



# TRANSPLANTASYONDA NADİR ENFEKSİYONLARDAN KORUNMA

**Dr. Mehmet ERTEM**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı**

**9. Febril Nötropeni Sempozyumu  
Ankara, 27 Şubat 2010**

# HKHT Sonrası Enfeksiyon Etkenleri

Dönem	0 ila +30 günler	+30 ila +100. günler	+100. gün sonrası
Konak Faktörü	Nötropeni, mukozit, immün baskılanma,	İmmün baskılanma, aGVHH	İmmün baskılanma, kronik GVHH + İST
Enfeksiyon Etkenleri	HSV		
		CMV	
			V-Z virus
	Gram (-) bakteri		
	Staphylococcus epidermidis Viridans streptococci		
	Enterococci		Kapsüllü bakteriler
	Candida spp.		
	Aspergillus spp (genellikle +10 ila +100 gün arası)		
		<i>Pneumocystis jiroveci (carini)</i>	
		<i>Toxoplasma gondii</i>	

# HKHT Sonrası Enfeksiyon Riskini Etkileyen Faktörler

1. **Transplant tipi** (Otolog > allojenik)
2. **Kök hücre kaynağı** (PK > Kİ > KK)

➤ **Kısmi uygun unrelated kordon kanı transplantı sonrası kronik GVHH nedeniyle İST alan hastaya karşın**

- **Tam uygun kardeşten KİT/PKHT veya**
- **Otolog-HKHT**

# Profilaksinin Gerekliliđi

1. Enfeksiyonun belli bir risk grubunda **sık** olması
2. Enfeksiyonun **prognozunun kötü** olması
3. **Tanıda gecikmenin** prognozu olumsuzlaştırması
4. Profilaksi uygulamasının **yan etkilerinin ve maliyetinin** yararından daha önemsiz olması

# Kanıta Dayalı Önerilerin Dereceleri

## Önerinin Derecesi

- **A:** Kesin önerilir
- **B:** Kuvvetle önerilir
- **C:** Zayıf öneri
- **D:** Önerilmez
- **E:** Kesin önerilmez

## Kanıtın Derecesi

- **I:** Randomize ve kontrollü çalışma
- **II:** Randomize olmasa da iyi tasarlanmış çalışma
- **III:** Bu konuda deneyimli kişi görüşleri veya tanımlayıcı çalışmalar

