

Yüzeyel mantar infeksiyonları

Dr. Zühal Yeşilbağ

SBÜ İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Yüzeyel mantar infeksiyonları

Dermatofit infeksiyonları

- Tinea pedis
- Tinea corporis
- Tinea cruris
- Tinea capitis
- Tinea unguium (onikomikoz)

Deri ve mukozal kandidozlar

- Orofaringeal kandidoz
- Vulvovajinal kandidoz
- Kandidal intertrigo

Tinea versicolor Tinea nigra

Dermatofit infeksiyonları

Dermatofit infeksiyonları

Dermatofitler:

- Filamentöz mantarlardır
- Deri, saç ve tırnakları tutar (keratine zengin dokular)
- Üç cins içerir: ***Trichophyton*** (saç, deri, tırnak-- *T. schoenleinii*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. Ferrugineum*)

Microsporum (saç ve deri-- *M. audouinii*, *M. canis*, *M. Gypseum*)

Epidermophyton (deri ve tırnak -- *E. floccosum*)

- İnsandan insana veya hayvandan hayvana direkt temasla veya indirekt olarak cansız eşyalarla (elbise, tarak, yastık, yüzme havuzları, spor salonları) bulaşabilirler

Epidermis:

- Tinea corporis (ayak, inguinal bölge, yüz, saç ve sakal dışındaki bölgeler)
- Tinea pedis (ayaklar)
- Tinea cruris (inguinal bölge, uyluk proksimal iç yüzü, gluteal bölge)
- Tinea faciei (yüz)
- Tinea manuum (eller)



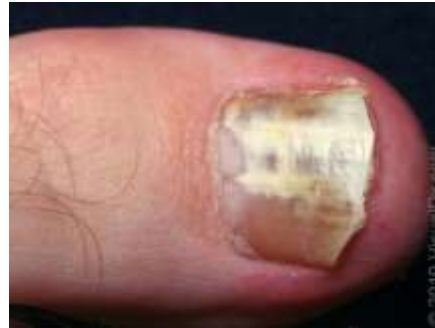
Saç:

- Tinea capitis
- Tinea barbae



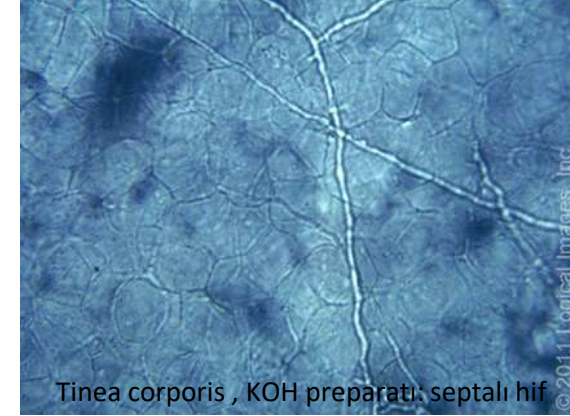
Tırnak:

- Tinea unguium (onikomikoz)



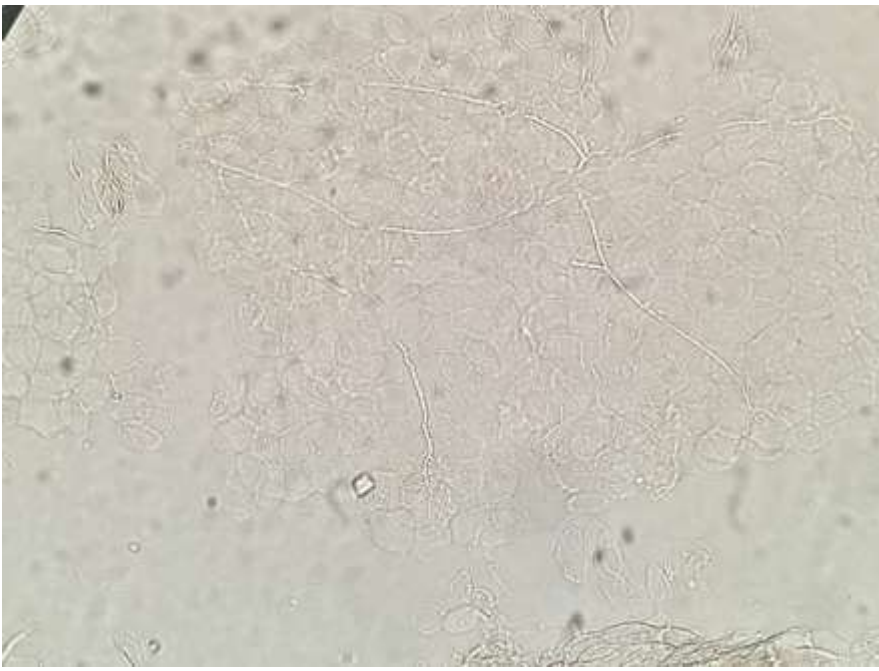
Dermatofit infeksiyonları-Tanı

- Fizik muayene
- Tanı testleri
 - **KOH preparatı:** Hızlı sonuç vermesi avantaj
Yalancı negatiflik %12-24

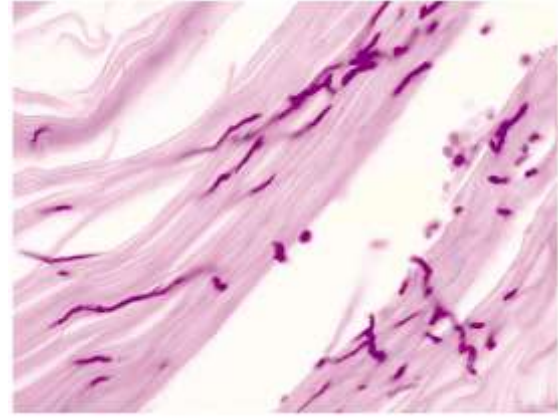


Tinea corporis , KOH preparatı: septalı hif

- **PAS boyası ile histopatolojik inceleme:** Özellikle onikomikoz tanısında KOH preparatı negatifse
- **Mantar kültürü:** Özellikle saç ve tırnak infeksiyonlarında dermatofit ve maya ayırımında yararlı. Tinea corporis vakalarında genellikle ihtiyaç duyulmaz. Yalancı negatiflik oranı %40'a çıkabilir.
- **PCR testleri**

