



Hematoloji Kliniğinde Antifungal Profilaksi ve Tedavi Stratejileri

Prof. Dr. Nurettin ERBEN

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD**



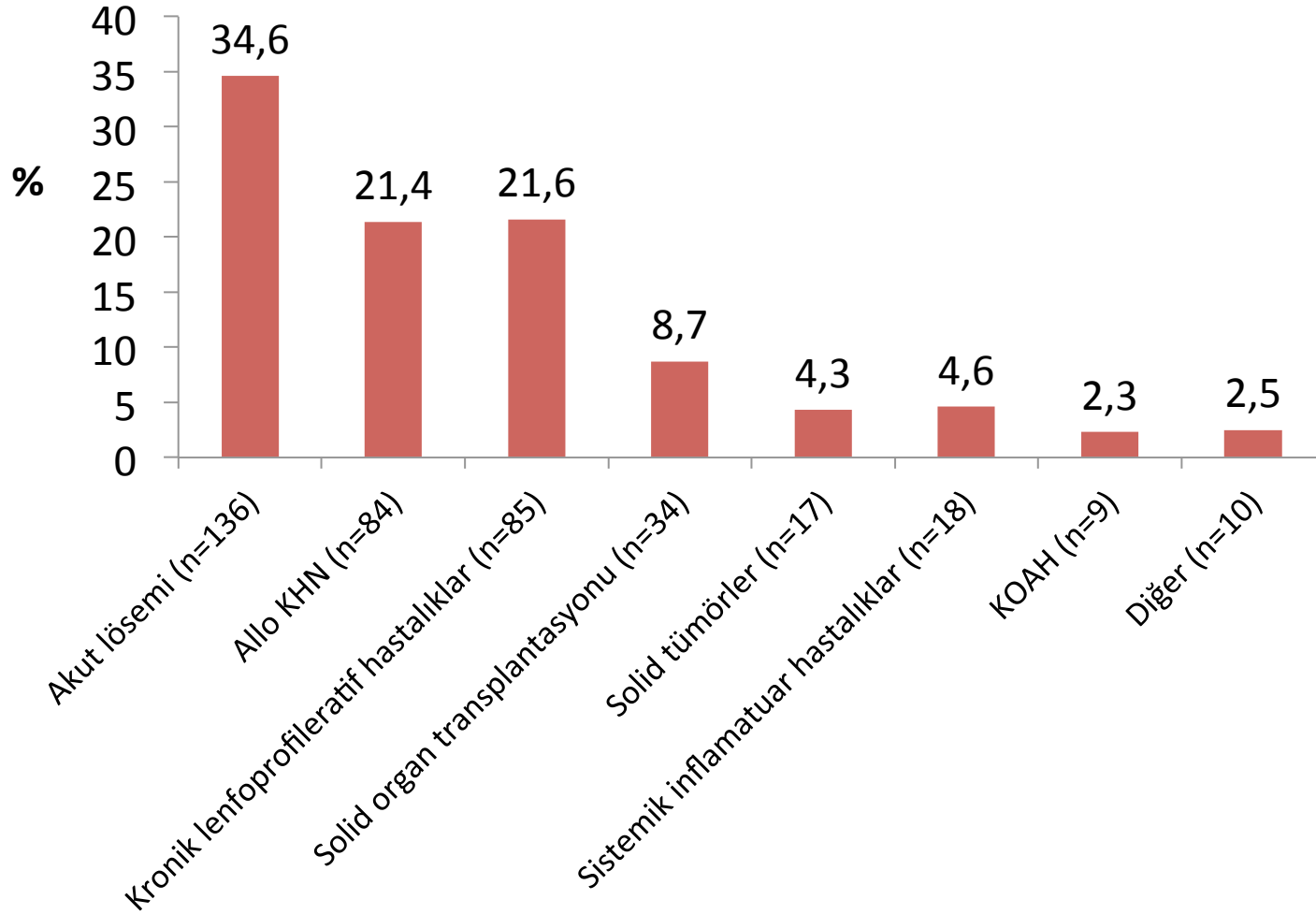
Epidemiyoloji

- *Aspergillus*
- *Candida*
- Son yıllarda artışta olanlar
 - *Zigomicetes*
 - *Trichosporon*
 - *Fusarium*
 - *Cryptococcus*

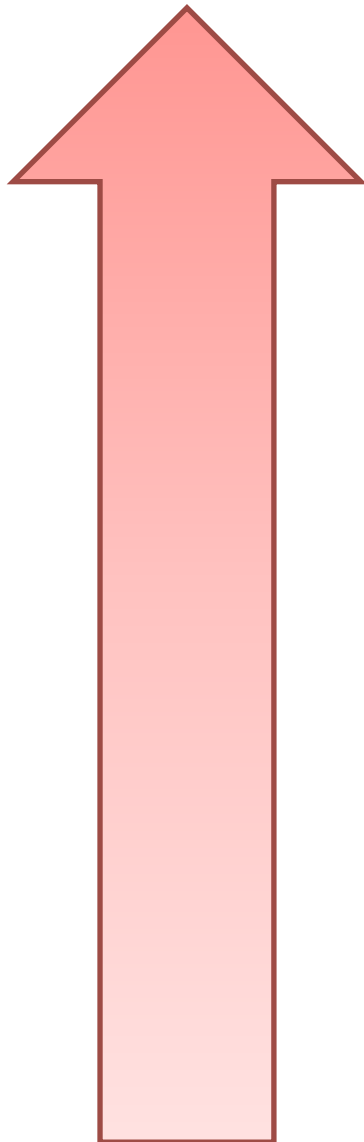


SAIF Ağı, Fransa, 12 merkez, invaziv aspergillozde alta yatan hastalıklar (2005-2007)

393 invaziv aspergilloz



Hematolojik malignite ve solid organ transplantasyonlarında invaziv aspergillozis riski



AML (indüksiyon)
AlloKHN (GVHH)
MDS (indüksiyon)
AC nakli
AlloHKHN (GVHD yok)
AML (konsolidasyon)
KC nakli

**YÜKSEK
RİSK**

Multipl Myelom
Kalp nakli
KLL
AIDS
NHL

**ORTA
RİSK**

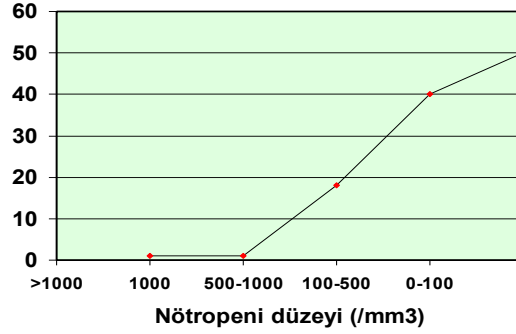
OtoKHN
Böbrek nakli
Solid tümör
İmmün Hastalıklar
Hodgkin Lenfoma

**DÜŞÜK
RİSK**

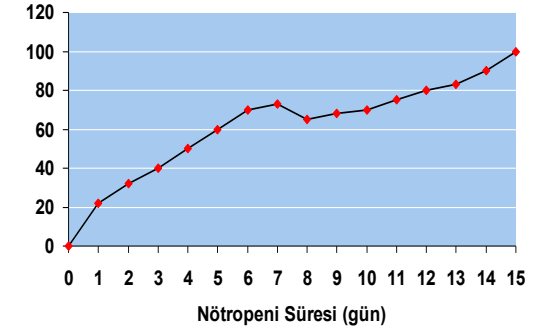
İnvaziv Aspergilloz Risk Faktörleri Skorlaması

Yüksek (15-30%)	Orta (5-15%)	Düşük (1-5%)
Allojenik KHN <ul style="list-style-type: none">• >40 yaş• KML dışı• Graft yetmezliği• Steroid• GVHD• Yaz dönemi• Laminar hava akımı olmaması AML <ul style="list-style-type: none">• >55 yaş• Düşük performans• Yüksek doz Ara-C	Allojenik KHN <ul style="list-style-type: none">• 19-40 yaş• Doku uyumsuz• Doku uyumsuz akraba dışı• İnşaat çalışması AML	Allojenik KHN <ul style="list-style-type: none">• < 19 yaş• KML Oto KHN Kemoterapi

