



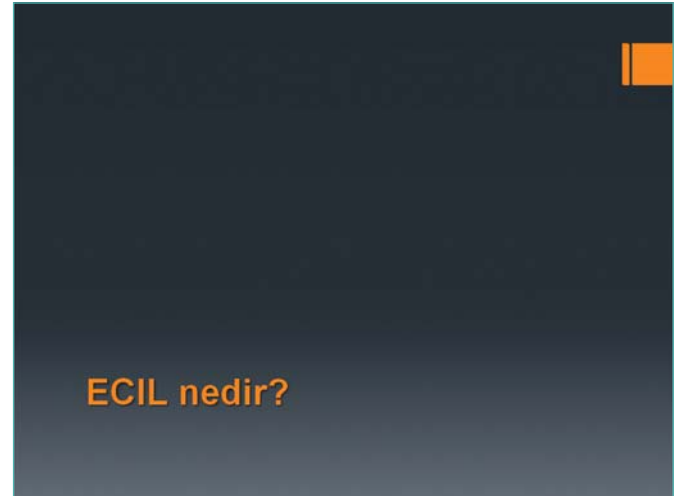
18 Haziran 2013 Salı ● Saat: 12¹⁵

Prof. Dr. Ömrüm UZUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi
ANKARA

Antifungal Profilaksi ve Ampirik Tedavi: ECIL-3 (2009) Kılavuzu

Teşekkürler sevgili Hamdi, bu güzel ve yararlı giriş için.



ECIL nedir? Önce onunla başlamak istiyorum.

Şimdi antifungal profilaksi ve ampirik tedavi alanında ECIL kılavuzunu ele alacağız.



ECIL

European Conference on Infections in Leukemia

- İlk toplantı Eylül 2005'de Fransa'da Juan-les-Pins'de yapıldı.
- 26 ülkeden hematoloji, onkoloji, enfeksiyon hastalıkları, mikrobiyoloji ve klinik araştırmalar alanlarından 57 uzman katıldı.

ECIL'in Hedefleri

- Akut lösemili veya hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastaların tedavisini yönlendirmek
- Hem ilk tedavi hem de kurtarma tedavisi esaslarını belirlemek
- Bu kılavuzların bir Avrupa dergisinde basımı ve geniş bir kesime ulaşması ve uygulamaya girmesi (*Eur J Cancer Suppl. 5(2), 2007*).

ECIL "European Conference on Infections in Leukemia"nın baş harflerinden oluşan bir grup. Bu grup ilk toplantısını 2005 yılının Eylül ayında Fransa'da Juan-les-Pins'de yaptı. Hematologlar, onkologlar, enfeksiyon hastalıkları uzmanları, mikrobiyologlar, klinik araştırmacıları içeren bir toplantıydı bu.

Hedef? Akut lösemisi ya da hematolojik malignitesi bulunan diğer hastalarda tedaviyi yönlendirmek ve bu kılavuzları da oluşturduktan sonra bir Avrupa dergisinde yayınlayarak geniş bir kesime ulaşmasını sağlamak.

İnfeksiyöz komplikasyonların daha iyi anlaşılmasına yönelik örgütler arası işbirliği ile gerçekleştirilen Avrupa çapında ilk çaba.



Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)



Infectious Diseases Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)



Supportive Care Group of the European LeukaemiaNet (ELN)



International Immunocompromised Host Society (IHS)

ECIL'in önemi şu: bu enfeksiyöz komplikasyonların daha iyi anlaşılmasına yönelik Avrupa'da çeşitli örgütlerin iş birliği ile geliştirilen bir topluluk. Bu örgütler nedir?

- "Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)",
- "Infectious Diseases Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)",
- "Supportive Care Group of the European LeukaemiaNet (ELN)",
- "International Immunocompromised Host Society (IHS)".

Bu dört kuruluştan üyeler biraraya gelerek ECIL'ı, toplu konferansı oluşturdu.

Altı Konu Başlığı

1. Nötropenik hastalarda fluorokinolon profilaksisi
2. Febril nötropenik hastalarda başlangıç antibiyotik tedavisinde aminoglikozid gerekliliği
3. Febril nötropenik hastalarda Gram-pozitif enfeksiyon şüphesinde anti-Gram-pozitif antibiyotik gerekliliği

2005 yılında yapılan ilk toplantıda altı konu başlığı belirlendi. Bunlardan üçü antibakteriyel yaklaşımla ilgili; nötropenik hastalarda florokinolon profilaksisi, febril nötropenik hastalarda başlangıç antibiyotik tedavisinde aminoglikozid gerekli mi ve bir de gram-pozitif enfeksiyon şüphesinde gram-pozitiflere etkili bir antibiyotik gerekli mi?

Altı Konu Başlığı

4. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinde sonra ateşi devam eden hastalarda empirik antifungal tedavi
5. İnvaziv fungal infeksiyonların önlenmesi için antifungal profilaksi
6. İnvaziv aspergillozis ve invaziv kandidiyazis tedavisi

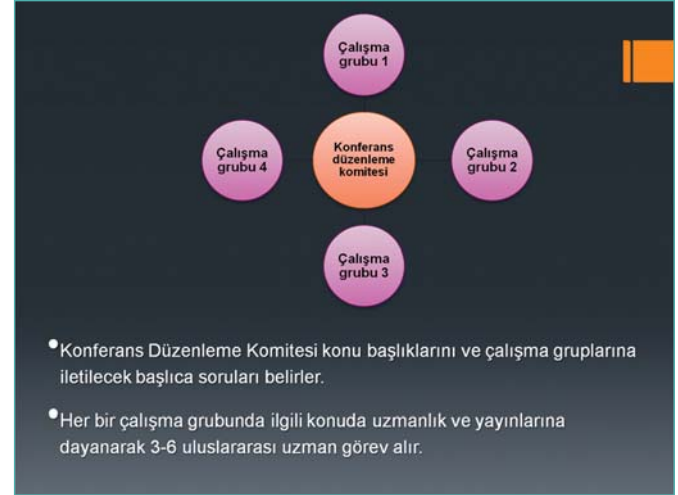
Diğer üç başlık antifungal tedavi ve profilaksi ile ilgiliydi. Ampirik antifungal tedavi, antifungal profilaksi, invaziv aspergillozis ve invaziv kandidiyazisin tedavisi ele alındı.

ECIL'in Metodolojisi

ECIL nasıl çalışıyor? ECIL diğer kılavuz oluşturan topluluklarda olduğu gibi belli ilkelere ve kurallara göre çalışıyor.

- Kılavuz kapsamının belirlenmesi
- Avrupa'da klinik uygulamalar ve geçerli reçeteleme eğilimleri (bütün uzmanların doldurduğu)
- Literatürün gözden geçirilmesi
- Son nokta'nın değerlendirilmesi
- Önerilerin derecelendirilmesi (CDC)
- Tartışmalı sorular ve yeni araştırma alanları

Önce kılavuz kapsamı belirleniyor. Avrupa'daki klinik uygulamalar ve geçerli reçeteleme eğilimleri derlenip toplanıyor. Literatür gözden geçiriliyor. Son noktalar değerlendirilip öneriler yapılıyor ve bu öneriler derecelendiriliyor (CDC'nin derecelendirme sınıflamasına göre). En son olarak bu kılavuzda tartışmalı sorular ve yeni araştırma alanlarından da bahsedilerek kılavuz tamamlanıyor.



Yani ortada bir konferans düzenleme komitesi var ve bunun oluşturduğu çalışma grupları. 2005 yılında altı çalışma grubu vardı. Bu çalışma gruplarına iletilecek başlıca soruları konferans düzenleme komitesi belirliyor ve her bir çalışma grubunda 3 veya 5 arasındaki uluslararası uzman bu soruları yanıt arayarak o konudaki kılavuzu hazırladılar. Şimdi, bu toplantı ilk 2005 yılında oldu ama Hamdi beyin söylediği gibi kılavuzlardaki bilginin daha sık olarak güncellenmesi lazım. Çünkü klinik çalışmalar, yeni ilaçlar hep gündeme geliyor.

ECIL Uzman Toplantıları

- ECIL -1: Juan-les-Pins, Fransa, 30 Eylül – 1 Ekim 2005
- ECIL -2: Juan-les-Pins, Fransa, 28-28 Eylül 2007
- ECIL -3: Juan-les-Pins, Fransa, 25-26 Eylül 2009
- ECIL -4: Juan-les-Pins, Fransa, 9-10 Eylül 2011

Nitekim ECIL'in uzman toplantıları iki yılda bir, genelde eylül ayının sonuna doğru ya da ortalarında tekrarlandı.

Yine Fransa'da, yine Juan-les-Pins'de bu toplantılar yapıldı. Sonuncusu 2011 yılının eylül ayında yapıldı; dördüncü toplantı. Şimdi ben bu konuşmada ECIL 3'ten söz edeceğim. Çünkü dördüncü toplantıda çıkan kılavuz güncellemesi henüz yayınlanmadı.



Önce profilaksi ya da invaziv fungal infeksiyonların önlenmesini ele alalım. Biliyoruz ki önleme her zaman için tedavi etmekten daha akılcı bir yaklaşım.

