

Enfeksiyon Sırasında İmmünsüpresif Tedavinin Ayarlanması

Dr. Burak Işık

İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü

Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD

9. Türkiye EKMUD Uluslararası Bilimsel Platformu

20-23 Mayıs 2021-Çevrimiçi Kongre

- 2018 yılında dünyada 146 840 solid organ nakli yapılmıştır.
 - 39 537 kadaverik nakil (%77.3 beyin ölümü)
 - 95 479 böbrek nakli (%36.2 canlı vericili)
 - 34 074 karaciğer nakli (%19.2 canlı vericili)
 - 8311 kalp nakli
 - 6457 akciğer nakli
 - 2338 pankreas nakli
- 2017 yılına göre %5.6'lık bir artış söz konusudur.

- WHO-ONT. GLOBAL OBSERVATORY ON DONATION AND TRANSPLANTATION. <http://www.transplant-observatory.org>

- SOT alıcıları, rejeksiyona karşı sürekli immünsupresif tedavi altında olmak zorundadırlar.
- Yetersiz immünsupresyon, rejeksiyon ve greft kaybına yol açarken, fazla immünsupresyon enfeksiyon ve malignensilere zemin hazırlar.

- İmmünespresif tedavinin enfeksiyonlar sırasında nasıl idare edileceği tartışma konusudur ve çok farklı yaklaşımlar vardır.
- Tedaviyi kesmek
- Dozu azaltmak
- Hiç değişiklik yapmamak
- Bazı ajanlarda değişikliğe gitmek
- Olgu temelli deđerlendirmek

- Spesifik viral ve fungal enfeksiyonlar ile ilgili olarak, rehberler önerilerde bulunmaktadır.
- Ancak daha sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlarla ilgili öneriler çok değişkenlik göstermektedir.

- Kan dolaşımı enfeksiyonu solid organ transplantasyonunda sık karşılaşılan bir komplikasyondur.
- Karaciğer ve pankreasta daha fazla, torasik veya böbrek nakli alıcılarında daha az sıklıkta olmak üzere hastaların %8-26'sında gelişebilir.

- Moreno A, Am J Transplant, 2007.

- Buna bağlı mortalite transplantasyonun tipine ve neden olan etkene bağlı olarak %2-50 arasındadır.

- Moreno A, Am J Transplant, 2007.

- Kritikos A, Virulence, 2016.

- Wagener MM, Am J Infect Control, 1992.

- Burroughs AK, Lancet, 2006.

Published in final edited form as:

Transplantation, 1994 January ; 57(1): 149–151.

TEMPORARY WITHDRAWAL OF IMMUNOSUPPRESSION FOR LIFE-THREATENING INFECTIONS AFTER LIVER TRANSPLANTATION¹

Rafael Mañez², Shimon Kusne^{2,3}, Peter Linden⁴, Ignacio Gonzalez-Pinto², Harry Bonet², David Kramer⁴, John J. Fung², and Thomas E. Starzl^{2,5}

²Department of Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine, The Veterans Administration Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

³Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, The Veterans Administration Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

⁴Department of Anesthesiology / CCM, University of Pittsburgh School of Medicine, The Veterans Administration Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

© 1998 by Elsevier Science Inc.
655 Avenue of the Americas, New York, NY 10010

Transplantation Proceedings, 30, 1472–1474 (1998)



Immunosuppression Withdrawal for Treatment of Severe Infections in Liver Transplantation

P.C.B. Massarollo, S. Mies, E. Abdala, R.M.C. Leitão, and S. Raia

THE incidence and severity of infectious complications in liver transplantation (LTx) has declined considerably with the development of more selective immunosuppressives, the adoption of prophylactic measures, earlier diagnosis, and the advent of new antimicrobial agents.^{1,2} Despite these advances, infections still often are not controlled and remain a major cause of mortality.^{3,7}

MATERIAL AND METHODS

Two hundred consecutive LTx performed in 172 patients between August 1985 and June 1997 were reviewed. Twenty episodes of severe infection managed with complete withdrawal of immunosuppression for at least 5 days were identified in 18 patients. All patients received specific antimicrobial therapy. Patient demographics are shown in Tables 1 and 2.

