

İnvazif Fungal Enfeksiyonlara Multidisipliner Yaklaşım

Enfeksiyon Hastalıkları

Dr. Yeşim TAŞOVA

21 Nisan 2012

İstanbul

Dr. Ersin ASLAN



İnvazif Fungal Enfeksiyonlara Multidisipliner Yaklaşım

Enfeksiyon Hastalıkları

Dr. Yeşim TAŞOVA

21 Nisan 2012

İstanbul



Kanser ve İnvazif Mantar Enfeksiyonu

- **Kanser hastası İA**
 - 26 gün fazladan yatış (33 vs 7 gün)
 - 15 262 dolar fazladan maliyet
 - 4 kat daha fazla mortalite (% 31 vs % 7)

Kanser Hastasında Enfeksiyonu Takip Etmek

- Ortak dili konuşmak
- Aynı endişeyi paylaşmak
- Hastanın sadece
 - kanseri yok
 - enfeksiyonu yok



- Hematolog/onkolog
- Enfeksiyon Hst. uzmanı
- Mikrobiyolog
- Radyolog
- Vd...



- **Pek çok kılavuz var ama**
- **Hasta da var.**
 - **Kompleks hasta**
 - **Kişiselleştirilmiş tedavi**
- **Kompleks hasta – sadece kanseri yok**
 - **Eşlik eden hastalık ve durumlar.....**
- **Düşmanı tanımak, görmek önemli**
 - **Etken ve türü bilmek önemli**



- **Tedavi başarısızlığı**

– İnvazif kandidiyazis	% 20-60
– İnvazif aspergilloz	% 40-70
– Fusariozis	% 30-100

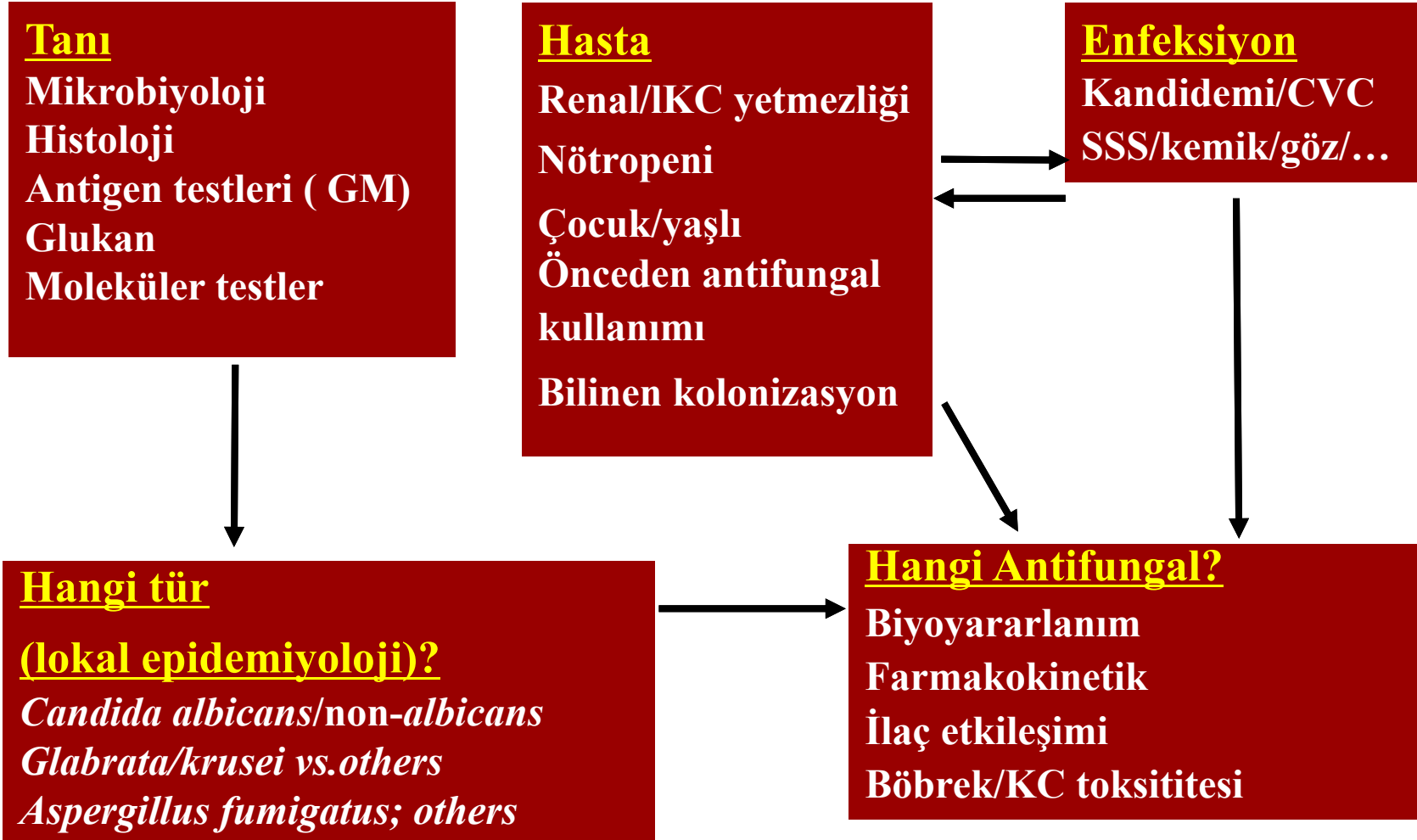
Tedavi Başarısızlığının Nedenleri



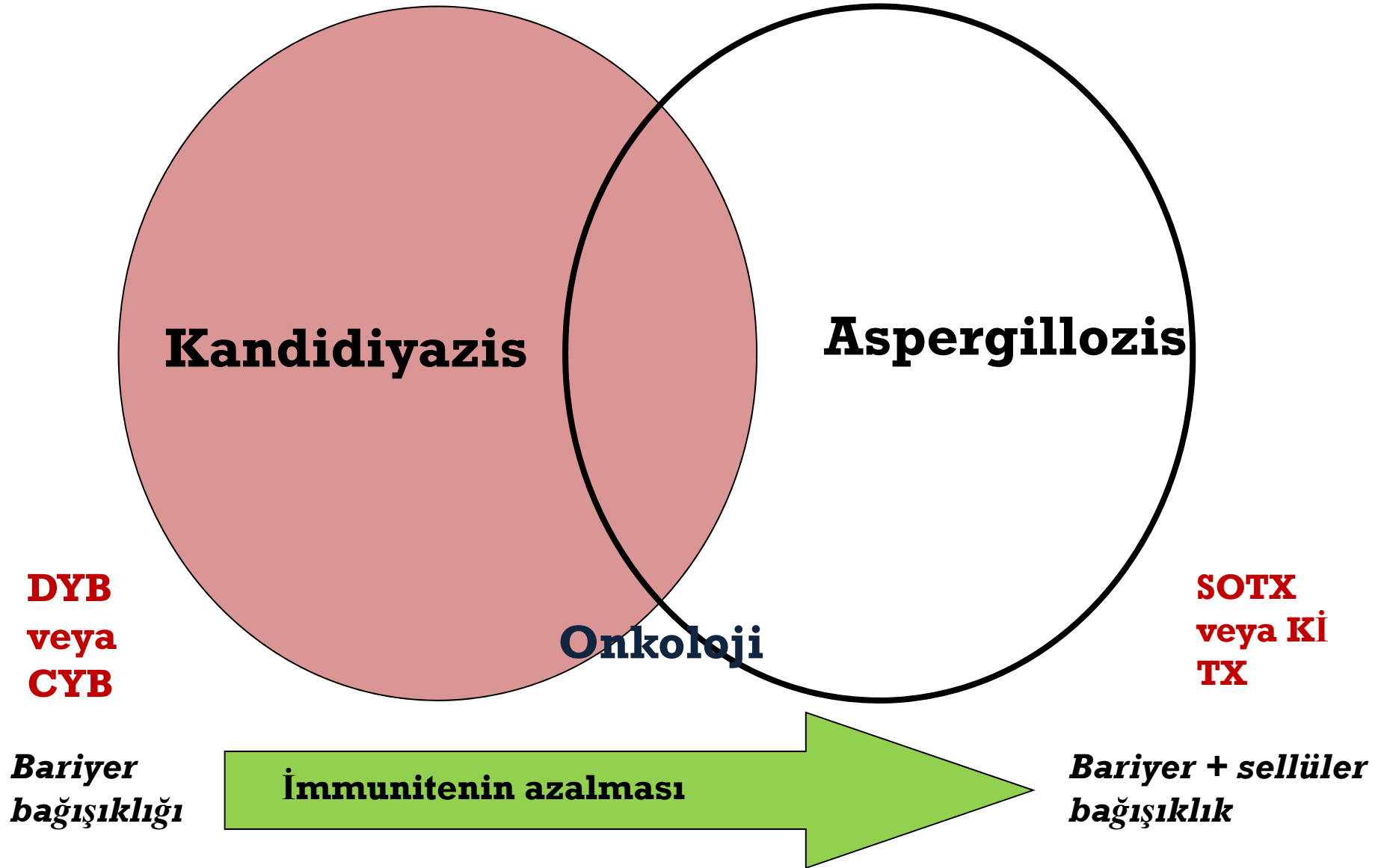
- Konak faktörleri
 - Hastalığın şiddeti
 - İmmunyetmezliğin ısrar etmesi (nütropeni, KST vb)
- Primer (intrinsik) direnç
- Yanlış tanı
- Karışık enfeksiyon
- Yanlış tanı (IRIS)

- Enfeksiyon bölgesinde ilacın düşük konsantrasyonu
 - FK/FD özellikler
 - İlaç etkileşimi
 - Biofilm
 - Zayıf vasküler destek (abse, nekrotik doku vb)
- İlaç toksititesi
- Direnç gelişmesi (sekonder)

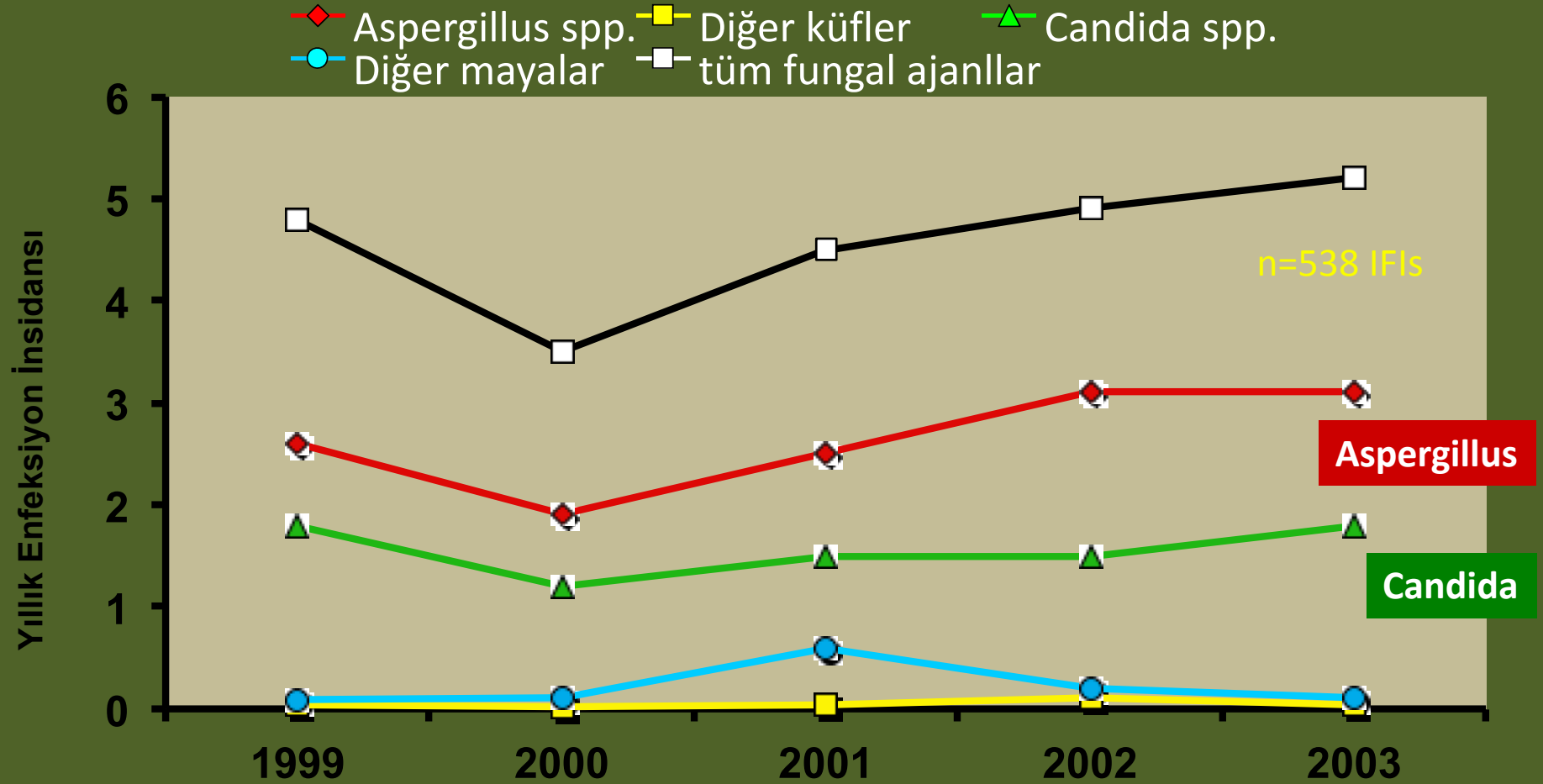
İnvazif Fungal Enfeksiyonların Yönetimi



İnvazif Mantar



Hematolojik Maliniteli Hastalarda Yıllık İFE İnsidansı



Allo-HSCT Etkenler

¹CID 2010;50:1091

²CID 2009;48:265

	TRANSNET ¹	PATH ²
Aspergillus	% 42	% 59,2
Candida	% 30	% 24,8
Zygomycetes	% 9	% 7,2
Fusarium	% 3	-

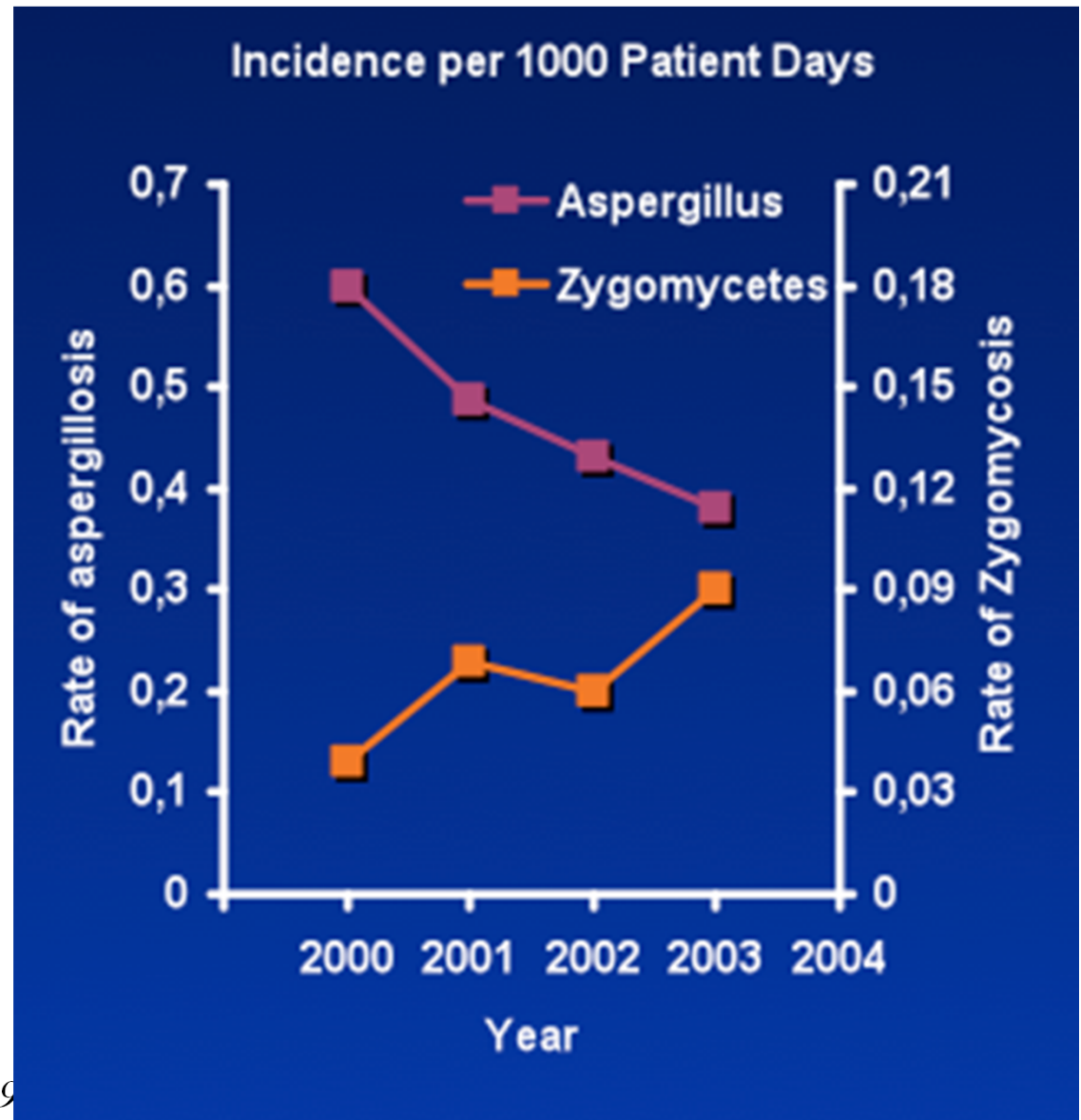
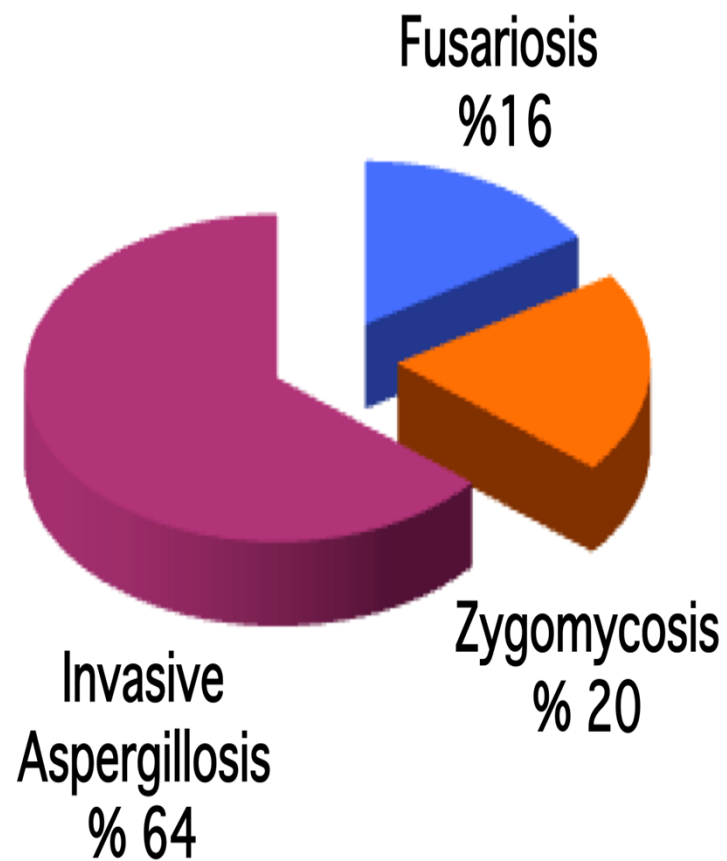
Organ nakli yapılanlarda Aspergillus dışı küflerin dağılımı

