

ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ

Zekaver ODABAŞI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
zekaver@marmara.edu.tr

ÖZET

Antifungal profilaksiye yönelik yapılan onlarca çalışmalardan profilaksinin anlamlı bulunduğu ve pratiğimize yansıdığı tek hasta grubu allojenik kemik iliği nakli hastalarıdır. Bu hasta grubu dışında standart kemoterapi alacak hematolojik maliniteli hastalarda profilaksi önerilmemektedir. Ancak standart dozların çok çok üzerinde yüksek doz kemoterapi alacak olan hematolojik maliniteli hastalarda da profilaksi faydalı olabilir. Aspergillus türleri ve non-albicans kandidalarda etkinliğinin azaldığı bilinmekle birlikte profilakside ilk tercih flukonazoldür; yeni jenerasyon azollerden posakonazol geniş spektrumlu ile antifungal profilakside flukonazolün yerini almaya aday en önemli ajan olarak görülmektedir.

Anahtar sözcükler: antifungal, aspergilloz, invazif fungal infeksiyonlar, kandidiyaz, profilaksi

SUMMARY

Antifungal Prophylaxis

Among the dozens of antifungal prophylaxis studies in neutropenic patients, allogeneic bone marrow transplantation patients are the only group with proven antifungal benefit. Antifungal prophylaxis is not recommended in regular hematologic oncology patients except for those who will be treated with higher than regular dosages of chemotherapeutic agents. Fluconazole is the currently drug of choice as the antifungal prophylactic agent in allogeneic bone marrow transplantation patients, although it is known to be not effective against Aspergillus spp. and some non-albicans Candida. Among the new generation antifungal agents, posaconazole has been promising agent with its wide spectrum of antifungal activity.

Keywords: antifungal, aspergilloz, candidiasis, invazive fungal infections, prophylaxis

İnvazif fungal infeksiyonlar (İFİ), insidansındaki artışla birlikte, özellikle hematolojik maliniteli hastalarda, transplant hastalarında ve yoğun bakım ünitelerinde önemli bir morbidite ve mortalite sebebi haline gelmişlerdir. Yeni çıkan çok sayıda antifungal ajan ile tedavi alternatiflerimiz artsa da özellikle aspergilloz olgularının tedavisinde başarı belli bir yüzdenin üzerine çıkamamıştır. Erken tanı yöntemleri ile tedavinin erken başlanması durumunda başarının arttığını gösteren çalışmalar ilerisi için ümit vericidir⁽⁷⁾. Erken tanı ve erken tedavi yöntemleri üzerindeki çalışmalar bir yandan devam ederken İFİ açısından yüksek riskli hasta gruplarında morbidite ve mortalitenin azaltılmasında antifungal profilaksi verilmesi bir diğer önemli çalışma konusu olmuştur.

Antifungal profilaksi verilmesi konusunda öncelikle Tablo 1’de belirtilen noktalara dikkat edilmelidir.

Tablo 1: Antifungal profilaksi verilmesinde dikkate alınacak konular.

- Hangi olgu gruplarında antifungal profilaksi verilmelidir ?
- Verilecek antifungal ajanla hangi fungal patojenler kapsanacak ?
- Profilaksinin zamanlaması
- Profilaksiye sekonder dirençli fungal patojenlere bağlı yeni infeksiyon gelişme riski
- Antifungal ajana bağlı yan etki profili
- İlaç etkileşimleri
- Sürvi ve hayat kalitesi üzerinde beklenen etki
- Maliyet

Hematolojik maliniteli ve ilik nakli hastalarında antifungal profilaksi

Hematolojik malinitesi ve kemik iliği nakli olan hastalarda İFİ insidansı Tablo 2’de belirtilmiştir⁽¹¹⁾. Tabloda görüldüğü gibi hasta gruplarında İFİ insidansı altta yatan hastalık türüne göre değişkenlik göstermektedir; burada en önemli kriter altta yatan hastalığa göre verilen

Tablo 2: Hematolojik malinitesi ve kemik iliği alan hastalarda İFİ insidansı.

Hastalık	Fungal infeksiyon sıklığı
Allojenik kemik iliği nakli	% 15-25
Akut miyelojenik lösemi	% 10-15
Akut lenfositik lösemi	% 5-10
Otolog kemik iliği nakli	% 2-6

miyelotoksik tedavinin dozu ve nötropeninin derinliği ile süresidir. Örneğin solid organ tümörlerinde kullanılan kemoterapilerin miyelotoksitesitesi az ve nötropeni süreleri de kısa olduğu için İFİ riski oldukça düşüktür ve herhangi bir antifungal profilaksi önerilmemektedir.