According to the type of infection, the 20 episodes were divided



Kidney transplantation in adults: Maintenance immunosuppressive therapy

Authors: [Karen Hardinger, PharmD, BCPS](#), [Daniel C Brennan, MD, FACP](#)

Section Editor: [Christophe Legendre, MD](#)

Deputy Editor: [Albert Q Lam, MD](#)

[Contributor Disclosures](#)

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: **Apr 2021**. | This topic last updated: **Aug 07, 2020**.

- İmmünsupresif protokolün enfeksiyon varlığında ayarlanması merkezlere göre değişkenlik göstermekle beraber, genellikle enfeksiyonun ağırlığına bağlıdır.

- *Hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığında veya sepsis ortaya konmuşsa,* düşük doz glukokortikoidler dışında bütün immünsupresifler kesilir. CNI kesildikten bir hafta sonra başlanır ama antimetabolit protokolden tamamen çıkarılır.

- *Septik olmayan, ancak IV antibiyotik gereksinimi gösteren orta ağırlıkta enfeksiyonu bulunan hastalarda, genellikle antimetabolit (MMF, azatiyoprin) olmak üzere bir ajan kesilir. 4-6 hafta sonra kesildiği dozun %50'si ile yeniden başlanır.*
- *Rekürren enfeksiyon varlığında antimetabolit protokolden tamamen çıkarılır.*
- Bazı merkezler orta ağırlıktaki bakteriyel enfeksiyonlarda immünsupresif rejimi değiştirmemekle beraber, fungal enfeksiyon varlığında glukokortikoid dozunu düşer.

- Toplum kökenli enfeksiyon bulunan stabil hastalarda (bronşit, pnömoni, sistit, sellülit gibi), immünsupresyonda bir değişikliğe gidilmez.

Inpatient Mortality Among Solid Organ Transplant Recipients Hospitalized for Sepsis and Severe Sepsis

John F. Donnelly,^{1,2} Jayna C. Jahn,^{3,4} Paul A. MacLennan,^{5,6} David McEvoy,⁷ Rishya D. Narain,^{1,2} Marika M. Sjöberg,^{1,2} John W. Dudley,¹ Paul Weinstein,¹ and Henry E. Wang¹

¹Department of Clinical Medicine, School of Medicine, ²Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, ³Department of Geography, School of Public Health, ⁴Computational Biomedical Research, ⁵Department of Surgery, ⁶Division of Transplantation, ⁷Department of Medicine, Division of Nephrology, ⁸Department of Medicine, ⁹Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, and ¹⁰Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York

Background. Solid organ transplant (SOT) recipients are at elevated risk of sepsis. The impact of SOT on outcomes following sepsis is unclear.

Methods. We performed a retrospective cohort study using data from University HealthSystem Consortium, a consortium of academic medical centers affiliated. We examined the association between SOT and mortality among patients hospitalized with severe sepsis or organically coded sepsis in 2012–2014. We used International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9) codes to identify severe sepsis, organically coded sepsis, and SOT (kidney, liver, heart, lung, pancreas, or intestine transplant). We fit multivariable logistic regression models to account for clustering by hospital.

Results. There were 965 412 severe sepsis hospitalizations (35 618 [4.0%] with SOT) and 410 622 sepsis hospitalizations (14 656 [3.6%] with SOT) in 289 hospitals. SOT recipients were younger and more likely to be treated by Medicare than those without SOT. Among hospitalizations for severe sepsis and sepsis, in-hospital mortality was lower among those with vs those without SOT (6.2% vs 9.4% for severe sepsis; 6.2% vs 12.7% for sepsis). After adjustment, the odds ratio for mortality comparing SOT patients vs non-SOT was 0.82 (95% confidence interval [CI], 0.75–0.89) for severe sepsis and 0.74 (95% CI, 0.71–0.78) for sepsis. Compared to non-SOT patients, kidney, liver, and co-transplant (heart-pancreas/kidney-liver) recipients demonstrated lower mortality. No association was present for heart transplant, and lung transplant was associated with higher mortality.

Conclusions. Among patients hospitalized for severe sepsis or sepsis, those with SOT had lower inpatient mortality than those without SOT. Identifying the specific strategies employed for populations with increased mortality could inform best practices for sepsis among SOT and non-SOT populations.

