

Hematoloji-Onkoloji Hastalarında İnvazif Fungal İnfeksiyonların Tedavisi

Treatment of Invasive Fungal Infections in Haematology-Oncology Patients

Süda Tekin 

Koç Üniversitesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Bağışıklığı zayıflamış hastalar, özellikle kanser veya hematolojik malignitesi olanlar ve alojenik kemik iliği/hematopoetik kök hücre transplantı alıcıları, hayatı tehdit edebilen yüksek bir invazif fungal infeksiyon (IFI) riski altındadır. Bu hastalarda en sık IFI etkenleri *Aspergillus* ve *Candida* türleridir. Uzun süredir kortikosteroid tedavisi, geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi veya total parenteral nütrisyon alan hastalar; santral venöz kateteri, nötropenisi, malignitesi veya yanıkları olan hastalar ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar, IFI gelişimi açısından en riskli hastalardır. Antifungal tedaviye erkenden başlanması zorunludur; ancak IFI'yi klinik bulgulara dayanarak ortaya koymak çoğu kez mümkün olmaz. IFI tedavisinde sistemik antifungal ajanlardan amfoterisin B preparatları, flukonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin, anidulafungin, mikafungin ve isavu-konazol kullanılmaktadır. IFI hastalarının klinik yönetiminde, lokal epidemiyolojik veriler, antifungal ajanlara karşı direnç profili ve bunların farmakolojik ve ekonomik yönleriyle birlikte klinik deneyimin de önemi vardır.

Klimik Dergisi 2019; 32(Özel Sayı 2): 168-73.

Anahtar Sözcükler: İnvazif fungal infeksiyonlar, antifungal ilaçlar, hematoloji-onkoloji hastaları.

Abstract

Immunocompromised patients, those with cancer or haematological malignancies and allogeneic bone marrow/haematopoietic stem cell transplant recipients carry a high risk of invasive fungal infection (IFI), which is frequently life threatening. The most common causes of IFIs are *Aspergillus* and *Candida* species. Patients who receive long-term corticosteroids or broad-spectrum antimicrobial treatment or total parenteral nutrition; patients with central venous catheters, neutropenia, malignancies, or burns and low-weight premature infants are at highest risk of IFI. Early start of antifungal therapy is mandatory, but clinical findings often do not provide clear evidence of IFI. Antifungal agents preferentially used for systemic therapy of IFIs are amphotericin B preparations, fluconazole, voriconazole, posaconazole, caspofungin, anidulafungin, micafungin, and isavuconazole. Local epidemiological data, current resistance profile against antifungal agents, and their pharmacological and economic aspects together with clinical experience must be considered for clinical management of patients with IFI.

Klimik Dergisi 2019; 32(Suppl. 2): 168-73.

Key Words: Invasive fungal infections, antifungal agents, haematology-oncology patients.

Giriş

Bağışıklığı zayıflamış hastalar, özellikle kanser veya hematolojik malignitesi olanlarla alojenik kemik iliği/hematopoetik kök hücre transplantı alıcıları, invazif fungal infeksiyon (IFI) açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Sıklıkla hayatı tehdit eden ağır klinik tablolara neden olan IFI'lerin erken tanınması ve uygun antifungal tedavinin başlanması, prognozu belirleyen önemli faktörlerdir (1). Hastalar açısından hayati önemi olsa da mikroskopik in-

celemeler, mantar kültürü ve konvansiyonel radyolojinin tanıda sınırlı değeri olduğundan hastalara erken tanı koymak çoğunlukla zordur. Hastaların klinik değerlendirilmesi de çok belirleyici olmayabilir. IFI'de ateş, kısa ve yüzeysel solunum veya göğüs ağrısı gibi özgül olmayan bulgular vardır. Steroid tedavisi almakta olan hastalarda ateş olmayabileceği gibi, akciğerin bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde hastalık için çok özgül olan ve tipik radyolojik bulgu olarak ifade edilen "halo bulgusu", infeksiyonun

