



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Antifungal Yönetimi

Dr Sabahat Çeken

22.02.2017



Sunum Planı

1. “Stewardship” tanımı
2. Antifungal yönetimi gerekli mi?
3. Antifungal yönetimi nasıl yapılmalı?
4. Karşılaşılan sorunlar
5. Öneriler

Stewardship (Yönetim)

Antimikrobiyal tedaviye başlamak, izlemek ve yönlendirmek için yapılan program veya seri müdahalelerin tamamı

Neden “Stewardship”?

- Kaynakların kullanımının sorumlu bir şekilde planlanması
- Antimikrobiyal ilaçların gelecekteki etkinliğini de korumak ve hasta tedavisini geliştirmek
- Maliyet planlaması

Antifungal Tedavide Karşılaşılan Zorluklar

- Malignite veya inflamatuvar hastalıklarda agresif tedavi yöntemlerinin kullanımı ile fungal infeksiyonların artışı
- Klinik bulguların özgün olmaması
- Tanı testlerinin duyarlılığının kısıtlı olması
- Tanıda karşılaşılan zorluklar nedeniyle antifungal ilaçların ampirik olarak çok fazla kullanılması

Antifungal Tedavide Karşılaşılan Zorluklar

- Hastaların komorbiditelerinin toksisite ve ilaç etkileşimini artırması
- Yeni çıkan ilaçların etkinliğinin fazla, toksisitesinin az olmasından dolayı daha kolay yazılması
- Uygun olmayan antifungal kullanımının antifungal direnç, morbidite, mortalite ve maliyeti arttırması

**Bilgi düzeyi yetersizliği
sorun mu?**



RESEARCH ARTICLE

Open Access

How much European prescribing physicians know about invasive fungal infections management?

- 4 Avrupa ülkesinden 121 klinisyen
- 20 soruluk anket
- Uygun cevap ($\pm$ SD): $5,8 \pm 1,7$
- Kandida ile ilgili
 - Katılımcıların % 69'u, kolonizasyonu infeksiyondan ayırabilmiş
 - % 24'ü hastanelerindeki flukonazol direncini bilmiş
 - % 38'i antifungal profilaksi endikasyonlarını bilmiş
- Aspergillus ile ilgili
 - % 52'si kolonizasyonunu infeksiyondan ayırabilmiş
 - % 42'si galaktomannanın tanıdaki önemini biliyormuş

Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed

Maricela Valerio^{1,2}, Carmen Guadalupe Rodriguez-Gonzalez^{2,3}, Patricia Muñoz^{1,2,4*}, Betsabe Caliz^{2,3}, Maria Sanjurjo^{2,3} and Emilio Bouza^{1,2,4} on behalf of the COMIC Study Group (Collaborative Group on Mycoses)†

- Bir yıllık sürede antifungal tedavi alan 100 hasta incelenmiş
- Saptanan hatalar
 - Gereksiz antifungal ilaç kullanımı (%16)
 - Yanlış ilaç seçimi (%31)
 - İntravenözden oral tedaviye geçmeme (%20)
 - Kültür sonucuna göre ilaç değişimi olmaması (%35)
 - Uygun olmayan tedavi süresi (% 27)
- Uygunsuz tedavi, maliyeti 50536 € artırmış
- Uygunsuz ilaç kullanımı infeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmeyen hastalarda daha yüksekmiş (%74,1-%33,3, $p<0.001$)

Antifungal Yönetimi (AFY) Programı

Amaç

Antifungal ilaçların uygun kullanımı ile etkinliğinin korunması, istenmeyen yan etkilerin önlenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması

Programın ikinci hedefi hasta bakım kalitesinden ödün vermeden maliyeti azaltmaktır.

İdeal AFY Programı Nasıl Olmalı?

- İzlenecek yolları belirleyen multidisipliner bir takım olmalı
- Hastane yönetimi tarafından desteklenmeli

AFY takımının üyeleri

- Bu hasta grubunda gelişebilecek mantar infeksiyonlarının kliniği konusunda bilgi ve tecrübe sahibi
- Fungal epidemiyoloji ve duyarlılık paternleri konusunda bilgili
- İFHların laboratuvar tanısında tecrübeli
- Antifungal ilaçların farmakokinetiği, dozları ve ilaç etkileşimi konusunda bilgili

AFY Takımı

- Klinik farmakolog (Eczacı)
- Klinik mikrobiyolog
- Hematolog
- İnfeksiyon Hastalıkları Uzmanı
- Pediatrik infeksiyon hastalıkları uzmanı
- Yoğun bakım uzmanı
- Göğüs hastalıkları uzmanı
- Genel cerrahi uzmanı
-

AFY Takımı

Klinik Farmakolog

- Antifungal kullanımının kayıt altına alınması; hastane geneli, bölüme göre, ilaca göre
- Otomasyon sistemi üzerinden reçete rehberi oluşturma; ilaç-ilaç etkileşimi, toksisite, fiyat
- Gerekirse otomatik stop order oluşturma
- İlaç düzeyi takibinin değerlendirilmesi

AFY Takımı

Klinik Mikrobiyolog

- IFH tanısında kullanılan güncel laboratuvar yöntemlerinin takip edilmesi
- Biyomarkırlar ve moleküler yöntemlerin kullanılması
- Test sonuçlarının yorumlanması
- Kültür ile etkenin tespit edilmesi
- Antifungal duyarlılık
- Salgın veya beklenmedik durumların tespiti
- İlaç düzeyi takibinin değerlendirilmesi

AFY Takımı

Hematolog

- İFH riski yüksek olan hastaları takip eden grup olduğundan bu konuda klinik tecrübeleri oldukça fazla
- Altta yatan hastalığa göre İFH gelişme riski
- Antifungal profilaksi
- Hastanın klinik durumunun invaziv işlemlerin yapılması uygunluğu

AFY Takımı

İnfeksiyon Hastalıkları Uzmanı

- AFY takımında anahtar rol
- İFH şüphesi olan hastaların tanı ve tedavisinde klinisyene yol gösterme
- İFH gelişim riski ve tanı yöntemleri ile ilgili yardım
- Proflaktik veya ampirik olarak başlanmış antifungal ilaçların kesilmesi
- Salgın veya beklenmedik durumların tespiti
- AFY için yerel rehberlerin hazırlanması
- İnfeksiyon hastalıkları kliniğinin diğer üyelerinin programa dahil edilmesi

AFY Takımı

- Takımın saygı gören bir lideri olmalı
- Takımın güvenilirliği üyelerinin bilgi ve deneyimlerine, iyi iletişim becerilerinin olmasına bağlıdır.
- Kanaat önderlerinin gruba dahil edilmesi önemlidir.
- Bütün üyelerin toplantılara katılması ve hedeflerin belirlenmesi, eğitim faaliyetlerinin düzenlenmesi ve sonuçların değerlendirilmesinde rol alması gerekir.

