

ANTİFUNGAL YAN ETKİLERİN İZLEMİ



Doç. Dr. Rabin SABA
Akdeniz ÜTF İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji



Yan etki (DSÖ tanımı)

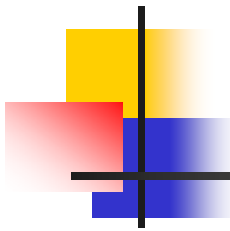
İlacın **farmakolojik özellikleri ile ilişkili olarak,** insanda kullanılan **normal dozlarda** oluşan **amaçlanmamış etki**



Advers Etki

- Bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen **normal dozlarda** kullanımında ortaya çıkan **zararlı ve amaçlanmamış** bir etki

✓ *Olay zararlıdır.*

- 
- Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmeliğinin 13. maddesi uyarınca; sağlık mesleği mensupları, ürün kullanımı ile ortaya çıkan ve ürüne bağlı olabileceği düşünülen ciddi ve beklenmeyen advers etkileri, doğrudan veya görev yaptıkları sağlık kuruluşlarındaki farmakovijilans irtibat noktası aracılığı ile onbeş gün içinde Türkiye farmakovijilans merkezine (TÜFAM) bildirmek zorundadır.

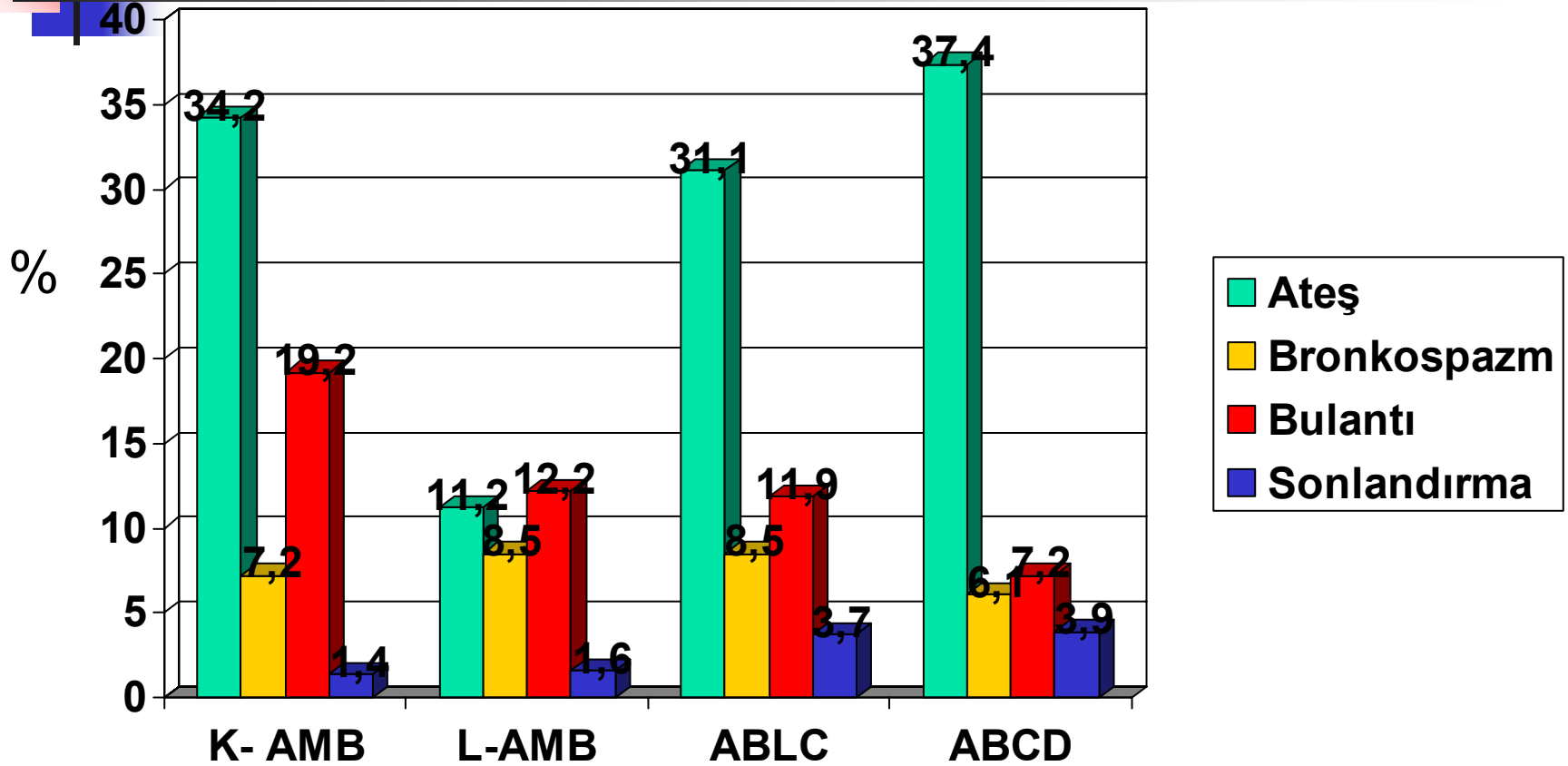
Sistemik etkili antifungaller

<u>Poliyen</u>	<u>Azol</u>	<u>Ekinokandin</u>	<u>Antimetabolit</u>
Amfoterisin B Nistatin	Flukonazol İtrakonazol Vorikonazol Posakonazol	Kaspofungin Anidilofungin Mikofungin	Flusitozin

Amfoterisin B ilişkili major yan etkiler

<u>İnfüzyonla ilişkili</u>	<u>Renal</u>	<u>Kc</u>	<u>Konstitusyonel</u>
-Ateş, titreme (akut infüzyon rx) -Bronkospazm -Bulantı -Flebit	Bb yetmezliği -Hipokalemi -Hipomagnezemi	Kc. fx bz	İştahsızlık - Bulantı, kusma

İnfüzyonla ilişkili yan etkiler



Girois BS, et al. Adverse effects of antifungal...,meta-analysis, Eur J Clin Microbiol Infect Dis ;2006



İnfuzyon ile ilişkili rx

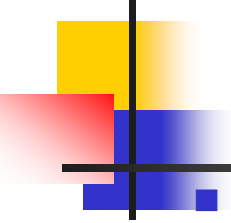
Ateş, taşikardi, hipotansiyon

- Ateş >39/ nabız>120/dk /hipotansiyon durdur
- ? Sitokin salınımı
- Premedikasyon
 - Parasetamol –ateş üzerine
 - Meperidin – titreme üzerine
 - Steroid ?
 - NSAII ??
 - Yavaş infuzyon
- Daha az yan etkili ilaca geç

Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of amphotericin B.

Goodwin SD, Cleary JD, Walawander CA, Taylor JW,
Clin Infect Dis. 1995 Apr;20(4):755-61.

