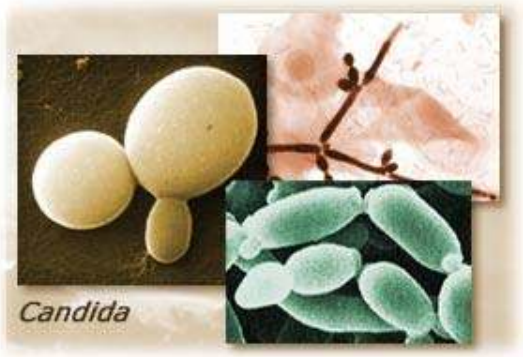
Antİfungal Tedavİ YaklaşImlarInda Güncel Durum

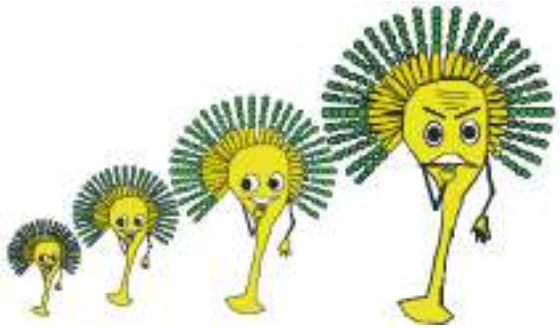
Dr.Rabin SABA
Medstar Hastanesi Antalya

EKMUD İZMİR 18.02.2016

EPİDEMİYOLOJİ

Hematolojik malignite ve KH nakillerinde en önemli mortalite ve morbidite nedeni





MAYA

- ***Candida***
  - *Albicans*
  - *Non albicans*
- Cryptococcus
- Trichosporon
- M.furfur

KÜF

- ***Aspergillus***
- Zygomycetes
- Fusarium
- Scedosporium
- Sporothrix schenckii

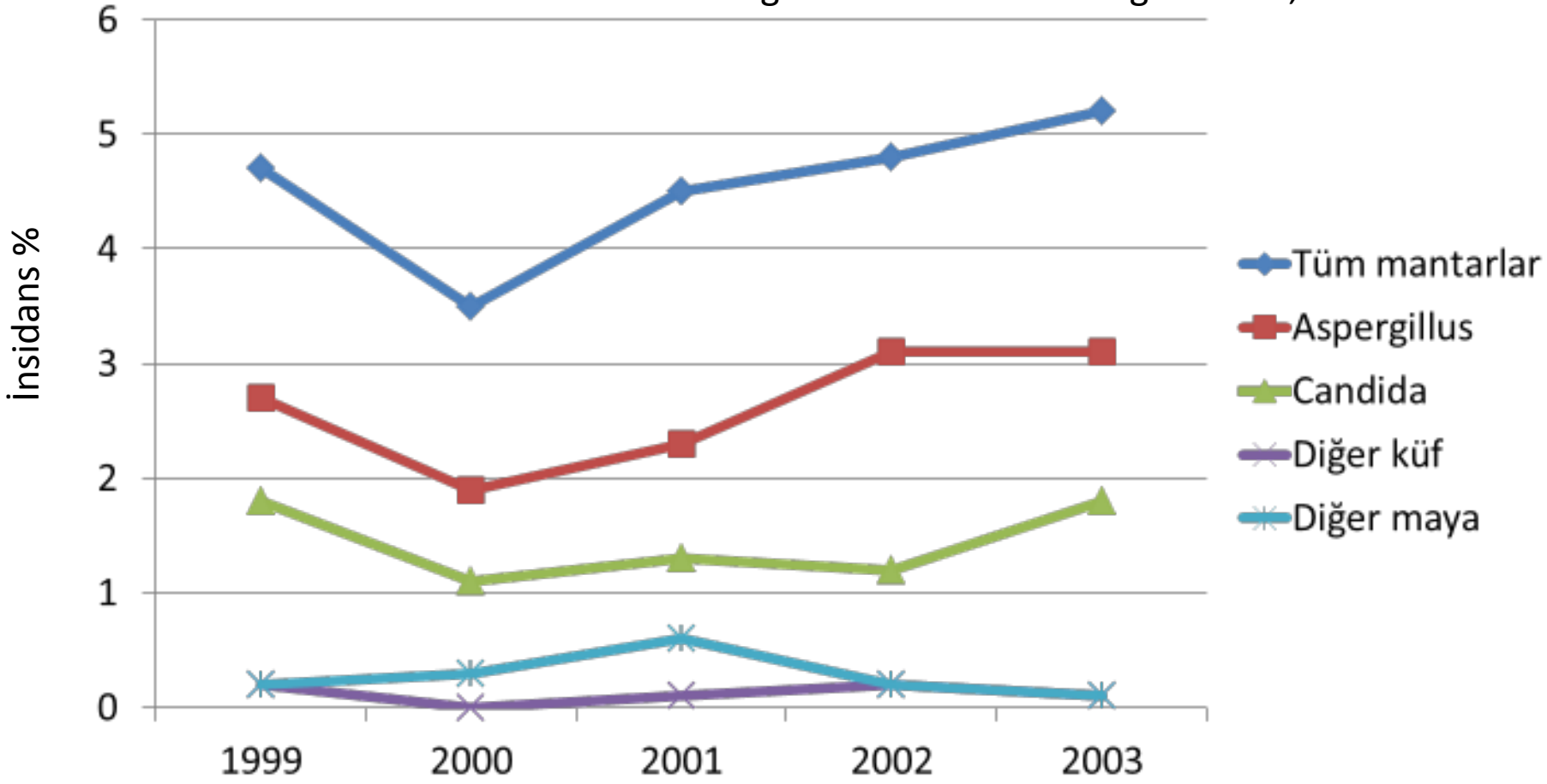
Allojenik KİT	**% 15-25**
AML	**% 10-15**
ALL	**% 5-10**
Otolog KİT	**% 2-6**

Değişen epidemiyoloji….

- Fungal insidansta artma – azalma
- Fungal etkende değişiklik
- Fungal alt türünde değişiklik
- Antifungal duyarlılığında değişiklik
- Hasta populasyonunda değişiklik

Hematolojik Maligniteli Hastalarda İFİ Epidemiyolojisi

Pagano et al. Haematologica 2006; 91:1068-1075



Hasta gruplarına göre İFH etken dağılımı

	İnvaziv Aspergilloz	Zigomikoz	İnvaziv Kandidiyaz	Diğer
Kemik iliği nakli	% 43	% 8	% 28	% 15
Solid organ nakli	% 18.8	% 2.3	% 52.9	% 19
Hematolojik malignite	% 33-69	-	% 13.5-44	-
Yoğun bakım hastası	% 11	-	% 79	% 10

Kontoyiannis CID 2010

Pappas CID 2010

Kriengkauykiat Clinical Epidemiology 2011

Kandida enfeksiyonlarında etken dağılımı 1997-2007

C. albicans

1. Species distribution of *Candida* isolates over 10.5 years[a]

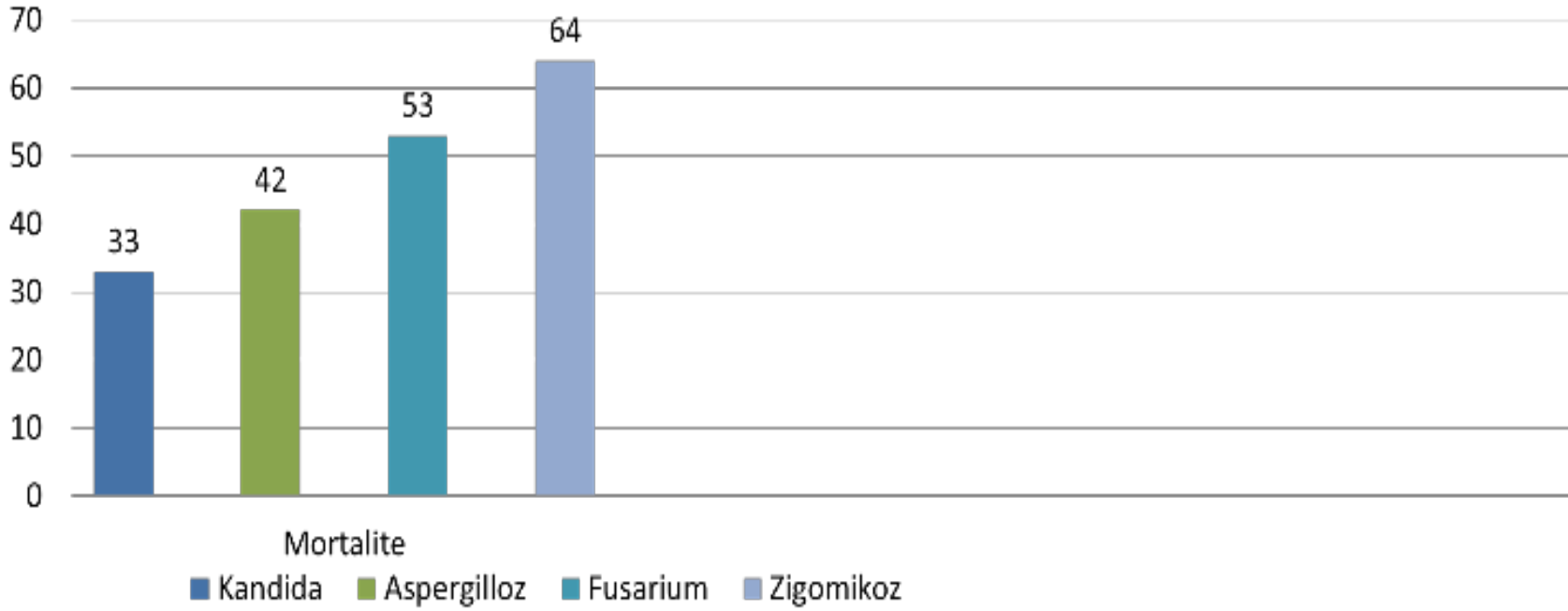
Organism	Isolates tested by period:							
	1997–2000		2001–2004		2005–2007		1997–2007	
	No.	% of total	No.	% of total	No.	% of total	No.	% of total
Candida albicans	39,152	70.9	71,027	62.9	57,598	65.0	167,777	65.3
C. glabrata	5,634	10.2	12,963	11.5	10,342	11.7	28,939	11.3
C. tropicalis	2,996	5.4	8,496	7.5	7,050	8.0	18,542	7.2
C. parapsilosis	2,633	4.8	7,783	6.9	5,005	5.6	15,421	6.0
C. krusei	1,207	2.2	2,840	2.5	2,239	2.5	6,286	2.4
C. guilliermondii	367	0.7	902	0.8	508	0.6	1,777	0.7
C. lusitaniae	276	0.5	674	0.6	559	0.6	1,509	0.6
C. kefyr				0.5	517	0.6	1,226	0.5

