

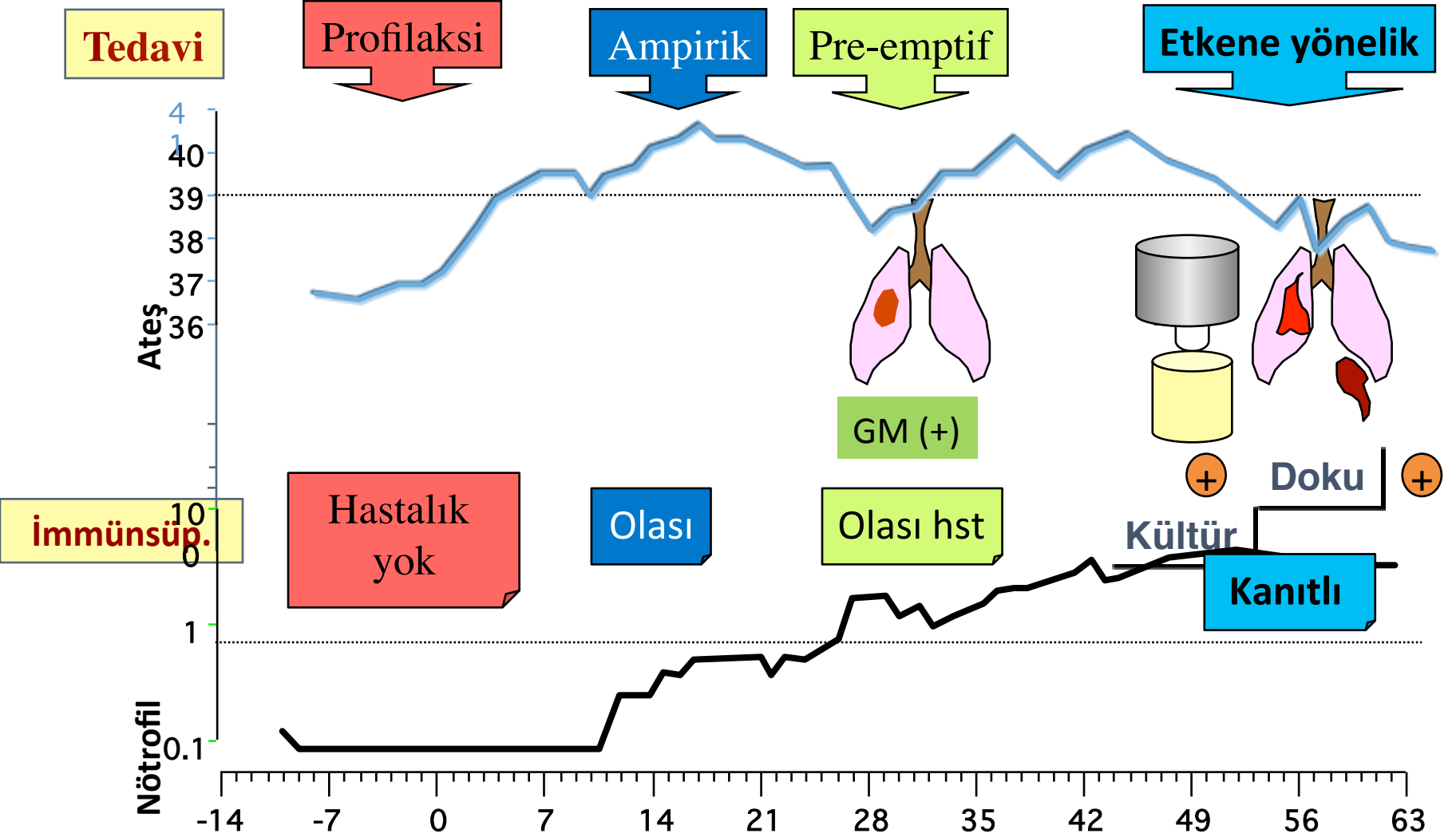
Antifungal profilaksi

Dr. Bilgin ARDA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

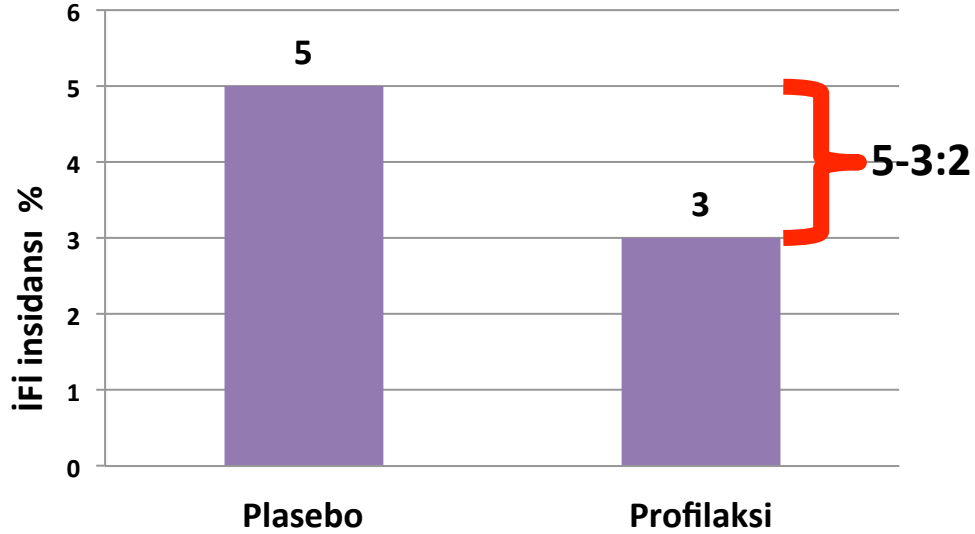
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Tedavi Stratejileri



