

# Nötropenik Hastada Empirik Antifungal Tedavi

**Dr. Ömrüm Uzun**

# Konuşma Akışı

- Gerekçe & Tarihçe
- Tedavi seçenekleri
- Alternatif yaklaşımlar
- Günümüzde empirik antifungal tedavinin yeri





# Dr. Gerald Bodey Sr.

1934 - 2020



# Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia

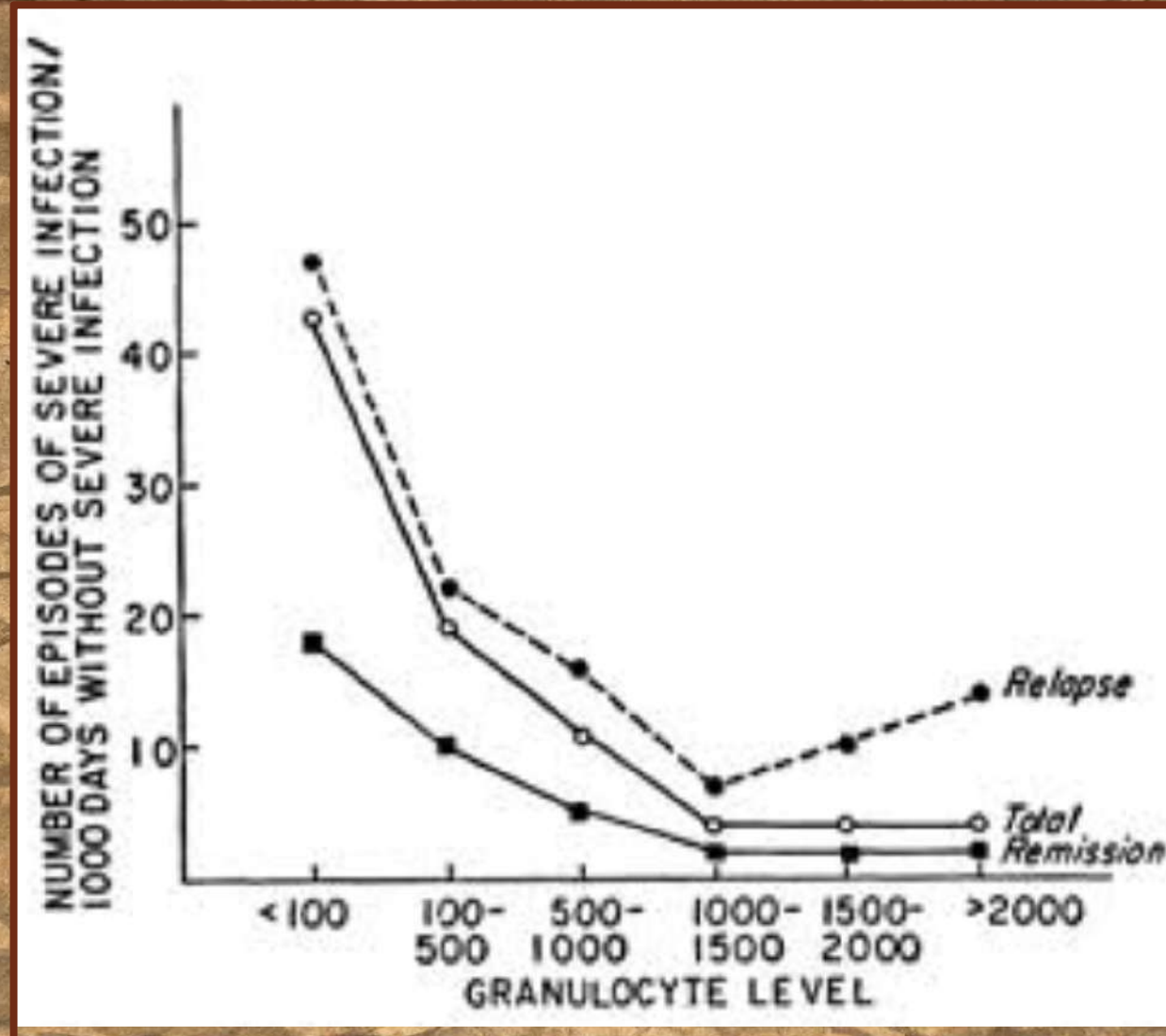
GERALD P. BODEY, M.D., MONICA BUCKLEY, B.A., Y. S. SATHE, PH.D.  
and EMIL J FREIREICH, M.D.

*Bethesda, Maryland*

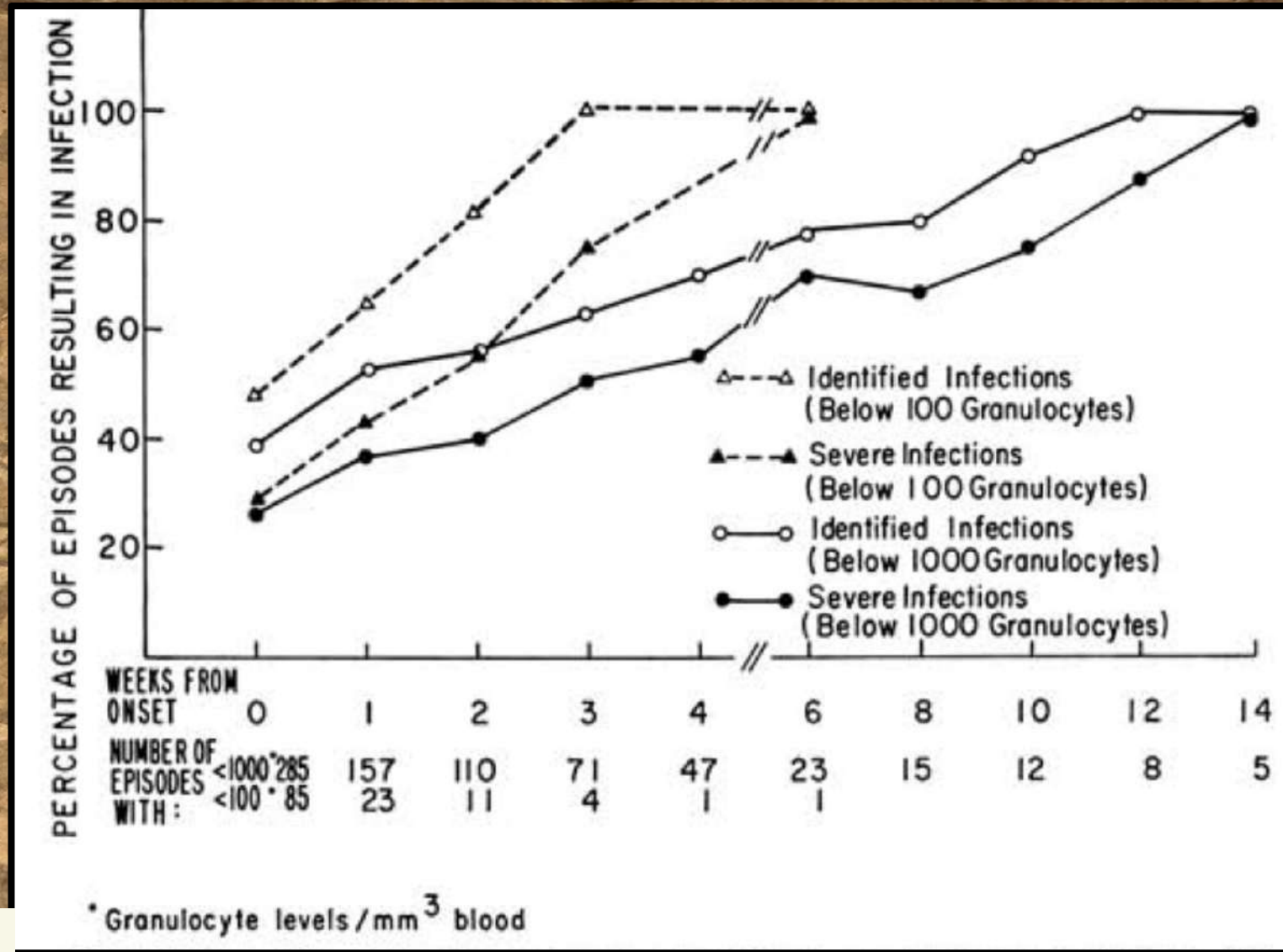
Annals of  
Internal Medicine

Volume 64, No. 2  
February 1966

# Nötrofil Değeri ve Ağır Enfeksiyon



# Nötropenin Süresi ve Ağır Enfeksiyon



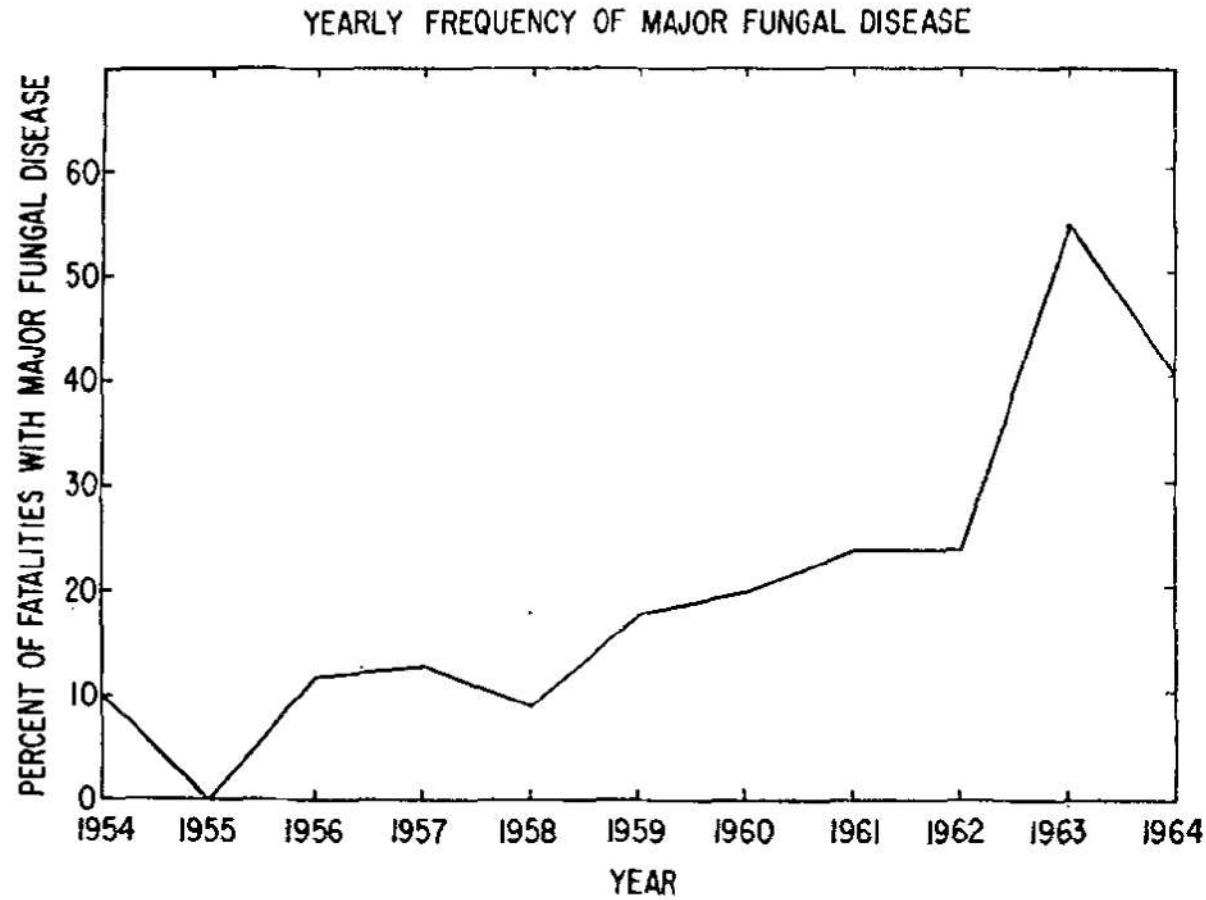
*J. chron. Dis.* 1966, Vol. 19, pp. 667–687. Pergamon Press Ltd. Printed in Great Britain

# FUNGAL INFECTIONS COMPLICATING ACUTE LEUKEMIA

GERALD P. BODEY, M.D.

