

Fungal Enfeksiyonlarda Erken Tedavinin Önemi

Dr. Bilgin ARDA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Epidemiyoloji

Akut İFi	1.9 milyon hasta/yıl
Kronik ciddi Fi	3 milyon hasta/yıl
Atfedilebilir mortalite	1.6 milyon/yıl

Leading International Fungal Education (LIFE) portal

<i>Candida</i> species	%70
<i>Cryptococcus</i> species	%20
<i>Aspergillus</i> species	%10
<i>Pneumocystis</i> species	

MAYA

Candida

- Albicans
- Non-albicans

- Cryptococcus
- Trichosporon
- M. furfur

Olgular (538) fungal er görü

%69'u

Küf (34) %2,9

Maya (192/538) %1,6

Infections caused by

No. of cases (%)

Incidence %

Molds	No. of cases (%)	Incidence %
%53 A. fumigatus	346 (100)	2.9
Aspergillus spp.	310 (90)	2.6
Zygomycetes	14 (4)	0.1
Fusarium spp.	15 (4)	
Others*	7 (2)	

Yeasts	No. of cases (%)	Incidence %
%57 non-albicans	192 (100)	
Candida spp.	175 (91)	
Cryptococcus spp.	8 (4)	
Trichosporon spp.	7 (4)	
Others°	2 (1)	

*Scedosporium spp. (n=3), Acremonium spp. (n=2), Penicillium spp. (n=1); °Rhodotorula spp 1, Hansenula

attributable mortality rates were 2% (209) with zygomycosis (64%) followed by fusar

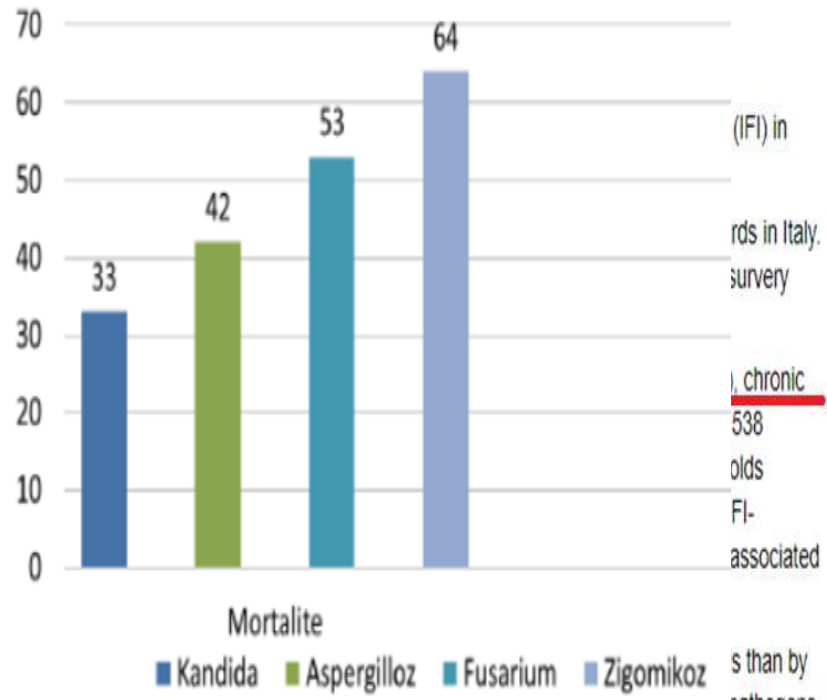
INTERPRETATION AND CONCLUSIONS: yeasts, and the incidence of IFI is highest

followed by Candida spp. Other agents are rare. The attributable mortality rate for aspergillosis has dropped from 60-70% to approximately 40%. Candidemia-related mortality remains within the 30-40% range reported in literature although the incidence has decreased.

FUNGAL ILLER

ematologic malignancies: the SEIFEM-

nini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D.

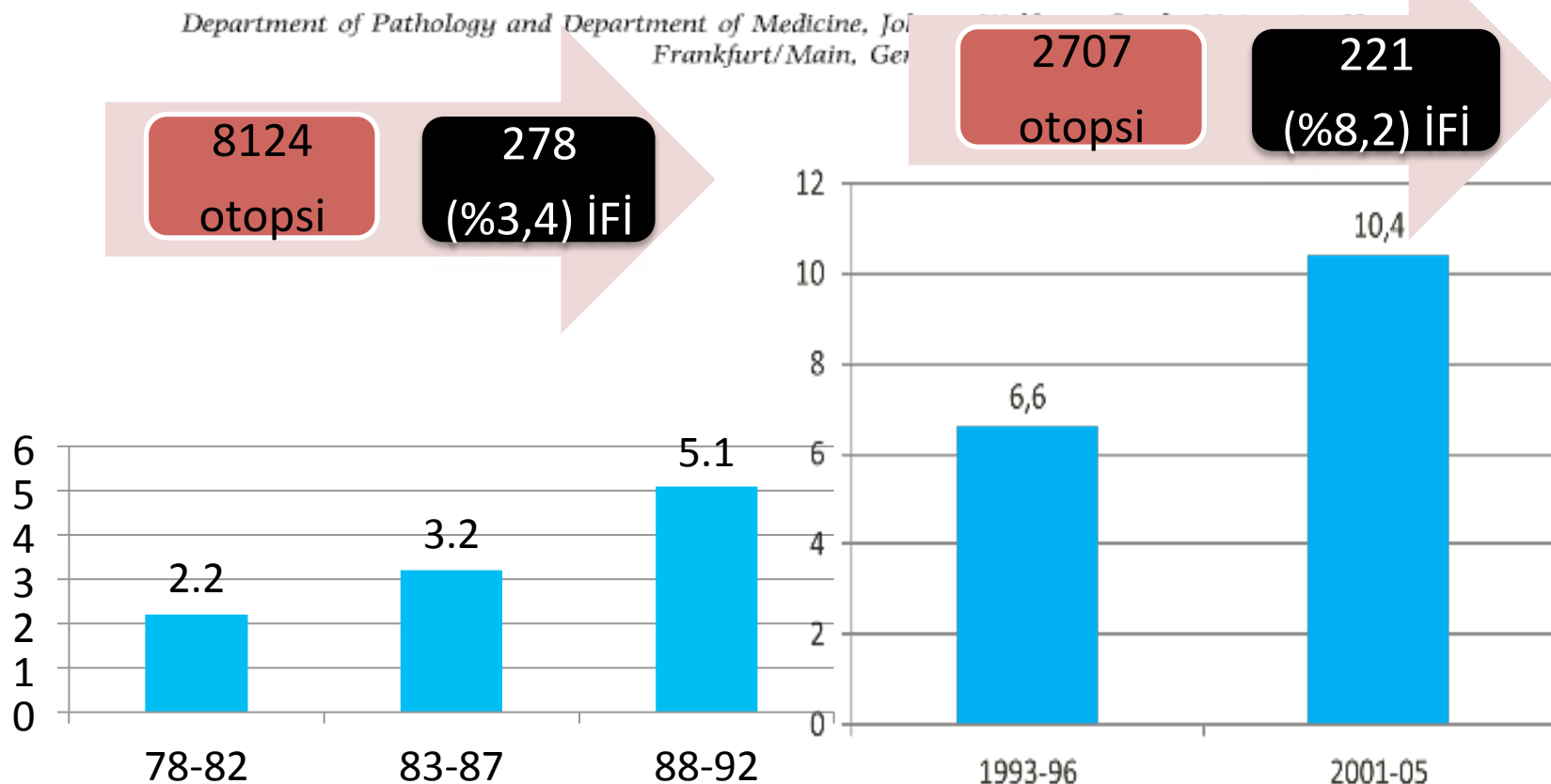


(IFI) in rds in Italy, surveyy s than by pathogens, associated

Trends in the Postmortem Epidemiology of Invasive Fungal Infections at a University Hospital

A. H. Groll*†, P. M. Shah, C. Mentzel, M. Schneider, G. Just-Nuebling and K. Huebner

Department of Pathology and Department of Medicine, Jost
Frankfurt/Main, Germany



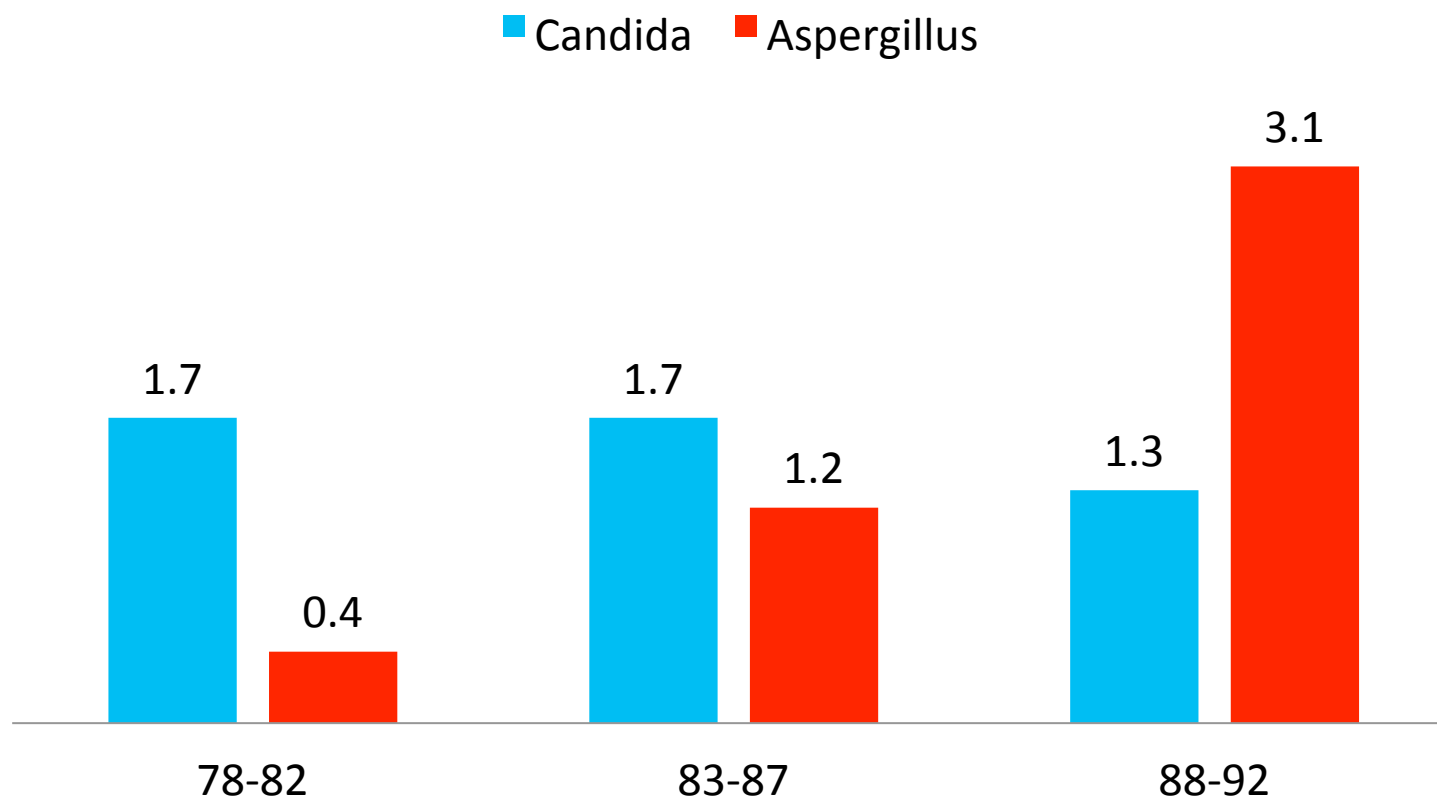
Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital²⁷

