

HASTANE KAYNAKLI KANDİDEMİ VE İNVAZİF ASPERGİLLOZİS TEDAVİSİ: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

TREATMENT OF NOSOCOMIAL CANDIDEMIA AND INVASIVE ASPERGILLOSIS: CURRENT APPROACHES

Zehra KARACAER¹, Gökhan KARAAHMETOĞLU²

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

²Bursa İlker Çelikcan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

ÖZ

İnvaziv fungal infeksiyonların (İFI) immunsistemi baskılanmış hastalarda yönetimi çok önemli bir konudur. *Candida* spp. ve *Aspergillus* spp. hastane kaynaklı İFI'nin en sık görülen nedenleridir. Her iki mantar infeksiyonunun da mortalite oranları yüksektir. Özgün klinik bulgular göstermedikleri için risk faktörlerinin takibi, şüpheli olgularda uygun örneklerin alınması, en hızlı tanı yöntemlerinin kullanılması ve tedavinin erken başlanması hayati önem taşır. Bu yazıda "Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)", "Alman İnfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu (AGIHO) ve Hematoloji-Onkoloji derneği (DGHO)", "Avrupa Lösemide İnfeksiyonlar Konferansı (ECIL)" ve "Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID)" rehberleri ve uzman görüşleri gözden geçirilmiştir. Uygun tedavinin hasta ve merkezin özelliklerine göre belirlenmesi gerekir. Kandidemi tedavisi için nötropenik olmayan hastalarda belirli kriterlere göre kaspofungin, mikafungin, anidulafungin, vorikonazol veya lipozomal amfoterisin B (LAmB) önerilen primer ajanlardır. Nötropenik hastalarda kandidemi tedavisinde kaspofungin, mikafungin, anidulafungin veya LAmB kullanılması uygundur. İnvazif aspergillozisin (İA) primer tedavisinde vorikonazol önerilir. Posaconazol, LAmB veya kaspofungin İA'nın kurtarma tedavisi için antifungal ajanlardır. Ampirik tedavide kandidemi şüphesinde nötropenik olmayan hastalar için flukonazol, kaspofungin, anidulafungin veya mikafungin uygundur. Nötropenik hastalarda İA şüphesinde ampirik tedavi LAmB, vorikonazol, mikafungin veya kaspofungin ile tavsiye edilir. Kandidiyazis riskindeki hastalar için profilaksi olarak risk faktörlerine göre flukonazol, posakonazol, vorikonazol veya ekinokandinler kullanılabilir. Primer hastalığa göre posakonazol, vorikonazol, itraconazol, mikafungin veya kaspofungin İA için profilaktik olarak önerilir. Bu derlemenin amacı *Candida* ve *Aspergillus* infeksiyonlarının tedavisinde temel yaklaşımları hatırlatmak, güncel kılavuzları inceleyerek yol haritalarının belirlenmesine yardımcı olmaktır.

ANAHTAR KELİMELE: Hastane İnfeksiyonu, Kandidemi, Aspergilloz, Rehberler.

ABSTRACT

The management of invasive fungal infections (IFI) in immunosuppressive patients is a very important issue. *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. are the most frequent causes of nosocomial IFIs. There are higher mortality rates in both of them. Due to there are no specific symptoms of IFIs, evaluating risk factors of those patients, taking appropriate samples in suspected cases, early diagnosis and prompt initiation of antifungal treatment are crucial behaviors for targeting satisfactory outcomes. In this article, we review "The Infectious Diseases Society of America (IDSA)", "The Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and The German Society Hematology and Oncology (DGHO)", "European Conference on Infections in Leukemia' (ECIL) and "The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)" guidelines and expert opinions. The appropriate treatment needs to be adjusted according to characteristics of patients and health care centers. Caspofungin, micafungin, anidulafungin, voriconazole or liposomal amphotericin B (LAmB) is the primary agents recommended for the treatment of candidemia in non-neutropenic patients according to specific criteria. Caspofungin, micafungin, anidulafungin or LAmB is the convenient agents for the management of neutropenic individuals, as well. Voriconazole is recommended for the treatment of invasive aspergillosis (IA). Besides posaconazole, LAmB or caspofungin is the antifungal agents for salvage treatment of IA. Empirical therapy for suspected candidemia in non-neutropenic patients, fluconazole, caspofungin, anidulafungin or micafungin is proper. Empirical therapy with an LAmB, voriconazole, micafungin or caspofungin is recommended for suspected IA in neutropenic patients. As prophylaxis, fluconazole, posaconazole, voriconazole or echinocandins can be used for patients at risk of candidiasis according to the risk factors. According to primary disease posaconazole, voriconazole, itraconazole, micafungin or caspofungin is suggested as prophylaxis for IA. The goal of this review is to remind the main approaches for treatment of *Candida* and *Aspergillus* infections and to help determine a road map by searching current guidelines.

KEYWORDS: Nosocomial Infection, Candidemia, Aspergillosis, Guidelines.

