



Recommendations for the Treatment of Invasive Fungal Infections in Hematological Malignancies: A Critical Review of Evidence and Expert Opinion (TEO-1)

Hematolojik Malignitelerde Fungal Enfeksiyonların Tedavisi ile İlgili Kanıtlara Eleştirel Bakış: Uzman Görüşü

Hamdi Akan, Şeniz Öngören Aydın, Neşe Saltoğlu, Atahan Çağatay, Halis Akalın, Mutlu Arat, Rıdvan Ali, Sevgi Kalayoğlu-Beşışık, Muzaffer Demir

Ankara University Faculty of Medicine Cebeci Campus, Department of Hematology, Ankara, Turkey

Abstract:

The introduction of novel antifungal agents for the treatment of invasive fungal disease in hematological malignancies and also changing treatment strategies have had a great impact in managing affected patients. The medical literature includes some important clinical studies that are being used as evidence for guidelines. The problem with these studies and the guidelines is that they are not very easy to interpret, they include controversial issues, and they are not easy to apply to every patient or country. This paper was designed to critically show the main problems associated with these approaches and provide important information that will help Turkish doctors to adopt them in daily clinical practice.

Key Words: Invasive fungal infection, antifungal treatment, evidence

Özet:

Hematolojik malignitelerde yeni antifungal ajanların invazif fungal enfeksiyonların tedavisine sunulması ve tedavi stratejilerindeki değişimler, bu hastaların tedavisinde önemli şekilde etkilemiştir. Tıp literatüründe halen kılavuzlara kaynak olan bazı önemli klinik çalışmalar vardır. Ancak gerek bu çalışmalar gerekse kılavuzların en önemli sorunları günlük tıp pratiğine uyarlamadaki güçlükler, tartışmalı konular içermeleri ve her hasta ya da ülkeye uyarlama gücünün olmasıdır. Bu yazıda bu yaklaşımlarla ilgili önemli sorunlar eleştirel bir bakış açısı ile gözden geçirilmiş ve Türkiyede doktorların günlük tıp pratiklerine uyarlamaları konusunda bilgiler verilmiştir.

Anahtar Sözcükler: İnvazif fungal enfeksiyonlar, antifungal tedavi, kanıt

Giriş

Hematolojik malignitelerin yönetiminde fungal enfeksiyonlar hastaların morbidite ve mortalitesini etkileyen ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Bu alanda yeni yaklaşımlar ve yeni ilaçların sürekli gündeme gelmesi, klinik davranışlarımızı da değiştirmektedir. Bu konuda bir söz ve yaklaşım birliği oluşturmak amacı ile değişik kılavuzlar yayınlanmakta ve bunlar güncellenmektedir. Bu kılavuzlar kanıtlarını bu alanda yayınlanan bazı önemli makalelerden almakta ve bunlara göre önerilerde bulunmaktadırlar. Ancak burada klinik araştırma ile tıp pratiği arasındaki uyumsuzluk gündeme gelmekte ve kılavuzların uygulanması da güçleşebilmekte ya da ülkelerin yerel koşullarına uyum sağlamasında zorluk çıkmaktadır. Bu sorunlardan hareket ederek, Türkiye’de bu alanda söz sahibi olan uzmanları bir araya getirerek bu kanıtları gözden geçirip, bunlara eleştirel bir bakış getirmeye çalıştık. Bu sayede koşulsuz doğru kabul ettiğimiz ve uyguladığımız bazı çalışmalarını da eleştirel bir bakışla inceledik. Bu yazıda toplam yedi önemli makalenin özeti ve eleştirisini bulacaksınız. Bu makaleler konuları açısından iki gruba ayrılabilir. Birinci grup, yani ilk üç çalışma (1-3) genelde Walsh çalışmaları olarak anılan ve antifungal ajanların etkililiğini karşılaştıran çalışmalardır ve hepsi de ampirik tedavide kullanılmaktadır. Bu dönemde standart bir yaklaşım olarak, nötropenik ve süregen ateşi olan hastalara klinik olarak bulgu vermeyen fungal enfeksiyonların erken tedavisi için ya da nötropeni boyunca yeni fungal enfeksiyonların gelişiminin önlenmesi için ampirik antifungal tedavi verilmektedir. Burada temel amaç ampirik tedavide kullanılan antifungallerin etkinlik farkları olup, olmadığını saptamaksa da, yan etkilerdeki farklılık daha ön plana çıkmaktadır. İkinci grupta yer alan dört çalışma ise strateji çalışmalarıdır. Ampirik tedavide fungal enfeksiyon kanıtı olarak yalnız uzamış ateşin kullanılması eleştirilmeye başlanmış ve gerek YRT, gerekse Galaktomannan (GM) gibi tanı araçlarının kullanılmasının gerekliliğinin ortaya çıkması ampirik yaklaşımın yerine başka stratejilerin konulması olasılığını ortaya çıkartmış ve preemtif tedavi, tanı güdümlü tedavi gibi yeni stratejiler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu dört çalışma bu stratejiler üzerine kurulmuştur (4-7).

A. Etkililik ve Yan Etki Çalışmaları

1. Çalışma

Ampirik Antifungal Tedavide Lipozomal Amfoterisin’e Karşı Konvansiyonel Amfoterisin Deoksikolat. Walsh TJ ve Ark. (1)

Yazar: Doç. Dr. Şeniz Öngören Aydın

Çalışma Bilgileri

Walsh ve ark. tarafından yapılan randomize, çift kör, çok merkezli (National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (study 32)- 32 merkez

katılımı) bu çalışmada, süregen ateşi ve nötropenisi olan hastalarda ampirik tedavi olarak konvansiyonel amfoterisin B ve Lipozomal amfoterisin B’nin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Metodoloji

İki 80 yaş arasında, lösemi, lenfoma ya da diğer kanserler için kemoterapi almakta olan veya kemik iliği/periferik kök hücre nakli yapılan, ateş ve nötropenisi (mutlak nötrofil sayısı <500/mm³) devam etmekteyken en az beş gün süreyle ampirik antibakteriyel tedavi almış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Başlangıç dozu (Lipozomal Amfoterisin-B: 3 mg/kg/gün, Konvansiyonel Amfoterisin-B: 0,6 mg/kg/gün) katılımcı merkezin fikir birliği ile prelinik ve klinik bilgi gözönünde bulundurularak belirleniyor. Doz ayarlaması kılavuza göre yapılabiliyor: Lipozomal Amfoterisin B / Konvansiyonel Amfoterisin B 4,5-6/0,9-1,2 mg/kg ya da 1,5/0,3 mg/kg. Antifungal tedaviye nötropeniden çıkana dek devam ediliyor.

Çalışmanın başarısı, tedavinin etkinliği için kompozit beş kriter tanımlanmıştır: Çalışma ilacının başlamasından sonra yedi günlük sağkalım, nötropenik dönemde ateşin düşmesi, başlangıçtaki herhangi bir fungal enfeksiyonun başarılı tedavisi, çalışma ilacı alındığı sırada ya da tedavi bitimini izleyen yedi gün içerisinde breakthrough fungal enfeksiyonların yokluğu ve toksisite ya da etkinlik kaybı nedeniyle çalışma ilacının erken kesilmesinin olmaması.

Sonuçlar

Ocak 1995-Mayıs 1996 arasında toplam 702 hasta çalışmaya alınmış ve 687’si değerlendirmeye uygun bulunmuştur. Her iki tedavi kolunda yer alan hastaların yaş, cinsiyet, ırk, risk sınıflaması açısından benzer olduğu görülmüştür. Antibakteriyel tedavi (aminoglikozid kullanımı, antiviral ilaç kullanımı, antibiyotik modifikasyonları) oranları da benzer olup, farklı merkezlerdeki antibiyotik kullanımının tedavinin başarısı üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir.

Her iki gruptaki ortalama tedavi süresi benzerdir. Lipozomal Amfoterisin-B kullanan hastalarda toksisiteye (infüzyonla ilişkili/ilişkisiz) bağlı doz azaltma gereksinimi daha az olmuştur (p<0,001); klinik gereklilik halinde yan etki gözlenmeksizin daha çoğunda doz artımına gidilebilmiştir (p<0,001).

