



Kandidemi ve Diğer İnvaziv Kandida Enfeksiyonları Tedavisinde İzavukonazol ve Kaspofungin Etkinliklerinin Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi*

*Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, Vazquez J, Ostrosky-Zeichner L, Rotstein C, et al. Isavuconazole versus caspofungin in the treatment of candidemia and other invasive candida infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis* 2018 Oct 5. doi: 10.1093/cid/ciy827.

Soner Sertan Kara¹

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

İnvaziv kandida enfeksiyonları önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup, neden oldukları mortalite %40'lara ulaşmaktadır. Günümüzde kullanılan antifungallerden; polienlerle nefrotoksisite, ekinokandinlerle intravenöz (IV) kullanım gerekliliği ve bazı triazolde diğer ilaçlarla etkileşim, toksisite ve absorpsiyon problemleri görülmektedir. İzavukonazol, geniş bir antifungal spektruma sahip, suda çözünebilir ön ilaç olan izavukonazonyum sülfat şeklinde uygulanan, en yeni triazoldür. Hem IV hem oral kullanılabilen, mükemmel oral biyoyararlanımına sahip, besinlerle ilişkisi olmayan ve hastadan hastaya çok az farmakokinetik değişkenlik gösteren bir ilaçtır. İnvaziv aspergillozis, mukormikozis ve bazı endemik mikozların tedavisinde etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiştir. Preklinik modellerde de *Candida* türlerine karşı etkinliği gösterilmiştir.

Ekim 2018'de *Clinical Infectious Diseases*'de yayınlanan bu makalede izavukonazolün invaziv kandidiaziste klinik kullanımı; randomize, çift kör, çok merkezli, faz-3 bir noninferiority çalışmasında (ACTIVE), kaspofunginle karşılaştırılarak değeri-

lendirilmiştir. Yirmi beş ülke ve 116 merkezden 440 erişkin hastada yapılan çalışmada kandidemi ve invaziv kandidiazisin primer tedavisinde IV başlanıp oral devam edilen izavukonazole, IV kaspofungin sonrası idame oral vorikonazolün etkinlik ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Kandidemi/invaziv kandidiazise ait semptom ve bulguları ve randomizasyondan 96 saat önce kan/doku kültür pozitifliği olan erişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hepatik disfonksiyonu, *Candida* osteomyeliti, endokarditi, menenjiti, ağır immün yetmezliği ve > 48 saat süredir sistemik antifungal tedavi kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar merkezi olarak, interaktif bilgisayar sistemiyle, 1:1 oranında, coğrafi bölge ve başvuru nötropeni açısından tabakalandırılarak randomize edilmiştir. Tedavileri hazırlayan eczacılar hariç, tüm araştırmacılar, hastalar, çalışma personeli ve sponsorlar tedavi düzenlemesinde kör bırakılmıştır. Körlük sağlamak için günlük doz frekansına eşleştirilerek plasebo kullanılmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruba izavukonazol diğer gruba kaspofungin verilmiş, 10. günden

