

# **Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Hastanesinde Febril Nötropenik Hasta Antifungal Tedavi Uygulama Prosedürü**

**Prof. Dr. Neşe Saltođlu  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.**

- Hastanemizde, FEN protokolünde izlenen geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen, ateşi devam eden hastalara 5. günde antifungal tedavi **ampirik** olarak başlanılmaktadır.
- Fungal enfeksiyon tanı ve izleminde **funga pnömoni için yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı toraks tomografi (YÇBT)** ya da **çok kesitli BT** çekilmektedir.
- ya da fungal sinüziti düşündüren durumda **sinüs BT** çekilmektedir.

- Ampirik antifungal tedavide **konvansiyonel amfoterisin-B** (0.7-1.2 mg/kg/gün) başlanmaktadır.
- Kreatinin değeri 2-2,5 mg/dl'ye yükselmiş ya da ilaca karşı intolerans gelişen hastalarda tedavi değiştirilmektedir.
  - yüksek olasılıkla invazif aspergilloz düşünülen olgular için **Vorikonazole** (başlangıç 6mg/kg 12 saatte, takiben 4mg/kg 12 saatte bir),
  - kandidemi/dissemine kandidiyaz için **Kaspofungine** (70mg, i.v yükleme dozunu takiben 50mg/gün) geçilmektedir.

- Toraks YÇBT, kültür (kan/BAL) gibi yöntemleri kullanılarak İnvaziv pulmoner aspergillozis ya da kandidemi saptanmayan
- Genel durumu iyi olan hastalarda **kontrol akciğer YÇBT** çekildikten sonra ampirik tedavi yaklaşık 7-10 günde kesilmektedir,
  - Ancak genel durumu iyi olmayan,
  - nütropenisi uzun süre devam edecek,
  - akut fazı yüksek seyreden hastalarda bu süre en az 14 güne kadar uzatılabilmektedir.

# İnvaziv kandidiyazis

- Konvansiyonel amfoterisin–B ilk tercih olup, direnç/intolerans/kreatinin klirensinde artış durumuna göre tedavi değiştirilmektedir.
- **Kaspofungin /Vorikonazol** seçilecek ilaçlar olarak yer almaktadır.
- Kandidemilerde son kan kültürü pozitifliğinden sonra 14 gün süreyle tedavi verilmektedir.

- **Hepatosplenik kandidiyaziste (HK)** ise lezyonlar **batın BT ya da ultrasonografi** ile tamamen gerileyene ya da sekel hal alıncaya kadar tedavi sürmektedir.
- HK'da tedaviye iyi yanıt alınamayan amfoterisin-B almış hastalarda **Kaspofungine** geçilmektedir.

- **Mukormikoz** düşünölen hastada tedaviye **liposomal amfoterisin B** (3- 5 mg/kg/gün) ile devam edilmektedir.
- Tedavi klinik ve radyolojik iyileşme bulguları sonuçlarına göre devam etmektedir.

# Hastanemizde Preemptif Antifungal Tedavi Uygulaması

- Fungal bir enfeksiyonun başlaması ile klinik belirti ve bulguların ortaya çıkışı arasındaki sürede
- **Galaktomannan testleri +yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerini sistematik olarak kullanarak tedavinin başlanmasıdır.**



- **Haziran 2009** tarihinden itibaren bölümümüzde yapılan bir tez çalışması ile başlanmıştır.
- Kemoterapi sonrası hasta nötropeniye girdiği andan itibaren serum örneğinden **haftada iki defa** galaktomannan testi gönderilmektedir.

- Galaktomannan tayini için **Platelia Aspergillus serolojik test (BioRad Laboratories, France)** kullanılmaktadır.
- Üretici firma önerileri dikkate alınarak test sonucu  $\geq 0.5$  optik dansite olan hastalar pozitif kabul edilmekte ve
- Aynı hastadan 2 gün içerisinde yeni bir örnek alınarak pozitif sonuçlar teyid edilmektedir. İndeks artışı anlamlı kabul edilmektedir.
- Tedavi sırasında da tetkikler tekrarlanmaktadır.

- Çektirilen akciğer YÇBT de buzlu cam görünümü/halo görünümü tanıyı desteklemektedir.
- **Galaktomannan testi pozitif+YÇBT 'de fungus şüpheli** hastaya aspergillus için antifungal tedavi başlanmaktadır.

- Klinik bulgu + Galaktomannan testi 2 kez tekrarlarla pozitif ( $\geq 0.5$ ,) +yüksek çözünürlüklü akciğer tomografide aspergillozu düşündüren (halo bulgusu v.b) bulguları saptanan hasta yüksek olasılıklı invazif aspergilloz düşünülmektedir.

- Antifungal tedavide **konvansiyonel amfoterisin-B** (0.7-1.2 mg/kg/gün) kullanılmaktadır.
- Konvansiyonel amfoterisin-B kullanımına bağlı olarak kreatinin değeri 2-2,5 mg/dl'ye yükselmiş ya da ilaca karşı intolerans gelişen hastalarda ise
- **Yüksek olasılıkla invazif aspergilloz** düşünölen olgular için tedavi **Vorikonazole** (başlangıç 6mg/kg 12 saatte, takiben 4mg/kg 12 saatte bir mg/gün),
- Kandidemi/dissemine kandidiyaz için tedavi **Kaspofungine** (70mg, i.v yükleme dozunu takiben 50mg/gün) değiştirilmektedir.
- Tedavi sırasında yapılan seri BT inceleme ve galaktomannan testi ile de izlenmektedir.

