

Güncel Antifungal Tedavi

Prof. Dr. Neşe Saltođlu
Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

İnvazif fungal infeksiyonlar immunosupresif hastada morbidite ve mortalitenin önemli nedeni

Etkin antifungal tedavi, uygun zamanda, başlanmalı

Tedavi öncesi risk faktörleri değerlendirilmeli

- Konağa ait risk faktörleri
- Etkene ait risk faktörleri

Etken belirlenmeye çalışılmalı

Olası etkene yönelik en uygun tedavi erken başlanmalı

Tedavi seçiminde dikkat edilmesi gerekenler

Riskin durumu?

Altta yatan hastalık ?

Hastaya acil tedavi başlamak gerekliliği?

- Ampirik mi? Preemptif mi?

İlacın etkinliği hakkındaki bilgi nedir?

Hangi dozda kullanılmalı?

İlaç etkileşimi var mı?

Hastanın renal – hepatik fonksiyonları nasıl?

Aspergillus tipi biliniyor mu?

Hasta oral beslenebiliyor mu?

Profilaksi alıyor mu?

SUT?

Tedavi öncesi IFI için risk belirlenmesi

Düşük risk

Otolog kemik iliği
Çocukluk çağı ALL (*P. carinii* pneumonia hariç)
Lenfoma

İntermediet düşük risk

Orta şiddetli nötropeni $0.1-0.5 \times 10^9$ <3 hafta
Lenfosit $<0.5 \times 10^9$ ve antibiyotikler
İleri yaş/SVK

Orta derecede risk

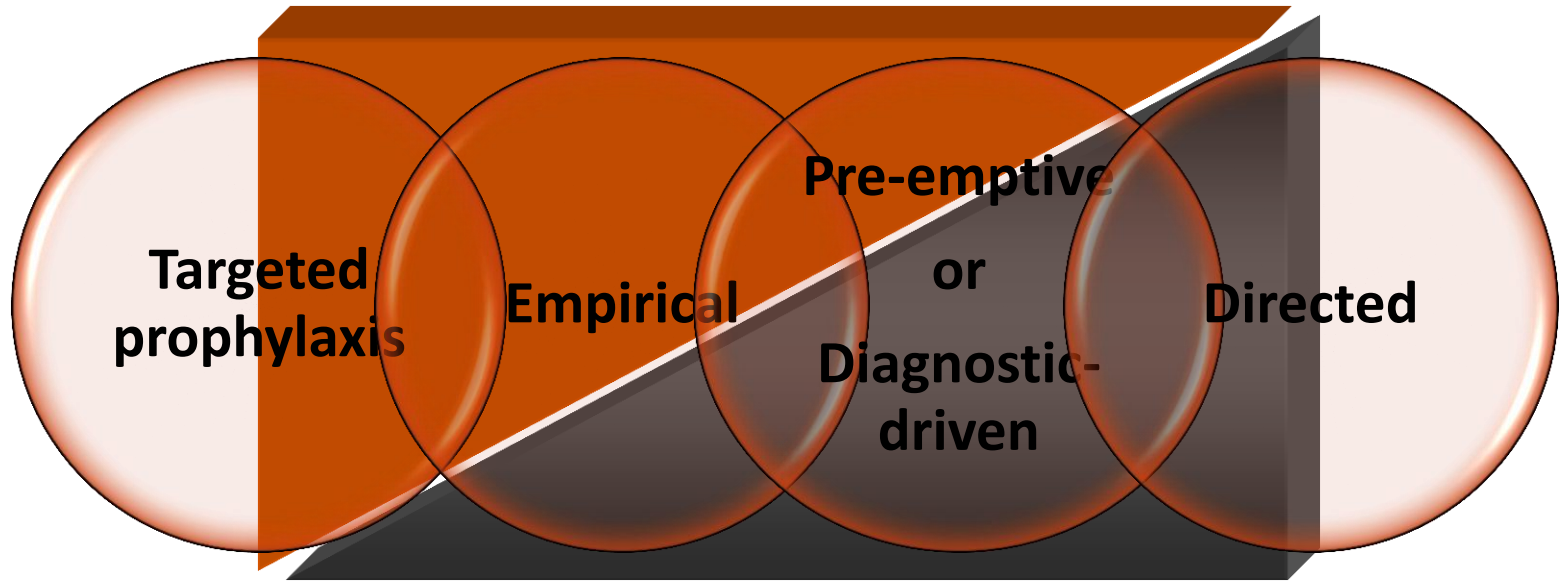
Kolonize > 1 alan veya 1 alanın üzerinde
ağır Neutropenia $0.1-0.5 \times 10^9$, 3-5w
Lenfosit $0.1-0.5 \times 10^9$, 3-5 hafta
AML/TBI
KİT allojenik donör

Yüksek risk

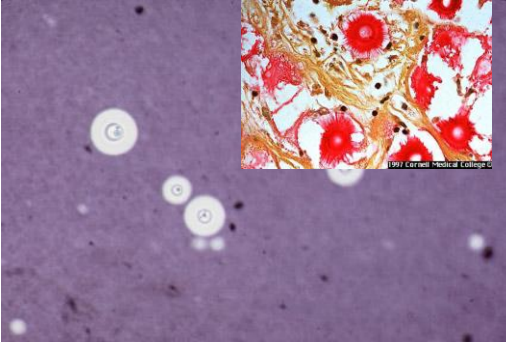
Nötropeni $<0.1 \times 10^9$ >3 hafta
C. tropicalis ile kolonize
Allojenik KİT (mismatched veya donör
ilişkisiz)
GVHD
Nötropeni $<0.5 \times 10^9$ >5 hafta
Kortikosteroid $>1\text{mg/kg}$ ve nötrofil $<1 \times 10^9$ > 1
hafta
Kortikosteroid $>2\text{mg/kg}$ >2 hafta
Ara-C
Fludarabine?



odds of controlling the infection



evolution of the infection



Candida

Aspergillus

Rhizopus

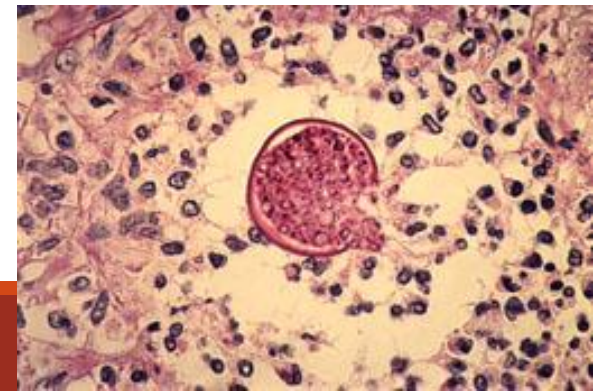
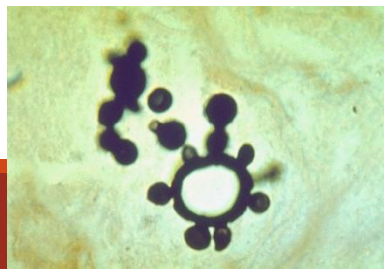
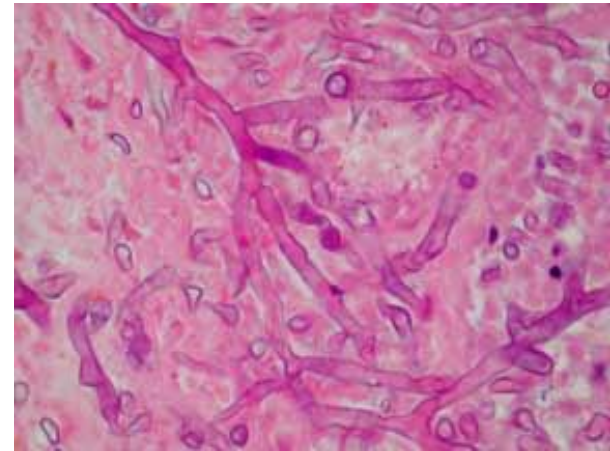
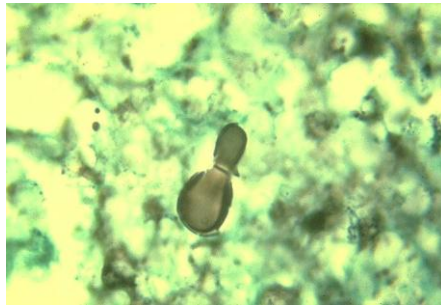
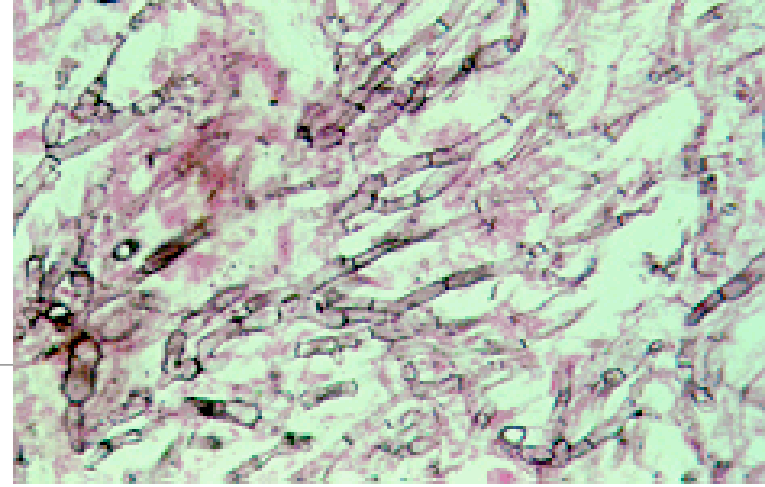
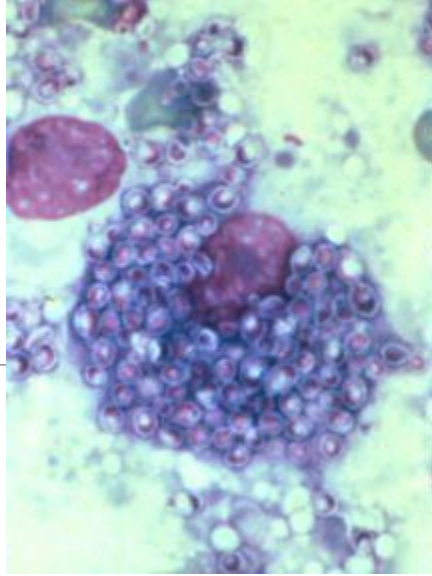
Cryptococcus

Blastomyces

Histoplasma

Coccidioides

Paracoccidioides



Epidemiyoloji

İFİ özellikle hematolojik malignensili hastalarda hastalık ve ölümün temel nedeni

En sık invazif mantarlar

Aspergillus spp.

Candida

Son yıllarda artışta olanlar

Zigomiçetler

Trichosporon

Fusarium

Cryptococcus

Annals of Oncology, doi:10.1093/annonc/mdr407

2010 2011 2012 Toplam
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hemato-Onkoloji-YBÜ

Candida albicans	17	6	7	30
Candida non-albicans	32	25	14	71
Candida glabrata	7	4	4	15
Candida tropicalis	9	8	4	21
Candida parapsilosis	12	8	5	25
Candida kefyr	1	-	1	2
Candida crusei	-	1	-	1
Candida sake	2	1	-	2
Candida guillimondii	1	-	-	1
Candida famata	-	1	-	1
Candida sp	-	2	-	2
Tüm Candida izolatları	49	31	21	101

En sık etken *A. fumigatus* (%80-90)

Son yıllarda *fumigatus* dışı türlerde artış gözlenmekte

- *A. flavus*, *A. niger*
- *A. terreus* nadiren

- Aspergillus,
- >2 haftalık nötropenide
- Sinüs ve akciğerlerde yaşamı tehdit eder enfeksiyon nedeni

- Kandida türleri
 - Sıklıkla mukozal enfeksiyon nedeni
 - Hematojen yayılım
 - Derin doku enfeksiyonları
 - Hepatik ya da hepatosplenik kandidiyazis,
 - özefajit, endokardit daha nadir

IDSA 2011 REHBER

Yüksek riskli hastada Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateş 4-7 gün devam ediyor ve ateşin kaynağı belirsiz ise Ampirik antifungal tedavi başlanmalı (A-II).

