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 Salçoğlu, Atahan Çağatay, Halis Akalın, Mutlu Arat, Rüdvan Ali, Sevgi Kalayoğlu-Beşişik, 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
Giriş

Hematolojik malignitelerin yönetiminde fungal enfeksiyonlar hastaların morbidity ve mortalitesini etkileyen ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Bu alanda yeni yaklaşımlar ve yeni ilaçların sürekli gündemde gelmesi, klinik davranışlarınıza da değiştirmektedir. Bu konuda bir söz ve yaklaşım birliği oluşturmak amacıyla ilerideki kilavuzlar yayınlanmaktadır ve bunlar genellenmektedir. Bu kilavuzlar kanıtları bu alanda yayınlanan bazı önemli makalelerden almakta ve bunlara göre önerileri bulunmaktadır. Ancak burada klinik araştırma ile tiş pratığı arasındaki uyumsuzluk gündeme gelmektedir ve kilavuzların uygulanması da güçlenebilmeke ya da ülkelerin yerel koşullarına uyum sağlamasında zorluk çıkmaktadır. Bu sorunlardan hareket ederek, Türkiye’de bu alanda söz sahibi olan uzmanlara bir araya getirerek bu kanıtları gözden geçirip ve use ederek, Türkiye’de bu alanda yayınlanan bazı önemli makalelerden çıkanıtlarını bu alanda olarak anılan ve antifungal ajanlarının etkililiğini karşılaştıran gruba, yani ilk üç çalışma (1-3) genelde Walsh çalışmalarıdır ve konulması olasılığını ortaya çıkartmış ve gerekliliğinin ortaya çıkmasını ampirik yaklaşımın yerine Galaktomannan (GM) gibi tanı araçlarının kullanılması eleştirilmeye başlanmıştır ve gerek YRT, gerekse fungal infeksiyon kanıtı olarak yalnız uzamış ateşin dört çalışma ise strateji çalışmalarıdır. Ampirik tedavide farklık daha ön plana çıkmaktadır. İkinci grupta yer alan farkları olup olmadığını saptamaksa da, yan etkilerdeki amaç ampirik tedavide kullanılan antifungallerin etkinlik için ampirik antifungal tedavi verilmektedir. Burada temel amaç ampirik tedavide kullanılan antifungallerin etkinlik farkları olup, olmadığı saptamaksa da, yan etkilerdeki farklılık daha ön plana çıkmaktadır. İlkinci grupta yer alan dört çalışma ise strateji çalışmalarıdır. Ampirik tedavide fungal infeksiyon kanıtı olarak yalnız uzamış ateşin kullanılanı eleştirilmeye başlanmıştır ve gerek YRT, gerekse Galaktomannan (GM) gibi tanı araçlarının kullanılmasını gerekliliğinin ortaya çıkması ampirkmişa ampirik yaklaştının yerine başka stratejilerin konulması olasılığını ortaya çıkartmış ve preemptif tedavi, tanı gözlümlü tedavi gibi yeni stratejiler geliştirilirmeye başlanmıştır. Bu dört çalışma bu stratejiler üzerine kuruluştur (4-7).

A. Etkililik ve Yan Etki Çalışmaları

1. Çalışma

Ampirik Antifungal Tedavide Liposomal 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 merkezi (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 nötrofıl sayısı <500/mm3) devam etmektedir en az beş gün süreyle ampirk antikütyel tepki alım olan hastalar çalışma amacıyla dahil edildi. Başlangıç dozu (Lipozomal Amfoterisin-B: 3 mg/kg/gün, Konvansiyonel Amfoterisin-0.6 mg/kg/gün) katılmığı merkez genir birliiği ile preklinik ve klinik bilgi dışında ve bulundurularak belirleniyor. Doz ayarlaması kilavuza göre yapılmalıdır: Liposomal Amfoterisin B / Konvansiyonel Amfoterisin B 4,5-6/0,9-1,2 mg/kg ya da 1,5/0,3 mg/kg. Antifungal tedavide nötropeniden çıกายı devam ediliyor.

Çalışmanın başarsi, tedavinin etkinliği için kompozit beş kriter tanımlanmıştır: Çalışma ilacının başlangıcında sonra yedi gündür sağlıklı, nötropenik dönemde atesin düşmesi, başlangıçta bir fungal enfeksiyon başvurup verilmektedir. Bu kılavuzlar yaklaşımlı oluşturmak amacı ile değişik kılavuzlar davranışlarımızı da değiştirmektedir. Bu konuda bir söz ve yaklaşımlar ve yeni ilaçların sürekli gündeme gelmesi, klinik ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Lipozomal Amfoterisin-B kullanlan hastalarda toksisiteya karşılaştırması ampirik antibakteriyel tedavi alınmış olan hastaların başarısı dahil edildi. Başlangıç dozu (Lipozomal Amfoterisin-B: 3 mg/kg/gün, Konvansiyonel Amfoterisin-0.6 mg/kg/gün) katılmığı merkez genir birliği ile preklinik ve klinik bilgi dışında ve bulundurularak belirleniyor. Doz ayarlaması kilavuza göre yapılmalıdır: Liposomal Amfoterisin B / Konvansiyonel Amfoterisin B 4,5-6/0,9-1,2 mg/kg ya da 1,5/0,3 mg/kg. Antifungal tedavide nötropeniden çıกายı devam ediliyor.

Sonuçlar

Ocak 1995-Mayıs 1996 arasında toplam 702 hasta çalışmaya alınmış ve 687’si degerendirilemeye uygun bulunmuştur. Her iki tedavi kolonda yer alan hastaların yaş, cinsiyet, irk, risk sınıflaması açısından benzer olduğu görülmüştür. Antibakteriyel tedavi (aminoglikozid kullanımı, antiviral ilaç kullanımı, antibiyotik modificasyonları) oranları da benzer olup, farklı merkezlerdeki antibiyotik kullanımının tedavinin başarı karşıtırında etki olmalıdır gösterilmştir.

Her iki gruptaki ortalamda tedavi süresi benzerdir. Lipozomal Amfoterisin-B kullanlan hastalarda toksisiteye (infüzyonla iliskili/iliskisiz) bağlı doz azaltma gereksinimi (infüzyonla iliskili iliskisiz) bağlı doz azaltma gereksinimi (p<0,001); klinik hale getirilebilmeke daha coğunda doz artımı gidebilmştir (p<0,001).

