



TİGED 2024

Transplantasyonda İnfeksiyonlar ve Terapötik İlaç İzlenimi Oturumu

Renal Transplantasyonda

Mantar İnfeksiyonları



Prof. Dr.

Özge TURHAN

- Daha etkili immunsupresifler
- Nakil sayılarında artış
- Multiple nakil
- Uzayan yaşam süreleri

İFi insidansı

- Nakil yapılan organ,
- Kullanılan indüksiyon rejimleri,
- Cerrahi sonrası immün baskılanmanın derecesi,
- Antifungal profilaksi kullanımı,
- Mevsimsel ve coğrafik özellikler gibi faktörlere bağlı olarak farklılık göstermektedir

Görölme zamanı ve mortalite



İmmünsüpresifler

İFi

Nakil sonrası

Etken, antifungal profilaksi kullanımı ve nakil tipine göre değişir.

Çoğu nakil sonrası ilk 6 ayda



Mortalite %88'e kadar

SOT alıcılarında

Bakteriyel ve viral infeksiyonlara göre İFi mortalitesi daha yüksek
Renal txde bu oran %88'e kadar çıkabilir.

Khan A et al. *J Clin Med Res.* 2015;7:371-8
Leitheiser S et al. *Am J Sci.* 2020;359:108-16

Khan A et al. *J Clin Med Res.* 2015;7:371-8

Fungal infections in renal transplant patients



ABD' de her yıl ortalama 15.000 renal tx

Beş yıllık yaşam >%80



Tx sonrası ilk üç yıl içinde infeksiyon oranı %46

Immunsüpresif ajanının dozu ve süresi ilişkili



Renal tx tüm infeksiyonların %5'i mantar kökenli



Journal of
Clinical Medicine

Seok H et al *Clin. Med.* 2020; 9: 1824

Invasive Fungal Diseases in Kidney Transplant Recipients: Risk Factors for Mortality



Renal tx alıcısı 1963 hastada 48 (%2.5) IFI tanısı (1995-2015)

İA en sık, sonra invaziv kandidiyaz



Median 172 gün

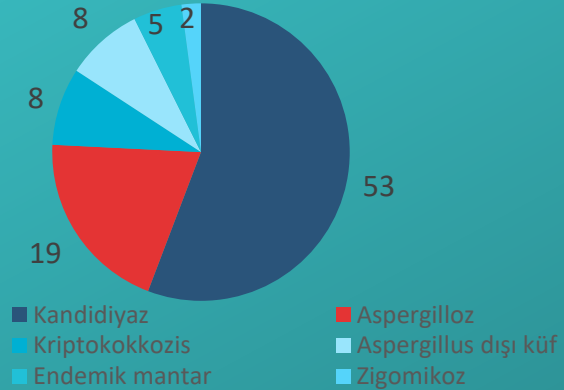


Tüm hastalarda 12 haftalık mortalite oranı %50

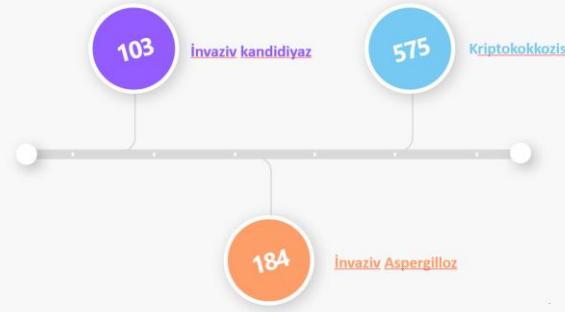
- Düşük insidansa rağmen renal tx alıcılarında IFI'ye bağlı ölüm oranı yüksek
- İleri yaş, DM, akut rejeksiyon, kadavradan nakil, LDA kullanımı, eşlik eden bakteriyel infeksiyonlar IFI ilişkili mortalitede risk faktörleri

The Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)

5 yıllık prospektif çalışma (2001-2006), 1063 nakil, 1208 IFI



Median gün



İlk IFI bir yıllık kümülatif insidansı

En düşük renal tx %1.3

Yıllar içinde IFI kümülatif insidansta hafif bir artış

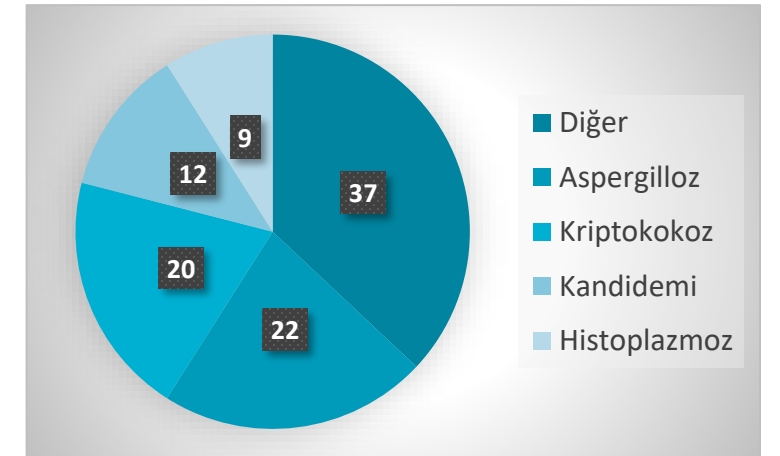
Pappas PG et al. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1101-11