T. Lehrnbecher^{a,*}, C. Frank^a, K. Engels^b, S. Kriener^b, A.H. Groll^c,
D. Schwabe^a

Trends in the Postmortem Epidemiology of Invasive Fungal Infections at a University Hospital

A. H. Groll*†, P. M. Shah, C. Mentzel, M. Schneider, G. Just-Nuebling and K. Huebner

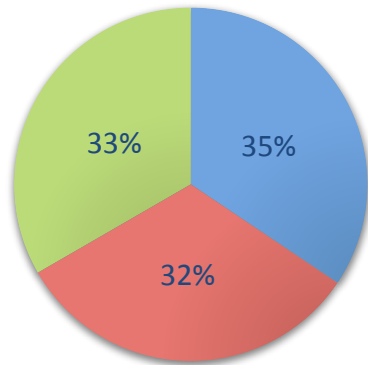
Department of Pathology and Department of Medicine, Johann Wolfgang Goethe University Hospital, Frankfurt/Main, Germany



Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003)

- 1017 otopsi , 314 İFi
- **Sadece %25'i ölüm öncesi dönemde İFE tanısı almış**

İFE insidansı



■ A(1989-1993) ■ B(1994-1998) ■ C(1999-2003)

Characteristic	No. of patients (%)			p value
	1989-1993	1994-1998	1999-2003	
Male	87/147(59)	54/85 (64)	41/82 (50)	0.1900
Median age, years (range)	44 (15-87)	49 (2-83)	53 (19-77)	0.1500
Acute myelogenous leukemia	60/147 (41)	41/85 (48)	30/82 (37)	0.2900
Acute lymphoblastic leukemia	23/147 (16)	16/85 (19)	17/82 (21)	0.3700
Chronic myelogenous leukemia	25/147 (17)	5/85 (6)	5/82 (6)	0.0070
Non-Hodgkin's lymphoma	15/147 (10)	9/85 (11)	9/82 (11)	0.9800
Chronic lymphocytic leukemia	8/147 (5)	3/85 (4)	9/82 (11)	0.1000
Myelodysplastic syndrome	8/147 (5)	5/85 (6)	6/82 (7)	0.7500
Other	8/147 (5)	6/85 (7)	5/82 (6)	0.6100
Allogeneic HSCT*	43/137 (31)	30/88 (34)	26/102 (25)	0.6300

İnvaziv fungal hastalık için risk sınıflaması

Akut miyeloid lösemi remisyon indüksiyon KT
Miyelodisplastik sendrom remisyon indüksiyon KT
Allojenik kök hücre nakli (KHN) ± GVHD
Akut miyeloid lösemi konsolidasyon

Karaciğer
Akciğer-kalp
İnce barsak
nakilleri

Akut lenfositik lösemi
Miyelodisplastik sendrom
Non-Hodgkin lenfoma
Kronik lenfositik lösemi
Multipl myelom

KOAH
KARACİĞER
SİROZU

Kandidemi;

- TPN
- Antibiyotik kullanımı
- SVK kullanımı
- Uzamış YBÜ yatışı
-

Hodgkin lenfoma
Otolog KHN
Yanık

Solid tümörler
Otoimmün Hastalıklar
Böbrek nakli

Meersseman W, et al. *Clin Infect Dis*. 2007,
Connerly, *Infection* 2008, Pagano et al, *J Antimicrob Chemother* 2011,
Herbrecht et al. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2012

Riskli Hasta Gruplari

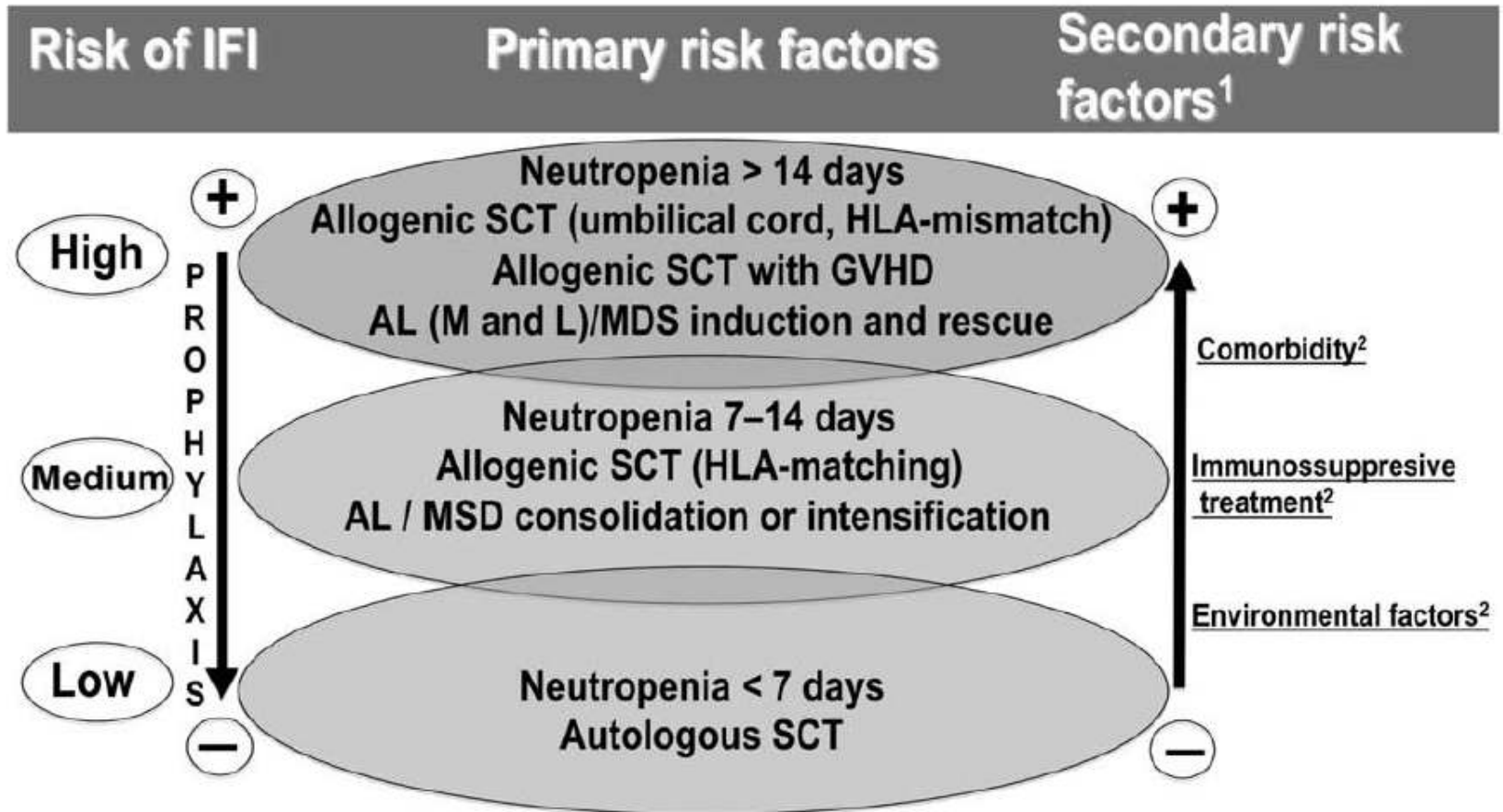
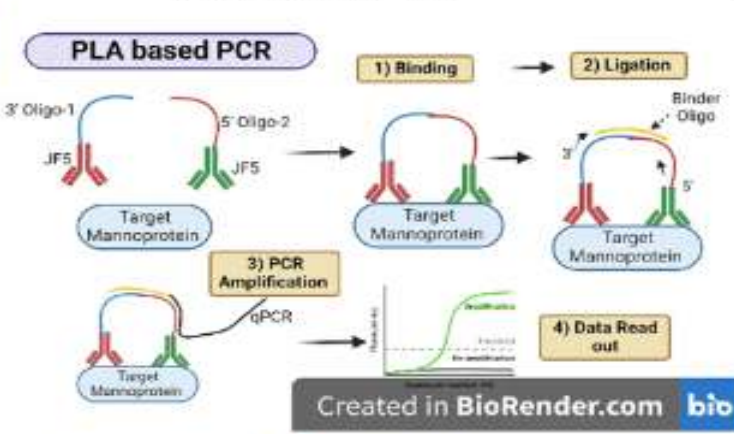
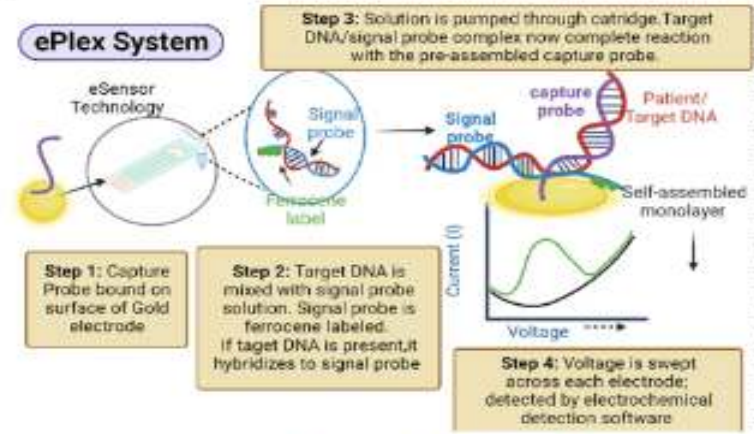
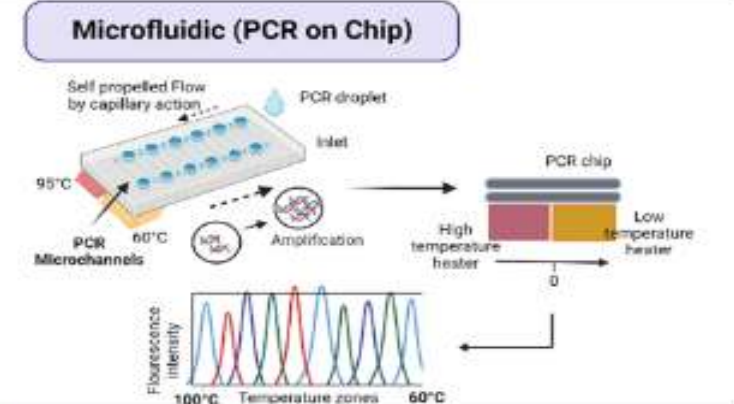
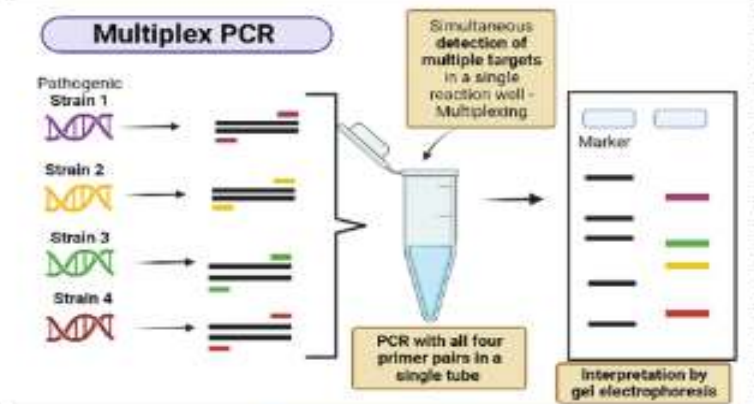
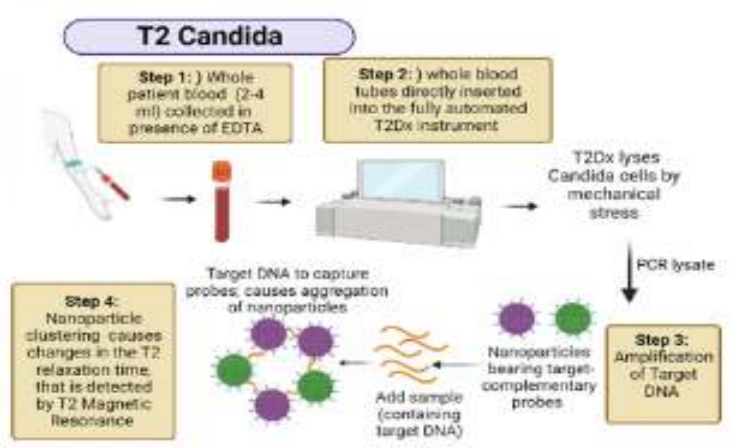
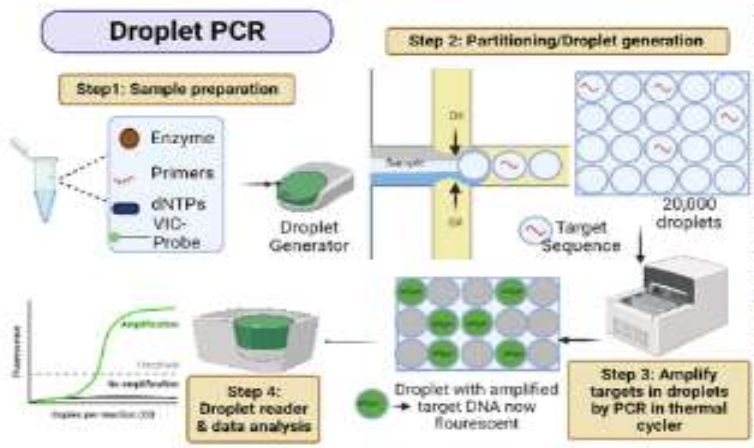