- Çok merkezli bir çalışma
- Toplam 397 hasta - %71 IRAE
 - %51 ateş, % titreme %28, bulantı %18, başağrısı %5
 - En sık parasetamol, difenhidramine ve korticosteroid kullanılmış

- 
- 40 hasta premedikasyon yok
 - %45 IRAE yok
 - 258 hasta ampirik premedikasyon
 - %28 IRAE yok
 - 83 hasta premedikasyonlu
 - %25 IRAE yok
 - 16 hasta düzensiz premedikasyon
 - %25 IRAE yok
 - Öneri – ampirik premedikasyon rutin olarak kullanılmamalı, IRAE ortaya çıkınca semptomlara göre davranılmalı ve premedikasyon gündeme gelmeli

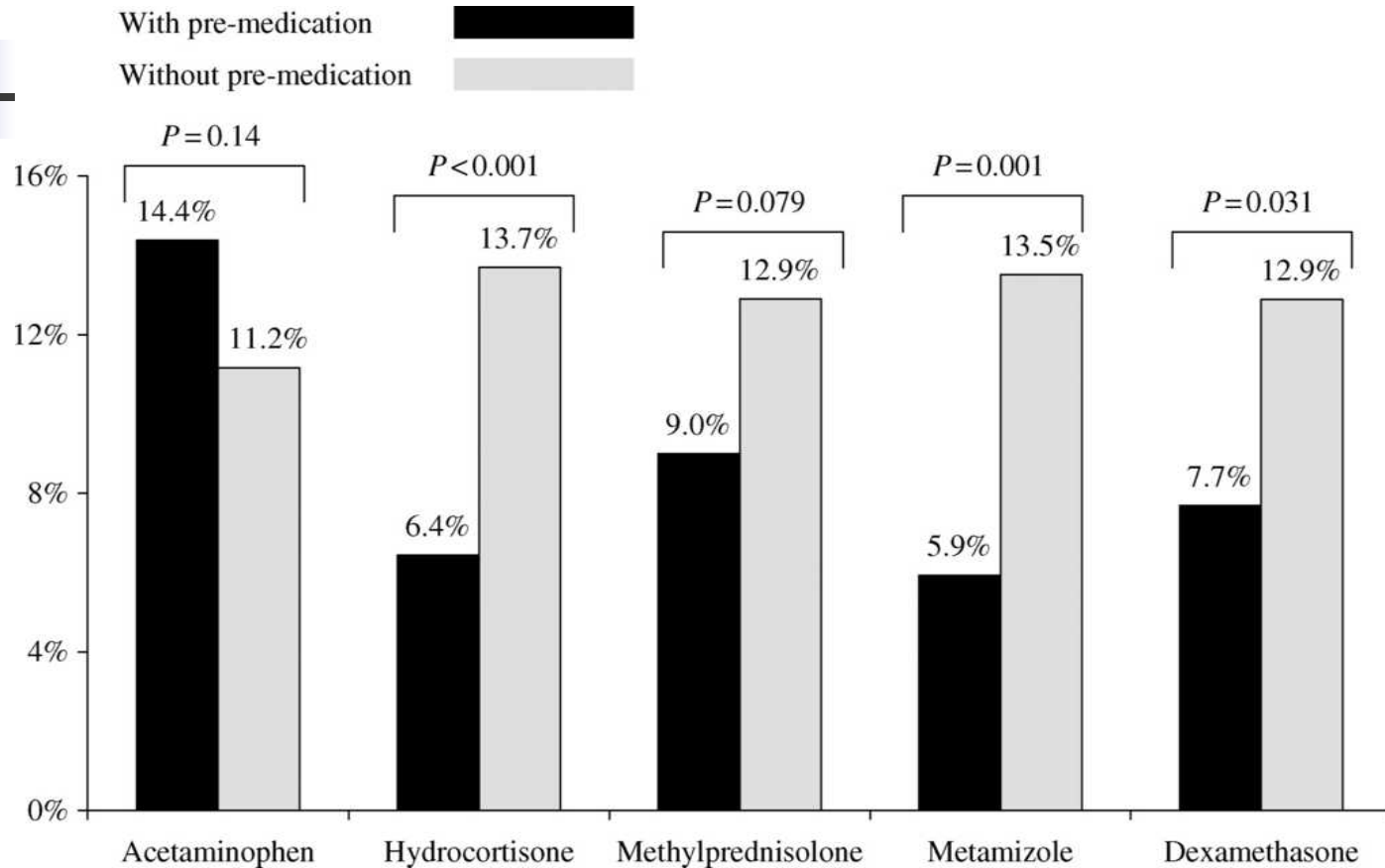
Meperidine for the treatment of shaking chills and fever.

Burks LC, Aisner J, Fortner CL, Wiernik PH.

Arch Intern Med. 1980 Apr;140(4):483-4.

- 7 hastada 19 reaksiyon
- 9 rx'da meperidin
 - Ortalama 10 dakikada yanıt, hepsi 30 dakikanın altında
- 10 reaksiyon plasebo
 - Ortalama 37 dakika

ABCD kullanan hastalarda premedikasyonun IRAE üzerine etkisi (n = 170 hasta/ 1230 ABCD infüzyon)



Paterson, D. L. et al. J. Antimicrob. Chemother. 2008 62:1392-1400;
doi:10.1093/jac/dkn394