ORCID ID of the author: S.T. 0000-0001-9419-8713

Cite this article as: Tekin S. [Treatment of invasive fungal infections in haematology-oncology patients]. *Klimik Derg.* 2019; 32(Suppl. 2): 168-73. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Süda Tekin, Koç Üniversitesi Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Topkapı, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: suda.tekin@gmail.com

(Geliş / Received: 8 Mayıs / May 2019; Kabul / Accepted: 10 Haziran / June 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.62

Tablo 1. İnvazif Fungal İnfeksiyonlarda Klinik Belirti ve Bulgular (21)

Organ	Belirti ve Bulgular	Tanı
Deri	Papül, nodül, püstül, vezikül, purpura, ülser, selülit, yüzeysel granülomlar ve plaklar, apse, nekrotik deri lezyonları	Akut disemine kandidoz, disemine aspergilloz veya fusaryoz, kriptokokoz
Burun-sinüs	Yüzde ağrı, epistaksis, nazal konjestiyon, ülserler, nekrotik skar	İnvazif aspergilloz, invazif zigomikoz
Oral kavite	Eritemli veya beyaz noktalanma, ülserler, nekrotik skar	Oral kandidoz, invazif aspergilloz, invazif zigomikoz
Göğüs	Plevral ağrı, dispne, kuru öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı	İnvazif aspergilloz ve diğer küf infeksiyonları <i>Ayırıcı tanı: Pneumocystis jirovecii pnömonisi</i>
Göz	Koryoretinit/endoftalmi, fundoskopide 'atılmış pamuk' görünümündeki lezyonlar	Oküler veya akut disemine kandidoz
Merkezi sinir sistemi	Baş ağrısı, meningismus, fokal nörolojik defisit, nöbetler, mental, durum değişiklikleri	Kriptokoka bağlı meningoensefalit <i>Ayırıcı tanı: Candida menenjitisi, serebral küf apsisi</i>

erken döneminde ortaya çıkmamış olabilir veya nötropenik hastalarda hiç görülmeyebilir (2).

Antifungal Tedavi Yaklaşımları

Antifungal profilaksi verilmeyen ve nedeni bilinmeyen ateş tablosuyla izlenen nötropenik hastaların %30 kadarında İFI vardır. Öte yandan bu hastaların tümüne ateşli dönemlerinde ampirik antifungal tedavinin verilmesinin gereğinden fazla tedavi ("over treatment") yapılarak maliyeti yükselttiği ve hastalarda toksisiteye neden olduğu vurgulanmaktadır (3). Dolayısıyla, ampirik tedavi yaklaşımı yerine preemtif tedavi yaklaşımı fazla antifungal tedavi alan hasta sayısını azaltabilir. Geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi altındaki nötropenik ateşli hastalarda İFI tanısını destekleyici klinik belirtiler ve/veya galaktomannan (GM) antijeni ve akciğer BT'sinde halo bulgusu gibi laboratuvar veya görüntüleme bulgularının varlığında preemtif tedavi yaklaşımı gündeme gelir (4). Bu yaklaşım "olası" infeksiyonların erkenden tedavi edilmesine olanak vermektedir (5).

Total parenteral nütrisyon alan, santral venöz kateteri bulunan, maligniteli, nötropenik, hastalar, düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar, uzun süredir steroid tedavisi alanlar ve geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi altında bulunan hastalar, İFI gelişimi açısından yüksek riskli hastalardır (6). İnvazif kandidoz yani kandidemiye öncülük eden infeksiyonlar, cerrahi yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde takip edilen abdominal operasyon geçirmiş, çoklu organ yetmezliği olan ve "acute physiologic assessment and chronic health evaluation" (APACHE) II/III skoru yüksek olan hastalarda ortaya çıkmaktadır (7). İnvazif aspergilloz (İA)'un, invazif pulmoner veya disemine formu ise daha çok akut lösemili ve uzamış nötropenisi olan hematopoetik kök hücre transplantı alıcıları gibi hematolojik maligniteli hastalarda görülmektedir. Bu hastalarda etken olarak *Candida* ve *Aspergillus* türlerinin yanı sıra, *Mucorales* takımındaki mukormiset türleri, *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp., *Cryptococcus neoformans* ve nadir görülen diğer mantarlar da bildirilmektedir (8). İFI'lerde klinik belirti ve bulgular ve bu klinik durumdan sorumlu olabilecek tanılar Tablo 1'de özetlenmiştir (9).

