



# ***Candida glabrata* Nedenli Kan Dolaşımı Enfeksiyonu olan Hastalarda Flukonazol Dozu ile Sağkalım İlişkisi**

Survival in Patients with *Candida glabrata* Bloodstream Infection is Associated with Fluconazole Dose

Tuğçe Tural Kara<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hatay Devlet Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Hatay, Türkiye

**Makale atfı:** Tural Kara T. *Candida glabrata* nedenli kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda flukonazol dozu ile sağkalım ilişkisi. *J Pediatr Inf* 2018;12(4):166-168

<sup>1</sup> Eschenauer GA, Carver PL, Patel TS, Lin SW, Klinker KP, Pai MP, et al. Survival in patients with *Candida glabrata* bloodstream infection is associated with fluconazole dose. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62. doi: 10.1128/AAC.02566-17.

## **GİRİŞ**

*Candida* türleri, önemli morbidite ve mortalite oranları ile nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının en yaygın dördüncü nedenidir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kandidiyaz kılavuzları, kandideminin tedavisi için birinci basamak olarak ekinokandinleri önermektedir. Flukonazol, son zamanlarda azol verilmemiş kritik olmayan hastalarda, mikrobiyolojik klerensi sağlanmış ve duyarlı izolatlara sahip stabil hastalar için basamak azaltma tedavisi olarak önerilmiştir (1). Mevcut tedavi kılavuzuna bakılmaksızın, antifungal tedaviye küresel erişim, son derece değişken maliyetlere sahiptir. Flukonazol, maliyeti büyük ölçüde düşüren, oral yoldan verilme avantajı ile dünya çapında en yaygın olarak mevcut olan antifungal ajandır. Sonuç olarak antifungallere sınırlı erişime sahip ülkelerde, *Candida glabrata* gibi daha az duyarlı suşlarla bile kandidemi yönetimi için flukonazol kullanılması beklenmektedir. Bu çalışmada *C. glabrata* nedenli kan dolaşımı enfeksiyonları olan hastalarda sağkalım için risk faktörlerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

## **MATERYAL-METOD**

### **Çalışma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu**

1 Ocak 2002 ile 31 Aralık 2011 tarihleri arasında flukonazol ile tedavi edilen *C. glabrata* fungemisi olan yetişkin hastaların

(≥18 yaş) retrospektif olarak incelendiği çok merkezli bir çalışmadır. Katılımcı merkezler Michigan Üniversitesi Hastanesi, Cleveland Klinik, Ulusal Tayvan Üniversitesi Hastanesi, Florida Sağlık Hastanesi ve Pittsburgh Üniversitesi Tıp Fakültesi idi. Hastalar kendi kurumlarında geriye dönük olarak mikrobiyoloji veri tabanlarının taranmasıyla tanımlanmıştır. Her hasta için fungeminin sadece ilk atağı çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar, kan kültürü alındıktan sonra ilk antifungal tedavi olarak en az ardışık 5 gün flukonazol tedavisi almışlar ise çalışmaya dahil edilmiştir. Kültür alınmadan önce > 48 saat süreyle flukonazol alan ve indeks kültürün 24 saati içindeki kan kültürlerinde ek olarak *C. glabrata* dışı patojenler üreyen (koagülaz-negatif stafilokok hariç) hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

### **Sonuçlar ve Çalışma Tanımları**

Primer sonuç 28 günlük genel sağkalım üzerinden değerlendirilmiştir. Flukonazol dozunun flukonazol klerensine bölünmesiyle, her bir hasta için flukonazolun 24 saatlik AUC değerleri tahmin edilmiştir. Flukonazol klerensi, kreatinin klerensinin (CrCl) bir fonksiyonu olarak biçimlenen denklem ile [flukonazol klerensi= (0.003. CrCl + 0.064) . ağırlık] hesaplanmıştır (2). Sürekli renal replasman tedavisi alan hastalar için flukonazol klerensi 40 mL/dakika olarak varsayılmıştır (3). Aralıklı hemodiyaliz