Febril nötropenide enfeksiyon riski



Nötropenin derinliği



Nötropenin süresi

Ek komorbid durumlar ve komplikasyonlar

Hematolojik Maligniteli

Malignite	İFi insidansı (%)	Küf insidansı(%)	Maya insidansı(%)
AML	12.3	7.9	4.4
ALL	6.5	4.3	2.2
ALLO KHN	7.8	6.7	1.1
KML	2.5	2.3	0.2
KLL	0.5	0.4	0.1
NHL	1.6	0.9	0.7
HL	0.7	0.35	0.35
MM	0.5	0.3	0.2
Otolog KHN	1.2	0.4	0.8

kohort 1999-2003

N = 11,802 hematolojik malignite

N = 3228 erişkin KHN

Pagano L et al. Haematologica 2006; 91: 1068-1075

Pagano L et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 1161-1170

İFİ DE KULLANILAN ANTİFUNGALLER

POLİENLER

AMFOTERİSİN B
LİPOSOMAL AmB
ABLC

AZOLLER

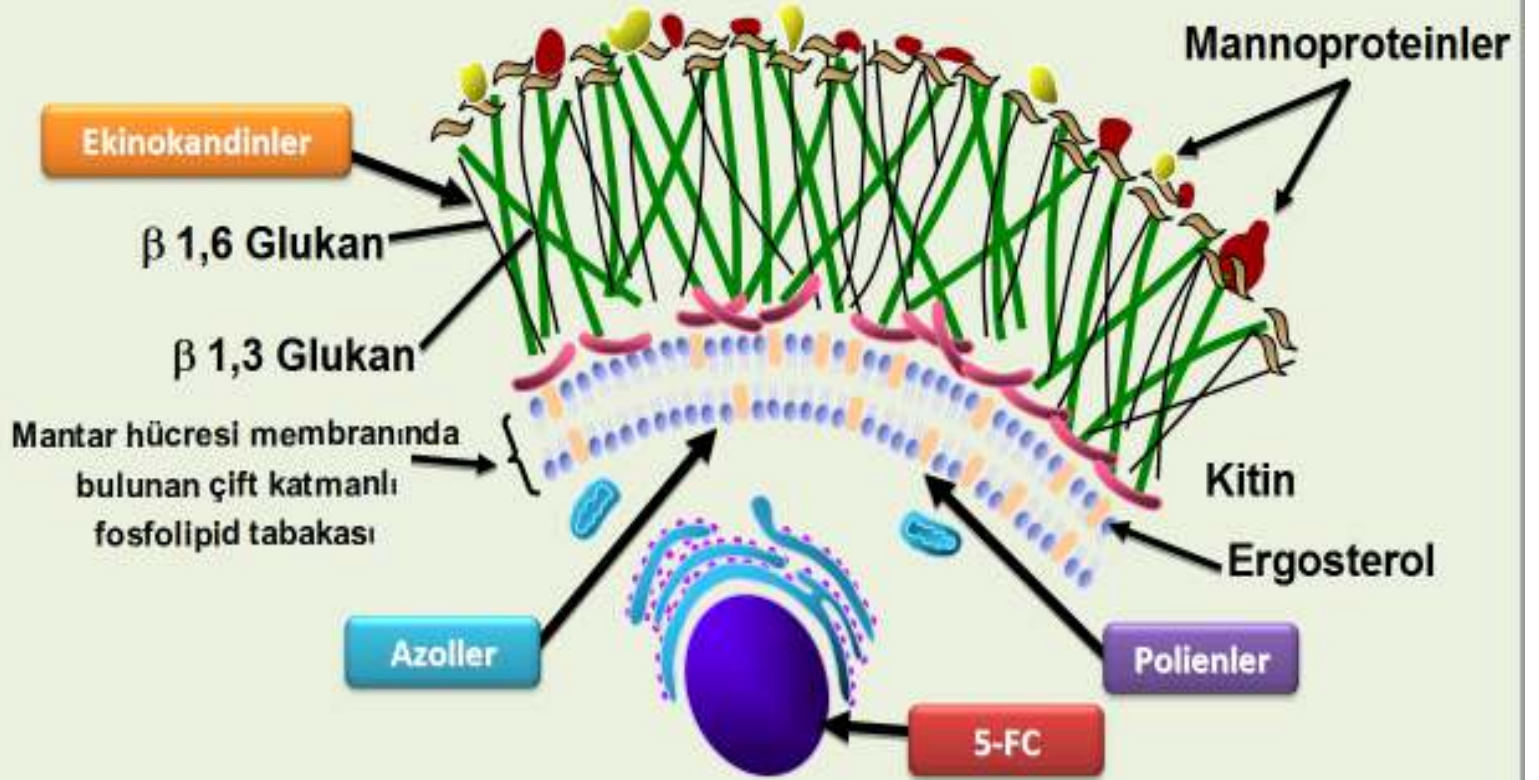
İTRAKONAZOL
FLUKONAZOL
VORİKONAZOL
POSAKONAZOL
İSOVUKONAZOL

EKİNOKANDİNLER

KASPOFUNGİN
ANİDULAFUNGİN
MİKAFUNGİN



Etki Mekanizması

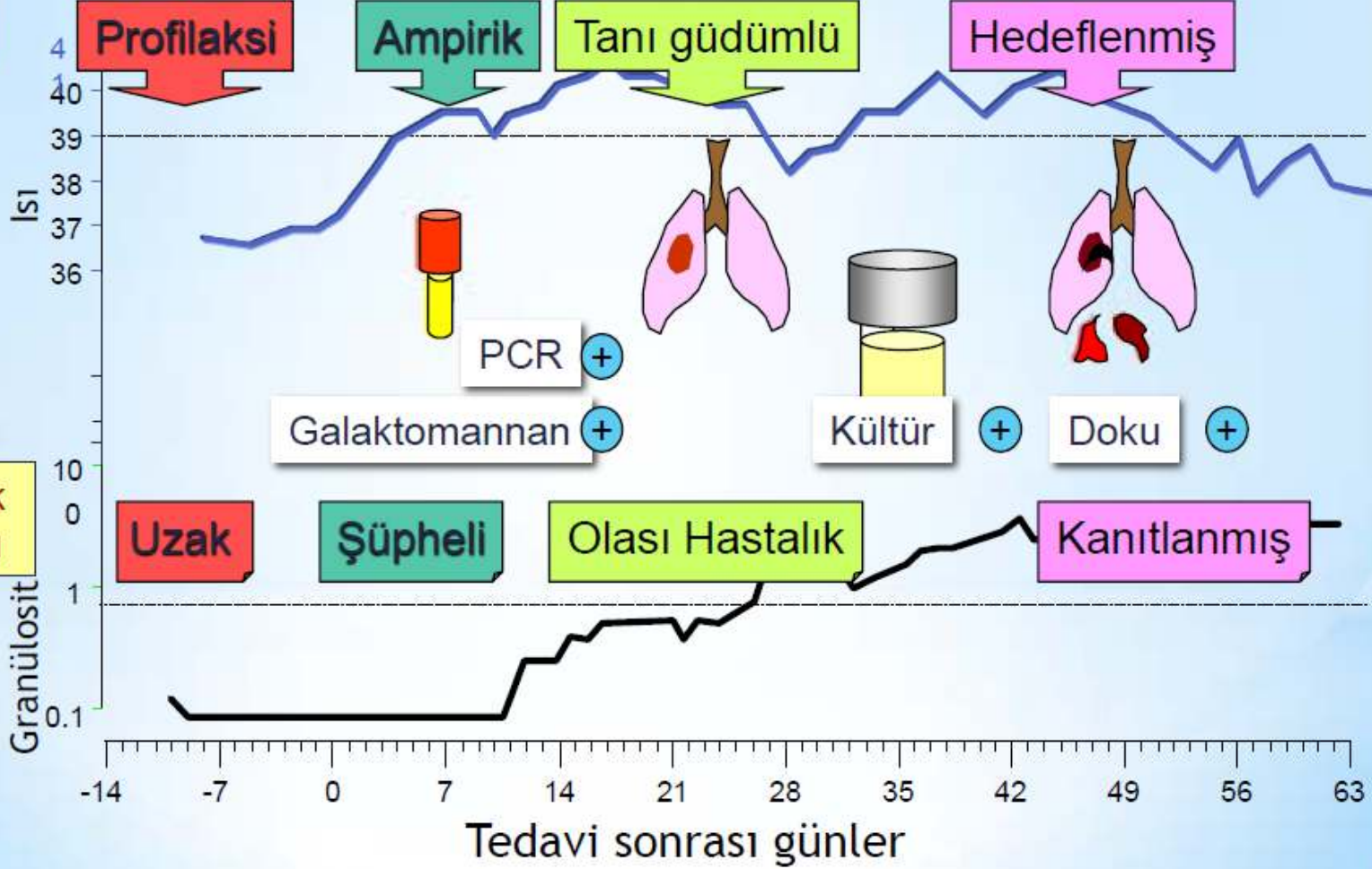




		Polien	Azoller				Ekinokandinler		
		AmB	FLC	ITC	VOR	PSC	ANID	CAS	MICA
Mayalar	<i>C. albicans</i>	++	+,R	++	++	++	++	++	++
	<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++
	<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	+	+	+
	<i>C. krusei</i>	++	O	+/-	+	+	++	++	++
	<i>C. glabrata</i>	++	+/-	+/-	+/-	+/-	++	++	++
	<i>C. neoformans</i>	++	+	+	++	++	O	O	O
Küfler	<i>A. fumigatus</i>	++	O	+,R	++,R	++,R	+	+	+
	<i>A. terreus</i>	O	O	+	++	++	+	+	+
	Mucorales	++	O	O	O	+	O	O	O
	<i>Fusarium</i>	+/-	O	O	+	+	O	O	O
	<i>Scedosporium</i>	O	O	?	+	+	O	O	O
Dimorfikler	<i>H. capsulatum</i>	++	+	+	+	+	O	O	O
	<i>B. dermatitidis</i>	++	+/-	+/-	+/-	+/-	O	O	O
	<i>C. immitis</i>	++	+/-	+/-	+/-	+/-	O	O	O

Antifungal tedavi stratejileri

Tedavi



Hastalık olasılığı

Uzak

Şüpheli

Olası Hastalık

Kanıtlanmış

EMPIRİK ANTİFUNGAL TEDAVİ ÇALIŞMALARI

Nötropeni + persiste eden veya tekrarlayan
ateş

İki empirik tedavi ajanının Karşılaştırılması

Açık Etiketli ya da Çift Kör Randomize
Çalışmalar

Değerlendirme: Etkinlik ve Toksikite
Etkinlik: Birleşik sonuç(3-6 kriter)