C. glabrata
C. tropicalis
C. parapsilosis

Pfaller MA, et al. J Clin Microbiol 2010

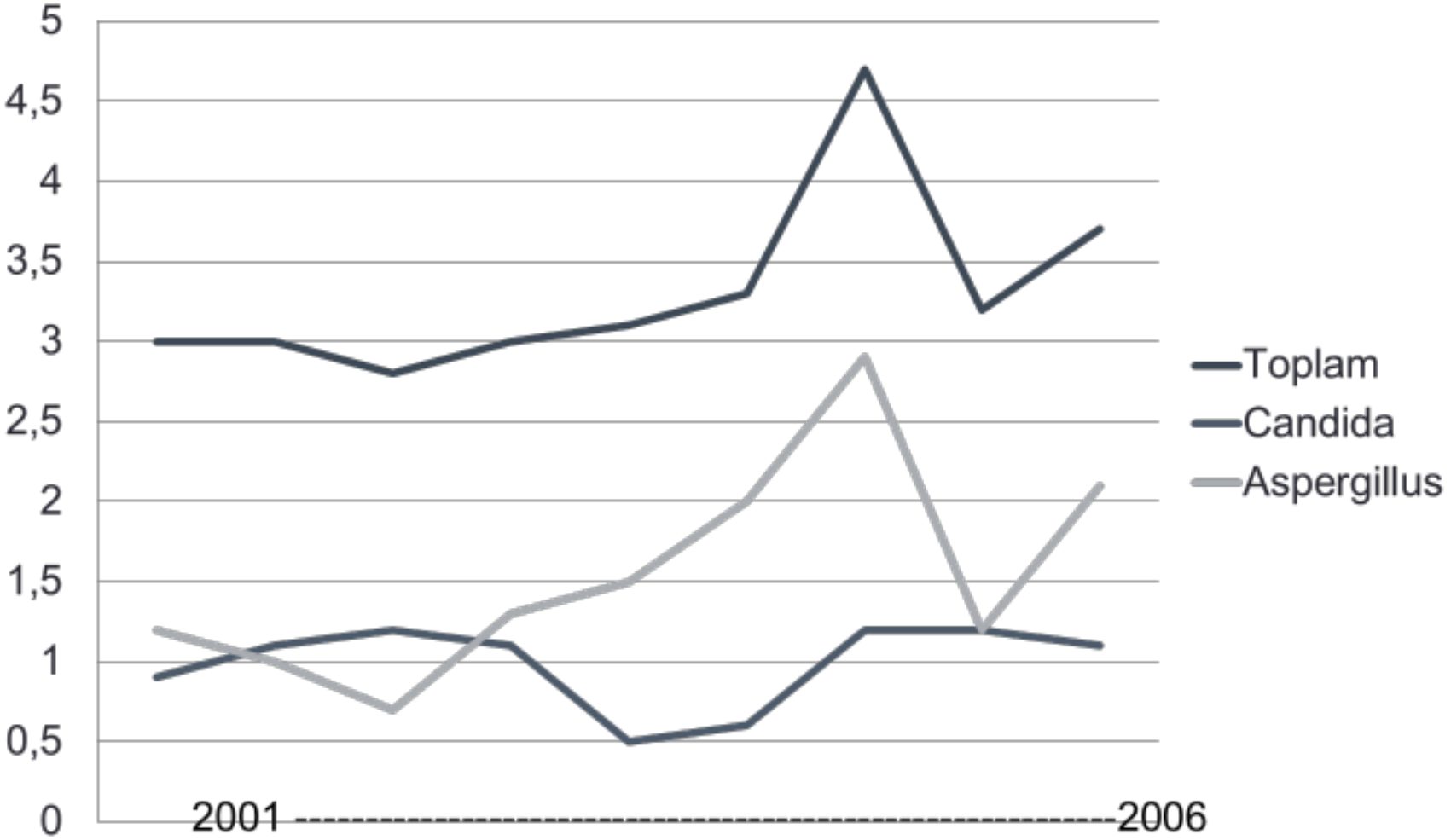
Hematolojik maligniteli hastalardaki Fungal İnfeksiyonlarda mortalite

Pagano et al. Haematologica 2006; 91:1068-1075

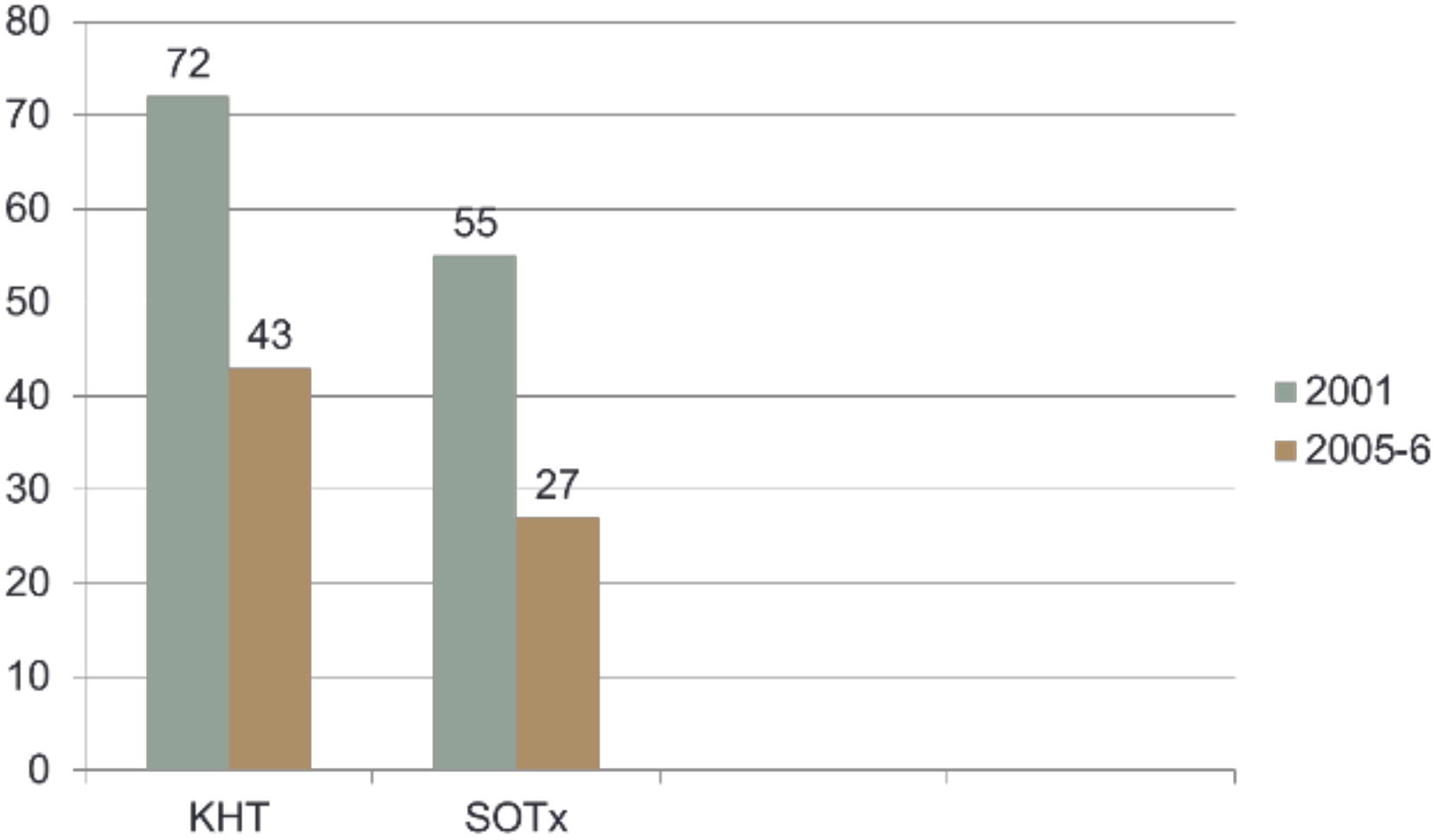


KHT- TRANSNET- 2001-2006

Kontoyiannis CID 2010



Transnet –IA'de mortalite



TRANSNET 2001-2006
Non Aspergillus küf mantarları

Emerging Infectious Dis 2011:1855

- 169 infeksiyon
  - 105 mucorales
  - 37 Fusarium spp
  - 27 Scedosporidium spp
- %73 KHT %27 SOT
- Mortalite %56
- 12 aylık kümülatif insidans %0.29 KIT %0.07 SOT
- Mucorales KHT hastalarında yıllar içinde artmış
  - %0.08----------%0.69

TANI

İnvaziv fungal infeksiyonlarda tedaviye erken başlanması tedavi başarısını arttırıyor

