



Bağıışıklığı Baskılanmış Çocuk Hastalarda Posakonazol ile Kombinasyon Kurtarma Tedavisi

Posaconazole with Combination Salvage Treatment in Pediatric Immunocompromised Patients

Murat Sütçü¹, Hacer Aktürk¹, Serap Karaman², Manolya Kara¹, Zeynep Karakaş², Nuran Salman¹, Sema Anak², Ayper Somer¹

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Giriş: Posakonazol yakın zamanda geliştirilmiş geniş spektrumlu bir antifungal ilaçtır. Ülkemizde çocuk yaş grubunda sistemik mantar enfeksiyonlarının kurtarma tedavisinde kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Bu çalışmada, kurtarma tedavisi olarak posakonazol kullanımının geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2010-2015 yılları arasında invaziv mantar enfeksiyonu (İME) kurtarma tedavilerinde posakonazol kullanılan 13-18 yaş arası olgular dahil edildi. Demografik ve klinik bilgiler hasta dosyalarından geriye dönük olarak tarandı. Tüm olgularda posakonazol etken maddeli Noxafil® 40 mg/mL oral süspansiyon, 800 mg/gün dört bölünmüş dozda kullanıldı.

Bulgular: Ortanca yaşı 14.5 yıl (aralık 13-16 yaş) olan toplam altı olguda posakonazol kurtarma tedavisi kullanıldı. İki olguda primer immünyetmezlik, dört olguda ise hematolojik malignite saptandı. Bir olguya kanıtlanmış, dört olguya mümkün ve bir olguya da olası İME nedeniyle antifungal tedavi başlanmıştı. Beş olguda akciğer tutulumu, bir olguda merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu vardı. Posakonazol bütün olgularda başka bir antifungal ilaç ile beraber verildi. Kilo bazlı ortanca doz 5 mg/kg/doz idi. İlaç kan düzeyi ölçülemedi. İki olguda tam yanıt alınarak posakonazol ile profilaksiye geçildi. Bir olguda enfeksiyonun ilerlemesi nedeniyle posakonazol başka bir antifungal ile değiştirildi. Primer hastalıkları kontrol altına alınamayan üç olgu aktif mantar enfeksiyonu ve tedavisi devam ederken kaybedildi.

Abstract

Objective: Posaconazole is a recently developed wide-spectrum antifungal medication for which insufficient data is available regarding its potential pediatric use as a salvage therapy for systemic fungal infections in Turkey. The present study makes a retrospective review of the use of posaconazole as a salvage therapy.

Material and Methods: The study included patients aged between 13 and 18 years who had undergone posaconazole salvage therapy for the treatment of invasive fungal infections (IFI) between 2010 and 2015. Demographical and clinical data was collected retrospectively from patient files. All patients were given the posaconazole active substance with the trade name Noxafil® in a 40 mg/mL oral suspension, divided into four doses of 800 mg/day.

Results: Posaconazole salvage therapy was used in a total of six patients with a median age of 14.5 years (range 13-16 years), of which two had a primary immunodeficiency, and four had hematological malignancies. Antifungal therapy was initiated for proven, probable and possible IFI in one, four and one patients, respectively, of which five patients had lung involvement and one had central nervous system (CNS) involvement. Posaconazole was given to all patients in combination with another antifungal medications in a weight-based median dose of 5 mg/kg. Blood concentrations of the drug were not measured. Of the total, two patients responded completely to therapy and were switched to posaconazole prophylaxis treatment; posaconazole was switched with another antifungal agent in one patient who experienced progressive infection, and three patients whose primary disease was not under control died while receiving therapy for active fungal infections.

