

22. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ



MİÇG

KLİNİK DERNEĞİ MANTAR
İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

İnvaziv Fungal İnfeksiyon (İFi) Yönetimi

Prof. Dr. Funda MEMİŞOĞLU
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Global Mantar İnfeksiyonu Yüğü

Acute invasive

Invasive candidiasis ~750,000

Includes 60,000–100,000 cases of intra-abdominal candidiasis

Invasive aspergillosis >300,000

From about 10 million at risk annually

Pneumocystis jirovecii pneumonia in AIDS and non-AIDS ~500,000

Cryptococcosis in AIDS ~223,000

HIV-related, up to another 10% non-HIV

Mucormycosis >10,000

Based on French data = 4200.

Based on Indian data = 910,000

Disseminated histoplasmosis ~100,000

No reliable estimates

Talaromycosis * ~8000

SE Asia only;



Review

Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision

Felix Bongomin ^{1,2,3,†} , Sara Gago ^{2,3,4,†} , Rita O. Oladele ^{2,3} and David W. Denning ^{1,2,3,4,*}

- 150 milyon hayatı tehdit eden infeksiyon
 - Ölüm oranı > 1,6 milyon
 - Sıtmaya göre >3 kat
- Tanıda güçlük yüksek ölüm oranlarına önemli katkı sağlar
- ABD’de doğrudan tıbbi maliyet toplam 4,6 milyar \$

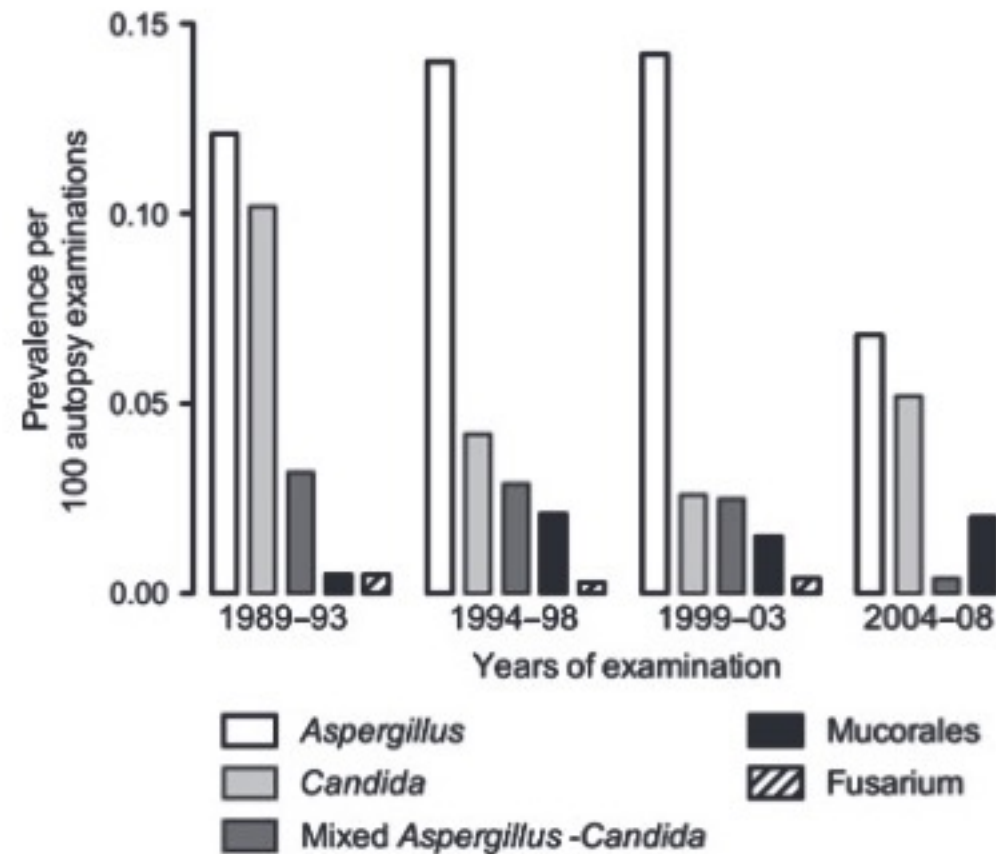
Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports

María Cecilia Dignani¹⁻³

- 2008-2013 otopsi raporları
 - İFi prevalansı ortalama %9
 - Hematolojik hastalık ve kök hücre nakli (KHN)'nde en yüksek
- İFi premortem tanı oranı ~ % 50
 - % 12-% 60

Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study

Russell E. Lewis,^{1,*} Lizebeth Cahyame-Zuniga,¹ Konstantinos Leventakos,¹ Georgios Chamilos,¹



ORIGINAL ARTICLE

The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000

Greg S. Martin, M.D., David M. Mannino, M.D., Stephanie Eaton, M.D.,
and Marc Moss, M.D.
N Engl J Med 2003;348:1546-54.

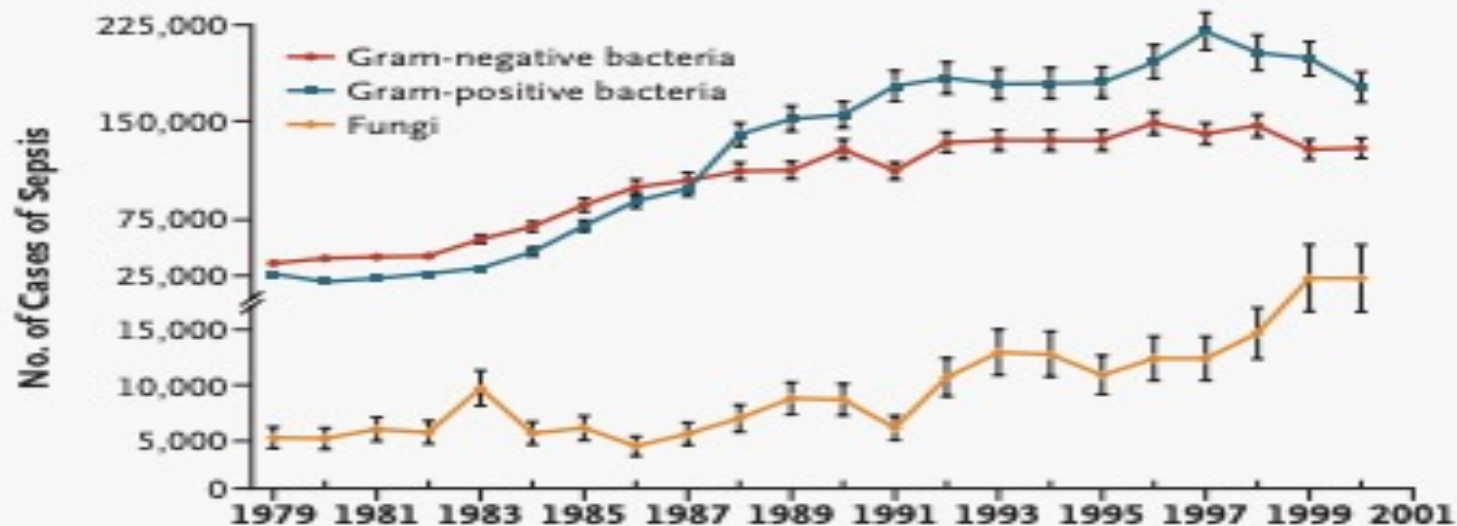
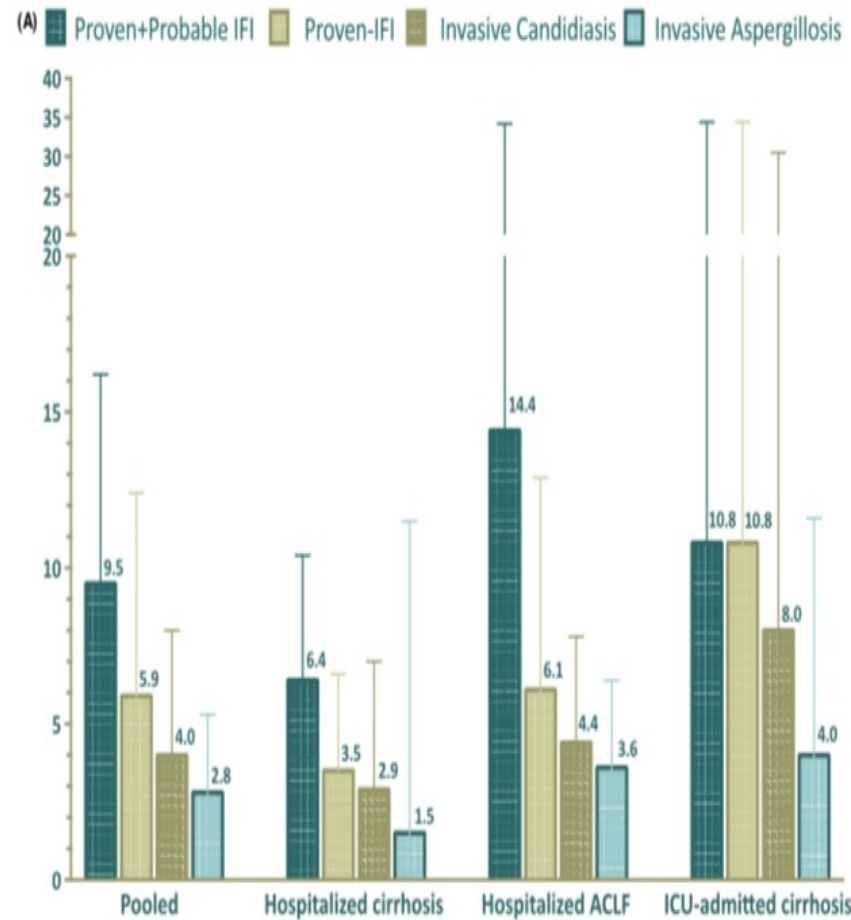


Figure 3. Numbers of Cases of Sepsis in the United States, According to the Causative Organism, 1979–2000.

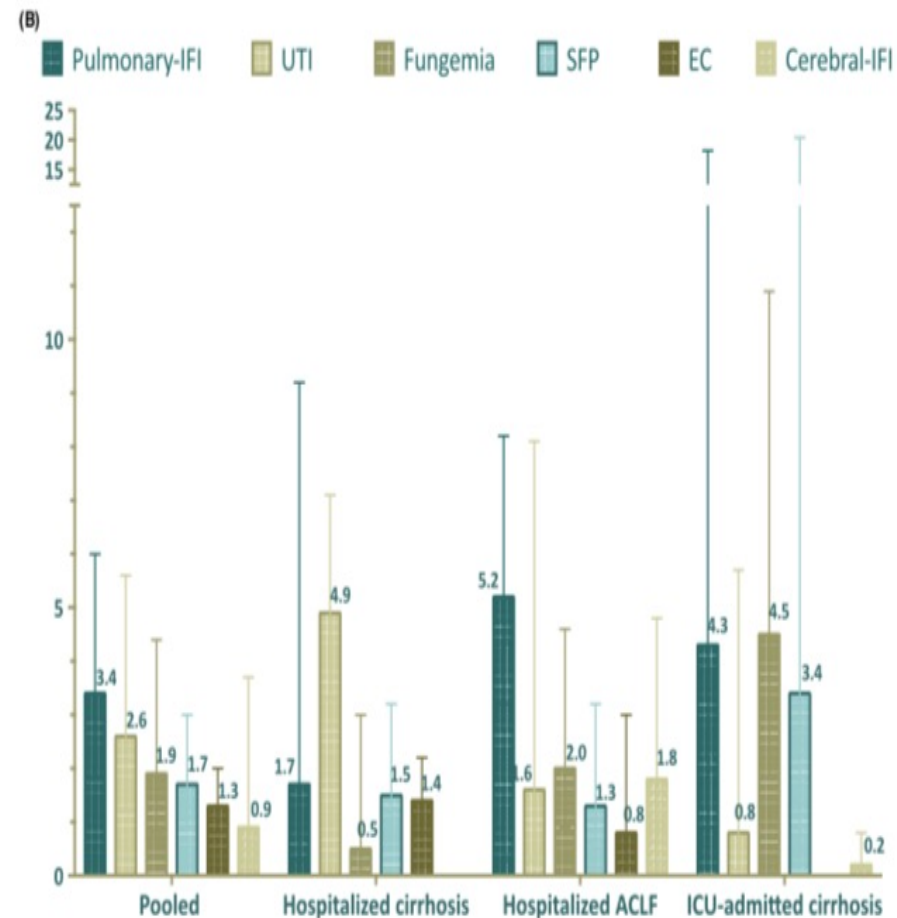
Points represent the number of cases for the given year, and I bars the standard error.