Figure 1

Classification of the risk groups for IFI.

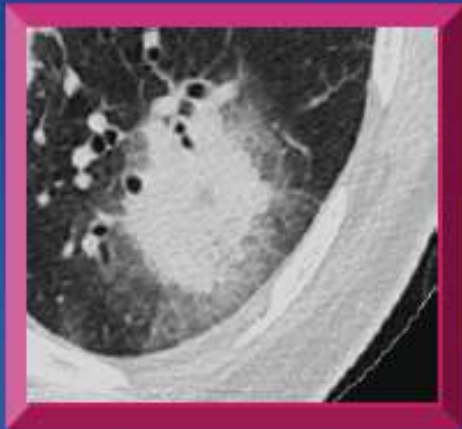
Tanı

- Kan kültürü duyarlılık
 - Maya: %50 (5 gün)
 - Küf: %1-5 (4 hafta)
- Radyoloji
- Seroloji
- Moleküler
- Biyosensör
- Yapay zeka



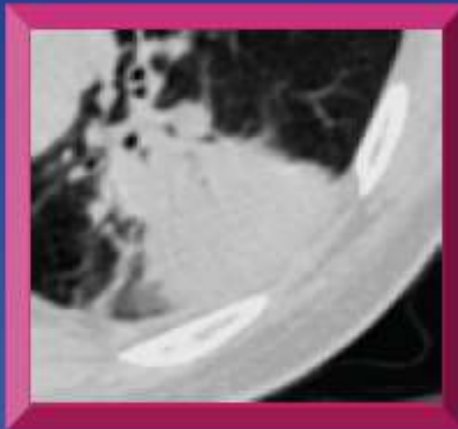
halo sign

D 0 - 5



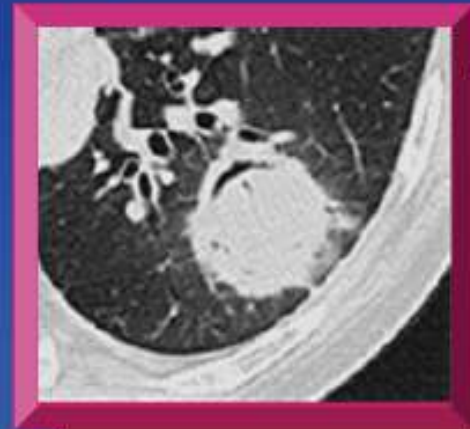
**Air-space
consolidation**

D 5 - 10



air-crescent sign

D 10 - 20



Neutropenia

KANITLANMIŞ /YÜKSEK OLASILIKLI IFI GM vs BETAGLUKAN

Pazos C, J Clin Microb 2005

	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
Beta-Glukan	88	90	70	96
GM	88	90	70	96
Kombine analiz	88	100	100	96

Galaktomannan

- Non-invaziv
- Ulaşım kolay
- Erken ve doğru tanı
- Nispeten düşük maliyeti

GM ↑

Anjioinvazyon fazla
Fungal yük fazla
Prognoz kötü
Mortalite yüksek
Takibi önerilmekte

- Antifungal tedavi alan hastalarda yorumlamak güç
- Yanlış negatiflik – pozitiflik
- Kronik nekrotizan (yarı invaziv) pulmoner aspergilloz ve alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) testin rolü net değil

Galaktomannan

- Vücut sıvılarında (özellikle BAL) galaktomannan (GM) IA için kültürden daha duyarlı
- Uzamış nötropeni ve AKİT erken engraftman fazında serum GM için seri tarama
 - IA için yüksek duyarlılık ve negatif öngörü değeri
 - Küf etkin profilaksi alan hastalarda seri tarama önerilmemekte
- SOT → Tanı için serum GM önerilmez, BAL GM önerilmekte
- BAL GM + serum GM → Duyarlılıkta artış
- Antifungal tedavinin ilk 2 haftasında ODI'nin azalması → tedaviye yanıt

Galaktomannan

- FDA tarafından onaylanan testin önerilen eşik OD indeksi **0,5**

Galactomannan antigen

Antigen detected in plasma, serum, BAL, or CSF

Any 1 of the following:

Single serum or plasma: ≥ 1.0

BAL fluid: ≥ 1.0

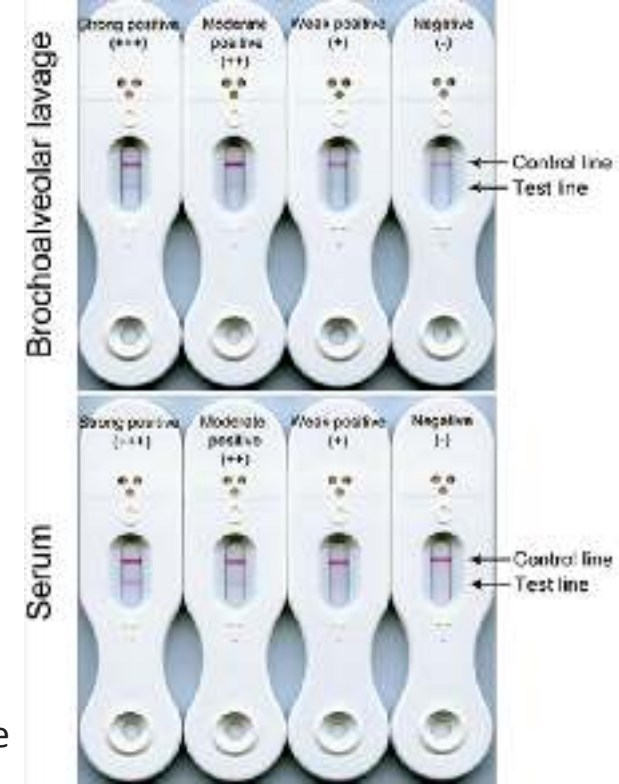
Single serum or plasma: ≥ 0.7 and BAL fluid ≥ 0.8

Galaktomannan – ECİL -9

- Tüm hastalarda (nötropenik ve nötropenik olmayan) BAL GM (AII)
- Kan GM nötropenik hastalarda (BII)
- Kanda doğrulanmış pozitiflik (0,5 ODI'in üzerinde ≥ 2) ve BAL'da daha yüksek bir eşğin ($\geq 1,0$) kullanılması, duyarlılıkta kabul edilebilir bir kayıp ile özgüllüğü artırır (AII)
- Küfe karşı aktif profilaksi varlığında serum GM izlemi (DII)
 - Pozitif bir örnek yine de yeni bir Aspergillus enfeksiyonu için tanısal olabilir (AII)
- Antifungal tedavi sırasında serum GM indeksinin seyri prognozda önemli (AII)
 - 2 haftalık tedaviden sonra başlangıca göre yükselen ≥ 2 serum galaktomannan ölçümü
 - 7 günlük tedaviden sonra GM antijenemisinin artması \rightarrow yeniden değerlendirmeyi gerektirir

Aspergillus lateral flow assay

- İmmünokromatografik test
- 30 dk
- Özel ekipman gerektirmez
- İA teşhisi için serum veya BAL'da kullanılabilir (ECiL-9 BII)
- Kanıtlanmış IA (n = 1)
- Olası IA veya CAPA (n = 27)
- IA/CAPA olmayan/sınıflandırılmayan (n=94)
- 0,5 ODI kesim noktasında LFA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü %78,6 ve %80,5
- Serum LFA ODI ile serum GM ODI arasında güçlü bir korelasyon (ρ 0,459, $p < 0,0001$)



The *Aspergillus* Lateral Flow Assay for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis: an Update. Curr Fungal Infect Rep . 2020;14(4):378-383. doi: 10.1007/s12281-020-00409-z. Epub 2020 Dec 4.

