

Hematolojik Malignite İle Takipli Hastalarda Breakthrough İnvazif Fungal İnfeksiyon Risk Faktörlerinin İncelenmesi

Döndü Çelik¹, Funda Memişoğlu², İrfan Kuku³, Yücel Duman⁴

¹Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adıyaman

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Malatya

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Malatya

⁴İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Malatya

Giriş

- Hematolojik malignite ile takipli hastalar, immünsüpresyon nedeniyle invazif fungal infeksiyon (İFİ) açısından yüksek risklidir. Bu hasta gruplarında mortalite ve morbiditeyi azaltmak için antifungal profilaksi, ampirik/ pre-emptif antifungal tedavi yaklaşımları önem kazanmıştır. Bu yaklaşımlar, hematoloji hastalarında breakthrough invazif fungal infeksiyon (b-İFİ) insidansında artışa yol açmıştır.¹
- Antifungal tedavi ya da profilaksi altında gelişen invazif fungal infeksiyon, breakthrough invaziv fungal infeksiyon (b-İFİ) olarak tanımlanmaktadır.²

Amaç

- Bu çalışmada, hematolojik malignite ile takipli hastalarda breakthrough invaziv fungal infeksiyon (b-İFİ) etken/direnç dağılımı, risk faktörleri ve sağkalım oranının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