Hedef ve İndikatörlerin Seçimi

- Hedefler belirlenmeli
- Bu hedeflere ulaşıp ulaşılmadığını takip etmek için indikatörler seçilmeli
- Programın çalıştığını gösteren ölçülebilir parametreler
- Yazılı yıllık plan
- Veri toplama ve sonuçların grafik olarak sunulması
- Belli aralıklarla toplanıp sonuçların değerlendirilmesi

İndikatörler

- Tedavi süresi (gün) (Days of therapy, DOT)
- Günlük tanımlanmış doz (Daily defined dose, DDD)
- Kandidemi epizodları
- Antifungal direnç oranları
- Antifungal ilaçların maliyeti
- Antifungal tedavi alan hastaların oranı
- Önerilere uyum oranı
- Eğitimlere katılan kişi sayısı
- AFY programından memnuniyet durumu
- Reçete yazan klinisyenlerin bilgi düzeyi

Kullanılacak Stratejilerin Seçimi

- Kısıtlayıcı
 - Antifungal kullanımının onaya bağlı olması
 - Otomatik stop order
- İkna edici
 - Eğitimle destekleme
 - Rehber oluşturma
 - Konunun uzmanlarıyla hasta başı değerlendirme (ilaç dozu, ardışık tedavi vd.)

Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram

Paul P. Cook^{1*}, Paul G. Catrou², John D. Christie^{1,2}, Pamela D. Young^{3†} and Ronald E. Polk⁴

- Antimikrobiyal kullanımında kısıtlama
- 1998-2003 yılları arasında 4 yıl süre ile
- Kaspofungin, itrakonazol, vorikonazol ve amfoterisin B lipid formülü kısıtlanmış
- Antifungal kullanımında %28 azalma ($p=0,02$)
- Mortalite artmamış

A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital

F. López-Medrano¹, R. San Juan¹, M. Lizasoain¹, M. Catalán², J. M. Ferrari³, F. Chaves⁴, C. Lumbreras¹, J. C. Montejo², A. Herreros de Tejada³ and J. M. Aguado¹

- Voriconazole, caspofungin ve liposomal amphotericin B kullanımı incelenmiş ve önerilerde bulunulmuş
- Önerilerden önceki 12 ayla kıyaslanmıştır
- 662 tedavi incelenmiştir
- % 29 tedavi değişikliği
 - İntravenözden oral forma geçiş; %15
 - Antifungal ilacın kesilmesi; %8
 - Antifungalın flukonazol ile değiştirilmesi %6
- Vorikonazol kullanımı %31,4, kaspofofungin % 20,2 azalmış
- Kandidemi insidansı, flukonazol dirençli kandida infeksiyonu ve mortalite artmamış
- Antifungal maliyeti 370681 \$ azalmış

AFY Uygulama

1. Demet uygulamaları
2. Elektronik reçete uygulaması
3. Yerel rehberlerin oluşturulması
4. Yatak başı değerlendirme

Demet Uygulamaları

- Eğitim
- Doz ayarlama araçları
- Antifungal reçeteleme formları
- Reçete kontrol stratejileri

ORIGINAL ARTICLE

Impact of Education and an Antifungal Stewardship Program for Candidiasis at a Thai Tertiary Care Center

Anucha Apisarnthanarak, MD; Apiwat Yattrasert, MD; Linda M. Mundy, MD, PhD;
Thammasat University Antimicrobial Stewardship Team

- Eğitim
- Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması uygulaması
- Antifungal reçeteleme formu uygulamaları ile uygulama öncesi 18 ay ve uygulama sonrası 18 ay karşılaştırılmış
- Antifungal kullanımı % 59 azalmış
- Uygunsuz antifungal kullanımı %71 → %24
- Flukonazol kullanımı ↓
- *C. glabrata* ve *C. krusei* infeksiyonları ↓
- 31.615 \$ tasarruf

Elektronik Reçete Uygulaması

- Her antifungal ilaç için geçerli bir endikasyon veya açıklama
- Yerel rehberlere link
- İlaç etkileşimi ve toksisite konusunda uyarı
- Eczacılar bu yolla maliyeti de monitorize edebilir (Genel maliyet, DDD, DDD/1000 hasta günü)

Yerel Rehberlerin Oluşturulması

- Bazı klinisyenler kendi hasta gruplarının genel rehberlerde tam olarak yer almadığını düşünüyor.
- Lokal epidemiyolojik ve demografik verilere dayanılarak oluşturulan yerel rehberler AFY programına uyumu artırabilir.

- Rehberin içeriği:
 - Tanı kriterleri
 - Proflaksi ve tedavi önerileri
 - Doz ayarlama endikasyonları
 - AFY takımı üyelerinin telefon numaraları
- Rehber AFY takımının üyeleri tarafından hazırlanmalı
- En az 2 yılda bir yenilenmeli
- Cep rehberi şeklinde olabilir

A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital

V. Mondain • F. Lieutier • L. Hasseine •
M. Gari-Toussaint • M. Poiree • C. Lions •
C. Pulcini

- 2005-2010 yılları arasında AFY programı
- Kandidemi için antifungal tedavinin zamanlaması, ilk basamak tedavi, tedavi süresi, santral kateterin çekilmesi
- Aspergillus için GM bakılması, toraks BT çekilmesi, vorikonazol için ilaç düzeyi takibi, 2008'den sonra kombinasyon tedavinin kullanılmaması
- 636 antifungal reçetelenmiş, uyum; %88
- AFY programının etkin ve sürdürülebilir olduğu, klinisyenlerden kabul gördüğü bildirilmiş

Table 1 Description of the multifaceted antifungal stewardship programme and the successive actions implemented

Type of action	Year of implementation
<i>Electronic medical records</i> , only for medical reports, laboratory and imaging results (computer physician order entry and clinical decision support are not available)	Before 2003
<i>Parenteral to oral conversion for fluconazole</i> : the pharmacist calls the physician in charge of the patient when IV fluconazole is prescribed concomitantly with oral drugs	
For all <i>invasive fungal infections</i> : clinically relevant results are phoned immediately by the laboratory to the physician in charge, and on-site identification and susceptibility testing of fungi isolates are performed	
Diagnostic tool for aspergillosis (available on site): <i>galactomannan antigen</i> testing in serum. This test is performed systematically twice a week for all patients hospitalised in the high-risk haematology unit	
On-site availability of computed tomography (CT) scan and bronchoscopy	
<i>Education</i> of haematology staff (regular sessions) regarding the diagnostic and therapeutic management of invasive fungal infections	2003
<i>Local guidelines</i> on antifungal prophylaxis, diagnosis and treatment of candidaemia, aspergillosis and febrile neutropaenia (updated in 2005 and 2008)	
<i>Antimicrobial order forms</i> for costly antifungals (echinocandins, voriconazole and posaconazole, lipid-based amphotericin B), updated every 2 years	
Creation of a multidisciplinary <i>antifungal management team</i> (AMT) including an infectious diseases (ID) specialist, a clinical pharmacist with infectious diseases training, a clinical microbiologist, an infection control professional and a haematologist	2005
<i>Weekly AMT meetings</i> with discussion of patients receiving costly antifungals (and/or with mycology results suggestive of an invasive fungal infection in 2010). Diagnostic and therapeutic pieces of advice are fed back to the physician in charge (by telephone or e-mail, and written in the electronic medical records), realising a prospective audit of antifungal use with intervention and feedback	
All pieces of advice given by the AMT are registered in real time in a <i>database</i>	
24/24, 7/7 ID specialist on call for advice	
<i>Weekly ID visits</i> in the adult haematology department and in one intensive care unit	
<i>Local guidelines</i> on antifungal prophylaxis, diagnosis and treatment of candidaemia, aspergillosis and febrile neutropaenia available on the <i>Intranet</i>	
Easy access to <i>emergency CT scan</i> when an invasive fungal infection is suspected	2006
<i>Diagnostic tool for aspergillosis</i> (available on site): real-time <i>Aspergillus fumigatus</i> polymerase chain reaction (PCR; serum and respiratory samples)	
<i>Antimicrobial order forms</i> for costly antifungals (echinocandins, voriconazole and posaconazole, lipid-based amphotericin B) completed with recommended clinical indications, doses and sero-mycological investigations	2007
On-site availability of voriconazole <i>therapeutic drug monitoring</i>	
<i>Diagnostic tools for invasive fungal infections</i> (available on site): galactomannan antigen testing (in respiratory samples) and panfungal PCR (in bronchoalveolar lavage, biopsies...)	2009
Systematic real-time ID advice for candidaemia	2010
On-site availability of posaconazole <i>therapeutic drug monitoring</i>	

