

SİSTEMİK ANTİFUNGAL AJANLAR

ETKİ SPEKTRUMLARI

KULLANIM ENDİKASYONLARI

DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN DURUMLAR

DR ALPAY AZAP

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

OLGU: Benign prostat hipertrofisi nedeniyle opere edilen 75 yaşındaki hasta operasyon sonrası 2. günde akut koroner sendrom tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine yatırılıyor. Geniş spektrumlu antibiyotik altında ameliyat sonrası 10. günündeyken idrar sondasından alınan idrar örneğinde 10^4 kol/mL *Candida krusei* ürüyor. Bu hastada yaklaşım ne olmalıdır?

- a) Tam idrar tetkiki istenmeli ve lökositüri saptanırsa antifungal tedavi verilmelidir
- b) Tedavi için sınır değer 10^5 kol/mL olduğundan bir şey yapmaya gerek yoktur
- c) İdrar sondası çekilmeli ve antifungal tedavi verilmelidir
- d) İdrar sondası mümkün olan en kısa sürede çekilmelidir

Kandidürde tedavi endikasyonları:

1. Semptomatik İnfeksiyon
2. Böbrek nakil alıcıları
3. Nötropenik hastalar
4. Ürogenital işlem uygulanacaklar
5. Düşük doğum ağırlıklı bebekler
6. Sistemik kandida infeksiyonu varlığı

Kandidüri tedavisinde risk faktörleri düzeltilmeli:

DM kontrolü, AB kesilmesi, kateterin çıkarılması

(Kateterin değiştirilmesi: %20, Kateterin çekilmesi:%50 başarı)

Uygun antifungal ajan.

Tenke P et al Int J Antimicrob Agents 2008:s68-78

Özinel MA ve ark Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2004;8 ek 1

IDSA 2009 kandidiyazis rehberi

OLGU:

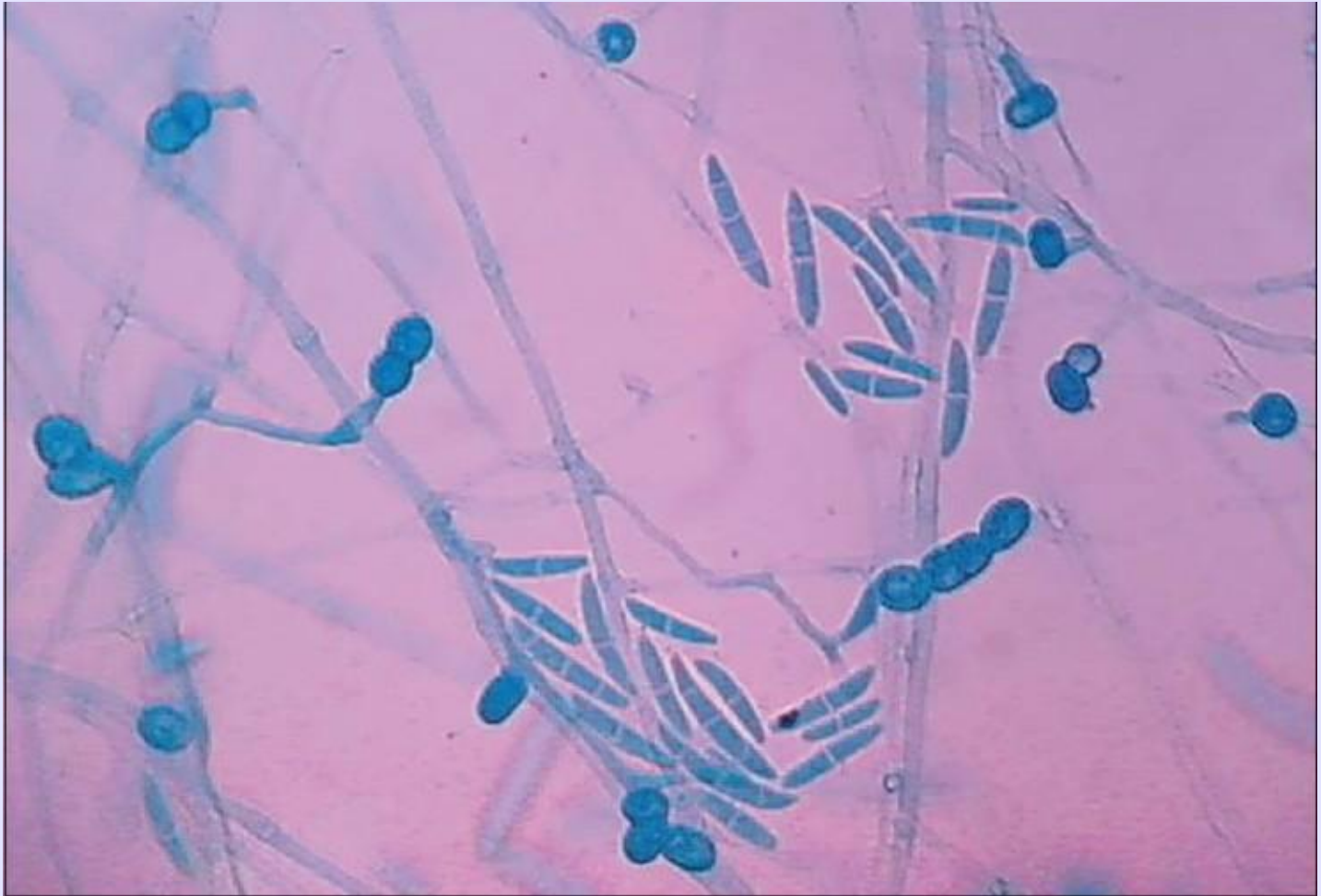
Allojeneik kök hücre nakli sonrasında “graft versus host” hastalığı (GVHD) gelişen ve bu nedenle yüksek dozda prednizolon ve siklosporin kullanmakta olan hasta.