GİRİŞ

İnvaziv fungal infeksiyonlar (İFi) immunsistemi baskılanmış hastaların en önemli problemlerinden biri haline gelmiştir. Tanı ve tedavisi güç, mortalitesi yüksek İFi'de *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Zygomycetes spp.*, *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Cryptococcus spp.* en sık saptanan etkenler olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

Bu grup infeksiyonların epidemiyolojik özellikleri takip eden merkezin özellikleri ve uygulamaları (vasküler kateter uygulamaları, antibiyotik ve antifungal kullanım protokollerindeki farklılıklar), coğrafi faktörler, hastanın komorbid hastalıklarının varlığı ve seyri, hastaların demografik özellikleri gibi nedenlerle farklılaşabilmektedir (1). Hematolojik maligniteli hastalarda yapılan bir çalışmada 14 yıllık bir süreçte invaziv aspergilloz (İA) vakalarının %16'dan %19'a, mukormikoz vakalarının ise %1'den %3'e yükseldiği saptanmıştır. Aynı çalışmada invaziv kandidiyaz (İK) sıklığının ise %13'den %8'e düştüğü gözlenmiştir (2). İFi'de mortalite oranlarının Avrupa'da yapılan bir değerlendirmede, kandidemiye bağlı %28-59 arasında, IA'ya bağlı ise %38-80 arasında değiştiği belirtilmektedir (3). IA vakalarında olgu-fatalite oranı %55-58 olmakla birlikte, allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonlu (HKHT), aplastik anemili ve HIV enfeksiyonlu hastalarda bu oranın %85'in üzerine çıktığı bildirilmektedir (4).

İFi'in mortal seyrini önleyebilmek için çeşitli antifungal ajanlar kullanılmaktadır. Amfoterisin-B (AmB) türevleri, triazol, ekinokandinler sık kullanılan gruplardır. Antifungal tedavilerin etkinliklerini araştıran çalışmalar çeşitli rehberlerde irdelenmektedir. Bu derlemede İFi tedavisinde kullanılan kılavuzlardan "Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)", "Alman İnfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu (AGIHO)" ve "Hematoloji-Onkoloji derneği (DGHO)", "Avrupa Lösemide İnfeksiyonlar Konferansı (ECIL)" ve "Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID)" çalışmalarında oluşturulan görüşler kullanılmıştır. Rehberlerde yer alan görüşlerin

kanıt düzeyleri **Tablo 1**'de tanımlanmıştır. Bu yazı ile İFi içinde en sık görülen kandidemi ve IA'nın tedavi başarısını yükseltmek için hazırlanan kılavuzlara daha yakından bakıp, önerilen yol haritalarını paylaşmak amaçlanmıştır.

Tablo 1: Rehberlerde yer alan öneri ve kanıt dereceleri

Öneri dereceleri	
A	Kullanımı destekleyen güçlü kanıt
B	Kullanımı destekleyen orta düzey güçte kanıt
C	Kullanımı destekleyen zayıf güçte kanıt
D	Kullanımına karşı destekleyen orta düzey güçte kanıt
E	Kullanımına karşı destekleyen güçlü kanıt
Güçlü	Olayın önerilen süreci, bu durumdaki çoğu kişi, sağlık çalışanı ve politikacı tarafından kabul görülmüştür.
Zayıf	Olayın önerilen süreci, bu durumdaki çoğu kişi, sağlık çalışanı ve politikacı tarafından kabul görülmemiştir.
Kanıt düzeyleri	
I	En az 1 tane randomize kontrollü çalışmadan elde edilen kanıt
II	En az 1 tane iyi dizayn edilmiş randomize edilmemiş, klinik çalışmadan; birden fazla merkezden kohort veya vaka-kontrol analitik çalışmalardan; çoklu zaman-seri çalışmalarından veya kontrollü olmayan deneylerin dramatik sonuçlarından elde edilen kanıt
III	Klinik deneyime dayalı saygın otoriteler görüşlerinden, klinik deneyim, tanımlayıcı çalışma veya uzman komitelerinin raporlarından elde edilen kanıt
Yüksek	Randomize araştırmalardan elde edilen, geniş etkili, doz yanıtı ve tüm makul karşıtıncılar veya onyargıları içeren bulgular
Düşük	Gözlemsel araştırmalardan elde edilen, önyargı riski olan, tutarsız, dolaylı bulgular

Kaynak: 6-9,12,13

KANDİDEMİDE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Tüm dünyada her yıl 250.000 kişinin İK'den etkilendiği, 50.000 den fazla ölüme yol açtığı bilinmektedir. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde kan dolaşımı enfeksiyonları içinde dördüncü sırada kandidemi yer almaktadır. İK için belirlenen risk faktörleri özellikle uzun süre YBÜ'de kalan hastalarda olmak üzere kritik hastalığa sahip olmak, anastomoz kaçağı veya tekrarlayan laparotomi uygulanan hastalar başta olmak üzere abdominal cerrahi öyküsü, akut nekrotizan pankreatit, hematolojik malignite, solid organ tümörleri gibi hastalıkları olması, solid organ transplantasyonu uygulanması, yenidoğanlar (özellikle düşük doğum ağırlıklı ve preterm olanlar), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olması, santral venöz kateter (SVK) veya total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı, hemodiyaliz uygulanması, glukokortikoid veya kemoterapi kullanımı, özellikle multifokal olmak üzere *Candida* kolonizasyonu (kolonizasyon indeksi >0,5 veya düzeltilmiş kolonizasyon indeksi >0,4 olması) şeklinde sıralanmaktadır (5).

İFi'in tedavisini değerlendiren IDSA, AGIHO-DGHO, ECIL, ESCMID kılavuzlarında yer alan

ortak görüşe göre kandidemi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi ve erken antifungal tedavi başlanması sağkalım açısından kritik önem taşımaktadır (6-9). Kandidemi tedavisinde hastalar nötropeni varlığına göre değerlendirilir.

Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisi

Nötropenik olmayan yetişkin hastada, AGIHO-DGHO kılavuzunda, ekinokandinler, lipozomal amfoterisin-B (LAmB), vorikonazol ve flukonazol eşdeğer düzeyde önerilmektedir (8). Ancak birçok güncel çalışma sonuçları kandideminin tedavisinde ekinokandinlerin üstünlüğünü ortaya koymaktadır (5). Buna paralel olarak ESCMID ve IDSA klavuzlarında azollerin önemini kaybettiği, ekinokandinlere öncelik verildiği dikkati çekmektedir (7,9). Ekinokandin grubunda yer alan kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin etkili ve güvenli olması, çok az ilaç etkileşimi göstermesi nedeniyle kandideminin başlangıç tedavisinde önemli bir yer edinmiştir. Başlangıç tedavisinde kaspofungin 70 mg/gün yükleme, 50 mg/gün idame, mikafungin 100 mg/gün, anidulafungin 200 mg/gün yükleme, 100 mg/gün idame dozunda önerilmektedir (7).

Kritik olmayan, flukonazol dirençli Kandida türleri ile enfeksiyonu beklenmeyen hasta grubunda intravenöz veya oral flukonazol 800 mg/gün (12 mg/kg/gün) yükleme, 400 mg/gün (6 mg/kg/gün) idame dozunda başlangıçta alternatif tedavi olabilir (7). *C.parapsilosis* enfeksiyonlarında flukonazol ekinokandinlerden daha başarılıdır; ancak özellikle yüksek APACHE skoru olan subgruplarda anidulafungine göre etkinliği düşüktür (9). Vorikonazol günde iki dozda olmak üzere 400 mg (6 mg/kg) yükleme, 200 mg (3 mg/kg) idame olarak etkili bir seçenektir. Ancak başlangıç tedavisinde vorikonazolün flukonazole üstünlüğü gösterilmemiştir. *C.krusei* kaynaklı kandidemide seçilmiş vakalarda oral tedaviye geçiş aşamasında vorikonazol kullanılabilir. *C.glabrata* kaynaklı enfeksiyonlarda, flukonazol veya vorikonazole duyarlı izolat ise, 800 mg/gün flukonazol veya günde iki doz halinde vorikonazol 200-300 mg (3-4 mg/kg) düşünülebilir (7). Ancak bu izolatların tedavisinde ekinokandinleri kullanmak daha

uygun bir tercih olur (8). Kandidemi tedavisinde oral itrakonazolün rolü çok azdır. Posakonazol ve izavukonazol çoğu Kandida türüne invitro etkilidir, bugün için yeterli veri olmamakla birlikte gelecekte yararlı ajanlar olabilirler (7).

AmB preparatları amfoterisin-B deoksikolat (AmB-d), amfoterisin-B lipid kompleks (ABLC), amfoterisin-B koloidal dispersiyon (ABCD), LAmB olarak sıralanır. *C. lusitanae* dışında tüm Kandida türlerine karşı etkilidirler (7). LAmB 3-5 mg/kg/gün dozunda diğer ajanlara intolerans gelişen hastalarda kullanılabilir (7,9). LAmB'nin, mikafungin ile karşılaştırıldığında benzer etkide olup renal yan etkileri daha fazla olduğu için ESCMID'de tavsiye derecesi daha düşüktür (9) (**Tablo 2**). Ekinokandin veya LAmB ile 5-7 günlük tedavi sonrası, kliniği stabil, flukonazol duyarlı izolat söz konusu ise, kültür takipleri negatifse flukonazol ile tedaviyi tamamlamak uygun bulunmaktadır (7).

Tablo 2: Kanıtlanmış kandidemide hasta gruplarına göre rehberlerde yer alan tedavi önerileri ve kanıt düzeyleri.

	ECIL6		ESCMID		IDSA		AGIHO-DGHO		
	Öneri	Kanıt düzeyi	Öneri	Kanıt düzeyi	Öneri	Kanıt düzeyi	Öneri	Kanıt düzeyi	
Non-nötropenik			Kaspofungin	AI	Kaspofungin	GY	Kaspofungin	AI	
			Mikafungin	AI	Mikafungin	GY	Mikafungin	AI	
			Anidulafungin	AI	Anidulafungin	GY	Anidulafungin	AI	
			Vorikonazol	BI	LAmB [†]	GY	Vorikonazol	AI	
			LAmB	BI	Flukonazol*	GY	LAmB	AI	
			Flukonazol	CI	Vorikonazol	GO	Flukonazol	AI	
			ABLC	CII					
			AmB-d	DI					
			AmB-d+Fluk	DI					
	Nötropenik	Hematoloji hastaları					Kaspofungin	GO	Kaspofungin
						Mikafungin	GO	Mikafungin	BI
						Anidulafungin	GO	Anidulafungin	BI
						LAmB	GO	LAmB	BI
						Flukonazol*	ZD		
						Vorikonazol [‡]	ZD		
Tüm popülasyon									

* Daha önce azol grubu tedavi kullanmamış ve kliniği stabil hastada, † Diğer tedavilere intolerans veya etkisizlik durumunda, ‡ Kültüre karşı etkinlik eklenmesi istenirse, AmB-d: Amfoterisin B deoksikolat, LAmB: Lipozomal Amfoterisin B, LFAMB: Amfoterisin B lipid formülleri, ABLC: Amfoterisin B lipid kompleks, GY: güçlü öneri ve yüksek kanıt düzeyi, GO: güçlü öneri ve orta kanıt düzeyi, ZD: zayıf öneri ve düşük kanıt düzeyi.

Antifungal duyarlılık testlerinin klavuzlarda yer almaya başladığı görülmektedir. Azol duyarlılık testleri tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarında düşük kanıt düzeyinde de olsa önerilmektedir. Ekinokandin duyarlılık testi ise, daha önce ekinokandin ile tedavi edilen, *C.glabrata* veya *C.parapsilosis* ile infekte hastalarda düşünülebilir (7).

