

ADÇG-MİÇG SİMPOZYUM 2023

Özel Hasta Gruplarında Dirençli Bakteri  
ve Mantar Enfeksiyonları Yönetimi

9-10 HAZİRAN 2023 // The Ankara Hotel, Ankara

ADÇG KLİMİK DERNEĞİ ANTİBİYOTİK  
DİRENÇİ ÇALIŞMA GRUBU

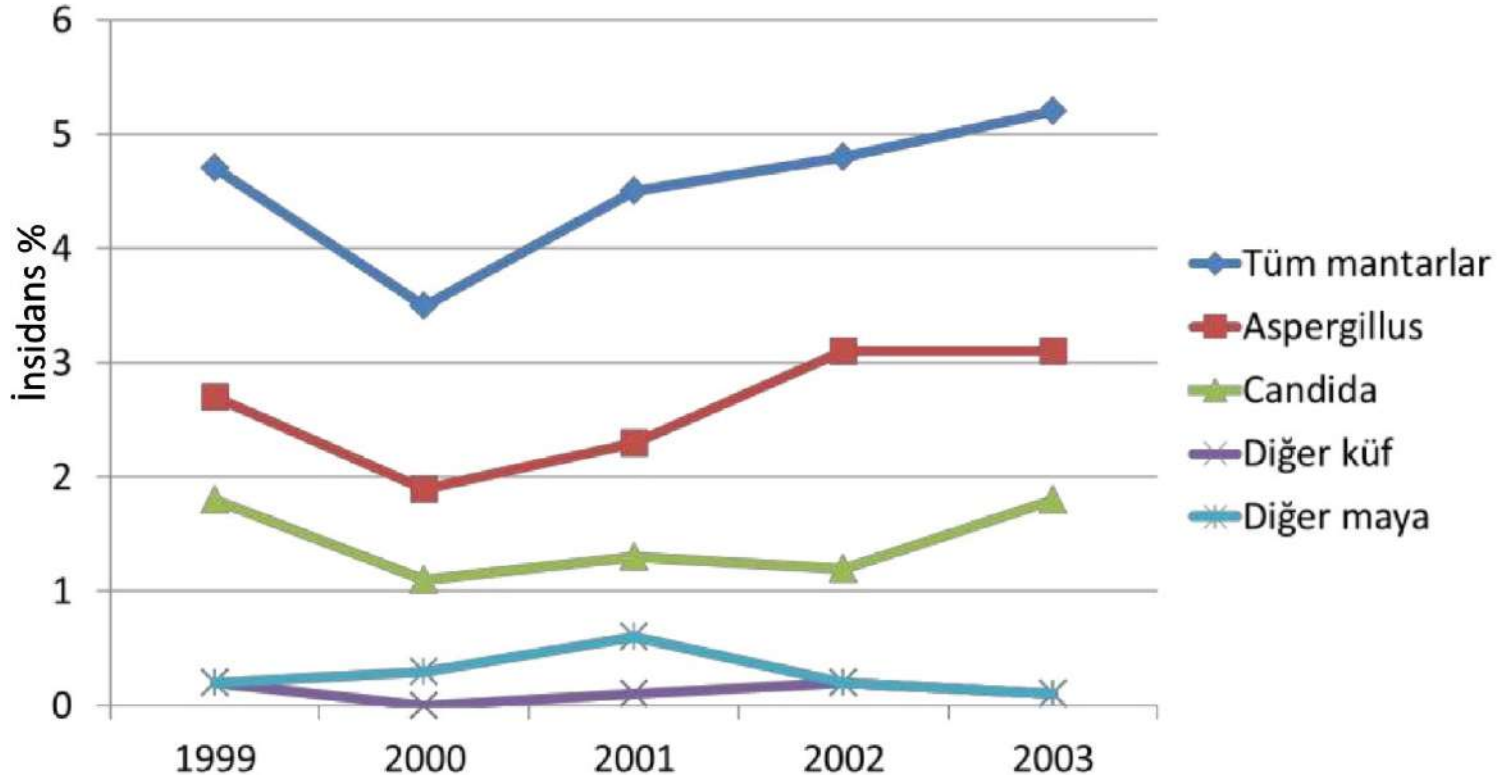
MİÇG KLİMİK DERNEĞİ MANTAR  
İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU



# Özel Gruplarda İnvazif Mantar İnfeksiyonlarına Genel Bakış

**Dr. PhD. Recep TEKİN**  
**Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.**

# Hematolojide Mantar Enfeksiyonları



# IFI – Epidemiyoloji

- AML indüksiyon tedavisi- %12
- **Akraba dışı / HLA uyumsuz allojeneik KHN** } %8
- **HLA uyumlu allojeneik KHN** } %6
- ALL indüksiyon tedavisi
- Akut lösemi pekiştirme
- Otolog KHN } <%5

## Uzun süreli nötropeni en sık hangi dönemde?

Hematopoietik hücre tx  
(özellikle allojenik)  
engraftrasyon öncesi fazı

Akut lösemi için indüksiyon  
kemoterapisi dönemi

# Uzun süreli nötropeni için risk faktörleri nelerdir?

## Hasta ile ilgili

Yaş  $\geq 65$

Albümin  $< 35$  g/L

Önceki nötropenik ateş epizodu

Komorbiditeler

## Altta yatan malignite ile ilgili

Akut lösemi/MDS

İleri evre

Remisyon durumu

Kanser tedavisi yanıtı

## Malignite tedavisi ile ilgili

Sitotoksik rejim

Doz yoğunluğu

GI ve/veya oral mukozitin derecesi ve süresi

Sitopeninin derecesi ve süresi

# Aspergillus için risk faktörleri nelerdir?

## Akut Lösemi

- İlerlemiş veya tedaviye yanıtız AML veya MDS
- Remisyon sağlayabilmek için multiple KT ihtiyacı olması
- Multiple transfüzyon nedeniyle demir yükü
- İlk KT öncesinde kronik nötropeni
- İnvaziv aspergilloz öyküsü

- Otolog KİT alıcıları invaziv aspergillozis ve diğerk küf enfeksiyonları açısından yüksek risk altında değildir
  - ❖ Geçirilmiş küf enfeksiyonu öyküsü olanlar dışında

## Allojenik KİT

- **Nötropenik preengrafman dönemi**
  - Öncesinde multiple KT rejimi alma
  - Multiple transfüzyon nedeniyle demir yükü
  - İnvaziv aspergilloz öyküsü
  - Transplantasyon sonrası engrafmanda başarısızlık
  - Gecikmiş engrafman
- **Erken postengrafman dönemi**
  - Özellikle GVHD gelişen ve glukokortikoid ihtiyacı olan hastalarda

# OLGU - 1

- MT, 55y, kadın
- Relaps folliküler lenfoma nedeni ile 3 yıl önce OKİT
- Şuan MDS zemininde gelişen sAML tanısı ile 3+7 indüksiyon başlanacak
- Galaktomannan: 0.72
- Tanı anında İFİ



## Sorunlar

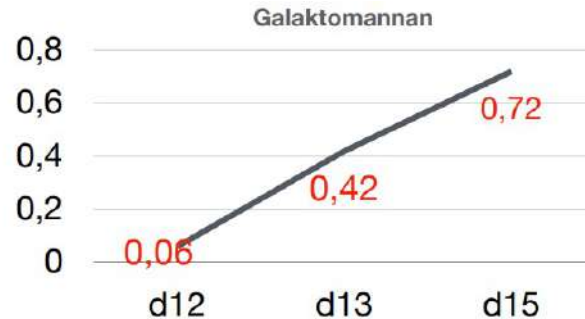
1. İFİ tedavi planı nasıl olmalı?
2. Tedavi süresi?

