

SİSTEMİK ANTİFUNGAL TEDAVİ

DR ALPAY AZAP

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

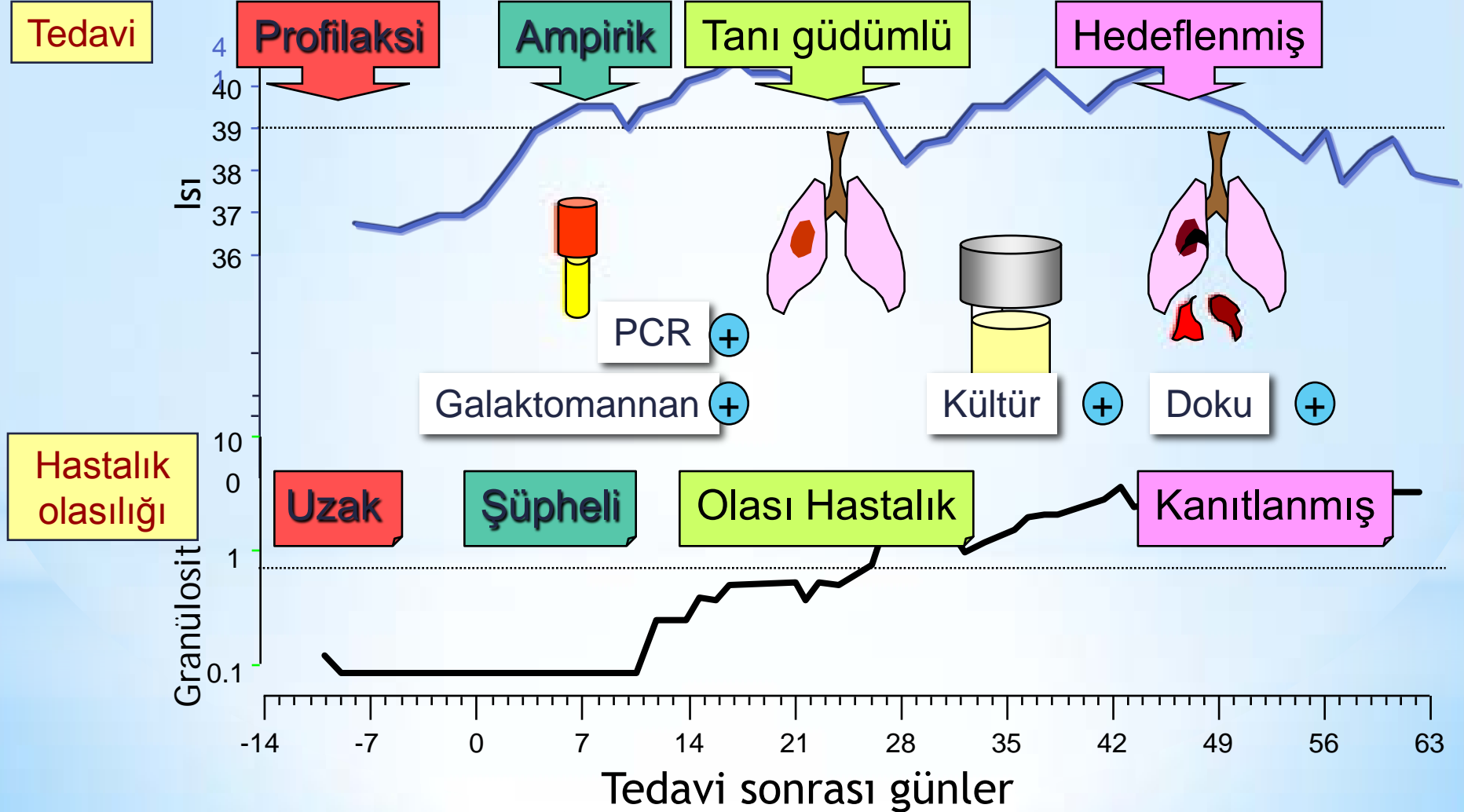
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

PROFİLAKTİK... AMPİRİK... PRE-EMPTİF... HEDEFE YÖNELİK

FUNGAL İNFEKSİYON OLASILIĞI



NE ZAMAN?



Flukonazol,

Allojeneik KHN hastalarda 400 mg/gün verilmeli: AI

Otolog KHN hastalarda 50-400 mg/gün dozda kullanılmalı: CI

Itrakonazol,

İV/oral susp allojeneik KHN verilmeli: BI

Oral susp 5mg/kg/gün, allo/oto KHN verilmeli: CI

Itrakonazol serum düzeyi takip edilmeli (500ng/ml): BI

Amfoterisin B,

Aerosolize formu, oral suspansiyon formu, intravenöz formu (konvansiyonel ve lipid formlar): Önerilmez

Mikafungin,

Otolog KHN hastalarında 50mg/gün kullanılabilir: CI

Posakonazol,

AML/MDS indüksiyon tedavisi alan hastalar: AI

AKHN + GVHD olan hastalarda kullanılmalı: AI

Antifungal profilaksi ne süreyle verilmeli?