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen on gündür devam eden yüksek ateşi (39°C) vardır.

Bu nedenle ampirik olarak beş gündür kaspofungin kullanmakta olan hastanın vücudunda 1-2 cm çapında, nodüler özellikte hiperemik döküntüler ortaya çıkıyor.



Galaktomannan antijeni seri ölçümlerde negatif olan hastanın cilt lezyonlarından yapılan biyopside muz şeklinde mantar yapıları izleniyor.



Bu hastadaki etken aşağıdakilerden hangisidir?

a. Rhizopus türleri

b. *Candida parapsilosis*

c. Fusarium türleri

d. *Aspergillus terreus*

e. Cryptosporidium türleri

OLGU:

35 yaşında kadın, yeni tanı AML hastası.

Ateş yakınması nedeniyle başvurduğu acil serviste tanı alıyor.

FEN Protokolü: Pip-tazo + Amikasin başlanıyor. Tedavinin 5. günü ateş (39.5°C) devam ediyor. Acil serviste kateter takılmış. İnflamasyon yok.

Hastadan Toraks BT istendi.

Galaktomannan düzeyi gönderildi

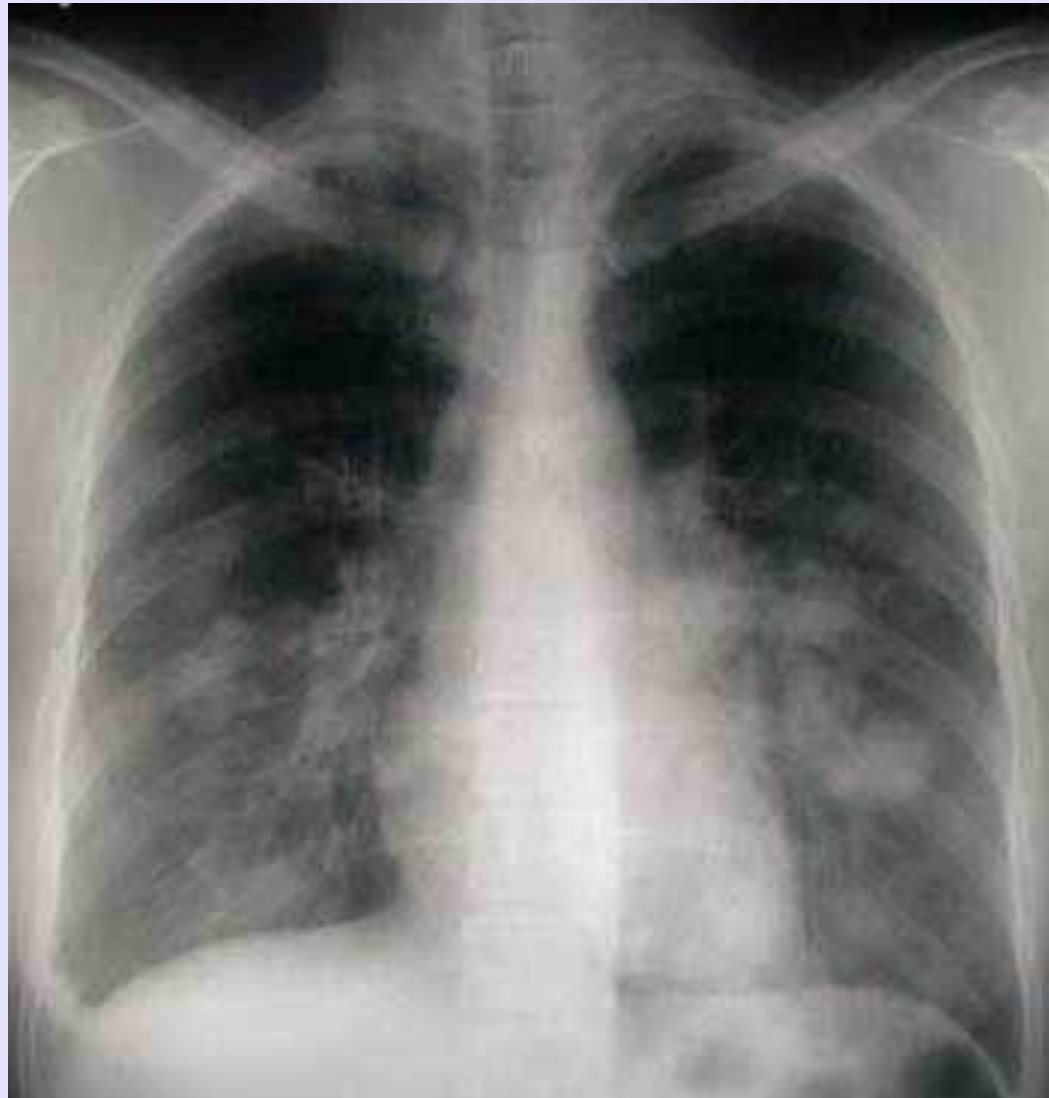
TZP + AK kesilerek imipenem tdivsi başlandı.