Kandidemili tüm hastalarda tedavi başladıktan sonra ilk hafta içinde funduskopik muayene ve günlük veya gün aşırı kan kültürü takibinin yapılması önerilmektedir. Kontroller sonrası metastatik komplikasyon yoksa, kanda Kandida temizlendikten, semptom ve bulgular düzeldikten sonra iki hafta tedavi yeterlidir (7-9).

Kandidemi kaynağının SVK olduğu düşünülüyorsa bu grup hastalarda mümkün olduğunca erken kateter çıkarılmalıdır (7,9). Ancak bu kararın hastaya özel değerlendirilmesi gerekmektedir (7). SVK çıkarılmadığı durumlarda ekinokandin, LAmB, ABLC kullanılabilir (9).

Nötropenik hastalarda kandidemi tedavisi

Nötropenik hastaların tedavisinde de önerilerin değişmediği görülmektedir. Kaspofungin 70 mg/gün yükleme, 50 mg/gün idame, mikafungin 100 mg/gün, anidulafungin 200 mg/gün yükleme, 100 mg/gün idame dozunda başlangıç tedavisinde güçlü bir şekilde desteklenmektedir (7). Ekinokandinler AGIHO-DGHO'da daha düşük kanıt düzeyinde olmakla birlikte önerilmektedir (8). ECIL'de hematolojik hastalığı olanlarda kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin, yine ilk seçilecek ajanlar arasında yer almıştır (10) (Tablo 2).

Kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte, klinik olarak çok ciddi olmayan hastalarda daha önce azol tedavisi kullanılmamışsa flukonazol 800 mg/gün (12 mg/kg/gün) ile başlanıp, 400 mg/gün (6 mg/kg/gün) ile devam edilebilir (7,10). Küf infeksiyonunun eklenebileceği düşünülüyorsa vorikonazol günde iki dozda 400 mg (6 mg/kg) yükleme, 200-300 mg (3-4 mg/kg) idame şeması ile kullanılabilir. Klinik olarak stabil, duyarlı izolatlarla infekte hastalarda, kan dolaşımının temizlendiği belgelenmiş ise nötropeni süresince geçiş tedavisi olarak vorikonazol kullanılabilir (7). ECIL'de hematolojik hastalarda vorikonazol orta düzeyde, diğer nötropenik hastalarda ise güçlü bir şekilde önerilmektedir (10).

LAmB 3-5 mg/kg/gün dozunda etkili olmakla birlikte toksisite potansiyeli nedeniyle çok

uygun bir alternatif değildir (7,8). ECIL'de ise nötropenik hasta gruplarında ekinokandinlerle aynı düzeyde güvenilir bulunmuştur (10).

ECIL *C.glabrata* izolatların infeksiyonunda, hem hematolojik hastalığı olanlarda hem de tüm popülasyonda ekinokandinleri daha güçlü bir şekilde önermektedir. LAmB, ABCD ve ABLC hematolojik hastalığı olanlarda eşit düzeyde kanıt düzeyine sahip olarak ikinci sırada yer almaktadır. Ancak diğer hastalarda LAmB daha öncelikli bir yer edinmiştir. (10). *C.krusei* için ise IDSA'ya göre ekinokandin, LFAmB veya vorikonazol kullanılabilir (7). ECIL'de hematolojik hastalığı olanlarda bu etkenin tedavisinde sırasıyla ekinokandinler, LFAmB, ABLC ve d-AmB önerilmektedir. Diğer hastaların tedavisinde ise aynı ajanlar daha güçlü bir şekilde önerilirken, her iki hasta grubunda vorikonazole yer verilmemektedir. ECIL'de *C.parapsilosis* infeksiyonlarında öncelikli olarak flukonazol önerilirken, daha önce kullanılmış, klinik ve mikrobiyolojik olarak yanıt alınmışsa ekinokandinler tavsiye edilmektedir (10).

Nötropeni süresi hasta takibinde ve tedavisinde önemlidir. Nötropenik dönemde oftalmik kandida infeksiyonu bulguları minimaldir. Ancak nötropeni düzeldikten sonra ilk hafta içinde göz muayenesi yapılmalıdır. Uzun süren nötropeni beklentisi söz konusu ise persistan kandidemi hastalarına granüosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF), granüosit tranfüzyonu düşünülebilir (7).

Tedavi süresini belirlemek için ortak görüş, metastatik komplikasyonu olmayan hastalarda nötropeni ile birlikte semptom ve bulguların düzelmesini beklemektir. Bu durum gerçekleşince ilk negatif kan kültüründen sonra 14 gün daha tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir (7,8).

Nötropenik hastalarda gastrointestinal sistem gibi SVK dışı Kandida kaynağı ile daha sık karşılaşmaktadır. Dolayısıyla SVK'in çıkarılması hasta temelinde düşünülmelidir (7).

İNVAZİV ASPERGİLLOZD TEDAVİ YAKLAŞIMI

Aspergillus infeksiyonlarının klinik formu ve ciddiyeti hastanın immunsistemine bağlı olarak değişmektedir. İA sağlıklı konakta

oldukça nadir görülür. Hematolojik maligniteli ve ciddi nötropenik hastalar İA gelişimi açısından en riskli popülasyonlardır. Diğer hasta grupları İA olgularının %40'ını oluşturur. Ciddi ve uzun süren nötropeni, kemik iliği transplantasyonu, akut ve kronik graft-versus-host hastalığı, kontrolsüz diyabetes mellitus, sürekli kortikosteroid kullanımı, kontrolsüz inşaat işleri, devam eden immunsupresyon İA için bilinen risk faktörleridir. Bu enfeksiyonun başarılı yönetimi için risk faktörlerini, potansiyel etken mikroorganizmayı, etkin, güvenli uygun antifungal tedaviyi bilmek gerekmektedir (11).

