

# İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda Erken Tedavinin Önemi

Dr. Yaşar BAYINDIR  
27 Mayıs 2022



AmBisome®  
Liposomal amphotericin B 50mg

HEP HAZIR

# Evet, Elbette Önemli!

---

what are other  
words for  
of course?



naturally, certainly, obviously,  
by all means, surely,  
definitely, yes, clearly,  
undoubtedly, sure thing



# İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar Gerçeđi



- Fırsatçı enfeksiyonlar
- Her yıl bir milyar insan etkilenmekte
- Her yıl bir milyon insan ölmekte
- Tanı için mevcut yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğü düşük
- Kùltürler zaman almakta
- Semptom ve bulgular spesifik deđil
- Kolonizasyon-ınvaziv enfeksiyon ayırımı güç
- Kan kùltürleri sıklıkla negatif
- İnvaziv girişimler yapılamamakta

Bongomin et al. J Fungi 2017;3.  
Lass-Flörl et al. Med Mycol 2019;57.

# Kimlerde İnvazif Fungal Enfeksiyon?

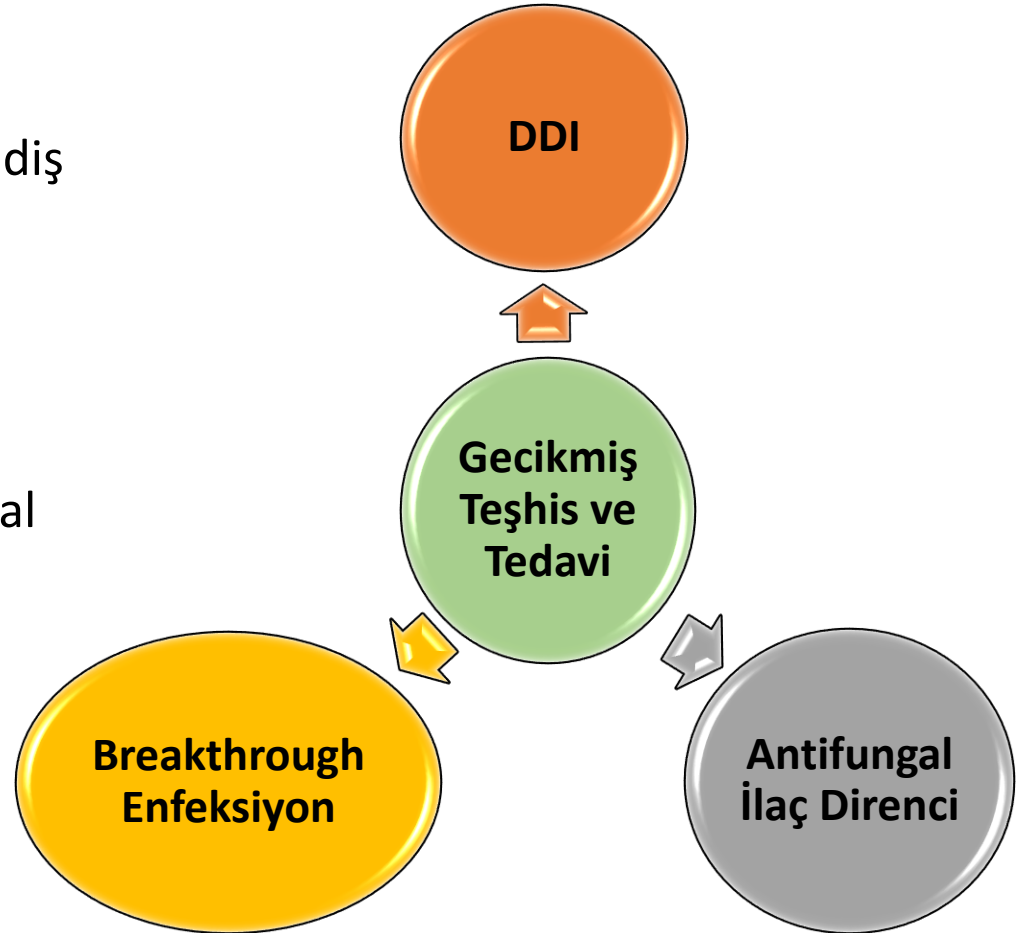
- Maligniteler
- Organ transplantasyonu
- Diyabet
- HIV/AIDS
- Cerrahi işlemler
- Protez operasyonları
- Kateter kullanımı
- Parenteral nutrisyon
- Periton diyalizi ve hemodiyaliz
- Uzun süreli yoğun bakım
- Geniş spektrumlu ve uzun süreli antibiyotik kullanımı
- Çevresel maruziyet
- ...

Üstelik bir de COVID-19!