Keywords: sepsis outcomes; transplant; intensive; critical care

2016

Is Bacteremic Sepsis Associated With Higher Mortality in Transplant Recipients Than in Nontransplant Patients? A Matched Case-Control Propensity-Adjusted Study

André C. Kalil,¹ Ather Syed,² Mark E. Rupp,¹ Heather Chambers,¹ Luciano Vargas,³ Alexander Maskin,³ Clifford D. Miles,⁴ Alan Langnas,³ and Diana F. Florescu^{1,3}

¹Division of Infectious Diseases, University of Nebraska Medical Center, Omaha; ²Infectious Diseases, Lakeshore Medical Group, Milwaukee, Wisconsin; Divisions of ³Transplant Surgery, and ⁴Nephrology, University of Nebraska Medical Center, Omaha

Clinical Infectious Diseases® 2015;60(2):216–22

- Kan akımı enfeksiyonu ve sepsisi bulunan solid organ nakli alıcılarında klinik seyrin, nakil olmayanlara göre daha iyi olduğu gözlenmiştir.
- İmmünsupresyon, sepsis patofizyolojisinin asıl tahrip edici faktörlerinden biri olan inflamatuvar kaskadı zayıflatıyor olabilir.
- Donnelly'nin çalışmasında, immünsupresifin azaltıldığı grupta biyopsi ile ortaya konmuş rejeksiyonda bir farklılık saptanmamış.



Management of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients who develop bloodstream infection

Michele Bartoletti¹ | Giacomo Vandi¹ | Francesca Furlì¹ | Valentina Bertuzzo² |
Simone Ambretti³ | Sara Tedeschi¹ | Renato Pascale¹ | Francesco Cristini¹ |
Caterina Campoli¹ | Maria Cristina Morelli⁴ | Matteo Cescon² | Antonio Daniele Pinna² |
Pierluigi Viale¹ | Maddalena Giannella¹

¹Infectious Diseases Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, San Onofredo Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy

²Multiviscera Transplant Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, San Onofredo Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy

³Microbiology Unit, San Onofredo Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy

⁴First Stage Liver Disease Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, San Onofredo Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy

Correspondence:
Maddalena Giannella, Infectious Disease Unit, S. Onofredo Malpighi Hospital, Via Messerini 11, 40130 Bologna, Italy.
Email: maddalena.giannella@unibo.it

Abstract

Background: Data about the optimal management of immunosuppressive therapy in liver transplant (LT) recipients with bloodstream infection (BSI) are missing. We aimed to describe the management of immunosuppressive therapy at diagnosis of BSI in LT recipients and to assess its impact on 28-day mortality.

Methods: We performed a single-center retrospective study of all LT recipients diagnosed with BSI, over 10-year period. Multivariate Cox regression analysis of risk factors for all-cause 28-day mortality was adjusted for the propensity score of being managed with 'any reduction' in immunosuppressive therapy at the diagnosis of BSI.

Results: We identified 209 episodes of BSI in 157 LT recipients: 107 (58%) male, median age 54 (IQR 48–63) years. 'Any reduction' was made in 90 (43%) cases including: dosage reduction of ≥ 1 immunosuppressive drug in 31 (15%), discontinuation of ≥ 1 immunosuppressive drug in 28 (13%), both dosage reduction and discontinuation in 13 (8%), complete withdrawal of immunosuppressive therapy in 18 (9%) cases. All-cause 28-day mortality rate was 13.4%, varying from 22% to 7% ($P = .002$) in cases with and without 'any reduction'. Cox regression showed septic shock (aHR 3.15, $P = .007$) and 'any reduction' (aHR 2.50, $P = .02$) as independent risk factors for all-cause 28-day mortality, while *Escherichia coli* (aHR 0.38, $P = .03$) and source control (aHR 0.43, $P = .04$) were protective factors. The final model did not change after the introduction of the propensity score for 'any reduction'.




Conclusions: Any reduction in the immunosuppressive therapy was common and was associated with worse outcome in LT recipients developing BSI.