İMP tedavisinin 3. günü ateş devam ediyor.

BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ HASTA ?

Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda IFI gelişme riski:

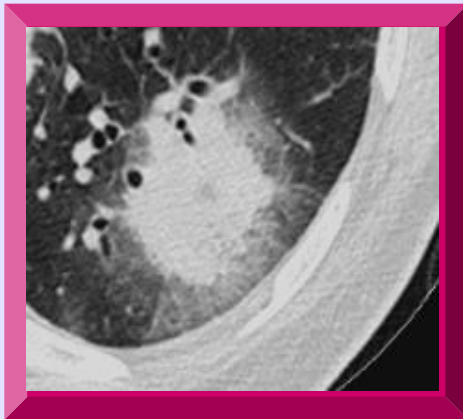
Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Otolog KHN	ALL	AML (1. indüksiyon)
Hodgkin Lenfoma	KLL	Allojenik KHN
Kronik myeloproliferatif Hastalıklar	Non-Hodgkin Lenfoma	Kalp Nakli
Solid kanserler	KOAH	Akciğer Nakli
Multiple Myeloma	HIV	Karaciğer Nakli
Böbrek Nakli	Myelodisplastik sendrom	
SLE, kronik immunolojik hst.		



HRCT Bulguları

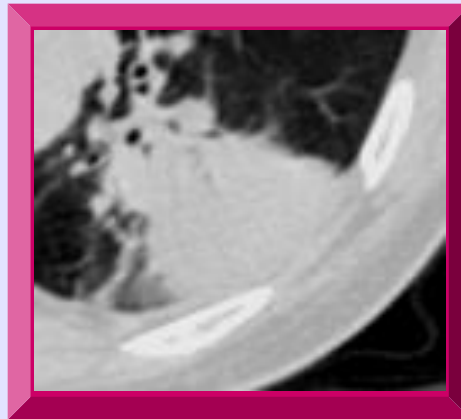
Halo

0 – 5 g



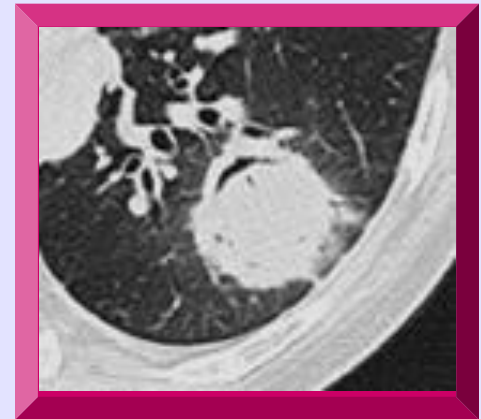
Konsolidasyon

5 – 10 g

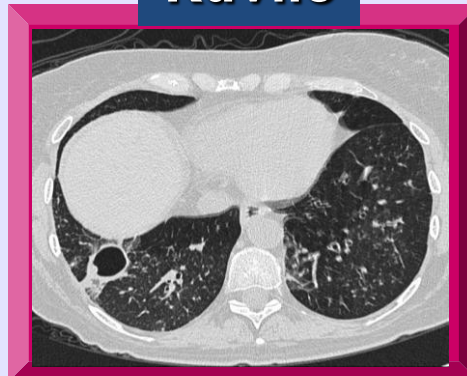


Hava-hilal

10 – 20 g



Kavite



HALO Belirtisi



HALO

Aspergilloz ???

