

# Antifungal profilaksi

Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

# Sunum planı

- Antifungal profilaksi ve istatistik
- Profilaksi önerilen özel gruplar
  - YBÜ kritik hastalar
  - Hematolojik maligniteler
  - Kemik iliği transplantlılar
  - Solid organ transplantlılar

# Profilaksi verelim mi?

## Fayda

- Başışıklığı baskılanmış konakta
  - Görölme sıklığı fazla
  - yüksek mortalite ve morbidite
- Tanı koymadaki zorluklar
  - Enfeksiyon tabloları silik
  - Kültür tekniklerinde yetersizlik
    - Duyarlılık düşük
    - Uzun zaman

## Risk

- Direnç
  - Flukonazol profilaksisi alanlarda *C. crusei*, *C. glabrata* gibi dirençli suş sıklık artışı
  - Azoller arası çapraz direnç
  - Kandidalarda ekinokandin direnç sıklığında artış
- Toksisite
- Maliyet

# Kime profilaksi verilmeli

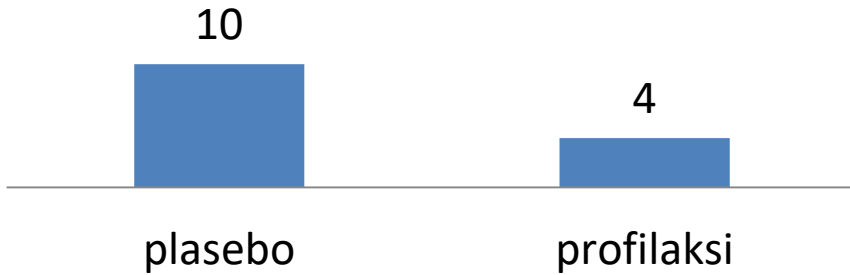
- **Tedavi için gerekli sayı (TGS):** karşılaştırılan gruplarda araştırılan etkinin gözlenmesi için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı
- **TGS = 1/ mutlak (absolute) risk azalması**
  - Klinik önemi gösterir
  - ‘p’ değeri gibi örnek sayısından etkilenmez

# Kime profilaksi verilmeli?

- **Mutlak (absolute ) risk:** Belli bir zaman diliminde araştırılan hastalığa yakalanma ihtimali
  - 50 yaşına kadar diyabetes mellitus yüz kişiden 10 kişide geliyorsa; DM mutlak riski= %10
- **Göreceli (relative) risk:** İki ayrı grup arasında ki ihtimali karşılaştırmak için kullanılır
  - Örneğin verilen profilaksi hastalığın göreceli riskini %50 azaltır demek:
    - Hastalığın her 20 kişiden 4'ünde görüldüğü kabul edilirse, profilaksiye bağlı %50 sinde görülmeyecek ve 20 kişiden 2'sinde (2/20) görülecektir

# Risk hesaplaması örneği

**hastalık insidansı 50 kişide**



Mutlak risk azalması:  $6/50 = \%12$   
Göreceli risk azalması:  $6/10 = \%60$   
Tedavi için gerekli sayı:  $1/0.12 = 8$

Fungal enfeksiyon riskinin %50 azaltılması hedeflenirse

**TGS:**

Fungal enfeksiyon prevalansı %2 ise  $1/0.01 = 100$  hasta

Fungal enf prevalansı %4.5 ise  $1/0.022 = 44$  hasta

# YBÜ – invaziv fungal enfeksiyon

- Hastane enfeksiyonlarının yaklaşık %10'u kandida
  - > %50 YBÜ'de
- Kan dolaşım enfeksiyonlarının 4. en sık patojeni
- Kandida aspergillustan 7-15 kat daha fazla

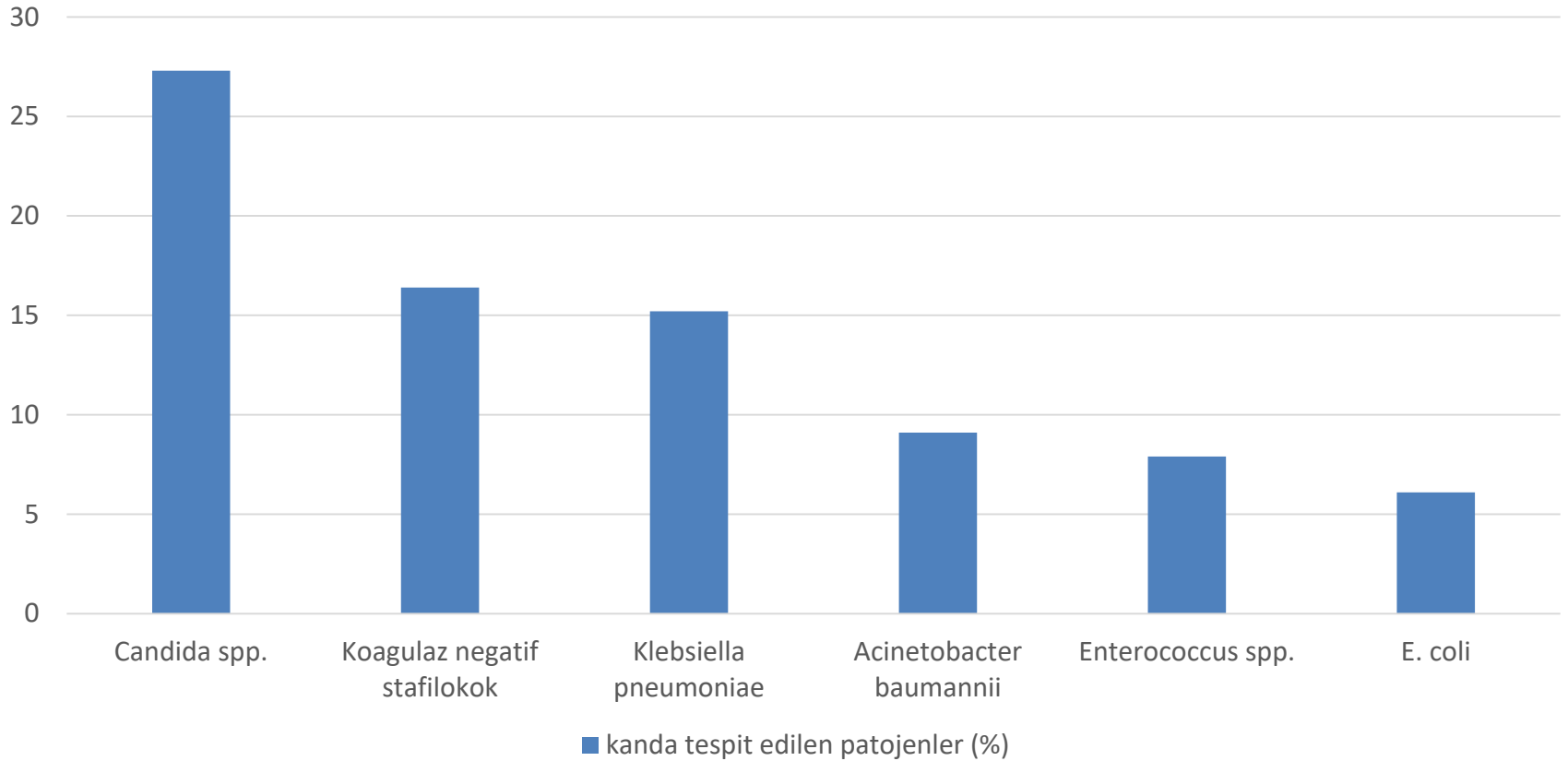
# Ülkelerin kandidemi prevalansı

Ülke	Prevalans (olgu/100.000)	Ülke	Prevalans (olgu/100.000)
Pakistan	21	Nijerya	6
Katar	15.4	Özbekistan	5.9
Brezilya	14.9	Cezayir	5
Tayland	13.3	Bangladeş	5
Macaristan	11	Belçika	5
İsrail	11	Şili	5
Danimarka	9.4	Çek cumhuriyeti	5
Rusya	8.3	Yunanistan	5
İspanya	8.1	Mısır	5
İngiltere	8.1	Kenya	5
İrlanda	6.3	Meksika	5