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Murat Sütçü
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
İstanbul-Türkiye

E-mail: sutcu13@yahoo.com

©Telif Hakkı 2018
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği - Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Pediatric
Infectious Diseases Society - Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

Sonuç: Posakonazol oral süspansiyon, komplike bir hasta grubunda İME kurtarma tedavisinde kullanılmış ve %33 oranında tedavi başarısı sağlanmıştır. Kilograma göre kullanılan dozlar görece düşük olduğundan ve ilaç kan düzeyi ölçülemediğinden hedef kan düzeylerine ulaşamamış olabilir. Emilim ve özellikle ergen yaş grubundaki dozaj sorunları nedeniyle posakonazolün güvenle ve etkin olarak kullanılabilmesi için beraberinde ilaç düzeyi ölçümünün yapılabilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bağışıklığı baskılanmış, çocuk, posakonazol, kurtarma tedavisi

Conclusion: A posaconazole oral suspension was used for the treatment of IFI in a complicated patient group, and a treatment success rate of 33 percent was recorded. It is possible that the target blood concentrations of the drug were not achieved, as the dosage used per kilogram body weight was relatively low and blood concentrations were not measured. As a result of problems associated with absorption and appropriate dosing of posaconazole in adolescents, it would appear to be a sensible approach to measure blood concentrations of posaconazole in order to ensure safe and effective therapy.

Keywords: Children, immunocompromised, posaconazole, salvage therapy

Giriş

Primer veya sekonder nedenlerle bağışıklık sisteminin baskılanması invaziv mantar enfeksiyonlarının gelişimi açısından yüksek risk oluşturur. Bunlar arasında en bilinen ve en sık karşımıza çıkanlar hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi alan ve/veya kök hücre nakli (KHN) yapılan olgulardır. Çocukluk çağı akut miyeloid lösemi (AML) veya nüks akut lösemi olgularında ve allojenik KHN yapılan olgularda invaziv mantar enfeksiyonu (İME) gelişme insidansı yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir (1). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) nedeniyle tedavi gören çocuklarda ise kullanılan kemoterapi protokolü ve diğer risk faktörlerine bağlı olarak bu oran değişebilmektedir. Hodgkin dışı lenfoma ile otolog KHN yapılan çocuk olgularda İME sıklığı daha azdır (< %5) (1). Öte yandan, İME açısından diğer bir risk grubu olan primer immünyetmezlikler artan farkındalık ve tanı olanakları nedeniyle giderek daha sık karşımıza çıkmaktadır. Özellikle kronik granüloamatöz hastalık, konjenital nötropeniler ve tip 1 lökosit adezyon defekti İME için ciddi risk oluşturan primer immünyetmezlikler arasındadır (2).

Bütün bu hastalıkların takip ve tedavileri süresince karşımıza maya ve/veya küf mantarlarının sebep olduğu sistemik mantar enfeksiyonları çıkabilmektedir. Bunlar arasında en sık görülen *Candida* ve *Aspergillus* enfeksiyonlarıdır (3,4). Özellikle pediatri pratiğinde, İME tanısında güçlükler yaşanmaktadır. Çoğunlukla özgül yakınma ve bulgu görülmemekte, özellikle invaziv aspergilloz enfeksiyonlarında kan kültürlerinde nadiren üreme olmakta, diğer mikrobiyolojik tanı yöntemleri de %100 duyarlılık göstermemektedir (5). Otopsi sonucunda doku invazyonu yapmış *Candida* enfeksiyonu gösterilen olguların yarısından daha azında kan kültürlerinde üreme gösterilebilmiştir (6). Tanıdaki bu güçlükler nedeniyle antifungal tedavinin gecikmesi olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle %10 ve üzerinde İME insidans oranlarına sahip hastalıklarda antifungal profilaksi önerilmektedir. Bu hastalıklar arasında AML, yüksek risk ALL, nüks lösemiler ve allojenik KHN bulunmaktadır (7). Primer immünyetmezlik sendromlarında antifungal profilaksinin kullanımı konusunda bu kadar kesin

öneriler bulunmamakta olup her merkez kendi politikasını uygulamaktadır. Ancak özellikle kronik granüloamatöz hastalık tanısı ile izlenen olgularda antifungal profilaksi kuvvetle önerilmektedir (2).