# Transplant Hastalarında PCP Enfeksiyon Sıklığı ve Mortalite

## Profilaksi Kullanılırken

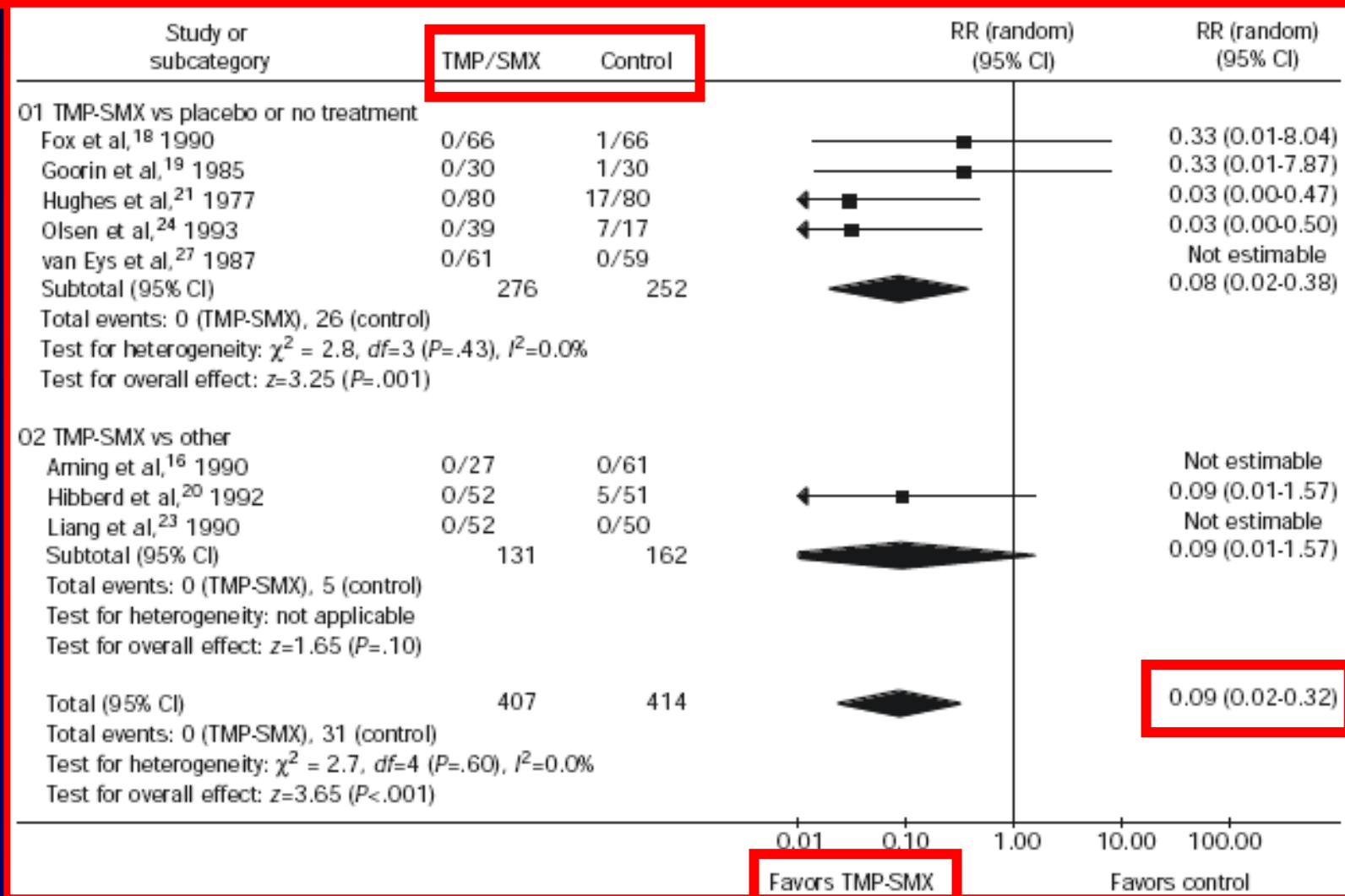
Transplant	Dönem	Hasta	PCP	Mortalite
Kemik İliği	92-97	341	16 (% 5)	?
Kemik İliği	90-93	110	16 (% 15)	?
Böbrek	80-98	3301	125 (% 4)	% 49