Zygomycetes

Fusarium

Scedosporium

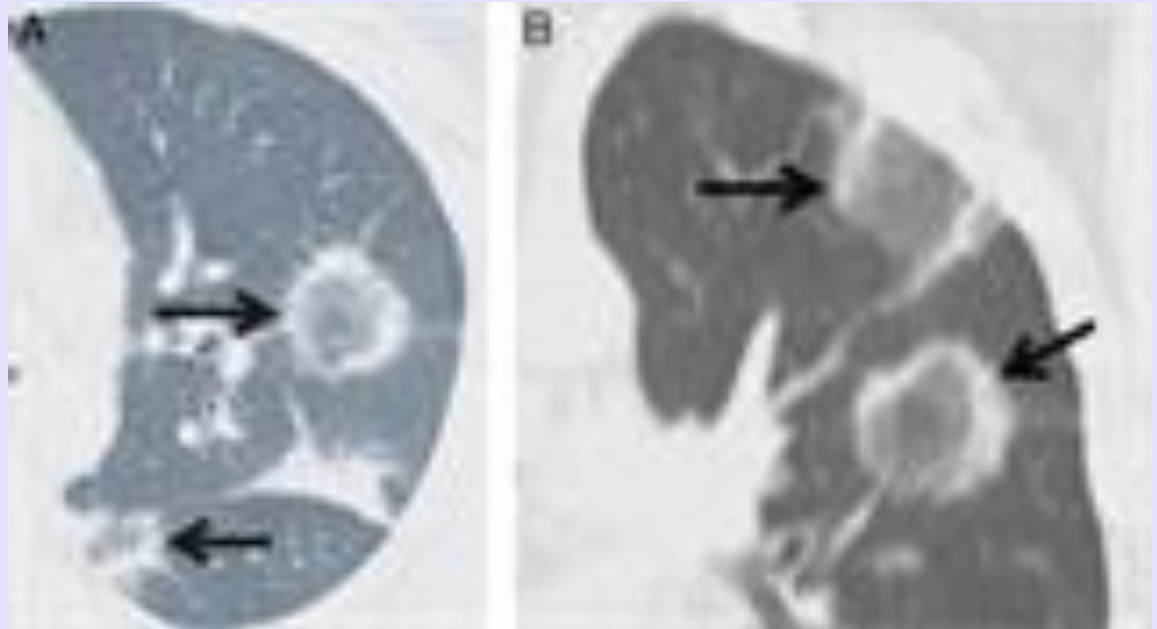
P. aeruginosa

Nocardia

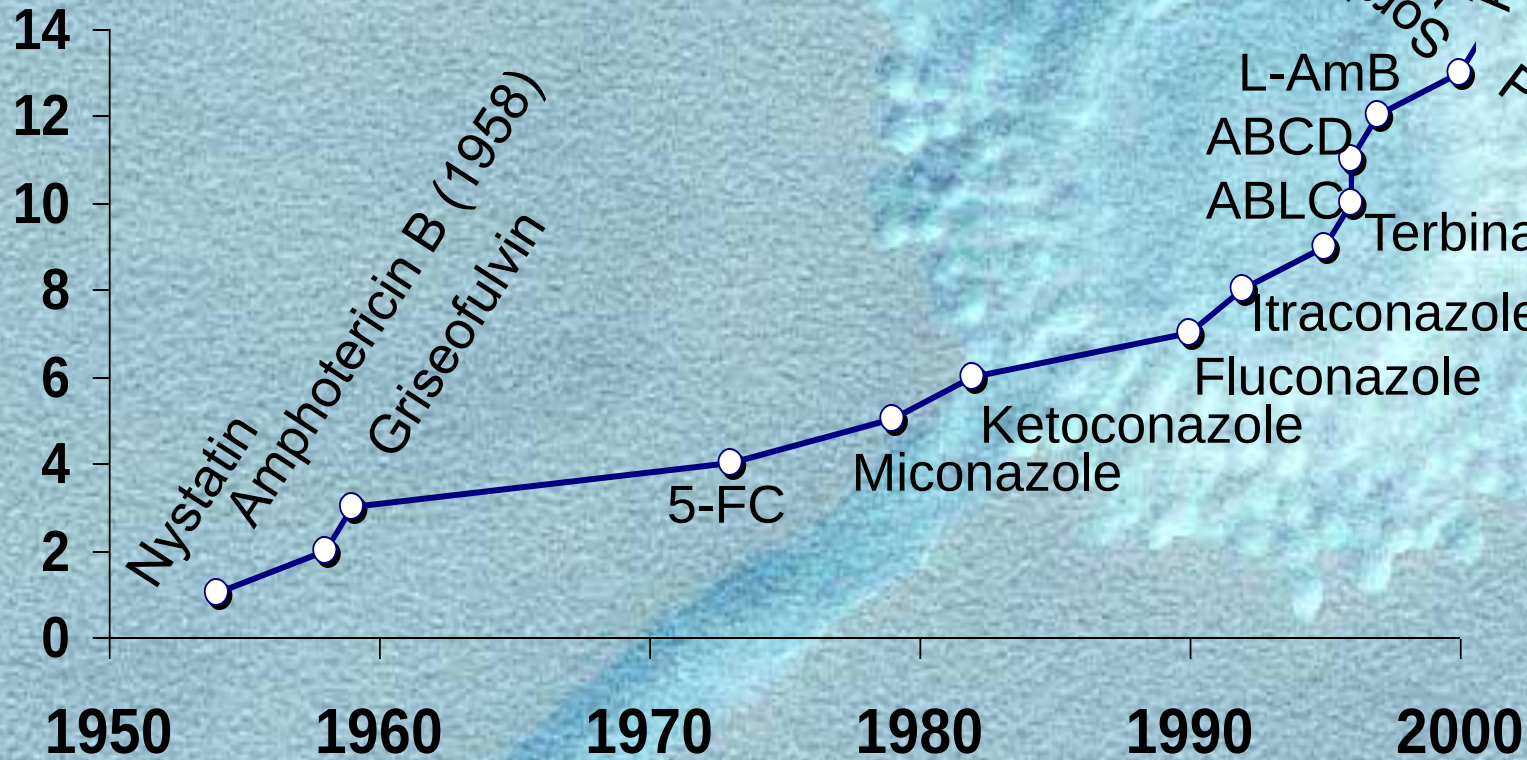
Solid tümör

Zigomikoz > Aspergilloz

