

KİT Hastalarında Fungal Enfeksiyonlar: Profilaksi ve Tedavi



Dr. Gökhan Metan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

gokhanmetan@gmail.com

Sunum planı

- Epidemiyoloji
- Risk faktörleri
- Kemoprofilaksi
- Tedavi
 - Mikrobiyolojik tanımlayıcı yok ne yapalım?
 - Azol direnci tedaviyi nasıl değiştirmeli?
- Korunma



İnvaziv fungal enfeksiyonların önemi?



Tanı zor

Tedavi karmaşık
ve pahalı

Mortalite yüksek

Antifungal ilaçlara duyarlı
Aspergillus türleri'nde %30-50

Kriptik veya azol dirençli *Aspergillus*
türleri'nde %60-90

Kandidemide %39

Barlam TF, et al. Clin Infect Dis 2016; 62:e51 – e77; Urbancic KF, et al. Curr Opin Infect Dis 2018; 31:1-9; Lamothe F. Front Microbiol 2016; 7:190523; Chowdhary, et al. J Infect Dis 2017; 216(suppl_3): S436-S44; Larocco MT & Burgert SJ. Clin. Microbiol. Rev. 1997; 10, 277–29

KİT Hastalarında İFİ Sıklığı?

**İnsidans: Meta-Analiz
Bulguları (34 yayın, 91.151
katılımcı)**

**Allojenik KİT: %9.96 (95% GA
%8.24–11.83)**

**Kemoterapi: %5.22 (95% GA
%3.96–6.65)**

**Otolog KİT: %3.39 (95% GA
%1.56–5.83)**

Etiyoloji: (35 kohort, 4427 izolat)

Genel Dağılım:

- **Aspergillus:** %44.8
- **Kandida:** %34.1
- **Nadir Patojenler:** ~%10-13 (Fusarium, mukormikoz, ..)

Profilaksi stratejileri küf aktif ajanlar daha sık kullanılıyor.

İFİ riski KİT hastalarında **Geç dönemde de** (>100 gün) devam ediyor; uzun süreli izlem gerekli

Risk Faktörleri

- 1637 çalışma taranmış, 51 çalışma (109.155 hasta) meta-analize dahil edilmiş

Transplant ilişkili	GVHH ilişkili	Enfeksiyon ilişkili:	Konak
• Haploidentik nakil • Önceki transplant öyküsü • Transplant sırasında anti-timosit globulin (ATG) kullanımı	• Akut GVHH evre II • Yaygın/şiddetli kronik GVHH • GVHH için yoğun tedavi.	• Sitomegalovirüs (CMV) enf./reaktivasyonu • Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu • Solunumsal viral enfeksiyonlar	• Uzamış nötropeni • Yüksek doz glukokortikoid • Düşük albumin • Geçirilmiş İFl öyküsü • Demir birikimi

İnvaziv Aspergilloz / Küf Enfeksiyonları:

- Yaygın/şiddetli kronik GVHH
- İnfluenza, SARS-COV-2
- Yüksek doz glukokortikoid
- Akut GVHD evre II
- HLA uyumsuzluğu

İnvaziv Kandidiyaz:

- Kordon kanı transplantasyonu tek anlamlı risk faktörü

Korunma

- İnfluenza ve Covid-19 aşıları
- Kapalı ve iyi havalandırılmayan alanlarda maske
- İnfluenza'da temas sonrası ağır hastalık riski olanlarda antiviral kemoprofilaksi
- İmmünsüpresif tedavi mümkün olan en kısa süre ve en düşük doz

- Kliniklerde küf kolonizasyonunun önlenmesi (çatlaklar, duvar, tavan temizliği, ...)
- Küf ile kolonizasyonun yüksek olduğu alanlardan uzak durmak
- Tozlu alanlarda maske
- Yapı inşaat çalışmalarında enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum

Kemoterapi sırasında İFi geçirmiş hastalarda tedavide başarılı olan ilaç ile sekonder antifungal profilaksi

Allojeneik KİT Antifungal Primer Profilaksi

Antifungal profilaksi	Pre-engraftman (küf mantarı riski <i>düşük</i>)	Pre-engraftman (küf mantarı riski <i>yüksek</i>)	Graft versus host hastalığı (GVHH)
Flukonazol	A-I	D-III -karşı	D-III-karşı
İtrakonazol	B-I	B-I	B-I
Vorikonazol	B-I	B-I	B-I
Posakonazol	B-II	B-II	A-I
Mikafungin	B-I	C-I	C-II
Kaspofungin/ anidulafungin	Veri yok	Veri yok	Veri yok
Lipozomal AmB	C-II	C-II	C-II
Aerosolize AmB + Flukonazol	C-III	B-II	Veri yok