Leukemia Service, Medicine Branch, National Cancer Institute,  
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland





**FIG. 1.** The yearly frequency of major fungal disease. There has been a gradual increase in the incidence of fungal infection from 1958 to 1962. In the last 1½ years of the study there was a marked increase in the number of patients dying with fungal infection.



Belirti ve bulgular özgün değil



Tanı zor ve genelde geç



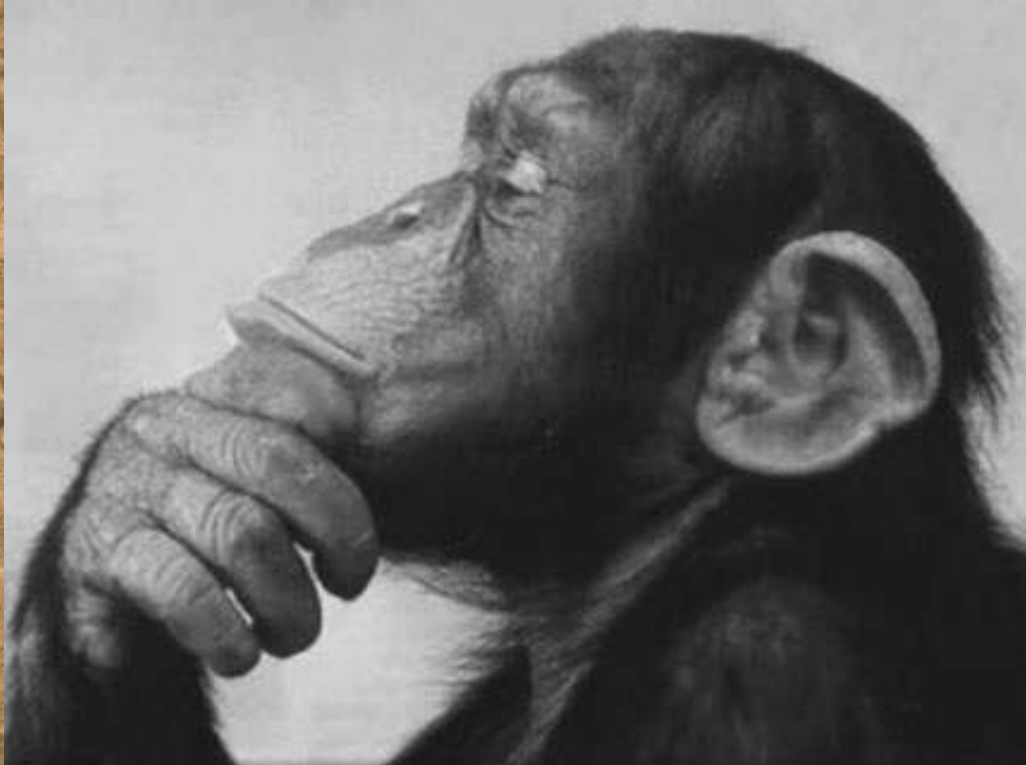
Mortalite yüksek

# FUNGAL INFECTION IN ACUTE LEUKEMIA

HAROLD S. MIRSKY, MD,\* AND JANET CUTTNER, MD†

A retrospective study was made of the postmortem records of 65 consecutive patients who died with acute leukemia. The records of each patient were examined for evidence of fungal or other infections, days with fever, type of antibiotic and/or antileukemic therapy, and whether treatment included the glucocorticoids. Twenty-eight per cent of patients had severe fungal infections at autopsy. Only saprophytic fungi were found. The diagnosis was not made premortem in any of the cases. *Aspergillus* was the most frequent invader; pulmonary involvement was present in all cases. The majority of patients who developed fungal infections had been treated with steroids. Patients with fungal infections had prolonged febrile courses. The diagnosis of fungal infections must be pursued vigorously including biopsy of lung and other organs suspected of involvement. A trial of amphotericin B may be indicated in selected cases where prolonged fever or pneumonia unresponsive to antibiotics is present.

**Parametre  
neden ateş?**



# Ne kadar beklemeli?



**Bakteriyel bir enfeksiyonun yanıt vermesi için yeterli süre**

# Antimikrobiyal Tedaviye Yanıt

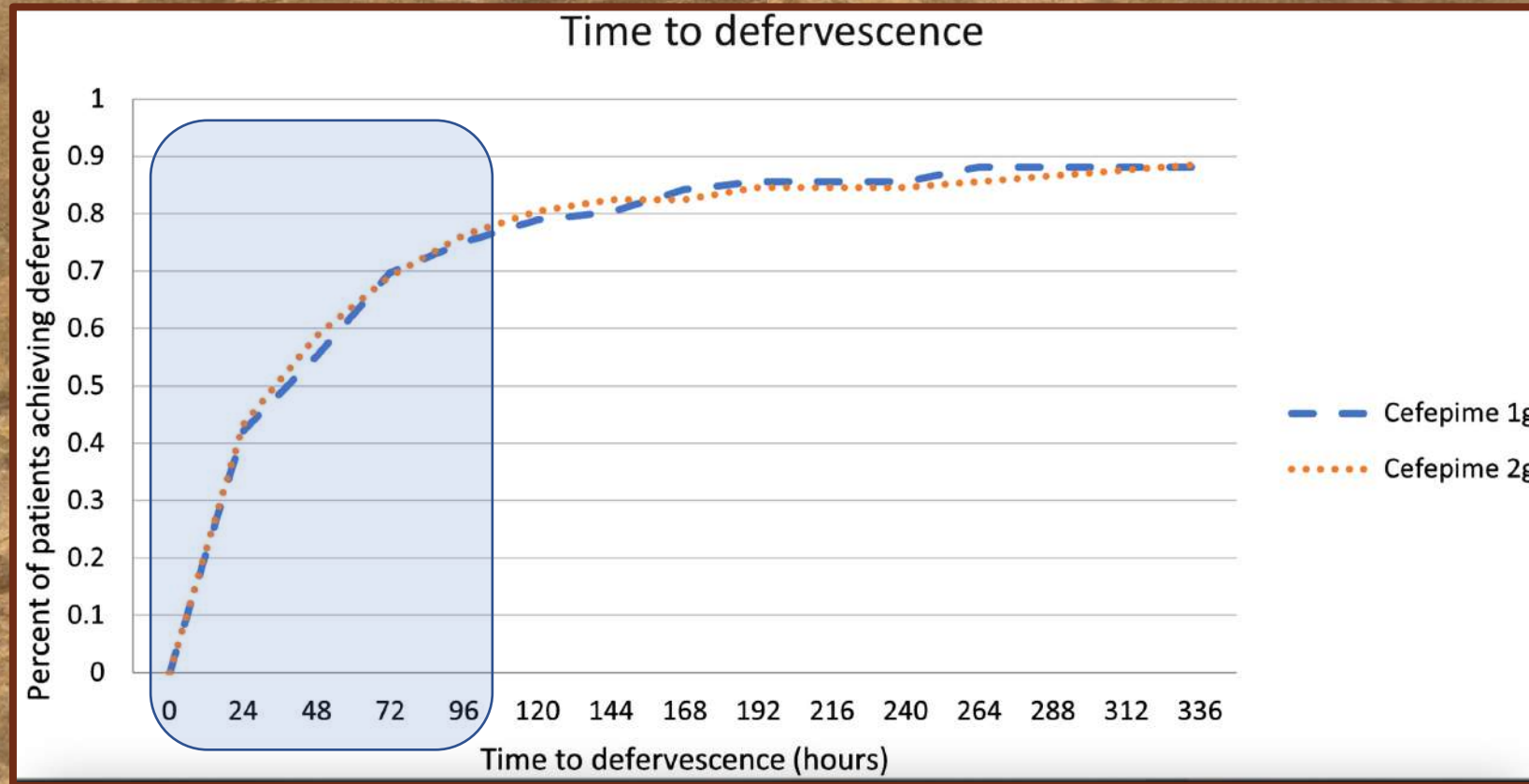
## • **Sübjektif Belirtiler**

- Kendini daha iyi hissetme
- Konstitüsyonel semptomlarda azalma
- Enfeksiyona özgü yakınmaların azalması
- Ateşin düşmesi

## • **Objektif Bulgular**

- Ateşin düşmesi
- İnflamatuvar parametrelerde düzelme (lökosit sayısı, CRP, yüksek ise PCT)
- Enfeksiyona özgü fizik inceleme bulgularında düzelme
- Kültürlerde negatifleşme