EMPIRİK ANTİFUNGAL TEDAVİDE ETKİNLİĞİ DEĞERLENDİRMEDE BİRLEŞİK SON NOKTA

Başlangıç fungal infeksiyonun başarılı
tedavisi

Breakthrough infeksiyon olmaması

Sağkalım

Tedaviyi erken bırakmama

Ateşin gerilemesi



İnvaziv aspergilloz primer tedavinde amfoterisin B deoksikolat ile vorikonazol karşılaştırması açık etiketli randomize

	Vorikonazol (N=144) Sayı %	AmB D(N=133) Sayı %
Başarılı sonuç	76 (52,8)*	42 (31,6) *
Tam yanıt	30 (20,8)	22 (16,5)
Kısmi yanıt	46 (31,9)	20 (15,0)
Başarısız sonuç	68 (47,2) *	91 (68,4) *
Stabil hastalık	8 (5,6)	8 (6,0)
Tedavinin başarısızlığı	55 (38,2)	78 (58,6)
Belirsiz	5 (3,5)	5 (3,8)

**İA olan hastalarda vorikonazol ile AmB D'a kıyasla daha iyi sağkalım
Daha az yan etki profili**

Herbrecht R et al. N Engl J Med. 2002 Aug 8;347(6):408-15

Lipozomal AmB vs AmB-deoksikolat Çift kör randomize çalışma (n: 687)

	LAmB (343)	AmB-D(344)
Genel Başarı Düzeyi	% 50	% 49
Sağkalım	% 93	% 90
Ateş rezolüsyonu	% 58	% 58
Toksosite ya da başarısızlık nedeni ile ilacın kesilmesi	% 14	% 19
Tedavi esnasında İFi	% 3.2*	% 7.8*
Nefrotoksisite	% 19*	% 34*

Walsh TJ et al N Engl J Med. 1999 Mar 11;340(10):764-71

ABLC (5mg/kg) vs LAMB (3 veya 5 mg/kg)
Çift kör randomize çalışma (n: 244)

	ABLC (78)	LAmB 3mg(85)	LAmB 5mg(81)
Genel başarı	% 33.3	% 40	% 42
İnfüzyona bağlı Ateş Artışı (>1 C)	% 57.7*	% 23.5*	% 19.8*
Üşüme - titreme	% 79.5*	% 18.8*	% 23.5*
Nefrotoksisite	% 42.3*	% 14.1*	14.8*
Toksisite nedeni ile ilacın kesilmesi	% 32.1*	% 12.9*	% 12.3*
Mortalite	% 14.1 *	% 4.2	% 2.5*

İtrakonazol vs AmB-deoksikolat

Açık etiketli randomize çalışma (n: 380)

	İtrakonazol	AmB-D
Genel Başarı Düzeyi	% 47	% 38
Sağkalım	% 89	% 86
Ateş rezolüsyonu	% 73	% 70
Toksisite ya da başarısızlık nedeni ile ilacın kesilmesi	% 19*	% 38*
Tedavi esnasında İFi	% 3	% 3
Nefrotoksisite	% 5*	% 24*

Vorikonazol vs Lipozomal AmB

Açık etiketli randomize çalışma (n: 837)

	Vorikonazol (415)	LAmB-(422)
Genel Başarı Düzeyi	% 26	% 31
Sağkalım	% 87	% 90
Ateş rezolüsyonu	% 33	% 36
Başlangıç fungal infeksi. Tedavi yanıt düzeyi	% 46*	% 67*
Tedavi esnasında İFi	% 2*	% 5*
Yetersiz etkinlik nedeni ile ilaç kesilmesi	% 14*	% 2*

Kaspofungin vs Lipozomal AmB Çift kör randomize çalışma (n: 1095)

	Kaspofungin (556)	Lipozomal AmB(539)
Genel Başarı Düzeyi	% 33.9	% 33.7
Sağkalım	% 92.6	% 89.2
Ateş rezolüsyonu	% 41.2	% 41.4
Başlangıç fungal infeksi. Tedavi yanıt düzeyi	% 51.9*	% 25.9*
Tedavi esnasında İFi	% 2.6*	% 4.4*
Yetersiz etkinlik nedeni ile ilaç kesilmesi	% 5.4	% 6.3



İtrakonazol vs AmB-deoksikolat Açık etiketli randomize çalışma (n: 162)

	İtrakonazol	AmB deoksikolat
Genel Başarı Düzeyi	% 61.7*	% 42*
Mortalite	% 17	% 16
Ateş rezolüsyonu	% 69	% 61
Toksisite nedeni ile ilacın kesilmesi	% 22.2*	% 56.8*
Tedavi esnasında İFi	6	6
Nefrotoksisite	% 3.7*	% 40.7*

İsavuconazol vs Vorikonazol Çift kör randomize çalışma (n:527)

	İsavuconazol (258)	Vorikonazol (258)
Genel başarı	%35	%36
Tam başarı	%12	%10
Kısmi başarı	%23	%26
42. Gün mortalite	% 19	% 20
84. Gün mortalite	% 35	% 39
Toksosite nedeni ile ilacın kesilmesi	% 54	% 56



Empirik Antifungal Tedavi Üzerine İleri Çalışmalar Yapılmalı mı?

Empirik yaklaşım: %5-15 İFİ için %50-60 vaka tedavi ediliyor

Empirik tedavi pahalı, toksite, ilaç etkileşimi

İFİ tanısını kuvvetlendirmek için yeni yöntemler bulunmalı

Preemptif Antifungal Tedavi Yaklaşımı

- **Amaçlar:**

- Gereksiz antifungal tedaviyi azaltmak
- Mümkün olduğunca gerçek İFİ'leri ve ERKEN tedavi etmek
- Maliyeti azaltmak
- Toksisiteyi azaltmak
- Mortalite üzerine etkisi ?

- **Empirik yaklaşımın dışına çıkmanın riskleri:**

- Daha fazla İFİ gelişmesi veya mortalite artışı?

- **Preemptif yaklaşım tanımının standardizasyonu ?**

- **Hangi test veya testler ?**



Tomografiye Dayalı Erken Antifungal Tedavi

- 99 Allojeneik KİT vakası (itrakonazol profilaksisi altında)
- Antibiyotik altında ateş >72h + Pozitif HRCT = Caspofungin
- Antifungal kullanımında %68 azalma sağlanmış
 - Empirik yaklaşımla %54 'ü (53/99 vaka) anti fungal alacaktı
 - CT bazlı yaklaşımla %17 (17/99 vaka) antifungal aldı
- IFI 'den 100 günde sadece 1 vaka kaybedilmiş

Galaktomannan ve Tomografiye Dayalı Preemptif Antifungal Tedavi

- Toplam 117 epizot değerlendiriliyor
- 16 vakada GM + 'liği nedeniyle antifungal başlandı
- 13 ünde HRCT pozitif, Diğer 3 ünde daha sonra nodül ve halo işareti +
- Antifungal kullanımında %78 lik azalma
 - %35 (empirik) vs %7 (pre-emptive)
- Aspergillozis tedavi başarısı %77
- Yeni gelişen fungal infeksiyonlar:
- 2 *C. glabrata*, 1 zigomikoz, aspergilloz yok

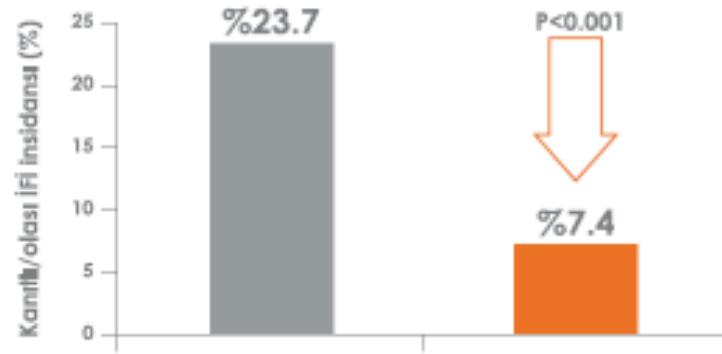


Yüksek riskli febril nütropenik hastalarda empirik ile preemptif karşılaştırması: Randomize, kontrollü çalışma

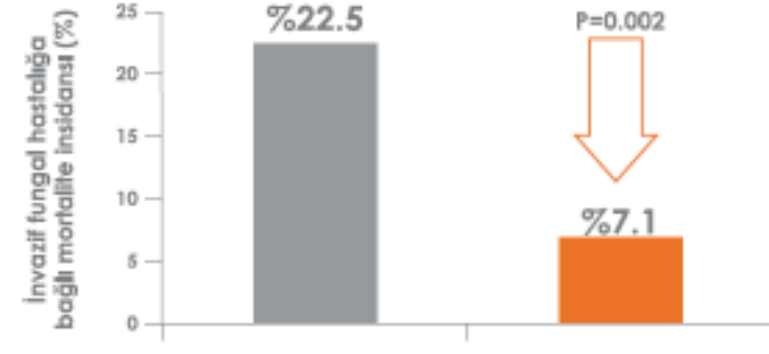
- 293 febril nütropemik atak takip ediliyor
- Çalışmanın Sonuçları:
 - Preemptif tedavi ile İFi sıklığında artış var
 - Ancak mortalite artışı yok
 - Antifungal tedavi masraflarında azalma var
 - İndüksiyon kemoterapisi alanlarda empirik tedavi ile daha iyi sağkalım sağlanmış

