

# Akut Miyeloid Lösemi Tanılı Hastalarda Remisyon İndüksiyon Kemoterapisi Döneminde Primer Antifungal Profilaksi Alan ve Almayan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

## Retrospective Evaluation of Patients with and without Primary Antifungal Prophylaxis During Remission Induction Chemotherapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia

Feyza MUTLAY<sup>1</sup>(ID), Ömür Gökmen SEVİNDİK<sup>2</sup>(ID), Şerife SOLMAZ<sup>3</sup>(ID), Celal ACAR<sup>4</sup>(ID), Sema ALPÇAVUŞ<sup>5</sup>(ID), Ahmet SEYHANLI<sup>6</sup>(ID), Mehmet Ali ÖZCAN<sup>6</sup>(ID), Fatih DEMİRKAN<sup>6</sup>(ID), Güner Hayri ÖZSAN<sup>6</sup>(ID), Bülent ÜNDAR<sup>6</sup>(ID), İnci ALACACIOĞLU<sup>6</sup>(ID)

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Çanakkale, Türkiye

<sup>5</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>6</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında gelişen invaziv fungal enfeksiyonlar (İFE) mortalitenin en önemli nedeni olarak görülmektedir. İFE gelişimi için yüksek riskli dönem olan indüksiyon tedavisi döneminde hastalara primer antifungal profilaksi önerilmektedir. Bu çalışmada, posakonazol profilaksisi ile İFE gelişimi, antifungal tedavi ihtiyacındaki azalma ve sağkalım arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya remisyon/indüksiyon tedavisi alan 71 erişkin AML hastası dahil edildi. Posakonazol profilaksisi alan ve almayan hastaların sonuçları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Tüm hastaların 40'ı primer antifungal profilaksi olarak posakonazol kullanmakta olup, 31 hasta profilaksi almamıştır. Hastaların antifungal süreleri karşılaştırıldığında primer antifungal profilaksi alan hastalarda toplam parenteral terapötik antifungal tedavi süresi  $9.9 \pm 10.4$  gündü. Profilaksi almayan grupta ise  $21.4 \pm 14.8$  gün olarak saptanmıştır. Primer antifungal profilaksi alan hastalarda terapötik antifungal tedavi süresi anlamlı ölçüde kısa bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Hastaların profilaksi ajan kullanım süresi ve terapötik parenteral antifungal tedavi sürelerinin toplamına bakıldığında ise primer antifungal profilaksi alan grupta  $26.9 \pm 9.7$  gün, almayan grupta ise  $21.4 \pm 14.8$  gün olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında profilaksi ve terapötik parenteral antifungal kullanım süreleri toplamı arasında belirgin farklılık yoktu ( $p=0.057$ ). Median sağkalım sürelerine göre karşılaştırıldığında hasta grupları arasında sağkalım yönünden anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p=0.61$ ).

**Sonuç:** İnvaziv fungal enfeksiyonlar açısından yüksek riskli hastalarda primer antifungal tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için çok sayıda hasta içeren çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut miyeloid lösemi; Antifungal profilaksi; Posakonazol; İnvaziv fungal enfeksiyon

**Makale atfı:** Mutlay F, Sevindik ÖG, Solmaz Ş, Acar C, Alpçavuş S, Seyhanlı A ve ark. Akut miyeloid lösemi tanılı hastalarda remisyon indüksiyon kemoterapisi döneminde primer antifungal profilaksi alan ve almayan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. LLM Dergi 2020;4(1):1-9.

### Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Şerife SOLMAZ

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Hematoloji Kliniği, Karabağlar,  
İzmir-Türkiye

Geliş: 04.02.2020 - Kabul: 27.02.2020

E-posta: solmazserife@yahoo.com

**ABSTRACT**

**Objective:** Invasive fungal infections (IFI) was seen as the most important cause of mortality in acute myeloid leukemia (AML) patients. Primary antifungal prophylaxis is recommended in remission induction chemotherapy, which has a high risk for developing invasive fungal infections. In our study, we examined the relationship between posaconazole prophylaxis and the development of invasive fungal infection, decreased antifungal therapy and survival.

**Patients and Methods:** We included 71 adult AML patients who received remission induction therapy in our study. We compared the results of patients receiving and not receiving posaconazole prophylaxis.

**Results:** Forty of all patients used posaconazole as the primary antifungal prophylaxis and 31 patients didn't receive. When the antifungal duration of the patients was compared, the total duration of parenteral therapeutic antifungal treatment in patients receiving primary antifungal prophylaxis was  $9.9 \pm 10.4$  days. We were detected  $21.4 \pm 14.8$  day in the non-prophylactic group. The need for therapeutic antifungal therapy was significantly lower in patients who were received primary antifungal prophylaxis ( $p= 0.001$ ). When we compared the total usage time of prophylactic agent and parenteral therapeutic antifungal therapy; in the primary antifungal prophylaxis group it was  $26.9 \pm 9.7$  days. It found  $21.4 \pm 14.8$  day in the non-prophylactic group. There was no significant difference between the total usage time of prophylactic agent and parenteral therapeutic antifungal therapy in this groups ( $p= 0.057$ ). When the median survival times were compared, there was no significant difference between the patient groups in terms of survival ( $p= 0.61$ ).

**Conclusion:** There is need for studies that composed of more patients to improve primary antifungal therapy in high risk patients for IFI.