Posakonazol, yakın zamanda geliştirilmiş ikinci nesil azol grubu bir antifungal ilaçtır. Tüm diğer azol grubu antifungal ilaçlar gibi, mantar hücre zarında yer alan ergosterolün sentezi için gerekli enzimin (lanosterol 14 alfa-demetilaz) çalışmasını engelleyerek etki eder. Sitoplazma zarında ergosterol bulunan tüm mantarlara (mayalar, küfler, zigomiçesler ve dermatofitler) karşı etkilidir (8,9). Pediatriye giderek daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Güncel rehberlerde pediatrik (≥ 13 yaş) kanser veya KHN yapılan hastaların primer profilaksisinde ve kanıtlanmış veya olası İME'lerin tedavisinde kullanılabileceği değişken kanıt dereceleriyle ifade edilmiştir (1). Primer immünyetmezliklerde, özellikle kronik granüloamatöz hastalığıdaki kullanımına dair yayınlar mevcuttur (10,11). Pediatrik hastalarda sadece 13 yaş ve üstünde lisanslı olmasına rağmen daha küçük yaşta olguların kurtarma tedavilerinde de endikasyon dışı olarak kullanılabilmektedir (12). İlacın şu anda oral süspansiyon, geç salınımlı tablet ve en son olarak intavenöz (IV) formları mevcuttur. Emilim problemleri nedeniyle ilacın serum düzeyi takibiyle kullanımı önerilmektedir ve genel olarak > 700 $\mu\text{g/L}$ serum konsantrasyonuna ulaşılması hedeflenmelidir (1). Bu çalışmada, bir merkezdeki pediatrik kanser ve primer immünyetmezlik olgularında saptanan İME'lerin kurtarma tedavisi olarak posakonazol kullanımının güvenlik ve etkinliğinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı tarafından 2010-2015 yılları arasında İME kurtarma tedavilerinde posakonazol 4 x 200 mg oral yolla kullanılan çocuk yaş grubundaki hastalar (13-18 yaş) geriye dönük olarak tarandı. Hasta dosyaları ve hastane kayıtlarından klinik ve laboratuvar bilgilerine ulaşıldı. Hastaların demografik bilgileri, birincil tanıları, antifungal tedavi endikasyonları, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguları, beraberinde kullanılan diğer tedaviler, posakonazol dozajı, yan etkileri

(karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, döküntü, bulantı, kusma, EKG'de QTC uzaması), tedavi sonuçları ile ilgili veriler kaydedildi. Tüm olgularda posakonazol etken maddeli Noxafil® 40 mg/mL oral süspansiyon kullanıldı. Kliniğimizde posakonazol serum düzeyi takibi yapılamadı (Teknik olarak mümkün olmadığından).

Tanımlar

Kanıtlanmış (proven) İME (13): Kan veya steril vücut sıvılarında [idrar, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve kraniyal sinüslerden alınan örnekler dışında] maya veya küf üretilmesi; veya histopatoloji veya direkt mikroskopi yöntemiyle hif ya da maya formlarının gösterilmesi.

Mümkün (probable) İME (13): Konakta mantar enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturacak bir hastalık/klinik durum olması [nötropeni, allojenik KHN, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, T hücre baskılayıcı tedavi alınması, primer immünyetmezlik (kronik granülomatöz hastalık, ciddi kombine immünyetmezlik gibi)] mantar enfeksiyonu ile uyumlu klinik bulgu varlığı ve beraberinde destekleyici mikolojik pozitif bulgu olması (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür yoluyla balgam, BAL veya sinüs aspirat örneğinde küf gösterilmesi ya da serum, BAL veya beyin omurilik sıvısında galaktomannan antijeninin ya da serumda β -D-glukanın saptanması).

Olası (possible) İME (13): Destekleyici mikolojik pozitif bulgu olmaksızın hazırlayıcı konak faktörü ve mantar enfeksiyonu ile uyumlu klinik bulgu olması.

Tam klinik yanıt veya tam iyileşme: Mantar enfeksiyonuna bağlanan klinik ve radyolojik bulguların tamamen kaybolması ve antifungal tedavinin kesilebilmesi.

Kısmi klinik yanıt veya kısmi iyileşme: Mantar enfeksiyonuna bağlanan klinik bulgularda iyileşme görülmesi ve radyolojik bulgularda en az %50 küçülme olması.