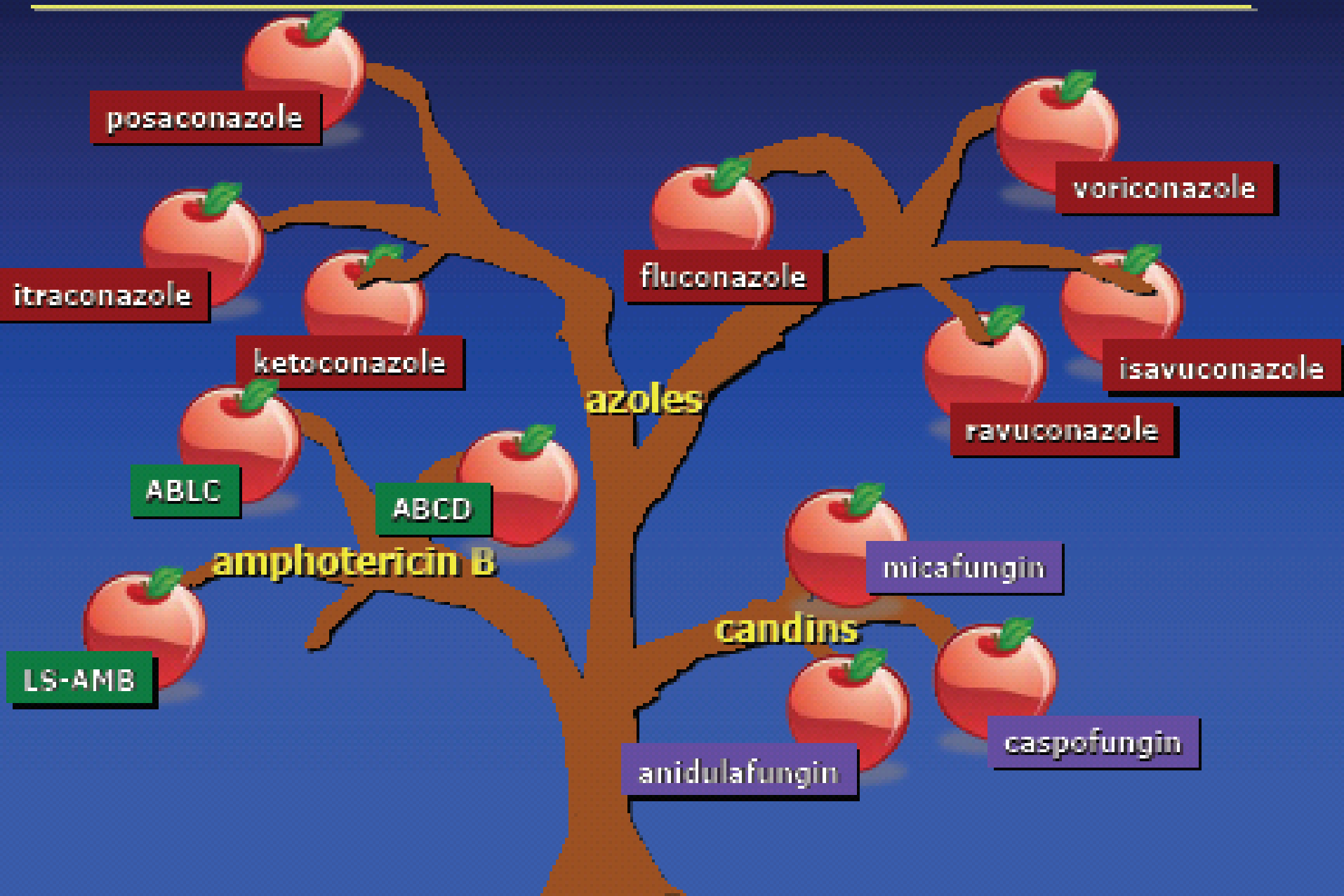
- ✓ Vorikonazol profilaksisi
- ✓ Eşlik eden sinüzit
- ✓ Çok sayıda (≥ 10) nodül
- ✓ Plevral efüzyon
- ✓ Ters halo