Empirik tedavi, preemtif tedavi karşılaştırması

Kanıtli/olası İFi insidansı¹



İnvazif fungal hastalığa bağlı mortalite insidansı¹



■ Preemptif antifungal tedavi (n=207) ■ Empirik antifungal tedavi (n=190)

Empirik tedavi, preemtif tedaviye göre İFi insidansını ve mortaliteyi anlamlı azaltır

İDEAL antifungal ajan

- Uzun süre kullanımda güvenli
- Etkili
- Geniş spektrumlu ve fungisidal
- Ucuz
- Oral ve intravenöz şekilleri olan



Amfoterisin B Formülasyonlarının İstenmeyen Etkileri

	İnfüzyon reaksiyonları (Ateş, titreme, baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bozukluklar)	Nefrotoksisite (BUN, serum kreatinin, kristalüri)	Elektrolit boz. (Hipopotasemi,hipo magnezemi,hipokals emi)	Hematolojik boz. (Anemi, myelosupresyon, trombositopeni)	KVS etkiler (konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, dispne, takipne, periferik/ pulmoner ödem, aritmi, takikardi)
Konvansiyonel amfoterisin B	+	±	+	±	+
Amfoterisin B kolloidal dispersiyon	+	±	+	nadir	nadir
Amfoterisin B Lipid kompleks	+	±	+	-	+
Lipozomal amfoterisin B	+	±	+	-	nadir

Azollerin Farmakokinetik Özellikleri

	Form	Biyoyaralanım	Proteine bağlanma	Metabolizma	Eliminasyon
Flukonazol	iv/po	%95	%10	KC (%20)	Renal (%80)
İtrakonazol	iv/po	%50	%99.8	KC (yoğun)	KC
Posakonazol	po	%50-100	%99	KC (<%30)	Dışkı (%77)
Vorikonazol	iv/po	%96	%58	KC (%98)	Renal (%83)



Klinik belirti/bulgu	İstenmeyen etkiler (%)			
	FLC	ITC	VOR	PSC
Bulantı, kusma, ishal	5	24* (Oral solus)	?	8-18
Hepatotoksisite	5-20	8,5	10-23	2-3
Deri döküntüsü	<3	5-19	5	?
Görme bozukluğu	?	?	1-30	?
Baş ağrısı	<3	<3	?	5-17
Psikiyatrik semptomlar	?	?	<1	?

Sitokrom P450 enzimleri ve azol etkileşimleri

CYP3A4

CYP2C8/9

CYP2C19

İnhibitör

Substrat

İnhibitör

Substrat

İnhibitör

Substrat

Flukonazol	✓		✓			
İtrakonazol	✓	✓	✓			
Ketokonazol	✓	✓	✓			
Vorikonazol	✓	✓		✓		✓
Posakonazol	✓					

Sitokrom P450 ve azol etkileşimleri

İlaç Etkileşimi

Azol +

Karbamazepin

Sitokrom P450

Fenobarbitole

İndükleyici

Fenitoin

İsoniazid

Rifabutin

Rifampisin

Nevirapine

Azol +

Statinler

Sitokrom P450

Siklosporin

Substrat

Takrolimus

Sirolimus

Proteaz inhibitörleri (saquinavir, ritonavir)

Ca²⁺ kanalı blokerleri (diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)



Antifungal tedavi süresi

Nötropenik dönem boyunca



İnfeksiyonun rekürrensini önleyecek ve hematojen yayılıma neden olacak tüm odakların ortadan kaldırılmasına yetecek kadar

Antifungal tedavi süresi

İnvaziv Kandidiyaz

- Son pozitif/ son negatif kan kültüründen itibaren 2 hafta
 - Nötropenik hastada (güçlü öneri; orta kalitede kanıt)

Kateter değiştirilmediyse 3-6 gün daha uzun tedavi mortaliteyi azaltıyor

German Society of Hematology and Oncology

Antifungal tedavi süresi

İnvaziv Aspergilloz

- En az 6- 12 hafta
- Enfeksiyonun lokalizasyonu
- Klinik iyileşme
- Alta yatan hastalığın iyileşmesi
- Nötropeni süresine
- Saptanan lezyonlar tamamen kaybolana ya da skar halini alana kadar

ECIL-6 Kandidemide başlangıç tedavisi önerileri

Antifungal tedavi	Genel Hasta	Hematolojik Malignensi
Mikafungin	A I	A II
Anidulafungin	A I	A II
Kaspofungin	A I	A II
Lipozomal amfoterisin B	A I	A II
Amfoterisin B lipid kompleksi	B II	B II
Amfoterisin B kolloidal dispersiyon	B II	B II
Amfoterisin B deoksikolat	C I	C II
Fluconazole	A I	C III
Voriconazole	A I	B II
Kateterin çıkarılması	A II	B II

ECIL-6 Kandidemi etkeni saptandıktan sonra başlangıç tedavisi önerileri

Candida türleri	Genel hasta			Hematolojik hastalar
C. albicans	Ekinokandinler	A I	Ekinokandinler	A II
	Flukonazol	A I	Flukonazol	C III
	Lipozomal Amfoterisin B	A I	Lipozomal Amfoterisin B	B II
	Amfoterisin B Lipid Komp.	A II	Amfoterisin B Lipid Komp.	B II
	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	A II	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II
	Amfoterisin B Deoksikolat	C I	Amfoterisin B Deoksikolat	C II
C. glabrata	Ekinokandinler	A I	Ekinokandinler	A II
	Lipozomal Amfoterisin B	B I	Lipozomal Amfoterisin B	B II
	Amfoterisin B Lipid Komp.	B II	Amfoterisin B Lipid Komp.	B II
	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II
	Amfoterisin B Deoksikolat	C I	Amfoterisin B Deoksikolat	C II
C. krusei	Ekinokandinler	A II	Ekinokandinler	A III
	Lipozomal Amfoterisin B	B I	Lipozomal Amfoterisin B	B II
	Amfoterisin B Lipid Kom.	B II	Amfoterisin B Lipid Komp.	B II
	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II
	Amfoterisin B Deoksikolat	C I	Amfoterisin B Deoksikolat	C II
Orale geçiş	Vorikonazol	B I	Vorikonazol	C III
C. parapsilosis	Flukonazol	A II	Flukonazol	A III
	Ekinokandinler	B II	Ekinokandinler	B III

ECIL-6 İnvaziv aspergillozis başlangıç tedavisi önerileri

Antifungaller	Öneri düzeyi	Yorumlar
Vorikonazol	A I	Günlük doz: 2x6 mg / kg gün 1 sonra 2x4 mg / kg (oral terapi ile başlama: C III)
İsavuconazole	A I	Vorikonazol kadar etkilidir ve daha iyi tolere edilir
Lipozomal amfoterisin B	B I	Günlük doz: 3 mg / kg
Amfoterisin B lipid kompleksi	B II	Günlük doz: 5 mg / kg
Amfoterisin B kolloidal dispersiyon	C I	D-Amb'den daha etkili değil fakat daha az nefrotoksik
Kaspofungin	C II	
İtrakonazol	C III	
Vorikonazol + anidulafungin kombinasyonu	C I	
Diğer kombinasyonlar	C III	
Kullanıma karşı tavsiye Amfoterisin B deoksikolat	A I	Daha az etkili ve daha toksik

ECIL-6 İnvaziv aspergillozis kurtarma tedavisi önerileri

Antifungaller	Öneri düzeyi	Yorumlar
Lipozomal amfoterisin B	B II	Vorikonazol ile başarısızlık üzerine veri yok
Amfoterisin B lipid kompleksi	B II	Vorikonazol ile başarısızlık üzerine veri yok
Kaspofungin	B II	Vorikonazol ile başarısızlık üzerine veri yok
İtrakonazol	C III	Yetersiz veri
Posakonazol	B II	Vorikonazol ile başarısızlık üzerine veri yok
Vorikonazol	B II	Başlangıç tedavisi olarak kullanılmazsa
Kombinasyon	B II	Çeşitli çalışmalar ve çelişkili sonuçlar

Nötropenik Hastalarda Kandidemi Tedavisi

İlk seçenek bir ekinokandin (güçlü öneri; orta kalitede kanıt)

- **Kaspofungin**

Yükleme :70 mg İdame: 50 mg/gün

- **Anidulafungin**

Yükleme: 200 mg İdame: 100 mg/gün

- **Mikafunginin**

Günlük 100 mg/gün

Alternatif

- **Lipid formülasyonu AmB**

Günlük 3-5 mg / kg (güçlü öneri; orta kalitede kanıt)

- **Flukonazol**

Yükleme: 800 mg (12 mg/kg) İdame: 400 mg (6 mg/kg) (zayıf öneri; düşük kalitede kanıt)

- **Vorikonazol**

Yükleme: 400 mg (6 mg / kg) İdame: 200-300 mg (3-4 mg / kg) (zayıf öneri; zayıf kalitede kanıt)