# OLGU - 2

- TN, 56y, erkek
- R-DBBHL
- 4. kür DHAP tedavisi alıyor
- 10. günde da gelişen nötropenik ateş nedeni PİP-TAZO tedavisi başlandı
- 15.günde ateş devam ediyor yeni gelişen lezyon mevcut



## • Tedavi Planı: O-HKHN



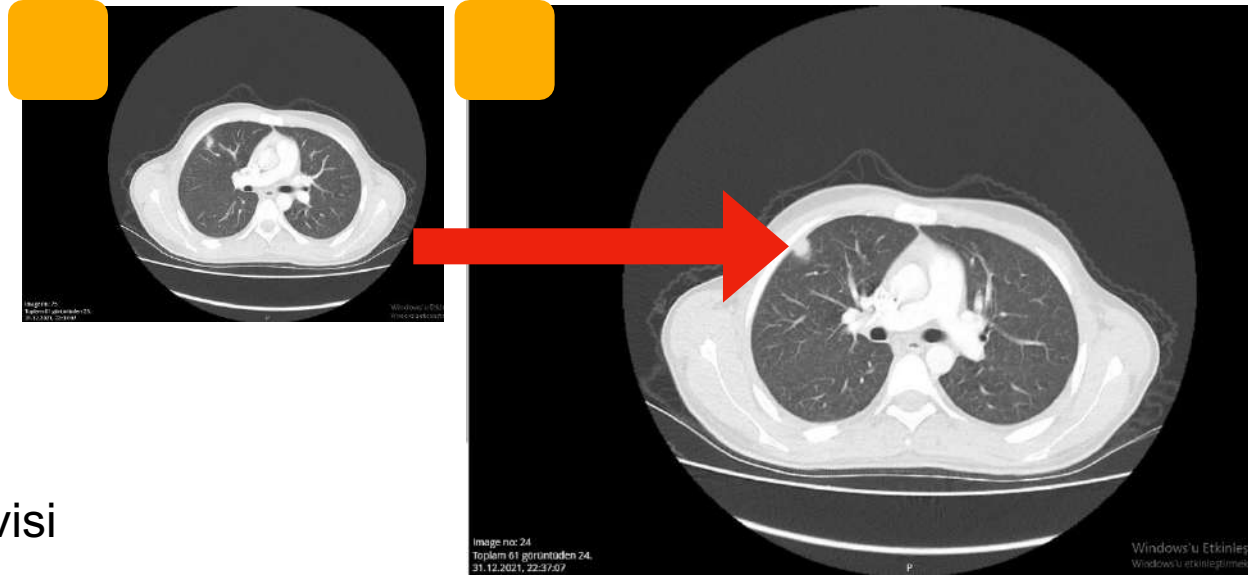
## Sorunlar

- 1.İFi için tedavi öneriniz?
- 2.O-HKHN sırasında antifungal tedavi/proflaksi planı nasıl olmalı?



# OLGU - 3

- SA, 21y, kadın
- Relaps AML
- FLAG indüksiyon tedavisi
- Posakonazol profilaksisi altında
- 13.günde İFİ geliyor
- AMB başlandı? maalesef
- Vorikonazol tedavisi sonrası yanıtlı
- Refrakter olması nedeni ile erken A- HKHN kararı alındı



## Sorunlar

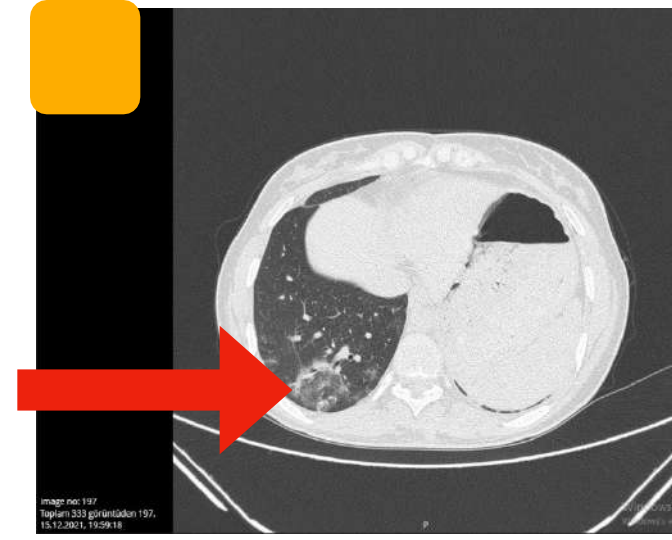
1. İFİ tedavisi ne zaman kesilmeli?
2. A-HKHN sırasında antifungal tedavi/proflaksi planı nasıl olmalı?