İA tedavisinde prospektif, randomize çalışma yapmak çok güçtür (12). Az sayıda randomize klinik çalışmaya göre primer tedavide vorikonazol kullanımı rehberlerde güçlü destek bulmuştur (8,10,12). Vorikonazol 6 mg/kg IV 12 saatte bir, takiben 4 mg/kg 12 saate bir idame dozda uygulanır. Oral tedavinin 200 mg 12 saatte bir olan rutin tedavisi arttırılabilir, 4 mg/kg ile dozun maksimize edilmesi mümkündür. Ancak ciddi hastalarda parenteral formunun kullanılması önerilmektedir (12). Vorikonazol kadar etkili olan ve daha iyi tolere edilebilen izavukonazol de tedavi seçenekleri arasında ilk sırada yerini almıştır (10).

Primer tedavide IDSA'da LAmB ve vorikonazol eşit düzeyde önerilmekte iken AGIHO-DGHO ve ECIL'de LAmB, vorikonazole alternatif olarak uygun görülmektedir (8,10,12). Bu ajanın 10 ve 3 mg/kg/gün dozunda karşılaştırmalı bir çalışmada kullanılması ile doz arttıkça yan etkilerin arttığı ve etkinliğin değişmediğinin gözlenmesi üzerine 3 mg/kg/gün dozunda kullanımı tavsiye edilmiştir (8,12). AGIHO-DGHO AmB-d'nin yan etkileri ve vorikonazolün daha üstün olması nedeniyle primer tedavide bu ajanın kullanımından uzak durulmasını önermektedir (8) (**Tablo 3**).

Azol grubu ajanlardan itrakonazol, LFAMB ve kaspofungin ile birlikte Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde sadece İA kurtarma tedavisi için lisans almıştır. İtrakonazol, oral formu ile AmB'ye intoleran veya yanıtızsız hastalarda kullanılmaktadır. IDSA'da önerilen dozu 400 mg/gün kapsül, 2,5 mg/kg günde iki kez oral süspansiyon şeklindedir. Tedavi

Tablo 3: İnvazif Aspergillozda hasta gruplarına göre rehberlerde yer alan tedavi önerileri ve kanıt düzeyleri.

	ECIL6		IDSA		AGIHO-DGHO	
	Öneri	Kanıt düzeyi	Öneri	Kanıt düzeyi	Öneri	Kanıt düzeyi
Primer tedavi	Vorikonazol	A1	Vorikonazol	GY	Vorikonazol	A1
	Izavukonazol	A1	Izavukonazol	GO		
	LAmB	B1	LAmB	GO	LAmB	AII
	ABLC	BII			Kaspofungin	CII
	ABCD	C1				
	Kaspofungin	CII			Mikafungin	CII
	İtrakonazol	CIII			ABLC	CIII
	AmB-d (karşı olmak)	A1			AmB-d	E1
Kurtarma tedavisi	Vorikonazol*	BII	LFAMB	GO	Vorikonazol	BII
	Kaspofungin	BII	Posakonazol	GO	Kaspofungin	BII
	Posakonazol	BII	İtrakonazol	GO	Posakonazol	BII
	LAmB	BII	Kaspofungin	GO	LAmB	BII
	ABLC	BII	Mikafungin	GO	ABLC	BII
	İtrakonazol	CIII			Mikafungin	CIII
	Kombinasyon	BII				
Kombinasyon tedavisi	Vorikonazol + anidulafungin	C1	Primer tedaviden farklı sınıf ilaç ile kombinasyon	ZO	Vorikonazol + kaspofungin	CIII
	Diğer kombinasyonlar	CIII				

* Primer tedavide kullanılmamış ise, AmB-d: Amfoterisin B- deoksikolat, LAmB: Lipozomal Amfoterisin B, LFAMB: Amfoterisin B lipid formülleri, ABLC: Amfoterisin B lipid kompleksi, ABCD: Amfoterisin B koloidal dispersiyon, GY: güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi, GO: güçlü öneri, orta kanıt düzeyi, ZO: zayıf öneri, orta kanıt düzeyi, ZD: zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi

başarısını enfeksiyon bölgesi ve altta yatan hastalık belirler. İtrakonazolün serum seviyesinin takibi gerekir (BII); > 250 ng/ml olması uygundur. Vorikonazole dirençli veya yanıtızsız hastalarda aynı etki mekanizmasına sahip olduğu ya da direnç olasılığı bulunduğu için itrakonazol ile kurtarma tedavisi önerilmez. Ayrıca itrakonazolün biyoyararlanımı düzensiz ve toksisite riski mevcuttur (12).

ABD'de profilaksi tedavisinde, Avrupa'da AmB ve itrakonazole yanıtızsız İA tedavisinde onay almış olan posakonazolün akut myelojenik lösemili nötropenik hastalarda ve HKHT alıcılarında kurtarma tedavisinde olduğu kadar İA önlemede de etkin olduğu gösterilmiştir. Oral süspansiyon dozu proflekside 200 mg günde üç kez, kurtarma tedavisinde 800 mg iki veya dörde bölünmüş dozda önerilmektedir (12).