Antifungal profilaksi kime verilmeli

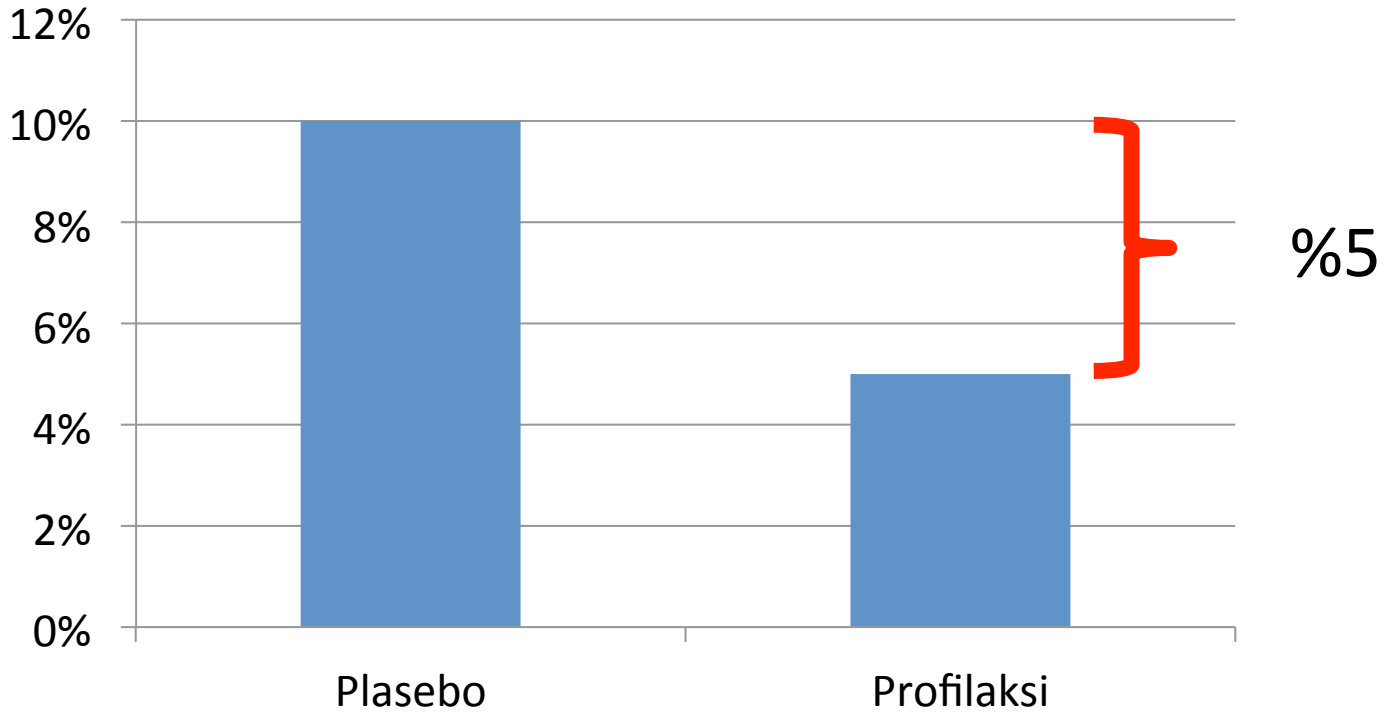
- **Tedavi için gerekli sayı (TGS) (number need to treat, NNT):**
Karşılaştırılan gruplarda araştırılan etkinin gözlenmesi için en az kaç hastanın tedavi edilmesi gerektiğini belirtir
- TGS: $1/ARR$ (mutlak risk azalması)