Profilaktik Strateji Öncesi Sorular

- İhtiyaç var mı?
- İşe yarayan bir strateji var mı?
- Kısa vadede ve uzun vadede sakıncaları nedir?
- Maliyetini karşılayabilir miyiz?
- Bizim daha güvenli hissetmemizi sağlar mı?

Şimdi bir takım soruları sormamız gerekiyor, profilaksi düşünüyorsak. Buna ihtiyaç var mı gerçekten, bizim tedavi ettiğimiz hastada ya da hasta grubunda. Eğer cevabı evetse profilaksi açısından işe yarayan bir strateji var mı bu araştırılmalı. Profilaksi uyguladığımızda bunun kısa vadede ve uzun vadede artıları olduğu gibi eksileri de olacak. Bu sakıncalar nelerdir? Maliyeti karşılayabilir miyiz? Ek maliyet getirecek çünkü profilaksi. Biz profilaktik bir yaklaşım belirledik diye biraz rahat edip hasta izleminde gevsemeye yol açabilecek mi? Bu soruların cevabını mutlaka vermemiz gerekli.



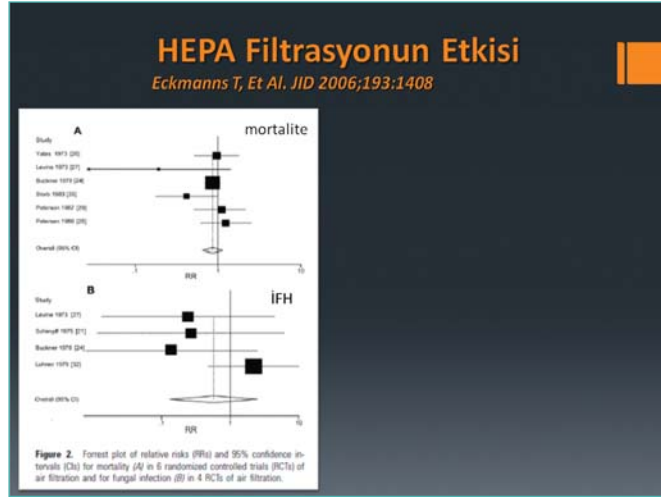
Şunu biliyoruz ki fungal infeksiyonlar, invaziv fungal infeksiyonlar nötropeninin süresiyle ve nedeniyle doğru orantılı. Eğer nötropeni süresi 50 günü geçiyorsa hastaların %50'sinde invaziv fungal infeksiyon geliyor. Şöyle düşünelim: nötropeni süresi 10 gün dolayında olan bir hasta grubu düşünelim. Bu hastalarda invaziv fungal infeksiyon görülme insidansı, grafikte de görüyorsunuz, yaklaşık %4'ler dolayında, %5'in altında. Şimdi bu hasta popülasyonunda profilaksinin işe yarayıp yaramadığını göstermek istiyorsanız onun için gereken hasta sayısı 2000'in üzerinde ve bu da pratik olarak mümkün değil gerçekten.

Çalışma Sonuçlarının Yorumlanmasında Sorunlar

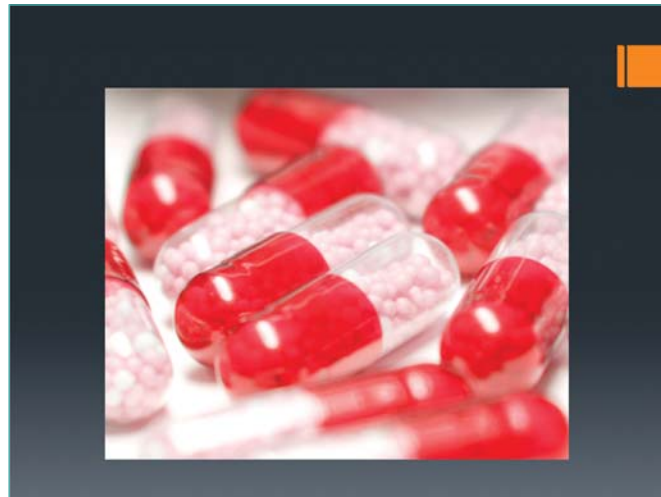
- Aynı altta yatan hastalık veya aynı risk faktörleri (homojen)
- Araştırma gücünün düşük oluşu (meta-analiz)
- Primer hedef tanımlarındaki farklılık (ör: IFH, sağkalım)
- Süre?
- Sağkalım (çalışma gücü düşük)

Şimdi çalışma sonuçlarına bakarsanız, literatürde çok fazla profilaksi çalışması var. Bunları birbirleriyle karşılaştırmak isteyebilirsiniz, hangisi daha iyi ona bakmak gerekebilir. Bunda şuna dikkat etmeli: altta yatan hastalık aynı mı ve hastalar aynı risk faktörlerine sahip mi? Çünkü A profilaksisi o hasta popülasyonunda çalışır ama B hasta popülasyonunda çalışmayabilir. Araştırma gücünün düşük oluşu bahsettiğim gibi en önemli sakınca. Fakat bu meta-analizler yoluyla bir ölçüde giderilebiliyor. Profilaktik

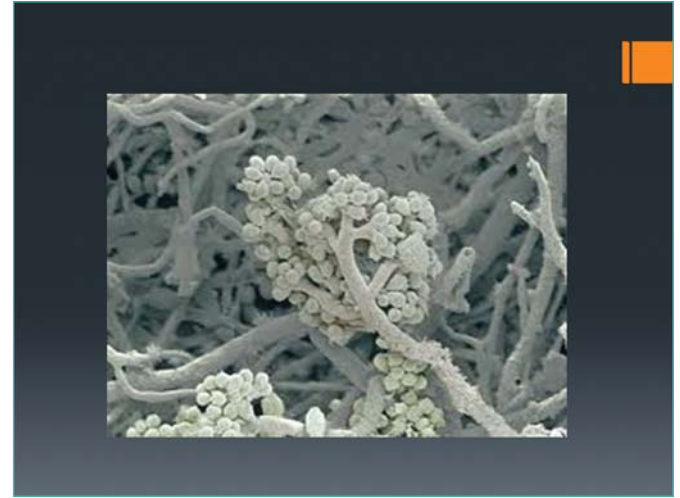
yaklaşımın o çalışmanın primer hedefi nedir? İnvaziv fungal infeksiyon sıklığında azalma mı, sağkalım mı, buna da mutlaka bakmalı. Profilaksinin süresi nedir? Bu konuda zaten kılavuzlarda kesin birşey yok ama çalışmalarda genelde allojeneik transplantasyon sonrası 100 gün kadar diyor. Ama yine de çalışmadan çalışmaya geçişebilir, bunlara dikkat etmek gerekiyor.



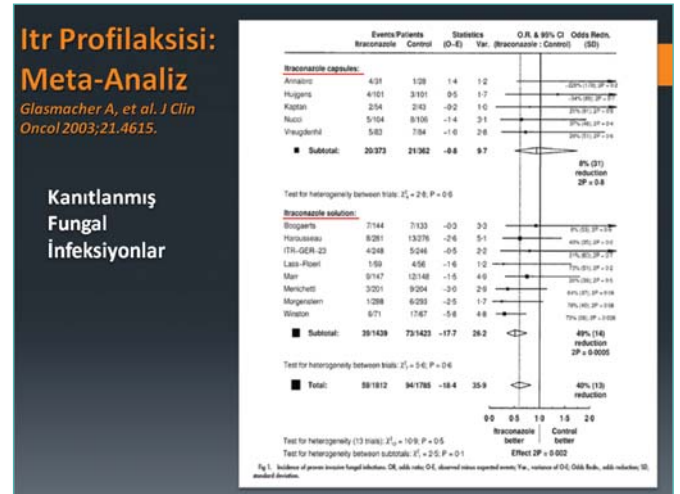
Şimdi farmakolojik olmayan yöntemle başlayalım. Hepimizin uzun süredir, uzun yıllardır bildiği, şanslı olanlarımızın da hastanesinde bulunan HEPA filtrasyon. HEPA filtrasyon gerçekten de invaziv fungal hastalık insidansını azaltıyor. Ama mortaliteye etkisi var mı? Bu meta-analizde görüyorsunuz, mortaliteye etkisi gösterilememiş durumda. Yani sizin son nokتانız önemli. İnvaziv fungal hastalık ise HEPA filtrasyon gerçekten çalışıyor.



Gelelim kemoprofilaksiye. Kemoprofilaksidede flukonazolü biliyorsunuz. Altın standart oldu çok uzunca bir süredir: akut lösemisi olan indüksiyon tedavisi alan hastalarda ve allojeneik transplant alıcılarında.



Ancak burada ben aspergillusla yönelmek istiyorum. Çünkü bizim esas belalı mantarımız aspergillus. Aspergillusla etkili antifungal ilaçları şöyle bir gözden geçirirsek; itraconazol.