KEYWORDS

bloodstream infection, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, immunosuppressive therapy, infection, liver transplant

- Kan akımı enfeksiyonu gelişen karaciğer nakli alıcılarının yarıya yakınında immünsupresif tedavi azaltılmış veya kesilmiş.

Immunosuppression reduction in liver and kidney transplant recipients with suspected bacterial infection: A multinational survey

Daniel Shepshelovich^{1,2} | Noam Tau^{2,3} | Hefziba Green^{2,4,5} | Benaya Rozen-Zvi^{2,4} |
Assaf Issaschar^{2,6} | Marco Falcone⁷ | Julien Coussement⁸  | Oren Zusman^{2,9} |
Oriol Manuel¹⁰  | Eytan Mor^{2,11} | Julian Torre-Cisneros¹² | Dafna Yahav^{2,13} 

Transpl Infect Dis. 2019;21:e13134.

<https://doi.org/10.1111/tid.13134>

- Birleşik Devletler ve Avrupa'daki 67 karaciğer, 57 böbrek merkezinden gelen yanıtlar.
- CNI:
 - %28 değişiklik yapmıyor.
 - %25 olgu bazlı karar veriyor.
 - %16 ilaç seviyesine göre doz değiştiriyor.
 - %16 doz azaltıyor.
 - %11 hayatı tehdit edici durumlarda kesiyor.
 - %4 ilacı rutin kesiyor.

- Antimetabolitler:
 - %32 olgu bazlı karar veriyor.
 - %28 rutin olarak kesiyor.
 - %15 dozu azaltıyor.
 - %14 değişiklik yapmıyor.
 - %11 hayatı tehdit edici durumlarda kesiyor.
- mTOR inhibitörleri:
 - %35 olgu bazlı karar veriyor.
 - %25 değişiklik yapmıyor
 - %14 dozu azaltıyor
 - %12 rutin kesiyor.
 - %12 hayatı tehdit eden durumlarda kesiyor.
 - %1 ilaç seviyesine göre doz modifikasyonu.

- Steroid:
 - %29 dozu azaltıyor.
 - %27 değişiklik yapmıyor.
 - %26 olgu bazlı karar veriyor.
 - %8 dozu arttırtıyor.
 - %6 hayatı tehdit eden durumlarda uygulamayı değiştiriyor.
 - %4 kesiyor.
- Genellikle akut enfeksiyon tablosu kontrol altına alındıktan sonra kesilen immünsupresiflere yeniden başlanmış.

- Diğer enfeksiyonlar

Human BK polyomavirus

- BK nefropatisi böbrek nakli hastalarının %1-10'unda görülür.

- Randhawa, Transplantation, 1999.

- Yüksek virüri tedavi edilmezse %10-90 greft kaybı riski artar.

- Drachenberg, Transplantation, 2007.

- İmmünsupresif ilaçların dozları azaltılır veya kesilir.

- *Strateji 1.* İlk olarak, bir veya iki seferde kalsinörin inhibitör dozu %25-50 azaltılır. Ardından antiproliferative ilaç %50 azaltılır ve ardından kesilir.
- *Strateji 2.* İlk olarak antiproliferative ilaç %50 azaltılır. Ardından kalsinörin inhibitörlerinin %25-50 azaltılmasını takiben antiproliferative ilaç kesilir.
- Oral prednizon 10 mg/gün veya altına düşürülür.
- İmmünsupresyon plazma virus yükü ve DNA'nın klerensine bağlı olarak adapte edilir.

- Düşük doz steroidle beraber TAC <6 ng/mL, siklosporin <150 ng/mL, sirolimus <6ng/mL, MMF ≤1 g.
- Diğer stratejiler,
 - Takrolimustan düşük doz siklosporine
 - CNI'den düşük doz mTOR inhibitörüne
 - MMF'ten düşük doz sirolimusa
- Ancak pankreas gibi ikinci bir organın nakli, immünsupresyonun her zaman çok düşürülmesine imkan vermeyebilir.

- İzlem sırasında T hücre aracılı veya antikor aracılı rejeksiyon ortaya çıkabilir.
- Rejeksiyonun önüne geçebilmek için, DNAemi'nin başarılı bir şekilde temizlenmesini takiben plazma virüs yükünü dikkatlice monitorize ederek, idame immünsupresyona geçiş düşünülebilir.
- İlk böbrek allograftının virüse bağlı kaybından sonra retransplantasyon, virüs replikasyonunun sık kontrolüyle yapılabilir.

