DEĞIŞEN FUNGAL EPIDEMIYOLOJI VE ERKEN TEDAVININ ÖNEMI

Prof. Dr. Neşe Saltoğlu
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

EPİDEMİYOLOJİDE DEĞİŞİKLİKLER

- Kanserli hastalarda yaşamın uzaması
- Erken transplant sonrası sağ kalım oranı artışı
- Yoğun kemoterapi, hazırlayıcı KT şemaları
- HPKH transplantı olan hasta sayısında artma ve kök hücrelerin farklı kaynaklardan elde edilmeleri,
- CMV profilaksisi stratejileri

Mantarlarda epidemiyolojik değişiklikler

1. Kandidanın flukonazol profilaksisi ile kontrol altında olması **nadir küf mantarlarında artış**!

2. Özellikle profilaksi almakta olan hastalarda **breakthrough infeksiyon**

3. **Antifungal ilaçlara direnç !**
   - Flukonazol direnci 10 yıllık sürveyans çalışmasında Asya-Pasifik, Afrika/Orta Doğu, Latin Amerikada artışta
   - Azol dirençli ve ekinokandin dirençli mantarlar!

Epidemiology of Invasive Fungal Infections in the Mediterranean Area

Ulrike Binder and Cornelia Lass-Flörl

IFH

- Hematolojik malignensi ve solid organ veya KİT alıcılarında sık
  - Tanı testlerinde gelişme küf etkili ajanlarla profilaksi
  - Etkinliğin ve toleransın arttığı yeni antifungaller insidansı azaltmakta
- ANCAK hala önemli morbidite ve mortalite nedeni

- Hemapoetik kök hücre alıcılarında IFI insidansı %3,4
- 3 aylık mortalite %51

Steinbach WJ, *J Infect* 2012; **65**: 453–464.
Freemantle N, *J Antimicrob Chemother* 2011; **66**(Suppl 1):i25–35.
TRANSNET veri tabanı

İnvazif fungal infeksiyonların oranı

	IA	Zygomycosis	IC	Other	Reference(s)
HCT	43%	8%	28%	15%	2
SOT	18.8%	2.3%	52.9%	19%	4
HM	33%–69%	–	13.5%–44%	–	10,11
ICU	11%	–	79%	10%	15

Abbreviations: HCT,
malignancy; IA, invasive asp
SOT, solid organ transplan

Clinical Epidemiology
Dovepress
open access to scientific and medical research
Open Access Full Text Article
REVIEW

Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections

This article was published in the following Dove Press journal:
Clinical Epidemiology
19 May 2011
Number of times this article has been viewed

- SOT ve HKHT özellikle invazif küf infeksiyonları artışta
  - Halen **Aspergillus** küf mantarları arasında ilk sırada
  - Mortalitesi yüksek olan **Zigomikozda ve Fusaryumda** artış gözlenmekte
  - Bu etkenlerin çoğu yeni antifungal tedaviler sırasında breakthrough olarak ortaya çıkmakta

- Etken patojen, insidans oranı ve hastalık şiddeti altta yatan hastalıkla ilişkili

- Hasta populasyonunun yaşadığı coğrafya da önemli

- ABD, Fransa ve İtalya'da *Fusaryum* artışta

- İspanya'da ve Avustralya'da *Scedosporium*

- Akdeniz ülkelerinde *Geotrichum capitatum* artışta!

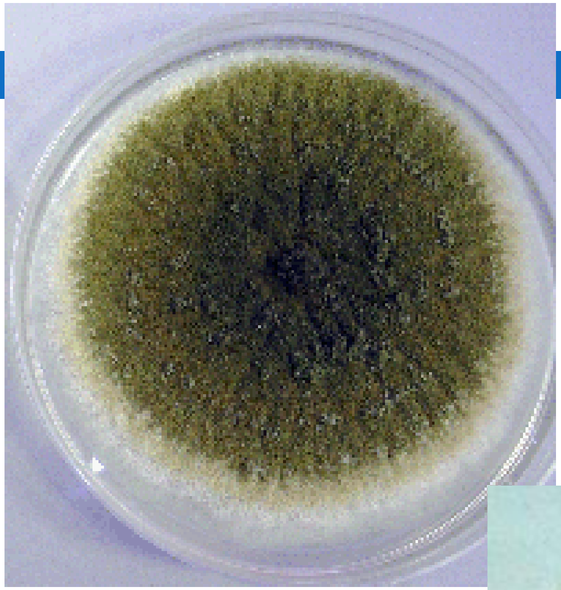
Table 1. Risk factors and mortality rates of IFIs caused by new emerging pathogens.

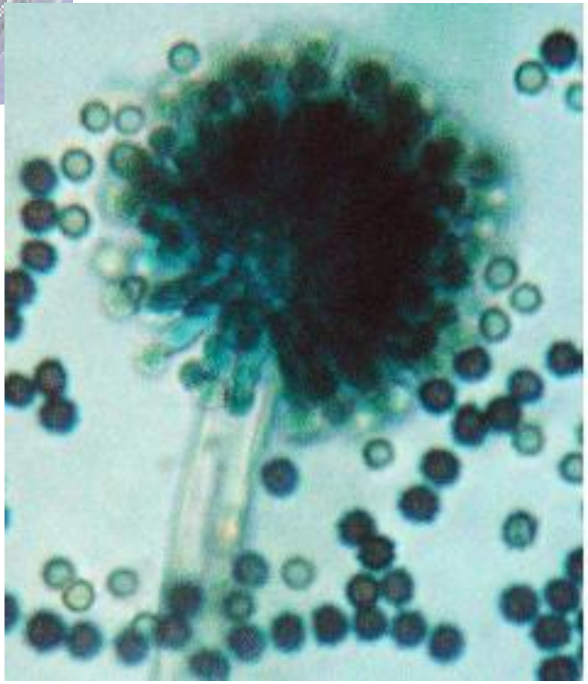
pathogen	comments		Mortality rate (%)
	patient population	important facts	
Cryptococcus gattii	non-immunosuppressed patients	pulmonary infections outbreaks all due to serotype B expansion of natural habitat resistance to amphotericinB and fluconazole	6 [50]
Trichosporon species	hematological malignancies, neutropenia, SOT	opportunistic infection (part of human skin flora) multi drug resistance high MICs for echinocandins breakthrough infections in caspofungin/micafungin treated populations	65 [56]
Fusarium species	skin leasons and burns, neutropenia, hematological malignancies, contact lenses, HSCT, SOT, corticosteroid treatment	multidrug resistance positive blood culture	70 – 78 [89]
Scedosporium species	near drowning victims (pneumonia and disseminated infection) hematological malignancies, SOT	associated with water (*S. apiospermum*) multidrug resistance infection of skin and subcutaneous tissue (mycetoma) positive blood culture	65 – 100 [90]
Glomeromycota	hematological malignancies diabetes mellitus, neutropenia, SOT, HSCT immunocompetent patients	iron chelator deferoxamine as possible risk factors multifactorial treatment strategy necessary	47 [99]