Tanı Odaklı veya Preemtif Antifungal Tedavi

Preemtif yaklaşım, steril bir vücut sıvısından (kan kültürü gibi) veya doku örneğinden herhangi bir patojenin idantifiye edilmemesine karşın, klinik veya laboratuvar bulgularıyla İFI tanısının konulmasını ifade eder. Bu yaklaşım gereksiz ve fazla antifungal kullanımını engeller; ilaç etkileşimi ve toksisitelerin daha az görülmesini sağlar. Böylece fungal infeksiyonun erken semptomlarının görülmediği hastalarda da tedaviye erkenden başlanmış olur. Kan örneklerinde "fungal yük" ölçümünün infeksiyon açısından bir belirteç olduğu belirtilmektedir. Bu amaçla *Aspergillus* GM antijeninin belirlenmesi için testler geliştirilmiştir; *Aspergillus* spp. polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler yöntemlerle de saptanabilir. Tanı odaklı antifungal yaklaşımın klinisyenlerin yönlendirilmesinde etkili bir yöntem olduğu belirtilmektedir (10).

Hedefe Yönelik Antifungal Tedavi

İnvazif Kandidoz

Kanserli hastalarda invazif kandidozda en sık etken *Candida albicans*'tır; ancak *albicans* dışı *Candida* türleri de etken olmaktadır. Mantar infeksiyonuna bağlı mortalitenin azaltılması amacıyla nötropenik hastalarda en kısa sürede antifungal tedavinin başlanması gerekmektedir (11). Özellikle nötropenik hastalarda gastrointestinal sistem asıl kaynak olarak düşünülmeli, kan kültüründe mantar üreme sinyali alınır alınmaz antifungal tedavi başlanmalıdır (12). European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) kılavuzuna göre invazif kandidozda antifungal tedavi önerileri Tablo 2'de özetlenmiştir (13).

Antifungal tedaviyi belirleyecek olan *Candida* türlerinin ayırt edilmesi ve duyarlılık testinin uygun olarak yapılmasıdır. Genel olarak *C. parapsilosis* (flukonazol daha uygun) dışındaki tüm *Candida* türlerine karşı tedavide ilk seçenek ekino-kandinlerdir. Üretilen *Candida* türünün flukonazol duyarlılığı kanıtlanmışsa, antifungal tedavinin 5 doz parenteral tedaviyi takiben oral flukonazol olarak sürdürülmesi önerilmektedir. *C. krusei*'ye bağlı infeksiyonlarda bir seçenek oral vorikonazol'dür (13).

Tablo 2. ECIL-6 Kılavuzuna Göre İnvazif Kandidozda Antifungal Tedavi Önerileri (13)

Candida Türleri	Genel Popülasyon İçin	Öneri Gücü	Kanıt Kalitesi	Hematoloji Hastaları İçin	Öneri Gücü	Kanıt Kalitesi
<i>C. albicans</i>	Ekinokandinler	A	I	Ekinokandinler	A	II
	Flukonazol	A	I	Flukonazol	C	II
	L-AmB	A	I	L-AmB	B	II
	ABLC	A	II	ABLC	B	II
<i>C. glabrata</i>	Ekinokandinler	A	I	Ekinokandinler	A	II
	L-AmB	B	I	L-AmB	B	II
	ABLC	B	II	ABLC	B	II
<i>C. krusei</i>	Ekinokandinler	A	II	Ekinokandinler	A	III
	L-AmB	B	I	L-AmB	B	II
	ABLC	B	II	ABLC	B	II
Oral ardışık tedavi	Vorikonazol	B	I	Vorikonazol	C	II
<i>C. parapsilosis</i>	Flukonazol	A	II	Flukonazol	A	III
	Ekinokandinler	B	II	Ekinokandinler	B	III

ECIL: European Conference on Infections in Leukemia, L-AmB: lipozomal amfoterisin B, ABLC: amfoterisin B lipid kompleksi.