Yatak başı değerlendirme

ORIGINAL ARTICLE

MYCOLOGY

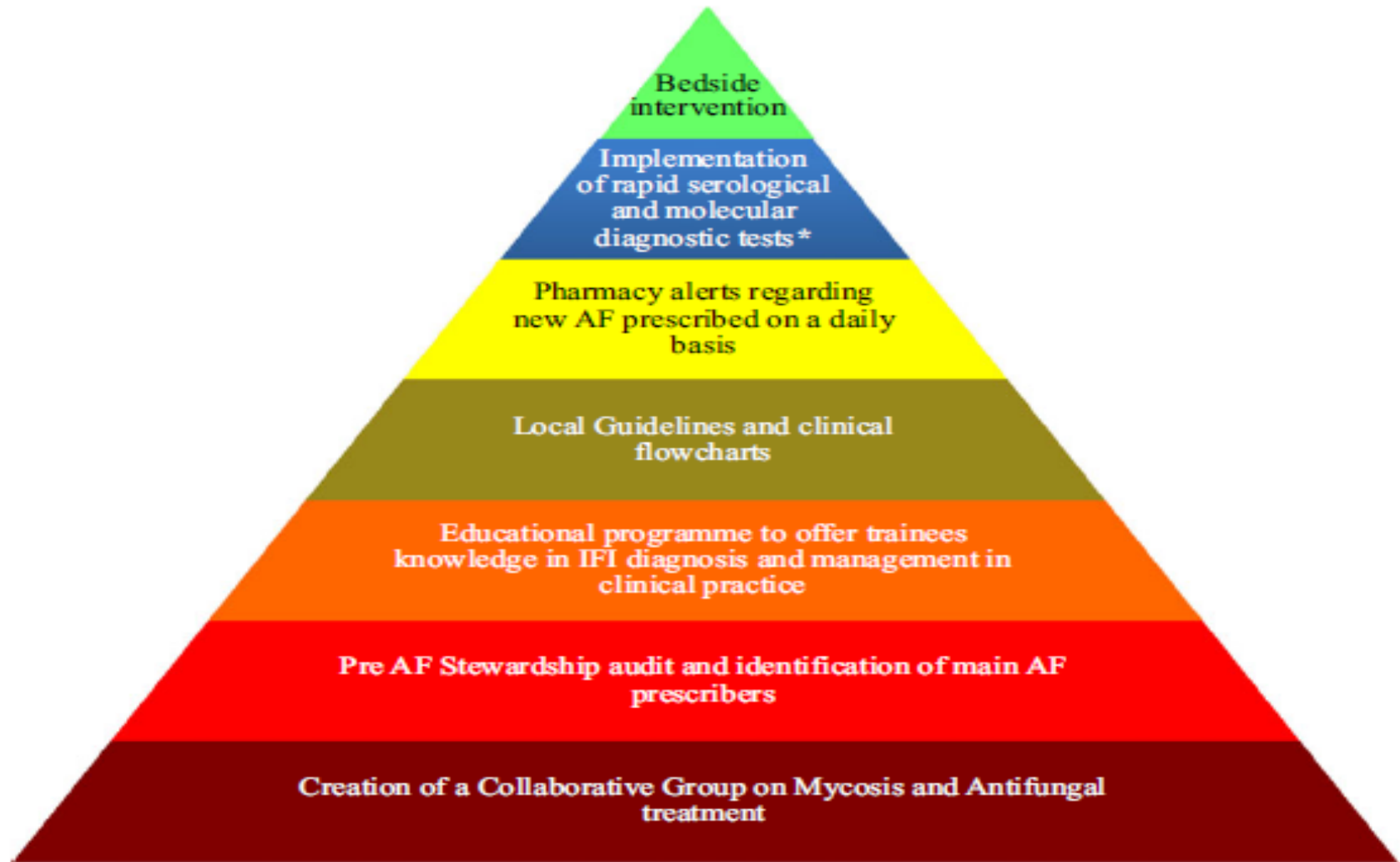
Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: a bedside intervention

M. Valerio^{1,2}, P. Muñoz^{1,2,3}, C. G. Rodríguez^{2,4}, B. Caliz⁴, B. Padilla¹, A. Fernández-Cruz¹, M. Sánchez-Somolinos¹, P. Gijón¹, J. Peral⁵, J. Gayoso⁶, I. Frias⁷, M. Salcedo⁸, M. Sanjurjo^{2,4} and E. Bouza^{1,2,3}, on behalf of the COMIC Study Group (Collaborative group on Mycosis)

- Bir yılda 453 hastaya yatak başı ziyareti yapılmış
- %40,4 tanı prosedürü önerilmiş
- %32 tedavi değişikliği
 - %17,4 de-eskalasyon
 - %7,1 ilaç kesilmiş
- %45 tedavi suboptimal veya uygun değil
- %28,5 tedavi süresi uygun değil
- %24,1 seçilen ilaç uygun değil
- %18,5 mikrobiyoloji sonuçlarına göre düzenleme yapılmamış
- Bir yılın sonunda maliyet 915808 \$ azalmış

Effectiveness of the interventions should be measured using predefined indicators

Share the information and every success of your intervention with all members of the team



Basamak Basamak AFY

AFY Programlarının Yürütülmesinde Karşılaşılan Zorluklar

- Personel ve finansman zorluğu
- Teknik desteğin yetersizliği
- Reçete yazan klinisyenlerin muhalefeti
- Klinisyenlerin ve takımda yer almayan enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının karar verme yetkilerini kaybetme kaygısı
- İFH tanısı koymak oldukça zor olduğundan kayıt altına almakta karşılaşılan zorluklar
- Takımın motivasyonunu kaybetmesi

Kandida İnfeksiyonlarının Yönetimi

- İnvaziv kandidiyaz
- *Candida spp* ile olan kan akımı ve derin doku infeksiyonları

Kandida İnfeksiyonları

Epidemiyoloji

- Kandida, kan akımı infeksiyonlarında son yıllarda 4.-10. sırada yer alıyor.
- İnsidansı 0,02-1,73 olgu/1000 hastaneye yatış
- Önceki yıllarda yenidoğanlarda, maligniteli hastalarda, cerrahi ve yoğun bakım hastalarında sık görülürken artık iç hastalıkları servislerinde de görülüyor.