Tür	HCT %73.4	SOT %26.6	Total %100
Mucorales	%62.1	%62.2	%62.1
Fusarium	%25.0	%13.3	%21.9
Scedosporium	%12.9	%24.4	%16.0

Transplant Recipients (TRANSNET) 2001–2006

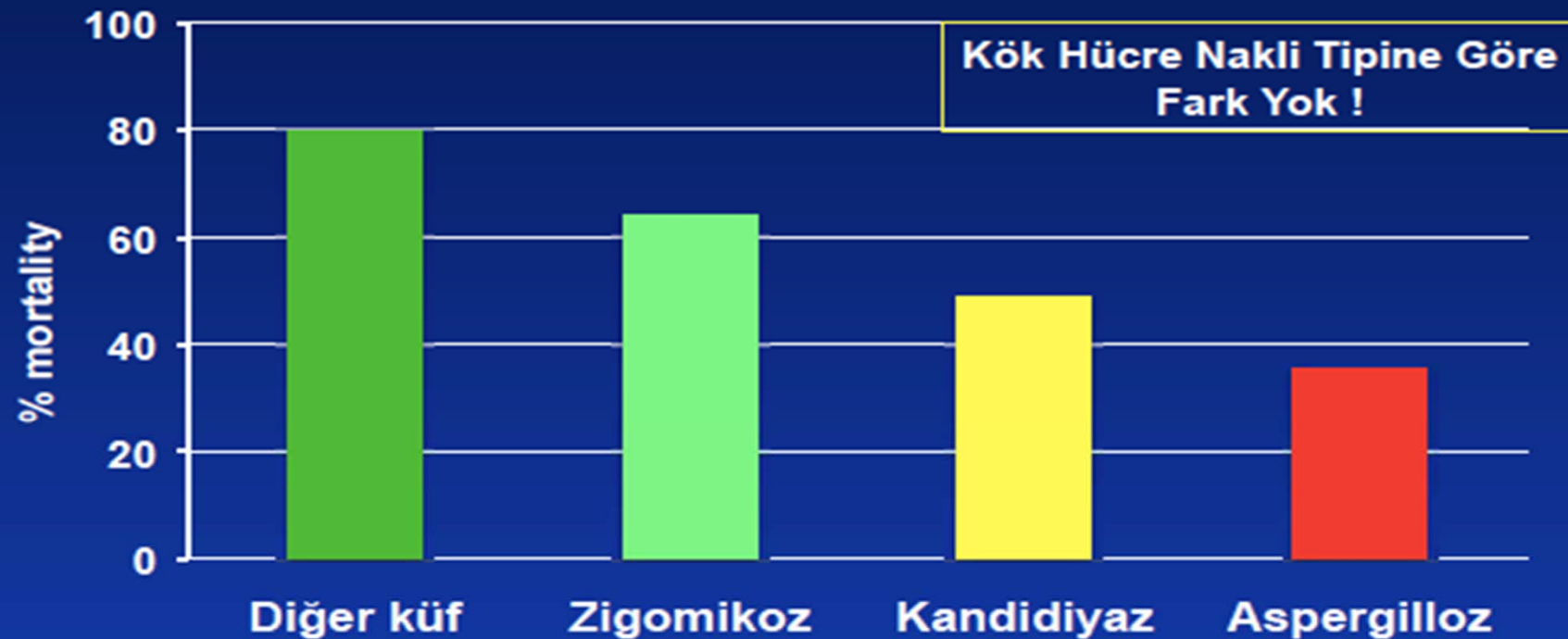
Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 17, No. 10, October 2011

İnvazif Küflerde Spektrumda Değişme



En Sık ≠ En Çok Öldüren

12. Haftada Mortalite



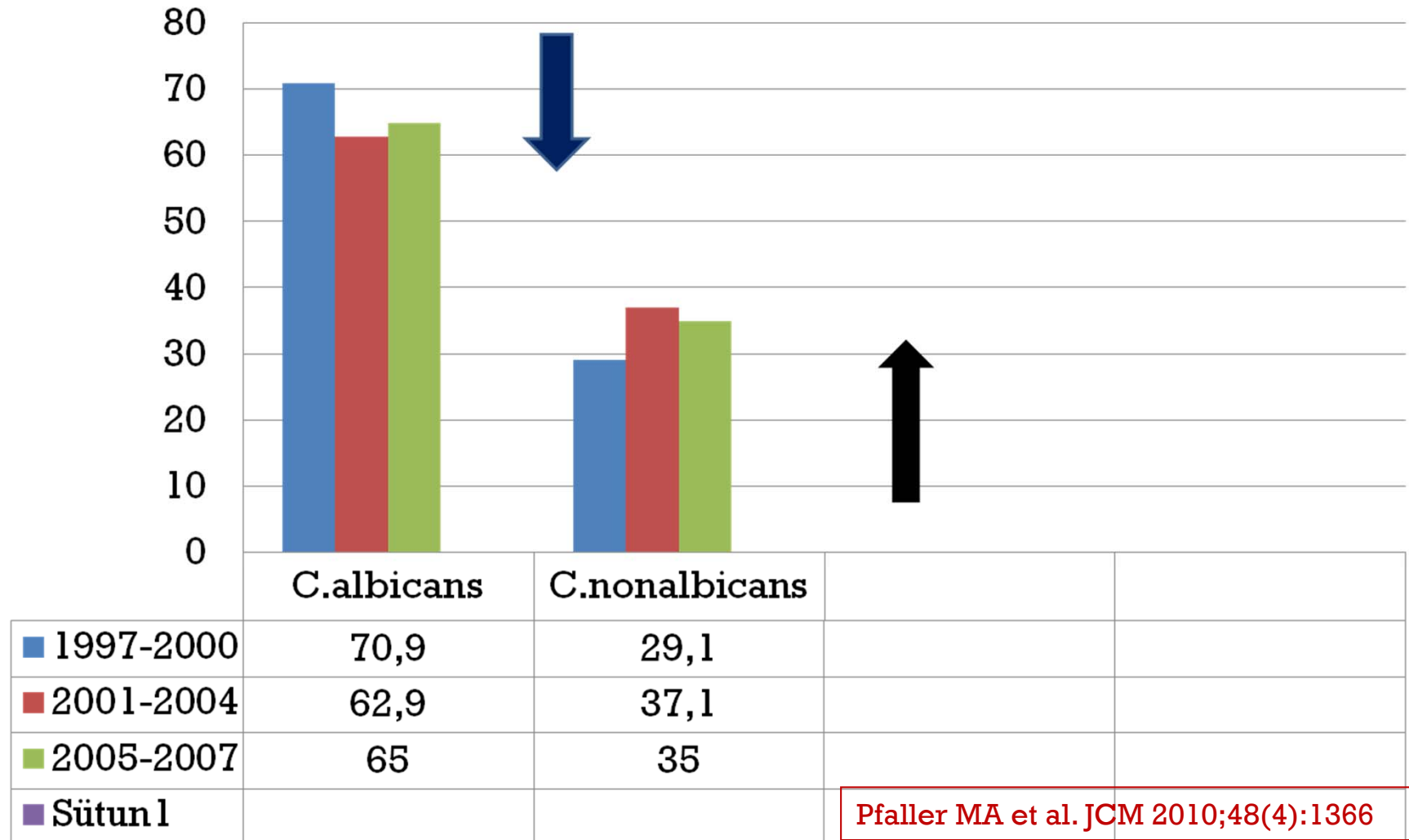
Neofytos D, et al. Clin Inf Dis 2009;48:265

ARTEMİS

1997-2007

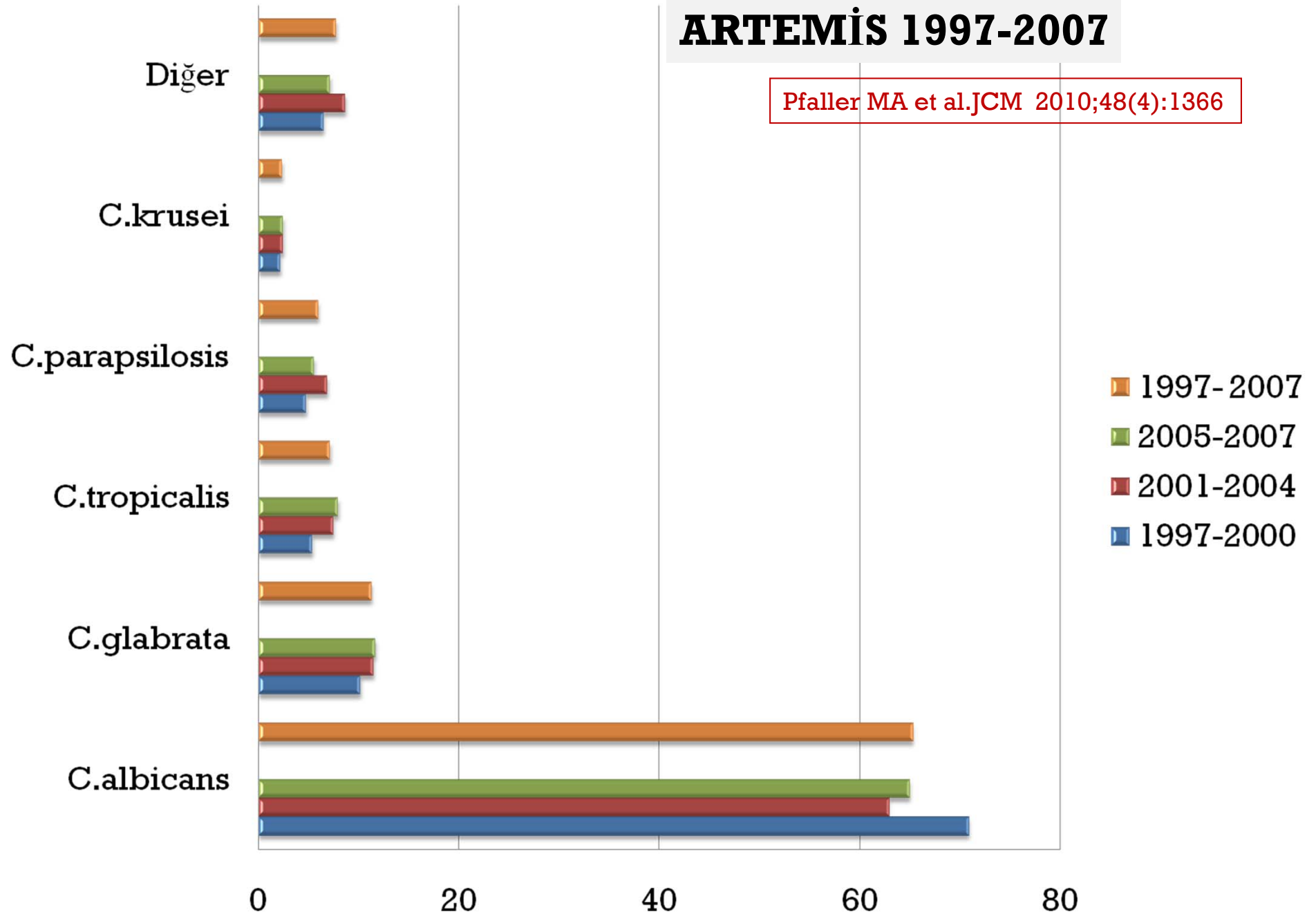
256 882 *Candida* spp

142 bölge, 41 ülke



ARTEMIS 1997-2007

Pfaller MA et al. JCM 2010;48(4):1366



Altta Yatan Hastalıklara Göre Candida Türlerinin Dağılımı

Altta yatan hastalık, N=hastalar	C. albicans	C. glabrata	C. parapsilosis	C. tropicalis
Cerrahi, N=933	58.0	16.3	12.6	6.1
Yoğun bakım, N=839	60.5	11.9	12.9	6.1
Solid tümör, N=471	58.0	15.9	10.6	8.3
Hematolojik malignite, N=257	34.6*	9.7	14.8	17.9*
Fetal gelişim yetersizliği, N=125	60.8	4.8*	28.8*	2.4
HIV enfeksiyonu, N=63	65.1	9.5	6.3	6.3

*P≤0.01, altta yatan hastalık/yaş grubu için yüzdeye karşı toplam popülasyondaki yüzdenin karşılaştırılması

Recent Exposure to Caspofungin or Fluconazole Influences the Epidemiology of Candidemia: a Prospective Multicenter Study Involving 2,441 Patients[▽]

Olivier Lortholary,^{1,2,3} Marie Desnos-Ollivier,^{1,2} Karine Sitbon,^{1,2} Arnaud Fontanet,⁴ Stéphane Bretagne,^{1,2,5} Françoise Dromer,^{1,2*} and the French Mycosis Study Group[†]

- 7 yıl süreli
- 2441 hastadan 2618 izolat
- Geçmişte antifungal kullanım öyküsü % 10
 - Flukonazol ve Kaspofungin

- ***Önceden flukonazol veya kaspofungin kullanımı***
 - *C.albicans* oranını azalttı.
- ***Flukonazol kullanımı***
 - *C.krusei* ve *C.glabrata* arttı.
- ***Kaspofungin kullanımı***
 - *C.parapsilosis* arttı.

- **Flukonazol direnci için riskler**
 - > 15 yaş $p=0.002$
 - Flukonazol kullanım öyküsü $p<0.001$
- **Kaspofungine duyarlılık azalması**
 - < 15 yaş $p=0.001$
 - Kaspofungin kullanım öyküsü $p<0.001$

Non-albikan Candida Enfeksiyonları

Risk Faktörleri

- İki farklı bölgede kolonizasyon
- Böbrek yetmezliği
- Katater (*C.parapsilosis*, *C.glabrata*)
- Yanık (*C.rugosa*)
- Hematolojik malinite
 - Nötropeni
 - Antifungal profilaksi (R - *C.krusei*, *C.glabrata*)
 - Flukonazol kullanımı (R - *C.krusei*, *C.glabrata*)
 - AMB kullanımı (R - *C.lusitanea*, *C.guilliermondii*)

Azol Çapraz Direnç

	1992-2001 (N=3,683)	2001-2007 (N=2,536)	<i>P</i>
<i>C. glabrata</i> , N (%)	559 (15%) →	642 (25%)	<.001
Flu R among <i>C. glabrata</i> , %	9% →	14%	.006

**Flukonazole dirençli *C.glabrata* sadece % 10'u
vorikonazole duyarlı**

Candida glabrata

- AMB + FLU yanıtsız olgularda vorikonazol ile kurtarma tedavisine yanıt-başarı:
 - *C.krusei* % 70
 - *C.glabrata* % 38 ✓

Ostrosky-Zeichner L et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22;651

- Yüksek riskli kök hücre nakli yapılan hastalarda vorikonazol profilaksisi
 - *C.glabrata* “breakthrough” enfeksiyon ✓

Imhof A. Et al. CID 2004;39: 743

Candida spp

Türü Bilmek Neden Önemli?