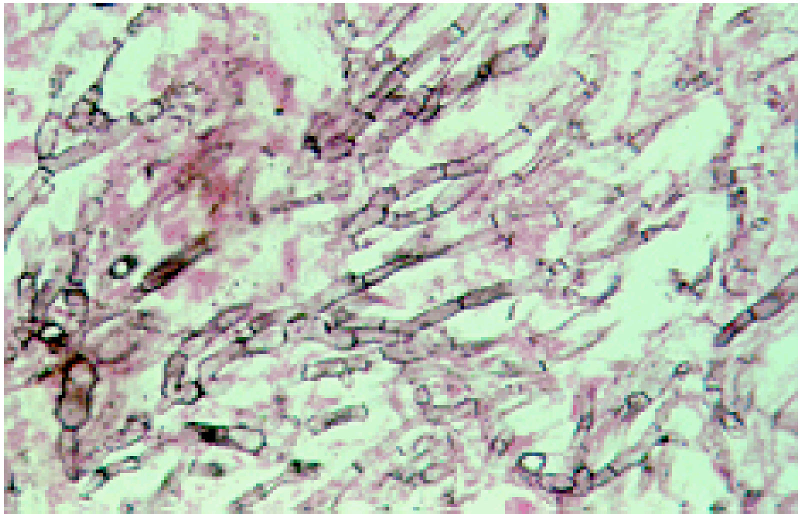
Ulrike Binder and Cornelia Lass-Flörl

Aspergilloz

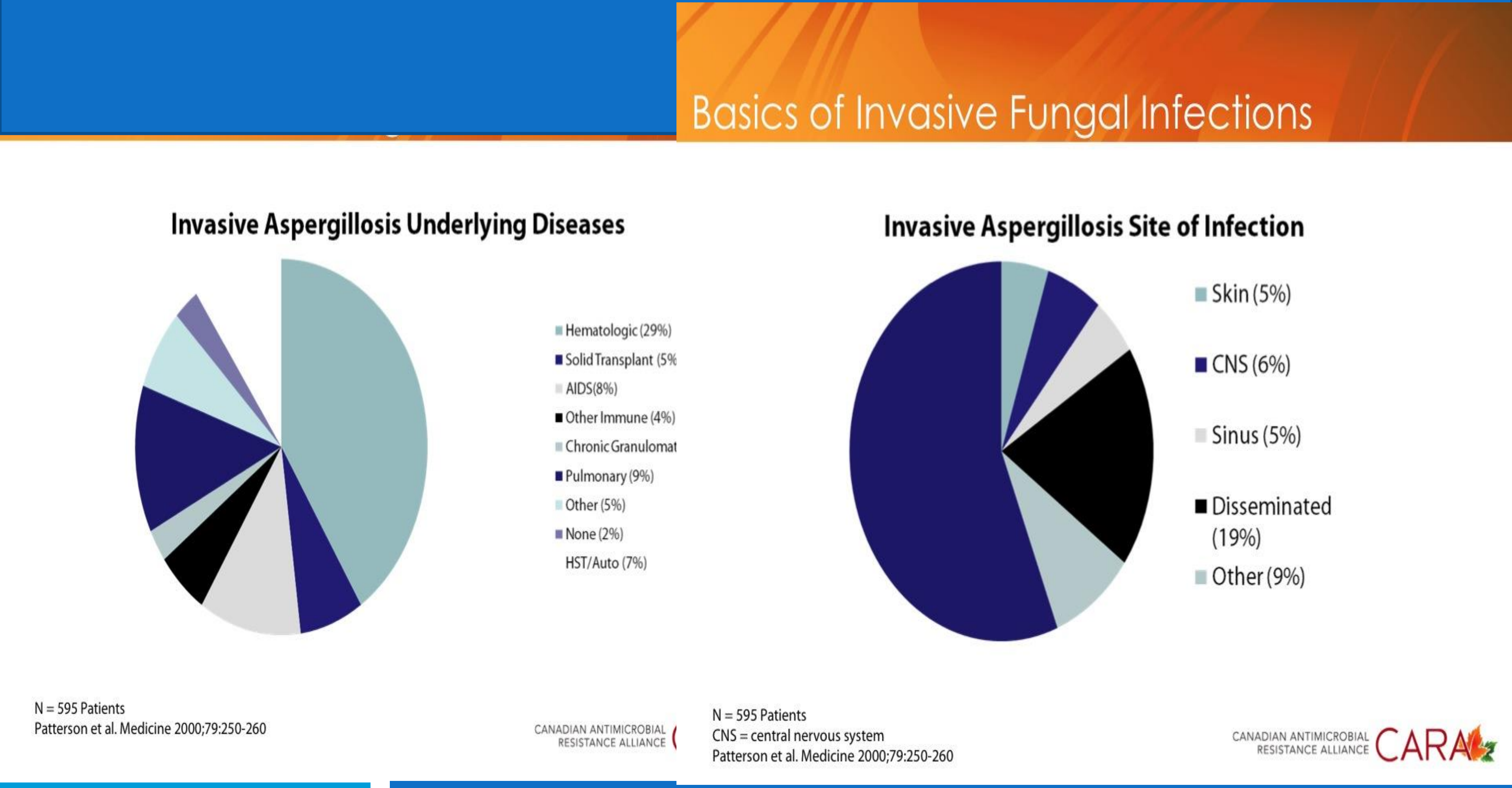
- En sık
  - *A. fumigatus,*
    - *A. flavus,*
    - *A. terreus*







İnvazif aspergilloz altta yatan hastalıklar



İnvazif aspergilloz riski

- IA için mevsimsel pikler
  - İlkbahar, yaz ve sonbahar
- Yeni bina yapımı ya da yenileme
- Yol yapımı
- Kontamine klima
- Hastane sularında , banyolarda kontamine toprak karışması

Current Pharmaceutical Design, 2013, *19*, 3569-3594

Invasive Aspergillosis: New Insights into Disease, Diagnostic and Treatment

SEIFEM Çalışması

- **IA için hastane öncesi risk faktörleri**
  - Son 3 ayda inşaat sahasının yakınında oturmak
  - Son 6 ayda evde inşaat yapmak
  - Apartmanda yaşamak bahçeli ortamda yaşamaktan riskli ($p = 0.03$).
- **İnvazif kandidiyaz için risk faktörleri**
  - KBY($p = 0.006$) ,
  - Karaciğer hastalığı($p < 0.001$).

Invazif aspergilloz risk faktörleri

- **Uzamış nötropeni**
- Solid organ transplantasyon
- HSCT, (özellikle GVHD ile komplike)
- **Yüksek doz kortikosteroid**
- **Yüksek demir yükü**
- CMV gibi immun sistemi etkileyen virusler

- Hematolojik hastalığı olanlarda **invazif fungal infeksiyonların tanısı önemli bir sorun!**
- Klinik görünüm etkene spesifik değil!

GM antijen
Beta-glukan test
Kriptokokal antijen test
Mannan-antimannan test

ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients
Bone Marrow Transplant
[2011] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927034

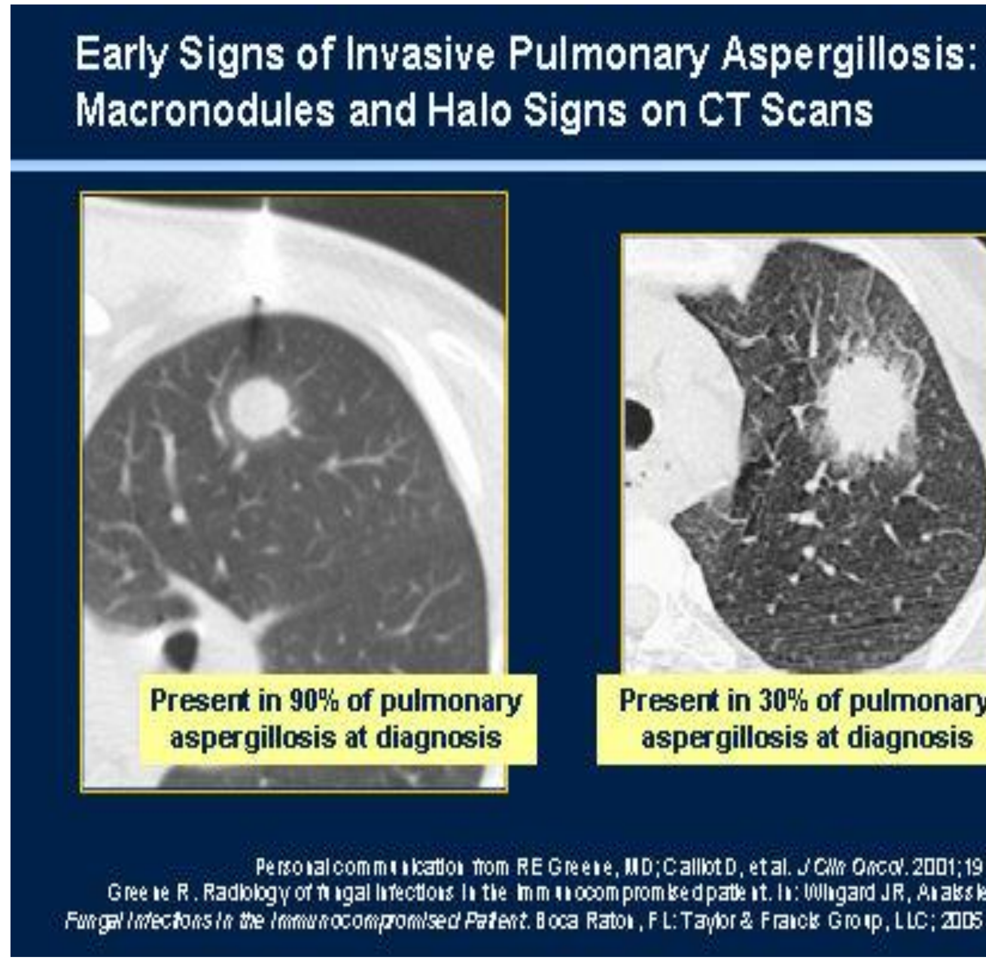
Standart Tanı Yöntemlerinin Duyarlılığı

İnf. bölgesi	İşlem	% yapılma sıklığı	% duyarlılık
Pulmoner	Akciğer filmi	98	77
	BAL kültürü	38	62
	Balgam	72	58
	Nasal sürüntü	56	32
	Biyopsi	18	87
Serebral	Serebral BT	65	88
	Biyopsi	8	66
Sino-nasal	Kranial CT	50	86
	Nasal sürüntü	71	85
	Biyopsi	19	100