Kandida İnfeksiyonları

Epidemiyoloji

- Flu dirençli olan *C. glabrata* ve *C. crusei* flukonazol proflaksisi alan kök hücre nakli hastalarında
- *C. parapsilosis* hasta ve sağlık çalışanlarının cildinde kolonize olabildiği için kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu
- *C. glabrata* yenidoğan dahil TPN alan hastalarda, 70 yaş üstü, HIV pozitif hastalarda kan akımı enfeksiyonu
- *C. tropicalis* kemoterapi alan onkoloji hastalarında

Kandidemi Etkeni Olan Candida izolatlarının Türlerine Göre Dağılımı

Species	% of total by surveillance program (No. of isolates)		
	SENTRY ^a (860)	PATH ^b (3,648)	CDC ^c (2,209)
<i>C. albicans</i>	47	42	41
<i>C. glabrata</i>	18	27	27
<i>C. parapsilosis</i>	18	16	18
<i>C. tropicalis</i>	11	9	9
<i>C. krusei</i>	1	3	2
Other	5	3	3

^aPfaller MA,. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**: 561–566.98.

^bPfaller MA. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; **74**: 323–331.

^cCleveland AA. *Clin Infect Dis* 2012; **55**: 1352–1361.

Türkiye'de Kandidemi Epidemiyoloji

- 2010-2016 arası 351 kandidemili hasta
 - % 48,1 *C. albicans*,
 - % 25,1 *C. parapsilosis*
 - % 11,7 *C. glabrata*

Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013)



31 ülkeden 1514 *Candida spp*

	<i>C. albicans</i> (712)	<i>C. glabrata</i> (251)	<i>C. parapsilosis</i> (215)	<i>C. tropicalis</i> (155)
	%S / %R (CLSI)			
Anidilafungin	100/0	96/2,4	95,3/0	98,7/1,3
Caspofungin	100/0	96,8/2	100/0	98,7/0,6
Micafungin	100/0	98,8/0,8	100/0	98,7/0,6
Fluconasole	99,6/0,4	-/12	94/2,3	88,4/11,6
Voriconasole	99,7/0,3	-/-	99,1/0	88,4/11,6
Posaconasole	-	-/-	-/-	-/-

Activity of a Long-Acting Echinocandin (CD101) and Seven Comparator Antifungal Agents Tested Against a Global Collection of Contemporary Invasive Fungal Isolates in the SENTRY (2014) Antifungal Surveillance Program.

Pfaller MA^{1,2}, Messer SA¹, Rhomberg PR¹, Castanheira M³.

- Flukonazol direnci
 - *C. albicans* % 2
 - *C. tropicalis* % 2
 - *C. glabrata* % 11
 - *C. parapsilosis* % 4,3

Kandidemi İçin Risk Faktörleri

- Hematolojik malignite
- Nötropeni
- Abdominal cerrahi
- Solid organ transplantasyonu
- Prematüre infant
- >70 yaş üstü olmak

Kandidemi Riskini Arttıran Özel faktörler

- 7 gün yoğun bakımda yatış (OR, 9,73)
- Santral venöz kateter (OR,7,23)
- Diyaliz (OR,18,13)
- Antibiyotik (her ab sınıfı için OR, 8,87)
- Kolonizasyon (OR, 10,37)

Tanı

- Fizik muayene
 - Göz dibi
 - Cilt
 - EKO (TEE)
- Kan kültürü
- Sensitivitesi %50

Tanı

Kültür Dışı Yöntemler

- Mannan /antimannan IgG (Duyarlılık %83, özgüllük %86)
 - Kan kültüründe 6 gün önce pozitifleşir
 - Negatif prediktif değeri yüksek
- Beta-D Glukan (Duyarlılık %75,3, özgüllük %85)
 - Yalancı pozitiflik
 - Negatif prediktif değeri yüksek
- Real time PCR (Duyarlılık %95, özgüllük %92)

Kandida Skoru

- Sepsis 2 puan
- Multifokal kandida kolonizasyonu 1 puan
- Cerrahi 1 puan
- TPN 1 puan

Kandida skoru > 2,5

İnvaziv kandida
enfeksiyonu riski
7,75 kat fazla

Nötropenik Olmayan Hastalarda Candida İnfeksiyonlarının Yönetimi

ESCMID PUBLICATIONS

10.1111/1469-0691.12039

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients

O. A. Cornely^{1†}, M. Bassetti^{2†}, T. Calandra^{3†}, J. Garbino^{4†}, B. J. Kullberg^{5†}, O. Lortholary^{6,7†}, W. Meersseman^{8†}, M. Akova⁹, M. C. Arendrup¹⁰, S. Arıkan-Akdağlı¹¹, J. Bille³, E. Castagnola¹², M. Cuenca-Estrella¹³, J. P. Donnelly⁵, A. H. Groll⁴, R. Herbrecht¹⁵, W. W. Hope¹⁶, H. E. Jensen¹⁷, C. Lass-Flörl¹⁸, G. Petrikos¹⁹, M. D. Richardson²⁰, E. Roilides²¹, P. E. Verweij⁵, C. Viscoli²² and A. J. Ullmann²³ for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)

Clinical Infectious Diseases

Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 16, 2015

IDSA GUIDELINE



Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

¹University of Alabama at Birmingham; ²Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System and University of Michigan Medical School, Ann Arbor; ³University of Wisconsin, Madison; ⁴University of Pittsburgh, Pennsylvania; ⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁶University of Texas Health Science Center, Houston; ⁷Cooper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey; ⁸University of Pennsylvania, Philadelphia; ⁹Georgia Regents University, Augusta; ¹⁰Weill Cornell Medical Center and Cornell University, New York, New York; ¹¹Children's Hospital of Pennsylvania, Philadelphia; and ¹²Harper University Hospital and Wayne State University, Detroit, Michigan

TABLE 1. Definition of the strength of recommendation

Grade	ESCMID EFISG
A	Strongly supports a recommendation for use
B	Moderately supports a recommendation for use
C	Marginally supports a recommendation for use
D	Supports a recommendation against use

TABLE 2. Definition of the quality of evidence

ESCMID EFISG

Level

- I Evidence from at least one properly designed randomized, controlled trial
- II Evidence from at least one well-designed clinical trial, without randomization, from cohort or case-controlled analytical studies (preferably from >1 centre); from multiple time series or from dramatic results of uncontrolled experiments
- III Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies or reports of expert committees

Index (for quality of evidence II)

- r Meta-analysis or systematic review of randomized controlled trials
- t Transferred evidence, that is, results from different patients' cohorts, or similar immune-status situation
- h Comparator group is a historical control
- u Uncontrolled trial
- a Published abstract (presented at an international symposium or meeting)