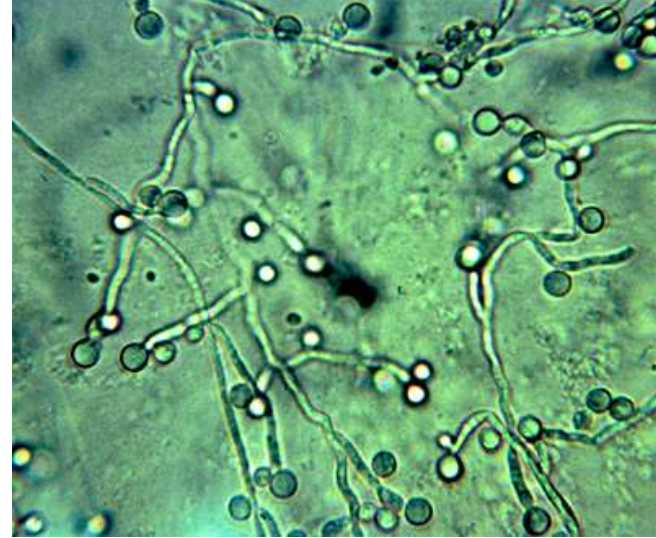


Dermatofit infeksiyonunda multipl septalı hifler



PAS boyası

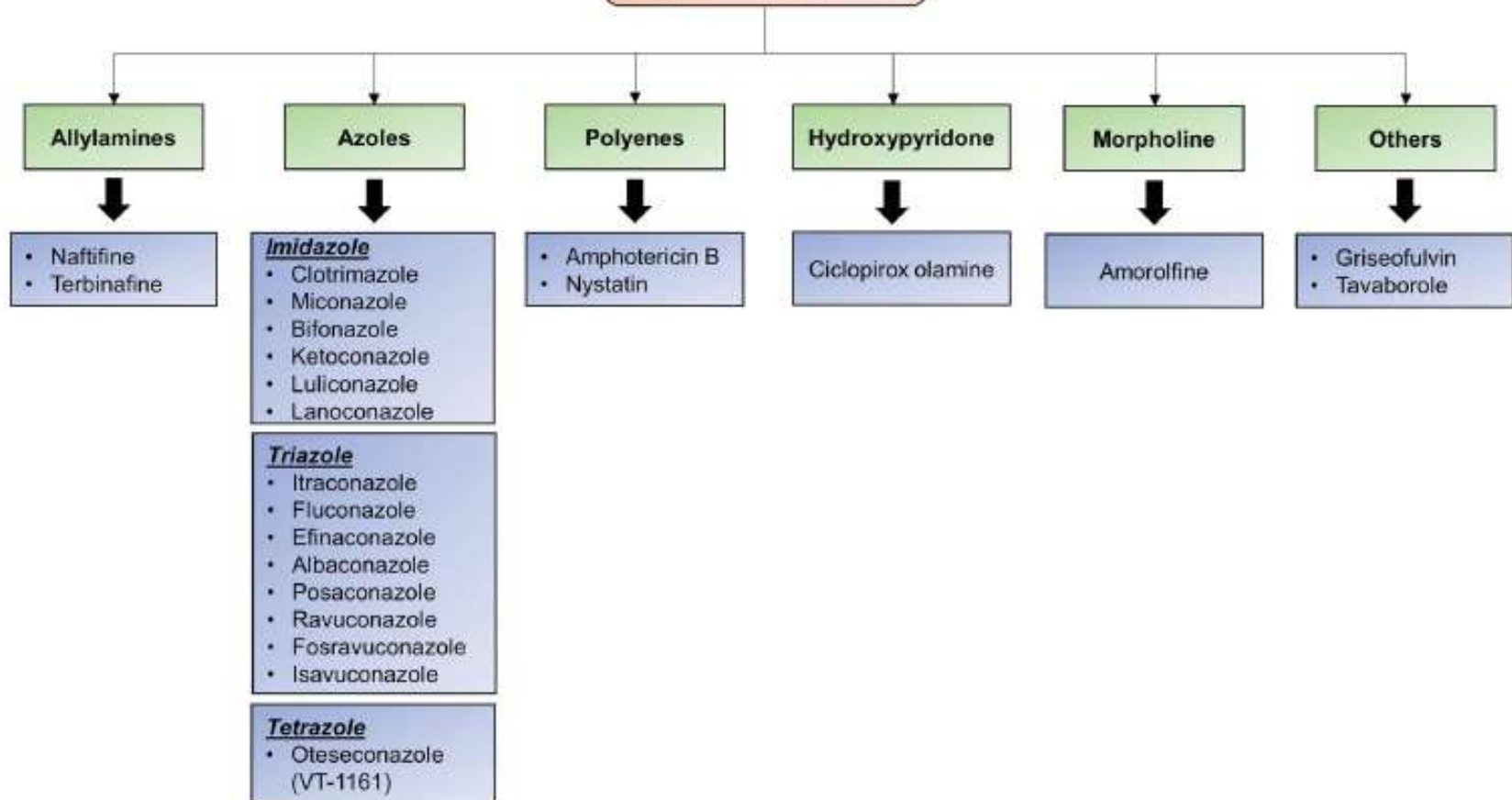
KOH preparatında tomurcuklanan mayalar ve psödohif yapıları: *Candida*



Dermatofit infeksiyonları-Tedavi

- Epidermise sınırlı olan kutanöz dermatofit infeksiyonlarının çoğu topikal antifungal ajanlarla tedavi edilebilir.
- Oral tedavi (terbinafin, itrakonazol, flukonazol, griseofulvin)
 - yaygın infeksiyonlarda,
 - topikal tedaviye dirençli infeksiyonlarda,
 - onikomikoz tedavisinde
 - folikülleri tutan veya dermise ilerleyen infeksiyonlarda (tinea capitis, tinea barbae)
- **Oral ketokonazol** kullanımı ciddi karaciğer hasarı, adrenal yetmezlik ve ilaç etkileşimi nedeniyle **önerilmemektedir**
- **Nistatin** dermatofit infeksiyonlarında etkisizdir

Antifungal agents for superficial mycoses



Topikal antifungal ajanlar

Azoller			
İlaç	Doz	Form	Ticari isim
Klotrimazol	Günde 2 kez	%1 krem, %1 solüsyon	Canesten
Ekonazol	Günde 1 kez		Topikazol
Efinakonazol	Günde 1 kez	%10 solüsyon	
Ketokonazol	Günde 1 kez	%2 krem, şampuan, jel	Ketoral
Lulikonazol	Günde 1 kez	%1 krem	
Mikonazol	Günde 2 kez	%2 krem, solüsyon	Fungucit
Oksikonazol	Günde 1-2 kez	%1 krem, losyon	Oceral
Sertakonazol	Günde 2 kez	%2 krem	Zalain
Sulkonazol	Günde 1-2 kez	%1 krem	Exelderm

Topikal antifungal ajanlar

Alilaminler			
İlaç	Doz	Form	Ticari isim
Naftitin	Günde 1 kez (krem), günde 2 kez (jel)	%1-2 krem, %1-2 jel	Exoderil
Terbinafin	Günde 1-2 kez	%1 krem, %1 sprey	Terbisil
Benzilamin			
Butenafin	Günde 1 kez	%1 krem	
Diğerleri			
Siklopiroks	Günde 2 kez	%0.77 krem, jel, süspansiyon	Mikoderm
Tolnaftat	Günde 2 kez	%1 krem, solüsyon, toz	Canolen

Tinea pedis için oral antifungal rejimler

Yetişkinler		
İlaç	Doz	Süre
Terbinafin	Günde bir kez 250 mg	2 hafta
itrakonazol	Günde iki kez 200 mg	1 hafta
Flukonazol	Haftada bir kez 150 mg	2 ila 6 hafta
Griseofulvin *	Mikro boyutlu formülasyonlar: Tek veya bölünmüş dozlarda günde 1000 mg Ultra mikro boyut formülasyonu: bölünmüş dozlarda günde 750 mg	4 ila 8 hafta

Tinea pedis tedavisinde kullanılan oral antifungallerin etkinlikleri arasındaki farklar net değil



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Cochrane Database of Systematic Reviews

[Intervention Review]

Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot

Sally EM Bell-Syer¹, Sameena M Khan¹, David J Torgerson¹

¹Department of Health Sciences, University of York, York, UK

- 1438 hastanın olduğu 15 randomize kontrollü çalışma
- Terbinafin-itrakonazol, flukonazol-itrakonazol, flukonazol-ketokonazol ve griseofulvin-ketokonazol arasında fark yok (küçük çalışmalar)
- 2 çalışmada terbinafin ve itrakonazol plaseboya üstün bulunmuş
- **2 çalışmada terbinafin (günde 250 mg 4-6 hafta) griseofulvine (günde 500 mg 4-6 hafta) göre daha etkili bulunmuş (RR:2.26, %95 GA: 1.49-3.44)**
- Çalışmaların çoğunda yanlılık riski “belirsiz” olarak değerlendirilmiş

Tinea corporis ve tinea cruris için oral antifungal rejimler

Yetişkinler		
İlaç	Doz	Süre *
Terbinafin	Günde bir kez 250 mg	1 ila 2 hafta
itrakonazol	Günde bir kez 200 mg	1 hafta
Flukonazol	Haftada bir kez 150 ila 200 mg	2 ila 4 hafta
Griseofulvin ¶	Mikro boyutlu formülasyonlar: Tek veya bölünmüş dozlarda günde 500 ila 1000 mg Ultra mikro boyut formülasyonu: Tek veya bölünmüş dozlarda günde 375 ila 500 mg	2 ila 4 hafta

