



Vakalar Eőliėinde Vorikonazol Kullanımı

Dr. İstemi SERİN

- Akut lösemi indüksiyon tedavisinde **vorikonazol**
- Allojenik kemik iliği nakil sürecinde **vorikonazol**
- Otolog kemik iliği nakil sürecinde **vorikonazol**

İnvaziv Aspergillozis'in birinci basamak tedavisinde ECIL-6 önerileri



	Grade	Açıklama
Vorikonazol	A I	Günlük doz: ilk gün 2x6 mg/kg sonra 2x4 mg/kg
İsavuconazol	A I	Vorikonazol kadar etkili, daha iyi tolere edilir
Lipozomal amfoterisin-B	B I	Günlük doz: 3 mg/kg
Amfoterisin-B lipid kompleks	B II	Günlük doz: 5 mg/kg
Amfoterisin-B kolloidal dispersion	C I	d-AmB'den daha etkili değil ama daha az nefrotoksik
Kaspofungin	C II	
İtrakonazol	C III	
Vorikonazol+anidulafungin kombinasyonu	C I	
Diğer kombinasyonlar	C III	





Vorifull Endikasyon



PROFİLAKSİ

Nötropeni olması beklenen hematopoietik kök hücre nakli alıcısı hastaların aspergilloz ve candida enfeksiyonlarının profilaksi endikasyonunda da kullanılır (Madde 4.2.23/8).

TEDAVİ

Sistemik mantar enfeksiyonları tedavisinde kullanılması halinde bedelleri Kurumca karşılanır(Madde 4.2.23/2).

Invazif
aspergillozun
tedavisinde

C. krusei ve özofajiyal ve sistemik Candida enfeksiyonları (hepatosplenik kandidiyazis, yaygın kandidiyazis, kandidemi) dahil, ciddi Candida enfeksiyonlarının tedavisinde.

Scedosporium türleri (S. apiospermum ve S. prolificans) ve Fusarium türlerine bağlı ciddi fungal enfeksiyonların tedavisinde

Diğer tedavileri tolere edemeyen veya tedaviye direnen, yanıt vermeyen hastalardaki diğer ciddi fungal enfeksiyonların (Aspergillus türleri, C. albicans, Albicans dışı türler [C. krusei ve C. glabrata], S. apiospermum, S. prolificans ve Fusarium türleri) tedavisinde.

Yüksek risk altındaki hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) alıcısı hastaların, invazif mantar enfeksiyonu (IFE) profilaksisinde

Tedaviye başlanmadan önce hastalığa sebep olan organizmanın izole edilmesi ve belirlenmesi amacıyla mantar kültürü için örnekler sağlanmalı ve diğer ilgili laboratuvar çalışmaları (seroloji, histopatoloji) yapılmalıdır. Kültür ve diğer laboratuvar çalışma sonuçları gelmeden tedaviye başlanabilir, ancak sonuçlar gelir gelmez antifungal tedavi gerektiği şekilde ayarlanmalıdır.



neutec
pharmaceutical



Pozoloji



Kullanım Şekli	Oral (Tablet)	
	40 kg ve üzeri hastalarda	40 kg'ın altındaki hastalarda*
Yükleme Doz Rejimi Bütün Endikasyonlar için (ilk 24 saat)	400 mg günde 2 kez	200 mg günde 2 kez
İdame Dozu (ilk 24 saatten sonra)		
Ciddi İnvazif <i>Candida</i> / İnvazif aspergilloz/ <i>Scedosporium</i> ve <i>Fusarium</i> enfeksiyonları/ Diğer ciddi mantar enfeksiyonları	200 mg günde 2 kez	100 mg günde 2 kez
Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi	200 mg günde 2 kez	100 mg günde 2 kez
Özofajiyal <i>Candida</i> enfeksiyonları	200 mg günde 2 kez	100 mg günde 2 kez

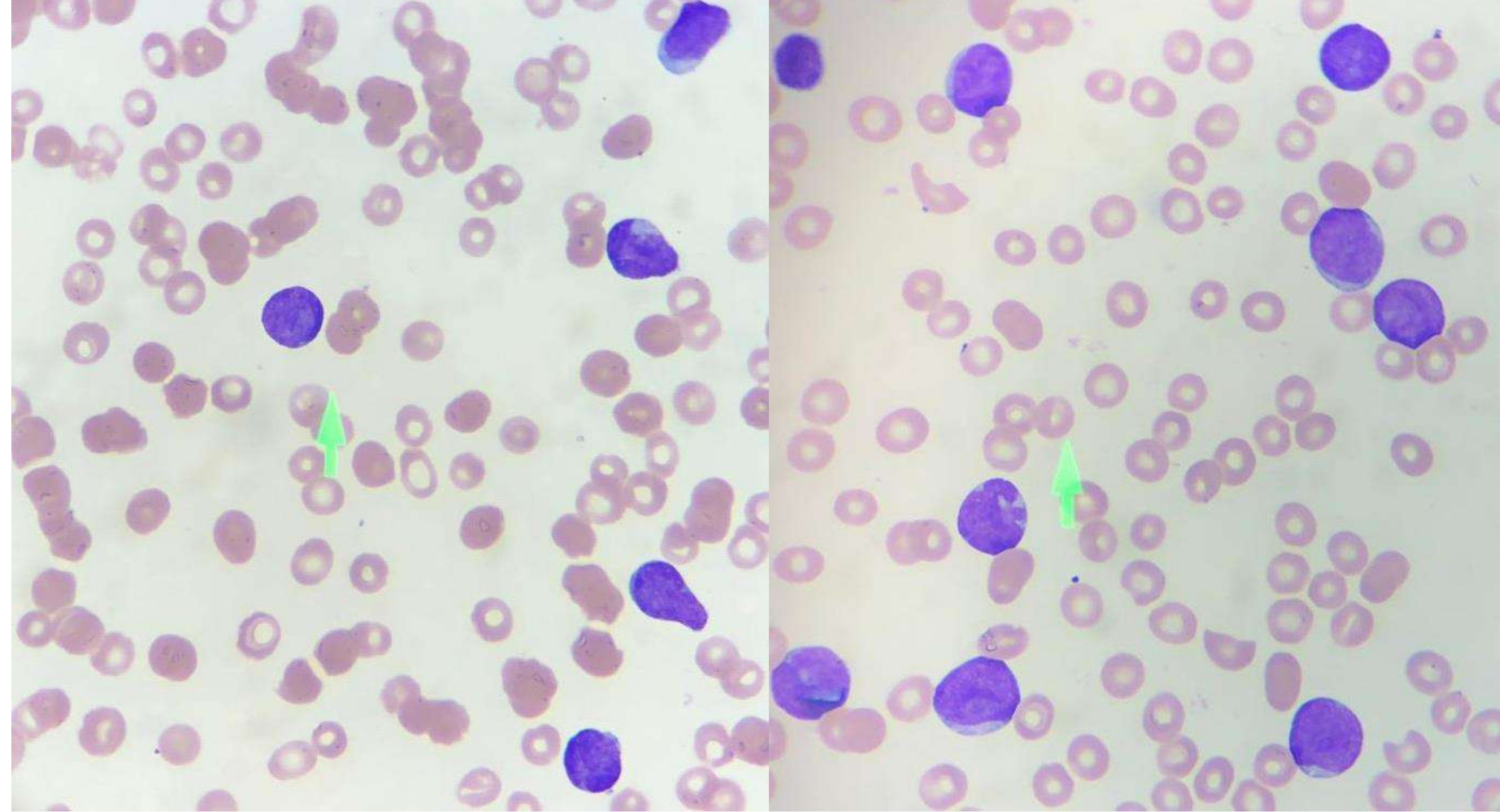
Tablo Referans 1'den alınmıştır.

*15 yaş ve üstü hastalara da uygulanır.



Akut lösemi indüksiyon tedavisinde **vorikonazol**

- 49 yaşında erkek hasta,
- Bilinen diyabetes mellitus tip 2 dışında komorbiditesi yok,
- Oral anti-diyabetik kullanımı,
- Pansitopeni, ateş ile acil servis başvurusu,
- Febril nötropeni protokolünde antibiyoterapi, pnömoni +
- Hemokültür, idrar ve balgam kültürü,
- Kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi
- Akut lenfoblastik lösemi



- Nakil aday1 hasta,
- Balgam k1lt1r1: *Pseudomonas Aeruginosa*
- Piperasilin/tazobaktam altında,
- Hyper-CVAD rejimi ile ind1ksiyon (Doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, deksametazon A kolu, metotreksat, sitozin arabinozid, deksametazon B kolu),
- Profilaksi: Flukonazol, asiklovir,
- 8. G1n ateş tekrar1, antibiyoterapi revizyonu: Karbapenem + glikopeptit kombinasyonu,
- 10. G1n ateş devam ediyor, g1r1nt1leme planlandı:

İnd1ksiyon	L1kosit	N1trofil	CRP	Prokalsitoni n	Galaktoman nan
0	300	10	233	62	0,2
1	210	10	120		
2	220	0	67	30	
3	140	0	44		
4	110	10	32	12	0,25
5	200	20	11		
6	130	0	15	3	
7	100	0	18		
8	0	0	36	1,2	0,27
9	10	0	88	1	
10	30	0	96	1,3	

Drug	Effect on concentration (or other)	Suggested management
Alfentanil	↑ alfentanil	Monitor, adjust dosage
Alprazolam	↑ alprazolam	Monitor, adjust dosage
Calcium channel blockers (dihydropyridines)	↑ calcium channel blocker	Monitor, adjust dosage
Carbamazepine	↓ voriconazole	Contraindicated
Clarithromycin	↑ voriconazole (Front Pharmacol 2023;14:1134803)	Monitor, adjust dosage
Corticosteroids	↑ corticosteroid	Monitor
Cyclosporine	↑ cyclosporine	Monitor, adjust dosage
Efavirenz	↓ voriconazole, ↑ efavirenz	Adjust dosage or avoid
Naloxegol	↑ naloxegol	Contraindicated
Nirmatrelvir/ritonavir	↓ nirmatrelvir/ritonavir, ↓ voriconazole	Avoid co-administration
NNRTIs (not efavirenz)	↑ or ↓ voriconazole	Monitor or avoid
NSAIDs	↑ NSAID	Monitor, adjust dosage
Omeprazole	↑ omeprazole, ↑ voriconazole	Monitor, adjust dosage
Oral contraceptives (containing EE and norethindrone)	↑ voriconazole, ↑ EE/norethindrone	Monitor or avoid
Oral hypoglycemics (metabolized by 2C9)	↑ oral hypoglycemic	Monitor, adjust dosage
Oxycodone	↑ oxycodone	Monitor, adjust dosage
Phenobarbital	↓ voriconazole	Contraindicated
Phenytoin	↑ phenytoin, ↓ voriconazole	Monitor, adjust dosage
Eplerenone	↑ eplerenone	Contraindicated
Ergot alkaloids	↑ ergot alkaloid	Contraindicated
Esomeprazole	↑ voriconazole (Int J Clin Pharmacol Ther 2023;61:460)	Monitor, adjust dosage
Everolimus	↑ everolimus	Avoid co-administration
Fentanyl	↑ fentanyl	Monitor, adjust dosage
Fexinidazole	↓ M2, M2 (fexinidazole) metabolites	Monitor or avoid
Flucloxacillin	↓ voriconazole	Monitor, adjust dosage (AAC 2017;61:e00915-17)
Fluconazole	↑ voriconazole	Avoid co-administration
Ivabradine	↑ ivabradine	Contraindicated
Ivacaftor	↑ ivacaftor	Monitor, adjust dosage
Ritonavir	↓ ritonavir, ↓ voriconazole	Avoid co-administration
Simvastatin	↑ simvastatin	Monitor, adjust dosage
Sirolimus	↑ sirolimus	Contraindicated
St. John's wort	↓ voriconazole	Contraindicated
Tacrolimus	↑ tacrolimus	Monitor, adjust dosage
Tolvaptan	↑ tolvaptan	Contraindicated
Triazolam	↑ triazolam	Monitor, adjust dosage
Venetoclax	↑ venetoclax	↓ venetoclax dose by 75%
Vinca alkaloids	↑ vinca alkaloid	Monitor, adjust dosage
Warfarin	↑ INR	Monitor INR, adjust dosage



ECIL-10 Erişkinde ALL : Profilaksi Önerileri (2024)

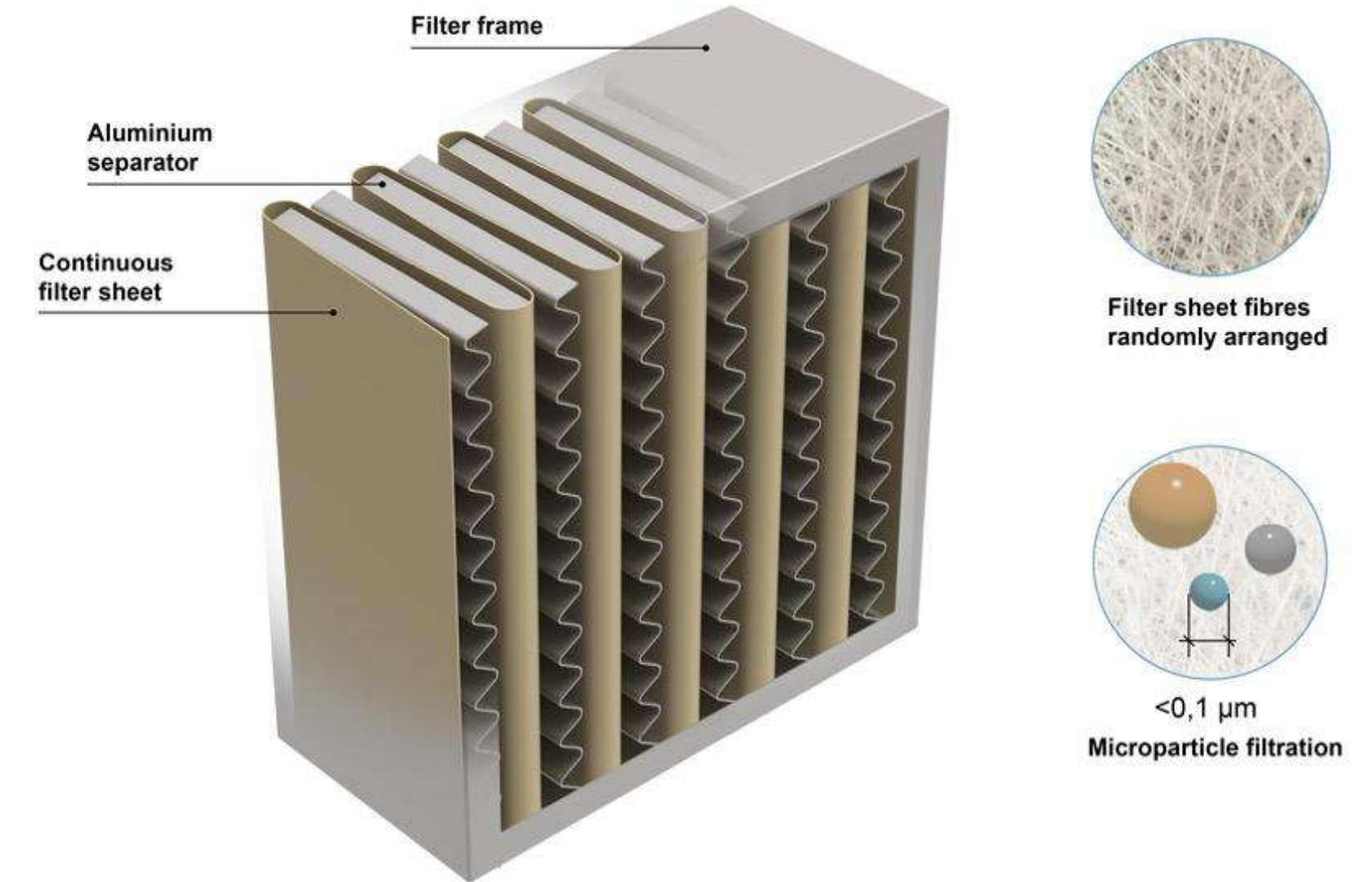
- Küf-etkin azoller (vorikonazol ve posakonazol) ÖNERİLMEZ (Vinca alkaloidleri ile tehlikeli etkileşim) (**DII**)
- Maya enfeksiyonunu önlemek için flukonazol ve isavukonazol DİKKATLİ kullanılmalıdır (**CIII.**)
- Yüksek riskli hastada (indüksiyon tedavisi, uzun süren nötropeni) alternatif profilaksi (L-AMB, ekonokandinler) düşünülebilir ancak YARARI GÖSTERİLEMEMİŞTİR.
- Tirozin kinaz inhibitörleri (axitinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, nilotinib, pazopanib, sunitinib vd.) alan hastada profilaksi GEREKMEZ (**DIII**).