Human Parvovirüs B19

- Eğer mümkünse tanı anında immünsupresyonun azaltılması, virüsün gerilemesine katkı sağlar.

Sitomegalovirüs (CMV)

- Orta ve ağır hastalıkta, lenfopeninin ağır seyrettiği olgularda immünsupresif ajanların dozlarının azaltılmasında fayda vardır.
- Bu olgularda antimetabolitler (MMF) kesilir ve tekrar başlanması düşünülmez.
- Refrakter ve dirençli CMV enfeksiyonu ve hastalığında fazla immünsupresyon varsa, ilaç dozları azaltılmalıdır.
 - mTOR inhibitörü içeren protokollerde CMV hastalığı riski daha az bildirilmiştir.
 - Virostatik etkileri gösterilmiştir.
 - Böyle bir durumda mTOR inhibitörlerine geçilebilir.
- Genellikle tercih düşük doz tacrolimus ile immünsupresyona devam etmektir.

Epstein-Barr virüs (EBV)

- PTLD

- Tanıdan sonra ilk yaklaşım immünsupresif ajanların dozlarının azaltılmasıdır.
- İmmünsupresyonun azaltılması için optimal strateji belirsizdir ve akut rejeksiyonların allografta göre ne kadar göze alınabileceğine bağlıdır.
- CNI'ler %30-50 azaltılmalı, MMF gibi antiproliferatif ajanlar kesilmelidir.
- CNI'den mTOR inhibitörlerine geçiş gerek hastalığın aktif döneminde gerekse sonrasında idame immünsupresyonda düşünülebilir.
- Bu yaklaşıma yanıtın 2-4 hafta içinde ortaya çıkması beklenebilir.
- İlerlemeyen, stabil kalan hastalarda yanıtın değerlendirilmesi için 6 haftaya kadar beklenebilir.

Adenovirüs

- Tedavinin ilk basamağı ve en önemli komponenti immünsupresyonun azaltılmasıdır.
- Günümüzde hangi immünsupresifin azaltılacağı veya kesileceği veya ne zaman yeniden başlatılacağına dair bir konsensus yoktur.
- İmmünsupresyon azaldıktan sonra viremi geriler.

Human Herpesvirus 6,7,8

- HHV-6 veya HHV-7'ye atfedilebilecek orta veya ağır hastalık durumlarında antiviral tedaviye, immünsupresif dozlarında azaltılma eklenebilir.
- HHV-8 (Kaposi sarkoma virüsü) ile ilgili neoplastik olan veya olmayan hastalık durumunda immünsupresyon azaltılır veya kesilir.
- Bu şekilde %30 hastada tam remisyon elde edilebilir.
- CNI bazlı protokolden mümkünse mTOR inhibitörüne geçilmelidir.
 - Virüs replikasyonu için gerekli yolları da engellerler.
 - İlginç bir şekilde eş zamanlı olarak, HHV-8 spesifik sitotoksik T hücre iyileşmesi de ortaya çıkar.

Herpes Simplex Virüs

- Hayatı tehdit eden HSV enfeksiyonunda tedavinin yanında immünsupresif tedavinin dozunun azaltılması gerekir.
- Asiklovire dirençli olgularda da mümkünse immünsupresif dozu azaltılır.

Herpes Zoster

- Bütün lezyonlar kaybolana kadar immünsupresif tedavilerin dozunun azaltılması gerekebilir.

Hepatit C

(İmmünsupresifler ve DAA'lar arasındaki etkileşimler)

Drug	LDV-SOF	SOF-VEL	DCV	PrOD	EBR-GZR	GLE-PIB
Azathioprine	No data			No data		
Cyclosporine (CSA)	No data			↑ CSA level	↑ GZR level	↑ CSA level
Everolimus (EVR)	No data	No data	No data	↑ EVR level	No data	No data
Mycophenolate	No data			No data	No data	
Tacrolimus (TAC)	No data			↑ TAC level	↑ TAC level	↑ TAC level
Sirolimus	No data			↑ TAC level	No data	No data

DAC, daclatasvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; LDV, ledipasvir; IB—pibrentasvir; PrOD, paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, dasabuvir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir.