Ekinokandinlerden kaspofungin kanıtlanmış veya olası İA tanısı alan diğer tedavilere yanıtızsız veya intoleran hastalarda kullanılır. Bir gün, tek doz 70 mg yükleme, 50 mg/gün idame dozda kullanımı önerilmektedir. Mikafungin ve anidulafungin Aspergillus spp'ye karşı etkilidir (12).

Tedaviye yanıtızsız aspergilloziste hastayı değerlendirirken tanı net değilse tanısal değerlendirmenin yapılması, tanı konulmuşsa gözden geçirilmesi, kullanılan ilaç dozunun ayarlanması, intravenöz kullanıma geçişin düşünülmesi, ilaç serum seviyesinin takibi, ilaç grubunun değişimi ve/veya kombinasyon tedavisine geçilmesi gerekir (12).

Vorikonazol tedavisi uygulanan hastaya yanıt alınmadığı veya direnç geliştiğinde kurtarma tedavisinde genel olarak bir başka sınıftan ajanla tedaviyi değiştirmek önerilmektedir. IDSA'da AmB veya ekinokandin grubundan bir ajan ile değişiklik yapılması ya da kombinasyon tedavisi kabul görmektedir. Eğer azol grubu bir ajan seçilecek ise konak faktörleri ve farmokokinetik özelliklerin göz önünde bulundurulması önerilmektedir (12).

Kurtarma tedavisinde IDSA'da en güçlü öneri LFAmB'dir (12). AGIHO-DGHO'da ise en yüksek öneri LAmB, ABLC, posakonazol, vorikonazol ve kaspofungine yöneliktir (8). ECIL ise primer tedavide kullanılmamış ise vorikonazolü, ek olarak posakonazol, kaspofungin, LAmB ile ABLC'yi kurtarma tedavisinde tavsiye etmektedir (10) (Tablo 3).

Refrakter İA tedavisinde bir diğer seçenek kombinasyon tedavisidir. Ancak kombinasyonların rolünün belirlenmesi için prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu nedenle kombinasyon tedavisinin primer tedavide değil, refrakter ve ciddi hastalıklarda kullanılması rehberlerde farklı önem derecesinde tavsiye edilmektedir (8,10,12).

İA için tedavi başarısının temel dayanağı riski ortadan kaldırmaktır. Yüksek doz kortikosteroid kullanımında bu tedaviyi kesmek, uzun süreli nötropenik hastada nötropeni düzeltmek gibi konak savunmasının restorasyonu prognoz için kritik öneme sahiptir. Bu amaçla granülosit koloni stimüle edici faktör, granülosit transfüzyonu kullanımları mevcuttur (8,12).

Tedavi sonucunu izolatların direnç durumu önemli düzeyde etkileyebilir. *A. fumigatus* izolatlarının çoğu invitro duyarlıdır; AmB, vorikonazol, posakonazol, itrakonazol ve kaspofungine invivo yanıt verir. Ancak *A. terreus*'un çoğu izolatu invitro ve invivo AmB'ye dirençlidir. *A. terreus* kaynaklı infeksiyonda primer tedavide IDSA azollerin kullanılmasını önermektedir. Sık olmasa da bazı *A. fumigatus* izolatlarının itrakonazole dirençli olduğu bildirilmektedir. Diğer *Aspergillus spp.* de

AmB'ye dirençli olabileceği gibi, multiazol dirençli izolatlar da mevcuttur (12).

İA için tedavi süresi kesinleşmemekle birlikte genellikle lezyonlar iyileşene, nötropeni düzelene kadar tedavi önerilmektedir (8,12). AGIHO-DGHO'da klinik değerlendirmeden önce en az 14 gün tam doz tedavi uygulanması ve tedavinin 12 haftaya kadar uzatılması önerilir (BIII) (8). IDSA'da İPA tedavisinin en az 6-12 hafta devam etmesi, immunsupresyon süresi boyunca, lezyonlar düzelene kadar tedavinin sürmesi istenmektedir. Aynı rehberde bu önerinin ardından uzun süreli tedavi için kliniği stabil hastalarda oral vorikonazol kullanmanın uygun olduğu hatırlatılmaktadır (12).

Terapi başarısının izleminde tüm semptom ve bulgular değerlendirilir ve düzenli olarak radyolojik görüntüleme yapılır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile kontrol için IDSA'da belirli bir sıklık tarif edilmemekte, hastaya göre karar verilmesi önerilmektedir (12). Tedavinin başladığı veya nötropenide düzelmeye başladığı ilk haftadan sonra pulmoner lezyonlarda artış saptanabilir; tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir (8,12). Serumda galaktomannan (GM) antijeninin artan seviyesi tanı için önemlidir. Ancak GM takibi tedavi izleminde ümit verici olsa da IDSA, tedaviyi sonlandırma için bir kriter olarak kabul etmemektedir (12).

Aspergillus infeksiyonlarında kesin tanı, örneğin elde edilme ve etkenin üretilme güçlüklerinden dolayı genellikle mümkün olmamaktadır. Bu nedenle olası tanı ile tedaviye başlama temeline dayanan preemtif tedavi yaklaşımı sıklıkla kullanılmaktadır. AGIHO-DGHO preemtif tedavi yaklaşımını haftada en az iki kez GM testi, toraks ve sinüs BT takibi ve düzenli klinik muayenesinin yapılması koşulu ile önermektedir (8).

IDSA'da kombinasyon tedavisinin kullanımı, erken tanı araçları, yanıtın değerlendirilmesi, tedaviye yanıtız infeksiyon veya atakların tedavisi ve profilaksiden fayda görecektir hasta popülasyonu henüz bu infeksiyonla ilgili bilinmeyenler arasında yer almaktadır (12).

