

PREEMPTİF ANTİFUNGAL TEDAVİ

Ömrüm UZUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA
ouzun@hacettepe.edu.tr

ÖZET

Son yıllarda invaziv fungal infeksiyon (İFİ) insidansı artmış ve etken spektrumu genişlemiştir. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine karşın ateşi hâlâ devam eden ve bir odak bulunamayan nötropenik hastalarda empirik antifungal tedavi son 20-25 yıldır standart yaklaşım olmuştur. Ancak bunun kanıtlarının güçsüzlüğü, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcıları dışında İFİ sıklığının düşük olması ve tanıya yönelik tetkiklerdeki ilerlemeler, ateşi devam eden nötropenik hastaların tümünde empirik antifungal tedavi uygulamasını tartışmalı hale getirmiştir. Yakın zamanlarda İFİ tanısında önemli gelişmeler olmuş ve empirik tedavi sorgulanır olmuştur. İFİ'un başlangıcıyla klinik belirti ve bulguların ortaya çıkışı arasında geçen süre, tarama yapılarak bu hastaların belirlenmesini ve erken tedaviyle daha iyi yanıt elde edilmesini sağlayan bir fırsat penceresi açabilir. Böyle bir "preemptif" yaklaşımda tek kriter ateş değildir; 1) İFİ açısından en yüksek risk taşıyan hastaların ayırtedilerek daha yakından izlenmesi; ve 2) erken tanıya olanak sağlayan yöntemlerin uygulanması preemptif yaklaşım için koşuldur.

Anahtar sözcükler: antifungal tedavi, beta-glukan, empirik, galaktomannan testi, preemptif

SUMMARY

Preemptive Antifungal Therapy

The incidence of invasive fungal infections has increased, and the spectrum of etiologic agents has widened in recent years. The empirical use of antifungal therapy in patients with neutropenia who remain febrile in spite of adequate antibacterial therapy has been a standard approach for almost two decades. However, the statistical weakness of data, the relatively low incidence of IFI in patients not undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation together with the recent progress in the diagnostic accuracy of IFI has made the routine use of empirical antifungal therapy in all patients with fever and neutropenia questionable. Recently, new developments in fungal diagnosis have prompted a reappraisal of the concept of empirical antifungal therapy. The time period between the biological start of a fungal infection and the appearance of clinical signs and symptoms represents a window of opportunity that, if identified through prospective screening, may allow earlier therapeutic intervention and may potentially improve outcome. Such 'preemptive' strategy would not be triggered by fever, but would rest on 1) a better identification of those patients who are at the highest risk for fungal infections so that they can be closely monitored; and 2) the availability of sensitive techniques that facilitate rapid and early diagnosis of invasive fungal infections

Keywords: antifungal therapy, beta-glucan, empirical, galactomannan test, preemptive

Son yıllarda invaziv fungal infeksiyon (İFİ) insidansı artmış ve etken spektrumu genişlemiştir. *Candida albicans* dışındaki *Candida* türleri, *Scedosporium* türleri, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* ve *Zygomycetes* günümüzde artan sıklıkta İFİ etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mikroorganizmalar genelde antifungallere daha dirençli olup tedavide ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Ekinokandinlerin ve ikinci kuşak olarak nitelendirilebileceğimiz vorikonazol ve posakonazol gibi triazollerin kullanı-

ma girmesiyle tedavide iyi sonuçlar elde edilmiştir. Öte yandan, kombinasyon tedavisi olasılığı da mümkün olmuştur.

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine karşın ateşi hâlâ devam eden ve bir odak bulunamayan nötropenik hastalarda empirik antifungal tedavi son 20-25 yıldır standart yaklaşım olmuştur. Bu yaklaşım, esas olarak EORTC'nin ateşli nötropenik hastalarda empirik amfoterisin B'yi antibiyotik tedavisinin devam ettirilmesiyle karşılaştıran çalışmasına dayanmıştır⁽²⁾.