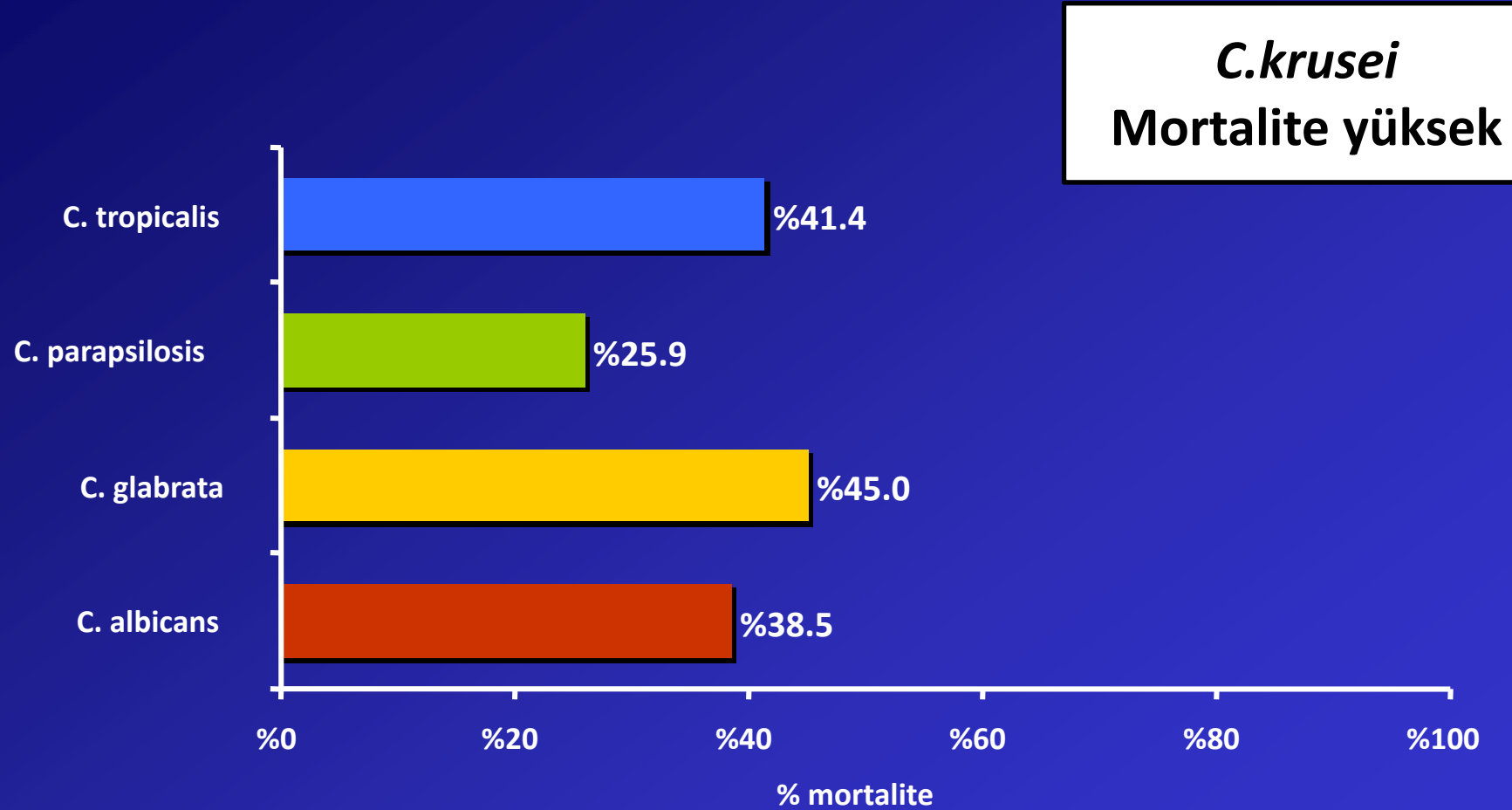
- Altta yatan duruma göre tür değişebilir
- Mortalite farklıdır
- Duyarlılık durumu önemlidir.
- Kan kültürlerinde üreme zamanlar farklıdır.



Candida Türleri ve Antifungal Duyarlılık

Pathogen	Amphotericin B formulations	Triazoles				Echinocandins ^a
		Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S to I
<i>Candida glabrata</i>	S to I	S-DD to R	S-I to R	S to I	S to I	S
<i>Candida krusei</i>	S to I	R	S-I to R	S to I	S to I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S to R	S	S	S	S	S

Etiyolojik Ajana Göre Mortalite



Aspergillus ve Direnç

Table 2. Epidemiological cut-off values for *Aspergillus fumigatus* and azole compounds.

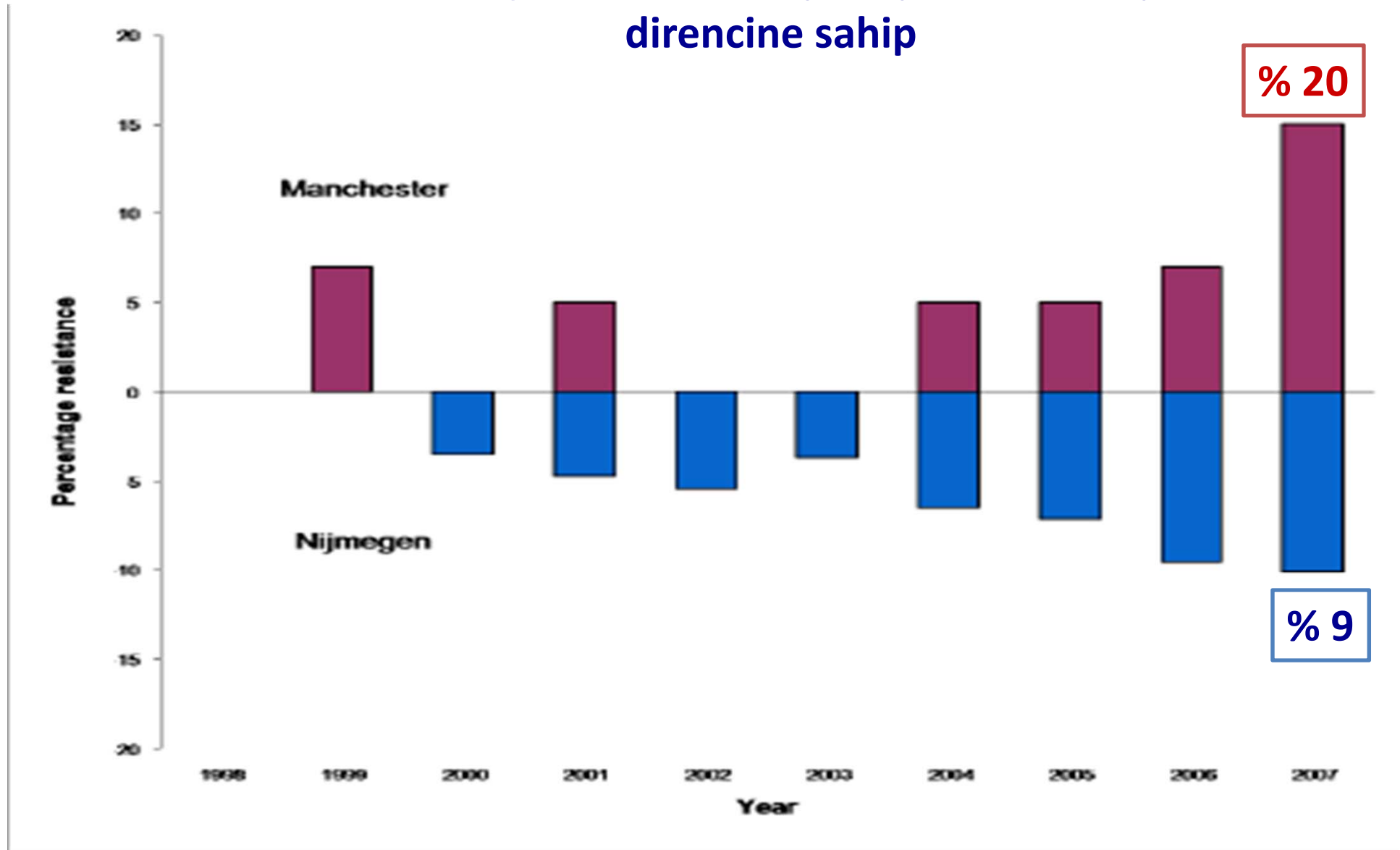
Compound	Susceptible (MIC; mg/l)	Intermediate (MIC; mg/l)	Resistant (MIC; mg/l)
Itraconazole	<2	2	>2
Voriconazole	<2	2	>2
Posaconazole	<0.5	0.5	>0.5

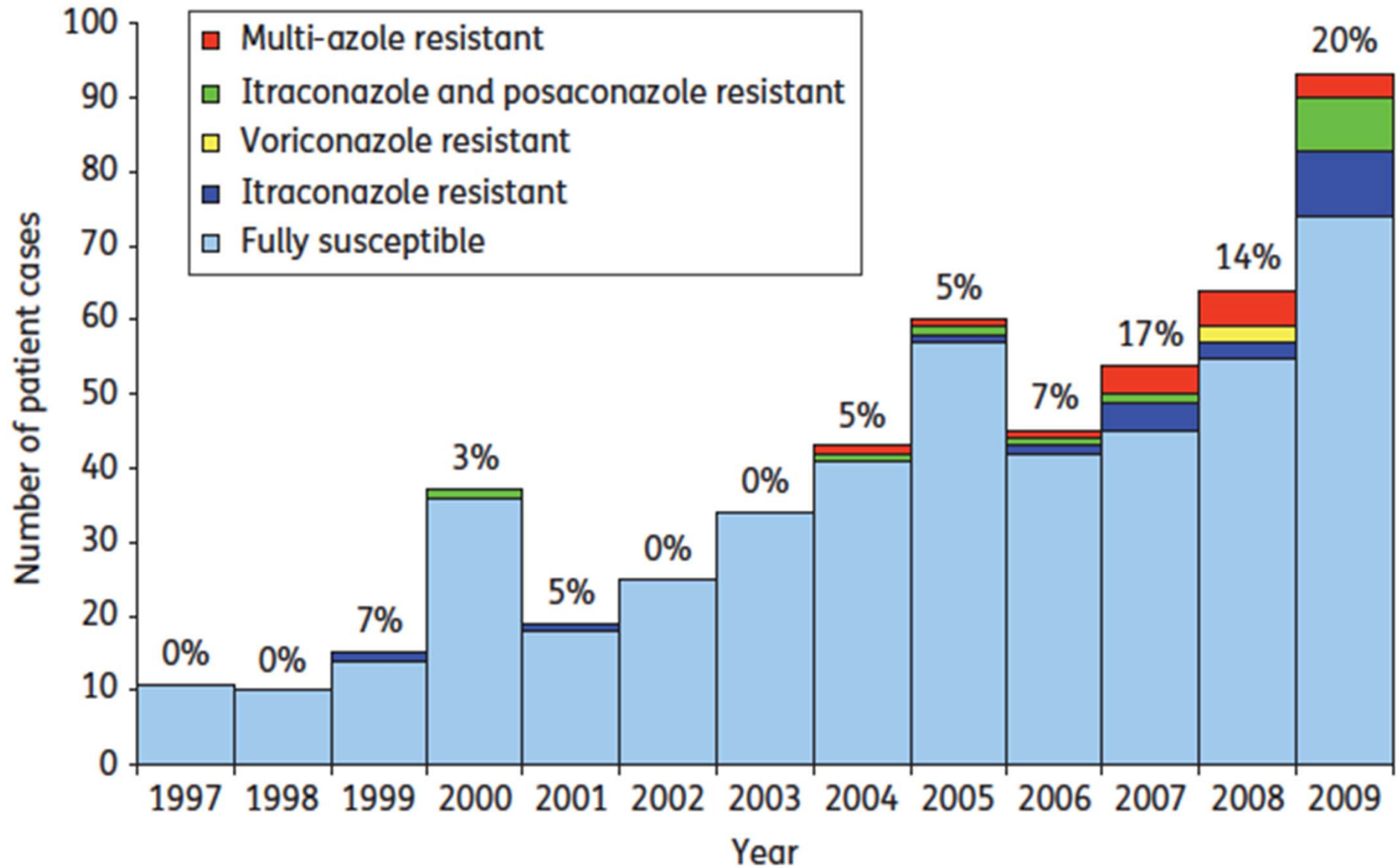
AMB ve ekinokandin direnç nadir

**Azol direnç sıkıntılı
(uzun süreli azol kullanma)**

Azol Direnci - Prevalans

2008-2009 Periyodu azol dirençli suşların % 78'i çoklu azol direncine sahip





Clinical Implications of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*, the Netherlands, 2007–2009

Linden Emerg Inf Dis 2011;17:1846

- Prospektif, çok merkezli
 - 2007-2009
 - 2062 izolat
- %5,3 azol direnci (% 0,8-9,5)
 - Hematolojik/onkolojik hastalarda daha çok azol direnci var ($p < 0.05$.)
 - Çoğu hasta azol naif hasta (%64)
 - Mortalite % 88

Aspergillus'da Azol Direnci

- Aspergillus ve azol direnci – DİKKAT
- Kaviter Aspergillus hst + kronik azol kullanımı
- Azol tedavisi olsun / olmasın TR/L98H oluşabilir.

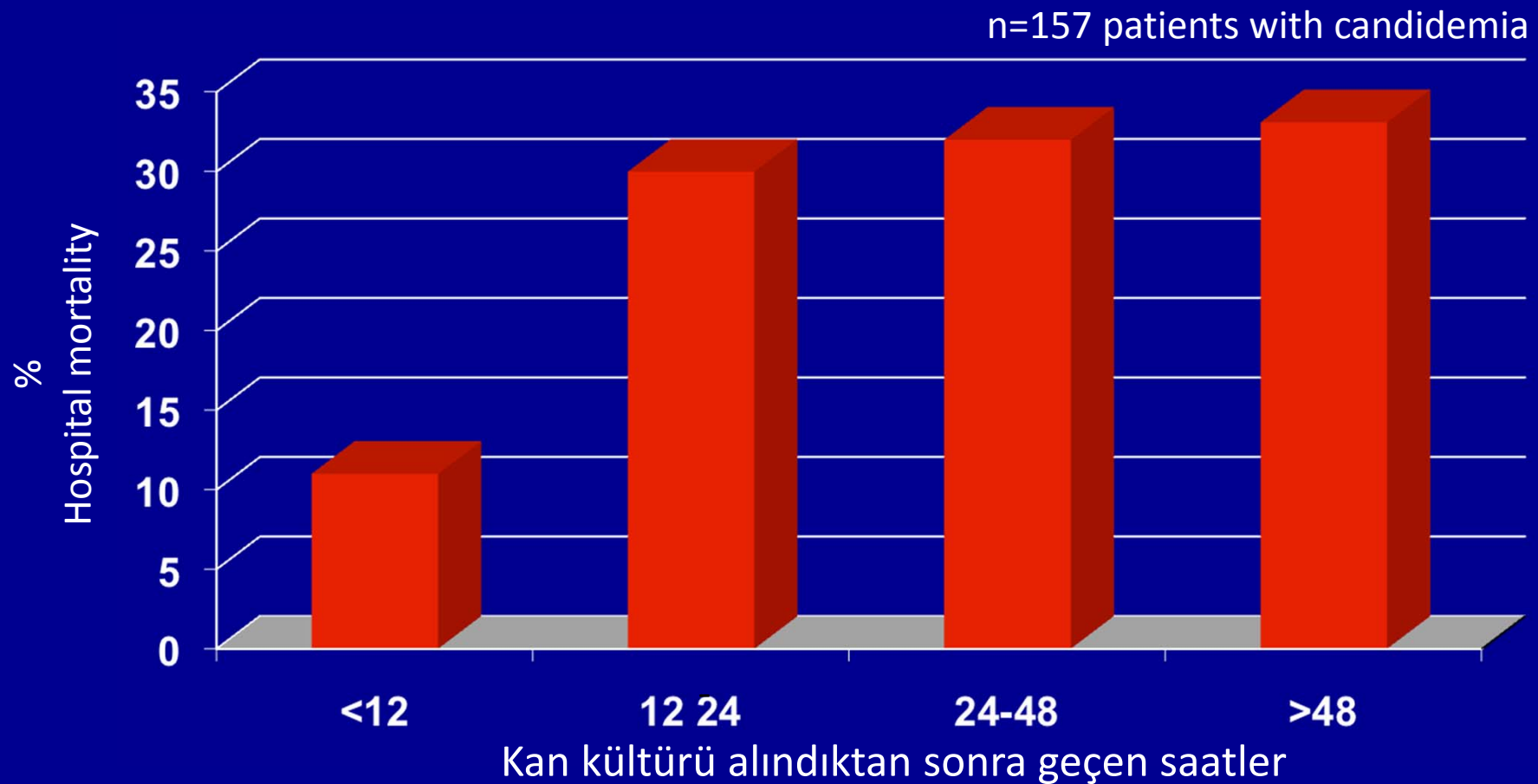
- *Aspergillus* izolasyonu?
 - Duyarlılık takibi ?
- Azol etkisi ?
- Bir azole direnç diğerine duyarlı : Duyarlı olanı kullan
- Eğer duyarlılık bilinmiyorsa ve lokal prevalans yüksek ise : L-AMB ✓

Ne Zaman Antifungal Başlanmalı?