İtraconazol çalışıyor mu çalışmıyor mu? İtraconazolün kapsülleriyle yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar farklı, solüsyonda daha farklı. Buna mutlaka dikkat etmek gerekiyor. İtraconazol kapsül antifungal profilaksi açısından bir işe yaramıyor. Hatta bazı çalışmalarda riskin arttığı dahi gösterilmiş. Bunun tabiki en önemli nedeni biyoyararlanım sorunu. Buna karşılık itraconazol solüsyonla yapılan çalışmalarda genel olarak itraconazolün profilaksidede işe yaradığı gösterilmiş. Yani seçeceğiniz ilacı ne şekilde vereceğiniz de önemli.

Allo-HSCT'de VRC Profilaksisi

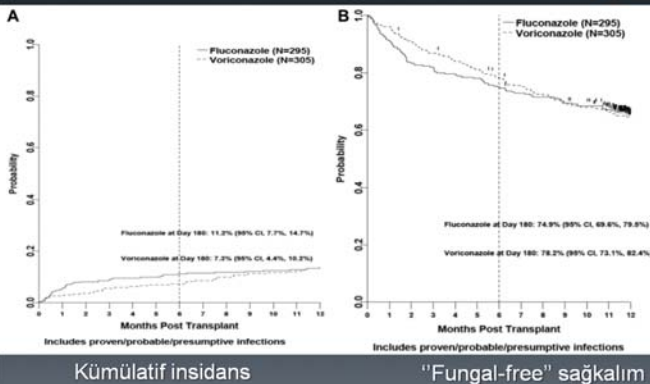
Siwek GT et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2006;55:209.

	92 hasta VRC	223 kontrol (diğer antifungaller)
IFI	7 (%8)	33 (%15)
IA	0	23 (%10)
Mukormikozis	5 (%5)	1 (0.5)

Gelelim diğer bir azole; vorikonazol. Allojeneik kemik iliği transplant alıcılarında vorikonazol profilaksisinin denendiği bir çalışma: 92 hastaya vorikonazol verilmiş, diğer antifungalleri alan (ki bunların çoğu da veya flukonazol) 223 kontrol var. Bu çalışmada görülen şu: gerçekten vorikonazol invaziv aspergillozis insidansını büyük oranda indirmiş. Hiç bir hastada gelişmemiş. Diğer antifungallerde ise %10 dolayında invaziv aspergillozis var yani esas fark burada. Ama şuna da dikkatinizi çekmek istiyorum. Mukormikozis vorikonazol alan grupta %5 oranında saptanmış, kontrol grubunda ise %0.5. Bu da biraz bizi alarme eden bir sonuç. Yani profilaksi bütün mantarların önünü kapatmıyor. Buna dikkat etmek lazım.

Allo-HSCT'de VRC vs. Flu Profilaksisi

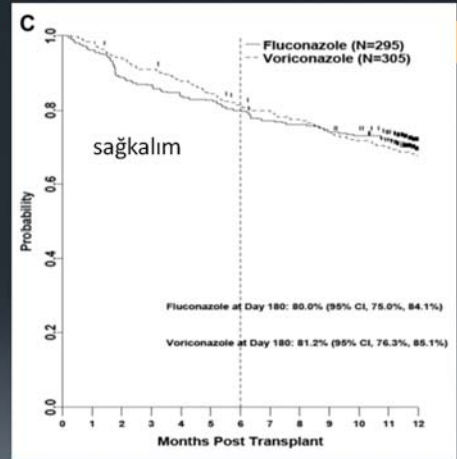
Wingard JR, et al. Blood 2010 116:5111



Bir başka önemli çalışma yaklaşık üç yıl önce yayınlandı. Yine allojeneik transplant alıcılarında vorikonazol bu sefer flukonazol profilaksisiyle karşılaştırıldı. Biliyorsunuz ki flukonazol altın standart bu grupta fakat sadece kandidalara etkili. Şimdi Wingard ve arkadaşları bu çalışmada vorikonazol ile invaziv fungal hastalığın kümülatif insidansında anlamlı olmayan bir azalma gösterdiler. "Fungal-free" sağkalım dediğimiz fungal infeksiyon olmadan etkili olan sağkalımda

da yine anlamlı olmayan hafif bir düşüş var. Genel olarak sağkalımda bir değişiklik yok.

Wingard JR, 2010

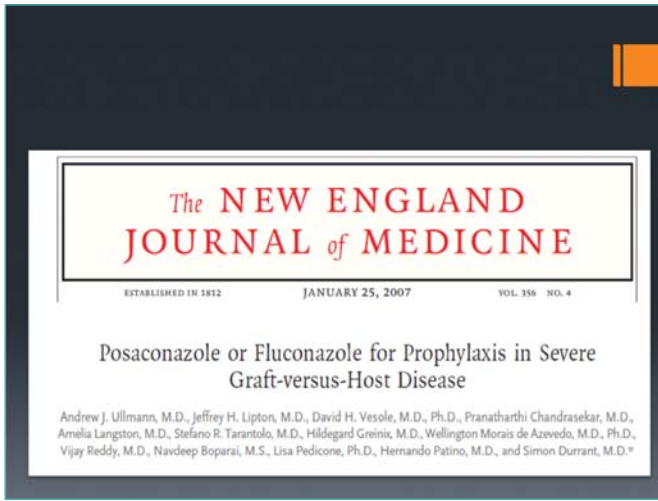


Şimdi şuna dikkatinizi çekmek istiyorum. Burada profilaksi sonuçları altıncı ayda ve on ikinci ayda değerlendirildi. Altıncı ayda bir miktar fark var gibi gözüküyor ama on ikinci aya gidince iki kol birbirine yaklaşıyor. Nitekim sağkalımda da bu şekilde.

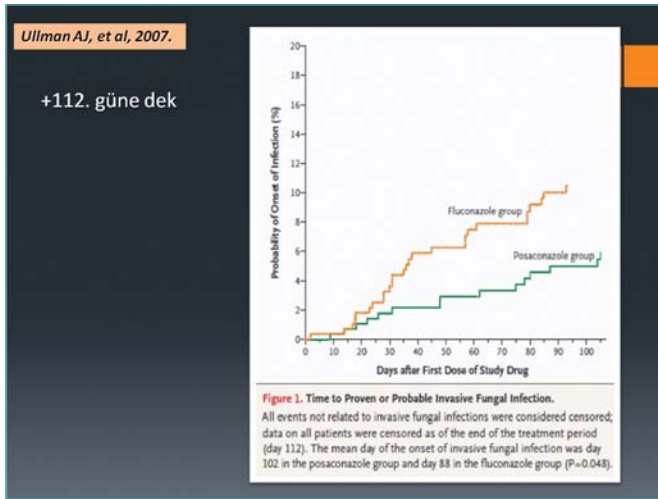
Çalışma Tasarımı Hakkında

- Çalışma boyunca intensif monitorizasyon
- İFH şüphesinde empirik AmB veya Casp
- Empirik tedavi boyunca VRC'e devam

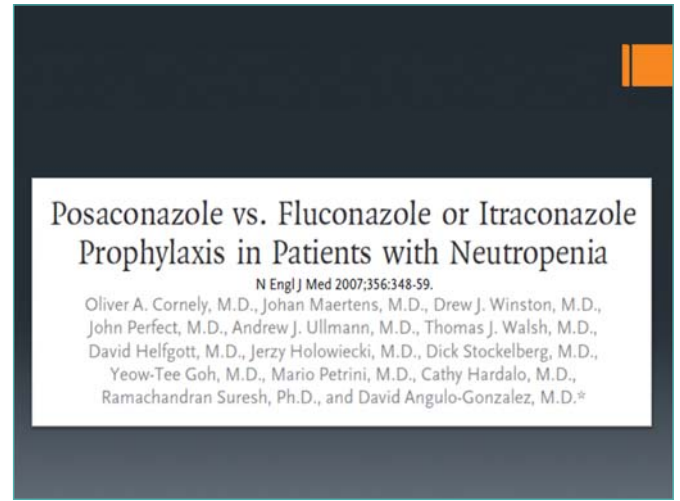
Şimdi bu çalışma hakkında bir kaç söz söylemek gerekli. Çalışma boyunca hastalarda yoğun bir monitörizasyon yapıldı. Hem galaktomannan, gereken hastalara bilgisayarlı tomografi, bronkoalveoler lavaj şeklinde. İnvaziv fungal hastalık şüphesinde ampirik olarak amfoterisin B veya kaspofungin başlandı ve ampirik tedavi alırken hasta profilaksiye de yani vorikonazole de devam etti. Yazarların (bu çalışma sonucunda flukonazolden bir üstünlüğünü göstermediler istatistiksel olarak) bunlara en önemli açıklamaları da hastaları siz yoğun bir şekilde fungal infeksiyon açısından monitörize ederseniz, bu şekilde bir yaklaşım profilaksinin küf mantarlarına etkili profilaksinin yerini tutabilir gerçekten.