Türkiye’de akut lösemi hastalarında ve AKİT yapılan hastalarda İFİ insidansı (AFP-Türkiye)

- Toplam 18 merkezde 21 Kasım 2015 ve 01 Haziran 2016 arasında prospektif izlenen 230 hasta
- İFİ insidansı %11.7 (27 hasta)
 - Muhtemel İFİ: 15
 - Yüksek olasılıklı İA: 9
 - Kanıtlanmış İA: 2
 - Mukor: 1
- Mortalite (12-hafta) İFİ gelişenlerde %33 İFİ gelişmeyen hastalarda %13.8 (p=0.021)

	İFİ (n) (%)
AML (n=137)	17 (12.2)
ALL (n=37)	5 (13.5)
AKİT (n=56)	5 (8.9)

AFP-Türkiye Allojeneik KİT

Kategori	Posakonazol (n=11)	Flukonazol (n=45)	p-değeri
Antifungal profilaksi başarısızlığı	4 (%45,4)	11 (%24,4)	0,229
Başarısızlık nedenleri:			
- Uzamış ateş için empirik antifungal tedavi	3 (%33,3)	6 (%12,8)	0,604
- Olası invaziv fungal hastalık	0 (%0)	2 (%4,3)	0,524
- Yüksek Olasılıkla invaziv aspergilloz	0 (%0)	3 (%6,4)	0,363
- Yan etkiler nedeniyle profilaksinin kesilmesi	1 (%11,1)	0 (%0)	0,267

Uzamış ateşte sistemik antifungal tedavi şart mı?

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE



Empiric vs Preemptive Antifungal Strategy in High-Risk Neutropenic Patients on Fluconazole Prophylaxis: A Randomized Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer

- Avrupa'da 6 ülkeden 15 merkezden 549 hasta
- AML/MDS (n=438), Allojeneik KHN (n=111)
- Tüm hastalar flukonazol profilaksisi almış
- Temel çalışma amacı hastalar çalışmaya dahil edildikten sonraki 42 gün içinde hayatta kalma oranı

	Empirik kaspofungin (n=275)	Tanısal testlere göre kaspofungin (n=274)
Kaspofungin kullanımı	%63	%27 (p<0.001)
Yaşamda kalma durumu	%93.1 (%95 GA, 89.3–95.5)	%96.7 (%95 GA, 93.8–98.3)
İnvaziv fungal hastalık gelişme oranı	%6.6 (%95 GA, 3.6–9.5)	%7.7 (%95 GA, 4.5–10.8)

GA: Güven aralığı

Maertens J, et al. Clin Infect Dis. 2023 ;76(4):674-682

NÖTROPENİK HASTADA KÜF MANTARINA YÖNELİK ANTİFUNGAL TEDAVİ BAŞLANMASI

72 saatten uzun süreli FEN
Kan kültüründe üreme yok
Belirlenebilen enfeksiyon odağı yok
Toraks BT normal
Sinüzit bulgusu yok
Galaktomannan negatif

Küf aktif profilaksi alıyor
Biyoyararlanımı etkileyecek belirgin bir sorun yok

Küf aktif profilaksi almıyor
Genel durumu iyi
Beklenen nötropeni süresi

< 10 gün
İZLE

> 10 gün + Konak faktörleri

Empirik antifungal tedavi başla (?)

- Lipozomal amfoterisin B
- Kaspofungin

Hasta iyi: İZLE

Klinik durum ve azol düzeyine göre gereğinde empirik tedavi veya profilaktik ilacın dozunun ayarlanması/oralden intravenöze geçiş

>65 Yaş
Sigara

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
Klinikte veya Hastanede Yoğun Tedavi, ...