Aspergillus Tedavi

Hastalık	Primer	Alternatif	Yorumlar
İnvaziv pulmoner aspergilloz (IPA)	Vorikonazol (Yükleme:12 saatte bir 6 mg / kg IV 1 gün, bunu takiben her 12 saatte 4 mg / kg IV; Oral tedavi her 12 saatte bir 200-300 mg	Başlangıç: Lipozomal AmB (3-5 mg / kg / gün IV), İsavukonazol 200 mg her 8 saatte 6 doz, daha sonra günde 200 mg Kurtarma: ABL C (5 mg / kg / gün IV), Kaspofungin (70 mg / gün IV 1 gün sonra 50 mg / gün IV), Mikafungin (100-150 mg / gün IV), Posakonazol (oral süspansiyon: 200 mg TID, tablet: günde 300 mg BID, daha sonra günde 300 mg, IV: 300 mg BID, günde 1, daha sonra günde 300 mg, İtrakonazol süspansiyonu (her 12 saatte 200 mg PO)	Başlangıç kombinasyon tedavisi rutin olarak önerilmemektedir; kurtarma tedavisi için başka bir ilacın eklenmesi veya başka bir ilaç sınıfına geçilmesi, bireysel hastalarda düşünülebilir Pediatrik hastalarda vorikonazol ve kaspofungin için dozaj yetişkinlerden farklıdır; Anidulafungin ile sınırlı klinik deneyim bildirilmiştir; Pediatrik hastalarda posakonazol dozajı tanımlanmamıştır
İnvaziv sinüs aspergillozu	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	Medikal tedaviye yardımcı olarak cerrahi debridman
Trakeobronşial aspergilloz	IPA'ya benzer	Yardımcı inhale AmB yararlı olabilir	IPA'ya benzer
SSS aspergillozu	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer Bazı durumlarda cerrahi rezeksiyon yararlı olabilir	Bu enfeksiyon, farklı IA kalıpları arasındaki en yüksek mortaliteye bağlıdır; antikonvülsan tedavi ile ilaç etkileşimleri

Aspergillus Tedavi

Hastalık	Primer	Alternatif	Yorumlar
Kalbin <i>aspergillus</i> enfeksiyonları (endokardit, perikardit ve miyokardit)	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	<i>Aspergillus</i> türlerinin neden olduğu endokardiyal lezyonlar cerrahi rezeksiyon gerektirir; <i>Aspergillus</i> perikarditi genellikle perikardektomi gerektirir
<i>Aspergillus</i> osteomyeliti ve septik artrit	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	Devitalize kemik ve kırıkdağın cerrahi rezeksiyonu, iyileştirici amaç için önemlidir
Gözün <i>aspergillus</i> enfeksiyonları (endoftalmitis ve keratit)	Kısmi vitrektomiyle endike olan sistemik IV veya oral vorikonazol artı intravitreal AmB veya vorikonazol	İnvaziv akciğer aspergillozuna benzer şekilde; Ekinokandinler ile sınırlı veri ve bu sınıfta zayıf göz penetrasyonu	Sistemik tedavi, <i>Aspergillus</i> endoftalmi tedavisinde yararlı olabilir ; Tüm göz enfeksiyonu formları için oftalmolojik müdahale ve yönetim önerilir; Keratit için topikal tedavi endikedir
Kutanöz aspergilloz	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	Mümkünse cerrahi rezeksiyon
<i>Aspergillus</i> peritoniti	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	Periton diyaliz kateteri çıkarılması esastır
Empirik ve preemtif antifungal tedavi	Ampirik antifungal tedavi için, Lipozomal AmB (3 mg / kg / gün IV), Kaspofungin (70 mg gün IV ve 50 mg / gün IV sonra), Mikafungin (100 mg gün), Vorikonazol (6 mg / kg IV her 12 saatte bir) 1 gün boyunca, ardından her 12 saatte 4 mg / kg IV, oral terapi her 12 saatte 200-300 mg veya 3-4 mg / kg q 12 saatte kullanılabilir)		Preemtif tedavi, pulmoner infiltrat veya pozitif GM sonucu gibi invaziv fungal enfeksiyon bulgusu saptanan yüksek riskli hastalarda ampirik antifungal tedavinin mantıklı bir genişletilmesidir

Antifungal tedavi seçiminde dikkat edilmesi gerekenler

- Altta yatan hastalık ?
- Hastaya acil tedavi başlamak gerekliliği?
 - Ampirik mi? Preemptif mi?
- İlacın etkinliği hakkındaki bilgi nedir?
- Hangi dozda kullanılmalı?
- İlaç etkileşimi var mı?
- Hastanın renal – hepatik fonksiyonları nasıl?
- *Aspergillus, Candida* tipi biliniyor mu?
- Hasta oral beslenebiliyor mu?
- Profilaksi alıyor mu?
- SUT?



Profilaksi: Kime? Ne zaman? Ne ile?

- İnvaziv fungal enfeksiyonlarda (İFE) profilaksinin önemi
 - Bağışıklığı baskılanmış konakta yüksek mortalite ve morbidite
 - Uzun süre hastanede kalma
 - Antifungallerin toksik etkilerine maruz kalma
 - Yüksek maliyet
 - Tanı koymadaki zorluklar
 - Enfeksiyon tablolarının silik olması
 - Hızlı ve kötü seyir göstermesi



Antifungal profilaksi kime verilmelidir?

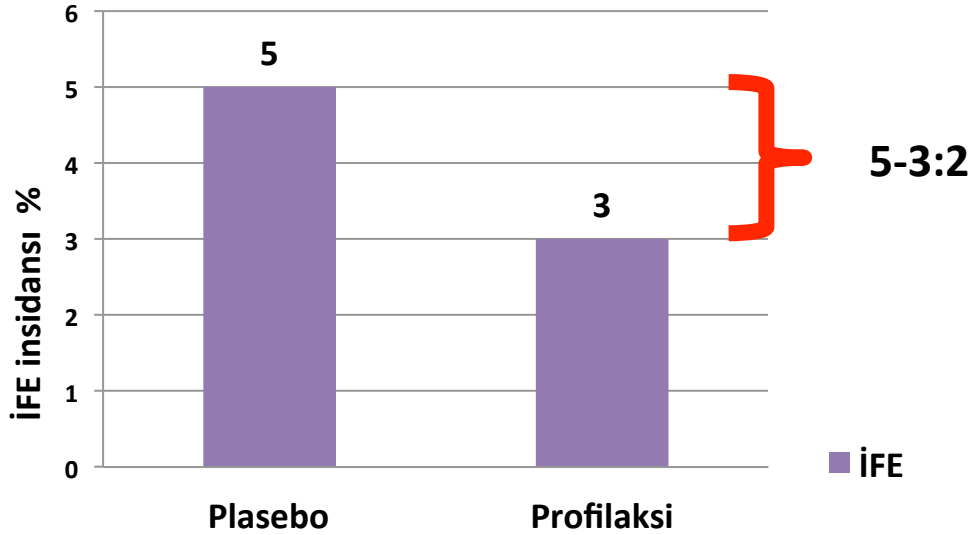
- **Mutlak risk (absolute risk):** Belli zaman aralığında bir hastalığa yakalanma riskidir
 - Örneğin 60 yaşına kadar kalp hastalığı 10 kişiden bir kişide geliyorsa kalp hastalığı mutlak riski %10'dur
- **Göreceli risk (relative risk):** İki ayrı grup arasındaki riski karşılaştırmak için kullanılır
 - Örneğin, bir profilaksinin hastalığın göreceli riskini %50 azaltır demek; hastalığın her 20 kişiden 2 kişide görüldüğünü kabul edersek 2'nin %50'si 1 kişide profilaksiye bağlı hastalık gelişmez ve profilaksi sonrası hastalığın sıklığı 1/20 olur.



Antifungal profilaksi kime verilmelidir?

- **Tedavi için gerekli sayı (TGS) (number need to treat, NNT):** Karşılaştırılan gruplarda araştırılan etkinin gözlenmesi için en az kaç hastanın tedavi edilmesi gerektiğini belirtir TGS: $1/ARR$ (mutlak risk azalması)
- TGS değeri klinik önemi gösteren bir epidemiyolojik ölçüttür ve istatistiksel bir ölçüt olan 'p' değeri gibi örnek büyüklüğünden etkilenmez
- İstenmeyen etkiyi de benzer şekilde hesaplayabiliriz (number need to harm)





Mutlak risk azalması: 2/100: % 2

Göreceli risk azalması: 2/5: % 40

Tedavi için gerekli sayı TGS: 1/0,02 : 50



- **Günümüzde genellikle tedavi ve profilakside etkinlik göreceli risk azalmasıyla tanımlanır**
- **Gerçek resmi görmek için mutlak risk azalması veya tedavi için gerekli sayı kullanılmalıdır**
- **İlaç çalışmalarında genelde etkinlik göreceli risk azalması, istenmeyen etki mutlak risk azalması üzerinden verilir**
- **Antifungal için önerilen TGS: 20**

Nötropenik hastalarda randomize, plasebo-kontrollü flukonazol profilaksisi çalışması

	Flukonazol 400 mg n = 179	Placebo n = 177	
İFE	9	32	P = .0001
Yüzeyel fungal infeksiyon	% 7	% 15	P = .02
Sistemik AmB kullanımı	% 57	% 50	P>.05
İFE'ye bağlı mortalite	1/15	6/15	P = .04

Sitarabin + antrasiklin bazlı tedavi alan AML hastalarında flukonazol profilaksi kullanımı İFE, yüzeyel fungal infeksiyon ve İFE'ye bağlı mortaliteyi azaltır



KT sonrası nütropeni gelişen hematolojik maligniteli hastalarda (KHN olmayan) flukonazol profilaksisi meta analiz

- 16 prospektif, randomize çalışma
- 3734 vaka
- İFE kökenli mortaliteyi azaltmada etkili değil
- Yüzeysel kandida infeksiyonlarını engellemede çok etkili
- Dirençli kandidalarla kolonizasyon sıklığında artış var
- Flukonazol dirençli kandida infeksiyon sıklığında artma yok
- İFE insidansının %15 in üzerinde olduğu çalışmalarda flukonazol profilaksisi ile infeksiyon sıklığı azalıyor

