

MUKORMİKOZİS TEDAVİSİNDE KARŞILAŞTIĞIMIZ ZORLUKLAR

Doç. Dr. Adem Köse

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

EKMUD İnvazif Fungal Enfeksiyonlar Çalışma Grubu

27. 01. 2026 EKMUD Webinar Toplantısı

Olgu

- HE, 18 yaş, öğrenci, Malatya'da yaşıyor
- İntrahepatik kolestaz tanısıyla hastaya Ekim 2023'te canlı vericiden ortotopik karaciğer nakli yapıldı.
- Hastanın ek komorbid hastalığı yoktu.
- Postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesi takipleri stabil seyretti ve hastaya standart immünsüpresif tedavi (takrolimus, mikofenolat mofetil ve prednizolon) başlandı.
- Postoperatif takiplerinde 33. günde dental apse gelişti ve bir hafta sonra diş fakültesinden kliniğimize sevk edildi.

Fizik muayene

- Başvuru anında genel durumu orta, ateşi 38 °C, kalp hızı 89/dk ve kan basıncı 122/70 mmHg idi.
- Pozitif bulgu olarak sağ periorbital bölgede belirgin şişlik, eritem ve ısı artışı, sağ göz kapağı aşırı ödemli, hatta tamamen kapalıydı ve palpasyonda hassasiyet vardı.
- Ayrıca sağ burun kanadında hemorajik yüzeysel bir erozyon mevcuttu
- Diğer sistem muayene bulguları doğal izlendi.
- İmmünsupresse olan hasta mukormikoz açısından şüpheli olarak değerlendirildi.

Laboratuvar incelemelerinde

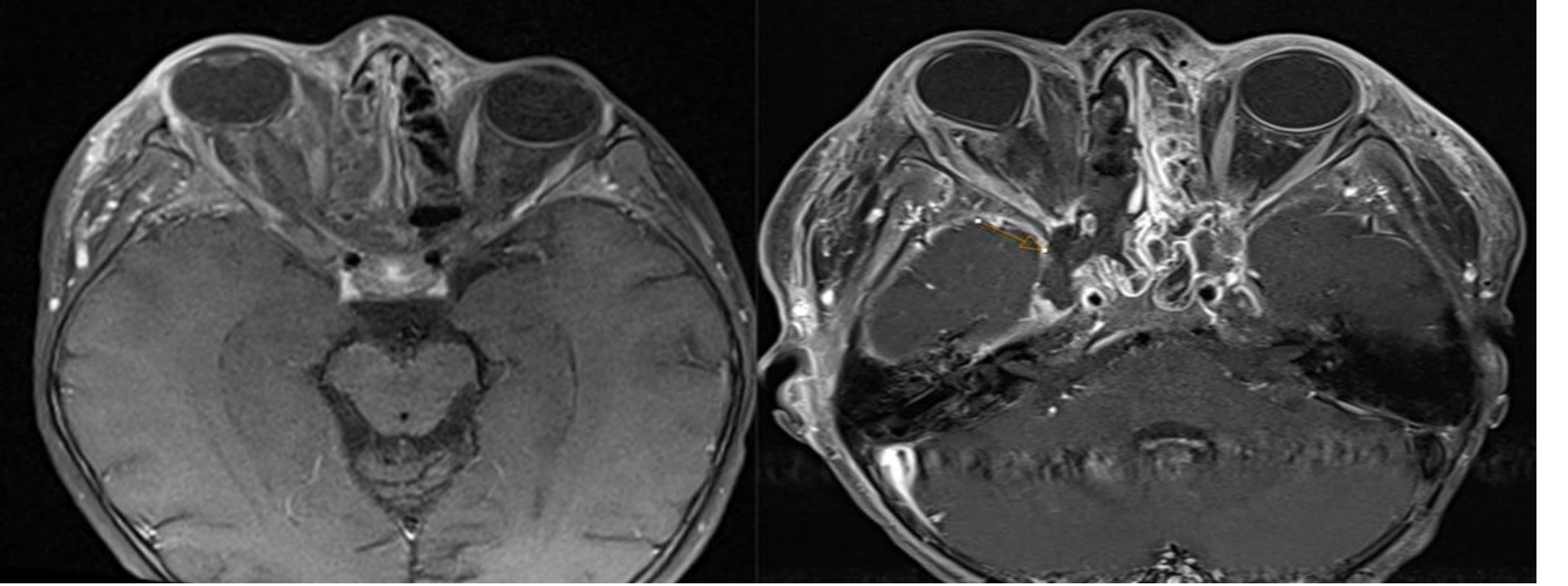
- WBC: 21.850/mm³ (%89 nötrofil)
- CRP 16,2 mg/dL
- Prokalsitonin 0,53 ng/mL bulundu.
- Orbital sellülit ve mukormikoz ön tanılarıyla ampirik olarak:
 - Piperasilin-tazobaktam (4 × 4,5 g IV)
 - Teikoplanin (yükleme 2 × 400 mg, ardından günde 400 mg)
 - Liposomal amfoterisin B (5 mg/kg/gün) tedavileri başlandı.