Tedavi başarısı açısından degerendirildiğinde 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 hâldeki, sonuçlar için deger sonuçları ile tutarlı olduğu görülmuştur.

Lipozomal Amfoterisin-B verilen hasta grubunda kaça fungal enfeksiyonlar anlamlı olarak daha az görülmüştür.
Çalışmadaki hastaların demografik özelliklerine bakıldığında yaş sınırının (2-80 yaş) geniş olması, pediatrik ve erişkin yaş grubunun birlikte değerlendirmesi makalenin zayıf yönlerinden birini oluşturur. İstatistiksel anlamlılık açısından çalışma öncesi belirlenen hasta sayılarına her iki grupta da ulaşılmıştır.

Risk kategorisi açısından yüzden geçirildiğinde gruplardaki hastalıkların oldukça heterojen olduğu, günümüzde kullanılan olan nötropeni süresinin dikkate alınmadığı, allogenek ve otolog kık hücre naklinin risk açısından aynı gruba konduğu ve allogenek kık hücre nakli yapılan hastaların varlığında öngörülen nötropeni süresinin derin fungal enfeksiyon oluşumunu için oldukça kısa olduğu dikkate çektiktedir. Yine, kık hücre nakli yapılan hastalar üstelik riskli olarak kabul edilmesine rağmen sayılarda bakıldığında toplam üstelik riskli hasta sayısının düşük oldugunu gözlemektedir (yuksek riskli hasta sayısında tutarsızlık!).

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

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

Çalışma hastalarında fungal enfeksiyon tansına yönelik olarak agresif yaklaşılarda (kan kültürleri, bronkoalveolar lavaj, perkütanöz iğne aspirasyonu ve biyopsisi) bulunulmasa karşınıza da olduğu gibi, şüpheli fungal pnömoni olarak kalmasıdır. Lipozomal Amfoterisin-B kullanımında infüzyon ile ilişkili toksisiteler daha az oranda gözlenmiştir. >7000 infüzyon sonucundaki bu veri çalışmanın istatistiksel güçünü desteklemektedir.

Bu çalışmayı tamamlayan Cagnoni'nin 2002 yılındaki makalesinde, Walsh'un çalışmasında yer alan, allogenek kık hücre nakli yapılan 103 hasta yarın analiz edilmişdir (19). Lipozomal Amfoterisin-B kolunda daha az nefrotoksisite geliştiği (p<0,001); daha az hasta doz azaltma gereksiniminin ortaya çıktığı (p<0,001); daha az breakthrough enfeksiyon geliştiği gözlemmiştir (p<0,05). Hastalar farmakoekonomik yönden yüzden geçirildiğinde, nefrotoksisite geliştiği hastaların daha uzun süre hastanede kaldıkları ve ilac (konvansiyonel Amfoterisin-B) ucuz olmasına rağmen diyazot gerekli olduğu ve diğer destek tedavilerine bağlı olarak maliyetin anlamalı 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

| Yazar adı         | Sitasyon 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             |
Çalışma Bilgileri

“İnvazif fungal infeksiyona (IFH) önlemede ampirik antifungal tedavide vorikonazol liposomal amfoterisin- B kadar etkili ve güvenli bir alternatif” tezine dayanarak yapılan prospektif randomize, ulusalarasi çok merkezi, açık uçlu bu çalışmada liposomal Amfoterisin-B ile vorikonazol etkililik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmıştır.

Hastalar bilgisayar yolu ile vorikonazol ya da liposomal 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 üzerinden antibakteriyel tedavi almakta olup atesi halen devam eden ve nötropenisi 500/mm³’ün altında veya son 24 saatte 250/mm³ devam eden hastalar alınmıştır.

Vorikonazol yükleme dozu 6mg/kg günde iki kez, veya üç günlük parenteral tedavi sonunda en az 200 mg oral 12 saatte bir, Lip Amfoterisin- B’nin 3mg/kg/gün başlanması ve devami planlanmıştır. Kanıtlanmış enfeksiyon varlığında vorikonazolu 6mg/kg/12 saat ya da oral 300 mg 12 saatte bir, Lip-Amfoterisin-B dozunun 6mg/kg/gün başlaması ve devami planlanmıştır. Toksik etki görülen L-Amfoterisin-B dosuzun 1,5mg/kg’ya düşürlümesi planlanmıştır.

Çalışma tasarımında vorikonazol ile Lip-Amfoterisin-B arasında başarı oranında %10’dan fazla olmayan fark non-inferiorite olarak tanımlandı. Başarı oranı %50 olarak tanımlanan istatistiksel analizde hastaların beş alanda noktasuna dikkat çekilmiştir. Başarı oranına göre konsantrasyon, ve kemik iliği transplantasyonunun kontrolü için oluşturulmuş ve bu durumun, veri analizinde bu yöntem uygulanmamıştır. Başlangıçta hastaların %31’a %95 aralığına kompozit kriterler kullanılmıştır.

Bu çalışmada da kompozit kriterler kullanılmıştır.

Bulgular

Primer analizde çalışma ilaçlarından bir ya da daha fazla kullanılan, verileri yeterli, randomizasyona alınan hastalar değerlendirilirilmeye alınmıştır. Toplam 849 hasta en az bir doz tedavi almıştır. 837 hastadan %18’i vorikonazol, 422’si Lip-Amfoterisin-B alınıp, %20’i Lip-Amfoterisin-B alla çalışılan hastalardır. Çalışma grubunun demografik özellikleri, her iki grupta kullanılan antibakteriyel, antiviral profilaksi kullanımı benzeri olarak saptanmıştır. Vorikonazol grubunda 13 hasta ve Lip-Amfoterisin-B grubunda altı hastada ilk 24 saat içerisinde fungal infeksiyon belirlenmiştir.

Dökümante edilen fungal infeksiyonlar her iki grupta benzerdir.

Tedavi sonuçlarının değerlendirilirilmesinde genel başarı oranı benzeri olarak bulunmuştur (Lip-Amfoterisin-B %30,6 %, vorikonazol %26). Yüksel 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 aralığa 15,2-0,4). Farklılık progressif kanserle ilişkili bulunmuştur.