Tanı → ZOR

Erken tanı → daha da ZOR

1. Risk Değerlendirme

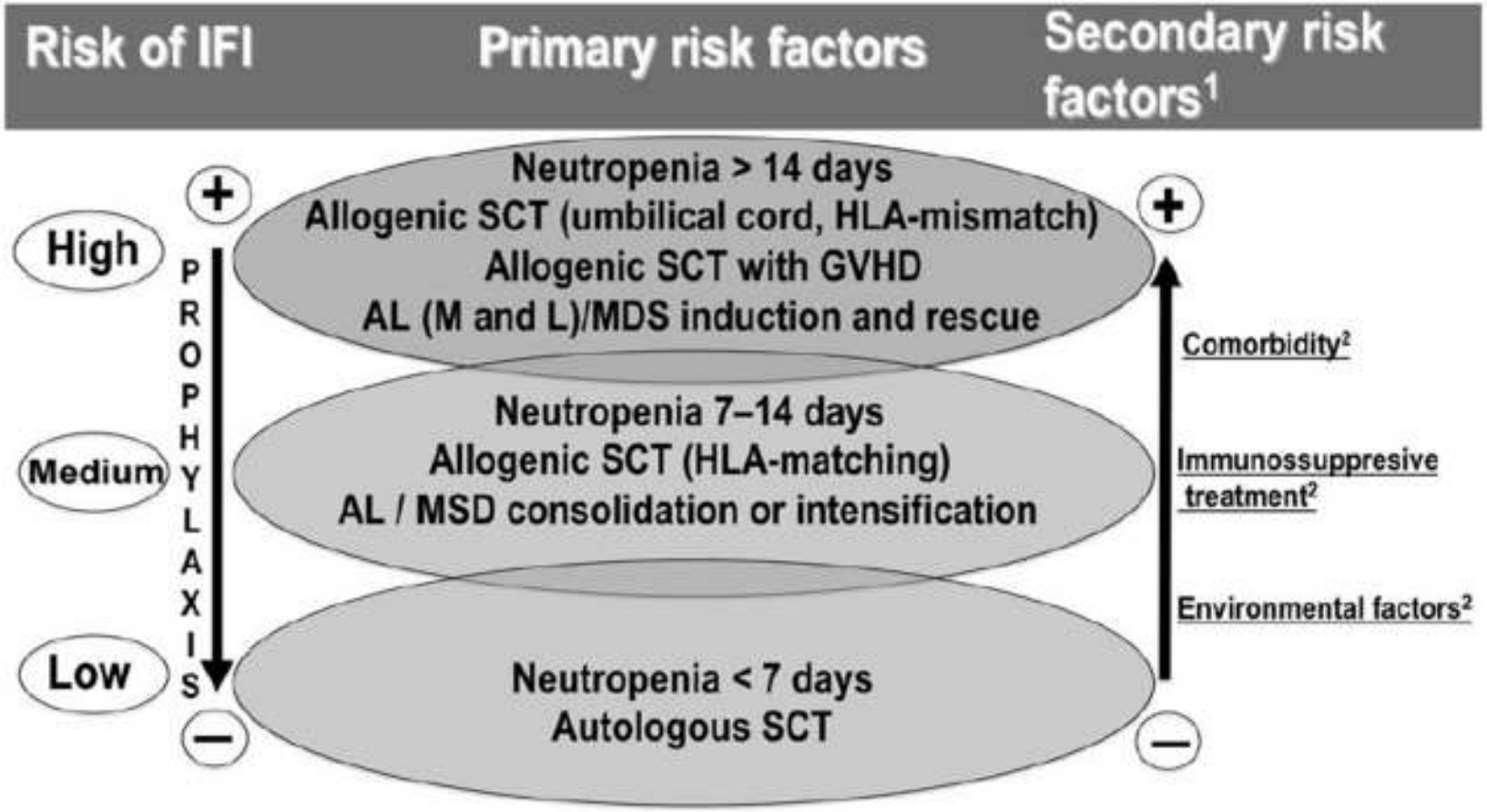
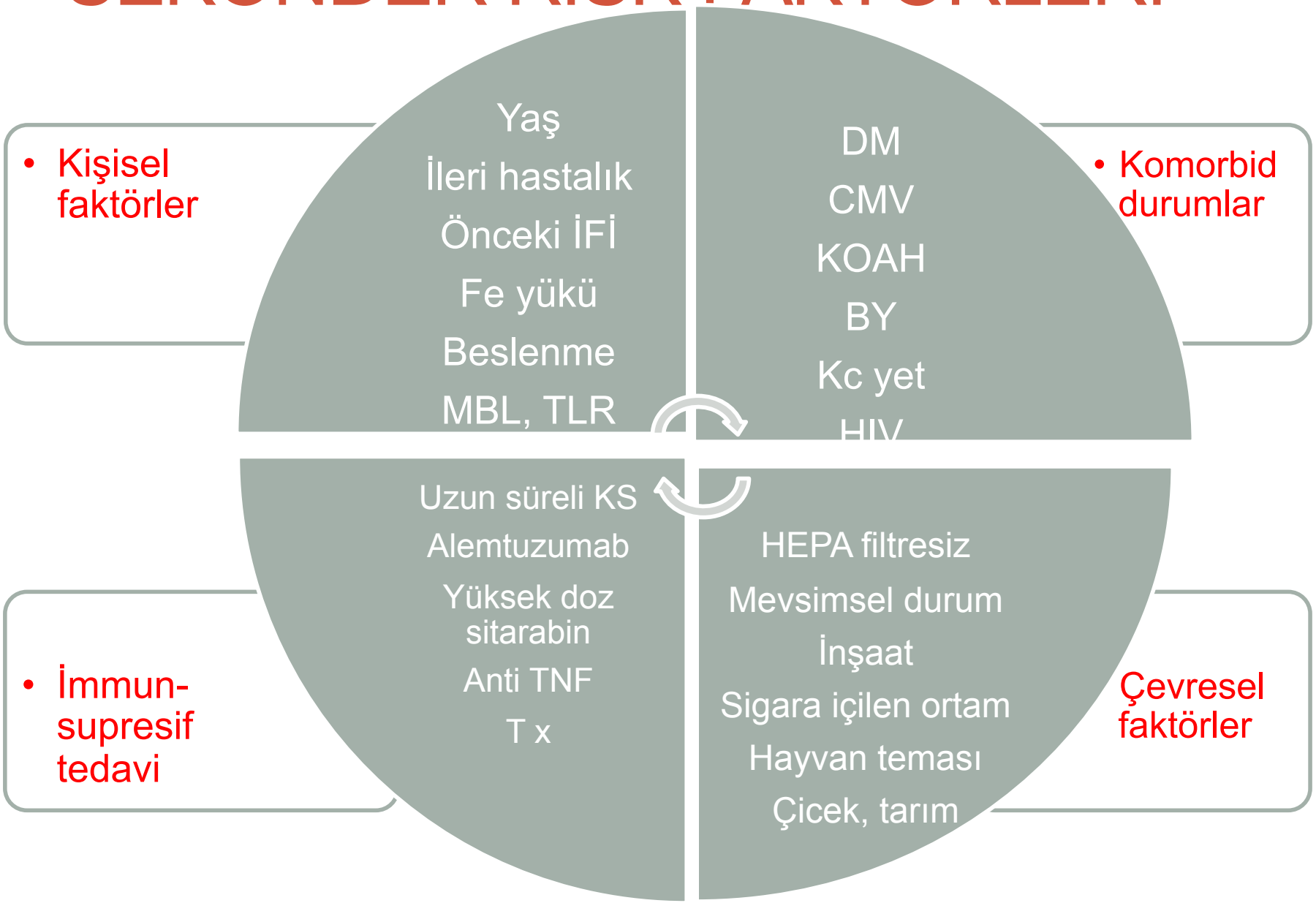


Figure 1 | Classification of the risk groups for IFI.

SEKONDER RİSK FAKTÖRLERİ



2. Koruyucu Stratejinin Seçimi

NEDEN ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ?

- Fungusların neden olduğu invazif infeksiyonlar, bağışıklığı baskılanmış konakta oldukça yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır.
- Hastaların hastanede yatış süreleri uzamakta,
- Tedavide kullanılan ilaçların toksik ve oldukça pahalı olması
- Tanı koymadaki güçlükler

Profilaksi uygulaması öncesi

- Önlemeye çalıştığınız olay ne kadar yaygın ve ciddi ?
- Eğer hastalık oluşursa tedavisi ne kadar zor?
- Uygulanacak profilaksi güvenli ve iyi tolere edilebiliyor mu?
- Uygulayacağınız profilaksi etkili mi?

