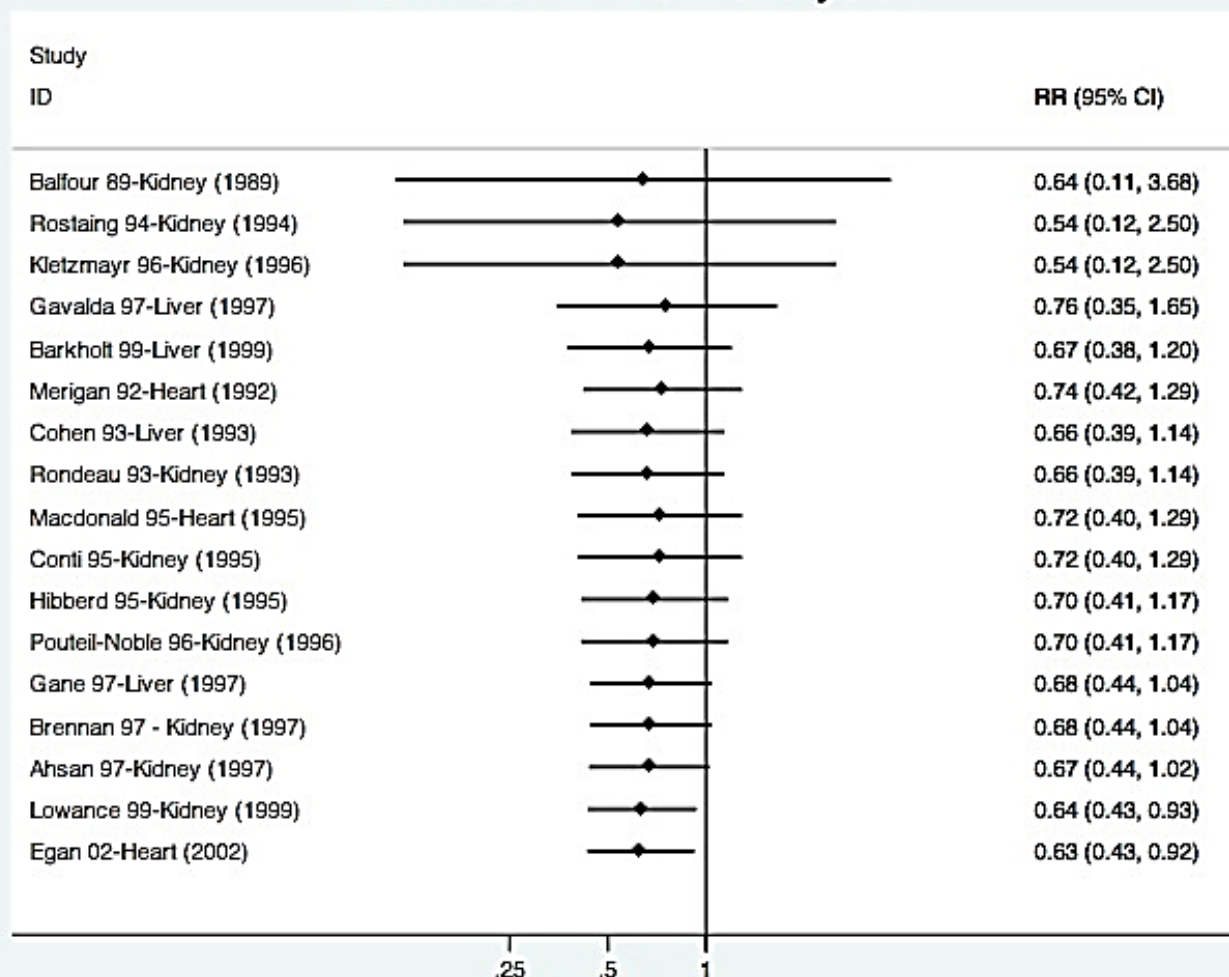
CMV Disease Cumulative meta-analysis



Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Review) Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

