

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA FUNGAL İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİ İLE İLGİLİ TANIMLAR

Alpay AZAP

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojisi ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA
alpayazap@yahoo.com

ÖZET

İnvaziv mantar infeksiyonları nötrojenik hastalarda önemli bir mortalite sebebidir. Bu hasta grubunda mantar infeksiyonlarının tanısı zordur ve tanıda gecikme prognozu olumsuz olarak etkilemektedir. Bu nedenle tedavide, etkene yönelik tedaviden çok daha erken dönemde tedaviyi başlatılmak adına profilaktik, ampirik ve preemtif yaklaşımlar kullanılmaktadır. Profilaksi, risk altındaki tüm hastalara uygulanan antifungal tedaviyi kapsamaktadır. Preemtif tedavi, bir klinik veya laboratuvar bulgunun nötrojenik bir hastada, diğer hastalara göre çok daha yüksek olasılıkla invaziv mantar infeksiyonu olduğuna işaret etmesi üzerine başlanan tedavidir. Ampirik tedavi ise antibiyotik tedavisi altında 5 günden uzun süre ateşi devam etmekte olan hastalara antifungal tedavi başlanmasıdır. Bu yaklaşımlardan hangisinin invaziv mantar infeksiyonları ile mücadelede daha etkili olduğu hasta grubuna ve eldeki teknik olanaklara göre değişiklik göstermektedir.

Anahtar sözcükler: antifungal tedavi, invaziv mantar infeksiyonu, nötrojeni, preemtif tedavi, profilaksi

SUMMARY

Definitions Related to the Treatment of Invasive Fungal Infections in Neutropenic Patients

Invasive fungal infections (IFIs) are an important cause of mortality in neutropenic patients. It is difficult to diagnose IFIs in neutropenic patients and delay in the diagnosis has detrimental effects on prognosis. In order to treat these infections timely, prophylaxis, empirical and preemptive treatment strategies are preferred instead of targeted antifungal therapy. Prophylaxis aims to prevent IFI in all patients who are at risk. Preemptive approach is the administration of antimicrobials to a portion of the patient population on the basis of a clinical or laboratory marker indicating a significantly higher risk than the average patient. Empirical antifungal therapy means starting antifungal agents to all neutropenic patients who are febrile for more than 5 days despite broad spectrum antibacterial treatment. The effectiveness of these approaches mainly depends on the patient groups at risk and laboratory techniques available.

Keywords: antifungals, invasive fungal infection, neutropenia, preemptive therapy, prophylaxis

Nötrojenik hastalarda gelişen infeksiyonlar önemli bir mortalite sebebidir. Bu hasta grubunda nötrojeni nedeniyle inflamasyon belirtileri siliktir. Bu nedenle infeksiyon odağının tespiti çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bununla birlikte hastanın durumu hızla bozulup saatler içerisinde eksitus olabileceği için antimikrobiyal tedavinin başlanması aciliyet teşkil etmektedir. Durum böyle olunca nötrojenik hastalarda antimikrobiyal başlamadaki tek kriter hastanın ateşinin yükselmesi olmaktadır. Febril nötrojeni ilgili yayımlanmış ulusal ve uluslararası rehberlerde tedaviyi yönlendiren

bulgu hastanın ateşinin olmasıdır^(6,8). Buna göre ateşi olan nötrojenik hastaya öncelikle geniş spektrumlu antibiyotikler ampirik olarak başlanmaktadır. Tedavinin 3-5. gününde hastanın ateşinin devam etmesi durumunda klinisyenler bir soruya cevap vermek zorunda kalırlar: Hastanın ateşinin düşmemesinin nedeni antibiyotiklerin henüz etki edemediği bakteriyel bir infeksiyon mudur? Yoksa bir mantar infeksiyonu mu söz konusudur? Ne yazık ki bu önemli soruya yanıt vermek kolay değildir. Nötrojenik hastalarda mantar infeksiyonlarının tanısı zordur ve tanı koymak için harcanacak zaman

