

Nötropenili Hastalarda Posakonazole karşı Flukonazol ya da İtrakonazol Profilaksisi

Oliver A. Cornely, Johan Maertens, Drew J. Winston, John Perfect, Andrew J. Ullmann, Thomas J. Walsh, David Helfgott, Jerzy Holowiecki, Dick Stockelberg, Yeow-Tee Goh, Mario Petrini, Cathy Hardalo, Ramachandran Suresh, David Angulo-Gonzalez

Department of Internal Medicine, University of Köln, Almanya

Temel Bilgi

Akut miyeloid lösemi ya da miyelodisplastik sendrom için uygulanan kemoterapinin yol açtığı nötropenisi olan hastalar, tedavisi güç ve sıklıkla ölümcül invaziv fungal infeksiyonlar açısından yüksek risk altındadırlar.

Yöntemler

Tedavi atamalarından haberdar olmayan değerlendirici uzmanların yer aldığı bu randomize, çok-merkezli çalışmada, uzamış nötropenili hastalarda profilaksi amaçlı kullanılan posakonazolün etkinlik ve güvenliliğini, flukonazol ve itrakonazol ile karşılaştırdık. Hastalara her kemoterapi küründe, nötropeni iyileşinceye ve tam remisyona kadar profilaksi uygulandı; profilaksi uygulaması, hangisi daha önce gerçekleşirse, invaziv bir fungal infeksiyon ortaya çıkıncaya kadar ya da 12 haftaya kadar süreyle devam ettirildi. Posakonazol ve flukonazol ya da itrakonazol grupları arasında, tedavi sırasındaki kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyonların insidansını karşılaştırdık (primer sonlanım noktası); herhangi bir nedene bağlı ölüm ve ölüme kadar geçen süre, sekonder sonlanım noktalarıydı.

Bulgular

Toplam 304 hasta posakonazol almak üzere ve 298 hasta flukonazol (240) ya da itrakonazol (58) almak üzere randomize yöntemle yerleştirildi. Kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyonlar, posakonazol grubunda yedi hastada (%2) ve flukonazol ya da itrakonazol grubunda 25 hastada (%8) bildirildi [posakonazol grubunda mutlak azalma, -%6; %95 güven aralığı (GA), -9.7 ile -%2.5; $p < 0.001$]; bu değerler, üstünlüğe yönelik istatistik kriterlerini karşılamaktaydı. Posakonazol grubunda anlamlı derecede daha az sayıda hastada invaziv aspergilloz vardı [ikiye (%1) karşı 20 (%7), $p < 0.001$]. Posakonazol alanlarda sağkalım, flukonazol ya da itrakonazol alanlarda olduğundan anlamlı ölçüde daha uzundu ($p = 0.04$). Olası ya da muhtemel tedaviye bağlı ciddi advers olaylar, posakonazol grubunda 19 hasta (%6) ve

flukonazol ya da itrakonazol grubunda altı hasta (%2) tarafından bildirildi (p= 0.01). En yaygın tedavi-ilişkili advers olaylar, her iki grupta da gastrointestinal kanal rahatsızlıkları oldu.

Sonuçlar

Akut miyeloid lösemi ya da miyelodisplastik sendrom nedeniyle kemoterapi görmekte olan hastalarda, posakonazol invaziv fungal infeksiyonları flukonazol ya da itrakonazol ile olduğundan daha etkin bir şekilde engelledi ve genel sağkalımda iyileşme sağladı. Posakonazol grubunda, olası ya da muhtemel tedaviye bağlı daha fazla sayıda ciddi advers olay bulunuyordu.

Hematolojik kanserleri olan nötropenik hastalarda invaziv fungal infeksiyonlar, yeni antifungal ajanların var olmasına karşın, majör bir hastalık ve ölüm nedeni olmayı sürdürmektedir. Lösemili hastalar arasında kanıtlanmış ya da muhtemel küf ve maya infeksiyonlarının insidansı %24'ü bulabilmektedir. Kandidiyazis ya da aspergillozis için bildirilen mortalite %40-50 aralığındadır ve fusariyozis ya da zigomikozis kökenli mortalite %70 ya da daha fazladır. Profilaksi yaygın olarak kullanılan bir tedavi stratejisidir, çünkü fungal infeksiyon tanısı sıklıkla gecikmeli olarak konulmaktadır ya da kesin bir tanı konulması güçtür ve antifungal tedavideki bir gecikme, mortaliteyi artırmaktadır.

Allojen hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) alıcıları arasında flukonazol ile antifungal profilaksi, morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Flukonazol profilaksisi aynı zamanda, diğer nötropenik hasta popülasyonlarında da kullanılmaktadır, ancak bu hastalardaki etkinliğini destekleyen veriler daha azdır. Flukonazol kabul edilebilir bir advers olay profiline sahiptir, ancak nötropenili hastalarda giderek sıklaşan bir infeksiyon nedeni olan filamentöz mantarlara karşı etkinlikten yoksundur. İtrakonazol, *Aspergillus* türlerine karşı aktivite de dahil olmak üzere, flukonazolden daha geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir. Nötropenili ve hematolojik kanserli hastaları kapsayan araştırmalar üzerindeki bir meta-analiz, itrakonazol ile profilaksinin, flukonazol ile profilaksiden daha etkili olduğunu göstermiştir. Ne var ki, itrakonazolün klinik yararlılığı, siklodekstrin içeren oral solüsyonun iyi tolere edilemeyişi ve oral kapsül formülasyonunun düzensiz ve değişken biyoyararlanımı nedeniyle kısıtlıdır. Böylelikle, eski kuşak oral azol ajanlar, antifungal aktivite spektrumları ve tolerabiliteleriyle ilişkili kısıtlamalara sahiptirler.

Posakonazol, *Candida*, *Aspergillus*, *Zygomycetes* ve *Fusarium* türleri dahil, geniş bir spektrumda yer alan, tıbbi açıdan önemli mantarlara karşı in vitro aktivite gösteren yeni kuşak bir oral azol bileşiğidir. Hayvan ve insanlarda yürütülen çalışmalarda posakonazolün, küf ve mayalar ile gelişen invaziv infeksiyonların tedavisinde klinik aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur. Biz, akut miyeloid lösemi ya da miyelodisplastik sendrom nedeniyle remisyon-indüksiyon kemoterapisi görmekte olan

nötropenili hastalarda invaziv fungal infeksiyonların önlenmesinde posakonazolün etkinlik ve güvenliliğinin, flukonazol ya da itraconazol ile karşılaştırıldığı randomize bir araştırma yürüttük.

