

İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda Erken Tedavinin Önemi VAKA SUNUMU

Dr. Bircan Kayaaslan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D

05.12.2023

OLGU 1

- O.Z.Z, 58 yaş, erkek
- Ek hastalık: DM, HT
- **2016:** Akkiz immün yetmezlik (BIC/FTC/TAF ve TMP-SXT)
- **Mayıs 2022:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma

- **02.10.23:** İdame kemoterapi için hematolojiye yatıyor
- **12.10.23:** 38.1°C ateş ve 2 haftadır öksürük şikayeti ile danışıldı

OLGU 1

12.10.23:

- Öncesinde geçirilmiş febril nütropeni epizodları

Şikayeti/Hikayesi:

- **2 haftadır öksürük ve yeni başlayan ateş**
- Boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, nefes darlığı yok
- Karın ağrısı, ishal, dizüri yok
- Bulantı kusma mevcut
- Anal yakınma yok

FM:

- Ateş dışında normal

Lab:

- Neu: 540, PCT: 0.14
- CRP: 9 --> 88 mg/dl
- CD4: 144 hc/mm³, HIV RNA: Negatif

OLGU 1

12.10.23:

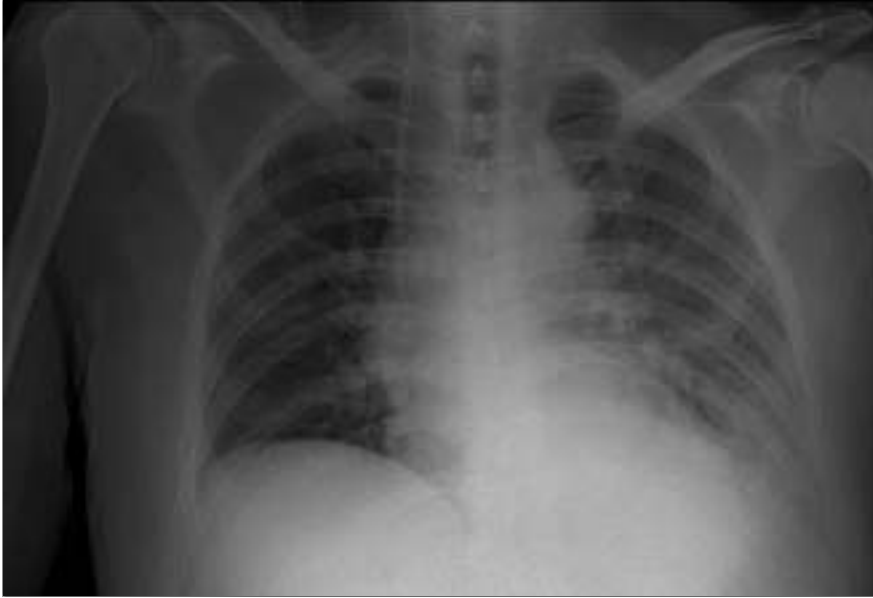
- Piperasilin-tazobaktam başlanıyor
- Kan ve kateter kx, akciğer grafisi, tit, idrar kx, balgam kx istendi
- GM: Negatif

14.10.23:

- Piperasilin-tazobaktam 2 günü doldu
- Normotansif, takibinde tekrar ateşi yok
- **Yeni gelişen 2-3 lt O₂ ihtiyacı** mevcut
- **Öksürük ve AFR artışı**

OLGU 1

11.10 PAAG



Neu:80

Plt: 19.000

CRP 295

PCT: 0.65

14.10 PAAG



14.10 PAAG: Sol akciğerde
dansite artışı mevcut

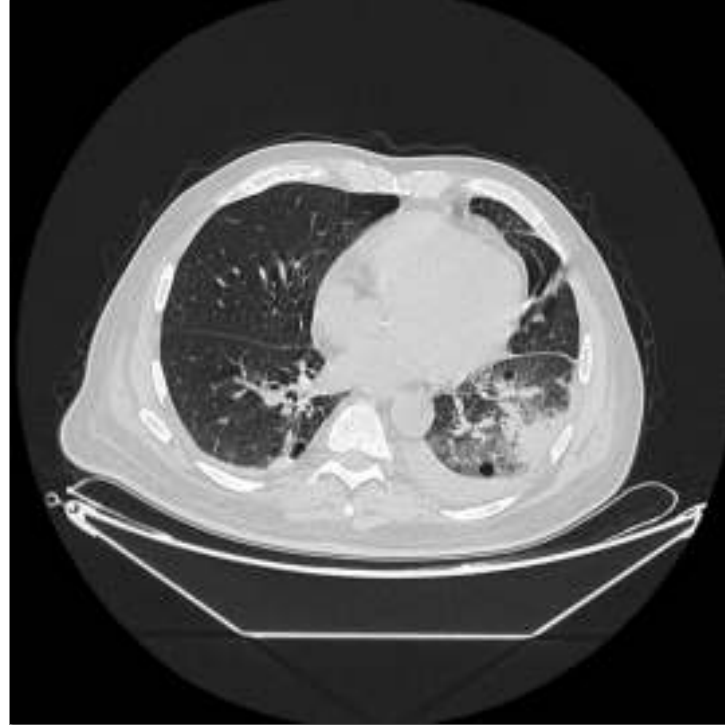
OLGU 1

14.10.23

- Toraks BT (sözel yorum): Atipik enfeksiyon? fırsatçı enfeksiyon? ayırımı net yapılamıyor
- Teikoplanin (kan kültüründe GPK, SVK+) başlandı
- Balgam kültürü gönderilmesi
- Kandan 24 saat ara ile iki kez *Aspergillus* PCR gönderilmesi
- İndüklenmiş balgamda PCP PCR gönderilmesi

OLGU 1

- 14.10.23: Toraks BT



Sol akciğer alt lob segmentlerinde **dağınık kollaps-konsolidasyon alanları, buzlu cam dansite artımları** ve interlobüler septal kalınlaşmalar izlenmektedir. Enfeksiyöz süreç?

OLGU 1

16.10.23:

- Ateş ve AFR artışı ile tekrar değerlendiriliyor
- Piperasilin-tazobaktam 4, teikoplanin 2.gününde
- Takibinde 38.1°C ateş, SS kaba
- WBC: 100
- CRP 88--> 295--> 305
- PCT 0.65--> 1.5

Devam eden n6tropeni + uzamif ateş ne yapalım?

- Tanısal ?
- Tedavi ?

EK TANISAL TESTLER

> 4 Gün Devam Eden Ateş

Enfeksiyöz nedenler

- Yeni kan kültürü seti
- Semptoma yönelik kan testleri
- Kateter enfeksiyonu ve DYDİ araştır
- C. difficile* ile ilişkili diyare

Nadir
değil

Enfeksiyon dışı nedenler

- ilaç ateşi
- Tromboflebit
- Altta yatan kanserin kendisi
- Hematom rezorbsiyonu

C.difficile ile ilişkili diyare

TANI

- Toksin A ve B (ELISA)