Global epidemiological burden of fungal infections in cirrhosis patients: A systematic review with meta-analysis

Nipun Verma¹ | Shreya Singh² | Manvi Singh³ | Anil Chauhan³ | Pranita Pradhan³ | Nishant Jaiswal³ | Arunaloke Chakrabarti² | Meenu Singh³

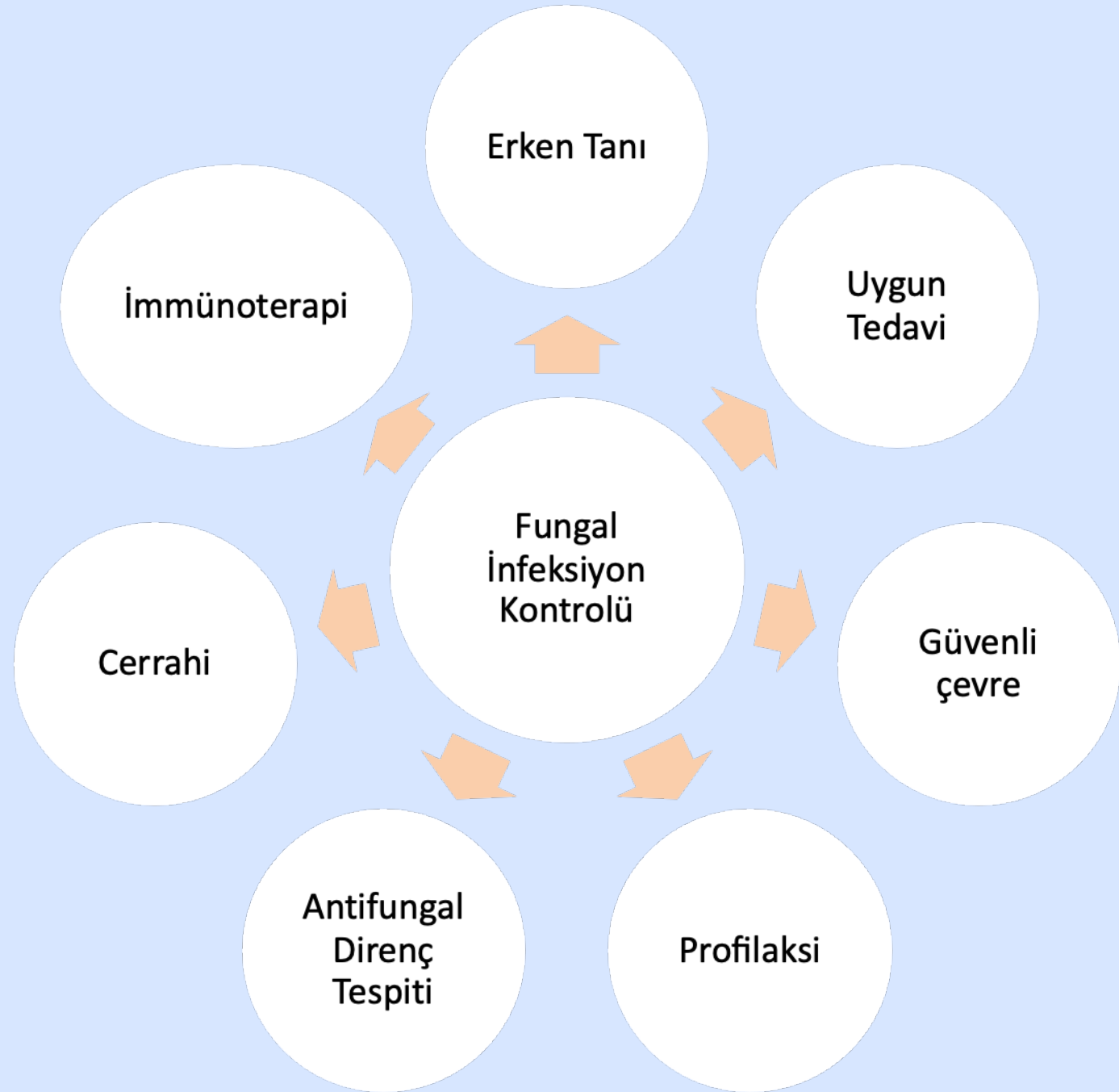


UTI: urinary tract infection, SFP: spontaneous fungal peritonitis and EC: Oesophageal candidiasis



Yanık Hastalarında İFi

- Son on yılda, yanık yarası infeksiyonlarında maya ve küflerin insidansında artış
 - %6,3-%40
- En sık *Candida* türleri
 - Kandidemi %9-11
- *Aspergillus* türleri, ciddi yanık hastalarında ~ %14-17



İFi: Tanımlar-1

- **Refrakter İFi**
 - Tedaviye altında iken;
 - Kötüleşme
 - Yeni gelişen
 - Klinik semptom ve bulgular
 - Radyolojik bulgular
 - “İmmün rekonstitüsyon” ekarte edilmeli

İFi: Tanımlar-2

- **Persistan İFi**
- Tedavinin başlangıcından itibaren değişmeme
- Yanıt eksikliği, daha fazla tedavi ihtiyacı
 - Bağışık durumu iyi hastada
- Tedavi başarısının başlangıcı olabilir
 - Kalıcı nötropenik ve/veya bağışıklığı baskılanmış konakta terapötik yanıt

İFi: Tanımlar-3

- **Relaps İFi**
- Antifungal tedavinin kesilmesinden sonra
 - Aynı bölgede aynı etkenin neden olduğu İFi
- Öncesinde antifungal tedaviye yanıt gerektirir
- Etken tespiti zor olabilir
- “İmmün rekonstitüsyon ” sırasında alevlenmeden ayırt edilmeli

İFi: Tanımlar-4

- **“Breakthrough” İFi (biFi)**
- Bir antifungal ilaca maruz kalma sırasında gelişen İFi
- Antifungal ilacın farmakokinetik özelliklerine bağlı
 - Optimal uyum varlığında, minimum antifungal maruziyetten sonra ilk belirtiler/bulguların ortaya çıkması
 - Minimum antifungal maruziyet:
 - Kararlı duruma kadar geçen süre
 - Antifungalın son dozundan sonra
 - Bir doz aralığından daha kısa bir sürede gelişme
 - Yarılanma ömrü, doz aralıkları
 - İlaça bağlı (8 saat-7gün)

Clinical Infectious Diseases

SUPPLEMENT ARTICLE



The Evidence Supporting the Revised EORTC/MSGERC Definitions for Invasive Fungal Infections

Peter G. Pappas,¹ Sharon C-A. Chen,² and J. Peter Donnelly³

¹Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA, and Chair, Scientific Committee, Mycoses Study Group Education and Research Consortium;

²Centre for Infectious Diseases and Microbiology Laboratory Services, Institute of Clinical Pathology and Medical Research, New South Wales Health Pathology, Westmead Hospital and the University of Sydney, Sydney, Australia; and ³Department of Hematology, Radboud University Medical Center (UMC), Nijmegen, The Netherlands

EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group

Matteo Bassetti,^{1,2} Elie Azoulay,^{3,4} Bart-Jan Kullberg,⁵ Markus Ruhnke,⁶ Shmuel Shoham,⁷ Jose Vazquez,⁸ Daniele Roberto Giacobbe,¹ and Thierry Calandra⁹

Download

- Yoğun bakım ünitelerinde İFi tanımları
 - İki olasılık düzeyi tanımlandı
 - “Proven”, kanıtlanmış
 - “Probable”, olası

Yoğun Bakım Ünitelerinde İnvaziv Kandidiyazis (İK) Tanımlanması-1

- Kanıtlanmış İK
- Aşağıdakilerden en az biri olmalı:
 - Steril bir bölgeden iğne aspirasyonu veya biyopsisi ile elde edilen örnekte histopatolojik, sitopatolojik veya doğrudan mikroskopik incelemede *Candida* türleri ile uyumlu tomurcuklanan hücreler (kültür ya da PCR ile doğrulanmalı)
 - Klinik veya radyolojik bulgularla birlikte, steril bir bölgeden steril bir prosedürle (<24 saat yerleştirilmiş drenaj dahil) elde edilen örnekte *Candida* türlerinin üremesi
 - Kan kültüründe *Candida* türlerinin üremesi.

Yoğun Bakım Ünitelerinde İnvaziv Kandidiyazis (İK) Tanımlanması-2

Olası İK

- En az bir klinik kriter
 - Fundoskopik incelemede oküler bulgular
 - BT'de hepatosplenik lezyonlar
 - Klinik veya radyolojik (pulmoner olmayan) anormallikler



- En az bir mikolojik kriter
 - Ardışık iki örnekte pozitif serum 1,3-β-d-glukan
 - Cerrahi olarak/ eksternal drenajdan 24 saat içinde alınan intraabdominal örnekte *Candida* üremesi



- En az bir konak faktörlü
 - ≥ Günde 20 mg/gün glukokortikoid tedavisi
 - Nötropeni (MNS ≤500 hücre/ mm³)
 - Bozulmuş bağırsak duvar bütünlüğü
 - Kan dolaşımı enfeksiyonuna karşı bozulmuş kutanöz bariyerler (
 - ≥ 2 bölgede *Candida* kolonizasyonu
 - Hematopoetik kök hücre nakli (HSCT)
 - Solid organ nakli (SOT)

Yoğun Bakım Ünitelerinde İnvaziv Aspergilloz (İA) Tanımlanması-1

- **Kanıtlanmış İA**
- Aşağıdakilerden en az biri olmalı:
- İğne aspirasyonu veya biyopsi ile elde edilen örneğin, histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelenmesinde, doku hasarının kanıtı ile birlikte *Aspergillus spp* ile uyumlu hiflerin varlığı (kültür veya PCR ile doğrulama gerekli)
- Klinik veya radyolojik bulgular varlığında, steril bir bölgeden steril bir prosedürle elde edilen örnekte *Aspergillus spp.*'nin üretilmesi

Yoğun Bakım Ünitelerinde İnvaziv Aspergilloz (İA) Tanımlanması-2

Olası İPA

- En az bir klinik/radyolojik kriter
 - Yoğun, iyi sınırlı lezyonlar $\pm$ halo işareti
 - Hava-hilal işareti
 - Kavite
 - Kama şeklinde ve segmental/lober konsolidasyon
- Bronkoskopide
 - Trakeobronşiyal ülserasyon,
 - Psödomembran,
 - Nodül,
 - Plak veya eskar



- En az bir konak faktörlü
 - $\geq$ Günde 20 mg/gün glukokortikoid tedavisi
 - Nötropeni (MNS ≤ 500 hücre/ mm³)
 - KOAH, bronşektazi
 - Dekompanse siroz
 - İmmüsupresif tedavi
 - Son 90 gün içinde immünosupresif tedavi
 - HSCT, SOT
 - HIV
 - Ağır grip/diğer şiddetli viral pnömoniler (COVID-19)



- En az bir mikolojik kriter
 - Bir alt solunum yolu örneğinde;
 - *Aspergillus* spp varlığını gösteren sitoloji, doğrudan mikroskopi ve / veya kültür
 - Plazma / serumda galaktomannan antijen indeksi > 0.5 ve / veya
 - BAL'da galaktomannan antijen > 0.8

“Breakthrough” İFi (bİFi)