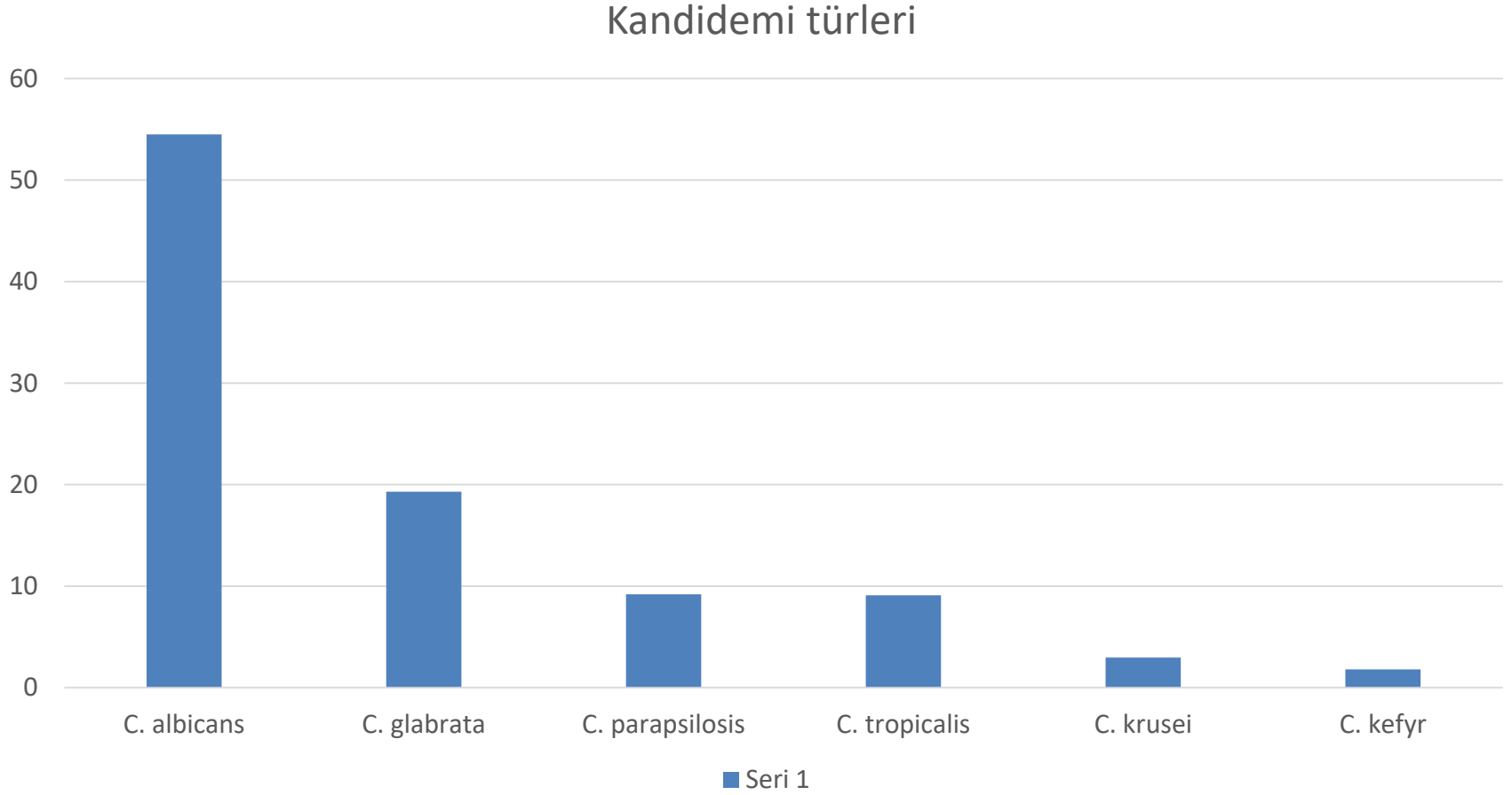


# Sakarya Üniversitesi YBÜ kanda tespit edilen patojen dağılımı (2017)

kanda tespit edilen patojenler (%)