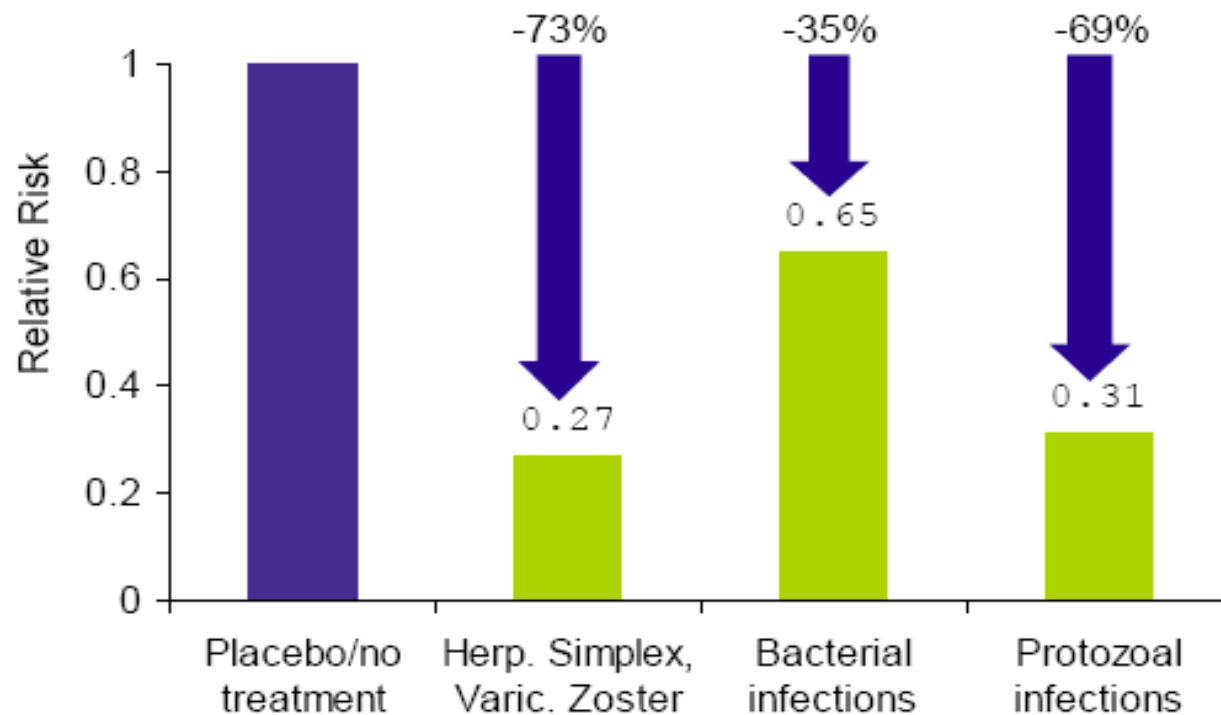
Profilaksi

All Cause Mortality Cumulative meta-analysis



Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Review) Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

CMV Profilaksisi ve Diğer Enfeksiyonlara Etkisi



CMV profilaksisi: Süre

- Verici ve alıcı seronegatif (D-/R-) ise asiklovir ailesi (asiklovir/famsiklovir/valasiklovir)
 - 3 ay
- Verici ve alıcı seropozitif ise valgansiklovir (böbrek valasiklovir)
 - Böbrek 3-6 ay (ATG!!)
 - Karaciğer 3 ay
 - Akciğer 6-12 ay
 - Kalp (hasta bazında karar verilmeli)

CMV profilaksisi

- Profilaksiye post-op ilk 10 gün içinde başlanmalı
- Dozlar kreatinin klirensi takip edilerek ayarlanmalı
 - Düşük doz gansiklovir, valgansiklovirden kaçınılmalı (direnç!)

Geç CMV

- Profilaksi sonrası görülen CMV
- Primer infeksiyon veya reaktivasyon şeklinde görülebilir.
 - Graft disfonksiyonu ve mortalite
- İnsidans %3-17
- Risk faktörler
 - ATG alan hastalar
 - Ciddi immünsüpresyon göstergesi

Transplant Alıcılarında CMV Viral Yük Tayini

- Kullanılan teste göre her merkez kendi hasta grubunda kendi kritik düzeyini ve antiviral tedavi için eşik değerini belirlemeli