Aspergillus PZR

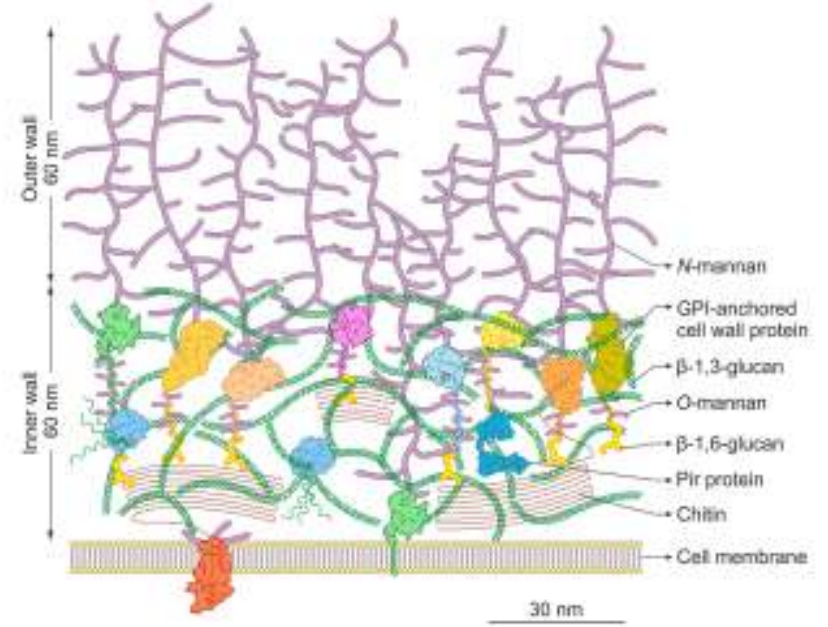
- İPA olduğundan şüphelenilen hastalarda
- Diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanımı önerilmekte
 - GM ile birlikte → Tanı doğruluğu ve erken tanı artar
- Kan PZR → 2 ardışık pozitif sonuç
- BAL PZR → Tek pozitif sonuç
- Biyopsi örneğinde hif görüldüyse moleküler tanı önerilmekte

Aspergillus PZR

- Antifungal tedavi alan hastalarda daha iyi bir değerlendirme sağlayabilir
- Enfeksiyon – kolonizasyon ayrımı(?)
- ECİL-9
 - Tek başına Aspergillus PCR (tarama ve teşhis): All
 - Aspergillus PCR ve GM
 - Kanda tarama (AI)
 - Tanının klinik/görüntüleme ile desteklenmesi gerekmekte (All)
 - Prognostik belirteç (Sınırlı veri)
 - Güçlü pozitif = kötü prognoz, antifungal tedaviye rağmen kalıcı PCR pozitifliği = zayıf işaret)

1,3- β -D-Glukan

- *Aspergillus*
 - *Candida* spp.
 - *Pneumocystis jirovecii*
 - *Histoplasma* spp.
 - *Fusarium* spp.
- } {
- İnvaziv aspergillosis teşhisinde sınırlı rol
 - GM veya PZR ile kombinasyon → daha spesifik
 - Mukormikoz veya kriptokokkoz → Negatif



1,3-β-D-Glukan Yalancı Pozitiflik

- Amoksisilin klavulanik asit (iv)
- Kan transfüzyonu
- IVIG
- Albumin
- *Pseudomonas aeruginosa*, *nocardia*, *mycobacterium gibi* bazı bakterilerle enfeksiyonlar
- Selüloz membranlarla hemodiyaliz
- İntravenöz uygulama için selüloz filtrelerin kullanımı
- Serozal yüzeylerin gazlı bez ile teması

Kritik hasta popülasyonunda enfeksiyonu kolonizasyondan ayırt etme (?)

Table 8
β-D-glucan assays

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment
Mixed population: adult ICU, haematological disorders, SOT	To diagnose IFD	Diagnostic assay	C	II	Five different assays Overall sensitivity of 77% and specificity of 85% Specificity limits its value in this setting
		Screening assays	C	II	Two or more consecutive samples: sensitivity: 65%; specificity: 93% Studies included once to thrice weekly. Varies with assay and cut-off: Wako assay sensitivity: 40%–97%, specificity: 51%–99%
Adult haematological malignancy and HSCT	To diagnose IFD	Diagnostic assay	C	II	Overall sensitivity: 50%–70%, specificity: 91%–99%
ICU—mixed adult immunocompromised patients (haematology, SOT, cancer, immunosuppressive therapy, liver failure, HIV)	To diagnose IA	Diagnostic assay	C	II	Overall sensitivity: 78%–85%, specificity: 36%–75%, NPV: 85%–92% Specificity increased at higher cut-off values
		Screening assays	C	III	Sensitivity: 91%, specificity: 58%, PPV: 25%, NPV: 98% Positive mean of 5.6 days before positive mould culture High false-positive rate in early ICU admission
ICU—mixed adult population: SOT, liver failure, immunosuppressed					
Adult haematological malignancy and HSCT	To diagnose IA	Diagnostic assay	C	II	Overall sensitivity: 57%–76%, specificity: 95%–97%
		Screening assays	C	II	Overall sensitivity: 46%, specificity: 97% Confirmation with GM increases specificity Data suggest BDG is unsuitable for ruling out diagnosis of IA

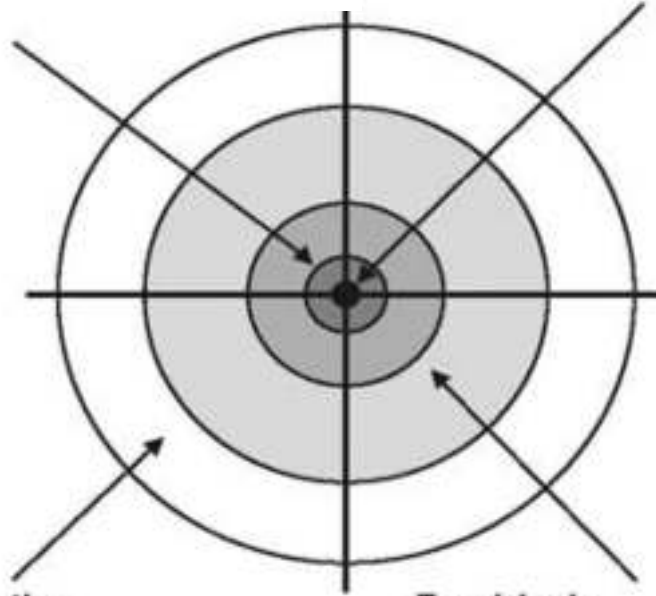
ECİL – 9 → PcP haricinde İFE tespiti için BDG testi, sınırlı duyarlılığı ve özgüllüğü ve diğer tanı testlerine (GM, qPCR) kıyasla sınırlı katma değeri nedeniyle ön planda olarak önerilmemekte (CII) Kronik dissemine kandidiyazis veya Aspergillus ve Mucorales dışı küf enfeksiyonlarının tanısına yardımcı olmak için yararlı olabilir (BIII)

Pre-emptive:

- Pozitif GM
- PZR veya BDG
- BT'de infiltrasyon

Targeted:

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

**Prophylactic:**

no attributable signs and
symptoms

Empirical:

Yüksek riskli nötropenik hastalar
Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine
rağmen ateş yanıtı alınamayan hastalar

Primer profilaksi

- AML/MDS indüksiyon tedavisi, uzamış ve derin nötropenide

Posakonazol 200mg süsp günde 3 kez
300mg tb günde 1 kez

(A-I)