Clinical Practice Guideline for the Use of

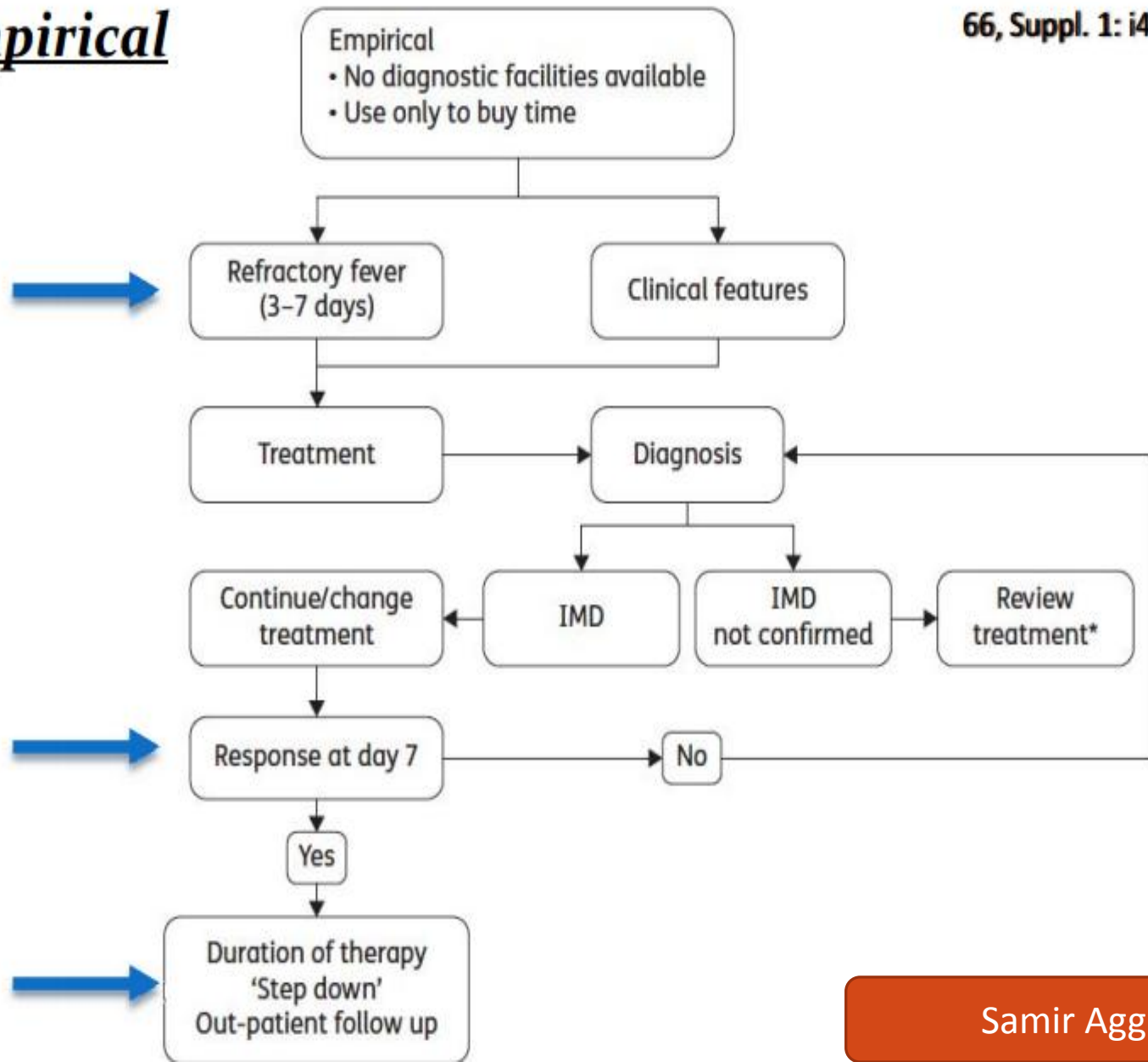
Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer:
2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

- **Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56–e93**

Anti-Fungal Management in Haem-Onc - I

J Antimicrob Chemother
66, Suppl. 1: i45 - 53

Empirical



Tedavi başlanması

Ateşe dayalı tedavi : Antibakteriyel tedaviye rağmen en az 4-7 gün süren sebebi bilinmeyen ateş nedeni ile tedaviye antifungal eklenmesi veya aldığı antifungalın değiştirilmesi

Kanıtı dayalı tedavi: Amaç muhtemel erken İFİ 'nin tedavisidir. Radyoloji ve özel laboratuvar testler fungal infeksiyonu desteklerse antifungal başlanır.

- Galaktomannan testleri +yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerini sistematik olarak kullanarak tedavinin başlanmasıdır

EORTC Definitions of IFI (CID 2002:34;7-14)

HOST FACTORS

Neutropenia
>96h ARNF
GvHD
>3 w corticosteroids
prior mycosis
AIDS
Immunosuppressives

CLINICAL FACTORS

Halo sign
Air-crescent sign
Radiological evidence
Unexplained papular or
nodular skin lesions
Chorioretinitis
Endophthalmitis

MYCOLOGY

Culture of mould from
tissue, aspirate, BAL
or sputum
Fungus seen in tissue or
sterile body fluid
Aspergillus antigen in BAL,
CSF or >2 blood

HOST FACTORS + CLINICAL FACTORS OR MYCOLOGY

Olası

HOST FACTORS + CLINICAL FACTORS + MYCOLOGY

Yüksek olasılıklı

HOST FACTORS + CLINICAL FACTORS + MYCOLOGY + TISSUE

Kesin

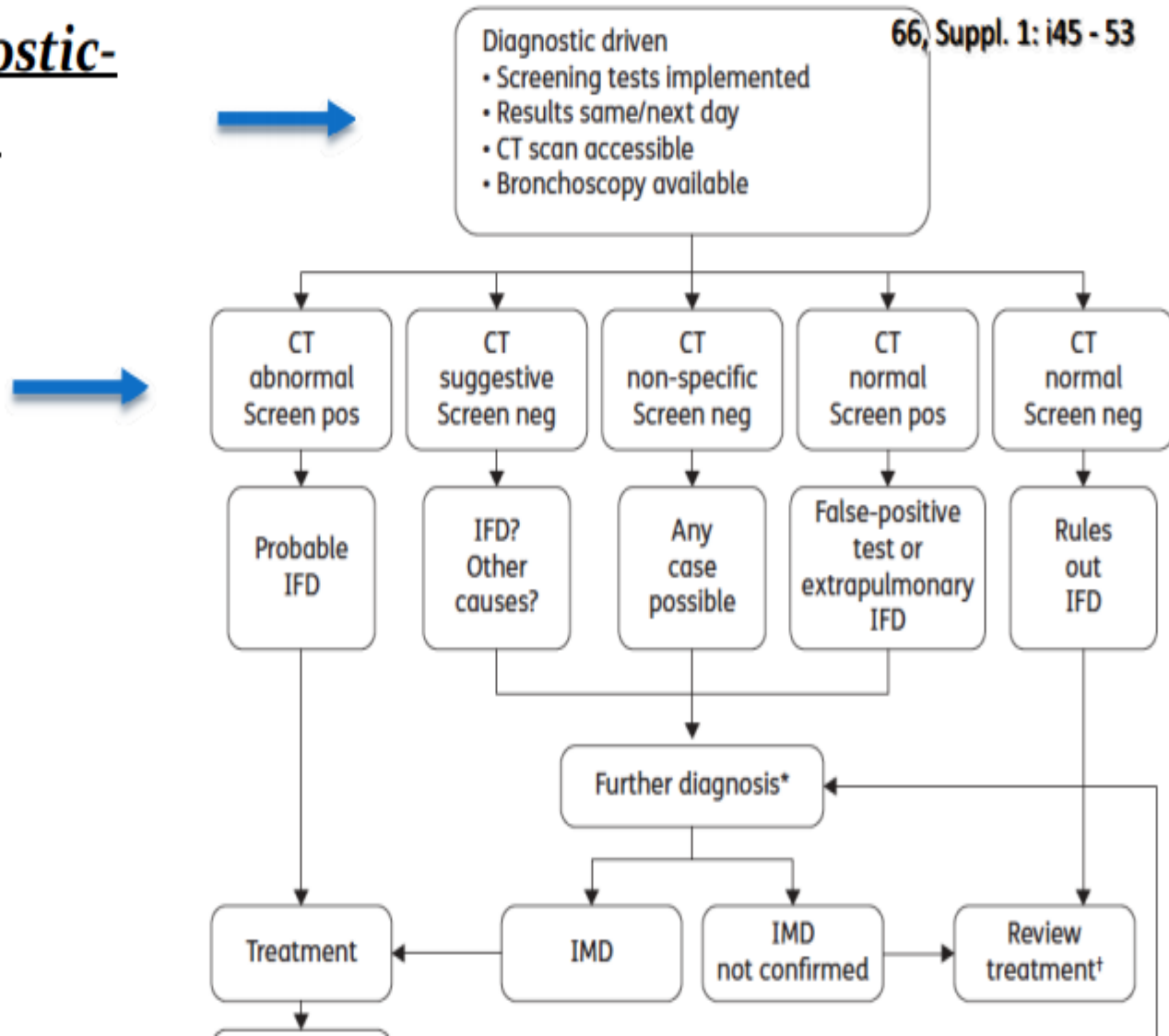
Anti-Fungal Management in Haem-Onc - ICP

J Antimicrob Chemother 2011,

66, Suppl. 1: i45 - 53

Diagnostic-Driven

- Diagnostic driven
- Screening tests implemented
 - Results same/next day
 - CT scan accessible
 - Bronchoscopy available



Ampirik antifungal seçiminde düşünülmesi gereken faktörler

IFI epidemiyolojisi

Antifungallerin spektrumu

Antifungalın aktivitesi

Klinik deneyim

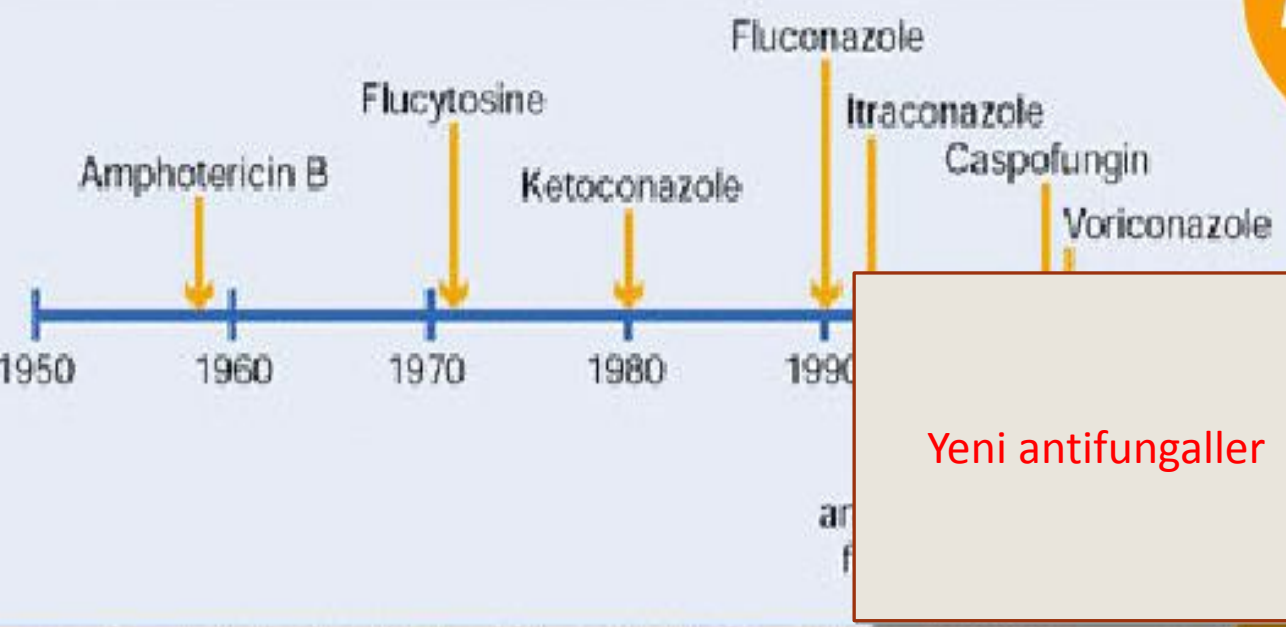
İnfeksiyonun şiddeti

Önceki kullandığı profilaktik antibiyotik

Expansion of Antifungal Armamentarium

Medscape®

www.medscape.com



Yeni antifungaller

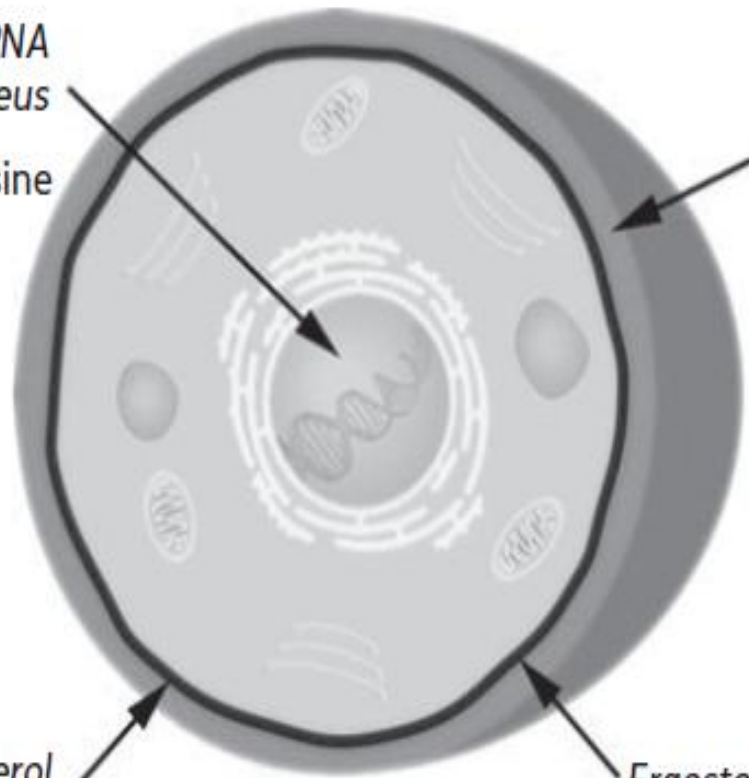
New Azoles
Posaconazole (2007)
Ravuconazole