United States Renal Data System (USRDS)

57.188 renal tx alıcısı

1218 (%2) hastada 1343 IFI
(125 hastada birden fazla
enfeksiyon)

Median enfeksiyon zamanı
495 gün



Leitheiser S et al. *Am J Sci.* 2020;359:108-16

United States Renal Data System (USRDS)

İFi için risk faktörleri

- İmmünsüpresif kullanımı

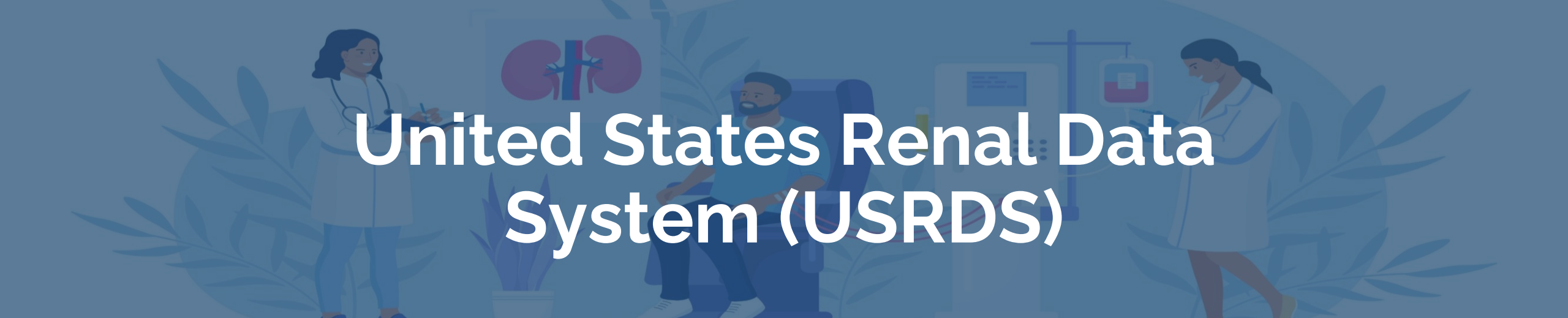
- Prednizon
- ATG
- Basiliximab/muromonab

≥65 yaş ve siyah ırk

- Komorbidite

- DM
- Üriner sistem infeksiyonu
- Bakteriyel pnömoni
- Bakteriyemi
- Lökopeni/pansitopeni

Leitheiser S et al. *Am J Sci.* 2020;359:108-16



United States Renal Data System (USRDS)

- Kandidemi riski siyah ırkta fazla,
- Histoplazmoz, kriptokokoz ve 'diğer mantarlar' için kadın cinsiyet koruyucu,
- Aspergillozda ≥ 65 yaş riski artırıyor,
- Takrolimus ve basiliximab kriptokokoz riskini artırıyor,
- ATG 'diğer mantarlar' riskini artırıyor.
- MMF kandidemi riskinde azalma ile ilişkilendirilmiş!

Leitheiser S et al. *Am J Sci.* 2020;359:108-16



United States Renal Data System (USRDS)

Risk faktörleri

- Kandidemi: bakteriyemi, üriner sistem infeksiyonu, kronik KC hastalığı
- Histoplazmoz: lökopeni/pansitopeni, CMV ve bakteriyel pnömoni
- Aspergilloz: bakteriyel pnömoni, kandida kolonizasyonu ve DM
- Kriptokokoz: DM, TPN ve bakteriyel pnömoni
- Diğer mantarlar: bakteriyel pnömoni, DM ve kronik KC hastalığı

Leitheiser S et al. *Am J Sci.* 2020;359:108-16



Geniş spektrumlu
antibiyotik
tedavisine rağmen
açıklanamayan ateş



Ateş yanıtından
sonra tekrarlayan
ateş atakları



Antibiyotik tedavisi
altında akciğerde
infiltrasyon



Kandidiyaz



Kandidiyaz

Akciğer dışı SOT alıcılarında en sık görülen IFI

Kandida infeksiyonlarının bir yıllık kümülatif insidansı %1,95
En yüksek ince barsak (%11.6), en düşük böbrek (%1.3)