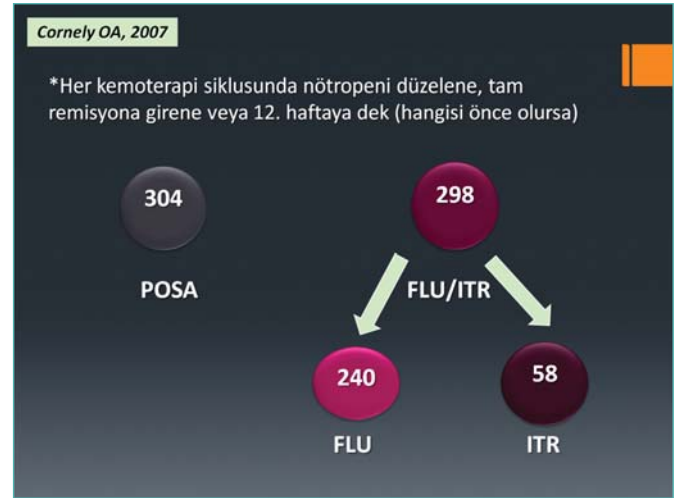
Profilaksi açısından en önemli iki çalışma posakonazolden geldi. Biri allojeneik transplant alıcılarında, diğeri akut lösemisi olan ve indüksiyon tedavisi alan hastalarda. Bu çalışmaları hepimiz biliyoruz aslında. Allojeneik transplant alıcılarında posakonazol flukonazol ile karşılaştırıldı ancak nötropenik dönemde değil, graft versus host hastalığı ortaya çıktığı zaman.



+112. güne kadar posakonazol verildi. Görüldü ki posakonazol alan grupta yüksek olası veya kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon olasılığı anlamlı şekilde daha düşük.

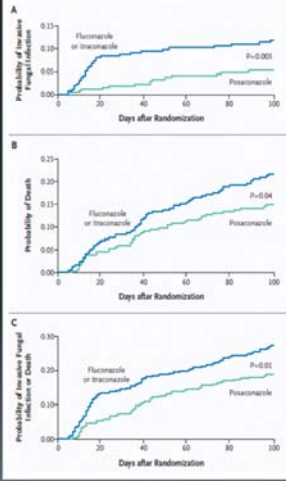


Gelelim bu çalışmanın, benzer çalışmanın akut lösemi indüksiyon tedavisi alan hastalardaki durumuna.



Bunlarda profilaksi her kemoterapi siklusunda nötropeni düzelene kadar, hasta tam remisyona girene kadar ya da on ikinci haftaya gelene kadar yani hangisi önce olursa o zaman kesilmek üzere karar verildi. Üç yüz dört hasta posakonazol aldı, buna yakın bir sayıda, 298 hastada flukonazol ağırlıklı olmak üzere diğer antifungalleri yani itrakonazol ve flukonazol kullandı.

Cornely OA, 2007



Bu hasta grubunda da aynı şekilde invaziv fungal infeksiyon görülme riski posakonazol alanlarda anlamlı şekilde düşük ve sağkalım da anlamlı şekilde posakonazol alan grupta daha yüksek bulundu. Ancak bu iki çalışmada da sizin şuna dikkatinizi çekmek istiyorum. Çalışma sonucunun değerlendirme noktası +100. gün, bundan altı ay sonrasında ya da bir yıl sonrasında ne olduğunu bilmiyoruz, Wingard'ın çalışmasında olduğu gibi.



Tabi bunlar klinik çalışmalar. Klinik çalışmalarda da hastaların içinden tek bir hastayı seçiyorsunuz.



Neye göre seçiyorsunuz? Dahil etme, hariç tutma kriterlerine bakıyorsunuz ona göre, eğer çalışmaya alınabilir diyorsanız o hasta çalışmaya giriyor. Yani gerçek yaşam pratiği değil bu.

Posa Profilaksisi: Gerçek Yaşam Verileri

Auberger J, et al. JAC 2012;67:2268

Yüksek risk:

- >7 gün nötropeni
- Ab tedavisi
- Akut lösemi (indüksiyon?)
- Allo ve oto-HSCT
- GVHD (grade?) veya > 1 mg/kg/gün steroid tedavisi
- POSA 200 mg x 3 /gün
- "Breakthrough" IFH: >4 gün profilaksi

Gerçek yaşam verileri farklı olabiliyor. İşte bu da onunla ilgili posakonazol profilaksisinin değerlendirildiği bir çalışma. Yüksek riskli hastalar alınmış ama alınan hastalar daha heterojen. Şöyle ki; yedi günden uzun nötropenisi olan, antibiyotik tedavisi alan, akut lösemisi olan hastalar (bunların hepsi indüksiyon tedavisi alıyor muydu yoksa konsolidasyon alan var mıydı makalede birşey denmiyor), allojeneik transplant alıcılarının yanında otolog transplant alıcıları da gruba girdi (ki invaziv fungal infeksiyon açısından otolog alıcılar biliyoruz ki çok daha düşük riskli) ve de graft versus host hastalığı olanlar. Posakonazol profilaksi dozunda verildi ve dört günden uzun süre profilaksi altında gelişen invaziv fungal hastalık değerlendirildi ya da "breakthrough" fungal infeksiyonlar.

Table 1. Patient characteristics of the investigated recent cohort and of a historical comparative cohort^a

Variable	Historical cohort	Recent cohort
bIFI	12% (62/520)	13% (27/202 courses)
proven	39% (24/62)	41% (11/27 patients)
probable	61% (38/62)	59% (16/27 patients)
Localization of bIFI		
lung	98% (61/62)	85% (23/27)
maxillary sinus	2% (1/62)	
blood		18% (2/11)
pulmonary and cutaneous		18% (2/11)
Organisms (proven bIFI)		
Mucor	13% (3/24)	★55% (6/11)
Aspergillus terreus	38% (9/24)	
Aspergillus fumigatus	21% (5/24)	
Aspergillus niger	4% (1/24)	
yeasts (Candida spp.)	25% (6/24)	45% (5/11)
Antifungal treatment		
AMB mono	52% (32/62)	33% (9/27)
AMB combination	6% (4/62)	41% (11/27)
VRC mono	21% (13/62)	11% (3/27)
VRC combination	5% (3/62)	7% (2/27)
AMB deoxycholate	11% (7/62)	
others	5% (3/62)	7% (2/27)

bIFIH olan hastaların
ortalama yaşam
süresi: 5.2 ay
mortalite %59

Profilakside Varılan Nokta

- Küf-mantarına etkili profilaksi mi erken tanı yöntemlerinin (GM, CT) kullanıldığı, FLU profilaksisi mi? (Wingard VOR vs. FLU, 2010) Ancak bir çok merkez lojistik nedenlerden dolayı ikinci yaklaşımı uygulamayı zor buluyor.
- Günün sonunda hangi antifungalı kullanırsanız kullanın, yüksek riskli hastalarda "breakthrough" infeksiyonlar her zaman olacak.

Tarihsel kontrollerle karşılaştırıldığında invaziv fungal infeksiyon, "breakthrough" infeksiyon açısından tarihsel kontrollerle posakonazol profilaksisi arasında bir fark görülmedi. Peki fark neredeydi? Posakonazol alanlarda aspergillusta ciddi bir azalma oldu. Mukorda (sayılar çok düşük gerçi "breakthrough" infeksiyon) posakonazol alanlarda bir miktar artış var. Görüyorsunuz, 11 hastanın altısında mukormikozis saptandı; buna karşılık tarihsel kontrolde 24 hastanın üçünde. Bu da tabiki profilaksi konusunda dikkat etmemiz gerektiğini, hiçbir zaman sahte güven duygusuna kapılmamamız gerektiğinin göstergesi.

Profilakside Varılan Nokta

- En belirgin yarar, IFH oranı %10-15 (<%5 minimal yarar).
- HSCT alıcılarında hematojen kandidiyazisin önlenmesinde FLU'un değeri tartışılmaz.
- IA ve diğer küf mantarı infeksiyonlarını önleyen güvenilir, pratik, etkili bir şema yok.

Sonuçta bütün bu çalışmalara vararak ne diyebiliriz? En belirgin yarar profilakside, invaziv fungal hastalık oranı %10-15 ise, %5'in altındaysa minimal yarar söz konusu. Allojeneik transplant alıcılarında hematojen kandidiyazisin önlenmesinde flukonazol altın standart, bunun yeri tartışılmaz kesinlikle. Küf mantarlarına gelince; invaziv aspergillozis ve diğer küf mantarları açısından bunları önleyen güvenilir, pratik, etkin, flukonazol kadar güçlü verisi olan ve o kadar geniş deneyimi olan etkili bir şema yok.

Küf mantarlarına etkili profilaksi, erken tanı yöntemlerinin yoğun bir şekilde kullanılmasından dolayı, belki yapılmayabilir de Wingard'ın çalışması onu gösteriyor ama lojistik nedenlerden dolayı hastayı bu şekilde izlemek zor olduğundan birçok merkez, bu monitörizasyonun yerine küf mantarlarına etkili antifungal profilaksi başlamayı tercih ediyor. Yine de ne yaparsanız yapın günün sonunda hangi antifungalı kullanırsanız kullanın, yüksek riskli hastalarda profilaksi altında da invaziv fungal infeksiyonlar gelişiyor. Bunun için uyanık olmak gerekli.