**Key Words:** Acute myeloid leukemia; Antifungal prophylaxis; Posaconazole; Invasive fungal infection

**GİRİŞ**

Akut miyeloid lösemi (AML) farklılaşma özellikleri bozulmuş miyeloid öncü hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize neoplastik bir hastalıktır. AML hastalarının invaziv fungal enfeksiyon (IFE) geçirmesi başta gelen mortallite nedenlerinden biridir. Bu nedenle özellikle AML tanılı hastalarda derin nötropeni gelişmesi beklenen remisyon/indüksiyon tedavi dönemi öncesi posakonazol oral süspansiyon profilaksisi uygulaması son dönemde tercih edilen klinik yaklaşım olarak görülmektedir. Son yıllarda antifungal profilakside posakonazol temel ajan olarak görülmektedir. Çift-kör randomize çalışmalarda posakonazol kullanımının flukonazol ve itraconazole üstün olduğu gösterilmiştir (1,2). Uluslararası kılavuzlarda AML hastalarında indüksiyon tedavisi öncesi posakonazol profilaksisi önerilmektedir (3). AML hastalarında ilk remisyon/indüksiyon tedavisi öncesi İFE'nin profilaksisi için günde üç defa 200 mg oral posakonazol verilmekte ve nötrofil sayısı  $500$  hücre/ $\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıktıktan sonra yedi gün daha devam edilmektedir. Girmenia ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 60 yaş ve altı AML hastalarında indüksiyon tedavisi öncesi verilen posakonazol profilaksisinin dört aylık sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğunu ve antifungal tedavi maliyetini %50 azalttığını göstermişlerdir (4). Peterson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yüksek riskli hastalarda posakonazol profilaksisi ile İFE oranının azaldığını göstermişlerdir (5). Cattaneo ve arkadaşları son dönemde yayınlanan çalışmalarında serum posakonazol seviyesi yüksek olan hastaların İFE geçirme oranının ve antifungal tedavi ihtiyacının düşük olduğunu göstermişlerdir (6). Dahlen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, AML hastalarında indüksiyon kemoterapi döneminde uygulanan posakonazol profilaksisinin İFE gelişimini azalttığını ancak genel sağkalım üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir (7).

Bu çalışma planlanırken kliniğimizde posakonazol profilaksisi ile İFE gelişimi, antifungal tedavi ihtiyacındaki azalma ve sağkalım arasındaki ilişkinin irdelenmesi ve bu şekilde kliniğimiz verilerinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

**HASTALAR ve YÖNTEM**

Çalışmaya, 2008-2015 yılları arasında hastanemiz hematoloji bölümüne başvurusu olan yeni tanı almış, kadın ve erkek erişkin AML hastaları alındı. Tanı döneminde henüz tedavi alamadan eksitus olan hastalar çalışmaya alınmadı. Klinik, tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve/veya kemik iliği biyopsisi, histokimyasal boyama, flow sitometri ve sitogenetik değerlendirme ile akut promiyelositer lösemi (APL) dışı AML tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. APL tanılı hastalar tedavi protokolünün farklı olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Hastaların verileri geriye dönük olarak probel ortamında ve arşiv dosyalarından taranarak elde edildi. AML tedavisinde remisyon/indüksiyon tedavi dönemi öncesi uygulanan posakonazol oral süspansiyon profilaksisi alan ve almayan hastalar yaş, cinsiyet, ilk kür tedavi tarihi, FMS benzeri tirozin kinaz-3 internal tandem duplikasyon (FLT-3-ITD), nükleofosmin 1 (NPM 1), CCAAT/enhancer binding protein (CEBPA) mutasyonu pozitifliği, primer veya sekonder profilaksi uygulanma durumları, nötropenide kalış süreleri, galaktomannan pozitifliği, kültür üremeleri, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulguları, antifungal tedavi alma süreleri ve aldığı antifungal tedavi tipi, nötropenik ateş gelişimi, piperasilin-tazobaktam/karbapenem kullanımı ve 4. ay-12. ay sağkalımları not edildi.

Hastalar İFE geçirme, antifungal tedavi gereksinimi olma ve sağkalım yönünden değerlendirildi. Geriye dönük olarak sistem üzerinden taranarak, verilerin SPSS progra-

mına girişleri yapıldı. Posakonazol profilaksisi alan ve almayan hastaların sonuçları karşılaştırılarak anlamlılık açısından incelendi.

Akut miyeloid lösemi tanısı alan hastalara sitarabin (ARA-C) 100-200 mg/m<sup>2</sup>/gün (7 gün) + daunorubisin 60-90 mg/m<sup>2</sup>/gün (3 gün) veya idarubisin 12 mg/m<sup>2</sup>/gün (3 gün) verildi. 2011 yılından sonra tanı alan hastalara primer anti-fungal profilaksi olarak posakonazol verilmişti. 2008-2011 yılları arasında tanı alan hastalara ilacın onayı ve temini olmaması nedeniyle posakonazol profilaksi ajanı olarak uygulanmamıştı. Hastalar febril nötropeni kılavuzlarına göre değerlendirildi. Absolü nötrofil sayısı < 1500 hücre/μL olan veya 48 saat içerisinde bu değerin altına düşmesi beklenen hastalar nötropenik sayıldı. Nötropenik hastalarda oral vücut sıcaklığının bir kez > 38.3°C veya bir saat süreyle > 38°C olması nötropenik ateş olarak kabul edildi. Hastaların ateş anında kan, idrar ve kateter kültürleri alınarak herhangi bir enfeksiyon odağı olmadığında ampirik tedavileri başlandı. Ampirik antibiyotik tedavisi altında 72 saat süreyle ateşi devam eden ya da ateşi kontrol altında olup 48 saat sonra yeni ateş gelişen hastalar YRBT ve haftada iki kez galaktomannan düzeyi bakılarak izlendi. Ardışık iki kez galaktomannan düzeyi ≥ 0.5 olan hastalar aspergillus enfeksiyonu pozitif kabul edildi. Total nötropeni süresi olarak İFE gelişimi için yüksek riskli olduğu kabul edilen absolü nötrofil sayısı < 500 olduğu dönem çalışmaya alındı. Aspergillus için; serolojik olarak plazma, serum, bronkoalveoler lavaj (BAL) veya beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda galaktomannan antijeni saptanması; balgam, BAL, bronş fırçalama veya sinüs aspirat örnekleri ile sitoloji, direkt mikroskopi veya kültürde etkenin üretilmesi; görüntüleme yöntemleri ile toraks bilgisayarlı tomografide halo içeren veya içermeyen dansite, hava-kresent ışareti, kavite; santral sinir sistemi enfeksiyonlarında manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi ile fokal lezyonun gösterilmesi, dissemine kandidiyaz açısından dalak veya karaciğerde hedef şeklinde lezyonlar saptanması fungal enfeksiyon lehine değerlendirilerek antifungal tedavi başlanması preemptif tedavi olarak kabul edildi. Mikroskopik incelemelerle bronkoalveoler sıvı, kranial sinüs kavite örneği, idrar veya kan gibi steril materyalde iğne aspirasyonu veya biyopsiyle doku hasarı ile ilişkili hif ve mayaların gösterilmesi ya da etkenin üretilmesi durumu kanıtlanı İFE olarak kabul edildi. Hastaların sağkalım süreleri tanı tarihinden itibaren eksitus oldukları tarihe kadar veya halen yaşamakta olan hastalar için 01 Şubat 2016 tarihine kadar olan sağkalım süreleri hesaplandı.