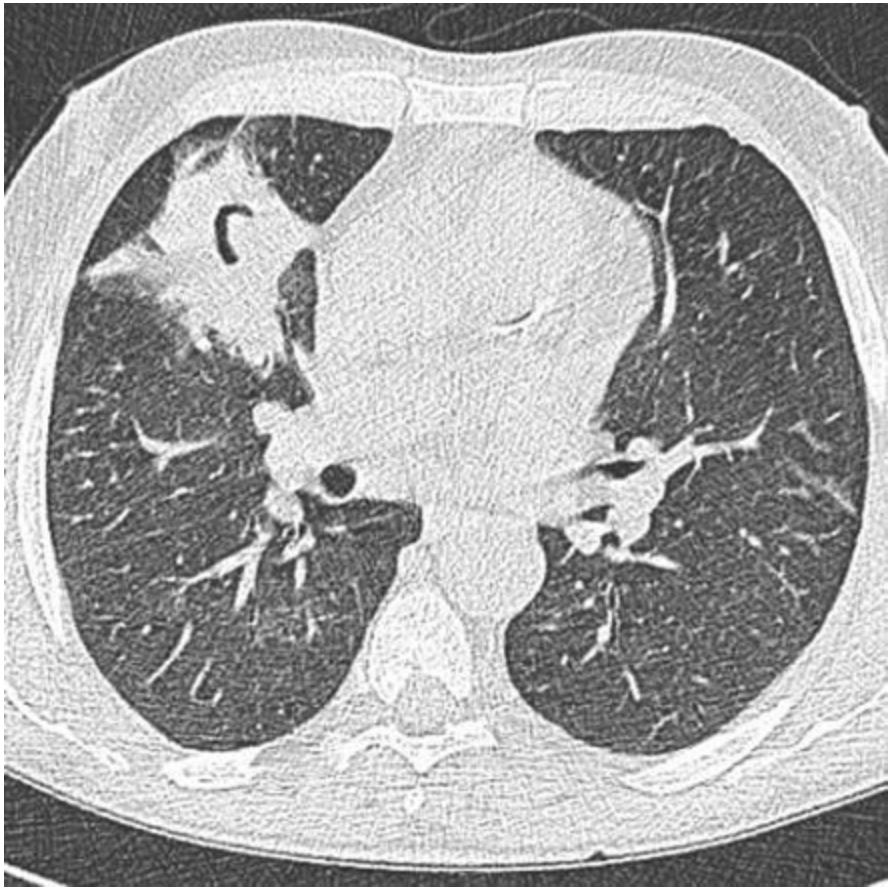
Pagano L, et al. Haematologica 2001; 86: 862

Radyolojik bulgular

- 1 cm ve üzerinde Nodüller
- **Halo belirtisi; erken spesifik olmayan bulgu**,
  - Aspergilloz dışında diğer mantarlar (kandida, mukor) , adeno Ca da görülebilir.



- **Yarım ay görüntüsü**: Tedaviyi izleyen 2-3 haftada gelişen kavite içerisinde görülür.
  - Ayrıca tüberküloz, Wegener, akciğer Ca ve hemorajide de görülür.



Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: Updates

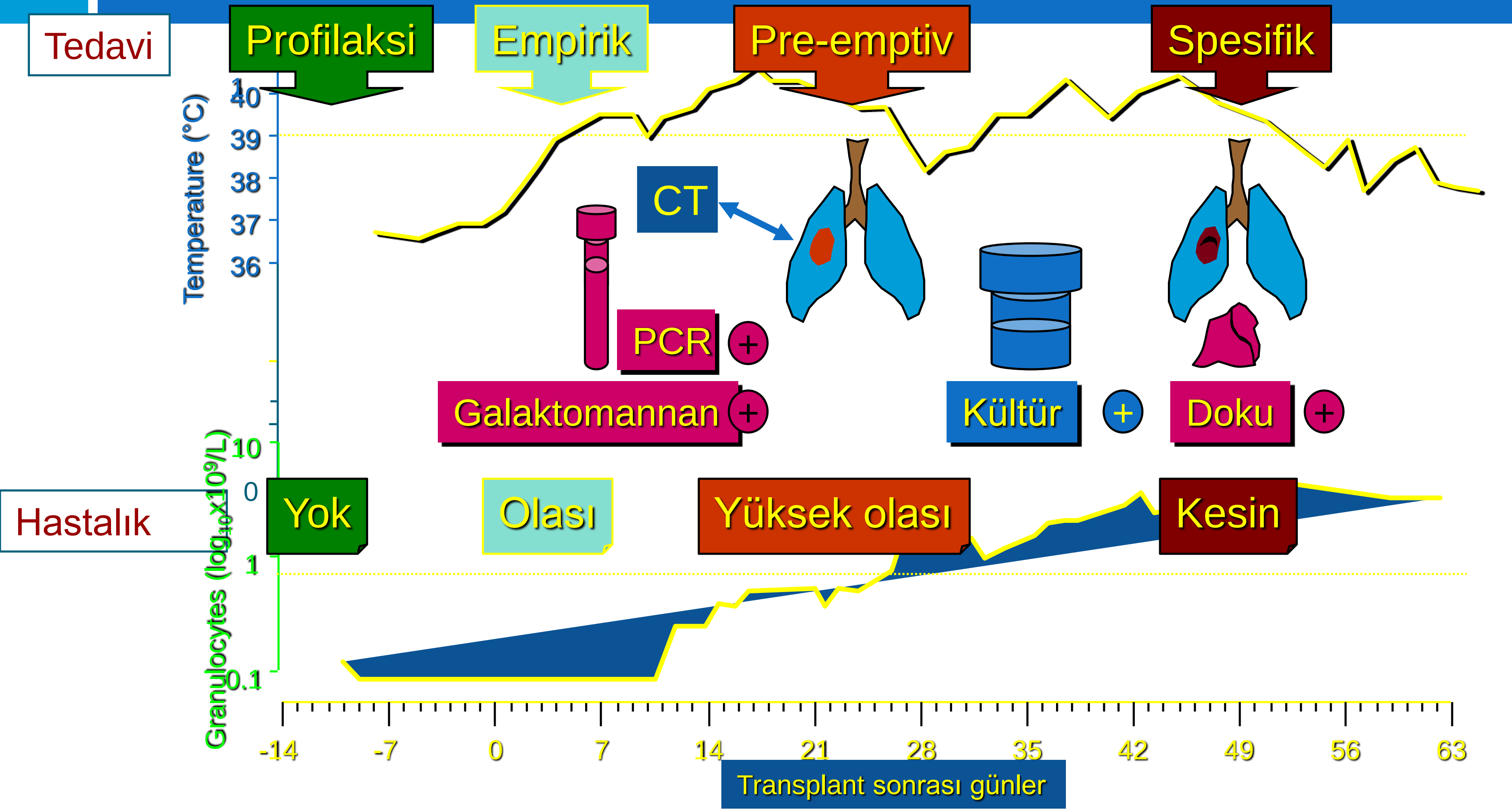
G. Desoubeaux[a] [b] É. Bailly[a] . Chandenier[a]

Médecine et Maladies Infectieuses 2014, Volume 44, Issue 3, Pages 89–101

EORTC/MSG (European Organization of Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) ve the ECIL (European Conference for Infection in Leukemia) önerileri

- Epidemiyolojik, radyoloji-klinik, biyolojik verileri tanıda kullan
- Tıbbi durum ve serum galaktomannan antijen her ikisinin de spesifikliği konusunda bazı sınırlamalar olmasına rağmen temel yaklaşımda kullanılır
- (1→3)-β-D-glukans pan-fungal serum markırlarıdır, çok iyi negatif prediktif degere sahiptir.
- Real-time PCR standardize değildir.
- Solunum yolu örneklerinden Fungal kültürler bazen yeterince duyarlı değildir.
- Histoloji aspergilloz tanısında önemli, ancak biyopsi immun suprese hastada her zaman mümkün değil.