Echinocandins
Micafungin (2007)
Anidulafungin (2007)

Source: Infect Med © 2003 Cliggett Publishing, Division of SCP Communicat

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)

Fungal species		Antifungal agent							
		AMB	FLC	ITC	VRC	POS	CAS	MFN	ANI
Yeasts	<i>C. albicans</i>	Active	Active	Active	Active	Active	Active	Active	Active
	<i>C. tropicalis</i>	Active	Active	Active	Active	Active	Active	Active	Active
	<i>C. parapsilosis</i>	Active	Active	Active	Active	Active	Active	Active	Active
	<i>C. krusei</i>	Active	None	Partial	Active	Active	Active	Active	Active
	<i>C. glabrata</i>	Active	Partial	Partial	Partial	Partial	Active	Active	Active
	<i>C. neoformans</i>	Active	Active	Active	Active	Active	None	None	None
Moulds	<i>A. fumigatus</i>	Active	None	Active	Active	Active	Active	Active	Active
	Zygomycetes	Partial	None	None	None	Active	None	None	None
	<i>Fusarium</i> spp.	Partial	None	None	Active	Active	None	None	None
	<i>Scedosporium</i> spp.	Partial	None	None	Active	Active	None	None	None

 Active against fungal pathogen

 Partial activity against fungal pathogen

Mantar türlerinin, antifungal ajanlara karşı EUCAST metodolojisiyle saptanan *in vitro* duyarlılığı

	Yeasts (MIC range µg/ml)								Moulds (MIC range µg/ml)										
	C Mayalar (MIC aralığı µg/mL)					Other yeasts			Aspergillus spe				Küfler (MIC aralığı µg/mL)						
	C. albicans	C. glabrata	Candida türleri			Diğer mayalar			Aspergillus türleri				Diğer küfler						
C. tropicalis			C. krusei	C. parapsilosis	Saccharomyces cerevisiae	Trichosporon inkin	Trichosporon asahii	A. fumigatus	A. terreus	A. flavus	A. niger	Fusarium oxysporum	Fusarium solani	Mucor spp.	Penicillium spp.	Rhizomucor spp.	Rhizopus spp.	S. apiospermum	
Amphotericin B	0.06 – 1.0	0.125 – 2.0	0.125 – 1.0	0.25 – 2.0	0.125 – 1.0	0.5 – 1.0	0.5	1.0 – 2.0	0.5 – 2.0	2.0 – 4.0	1.0 – 4.0	0.5 – 4.0	1.0 – 4.0	4.0	0.5 – 1.0	0.5 – 1.0	0.25 – 1.0	1.0 – 4.0	2.0 – 4.0
AmBisome	0.015 – 0.12	0.5 – 1.0	0.25 – 1.0	0.5 – 2.0	0.5 – 1.0	0.03 – 0.06	0.03 – 0.06	0.01 – 0.03	0.5 – 2.0	2.0 – 4.0	1.0 – 4.0	1.0 – 2.0	0.03 – 0.5	4.0 – 8.0	0.03 – 0.5	0.5 – 1.0	0.3 – 0.125	1.0 – 4.0	1.0 – 2.0
Caspofungin	0.06 – 0.25	0.125 – 1.0	0.125 – 1.0	0.06 – 1.0	0.5 – 2.0	1.0 – 2.0	4.0 – 8.0	4.0 – 8.0	0.25 – 1.0	0.125 – 1.0	0.25 – 1.0	0.25 – 1.0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Itraconazole	0.06 – 0.5	0.5 – 4.0	0.125 – 0.5	0.5 – 4.0	0.125 – 1.0	1.0 – 4.0	0.03 – 0.5	0.03 – 0.5	0.5 – 1.0	0.5 – 1.0	0.5 – 2.0	2.0 – 4.0	1.0 – 8.0	4.0 – 8.0	4.0 – 8.0	0.5 – 8.0	NA	NA	2.0 – 4.0
Voriconazole	0.06 – 0.25	1.0 – 4.0	0.06 – 0.5	0.5 – 2.0	0.06 – 0.5	0.125 – 0.5	0.01 – 0.03	0.03 – 0.06	0.25 – 1.0	0.25 – 1.0	0.5 – 2.0	0.5 – 2.0	4.0 – >8.0	NA	NA	2.0 – >8.0	NA	NA	2.0 – >8.0
Posaconazole	0.06 – 0.5	0.5 – 4.0	0.06 – 0.5	0.5 – 2.0	0.03 – 0.125	0.5 – 1.0	0.25 – 0.5	4.0 – 8.0	0.5 – 1.0	0.125 – 0.5	0.125 – 0.5	0.25 – 0.5	0.125	1.0	2.0 – 4.0	0.5	1.0 – 4.0	2.0 – 4.0	0.5 – 2.0

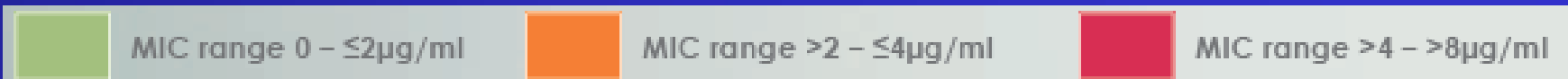


Table 3

Factors to be considered when selecting an antifungal agent for empirical treatment

Epidemiology of invasive fungal infection (IFI)

Candida
Aspergillus
 Other filamentous fungi

Spectrum of the antifungal

	<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>	Other filamentous fungi
Amphotericin B	+++	+++	+++
Voriconazole	+++	+++	++
Caspofungin	+++	+++	-

Type of activity

	Yeasts	Filamentous fungi
Amphotericin B	Fungicidal	Fungicidal
Voriconazole	Fungistatic	Fungicidal
Caspofungin	Fungicidal	Fungistatic

Clinical experience

	Efficacy against <i>Aspergillus</i>	Breakthrough aspergillosis and mucormycosis
Amphotericin B	+++	-
Voriconazole	+++	+
Caspofungin	++	+

Severity of infection

For empirical treatment select the antifungal agent with the highest efficacy and the broadest spectrum of action

Prophylaxis with triazole or candidin

In case of suspected IFI begin with liposomal amphotericin B

IDSA

İnvazif aspergillozis şüphesi için ampirik tedavi

Doğrulanmış invazif pulmoner aspergillozisin primer tedavisi

Nötropenik hastalarda invazif kandidiyazis şüphesi için ampirik tedavi

Nötropenik hastalarda doğrulanmış invazif kandidiyazisin tedavisi

AmBisome

A1

A1[†]

A1

AII

Kaspofungin

A1

BII**

A1

AII

Vorikonazol

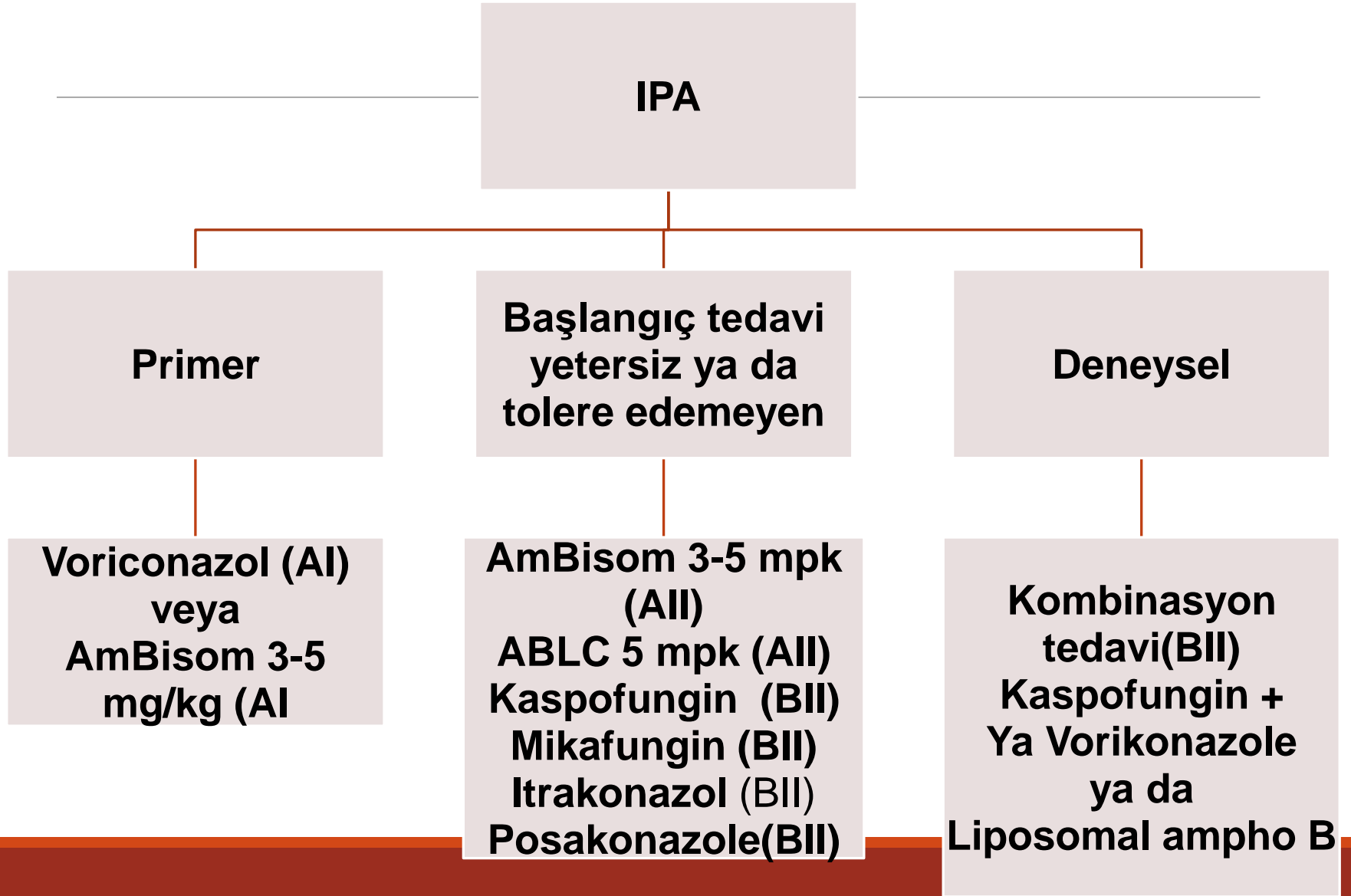
A1

A1

B1

BIII

IDSA 2008 önerileri



2013-Update of the ECIL Guidelines for Antifungal Therapy in Leukemia and HSCT Patients (ECIL-5)

Raoul Herbrecht (chair, France)

Frederic Tissot (Switzerland)

Samir Agrawal (UK)

Livio Pagano (Italy)

Georgios Pettrikos (Greece)

Claudio Viscoli (Italy)

Andreas Groll (Germany)

Anna Skiada (Greece)

Cornelia Lass-Flörl (Austria)

Thierry Calandra (Switzerland)



Invasive aspergillosis: First-line

Agent	Grade	Comments
Voriconazole	A I	2x6 mg/kg D1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral: CIII)
Ambisome	B I	dose 3 mg/kg
ABLC	B II	dose 5 mg/kg
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	
ABCD	C I	
Combination voriconazole + anidulafungin	C I¹	
Other combinations	C III	

AGAINST THE USE

Amphotericin B deoxycholate **A I**

¹ provisional

Azoller özellikle yeni gruplar fungal patojenler için geniş spektrumlu, aspergilloz başlangıç tedavisinde polyenlerin yerine yerleřmiřlerdir.