Küf-etkin profilaksi alamayan yüksek riskli hastada ne yapmalı?

L-AMB veya ekinokandin
ile profilaksi?



Hastane havasında
Aspergillus conidia? ise



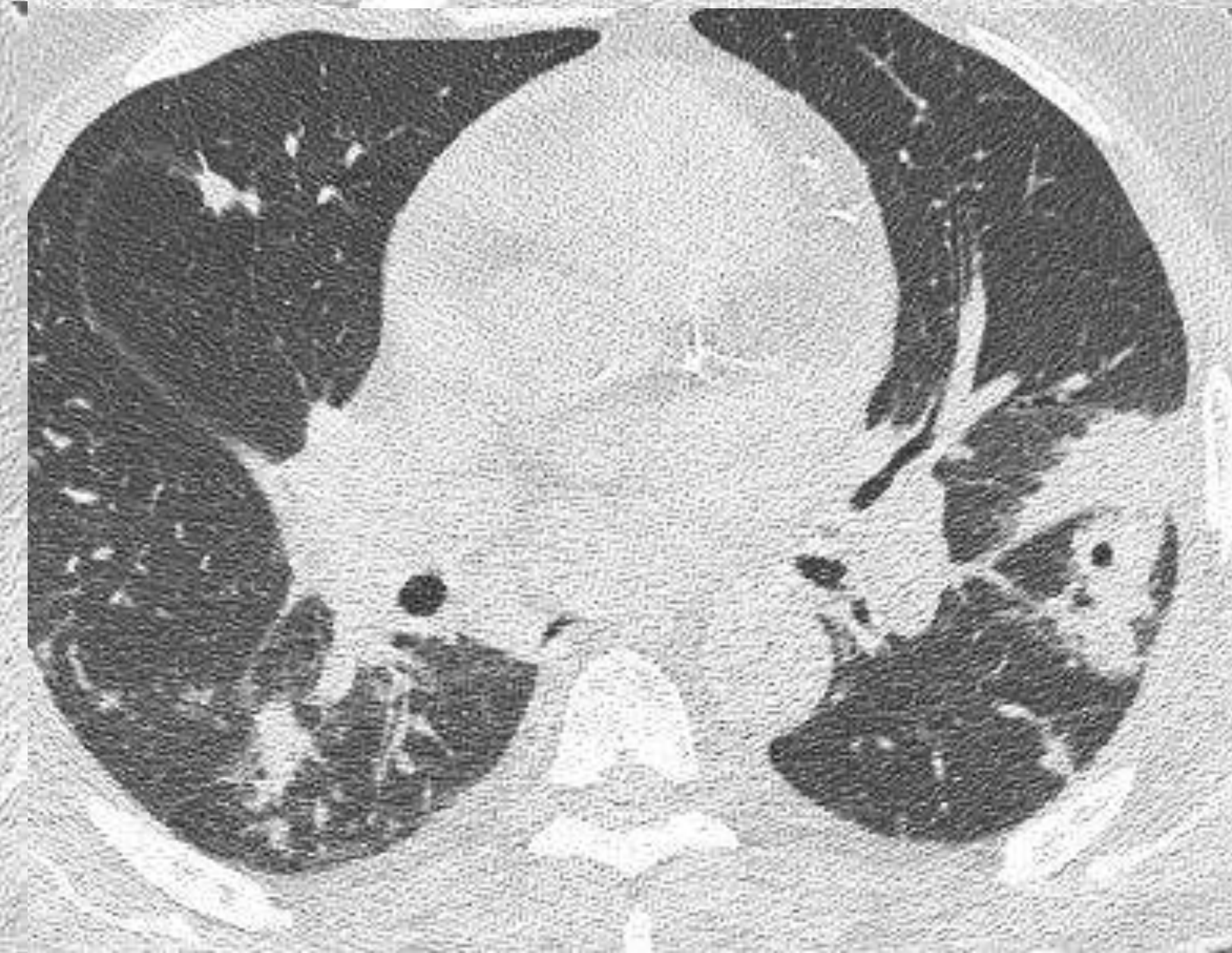
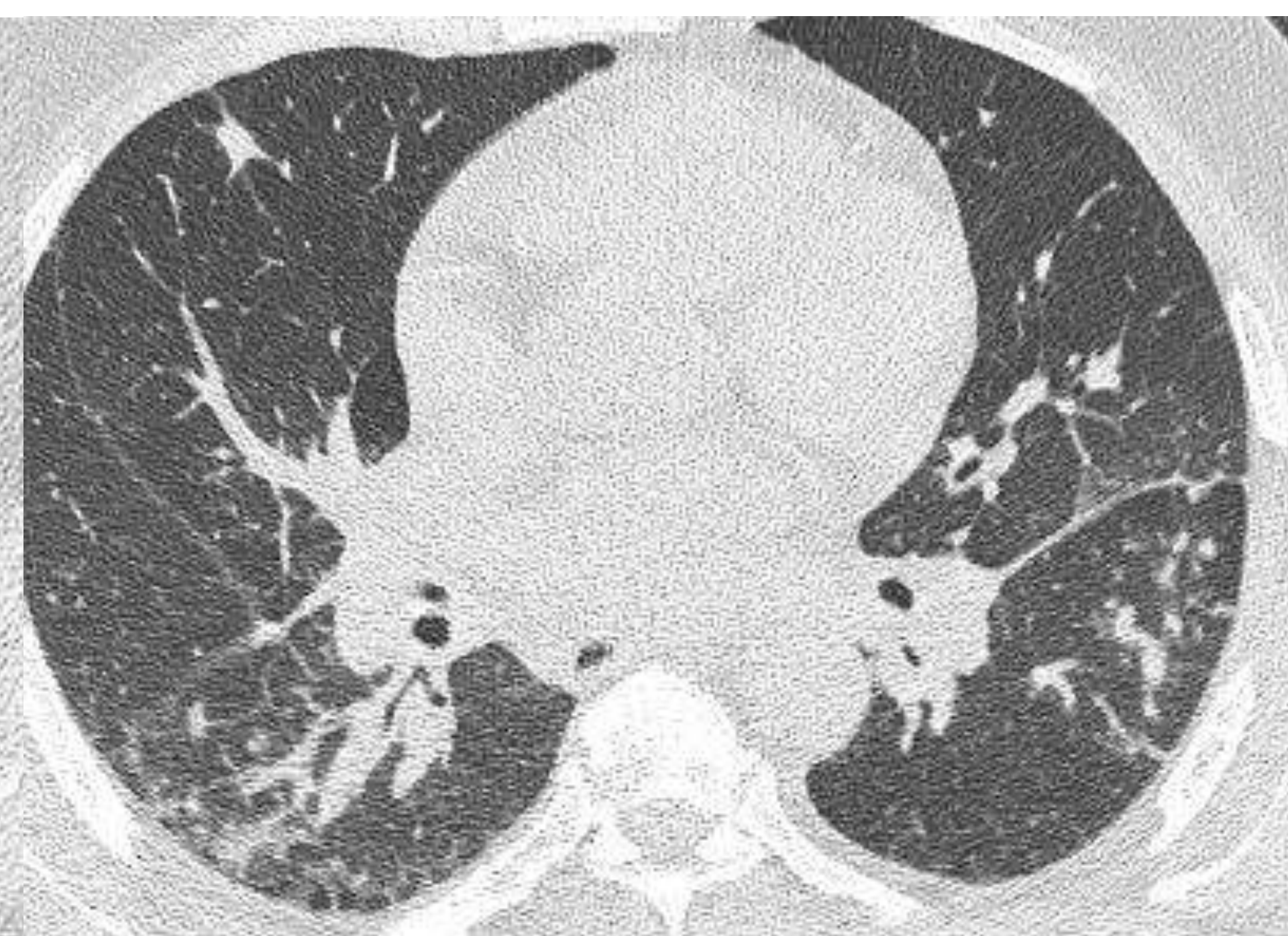
Küf-etkin profilaksi alamayan yüksek riskli hastada ne yapmalı?

İA yönünden
hastanın yakın
izlemi

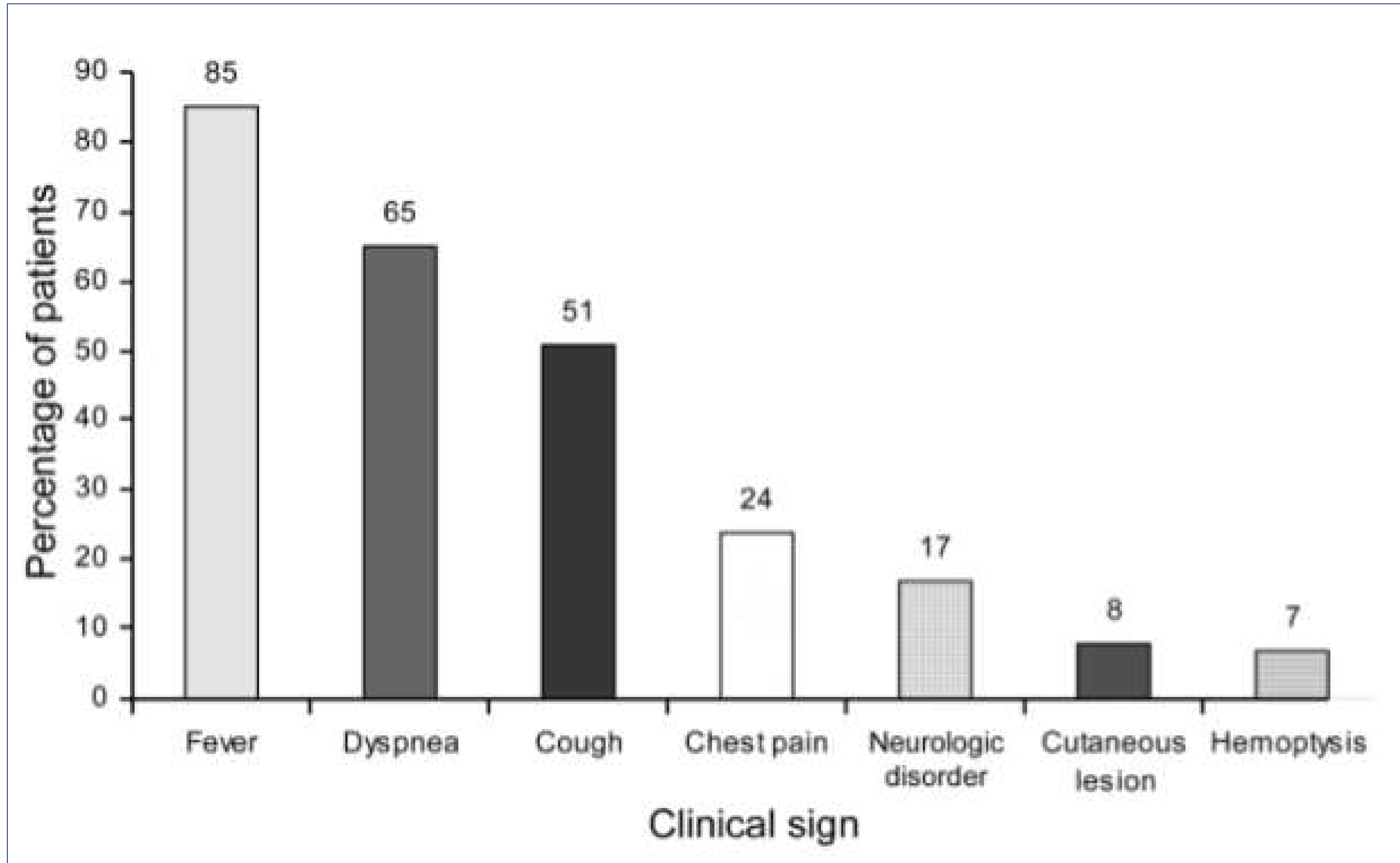


- Hazırlama şemasıyla birlikte haftada en az 2 gün serum GM
- Nötropenik ateşte yanıt yoksa 3. gün görüntüleme
- Diğer (Aspergillus PCR, beta-glukan ile monitorizasyon)