Yeterli veri yok!

Antifungal profilaksi uygulayan merkezler mantar etkenlerin epidemiyolojik takibini yapmalıdır!

Sekonder Antifungal Profilaksi

İnvaziv aspergilloz öyküsü olan ve

yeniden bağışıklık baskılayıcı tedavi alacak

hastalara antifungal verilmesi

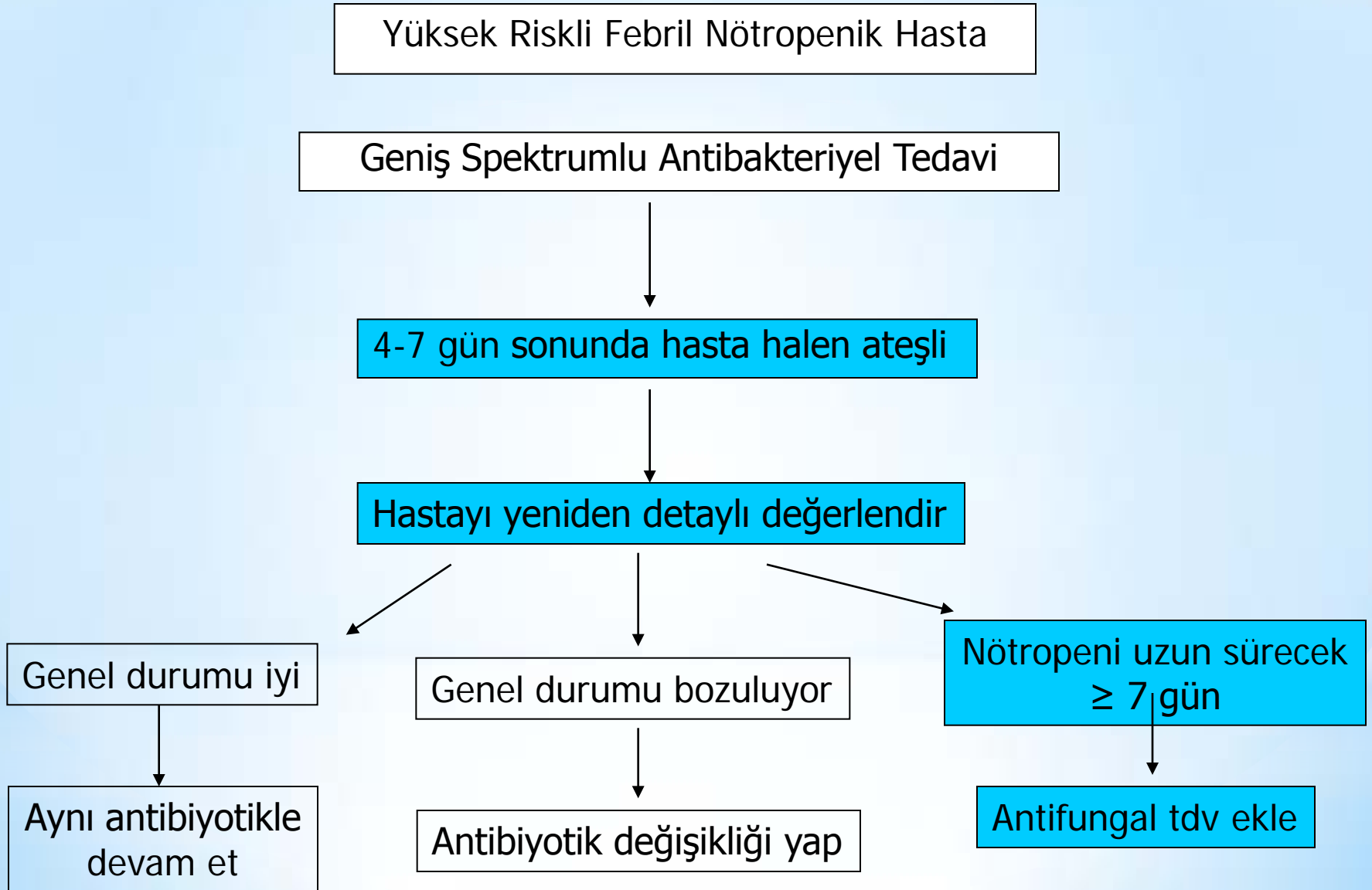
ECIL III Önerisi:

Sekonder profilaksi yapılmalı AI

Spesifik bir ajan önerisi yapmak mümkün değil
İlk ataktaki etken mantara göre seçim yapılabilir.

Ampirik Antifungal Tedavi

IDSA 2010 rehberi



Ateşi 4-7. günde devam eden nütropenik hastalara ampirik antifungal tedavi başlanmalı mı?