# Febril Nötropenide Ateşin Düşmesi





**David L. Sackett**  
**17.11.1934-13.05.2015**



CMA JOURNAL/MARCH 1, 1981/VOL. 124 555

## CLINICAL EPIDEMIOLOGY ROUNDS

### **How to read clinical journals: I. Why to read them and how to start reading them critically**

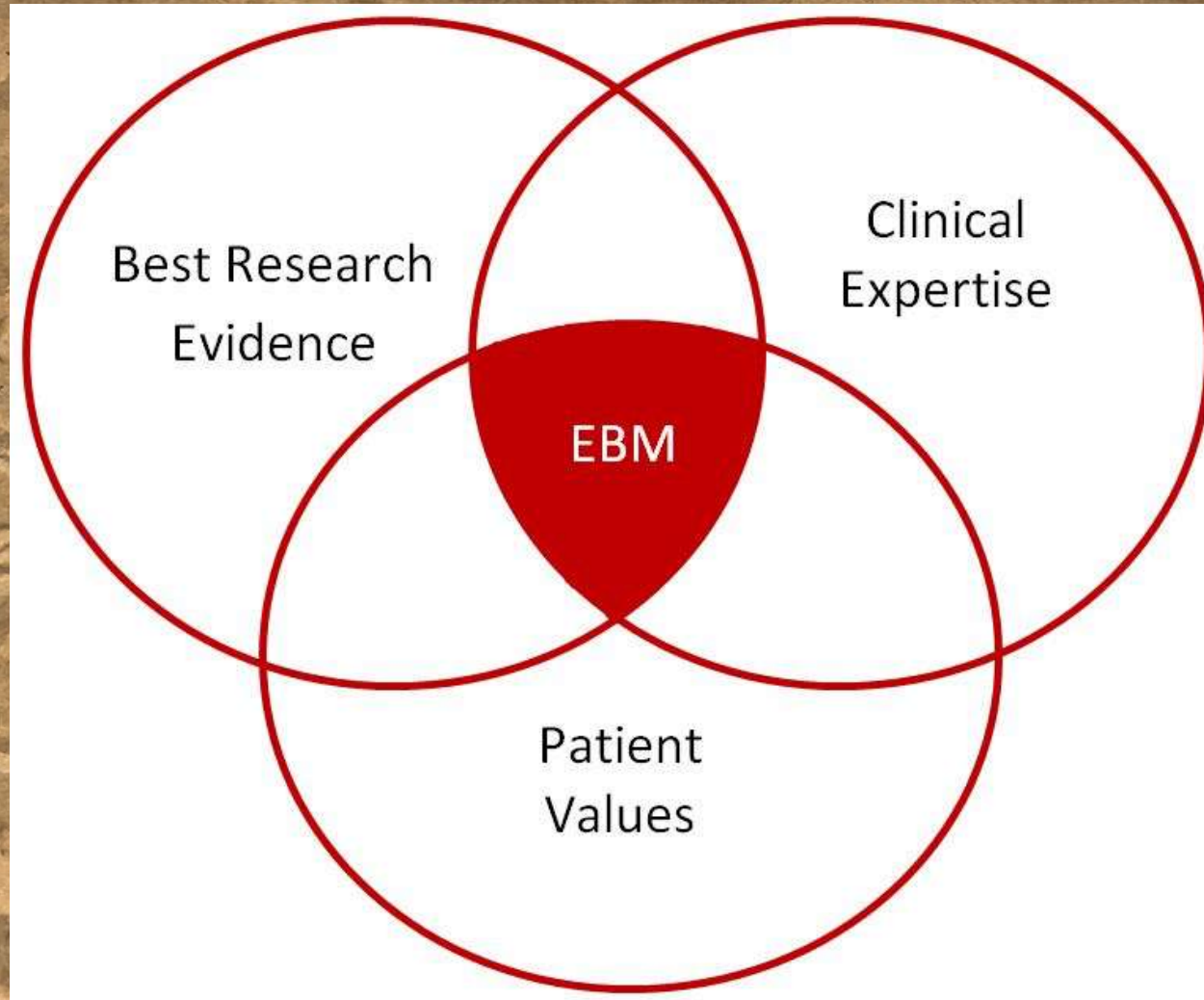
---

DEPARTMENT OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND BIostatISTICS,  
McMASTER UNIVERSITY HEALTH SCIENCES CENTRE

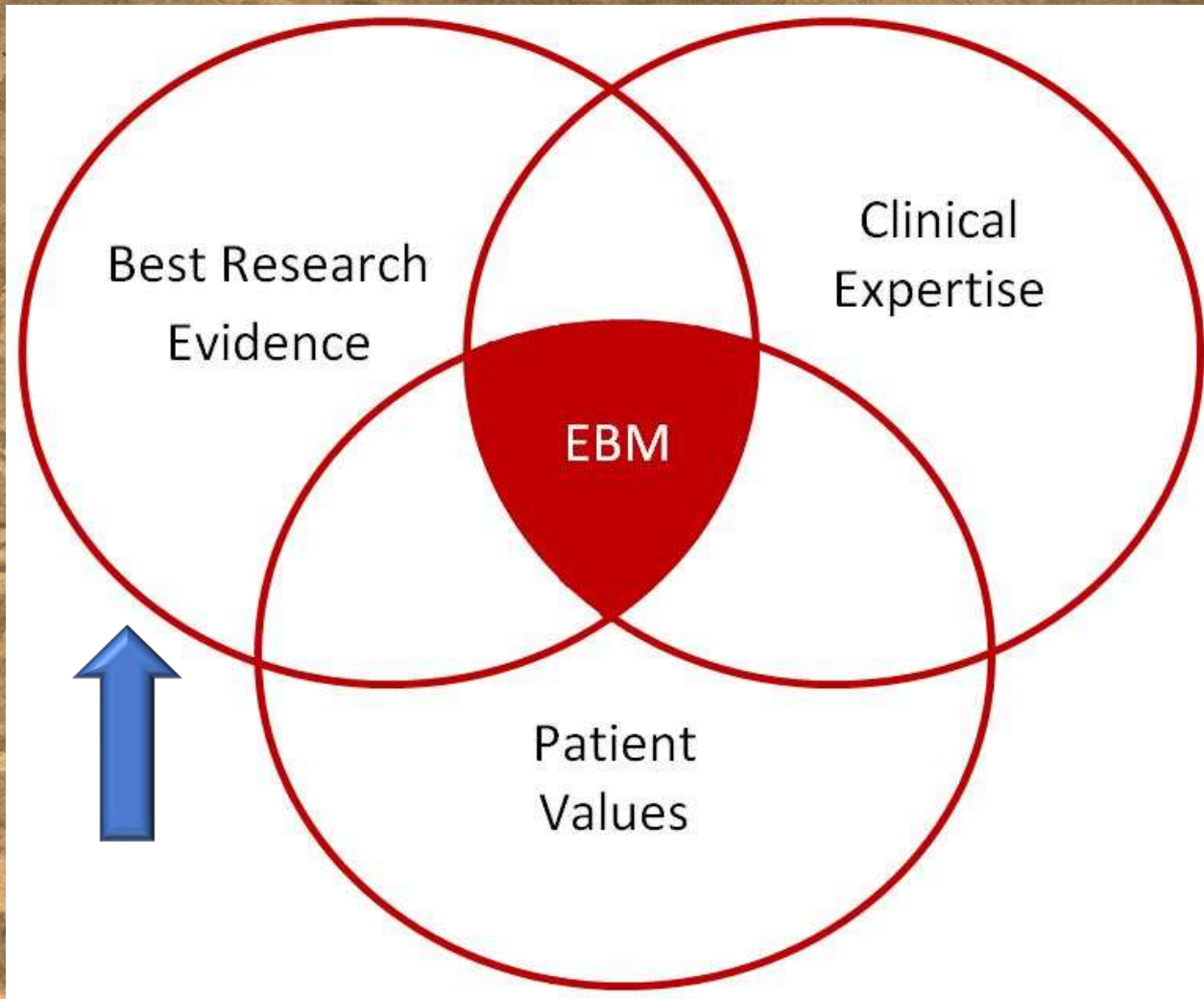
---



# Kanıt-Dayalı Tıp (=Evidence Based Medicine)



# **Empirik antifungal tedavi için araştırma kanıtları?**



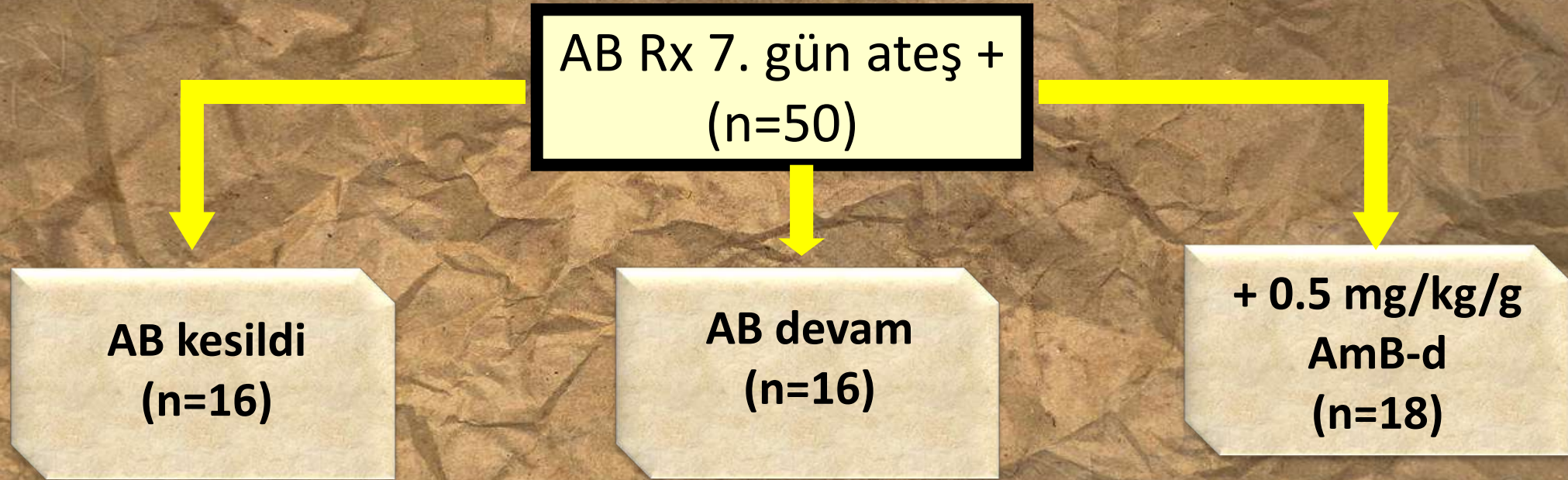
# Levels of Evidence





NCI

EORTC



Parametre	AB kesildi	AB devam	AmB-d eklendi
Ateşin düşme süresi, gün	11	8	5
Enfeksiyona bağlı ölüm	2	3	2
Fungal enfeksiyonlar	1 (İA:1)	6 (İA: 1, mikst:1, kandidiyazis: 4)	1 (P. boydii: 1)

AmB-d\*  
(n=68)

Kontrol  
(n=64)

Lösemi, lenfoma  
Solid tümör  
Diğer

49  
6  
13

50  
5  
9

Derin nötropeni

26

27

\*4. günde 1.2 mg/kg/gün aşırı nötropeni düzelene dek.



	AmB-d	Kontrol	P değeri
Yanıt, %	69	53	.09
A.profilaksi +	61	61	
A.profilaksi -	78	45	.04
Klinik inf +	75	41	.03
Klinik inf olası	64	61	
4.gün PNL <100	69	46	.06
4.gün PNL 100-500	70	67	

WHAT  
WE DO

A 3D rendered white humanoid figure stands on a white surface, holding a large, red, 3D question mark. The figure is positioned to the right of the text 'WHAT WE DO'. The text is rendered in large, bold, red, 3D block letters with a slight blue shadow on the left side of each letter. The background of the central image is white, and the entire scene is set against a brown, crumpled paper texture.