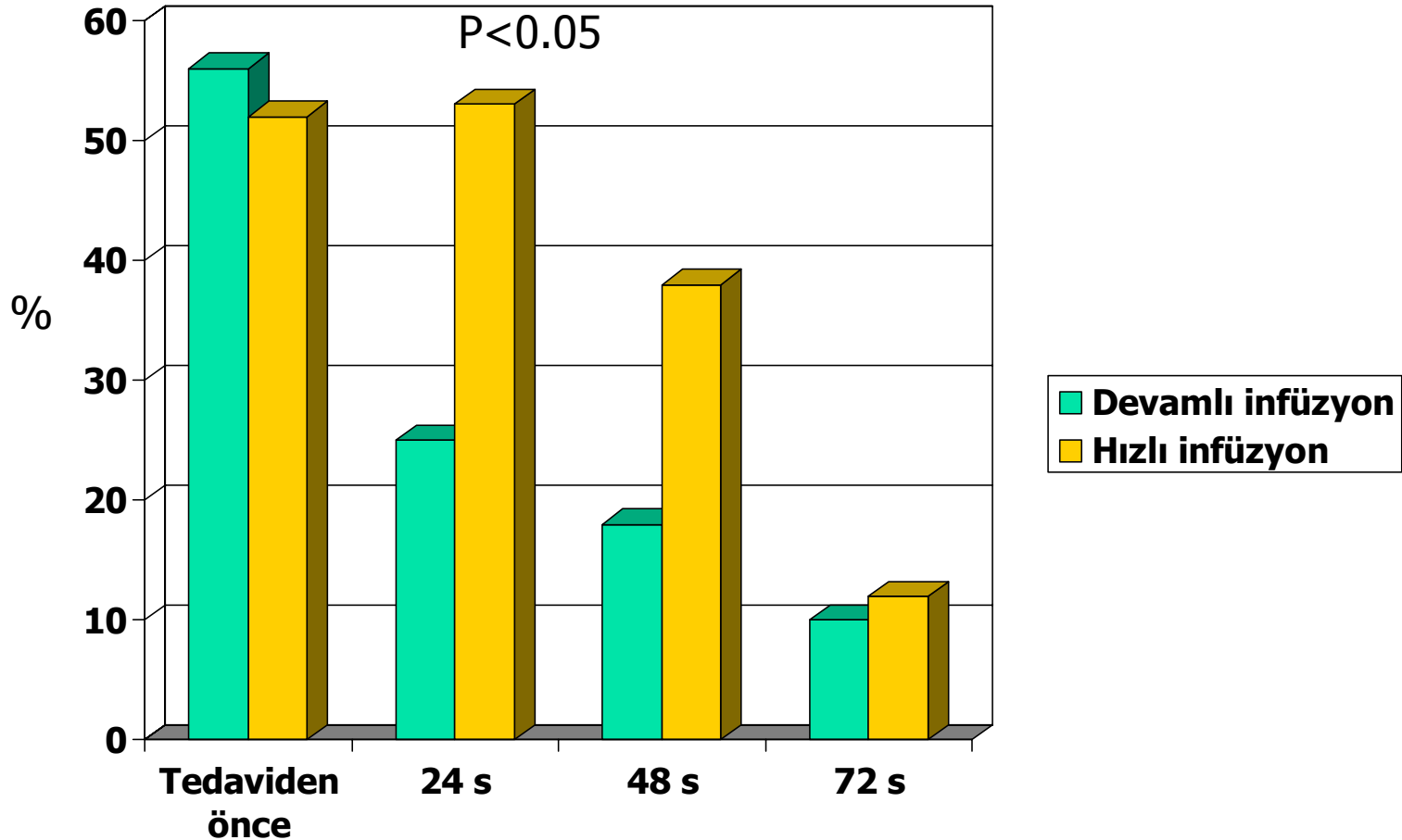
Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial.

Eriksson U, Seifert B, Schaffner A.

BMJ. 2001 Mar 10;322(7286):579-82.

- 80 hasta 4 saat veya 24 saatlik infüzyon uygulanıyor
- İlk gün premedikasyon yok
- IRAE ve nefrotoksisite yönünden izleniyor

Amfoterisin B ile devamlı veya hızlı infüzyon ile görülen ateş yüksekliğinin yüzdesi

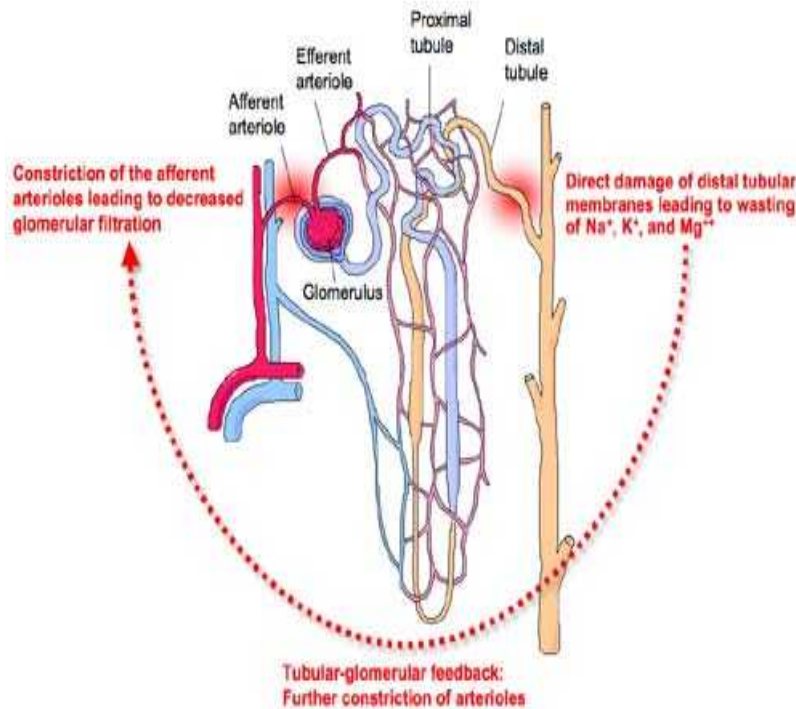




Nefrotoksisite

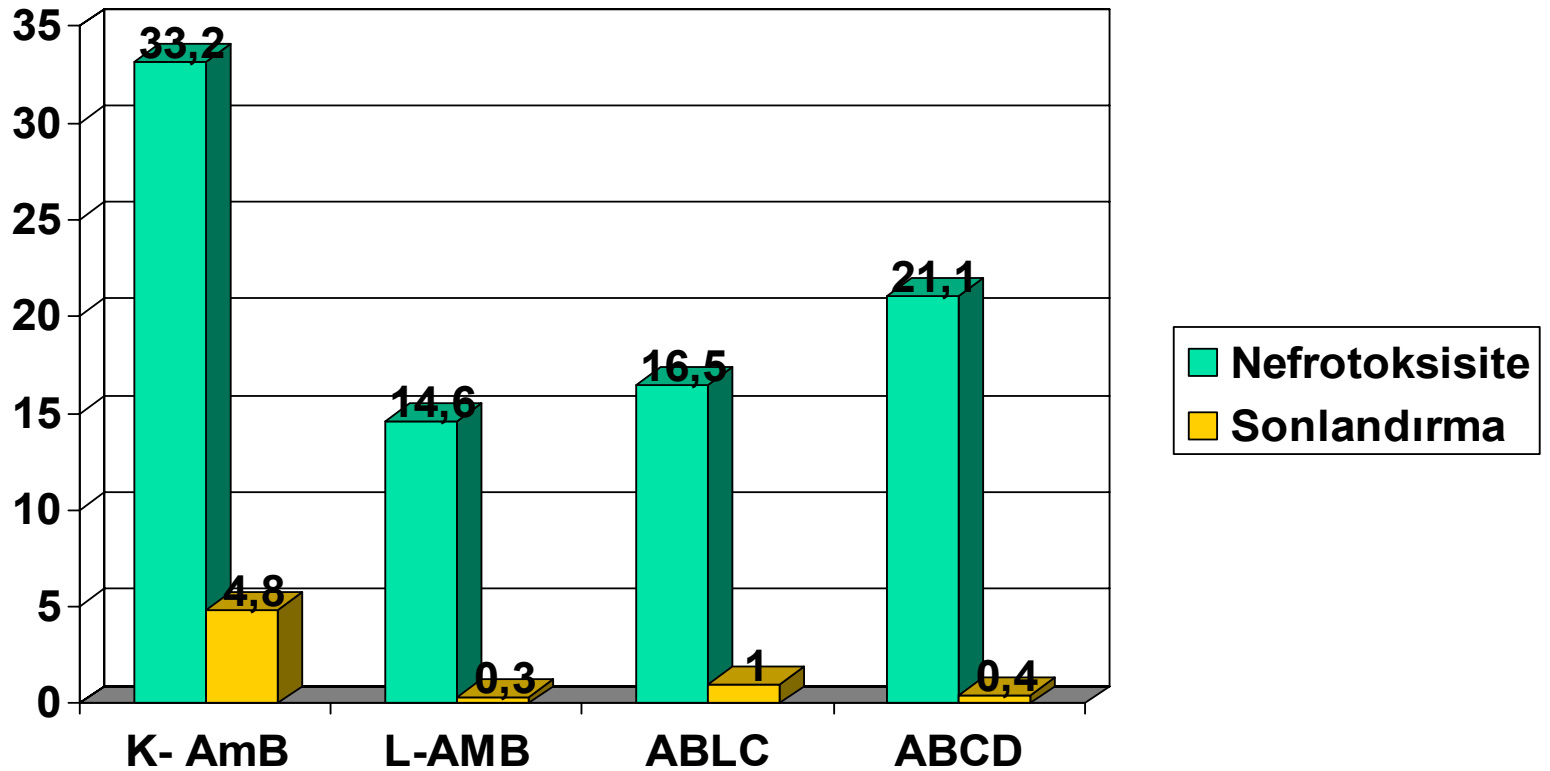
- Serum kreatinin > 2x ilk değer
- Serum kreatinin > 0.5 + ilk değer
- Serum kreatinin > 2.5-3.5 mg/dl
- Kreatinin klirensinin % 50 veya daha fazla azalması

