

Remisyon İndüksiyon Kemoterapisinde Posakonazol Profleksisi Ne Zaman Başlanmalı?

When Should Posaconazol Prophylaxis in Remission Induction Chemotherapy Be Started?

İD Esmâ Eren¹, İD Ayşegül Ulu Kılıç², İD Leylagül Kaynar³

¹Kayseri Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML) tanısı alan ve remisyon indüksiyon kemoterapisi verilen hastalarda görülen invaziv fungal enfeksiyonların (İFE) mortalitesi yüksek seyretmektedir. Bu hastalarda küf etkin antifungal profilaksi kullanımı önerilmektedir, ancak bu antifungal profilaksinin başlanma zamanı konusunda net bilgi yoktur. Bu çalışmada, remisyon indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda, hasta nötropeniye girdikten sonra başlanan antifungal profilaksinin etkinliği ile kemoterapi rejimiyle eş zamanlı başlanan profilaksinin etkinliğini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: AML tanısı ile remisyon indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda, hasta nötropeniye girdikten sonra başlanan posakonazol profilaksisi (Grup 1) ile kemoterapi rejimiyle eş zamanlı posakonazol profilaksisi alan hastalar (Grup 2) arasındaki farklar karşılaştırıldı. Hastaların demografik ve klinik verileri, alt hastalık durumları, profilaksi altında gelişen İFE kaydedildi.

Bulgular: Çalışma süresince, AML tanısı ile remisyon indüksiyon kemoterapisi alan 104 hasta çalışmaya alındı. Birinci grupta 46 hasta, ikinci grupta ise 58 hasta vardı. Profilaksi etkinliği karşılaştırıldığında ise birinci grupta 22 (%47.8) ikinci grupta 19 (%32.8) hastada başarısızlık görüldü. Her iki grubun demografik verileri benzer idi, ancak 21 günden uzun nötropeni varlığı grup 1'de daha fazla bulundu. Ayrıca grup 1'de ortalama nötropeni süresi daha uzun idi ($p<0.001$).

Sonuç: Posakonazol profilaksisi ile kemoterapinin eş zamanlı başlandığı grup 2'deki İFE sıklığı %22.4 bulundu. Her iki grubun hasta özellikleri arasında fark olmasına rağmen, grup 2'de antifungal profilaksinin, İFE gelişmesini önlemede daha etkin olduğu düşünülmektedir. Çünkü posakonazolun serum kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresi 6-10 gündür. Kemoterapi rejimi ile posakonazol başlanan hastalarda, hastanın İFE için riskli olduğu dönemde posakonazol etkin konsantrasyona ulaşmış olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi, invaziv fungal enfeksiyonlar, kemoterapi, profilaksi

ABSTRACT

Aim: The mortality rate of invasive fungal infections (IFE), seen in patients diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) and given remission induction chemotherapy is high. In these patients, the use of mold effective antifungal prophylaxis is recommended, but there is no clear information about the time to start this antifungal prophylaxis. In this study, we aimed to compare the effectiveness of antifungal prophylaxis initiated after the patient entered neutropenia and the effectiveness of prophylaxis initiated simultaneously with the chemotherapy regimen in patients receiving remission induction chemotherapy.

Material and Methods: In patients who received remission induction chemotherapy with the diagnosis of AML, the differences between posaconazole prophylaxis initiated after the patient entered neutropenia (Group 1) and patients receiving posaconazole prophylaxis simultaneously with the chemotherapy regimen (Group 2) were compared. Demographic and clinical data of patients, sub-disease states and IFE developed under prophylaxis were recorded.

Results: During the study, 104 patients who received remission induction chemotherapy with AML diagnosis were included in the study. There were 46 patients in group 1 and 58 patients in group 2. When prophylaxis efficacy was compared, failure was observed in 22 (47.8%) in the first group and 19 (32.8%) in the second group. The demographic data of both groups were similar, but the presence of neutropenia longer than 21 days was higher in group 1. In addition, the mean neutropenia duration was longer in group 1 ($p<0.001$).