Tedavi başarısı açısından değerlendirildiğinde kompozit skor lipozomal Amfoterisin-B kolunda %50,1 ve konvansiyonel Amfoterisin-B kolunda %49,4 idi. Yaş grupları, risk grupları, antifungal profilaksi kullanımı ya da rekombinant koloni stimulan faktör kullanımı açısından bakıldığında, sonuçların çalışmanın diğer sonuçları ile tutarlı olduğu görülmüştür.

Lipozomal Amfoterisin-B verilen hasta grubunda kaçak fungal enfeksiyonlar anlamlı olarak daha az görülmüştür

(sırasıyla, 11 hasta, %3,2; 27 hasta, %7,8, p=0,009). Bu fark risk kategorisi, yaş grubu, diğer antifungal profilaksi ya da sitokin kullanımından bağımsızdır. Lipozomal Amfoterisin-B verilen hastalarda breakthrough candidemi sıklığı da diğer koldan anlamlı olarak daha düşüktür (3 vs 12, p=0,03). Buna karşılık C. albicans dışı candidemilerde artış ve direnç gelişimi gözlenmektedir.

İnfüzyonla ilişkili toksisite ve kardiyorespiratuar bulgular lipozomal Amfoterisin-B kolunda istatistiksel anlamlı olarak daha az gözlenmiştir. Bu durum özellikle kardiyak performansı nedeniyle genel durumu bozuk olan hastalarda önemli bir avantaj sağlayacak ve yaşam kalitesinin iyileşmesine katkıda bulunacaktır.

Lipozomal Amfoterisin-B ile glomerüller ve tubuler fonksiyonlar daha az etkileniyor. Kemik iliği ya da kök hücre nakli yapılan hastaların da yer aldığı nefrotoksik ilaçların kullanıldığı yüksek riskli hastalarda bu durum önemli bir avantaj yaratabilir.

Makalenin Zayıf ve Güçlü Yönleri

Daha önce 2 randomize, plasebo kontrollü çalışmada konvansiyonel Amfo-B'nin ampirik antifungal tedavideki başarısı gösterilmişti (8,9). Ancak lipid formülasyonlu amfoterisin preparatlarının geliştirilmesi, önemli gelişmelere yol açmıştır. Lipozomal Amfoterisin-B bu çalışmalarda saha etkili ve daha az toksik bulunmuştur (1,10-18). Bu yazı tek başına değerlendirildiğinde febril nötropenik hastalarda antifungal tedavi konusunda en çok sityasyon alan (638 sityasyon) yazılardan birini oluşturmaktadır. Çalışmanın tam anlamıyla kör olması en büyük avantajını oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın febril nötropenik hastaların takip ve değerlendirmesine en önemli katkısı, kullanılan antifungal tedavinin başarısını belirlemeye yönelik olarak kompozit skorun tanımlanmış olması ve diğer çalışmalarda da kullanılmasıdır. Ateşin enfeksiyon dışında da pek çok nedeni olabilir. Tedavi başarısı (sonlanım ve etki) olarak tek başına ateşin düşmesi alınmamıştır. Bu yönüyle de kılavuzlarda bu çalışmaya işaret edilmektedir.

Tablo 1. Makalelere Yapılan Atıflar: (31.12.2013 itibarı ile)

Yazar adı	Sityasyon sayısı
Walsh ve ark., 1999 [1]	638
Walsh ve ark., 2002 [2]	517
Walsh ve ark., 2004 [3]	441
Maertens ve ark., 2005 [4]	256
Cordonnier ve ark., 2009 [5]	111
Girmenia ve ark., 2010 [6]	25
Pagano ve ark., 2011 [7]	13

Çalışmadaki hastaların demografik özelliklerine bakıldığında yaş sınırının (2-80 yaş) geniş olması, pediyatrik ve erişkin yaş grubunun birlikte değerlendirilmesi makalenin zayıf yönlerinden birini oluşturmaktadır. İstatistiksel anlamlılık açısından çalışma öncesi belirlenen hasta sayılarına her iki grupta da ulaşılmıştır.

Risk kategorisi açısından gözden geçirildiğinde gruplardaki hastalıkların oldukça heterojen olduğu, günümüzde kullanılmakta olan nötropeni süresinin dikkate alınmadığı, allogeneik ve otolog kök hücre naklinin risk açısından aynı gruba konduğu ve allojeneik kök hücre nakli yapılan hastaların varlığına rağmen nötropeni süresinin derin fungal enfeksiyon oluşumu için oldukça kısa olduğu dikkati çekmektedir. Yine, kök hücre nakli yapılan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilmesine rağmen sayılara bakıldığında toplam yüksek riskli hasta sayısının düşük olduğu gözlenmektedir (yüksek riskli hasta sayısında tutarsızlık!).

Hastaların tedaviye alınırken kullanmakta oldukları antibakteriyel, antifungal, antiviral tedavi açısından grupların karşılaştırılabilir olduğundan bahsedilmekle birlikte, antifungal tedavinin başlangıcı, antibiyotik değişim/ekleme (glikopeptid) zamanı arasındaki ilişkiden bahsedilmemiştir.

Başlangıçta her iki grupta eşit sayıda kandidemisi olan hastaların akıbetinden sonuçlar/tartışma bölümünde bahsedilmemiştir.

Çalışma hastalarında fungal enfeksiyon tanısına yönelik olarak agresif yaklaşımda (kan kültürleri, bronkoalveolar lavaj, perkütanöz iğne aspirasyonu ve biyopsisi) bulunulmasına karşılık çoğu olguda tanı, günlük pratiğimizde de olduğu gibi, şüpheli fungal pnömoni olarak kalmıştır. Lipozomal Amfoterisin-B kullanımında infüzyon ile ilişkili toksisiteler daha az oranda gözlenmiştir. >7000 infüzyon sonucundaki bu veri çalışmanın istatistiksel gücünü desteklemektedir.

Bu çalışmayı tamamlayan Cagnoni'nin 2002 yılındaki makalesinde, Walsh'un çalışmasında yer alan, allogeneik kök hücre nakli yapılan 103 hasta yeniden analiz edilmiştir (19). Lipozomal Amfoterisin-B kolunda daha az nefrotoksisite geliştiği (p<0,001); daha az hastada doz azaltma gereksiniminin ortaya çıktığı (p<0,001); daha az breakthrough enfeksiyon geliştiği gözlenmiştir (p<0,05). Hastalar farmakoekonomik yönden gözden geçirildiğinde, nefrotoksisite geliştiğinde hastaların daha uzun süre hastanede kaldıkları ve ilaç (konvansiyonel Amfoterisin-B) ucuz olmasına rağmen diyaliz gerekliliği ve diğer destek tedavilerine bağlı olarak maliyetin anlamlı olarak arttığı görülmüştür (p<0,001).

2. Çalışma

Ampirik Antifungal Tedavide Voriconazol'e Karşı Lipozomal Amfoterisin-B. Walsh TJ ve Ark. (2)

Yazar: Prof. Dr. Neşe Saltoğlu

Çalışma Bilgileri

“İnvazif fungal infeksiyonu (İFH) önlemede ampirik antifungal tedavide vorikonazol lipozomal amfoterisin- B kadar etkili ve güvenli bir alternatiftir” tezine dayanarak yapılan prospektif randomize, uluslararası çok merkezli, açık uçlu bu çalışmada lipozomal Amfoterisin-B ile vorikonazol etkililik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmıştır.

Hastalar bilgisayar yolu ile vorikonazol ya da lipozomal Amfoterisin-B alacak şekilde 1:1 olarak iki gruba randomize edilmiştir. Çalışmaya 12 yaşından büyük olan, lösemi, lenfoma, ve diğer kanserler için kemoterapi alan veya kemik iliği transplantasyonu yapılan; randomizasyon sırasında 96 saatin üzerinde antibakteriyel tedavi almakta olup ateşi halen devam eden ve nötropenisi $500/\text{mm}^3$ 'ün altında veya son 24 saatte $250/\text{mm}^3$ devam eden hastalar alınmıştır.