Sorular

- Küf mantarına etkili bir profilakside TDM gerekir mi?
- Antifungal profilakside hangi triazol en iyisi?
- HSCT'de parenteral profilaksinin yeri var mı?
- İnhalasyonla profilaksi bir seçenek mi?

Tabi birtakım sorular var bu açıdan henüz cevaplandırılmamış. İşte, küf mantarına etkili profilaksi kullandığınızda, özellikle oral ilaçlar veriyorsak, terapötik düzey takibi gerekiyor mu, hangi azol en iyisi, bu hastalarda parenteral tedavinin yeri var mı, çünkü bir kısmını bulantı-kusma nedeniyle hastalar tolere edemiyor, inhalasyonla vermenin bir rolü var mı, kısıtlı sayıda çalışma var. Bunlar da sorular.



Peki, profilaksi açısından ECIL 3 ne diyor? 2009 yılındaki güncelleme şu şekilde;

Antifungal Profilaksi: Lösemi İndüksiyon RX

ANTİFUNGAL	DERECE	YORUM
FLU (50-400 mg/g)	CI	Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli. HEPA'lı odası olmayan ve/veya küf mantarı infeksiyonu yüksek merkezlerde küflere etkili bir yaklaşımla birlikte
ITR po (2.5 mg/kg x2 /g)	CI	İlaç etkileşimi, yan etkiler, hasta toleransı kullanımı kısıtlayabilir. Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli
POS (200 mg x3 /g)	AI	Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli
Ekinokandinler IV	Yetersiz veri	
Polienler IV	CI	Düşük doz amB-d ve lipid formülasyonları
Aerosolize L-AmB + FLU po	BI	Aerosolize AmB-d için öneri DI

Lösemi indüksiyon tedavisi alan hastalarda antifungaller değerlendirildiğinde posakonazolün profilakside kullanımıyla ilgili AI değeri var.

Antifungal Profilaksi: Lösemi İndüksiyon RX

ANTİFUNGAL	DERECE	YORUM
FLU (50-400 mg/g)	CI	Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli. HEPA'lı odası olmayan ve/veya küf mantarı infeksiyonu yüksek merkezlerde küflere etkili bir yaklaşımla birlikte
ITR po (2.5 mg/kg x2 /g)	CI	İlaç etkileşimi, yan etkiler, hasta toleransı kullanımı kısıtlayabilir. Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli
POS (200 mg x3 /g)	AI	Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli
Ekinokandinler IV	Yetersiz veri	
Polienler IV	CI	Düşük doz amB-d ve lipid formülasyonları
Aerosolize L-AmB + FLU po	BI	Aerosolize AmB-d için öneri DI

Dolayısıyla posakonazol AI kalitesinde öneriliyor. Buna karşılık flukonazol CI, itrakonazol peroral de CI olarak gösterilmiş.

Antifungal Profilaksi: Allo-HSCT İlk Nötropenik Faz

ANTİFUNGAL	DERECE	YORUM
FLU (400 mg/g IV/po)	AI	Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli. HEPA'lı odası olmayan ve/veya küf mantarı infeksiyonu yüksek merkezlerde küflere etkili bir yaklaşımla birlikte
ITR (200 mg IV sonra 200 mg x2 po solüsyon)	BI	İlaç etkileşimi, yan etkiler, hasta toleransı kullanımı kısıtlayabilir. Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli. Serum ilaç düzeylerinin izlemi önerilir
POS	Veri yok	
VOR (200 mg x2 po)	Şimdilik AI	Tam makalenin yayınlanmasına göre kesin derecelendirme
Mikafungin (50 mg/g IV)	CI	
Polienler IV	CI	Düşük doz amB-d ve lipid formülasyonları
Aerosolize L-AmB + FLU po	BI	Aerosolize AmB-d için öneri DI

Evet, gelelim allojeneik transplant alıcılarına. İlk nötropenik dönemde yani hastaya transplantasyon yapıldı, henüz engraftman olmadı.

Antifungal Profilaksi: Allo-HSCT İlk Nötropenik Faz

ANTİFUNGAL	DERECE	YORUM
FLU (400 mg/g IV/po)	AI	Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli. HEPA'lı odası olmayan ve/veya küf mantarı infeksiyonu yüksek merkezlerde küflere etkili bir yaklaşımla birlikte
ITR (200 mg IV sonra 200 mg x2 po solüsyon)	BI	İlaç etkileşimi, yan etkiler, hasta toleransı kullanımı kısıtlayabilir. Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli. Serum ilaç düzeylerinin izlemi önerilir
POS	Veri yok	
VOR (200 mg x2 po)	Şimdilik AI	Tam makalenin yayınlanmasına göre kesin derecelendirme
Mikafungin (50 mg/g IV)	CI	
Polienler IV	CI	Düşük doz amB-d ve lipid formülasyonları
Aerosolize L-AmB + FLU po	BI	Aerosolize AmB-d için öneri DI

Bu dönemdeki antifungal profilaksisi bu açıdan baktığınızda flukonazol AI düzeyinde kanıtı sahip. Posakonazol ile ilgili olarak bu alanda veri yok. Posakonazol verisi graft versus host hastalığı gelişen hastalarda söz konusu. Dolayısıyla o konuda bir öneri yok.

Antifungal Profilaksi: Allo-HSCT İlk Nötropenik Faz

ANTİFUNGAL	DERECE	YORUM
FLU (400 mg/g IV/po)	AI	Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli. HEPA'lı odası olmayan ve/veya küf mantarı enfeksiyonu yüksek merkezlerde küflere etkili bir yaklaşımla birlikte
ITR (200 mg IV sonra 200 mg x2 po solüsyon)	BI	İlaç etkileşimi, yan etkiler, hasta toleransı kullanımını kısıtlayabilir Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli Serum ilaç düzeylerinin izlemi önerilir
POS	Veri yok	
VOR (200 mg x2 po)	Şimdilik AI	Tam makalenin yayınlanmasına göre kesin derecelendirme
Mikafungin (50 mg/g IV)	CI	
Polienler IV	CI	Düşük doz amB-d ve lipid formülasyonları
Aerosolize L-AmB + FLU po	Bill	Aerosolize AmB-d için öneri DI

Wingard'ın çalışmasına dayanarak 2009 yılında bu abstrakta dayanarak vorikonazolü de AI düzeyinde önerdiler. Ancak, bu tam makalenin yayınlanmasından sonra kesin olarak derecelendirilecektir şeklinde bir not koydular. 2011 yılında bu derecelendirilmiştir ama henüz yayınlanmadı.

Antifungal Profilaksi: Allo-HSCT GVHH Fazı

ANTİFUNGAL	DERECE	YORUM
FLU (400 mg/g IV/po)	CI	Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli.
ITR (200 mg IV sonra 200 mg x2 po solüsyon)	BI	İlaç etkileşimi, yan etkiler, hasta toleransı kullanımını kısıtlayabilir Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli Serum düzeylerinin izlemi önerilir
POS	AI	Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli Serum düzeylerinin izlemi önerilir
VOR (200 mg x2 po)	Şimdilik AI	Tam makalenin yayınlanmasına göre kesin derecelendirme
Ekinokandinler IV	Yetersiz veri	
Polienler IV	CI	Düşük doz amB-d ve lipid formülasyonları
Aerosolize L-AmB + FLU po	Yet. veri	

Gelelim graft versus host hastalığı olduğunda.

Antifungal Profilaksi: Allo-HSCT GVHH Fazı

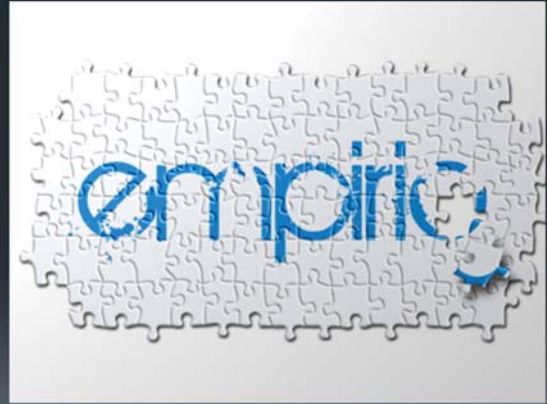
ANTİFUNGAL	DERECE	YORUM
FLU (400 mg/g IV/po)	CI	Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli.
ITR (200 mg IV sonra 200 mg x2 po solüsyon)	BI	İlaç etkileşimi, yan etkiler, hasta toleransı kullanımını kısıtlayabilir Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli Serum düzeylerinin izlemi önerilir
POS	AI	Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli Serum düzeylerinin izlemi önerilir
VOR (200 mg x2 po)	Şimdilik AI	Tam makalenin yayınlanmasına göre kesin derecelendirme
Ekinokandinler IV	Yetersiz veri	
Polienler IV	CI	Düşük doz amB-d ve lipid formülasyonları
Aerosolize L-AmB + FLU po	Yet. veri	

O zaman, evet, posakonazolün AI düzeyinde kanıtı var.