%1,95
1 yıllık

%11,6
İnce
barsak

%1,3
Böbrek

Pappas PG et al. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1101-11

TRANSNET

Prospektif, ABD 15 merkez, 15.000 SOT alıcısı, invaziv kandidiyaz 639 hastada



En sık etken
Candida albicans
%46,3



En sık kan dolaşımı
infeksiyonu
%44



En sık etkilenen
KC tx %41.1
Renal tx %35.3



Mediyan süre
80 gün

Andes DR et al. *Transpl Infect Dis.* 2016; 18: 921-31

RİSK FAKTÖRLERİ



GENEL

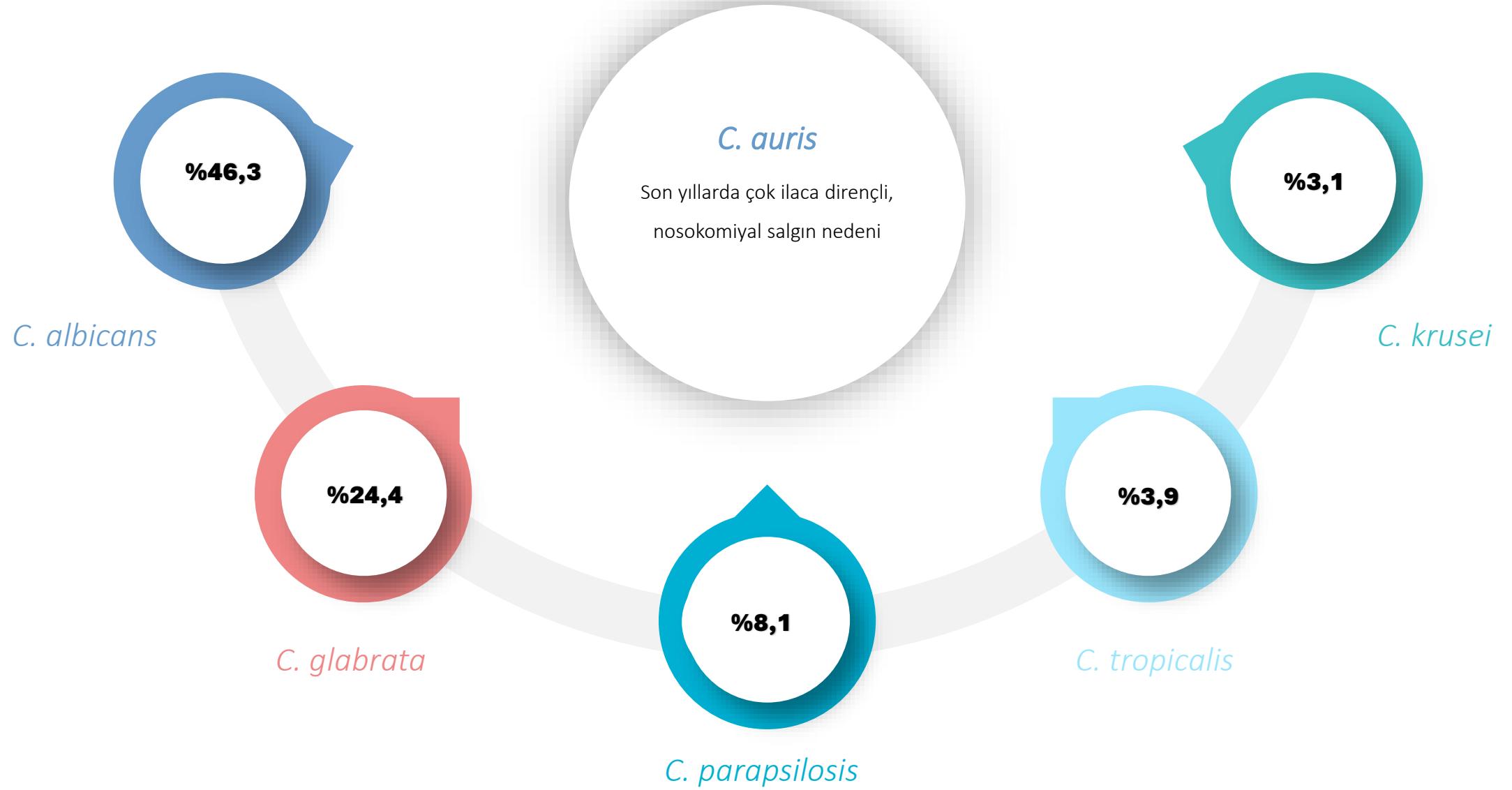
Yaşlılık, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter kullanımı, total parenteral beslenme, kandida kolonizasyonu, uzamış nötropeni, malnütrisyon, yoğun bakım ünitesinde uzun süreli kalma, büyük miktarda kan ransfüzyonu, diyabet, renal yetmezlik