Vorikonazol yükleme dozu $6\text{mg}/\text{kg}$ günde iki kez, idame dozunda $3\text{mg}/\text{kg}$ 12 saatte bir, veya üç günlük parenteral tedavi sonunda en az 200 mg oral 12 saatte bir, Lip Amfoterisin-B'nin $3\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ başlanması ve devamı planlanmıştır. Kanıtlanmış enfeksiyon varlığında vorikonazolu $6\text{mg}/\text{kg}$ 12 saatte bir ya da oral 300 mg 12 saatte bir, Lip- Amfoterisin-B dozunun $6\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ kullanacak şekilde serbest bırakılmıştır. Toksik etki görülürse Lip-Amfoterisin-B dozunun $1,5\text{mg}/\text{kg}$ 'a düşürülmesi planlanmıştır.

Çalışma tasarımında vorikonazol ile Lip-Amfoterisin-B arasında başarı oranında %10'dan fazla olmayan fark non-inferiorite olarak tanımlandı. Başarı oranı %50 olarak varsayılarak, her bir tedavi kolunda 393 (total 786) hastanın çalışmaya alınması planlandı.

Bu çalışmada da kompozit kriterler kullanılmıştır.

Bulgular

Primer analizde çalışma ilaçlarından bir ya da daha fazla kullanan, verileri yeterli, randomizasyona alınan hastalar değerlendirilmeye alınmıştır. Toplam 849 hasta en az bir doz tedavi almıştır. 837 hastadan 415'i vorikonazol, 422'si Lip-Amfoterisin-B almıştır. Çalışma grubunun demografik özellikleri, her iki grupta kullanılan antibakteriyel, antiviral profilaksi kullanımı benzer olarak saptanmıştır. Vorikonazol grubunda 13 hastada ve Lip- Amfoterisin-B grubunda altı hastada ilk 24 saat içerisinde fungal infeksiyon belirlenmiştir.

Dökümante edilen fungal infeksiyonlar her iki grupta benzerdir.

Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde genel başarı oranı benzer bulunmuştur (Lip- Amfoterisin-B %30,6 , vorikonazol %26). Yüksek riskli hastada başarı oranı (Vori:%32'ye Lip-Amfoterisin-B:%30) benzer, orta derecede risk grubunda başarı oranı vorikonazolle (%23) Lip-Amfoterisin-B (%31)'den düşük bildirilmiştir (%95 aralıkta 15,2-0,4). Farklılık progressif kanserle ilişkili bulunmuştur.

En sık dökümante edilen fungal infeksiyonlar kandidemi, takiben akciğer aspergillozu, dissemine zigomikoz ve

trikoderma fungemisi olarak belirlenmiş, başlangıçtaki infeksiyona tedavi yanıtı benzer olarak değerlendirilmiştir ($p=0,63$).

İlaç yan etkisi ile tedavi sonlandırması her iki grupta benzer bulunmuştur.

Nötropeniden çıkmadan önce toksik etki nedeni ile tedavi sonlandırma her iki grupta benzer bulunmuştur.

Ortalama mortalitede iki grup arasında fark saptanmamış, ancak ölenler arasında progressif altta yatan hastalıktan ölüm oranı vorikonazol alan grupta biraz daha yüksek bildirilmiştir ($p=0,06$).

Vorikonazol alan grupta tedavinin erken sonlandırılması yönünde eğilim daha fazladır. Vorikonazolle etkinliğin olmaması nedeni ile tedavi sonlandırması ($p=0,001$) daha fazla, bunun da önemli nedeni persistan ateştir ($p=0,002$). Ancak bu kesilme dökümente edilmiş İFH breakthrough nedeni ile bağlantılı olarak değerlendirilmemiştir.

Bununla birlikte ateşin düşme zamanı ve ateşin ortadan kalkma sıklığı iki ilaç grubunda da benzerdir

Vorikonazol alan sekiz hastada, Lip- Amfoterisin-B alan 21 hastada breakthrough fungal infeksiyon bildirilmiştir. Breakthrough saptanan 29 hastanın 14'ü (%48) invazif fungal infeksiyon nedeni ile ölmüştür. Breakthrough infeksiyonların 30 günlük mortaliteye etkisi çalışmaya alınan 837 hastadaki genel mortalite (%12,9) ile karşılaştırılarda yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

İFH da azalma özellikle yüksek riskli hastalarda belirlenmiştir. Vorikonazolun koruyucu etkisi sistemik antifungal profilaksi alan yüksek risk grubundaki hastalarda L Amfoterisin-B alanlarla karşılaştırılarda anlamlı (vorikonazolda %1,2,'ye karşılık Lip- Amfoterisin-B'de %9,1) ($p=0,02$) olarak değerlendirilmiştir.

İstenmeyen etki açısından değerlendirildiğinde genelde iki tedavi kolu benzerdi, ancak vorikonazolle infüzyon ilişkili reaksiyonlar, serum kreatinin yüksekliği, nefrotoksisite yan etkilerinin daha az olduğu gözlenmişti, buna karşın geçici görme sorunu ve konvülsiyon yan etkisi vorikonazol alan grupta yüksekti.

Vorikonazolün oral tedavi seçeneğinin olması nedeni ile hastaneden erken taburcu edilmede genelde her iki ilaç arasında fark saptanmaz iken ($p=0,17$), yüksek riskli hasta grubunun hastaneden erken taburcu edilmesinde vorikonazolle iki gün azalma bildirilmiştir. ($p=0,02$)

Çalışmaya Yazılan Editöre Mektup

Bu çalışma FDA tarafından incelenmiş ve aşağıdaki noktalara dikkat çekilmiştir. Başlangıçta çalışma dizaynında tanımlanan istatistiksel analizde hastaların beş alanda tabakalandırılacağı ifade edilmişse de mevcut istatistiksel analizde bu yöntem uygulanmamıştır. Başlangıçta hastalar risk grubuna, profilaksi alıp, almamasına göre randomize edildiği için değerlendirmede bu çalışmada yapılan birleşik

analiz yerine tabakalaştırılmış analiz kullanılması en uygun yöntemdir. Çalışmada önceden belirlenmiş olan primer sonlanım noktasına ulaşamamıştır. Multipl karşılaştırmalar yalancı pozitif sonuç riskini arttırabilir. Bu nedenle FDA tarafından p değerlerinin $p < 0,05$ yerine $p < 0,001$ olarak alınması önerilmiştir (20).

Bir diğer editöre mektup Marr tarafından yazılmış, çalışmaya hepatik yetmezlikli hastaların alınmaması, ancak renal yetmezlikli hastaların alınması, Lip Amfoterisin-B aleyhine sonuç çıkarabileceği konusunda görüş bildirmişlerdir. Ayrıca değerlendirmede birleşik sonlanım noktasının uygun olmadığı, herbir basamağın tek başına değerlendirilmesinin daha uygun olacağı önerilmiştir (21). Bileşik son puan kullanımında güvenlik ve etkinlikle ilgili bireysel çelişkili sonuçların, sonuçların maskelenemediği, sonlanım noktalarına ilişkin sınırlamaların doğal olduğu Petrikos ve ark. tarafından ileri sürülmüştür (22).

Çalışmaya Eleştirel Bakış

Çalışma sonucunda her iki ajanla tedaviye yanıt değerlendirildiğinde kompozit (birleşik sonuç) skor kullanılarak bir değerlendirme yapılmıştır. Kompozit skor karşılaştırmada 4 parametre açısından vorikonazole Lip-Amfoterisin-B'nin etkisi benzer/ya da Lip Amfoterisin-B daha iyi bulunurken; vorikonazol sadece kaçak fungal infeksiyon açısından daha iyi olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte bu açıdan da sonuçlar arasında (%98'e karşı %95 oranı ile) önemli bir fark görülmemektedir. Çalışma sonuçlarının birleşik analizi nedeni ile sonuçlar net olarak değerlendirilememektedir.

İstenmeyen etkiler açısından değerlendirildiğinde her iki ilacın yan etkileri benzer; ancak vorikonazole infüzyon ilişkili toksisite ve nefrotoksisite gibi istenmeyen etkiler daha düşüktür.

Sonuç olarak vorikonazole Lip- Amfoterisin-Bnin karşılaştırıldığı bu randomize kontrollü çalışmada olguların başlangıçta belirtildiği üzere tanımlanan risk gruplarına göre ikiye ayrılarak çalışma sonuçlarının yorumlanması bu çalışma için daha uygun değerlendirmeyi sağlayabilirdi. Breakthrough infeksiyonların vorikonazole daha az görüldüğü sonucuna rağmen çalışma sonuçlarını değerlendirme dizaynı nedeni ile elde edilen sonuçlar tartışılır olmuştur.