Mutlak risk azalması: $2/100$: % 2

Göreceli risk azalması: $2/5$: % 40

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



Mutlak risk azalması: 5/100: % 5

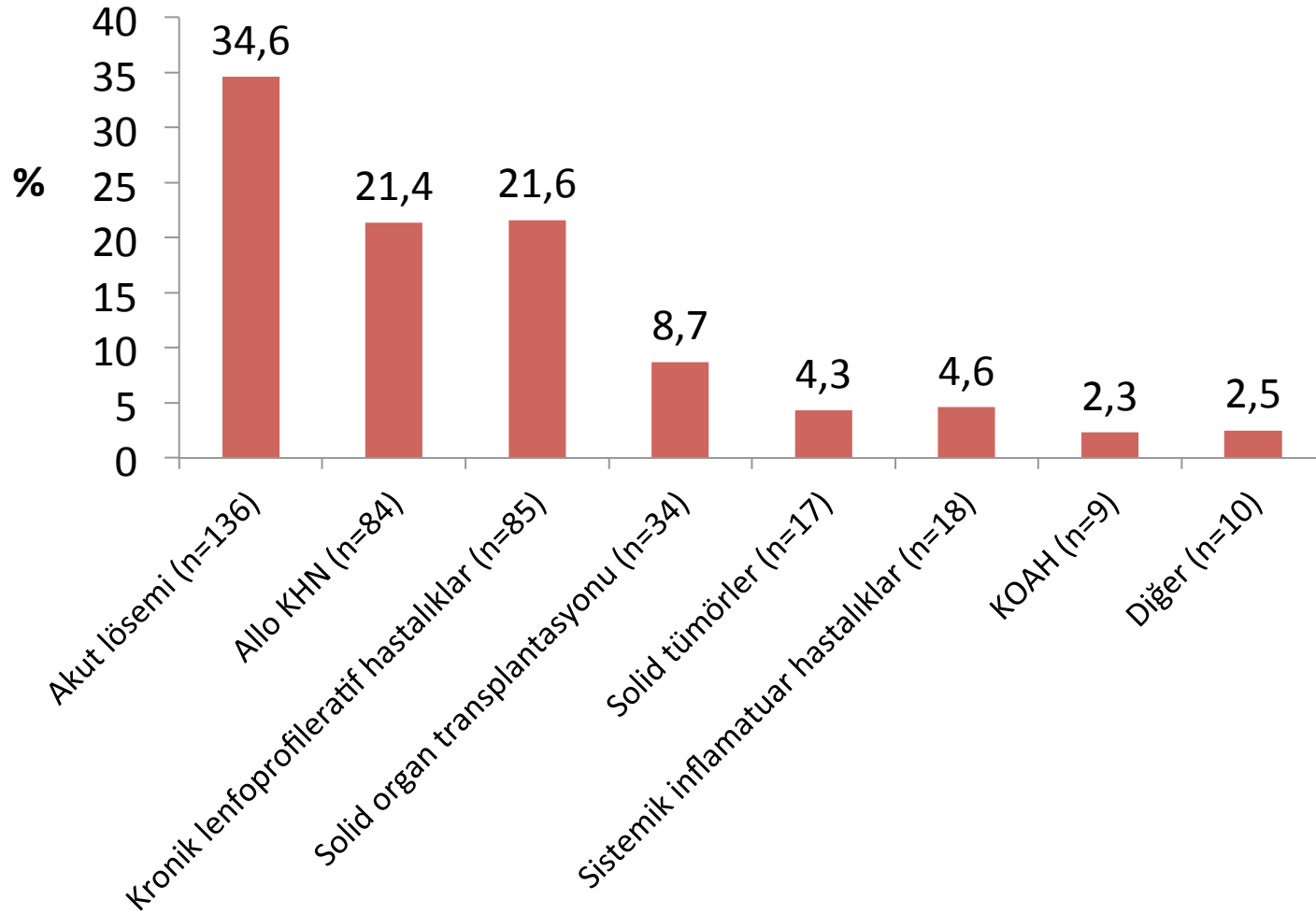
Göreceli risk azalması: 5/10: % 50

Tedavi için gerekli sayı TGS: 1/0,05 : 20

- Antifungal pilaksi için önerilen TGS: 20

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

393 invaziv aspergillozis



Riskli Hasta Gruplari

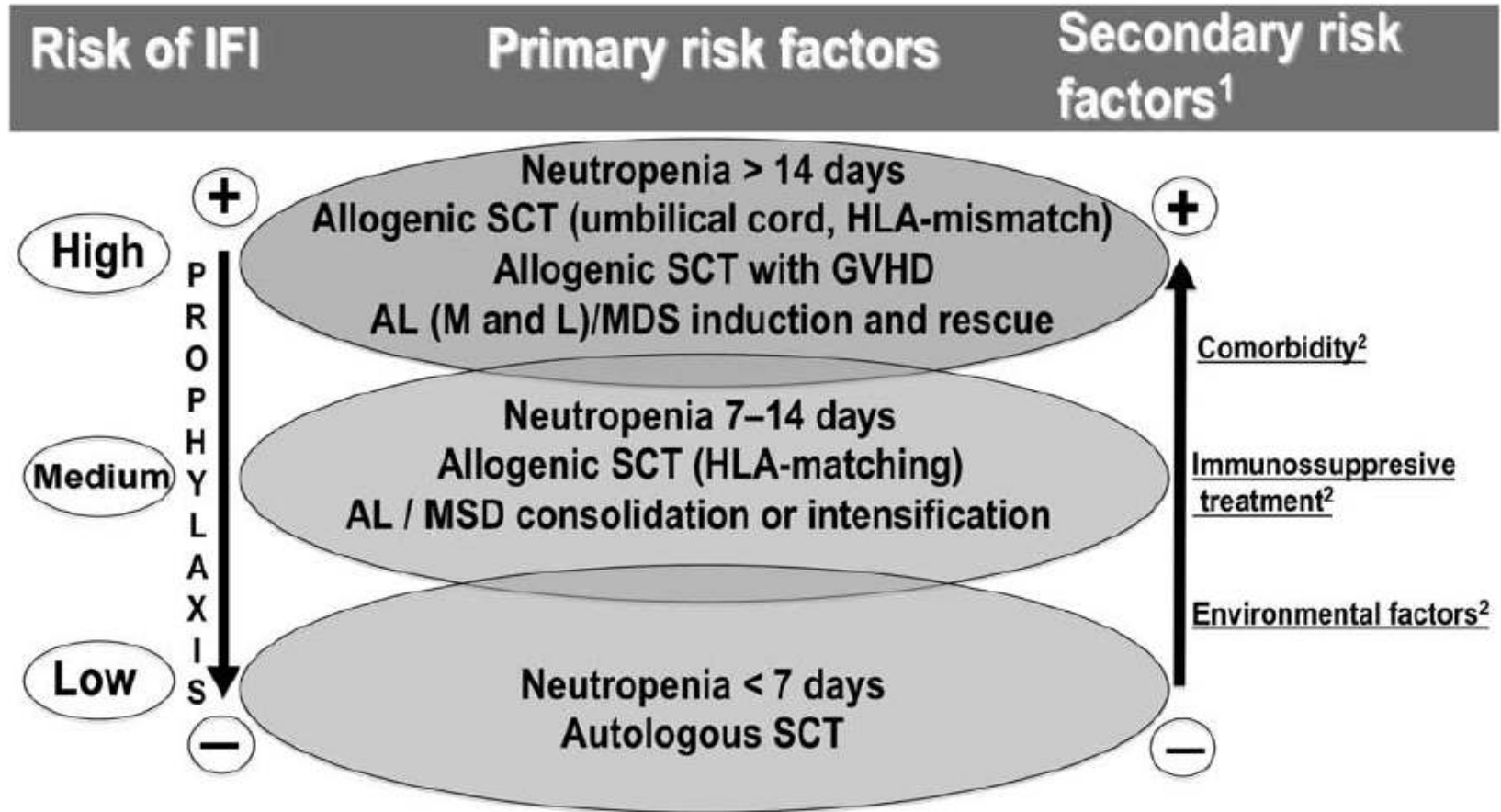


Figure 1

Classification of the risk groups for IFI.

Hematolojik Maligniteli Hastalarda İFi insidansı

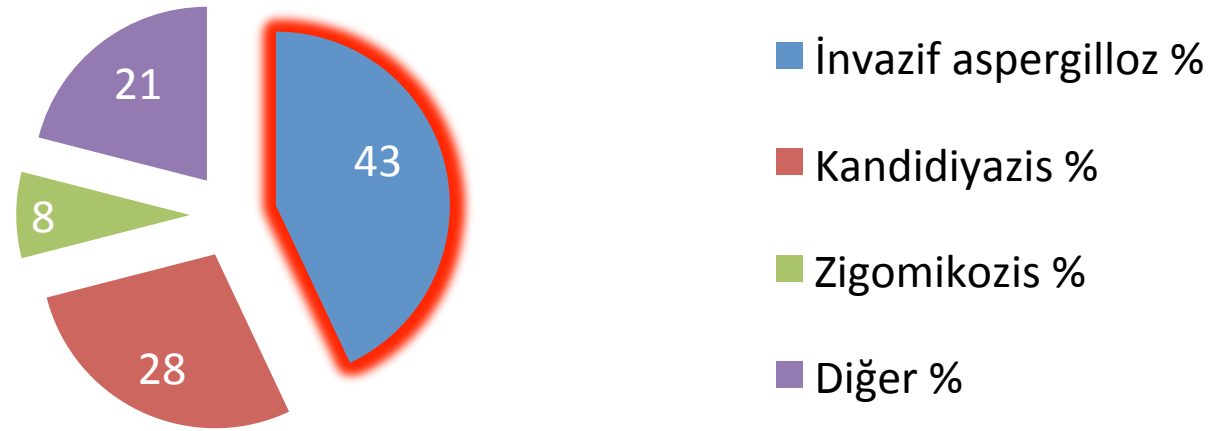
Malignite	İFi insidansı (%)	Küf insidansı(%)	Maya insidansı(%)
AML	12.3	7.9	4.4
ALL	6.5	4.3	2.2
ALLO KHN	7.8	6.7	1.1
KML	2.5	2.3	0.2
KLL	0.5	0.4	0.1
NHL	1.6	0.9	0.7
HL	0.7	0.35	0.35
MM	0.5	0.3	0.2
Otolog KHN	1.2	0.4	0.8

Retrospektif 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

TRANSNET – ABD, 23 merkez, KHN Hastalarında İFİ (2001-2006)