Nötropenik hastalarda bir ekinokandin olan mikafunginin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, mikafunginin invazif kandidoz/kandidemide nötropeni süresinden bağımsız olarak etkili olduğu saptanmıştır. Çalışmada ilacın nötropenik olmayan hastalarda daha etkili olduğu, ancak nötropenik hasta grubunda nötropeni süresinin veya *Candida* türünün mikafunginin genel başarı hızını etkilemediği vurgulanmıştır (14). Benzer bir başka çalışma, %59'u nötropenik, toplam 143 hematoloji hastasında yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda mikafunginin hematolojik maligniteli veya kök hücre nakilli hastaların profilaksi ve tedavilerinde güvenle kullanılabilirliği belirtilmiştir (15).

İnvazif kandidozda önerilen tedavi süresi, ilk kan kültürünün negatifleşmesi ve hastadaki belirti ve bulguların düzelmeye başlamasını takiben en az 14 gündür. Santral venöz kateterle ilişkili invazif kandidozun mortalitesi kateterin çıkarılmasıyla azalmaktadır. Bu nedenle üreyen *Candida* türünden bağımsız olarak, genel popülasyonda (derece A II) ve hematolojik hastalarda (derece B II) kateterin hızla çıkarılması önerilmektedir (13). Bu hastalarda kateter çıkartılmasının ertelenmesi kararı trombositopeni varlığına bağlı olarak değişmekte ve hasta odaklı karar verilmesini gerektirmektedir. Santral venöz kateterin çıkarılamaması durumunda tedavide ekinokandinler veya amfoterisin B (AmB) lipid formülasyonları tercih edilmelidir. Bu ilaçların biyofilm tabakası üzerinde etkinlikleri daha yüksek bulunduğu için özellikle nötropenik hastaların tedavisinde öncelenmeleri gerektiği belirtilmektedir (11,16).

Nötropeniden çıkan hastalarda devam eden ateş varlığında hepatosplenik kandidoz düşünülmelidir. Tedavi seçeneği olarak AmB lipid formülasyonları, flukonazol veya kaspofungin tercih edilebilir. Antifungal tedavinin, hepatosplenik lezyonlar kalsifiye oluncaya kadar veya tamamen remisyon sağlanıncaya kadar sürdürülmesi önerilmektedir (1). *Candida* türlerine bağlı merkezi sinir sistemi (MSS) infeksiyonları,

genellikle hematojen yayılım sonrasında meydana gelir. Bu infeksiyonlar için tedavi seçenekleri tam olarak netleştirilmemiştir. Beyin-omurilik sıvısına geçişlerinin iyi olduğu için -5-flusitozin eklenerek veya eklenmeden- lipozomal AmB (L-AmB) veya flukonazol tercih edilmektedir. Vorikonazol de diğer bir seçenektir (6,7). Tedaviye, belirtilerin düzelmesini takiben en az 4 hafta daha devam edilmelidir. Beyin apsesi varsa drene edilmeli veya cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Üriner sistemin *Candida* infeksiyonlarında, izolatların duyarlı olması halinde flukonazol başlanmalı ve üriner sonda mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır.

İnvazif Aspergilloz

Hematolojik maligniteli İA tanılı hastaların yönetiminde iki strateji benimsenmektedir: [i] primer profilaksi alan hastalar; [ii] profilaksi almayan ancak biyobelirteçlerle haftada en az 2 defa yakından kontrol edilenler. Bu iki yaklaşımdan hangisinin uygulanacağına, lokal epidemiyolojik veriler, tanıya ulaşım hızı ve hasta özelliklerine bağlı olarak karar verilmelidir (17). Hematolojik maligniteli, nötropenik ateşi olan hastaların yönetiminde kolaylaştırıcı algoritma Şekil 1'de verilmiştir.