3. Çalışma

Ampirik Antifungal Tedavide Caspofungin'e Karşı Lipozomal Amphoterisin B. Walsh TJ ve Ark. (3)

Yazar: Prof. Dr. Atahan Çağatay

Çalışma Bilgileri

Bu çalışma çok merkezli (26 ülkeden 116 merkez) olarak düzenlenmiştir. Ocak 2000 ile Ağustos 2002 arasında prospektif, çift kür olarak düzenlenen bu çalışmada, tüm

hastalardan onam formu alınarak çalışma yapılmış ve nötropeni olan ve persistan ateşi olan hastaların ampirik tedavisinde lipozomal amfoterisin B ile kaspofungin tedavisinin etkinlik ve güvenilirlik açısından kıyaslanması amaçlanmıştır.

On altı yaş ve üzeri hastalar, kanser için kemoterapi almışlarsa veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılmış ise ve en az 96 saattir parenteral antibiyotik almış ve nötrofil sayısı $500/\mu\text{l}$ 'nin altında ve ateşi 39°C derecenin üzerinde ise çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya 1100 hasta alınmıştır. Etkinlik değerlendirmesi diğer çalışmalardaki eş sonlanım noktası ile yapılmıştır.

Sonuçlar

Randomizasyona alınan 1123 hastanın 1111'i tedavi edilmiştir. Modifiye ITT grubunda 1095 hasta vardır. Altta yatan hastalık %94 oranda hematolojik malignite iken bunların çoğunluğu akut myeloid lösemidir. Caspofungin kolunda 556, L-Amf B kolunda 539 hasta vardır. Hasta grubu 41-65 yaş arasındadır. Her iki kolda da antifungal profilaksi verilmiştir. Genel yanıt oranlarına bakıldığında, primer sonlanım ölçütlerine dayanarak kaspofungin alanlarda %33,9 hastada, L-Amf B alan hastaların %33,7'sinde genel yanıt sağlanmıştır. Yani kaspofungin'in L-Amf B'den aşağı olmadığı istatistiksel olarak gösterilmiştir. Her iki grupta da yüksek riskli hastalarda ilginç olarak genel yanıt oranları düşük riskli hastalardan daha iyi bulunmuştur. Birincil sonlanım komponentlerine göre bazal fungal infeksiyonun başarılı tedavisi kaspofungin grubunda %51,9 iken L-Amf B grubunda %25,9 saptanmıştır; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,04$). Bunun dışında tedavinin tamamlanmasını takiben yedi günden uzun sağkalım kaspofungin grubunda %94,8, L-Amf B grubunda %89,2 bulunmuştur ($p=0,05$).

Fungal infeksiyonlar açısından tür düzeyinde belirgin bir fark saptanmamıştır. Birincil sonlanım noktası açısından değerlendirme yapıldığında, bazal infeksiyonun başarılı tedavisi konusunda, erken sağkalım açısından (>7 gün), çalışma ilacının erken kesilmemesi açısından kaspofungin lehine eğilim saptanırken, kaçak infeksiyon görülmemesi, ateşin gerilemesi açısından L-Amf B lehinde eğilim saptanmıştır. Güvenlik analizi açısından ise, nefrotoksisite (%2,6'ya %11,5), infüzyonla ilişkili olaylar açısından (%35,1'den %51,6'ya), yan etkiden dolayı herhangi bir ilacın kesilmesi açısından (%5'e %8) L-Amf B aleyhine istatistiksel farklar saptanmıştır.

Bazal fungal infeksiyonu olan Akut lösemili hastaların sonuçları ve sağkalımlarında gelişimleri göstermede önceki ampirik antifungal tedavi çalışmalarından farklıdır. Çalışma popülasyonunda yüksek riskli grup hastaların yaklaşık %25'ini kapsamaktadır. Breakthrough infeksiyon genel çalışma popülasyonu ile kıyaslandığı özellikle yüksek riskli hastalarda görülmektedir.

Çalışmaya Eleştirel Bakış ve Makale İçin Editöre Yazılan Mektuplardan Derleme

Bu çalışmada en çarpıcı olan sonuç, bazal *Aspergillus* spp. enfeksiyonu olan hastalar arasında belirgin oranda beklenmeyen bulgular saptanmasıdır. Liposomal amfoterisin B'ye *Aspergillus* enfeksiyonunda saptanan en düşük yanıt hızıdır (%8,3). Bu durum hasta gruplarının dağılımında bir sorun olup, olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Yine çalışmada bazal fungal enfeksiyonun rezolüsyonu lipozomal amfoterisin B grubunda %25,9 oranında düşük saptanmıştır. Bu oran lipozomal amfoterisin B ile vorikonazol'un kıyaslandığı çalışmada %66,7 oranında iken, konvansiyonel amfoterisin B ile kıyaslandığı çalışmada %81,8 bulunmuştur.

Bir "noninferiority" çalışması olmakla beraber L-Amf B tedavisi alan hastalar arasında bazal fungal enfeksiyonu olan hastalar (çoğu olgu invazif aspergilloz) arasında genel sağkalım oranının düşük olduğu ve daha kötü sonuçların olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla ilk doz olarak 3 mg/kg dozunda başlangıç tedavisi uygulanmış ve sonrasında klinik yanıt alınmazsa beş gün sonra tedavi dozu 5 mg/kg/güne çıkarılmış. Klinik pratikte invazif aspergilloz tedavisinde lipozomal amfoterisin B 5 mg/kg/gün dozlarda kullanılabilir. Burada bazal invazif aspergillozu olan ve L-Amf B kullanan hastalarda enfeksiyonun kontrol altına alınabileceği ön yüklem zamanında uygulanan dozun suboptimal olması (5 yerine 3 mg/kg) nedeni ile etkililik sorunu yaşayabileceği konusunda fikir bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle bazal fungal enfeksiyonu olan hastaların çalışma dışı bırakılarak genel sağkalım oranlarının "Kaplan-Meier" yöntemi ile hesaplanmasının daha ayırıcı bilgi sağlayacağı düşünülmüştür. Fungal etyolojiler açısından gruplar arasında doğal direnç sorunu olan patojenlerin baskınlığı dikkati çekmektedir (23-28).

B. Strateji Çalışmaları

4. Çalışma

Galaktomannan ve Bilgisayarlı Tomografiye Dayalı Preemptif Antifungal Tedavi. Maertens J ve Ark. (4)

Yazar: Prof. Dr. Halis Akalın

Çalışma Bilgileri

Maertens ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada, invazif fungal enfeksiyon açısından yüksek riskli nötropenik hastalarda, serumda galaktomannan bakılmasına ve bilgisayarlı akciğer tomografisine dayanan preemptif yaklaşımın mümkün olabilirliği ve antifungal tedavi alan hasta sayısındaki değişim ve prognostik açıdan ampirik antifungal tedavi yaklaşımına göre olumlu ve olumsuz yönleri incelenmiştir.

2003-2004 yıllarında Leuven-Belçika'da yapılan bu çalışmaya 16 yaşından büyük akut lösemi veya miyelodisplastik sendrom (beklenen nötropeni süresinin 10 gün ve üzerinde olduğu) tanısı alan hastalar ve allojeneik

hematopoetik kök hücre transplantasyonu (myeloablative rejim ile) yapılan nötropenik hastalar alınmıştır. Hastalar HEPA filtreli ortamda takip edilmiş, hastalara profilaktik olarak 400 mg/gün flukonazol ve 250 mg levofloksasin verilmiştir.

Seksen sekiz hastada 136 tedavi atağı değerlendirilmiş, 117'sinde (%86) FEN atağı gelişmiştir. Yüz on yedi FEN atağından 30'unda ateş persiste etmiş, 28 atakta ise ateş düştükten sonra tekrar yükselmiş ve ateş nedeniyle ampirik tedavi verilmesi gereken toplam hasta sayısı geriye dönük olarak 41 (%30) olarak bulunmuştur. On dokuz hastada GM pozitifliği saptanmıştır. Hastalar çalışmada preemptif olarak antifungal tedavi aldıkları için; preemptif olarak 117 FEN atağında sadece dokuz olgu antifungal tedavi almıştır. Bu sonuç, antifungal kullanımında %35'den %7,7'ye bir azalmaya işaret etmektedir. Ayrıca 10 hastada (ateşsiz veya ateşin başka bir nedenle açıklandığı) GM pozitifliğine dayanılarak antifungal tedavi başlanmıştır.