TEDAVİ

- Oral vanko veya metronidazol

İnvaziv Mantar

- Toraks ve paranazal BT
- GM, B-D-Glukan

Nötropenik enterokolit

- Karın ağrısı ve/veya ishal
- Batın BT

Antifungal Tedavi

■ Profilaksi

■ Ampirik

Ateş

■ Preemptif

HRCT

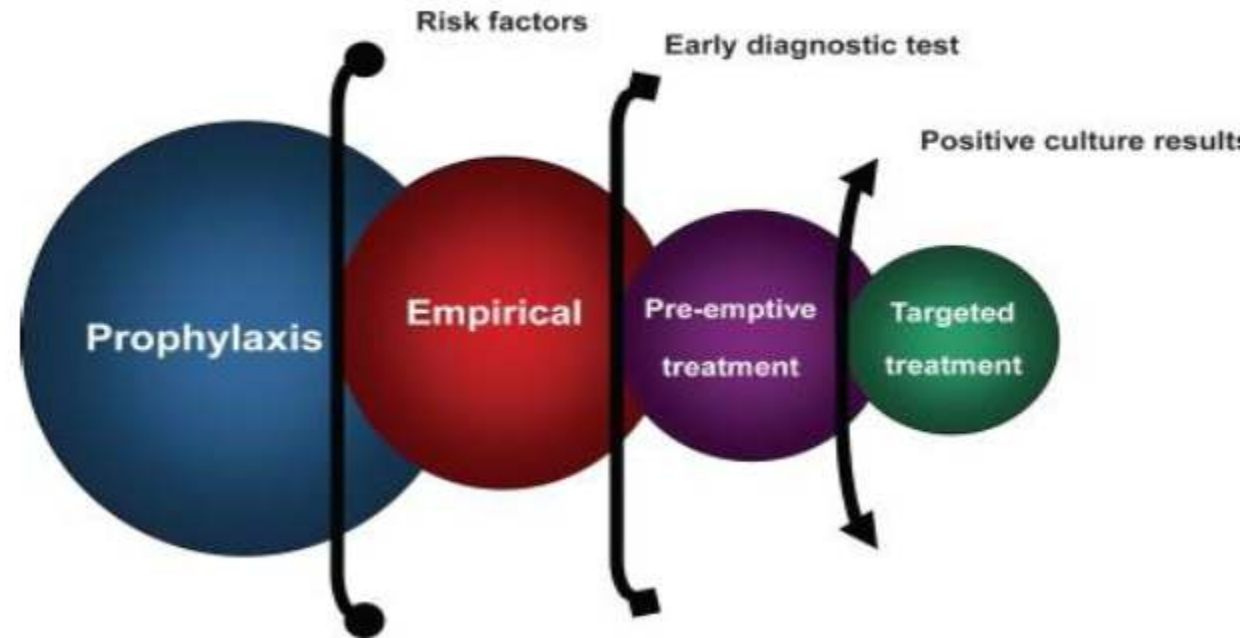
Galaktomannan

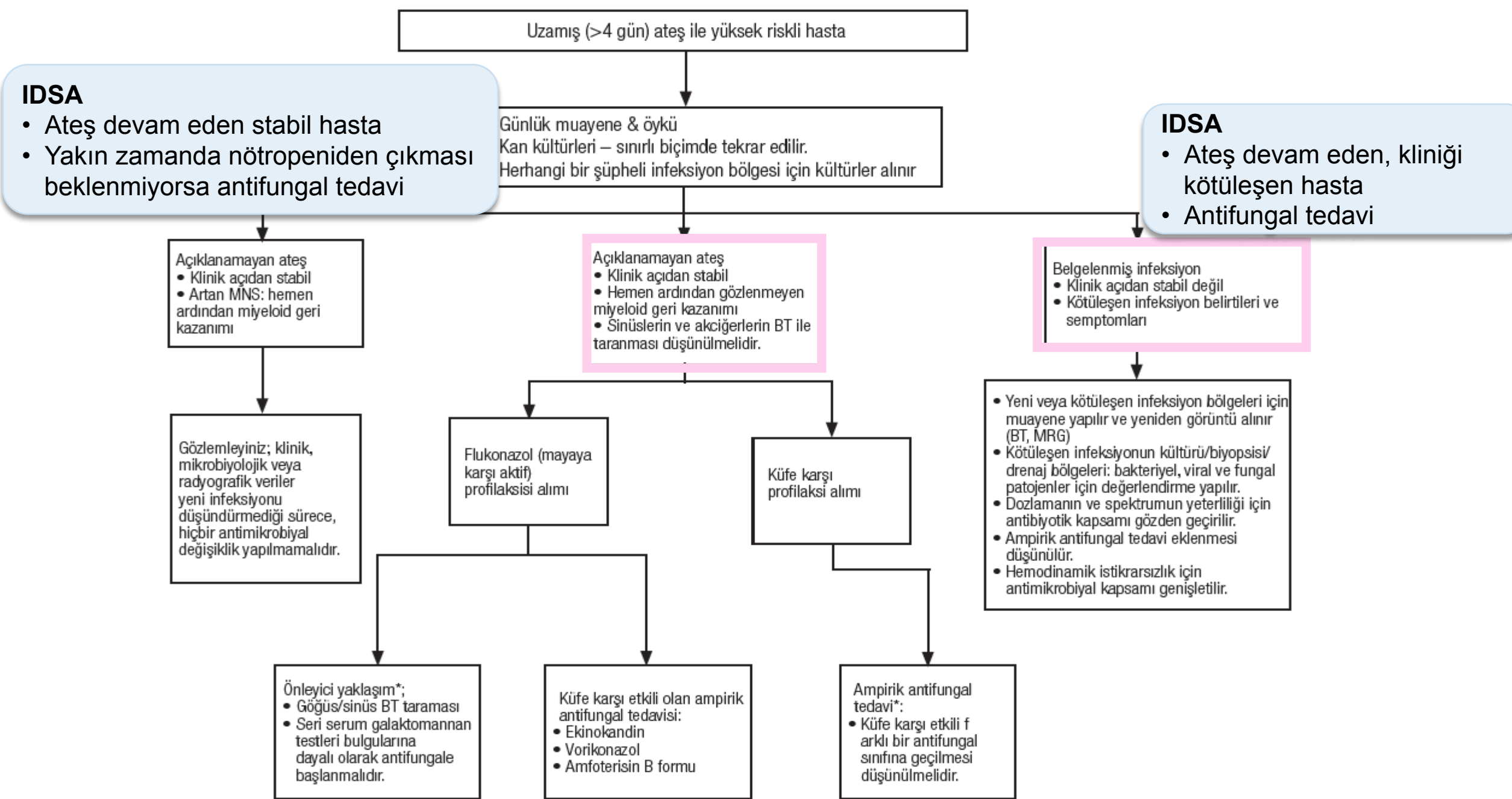
B-D-Glukan

■ Hedefe yönelik

ECIL-4 2011
Ampirik (BII)

IDSA-2010
Ampirik (AI)
Preemptif (BII)





Sekil 3 Ampirik antibiyotiklerin 4 gün uygulanmasından sonra ateş serilen yüksek riskli hastalar. *C. difficile*, *Clostridium difficile*; *M. intravenöz*

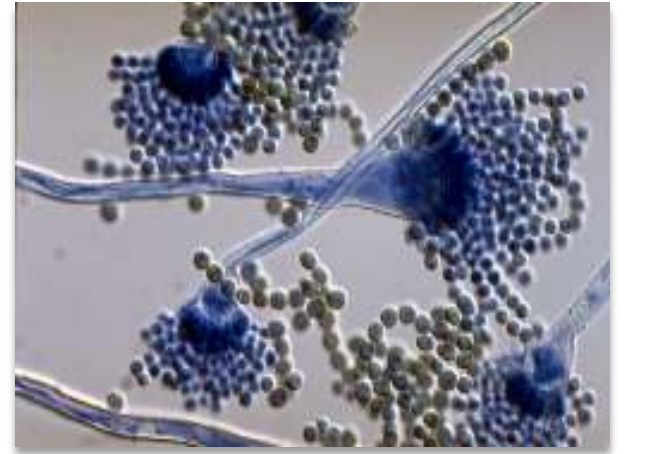
IDSA guidelines, CID 2011;52(4):e56-e93

İnvazif Fungal Enfeksiyonlar

- Nadiren ilk epizodun etkenidir
- Nötropenin ilk haftasından sonra
- Genellikle **persistan** veya **rekürren** ateşin etkeni ...

Yoğun sitotoksik KT almış yüksek riskli hastalarda

- ✓ Nötropenin süresi ve şiddeti
- ✓ Uzun süreli antibiyotik kullanımı ve
- ✓ Kemoterapi sikluslarının sayısı ile fungal enf riski artar



OLGU 1

- Yaş (58)
- HIV (AIDS)
- Hematolojik malignite
- Tekrarlayan FEN epizodları
- Uzamış nütropeni
- Uzamış ateş
- 2--> 3 haftadır öksürük

Tedavi (16.10.23): Pip-tazobaktam kesildi, **meropenem + L-amfoterisin B** eklendi

OLGU 1

19.10.23:

- Meropenem ve L-amfoterisin B 3.gün, teikoplanin 5.
- 2-3 lt nazal O₂ ile takipli, ateş 37.5°C
- AFR düşüş eğiliminde: PCT 0.79, CRP 228

- Balgam kx (14.10.23): ***Aspergillus spp*** (Balgam mikroskopi <10 epitel)
- Meropenem + L-amfoterisin B devam edildi, teikoplanin kesildi
- Galaktomannan takibine devam edildi
- 24 saat arayla 2 kez *Aspergillus* PCR gönderilmesi önerildi
- Mümkünse BAL yapılması

OLGU 1

- 24 saat ara ile alınan iki kandan birinde *Aspergillus* PCR: *A. flavus*
- Başlangıçta negatif seyreden GM takipte pozitifleşti
- **Toraks BT (19.10.2023):**
 - ✓ Sol akciğer üst lob anterior segmentte ve alt lob superior segmentte ve laterobazal segmentlerde **hava bronkogramları içeren konsolide akciğer alanları** izlenmiştir.
 - ✓ Sağ akciğer üst lob anterior segmentte büyüğü **10 mm çapında birkaç adet düzensiz sınırlı buzlu cam dansitesinde nodüler lezyonlar** izlenmiştir (enfektif süreç?).
 - ✓ Sağ akciğer hiler alanda **birkaç adet nodüler lezyon** izlenmiştir
- Trombositopeni (9 bin): BAL yapılamadı

OLGU 1

| Galaktomannan takibi | Antifungal |
|---|---------------------------------------|
| 11.10 GM: <2,2 | |
| 15.10 GM: <2,2 | |
| 19.10 GM: 7 (-) | L-amphotericin B 3.gün |
|  22.10 GM: 35 (+) | L-amphotericin B 5.gün -> Vorikonazol |
| 25.10 GM: 30 (+) | Vorikonazol 2.gün |
| 29.10 GM: 7 (-) | Vorikonazol 6. gün |
| 1.11 GM: 6.4 (-) | Vorikonazol 8.gün |

OLGU 1

25.10.23:

- Meropenem kesildi (9.gün), vorikonazol tedavisine devam edildi
- Hastanın vorikonazol altında oksijen ihtiyacı kalmadı
- Ateşı olmadı
- Genel durumu belirgin düzeldi
- Toplam tedavinin minimum 6-12 haftaya tamamlanması planlandı

Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

Table 1. Criteria for Proven Invasive Fungal Disease

| Fungus | Microscopic Analysis: Sterile Material | Culture: Sterile Material | Blood | Serology | Tissue Nucleic Acid Diagnosis |
|---------------------|---|---|---|----------------|---|
| Molds ^a | Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination ^b of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy in which hyphae or melanized yeast-like forms are seen accompanied by evidence of associated tissue damage | Recovery of a hyaline or pigmented mold by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding BAL fluid, a paranasal or mastoid sinus cavity specimen, and urine | Blood culture that yields a mold ^c (eg, <i>Fusarium</i> species) in the context of a compatible infectious disease process | Not applicable | Amplification of fungal DNA by PCR combined with DNA sequencing when molds are seen in formalin-fixed paraffin-embedded tissue |
| Yeasts ^a | Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy from a normally sterile site (other than mucous membranes) showing yeast cells, for example, <i>Cryptococcus</i> species indicating encapsulated budding yeasts or <i>Candida</i> species showing pseudohyphae or true hyphae ^d | Recovery of a yeast by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding BAL fluid, a paranasal or mastoid sinus cavity specimen, and urine | Blood culture that yields a yeast ^e in the context of a compatible infectious disease process | Not applicable | Amplification of fungal DNA by PCR combined with DNA sequencing when yeasts are seen in formalin-fixed paraffin-embedded tissue |
| Pneumocystis | Detection of the organism microscopically in tissue, BAL fluid, expectorated sputum using conventional or immunofluorescence staining | Not applicable | Not applicable | Not applicable | Not applicable |
| Endemic mycoses | Histopathology or direct microscopy of specimens obtained from an affected site showing the distinctive form of the fungus | Recovery by culture of the fungus from specimens from an affected site | Blood culture that yields the fungus | Not applicable | Not applicable |

Kanıtlanmış Aspergilloz

- Histopatolojik, sitopatolojik, direk mikroskopik değerlendirme (biyopsi, iğne aspirasyon örneği)
- Steril bölgeden kx (BAL, paranazal sıvı ve mastoid sinüs sıvısı HARIÇ)
- Fungal DNA PCR pozitif (parafine gömülü dokuda küf görülmüşse)

Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

Probable Aspergilloz

- Sadece immüno Kompromize hastalarda kullanılır
- Konak faktörü + klinik kriter + mikolojik kriter

Table 2. Probable Invasive Pulmonary Mold Diseases

Host factors

Recent history of neutropenia ($<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L [<500 neutrophils/ mm^3] for >10 days) temporally related to the onset of invasive fungal disease

Hematologic malignancy^a

Receipt of an allogeneic stem cell transplant

Receipt of a solid organ transplant

Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a therapeutic dose of ≥ 0.3 mg/kg corticosteroids for ≥ 3 weeks in the past 60 days