# İnvaziv kandidiyaziste

- İnvaziv kandidiyaziste konvansiyonel amfoterisin –B ilk tercih olup,
- direnç/intolerans/kreatinin klirensinde artış durumuna göre tedavi değiştirilmektedir.
- Kaspofungin /Vorikonazol seçilecek ilaçlar olarak yer almaktadır.

- Kandidemilerde son kan kültürü pozitifliğinden sonra 14 gün süreyle tedavi verilmektedir.
- Hepatosplenik kandidiyaziste (HK) ise lezyonlar batın BT ya da ultrasonografi ile tamamen gerileyene ya da sekel hal alıncaya kadar tedavi sürmektedir.
- HK'da tedaviye iyi yanıt alınamayan hastalarda da **Kaspofungine** geçilmektedir.

# ECIL kılavuzu

- Preemptif antifungal başlanması hastada
- pnömoni,
- septik şok,
- hepatosplenik apseler,
- grade 3-4 mukozit, deri lezyonları,
- açıklanamayan BOS bulguları,
- akut sinüzit/orbital bulgular varlığı
- veya haftada 2 kez bakılan galaktomannan antigeni düzeyi ( $>0.5$ ) üzerinde ise düşünülmektedir.



# Ocak 2009-Şubat 2010 tarihleri arasında antifungal tedavi uygulamaları

Hematoloji-onkoloji ile kemik-iliği transplantasyon ünitelerinde toplam 155 hasta izlendi.

57 (%36.8 )Kadın

98 ( %63.2) Erkek

■ 54 (%34.8) AML

■ 31 (% 20 ) ALL

■ 3 (%1.9) KML

■ 2 (%1.2) KLL

■ 32(% 20.6) NH Lenfoma

■ 9 (% 5.8) Hodgkin Lenfoma

■ 11(%7) Multipl myeloma

■ 3(%1.9) MDS

■ 4 (%2.6) Aplastik anemi

■ 3 (%19) Diğer

- Başlangıçta nütropenik hasta sayısı 115 (%74.1)
- Antifungal kullanılmayan hasta 61(39.3)
- **Tedavi uygulamada etkili faktörler**
- Klinik bulgular: 39 (%25.1) hastada mevcut, 55 (%35.4) hastada başlangıçta yok
- BT bulgusu: 40 (%25.8) hastada pozitif
- Patoloji sonucu pozitif: 2 hasta

# Kültür üremesi

## ■ 2009 yılı

### ■ Balgam/doku

- 4 hasta Aspergillus sp,
- 5 hasta Candida (2'si C. albicans),
- 1 hasta Fusarium

### ■ **2009 yılı Hemokültür**

- 9 hasta Candida
- 2 C. parapsilosis
- 2 C. glabrata
- 1 C. crusei
- 1 C. tropicalis
- 1 hasta Aspergillus fumigatus

## ■ 2010 yılı

### ■ Balgam/yara

- 3 hasta Aspergillus (1'i A. fumigatus)
- 2 hasta
  - Candida albicans, ve Candida spp.,

### **2010 yılı Hemokültür**

- 2 hasta Candida sp.
  - ( C. tropicalis ve C. glabrata)

## ■ Galaktomannan testi

- 100 hastadan test istendi.
- 20 hastada galaktomannan testi pozitif saptandı.
  - 2'sinde BAL pozitifliği

- Hastaların **94 (%60.6 )'ü Antifungal kullandı.**
  - Başlangıçta fungizon alan hasta: 51 (%54.2)
  - Başlangıçta böbrek yetmezliği nedeni ile diğer tedaviler alan hasta:
    - Kaspofungin 26 (%27.6)
    - Vorikonazol 9 (%5.8)
    - L-Amfoterisin- B 8 (%5.1)
  
- **Tedavi değişikliğinde uygulanan antifungal tedavi**
  - Kaspofungin (24 hasta)
  - Vorikonazol (2 hasta)
  - L-Amfoterisin- B(3 hasta)
  - Fungizon (1 hasta)
  - Itrokonazol (1 hasta)

# CTF Hastanesinde antifungal profilaksi uygulamaları

- HPERCVAD protokolü alan hastalara nötrofil sayısı  $>500/\text{mm}^3$  olana kadar flukonazol (1x200 mg) verilmektedir.
- Fludarabin alan hastalara nötrofil sayısı  $>500/\text{mm}^3$  olana kadar flukonazol (1x200 mg) verilmektedir.
- **Allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan hastalara nötrofil sayısı  $>500/\text{mm}^3$  olana kadar flukonazol (1x400 mg) verilmektedir.**
- **Otolog KİT yapılan hastalara nötrofil sayısı  $>500/\text{mm}^3$  olana kadar flukonazol (1x400 mg) verilmektedir.**
- Öncesinde yüksek olasılıklı invaziv pulmoner aspergilloz öyküsü olan hastalara, kemoterapi verilecekse ampirik konvansiyonel amfoterisin B (0,6 mg/kg/gün) başlanmaktadır.



Teşekkür ederim.