- İFE riski
- Klinik tablonun ciddiyeti veya İFE akla getiren bulgular
- Tamamlayıcı tanısal testler
 - GM, BG, BT (akciğer, sinüsler)



Ampirik Kandidemi Tedavisi Geçikirse Mortalite



Morrell M, et al. Antimicrob Agents Chemother 2005 49: 3640

İFE Riski



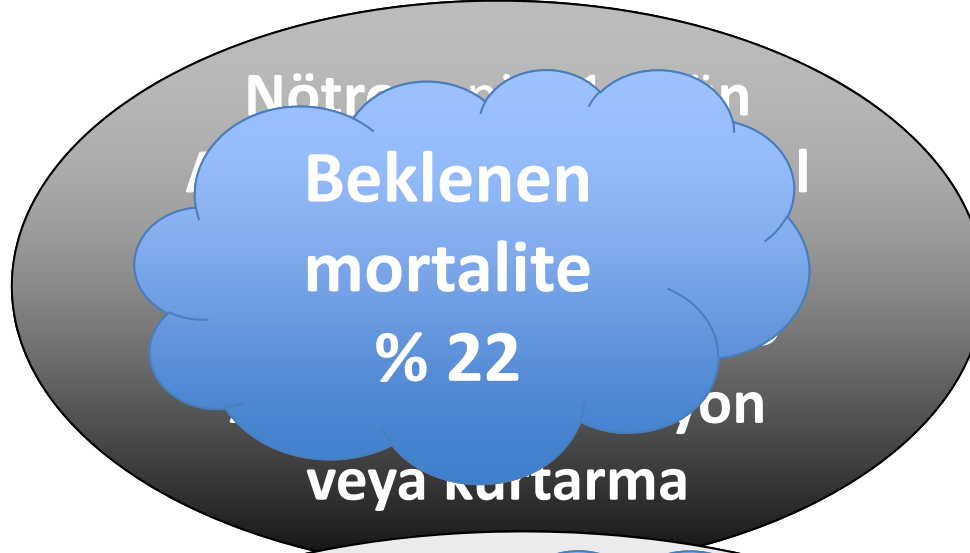
Yüksek

Orta

Düşük

PROFİLAKSİ

Primer risk faktörleri



Sekonder risk faktörleri



Komorbidler

İmmüsupresif tedavi

Çevre faktörleri

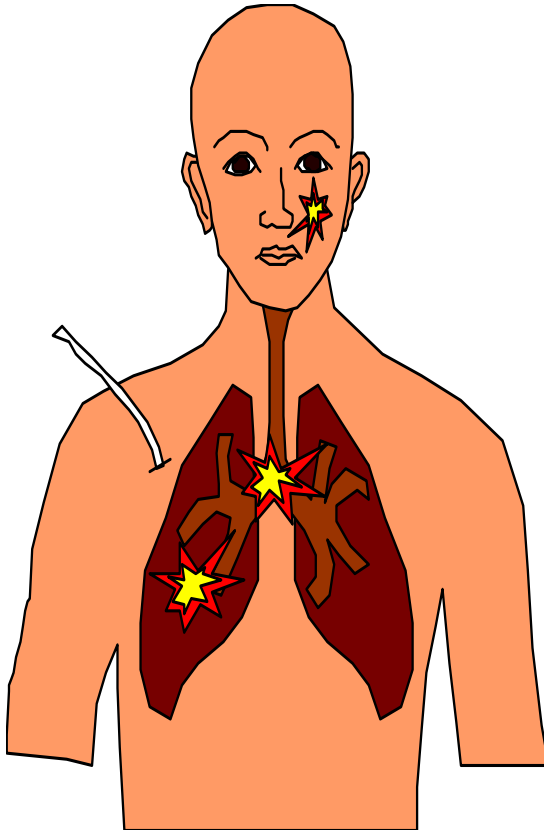
*Rev Esp Quimioter
2011;24:263*

Klinik tablonun ciddiyeti veya İFE akla getiren bulgular

Baht V et al. Ther Adv Hematol 2011: Oct: p1

- SSS
- Sinofasiyal
- Akciğer

*Aspergillus, fusarium,
Scedosporium,
Zygomycetes, diğer nd
küfler*



- **Kandida**
 - Kan akımı %93
- **Aspergilloz**
 - Akciğer %73
 - Sinüsler %17
 - Dissemine hst %7
- **Zigomikoz**
 - Akciğer %64
 - Orbito-sinüs-fasiyal %24

- **Ateş Yok ≠ İFE yok**
 - Ateş devamı / relapsı PPV düşük
 - Yüksek doz KST / immunsup ajanlar ile ateş (-)
- **Ateş ≠ İFE**
 - Gereksiz antifungal tedavi
 - % 60 non-fungal nedenli ateş nedeni ile tedavi alıyor
 - % 5-15 alması gerekirken
 - Toksitite

**RİSK
FAKTÖRLERİ**



TANI



- **Kültür / histopatoloji**
- **Seroloji**
- **Moleküler**
- **Radyoloji**
- **Klinik**

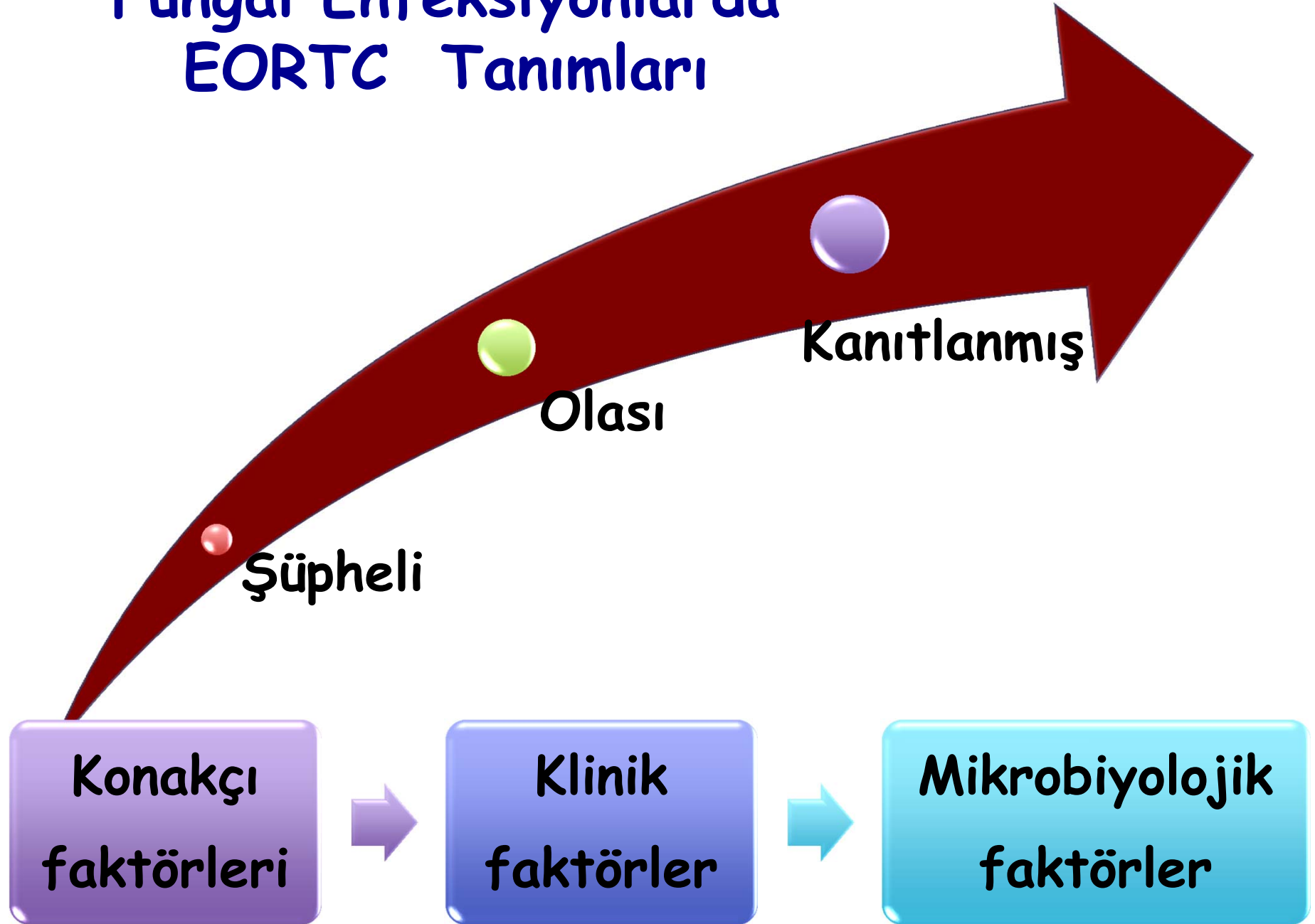
- **ZAMANINDA**

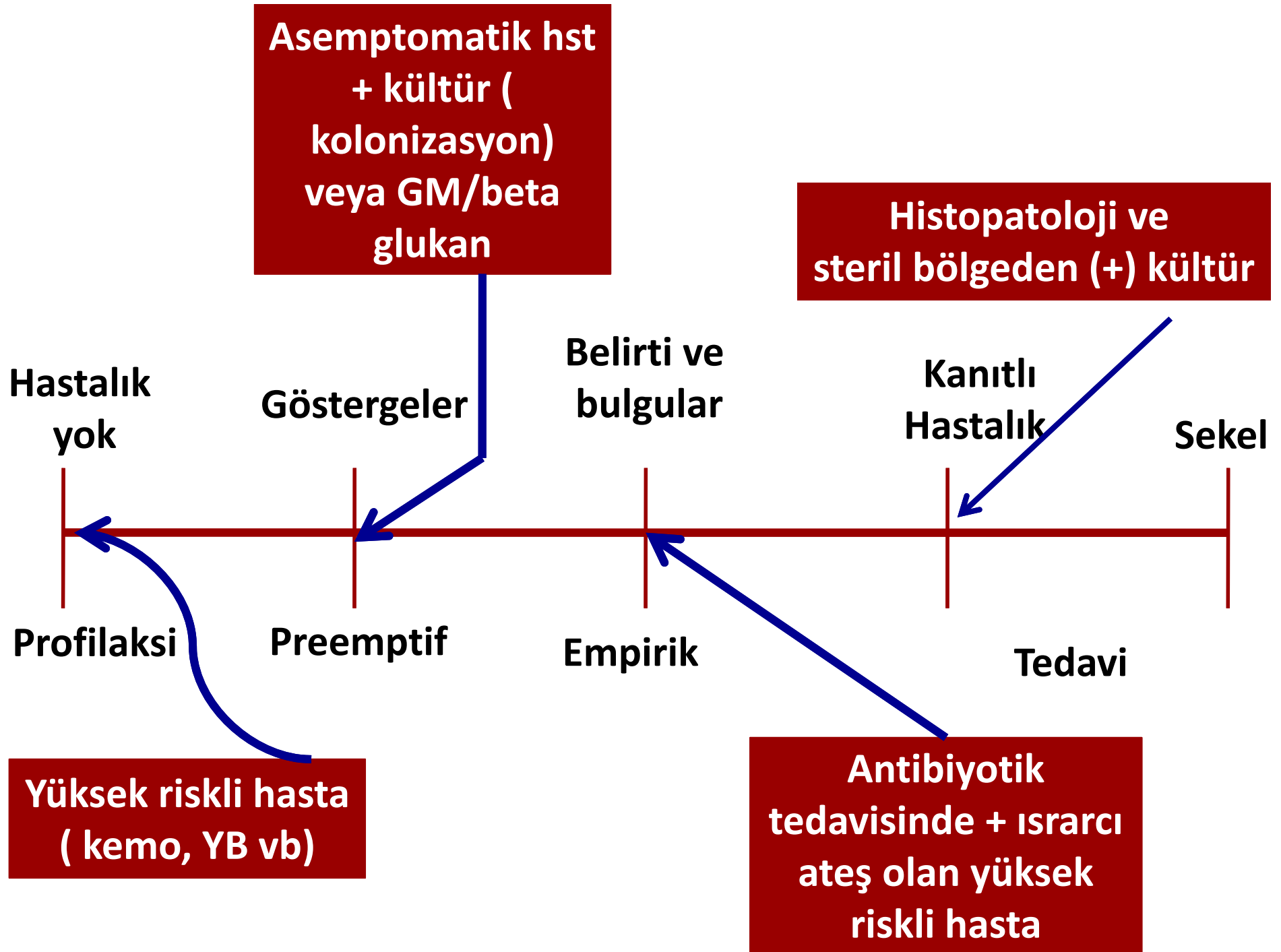
Yapmak

Sonuç almak

- **KOMBİNE
DEĞERLENDİRMEK**

Fungal Enfeksiyonlarda EORTC Tanımları



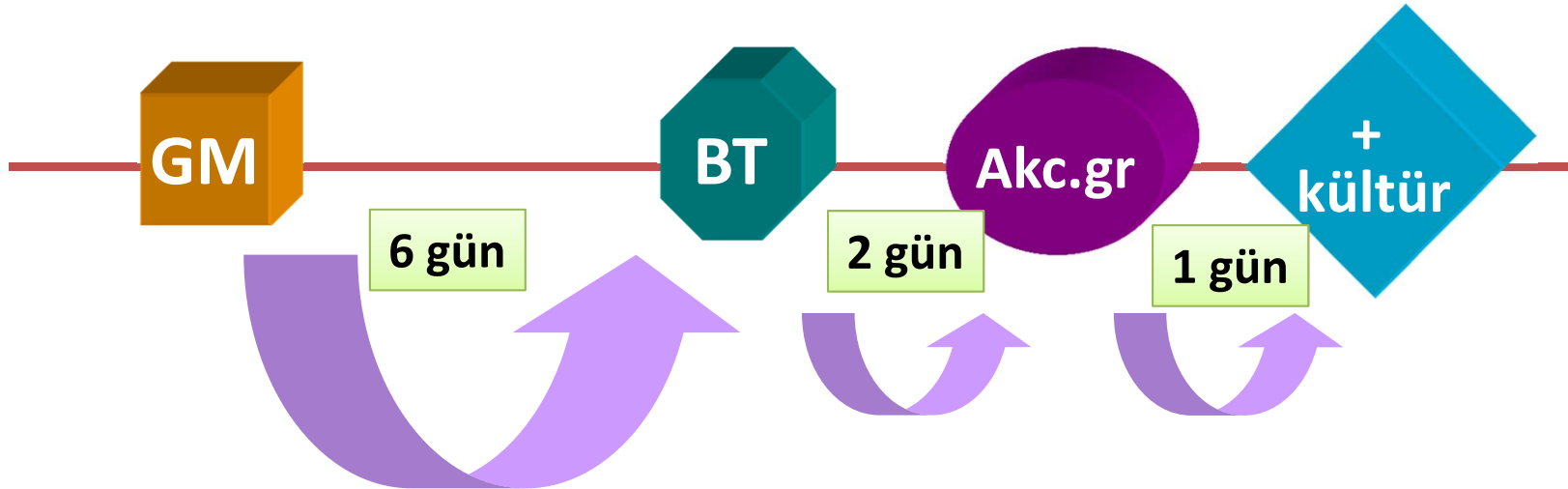


Allo-HSCT'de GM Testi

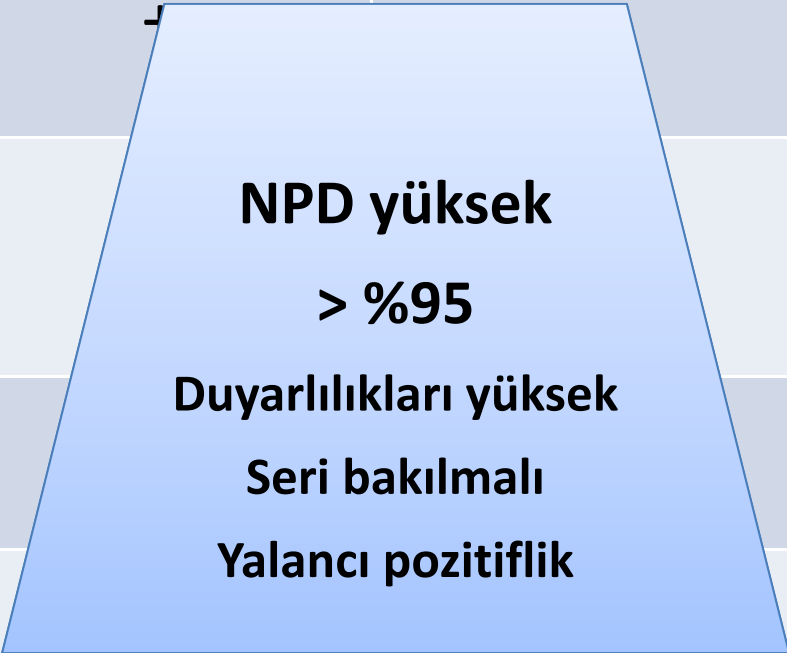
Maertens et al. JID 2002;186:1297.

Antijenemi ile diğer tanısal testler arasındaki zaman ilişkisi

Beta glukan GM'den daha önce pozitifleşir.