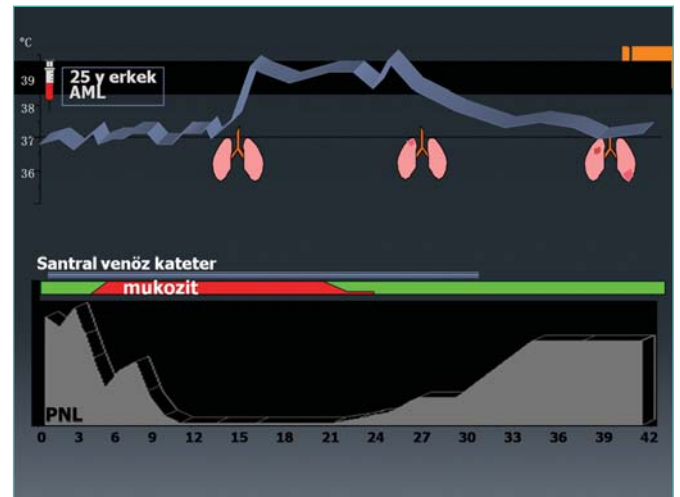
Antifungal Profilaksi: Allo-HSCT GVHH Fazı

ANTİFUNGAL	DERECE	YORUM
FLU (400 mg/g IV/po)	CI	Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli.
ITR (200 mg IV sonra 200 mg x2 po solüsyon)	BI	İlaç etkileşimi, yan etkiler, hasta toleransı kullanımını kısıtlayabilir Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli Serum düzeylerinin izlemi önerilir
POS	AI	Önceden azol kullanımında azoller empirik verilmemeli Serum düzeylerinin izlemi önerilir
VOR (200 mg x2 po)	Şimdilik AI	Tam makalenin yayınlanmasına göre kesin derecelendirme
Ekinokandinler IV	Yetersiz veri	
Polienler IV	CI	Düşük doz amB-d ve lipid formülasyonları
Aerosolize L-AmB + FLU po	Yet. veri	

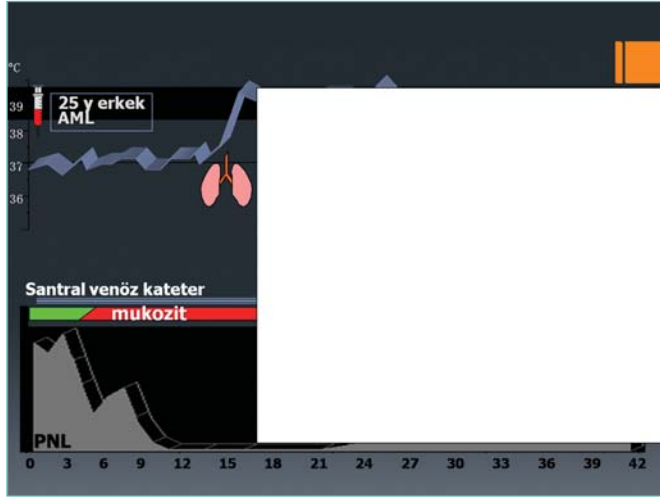
Yine Wingard çalışmasına dayanarak da geçici olarak vorikonazole AI düzeyinde bir öneri yapılıyor ama kesin değil yine bu öneri.



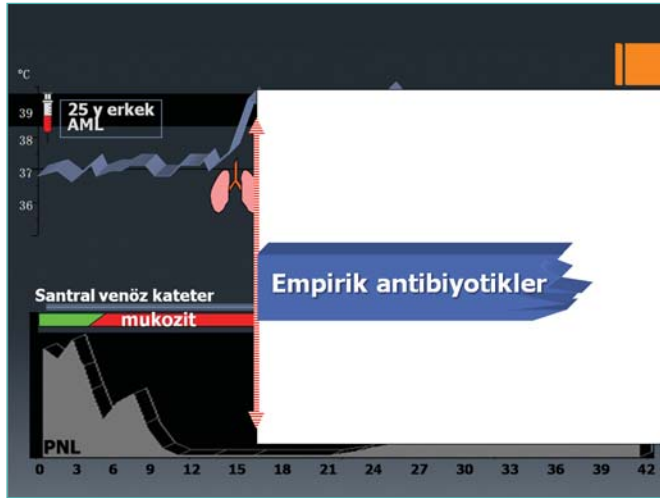
Profilaksi bu şekilde, gelelim ampirik tedaviye.



Ampirik tedaviyi biliyoruz; standart hasta, AML, tanısını koyuyorsunuz, santral venöz kateterini yerleştiriyorsunuz ve indüksiyon tedavisini veriyorsunuz.



Mukozit geliyor, nötropeni geliyor, tabiki nötropenin komplikasyonu nedir, hastanın ateşi çıkıyor.



Bu aşamada ne yapıyoruz? Ampirik antibiyotik tedavisine başlıyoruz.



Üç-beş gün geçiyor. Hastanın ateşi hala devam ediyor ya da antibiyotik tedavisine başlıyorsunuz ateşi düşüyor.



Fakat o tedavi altında ateşi tekrar yükseliyor. Tarıyorsunuz başka odak yok. O zaman ne yapacağız?



Değişiklik yapacağız. Peki nasıl?

Persistan Ateş ve İnfeksiyon

- Dirençli veya yavaş yanıt veren bakteri
 - Abse
 - Yabancı cisim
- Bakteri-dışı infeksiyon
 - Mantar
 - Virüsler
 - Parazitler

Esasında bu hastalarda, ateşi devam eden bu hastalarda, neden tek başına infeksiyon değil. İnfeksiyon da olabilir tabiki ama dirençli bir bakteri söz konusu olabilir, yavaş ilerliyor olabilir, apse varlığı söz konusudur, yabancı cisim vardır, yabancı cisim infeksiyonu, o yabancı cismi çıkartmadan geç cevap verecektir. Bunun dışında, bakteri dışında, mantarlar, virüsler, parazitler bunlar da rol oynayabilir.

Persistan Ateş ve İnfeksiyon

- Dirençli veya yavaş yanıt veren bakteri
 - Abse
 - Yabancı cisim
- Bakteri-dışı infeksiyon
 - Mantar
 - Virüsler
 - Parazitler

Yani persistan ateşte infeksiyon dışında etkilenenlere ek olarak infeksiyöz nedenleri de düşünmeliyiz. Bunların içinde mantarlar nedenlerden sadece biri aslında. Ama bizim aklımıza hemen o geliyor. Çünkü zamanında tedavi etmezsek fatal sonuçlanıyor.

Empirik Tedavi (=Ateşe-Dayalı Yaklaşım)



Ampirik tedavi dediğimiz ateşe dayalı yaklaşım. Yani bu hasta popülasyonunda ateş yüksek, antibiyotik tedavisine yanıt yok, odakta salt yanıldınız o zaman antifungal başladığınız da bu ampirik antifungal tedavi olacak.

Empirik Antifungal Tedavi: Klinik Gerekçe

- Yüksek İFH insidansı
 - . Allojenik-HSCT (%5-30), akut lösemi %(5-15), otolog-HSCT ~ %4
- Antineoplastik tedaviye daha iyi yanıt ve yüksek sağkalım oranı.
- Güç veya geç tanı.
- İnfeksiyon saptandığında yüksek mortalite ve morbidite.

Bunun gerekçesini biliyoruz. İnsidansı yüksek belli hasta gruplarında invaziv fungal hastalığın özellikle allojeneik transplant alıcılarında, akut lösemi indüksiyon tedavisi alanlarda. Bu hastalar primer hastalıklarına yönelik daha yoğun kemoterapiler alıyorlar, destekleyici tedaviler daha iyi, dolayısıyla bu hastalar daha uzun süre nötropenik kalabiliyorlar, infeksiyona daha açık oluyorlar. Tanı açısından problemlerimiz olduğunu hep konuşuyoruz. Tanı güç, geç konuyor. Bu da tabi sonucu etkiliyor. Ne kadar erken tedaviye başlarsak o kadar iyi olacak. Tabi bu ampirik tedavi rasyonelinin dayandığı temeller nedir? Buna baktığımızda iki çalışma görüyoruz sadece.

Empirik Antifungal Tedavi: NCI Çalışması

Pizzo Et Al. Am J Med 1982;72:101

AB Rx 7. günü ateş
(n=50)

AB kesildi
(n=16)

AB devam
(n=16)

+ 0.5 mg/kg/d
AmB-d
(n=18)

Ateşin düşmesi, gün

11

8

6

Birisi Amerika'daki NCI çalışması, 1982 yılında yayınlanmış bir çalışma. Toplam 50 hastalık bir grupta yapılmış. Antibiyotik tedavisi altında ateşi devam eden hastalar üç gruba ayrılıyor. Birinde antibiyotikler kesiliyor; hiç birşey yapılmadan izleniyor. Bir grupta aynı antibiyotiklere devam ediliyor. Üçüncü grupta ise ampirik amfoterisin B ekleniyor. Ancak bakarsanız olguların sayısı her bir grupta son derece az; 16 ila 18 hasta var. Sonuçları nedir peki bu çalışmanın? Ampirik antifungal tedavi başladığınızda ateşin düşmesi daha hızlı, birinci sonuç bu.