  - Mc Quay ve Moore

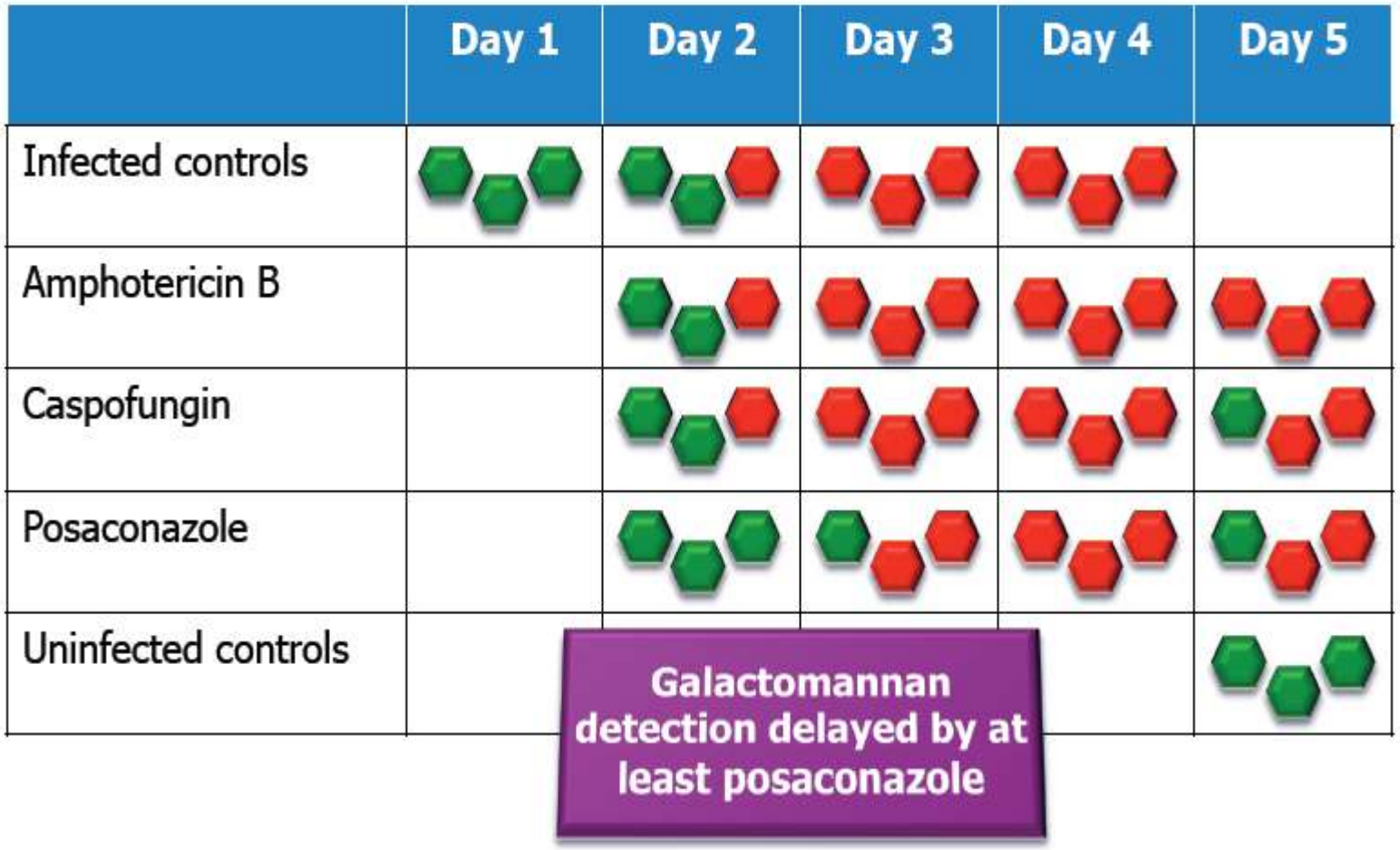
Profilaktik Tedavi Yaklaşımları

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2012

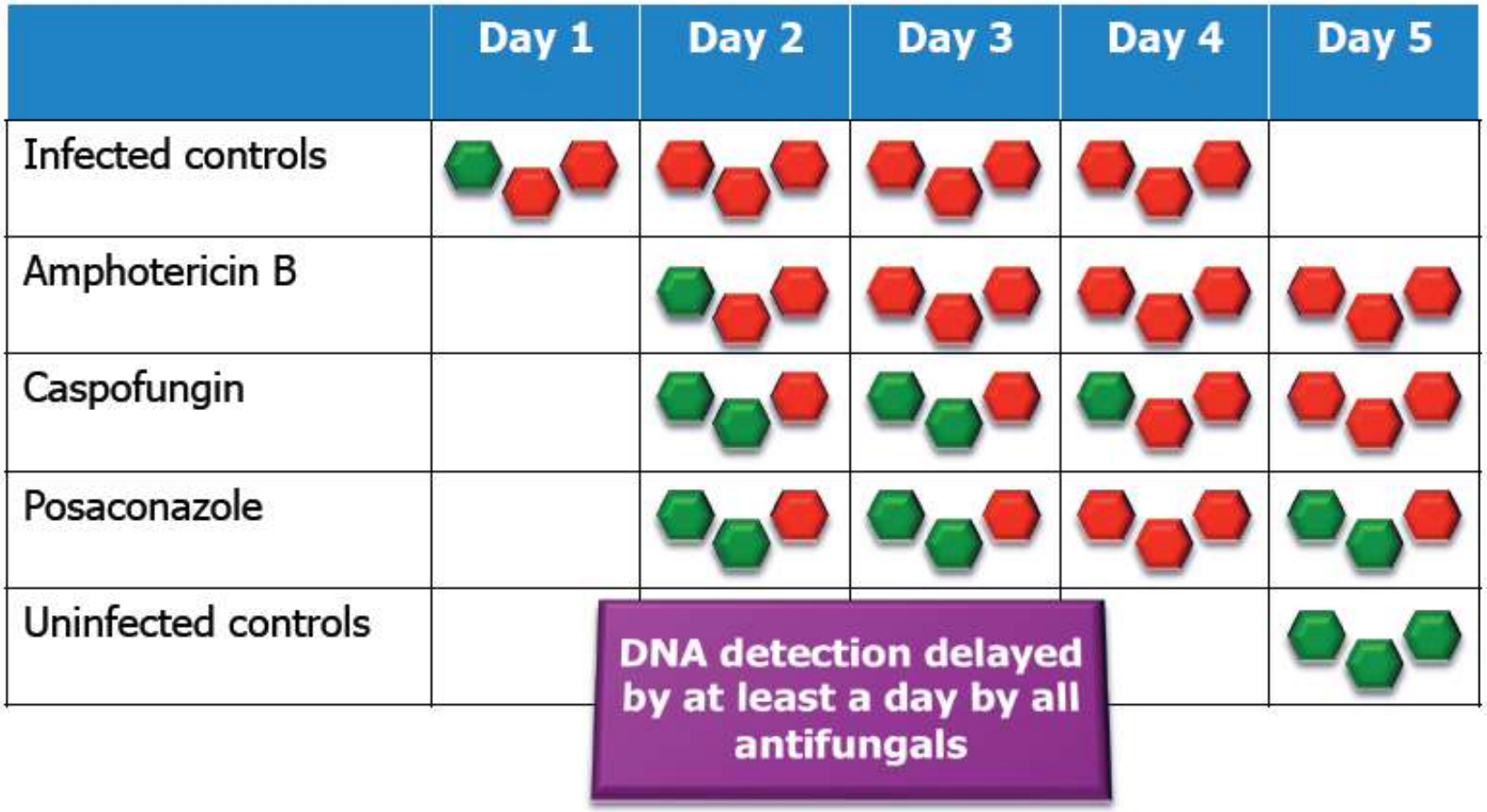
Hastalık	Antifungal profilaksi	Süre
ALL	Flukonazol 2A Amfoterisin B 2B	Nötropeni süresince
AML ve MDS induksiyon Ve reindüksiyon	Posakonazol 1 Flukonazol 2B Vorikonazol 2B Amfoterisin B 2B	
AML konsolidasyon	Öneri yok	
Otolog KHT (mukozit var)	Flukonazol 1 Mikafungin 1	
Otolog KHT (mukozit yok)	Profilaksi yok 2B	
Allogeneik KHT	Flukonazol 1 Mikafungin 1	Nötropeni süresince + 75 gün
Ağır GVHD	Posakonazol 1	GVHD azalana kadar

Farelerde antifungal kulllanımının GM üzerine etkisi



Mc Culloch et al 2012 J Clin Pathol 65:83-6

Farelerde antifungal kulllanımının PCR üzerine etkisi



Mc Culloch et al 2012 J Clin Pathol 65:83-6

3. Ampirik / Tanı- kökenli tedavi

Risk taşıyan hasta → TEDAVİ

Hastalık belirtisi YOK → Proflaksi

Antibiyotik ted. dirençli ATEŞ → Ampirik = Ateş-kökenli *(fever-driven)*

Klinik – Lab. BELİRTEÇ (HRCT, Ag testi) → Preemptif = Tanı-kökenli *(diagnostic-driven)*

Steril alandan Kültür, Histopatoloji → Kanıtlı

TEDAVİ

- PROFLAKSİ
- ATEŞ-KÖKENLİ
- TANI-KÖKENLİ
- KANITLI TEDAVİ

HANGİ YAKLAŞIMI TERCİH EDELİM ?

- ✓ *KİME ?*
- ✓ *NE ZAMAN ?*
- ✓ *HANGİ İLAÇLARI ?*

Prophylaxis for patients at high risk of

	DGH	ECIL-3	ASID (Slavin et al., 2008)
			2010)
re	(Prent 2008)		(Morrissey et al., 2008)

Randomize çalışmaların dizaynları farklı

Birçok ilacın bire bir karşılaştırıldığı RCT yetersiz

TEDAVİ

- PROFLAKSİ
- ATEŞ-KÖKENLİ
- TANI-KÖKENLİ
- KANITLI TEDAVİ

HANGİ YAKLAŞIMI TERCİH EDELİM ?

- ✓ *KİME ?*
- ✓ ***NE ZAMAN ?***
- ✓ ***HANGİ İLAÇLARI ?***

Critical Reviews in Microbiology, 2012; 38(3): 203–216

ISSN 1040-841X print/ISSN 1549-7828 online
DOI: 10.3109/1040841X.2011.645521

informa
healthcare

REVIEW ARTICLE

A practical critique of antifungal treatment guidelines for haemato-oncologists

Samir Agrawal[1], Brian Jones[2], Rosemary Barnes[3], Chris Kibbler[4], Mike Millen[5], Mary Ashcroft[6], Sarjana Jain[7], Anna Last[8], David Lewis[9], Tom Lewis[10], Mitul Patel[11], and Antonio Pagliuca[12]

Ampirik Antifungal Tedavi

DESTEKLEYEN

- ✓ İFH riski yüksek
- ✓ Tanı koymak zor
- ✓ Tedavide geçikme mortaliteyi arttırıyor

KARŞIT

- ✓ Gereksiz, fazla tedavi
- ✓ Potansiyel toksisite
- ✓ Çok pahalı
- ✓ Tanı konmuyor

Preemptif Yaklaşımın Etkin Olması İçin

Gerekenler:

- **Multidisipliner Yaklaşım**
- **Tarafların tam koopere ve uyum içinde çalışması**
- **Tanıda gereken protokollere sıkı uyum**
- **Yeterli lojistik destek**
- **Düzenli moniterizasyon ve bildirim**
- **Aynı çalışma protokolünün haftasonlari da devam etmesi**
- **Tetkiklerde kabul görmüş cihazların kullanılması**
- **Sonuçların yeterince hızlı bildirilmesi gerekir**

Hala…Preemptif yaklaşım önerisi kesin değil. Karar:

- **Merkezlerin lokal pulmoner küf infeksiyonu prevalanslari**
- **Diagnostik testlerin yapılabilirliği**
- **Rutinde anti-küf profilaksi kullanım durumlarına göre verilmelidir**

Maertens J et al.J Antimicrob Chemother 2011; 66 Suppl 1: i37–43

Original Articles

The use and efficacy of empirical *versus* pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project

Livio Pagano,[1] Morena Caira,[1] Annamaria Nosari,[2] Chiara Cattaneo,[3] Rosa Fanci,[4] Alessandro Bonini,[5] Nicola Vianelli,[6] Maria Grazia Garzia,[7] Mario Mancinelli,[1] Maria Elena Tosti,[8] Mario Tumbarello,[9] Pierluigi Viale,[10] Franco Aversa,[11] and Giuseppe Rossi[3] on behalf of the HEMA e-Chart Group, Italy

Haematologica | 2011; 96(9):1366-70.