GM negatif saptanan 117 hastadan 14'ü invazif fungal enfeksiyon açısından olası grupta yer almış ve bunlara antifungal tedavi verilmemiştir. Bu 14 hastadan ikisinde *C. glabrata*'ya bağlı kandidemi (breakthrough) gelişmiş ve kaspofungin ile tedavi edilmiştir. Bir hastada ise (%4,5) mukormikozis gelişmiş ve kaybedilmiştir.

Çalışmada toplam mortalite %18,1 (16/88) olarak bulunmuştur. GM pozitif olan yedi hasta kaybedilmiştir ve otopside altısında dokuda hif gösterilmiştir. GM negatif olan dokuz hasta kaybedilmiş ve sadece birinde mukormikozis saptanmıştır.

Sonuç olarak preemptif yaklaşım antifungal kullanımında belirgin azalmaya yol açmış ve bu konuda randomize karşılaştırmalı bir çalışma yapılabilmesi açısından bir adım olmuştur.

Çalışmaya Yazılan Editöre Mektup

de Pauw Ben E. Between Over- and Undertreatment of Invasive Fungal Disease. Clin Infect Dis 2005;41:1251-3 (29).

Yazar, *Aspergillus* spp.'ye karşı konvansiyonel ampirik stratejinin değerinin tartışmalı olmasından ve hangi antifungal seçilmeli konusunda sonu gelmeyen tartışmalara yol açabileceğinden dolayı, bu konuda yapılacak randomize karşılaştırmalı bir çalışmanın yapılmasına çok sıcak bakmıyor. İyi tanımlanmış ve otopsi-kontrollü bir çalışmanın tanı testlerinin güvenilirliği ve preemptif yaklaşımın nötropenik olmayan hastalardaki kullanımının mümkün olup olmayacağı gibi birçok sorunun yanıtını vermede daha yararlı olabileceğini belirtiyor. Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen nötropenik hastaya antifungal tedavi başlanması yaklaşımının geçerliliğini yitirdiğini, nötropeni dışında birçok risk faktörü olduğunu ifade ediyor.

Preemptif stratejinin başarısının, hastanın çok yakın ve titiz takibi ile birlikte, zamanında ve tekrarlanabilen güvenilir

tanı testlerinin kullanılmasına bağlı olduğunu vurguluyor. Preemptif tedavinin, bağışıklığı baskılanmış hastada antifungal tedavi yaklaşımını tamamen değiştirebileceğini belirtiyor.

Çalışmaya Eleştirel Bakış

Bu çalışma febril nötropenide gereksiz antifungal kullanımını azaltabilecek yeni bir yaklaşımın kapısını açmıştır. Bu çalışma ile, geniş spektrumlu antibiyotiğe rağmen devam eden ateşin tek başına antifungal başlama nedeni olması gerçek anlamda sorgulanmaya başlanmıştır. Kuşkusuz bu noktaya gelinmesinde, tanıda kullanılan yeni testlerin ve radyolojideki gelişmelerin payı büyük olmuştur.

Bu çalışma, bir diğer taraftan da ateşi olmayan ya da ateşi başka nedenlere bağlanan fakat invazif pulmoner aspergillozu olan hastaların da galaktomannan ile daha erken tanınabilmesinin mümkün olduğunu göstermiştir.

Çalışmanın randomize ve karşılaştırmalı olmaması, olgu sayısının az olması ve BAL'da GM bakılmaması zayıf yönleri gibi görülse de bir başlangıç çalışması olması açısından büyük önem taşımaktadır.

5. Çalışma

Yüksek Riskli Nötropenik Hastalarda Ampirik Tedaviye Karşı Preemptif Tedavi. Cordonnier C. ve Ark. (5)

Yazar: Prof. Dr. Mutlu Arat

Çalışma Bilgileri

Yazarlar febril nötropeni (FEN) olgularında "inatçı ateş" durumunda olası invazif fungal infeksiyonun (İFH) tedavisinde ampirik (AMP) ve preemptif (PRE) antifungal ajanların kullanımını karşılaştırmıştır. Bu hedeflerini ortaya koymak adına ileriye dönük rasgele, ulusal (Fransız) çok merkezli (13), açık uçlu bu çalışmada ampirik ve preemptif antifungal yaklaşım karşılaştırılmış, hastaların iki haftalık sağ kalımları gibi diğer çalışmalarda rastlamadığımız bir birincil hedef saptanmıştır. İkincil hedef olarak da İFH insidansı, yan etkiler, ve antifungal kullanımı ve masrafları karşılaştırılması gösterilmiştir.

Çalışmaya 18 yaşından büyük olan, lösemi, lenfoma, ve diğer kanserler için kemoterapi alan veya olog hematopoetik hücre transplantasyonu desteğinde yüksek doz kemoterapi (OKIT) yapılan en az 10 gün mutlak nötropenide kalacak olgular dahil edilmiştir.

Antifungal stratejinin uygulanması dördüncü günde başlamıştır. FEN 4-14 günler arasında devam eden veya tekrarlayan olgularda ampirik kolda dördüncü gün veya tekrar atak yaşanan günde antifungal tedavi başlanmıştır. Preemptif kolda ise klinik veya görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş pnömoni veya akut sinüzit, üçüncü derece veya daha fazla mukozit, septik şok, İFH telkin eden cilt lezyonları, açıklanamayan SSS yakınmaları, periorbital inflamasyon, splenik veya hepatik abse, ağır ishal, Aspergillus kolonizasyonu veya galaktomannan antijenemisi

(haftada 2, GI $\geq 1,5$ pozitif) olanlar yönlendirilmiştir. Birinci sıra antifungal amfoterisin B (AMB) deoksikolat (1mg/kg/g), Kreatinin klirensi ≤ 40 ml/dk olanlar lipozomal AMB 3mg/kg/g planlanmıştır. Çalışmaya 34 ayda 293 (150 AMP/143 PRE) hasta (%70 akut lösemi, %46 indüksiyon ve %30 OKIT fazında) randomize edildi, 32 hasta çalışma dışına alındı (130 AMP/131 PRE). Nötropeni süresi 18 (9-32) gün, sağkalım her iki grupta %95 üstünde, İFH sıklığı PRE'de anlamlı olarak daha fazla ($p=0,02$), İFH bağlı mortalite PRE'de üç olguda gözlemlendi. Ateşli gün sayısı benzerdi. Antifungal ajan kullanım süresi, masrafı ve tüketimi AMP'de anlamlı olarak ($p<0,01-0,001$) daha yüksekti. Hastanede kalış süresi benzerdi. Konsolidasyon veya OKIT olgularıyla indüksiyon tedavisi alanların alt grup karşılaştırmasında, nötropeni sürelerinde belirgin fark 11-12 vs 26 gün izlendi.

Antifungal tedavi gereksinimi ve antifungal maliyeti arasındaki fark bu alt analizde de korundu. İlaç yan etkisi ile tedavi sonlandırması her iki grupta benzer bulundu. PRE kolunda GI 0,5' e çekildiğinde iki olgunun daha antifungal tedavi alacağı paylaşıldı. On yedi İFH olgusunun 15'i indüksiyon alt grubunda izlendi. Bu grupta AMP yaklaşımın PRE'ye görece daha uygun olacağı sonucuna varıldı.

Yazarlar profilaksi, GI eşik değeri, PRE kolundaki ölçütler, ve açık uçlu olması konusunu çalışmanın zayıf yanları olarak belirtirken, PRE yaklaşımın AMP dan aşağı kalır yanının olmadığını bu çalışmada kanıtladıklarını vurgulamışlardır. Çalışmanın yapıldığı dönemdeki görüntüleme yöntemlerindeki eksikliklerin erken tanı konusunda eksikliklere yol açtığını itiraf etmişlerdir.