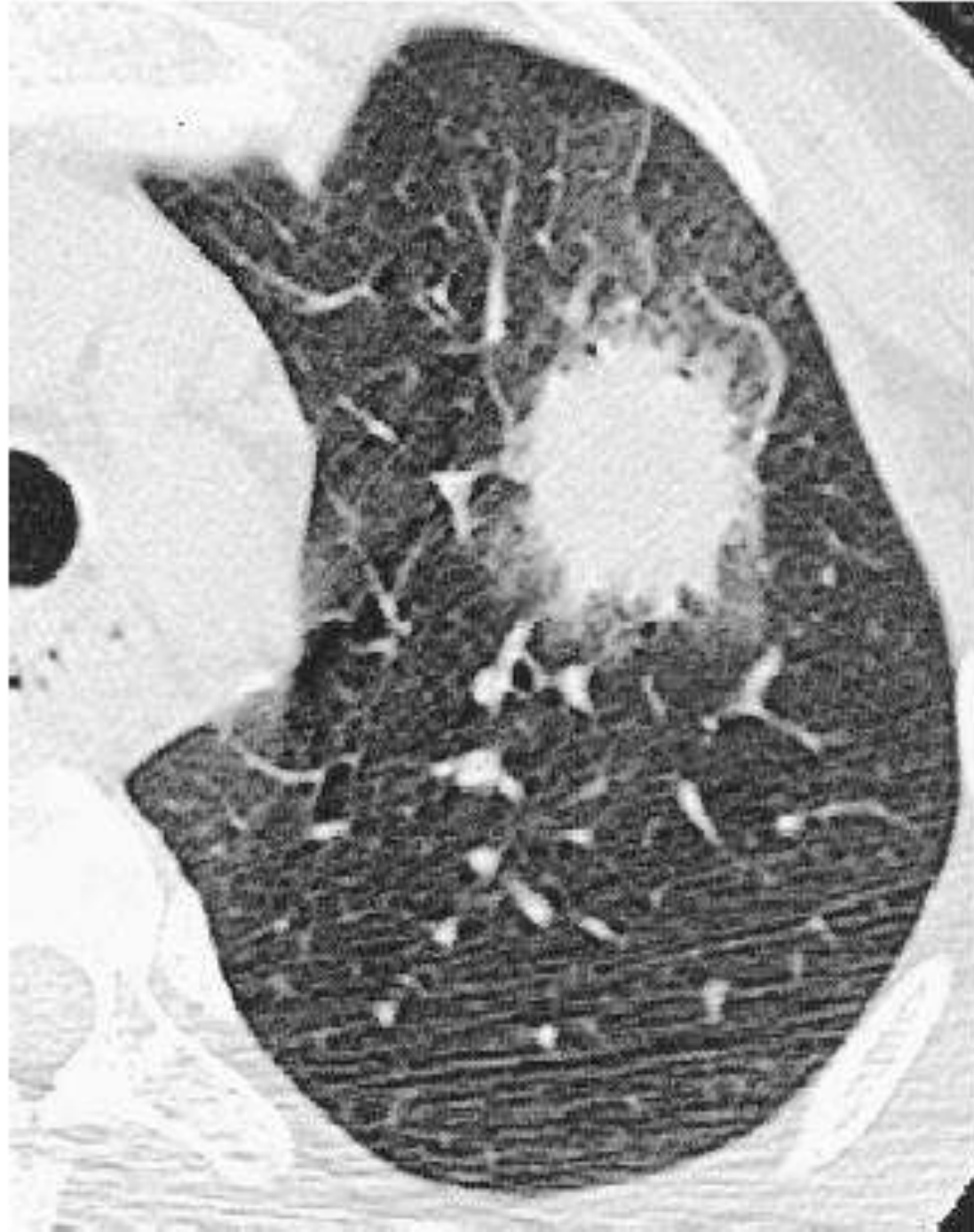




İnvaziv aspergillosisde klinik belirti ve bulgular



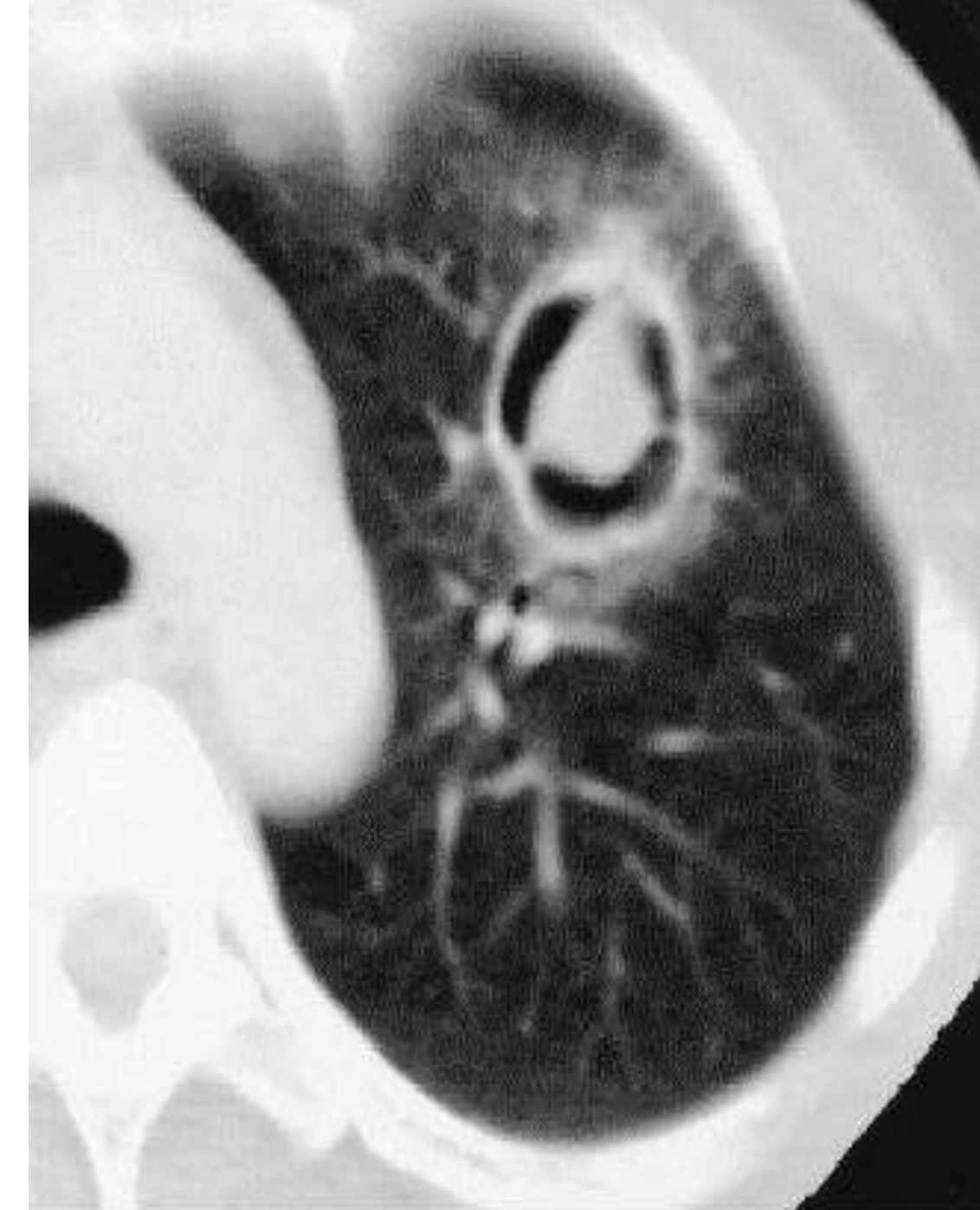
İPA'da CT Bulguları



Gün 0



Gün 4

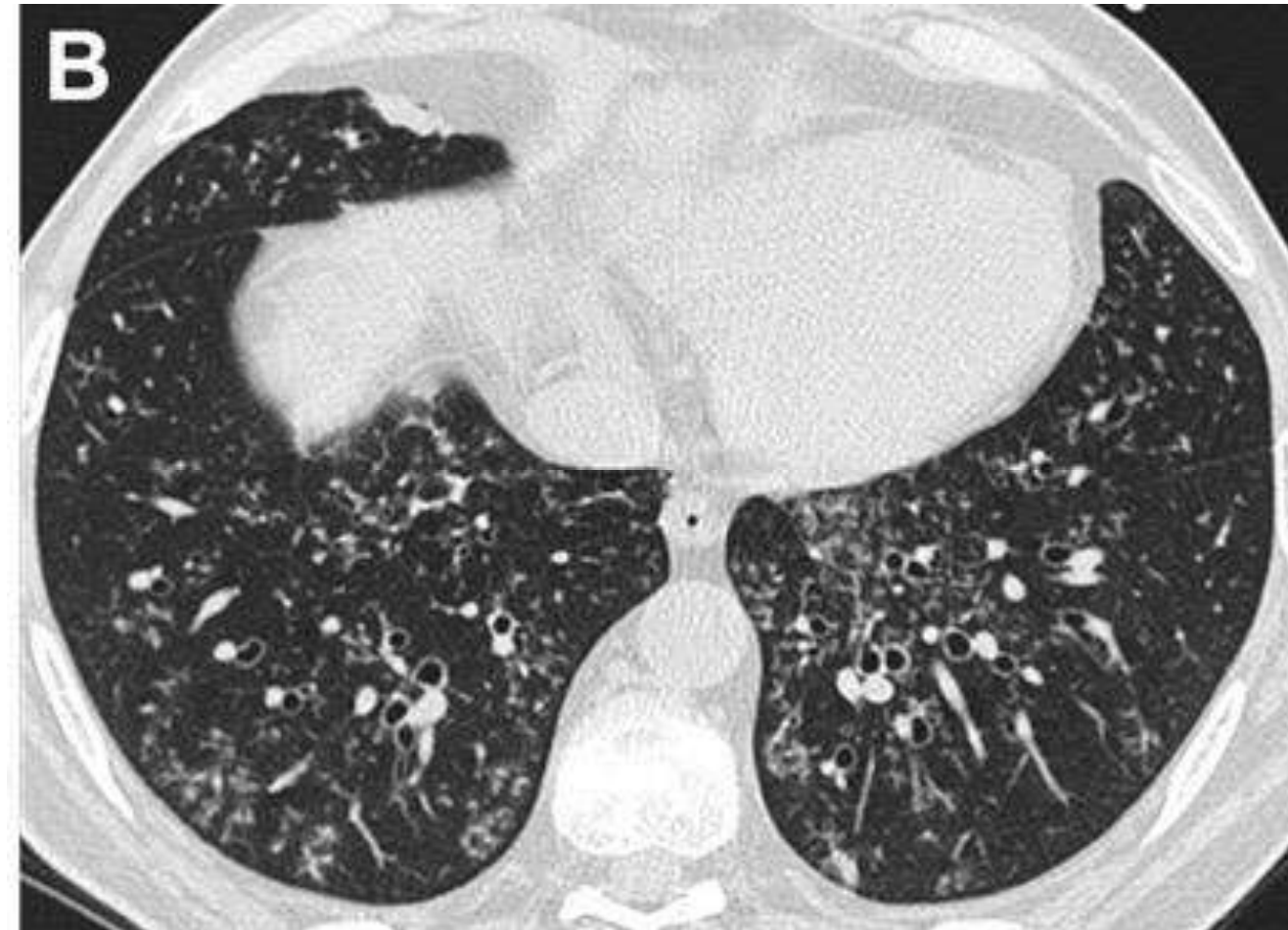


Gün 10



İA CT bulguları altta yatan hastalığa ve nötrofil sayısına göre değişir.

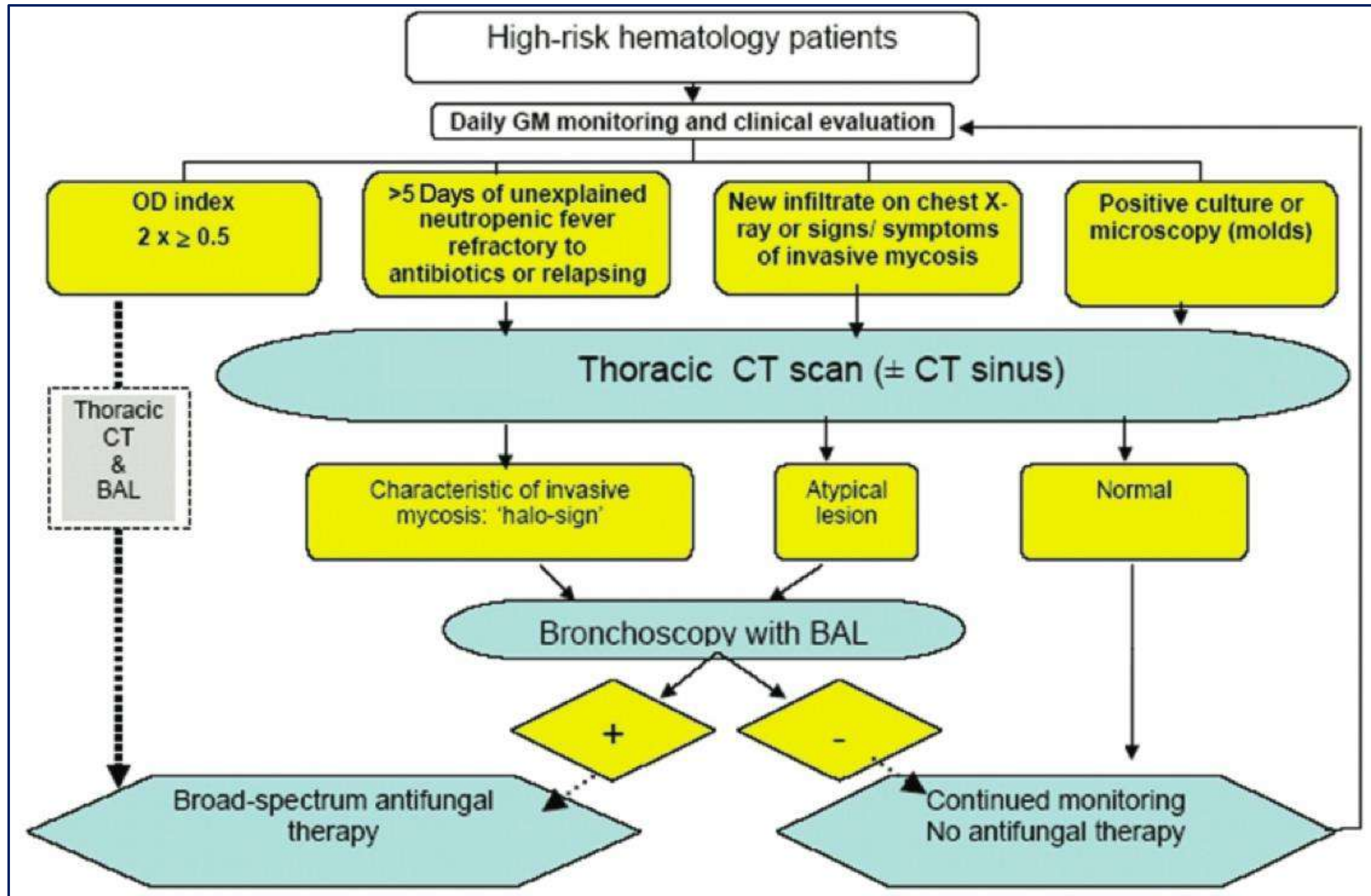
NON-NÖTROPENİK



NÖTROPENİK



GM-dayalı monitorizasyon



Erken Tedavi için Tanısal Testlerin Kullanımı

Table 1 Diagnostic methods in pre-emptive treatment

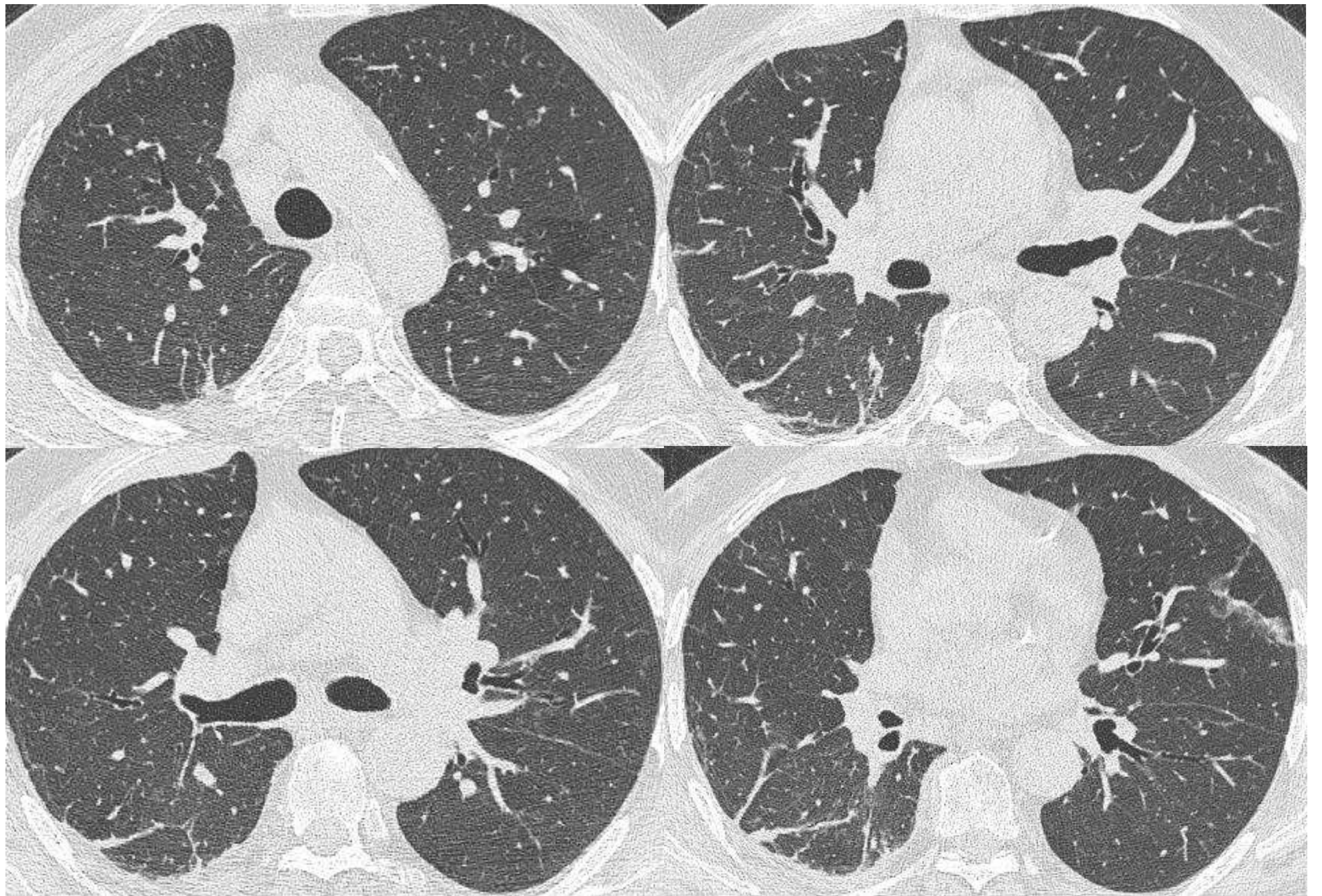
Reference	Country	Pre-emptive group criteria				
		Clinical	HRCT	GM/M	Microbiological	PCR
Non-comparative studies						
Maertens et al., 2005 [17]	Belgium		X	X	X	
Girmenia et al., 2010 [51]	Italy		X	X	X	
Posteraro et al., 2010 [56]	Italy			X		
Aguilar-Guisado et al., 2010 [74]	Spain	X	X		X	
Barnes et al., 2009 [79]	UK	X	X	X	X	X
Dignan et al., 2009 [82]	UK		X			
Randomised, comparative studies						
Cordonnier et al., 2009 [25]	France	X	X	X		
Hebart et al., 2009 [39]	Germany					X