Nötropenik hastalarda gelişen İA'da hastaların %90'ında akciğer tutulumu yani invazif pulmoner aspergilloz (İPA) izlenirken, sinüzit, disemine infeksiyon ve serebral tutulum daha seyrek görülmektedir. Nötropenik ateşli hastalarda fatalite hızının düşürülmesi, akciğer BT'sinde ortaya çıkan tipik görüntülerle infeksiyonun çok erken dönemde yakalanması ve tedavinin hızla başlanmasıyla mümkündür. İPA tedavisi için ilk seçenekler vorikonazol ve isavukonazoldür. İsavukonazol, bu alanda vorikonazol kadar etkili ve güvenli tedavi seçeneğidir. İPA'da L-AmB (3 mg/kg/gün) yararlanılabilecek (BII) diğer bir antifungaldir (11). MSS'ye çok iyi geçmesinden dolayı serebral aspergillozun tedavisinde de ilk seçenek vorikonazoldür. Apse varlığında hastalar cerrahi müdahale açısından değer-

<p>BT: Negatif / Biyobelirteç: Negatif</p> <p><i>Profilaksi var:</i> Devam (ilaç monitörizasyonu, odak ara) <i>Profilaksi yok:</i> Antifungal yok, odak ara (sinüsler)</p>	<p>BT: Pozitif / Biyobelirteç: Negatif</p> <p><i>Profilaksi var:</i> Kes (ilaç monitörizasyonu, odak ara), farklı antifungal sınıftan ilaç seç <i>Profilaksi yok:</i> Antifungal tedavi düzenle</p>
<p>BT: Negatif / Biyobelirteç: Pozitif</p> <p>Odak ara (sinüsler) ve dışla Hedefe yönelik antifungal tedavi düzenle</p>	<p>BT: Pozitif / Biyobelirteç: Pozitif</p> <p>Hedefe yönelik antifungal tedavi düzenle, profilaksi verilmişse farklı antifungal sınıftan ilaç seç</p>

Şekil 1. Hematolojik maligniteli nötropenik ateşi olan hastaların invazif pulmoner aspergilloz yönünden yönetimi (17).

BT: bilgisayarlı tomografi.

lendirilmelidir. Yakınlarda yapılan bir çalışmada isavukonazol başta İA olmak üzere pek çok İFİ'de vorikonazol kadar etkin ve güvenli bulunmuştur. Hepatobiliyer, göz ve deri yan etkilerinin vorikonazole göre daha az olduğu da vurgulanmaktadır (18).

İsavukonazonyum sulfat (Cresemba®), isavukonazolün ön-ilaç formu olarak 2015 yılında Food and Drug Administration (FDA) ve European Medicines Agency (EMA) tarafından onaylanmıştır. Ülkemizde henüz kullanıma girmemiş olan ilaç, yükleme dozu olarak ilk 48 saat boyunca 3x200 mg oral veya intravenöz (İV) verilir; son yükleme dozundan 12-24 saat sonra ise 1x200 mg oral veya İV olarak devam edilir. Yan etkiler, bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, hipokalemi, transaminaz yüksekliği, periferik ödem, infüzyon reaksiyonları (titreme, hipotansiyon, dispne) ve QT aralığının kısalması şeklinde özetlenebilir. Ancak bu yan etkileri diğer azollerden daha azdır; bu nedenle diğer azoller tolere edemeyenlerde kullanılabilen bildirilmektedir (17).