Pizzo et al. *Am J Med* 1982;72:101-111

EORTC *Am J Med* 1989;86:668-672

1. Hasta sayısı az,
2. İnvaziv fungal enfeksiyon (İFİ) gelişimini ve İFİ nedeniyle ölümü kesin olarak azalttığı gösterilememiş.
3. 1980'lerden günümüze tıpta büyük gelişmeler yaşandı.

ECIL/ICHS ampirik antifungal tedavi önerisi: BII

IDSA ampirik antifungal tedavi önerisi: AI

PREEMPTİF TEDAVİ

Galactomannan and Computed Tomography–Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study

Johan Maertens,¹ Koen Theunissen,¹ Gregor Verhoef,¹ Johnny Verschakelen,² Katrien Lagrou,³ Eric Verbeken,⁴ Alexander Wilmer,⁵ Jan Verhaegen,³ Marc Boogaerts,¹ and Johan Van Eldere³

Clin Infect Dis 2005;41:1242-50

- A) Günlük Galaktomannan düzeyi takibi: İki kez ≥ 0.5 ODI = tdv
- B) Dirençli (>5 gün) veya nüks eden ateş, İFİ düşündüren semptom, PA akc filminde yeni infiltrat, Solunum örneklerinde üreme:
Toraks BT \pm Bronkoskopi: Uyumlu lezyon + Kültürde üreme = tdv

Sonuçlar:

88 Hasta 117 FEN atağı.

%35 hasta yerine %7.7 hasta tedavi aldı.

%7 hasta semptomlar yokken tanı aldı.

Genel sağkalım (12 hf): %63.6: refrakter:%30, remisyon:%77

GM negatif olanlarda aspergillus gelişmemiş: npv:%100

“Uzamış ateş kriter alınırsa %40-50 hasta antifungal kullanır.

Oysa gerçek İFİ insidansı %10-15”

Ateş İFİ'nin erken ve özgül bir bulgusu değildir!!!

Erken tedavi İFİ seyrini belirleyen en önemli faktörlerdendir!

Yaklaşım	Enfeksiyon	Klinik Bulgu
Profilaksi	YOK	YOK
Ampirik Tedavi	VAR	VAR
Preemptif Tedavi	VAR	YOK

Preemptif Tedavi Belirteçleri:

Serum Galaktomannan: Aspergillus spesifik

Serum (1-3) Beta D-glukan: Panfungal (mukor, kriptokok hariç)

Polimeraz zincir reaksiyonu: Panfungal

Bilgisayarlı tomografi

Uzamış ateşi olan yüksek riskli nütropenik hasta

Curr Opin Infect Dis 19:551-556.

Akciğer BT:
Normal
&
Seri KDMY:
Negatif

Akciğer BT:
Pozitif
&
Seri KDMY:
Pozitif

Akciğer BT:
Pozitif
&
Seri KDMY:
Negatif

Akciğer BT:
Özgün olmayan
bulgular var
&
Seri KDMY:
Negatif

Akciğer BT:
Negatif
&
Seri KDMY:
Pozitif

Yüksek NPV
İFİ olasılığı çok
düşük

Yüksek PPV
İFİ olasılığı çok
yüksek

Yalancı negatif
KDMY. İFİ var
Veya
BT'deki
lezyonun nedeni
başka

Herhangi bir
infeksiyöz veya
infeksiyon dışı
neden

Yalancı Pozitif
KDMY
veya
Akciğer dışı
mantar inf.

Antifungal tdv
gerekmez

Antifungal tdv
ver (olası türe
yönelik)

Tanı için daha
ileri tetkikler
gerekir

Tanı için daha
ileri tetkikler
gerekir

Akciğer dışı
odakları araştır
(sinüsler vb)

Uzamış ateşi olan yüksek riskli nütropenik hasta

Curr Opin Infect Dis 19:551-556.

Akciğer BT:
Normal
&
Seri KDMY:
Negatif

Akciğer BT:
Pozitif
&
Seri KDMY:
Pozitif

Akciğer BT:
Pozitif
&
Seri KDMY:
Negatif

Akciğer BT:
Özgün olmayan
bulgular var
&
Seri KDMY:
Negatif

Akciğer BT:
Negatif
&
Seri KDMY:
Pozitif

Yüksek NPV
İFİ olasılığı çok
düşük

Yüksek PPV
İFİ olasılığı çok
yüksek

Yalancı negatif
KDMY. İFİ var
Veya
BT'deki
lezyonun nedeni
başka

Herhangi bir
infeksiyöz veya
infeksiyon dışı
neden

Yalancı Pozitif
KDMY
veya
Akciğer dışı
mantar inf.