Hastalık ilerlemesi: Mantar enfeksiyonuna bağlanan klinik ve/veya radyolojik bulgularda ilerleme olması ve bu nedenle takip eden hekimin antifungal doz ve/veya tedavide değişikliğe gitmek zorunda kalması.

Bulgular

Yaşları 13 ila 16 arasında değişen, ortalama yaşları 14.5 yıl olan 6 olgunun İME kurtarma tedavisinde posakonazol kullanıldığı belirlendi (Tablo 1). Altta yatan primer hastalıklar, iki olguda primer immünyetmezlik, dört olguda ise hematolojik malignite idi. Beş olguda akciğer tutulumu, bir olguda merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu vardı. Bir olguya kanıtlanmış, 4 olguya mümkün ve 1 olguya da olası İME nedeniyle antifungal tedavi başlanmıştı. Bir olgunun akciğerden alınan doku kültüründe *Aspergillus fumigatus* üremesi saptandı. Dört olguda

galaktomannan antijeni pozitif bulundu. Destekleyici mikolojik pozitif bulgu olmayan tek olgumuz (Olgu 4) 3.5 yaşından beri kronik granülomatöz hastalık tanısı olan 12 yaşında erkek olgu idi. Solunumsal yakınmalarında artış olması üzerine çekilen akciğer bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde konsolidasyon ve komşuluğundaki kemik-yumuşak dokunun torakal vertebraya dek uzanan yıkımı ve periost elevasyonu saptandı. Ailenin onam vermemesi nedeniyle invaziv tanı girişimi yapılamayan olgu olası İME olarak kabul edildi. Merkezi sinir sistemi tutulan olgu (olgu 6), standart risk ALL nedeniyle aldığı tedavinin beşinci ayında iken faz II kemoterapi sırasında nöbet geçirdi ve sonrasında yapılan MSS görüntülemesinde sağ frontal bölgede 1 cm çapında mantar enfeksiyonu ile uyumlu nodüler lezyon tespit edildi. Galaktomannan antijeninin de pozitif olması üzerine mümkün İME olarak kabul edilip tedavisi başlandı.

Beş olgu İME öncesinde flukonazol ile primer mantar profilaksisi altındaydı. Hematolojik malignitesi olan olguların tamamı İME geliştiğinde nötropenikti. Tüm olgularda, posakonazol öncesi en az iki farklı antifungal ilaç birlikte veya ardışık kullanılmıştı (ortalama süre: 13 ay, aralık: 4-60 ay). Kronik granülomatöz hastalığı ve invaziv pulmoner aspergillozu olan bir olguya (olgu 5) posakonazol tedavisi öncesinde cerrahi girişim uygulanmıştı. Tüm olgularda posakonazol, önceden başlanan en az bir antifungal ilaca eklenerek kombine tedavi olarak verildi (Tablo 1).

Başlangıç antifungal tedavi rejimi bir olgu dışında tüm olgularda yeterli yanıt alınamadığı veya ilerleme olduğu için değiştirildi. MSS tutulumu saptanan olguda (olgu 6) ise başlangıç ilacına yan etki görülmesi nedeniyle değiştirildi. Bu olguya vorikonazol-kaspofungin tedavisi başlanmış ve lezyonda gerileme saptanmıştı. Ancak tedavinin dördüncü ayında olguda işitsel-görsel halüsinasyonlar gelişmesi üzerine vorikonazol kesilerek posakonazol başlandı ve kaspofungine devam edildi. Bu yeni ilaç kombinasyonu ile lezyondaki iyileşme devam etti ve sadece posakonazol ile tedaviye devam kararı alındı. Takip-te lezyonun tamamen kaybolması üzerine olguda posakonazol ile sekonder profilaksiye geçildi.

Posakonazol tüm olgularda 4 x 200 mg dozajında uygulandı. Ortalama günlük dozaj 5 mg/kg idi (aralık: 4 mg/kg/doz-8 mg/kg/doz). Ortalama posakonazol kullanım süresi ortalama 17 aydı (aralık: 2-60 ay).