Onikomikoz tedavisi

- **Hafif-orta şiddetli infeksiyonlar** (tırnağın \leq % 50'sini kapsayan ve matriks/lunulayı koruyan distal lateral subungual onikomikoz): **topikal veya sistemik tedavi**
 - **Oral terbinafin** (ilk seçenek oral ajan, **alternatifi itrakonazol**)
 - **Topikal: efinakonazol, amorolfın, tavaborol, siklopiroks**
- **Orta-ağır infeksiyonlar** (tırnağın $>$ % 50'sini kapsayan ve matriks/lunulayı koruyan distal lateral subungual onikomikoz, proksimal subungual onikomikoz, total distrofik onikomikoz): **sistemik tedavi**
 - **Terbinafin (alternatifi itrakonazol)**
- **Beyaz yüzeyel onikomikoz**: **topikal tedavi yeterli**

Onikomikoz-topikal antifungaller

İlaç	Doz	Form	Ticari isim
Efinakonazol	Günde 1 kez, 48 hafta	%10 solüsyon	
Amorolfın	Haftada 1 kez, 36-48 hafta	%5 tırnak cilası	Loceryl
Tavaborol	Günde 1 kez, 48 hafta	%5 losyon	
Siklopiroks	Günde 1 kez, 48 hafta	%8 tırnak cilası	Nibulen

Onikomikoz-sistemik antifungaller

İlaç	Doz	Ticari isim
Terbinafin	El: günde 1 kez, 250 mg, 6 hafta Ayak: günde 1 kez 250 mg, 12 hafta	Terbisil tb
Itrakonazol	Pulse tedavi: El tırnağı: günde 2 kez 200mg, ayda 1 hafta, 2 ay boyunca Ayak tırnağı: günde 2 kez 200mg, ayda 1 hafta, 3 ay boyunca Devamlı tedavi: El: günde 1 kez 200 mg, 6 hafta Ayak: günde 1 kez 200 mg, 12 hafta	Itraspor kps

[Intervention Review]

Oral antifungal medication for toenail onychomycosis

Sanne Kreijkamp-Kaspers¹, Kate Hawke¹, Linda Guo¹, George Kerin¹, Sally EM Bell-Syer², Parker Magin³, Sophie V Bell-Syer⁴, Mieke L van Driel¹

¹Primary Care Clinical Unit, Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia. ²Cochrane Editorial Unit, Cochrane, London, UK. ³Discipline of General Practice, School of Medicine and Public Health, The University of Newcastle, Newcastle, Australia.

⁴Severn Deanery, Bristol, UK

- 10200 katılımcının olduğu 48 çalışma
- Plasebo ile karşılaştırıldığında terbinafin ve azoller onikomikoz tedavisinde etkili (yüksek kanıt düzeyi)
- **Terbinafinin kür oranları azollere göre daha iyi ve yan etki oranları benzer** (orta kant düzeyi)
- Azoller ve griseofulvinin kür oranları benzer ancak yan etkiler griseofulvinde daha fazla (orta kanıt düzeyi)
- Terbinafinin kür oranları griseofulvine göre daha iyi ve yan etkileri daha az (düşük kanıt düzeyi)
- Plaseboyla karşılaştırıldığında terbinafin ve azoller rekürrens oranını düşürür, iki grup arasında ise bu açıdan fark yok (düşük kanıt düzeyi)

Onikomikoz-diğer tedaviler

- Diğer antifungaller
 - flukonazol (haftada bir kez 150-450 mg, el için 3 ay, ayak için 6 ay)
 - griseofulvin (uzun tedavi süresi, en az 4-6 ay, yan etkileri fazla)
 - posakonazol
 - vorikonazol
 - ravukonazol
- Lazer tedavisi
- Fotodinamik tedavi
- Cerrahi (tırnağın çekilmesi)

Rekürren onikomikoz

- Uzun dönemde rekürrens oranı %20-50
 - Rekürrensi önlemek için denenen yöntemler:
 - İntermitan oral antifungal tedavi
 - Kür sağlandıktan sonra etkilenen tırnağa topikal antifungal krem, toz veya siklopiroks uygulanması
- } Kanıt düzeyi çok düşük
- Kür sağlandıktan sonra hastada tinea pedis gelişirse bunun tedavisinin yapılması onikomikoz rekürrens riskini de azaltmakta

Davranışsal önlemler:

Ayakların düzenli muayenesi, tırnak etlerini kesmekten kaçınma, ayakları kuru tutmak, dar ayakkabı giymemek, halka açık duş, spor salonu gibi yerlerde ayakkabı giymek

Dermatofit infeksiyonları-Kortikosteroidler

- Genel olarak önerilmez. Tedavi başarısızlığına ve dirençli dermatofit infeksiyonlarının ortaya çıkmasına neden olabilir.
- **Tek istisna:** Şiddetli kaşıntı ile ilişkili ciddi düzeyde inflamatuvar lezyonlar varsa düşük etkili topikal kortikosteroidler (betametazon valerat, triamsinolon asetonid, hidrokortizon, hidrokortizon asetat) tedaviye eklenebilir.
- Bazı topikal antifungaller (alilaminler ve siklopiroks) intrinsik anti-inflamatuvar etkinliğe sahiptir.

Dermatofit infeksiyonları-Tedavi başarısızlığı

- Tedavinin yetersiz uygulanması
- Yanlış tanı
- Altta yatan immünosupresyon
- Antifungal direnç

Antifungal direnç

REVIEW ARTICLE

 Check for updates

Antifungal resistance in superficial mycoses

Aditya K. Gupta^{a,b} and Maanasa Venkataraman^b

^aDepartment of Medicine, Division of Dermatology, University of Toronto School of Medicine, Toronto, Canada; ^bMediprobe Research Inc, London, Canada

ABSTRACT

Background and objective: With the widespread use of antifungals to treat superficial mycoses, reports of antifungal resistance are increasing. Antifungal resistance is becoming a public health chal-

ARTICLE HISTORY

Received 20 April 2021
Accepted 6 June 2021

- Yüzeyel mantar infeksiyonlarında yaygın antifungal kullanımıyla beraber antifungallere direnç giderek artmakta
- Terbinafine dirençli *Trichophyton* izolatları artmakta
- *Aspergillus*, *Candida* gibi fırsatçı mantarlarda azol direnci
- Çok ilaca dirençli *Trichophyton mentagrophytes/interdigitale*, *Candida auris*, *Aspergillus* suşlarının artışı endişe verici