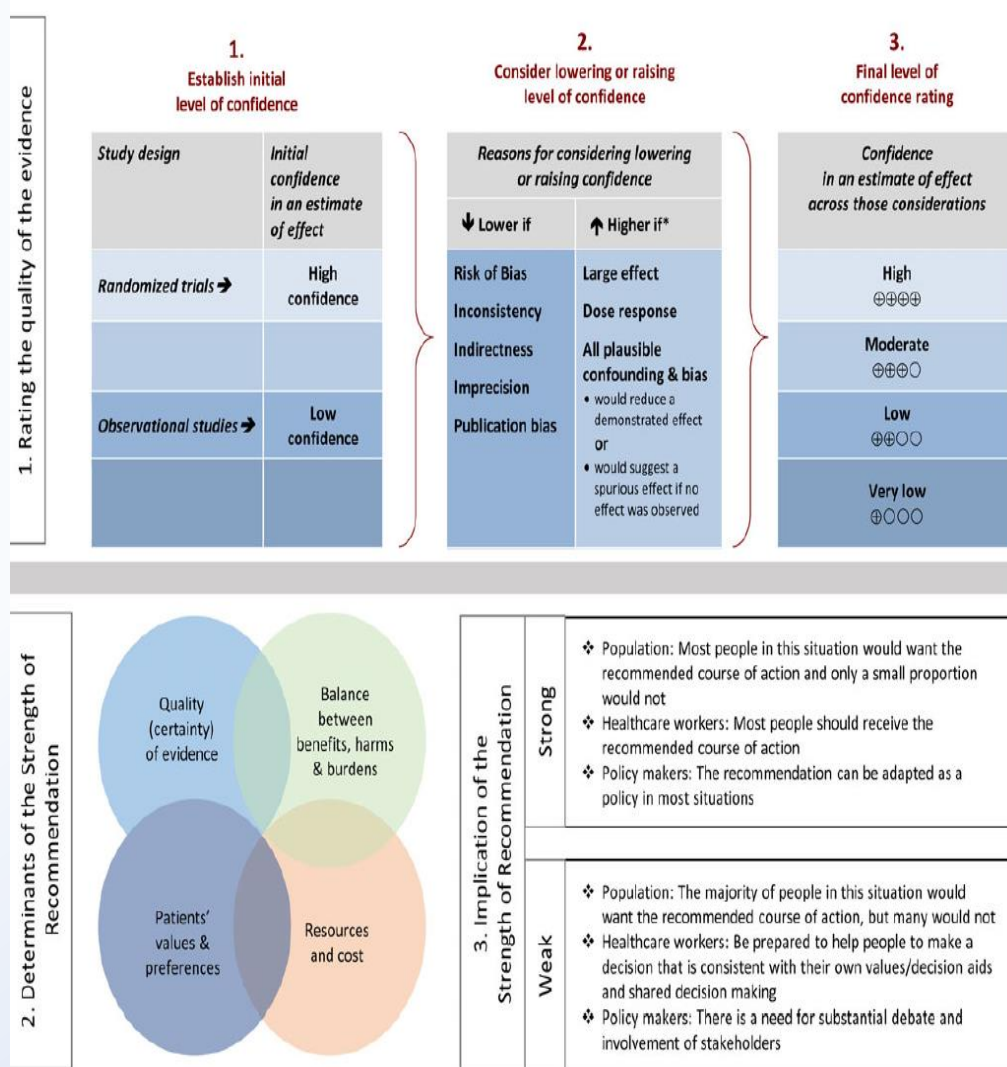


Figure 1. Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology (unrestricted use of the figure granted by the US GRADE Network) [3].

Grup	Etki mekanizması	İlaç	Doz
Ekinokandin	1,3 β -D glukon sentezini inhibe eder mantar duvar sentezini bozar Fungisidal Biofilme etkili	Kaspofungin	70 mg/gün iv yükleme dozu 50 mg/gün iv. idame
		Anidilafungin	200 mg/gün yükleme dozu , 100 mg/gün, iv. idame
		Mikafungin	100 mg/G, iv.
Azol	Hücre duvarında 14 alfa demetilaz enzimi ni inhibe ederek lanosterolun ergosterole dönüşünü engeller Fungistatik	Flukonazol	800mg/gün yükleme dozu den sonra 400-800 mg/gün, iv. idame
		Vorikonazol	2x6 mg/kg/gün yükleme dozu 2x4 mg/kg/G, iv. idame
Polyene	Hücre membranındaki ergosterole bağlanır Membranda kanallar oluşturuyor Hücre içi elektrolit ve proteinler dışarı çıkar Fungisidal	Amphoterecin B deoxycholate	0.5-1.0 mg/kg/gün, iv.
		L-AmB	3 mg/kg/gün, iv.

Table 5. *Candida* species antifungal susceptibility profile.^a

Species	Susceptibility category as determined by CLSI Interpretive Criteria ^b				
	AMB	FLC	ITR	VOR	Echinocandins
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S/? ^c
<i>C. glabrata</i>	S/NS	SDD/R	SDD/R	S/NS	S/R
<i>C. krusei</i>	S/NS	R	SDD/R	S	S

^aAbbreviations: CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; AMB, amphotericin B; FLC, fluconazole; ITR, itraconazole; VOR, voriconazole; S, susceptible; NS, non-susceptible; SDD, susceptible dose dependent; R, resistant.

^bPfaller and Diekema, (100)

^cMICs for echinocandins and *C. parapsilosis* are elevated compared to other species. Fluconazole is the preferred agents for this species.

Data compiled from Pappas et al. [22] and Pfaller and Diekema [8].

İnvaziv Kandida İnfeksiyonunda Tedavi

- Profilaktik
- Empirik
- Preemptif
- Hedefe Yönelik Tedavi
- Antifungal tedavinin pozitif ilk kan kültüründen >12 saat başlanması mortaliteyi ve tedavi maliyetini arttırıyor.

Profilaksi

TABLE 3. Recommendations on antifungal prophylaxis in ICU patients

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	References	Comment
Recent abdominal surgery AND recurrent gastrointestinal perforations or anastomotic leakages	To prevent intraabdominal <i>Candida</i> infection	Fluconazole 400 mg/day	B	I	[8]	Placebo N = 43
		Caspofungin 70/50 mg/day	C	II _u	[9]	Single arm N = 19
Critically ill surgical patients with an expected length of ICU stay ≥ 3 day	To delay the time to fungal infection	Fluconazole 400 mg/day	C	I	[10]	Placebo N = 260
Ventilated for 48 h and expected to be ventilated for another ≥ 72 h	To prevent invasive candidiasis/candidaemia	Fluconazole 100 mg/day	C	I	[162]	Placebo N = 204 SDD used
Ventilated, hospitalized for ≥ 3 day, received antibiotics, CVC, and ≥ 1 of: parenteral nutrition, dialysis, major surgery, pancreatitis, systemic steroids, immunosuppression	To prevent invasive candidiasis/candidaemia	Caspofungin 50 mg/day	C	II _a	[5]	Placebo N = 186 EORTC/MSG criteria used
Surgical ICU patients	To prevent invasive candidiasis/candidaemia	Ketoconazole 200 mg/day	D	I	[22]	Placebo N = 57
Critically ill patients with risk factors for invasive candidiasis/candidaemia	To prevent invasive candidiasis/candidaemia	Itraconazole 400 mg/day	D	I	[21]	Open N = 147
Surgical ICU with catabolism	To prevent invasive candidiasis/candidaemia	Nystatin 4 Mio IU/day	D	I	[20]	Placebo N = 46

SoR, Strength of recommendation; QoE, Quality of evidence; ICU, intensive care unit; CVC, central venous catheter; IU, international units.
The table displays the published evidence; therefore, other available antifungal agents are not mentioned here.