Çalışmaya Yazılan Editöre Mektuplar

Bu çalışma için BE de Pauw ve JP Donnelly oldukça geniş bir editöryal yazdılar (30). Yazarlar çalışmada sağ kalımın ve diğer faktörlerin aşağıda kalır yanı yok felsefesini ziyadesiyle eleştirmekle birlikte, doğru zamanda doğru tedavi felsefesinin bu çalışmada da gösterildiğini paylaştılar. Özellikle GM antijenemisi ve toraks BT'nin daha etkin ve yoğun kullanıldığı çalışmalara atıf yapmışlar, çalışmada otopsi bulgularının olmamasını bir eksiklik olarak belirtmişlerdir. Çalışma infeksiyon dünyasında büyük bir yankı olsa da zamanlama açısından 2-3 sene geride kalmıştır.

Bir diğer editöre mektup Marr tarafından yazılmış, çalışmada antifungal profilaksisinin standart olmaması, özellikle indüksiyon kolunda profilaksi almayan beş olguda İFH gelişmesinin azol profilaksisini desteklediğini belirtmiştir (31). PRE kolundaki klinik belirteçlerin erken değil geç bulgular olduğunun altını çizmiş, ve bu şekilde daha sık bu grupta İFH görülmesinin altında yatan neden olarak göstermiştir. Öngörü için hassas testler gerektiği, ve güncel kullandıklarımızın da olanı değil de olmayı daha hassas ortaya çıkardığını vurgulamış, ve çalışmalarda tedavi deeskalasyonu fikrini ortaya atmıştır. Diğer bir eleştiri de Stefani ve ark. dan gelmiştir (32). Çalışma grubuna OKIT ve lenfoma olgularının alınması eleştirilmiş, ve allojeneik

olguların kapsam dışı bırakılması ise hayretle karşılanmıştır. Profilaksi zafiyeti dile getirilirken, daha sıkı bir mikrobiyolojik takip politikası güdülmeye gereği vurgulanmış, şoka giren hastanın PRE tedavi kolunda olması etik açıdan sakıncalı bulunmuştur. Ortamın güvenliği konularına değinilmediği aktarılmıştır.

Çalışmaya Eleştirel Bakış

Çalışma hem kendi yazarları hem de editöre yazılan mektuplarda eleştirilmiştir. Çalışma hedefi olarak sağ kalım iddialı bulunmuş, karşılaştırma kollarında homojenite olmaması kabul görmemiştir. OKIT ve lenfoma olguları gibi seyrek İFH sıklığı olan olguların alınması AKIT gibi yüksek olasılıklı olguların alınmaması şarttır. AKIT olgularında ortaya çıkan toksisite ve iatrojenik immunsupresyon ile GVHH olasılığı yazarları ürkütmüş olsa gerek. Profilaksi standardizasyonu ve mikrobiyolojik takipte daha sıkı politika da diğer ortak eleştiri konusudur. Tüm bunlara rağmen PRE indüksiyon ve olası AKIT dışı grupta daha güncel ve yakın takip yapılarak daha rasyonel ve maliyet etkin bir tedavi yaklaşımı olarak göz çarpmaktadır.

Tüm febril nötropeni çalışmalarında dikkat ettiğim konu nötropeni süresi vurgulanmasına rağmen kinetiklerinin çalışmalara net olarak yansıtılmamasıdır. Klinisyenler ve transplant hekimleri için ateş kontrolünde en önemli etkenin nötrofil toparlanması olduğu bilinmektedir. Fakat bu çalışmada da olduğu gibi aslında FEN yüksek riskli gözükse de konsolidasyon ve OKIT grubunda 10-12 gün ortanca mutlak nötropeni süreli bir sınır riskli grup ile iki katından da fazla 26 gün süreli bir indüksiyon grubu vardır. Ortalama 18 gün kabul ederek bu grubu homojen göstermek ve tek bir çatı altında toplamak rasyonel bir yaklaşım değildir.

Hem ablative hem de ablative olmayan nakillerde birinci hafta içinde gelişen İFH ve pnömoni ile seyreden FEN ataklarında transplant seyri ve sağ kalım kötüdür. Bu durum FEN anındaki nötropeni derinliği dışında, FEN takiben nötropeni süresi şeklinde ikinci bir tanımlamanın da mutlaka yapılmasını gerektirmektedir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda aşağıdaki üç aralığın net olarak verilmesi ve istatistiklerde paylaşılması önem taşımaktadır. Bunlar ateş ortaya çıktığı günden nötrofil >0,5 oluncaya kadar geçen süre, antifungal tedavi başlangıcından nötrofil toparlanmasına geçen süre, ve ateş kontrolü ile nötrofil toparlanması arasındaki sürelerdir (bu bivalan olarak negatife da kayabilir). Bu şekilde gerçekçi olarak FEN verilerini daha açık yorumlayabilir ve sadece nötropeni derinliği ve süresini değil, FEN sürecinin nötropeni toparlanma kinetiğindeki yerini de irdeleyebiliriz. İnançım özellikle indüksiyon alan ve AKIT olgularında FEN atağının zamanlamasına göre AMP veya PRE yaklaşabileceğimiz şeklindedir. Ama kinetik veriler olmadığı için bu çıkarımı yapmak şimdilik olası değildir.

6. Çalışma

Klinik Bulgular Tarafından Yönlendirilen Tanısal Antifungal Yaklaşım. Girmenia C ve Ark. (6)

Yazar: Prof. Dr. Rıdvan Ali

Bu çalışmada GM taraması yapmadan önceden belirlenmiş olan klinik strateji ile tanıya ulaşılabilme olasılığı olup olmadığını belirleyebilmek amacı ile bu çalışma yapılmaya karar verilmiştir. Çalışma Mart 2006-Şubat 2007 arasında yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: Onsekiz yaş üzerindeki olmak, hematolojik malignensiye sahip olmak, kemoterapi programına alınmış olmak veya otolog kök hücre nakli yapılmış olmak, yedi günden beri nötropenik (<500/µl) olmaktadır.

Hastalar nötropenik ateş geliştirirse antibiyotik başlanmış ve Bazal Tanısal Çalışma (BDWU) başlanmıştır. Bu sırada GM bakılmamıştır. Ancak ateş devam ederse Yoğunlaştırılmış Tanısal Çalışma (IDWU) bakılmış ve bu sırada hem GM, hem de YRT bakılmış.

BDWU prosedürü: a. Üç kan kültürü alma, b. Gerekli görülüyorsa başka mikrobiyolojik ve radyolojik tetkik yapma, c. Empirik antibiyoterapi başlamak ve sonuçlara göre modifiye etmek, d. Ateş dört günden beri devam ediyorsa veya 48 saat sonra ateşin relapsı varsa veya invazif fungal hastalığı (İFH) işaret eden bulgular varsa yoğunlaştırılmış tanısal çalışma prosedürünün yapmak.

IDWU prosedürü: Üç kan kültürü alınması, üç gün üst üste serum galaktomannan tetkikinin yapılması, toraks BT çekilmesi, IDWU sonuç vermemiş ise: IDWU'ı tekrarlanmanın yapılması, radyolojik bulgular İFH işaret ediyorsa, ancak GM negatif ise: IDWU'ı tekrarlanması olarak belirlenmiştir.

Çalışmada antifungal tedavi olarak; bulgular invazif pulmoner aspergilloz (IPA) lehine ise ve Aspergillus saptanmış ise: Vorikonazol, Aspergillus saptanmamış ise: L-AmB uygulanmıştır.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı yüz kırk dokuz olup hastaların dağılımı aşağıdaki şekildedir: AML: %45,9, ALL: %10,3, NHL: %24,7, HH: %4,8, MM: %13, diğer Malign Hastalık: %1,4. Hastaların gruplara dağılımı ise aşağıda verildiği gibidir. Hastalar üç gruba ayrılmıştır: Grup 1: Akut lösemi (%87) Hasta sayısı: 115, Grup 2: OKHN Hasta sayısı: 62, Grup 3: Akut Lösemi (%97,7) Karma grup hasta sayısı: 43

Birinci grupta %80, ikinci grupta %61,3 ve üçüncü grupta da %67,4 oranında febril nötropenik atak (FNA) tespit edilmiştir. Toplam olarak bakıldığında da; toplam 159 hastada 220 FNA (28 olguda da FNA nüksü) belirlenmiştir. Kırk dokuz olguda İFH (%21,8) saptanmış. İki olgu BDWU sırasında tespit edilirken 47 olgu IBWU sırasında belirlenmiştir. Antifungal tedavi 48 olguya uygulanabilirken, zigomikoz belirlenen bir olguda antifungal tedavi başlanmadan ölüm gerçekleşmiştir.