Nefrotoksisite nedenleri



- Amfoterisin b'nin renal kan akımı ve glomerular filtrasyon üzerine etkisi
 - Afferent arteriollerde konstruksiyon
- Amfoterisin b'nin distal tübüllere direk toksik etkisi
 - Bu etki ile Na, K, Mg kaybı
 - Hipopotasemi ilk bulgu

Nefrotoksisite



AmB nefrotoksitesi için risk faktörleri



- Erkek
- Günlük doz $\geq 35\text{mg/day}$,
- diüretik kullanımı
- Vücut ağırlığı $\geq 90\text{kg}$,
- Beraberinde nefrotoksik ajan kullanım
- Bazal bb fxlarında anormallik



Nefrotoksisite önlemleri

Pre- hidrasyon

- Serum fizyolojik verme (500ml 1saatten uzun)
- Devamlı infüzyon
- Beraberinde nefrotoksik ajan kullanmama?
 - Lipid bazlı amp b?
- K⁺ replasmanı
- K⁺ tutucu diüretik (spiroolakton – aldactazide)



Reduced Nephrotoxicity of Conventional Amphotericin B Therapy after Minimal Nephroprotective Measures: Animal Experiments and Clinical Study

J. Mayer, M. Doubek, J. Doubek, D. Horky JID 2002;186

- 61 hasta
- En az 500 ml NaCl
- İdrar çıkışı ortalama 4000 ml/g
- K+ replasmanı

- Sadece bir hastada renal yetmezlik

Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial.

[Eriksson U](#), [Seifert B](#), [Schaffner A](#).

BMJ. 2001 Mar 10;322(7286):579-82.

- 80 hasta 4 saat veya 24 saatlik infüzyon uygulanıyor
- İlk gün premedikasyon yok
- IRAE ve nefrotoksisite yönünden izleniyor

Hızlı ve devamlı infüzyonun nefrotoksisite üzerine etkisi

	4 h	24 s	P
Bazal Cr	0.78	0.78	
Tedavi sonu Cr	1.55	1.117	0.001
Hipokalemi	%25	%10	
Hipomagne	%48	%43	
Hiponatremi	%8	%5	



Continuous and 4 h infusion of amphotericin B: a comparative study involving high-risk haematology patients

A. Y. Peleg* and M. L. Woods JAC (2004) 54, 803–808

- 39 hasta devamlı infüzyon , 42 hasta 4 saat
- Renal yetmezlik (2kat)
 - devamlı infüzyon %10
 - 4 saat %45
 - $p < 0.001$



Elektrolit bozukluğu

- Amaç
 - Na 135 to 145 mEq/l
 - K⁺ 3.50 to 5.00 mEq/l
 - Fosfor 1.50 to 5.00 mg/dl , magnezyum 1.50 to 2.10 mEq/l
- K⁺ takibi ve replasmanı standart yaklaşım
 - İlk hafta her gün sonra 2 günde bir
- Çalışmalarda yeterli veri yok
 - %12-31hipokalemi
- K-Amp b > L-AMP
- Aritmi nedeni ile ölüm bildirilmiş