Klinik takipler

- Orbital tutulumun ileri değerlendirmesi için göz hastalıkları ve KBB görüşleri alındı.
- Hastaya kraniyal ve orbital MRG ve paranasal sinüs BT istendi.
- Orbital MR görüntülemesinde sağ orbitada proptosis, periorbital ve temporal fossaya uzanan yumuşak doku dansiteleri, ekstraoküler kaslarda kalınlaşma, intrakonal yağ dokusunda heterojenite ve sağ lateral ponsta fokal bir lezyon saptandı.
- KBB tarafından nazal mukozadan biyopsi alındı. Biyopsi materyalinde 0,2–1,0 cm boyutlarında gri-kahverengi renkte nekrotik doku parçaları görüldü.
- PAS ve giemsa boyaları ile yapılan histopatolojik incelemede geniş, septasız, şerit benzeri hifalar izlendi ve mevcut bulgular **mukormikoz ile uyumlu** bulundu.

Klinik takipler

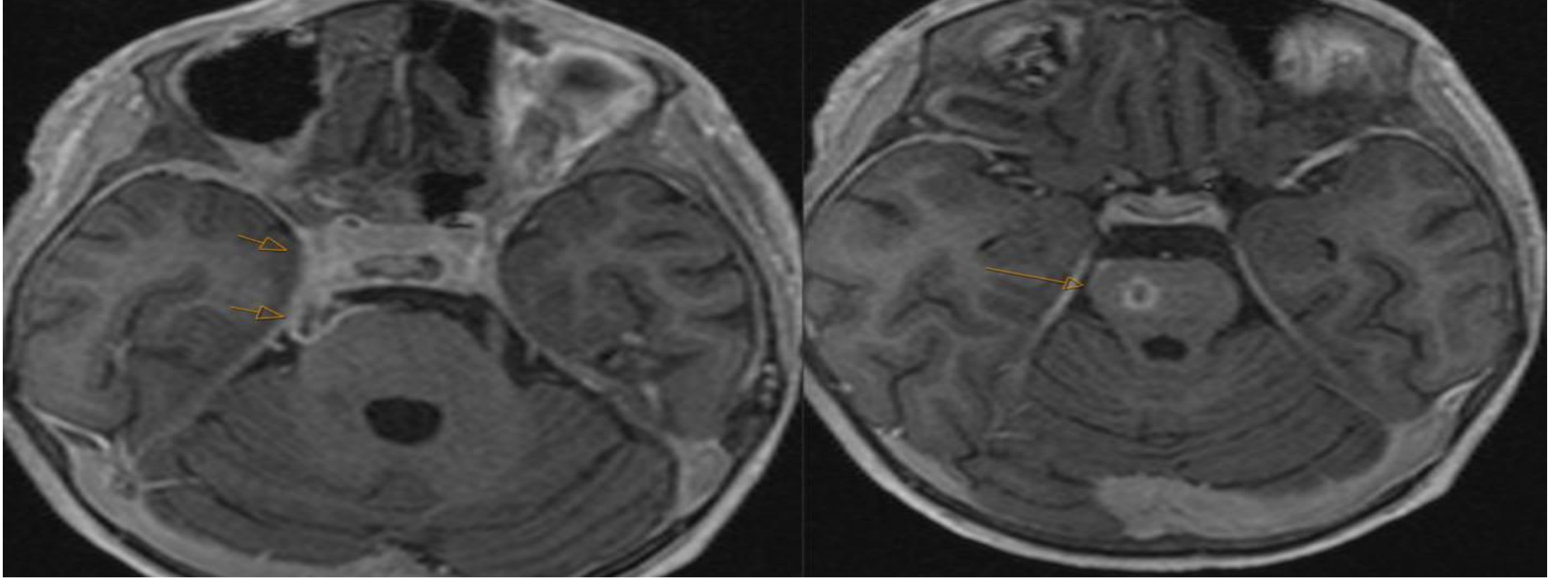
- Hasta yaklaşık 20 gün liposomal amfoterisin B tedavisine devam etti; klinik stabilizasyon sağlanana kadar antibakteriyel ajanlar da sürdürüldü ve ardından antibakteriyel ilaçlar kesildi.
- Tedavi takibinin beşinci haftasında sağ periorbital şişlik ve bilinç düzeyinde gerileme saptandı. Çekilen ikinci MRG'de sağ lateral ponsta, mikotik emboliyi düşündüren difüzyon kısıtlılığı ile birlikte sağ periorbital, maksiller ve temporal yumuşak dokularda tutulum; ayrıca optik sinir ve ekstraoküler kaslarda sinyal değişiklikleri saptandı.
- Altıncı haftasında yapılan kontrol MRG'de pontin lezyonda apse oluşumu, bilateral dural kontrastlanma ve optik sinir ile rektus kaslarında progresif tutulum görüldü.



Res1. Bir hafta arayla çekilen iki MRG incelemesi T1A fatsat kontrastlı görüntülerde proptozise neden olan ve kavernöz sinüse(ok) ilerleyen mukora ait görünüm

Klinik takipler

- Postoperatif 55. günde göz hastalıkları ve KBB ekipleri tarafından endoskopik sinüs cerrahisi ile birlikte sağ göz enükleasyonu ve parsiyel maksillektomi uygulandı.
- Tedavinin dokuzuncu haftasında pontin lezyonda kısmi gerileme izlendi; ancak kavernöz sinüs, optik kanal ve internal karotid arterin kavernöz segmentine yeni uzanım gelişti.
- Yedinci ayda çekilen kontrol MRG'da, temporal kas ve trigeminal sinir boyunca progresyonu gösterdi; pontin lezyon yaklaşık 8 × 25 mm ölçüldü ve cerrahi sonrası sağ globun (göz küresinin) olmadığı (enükleasyon) izlendi.
- On altıncı ayda yapılan kontrol MRG'de ise radyolojik olarak stabil rezidüel lezyonlar saptandı ve ek progresyon izlenmedi.