397 ateşli hematolojik malignite

190 olgu
Ampirik AF

IFI: 14(%7.4)
IFI ölüm: 1 (%7.1)
Tüm ölüm: 12 (% 6.3)

İFİ:P<0.001
Ölüm:P=0.002

207 olgu
Preemptif AF

IFI: 49 (%23.7)
IFI Ölüm: 11(%22.5)
Tüm ölüm: 33 (%15.9)

Ampirik Antifungal Tedavi

IFI insidansı
IFI ilişkili mortalite
Tüm (90 gün) mortalite

REVIEW ARTICLE

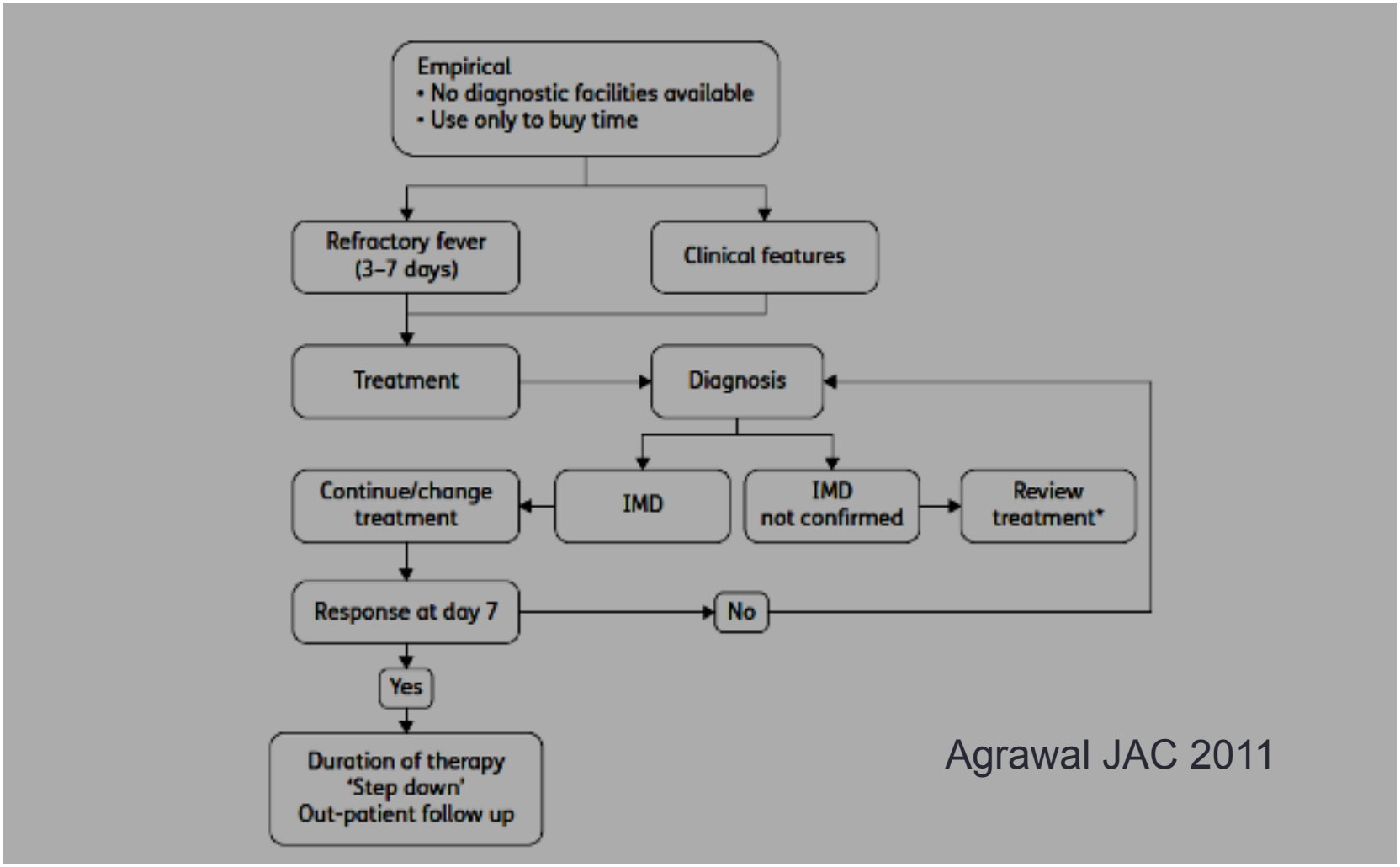
A practical critique of antifungal treatment guidelines for haemato-oncologists

TEDAVİ

ampirik *vs* pre-emptif

Topic discussed	Consensus	Conflict/unresolved issues
Impact of empirical therapy on patient outcome	Lack of good quality evidence to support impact of empirical antifungal treatment on patient outcome (Walsh et al., 2008; Pappas et al., 2009; Maertens et al., 2010; Prentice et al., 2008; Slavin et al., 2008; Böhme et al., 2009; Cornely et al., 2009)	This lack of evidence has been interpreted in different ways. BSCH discourages empirical therapy, and IDSA recommend it only for high risk patients despite the lack of good quality evidence (Prentice et al., 2008; Walsh et al., 2008; Pappas et al., 2009)
Role of pre-emptive therapy	May be useful, but needs to be studied further. (Walsh et al., 2008; Pappas et al., 2009; Maertens et al., 2010)	Although BCSH recommends routine screening of high-risk patients, it does not make recommendations on choice of antifungal drug for pre-emptive therapy. (Prentice et al., 2008) A new German guideline for managing lung infiltrates in neutropenic patients recommends voriconazole or liposomal amphotericin B for pre-emptive therapy. (Maschmeyer et al., 2009)

Günümüzde ampirik tedavi



Agrawal JAC 2011

Ampirik tedavi çalışmaları

AmB-d vs L AmB: Walsh et al, NEJM, 1999

LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B FOR EMPIRICAL THERAPY IN PATIENTS WITH PERSISTENT FEVER AND NEUTROPENIA

THOMAS J. WALSH, M.D., ROBERT W. FINBERG, M.D., CAROLA ARNDT, M.D., JOHN HIEMENZ, M.D., CINDY SCHWARTZ, M.D., DAVID BODENSTEINER, M.D., PETER PAPPAS, M.D., NITA SEIBEL, M.D., RICHARD N. GREENBERG, M.D., STEPHEN DUMMER, M.D., MINDY SCHUSTER, M.D., AND JOHN S. HOLCENBERG, M.D.,

L AmB vs Vorikonazol: Walsh et al, NEJM, 2002

VORICONAZOLE COMPARED WITH LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B FOR EMPIRICAL ANTIFUNGAL THERAPY IN PATIENTS WITH NEUTROPENIA AND PERSISTENT FEVER

THOMAS J. WALSH, M.D., PETER PAPPAS, M.D., DREW J. WINSTON, M.D., HILLARD M. LAZARUS, M.D., FINN PETERSEN, M.D., JOHN RAFFALLI, M.D., SAUL YANOVICH, M.D., PATRICK STIFF, M.D., RICHARD GREENBERG, M.D., GERALD DONOWITZ, M.D., AND JEANETTE LEE, PH.D., FOR THE NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES MYCOSES STUDY GROUP*

L AmB vs Caspofungin: Walsh et al, NEJM, 2004

Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia

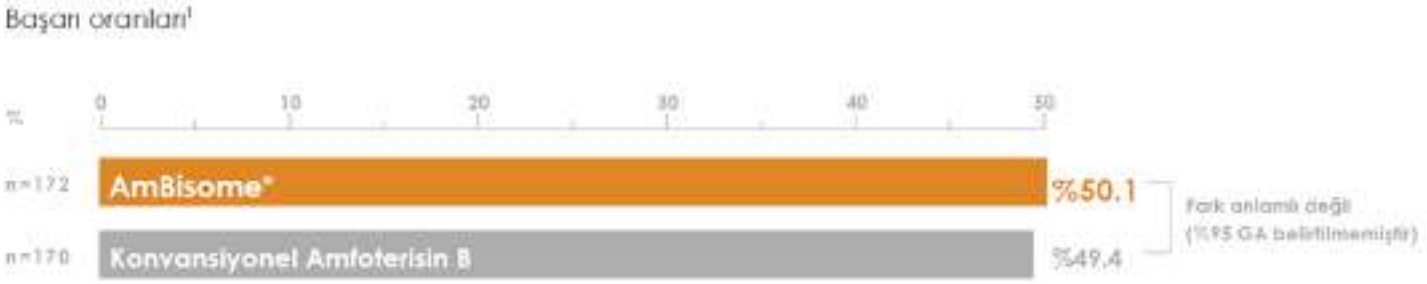
Thomas J. Walsh, M.D., Hedy Teppler, M.D., Gerald R. Donowitz, M.D., Johan A. Maertens, M.D.,

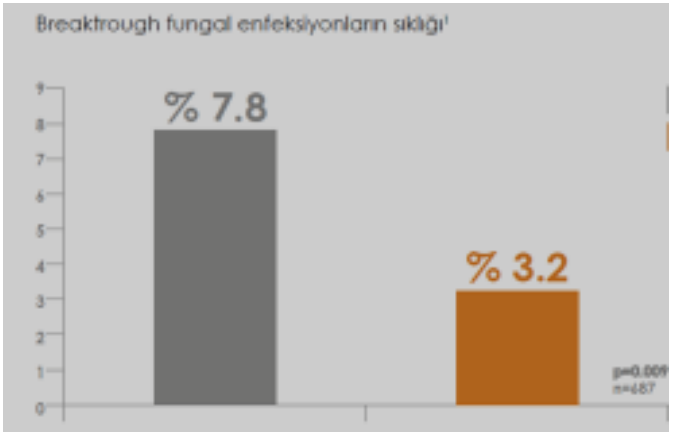
Ampirik tedavi çalışmaları

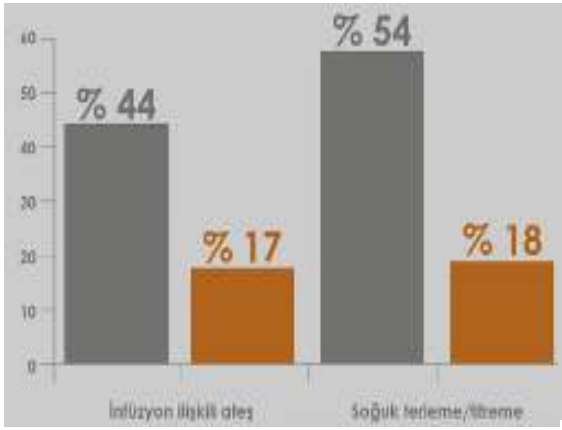
AmB-d vs L AmB: Walsh et al, NEJM, 1999

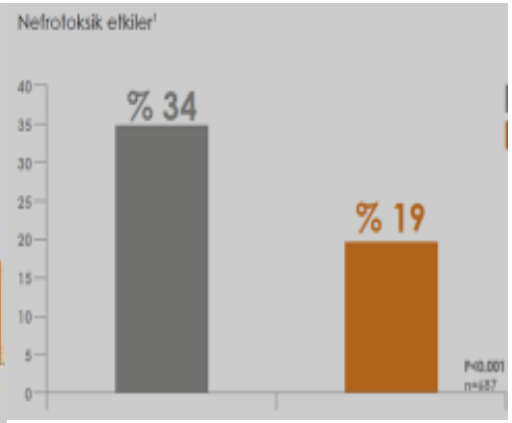
LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B FOR EMPIRICAL THERAPY IN PATIENTS WITH PERSISTENT FEVER AND NEUTROPENIA