L-AmB 12.5 mg, inhaler, haftada 2 kere + flukonazol (dozu net değil) **(B-I)**

ABLC 3mg/kg, haftada 3 kere

Mikafungin 50mg 1x1

L-AmB 10mg/kg q7d

L-AmB 5mg/kg q2d

L-AmB 15mg/kg q14d

Vorikonazol

C-II

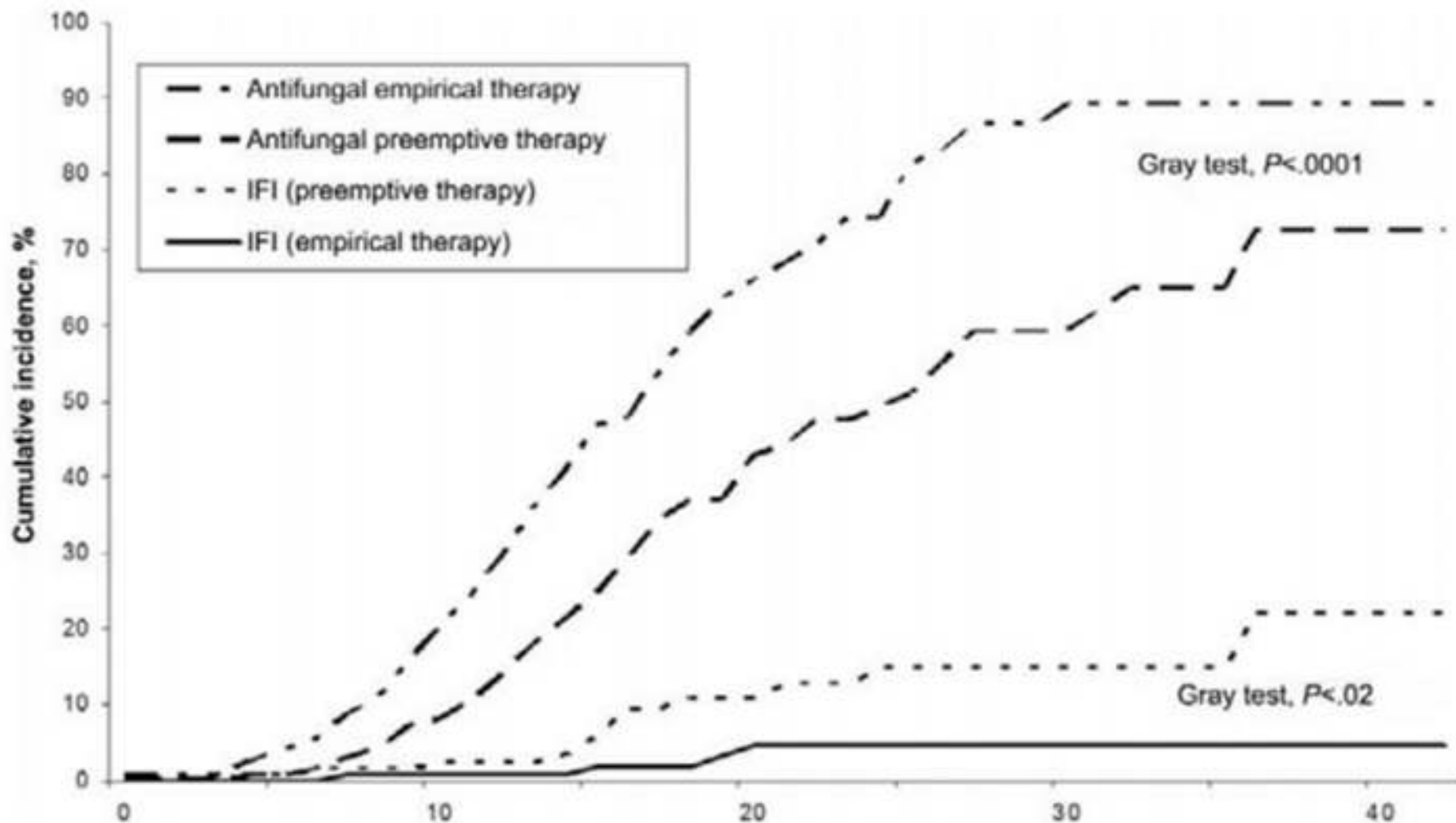
Primer profilaksi

- Allojenik kök hücre nakilli hastalar nötropeniden çıkana kadar
 - Posakonazol 200mg süsp günde 3 kez
 - 300mg tb günde 1 kez **(B-II)**
 - L-AmB 12.5 mg, inhaler, haftada 2 kere + flukonazol **(B-II)**
 - Vorikonazol 200mg 2x1 ve mikafungin 50mg/gün **(C-I)**
- Orta/ağır GVHD, yoğunlaştırılmış immunsupresyon durumunda;
 - Posakonazol 200mg süsp günde 3 kez
 - 300mg tb günde 1 kez **(A-I)**
 - Vorikonazol 200mg 2x1 **(C-I)**

Ampirik ya da Pre-empitif Antifungal Tedavi

Ampirik antifungal tedavi

- Dört-yedi gün antibiyotik uygulanmasına rağmen ateşi devam eden **yüksek riskli hastalarda** invazif mantar infeksiyonlarının araştırılması ve **ampirik antifungal tedavi** düşünülmelidir **(AI)**
- Liposomal Amphoteresin B, Ekinokandin seçilebilir
- Öncesinde küflere karşı etkili bir profilaksi alanlar için intravenöz yolla verilen farklı bir antifungal sınıfına geçiş değerlendirilmelidir **(BIII)**



Duration of temperature $\geq 38^\circ\text{C}$, days

Median (IQR)

13 (5-21)

12 (5-20)

...

NS

Range

1-42

1-59

...

Median (IQR)	13 (5-21)	12 (5-20)	...	NS
Range	1-42	1-59	...	



Original article

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

A.J. Ullmann^{1, 62, 63}, J.M. Aguado^{2, 62, 63}, S. Arikan-Akdagli^{3, 62, 63}, D.W. Denning^{4, 5, 6, 63}, A.H. Groll^{7, 62, 63}, K. Lagrou^{8, 62, 63}, C. Lass-Flörl^{9, 62, 63}, R.E. Lewis^{10, 62}, P. Munoz^{11, 12, 13, 62, 63}, P.E. Verweij^{14, 62, 63}, A. Warris^{15, 62, 63}, F. Ader^{16, 17, 65}, M. Akova^{18, 62, 63}, M.C. Arendrup^{19, 62, 63}, R.A. Barnes^{20, 63}, C. Beigelman-Aubry^{21, 65}, S. Blot^{22, 23, 65}, E. Bouza^{11, 12, 13, 62, 63}, R.J.M. Brüggemann^{24, 62}, D. Buchheidt^{25, 62, 63}, J. Cadranet^{26, 65}, E. Castagnola^{27, 62}, A. Chakrabarti^{28, 63}, M. Cuenca-Estrella^{29, 62, 63}, G. Dimopoulos^{30, 65}, J. Fortun^{31, 62, 63}, J.-P. Gangneux^{32, 62, 63}, J. Garbino^{33, 62, 63}, W.J. Heinz^{1, 62, 63}, R. Herbrecht^{34, 62}, C.P. Heussel^{35, 63}, C.C. Kibbler^{36, 63}, N. Klimko^{37, 63}, B.J. Kullberg^{24, 62, 63}, C. Lange^{38, 39, 40, 65}, T. Lehrnbecher^{41, 63}, J. Löffler^{1, 62, 63}, O. Lortholary^{42, 62, 63}, J. Maertens^{43, 62, 63}, O. Marchetti^{44, 45, 62, 63}, J.F. Meis^{46, 62, 63}, L. Pagano^{47, 63}, P. Ribaud⁴⁸, M. Richardson^{4, 5, 6, 62, 63}, E. Roilides^{49, 50, 62, 63}, M. Ruhnke^{51, 62, 63}, M. Sanguinetti^{52, 62, 63}, D.C. Sheppard^{53, 62, 63}, J. Sinkó^{54, 62}, A. Skiada^{55, 62, 63}, M.J.G.T. Vehreschild^{56, 57, 58, 63}, C. Viscoli^{59, 62, 63}, O.A. Cornely^{56, 58, 60, 61, 62, 63, 64}

Ampirik tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltıyor

- Akut lösemi indüksiyon, remisyon KT
- MDS
- KİT

Ateş yok
Aktif enfeksiyon yok
İnfiltrasyon yok
Nötropeni düzelmiş

AF tedaviyi
sonlandır

	ECIL
Vorikonazol	B1
L-AMB	A1
ABLC	B1 (Allo. KİT için değil)
D-AMB	B1 (Nefrotoksisitede kullanılmaz)
Kaspofungin	A1
Mikafungin	BII
Posokonazol	-
İtrakonazol	B1 C1 (intolerans)

Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology

Recommendations for empirical antifungal therapy in high-risk neutropenic patients without prior *Aspergillus*-active antifungal prophylaxis and fever persisting for ≥ 96 h

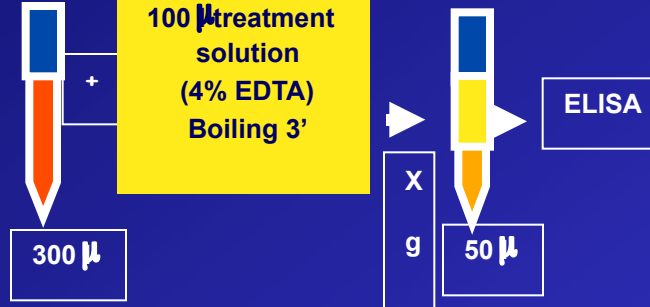
	Level	Evidence
cAmB	D	I
ABLC	D	I
ABCD	D	I
L-AmB	A	I
Caspofungin	A	I
Itraconazole IV	C	I
Micafungin	C	I
Voriconazole	B	I

Preemptif tedavi

- Ampirik tedavi endikasyonu %40-50
- Gerçek İFi %10-15

- Gereksiz tedavi
- Toksisite
- Maliyet

Mikoloji- Radyoloji



OLASI

RADYOLOJİ:

Dansite,
Düzgün sınırlı lezon \pm halo
veya hava-hilal belirtisi
veya kavite

YÜKSEK OLASI

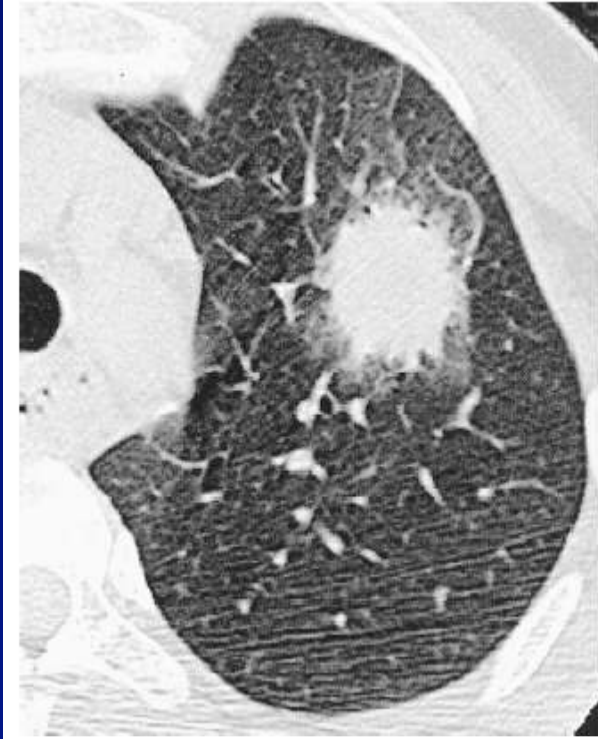
MİKOLOJİ + RADYOLOJİ:

Dansite,
Düzgün sınırlı lezon \pm halo
veya hava-hilal belirtisi
veya kavite

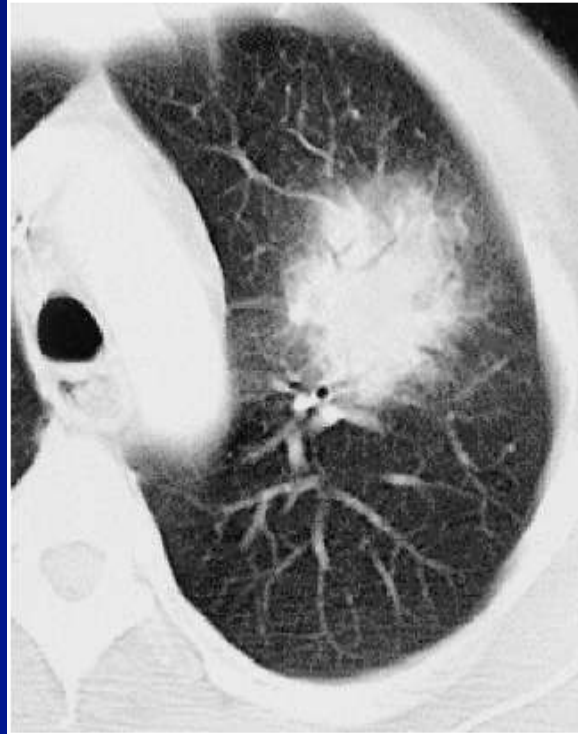
BT'de Bulguların Seyri

Caillot et al. J Clin Oncol 2001,19:253.