- Tekrarlayan gastrointestinal perforasyon
- Anostomoz kaçağı

Empirik / Preemptif Tedavi

- İnvaziv kandidiyaz riski olan hasta
- Ateşi açıklayacak başka bir neden yok
- Kandida serolojisi pozitif / steril olmayan bölgelerden alınan kültür pozitifliği
- Septik şok
- En kısa sürede empirik tedavi başlanmalı

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)

≥ 7 gün hastanede yatış



Son 7 günde antibiyotik kullanımı/
Santral venöz kateter



Aşağıdakilerden ikisi
TPN (1-3 gün)
Diyaliz (1-3gün)
Majör cerrahi (0-7 gün)
Pankreatit (0-7gün)
Steroid (3-7 gün)
İmmunosupresif tedavi (0-7 gün)



Kandida kolonizasyonu/
B-D-glukan pozitifliği ve/veya
Prokalsitonin düşüklüğü

Antifungal başla

*Basetti, J Antimicrob Chemother
2016; 71 Suppl 2: ii13 - ii22*

Kandida Tedavi

- Başlangıç Tedavisi
- Ekinokoandinler

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)

- Flukonazol; öncesinde azol tedavisi veya azol dirençli kandida suşu ile kolonizasyon yoksa

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)

- L-AmB; diğer ilaçlara intolerans varsa

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi zayıf)

- Önerilen tedavi süresi 2 hafta

Kandida Hedefe Yönelik Tedavi

TABLE 5. Recommendations on initial targeted treatment of candidaemia and invasive candidiasis in adult patients

Intervention	SoR	QoE	References	Comment
Anidulafungin 200/100 mg	A	I	[64]	Consider local epidemiology (<i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida krusei</i>), less drug–drug interactions than caspofungin
Caspofungin 70/50 mg	A	I	[67] [55] [63]	Consider local epidemiology (<i>C. parapsilosis</i>)
Micafungin 100 mg	A	I	[61] [63]	Consider local epidemiology (<i>C. parapsilosis</i>), less drug–drug interactions than caspofungin, consider EMA warning label
Amphotericin B liposomal 3 mg/kg	B	I	[61] [62]	Similar efficacy as micafungin, higher renal toxicity than micafungin
Voriconazole 6/3 mg/kg/day ^{a,b}	B	I	[43] [78] [77]	Limited spectrum compared to echinocandins, drug–drug interactions, limitation of IV formulation in renal impairment, consider therapeutic drug monitoring
Fluconazole 400–800 mg ^a	C	I	[165] [53] [74] [54] [64] [76] [75] [73] [72]	Limited spectrum, inferiority to anidulafungin (especially in the subgroup with high APACHE scores), may be better than echinocandins against <i>C. parapsilosis</i>
Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg	C	II _a	[57] [58]	
Amphotericin B deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg	D	I	[50] [51] [165] [53] [54] [55]	Substantial renal and infusion-related toxicity
Amphotericin B deoxycholate plus fluconazole	D	I	[74]	Efficacious, but increased risk of toxicity in ICU patients No survival benefit
Amphotericin B deoxycholate plus 5-fluorocytosine	D	II	[75]	
Efungumab plus lipid-associated amphotericin B	D	II	[166]	
Amphotericin B colloidal dispersion	D	II _a	[60]	
Itraconazole	D	II _a	[76]	
Posaconazole	D	III	No reference found	

Kandida Tedavi

- Tedavi Süresi
 - Negatif kan kültüründen sonra 14 gün
 - Negatifliği görene kadar her gün veya gün aşırı kan kültürü
 - 10 günlük intravenöz tedavi ile stabil olan hastada oral tedaviye geçilebilir
- 4-5 günlük tedaviye rağmen yanıt alınamıyorsa ve kültürde üreme yoksa empirik tedavi sonlandırılmalı

Nötropenik Hastalarda Kandidemi Tedavisi

- Ekinokandin; başlangıç tedavisi için ilk seçenek
- L-AmB alternatif (toksisite)
(Güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)
- Flukonazol
 - Kritik olmayan ve daha önce azol kullanmamış hastada
 - Duyarlı suşla infeksiyonlarda idame tedavisinde
- Vorikonazol
 - Kullanılan ajanın küf etkili olması isteniyorsa
 - Duyarlı suşla infeksiyonlarda idame tedavisinde
(Zayıf öneri, kanıt düzeyi düşük)
- *C. crusei* infeksiyonunda ekinokandin, L-AmB veya vorikonazol kullanılabilir

Nötropenik Hastalarda Kandidemi Tedavisi

- Metastatik infeksiyonu olmayan hastalarda tedavi süresi;
 - Kandidemiye bağlı semptomlar ve nötropeni düzelip
 - Kan kültürleri negatifleştikten sonra 2 hafta
(Güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük)

Nötropenik Hastalarda Kandidemi Tedavisi

- De-eskalasyon
- (Ekinokandin→Flukonazol)
 - Hastanın kliniği stabilse
 - *C. albicans* veya flukonazol duyarlı bir *Candida spp* üremişse
 - Tekrarlanan kan kültürlerinde üreme olmamışsa

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)

Kandidemi Yönetimi

- İnfeksiyonun kaynağı santral venöz kateter ise kateter en kısa zamanda çıkarılmalıdır.
- Solunum örneğinde kandida üremesi genellikle kolonizasyonu gösterir, nadiren tedavi gerektirir.

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)

İntraabdominal Kandidiyaz

- İntraabdominal infeksiyon bulgusu varsa
- Yeni geçirilmiş abdominal cerrahi, anastomoz kaçağı, nekrotizan pankreatit gibi risk faktörleri varsa empirik antifungal tedavi

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)

- Tedavi süresi kaynak kontrolü ve klinik yanıtı göre belirlenir.