En sık dökümante edilen fungal infeksiyonlar kandidemi, takiben akciğer aspergillozu, dissemine zügümikoz ve trikoderma fungemisi olarak belirlenmiş, başlangıçta infeksiyona tedavi yanıtı benzer olarak değerlendirilmiştir (p=0,63).

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

Nötropenenin çıkmından önce toksik etki nedeni ile tedavi sonlandırılması her iki grupta benzer bulunmuştur.

Ortalama mortalite de iki grup arasında fark saptanmamış, ancak ölenler arasında progressif altta yatan hastalıkın olmadığını olanlar altta yatan hastalarda daha az olup (p=0,001) daha fazla, bunun da önemli nedeni persistan ates (p=0,002) ve yüksek riskli altta yatan hastalarda daha çok görülmesi nedeni ile tedavi sonlandırılmıştır.

Bununla birlikte, atesin düşme zamanı ve atesin ortadan kalkma süresi iki ilaç grubunda benzerdir.

Vorikonazol alan sekiz hasta, Lip-Amfoterisin-B alan 21 hasta breakthrough fungal infeksiyon bildirilmiştir. Breakthrough saptanan hastanın 14’ü (%48) invazif fungal infeksiyon nedeni ile olmuştur. Breakthrough infeksiyonlarının 30 günlük mortaliteye etkisi çalışmaya alınan 837 hastadaki genel mortalite (%12,9) ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (p=0,001).

IFH da azalma özellikle yüksek riskli hastalarda belirlenmiştir. Vorikonazolun koruyucu etkisi sistemik antifungal profilaksi olan yüksek risk grubundaki hastalarda L. Amfoterisin-B alanlarla karşılaştırıldığında anlamlı (vorikonazolde %1,2’ye karşılık Lip-Amfoterisin-B de %9,1) (p=0,02) olarak değerlendirilmiştir.

İstenmeyen etki açısından değerlendirildiğinde iki grupta komşu oranlar olarak görülmektedir ancak iki grupta arasında fark saptanmamıştır. Ancak bu örneklemde düştüğü edilmiş İFH breakthrough nedeni ile başlananın yüksek riskli altta yatan hastalarda ve persistan ates (p=0,002) ve progressif altta yatan hastalarda daha çok görülmesi nedeni ile tedavi sonlandırılmıştır.

Vorikonazolın oral tedavi seçeneğinin olması nedeni ile iki grupta biraz daha az olup, ancak iki grupta arasında tıbbi yan etkiler arasındaki fark saptanmamıştır. Ancak iki grupta arasında iki grupta ve persistan ates (p=0,002) ve progressif altta yatan hastalarda daha çok görülmesi nedeni ile tedavi sonlandırılmıştır.

Çalışmaya Yazılan Editöre Mektup

Bu çalışma FDA tarafından incelenmiş ve aşağıdaki noktaları dikkat çekilmelidir. Başlangıçta çalışma dizeyinde tanımlanan istatistiksel analizde hastaların beş alanda tabakaldırılacağı ifade edilmiştir ve mevcut istatistiksel analizde bu öntem uygulanmamıştır. Başlangıçta hastalar risk grubuna, profilaksi alıp, almamasına göre randomize edildiği için değerlendirilmemisti. Bu çalışma yazılmadı yapılan birleşik
analiz yerine tabakalaştırılmış analiz kullanılmaması en uygun yöntemdir. Çalışmada önceden belirlenmiş olan primer sonlanınıktasına ulaşlamamıştır. Multipl karşılaştırma telların 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, çalışma kaynağı hepatik yetmezlikli hastaların alınmaması, ancak renal yetmezlikli hastaların alınmaması, Lip Amfoterisin-B aleyhine sonuç, foracobabileceği konusunda görünüş bildirilmiştir. Ayrıca değerlendirilmeye birleşık sonuçların notasının uygun olduğu, herbir basamağın tek başına değerlendirilmesinin daha uygun olacağına yönelik (21). Birleşik son puan kullanılarak güvenlilik ve etkinlilik ilgi ile bireysel çelişkili sonuçların, sonuçların maskelenebildiğini, sonuçların noktalarına ilişkin sınırlamaların doğal olduğu, bireysel çelişkili sonuçların, sonuçların maskelenebildiği, sonuçların noktalarına ilişkin sınırlamaların doğal olduğu, bireysel çelişkili sensivite ve nefrotoksisite gibi istenmeyen etkiler iki ilacın yan etkileri benzer; ancak vorikonazolle infüzyon değerlendirme analizinde (erken sonlanım noktası ile) önemli bir fark görülmemektedir. Çalışma sonuçlarının birleşik analizi nedeni ile sonuçlar net olarak oranla önemli bir fark görülmemektedir. Çalışma sonucunda her iki ajanla tedaviye yanıt değerlendirildiğinde kompozit (birleşik sonuç) skor kullanılarak bir değerlendirmeye alınmıştır. Kompozit skor değerlendirilmeye + parametre açısından vorikonazolle Lip-Amfoterisin-B’nin etkisi benzeri ya da Lip Amfoterisin-B daha iyi bulunurken; vorikonazol sadece kaçak fungal infeksiyon açısından daha iyi olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte bu açıdan sonuçlar arasında (%98 ‘e karşı %95 oranla i) önemli bir fark görülmektedir. Çalışma sonuçlarının birleşik analizi nedeni ile sonuçlar net olarak değerlendirilmemektedir.

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

Sonuç olarak vorikonazolle Lip-Amfoterisin-B’nin değerlendirildiğinde bu randomize kontrollü çalışmanın olguları başlangıçta belirtildiği üzere tanımlanan risk gruplarına göre ikiye ayrılarak çalışma sonuçlarının yorumlanması bu çalışma için daha uygun değerlendirme sağlayabilir. Breakthrough infeksiyonları vorikonazolle daha az görüldüğü sonucuna rağmen çalışma sonuçlarının değerlendirilme diizayi nedeni ile elde edilen sonuçlar tartışılabilir.