**Eksi**

**Artı**

**Kanıt düzeyi  
zayıf**

**Toksisite  
sorunu**

**İFH'da ↑  
mortalite**

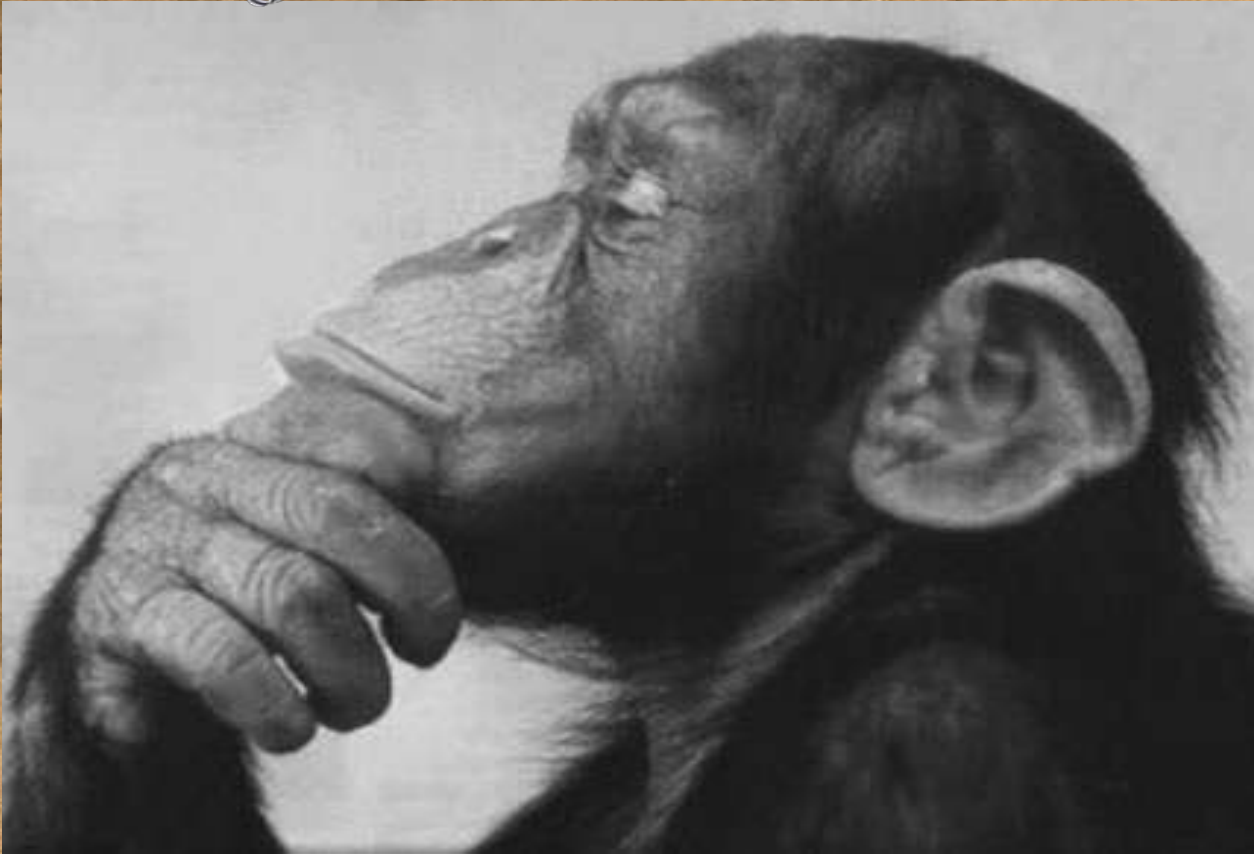
**Primer  
hastalık Rx**

**Erken tanı zor**

**Ne zaman  
başlamalı ve  
kesmeli?**

**Hangi  
antifungal?**

**Empirik AF  
Rx temel  
sorunu?**



**Ne zaman  
başlamalı ve  
kesmeli?**



### **NE ZAMAN BAŞLAMALI?**

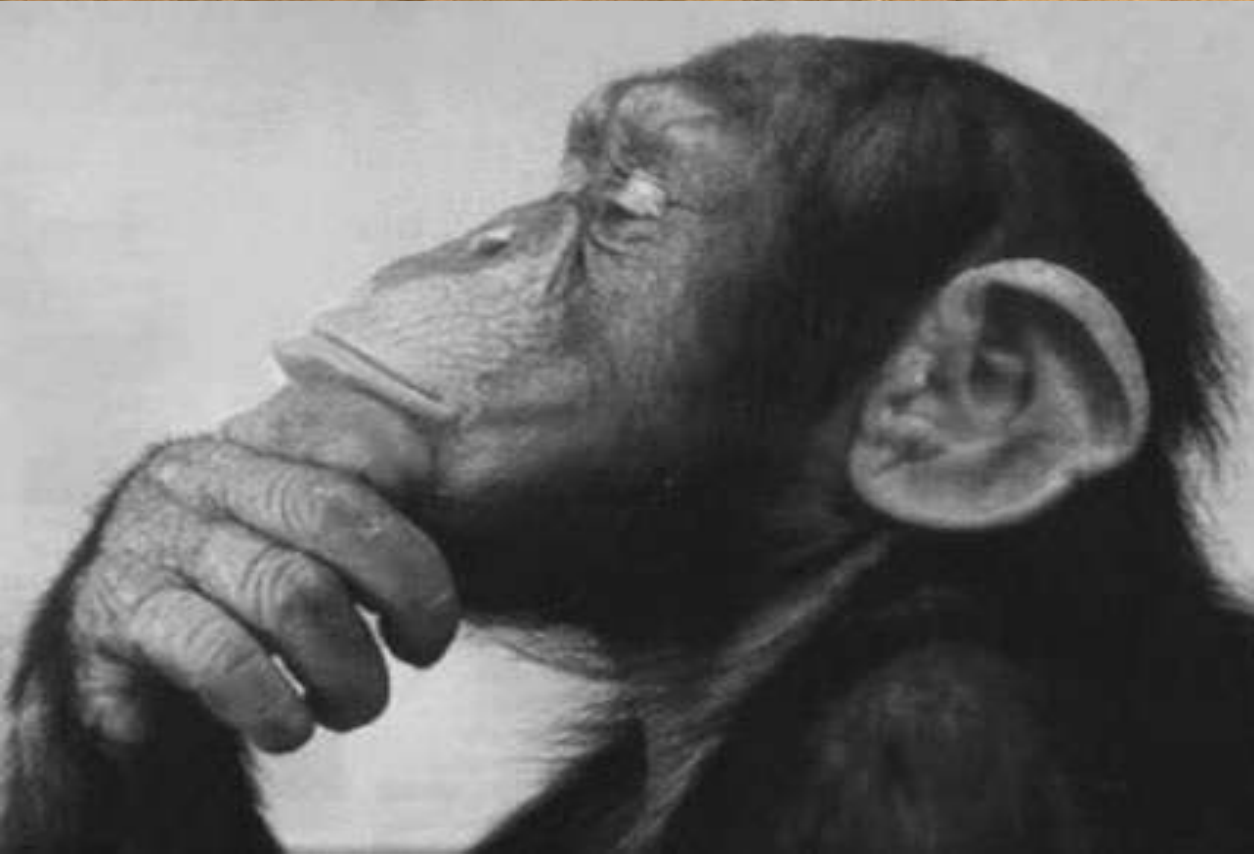
Ateş nedeni saptanmamış nütropenik hastada:

- Empirik antibakteriyel tedaviye karşın ateş devam ediyorsa 4.-7.günler
- Empirik antibakteriyel Rx'ye başlangıç yanıtı karşın ateş yeniden yükselirse

### **NE ZAMAN KESMELİ?**

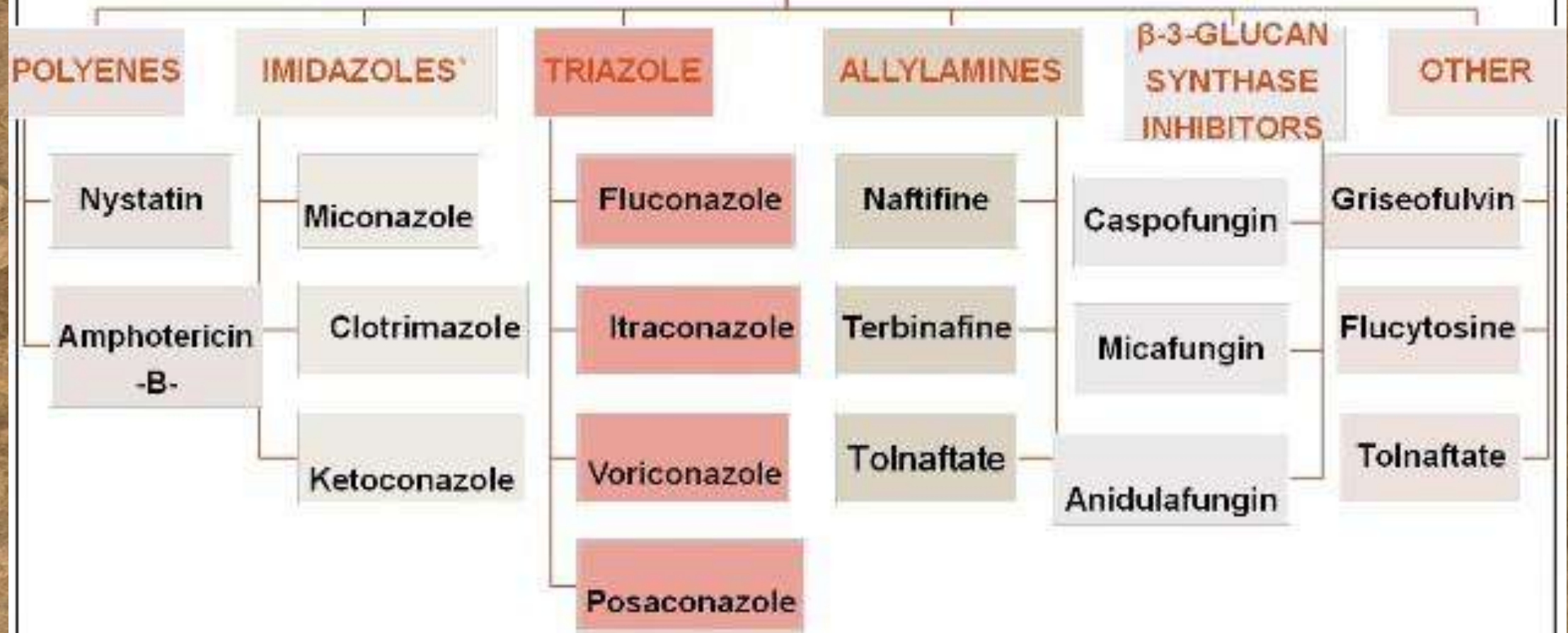
Hasta nütropeniden çıkana dek

# Hangi antifungal?



- Spektrum en sık İFH etkenlerini (*Candida* & *Aspergillus* sp.) kapsamalı
- Altın standart (?) kabul edilen AmB-d'a karşı etkinliği kanıtlanmalı
- AmB-d'a göre daha az toksik olmalı