**Geliş Tarihi:** 15.11.2018

**Kabul Tarihi:** 17.11.2018

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:**

**Tuğçe Tural Kara**

Hatay Devlet Hastanesi,  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,  
Hatay-Türkiye

**E-mail:** tugcetural@hotmail.com

©Telif Hakkı 2018  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine  
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Pediatric  
Infectious Diseases Society -Available online at  
www.cocukenfeksiyon.org

uygulanan hastalar için, 10 mL/dakika'lık standart bir kreatinin klerensi kullanılmıştır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda, maksimum kreatinin klerens değeri 125 mL/dakika olarak kabul edilmiştir. Flukonazol dozları ve AUC değerleri, tedavinin 5 gününde her bir gün için ayrı hesaplanmış ve sonra ortalaması alınmıştır. *C. glabrata* için flukonazol minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) sınır değerleri Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) önerilerinden alınmıştır (duyarlı-doza bağımlı  $\leq 32$   $\mu\text{g/mL}$  ve dirençli  $\geq 64$   $\mu\text{g/mL}$  olarak tanımlanmıştır) (4).

### İstatistiksel Analizler

Tüm kategorik değişkenler yüzde olarak rapor edilmiş ve Pearson ki-kare testi veya Fisher's exact test kullanılarak analiz edilmiştir. Tüm normal dağılımlı sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak rapor edilmiş ve Student's t-testi kullanılarak analiz edilmiş, normal dağılımı olmayan sürekli değişkenler ortalama ve IQR ile rapor edilmiş, Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. 28. günde sağkalım için bağımsız belirteçler, çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile tanımlanmıştır. Tek değişkenli analizlerde  $p < 0.10$  değerlerine sahip tüm değişkenler çok değişkenli analizlere dahil edilmek üzere kabul edilmiştir.

### SONUÇLAR

#### Hasta Özellikleri

Araştırmaya toplam 127 hasta dahil edilmiştir (Michigan Üniversitesi Hastanesi'nden 49 hasta, Cleveland Clinic'ten 25 hasta, Ulusal Tayvan Üniversitesi Hastanesi'nden 43 hasta, Florida Üniversitesi'nden 7 hasta ve Pittsburgh Tıp Merkez Üniversitesi'nden 3 hasta). Hastaların %30.7'si yoğun bakım ünitesinde yatmakta, %17.3'ü renal replasman tedavisi almakta, %18.1'ine mekanik ventilasyon uygulanmakta ve %33.1'i total parenteral nütrisyon almakta idi. Yirmi sekiz günde ölen hastalarda kültür alındığı vakit, santral venöz katetere sahip olma anlamı olarak daha yüksekti (%96.3'e karşılık %56;  $p < 0.001$ ) ve total parenteral nütrisyon ihtiyacı (%48.1'e karşılık %29;  $p = 0.061$ ) ve vazopresörlere ihtiyacı (%25.9'a karşılık %12;  $p = 0.072$ ) sayıca daha yüksekti.

#### Flukonazol Duyarlılığı ve Sağkalım Arasındaki İlişki

Flukonazol MİK'leri 122 epizot için mevcuttu ve aralık 0.125 ila 256  $\mu\text{g/mL}$  idi. Flukonazol MİK değerleri sırasıyla  $\leq 8$   $\mu\text{g/mL}$  ( $n = 56$ , %45.9), 16 ila 32  $\mu\text{g/mL}$  ( $n = 49$ , %40.1) ve  $\geq 64$   $\mu\text{g/mL}$  ( $n = 17$ , %13.9) idi. Sağkalım oranları, duyarlı-doza-bağımlı izolatlarla enfekte olmuş hastalarda, dirençli izolatlarla enfekte olanlara kıyasla [86/105 hastaya (%81.9) karşılık 11/17 hasta (%64.7);  $p = 0.114$ ] sayısal olarak daha iyi idi. Bununla birlikte sadece  $\geq 400$  mg/gün ortalama dozda ilaç alan 69 hasta analize dahil edildiğinde bu ilişki mevcut değildi [duyarlı-doza-bağımlı ve dirençli kategorilerinde sağkalımlar sırasıyla, 53/61 hasta (%86.9) karşı 8/8 hasta (%100)]. Ortalama MİK'ler ölenler ile 28 günde hayatta kalanlar arasında farklı değildi ( $p = 0.11$ ).