Antifungal tdv
gerekmez

Antifungal tdv
ver (olası türe
yönelik)

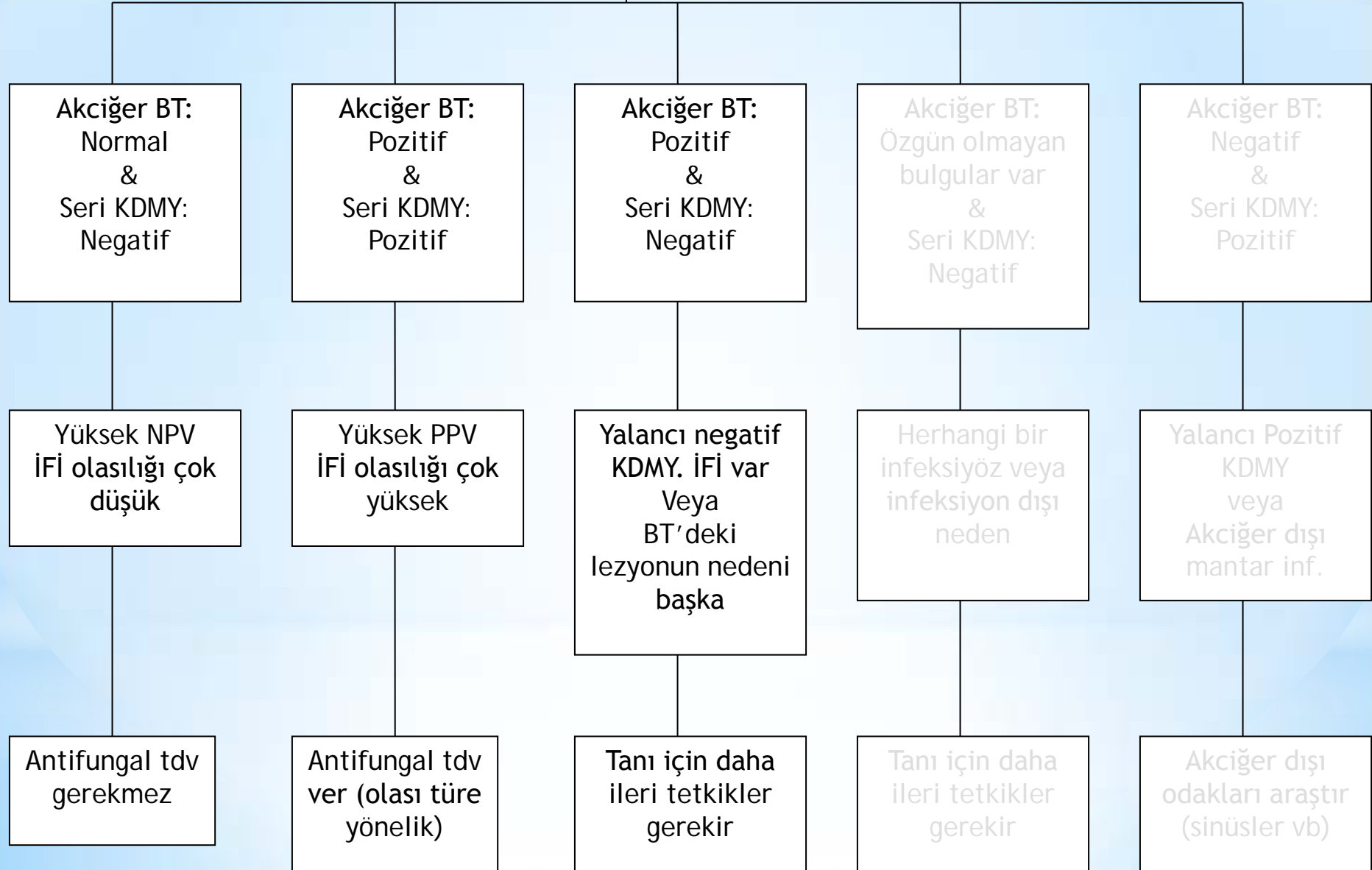
Tanı için daha
ileri tetkikler
gerekir

Tanı için daha
ileri tetkikler
gerekir

Akciğer dışı
odakları araştır
(sinüsler vb)

Uzamış ateşi olan yüksek riskli nütropenik hasta

Curr Opin Infect Dis 19:551-556.



Uzamış ateşi olan yüksek riskli nütropenik hasta

Curr Opin Infect Dis 19:551-556.

Akciğer BT:
Normal
&
Seri KDMY:
Negatif

Akciğer BT:
Pozitif
&
Seri KDMY:
Pozitif

Akciğer BT:
Pozitif
&
Seri KDMY:
Negatif

Akciğer BT:
Özgün olmayan
bulgular var
&
Seri KDMY:
Negatif

Akciğer BT:
Negatif
&
Seri KDMY:
Pozitif

Yüksek NPV
İFİ olasılığı çok
düşük

Yüksek PPV
İFİ olasılığı çok
yüksek

Yalancı negatif
KDMY. İFİ var
Veya
BT'deki
lezyonun nedeni
başka

Herhangi bir
infeksiyöz veya
infeksiyon dışı
neden

Yalancı Pozitif
KDMY
veya
Akciğer dışı
mantar inf.