Yöntemler

Hastalar

On üç yaş ve üzerindeki hastalar, yeni tanı konulmuş ya da ilk nüksteki akut miyeloid lösemi veya miyelodisplastik sendrom için uygulanan remisyon-indüksiyon kemoterapisi sonucunda, yedi gün ya da daha uzun süreli, milimetre küp başına 500 veya daha az sayıda hücrelik bir mutlak nötrofil sayımı şeklinde nötropenileri var ise ya da olacağı öngörülüyorsa, çalışma için elverişliydi. Hastaların elverişli olabilmek için aynı zamanda, oral yoldan ilaç alabilecek durumda olmaları da gerekliydi, ancak araştırmaya girişte, kısa bir intravenöz (IV) tedavi periyoduna (dört günden daha kısa) izin verilmekteydi. Çalışmaya alınmama kriterleri, önceki 30 gün içinde invaziv fungal infeksiyon, klinik olarak anlamlı derecede hepatik ya da renal disfonksiyon, anormal bir kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı (QTc aralığı), başlangıç döneminde 2'nin üzerinde bir Doğu Onkoloji İş Birliği Grubu performans statüsü skoru (günün yarından fazlasında yatakta), azollere karşı aşırı duyarlılık ya da idiyosenkratik reaksiyon öyküsü, ya da azoller ile advers etkileşim potansiyeli taşıyan ilaçlara gerek duyulmasıydı. Çalışmaya kaydedilmeden önce, her hastadan veya hastanın anne-babası ya da yasal vasisinden bilgilendirilmiş yazılı olur alındı ve çalışma her katılımcı merkezde kurumsal inceleme kurulu ya da etik komite tarafından onaylandı.

Çalışma tasarımı

Çalışma akademik yazarlar ve destekleyicinin çalışanları tarafından, bağımsız bir uzmanlar paneli ile iş birliği içinde tasarlandı. Destekleyici verileri analiz etti ve akademik yazarlar ile destekleyicinin çalışanı olan bir yazar makalenin taslağını hazırladı. Akademik yazarlar, primer verilere ve bunların analiz sonuçlarına tam bir erişim hakkına sahiptiler ve sonuçların bildirilmesi ve makale taslağının içeriği konusundaki kararlarda tamamen bağımsızdılar. Akademik yazarlar verilerin ve veri analizlerinin tam ve doğru olduğunu garanti ederek onaylamaktadırlar.

Tedavi atamalarından haberdar olmayan değerlendirici uzmanların yer aldığı bu prospektif, randomize araştırmada, invaziv fungal infeksiyonlardan korunmada posakonazol ile flukonazol ya da itraconazolü karşılaştırdık. Çalışmanın başlangıcında araştırmacılar, lokal uygulamalar doğrultusunda, çalışma boyunca kullanmak üzere flukonazol ya da itraconazolden birini seçtiler. Hastalar posakonazol veya ya flukonazol ya da itraconazol almak üzere, randomize yöntemle 1:1 oranında yerleştirildi. Profilaksi, ya son antrasiklin dozundan 24 saat sonra ya da, antrasiklin-bazlı bir rejim almayan hastalarda, kemoterapinin ilk gününde başlamak üzere, her kemoterapi

küründe uygulandı. Profilaksi nötropeni iyileşinceye ve tam remisyona kadar uygulandı ve hangisi daha önce gerçekleşirse, invaziv bir fungal infeksiyon ortaya çıkıncaya kadar ya da randomizasyondan sonra 12 haftaya kadar süreyle devam ettirildi. Hastalar randomizasyondan sonra 100 gün ve son kemoterapi kürü esnasında uygulanan son çalışma ilacı dozundan sonra 30 gün süreyle izlendi. Tedavi atamalarından haberdar olmayan infeksiyon hastalıkları uzmanlarından oluşan bir bağımsız veri inceleme komitesi bütün fungal infeksiyon olgularını inceledi ve Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu ve Mikozis Çalışma Grubu (EORTC-MSG) uzlaşısı kriterleri doğrultusunda kanıtlanmış, muhtemel, ya da olası şeklinde klasifiye etti.

Çalışma ilacı uygulaması

Çalışma hastalarına, günde üç kez oral suspansiyon şeklinde 200 mg posakonazol, günde bir kez oral suspansiyon şeklinde 400 mg flukonazol (Diflucan, Pfizer), ya da günde iki kez oral solüsyon şeklinde 200 mg itrakonazol (Sporanox, Janssen) verildi. Oral çalışma ilacını tolere edemeyen hastalar, her kemoterapi kürü başına üç gün ya da daha kısa süreyle aynı dozda IV profilaksi alabilmekteydi. Flukonazol ya da itrakonazol grubunda IV profilaksi ajanı, hastanın atandığı çalışma ilacıydı; posakonazol grubunda ise amfoterisin B deoksikolat kullanıldı [Fungizone (Apothecon Pharmaceuticals) ya da bir jenerik form, günde kilogram başına 0.3 ile 0.5 mg]. Her iki gruptaki hastaların, kuşkulu bir invaziv fungal infeksiyon için empirik antifungal tedavi olarak amfoterisin B ya da başka bir sistemik ajan almalarına müsaade edilmekteydi.