### İstatistiksel Analiz

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirildi. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t-testi, ANOVA

testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı. Eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T-test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Post-hoc test olarak Bonferroni testi kullanıldı. Parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson; nonparametrik veya ordinal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman Korelasyon analiziyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler ise ki-kare testi ve Fisher's exact test kullanılarak analiz edildi. Sonlanım noktası ile ilişkilerin saptanması amacıyla sürekli bağımlı değişkenlerde Lineer regresyon analizi, kategorik bağımlı değişkenlerde Lojistik ve Cox regresyon analizleri kullanıldı. İlişkili saptanan öğelerin bağımsız öngördürücülüklerini değerlendirebilmek için çok değişkenli Lineer, Lojistik ve Cox regresyon analizleri uygulandı. Hastaların sağkalım yüzdelerini belirlemek için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı. Parametrik veriler, ortalama ± standart sapma, nonparametrik veriler ortanca (minimum-maksimum), kategorik veriler de yüzde olarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS programının 22.0 versiyonu ile yapıldı, istatistiksel anlamlılık p< 0.05 (çift-yönlü) olarak kabul edildi.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulundan 28.05.2015 tarihli 2015/14-19 sayılı etik kurul onayı alındı.

### BULGULAR

Median takip süresi 18 ay olan hastaların retrospektif karşılaştırmalı istatistiksel analizleri incelendiğinde benzer demografik verilere sahip oldukları görülmüştür. Kırk hastanın indüksiyon tedavisi öncesi primer antifungal profilaksi aldığı, 31 hastanın ise primer antifungal profilaksi almadığı tespit edilmiştir. Antifungal profilaksi alan hastaların ortalama yaşı 50.2 yıl, antifungal profilaksi almayan hastaların ortalama yaşı 46.5 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların yaş dağılımına bakıldığında; en genç hastanın 17, en ileri yaştaki hastanın 78 yaşında olduğu görülmüştür. Altmış beş yaş ve üzeri dokuz hasta tespit edilmiştir. Profilaksi alan ve almayan hasta grupları arasında yaş bakımından anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir.

İndüksiyon/remisyon tedavisi alan hasta popülasyonunda 39 erkek, 32 kadın hasta bulunuyordu. Profilaksi alan ve almayan hasta gruplarında cinsiyet oranları benzer özellikteydi. Hastaların tanı dönemindeki hemogram verilerine göre 23 hastanın total lökosit sayısı 50.000 ve üzerindedeydi. Kırk sekiz hastanın tanı zamanı bakılan total lökosit sayısı 50.000'in altındaydı. Antifungal profilaksi alan ve almayan gruplardaki ortalama lökosit değerleri benzer özellikteydi (p= 0.34).

Akut miyeloid lösemi hastalarında prognostik belirteç olarak değerlendirilen moleküler biyoloji testleri incelendiğinde; FLT-3-ITD 43 hastada negatif, yedi hastada pozitif; CEBPA 41 hastada negatif; NPM-1 35 hastada negatif, 11 hastada pozitif saptanmıştır. Antifungal profilaksi alan ve

almayan hastalar arasında belirgin farklılıklar bulunmamıştır.

Primer antifungal profilaksi alan hastaların hepsi antifungal ajan olarak posakonazol almıştı. Hastalar arasında sekonder profilaksi ajanı alan hasta yoktu. En uzun süre profilaksi alan hastanın profilaktik ajan kullanım süresi 28 gündü.

İndüksiyon tedavi döneminde toplam nötropenide kalış sürelerine bakıldığında; primer antifungal profilaksi alan hastalarda ortalama nötropeni süresi  $20.6 \pm 11.2$  gün, profilaksi almayan grupta  $21.2 \pm 13.6$  gündü. Hastalarda en kısa nötropenide kalış süresi dört gün, en uzun nötropenide kalış süresi refrakter hastalık nedeniyle 76 gündü. Her iki grup arasında nötropenide kalış süreleri bakımından anlamlı farklılık yoktu ( $p= 0.51$ ). Hasta grupları incelendiğinde 68 hasta nötropenik ateş olarak izleme alınmıştır. Üç hastada ise nötropenik ateş gelişmemiştir. Nötropenik ateş gelişmeyen hastaların tamamını primer antifungal profilaksi alan grupta yer alan hastalar oluşturmuştur.