GM galactomannan, *HRCT* high-resolution computed tomography, *M* mannan, *PCR* polymerase chain reaction, *UK* United Kingdom



- Genel durum itibari ile bronkoskopiye uygun değil,
- Vorikonazol iv: 2 x 6 mg/kg yükleme, 2 x 4 mg/kg idame dozu,
- Vorikonazol sonrası 3. Gün, indüksiyon 13. Günü ateş ortadan kalktı,
- Antibiyoterapinin revizyonu ve indüksiyon rejiminin tamamlanması

İndüksiyon	Lökosit	Nötrofil	CRP	Prokalsitonin	Galaktomannan
0	300	10	233	62	0,2
1	210	10	120		
2	220	0	67	30	
3	140	0	44		
4	110	10	32	12	0,25
5	200	20	11		
6	130	0	15	3	
7	100	0	18		
8	0	0	36	1,2	0,27
9	10	0	88	1	
10	30	0	96	1,3	
11	40	0	102	1,1	0,43
12	40	0	94		
13	30	0	88	0,24	
14	120	10	56		
15	200	10	52	0,2	0,32
16	160	10	44		
17	320	60	40	0,1	
18	440	180	36		
19	600	330	22		



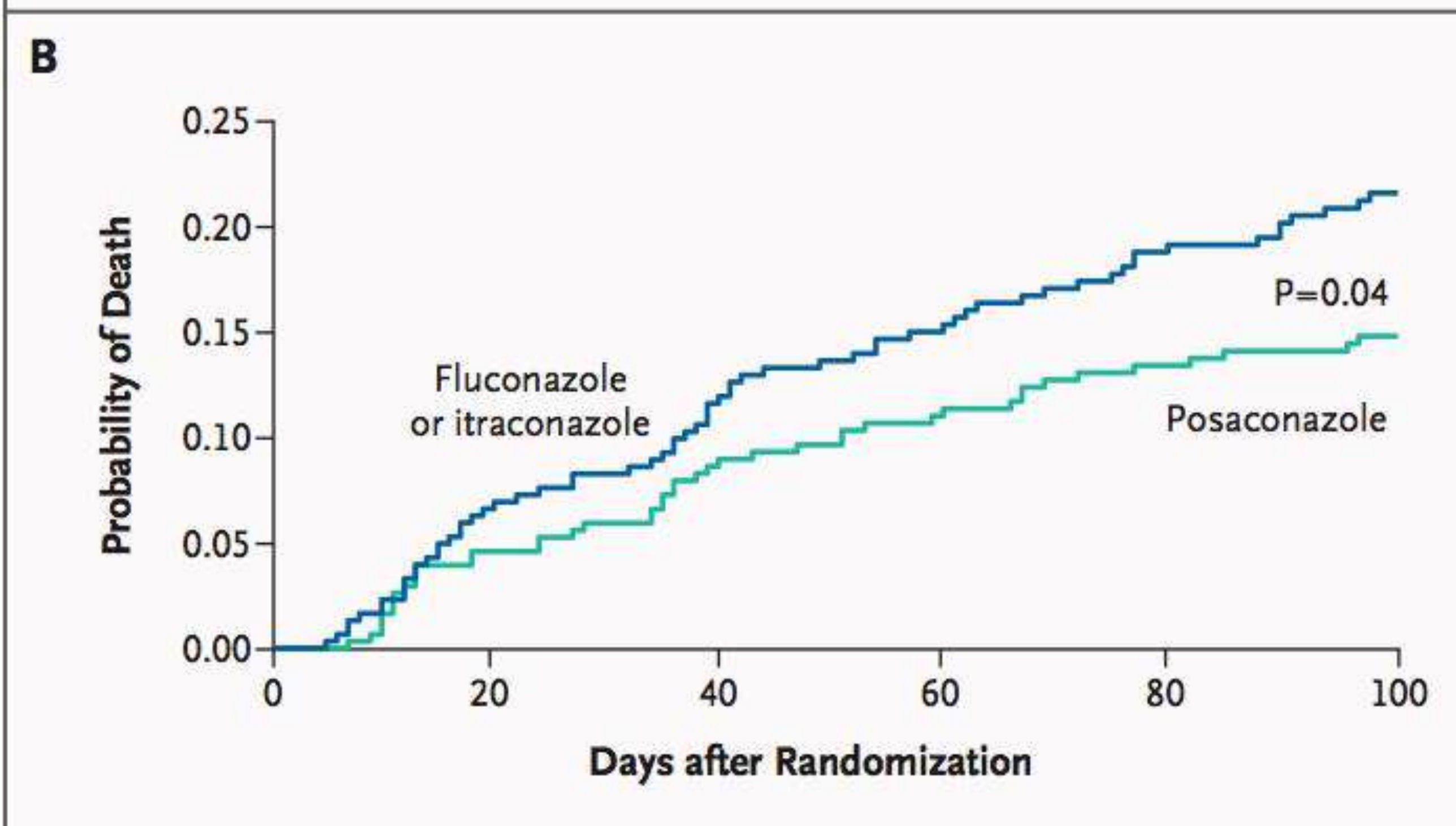
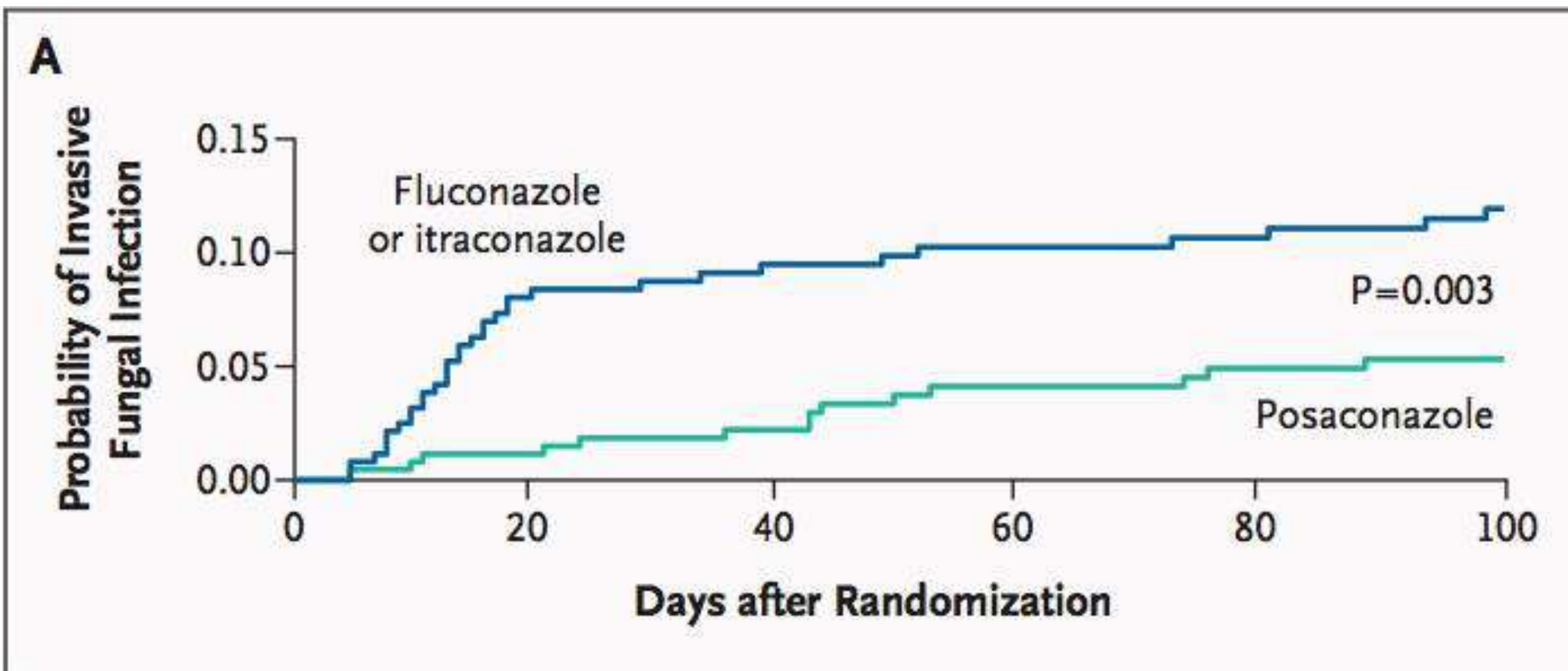


Posakonazol profilaksisi: sorular

- Posakonazol profilaksisi invaziv aspergillosis riskini tamamen önler mi?
- Posakonazol profilaksisi alan hastayı invaziv aspergillosis erken tanısı yönünden nasıl izlemeli?
- Posakonazol profilaksisi altında gelişen invaziv aspergillosis şüphesinde nasıl tedavi etmeli?

Posakonazol profilaksisi: sorular

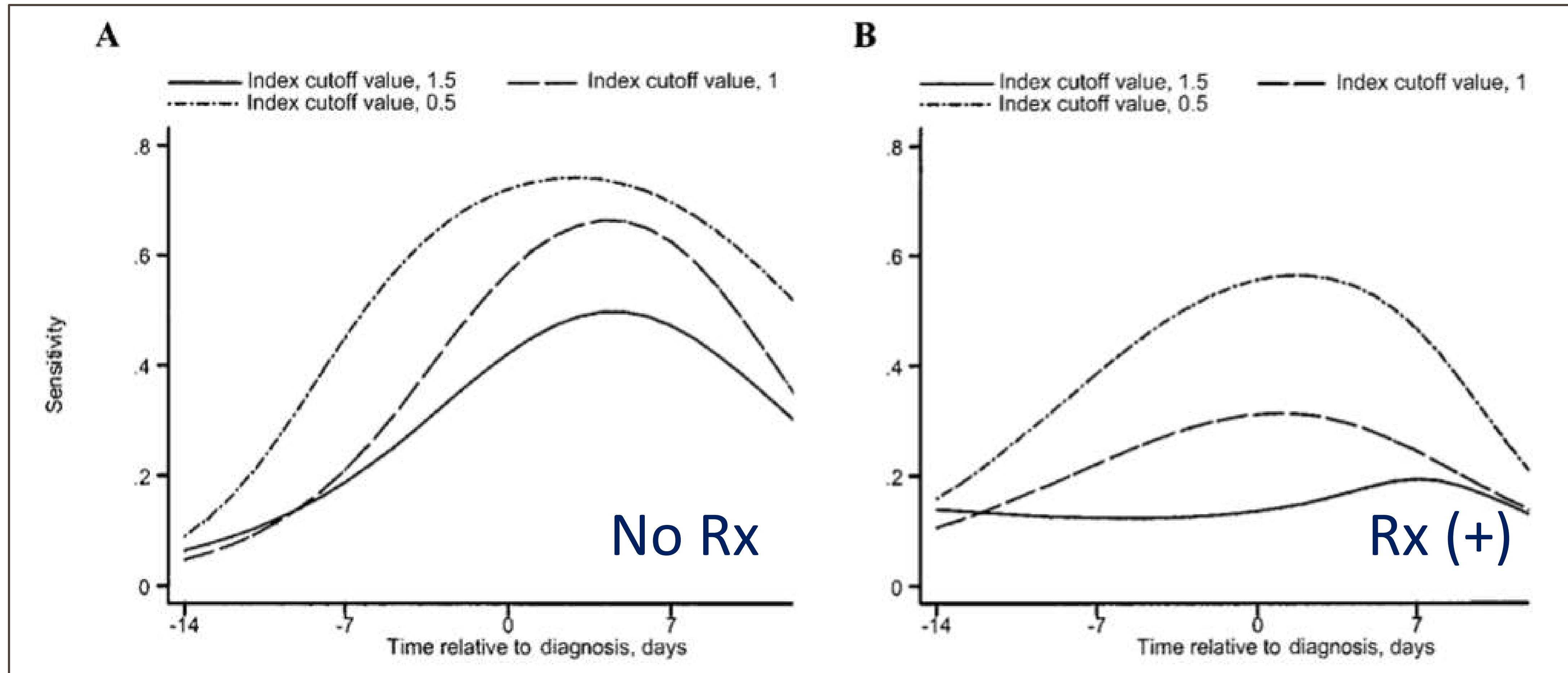
- Posakonazol profilaksisi invaziv aspergillosis riskini tamamen önler mi?
- Posakonazol profilaksisi alan hastayı invaziv aspergillosis erken tanısı yönünden nasıl izlemeli?
- Posakonazol profilaksisi altında gelişen invaziv aspergillosis şüphesinde nasıl tedavi etmeli?



Posakonazol profilaksisi: sorular

- Posakonazol profilaksisi invaziv aspergillosis riskini tamamen önler mi?
- Posakonazol profilaksisi alan hastayı invaziv aspergillosis erken tanısı yönünden nasıl izlemeli?
- Posakonazol profilaksisi altında gelişen invaziv aspergillosis şüphesinde nasıl tedavi etmeli?

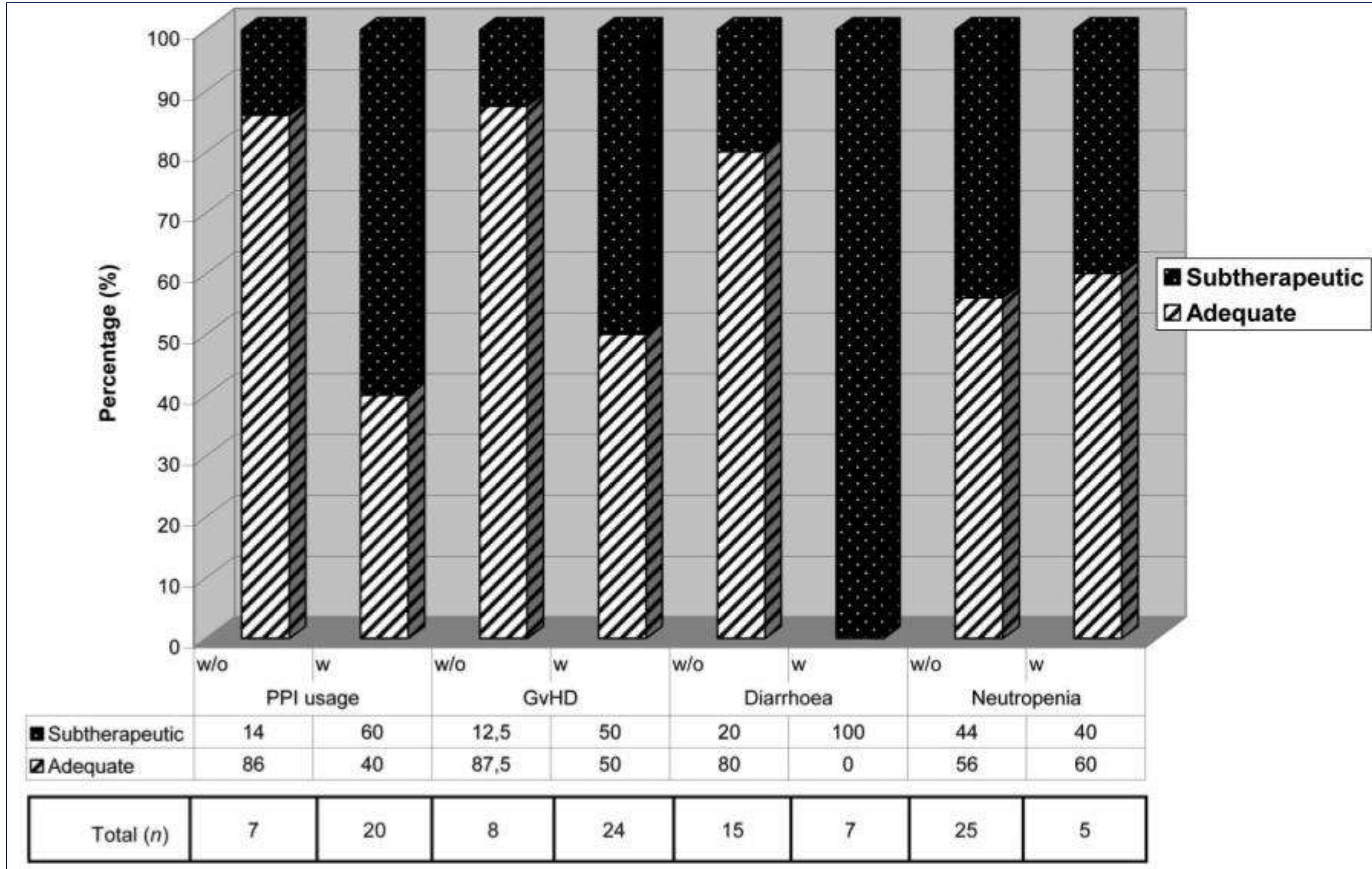
Antifungal Tedavinin Serum GM Testine Etkisi



Posakonazol profilaksisi: sorular

- Posakonazol profilaksisi invaziv aspergillosis riskini tamamen önler mi?
- Posakonazol profilaksisi alan hastayı invaziv aspergillosis erken tanısı yönünden nasıl izlemeli?
- Posakonazol profilaksisi altında gelişen invaziv aspergillosis şüphesinde nasıl tedavi etmeli?