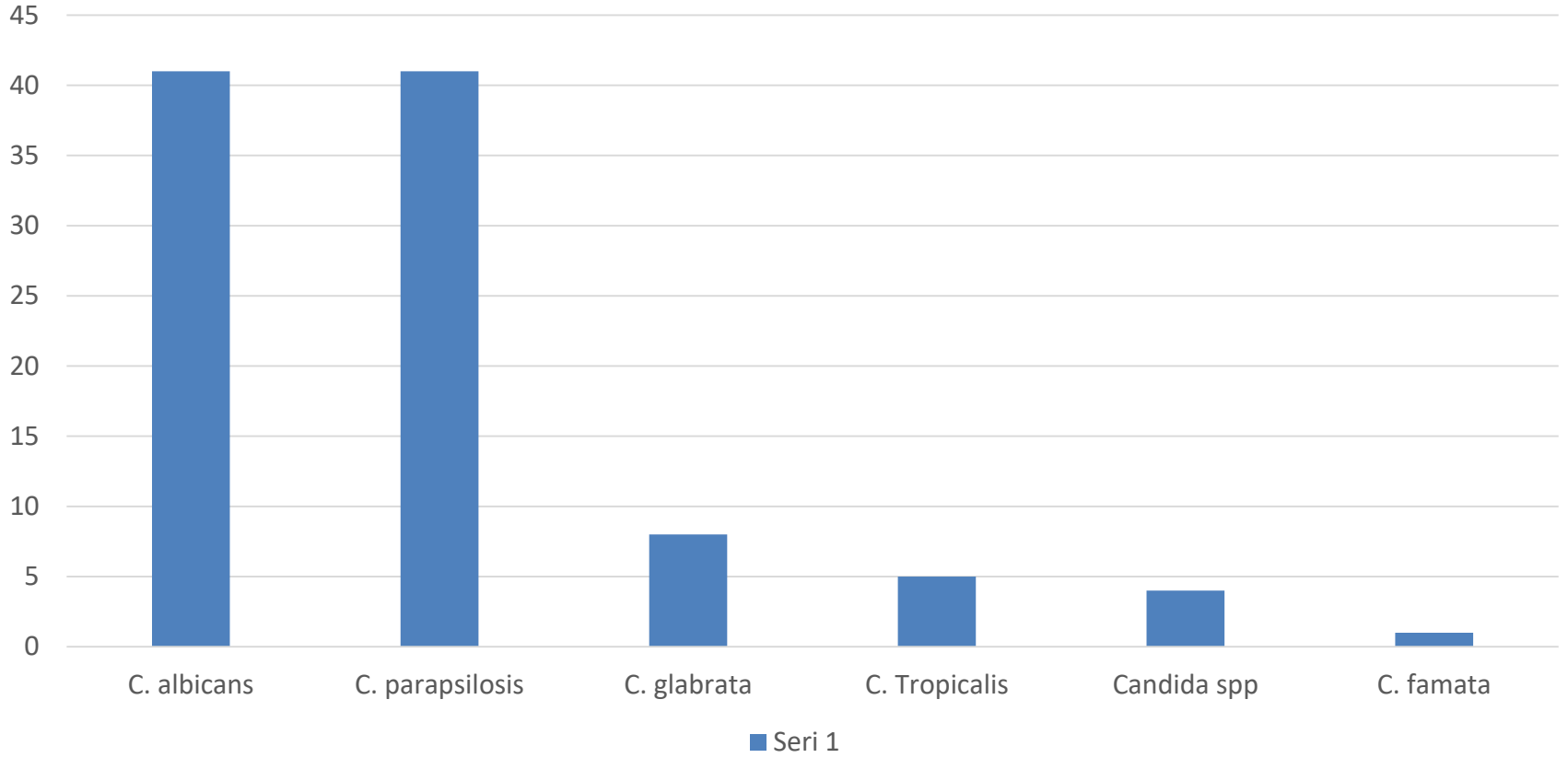


# Fransa YBÜ kandidemi tür dağılımı



# Sakarya Üniversitesi YBÜ'de kandida tür dağılımı

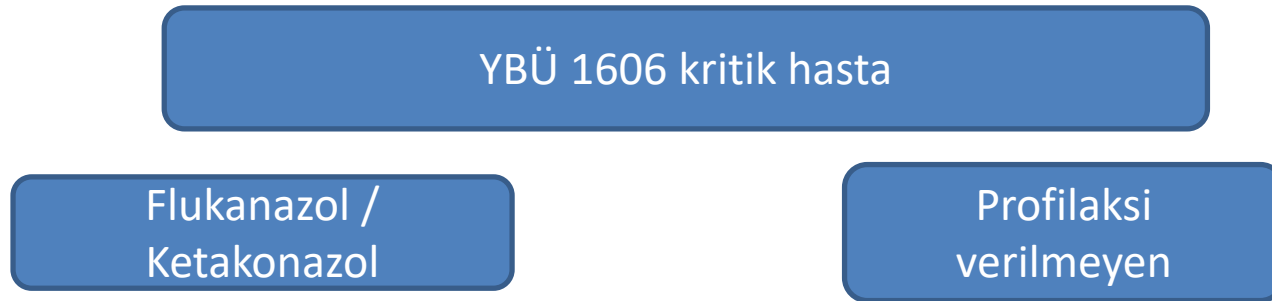
Kandida türleri (%)



# YBÜ antifungal profilaksi verelim mi?

- 1 invaziv fungal enfeksiyonu azaltmak için profilaksi
  - Yüksek riskli hastalarda 9 kişiye
  - Düşük riskli hastalarda 188 kişiye
- Riskli durumlar
  - Cerrahi üniteleri (yanık ve travma hastası takip edenler)
  - Uç yaşlar
  - Santral venöz kateter
  - Total parenteral nütrisyon
  - Geniş spektrumlu antibiyotikler
  - Yüksek APACHE skoru
  - Hemodiyaliz gerektiren ABY
  - Cerrahi, özellikle abdominal
  - GİS perforasyonu ve anastamoz kaçağı

# YBÜ hastalarında antifungal profilaksi?



- İnvaziv fungal enfeksiyon yaklaşık %50 (RR 0.46)
- Mortalite de azalma %24 (RR 0.76)



Playford EG, et al. J Antimicrob Chemother 2006;57(4):628-38.

# YBÜ hastalarında antifungal profilaksi?

Cerrahi YBÜ 626 kritik hasta

Flukonazol

Plasebo

Fungal enfeksiyon insidansı azaldı ( $p < .001$ ).

Kandidemi sıklığı benzer ( $P > 0.05$ )

Mortalite benzer ( $p > 0.05$ )

Shorr AF, et al. Crit Care Med.2005;33(9):1928-35

# Nötropenik olmayan erişkinlerde ESCMID kandida profilaksisi

Populasyon	Amaç	Önerilen tedavi	Öneri derecesi
Abdominal cerrahi, tekrarlayan GİS perforasyonu, anastamoz kaçağı	İntraabdominal fungal enf önlemek	Flukonazol 400 mg/g Kaspofungin 70/50	B1 C2
48 saattir entübe ve ilave >72 saat entübe olacak	İFE ve kandidemi önlemek	Flukonazol 100mg/g	C1
Ventile, yatış günü $\geq 3$ gün, antibiyotik alıyor, CVC, ve şunlardan $\geq 1$ 'i var; TPN, majör cerrahi, diyaliz, pankreatit, immun baskın	İFE ve kandidemi önlemek	Kaspofungin 50	C2

# YBÜ'de invaziv kandidiyazis profilaksisi (IDSA 2016)

- Yüksek riskli erişkin hastalarda invaziv kandidiyazis prevalansı **>%5** ise verilebilir (C-II)
  - Flukonazol 800 mg/gün yükleme sonrası 1x400 mg/gün
  - Ekinokandinler (C-III)
    - Kaspafungin 70mg yükleme sonrası 50 mg/gün
    - Anidilafungin 200 mg yükleme sonrası 100 mg/gün
    - Mikafungin 100 mg/gün
- Her gün klorheksidin ile banyo ( C-II)



# Hematolojik malignitelere profilaksi

- Hematolojik malignite nötroopenik dönem
  - Candida spp. en sık tespit edilen fungus
    - Antifungal profilaksi almayanlarda % 8-24
    - Candida albicans % 50
  - Son yıllarda Aspergillus spp. daha sık görülüyor
    - Flukonazol profilaksisine bağlı
    - AML olgularında % 5-10
    - Aspergillus fumigatus en sık