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Soner Sertan Kara

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Aydın-Türkiye

E-mail: drsoner@yahoo.com

Geliş Tarihi: 16.12.2018

Kabul Tarihi: 29.12.2018

sonra nötropenisi olmayan hastalarda oral tedaviye geçilmiştir. IV izavukonazol alan hastalara oral izavukonazol, kaspofungin alan hastalara oral vorikonazol verilmiştir. Tedaviye en son pozitif kan kültüründen sonraki minimum 14 gün boyunca devam edilmiş, toplam tedavi süresi 56 güne kadar uzatılabilmiştir. Kandidemisi olan her hastaya santral venöz kateterin çekilmesi önerilmiştir. Hastaların klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri; çalışmanın başında, 7, 14, 28, 42, 56. günlerde, IV tedavinin bitiminde, çalışmanın bitiminde ve çalışma bitiminden sonraki 2 ve 6. haftalarda yapılmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası çalışma popülasyonunda tedaviye olan genel yanıtıdır (başarı ya da başarısızlık). Bu durum IV tedavi bitiminde, çalışma ilacının son dozundan 48 saat sonrasına kadar alternatif sistemik antifungal kullanmadan, mikolojik eradikasyon + klinik tedavi/düzelme sağlanması olarak tanımlanmıştır. Çalışmanın sekonder sonlanım noktası da tedavinin bitiminden sonraki 2. haftadaki tüm tedavi yanıtıdır. Bu durum da, hastaların yeni/tekrarlayan bir enfeksiyon geçirmemesi olarak tanımlanmıştır. Çalışmada ayrıca 14 ve 56. günlerde hastaların tüm nedenlere bağlı mortalitesi ve pozitif kan kültürü olan hastaların 3, 7 ve 21. günlerde kan kültürünün negatifleşme oranları değerlendirilmiştir.

Her iki gruptaki hastaların başlangıç özellikleri, *Candida* türleri dağılımı ve toplam ve oral ilaç kullanma süreleri benzer saptanmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan tedaviye yanıt, izavukonazol alan hastaların %60.3'ünde (120/199), kaspofungin alan hastaların %71.1'inde (143/201) elde edilmiştir ve izavukonazolün kaspofunginden daha geride olmadığı (noninferiority) gösterilememiştir (düzeltilmiş fark: -%10.8; %95 GA: -19.9, -1.8) (-%15'lik geride olma sınırından daha düşük saptandığı için). Tedavi bitiminden sonraki 2. haftadaki tüm tedavi yanıtı, 14 ve 56. günlerdeki tüm nedenli mortalite oranları iki grup için de benzerdir.

Candida türleri açısından iki grup açısından fark saptanmasa da, invaziv kandidiazis olması durumunda kaspofungin daha başarılı bulunmuştur. Kandidemili hastalarda kan dolaşımından *Candida* klerensi oranları her iki ilaç için de farklılık göstermemiş, persistan pozitif kan kültürü olan hasta sayıları her iki kolda da benzer saptanmıştır. Ancak kaçak (breakthrough) ve tekrarlayan enfeksiyonlar kaspofungin kolunda daha sık saptanmıştır. Santral venöz kateteri olan hastalardan izavukonazol alanların %90'ının, kaspofungin alanların %88.7'sinin kateteri çekilmiş ancak genel olarak tedavi yanıtları kateteri çekilenlerle çekilmeyenler arasında farklı bulunmamıştır. IV tedavi sonrası tüm tedavi yanıtı ve invaziv kandidiazis dışında, vücut kitle indeksinin ≥ 25 olması ve bazal nötropeni bulunması kaspofungin lehine saptanmıştır. İzavukonazol alan hastaların %34.7'sinde, diğer grubun %39.8'inde oral tedaviye geçilebilmiştir. IV tedavi bitimi ile tedavi bitiminden sonraki 2. hafta arasında başarıdan başarısızlığı geçiş, IV kaspofunginden oral vorikonazole geçen hastalarda diğer gruba göre daha sık bulunmuştur (%15-%5.8). Her iki tedavi protokolünün de güvenlik profilleri benzer olsa da, sepsis ve septik şok gibi ciddi komplikasyonlarla, izavukonazol grubunda daha sık karşılaşılmıştır.

Çocuk hastaların çalışma dışı bırakılması ve nötropenik hasta oranının küçük olması, çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır. Çalışmanın sonuçları, ekinokandinlerin daha az erken dönem başarısızlığına ait gözlemleri desteklemektedir. Ancak izavukonazolün başarısız sonuçlarına ait spesifik tahmin ettiriciler saptanamamıştır. İzavukonazolün kandidemi ve invaziv kandidiazisin primer tedavisinde, kaspofunginden daha geride olmadığı gösterilemese de, mortalite oranları benzerdir ve ilaç güvenliği kaspofungine benzer saptanmıştır. Oral izavukonazolle sağlanan tüm tedavi başarısı olumludur.