Data derived from Liverpool Hep Drug Interactions website.⁹⁷

No clinically significant interaction expected.

Potential interaction which may require a dose adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.

Co-administration is contraindicated.

HIV

- HIV enfekte hastada tercih edilmesi gereken CNI, rejeksiyon önlenmesi için en etkili olan takrolimustur.
- MMF, özellikle abakavir gibi nükleozid revers transkriptaz inhibitörleriyle kombine kullanıldığında HIV replikasyonunu suprese etme potansiyeli taşır.
- Sirolimus da in vitro olarak, kullanılan bir takım ajanların antiviral aktivitelerini arttırır.
- HIV için kullanılan ilaçlarla immünsupresiflerin oldukça fazla etkileşimi vardır.

Nontuberculous Mycobacteria

- İmmüsupresyonun azaltılması dikkate alınmalıdır.
- Ancak tuberkülozu da içeren diğer granülomatöz hastalıklar için tedavi gören SOT hastalarında bildirildiği gibi “immune reconstitution” sendromu ortaya çıkabilir.

HPV

- Sınırlı kanıta rağmen, immünsupresyonun azaltılması göz önünde tutulmalıdır.
- Bu yaklaşım özellikle tekrarlayan ve tedaviye dirençli hastalıkta önemlidir.
- Eğer malign transformasyon geliştirse CNI'den mTOR inhibitörlerine geçilmelidir.
- Bununla birlikte, mTOR inhibisyonunun melanom dışı deri kanseri dışında HPV ile ilişkili malignitelerde rolünü spesifik olarak ele alan az sayıda yayınlanmış çalışma vardır.
- Fazla immünsupresyondan kaçınmak, transplantasyon alıcılarında HPV ilişkili hastalıkların ortaya çıkmasına engel olabilir.

Malarya

- Hastalık sırasında immünsupresyonda herhangi bir değişiklik yapmak genellikle gerekmez.
- Ağır olgularda immünsupresyonu azaltmak gerekebilir.
- Anti-malaryaller ile immünsupresiflerin etkileşimi oldukça fazladır.
- Sık seviye monitorizasyonu gerekir.

Entamoeba Histolytica

- Aktif enfeksiyon sırasında immünsupresif dozunun düşülmesinde fayda var.
- Azoller kalsinörin inhibitörlerinin terapötik seviyelerini yükseltebilirler.
- Takrolimus paromomisinin etkisini arttırır.

Strongyloides

- Strongyloides hiperenfeksiyon sendromu ve dissemine hastalık immünsupresif ilaçlara veya kortikosteroidlere bağlıdır.
- HTLV-1 koenfeksiyonu da bu tabloların ortaya çıkması için risk faktörüdür.
- %50-70 mortal seyrederler.
- Takrolimus, olası antihelmintik etkilerinden dolayı siklosporine değiştirilmelidir.
- Takrolimus, ivermektinin düzeyini arttırır.

Alveolar Kist Hidatik

- İmmüsupresyon parazitik büyümeyi ve rekürrens riskini arttırır.
- Bu nedenle yapılan nakillerde immüsupresyon mümkün olan en kısa sürede minimuma indirilmelidir.
- Hastaların yarısından fazlasında rekürrensler gelişir.
- Albendazol en az iki yıl süreyle kullanılmalıdır.

Cryptococcosis

- *Cryptococcus neoformans* ve *Cryptococcus gattii*
- Meningoensefalit veya dissemine enfeksiyon sırasında immunsupresif ilaç dozunu düşmek faydalı olabilir.
- In vitro anticryptococcal aktivitesi bulunan CNI'lerden önce kortikosteroidler azaltılmalı.
- Flukonazol takrolimus serum düzeyini yükseltir.
- Azol başlandığında TAC ve EVR seviyelerine dikkat edilmelidir.