L-AmB ve Flukonazol + İtrakonazol karşılaştırılması

- AML veya MDS tanısıyla ilk indüksiyon kemoterapi tedavisi alan hastalarda
- Prospektif, açık etiketli randomize bir çalışma
 - L-AmB ve F + İ, AML ve MDS hastalarında indüksiyon kemoterapi sırasında antifungal profilaksi olarak etkinliği benzer
 - L-AmB'da serum bilirubin ve kreatinin düzeylerinde artış fazla

AML – MDS Hastalarında Antifungal Profilaksi

- Kaspofungin ile itrakonazol (200 mg IV)
- Prospektif, açık etiketli randomize bir çalışma

	Kaspofungin	İtrakonazol
Kanıtlanmış İFE	%6	%6
Yan etkiye bağlı ilacı bırakma	%5	%9
İFE ye bağlı mortalite sayısı	4	2

Hematolojik Maligniteli Nötropenik Hastalarda Düşük Doz L-AmB Profilaksisi

- L-AmB 50mg / gün aşırı ile plasebo
- Prospektif, randomize, açık etiketli
- 219 hasta

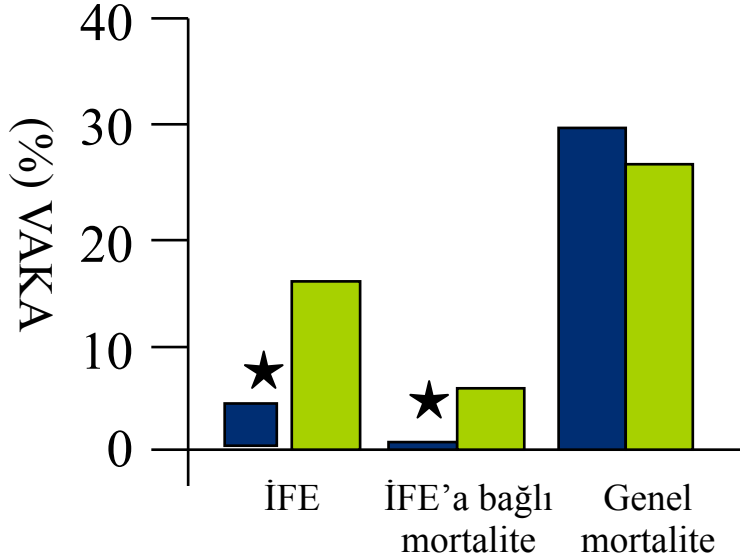
	L-AmB	Plasebo	p
Kanıtlanmış İFE	% 4.6	% 20.2	0.01
İFE ilişkili ölüm	2	8	0.07
Yan etki (tedavi kesme)	%2.8	0	

KHN hastalarında flukonazol profilaksisi

■ Flukonazol ■ Plasebo ★ istatistiksel olarak anlamlı fark

%52 allogeneik, %48 otolog KİT Flu
400mg ile plasebo, engraftman öncesi

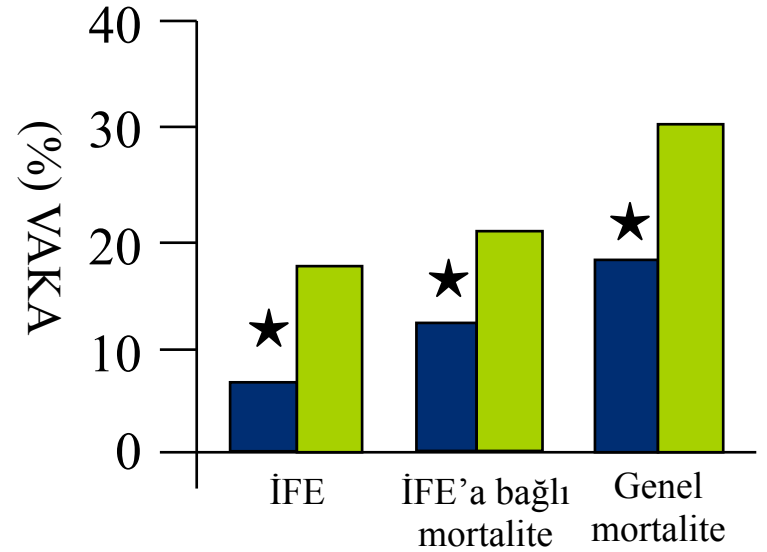
Çift-kör, randomize, çok merkezli
çalışma



Goodman JL et al Engl J Med. 1992
26;326(13):845-51

%88 allogeneik, %12 otolog KİT Flu
400mg ile plasebo → 75inci gün

Çift-kör, randomize, çalışma



Slavin MA et al. J Infect Dis.
1995;171(6):1545-52

Allo-KHN hastalarında vorikonazol ve flukonazol karşılaştırılması

Çok merkezli , randomize , çift kör çalışma
Vorikonazol(305) ve Flukonazol(295) 600 hasta
100 gün boyunca profilaksi
180 gün sonra sağkalım değerlendirmesi

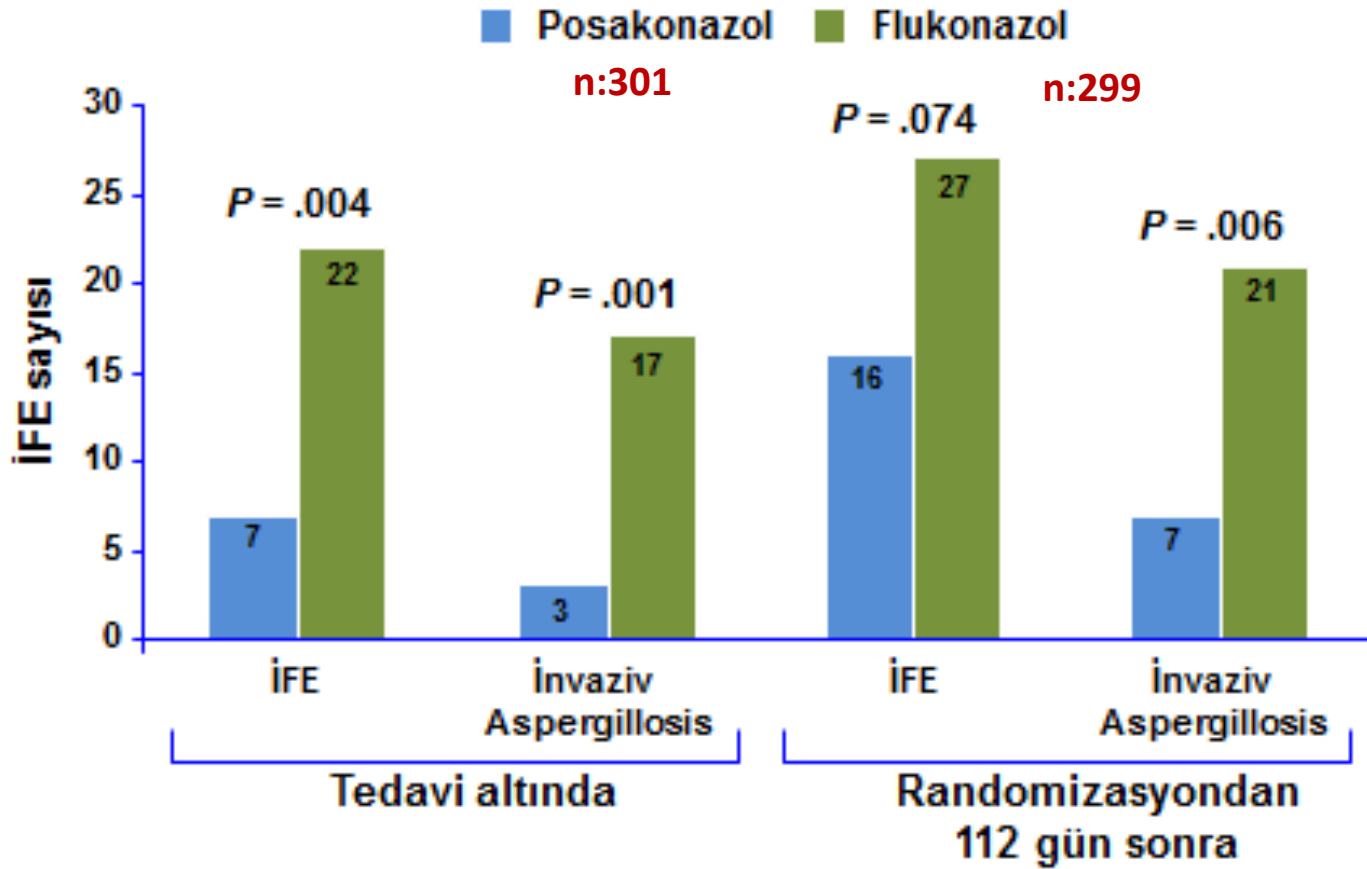
	Flukonazol	Vorikonazol	p
Aspergillus	16	7	0.05
Candida	3	3	
Zygomycetes	3	2	
Diğer	1	1	
Toplam	23	13	0.11


180 gün sonra sağkalım fark yok.