Res.2. Enükleaston sonrası takip MRG inceleme T1A fatsat kontrastlı görüntülerde trigeminal sinir boyunca kontrastlanma (soldaki resim) ve ponsta mukor absesine ait periferik kontrastlanan lezyon

Sonuç

- Kraniyal tutulumun devam etmesi nedeniyle liposomal amfoterisin B taburculuğa kadar devam edildi.
- Postoperatif 140. günde hasta oral posakonazol 300 mg/gün tedavisi ile taburcu edildi.
- Radyolojik olarak rezidüel kraniyal enfeksiyon bulguları sürdüğünden antifungal tedavi sonlandırılmadı.
- Güncel durum, nakil sonrası 27. ayda düzenli poliklinik takipleri devam etmekte ve oral antifungal tedavisi devam etmektedir.
- Optimal tedavi süresi ???

Mukormikozis süreci ile ilgili gerçekler

- Tanı için mevcut yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğü düşük
- Kültürlerin sonuçlanması zaman almakta
- Semptom ve bulgular spesifik değil
- Kolonizasyon-invaziv enfeksiyon ayırımı güç
- Kan kültürleri sıklıkla negatif sonuçlanmakta
- Multidisipliner yaklaşım gerekmekte ve invaziv girişimler çoğunlukla yapılamamakta
- Patoloji raporları geç sonuçlanmakta

Bongomin et al. J Fungi 2017;3.
Lass-Flörl et al. Med Mycol 2019;57.

Mukormikozis tedavi ilkeleri

- Multidisipliner yaklaşım
- Epidemiyoloji
- Fungal etkenlerin ve antifungal duyarlılığın devamlı takibi
- Tedavi protokolleri
- Lokal epidemiyolojik veri ve antifungal duyarlılık veriler ışığında
- Uygun “antifungal stewardship” programı
- Antifungallerin maliyet-etkin kullanılması
- İlaç etkileşimleri ve yan etkilerin en aza indirilmesi

Tedavi

- **Erken tanı**
- **Hızlı antifungal**
 - Amfoterisin-B
 - Posakonazol
 - İsavukonazol
- **Geniş-agresif debridman**
- **Predispozan risk faktörünün ortadan kaldırılması**
 - Kan glukoz düzeyinin normalizasyonu
 - İmmunsupresyonun azaltılması
 - Deferoksamin yerine deferasirox veya deferiprone

Tedavi

- Altta yatan hastalığın tedavisi
- Uygun ve erken cerrahi debridman
- **Antifungal tedavi seçenekleri**
 - Amfoterisin B
 - Posakonazol
 - Isavukonazol
- Azol duyarlılığı, türe göre değişebilmekte
- Mucor- posakonazol yüksek MİK
- Rhizomucor- isavukonazol yüksek MİK
- MDR: Cunninghamella ve bazı Rhizopus spp

Tedavi

- AmB  lipozomal / lipid kolloidal
- Böbrek/Üriner Tutulumu  Konvansiyonel
- Kombinasyon Tedavisi: Anektodal*
 - AmB + Posakonazol / İsavukonazol
 - AmB + Ekinokandin (*R. orzea*)
- Step Down Tedavi:
 - AmB IV semptomlar gerileyene kadar
 - Ardından Posakonazol PO / Isavukonazol PO*
 - 5mg/kg haftada 3 kez hatta 2 kez IV AmB (alternatif)**
- Kurtarma Tedavisi

**Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1556–1558

***Drugs.* 2016 Mar; 76(4): 485–500.

Yüksek doz?



Is high-dose liposomal AMB for mucormycosis?

- AMBIZYGO study: I-II prospective open label study by the French MSG
- LipoAMB 10mg/kg/d, median duration was (only) 14 days
- 40 pts, 53% with hematologic cancer
- Sites: Lungs 29%, rhino-orbital in 26%, dissemination in 18%, skin 18%
- *Leicheimia* spp the most common Mucorales
- Some surgery in 71%, in 9/9 of pts wjth rhino-orbital MCR
- Poor tolerability: 40% required reduction of lipoAMB dose (to 7,5mg/kg/d) due rising creatinine
- Modest responses: 38% wk 4, 45% wk 12
- Overall mortality: 38% wk 12, 53% wk 24