Yüksek riskli kemik iliği nakli olgularında ilk ciddi antifungal profilaksi çalışması Goodman ve ark.⁽⁶⁾ tarafından yapılmış ve bu çalışmada 400 mg flukonazol profilaksisi altındaki hasta grubu plasebo grubu ile karşılaştırıldığında kandidiyaz ve mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir (flukonazol grubunda 5 kandidiyaz, plasebo grubunda 28 kandidiyaz, $p < 0.001$). Slavin ve ark.⁽¹⁴⁾'ün yine allojenik kemik iliği nakli hastalarında yaptığı çalışmada 400 mg flukonazol profilaksisi alan hasta grubunda % 7 İFİ gelişirken, plasebo alan grupta % 18 İFİ gelişmiş ($p < 0.004$), ayrıca flukonazol profilaksisi alan grupta empirik amfoterisin-B kullanımında da anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir. Marr ve ark.⁽⁹⁾ yine allojenik kemik iliği nakli olgularında 400 mg flukonazol profilaksisi alan hastalarda (nakil sonrası 75 gün) yaptıkları 8 yıllık longitudinal çalışmada profilaksi alan grupta graft versus host hastalığında belirgin azalma ile birlikte kandidiyaz ve genel mortalite düzeylerinde de belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir. Allojenik kemik iliği nakli dışında diğer hematolojik maliniteler nedeni ile kemoterapi alan hastalarda yapılan iki önemli çalışmada ise flukonazol profilaksisinin plasebo grubuna mortalite ve İFİ gelişimi açısından herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir^(13,17). Yukarıda flukonazol ile bahsettiğimiz çalışmalarda flukonazolün belirlenen dezavantajları: *Aspergillus* türlerine etkin olmaması, *Candida krusei* üzerine etkili olmaması ve özellikle *Candida glabrata* gibi non-*albicans* kandida türlerinde bir artışa yol açması olarak gösterilmiştir. Bu çalış-

malardan çıkan sonuç flukonazol profilaksisinin allojenik kemik iliği nakli gibi yüksek riskli nötropenik hastalarda mutlaka verilmesi ve diğer hematolojik malinitelerin rutin kemoterapilerinde profilaksi verilmesinin bir anlamı olmadığıdır. Akut lösemilerde standart kemoterapi dışında yüksek doz sitozin arabinozid (500 mg/m² ve üzeri dozlarda) alan hastalarda yoğun mukozit gelişmesi nedeni ile kandidiyaz riski artış gösterdiğinden flukonazol profilaksisini önermekteyiz.

İtrakonazol, *Aspergillus* türleri üzerine olan etkinliği ile flukonazolden ayrılmaktadır. Özellikle oral süspansiyon formu ile yapılan çalışmalarda itrakonazolün İFİ ve kandida infeksiyonlarına bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir^(2,10). İtrakonazol kapsülleri ise süspansiyon formu kadar etkili olmamaktadır; kapsül form ile yeterince serum düzeyleri tutturmak için günler ya da haftalar gerekmektedir; biyoyararlanımı süspansiyon kadar iyi değildir⁽⁴⁾. Yakın dönemde intravenöz formu da çıkmasına rağmen yeterli çalışma yapılmamıştır. İtrakonazolün profilaktik veya tedavi amaçlı kullanımında mutlaka haftada iki kez serum düzeyi takibi ve efektif serum düzeyinin en az 500 ng/ml'nin üzerinde tutulması önerilmektedir⁽⁵⁾.

Bir diğer alternatif antifungal ajan olan amfoterisin-B oldukça geniş spektrumlu bir antifungaldir; ilk olarak 0.1 mg/kg dozunda bir profilaksi çalışması yapılmış ve bu dozda herhangi bir etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir⁽¹²⁾. Allojenik kemik iliği nakli olgularında 0.2-0.5 mg/kg dozlarında flukonazol ile karşılaştırmalı yapılan profilaksi çalışmalarında etkinlik açısından olumlu sonuçlar elde edilse de en önemli handikap böbrek yetmezliği gibi önemli yan etkilerinin oluşudur^(1,18). Deoksikolat amfoterisin-B'nin antifungal profilaksidedeki yerini değerlendiren plasebo kontrollü ciddi bir çalışma henüz yapılmamıştır. En önemli handikapı infüzyona bağlı reaksiyonlar ve nefrotoksite gibi ciddi yan etkilerinin olmasıdır. Bu etkilerin minimuma indirildiği lipit formülasyonlu amfoterisin-B molekülleri ile ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Allojenik kemik iliği nakli hastalarında 1 mg/kg dozunda lipozomal am-

foterisin-B ile yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada anlamlı bir etkinlik saptanmamıştır. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada ise hematolojik maliniteli hastaların kemoterapisinde ya da otolog kemik iliği nakli olgularında gün aşırı 50 mg lipozomal amfoterisin-B ile plasebo karşılaştırılmış, invazif aspergillozun lipozomal amfoterisin-B grubunda çok daha az sayıda geliştiği gösterilmiştir ($p < 0.0057$).