*Gordon et al; Clin Infect Dis 28:240, 1999*

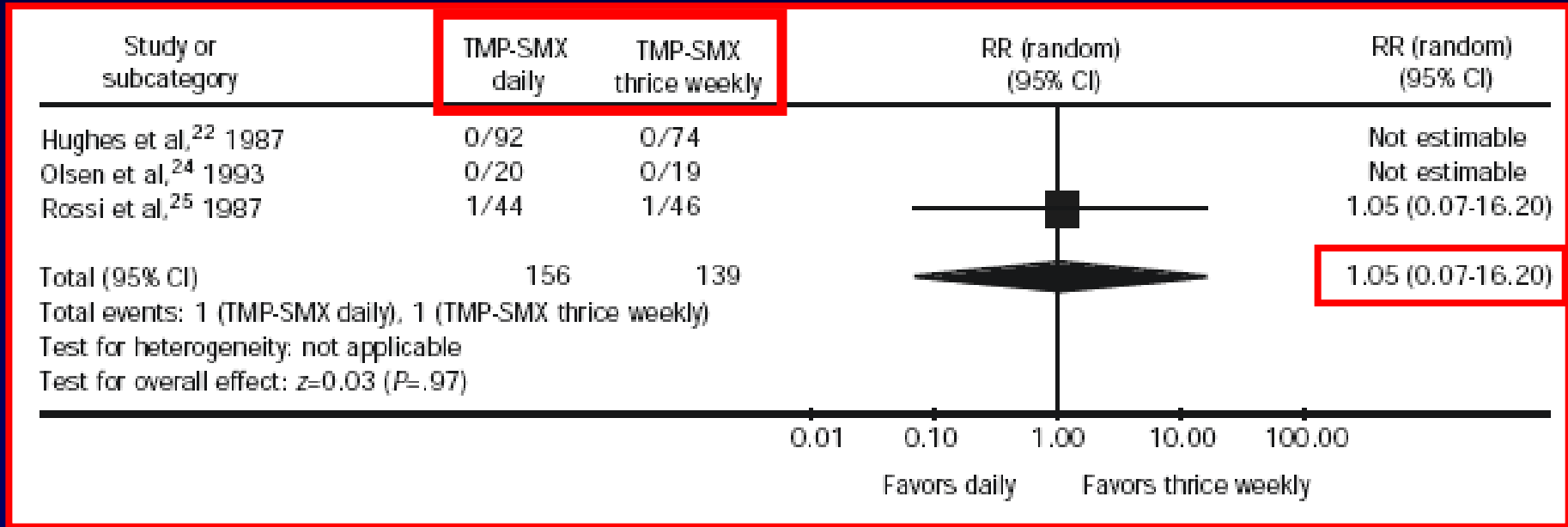
*Chen et al; Bone Marrow Transplant 32:515, 2003*

*Lyytikäinen et al; Bone Marrow Transplant 17:1057, 1996*

# Prophylaxis of *Pneumocystis* Pneumonia in Immunocompromised Non-HIV-Infected Patients: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials



# Prophylaxis of *Pneumocystis* Pneumonia in Immunocompromised Non-HIV-Infected Patients: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials



**Green et al; Mayo Clin Proc 82:1052, 2007**



# HKHT'da PCP Profilaksi Önerisi

**Birinci seçenek:** TMP-SMX

**Doz:** 80-160 mg TMP/gün veya 150 mg/m<sup>2</sup>/gün (çocuk)

**Sıklık:** 1-2 doz/gün; her gün veya 160mg/gün, 3 gün/hafta

Transplant	Hasta Grubu	Başlama	Bitiş
Otolog HKHT	Lösemi/lenfoma FLU/2CdA (BII)	Engraftman	+ 3 ila 6 ay
Allojenik HKHT	Hepsi (AII)	Engraftman	+ 6 ila 8 ay
	Kronik GVHH (AII)	İST başlangıcı	İST sonrası 1 ila 2 ay

# TMP-SMX Yan Etkileri

Prospektif randomize çalışma; N = 2 625

Yan Etkiler	Hergün		3 gün/hafta		P değeri
	Sayısı	Oranı	Sayısı	Oranı	
Hematolojik	72	% 3.8	17	% 0.8	< 0.001
Allerjik	130	% 6.8	86	% 4.3	0.002
Hepatik	11	% 0.6	2	% 0.1	0.02
GIS	24	% 1.3	10	% 0.5	0.02
TÜM YAN ETKİLER	255	%13.9	126	% 6.3	< 0.001

# Intermittent Oral Trimethoprim/Sulfamethoxazole on Two Non-Consecutive Days Per Week Is Effective as *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia Prophylaxis in Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Yasuhisa Ohata, MD,<sup>1</sup> Hideaki Ohta, MD, PhD,<sup>1\*</sup> Yoshiko Hashii, MD, PhD,<sup>1</sup> Sadao Tokimasa, MD, PhD,<sup>1</sup>  
Keiichi Ozono, MD, PhD,<sup>1</sup> and Junichi Hara, MD, PhD<sup>2</sup>

*Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP) is a serious complication in patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. Current recommendations for trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dosing as PCP prophylaxis in immunocompromised patients are based on either daily dosing or dosing three consecutive days per week. We report our experience of prophylaxis with TMP-SMZ twice daily on two non-consecutive days

per week in 145 immunocompromised children with hematologic disorders, cancer, or metabolic disorders following chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. There were no breakthrough cases of PCP. We therefore conclude our prophylaxis regimen is effective against PCP in immunocompromised children. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:142–144.