Aslam S et al. *Clin Transpl.* 2019;33:1-11



SOT için

- Nakil tipi,
- Cerrahi anastomoz tipi,
- Nakil sonrası yeniden batin içi cerrahi işlem yapılması,
- CMV enfeksiyonu
- Primer greft yetmezliği gelişmesi



Aslam S et al. *Clin Transpl.* 2019;33:1-11



Species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole	5FC	AmB	Echinocandins
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S	S to R ^a
<i>Candida glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S to R
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD to R	S	S	S	I to R	S to I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S	S to R	S
<i>Candida auris</i>	R	R	R	R	-	S	S to R	S to R
						Aren't most <i>C auris</i>		
						resistant to AmB		
Abbreviations: 5-FC, flucytosine; AmB, amphotericin B; I, intermediate susceptibility; R, resistant; S, susceptible; S-DD, susceptible-dose dependent implies that the organism will be susceptible if maximization of the dosage and bioavailability of the drug is achieved.								
^a <i>C parapsilosis</i> isolates resistant to echinocandins are uncommon.								

Aslam S et al. *Clin Transpl.* 2019;33:1-11

Kandidiyaz

TEDAVİ



TEDAVİNİN ERKEN BAŞLAMASI ÖNEMLİ

Atfedilebilir mortaliteyi azaltmak için yeterli kaynak kontrolü ile antifungal tedavinin erken başlatılması önemlidir.



**Azoller, ekinokandinler, polyenler
İlk tercih edilen ekinokandin**



Kandidemide süre sterilitayı gördükten sonra 2 hafta

Tüm hastalarda tedavinin ilk haftası göz dibi
Sterilitayı görüne kadar günlük kan kültürü

Aslam S et al. *Clin Transpl.* 2019;33:1-11

Kandidiyaz

TEDAVİ



Asemptomatik kandidüri tedavi gerektirmez

Renal tx alıcılarında stent olsa bile
Sistoskopik stent çıkarımıyla invaziv infeksiyonu önlemek için 7
gün tedavi