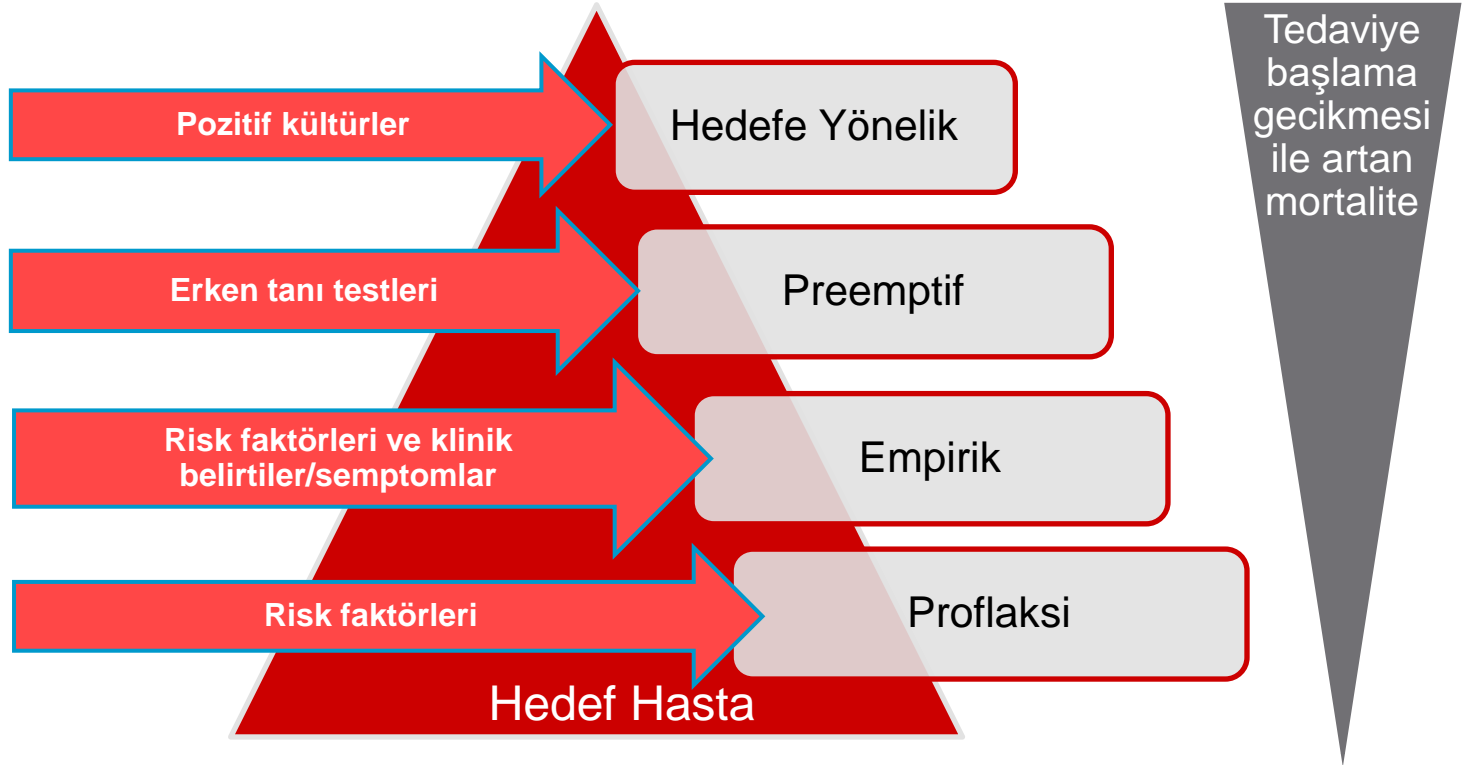


# IFI Önlenmesi, Erken Tanı ve Tedavi Gereksinimi

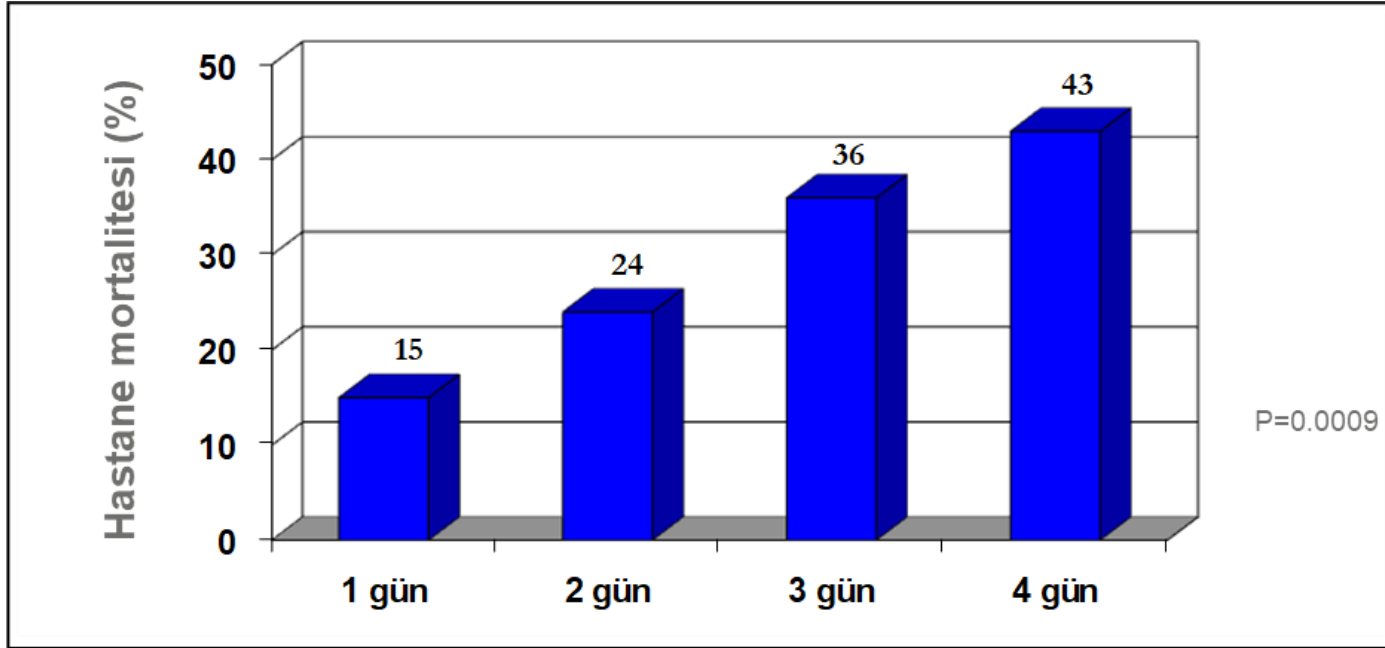
- Tanı ve tedavide gecikmeler nedeniyle son 20 yılda iyiye gidiş yok
- Profilaktik stratejilerle bile Breakthrough Enfeksiyonlar
- İlaç-ilaç etkileşimi ve antifungal ilaç direnci ile ilgili endişeler