Pagano L, et al. Haematologica 2006; 91:1068

Cornely OA, et al. Clin Infect Dis 2015; 61:324

Wirk B, et al. Mycopathologia 2009; 168:299

# Hematolojik malignitelerde invaziv fungal enfeksiyon

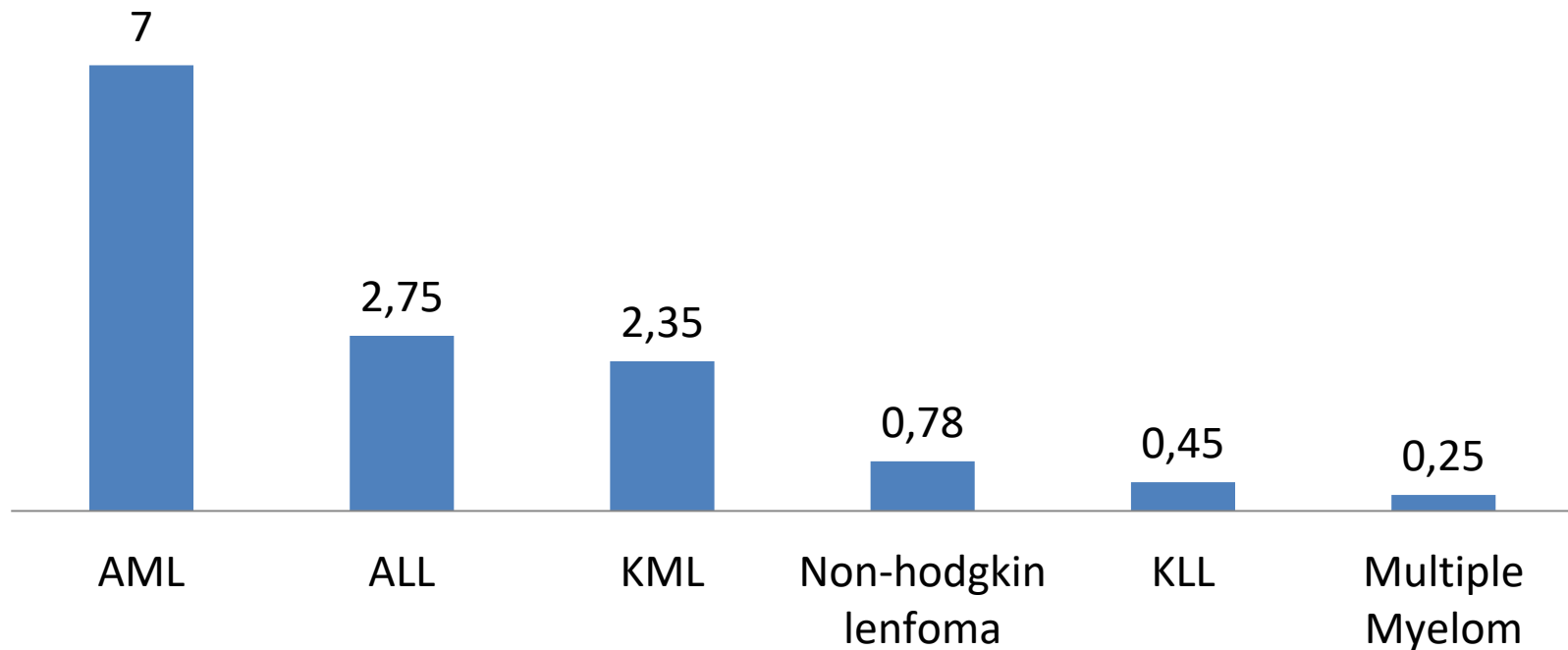
	Risk (%)
<b>Akut Miyeloid lösemi</b>	10 - 25
<b>Myelodisplastik sendrom</b>	4.8 - 12
<b>Akut lenfoblastik lösemi</b>	6,5 - 23
Kronik lenfoproliferatif hastalıklar	0.5 – 10.8
Non hodgkin lenfoma	2.6
Hodgkin lenfoma	0.3 – 1.2
Multiple myelom	0.4 - 14
Kronik lenfositik lösemi	0.5 – 7.8
Otolog kök hücre nakli	3 - 8
<b>Allojenik hematojenik kök hücre nakli</b>	7 - 15

# Hematolojik malignitelere fungal enf riski

Yüksek risk	Orta risk
AML indüksiyon tedavisi alan ve en az; başlangıçta nötropenik, >65 yaş, ciddi AC disfonksiyon,..	AML yüksek ve düşük risk grubunda olmayanlar
AML; IA öyküsü	
AML; kurtarma tedavisi	
MDS/AML; azasitidin tedavisi alanlar	MDS; IPSS skoru >1.5, azasitidin 75mg/m <sup>2</sup> 7 gün alanlar, Azasitidin, decitabin tedavisinin ilk 2-3 siklusu
A. lenfoblastik lösemi; >55 yaş, yoğun tedavi alan pediatrikler, deksametazon, relaps	ALL; 30-55 yaş arası, standart indüksiyon tedavisi, yoğun konsolidasyon tedavisi,..
Allojenik K.İ transplantlılar; uyumlu kardeş harici donör, aktif hematolojik malignensi, yüksek doz steroid gerektiren GVHD	Allojenik K.İ. Transplantlılar; uyumlu kardeş verici, GVHD olmadan remisyona giren, IA öyküsü olmayan

# Hematolojik malignitelerde fungal enfeksiyon epidemiyolojisi

invaziv aspergillozis (%)



Pagano L., et al. The SEIFEM-2004 study. Haematologica. 2006;91:1068–1075.

# Hematolojik malignitelere profilaksi (Yüksek riskli hastalar)

## **Candida spp.**

- Akut lösemide indüksiyon tedavisine bağlı nötropeni
  - Ateş ve nötropeni > 7 gün

## **Aspergillus spp**

- Kurtarma kemoterapisi alan refrakter veya relaps AML
- Yüksek riskli miyelodisplastik sendrom
- Remisyon elde etmek için çoklu kemoterapi rejimi alanlar
- Çoklu eritrosit transfüzyonuna bağlı demir fazlalığı
- Kemoterapi öncesi kronik nötropeni
- Aspergillozis öyküsü

## Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis

*Eyal Robenshtok, Anat Gafter-Gvili, Elad Goldberg, Miriam Weinberger, Moshe Yeshurun, Leonard Leibovici, and Mical Paul*

- Profilaksi verilenler vs verilmeyenler
  - 64 randomize kontrollü çalışma
  - Miyelosupresif kemoterapi alan hastalar (çoğu akut lösemi)
    - İnvaziv fungal enfeksiyonda azalma (RR 0.69, 95% CI 0.53-0.90).
    - Mantar ilişkili mortalitede azalma (RR 0.66, 95% CI 0.44-1.00)
    - Tüm mortalite benzer (RR 0.88, 95% CI 0.74-1.06)

Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

MC Ethier<sup>1,2</sup>, M Science<sup>2,3</sup>, J Beyene<sup>1,4</sup>, M Briel<sup>4,5</sup>, T Lehnbecher<sup>6</sup> and L Sung<sup>6,1,7</sup>

- Küf aktif tedavi vs Flukonazol
  - Kanıtlanmış veya olası fungal enf daha az (RR 0.71, 95% CI 0.52-0.98)
  - İnvaziv aspergillozis riski düşük (RR 0.53, 95% CI 0.37-0.75)
  - Mantar ilişkili mortalite daha az (RR 0.67, 95% CI 0.47-0.96)
  - Tüm sebeplere bağlı mortalite benzer
  - Antifungal tedaviyi sonlandıran yan etki küf etkili tedavide fazla (RR 1.95, 95% CI 1.24-3.07)

# Primer profilaksi

## Kandida için (**Grade 1B**)

- Akut lösemi remisyon indüksiyon veya remisyon kurtarma tedavisi sırasında oral ve/veya gastrointestinal sistemde **ağır mukozit beklenenler**
  - **Flukonazol 200-400 mg/gün oral**
- Alternatif
  - İtrakonazol, vorikonazol, posakonazol, Mikafungin, kaspofungin, anidulafungin

## Küfler ve kandida için

- AML veya Miyelodisplastik sendrom için yoğun kemoterapi aldığı için **uzun süre nötropeni riski olanlar**
  - Posakonazol (**Grade 2A**)
    - Geç salınımlı tablet tercih edilmeli
      - İlk gün 2x300mg, sonra 1x300mg
    - Süspansiyon 3x200 mg
  - Vorikonazol (Grade 2B)
    - 2x200 mg



# Sekonder profilaksi

- Miyelosupresif tedavi alan
  - daha önce aspergillus enfeksiyonu tecrübesi olanlarda nötropeni > 2 hafta devam edecekse  
**(1B)**
- Vorikonazol (**Grade 1B**)