# ANTIFUNGALS



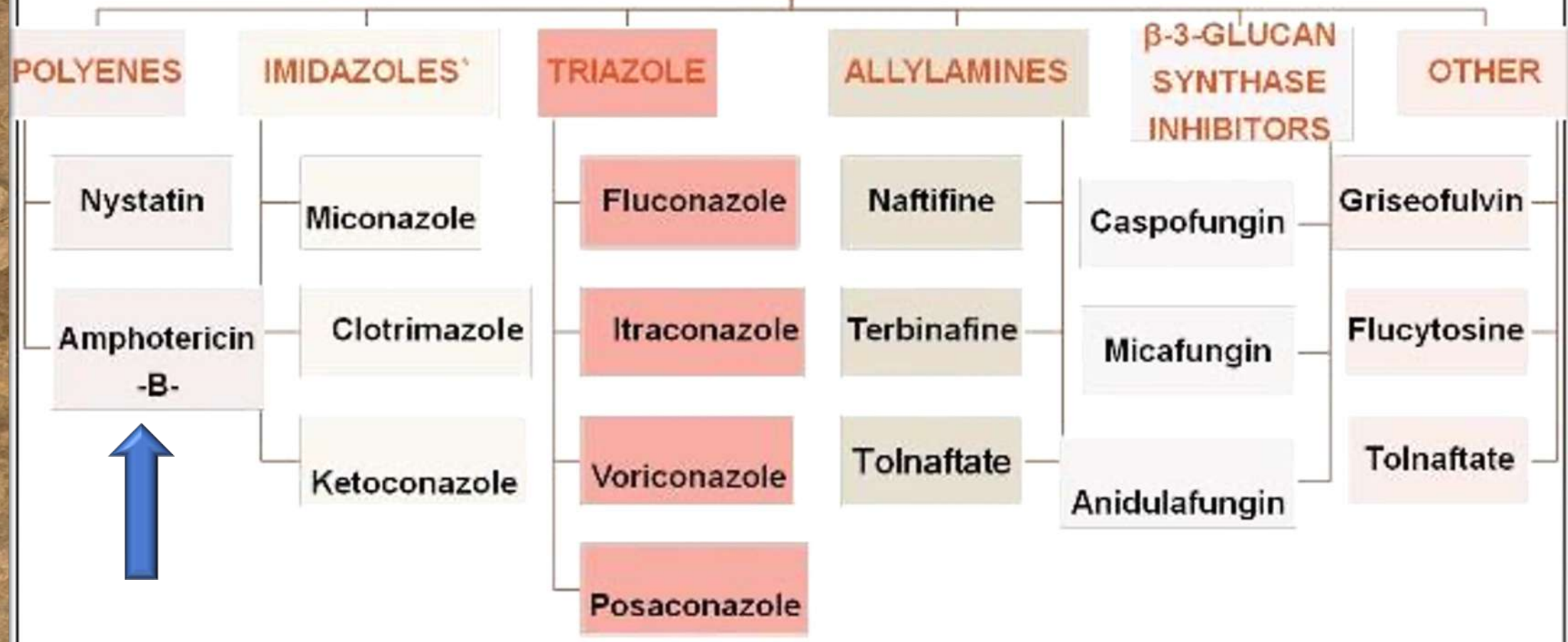
## POLYENES

Nystatin

- Oral yoldan absorbe olmaz.
- Liposomal IV formunun çalışmaları 1993'de başladı ama 2006'da resmen durduruldu.



# ANTIFUNGALS



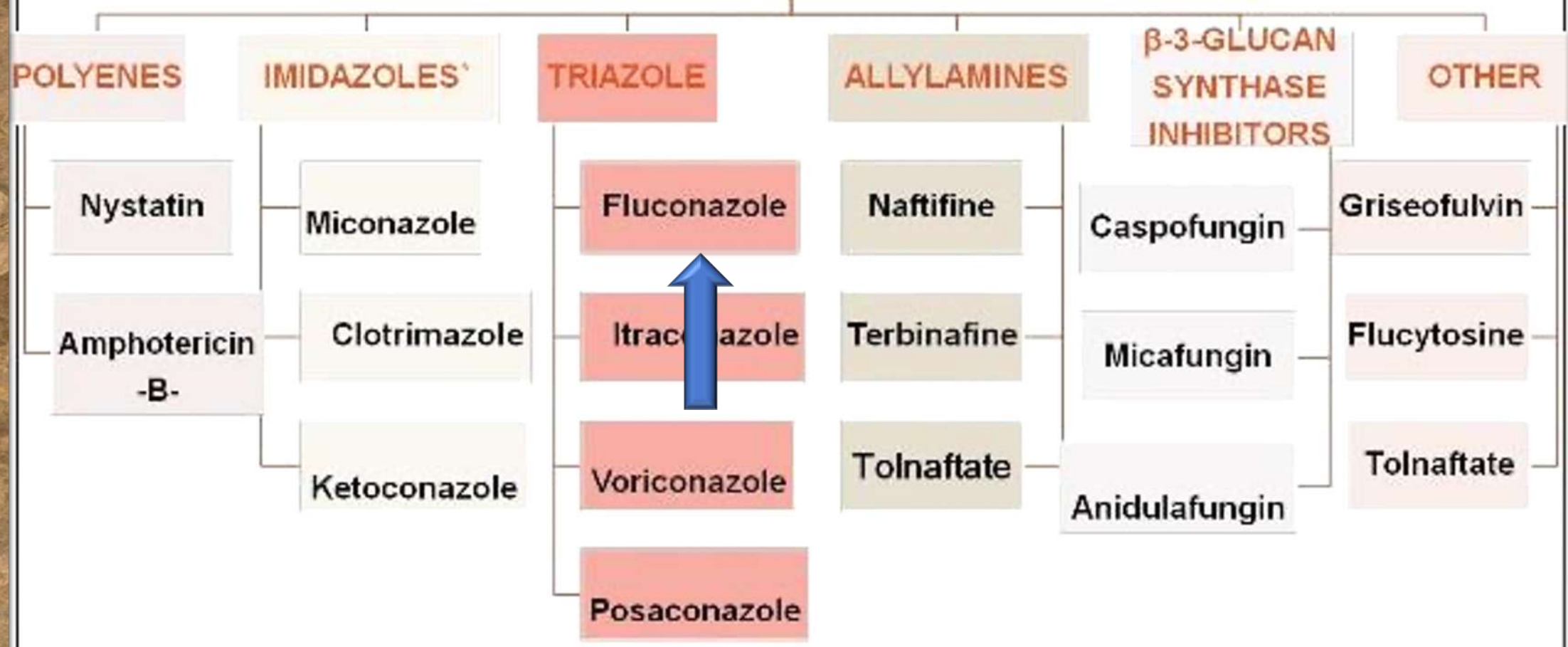
# Empirik Tedavide L-AmB vs AmB-d

	L-AmB (n=343),%	AmB-d (n=344),%
<b>Genel yanıt</b>	<b>50.1</b>	<b>49.4</b>
Ateşin düşmesi	58.0	58.1
Rx altında Fi olmaması	90.1	89.2
Başlangıç İFi tedavisi	81.8	72.7
≥7 gün yaşam	92.7	89.5
İlacın erken kesilmemesi	85.7	81.4

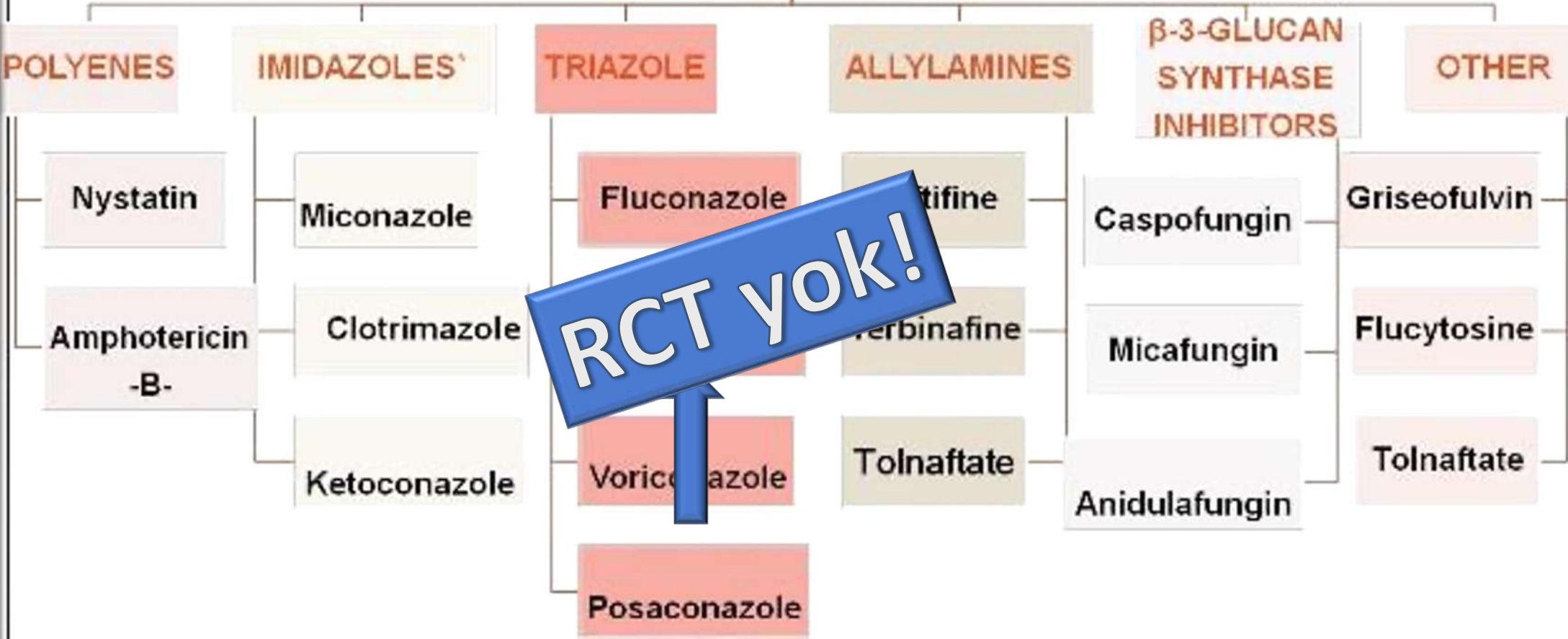
# Empirik Tedavide L-AmB vs AmB-d: Tedavi Altında Gelişen İFH

	L-AmB (n=343)	AmB-d (n=344)
Aspergillozis	5	9
Kandidiyazis	3	12 (p=.03)
Fusariozis	1	0
Zigomikozis	1	0
Diğer	0	2
<b>TOPLAM</b>	<b>11</b>	<b>27 (p=.009)</b>