Ancak toksisite ve ilaç-ilaç etkileřimlerine dikkat edilmeli!

İlaç tedavi düzeyleri ve toksisiteler yakın izlenmeli

Kandidada ve - Aspergillusta direnç bildirilmiř

Ekinokandinler

güvenlik profilleri iyi,

Kandidaya aktivitesi iyi, kandidiyazın primer tedavisinde önerilir.

Kriptokok, Fusarium, Scedosporiuma etkisi yoktur.

Potansiyel toksisitelerine rağmen polyenler geniş spektrumu, uzun süreli kayıtları ve düşük direnç nedeni ile etkin seçenek

- *A. terreus*, *A. ustus* ve *Scedosporium*'a sınırlı aktivitesine dikkat edilmelidir.

Table 6

Daily doses of antifungal agents for the treatment of IFD

	Daily dose	Loading dose day 1	Dose adjustment
Caspofungin	weight ≤80 kg; 50 mg weight >80 kg: 70 mg	70 mg	Liver cirrhosis: Child–Pugh score B: 35 mg/day; C: no data
Micafungin	100 mg		
Anidulafungin	100 mg	200 mg	
Liposomal AmB	3 mg/kg		CNS 3–5 mg/kg; mucormycosis ≥5 mg/kg
ABLC	5 mg/kg		
Voriconazole i.v.	2 × 4 mg/kg	2 × 6 mg/kg	Creatinine clearance <50 ml/min: preferably oral administration; liver
Voriconazole p.o.	2 × 200 mg	2 × 400 mg	Consider 2 × 300 mg to obtain plasma levels comparable with 4 mg/kg; reduction; C: no data
Posaconazole	2 × 400 mg		4 × 200 mg in case of insufficient enteral nutrition
Fluconazole i.v./p.o.	400–800 mg	800 mg	Creatinine clearance 11–50 ml/min: 50 % dose reduction
5-Flucytosine	150 mg/kg divided into 4 doses		

Antifungal renal fonksiyon

Liposomal AMB >ABCL<konvansiyonel AMBden daha az toksik

- Serum fizyolojik verilmesi nefrotoksisiteyi azaltır.
- *Walsh et al, NEJM, 1999*

IV vorikonazol renal yan etki mevcut

Oral vorikonazol, kaspofungin ve mikafunginle renal yan etki yoktur.,

ALT artışına dikkat

İlaç-ilaç etkileşimleri

Vorikonazole birçok ilaç etkileşimi mevcut

Posakonazole daha az ilaç etkileşimi mevcut

Çoğu ilacın kan düzeyi artar

Rifampin, rifabutin, efavirenz, tegretol, fenitoin ve diğerleri ile azol seviyesi düşer

Ekinokandin diğer ilaçlarla etkileşimi önemsiz, rifampisin kaspofungin seviyesini %30 düşürür.

Sitokrom ve ilaç etkileşimi

	İtrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Klinik Önemi
CYP _{3A4} substratları	+++	+++	++	Evet
indüktörleri	+++	+++	+++	Evet
Warfarin	+++	+++	++	PTZ' de uzama
Fentoin	+++	+++	+++	Fentoin düzey artışı Triazol düzey azalması
Rifampisin	+++	+++	+++	Triazol düzey azalması ITR/VOR/POS ile kontrendike
Proton pompa inh.	++	+++	++	İlaç düzey artışı Triazol düzey azalması
Siklosporin	++	+++	++	Böbrek yetmezliği
Takrolimus	++	+++	++	Böbrek yetmezliği
Sirolimus				Böbrek yetmezliği VOR ile kontrendike
Statinler	++	+++	++	Statin düzey artışı

Type of interaction**Recommendation****The drug decreases voriconazole concentrations**

Carbamazepine

Contraindicated

Rifampicin

Contraindicated

Phenobarbital

Contraindicated

Ritonavir

Contraindicated

Voriconazole increases drug concentrations

Astemizole

Contraindicated

Cisapride

Contraindicated

Cyclosporine

Reduce dose by half and monitor concentrations

Ergotamine alkaloids

Contraindicated

Omeprazole

Reduce dose by half

Quinidine

Contraindicated

Sirolimus

Contraindicated

Everolimus

Reduce dose

Tacrolimus

Reduce dose by two third and monitor concentrations

Terfenadine

Contraindicated

Warfarin

Monitor prothrombin time

The drug decreases voriconazole concentrations and voriconazole increases drug concentrations

Rifabutin

Contraindicated

Phenytoin

Double voriconazole dose and monitor phenytoin concentration

Voriconazole probably increases drug concentrations

Statins

Consider reduction

Sulphonylureas

Calcium channel blockers

Olgu 1.

Nüks AML-M2 32 yaşında erkek hasta,

kemoterapinin 8. günü sol göz kapağında kızarıklık ve göz hareketlerinde ağrı şikayetleri

Selülit ön tanısı ile piperasilin-tazobaktam (3×4,5gr) + vankomisin (2x1 g) başlandı.

Çekilen orbital magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile bir patoloji saptanmadı.

Mevcut şikayetleri gerileyen hastanın antibiyoterapinin 10. günü ateşi yükseldi.

İnvazif fungal enfeksiyon ön tanısıyla antibiyoterapiye ampirik olarak konvansiyonel amfoterisin-B 0,6 mg/kg/gün eklendi; ve toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekilmesi planlandı 2. gün ateş: 40°C, TA:80/40 mmHg Nbz:144/, solunum sayısı 48/ dakika

CRP 24 kat artması nedeni ile septik şok düşünülerek antibiyoterapi genişletilerek piperasilin- tazobaktam meropeneme (3x1 g) değiştirildi.

Hastanın bu süre içinde vücudunda gelişen yaygın makülopapüler döküntüleri dermatoloji ile konsülte edildi ve ön planda kandidemi ile ilişkilendirildi.



Hastanın çekilen toraks YRBT'sinde bir patoloji saptanmadı; alınan hemokültürlerinde *Candida tropicalis* (Biomerieux-API ID32C) üredi.

ATB (Biomerieux ATB fungus 3) ile yapılan duyarlılık testinde etken, amfoterisin-B, vorikonazol ve flusitozine duyarlı, flukanozol, itrakonazole dirençli olarak değerlendirildi

Bu dönemde böbrek fonksiyonlarının bozulması nedeniyle konvansiyonel amfoterisin-B tedavisinden Caspofungine geçildi.

Candida türleri

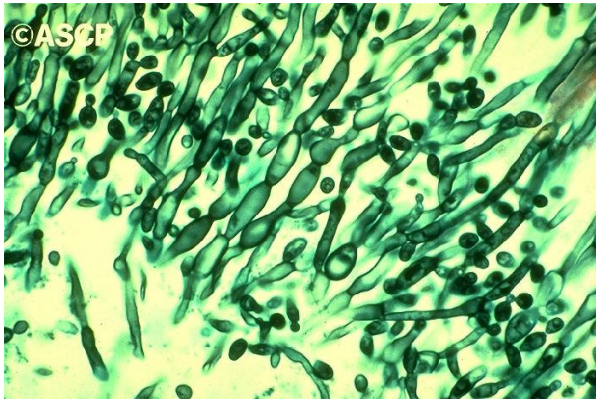
Candida species: *C. albicans*, *C. dubliniensis*,

C. glabrata, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*

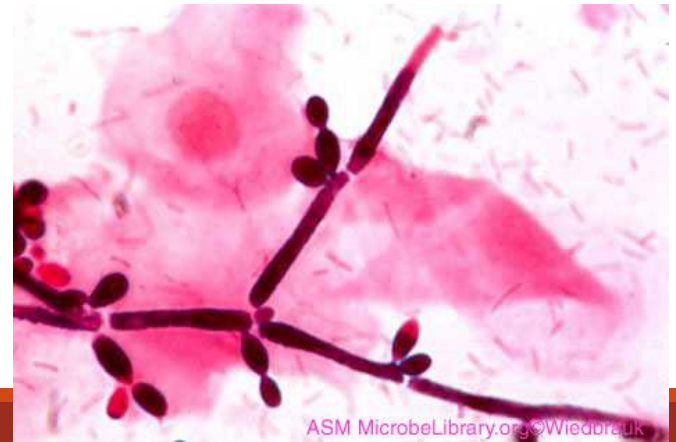
Normal florada yer alırlar, fırsatçı infeksiyon

Oral kavite, genital-üriner sistem, GİS hastalığı

Risk faktörü: AIDS, diyabet, cerrahi, kateterler, antibiyotikler,



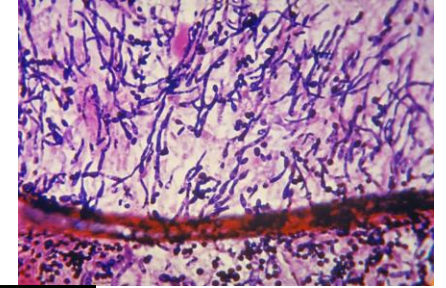
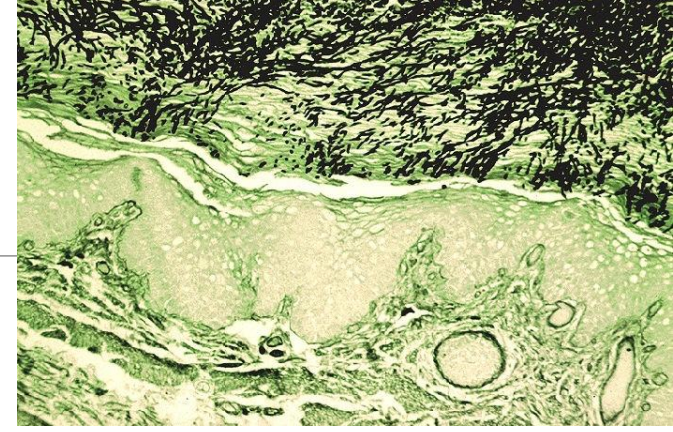
yalız



Candida Klinik Tablolar

Derin ve dissemine infeksiyon

- Dissemine hastalık: hepatosplenik, nefrit,
- Kandidemi
- Özefajit: Odinofaji, ülser
- GİS:
- ÜSİ: mesane kateteri
- Damar kateter infeksiyonu
- Endoftalmit
- Endokardit



****Kandida pnömonisi nadirdir**

Table 2. Summary of recommendations for the treatment of candidiasis.

Condition or treatment group	Therapy		
	Primary	Alternative	Comments
Candidemia			
Nonneutropenic adults	Fluconazole 800-mg (12-mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily or an echinocandin ^a (A-I). For species-specific recommendations, see text.	LFAmB 3–5 mg/kg daily; or AmB-d 0.5–1 mg/kg daily; or voriconazole 400 mg (6 mg/kg) bid for 2 doses, then 200 mg (3 mg/kg) bid (A-I)	Choose an echinocandin for moderately severe to severe illness and for patients with recent azole exposure. Transition to fluconazole after initial echinocandin is appropriate in many cases. Remove all intravascular catheters, if possible. Treat 14 days after first negative blood culture result and resolution of signs and symptoms associated with candidemia. Ophthalmological examination recommended for all patients.
Neutropenic patients	An echinocandin ^a or LFAmB 3–5 mg/kg daily (A-II). For species-specific recommendations, see text.	Fluconazole 800-mg (12-mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily; or voriconazole 400 mg (6 mg/kg) bid for 2 doses then 200 mg (3 mg/kg) bid (B-III)	An echinocandin or LFAmB is preferred for most patients. Fluconazole is recommended for patients without recent azole exposure and who are not critically ill. Voriconazole is recommended when additional coverage for molds is desired. Intravascular catheter removal is advised but is controversial.
Suspected candidiasis treated with empiric antifungal therapy			
Nonneutropenic patients	Treat as above for candidemia. An echinocandin or fluconazole is preferred (B-III).	LFAmB 3–5 mg/kg daily or AmB-d 0.5–1 mg/kg daily (B-III)	For patients with moderately severe to severe illness and/or recent azole exposure, an echinocandin is preferred. The selection of appropriate patients should be based on clinical risk factors, serologic tests, and culture data. Duration of therapy is uncertain, but should be discontinued if cultures and/or serodiagnostic tests have negative results.