POS oral süspansiyon: serum düzeyleri



Posaconazole gastroresistant tablet and IV formulations

Up to 10 % of patients receiving new posaconazole formulations may not achieve plasma targets $> 0.7 \text{ mg/L}$.¹⁻³ The percentage of patients not reaching treatment target ($> 1 \text{ mg/L}$) will be higher

It is unknown whether risk for inadequate exposures can be predicted based on observable clinical risk factors alone (e.g., mucositis, aGVHD). Therefore, TDM remains the most direct approach for identifying patients with suboptimal posaconazole plasma levels

- Pending further data, TDM is still recommended in patients receiving posaconazole tablets or IV formulation for prophylaxis **(CIII)**
- TDM is recommended in patients receiving posaconazole tablets or IV formulation receiving treatment for suspected or documented fungal infection **(CIII)**
- TDM is indicated for patients receiving tablets or IV formulation in the setting of breakthrough or progressing infection unresponsive to treatment, treatment of pathogens with reduced susceptibility, or drug interactions **(CIII)**

additional data are needed



1. Cumpston et al. Antimicrob Agent Chemother 2015;59:4424-4428
2. Durani et al. Antimicrobial Agent Chemother 2015;59:4914-4918
3. European Medicine Agency. Assessment report: Noxafil. 2014.
Accessed 30 April 2015.

NÖTROPENİK HASTADA KÜF MANTARINA YÖNELİK ANTİFUNGAL TEDAVİ BAŞLANMASI

Nötropenik hastada 72 - 96 saat devam eden ateş
VE/VEYA
Galaktomannan Ag taramasında tek örnek >0,5

Toraks BT
VE

Gereğinde diğer görüntüleme testleri:

- Baş ağısı, burun akıntısı / tıkanıklığı ve/veya galaktomannan (+) = Paranasal BT
- Karın ağrısı, ishal = Batın BT veya USG
- Baş ağrısı, bilinç değişikliği veya diğer nörolojik bulgular = Kranial BT ve MR

Toraks BT'de IFH bulgusu var

Bronkoskopi:

BAL sıvısında;

- Galaktomannan Ag
- Gram boyama
- Aerob kültür
- Mantar kültürü
- Tüberküloz tanı paneli
- Sitoloji

Sonuçları beklerken

Toraks BT'de <10 nodül
Plevral efüzyon (-)

Toraks BT'de ≥10 nodül
Ters halo bulgusu
Plevral efüzyon (+)

Toraks BT'de IFH bulgusu yok

Serum GM (+)

Serum GM (-)

Küf etkili profilaksi almıyor

Beklenen nötropeni süresi

- <10 gün : Antifungal başlamadan takii
- >10 gün : Ampirik tedavi
 - L-AmB (3 mg/kg/gün) VEYA
 - Kaspofungin (70 mg yükleme, 50 mg/gün idame)

Paranasal BT'de IFI şüphesi:

- Sinüs debridmanı ve doku örneği patoloji ve mikolojiye örnek

Yapılamazsa:

- Sinüste yıkama sıvısı aerob mantar kültürü, mikroskopi, galaktomannan

LamB (5 mg/kg/gün)

Sonuçlar aspergillozisi destekliyor

• Küf aktif profilaksi ALMAYAN hasta:

- *Vorikonazol iv (6 mg/kg 12 saat arayla 2 doz yükleme, 4 mg/kg 12 saatte bir idame)

• Küf aktif profilaksi ALAN hasta:

- Posakonazol >7 gün, ishal, bulantı, kusma yok: L-AmB (5 mg/kg/gün)
- Posakonazol <7 gün, ishal, bulantı, kusma var: Vorikonazol iv

• Küf aktif profilaksi ALMAYAN hasta:

- *Vorikonazol iv (6 mg/kg 12 saat arayla 2 doz yükleme, 4 mg/kg 12 saatte bir idame)

• Küf aktif profilaksi ALAN hasta:

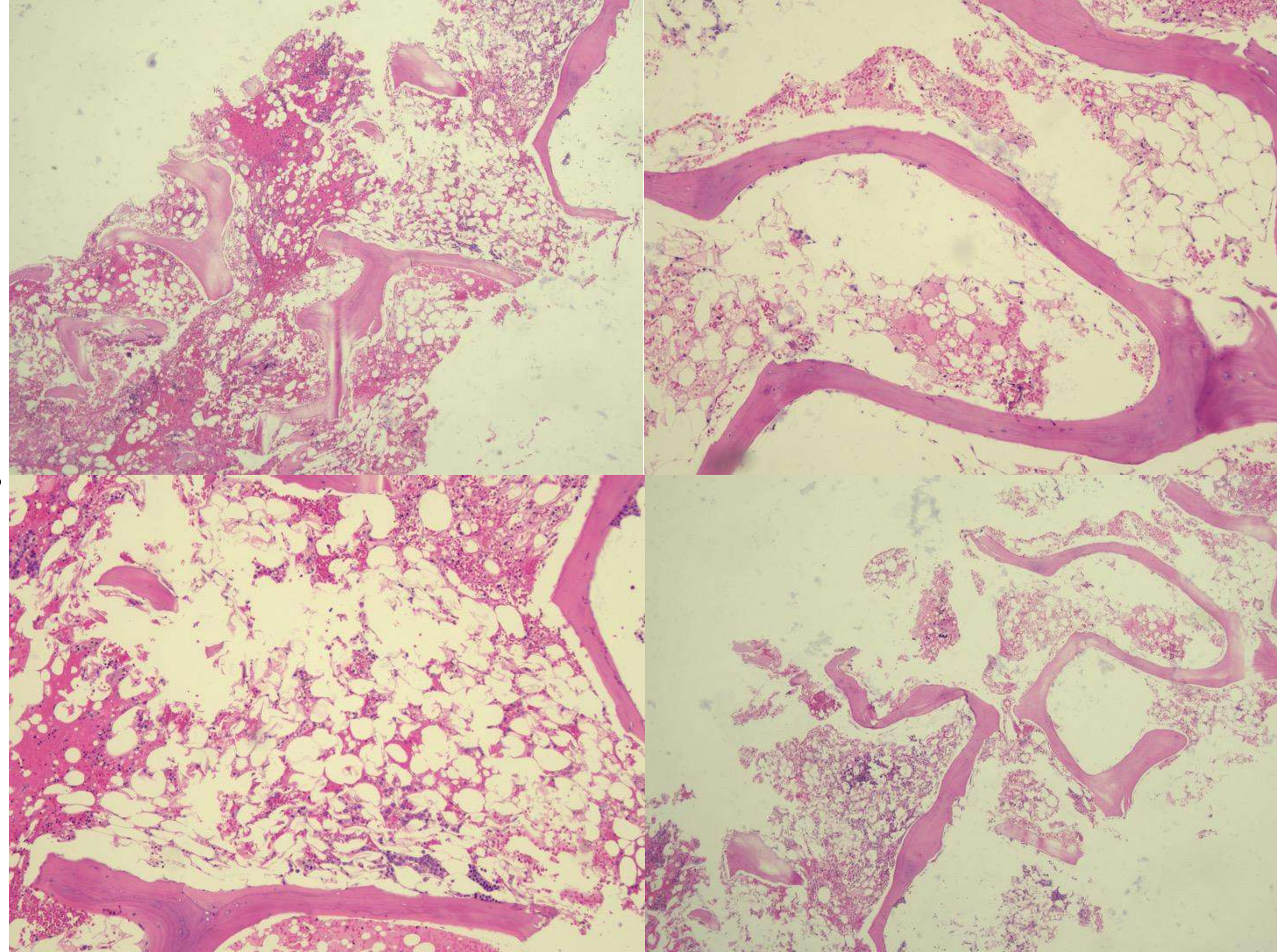
- Posakonazol >7 gün, ishal, bulantı, kusma yok: L-AmB (5 mg/kg/gün)
- Posakonazol <7 gün, ishal, bulantı, kusma var: Vorikonazol iv

* GFR <50 ise po vorikonazol veya LamB



• Allojenik kemik iliği nakil sürecinde **vorikonazol**

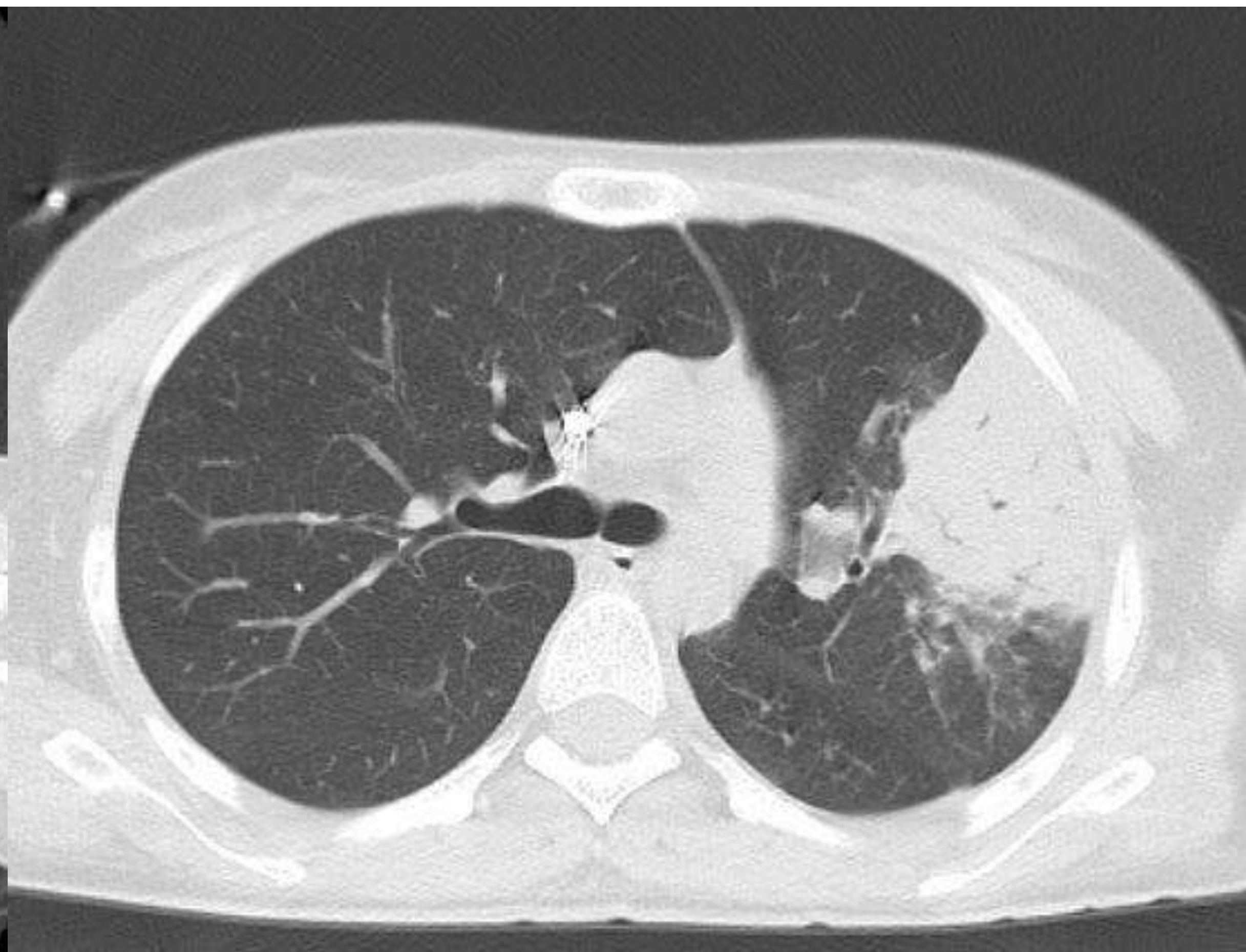
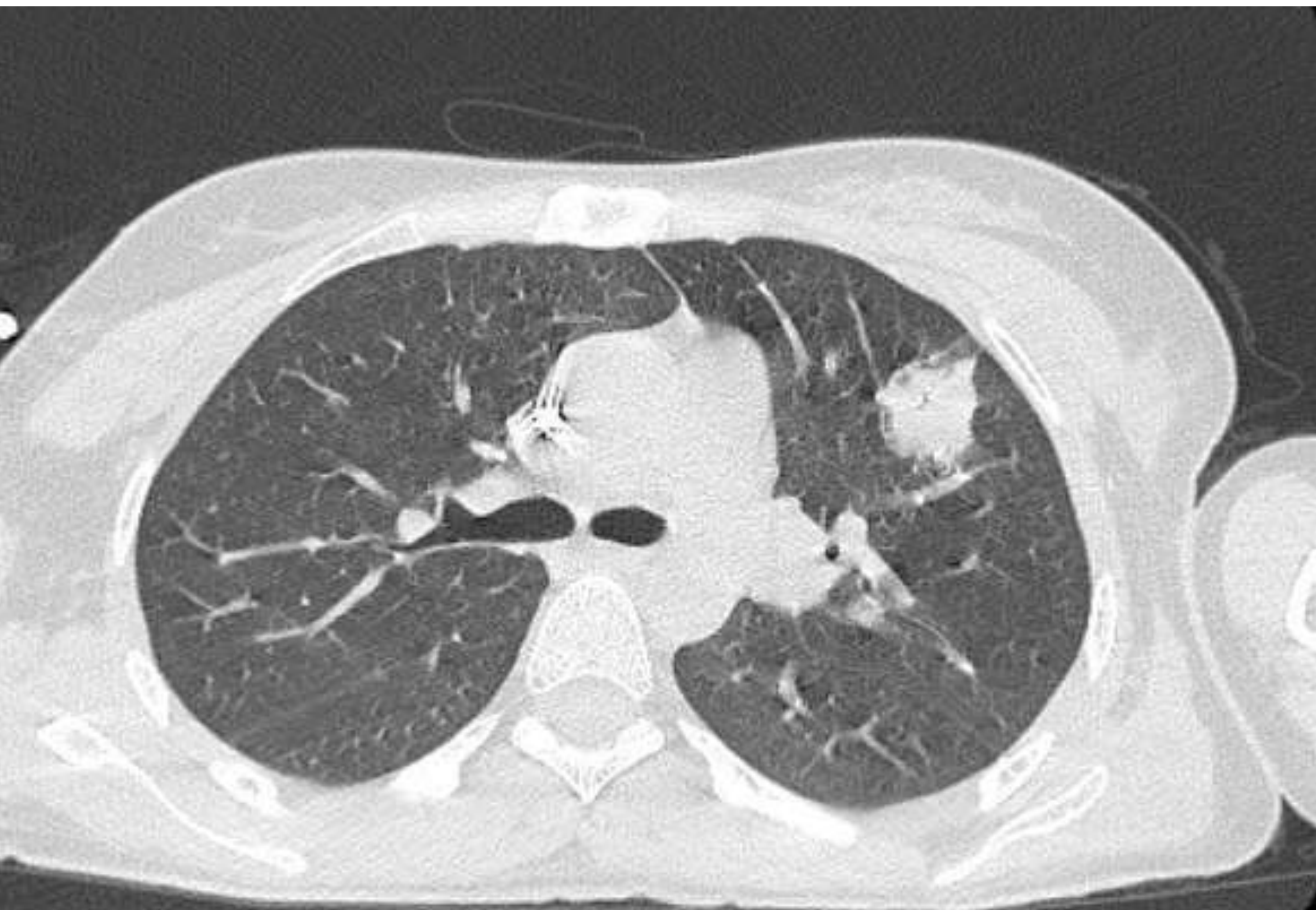
- 21 yaşında kadın hasta,
- Bilinen komorbiditesi yok,
- 3 aydır halsizlik, yorgunluk,
- Pansitopeni ile acil servis başvurusu,
- Periferik yayma pansitopeni ile uyumlu, anlamlı özellik yok, organomegali yok,
- Kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi
- Aplastik anemi