© 2008 Wiley-Liss, Inc.

**Ohata Y et al; *Pediatr Blood Cancer* 52:142, 2009**

# TMP-SMX Alamayanlar İçin Öneriler

## 1. Oral TMP-SMX desentizasyonu (CII)

## 2. Dapsone (CII)

- TMP-SMX'a hayati tehdit eden allerjik durumlarda önerilmez; yan etkileri: allerji, hemoliz, hepatit

## 3. Atovaquone (CII)

- Pahalı ancak iyi tolere edilir

## 4. Pentamidine inhaler (CII)

- Çok etkin değil ve bronkospazma yol açabilir

# HKHT Sonrası Toxoplasmosis

- Görülme sıklığı: % **0.3-5.0**
- Toxoplazmaya bağlı mortalite: % **66**
- Transplant hastalarında tanısı güç:
  - En sık beyin ve akciğer enfeksiyonu olmakta ve semptom ve bulguları non-spesifik
  - Semptomlar ortaya çıktığında İST bağlı kraniyal MR ve AC-BT incelemesinde tipik lezyonlar görülmeyebilir
  - Gerçek sıklığı ?

*Mele A et al; Bone Marrow Transplant 29:691, 2002*

# HKHT'da Toxoplasmosis Profilaksisi

**Birinci seçenek: TMP-SMX**

**Doz:** 160 mg TMP/gün veya 150 mg/m<sup>2</sup> TMP/gün (çocuk)

**Sıklık:** 1-2 doz/gün; her gün veya 3 gün/hafta

Transplant	Hasta Grubu	Başlama	Bitiş
Otolog HKHT	Lösemi/lenfoma FLU/2CdA (?)	Engraftman	+ 3 ila 6 ay
Allojenik HKHT (BIII)	Hepsi	Engraftman	+ 6 ila 8 ay
	Kronik GVHH	İST başlangıcı	İST sonrası 1 ila 2 ay

# HKHT Sonrası Toxoplasma

- Toplam olarak TMP-SMX
- 1. TMP-SMX profilaksisi toxoplasma enfeksiyonunu önlemede etkin mi ?
- 2. Erken tanı konularak daha etkin tedavi olanaklı mı ?
- Tanı konularak tedavi almaya
- Tanı konularak tedavi almaya bağlı mortalite: %40