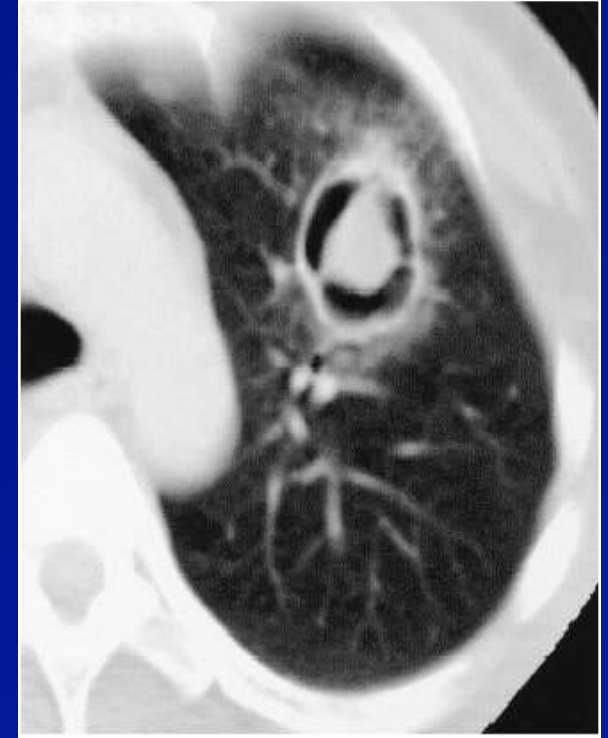
Erken BT
Seri BT



Gün 0
Halo



Gün 4
İnfiltr
Halo

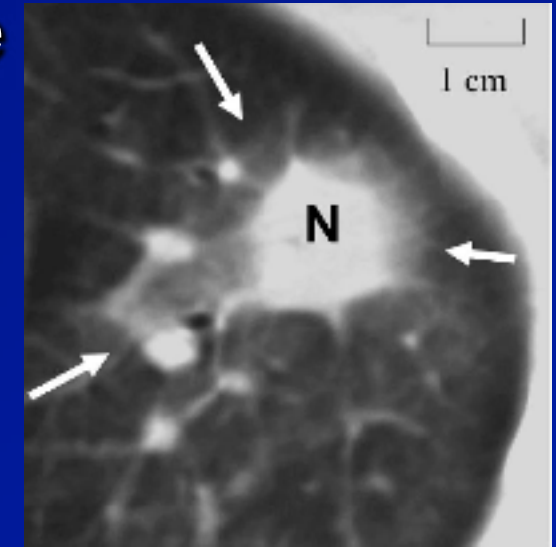


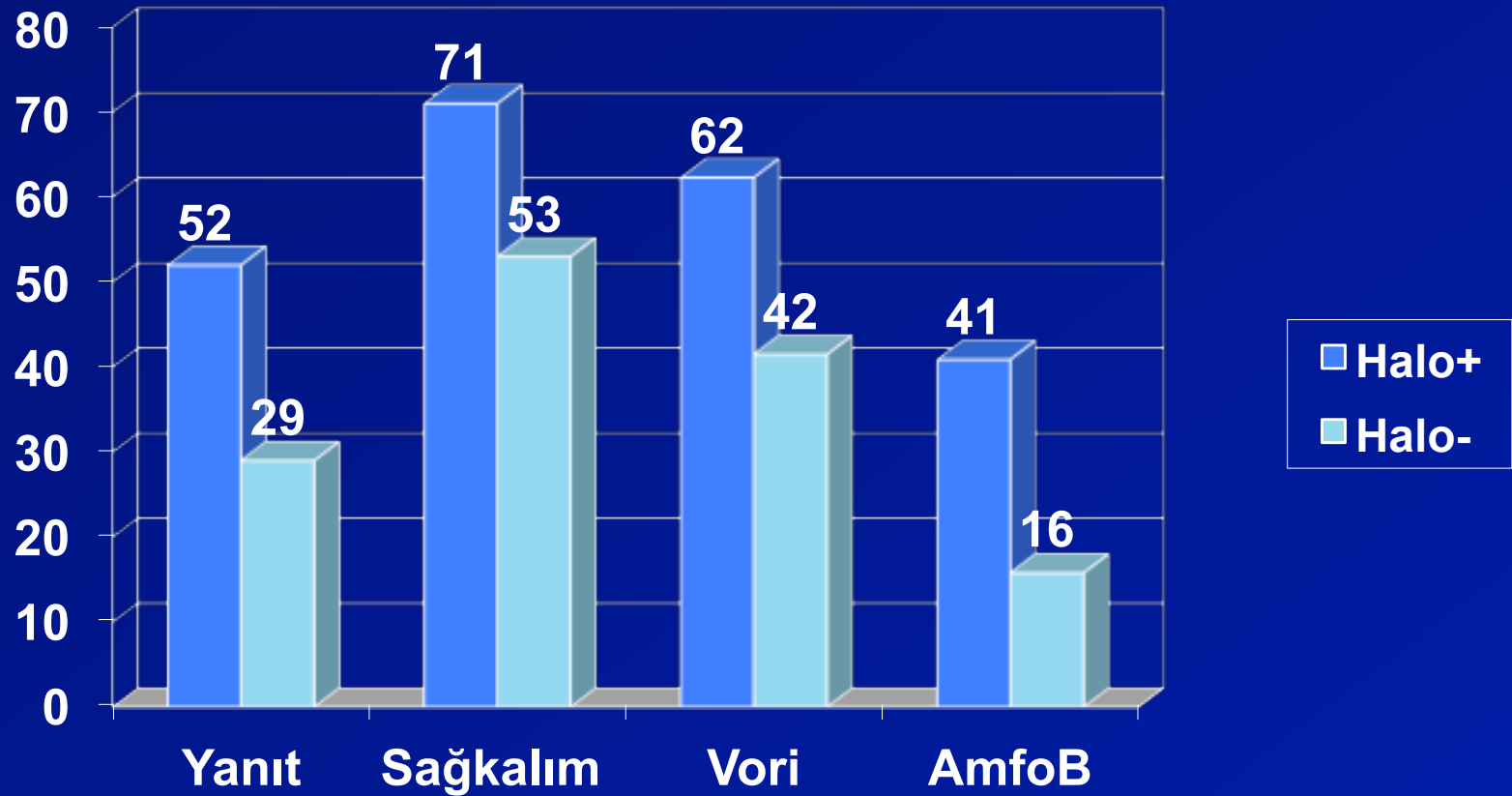
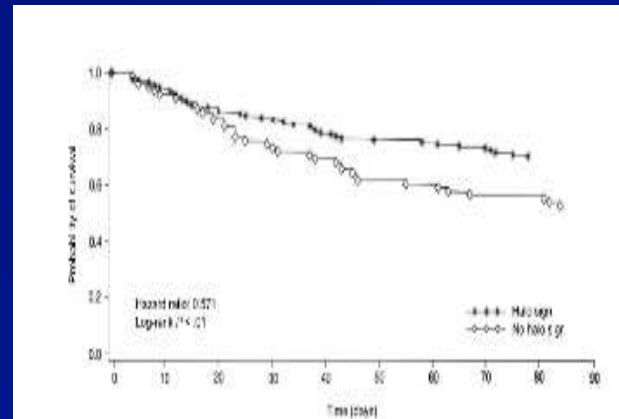
Gün 10
Hava-hilal

Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign

Reginald E. Greene,¹ Haran T. Schlamm,³ Jörg-W. Oestmann,⁸ Paul Stark,⁴ Christine Durand,⁹ Olivier Lortholary,¹⁰ John R. Wingard,⁵ Raoul Herbrecht,¹² Patricia Ribaud,¹¹ Thomas F. Patterson,⁶ Peter F. Troke,¹³ David W. Denning,¹⁴ John E. Bennett,⁷ Ben E. de Pauw,¹⁵ and Robert H. Rubin²

- 235 İPA sistematiđ değerlendirme
- Tedavi yanıtları
- 12. hafta sağ kalım oranları
- 143 halo
- 79 diğer radyolojik bulgular
- %94 makronodül
 - %61 halo





Ampirik ya da Pre-emptif Antifungal Tedavi

- **Pre-emptif antifungal tedavi**
- Olası invaziv mantar infeksiyonu göstergelerinden herhangi biri pozitif saptanırsa, antifungal tedaviye başlanmalıdır
- **Düşük riskli hastalarda**, invazif mantar infeksiyonu riski düşüktür, ampirik antifungal tedavi **önerilmemektedir (A-III)**