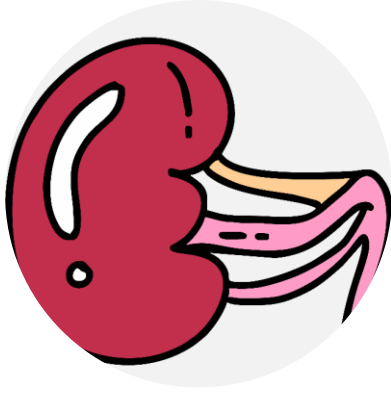
İnfekte santral venöz kateter çekilmeli



Solunum örneklerinde kandida kolonizasyon kabul edilir

Akciğer tx dışında tedavi önerilmez

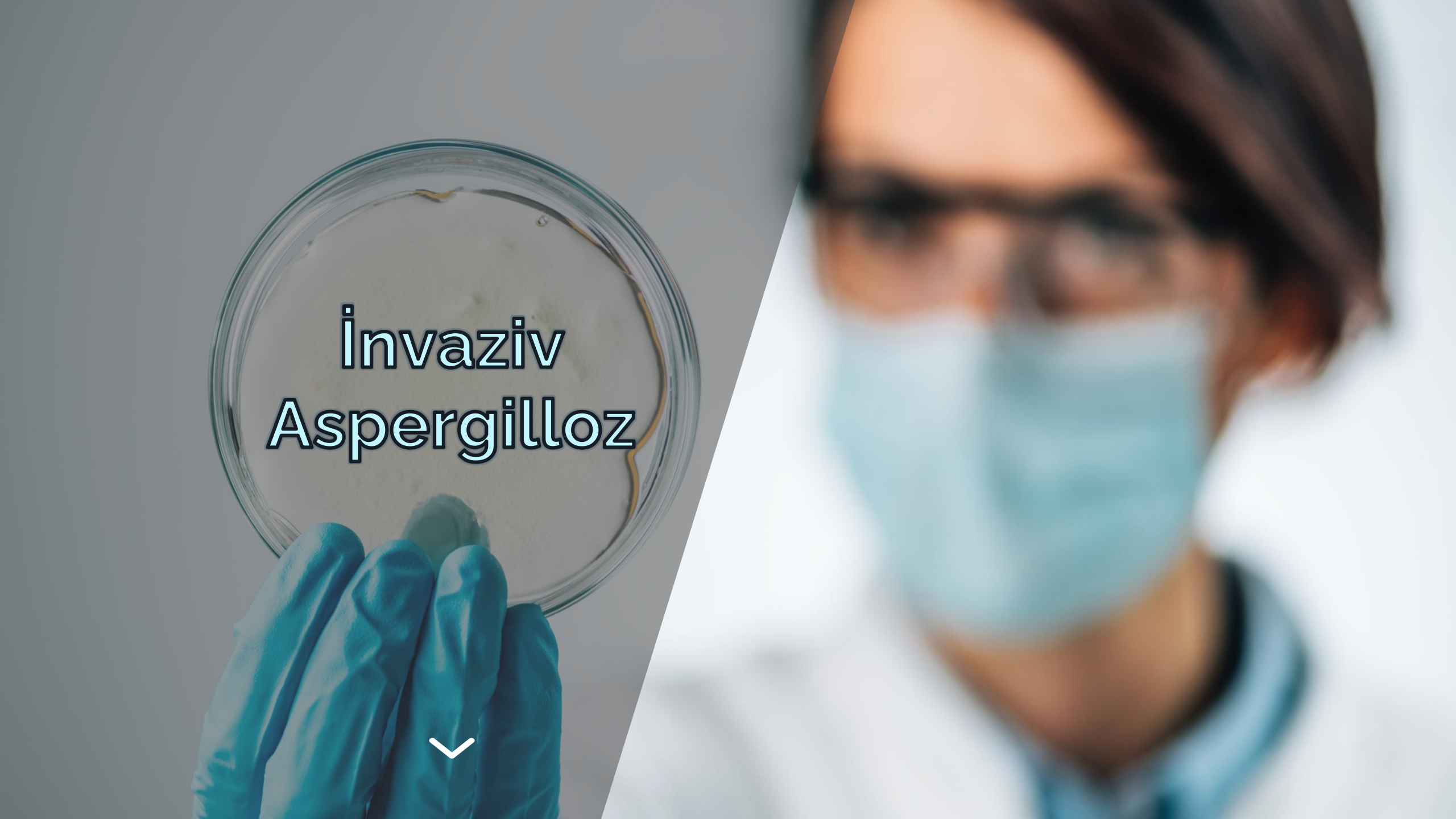
Aslam S et al. *Clin Transpl.* 2019;33:1-11



Profilaksi

İzole renal txde insidans çok düşük olduğu için önerilmez

Aslam S et al. *Clin Transpl.* 2019;33:1-11

The image is a composite. On the left, a petri dish held by a gloved hand shows a white agar surface with some greenish-yellow mold growth. The text 'İnvaziv Aspergilloz' is overlaid on this. On the right, a blurred image of a person in a lab coat and blue surgical mask is visible. A diagonal line separates the two images.

İnvaziv Aspergilloz



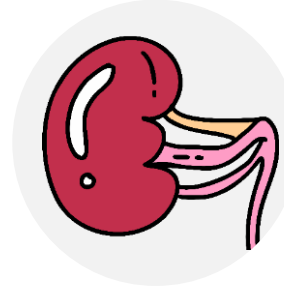
İnvaziv Aspergilloz



En sık *A. fumigatus*

Hava, toprak, su

SOT alıcılarında mortalitesi yüksek
Renal tx %40-60



Renal tx

Düşük insidans

Diğer SOT alıcılarına göre
renal txde insidans düşük

Farklı çalışmalarda insidans %0.2- 14
Çok merkezli çalışmada renal %0.4,
kalp %1.3, KC %19

Husain S et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-24
Sigera LSM et al. *J Fungi*. 2023; 9:255

RİSK FAKTÖRLERİ



İNVAZİV ASPERGİLLOZDA

Vazoaktif ajanların kullanımı, yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatış, yeniden organ nakli veya yeniden cerrahi işlem yapılması, nakil sonrası hemodiyaliz gereksimini, karaciğer yetmezliği, Aspergillus kolonizasyonu, edinilmiş hipogammaglobülinemi, organ reddi gelişmesi, bakteriyel infeksiyon, uzamış antibiyotik kullanımı CMV infeksiyonu, HCV koinfeksiyonu, yaşlılık, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, immün baskılanmayla ilişkili kanserin bulunması

Nakil sonrası ilk 6 ayda en yüksek



Renal tx alıcılarında

- Nakil öncesi KOAH tanısı
- Son 3 ayda akut rejeksiyon epizodu
- Greft başarısızlığı
- Yüksek doz ve uzamış kortikosteroid

Husain S et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-24
Sigera LSM et al. *J Fungi*. 2023; 9:255

