

# Solid Organ Nakli Yapılmış Hastalarda İnvazif Fungal İnfeksiyonların Tedavisi

## Treatment of Invasive Fungal Infections in Patients With Solid Organ Transplants

Onur Kaya 

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

### Özet

Solid organ nakli yapılan hasta sayısı giderek artmaktadır. İnvazif fungal infeksiyon (İFİ) solid organ nakli yapılanlarda önemli bir greft kaybı ve mortalite nedenidir. Bu hastalarda en sık görülen İFİ invazif kandidozdur. Randomize kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle antifungal tedavileri diğer immünoşüpre konaklarda önerildiği gibi yapılmalıdır. Tedavilerinde azol grubu ilaçlar kullanırken ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

*Klimik Dergisi 2019; 32(Suppl. 2): 174-6.*

**Anahtar Sözcükler:** Organ nakli, invazif fungal infeksiyonlar, antifungal ilaçlar.

### Abstract

The number of patients undergoing solid organ transplantation is increasing. Invasive fungal infection (IFI) is an important cause of graft loss and mortality in these patients. Invasive candidiasis is the most common IFI in solid organ transplant recipients. Because of lack of randomized controlled trials, antifungal treatments should be performed as recommended for other immunosuppressed hosts. Drug interactions should be considered when using azol groups.

*Klimik Dergisi 2019; 32(Suppl. 2): 174-6.*

**Key Words:** Organ transplantation, invasive fungal infections, antifungal agents.

### Giriş

Günümüzde son dönem organ yetmezliğinin küratif tedavisi organ naklidir. Dünyada organ nakli ameliyatları immünoşüpresif ilaçların kullanılmaya başlandığı 1960'lı yıllardan itibaren büyük bir hız kazanmıştır. Ülkemizde ise ilk kez canlı vericiden böbrek nakli 1975 yılında Mehmet Haberal tarafından gerçekleştirilmiştir (1,2). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de organ nakli yapılan hasta sayısı giderek artmaktadır. Bu hastalarda organ reddini önlemek için verilen immünoşüpresif tedaviler nedeniyle birtakım fırsatçı infeksiyonlar görülebilmektedir. Bu infeksiyonlar arasında invazif fungal infeksiyon (İFİ) da yer alır. Solid organ nakli yapılanlarda görülen İFİ'ler greft kaybının yanı sıra önemli bir mortalite nedenidir. Ayrıca İFİ'lerin tanısında hâlâ zorluklar ve gecikmeler yaşanabilmektedir. Tüm bu nedenlerle solid organ nakli yapılanlarda görülen İFİ'lerin tedavisi önem arz etmektedir.

### İnvazif Fungal İnfeksiyon Türleri

Solid organ nakli yapılanlarda görülen İFİ'ler arasında %53 görülme oranıyla ilk sırada invazif kandidoz yer alır. Bunu invazif aspergilloz (%19), kriptokokoz (%8) ve *Aspergillus* dışındaki küf türlerinin neden olduğu infeksiyonlar izler. Diğer yandan nakli yapılan organ türüne göre İFİ sıklığı değişebilmektedir. En sık görülen İFİ örneğin böbrek, karaciğer, pankreas, incebarsak ve kalp nakli yapılanlarda invazif kandidoz olurken, akciğer nakli yapılanlarda invazif aspergillozdur. İnvazif aspergillozun insidansı akciğer nakli yapılanlarda %4-23, kalp nakli yapılanlarda %1-14, karaciğer nakli yapılanlarda %1-9.2, böbrek nakli yapılanlarda ise %0.7-4 arasındadır (3-5).