- İFi önlemek için antifungal profilaksi uygulamaları
 - İFi’de azalma
 - Epidemiyolojide değişiklik
 - bİFi gelişimi
 - Yüksek morbidite ve mortalite
 - Tanı güç
 - Küf-aktif profilaksi ile biyobelirteçlerin performansında azalma



An Approach to Suspected Invasive Fungal Infection in Patients with Hematologic Malignancy and HCT Recipients with Persistent Neutropenic Fever Despite Mold-Active Prophylaxis

Erica Stohs¹ · Andrea Zimmer¹

Mold-active prophylactic agent	Reported breakthrough IFIs	Studies in patients with acute leukemias	Studies in HCT recipients
Posaconazole	Aspergillosis	[4, 14, 82–87]	[82, 88, 89]
	Mucormycosis		
	Candidiasis		
	Fusariosis		
	<i>Geosmithia</i> spp.		
Voriconazole	Mucormycosis	[17, 90, 91]	[7, 17, 18, 92–94]
	Candidiasis		
	Aspergillosis		
	Fusariosis		
	Scedosporiosis		
	<i>Acremonium</i> spp.		
	<i>Scopulariopsis</i> spp.		
	<i>Penicillium</i> spp.		
Isavuconazole	Candidiasis	[29, 30]	[20]
	Mucormycosis		
	Aspergillosis		
	Fusariosis		
	Scedosporiosis		

bİFİ Risk Faktörleri-1

Konakçı Faktörleri

- Akut lösemi
- Mukozit, fungal translokasyon
- İmmünosupresyon
 - Nötropeni varlığı ve süresi
 - Kortikosteroid tedavisi
 - Diğer immünosupresif ilaçlar
- Santral venöz kateter
- Yoğun bakım ünitesi
- En az 14 gün süreyle ≥ 2 antibiyotik maruziyeti
- Kaynak kontrolünün başarısızlığı
 - Drene edilmemiş apse
 - Optimal antifungal farmakokinetiğe izin vermeyen "korunaklı" bölgeler
- Doğal ve adaptif bağışıklık proteinlerini kodlayan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri
 - Dektin-1 ve DC-SIGN, TLR4 ve diğerleri

bİFİ Risk Faktörleri-2

Mantar Faktörleri

- Virülans özellikleri
 - Adherens
 - Konak savunmasından kaçma
 - Doku hasarı
 - Olumsuz mikro ortamlara adaptasyon
 - Termotolerans
 - Hipoksi
 - Demirden fakir koşullar
- Etki spektrumu dışındaki mantar
- Antifungal ilaç direnci/toleransı
- Biyofilm oluşumu
- Antifungal maruziyet
 - bİFİ nedeni dirençli mantar seçimi
- Bakteriyel veya fungal miks infeksiyon

bİFİ Risk Faktörleri-3

İyatrojenik faktörler

- Uygun olmayan antifungal seçimi ve dozajı
- Öngörülemeyen farmakokinetik
 - Doğru doza rağmen yetersiz plazma ve doku ilaç düzeyi
- Terapötik ilaç düzey takibi (TİDT) yapılamaması
- Yanlış uygulama prosedürleri
- Vasküler cihazlar/yabancı cisimler üzerindeki biyofilmlerin uygun olmayan yönetimi
- Görüntülemenin yanlış yorumlanması

Antifungal Yönetim

Süreç Ölçümleri	Sonuç Ölçümleri
▪ Antifungal ilaç tüketimi	▪ Yüksek riskli hastalarda önleyici stratejiler
▪ Kurumsal yönergelere uyum	▪ İnvaziv mantar enfeksiyonu tedavisi oranı
▪ İlaç seçimi	▪ Direnç
▪ Doz	▪ Maliyet
▪ Terapötik ilaç düzey takibi (TİDT)	
▪ De-eskalasyon	
▪ İntravenöz-oral dönüşüm	
▪ Hızlı tanı testlerinin kullanımı	
▪ Kaynak denetimi	
▪ Eğitim	

Urbancic KF. Curr Opin Infect Dis 2018 ; 31: 1-9

Hamdy RF. Virulence 2017; 8: 658–672.

Munoz P. J Antimicrob Chemother 2016; 71 Suppl 2: ii5–ii12

Munoz P. Mycoses 2015; 58 Suppl 2: 14–25.

Önerilen İFi yönetim Ölçütleri

Table 3 Recommended IFD management metrics

Quality of invasive mould infection management

Appropriate fungal diagnostics performed for suspected invasive mould infection

- If lung infiltrates present: BAL with galactomannan, microscopy, culture and *Aspergillus* PCR within 72 h
- If a mould is isolated from culture: identification to species level and susceptibility testing performed
- Repeat imaging after 2 weeks as clinically indicated

Quality of invasive Candida infection management

Appropriate fungal diagnostics performed for suspected invasive *Candida* infection

- Two sets of blood cultures collected
- Repeat blood cultures collected until negative result attained
- Susceptibility testing performed
- CVC removal within 24 h where possible

Quality of TDM

Use of TDM for antifungal agents to guide dose optimisation

Antifungal TDM blood samples taken according to evidence-based guidelines

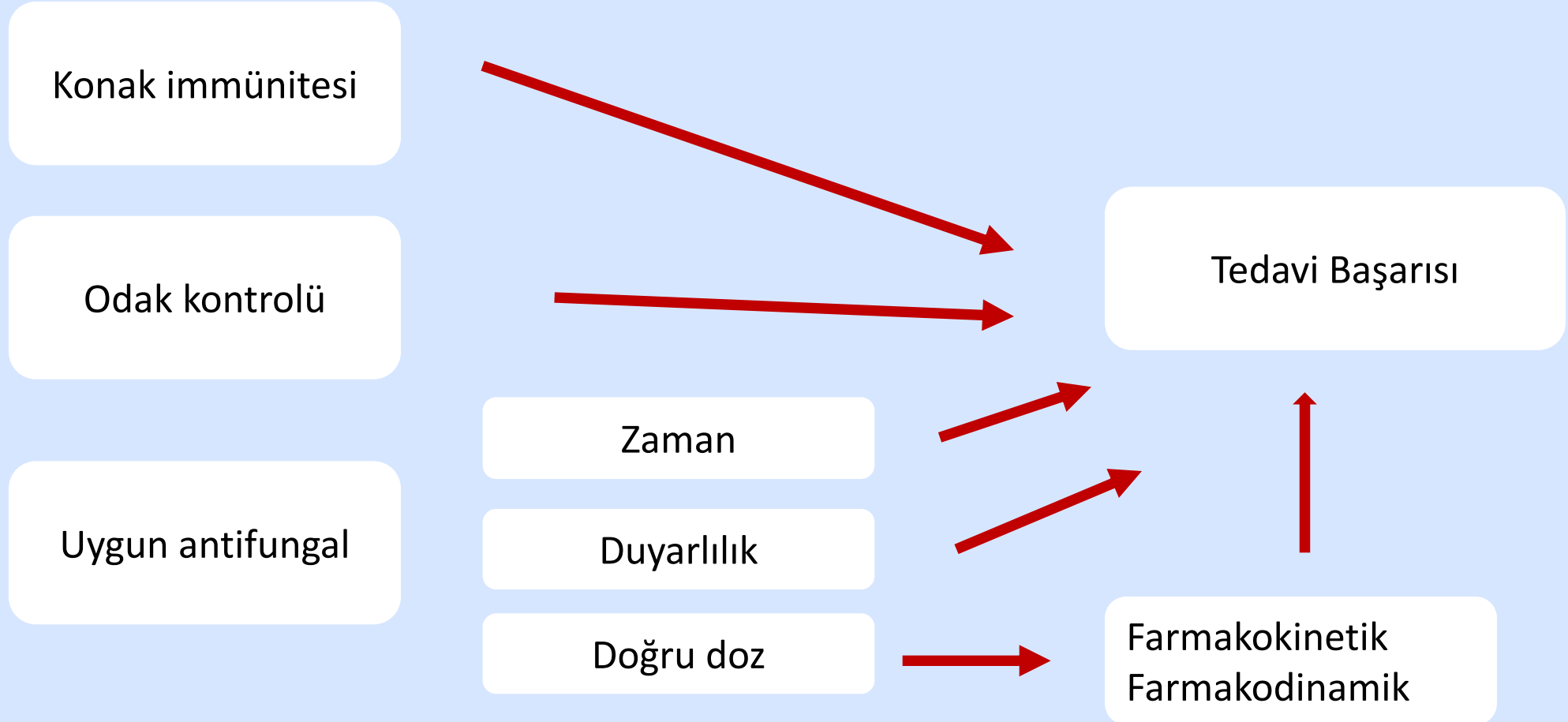
Antifungal TDM results acted upon according to evidence-based guidelines

BAL, bronchoalveolar lavage; CVC, central venous catheter; PCR, polymerase chain reaction; TDM, therapeutic drug monitoring.

İFi Tedavide İlkeler

- Multidisipliner yaklaşım
- Epidemiyoloji
 - Fungal etkenlerin ve antifungal duyarlılığın devamlı takibi
- Tedavi protokolleri
 - Lokal epidemiyolojik veri ve antifungal duyarlılık veriler ışığında
- Uygun “antifungal stewardship” programı
- Antifungallerin maliyet-etkin kullanılması
- İlaç etkileşimleri ve yan etkilerin en aza indirilmesi

Antifungal Tedavi Başarısı



İFi'de Tedaviye Erken Başlama

- Tedavi ve hastalık yönetiminde önemli gelişmeler var
 - Buna rağmen ölüm oranı artmakta
- Erken tanı
 - Rutin klinik uygulamada zor
 - Hedefe yönelik tedavilerin başlatılmasında anahtar
- Tedaviye erken başlanması
 - Tedavi başarısında artış
 - Mortalitede azalma

	Prophylaxis	Empirical	Diagnostics-driven (pre-emptive)				Directed
			I	II	III	IV	
Radiological signs & clinical symptoms	No	Persistent febrile neutropenia	No	Clinical (any new infiltrate not fulfilling the EORTC/MSG criteria)		Radiological signs on CT (dense, well-circumscribed lesions with or without a halo sign, air-crescent sign, or cavity)	
Mycology results	Negative	Negative	Positive biomarker or culture	Negative	Positive biomarker or culture	Negative	Positive biomarker or microscopy or culture
Evidence of IFD	No	No	No	No	No	Yes	Yes
Evidence of IFI	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes
EORTC/MSG	–	–	–	–	–	Possible	Probable
Final diagnosis	No IFD		IFD cannot be excluded			IFD	

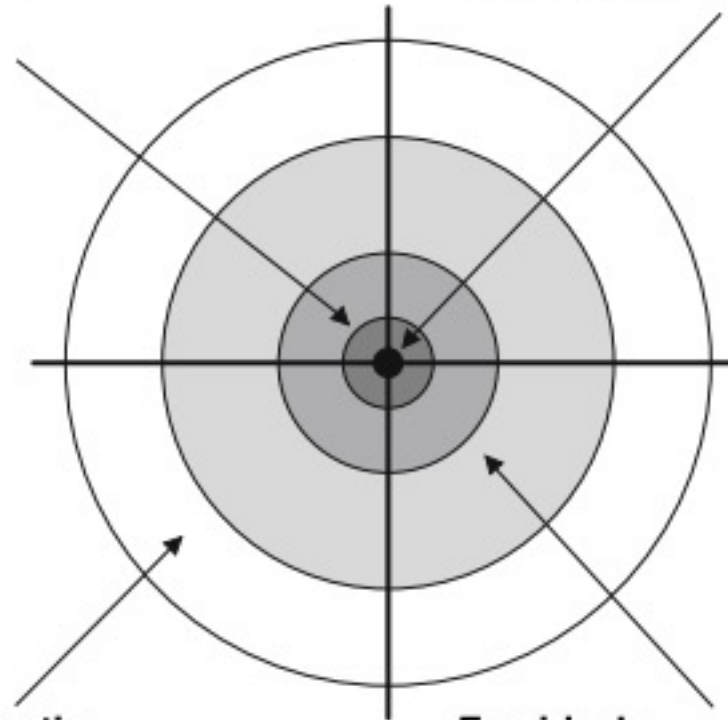
Figure 1. Patterns of IFD. (Adapted with permission from Maertens et al.⁶) EORTC/MSG, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group;⁵ IFI, invasive fungal infection; IFD, invasive fungal disease.