Treatment with other recognized T-cell immunosuppressants, such as calcineurin inhibitors, tumor necrosis factor- α blockers, lymphocyte-specific monoclonal antibodies, immunosuppressive nucleoside analogues during the past 90 days

Treatment with recognized B-cell immunosuppressants, such as Bruton's tyrosine kinase inhibitors, eg, ibrutinib

Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease, STAT 3 deficiency, or severe combined immunodeficiency)

Acute graft-versus-host disease grade III or IV involving the gut, lungs, or liver that is refractory to first-line treatment with steroids

Clinical features

Pulmonary aspergillosis

The presence of 1 of the following 4 patterns on CT:

Dense, well-circumscribed lesions(s) with or without a halo sign

Air crescent sign

Cavity

Wedge-shaped and segmental or lobar consolidation

Mycological evidence

Any mold, for example, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* species or Mucorales recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

Microscopical detection of fungal elements in sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate indicating a mold

Tracheobronchitis

Aspergillus recovered by culture of BAL or bronchial brush

Microscopic detection of fungal elements in BAL or bronchial brush indicating a mold

Sino-nasal diseases

Mold recovered by culture of sinus aspirate samples

Microscopic detection of fungal elements in sinus aspirate samples indicating a mold

Aspergillosis only

Galactomannan antigen

Antigen detected in plasma, serum, BAL, or CSF

Any 1 of the following:

Single serum or plasma: ≥ 1.0

BAL fluid: ≥ 1.0

Single serum or plasma: ≥ 0.7 and BAL fluid ≥ 0.8

CSF: ≥ 1.0

Aspergillus PCR

Any 1 of the following:

Plasma, serum, or whole blood 2 or more consecutive PCR tests positive

BAL fluid 2 or more duplicate PCR tests positive

At least 1 PCR test positive in plasma, serum, or whole blood and 1 PCR test positive in BAL fluid

Aspergillus species recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

İnvaziv aspergilloz düşündüren radyolojik bulgular nelerdir?

- Buzlu cam ile çevrili halo
- Nodüler infiltratlar
- Air crescent
- Kavitasyonlar

- Fokal infiltratlar
- Bronkopnömoni
- Kalın duvarlı düzenli veya düzensiz hava boşluğu (air space) içeren periferik, plevral bazlı akciğer nodülleri

RESEARCH ARTICLE

Open Access

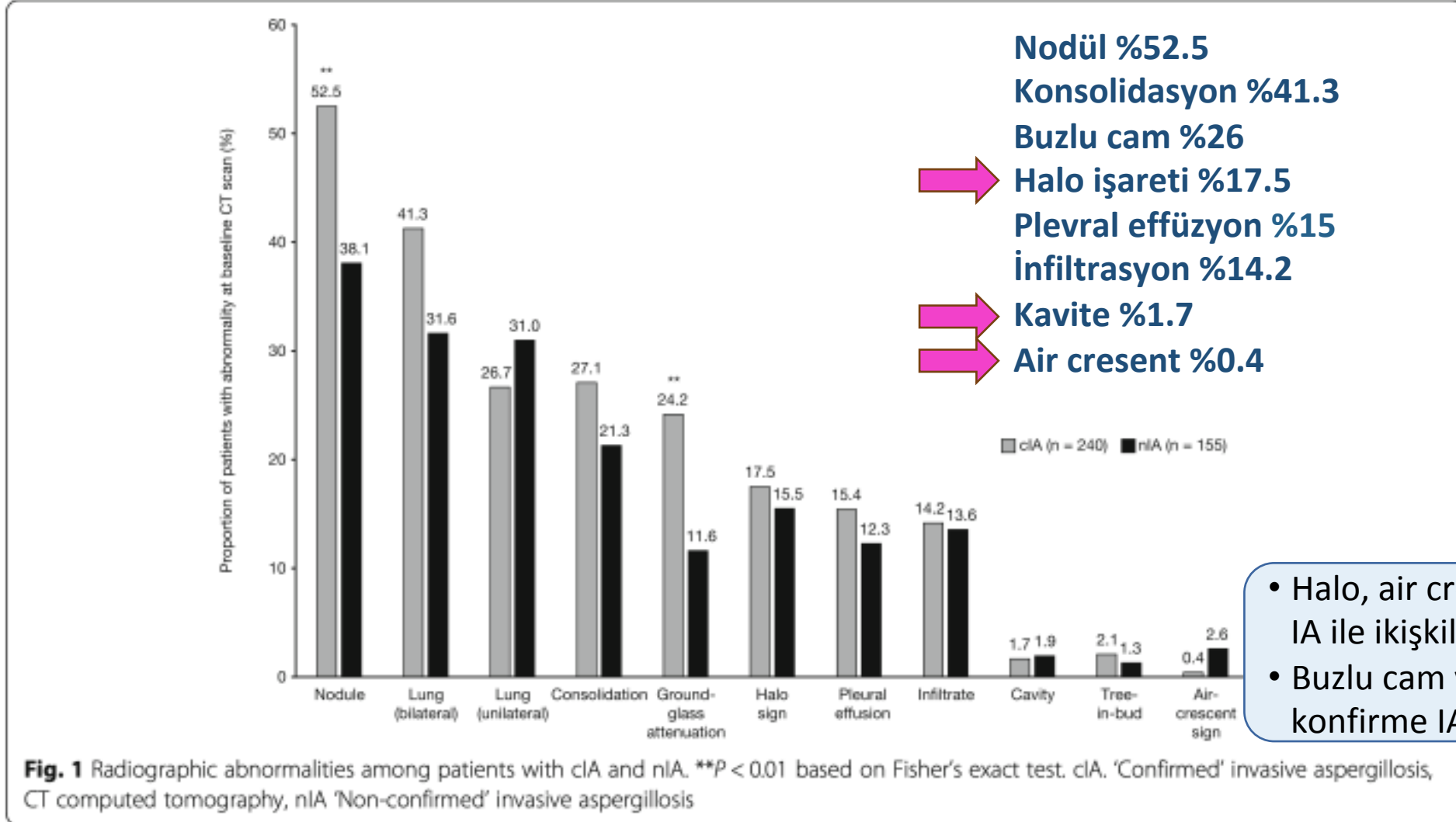
Utility of CT assessment in hematology patients with invasive aspergillosis: a post-hoc analysis of phase 3 data



Jie Jin¹, Debe Wu^{2*}, Yang Liu³, Sisi Pan³, Jean Li Yan⁴, Jalal A. Aram⁴, Yingjun Lou¹, Haitao Meng¹, Xiaochen Chen¹, Xian'an Zhang⁵, Ilan S. Schwartz^{5,6} and Thomas F. Patterson^{6,7}

- IA şüphesi olan allojenik KHN hastalarında CT'deki radyolojik bulguların yararı
- Vorikonazolün etkinliği değerlendiren faz 3 çalışmanın post-hoc analizi
- Prospektif, çok merkezli, uluslararası bir çalışma
- Radyolojik değerlendirme kör olarak yapılmış

Invaziv Aspergillozun Radyolojik Bulguları



- Halo, air crescent konfirme IA ile ikişkili değil
- Buzlu cam ve nodül konfirme IA ile ilişkili

İnvaziv Aspergillozun Radyolojik Bulguları

- İA için toraks BT'de klasik beklenen belirtilerin duyarlılığı çok sınırlı
- Radyolojik bulgular hasta bağlamında diğer klinik faktörlerle birlikte değerlendirilmeli
- Kesin dışlanana kadar hasta İA olarak yönetilmeli

Galaktomannan

- Haftalık/haftada 2 kez takip → Preemptif yaklaşım tedavi izleminde faydalı
- Profilaksi alan hastalarda sıklıkla negatif: Takipte katkısı yok
- Klinik şüphe varlığında destekleyicidir

- Yanlış pozitiflikler..
- IA prevalansı düşükse PPV düşer

Table 6
Galactomannan testing in blood samples

| Population | Intention | Intervention | SoR | QoE | Comment | Ref. |
|---|------------------------------|---|--------|----------|--|-------------------|
| Patients with prolonged neutropenia or allogeneic stem cell transplantation recipients not on mould-active prophylaxis | Prospective screening for IA | GM in blood ^a Draw samples every 3–4 days | A C | I III | Highest test accuracy requiring two consecutive samples with an ODI ≥ 0.5 or retesting the same sample Prospective monitoring should be combined with HRCT and clinical evaluation | [82,94,390–394] |
| Patients with prolonged neutropenic or allogeneic stem cell transplantation recipients on mould active prophylaxis | Prospective screening for IA | GM in blood ^a | D | II | Low prevalence of IA in this setting with consequently low PPV of blood GM test Prophylaxis may have a negative impact on sensitivity of the test or the low yield may be due to decreased incidence of IA | [395,396] |
| Patients with a haematological malignancy | To diagnose IA | GM in blood ^a | A B | II II | Significantly lower sensitivity in non-neutropenic patients | [319,391,397,398] |
| • Neutropenic patients • Non-neutropenic patients ICU patients | To diagnose IA | GM in blood ^a | C | II | Better performance in neutropenic than in non-neutropenic patients | [89,399] |
| Solid organ recipients | To diagnose IA | GM in blood ^a | C | II | Low sensitivity, good specificity Most data for lung SOT | [319,400,401] |
| Any other patient | To diagnose IA | GM in blood ^a | C | II | Piperacillin/tazobactam may no longer be responsible for false-positive results according to recent studies Cross-reactivity in case of histoplasmosis, fusariosis, talaromycosis (formerly: penicilliosis) False-positive results reported due to ingestion of ice-pops, transfusions, antibiotics, Plasmalyt® infusion | [398,402–409] |
| Cancer patients | To monitor treatment | GM in blood ^a | A | II | | [85,353,410] |

Abbreviations: GM, galactomannan; IA, invasive aspergillosis; ICU, intensive care unit; ODI, optical density index; PPV, positive predictive value; QoE, Quality of evidence; SoR, Strength of recommendation; SOT, solid organ transplantation.

^a Serum or plasma.