- Viral yükteki artış izlenmeli

Düşük pozitif → >5 kat artış

Yüksek değerler → >3 kat artış önemli

CMV Tedavisi

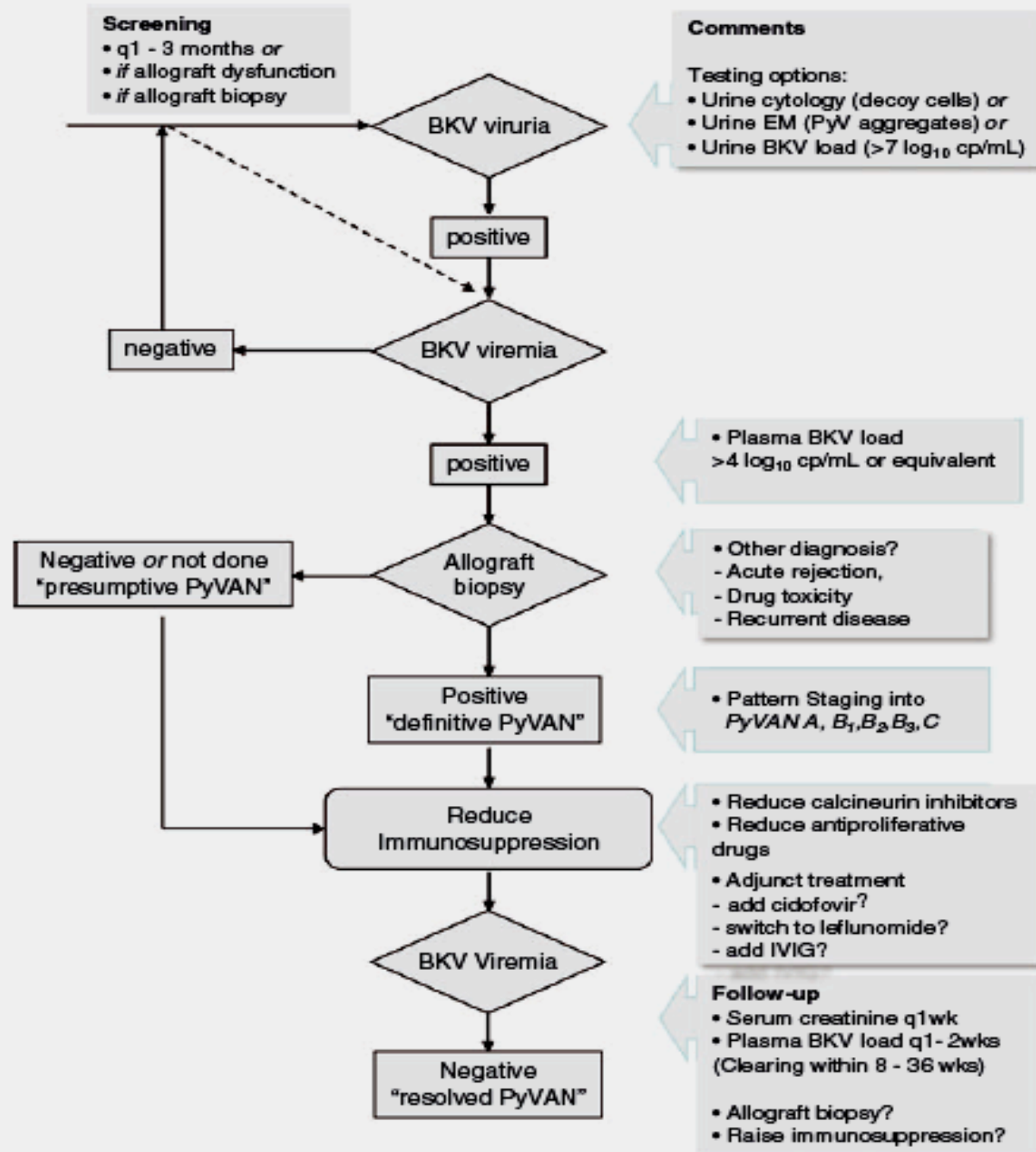
- IV gansiklovir veya oral valgansiklovir (ardışık tedavi yapılabilir)
 - Tedavi sırasında haftalık CMV viral yük (PCR) takibi
 - Viral yük negatifleşene kadar tedavi (2-4 hafta) edilmeli
- İmmüsüpresyon azaltılmalıdır.
- Tedavi sonrası yakın takip ve 1-3 ay sekonder profilaksi yapılmalıdır.

Polyoma virus

- BK ve JV virus
- Erişkinlerin %90'ı latent olarak infekte
- İmmünsüpresyon → reaktivasyon
 - Renal Tx hastalarında monitörizasyonu önerilen ikinci önemli virus!!
- Erken tanı ile prognoz iyi, nefropati gelişirse geri dönüşümsüz (%1-15)

- CMV benzeri pre-emptif yaklaşım
- Virüri ve viremi BK-PVAN için en önemli gösterge
- Tarama ile hastaların % 70-90'ı nefropati gelişmeden yakalanabiliyor.
 - Her merkez izlem politikasını belirlemeli