# Tedavide Strateji Alternatifleri



# Antifungal Tedavi Başlama Zamanı ve Mortalite İlişkisi

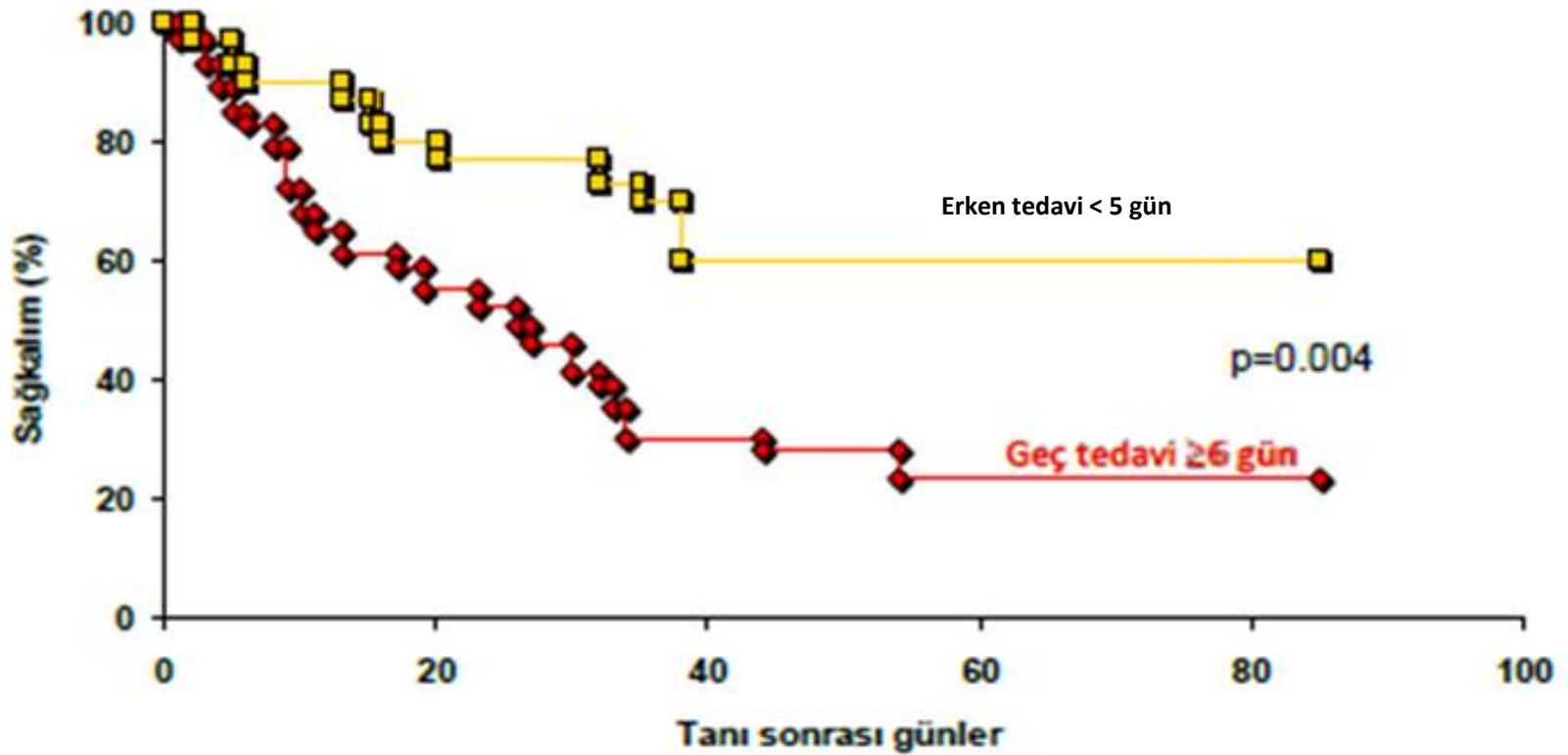


Antifungal tedavi başlamada gecikme (günler)

**Hastanede yatan kandidemili hastalarda tedavide gecikme mortaliteyi arttırmakta!**

- 1.Garey KW et al. CID 2006; 43: 25-31.
- 2.Morrell et al. AAC 2005; 49: 3640-3645.

# Mukormikozu Olan Hematolojik Maligniteli Hastalarda Am-B Tedavisinde Gecikme





# İnvaziv Fungal Enfeksiyonların Empirik Tedavisi

---



# Kılavuzlarda Empirik Tedavi

L-AmB, IFI empirik tedavisi için ESCMID/ECMM/ERS ve IDSA kılavuzlarında önerilmekte

Antifungal	Invasive Candidiasis	Invasive Aspergillosis
	IDSA 2016 <sup>1</sup> <i>Non-neutropenic patients in ICU</i>	IDSA 2016 <sup>3</sup> <i>High-risk patients with prolonged neutropenia</i>
Caspofungin	Strong recommendation/moderate quality evidence	Strong recommendation/high quality of evidence
Micafungin	Strong recommendation/moderate quality evidence	Strong recommendation/high quality of evidence
Anidulafungin	Strong recommendation/moderate quality evidence	-
Fluconazole	Strong recommendation/moderate quality evidence (where resistance unlikely)	-
L-AmB	Strong recommendation/low quality evidence (where intolerance or resistance to other agents)	Strong recommendation/high quality of evidence
Voriconazole	-	Strong/moderate quality of evidence
Itraconazole	-	-

Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2016;62:e1-50.

Ullmann AJ, et al. Clinical Microbiology and Infection 2012;18 Suppl 7:53-67.

Ullmann AJ, et al. Clin Microbiol Infect 2018;24 Suppl 1:e1-e38.

# Empirik Tedavi: L-AmB vs Vorikonazol

---

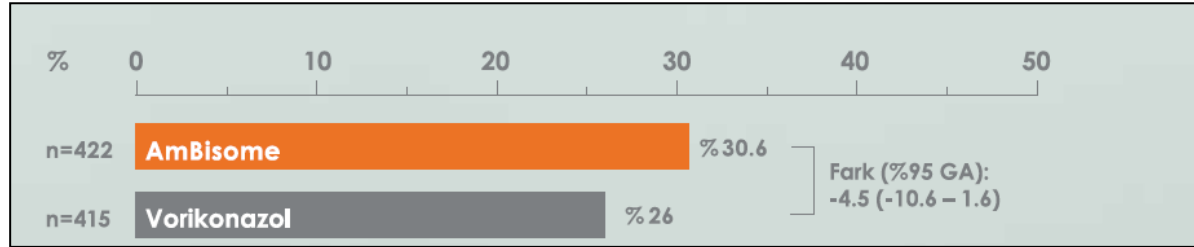
## VORICONAZOLE COMPARED WITH LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B FOR EMPIRICAL ANTIFUNGAL THERAPY IN PATIENTS WITH NEUTROPENIA AND PERSISTENT FEVER