Aspergilloz- Tedavi

Table 7. ECIL-6 recommendations for first-line treatment of invasive aspergillosis.

| | Grade | Comments |
|---|-------|--|
| Voriconazole ^a | A I | Daily dose: 2x6 mg/kg on day 1 then (initiation with oral therapy: C III) |
| Isavuconazole | A I | As effective as voriconazole and better tolerated |
| Liposomal amphotericin B | B I | Daily dose: 3 mg/kg |
| Amphotericin B lipid complex | B II | Daily dose: 5 mg/kg |
| Amphotericin B colloidal dispersion | C I | Not more effective than d-AmB but less nephrotoxic |
| Caspofungin | C II | |
| Itraconazole | C III | |
| Combination voriconazole ^a + anidulafungin | C I | |
| Other combinations | C III | |
| Recommendation against use Amphotericin B deoxycholate | A I | Less effective and more toxic |

Vorikonazol (AI)
Isavukonazol (AI)
L-amfoterisin B (BI)

^aMonitoring of serum levels is indicated. In the absence of sufficient data for first-line monotherapy, anidulafungin, micafungin and posaconazole have not been graded.

IA Tedavi süresi: Minimum 6-12 hf

(İmmünsüpresyon durumu, enfeksiyon bölgesi, klinik iyileşme vs kanıtına bağlı olarak)

OLGU 2

- CT, 35 y erkek, ek hastalık YOK
- **Refrakter AML (M0-M1)** tanısı ile hematoloji servisinde izleniyor
- Geçirilmiş febril nütropeni epizodları
- Posakonazol profilaksisi alıyor

02.9.2022:

- Refrakter AML + nütropenik ateş nedeni ile meropenem başlandı

08.9.2022:

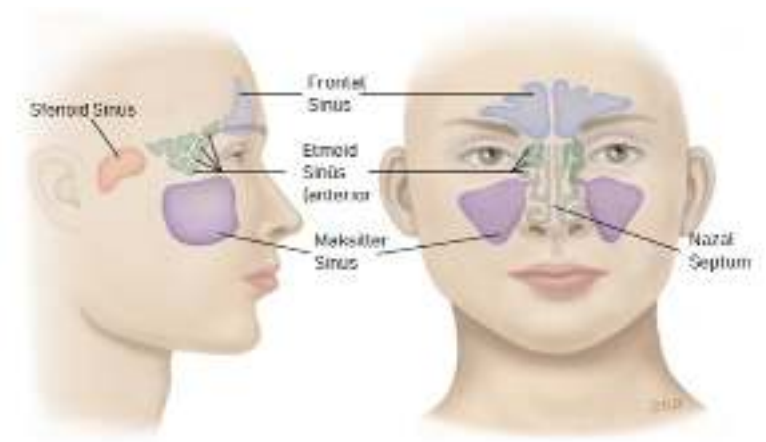
- Ateş devam ediyor, ateş dışında şikayeti yok, AFR yüksekliği → PCT: 10
- Toraks ve paranazal BT: Normal
- Tedavisine L-amfoterisin B 5 mg/kg eklendi

OLGU 2

- **Uzamış nütropenik ateş**
- **20.9.2022:** Meropenem 18.gün, L-amfoterisin B 13. günü ilk kez ateş yanıtı alındı
- Endokardit şüphesi ile antibiyotiği kesilemedi
- Bir hafta ateşsiz, sonra tekrar ateş başladı
- Nerdeyse haftalık toraks BT mevcut: Benzer bulgular
- Haftada iki kez bakılan GM hep negatif
- Kanda *Aspergillus* PCR negatif

OLGU 2

07.10.2022




- L-amfoterisin B 27.gününde **ateş + sağ gözde ağrı + burun akıntısı + tek taraflı (sağ) baş ağrısı**
- Paranasal sinüs BT: Sağ maksiller sinüzit bulguları

Mukor ??

- **KBB kons** → Nekrotik alan ya da soluk mukoza YOK. Sağ gözde kemozis ve göz kapağında ödem
- **Mukormikoz düşünülmeydi**

Enfeksiyon: Lipozomal amfoterisin B dozu 10 mg/kg'a çıkıldı

OLGU 2

- **Orbital MR:** Sağda etmoid hücrelerde ve lamina paprisyada defekt alanı
- Bilateral etmoid, frontal sinüsler ve (sağda belirgin) maksiller sinüslerde inflamasyon
- Preseptal alanda selülit ile uyumlu kontrastlanma
- **Kraniyal MR:** Patoloji yok  **Fungal enfeksiyon düşünmüyor**

OLGU 2

Orbita MR:

- Sağda anterosüperiorda lamina papriseada lokalize defektif alan izlenmiş olup, tanımlanan nekroz paterni gösteren bu yumuşak doku alanın sağ orbita inferomedialde ekstrakonal yağ planına doğru uzandığı...
- Akut invaziv fungal sinüzit (tüm sinüslerde)
- 11.10.2023 tarihli orbita MR incelemesi ile karşılaştırıldığında nazal kavitede tanımlanan sinyal değişikliklerinin genişlediği, nekroz paterninin arttığı görüldü ve eski incelemede belirgin olmayan sağ orbita inferiomedialde ekstrakonal yağ planına doğru da uzanımın yeni geliştiği

OLGU 2

- GS antibiyotik + L-amfoterisin B (42. gün) altında
- Klinik düzelme olmaması + devam eden ateş + progresyon nedeni ile
- **21.10.2022** KBB tarafından debridman ve örnekleme yapıldı.
- İntraoperatif frozena gönderilen doku örneği **mukor ile uyumlu** gelince geniş rezeksiyon yapıldı

Tedaviye yanıtssız/tedavi altında progrese mukormikozis

21.10.2022

- L-amfoterisin B tedavisine (42. gün) posakonazol iv (2x300mg yükleme 1x300 mg idame dozunda) eklendi.

23.10.2022

- **İlk ateşsiz gün**

OLGU 2

- 21.10.2022 Patoloji raporu: **Aspergillus ve mukor ile uyumlu** yoğun fungal hif ve maya formları
- Hastanın tedavisi L-amfoterisin B ve vorikonazol olarak planlandı
- Uzun süre takip edildi
- Enükleasyon sınırına geldi
- Takipte antifungal tedavi ve ikinci debridman ile klinik ve radyolojik görüntüleme geriledi
- Uzamış nötropeni devam etti, hastalık hiç remisyona girmedi.

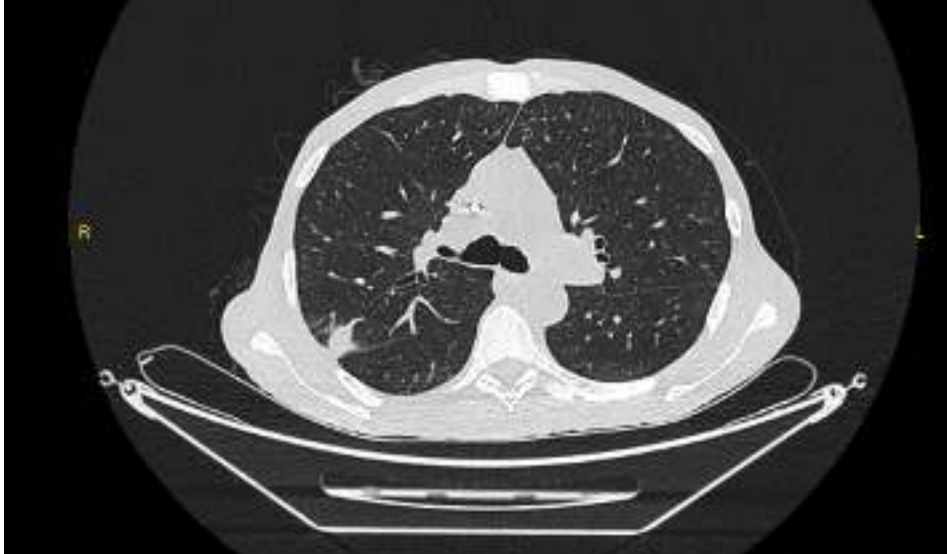
OLGU 2

| Tarih | Galaktomannan takibi |
|--|----------------------|
| 25.7.2022 | <2.2 |
| 26.8.2022 | <2.2 |
| 20.9.2022 | 2.5 |
| 7.10.2022 | <2.2 |
| 21.10.2022 | 2.57 |
| 2.11.2022 | 4.81 |
| 7.11.2022 | 2.83 |
|  12.11.2022 | 139.32 |
| 22.11.2022 | 13.92 |
| 20.12.2023 | 34.14 |
| 27.01.2023 | <2.2 |
| 10.02.2023 | <2.2 |

(pg/mL , <25pg/mL merkez negatif deęeri)

OLGU 2

- Tekrarlayan ateş → İnvaziv pulmoner aspergilloz gelişti
- 12.11.23 tarihinde GM ilk defa pozitif
- Kontrol toraks BT:



- Sağ akciğer üst lob posteriordaki buzlu cam nodüllerinin boyutları daha küçük. Ancak bu lokalizasyonda yeni gelişen **solid nodüler opasite ve üst lob anterior segmentte nodüller**
- Radyoloji tarafından **aspergillozis lehine** yorumlandı.

OLGU 2

25.04.23

- Toraks BT: Tek düzensiz sınırlı nodül 6 mm
- Paranasal BT: Bulgular stabil

Mayıs 2023:

- Haploidentik kök hücre nakli kararı
- 25.05.23'te KHN yapıldı, nakil sonrası takip edilen 15. gününde hastanın solunum yetmezliği
- Toraks BT: İnvaziv aspergilloz ile uyumlu yeni bulgular

Haziran 2023'te eksitus

OLGU 2'den aklımda kalanlar...