GVHH olan hastalarında flukonazol ile posakonazol karşılaştırılma çalışması

- Uluslararası, randomize, çift-kör bir çalışmada
- GVHH gelişen 600 hasta
- Oral flukonazol(299) ile oral posakonazol(301) karşılaştırıldı
- Primer son nokta randomizasyondan sonraki 112. gün

Kanıtlanmış/yüksek olasılıklı İFE insidansı





	Posakonazol 800 mg/gün po	Flukonazol 400 mg/gün po
Vaka sayısı	301	299
İFE insidansı (%)	5.3	9
Aspergilloz (%)	2.3	7
Yeni gelişen İFE(%)	2.4	7.6
İFE' a bağlı mortalite (%)	1	5.9
Genel Mortalite (%)	25	28
Yan Etki (%)	36	38

- Tüm İFE'lerde korumada flukonazol kadar etkili
- Kanıtlanmış/yüksek olasılıklı invazif aspergillozda flukonazolden üstün
- Breakthrough invazif fungal infeksiyon gelişimi daha az
- İFE' dan ölüm daha az
- Tüm mortalite ve yan etkiler benzer



- **Küf-aktif profilaksi ile flukonazolün karşılaştırıldığı meta-analiz**

- 20 randomize kontrolü çalışma
 - 6 çalışma kemoterapi alan hematolojik maligniteli hastalar
 - 14 çalışma KHN alıcıları

Küf-aktif profilaksi flukonazol profilaksisi ile karşılaştırıldığında:

- Kesin veya yüksek olasılıklı İFE sayısını azalttığı
- İA riskini azalttığı
- İFE ile ilişkili ölüm riskini azalttığı
- Hastalar arasında genel mortalite açısından fark olmadığı
- Küf-aktif profilaksi grubunda yan etki sıklığı ve buna bağlı tedavi sonlandırma oranının yüksek olduğu görülmüştür

Hematolojik maligniteli hastalarda posakonazol ile flukonazol /itrakonazol karşılaştırması

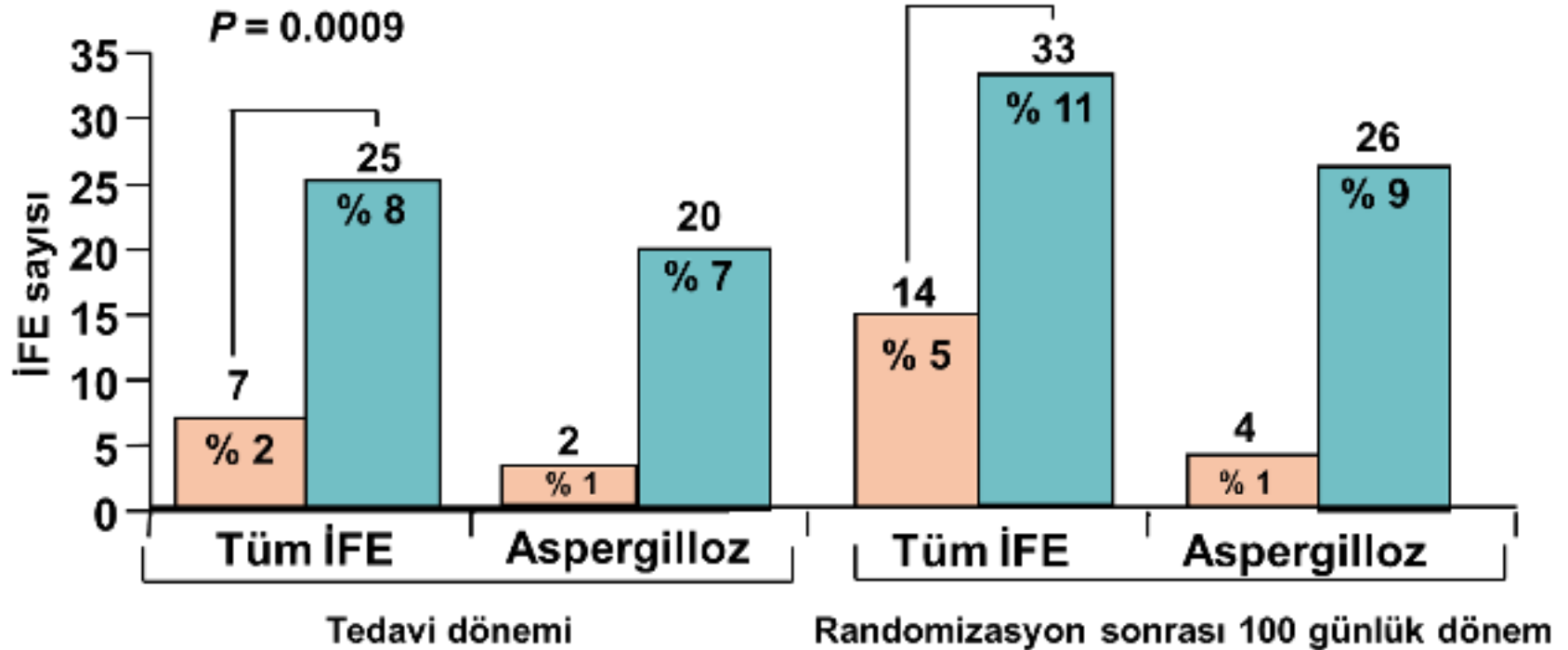
- Uluslararası, çok merkezli, randomize, açık etiketli
- AML/MDS 602 hasta
- Posakonazol (304) ile flukonazol (240)/itrakonazol (58)
- Profilaksi:
 - Tam remisyon ve nötropeni düzelinceye kadar her KT döneminde ya da
 - İFE oluşuncaya kadar ya da
 - 12. haftaya kadar





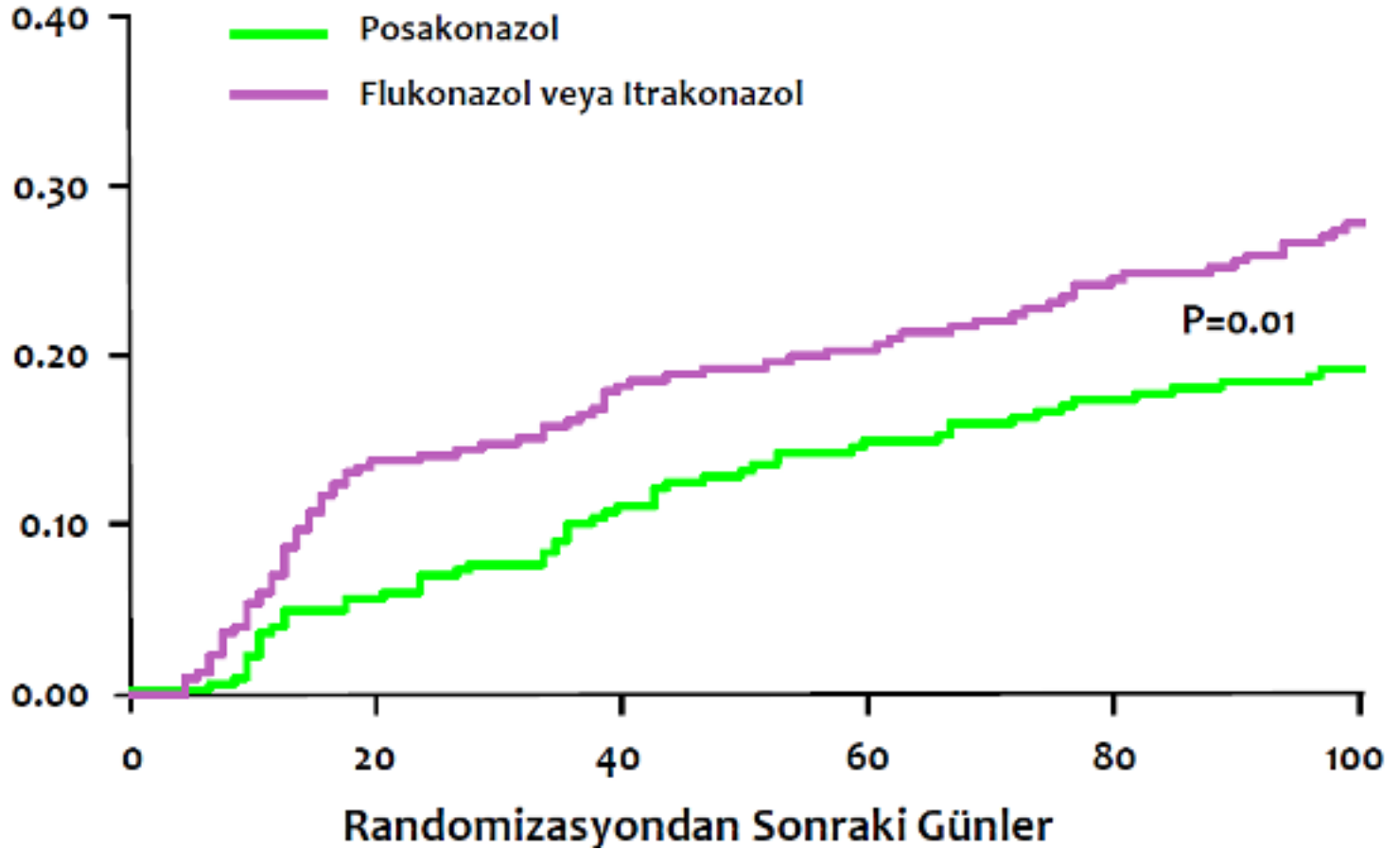
Posakonazol (n = 304)
Standard azoller (n = 298)