Antifungal tdv
gerekmez

Antifungal tdv
ver (olası türe
yönelik)

Tanı için daha
ileri tetkikler
gerekir

Tanı için daha
ileri tetkikler
gerekir

Akciğer dışı
odakları araştır
(sinüsler vb)

Uzamış ateşi olan yüksek riskli nütropenik hasta

Curr Opin Infect Dis 19:551-556.

Akciğer BT:
Normal
&
Seri KDMY:
Negatif

Akciğer BT:
Pozitif
&
Seri KDMY:
Pozitif

Akciğer BT:
Pozitif
&
Seri KDMY:
Negatif

Akciğer BT:
Özgün olmayan
bulgular var
&
Seri KDMY:
Negatif

Akciğer BT:
Negatif
&
Seri KDMY:
Pozitif

Yüksek NPV
İFİ olasılığı çok
düşük

Yüksek PPV
İFİ olasılığı çok
yüksek

Yalancı negatif
KDMY. İFİ var
Veya
BT'deki
lezyonun nedeni
başka

Herhangi bir
infeksiyöz veya
infeksiyon dışı
neden

Yalancı Pozitif
KDMY
veya
Akciğer dışı
mantar inf.

Antifungal tdv
gerekmez

Antifungal tdv
ver (olası türe
yönelik)

Tanı için daha
ileri tetkikler
gerekir

Tanı için daha
ileri tetkikler
gerekir

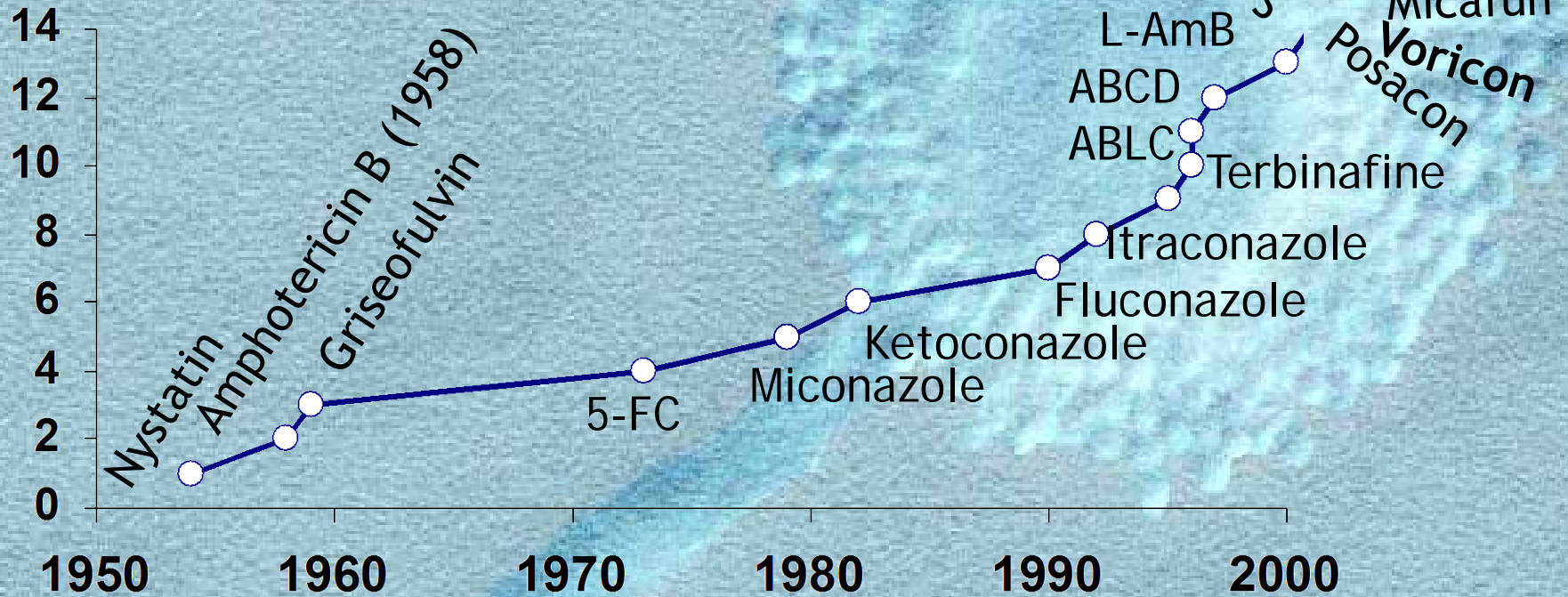
Akciğer dışı
odakları araştı-
r (sinüsler vb)

Sonuç:

Profilaktik, ampirik veya preemptif yaklaşımdan hangisinin tercih edileceği eldeki olanaklara ve takip edilen hasta grubuna göre değişmektedir!