Etkinlik değerlendirmesi

Bütün hastalarda, profilaksinin başlangıcında ve sonunda, çalışma ilacının son dozu uygulandıktan 30 gün sonra ve randomizasyondan 100 gün sonra invaziv fungal infeksiyon varlığına yönelik geniş kapsamlı değerlendirmeler yapıldı. Tedavi fazı (randomizasyon gününden son kemoterapi kürü esnasında son çalışma ilacı dozu uygulandıktan yedi gün sonrasına kadar olan periyod şeklinde tanımlandı) sırasında herhangi bir zamanda, eğer bir hastada ateş dahil herhangi bir infeksiyon bulgu ya da semptomu ortaya çıkarsa, tam bir klinik ve mikolojik değerlendirme yapıldı. *Aspergillus* galaktomannan tayin yöntemi (Platelia *Aspergillus* enzime bağlı immüno-sorban tayin yöntemi, Bio-Rad Laboratories) için, haftada iki kez tarama kan örnekleri alındı. Fungal izolatların in vitro duyarlılık testleri, merkezi bir laboratuvar ekibi tarafından, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (önceki ismi Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi) yöntemleri doğrultusunda yapıldı. Çalışma ilacının kararlı durum plazma konsantrasyonlarını ölçtük ve aritmetik ortalamaları hesapladık. Posakonazol ve flukonazol düzeylerinin ölçümleri için kütle-spektrometrik saptama metoduyla likid kromatografi ve itrakonazol için yüksek performanslı kromatografi metodunu kullandık.

Primer Analiz: Primer etkinlik sonlanım noktası, tedavi fazı sırasında kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyonların insidansıydı. İnsidans düzeylerine, üyeleri tedavi atamalarından haberdar olmayan bir uzmanlar paneli tarafından, EORTC-MSG uzlaşısı kriterleri doğrultusunda karar verildi.

Sekonder Analizler: Sekonder sonlanım noktaları, randomizasyondan sonraki 100 gün içinde invaziv aspergilloz insidansını, invaziv fungal infeksiyon insidansını ve tedavi fazı sırasında tedavi başarısını (başarısızlığa kıyasla) içeriyordu. Tedavi başarısızlığı şu şekilde tanımlandı; kanıtlanmış ya da muhtemel bir invaziv fungal infeksiyonun ortaya çıkması; ardışık dört gün ya da daha uzun süreyle veya toplam 10 gün bir IV çalışma ilacının uygulanması; kuşkulu invaziv fungal infeksiyon için dört gün ya da daha uzun süreyle başka bir sistemik antifungal ajanın alınması; olması ya da muhtemel çalışma tedavisine bağlı ve tedavinin sonlandırılmasıyla sonuçlanan bir advers olayın ortaya çıkışı; ya da ek izleme yapılmaksızın çalışmadan çekilme. Sağlıkım randomizasyondan 100 gün sonra değerlendirildi ve genel sağlıkım, herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar olan zaman, fungal infeksiyona bağlı ölüme kadar olan zaman ve kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyon bulunmaksızın sağlıkım süresi için analizler yapıldı. Aynı zamanda, invaziv fungal infeksiyona kadar geçen zaman ve ilk empirik antifungal tedavi kullanımına kadar geçen zaman da değerlendirildi.

Güvenlik değerlendirmesi

Advers olaylar randomizasyon zamanından, son kemoterapi kürü esnasında çalışma ilacının son dozu uygulandıktan 30 gün sonrasına kadar kaydedildi. Bu olaylar, Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Ortak Toksikite Kriterleri derecelendirme sistemi doğrultusunda sınıflandırıldı.

İstatistiksel analiz

Primer etkinlik analizi, tedavi yönelimli yaklaşım temeline dayanıyordu; randomize edilen bütün hastalara ait veriler bu analizde kullanıldı. İlk önce, posakonazolün flukonazol ya da itraconazol tedavisine kıyasla altta olmayışı değerlendirildi. Bizim çalışmamız için, flukonazol ya da itraconazol profilaksisi ile kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyon insidansının, %8 veya altında olacağı varsayılmıştı. Bu nedenle, son analiz için %4.87 düzeyinde bir anlamlılık dönüm noktası kullanarak (ara analize açıklık getirmek için), eğer posakonazol ile ve flukonazol ya da itraconazol ile kanıtlanmış veya muhtemel fungal infeksiyon insidansları arasındaki farklılık için %95.13 GA'nın (bundan sonra %95 GA olarak söz edilecek) üst sınırı %4'ün altında çıkarsa, altta olmayış durumunun kanıtlanacağını ve posakonazolün flukonazol ya da itraconazol tedavisine karşı üstün oluşunun değerlendirilebileceğini hesapladık. Eğer aynı %95 GA'nın üst sınırı negatif çıkarsa, posakonazolün üstünlüğü kanıtlanacaktı. Bu iki aşamalı analiz, 0.05 düzeyinde bir bütünsel tip 1 ha-

ta oranı barındırıyordu. Herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar olan zaman, fungal enfeksiyona bağlı ölüme kadar olan zaman, kanıtlanmış ya da muhtemel bir fungal enfeksiyona kadar geçen zaman, ilk empirik antifungal tedavi kullanımına kadar geçen zaman ve kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal enfeksiyon bulunmaksızın sağkalım süresini değerlendirmek için Kaplan-Meier metodunu kullandık. Sağkalım yararı ki-kare ve log-rank testleriyle değerlendirildi. Altta olmayış analizi dışındaki bütün analizler iki-yönlü p değerlerine dayanıyordu ve 0.05'in altındaki bir iki-yönlü p değerinin istatistiksel anlamlılığı gösterdiği kabul edildi. Bir fungal enfeksiyon ve bir ölümü önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayıları (tedavi edilmesi gereken sayılar) önceden tanımlandığı şekilde hesaplandı.

Bulgular

Hasta özellikleri

Çalışma Ağustos 2002 ile Nisan 2005 tarihleri arasında tüm dünyada 89 merkezde yürütüldü. Üç yüz dört hasta posakonazol almak üzere ve 298 hasta flukonazol (240) ya da itraconazol (58) almak üzere, toplam 602 hasta randomize yöntemle tedavi için yerleştirildi. İki grup benzer özelliklere sahipti (Tablo 1).

İnvaziv fungal enfeksiyon

Tedavi fazı sırasında kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal enfeksiyonlar posakonazol grubundaki 304 hastanın 7 (%2)'sinde ve flukonazol ya da itraconazol grubundaki 298 hastanın 25 (%8)'inde ortaya çıktı (posakonazol grubunda mutlak azalma, -%6; %95 GA, -9.7 ile -2.5; $p < 0.001$). Çalışmada kıyaslama ilacı olarak flukonazolün kullanıldığı merkezler ile sınırlı bir "post hoc" analizde posakonazolün flukonazole karşı üstünlüğü doğrulandı (www.nejm.org adresinde bu makalenin tam metni ile birlikte bulunan Bütünleyici Ek'e bakınız). Bir invaziv fungal enfeksiyonun önlenmesi için, flukonazol ya da itraconazole kıyasla, posakonazol ile 16 hastanın tedavi edilmesi gerekeceğini hesapladık.