K+tutucu diüretiklerin kullanımı

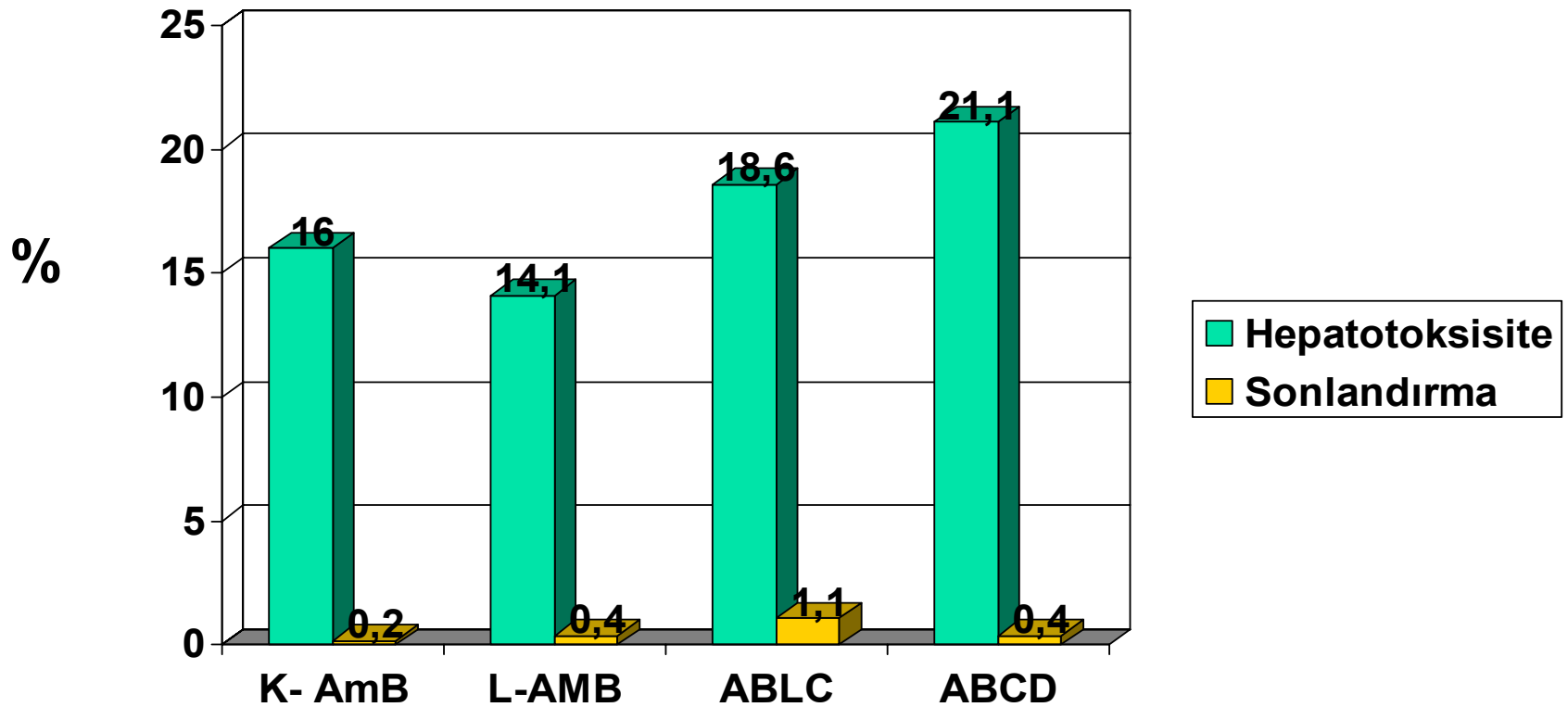
- Amiloride prevents amphotericin B related hypokalaemia in neutropenic patients.
 - Smith SR, et al J Clin Pathol. 1988 May;41(5):494-7.
- Amiloride for the prevention of amphotericin B-induced hypokalemia and hypomagnesemia.
 - Wazny LD, Brophy DF. Ann Pharmacother. 2000 Jan;34(1):94-7
- The effect of amiloride on amphotericin B-induced hypokalaemia.
 - Bearden DT, Muncy LA. JAC. 2001 Jul;48(1):109-11.
- Spironolactone: is it a novel drug for the prevention of amphotericin B-related hypokalemia in cancer patients?
 - Ural AU, Avcu F, Cetin T, Beyan C, Kaptan K, Nazaroglu NK, Yalcin A. Eur J Clin Pharmacol. 2002 Jan;57(11):771-3



Hepatotoksisite

- ALT, AST, bilirubin $>$ 3x ilk değer

Hepatotoksisite



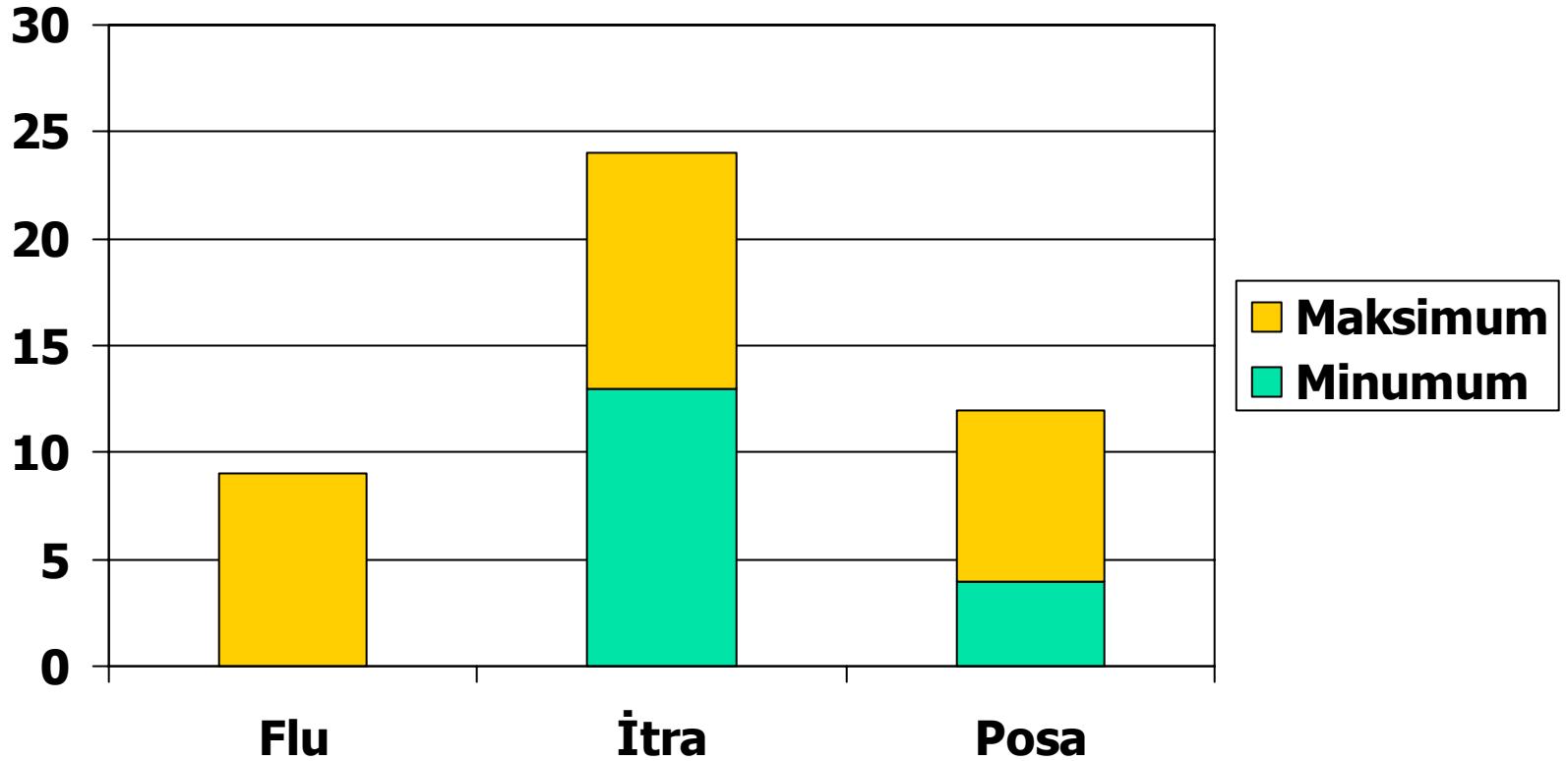


AZOL

- GIS yan etkileri
- Hepatotoksisite
- Deri reaksiyonları
- Görme bozukluğu (vorikonazol)
- İlaç etkileşimleri