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük)

Asemptomatik Kandidüri

- Üriner kateter çıkarılır
- Nötropenik hasta ve <1500 gr bebek kandidemi gibi tedavi edilir
- Ürolojik girişim uygulanacak hastaya flukonazol veya AmB deoksikolat verilir
- Diğer hastalara antifungal tedavi verilmez

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük)

Kandida Piyelonefriti

- Duyarlı şuşlar için flukonazol 2 hafta
- Flukonazol dirençli *C. glabrata* için
- AmB deoksikolat 0.3-0.6 mg/kg ± Flusitozin 4x25mg/kg, 1-7 gün
- *C. crusei* için AmB deoksikolat 1-7 gün
- Obstrüksiyon varsa düzeltilmeli
- Nefrostomi kanülü veya stent varsa çekilmeli veya değiştirilmeli

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük)

(Zayıf öneri, kanıt düzeyi düşük)

Kronik Dissemine Kandidiyaz (Hepatosplenik Kandidiyaz)

- Başlangıç tedavisi L-AmB veya kaspofungin
- Flukonazol po ile devam edebilir
- Görüntülemede lezyonlar düzelene kadar

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük)

Kandida Endokarditi

- L-AmB 3-5mg/kg/gün ± Flusitozin 4x25mg/kg
- Yüksek doz ekinokandin
 - Caspofungin 150 mg/gün
 - Mikafunfin 150 mg/gün
 - Anidilafungin 200 mg/gün
- Flukonazol duyarlı suşlarda 800/400 mg/gün flukonazol ile idame
- Kapak replasmanı önerilir
- En az 6 hafta

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük)

Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları

- L-AmB 3-5mg/kg/gün ± Flusitozin 4x25mg/kg
- Flukonazol duyarlı suşlarda 800/400 mg/gün flukonazol ile idame
- Tedavi BOS ve görüntüleme bulguları düzelene kadar devam etmeli

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük)

- Şant varsa çıkarılmalı, çıkarılamıyorsa şant içine Amfo-B deoksikolat uygulanmalı

(Zayıf öneri, kanıt düzeyi düşük)

Kandida Endoftalmiti

- Sistemik kandida infeksiyonu varsa sistemik tedavi
- İntravitreal enjeksiyon ± vitrektomi
 - Amfo-B deoksikolat 5-10 mcg/0,1 ml steril su
 - Vorikonazol 100mcg/0,1 ml steril su
- Tedavi lezyonlar düzelene kadar sürmeli (4-6 hafta)

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük)

Invaziv Aspergilloz (IA)

Clinical Infectious Diseases

Clinical Infectious Diseases Advance Access published June 29, 2016

IDSA GUIDELINE



Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Thomas F. Patterson,^{1,a} George R. Thompson III,² David W. Denning,³ Jay A. Fishman,⁴ Susan Hadley,⁵ Raoul Herbrecht,⁶ Dimitrios P. Kontoyiannis,⁷ Kieren A. Marr,⁸ Vicki A. Morrison,⁹ M. Hong Nguyen,¹⁰ Brahm H. Segal,¹¹ William J. Steinbach,¹² David A. Stevens,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁴ John R. Wingard,¹⁵ Jo-Anne H. Young,¹⁶ and John E. Bennett^{17,a}

¹University of Texas Health Science Center at San Antonio and South Texas Veterans Health Care System; ²University of California, Davis; ³National Aspergillosis Centre, University Hospital of South Manchester, University of Manchester, United Kingdom; ⁴Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, and ⁵Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts; ⁶University of Strasbourg, France; ⁷University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston; ⁸Johns Hopkins University School of Medicine and the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Baltimore, Maryland; ⁹Hennepin County Medical Center and University of Minnesota, Minneapolis; ¹⁰University of Pittsburgh, Pennsylvania; ¹¹University at Buffalo Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, and Roswell Park Cancer Institute, New York; ¹²Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ¹³California Institute for Medical Research, San Jose; ¹⁴New York–Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center, New York; ¹⁵University of Florida, Gainesville; ¹⁶University of Minnesota, Minneapolis; ¹⁷Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Disease, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

IA

- En sık solunum yolu olmak üzere immün yetmezlikli hastalarda pek çok klinik şekilde ortaya çıkabilir.
- Aspergillus konidyalarının inhalasyonu ile infeksiyon başlar, damar invazyonu yaygındır.
- İnkübasyon süresi net olarak bilinmemekle beraber nötroopenik hastalarda yaklaşık 15 gün olduğu düşünülüyor.

IA-Riskli Hasta Grubu

- Uzamış nötropenisi olan hastalar
- Allojenik kök hücre nakli (AKHN) alıcıları
- AML, MDS ve aplastik anemi için kemoterapi alan hastalar
- Solid organ transplant (SOT) alıcıları
- Kalıtsal veya kazanılmış immün yetmezliği olan hastalar
- Kortikosteroid kullanan hastalar

IA- Tanı

- Doku ve sıvı örneklerinin histopatolojik/sitolojik incelenmesi ve kültürü
- Atipik görünüm veya direnç endişesi varsa tür düzeyinde tanımlama

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi yüksek)

- Kanda PCR için görüş birliği yok
- Sonuçlar diğer tanı testleri ve klinik ile birlikte değerlendirilmeli

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)

IA - Tanı

- Beta-D-glukan yüksek riskli hastalarda kullanılabilir, IA için spesifik değil
(Güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)
- Serum ve BAL galaktomannan (GM) (Hematolojik malignite ve AKHN hastaları) öneriliyor
(Güçlü öneri, kanıt düzeyi yüksek)
- Küflere etkili profilaksi ya da tedavi alan asemptomatik hastalarda rutin GM taraması önerilmiyor, BAL'da öneriliyor
(Güçlü öneri, kanıt düzeyi yüksek)
- SOT veya kronik granülomatöz hastalığı olanlarda GM taraması önerilmiyor
(Güçlü öneri, kanıt düzeyi yüksek)

Invaziv Pulmoner Aspergilloz (IPA)- Tanı

Bronkoalveolar Lavaj (BAL)

- İPA şüphesinde bronkoskopi ve BAL
- BAL sıvısında kültür, sitoloji ve GM

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)

IPA - Radyolojik Tanı

- IPA şüphesi olduğunda toraks BT
(Güçlü öneri, kanıt düzeyi yüksek)
- Nodül veya kitle büyük damara yakınsa kontrastlı çekim öneriliyor, rutin önerilmiyor
(Güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)
- Tedavi başladıktan sonra en erken 2 hafta sonra toraks BT tekrarı, eğer klinik olarak kötüleşme varsa daha erken
(Zayıf öneri, kanıt düzeyi düşük)

Küf Profilaksisi

Kime?

- İndüksiyon tedavisi alan akut lösemi ve miyelodisplastik sendrom hastaları
- GVHD tedavisi alan AKHN hastaları
- Akciğer nakli hastaları

Ne ile?

- Triazoller ilk seçenektir.

IA- Tedavi

- Primer tedavide vorikonazol öneriliyor.
- Alternatif tedaviler L-AmB ve isavukonazol
(Güçlü öneri, kanıt düzeyi yüksek)
- Diğer lipid formülasyonlu AmB
(Zayıf öneri, kanıt düzeyi düşük)
- Ekinokandinler primer tedavide önerilmiyor.
(Güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)
- Diğer ilaçlar kontrendike ise düşünülebilir.
(Zayıf öneri, kanıt düzeyi orta)

IA - Tedavi

- Vorikonazol + Ekinokandin kombinasyonu IA tanısı kanıtlanmış bazı hastalarda düşünülebilir.