THOMAS J. WALSH, M.D., ROBERT W. FINBERG, M.D., CAROLA ARNDT, M.D., JOHN HIEMENZ, M.D., CINDY SCHWARTZ, M.D., DAVID BODENSTEINER, M.D., PETER PAPPAS, M.D., NITA SEIBEL, M.D., RICHARD N. GREENBERG, M.D., STEPHEN DUMMER, M.D., MINDY SCHUSTER, M.D., AND JOHN S. HOLCENBERG, M.D., FOR THE NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES MYCOSES STUDY GROUP*







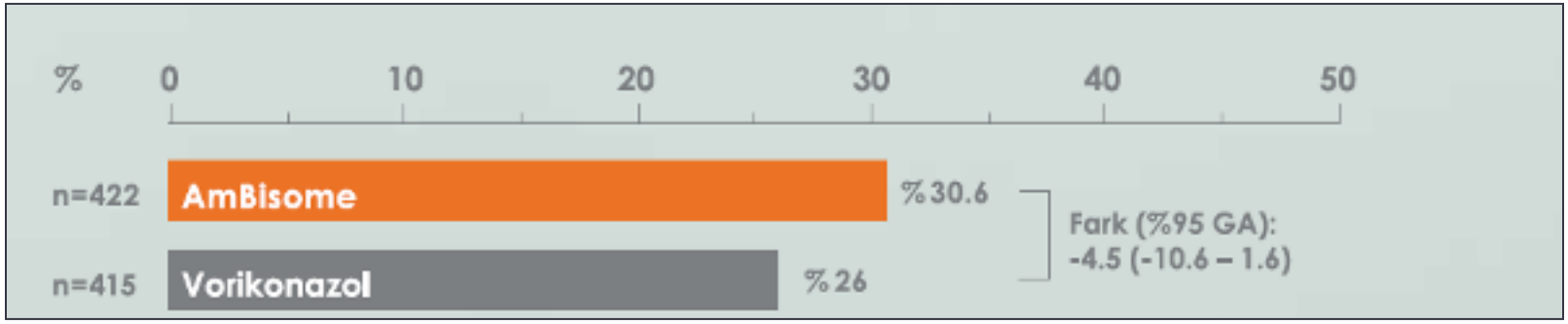


Ampirik tedavi çalışmaları

L AmB vs Vorikonazol: Walsh et al, NEJM, 2002

VORICONAZOLE COMPARED WITH LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B FOR EMPIRICAL ANTIFUNGAL THERAPY IN PATIENTS WITH NEUTROPENIA AND PERSISTENT FEVER

THOMAS J. WALSH, M.D., PETER PAPPAS, M.D., DREW J. WINSTON, M.D., HILLARD M. LAZARUS, M.D., FINN PETERSEN, M.D., JOHN RAFFALLI, M.D., SAUL YANOVICH, M.D., PATRICK STIFF, M.D., RICHARD GREENBERG, M.D., GERALD DONOWITZ, M.D., AND JEANETTE LEE, PH.D., FOR THE NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES MYCOSES STUDY GROUP*



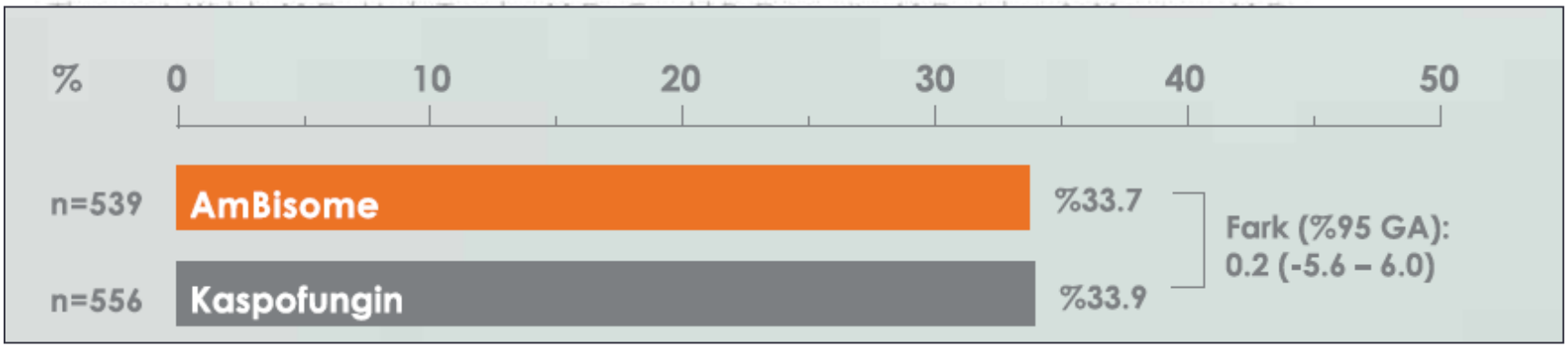
Vorikonazol, non-inferiorite için alt sınıra (-10.0) ulaşamamıştır[1] ve **ampirik tedavi için FDA onayı alamamıştır.[2]**

1.Walsh TJ et al. N Engl J Med 2002;346(4):225-234.
2.Petrikkos G, Skiada A. International Journal of Antimicrobial Agents. 2007; 30:108-117.

Ampirik tedavi çalışmaları

L AmB vs Caspofungin: Walsh et al, NEJM, 2004

Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia



Adverse Olaylar

	Caspofungin (N=564)	Liposomal Amphotericin B (N=547)	Difference (95% CI)*	P Value
	percent of patients		*percentage points*	
Nephrotoxicity†	2.6	11.5	−8.9 (−12.0 to −5.9)	<0.001
Infusion-related event‡	35.1	51.6	−16.4 (−22.2 to −0.7)	<0.001
Discontinuation of study therapy because of a drug-related adverse event	5.0	8.0	−3.1 (−6.0 to −0.02)	0.04
Any drug-related adverse event§	54.4	69.3	−14.9 (−20.5 to −9.2)	<0.001

informa
healthcare

REVIEW ARTICLE

A practical critique of antifungal treatment guidelines for haemato-oncologists

Samir Agrawal[1], Brian Jones[2], Rosemary Barnes[3], Chris Kibbler[4], Mike Millen[5], Mary Ashcroft[6], Sarjana Jain[7], Anna Last[8], David Lewis[9], Tom Lewis[10], Mitul Patel[11], and Antonio Pagliuca[12]

TEDAVİ - ampirik

Topic discussed	Consensus	Conflict/unresolved issues
Criteria for choosing empirical therapy	Efficacy and safety are the main considerations (Walsh et al., 2008; Pappas et al., 2009; Maertens et al., 2010)	Additional factors considered are: activity against *Candida* and *Aspergillus* (the two most common fungal pathogens in this group of patients) by IDSA and ECIL-3; and cost by ECIL-3 (Walsh et al., 2008; Pappas et al., 2009; Maertens et al., 2010)
Choice of empirical agent	Caspofungin and liposomal amphotericin B are common choices with good evidence (A) (Walsh et al., 2008; Pappas et al., 2009; Maertens et al., 2010)	Although voriconazole failed to achieve non-inferiority when compared with liposomal amphotericin B, it is still included in ECIL and IDSA because it is the drug of choice for invasive aspergillosis and it reduces the incidence of breakthrough IFD. ECIL-3 and IDSA also recommend fluconazole for its activity against *Candida*; and itraconazole for its similar efficacy, though acknowledging problems with absorption and toxicity (Walsh et al., 2008; Pappas et al., 2009; Maertens et al., 2010)

TEDAVİ - ampirik

Lipozomal AmB, kaspofungin

vorikonazol, itrakonazol

Antifungal proflaksi almıyor **Enfeksiyon odağı yok** **Pulmoner lezyon yok**	**maya**	**Kaspofungin** Lipozomal AmB
Proflaksi maya (flukonazol) **Pulmoner lezyon var**	**küf**	**Lipozomal AmB** *vorikonazol*
Proflaksi (flukonazol) **Pulmoner lezyon var**	**Küf (mucor)**	**Lipozomal AmB**
Proflaksi küf (posa/vori)		**Lipozomal AmB**

4. Kanıtlı/Etkene yönelik Tedavi

Majör risk: Aspergilloz

	Haematological patients			SOT
	Neofytos CID 2009	Pagano CID 2007	Marr CID 2002	Husain CID 2003
Aspergillus	**80%**	**94.5%**	**77.3%**	**69.8%**
Zygomycetes	9.7%	1.1%	8.6%	5.6%
Fusarium	2.2%	3.2%	9.2%	3.7%
Scedosporium	–	1.1%	2.9%	5.6%
Other	9.2%	–	1.78%	15%

Husain S, et al. Clin Infect Dis 2003;37:221–229; Marr KA, Clin Infect Dis 2002;34:909–917;
Neofytos D, et al. Clin Infect Dis 2009;28:265–273; Pagano L, et al. Clin Infect Dis 2007;45:1161–1170