THOMAS J. WALSH, M.D., PETER PAPPAS, M.D., DREW J. WINSTON, M.D., HILLARD M. LAZARUS, M.D.,  
FINN PETERSEN, M.D., JOHN RAFFALLI, M.D., SAUL YANOVICH, M.D., PATRICK STIFF, M.D.,  
RICHARD GREENBERG, M.D., GERALD DONOWITZ, M.D., AND JEANETTE LEE, PH.D.,  
FOR THE NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES MYCOSES STUDY GROUP\*

Walsh et al, NEJM, 2002

## Persistan ateş ve nötropenisi olan erişkin hastalarda L-AmB ile toplam başarı oranı %30.6

Persistan ateşi ve nötropenisi olan hastalarda toplam başarı oranları (%)<sup>1</sup>



Persistan ateşi ve nötropenisi olan 837 hasta erişkin hastala  
Açık-etiketli, prospektif, randomize, çok-merkezli çalışma

***Vorikonazol, non-inferiorite için alt sınıra (-10.0) ulaşamamıştır<sup>1</sup> ve bu yüzden ampirik tedavi için onay alamamıştır.<sup>2</sup>***

1.Walsh TJ et al. N Engl J Med 2002;346(4):225-234.

2.Petrikkos G, Skiada A. International Journal of Antimicrobial Agents. 2007; 30:108-117.

# IA için Empirik Tedavi Kararı



*Medical Mycology*, 2022, 60, myab060  
<https://doi.org/10.1093/mmy/myab060>  
Advance Access Publication Date: 23 November 2021  
Original Article



## Original Article

### Implementation of a clinical decision rule for selecting empiric treatment for invasive aspergillosis in a setting with high triazole resistance

Robert J. van de Peppel<sup>1,2,\*†</sup>, Rebecca van Grootveld<sup>3,†</sup>, Bart J. C. Hendriks<sup>4</sup>, Judith van Paassen<sup>5</sup>, Sandra Bernards<sup>3</sup>, Hetty Jolink<sup>1</sup>, Julia G. Koopmans<sup>6</sup>, Peter A. von dem Borne<sup>7</sup>, Martha T. van der Beek<sup>3</sup> and Mark G. J. de Boer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Leiden University Medical Center, 2333ZA Leiden, the Netherlands, <sup>2</sup>Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, 2333ZA Leiden, the Netherlands, <sup>3</sup>Department of Clinical Microbiology, Leiden University Medical Center, 2333ZA Leiden, the Netherlands, <sup>4</sup>Department of Clinical Pharmacy and Toxicology, Leiden University Medical Center, 2333ZA Leiden, the Netherlands, <sup>5</sup>Department of Intensive Care, Leiden University Medical Center, 2333ZA Leiden, the Netherlands, <sup>6</sup>Department of Pulmonology, Leiden University Medical Center, 2333ZA Leiden, the Netherlands and <sup>7</sup>Department of Haematology, Leiden University Medical Center, 2333ZA Leiden, the Netherlands

\*To whom correspondence should be addressed: R.J. van de Peppel, MD, PhD, Department of Infectious Diseases, Leiden University Medical Center. PO Box 9600, 2300 RC, Leiden, the Netherlands. Tel: +31715262613; Fax: +31715266758; E-mail: [R.J.van\\_de\\_Peppel@lumc.nl](mailto:R.J.van_de_Peppel@lumc.nl)

<sup>†</sup>Equal contributions.

Received 18 May 2021; Revised 17 August 2021; Editorial Decision 22 September 2021

- Hollanda'da triazol direnç oranlarının %16-24 arasında olan bir merkez
- Vorikonazol veya L-AmB monoterapisi

Olası İA'lu hasta

L-AmB ile primer tedavi için kriterler

1. Mekanik ventilasyon veya solunum yetmezliği
2. Hemoptizi
3. Beklenen nötropeni süresi >2 hafta
4. Hematolojik malignite relapsı
5. GVHH için sistemik immünsüpresif tedavi
6. Triazol profilaksisi altında İA