Laboratuvar testlerin tedaviye yardımı



IFI mortalite

- Erken tanı, erken tedavi başlanması, uygun profilaksi IA ile ilgili mortaliteyi düşürmekte

Current Pharmaceutical Design, 2013, 19, 3569-3594 3569

Invasive Aspergillosis: New Insights into Disease, Diagnostic and Treatment

Meinolf Karthaus1,* and Dieter Buchheidt2

Hasta grubu	Crude mortality (%), range (mean)
Akciğer	
BMT	33-100 (90)
leukemia, neutropenia, aplastic anaemia	13-100 (77)
Renal Tx	0-100 (70)
Heart Tx	11-78 (50)
Lung Tx	50-100 (77)
Liver Tx	57-100 (93)
AIDS	36-100 (81)
Rinosinüzit	
leukemia, neutropenia, BMT	17-85 (66)
Serebral	
immunocompromised	86-100 (99)
non-immunocompromised	0-17 (13)

Denning 1996 Clin Infect Dis 23:608

Profilaksinin önemi

- 100 günlük mortalite

- flukonazol/itrakonazol profilaksisi alan grupta %22-
- Posakonazol alan grupta %14

Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs fluconazole or intraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348–359.

Antifungal profilaksi

- Yüksek riskli hematoloji-onkoloji hastalarında IFI insidansını azaltmada etkin strateji

- Ancak seçilecek ajan tartışmalı kalmakta!
  - Toksisite
  - Yüksek maliyet
  - İlaç direnci gelişmesi
  - Fungal epidemiyolojide değişime yol açması

Petros Pechlivanoglou.
J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1–11

Mukormikoz

- Mukormikoz son 20 yılda arttı
- Küf mantarları arasında 2. sırada
- **Mortalitesi yüksek, dissemine hastalıkta %96**
- Sinüs, serebral, orbital, dissemine infeksiyon nedeni

- Hematolojik malignensi, transplant, diyabet
- Uzamış nötropeni önemli risk faktörü
- Serbest demir mukora eğilimi arttırmakta
- Vorikonazol profilaksisi mukor gelişmesi ile ilişkili olarak görülmekte

- Tedavide Lip-AmB önerilir.
- Posakonazolle kombinasyon önerilmiş.

Malani AN, Kauffman CA (2007) Changing epidemiology of rare mould infections: implications for therapy. Drugs 67: 1803-1812. doi:10.2165/00003495-200767130-00001 PMid:17722951

A

B

C

D

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

N Engl J Med 1995; 333:564

Fusaryum türleri

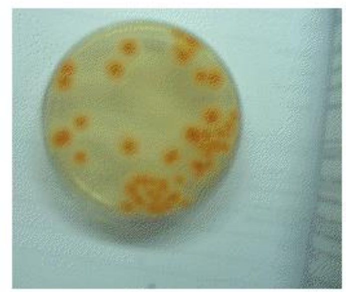
- Yaşamı tehdit eden immunosuprese hastada deri, akciğer ve sinusleri etkiler
- İnsidansı %0,1-1,7
- Azoller ve polyenler etkili görünmekle birlikte

Genellikle antifungallere dirençli

Resim 1

Resim 2

Hastada dissemine fusariosis sırasında gelişen döküntüler (resim 1-2)



Resim 3

Resim 4

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

Resim 5

Resim 6

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

Scedosporium

- Hematolojik malignensi ve solid organ alıcılarında bildirilmiş
- Mortalite yüksek, S. prolificans (%85-100)
  - Scedosporium AmB ve ekinokandinlere dirençli
  - S. prolificans vorikonazole de dirençli

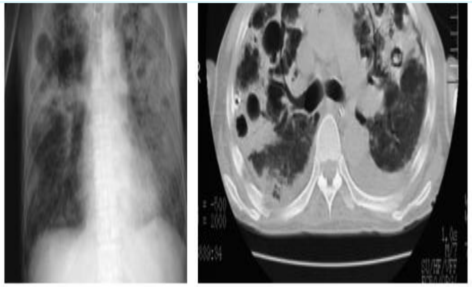
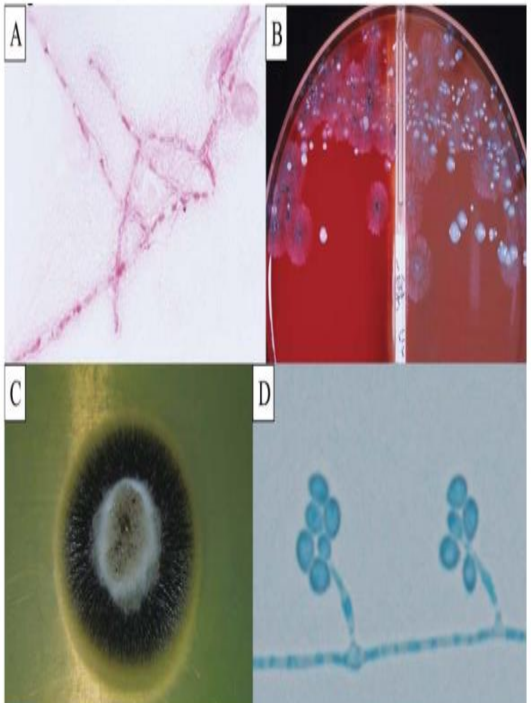
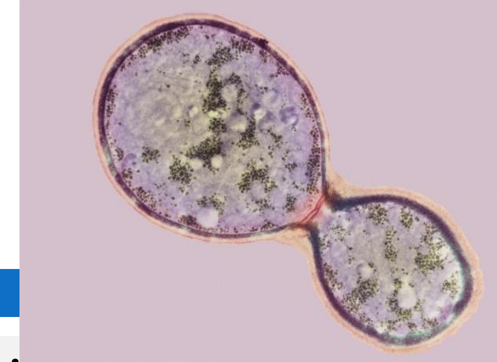


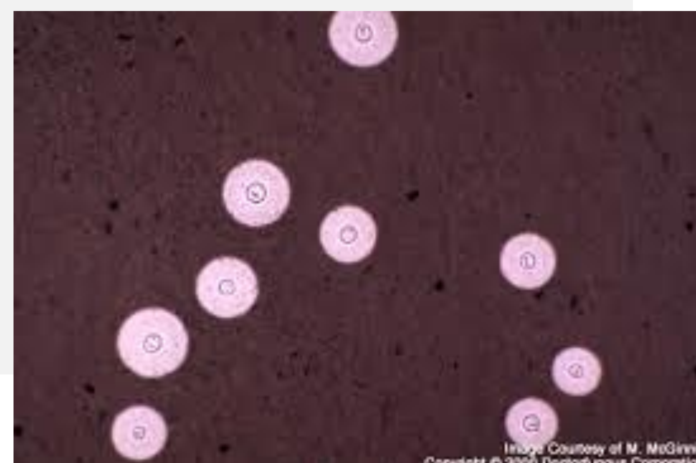
Fig. 3. Chest radiograph (A) and CT scan (B) on onset of pulmonary *S. prolificans* infection (February 20, 2009). Multiple cavity lesions appeared on both lungs.