Azol GIS yan etkileri

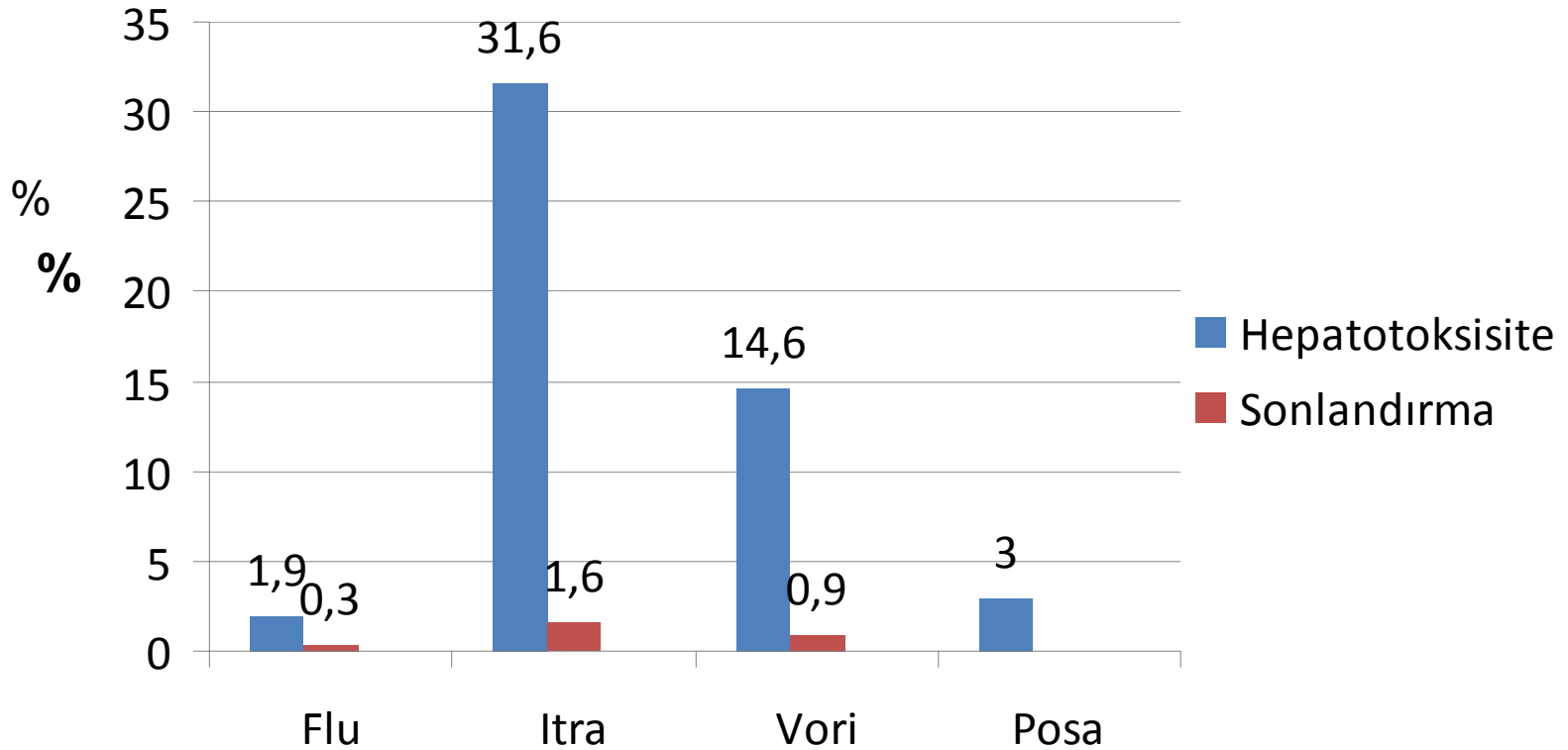
-bulantı, kusma, ishal-



GIS emilimi arttırmak veya yan etkiyi önlemek

- Itrakonazol kapsül asidik yiyeceklerle alınmalı
- Itrakonazol solusyon aç alınmalı
- Vorikonazol aç alınmalı
- Pozakonazol yağlı yiyeceklerle
- İshal oluşmaması için diyet önemli
 - Lifli yiyecekler
- Siklodekstrin osmotik ishal yapabilir yükleme kapsül ile veya standart doz uzun süreli