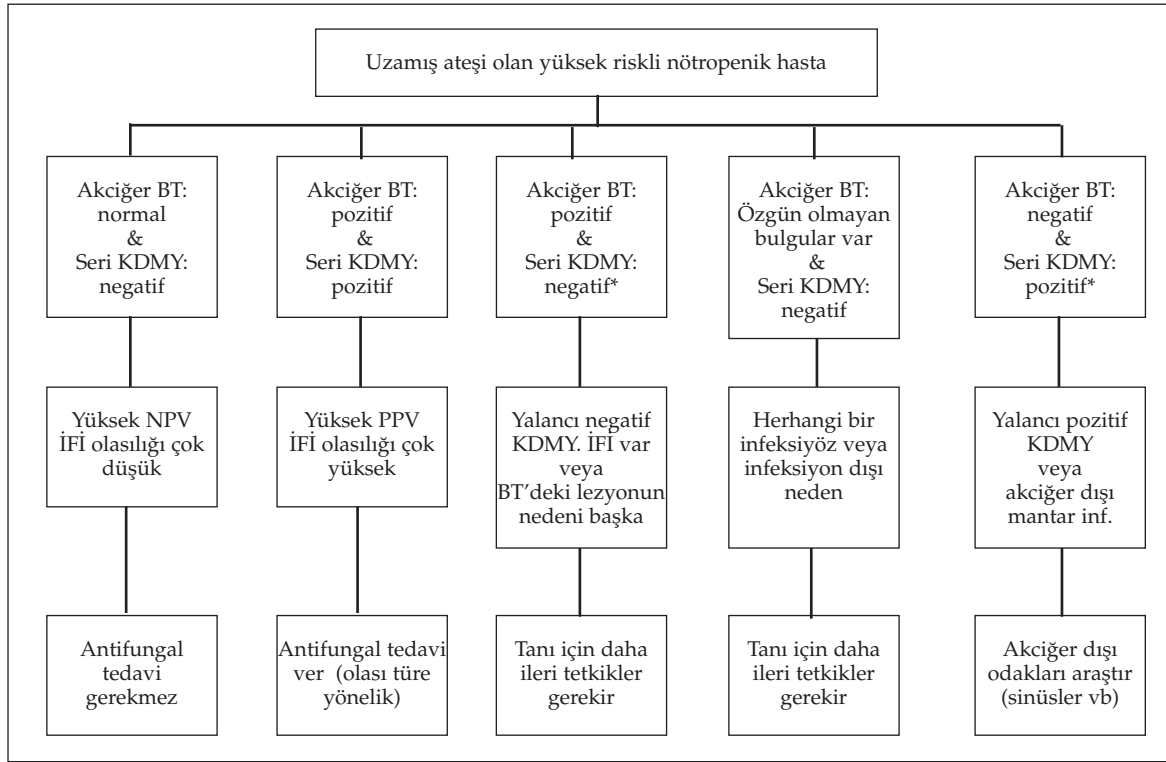
prognozu olumsuz yönde etkileyecektir. Nötropenik hastalarda gelişen mantar infeksiyonları ne kadar erken tedavi edilirse sonuç o kadar iyi olmaktadır⁽¹²⁾. Kılavuzlarda, bu verilerden hareketle antimikrobiyal tedavinin 3-5. gününde halen ateşi devam eden hastalara antifungal tedavi başlanması önerilmektedir^(6,8). Hastanın ateşinin temel kriter olarak kabul edildiği bu tedavi yaklaşımı “**ampirik tedavi**” olarak nitelendirilir. Bu yaklaşımla febril nötropenik hastaların yaklaşık üçte ikisi antifungal tedavi almaktadır. Ancak bu şekilde antifungal tedavi başlanan olguların neredeyse % 90’ında gerçekte mantar infeksiyonu yoktur ve hastalar gereksiz yere toksik ve pahalı bir tedaviyle karşı karşıya kalmaktadırlar⁽¹⁷⁾. Bu durum ateşin tedaviyi yönlendiren temel kriter olmasından kaynaklanmaktadır ve şaşırtıcı değildir. Zira ateş, invaziv mantar infeksiyonuna özgü bir bulgu değildir. İnfeksiyöz ve infeksiyon dışında pek çok farklı neden ateşe sebep olabilir. Ateşi tek başına yanıt veya yanıtızlık kriteri olarak kullanmak ve buna dayanarak antifungal tedavi başlamak hataya sebep olabilir^(3,5). Ampirik tedavinin mantar infeksiyonlarının erken tedavisini sağladığı tezi de tartışmaya açıktır. Nötropenik hastalarda daha ateş yokken mantar infeksiyonu tespit edilebilmektedir⁽¹⁰⁾. Ampirik tedavinin bu sayılan dezavantajları teknolojik olanakların gelişmesiyle birlikte yeni bir tedavi yaklaşımının “preemptif tedavi”nin önünü açmıştır.

Preemptif tedavi: Preemptif tedavi, bir klinik veya laboratuvar bulgunun nötropenik bir hastada, diğer hastalara göre çok daha yüksek olasılıkla invaziv mantar infeksiyonu olduğuna işaret etmesi üzerine başlanan tedavidir⁽⁴⁾. Bu yaklaşımda ampirik tedaviden farklı olarak ateş yerine invaziv mantar infeksiyonunu gösteren daha somut kanıtlar aranmakta ve tedavi buna göre başlanmaktadır. Somut kanıtlar; kültür dışı mikrobiyolojik yöntemler (KDMY) veya radyolojik yöntemlerle elde edilen bulgulardır⁽⁹⁾. Bugün için günlük pratikte kullanılacak KDMY, serum galaktomannan düzeyi ölçümü, serum beta-D-glukan düzeyi ölçümü ve polimeraz zincir reaksiyonu ile fungal DNA tayinidir. Bu yöntemlerin invaziv mantar infeksiyonunu göstermede birbirlerine göre üstün veya eksik

oldukları yönleri bulunmaktadır⁽⁹⁾. Hangi yöntemin hangi koşullarda kullanılması gerektiği ayrı bir yazı konusudur. Bu nedenle burada üzerinde durulmayacaktır. İnvaziv mantar infeksiyonuna işaret eden radyolojik bulgular akciğer tomografisinde gözlenen halo belirtisi (etrafında buzlu cam görüntüsü olan nodüler infiltrat) ve hava-hilal (içinde yarım ay veya hilal şeklinde hava izlenen nodüler infiltrat) belirtisidir. Bu radyolojik bulgular yüksek riskli bir hastada kuvvetle invaziv mantar infeksiyonunu düşündürmekle birlikte tanı koydurucu değildir⁽⁷⁾. Preemptif tedavi hastaları gereksiz antifungal tedavinin yan etkilerinden korumakla birlikte az sayıda da olsa bazı hastalarda tedavide gecikmeye neden olabilir. Umut vadeden bir yaklaşım olmakla birlikte henüz preemptif tedavinin standartları (hangi testin, hangi sıklıkla, hangi hasta grubunda uygulanacağı) belirlenmemiştir. Bu nedenle ampirik tedavi mi yoksa preemptif tedavi mi daha üstündür? sorusunun yanıtı kesin olarak verilemez⁽¹²⁾. Şekilde yer alan algoritma, ampirik yaklaşım uygulandığında tamamı antifungal tedavi alması gereken hastaların preemptif yaklaşım ışığında nasıl değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Profilaktik yaklaşım: İnvaziv mantar infeksiyonlarının tanısının güç olması, tedavide gecikmesi durumunda mortalite ve morbiditelerinin yüksek olması, infeksiyon tüm bulgularıyla ortaya çıktığında prognozun kötü olması, bu infeksiyonları önlemeye yönelik (profilaktik) yaklaşımları gündeme getirmiştir⁽¹³⁾. Profilaksi, invaziv mantar infeksiyonu gelişme riski olan tüm hastalara antifungal ajan uygulanmasıdır⁽⁴⁾. Antifungal profilaksi özellikle 1980’li yıllarda kök hücre alıcılarında *Candida* spp.’nin neden olduğu invaziv infeksiyonların önlenmesi söz konusu olunca gündeme gelmiştir. Yan etkisi düşük ve kolay uygulanabilir bir ilaç olan flukonazolün kullanıma girmesi primer antifungal profilaksiyi mümkün kılmıştır. Kök hücre alıcılarında profilaktik flukonazol kullanımının sağ kalımı artırdığını gösteren çalışmaların yayımlanmasıyla birlikte pek çok merkez bu hasta grubuna rutin olarak flukonazol profilaksisi uygulamaya başlamıştır⁽¹¹⁾. Flukonazolün bu endikasyonla yaygın kullanımı ise beraberinde

Şekil. Ampirik yaklaşımın antifungal tedavi önerdiği hastalarda preemptif yaklaşım⁽⁹⁾.



BT: Bilgisayarlı tomografi, KDMY: Kültür dışı mikrobiyolojik yöntemler, İFİ: İnvaziv fungal infeksiyon, NPV: Negatif prediktif değer, PPV: Pozitif prediktif değer, *:BT KDMY'den önce pozitifleşebilir, KDMY BT'den önce pozitifleşebilir.

flukonazol dirençli kandida kökenleri ve küfler ile gelişen infeksiyonların artışı getirmiştir. Yeni geliştirilen antifungal ajanların (itakonazol, posakonazol vb) düşük yan etkiye ve geniş etki spektrumuna sahip olmaları, profilaktik yaklaşımda kullanılmalarının yolunu açmıştır. Bu ajanlar sayesinde kandida türleri için standart olan profilaktik yaklaşım küfler için de uygulanabilir hale gelmiştir. Profilaktik antifungal kullanımında başarıyı belirleyen temel faktör doğru hasta seçimidir. Hangi grup hastada profilaktik uygulamanın faydasının, ilacın potansiyel yan etkilerine ve direnç sorunu gibi istenmeyen etkilere üstün geleceği iyi belirlenmelidir⁽¹¹⁾. Örneğin, AML veya MDS nedeniyle indüksiyon tedavisi alan hastalar ve GVHD'si olan allojeneik kök hücre alıcılarında profilaktik olarak posakonazol kullanılmasının invaziv fungal infeksiyonları azalttığı gösterilmiştir^(2,15). Ancak diğer hasta gruplarına yönelik olarak da benzer şekilde randomize kontrollü çalışmalar yapılması gereklidir.

Sekonder antifungal profilaksi: Daha önce invaziv aspergillozis geçirmiş olan hastaların yeniden bağışıklık baskılayıcı tedavi almaları durumunda infeksiyonun nüks etmesi ve buna bağlı ölüm riski artmaktadır⁽¹³⁾. Profilakside kullanılacak güvenli ve etkili ajanların geliştirilmesi bu hastaların profilaktik yaklaşım için aday olmalarını sağlamıştır. Ancak invaziv aspergillozisin nüks etmesine neden olan faktörler ve bunu engellemek için yapılması gerekenler henüz tam olarak bilinmemektedir. İnvaziv aspergillozisin patogenezinin tam olarak çözümlenmemiş olması bu alandaki araştırmalarda en önemli sorunlardan biridir. Bugün için sekonder profilaksi antifungal tedavi rehberlerinde rutin olarak önerilen bir uygulama değildir⁽¹⁶⁾.

Sonuç: Profilaktik, ampirik veya preemptif yaklaşımdan hangisinin tercih edileceği elde olanaklara ve takip edilen hasta grubuna göre değişmektedir⁽⁴⁾. İnvaziv fungal infeksiyon gelişmesini belirleyen risk faktörleri; uzamış nötropeni, kortikosteroid kullanımı, yoğun kemoterapi

pi, allojeneik kök hücre nakli ve ağır "graft versus host" hastalığıdır⁽¹⁾. Standart hastalar antifungal başlanmaksızın izlenebilirken, yüksek riskli grupta olan hastalara profilaktik antifungal uygulanması tercih edilebilir. Antibiyotik tedavisi ile 5 günden uzun süredir ateşi düşmeyen hastalarda ise eğer radyolojik yöntemler ve KDMY'i kullanma olanağı varsa preemtif tedavi yapılabilir. Bu olanak yok ise hastalara ampirik antifungal tedavi verilmesi kaçınılmazdır. İnvaziv mantar infeksiyonuna işaret eden güvenilir bulgular (klinik veya laboratuvar) olduğu her durumda hiç vakit kaybedilmeden antifungal tedavi başlanmalıdır⁽⁴⁾.

KAYNAKLAR

1. Ascioğlu S, Rex JH, De Pauw B et al: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus, *Clin Infect Dis* 2002;34(1):7-14.
2. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al: Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia, *N Engl J Med* 2007;356(4):348-59.
3. De Pauw B: Between over- and undertreatment of invasive fungal disease, *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1251-3.
4. De Pauw BE, Picazo JJ: Present situation in the treatment of invasive fungal infection, *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl 2):S167-71.
5. De Pauw BE, Sable CA, Walsh TJ et al: Impact of alternate definitions of fever resolution on the composite endpoint in clinical trials of empirical antifungal therapy for neutropenic patients with persistent fever: analysis of results from the Caspofungin Empirical Therapy Study, *Transpl Infect Dis* 2006;8(1):31-7.
6. Febril Nötropeni Çalışma Grubu: Febril Nötropeni Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu, *Flora* 2004;9(1):5-28.
7. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW et al: Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign, *Clin Infect Dis* 2007;44(3):373-9.
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51.
9. 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.
10. 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.
11. Marr KA: Primary antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: clinical implications of recent studies, *Curr Opin Infect Dis* 2008;21(4):409-14.
12. Rieger CT, Ostermann H: Empiric vs. preemptive antifungal treatment: an appraisal of treatment strategies in haematological patients, *Mycoses* 2008;51(Suppl 1):31-4.
13. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M et al: Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts, *Clin Infect Dis* 2007;44(3):402-9.
14. Sipsas NV, Kontoyiannis DP: Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies, *Clin Infect Dis* 2006;42(11):1584-91.
15. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al: Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease, *N Engl J Med* 2007;356(4):335-47.
16. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al: Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2008;46(3):327-60.
17. Wingard JR: Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients, *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):S38-43.