

Büyüyen Sorun: Fungal Hastane İnfeksiyonları

Güncel Tedavi Seçenekleri

Dr. Ömrüm UZUN*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

Hastanede yatan hastalarda fungal infeksiyonların insidansı son 20 yılda belirgin şekilde artmıştır. Bu artıştan en büyük payı yoğun bakım hastaları almıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1984 yılında yapılan ulusal bir araştırmada hastanede gelişen kan dolaşımına ilişkin infeksiyonlarda *Candida* türleri sekizinci sırayı alırken, 1986-1990 yıllarını kapsayan benzer bir araştırmada koagülaz-negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokokların ardından dördüncü sıraya yükselmiştir (1). Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyansı (NNIS) hastanelerinin verileri, 1989 yılında 1980 yılına göre *Candida*'ya bağlı fungemilerin büyük eğitim hastanelerinde %487, küçük hastanelerde (200 yataktan küçük) %219 arttığını göstermiştir (2). En büyük artış yanık ve travma hastalarında (1000 taburcuya karşı 16.1), kardiyak cerrahi girişim geçirenlerde (1000'de 11.2) ve genel cerrahi hastalarında (1000'de 7.3) olmuştur. NNIS verilerine göre, değişik yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde yatan hastalarda nozokomiyal fungal infeksiyon sıklığı, taburcu edilen her 1000 hasta başına 7-16 olgudur (3). İnvaziv kandidiyazisi hedefleyen çalışmalar-

da sıklık %2-35 arasında bildirilmiştir (4,5). Oranların bu kadar değişiklik göstermesi, infeksiyon tanımlarındaki farklılığa ve YBÜ'de yatan hastanın özelliklerine bağlıdır.

Hastanede yatan hastalarda aspergillozis olguları da yakın zamanlarda artış göstermiştir. "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center"da otopsiler incelendiğinde, 1951-1963 yılları arasında yalnız 30 olgu saptanırken, 1964-1976 yıllarında çoğu hematolojik malign hastalığı olan 93 hastada aspergillozis belirlenmiş, yine aynı merkezden 1971-1976 yılları arasında 91 hasta daha bildirilmiştir (6-8). Geçmişte sadece lösemik hastalarda gözlemlenen bu infeksiyonun birlikte bulunduğu alta yatan hastalıkların spektrumu çok genişlemiştir (9). Öte yandan, lösemili hastalarda aspergillozise artık daha erken, ilk remisyon indüksiyon tedavisi sırasında rastlanmaktadır.

Son yıllarda *Candida* ve *Aspergillus* türleri dışında *Fusarium*, *Alternaria*, *Curvularia* ve *Trichosporon* türleri gibi eskiden kontaminasyon ya da zararsız kolonizasyon olarak değerlendirilen oldukça fazla sayıda mantarın hastanede yatan immünsüpre hastada invaziv infeksiyona yol açabildiği anlaşılmıştır (10).

İnvaziv fungal infeksiyonların epidemiyolojisinde görülen tüm bu değişikliklere antifungal tedavi alanındaki yenilikler eşlik etmektedir. Bunların başında yeni antifungallerin geliştirilmesi, "eski" ya da "eskimiş" antifungallerde yeni uygulamalar gelmektedir.

İtrakonazol-siklodekstrin kombinasyonu ile "Human Immunodeficiency Virus (HIV)" ile infekte bireylerde orofarengal kandidiyazis tedavisinde flukonazol ile karşılaştırmalı çift-kör bir çalışmada klinik yanıt (her iki grupta da %50), erken relaps (itrakonazol grubunda %35, flukonazol grubunda %34) ve yan etkiler (itrakonazol grubunda %48, flukonazol grubunda %43) benzer saptanmıştır (11). Hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda plasebo kontrollü bir çalışmada, itrakonazol-siklodekstrin ile invaziv infeksiyonu anlamlı şekilde azalttığı belirlenmiştir (12). Ampirik tedavide itrakonazol-siklodekstrin kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışmada amfoterisin B ile aynı etkinlikte ve daha az toksik olduğu, tedavi sırasında fungal infeksiyon gelişme riski ve mortalite benzer olarak bildirilmiştir (13).