Kriter yok

En az bir kriter var

Grup1: Vorikonazol tedavisi

L-AmB'ye geçiş

1. Triazol direnç varlığı
2. 2 hafta sonra tedaviye yetersiz yanıt

Grup 2: L-AmB tedavisi

Vorikonazole geçiş

1. Triazol duyarlı
2. 2 hafta sonra tedaviye yeterli yanıt ve yeterli konakçı immünitesi

Kriter yok

En az bir kriter var

Kriter yok

En az bir kriter var

Grup 1A  
Vorikonazole  
devam

Grup 1B  
L-AmB'ye  
geçiş

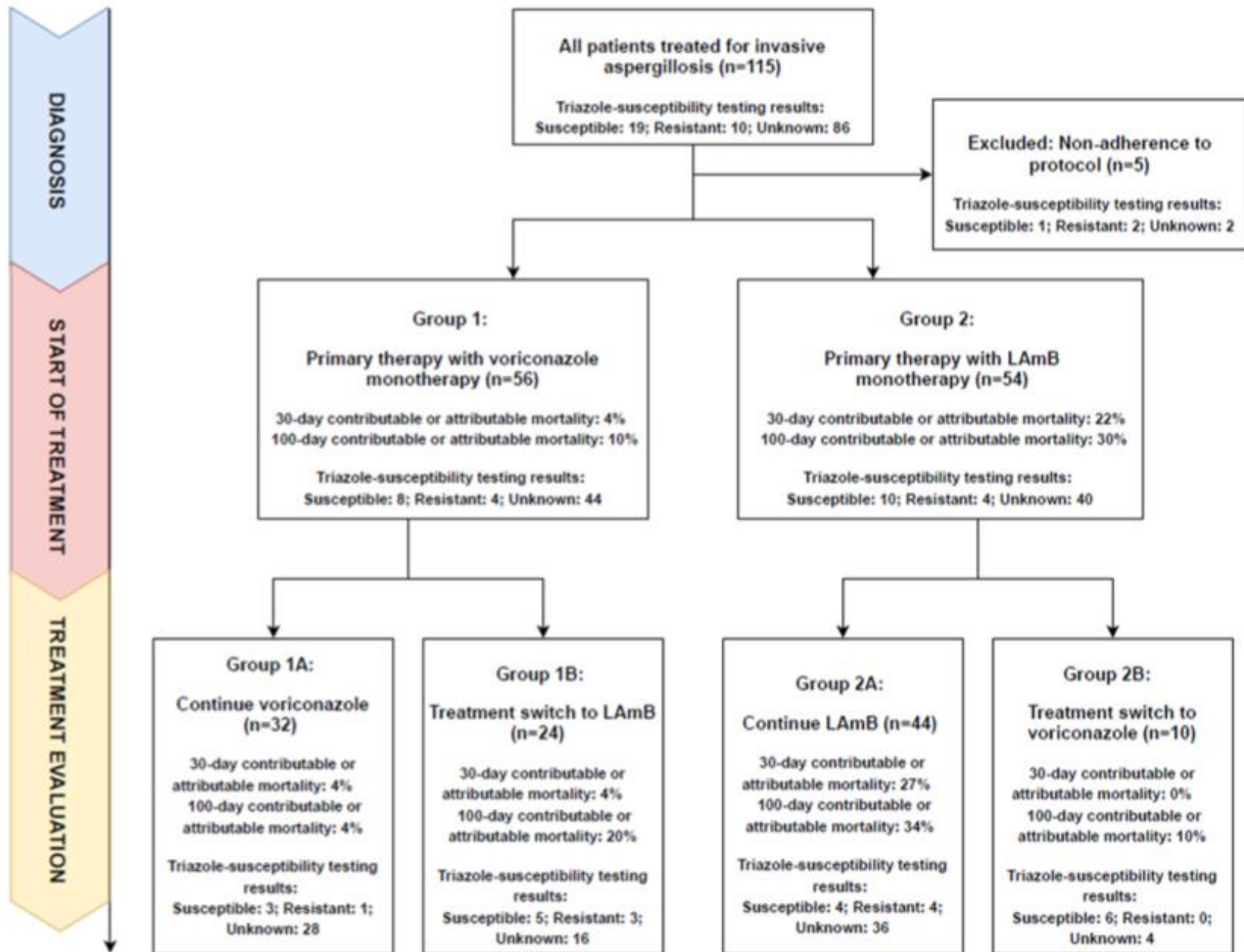
Grup 2A  
L-AmB'ye  
devam

Grup 2B  
Vorikonazole  
geçiş

# Çalışma Sonuçları

---

- Ocak 2015-Eylül 2019
- Toplam 115 IA'lı hasta (5 hasta protokol dışı)
- 110 (%96) hastaya tedavi (76'sı erkek, madyan yař 63)
  - Vorikonazol
  - L-AmB





# Başlangıç Tedavisi

---

- 56 (%51) vorikonazol
- 54 (%49) L-AmB
- 16/115 (%14) hastada kültürde üreme
- Fenotipik vorikonazol direnci 5/16 (%31)
- Beş fumigatus dışı suşta intrinsik L-AmB direnci yok

# Tedavi Geçiři

---

- Vorikonazolden L-AmB'ye: 24/56 (%43)
- L-AmB'den vorikonazole: 9/54 (%17)
- Vorikonazol tedavisini tamamlayan: 42 hasta
- L-AmB tedavisini tamamlayan: 68 hasta

# Yan Etkilere Bağlı Tedavi Kesilmesi

---

- Hepatotoksisite (VORI): %13
- Nefrotoksisite (L-AmB): %20

# İnvaziv Aspergilloz Tedavisi

---

- Kılavuzlarda ilk tercih vorikonazol
- Triazol direncinde artış
- Özellikle CYP51A-gen ve promoter bölgesi (fungal DNA'da triazol tam direnç geni)
- L-Am-B'ye yönelim
- Birçok merkezde antibiyogram yapılamamakta

1. Patterson et al. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2016; 63: e1–e60.

2. Tissot et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017; 102: 433–444.

3. Ullmann et al. 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2018; 24 Suppl 1: e1–e38.

# Empirik Tedavi: L-AmB vs Caspofungin

---

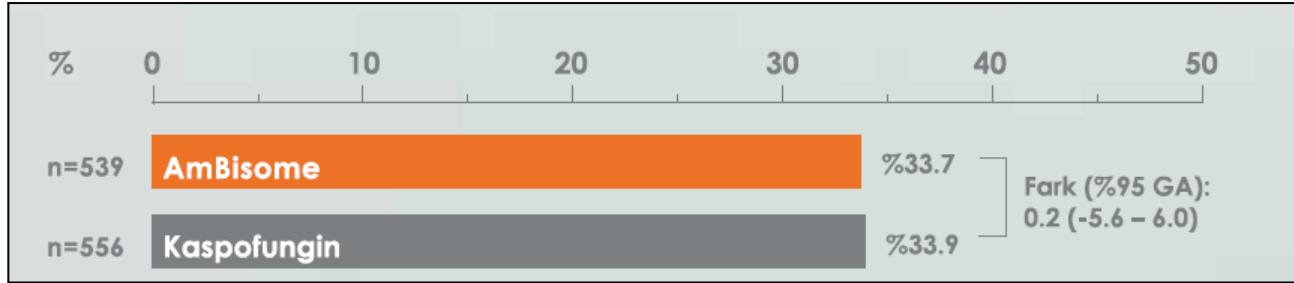
Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B  
for Empirical Antifungal Therapy in Patients  
with Persistent Fever and Neutropenia

Thomas J. Walsh, M.D., Hedy Teppler, M.D., Gerald R. Donowitz, M.D., Johan A. Maertens, M.D.,

Walsh et al, NEJM, 2004

# Empirik Tedavi: L-AmB vs Caspofungin

Başarı oranları



AmBisome® ve Kaspofungin ile benzer başarı oranları

Walsh TJ et al. N Engl J Med 2004;351(14):1391-1402.

# İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tedavisi

---



# Kılavuzlar: Invaziv Kandidiyazis Tedavi

L-AmB, IC tedavisi için ESCMID/ECMM/ERS ve IDSA kılavuzlarında orta veya güçlü düzeyde tavsiyeye sahiptir.

Antifungal	ECIL 2017 <sup>1</sup>		IDSA 2016 <sup>2</sup>	
	<i>Leukaemia/HSCT patients</i>		<i>Non-neutropenic patients</i>	<i>Neutropenic patients</i>
	<i>Overall population</i>	<i>Patients with haematological malignancies</i>		
Micafungin	AI*	AI*	Strong recommendation/high quality of evidence	Strong recommendation/moderate quality of evidence
Anidulafungin	AI	AI†	Strong recommendation/high quality of evidence	Strong recommendation/moderate quality of evidence
Caspofungin	AI	AI	Strong recommendation/high quality of evidence	Strong recommendation/moderate quality of evidence
AmBisome	AI	AI	Strong recommendation/high quality of evidence‡	Strong recommendation/moderate quality of evidence§
Fluconazole	AI <sup>¶</sup>	CIII <sup>¶</sup>	Strong recommendation/high quality of evidence**	Weak recommendation/low quality of evidence <sup>Δ</sup>
Voriconazole	AI <sup>¶</sup>	BII <sup>¶</sup>	Strong recommendation/moderate quality of evidence <sup>#</sup>	Weak recommendation/low quality of evidence <sup>◇</sup>
Itraconazole	-	-	-	-
Posaconazole	-	-	-	-

**Footnotes:** Grades A (strong)-C (weak) reflect the strength of the recommendation. Grade D in ESCMID/ECMM/ERS guidelines supports a recommendation against use. Levels I, II and III represent the quality of the available evidence. Full details of the classification systems are provided in the respective treatment guidelines. \* See warning box in European label. † Provisional grading. ‡ For patients who are intolerant/resistant to other antifungals. □ Close monitoring for adverse events is required. ° Not in severely ill or unstable patients. † Not in patients with previous azole exposure. \*\* For patients that are not critically ill and where fluconazole resistance is unlikely. # Offers little advantage over fluconazole. § Less attractive because of toxicity. Δ Alternative for patients who are not critically ill and without prior azole exposure. ◇ Can be used where additional coverage against moulds is desired. ^ Strength of recommendation was not agreed upon by all experts, but from a majority vote.

**Abbreviations:** ECIL: European Conference on Infections in Leukaemia; ECMM: European Confederation of Medical Mycology; ERS: European Respiratory Society; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; HSCT: haematopoietic stem cell transplant; IDSA: Infectious Diseases Society of America.

Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102:433-444.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50

Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 7:19-37.

Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clinical Microbiology and Infection* 2012;18 Suppl 7:53-67.



## *Candida* Türlerine Etkinlik

	Fluconazole	Voriconazole	Echinocandin	Amphotericin B
<i>C. albicans</i>	++	++	++	++
<i>C. dubliniensis</i>	++	++	++	++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++
<i>C. glabrata</i>	+/-	+	+	++
<i>C. krusei</i>	-	+	++	++
<i>C. parapsilosis</i>	++	++	+	++
<i>C. guilliermondii</i>	+	++	+	++
<i>C. lusitaniae</i>	++	++	++	-

# Kılavuzlar: Invaziv Aspergillosis Tedavi

Antifungal	ECIL 2017 <sup>1</sup> <i>Leukaemia/HSCT patients</i>	IDSA 2016 <sup>2</sup>
Voriconazole	A1*	Strong recommendation/high quality of evidence
Isavuconazole	A1	Strong recommendation/moderate quality of evidence
L-AmB	B1	Strong recommendation/moderate quality of evidence
Caspofungin	CII	-
Itraconazole	CIII	-
Voriconazole + Anidulafungin	CI*	-
Voriconazole + Echinocandin	-	Weak recommendation/moderate quality of evidence
Other combinations	CIII	-
Recommendation against primary therapy with echinocandin alone	-	Strong recommendation/moderate quality of evidence

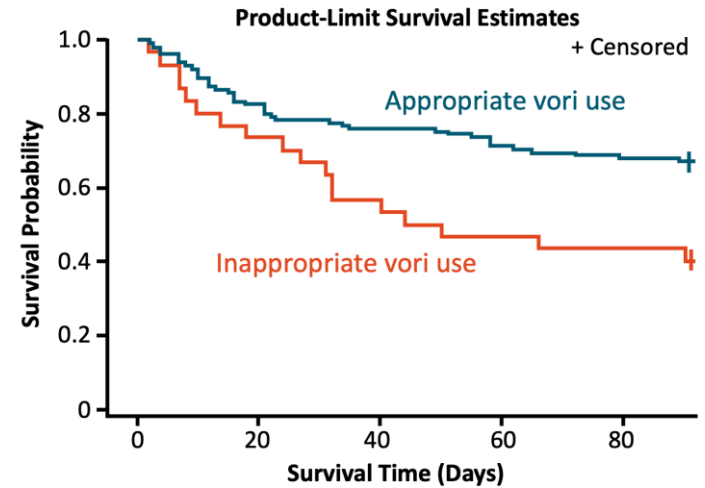
**Footnotes:** Grades A (strong)-C (weak) reflect the strength of the recommendation. Grade D in ESCMID/ECMM/ERS guidelines supports a recommendation against use. Levels I, II and III represent the quality of the available evidence. Full details of the classification systems are provided in the respective treatment guidelines. \*Monitoring of serum levels of voriconazole is indicated.

**Abbreviations:** ECIL: European Conference on Infections in Leukaemia; ECMM: European Confederation of Medical Mycology; ERS: European Respiratory Society; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; IDSA: Infectious Diseases Society of America.

Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102:433-444.  
Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:e1-e60.  
Ullmann AJ, Aguado JM, Arisan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 1:e1-e38.