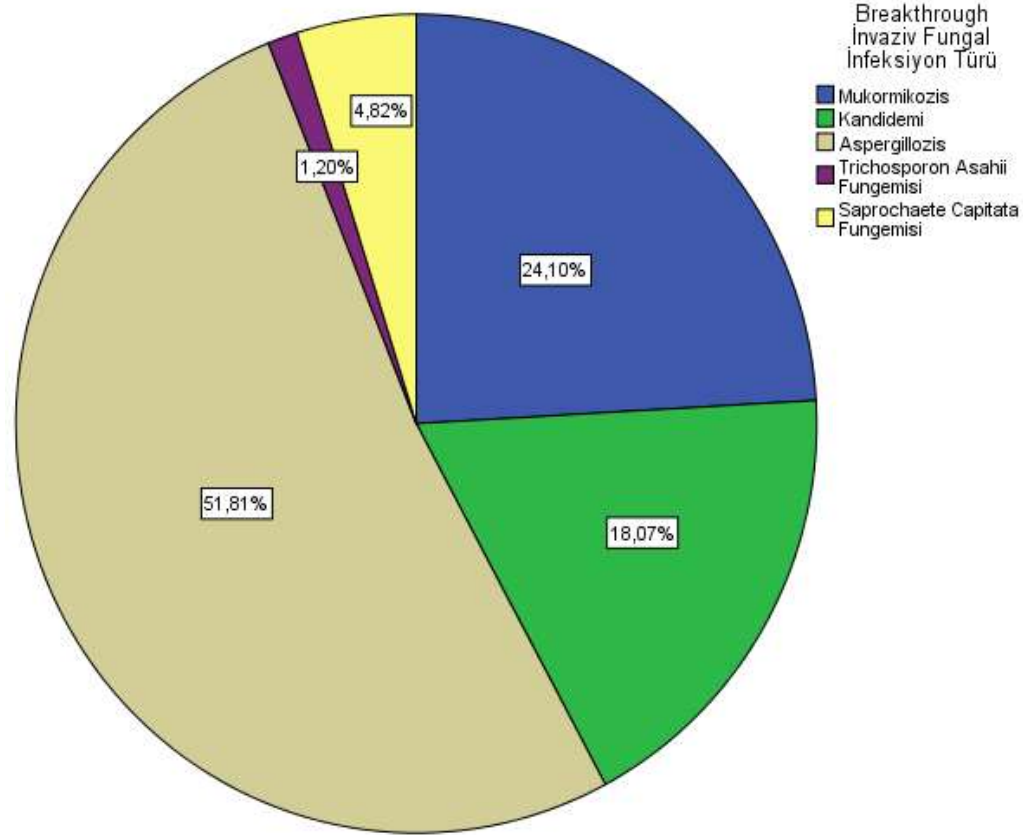
Gereç-Yöntem

- İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde retrospektif olgu-kontrol çalışması olarak planlanan çalışmaya, 1 Ocak 2017 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında EORTC-MSG kriterlerine göre invaziv fungal infeksiyon tanısı olan 170 hasta dahil edildi.
- b-İFİ, ECMM kriterlerine göre, tedavi ya da profilaksi amacıyla yedi gün ve daha fazla süredir antifungal ilaç alırken gelişen invazif fungal infeksiyon olarak tanımlandı.
- b-İFİ olanlar olgu grubu, b-İFİ olmayanlar kontrol grubu olarak kabul edildi.
- Hematolojik malignite türü, konak immünsüpresyonunu gösteren parametreler, fungal etken dağılımı, antifungal direnç durumu ve sağkalım oranları değerlendirildi.
- İstatiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı çıkan değişkenler ile lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Genel sağkalımda tek değişkenli analiz Kaplan-Meier ile değerlendirildi. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

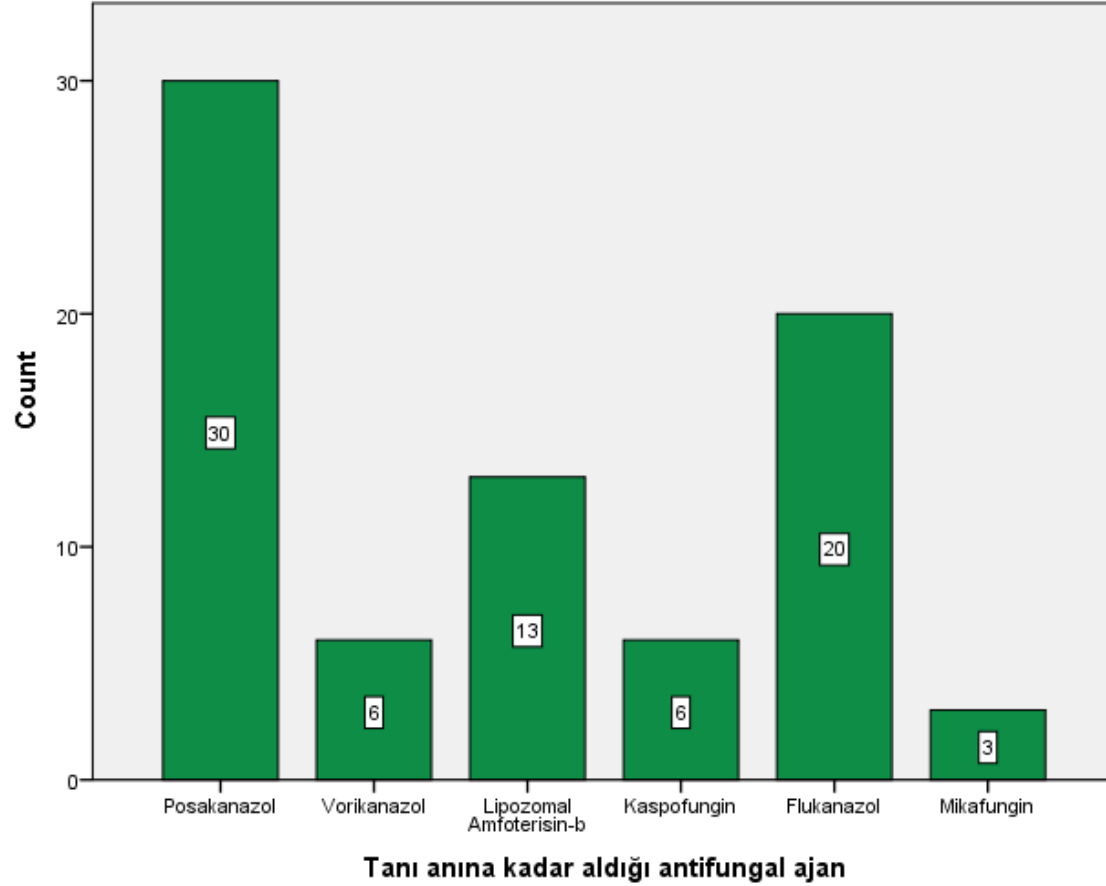
- Yüz yetmiş hastanın 83'ü(%48.8) b-İFİ (vaka) , 87'si (%51.2) b-İFİ olmayan grup (kontrol grubu) olarak değerlendirildi.
- b-İFİ grubundaki hastaların %51.9'unun tanı kanıt düzeyi “proven”, % 46.9'unun “possible”, % 1.2'sinin “propable”dı.