Antifungal tedavi olarak kaspofungin, lipozomal amfoterisin-B ve posakonazol almakta olan iki olgu (KHN sonrası nüks ALL) ile kaspofungin ve posakonazol almakta olan bir olgu (nüks AML) mantar enfeksiyonu ve primer hastalıkları kontrol altına alınamayarak kaybedildiler. İki olguda, yeterli klinik ve radyolojik yanıt alındığından beraberinde kullanılan diğer antifungal ilaç kesilerek tedavi sadece posakonazol ile devam ettirildi ve sekonder profilaksiye geçildi. Bu olgularda posako-

Tablo 1. Posakonazol kurtarma tedavisi verilen olguların klinik özellikleri

	Yaş/Cins	Primer hastalık	Mikolojik bulgu	Radyolojik bulgu	Posakonazol ile kombine edilen diğer antifungal ilaç(lar)	Sonuç
Olgu 1	14 / E	KHN sonrası nüks ALL	Galaktomannan pozitif	Sol akciğer alt lobda kaviter lezyon ve her iki akciğerde yaygın konsolidasyon	Lipozomal Amfoterisin B + kaspofungin	Eksitus
Olgu 2	14 / E	KHN sonrası nüks ALL	Galaktomannan pozitif	Her iki akciğerde yaygın nodüler infiltrasyon	Lipozomal Amfoterisin B + kaspofungin	Eksitus
Olgu 3	16 / K	Nüks AML	Galaktomannan pozitif	Sağ akciğer orta lobda nodüler infiltrasyon, halo görüntüsü, konsolidasyon	Kaspofungin	Eksitus
Olgu 4	15 / E	KGH	-	Sol akciğer alt lobda vertebraya uzanan kemik-yumuşak doku tutulumu ve periost elevasyonu yapan konsolide alan	Lipozomal Amfoterisin B	Tam yanıt, 4 aydır posakonazol ile sekonder profilaksi
Olgu 5	16 / K	KGH	Akciğer doku kültüründe <i>Aspergillus fumigatus</i> üremesi	Sol akciğer alt lobda fungus topu, (Sol akciğer alt lobda) lezyonun (?) komşuluğunda kemik-yumuşak doku tutulumu olan konsolide alan, sol akciğer üst lobda konsolidasyon	Lipozomal Amfoterisin B	Posakonazol ile kısmi yanıt alınmışken tedavinin 23. ayında akciğerdeki lezyonda büyüme ve yeni lezyon oluşumu nedeniyle vorikonazole geçildi.
Olgu 6	13 / K	ALL (standart risk)	Galaktomannan pozitif	Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde sağ frontal bölgede 1 cm çapında nodüler lezyon	Kaspofungin	Posakonazol başlandığında kısmi yanıt alınmıştı, posakonazol ile tam yanıt elde edildi, 8 ay tam yanıt ve 4 aydır posakonazol ile sekonder profilaksi.

ALL: Akut lenfoid lösemi, AML: Akut miyeloid lösemi, E: Erkek, K: Kız, KHN: Kök hücre nakli, KGH: Kronik granülomatöz hastalık.

nazol ile sekonder profilaksi halen devam etmektedir. Diğer bir olguda, enfeksiyonun ilerlemesi nedeniyle posakonazol kesilerek vorikonazol başlandı. Bu olgu 16 yaşında kronik granülomatöz hastalık ve invaziv pulmoner aspergillozu olan ve bu nedenle cerrahi operasyon geçiren olgu idi. Posakonazol tedavisinin ikinci yılında akciğer tomografisinde yeni lezyon gelişimi saptandığından ilaç değişikliği yapıldı. Hastalarda en sık geçici mide bulantısı olduğu kaydedildi (4 olgu). Beş olguda posakonazol tedavisinin çeşitli dönemlerinde karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler saptandı. Ancak bu olgular eş zamanlı birçok antimikrobiyal ve kemoterapötik ilaç da almakta olduklarından bu durumun posakonazol ile direkt ilişkisi netleştirilemedi. Hiçbir olguda bu nedenle ilaç kesilmesi gerekmedi.