Tanıda Serolojik ve Moleküler Yöntemler

Mantar	GM*	BG	PZR
<i>A.fumigatus</i>	-	-	
Non- fumigatus <i>Aspergillus</i>	 NPD yüksek > %95 Duyarlılıkları yüksek Seri bakılmalı Yalancı pozitiflik		
<i>Fusarium</i>			
<i>Zygomycetes</i>			
<i>Candida</i>	-	+	+
<i>Cryptococcus</i>	+	+/-	+

Standart
değil
NPD yüksek

Beta-Glukan Testi

- **Yüksek riskli hematolojik hastalarda invazif fungal infeksiyonların tanısı için plazmada beta-glukan testine bakılması önerilir.**

(AL veya allo Kİ HSCT için indüksiyon/konsolidasyon tedavisi sonrası uzamış nötropenisi olan hastalar)

ECIL III

Grade : BII

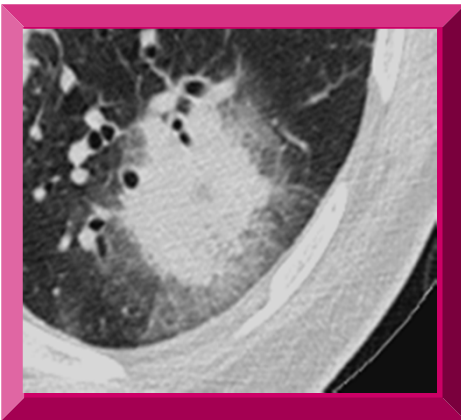
ECIL III

- **Prospektif takip erken tanıda yararlı (serum-AII) /plazma CIII)**
 - AL – yoğun KT alan hastalar
 - Allo HSCT hastaları
- **Her 3-4 güne bir bakılmalıdır (AII)**
- **Tedavi sırasında ısrarcı GM antijenemisi kötü prognostik belirtidir ve hemen hasta tekrar değerlendirilmelidir (BII)**
- **GM + YRBT ile erken İA tanısında önemlidir. Tek örnekte $\geq 0,7$ ve ardışık iki örnekte $\geq 0,5$ hemen tanısal işlemlere başlamak gerektiğini gösterir (AII)**

İnvazif Aspergilloz'da BT Bulguları

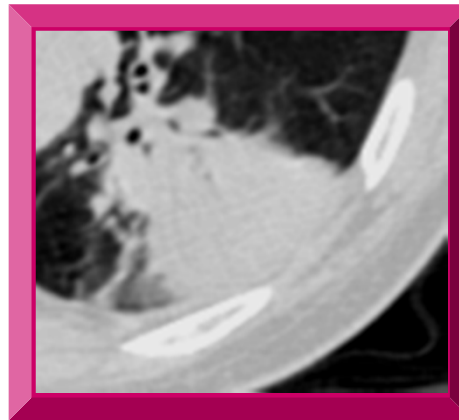
Halo belirtisi

0 - 5 g



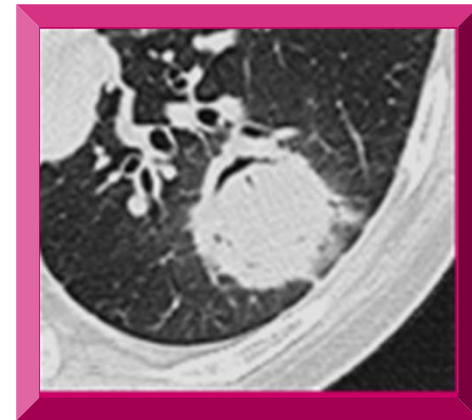
Konsolidasyon

5 - 10 g



Hava-hilal belirtisi

10 - 20 g



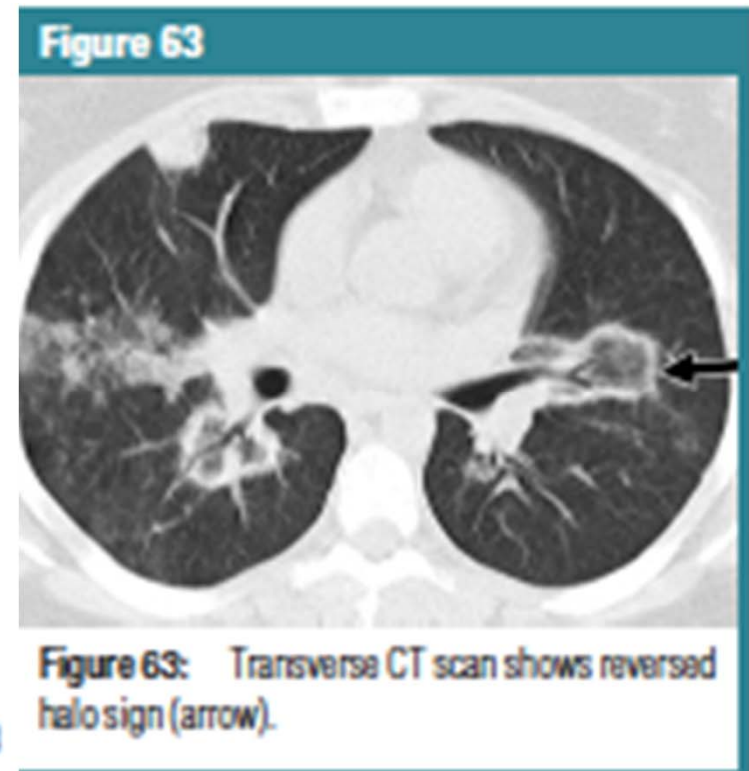
kavite

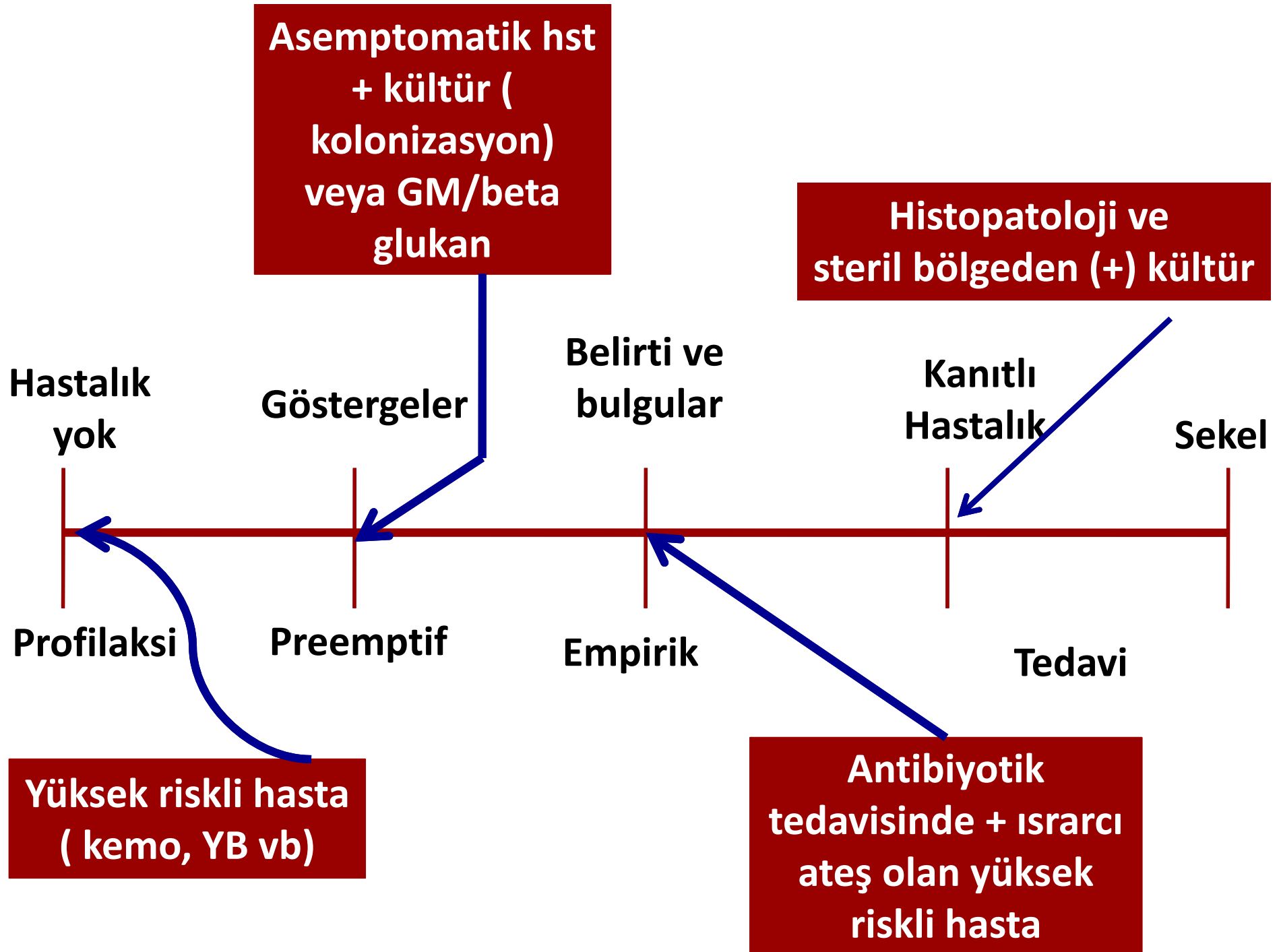
Nötropeni



- Vorikonazol profilaksisi
- Eşlik eden sinüzit
- Akciğerde multipl nodül
 - > 10 nodül
- Plevral efüzyon
- Ters halo

Zigomikoz > Aspergilloz





Preemtif Tedavi NEDİR?

- **Yüksek riskli hasta** **+**
 - Klinik tablo (ateş vd)
 - Biyolojik göstergeler (GM, BG)
 - BT



Preemtif Tedavi AMAÇ

- **Gizli İFE saptamak ve tedavi etmek**
- **Maliyet , yan etki ve toksititeyi düşürmek**



Galaktomannan Testi

/ YOK

Profilaksi (geniş
spektrumlu azol /
kandin

Profilaksi (geniş
spektrumlu azol /
kandin

EVET

HAYIR

EVET

HAYIR

**L-AMB
VRC**

**L-AMB
VRC**

**L-AMB
VRC***

**L-AMB
Kandin
VRC**

Empirik vs Preemptif Tedavi (PREVERT)

Mortalite fark yok

- **Preemptif Tedavi**

- Nefrotoksisite oranı azalmadı
- Antifungal kullanımı % 35 oranında azaldı
(% 39.2 vs 61.3%; P=0.001)
- Ateş başladıktan sonra tedaviye kadar geçen süre arttı
(13 vs 7 gün, P=0.01)

- **Ampirik Tedavi**

- İndüksiyon tedavisi alan AML - daha iyi sağkalım

Empirik vs Preemptif Tedavi

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

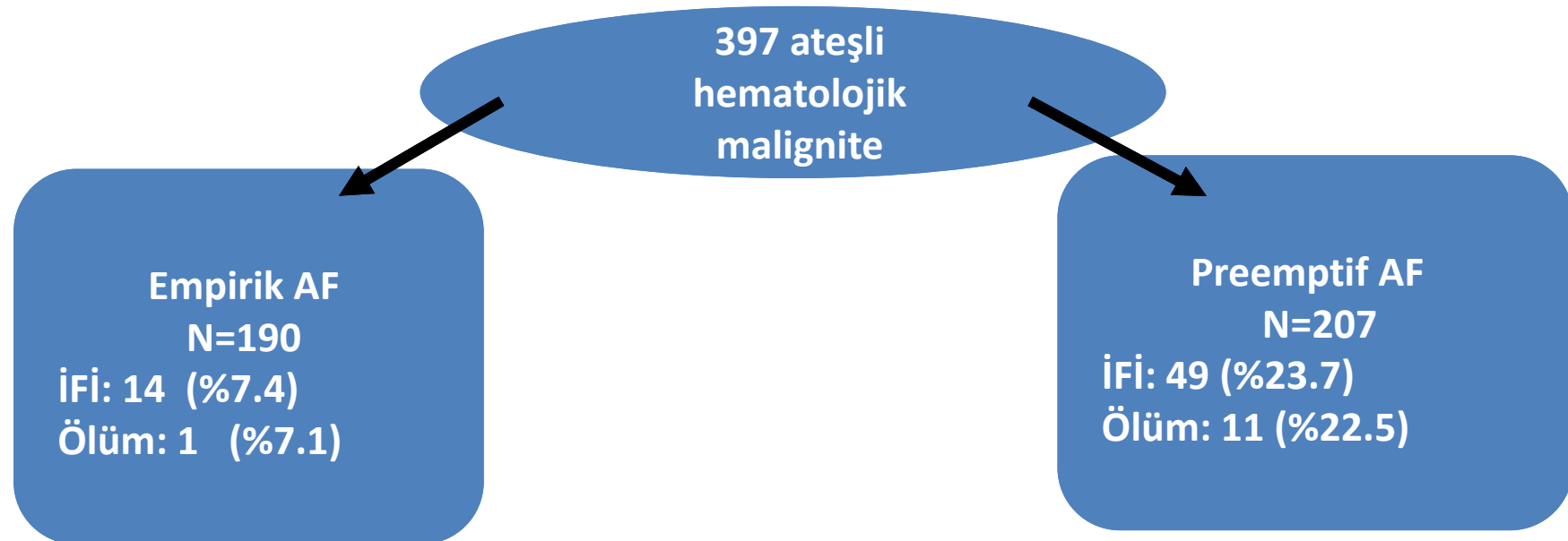
Preemptif tedaviyi

ECIL III 2009 derecelendirilmedi.

- Özellikle uzamış nötropenide sıkıntılıdır.
- Antifungal tedaviye başlama kriterleri standart değil
- İki çalışma sonuçları değişken

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 Rossi³ on behalf of the HEMA e-Chart Group, Italy



- **Empirik Antifungal Tedavi ;**
 - İFi insidansını azaldı ($p < 0.001$)
 - Atfedilen mortalite hızı azaldı ($p = 0.002$)

Pre-emptif Tedavi Dezavantajları

- Klinik ve radyolojik bulguların geç ortaya çıkması
 - Ağır nötropenide
- Fungal enfeksiyonun radyolojik bulguları
 - Üzerinde fikir birliği olmaması
 - Patognomik olmaması
- Mikrobiyolojik testlerin duyarlılıklarının sınırlılığı
 - galaktomannan, B-D-glukan, panfungal PCR
 - Yalancı pozitiflik
 - Her mantarı tanıyamıyor.

Empirik Tedavi

- Ateş devam ederse empirik tedavi başla
 - Uzun süreli nötropeni (> 10 gün)
- **BII** (CDC grading system) - **DEĞİŞMEDİ**

UPDATE ECIL-3 2009

Maertens J et al BMT 2010,1-1

Treatment of Aspergillosis
CiD 2008; 46:3

A-I

Treatment guidelines for candidiasis
CiD 2009; 48:503

Empirik Tedaviyi Etkileyen

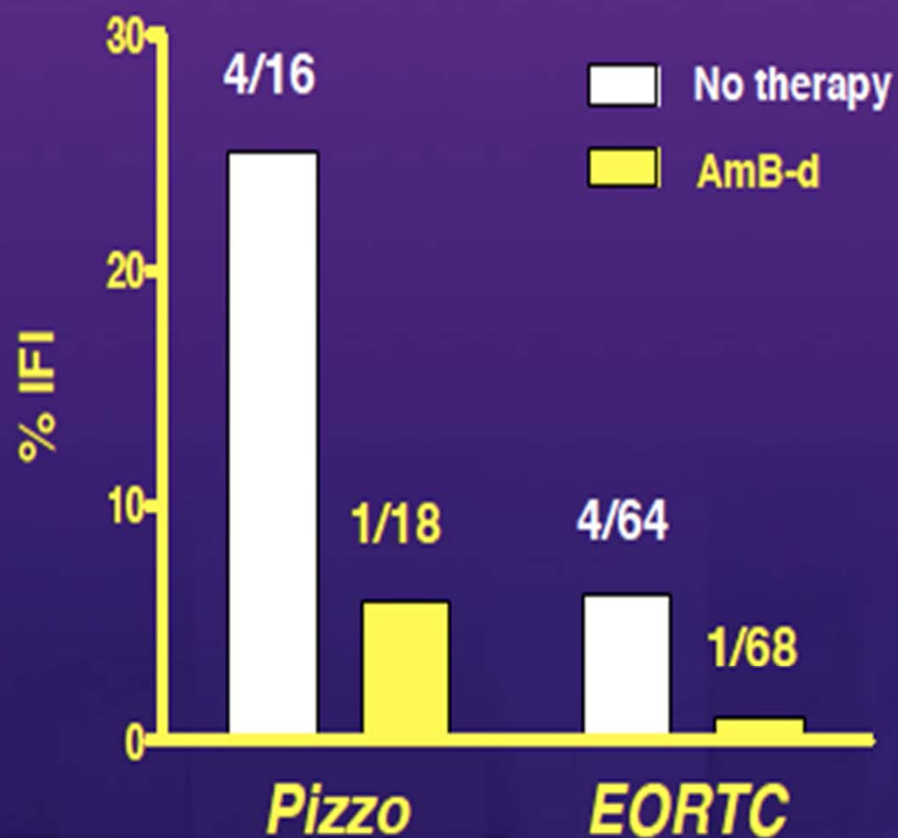
- **Risk sınıflanması**
- **Lokal epidemiyoloji**
- **Eşlik eden komorbitler**
- **İlaç etkileşimi**
- **Önceden antifungal kullanımı**
- **Maliyet**
- **Farmakolojik profil**