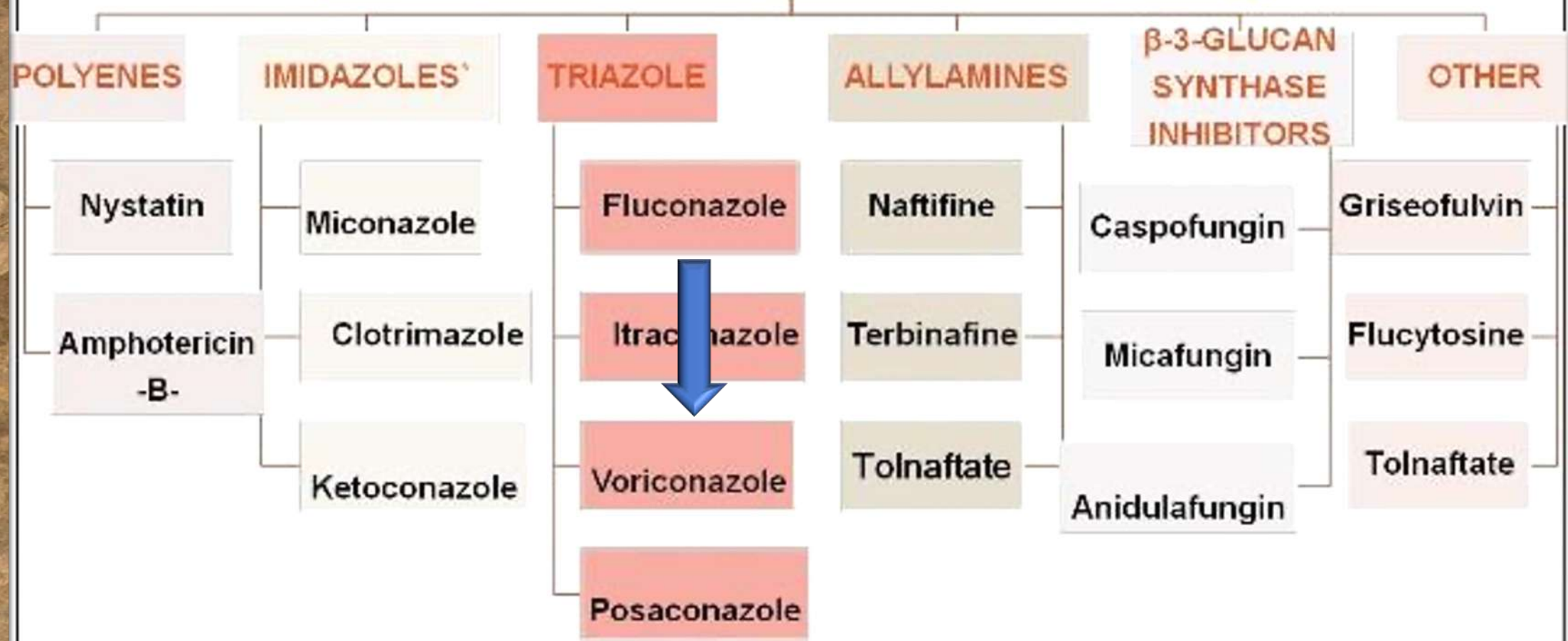
# ANTIFUNGALS



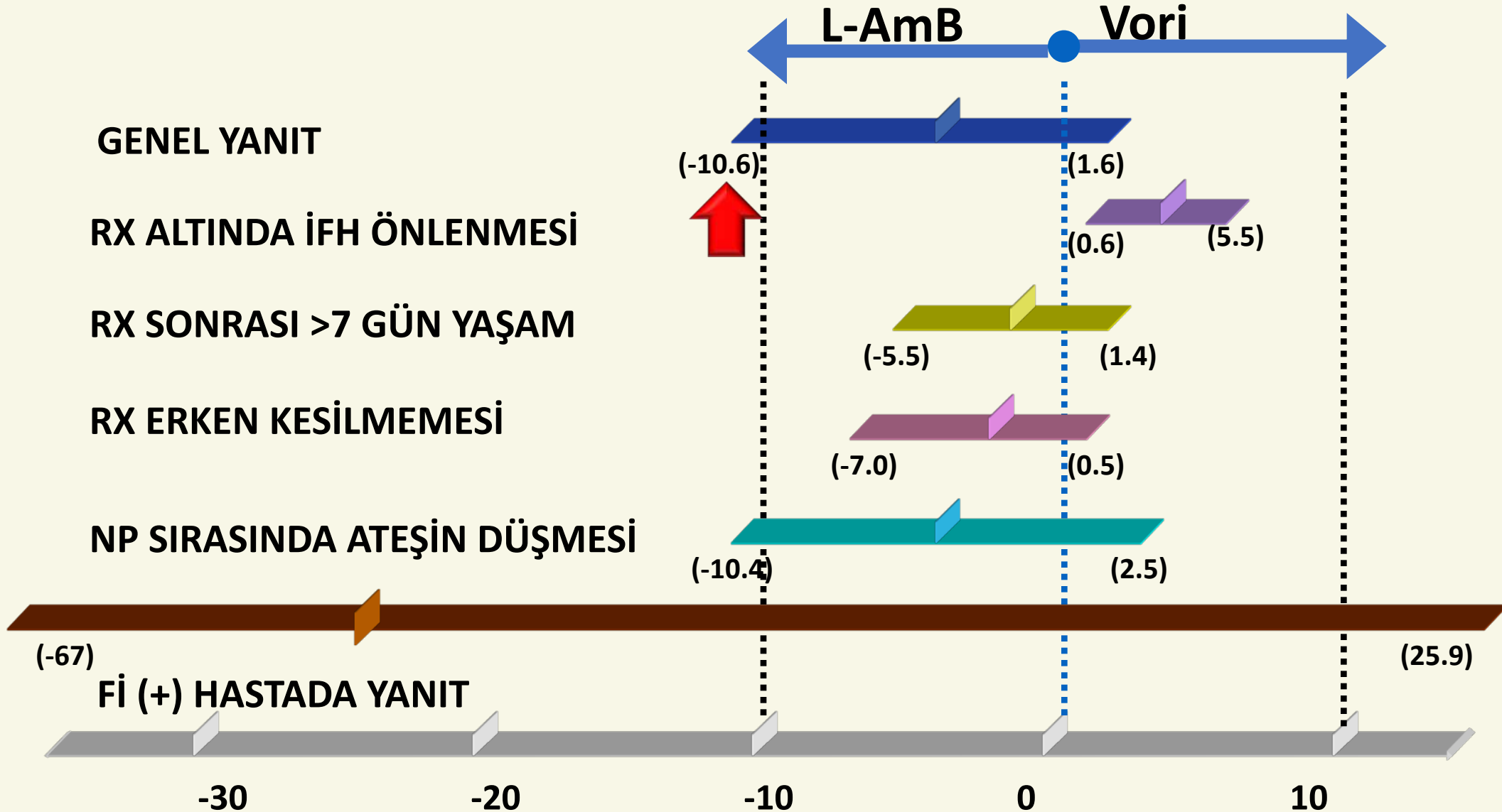
# ANTIFUNGALS



# ANTIFUNGALS



# Empirik Tedavide Vori vs L-AmB

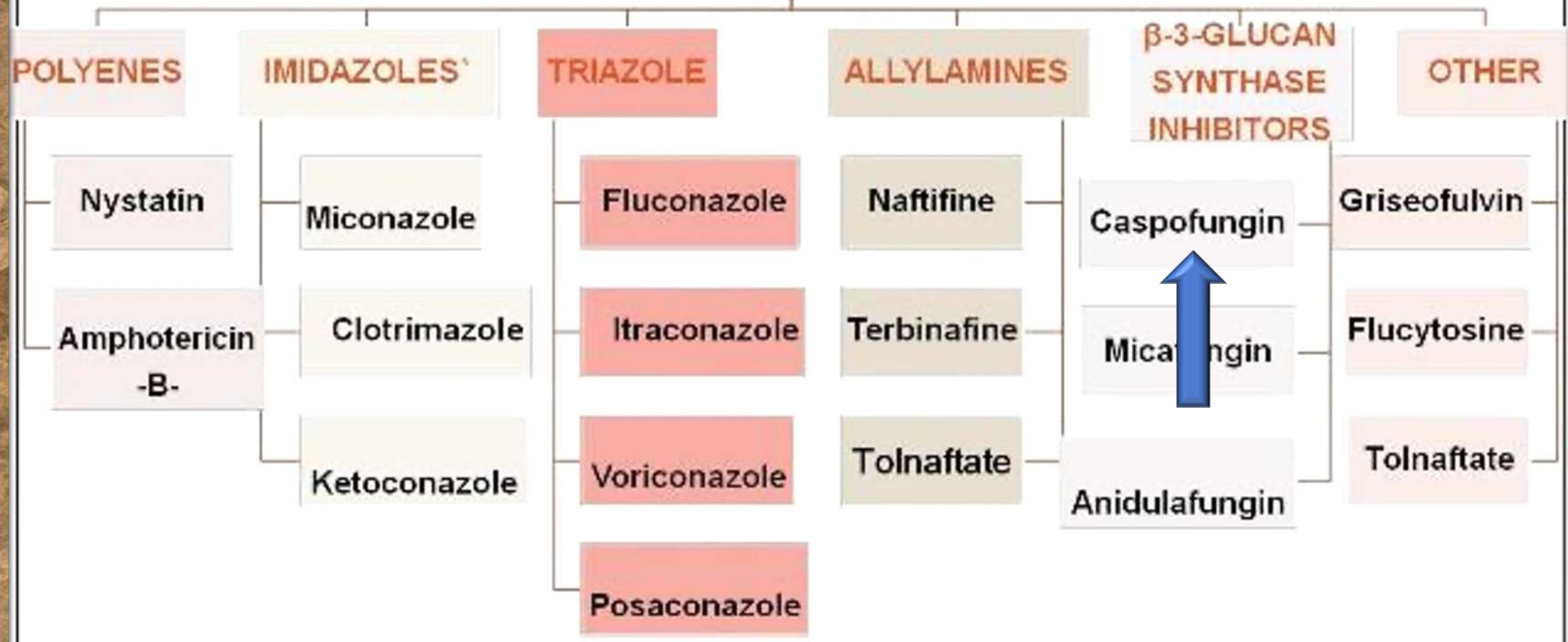


# Empirik Tedavide Vori vs L-AmB: Tedavi Altında Gelişen İFH

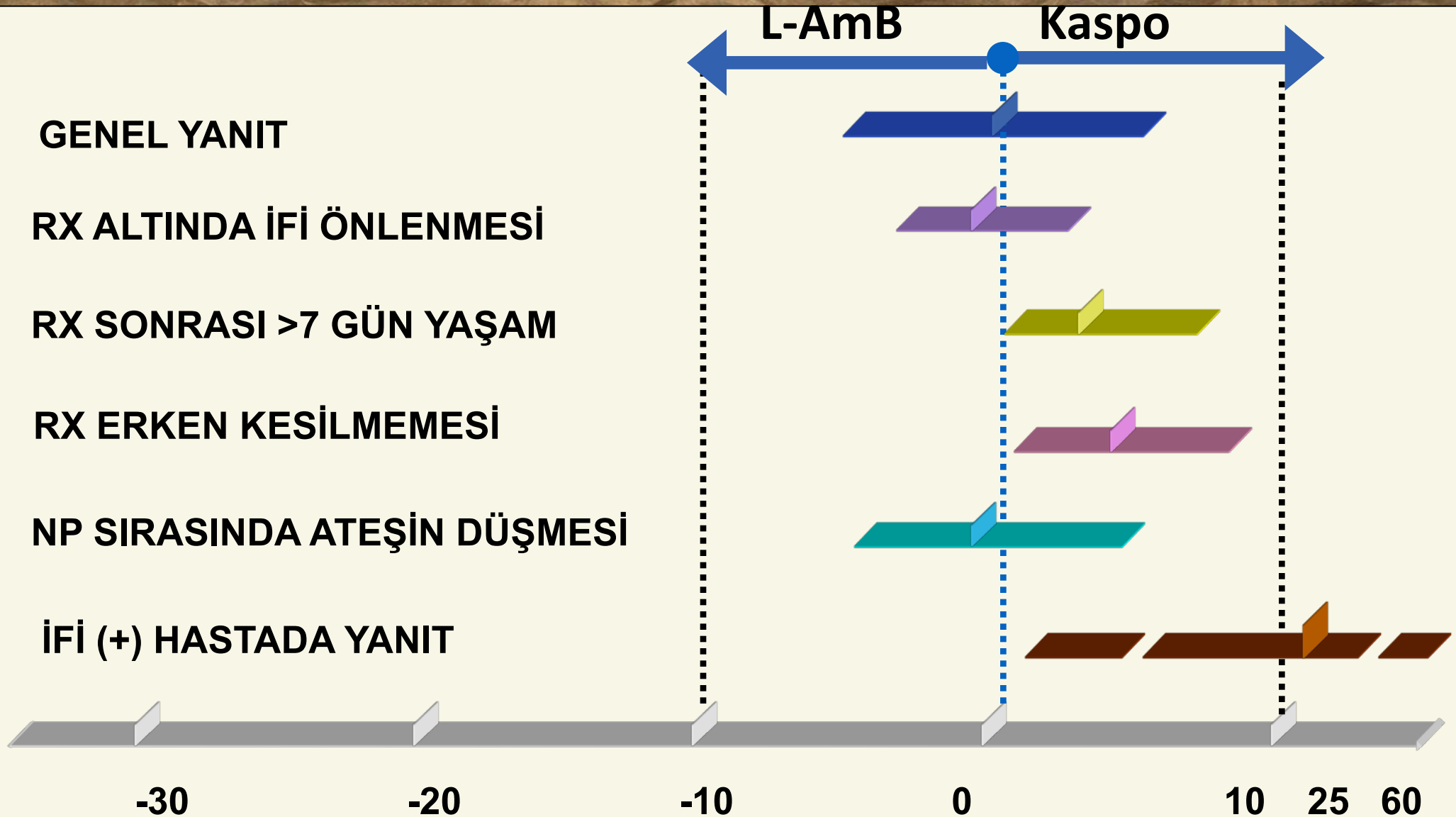
	L-AmB (n=415)	Vori (n=422)
Aspergillozis	13	4
Kandidiyazis	6	2
Zigomikozis	0	2
Diğer	2	0
<b>TOPLAM</b>	<b>21</b>	<b>8 (p=.02)</b>