İFi'de Antifungal Tedavi Seçimi

- İnvaziv aspergilloz birinci seçenek olarak vorikonazol ve isavukonazol
- * Primer tedavide Posakonazolün vorikonazol kadar etkin olduğu gösterildi
 - Lipozomal amfoterisin B, kaspofungin ve posakonazol (refrakter İA*) alternatif tedaviler olarak kabul ediliyor.
 - Kurtarma tedavisinde vorikonazol + anidulafungin
- Mukormikozis birinci seçenek Lipozomal amfoterisin B alternatif posakonazol
- Fungemi kaspofungin, alternatif L-Amfo

Tedaviyi seçerken

- Duyarlılık sonuçları
- Hastalığın ağırlığı
- Önceki antifungal kullanımı
- Nötropeni veya immünsüpresyon süresi
- Organ fonksiyon bozukluğu
- İlaç etkileşimleri



- Mikrobiyolojik kanıt yok
 - Genelde bronkoskopi yapılamıyor. Galaktomannan antijeni yok veya raporlanması uzun süre alıyor
- Tanı radyolojik
 - Tedavi ettiğimiz bulgu genelde nodül

*Vorikonazol invaziv aspergilloz tedavisinde AI
ya nodül tedavisinde ?*

Vorikonazol vs Amfoterisin B deoksikolat

Sadece radyolojik
bulgular ile tanı
"Possible"

Radyolojik + Mikrobiyolojik
bulgular ile tanı
"Proven + Probable"

	Vorikonazol (n=55) %	Amfoterisin B deoksikolat (n=51) %	p	Vorikonazol (n=124) %	Amfoterisin B deoksikolat (n=113) %	p
Tedavinin 12. haftasında başarılı	36 (65.5)	20 (39.2)	0.011	62 (50)	29 (25.7)	0.002
Tedavinin sonunda başarılı	34 (61.8)	12 (23.5)	<0.001	63 (50.8)	22 (19.5)	<0.001

Negatif galaktomannan gerçekten negatif mi?

Serum veya plazma ön işlem sonrası klasik yöntemle ve 50-kDa por sınırına değerine sahip bir Microcon filtre (Millipore) kullanılarak filtrasyondan geçirilerek Platelia Aspergillus GM ELISA ile test edilmiş

Hasta grubu	Kontrol grubu	GM Sınır değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
GM taraması yapılan ve GM indeksi <1 - 23 İA - 25 sınıflandırılmamış hasta	Sağlıklı gönüllü (n=52)	1.5	42.6	98.7	78.6	96.1
			Klasik Yöntem		Modifiye Yöntem	
Muhtemel İA GM indeksi <0.5 (n=10)	İFH tanısı almayan (n=100)	0.7	35.7	99.6	92.5	97.6

NÖTROPENİK HASTADA KÜF MANTARINA YÖNELİK ANTİFUNGAL TEDAVİ BAŞLANMASI

Küf aktif profilaksi almıyor
veya

Posakonazol profilaksisi;

- < 7gün
- Bulantı, kusma, ishal, mukozit nedeni ile biyoyararlanım sorunu mevcut

Akciğerde

- Nodül± halo
- Kavite
- Hava hilal görüntüsü
- İnfiltrasyon

İA şüphesi ile tedavi
Vorikonazol

TORAKS BT

Bronkoskopi, ...
sonuçları ve klinik
izlem ile tedavi
süresini belirle

Akciğerde (GM negatif)

- 10'dan fazla nodül
- Plevral efüzyon
- Ters halo
- Paranasal + Akciğer tutulum

Mukor şüphesi ile
Lipozomal Amfoterisin B

NÖTROPENİK HASTADA KÜF MANTARINA YÖNELİK ANTİFUNGAL TEDAVİ BAŞLANMASI

Posakonazol profilaksisi >7 gün,
biyoyararlanım sorunu
düşündürecek bir bulgu yok

Akciğerde

- Nodül± halo
- Kavite
- Hava hilal görüntüsü
- İnfiltrasyon

TORAKS BT

Lipozomal Amfoterisin B

Akciğerde (GM negatif)