Tartışma

Bu yazıda pediatrik yaş grubunda İME tedavisinde posakonazol kullanımına ilişkin bir üniversite hastanesinin tecrübesi paylaşılmıştır. Bu konuda yurtdışından çeşitli çalışmalar olmakla birlikte bilinebildiği kadarıyla ülkemizden bildirilen ilk verilerdir. Buna göre posakonazol, altta yatan ciddi bağışıklık

baskılanması olan 6 olgunun İME kurtarma tedavisinde kullanılmış ve 2 olguda tam yanıt elde edilerek profilaksiye geçilebilmiştir. İlaç kesimini gerektiren yan etki görülmemiştir. Kaybedilen 3 olgumuz posakonazolü de içeren kombine antifungal tedaviye rağmen primer hastalıkları kontrol altına alınamamış ve mantar enfeksiyonları da tedavi edilememiştir. Şimdiye kadar birkaç çalışmada, 13 yaş altını da kapsayacak şekilde pediatrik yaş grubunda İME tedavisinde endikasyon dışı posakonazol kullanımının etkinliği, güvenilirliği ve doz-plazma konsantrasyonu ilişkisi irdelenmiştir. Krishna ve arkadaşları çok merkezli faz III çalışmasında 8-17 yaş aralığındaki 12 çocuğun verileri yetişkinler ile karşılaştırılmış ve plazma düzeyleri, başarı oranı ve yan etki profili benzer bulunmuştur. Bu çalışmada biri dışında tüm hastalara bölünmüş dozlarda 800 mg/gün posakonazol verilmiş ve pediatrik hastalar için ortalama doz 16.5 mg/kg/gün olarak belirtilmiştir. On iki olgunun 9 (%75)'ünde posakonazol tedavisi ile başarılı sonuç elde edilmiştir (14). Bir diğer çalışmada çocuk ve genç erişkin yaş grubunda (ortalama yaş: 11.5 yıl, aralık: 5 ay-23 yıl) 33 kanser hastasının şüpheli veya kanıtli mantar enfeksiyonu tedavisinde posakonazol kullanımını değerlendirmiş ve 4 olguda bu te-

daviyle enfeksiyonda ilerleme görüldüğünü kaydetmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan posakonazol ortalanca dozu 17 mg/kg olarak bildirilmiştir. Özellikle ergenlerde maksimum yetişkin dozundan daha fazla olabilecek kilo bazlı doz ayarlaması yapılabileceği ve böylelikle daha yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşılabileceği belirtilmiştir (15). Yaş aralığı 3.6-17.5 yıl olan 15 pediatrik kanser hastasında kanıtli veya mümkün İME kurtarma tedavisinde posakonazol kullanımını değerlendiren bir çalışmada ise 6 olguda tam yanıt, üç olguda kısmi yanıt, iki olguda stabil hastalık ve dört olguda tedavi başarısızlığı olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada 6 hastanın tedavisinde posakonazol tek başına kullanılmıştır. İlaç plazma konsantrasyonu ölçülemediği olup kullanılan ortalanca doz 21 mg/kg/gün (aralık: 4.8-33.3 mg/kg/gün) olarak bildirilmiştir (12). Bizim olgularımızda da posakonazol bölünmüş dozda 800 mg/gün olarak kullanılmış, ancak kilo bazlı ortalanca doz diğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Plazma ilaç düzeyi ölçemediğimizden bu durumun plazma ilaç seviyelerine olan yansımaları hakkında yorum yapılamamaktadır. Plazma konsantrasyonu ve klinik yanıt arasındaki pozitif ilişki çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (16-18). Posakonazol oral süspansiyonun kullanımı sonucu tahmin edilebilir biyoyararlılık sağlanamamış ve bu konuda hastalar arası yüksek derecede değişkenlik saptanmıştır (19-21). Yiyecekler, açlık/tokluk, mide asiditesi, gastrik motilite, gastrointestinal mukozanın bütünlüğü, ishal, altta yatan hastalık gibi birçok faktör posakonazol emilimini etkileyebilmektedir (8, 21-23). Bu nedenle ilacın plazma düzeyi izlemi ile birlikte kullanımı önerilmektedir (1). Olgularımızda posakonazol tedavi başarısı genel olarak diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur (%33). Olgularımızda kullanılan kilo bazlı doz, diğer çalışmalara göre daha düşüktür. Plazma ilaç düzeyi de ölçemediğimiz için olgularımızda posakonazol kan düzeyi önerilen düzeylere ulaşamamış ve bu nedenle görece daha düşük tedavi başarısı gözlenmiş olabilir.