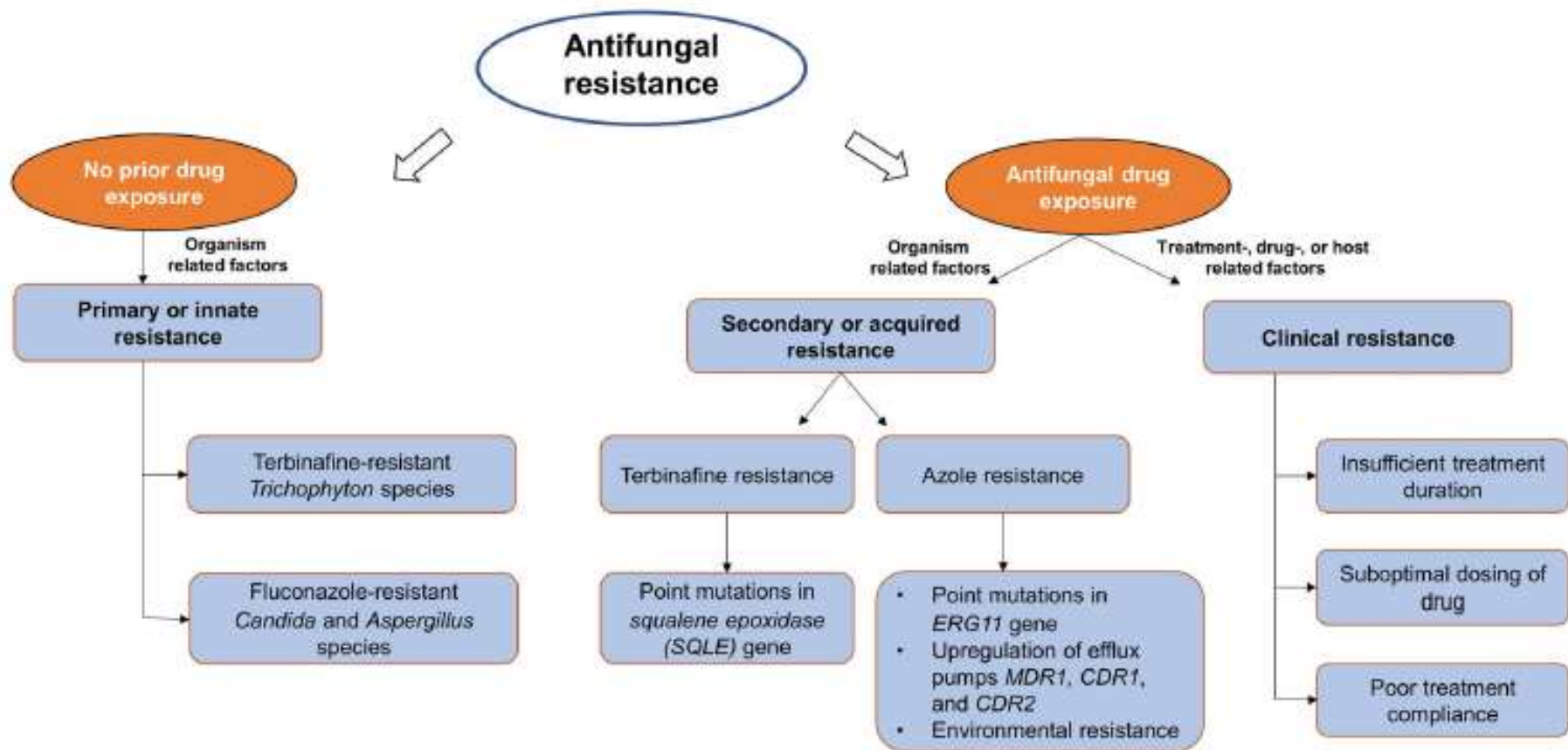


Figure 3. Mechanisms of antifungal resistance.

Terbinafin direnci

- Skualen epoksidaz geninde mutasyon
- Salisilat 1 monooksijenaz ekspresyonunda artış (*T.rubrum* ve *T.interdigitale*)
- Özellikle Hindistan'da terbinafine dirençli yüzeysel dermatofitozlarda artış (%16-77)
- Antifungal duyarlılık testleri rutinde yapılmadığından terbinafin direnci bildirilenden daha yüksek?
- Son yıllarda *T.rubrum* dışındaki dermatofitlerde de artış olduğu bilinmekte

Gupta AK, Renaud HJ, Quinlan EM, et al. The growing problem of antifungal resistance in onychomycosis and other superficial mycoses. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(2): 149–157.

Salehi Z, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M. Antifungal drug susceptibility profile of clinically important dermatophytes and determination of point mutations in terbinafine-resistant isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(10):1841–1846.

The emergence of *Trichophyton indotineae*: Implications for clinical practice

Aditya K Gupta^{1 2}, Maanasa Venkataraman¹, Deanna C Hall¹, Elizabeth A Cooper¹,
Richard C Summerbell^{3 4}

- Güney Asya'da ortaya çıktığı düşünülüyor
- Kanada, Danimarka, Finlandiya, Almanya, Fransa, Hindistan, İran, Japonya, İsviçre ve Rusya'dan da bildirilmiş
- Rutin mikolojik laboratuvar tekniklerle *T. mentagrophytes* ve *T. interdigitale*'den ayırt edilemeyebilir, genomik sekanslama gerekli
- **İzolatların büyük kısmı azollere (flukonazol ve itrakonazol) ve alilaminlere dirençli**
- **Bu suşların artışından topikal steroid ve antifungal kombine kullanımları sorumlu tutuluyor**

Azol direnci

- Azoller (özellikle flukonazol ve itrakonazol) yüzeysel mantar infeksiyonları tedavisinde sık kullanılmakta
- Dermatofitlerde azol direnci %19 olarak bildirilmekte
- Azol direnci gelişiminde hedef hücrelerin genlerindeki mutasyonlar ve eflüks pompalarındaki upregülasyon dışında **flukonazolün aşırı kullanımı** da dirençle ilişkili (diğer azollere de çapraz direnç gelişme olasılığı var)

Ghannoum M. Azole resistance in dermatophytes: prevalence and mechanism of action. J Am Podiatr Med Assoc. 2016;106(1):79–86.

Pai V, Ganavalli A, Kikkeri NN. Antifungal resistance in dermatology. Indian J Dermatol. 2018;63(5):361–368.

Forsberg K, Woodworth K, Walters M, et al. Candida auris: the recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. Med Mycol. 2019;57(1):1–12.

Yeni triazolere direnç

- Primer antifungallere dirençli yüzeyel mantar infeksiyonlarında posakonazol veya vorikonazol ile başarı sağlanan vaka bildirimleri mevcut
- **Vorikonazol**'ün deri kandidozu için FDA onayı var, diğer yüzeyel mantar infeksiyonlarında endikasyon dışı. *Candida* türlerinde direnç
- **Posakonazol** yüzeyel mantar infeksiyonlarında FDA onayı yok, endikasyon dışı. Fungisid etkili ancak onikomikoz nedeni olabilen çevresel mantarlarda (*Aspergillus*) direnç bildirilmiş
- **Ravukonazol** (ön ilacı fosravukonazol) dermatofit ve *Candida* suşlarına invitro etkili.

Review of the alternative therapies for onychomycosis and superficial fungal infections: posaconazole, fosravuconazole, voriconazole, oteseconazole

Aditya K Gupta ^{1, 2}, Mesbah Talukder ², Maanasa Venkataraman ²

Affiliations + expand

PMID: 34882787 DOI: [10.1111/ijd.15999](#)

- 50 çalışma irdelenmiş
- **Klinik kür ve mikolojik kür oranları:**
 - Terbinafin 250 mg/gün, 12 hafta (faz 3 çalışma) **%38, %70**
 - Itrakonazol 200 mg/gün, 12 hafta (faz III) **%14, %54**
 - Posakonazol 200 mg/gün, 24 hafta (faz IIB) **%54.1, %70.3**
 - Fosravukonazol 100 mg/gün, 12 hafta (faz III) **%59.4, %82**
 - Otesekonazol 300 mg/gün yükleme 2 hafta, 300 mg/hafta idame 10 hafta (faz II) **%45, %70**

A randomized, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre, investigator-blinded study of four treatment regimens of posaconazole in adults with toenail onychomycosis

B. Elewski, R. Pollak,* S. Ashton,† P. Rich,‡ J. Schlessinger§ and A. Tavakkol¶

University of Colorado, Denver, CO, USA

Sonuç: Etkinlik ve güvenlik profili açısından posakonazol onikomikoz tedavisinde kullanılabilir. Ancak maliyet nedeniyle **terbinafine dirençli infeksiyonlarda veya terbinafinin tolere edilemediği olgularda** ikincil seçenek olabilir.