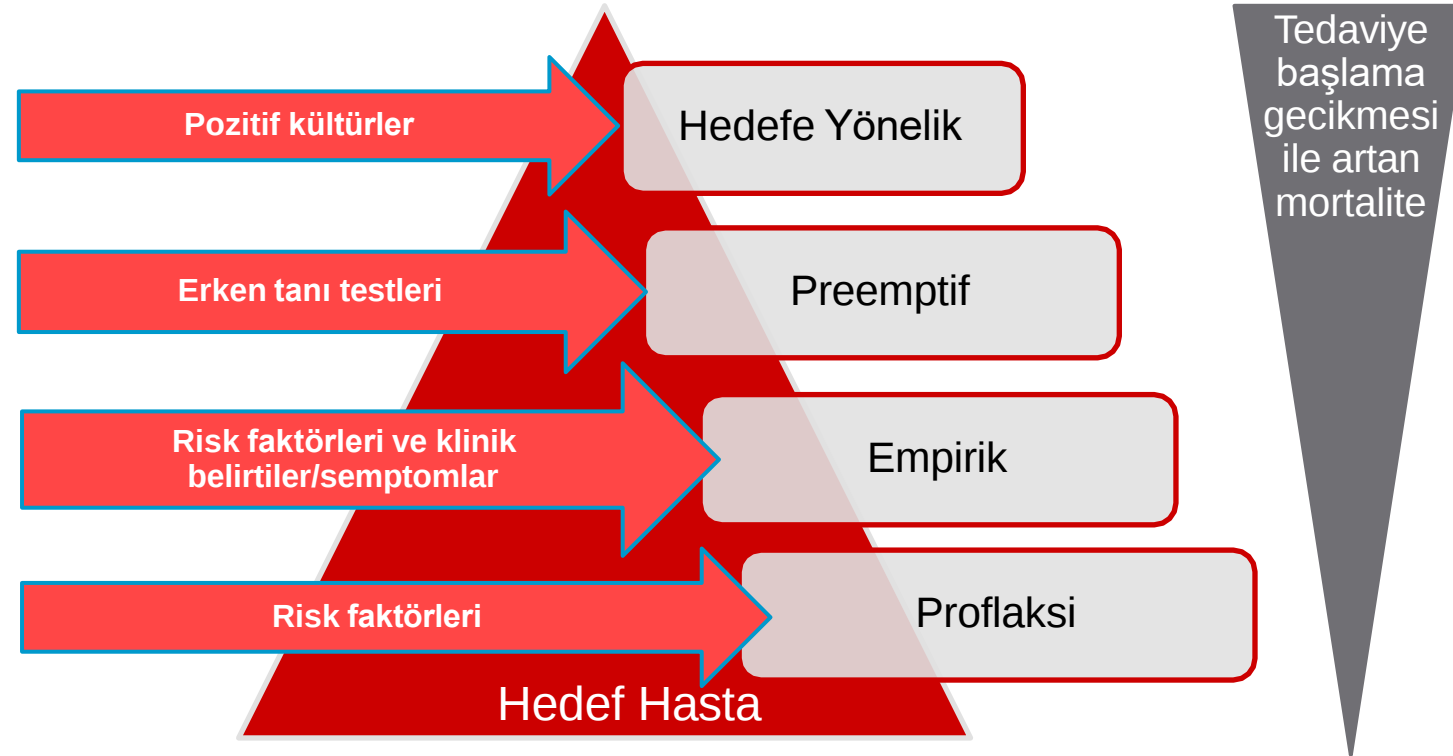
Destek tedavi seçenekleri

- Hiperbarik oksijen tedavisi
- GCSF
- Topikal antifungal tedavi
- Konvansiyonel antifungal kullanım
 - Aerosol, irrigan, direk enjeksiyon, antifungal emdirilmiş sement