Bulgular



- › b-İFİ'lerin %51.8'ini invazif aspergilloz, %24.1'ini mukormikoz, %18.1'ini kandidemi, %4.8'ini *Saprochaete capitata* fungemisi, %1.2'sini *Trichosporon asahii* fungemisi oluşturmuştur.

Bulgular



- b-İFİ grubunda tanı öncesi en sık alınan antifungal ilaç posakonazol (%41) olup en sık kullanım endikasyonu primer profilaksiydi.

Bulgular

- b-İFİ grubunda sadece mayalarda etken üretilmiş, tür ve duyarlılık sonuçlarına ulaşılmıştır.
- Breakthrough kandidemi grubunda non-albicans *Candida* türleri daha fazla etken olup, en sık *C.parapsilosis*(3), *C.guilliermondii*(3) ve *C. tropicalis*(3) gözlenmiştir. On beş breakthrough kandidemi epizotunun 12'sinde flukonazol duyarlılığı çalışılmış, 11'i flukonazol duyarlı saptanmıştır.

Değişkenler	b-IFI (n:83, %48.8)	Kontrol grubu (n:87, %51.2)	p
Yaş	47.5±17.8	54.0±18.2	0.018
Eşlik eden ek hastalık varlığı	22(%26.5)	32(%36.7)	0.675
Hematolojik malignite ile ilgili özellikler			
Hematolojik malignite nüksü	48 (%57.8)	34 (%39.1)	0.014
Akut Lösemi	71 (%85.5)	35 (%40.2)	<0.001
FLAG-İDA kemoterapisi	20 (%24.09)	5 (%5.7)	0.001
ATG kemoterapisi	11 (%13.2)	5 (%5.7)	0.094
Engraftman süresi (gün)	15.2±6.5	11.0±5.8	0,01
Allojenik nakil	35 (%42.2)	19 (%21.8)	0.04
Nakilden İFİ tanısına kadar geçen süre (gün)	183.2±251.7	272.8±366.7	0.359
GVHD durumu	14 (%16.9)	7 (%8.0)	0.114
Son bir ay içinde steroid alma durumu	38(%45.8)	45 (%54.2)	0.439
Miyeloablative kemoterapi alma durumu	12 (%54.5)	10 (%45.5)	0.565
Allojenik nakil türü			
Haploidentik	6 (%17.14)	2(%10.5)	0.912
HLA tam uyumlu akraba	21(%60)	14 (%73.6)	
HLA tam uyumlu akraba dışı	8 (%22.85)	3 (%15.7)	
Laboratuvar bulgular			
Nötrofil sayısı (K/µL)	1357.2±3375.7	2363.6±4108.7	0.01
Lenfosit sayısı (K/µL)	522.1±1830.1	744.3±1803.9	0.028
Nötropeni süresi(gün)	34.8±47.6	29.1±53.3	0.002
Derin nötropeni durumu	71(% 85.5)	43 (%49.4)	<0.001
İki haftadan uzun antibiyotik alma durumu	55 (%66.2)	48 (%55.1)	0.139
Eşlik eden Covid-19 enfeksiyonu	5 (%9.8)	4 (%7)	0.732
Eşlik eden CMV reaktivasyonu	14(% 25.9)	13 (%30.2)	0.638
Eşlik eden bakteriyemi varlığı	40 (%48.1)	34 (%39.08)	0.231
Mortalite			
4 haftalık mortalite	56(% 67.5)	57(% 66.5)	0.458
12 haftalık mortalite	63(% 75.9)	62 (%71.3)	0.305

Değişkenler	b-İFİ (n:83, %48.8)	Kontrol grubu (n:87, %51.2)	p
Yaş	47.5±17.8	54.0±18.2	0.018
Eşlik eden ek hastalık varlığı	22(%26.5)	32(%36.7)	0.675
Hematolojik malignite ile ilgili özellikler			
Hematolojik malignite nüksü	48 (%57.8)	34 (%39.1)	0.014
Akut Lösemi	71 (%85.5)	35 (%40.2)	<0.001
FLAG-İDA kemoterapisi	20 (%24.09)	5 (%5.7)	0.001
ATG kemoterapisi	14 (%16.8)	5 (%5.7)	0.001
E			
Değerlendirme			
İki haftadan uzun antibiyotik alma durumu	55 (%66.2)	48 (%55.1)	0.139
Eşlik eden Covid-19 enfeksiyonu	5 (%9.8)	4 (%7)	0.732
Eşlik eden CMV reaktivasyonu	14(% 25.9)	13 (%30.2)	0.638
Eşlik eden bakteriyemi varlığı	40 (%48.1)	34 (%39.08)	0.231
Mortalite			
4 haftalık mortalite	56(% 67.5)	57(% 66.5)	0.458
12 haftalık mortalite	63(% 75.9)	62 (%71.3)	0.305