Kanıtlanmış İFİ tedavisi



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Original article

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

A.J. Ullmann^{1, 62, 63}, J.M. Aguado^{2, 62, 63}, S. Arikan-Akdagli^{3, 62, 63}, D.W. Denning^{4, 5, 6, 63},
 A.H. Groll^{7, 62, 63}, K. Lagrou^{8, 62, 63}, C. Lass-Flörl^{9, 62, 63}, R.E. Lewis^{10, 62},
 P. Munoz^{11, 12, 13, 62, 63}, P.E. Verweij^{14, 62, 63}, A. Warris^{15, 62, 63}, F. Ader^{16, 17, 65},
 M. Akova^{18, 62, 63}, M.C. Arendrup^{19, 62, 63}, R.A. Barnes^{20, 63}, C. Beigelman-Aubry^{21, 65},
 S. Blot^{22, 23, 65}, E. Bouza^{11, 12, 13, 62, 63}, R.J.M. Brüggemann^{24, 62}, D. Buchheidt^{25, 62, 63},
 J. Cadranel^{26, 65}, E. Castagnola^{27, 62}, A. Chakrabarti^{28, 63}, M. Cuenca-Estrella^{29, 62, 63},
 G. Dimopoulos^{30, 65}, J. Fortun^{31, 62, 63}, J.-P. Gangneux^{32, 62, 63}, J. Garbino^{33, 62, 63},
 W.J. Heinz^{1, 62, 63}, R. Herbrecht^{34, 62}, C.P. Heussel^{35, 63}, C.C. Kibbler^{36, 63}, N. Klimko^{37, 63},
 B.J. Kullberg^{24, 62, 63}, C. Lange^{38, 39, 40, 65}, T. Lehrnbecher^{41, 63}, J. Löffler^{1, 62, 63},
 O. Lortholary^{42, 62, 63}, J. Maertens^{43, 62, 63}, O. Marchetti^{44, 45, 62, 63}, J.F. Meis^{46, 62, 63},
 L. Pagano^{47, 63}, P. Ribaud⁴⁸, M. Richardson^{4, 5, 6, 62, 63}, E. Roilides^{49, 50, 62, 63},
 M. Ruhnke^{51, 62, 63}, M. Sanguinetti^{52, 62, 63}, D.C. Sheppard^{53, 62, 63}, J. Sinkó^{54, 62},
 A. Skiada^{55, 62, 63}, M.J.G.T. Vehreschild^{56, 57, 58, 63}, C. Viscoli^{59, 62, 63},
 O.A. Cornely^{56, 58, 60, 61, 62, 63, 64, *}

Pulmoner aspergilloz'da hedefe yönelik tedavi

- İsavukonazol 200mg IV **(A-I)**
1. ve 2.gün 3x1, 200mg 1x1 idame
- Vorikonazol **(A-I)**
1. gün--6mg/kg 2x1 iv (oral 400mg 2x1),
idame--2x4 mg/kg iv (oral 200-300mg 2x1)
- L-AmB 3mg/kg **(B-II)**
- Vorikonazol + anidulafungin **(C-I)**
- Kaspofungin 70mg yükleme, 50mg idame **(C-II)**

Clinical Trial > Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):780-9. doi: 10.1016/S0140-6738(15)01159-8.

Epub 2015 Dec 10.

Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial

Johan A Maertens¹, Issam I Raad², Kieren A Marr³, Thomas F Patterson⁴, Dimitrios P Kontoyannis⁵, Oliver A Cornely⁶, Eric J Bow⁷, Galia Rahav⁸, Dionysios Neofytos⁹, Michael Acun¹⁰, John W Dadoley¹¹, Michael Gladi¹², Werner J Heinz¹³, Raul Herbrecht¹⁴, William Hope¹⁵, Melholf Karthaus¹⁶, Dong-Gun Lee¹⁷, Olivier Lortholary¹⁸, Vicki A Morrison¹⁹, Ilana Oren²⁰, Dominik Selleslag²¹, Shmuel Shoham²², George R Thompson Srđ²³, Misun Lee²⁴, Rochelle M Maher²⁵, Anne-Hortense Schmidt-Hofmann²⁶, Bernhard Zehner²⁷, Andrew J Ullmann²⁸

Clinical Trial > Lancet. 2021 Feb 6;397(10273):499-509.

doi: 10.1016/S0140-6736(21)00219-1.

Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial

Johan A Maertens¹, Galia Rahav², Dong-Gun Lee³, Afrado Ponca de León⁴, Isabel Cristina Ramirez Sánchez⁵, Nikolay Klimko⁶, Anne Sonet⁷, Shariq Heider⁸, Juan Diego Vélez⁹, Issam Raad¹⁰, Liang-Piu Koh¹¹, Melholf Karthaus¹², Jienying Zhou¹³, Honan Ben-Ami¹⁴, Mary R Motyl¹⁵, Seongah Han¹⁶, Anjana Grandhi¹⁷, Hatty Wasikin¹⁸; study investigators

İsavukonazol n=263

Vorikonazol n= 264

Sonlanım noktası 42. güne kadar tüm nedenlere bağlı mortalite

İsavukonazol → %19 ve vorikonazol → %20

Posakonazol n=288

Vorikonazol n=287

Kanıtlanmış veya muhtemel İA 42. gün mortalite

Posakonazol →%19 ve vorikonazol →%19

Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021
Posakonazol AI öneri

5.2 | Duration of therapy

The optimal duration of therapy for IA depends upon the response to therapy, and the patient's underlying disease(s) or immune status. Treatment is usually continued for 12 weeks; however, the precise duration of therapy should be guided by clinical response rather than an arbitrary total dose or duration. A reasonable course would be to continue therapy until all clinical and radiographic abnormalities have resolved, and until fungal biomarkers and cultures (if they can be readily obtained) no longer yield evidence of *Aspergillus*.

Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice

reliable patients. Treatment duration depends on clinical response and on immune reconstitution or recovery from GvHD. Good partial or complete remission requires no persistent clinical, including imaging (scarring allowed), or microbiological evidence of disease. The range of the duration of treatment (3 to >50 weeks) is huge and the evidence base to support any particular

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

30. We recommend that treatment of IPA be continued for a minimum of 6–12 weeks, largely dependent on the degree and duration of immunosuppression, site of disease, and evidence of disease improvement (*strong recommendation; low-quality evidence*).

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

- Duration is highly individualized [71]. Our consensus recommendation is to continue therapy until radiographic resolution or at least 12 weeks, whichever is later (A-III) [27,54].
- In continued high-risk scenarios like ongoing systemic COVID therapy, continue the antifungal agent until resolution of the severe immune deficit with joint decision making between the HCT and ID providers (A-III) [60].

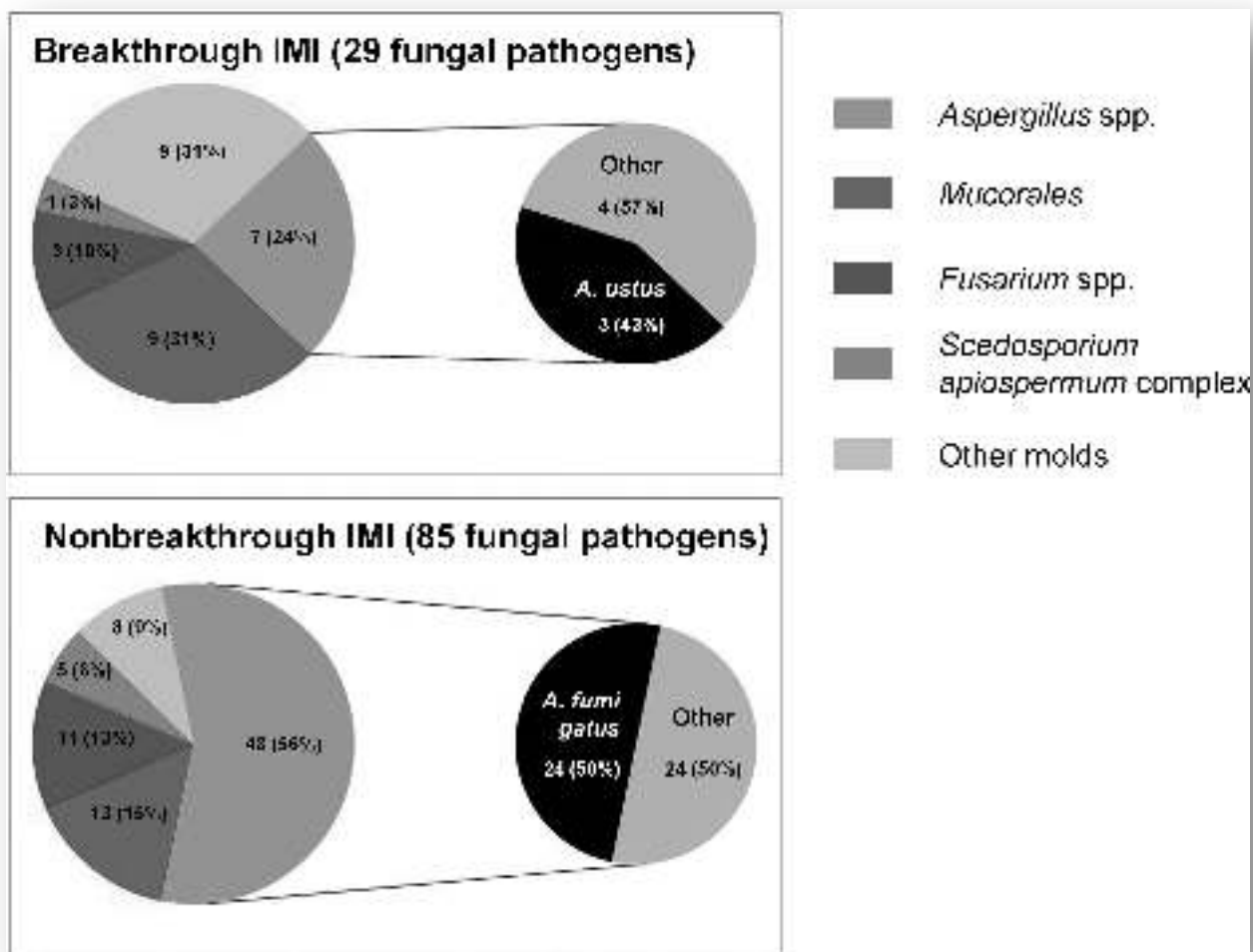
Dadwal SS. Transplant Cell Ther. 2021 Mar;27(3):201-211.