# Akut lösemi (AML) indüksiyon tedavisi alanlar (ECIL 5)

Antifungal	Öneri düzeyi	Öneri
<b>Flukonazol</b> 400 mg/gün	B1	Küf enfeksiyonlarının görülme sıklığı düşükse önerilir
İtraconazol 2x2.5 mg/kg	B1	Küf görülme riski yüksekse İlaç etkileşimleri ve yan etkiler kullanımı sınırlı Serum ilaç düzeyi izlenmeli
<b>Posakonazol</b>	A1	Küf görülme sıklığı yüksekse önerilir
Vorikonazol 2x200mg	B2	Küf görülme riski yüksekse Serum ilaç düzeyi izlenmeli
Ekinokandinler i.v.	C2	Etkinlik ve tolerabilite sınırlı bilgi
Liposomal Amp B	C2	Sınırlı bilgi
Amp B lipid kompleks	C2	Sınırlı bilgi
Aerosolize Amp B	B1	Sadece flukonazol ile kombine edildiğinde

\*: Küf aktif azol profilaksisi alanlarda azoller kullanılmamalı

# Diğer hematolojik maligniteler; ECIL 5

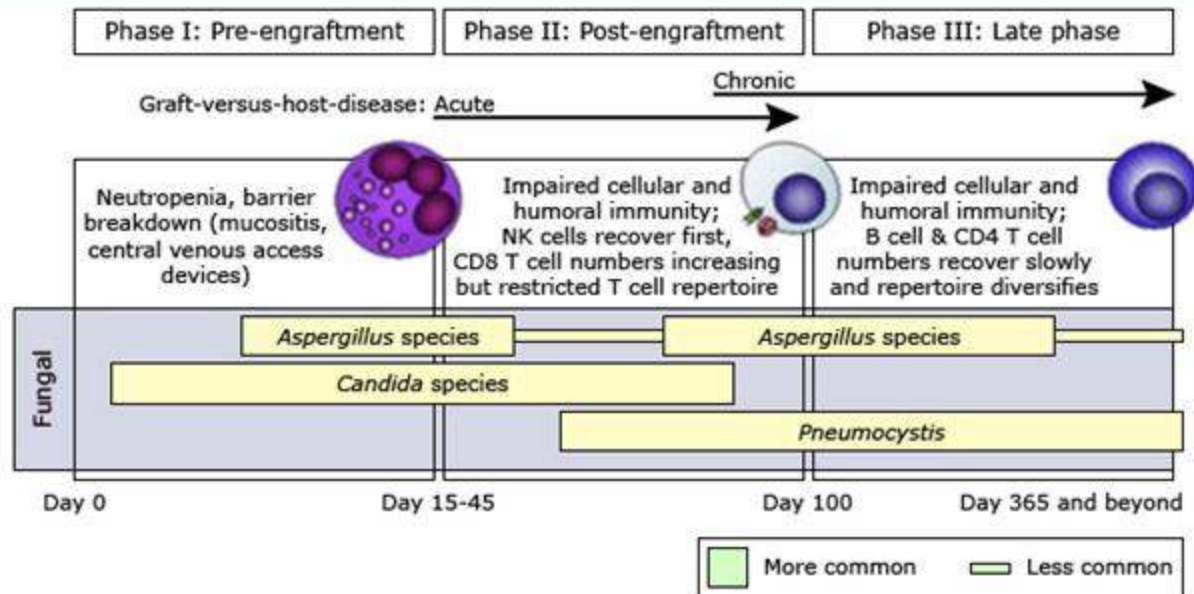
Populasyon	IFI riski	Öneri	Öneri düzeyi
Multiple myelom	< %1	Profilaksi önerilmez	
Multiple myelom		Oral veya özefageal kandida için flukonazol	B III
MDS (AML benzeri tedavi almayanlar)	< %5	Profilaksi önerilmez	
MDS (AML benzeri tedavi alanlar)	> %5	AML için önerilenler geçerli	
Miyeloproliferatif hastalık (KML)		Profilaksi önerilmez	
Akut Lenfoblastik lösemi	%6.5	Flukonazol	C III
Kronik Lenfositik lösemi	< %2	Profilaksi önerilmez	
Lenfoma	< %2	Profilaksi önerilmez	

# Profilaksi süresi

- Primer ve Sekonder profilakside
  - miyeloid rekonstriksiyon görülene kadar
- Sekonder profilaksi
  - Profilaksi kesildikten sonra takip (2-4 hafta)
    - BT
    - Fungal belirteçler
      - Galaktomannan
      - $\beta$ -D-Glukan
  - Tekrarlayan miyelosupresif tedavi alanlarda tedavi tamamlanana kadar

# Allojenik Kemik iliği transplantlılar

## Phases of opportunistic infections among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients

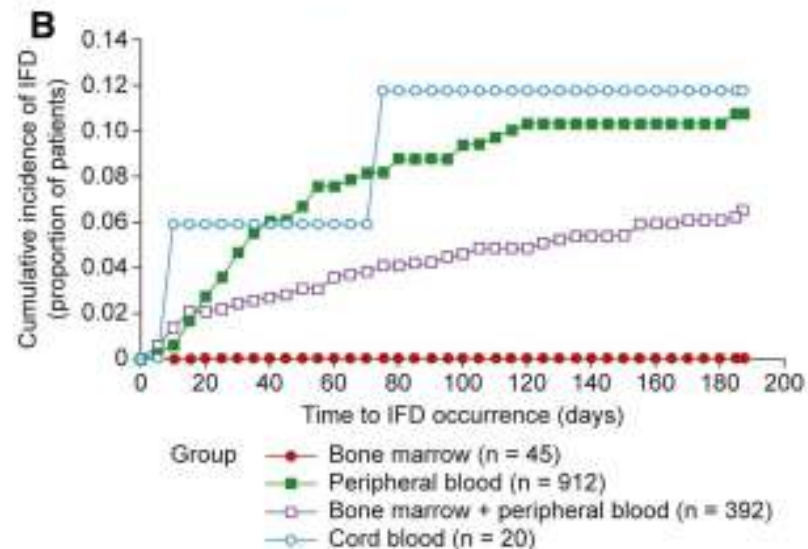
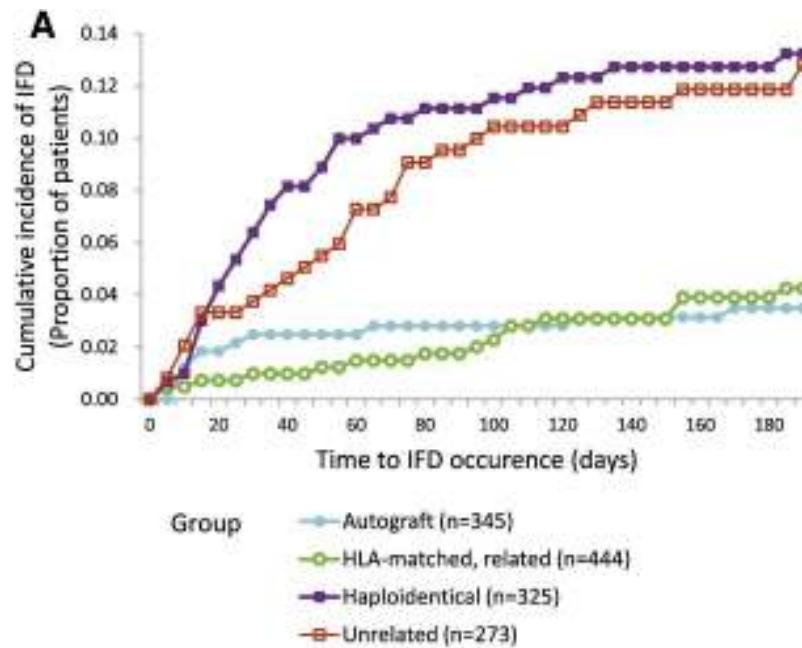


EBV: Epstein-Barr virus; HHV6: human herpesvirus 6; PTLD: posttransplant lymphoproliferative disease.