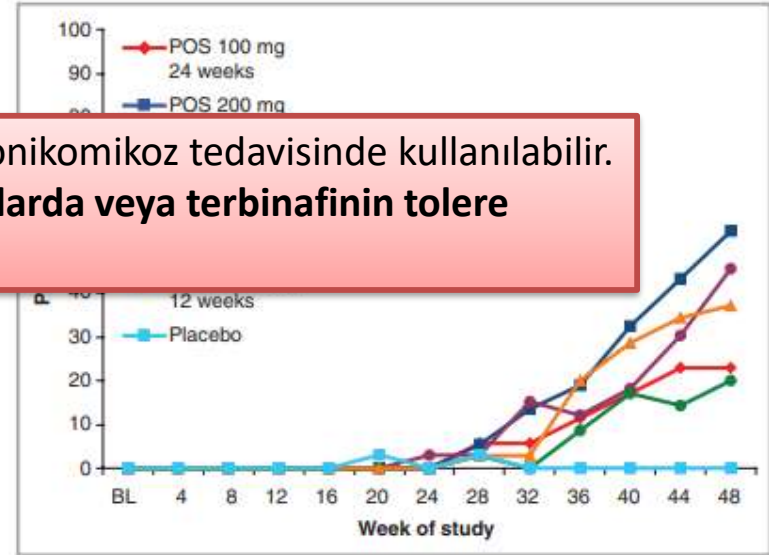
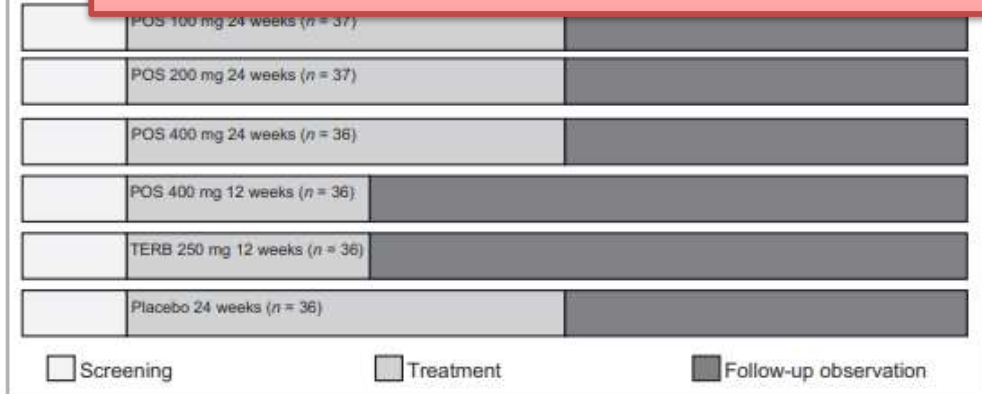


Fig 4. Complete cure rate by visit (last observation carried forward). Complete cure was defined as negative mycology (negative culture and KOH) and 0% nail involvement (absence of onycholysis and subungual hyperkeratosis). Results are for all randomized patients who

Epub 2022 Jun 21.

Multidrug resistant tinea corporis/cruris: Response to voriconazole

Ananta Khurana ¹, Aastha Agarwal ², Diksha Agrawal ², Kabir Sardana ², Ashutosh Singh ³, Anuradha Chowdhary ³

Affiliations [+](#) expand

PMID: 35785725 DOI: [10.1016/j.mycmed.2022.101306](#)

Abstract

The increasing worldwide resistance to terbinafine and older antifungal drugs, coupled with often erratic clinical responses to itraconazole, leaves dermatologists with limited options to deal with dermatophytic infections. Recalcitrant dermatophytoses has however, over past few years, become a significant public health issue, especially in India. In this context, we present a patient who failed four systemic antifungals sequentially and was subsequently cured with a 2 week course of voriconazole, an antifungal not routinely used for dermatophytoses as yet.

Topikal antifungallere direnç

- Topikal ajanlara direnç olduğunu bildiren çalışma sayısı az
- *T.rubrum*'da invitro tavaborol direnci gösterilmiş. Tavaborole azalmış duyarlılık diğer antifungallerde çapraz dirence neden olmuyor (terbinafin, itrakonazol, amarolfın, efinakonazol)
- *T.rubrum*'da sikloproks direnci henüz bildirilmemiş
- Lulikonazole invitro dirençle ilgili veri az
- **Topikal azollerle uzun süreli tedavi nispeten güvenli ancak kontrolsüz kullanımları potansiyel direnç gelişimine neden olabilir**

Çok ilaca dirençli izolatlar

- Hindistan'da terbinafin, griseofulvin, azollere (flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol) dirençli *Trichophyton mentagrophytes/interdigitale complex* olguları var

Dirençli yüzeyel mantar infeksiyonlarının yönetimi

- İlk adım doğru ve kesin tanı
- Karma infeksiyonlarda artış mevcut (dermatofit ve mayalar veya dermatofit ve diğer küfler)
- Etken mikroorganizmaların tanımlanması önemli
- Oral ve topikal ajanların kombine kullanımı düşünülebilir
- Trichophyton izolatlarında efinakonazol ve terbinafin, lulikonazol ve itrakonazol, tavaborol ve itrakonazolün kombine sinerjistik etkileri invitro olarak gösterilmiş (dermatofit infeksiyonlarında veya karma infeksiyonlarda etkili bir alternatif)
- Lazer, fotodinamik tedavi ve iontoforez gibi tedaviler için geniş kaliteli çalışmalara ihtiyaç var

Deri ve mukoza kandidozları

Orofaringeal kandidoz

- En sık etken *Candida albicans*

Risk faktörleri:

- Diş protezi kullanımı
- Hiposalivasyon
- Kortikosteroid kullanımı
- Sigara
- Antibiyotik kullanımı
- HIV enfeksiyonu
- Malignite
- Transplantasyon

1. Psödomembranöz form: en sık

- Hafif: 2 mm'den büyük, dağınık, birleşmeyen lezyonlar
- Orta: 2 mm'den büyük multipl lezyonlar
- Ağır: yaygın birleşen lezyonlar

2. Atrofik form: yaşlılarda üst diş protezi kullananlarda, protezin altında plaksız eritem ile karakterize



Orofaringeal kandidoz-tanı ve tedavi

Tanı:

- Fizik muayene
- Ağız içi sürüntü/kazıntısından KOH preparatı hazırlama ve mantar kültürü

Tedavi:

- Tedavi seçimi hastalığın şiddeti ve gebelik olup olmadığına bağlı değişir
- Uygulama kolaylığı, hastanın uyumu, ilaç etkileşimi, maliyet ve mide asiditesi de tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalı

Orofaringeal kandidoz-tedavi

Gebe olmayan hasta

1. Hafif hastalık: topikal tedavi, 7-14 gün

- Nistatin oral solüsyon (mikostatin) (günde 4 kez 5 ml)
- Mikonazol %2 jel (günde 3-4 kez)
- Klotrimazol pastil (10 mg, günde 5 kez)
- Jansiyan moru (günde 2 kez)

- Flukonazol 200 mg yükleme, 100 mg idame, 7-14 gün
topikal tedavi kullanamayan hastalarda (aspirasyon riski), dissemine hastalık açısından riskli hasta grubu (hematolojik malignite), HIV

Orofaringeal kandidoz-tedavi

2. Orta-ağır hastalık : sistemik tedavi

- Flukonazol 200 mg yükleme, 100-200 mg idame, 7-14 gün

- Itrakonazol oral solüsyon

- Posakonazol süspansiyon

- Vorikonazol

- Ekinokandinler

- Amfoterisin B

} Dirençli hastalık tedavisinde

Orofaringeal kandidoz-tedavi

Gebelerde tedavi

- Özellikle ilk trimesterde oral azoller **kullanılmamalı**

Topikal azoller tercih edilir

klotrimazol pastil, mikonazol bukkal tb, **nistatin solüsyon**

şiddetli infeksiyon varsa iv **amfoterisin B** kullanılabilir

Orofaringeal kandidoz- tedavi yanıtsızlığı

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

Topikal tedaviye yanıtsız



Flukonazol 200 mg yükleme, 100-200 mg idame

Flukonazole yanıtsız



Flukonazole dirençli
olgularda tedavi
süresi 14-28 gün

İlk yaklaşım dozu iki katına çıkarmak

Yanıt alınmazsa

Itrakonazol solüsyon 200 mg (etkinlik %64-80)

Posakonazol süspansiyon 2x400 mg 3 gün, 1x400 mg
idame (etkinlik %75)