Candidemia in hematologic patients before species identification (Changes in ECIL-5 compared to ECIL-1 to 3)

	Overall population	Hematological pts
Micafungin ¹	A I	B II A II
Anidulafungin	A I	B II A III
Caspofungin	A I	B II A II
AmBisome	A I	B II A II
ABLC, ABCD	B II	B II
AmB deoxycholate ²	A I C I	C III C II
Fluconazole ^{3,4}	A I	C III
Voriconazole ⁴	A I	B II

¹ See warning box in European label

² Close monitoring for adverse event is required

³ Not in severely ill patients

⁴ Not in patients with previous azole exposure



Candidemia after species identification (ECIL-5 update)

ECIL-5 (

<i>Candida</i> species	Overall population	Hematological patients
<i>C. albicans</i>	Echinocandins (A I) Fluconazole (A I) ¹	Echinocandins (A II) ² Fluconazole (C III) Voriconazole (C III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (CII)
<i>C. glabrata</i>		Echinocandins (A II) ² L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C II)
<i>C. krusei</i>		Echinocandins (A III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) /d-AmB (C II) Voriconazole (C III)
<i>C. parapsilosis</i>		Fluconazole (A III) Voriconazole (C III) Echinocandins (B III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) /d-AmB (C II)



Kandidemi Tedavisi

Tedaviyi erken başla

- ortalama mortalite %30, kültürün 0. günde tedavi başlanırsa mortalite %15'e azalmakta, 4. günde başladığında %41

Son pozitif kan kültüründen sonra en az 14 gün ve hastalığa ilişkin belirti ve bulguların kaybolması koşuluyla

–(Nötropenik hastalarda CIII kanıt)

.

Kateter ilişkili kandidemi

- Santral venöz kateterleri çıkar
- **Kateter kalıyor ise Liposomal-AmB veya kaspofungin kullan!**
 - Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. Clin Microbiol Infect 2012;18 (suppl.7):53-67

Early catheter removal for primary and secondary candidemia

Prospective observational study of consecutive candidemia in patients with CVC at a single center (*C. albicans*: 46%, *C. parapsilosis* : 20%)

	Primary candidemia (no portal of entry/catheter-related)	Secondary candidemia (not catheter-related)
Number pts	148	40
- neutropenic pts	12 (8.1%)	1 (2.5%)
- CVC removal <48h	64/138 (43%)	7/39 (17%)
In-hospital mortality (HR, 95% CI, p value)		
- APACHE II score	1.13 (1.07-1.20, p<0.001)	1.09 (0.96-1.23, p=0.16)
- CVC removal	0.39 (0.16-0.93, p=0.03)	0.76 (0.15-3.75, p=0.74)
- antifungal therapy	0.46 (0.19-1.08, p=0.07)	0.4 (0.23-0.83, p=0.03)

Early catheter removal was associated with reduced mortality for primary, but not secondary candidemia

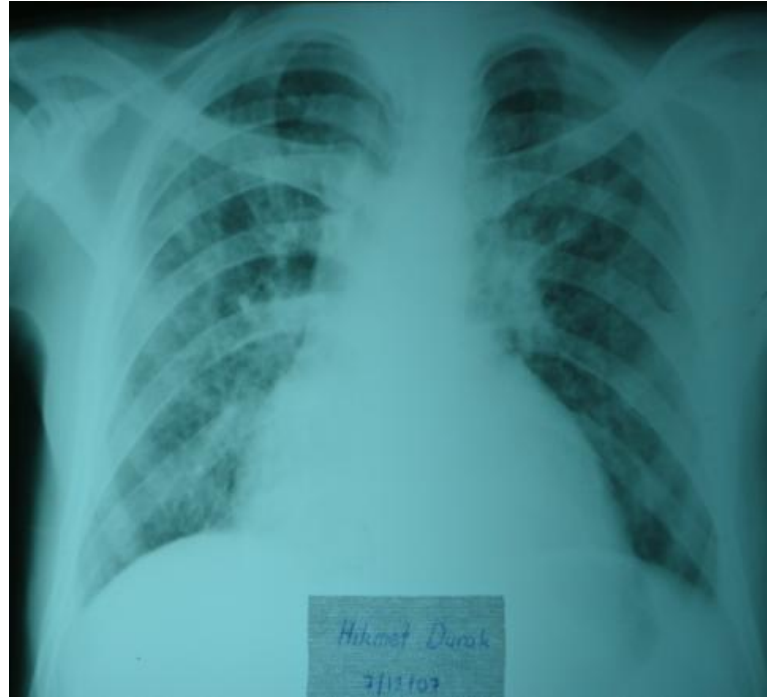
Olgu

Toraks YRBT'de milier tarzda yayılan nodüller izlendi.



Tedavi öncesinde BT

Tedavinin 2. haftasında PA Akciğer görüntüsü



Hastanın aynı dönemde alınan balgam kültüründe *Aspergillus flavus* üredi.

Yüksek olasılıklı invazif pulmoner aspergillozis (İPA) düşünülen hastada klinik progresyon olması nedeniyle antifungal tedavi vorikonazole geçildi

İnvazif aspergilloz

RUTİN İNÇELEME YARDIMCI DEĞİL, NÖTROPENİ RISKİ GÖSTERİR.

TANI:

Risk faktörlerinin varlığında şüphelen, radyolojik bulgular mevcut olabilir, klinik olarak sessiz olabilir

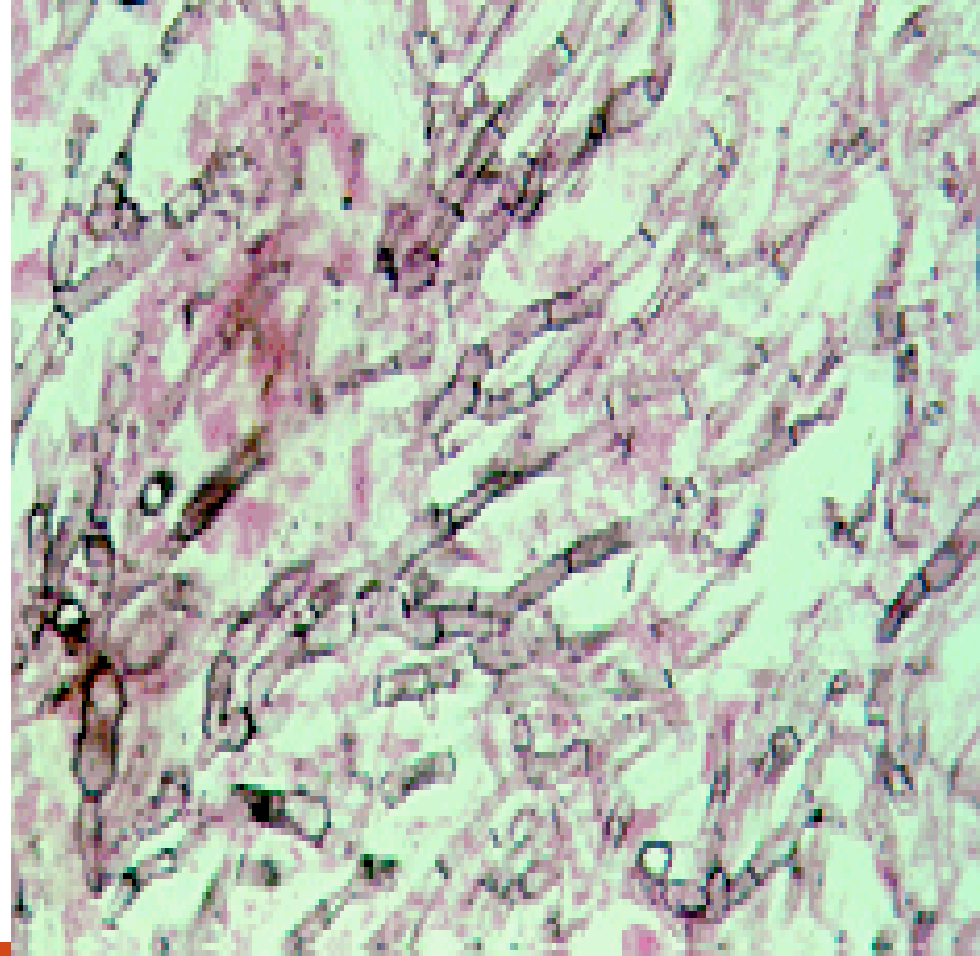
Akciğer CT de : nodüller, halo, yarım ay görüntüsü, infiltrasyon, effüzyon

Histoloji: hifa görülmesi

Dallanma gösteren septalı hifler

Kültür: balgam, BAL sıvısı, doku)

Galaktomannan antijen, PCR



Aspergilloz tedavi seçenekleri

Polyenler: liposomal amfoterisin-B(AmBisome),
lipid kompleks (ABLK)

Intravenöz ve oral azol: vorikonazol,

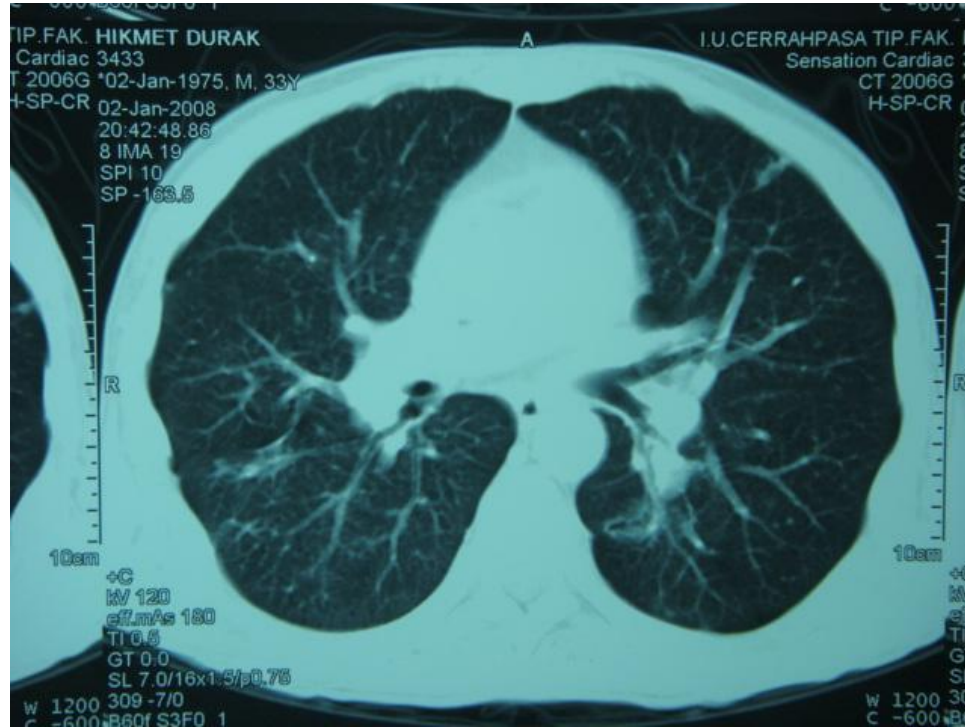
Intravenöz ekinokandinler: kaspofungin, mikafungin?

Oral azol: posakonazol, itrakonazol

Vorikonazol tedavisi almakta iken 3. gününde görmesinde azalma olması ve semptomların devam etmesi üzerine vorikonazole bağlı yan etki olabileceği düşünöldü.

Hastanın göz dibi incelemesinde yaygın retinal ve preretinal hemorajiler, papillomaküler demet üzerinde bilateral lösemik infiltrasyon ile uyumlu olabilecek lezyonlar göröldüğü ancak bu bulguların hastalık ile ilişkili olmayabileceği de belirtildi. gelişen görme problemi vorikonazole bağlı yan etki olarak değerlendirildi.

Antifungal tedavinin 8 haftasında sonra çekilen kontrol toraks YRBT'de belirgin regresyon saptandı.