İnvaziv Aspergilloz Tedavisinde
AmB-d vs Vorikonazol

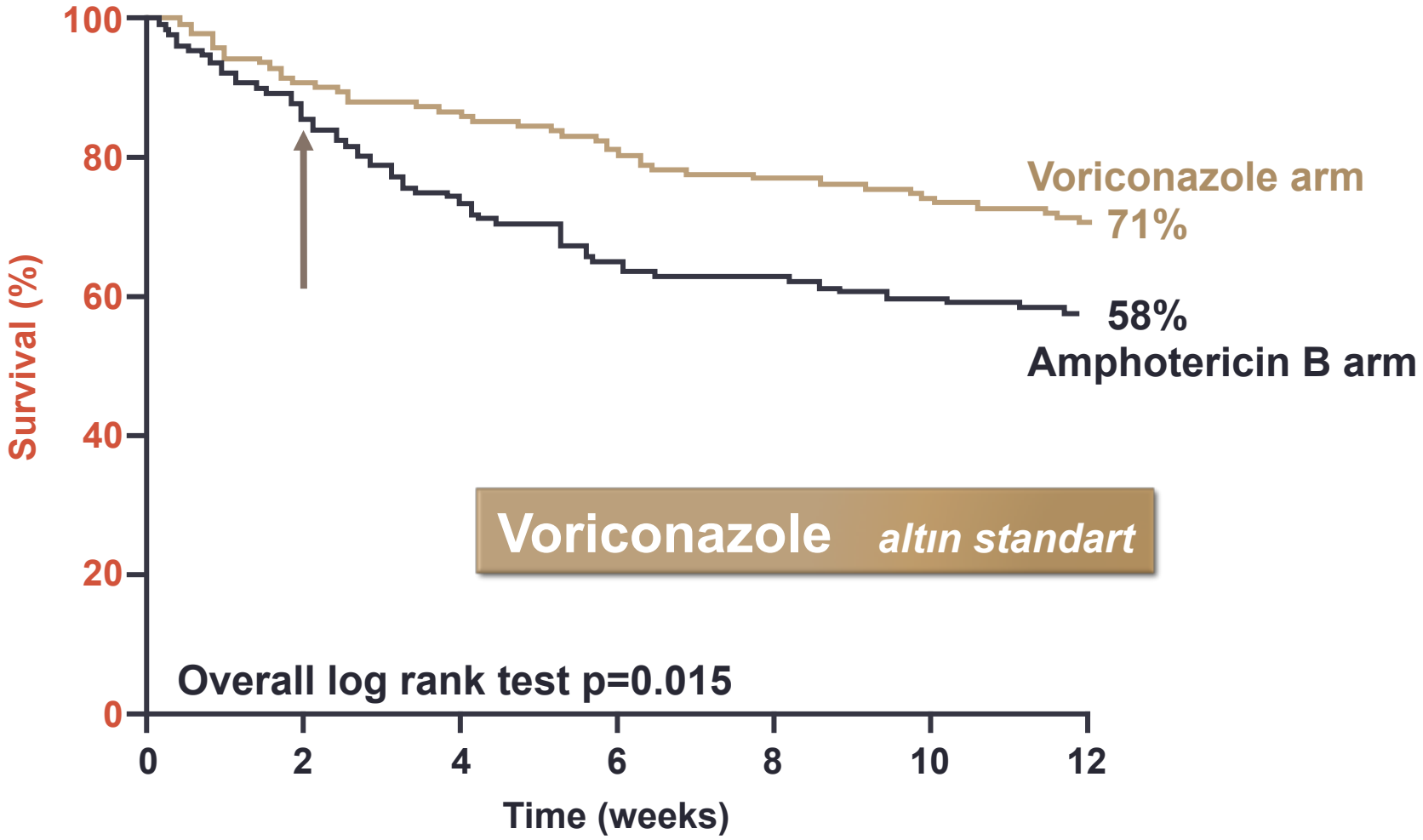
N Engl J Med. 2002 Aug 8;347(6):408-15.

Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.

Herbrecht R[1], Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group.

- Randomize, açık etiketli, 12 haftalık çalışma
- Hematolojik malignite veya KHN uygulanmış hastalar
- 277 IA vakası (kesin veya olası)
- IV Vorikonazol ile IV amfoterisin B deoksikolat karşılaştırması
  - Voriconazol: 1. gün 2 doz 6 mg/kg, ardından yedi gün günde 2 kez 4 mg/kg, ardından günde 2 kez oral 200 mg
  - AmB-d: 1-1,5 mg/kg/gün
- SONUÇ:
  - Genel başarı oranı: Vorikonazol %52.8, AmB-d %31.6 (%95 GA 10.4-32.9)
  - Sağkalım: Vorikonazol %70.8, AmB-d: %57.9 (HR: 0.59, %95 GA, 0.40-0.88)

Overall survival



Herbrecht et al. N Engl J Med 2002;347:408–415

Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold Infection: A Randomized Trial Comparing a High–Loading Dose Regimen with Standard Dosing (AmBiLoad Trial)

Oliver A. Cornely, Johan Maertens, Mark Bresnik, Ramin Ebrahimi, Andrew J. Ullmann, Emilio Bouza, Claus Peter Heussel, Olivier Lortholary, Christina Rieger, Angelika Boehme, Mickael Aoun, Heinz-August Horst, Anne Thiebaut, Markus Ruhnke, Dietmar Reichert, Nicola Vianelli, Stefan W. Krause, Eduardo Olavarria, and Raoul Herbrecht, for the AmBiLoad Trial Study Group*

	Herbrecht 2002		AmBiload 2007	
12.haftada Tedavi Başarısı (tam veya kısmi)	Vorikonazol:	% 53	3 mg LAMB	%50
	Amfoterisin B:	% 32	10 mg LAMB	%46
12.Haftada Sağkalım	Vorikonazol:	% 71	3 mg LAMB	%72
	Amfoterisin B:	% 58	10 mg LAMB	%59

Voriconazole vs L AmB

birebir karşılaştıran çalışma YOK

İnvaziv Aspergillosis: Primer Tedavi

İLAÇLAR	IDSA[1]	UK[2]	ECIL[3]	DGHO[4]	Avustralya[5]
AmB-d	D	D	D	EI	Alternatif
Lipozomal A	**AI**	**AI**	BI	**AII**	Alternatif
ABLC			BII		
ABCD			D		
Itrakonazol			CIII		
Posakonazol					
Vorikonazol	**AI**	**AI**	**AI**	**AI**	**Önerilir**
Kaspofungin		**AI**	CII	CII	
Mikafungin				CII	
Kombinasyon	Önerilmez	Uygulanmamalı	Uygulanmamalı	CIII	Destekleyici kanıt yok

1. *Walsh TJ, et al. Clin Infect Dis 2008;46:327–60.*
2. *Prentice AG, et al. http://www.bcshguidelines.com/documents/fungal_infection_bcsh_2008.pdf*
3. *Maertens J et al. Bone Marrow Transplantation 2011; 46:709–18*
4. *Bohme A et al. Ann Hematol 2014;99:13–32*
5. *Thursky KA, et al. Intern Med J 2008;38:496–520.*

informa

REVIEW ARTICLE

A practical critique of antifungal treatment guidelines for haemato-oncologists

Samir Agrawal[1], Brian Jones[2], Rosemary Barnes[3], Chris Kibbler[4], Mike Millers[5], Mary Ashcroft[6], Sarjana Jain[7], Anna Last[8], David Lewis[9], Tom Lewis[10], Mitul Patel[11], and Antonio Pagliuca[12]

IA primer tedavi

Topic discussed	Consensus	Conflict/unresolved issues
Optimal first-line therapy for invasive aspergillosis	Voriconazole is an appropriate first line agent for proven aspergillosis.	BCSH do not recommend voriconazole in anything less than proven disease. Caspofungin is recommended in BCSH, but not in other guidelines. (Prentice et al., 2008)
	Liposomal amphotericin B is a reasonable alternative in four guidelines and that conventional amphotericin should not generally be considered (Böhme et al., 2009; Thursky et al., 2008; Walsh et al., 2008; Maertens et al., 2010)	Role of other lipid formulations is not clear

informa

REVIEW ARTICLE

A practical critique of antifungal treatment guidelines for haemato-oncologists

Samir Agrawal[1], Brian Jones[2], Rosemary Barnes[3], Chris Kibbler[4], Mike Millers[5], Mary Ashcroft[6], Sarjana Jain[7], Anna Last[8], David Lewis[9], Tom Lewis[10], Mitul Patel[11], and Antonio Pagliuca[12]

IA primer tedavi

Topic discussed	Consensus	Conflict/unresolved issues
When should salvage therapy be considered		Role of salvage is unclear in the guidelines.
Combination therapy as salvage	Insufficient evidence (Walsh et al., 2008; Pappas et al., 2009; Maertens et al., 2010; Prentice et al., 2008; Slavin et al., 2008; Böhme et al., 2009; Cornely et al., 2009)	Role of combination therapy as salvage is unclear in the guidelines.

İnvaziv Aspergillosis: Kurtarma ECIL5

İLAÇ	DERECE	YORUM
Ambizom	B II	VCZ başarısızlığında veri yok
ABLC	B II	VCZ başarısızlığında veri yok
Kaspofungin	B II	VCZ başarısızlığında veri yok
Posakonazol	B II	VCZ başarısızlığında veri yok
Vorikonazol	B II	ilk ilaç olarak kullanılmamışsa
İtrakonazol	C III	yetersiz veri
Kombinasyon Tedavisi		*BII*

Kombinasyon Tedavisi: Potansiyel Artılar ve Eksiler

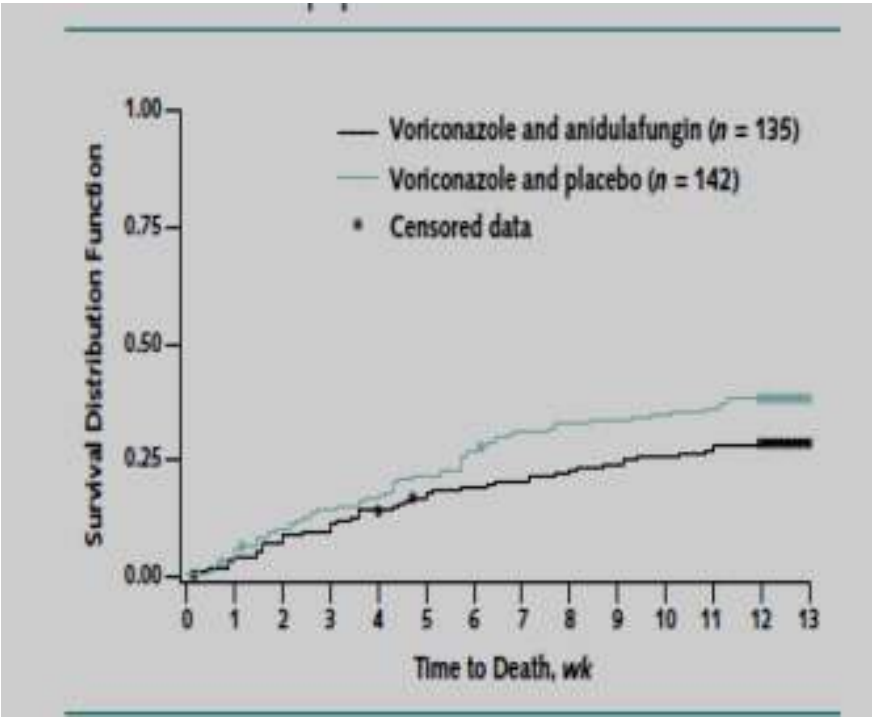
ARTILAR	EKSİLER
Sinerji	Antagonizma
Geniş spektrum	Toksisite artışı
Direnç veya tolerans gelişiminin azalması	İlaç etkileşmesinde artış
Düşük toksisite	Maliyet artışı

IA'de VCZ + ANID veya Plasebo

- Vorikonazol ve anidulafungin kombinasyonu ile 6. hafta tüm nedenlere bağlı mortalite tek başına vorikonazolden daha düşük.
- Bu farklılık, istatistiksel üstünlük için öngörülen değere erişmedi

- MITT hastalarının çoğu GM sonucuna göre yüksek olası IA (218/277, %78.7)
- Yüksek olası grupta post hoc analiz ile üstünlük (+)
- 6. hafta mortalite kombin. grubunda %15.7 (17/108), monoterapi grubunda %27.3 (30/110, p-değeri <0.05 (%95 CI -22.69, -0.4).
- Vorikonazol ve anidulafungin kombinasyonunun güvenilirlik ve tolerabilitesi monoterapi ile eşdeğer.