### İnvazif Fungal İnfeksiyonların Görülme Zamanı

Organ nakli sonrasında İFİ'lerin ortaya çıkış zamanları değişebilmektedir. İnvazif kandidoz, organ nakli son-

ORCID ID of the author: O.K. 0000-0001-9292-2608

Cite this article as: Kaya O. [Treatment of invasive fungal infections in patients with solid organ transplants]. *Klimik Derg.* 2019; 32(Suppl. 2): 174-6. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Onur Kaya, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

E-posta/E-mail: onurkaya@sdu.edu.tr

(Geliş / Received: 1 Temmuz / July 2019; Kabul / Accepted: 20 Temmuz / July 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.63

rasında en erken ortaya çıkan İFl olup 3-6. aylarda görülür. *Aspergillus* türlerinin neden olduğu infeksiyonların görülme zamanları ise infeksiyon bölgesine göre değişir. Örneğin trakeobronşiyal veya anastomoz bölgesindeki *Aspergillus* infeksiyonları organ nakli sonrasında 90 gün içinde görülürken, invazif aspergilloz 6-12 ay sonra ortaya çıkar (6). Mukormikoz ve aspergilloz dışındaki küf infeksiyonları genellikle organ naklinden 10-14 ay sonra görülür. Ancak çeşitli çalışmalarda küf infeksiyonlarının karaciğer nakli yapılanlarda daha erken dönemde (81. gün) ortaya çıktığı bildirilmiştir (6,7). Pnömosistoz, organ nakli sonrasında 3-6 ay süresince verilen profilaksinin kesilmesinin ardından ortaya çıkar. Genellikle organ nakli sonrası ilk yıl içinde görülmekle birlikte sonraki dönemlerde de ortaya çıkabilmektedir (8). Kriptokokoz ise solid organ nakli yapılanlarda geç dönemde ortaya çıkan bir infeksiyondur. Genellikle organ naklinden 16-21 ay sonra görülmektedir (9).

## Antifungal Tedavi Yaklaşımları

### İnvazif Kandidoz

Solid organ nakli yapılanlarda görülen invazif kandidoz olgularının tedavileriyle ilgili randomize kontrollü çalışmaların eksikliğinden dolayı antifungal tedavi diğer hasta gruplarında olduğu gibi planlanmalıdır (10). Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzunda ilk seçenek olarak ekinokandin grubu ilaçlardan birisi (kaspofungin 70 mg İV yükleme dozunun ardından 50 mg/gün İV; mikafungin 100 mg/gün İV; anidulafungin 200 mg İV yükleme dozunun ardından 100 mg/gün İV), klinik olarak stabil hastalarda ve flukonazol direnci olasılığı olmayan durumlarda ise flukonazol (12 mg/kg İV yükleme dozunun ardından 6 mg/kg/gün İV) önerilmektedir. Tedavi, negatif kan kültürleri elde edildikten 14 gün sonrasına kadar sürdürülmelidir (11).

### İnvazif Aspergilloz

İnvazif aspergillozun tedavisinde ilk seçenek vorikonazol'dür. Alternatif tedaviler arasında isavukonazol ve lipozomal amfoterisin B (L-AmB) bulunmaktadır (12). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilk seçenek olarak L-AmB'nin kullanılması önerilmektedir. Posakonazol diğer tedavileri tolere edemeyen veya refrakter olgularda kullanılabilir. Ekinokandinler ise kurtarma tedavilerinde yer almaktadır. İnvazif aspergilloz tedavisinin 6-12 hafta sürdürülmesi önerilmektedir (12,13).

Solid organ nakli yapılanlardaki invazif aspergillozda vorikonazolün etkinliğini %50-100 arasında saptayan çeşitli çalışmalar vardır (14-16). Diğer yandan vorikonazolün merkezi sinir sistemi (MSS) ve göz dokularına geçişi çok iyi olduğundan disemine olgularda ve *Aspergillus* endoftalmisinde iyi bir tedavi seçeneğidir (5). İnvazif aspergilloz tedavisinde vorikonazol 2x6 mg/kg İV/PO başlanıp 2x4 mg/kg İV/PO olarak devam edilmesi önerilmektedir (5,13). Hematolojik kanserli hastaların *Aspergillus* infeksiyonlarının tedavisinde isavukonazol (8 saat arayla 200 mg İV/PO olarak 6 dozun ardından 200 mg/gün İV/PO) ile vorikonazolün karşılaştırıldığı SECURE çalışmasında benzer etkinlik görülmüştür (17). Diğer yandan isavukonazolla hepatobiliyer yan etkiler ve ilaç etkileşimleri daha az görülmektedir.

İnvazif aspergillozun kurtarma tedavisi için Food and Drug Administration (FDA) onayı almış tek ekinokandin ise kaspofungindir.