### Flukonazol Farmakodinamiği ve Sağkalım Arasındaki İlişki

Flukonazol AUC veya AUC/MİK oranı ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak flukonazol dozu ile sağkalım arasında birkaç ilişki kaydedilmiştir. İlk olarak flukonazolün ortalama dozu 28. gün hayatta kalanlarda, ölenlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p = 0.0087$ ). Ek olarak sağ kalanların önemli oranda büyük bir kısmı, ortalama doz olarak  $\geq 400$  mg flukonazol almıştır ( $p = 0.004$ ). Son olarak tedavinin ilk günündeki flukonazol dozu sağ kalanlar arasında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p = 0.002$ ). Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde daha yüksek ortalama flukonazol dozu ( $p = 0.008$ ), ortalama flukonazol dozunun  $\geq 400$  mg olması ( $p = 0.005$ ) ve tedavinin birinci gününde yüksek flukonazol dozu ( $p = 0.002$ ) 28 günlük sağkalım için bağımsız belirleyiciler olarak bulunmuştur. Ek olarak enfeksiyon sırasında santral venöz kateterin varlığı, her üç çok değişkenli lojistik regresyon modelinde ölüm için önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

### TARTIŞMA

Flukonazol antifungal tedavinin önemli bir üyesi olmayı sürdürmektedir ve IDSA klinik uygulama kılavuzları tarafından basamak-azaltma tedavisi ve ilk basamak tedavisi olarak (özel durumlarda) önerilmektedir (1). Bu çalışmada flukonazol ile tedavi edilen *C. glabrata* fungemili hastalarda duyarlılık, doz, AUC ve çeşitli AUC/MİK hedeflerinin 28 günlük sağkalım oranları üzerine etkileri incelenmiştir. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizleri ile desteklenen elde edilen veriler, artan flukonazol dozu ile sağkalım arasında anlamlı bir doğrusal ilişki olmasına rağmen; flukonazol AUC/MİK ile sağkalım arasında bir korelasyon olmadığını öne sürmektedir. Daha pratik olarak, ortalama doz olarak  $\geq 400$  mg alan hastaların  $< 400$  mg alan hastalara kıyasla hayatta kalma olasılıklarının yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu nedenle MİK'ten bağımsız olarak, *C. glabrata* fungemisinin tedavisi için flukonazol kullanıldığında agresif doz uygulaması gerekli görülmektedir. Çalışma ayrıca başlangıçtaki flukonazol dozunun artırılması ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur; bu da, birinci basamak tedavi olarak flukonazol alan hastalarda *Candida* türleri tespit edilene kadar agresif doz uygulamasının sonlandırılmaması gerektiğini öne sürmektedir. IDSA kılavuzları, bu öneriyi destekleyecek kanıt yetersizliğini belirtirken, *C. glabrata* fungemisinin tedavisi için 800 mg veya 12 mg/kg olarak tanımlanan yüksek doz flukonazolü desteklemektedir (1).