Antifungal
sayısı

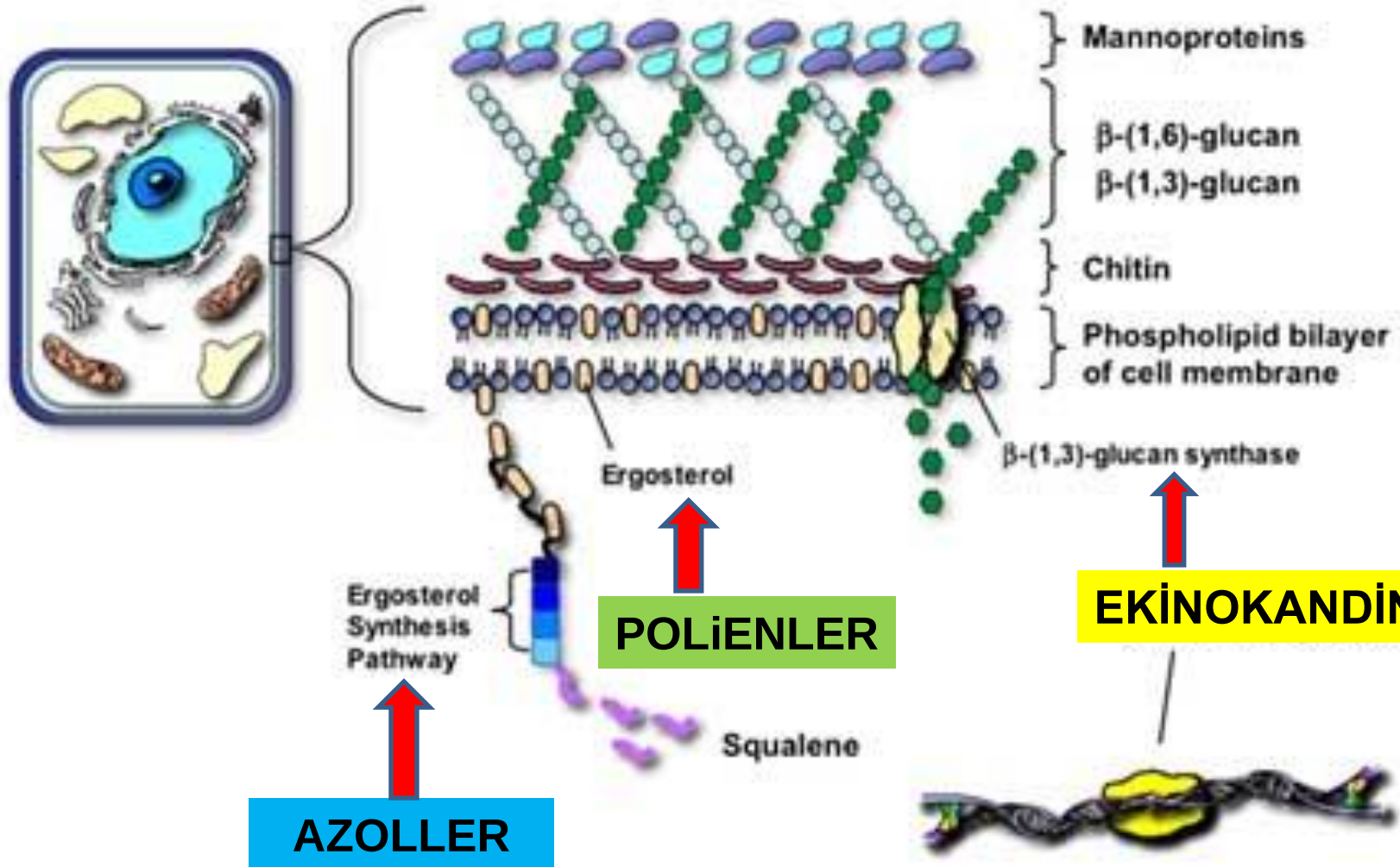


Fruits of the antifungal tree



Fungal cell

Cell membrane and cell wall



EKİNOKANDİNLER

Candida spp.
Aspergillus spp. } ETKİLİ

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

KASPOFUNGİN

Endikasyonu: İnvaziv kandida infeksiyonları
Özefagiyal kandidiyazis
FEN 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 $\longrightarrow$ 70 mg/kg/gün dozda verilmeli

Fenitoin, Karbamazepin,
Deksametazon,
Efavirenz, Nevirapin



70 mg/kg/gün gerekebilir

ANİDULAFUNGİN

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

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
Karaciğer 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 nötroopenik hst profilaksi
İPA alternatif tedavisi

<16 yaş: İnvaziv kandida enfeksiyonlarının tedavisi
Allo PKHN/uzamış nötroopenik 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)

Anaflaktik reaksiyon (<%0.1)

İntravasküler hemoliz (nadiren)

İlaç Etkileşimleri: Kontrendike olduğu ilaç yok

Kan düzeyi takibi gerekmez

Sirolimus, nifedipin ve itrakonazol düzeylerini artırır!

AZOLLER

Triazoller: 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	+	+	+	+
<i>Blastomyces</i>	+	+	+	+
<i>Histoplasma</i> species	+	+	+	+
<i>Fusarium</i> species	—	—	+	+
<i>Scedosporium apiospermum</i>	—	±	+	+
<i>Scedosporium prolificans</i>	—	—	±	±
Zygomycetes	—	—	—	+

ITRAKONAZOL

Endikasyonları:

İnvaziv pulmoner aspergillozun alternatif tdivsi

İnvaziv kandida enfeksiyonlarının alternatif tdivsi (Nötropenik hst)

Oral/özefagial mukokutanöz kandidiyazisin alternatif tdivsi

ABPA ve allerjik aspergillus sinüzitinin birinci seçenek tdivsi

Kronik kaviter pulmoner aspergillozun birinci seçenek tdivsi

Nötropenik/allojeneik PKHN hastalarında profilaktik olarak

Veriliş yolu/dozu: oral kapsül, oral solüsyon, İV solüsyon

Mukokutanöz kandidiyazis: 200mg/gün oral solüsyon

Aspergillus tdiv ve profilaksi: 2x 200mg 2 gün, idame 200mg/gün

Haftalık kan düzeyine bakılmalı (>500ng/ml olmalı)

ITRAKONAZOL

Yan etkiler: Bulantı, Kusma (%10-28)

Hipopotasemi (%1-10)

Ateş, döküntü (%1-10)

KCFT artışı (%1-10)

İlaç Etkileşimleri: KONTRENDİKE İLAÇLAR:

Kinidin, dofetilide, pimozid, midazolam, triazolam,
sisaprid, nevirapin, lovastatin, simvastatin, metadon

ITRAKONAZOL Takrolimus, Sirolimus, Siklosporin düzeylerini artırır

Makrolidler, indinavir ve ritonavir ITRAKONAZOL düzeyini artırır (ilişki karşılıklı!!)

VORİKONAZOL

Endikasyonları:

İPA birinci seçenek tedavisi

Flukonazol dirençli invaziv kandida inf. tedavisi

Scedosporium, Apiospermum ve Fusarium inf. tedavisi

Veriliş yolu/dozu: İV, oral tablet, oral suspansiyon

İV: 2 x 6 mg/kg ilk gün, 2 x 4 mg/kg idame

Oral: 2 x 400 mg ilk gün, 2 x 200 mg idame

Çocuklarda: İV: 2 x 7mg/kg, oral: 2 x 200 mg

VORİKONAZOL

Doz ayarlaması:

Böbrek yetm: Oral formda gerekmez,

İV form kreatinin klirensi <50 ml/dk ise verilmez

KC yetm: Hafif-orta yetmezlikte idame yarı dozda verilir.