Ampho B Deoxycholate vs. No Therapy

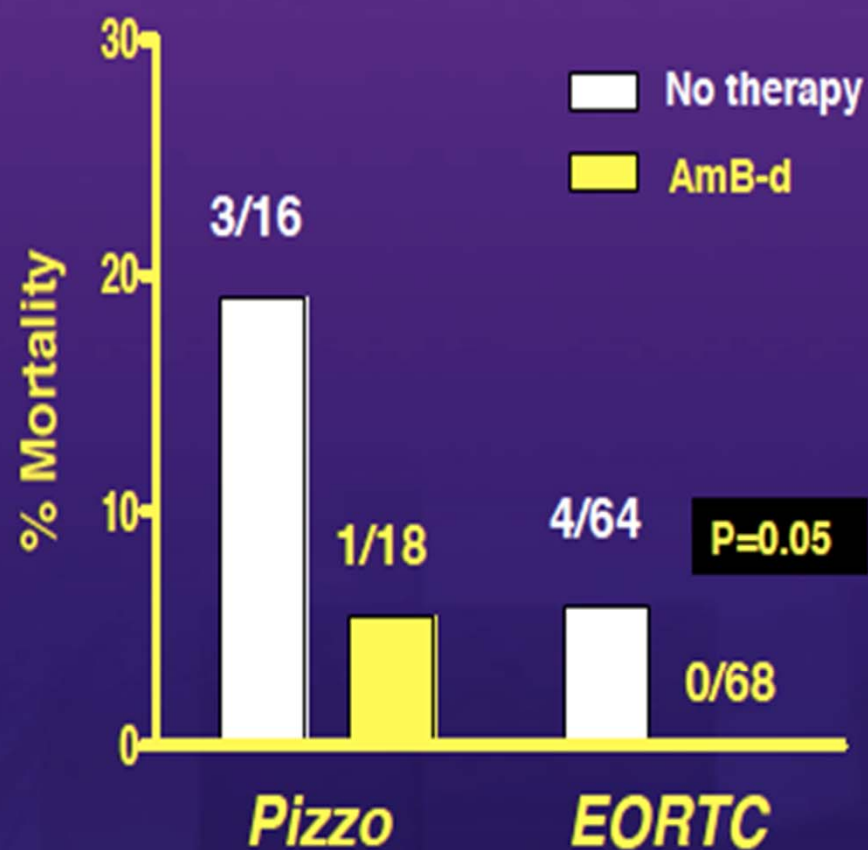
Pizzo, Am J Med, 1982; 72: 101-11

EORTC, Am J Med, 1989; 86: 668-72

Invasive Fungal Infections (IFI)



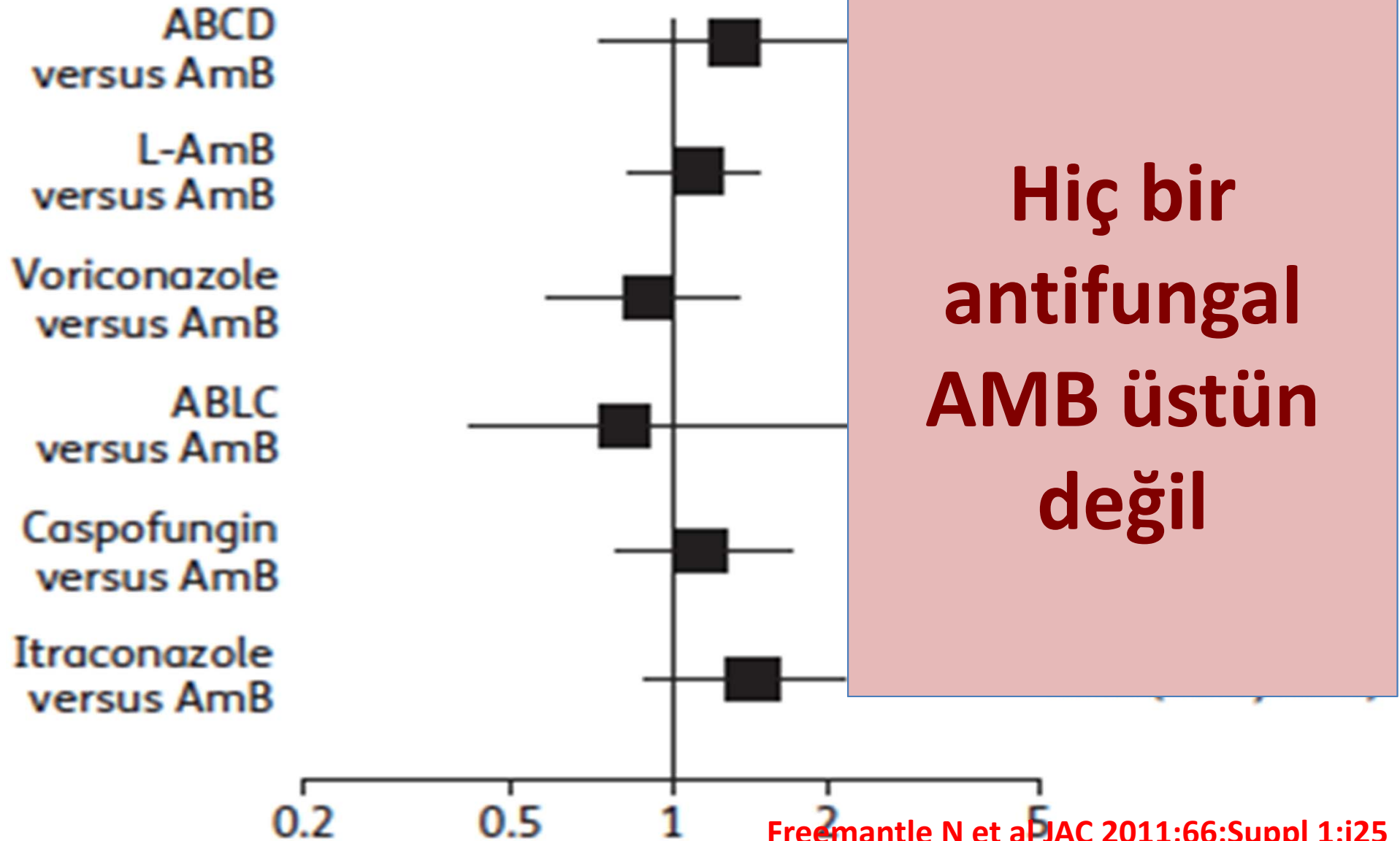
Mortality IFI



Empirik Tedaviye

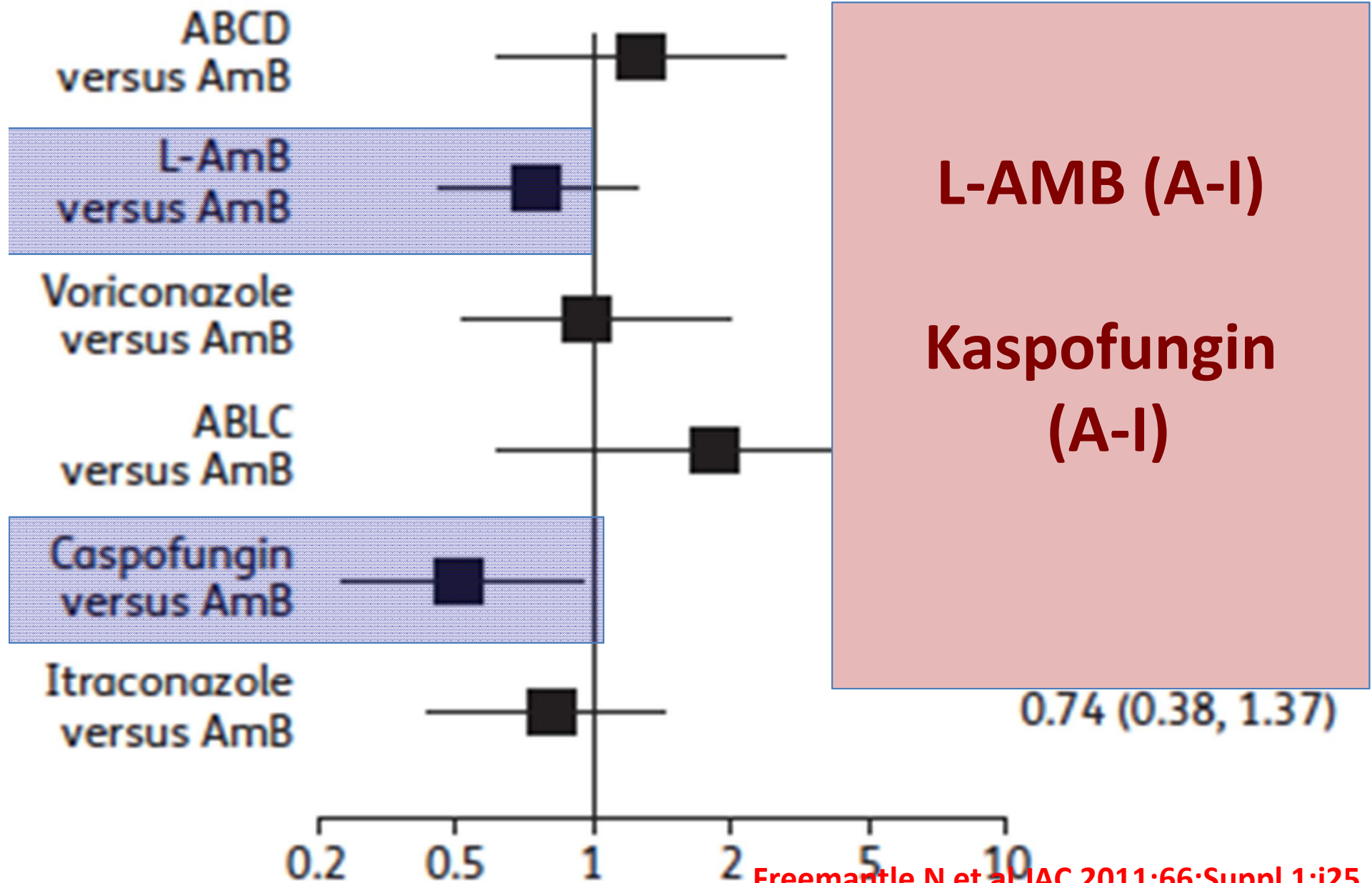
Yanıt

(b)



Empirik Tedavi

Sağkalım



2009 UPDATE : Antifungal Drugs for Empirical Therapy

Antifungal agent	Daily dose	CDC Grading		
		Level of Recommendation	Evidence for	
			Efficacy	Safety
Liposomal AmB	3 mg/kg	A ₋ [*]	I	I
Caspofungin	50 mg	A ₋ ^{*1}	I	I
ABCD	4 mg/kg	B ²	I	I
ABLC	5 mg/kg	B ²	I	I
Itraconazole	200 mg iv	B ^{1,4}	I	I
Voriconazole	2x 3 mg/kg iv	B ^{1,3,4}	I	I
<u>NEW: Micafungin</u>	<u>100 mg</u>	<u>B</u>	<u>II</u>	<u>II</u>
AmB deoxycholate	0.5-1 mg/kg	B ² / D ⁵	I	I
Fluconazole	400 mg iv	C ^{1,4,6}	I	I

Ampirik Tedavi için Kılavuzlar

	ECIL III 2009		IDSA 2011*	BCSH 2008
	Etkinlik	Güvenlik		
Vorikonazol	BI	BI	A I*	-
L-AMB	AI	AI	AI	AI
ABLC	BI	BI (infüzyona bağlı toksisite)	AI	-
D-AMB	BI	DI (nefrotoksisite)	AI	Önerilmez (toksisite)
Kaspofungin	AI (mukor'da değil)	-	AI	AI
Mikafungin	BII	BII	-	-
Posakonazol	-	-	-	-
Itrakonazol	BI	BI (intolerans)	AI	-
			*Uzamış nötropeni için	Ampirik tedavi önerilmez (AI)

Treatment (Dose) of invasive disease/candidaemia in **Neutropenia/HCT**

Intervention: success incl survival



EFISG

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

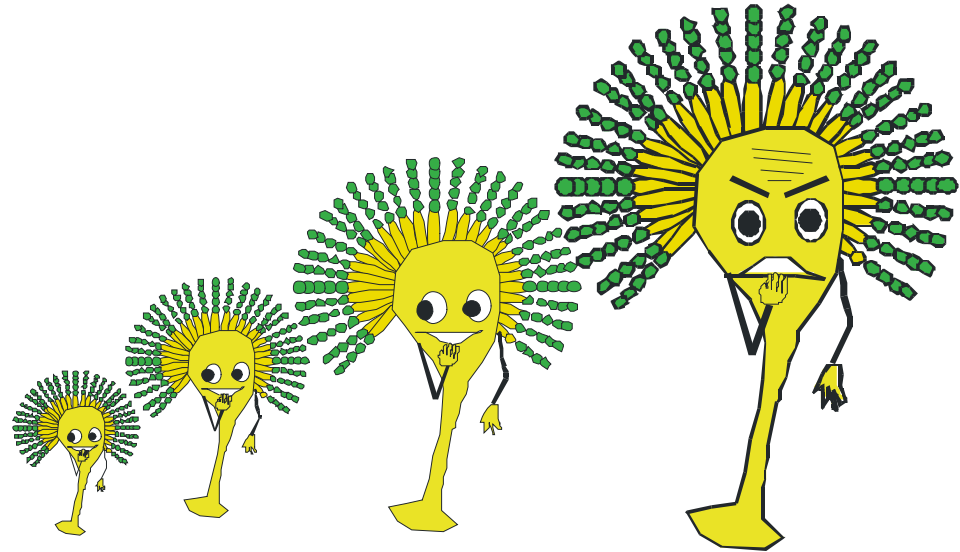
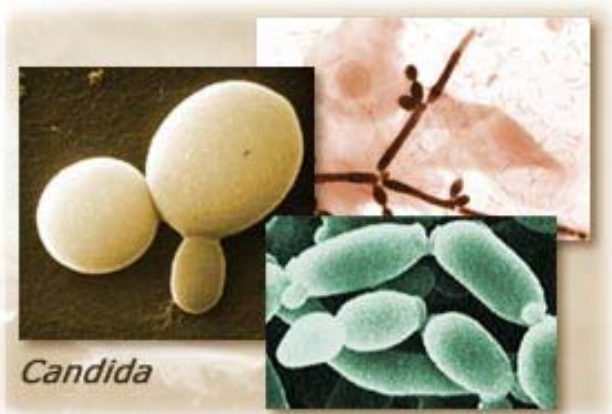
ESCMID FUNGAL INFECTION
STUDY GROUP

Agent	Rec	Duration	References
Fluconazole	BII _t		Rex NEJM 1994, Anaissie CID 1996, Anaissie Am J Med 1996 (Caution regarding resistance) Because of old data, FLUC should rather be considered as a step-down treatment option.
Itraconazole	DIII		Only one abstract in non-neutropenics published 2003 in CCM (O. Tuil & Y. Cohen)
Posaconazole	DIII		One case report in non neutropenic (Anstead GM
Voriconazole	CII _t		
Anidulafungin	BII _t		
Micafungin	AI _t		
Caspofungin	AI _t		
Liposomal Amphotericin B	BII _t		
AmB lipid complex	CIIa		Anaissie ICAAC 2005, Ito CID 2005
AmB colloid dispersion	CIII		Noskin CID 1998
Deoxycholate Amphotericin B	DII _t		Anaissie CID 1996, Muerte Duarte NEJM 2002, Walsh NEJM 1999, Ullmann CID 2006

As per study design: at least 14 days after last BC positivity, recovery from severe neutropenia and resolution of clinical signs including exclusion of endocarditis and endophthalmitis by appropriate examination (Rex NEJM 1994) BII_t,

Hedefe Yönelik Tedavi

- Kandida enfeksiyonları
- Aspergillus enfeksiyonları
- Vd



İnvaziv Kandidiyasız Tedavisi

Klinik Etkinlik

Schelenz S. JAC 2008;61: (Suppl) i31

İlaç			Kaynak
Kaspofungin vs AMB	Ekinokandinler ve vorikonazol AMB' den daha iyi tolere edilir.		Mora-Duarte J NEJM 2002;347:2020
Mikafungin vs LAMB			Ruhnke M. J Clin Invest 2005
Anidulafungin vs Flukonazol	Rand. Çift Kör	75,6 60,2	Anidulofungin > Flukonazol Non-albikan
Vorikonazol v KAMB/flukon	Vorikonazol oral ardışık tedavide tercih edilir.		
Flukonazol v KAMB			Rex JH NEJM 1994; 331: 1325

Kandidemi Tedavi – Nötropenik hasta

Kaspofungin (AII)
Anidulafungin (AIII)
L- Amfoterisin B (AII)

Önerilen Tedavi

Flukonazol (AI)
Vorikonazol (AI)*

Kritik olmayan hasta, Azol öyküsü yok
*Aspergillus kapsanmak isteniyorsa

C. glabrata → Ekinokandin (BIII)
LAMB etkili ancak toksisitesi yüksek (BIII)

C. parapsilosis → Flukonazol (BIII)
L-amfoterisin B (BIII)

Klinik düzelme var, kontrol kültürlerinde
üreme yoksa başlangıç tedavisine
devam (BIII)

C. krusei → Ekinokandin, L-Amfoterisin B veya Vorikonazol (BIII)

Tedavi süresi → Son negatif kan kültüründen ve nötropeninin düzelmesinden sonra 2 hafta (AIII)