Empirik Antifungal Tedavi: NCI Çalışması

Pizzo Et Al. Am J Med 1982;72:101

AB Rx 7. günü ateş
(n=50)

AB kesildi
(n=16)

AB devam
(n=16)

+ 0.5 mg/kg/d
AmB-d
(n=18)

%6

Aspergillozis (1)

%36

Aspergillozis (1)
Karışık (1)
Kandidiyazis (1)

%6

P. boydii (1)

İkinci sonuç, ampirik antifungal tedavi verdiğinizde antibiyotik tedavisine devam ettiğiniz gruba göre fungal infeksiyon insidansı daha az. Gerçi bu antibiyotik tedavisi kesilen gruptan da farklı değil. Yani ateşin düşmesinde bir fark var gibi görünüyor. Bu kadar zayıf bir kanıt var ampirik tedavi hakkında.

Empirik Antifungal Tedavi: EORTC Çalışması

Meunier F. Am J Med 1989; 86: 668

	AmB-d* (n=68)	Kontrol (n=64)	P değeri
Yanıt, %	69	53	.09

*4. Gün 1.2 mg/kg gündeş

Gelelim EORTC çalışmasına. Bu da 1989 yılında yayınlandı. Daha geniş, amfoterisin B deoksikolat kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Meunier F, et al. 1989;

Kontrol

58

6

2 *C.albicans* oral infeksiyon
1 *C.tropicalis* fungemisi
1 *C.albicans* fungemisi
1 aspergillozis
1 zigomikozis

AmB-d

67

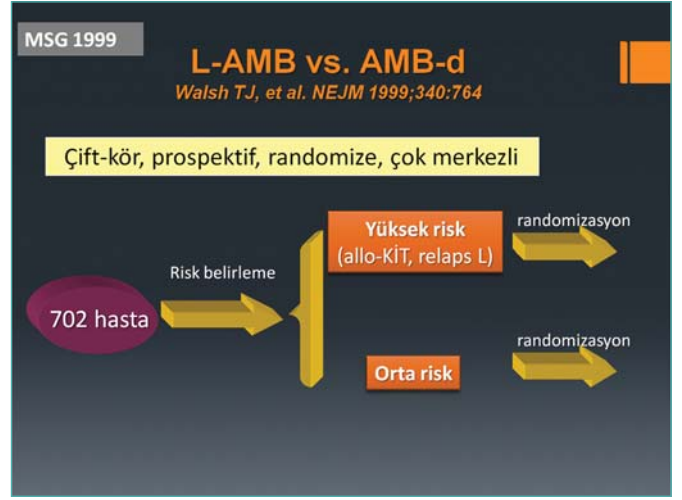
1

1 *C.tropicalis* fungemisi

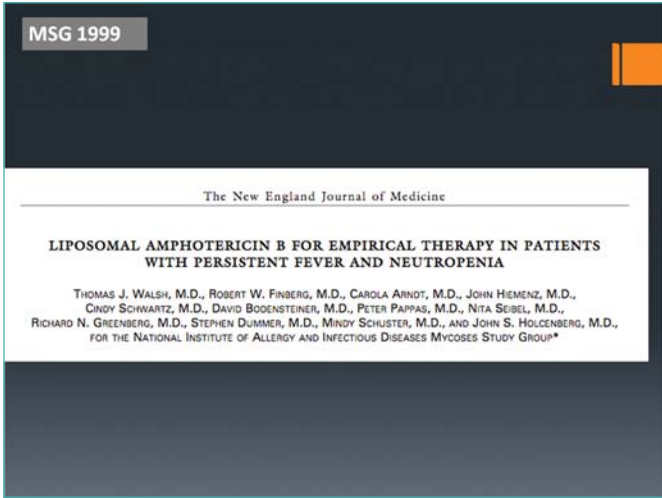
Yanıt olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok ama yine de amfoterisin B deoksikolat alanlarda yanıt daha iyi, anlamlı olmasa da. İşte bu iki çalışmaya dayanarak ampirik antifungal tedavi başlangıçta amfoterisin B deoksikolatla standart oldu. Tabi bu çalışmada da antifungal tedavi verilenlerde invaziv fungal infeksiyonların daha az geliştiği görüldü.



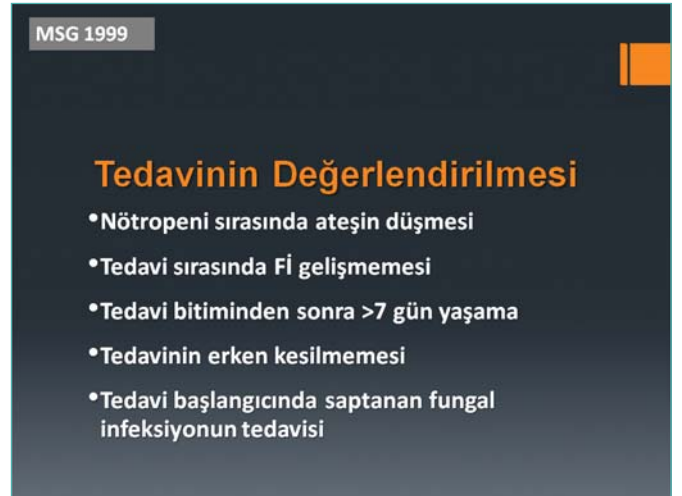
Hangi ilacı kullanacağız. Artık elimizde bir tek deoksikolat yok. Amfoterisin B'nin diğer kombinasyonları var. Yeni çıkan küf mantarlarına etkili azollerimiz var. Hücre duvarına etkili ekinokandinler var. Nükleik asit sentezi üzerinden etkili olan ilaçlarımız var.



Ateşi devam eden nötropenik hastalarda amfoterisin B deoksikolat ile lipozomal amfoterisin B karşılaştırıldı. Oldukça fazla sayıda hasta vardı; toplam 702. Yüksek risk, orta risk olarak ayrıldı ve hastalar randomize edildi. Deoksikolat veya 3 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B olacak şekilde.

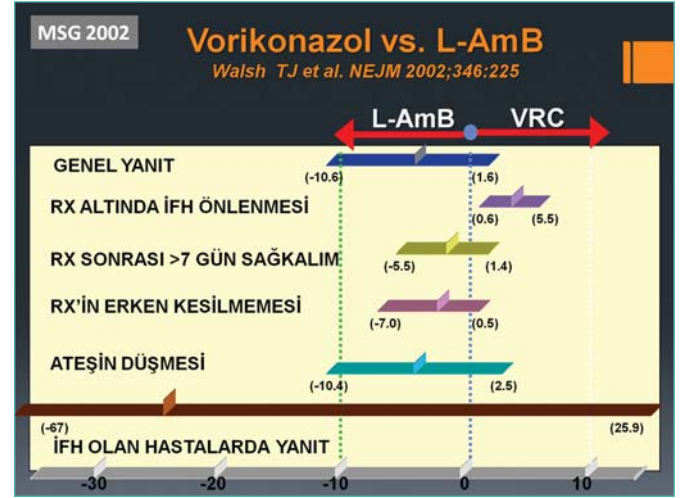


Bununla ilgili çok fazla sayıda çalışma var ama en büyükleri biliyorsunuz "Mycoeses Study Group"un yaptığı çok merkezli çalışmalar. İlk olarak bu 1999 yılında sonuçlarını yayınladı.



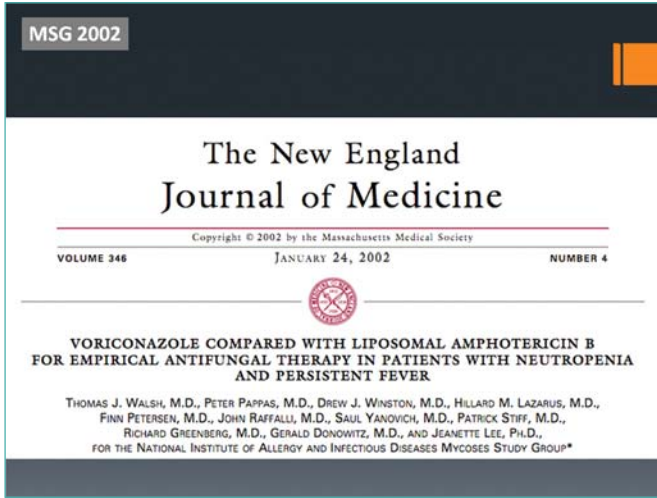
Tedavide sadece ateşin düşmesi yanıt olarak alınmadı tabiki. Tedavi sırasında fungal infeksiyon gelişmemesi, tedavi bittikten sonra yedi gün boyunca yaşama (en az yedi gün), tedavinin herhangi bir nedenle erken kesilmemesi ve tedavinin başlangıcında saptanan nötropenik infeksiyon varsa bunun da başarılı tedavisi. Bu beş kriterin de karşılanması lazımdı, başarılı diyebilmek için. Peki sonuç ne oldu?