First-line treatment of invasive pulmonary aspergillosis

Voriconazole	A I
Liposomal AmB	A II
Caspofungin	C II
Micafungin	C II
ABLC	C III
Anidulafungin + voriconazole	C III
<hr/>	
D-AmB	E I

Second-line treatment of invasive pulmonary aspergillosis

Voriconazole	B II
Caspofungin	B II
Posaconazole	B II
Liposomal AmB	B II
ABLC	B II
Micafungin	C III
Voriconazole + caspofungin	C III

CNS infection

Voriconazole	A II
Liposomal AmB (≥5 mg/kg)	B III
Surgical intervention	A II
Surgical intervention	B II

Olgu 3

32 yaşında Non-Hodgkin lenfoma tanılı kadın hasta otolog kemik iliği nakli yapıldıktan 2 gün sonra ateş yüksekliği (38,2°C) nedeniyle Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi.

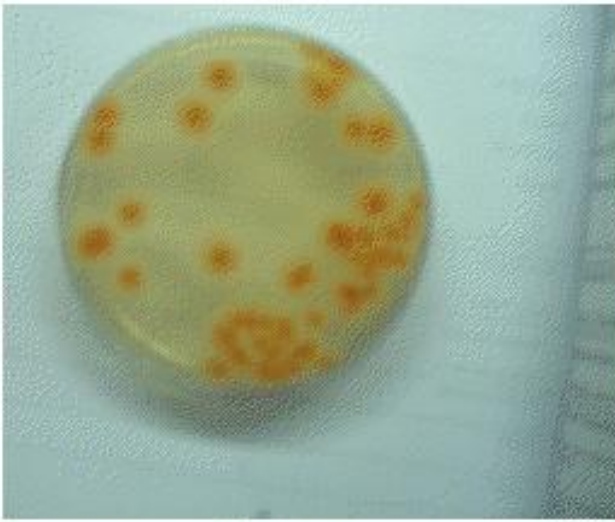
Hastanın sistem muayeneleri doğaldı.

Nötrofili sıfır olan hastaya ampirik olarak Meropenem 3×1 gr başlandı. Hastanın hemokültüründe Escherichia coli üredi

Antibiyoterapi ile hastanın ateşı gerilerken tedavinin birinci haftasında hasta yüzünün sağ tarafında ağrısı nedeni ile tekrar değerlendirildi.

Fizik muayenede hastanın burun septumunda nekrotik lezyon ve ekstremitelerde belirgin olmak üzere vücudunda 8- 10 adet makülopapüler döküntü saptandı.

Hastanın ateşı normaldi, CRP'si 4 kat artmıştı.



Resim 3



Resim 4

Fusarium spp.'nin sabraoud agardaki görüntüsü (resim 3-4)



Resim 5



Resim 6

Fusarium spp.'nin çukolata agardaki görüntüsü (resim 5-6)



Deri biyopsisi histopatolojik incelemesi derin mantar infeksiyonuna bağlı septik emboli tablosu olarak yorumlandı, cilt biyopsisi kültüründe *Fusarium* spp. redi.

Burun sürüntü kültüründe de *Fusarium* spp redi.

Olgu 4

40 yaşında kadın hasta

Kontrolsüz diyabeti mevcut

Yüz ve periorbital bölgede 4 gün içerisinde şişlik

Sağ gözünü açamıyor.

Lökosit: 20.000/mm³, %85 PNL

Metabolik asidozu var.

pH=7.22; HCO₃=8 mmol /L

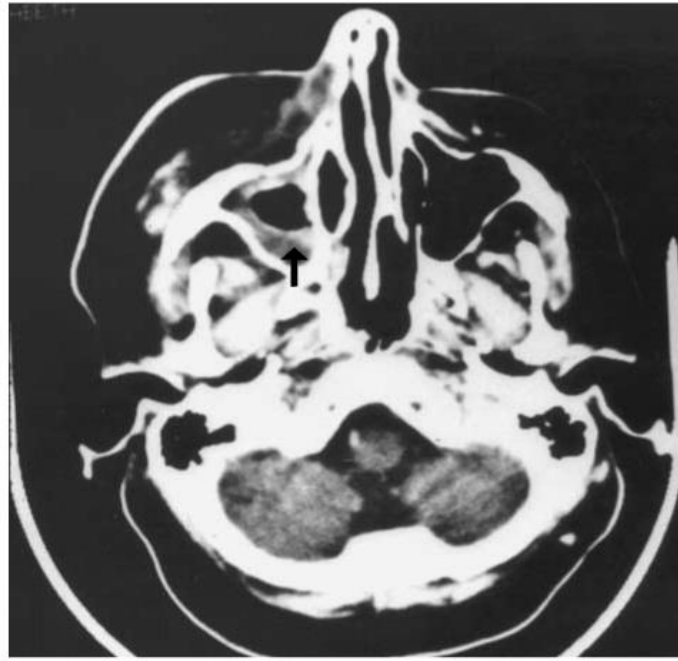
Tanı:

a. Sinusleri tutan invazif aspergilloz mu?

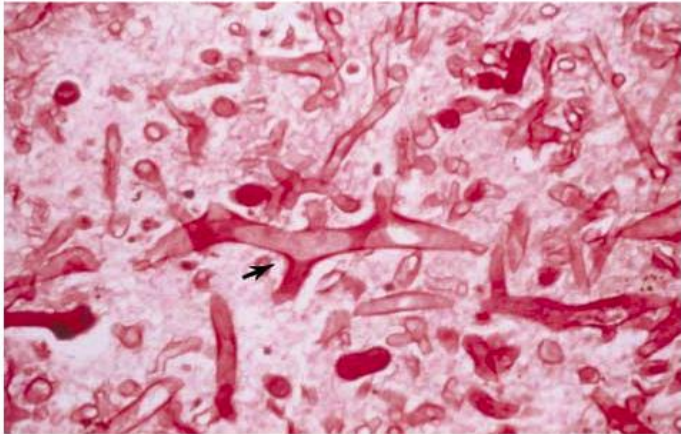
b. Sino-orbital mukormikoz mu?



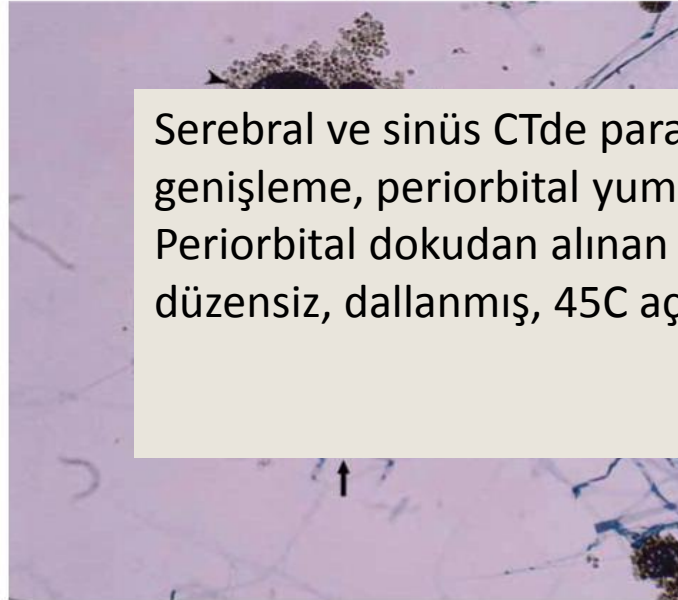
A



B



C



D

Serebral ve sinüs CTde paranasal sinuslerde genişleme, periorbital yumuşak dokuda ödem Periorbital dokudan alınan örnek PAS boyamada düzensiz, dallanmış, 45C açılı hifa tanımlandı

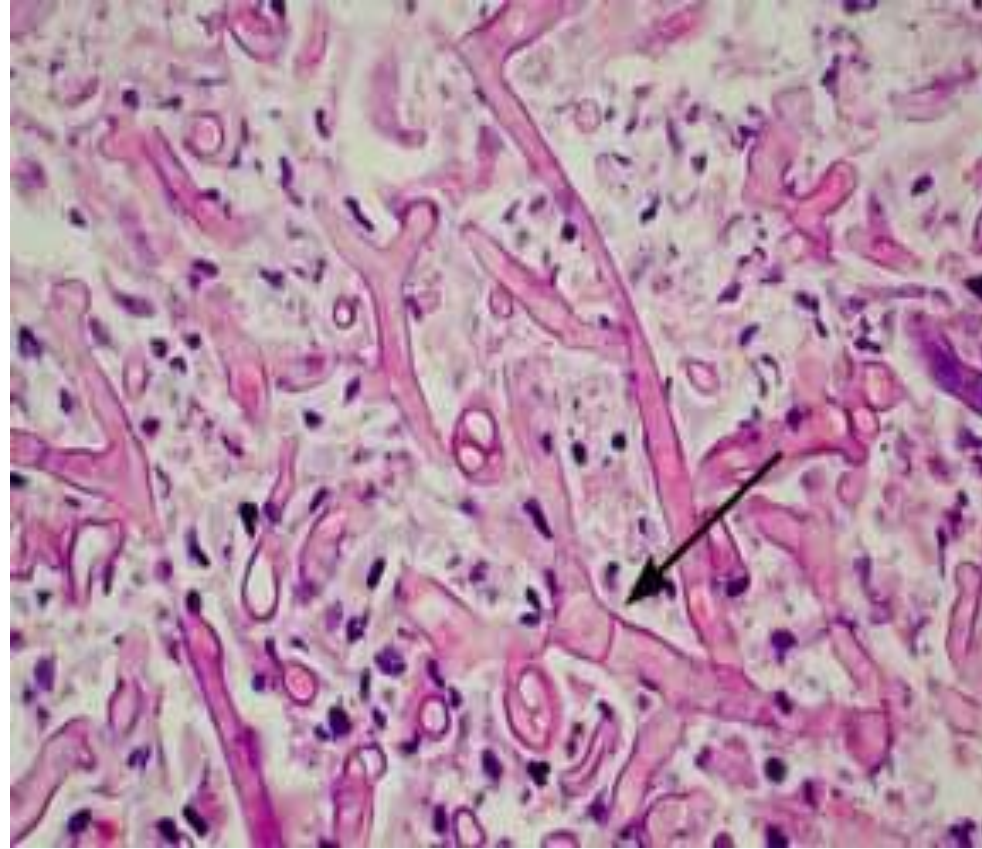
Mukormikoz

Rinoserebral ve sino-orbital hastalık

Akciğer

- (Aspergilloza benzer, yarım ay, halo, damar invazyonu)
- Beyne yayılabilir

Diğer (GİS, izole serebral, kutanöz, dissemine)



Mucormycosis

Recommendation for first line (part 1)

Management includes antifungal therapy, control of underlying conditions and surgery **A II**

Antifungal therapy

- AmB deoxycholate **C II**
- Liposomal AmB **B II¹**
- ABLC **B II¹**
- ABCD **C II**
- Posaconazole **CIII²**
- Combination therapy **CIII**

Liposomal amphotericin B should be preferred in CNS infection and/or renal failure.

No data to support its use as first line treatment. May be used as an alternative when amphotericin B is absolutely contraindicated.



Mucormycosis

Recommendation for salvage therapy (failure of first line)

Salvage (failure of first line)

Management includes antifungal therapy, control of underlying disease and surgery. **A II**

Posaconazole **B II**

Combination lipid AmB and caspofungin ~~**B II**~~ **B III**

Combination lipid AmB and posaconazole ~~**C III**~~ **B III**

AGAINST THE USE

Combination with deferasirox **A II**



Antifungal tedavide sorunlar

İnvazif fungal infeksiyonlarda modern antifungal tedavide daha az toksik ajanların varlığı gerek tedavi gerekse profilaksiste bu grup ilaçların yazılımını kolaylaştırmasına karşın yüksek riskli hastalarda **breakthrough kandidemiler** arttı (%10 –dan %30'a).

Uygunsuz reçeteleme yetersiz etkinliğe ve dirençli fungal suşların seçilimine neden oldu.

Breakthrough IFI

European Organization 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) belirlemelerine göre **Breakthrough İnvazif Fungal İnfeksiyonlar dökümanı** edildi.

Breakthrough IFI tanımı

Antifungal tedaviye başlanmasından 3 gün sonrasında herhangi bir IFI tanımlanması olarak belirlendi.