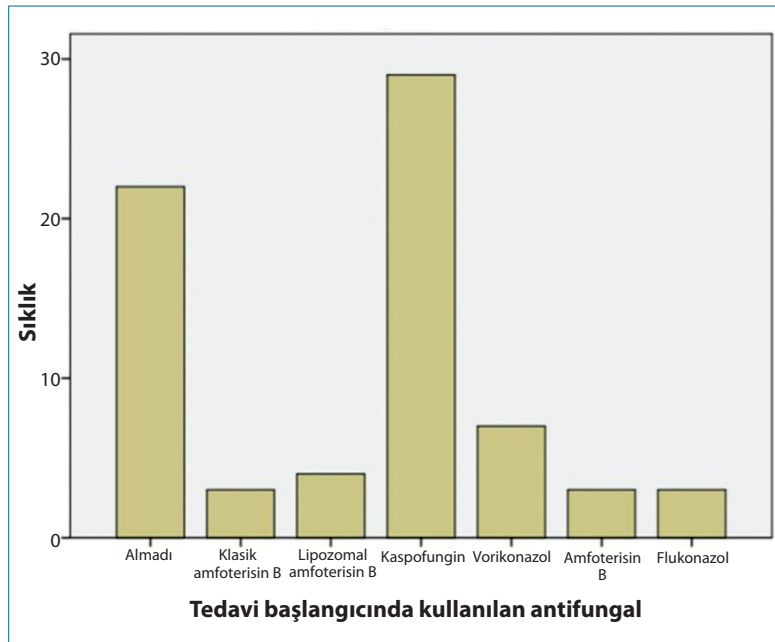
Hastalar antifungal tedavi ihtiyacına göre değerlendirildiğinde; 22 hastanın birinci indüksiyon tedavi döneminde parenteral antifungal tedavi almadığı görülmüştür. Parenteral antifungal tedavi alan 49 hasta incelendiğinde; antifungal tedavi başlangıcında üç hasta klasik amfoterisin B, yedi hasta lipozomal amfoterisin B, üç hasta flukonazol, yedi hasta vorikonazol, 29 hasta kaspofungin almıştır (Şekil 1).

Başlanan parenteral antifungal tedaviler 31 hastada olası İFE, 16 hastada muhtemel İFE, iki hastada kanıtı İFE

nedeniyle başlanmıştır. Parenteral antifungal tedavi başlanan hastaların antifungal tedavi başlangıcında çekilen YRBT görüntülemelerinde sekiz hastada şüpheli fungal enfeksiyona bağlı tutulum alanları, dokuz hastada yüksek olasılıklı fungal tutulum alanları, bir hastada fırsatçı enfeksiyonla uyumlu bulgular, 12 hastada nonspesifik görünüm, diğer hastalarda normal sınırlarda YRBT bulguları izlenmiştir. Kontrol YRBT görüntülemeleri incelendiğinde yedi hastada 10. gün YRBT kontrolünde fungal enfeksiyon bulgularının devam ettiği, beş hastada 20. gün YRBT kontrolünde fungal enfeksiyon bulgularının devam ettiği görülmüştür. Parenteral antifungal tedavi alan 10 hastada antifungal tedavi başlangıcında serum galaktomannan düzeyi  $\geq 0.5$  saptanmıştır. Antifungal tedavi altındaki yedi hastada üçüncü gün galaktomannan negatifliği saptanmış, üç hastada ise altıncı gün galaktomannan negatifliği sağlanmıştır.

Fungal enfeksiyon açısından değerlendirilen hastaların dokuzuna bronkoskopi yapılmıştır. Nötropenik ateş döneminde alınan kültürlerin sonuçları incelendiğinde bir hastada BAL sıvısında *Candida albicans*, bir hastada cilt sürüntüsünde *C. albicans*, bir hastada kan kültüründe *Candida crusei*, bir hastada kan kültüründe maya benzeri mantar, iki hastada oral kavite sürüntüsünde *C. albicans* üremesi olduğu görülmüştür.

Fungal enfeksiyon açısından takiplerine göre 13 hastada antifungal tedavi değişikliği yapılmıştır. İki hastada lipozomal amfoterisin B'den kaspofungine, dört hastada kaspofunginden vorikonazole, bir hastada klasik amfoterisin B'den kaspofungine, bir hastada klasik amfoterisin B'den vorikonazole, bir hastada kaspofunginden amfoteri-



Şekil 1. Hastaların tedavi başlangıcında kullandıkları antifungal tedaviler.

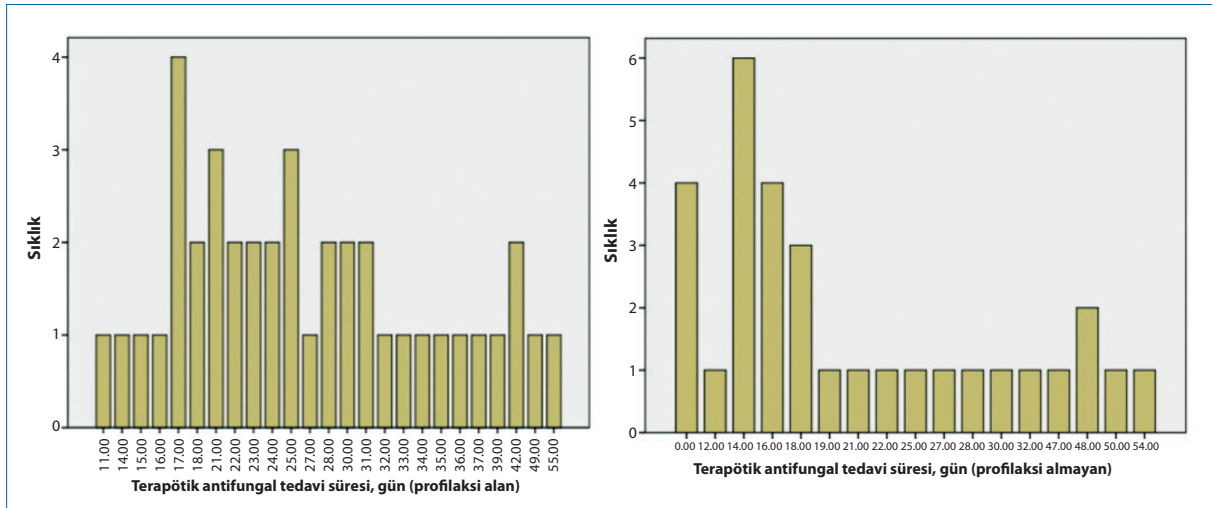
sin B'ye, iki hastada vorikonazolden kaspofungine, iki hastada flukonazolden kaspofungine geçildiği görülmüştür.