# ANTIFUNGALS

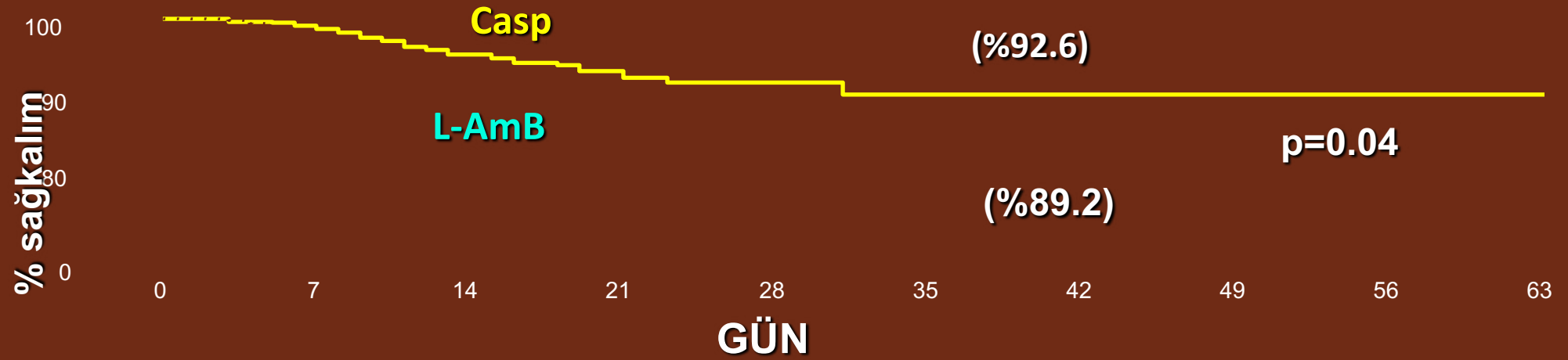


# Empirik Tedavide Casp vs L-AmB



# Empirik Tedavide Casp vs L-AmB

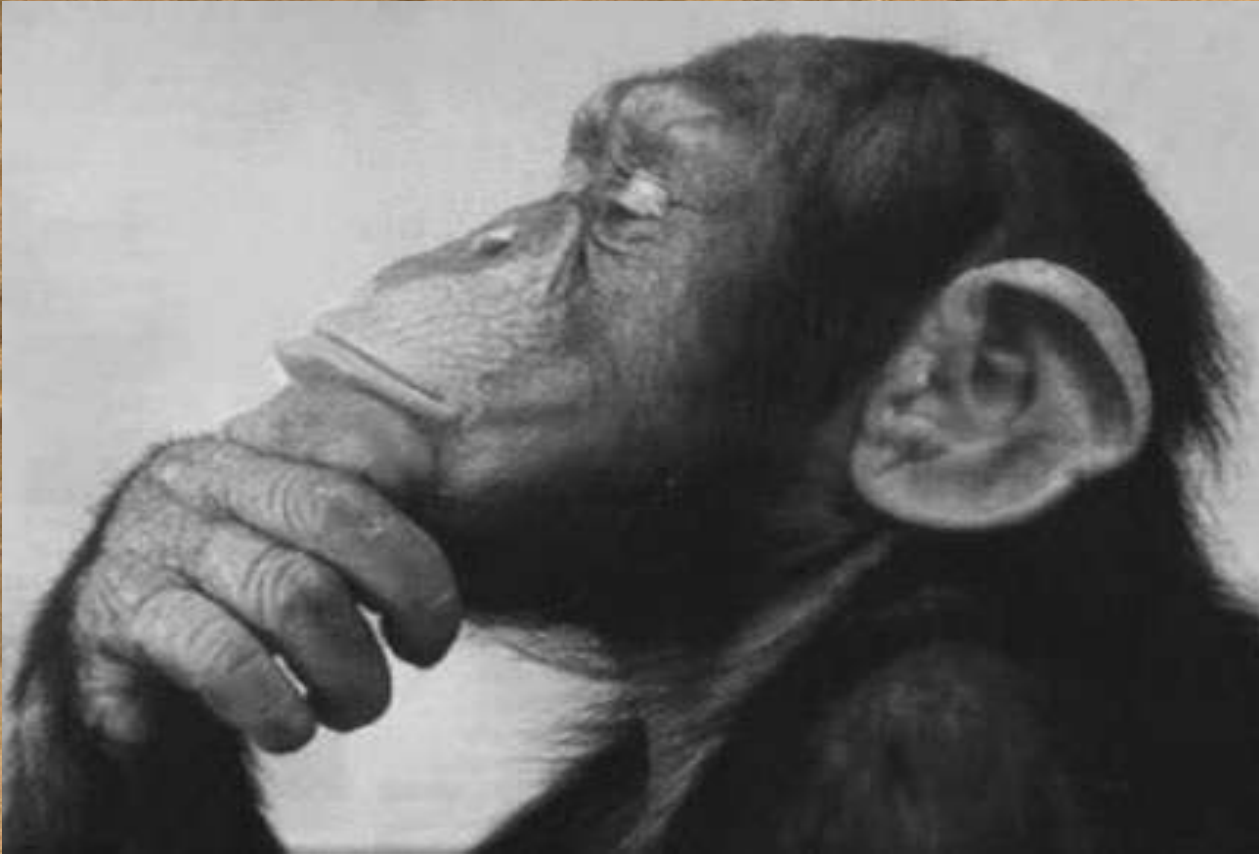
## Sağkalım



# Çalışmalardan Çıkarılacak Sonuçlar

- Antibiyotik tedavisi altında ateşi devam eden veya yeniden çıkan ve bakteriyel bir odak saptanmayan nötropenik hastada 4. – 7. günde
  - **AmB-d**
  - **L- AmB**
  - **Kaspofungin** seçeneklerinden biri başlanabilir.
- Empirik antifungal tedavi hasta nötropeniden çikana dek devam eder.

**Empirik AF  
Rx temel  
sorunu?**



# Empirik Antifungal Tedavide Soru(n)lar

- Tedavi başlama kriteri olan ATEŞ, non-spesifik bir bulgu.
  - Altta yatan hastalık
  - İlaç ateşi
  - Transfüzyon
  - Saptanmamış bakteriyel enfeksiyon
  - Viral enfeksiyon (CMV, vd.)
  - Engrafman
- İstenmeyen etkiler
- İlaç etkileşimleri
- Maliyet