875 KHN alıcısında gelişen 983 İFİ dağılımı

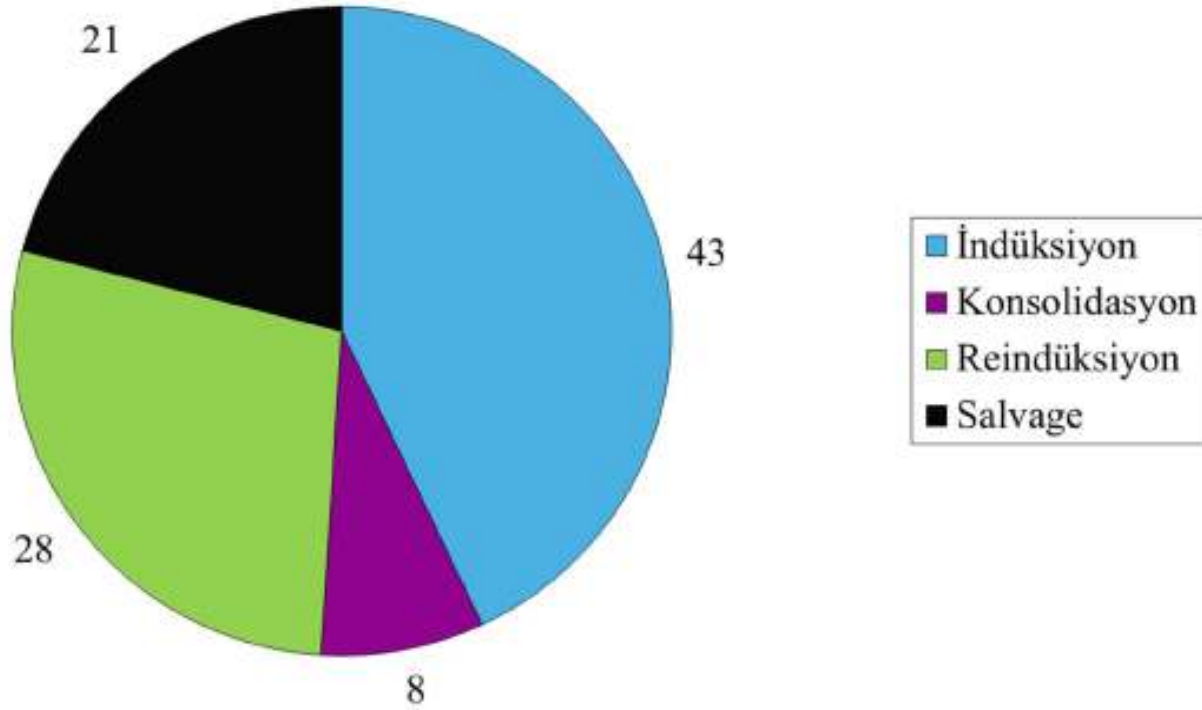


KHN nakil tipine göre İFİ gelişme yüzdesi

Allojenik KHN			Otolog KHN
Doku uyumlu- akraba dışı	Doku uyumsuz- akraba	Doku uyumlu- akraba	
7	8.1	5.9	1.2

Küf mantarlarının görölme zamanı

Görölme Zamanı %'leri



İdeal profilaktik ajan

- Uzun süre kullanımda güvenli
- Geniş spektrumlu ve fungisidal
- İlaç etkileşimi olmayan
- Ucuz
- Oral ve intravenöz şekilleri olan
- Direnç geliştirme riski düşük

		Polyen	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

ECIL 2009: Profilaksi

AML – İndüksiyon Kemoterapisi

	Grade	Doz
Flukonazol	CI (2,5)	50-400 mg qd oral/IV
İtraconazol	CI (1,2,3)	2.5 mg/kg 2x1
Posakonazol	AI (2,3)	200 mg 3x1 oral
Kandinler	Yetersiz veri	
Polyen IV	CI (4)	
Aerosolize LAmB	BI, Deoksikolat AmB DI	

- 1 ilaç etkileşimleri veya yan etkiler sınırlandırabilir
- 2 azol profilaksisi alan hastalarda ampirik tedavide yine azoller kullanılmamalıdır
- 3 serum ilaç konsantrasyonu izlemi önerilir
- 4 düşük doz d-AmB ve lipid formülasyonları içerir
- 5 flukonazol profilaksisi veriliyorsa HEPA filtresi olmayan ve İFE insidansı yüksek merkezlerde mutlaka galaktomannan antijen testi ile kombine edilmelidir

ECIL 2009: Profilaksi

Allojeneik KHN

	Nötropenik dönem
Flukonazol	AI (2,5)
İtrakonazol	BI (1,2,3)
Posakonazol	Veri yok
Mikafungin	CI
Polyen İV	CI
Vorikonazol	Provisional AI
Aerosolize LAmB	BII

1 ilaç etkileşimleri veya yan etkiler sınırlandırılabilir

2 azol profilaksisi alan hastalarda ampirik tedavide yine azoller kullanılmamalıdır

3 serum ilaç konsantrasyonu izlemi önerilir

4 düşük doz d-AmB ve lipid formülasyonları içerir

5 flukonazol profilaksisi veriliyorsa HEPA filtresi olmayan ve İFE insidansı yüksek merkezlerde mutlaka galaktomannan antijen testi ile kombine edilmelidir

ECIL 2009: Profilaksi

Allojeneik KHN

	Nötropenik dönem	GVHH	Doz
Flukonazol	AI (2,5)	CI (2)	400 mg iv/oral
İtrakonazol	BI (1,2,3)	BI (1,2,3)	İV takiben oral
Posakonazol	Veri yok	AI (2,3)	200 mg 3x1 oral
Mikafungin	CI	Yetersiz veri	50 mg 4x1
Polyen İV	CI	CI	
Vorikonazol	Provisional AI	Provisional AI	200 mg 2x1 oral
Aerosolize LAmB	BII	Yetersiz veri	

1 ilaç etkileşimleri veya yan etkiler sınırlandırılabilir

2 azol profilaksisi alan hastalarda ampirik tedavide yine azoller kullanılmamalıdır

3 serum ilaç konsantrasyonu izlemi önerilir

4 düşük doz d-AmB ve lipid formülasyonları içerir

5 flukonazol profilaksisi veriliyorsa HEPA filtresi olmayan ve İFE insidansı yüksek merkezlerde mutlaka galaktomannan antijen testi ile kombine edilmelidir

Flukonazol profilaksisi

Nötropenik hastalarda randomize, kontrollü çalışma

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

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

Flukonazol meta analiz

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

- 16 prospektif, randomize çalışma
- 3734 vaka

- İFi kökenli mortaliteyi azaltmada etkili değil
- Dirençli kandidalarla kolonizasyon sıklığında artış var

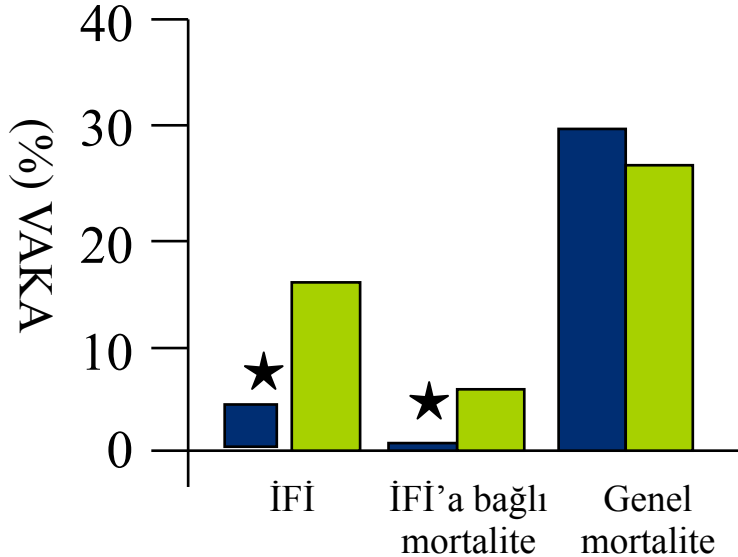
- İFi insidansının %15 in üzerinde olduğu çalışmalarda etkili
- Yüzeyel kandida infeksiyonlarını engellemede çok etkili
- Flukonazole dirençli kandida infeksiyon sıklığında artma yok