(Zayıf öneri, orta kalitede kanıt)

- Tedavi süresi: En az 6-12 hafta

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük)

- İPA tedavisi sonrası immünsüpresyon gerekiyorsa sekonder profilaksi

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)

Table 1. Summary of Recommendations for the Treatment of Aspergillosis

Condition	Therapy		Comments
	Primary	Alternative	
Invasive syndromes of <i>Aspergillus</i>			
IPA	Voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 d, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral therapy can be used at 200–300 mg every 12 h or weight based dosing on a mg/kg basis); see text for pediatric dosing	Primary: Liposomal AmB (3–5 mg/kg/day IV), isavuconazole 200 mg every 8 h for 6 doses, then 200 mg daily Salvage: ABLC (5 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg/day IV × 1, then 50 mg/day IV thereafter), micafungin (100–150 mg/day IV), posaconazole (oral suspension: 200 mg TID; tablet: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily; IV: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily; itraconazole suspension (200 mg PO every 12 h)	Primary combination therapy is not routinely recommended; addition of another agent or switch to another drug class for salvage therapy may be considered in individual patients; dosage in pediatric patients for voriconazole and for caspofungin is different than that of adults; limited clinical experience is reported with anidulafungin; dosage of posaconazole in pediatric patients has not been defined
Invasive sinus aspergillosis	Similar to IPA	Similar to IPA	Surgical debridement as an adjunct to medical therapy
Tracheobronchial aspergillosis	Similar to IPA	Adjunctive inhaled AmB may be useful	Similar to IPA
Aspergillosis of the CNS	Similar to IPA	Similar to IPA Surgical resection may be beneficial in selected cases	This infection is associated with the highest mortality among all of the different patterns of IA; drug interactions with anticonvulsant therapy
<i>Aspergillus</i> infections of the heart (endocarditis, pericarditis, and myocarditis)	Similar to IPA	Similar to IPA	Endocardial lesions caused by <i>Aspergillus</i> species require surgical resection; <i>Aspergillus</i> pericarditis usually requires pericardiectomy
<i>Aspergillus</i> osteomyelitis and septic arthritis	Similar to IPA	Similar to IPA	Surgical resection of devitalized bone and cartilage is important for curative intent
<i>Aspergillus</i> infections of the eye (endophthalmitis and keratitis)	Systemic IV or oral voriconazole plus intravitreal AmB or voriconazole indicated with partial vitrectomy	Similar to invasive pulmonary aspergillosis; limited data with echinocandins and poor ocular penetration by this class	Systemic therapy may be beneficial in management of <i>Aspergillus</i> endophthalmitis; ophthalmologic intervention and management is recommended for all forms of ocular infection; topical therapy for keratitis is indicated
Cutaneous aspergillosis	Similar to IPA	Similar to IPA	Surgical resection is indicated where feasible
<i>Aspergillus</i> peritonitis	Similar to IPA	Similar to IPA	Removal of peritoneal dialysis catheter is essential
Empiric and preemptive antifungal therapy	For empiric antifungal therapy, Liposomal AmB (3 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), micafungin (100 mg day), voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral therapy can be used at 200–300 mg every 12 h or 3–4 mg/kg q 12 h)		Preemptive therapy is a logical extension of empiric antifungal therapy in defining a high-risk population with evidence of invasive fungal infection (eg, pulmonary infiltrate or positive GM assay result)
Prophylaxis against IA	Posaconazole: Oral suspension: 200 mg TID Tablet: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily IV: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily	Voriconazole (200 mg PO BID), itraconazole suspension (200 mg PO every 12 h); micafungin (50–100 mg/day), caspofungin (50 mg/day)	Efficacy of posaconazole prophylaxis demonstrated in high-risk patients (patients with GVHD and neutropenic patients with AML or MDS)
Saprophytic or colonizing syndromes of <i>Aspergillus</i>			
Aspergilloma	No therapy or surgical resection	Itraconazole or voriconazole; similar to IPA	The role of medical therapy in the treatment of aspergilloma is uncertain; penetration into preexisting cavities may be minimal for AmB
Chronic cavity pulmonary aspergillosis	Similar to IPA	Similar to IPA	Innate immune defects demonstrated in most of these patients; long-term therapy may be needed; surgical resection may lead to significant complications; anecdotal response to IFN- γ . Tranexamic acid may be helpful in management of hemoptysis
Allergic syndromes of <i>Aspergillus</i>			
ABPA	Itraconazole	Oral voriconazole (200 mg PO every 12 h) or posaconazole (dosage depends on formulation)	Corticosteroids are a cornerstone of therapy for exacerbations; itraconazole has a demonstrable corticosteroid-sparing effect
Allergic rhinosinusitis caused by <i>Aspergillus</i>	Polypectomy and sinus washout with intranasal corticosteroids	Antifungal therapy reserved for refractory or relapsing cases	

Abbreviations: ABLC, amphotericin B lipid complex; ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis; AmB, amphotericin B; AML, acute myelogenous leukemia; BID, twice daily; CNS, central nervous system; GM, galactomannan; GVHD, graft-vs-host disease; IA, invasive aspergillosis; IFN- γ , interferon gamma; IPA, invasive pulmonary aspergillosis; IV, intravenous; MDS, myelodysplastic syndrome; PO, oral; TID, 3 times daily.

IA - Tedavi

- Cerrahi rezeksiyon
- İmmünsüpresyonun azaltılması

(Güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük)

- G-CSF veya GM-CSF kullanımı
- Granülosit transfüzyonu

(Zayıf öneri, kanıt düzeyi düşük)

IA Kurtarma Tedavisi

- Kurtarma tedavisi bireyselleştirilmeli

(Güçlü öneri, düşük kalitede kanıt)

- Farklı sınıftan antifungal ilaç
- İmmünsüpresyonun azaltılması
- Nekrotik lezyonların cerrahi rezeksiyonu
- Kombinasyon
- Yeni bir antifungal eklenmesi

(Güçlü öneri, orta kalitede kanıt)

Ülkemizde Antifungal Yönetimi

Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)

- Flukonazol (iv) ve Amfoterisin B deoksikolat: UH-P, A 72
- **Madde 4.2.23** - Amfoterisin-B, kaspofungin, anidilafungin, vorikonazol, posakonazol, itrakonazol (infüzyon ve solüsyon) mikafungin kullanım ilkeleri
- (1) **Hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal ise ilk tercih klasik amfoterisin-B veya flukonazoldür.**
- (2) Klasik amfoterisin-B'ye alerjik reaksiyon gösterdiğinin uzman hekim raporu ile belgelenmesi ya da hastanın karaciğer veya böbrek fonksiyon testlerinin laboratuvar verileri ile bozuk olduğunun belgelenmesi halinde lipozomal veya lipid kompleks veya kolloidal dispersiyon amfoterisin-B veya kaspofungin veya anidilofungin veya posakonazol veya vorikonazol veya itrakonazol (infüzyon) veya mikafungin kullanılabilir.
- Bu ilaçların oral formları ise infeksiyon hastalıkları uzmanınca düzenlenecek uzman hekim raporuna dayanılarak tüm uzman hekimlerce reçetelenmesi halinde ayakta tedavide de kullanılabilir.

ÖZETLE

- Antifungal profilaksi sadece seçilmiş hastalarda
- Risk faktörlerine göre en uygun ilaç hemen başlanmalı
- Kaynak kontrolü
- Uygun doz
- Uygun süre
- Uygun olmayan ilaç hemen kesilmeli
- Mümkün olduğunda de-eskalasyon



TEŞEKKÜRLER...