MSG 1999		
	L-AmB,%	AmB-d,%
• Genel yanıt	50.1	49.4
• Ateşin düşmesi	58.0	58.1
• Rx altında İFİ olmaması	90.1	89.2
• Başlangıç İFİ tedavisi	81.8	72.7
• ≥7 gün yaşam	92.7	89.5
• İlacın erken kesilmemesi	85.7	81.4

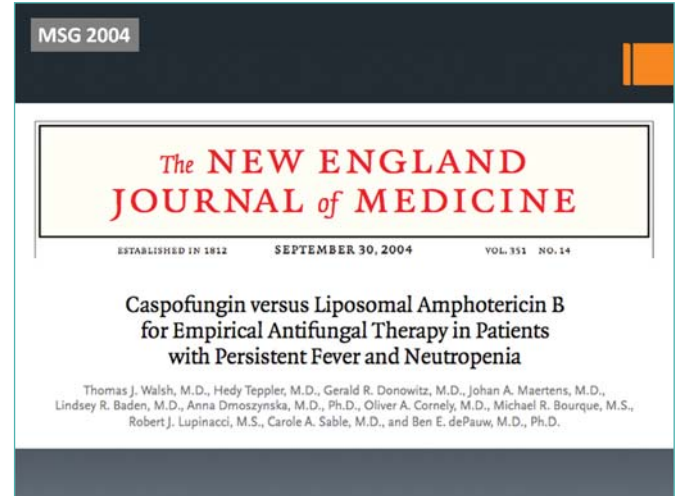


Sonuçta lipozomal amfoterisin B, biliyoruz amfoterisin B deoksikolat kadar etkili bulundu. Daha az toksik olduğunu biliyoruz. Bu grup bundan sonraki çalışmalarında altın standart olarak lipozomal amfoterisin B'yi aldı. Madem aynı etkinlikte ve toksisitesi daha az diyerek.

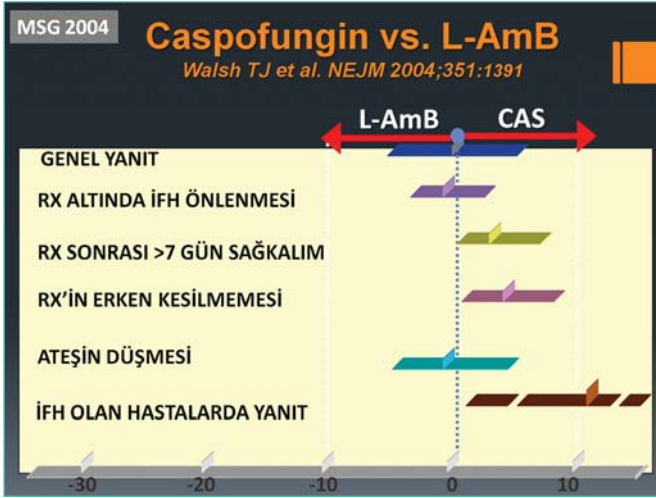
Genel yanıtı baktığımızda vorikonazol lipozomal amfoterisin B'ye göre daha inferior bir sonuç verdi. İstatistiksel olarak bu anlamlıydı. Buna dayanarak da vorikonazol ampirik tedavideki kullanım ruhsatını alamadı. Alt gruplara baktığımızda ise anlamlı bir fark yok. Hatta tedavi altında "breakthrough" infeksiyonların önlenmesinde vorikonazol daha bile iyi. Bir de bu işin böyle bir durumu var. Ancak ruhsatı olmadığını akıldta bulundurmak lazım.



2002 yılında ikinci çalışma geldi. Vorikonazol karşılaştırıldı lipozomal amfoterisin B ile. Yine aynı yanıt oranları. Bunda çıkan sonuç şu oldu.



Son olarak da kaspofungini kullandılar. Lipozomal amfoterisin B ile karşılaştırdı bu grup.



Kaspofungin lipozomal amfoterisin B kadar etkin ve ondan daha az nefrotoksik olarak saptandı.

Empirik Antifungal Tedavi: EORTC Çalışması
Meunier F. Am J Med 1989; 86: 668

	AmB-d* (n=68)	Kontrol (n=64)	P değeri
Yanıt, %	69	53	.09

*4. Gün 1.2 mg/kg gün aşırı

Evet, gelelim biz yine eski çalışmaya. Bu ampirik antifungal tedavinin rasyonelini hazırlayan EORTC çalışmasına. Yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok demiştik.

Empirik Antifungal Tedavi: EORTC Çalışması
Meunier F. Am J Med 1989; 86: 668

	AmB-d* (n=68)	Kontrol (n=64)	P değeri
Yanıt, %	69	53	.09
AF profilaksi +	61	61	
AF profilaksi -	78	45	.04
Klinik infeksiyon (+)	75	41	.03
Düşük olası ,infeksiyon	64	61	
Gün 4 PNL<100	69	46	.06
Gün 4 PNL 100-500	70	67	

*4. Gün 1.2 mg/kg gün aşırı

Alt gruplara bakalım. Alt gruplara baktığımızda şunu görüyoruz. Hasta eğer antifungal profilaksi alıyorsa bu grupta ampirik antifungal deoksikolat işe yaramıyor. Almayan grupta anlamlı şekilde etkili. Klinik olarak infeksiyon saptanan hastalarda yine anlamlı şekilde daha iyi sonuç vermiş. Febril nötropeni olanlarda (p= 0.06 ama bu da önemli kabul edilebilir), gerçekten onlarda işe yarıyor. Yani ateşi devam eden nötropenik her hasta aynı değil, bunlar homojen bir grup değil gerçekten.



Peki, ECIL 3 ne diyor ampirik antifungal tedavi hakkında.

ECIL-3 Kılavuzu: Empirik Antifungal Rx

İLAÇ	GÜNLÜK DOZ	ÖNERİ DÜZEY	ETKİNLİK KANIT	GÜVENLİK KANIT
Lipo-AmB	3 mg/kg	A	I	I
CAS	50 mg	A	I	I
ABCD	4 mg/mg	B	I	I
ABLC	5 mg/kg	B	I	I
ITR	200 mg iv	B	I	I
VOR	2 x 3 mg/kg iv	B	I	I
MIC	100 mg	B	II	II
AmB-d	0.5-1 mg/kg	B/D	I	I
FLU	400 mg iv	C	I	I

Kullanılan bütün ilaçlar yapılan bütün çalışmaları bu listede görüyorsunuz. Öneri düzeyi A olan etkinlik olarak da güvenlik olarak da birinci dereceden önerilen lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin. Bunun dışında amfoterisin B'nin diğer formülasyonları, itraconazol ve vorikonazol; bunlar BI düzeyine, kanıta sahip. Mikafungin bunda da yine abstrakt durumunda olduğu için geçici olarak BII değerlendirmesi yapılmış. Deoksikolat, bu grup B veya D; eğer nefrotoksik ilaçları kullanıyorsanız kesinlikle kullanmamanız gerekecek, böyle bir öneri var.

Flukonazol de C kategorisinde. Tabiki dar spektrumuna bağlı olarak.

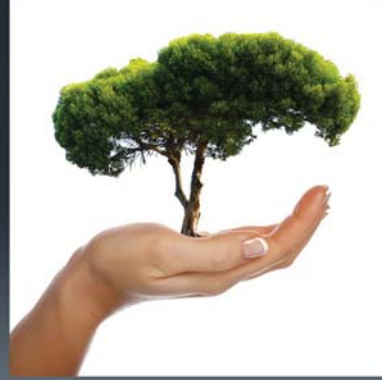
ECIL-3 Kılavuzu: Empirik Antifungal Rx

İLAÇ	GÜNLÜK DOZ	ÖNERİ DÜZEY	ETKİNLİK KANIT	GÜVENLİK KANIT
Lipo-AmB	3 mg/kg	A	I	I
CAS	50 mg	A	I	I
ABCD	4 mg/mg	B	I	I
ABLC	5 mg/kg	B	I	I
ITR	200 mg iv	B	I	I
VOR	2 x 3 mg/kg iv	B	I	I
MIC	100 mg	B	II	II
AmB-d	0.5-1 mg/kg	B/D	I	I
FLU	400 mg iv	C	I	I

Sonuç olarak; profilakside ve invaziv fungal infeksiyondaki genel çalışmalar, ECIL kılavuzunda söz edilenler bu şekilde. Yalnız bir de şunu belirtmek istiyorum ampirik tedaviyle ilgili olarak. Günümüzdeki ampirik yaklaşım bundan bir 15-20 yıl öncesinin, benim asistanlığım ve uzmanlığım

sırasındaki yaklaşımdan çok daha farklı. Günümüzde ampirik yaklaşım zaman kazanmak için kullanılan bir yöntem. Yani siz hastaya ampirik antifungalı veriyorsunuz, ama invaziv fungal hastalığı arıyorsunuz elinizdeki bütün olanaklarla, saptamadığınız zaman da bu ampirik tedaviyi kesiyorsunuz. Bu noktayı açıklığa kavuşturmak gerekir.

Teşekkürler



Evet, teşekkürler.