Hastaların toplam antifungal süreleri açısından karşılaştırmalı grup analizleri yapıldığında primer antifungal profilaksi alan hastalarda toplam parenteral terapötik antifungal tedavi süresi  $9.9 \pm 10.4$  gün, profilaksi almayan grupta ise  $21.4 \pm 14.8$  gün saptanmıştır. Primer antifungal profilaksi alan hastalarda terapötik antifungal tedavi ihtiyacı anlamlı ölçüde kısa bulunmuştur ( $p=0.001$ ) (Şekil 2).

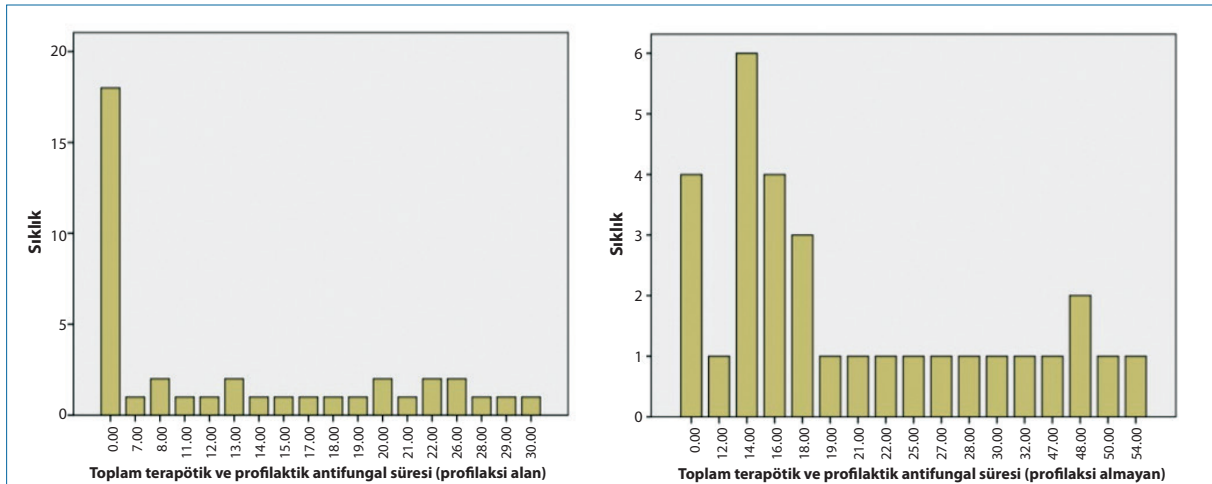
Hastaların profilaksi ajan kullanım süresi ve terapötik parenteral antifungal tedavi sürelerinin toplamına bakıldığında ise primer antifungal profilaksi alan grupta  $26.9 \pm 9.7$  gün, almayan grupta ise  $21.4 \pm 14.8$  gün saptanmıştır. Her iki grupta profilaksi ve terapötik toplam antifungal kullanım sürelerinin toplamı arasında belirgin farklılık yoktu ( $p=0.057$ ) (Şekil 3). Primer profilaksi alan ve almayan hastaların bilgileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Median takip süresi 18 ay olan 71 hastanın 1 Şubat 2016 tarihinde güncellenen verilerine göre ortalama sağkalım süresi  $35.3 \pm 4.0$  ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların son durumlarına bakıldığında 71 hastadan 44'ünün eksitus olduğu, 27'sinin ise halen yaşadığı görülmüştür. Primer antifungal profilaksi alan gruptaki 40 hastadan 22 (%55)'si eksitus olmuş, 18 (%45)'i yaşıyordu. Profilaksi almayan gruptaki 31 hastadan ise 22 (%71)'si eksitus olmuş, 9 (%29)'u yaşıyordu. On iki ay sağkalımları incelendiğinde; primer antifungal profilaksi alan hastalardan %42.5'inin, profilaksi almayan hastalardan %38.5'inin eksitus olduğu görülmüştür.

Hastalar median sağkalım sürelerine göre karşılaştırıldığında; primer antifungal profilaksi alan hastalarda median sağkalım süresi  $25 \pm 16$  ay, profilaksi almayan hastalarda ise  $18 \pm 5$  ay olarak saptanmıştır ( $p=0.61$ ) (Şekil 4).