- Nakil adayı hasta,
- 10/10 akraba içi verici, nakil süreci başlatıldı,
- CY-ATG rejimi: Siklofosfamid, at kaynaklı Anti-timosit globulin kullanımı
- Profilaksi: Flukonazol, asiklovir, levofloksasin,
- Naklin -2. gününde ateş, febril nötropeni protokolü, kateter + piperasilin/tazobaktam + teikoplanin,
- Hemokültür ve idrar kültürü *E.Coli*+, duyarlı, antibiyotik revizyonu
- 7. Gün ateş tekrarı, hipoksemi gelişiyor,
- Görüntüleme

Nakil	Lökosit	Nötrofil	CRP	Prokalsitonin	Galaktomannan
-6	10	0	12	0,1	0,11
-5	10	10	10		
-4	20	0	14	0,23	
-3	10	0	9		
-2	13	0	56	16,6	0,15
-1	0	0	32		
0	10	0	14	3,6	
1	20	0	18		
2	0	0	14	1,2	0,28
3	0	0	13		
4	0	0	12	0,6	
5	10	0	14		
6	20	0	36	0,2	
7	10	0	75	0,29	





- BAL, örneklem yapıldı,
- Vorikonazol iv: 2 x 6 mg/kg yükleme, 2 x 4 mg/kg idame dozu,
- Galaktomannan +, *Aspergillus spp.*
- Vorikonazol sonrası 2. Gün, ateş ortadan kalktı,
- Antibiyoterapinin ve rejiminin tamamlanması

Nakil	Lökosit	Nötrofil	CRP	Prokalsitonin	Galaktomannan
-6	10	0	12	0,1	0,11
-5	10	10	10		
-4	20	0	14	0,23	
-3	10	0	9		
-2	13	0	56	16,6	0,15
-1	0	0	32		
0	10	0	14	3,6	
1	20	0	18		
2	0	0	14	1,2	0,28
3	0	0	13		
4	0	0	12	0,6	
5	10	0	14		
6	20	0	36	0,2	0,33
7	10	0	75	0,29	
8	30	0	44		
9	40	10	40	0,12	
10	30	0	37		
11	160	100	29	0,17	0,26
12	220	150	12		
13	540	440	10		







KÜF MANTARINA YÖNELİK TEDAVİ ALAN ERİŞKİN NÖTROPENİK HASTADA İZLEM

- Galaktomannan antijeninde artış
VEYA
- ≥ 1 hafta tedavi sonrası ateş ve klinik bulguların devam etmesi



- Kaspofungin alıyorsa vorikonazol VEYA LamB'ye geçilir.
- LamB alıyorsa vorikonazol VEYA vorikonazol + kaspofungin'e geçilir

Tedavi altında klinik yanıtı olan hastada izlem:

- Kontrol BT en erken iki hafta sonra

Vorikonazol alan hasta:

- 5. dozdan sonra serum vadi düzeyine bakın. İlaç dozunu sonuca göre düzenleyin.
- Klinik ve radyolojik olarak düzelme var VE biyoyararlanım sorunu yoksa iv ile aynı dozda olmak üzere oral vorikonazol tedavisine geçilir. 5. dozdan sonra serum vadi düzeyine bakın. İlaç dozunu sonuca göre düzenleyin.

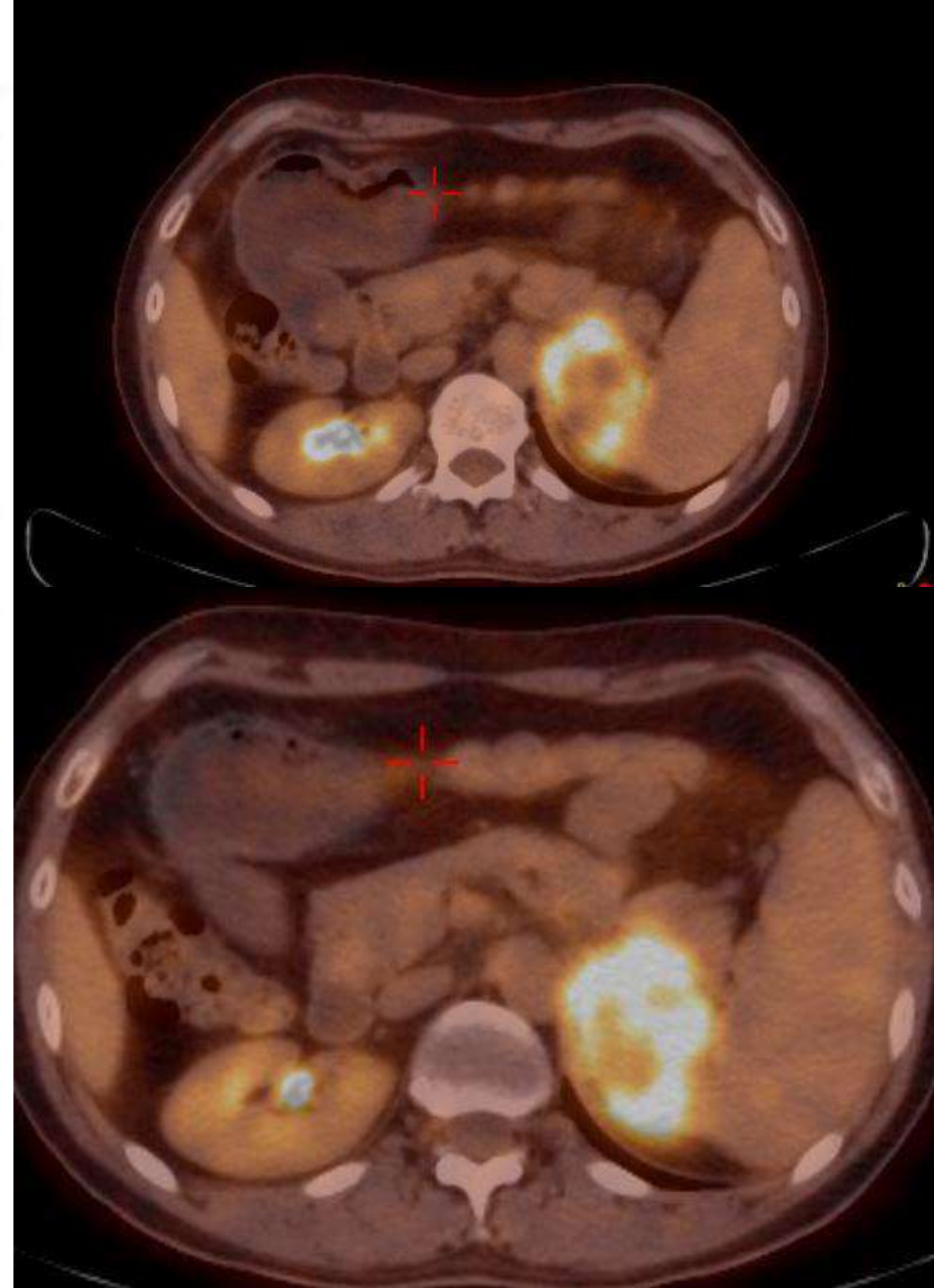
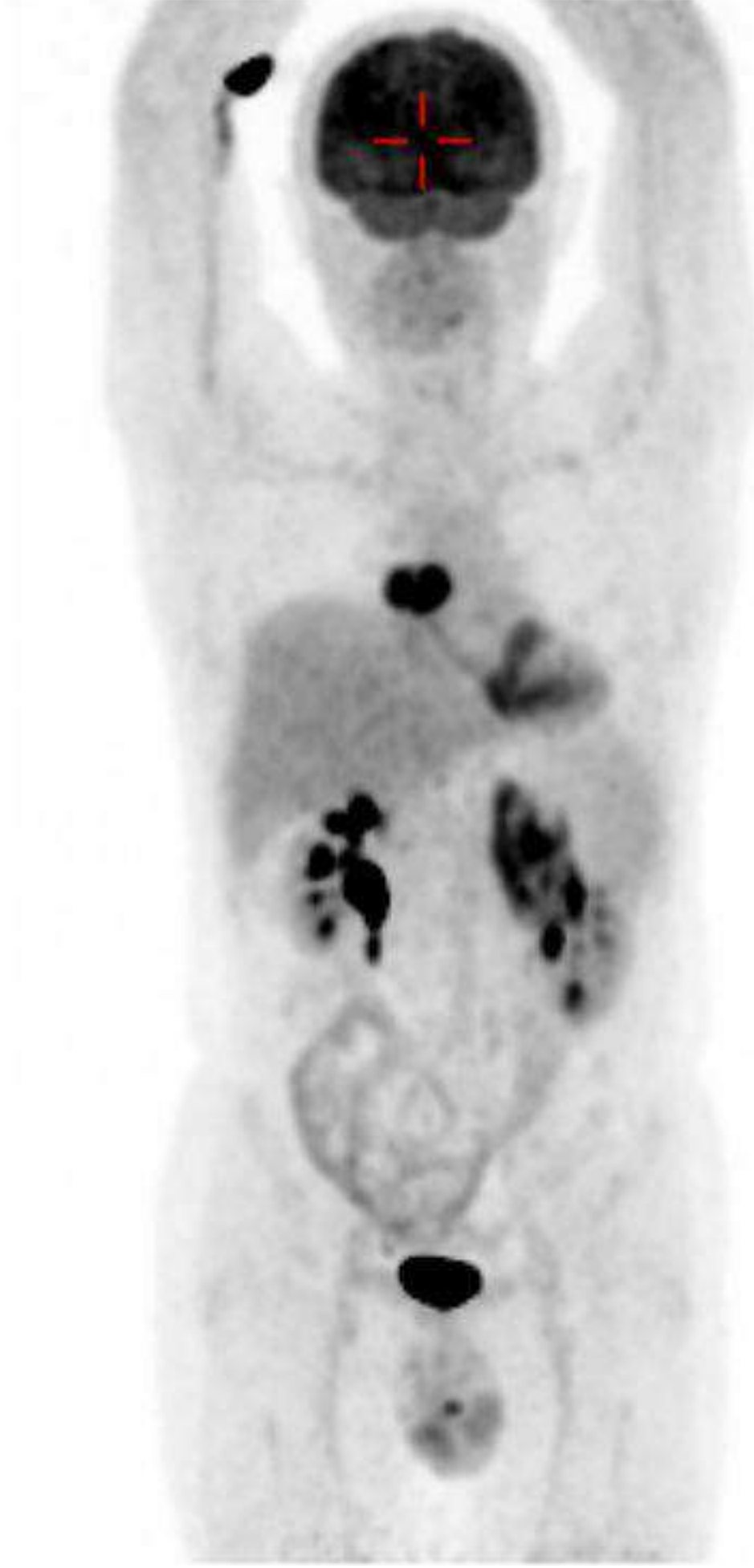
L-AmB alan hasta:

- Vorikonazole dirençli bir enfeksiyon açısından klinik ve mikrobiyolojik şüphe yoksa en az 48 saat iv vorikonazol tedavisi sonrası po vorikonazole geçilebilir. Vorikonazol düzeyine göre ilaç dozu düzenlenir.
- Vorikonazole dirençli mantar VEYA klinik yanıtı yoksa LamB'ye geçilmiş hastada tedavi LamB ile tamamlanır.
- Mukor şüphesi veya tanısı ile LamB tedavisi alan hastalarda en az 6 haftalık LamB tedavisi sonrası klinik ve radyolojik düzelme dökümanite edildikten sonra biyoyararlanım sorunu olmayan hastalarda oral posakonazol tedavisine geçilebilir.

Tedavi süresi en az 28 gündür. Hastanın klinik yanıtı ve görüntüleme tetkiklerine göre karar verilir.

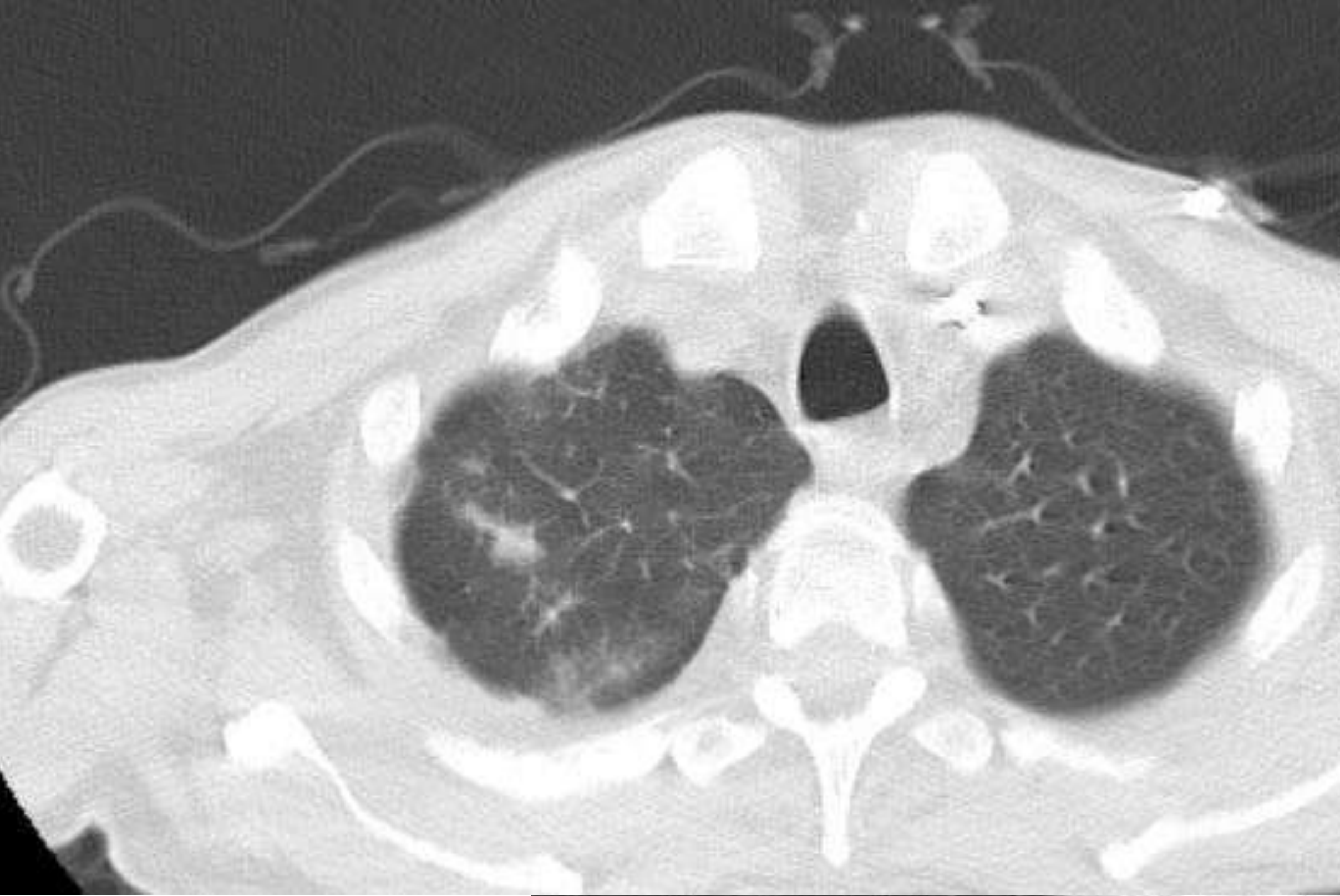
• Otolog kemik iliği nakil sürecinde vorikonazol