Bu çalışmada, daha önceden antifungal profilaksi uygulanmamış, klinik olarak infeksiyonu gösterilmiş ve derin nötropenik hasta altgruplarında empirik amfoterisin B ile tedavi sırasında veya sonrasında İFİ gelişme olasılığının azaldığı gözlemlenmiştir. Ancak çalışmanın istatistiksel gücü yetersizdir. Ayrıca, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcıları dışında İFİ sıklığının düşük olması ve tanıya yönelik tetkiklerdeki ilerlemeler, ateşi devam eden nötropenik hastaların tümünde empirik antifungal tedavi uygulamasını tartışmalı hale getirmiştir. Risk faktörlerinin daha iyi anlaşılmasının yanısıra, serolojik bazı belirteçler ve radyolojik görüntüleme yöntemleri, antifungal tedavinin uygulanmasından gerçekten yarar görebilecek hasta popülasyonunu daraltacaktır. Böylelikle hem erken tedavi kavramından ödün verilmemiş olacak hem de gereksiz yere ilaç uygulamasına bağlı ilaç etkileşimleri, ilaç toksisitesi ve maliyet artışı azaltılabilecektir.

İFİ'un başlangıcıyla klinik belirti ve bulguların ortaya çıkışı arasında geçen süre, tarama yapılarak bu hastaların belirlenmesini ve erken tedaviyle daha iyi yanıt elde edilmesini sağlayan bir fırsat penceresi açabilir. Böyle bir "pre-emptif" yaklaşımda tek kriter ateş değildir.

Kültüre-dayanmayan mikrobiyolojik tanı yöntemleri

Son yıllarda genomik DNA dizilerinin ve fungal antijenlerin saptanmasına yönelik tanı yöntemlerinde önemli gelişmeler olmuştur.

Galaktomannan antijeni: Avrupa'da 1990'ların ortalarından bu yana bulunan sandviç enzim immunoassay (Platelia *Aspergillus* seroassay, Bio-Rad Laboratuvarları), *Aspergillus* türlerinin hif büyümesi sırasında salıverilen bir hücre duvar komponenti olan galaktomannanın saptanması esasına dayanır. 2003 yılında AB.D.'nde FDA'nın da onayladığı bu test, 2002 yılında yayınlanan invaziv aspergillosis tanısında EORTC-MSG kriterlerinde steril olmayan bir vücut bölgesinde *Aspergillus* türlerinin izolasyonu ya da mikroskopik incelemede gösterilmesi ile eşdeğerdir⁽¹¹⁾. 1990'ların sonlarına doğru hemen hemen sadece hematolojik malign hastalığı olanlarda bildirilen bu testin mükemmel duyar-

lılığı ve özgünlüğüne son yıllarda biraz gölge düşmüştür. Platelia *Aspergillus* kitleriyle yapılan galaktomannan testinin tanınal değerinin araştırıldığı 27 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı invaziv aspergillosiste havuzlanmış duyarlılığın sadece % 61, özgüllüğün ise % 93 olduğu belirlenmiştir⁽⁷⁾. Altgrup analizinde bu testin performansının hasta özelliklerine göre (erişkin-çocuk, hematolojik malignite-allojeneik kök hücre nakli, organ transplantasyonu, yüksek olasılıklı invaziv aspergillosis-düşük olasılıklı hastalık) büyük değişkenlik gösterdiği izlenmiştir. Genel olarak denilebilir ki, testin negatif prediktif değeri (% 95'in üzerinde) mükemmeldir ve aspergillosis tanısının dışlanmasında kullanılabilir. Ancak bu testin kullanılmasıyla ilgili, test ile fungal yük arasındaki korelasyonun nasıl olduğu, küflere etkili profilaksi veya tedavinin testin performansı üzerine etkisi, optimal eşik değeri, ne sıklıkta yapılması gerektiği, yalancı-pozitif ve yalancı-negatif sonuçların nasıl ele alınması gerektiği, hücre duvarını inhibe eden ekinokandinlerle tedavi sırasında bu testin kullanılıp kullanılmayacağı gibi hâlâ yanıtlanması gereken sorular vardır.

(1,3)-beta-D-glukan saptanması: Glukozun (1,3)-beta-D-bağlı polimerleri olan glukan, *Zygomycetes* ve *Cryptococcus* türleri dışında bir çok patojen mantarın dış hücre duvarında bulunan bir yapıdır. D-glukan saptanmasında kullanılan 3 ticari kit mevcuttur: Fungitell (Associates of Cape Cod Inc., East Falmouth, MA), FungiTec G (Seikagaku Kogyo Corporation, Tokyo) ve türbidimetrik test Wako-WB003 (Waco Pure Chemical Industries, Osaka) . Bütün bu testler, "horseshoe crab" (atnalı yengeci) hemolenfinin glukan varlığında pıhtılaşma özelliğine dayanır⁽⁴⁾. Eser miktarlarda beta-D-glukan ile karşılaşan atnalı yengeci amebositleri degranüle olarak aktif serin proteazlara (faktör G) dönüşen zimojenleri salıverir. Kromojenik testlerde aktif ve pıhtılaşma enzimi kromojenik bir substrat peptidinden p-nitroanilidi ayırır ve bu salıverileme 405 nm'de absorban ile ölçülebilir.