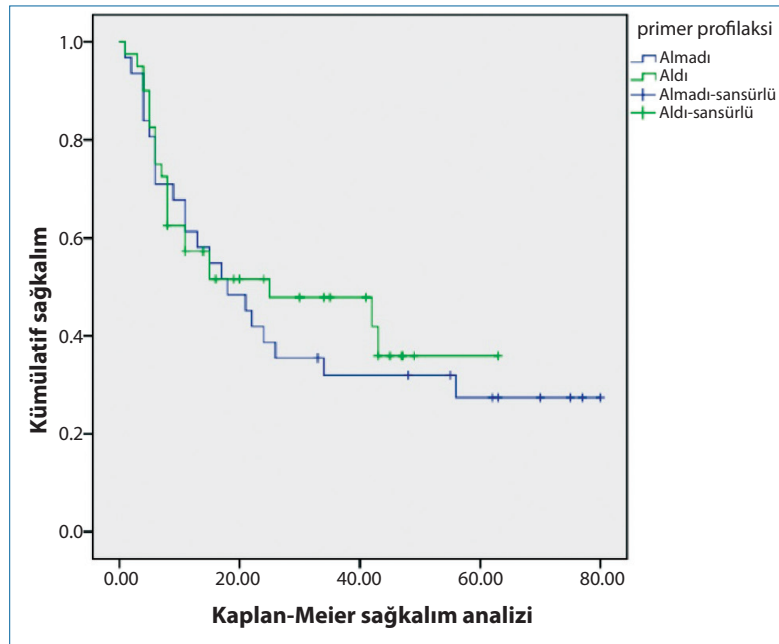
Şekil 2. Hastaların aldıkları antifungal tedavi süreleri.



Şekil 3. Hastaların terapötik ve profilaksi olarak kullandıkları antifungal tedavi süreleri.

**Tablo 1. Primer profilaksi alan ve almayan hastaların karşılaştırılması**

Hasta grupları	Kontrol grup (n= 31)	Primer profilaksi grup (n= 40)	p
Yaş ortalaması, SD	46.5 ± 16.2	50.2 ± 12.9	0.08
Cinsiyet, n (%)			0.38
Erkek	18 (%58)	21 (%52.5)	
Kadın	13 (%42)	19 (%47.5)	
Tanıda WBC, n (%)			0.34
< 50.000/mm <sup>3</sup>	20 (%64.5)	28 (%70)	
≥ 50.000/mm <sup>3</sup>	11 (%35.5)	12 (%30)	
Total nötropeni süresi	21.5 ± 13.6	20.6 ± 11.2	0.51
Nötropenik ateş	31 (%100)	37 (%92.5)	
Antifungal nedeni, n (%)			0.001
Mümkün	14 (%51.8)	17 (%77.2)	
Muhtemel	12 (%44.4)	4 (%18.1)	
Kanıtlanmış	1 (%3.7)	1 (%4.5)	
Toplam terapötik antifungal süresi	21 ± 14	9.9 ± 10.4	0.001
Toplam antifungal süresi	21.4 ± 14	26.8 ± 9.7	0.05
12. ay durum, n (%)			
Eksitus	12 (%38.7)	17 (%42.5)	
Yaşıyor	19 (%61.3)	23 (%57.5)	
Son durum			
Eksitus	22 (%71)	22 (%55)	
Yaşıyor	9 (%29)	18 (%45)	
Median sağkalım (ay)	18 ± 5	25 ± 16	0.61

**Şekil 4.** Hastaların sağkalım durumları.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Yüksek riskli nötropenik hastalarda gelişen fungal enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hasta grubunda nötropeni nedeniyle inflamasyon be-

lirtileri siliktir. Bu nedenle enfeksiyon odağının tespiti çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bununla birlikte hastanın durumu hızla bozulup saatler içerisinde eksitus olabileceği için antifungal tedavinin başlaması aciliyet teşkil etmektedir. Tedaviye erken başlanmasının sağkalım oranını olumlu

yönde değiştirdiği düşünülmektedir (8). Bunun sonucunda, gerçek İFE insidansının %10-15 arasında olduğunun sanılmasına karşılık, yüksek riskli nötropenik hasta topluluğunun %40-50'sine varan bir bölümüne ampirik antifungal tedavi uygulanabilmektedir (9). Bizim çalışmamızda indüksiyon/remisyon tedavi dönemi incelenen 71 hastanın 68'inde nötropenik ateş gelişmiş ve nötropenik ateş gelişen hastaların %68'i antifungal tedavi almıştır.

İnvaziv fungal enfeksiyon gelişim sıklığını azaltmak için çok sayıda klinik çalışma yapılmış ve çeşitli sonuçlar ortaya konulmuştur. Son birkaç yıl içerisinde yapılan çalışmalar posakonazol kullanımının antifungal profilaksiste etkin olduğunu göstermiştir.

Cornely ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada, yeni tanı ya da relaps olan akut miyeloid lösemi/miyelodisplastik sendrom (AML/MDS) hastaları primer antifungal profilaksi etkinliği açısından değerlendirilmiştir. Posakonazol profilaksisi alan 304 hasta ve flukonazol/itakonazol profilaksisi alan 298 hasta (240 hasta flukonazol, 58 hasta itakonazol almış) karşılaştırılmış ve randomizasyon sonrası 100. gün izlem verileri değerlendirilmiştir. Hastalara nötropenileri düzelene ve tam remisyonla girene kadar veya 12. haftaya kadar (hangisi önce olursa) primer antifungal profilaksisi verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde posakonazol alan gruptaki hastalarda muhtemel/kanıtli İFE oranı %2 saptanmıştır. Flukonazol/itakonazol alan gruptaki hastalarda ise bu oran %8 bulunmuştur. Posakonazol alan grupta İFE gelişimi anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p=0.0009$ ) (10).

Girmenia ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada AML hastaları indüksiyon tedavi döneminde incelenmiştir. Çalışmaya oral posakonazol primer antifungal profilaksisi alan 99 hasta ve oral amfoterisin B alan 58 hasta dahil edilmiştir. Çalışma sonuçlarında posakonazol profilaksisi alan grupta muhtemel/kanıtli İFE sıklığı %23.2 saptanırken, kontrol grubunda bu oran %51.7 saptanmıştır. Posakonazol kullanan hastalarda İFE sıklığı anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ( $p=0.0002$ ) (4).