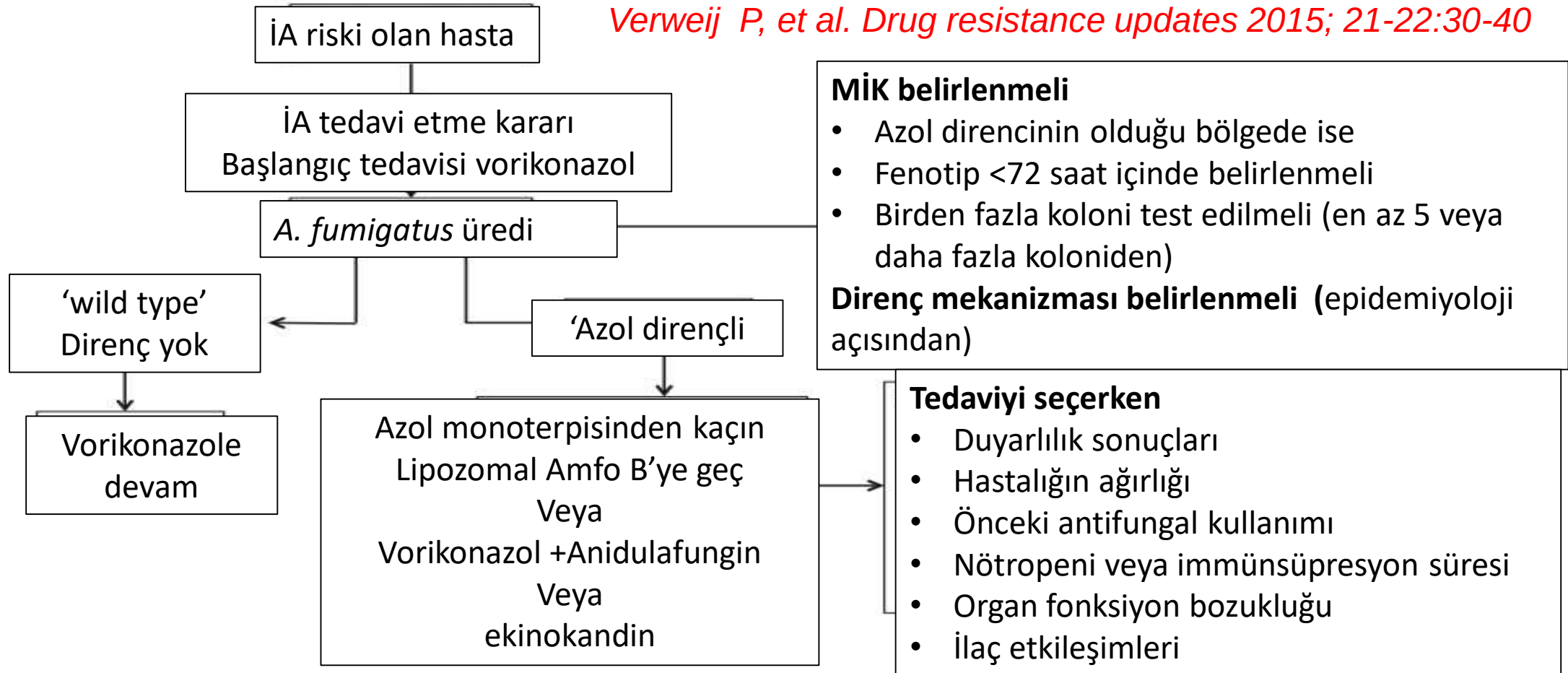
- 10'dan fazla nodül
- Plevral efüzyon
- Ters halo
- Paranasal + Akciğer tutulumu

(Bronkoscopi, paranasal
debridman, ... sonuçları ve
klinik yanıtı göre idame
tedavisinin türünü ve tedavi
süresini belirle)

Azol direnci tedavide değişikliğe yol açmalı mı?

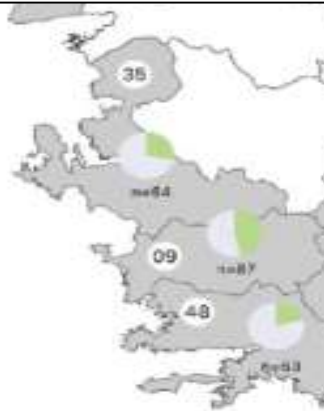
International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant *Aspergillus fumigatus*

Azollere dirençli izolat oranının %10'un altında olduğu durumda



Türkiye’de *A. fumigatus*’ta azol direnci?

- 21 merkez; 1 Mayıs 2018 – 1 Ekim 2019
- Azol direnci için toplam 2288 çevresel örnek taranmış; %20'sinde *A. fumigatus* üremesi saptanmış ve %1.3’ünde azol direnci
- Toplam 12 merkezden klinik örneklerden soyutlanmış 392 *A. fumigatus* çalışmaya dahil etmiş azol direnci %3.3