Randomizasyondan sonraki 100 günlük dönem boyunca kanıtlanmış ya da muhtemel bir fungal enfeksiyon, posakonazol grubundaki 304 hastanın 14 (%5)'ünde gelişirken, flukonazol ya da itraconazol grubundaki 298 hastanın 33 (%11)'ünde gelişti ($p = 0.003$). İnvaziv fungal enfeksiyona kadar geçen ortalama (\pm SS) zaman, posakonazol grubunda 41 ± 26 gün ve flukonazol ya da itraconazol grubunda 25 ± 26 gün oldu. İnvaziv fungal enfeksiyona kadar geçen zamanın Kaplan-Meier analizinde, posakonazol lehine anlamlı bir farklılık olduğu gösterildi ($p = 0.003$) (Şekil 1A). Tablo 2'de, tedavi fazı sırasında ortaya çıkan invaziv fungal enfeksiyonların nedensel patojenleri listelenmektedir; *Aspergillus* aralarında en yaygın olanıydı. Posakonazol profilaksisi ile ilişkili aspergilloz olguları, flukonazol ya da itraconazol profilaksisi ile olandan anlamlı derecede daha az sayıda idi [2 (%1)'e kıyasla 20 (%7), $p < 0.001$].

Tablo 1. Tedavi yönelimli popülasyonun başlangıç dönemi ve tedavi fazı sırasındaki özellikleri*

Özellik	Flukonazol ya da				p
	Posakonazol (n = 304)	itrakonazol (n = 298)	Flukonazol (n = 240)	İtrakonazol (n = 58)	
Yaş					
Ortalama	49 ± 17	50 ± 16	50 ± 17	52 ± 14	0.30
Median	53	53	52	54	
Aralık	13-82	13-81	13-79	20-81	
İrk ya da etnik grup-no. (%)†					
Beyaz	220 (72)	231 (78)	182 (76)	49 (84)	0.16
Beyaz olmayan	84 (28)	67 (22)	58 (24)	9 (16)	
Siyah	16 (5)	9 (3)	7 (3)	2 (3)	
Asyalı	13 (4)	9 (3)	3 (1)	6 (10)	
Latin	51 (17)	47 (16)	46 (19)	1 (2)	
Diğer	4 (1)	2 (1)	2 (1)	0	
Erkek cinsiyeti-no. (%)	158 (52)	160 (54)	128 (53)	32 (55)	0.68
Bölge-no. (%)					
Amerika Birleşik Devletleri	81 (27)	78 (26)	70 (29)	8 (14)	0.93
Avrupa	125 (41)	127 (43)	92 (38)	35 (60)	
Kanada	14 (5)	14 (5)	14 (6)	0	
Uzak Doğu	18 (6)	21 (7)	9 (4)	12 (21)	
Latin Amerika	66 (22)	58 (19)	55 (23)	3 (5)	
Primer tanı-no. (%)					
Akut miyeloid lösemi					
Yeni tanı	213 (70)	222 (74)	181 (75)	41 (71)	0.24
İlk nüks	42 (14)	38 (13)	31 (13)	7 (12)	0.72
Miyelodisplastik sendrom	49 (16)	38 (13)	28 (12)	10 (17)	0.25
Tedavi fazı sırasında MNS nadiri-no. (%)					
≤ 500 hücre/mm ³	298 (98)	290 (97)	234 (98)	56 (97)	0.60
≤ 100 hücre/mm ³	264 (87)	261 (88)	213 (89)	48 (83)	0.81
Tedavi fazı sırasında toplam nötropenili gün sayısı					
0-7-no. (%)	21 (7)	21 (7)	17 (7)	4 (7)	
8-21-no. (%)	141 (46)	143 (48)	118 (49)	25 (43)	
> 21-no. (%)	142 (47)	134 (45)	105 (44)	29 (50)	
Ortalama	25 ± 17	23 ± 13	23 ± 13	24 ± 14	0.046
Başlangıç döneminde dışkıda ya da boğazda maya kolonizasyon durumu-no. (%)					
Pozitif	133 (44)	121 (41)	107 (45)	14 (24)	0.67
Negatif	147 (48)	144 (48)	107 (45)	37 (64)	
Eksik ya da bilinmeyen	24 (8)	33 (11)	26 (11)	7 (12)	

Tablo 1. Tedavi yönelimli popülasyonun başlangıç dönemi ve tedavi fazı sırasındaki özellikleri (devamı)*