# OLGU - 4

- AT, 35y, erkek
- Hodgkin lenfoma tanılı
- DHAP tedavisi alıyor 2. kür
- 12. gün İFİ tanısı kondu

- İFİ için vorikonazol başlandı
- Tedaviye yanıt alındı

- Tedavi Planı: Tedavisi 4 küre tamamlanacak ve O-HKHN yapılacak



## Sorunlar

1. İFİ tedavisi ne kadar devam etmeli?
2. O-HKHN sırasında antifungal tedavi/proflaksi planı nasıl olmalı?

# Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021

**Table 5** Recommendations for first-line therapy against invasive pulmonary aspergillosis in adults

Medication	Dosage	SoR	QoE	Notes
First-line				
Voriconazole	IV: 6 mg/kg twice daily on day 1, then 4 mg/kg IV twice daily Oral: 4 mg/kg twice daily	A	I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caution if already on triazole prophylaxis</li> <li>• TDM strongly recommended</li> </ul>
Second-line or alternative options				
Isavuconazole	IV or oral: 200 mg three times daily for six doses, then 200 mg daily	A	I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caution if already on triazole prophylaxis</li> </ul>
Posaconazole	IV or oral tablet: 300 mg twice daily day 1, then 300 mg daily Oral suspension: 400 mg twice daily, or 200 mg four times daily if unable to take with food	A	I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TDM recommended</li> </ul>
Liposomal amphotericin B	IV: 3 mg/kg daily	B	II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Where there is breakthrough infection on azole therapy/prophylaxis</li> <li>• In drug–drug interaction settings with azoles</li> </ul>

Sorumlu klinisyen tarafından **IA** olarak kabul edilen risk altındaki herhangi bir hasta antifungal tedavi almalıdır (**AIII**).

### **İnvazif Aspergilloz Tedavi Süresi**

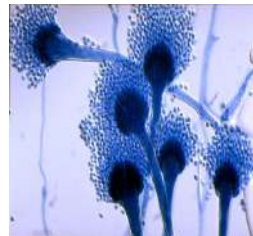
- En az **6- 12** hafta
- İnfeksiyonun lokalizasyonu
- Klinik iyileşme
- Alta yatan hastalığın iyileşmesi
- Nötropeni süresine
- Saptanan lezyonlar tamamen kaybolana ya da skar halini alana kadar



# Breakthrough Invasive Mold Infections in the Hematology Patient: Current Concepts and Future Directions

Michail S. Lionakis,<sup>1</sup> Russell E. Lewis,<sup>2</sup> and Dimitrios P. Kontoyiannis<sup>3</sup>

- Hematolojik maligniteli hastalarda triazol profilaksisine rağmen İFi görülme sıklığı artmakta
- «**Breakthrough**» İFi görülmekte (bİFi)
- **bİFi** → Tedavi net değil
- **Yönetimde**; konak, lokal veriler, antifungal direnç sonuçları ve verilen **profilaksi** durumuna göre karar verilmeli



# Primer Profilaksi- Aspergillus Enfeksiyonu

- Aspergillus profilaksisinin yararı;
  - **AML**
  - **İndüksiyon kemoterapisi alan ilerlemiş MDS**
  - **KIT'yi takiben gelişen GVHD olan hastalarda gösterilmiştir.**

**İndüksiyon tedavisi** ile ilgili uzamış nütropenideki **AML hastaları** için, profilaksi, başlangıçtaki invaziv aspergilloz oranı en az %6 olduğunda yararlıdır

## Primer Profilaksi Yaklaşımı- KİT Alıcıları

- AML tanısı ile myeloablatif allojenik KİT yapılan hastalarda anti- küf profilaksi

Vorikonazol (2x200 mg po) (B-I)  
Posakonazol (B-II)

## Sekonder Profilaksi

- Daha önce geçirilmiş İFİ öyküsü olan (özellikle aspergillus enfeksiyonu) hastalar sonrasında antilösemik tedavi aldıkları dönemde ve KİT sonrasında fungal enfeksiyonun tekrarı açısından yüksek risk altındadır