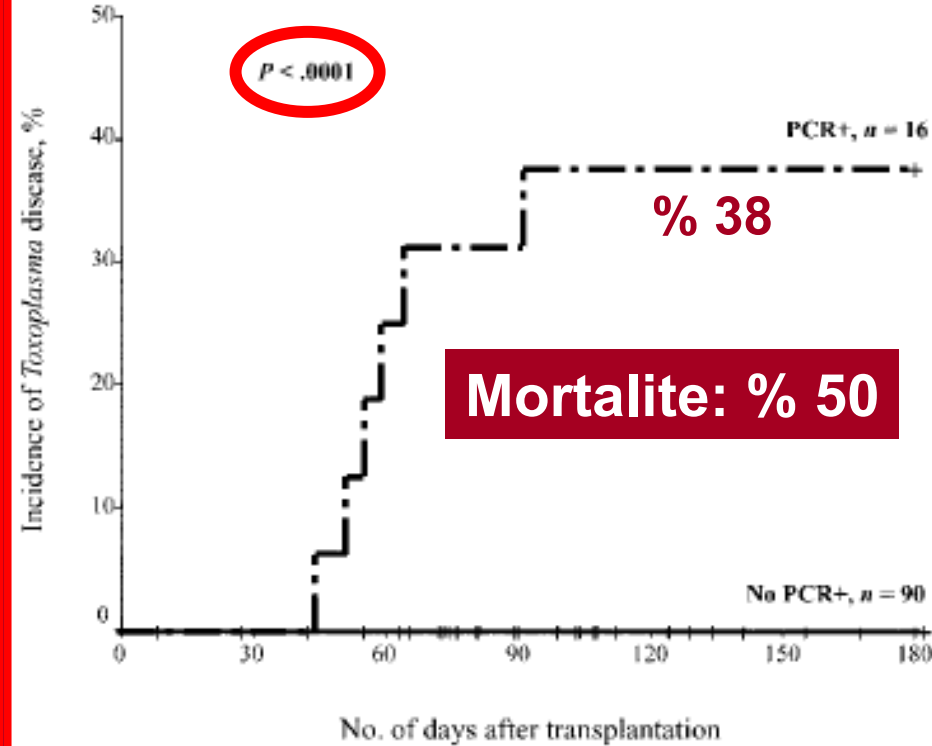
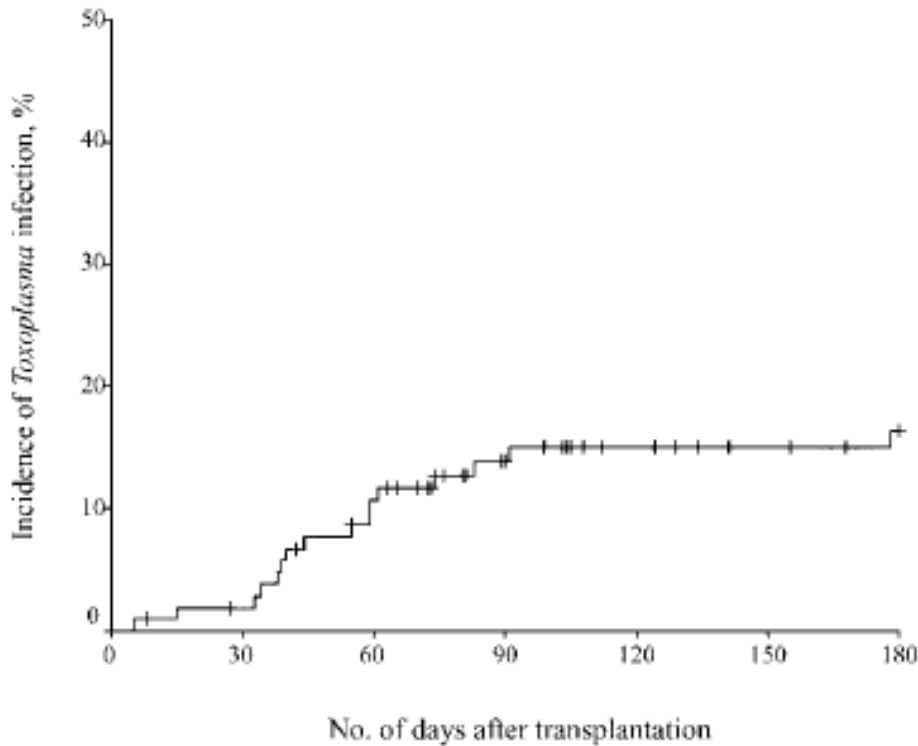
*Mele A et al; Bone Marrow Transplant 29:691, 2002*

# HKHT Sonrası Toxo-PCR İncelemesi

5 merkezli prospektif çalışma; 106 allo-HKHT ve seropozitif ve 6 ay TMP-SMX profilaksisi ve PCR + olunca tedavi