# İnvaziv Aspergilloz: Direnç ve Vorikonazole Mortalite

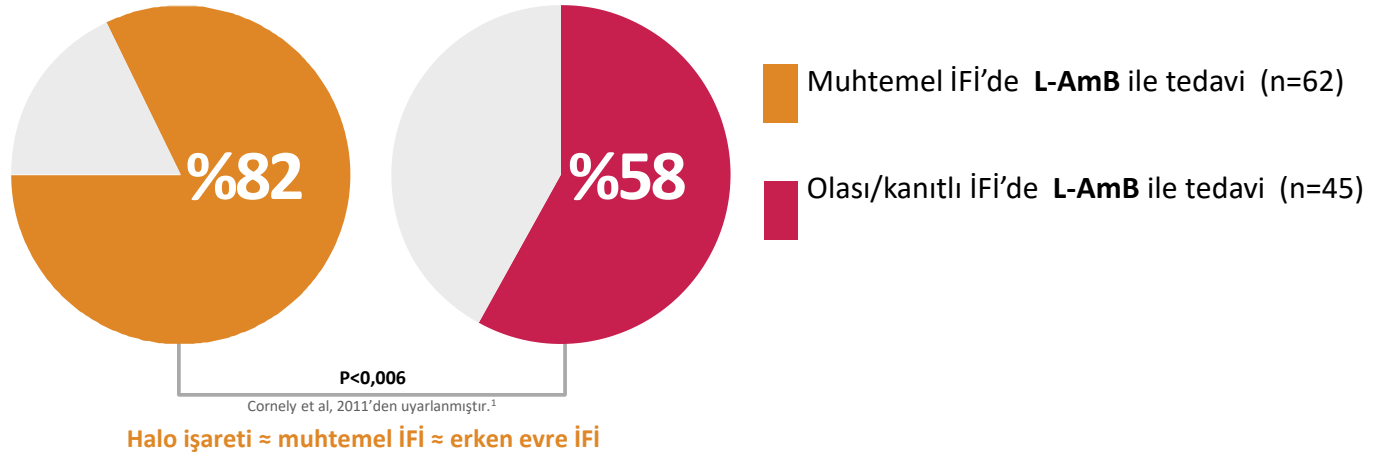
- Çok merkezli retrospektif Hollanda kohort çalışması, 2011-2015 (N = 196)
  - 154 (% 79) hastada vorikonazol başlandı
  - 37'si (% 19) vorikonazole dirençli.
    - 30/37 (% 81)'i pan azol direnci;
- Vorikonazole direnç varlığı 42. günde genel mortalitede **% 21** artışla ilişkili (% 49'a karşı % 28; p = .017)
- Uygunsuz başlanan vorikonazol kullanımı mortalitede **% 23 artışla** ilişkili (% 47'ye karşı % 24; p = .016)



# Pediyatrik ve Erişkin Hematolojik Maligniteli Hastalarda Halo İşaretine (erken evre İFi) dayanarak AmBisome® tedavisi

- Erken evre İFi'de **L-AmB** 3 mg/kg/gün ile tedavi %82 sağkalım

L-AmB ile tedavi sonrası 12 haftalık sağkalım



**Yüksek risk altındaki hastalar tipik olarak antifungal ilaçlarla etkileşime girebilen kompleks ilaç rejimleriyle tedavi edilmektedir.<sup>10-12</sup>**

Antifungal ilaçların serum düzeyi monitorizasyonu için öneriler <sup>10</sup>	
İlaçlar	
Amfoterisin B	Gerekmez
Flusitosin	Evet-foksisite
Flukonazol	Gerekmez
İtrakonazol	Evet-absorpsiyon, etkinlikten emin olunuz
Vorikonazol	Evet- Değişken metabolizmaya bağlı subterapötik ve toksik konsantrasyon, ilaç etkileşimi, pediyatrik hastalar?
Posakonazol	Evet-absorpsiyon, etkinlikten emin olunuz

Tablo referans 10'dan uyarlanmıştır.

Azol kullanan hastalarda gözlemlenen ilaç-ilaç etkileşimleri <sup>13,14</sup>	
Küf-aktif azoller, CYP3A4 enzim sistemini inhibe ederek İbrutinib'in eliminasyonunu azaltabilir. <sup>14</sup>	
CYP450 Tetikleyicileri	CYP450 Substratlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Karbamazepin</li><li>• Fenobarbital</li><li>• Fenitoin</li><li>• İzoniazid</li><li>• Rifampin</li><li>• Rifabutin</li><li>• Neviropin</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sitatinler</li><li>• Siklosporin</li><li>• Takrolimus</li><li>• Sirolimus</li><li>• Proteaz inhibitörleri: saquinavir, ritonavir</li><li>• Kalsiyum kanal blokerleri: diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin</li></ul>