### Mukormikoz

Mukormikoz, *Mucorales* takımından mukormiset türlerinin neden olduğu bir infeksiyon olup solid organ nakli yapılanlarda görülen İFl'lerin %2'sini oluşturmaktadır. Bununla birlikte hastaların 90 günlük sağkalımları %50-60 düzeyinde olup mortalitesi yüksek bir infeksiyondur (18). Tedavisi için cerrahi debridman yapılmalı, immünosüpresyon azaltılmalı ve antifungal ilaçlar verilmelidir. Bunun için ilk seçenek olarak L-AmB 5-10 mg/kg/gün verilebilir. L-AmB'nin 10 mg/kg/gün dozlarında verilmesiyle kreatinin düzeylerinde yükselme görülse de bu durum genellikle geri dönüşümlüdür. MSS tutulumu olmayan olgularda amfoterisin B lipid kompleksi (ABLC) 5 mg/kg/gün dozunda verilebilir. VITAL çalışmasında mukormikoz tanısı konulan hastalarda isavukonazolün amfoterisin B (AmB) ile benzer etkinlikte olduğu bulunmuştur (19). Global mukormikoz kılavuzunun taslak versiyonunda mukormikozda monoterapi için ilk seçeneklerden birisi olarak isavukonazol de bulunmaktadır (BII). Posakonazolün oral solüsyonlarının emilim sorunu nedeniyle geliştirilmiş olan uzamış salınımlı tablet ve İV formülasyonları 2013-2014 yıllarında onay almıştır. Her iki posakonazol (ilk gün 2x300 mg, ardından 300 mg/gün İV/PO) formülasyonunun mukormikoz olgularında kullanılmasıyla ilgili başarılı sonuçlar bildirilmiştir (20). Diğer yandan European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)-6 kılavuzunda da AmB formülasyonlarının kullanılmadığı durumlarda posakonazolün verilebileceği belirtilmektedir (21). Amerika Transplantasyon Derneği'nin 2019 yılında yayımladığı kılavuzda ise mukormikoz olgularında başlangıç tedavisi olarak L-AmB'nin başlanması, idame döneminde posakonazol veya isavukonazol verilmesiyle ilgili öneriler vardır. L-AmB'yi tolere edemeyen veya tedavi yanıtı olmadığı durumlarda da posakonazol ya da isavukonazol verilmesi önerilmektedir. Tedavinin, klinik ve radyolojik bulgular gerilemeye kadar sürdürülmesi önerilmektedir (22).

### Kriptokokoz

Solid organ nakli yapılanlarda görülen kriptokokozun tedavisiyle ilgili randomize kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle tedavi önerileri HIV ile infekte olgularda olduğu gibidir. MSS tutulumu veya ciddi pulmoner hastalığı olanların ve disemine kriptokokoz olgularının indüksiyon tedavisi 2 hafta L-AmB 3-4 mg/kg/gün (veya ABLC 5 mg/kg/gün) ve flusitozin 100 mg/kg/gün şeklinde olup flusitozin verilemeyen olgularda L-AmB ile tedavi süresi 4 haftadır. Konsolidasyon olarak ise 8 hafta flukonazol 400-800 mg/gün, idame olarak da en az 6-12 ay süreyle yine flukonazol 200-400 mg/gün verilir. Orta ya da hafif düzeyde pulmoner hastalığı olan olgularda ise 6-12 ay süresince flukonazol 400 mg/gün verilir (9).

### *Pneumocystis jirovecii* Pnömonisi

*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PJP) olgularında 3-4 doza bölünmüş olarak 15 mg/kg/gün trimetoprim-sülfametok-

sazol verilmelidir. Tedavi sırasında kreatinin artışı, hiperkalemi ve lökopeni görülebilir. Yan etkiler nedeniyle bu ilacın verilmediği durumlarda, alternatif tedavi 30 mg/gün primakinle birlikte günde 3-4 kez 600-900 mg olarak verilen klindamisin-dir. Antimikrobiyal tedavi en az 3 hafta verilmelidir (13).