Pre-emptive:

laboratory tests or radiographic signs conclusive of IFI, no definitive proof by histopathology or culture

Targeted:

definitive proof by histopathology or culture of pathogen and invasiveness of disease

**Prophylactic:**

no attributable signs and symptoms

Empirical:

clinical signs and symptoms of infection, no pathogen identified

Fig. 1. Antifungal strategies for patients at high risk of invasive fungal infection (IFI).

Recommendations for allogeneic HSCT recipients (2013)

Antifungal prophylaxis*	Pre-engraftment Low risk for moulds	Pre-engraftment High risk for moulds	GvHD
Fluconazole	A-I	A-III - against	A-III against
Itraconazole	B-I	B-I	B-I
Voriconazole	B-I	B-I	B-I
Posaconazole OS/Tablet	B-II	B-II	A-I
Micafungin	B-I	C-I	C-II
Caspofungin /anidulafungin	No data	No data	No data
Liposomal Amphotericin B	C-II	C-II	C-II
Aerosolized amphotericin B plus fluconazole	C-III	B-II	No data



*For doses & need for Therapeutic Drug Monitoring: please refer to slides 21 and 22

The role of primary antifungal prophylaxis in patients with haematological malignancies

L. Pagano and M. Caira

Istituto di Ematologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

TABLE 1. Therapeutical recommendation by International Guidelines on antifungal prophylaxis in AML and allo-HSCT [47–49]

	FLUCO	VORICO	ITRA	POSA	CASPO	L-AmB	MICA
ECIL-3–4 [49]							
CT	C-I	–	C-I	A-I	–	C-I	–
Allo-HSCT	A-I	A-I	B-I	A-I	–	C-I	C-I
DGHO [50]							
Neutropenic	C-I	CII	C-I	A-I	C-I	C-II	–
Allo-HSCT	A-I	CII	C-I	A-I	–	–	C-I
IDSA [51]							
(against <i>Candida</i>)							
AL	A-I	–	A-I	A-I	A-I	–	A-I
Allo-HSCT	A-I	–	–	A-I	–	–	A-I
IDSA [51]							
(against <i>Aspergillus</i>)							
AML-MDS	–	–	–	B-I	–	–	–
British	–	–	B-II	A-I	–	B-II	–
guidelines [52]							
NCCN [53]							
AML-MDS	2B	2B	–	I	–	2B	–
Allo-HSCT	I	2B	2B	2B	–	2B	I
ESCMID [54]							
Neutropenic	A-I	A-I	B-I	A-I	C-II	B-IVC-III	A-IVC-I
allo-HSCT							

AML, acute myeloid leukaemia; allo-HSCT, allogeneic haematopoietic stem cell transplant; MDS, myelodysplastic syndrome; FLUCO, fluconazole; VORICO, voriconazole; ITRA, itraconazole; POSA, posaconazole; CASPO, caspofungin; L-AmB, liposomal Amphotericin B; MICA, micafungin; CT, chemotherapy; ECIL, European Conference on Infections in Leukaemia; DGHO, German Society for Haematology and Oncology; IDSA, Infectious Diseases Society of America; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Empirik Antifungal Tedavi-I

- Nötropenik hastalarda geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi ile 3-5 günde ateşin düşmemesi
- Gereksiz tedavi
- Potansiyel yan etkiler
- Maliyet gibi kısıtlamaları var

Empirik Antifungal Tedavi-II

- FEN'de İFİ
 - morbidite ve mortalitesi yüksek
 - erken tanısı güç
 - tedavi geciktiğinde genellikle etkisiz
- Ampirik antifungal tedavi kararı verilirken;
 - İFİ riski
 - Hedeflenen fungal patojenler
 - Önceden antifungal profilaksi değerlendirilmeli

ORIGINAL ARTICLE

European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 Update

J Maertens¹, O Marchetti², R Herbrecht³, OA Cornely⁴, U Flückiger⁵, P Frère⁶, B Gachot⁷, WJ Heinz⁸,

Table 3 ECIL 3 guidelines on empirical antifungal treatment in neutropenic patients with persistent or relapsing fever (the updated items are reported in bold italic)

<i>Antifungal agent</i>	<i>Daily dose</i>	<i>Level of recommendation</i>	<i>CDC grading</i>	
			<i>Level of evidence for</i>	
			<i>Efficacy</i>	<i>Safety</i>
Liposomal ampho B	3 mg/kg	A ^a	I	I
Caspofungin	50 mg	A ^{a,b}	I	I
ABCD	4 mg/kg	B ^c	I	I
ABLC	5 mg/kg	B ^c	I	I
Itraconazole	200 mg i.v.	B ^{b,e}	I	I
Voriconazole	2 × 3 mg/kg i.v.	B ^{b,d,e}	I	I
<i>Micafungin</i>	<i>100 mg</i>	<i>B</i>	<i>II</i>	<i>II</i>
Ampho B deoxycholate	0.5–1 mg/kg	B ^c /D ^f	I	I
Fluconazole	400 mg i.v.	C ^{b,e,g}	I	I

Pre-emptive Tedavi-I

- Steril bir bölgeden ya da doku örneklerinden patojen elde edilememesi
- Klinik ve/veya laboratuvar bulgularının İFi düşündürmesi
- Tanımında görüş birliği yok
 - Hastaların nasıl izleneceği ?
 - Hangi belirteçler ne sıklıkta kullanılacak ?
 - Görüntüleme yöntemleri ne zaman, ne sıklıkta
 - Hangi antifungal ilaç, ne zaman ?
 - Tedavi sonlanımı ne zaman ?

Pre-emptif Tedavi-II

- İnvaziv fungal hastalık prevalansının $\geq 7\%$ olması
- Biyobelirteç sonuçlarının 24 saat içinde elde edilmesi
- Bilgisayarlı tomografiye hızlı erişim
- Küf etkin profilaksi almayan nötroopenik hastalarda

REVIEW ARTICLE

Edward W. Campion, M.D., *Editor*

Invasive Candidiasis

N Engl J Med 2015;373:1445-56.

DOI: 10.1056/NEJMra1315399

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society

Table 1. Risk Factors for Invasive Candidiasis.*

Critical illness, with particular risk among patients with long-term ICU stay

Abdominal surgery, with particular risk among patients who have anastomotic leakage or have had repeat laparotomies

Acute necrotizing pancreatitis

Hematologic malignant disease

Solid-organ transplantation

Solid-organ tumors

Neonates, particularly those with low birth weight

Use of broad-spectrum antibiotics

Presence of central vascular catheter, total parenteral nutrition

Hemodialysis

Glucocorticoid use or chemotherapy for cancer

Candida colonization, particularly if multifocal (colonization index >0.5 or corrected colonization index >0.4)

- Toplam parenteral beslenme
- Geniş spektrumlu antibiyotikler
- Yüksek APACHE puanları
- Akut böbrek yetmezliği, özellikle hemodiyaliz gerektiriyorsa
- Önceki cerrahi, özellikle abdominal cerrahi
- Gastrointestinal sistem perforasyonları ve anastomoz sızıntıları

Table 2. Diagnostic Tests for Invasive Candidiasis.*

Test and Specimen Type	Sensitivity %	Specificity %	Findings from Studies	Comments
Culture (blood)	21–71	NA	Per-patient sensitivity (based on autopsy studies) may be underestimated since patients with positive antemortem blood cultures but with no evidence of organ infection on autopsy were not included ^{9,17}	Obtain daily blood cultures (total volume, 40–60 ml in 10-ml bottles for adults) and additional sets during febrile episodes; sensitivity can be increased by including a mycosis bottle. ¹⁸
β -D (blood)	65–100	31–79	Performance depends on cutoff value and no. of positive samples required ¹⁹ Sensitivity is species-dependent: <i>C. krusei</i> , 100%, 3 cases; <i>C. tropicalis</i> , 91%, 11 cases; <i>C. albicans</i> , 83%, 36 cases; <i>C. glabrata</i> , 81%, 26 cases; <i>C. parapsilosis</i> , 72%, 18 cases ²⁰	Not specific for candida. Positive test result requires confirmation and identification of infecting organism (<i>aspergillus</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> or candida). ^{18,21} Many potential sources for contamination: hemodialysis with cellulose membranes, human blood products (immunoglobulins or albumin), amoxicillin-clavulanate or piperacillin-tazobactam, severe bacterial infections, surgical sponges and gauzes containing glucan, and severe mucositis. ^{22–24} High negative predictive value in several studies with intermediate prevalence. ²⁰ However, limited sensitivity in other studies suggests that negative predictive value may be insufficient in high-risk patients. ^{19,21,25} Candida mannan antigen and antimannan antibodies tests may be preferable for circumstances in which candida is main fungal pathogen and risk of false positive β -D-glucan test is high. ^{25,26}
Candida mannan antigen and anti-mannan antibodies (blood or CSF)	Per patient, 83 (IQR, 79–87); per sample, 62 (IQR, 55–68)	Per patient, 86 (IQR, 82–90); per sample, 96 (IQR, 94–98)	Sensitivity and specificity results were given per patient and per sample ²² Sensitivity is species-dependent and lower for <i>C. parapsilosis</i> and <i>C. krusei</i> (40–50%) than for <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> and <i>C. tropicalis</i> (80–100%) ²⁶	Combined antigen-antibody test required for maximum sensitivity. Used to detect blood-culture negative hepatosplenic candidiasis and CNS candidiasis. ²²
PCR assay (blood)				
Noncommercial	82–98	87–98	Patients had candidemia or invasive candidiasis ²⁷ ; results based on meta-analysis of range of in-house multiplex PCR assays	PCR formats specific for detection of candida preferred since they are less prone to contamination by airborne fungi and fungal DNA. In general, sensitivities are similar to those of culture results for candidemia and better for deep-seated candidiasis, with shorter turnaround time. Lack of multicenter validation. ²⁷ For deep-seated candidiasis, sensitivity and specificity higher than with β -D-glucan. ^{17,28}
SeptiFast	48–72	99	Results based on meta-analysis ²⁹	Detects <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , and <i>Aspergillus fumigatus</i> . Labor-intensive. Risk of false positive results for aspergillus.
T2Candida Panel	91	94	Multicenter study among 1501 patients (6 of 1501 candidemic) and additional 250 spiked samples ^{30†}	Detects <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , and <i>C. tropicalis</i> . Appears promising but validation in higher-risk populations needed.