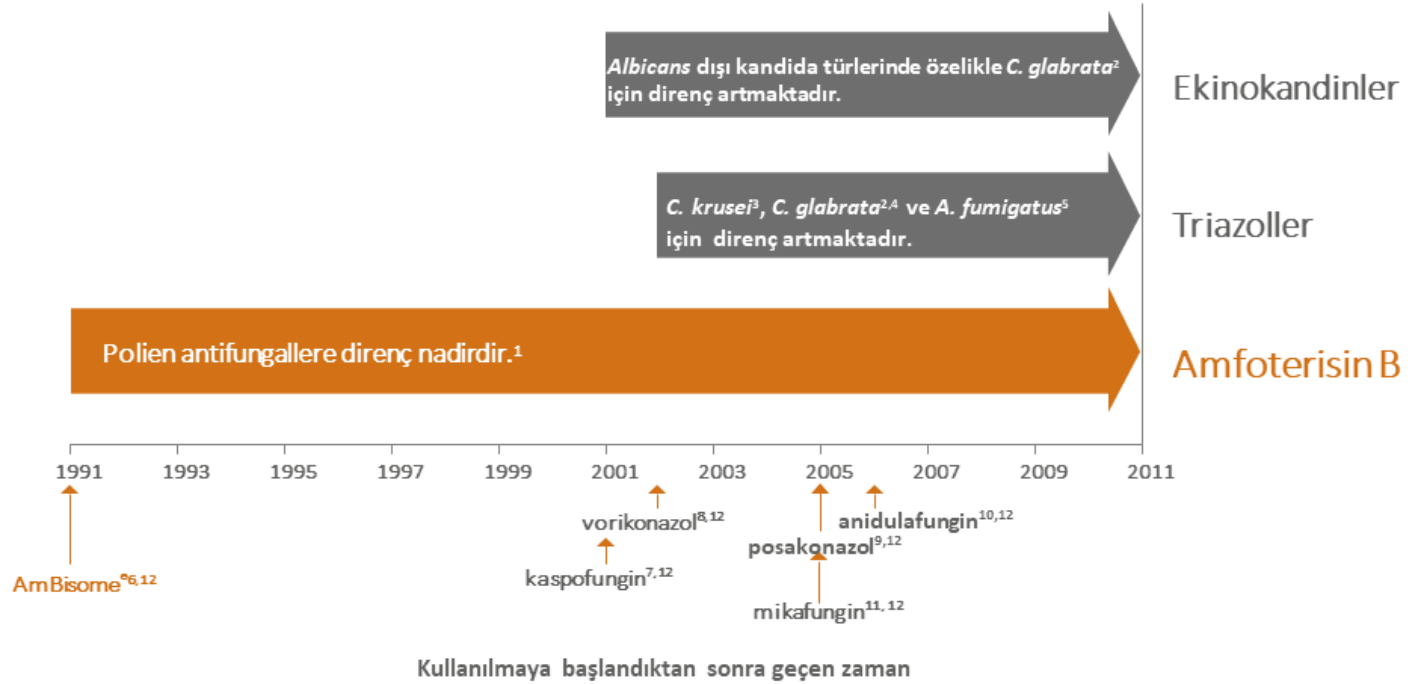
Tablo referans 13 ve 14'ten uyarlanmıştır.

Vorikonazol ile birlikte kullanımı KONTRENDİKE olan tıbbi ürünler <sup>15</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozid, kinidin</li><li>• Sirolimus</li><li>• Rifampisin, karbamazepin ve fenobarbital,</li><li>• CYP3A4 substratları olan ergot alkaloidleri (örn; ergotamin, dihidroergotamin)</li><li>• St John's Wort</li><li>• Yüksek doz Ritonavir (800 mg/gün ve üzeri)</li><li>• 400 mg/gün veya daha yüksek dozda efavirenz</li></ul>

Tablo referans 15'ten uyarlanmıştır.

10. Ashley et al 2006, 11. Trifilio et al 2005, 12. Leather et al 2004, 13. Lewis et al 2006, 14. Maschmeyer et al 2019 15.Vfend 200 mg KUB

## 30 yılı aşkın klinik kullanımla, Amfoterisin B'ye karşı edinilmiş direnç çok az!



**Referanslar:** 1. Spampinato C, Leonardi D. BioMed Research International Volume 2013, Article ID 204237, 13 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/204237..> 2. Pfaller MA et al. J Clin Microbiol. 2012; 50(4):1199-203. 3. Pfaller MA et al. J Clin Microbiol. 2008; 46(2): 515-521. 4. Arthington-Skaggs BA and Frade JP. Issues Infect Dis. Basel, Karger, 2010, vol 6, pp 138–153. 5. Snelders E et al. PLoS Med. 2008; 5(11):e219. 6. AmBisome® Kısa Ürün Bilgisi. 7. Cancidas® Ürün Bilgisi. 8. Vfend® Ürün Bilgisi. 9. Noxafil® Ürün Bilgisi. 10. Eraxis® ürün bilgisi. 11. Mycamine® Ürün Bilgisi. 12. Küçüköğlü K. Ankara Ecz. Fak. Derg. 2008; 37 (1): 63 - 90.

# L-AmB'nin geniş bir aralıktaki patojenlere karşı etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>1-5</sup>

	Ampirik	Disemine Kandidiyaz	Aspergilloz	Mukormikoz	Kriptokokkoz	Visceral leishmaniasis
<b>Lipozomal AmB<sup>1</sup></b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Vorikonazol <sup>2</sup>	-	✓	✓	-	-	-
Posakonazol <sup>3</sup>	-	-	2. basamak	-	-	-
Kasprofungin <sup>4</sup>	✓	✓	2. basamak	-	-	-
Mikafungin <sup>5</sup>	-	✓	2. basamak	-	-	-
Anidulafungin <sup>6</sup>	-	✓	-	-	-	-
Flukonazol <sup>7</sup>	-	✓	-	-	✓	-
Itrakonazol <sup>8</sup>	-	✓	✓	-	2. basamak	-

Referanslar: 1. AmBisome®, KÜB, Ocak 2015. 2. VFEND®, KÜB, Mayıs 2019. 3. Noxafil®, KÜB, Mart 2017. 4. Cancidas®, KÜB, Nisan 2019. 5. Mycamine®, KÜB, Nisan 2019. 6. Eraxis®, KÜB, Ocak 2019. 7. Triflucan®, KÜB, Nisan 2011. 8. Itraspor®, KÜB, Ağustos 2017.



*\*Take  
home message*

# Özet ve Sonuçlar

---

- Yeni hedefe yönelik kemoteropötikler veya immünsüpressif ajanlar ile düşük riskli kabul edilen hastalarda bile IFI görülebilmektedir
- İlaç-ilaç etkileşimleri bu ilaçlarla triazoller arasında sıklıkla bildirilmektedir (tedavi veya profilaksi)
- Profilaksi amaçlı düşük dozda antifungal maruziyeti, dirençli suşların seçilmesine neden olmakta ve farklı bir sınıf geniş spektrumlu antifungal gerekliliği doğmaktadır
- Tedavide gecikme IFI hastalarında mortaliteyi artırmaktadır
- Geniş açıdan bakıldığında IFI şüphesi olan hastalarda **L-AmB**, mikrobiyolojik ve diğer kanıtlar elde edilene kadar empirik tedavide geniş spektrumlu bir antifungal olarak değerlendirilmelidir
- **L-AmB**'nin, spesifik tedavide etkinlik ve güvenilirliğine ait bilgiler yeterince mevcuttur



# Tam Zamanında Doğru Karar!

---



# Sağlıklı ve Mutlu Kalın...