KHN hastalarında flukonazol profilaksisi

■ Flukonazol ■ Plasebo ★ istatistiksel olarak anlamlı fark

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

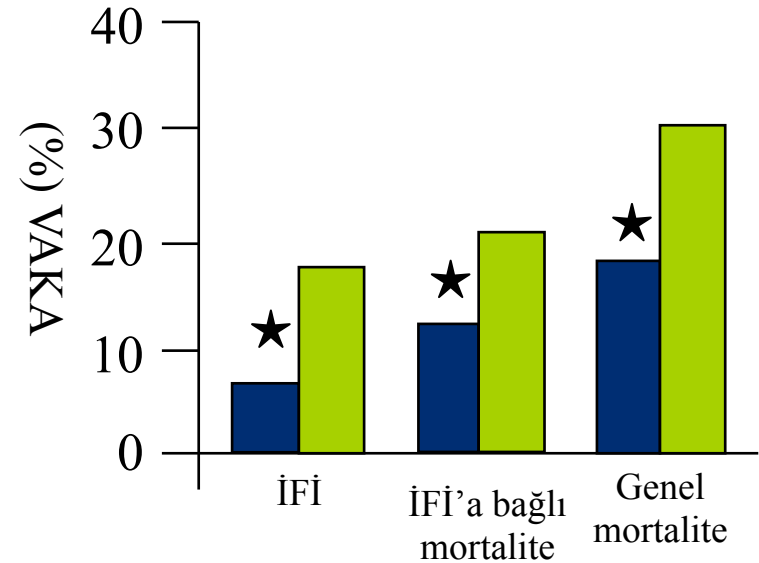
Çift-kör, randomize, çok merkezli
çalışma



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

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

Düşük Doz L-AmB Profilaksisi

Hematolojik Maligniteli Nötropenik Hastalarda

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

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

Kaspofungin ile itrakonazol (200 mg IV)

AML – MDS Hastalarında Antifungal Profilaksi

- Prospektif, açık etiketli randomize

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

Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation

John R. Wingard,¹ Shelly L. Carter,² Thomas J. Walsh,³ Joanne Kurtzberg,⁴ Trudy N. Small,⁵ Lindsey R. Baden,⁶ Iris D. Gersten,² Adam M. Mendizabal,² Helen L. Leather,¹ Dennis L. Confer,⁷ Richard T. Maziarz,⁸ Edward A. Stadtmauer,⁹ Javier Bolaños-Meade,¹⁰ Janice Brown,¹¹ John F. DiPersio,¹² Michael Boeckh,¹³ and Kieren A. Marr,^{10,13} for The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network

Blood. 2010;116(24):

Vorikonazol 2x 200 PO vs Flukonazol 1x400 mg PO
100-180 gün
60 gün haftada 2 kez GM
Sonra haftada 1 kez GM

Flukonazol ve vorikonazol

Allo-KHN hastalarında 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	17	9	0.09
Candida	3	3	
Zygomycetes	3	2	
Diğer	1	1	
Toplam	23	13	0.11

180. gün

sağkalım fark yok

İtrakonazol ve vorikonazol

Allo-KHN hastalarında Çok merkezli , randomize , açık etiketli
Vorikonazol (234) ve itrakonazol (255)
100 gün boyunca profilaksi
Tolerabilite

	İtrakonazol	Vorikonazol	p
Tolerabilite	%33.2	%48.7	0.01
Diğer antifungal kullanımı	%41.9	%29.9	0.01
Kesin/Yüksek olasılıklı	%2.1	1.3	NS

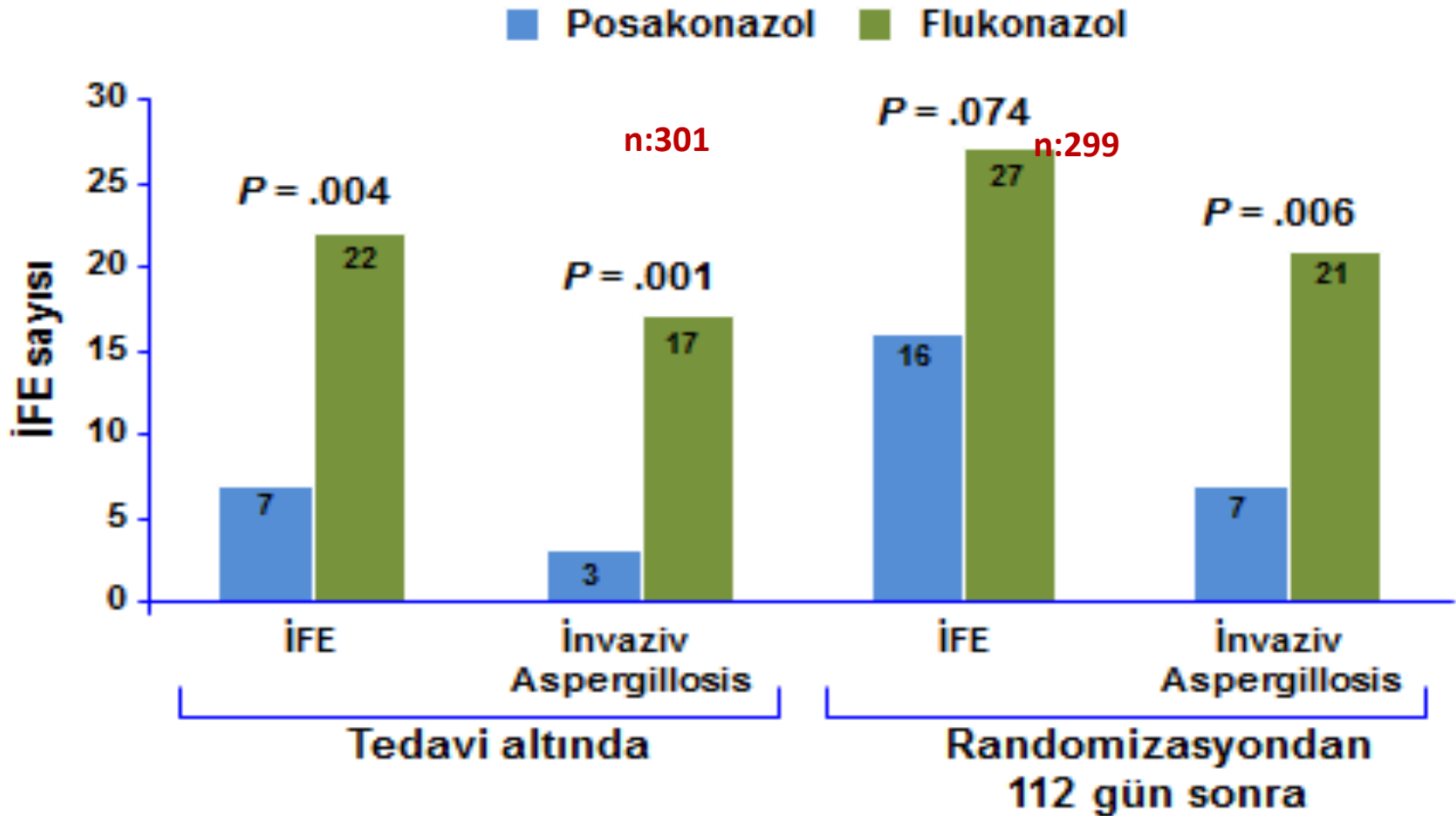
180. gün sağkalım fark yok

Flukonazol ve Posakonazol

GVHH

- 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



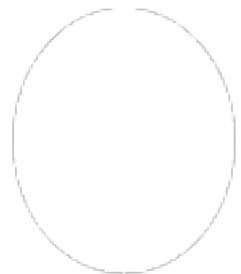
	Posakonazol 800 mg/gün po	Flukonazol 400 mg/gün po
Vaka sayısı	301	299
İFi insidansı (%)	5.3	9
Aspergilloz (%)	2.3	7
Yeni gelişen İFi(%)	2.4	7.6
İFi'ye bağlı mortalite (%)	1	5.9
Genel Mortalite (%)	25	28
Yan Etki (%)	36	38