3. Çalışma

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

Yazar: Prof. Dr. Atahan Çağatay

Çalışma Bilgileri

Bu çalışma çö reduced (26 ülkeden 116 merkez) olarak düzenlenmiş. Ocak 2000 ile Ağustos 2002 arasında prospektif, çift küt olarak düzenlenen bu çalışmada, tüm hastalardan onam formu alınarak çalışma yapılmış ve nötropenisi olan ve persistan ateşi olan hastaların ampirik tedavisi içinde liposomal amfoterisin B ile kaspofungin tedavisinin etkinlik ve güvenilirlik açısından kıyaslanması amaçlanmıştır.

On altı yaş ve üzeri hastalar, kanser için kemoterapi almışlara veya hematopoietik kık hücre transplantasyonu yapılmas ise ve en az 96 saat aranteral antibiyotik almış ve nötrofıl sayısı 500/µl'in altında ve ateş 39°C derecenin üzerinde ise çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya 1100 hasta alınmıştır. Etkinlik değerlendirilmesi diğer çalışmalarındaki beş son lanzına noktasla ile yapılmıştır.

Sonuçlar

Randomizasyona alınanın 1123 hastanın 1111’i tedavi edilmişdir. Modifiye ITT grubunda 1095 hasta vardır. Altlar yatan hastalık %94 oranda hematolojik malignite iken bunların çoğunluğu akut myeloid lösemidir. Kaspofungin kolunda 556, L-Amf B kolunda 539 hasta vardır. Hasta grubu 41-65 yaş arasındakidır. Her iki kolda da antifungal profilaksi verilmiştir. Genel yanıt oranlarına bakıldığında, primer sonlanının 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 olduğu ifade edilmiştir. Her iki grupta da yüksek riskli hastalarda ilgincde genel yanıt oranları düşük riskli hastalardan daha iyi bulunmuştur. Birincil sonlanının komponentlerine göre bazal fungal infeksiyonun basarılı tedavisi kaspofungin grubunda %51,9 iken L-Amf B grubunda %25,9 saplanmış; bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (%0,04). Bunun dışında tedavinin tamamlanmasını takiben yedi günden uzun sakım kaspofungin grubunda %94,8, L-Amf B grubunda %89,2 bulunmuştur (%0,05).

Fungal infeksiyonlar açısından tür düzeyinde belirgin bir fark saplanamamıştır. Birincil sonlanının noktasına aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir; bazal infeksiyonun basarılı tedavisi konusunda, erken sağlık alan hastalarda (%7 gün), çalışma ilacının erken kesilmesi açısından kaspofungin lehine eğilim saplanırken, kaçak infeksiyon görülmemesi, aşırı gerilmesi açısından L-Amf B lehinde eğilim saplanmıştır. Çalışma sonlanının ölçütlerine ise, nefrotoksisite (%2,6 ya %11,5), infüzyona ilişkili olaylar açısından (%35,1 den %51,6), yan etkilerin dolayı olarak her iki ilacın kesilmesi açısından (%5’e %8) L-Amf B aleyhine istatistiksel farklılıklar saplanmıştır.

Bazal fungal infeksiyonu olan Akut lösemi hastaların sonuçları ve saklanmalarında gelişmelerı göstermede önceki ampirik antifungal tedavide çalışmalardaki beş sonlanın noktasına uymayanlar.
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 saptanmıştır. Liposomal amfoterisin B Bye Aspergillus enfeksiyonunda saptan en düşük yanıt hızıdır (%8,3). Bu durum hasta gruplarının dağılımda bir sorun oluşturmuş, olmadığı sorusunu aklı getirmektedir. Yine çalışmadan bazal fungal enfeksiyonunun rezolüsyonu liposomal amfoterisin B grubunda %25,9 oranında düşük saptanmıştır. Bu oran liposomal amfoterisin B ile vorikonazol’un karşılaştırdığı çalışmada %66,7 oranında iken, konvansiyonel amfoterisin B ile karsılıştığı çalışmada %81,8 bulunmuştur.

Bir “noninferiority” çalışması olmakla beraber L-Amf B tedavisi alan hastalar arasında bazal fungal enfeksiyonu olan hastalar (çoğu olgu invaziv aspergilloz) arasında genel sağkalım oranının düşük olduğu ve daha kötü sonuçların olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla ilk doz olarak 3 mg/kg dozu kullanarak başlangıç tedavi uygulanmış ve sonrasında klinik yanıt alınamaması ve bu nedenle daha düşük saptanmıştır. Bu הנה bir dikkat çekici bulgudur (%5 yerine 3 mg/kg) ve bu nedenle klinik pratikte invazif aspergilloz tedavisinde lipozomal amfoterisin B 5 mg/kg/gün dozlarda uygulanmıştır. Klinik pratikte invazif aspergilloz tedavisinde liposomal amfoterisin B 5 mg/kg/gün dozarda kullanılamamaktadır. Burada bazal invazif aspergillozlu olan ve L-Amf B kullanılarak hastaların fungal enfeksiyonun kontrol altına alınabileceği ön thekme zamanında uygulanız dozon suboptimal olmasına (5 yerine 3 mg/kg) nedeniyle beliriklik sorunu yaşamayı konusunda fikir bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle bazal fungal enfeksiyonu olan hastaların çalışma dışı bırakılarak genel sağkalım oranlarının “Kaplan-Meier” yöntemi ile hesaplanmasını daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir. Fungal etyolojiler açısından gruplar arasında doğal direnç sorunu olan patojenlerin baskını dikkati çekmiştir (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, serada galaktomannan bakılmasına ve bilgisayarlı akciğer tomografisi dayanı preemtikt läkemik enfeksiyonun mümkin olabilirliği ve antifungal tedavi alan hasta sayısalındaki değişim ve prognozistik açıdan ampirik antifungal tedavi yaklaşımlına göre olumu ve olumsuz yönleri incelenmiştir.

2003-2004 yıllarında Leuven-Belçika’da yapılan bu çalışmada 16 yaşından büyük akut lösemi veya myelodisplastik sendrom (beklenen nötropeni süresinin 10 gün ve üzerinde olduğu) tanısi alan hastalar ve allojenik hematopoetik çok hücre transplantasyonu (myeloablatif 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 hasta 136 tedavi atağı değerlendirilmiştir, 117 sinde (%86) FEN atağı gelişmiştir. Yüz on yedi FEN atağından 30’unda ates persiste etmiştir, 28 ataka ise ates sütükten sonra tekrar yükselmış ve ates nedeniyle ampirik tedavi verilmesi gereken toplam hasta sayısı geriye dönük olarak 41 (%30) olarak bulunmuştur. On doku hastada GM pozitifliği saptanmıştır. Hastalar çalışmada preemptif olarak antifungal tedavi alındıkları için; preemptif olarak 117 FEN atakında sadece dokuz olgu antifungal tedavi almıştır. Bu sonuç, antifungal kullanımında %35 den %7,7 ye bir azalma işaret etmektedir. Ayrıca 10 hastada (ateşsiz veya ateşin başa bula nedenle açıklanmadığı) GM pozitifliği dayanılarak antifungal tedavi başlanmıştır.

GM negatif saptanan 117 hastadan 14 ü invazif fungal enfeksiyon açısından olası grupta yer almış ve bunlara antifungal tedavi verilmiştir. Bu 14 hastadan ikiinde C. glabrata’ya bağlı hıstami (breakthrough) gelişmiş ve kaspofungin ile tedavi edilmiştir. Daha 1 hastada ise (%4,5) mukormikozis gelişmiş ve kaybedilmiştir.

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

Sonuç olarak preemptif yaklaşımlı antifungal kullanımında belirgin azalma yolda olmuş ve bu konuda randomize karşılaştırmalı bir çalışma yapılabileceğini açıklanmıştır.

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 olduğu ve hangi antifungal seçiminin daha da değeri olabileceğini vurgulamış ve bu konuda randomize karşılaştırmalı bir çalışma yapılacağına dair fikir vermiştir. Antiyotik tedavisyenin yanıt vermemeyi nötropenik hastaya antifungal tedavi başlanması yaklaşımlının geçerliliğini yitirdiğini, nötropeni dışında birçok risk faktörü olduğu ifade ediyor.

Preemptif stratejinin başarısının, hastanın çok yakın ve hızlı takibi ile birlikte, zamanında ve tekrarlanabilen güvenilir tanı testlerinin güvenilirliği ve preemptif yaklaşımın olumluluğu ve bu konuda randomize karşılaştırmalı bir çalışma yapılacağına dair fikir vermiştir.
tani testlerinin kullanılmasına bağlı olduğunu vurguluyor. Preemptif tedavinin, bağımsızlık baskılanmış hastada antifungal tedavi yaklaşımasını tamamen değiştirebileceğini belirtiyor.

Çalışmaya Eleştirel Bakış

Bu çalışma febril nötropenide gerekşiz antifungal kullanımını azaltabilecek yeni bir yaklaşımanın kapsımı açmıştır. Bu çalışma ile, geniş spektrumu antibiotiğe rağmen devam eden atease 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 atese olmayan ya da ateti başka nedenlere bağlı olan fakat invazif pulmoneraspergilozu olan hastaların da galaktomannan antijenemi ve toraks BT’nin daha etkin ve yoğun kullanıldığı bu çalışmada da gösterildiğini paylaştılar. Özellikle GM eleştirmekle birlikte, doğru zamanda doğru tedavi felsefesinin altını çizmiştir ve bu şekilde belirtmiştir (31). PRE kolundaki klinik belirteçlerin erken tanımlanmasını desteklediğini, özellikle indüksiyon kolunda profilaksi almayan beş çalışmada antifungal profilaksisinin standart olmaması, nötropeni sürelerinde belirgin fark 11-12 vs 26 gün izlendi.

Antifungal tedavi gereksinimini ve antifungal maliyeti arasındaki fark bu alt analizde de konuldu. İlaç yan etkisi ile tedavi sonlandırılması her iki grupta benzer bulundu. PRE kolunda G0,5’e çektildiğinde iki olgunun daha antifungal tedavi alacağı paylaşıldı. On yedi IFH olgusunun 15'i PRE ye göre daha uygun olacağını belirtmiştir.

Yazarlar profilaksi, GI eşik değeri, PRE kolundaki ölçütler, ve açık uçlu olması konusunu çalışmaların zayıf yanları olarak belirtirkende, PRE yaklaşımanın AMP dan aşağı kaldırılanının altında yatan nedeni gerçek anlamda sorgulanmaya başlanmıştır. Çalışmanın yapıldığı dönemdeki görüntüleme yöntemlerindeki eksikliklerin erken tanı konusunda eksikliklerle yol açtığına itiraf etmişlerdir.

Çalışmaya Yazarın Editöre Mektuplar

Bu çalışma için BE de Pauw ve JP Donnelly oldukça geniş bir editoryal yazıldığın bilinmektedir. Yazarlar çalışmalarda sahte tanın coordinerlerin ve diğer faktörlerin olduğu durumda gerçek yanının vurgulanması bu çalışmada kaçınılmadığı paylaşıklar. Özellikle GM antijenemi ve tolerans BT’nin daha etkin ve yoğun kullanıldığını, Çalışmada antifungal profilaksi atıf yapmalar, çalışmalar otopsi bulgularının olması bir eksiklik olarak belirtilmiştir. Çalışma infeksiyon dünyasında büyük bir yankı alsa da zamanlama eksikliği yakınındaki felsefesini ziyade göstermiştir.

Çalışmaya 18 yaşından büyük olan, lösemi, lenfoma, ve diğer kanserler için kemoterapi alan veya otolog hematopoetik hücre transplantasyonu bütün ekoloji kolundo (OKIT) yapılan en az 10 gün mutlak nötropenide kalacak olgular adlandırılmıştır. Antifungal profilaksinin uygulanması dördüncü günde başlanmıştır. FEN 4-14 gün arasında devam eden ve tekrarlayan olgulara ampirik (AMP) ve preemptif (PRE) antifungal ajanların kullanımını karşılaştırılmıştır. Bu hedeflerin ortaya koyuymak adına ileriye dönük randostan ve ulusal (Fransız) çok büyük önem taşımaktadır. Diğer bir eleştiri de hassas ortaya çıkmış, ve çalışmalarda tedavi seçimi belirteninde eksikliklerin erken tanısında ekskluklerle yol açıldığına itiraf etmiştir.

Çalışmaya Eleştirel Bakış

Bu çalışma febril nötropenide gerekşiz antifungal kullanımı azaltabilecek yeni bir yaklaşımanın kapsımı açmıştır. Bu çalışma ile, geniş spektrumu antibiotiğe rağmen devam eden atése 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 atese olmayan ya da atesi başka nedenlere bağlı olan fakat invazif pulmoneraspergilozu olan hastaların da galaktomannan antijenemi ve toraks BT’nin daha etkin ve yoğun kullanıldığı bu çalışmada da gösterildiğini paylaştılar. Özellikle GM eleştirmekle birlikte, doğru zamanda doğru tedavi felsefesinin altını çizmiştir ve bu şekilde belirtmiştir (31). PRE kolundaki klinik belirteçlerin erken tanımlanmasını desteklediğini, özellikle indüksiyon kolunda profilaksi almayan beş çalışmada antifungal profilaksisinin standart olmaması, nötropen ve lenfoma olgularının alınması eleştirilmiş, ve allojeneik antifungal tedavi yaklaşımını tamamen değiştirebileceğini, Preemptif tedavinin, bağışıklığı baskılanmış hastada tanı testlerinin kullanılmasına bağlı olduğunu vurguluyor. Preemptif tedavinin, bağımsızlık baskılanmış hastada antifungal tedavi yaklaşımasını tamamen değiştirebileceğini belirtiyor.

Çalışmaya Eleştirel Bakış

Bu çalışma febril nötropenide gerekşiz antifungal kullanımı azaltabilecek yeni bir yaklaşımanın kapsımı açmıştır. Bu çalışma ile, geniş spektrumu antibiotiğe rağmen devam eden atese 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 atese olmayan ya da atesi başka nedenlere bağlı olan fakat invazif pulmoneraspergilozu olan hastaların da galaktomannan antijenemi ve toraks BT’nin daha etkin ve yoğun kullanıldığı bu çalışmada da gösterildiğini paylaştılar. Özellikle GM eleştirmekle birlikte, doğru zamanda doğru tedavi felsefesinin altını çizmiştir ve bu şekilde belirtmiştir (31). PRE kolundaki klinik belirteçlerin erken tanımlanmasını desteklediğini, özellikle indüksiyon kolunda profilaksi almayan beş çalışmada antifungal profilaksinin standart olmaması, özellikle indüksiyon kolunda profilaksi almayan beş olguda IFH gelişmesinin azol profilaksisini desteklediğini belirtmiştir (31). PRE kolundaki klinik belirteçlerin erken değil geç bulgular olduğunu altını çizmiş, ve bu şekilde daha sık bu grupa IFH görülmesinin altında yatan neden olarak göstermiştir. Öngörü için hassas testler gerektiği, ve güncel kullanıldığının pek olmamasını bir eksiklik olarak belirtilmiştir. Çalışma infeksiyon dünyasında büyük bir yankı alsa da zamanlama eksikliği yakınındaki felsefesini ziyade göstermiştir.

Çalışmaya Eleştirel Bakış

Bu çalışma için BE de Pauw ve JP Donnelly oldukça geniş bir editoryal yazıldığın bilinmektedir. Yazarlar çalışmalarda sahte tanın coordinerlerin ve diğer faktörlerin olduğu durumda gerçek yanının vurgulanması bu çalışmada kaçınılmadığı paylaşıklar. Özellikle GM antijenemi ve tolerans BT’nin daha etkin ve yoğun kullanıldığını, Çalışmada antifungal profilaksi atıf yapmalar, çalışmalar otopsi bulgularının olması bir eksiklik olarak belirtilmiştir. Çalışma infeksiyon dünyasında büyük bir yankı alsa da zamanlama eksikliği yakınındaki felsefesini ziyade göstermiştir.

Çalışmaya Eleştirel Bakış

Bu çalışma febril nötropenide gerekşiz antifungal kullanımı azaltabilecek yeni bir yaklaşımanın kapsımı açmıştır. Bu çalışma ile, geniş spektrumu antibiotiğe rağmen devam eden atese 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 atese olmayan ya da atesi başka nedenlere bağlı olan fakat invazif pulmoneraspergilozu olan hastaların da galaktomannan antijenemi ve toraks BT’nin daha etkin ve yoğun kullanıldığı bu çalışmada da gösterildiğini paylaştılar. Özellikle GM eleştirmekle birlikte, doğru zamanda doğru tedavi felsefesinin altını çizmiştir ve bu şekilde belirtmiştir (31). PRE kolundaki klinik belirteçlerin erken tanımlanmasını desteklediğini, özellikle indüksiyon kolunda profilaksi almayan beş olguda IFH gelişmesinin azol profilaksisini desteklediğini belirtmiştir (31). PRE kolundaki klinik belirteçlerin erken değil geç bulgular olduğunu altını çizmiş, ve bu şekilde daha sık bu grupa IFH görülmesinin altında yatan neden olarak göstermiştir. Öngörü için hassas testler gerektiği, ve güncel kullanıldığının pek olmamasını bir eksiklik olarak belirtilmiştir. Çalışma infeksiyon dünyasında büyük bir yankı alsa da zamanlama eksikliği yakınındaki felsefesini ziyade göstermiştir.

Çalışmaya Eleştirel Bakış

Bu çalışma için BE de Pauw ve JP Donnelly oldukça geniş bir editoryal yazıldığın bilinmektedir. Yazarlar çalışmalarda sahte tanın coordinerlerin ve diğer faktörlerin olduğu durumda gerçek yanının vurgulanması bu çalışmada kaçınılmadığı paylaşıklar. Özellikle GM antijenemi ve tolerans BT’nin daha etkin ve yoğun kullanıldığını, Çalışmada antifungal profilaksi atıf yapmalar, çalışmalar otopsi bulgularının olması bir eksiklik olarak belirtilmiştir. Çalışma infeksiyon dünyasında büyük bir yankı alsa da zamanlama eksikliği yakınındaki felsefesini ziyade göstermiştir.
olguların kapsam dışı bırakılması ise hayretle karşılanmıştır. Profilaksi zafiyeti ile getirilirken, daha sağlıklı bir mikrobiyolojik takip politikası güvendiliğe gireceği vurgulanmış, şoka giren hastanın PRE tedavi kolunda olması etik açısından sakınçalı bulunmaktadır. Ortamın güvenliği konularında değişilmediği aktarılmıştır.

**Çalışmaya Eleştirel Bakış**

Çalışma hem kendi yazarların hem de editöre yazılan mektuplarında eleştirilmştir. Çalışma hedefi olarak sağlık iddialı bulunmuş, kısırlaştırma kollarında homojenite olmaması kabul görmemiştir. OKIT ve lenfoma olguları gibi seyrekl IFH sıklığı olan olguların alınıp AKIT gibi yüksek odds olasılığı olguların alınmaması çıkmıştır. AKIT olgularında ortaya çıkan toksisite ve iatrojenik immunsupresyon ile GVH olası hastaların reaksiyonu çıkmış olsa gerek. Profilaksi standardizasyonu ve mikrobiyolojik baskınlama da söz konusudur. AKIT grubunun ortaya çıkan araştırmasına ve araştırması beklentiyle ilgilidir. AKIT ve종합적 rasyonel bir yaklaşım değildir.

18 gün kabul ederek bu grubu homojen göstermek ve tek bir indüksiyon grubu vardır. Ortalama mutlak nötropeni süreli bir sınır riskli grubu ve iki katdan daha konsolidasyon ve OKIT grubunda 10-12 gün ortanca çalışmada da olduğu gibi aslında FEN yüksek riskli gözükse transplant hekimleri için en önemli etkenin çalışmalara net olarak yansıtırmasına dair. Klinisyenler ve nötropeni süresi vurgulanmasına rağmen kinetiklerinin yaklaşımı olarak göz çarpmaktadır.

Tüm febril nötropeniden yapılan çalışmalarla dikkat ettik için konu nötropeni süresinde vurgulanmasına rağmen kinetiklerinin çalışmalarında net olan yankılanmamasıdır. Klinisyenler ve transplant hekimleri için atış kontrolünde en önemli etkenin nöтроfil toparlanmasının olduğu bilinmektedir. Fakat bu çalışmada da olduğu gibi aslında FEN yüksek riskli bir hastalığı konsolidasyon ve OKIT grubunda 10-12 gün ortanca mutlak nötropeni süreli bir şok riskli grup 2 ve 4 malignite tabandaki hastaların %15,9 ve %22,5 oranında nötropeni süresi olgunlukta görünmektedir. Ortalama 18 gün kabul ederek bu grubu homojen göstermek ve tek bir çatıldıkta toplamak rasyonel bir yaklaşım olarak göz çarpmaktadır.

Hem ablatif hem de ablatif olmayan nakillerde birinci hafta içinde gelişen IFH ve pnömoni ile seyreden FEN takımlarında antifungal tedavi 48 olguya uygulanabilirken, bulgular invazif hastalığa işaret ediyorsa, ancak antifungal tedavi başlamak ve sonuçlara göre değerlendirilir. Diğer taraftan nötropeni süresinde antibiyotik tercih edilir.

Birinci grupta %80, ikinci grupta %61,3 ve üçüncü grupta %11,7 olarak görülmüştür. Tercih edilen antibiyotikler ise; mupirocin, colistin, vancomisin, teicoplanin ve linezidir. Bu yöntemlerde kullanılan antibiyotiklerin kombinasyonu ise; vancomisin, teicoplanin, linezid, mupirocin ve colistin olarak belirtilmiştir.

**Sonuçlar**

Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı yüz kırk dokuz hastaların dağılımı aşağıdaki şekildedir: AML: %49,9, ALL: %10,3, NHL: %24,7, HH: %4,8, MM: %13, diğer Malign Hastalik: %1,4. Hastaların gruplara dağılımı ise aşağıdaki şekildedir: Grup 1: Akut lösemi (%87) Hasta sayısı: 115, Grup 2: OKHN hasta sayısı: 62, Grup 3: Akut Lôsemi (%97,7) Kasma hasta sayısı: 43

Birinci grupta %80, ikinci grupta %61,3 ve üçüncü grupta %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 IFH (%21,8) tespit edilmiştir. İki olgu BDWU sonrası tespit edilirken 47 olgu IBWU sonrası belirlenmiştir. Antifungal tedavi 48 olgu uygulanabilir, zogimizik belirlenen bir olguda antifungal tedavi başlamadan ölümden geçikleme olmuştur.
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 saptanmış.

Sonuç olarak; seçilmiş nötropenik olgularda yoğunlaştırılmış tanısal yaklaşım modeli ektiftik 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 kullanılması, bu durumu geciktirmiş ve ancak özellikle Cordonnier çalışmasında ampirik yaklaşım yüksek risk grubunda etkiliken bu çalışmada böyle bir ayrımcı bulunmamıştır. Ancak özellikle radyolojik incelemede ampirik yaklaşım yüksek risk grubunda etkili iken bu çalışmada böyle bir ayrımcı saptanmıştır.

Çalışma Bilgileri

Bu çalışma ağır nötropenik hastalarda ampirik ve pre-emptif antifungal tedavi karşılaştırılması olup, İtalya’dan toplanan veriler ile oluşturulmuş ileriye dönük gözlem çalışmasıdır. İyi başlangıçla ve üreme olmadığına göre, kan kültürleri alınması, farengeal ve rektal örnekleri, bu çalışma tanı akut lösemi imiş. Empirik yaklaşım uygulanan hastaların ortalama yaşına göre pre-emptif yaklaşım uygulanan hastalardan anlamalı daha küçük bulunmuştur.

Antifungal tedavi zamanlaması: Yine ampirik yaklaşım uygulanan hastaların çoğunluğu ilk remisyon indüksiyon tedavilerini almaktadır (3). Otopsi ile fungal infeksiyonların doğrulanması için gerekli, ayrıca bu çalışmada bir Mukor hastası olan hastayı verilemediştir. Yine de bu çalışma canceledi repellentik olarak ve ardından da GM sonuçları ile desteklenen klinikle yöneliktedir.

7. Çalışma

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

Yazar: Prof. Dr. Sevgi Kalayoğlu-Beşışık

Bu çalışmada tüm merkezlerde aynı tanı kriterlerini ve araçlarını kullanmış olması bakımından değerlidir. Galaktomannan’ın tanı akut lösemi imiş. Empirik yaklaşım uygulanan hastaların ortalama yaşına göre pre-emptif yaklaşım uygulanan hastalardan anlamalı daha küçük bulunmuştur.