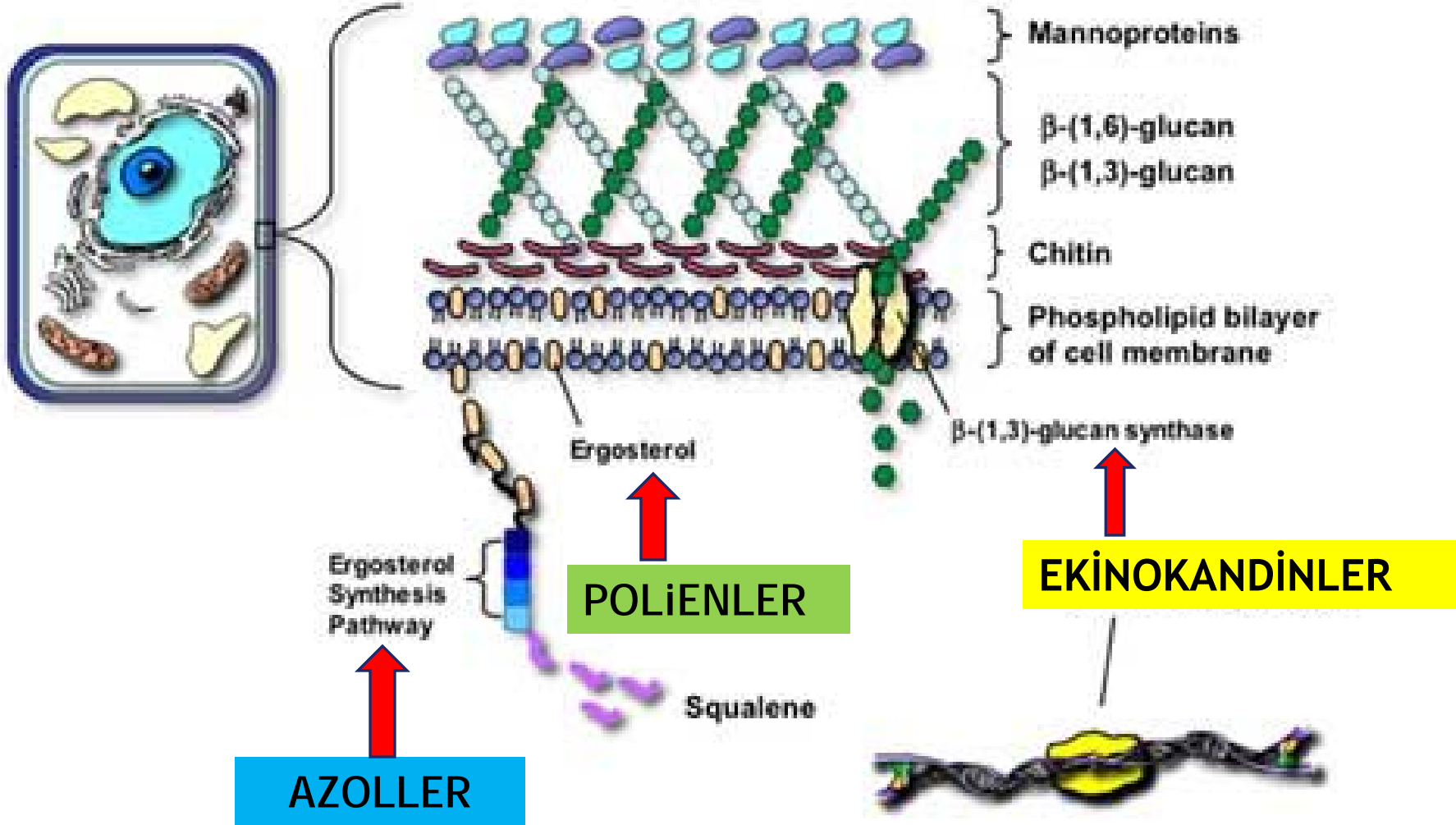
Antifungal Ajanlar

Antifungal sayısı



Fungal cell

Cell membrane and cell wall



POLİENLER

NİSTATİN

AMFOTERİSİN B

Konvansiyonel

Lipid formları

AZOLLER

ITRAKONAZOL

KETOKONAZOL

FLUKONAZOL

VORİKONAZOL

POSAKONAZOL

RAVUKONAZOL

EKİNOKANDİNLER

KASPOFUNGİN

ANİDULAFUNGİN

MİKAFUNGİN

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Spektrum	PK	Güvenlik	Rahatlık
Lipid AMB	Echinocandin	Fluconazole	Fluconazole
Posaconazole	Lipid AMB	Echinocandin	Voriconazole
Voriconazole	Fluconazole	Posaconazole	Posaconazole
Echinocandin	Voriconazole	Voriconazole	Echinocandin
Fluconazole	Posaconazole	Lipid AMB	Lipid AMB



EKİNOKANDİNLER

Candida spp.
Aspergillus spp. } ETKİLİ

Cryptococcus neoformans
Trichosporon spp.
Fusarium spp.
Zygomycetes
Scedosporium spp.
Pseudoallescheria spp. } ETKİLİ DEĞİL

