

# İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYONLARDA TEDAVİ STRATEJİLERİ: PROFİLAKSİ, EMİRİK TEDAVİ, PRE-EMPTİF TEDAVİ

Zekaver ODABAŞI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL  
zekaver@marmara.edu.tr

## ÖZET

*İnvazif fungal infeksiyonlar (İFİ) febril nötropenik hastalarda en önemli mortalite nedenidir. Diagnostik tanı yöntemlerinin etkinliğinin kısıtlı kalması nedeni ile erken tedavi çoğunlukla mümkün olmamaktadır. Bu nedenle alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesi zorunluluğu ortaya çıkmıştır. İFİ gelişme riski yüksek hasta gruplarında profilaksi uygulanması giderek artan bir uygulamadır. Profilakside verilen antifungalın hastadaki risk durumuna göre sadece kandidaları ya da ek olarak küf mantarlarını kapsaması önemlidir. Diğer yandan küf mantarlarına etkili antifungal profilaksi varlığında galaktomannan antijen testi gibi diagnostik testlerin duyarlılığında azalma olduğu unutulmamalıdır. Ampirik antifungal tedavi uzun yıllardır uygulanmakta olan bir tedavi stratejisi olup temelde ampirik antibiyotiklere yanıt vermeyen uzamış ateş üzerine kurulmuştur. Pre-emptif tedavi ise sadece ateş değil aynı zamanda radyolojik ve ve/veya galaktomannan antijen testi gibi serodiagnostik yöntemlerle desteklenen bir tedavi yaklaşımıdır. Bu yöntemin antifungal kullanımını azalttığı gösterilse de ampirik yöntemle göre mortalitede azalma sağladığı gösterilememiştir, bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.*

**Anahtar sözcükler:** antifungal tedavi, febril nötropeni, invazif fungal infeksiyon

## SUMMARY

### Treatment Strategies for Invasive Fungal Infections: Prophylaxis, Empirical Therapy, Pre-Emptive Therapy

*Invasive fungal infections (IFI) are the leading cause of mortality in febrile neutropenic patients. Alternative treatment modalities are developed because of the difficulty in early diagnosis and treatment of IFI in febrile neutropenic patients. Antifungal prophylaxis is increasingly used in high risk patients. Antifungal prophylaxis may be used to cover Candida infections or molds according to the risk factors of the patients. On the other hand, use of antifungal prophylaxis decreases the diagnostic power of the galactomannan antigen test. Empirical antifungal therapy has been widely used and it is based on prolonged fever not responding to empirical antibacterial agents in febrile neutropenic patients. Pre-emptive antifungal therapy is based on not only fever but also the radiologic and/or serodiagnostic methods such as galactomannan antigen test. Although it was shown that use of antifungal agents is decreased with pre-emptive method, it has not been shown that pre-emptive antifungal therapy is superior to empirical therapy for decreasing mortality and further studies are needed.*

**Keywords:** antifungal therapy, febrile neutropenia, invasive fungal infection

**Profilaksi:** Febril nötropenik hastalarda yüksek riskli dönemde invazif fungal enfeksiyonların (İFİ) önlenmesi amacı ile antifungal verilmesidir.

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda invazif fungal infeksiyon (İFİ) gelişme riski açısından değerlendirildiğinde akut miyeloid lösemi (AML) grubu hastalarda % 12.3, allojenik kemik iliği transplantı (KİT) yapılmış hastalarda % 7.8 ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) grubu hastalarda % 6.5 İFİ geliştiği gösterilmiştir<sup>(13,14)</sup>.

Bu infeksiyonların da çoğunluğu Aspergillus veya Candida infeksiyonlarıdır. İnvaziv aspergilloz gelişme riskinin altta yatan nedenlere göre dağılımı Tablo 1 ve Tablo 2’de özetlenmiştir<sup>(1,3)</sup>. Özellikle AML grubu hastalarda indüksiyon kemoterapisi alıyor olmak ve allojenik KİT hastalarında “graft versus host” hastalığı (GVHH) maksimum düzeyde (% 15-30) İFİ gelişme riski taşımaktadır. Riskin bu kadar yüksek olduğu hasta gruplarında doğal olarak antifungal profilaksi kullanımı gündeme gelmektedir.