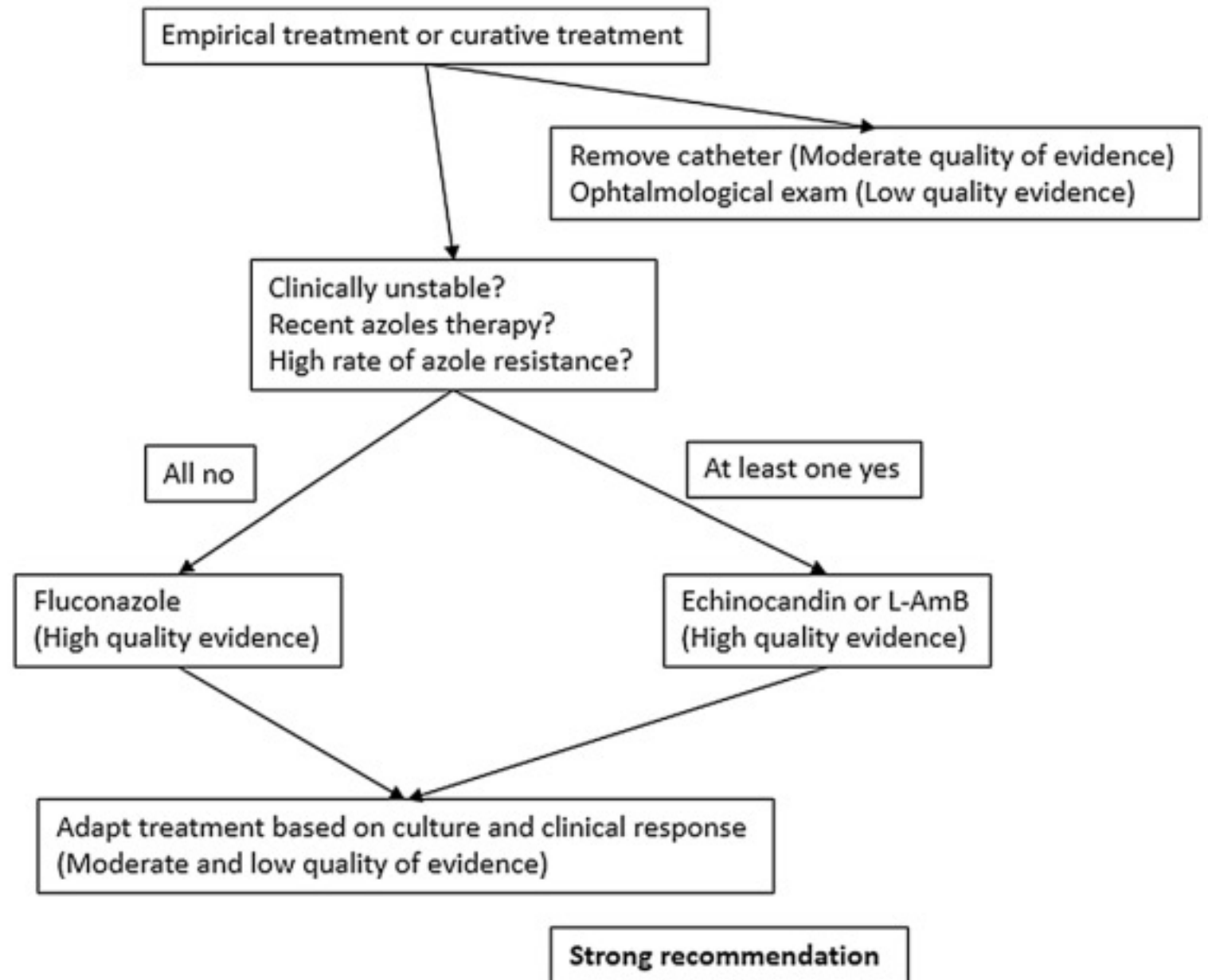
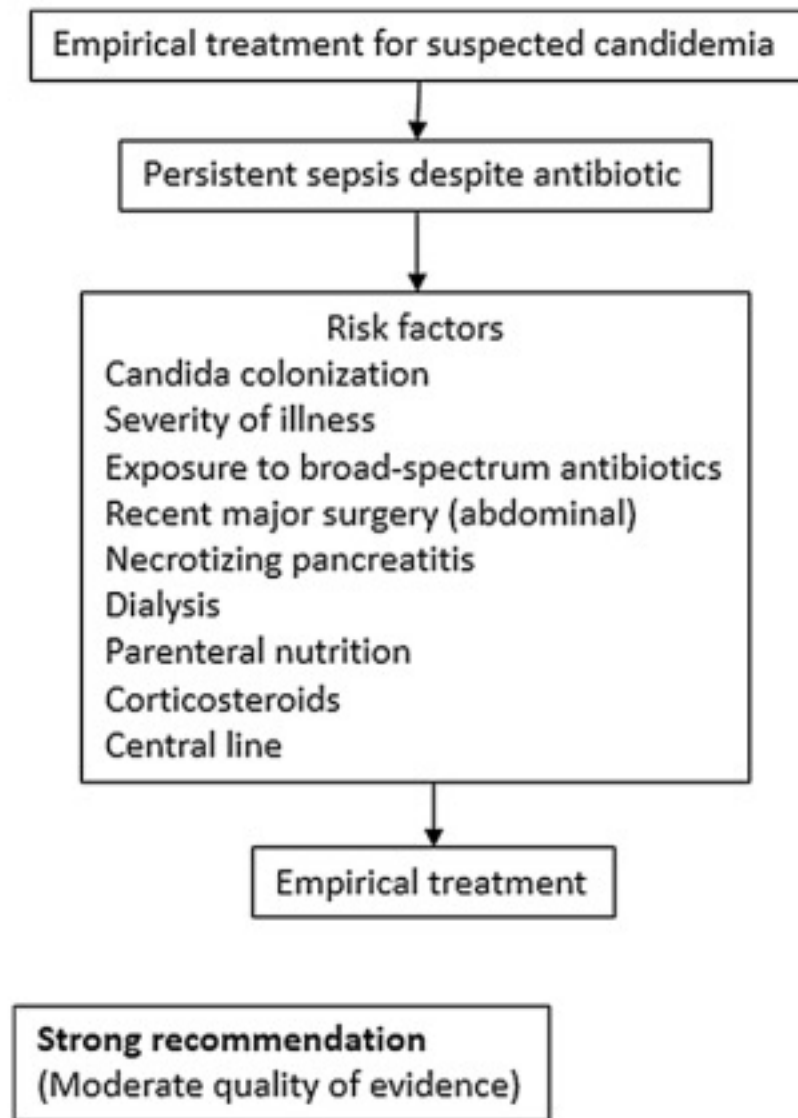
* CFS denotes cerebrospinal fluid, CNS central nervous system, ICU intensive care unit, IQR interquartile range, NA not available, and PCR polymerase chain reaction. For further information see Cleveland et al.,² Arendrup et al.,⁶ and Lortholary et al.⁷

† A spiked sample is a negative sample to which candida has been added.

Table 5. ECIL-6 recommendations for first-line treatment of candidemia after species identification.

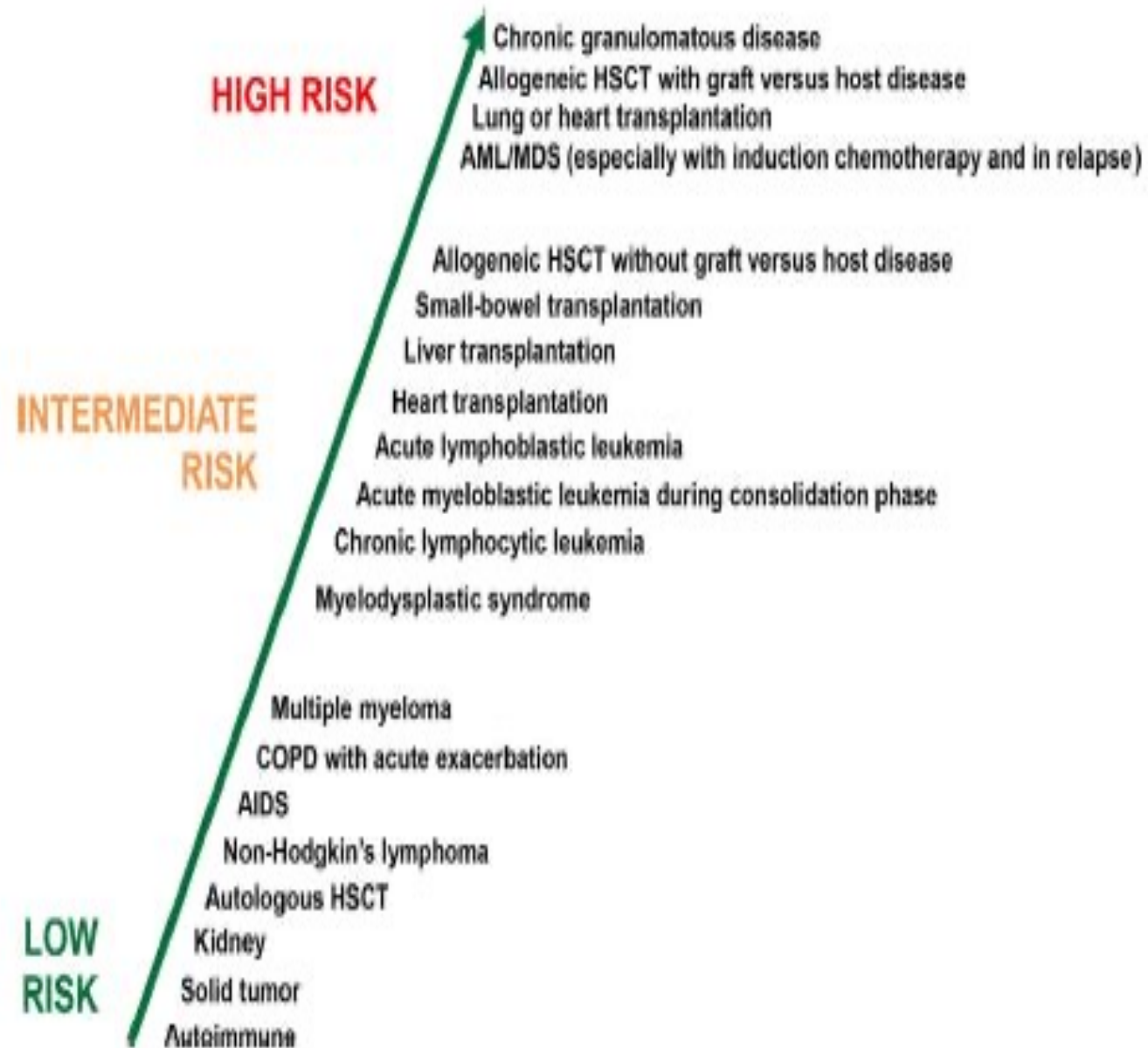
Candida species	Overall population		Hematologic patients	
<i>C. albicans</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Fluconazole ^b	A I	Fluconazole	C III
	Liposomal amphotericin B	A I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	A II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	A II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. glabrata</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. krusei</i>	Echinocandins ^a	A II	Echinocandins ^a	A III
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
Oral stepdown	Voriconazole	B I	Voriconazole	C III
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	A II	Fluconazole	A III
	Echinocandins ^c	B II	Echinocandins	B III

^aSame grading for anidulafungin, caspofungin, micafungin; ^bnot in severely ill patients; ^cif echinocandin-based regimen introduced before species identification and patient responding clinically and microbiologically (sterile blood cultures at 72 h), continuing use of echinocandin might be considered.



İnvaziv Aspergilloz (İA)

- Uygun tedavi edilmediğinde kaba mortalite oranı %80-90
- İnvaziv pulmoner aspergillozda mortalite hala yüksek,
 - Etkili antifungal tedavinin erken başlanması ile mortalite %50 e kadar azaltılmakta
- Sağ kalımı etkileyen faktörler
 - Zamanında tanı
 - Erken antifungal tedavi