Sekonder profilaksi



Enfeksiyonun reaktivasyonunu önleyebilmekte

Antilösemik tedavinin devamı



# Küf-Etkin Sekonder Antifungal Profilaksi

Myelosupresif KT verilen ve beklenen nötropeni süresi en az 2 hafta olan hastalara

Geçirilmiş invaziv aspergilloz öyküsü olan

Allojenik veya otolog KİT yapılan hastalara

Uzamış nötropeni periyodu olanlara KİT'den hemen önce

# Sekonder Profilaksi

## Vorikonazol

- Aspergillus türleri için ilk seçenek ilaç
- Sekonder profilaksi için yapılmış çalışmaları mevcut
- Vorikonazol, sitarabin veya fludarabin ile birlikte verilebilir
- KC'den metabolize edilen KT ilaçları ile birlikte küf-etkin azoller verilmez!

Kandida enfeksiyonları için sekonder profilaksizde seçilecek ajan, önceki enfeksiyonun duyarlılığı ve tedavide başarılı olan ajana göre seçilmelidir

# Sekonder Profilaksi

## ECIL-III

- İyi dökümente edilmiş ve tamamen iyileşmiş bir İFE ardından yeni bir kemoterapi alacaklarda (A-II)
- Spesifik bir ilaç önerisi yok ancak bir önceki İFE episodunu dikkate al

## IDSA-2016

İPA başarıyla tedavi edilen hastalar, sonrasında immünsüpresif KT alacakları zaman, sekonder profilaksi gerekir (güçlü öneri, orta kaliteli kanıtlar)

## IDSA-2011

- KHN yapılacak hastalarda daha önce invaziv aspergilloz gösterilen hastalarda küflere yönelik profilaksi (A-III)
- En az 2 hafta nötropeni beklenen hastalar (C-III)
- KHN öncesi uzun süren bir nötropeni dönemi (C-III)

# Antifungal Profilaksi Süresi Ne Kadar Olmalı?

Daha önce İFi öyküsü olan hastalarda, myelosupresyon boyunca (örn: AML'de indüksiyon KT) verilen sekonder profilaksi, en az myeloid rekonstruksiyon görülene dek devam etmelidir

Antifungal profilaksinin kesilmesinden 2-4 hafta sonra, reaktivasyonun gelişmediğinden emin olmak için görüntüleme yöntemleri (BT) ve fungal belirteçler (galaktomannan, beta-D-glukan) değerlendirilmeli

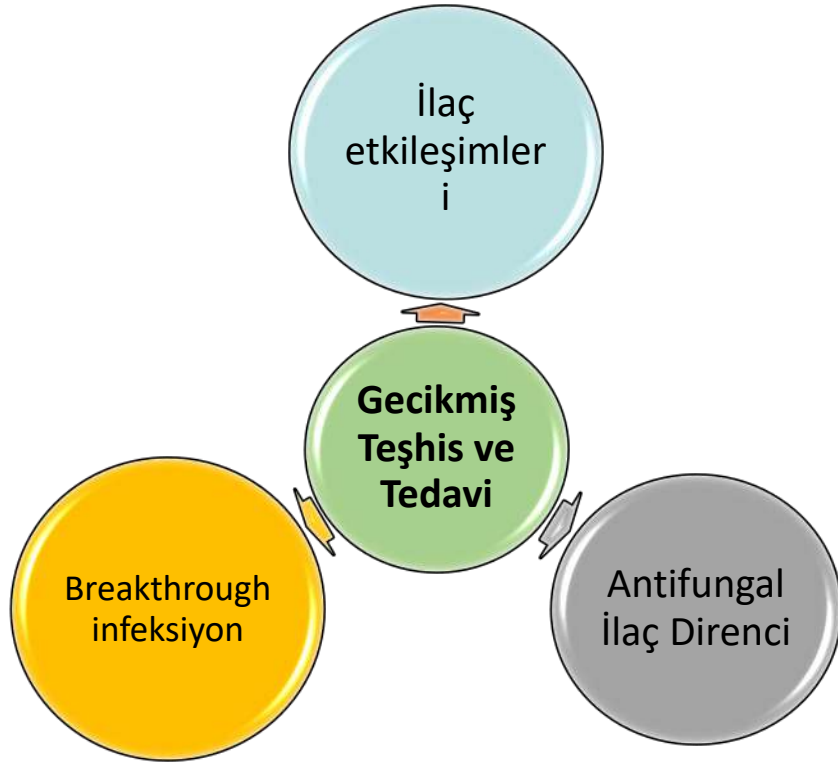
GVHD gelişen allojenik KİT alıcılarında optimal antifungal profilaksi süresi net değildir. Genellikle profilaksi pik immunosupresyon dönemi boyunca (prednisone,  $\geq 1$  mg/kg/gün, >2 hafta veya başka bir GVHD tedavisi) devam etmektedir