- 47 yaşında erkek hasta,
- Non-Hodgkin lenfoma tanılı: Bilinen foliküler lenfoma grade IIIA,
- Tanı anı evre IV,
- Birinci basamak tedavisi altında hızlı hastalık progresyonu (R-CHOP), re-biyopsi: Richter transformasyonu +,
- Brentuximab-ICE kurtarma x 2 rejimi ile kemosensitivite sağlanmış (Brentuximab-anti CD 30, ifosfamid, etoposid, karboplatin),
- Otolog kemik iliği nakil süreci planı



- BEAM rejimi: Karmustin, sitozin arabinozid, etoposid, melfalan,
- Profilaksi: Flukonazol, asiklovir,
- Naklin + 7. Gününde ateş, febril nötropeni protokolünde piperasilin/tazobaktam+ teikoplanin,
- Hemokültür ve idrar kültürü *Klebsiella* +, duyarlı, antibiyotik revizyonu,
- 9. Gün ateş tekrarı, Görüntüleme

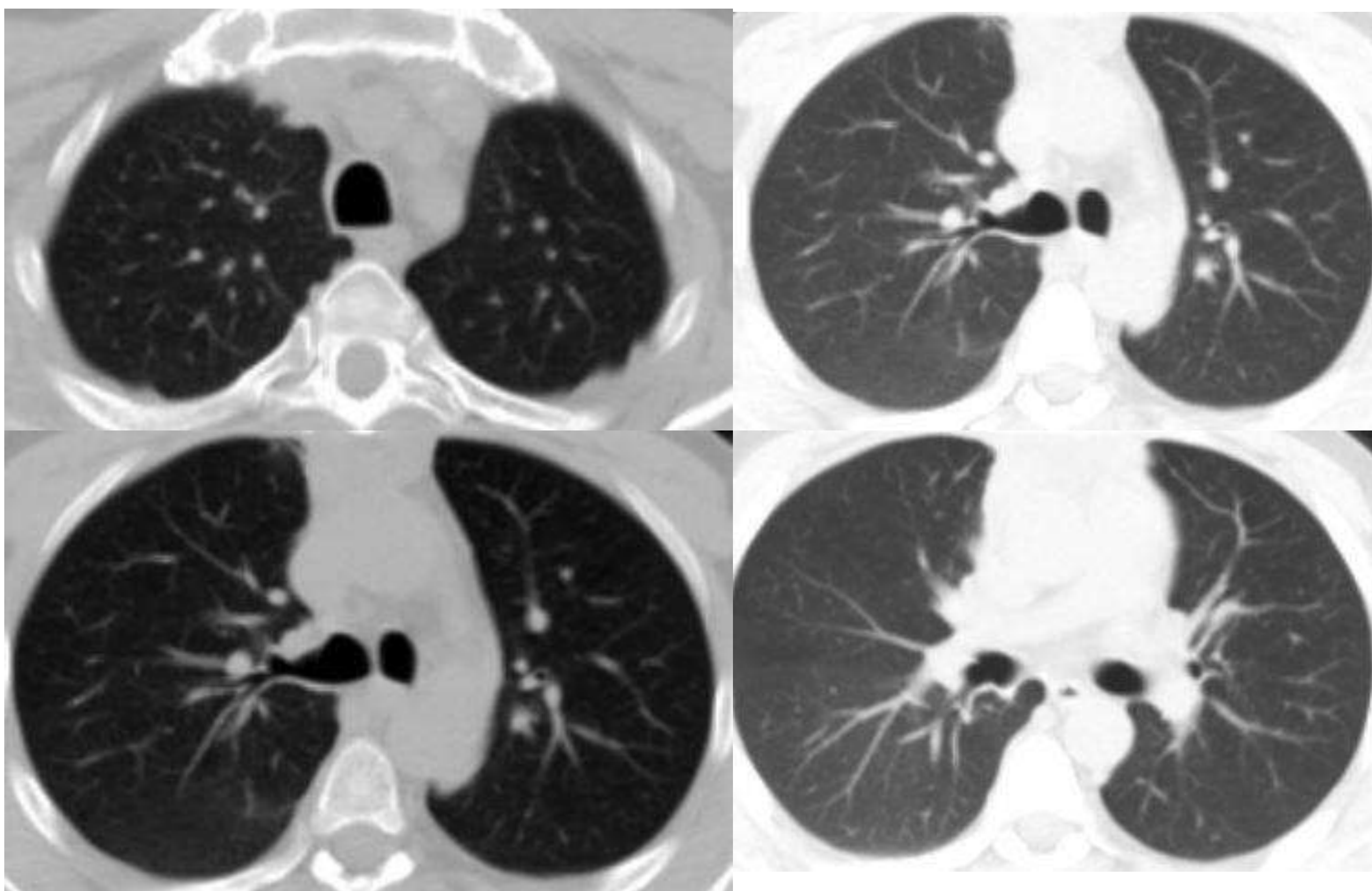
Nakil	Lökosit	Nötrofil	CRP	Prokalsitonin	Galaktomannan
-9	9900	6450	0,4	0	
-8	9000	7400	4		
-7	6500	4400	4	0,23	
-6	6340	5100	2		
-5	4700	4000			
-4	5200	4200	3		
-3	3990	3100			
-2	3400	3030	5		
-1	2450	1940			
0	2100	2000	6	0,16	
1	1990	1030			
2	1080	990	15	0,22	0,2
3	960	900			
4	870	810	19	0,1	
5	640	600	39	0,43	0,24
6	450	330	44	0,4	
7	120	80	69	0,48	
8	60	30	156	18,3	1,1
9	40	10	216	16,2	



- BAL, örneklem yapıldı,
- Vorikonazol iv: 2 x 6 mg/kg yükleme, 2 x 4 mg/kg idame dozu,
- Galaktomannan +, ancak üreme yok, gram anlamlı değil,
- Vorikonazol sonrası 2. Gün, ateş ortadan kalktı,
- Antibiyoterapinin ve rejiminin tamamlanması

Nakil	Lökosit	Nötrofil	CRP	Prokalsitonin	Galaktomannan
-9	9900	6450	0,4	0	
-8	9000	7400	4		
-7	6500	4400	4	0,23	
-6	6340	5100	2		
-5	4700	4000			
-4	5200	4200	3		
-3	3990	3100			
-2	3400	3030	5		
-1	2450	1940			
0	2100	2000	6	0,16	
1	1990	1030			
2	1080	990	15	0,22	0,2
3	960	900			
4	870	810	19	0,1	
5	640	600	39	0,43	0,24
6	450	330	44	0,4	
7	120	80	69	0,48	
8	60	30	156	18,3	1,1
9	40	10	216	16,2	
10	60	20	200	8,3	2,3
11	180	100	180	5,4	
12	600	590	80	2,1	0,6
13	1060	1000	47	1	
14	6040	5800	32	0,4	0,45





ANTİFUNGAL YÖNETİŞİM PROGRAMI

AFY programının temel dayanakları

- Eğitim
- Kılavuzlar ve algoritmalar
- İstem formları
- Kombinasyon tedavisi
- De-eskalasyon tedavisi ve parenteralden orale geçiş
- Doz optimizasyonu

AFY programının temel dayanakları

- Eğitim
- Kılavuzlar ve algoritmalar
- İstem formları
- Kombinasyon tedavisi
- De-eskalasyon tedavisi ve parenteralden orale geçiş
- Doz optimizasyonu

Antifungal tedavide tek başına eğitimin etkisi

TABLE 5 Appropriateness of antifungal therapies

Item	No. (%) of evaluated therapy episodes or length of treatment in indicated period			P value
	1st (n = 105 ^a)	2nd (n = 109 ^a)	3rd (n = 204 ^a)	
Overall appropriateness (no. of episodes per 1st, 2nd, 3rd period)	32 (30.5)	29 (26.6)		<0.001
Indication	100 (95.2)	103 (94.5)		0.739
Drug choice	96 (91.4)	99 (90.8)		0.022
Dosage	62 (59.0)	81 (74.3)		0.001
Microbiologic adjustment, if possible (n = 47, 50, 95)	43 (91.5)	43 (86.0)		0.054
Administration route (n = 29, 35, 46)	10 (34.5)	18 (51.4)		0.324
Length of therapy (n = 89, 97, 153)	57 (64.0)	56 (57.7)		0.013
Switch to another antifungal drug	25 (23.8)	26 (23.9)		0.021
Unresponsiveness to first-line antifungal treatment	15 (14.3)	8 (7.3)		0.033
Antifungal-related adverse reaction	6 (5.7)	3 (2.8)		0.508
30-day mortality	20 (19.0)	17 (15.6)		0.050
Duration of antifungal treatment periods [median no. of days (IQR)]	13 (8.25–19.0)	14 (9.0–20.0)		0.560

^aOr value for subgroup as indicated.

1. dönem: Gözlem (4 ay)

2. dönem: Eğitim ve bölüm toplantılarında aylık geri bildirim (4 ay)

Aktif müdahale

TABLE 5 Appropriateness of antifungal therapies

Item	No. (%) of evaluated therapy episodes or length of treatment in indicated period			P value
	1st (n = 105 ^a)	2nd (n = 109 ^a)	3rd (n = 204 ^a)	
Overall appropriateness (no. of episodes per 1st, 2nd, 3rd period)	32 (30.5)	29 (26.6)	128 (62.7)	<0.001
Indication	100 (95.2)	103 (94.5)	190 (93.1)	0.739
Drug choice	96 (91.4)	99 (90.8)	200 (98.0)	0.022
Dosage	62 (59.0)	81 (74.3)	192 (94.1)	0.001
Microbiologic adjustment, if possible (n = 47, 50, 95)	43 (91.5)	43 (86.0)	92 (96.8)	0.054
Administration route (n = 29, 35, 46)	10 (34.5)	18 (51.4)	23 (50.0)	0.324
Length of therapy (n = 89, 97, 153)	57 (64.0)	56 (57.7)	115 (75.2)	0.013
Switch to another antifungal drug	25 (23.8)	26 (23.9)	27 (13.2)	0.021
Unresponsiveness to first-line antifungal treatment	15 (14.3)	8 (7.3)	11 (5.4)	0.033
Antifungal-related adverse reaction	6 (5.7)	3 (2.8)	7 (3.4)	0.508
30-day mortality	20 (19.0)	17 (15.6)	56 (27.5)	0.050
Duration of antifungal treatment periods [median no. of days (IQR)]	13 (8.25–19.0)	14 (9.0–20.0)	14 (10.0–19.0)	0.560

^aOr value for subgroup as indicated.

1. dönem: Gözlem (4 ay)
2. dönem: Eğitim ve bölüm toplantılarında aylık geri bildirim (4 ay)
3. dönem: Günlük audit ve geri bildirim (8 ay)

AFY programının temel dayanakları

- Eğitim
- Kılavuzlar ve algoritmalar
- İstem formları
- Kombinasyon tedavisi
- De-eskalasyon tedavisi ve parenteralden orale geçiş
- Doz optimizasyonu

Tanı, tedavi ve izlem
kılavuzlarını elinizdeki
olanaklara göre uyarlayın.



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



Kalite Güvencesi

TR EN

- 1.Sepsis ve Septik Şok
- 2.Pnömoni
3. İntraabdominal Enfeksiyonlar
4. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları
5. Üriner Sistem Enfeksiyonları
6. Fungal Enfeksiyonlar
7. Hematolojik Maligniteler ve Enfeksiyon
8. Cinsel İstismar Sonrası Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonların Önlenmesi
9. Kırım Kongo Kanamalı Ateş (KKKA)
10. HIV ile Yaşayan Bireyin Ayaktan İzlem ve Tedavisi
11. Kronik HBV
12. Biyolojik Tedavi Ajanları ve Enfeksiyon Riski
13. Servise Yatırılan Hastanın Yönetimi

Download

<https://enfeksiyon.hacettepe.edu.tr>

Hematolojik malignitesi olan hastalarda yerel kılavuzlar: Hacettepe deneyimi

PROFİLAKSİ

Table 2. Compliance with antibacterial and antifungal prophylaxis.

	Compliance Rate		
	First Period (P1)	Second Period (P2)	<i>p</i>
Antibacterial prophylaxis *			
Full compliance n (%)	11/33 (33.3)	25/61 (41.0)	0.53
Type of drug and dosage n, (%)	27/27 (100)	46/46 (100)	
Time of initiation and cessation n, (%)	11/33 (33.3)	25/61 (41.0)	0.53
Antifungal prophylaxis **			
Full compliance n, (%)	7/33 (21.2)	8/74 (10.8)	0.19
Type of antifungal drug n, (%)	29/33 (87.9)	65/71 (91.5)	0.72
Compliance with the dosage n, (%)	25/28 (89.3)	64/65 (98.5)	0.08
Time of initiation and cessation n, (%)	3/24 (23.1)	7/59 (17.5)	0.54

Bir klinik eczacının audit ve geri bildiriminin etkisi: Profilaksi

	Period 1	Period 2	P değeri
Uygun G-CSF kullanımı	187/209 (%89)	131/138 %(94.9)	0.072
Düşük risk kategorisinde G-CSF kullanımı	22/142 (15.5%)	3/100 (0.3%)	<0.001
Yerel antibakteriyel profilaksi kılavuzuna uyum*	%72.7	%80.9	<0.001
Yerel PCP profilaksi kılavuzuna uyum*	70%	82%	0.03
Yerel antifungal profilaksi kılavuzuna uyum*	71%	93.5%	<0.01

*Kriterler: endikasyon, zamanlama, dozaj, süre

AFY programının temel dayanakları

- Eğitim
- Kılavuzlar ve algoritmalar
- İstem formları
- Kombinasyon tedavisi
- De-eskalasyon tedavisi ve parenteralden orale geçiş
- Doz optimizasyonu

İstem formları

- Klinik endikasyon
- Tedavi süresi
- Otomatik “stop”