Toxoplazma Enfeksiyonu: %16

Toxoplazma Hastalığı: %6



Martino R et al, EBMT Study; Clin Infect Dis 40:67, 2005



# HKHT Sonrası Toksoplazma Enfeksiyonu İçin Pre-emptif Tedavi

T. gondii seropozitif alıcı **VE**

Unrelated donör **VE/VEYA**

Kök hücre kaynağı kordon kanı **VE**

Kronik GVHH + İmmünosüpresif tedavi



PCR ile moleküler izlem **VE** pre-emptif tedavi

## ÜLKEMİZDEKİ DURUM ?

# TMP-SMX Alamayanlar İçin Öneriler

1. Oral desentizasyon sonrası TMP-SMX (CII)
2. Clindamisin+Primethamine+Leukovorin (CIII)

**VEYA**

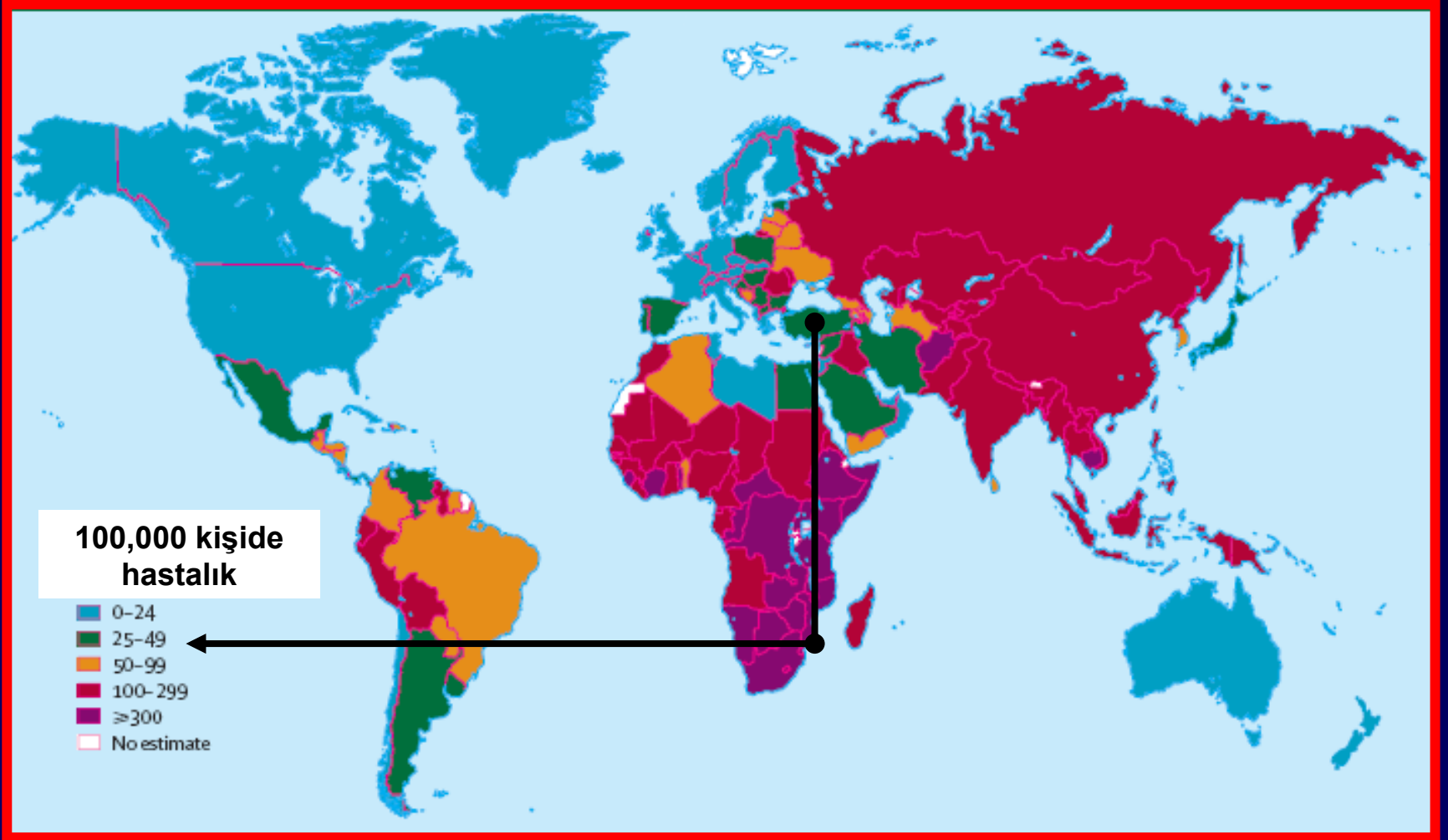
3. Pre-emptif yaklaşım: Toxo-DNA PCR ile tarama incelemesinin haftada bir yapılması (BII)