Reproduced from: Tomblyn M, Chiller T, Hermann E, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1143. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

# Çin; 1401 Hematopoetik kök hücre nakli (%75.2 allojenik, %24.8 otolog)

- İnvaziv fungal enfeksiyon
  - Kanıtlanmış: %1.1
  - Muhtemel: %6.6
  - Olası: %19
- 108 Kanıtlanmış/muhtemel olgunun
  - Transplantasyon öncesi: 14
  - Transplantasyon sonrası **6 ay**: 92 (**%85,2**)
  - Transplantasyondan 6 ay sonrasında: 2
- Allojeniklerde % 8.9, otologlarda % 4
- İdentifiye edilebilen 51 olguda
  - Candida spp %27.5
  - Aspergillus % 70.6



Sun Y, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(6):1117-26.

# K.i. Transplantlılarda risk faktörleri

- Derin ve uzun süren nötropeni ( $<500/\text{mm}^3$ ,  $>14$  gün)
  - Preengrafmant dönemi
- Engrafmant sonrası erken dönem özellikle steroid tedavisi gereken GVHD
- Diyabet varlığı
- CD25 monoklonal antikor tedavisi
- Antifungal profilaksi almamak

## **Kandida için risk faktörleri**

Ciddi mukozit

Santral venöz kateter varlığı

## **Aspergillus için risk faktörleri**

- Çoklu kemoterapi
- Artmış demir yükü
- Engrafmant gecikmesi (umbilikal kord)
- Uzun süre steroid kullanımı
  - $> 1\text{mg/kg/gün}$   
metilprednizolon



# K.i transplantlılarda profilaksi

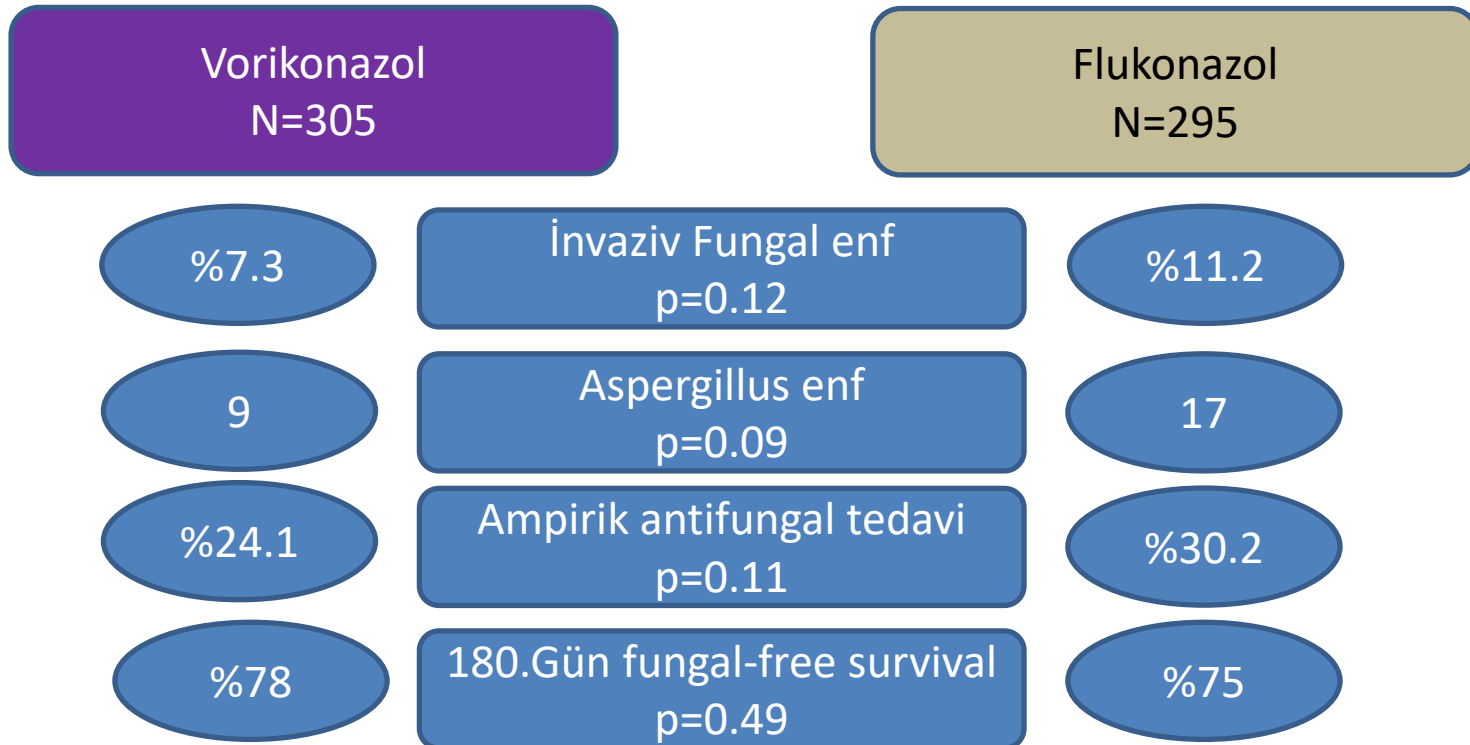
## Candida spp

- risk %6-10'dan fazlaysa flukonazol profilaksisi efektif
  - Allojenik HSCT alıcılarında preengrafmant dönemi
  - Otolog HSCT alıcılarında
    - Hematopoetik growth faktör profilaksisi almayan
    - Ciddi oral veya GiS mukoziti olan

