

# Değişen Fungal Epidemiyoloji ve Erken Tedavinin Önemi



Prof. Dr. Neşe Saltoğlu  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Antimikrobiyal Yönetim Simpozyumu, İstanbul  
7 Ekim 2016

# EPİDEMİYOLOJİDE DEĞİŞİKLİKLER

- ∞ Kanserli hastalarda yaşamın uzaması
- ∞ Erken transplant sonrası sağ kalım oranı artışı
- ∞ Yoğun kemoterapi, Hazırlayıcı KT şemaları
- ∞ HPKH transplantı olan hasta sayısında artma ve kök hücrelerin farklı kaynaklardan elde edilmeleri,
- ∞ Fungal profilaksisi stratejileri

# Mantarlarda epidemiyolojik değişiklikler



1. Kandidanın flukonazol profilaksisi ile kontrol altında olması nadir küf mantarlarında artış!
2. Özellikle profilaksi almakta olan hastalarda breakthrough infeksiyon
3. Antifungal ilaçlara direnç !
  - ❧ Flukonazol direnci 10 yıllık süveyans çalışmasında Asya-Pasifik, Afrika/Orta Doğu, Latin Amerikada artışta
  - ❧ Azol dirençli ve ekinokandin dirençli mantarlar!

**Epidemiology of Invasive Fungal Infections in the Mediterranean Area**

Ulrike Binder and Cornelia Lass-Flörl



- ❧ Etken patojen, insidans oranı ve hastalık şiddeti altta yatan hastalıkla ilişkili
- ❧ Hasta popülasyonunun yaşadığı coğrafya da önemli
- ❧ ABD, Fransa ve İtalya'da **Fusarium** artışta
- ❧ İspanya'da ve Avustralya'da **Scedosporium**
- ❧ **Geotrichum capitatum** Akdeniz ülkelerinde artışta!



**Table 1.** Risk factors and mortality rates of IFIs caused by new emerging pathogens.

| pathogen                    | comments                                                                                                             |                                                                                                                                                                                     | Mortality rate (%)     |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                             | patient population                                                                                                   | important facts                                                                                                                                                                     |                        |
| <i>Cryptococcus gattii</i>  | non-immunosuppressed patients                                                                                        | pulmonary infections<br>outbreaks all due to serotype B<br>expansion of natural habitat<br>resistance to amphotericinB and fluconazole                                              | 6 <sup>50</sup>        |
| <i>Trichosporon</i> species | hematological malignancies, neutropenia, SOT                                                                         | opportunistic infection (part of human skin flora)<br>multi drug resistance<br>high MICs for echinocandins<br>breakthrough infections in caspofungin/micafungin treated populations | 65 <sup>56</sup>       |
| <i>Fusarium</i> species     | skin lesions and burns, neutropenia, hematological malignancies, contact lenses, HSCT, SOT, corticosteroid treatment | multidrug resistance<br>positive blood culture                                                                                                                                      | 70 – 78 <sup>89</sup>  |
| <i>Scedosporium</i> species | near drowning victims (pneumonia and disseminated infection)<br>hematological malignancies, SOT                      | associated with water ( <i>S. apiospermum</i> )<br>multidrug resistance<br>infection of skin and subcutaneous tissue (mycetoma)<br>positive blood culture                           | 65 – 100 <sup>90</sup> |
| <i>Glomeromycota</i>        | hematological malignancies<br>diabetes mellitus, neutropenia, SOT, HSCT<br>immunocompetent patients                  | iron chelator deferoxamine as possible risk factors<br>multifactorial treatment strategy necessary                                                                                  | 47 <sup>99</sup>       |

## Epidemiology of Invasive Fungal Infections in the Mediterranean Area

Mediterr J Hematol Infect Dis 2011, 3: e20110016, 1

Ulrike Binder and Cornelia Lass-Flörl



- ❧ SOT ve HKHT özellikle invazif küf infeksiyonları artışta
- ❧ Halen **Aspergillus** küf mantarları arasında ilk sırada
- ❧ Mortalitesi yüksek olan **Zigomikozda ve Fusaryumda** artış gözlenmekte
- ❧ Bu etkenlerin çoğu yeni antifungal tedaviler sırasında breakthrough olarak ortaya çıkmakta



# İnvazif aspergilloz



- ❧ IA için mevsimsel pikler
  - ❧ İlkbahar, yaz ve sonbahar
- ❧ Yeni bina yapımı ya da yenileme
- ❧ Yol yapımı
- ❧ Kontamine klima
- ❧ Hastane sularında , banyolarda kontamine toprak karışması

*Current Pharmaceutical Design, 2013, 19, 3569-3594*

**Invasive Aspergillosis: New Insights into Disease, Diagnostic and Treatment**

# İspanya çalışması (SEIFEM)

---

## ❧ IA için hastane öncesi risk faktörleri

- ❧ Son 3 ayda inşaat sahasının yakınında oturmak
- ❧ Son 6 ayda evde inşaat yapmak
- ❧ Apartmanda yaşamak bahçeli ortamda yaşamaktan riskli( $p = 0.03$ ).