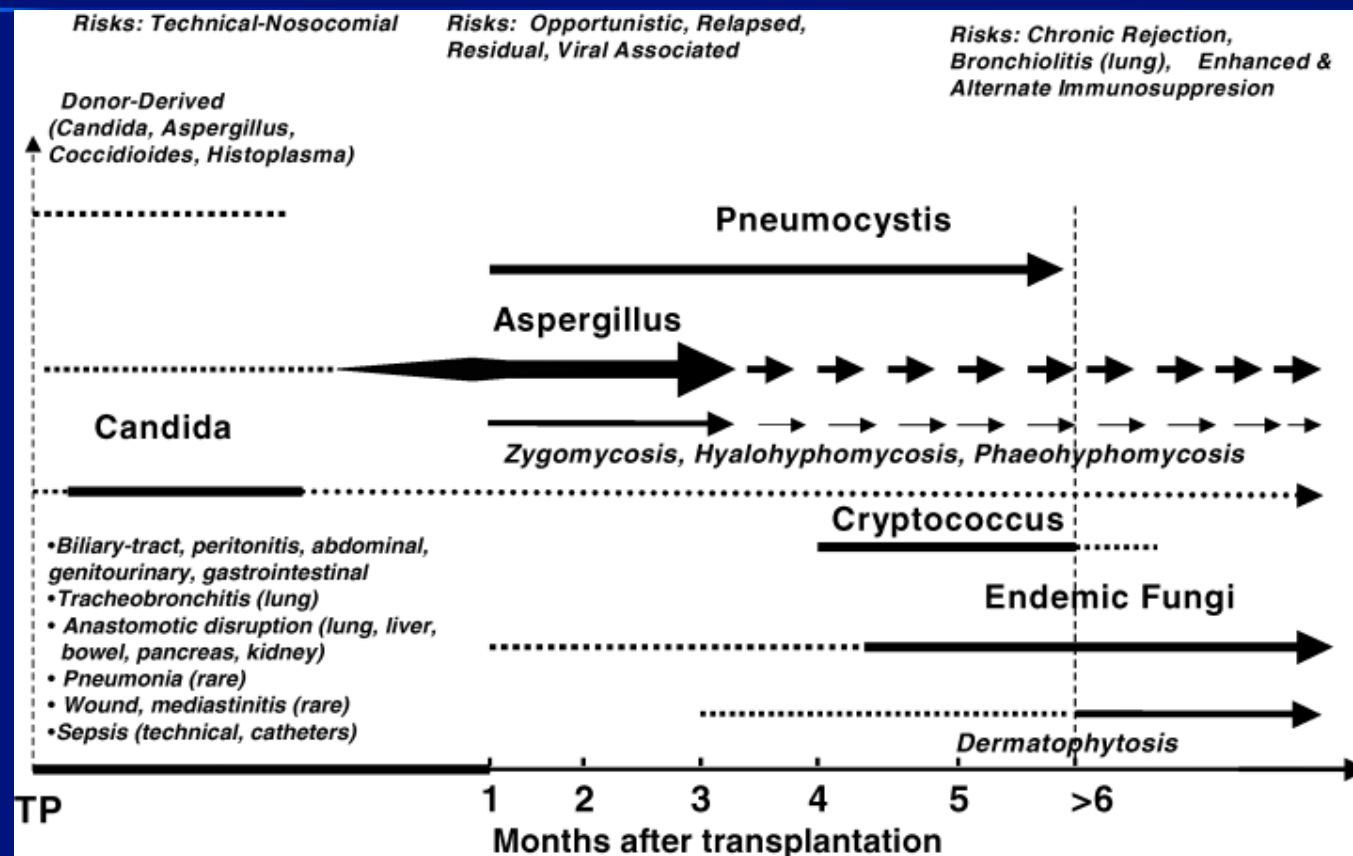
BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation



Tedavi

- İmmünsüpresyonun azaltılması
- Sidofovir?
- Leflunamid?
- Kinolonlar?
- IVIG?