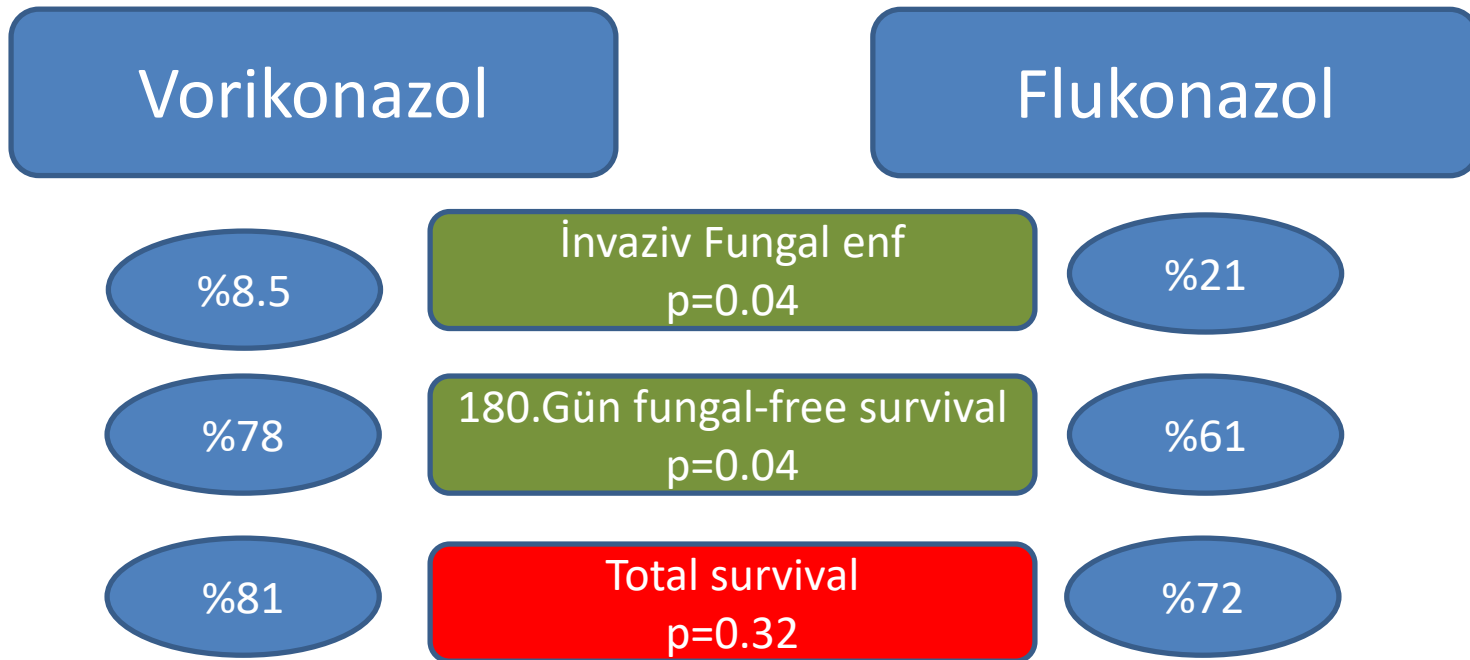
## Aspergillus spp

- Risk >%6 ise profilaksi efektif
- Postengrafmant dönemi
  - Özellikle ciddi GVHD varsa
- Allojenik alıcılarda %8-15
- Otolog alıcılarda %1-2

# Allojenik kök hücre alıcıları – preengrafmant fazı



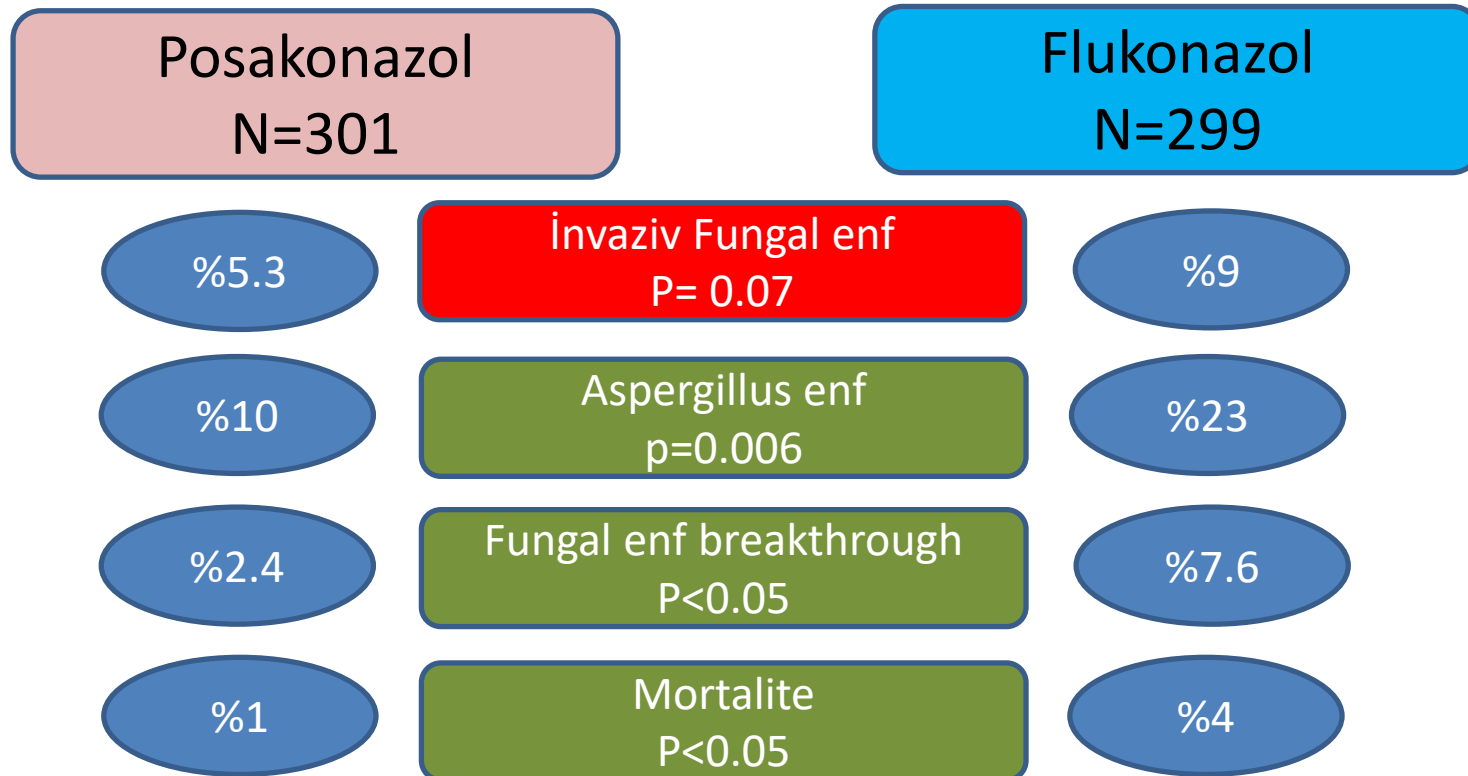
# Allojenik kök hücre alıcıları –preengrafmant fazı (AML için transplantasyon yapılanlar)



Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe  
Graft-versus-Host Disease

Andrew J. Ullmann, M.D., Jeffrey H. Lipton, M.D., David H. Vesole, M.D., Ph.D., Pranatharthi Chandrasekar, M.D.,

- Postengrafmant dönemi steroid ihtiyacı olan GVHD hastaları



# HSCT alıcılarında primer antifungal profilaksi yaklaşımı (Preengrafmant dönem)

- Allojenik alıcılar,
  - Küf riski yoksa kandida için profilaksi (**Grade 1B**)
  - Flukonazol 200 – 400 mg/gün oral
- Otolog alıcılar
  - Profilaksi gerekmez
  - Ciddi mukozit riski varsa (siklofosfamid +busulfan /tüm vücut irradyasyonu) kandida için (**Grade 2B**)
- Küf riski oluşturan durumlar
  - AML için allojenik HSCT alıcısı (**Grade 2B**)
  - Uzun süren nötropeni (aplastik anemi) (**grade 2B**)
  - Yavaş süren (>28 gün) engrafmant beklenenler (Umbilikal kord alıcısı)
  - Engrafmant oluşmayanlar (**Grade 2B**)
- Triazol (vorikonazol, itrakonazol, posakonazol) verilecekse transplant iyileştirme rejimi bittikten sonra başlanılmalı
- Süre: Engrafmant gerçekleşene kadar veya 75 gün