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

Flukonazol/İtrakonazol ve

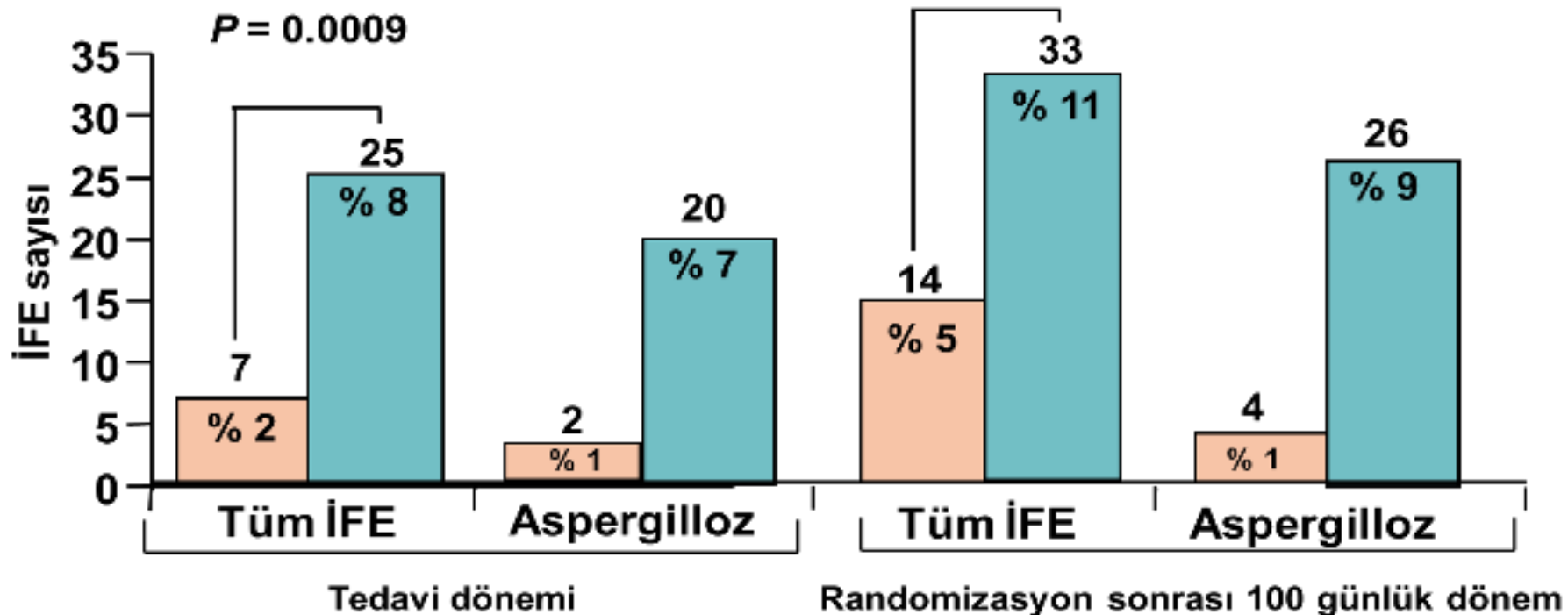
AML/MDS

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



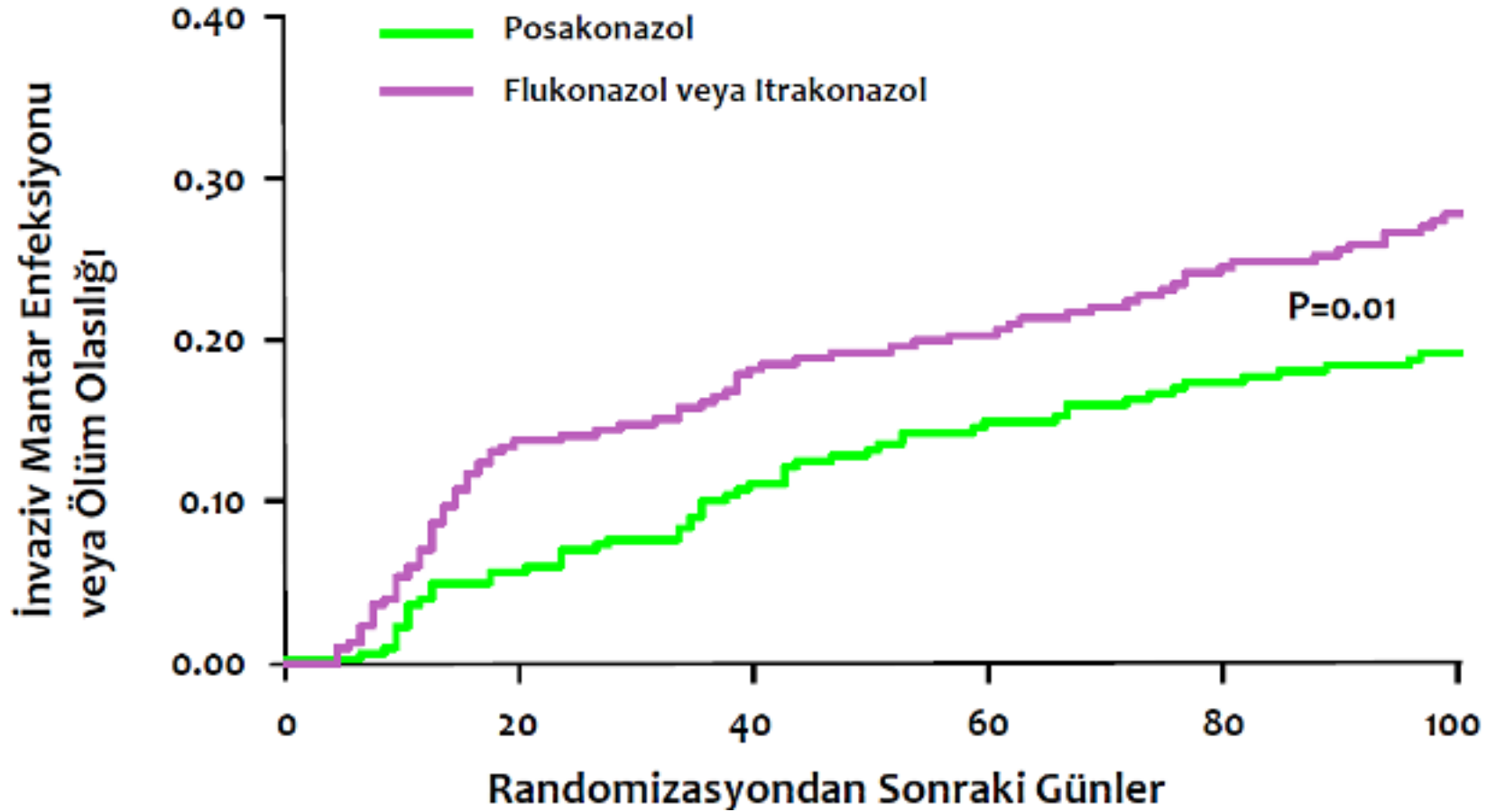
Posakonazol (n = 304)
Standard azoller (n = 298)