Vorikonazol 200 mg günde 2 kez

Ekinokandin

Amfoterisin B deoksikolat

Tekrarlayan orofaringeal kandidoz tedavisi

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

- İmmünosupresyon devam ediyorsa (KT, steroid, düşük CD4 T lenfosit sayısı) nöksler görülebilir.
- Yanıt alındığı sürece tedavi yaklaşımı ilk atakta olduğu gibidir

Sık ve çok sayıda nöks varsa: sürekli baskılayıcı tedavi

oral flukonazol günde tek doz 100 mg **veya** haftada 3 kez 100 mg

A Randomized Study of the Use of Fluconazole in Continuous versus Episodic Therapy in Patients with Advanced HIV Infection and a History of Oropharyngeal Candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323 / Mycoses Study Group Study 40

Mitchell Goldman,¹ Gretchen A. Cloud,² Karen D. Wade,⁴ Annette C. Reboli,^{5,6} Carl J. Fichtenbaum,⁷ Richard Hafner,⁸ Jack D. Sobel,⁹ William G. Powderly,¹⁰ Thomas F. Patterson,¹¹ Lawrence J. Wheat,¹ David K. Stein,¹² William E. Dismukes,³ and Scott G. Filler,¹³ for the AIDS Clinical Trials Group Study Team 323 and Mycoses Study Group Study Team 40^a

- Randomize, açık etiketli
- CD4<150 hücre/mm³ olan HIV pozitif hastalar
- Bir kolda haftada 3 gün 200 mg oral flukonazol ile baskılayıcı tedavi
- Diğer kolda sadece epizodlarda verilen oral flukonazol tedavisi
- **Baskılayıcı tedavi epizodik tedaviye göre relaps oranını daha etkili bir şekilde azaltmış.**
- **Flukonazole dirençli infeksiyon gelişme oranları her iki grupta benzer bulunmuş**
- İzole edilen *Candida* türlerinde **flukonazole direnç oranları baskılayıcı tedavi grubunda %45, epizodik tedavi grubunda %36** bulunmuş (istatistiksel olarak fark yok)

Use of Sargramostim (rh-GM-CSF) As Adjunctive Treatment of Fluconazole-Refractory Oropharyngeal Candidiasis in Patients with AIDS: A Pilot Study

Jose A. Vazquez, Jose A. Hidalgo & Sharon De Bono

Gamma-interferon treatment for resistant oropharyngeal candidiasis in an HIV-positive patient

J Antimicrob Chemother 2002; **50**: 765–766

N. Bodasing^{1*}, R. A. Seaton¹, G. S. Shankland² and A. Pithie³

¹*The Brownlee Centre, Gartnavel General Hospital, 1053 Great Western Road, Glasgow G12 0YN;*

İmmünmodülatör tedaviler:

Flukonazole dirençli orofaringeal kandidoz olgularında antifungal tedaviye ek olarak

Vulvovajinal kandidoz

- Vajinit nedenleri arasında bakteriyel vajinozdan sonra **ikinci en sık**
- Vajinit olgularının 1/3'ünden sorumlu
- En sık ***C.albicans*** (%80-90), son yıllarda non-*albicans Candida* sıklığı %10-45 (en sık *C.glabrata*)

Risk faktörleri:

- DM
- Antibiyotik kullanımı
- Artmış östrojen düzeyi (gebelik, postmenopozal östrojen kullanımı)
- İmmünosupresyon
- Genetik varyasyonlar (SIGLEC15 geninde polimorfizm, TLR2 ve mannoz bağlayan lektin genlerinde polimorfizm)

Etkisi net kanıtlanmamış faktörler:

- Kombine oral kontraseptifler
- Doğum kontrol araçları (diyafram, RiA)
- Cinsel davranışlar
- Diyet
- Hijyen alışkanlıkları

Vulvovajinal kandidoz-Tanı

Klinik bulgular

- Vulvar kaşıntı, yanma, irritasyon
- Dizüri/disparoni olabilir
- Vulva ve vajina eritemli ve ödemli
- Vajinal akıntı olabilir (beyaz, peynir kesiği)



Mikrobiyolojik inceleme

- pH (normaldir)
- Mikroskopi (KOH: tomucuklanan mayalar ve psödohipfler, Gram boyama)
- Moleküler testler (PCR/NAAT)
- Kültür
 - Özelikle:
 - Vulvovajinal kandidoz semptomları var ve mikroskopi negatif ise
 - Persistan ve rekürren semptomları olan hastalar (non-*albicans Candida*, azol direnci...)

Vulvovaginal Candidiasis: A Review of the Evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention of Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines

Paul Nyirjesy,¹ Carolyn Brookhart,² Gweneth Lazenby,³ Jane Schwebke,⁴ and Jack D. Sobel⁵

Komplike olmayan hastalık

- Sporadik, yılda 3 ataktan az
ve
- Gebelik yok
ve
- Hafif-orta semptom/bulgular
ve
- Olası etken *C.albicans*
ve
- İmmünosupresyon yok

Komplike hastalık

- Tekrarlayan, yılda 3 veya daha fazla
veya
- Gebelik
veya
- Şiddetli semptom/bulgular
veya
- Etken non-*albicans Candida*
veya
- DM, immünosupresyon

Vulvovajinal kandidoz-Tedavi

Komplike olmayan hastalık

Oral flukonazol kullanımına engel bir durum var mı?

- Hasta topikal tedaviyi tercih ediyor
- Flukonazole alerji veya intolerans öyküsü

hayır

Flukonazol 150 mg

tek doz veya 72 saat arayla 2 doz
(semptomların şiddetine göre)

24-48 saat içinde semptomlarda gerileme
1-2 hafta içinde tamamen iyileşme

evet

Topikal tedavi

Klotrimazol %1 krem, 7 gece
Klotrimazol 500 mg vajinal tb, 7 gece
Mikonazol %2 krem, 7 gece
Mikonazol 100/200/1200 mg vajinal supp.
Tiokonazol merhem
Butokonazol %2 krem
Terkonazol krem/vajinal supp.

[Intervention Review]

Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush)

Main results

This review includes 26 trials (5007 participants). Eight anti-fungals are represented. All but three

Komplike olmayan VVK olgularında oral ve topikal tedavilerin; kısa dönem (OR 1.14, %95GA 0.91-1.43; 13 çalışma; 1859 katılımcı) ve uzun dönemde (OR 1.07, %95 GA 0.77 -1.50; 9 çalışma; 1042 katılımcı) **linik kür oranları benzer**

There was probably little or no difference shown between oral and intra-vaginal anti-fungal treatment for clinical cure at short-term follow-up (OR 1.14, 95% CI 0.91 to 1.43; 13 trials; 1859 participants; moderate-certainty evidence) and long-term follow-up (OR 1.07, 95% CI 0.77 to 1.50; 9 trials; 1042 participants; moderate-certainty evidence). The evidence suggests that if the rate of clinical cure at short-term follow-up with intra-vaginal treatment is 77%, the rate with oral treatment would be between 75% and 83%; if the rate of clinical cure at long term follow-up with

İbrexafungerp

- Triterpenoid antifungal (glukan sentez inhibitörü)
- Mantar hücre duvar oluşumunu inhibe ederek *Candida* türlerini öldürür (fungisid)
- Doku konsantrasyonu plazmadan 2-9 kat fazla, vajinal penetrasyonu iyi
- Vajinal pH'ın düşüklüğünden etkilenmez
- 150 mg 4 tablet: sabah 2 tb, akşam 2 tb (2x300 mg)
- İlaç etkileşimi: güçlü CYP3A inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında doz azaltılmalı (2x150 mg)
- **Flukonazol ve diğer azollere karşı alerjik reaksiyon, intolerasyon veya flukonazole direnç durumlarında tercih edilmeli**
- **Gebelikte kullanılmamalı**

Phase 2 Randomized Study of Oral Ibrexafungerp Versus Fluconazole in Vulvovaginal Candidiasis