iA Tanı

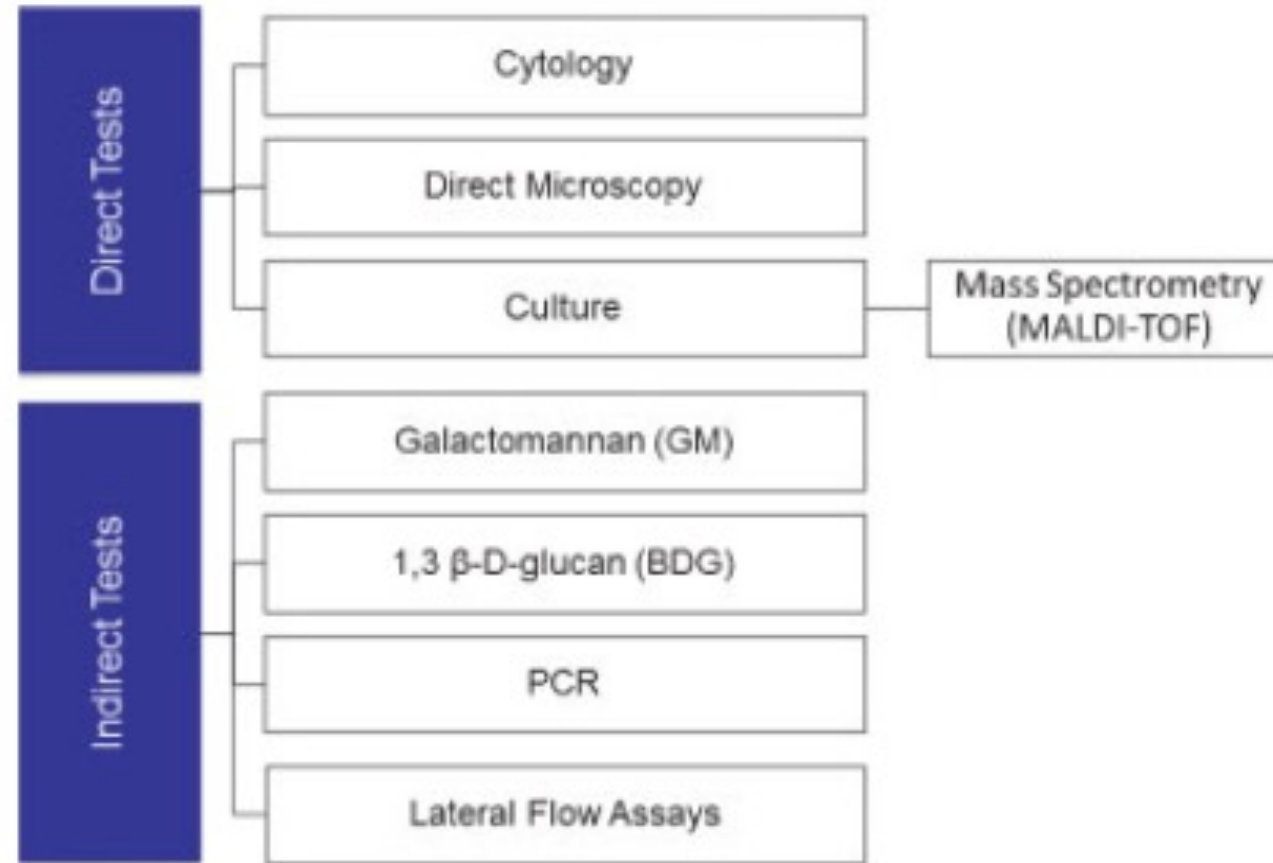


Fig. 1 Methods used for the detection of invasive aspergillosis.

İA'da Tanı Güç

- Rutin antifungal profilaksi
- Erken empirik tedavi
 - Gereksiz antifungal ilaç tedavisi
 - İlaç yan etkisi
 - Artan sağlık bakımı giderleri
- Empirik  Pre-emptive
 - Duyarlı ve hızlı serolojik testlerle *Aspergillus* antijenlerinin saptanması
 - Genomik DNA dizilerinin saptanması
 - Tıbbi görüntüleme

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,b} 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}

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 x 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
Aspergillus 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
Aspergillus osteomyelitis and septic arthritis	Similar to IPA	Similar to IPA	Surgical resection of devitalized bone and cartilage is important for curative intent
Aspergillus 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
Aspergillus 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 daily), 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 cavitary 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	

ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients

Haematologica 2017
Volume 102(3):433-444

Frederic Tissot,¹ Samir Agrawal,² Livio Pagano,³ Georgios Petrikli

Table 8. ECIL-6 recommendations for salvage therapy of invasive aspergillosis.

	Grade	Comments
Liposomal amphotericin B	B II	No data on voriconazole failure
Amphotericin B lipid complex	B II	No data on voriconazole failure
Caspofungin	B II	No data on voriconazole failure
Itraconazole	C III	Insufficient data
Posaconazole ^a	B II	No data on voriconazole failure
Voriconazole ^a	B II	If not used in first-line
Combination	B II	Various studies and conflicting results

^aMonitoring of serum levels is indicated, especially if posaconazole oral suspension is used.



Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline

Targeted therapy of pulmonary disease—first line

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE ¹	QoE ²	QoE ³	Comment	Ref.
1) Neutropenia (non-allo HSCT recipients)	To increase response and survival rate	Isavuconazole 200 mg IV tid day 1–2, then 200 mg qd oral	A	I	II _t	II _t	D III, if mould active azole prophylaxis fewer adverse effects than voriconazole	[173,507,564,565]
2) Allo-HSCT (during neutropenia)		Voriconazole 2× 6 mg/kg IV (oral 400 mg bid) on day 1, then 2–4 mg/kg IV (oral 200–300 mg bid)	A	I	II _t	II _t	C III for start with oral; D III, if prior mould active azole prophylaxis; TDM	[170,172,507,566]
3) Allo-HSCT (w/o neutropenia) or other non-neutropenic patients		L-AmB 3 mg/kg	B	II	II _t	II _t		[171]
		Combination of voriconazole 6/4 mg/kg bid (after 1 week oral possible (300 mg bid)) + anidulafungin 200/100 mg	C	I	II _t	II _t	No significant difference compared to voriconazole, in GM-positive (subgroup) better survival; TDM	[172,566]
		Caspofungin 70 mg qd day 1, followed by 50 mg qd (if body weight <80 kg)	C	II	II	II		[567–569]
		Itraconazole 200 mg q12 h IV on day 1, then 200 mg/qd	C	III	II _{t,a}	II _{t,a}	D III for start with oral, TDM D III, if mould active azole prophylaxis	[507,537]
		AmB lipid complex (ABLC) 5 mg/kg	C	III	III	III		[570]
		Micafungin 100 mg	C	III	III	III		[571–573]
		AmB colloidal dispersion (ABCD) 4–6 mg/kg	D	I	II _t	II _t		[142]
		Conventional AmB 1–1.5 mg/kg	D	I	II _t	II _t		[170]
		Other combinations	D	III	III	III	Efficacy unproven	[574]
Life-threatening haemoptysis	Bridging until neutrophil recovery	Arterial embolization, emergency surgical intervention	B	III	III	III		[575]



Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline

Optimal therapy in documented azole-resistance

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	Ref.
<u>Isolate with voriconazole MIC = 2 mg/mL</u>	To cure IA	<u>Voriconazole + echinocandin combination therapy or L-AmB monotherapy for IA (as well as for CPA)</u>	A	III	The probability of voriconazole treatment failure may be higher than in voriconazole MIC <2	[529–532]
<u>Isolate with voriconazole MIC >2 mg/mL</u>	To cure IA	<u>L-AmB</u>	A	II _b		[113,114,533]
		<u>AmB lipid complex</u>	C	III		No reference found.
		<u>Voriconazole & anidulafungin</u>	B	III		[529]
		<u>Posaconazole & caspofungin</u>	C	III	Posaconazole not licensed for primary treatment	[534]
		<u>Caspofungin or micafungin</u>	C	III	Patients with contra-indications to AmB and other azoles	No reference found.

Mukormikozis

- Risk
 - Diabetes mellitus, özellikle ketoasidoz
 - Glukokortikoid tedavisi
 - Hematolojik maligniteler
 - HSCT
 - SOT
 - Demir aşırı yüklenmesi
 - AIDS
 - Travma/yanıklar
 - Yetersiz beslenme

Table 10. ECIL-6 recommendations for salvage and maintenance therapy of mucormycosis.

	Grade	Comments
Salvage therapy		
Management includes antifungal therapy, control of underlying disease and surgery	A II	
Posaconazole	B II	
Combination of lipid amphotericin B and caspofungin	B III	
Combination of lipid amphotericin B and posaconazole	B III	
Maintenance therapy		
Posaconazole	B III	Overlap of a few days with first-line therapy to obtain appropriate serum levels. Monitoring of serum levels might be indicated ^a

^aBoth comments apply to the oral solution but may not apply to the solid oral formulation.

TİDT

- **Hangi ilaç?**
 - Terapötik aralığı dar
 - Değişken farmakokinetik özellikler
 - Fizyolojik kararsızlık
- **Amaç?**
 - Optimal etkinlik
 - Minimal toksisite

TİDT, Neden? “one size fit all” ?

Özel Hasta Grupları	Bozulmuş Biyoyararlanım	İlaç Dağılımı/Proteine Bağlanmada Değişiklik	İlaç Klirensinde Değişiklik
▪ Çocuk/yenidoğan	▪ Mukozit/Stomatit	▪ Kaşeksi	▪ Böbrek fonksiyon bozukluğu
▪ Yaşlı	▪ Diyare	▪ Hipoalbuminemi	▪ Karaciğer fonksiyon bozukluğu
▪ Obez	▪ Kusma	▪ Hipobilirubinemi	▪ İlaç-ilaç etkileşimleri
▪ Hemodiyaliz	▪ Akorhidri/Asit baskılayıcı tedavi	▪ Effüzyon	
▪ Hemofiltrasyon	▪ Besinlerle etkileşim	▪ Sepsis	
▪ Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (EKMO)		▪ İnflamasyon	

Ashbee HR. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1162–1176

Chau MM. *Internal Med Journal* 2014; 44: 1364–1388

Myers E. *Curr Clin Micro Rpt* 2015: 2:55–66

Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitoring, ECIL 6 meeting, 2015

TİDT

- Önerilen
 - İtrakonazol
 - Vorikonazol
 - Posakonazol
- Gerekli değil
 - Amfoterisin B
 - Ekinokandinler
- Özel durumlarda yararlı
 - Flukonazol

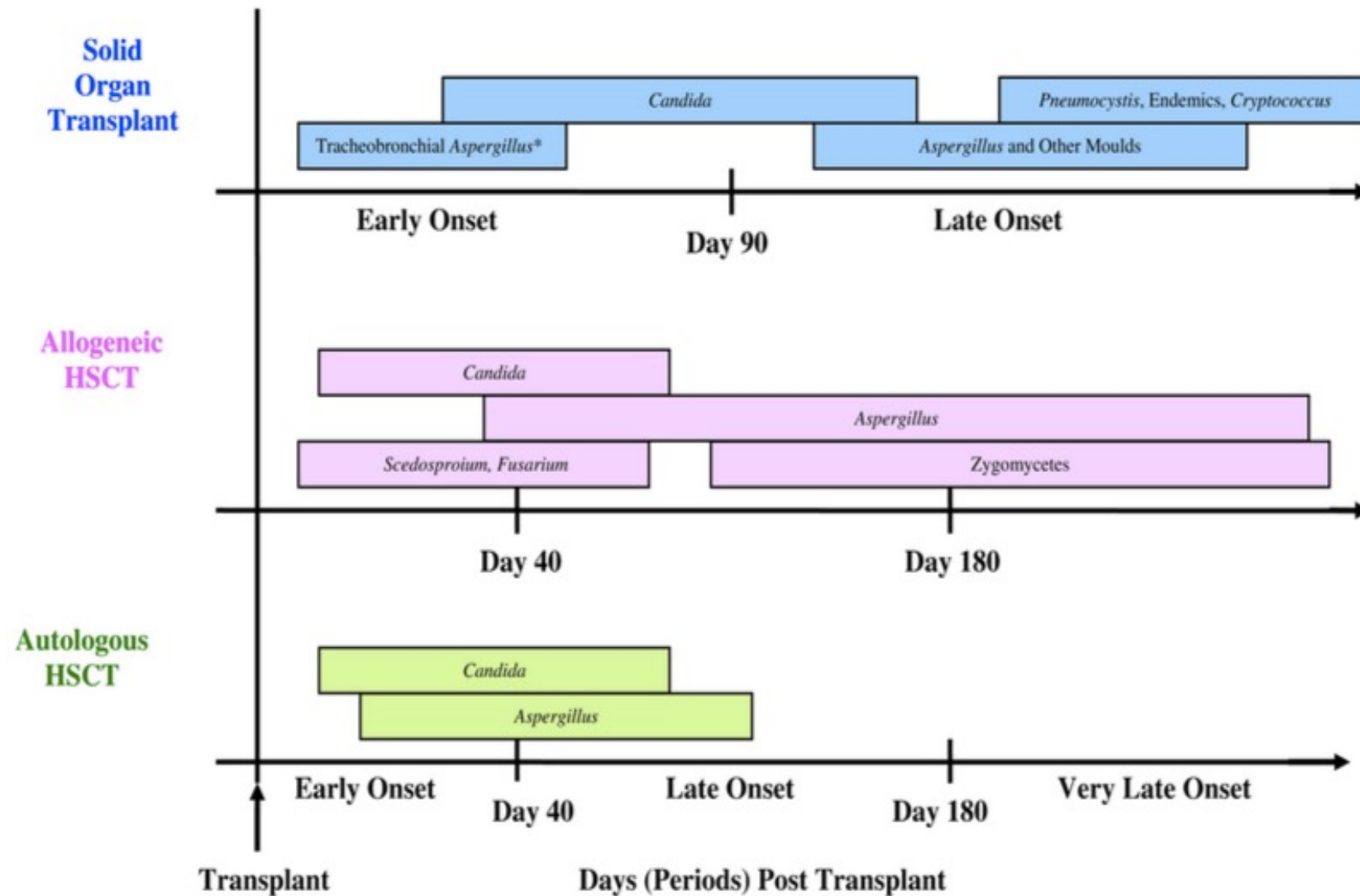
Ashbee HR. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1162–1176

Laverdiere M. Can J Infect Dis Med Microbiol 2014;25(6):327-343.

Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitoring, ECIL 6 meeting, 2015

Tablo 1. Kılavuzlardaki Antifungal İlaç Düzeyi Takibi Önerileri (13,14,16)

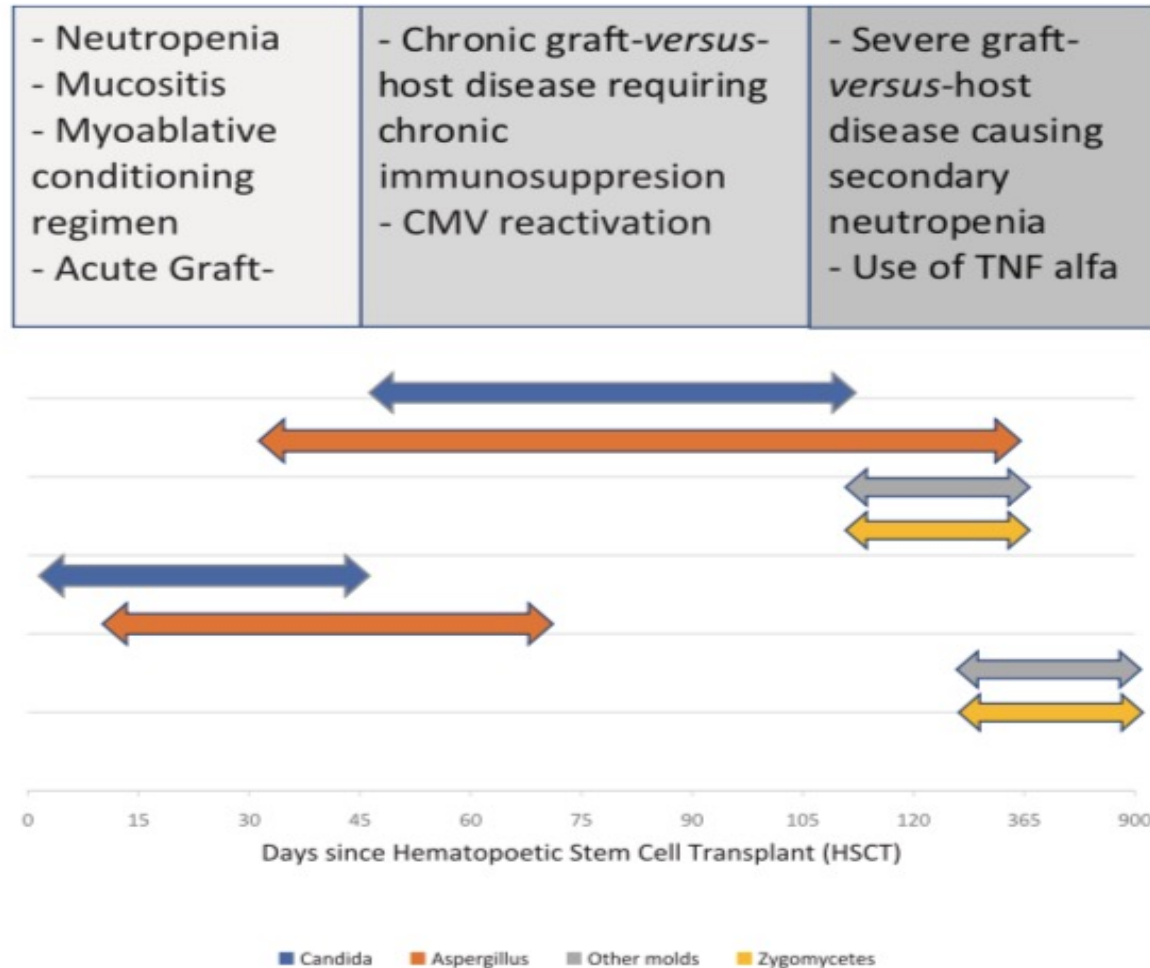
Antifungal	İlk Örneğin Alınma Zamanı	Dozla ilişkili Örnek-leme Zamanı	Hedef Aralığı (mg/lt)								
			Profilaksi			Tedavi			Güvenlik		
			Ashbee <i>et al.</i> (14)	Chau <i>et al.</i> (13)	ECIL-6 (16)	Ashbee <i>et al.</i> (14)	Chau <i>et al.</i> (13)	ECIL-6 (16)	Ashbee <i>et al.</i> (14)	Chau <i>et al.</i> (13)	ECIL-6 (16)
İtrakonazol	7-15 gün	Çukur düzeyi	0.5-4 (HPLC)	>0.5	0.5-4 (HPLC)	1-4 (HPLC)	>0.5-1 (HPLC) (MİK'e bağlı)	1-4 (HPLC)	<3-4 (HPLC) 17 (BA)	-	<4 (HPLC) 17 (BA)
Vorikonazol	2-5 gün [†]	Çukur düzeyi	1-6	1-6	1-6	1-6	1-6	1-6	<4-6	<5-6	<5-6
Posakonazol	Tablet/ IV form: 3 gün sonra Süspan-siyon: 5-7 gün sonra	Çukur düzeyi	>0.7	>0.7	>0.7	>1	>1	>1	-	-	-
Flukonazol*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İsavuconazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Flusitozin	3-5 gün	Oral doz sonrası 2 saat IV doz sonrası 30 dakika							50-100	<100 30-80 (Kripto-kokoz)	-
Ekinokandinler	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poliyenler	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