Matematiksel modellere göre % 2 insidansında görülen bir hastalığı % 50 engellemek için 100 hastada profilaksi vermek gerekirken, % 10 sıklıkla görülen bir hastalığı % 50 azaltmak için 20 hastaya profilaksi vermek gerekmektedir. Bu matematik verilere baktığımızda % 10 ve üzerinde infeksiyon riski taşıyan durumlarda profilaksi vermenin mantıklı olduğu görülmektedir.

Infectious Disease Society of America (IDSA) rehberinde allojenik KİT hastaları ve indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda Candida infeksiyonlarına karşı profilaksi verilmesi önerilmektedir<sup>(7)</sup>. Aynı rehberde küf mantarlarını da kapsayan profilaksi daha önceki kemoterapilerinde Aspergillus infeksiyonu geçirmiş hastalarda önerilmektedir.

İndüksiyon kemoterapisi alan hastalarda ve allojenik KİT yapıp GVHH gelişmiş hastalarda flukonazol ile posakonazolün karşılaştırıldıkları iki çalışmada posakonazol daha etkili bulunmuştur<sup>(5,16)</sup>. Bu iki çalışma baz alınarak indüksiyon kemoterapisi alan yüksek riskli AML hastalarında ve GVHH gelişmiş allojenik KİT hastalarında posakonazol kullanımı ilk sırada önerilmeye başlanmıştır<sup>(10)</sup>. GVHH olmayan allojenik KİT hastaları ve otolog KİT hastaları için flukonazol profilaksisi yeterli görülmektedir.

Antifungal profilaksinin muhtemel dezavantajları maliyet artışı, ilaç yan etkilerine maruziyet, direnç gelişimi ve de özellikle galaktomannan antijen testi gibi serodiagnostik yöntemlerin duyarlılıklarında azalmaya neden olmasıdır.

**Ampirik Tedavi:** Febril nötropenik hastalarda ampirik antibakteriyel tedaviye rağmen en az 4-7 gün süren sebebi bilinmeyen ateş olması ve fungal infeksiyonların dışlanamaması durumunda antibiyotiklerin yanına antifungal bir ajan eklenmesidir (tercihen küf ve maya türlerini kapsayan).

Ampirik yöntem uzun yıllardır kullanılmakta olan tedavi yaklaşımı olup, üzerine birçok çalışma yapılmıştır<sup>(18,19,20)</sup>. Tarihte önem arz eden ampirik antifungal tedavi çalışmaları Tablo 3'te özetlenmiştir. Ampirik tedavi yönteminin sıkıntısı hastaların sadece ateş belirtisi üzerinden tedavi edilmeye çalışılmasıdır. Nötropenik bir hastada ampirik antibiyotik altında ateşe neden olabilecek onlarca neden vardır. Başka bir

açıdan da, yapılan bir çalışmada nötropenik hastalarda aspergilloz geliştiğinde hastaların % 75'inde ateş yaptığı, % 25 vakada ateş olmadığı gösterilmiştir<sup>(11)</sup>. Febril nötropeni ampirik tedavisinde uzun yıllar dünya genelinde konvansiyonel (deoksikolat) amfoterisin B (AmB-D) kullanılmış ancak yan etkileri nedeni ile alternatif ajanlar bulunmak zorunda kalınmıştır. Bu ajanlardan birisi lipozomal amfoterisin B (AmB-L) olup AmB-D ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada febril nötropenik hastada her iki ilaç eşdeğer bulunurken yan etki ve tolerabilite açısından lipozomal form üstün bulunmuştur<sup>(18)</sup>. Bir başka çalışmada febril nötropenik hastaların ampirik antifungal tedavisinde L-AmB ile kaspofungin karşılaştırılmış ve ikisi de aynı oranda etkili bulunmuştur<sup>(20)</sup>. Bu çalışmada, kaspofungin başlangıç İFİ tedavisi başarısında, yedi günlük sağkalımda ve yan etki nedeni ile ilacı bırakmak zorunda kalınması gibi alt noktalarda L-AmB 'den üstün bulunmuştur. Vorikonazol ise L-AmB ile karşılaştırıldığında başlangıçta belirlenen "non-inferiority" kriterlerini sağlayamadığı için febril nötropenik hasta ampirik antifungal tedavisinde onay alamamıştır, ancak alternatif ajan olarak kullanılabilir<sup>(19)</sup>.

**Preemptif Tedavi:** Amaç muhtemel bir İFİ'nin erken tedavisidir. Radyoloji (örneğin akciğer tomografisinde halo ile çevrelenmiş nodül) ve fungal enfeksiyon tanısına yönelik serolojik özel laboratuvar testlerinin (galaktomannan veya beta-d-glukan testi) pozitifliği durumunda antifungal tedavi başlanmasıdır.

Ampirik antifungal tedavi sadece ateş üzerine dayandırılırken pre-emptif yaklaşımda radyolojik ya da serolojik, moleküler tanı yöntemlerinden de yararlanılarak daha hedefe yönelik ve erken tedavi amaçlanmaktadır. Öncelikle radyolojiden bahsedecek olursak akciğer tomografisinde görülecek bir nodül ve etrafındaki buzlu cam (halo işareti) birçok hastalığa işaret edebilmesine rağmen nötropenik bir hastada öncelikle invazif aspergilloz düşündürmesi gerekmektedir<sup>(2,9)</sup>. Halo varlığı zemininde başlanan antifungal tedavinin başarı oranının da yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>(8)</sup>. Geç dönemde ise kavitasyon oluşmasına bağlı hava-hilal işareti aspergillozu destekleyen bir başka bulgudur<sup>(2)</sup>. Sonuçta ateşi olan ve

ampirik antibiyotiklere yanıt alınamayan bir hastada ampirik antifungal vermek yerine akciğer tomografisi ve diğer klinik veriler eşliğinde aspergilloza yönelik antifungal başlanması görüşü ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda yapılan bir çalışmada nötropenik olduğu günden itibaren itrakonazol profilaksisi alan ve geniş spektrumlu antibiyotiğe rağmen üç gün ve üzerinde ateşi devam eden allojenik ilik nakli hastalarında çekilen toraks tomografisine göre antifungal verilmesi planlanmıştır<sup>(6)</sup>. Tomografide fungal enfeksiyon düşündürülen bulgu varsa kaspofungin verilmiş, yoksa itrakonazol ile devam edilmiştir. Çalışma sonunda, ampirik yaklaşımla gidilseydi % 54 hastada antifungal başlanacakken tomografi bazı pre-emptif yaklaşımla sadece % 17 hastaya antifungal başlanmış ve sonuçta antifungal kullanımında % 68 azalma sağlanmıştır.

Galaktomannan antijen testi *Aspergillus* türlerince salgılanan bir yüzey antijeni olup invazif aspergillozda nötropenik hastaların gerek serumlarında gerekse de solunum sekresyonlarında (bronkoalveolar lavaj) yüksek oranda pozitif olduğu gösterilmiştir<sup>(12,17,21,22)</sup>. Bu testin pre-emptif kullanımına yönelik yapılan bir çalışmada galaktomannan antijen testi ve akciğer tomografi bulguları kullanılarak hastalarda antifungal verilir verilmemesine karar verilmiş: başlangıçtan itibaren flukonazol almakta olan nötropenik hastalarda günlük galaktomannan antijen testi takibi yapıp pozitif olması durumunda (ardışık iki kez) hastalara kaspofungin başlanmıştır. Hastaların 16'sında ardışık galaktomannan pozitifliği nedeni ile antifungal başlanmış, bu hastaların başlangıçta 13'ünde akciğer tomografilerinde de bulgu varken diğer üçünde daha sonra bulgu ortaya çıkmıştır.

**Tablo 1.** İnvazif aspergilloz risk faktörleri<sup>(3)</sup>.

Yüksek (15-30 %)	Orta (5-15 %)	Düşük (1-5 %)
Allojenik KİT 40 yaş ve üzeri Graft yetmezliği Steroid "Graft versus host" hastalığı Yaz dönemi Laminer hava akımı olmaması AML 55 yaş ve üzeri Düşük performans Yüksek doz sitozin arabinosid	Allojenik KİT 19-40 yaş "Mismatch" ilik nakli "Mismatch" / akraba olmayan İnşaat / yapım çalışması  AML	Allojenik KİT 19 yaş altı  Otolog KİT

Sonuçta ampirik yaklaşımla hastaların % 35 'inde antifungal verme endikasyonu varken pre-emptif yaklaşımla sadece % 17'sinde antifungal başlanmış, antifungal kullanımında % 78'lik bir azalma sağlanırken aspergilloz tedavisi de % 77 olarak tespit edilmiştir.

Yukarıda bahsedilen iki çalışmada tomografi ya da galaktomannan antijen testi üzerinden yapılan antifungal tedavi stratejileri ile antifungal kullanımında azalma sağlandığı gösterilmekle birlikte ampirik yaklaşıma göre mortalite farkı oluşturduğuna dair henüz bir çalışma yoktur. Üstelik, Fransa'da febril nötropenik hastalarda ampirik ve pre-emptif antifungal tedavi yaklaşımlarının karşılaştırıldığı çok merkezli randomize bir çalışmada iki grup açısından genel başarı ve mortalite açısından bir fark olmamakla birlikte, ampirik kolda çok daha fazla İFİ geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca özellikle indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda subgrup analizi yapıldığında ampirik kolda daha fazla mortalite olduğu gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. İtalya'da yapılan bir başka çalışmada retrospektif olarak ampirik veya pre-emptif antifungal alan hastalar karşılaştırıldığında pre-emptif kolda daha fazla İFİ geliştiği ve İFİ nedeni mortalitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>(15)</sup>. Yukarıda bahsettiğimiz iki

**Tablo 2.** İnvazif fungal enfeksiyon açısından kimler yüksek riskli<sup>(1)</sup>.

Vaka Tanımı
1. Kontrol edilemeyen hematolojik hastalık: relaps akut lösemi, uzamış MDS
2. Kematerapi alan hasta: AML de remisyon indüksiyonu, monoklonal antikor tedavisi, uzamış steroid tedavisi
3. Allojenik KİT yapılması
4. Allojenik KİT sonrası "graft versus host" hastalığı ve steroid kullanımı
5. Önceden İFİ öyküsü olması

**Tablo 3.** Ampirik antifungal tedavi üzerine üç önemli çalışma ve başarı oranları.

Çalışmalar	Başarı oranları <sup>1</sup>
D-AmB vs. L-AmB	49 % vs. 50 %
L-AmB vs. Vori	31 % vs. 26 %
L-AmB vs. Caspo	34 % vs. 34 %

<sup>1</sup> Başarı oranı: başlangıç enfeksiyon tedavi başarısı, yeni enfeksiyon gelişmemesi, 7 günlük izlemde sağ kalım, yan etki nedeni ile ilacın bırakılmaması ve ateş yanıtı olmak üzere beş parametreyi içermektedir.

çalışmadan çıkan bir diğer önemli sonuç, ampirik kola göre pre-emptif kolda tedavinin 3-4 gün daha geç başladığıdır.

Sonuç olarak antifungal tedavi stratejileri değerlendirildiğinde İFİ riski ve altta yatan hastalığa göre farklı tedavi stratejilerinin uygulanması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Yüksek riskli hastalarda profilaksi ya da ampirik tedavi tercih edilirken daha düşük riskli hastalarda pre-emptif tedavi düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Agrawal S, Hope W, Sinko J, Kibbler C. Optimizing management of invasive mould diseases, *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 1):i45-53. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq441> PMID:21177403
2. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia, *J Clin Oncol* 2001;19(1):253-9. PMID:11134220
3. Camps IR. Risk factors for invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation, *Intern J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl 2):S119-23. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(08\)70012-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(08)70012-8)
4. Cordonnier C, Pautas C, Maury S et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial, *Clin Infect Dis* 2009;48(8):1042-51. <http://dx.doi.org/10.1086/597395> PMID:19281327
5. 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061094> PMID:17251531
6. Dignan FL, Evans SO, Ethell ME et al. An early CT-diagnosis-based treatment strategy for invasive fungal infection in allogeneic transplant recipients using caspofungin first line: an effective strategy with low mortality, *Bone Marrow Transplant* 2009;44(1):51-6. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2008.427> PMID:19139735
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 2011;52(4):427-31. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq147> PMID:21205990
8. 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. <http://dx.doi.org/10.1086/509917> PMID:17205443
9. Lee YR, Choi YW, Lee KJ, Jeon SC, Park CK, Heo JN. CT halo sign: the spectrum of pulmonary diseases, *Br J Radiol* 2005;78(933):862-5. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/77712845> PMID:16110114
10. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update, *Bone Marrow Transplant* 2011;46(5):709-18. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2010.175> PMID:20661235
11. Mikulska M, Raiola AM, Bruno B et al. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients, *Bone Marrow Transplant* 2009;44(6):361-70. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2009.39> PMID:19308042
12. Ostrosky-Zeichner L. Invasive mycoses: diagnostic challenges, *Am J Med* 2012;125(Suppl 1):S14-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.10.008> PMID:22196205
13. Pagano L, Caira M, Candoni A et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study, *Haematologica* 2006;91(8):1068-75. PMID:16885047
14. Pagano L, Caira M, Nosari A et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--

- Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne, *Clin Infect Dis* 2007;45(9):1161-70.  
<http://dx.doi.org/10.1086/522189>  
 PMid:17918077
15. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project, *Haematologica* 2011;96(9):1366-70.  
<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2011.042598>  
 PMid:21565903 PMCid:3166108
  16. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061098>  
 PMid:17251530
  17. Verweij PE. Advances in diagnostic testing, *Med Mycol* 2005;43(Suppl 1):S121-4.  
<http://dx.doi.org/10.1080/13693780400025245>  
 PMid:16110803
  18. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group, *N Engl J Med* 1999;340(10):764-71.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199903113401004>  
 PMid:10072411
  19. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever, *N Engl J Med* 2002;346(4):225-34.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200201243460403>  
 PMid:11807146
  20. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia, *N Engl J Med* 2004;351(14):1391-402.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040446>  
 PMid:15459300
  21. Wheat LJ. Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection, *Transpl Infect Dis* 2003; 5(4):158-66.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3062.2003.00031.x>  
 PMid:14987199
  22. Wheat LJ, Walsh TJ. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(4):245-51.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-007-0437-7>  
 PMid:18193305

*Eş Zamanlı Oturum: Panel 13 sunuları*

### **MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARINDA YENİ TESTLER**

Yöneten: **Meral GÜLTEKİN**

- Mikrobiyolojik tanıda klasik yöntemlerde yeni yaklaşımlar  
**Tanıl KOCAGÖZ**
- Mikrobiyolojik tanıda yeni yöntemler  
**Gülşen HASÇELİK**
- İmmünolojik izlem  
**Meral GÜLTEKİN**