Bizim çalışmamızda ise primer antifungal profilaksi alan hastalarda muhtemel/kanıtli İFE sıklığı oranı %12.5, profilaksi almayan grupta ise %41.9 saptanmıştır.

Hastaların toplam antifungal süreleri açısından karşılaştırmalı grup analizleri yapıldığında primer antifungal profilaksi alan hastalarda toplam parenteral terapötik antifungal tedavi süresi  $9.9 \pm 10.4$  gün, profilaksi almayan grupta ise  $21.4 \pm 14.8$  gün olarak saptanmıştır. Primer antifungal profilaksi alan hastalarda terapötik antifungal tedavi süresi anlamlı ölçüde kısa bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Hastaların profilaktik ajan kullanım süresi ve terapötik parenteral antifungal tedavi sürelerinin toplamına bakıldığında ise primer antifungal profilaksi alan grupta  $26.9 \pm 9.7$

gün, almayan grupta ise  $21.4 \pm 14.8$  gün saptanmıştır. Her iki grup arasında profilaktik ve terapötik toplam antifungal kullanım süreleri toplamı arasında belirgin farklılık yoktu ( $p=0.057$ ).

Hastalar sağkalım yönünden incelendiğinde bizim çalışmamızda hasta grupları arasında 12 aylık sağkalım ve genel sağkalım oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu konuda literatürde yayınlanan çalışmalardan en önemlileri Cornely ve Girmenia tarafından yapılmıştır.

Cornely ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada randomizasyon sonrası 100. gün izlem sonuçlarında posakonazol profilaksisi alan grupta ölüm oranı %14.5, flukonazol/itakonazol alan grupta ise ölüm oranı %21.5 bulunmuştur. Çalışmada posakonazol alan grupta sağkalımda anlamlı yükselme görülmektedir ( $p=0.04$ ). Ancak yapılan bu çalışmada hastaların 100. gün sonrası izlemi bilinmediği için sağkalım değerlendirmesi kısıtlı olabilir.

Girmenia ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada ise genel hasta popülasyonunda 12. ayda posakonazol profilaksisi alan hastaların %52.5'inin, kontrol grubunda ise hastaların %58'inin eksitus olduğu tespit edilmiştir. Kaplan-Meier analizlerine göre gruplar arasında mortalite açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak 60 yaş ve altı hastalar analiz edildiğinde dördüncü ay sağkalım oranları posakonazol grubunda %88.1, kontrol grubunda ise %71.8 saptanmıştır. Dördüncü ay sağkalım bakımından posakonazol alan grupta anlamlı yükseklik tespit edilmiştir ( $p=0.03$ ). Bu hastaların 12 aylık sağkalım oranlarına bakıldığında yine anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir (posakonazol alan grup %59, kontrol grubu %54.2;  $p=0.08$ ).

Özkocaman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada posakonazol primer profilaksisi alan ve almayan kontrol grupları karşılaştırılmıştır. İki grup antifungal ajan kullanımına göre karşılaştırıldığında farklı antifungal ajana geçiş kontrol grubunda 34/34 (%100) bulunmuştur. Posakonazol grubunda bu oran 9/84 (%11) olarak saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Posakonazol grubunda dört tedavi altında (breakthrough) İFE (4/84, %4.8), kontrol grubunda ise 34 İFE tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ). İlâveten kontrol grubunda BAL gereken hasta 15/34 (%44) iken, posakonazol grubunda BAL gerekliliği 11/84 (%13) bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Posakonazol tedavisi hastaların 7/84 (%8.3)'ünde kemoterapi sonrası mukozite bağlı oral alım bozukluğu nedeniyle 7-14 gün içinde kesilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da primer antifungal profilaksi alan hastalarda terapötik antifungal tedavi ihtiyacı anlamlı ölçüde kısa bulunmuştur.

Metan ve arkadaşları da AML hastalarında primer antifungal profilaksisinde posakonazol ve flukonazol tedavisi alan hasta gruplarını karşılaştırmışlar ve posakonazol alan grupta İFE tespitinin daha az olduğunu göstermişlerdir ( $p=0.023$ ) (12).

Copley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, intensif tedavi alan AML hastalarında posakonazol ve itraconazol antifungal profilaksi tedavileri karşılaştırılmıştır. Posakonazol profilaksisi alanlarda daha düşük profilaksi başarısızlık oranları ve daha az taburculuk sonrası antifungal tedavi ihtiyacı gözlenmiştir (13). Yine Clech ve arkadaşları da hastane binalarının çalışma döneminde posakonazol profilaksisi verilmesiyle invaziv aspergillozda genel bir azalma bulamamış olmalarına rağmen bu gibi yüksek riskin olduğu dönemlerde posakonazol ile profilaksi yapılmasını önermişlerdir (14).

Park ve arkadaşları indüksiyon tedavisi uygulanan AML hastalarında mikafungin antifungal profilaksisinin, posakonazol profilaksisine benzer şekilde güvenli ve etkili olduğunu göstermişlerdir (15).

Sonuç olarak, literatür incelendiğinde yüksek riskli nötropenik hastalarda İFE gelişimini azaltmaya yönelik primer antifungal profilaksi çalışmaları kısıtlı sayıda yer almaktadır. Yapılan iki büyük randomize kontrollü çalışma incelendiğinde posakonazol profilaksisi etkin olarak görülmektedir. Bizim çalışmamız da posakonazol primer antifungal profilaksisi alan hastalarda terapötik antifungal ihtiyacının azalması nedeniyle literatürle benzer sonuçlar içermektedir.