$P = 0.0031$



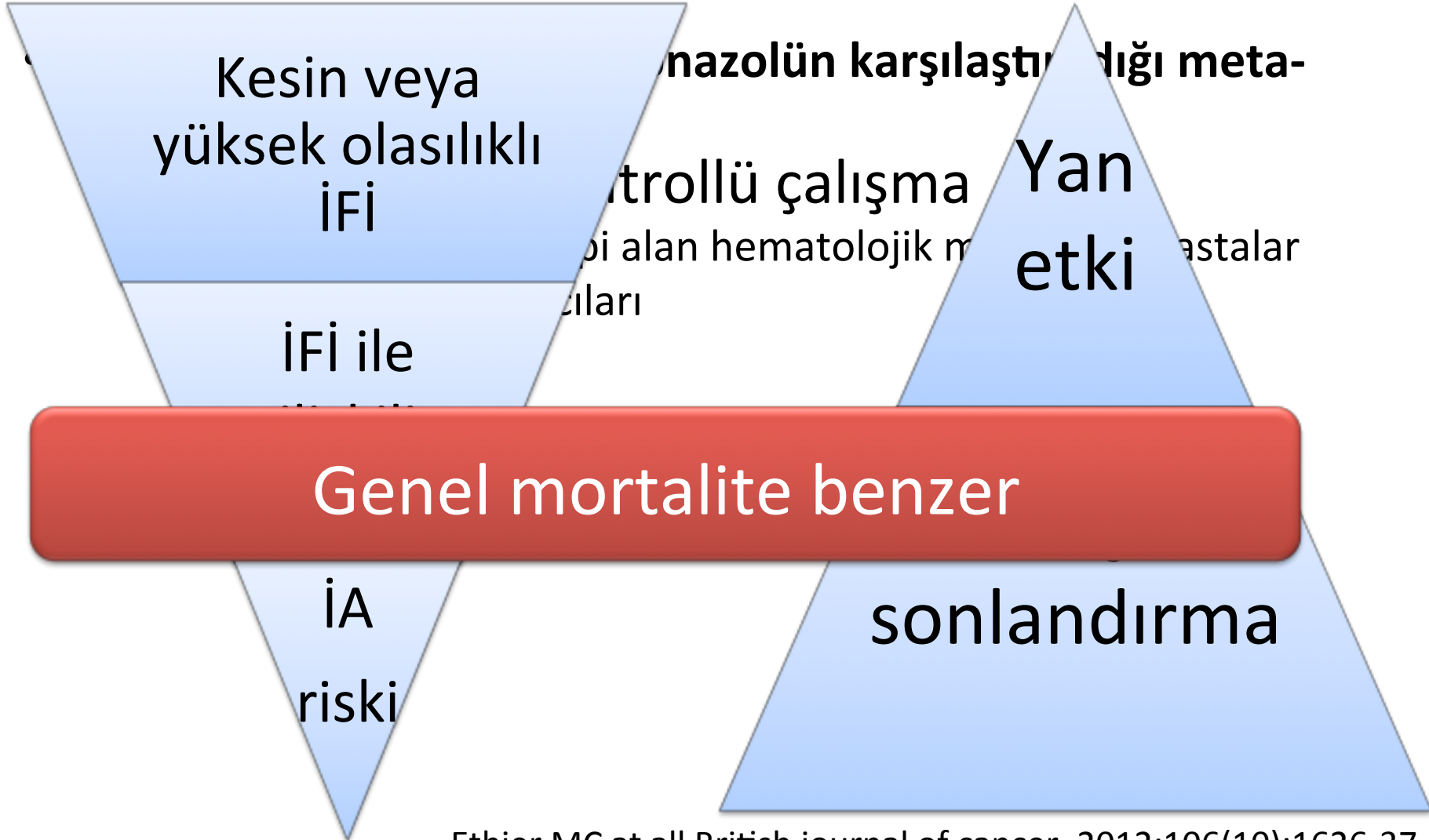
Clinical outcome	Incidence rates, %		Relative risk reduction ^c	Absolute risk reduction ^d	NNT ^e
	Posaconazole (200 mg TID)	Fluconazole (400 mg QD) or itraconazole (200 mg BID)			
Invasive fungal infection	2.3	8.4	0.73	0.061	16
Invasive aspergillosis	0.7	6.7	0.9	0.061	17
Death due to fungal infection	1.6	5.4	0.69	0.037	27
Death due to any cause	14.5	21.5	0.33	0.07	14

Cornely OA, Ullmann AJ. Clin Inf Dis 2008.



AML hastalarında profilaksi ile genel mortalitede azalma

Küf aktif profilaksi-Metaanaliz



Posaconazole prophylaxis – impact on incidence of invasive fungal disease and antifungal treatment in haematological patients

Lisa Peterson^{1,*}, Julia Ostermann², Heidi Rieger¹, Helmut Ostermann¹ and Christina Theresa Rieger¹