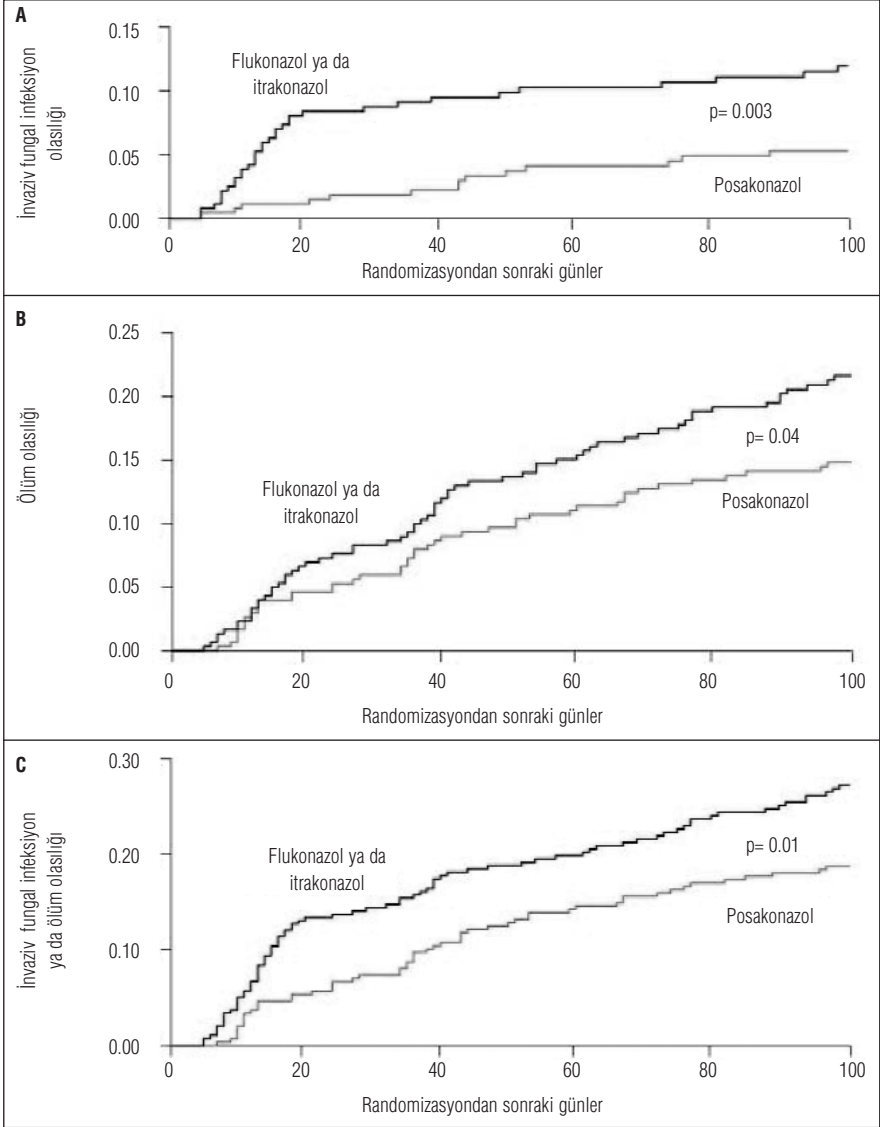
Özellik	Flukonazol ya da				p
	Posakonazol (n= 304)	itrakonazol (n= 298)	Flukonazol (n= 240)	İtrakonazol (n= 58)	
Randomizasyondan önce profilaktik olarak sistemik antifungal ajan kullanımı				Hastalar-no. (%)	42 (14)
42 (14)	28 (12)	14 (24)	1.0		
Gün sayısı					
Ortalama	4 ± 7	3 ± 5	3 ± 6	3 ± 5	
Median	1	1	1	1	
Aralık	1-45	1-31	1-31	1-17	
Randomizasyondan son temasa kadar geçen gün sayısı	93 ± 33	90 ± 33	87 ± 33	99 ± 34	0.31
Çalışma ilacıyla profilaksi uygulanan gün sayısı	29 ± 21	25 ± 17	24 ± 16	29 ± 21	0.008
Tedavi fazı sırasında toplam kemoterapi kürü sayısı-no. (%)					
1	174 (57)	182 (61)	146 (61)	36 (62)	0.36
≥ 2	130 (43)	116 (39)	94 (39)	22 (38)	
Tedavi fazı sırasında büyüme faktörleri kullanımı					
Hastalar-no. (%)	143 (47)	147 (49)	111 (46)	36 (62)	0.62
Gün-no. (%)	14 ± 12	12 ± 10	12 ± 10	13 ± 11	0.08
Tedavi fazı sırasında oral profilaksi yerine intravenöz çalışma ilacı kullanımı‡				Hastalar-no. (%)	17 (6)§
30 (10)	25 (10)	5 (9)	0.048		
Gün-no. (%)					
1-3	11 (4)	18 (6)	17 (7)	1 (2)	
4-7	4 (1)	8 (3)	6 (3)	2 (3)	
> 7	2 (1)	4 (1)	2 (1)	2 (3)	
Ortalama	4 ± 4	4 ± 4	4 ± 4	6 ± 4	
Sistemik amfoterisin B tedavisi					
Hastalar-no. (%)	68 (22)	82 (28)			0.16
Gün sayısı	1 ± 3	2 ± 3			0.29

* Artı-eksi değerler ortalama ± SS'dir. Tedavi fazı randomizasyon gününden, son kemoterapi kürü esnasında çalışma ilacının son dozu uygulandıktan yedi gün sonrasında kadar geçen periyod olarak tanımlanmıştır. P değerleri bir araya getirilmiş flukonazol ve itrakonazol gruplarına kıyasla posakonazol grubu içindir. MNS mutlak nötrofil sayımını belirtiyor.

† İrk ya da etnik grup doktorlar tarafından bildirilmiştir.

‡ Kullanılan intravenöz çalışma ilacı, posakonazol grubundaki hastalarda amfoterisin B deoksikolat; flukonazol ve itrakonazol gruplarındaki hastalarda ise çalışma ilacının intravenöz bir formülasyonuuydu.

§ Bu hastalar intravenöz alternatif çalışma ilacı olarak değişik dört gün ya da daha uzun veya toplam 10 gün süreyle amfoterisin B alan altı kişiyi de kapsamaktadır (bkz. Tablo 3).



Şekil 1. Randomizasyondan sonraki 100 günlük periyod süresince invaziv fungal infeksiyon (Panel A), herhangi bir nedene bağlı ölüm (Panel B) ve invaziv fungal infeksiyon ya da ölüme (Panel C) kadar geçen zamana ilişkin Kaplan-Meier eğrileri.

P değerleri log-rank testiyle hesaplanmıştır. Veriler, hangisi daha erken gerçekleşirse, son temas tarihinde ya da randomizasyondan sonraki 100. günde sonlandırılmıştır.