## ❧ İnvazif kandidiyaz için risk faktörleri

- ❧ KBY( $p = 0.006$ ) ,
- ❧ Karaciğer hastalığı( $p < 0.001$ ).



# Tanıda değişiklikler

GM antijen  
Beta-glukan test  
Kriptokokal antijen test  
Mannan-antimannan test

ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients

Bone Marrow Transplant

[2011] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927034>

## Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: Updates and recommendations

EORTC/MSG (European Organization of Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) ve the ECIL (European Conference for Infection in Leukemia) önerileri

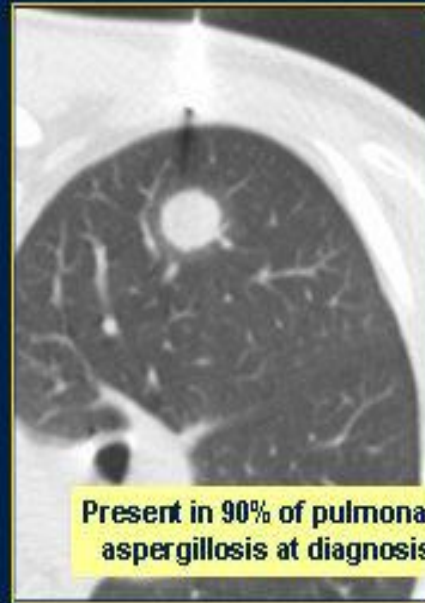
- ❑ Epidemiyolojik, radyoloji-klinik, biyolojik verileri tanıda kullan
- ❧ Tıbbi durum ve serum galaktomannan antijen her ikisinin de spesifikliğı konusunda bazı sınırlamalar olmasına rağmen temel yaklaşımda kullanılır
- ❧  $(1\rightarrow3)\text{-}\beta\text{-D-glukans}$  pan-fungal serum markırlarıdır, çok iyi negatif prediktif değere sahiptir.
- ❧ Real-time PCR standardize değildir.
- ❧ Solunum yolu örneklerinden Fungal kültürler bazen yeterince duyarlı değildir.
- ❧ Histoloji aspergilloz tanısında önemli, ancak biyopsi immun suprese hastada her zaman mümkün değil.

G. Desoubeaux<sup>a, b, c</sup>, É. Bailly<sup>a</sup>, Chandenier<sup>a, b</sup> Médecine et Maladies Infectieuses Volume 44, Issue 3, 2014, Pages 89-101

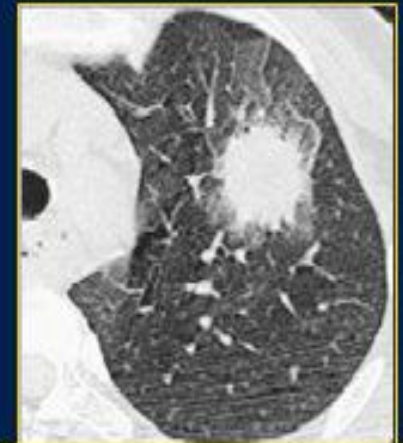
# Radyolojik bulgular

- ❧ 1 cm ve üzerinde Nodüller
- ❧ Halo belirtisi; erken spesifik olmayan bulgu,
- ❧ Aspergilloz dışında diğer mantarlar (kandida, mukor) , adeno Ca da görülebilir.

## Early Signs of Invasive Pulmonary Aspergillosis: Macronodules and Halo Signs on CT Scans



Present in 90% of pulmonary aspergillosis at diagnosis



Present in 30% of pulmonary aspergillosis at diagnosis

# Profilaksinin önemi

- ❧ 100 günlük mortalite
- ❧ flukonazol/itrakonazol profilaksisi alan grupta %22-
- ❧ Posakonazol alan grupta %14

Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs fluconazole or intraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348–359.