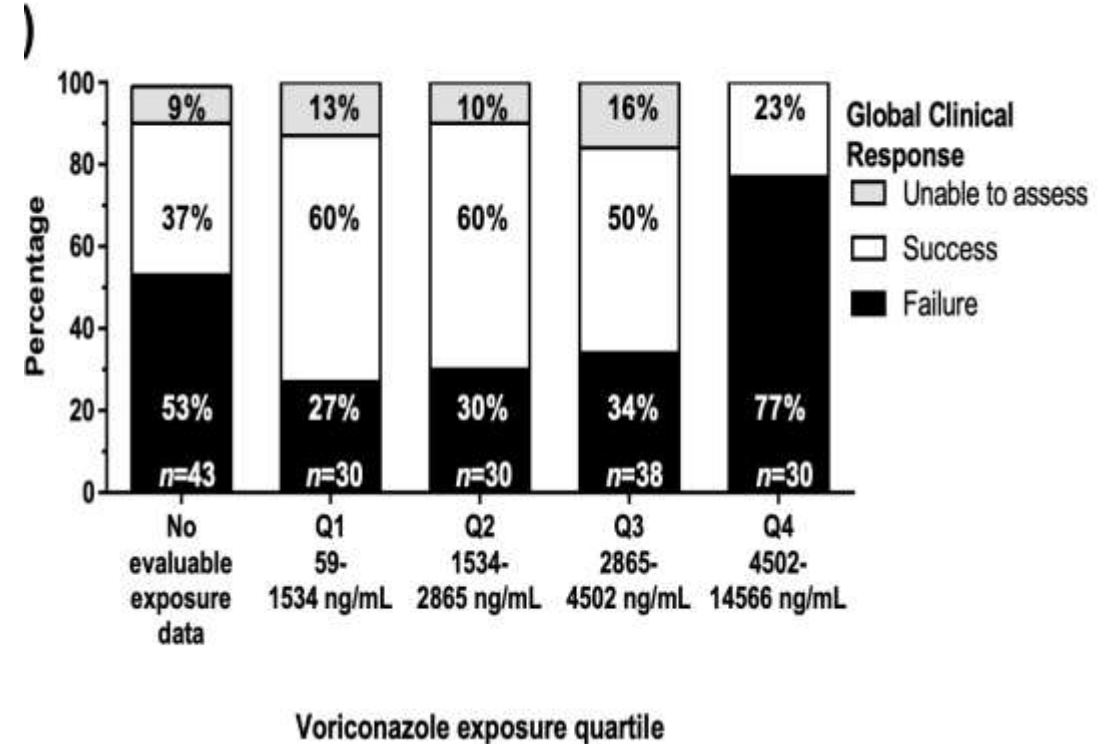
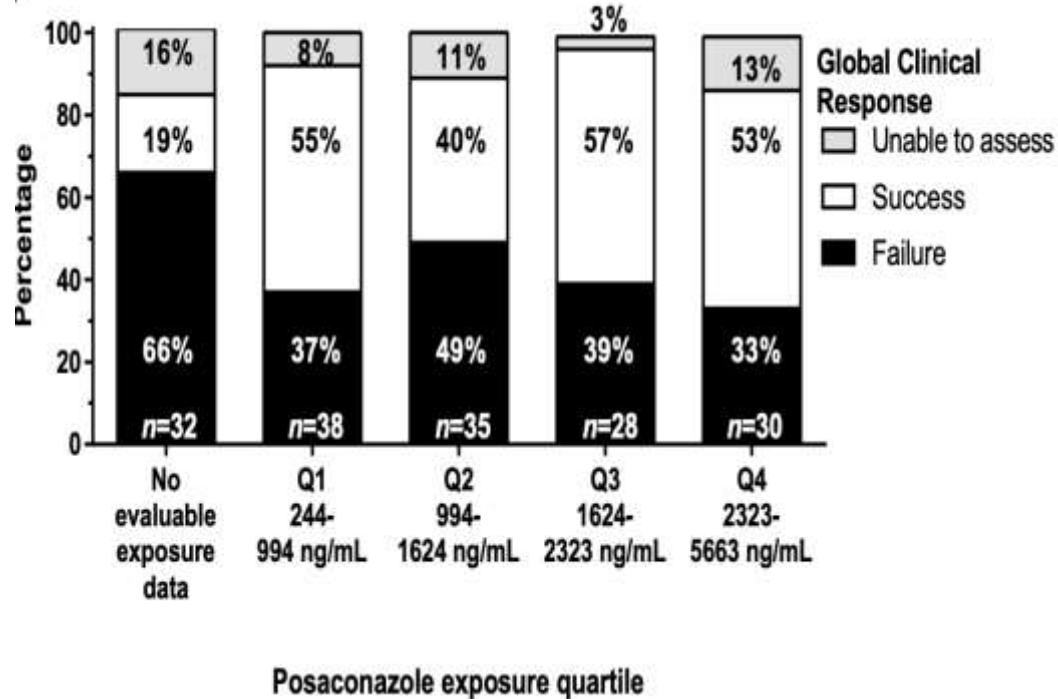
Isolate	City code	Sample type	Age (years)	MIC (mg/L) - EUCAST E.DEF 9.3			cyp51A mutation
				itraconazole	voriconazole	posaconazole	
ÇK1	34	hospital environment	-	4	4	2	none
CRK1	34	hospital environment	-	4	4	2	none
CRK2	34	hospital environment	-	4	4	2	none
011KS06SN-B1	06	agricultural soil	-	>8	4	0.5	none
011KS06SN-B2	06	agricultural soil	-	>8	4	0.5	none
267MT22MR/B	22	agricultural soil	-	4	4	2	none
60986	16	sputum	45	>8	>8	2	TR34/L98H
61568	16	sputum	63	>8	>8	2	TR34/L98H
62946	16	bronchoalveolar lavage fluid	81	>8	>8	2	TR34/L98H
63413	16	sputum	74	>8	>8	2	TR34/L98H
63653	16	tracheal aspirate	67	>8	>8	2	TR34/L98H
64955	16	bronchoalveolar lavage fluid	80	>8	>8	2	TR34/L98H
2455	06	pleural fluid		>8	>8	2	TR34/L98H
457	06	pus		>8	>8	2	TR34/L98H
MY	27	bronchoalveolar lavage fluid		2	2	0.5	TR34/L98H
RT1	34	sputum	75	4	4	0.5	none
RT2	34	sputum	75	4	4	0.5	none
11b	07	sputum	18	4	4	2	none
13b	07	sputum	54	>8	4	2	none