### İlaç Etkileşimleri

Antifungal tedavi planlanırken dikkate alınması gereken bir diğer konu da ilaç etkileşimleridir. Özellikle azol grubu ilaçların solid organ nakli yapılanların kullandığı immünoşüpresiflerle etkileşimi olmaktadır. Örneğin vorikonazolün ve posakonazolün sirolimusla birlikte kullanılması kontraindikedir. Bunun dışında siklosporin ve takrolimusla birlikte kullanıldıklarında serum düzeyi takibinin yapılması önerilmektedir (23). Diğer azol grubu antifungallerin de immünoşüpresif ilaçlarla etkileşimlerine dikkat edilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, solid organ nakli yapılanlarda görülen İF'lerin tedavileriyle ilgili randomize kontrollü çalışmaların azlığı nedeniyle, antifungal tedavilerin diğer immünoşüpre hastalardaki gibi düzenlenmesi önerilmekle birlikte, özellikle ilaç etkileşimlerine ve bazı azol grubu ilaçların serum düzeylerinin takip edilmesine dikkat edilmesi gerekir.

### Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### Kaynaklar

- Sözen MA, Dalgıç A. Solid organ transplantasyonunda immünoşüpresyon. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Alerji [Özel Konular]* 2013; 6(2): 88-92.
- Diniz G, Tugmen C, Sert İ. Türkiye ve dünyada organ transplantasyonu. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*. 2019; 29(1): 1-10.
- Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010; 50(8): 1101-11. [CrossRef]
- Neofytos D, Fishman JA, Horn D, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010; 12(3): 220-9. [CrossRef]
- Husain S, Camargo JF. Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33(9): e13544. [CrossRef]
- Anesi JA, Baddley JW. Approach to the solid organ transplant patient with suspected fungal infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30(1): 277-96. [CrossRef]
- Neofytos D, Treadway S, Ostrander D, et al. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10-year, single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2013; 15(3): 233-42. [CrossRef]
- Muhammad Iqbal AH, Lim SK, Ng KP, Tan LP, Chong YB, Keng TC. Pneumocystis jirovecii pneumonia 13 years post renal transplant following a recurrent cytomegalovirus infection. *Transpl Infect Dis*. 2012; 14(4): E23-6. [CrossRef]
- Baddley JW, Forrest GN; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation - guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33(9): e13543. [CrossRef]
- Aslam S, Rotstein C. Candida infections in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplant*. 2019; 33(9): e13623. [CrossRef]
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(4): 409-17. [CrossRef]
- Patterson TF, Thompson GR 3<sup>rd</sup>, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4): e1-60.
- Kabir V, Maertens J, Kuypers D. Fungal infections in solid organ transplantation: an update on diagnosis and treatment. *Transplant Rev (Orlando)*. 2019; 33(2): 77-86. [CrossRef]
- Fortún J, Martín-Dávila P, Sánchez MA, et al. Voriconazole in the treatment of invasive mold infections in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003; 22(7): 408-13. [CrossRef]
- Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(5): 563-71. [CrossRef]
- Veroux M, Corona D, Gagliano M, et al. Voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007; 39(6): 1838-40. [CrossRef]
- Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomized-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 387(10020): 760-9. [CrossRef]
- Lemonovich TL. Mold infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2018; 32(3): 687-701. [CrossRef]
- Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(7): 828-37. [CrossRef]
- Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the ECMM in cooperation with ESCMID/EFISG and MSG ERC [Internet]. Edinburgh, Birleşik Krallık: British Infection Association [erişim 20 Temmuz 2019]. [https://www.britishtinfection.org/files/7915/4746/0312/Mucormycosis\\_Guideline\\_Draft\\_2018-10-19\\_for\\_public\\_consultation.pdf](https://www.britishtinfection.org/files/7915/4746/0312/Mucormycosis_Guideline_Draft_2018-10-19_for_public_consultation.pdf).
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017; 102(3): 433-44. [CrossRef]
- Shoham S, Dominguez EA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Emerging fungal infections in solid organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33(9): e13525. [CrossRef]
- Sparkes T, Lemonovich TL; AST Infectious Diseases Community of Practice. Interactions between anti-infective agents and immunosuppressants- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33(9): e13510. [CrossRef]