- ❧ Yüksek riskli hematoloji-onkoloji hastalarında Antifungal profilaksi IFI insidansını azaltmada etkin strateji
- ❧ Ancak seçilecek ajan tartışmalı kalmakta!
  - ❧ Toksisite
  - ❧ Yüksek maliyet
  - ❧ İlaç direnci gelişmesi
  - ❧ Fungal epidemiyolojide değişime yol açması



# Meeting the Challenges of an Emerging Pathogen: The Henry Schueler 41&9 Foundation International Forum on Mucormycosis

**Thomas J. Walsh,<sup>1</sup> Bruce E. Bloom,<sup>2</sup> and Dimitrios P. Kontoyiannis<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Transplantation-Oncology Infectious Diseases Program, Weill Cornell University Medical Center, New York; <sup>2</sup>Partnership for Cures, Chicago, Illinois; and

<sup>3</sup>Department of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston

---

**Clinical Infectious Diseases 2012;54(S1):S1–4**

# Mukormikoz

- ❧ Mukormikoz son 20 yılda arttı
- ❧ Küf mantarları arasında 2. sırada
- ❧ Mortalitesi yüksek, dissemine hastalıkta %96
- ❧ İnvazif mukormikoz sık değil
- ❧ Sinüs, serebral, orbital, dissemine infeksiyon nedeni
- ❧ Hematolojik malignensi, transplant, diyabet
- ❧ **Uzamış nötropeni** önemli risk faktörü
- ❧ Serbest demir mukora eğilimi arttırmakta
- ❧ Vorikonazol profilaksisi mukor gelişmesi ile ilişkili olarak görülmekte
- ❧ Tedavide Lip-AmB önerilir.
- ❧ Posakonazole kombinasyon önerilmiş.

# Fusarium türleri



- ☞ Yaşamı tehdit eden immunosuprese hastada deri, akciğer ve sinusleri etkiler
- ☞ İnsidansı %0,1-1,7
- ☞ Azoller ve polyenler etkili görünmekle birlikte

**Genellikle antifungallere dirençli**

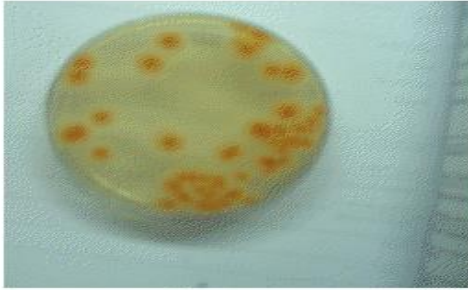


Resim 1



Resim 2

Hastada dissemine fusariosis sırasında gelişen döküntüler (resim 1-2)

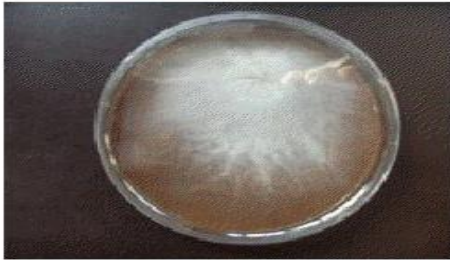


Resim 3



Resim 4

*Fusarium spp.*'nin sabraoud agardaki görüntüsü (resim 3-4)



Resim 5



Resim 6

*Fusarium spp.*'nin çukulata agardaki görüntüsü (resim 5-6)