Conclusion: In group 2, where posaconazole prophylaxis started simultaneously with chemotherapy, the frequency of IFE was found to be 22.4%. Although there is a difference in patient characteristics between both groups, antifungal prophylaxis is considered to be more effective in preventing the development of IFE in group 2, because posaconazole reaches a serum steady-state concentration is 6-10 days. In patients who start posaconazole with chemotherapy, posaconazole will have reached an effective concentration when the patient is at risk for IFE.

Keywords: Acute myeloid leukemia, invasive fungal infections, chemotherapy, prophylaxis

Geliş tarihi/Received: 21.05.2020

Kabul tarihi/Accepted: 29.06.2020

İletişim:

Esmâ Eren, Kayseri Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Kocasinan/ Kayseri

e.mail:esmaereneryilmaz@gmail.com

Tel: 0554 596 5092

JAMER 2020;5(2):1-5

GİRİŞ

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE), hematolojik malignitesi olan hastalarının yaklaşık %5-15'ini etkileyen önemli bir mortalite nedenidir (1). Remisyon indüksiyon kemoterapisi, Akut miyeloid lösemi (AML) nedeniyle hastalara verilen ilk basamak kemoterapidir. İndüksiyon kemoterapisi alan AML hastaları, 10 gün veya daha fazla süren nötropeni (<500 hücre/mm³) nedeniyle aspergilloz ve mukormikoz dahil invaziv küf enfeksiyonlarının gelişimi için yüksek risk altındadır (2). Lösemi hastalarında, yüksek olasılıklı ve kanıtlanmış İFE insidansı %20-25 olarak bulunmuştur (3). İFE'leri önlemek için, yüksek riskli hastalarda antifungal profilaksi önerilmektedir ve lösemili hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (4). Güncel kılavuzlarda uzun süreli nötropeni beklenen durumlarda küf etkin antifungal ajan olarak posakonazol seçilmesi A-I düzeyinde önerilmektedir (3-5). Ancak, bu hastalarda profilaksiye başlama zamanı hakkında net bir bilgi yoktur. Kemoterapi ile eş zamanlı olarak başlanabileceği gibi hasta nötropeniye girdikten sonra da başlanabilmektedir. Bu konuda net bir öneri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, kemoterapi ile eş zamanlı profilaksi başlanan hastalar ile nötropeniye girdikten sonra profilaksi başlanan hastalar arasında İFE sıklığını araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, 38 yataklı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Ünitesi'nde yapılmıştır. Posakonazol, merkezimizde remisyon-indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda antifungal profilaksi amaçlı seçilen ajandır. Günde üç kez, 200 mg oral süspansiyon şeklinde kullanılmaktadır. Ayrıca, hastalar nötropenide oldukları süre boyunca, haftada iki kez serumlarından galaktomannan antijen testi (Platelia™ Aspergillus EIA, Bio-Rad) ve günlük olarak tam kan sayımı yapılmaktadır. Bu çalışmada, Şubat 2011-Kasım 2017 tarihleri arasında, AML tanısı ile remisyon indüksiyon kemoterapisi başlanan ve antifungal profilaksi için posakonazol verilen 18 yaşından büyük hastalar retrospektif olarak taranmıştır.

Hastalar, antifungal profilaksi başlanma günlerine göre iki gruba ayrılmıştır. Birinci grup nötropeniye girdikten sonra profilaksi başlanan hastalar, ikinci grup ise kemoterapi ile eş zamanlı profilaksi başlanan hastalar olarak belirlenmiştir. Hastaların demografik verileri kaydedilmiştir. İlgili tüm veriler, hastane kayıt otomasyon sistemi kullanılarak remisyon indüksiyon kemoterapisinden 120 gün sonraya kadar olan elektronik kayıtlardan alınmıştır. Antifungal profilaksi başlandıktan 100 gün sonrasına kadar mortalite değerlendirilmiştir. Tüm hastalara stres ülseri profilaksisi için proton pompa inhibitörleri veya H₂ reseptör blokerleri verilmiştir. Ayrıca antibakteriyel profilaksi amacıyla tüm hastalar, günlük 500 mg levofloksasin veya günlük 400 mg moksif-

loksasin almışlardır. Bu çalışma için Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'dan gerekli onay alındı (Tarih: 25.06.2020, Karar no:106) ve çalışma boyunca, İnsan Hakları Helsinki Deklarasyonu'na bağlı kalındı.