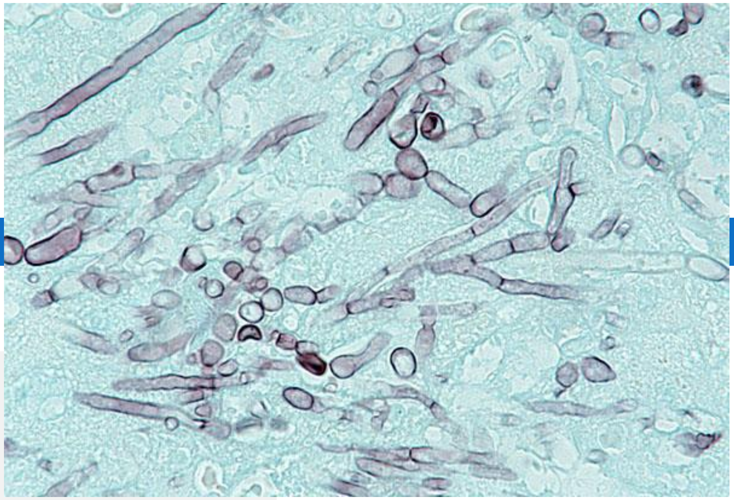
Kriptokok infeksiyonu



- Solid organ transplant alıcılarında kriptokok infeksiyonu insidansı %2,8
- **Tanıda sorun nedeni ile mortalite % 30-40**
- Hızlı tanı ve tedavi kaçınılmaz!
  - C. neoformans ve C. gattii
  - **Lip AmB+flusitozin tedavisi**



Trikosporinoz



- Trikosporinoz nadir,
- ancak mortalitesi yüksek infeksiyon nedeni !
- Çoğunlukla antifungal dirençli
- Hematolojik malignensi risk faktörü
  - Akut myeloid lösemide insidansı %0,4-0,5

Akdeniz ülkelerinde Geotrichum capitatum fazla

Kandida epidemiyolojisi

- Candida non-albicans'ta artış
  - C. parapsilosis
  - C. glabrata (flukonazole duyarlılığı düşük)
  - C.tropicalis
  - C. crusei (flukonazol dirençli)
- Daha önceden flukonazol kullananlarda vorikonazol MICleri artmakta
- Azol direnci
  - C. glabrata dışında

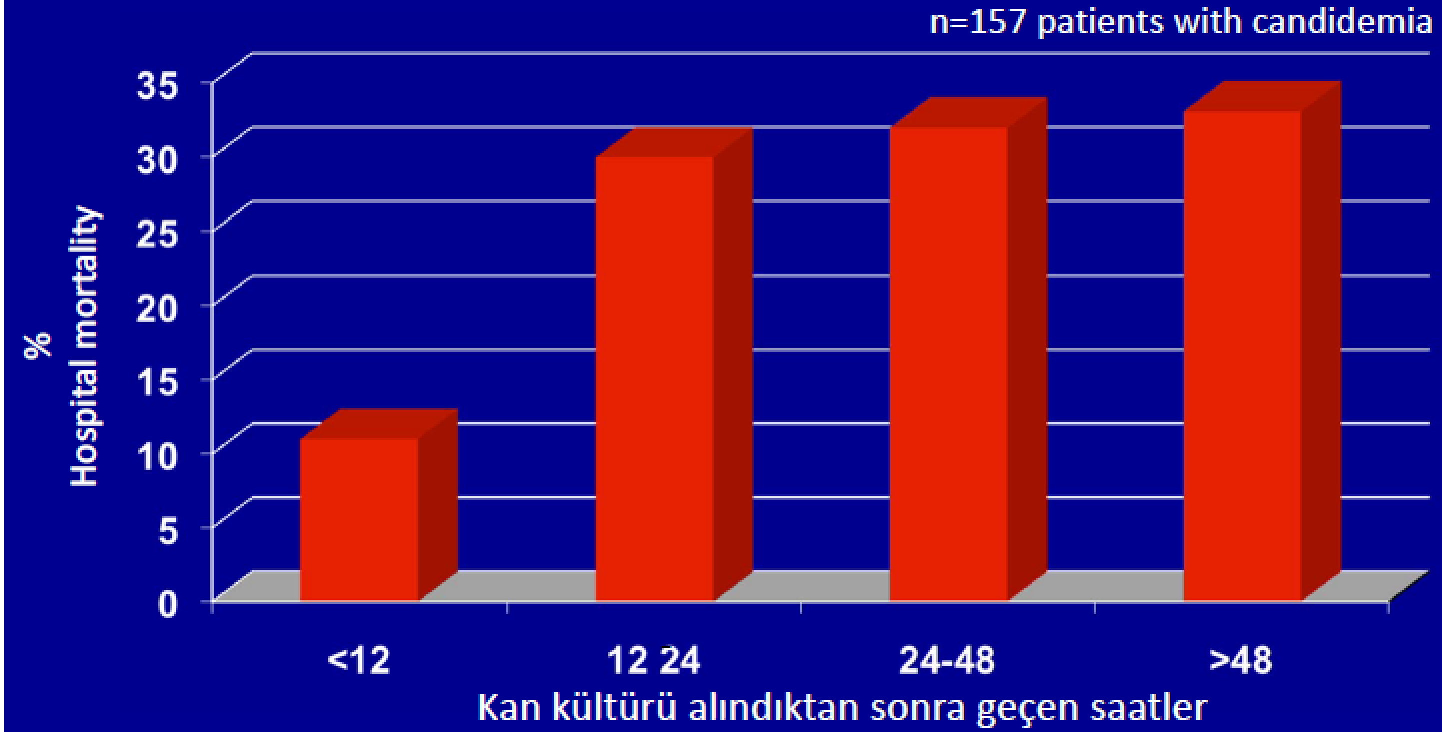
Fungemi

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) centers
- Fungemi epidemiyolojisi ve mortalite analizi
- **8 ülke, 13 kanser merkezinden 145.000 hasta**
- Non-albicans oranı %54
- Surviv C. albicansla benzer

Fungeminin mortaliteye katkısı %44

- Cornely OA, Gachot B, Akan H *et al. Epidemiology and mortality of fungaemia in cancer patients - (EORTC 65031). Clin. Microbiol. Infect. 18(Suppl. S3), 9 (O109) (2012).*

Ampirik Kandidemi Tedavisi Geçikirse Mortalite



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

- İnvazif kandida hastalarının yarısında kan kültüründe üretilmediği için risk altında olan hastaların farkında olmak önemli !

YBÜnde İnvaziv Kandidiyazis Ne Zaman Düşünülmeli!

- YBÜ yatış >4 gün ve 1-3 gün arası geniş spektrumlu sistemik antibiyotik kullanımı veya 1-3 gün arası SVK kullanımı var

- Aşağıdakilerden en az 2 faktör var:
  - TPN (1-3 gün)
  - Diyaliz (1-3 gün)
  - Büyük cerrahi (-7-0 gün)
  - Pankreatit (-7-0 gün)
  - Steroid (-7-3 gün)
  - İmmunsupresif ilaç (-7-0 gün)

Ostrosky-Zeichner L. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:261-7

Tedavi

- İFİ'nin erken tedavisi hastanın sonuçlarını iyileştirmede ana faktör
- Tedavi gecikmekte
  - Hastanın semptomları spesifik olmayışı
  - Tanıda sorunlar
  - IFInin yüksek maliyeti

Transnet çalışması

Ampirik tedavide	ECIL III 2009		IDSA 2011*	BCSH 2008
	Etkinlik	Güvenlik		
Voriconazole	BI	BI	A I	-
L-AMB	AI	AI	A I	A I
ABLC	BI	BI (infüzyona bağlı toksisite)	A I	-
D-AMB	B I	DI (nefrotoksisite)	A I	Önerilmez (toksisite)
Caspofungin	A I (mukor'da değil)	-	A I	A I
Micafungin	BII	BII	-	-
Posaconazole	-	-	-	-
Itraconazole	B I	BI (intolerans)	A I	-
			* Uzamış nötropeni için	Ampirik tedavi önerilmez (A I)

	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	**AI**	**AI†**	**AI**	**AII**
Kaspofungin	AI	BII**	AI	AII
Vorikonazol	AI	AI	BI	BIII

1.Pappas PG et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines. Clinical Infectious Diseases. 2009; 48:503-35.
2.Walsh TJ et al. IDSA Guideline. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 46:327-60.

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 I [1]	
Other combinations	C III	

AGAINST THE USE

Amphotericin B deoxycholate	A I

Australian and New Zealand Consensus Guidelines for the Use of Antifungal Agents in the Haematology / Oncology Setting, 2014 Update

Internal Medicine Journal **44** (2014)

Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014

C. C. Blyth,[1,2,3,4] N. M. Gilroy,[5,6] S. D. Guy,[7] S. T. Chambers,[8,9] E. Y. Cheong,[10] T. Gottlieb,[10] S. L. McGuinness[11] and K. A. Thursky[12,13]

Recommended antifungal therapy for treatment of invasive mould infections

Clinical setting	First-line agent (grade of recommendation)	Comments
Aspergillosis‡		
Invasive pulmonary or extrapulmonary aspergillosis	**Voriconazole (B)** **or** **Liposomal amphotericin B (C)**	Caspofungin has demonstrated some efficacy (D). TDM advised with azoles
IA with an *Aspergillus* species known to be resistant to amphotericin B	Voriconazole (D)	Includes *Aspergillus terreus* and *Aspergillus nidulans* TDM advised with azoles
IA with suspected or proven azole resistance	Liposomal amphotericin B (D)	IA developed while receiving mould-active azole prophylaxis; high MIC to mould-active azoles on formal susceptibility testing
Refractory or salvage therapy	Liposomal amphotericin B (D) or Posaconazole (D) or	There is limited evidence for the role of combination therapy.

Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)

First-line treatment of invasive pulmonary aspergillosis

Voriconazole AI
Liposomal AmB AII
Caspofungin CII
Micafungin CII
ABLC CIII
Anidulafungin + voriconazole CIII
D-AmB EI

Second-line treatment of invasive pulmonary aspergillosis

Voriconazole BII
Caspofungin BII
Posaconazole BII
Liposomal AmB BII
ABLC BI
Micafungin CIII
Voriconazole + caspofungin CIII

Sabine Mousset et al. Ann Hematol (2014) 93:13–32

İSPANYOL REHBERİ
Recommendations for the treatment of invasive fungal infection caused by filamentous fungi in the hematological patient

Rev Esp Quimioter 2011;24 (4): 263-270

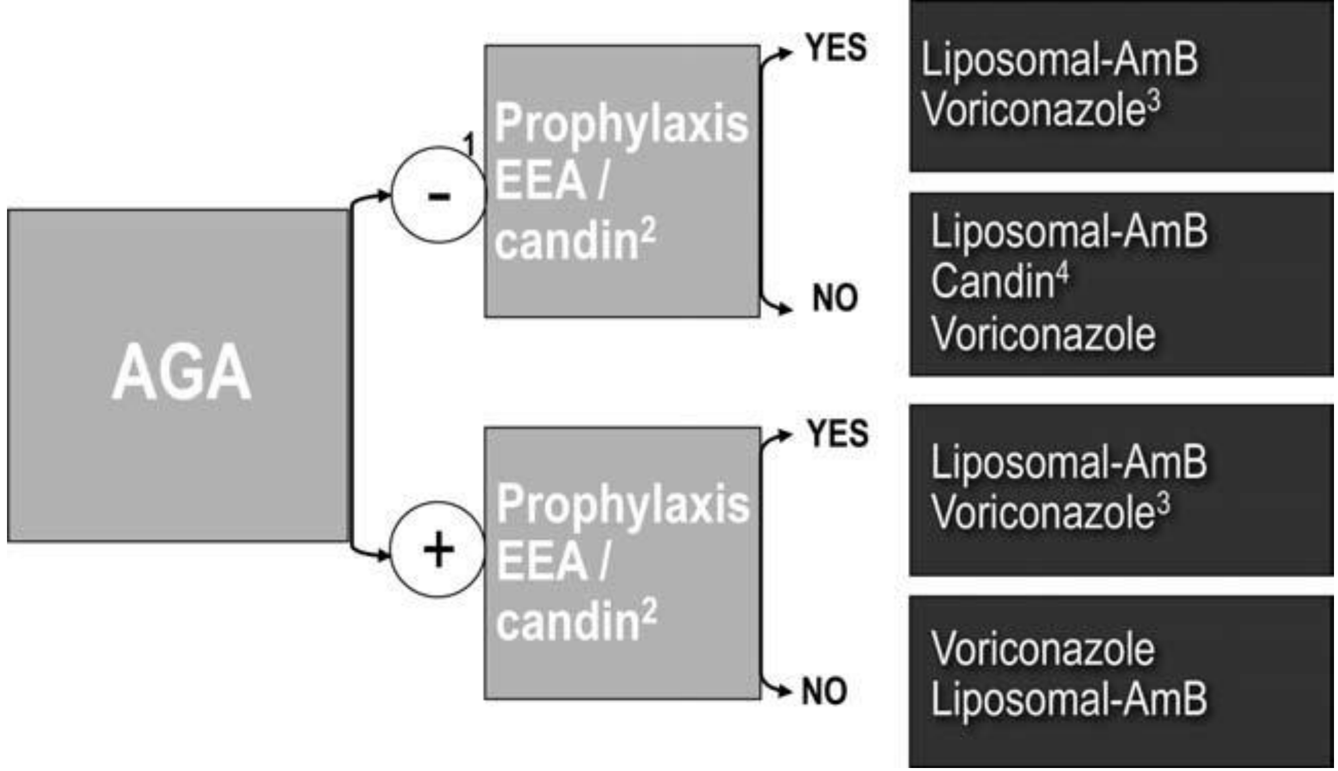


Figure 2 Selection of the antifungal agent according to galactomanann antigen (AGA) and prophylactic antinfungal regimen.

AGA: galactomanann antigen; EEA: extended-spectrum azole (voriconazole and posaconazole)

1AGA negative or not available.

2Micafungin is the only candin with indication for prophylaxis.

3Consider using voriconazole if the patient is receiving a prophylaxis with a candin.

4If clinical picture and/or imaging studies are compatible with IFI caused by filamentous fungi, it is recommended

not to use candin (caspofungin is the one with indication in empiric) in

Aspergillus tedavi seçiminde dikkat edilmeli!

- Önceki küfe etkili profilaksi
- Eşlik eden hastalıklar,
- Azol dirençli infeksiyon
- Diğer bir mantar varlığı

İlaç direnci

- Kandidada ekinokandin direnci(FkS mutasyonu)
- Aspergillus fumigatusta azol direnci *(CYP51A mutasyonu)*
  - *A. fumigatus* izolatlarında İntrinsik ya da kazanılmış azol direncinin Avrupa'da 12 merkezde her bir merkez için %4,2 lere çıktığı bildirildi.

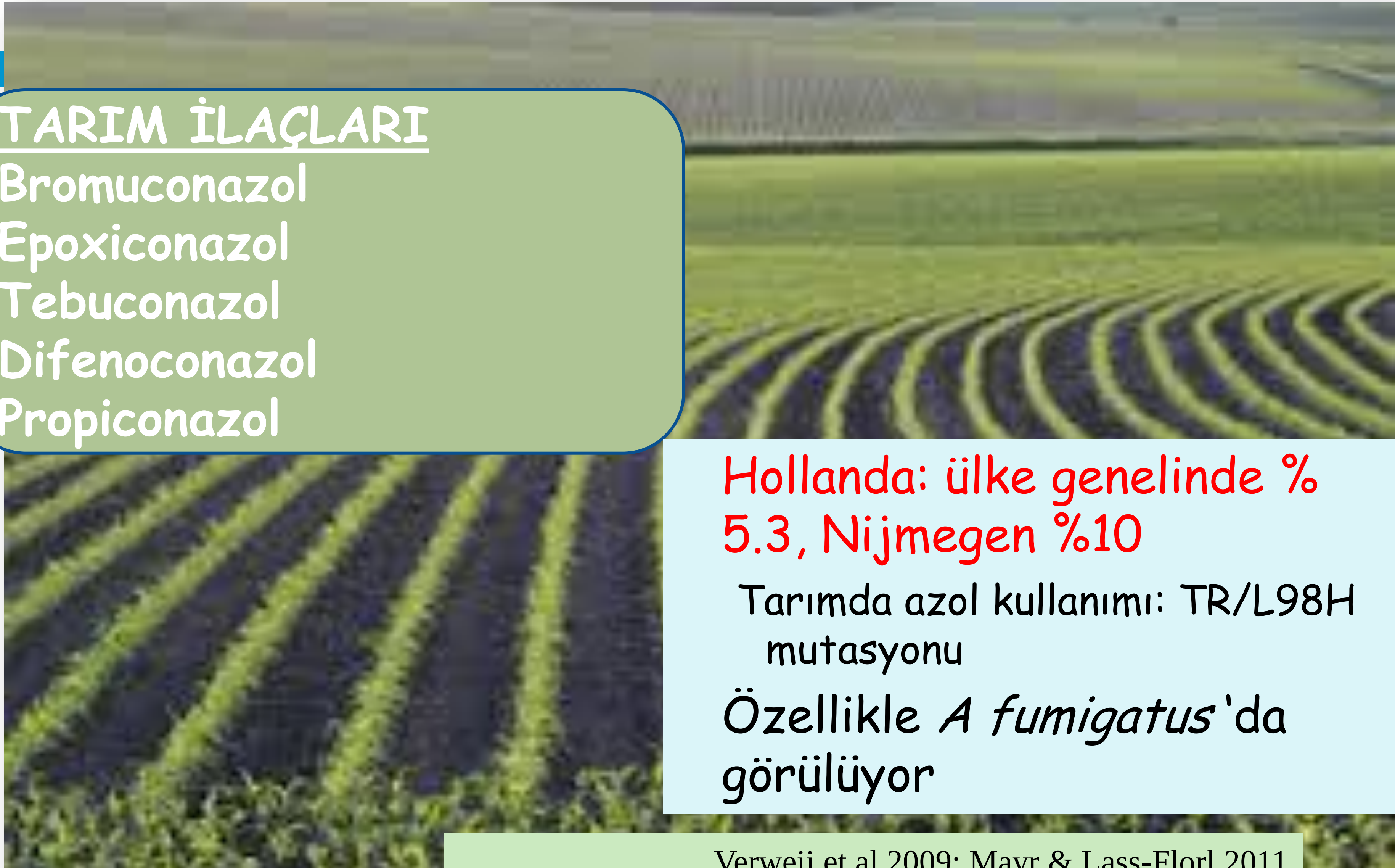
Azol direnci !!