Azoller ve hepatotoksisite

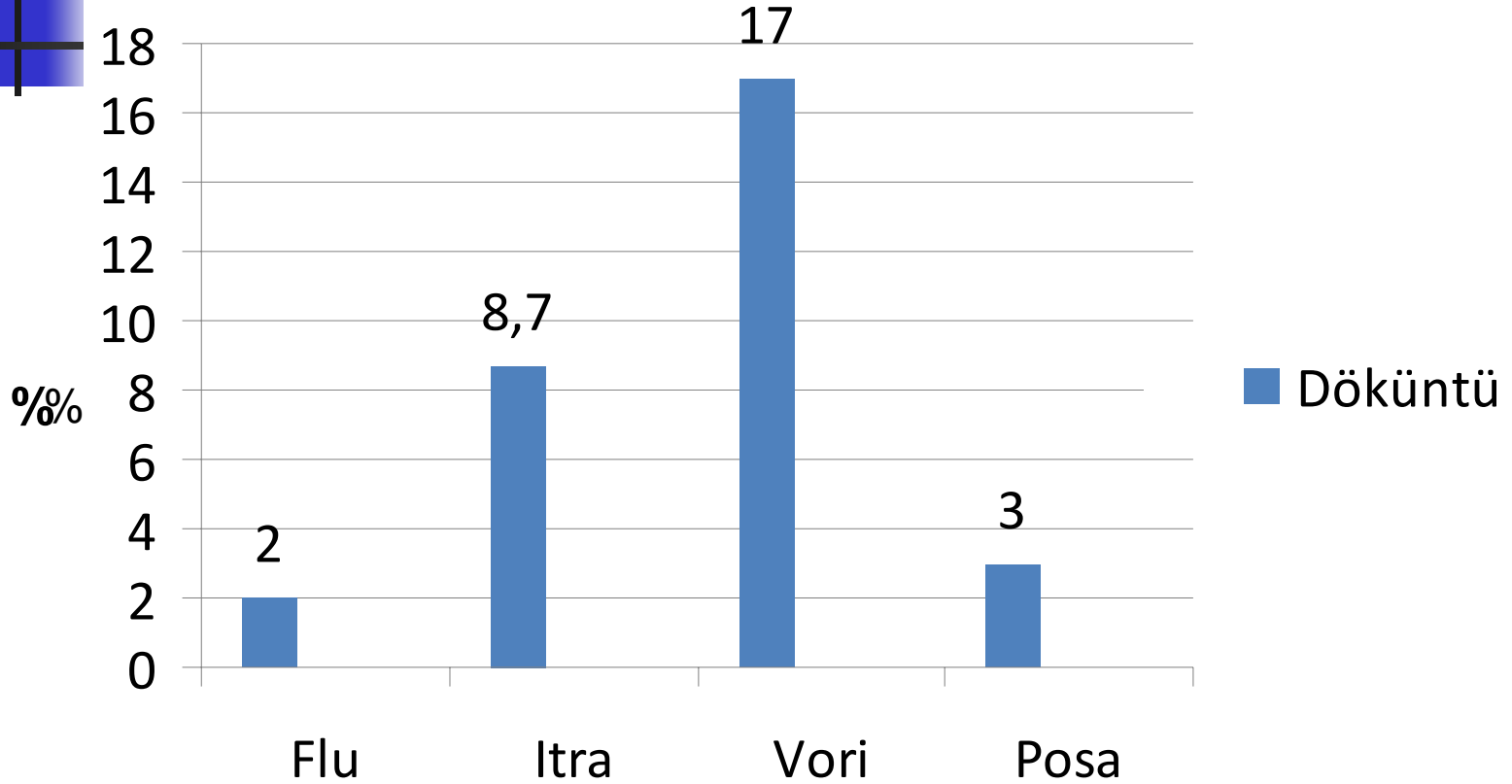




Hepatotoksisite izlem

- Başlangıçta ve haftada en az 2 kez kc enzimleri fonksiyonları takibi

Azoller ve deri reaksiyonları



Deri reaksiyonları: rash, fotosensitivite, eritem, steven-johnson, eritema multiforme, TEN

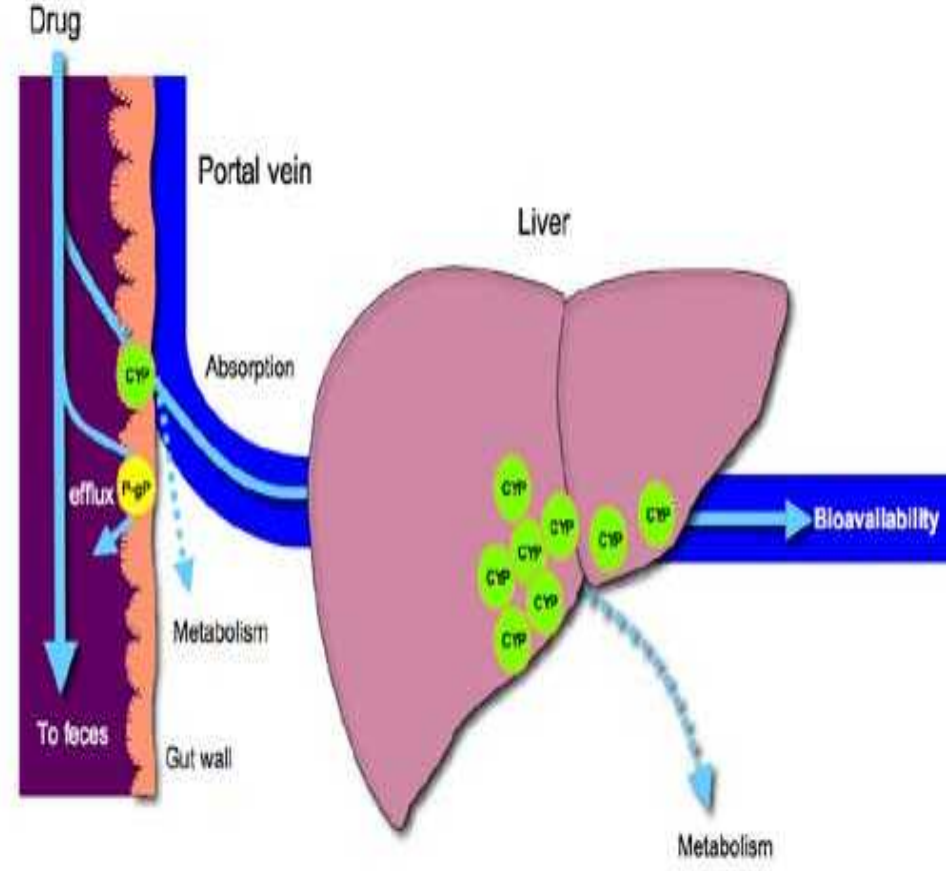


Vorikonazol-görme bozukluğu-

- Artmış parlaklık, bulanık görme, renkli görme değişikliği, görme algılamasında değişiklik, fotofobi
- %20
- İlk 30 dk, 30 dk süre ile
- Tedavi sonlandırma %0.5
- Vorikonazol retinada fotoreseptörleri etkiliyor?

İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- İlaç emilimindeki etkileşimler
- İlaç metabolizmasındaki etkileşimler
 - Sitokrom P450
 - Glomerular filtrasyon



İlaç emilimindeki etkileşimler

pH değişikliği

- Sadece düşük pH'da iyonize olabilen ajanlar
- Mide asiditesini azaltan ilaçlar
- İyonlarla kompleks oluşturma
 - Antiasidler ve metal iyon içeren bileşikler şelat oluşturarak emilimi azaltabilir
- Transport ve enzimatik metabolizma
 - Presistemik klirens
 - P-glikoprotein (P-gp) lipofilik toksik ilaçların emilimini azaltır
 - CYP 3A4 (kc'dekinden bağımsız)

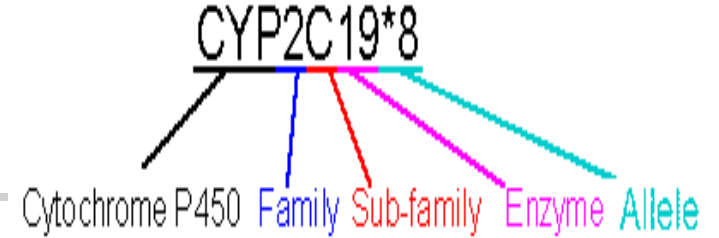
A ilacı	B ilacı	Sonuç	Öneri
Ketakonazol Itrakonazol (kapsül) Posakonazol	Antiasid H2 reseptor antagonisti Sukralfat	A'nın emlimi ↓	Oral solusyon kullan Diğer ajanlar İlaçları azol tedavisinden İki saat önce veya sonra kullan
Ketakonazol Itrakonazol Posakonazol Vori **	PPI	A düzeyi ↓ B düzeyi ↑ * Vori emilimi etkilenmez	

- Presistemik klirens P-gp ve CYP için hem subtrat , hem de inhibitör
- Greyfurt CYP- 3A4 inhibitörü
- Posakonazol yağlı yiyeceklerle
- Vorikonazol aç alınmalı