Kronik granülomatöz hastalık, en sık İME gelişen primer immünyetmezlikler arasındadır ve bizim de iki olgumuzda mevcuttu (24). Hematolojik malignitelere kemik iliğinin toplanması ve nötropeninin düzelmesi mantar enfeksiyonlarının iyileşmesinde çok önemli bir faktördür. Ancak primer immünyetmezlik sendromlarında kalıcı bağışıklık sorunu söz konusu olduğundan İME'lerin tedavisi genel olarak daha güçtür. Kronik granülomatöz hastalığı olan bireylerin en önemli mortalite sebebi invaziv aspergilloz enfeksiyonlarıdır (25-27). Primer immünyetmezliklerde posakonazol kurtarma tedavisinin kullanımına ilişkin literatürde kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Segal ve arkadaşları çalışmasında, kronik granülomatöz hastalık ve akciğer invaziv küf enfeksiyonu tanısı olan ilk tedaviyle başarı sağlanamayan 8 olguya posakonazol kurtarma tedavisi

verilmiş ve bir olgu dışında tam yanıt elde edilmiştir (28). Bizim kronik granülomatöz hastalık tanılı olgularımızın ikisinde de tam yanıt elde edilmiş ve tedavi kesilebilmiştir. Genel olarak çalışmalarda posakonazolün iyi tolere edildiği ve ciddi yan etkinin nadir görüldüğü bildirilmiştir (12,15,28-31). Bunun yanında yüksek plazma konsantrasyonlarında daha sık yan etki görüldüğü saptanmıştır (32,33). Lehrnbecher ve arkadaşları hastalarının %73'ünde çoğunlukla hafif şiddette yan etki bildirmişlerdir (12). En sık ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, döküntü ve karaciğer enzim yükseklikleri görülmüştür (12). Başka bir çalışmada da en sık yan etki olarak geçici karaciğer enzim yüksekliği görüldüğünü ve ilacın kesilmesi gerekmeden gerilediğini belirtmişlerdir (15). Krishna ve arkadaşları çalışmasında ise en sık bulantı, kusma, karın ağrısı ve baş ağrısı kaydedilmiştir (14). Bizim olgularımızda ise mide bulantısı ve posakonazol ile ilişkisi kesinleştirilemeyen karaciğer enzim yükseklikleri saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada pediatrik olgularda posakonazolün İME kurtarma tedavisinde kullanımı irdelenmiş olup olguların yaklaşık üçte birinde tedavi başarılı olmuş, ilaç genel olarak iyi tolere edilmiştir. İlaç düzeyinin ölçülememesi posakonazol oral süspansiyonun tedavide güvenle kullanımının önündeki en önemli engellerden biridir. Çünkü etkin plazma düzeyi her hastada farklı dozlarda olabilmektedir. Özellikle pediatrik yaş grubunda bu durum daha da önem kazanmaktadır. Ülkemizde yakında kullanıma giren posakonazol uzun salınımlı tablet ve kullanıma girmesi beklenen IV formları, daha iyi emilim ve biyoyararlanım sağlayacağından daha etkin olarak kullanılabilmesi mümkün olacaktır. Ancak bu ilaçların kullanımında da plazma ilaç düzeyi izlemi gerekecektir. Bu nedenle özellikle komplike hasta takibi yapan merkezlerde teknik olarak bu izlemin sağlanması gerekmektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Lokal Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun izniyle yürütülmüştür.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların kendilerinden ve ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - MS, AS; Tasarım - MS, NS; Veri toplaması ve işlenmesi - MS, HA, SK, MK; Analiz ve yorum - ZK, NS, SA, AS; Literatür Taraması - HA, MK, MS; Yazıyı Yazan - MS, HA; Eleştirel İnceleme - AS, NS, ZK, SA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al; Fourth European Conference on Infections in Leukaemia; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation (EBMT-IDWP); Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG); International Immunocompromised Host Society (IHS); European Leukaemia Net (ELN). Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014;15:327-40.
- Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr* 2007;166:1099-117.
- Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008;112:2493-9.
- Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068-75.
- Dornbusch HJ, Groll A, Walsh TJ. Diagnosis of invasive fungal infections in immunocompromised children. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1328-34.
- Berenguer J, Buck M, Witebsky F, et al. Lysis centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis: disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;17:103-9.