Genel olarak İA belirti ve bulgularının tamamen düzeldiği veya gerilediği, rezidü skar görünümü oluşturduğu döneme kadar antifungal tedaviye devam edilmelidir. İlk klinik yanıtın varlığı, tam doz tedavinin en az 14 gün sonrasında değerlendirilmelidir. Üreyen mantar, verilen antifungal ilaca dirençliyse, *A. terreus*'un AmB preparatlara direnci gibi, daha erken değerlendirilme yapılmalıdır. Tedavinin ilk haftasında veya hastanın nötropenisinin düzelmesiyle birlikte akciğer lezyonlarında geçici bir hacim artışı izlenebilir. Bu durum antifungal tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir. Hematolojik maligniteli hastalar ve kök hücre transplantı alıcılarında İPA'nın hedefe yönelik antifungal tedavisinde ilk seçenekler Tablo 3'te, akciğer dışı İA'nın hedefe yönelik antifungal tedavisinde ilk seçenekler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Hematolojik maligniteli hastalarda triazol profilaksisine rağmen İFİ görülme sıklığı artmakta ve bazı hastalarda ilaç kullanılmaktayken tekrarlama ya da "breakthrough" İFİ olarak ifade edilen atak görülmektedir. Tedaviye yanıtız/ilerleyici bir klinik durumdur. Tam olarak nedeni belirlenemeyebilir. Genellikle klinik durumu bozan yeni bir patojen akla gelmek-

tedir. Bu durumda ayrıca ilaç düzeyi takibi, ilaç-ilaç etkileşimi, hastanın uyum sorunu ve antifungal ilaç direnç problemi değerlendirilmelidir (17). Yönetimde, konak, lokal veriler, antifungal direnç sonuçları ve verilen profilaksi durumuna göre karar verilmelidir (19). Rehberde belirtilen öneriler, antifungal ilaç sınıfının değiştirilmesi, mümkünse immünosüpresyonun azaltılması, varsa nekrotik lezyonların cerrahi rezeksiyonu ve monoterapiye cevap yoksa kombinasyon tedavisinin uygulanması önerilmektedir. Antifungal kombinasyon tedavi yaklaşımında vorikonazol (BII) veya isavukonazol (CII) veya lipozomal AmB (CII) ile birlikte kaspofungin veya mikafungin veya anidulafungin (ikili kombinasyonlar halinde) verilmesi şeklindedir (17).

İA hastalarında antifungal tedaviye ek olarak önerilen immünomodülatör yaklaşımlar şunlardır: [1] İmmünosüpresyonun azaltılması, nötropenik hastalarda kemik iliğinin toparlanması için çok önemlidir. Kök hücre transplantı alıcılarında engrafman olmaması, İA'ya bağlı ölüme neden olabilmektedir. [2] Koloni stimülan faktörlerin kullanımı, hasta temelli değerlendirilmelidir. Uygulama sonrasında nötrofil kemotaksisi ve fagositozu artmakta ve hastaların hospitalizasyon süresi kısalmaktadır. Ancak infeksiyona bağlı mortaliteyi azalttığına dair kesin kanıtlar yoktur. [3] Hastaların küf sporlarına maruz kalmaması için şu önlemler alınmalıdır: hastalar hastane içinde inşaat ve yenileme alanlarından uzak tutulmalıdır (AII); hasta odası ve servislere saksılı bitki (BII), canlı çiçek alınmamalıdır (CIII); hastalar mümkünse pozitif basınçlı, HEPA filtreli (BII) veya laminar akımlı (BII) odalara alınmalıdır. Bununla birlikte korunmuş alan dışında hastalar için koruyucu maskelerin etkili olmadığı kanıtlanmıştır (CII). Duşlarda ve su kaynaklarında filtre kullanımı önerilir (BII). İnfeksiyonları önlemek için düzenli ortam hava örnekleme önerilmemektedir. Sadece filtre etkinliği için yapılabilir (BIII) (17).