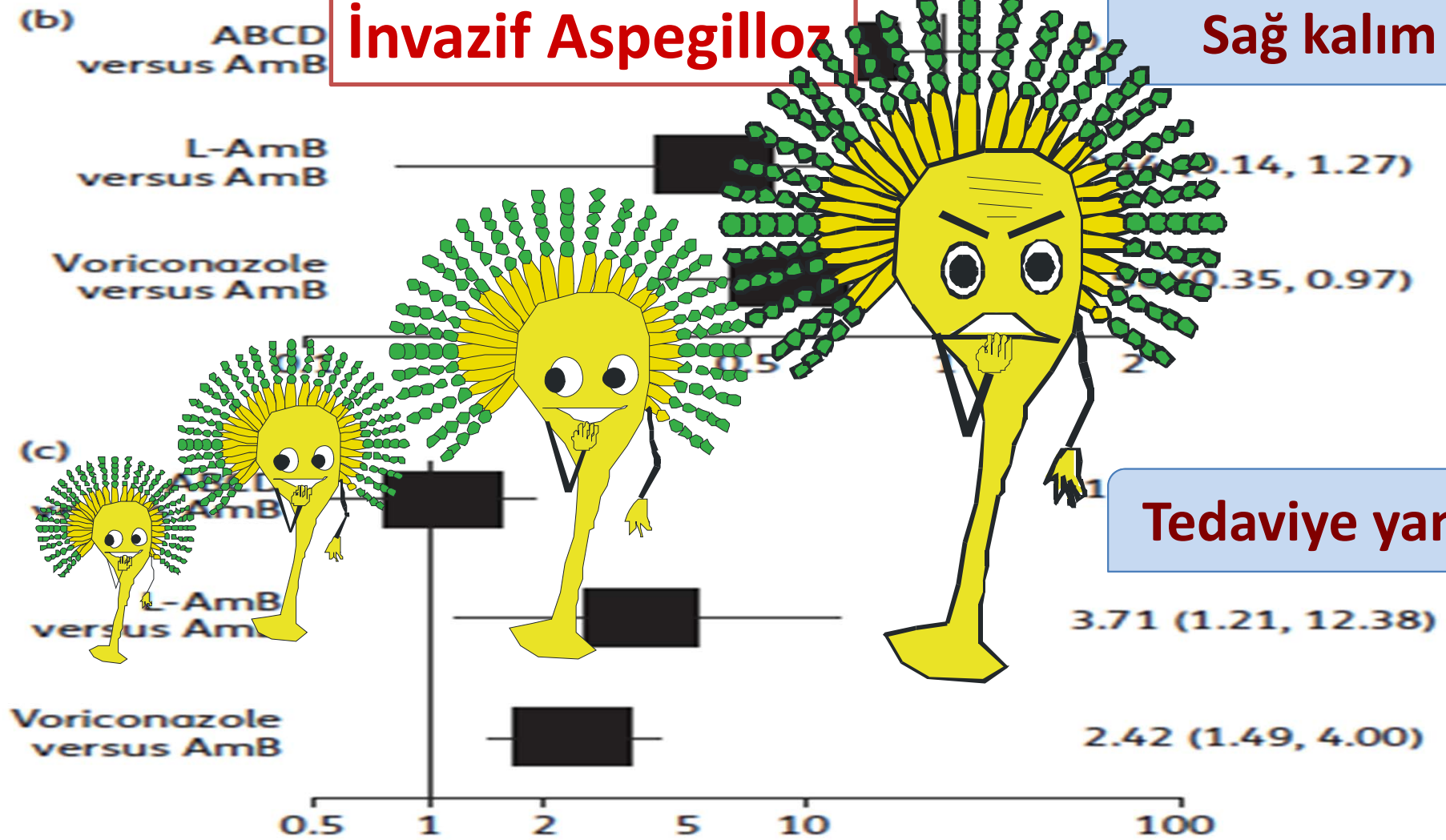
İnvazif Kandidiyazis Ekinokandinler ilk Tercih

- **Yakın zamanda azol kullanma**
- **İsrarcı nötropeni**
- **Azol alerjisi veya AMB intolerans**
- ***C.krusei* veya *C.glabrata* riski yüksek ise**
- **APACHE skoru > 20 olan hastalar**

İnvazif Aspegilloz

Sağ kalım

Tedaviye yanıt



Vorikonazol istatikselsel olarak kAMB' den üstün
Diğer iki ilaç arasında fark yok

Bowden CID 2002;35:359

Leenders Br J Haematol 1998;103:205

NEJM 2002; 347:408

IA Tedavisi için Kılavuzlar

	ECIL III	IDSA 2008	BSH 2008
Vorikonazole	A I	A I	Önerilir
L-AMB	B I	A I	Önerilir
ABLC	B II	-	-
ABCD	D I	-	-
D-AMB	D I	-	Önerilmez- A I
Kaspofungin	C II	Alternatif	Önerilir
Mikafungin		Alternatif	-
Posakonazol		Alternatif	-
Itrackonazol	C III	Alternatif	-
Kombinasyon	D III	Önerilmez – B II	Önerilmez – A I
Cerrahi (seçilmiş hst.	C III	B III	B III

İnvazif Aspergilloz: İlk Tedavi

ECIL

Antifungal	Grade
Vorikonazol	AI ✓
L-AMB	BI
ABLC	BII
Kaspofungin	CII
İtrakonazol	CIII
ABCD	DI
kAMB	DI
Kombinasyon	DIII

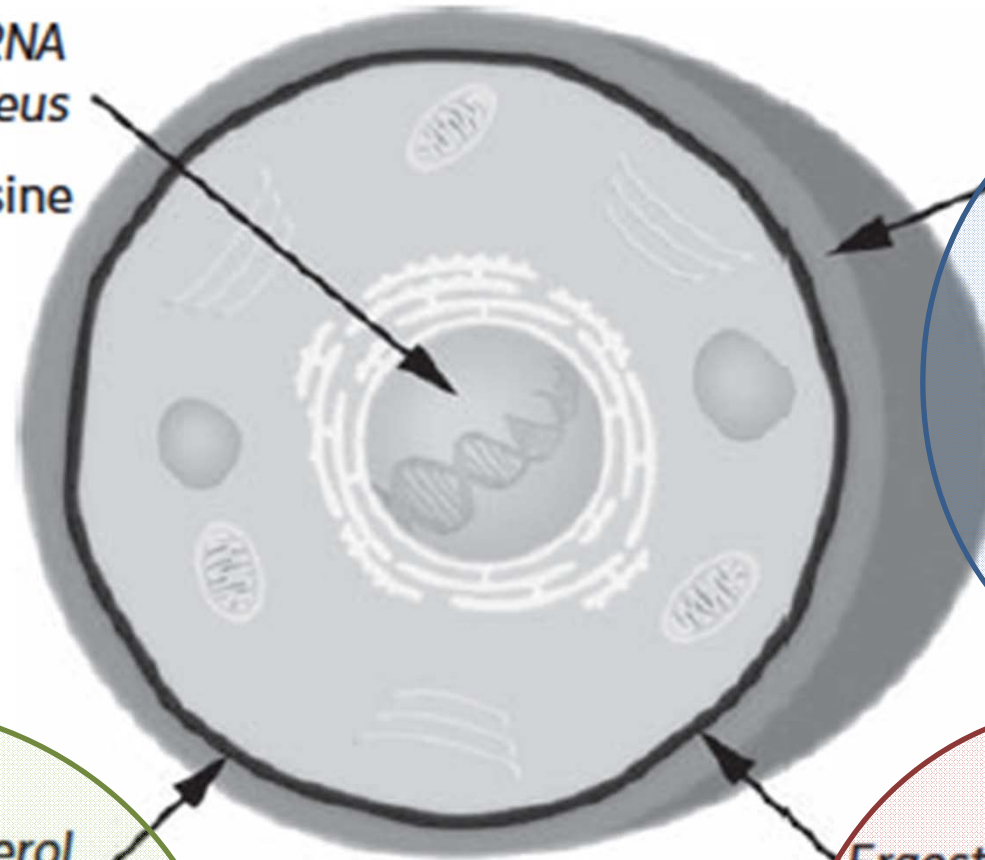
TEDAVİ SÜRESİ ?

Duration of antifungal therapy for invasive pulmonary aspergillosis is not well defined. We generally recommend that treatment of invasive pulmonary aspergillosis be continued for a minimum of 6–12 weeks; in immunosuppressed patients, therapy should be continued throughout the period of immunosuppression and until lesions have resolved. Long-term therapy of invasive aspergillosis is facilitated by the availability of oral voriconazole in stable patients. For patients with successfully treated invasive aspergillosis who will require subsequent immunosuppression, resumption of antifungal therapy can prevent recurrent infection (A-III) [113, 114].

- ***Fusarium ve Scedosporium***
 - Vorikonazol ve AMB – ilk tercih
 - Posakonazol – kurtarma
- **İnvazif mukormikoz**
 - L-AMB (5-10 mg/kg/gün)
 - Lipid kompleks AMB (5-7,5 mg/kg/gün)
 - Posakonazol – kurtarma veya idame tedavisi

*Inhibition of DNA/RNA
synthesis in the nucleus*

Flucytosine



*Inhibition of
 β -1,3-glucan
synthesis in the
cell wall*

Echinocandins:
Caspofungin
Micafungin
Anidulafungin

*Inhibition of ergosterol
biosynthesis in the cell
membrane*

Azoles:

Fluconazole
Ketoconazole
Itraconazole
Voriconazole
Posaconazole

*Ergosterol disruption in
the cell membrane*

Polyenes:

Amphotericin B
Abelcet (ABLC)
AmBisome (L-AMB)
Amphotec (ABCD)

Table 1. In Vitro Activity of Currently Used Antifungal Agents

Fungal species	FLU	ITRA	POSA	VOR	AMB	Echinocandins ^a
<i>Aspergillus fumigatus</i>	—	+	+	+	+	+
<i>Aspergillus flavus</i>	—	+	+	+	+	+
<i>Aspergillus terreus</i>	—	+/-	+	+	+/-	+
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Candida krusei</i>	—	+/-	+	+	+/-	+
<i>Candida glabrata</i>	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+
Other <i>Candida</i> species ^b	+	+	+	+	+	+/-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	—
<i>Coccidioides</i> species	+	+	+	+	+	—
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	+/-	+	+	+	+	—
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+	+	+	+	+	—
<i>Fusarium</i> species	—	—	+/-	+/-	+/-	—
Zygomycetes	—	+/-	+	—	+	—
<i>Scedosporium apiospermum</i>	—	—	+	+	+/-	—
<i>Scedosporium prolificans</i>	—	—	—	—	—	—
<i>Trichosporon</i>	—	—	ND	+	+/-	—

AMB Formülasyonları

Lipozomal form

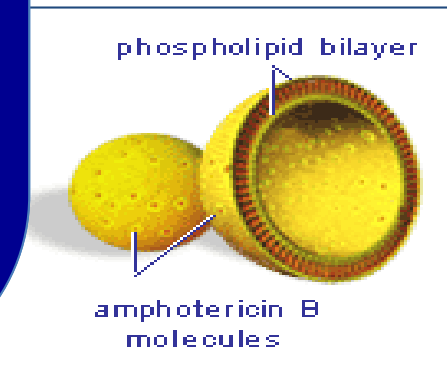
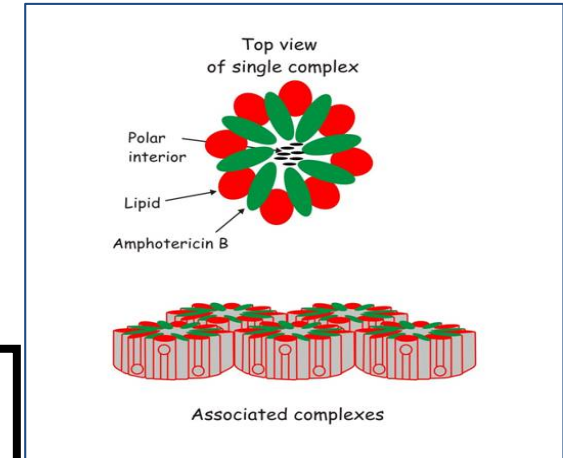
Daha yüksek C_{max} ve daha büyük AUC

Doku konsantrasyonu artar.

Beyin, LAP ve kalp konsantrasyonu
YÜKSEK

Böbrek konsantrasyonu düşük

Diğer AMB formülasyonlarına göre
beyin konsantrasyonu daha yüksek



AMB Formülasyonları Ne Getirdi ?

- **Nonspesifik kolesterollere bağlanmasında azalma**
 - İnsan hücrelerine etkileri azaldı.
- KAMB ve lipid formülasyonlarının standart dozları ile başarı oranları arasında fark yok. *Walsh et al. NEJM 1999;340:764*
- **LAMB 3 mg/kg yeterli.**

Lipid Formülasyonlu AMB

- **Etkinlik**

- Lipid formulation $\geq$ AMB-deoxy

- **Nefrotoksitite**

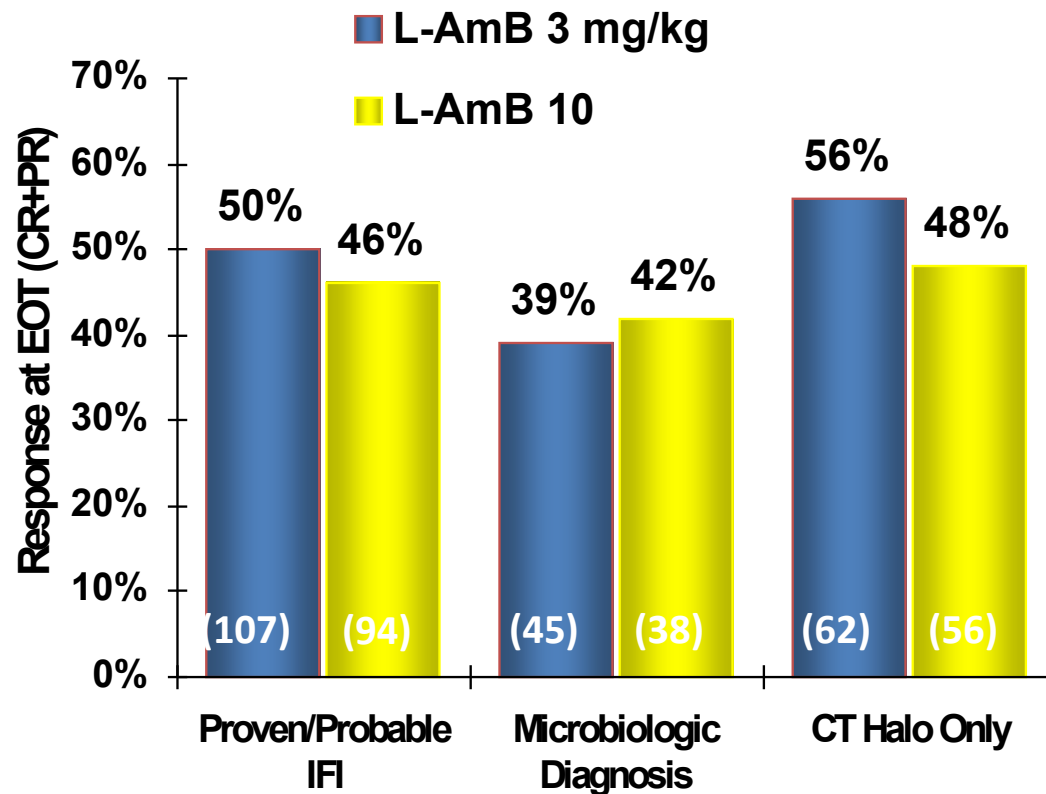
- L-AMB $\leq$ ABLC $\leq$ ABCD $\ll$ AMB-deoxy

- **İnfüzyon ile ilişkili toksitite**

- L-AMB $<$ ABLC $<$ ABCD $\leq$ AMB-deoxy

İnvazif Fungal Enfeksiyonda LAMB: AmBiLoad

- 14 gün L-AmB 3 mg/kg/g veya 10 mg/kg/g takiben L-AmB 3 mg/kg/g



	L-AmB 3 (%)	L-AmB 10 (%)
IPA	96	97%
BT Halo	58	60
Allo-SCT	16	19
Nötropeni	71	76
Sağkalım	72	59
Toksitite	20	32

Note: L-AmB=liposomal amphotericin B; CR+PR=complete & partial responses; EOT=End of Therapy; IPA=invasive pulmonary aspergillosis; Allo-SCT=allogeneic stem cell transplant

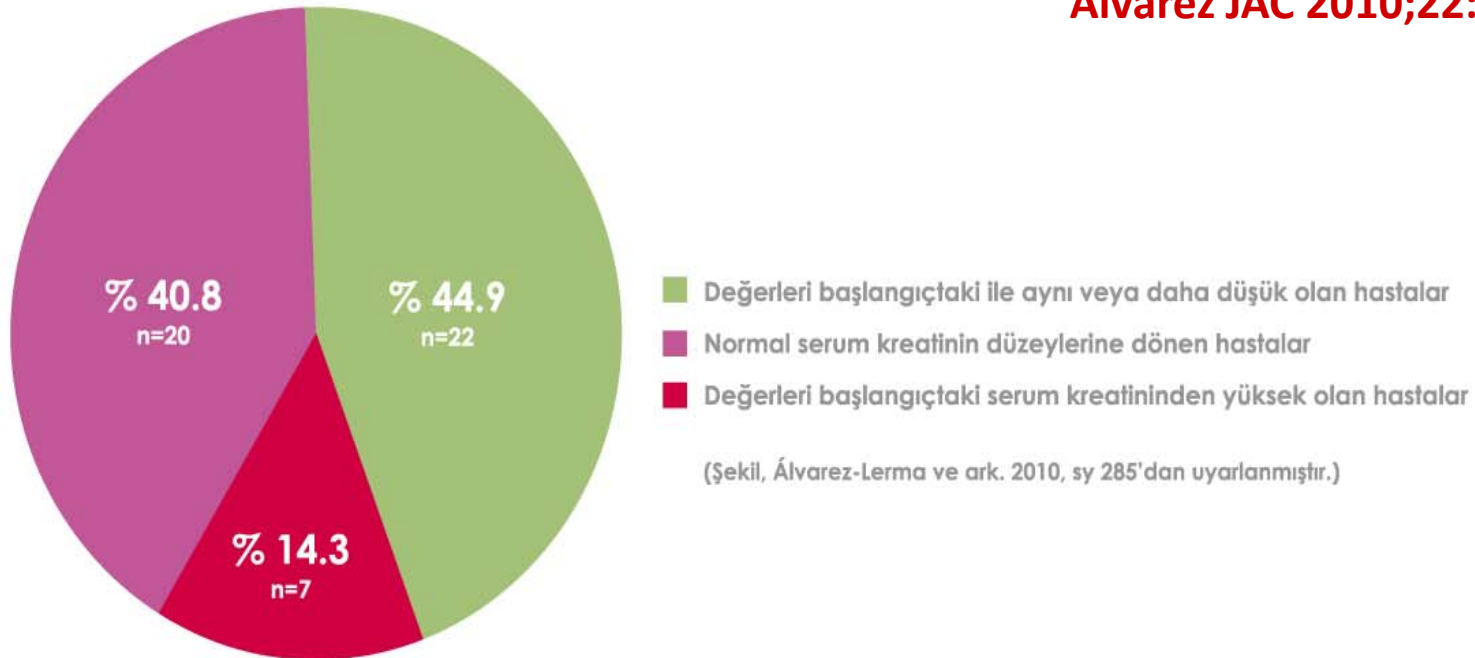
Cornely OA et al. *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-97

L-AMB

Böbrek Yetmezliği Olan Yüksek Riskli Hastalarda Kullanılabilir.