IDWU ile standart yaklaşımlar karşılaştırıldığında antifungal tedavi gereksiniminde azalma %43 bulunmuştur. Üç aylık takip sonrasında İFH'dan kurtulma oranı %63 olarak belirlenirken, tespit edilememiş İFH sıfır olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak; seçilmiş nötropenik olgularda yoğunlaştırılmış tanısal yaklaşım modeli efektif antifungal kontrolü sağlar ve gereksiz antifungal tedaviyi azaltır.

Çalışmaya Eleştirel Bakış

Bu çalışma tüm merkezlerde aynı tanı kriterlerini ve araçlarını kullanmış olması bakımından değerlidir. Galaktomannan'ın tanıda kullanımının zorlukları nedeni ile Galaktomannan'sız yaklaşımın ve YRT'nin sınırlandırılmasına, yani başlangıçta kullanılmamasına bakılmış ve sonuçta geciktirilmiş, daha doğrusu klinik bulgularla yönlendirilen GM ve YRT'nin kullanılmasının daha etkili olduğu görülmüştür. Ampirik yaklaşım ile tanı güdümlü yaklaşımın karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda çelişkili sonuçlara bu çalışma tanı güdümlü yaklaşım lehine katkıda bulunmaktadır. Ancak özellikle Cordonnier çalışmasında ampirik yaklaşım yüksek risk grubunda etkili iken bu çalışmada böyle bir ayırım görülmemiştir (5). Otopsi ile fungal infeksiyonların doğrulanması bir eksiklik, ayrıca bu yaklaşımda bir Mukor hastası tedavi verilemeden kaybedilmiştir. Yine de bu çalışma öncelikle radyolojik inceleme ve ardından da GM sonuçları ile desteklenen klinikle yönlendirilmiş tanısal yaklaşımın etkili bir yöntem olacağını düşündürmektedir.

7. Çalışma

Fungal Infeksiyonların Tedavisinde Ampirik Tedaviye Karşı Preemptif Tedavi. Pagano L ve Ark. (7)

Yazar: Prof. Dr. Sevgi Kalayoğlu-Beşişik

Çalışma Bilgileri

Bu çalışma ağır nötropenik hastalarda ampirik ve pre-emptif antifungal tedavi karşılaştırılması olup, İtalya'da 23 merkezin verileri ile oluşturulmuş ileriye dönük gözlem çalışmasıdır.

Yeni tanı konulmuş ve standart doz kemoterapi alacak her hematolojik malignite (akut ve kronik lösemiler, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma, miyelodisplastik sendrom, kronik miyeloproliferatif hastalıklar ve multipl miyelom) vakası verisi elektronik ortamda değerlendirilmiştir.

Her merkez aynı tanısal yaklaşımı kullanmıştır; ateş başlangıcında ve üreme olmadığında tekrar olmak üzere kan kültürü alınması, nazal, farengeal ve rektal sürüntü örneği, İFH için seroloji ve ateşin dört, yedinci gününde bilgisayarlı tomografi (BT). Hastaların belirti ve bulgularına göre olmak üzere karın ultrasonografisi, sinüs veya beyin BT'si, deri biyopsisi, bronkoalveoler lavaj veya göz dibi muayenesi de yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 24 ay süresi içinde, en az yedi gün süreğen ateş veya şüpheli İFH tanısı ile antifungal ilaç verilen 397 erişkin yüksek riskli hematolojik maligniteli hasta dahil edilmiştir.

Empirik yaklaşım uygulanan hasta sayısı 190 (%47,9), pre-emptif yaklaşım yapılmış hasta sayısı 207 (%52,1) olarak belirlenmiştir.

Yaş dağılımı farkı: Hastaların çoğunluğunda tanı akut lösemi imiş. Empirik yaklaşım uygulanan hastaların ortalama yaşı pre-emptif yaklaşım uygulanan hastalardan anlamlı daha küçük bulunmuş.

Antifungal tedavi zamanlaması: Yine ampirik yaklaşım uygulanan hastaların çoğunluğu ilk remisyona induksiyonu tedavilerini almış hastaları kapsamakta imiş ($p < 0,001$).

Antifungal koruma: Pre-emptif yaklaşım yapılmış hastalar antifungal koruma verilmiş hastaların çoğunluğunu içermekte imiş ($p = 0,05$). Pre-emptif yaklaşım yapılmış hastalarda antifungal korumada çoğunlukla vorikonazol, ampirik yaklaşım uygulanan hastalarda ise sıklıkla flukonazol kullanılmış.

Antifungal tedavi: Empirik tedavide maya kolonizasyonu dikkate alınarak %25 vakada flukonazol kullanılmış.

Empirik yaklaşım uygulanan hastalarda antifungal tedavi süresi istatistiksel anlamlı kısa bulunmuş ($p = 0,001$). Empirik yaklaşım uygulanan hastalarda kanıtlanmış/olası İFH daha düşük oranda bulunmuş ($n = 14$, %7,4). Oysa pre-emptif yaklaşım uygulanan hastalarda kanıtlanmış/olası İFH oranı ($n = 49$, %23,7) istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuş ($p < 0,001$). Pre-emptif yaklaşım yapılmış hastalarda küf izolasyonu daha fazla gözlenmiştir.

Pre-emptif yaklaşım yapılmış hastalarda %78 vakada BT pozitif, %16'sında galaktomannan pozitif saptanmış. İFH vakalarının neredeyse %50'si antifungal koruma alan hastalarda gelişmiş. Maya infeksiyonlarının çoğu antifungal koruma verilmeyen hastalarda gelişmiş.

İFH ilişkili ölüm oranı: Empirik yaklaşım kolunda ölüm oranı pre-emptif yaklaşım koluna göre daha düşük bulunmuş (%7,1 / %22,5).

Çok değişkenli analiz sonuçlarında ölüm için risk faktörü olarak yaş ve ampirik antifungal yaklaşım istatistiksel anlamlı bulundu.

Genel sağ kalım oranı: İlk 90 günde genel sağ kalım oranı ampirik yaklaşım kolunda pre-emptif yaklaşım koluna göre daha yüksek bulunmuş.

Alt grup akut miyeloid lösemi: ilk remisyona induksiyonu tedavisi verilmiş akut miyeloid lösemi hastalarında İFH oranı daha yüksek ve pre-emptif tedavi yaklaşımı yapılmış hastalarda sağ kalım olasılığı daha düşük bulunmuş. Toksikite farklı bulunmamış.

Sonuç olarak ampirik tedavi ile gereksiz tedavi olasılığı mevcut. Ancak bazı hasta gruplarında (akut miyeloid lösemi; remisyon indüksiyonu verilmiş hastalarda) ampirik tedavi sağ kalımı artırıcı olabilir.

Çalışmaya Eleştirel Bakış

Çalışma Hodgkin lenfoma, Hodgkin dışı lenfoma, multipl miyelom, miyelodisplastik sendrom gibi farklı risk durumu (mukozit şiddeti, süresi, nötropeni süresi, şiddeti vb.) olacak hastaları kapsamış bir çalışma. Tedavide etkinlik bilgisi (klinik seyir) net bildirilmemiş.

Antifungal tedavi verilmiş hastaları da dahil eden çalışmada ampirik veya pre-emptif tedavide antifungal seçimi koruma (profilaksi) tipine göre değişecektir.

Pre-emptif tedavi grubunda ölüm oranının yüksek bulunması bu yaklaşımın gecikmiş tedavi nedeni ile ölüme yol açmasından daha çok daha olası veya gerçek İFH vakalarında kullanılması nedeni ile ölüm oranı artışı ile ilişkili olabilir (33,34).