TRANSNET

5 yıllık prospektif çalışma (2001-2006), 1063 nakil, 227 kanıtlanmış/olası İA



Mediyan süre
184 gün

Pappas PG et al. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1101-11

Prospective Antifungal Therapy

ABD ve Kanada 25 merkez, 960 İA hasta (280 SOT; 40 renal)



Toplam 246 kanıtlanmış/olası
İnvaziv aspergilloz

Aspergillus fumigatus en sık



Mediyan süre 379 gün
Böbrekte 406 gün

Steinbach WJ et al. *J Infect.* 2012; 65: 453-64
Husain S et al. *Med Mycol.* 2017; 55: 269-77



Donör kaynaklı

Donör kaynaklı invaziv Aspergilloz

- Birçoğu immünsüpresyon geçmişi olan donörden yapılan tx
- Sıklıkla greft bölgesinden kaynaklanır, vasküler anastomoz tutulabilir
- Renal greft kaynaklı üriner sistem aspergillozu bildirilmiştir
- Hemen her zaman erken greft kaybına neden olur
- Renal tx alıcılarında ort 3 hafta içinde başvuru
- Kontamine saklama sıvısı!

Husain S et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-24

Keating MR et al. *Chest*. 1996; 109:1119-24

Mueller NJ et al. *Transplant Infect Dis*. 2010; 12: 54-9



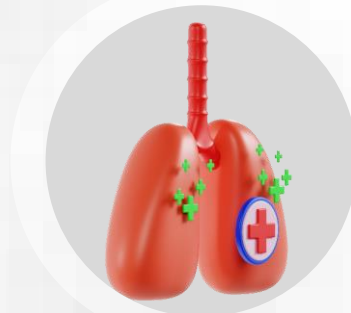
Klinik

Kolonizasyon → invaziv



İPA, sinüzit, trakeabronşit, ampiyem, SSS vd

AC tx
Trakeabronşial aspergilloz
KC tx
Dissemine ve SSS tutulum



İPA'da en sık

Ateş
Dispne
Öksürük
Hemoptizi

Renal txde bulgular nonspesik olabilir ~%20



Hematojen yolla nadir klinik formlar

Endoftalmit, greftte psödoanevrizma, spondilit, prostatit, tiroidit, peritonit, endokardit...



Erken tanı, tedavi başarısı için çok önemli

Solunum yolu kültürleri

Duyarlı değil, invaziv hastalığı göstermez

Serum galaktomannan

HSCT hastalarında daha anlamlı, SOT hastalarında kısıtlı veri, önerilmez
Renal tx +IPA da duyarlılık %58*; %68**

BAL galaktomannan

SOT alıcılarında tanı için daha duyarlı olabilir (Akciğer)
Index cut-off 1' e yükseltilmesi duyarlılığı azaltır, özgüllüğü artırır

Beta-D- Glukan

Panfungal tanı yöntemi

PCR

Teknik nedenlerle standardize edilememiş yöntem
Yanlış pozitiflik, çapraz reaksiyon, canlı olmayan hifa/konidyalardaki DNA'yı tespit
Solunum örneklerinde pozitiflik kolonizasyon/ infeksiyon ayırımını yaptırmaz

Radyoloji

SOT alıcılarında çalışmalar sınırlı
CT de buzlu cam opasite, peribronşial konsolidasyon, nodül, kitle benzeri konsolidasyon
Klasik 'halo sign ve air-crescent' nadir
HRCT, CTPA, PET/CT

*Hoyo I et al. *Transpl Infect Dis.* 2014;16: 951-7

**Lopez-Medrano F et al. *Am J Transplant.* 2016; 16: 3220-34

Husain S et al. *Clinical Transplantation.* 2019; 33:1-24

Sigera LSM et al. *J Fungi.* 2023; 9:255

Aspergilloz

TEDAVİ



Vorikonazol ilk tercih



İsavuconazol ve L-AmB alternatif

Ekinokandinler kurtarma tedavisinde tekli ya da kombinasyonda



Primer tedavide kombinasyonun yeri yok

Husain S et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-24,
Sigera LSM et al. *J Fungi*. 2023; 9:255

Aspergilloz

TEDAVİ



Süre tedaviye yanıt ve immün duruma göre
ort 12 hafta



**Refrakter İA de immunsupresiflere
ara vermek gerekebilir**

Greft rejeksiyonu (~%25) ya da diyalize dönüş



İlaç-ilaç etkileşimleri, renal toksisite !