Tablo 2. Tedavi fazı sırasında kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyonlar*

İnvaziv fungal infeksiyon	Flukonazol ya da İtrakonazol				p	%95 GA
	Posakonazol (n= 304)	İtrakonazol (n= 298)	Flukonazol (n= 240)	İtrakonazol (n= 58)		
	Sayı (yüzde)					
Kanıtlanmış ya da muhtemel† Küf	7 (2)	25 (8)	19 (8)	6 (10)	< 0.001	-9.7 ile -2.5
İnvazif aspergilloz	2 (1)	20 (7)	15 (6)	5 (9)	< 0.001	-9.1 ile -3.1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	2	1	1		
<i>Aspergillus flavus</i>	0	2	2	0		
<i>Aspergillus</i> türleri‡	2	16	12	4		
<i>Rhizopus</i> türleri	0	1	1	0		
<i>Pseudallescheria boydii</i>	0	1	1	0		
Küf, başka bir şekilde tanımlanmamış	1	0	0	0		
Maya						
İnvaziv kandidiyazis	3 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)	0		
<i>Candida glabrata</i>	2	1	1	0		
<i>Candida krusei</i>	0	1§	1§	0		
<i>Candida parapsilosis</i>	0	1§	1§	0		
<i>Candida tropicalis</i>	1	0	0	0		
Diğer						
<i>Pneumocystis jirovecii</i> ¶	1	1	0	1		

* Tedavi fazı randomizasyon gününden, son kemoterapi kürü esnasında çalışma ilacının son dozu uygulandıktan yedi gün sonrası-na kadar geçen periyot olarak tanımlanmıştır. P değerleri ki-kare testi kullanılarak hesaplandı. P değerleri ve %95 GA, bir araya getirilmiş flukonazol ve itrakonazol gruplarına kıyasla posakonazol grubu için bildirilmektedir.

† İnvaziv fungal infeksiyonların küresel dağılımı şu şekildedeydi: Amerika Birleşik Devletleri, yedi hasta (posakonazol grubu, 1/81; flukonazol ya da itrakonazol grubu, 6/78); Avrupa, 15 hasta (posakonazol, 3/125; flukonazol ya da itrakonazol, 12/127); Kanada, 0 hasta; Uzak Doğu, beş hasta (posakonazol, 2/18; flukonazol ya da itrakonazol, 3/21); ve Latin Amerika, beş hasta (posakonazol, 1/66; flukonazol ya da itrakonazol, 4/58).

‡ *Aspergillus* türleri ile kanıtlanmış ya da muhtemel infeksiyon için mikrobiyolojik kriterler, *Aspergillus* galaktomannan antijeni için pozitif bir test sonucunu (≥ 0.5 galaktomannan indeksi üzerinde), mutlaka pozitif olması gerekmeyen bir kültürü, ya da tablo ile bağdaşan histopatolojik bulguları içeriyordu.

§ İki infeksiyon tek bir hastaya aitti; dolayısıyla bunlar tek infeksiyon olarak sayıldılar.

¶ *Pneumocystis pnömonisi*, çalışma ilaçları dahil, azollerin *P. jirovecii*'ye karşı aktivite gösterdikleri yönünde hiç veri bulunmamasıyla birlikte, yine de kapsama alınmıştır.

Klinik başarı ya da başarısızlık

Klinik başarı ya da başarısızlık oranları ve klinik başarısızlığın nedenleri Tablo 3'te listelenmiştir. Posakonazol grubundaki 304 hastanın 81 (%27)'ine tedavi fazı sırasında empirik bir antifungal ajan uygulanırken, flukonazol ya da itrakonazol grubundaki 298 hastanın 112 (%38)'sine uygulanmıştır (p= 0.004). Yüz günlük dönem sırasında ilk empirik antifungal tedavi kullanımına kadar geçen zamanın analizinde, flukonazol ya da itrakonazole karşı posakonazol lehinde anlamlı bir farklılığın bulunduğu açığa çıkarılmıştır (p= 0.02).

Tablo 3. Tedavi fazı sırasında klinik yanıt ve başarısızlık nedenleri*

Klinik yanıt	Posakonazol	Flukonazol ya da İtrakonazol	p	%95 GA
	(n= 304)	(n= 298)		
no (%)				
Klinik başarı	195 (64)	160 (54)		
Klinik başarısızlık†	109 (36)	138 (46)	0.009	-18.3 ile -2.6
Kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyon	7 (2)	25 (8)	<0.001	-9.7 ile -2.5
Kuşkulu bir fungal infeksiyon için ≥ 4 ardışık gün süreyle sistemik antifungal ajan kullanımı ‡	25 (8)	25 (8)	0.94	
Olası ya da muhtemel çalışma tedavisine bağlı, çalışmanın bırakılmasıyla sonuçlanan advers olay ≥ 4 ardışık gün ya da toplam 10 gün süreyle intravenöz çalışma ilacı kullanımı	6 (2)§	12 (4)	0.14	
Herhangi bir nedenden dolayı çalışmadan çekilme ve izlemede kayıp	8 (3)	1 (< 1)	0.02	0.0 ile 4.2

* Tedavi fazı randomizasyon gününden, son kemoterapi kürü esnasında çalışma ilacının son dozu uygulandıktan yedi gün sonrasına kadar geçen periyod olarak tanımlanmıştır. P değerleri ki-kare testi kullanılarak hesaplandı. P değerleri, bir araya getirilmiş flukonazol ve itrakonazol gruplarına kıyasla posakonazol grubu için bildirilmektedir; ilgili %95 GA, anlamlılık derecesine ulaşıldığında verilmektedir.

† Klinik başarısızlık aynı zamanda, sonrasında tedavi uygulanmayan randomizasyon olarak da tanımlanmıştır; bu durum, posakonazol grubunda 304 hastanın yedisi (%2) ve flukonazol ya da itrakonazol grubunda 298 hastanın altısı (%2) için geçerli oldu. Her alt-kategoriye hasta sayılarının toplamı total sayıya eşit değildir, çünkü bazı hastalarda birden fazla tipte klinik başarısızlık bulunmaktaydı.

‡ Amfoterisin B, her iki grupta da hastalara en sık uygulanan sistemik antifungal ajandı.

§ Posakonazol grubunda 17 hastaya, posakonazole alternatif olarak intravenöz yoldan amfoterisin B verildi; ancak, bunların sadece altısı bu ajanı ardışık dört gün veya daha uzun veya toplam 10 gün süreyle aldı.

Mortalite

Çalışma dönemi sırasında posakonazol grubundaki 304 hastanın 49 (%16)'u yaşamını kaybederken, flukonazol ya da itrakonazol grubundaki 298 hastanın 67 (%22)'si yaşamını kaybetti ($p= 0.048$); 100 gün içinde, sırasıyla 44 (%14) hasta ve 64 (%21) hasta yaşamını kaybetti. Randomizasyondan sonraki 100 günlük periyodun sonunda, herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen zaman üzerinde yapılan Kaplan-Meier analizinde, flukonazol ya da itrakonazole karşı posakonazol lehinde anlamlı bir sağkalım yararının bulunduğu gösterildi ($p= 0.04$) (Şekil 1B). Yüzüncü günde posakonazol grubunda mortalitedeki göreceli azalma, flukonazol ya da itrakonazol grubuna kıyasla, %33 idi. Bir ölümü engellemek için posakonazol ile tedavi edilmesi gereken tahmini sayı, flukonazol ya da itrakonazole kıyasla 14 hasta idi.