Sonuç

Bu çalışmaların tümüne bakıldığı zaman en önemli sorun farklı tasarım, metodoloji, hasta seçimi ve yaklaşımlar nedeni ile karşılaştırılabilirliklerinin zor olmasıdır. Ancak Walsh çalışmaları metodolojik olarak aynı olması nedeni ile daha karşılaştırılabilir niteliktedir. Buna rağmen bu çalışmalar da metodolojisindeki hatalar (birleşik sonlanım noktalarının seçimi), hasta alım kriterleri sorunları nedeni ile eleştirilmektedir. Yine de çalışmaların sonucunda Ampirik tedavide lipozomal Amfoterisin ve Ekinokandin (Caspofungin) kullanılmasının geçerli bir yaklaşım olacağı gösterilmiştir. Vorikonazol ise beklenen hedefe ulaşamaması nedeni ile ampirik kullanımda ruhsat alamamıştır.

Tedavi yaklaşımlarını irdeleyen çalışmalarda ise başlangıçta preemptif tedaviyi destekleyen bulgular varken, daha sonra yapılan çalışmalarda ise ampirik tedavi yaklaşımının halen geçerliliğini kaybetmediğini, özellikle yüksek riskli (AML indüksiyonu) ampirik yaklaşımın daha uygun olacağına dair kanıtlar ortaya konmuştur.

Bu çalışmaların ülkemize uyarlanmasında bazı noktalar ön plana çıkmaktadır.

1. Bu çalışmalarda konvansiyonel Amfoterisin-B hiç kullanılmamaktadır. Konvansiyonel Amfoterisin-B kılavuzlarda da önerilmemektedir. Bu nedenle SUT tarafından yapılan önerinin bilimsel geçerliliği zayıftır. Özellikle kök hücre nakli gibi nefrotoksite riskinin yüksek olduğu gruplarda konvansiyonel Amfoterisin-B kullanılmamalıdır (35).

2. Türkiye'de günlük tedavi pratiğinde ilaç seçimi ve Türkiye'deki ilaçların ruhsatları bilimsel verilere uygundur ve bu alanda önemli bir sıkıntı olmadığı söylenebilir.

3. Ampirik tedavide Lipozomal Amfoterisin başta olmak üzere, Caspofungin geçerli yaklaşımlardır.

4. Aspergillus enfeksiyonu şüphesinde veya kanıtlanmasında Vorikonazol ilk tercih olmakla birlikte Lipozomal Amfoterisin-B kullanılabilir.

5. Preemptif tedavi yaklaşımı antifungal ilaç kullanımını azaltması, toksisiteyi azaltması ve masrafları sınırlaması gibi nedenlerle ülkemize daha uygundur. Ancak, tanısal araçlara tam ve zamanında ulaşımın kısıtlı olması nedeni ile çoğu merkezde, yayınlardaki mükemmeliyette uygulanamamakta ve genellikle radyoloji ön plana çıkmaktadır. Buna ek olarak bazı risk gruplarında preemptif tedavi ile mortalite artışının gösterilmesi bu yaklaşım hakkında bazı soru işaretleri doğurmaktadır. Bu nedenle ülkemiz için özellikle Akut Lösemi indüksiyonu gibi yüksek riskli grupların tedavisinde ampirik yaklaşımla başlanması ve bu sürede tanısal yaklaşımlarla tedavinin modifiye edilmesi yeni kanıtlar olmadıkça daha geçerli olacaktır.

Kaynaklar

- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS. Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764-771.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdière M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-234.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE. Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-1402.
- Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, Wilmer A, Verhaegen J, Boogaerts M, Van Eldere J. 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;41:1242-1250.
- Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, Dhédin N, Isnard F, Ades L, Kuhnowski F, Foulet F, Kuentz M, Maison P, Bretagne S, Schwarzinger M. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042-1051.
- Girmania C, Micozzi A, Gentile G, Santilli S, Arleo E, Cardarelli L, Capria S, Minotti C, Cartoni C, Brocchieri S, Guerrisi V, Meloni G, Foà R, Martino P. Clinically Driven Diagnostic Antifungal Approach in Neutropenic Patients: A Prospective Feasibility Study. *Clin Oncol* 2010;28:667-674.

7. Pagano L, Caira M, Nosari A, Cattaneo C, Fanci R, Bonini A, Vianelli N, Garzia MG, Mancinelli M, Tosti ME, Tumberallo M, Viale P, Aversa F and Rossi G on behalf of the HEMA e-Chart Group, Italy. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. *Haematol* 2011;96:1366-1370.
8. The References Used in the Review Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-111.
9. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-672.
10. Francis P, Lee JW, Hoffman A, Peter J, Francesconi A, Bacher J, Shelhamer J, Pizzo PA, Walsh TJ. Efficacy of unilamellar liposomal amphotericin B in treatment of pulmonary aspergillosis in persistently granulocytopenic rabbits: the potential role of bronchoalveolar lavage D-mannitol and serum galactomannan as markers of infection. *J Infect Dis* 1994;169:356-368.
11. Meunier F, Prentice HG, Ringden O. Liposomal amphotericin B (Am-Bisome): safety data from a phase II/III clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:Suppl B:83-91.
12. Walsh TJ, Yeldandi V, McEvoy M, Gonzalez C, Chanock S, Freifeld A, Seibel NI, Whitcomb PO, Jarosinski P, Boswell G, Bekersky I, Alak A, Buell D, Barret J, Wilson W. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of a small unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2391-2398.
13. Mills W, Chopra R, Linch DC, Goldstone AH. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol* 1994;86:754-760.
14. Ng TTC, Denning DW. Liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in invasive fungal infections: evaluation of United Kingdom compassionate use data. *Arch Intern Med* 1995;155:1093-1098.
15. Ringden O, Meunier F, Tollemar J, Ricci P, Tura S, Kuse E, Viviani MA, Gorin NC, Klastersky J, Fenaux P. Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:Suppl B:73-82.
16. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, Pinkerton CR, Schey SA, Jacobs F, Oakhill A, Stevens RF, Darbyshire PJ, Gibson BE. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997;98:711-718.
17. White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR, Goldman M, van Burik JA, McCabe A, Lin JS, Gurwith M, Miller CB. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998;27:296-302.
18. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764-771.
19. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A; L Amph/ABLCL Collaborative Study Group. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1155-1163.
20. Cagnoni P. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemotherapy* 2002;49:Suppl S1:81-86.
21. Powers JH, Dixon CH, Goldberger MJ. Comment on: Voriconazole versus liposomal amphotericin B in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:289-290.
22. Marr KA. Empirical antifungal therapy-new options, new tradeoffs. Comment on: Voriconazole versus liposomal amphotericin B in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:27.
23. Petrikos G, Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy. *Antimicrob Agents* 2007;30:108-117.
24. Jones BL, McLintock LA. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy. *N Engl J Med* 2005;352:410-414; author reply 410-414.
25. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Comment on: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy. *N Engl J Med* 2005;352:410-414; author reply 410-414.
26. Tattavin P, Bareau B, Camus C. Comment on: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy. *N Engl J Med* 2005;352:410-414; author reply 410-414.
27. Marty FM, Lowry CM. Comment on: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy. *N Engl J Med* 2005;352:410-414; author reply 410-414.
28. Danaher PJ. Comment on: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy. *N Engl J Med* 2005;352:410-414; author reply 410-414.
29. Schneemann M, Imhof A. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy. *N Engl J Med* 2005;352:410-414; author reply 410-414.
30. de Pauw Ben E. Between Over and Undertreatment of Invasive Fungal Disease. *Clin Infect Dis* 2005;41:1251-1253.

31. de Pauw BE, Donnelly JP. Timely intervention for invasive fungal disease: should the road now lead to the laboratory instead of the pharmacy? *Clin Infect Dis* 2009;48:1052-1054.
32. Marr KA, Leisenring W, Bow E. Empirical versus preemptive antifungal therapy for fever during neutropenia. *Clin Infect Dis* 2009;49:1138-1139; author reply 9-40.
33. Stefani PM, Salvadori U, Gottardi M, Rigoli R, Scotton P, Gherlinzoni F. What does preemptive antifungal treatment really mean? *Clin Infect Dis* 2010;50:1201-1202.
34. Aguilar-Guisado M, Martín-Pena A, Espigado I, Ruiz Perez de Pipaon M, Falantes J, de la Cruz F, Cisneros JM. Universal antifungal therapy is not needed in persistent febrile neutropenia: a tailored diagnostic and therapeutic approach. *Haematologica* 2012;97:464-471.
35. Castagnola E, Haupt R. Empirical versus pre-emptive antifungal therapy for persistent febrile neutropenia. *Haematologica* 2012;97:e1.