Tanımlar

Antifungal profilaksi başarısızlığı;

1. İnvaziv mantar enfeksiyonu gelişmesi,
2. Herhangi bir febril nötropeni atağı sırasında, uzamış ateş nedeni ile diğer sistemik antifungallerden birisinin >3 gün süre ile alınması,
3. Antifungal profilaksinin herhangi bir neden ile alınmaması olarak tanımlanmıştır.

Çalışma süresince profilaksi altında gelişen invaziv mantar enfeksiyonları Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü ve Mantar Enfeksiyonları (EORTC/MSG)'nin belirlediği kriterlere göre, düşük olasılıklı İFE, yüksek olasılıklı İFE ve kanıtlanmış İFE olarak tanımlanmıştır (6).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş olup, karşılaştırmalar için Ki-kare veya Fisher's Exact Test analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğinin tespiti için Shapiro-Wilks testi ve histogram analizleri yapılmıştır. Parametrik veriler; ortalama±standart sapma şeklinde gösterilirken, gruplar arası anlamlılıklar Student t testi kullanılarak belirlendi. Parametrik olmayan veriler ise; ortanca (min.-maks.) şeklinde gösterilirken, gruplar arası anlamlılıklar Mann Whitney U testi kullanılarak belirlenmiştir. Tüm analizlerde p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma boyunca AML tanısı ile remisyon indüksiyon kemoterapi rejimi alan toplam 104 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 62 (%59.6)'si erkek, median yaş 50 (18-72)'dir Ortalama antifungal profilaksi süresi ise 20 gündür.

Nötropeniye girdikten sonra profilaksi başlanan birinci grupta 46 hasta yer almıştır ve bu hastalar Şubat 2011 ve Şubat 2013 tarihleri arasında takip edilmişlerdir. Kemoterapi ile eş zamanlı profilaksi başlanan ikinci grupta ise 58 hasta vardı ve bu hastalar ise Aralık 2015-Kasım 2017 tarihleri arasında tedavi almışlardır (Tablo 1). Hastaların demografik verileri her iki grup arasında benzerdir, ancak 21 günden uzun nötropeni varlığı grup 1'de daha fazla bulunmuştur. Ayrıca grup 1'de ortalama nötropeni süresi daha uzun bulunmuştur (p<0.001).

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

Özellik	Grup 1 (n=46)	Grup 2 (n=58)	Toplam n=104	p
Yaş- ortanca (min.-maks.)	44 (18-71)	52.5 (22-72)	50 (18-72)	0.001
Erkek cinsiyet, (%)	30 (65.2)	32 (55.2)	62 (60)	0.300
Nüks veya Dirençli hastalık, (%)	23 (50.0)	16 (27.6)	39 (38)	0.019
Nötropeni süresi ortanca (min.-maks.)	21.5 (7-60)	14 (1-41)	18 (1-60)	0.000
21 günden uzun süren nötropeni durumu, (%)	25 (54.3)	9 (15.5)	34 (33)	0.000
Antifungal profilaksi süresi ortanca (min.-maks.)	21 (5-56)	19 (4-34)	20 (4-56)	0.074
Başarısızlık, (%)	22 (47.8)	19 (32.8)	41 (40)	0.118
Başarısızlık Ölçütleri, (%)				
Uzamış Febril nötropeni (>7 gün) , (%)	9 (19.6)	6 (10.3)	15 (14)	0.184
İnvaziv Fungal Enfeksiyon, (%)	13 (28.3)	13 (22.4)	26 (25)	0.494
Düşük Olasılıklı İFE	8 (17.4)	12 (20.7)		0.672
Yüksek Olasılıklı İFE	4 (8.7)	-		0.022
Kanıtlanmış İFE	-	-		-
Fungemi	1 (2.2)	-		0.259
Mukormikozis	-	1 (1.7)		
Yan Etkiler, (%)				
Bulantı, (%)	5 (10.9)	5 (8.6)	10 (10)	0.699
Kusma, (%)	5 (10.9)	10 (17.2)	15 (14)	0.358
Mortalite, (%)	7 (15.2)	6 (10.3)		0.456