Brosh-Nissimov ve Ben-Ami tarafından yapılan çalışmada, kandidemi mevcut olan 75 hastadan oluşan bir kohort için Cox orantılı risk modelinde, AUC/MİK eşik değerleri ile 30 günlük ölüm ilişkili bulunmamıştır. Ancak *Candida albicans* fungemi olan 36 hastalık alt grupta doz/MİK oranının  $\leq 400$  olması ile 30 günlük ölüm ilişkili bulunmuştur (5). Benzer şekilde Fernán-

dez-Ruiz ve arkadaşlarının 249 kandidemili hastada yaptıkları çalışmada belirli bir AUC/MİK eşiği 30 günlük ölüm ve/veya flukonazol yetmezliği ile ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışma flukonazol dozunun sonuçlara etkisini değerlendirmemiştir (6).

2016 "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" *Candida* tedavi kılavuzu, *C. glabrata* nedenli enfeksiyonlar için yüksek doz flukonazol tedavisine geçişin, sadece izolatin flukonazol duyarlı olduğu durumlarda düşünülebileceğini önermiştir (1). Ancak bu öneri karışıklığa neden olmuştur çünkü mevcut CLSI kılavuzları artık herhangi bir *C. glabrata* flukonazol MİK'ini duyarlı olarak göstermemektedir. Daha doğrusu tüm *C. glabrata* izolatlarında flukonazol MİK değerleri  $\leq 32 \mu\text{g/mL}$  olanlar duyarlı-doza bağımlı olarak tanımlanırken, MİK değerleri  $> 64 \mu\text{g/mL}$  olanlar dirençli olarak tanımlanır (6). Çalışmada sadece  $\geq 400 \text{ mg}$  dozda ilaç alan hastalar analiz edildiğinde dahi; flukonazol MİK ile sağkalım arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmada bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Hayatta kalmayı etkileyecek diğer değişkenler çalışmaya dahil edilmemiş olabilir. Ayrıca çalışmanın retrospektif olması nedeniyle çalışma merkezleri için duyarlılık testi metodolojisi belirlenmemiştir. Ayrıca AUC tahminlerindeki belirsizlik, bulguları etkilemiş olabilir. Ek olarak hastaların 2002-2011 yılları arasında tedavi edilmeleri nedeniyle, destekleyici bakım ve komorbid durumların tedavisindeki iyileşmeler, sonuçların günümüze uygulanabilirliğini kısıtlayabilirdi. Son olarak çalışma ilk antifungal tedavi flukonazol alan hastaları içermekteydi. Bu nedenle veriler primer ekinokandin tedavisinden flukonazole indirgenmiş hastalarla ilgili doğrudan bilgi vermemekteydi.

Sonuç olarak *C. glabrata* nedenli fungemili hastalarda flukonazol dozu, 28 günlük sağkalımın bağımsız bir belirleyicisi olarak saptanmıştır.  $\geq 400 \text{ mg/gün}$  ilaç dozu ile %90'a yaklaşan 28 günlük sağkalım oranları ilişkili bulunmuştur. Bu veriler bu ciddi enfeksiyonun tedavisinde flukonazolün etkinliğini ve kullanımını göstermektedir.

## Kaynaklar

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-e50.
2. Sobue S, Tan K, Layton G, Leclerc V, Weil A. The effects of renal impairment on the pharmacokinetics and safety of fosfluconazole and fluconazole following a single intravenous bolus injection of fosfluconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:773-84.
3. Bergner R, Hoffmann M, Riedel KD, Mikus G, Henrich DM, Haefeli WE, et al. Fluconazole dosing in continuous veno-venous haemofiltration (CVVHF): need for a high daily dose of 800 mg. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1019-23.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth microdilution antifungal susceptibility testing of yeasts; 4th informational supplement. CLSI M27-S4. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2012.
5. Brosh-Nissimov T, Ben-Ami R. Differential association of fluconazole dose and dose/MIC ratio with mortality in patients with *Candida albicans* and non-*albicans* bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1011-7.
6. Fernández-Ruiz M, Guinea J, Lora-Pablos D, Zaragoza Ó Puig-Asensio M, Almirante B, et al. Impact of fluconazole susceptibility on the outcome of patients with candidaemia: data from a population-based surveillance. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:672.e1-672.e11.