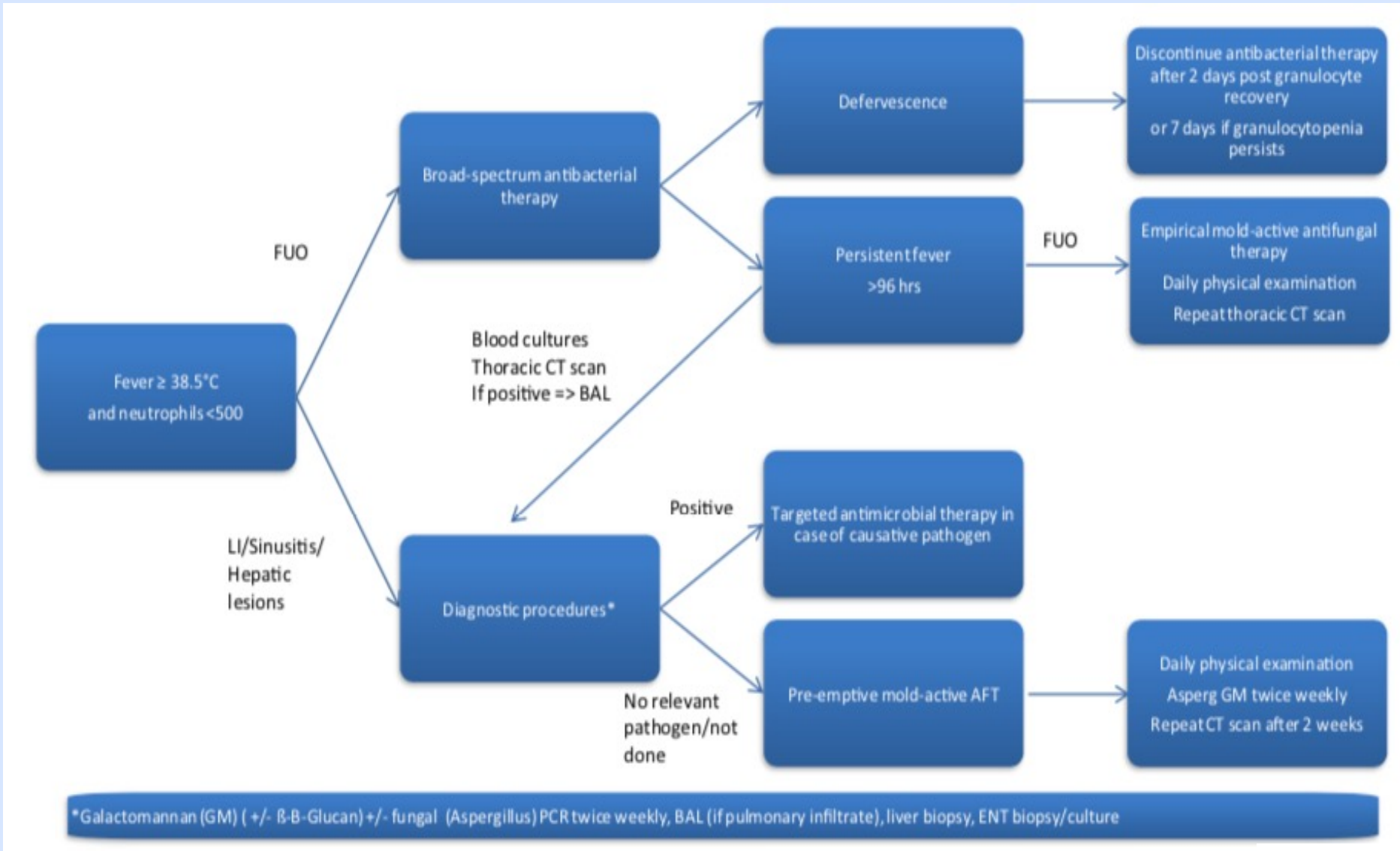
*Unique to lung transplant

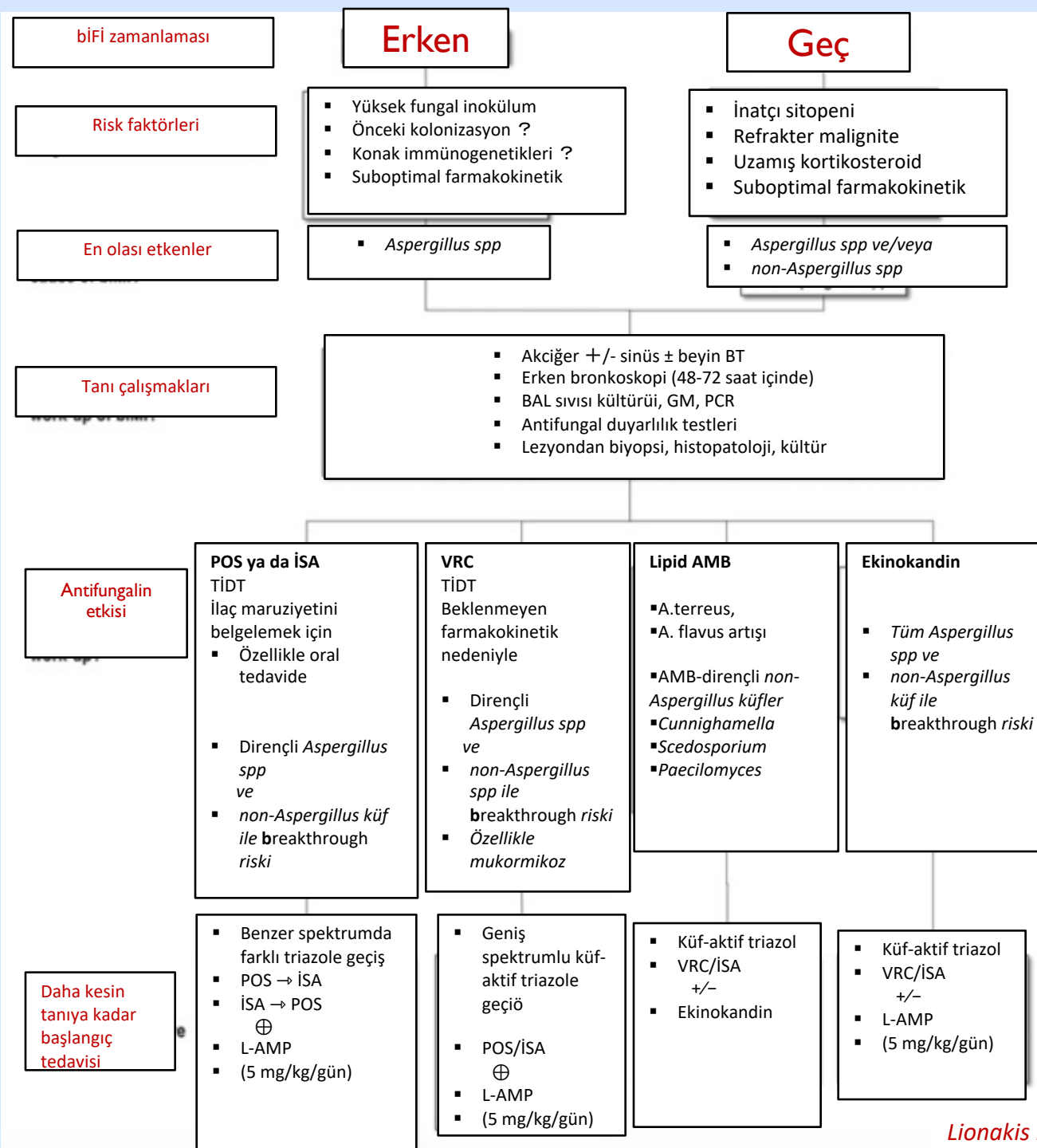
1. Timing of IFIs based on transplant type.

HSCT iFi zaman çizelgesi ve risk faktörleri



<500 hücre/ μ L ve İFi için yüksek riskli hastalarda empirik ve pre-emptive tedavi





İlaç Etkileşimleri

- Bazı antifungal ilaç etkileşimleri TİDT ve doz ayarlanması ile düzgün yönetilmezse
 - Toksisite
 - Azalmış etkinlik
- Bazı etkileşimler yönetilmeyecek kadar ciddi
 - Kaçınılmalı

Gubbins PO. 2009: Mycoses 53, 95–113

Souza MC. The Journal of Clinical Pharmacology 2016, 0(0) 1–9

Bellmann R. Infection (2017) 45:737–779

Tablo 3. Azol Grubu Antifungallerin Yaygın Görülen ve Klinik Önemi Olan İlaç Etkileşimleri (9,13,25-27,29-35)

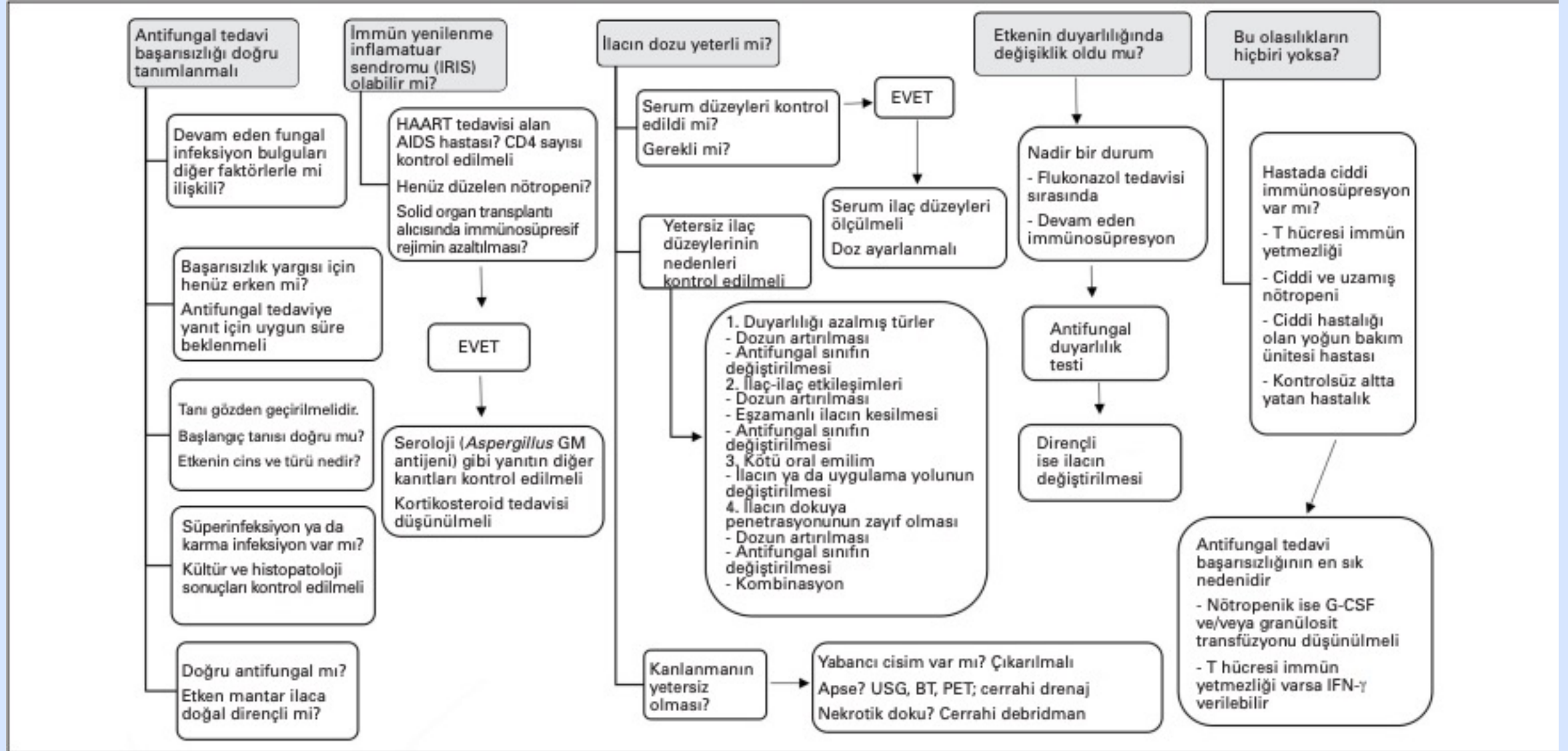
İlaç	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	İsavuconazol
Siklosporin	Siklosporin ↑ Toksosite takibi Siklosporin İDT Doz azaltılması	Siklosporin ↑ Siklosporin İDT Dozun %50 azaltılması İtrakonazol kesildikten sonra da etki devam eder	Siklosporin ↑ Bireysel farklılık yüksek Siklosporin İDT Dozun %50 azaltılması	Siklosporin ↑ Siklosporin İDT Toksosite takibi Dozun %75 azaltılması	Siklosporin ↑ Siklosporin İDT Ampirik doz azaltılmaz, İDT beklenir
Takrolimus	Takrolimus ↑ Takrolimus İDT Dozun %50 azaltılması	Takrolimus ↑ Takrolimus İDT Dozun %50-60 azaltılması	Takrolimus ↑ Bireysel farklılık yüksek Takrolimus İDT Dozun %66 azaltılması	Takrolimus ↑ Takrolimus İDT Dozun %75-80 azaltılması	Takrolimus ↑ Takrolimus İDT Ampirik doz azaltılmaz, İDT beklenir
Sirolimus	Sirolimus ↑ Sirolimus İDT Dozun %50-75 azaltılması	Sirolimus ↑ Dozun %50-90 azaltılması Sirolimus İDT Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Sirolimus ↑ Dozun %75-90 azaltılması Sirolimus İDT Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Sirolimus ↑ Dozun %33-50 azaltılması Sirolimus İDT	Sirolimus ↑ İDT'ye dayalı dozlama
Vinka alkaloidleri	Vinka alkaloidi düzeyi ↑ Nörotoksosite riski ↑				
Vinblastin	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Nörotoksosite Doz ayarlaması Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış
Vinkristin	Nörotoksosite Doz ayarlanması Azol olmayan antifungal kullanımı	Nörotoksosite Doz ayarlanması Azol olmayan antifungal kullanımı	Nörotoksosite Doz ayarlanması Azol olmayan antifungal kullanımı	Nörotoksosite Doz ayarlanması Azol olmayan antifungal kullanımı	Tanımlanmamış
Vinorelbin	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış
Statinler					
Atorvastatin	Atorvastatin ↑ Rabdomiyoliz riski Toksosite takibi Birlikte kullanımdan kaçınmalı Pravastatine geçiş	Atorvastatin ↑ Rabdomiyoliz riski Toksosite takibi Birlikte kullanılmamalı Pravastatin, fluvastatin ya da rosuvastatine geçiş	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış
Simvastatin	Simvastatin ↑ Rabdomiyoliz riski Birlikte kullanımdan kaçınmalı Toksosite takibi Pravastatine geçiş	Simvastatin ↑ Birlikte kullanılmamalı Pravastatin, fluvastatin ya da rosuvastatine geçilebilir	Simvastatin ↑ Fetal rabdomiyoliz Birlikte kullanılmamalı Pravastatine geçiş	Simvastatin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış
Lovastatin	Lovastatin ↑ Rabdomiyoliz riski Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Lovastatin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Lovastatin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Lovastatin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış
Fluvastatin	Fluvastatin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınmalı Toksosite takibi	Fluvastatin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Fluvastatin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınmalı	-	Tanımlanmamış

Ekran Resmi

Tablo 3. Azol Grubu Antifungallerin Yaygın Görülen ve Klinik Önemi Olan İlaç Etkileşimleri (9,13,25-27,29-35) (devamı)

İlaç	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	İsavuconazol
Rifabutin	Rifabutin ↑ Flukonazol ↓ Rifabutin toksisite takibi Kombinasyon önerilmez	Rifabutin ↑ İtrakonazol ↓↓ Birlikte kullanılmamalı	Rifabutin ↑ Vorikonazol ↓ Birlikte kullanılmamalı	Rifabutin ↑ Posakonazol ↓ Rifabutin toksisite takibi Posakonazol İDT Kombinasyon önerilmez	Tanımlanmamış
Rifampisin	Flukonazol ↓ Etkinlik takibi Flukonazol İDT	İtrakonazol ↓ Birlikte kullanılmamalı	Vorikonazol ↓↓ Birlikte kullanılmamalı	Posakonazol ↓ Birlikte kullanılmamalı	İsavuconazol ↓↓ Birlikte kullanılmamalı
HIV proteaz inhibitörleri ↑	Her ilaç için bireysel yaklaşım gerekli. Proteaz inhibitörlerinin toksisite takibi. Antifungal tedavi yetersizliği				
NRTI	Klinik olarak anlamlı etkileşim tanımlanmamış				
NNRTI	Her ilaç için bireysel yaklaşım gerekli				
İntegraz inhibitörleri					
Elvitegravir/ kobisistat	-	Elvitegravir/ ↑ kobisistat İtrakonazol ↑ İtrakonazol dozu 200 mg'ı geçmemeli	Elvitegravir/ ↑ kobisistat Vorikonazol ↑ Kâr/zarar oranı düşünülerek kullanılmalı	-	-
Dolutegravir	-	-	-	-	-
Raltegravir	-	-	-	-	-

- : anlamlı etkileşim yok. İDT: ilac düzeyi takibi. INR: "international normalized ratio". ALP: ağırlıkta kalan alan. NRTI: nükleozid/nükleotid reverse



Şekil 1. Primer antifungal tedavi başarısızlığının değerlendirilmesi (36).

"Beni Türk Hekimlerine Emanet Ediniz."

K. Atatürk

Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK

