



"Türkiye'nin çağdaş Cumhuriyet üniversitelerinden biri olan Kocaeli Üniversitesi, 21.yüzyılın bilgi değerlerine sahip bir üniversite olmak için çalışıyor.."

Antifungal tedavi: Pre emptif mi empirik mi?

9. Febril Nötropeni Sempozyumu-2010

*Prof. Dr. Birsen Mutlu
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve
Enfeksiyon Hastalıkları AD*

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

- Toplam 675 yatak kapasiteli bir eğitim hastanesidir.
- Hematoloji-Onkoloji BD'da; iki öğretim üyesi, iki yan dal uzmanı çalışmaktadır.
- Erişkin hematoloji kliniği 30 yatak,
- Medikal onkoloji - radyasyon onkoloji kliniği 30 yatak kapasitelidir.
- Kemik iliği transplantasyon ünitesi bulunmamaktadır.



Erişkin Hematoloji - Onkoloji kliniklerinin Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonları;

- Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD tarafından bir öğretim üyesi ve bir araştırma görevlisi tarafından değerlendirilmektedir.
- Hastalar özel biçimlendirilmiş formlara kaydedilmekte,
- Gün aşırı vizit yapılmakta,
- Gerektiğinde gün içinde alınan sonuçlara göre tedavi değişimi yapılmaktadır.

Febril nütropeni başlangıç tedavi yaklaşımı

- Hastalar febril nütropeniye girdiklerinde kılavuzlara uygun olarak antibakteriyel tedavi başlanmaktadır.
- Antibakteriyel olarak;
 - *piperasilin/tazobaktam*
 - *sefaperazon/sulbaktam*
 - *imipenem*
- *Monoterapi* tercih edilmektedir.

Antistafilokoksik empirik tedavi;

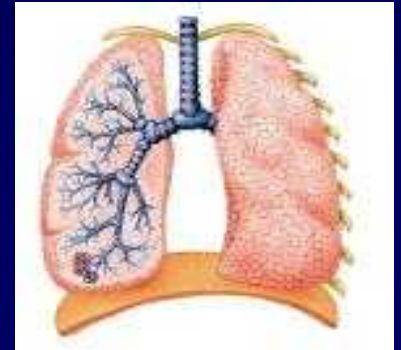
- Rutin değildir.
 - Hipotansif
 - Kinolon profilaksisi alan
 - Damar içi kateteri olan hastalarda
 - Kan kültüründe gr(+) üreme olan hastalarda
değerlendirilmektedir.

Antifungal tedavi yaklaşımı-1

- Üçüncü günü halen ateşi düşmeyen ve genel durumu bozulmayan hastanın;
 - Yüksek Rezolusyonlu Akciğer Tomografisi (YRAT)
 - Batın ultrasonografisi (USG)
 - Sinus grafisi (SG)
 - Gerekenlerde; (Bilgisayarlı batın tomografisi (BT))
 - (Batın Manyetik Rezonans (MR))çekilmekte
 - Günaşırı serum örnekleri galaktomannan (GM) testi için Merkez Laboratuvarına gönderilmektedir.
 - Test Mikrobiyoloji AD dan öğretim üyesi tarafından değerlendirilmektedir.

Empirik tedavi-1

- Üçüncü günde ateş yanıtı alınamayan hastalarda;
 - Genel durum,
 - Hemogram,
 - Kültür,
 - Galaktomannan test,
 - Görüntüleme sonuçlarına göre antifungal tedavi değerlendirilmektedir.
- Akciğere ait örnekler için;
 - BAL ve
 - benzeri işlemler uzmanların çekinceleri nedeniyle pek sık uygulanamaktadır.



Empirik tedavi-2

- Kısa süre sonra nütropeniden çıkabilecek,
- Genel durum iyi,
- Pozitif laboratuvar sonucu yoksa;

..... antifungal tedavi başlanmadan izlenmektedir.

Empirik tedavi-3

- Empirik antifungal tedavide;
 - Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) gereğince başlangıç olarak *klasik amfoterisin B* kullanılmaktadır.
- Ancak;
 - Böbrek, karaciğer yetmezliği
 - Allerji gelişme olasılığı nedeniyle
 - Kısa sürede *kaspofungin* gibi seçeneklerinden birine geçilmektedir.

.....Empirik antifungal tedavi genellikle hasta nötropeniden çıkana kadar devam etmektedir.

Pre emptif tedavi

- Ateş varlığında,
- Derin nütropeni,
- Genel durum bozukluğu,
- Ağızda ve idrarda mantar elemanları varlığı,
- Görüntülemelerde mantar enfeksiyonu lehine lezyonun görülmesi,
- Galaktomannan pozitifliği gibi belirti ve bulgularda antifungal tedavi başlanmaktadır.
- Bu süre genellikle 5-7 gün arasında değişmektedir.

Galaktomannan test deneyimlerimiz-1



- GM testi zaman zaman aksamalar olsa da genellikle haftada iki kez çalışılmaktadır.
- Hastalarımızın 2008 yılı galaktomannan sonuçlarımız:
 - Toplam 48 hastada 36 ardışık, 12 tek serum örneği çalışıldı.
 - Örneklerden 22 sinde pozitiflik saptandı.
 - Yüksek titrede pozitiflik saptanan 15 hastada antifungal kullanımı vardı ve tedavi başlanma süresi ortalama 5-7 günler idi.
 - Görüntülemelemede lezyonlar saptanmış idi. Olgulardan dördü kaybedilmişti.
 - Düşük titre ve negatif saptanan 14 olguda antifungal kullanımı 7-9 günler arasında başlanmıştı ve sekiz olgu kaybedilmişti.