- Klinik bulguların ve görüntüleme bulgularının çok geç ortaya çıkması
- Profilaksi altındaki hastalarda GM takibinin güçlüğü
- Cerrahinin önemi: İlk ateş yatını cerrahiden sonraki 2. gün
- Altta yatan hastalığın remisyonu çok önemli
- Miks fungal enfeksiyon

Mukormikoz

- Gecikmiş tanı ile artmış mortalite

%40-80

- Maksimum survival için erken tanı ve tedavi

- Cerrahi debridman: **KORNERSTONE**
- Hızlı antifungal tedavi
- Altta yatan durumun kontrolü

Mukormikoz Tanısı

- Mukor için **spesifik serolojik test YOK**
- 1,3-BDG ve GM mukorda NEGATİF
- *Aspergillus* gibi diğer IFI veya mikst enfeksiyon düşünölmeli

TABLO 1: İFE tanısında kullanılan tanı yöntemleri.

| | <i>Candida</i> | <i>Aspergillus</i> | <i>Mucorales</i> | <i>Fusarium</i> | <i>Cryptococcus</i> |
|----------------------|----------------|--------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Költür | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Histopatoloji | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Galaktomannan | | ✓ | | ✓ | |
| Beta glukan | ✓ | ✓ | | ✓ | |
| Lateral Flow test | | ✓ | | | ✓ |
| T2 Manyetik Rezonans | ✓ | | | | |
| PCR | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Mannan Anti-Mannan | ✓ | | | | |

Mukormikoz-Tanı

Risk faktörleri + klinik bulgu

- Persistan ateş vs
- Solunum semptomları

Radyolojik tetkik

- Sinüs BT: Sinüzit
- Toraks BT: Ters halo

Endoskopi

- Direkt mikroskobi
- Kültür
- Histopatoloji

Biyopsi, BAL, balgam, BOS



Strongly recommended Moderately recommended

Suspected and confirmed mucormycosis are emergencies and require rapid action

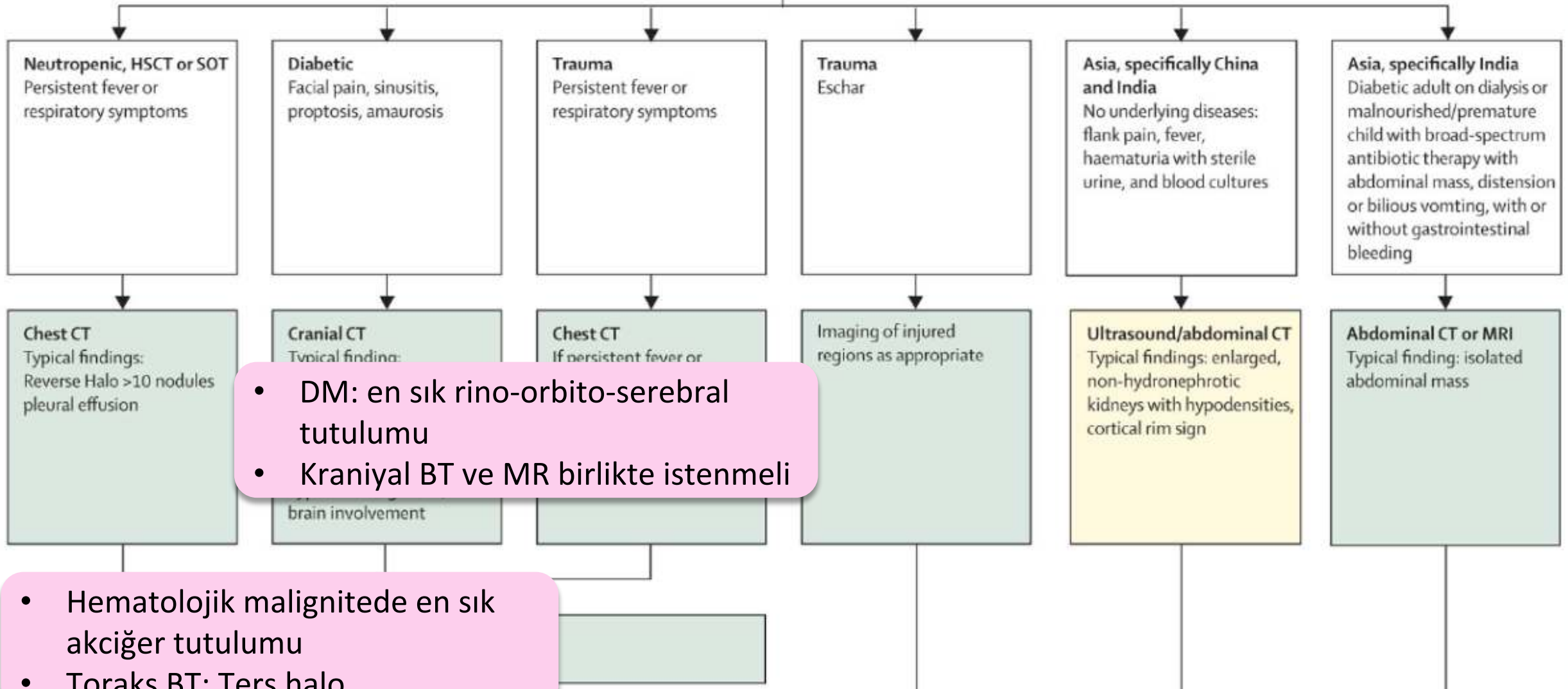


Figure 2: Diagnostic pathway for mucormycosis

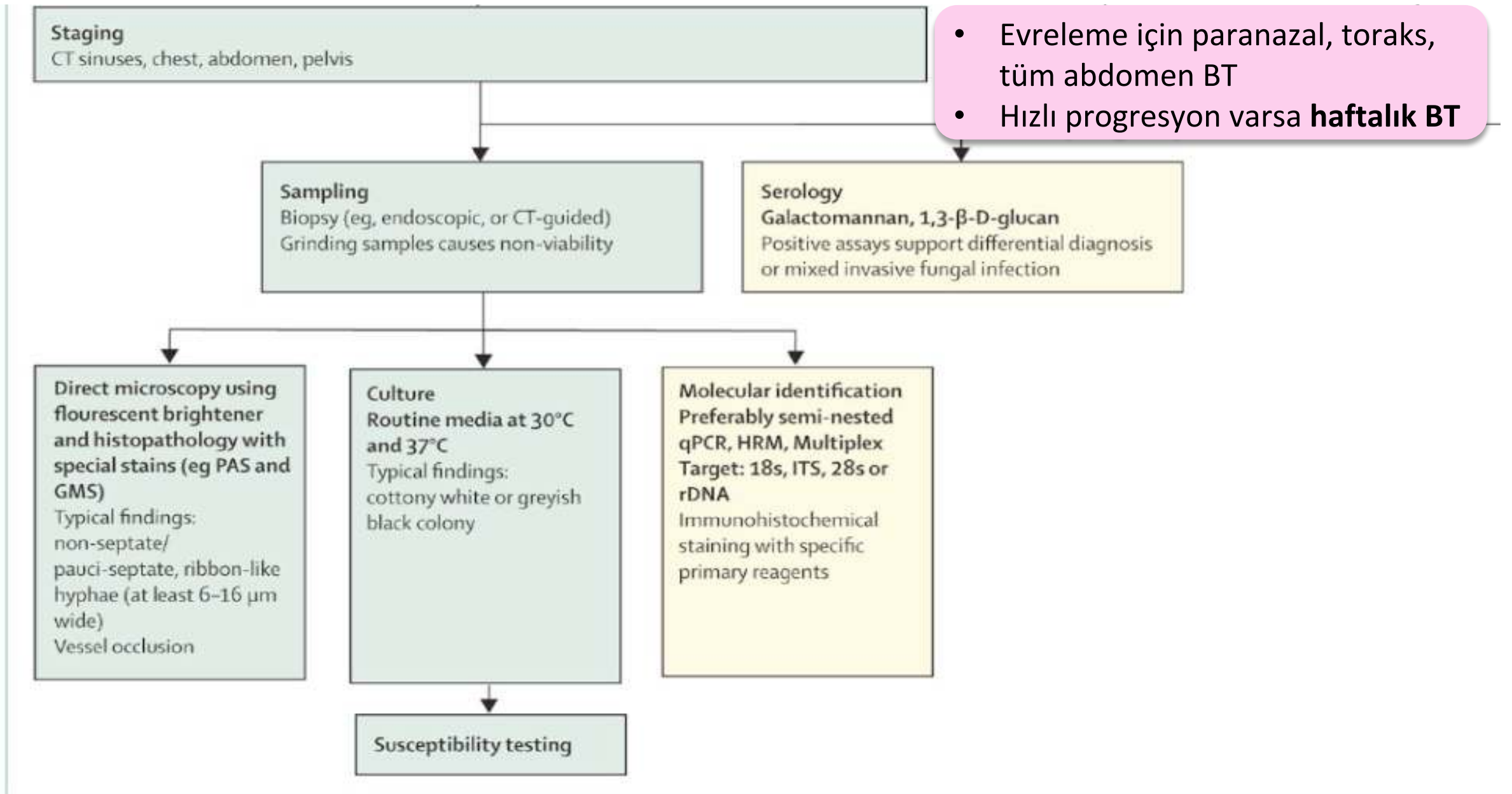


Figure 2: Diagnostic pathway for mucormycosis

Mukormikoz Tedavisi

Table 9. ECIL-6 recommendations for first-line therapy of mucormycosis.

| | Grade | Comments |
|--|-------|--|
| Management includes antifungal therapy, surgery and control of underlying conditions | A II | Multidisciplinary approach is required |
| Antifungal therapy | | |
| Amphotericin B deoxycholate | C II | Daily dose: 5 mg/kg. Liposomal amphotericin B should be preferred in CNS infection and/or renal failure |
| Liposomal amphotericin B | B II | |
| Amphotericin B lipid complex | B II | No data to support its use as first-line treatment. Alternative when amphotericin B formulations are absolutely contraindicated. |
| Amphotericin B colloidal dispersion | C II | |
| Posaconazole | C III | |
| Combination therapy | C III | |
| Control of underlying condition | A II | Includes control of diabetes, hematopoietic growth factor if neutropenia, discontinuation/tapering of steroids, reduction of immunosuppressive therapy |
| Surgery | | |
| Rhino-orbito-cerebral infection | A II | Surgery should be considered multi-disciplinary approach |
| Soft tissue infection | A II | |
| Localized pulmonary lesion | B III | |
| Disseminated infection | C III | |
| Hyperbaric oxygen | C III | |
| Recommendation against use | | |
| Combination with deferasirox | A II | |

- L-amfoterisin B (BII)
- Posakonazol (CIII)

- Multidisipliner yaklaşım (AII)
- Altta yatan hastalığın kontrolü (AII)
- Cerrahi (AII)

CNS: central nervous system.

Mukormikoz Kurtarma Tedavisi

Table 10. ECIL-6 recommendations for salvage and maintenance therapy of mucormycosis.

| | Grade | Comments |
|---|-------|--|
| Salvage therapy | | |
| Management includes antifungal therapy, control of underlying disease and surgery | A II | |
| Posaconazole | B II | |
| Combination of lipid amphotericin B and caspofungin | B III | |
| Combination of lipid amphotericin B and posaconazole | B III | |
| Maintenance therapy | | |
| Posaconazole | B III | Overlap of a few days with first-line therapy to obtain appropriate serum levels. Monitoring of serum levels might be indicated ^a |

^aBoth comments apply to the oral solution but may not apply to the solid oral formulation.