Vorikonazol özefageal kandidiyazis tedavisinde flukonazol kadar etkili bulunmuş, akut invaziv pulmoner aspergillozis tedavisinde %50 oranında tam/kısmi yanıt elde edilmiştir (1,15). Vorikonazol, invaziv aspergillozis tedavisinde amfoterisin B deoksikolattan daha üstündür, serebral aspergilloziste en yüz güldürücü sonuçlar vorikonazol ile elde edilmiştir. Randomize, kontrollü bir çalışmada nötropenik ateşli hastaların ampirik tedavisinde vorikonazolün etkinliği lipozomal amfoterisin B ile karşılaştırılmış, yanıtı oluşturan tüm bileşenler dikkate alındığında, vorikonazol non-inferiorite hipotezini karşılayamamış ve ampirik kullanım için onay alamamıştır (16). Ancak tedavi altında invaziv fungal infeksiyon gelişme riski vorikonazol alan hastalarda lipozomal amfoterisin B alanlara göre daha düşük bulunmuştur. Vorikonazol alan hastalarda infüzyonla ilişkili yan etkiler; hipokalemi ve birlikte en az iki nefrotoksik ilaç kullanıldığında nefrotoksisite daha düşük, buna karşılık, infüzyonla ilişkili geçici görme bozuklukları ve infüzyondan bağımsız görme halüsinasyonları daha yüksek oranda izlenmiştir. Yeni geliştirilen azollerden posakonazol, zigomikoz etkenlerine etkili olup, gelecek için umut vadetmektedir.

Ekinokandin sınıfında yer alan kaspofungin, refrakter orofarengal ve özefageal kandidiyaziste %80'in üzerinde etkili bulunmuştur (17). Poli-enlere refrakter veya intoleran invaziv aspergillozli hastalarda "kurtarıcı (salvage)" tedavide %41 oranında tam/kısmi yanıt elde edilmiştir (18). Nötropenik hastalarda ampirik kaspofungi-

nin lipozomal amfoterisin B ile karşılaştırıldığı randomize, çift-kör ve çok merkezli bir çalışmada kaspofungin başarılı yanıt için kabul edilen beş alt grupta da non-inferiorite kriterini sağlamış, tedaviye başlandığı sırada hastada mevcut olan invaziv fungal infeksiyonun tedavisi ve istenmeyen etkiler konusunda lipozomal amfoterisin B daha üstün bulunmuştur (19). Bu çalışmada, kaspofungin alan hastaların sağkalımı lipozomal amfoterisin B alanlara göre anlamlı şekilde daha iyidir; bu fark, tedaviye başlandığı sırada hastada mevcut olan invaziv fungal infeksiyonun kaspofungin ile daha başarılı tedavisine bağlı görünmektedir.

Yakın zamanlarda geliştirilen antifungal ilaçlar, antifungal tedavide günümüzdeki yeniliklerin sadece bir yönünü oluşturmaktadır. "Ampirik" yerine "pre-emptif" tedavi, lipozomal amfoterisin B dozlamasıyla ilgili yeni bulgular, antifungal ilaç kombinasyonlarının gündeme gelmesi, bu alanda heyecan verici gelişmelerin başında gelmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother* 1992;29(Suppl A):19-24.
2. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1986-1989. *Am J Med* 1991;9(Suppl 3B):86-95.
3. Beck-Sagué CM, Jarvis WM, the National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
4. Petri MG, König J, Moecke HP, et al. Epidemiology of invasive candidiasis in ICU patients: A prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997;23:317-25.
5. Mahr CC, Fildes JJ, Becker EJ, et al. The alarming rate of fungal recovery in critically ill trauma patients with unresolved sepsis. *Crit Care Med* 1995;23(Suppl 1):A154.
6. Hunter RVP, Lieberman PH, Collings HS. Aspergilloz in a cancer hospital. *Cancer* 1964;17:747-56.
7. Meyer RD, Young LS, Armstrong D, Yu B. Aspergilloz complicating neoplastic disease. *Am J Med* 1973;54:6-15.
8. Fisher BD, Armstrong D, Yu B, Gold JMV. Invasive aspergilloz: Progress in early diagnosis and treatment. *Am J Med* 1981;71:571-7.
9. Bodey GP, Vartivarian S. Aspergilloz. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:413-37.

10. Perfect JR, Schell WA. The new fungal opportunists are coming. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl 2): 112-8.
11. Phillips P, De Beule K, Frechette G, et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26:1368-73.
12. Menichetti F, Del favero A, Martino P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in patients with hematologic malignancies: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999;28:250-5.
13. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 2001;135:412-22.
14. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1447-54.
15. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-71.
16. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
17. Villanueva A, Arathoon E, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1529-35.
18. Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional amphotericin B. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1563-71.
19. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351: 1391-402.

YAZIŞMA ADRESİ

Prof. Dr. Ömrüm UZUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

ANKARA