İnvazif Zigomikoz (Mukormikoz)

Mukormikozu, İA veya diğer küflere bağlı infeksiyonlardan klinik, laboratuvar veya radyolojik olarak ayırt etmek çok

Tablo 3. Hematolojik Maligniteli Hastalar ve Kök Hücre Transplantı Alıcılarında İnvazif Pulmoner Aspergillozun Hedefe Yönelik Antifungal Tedavisinde İlk Seçenekler (17)

Popülasyon	Tedavi Seçeneği	Öneri Gücü	Kanıt Kalitesi
1. Non-alojenik HKHT alıcıları (nötropeni sırasında)	İsavuconazol 3×200 mg, İV, ilk 2 gün; sonra 200 mg/gün, oral	A	I
2. Alojenik-HKHT alıcıları (nötropeni sırasında)	Vorikonazol 2×6 mg/kg, İV (2×400 mg oral) ilk gün; sonra 2×4 mg/kg/gün, İV (2×200-300 mg/gün, oral)	A	I
3. Alojenik-HKHT alıcıları (nötropeni olmaksızın) veya nötropenik olmayan diğer hastalar	L-AmB 3 mg/kg/gün	B	II*
	Vorikonazol 2×6/4 mg/kg/gün, İV (bir hafta sonra oral tedavi mümkün olunca 2×300 mg/gün) + anidulafungin 200/100 mg/gün	C	I
	Kaspofungin 70 mg, ilk gün; sonra 50 mg/gün (vücut ağırlığı <80 kg ise)	C	II
	İtrakonazol 2×200 mg, İV, ilk gün; sonra 200 mg/gün	C	III
	ABLCL 5 mg/kg/gün	C	III
	Mikafungin 100 mg/gün	C	III
Yaşamı tehdit eden hemoptizi (nötropeniden çıkıncaya kadar)	Arteriyel embolizasyon, acil cerrahi girişim	B	III

HKHT: hematopoetik kök hücre transplantı, AmB: amfoterisin B, L-AmB: lipozomal amfoterisin B, ABLCL: amfoterisin B lipid kompleksi.

*European Conference on Infections in Leukemia-6'da BI.

Tablo 4. Hematolojik Maligniteli Hastalar ve Kök Hücre Alıcılarında Akciğer Dışı İnvazif Aspergillozun Hedefe Yönelik Antifungal Tedavisinde İlk Seçenekler (17)

Popülasyon	Tedavi Seçeneği	Öneri Gücü	Kanıt Kalitesi
Merkezi sinir sistemi İA'sı (şüpheli veya kanıtlanmış)	Mümkünse cerrahi debridman yapılmalı	A	II
	Vorikonazol	A	II
	Posakonazol	D	III
	İtrakonazol	D	III
	AmB lipid formülasyonları	B	III
	Konvansiyonel AmB	D	I
	Ekinokandinler	D	III
İnvazif sinüs aspergillozu	Cerrahi girişim	A	III
	Lokal antifungal tedavi	C	III
	Vorikonazol	A	II
	L-AmB	A	II
	Posakonazol, itrakonazol, ekinokandinler	C	III

İA: invazif aspergilloz, AmB: amfoterisin B, L-AmB: lipozomal amfoterisin B.

zordur. Daha az sıklıkta karşılaşılr ve daha çok alt solunum yollarını, paranazal sinüsleri ve MSS'yi etkiler. Tedavide ilk seçenek L-AmB veya AmB lipid kompleksi (ABLCL)'dir (en az 5 mg/kg/gün) (20).

Rinoserebral tutulum ve deri ve yumuşak doku lezyonu olan hastalar cerrahi rezeksiyon ve debridman açısından değerlendirilmelidir. Diyabet, nötropeni, kortikosteroid tedavisi, demir şelasyon tedavileri ve immünoşüpresyon gibi altta yatan risk faktörleri mukormikozlu hastaların tedavisinde önemlidir. Antifungal tedavinin süresi tam olarak tanımlanmamıştır. Hastanın klinik durumu ve düzelmesine göre hastaya göre

belirlenmesi önerilmektedir. Hematolojik maligniteli hastalar ve kök hücre transplantı alıcılarındaki mukormikozda antifungal tedavi Tablo 5'te gösterilmiştir.