# HSCT alıcılarında primer antifungal profilaksi yaklaşımı (Postengrafmant dönem)

- Metilprednizolon  $> 1\text{mg/kg/gün}$ ,  $> 3$  hafta alan GVHD gelişen hastalar
  - Küf için profilaksi almalı (**Grade 1B**)
- Küf için profilaksi
  - Vorikonazol 200 mg/gün oral
  - Posakonazol (alternatif, uzun salınımlı tb)
- **Süre:** net değil
  - Nötropeni süresince
  - metilprednizolon gün aşırı 20mg altına düşünceye kadar

# Allojenik kök hücre alıcılarında ECIL 5 önerileri

Antifungal	Pre-engrafmant Küf için düşük risk	Pre-engrafmant Küf için yüksek risk	Greft versus Host hast
Flukonazol	<b>A I</b>	A III (Karşı)	A III (Karşı)
İtrakonazol	B I	<b>B I</b>	B I
Vorikonazol	B I	<b>B I</b>	B I
Posakonazol	B II	B II	<b>A I</b>
Mikafungin	B I	C I	C II
Kaspofungin/Anidulafungin	Veri yok	Veri yok	Veri yok
Lip Amp B	C II	C II	C II
Aerosol AmpB + Flukonazol	C III	B II	Veri yok

# Solid organ transplantasyonu fungal enfeksiyon sıklığı

- **Candida spp.** olguların yarısından sorumlu
  - A.B.D çalışmalarında insidans %2
  - Avrupa çalışmalarında insidans %4
  - **Abdominal (Bağırsak, pankreas, KC)** alıcılarında nispeten daha sık
  - Kalp alıcılarında çok nadir
  - En sık nakil sonrasında 1 ay
- **Aspergillus spp.**
  - A.B.D. % 0.1-2.4
  - Avrupa %0.2 – 3.5
  - **AC alıcılarında** sık



# SOT profilaksi önerileri

- Genel öneri için yeterli veri yok
  - Candida için profilaksi
    - Karaciğer, bağırsak ve pankreas alıcıları
  - Aspergillus spp için profilaksi
    - Karaciğer ve akciğer alıcıları
- Profilaksi düşünülmesi gereken riskli durumlar
  - Böbrek ve KC disfonksiyonu
  - Fazla kan transfüzyonu ihtiyacı
  - YBÜ uzun yatış
  - CMV enfeksiyonu
  - Ek cerrahi (laparotomi, retransplantasyon)
  - Transplantasyon öncesi bilinen kolonizasyon
  - Geniş spektrumlu antibiyotik
  - Uzun süre TPN kullanımı

# SOT alıcıları

- Amerika transplantasyon derneği
  - KC, pankreas ve ince barsak alıcılarında yüksek risk varsa
  - Flukonazol 400 mg/gün
  - Lip AmpB (3-5 mg/kg)

## Suggested approach to antifungal prophylaxis for organ transplant recipients

Transplant organ	Targeted pathogen*	High risk characteristics	Agent <sup>†</sup>	Duration
Liver	<i>Aspergillus</i>	Poor allograft function; fulminant hepatic failure pretransplantation; reexploration or retransplantation; hemodialysis; isolation of <i>Aspergillus</i> from any site	Lipid AmB <sup>Δ</sup> or an echinocandin	1 to 4 weeks
Liver	<i>Candida</i>	Repeated operation; higher intraoperative transfusion requirements; longer operation time; renal failure; ICU stay	Fluconazole Alternatives: an echinocandin or lipid AmB <sup>Δ</sup>	1 to 4 weeks
Lung	<i>Aspergillus</i>	Airway specimen cultures positive for <i>Aspergillus</i> , particularly for patients with rejection or poor graft function; increased immunosuppression; CMV infection; obliterative bronchiolitis	Itraconazole or voriconazole <sup>◊</sup> or lipid AmB <sup>Δ</sup> (full dose intravenous) ± nebulized AmB	Depends on CT findings and clearance of sputum cultures, appearance of tracheal anastomosis. 1 to 6 months
Pancreas	<i>Candida</i>	All procedures (Risk increased with enteric drainage, anastamotic leak, pancreas transplantation after kidney transplantation, pancreatitis)	Fluconazole Alternatives: an echinocandin or lipid AmB <sup>Δ</sup>	4 weeks
Bowel	<i>Candida</i>	All procedures (Risk increased with peritonitis or leaks, reexploration, renal failure, ischemia, CMV infection, parenteral nutrition)	Fluconazole May use an echinocandin or lipid AmB <sup>Δ</sup> as alternatives.	2 to 4 weeks

Lipid AmB: lipid formulation of amphotericin B; ICU: intensive care unit; CMV: cytomegalovirus; CT: computed tomography.

\* Adjusted for prevalence at center.

† An echinocandin (eg, caspofungin) might be considered as an alternative to fluconazole for prophylaxis against *Candida* and voriconazole as an alternative to lipid AmB; however, hepatotoxicity and drug interactions may limit their use.

Δ A lipid formulation of amphotericin B is preferred over amphotericin B deoxycholate in order to reduce administration-associated side effects and nephrotoxicity.

◊ Adjust doses of calcineurin inhibitors and monitor levels carefully when initiating or discontinuing azole antifungal.

# Profilaksizde kullanılan ilaçlar

## Flukonazol

- İlk seçenek önerilir
- Oral ve i.v. Formu var
- İyi tolere edilir
- Ucuz
- İlaç etkileşimi az
  
- Spektrumu ekinokandinden dar
- Aspergillus etkinliği yok
- Flukonazol dirençli candida spp. sıklığı artıyor

## Itrakonazol

- Oral ve i.v.
  
- Oral formun tolerabilitesi az
- Oral biyoyararlanım değişken
  - Yemekle birlikte alınmalı
- Kararlı serum düzeyine 2 haftada ulaşır
- Kemoterapi ilaçları ile potansiyel etkileşim

# Profilakside ne verelim

## Vorikonazol

- Oral ve i.v.
- Geçici görme bozukluğu
- Hepatotoksitesi  
Flukonazolden fazla
- Bazı allojenik alıcılarda kan serum düzeyi değişken
- Potansiyel ilaç ilaç etkileşimi
- Aç karna alınmalı
  - Serum düzeyi ilk haftadan itibaren ölçülmeli

## Posakonazol

- Susp. Geç salınımlı tablet ve i.v. Formu var
- Çalışmalar daha çok aspergillus'a yönelik
- Geç salınımlı tb kan düzeyi daha stabil
  - Kararlı seviye 7 gün
- Kemoterapötiklerle potansiyel etkileşim
- Yağlı yemek sonrası

# Profilakside ne verelim

- **Ekinokandinler**  
**(caspofungin, micafungin, anidulafungin)**
- Flukonazole göre geniş spektrum
- Birçok kandida suşuna etkili
- Güvenlik profili iyi
  
- Sadece i.v.
- Pahalı
- Candida spp.'de direnç artışı

# İlaç - ilaç etkileşimi

- Triazololler (posakonazol, vorikonazol, itrakonazol) vinkristin ve siklofosfamid ile etkileşir
  - **İtrakonazol**+ siklofosfamid: nefrotoksisite, hepatotoksisite
  - **İtrakonazol, vorikonazol** + vinkristin: nörotoksisite
  - **İtrakonazol** + siklofosfamid: KKY olanlarda negatif inotropik etki
  - **Vorikonazol ve posakonazol**: sirolimus düzeyini 10 kat artırır