b-İFİ grubunda kontrol gruba göre

- Hematolojik malignite nüksü
- Akut lösemi tanısı
- FLAG-İDA kemoterapisi
- Allojenik nakil durumu
- Tanı öncesi derin nötropeni durumu anlamlı şekilde daha sık gözlemlendi(p<0.05).

Değişkenler	b-İFİ (n:83, %48.8)	Kontrol grubu (n:87, %51.2)	p
Yaş	47.5±17.8	54.0±18.2	0.018
Eşlik eden ek hastalık varlığı	22(%26.5)	32(%36.7)	0.675
Hematolojik malignite ile ilgili özellikler			
Hematolojik malignite nüksü	48 (%57.8)	34 (%39.1)	0.014
Akut Lösemi	71 (%85.5)	35 (%40.2)	<0.001
FLAG-İDA kemoterapisi	20 (%24.09)	5 (%5.7)	0.001
ATG kemoterapisi	11 (%13.2)	5 (%5.7)	0.094
Engraftman süresi (gün)	15.2±6.5	11.0±5.8	0,01
Allorjenik reaksiyon	10 (%12.0)	10 (%11.5)	0.752
Eşlik eden Covid-19 enfeksiyonu	5 (%6.0)	4 (%4.6)	0.752
Eşlik eden CMV reaktivasyonu	14(% 25.9)	13 (%30.2)	0.638
Eşlik eden bakteriyemi varlığı	40 (%48.1)	34 (%39.08)	0.231
Mortalite			
4 haftalık mortalite	56(% 67.5)	57(% 66.5)	0.458
12 haftalık mortalite	63(% 75.9)	62 (%71.3)	0.305

- b-İFİ grubunda kontrol gruba göre;
Engraftman süresi
Tanı öncesi nötropeni süresi anlamlı şekilde daha uzun
gözlendi(p<0.05).

Tanı anındaki nötrofil sayısı
Tanı anındaki lenfosit sayısı anlamlı şekilde daha düşük
bulundu(p<0.05).

Bulgular

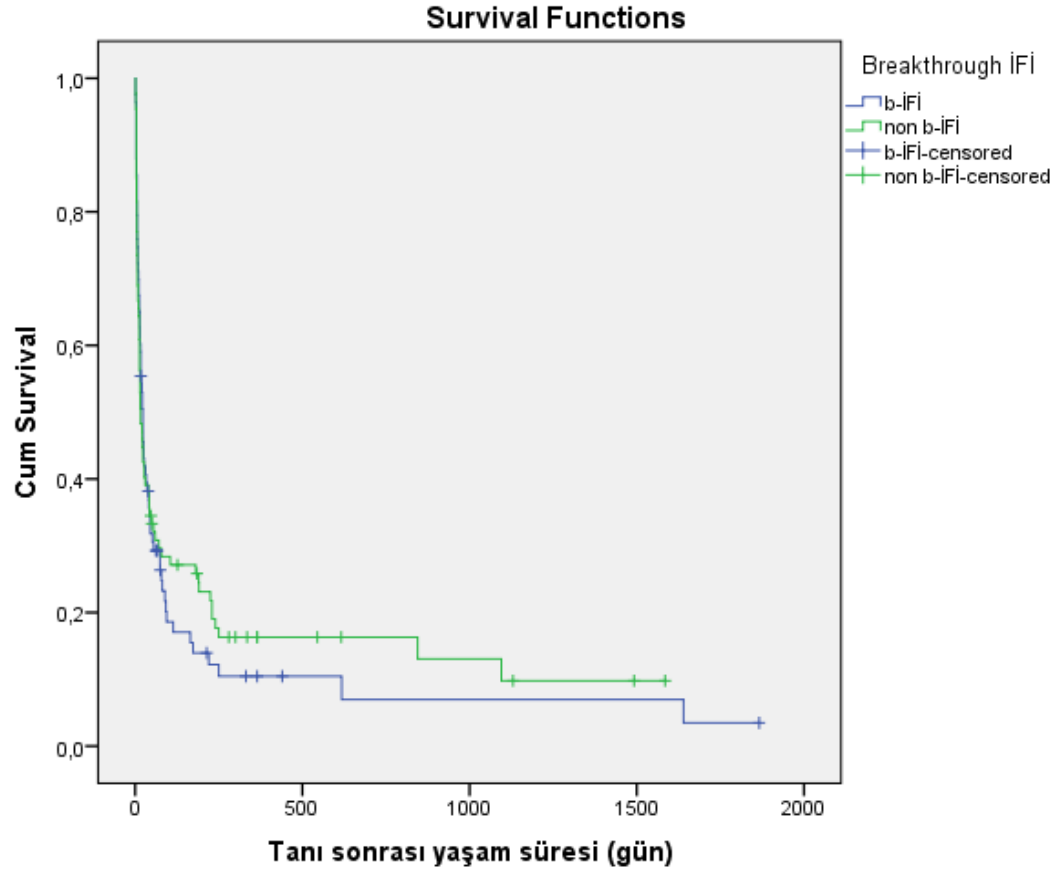
	Tek-değişkenli analiz Odds Oranı(95%GA)	p	Çok-değişkenli analiz* Odds Oranı(95%GA)	p
Hematolojik malignite nüksü	2,138(1,159-3,945)	0,015	1,135(0,518-2,487)	0,751
Nötropeni	1,000 (1,000-1,000)	0,092	-	
Lenfopeni	1,000 (1,000-1,000)	0,433	-	
Nötropeni süresi	1,002 (0,995-1,010)	0,520	-	
Derin nötropeni	5,779(2,744-12,173)	0,000	4,234(1,796-9,997)	0,001
Akut lösemi	8,743(4,141-18,460)	0,000	5,193(2,044-13,193)	0,001
FLAG-İDA	5,206(1,852-14,635)	0,002	1,609(0,492-5,267)	0,432
Engraftman süresi	1,086 (1,007-1,171)	0,033	0,979(0,926-1,035)	0,458
Allojenik nakil	2,061(1,027-4,137)	0,042	2,683(0,992-7,253)	0,052

*Çok-değişkenli regresyon analizi, tek-değişkenli regresyon analizde p<0.05 olan altı değişken için yapılmıştır. GA: Güven aralığı. FLAG-İDA: Fludarabin-Sitarabin-İdarubusin

Çok değişkenli analizde b-İFi gelişimi için bağımsız risk faktörleri;