Başlangıç ilaç başlanmasından önce izole edilen etkenden farklı yeni oluşan mantar veya mantar türleri ile infeksiyon gelişmesi

“Tedavi ilacına başlanmasına sebep olan mantar dışında yeni bir mantar ile gelişen infeksiyon veya tedavi başladıktan sonra 3 gün veya daha geç ortaya çıkan infeksiyon”

“Primer olarak başlanan AF profilaksiyi takip eden 4 gün veya daha sonrasında gelişen infeksiyon.”

Clinical Infectious Diseases 2004; 39:743–6

Journal of Infection (2012) 64, 424–429

Breakthrough fungal enfeksiyon için ne yapılmalı?

Tanı ile ilgili değişiklikler gözden geçirilmeli

Duyarlılık testleri yapılmalı

Optimal antifungal seçilmeli

Kombinasyon tedavi; net bir karar olmamasına rağmen maya ve küflerle breakthrough infeksiyonda veya refraktör hastalıkta düşünübilir.

- Trof et al. Intensive Care Med 2007; 33:1694–1703.



ELSEVIER



www.elsevierhealth.com/journal

CASE REPORT

Mould breakthrough in immunosuppressed adults receiving anidulafungin: A report of 2 cases

Gene A. Wetzstein^{a,b,c,*}, Myke R. Green^{b,d}, John N. Greene^{c,d}

^a Department of Malignant Hematology, University of South Florida, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, 12902 Magnolia Drive, Tampa, FL 33612, USA

^b Department of Pharmacy, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, 12902 Magnolia Drive, Tampa, FL 33612, USA

^c Department of Infectious Disease, University of South Florida, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute

Med. Mycol. J.
Vol. 52, 33 - 38, 2011
ISSN 0916 - 4804

Original Articles

Breakthrough lung *Scedosporium prolificans* infection with multiple cavity lesions in a patient receiving voriconazole for probable invasive aspergillosis associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

Rina Ohashi¹, Motoyasu Kato¹, Yoko Katsura¹, Hidenori Takekawa¹
Yoshito Hoshika¹, Tomonori Sugawara¹, Kaku Yoshimi¹, Shinsaku Togo¹
Tetsutaro Nagaoka¹, Kuniaki Seyama¹, Kazuhisa Takahashi¹, Koji Tsuchiya²
Shigeki Misawa² and Ken Kikuchi³

¹*Department of Respiratory Medicine, Juntendo University*

Case report

Breakthrough trichosporonosis in patients receiving echinocandins: case report and literature review

LIAO Yong, Thomas Hartmann, ZHENG Tao, YANG Rong-ya, AO Jun-hong and WANG Wen-ling

Keywords: *trichosporonosis; caspofungin; echinocandins*

Trichosporon species now ranks as the second most common cause of disseminated yeast infections with a high mortality rate. Breakthrough trichosporonosis in patients receiving echinocandins therapy is being recognized recently. We present a case of breakthrough trichosporonosis with acute viral myocarditis while receiving caspofungin therapy. Trichosporon infection should be considered in patients, who have risk factors for invasive fungal infection and develop unexplained clinical manifestations of infection despite treatment with echinocandins.

Chin Med J 2012;125(14):2632-2635

Invasive trichosporonosis is an emerging, fatal opportunistic infection which is mainly found in about dyspnea and pain in the chest for two days. After being diagnosed with acute viral myocarditis, she was

Breakthrough Invasive Infection Due to
Debaryomyces hansenii (teleomorph *Candida*
famata) and *Scopulariopsis brevicaulis* in a Stem Cell
Transplant Patient Receiving Liposomal
Amphotericin B and Caspofungin for
Suspected Aspergillosis

D. Wagner, A. Sander, H. Bertz, J. Finke, W.V. Kern



ELSEVIER

BIAM
British Infection Association

www.elsevierhealth.com/journals/jinf

Breakthrough invasive mould infections in patients treated with caspofungin

Katy-Anna Phai Pang^a, Cendrine Godet^b, Arnaud Fekkar^c, Julie Scholler^a,
Yasmine Nivoix^a, Valérie Letscher-Bru^d, Laurent Massias^e,
Catherine Kauffmann-Lacroix^f, Antoine Elsendoorn^b, Madalina Uzunov^g,
Annick Datry^{c,h}, Raoul Herbrecht^{a,*}

^a Pôle d'Oncologie et d'Hématologie, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 Avenue Molière, 67098 Strasbourg, France

^b Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, 86000 Poitiers, France

^c Service de Parasitologie Mycologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP), 75651 Paris Cedex 13, France

^d Institut de Parasitologie et de Pathologie Tropicale, Faculté de Médecine, 67085 Strasbourg, France

^e Laboratoire de Toxicologie-Pharmacocinétique, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Assistance publique – Hôpitaux de Paris, 75018 Paris, France

^f Service de Parasitologie Mycologie Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, 86000 Poitiers, France

^g Service d'Hématologie clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP), 75651 Paris Cedex 13, France

High rate of breakthrough invasive aspergillosis among patients receiving caspofungin for persistent fever and neutropenia

M. Lafaurie¹, J. Lapalu², E. Raffoux³, B. Breton⁴, C. Lacroix⁵, G. Socié⁶, R. Porcher⁷, P. Ribaud⁶, S. Touratier² and J.-M. Molina⁸

1) Infectious Diseases Intervention Unit, Saint-Louis Hospital, 2) Pharmacy, Saint-Louis Hospital, 3) Hematology, Saint-Louis Hospital, 4) Pediatric Hematology Unit, Saint-Louis Hospital, 5) Parasitology and Mycology Laboratory, Saint-Louis Hospital, 6) Hematology-Bone Marrow Transplantation Unit, Saint-Louis Hospital, 7) Biostatistics Department, Saint-Louis Hospital and 8) Department of Infectious Diseases, Saint-Louis Hospital, Paris, France

Abstract

A number of agents are now available for empirical antifungal treatment (EAFT) of patients with persistent fever and neutropenia. We carried out a study of efficacy of antifungal drugs to prevent breakthrough invasive aspergillosis by reviewing the medical records of all consecutive patients who received EAFT from November 2005 to February 2006. Patients' characteristics and the type, dose and duration of antifungal therapy were recorded. Breakthrough invasive fungal infections were documented according to the European Organization 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) definition. Fifty-six episodes of persistent

Case report

Breakthrough zygomycosis on posaconazole prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation

S. Mousset, G. Bug, W.J. Heinz, K. Tintelnot, V. Rickerts. Breakthrough zygomycosis on posaconazole prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation.

Transpl Infect Dis 2010; **12**: 261–264. All rights reserved

Abstract: Antifungal prophylaxis with posaconazole (POS) has been shown to decrease the mortality associated with invasive fungal infections in high-risk patients. We report on a patient, with severe

**S. Mousset¹, G. Bug¹, W.J. Heinz²,
K. Tintelnot³, V. Rickerts¹**

¹Medizinische Klinik II, Klinikum der J.W. Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany, ²Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Wuerzburg, Wuerzburg, Germany, ³Robert Koch-Institut, Berlin, Germany

Key words: zygomycosis; antifungal prophylaxis;

Özellikle azolles ve ekinokandinlerin immunsuprese hastada uzun süreli kullanımında klinisyen breakthrough infeksiyonla karşılaşabilir.

Breakthrough IFI yönetiminde mümkün olduğunda infekte eden organizmanın uygun belirlenmesi optimal yönetim için kritik öneme sahiptir.

Breakthrough fungal enfeksiyon için ne yapılmalı?

Tanı ile ilgili değişiklikler gözden geçirilmeli

Duyarlılık testleri yapılmalı

Optimal antifungal seçilmeli

Sekonder profilaksi sırasında tekrarlayan invazif fungal infeksiyon gelişmesi için tanımlanmış risk faktörleri:

- Nötropenin süresi
- Yüksek doz sitarabin
- Önceki antibiyotik tedavisi ile ilk İFİ tedavisine kısmi yanıt
- Önceden pulmoner İFİ olan AML hastasında kemoterapinin devamı

Direnç sorunu

Review Article

Acquired antifungal drug resistance in *Aspergillus fumigatus*: epidemiology and detection

SUSAN JULIE HOWARD*† & MAIKEN CAVLING ARENDRUP‡

*The University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK, †Regional Mycology Laboratory Manchester, Manchester, UK, and ‡Unit of Mycology and Parasitology, Dept. Microbiological Surveillance and Research, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

Voriconazole is the recommended agent for invasive aspergillosis, with lipid amphotericin B or caspofungin as second line treatment choices. Being the only agents available in oral formulation, azoles are used in chronic infections and often over longer time periods. In addition to being used in clinical medicine, azoles are employed extensively in agriculture. Azole-resistant *Aspergillus* has been isolated in azole naïve patients, in azole exposed patients and in the environment. The primary underlying mechanism of resistance is as a result of alterations in the *cyp51A* target gene, with a variety of muta-

Azoller zellikle yeni gruplar funfal patojenler için geniş spektrumlu, aspergilloz başlangıç tedavisinde polyenlerin yerine yerleřmiřlerdir.

Ancak toksisite ve ilaç-ilaç etkileřimlerine dikkat edilmeli!

İlaç tedavi düzeyleri ve toksisiteler yakın izlenmeli

Kandidada ve - Aspergillusta direnç bildirilmiř

Ekinokandinler güvenlik profilleri iyi,

Kandidaya aktivitesi iyi, kandidiyazın primer tedavisinde önerilir.

Kriptokok, Fusarium, Scedosporiuma etkisi yoktur.

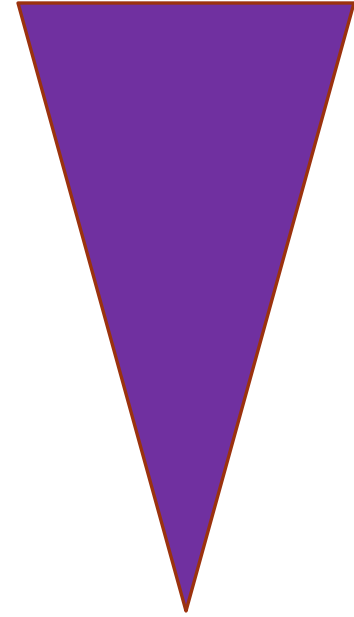
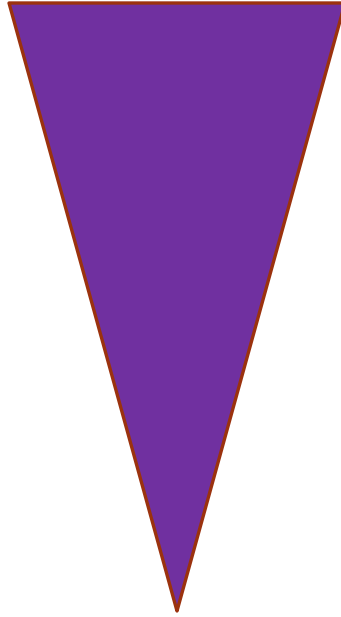
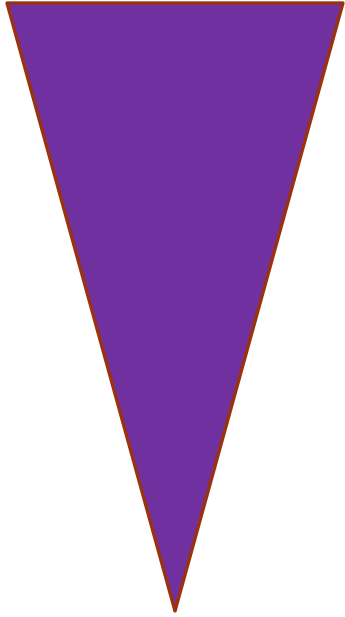
Polyenler geniş spektrumu, uzun süreli kayıtları ve düşük direnç nedeni ile yararlı

- Potansiyel toksisiteleri
 - **Çeşitli AmpB preparatları karşılaştırma**
 - 11 çalışma, 2193 olgu
 - Lip. AB ile diğer AB preparatlarından daha düşük mortalite ve İFİ oranı (RR:1.57)
 - İstenmeyen etkiler
 - AmpB-d en fazla yan etkiye sahip formülasyon
 - **En az yan etkiye sahip formülasyon Lipozomal amp-B**
- A. terreus, A. ustus ve Scedosporium'a sınırlı aktivitesine dikkat edilmelidir.