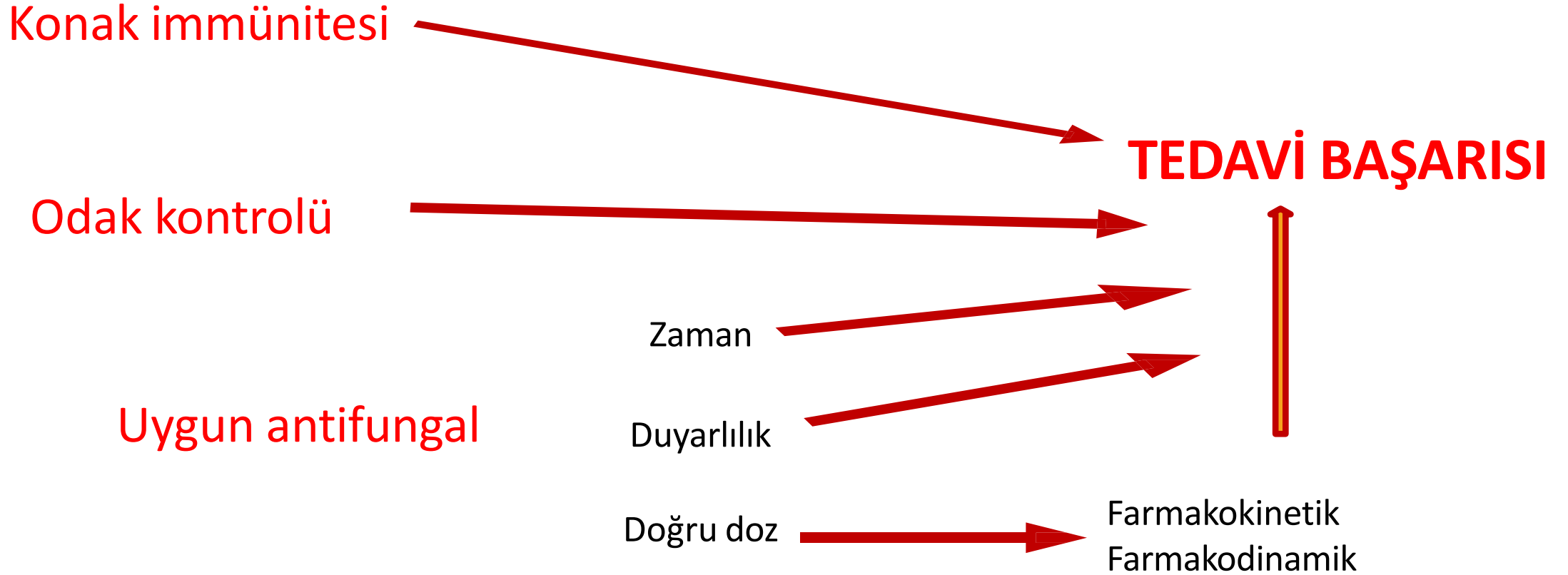
Drew RH, Perfect JR. Fungi 2022

Vuong N,. Jfungii 2023

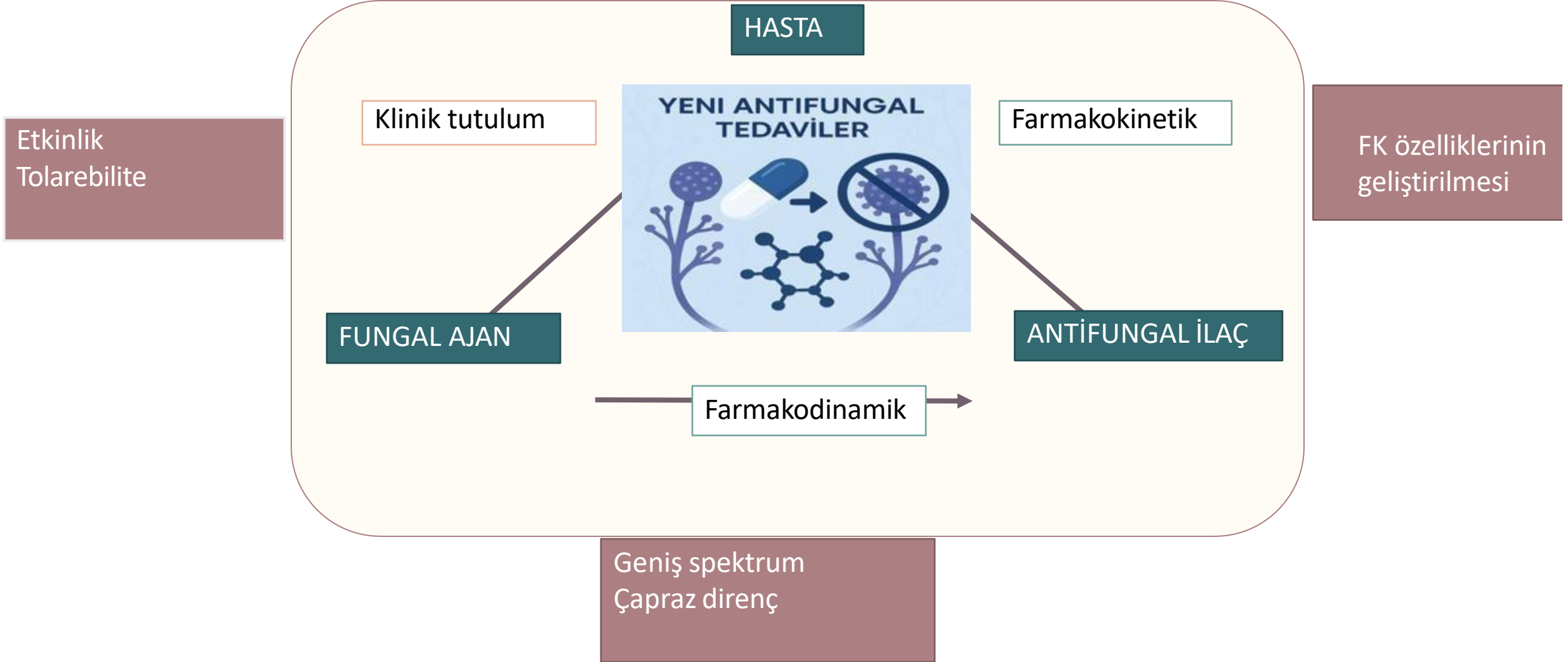
Tedavide strateji alternatifleri



Antifungal tedavi başarısı için



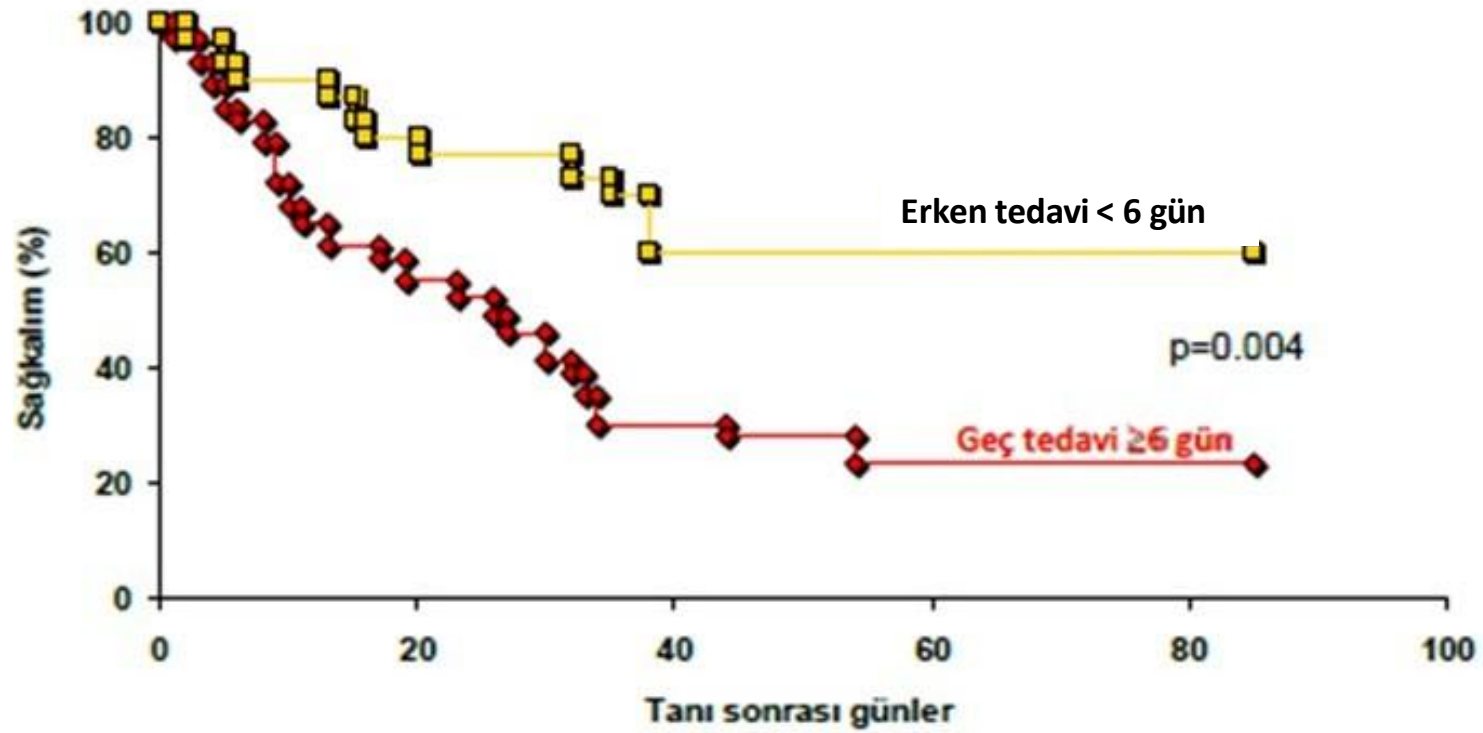
Antifungal tedavi başarısı için



Tedaviye erken başlama

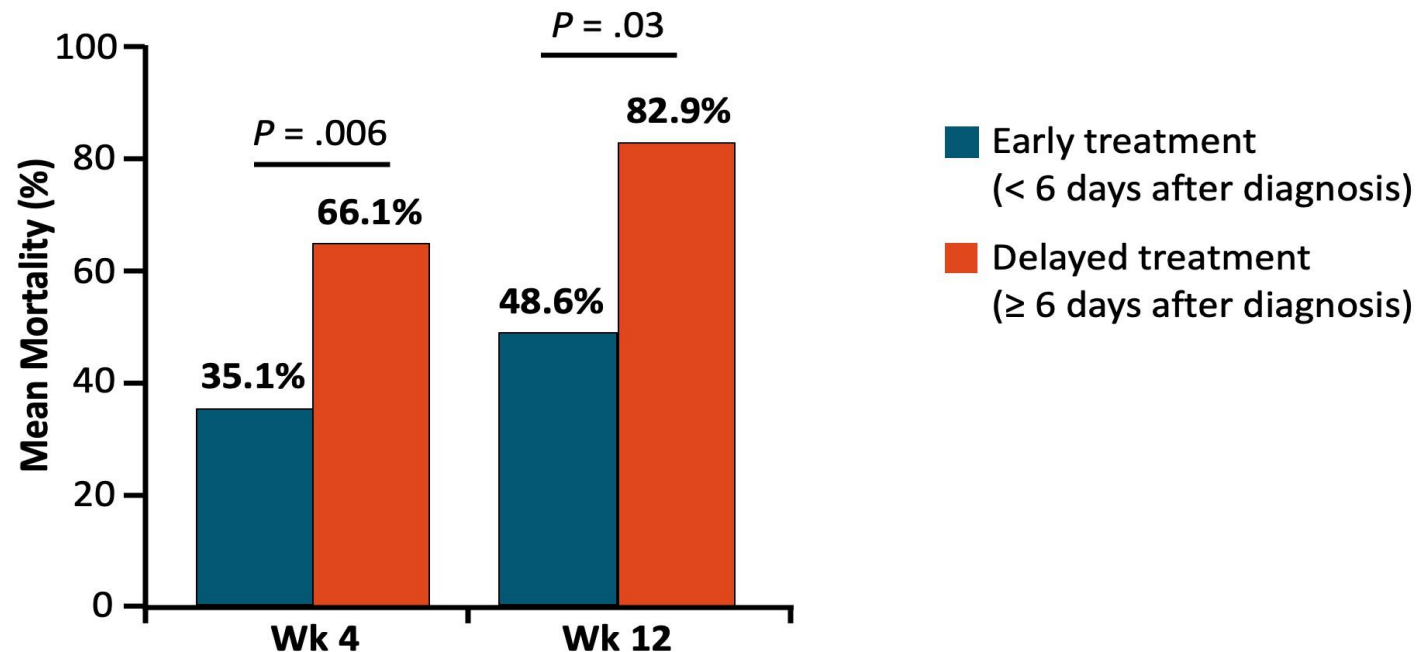
- Tedavi ve hastalık yönetiminde önemli gelişmeler var
 - Buna rağmen ölüm oranı artmakta
- Erken tanı
 - Rutin klinik uygulamada zor
 - Hedefe yönelik tedavilerin başlatılmasında anahtar
- Tedaviye erken başlanması
 - Tedavi başarısında artış
 - Mortalitede azalma

Hematolojik malignitesi olan hastalarda Amfoterisin-B bazlı tedavide gecikme mukormikoza bağlı mortaliteyi arttırmakta.