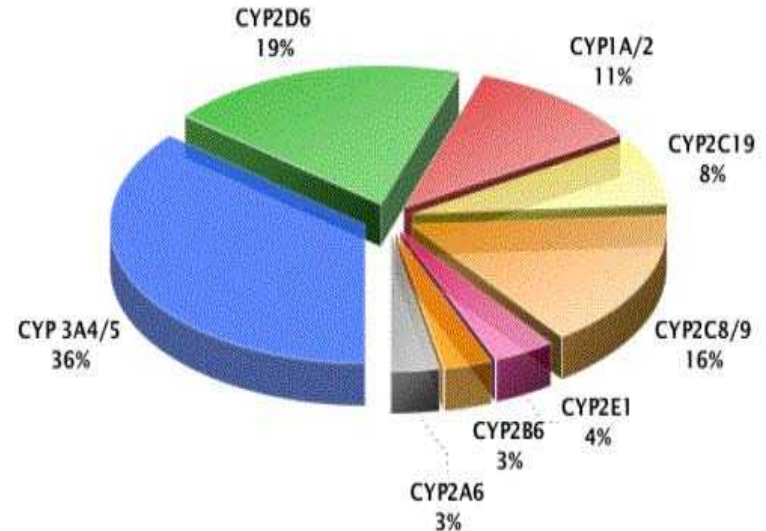
Sitokrom P450

İnsan 14 aile mevcut

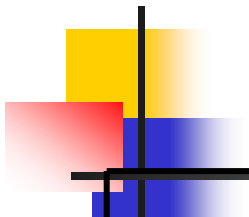
- %95 6 CYP
- İnsanlar arasında fark var
- CYP 2C19 zayıf metabolize ediciler homozigot ise vorikonazol düzeyi 4 kat artıyor
 - Kafkas ırk %5
 - Asya %15-20



Proportion of Drugs Metabolized by P450 Enzymes



Adapted from: Wrighton SA et al. Crit Review Toxicology 1992;22:1-22.
Kashube and Bertino. Mechanisms of drug interaction. In Drug Interactions in Infectious Diseases. Humana Press. 2001.



	CYP3A4		CYP2C8/9		CYP2C19	
	Inhibitor	Substrat	Inhibitor	Substrat	Inhibitor	Substrat
Flu	++	+	++		+	+
Itra	+++	+++	+			
Vori	+	+	++	+	++	+++
Posa	++					



- Vorikonazol

- CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4

- Posakonazol

- CYP enzimleri ile metabolize edilmez
- Glukoronidasyon ile metabolize olur
 - Fenitoin ve rifabutin glukoronidasyonu artırır
- CYP3A4 inhibitörü



CYP enzimini indükleyen ilaçlar	Antifungal	Sonuç- Öneri
INH Rifampin Fenitoin Karbamazepin Fenobarbital Ritonavir	Ketokonazol Itrakonazol Flukonazol Vorikonazol Posakonazol	Azoller yıkılır, düzey ↓ Başka bir antifungal Amfo b veya ekinokandin

CYP tarafından metabolize edilen ilaçlar

Antifungal

Öneri

Oral antidiyabetik
warfarin
Siklosporin
Tacrolimus
Fenitoin, karbamezepine
Triazolam, alprazolam,
midazolam, Diltiazem
INH ,Rifampin, Rifabutin
Kinidin
Proteaz inhibitörleri
Busulfan, Vinkristin
Siklofosfamid
Digoxin, Loratidine

Ketokonazol
Itrakonazol
Flukonazol (yüksek doz)
Vorikonazol

İlaçların düzeyi ↑

Mümkünse beraber
kullanımdan kaçın
Başka bir grup kullan
Serum düzeyi takibi yap
Dozu ayarla

A ilacı	B ilacı	Sonuç	Öneri
Ketokonazol Itrakonazol Flukonazol Vorikonazol Posakonazol	Rifampin Hidantoins -Fenitoin - Dilantin	A düzeyi ↓ B düzeyi ↑	Başka bir antifungal Amfo b veya ekinokandin
	Tacrolimus Siklosporin sirolimus	B düzeyi ↑	Vori ve posa ile sirolimus kontrendike

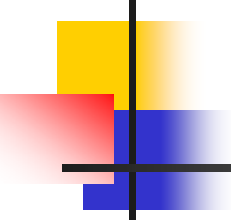


Theuropathic drug monitoring (TDM)

- Kullanılan yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü uygun olmalı
- Kullanılan ilacın etkinliği veya toksisitesi gecikmiş olmalı veya direk olarak ölçülmesinde zorluk olmalı
- Hastalar arasında ilacın farmakokinetiği değişken olabilmeli
- İlacın konsantrasyonu ile etkinlik veya toksisite arasındaki ilişki gösterilmiş olmalı

İlaç monitorizasyonu

İlaç	Öneri	Endikasyon	Zaman	Düzeş (µg/ml)
5-FC	rutin	toksisite	Dozdan 2h	<100
Flukonazol	target	nörotoksisite	5-10 gün	?
Itra	target	Emilim ve etkinlik	4-5 gün vadi	>0.5
Vori	target	Etkinlik ve toksisite	1-2 gün vadi	1-6
Posa	target	Emilim ve etkinlik	4-5 gün vadi	?1-1.5

- 
-
- TDM hem antifungaller hem de immunsupresifler için
 - www.drugs.com/drug_interactions.php
 - www.medscape.com/druginfo/druginterchecker



Kaspofungin

- Döküntü, kaşıntı %1.8
 - Histamin salıverilmesi
- Ateş, flebit, bulantı nadir
- Hepatotokisite %5
- Nefrotoksisite <%2
- Yan etki nedeniyle ilaç kesilmesi nadir



Kaspofungin

- CYP3A ile hidroliz minör tol oynar
- Efavirenz, nevirapin, fenitoin, rifampin, karbamezepin kullananlarda kaspofunginin AUC %20 azalır
 - İdame dozu 70 mg olabilir
- Kaspofungin ve siklosporin transaminaz seviyesini arttırabilir
- Kaspofungin takrolimus seviyesini azaltabilir



ÖZET

İnfuzyon ile ilişkili rx izlemi

- Ateş, taşikardi, hipotansiyon
 - Ateş >39 / nabız >120 /dk /hipotansiyon durdur
- Premedikasyon
 - Parasetamol –ateş üzerine
 - Meperidin – titreme üzerine
 - Steroid ?
 - Yavaş infuzyon
- Daha az yan etkili ilaca geç

Özet -2

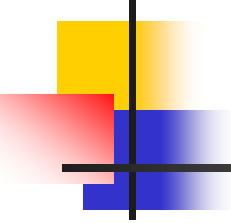
Nefrotoksisite önlemleri

- Pre- hidrasyon
 - Serum fizyolojik verme (500ml 1saatten uzun)
- Devamlı infüzyon
- Beraberinde nefrotoksik ajan kullanmama?
 - Lipid bazlı amp b?
- K⁺ replasmanı
- K⁺ tutucu diüretik



Özet-3

- Azol yan etkileri
 - GIS
 - Döküntü
 - Hepatotoksisite
 - Vori görme bozukluğu
- CYP 450 ile ilaç etkileşimi
 - Pozakonazol ve flukonazol az
- İlaç etkileşimleri yönünden dikkat !!!!
- İlaç düzeyi

- 
-
- CİDDİ ve BEKLENMEYEN YAN ETKİLERİ BİLDİRELİM
 - TEŞEKKÜR EDERİM