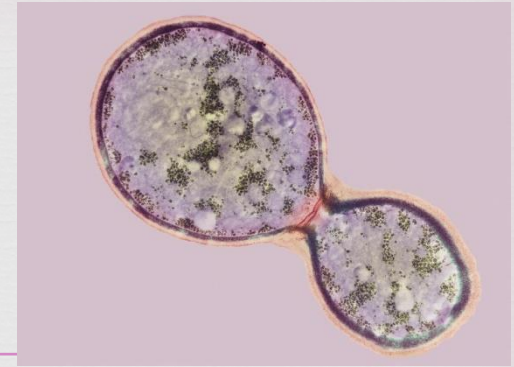
# Scedosporium



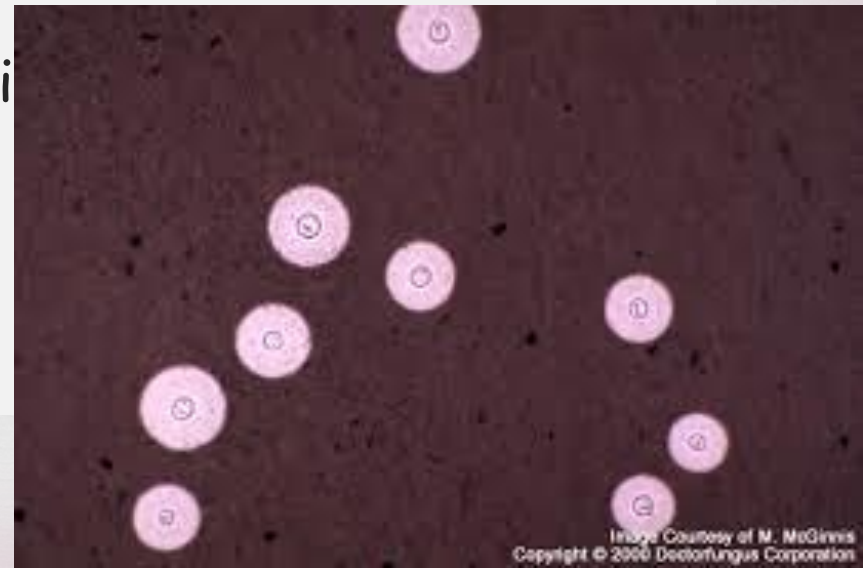
- ❧ Hematolojik malignensi ve solid organ alıcılarında bildirilmiş
- ❧ **Mortalite yüksek, *S. prolificans* (%85-100)**
- ❧ *Scedosporium* AmB ve ekinokandinlere dirençli
- ❧ *S. prolificans* vorikonazole de dirençli



# Kriptokok infeksiyonu

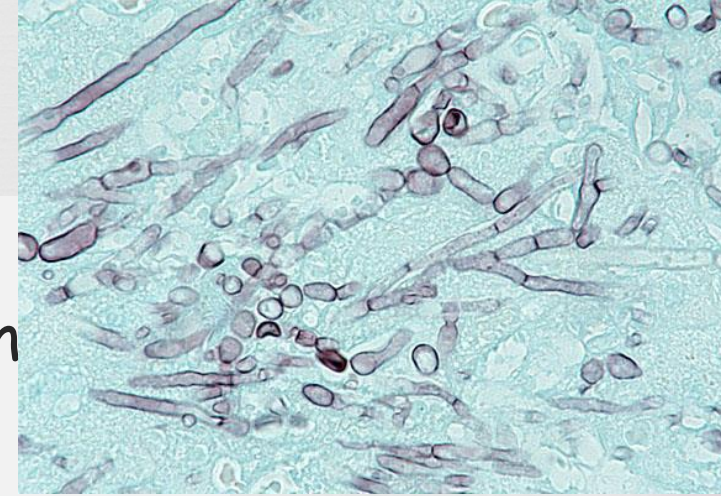


- ❧ Solid organ transplant alıcılarında **kriptokok** infeksiyonu insidansı %2,8
- ❧ Tanıda sorun nedeni ile mortalite % 30-40
- ❧ Hızlı tanı ve tedavi kaçınılmaz!
  - ❧ *C. neoformans* ve *C. gattii*
  - ❧ Lip AmB+flusitozin tedavisi



# Trikosporinoz

- ❧ Trikosporinoz nadir,
- ❧ ancak mortalitesi yüksek infeksiyon nedeni !
- ❧ Çoğunlukla antifungal dirençli
- ❧ Hematolojik malignensi risk faktörü
  - ❧ Akut myeloid lösemide insidansı %0,4-0,5



Akdeniz ülkelerinde  
*Geotrichum capitatum* fazla



# Kandida infeksiyonları



- ❧ Candida non-albicans'ta artış
  - ❧ *C. parapsilosis*
  - ❧ *C. glabrata* (flukonazole duyarlılığı düşük)
  - ❧ *C. tropicalis*
  - ❧ *C. crusei* (flukonazol dirençli)
- ❧ Daha önceden flukonazol kullananlarda vorikonazol MICleri artmakta
- ❧ Azol direnci





# İlaç direnci



- ❧ Kandidada ekinokandin direnci(FkS mutasyonu)
- ❧ *Aspergillus fumigatus*ta azol direnci (*CYP51A* mutasyonu)
- ❧ *A. fumigatus* izolatlarında İntrinsik ya da kazanılmış azol direncinin Avrupa'da 12 merkezde her bir merkez için %4,2 lere çıktığı bildirildi.