Çalışma sırasında gerçekleşen 116 ölümden, 5 (%2)'i posakonazol grubunda ve 16 (%5)'sı flukonazol ya da itraconazol grubunda olmak üzere 21'inin fungal infeksiyona bağlı olduğu düşünüldü ($p=0.01$). Diğer ölüm nedenleri, posakonazol grubunda 20 hastada (%7) ve flukonazol ya da itraconazol grubunda 30 hastada (%10) araya giren hastalıklar ve sırasıyla 24 hastada (%8) ve 21 hastada (%7), lösemi-ilişkili komplikasyonlardı. İnvaziv fungal infeksiyona ya da ölüme kadar geçen zaman analizlerinde de, posakonazol lehine anlamlı bir yararın varlığı ortaya konuldu ($p=0.01$) (Şekil 1C).

Güvenlik analizi

Güvenlilik değerlendirmesine tedavi yönelimli popülasyondaki 602 hastanın tamamı alındı. Tedaviye bağlı advers olayların insidansı tedavi grupları arasında benzer durumdaydı (Tablo 4 ve Bütünleyici Ek). QT ya da QTc aralığında tedavi-ilişkili uzama posakonazol alan 304 hastanın 12 (%4)'sinde, flukonazol alan 240 hastanın 5 (%2)'inde ve itraconazol alan 58 hastanın 4 (%7)'ünde bildirildi; bu uzamanın, posakonazol grubundaki bir hastada ciddi olduğu düşünüldü. Diğer ciddi tedavi-ilişkili kardiyak olaylar, her biri posakonazol alan bir hastada ortaya çıkan atriyal fibrilasyon, enjeksiyon fraksiyonunda azalma ve torsades de pointesten oluşuyordu. Olası ya da muhtemel tedaviye bağlı ciddi advers olaylar, posakonazol grubunda 19 (%6) hasta ve flukonazol ya da itraconazol grubunda altı (%2) hasta tarafından bildirildi ($p=0.01$).

Farmakokinetik analizler

Farmakokinetik analiz için kan alınan hastalar arasında, çalışma ilacının ortalama plazma konsantrasyonu posakonazol alan 215 hastada mililitre başına 583 ± 381 ng, flukonazol alan 172 hastada mililitre başına 13.577 ± 7104 ng ve itraconazol alan 33 hastada mililitre başına 785 ± 429 ng idi.

Tartışma

Altı yüzden fazla yüksek riskli hastayı kapsayan randomize klinik araştırmamız, akut miyeloid lösemi ya da miyelodisplastik sendrom için uygulanan ardışık kemoterapi kürleri sırasında posakonazolün, flukonazol ya da itraconazol ile profilaksiye kıyasla, invaziv fungal infeksiyonları etkin bir şekilde önlediğini göstermiştir. Bundan başka, posakonazol grubunda herhangi bir nedene bağlı mortalite, flukonazol ya da itraconazol grubunda olduğundan anlamlı olarak daha düşüktü; bu durum, akut lösemili hastalarda remisyon-indüksiyon kemoterapisi sırasında antifungal profilaksisi kullanılarak sağkalımın iyileştirilebileceğine işaret etmektedir.

Bizim çalışmamızdan önce, flukonazol profilaksisi ile invaziv fungal infeksiyonlar ve herhangi bir nedene bağlı mortalite insidansında anlamlı azalmalar, sadece HKHN geçiren hastalarda gösterilmişti. Flukonazol profilaksisi bu klinik zeminde bakım standardı haline gelmiştir ve morbidite ya da mortalite yönüyle avantajları kanıtlanmamış olmasına ve klinisyenler arasında bu yüksek riskli hastalarda kullanımına

Tablo 4. Ciddi advers olayların özeti*

Olay	Flukonazol ya da			
	Posakonazol (n= 304)	İtrakonazol (n= 298)	Flukonazol (n= 240)	Posakonazol (n= 58)
hasta sayısı (yüzde)				
Herhangi bir olay†				
Total	159 (52)	175 (59)	143 (60)	32 (55)
Nötropeni	22 (7)	23 (8)	18 (8)	5 (9)
Gastrointestinal kanama	8 (3)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
Bilirübinemi	7 (2)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
Hipotansiyon	10 (3)	21 (7)	17 (7)	4 (7)
Kalp yetmezliği	6 (2)	3 (1)	3 (1)	0
Kardiyak arrest	4 (1)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
Kardiyorespiratuar arrest	4 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
Atriyal fibrilasyon	2 (1)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
Olası ya da muhtemel tedaviye bağlı olay				
Total	19 (6)	6 (2)	4 (2)	2 (3)
Bilirübinemi	5 (2)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
Karaciğer enzimlerinde yükselme	3 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0
Alanin aminotransferaz artışı	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (2)
Karaciğer yetmezliği	1 (< 1)	0	0	0
Hepatit	1 (< 1)	0	0	0
Hepatoselüler harabiyet	1 (< 1)	0	0	0
Sarılık	1 (< 1)	0	0	0
Diyare	1 (< 1)	0	0	0
Atriyal fibrilasyon	1 (< 1)	0	0	0
Senkop	2 (1)	0	0	0
Enjeksiyon fraksiyonunda azalma	1 (< 1)	0	0	0
QT ya da QTc uzaması‡	1 (< 1)	0	0	0
Torsades de pointes	1 (< 1)	0	0	0
Diplopi	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0

* Olaylar randomizasyon gününden çalışma ilacının son dozu uygulandıktan 30 gün sonrasında kadar olan periyod için listelenmiştir. Tam bir liste için, Bütünlüğü Ek'e bakınız. Sayıların toplamı total sayıya eşit olmayabilir, çünkü hastalarda birden fazla olay bulunabilmektedir. QTc, kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığını belirtmektedir.