*Gea-Banacloche et al; Bone Marrow Transplant 44:489, 2009*

# Allojenik HKHT Sonrası Tüberküloz

Yazar	Ülke	Yıl	Allo-HKHT Sayısı	Tbc Sıklığı
Roy V.	ABD	1997	1486	% 0.6
Camara R.	İspanya	2000	2866	% 0.5
Aljurf M.	Suudi Arabistan	1999	641	% 0.6
Cordonnier C.	Avrupa	2004	1513	% 0.8
Arslan Ö.	Türkiye	1998	120	% 1.6
Budak T.	Türkiye	2000	351	% 1.4

# Dünyada Tüberküloz Epidemiyolojisi

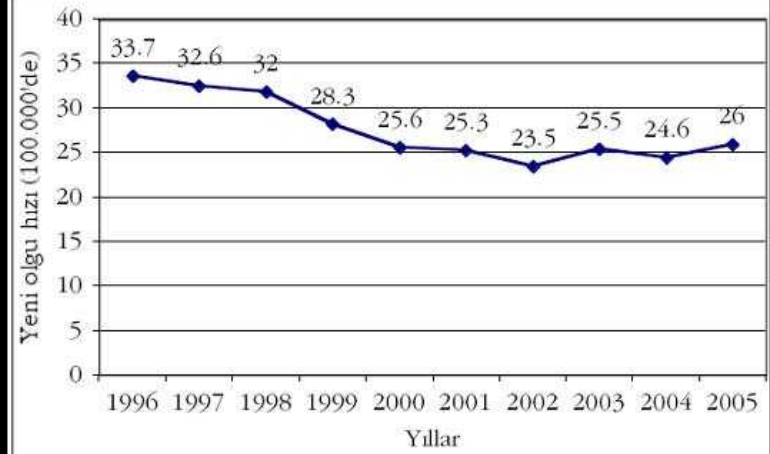


*Dye C; Lancet 367:938, 2006*



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
VEREM SAVAŞI DAİRESİ BAŞKANLIĞI

## TÜRKİYE'DE VEREM SAVAŞI, 2007 RAPORU



### Verem Savaşı Dispanser Kayıtlarında İllere Göre Olgu Hızı, 2005 Yılı Yeni Tüberküloz Hastaları



# Mycobacterial Infection: A Difficult and Late Diagnosis in Stem Cell Transplant Recipients

*Clin Infect Dis* 38:1229, 2004

C. Cordonnier,<sup>1</sup> R. Martino,<sup>2</sup> P. Trabasso,<sup>5</sup> T. K. Held,<sup>5</sup> H. Akan,<sup>8</sup> M. S. Ward,<sup>9</sup> K. Fabian,<sup>10</sup> A. J. Ullmann,<sup>7</sup> N. Wulffraat,<sup>11</sup> P. Ljungman,<sup>12</sup> E. P. Alessandrino,<sup>13</sup> J. Pretnar,<sup>15</sup> J. Gmür,<sup>16</sup> R. Varela,<sup>4</sup> A. Vitek,<sup>17</sup> S. Sica,<sup>14</sup> and M. Rovira,<sup>3</sup> for the European Blood and Marrow Transplant Group Infectious Diseases Working Party