Mucorales'de antifungal tedavinin gecikmeli başlamasının etkisi

- Houston, Teksas'taki MD Anderson Kanser Merkezi'nde 1989-2006 yılları arasında hematolojik malignite ve zigomikozlu hastaların retrospektif analizi (N = 70)



	Ampirik	Dissemine Kandidiyaz	Aspergilloz	Mukormiko z	Kriptokokko z	Visceral leishmania sis
Lipozomal AmB¹	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Vorikonazol²	-	✓	✓	-	-	-
Posakonazol³		-	2. basamak	-	-	-
Kaspofungin⁴	✓	✓	2. basamak	-	-	-
Mikafungin⁵	-	✓	2. basamak	-	-	-
Anidulafungin⁶	-	✓	-	-	-	-
Flukonazol⁷	-	✓	-	-	✓	-
Itrakonazol⁸	-	✓	✓	-	2. basamak	-

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	
Liposomal amphotericin B	B II	Daily dose: 5 mg/kg. Liposomal amphotericin B should be preferred in CNS infection and/or renal failure
Amphotericin B lipid complex	B II	
Amphotericin B colloidal dispersion	C II	
Posaconazole	C III	No data to support its use as first-line treatment. Alternative when amphotericin B formulations are absolutely contraindicated.
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	
Soft tissue infection	A II	
Localized pulmonary lesion	B III	
Disseminated infection	C III	Surgery should be considered on a case by case basis, using a multi-disciplinary approach
Hyperbaric oxygen	C III	
Recommendation against use		
Combination with deferasirox	A II	

CNS: central nervous system.

TABLE 8. Recommendations on targeted first-line treatment of mucormycosis in adult patients

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	References
Any	To increase survival rates	Surgical debridement	A	IIu	<i>n</i> = 32 <i>n</i> = 90 <i>n</i> = 45 <i>n</i> = 9 <i>n</i> = 59 <i>n</i> = 92, paediatric	120 3 38 7 25 121
Any	To cure and to increase survival rates	Surgical debridement in addition to antifungal treatment	A	IIu	<i>n</i> = 470 <i>n</i> = 19 <i>n</i> = 90 <i>n</i> = 92, paediatric	3 122 7 121
Immunocompromised	To increase survival rates	Immediate treatment initiation	A	IIu	<i>n</i> = 70	27
Any	To cure and to increase survival rates	Amphotericin B, liposomal ≥ 5 mg/kg ^a	A	IIu	<i>n</i> = 4 <i>n</i> = 16 <i>n</i> = 5 <i>n</i> = 21 <i>n</i> = 28 <i>n</i> = 130 <i>n</i> = 40 Animal model Animal model Animal model	105 196 128 26 152 7 57 124 125 127
CNS	To cure	Amphotericin B, liposomal 10 mg/kg, initial 28 days ^a	A	II	Animal model	126
Any, except CNS	To cure	Amphotericin B, lipid complex 5 mg/kg ^a	B	IIu	<i>n</i> = 10 <i>n</i> = 7 Animal model Animal model	130 7 126 127
Any	To cure	Posaconazole 4 $\times$ 200 mg/day or 2 $\times$ 400 mg/day ^a	B	IIu	<i>n</i> = 8 <i>n</i> = 17 Animal model	26 7 131
Any	To cure	Lipid-based amphotericin plus caspofungin ^a	C	III	<i>n</i> = 7	135
Any	To cure	Amphotericin B, deoxycholate, any dose ^a	D	I	Renal toxicity <i>n</i> = 9 <i>n</i> = 532 Renal toxicity <i>n</i> = 10 <i>n</i> = 21	137 105 3 136 38 7

CNS, central nervous system; QoE, quality of evidence;.

^aTreatment duration is determined on a case-by-case basis and depends, for example, on extent of surgery and organs involved.

TABLE 9. Recommendations on salvage treatment of mucormycosis in adult patients

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	References
Refractory to prior antifungal therapy	To cure	Posaconazole, oral suspension, 4 × 200 mg/day or 2 × 400 mg/day ^a	A	Ilu	n = 19 n = 81 ^b n = 61 n = 15 ^c	122 139 7 141
Intolerant to prior antifungal	To cure	Posaconazole, oral suspension, 4 × 200 mg/day or 2 × 400 mg/day ^a	A	Ilu	n = 5 n = 43 ^b n = 15 ^c	122 139 141
Intolerant to prior antifungal	To cure	Amphotericin B, liposomal, 5 mg/kg	B	Ilu	n = 8	105
Refractory to prior antifungal therapy	To cure	Amphotericin B, lipid complex, 5 mg/kg	B	Ilu	n = 16 n = 23	142 130
Intolerant to prior antifungal	To cure	Amphotericin B, lipid complex, 5 mg/kg	B	Ilu	n = 12	130
Intolerant due to pre-existing renal disease	To cure	Amphotericin B, lipid complex, 5 mg/kg	B	Ilu	n = 18	130
Intolerant due to pre-existing renal disease	To cure	Amphotericin B colloidal dispersion 5 mg/kg	B	Ilu	n = 21	143
Refractory disease or intolerant to prior antifungal therapy	To cure	Polyene plus caspofungin	C	III	n = 2	135
Any	To cure	Polyene plus posaconazole	B	Ilu	n = 32	145

SoR, strength of recommendation; QoE, quality of evidence.

^aTreatment duration is determined on a case-by-case basis and depends, for example, on extent of surgery and organs involved.

^bThirty-three patients had both refractory disease and intolerance, 11 individuals are part of the Greenberg report, too.

^cThe reason for salvage treatment, i.e. refractoriness versus intolerance, was not reported in this study.