Azol düzeyi ve tedavi etkinliği ?

Terapötik ilaç düzeyi (TDM) izlemi gerekli mi?

- Posakonazol veya vorikonazol için etkinik ve güvenlik ile ilaç düzeyi arasında ilişki bulunamamış



Hacettepe Vorikonazol/Posakonazol TDM tecrübesi

Vorikonazol

Başlangıç & Kullanım:

- 2019'da başladı, haftada 1 gün
- Oral/IV arasında belirgin fark yok (emilim sorunu olmayan hastalarda)

Düzy Dağılımı:

- Terapötik: %50-60
- Supraterapötik: %25-30 (yan etki artıyor)
- Subterapötik: <%5-15

Gözlemler:

- CRP ↑ → Vorikonazol düzeyi ↑
- TDM sonrası oral kullanım **arttı**
- İlaç değişimi **azaldı**

Posakonazol

- **Dönem:** Ocak 2022 – Aralık 2023
Veri: 35 hasta, 74 ölçüm

Hedef Düzy Başarısı:

- Profilaksi: %75,9 (>0,7 mg/L)
- Tedavi: %68,7 (>1 mg/L)
- **Önemli Not:**
2 hastada subterapötik düzey → İnvazif fungal enfeksiyon

*Kara E ve ark. FLORA 2022; 27 (1): 183-188. ;
Ekinci P, et al. J Infect Dev Ctries. 2024 31;18(10):1617-1624;
Ozar EE ve ark TÜKED 2023, Kıbrıs
Balaban U, et al. Indian J Hematology and Blood Trans 2025, E-pub*



Implementation of Pharmacist-Driven Antifungal Stewardship Program in a Tertiary Care Hospital

Emre Kara¹, Gokhan Metan², Aygin Bayraktar-Ekincioglu¹, Dolunay Gulmez³,
Sevtap Arıkan-Akdağlı³, Figen Demirkazık⁴, Murat Akova², Serhat Unal², Omrum Uzun²

	Gözlem (n=105)	Geri bildirim ve eğitim (n= 109)	AFY (n=204)	p-değeri
Toplam (tam) uygunluk	32 (30,5)	32 (29,4)	142 (69,6)	<0,001
Endikasyon	102 (97,1)	108 (99,1)	204 (100)	0,050
İlaç seçimi	96 (91,4)	99 (90,8)	200 (98,0)	0,022
Doz	62 (59,0)	81 (74,3)	192 (94,1)	0,001
Mümkünse, mikrobiyolojik düzenleme (N=47; 50; 95)	43 (91,5)	43 (86,0)	92 (96,8)	0,054
Uygulama yolu (N=29; 35; 46)	10 (34,5)	18 (51,4)	23 (50,0)	0,324
İlaç-ilaç etkileşimi	4 ±2.59	3.3 ±1.94	2.18± 2.26	0.035
Enjeksiyonlu ilaçlar (N=29; 35; 46)	25 (86,2)	23 (65,7)	41 (95,6)	0,010