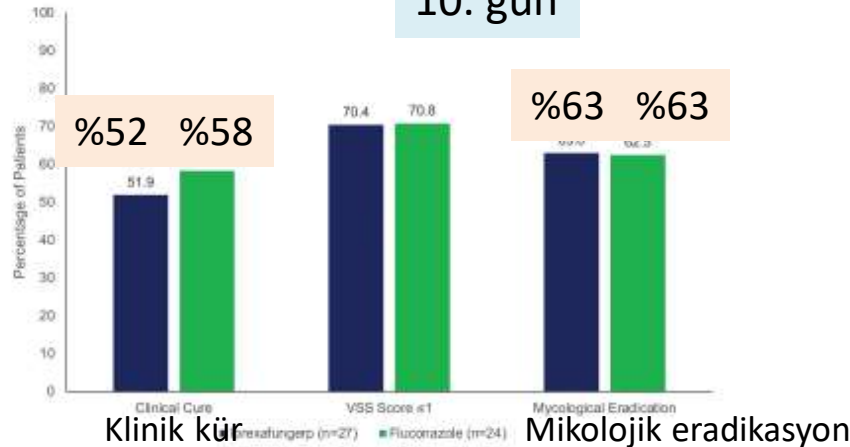
Paul Nyirjesy,¹ Jane R. Schwebke,² David A. Angulo,³ Itzel A. Harriott,³ Nkechi E. Azie,³ and Jack D. Sobel⁴

¹Jefferson Vulvovaginal Health Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ²University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA; ³SCYNEXIS, Inc, Jersey City, New Jersey, USA; and ⁴Wayne State University, Detroit, Michigan, USA

Orta-ağır VVK olguları
İbrexafungerp 2x300 mg
Flukonazol 1x150 mg

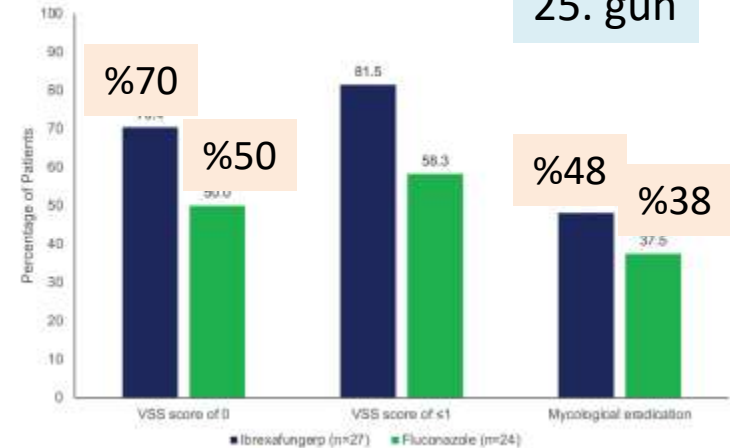
A) Efficacy Outcomes at TOC (day 10)

10. gün



B) Efficacy Outcomes at Follow-up Visit (day 25)

25. gün

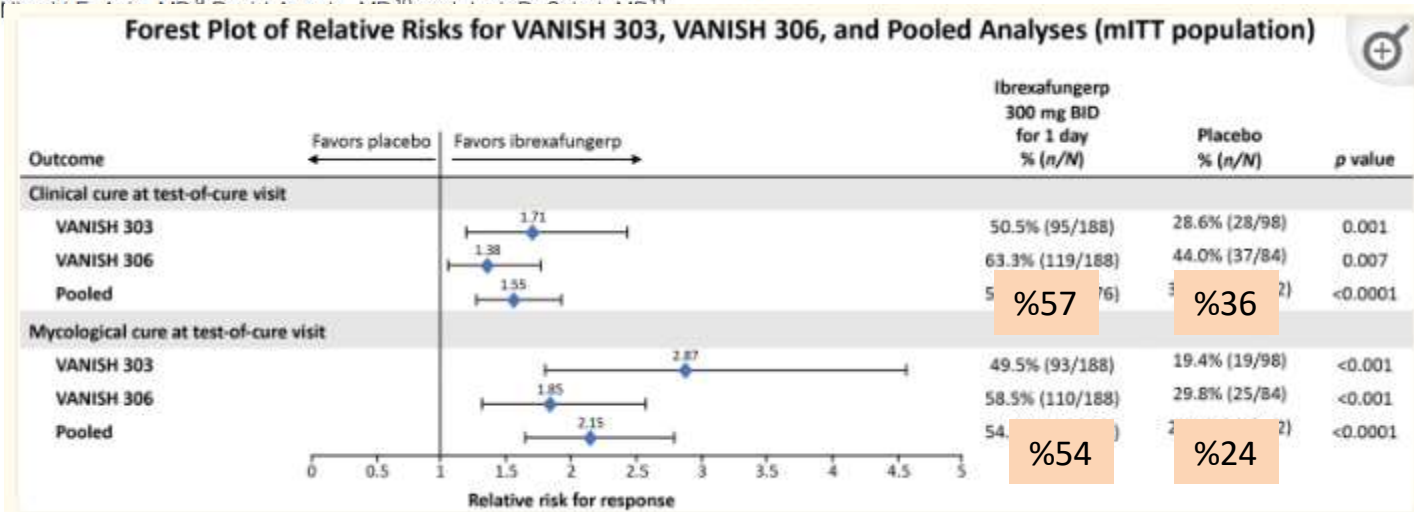


Open camera or QR reader and
 scan code to access this article
 and other resources online.



Oral Ibrexafungerp for Vulvovaginal Candidiasis Treatment: An Analysis of VANISH 303 and VANISH 306

Oluwatosin Goje, MD, MSCR,¹ Ryan Sobel, MD,² Paul Nyirjesy, MD,² Steven R. Goldstein, MD,³
 Mark Spitzer, MD,^{4,5} Brooke Faught, DNP,⁶ Shelagh Larson, DNP,⁷ Thomas King, MS, MPH,⁸



Komplike vulvovajinal kandidoz-tedavi

Şiddetli semptom/immünosupresyon (gebelik yok)

- Geniş vulvovajinal tutulum, ciltte fissür ± doku ödemi

Flukonazol 150 mg 72 saat arayla 3 doz
Topikal azol, 7-14 gün
İbrexafungerp 2x300 mg

Şiddetli vulvar inflamasyon
varsa 48 saat süreyle topikal
kortikosteroid verilebilir
(hidrokotizon, betametazon)

Komplike vulvovajinal kandidoz-tedavi

Gebelik

Sporadik infeksiyon (bir yılda <3)



Topikal tedavi

Klotrimazol %1 krem, 7 gün, yatmadan önce
Mikonazol %2 krem, 7 gün, yatmadan önce
Nistatin supp. 14 gece

24-72 saat içinde
semptomlarda iyileşme
tam iyileşme 1-2 haftada



Semptomlar devam ederse topikal azol
10-14 gün

Tekrarlayan infeksiyon (bir yılda ≥3)



İndüksiyon tedavisi

Klotrimazol %1 krem, 7-14 gün, yatmadan önce
Mikonazol %2 krem, 7-14 gün, yatmadan önce
Nistatin supp. 14 gece



Semptomlarda iyileşme varsa
idame tedavi gebelik boyunca

Klotrimazol %1 krem haftada 2-3 kez
Klotrimazol supp 500 mg haftada 1 kez
Mikonazol %2 krem haftada 2-3 kez
Mikonazol supp 1200 mg haftada 1 kez
Nistatin supp



yanıt yoksa 7 gün
daha indüksiyon
sonrasında idame

Komplike vulvovajinal kandidoz-non-*albicans* *Candida*

- NAC türleri ile vajen kolonizasyonu olan kadınların en az %50'sinde semptom ya yoktur ya da minimaldir. Bu nedenle etken olarak saptanırsa diğer vajinit nedenleri dışlandıktan sonra tedavi için değerlendirilmelidir.