Fungistatik

Kronik AF

Yüksek
Fungal Yük



Fungisidal

**Kısa Süreli
Tedavi**

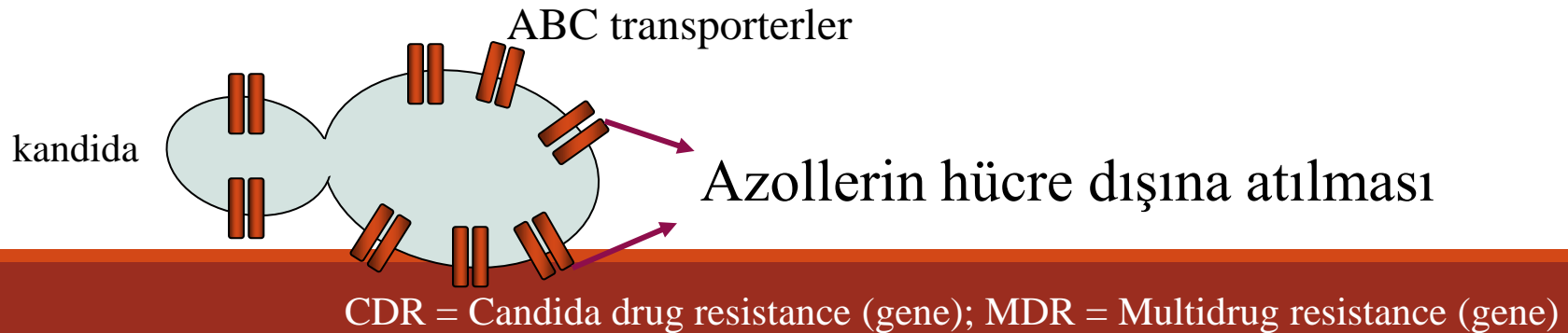
**Düşük
Fungal Yük**

Azol Direnci

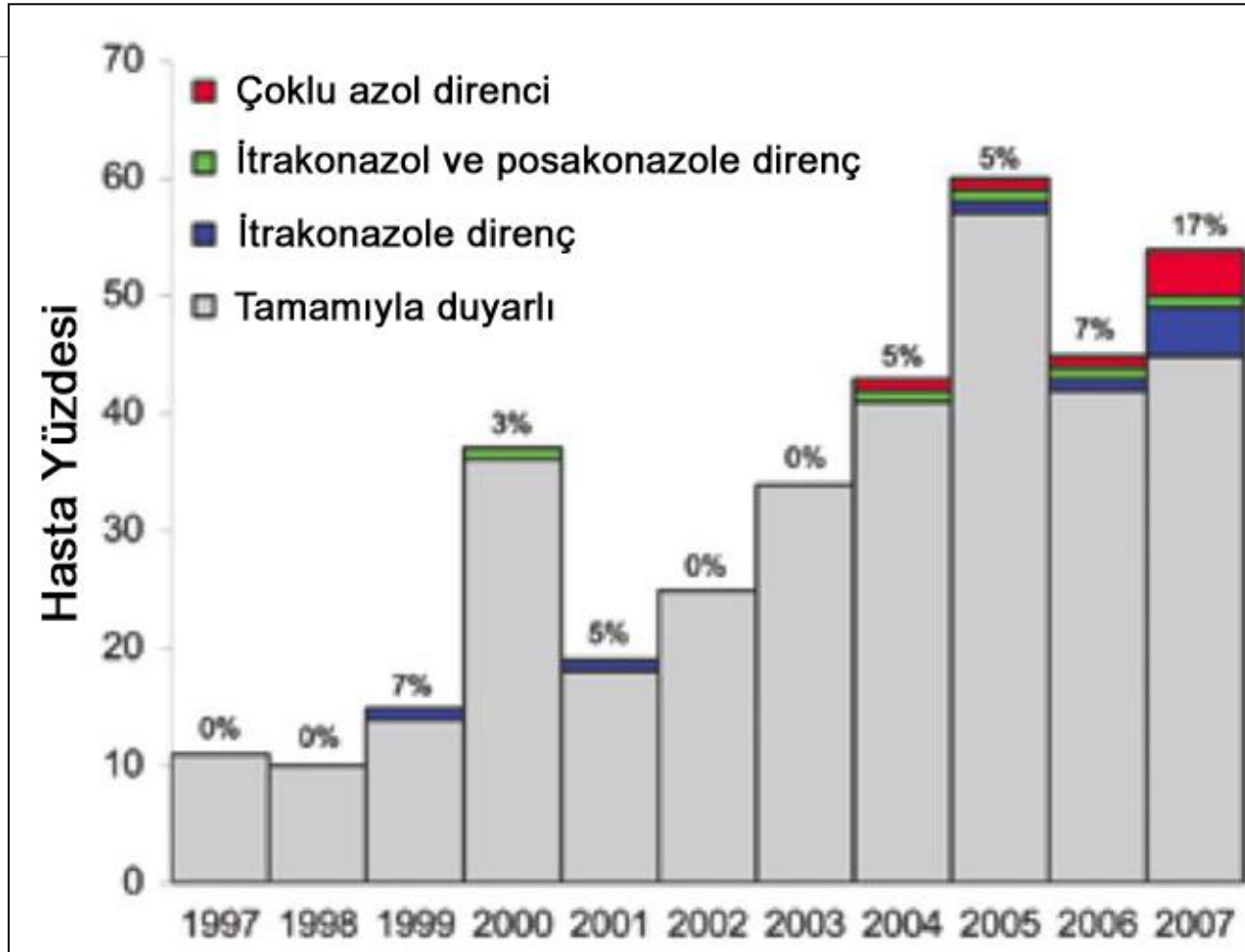
Azol kullanımı ya da maruziyeti sonrası gelişebilir

HIV, orofarengeal ya da özefageal kandidiyazda tedavi başarısızlığı gelişebilir

- Mekanizmalar:
- 1) ABC (ATP binding cassette) transporterleri ile hücre dışına pompalama (efflux pump, CDR1-2, MDR-1 gen mutasyonları)
 - 2) ERG11 (CYP 51a) geninde (lanosterol demethylase mutasyon
 - 3) ERG11p gen ekspresyonunda artış
 - 4) ERG3 mutasyonu: Sterol sentezinde değişiklik: lanosterolün başka bir alternatif ile değiştirilmesi



A. fumigatus izolatlarında Azol Direnci



Mechanism and spread of TR-L98H azole resistance

Prospective surveillance of azole resistance in the Netherlands 2007-2009; 2,062 clinical isolates

>90% of azole-resistant strains have the TR/L98H mutation in the Netherlands and increasingly reported in other countries in Europe
 •? association with agricultural azole use



- Proposed resistance mechanism:
 - Point mutation at codon 98 of the *Cyp51A* gene in combination with a tandem repeat in the gene promoter
 - Point mutations thought to arise in isolates exposed to azoles
 - Tandem repeats found in plant pathogenic moulds that develop resistance through exposure to azole fungicides
- Has a significant impact on the management of IA

TARIM İLAÇLARI

Bromuconazol

Epoxiconazol

Tebuconazol

Difenoconazol

Propiconazol



Kurtarma Tedavisi için Kılavuzlar

	IDSA
Lipozomal-AMB	A II
ABLC	
Posaconazole	B II
Voriconazole	
Itraconazole	B II
Caspofungin	B II
Micafungin	B II

Invasive aspergillosis: salvage

Agent	Grade	Comments
Ambisome	B III B II	no data in voriconazole failure
ABLC	B III B II	no data in voriconazole failure
Caspofungin	B II	no data in voriconazole failure
Itraconazole	C III	Insufficient data
Posaconazole	B II	no data in voriconazole failure
Voriconazole	B II	if not used in 1st line
Combination	C II B II	different studies, not randomized

Nötropenik hastalarda kombinasyon tedavi

Kaspofungin+Liposomal AB kombinasyonu önerilir

- Kurtarma tedavisinde tek antifungale göre %60 daha fazla etkili)

Vorikonazol+Kaspofungin kombinasyonu uygun

Vorikonazol+Liposomal AB kombinasyonu antagonistik

Kombinasyon için Kılavuzlar

	ECIL III 2009	IDSA	BSH 2008
İlk aşamada	DIII (Önerilmez)	BII	Öneri yok
Kurtarma (Salvage)			
Caspo + L-AMB	C II		
Caspo + Vori	C II		
Amfo-B + Azol	Veri yok		

Pulmoner invazif aspergilloz için kurtarma tedavisi

Azoller için ilaç dozunun izlenmesi önemlidir.

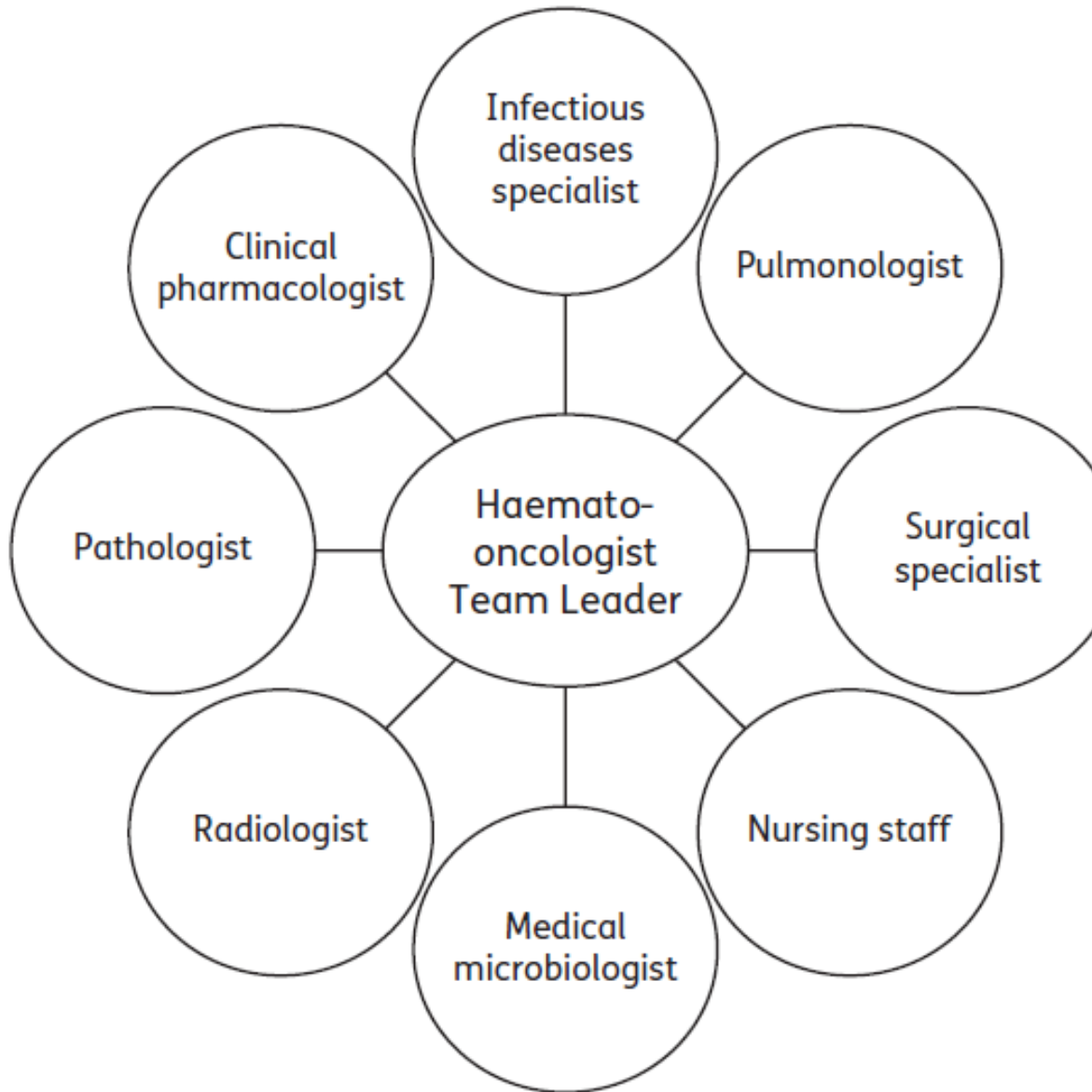
spesifik suboptimal farmakokinetiklerini değerlendirerek ve kiloya ayarlı i.v dozu uygulama

Azollerden Lip-AB ye ya da ekinokandinlere geçilmesi önerilir.

IDSA rehberinde yeterli kanıt olmadığı için kombinasyon tedavisi önerilmemekte

Kombinasyon tedavi; net bir karar olmamasına rağmen maya ve küflerle breakthrough infeksiyonda veya refraktör hastalıkta düşünülebilir.

- Trof et al. Intensive Care Med 2007; 33:1694–1703.



**Tedavi
başarısı**