“European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)” tarafından 2009 yılında hazırlanan kılavuzda akut lösemi indüksiyon tedavisi alan hastalara posakonazol 200 mg x 3/gün AI kanıt düzeyi olarak önerilmektedir. Yine kılavuzda profilaksi olarak azol alan hastalarda, ampirik antifungal olarak azol verilmemesi önerilmektedir.

Posakonazol piyasada 40 mg/mL süspansiyon şeklinde bulunmaktadır. Günde üç defa 200 mg (5 mL) olarak uygulanır. Tedavi süresi nötropeninin veya immünsüpresyonun iyileşmesi esasına dayanır. Beklenen nötropeni başlangıcından günler önce başlanmalı ve nötrofil sayısı 500/mm<sup>3</sup>’ün üzerine çıktıktan sonra yedi gün daha devam edilmelidir. Bilinen böbrek toksisitesi bulunmaması nedeniyle genellikle hastalar tarafından kolay tolere edilebilir. Ancak karaciğer yetmezliği olan veya gastrointestinal sistemde mukozit gibi emilim yüzeyini etkileyen durumlarda dikkatli kullanımı önerilmektedir.

Posakonazolün kullanımını sınırlayabilecek etmenlerden biri de fiyatı olabilir. Piyasada bulunan posakonazolün bir kutusunun maliyeti 1654 TL’dir. Bu hastaların bir haftalık profilaksi maliyetine karşılık gelmektedir. Ancak hastalar profilaksi ve antifungal tedavi maliyetleri karşılaştırıldığında parenteral antifungal tedavilerin yüksek maliyeti göze çarpmaktadır. Parenteral antifungal ajanlardan amfoterisin B 50 mg flk 343 TL fiyatında olup hastaların bir haftalık tedavi maliyeti 14.406 TL’dir. Kasprofungin 50 mg flk 579 TL olup hastaların bir haftalık tedavi maliyeti 4053 TL’dir. Vorikonazol 200 mg flk 307 TL fiyatında olup hastaların bir haftalık tedavi maliyeti 4298 TL’dir.

Bizim çalışmamızda posakonazol alan hasta grubunda terapötik parenteral antifungal kullanım süresi anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Primer antifungal profilaksi ve terapötik parenteral antifungal kullanım süreleri toplamına bakıldığında hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Maliyet açısından değerlendirildiğinde hastaların bir haftalık profilaksi maliyeti, parenteral antifungal maliyetinin çok altında olması nedeniyle yüksek riskli hastalarda primer antifungal profilaksi kullanımı maliyet etkin gibi görülmektedir.

Mevcut veriler ışığında İFE açısından yüksek riskli olan AML hastalarının indüksiyon/remisyon tedavi dönemlerinde primer antifungal profilaksi önerilebilir. İFE’yi önemli ölçüde engelleyebilecek, maliyet etkin profilaksi stratejilerinin geliştirilmesi için daha çok sayıda hasta verilerini içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

#### ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulundan 28.05.2015 tarihli 2015/14-19 sayı ile etik kurul onayı alındı.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

#### YAZAR KATKISI

Literatür taranması: FM, ÖGS, ŞS; Verilerin Toplanması: FM, CA, AS, ŞS; Makalenin Yazımı: FM, ŞS, MAÖ, FD, GHÖ, BÜ, İA, SA; Onaylama: ŞS, İA.

#### KAYNAKLAR

1. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or flucanazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-47.
2. Pagano L, Caira M. The role of primary antifungal prophylaxis with hematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 6):19-26.
3. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergilloz: clinical practise guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
4. Girmenia C, Frustaci AM, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S, et al. Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: a single-center, real life experience. *Haematologica* 2012;97:560-7.
5. Peterson L, Ostermann J, Rieger H, Ostermann H, Rieger CT. Posaconazole prophylaxis-impact on incidence of invasive fungal disease and antifungal treatment in hematological patients. *Mycoses* 2013;56(6):651-8.



6. Cattaneo C, Panzali A, Passi A, Borlenghi E, Lamorgese C, Petullà M, et al. Serum posaconazole levels during acute myeloid leukaemia induction therapy: correlations with breakthrough invasive fungal infections. *Mycoses* 2015;58(6):362-7.
7. Dahlen T, Kalin M, Cederlund K, Nortlander A, Björkholm M, Ljungman P, et al. Decreased invasive fungal disease but no impact on overall survival by posaconazole compared to flucanazole prophylaxis: a retrospective cohort study in patients receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 2015;96:175-80.
8. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
9. Mahfouz T, Amaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Drugs* 2003;4:974-90.
10. Matutes E, Morilla R, Farahat N, Carbonell F, Swansbury J, Dyer MJS, et al. Definition of acute biphenotypic leukemia. *Haematologica* 1997;82:64-6.
11. Özkocaman V, Özkalemkaş F, Seyhan S, Ener B, Ursavaş A, Ersal T, et al. The outcome of antifungal prophylaxis with posaconazole in patients with acute myeloid leukemia: a single-center study. *Turk J Hematol* 2018;35:277-82.
12. Metan G, Türe Z, Pala Ç, Kaynar L, Yıldırım A, Elmalı F, et al. A single center experience for antifungal prophylaxis in patients with acute myelogenous leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2015;31(3):339-45.
13. Copley MS, Waldron M, Athans V, Welch SC, Brizendine KD, Cober E, et al. Itraconazole vs. posaconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy: a retrospective study. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105886.
14. Le Clech L, Uguen M, Quinio D, Nevez G, Couturier MA, Ianotto JC, et al. Evaluation of posaconazole antifungal prophylaxis in reducing the incidence of invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia. *Curr Res Transl Med* 2020;68(1):23-8.
15. Park H, Youk J, Shin DY, Hong J, Kim I, Kim NJ, et al. Micafungin prophylaxis for acute leukemia patients undergoing induction chemotherapy. *BMC Cancer* 2019;19(1):358.