Çalışma Bilgileri

Bu çalışma ağır nötropenik hastalarda ampirik ve pre-emptif antifungal tedavi karşılaştırılması olup, İtalya’da 23 merkezden toplanan veriler ile oluşturulmuş ileriye dönük gözlem çalışmasıdır.

Yeni tanı konulmuş ve standart doz kemoterapi alacak her hematolojik malignite (akut ve kronik lösemi, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma, miyelodisplastik sendrom, kronik miyeloproliferatif hastalıklar ve multipl miyelom) vakası ele alınmış ve genel Sağlık Bakanlığı ile de değerlendirilmiştir.

Her merkez aynı tanısal yaklaşımı kullanmıştır. Ateş başlangıçında ve üreme olmadığında tekrar olmak üzere kan kültürü alınması, nazal, foranėiş ve rektal sürünürtü örneği, IFH için seroloji ve aşeşin dobt, yedinci gününde bilgisayarlı tomografi (BT). Hastaların belirti ve bulgularına göre olmak üzere karn 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 süregen ateş veya ştipelle IFH tanısı ile antifungal ilaç verilen 397 erişkin yüksek riskli hematolajik maligniteli hastalar dahil edilmiş.

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

Yaş dağılımı farkı: Hastaların çoğunluğunda tam akut lösemi imiş. Empirik yaklaşım uygulanan hastaların havalarda yaş pre-emptif yaklaşım uygulanan hastalardan anlamalı daha küçük bulunmuştur.

Antifungal tedavi zamanlaması: Yine ampirik yaklaşım uygulanan hastaların çoğunluğu ilk remisyon indüksiyon tedavilerini almış hastaları kapsamaktadır (p<0,001). Antifungal koruma: Pre-emptif yakalanmış hastalar antifungal koruma verilmiş hastaların daha düşüktür (n=14, %7,4). Oysa pre-emptif yaklaşım uygulanan hastaların (n=49, %23,7) istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (p<0,001). Pre-emptif yaklaşım yapılmış hastalarda küf izolasyonu daha fazla gözlenmiş.

Pre-emptif yaklaşım yapılmış hastalarda %78 vakada BT pozitif, %16’nda galaktomannan pozitif saptanmıştır. IFH vakalarının neredeyse %50’si antifungal koruma alan hastalarda gelişmiş. Ayrıca infeksiyonların çoğu antifungal koruma verilmiş hastalarda gelişmiş. IFH ilişkili ölüm oranı: Empirik yaklaşım kolunda ölüm oranı pre-emptif yaklaşım koluna göre daha düşüktür (%7,1 %)/22,5).

Çok değişkenli analiz sonuçlarında ölüm için risk faktörü olarak yaş ve ampirik antifungal yaklaşım istatistiksel anlamalı bulundu. Genel sağ kalım oranı: İlk 90 günde genel sağ kalım oranı ampirik yaklaşım kolunda pre-emptif yaklaşım koluna göre daha yüksektir. Alt grup akut miyeloid lösemi: ilk remisyon indüksiyonu tedavisi verilmiş akut miyeloid lösemi hastalardan IFH oranları daha yüksektir ve pre-emptif tedavi yaklaşımı yapılmış hastalarda sağ kalım olasılığı daha düşüktür bulunmuştur. Toksisite farklı bulunmamış.
Sonuç olarak ampirik tedavi ile gerekşiz tedavi olasılığı mevcut. Ancak bazı hasta gruplarında (akut miyeloid lösemi; remisyon indüksiyonu verilmiş hastalarda) ampirik tedavi sağlık artırmaktadır.

Çalışmaya Eleştirel Bakış

Çalışma Hodgkin lenfoma, Hodgkin dışı lenfoma, multipl miyelom, miyelodisplastik sendrom gibi farklı risk durumları (mukozit şiddetli, öphizli, nötropeni öphizli, şişetti vb.) olacak hastaları kapsamlı bir çalışma. Tedavide etkinlik bilgisi (klinik seyir) net bir şekilde bilirilmemiş.

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

Pre-emptif tedavi grubunda ölüm oranının yükselmesi bu yaklaşımanın geçici bir tedavi nedeni ile ölüme yol açmasından daha çok daha olası veya gerçek IFH vakalarında kullanılmaktadır nedeni ile ölüm oran artışı ile ilişkili olabilir (33,34).

Sonuç

Bu çalışmaların tümüne bakıldığında zaman en önemli sorun farklı tasarım, metodoloji, hasta seçimi ve yaklaşımlar nedeni ile karşılaştırılabilir niteliktedir. Çalışmaların sonuçunda Ampirik tedavide lipozomal Amfoterisin ve Ekinokandin (Caspofungin) kullanımının geçerliliğini göstermiştir. Vorikonazol ise beklenen hedefe ulaşamaması (Caspofungin) kullanılmasının geçerli bir yaklaşım olduğu dolayısıyla ampirik kullanımla ruhsat alamamıştır. gösternmiştir. Vorikonazol için deforest riskli grupların tedavisinde ampirik yaklaşımla başlanması ve bu sürede tanışal yaklaşımlarla tedavinin modifiye edilmesi yeni kanıtlar olmalıdır olabilir.

Kaynaklar

1. 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.

2. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Rebolli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Lavender M, Perfect J, Garber G, Fioritori 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.

3. Walsh TJ, Tepppler H, Donowitz GR, Maertens BA, 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.

4. Maertens J, Theunissen K, Verhoeof G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeke P, Wimler A, Verhaeghe J, Boogaerts M, Van Eldere J. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. Clin Infect Dis 2005;41:1242-1250.

5. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, Dhédin N, Isnard F, Aues L, Kuhnowski F, Foulet F, Kuentz M, Maison P, Bretagne S, Schwarzinger M. Empirical versus preemptive antifungal therapy at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. Clin Infect Dis 2005;41:1242-1250.

6. Girmenia C, Micozzi A, Gentile G, Santilli S, Arleo E, Cardarelli L, Capria S, Minotti C, Cartoni C, Brocchieri S, Guerrioli 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, Tumberarlo 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, Shellhamer 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 N, 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, Holenberg 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/ABLC 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:Supp 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;346:26-27.

23. Petrikkos 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. .Tattevin 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. 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.

28. 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;346:26-27.

29. Petrikkos G, Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy. Antimicrob Agents 2007;30:108-117.

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.