İFE: İnvaziv fungal enfeksiyon

Relaps/refrakter AML sayısı birinci grupta 23 (%50) ikinci grupta ise 16 (%27.6)'dır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.019).

Profilaksi etkinliği karşılaştırıldığında ise birinci grupta 22 (%47.8) ikinci grupta 19 (%32.8) hastada başarısızlık görülmüştür. Başarısızlık nedenleri değerlendirildiğinde; beş günden uzun süren ateş varlığı durumunda farklı bir antifungal ajan başlanması ve profilaksiye rağmen invaziv fungal enfeksiyon gelişme oranları birbirine yakın bulunmuştur. Birinci grupta dokuz hastada uzamış febril nötropeni kliniği nedeni ile posakonazol profilaksisi kesilerek beş hastada kaspofungin, iki hastada lipozomal amfoterisin B ve iki hastada vorikonazol tedavisine geçildiği görülmüştür. İkinci grupta ise altı hastanın dördünde kaspofungin ve iki hastada lipozomal amfoterisin B tedavisi başlanmıştır.

İnvaziv fungal enfeksiyon gelişme oranı da gruplar arasında benzer olarak bulunmuştur. Birinci grupta dört hastada yüksek olasılıklı İFE ve bir hastada fungemi gelişmiştir. Diğer grupta gelişen fungal enfeksiyonların tamamı düşük olasılıklı İFE'dir. İlaç başladıktan sonra her iki grupta da benzer oranlarda bulantı ve kusma görülmüştür. Mortalite oranları açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Antifungal profilaksinin başarısına göre grupları değerlendirdiğimizde ise başarısız olan grupta daha uzun nötropeni süresi ve daha yüksek mortalite mevcuttur (Tablo 2).

Tablo 2. Profilaksi başarısının risk faktörleri

Özellik	Başarılı	Başarısız	p
Yaş- ortanca (min.-maks.)	n=63	n=41	0.700
Antifungal başlama zamanı, (%)	47 (22-72)	52 (18-71)	
Nötropeniye girince			0.158
Kemoterapi ile eşzamanlı	24 (38.1)	22 (53.7)	0.118
Nüks veya Dirençli hastalık, (%)	39 (61.9)	19 (46.3)	0.270
Nötropeni süresi ortanca (min.-maks.)	21 (33.3.)	18 (43.9)	0.043
21 günden uzun süren nötropeni, (%)	16 (1-50)	20 (1-60)	0.017
Mortalite, (%)	15 (23.8)	19 (46.3)	
	-	13 (31.7)	

TARTIŞMA

Remisyon indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda invaziv mantar enfeksiyonunu önlemek amaçlı kullanılan posakonazol profilaksisinin başlanma zamanı ve etkinlik arasındaki farkın değerlendirildiği bu çalışmada, erken başlanan grupta profilaksi daha etkin olduğu düşünülmektedir. Posakonazol oral formunun etkin kan düzeyine ulaşma süresi, literatürde, 7-10 gün olarak bildirilmiştir (7-10). Nötropeniye girdikten sonra posakonazol başlanan Grup 1'de yüksek olasılıklı İFE'nin fazla olması bu ihtimali desteklemektedir. Bunun yanına Grup 2'de belirlenen 13 İFE'nin 12'si düşük olasılıklı idi. Bu durum, ikinci grupta mantar enfeksiyonu riskinin daha az

olduğunu desteklemektedir. Mortalite oranları, grup profilaksi başlanma zamanına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında fark yoktur.