Husain S et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-24,
Sigera LSM et al. *J Fungi*. 2023; 9:255

KORUNMA

- Genel olarak bahçe, toz, toprak vb. faaliyetlerde bulunulmaması,
- İnşaat ve kazı alanlarından uzak durulması
- Riskli alanlarda maske, eldiven vb. kullanılması
- El yıkama

Profilaksi önerilmez

- ★ İA tam klinik iyileşme sağlandıktan sonra vorikonazolle sekonder profilaksi ömür boyu

Husain S et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-24.
Sigera LSM et al. *J Fungi*. 2023; 9:255



Kriptokokoz



Kriptokokoz

Baddley JW et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-11

- SOT alıcılarında görülen İFi'lerin ~%8'i
- En yaygın üçüncü sıklıkta görülen İFi (%0.2-5)

- Genellikle latent/eski enfeksiyonun reaktivasyonu
 - Daha az olarak donör kaynaklı enfeksiyon veya çevresel temasa bağlı primer enfeksiyon şeklinde de gelişebilir



En sık
Cryptococcus neoformans
Cryptococcus gattii

Tipik olarak geç başlangıçlı
Medyan süre 16-21 ay

Kriptokokoz

Baddley JW et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-11

Risk faktörleri

- Kuş ve yarası dışkılarıyla temas,
- Yüksek doz steroid kullanımı,
- Alemtuzumab, infliksimab ve antitimosit globülin gibi CD4+ T hücreleri sayısını azaltan ilaçlar

Pulmoner tutulum

SOT alıcılarının ~%40'ında



CNI

- Kalsinörin inhibitörlerinin kriptokoklara karşı etkinliği bulunmaktadır
- MSS tutulumu ve yaygın hastalık daha az, lokal infeksiyon daha fazla
- Kriptokokozla ilişkili mortalite daha düşük

Baddley JW et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-11



Dikkat

Nakil sonrası ilk 30 günde kriptokokoz beklenmedik bir durum

- Donör kaynaklı karaciğer ve renal tx sonrası 12 haftaya kadar ortaya çıkan vaka bildirimleri mevcut
- Donör taraması önerilmiyor

Baddley JW et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-11

Diğer nadir mantarlar





Diğer/nadir mantarlar



Tüm SOT hastaları risk altında ancak birçoğu **renal tx** alıcılarında gelişmekte



Fungal infeksiyonların ~%7-10'u



Nadir türler, çoğu sıklıkla kullanılan antifungallere dirençli



Tx sonrası her zaman ortaya çıkabilir

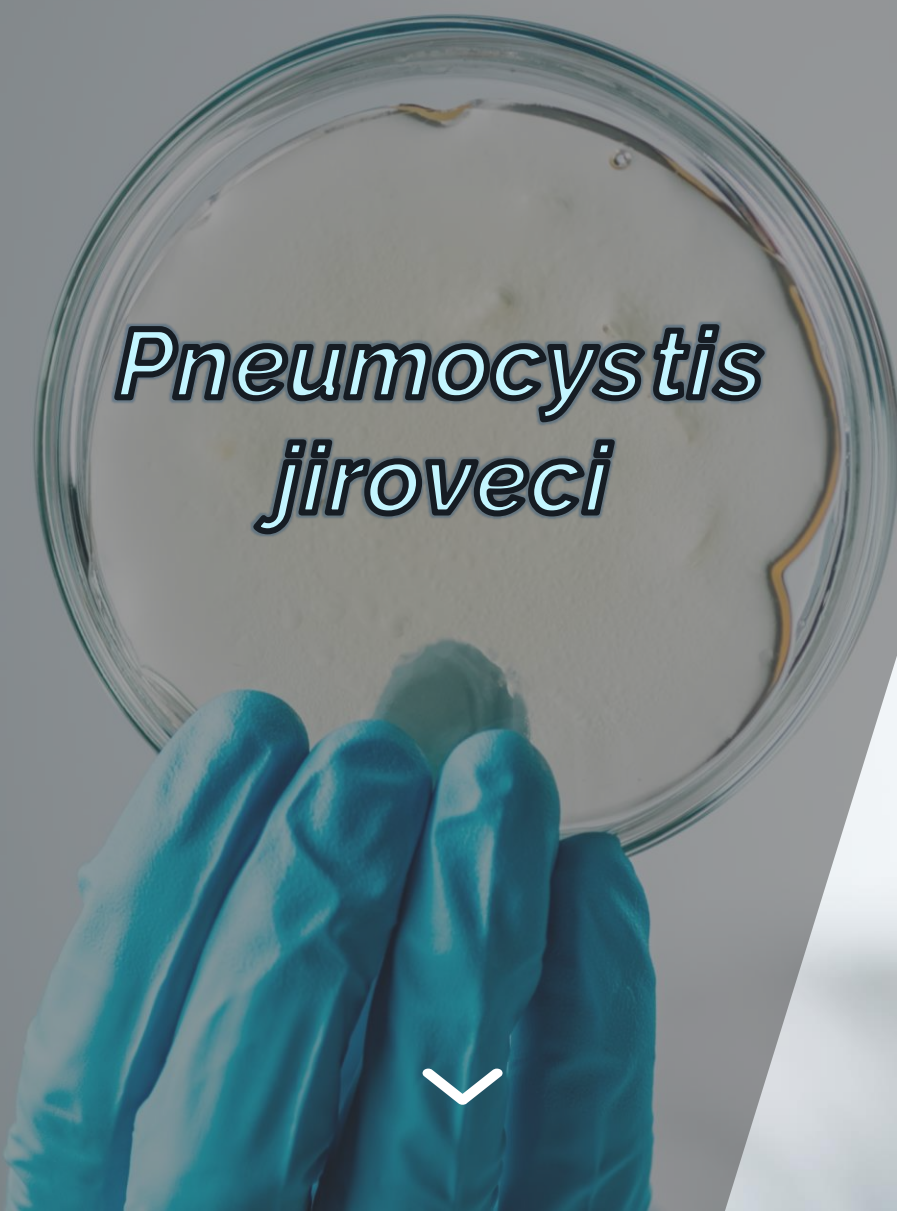
Shoham S et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-13