## REVIEW

### Challenges and research priorities to progress the impact of antimicrobial stewardship

Matteo Bassetti MD, PhD<sup>1,2,3</sup>, Daniele Roberto Giacobbe MD<sup>2,3</sup>, Antonio Vena MD, PhD<sup>1</sup>, Adrian Brink MMed<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases Clinic, Department of Medicine, University of Udine, Italy; <sup>2</sup>Infectious Diseases Unit, Ospedale Policlinico San Martino – IRCCS per l'Oncologia, University of Genoa, Largo R. Benzi, 10, 16132, Genoa, Italy; <sup>3</sup>Department of Health Sciences, DISSAL, University of Genoa, Genoa, Italy; <sup>4</sup>Division of Medical Microbiology, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, Cape Town, South Africa



Rayens E. *Clin Infect Dis.* 2021; 20: ciab336.

#### IFI Yönetiminde öneriler;

- Antifungal **profilaksiyi sınırlayın**
- **Hedefe yönelik tedavi için yeni teşhis teknikleri uygulayın**
- **Biyobelirteçler uygulayın** (galaktomannan, CAGTA, Beta-d-glukan, T2MR)
- Kritik hastalarda "**erken**" antifungal tedavi
- Yeterli kaynak kontrolünü sağlayın
- **Yeterli doz: Azol alanlarda TDM**
- **De-eskalasyon**
- **Tedavi süresinin yönetimi**