Flukonazol özellikle kandidaya bağlı enfeksiyon ve mortalite düzeylerini azaltırken invazif aspergilloz, mukormikoz, *Fusarium* ve *Scedosporium* gibi türlerle nadir görülen fungal enfeksiyonlarda son yıllarda ciddi artış olduğu da gözden kaçmamaktadır^(8,16). Bazı merkezlerde vorikonazolün profilaktik kullanımına bağlı zigomiçetes insidansında artış olduğu görülmüştür⁽¹⁵⁾. Posakonazol zigomiçetes grubu da dahil olmak üzere nadir görülen küf mantarlarına da etkinliği ile dikkatleri üzerine çeken yeni jenerasyon bir azaldır ve yakın dönemde yayınlanan iki profilaksi çalışmasında önemli derece etkinliği olduğu gösterilmiştir^(3,19). Hematolojik maliniteli hastalarda flukonazol ile karşılaştırıldığı profilaksi çalışmasında posakonazol grubunda özellikle invazif aspergilloz insidansında daha belirgin olmak üzere İFİ insidansı ve mortalite flukonazol grubuna göre anlamlı derecelerde düşük bulunmuştur⁽³⁾. Graft versus host hastalığı bulunan hastalarda İFİ profilaksisi açısından flukonazol ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada yine flukonazolden anlamlı derecede üstün bulunmuştur⁽¹⁹⁾. Bu verilerle posakonazol yüksek riskli nötropenik hasta gruplarında İFİ profilaksisi açısından ümit vadetmektedir. Şu aşamada sadece oral formu mevcut olup henüz IV formu yoktur.

KAYNAKLAR

1. Bodey GP, Anaissie EJ, Elting L, Estey E, O'Brien S, Kantarjian H: Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia. Fluconazole versus intravenous amphotericin B, *Cancer* 1994;73(8):2099-106.
2. Boogaerts M, Maertens J, van Hoof A et al: Itraconazole versus amphotericin B plus nystatin in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic cancer patients, *J Antimicrob Chemother* 2001;48(1):97-103.
3. Cornely O, Maertens J, Drew J et al: Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia, *N Engl J Med* 2007;356(4):348-59.
4. Glasmacher A, Hahn C, Molitor E, Marklein G, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG: Itraconazole trough concentrations in antifungal prophylaxis with six different dosing regimens using hydroxypropyl-beta-cyclodextrin oral solution or coated-pellet capsules, *Mycoses* 1999;42(11-12):591-600.
5. Glasmacher A, Molitor E, Hahn C et al: Antifungal prophylaxis with itraconazole in neutropenic patients with acute leukaemia, *Leukemia* 1998;12(9):1338-43.
6. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA et al: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation, *N Engl J Med* 1992;326(13):845-51.
7. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G et al: Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study, *Clin Infect Dis* 2005(9);41:1242-50.
8. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L: Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, *Clin Infect Dis* 2002;34(7):909-17.
9. Marr KA, Seidel K, Slavin MA et al: Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial, *Blood* 2000;96(6):2055-61.
10. Menichetti F, Del Favero A, Martino P et al: Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial, *Clin Infect Dis* 1999;28(2):250-5.
11. O'Brien S, Blijlevens M, Mahfouz T, Anaissie E: Infections in patients with hematological cancer: recent developments, *Hematology Am Soc Haematol Educ Program*, 2003;438-72.
12. Perfect JR, Klotman ME, Gilbert CC et al: Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients, *J Infect Dis* 1992;165(5):891-7.
13. Schaffner A, Schaffner M: Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias, *J Infect Dis* 1995;172(4):1035-41.
14. Slavin MA, Osborne B, Adams R et al: Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after bone marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study, *J Infect Dis* 1995;171(6):1545-52.
15. Trifilio S, Bennet C, Yarnold P et al: Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemo-

- therapy, *Bone Marrow Transplant* 2007; (ahead of print).
16. Walsh T, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E: Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens, *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 1):48-66.
 17. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM et al: Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial, *Ann Intern Med* 1993;118(7):495-503.
 18. Wolff SN, Fay J, Stevens D et al: Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group, *Bone Marrow Transplant* 2000;25(8):853-9.
 19. Ullmann A, Lipton JH, Chandrasekar P et al: Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease, *N Engl J Med* 2007;356(4):335-47.