İleri yetmezlikte kullanılmaz

Yan etkiler: Geçici görme bozuklukları: Fotopsi (%20-30)

Cilt döküntüsü, fotosensitivite (%7)

KCFT yüksekliği (%1-10) (2 haftada bir takip edilmeli)

Baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı (%1-10)

Halüsinasyon (%5)

VORİKONAZOL

İlaç Etkileşimleri: KONTRENDİKE İLAÇLAR:

Karbamazepin, fenobarbital, sirolimus, rifampisin, ritonavir, terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozyd, kinidin, ergot alkaloidleri.

Siklosporin dozu yarıya düşölüp düzey takibi yapılmalı

Takrolimus dozu 1/3'e düşürölmeli

Metadon dozu düşürölmeli

Fenitoinle birlikte verilecekse 2 x 5 mg/kg dozda verilmeli

Omeprazol dozu yarıya düşölmalı

İlaç Düzeyi Takibi:

Ağır ve tedaviye yanıtsız olgularda yapılmalı

Hedef düzey: 2-6 mg/L

POSAKONAZOL

Endikasyonları:

Kemoterapi alan AML/MDS hastalarında profilaksi

GVHD olan allojeneik nakil alıcılarında profilaksi

Ağır orofarengeal kandidiyazis tedavisi

İnvaziv pulmoner aspergillozun kurtarma tedavisi (AB)

İnvaziv pulmoner aspergilloz alternatif tedavi (IDSA)

Veriliş yolu/dozu: Oral suspansiyon (iV form henüz ülkemizde yok)

Profilaksi: 3 x 200 mg yemeklerle beraber!

Kurtarma tedavisi: 2 x 400 mg veya 4 x 200 mg yemeklerle

Çocuklarda: <18 yaş kullanılmamalı (AB)

>13 yaş kullanılabilir (ABD)

POSAKONAZOL

Doz ayarlaması:

Böbrek yetm: Doz ayarı gerekmez

KC yetm: Yeterli veri yok. Dikkatli kullanılmalı

Yan etkiler: Bulantı, Kusma, İshal (%1-10)

QT/QTc uzaması (%1-10)

Baş ağrısı, Döküntü (%1-10)

Hipopotasemi (%1-10)

POSAKONAZOL

İlaç Etkileşimleri: KONTRENDİKE İLAÇLAR:

Terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozid, kinidin, ergot alkaloidleri.

Siklosporin 3/4'e, Takrolimus 1/3'e düşülmeli, düzey takibi yapılmalı

Rifabutin, midazolam, fenitoin, vinkristin düzeylerini artırır.

Simetidin, rifabutin ve fenitoin POSAKONAZOL düzeyini düşürür.

İlaç Düzeyi Takibi:

Ağır ve tedaviye yanıtı olmayan olgularda yapılmalı

Hedef düzey: 7 günün sonunda >1.5 mg/L

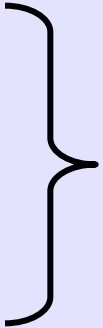
FK/FD Parametreler

Table 1. Pharmacokinetic characteristics of the azoles.

Pharmacokinetic parameter	Fluconazole	Itraconazole*	Voriconazole	Posaconazole
Oral bioavailability, %	95	50	96	ND
<u>Food effect</u>	NE	ES	<u>ES</u>	<u>Food</u>
Distribution				
Total C_{max} , $\mu\text{g/mL}$	0.7	11	4.6	7.8
AUC, $\text{mg}\cdot\text{h/L}$	400	29.2	20.3	8.9
Protein binding, %	10	99.8	58	99
<u>CSF penetration, %</u>	<u>>60</u>	<10	<u>60</u>	NR
Vitreous penetration, %	28–75†‡	10†	38†	26†‡
<u>Urine penetration, %§</u>	<u>90</u>	1–10	<2	<2
Metabolism	Minor hepatic	Hepatic	Hepatic	Hepatic
Elimination	Urine	Hepatic	Renal	Feces
Half-life, h	31	24	6	25

HAMİLELERDE ANTİFUNGAL KULLANIMI

- İlk tercih Amfo B (tüm formlar kategori B)

- FLU
İTRA
POSA
- 
- C**

- EKİNOKANDİNLER **C**

- VORİKONAZOL **D**

Hastanın sondası çekiliyor. Ertesi gün hasta idrar yaparken Yanma, sık ve az idrara çıkma ve pelvik ağrı nedeniyle tekrar danışılıyor. Hastaya idrar kültürü alındıktan sonra flukonazol tedavisi başlanıyor. İki gün sonra yakınmaları artarak devam eden hastanın alınan idrar kültüründe $>10^5$ kol/ml *C.krusei* üremesi oluyor. Hastaya hangi tedaviyi önerirsiniz?

- a. Flukonazol dozu artırılarak (800mg/gün) devam edilmeli
- ☒ b. Flukonazol kesilerek Amfoterisin B deoksikolat İV başlanmalı
- c. Flukonazol kesilerek lipozomal Amfoterisin B başlanmalı
- d. Flukonazol kesilerek Vorikonazol başlanmalı
- e. Flukonazol kesilerek Posakonazol başlanmalı

Kandidüri tedavisi

- Flukonazol dışındaki azoller kullanılamaz çünkü idrar konsantrasyonları yetersiz
- Kaspofungin kullanımına ilişkin veriler sınırlı
- Amfoterisin B'nin lipid formlarının renal dokudaki konsantrasyonu düşük

Agustin J et al. Clin Infect Dis 1999;29:686-7

- Amfo B- deoksiklat ile mesane irrigasyonunda relaps oranı yüksek (Sadece azollere dirençli *C.glabrata* ve *C.krusei* tedavisinde önerilir)

IDSA 2009 Kandidiyazis Rehberi

Fusarium infeksiyonu tespit edilen ve 5 gündür kaspofungin kullanmakta olan hastanın tedavisi için aşağıdakilerden hangisi yapılmalıdır?