# Azol direnci !!

Avrupa ve Asyada Azol direnci *CYP51A* gen mutasyonu nedeni

ile *Aspergillus fumigatus*'ta artmakta

- Uzun süreli azol tedavisinde
- Özellikle kronik solunum yolu infeksiyonunda dirençli tiplerle yeniden infeksiyonda görülebilir.

**Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring**

Hamada Y, et al.

J Infect Chemother. 2013 ;19(3):381-92.



J Antimicrob Chemother. 2015 Jan 27. pii: dku566.

Emergence of azole-resistant invasive aspergillosis in HSCT recipients in Germany.

Steinmann J<sup>1</sup>, Hamprecht A<sup>2</sup>, Vehreschild MJ<sup>3</sup>, Cornely OA<sup>4</sup>, Buchheidt D<sup>5</sup>, Spiess B<sup>5</sup>, Koldehoff M<sup>6</sup>, Buer J<sup>7</sup>, Meis JF<sup>8</sup>, Rath PM<sup>7</sup>.

This report highlights the emergence of azole-resistant IA

TR<sub>34</sub>/L98H and TR<sub>35</sub>/Y139A mutations in

Germany. These findings underscore the need

for systematic antifungal susceptibility testing of *A. fumigatus* in HSCT recipients.

# Antifungal tedavide sorunlar

---

∞ İnvazif fungal infeksiyonlarda modern antifungal tedavide daha az toksik ajanların varlığına karşın yüksek riskli hastalarda **breakthrough kandidemiler** arttı (%10 -dan %30'a).

Uygunsuz reçeteleme yetersiz etkinliğe ve  
∞ dirençli fungal suşların seçilimine neden oldu.

Med. Mycol. J.  
Vol. 52, 33 – 38, 2011  
ISSN 0916 – 4804

## Original Articles

# Breakthrough lung *Scedosporium prolificans* infection with multiple cavity lesions in a patient receiving voriconazole for probable invasive aspergillosis associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

Rina Ohashi<sup>1</sup>, Motoyasu Kato<sup>1</sup>, Yoko Katsura<sup>1</sup>, Hidenori Yoshito Hoshika<sup>1</sup>, Tomonori Sugawara<sup>1</sup>, Kaku Yoshimi<sup>1</sup>, Tetsutaro Nagaoka<sup>1</sup>, Kuniaki Seyama<sup>1</sup>, Kazuhisa Takahashi<sup>1</sup>, Shigeki Misawa<sup>2</sup> and Ken Kikuchi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Juntendo University

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, Juntendo University Hospital

www.elsevierhealth.com

## CASE REPORT

# Mould breakthrough in immunosuppressed adult receiving anidulafungin: A report of 2 cases

Gene A. Wetzstein<sup>a,b,c,\*</sup>, Myke R. Green<sup>b,d</sup>, John N. Greene<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Department of Malignant Hematology, University of South Florida, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, 12902 Magnolia Drive, Tampa, FL 33612, USA

<sup>b</sup> Department of Pharmacy, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, 12902 Magnolia Drive, Tampa, FL 33612, USA

<sup>c</sup> Department of Infectious Disease, University of South Florida, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, 12902 Magnolia Drive, Tampa, FL 33612, USA

<sup>d</sup> Department of Bone Marrow Transplant, University of South Florida, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, 12902 Magnolia Drive, Tampa, FL 33612, USA

## Case report

A. Safdar  
E.B. Papadopoulos  
J.W. Young

# Breakthrough *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) brain abscess during therapy for invasive pulmonary aspergillosis following high-risk allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Scedosporiasis and recent advances in antifungal therapy

## Key words:

*Scedosporium apiospermum*; *Pseudallescheria boydii*; amphotericin B resistance; breakthrough mycosis; new antifungals

**Abstract:** Systemic scedosporiasis due to the anamorph or asexual form *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) has become an important cause of opportunistic mycosis, especially in patients undergoing high-risk hematopoietic stem cell transplantation. We report a case of mould breakthrough

## Authors' affiliations:

A. Safdar<sup>1,2,\*</sup>,  
E.B. Papadopoulos<sup>2,3</sup>,  
J.W. Young<sup>2,3,4</sup>

❧ 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)

---

❧ London, UK, 31 March-3 April 2012

❧ Antifungal stewardship (yönetim)

❧ Fungal epidemiyolojide son değişiklikler tedavi seçeneklerini ve yönetimi belirler.

❧ *Future Microbiol. (2012) 7(10), 1141-1146*



# Teşekkür ederim