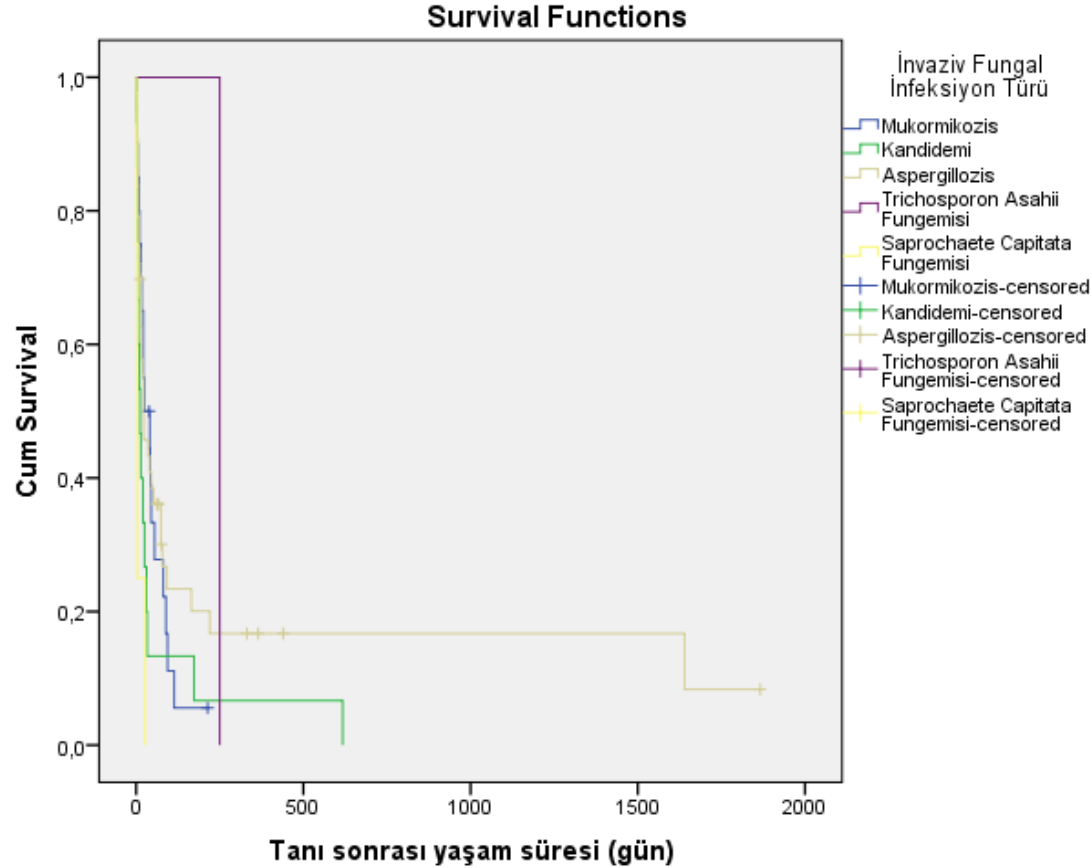
- Akut lösemi
[OR:5.193 %95 GA (2,044-13,193)]
- Derin nötropeni durumu
[OR:4.234 %95 GA (1,796-9,997)]

Bulgular



- Çalışmamızda b-İFi grubunda 4 haftalık mortalite %67.5, 12 haftalık mortalite %75.9 olarak tespit edildi; kontrol grup ile arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,458$ ve $p=0,305$).

Bulgular



b-İFİ grubunda sık görülen 3 etken arasında en düşük sağkalım oranı breakthrough mukormikoz, en yüksek sağkalım oranı ise breakthrough aspergilloz grubundaydı. 100 günlük sağkalım oranı breakthrough kandidemi grubunda %13.3, breakthrough mukormikoz grubunda %11.1, breakthrough aspergilloz grubunda %23.4 olarak bulunmuş olup aralarında sağkalım açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.131$).

Tartışma-Sonuç

- Çalışmamız, literatürle benzer şekilde b-İFİ gelişiminde konak immünsüpresyonunun önemini vurgulamaktadır.^{1, 3, 4, 5}
- Ayrıca FLAG-İDA kemoterapisi, engraftman süresinin uzunluğu ve lenfosit sayısının düşüklüğünü b-İFİ ile ilişkili gösteren ilk çalışma olması nedeni ile dikkat çekicidir.
- Çalışmanın retrospektif dizaynı nedeni ile antifungal direnç ve iyatrojenik sebeplerin b-İFİ gelişimine etkisi yeterince değerlendirilememiştir, ek çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Sonuç olarak, hematolojik malignite ile takipli hastalarda breakthrough invazif fungal infeksiyon ilişkili mortalitenin azaltılması erken tanı ve tedavi revizyonu ile mümkündür. b-İFİ ilişkili risk faktörlerine sahip hastalarda uygun tedaviye rağmen açıklanamayan klinik tablolarda b-İFİ ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

Kaynakça

- 1-Jenks JD, Cornely OA, Chen SCA, Thompson GR, Hoenigl M. Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk? *Mycoses* 2020 63:1021–32.
- 2-Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Flörl C, Chen SCA, Kontoyiannis DP, Morrissey CO, et al. Defining breakthrough invasive fungal infection–Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology., *Mycoses* 2019, 62: 716–29.
- 3-Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Nakamura S, Yamagoe S, et al. Clinical and microbiological characteristics of breakthrough candidemia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in a Japanese hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017, 61(4).
- 4-Uzun O, Ascioğlu S, Anaissie EJ, Rex JH. Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin Infect Dis* . 2001, 32(12):1713–7.
- 5-Breda GL, Tuon FF, Meis JF, Herkert PF, Hagen F, De Oliveira LZ, et al. Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: A 5-year retrospective study. *Med Mycol* 2018, 56(4):406–15.

TEŞEKKÜRLER..