KASPOFUNGİN

Endikasyonu: İnvaziv kandida enfeksiyonları

Özefagiyal kandidiyazis

Ampirik antifungal tedavi

Diğer ajanlara dirençli/intoleran İPA

Veriliş yolu/dozu: İV, 70 mg yükleme, 50 mg/gün idame

3 ay-17 yaş: 50 mg/m²/gün

Doz ayarlaması: Böbrek yetmezliği için gerekmez

Orta düzeyde KC yetmezliğinde 35 mg/gün idame

KASPOFUNGİN

Yan etkiler: Ateş (>%10),

KCFT artış (%1-10)

Hipopotasemi (%1-10)

Bulantı/kusma (%1-10)

histamin salınım semptomları ?

İlaç Etkileşimleri: Kontrendike ilaç yok.

Siklosporin kaspofungin düzeyini artırır, KCFT takibi yapılmalı

Rifampisin alanlarda 70 mg/kg/gün dozda verilmeli

Fenitoin, Karbamazepin,
Deksametazon,
Efavirenz, Nevirapin

} 70 mg/kg/gün gerekebilir

ANİDULAFUNGİN

Endikasyonu: İnvaziv kandida enfeksiyonları (Nötropenik olmayan hastalar)
Özefagiyal kandidiyazis

İnvaziv kandidiyaziste flukonazolle karşılaştırılmış tek ekinokandin

Reboli C et al. New Engl J Med 2007;356:2472-82

Veriliş yolu/dozu: İV,

İnvaziv kandidiyazis: 200 mg/gün yükleme, 100 mg/gün idame.

Özefagiyal kandidiyazis: 100 mg/gün yükleme, 50 mg/gün idame

Çocuklarda onaylı değil.

Doz ayarlaması: Böbrek yetmezliğinde gerekmez

KC yetmezliğinde gerekmez

ANİDULAFUNGİN

Yan etkiler: Gastrointestinal (%3-26)

Hipopotasemi (%1-10)

Ateş, döküntü (%1-10)

KCFT artışı (%1-10)

İlaç Etkileşimleri: Kontrendike olduğu ilaç yok

Doz ayarlaması gereken ilaç yok

Kan düzeyi takibi gerekmez

MİKAFUNGİN

Endikasyonu: ≥ 16 yaş: İnvaziv kandida enfeksiyonları

Özefagiyal kandidiyazis

Allo PKHN/uzamış nütropenik hst profilaksi

İPA alternatif tedavisi

< 16 yaş: İnvaziv kandida enfeksiyonlarının tedavisi

Allo PKHN/uzamış nütropenik hst profilaksi

Veriliş yolu/dozu: İV,

kandidiyazis tedavisi: 100 mg/gün

profilaksi: 50 mg/gün

Doz ayarlaması: Böbrek yetmezliğinde gerekmez

KC yetmezliğinde gerekmez

MİKAFUNGİN

Yan etkiler: Bulantı, Kusma (%1-10)

Hipopotasemi (%1-10)

Ateş, döküntü (%1-10)

KCFT artışı (%1-10)

Anafilaktik reaksiyon (<%0.1)

İntravasküler hemoliz (nadiren)

İlaç Etkileşimleri: Kontrendike olduğu ilaç yok

Kan düzeyi takibi gerekmez

Sirolimus, nifedipin ve itrakonazol düzeylerini artırır!

AZOLLER

Triazololler: Flukonazol
Itrakonazol
Vorikonazol
Posakonazol
Ravukonazol
Isavukonazol

Etki spektrumları / endikasyonları birbirinden farklı!

İlaç etkileşimleri önemli!

Kullanım şekilleri farklı formları var!

Organism	Flu	Itr	Vor	Pos
<i>Aspergillus</i> species	-	+	+	+
<i>A. flavus</i>	-	+	+	+
<i>A. fumigatus</i>	-	+	+	+
<i>A. niger</i>	-	±	+	+
<i>A. terreus</i>	-	+	+	+
<i>Candida</i> species	+	+	+	+
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	±	±	+	+
<i>C. krusei</i>	-	±	+	+
<i>C. lusitaniae</i>	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+
<i>Coccidioides</i> species	+	+	+	+
Blastomyces	+	+	+	+
<i>Histoplasma</i> species	+	+	+	+
<i>Fusarium</i> species	-	-	+	+
<i>Scedosporium apiospermum</i>	-	±	+	+
<i>Scedosporium prolificans</i>	-	-	±	±
Zygomycetes	-	-	-	+

Vorikonazol Metabolizması

- ✓ Kan düzeyinde kişiler arası varyasyon var ancak kişisel varyasyon yok
- ✓ CYP2C19 genetik polimorfizme sahip
- ✓ 3 genotip var:

Genotip		Gözlenen Vorikonazol Plazma kons.
EM (75%)	Aşırı metabolize ediciler	“Normal” vorikonazole plazma kons.
HEM(20%)	Heterozigot aşırı metabolize ediciler	~2-kat yüksek
PM(5%)	Zayıf metabolize ediciler	~4-kat yüksek

NE ZAMAN DÜZEY TAYİNİ?