Avrupa ve Asyada Azol direnci *Aspergillus fumigatus'ta artmakta*

- **Uzun süreli azol maruziyeti**

- Özellikle kronik solunum yolu infeksiyonunda dirençli tiplerle yeniden infeksiyonda görülebilir.

Vermeulen E[1], Lagrou K, Verweij PE..
Azole resistance in Aspergillus fumigatus: a growing public health concern
Curr Opin Infect Dis. 2013 Dec;26(6):493-500.



TARIM İLAÇLARI

Bromuconazol
Epoxiconazol
Tebuconazol
Difenoconazol
Propiconazol

Hollanda: ülke genelinde % 5.3, Nijmegen %10

Tarımda azol kullanımı: TR/L98H mutasyonu

Özellikle *A fumigatus*'da görülüyor

Verweij et al.2009; Mayr & Lass-Florl 2011

J Antimicrob Chemother. 2015 Jan 27. pii: dku566.

Emergence of azole-resistant invasive aspergillosis in HSCT recipients in Germany.

Steinmann J[1], Hamprecht A[2], Vehreschild MJ[3], Cornely OA[4], Buchheidt D[5], Spiess B[5], Koldehoff M[6], Buer J[7], Meis JF[8], Rath PM[7].

This report highlights the **emergence of azole-resistant IA** with TR [illegible] 98H and TR_{46}/Y121F/T289A [illegible] ns in HSCT patients i[illegible] y and undersco[illegible] **ed for sys[illegible] antifungal [illegible] ptibility testing of A. fumigatus.**

A. fumigatus için sistematik antifungal duyarlılık testi ihtiyacı

Antifungal duyarlılık testleri (CLSI ya da EUCAST önerileri) ve deneyimli merkez

Ne zaman duyarlılık testi yapılmalı?

- Etkenin steril alanlardan izolasyonu
- Antifungal tedaviye yanıtsızlık
- Önceki antifungal kullanımı
- Ajanın antifungal duyarlılığında azalma
- Dirençli suş izole edilmesi

Tedavide sorunlar ve öneriler

- Tedavi süresinin belirlenmesi!
  - İlaç serum düzeyi tayini !
    - Filamantöz mantarlarda rutin duyarlılık testi yapılmamakta
      - **Özellikle azol türevleri alanlarda tedavi başarısızlığı ve yan etki durumunda in vitro duyarlılık değerlendirilmeli**
- Tür düzeyinde identifikasyon önerisi ! Kanıt: CIII

İlaç düzeyi izleme

- Azol tedavisinde ilaç monitörizasyonu sorunu henüz sınırlı veri !
- Optimal düzeylerin net olmaması bir problem!
- Bununla ilgili olanakların olmayışı bir başka problem!
  - Vorikonazol için serum ilaç düzeyi izlenmesi önerilen yayınlar mevcut!
    - Avustralya çalışmasında 202 IFI hastası,
    - 13 hastada tedavi başarısızlığı (0,9 mg/l')a ,
    - başarılı tedavi edilenlerde (2mg/l); $p<0.05$

Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring

Hamada Y, et al. J Infect Chemother. 2013 ;19(3):381-92.

Antifungal tedavide sorunlar

- İnvazif fungal infeksiyonlarda modern antifungal tedavide daha az toksik ajanların varlığına karşın yüksek riskli hastalarda **breakthrough kandidemiler** arttı (%10 -dan %30'a).

Uygunsuz reçeteleme yetersiz etkinliğe ve

- dirençli fungal suşların seçilimine neden oldu.

Breakthrough IFI

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

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 Ohashi[1], Motoyasu Kato[1], Yoko Katsura[1], Hidenori Takekawa[1]
Yoshito Hoshika[1], Tomonori Sugawara[1], Kaku Yoshimi[1], Shinsaku Togo
Tetsutaro Nagaoka[1], Kuniaki Seyama[1], Kazuhisa Takahashi[1], Koji Tsuch
Shigeki Misawa[2] and Ken Kikuchi[3]
[1]*Department of Respiratory Medicine, Juntendo University*
[2]*Department of Clinical Laboratory, Juntendo University Hospital*

Journ
ELSEVIER
www.elsevierhealth.c

CASE REPORT

Mould breakthrough in immunosuppressed adu 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, Ta FL 33612, USA*
[c] *Department of Infectious Disease, University of South Florida, H. Lee Moffitt Cancer Center and Researc 12902 Magnolia Drive, Tampa, FL 33612, USA*
[d] *Department of Bone Marrow Transplant, University of South Florida, H. Lee Moffitt Cancer Center and R Institute, 12902 Magnolia Drive, Tampa, FL 33612, USA*

Case report

A. Safdar
E.B. Papadopoulos
J.W. Young

Breakthrough *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) brain abscess during therapy for invasive pulmonary aspergillosis following high-risk allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Scedosporiasis and recent advances in antifungal therapy

Key words:
Scedosporium apiospermum; Pseudallescheria boydii; amphotericin B resistance; breakthrough mycosis; new antifungals

Abstract: Systemic scedosporiasis due to the anamorph or asexual form *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) has become an important cause of opportunistic mycosis, especially in patients undergoing high-risk

Authors' affiliations:
A. Safdar[1,2,*],
E.B. Papadopoulos[2,3],
J.W. Young[2,3,4]

Journal of Infection (2012) 64, 424–429

ELSEVIER

BIA 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,*,i]

[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

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. Afte being diagnosed with acute viral myocarditis, she wa

j.1399-3062.2009.00479.x.pdf - Adobe Reader

Transplant Infectious Disease . ISSN 1398-2273

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.

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. Mousset[1], G. Bug[1], W.J. Heinz[2], K. Tintelnot[3], V. Rickerts[1]

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

Key words: zygomycosis; antifungal prophylaxis;

Araçlar Yorum

Journal of Clinical Microbiology

Breakthrough Invasive Candidiasis in Patients on Micafungin

Christopher D. Pfeiffer, Guillermo Garcia-Effron, Aimee K. Zaas, John R. Perfect, David S. Perlin and Barbara D. Alexander

J. Clin. Microbiol. 2010, 48(7):2373. DOI: 10.1128/JCM.02390-09.
Published Ahead of Print 26 April 2010.

TR 19:10 13.02.2013

...tion **Case Report**

Breakthrough Invasive Infection Due to *Debaryomyces hansenii* (teleomorph *Candida* ...ata) 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

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.