N  
RESPONSE









# İFH için Klinik İpuçları

## Hematojen Kandidiyazis

- 
- 
- 

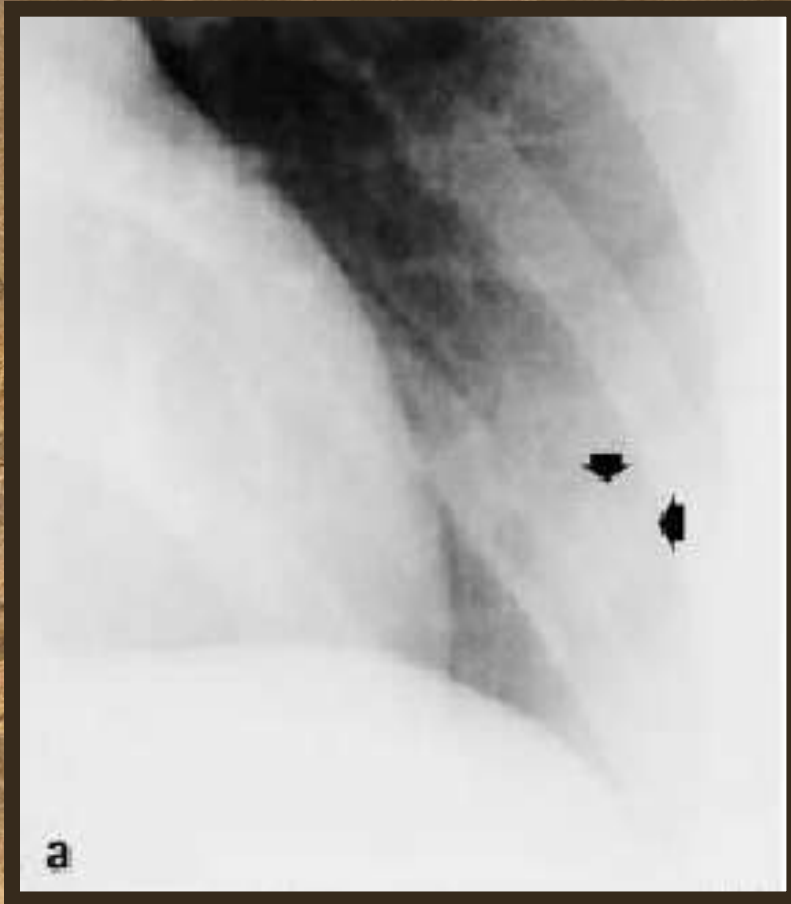
## IA

- 
- 
-

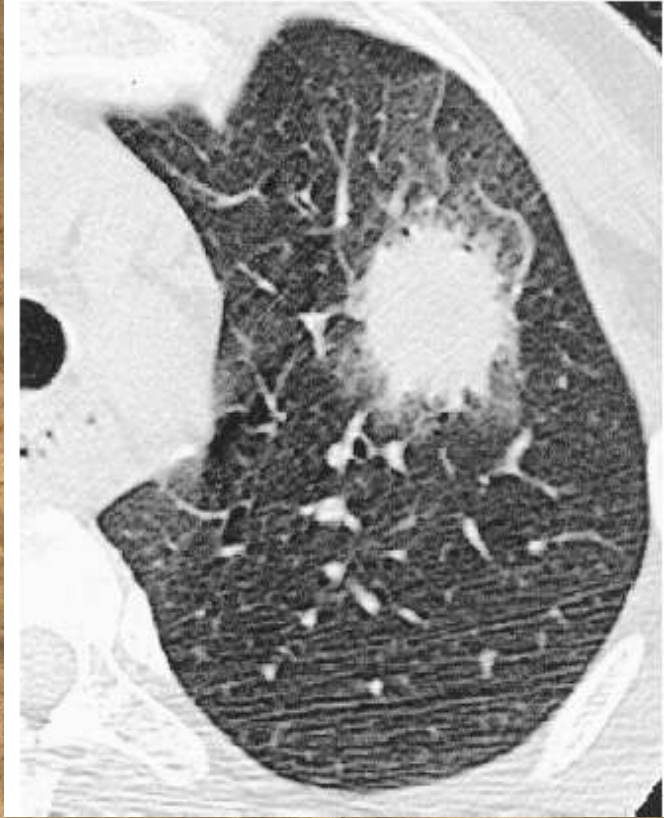
# Görüntüleme İpuçları



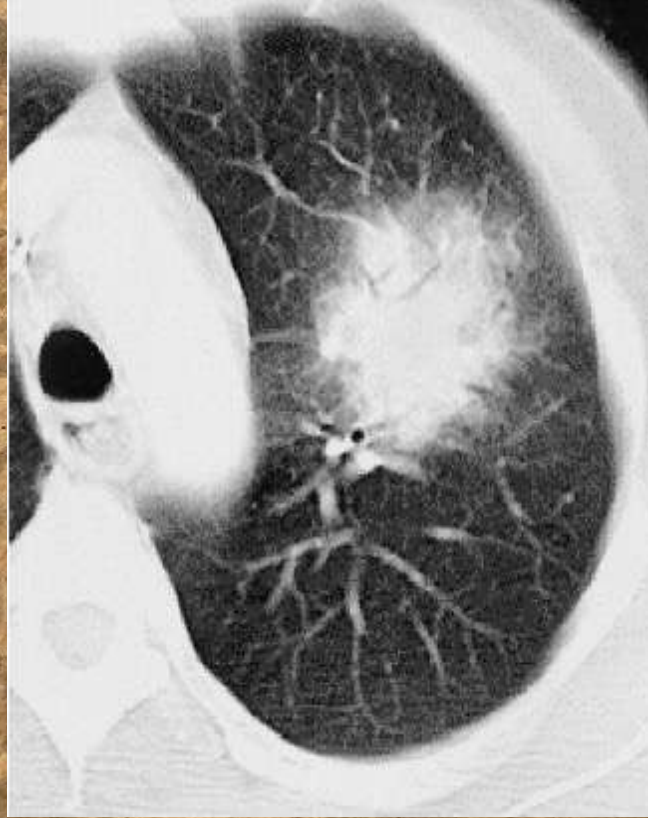
# IPA erken tanısında akciğer grafisi?



# IPA'da CT Bulguları



Gün 0



Gün 4



Gün 10



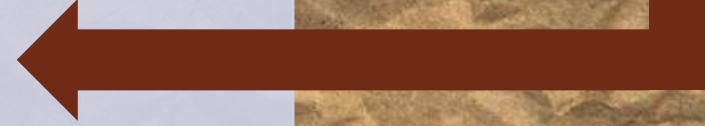
- Serum mannan (+ anti-mannan Ab)
- T2 Candida testi
- Galaktomannan testi (ELISA, LFA)
- Beta-d-glukan testi

## Konvansiyonel tanı

- Direkt preparat
- Kültür

## Kültüre dayalı olmayan yöntemler

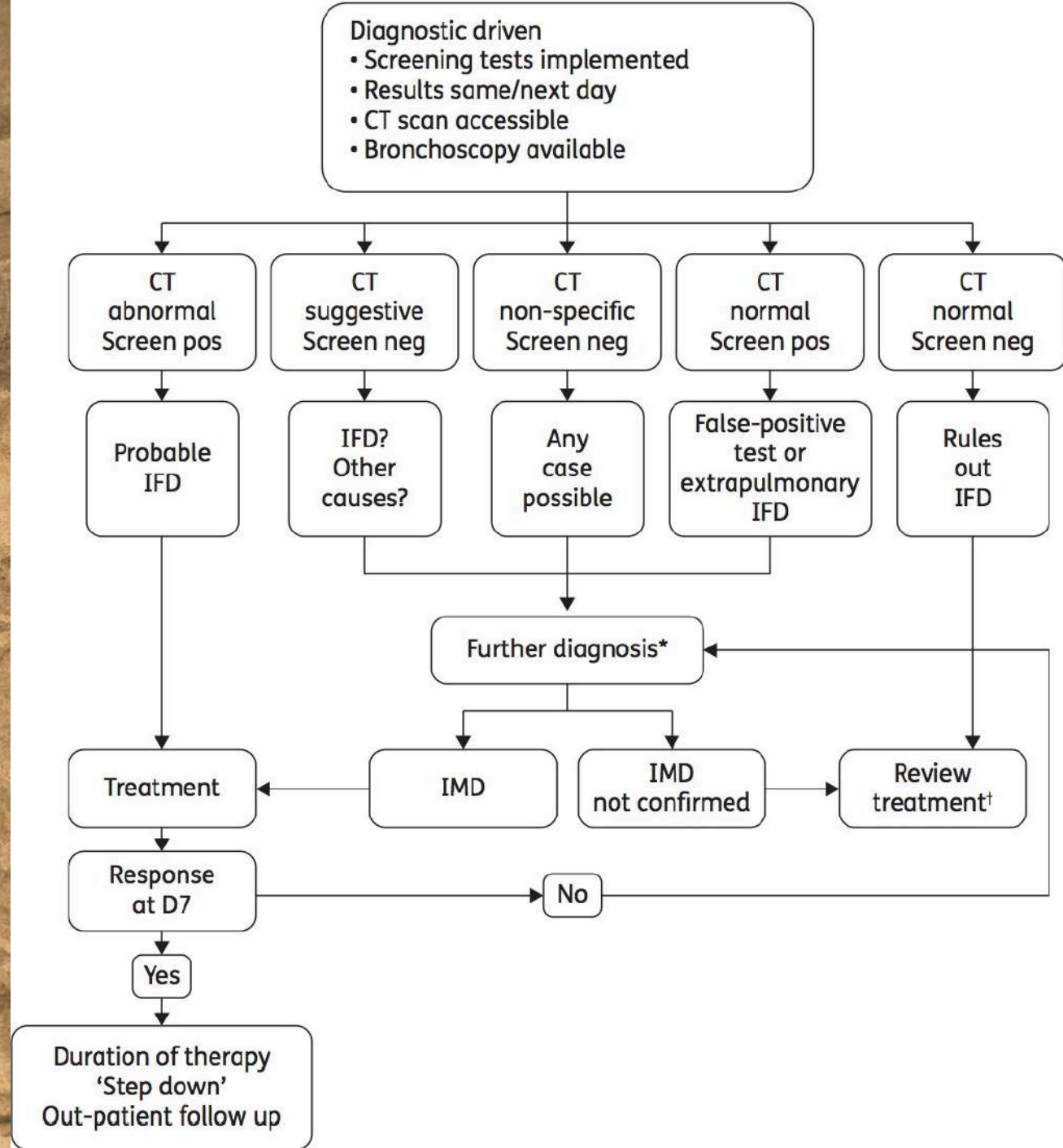
- Serolojik tanı
- Moleküler belirteçler
- PCR



# Pre-emptif tedavi (Tanısal testlere dayalı tedavi)



# Tanısal test sonuçlarına dayalı yaklaşım





Empirik

**OUT OF  
DATE**

tedavi

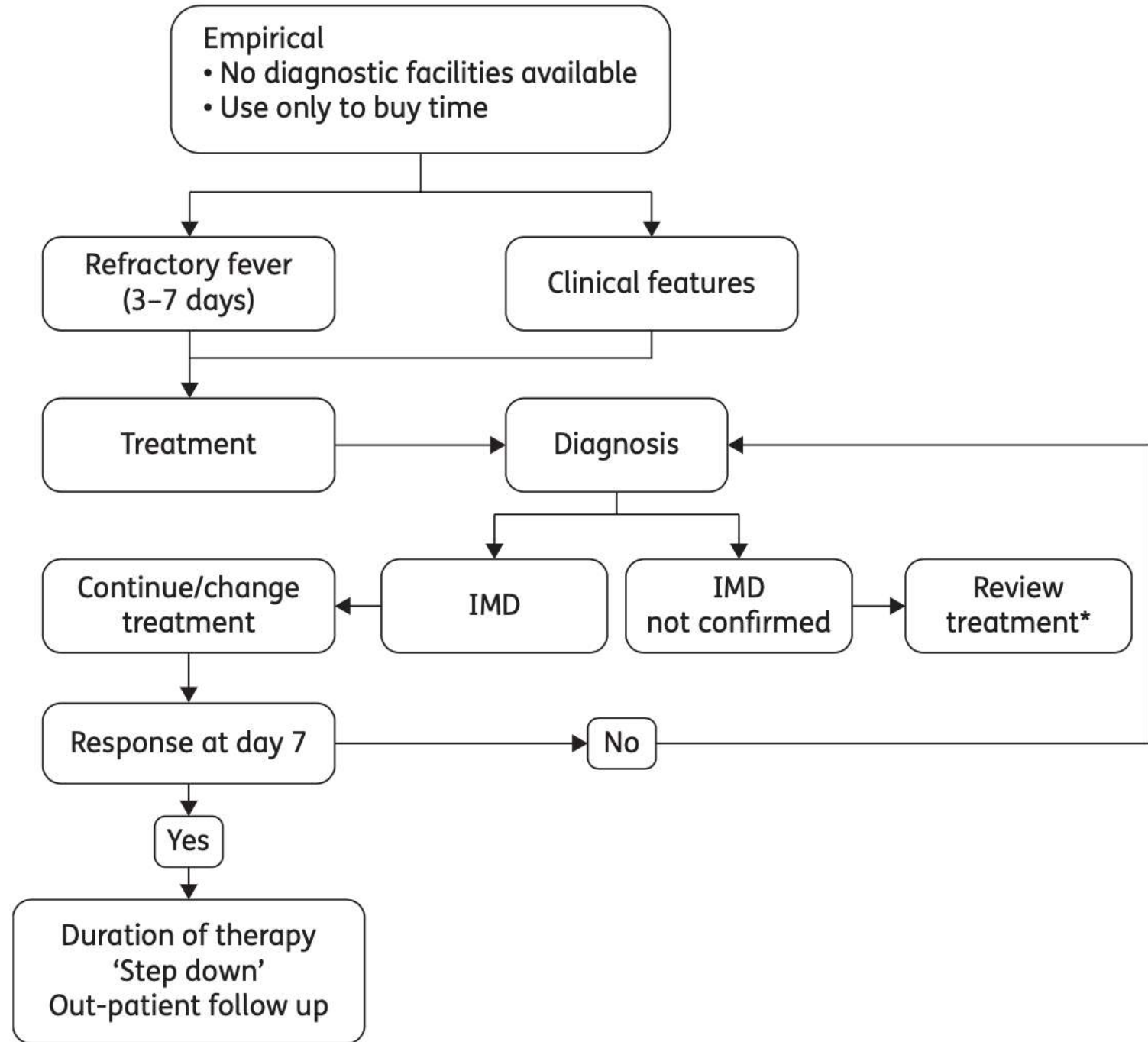
# Günümüzde empirik yaklaşımın yeri



## Tanısal test sonuçları çıkana dek zaman kazanmak:

- Hasta izleminde tek bir yöntem yeterli değildir.
- Moleküler testlerin hasta nütropenik olduğu sürece EN AZ HAFTADA 2 yapılması gerekir.
- Klinisyen test sonuçlarını 24 saat içinde alabilmelidir.
- Testler maliyet ve emek gerektirir.

# Günümüzde empirik yaklaşım





Lotus Paradise  
Bergen Water Gardens