Düzey takibi

Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

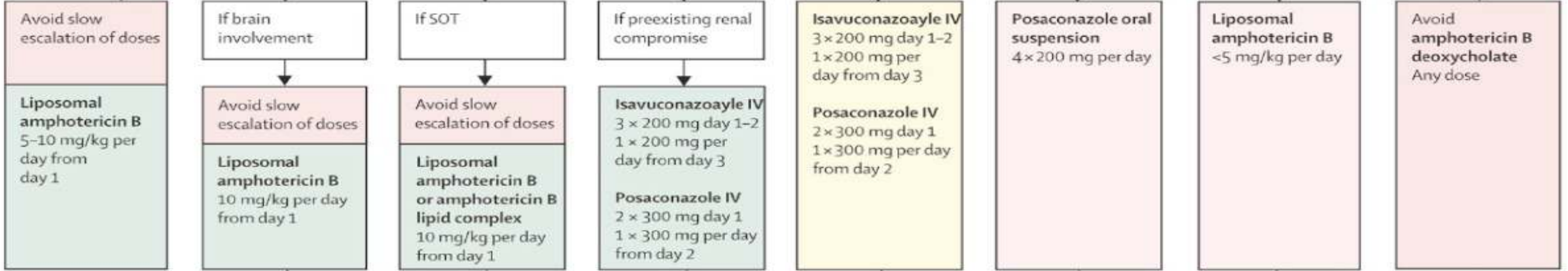
Strongly recommended
 Moderately recommended
 Marginally recommended
 Recommended against

A

Suspected and confirmed mucormycosis are emergencies and require rapid action

Surgical debridement with clean margins
for 3 purposes: (1) disease control, (2) histopathology, (3) microbiological diagnostics
Plus
Immediate treatment initiation

Cerrahi şiddetle öneriliyor
Gerekirse tekrarlanmalı



SSS tutulumu varsa 10 mg/kg/gün
Yoksa 5 mg/kg/gün

Response assesment
(eg weekly imaging)

Yanıtı değerlendir ◇ haftalık görüntüleme

OLGU 3

- F.Ş, 19 yaş, kadın
- Yeni tanı lökoz → ALL
- **06.05.23:** 38.3°C ateşi olması üzerine tarafımıza danışılıyor

Şikayeti/Hikayesi

- **Ateş, üşüme-titreme, kuru öksürük**
- Eşlik eden balgam, nefes darlığı yok
- Karın ağrısı yok, **bulantı + kusma** yok
- İshal-kabızlık, dizüri yok
- Oral-anal yakınması yok

- **Neu: 700, CRP:13 PCT: 0.20**

Fizik Muayene

- GD orta, normotansif, **ateş 38.3°C**
- OF doğal
- SS doğal
- **Batın alt kadrarlarda hassasiyet+**, defans rebound yok
- Vücutunda çeşitli yerlerde ekimozu mevcut
- Anal muayene doğal

OLGU 3

06.05.23:

- Nötropenik ateş: Piperasilin-tazobaktam başlanıyor

10.05.2023

- Ateş devam ediyor: Piperasilin-tazobaktam kesilip meropenem başlanıyor

15.05.2023

- Meropenem 5. gün, toplam tedavinin 9. günü
- Şikayeti yok, 3-4 gündür ateşsiz
- AFR negatif
- Hasta taburcu ediliyor

OLGU 3

23.05.23:

- Antibiyotiksiz 1 haftadan sonra hasta yeni başlayan karın ağrısı
- **Abdomen BT:** Sözel olarak nötropenik enterokolit (tiflit) şeklinde yorumlanmış
- Ateş-hipotansiyon yok
- Batında hassasiyet+, defans rebound yok
- Meropenem teikoplanin başlanıyor

- G. Cerrahi: Oral kapalı, IV hidrasyon, abdomen BT
- **Abdomen BT:** Resmi raporda karın ağrısını açıklayacak sebep YOK

OLGU 3

30/05/23:

- Karın ağrısı devam eden hastadan kontrol abdomen BT isteniyor
- **Kontrol abdomen BT:** Umblikus düzeyi hemen inferiorda yaklaşık 4 cm'lik ileal ansta duvarda komplet-diffüz kontratlanma kaybı, çevre yağlı dokular kirli. Duvar diffüz kalındır (**iskemik süreçler?**)

31/05/23:

- **G. Cerrahi:** Akut batın? iskemik süreçler? ile acil cerrahi aynı gün opere ediyor
- KT sonrası spontan ince bağırsak perforasyonu, ileal nekroz, omental nekroz düşünülüyor
- Nötropenik değil (2100/1980)

07/06/23

- Meropenem teikoplanin 15. gününde taburcu ediliyor

OLGU 3

16/10/2023:

- Taburculuktan 10 gün sonra insizyon yerinden akıntı ve açılma şikayeti rehospitalizasyon

21/06/23:

- **Reoperasyon:** Perfore olan bağırsak alanı çıkarılmış. Perfore alana yakın olan omentumda ele gelen nodüler lezyondan patoloji gönderilmiş
- İntraop alınan patoloji sözel yorumu: *Aspergillus??*
- Ateş subfebril (37.5 C)
- Nötropenik değil (11.200/10.700)



OLGU 3

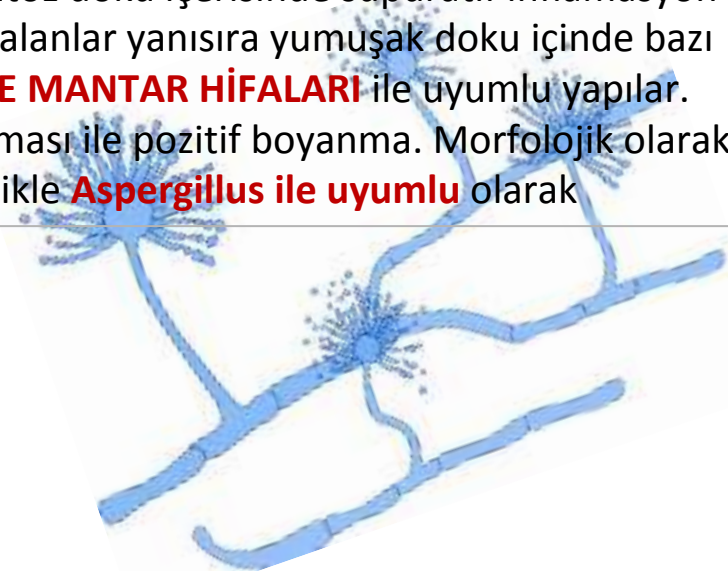
21/06/23: Enfeksiyon konsültasyonu

- Galaktomannan antijeni gönderilmesi
- Lipozomal amfoterisin B başlanması
- Patoloji rapor takibi öneriliyor

05/07/23:

- Amfoterisin B 14. Gününde
- Takibinde ateşi yok
- Nötropenik değil, AFR negatif
- Resmi rapor:

Kesitlerde konjesyone fibrolipomatöz doku içerisinde süpüratif inflamasyon bulguları, yağ nekrozu ile uyumlu alanlar yanısıra yumuşak doku içinde bazı alanlarda **İNVAZİV GÖRÜNÜMDE MANTAR HİFALARI** ile uyumlu yapılar. Histolojik olarak PAS ve GMS boyaması ile pozitif boyanma. Morfolojik olarak fungal organizmalar öncelikle **Aspergillus ile uyumlu** olarak



OLGU 3

- Galaktomannan Takibi

Omental aspergilloz:
Vorikonazole geçiliyor



| Galaktomannan | Antifungal |
|-------------------|--|
| 08/05 GM: <2,2 | |
| 14/05 GM: 6,8 (-) | |
| 22/06 GM: 2,5 (-) | Amfoterisin b 1 |
| 05/07 GM: <2,2 | Amfoterisin b 14 > Vorikonazol |
| 07/08 GM: <2,2 | Vorikonazol 32 |
| 10/08 GM: <2,2 | Vorikonazol 35 |
| 03/09 GM: <2,2 | Vorikonazol 53 |
| 10/09 GM: <2,2 | Vorikonazol 60 |
| 17/09 GM: <2,2 | Vorikonazol 67 (17/10.da 97. gün stop) |
| 22/10 GM: <2,2 | Posakonazol profilaksi |

OLGU 3

17/10/23:

- Hasta 3 ay sonra kemoterapi alabilirlik açısından danışılıyor
- 3.kür KT planı mevcut, son kemoterapi 1 ay önce
- 05/07 de başlanan vorikonazol 97. gününde

- Aktif şikayeti yok
- Takibinde ateşi yok
- Batın rahat
- AFR negatif

- İmmünsüpresyon dönemi boyunca sekonder posakonazol profilaksi

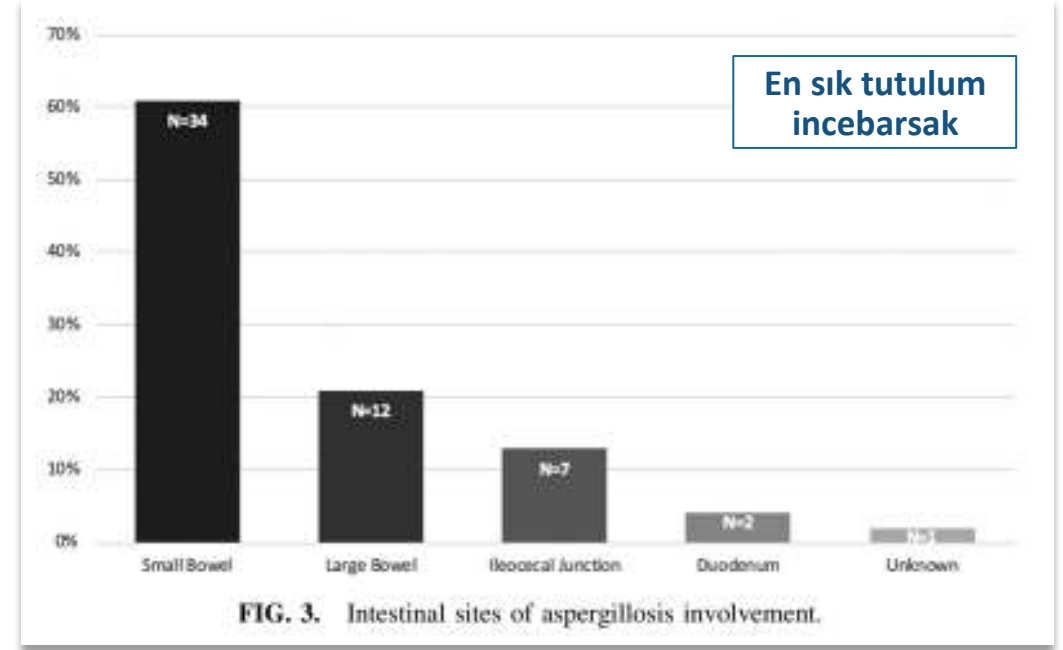
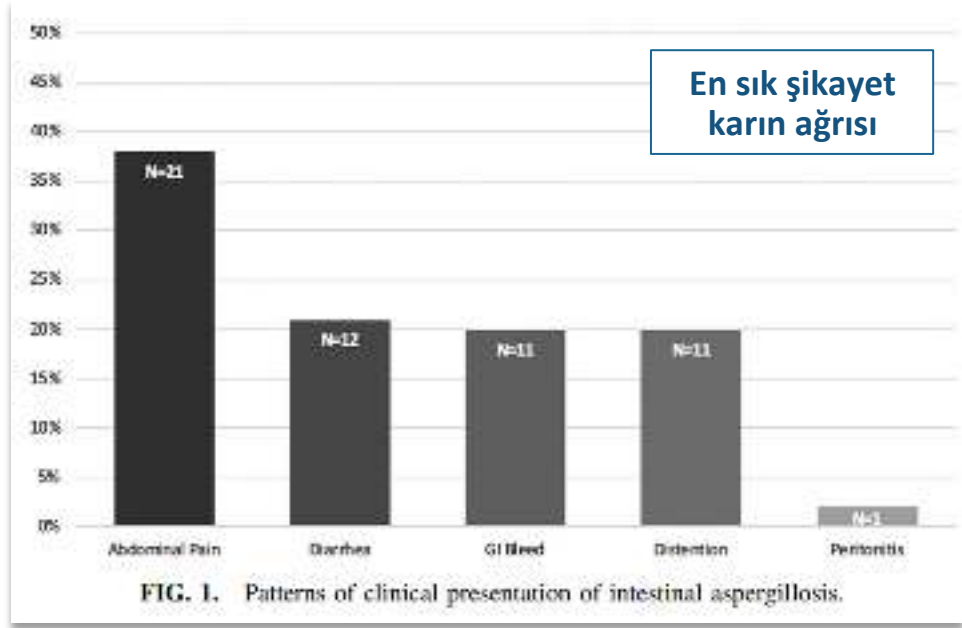
Gastrointestinal Aspergilloz