AFY programının temel dayanakları

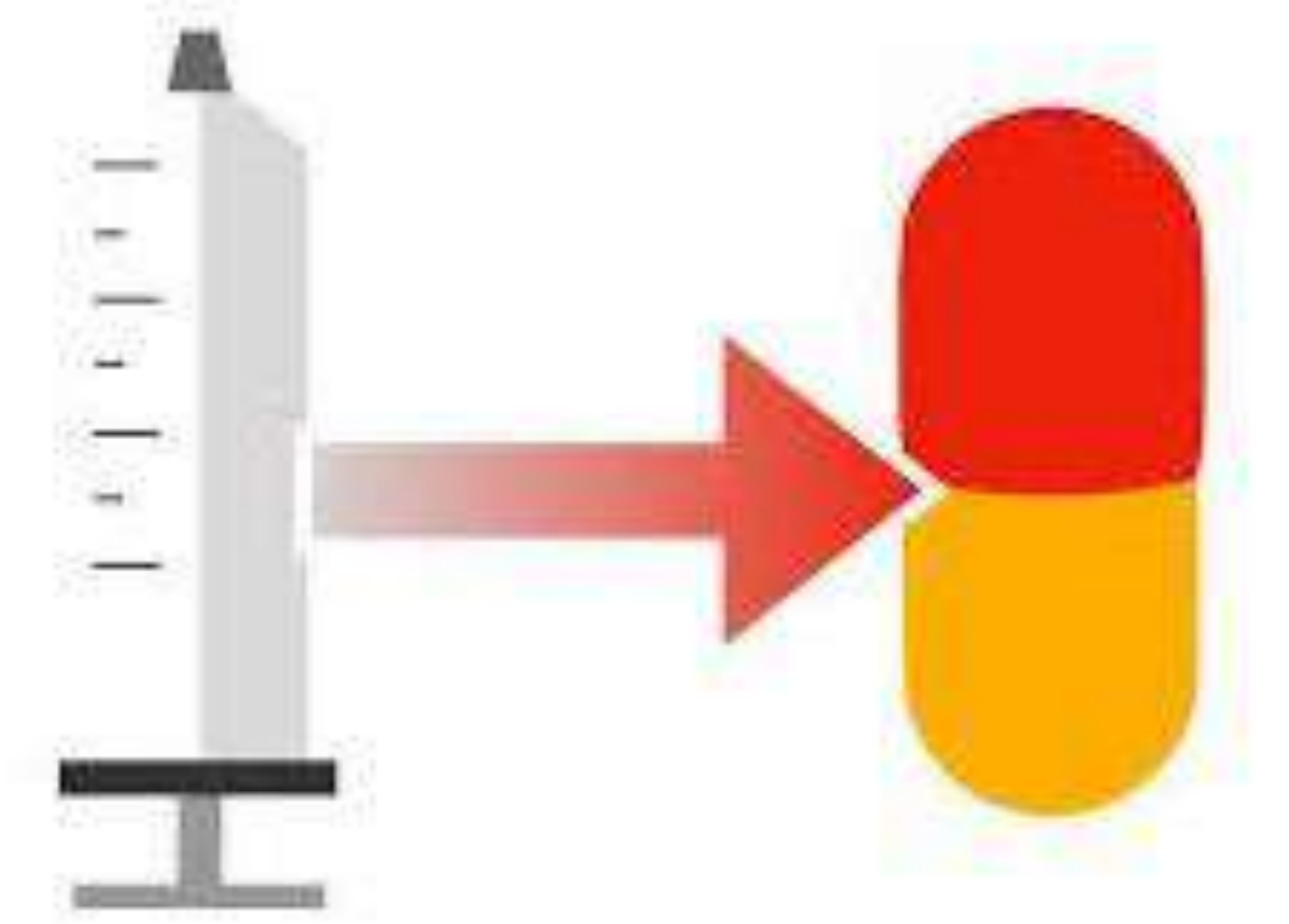
- Eğitim
- Kılavuzlar ve algoritmalar
- İstem formları
- **Kombinasyon tedavisi**
- De-eskalasyon tedavisi ve parenteralden orale geçiş
- Doz optimizasyonu

Kombinasyon Rx

- Pratikte antifungal kombinasyon tedavisi gerektiren durumlar son derece azdır.
- Kombinasyon tedavisi verilecek hastalar için kombinasyonun nedenini, etkeni, enfeksiyonun yaygınlığını, varsa önceki AF tedavinin doz ve süresini içeren bir formun doldurulması gereksiz kombinasyonların önüne geçebilir.

AFY programının temel dayanakları

- Eğitim
- Kılavuzlar ve algoritmalar
- İstem formları
- Kombinasyon tedavisi
- **De-eskalasyon tedavisi ve parenteralden orale geçiş**
- Doz optimizasyonu

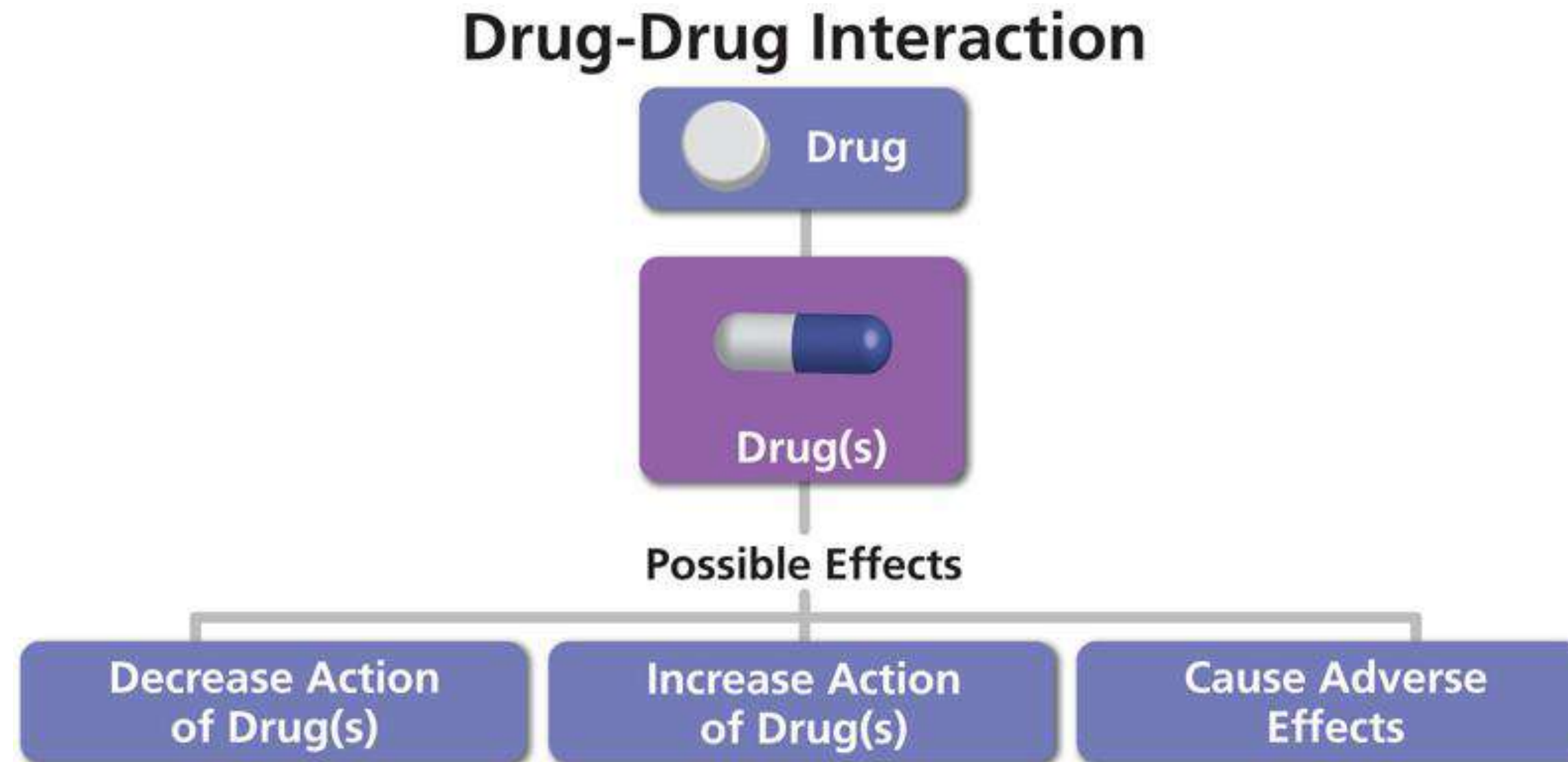


AFY programının temel dayanakları

- Eğitim
- Kılavuzlar ve algoritmalar
- İstem formları
- Kombinasyon tedavisi
- De-eskalasyon tedavisi ve parenteralden orale geçiş
- **Doz optimizasyonu**

Antifungal ilaç doz optimizasyonu

- Yükleme dozu
- Organ fonksiyonlarına göre idame dozu
- İlaç-ilaç etkileşimleri

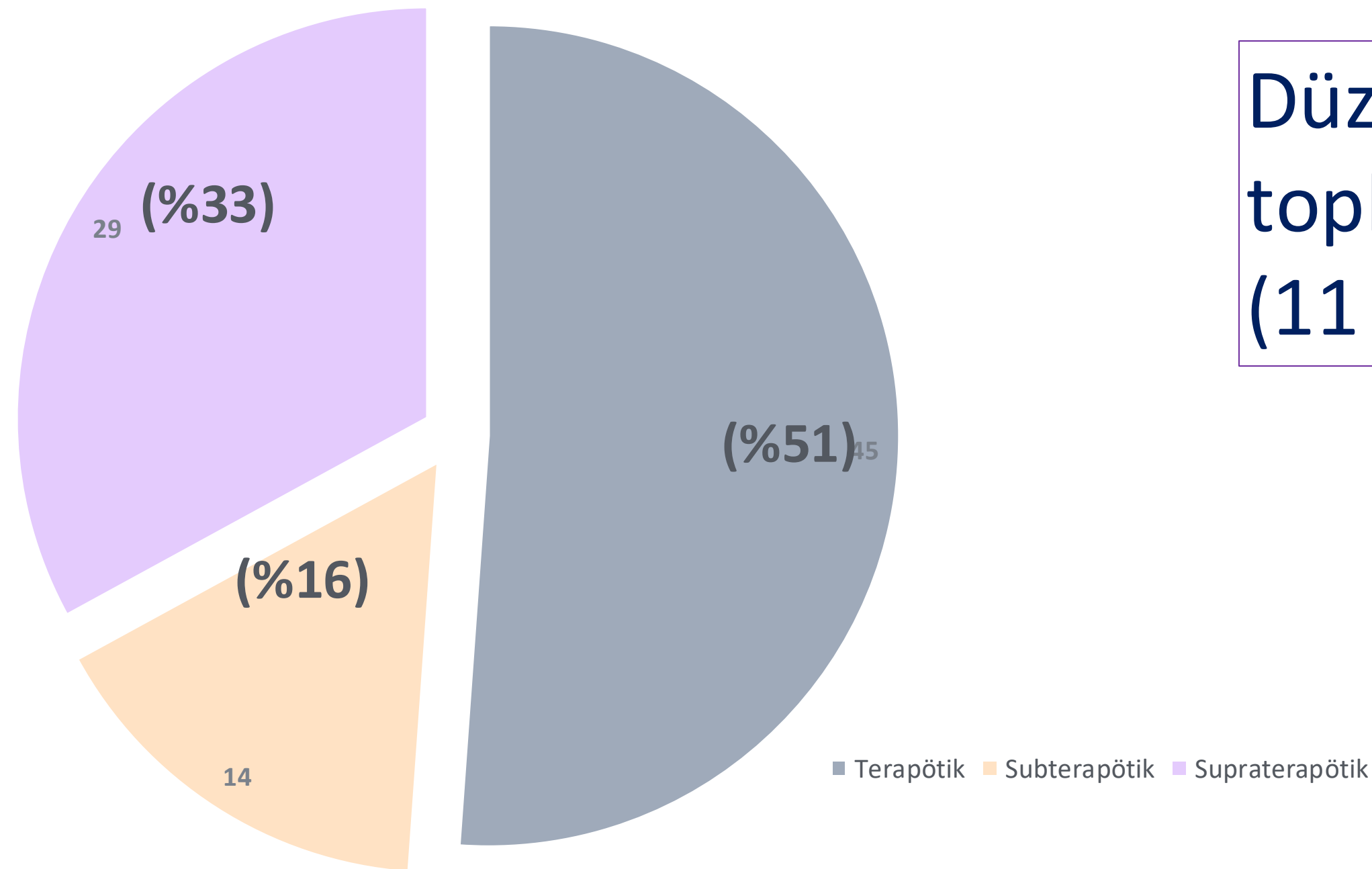


Hacettepe ilk veriler: Vorikonazol düzeyleri

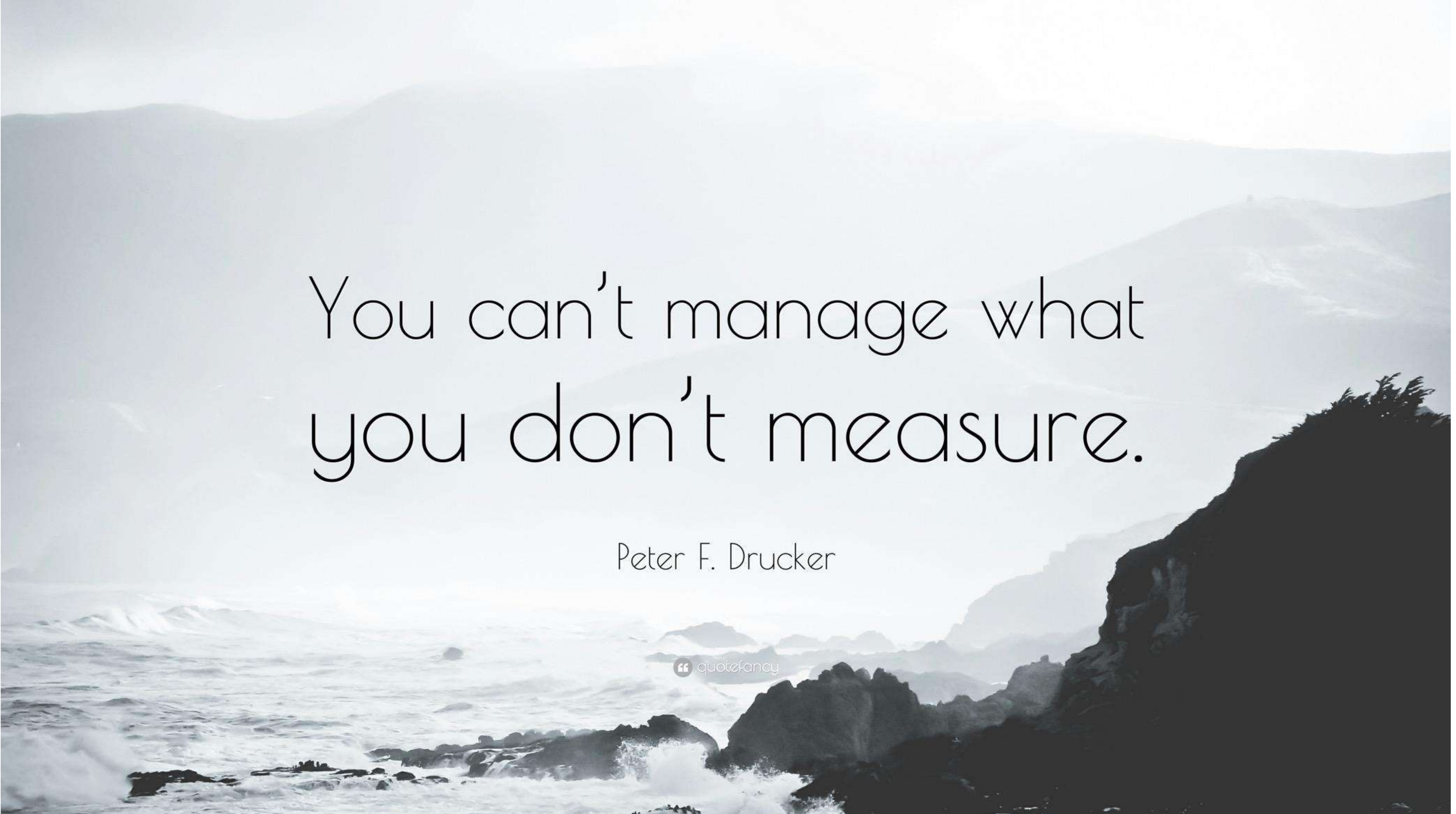
Median düzey: 4.2 (1.9-6.5) mg/L

Parenteral tedavi: 4.7 (2.4-7.0) mg/L

Oral tedavi: 3.0 (1.5-5.4) mg/L



Düzenleme sonuçlarına göre toplam 30 müdahale (11 doz azaltılması)



You can't manage what
you don't measure.

Peter F. Drucker

“ quotefancy



AYP performans ölçütleri: Süreç Ölçütleri

- Antifungal ilaç tüketimi
- Reçetelemenin minimum standartları (gerekçe, TDM)
- Tedavinin değiştirilmesi: (de-eskalasyon/iv'den orale)
- İFH şüphesi olduğunda tanısal tetkiklerin zamanında tam olarak yapılması:
 - Kuruluşun klinik yolakları temel alınır.
- İndikasyona dayalı, kuruluşun ilaç kullanımı ilkelerine uygunluk
 - Rasgele “auditing” (emek yoğun ve zaman alıcı)
 - Kuruluşun kendi kılavuz/klinik yolakları varsa mümkündür.



Teşekkürler