$P = 0.0031$





İnvaziv Mantar Enfeksiyonu
veya Ölüm Olasılığı

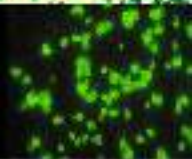


AML hastalarında profilaksi ile genel mortalitede azalma gösteren ilk çalışma

Cornely OA et al. N Engl J Med 2007;356:348-59

Solid organ alıcılarında antifungal profilaksi

- Meta analiz
 - KC transplantasyonu 9 çalışma
 - Böbrek transplantasyonu 4 çalışma
 - Kalp transplantasyonu 1 çalışma
- Hiçbir çalışmada kontrol grubuna göre mortalite hızında azalma saptanmamış
- Karaciğer transplant alıcılarında flukonazol kanıtlanmış ve şüpheli İFE'lar ile yüzeysel fungal enfeksiyon azaltmış
- Karaciğer transplant hastalarını içeren bir çalışmada amfoterisin B tüm İFE'ları önlemiş
 - Playford EG et al Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD004291
- AC transpaltında aerosolize LAmB veya vorikonazol kullanılabilir



Azollerin Farmakokinetik Özellikleri

	Form	Biyoyaralanım	Proteine bağlanma	Metabolizma	Eliminasyon
Flukonazol	iv/po	%95	%10	KC (%20)	Renal (%80)
İtrakonazol	iv/po	%50	%99.8	KC (yoğun)	KC
Posakonazol	po	%50-100	%99	KC (<%30)	Dışkı (%77)
Vorikonazol	iv/po	%96	%58	KC (%98)	Renal (%83)

Sitokrom P450 enzimleri ve azol etkileşimleri

CYP3A4

CYP2C8/9

CYP2C19

İnhibitör

Substrat

İnhibitör

Substrat

İnhibitör

Substrat

Flukonazol	✓		✓			
İtrakonazol	✓	✓	✓			
Ketokonazol	✓	✓	✓			
Vorikonazol	✓	✓		✓		✓
Posakonazol	✓					

Sitokrom P450 ve azol etkileşimleri

İlaç Etkileşimi

Azol +

Karbamazepin

Sitokrom P450

Fenobarbitole

İndükleyici

Fenitoin

İzoniazid

Rifabutin

Rifampisin

Nevirapine

Azol +

Statinler

Sitokrom P450

Siklosporin

Substrat

Takrolimus

Sirolimus

Proteaz inhibitörleri (saquinavir, ritonavir)

Ca²⁺ kanalı blokerleri (diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)





Klinik belirti/bulgu	İstenmeyen etkiler (%)			
	FLC	ITC	VOR	PSC
Bulantı, kusma, ishal	5	24* (Oral solus)	?	8-18
Hepatotoksisite	5-20	8,5	10-23	2-3
Deri döküntüsü	<3	5-19	5	?
Görme bozukluğu	?	?	1-30	?
Başağrısı	<3	<3	?	5-17
Psikiyatrik semptomlar	?	?	<1	?

REHBERLER

ECIL 5, 2013: Profilaksi AML – İndüksiyon Kemoterapisi

Antifungal	Derece	Doz
Flukonazol 400 mg/gün	BI	Küf enfeksiyonlarının görülme sıklığı düşükse önerilir Flukonazol profilaksisi, direkt küf tanı yaklaşımı ile birlikte entegre yürütülmelidir
İtraconazol 2.5 mg/kg 2x1	BI	ilaç etkileşimleri veya yan etkiler kullanımını sınırlandırabilir Serum ilaç konsantrasyonu izlemi önerilir
Posakonazol 200 mg 3x1 oral sol 300 mg/gün tab (2x1 300mg yükleme)	AI	Küf enfeksiyonlarının görülme sıklığı yüksekse önerilir Tabletin artan absorpsiyonu göz önüne alındığında, muhtemelen terapötik ilaç izleme özel durumlara sınırlandırılacaktır(Örn. Şiddetli mukozit veya GvHD)
Varikonazol 200mg 2x1	BII	Küf enfeksiyonlarının görülme sıklığı yüksekse önerilir Serum ilaç konsantrasyonu izlemi önerilir

*Azol profilaksisi alan hastalarda ampirik tedavide yine azoller kullanılmamalıdır

ECIL 5, 2013: Antifungal Profilaksi AL(AML) – İndüksiyon Kemoterapisi

Antifungal	Derece	Doz
Ekinokandinler IV	CII	Etkinlik ve tolere edilebilirlik hakkında yetersiz veri
Amfoterisin B Lipozom IV	CII	Doz, sıklık ve sürenin yanı sıra etkinlik ve tolere edilebilirlik üzerinde de yetersiz veri
Amfoterisin B lipid formül IV	CII	Doz, sıklık ve sürenin yanı sıra etkinlik ve tolere edilebilirlik üzerinde de yetersiz veri
lipozomal Amfoterisin B Aerosol	BI	Sadece oral flukonazol ile kombine edildiğinde
Amfoterisin B Desoksikolat IV	All Kullanılmasın	
Amfoterisin B Desoksikolat Aerosolize	All Kullanılmasın	



ECIL 5, 2013: Antifungal Profilaksi MDS

- AML benzeri indüksiyon kemoterapisi almayan MDS olgularında İFİ riski $<5\%$
 - Antifungal profilaksi önerilmemektedir
 - Prospektif çalışmalar gerekmektedir
- AML benzeri indüksiyon kemoterapisi alan MDS'den dönüşmüş AML hastalar, de novo AML olguları gibi primer antifungal profilaksi almalıdırlar

ECIL 5, 2013: Antifungal Profilaksi Multiple Miyelom

- Az veri mevcut olmasına rağmen, Otolog HSCT yapılan multiple miyeloma hastalarında İFE sıklığı <% 1'dir. Bu düşük riske dayanılarak antifungal profilaksi tavsiye edilmez
- Oral ve / veya özofageal kandida profilaksisi flukonazol enfeksiyonları düşünülebilir (BIII)

ECIL 5, 2013: Antifungal Profilaksi Lenfoma

- OKHN yapılanlarda dahil olmak üzere İFi riski < %2. Primer antifungal profilaksi önerilmemektedir
- Oral ve özefagial kandida infeksiyonlarına karşı flukonazol verilmesi düşünülebilir (BIII)





ECIL 5, 2013: Antifungal Profilaksi KLL

- Antifungal profilaksi önerilmemektedir
- Olgu bazında eğer
 - uzamış nütropeni (>6 ay)
 - ileri yaş
 - ilerlemiş veya yanıtızsız hastalık durumunda verilebilir

ECIL 5, 2013: Profilaksi

Allogeneik HSCT lerde antifungal profilaksi için öneriler

Antifungal	Pre-engrafman Küf inf. riski düşük	Pre-engrafman Küf inf. riski yüksek	GVHH
Flukonazol	A I	A III-karşı	A III-karşı
İtrakonazol	B I	B I	B I
Vorikonazol	B I	B I	B I
Posakonazol OS/tablet	B II	B II	A I
Mikafungin	B I	C I	C II
Kaspofungin/Anidulafungin	Veri yok	Veri yok	Veri yok
Lipozomal Amfoterisin B	C II	C II	C II
Aerosolize AmB + flukonazol	C III	B II	Veri yok

IDSA Aspergillosis 2016 rehberi

Uzamış nütropeni antifungal profilaksi	güçlü öneri, yüksek kaliteli kanıtlar
Posakonazol	güçlü öneri, yüksek kaliteli kanıtlar
Vorikonazol	güçlü öneri, orta kaliteli kanıtlar
Mikafungin	zayıf öneri; düşük kaliteli kanıt
Kaspofungin	zayıf öneri; düşük kaliteli kanıt

İtrakonazol profilaksisi etkili ancak emilim ve tolere edilebilirlik sorunu vardır

Triazololler, eşzamanlı triazol birliğiyle uygulanması ile potansiyel olarak toksik seviyeleri olduğu bilinen diğer ajanlarla birlikte uygulanmamalıdır (Vinka alkaloidleri ve diğerleri)

Sekonder Profilaksi

ECIL-III

- İyi dökümente edilmiş ve tamamen iyileşmiş bir İFE ardından yeni bir kemoterapi alacaklarda (A-II)
- Spesifik bir ilaç önerisi yok ancak bir önceki İFE episodunu dikkate al

IDSA-2011

- KHN yapılacak hastalarda daha önce invaziv aspergilloz gösterilen hastalarda küflere yönelik profilaksi (A-III)
- En az 2 hafta nötropeni beklenen hastalar (C-III)
- KHN öncesi uzun süren bir nötropeni dönemi (C-III)

IDSA-2016

İPA başarıyla tedavi edilen hastalar, sonrasında immünsüpresif KT alacakları zaman, sekonder profilaksi gerekir (güçlü öneri, orta kaliteli kanıtlar)

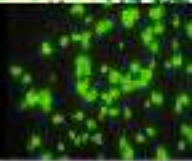
Antifungal Profilaksi

- Ne zaman başlayalım
 - KT ile
 - Nötropeni ile
- Ne zaman keselim
 - AML, MDS nötropeniden çıkınca
 - Allo HSCT 75, 100 gün
 - GVHD 16 hafta veya 10 mg/gün prednizolon altına inildiğinde

Eve Götürülecek Mesajlar

- TGS veya mutlak risk azalması önemli
- Küf profilaksisi
 - AML/MDS indüksiyon fazı
 - Allojeneik KHN
 - AC transplant alıcıları
- *Candida* için flukonazol yeterli
- Azol grubunda ilaç etkileşimi ve serum seviyesi önemli





TEŞEKKÜR EDERİM