- Amaç enfeksiyonu ortadan kaldırırken allograftın fonksiyonunu koruyacak şekilde immünsupresyonun tedricen azaltılmasıdır.
- İmmünsüpresyonda hızlı bir azalma, akut rejeksiyona veya immün yeniden yapılanma inflamatuvar sendromunun (IRIS) ortaya çıkmasına neden olabilir.
- Öte yandan immünsupresyonun azaltılması için optimal bir yöntem ile ilgili veri mevcut değildir.

Pneumocystis jirovecii

- Yüksek doz IV trimetoprim-sulfametoksazol, kortikosteroid uygulanır.
- İmmünsupresif ajanların dozu azaltılır.

- **Aspergillosis ve mucormycosis**

- Pulmoner veya dissemine hastalıkta immünsupresif doz azaltılması önerilir.
- Vorikonazol CNI ve mTOR inhibitörlerinin kan düzeylerini yükseltir.
- Takrolimus düzeyini 1/3'üne kadar düşmek gerekebilir.

- **Candidiazis**

- Kandidemi veya invaziv hastalıkta immünsupresiflerin dozları azaltılır.
- Kaspofungin, takrolimus kan düzeylerini düşürebilir.

COVID-19

- En başta immünsuprese hastalar için korkulmakla beraber zaman içinde elde edilen veriler SOT hastalarındaki seyrin diğer hastalardan farklı olmadığını ortaya koydu.
- Virüsün aracılık ettiği hasar ile konakçının ilgili yanıtının ortaya çıkardığı klinik tablo.
- İmmünsupresiflerle ilgili ayarlamalar kişiselleştirilmelidir.
 - Hastalığın ağırlığı
 - Uygulanan protokol
 - Nakledilen organ
 - Transplantasyondan sonra geçen zaman
 - Akut rejeksiyon riski

- Mychophenolate mofetil/sodyum kesilir ya da dozu azaltılır.
 - Özellikle lenfopeninin bulunduğu olgularda (<700)
- CNI genellikle devam edilir.
 - CNI'ler IL-6 ve IL-1 yollarını inhibe ederler.
 - Bu sitokinler ağır seyirli hastalardaki kontrolsüz immün yanıtta sorumlu olabilirler.
- Steroid kullanımı olgu bazlı değerlendirilmelidir.
- İmmünsupresyonun azaltılması ile gelişebilecek akut rejeksiyon riski özellikle yüksek doz ilaç gerektiren kalp, akciğer nakli hastalarında göz önünde tutulmalıdır.

- Covid-19'un kendisi rejeksiyonu tetikleyebileceği gibi konakçının yoğun inflamatuvar yanıtı da hastalığın ağırlığını arttırabilir.
- İmmüsupresyon, hastalığın hafif seyri için avantaj sağlayabilir.
- mTOR inhibitörlerinin SARS-CoV-2'ye karşı biyolojik aktivitesi bulunabilir.

KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRÜ VE mTOR İNHİBİTÖR PLAZMA SEVİYELERİNİ ANLAMLI ARTTIRAN ETKİLEŞİMLER

- Makrolid antibiyotikler
 - Azitromisin dışında sitokrom p450 sistemini inhibe ederler.
 - İmmüsupresiflerin düzeylerini 3-10 kat arttırlar.
- Antifungaller
 - Tüm azoller CNI ve mTOR inhibitörlerinin seviyelerini arttırlar.
 - En potenti ketokonazol olup seviyeleri 15 kata kadar arttırabilir.
 - İmmüsupresiflerin dozu en az yarıya düşürülmeli ve günlük izlenmelidir.
 - Azoller kullanılırken, metilprednizolon dozunu %50 düşmek gerekir.

- Antiretroviral tedavi
 - Özellikle ritonavir ve cobicistat kullanıldığında CNI ve mTORi seviyelerinde ciddi yükselmeler olabilir.
- Antiviral ajanlar
 - Valganciclovir veya acyclovir ile belirgin etkileşim yoktur.
 - Kök hücre naklinde kullanılan letermovir SOT için de denenmekte ve immünsüpresiflerin seviyelerini belirgin arttırmaktadır.
- HCV doğrudan etkili ajanlar
 - Siklosporin ile daha çok etkileşimleri vardır ve bazı kombinasyonların (elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ve simeprevir) beraber kullanımları önerilmez.

KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRÜ VE mTOR İNHİBİTÖR PLAZMA SEVİYELERİNİ ANLAMLI AZALTAN ETKİLEŞİMLER

- Rifamysinler
 - Aktif tüberkülozlu hastalarda olduğu gibi bir rifamysin türevinin kullanılması gerektiği olgularda CNI ve mTOR dozları yüksek tutulmalıdır.
 - MMF çok etkilenmemektedir.
 - Steroid dozlarını da iki katına kadar arttırmak gerekebilir.
- Anti-retroviral tedavi
 - Proteaz inhibitörlerinin aksine, nükleozid olmayan reverse transkriptaz inhibitörü efavirenz CSA, TAC, EVR ve SRL'nin metabolizmasını indükleyerek immünsupresif dozunun arttırılmasına yol açar.

- SOT hastalarında enfeksiyonla başa çıkmada en önemli yöntem, kaynak kontrolüdür.
- Özellikle enfeksiyonlarda immünsupresiflerin modifikasyonu ile ilgili veriler ve öneriler bulunmakta, ancak bakteriyel enfeksiyonlar için standart bir uygulama bulunmamaktadır.
- Her olguya kişiselleşmiş tedavi planlaması için multidisipliner yaklaşım.

Impact of Infectious Disease Consultation on the Clinical and Economic Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients Admitted for Infectious Complications

Bassem Hamandi,^{1,2} Shahid Husain,³ Atul Kumar,² and Emmanuel A. Papadimitropoulos^{1,4}

¹Pharmaceutical Sciences, University of Toronto, ²Pharmacy, and ³Transplant Infectious Diseases, University Health Network, and ⁴Eli Lilly Canada, Toronto, Ontario

Clinical Infectious Diseases 2014;59(8):1074–82

- SOT alıcılarında enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu, hastanede kalma süresini uzatmış, yatış maliyetlerini arttırmış ancak mortalite ve tekrar hastaneye yatış oranlarını azaltmıştır.
- Enfeksiyon hastalıkları uzmanıyla erken konsültasyon, geciken yönlendirmelerle karşılaştırınca sağlık hizmeti kaynak kullanımını azaltır.

Clinical TRANSPLANTATION

AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN
SOCIETY OF TRANSPLANTATION AND THE
AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANT SURGEONS

AST AMERICAN SOCIETY OF
TRANSPLANTATION

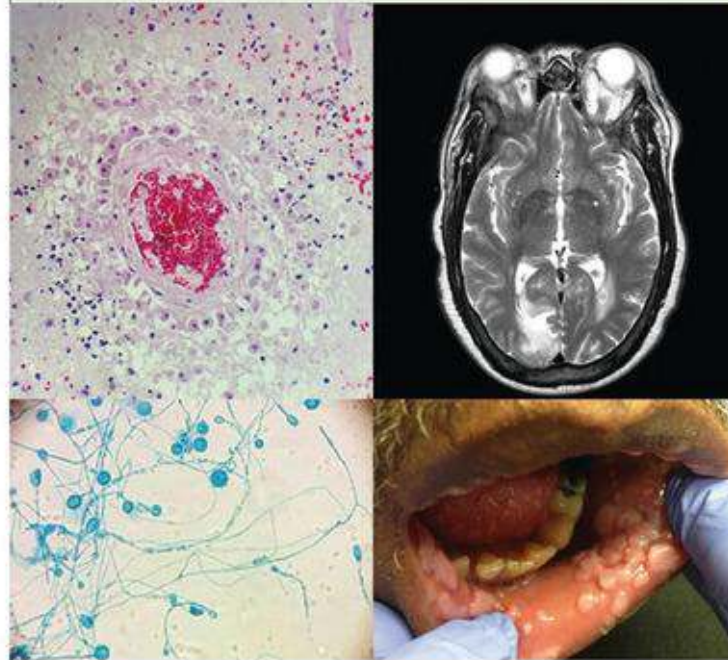
ASTS
AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANT SURGEONS

The Journal of Clinical and Translational Research

EDITOR-IN-CHIEF, RON SHAPIRO

Volume 33 | Number 9 | September 2019

Transplant Infectious Diseases Guidelines



Tx NETWORK
Transplant Peer Review Network

WILEY