İnvaziv aspergilloz nedeni ile tedavi edilen hastaların 90 günlük mortalite oranlarının %28-42 arasında olduğu bildirilmektedir (11). Önlemek için küf-aktif antifungal profilaksi standart yaklaşım haline gelmiştir (5). Posakonazol, *Aspergillus* spp dahil olmak üzere geniş bir antifungal aktiviteye sahip ikinci nesil bir triazol ajandır (12). Mevcut kılavuzlarda profilaksi amacıyla ilk sırada önerilmektedir (4). Profilaksi etkinliği, ilacın serum kararlı durum konsantrasyonu ile birebir ilişkilidir. Yeterli serum düzeyine ulaşmadığı durumlarda İFE görülme riski vardır (8). Posakonazol suspansiyon formu, bazı kemoterapi ilaçları ile etkileşime girebilmektedir (örneğin midostaurin) ve posakonazolün kan düzeyi beklenenin altında görülebilir (14). Kemoterapi protokolünde yer alan ilaçlar gözönünde bulundurularak, profilaksi mümkün olan en erken zamanda başlanmalıdır.

Çalışmamızda her iki grubun başarı oranları arasında fark gözlenmişti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda iki kısıtlayıcı sebep mevcut idi: Birincisi; Grup 1'de nüks ve dirençli hastalık oranı daha fazla idi. İkincisi; yine birinci grupta ortalama nötropeni süresi daha uzun, 21 günden uzun süre nötropenide kalan hasta grubu daha fazlaydı. Uzamış nötropeni zaten yüksek İFE için risk faktörüdür. Relaps ve nüks oranlarının bu grupta fazla olması İFE için artmış riske neden olmaktadır (11).

SONUÇ

Kemoterapi ile eş zamanlı başlanan posakonazol daha erken zamanda etkin kan düzeyine ulaşacağı için, daha etkin profilaksi sağlayacaktır. Bu konuda yapılacak daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

Finansal destek: Yazarlar tarafından finansal destek olmadığı bildirilmiştir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı, Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.E., A.U.K.; Veri Toplama- E.E., A.U.K.; Veri Analizi/Yorumlama- E.E., A.U.K.; Yazı Taslağı- E.E., A.U.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.U.K., L.K.; Son Onay ve Sorumluluk- E.E., A.U.K., L.K.; Malzeme ve Teknik Destek- E.E., L.K.; Süpervizyon- E.E., A.U.K., L.K.

KAYNAKLAR

1. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: SEI-FEM-2008 registry study. *Haematologica*. 2010;95(4):644-50.
2. Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, Blackford A, Marr KA, Treadway S, et al. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(2):144-9.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-e93.
4. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356(4):348-59.
5. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(12):3221-30.
6. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21
7. Courtney R, Pai S, Laughlin M, Lim J, Batra V. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2788-95.
8. Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, Hachem R, Kontoyiannis DP, Töpel K, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:658-66.
9. Gubbins PO, Krishna G, Sansone-Parsons A, Penzak SR, Dong L, Martinho M, et al. Pharmacokinetics and safety of oral posaconazole in neutropenic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1993-9.
10. Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, McLeod J. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):958-66.
11. Nganthavee V, Phutthasakda W1, Atipas K, Tanpong S, Pungprasert T, Dhirachaiikulpanich D. High incidence of invasive fungal infection during acute myeloid leukemia treatment in a resource-limited country: clinical risk factors and treatment outcomes. *Support Care Cancer*. 2019;27(9):3613-22.
12. Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI, Rinaldi MG, Graybill JR. In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1581-2.
13. Herbrecht R. Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole anti-fungal for the treatment of serious fungal infections. *Int J Clin Pract*. 2004;58:612-24.
14. Li W, Xia F, Zhou H, Qiu H, Wu D, Ma X, et al. Efficacy of Posaconazole Prophylaxis for Fungal Disease in Hematology Patients Treated With Chemotherapy and Transplantation: An Open-Label, Prospective, Observational Study. *Front Microbiol*. 2020;11:349.66.