Issue



Mycoses

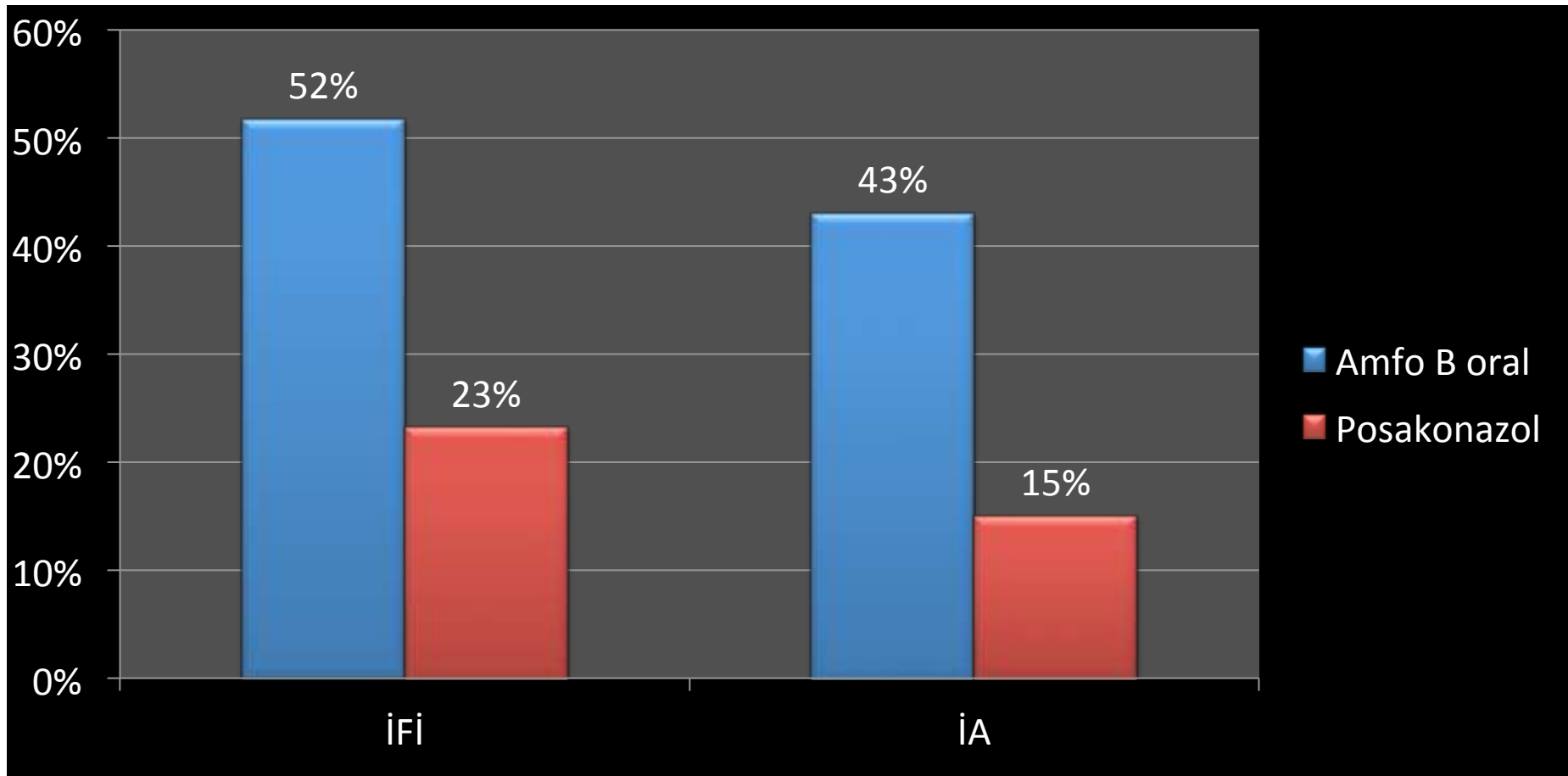
2013

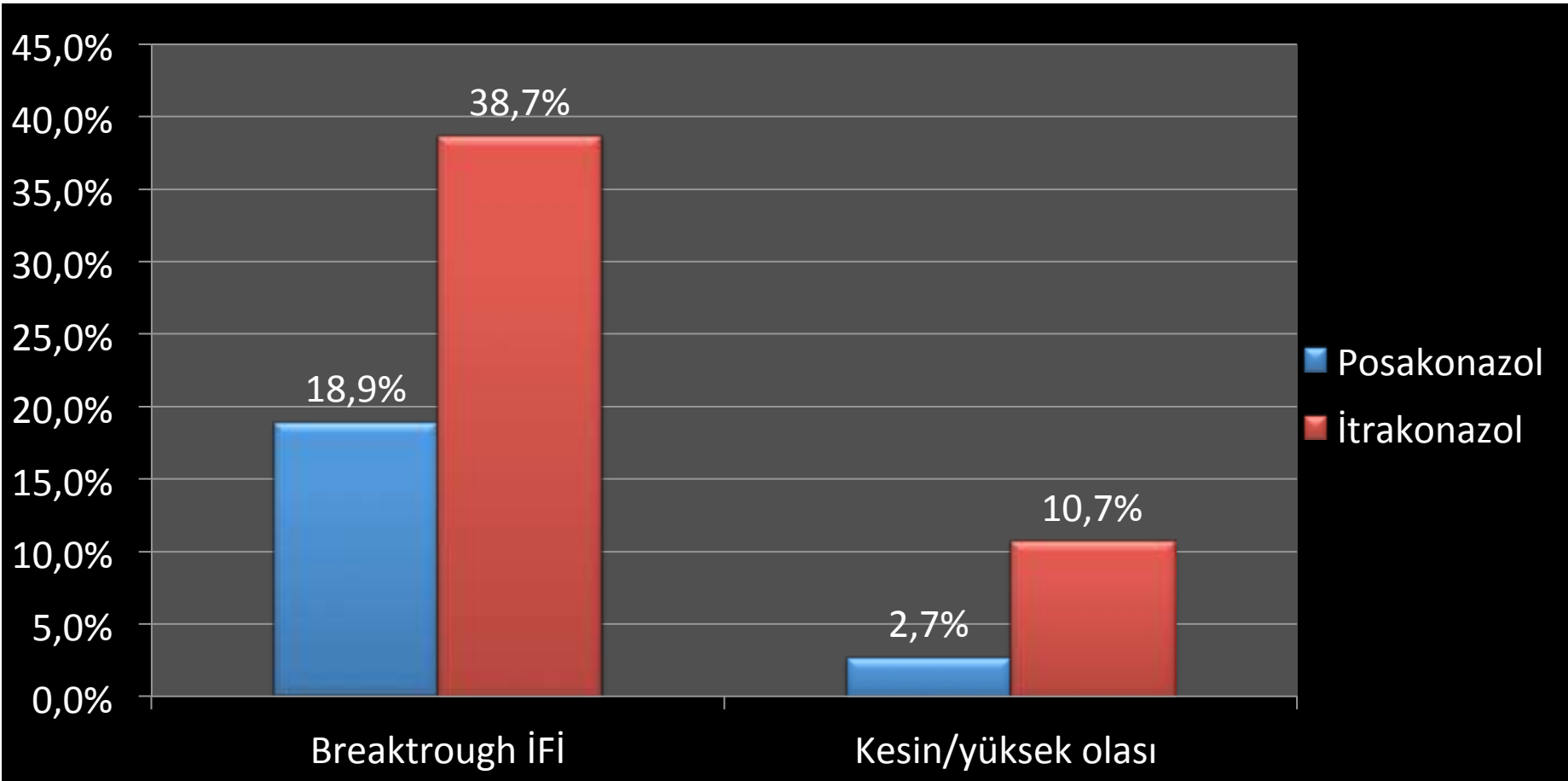
Volume 56, Issue 6, pages



Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: a single-center, real-life experience

[Corrado Girmenia](#), [Anna Maria Frustaci](#), [Giuseppe Gentile](#), [Clara Minotti](#), [Claudio Cartoni](#), [Saveria Capria](#), [Silvia Maria](#)





90. gün sağkalım posakonazol lehine

Ege Üniversitesi Hematoloji

- Ekim 2012- Aralık 2013

511 hasta hematolojik malignite ile yatış

- 61 AML

- 35'i indüksiyon -- 25'inde posakonazol

- 7'si AKİT- 1 vorikonazol, 1 posakonazol, 5 flukonazol

Ege Üniversitesi Hematoloji

- 126'sında sistemik antifungal kullanımı
- 126 hastanın 76'sında profilaksi (%60.3)
 - 40 küf aktif: 36 posakonazol, 4 vorikonazol
 - 36 küf aktif olmayan: flukonazol
 - 9 kanıtlanmış IFI

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

✓

ECIL-5 2013	POSA	VORİ	İTRA sol	FLU	KASPO	MİKA	L-AmB İV	Aero L-AmB
AML indüksiyon kemoterapisi	AI	BII	BI	BI	CII	CII	CII	+FLU-BI
AKHN yüksek riskli	BII	BI	BI	Öneril mez- AIII	Veri yok	CI	CII	+FLU-BII
AKHN+GVHH	AI	BI	BI	Öneril mez-AII	Veri yok	CII	CII	+FLU-Veri yok

Sekonder Profilaksi

ECIL-III

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

SONUÇ

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

TEŐEKKÖR EDERİM