Posttransplant Fungal İnfeksiyonlar



Tanı İlkeleri

- Yoğun araştırma
- Balgam (gerekirse indüklenmiş)
- Bronkoscopi
- Biyopsi

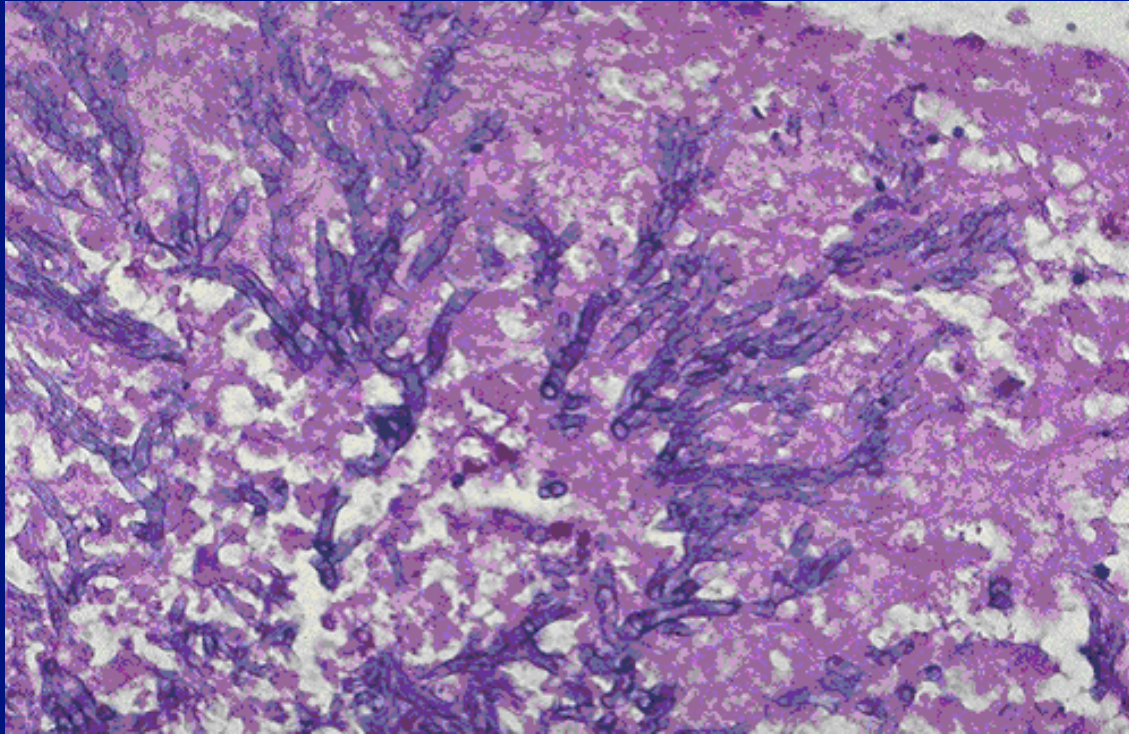
Tanı

- Kültür
- Antijen testleri
 - Kan (Kriptokok)
 - BOS (Kriptokok)
 - İdrar (histoplazmoz, blastomikoz)
- Galaktomannan
 - Duyarlılık %65-100, özgüllük %81-100
 - Yanlış pozitifliği önlemek için seri ölçümler





Histopatoloji



Anti-fungal Tedavi Kılavuzları

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:503–35

IDSA GUIDELINES

Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

IDSA GUIDELINES

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David Andes,⁴ Daniel K. Benjamin, Jr.,⁵ Thierry F. Calandra,¹¹ John E. Edwards, Jr.,⁶ Scott G. Filler,⁵ John F. Fisher,⁷ Bart-Jan Kullberg,¹² Luis Ostrosky-Zeichner,⁸ Annette C. Reboli,⁹ John H. Rex,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁰ and Jack D. Sobel³

Clinical Infectious Diseases 2008; 46:327–60

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

American Journal of Transplantation 2013; 13: 228–241
Wiley Periodicals Inc.

© Copyright 2013 The American Society of Transplantation
and the American Society of Transplant Surgeons

doi: 10.1111/ajt.12115

Special Article

Aspergillosis in Solid Organ Transplantation

N. M. Singh^{a,*}, S. Husain^b and the AST
Infectious Diseases Community of Practice

infections for various types of organ transplant recipients as discussed herein (Table 1). IA is typically acquired by inhalation of the conidia. Less frequently local infections

Antifungal tedavi

- Medikal
 - Amfoterisin B
 - Azoller
 - Flukonazol
 - Itrakonazol
 - Vorikonazol
 - Posakonazol
 - Kombine tedavi?
- Cerrahi debridman
- İmmünsüpresyonun çok dikkatli azaltılması

Antifungal İlaç Etkileşimleri

Azoller



Kalsinörin inhibitör düzeyleri



TOR inhibitor düzeyleri

Ampho B



Nefrotoksik

Ekinokandinler



Siklosporin düzeyleri

Sonuç

- Enfeksiyonlar transplantasyon sonrası görülen en önemli komplikasyonlar arasındadır.
- Erken tanı ve tedavi önemlidir.
- Tedavi sırasında ilaç etkileşimleri ve graft fonksiyonları dikkatle izlenmelidir.



Teşekkürler..