- Tragiannidis A, Dokos C, Lehrnbecher T, Groll AH. Antifungal chemoprophylaxis in children and adolescents with haematological malignancies and following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: review of the literature and options for clinical practice. *Drugs* 2012;72:685-704.
- Soysal A. Prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: the role of delayed-release posaconazole. *Infect Drug Resist* 2015;8:321-31.
- Munayyer HK, Mann PA, Chau AS, et al. Posaconazole is a potent inhibitor of sterol 14 α -demethylation in yeasts and molds. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3690-6.
- Kepenekli E, Soysal A, Kuzdan C, Ermerak NO, Yüksel M, Bakır M. Refractory invasive aspergillosis controlled with posaconazole and pulmonary surgery in a patient with chronic granulomatous disease: case report. *Ital J Pediatr* 2014;40:2-4.
- Welzen ME, Brüggemann RJ, Van Den Berg JM, et al. A twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:794-7.
- Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, et al. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1043-5.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
- Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, Kantesaria B, Pedicone L. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:812-8.
- Bernardo VA, Cross SJ, Crews KR, et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring in pediatric patients and young adults with cancer. *Ann Pharmacother* 2013;47:976-83.
- Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:2-12.
- Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont L, McLachlan AJ. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5503-10.
- Jang S, Colangelo P, Gobburu J. Exposure-response of posaconazole for prophylaxis of invasive fungal infections: evaluation of the need for adjusting doses based on plasma drug concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:115-9.
- Hussaini T, Rüping MJ, Farowski F, Vehreschild JJ, Cornely OA. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole. *Pharmacotherapy* 2011;31:214-25.
- Zoller E, Valente C, Baker K, Klepser ME. Development, clinical utility, and place in therapy of posaconazole for prevention and treatment of invasive fungal infections. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:299-311.
- Gubbins PO, Krishna G, Sansone-Parsons A, et al. Pharmacokinetics and safety of oral posaconazole in neutropenic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1993-9.
- Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:658-66.
- Kohl V, Müller C, Cornely OA, et al. Factors influencing pharmacokinetics of prophylactic posaconazole in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:207-12.
- Falcone EL, Holland SM. Invasive fungal infection in chronic granulomatous disease: insights into pathogenesis and management. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:658-69.
- Cohen MS, Isturiz RE, Malech HL, et al. Fungal infection in chronic granulomatous disease. The importance of the phagocyte in defense against fungi. *Am J Med* 1981;71:59-66.
- Mouy R, Veber F, Blanche S, et al. Long-term itraconazole prophylaxis against *Aspergillus* infections in thirty-two patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 1994;125:998-1003.
- Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, et al. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;74:155-69.
- Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, Walsh TJ, Malech HL, Holland SM. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin Infect Dis* 2005;40:1684-8.
- Almyroudis NG, Holland SM, Segal BH. Invasive aspergillosis in primary immunodeficiencies. *Med Mycol* 2005;43:247-59.
- Cesaro S, Milano GM, Aversa F. Retrospective survey on the off-label use of posaconazole in pediatric hematology patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:595-6.
- Gwee A, Cranswick N, Curtis N. Posaconazole: promising but problematic in practice in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:604-6.

32. Welzen ME, Brüggemann RJ, Van Den Berg JM, et al. A twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:794-7.
33. Döring M, Müller C, Johann PD, et al. Analysis of posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients under 12 years of age following allogeneic stem cell transplantation. *BMC Infect Dis* 2012;12:263-72.