# Allojenik HKHT Sonrası Tüberküloz

- Sıklığı: % 1.5 ( $1500/10^5$ )
  - Genel popülasyondan ( $30/10^5$ ) 10-50 misli artmış risk
- Mortalite: % 25-38 (Camara et al, BMT 26:291, 2000)
- Semptomdan tanıya geçikme: 46 gün
- Ortalama görülme zamanı: + 8 ay
- En sık görüldüğü organ: Akciğerler (%84)

# HKHT Öncesi Tüberküloz Açısından Değerlendirme

- Alıcının daha önce aktif TB geçirmesi sorgulanmalı ve PPD testi uygulanmalı (BII)  
POZİTİF İSE:
  - TB'a yönelik öykü, fizik muayene ve akciğer grafisi (AII)
  - Aktif hastalık varsa izolasyon+tedavi+HKHT erteleme
  - Aktif hastalık yoksa profilaksi uygulanarak HKHT
- Donör, aktif TB açısından öykü ve FM ile incelenmeli ve PPD testi uygulanmalı (BII)  
POZİTİF İSE:
  - Aktif TB kontrol altına girene kadar erteleme (CIII)



# PPD Pozitiflik Tanımı

Endurasyon	Klinik ve Risk Faktörleri
$\geq 5$ mm	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Bilinen veya olası temas öyküsü</li><li>▪ Tüberküloz ile uyumlu klinik veya radyoloji</li><li>▪ İmmünosüpresif tedavi alınımı</li></ul>
$\geq 10$ mm	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ BCG aşısı yapılmamış VEYA</li><li>▪ BCG aşısı yapılmış VE kronik hastalık</li></ul>
$\geq 15$ mm	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ BCG aşısı yapılmış VE</li><li>▪ Hiçbir risk faktörü taşımayan</li></ul>

# HKHT Sonrası Tüberküloz Profilaksisi Endikasyonları

1. BCG (-) ve **PPD (+)** alıcı ve aktif TB yok (**BII**)
2. BCG (+) ve **PPD (+)** alıcı ve aktif TB yok (**CIII**)
3. **Pozitif PPD öyküsü** ve bunun için tedavi almamış ve aktif TB yok (**BII**)
4. Yakın zamanda aktif ve enfeksiyöz pulmoner TB ile temas (**BIII**)
5. Daha önceden aktif TB tedavisi almış ve tüberkülozun endemik olduğu bir bölge (**CIII**)

# HKHT'de Tüberküloz Profilaksisi

- **Birinci Seçenek: İsoniazid (INH) + Pyridoxine (BIII)**
  - INH doz: 5 mg/kg/gün (erişkin), 10-20 mg/kg/gün (çocuk)
  - Pyridoxine doz: 25-50 mg/gün, 1-2 mg/kg/gün (çocuk)
  - Süre: 9 ay
  - İyi tolere edilir ve fluconazole ile geçimli
- **Alternatif Seçenek: Rifampin (CIII)**
  - Doz: 600 mg/gün, 10-20 mg/kg/gün (çocuk)
  - Süre: 4 ay
  - İmmünosüpresifler ile ilaç etkileşimi ve hepatotoksik

## Case report

# An intensive approach to the treatment of disseminated BCG infection in a SCID patient

A İkincioğulları<sup>1</sup>, F Doğu<sup>2</sup>, E Çiftci<sup>3</sup>, E Ünal<sup>1</sup>, M Ertem<sup>1</sup>, İ Reisli<sup>2</sup>, S Adıyaman<sup>4</sup>, ST Yıldırım<sup>5</sup>,



**Allojenik HKHT sonrası yaygın TB enfeksiyonu**