YENİ ANTİFUNGALLER

Mevcut sınıflar içinde yeni ilaçlar:

- **Rezafungin** → Ekinokandin sınıfında, **uzun yarı ömür** avantajı.

Mevcut ilaçların yeni formülasyonları:

- **SUBA-itrakonazol** → Geliştirilmiş biyoyararlanım.
- **Amfoterisin B cochleate** → Toksisiteyi azaltmayı amaçlayan yeni form

Tamamen yeni antifungal sınıflar:

- **Ibrexafungerp** ve **tetrazoller** → Halihazırda bilinen yolları (glukan ve ergosterol biyosentezi) hedef alır.
- **Olorofim, MGCD290, Fosmanogepix, VL-2397, T-2307** → Yeni moleküler hedeflere sahip, yenilikçi ajanlar.

Bilinen mekanizmalar

Yeni mekanizmalar

Otesekonazol
Opelkonazol

AZOLLER

Enkokleat
Amfoterin B

POLİENLER

Rezafungin
İbrexafungerp

BDG
İNHİBİTÖRLERİ



Gwt1
İnhibitör

Manogepix

Mit resp
zincir inh

ATI-2307

Dihidroorotat
dehidrogenaz

Olorofilm

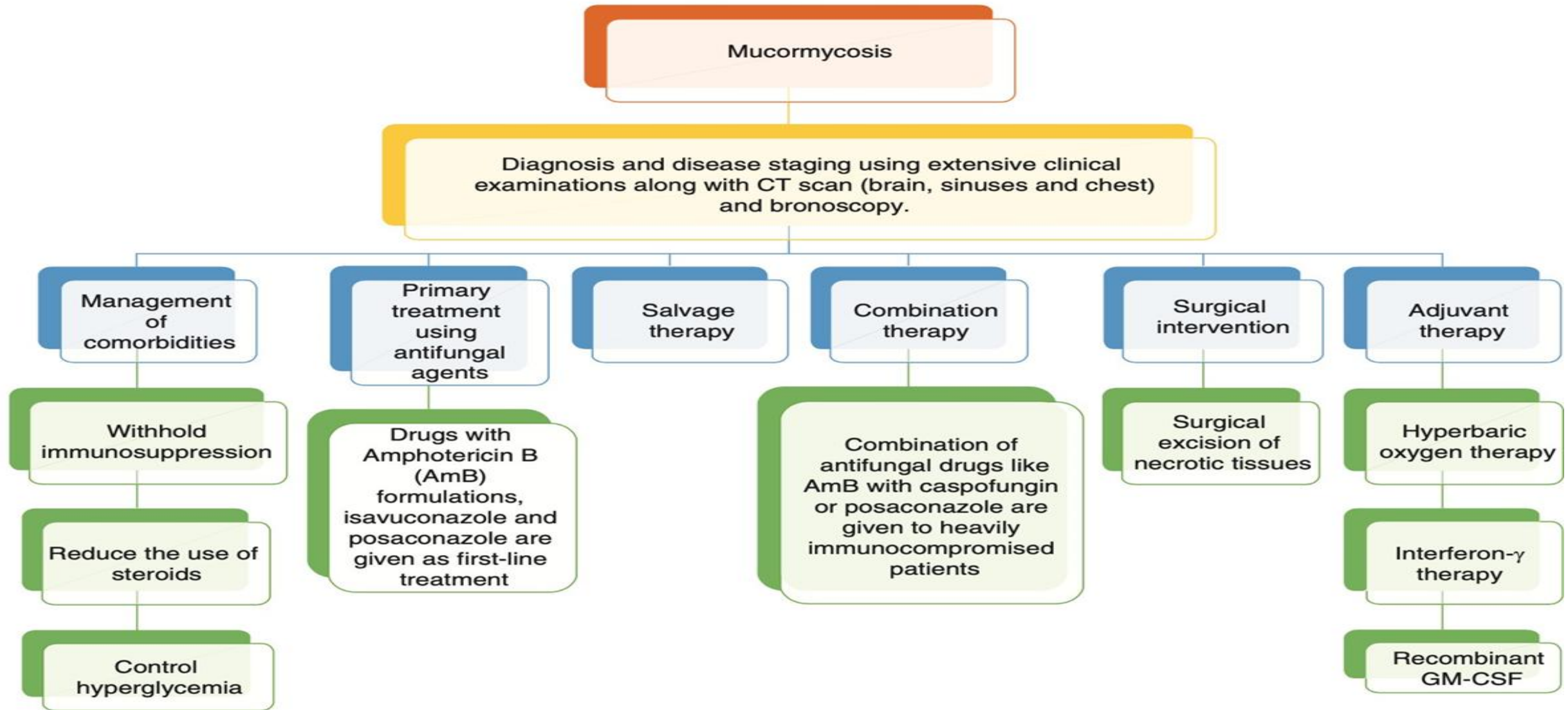


Figure 6. Treatment strategies for mucormycosis.
GM-CSF: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor.

Antifungal tedavideki zorluklar



- Yetersiz doku penetrasyonu, biyofilm
- GIS emilimi
- İlaç-ilaç etkileşimi
- Oral kullanım sınırlılığı

İlaç direnci

- Kazanılmış
- Tedavi sırasında

Ökaryot hücre yapısı

- Hedef-yan etki profili
- İlaç düzey takibi

Antifungallerin artan oranda profilaksi, ampirik tedavi ve tarımda kullanımı

Sabrınız için teşekkürler