- Nadir, genellikle immüno Kompromize hastalarda
- Primer olarak GIS'e inoküle olup fokal invazyon y.b
 - ✓ Nötropenik enterokolit (tiflit)
 - ✓ Apandisit
 - ✓ Kolon ülseri
 - ✓ Karın ağrısı ve/veya GI kanaması olarak ortaya çıkabilir
- Literatürde immünkompetan hastada da bildirilmiş

42 makale
56 olgu

Intestinal Aspergillosis: Systematic Review on Patterns of Clinical Presentation and Management

Suresh Baba Yelika, Abhinav Tumati, and Paula Denoya

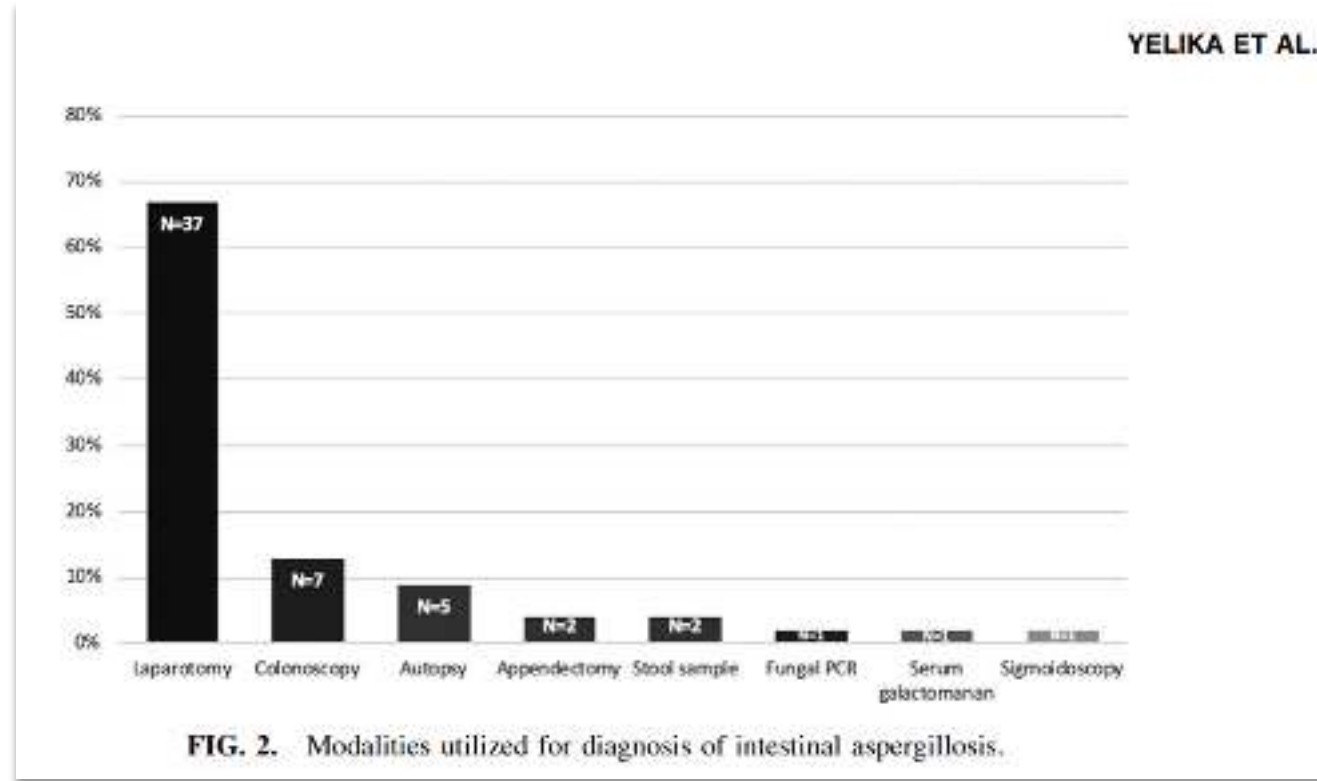


%66: Primer intestinal aspergilloz
%34: Sistemik aspergilloza sekonder

Gastrointestinal Aspergilloz

- Karakteristik belirtileri arasında intravasküler tromboz, septik tromboemboli ve akabinde doku iskemisi ile sonuçlanabilen **mezenterik arterlerin anjiyoinvazyonu** yer alır
- İskemi sonucu --> Nekrotik doku ve sonunda barsak perforasyonu

Gastrointestinal Aspergilloz



Tanı için kullanılan yöntem

- Büyük çoğunluğu laparotomi ile tanı almış

Mortalite

- Overall: %39
- Cerrahi yapılan (cerrahi+AF): %37
- Cerrahi yapılmayan (AF): % 54

GI aspergilloz neden erken tanı alamıyor?

- İnsidansı düşük --> Karın ağrısı, distansiyon ve ishalin ayırıcı tanısında akla gelmez
- Karın ağrısı, şişkinlik ve ishal vb semptomlar --> Sistemik enfeksiyon semptomlarının gölgesinde kalabilir
- İmmüsuprese hastalarda kemoterapi başta olmak üzere ishale neden olan çok sayıda etken var
- İmmüsuprese hastalarda trombositopeni sık --> Kanamada akla gelmez
- *Aspergillus* spp'nin anjiyoinvaziv doğası ile bağırsak iskemisi --> İskemide akla gelmez
- Tipik radyolojik bulgular sık değildir, deneyim az

- Galaktomannan pozitifliği %63, %64, %78.2

GI aspergilloz tedavi süresi

- Cerrahi yapılmış / yapılmamış hastalarda tedavi süresi ?
- Mortalite yüksek (%40, cerrahi yapılmazsa %54)
- Tedavi sonrası nüks olan vakalar mevcut
- Vaka serileri: Tanı sonrası 2-7 ay
- Tüm klinik bulgular geçene kadar ve immün sistem bozukluğu düzelene kadar

OLGU 4

- S.K., 30 yaş, erkek
- Bilinen AML, flukonazol profilaksisi alıyor
- Allojenik KHN, hazırlık rejimi alıyor

06.11.2023:

- 38.5 C ateş, bulantı, 8-10 kez kusma şikayetleri ile danışılıyor



Şikayeti/Hikayesi

- Boğaz ağrısı, öksürük, balgam, nefes darlığı yok
- Karın ağrısı, ishal, dizüri yok
- Anal yakınma yok

• **WBC: 300 Neut:20 Crp:50 PCT: 10**

Fizik Muayene

- GD orta, normotansif, **ateş 38.3°C**
- OF doğal
- SS doğal
- Batın muayene normal
- SVK çevresi temiz
- Anal muayene doğal

OLGU 4

06.11.2023:

- Nötropenik ateş ile piperasilin tazobaktam 4x4,5 gr IV başlanıyor
- SYVP: Negatif
- PAAC: Bilateral dallanma artışı mevcut, aşikar pnömonik infiltrasyon yok
- Hepatobiliyer USG: Patoloji yok
- Kan ve kateter kültüründen sinyal yok
- Galaktomannan: Negatif
- CMV DNA PCR: Negatif



OLGU 4

13.11.23:

- Tedavinin 7. günü
- Ateşsiz 5.günü, kusması geriledi
- Piperasilin-tazobaktam kesilmesi planlanırken aynı gün ateşi (38.5 C), üşüme-titreme
- Tedavi **meropenem + ampoterisin B** olarak revize edildi
- Nötropeni devam ediyor, CRP 303, PCT: negatif
- Kültür, GM, toraks ve paranasal BT
- Muayenede SVK etrafında minimal kızarıklık, akıntı yok

OLGU 4

14.11.23:

- **Toraks BT sözel yorumu:** Sağ akciğer üst lob süperiorda ve sağ akciğer laterobazal segmentte **buzlu cam dansitesinde atipik pnömoni** bakımında anlamlı infiltrasyon alanları mevcut (Mantar enfeksiyonu düşünülmedi)
- Meropenem + ampoterisin B ilk 24 saati içerisinde
- Kateter kültüründe tek şişede **22. saatte maya sinyali**
- Kan kültüründe sinyal yok

OLGU 4

14.11.23:

- Tedavi meropenem + mikafungin olarak düzenlendi
- Kateterin çekilmesi önerildi
- Abdomen görüntüleme, göz dibi ve EKO planlanması

16.11.23:

- Takipte her gün 3 kez 38 üzeri ateş
- Kan ve kateter kültürü pozitifliği devam ediyor, maya sinyali + (Ki-KDi)
- Kateter çekildi
- Abdomen görüntülemede patoloji yok
- Göz dibi doğal
- EKO: normal