İLAÇ	GEREKLİLİK	ZAMANLAMA (Tedavi başından)	HEDEF	
			ETKİLİLİK	GÜVENLİK
İTRAKONAZOL	İlk hafta rutin, Yanıtsızlık Gİ sorunlar, Diğer ilaçlar	4-7 gün	Profilaksi >0.5 Tedavi >1-2	YOK
VORİKONAZOL	Yanıtsızlık, Gİ sorunlar Diğer ilaçlar, Çocuklar, KC. sorunları, nörolojik bulgular	4-7 gün	Profilaksi >0.5 Tedavi >1-2	<6
POSAKONAZOL	Yanıtsızlık, Gİ sorunlar Proton p. inh. ile kullanım, diğer ilaçlar	4-7 gün	Profilaksi >0.5 Tedavi >0.5-1.5	YOK

	İtrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol
Doz	100-400 mg/gün, PO	4-6 mg x 2/gün IV 200-300 mg x 2/gün PO	200 mg x 4 /gün 400 mg x 2/gün
Renal yetmezlikte doz azaltımı	Gerekli değil	PO' da gerekmez IV' de kreatinin <50 mL/dk altında ise PO ver	Gerekmez
Karaciğer yetmezliğinde doz azaltımı	?	Akut hasarda gerekmez, Sirozda doz azaltımı	?

BEYİN DOKUSUNA GEÇİŞ

BOS-Kan bariyeri
koroid pleksus epitel
tabakası

BOS-Beyin bariyeri
ependim tabakası

Kan-Beyin bariyeri
endotel hücreleri



Hidrofilik maddeler ->
Parasellüler difüzyon

Lipofilik maddeler <400-
600 Da ->
Transsellüler difüzyon

İlaç	MA (Da)	Yapı	Geçiş	Sonuç	Klinik aktivite
Vorikonazol	349	lipofilik	BOS Hasta doku Sağlam Doku	Çok iyi	Var
Posakonazol	700	lipofilik	Veri az BOS' ta çok az	Orta	Kriptokokal menengoensefalitte var
İtrakonazol	705	lipofilik	Çok zayıf	Zayıf	Kriptokokal menengoensefalitte var

	İtrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Klinik Önemi
CYP₃A₄ substratları	+++	+++	++	Evet
indüktörleri	+++	+++	+++	Evet
Warfarin	+++	+++	++	PTZ' de uzama
Fenitoin	+++	+++	+++	Fenitoin düzey artışı Triazol düzey azalması
Rifampisin	+++	+++	+++	Triazol düzey azalması ITR/VOR/POS ile kontrendike
Proton pompa inh.	++	+++	++	İlaç düzey artışı Triazol düzey azalması
Siklosporin	++	+++	++	Böbrek yetmezliği
Takrolimus	++	+++	++	Böbrek yetmezliği
Sirolimus				Böbrek yetmezliği VOR ile kontrendike
Statinler	++	+++	++	Statin düzey artışı

ECIL 3 ÖNERİLERİ: ampirik tedavi önerisi: BII

<i>Antifungal agent</i>	<i>Daily dose</i>	<i>Level of recommendation</i>	<i>CDC grading</i>	
			<i>Level of evidence for</i>	
			<i>Efficacy</i>	<i>Safety</i>
Liposomal ampho B	3 mg/kg	A ^a	I	I
Caspofungin	50 mg	A ^{a,b}	I	I
ABCD	4 mg/kg	B ^c	I	I
ABLC	5 mg/kg	B ^c	I	I
Itraconazole	200 mg i.v.	B ^{b,e}	I	I
Voriconazole	2 × 3 mg/kg i.v.	B ^{b,d,e}	I	I
<i>Micafungin</i>	<i>100 mg</i>	<i>B</i>	<i>II</i>	<i>II</i>
Ampho B deoxycholate	0.5–1 mg/kg	B ^c /D ^f	I	I
Fluconazole	400 mg i.v.	C ^{b,e,g}	I	I

Hedeflenmiş IA Tedavisi

	ECIL III 2009	IDSA 2008	BSH 2008
Voriconazole	A I (oral CIII)	A I (ilk aşama)	Önerilmekte
L-AMB	B I	A I (bazı hastalar için ilk aşama)	Önerilmekte
ABLC	B II	-	-
ABCD	D I	-	-
D-AMB	D I	-	Önerilmez
Caspofungin	C II	Alternatif	Önerilmekte
Micafungin		Alternatif	-
Posaconazole		Alternatif	-
Itraconazole	C III	Alternatif	-
Kombinasyon	D III CII (Salvage)	Önerilmez	Önerilmez
Cerrahi	C III	B III	B III



Teşekkürler...