# Tedavi Stratejisinin Seçimi

---

## ■ OPTIMAL TANISAL OLANAKLAR

- BT'ye ve sonuca kolay ulaşım
- İyi donanımlı laboratuvar

## ■ YAYGIN DENEYİM

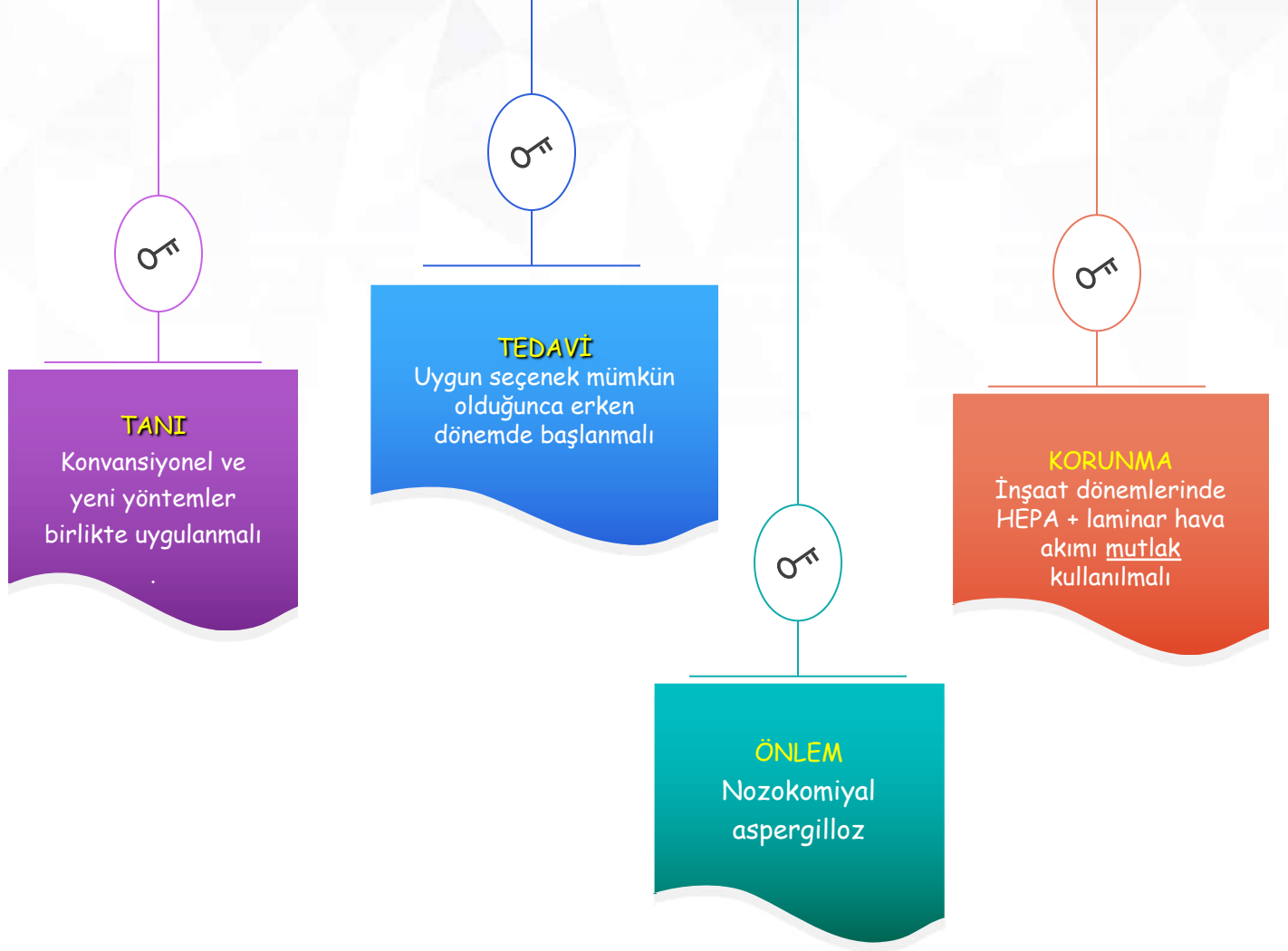
- Uzmanların bulunması
- Geniş hasta popülasyonu

Pre-empitif yaklaşım

## ■ SINIRLI TANISAL OLANAKLAR

## ■ SINIRLI DENEYİM

Empirik yaklaşım

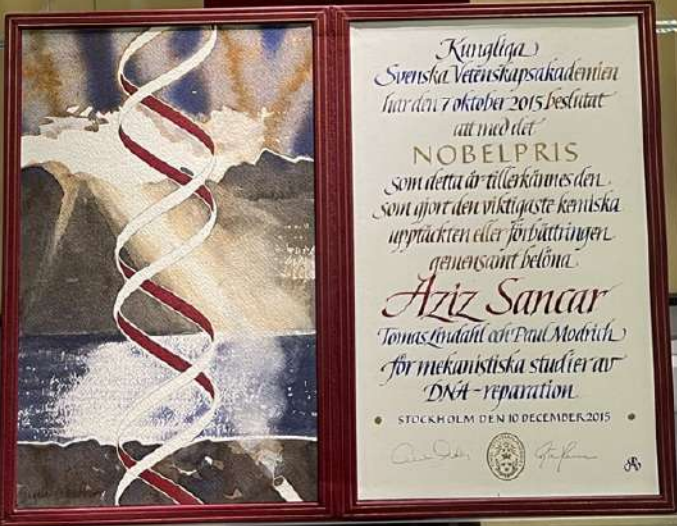


**SON OLARAK..**

*"Siz bir kadem olarak gönderiyoruz.  
Gür alevler olarak dönmelisiniz."*

*We are sending each of you as a spark.  
You should return as strong flames.*

(Tartarın eğilim için gönderilen öğrencilere hatırlanması için ATÜRK'in 1881 Eğitim Bakanına yazdığı mektup, 1924)  
A student's response, through the Minister of Education, to the students sent abroad for education, 1924.



# TEŞEKKÜRLER