C.glabrata (en sık)

Vajinal borik asit, 600 mg kps, gece, 2-3 hafta (gebelikte kullanılmaz, kapsüller yutulursa ölümcül olabilir)
Nistatin supp. 100 bin U, 14-30 gece

Topikal flusitozin %16 krem, 14 gece
Amfoterisin B supp 50 mg, 14 gece
İbrexafungerp (doz ve süre belli değil, veri az)
Vorikonazol 2x200 mg, 2 hafta (veriler az, diğer tedavilere yanıt olduğu sürece düşünülmemeli, karaciğer toksisitesi, aritmi, QT uzaması)
Kombine tedavi (flusitozin+amfoterisin B supp, veri az)

Komplike vulvovajinal kandidoz-non-*albicans* *Candida*

C. krusei

İntrinsik flukonazol direnci

Topikal tedavi önceliklidir, yanıt alınamayan hastada antifungal duyarlılık testi yapılmalı

Topikal klotrimazol, mikonazol, terkonazol 7-14 gün

Oral Itrakonazol 2x200 mg, 7-14 gün (toksisite?)

Oral Ketokonazol 400 mg, 7-14 gün (toksisite?)

İbrexafungerp (topikal azollere yanıt alınmazsa, doz ve süre belirsiz, veri az)

Diğer NAC Flukonazol, topikal klotrimazol, nistatin, borik asit

Tekrarlayan vulvovajinal kandidoz

- Yılda 3 veya daha fazla semptomatik atak
- Kültürle tanı doğrulanmalı
- Asemptomatik hastalar tedavi edilmez
- Etken %80-90 *C.albicans*

Etken *C.albicans* ise veya kültür sonuçları bekleniyorsa:

Flukonazol 150 mg 72 saatte bir, 3 doz (indüksiyon), ardından flukonazol 150 mg, haftada bir, 6 ay süreyle (idame)

6 ay sonra tedavi kesilerek izlenir. Hastaların yarısında ilk 6 ay içinde tekrarlayabilir. Bu durumda tekrar tanı doğrulanarak 6 ay daha tedavi verilir.

Tekrarlayan VVK-Otesekonazol

- Tekrarlayan VVK'da etkili azol grubu bir antifungal
- Flukonazole göre daha potent (*C.glabrata* dahil)
- Kullanımında kısıtlılıkları var: **Gebelerde ve emzirenlerde, gebe kalma olasılığı olan üreme çağındaki kadınlarda kontrendike**. Postmenopozal kadınlarda, tüp ligasyonu veya histerektomi yapılmış kadınlarda kullanımı uygun
- Yarılanma ömrü uzun (138 gün)

Tekli tedavi:

1. gün 600 mg oral
2. gün 450 mg oral
14. günden itibaren haftada bir 150 mg oral, 11 hafta boyunca

İkili tedavi:

- 1,4 ve 7. günler 150 mg flukonazol (indüksiyon)
14-20. günler arası 150 mg otesekonazol
28. günden başlayarak haftada bir 150 mg otesekonazol, 11 hafta

“Efficacy and safety of oteseconazole in recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) – A systematic review and meta-analysis”

Tasmiyah Siddiqui^{a, *}, Kanwal Ashok Kumar^a, Amna Iqbal^a, Payal Rani Doultani^a,
Tayyaba Ashraf^a, Farea Eqbal^a, Samrah Inam Siddiqui^a

^a Dow University of Health Sciences, Karachi, Pakistan

- Pubmed, Cochrane, Google Scholar, Clinical Trial.gov taranmış
- 24. Ve 48. haftalarda **otesekonazol ile tekrarlayan VVK insidansında anlamlı azalma** (OR = 0.05; %95 GA: 0.03–0.09; p < 0.00001), (OR = 0.07; %95 GA: 0.05–0.11; p < 0.00001)
- Plasebo ile karşılaştırıldığında yan etki gelişiminde anlamlı fark yok
- **Sonuç:** Mevcut verilerle **otesekonazol tekrarlayan VVK’da güvenli ve etkilidir**. Ancak kısıtlı hasta popülasyonunda endike olması nedeniyle geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tekrarlayan VVK-İbrexafungerp

- Azollere yanıt alınamayan, tolere edemeyen veya azole dirençli infeksiyonu olan hastalarda tekrarlayan VVK supresyonu için uzun süreli tedavi
- **Gebe ve emzirenlerde kontrendike**

Uzun süreli supresyon tedavisi:
İndüksiyon: 2x300 mg, 1 gün
İdame: ayda bir 2x300mg, 6 ay boyunca

Tekrarlayan vulvovajinal kandidoz-tedavi

Etkeni belirle (kültür/NAAT) ve ampirik tedavi başla
(Sonuca göre tedaviyi modifiye et)
Flukonazole alerji veya intolerans var mı?

Hayır

Evet

Flukonazol

İndüksiyon: 150 mg 72 saatte bir, 3 kez
İdame: 6 ay boyunca haftada bir 150 mg
4-6. haftada değerlendir

İbrexafungerp

İndüksiyon: 2x300 mg, bir gün
İdame: 6 ay boyunca ayda bir
gün 2x300 mg

Semptomlar gerilediyse 6 ayı tamamla, izle

gerilemediyse: **Otesekonazol, İbrexafungerp**

Semptomlar tekrarlırsa tanıyı doğrula, uzun süreli flukonazol tedavisini tekrarla (1 yıl gerekebilir)

Tekrarlayan vulvovajinal kandidoz-NAC

- Non-*albicans Candida*: tekrarlayan VVK'ların %10-20'sinden sorumlu
- En sık *C.glabrata* ve *C.krusei*
- 6 ay veya daha uzun süreli supresyon tedavisi
- İlk seçenek **borik asit** (600 mg vajinal supp, 2-3 hafta indüksiyon, 2-3 ay idame)
- İbrexafungerp, nistatin, vorikonazol (veriler kısıtlı)

Tekrarlayan VVK-Azollere dirençli *C.albicans*

- Uygun dozda kullanıldığı halde yanıt alınamayan veya flukonazol idame tedavisi sırasında “breakthrough” infeksiyon gelişen hastalarda azol direncinden şüphelenilmeli
- Antifungal duyarlılık testleri yapılmalı, MİK düzeyleri belirlenmeli
- MİK 2-4: yüksek doz flukonazole yanıt alınabilir. Ketokonazol, itrakonazol (çapraz direnç açısından değerlendirilmeli)
- MİK>4: Flukonazole dirençli. Vajinal borik asit, nistatin supp, ibrexafungerp ve otesekonazol

Tekrarlayan VVK-önleyici tedaviler

- Oral nistatin
- Laktobasil (oral veya vajinal)
- Probiyotikler
- Sarımsak
- Çay ağacı yağı/buharı

} Klinik çalışma az

Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, Fang F. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11(11):CD010496. Epub 2017 Nov 23.

trial.Watson CJ, Grando D, Fairley CK, Chondros P, Garland SM, Myers SP, Pirotta M. The effects of oral garlic on vaginal candida colony counts: a randomised placebo controlled double-blind BJOG. 2014;121(4):498. Epub 2013 Dec 6.

Tekrarlayan VVK-davranışsal değişiklikler

- Glisemik kontrolün iyileştirilmesi
- Daha az östrojen içeren kontraseptiflere geçilmesi
- Semptomları artıran davranışlardan kaçınılması tedaviye ek olarak düşünülebilir ancak kanıtlanmamıştır (külotlu çorap, sıkı giysilerden kaçınmak...)
- SGLT2 inhibitörleri tekrarlayan VVK ile ilişkili bulunmuş, kullanan hastalarda başka grup diyabet ilaçlarına geçiş düşünülebilir.
- Probiyotiklerin uzun dönem klinik veya mikolojik kür ile ilişkisi kanıtlanmamıştır
- Alkol (bira) ve rafine şeker tüketimini azaltmak ihtiyatlı bir davranış olabilir (sıklıkla çözüm olmasa da)