AMPIRİK TEDAVİ YAKLAŞIMI

İFİ için yüksek risk taşıyan hastalarda etkeni tanımlamak her zaman mümkün olmadığı için gerektiğinde ampirik tedavi bir seçenek olarak düşünülmelidir (**Tablo 4**).

Ampirik tedaviye ne zaman başlanacağına dair kriterler yeterince tanımlanmamakla birlikte nütropenik olmayan hastalarda antifungal tedavinin erken başlanması morbidite, **Tablo 4:** Hasta gruplarına göre rehberlerde yer alan ampirik tedavi önerileri ve kanıt düzeyleri

ESCMID		IDSA	
Öneri	Kanıt düzeyi	Öneri	Kanıt düzeyi
Non-nütropenik	Flukonazol	CII	Ekinokandinler
	Kaspofungin	CII	Flukonazol*
	Mikafungin	CII	LAmB†
	Anidulafungin	CII	
		İA şüphesinde	
		LAmB	GY
		Vorikonazol	GY
		Mikafungin	GY
		Kaspofungin	GY

* Kritik olmayan, azol duyarlı susla kolonize olan, daha önce azol grubu tedavi kullanmamış hastada, † Diğer tedavilere intolerans veya etkisizlik durumunda, AmB-d: Amfoterisin B- deoksikolat, LAmB: Lipozomal Amfoterisin B, İA: İnvazif Aspergillozis, GY: güçlü öneri ve yüksek kanıt düzeyi, GO: güçlü öneri ve orta kanıt düzeyi, GD: güçlü öneri ve düşük kanıt düzeyi.

mortalite ve kritik durumda kalış süresini azaltabileceği bilinmektedir. Ancak bu ajanların yaygın kullanımının direnç gelişimi, yüksek maliyet, toksisite riski gibi getireceği bazı sorunlar mevcuttur (7).

İK için risk faktörü taşıyan, nütropenik olmayan, kritik hastalarda, ateşin nedeni bilinmiyorsa ampirik tedavi düşünülmelidir. Bu tedavinin klinikle ilişkili risk faktörü, İK serolojik markerları ve/veya non-steril bölgeden kültür sonuçlarına dayandırılması gerekir. Septik şok klinik bulguları ve risk faktörleri olan hastalarda ampirik tedavi mümkün olduğunca erken başlanmalıdır (7).

Nütropenik olmayan hastalarda İK varlığından şüphe duyulduğunda ampirik tedavide güçlü kanıtlar, kanıtlanmış İK'nın tedavisinde uygulanan dozlarda ekinokandinleri göstermektedir (7). Azol dirençli Kandida türleri ile kolonize olmayan, daha önce azol kullanmamış hastaların ampirik tedavisinde aynı yükleme ve idame dozlarında flukonazol kullanılabilir (7,9). LFAmB diğer antifungallerin kullanılmadığı durumlarda alternatif olarak seçilir (7). Azoller genel olarak daha önce proflaksi amacıyla kullanılmışsa ampirik tedavi için önerilmez.

İA şüphesi olan nütropenik hastaların ampirik tedavisinde IDSA'da kanıtlanmış tedavi ile aynı dozlarda LFAmB, vorikonazol, mikafungin veya kaspofungin önerilmektedir (13). Aspergilloz proflaksisi alan, nütropenik bir hastada ateş devam ediyorsa direnç olasılığı kadar fungal olmayan sebepler de araştırılmalıdır. ABD'de nütropenik ateşli hastada vorikonazolün ampirik kullanımı onay almasa da tanısal işlemler yapılırken yüksek riskli hastalarda hem Aspergillus hem Kandida infeksiyonu tehdidinde vorikonazolün kullanımını destekleyen kanıtlar mevcuttur (12).

On günden kısa süreli nütropenide İFİ varlığını gösteren bulgular yoksa ampirik antifungal tedavi önerilmez (12). Ampirik tedavinin süresi, iyileşmiş hastalarda iki haftadır. Eğer hastalarda 4-5 günde klinik yanıt alınamazsa, tedaviye başladıktan sonra İK kanıtı yoksa, kültür dışı tanı testleri negatifse antifungal tedaviyi kesmek düşünülebilir (7).

PROFİLAKTİK TEDAVİ YAKLAŞIMI

Profilaksi kavramı primer ve sekonder olarak iki başlık altında incelenir. Primer proflakside infeksiyon bulguları olmadığı halde epidemiyolojik açıdan yüksek risk altındaki hastalara uygulanan antifungal tedaviler yer alır. Sekonder proflaksi ise daha önce İFİ öyküsü olan immunsupresyon dönemindeki hastalarda yeni bir İFİ atağını önlemeye yönelik uygulanan antifungal tedavilerdir (12).

Hastanın nütropenik dönemde olması ve primer hastalığı İFİ riskini ortaya çıkarır. Kandida veya aspergillus infeksiyonu beklentisi, hastanın özellikleri primer proflakside seçeneklerin belirlenmesinde önemli rol oynar. Yüksek riskli erişkin hastada YBÜ'de İK riski %5'den fazla ise, flukonazol tedavi dozunda kullanılabilir. Hastanın taşıdığı özelliklere göre bazı vakalarda posakonazol veya vorikonazol öncelikli olabilir. Ekinokandinler aynı dozlarda alternatif olarak kullanılabilir (6,7,9,12,14) (**Tablo 5**).