Diğer/nadir mantarlar

- Mucormycetes,
- Fusarium,
- Scedosporium,
- Maya morfolojisi/benzeri
 - Trichosporon, Malassezia, Rhodotorula...
- Dimorfik
 - Emergomyces sp, Talaromyces marneffe (Penicillium marneffe), Sporothrix...
- Esmer mantarlar
 - Alternaria, Exophiala, Curvularia, Cladosporium, Ochroconis, Bipolaris...

Shoham S et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-13

A petri dish is held by a hand wearing a blue nitrile glove. The dish contains a white, opaque substance. The text "Pneumocystis jiroveci" is overlaid on the dish in a stylized, italicized font with a black outline. A white downward-pointing chevron is located at the bottom center of the image.

*Pneumocystis
jiroveci*



Pneumocystis jirovecii



- Hava yoluyla ya da reaktivasyonla
- SOT alıcılarında nosokomiyal salgınlar
- TMP-SMX profilaksisi altında infeksiyon gelişmemeli

Risk faktörleri

- Lenfopeni/nötropeni, CMV infeksiyonu, hipogamaglobinemi, rejeksiyon tedavisi, kortikosteroid ve 65 yaş üstü.
- Hayvan modellerinde ve kontrolsüz insan verilerinde MMF kullanımı koruyucu, kesin veri yok
- Sınırlı verilerde renal txde siklosporin A, azatioprin ile karşılaştırıldığında daha riskli

Klinik – Tanı - Profilaksi

- Klinik
 - Ateş, hipoksemik dispne ve öksürük
- Tanı
 - Radyoloji, beta-D-glukan, PCR...
 - Sirolimus ilişkili intertisyel pnömoni PJP ile karışabilir
- Profilaksi
 - Tüm SOT alıcılarında nakil sonrası en az 6-12 ay önerilir.

Fishman JA et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-12



Endemik mikozlar

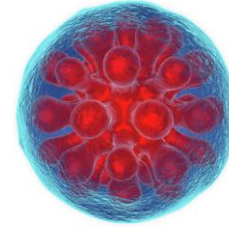


Endemik mikozlar



Geç komplikasyon
Medyan 11.4 ay

- SOT alıcılarının %5' inden daha az bir kısmında
- Reaktivasyon
 - Nadiren endemik bölgelere seyahat edenlerde primer infeksiyon



En sık
H. capsulatum

- Histoplazmoz, koksidiyoidomikoz, blastomikoz
- ABD' de endemik
 - Ülkemizden vaka bildirimleri var

Shoham S et al. *Clinical Transplantation*. 2019; 33:1-13

Akdeniz Üniversitesi

2018-2022

874 Renal Tx
5 hasta İFi



Risk Faktörleri

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, tacrolimus, diltiazem, MMF, ATG, tekrarlayan operasyon

Mortalite %60 (3 hasta)

01 Histopatoloji GIS Mucormycosis ve kan kültüründe Saprochaete clavata

02 Kan ve kateter kültüründe Kluyveromyces marxianus (C. kefyr)

03 Trakea kültüründe A. fumigatus, HRCT uyumlu

04 Beyin apsesi, intraop pü kültüründe A. fumigatus

05 Kan kültüründe Candida sp.



Dikkatiniz için
Teşekkürler