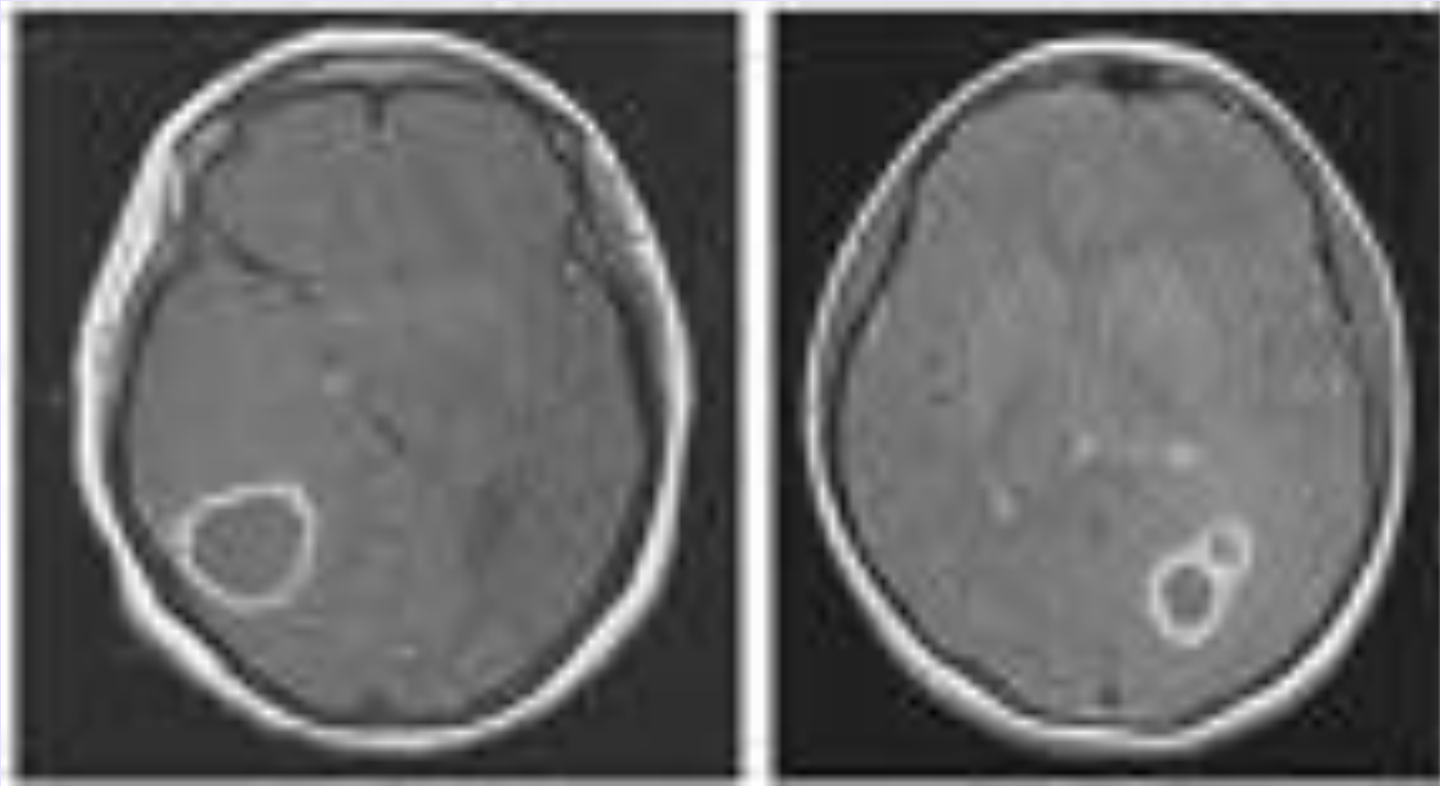
- a. Kaspofungine aynen devam edilmelidir.
- b. Kaspofungin kesilerek itrakonazol başlanmalıdır
- c. Kaspofungin kesilerek flukonazol başlanmalıdır
- ☒ d. Kaspofungin kesilerek vorikonazol başlanmalıdır
- e. Kaspofungin kesilerek anidulafungin başlanmalıdır

Lipozomal Amfoterisin B 2. günü

Ateş devam ediyor.

Galaktomannan düzeyi: 0.5 ODI

Hastanın nöbetleri olması üzerine kranial BT çekilir:



Hastaya yaklaşımınız?

1. Lipozomal amfoterisin B dozunu artırırım
2. AmfoB yi keser vorikonazol başlarım
3. AmfoB yanına vorikonazol başlarım
4. AmfoB yanına kaspofungin başlarım
5. AmfoB yanına flukonazol başlarım

İki gün sonra kan kültürleri:

6 adet kan kültüründe *Staphylococcus aureus* üremesi var.

FM:

Kalpde 3/6 dereceden sistolik ve 2/6 dereceden diyastolik üfürüm

Ekokardiyografi:

Aort ve triküspit kapaklarda vejetasyonlar.

TANI: İnfektif endokardit. Metastatik abseler.



aydınlık günler dileğiyle....