Özetle, İFİ, bağışıklığı zayıflamış konakta hayatı tehdit eden önemli bir durumdur. İFİ hastalarının klinik yönetiminde, lokal epidemiyolojik veriler, antifungal ajanlara karşı direnç profili ve bunların farmakolojik ve ekonomik yönleriyle birlikte klinik deneyimin de önemi vardır. Ampirik ve tanı güdümlü tedavinin başlanması yaşamsal öneme sahiptir. Antifungal tedavinin bir ekip işi olduğu, her zaman disiplinler arası iletişimin gerekli olduğu akılda tutulmalıdır.

Tablo 5. Hematolojik Maligniteli Hastalar ve Kök Hücre Alıcılarındaki Mukormikozda Antifungal Tedavi (20)

Tedavi Seçeneği	Yorum	Öneri Gücü	Kanıt Kalitesi
Antifungal tedavi, cerrahi debridman ve altta yatan durumun yönetimi	Multidisipliner yaklaşım	A	II
L-AmB	MSS infeksiyonu için, ilk 28 gün, 10 mg/kg/gün	A	II
ABLC	MSS infeksiyonu hariç, 5 mg/kg/gün	B	II
Posakonazol	4x200 mg/gün veya 2x400 mg/gün	B	II

L-AmB: lipozomal amfoterisin B, ABLC: amfoterisin B lipid kompleksi, MSS: merkezi sinir sistemi.

Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

- Ruhnke M, Schwartz S. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with oncohematological diseases. *Ther Adv Hematol*. 2016; 7(6): 345-9. [CrossRef]
- Caillot D, Couaillier J, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*. 2001; 19(1): 253-9. [CrossRef]
- de Pauw BE. Between over- and undertreatment of invasive fungal disease. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(9): 1251-3. [CrossRef]
- Greene R, Schlamm H, Oestmann J, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(3): 373-9. [CrossRef]
- Morrissey C, Gilroy N, Macesic N, et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy. *Intern Med J*. 2014; 44(12b): 1298-314. [CrossRef]
- Ruhnke M, Rickerts V, Cornely O, et al. Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses*. 2011; 54(4): 279-310. [CrossRef]
- Pappas P, Kauffman C, Andes D, et al. Executive summary: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(4): 409-17. [CrossRef]
- Chamilos G, Marom E, Lewis R, Lionakis M, Kontoyiannis D. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(1): 60-6. [CrossRef]
- Denning D, Evans E, Kibbler C, et al. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. British Society for Medical Mycology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16(6): 424-36. [CrossRef]
- Agrawal S, Hope W, Sinkó J, Kibbler C. Optimizing management of invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(Suppl. 1): i45-53. [CrossRef]
- 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*. 2013; 93(1): 13-32. [CrossRef]
- Vazquez J, Reboli A, Pappas P, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 97. [CrossRef]
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017; 102(3): 433-44. [CrossRef]
- Chandrasekar P, Sirohi B, Seibel LS, et al. Efficacy of micafungin for the treatment of invasive candidiasis and candidaemia in patients with neutropenia. *Mycoses*. 2018; 61(5): 331-6. [CrossRef]
- Kotsopoulou M, Papadaki C, Anargyrou K, et al. Effectiveness and safety of micafungin in managing invasive fungal infections among patients in Greece with hematologic disorders: The ASPIRE Study. *Infect Dis Ther*. 2019; 8(2): 255-68. [CrossRef]
- Kuchariková S, Sharma N, Spriet I, Maertens J, Van Dijck P, Lagrou K. Activities of systemically administered echinocandins against in vivo mature Candida albicans biofilms developed in a rat subcutaneous model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(5): 2365-8. [CrossRef]
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24(Suppl. 1): e1-38. [CrossRef]
- Maertens J, Raad I, Marr K, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 387(10020): 760-9. [CrossRef]
- Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Breakthrough invasive mold infections in the hematology patient: current concepts and future directions. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(10):1621-30. [CrossRef]
- Cornely O, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(Suppl. 3): 5-26. [CrossRef]
- Denning D, Evans E, Kibbler C, et al. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. British Society for Medical Mycology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16(6): 424-36. [CrossRef]