† Listelenen olaylar, posakonazol grubunda veya flukonazol ya da itrakonazol grubunda %2 veya daha yüksek insidans ile görülen olaylardır.

‡ Uzama, erkekler için 450 ms'n ve kadınlar için 470 ms'n'den daha uzun bir periyod şeklinde tanımlanmıştır.

yönelik bir uzlaşma bulunmamasına karşın, akut lösemi için remisyon indüksiyonu uygulanan hastalarda kullanılmaktadır. İtrakonazol kullanımının kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon insidansını azalttığı görünmekle birlikte geniş araştırmalarda flukonazole karşı anlamlı bir sağkalım yararı sağlamamış ve daha yüksek bir toksisite ile ilişkili bulunmuştur.

Araştırmamızı tasarladığımızda, flukonazol ve itrakonazolün her ikisinin de, fungal infeksiyonların önlenmesinde plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiş durumdaydı, dolayısıyla bu ajanlar bakım standartları olarak rutin bir şekilde kullanılmaktalardı. Ancak, ne bir azolün diğerine karşı üstünlüğü açık bir şekilde belirlenmişti ne de bunlardan birinin özellikleri hakkında daha yeni veriler bulunmaktaydı. Bu nedenle, sitotoksik kemoterapi gören hastalar arasında invaziv fungal infeksiyon riskindeki artış ve HKHN geçirenler arasında görülen yarara dayanarak, plasebo-kontrollü bir araştırmanın uygulanabilir olmayacağına inandık. Bizim çalışmamızda araştırmacılar, kıyaslama ilacı olarak kendi tercih ettikleri standart azölü kullandılar. Üç çalışma ilacının farklı doz uygulama şemalarına sahip olması ve bunların IV alternatiflerinin var olması, çift-kör bir tasarımı dışlamaktaydı. Yanlılık olasılığını en aza indirebilmek amacıyla, üyeleri tedavi atamalarından haberdar olmayan bir bağımsız veri inceleme komitesi, bütün kuşkulu potansiyel invaziv fungal infeksiyonları inceledi ve uluslar arası uzlaşi kriterleri doğrultusunda bunların kanıtlanmış ya da muhtemel olduğuna karar verdi.

Hastanın yutma yeteneği, indüksiyon kemoterapisinden hemen sonra ender olarak zarar görür, ama oral alım tedavi seyri içinde daha sonra mukozite bağlı olarak azalabilir. Bu araştırmada az sayıda hasta, çalışmaya girişte veya tedavinin seyri sırasında oral ilaçları tolere edemeyecek durumdaydı (Tablo 1). Çalışma bu nedenle, şiddetli mukozitisi olan ve yemek yiyemeyen ya da oral ilaç alamayan hastalarda azol profilaksisinin yararlılığı konusunda veri sağlama yetisi yönüyle kısıtlıdır.

Tedavi fazı sırasında araya giren (breakthrough) fungal infeksiyon insidansındaki farklılık ağırlıklı olarak, posakonazol grubunda invaziv aspergilloz insidansının flukonazol ya da itrakonazol grubundakinden anlamlı derecede daha düşük olmasının bir sonucuydu; bu durum, posakonazolün *Aspergillus* türlerine karşı üstün antifungal aktivitesiyle tutarlı olan bir sonuçtu. Ancak, itrakonazol profilaksisi almış olan hastalar arasında aspergilloz insidansı beklenmedik ölçüde yüksekti ve flukonazol grubundakine benzer durumdaydı.

Araştırmamızda, boğaz ve dışkı tarama kültürleri haftalık bazda alındı. Profilaksiden sonra fungal kolonizasyon insidansında azalma, üç çalışma ilacı için benzer nitelikteydi. Ayrıca, daha ileri gözlemler gerekmele birlikte, azol-dirençli kolonizasyonmaya suşlarının seleksiyonu yönünde görünür bir eğilim bulunmamaktaydı.

Antifungal tedaviye ya da fungal infeksiyona bağlanabilen mortaliteye kadar geçen süre gibi daha az sıkı sonlanım noktalarının değeri, tartışma konusu olmayı sürdürmektedir. Flukonazol ya da itrakonazole kıyasla, posakonazol profilaksisi yine de, empirik antifungal tedavide anlamlı bir gecikme ve kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyon bulunmayan sağkalım oranında anlamlı bir iyileşmeyle sonuçlandı. Bir invaziv fungal infeksiyon ya da bir ölümü engellemek için tedavi edil-

mesi gereken hasta sayıları düşük olduğu için (sırasıyla 16 ve 14), posakonazol profilaksisindeki yararın, profilaktik ilaç rejimlerinin doğasında var olan toksik etki ve dirençli organizmaların seleksiyonu risklerine karşı ağır bastığı ve maliyeti haklı kırdığı görülmektedir.

Tedavi sırasındaki advers olaylar, posakonazol ve flukonazol ile benzer nitelikteydi. Beklendiđi gibi, itrakonazol ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal semptomlar, flukonazol ya da posakonazol alan hastalarda olduğundan daha sık gelişti. Her ne kadar belirli ciddi advers olayların, (enjeksiyon fraksiyonunda azalma, QT ya da QTc aralığında uzama ve torsades de pointes dahil) her biri posakonazol alan bir hastada bildirilmiş olmakla birlikte, çalışmamızın açık tasarımı yapı ve flukonazolün güvenli bir ilaç olduğu şeklindeki hakim kanının, posakonazol ile herhangi bir olası bağıntıya karar verirken etkili oldukları göz ardı edilemez.

Özet olarak, posakonazol profilaksisi, kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyonların önlenmesinde flukonazol ya da itrakonazol ile profilaksiden üstündü ve herhangi bir nedene bağlı mortalite oranının daha düşük olmasıyla ve kanıtlanmış ya da muhtemel invaziv fungal infeksiyon bulunmayan sağkalımın daha uzun süreli olmasıyla sonuçlandı. Böylelikle, posakonazol profilaksisi, remisyon-indüksiyon kemoterapisi görmekte olan akut miyeloid lösemili ya da miyelodisplastik sendromlu hastaların bakım standardı için yararlı bir katkı olabilir.

Bu çalışma Schering-Plough Araştırma Enstitüsü tarafından finanse edilmiştir.