12. Haftaya dek KM Sağkalım (



Marr et all Ann Intern Med. 2015;162:81-89.

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis

A Randomized Trial

Kieren A. Marr, MD; Haran T. Schlamm, MD; Raoul Herbrecht, MD; Scott T. Rottinghaus, MD; Eric J. Bow, MD, MSc;

Table 3. Data Review Committee-Adjudicated Outcomes in the Modified Intention-to-Treat Population, by Regimen

Outcome	Monotherapy (*n* = 142)*	Combination Therapy (*n* = 135)*	Treatment Difference (95% CI), percentage points†
Deaths attributed to IA at 6 wk	33/39 (84.6)‡	23/26 (88.5)‡	3.9 (−12.9 to 20.6)
Global response at 6 wk			
Success (overall)	61 (43.0)	44 (32.6)	−10.4 (−21.6 to 1.2)
Complete response	17 (12.0)	8 (5.9)	–
Partial response	44 (31.0)	36 (26.7)	–
Failure			
Stable response	19 (13.4)	26 (19.3)	–
Failure of response	7 (4.9)	8 (5.9)	–
Not evaluable	55 (38.8)	57 (42.3)	–
Expired before 6 wk	39 (27.5)	26 (19.3)	–
Missing information	16 (11.3)	31 (23.0)	–

Invaziv Aspergillosisde Yanıtın Değerlendirilmesi ve Tedavi Süresi

- Yanıt değerlendirilmesi esas olarak kliniktir:
  - CT tekrarı (radyasyon maruziyeti? yorumlamada güçlükler?
  - Biyomarker ile izlem: Geçerliliği kanıtlanmadı (kliniği düzelen hastada biyomarker pozitif ise ya da artıyorsa yalancı-pozitiflik nedenlerini aramalı)
  - Hasta klinik olarak iyi değilse incelemeler yeterli süre antifungal tedaviden sonra tekrarlanmalı (en az 7 gün)
- Yanıt veren hastada optimal tedavi süresi bilinmiyor.
  - En az 12 hafta?
- İV tedaviden oral ilaca geçiş hastaya göre değişir (genellikle 1-2 haftadan sonra nötropeniden çıkınca).

ECIL-5 (2013)

Candidemia in hematologic patients before species identification (Changes in ECIL-5 compared to ECIL-1 to 3)

	Overall population		Hematological pts	
Micafungin[1]	A I		~~B II~~	A II
Anidulafungin	A I		~~B II~~	A III
Caspofungin	A I		~~B II~~	A II
AmBisome	A I		~~B II~~	A II
ABLC, ABCD	B II		B II	
AmB deoxycholate [2]	~~A I~~	C I	~~C III~~	C II
Fluconazole[3,4]	A I		C III	
Voriconazole[4]	A I		B II	

[1] *See warning box in European label*
[2] *Close monitoring for adverse event is required*
[3] *Not in severely ill patients*
[4] *Not in patients with previous azole exposure*

(Herbrecht et al, Eur J Cancer Supplement, 2007; Maertens et al, Bone Marrow Transplant, 2011)

Candidemia after species identification (ECIL-5 update)

ECIL-5 (2013)

Candida species	Overall population	Hematological patients
C. albicans	Echinocandins (A I) Fluconazole (A I)[1] Voriconazole (A I) L-AmB (A I) / ABCD (A II) / ABLC (A II) / d-AmB (C I)	Echinocandins (A II)[2] Fluconazole (C III) Voriconazole (C III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (CII)
C. glabrata	Echinocandins (A I) L-AmB (B I) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C I)	Echinocandins (A II)[2] L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C II)
C. krusei	Echinocandins (A II) L-AmB (B I) / ABCD (B II) / ABLC (B II) /d-AmB (C I) Voriconazole (B I)	Echinocandins (A III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) /d-AmB (C II) Voriconazole (C III)
C. parapsilosis	Fluconazole (A II) Voriconazole (B I) Echinocandins (B II) L-AmB (B I) / ABCD (BI I) / ABLC (B II) /d-AmB (C I)	Fluconazole (A III) Voriconazole (C III) Echinocandins (B III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) /d-AmB (C II)

[1] *C I in severely ill patients*

[2] *A III for anidulafungin*

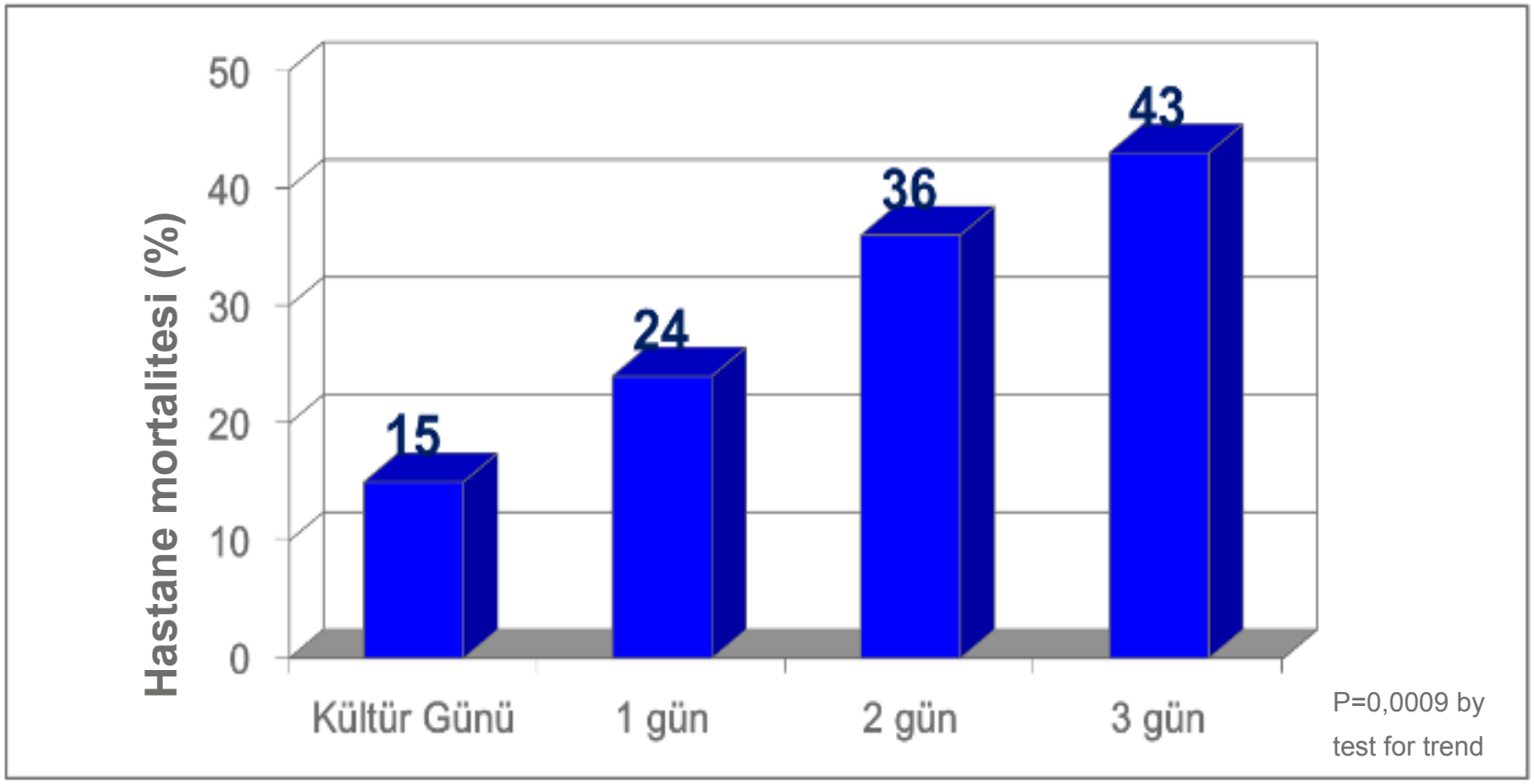
IDSA 2016

- Ekinokandin (mikafungin, kaspofungin, anidilafungin)
  - Kuvvetli öneri, orta derecede kanıt
- Liposomal amfoterisin B
  - yan etki nedeni ile daha az ilgi çekiçi
  - Kuvvetli öneri, orta derecede kanıt
- Flukonazol
  - Kritik olmayan hastada, azol kullanımı yok ise
  - Zayıf öneri, düşük kalitede kanıt
- Vorikonazol
  - Küf kapsamı da isteniyorsa
  - Zayıf öneri, düşük kalitede kanıt

Kandidemi

- Tedavi süresi son üremeden 2 hafta sonra
- Oftalmotolojik inceleme nötropeniden çıktıktan sonra 1 hafta içinde
- Kateter çekilmesi gerekmeyebilir

Kandidemi infeksiyonlarda tedaviye erken başlanması tedavi başarısını arttırıyor



Antifungal tedavi başlamada gecikme (günler)

1.Garey KW et al. CID 2006; 43: 25-31.
2.Morrell et al. AAC 2005; 49: 3640-3645.

5. Sekonder profilaksi

- Relaps riski
  - KİT hastalarında %19-33
  - AML hastalarında %16
- Sekonder profilaksinin yararı
  - Az sayıda vaka
  - Vorikonazol ile
    - Masomoto et al J Chemother 2011;23:17-23
    - Cordonnier et al Bone Marrow Transplant 2004;33:943


TEŞEKKÜRLER……