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. Mousset[1], G. Bug[1], W.J. Heinz[2], K. Tintelnot[3], V. Rickerts[1]

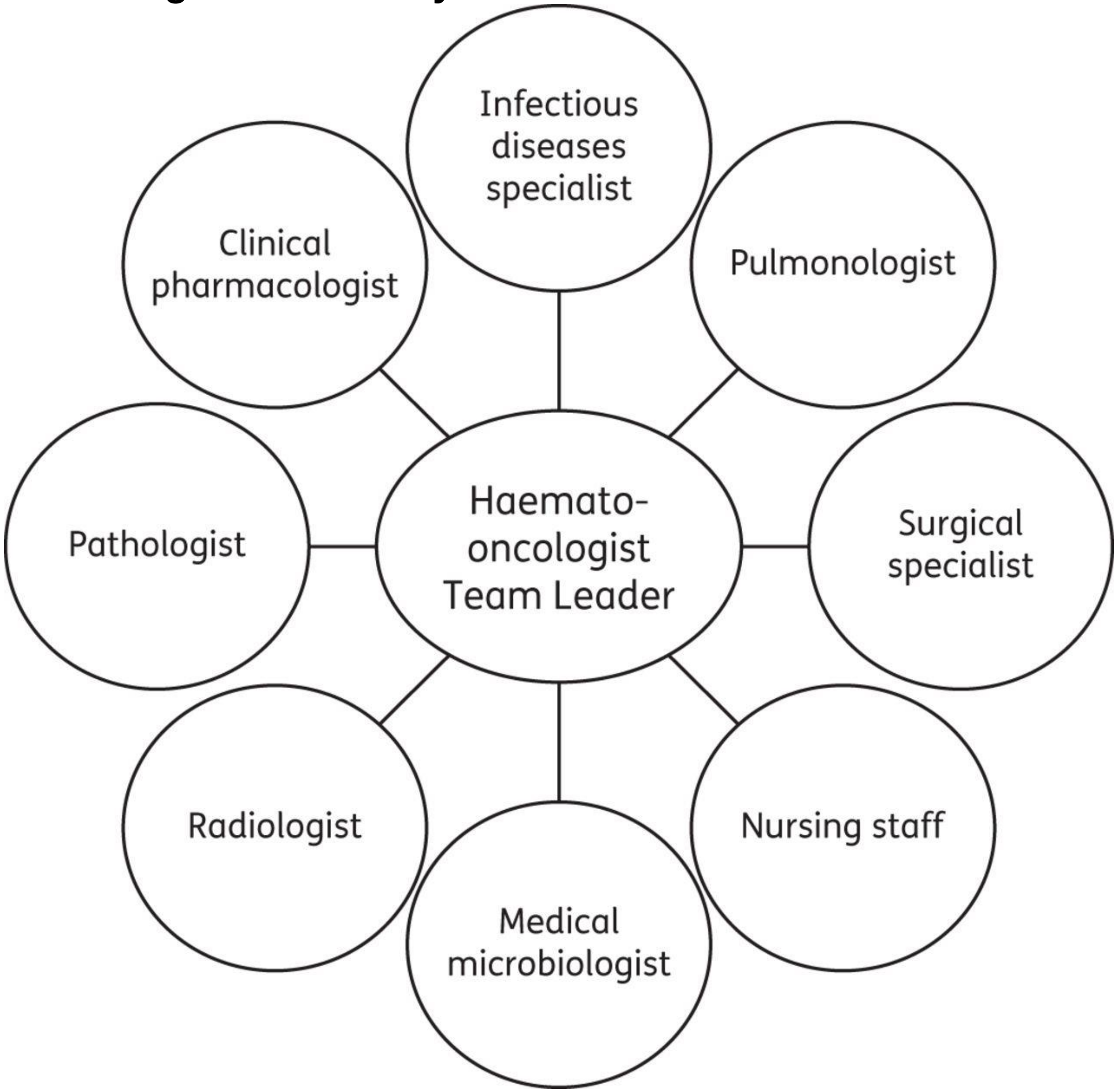
[1]Medizinische Klinik II, Klinikum der J.W. Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany, [2]Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Wuerzburg, Wuerzburg, Germany, [3]Robert Koch-Institut, Berlin, Germany

Key words: zygomycosis; antifungal prophylaxis;

Breakthrough funfal infeksiyon önlemek için ne yapılmalı?

- Tanı ile ilgili değişiklikler gözden geçirilmeli
- **Duyarlılık testleri yapılmalı**
- Optimal antifungal seçilmeli

Diagram of the key members of the IFD-MDT.



Ben-Ami R et al. J. Antimicrob. Chemother. 2013;68:iii25-iii33

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

- **22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)**
- London, UK, 31 March-3 April 2012

- Antifungal stewardship (yönetim)
- Fungal epidemiyolojide son degişiklikler tedavi seçeneklerini ve yönetimi belirler.

- ***Future Microbiol. (2012) 7(10), 1141-1146***

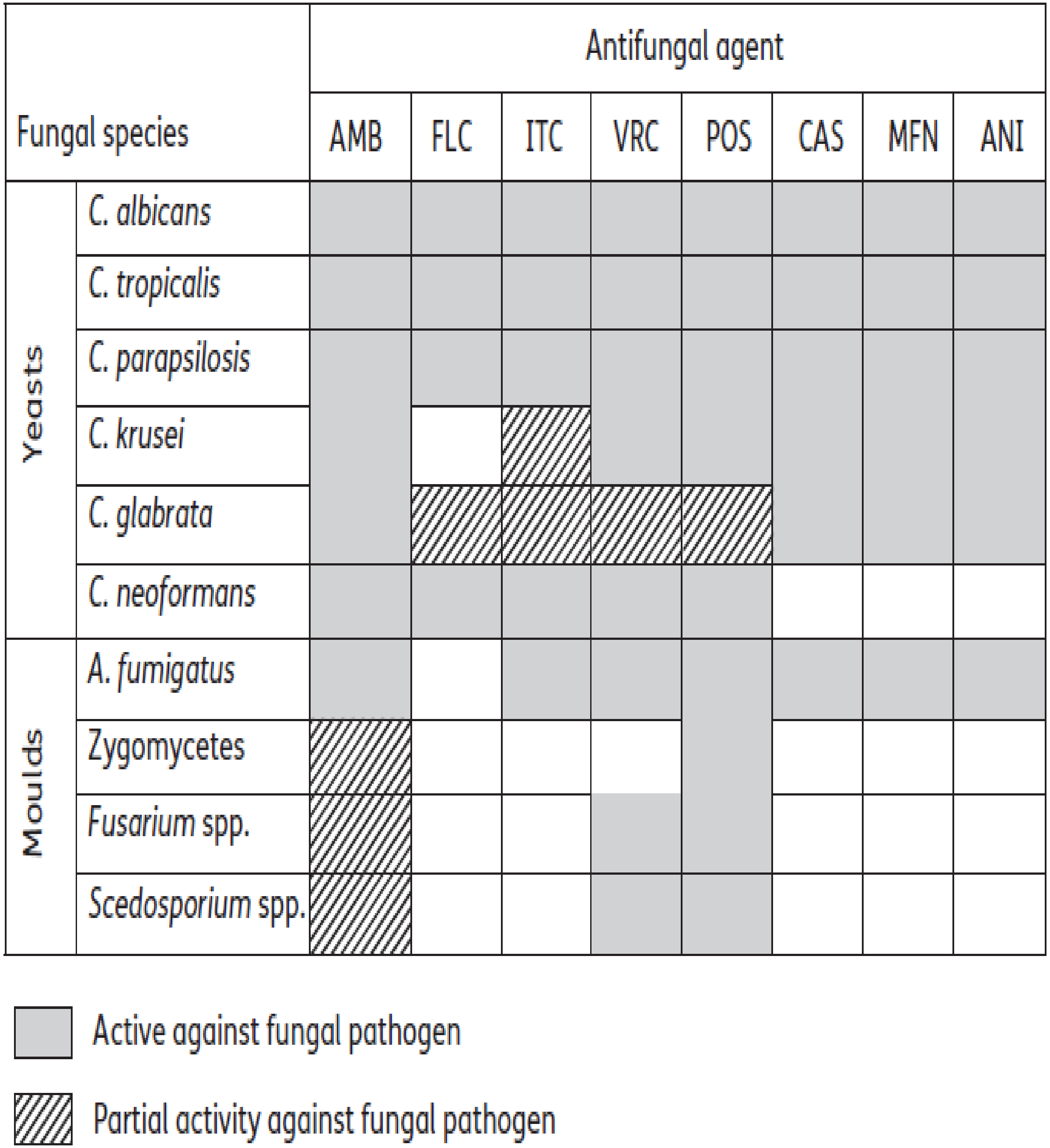

Antifungal agent
Fungal species
AMB
FLC
ITC
VRC
POS
CAS
MFN
ANI
Yeasts
C. albicans
C. tropicalis
C. parapsilosis
C. krusei
C. glabrata
C. neoformans
Moulds
A. fumigatus
Zygomycetes
Fusarium spp.
Scedosporium spp.
Active against fungal pathogen
Partial activity against fungal pathogen

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	***Candida***	***Aspergillus***	**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 *Aspergillus***		**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 candin	In case of suspected IFI begin with liposomal amphotericin B		

Akılcı antifungal tedavi:

Ampirik antifungal seçiminde dikkate alınmalı!

- IFI epidemiyolojisi
- Antifungallerin spektrumu
- Antifungal aktivite tipi
- Klinik deneyim
- İnfeksiyonun şiddeti
- Önceki kullandığı profilaksi

Teşekkür ederim