Galaktomannan test deneyimlerimiz-2



- *Bu sonuçlardan erken yüksek titre saptanan olgularda antifungal tedavinin erken başlanmış olduğunu gördük. Mortalite daha düşük saptandı.*
- Sonuç olarak,
 - Ardışık alınan serum örneklerinde GM antijen düzeylerindeki dinamik değişikliklerin, İA şüpheli olguların antifungal tedavisinin planlanmasında laboratuvar ve klinisyen işbirliği içinde değerlendirilmesi gerektiğini,
 - Klinik verilerle uyumlu olduğunda GM testinin yüksek tanısal doğruluğu olduğunu ve klinisyene erken antifungal tedavi başlama imkanı vereceğini düşünmekteyiz.

İnvaziv Kandidiyazis Yaklaşımı-1



- Tedaviye; *klasik amfoterisin B* ile başlanmakta mikrobiyolojik tiplendirme ve antifungal duyarlılık sonuçları geldiğinde klinik ile değerlendirilerek tedavi;
 - aynı kalmakta veya
 - duyarlı antifungale değiştirilmektedir.
- Merkez laboratuvarında otomatik sistemde *vorikonazol*, *flukanozol* sonuçları verilmekte, *kaspofungin* manuel çalışılmaktadır.
- *Candida glabrata*, *Candida krusei* türlerinde *kaspofungin* tercih edilmektedir.

İnvaziv Kandidiyazis Yaklaşımı-2



- Tedavi altında kandidemi gelişmesi genellikle;
 - infekte kateter
 - ağır süpresyon durumlarında gelişmekte
- Bu durumlarda;
 - Farklı grup antifungale geçilmekte,
 - Suşun duyarlılığı belirlenmekte,
 - İnfekte kateter değiştirilmekte,
 - İmmünsüpresif ajanlar azaltılmaktadır.

İnvaziv Kandidiyazis Yaklaşımı-3



- 2007-2008 yılı kan kültür *Candida spp.* izolatlarında yaptığımız çalışmaya göre;
 - En sık *C. albicans* (%50), *c. parapsilosis*, *c. tropicalis*, *c. crusei* toplam 50 izolat çalışıldı.
 - *Candida* izolatlarında, vorikonazol'ün en az Amfoterisin B kadar etkili olduğunu,
 - *C. parapsilosis*'de (7/11) kaspofungin yüksek MIC,
 - Yalnız dört suşta (*C.cruzei*, *C.glabrata*, *C.albicans* (2)) (%8) flukonazol direnci olduğunu saptadık.
- Bunun yanı sıra hastanemizin yıllık duyarlılık profilleri göz önünde bulundurulmaktadır.

Mutlu B, S. Özcan-Keçeli, D. DüNDAR, A. Willke The antifungal susceptibilities of *Candida* species isolated from blood cultures by E-test XII. International Congress of Mycology İstanbul MP-30, 63 (2008).

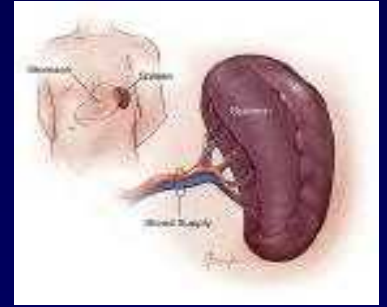
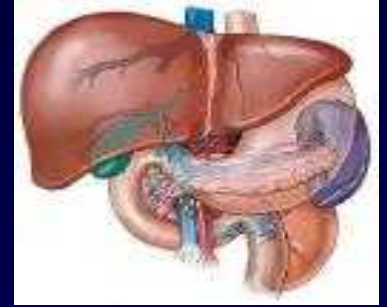
İnvaziv Kandidiyazis Yaklaşımı-4



- Tedavi;
 - Klinik semptom ve bulguların düzelmesi,
 - Hastanın nütropeniden çıkması,
 - Kan kültürünün negatifleşmesinden sonra 14 gün daha devam etmektedir.

Hepatosplenik kandyazis yaklaşımı

- En sık gördüğümüz tablodur.
- Görüntülemeye lezyonları görmekteyiz.
- Örnek almak mümkün olamamakta
- Tedavi,
 - Lezyonlar **USG/MR** ile tamamen kaybolana kadar,
 - Sekel haline gelene kadar verilmektedir.



İnvaziv Aspergillozis Yaklaşımı-1



- SUT gereğince ;
 - *klasik amfoterisin B* ile başlayıp en kısa sürede
 - *vorikonazol*,
 - *kaspofungin* veya
 - *itrakonazole* değişim yapılmaktadır.
- Tedavi süresine;
 - infeksiyonun yaygınlığı,
 - tedaviye yanıt düzeyi ve
 - hastanın immun durumuna göre karar verilmektedir.
- Tedavi lezyonlar düzelene kadar devam etmekte,
- Bu süre yaklaşık olarak 6-12 hafta kadar sürmektedir.

İnvaziv Aspergillozis Yaklaşımı-2



- Taburcu olan hastalarda tedavinin tamamlanması için; *oral vorikonazol* iyi bir seçenek olarak kullanılmaktadır.

Anti fungal tedavi yan etkileri

- *Klasik amfoterisin B ile*
 - İki hastada akut böbrek yetmezliği
 - Birçok hastada elektrolit bozukluğu gözlemlendi.
- Yan etkileri nedeniyle Hematoloji kliniği *Klasik amfoterisin B ile tedavilere sıcak bakmamakta*
- *Vorikonazol* ile bir hastada geçici görme bozukluğu izlendi.

UMUTTEPE'NİN ÇİÇEKLERİYLE TEŞEKKÜRLER....