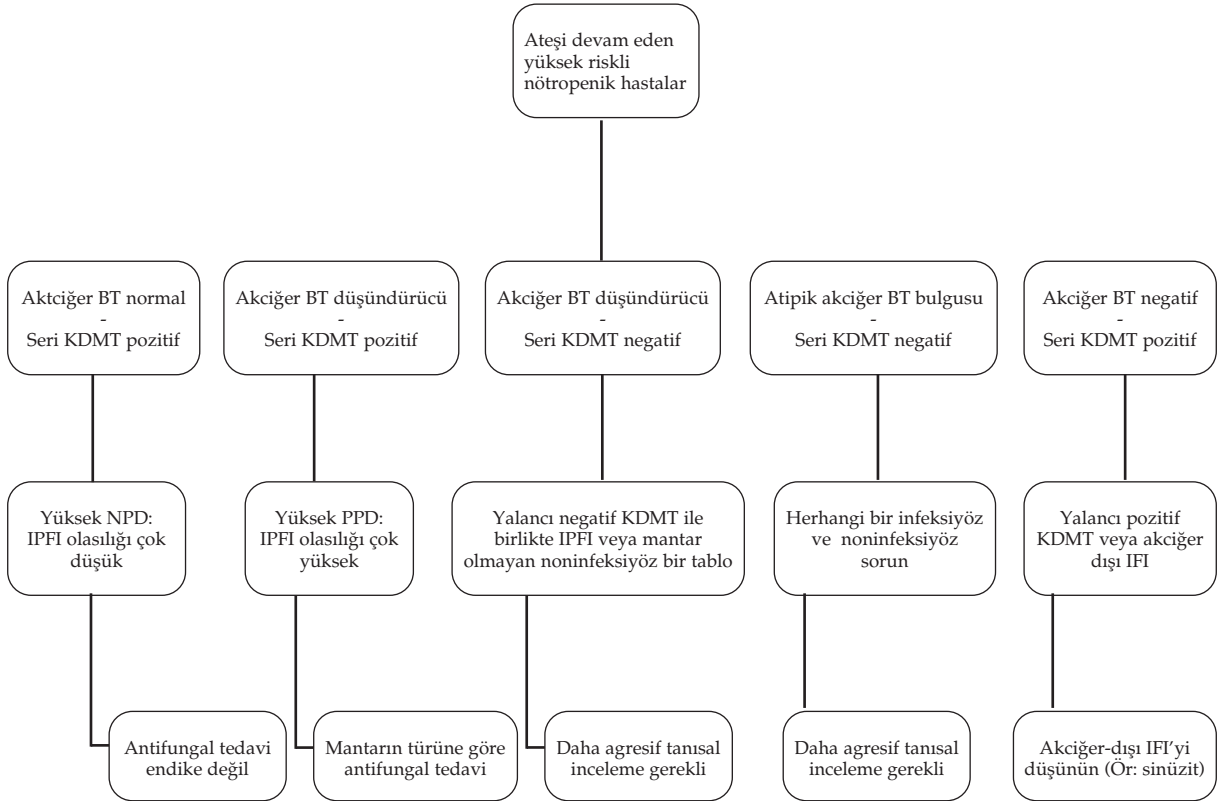
FDA tarafından tanıda yardımcı bir test olarak onaylanan glukan testi ile deneyim nisbeten kısıtlıdır. 60 pg/ml eşik-değerde haftada

iki kez örnekleme negatif prediktif değeri % 100 olarak saptanmıştır⁽⁶⁾. Test sonuçlarını profilaktik veya empirik antifungal kullanımı etkilememektedir. Ancak galaktomannanda olduğu gibi, araştırma popülasyonunun heterojenliği sonuçları etkilemektedir. Endotoksinsiz, glukansız cam eşya kullanılması zorunluluğu, albumin veya immunoglobulinlerle yalancı pozitif sonuçlar, bazı ilaçlarla çapraz reaksiyon ve Gram-pozitif bakteremide yalancı pozitiflik, test ile ilgili bazı güçlüklerdir⁽⁴⁾.