Nütropenisi uzamış ve IA için riskli hastalarda posakonazol ile proflaksi güçlü kanıt düzeyinde önerilmektedir. Ancak vorikonazol ve mikafungin de daha az kanıt düzeyinde olmak üzere proflakside yerini almıştır. İtrakonazol ve

Tablo 5: Hasta gruplarına göre rehberlerde yer alan prof-laktik tedavi önerileri ve kanıt düzeyleri

ECIL5	ESCMID	IDSA	AGIHO-DGHO
Öneri	Kanıt düzeyi	Öneri	Kanıt düzeyi
AML (yoğun KT)		YBÜ hastası	YBÜ hastası
Posakonazol	AI	<i>Abdominal cerrahi</i>	Flukonazol
Flukonazol	BI	Flukonazol	BI
İtrakonazol	BI	Kaspofungin	CII
Vorikonazol	BII	<i>Uzun süre yatış</i>	Anidulafungin
Akut lösemi (ind.KT)		Flukonazol	CI
Aerosol L-AmB+oral flu	BI	<i>Risk faktörü fazla</i>	
Kaspofungin	CII	Kaspofungin	CII
Mikafungin	CII	<i>Uzun süre ventilatör</i>	
Anidulafungin	CII	Flukonazol	CI
LFAmB	CII		
AmB-d (karşı olmak)	AIII		
HKHT Alıcısı		İA şüpheli hasta	
<i>Egraftment öncesi, düşük küf riskli dönem</i>		Posakonazol	GY
Flukonazol	AI	Vorikonazol	GO
Vorikonazol	BI	İtrakonazol	GO
İtrakonazol	BI	Mikafungin	BI
Mikafungin	BI	Kaspofungin	ZD
Aerosol LAmB+oral flu	BII		
Posakonazol	BII		
LFAmB	CII		
Aerosol AmB+oral flu	CIII		
<i>Egraftment öncesi, yüksek küf riskli dönem</i>			
Vorikonazol	BI		
İtrakonazol	BI		
Posakonazol	BII		
Aerosol AmB+oral flu	BII		
Mikafungin	CI		
LFAmB	CII		
Flukonazol (karşı olmak)	AIII		
<i>GVHD</i>			
Posakonazol	AI		
Vorikonazol	BI		
İtrakonazol	BI		
Mikafungin	CII		
LAmB	CII		
Flukonazol (karşı olmak)	AIII		

*İlacın formu, dozu ve primer hastalığa göre değişir. LFAmB: Amfoterisin B lipid formülleri, LAmB: Lipozomal Amfoterisin B, HKHT: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, GVHD: Graft versus Host hastalığı, SOT: solid organ transplantasyonu, flu: flukonazol, KT: kemoterapi, ind.KT: indüksiyon kemoterapisi, intravenöz, ZD: zayıf öneri ve orta kanıt düzeyi ZD: zayıf öneri ve düşük kanıt düzeyi, GY: güçlü öneri ve yüksek kanıt düzeyi, GO: güçlü öneri ve orta kanıt düzeyi

kaspofungin ise alternatif olarak prof-laktide kullanılabilir (13).

Başarılı İA tedavisi yapılmış, tekrar immunsupresyon planlanan hastada antifungal tedaviye başlamak rekürren enfeksiyona karşı koruyabilir. Sekonder profilakside vorikonazol, posakonazol, itrakonazol veya LAmB seçiminin başarılı olabileceğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (12).

Sonuç olarak; İFİ önemini arttırarak varlığını sürdürmektedir. Bir yandan bu enfeksiyonların kontrolü ve korunma faaliyetleri titizlikle yürütülürken, öte yandan merkezin hasta popülasyonu ve florasına uygun olarak tedavi protokollerini belirlemek gerekmektedir. Uluslararası kılavuzlar, yapılan birçok çalışmanın sonuçlarını kanıt derecesine göre irdeleyerek tedavi şemalarına önerilerde bulunmaktadır. Her merkez bu tavsiyelerden kendine uygun tedavi politikalarını belirleyebilir. Bazı konuların aydınlatılabilmesi, tedavi seçeneklerindeki soru işaretlerinin giderilebilmesi için yeni çalışmalara

ihtiyaç devam etmektedir. Elde edilecek bulguların değerlendirilmesi ile rehberlerdeki yanıtız sorular zamanla azalabilir.

KAYNAKLAR

1. Arıkan Akdağlı S. İnvazif mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisi: Nereden nereye? ANKEM Derg 2010;24(2):132-134.
2. Demirkan F, Saydam G, Arda B, Ozcan MA. The management of invasive fungal infections: What to consider in empirical treatment? UHOD 2013;23(3):1-12.
3. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses 2009;52(3):197-205.
4. Erol S. Hastane kaynaklı aspergilloz: Epidemiyoloji ve kontrol. Mikrobiyol Bul 2010; 44(2):323-338.
5. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. N Engl J Med 2015;373(15):1445-56.
6. ECIL5: Primer antifungal prophylaxis. <http://www.kobe.fr/ecil/telechargements2013/ECIL5antifungalprophylaxis.pdf> erişim:12.11.2015.
7. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. CID 2016; 62 (15 February):e1-e50.
8. Mousset S., Buchheidt D., Heinz W, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients-updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Ann Hematol. 2014; 93(1):13-32.
9. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.
10. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergilloz and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients Haematologica; 2017; 102(3):433-444.
11. Karthaus M. Prophylaxis and treatment of invasive aspergilloz with voriconazole, posaconazole and caspofungin-review of the literature. Eur J Med Res 2011;16(4):145-152.
12. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergilloz: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2008;46(3):327-60.
13. Patterson TF, Thompson CR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergilloz: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID; 2016;63 (15 August): e1-e60.

14. Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2014;93(9):1449-1456.