OLGU 4

- Kan kültürü kateter çekildikten sonra negatifleşti (17.11.2023)
- Ateşi düştü, AFR geriledi
- Etken: *C. crusei* (mikafungin, kaspofungin, amfoterisin B ve vorikonazol S)
- Kandidemi tedavisi alırken ateş, oksijen ihtiyacı gelişti
- Toraks BT'de pnömoni +: Meropenem fosfomisin eklendi
- Negatif kan kültürü sonrası 14 gün mikafungin tedavisi tamamlandı (30.11.23'te kesildi)

Kandidemi

- Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli bir nedeni
- YBÜ hastalarında epizodların %7-15



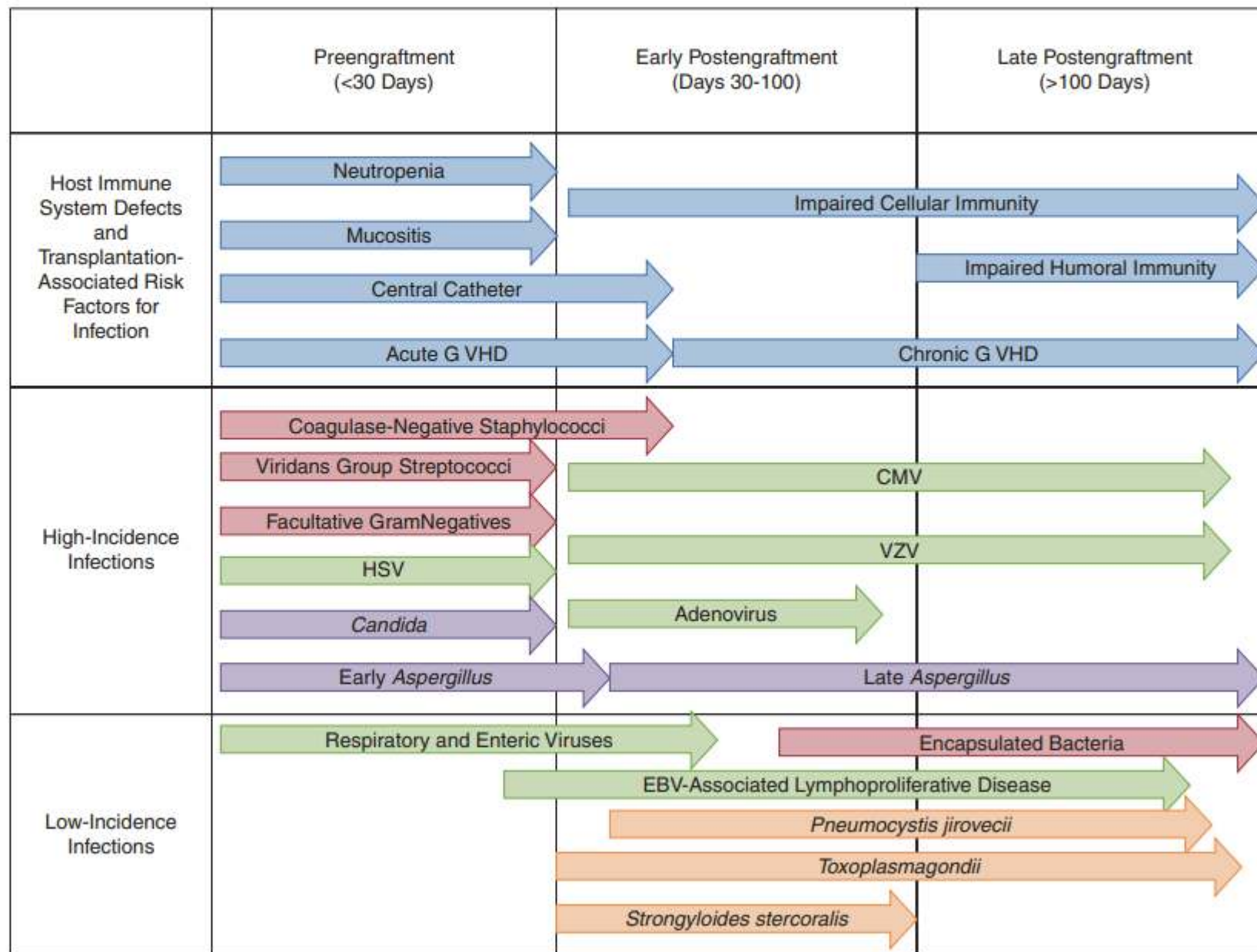
- **YBÜ ihtiyacı olan hastalar**
- **İmmünkompromize hastalar**

Risk Faktörleri

- Allojenik KHN hazırlık rejimi
- Uzamış nötropeni
- GİS kolonizasyonu
- HLA-mismatch
- Alıcı yaşı
- GVHD
- CMV hastalığı

Kandidemi

- En iyi şartlarda kan kültürü pozitifliği %50
- Mortalite çok yüksek
 - ✓ Tedavisiz %60
 - ✓ Tedavi edilen grup %25-40
 - ✓ Tedavide gecikme artmış mortalite ile ilişkili
- Bir çok hasta tanı almadan kaybediliyor



Kandidemi Tedavisi

Table 5. ECIL-6 recommendations for first-line treatment of candidemia after species identification.

| Candida species | Overall population | | Hematologic patients | |
|------------------------|-------------------------------------|------|-------------------------------------|-------|
| <i>C. albicans</i> | Echinocandins ^a | A I | Echinocandins | A II |
| | Fluconazole ^a | A I | Fluconazole | C III |
| | Liposomal amphotericin B | A I | Liposomal amphotericin B | B II |
| | Amphotericin B lipid complex | A II | Amphotericin B lipid complex | B II |
| | Amphotericin B colloidal dispersion | A II | Amphotericin B colloidal dispersion | B II |
| | Amphotericin B deoxycholate | C I | Amphotericin B deoxycholate | C II |
| <i>C. glabrata</i> | Echinocandins ^a | A I | Echinocandins | A II |
| | Liposomal amphotericin B | B I | Liposomal amphotericin B | B II |
| | Amphotericin B lipid complex | B II | Amphotericin B lipid complex | B II |
| | Amphotericin B colloidal dispersion | B II | Amphotericin B colloidal dispersion | B II |
| | Amphotericin B deoxycholate | C I | Amphotericin B deoxycholate | C II |
| <i>C. krusei</i> | Echinocandins ^a | A II | Echinocandins ^a | A III |
| | Liposomal amphotericin B | B I | Liposomal amphotericin B | B II |
| | Amphotericin B lipid complex | B II | Amphotericin B lipid complex | B II |
| | Amphotericin B colloidal dispersion | B II | Amphotericin B colloidal dispersion | B II |
| | Amphotericin B deoxycholate | C I | Amphotericin B deoxycholate | C II |
| Oral stepdown | Voriconazole | B I | Voriconazole | C III |
| <i>C. parapsilosis</i> | Fluconazole | A II | Fluconazole | A III |
| | Echinocandins | B II | Echinocandins | B III |

^aSame grading for anidulafungin, castellanin, micafungin, but in severely ill patients if echinocandins (basal) regimen introduced before species identification and patient responding clinically and microbiologically (sterile blood cultures at 72 h), continuing use of echinocandin might be considered.

- Ekinokandinler ilk seçenek (*C. parapsilosis* dışında)
- Son negatif kültürden sonra en az 14 gün tedavi

candidemia has been cleared (*strong recommendation; low-quality evidence*).

12. Recommended duration of therapy for candidemia without obvious metastatic complications is for 2 weeks after documented clearance of *Candida* species from the bloodstream and resolution of symptoms attributable to candidemia (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

| <i>Candida</i> species | | | | |
|------------------------|---|------|------------|--|
| 101. | Catheters should be removed in cases of CRBSI due to <i>Candida</i> species | A-II | [188] | |
| 102. | For patients with candidemia and a short-term CVC for whom no source of candidemia is obvious, the catheter should be removed and the catheter tip sent for culture | A-II | [190, 193] | |
| | Alternatively, for patients with limited venous access, exchange the catheter over a guidewire and perform catheter cultures | B-II | | |
| | If the catheter is colonized with the same species of <i>Candida</i> as found in a percutaneous blood culture, the CVC should be removed | A-II | [190, 193] | |
| 103. | Antifungal therapy is recommended for all cases of CRBSI due to <i>Candida</i> species, including cases in which clinical manifestations of infection and/or candidemia resolve after catheter withdrawal and before initiation of antifungal therapy | A-II | [192] | |

Clin Infect Dis. 2009 Dec 1;49(11):1770-1; author reply 1771-2

- Kateter çıkarılması seçilmiş hastada düşünülmelidir

Kandidemi Yönetimi

Table 4. ECIL-6 recommendations for initial first-line treatment of candidemia.

| | Overall population | Hematologic patients |
|--|--------------------|----------------------|
| Antifungal therapy | | |
| Micafungin ^a | A I | A II |
| Anidulafungin | A I | A II ^b |
| Caspofungin | A I | A II |
| Liposomal amphotericin B | A I | A II |
| Amphotericin B lipid complex | B II | B II |
| Amphotericin B colloidal dispersion | B II | B II |
| Amphotericin B deoxycholate ^c | C I | C II |
| Fluconazole ^{d,e} | A I | C III |
| Voriconazole ^d | A I | B II |
| Catheter removal ^f | A II | B II |

^aSee warning box in European label; ^bprovisional grading; ^cclose monitoring for adverse event is required; ^dnot in severely ill unstable patients; ^enot in patients with previous azole exposure; ^fif the catheter cannot be removed, use of an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is recommended.

- Kateter çıkarılması daha düşük mortalite ile ilişkili
- Hematolojik hastalarda da kateter çıkarılmalıdır (BII)

Kandidemi Yönetimi

Oftalmoskopik Muayene

- Non-nötropenik ve nötropenik hastalarda kandida endoftalmiti açısından oftalmoskopik muayene yapılmalıdır (güçlü öneri, zayıf kanıt düzeyi)
 - ✓ Nonnötropenik hastada tanı sonrası ilk hafta
 - ✓ Nötropenik hastada nötropeni düzeldikten sonraki ilk hafta

IDSA 2016 Kandida Rehberi Clinical Infectious Diseases® 2016;62(4):e1–50

Ekokardiyografi

- Persistan bakteriyemisi olan non-nötropenik hastada, özellikle IVDU gibi risk faktörü de varsa EKO önerilir
- Nötropenik hastalarda endokardit nadir, kandideminin kaynağı genellikle GIS. Rutin EKO önerilmez

Teşekkür ederim.....