Fungal DNA saptanması: Mantarlara özgü gen dizilerinin PCR ile amplifikasyonu hızlı tanı için uygun bir test olasılığı taşımaktadır. Birkaç Avrupa merkezinde İFİ tanısında PCR tanısı amaçlı kullanılmaktadır. Duyarlılık ve negatif değer genellikle yüksek olmakla birlikte klinik yararlılığı halen tartışmalıdır. Hemen hemen bütün PCR yöntemleri "in-house" geliştirilmiş, ekstraksiyon ve amplifikasyon yöntemleri farklıdır. Gerçek-zamanlı tekniklerle birlikte

otomatize DNA ekstraksiyonu ve 18S ribozomal DNA'nın korunmuş bir bölgesini amplifiye eden primerlerin kullanımı, standardizasyon sorununun üstesinden gelinebileceğinin işaretleridir.

Bütün bu sonuçlar dikkate alındığında, ateşi devam eden, ancak klinik veya radyolojik olarak İFİ belirti ve bulgusu olmayan nötropenik hastada bu testlerin herhangi birinin negatif prediktif değerine güvenilip antifungal tedavi uygulanmayabileceği açıktır. Buna karşılık, testlerden birinin pozitif olması durumunda tanısal araştırmaların yapılması ve sonuca göre erken tedavi başlanması akılcı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Lin ve ark.⁽³⁾ antifungal profilaksi almayan bir grup pediyatrik kanser hastasında "nested" PCR'a dayalı bir tedavi stratejisi uygulamışlardır. Nötropenik ateşli hastalar aynı anda kan kültürü ve "nested" PCR ile taranmış, her ikisinin sonucu negatif gelenlere antifungal tedavi verilmemiş, kan kültürü veya ardarda iki



Şekil: Yüksek riskli hastalarda tedavi stratejisi (Kaynak 4'den alınmıştır).

BT: Bilgisayarlı tomografi, KDMT: Kültüre-dayanmayan mikrobiyolojik tetkik, NPD: Negatif prediktif değer, PPD: Pozitif prediktif değer. IPFI: İnvasiv pulmoner fungal infeksiyon, IFI: İnvasiv fungal infeksiyon.

PCR testi pozitif olan hastalara ise antifungal tedavi uygulanmıştır. Sonuçta, PCR-negatif 52 episoda antifungal tedavi verilmemiş ve hiçbirinde İFİ saptanmamıştır. PCR-pozitif 29 episodun 22'sinde kan kültüründe de üreme olmuş; kültür-negatif PCR-pozitif olguların çoğu kronik dissemine kandidiyazisli hastalar olmuştur. Maertens ve ark.⁽⁵⁾'nin yakın zamanlarda yayınlanmış bir çalışmasında ise erişkin hematoloji hastalarında oluşan 136 episod CT ve galaktomannan ile izlenmiştir. Sadece ateşe dayanan bir yaklaşımla empirik antifungal tedavi 136 episodun en az 41'inde (% 30) gerekirken "preemptif" yaklaşım ile hastaların dörtte-birinden azında antifungal verilmiştir. İlginç olarak, ateşsiz 10 episodda İFİ saptanıp tedavi edilmiştir. Tüm çalışma popülasyonunda sadece bir hastada dissemine zigomikoza tanı konulamamıştır. Yüzde 15'lik bir mortalite, bu hasta popülasyonu için kabul edilebilir bir orandır.

Sonuç olarak yüksek riskli hastalarda preemptif yaklaşım, güvenle uygulanabilecek bir stratejidir (Şekil).

KAYNAKLAR

1. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B et al: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stemcell transplants: an international consensus, *Clin Infect Dis* 2002;34(1):7-14.
2. EORTC: Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients, EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, *Am J Med* 1989;86(6):668-72.
3. Lin MT, Lu HC, Chen WL: Improving efficacy of antifungal therapy by polymerase chain reaction-based strategy among febrile patients with neutropenia and cancer, *Clin Infect Dis* 2001;33(10):1621-7.
4. Maertens J, Deeren D, Dierickx D, Theunissen K: Preemptive antifungal therapy: Still a way to go, *Curr Opin Infect Dis* 2006;19(6):551-6.
5. 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;41(9):1242-50.
6. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH et al: Multicenter clinical evaluation of the (1,3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans, *Clin Infect Dis* 2005;41(5):654-9.
7. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N: Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2005;42(10):1417-27.