Başlangıçta serum kreatinin düzeyi yüksek olan hastalarda L-AMB ile tedavi sonundaki etki

Alvarez JAC 2010;22:285



Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması

Karaciğer Yetmezliği		
L-AMB	Kaspofungin ²	Vorikonazol IV ³
—	Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaın azaltılması önerilir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik deneyim bulunmamaktadır.	Hafif-orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda idame dozun yarıya indirilmesi önerilir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda vorikonazol sadece yararları risklerinden fazlaysa kullanılabilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalar ilaç toksisitesi için izlenmelidir.

Akut karaciğer yetmezliği nadiren gösterilmiştir.

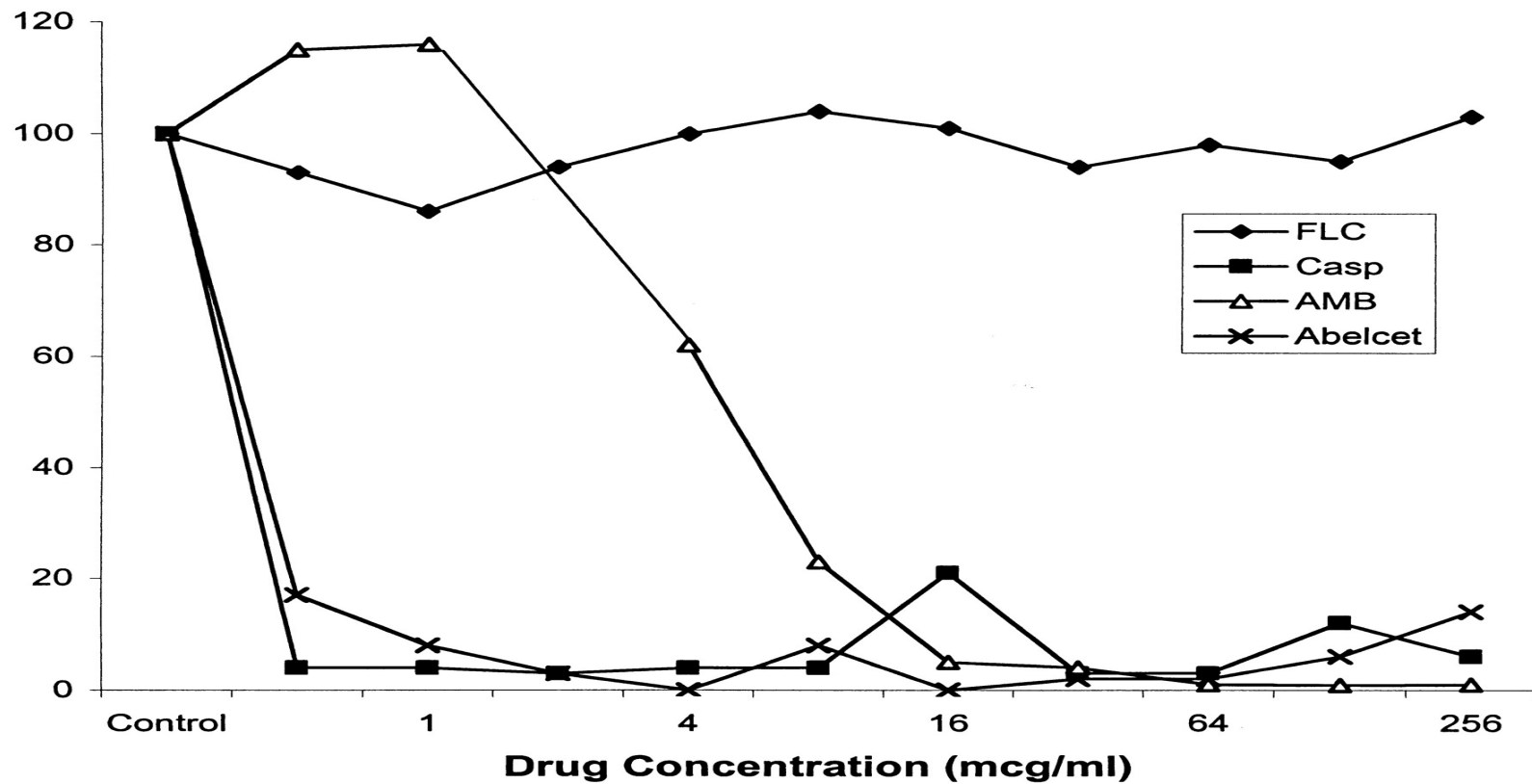
Hepatosellüler ve kolestatik zedelenme artış

ALT, AST takibi

Biofilmdeki *Candida* Üzeri

Lipid Kompleks AMB ve Ekinokandinler Etkili

C.albicans ve *C.parapsilosis*



Kateter Çıkarılması

IDSA ve ECIL III

- Non-hematolojik hastalarda All
- Hematolojik hastalarda BII
- *C.parapsilosis* ise çıkart All

**Ekinokandin ve L-AMB alan hastalarda erken dönemde
kateter çıkartmanın yararı yok.**

Nucci M et al. Clin Infect Dis 2010;51:295

Lipid Formülasyonlu AMB

- **Direnç sorunu yok**
- **ilaç etkileşimi yok.**
- **Geniş spektrum**

Ekinokandinler

- **Kaspofungin**
- **Mikafungin**
- **Anidulofungin**

- Kandida türleri için güvenli bir seçenek
- Yan etki profili iyi
- İlaç etkileşimi çok az

Table 1. In Vitro Activity of Currently Used Antifungal Agents

Fungal species	FLU	ITRA	POSA	VOR	AMB	Echinocandins ^a
<i>Aspergillus fumigatus</i>	—	+	+	+	+	+
<i>Aspergillus flavus</i>	—	+	+	+	+	+
<i>Aspergillus terreus</i>	—	+/-	+	+	+/-	+
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Candida krusei</i>	—	+/-	+	+	+/-	+
<i>Candida glabrata</i>	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+
Other <i>Candida</i> species ^b	+	+	+	+	+	+/-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	—
<i>Coccidioides</i> species	+	+	+	+	+	—
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	+/-	+	+	+	+	—
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+	+	+	+	+	—
<i>Fusarium</i> species	—	—	+/-	+/-	+/-	—
Zygomycetes	—	+/-	+	—	+	—
<i>Scedosporium apiospermum</i>	—	—	+	+	+/-	—
<i>Scedosporium prolificans</i>	—	—	—	—	—	—
<i>Trichosporon</i>	—	—	ND	+	+/-	—

Echinocandins: a wealth of choice – how clinically different are they?

Aimee K. Zaas

Current Opinion in Infectious Diseases 2008, 21:426–432

Table 3 Comparative activity of echinocandins; bloodstream isolates of *Candida* spp.

Species	No. tested	MIC (90%) ^a (μg/ml)		
		ANID	CASP	MICA
<i>C. albicans</i>	2869	0.06	0.06	0.03
<i>C. glabrata</i>	747	0.12	0.06	0.015
<i>C. tropicalis</i>	625	0.06	0.06	0.06
<i>C. krusei</i>	17	0.12	0.5	0.12
<i>C. parapsilosis</i>	759	2	1	2
<i>C. guilliermondii</i>	61	2	1	1
All <i>Candida</i>	5346	2	0.25	1

^aMIC determined in Roswell Park Memorial Institute (RPMI) medium broth, 24 h incubation, prominent inhibition end point. ANID, anidulafungin; CASP, caspofungin; MIC, minimal inhibitory concentration; MICA, micafungin. Adapted from reference [51].

C.parapsilosis ve Ekinokandin

- Kaspofungin ve anidulofungin tedavisi sırasında “***breakthrough***” enfeksiyon
[Pharmacotherapy 2008;28:64, Infection 2006;34:345](#)
- Kasofungin kullanımı ile *C.parapsilosis* enfeksiyonlarında artış
[J Infect 2008;56:126](#)
- Hafif olarak daha düşük tedavi başarısı
[Cur Opin Infect Dis 2008;21:426](#)

İnvazif Aspergilloz

Ekinokandinler

- Hematolojik malinite

- 61 olgu (konizil / yüksek doz İA)

- -
 -
 -

Ekinokandinler

- All

**Refraktör veya diğer tedavilere
intoleran İA kullanılmalıdır.**

- -
 -

- 12 hf sa kalım %50

AZOLLER

- **Flukonazol**
 - En çok kullanılan
 - En dar spektrumlu
- **İtrakonazol**
 - Hep var ama...
- **Vorikonazol**
- **Posakonazol**
 - En geniş spektrumlu

Çapraz Direnç

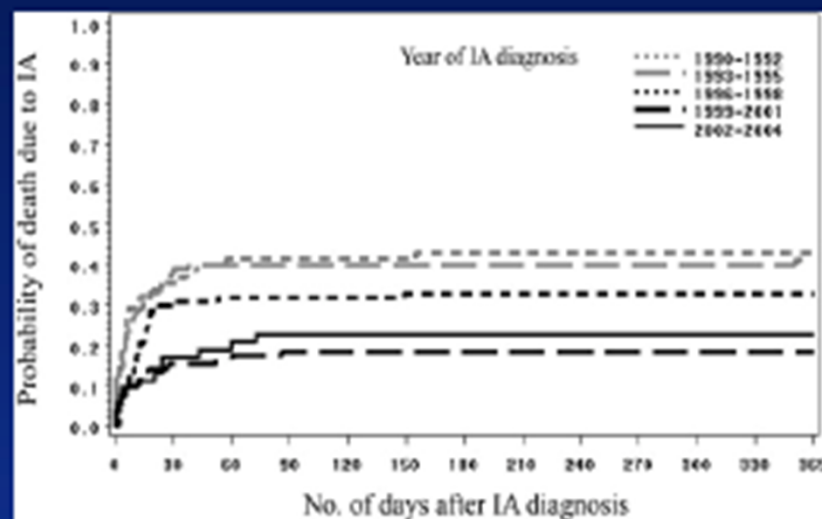
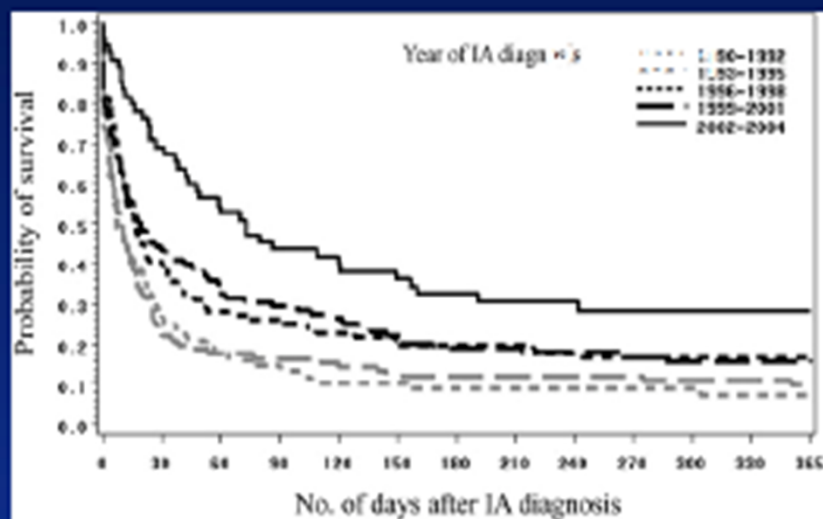
İlaç etkileşimi

**İlaç serum düzey
takibi**

Table 1. In Vitro Activity of Currently Used Antifungal Agents

Fungal species	FLU	ITRA	POSA	VOR	AMB	Echinocandins ^a
<i>Aspergillus fumigatus</i>	—	+	+	+	+	+
<i>Aspergillus flavus</i>	—	+	+	+	+	+
<i>Aspergillus terreus</i>	—	+/-	+	+	+/-	+
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Candida krusei</i>	—	+/-	+	+	+/-	+
<i>Candida glabrata</i>	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+
Other <i>Candida</i> species ^b	+	+	+	+	+	+/-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	—
<i>Coccidioides</i> species	+	+	+	+	+	—
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	+/-	+	+	+	+	—
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+	+	+	+	+	—
<i>Fusarium</i> species	—	—	+/-	+/-	+/-	—
Zygomycetes	—	+/-	+	—	+	—
<i>Scedosporium apiospermum</i>	—	—	+	+	+/-	—
<i>Scedosporium prolificans</i>	—	—	—	—	—	—
<i>Trichosporon</i>	—	—	ND	+	+/-	—

Kök Hücre Naklinde İnvaziv Aspergillozis'ten Sağkalım ve Prognostik Faktörler



- Non-myeloablative “conditioning”
- Periferik kök hücre kullanımı
- Erken tanı
- Vorikonazol kullanımı ✓

İnvazif Aspergilloz: İlk Tedavi

ECIL III 2009

Antifungal	Grade
Vorikonazol	AI ✓
L-AMB	BI
ABLC	BII
Kaspofungin	CII
İtrakonazol	CIII
ABCD	DI
kAMB	DI
Kombinasyon	DIII

Azol Dışında Tedavi Hangi Durumlarda?

- Önceden küflere aktif azol kullanımı
- Birlikte kontrendike medikasyon (örn: sirolimus)
- Ciddi ilaç etkileşimi
- Orta veya ağır karaciğer veya böbrek yetmezliği
 - IV VRC kreatin klirensi < 50 mL/dk kontrendike
 - Flukonazol (böbrek), itrakonazol (KC ve böbrek)
- Mikst fungal enfeksiyon olması (örn: Zigomikoz)

Candida Türlerinin Duyarlılık Paterni

<i>Candida species</i>		Flucytosine	Amphotericin B	Candins ^a
<i>C. albicans</i>		S	S	S
<i>C. tropicalis</i>		S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>		S	S	S (to I?)
<i>C. glabrata</i>		S	S to I ^e	S
<i>C. krusei</i>		I to R	S to I ^e	S
<i>C. lusitaniae</i>		S	S to R ^f	S

Vorikonazol Profilaksisi

- ***C.glabrata “breakthrough” enfeksiyonu***
- **Mukor “breakthrough” enfeksiyonları**

Vorikonazol

- Yan etkileri sorunu
(Nörolojik, hepatik (KC enzimlerinde artış), vizüel yan etkiler)
- Böbrek yetmezliğinde kullanma (IV)
Karaciğer yetmezlinde dozu azalt.

Posakonazol ✓

- Yan etkileri az-hafif
- KC ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yok.
 - Sadece oral prepararat var.

**Hastanın durumu stabil olunca
ORAL antifungale geçilmelidir.**

İtrakonazol

Vorikonazol

FLCZ (duyarlı ise)

IDSA 2009

Table 2. Interactions of azoles with the cytochrome system^{19,22}

Azole		Cytochrome P450 interactions
Fluconazole	inhibitor	2C19+, 2C9++, 3A4+++
Itraconazole	inhibitor	2C9+, 3A4+++
	substrate	3A4+++
Voriconazole	inhibitor	2C19+++, 2C9++, 3A4++
	substrate	2C19+++, 2C9+, 3A4+
Posaconazole	inhibitor	3A4+++

Degree of activity: +, minimal effect; ++, moderate effect; and +++, strong effect.

Table 3. Major drug–drug interaction with azoles^{19,52}

Azole	Increase concentration of non-antifungal drug	Decrease concentration of antifungal drug
Fluconazole	phenytoin, warfarin, rifamycins	phenytoin
Itraconazole	calcineurin inhibitors, sirolimus, statins, phenytoin, warfarin, rifamycins	phenytoin, carbamazepine
Voriconazole	calcineurin inhibitors, sirolimus ^a , statins, phenytoin, warfarin, rifamycins ^a	phenytoin, carbamazepine ^a , efavirenz ^a
<u>Posaconazole</u>	calcineurin inhibitors, sirolimus, phenytoin, warfarin, rifamycins	phenytoin, rifabutin

İtrakonazol, Vorikonazol, Posakonazol İlaç Düzey Takibi

- Diğer klinik değerlendirmeler ile birlikte tedavi başarısızlığının nedeni olabilecek sub-optimal ilaç veya toksitite durumunu saptamak için ilaç seviyelerine bakılması önerilir **(BIII)**.

Teşekkürler