- Klinik yanıt
- Altta yatan hastalık
- İmmünsupresyon derecesi - süresi
- İmmün yeniden yapılanmaya
- GVHD
- Klinik – radyolojik ve mikrobiyolojik yanıt açısından değerlendirilmeli

Sekonder profilaksi

- Geçirilmiş invaziv aspergilloz öyküsü olup;
 - Allojenik kök hücre nakili yapılacak
 - 7 günden uzun $< 500/\mu\text{L}$ olacak şekilde nötropeniye girmesi beklenen hastalar
 - Akut GVHD
 - Yoğun, kronik GVHD
 - T hücre süpresyonu yapan tedaviler
- Daha önce etkin olduğu kanıtlanmış, aspergillus aktif bir ajan seçilmeli **(A-II)**
- Vorikonazol **(A-II)**
- Kaspofungin 70mg yükleme, 50mg idame engrafman olana kadar, idame olarak itrakonazol 400mg süsp **(B-II)**
- L-AmB sonrası, vorikonazol **(C-II)**

Azol profilaksisi ile deęişen epidemiyoloji



Breakthrough enfeksiyonda Aspergillus dışı mantarlar daha fazla (%76 vs %44; P = .003)

- Seyrek küfler
 - Mucorales,
 - Fusarium spp.,
 - Scedosporium apiospermum complex

Diğer küfler

- Mukormikoz bazı merkezlerde 2. sırada etken
 - Sinüzit, DM, kortikosteroid kullanımı
- Aspergilloz dışı küf enfeksiyonları KİT sonrası geç dönemde ve uzun süreli antifungal kullanımı sonrasında görülür
 - Mortalite %70-80

Voriconazole Resistance and Mortality in Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study

Pieter P Lestrade ✉, Robbert G Bentvelsen, Alexander F A D Schauwvlieghe, Steven Schalekamp, Walter J F M van der Velden, Ed J Kuiper, Judith van Paassen, Ben van der Hoven, Henrich A van der Lee, Willem J G Melchers, ... Show more

Clinical Infectious Diseases, ciy859, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy859>

Published: 11 October 2018 **Article history** ▼

Azol dirençli grupta artmış mortalite

- 49% vs 28%; $P = .017$ (42. gün)
- 62% vs 37%; $P = .0038$ (90. gün)

Refrakter hastalıkta tedavi

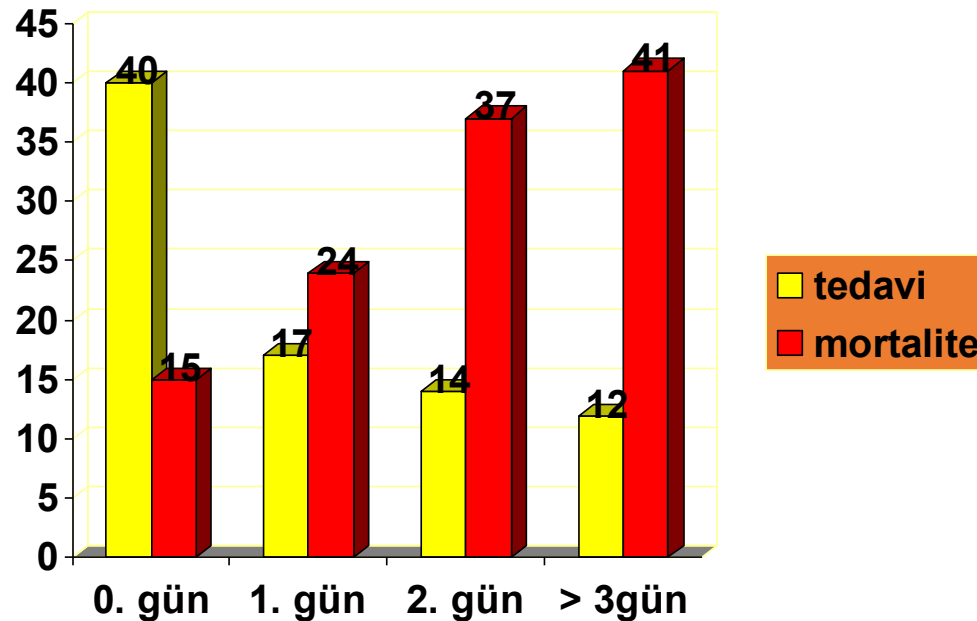
- Başka gruptan bir ilaca geçmek **(A-III)**
- Kombinasyon tedavisi **(C-III)**

- Vorikonazol **(A-II)**
- L-AmB 3 – 5 mg/kg **(B-II)**
- ABLC 5 mg/kg **(C-II)**
- Kaspofungin 70/50 mg 1x1 **(B-II)**
- Mikafungin 75 – 200 mg 1x1 **(C-II)**
- Posakonazol 200 mg 4x1 ya da 400mg 2x1 süsp /
300mg 2x1 1.gün, 1x1 idame **(B-II)**

Kandida Enfeksiyonları

Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study

Kevin W. Garey,¹ Milind Rege,¹ Manjunath P. Pai,² Dana E. Mingo,³ Katie J. Suda,⁴ Robin S. Turpin,⁵ and David T. Bearden⁶



CID 2006:43 (1 July) • Garey et al.

Kandidemili hastalarda tedavi

X

Kandidemi'de ilk seçenek tedavi önerileri¹

	ECIL-6 ¹	
	Genel popülasyon	Hematolojik hastalar
Liposomal amfo B	AI	AII
Kaspofungin	AI	AII
Vorikonazol*	AI	BII
Flukonazol*, †	AI	CIII
Anidulafungin	AI	AII
Mikafungin	AI	AII

* Çok şiddetli stabil olmayan hastalarda önerilmemektedir.

† Daha önceden azol kullanmış olanlarda önerilmemektedir.

A: İyi kanıt, **B:** Orta kanıt, **C:** Zayıf Kanıt,

I: Birden fazla düzgün randomize kontrollü çalışma,
II: Randomizasyon olmadan kohort ya da olgu-kontrol analitik çalışmalarından iyi tasarlanmış birden fazla klinik çalışma,
III: Klinik deneyim, tanımlayıcı çalışmalar ya da uzman komite raporlarına dayalı saygıdeğer otoritelerin görüşlerinden kanıtlar.

Tablo, 1 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

İFi: İnvazif Fungal Enfeksiyon

Referans:1. Tissot F et al. Haematologica 2017; 102(3):433-444.

Türe Göre Kandidemi Tedavi

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.

Tedavi / Mortalite

7 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirmesi, 1915 hasta

Ekinokandin %27

Diğer %36

APACHE II

İleri yaş

C. tropicalis

KÖTÜ PROGNOZ

Andes DR et al. Clin Infect Dis 2012;54:1110–22.

Nötropenik olmayan kandidemili hastalarda tedavi (IDSA 2016)

Başlangıç tedavisi

- Flukonazol (12 mg/kg; 6 mg/kg gün)
400–800 mg/gün

Kritik olmayan hasta, hemodinamik olarak stabil

Öncesinde azol kullanımı olmayan

Azol dirençli kadida beklenmeyen hasta grubunda alternatif tedavi

C. glabrata: İleri yaş, malignite, diyabet

(Güçlü öneri, yüksek düzey kanıt)

De-eskalasyon



- Nötropenik olmayan hastalarda (5-7 günlük tedavi)
 - Klinik durum stabil
 - *C. albicans* veya flukonazole duyarlı Candida türü
 - Tekrarlanan kan kültürlerinde üreme olmaması

(Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

Kontrol kan kültürleri ne zaman alınmalı?

- ESCMID; Günde en az bir tane
- IDSA; Her gün veya gün aşıırı

(Güçlü öneri, düşük düzey kanıt)

Tedavi süresi

Semptomların düzelmesi ve metastatik enfeksiyon olmaması durumunda

Tedavi süresi → Son negatif kan kültüründen sonra 2 hafta

(Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

Solunum örnekleri: Kandida

- Solunum sekresyonlarında kandida üremesi genellikle kolonizasyonu gösterir nadiren tedavi gerektirir.


(Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

- Ciddi immünsüpresif hastada invazif kandida enfeksiyonunu araştır.

Yüksek risk grubu

- Tekrarlayan gastrointestinal perforasyon
- Anastomoz kaçağı
- Akut nekrotizan pankreatit

Santral kateter çıkarılmalı mı?

- Santral venöz kateter mümkün olan en erken sürede çıkarılmalı
- Kateter  kaynak, persistans nedeni
- Kateter kan kültürü
- *C. parapsilosis*

(Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

Kateter / Mortalite

Çıkarılan

%28

Çıkarılmayan

%41

Andes DR et al. Clin Infect Dis 2012;54:1110–22.

Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge, England

C. Micallef¹, S. H. Aliyu², R. Santos¹, N. M. Brown², D. Rosembert¹ and D. A. Enoch^{2*}

Background: Antifungal stewardship aims to promote the optimal use of antifungals through the careful selection of agents based on patient profile, target organism, toxicity, costs and the likelihood of emergence and spread of resistance.

Methods: We report on an observational prospective 12 month study conducted by an antifungal stewardship team targeting the use of echinocandins (caspofungin and micafungin), voriconazole and liposomal amphotericin B in a tertiary referral hospital in the UK.

Results: One-hundred-and-seventy-three patients were reviewed on 294 occasions. Clinical advice was given and implemented during review of 45 (88.2%) of micafungin prescriptions, 70 (78.7%) of those receiving voriconazole, 78 (62.4%) of those receiving liposomal amphotericin B and 3 (27.3%) of those receiving caspofungin. Except for voriconazole, nearly half of all treatments reviewed were stopped or changed. This study found that a crude cost saving of ~£180 000 in antifungal drugs was generated compared with the previous year.

Conclusions: Using a multidisciplinary team, antifungal stewardship can achieve significant improvements in patient management and it may reduce costs.

Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes

Yoshio Takesue^{1,2*}, Takashi Ueda², Hiroshige Mikamo¹, Shigeto Oda¹, Shunji Takakura¹, Yuko Kitagawa¹ and Shigeru Kohno¹ on behalf of the ACTIONs Project†

Table 2. Bundle elements in patients with candidemia.

Phase	Elements	Adjusted OR (95% CI) Impact of individual bundle elements	
		Clinical success	Mortality
Bundles to be accomplished at the start of therapy	Removal of existing CVCs within 24 h of diagnosis	2.97 (1.51–5.85)	0.41 (0.23–0.74)
	Appropriate initial selection of antifungals	–	–
	Appropriate dosing of antifungals	–	–

Tedavi başlangıcında gerçekleştirilecek paket

- SVK tanıdan sonra ilk 24 saatte çıkar
- Uygun antifungal
- Uygun dozda antifungal

Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes

Yoshio Takesue^{1,2*}, Takashi Ueda², Hiroshige Mikamo¹, Shigeto Oda¹, Shunji Takakura¹, Yuko Kitagawa¹ and Shigeru Kohno¹ on behalf of the ACTIONs Project†

Klinik başarı
Uyum olan vs olmayan
% 92,9 vs % 75,8 (p=0,011)

Table 4. Impact of compliance with the bundles on clinical outcomes in patients with candidaemia

Definition of compliance	Clinical success				Mortality			
	patients with compliance no. of patients (%)	patients without compliance no. of patients (%)	crude OR (95% CI)	adjusted OR (95% CI)	patients with compliance no. of patients (%)	patients without compliance no. of patients (%)	crude OR (95% CI)	adjusted OR (95% CI)
Achievement of all evaluable bundle elements	39/42 (92.9)	429/566 (75.8)	4.15 (1.26–13.7)	3.93 (0.90–17.17)	2/24 (8.3)	125/455 (27.5)	0.24 (0.06–1.04)	0.15 (0.07–1.50)
Achievement of all evaluable bundle elements except oral switch	121/130 (93.1)	347/478 (72.6)	5.08 (2.50–10.29)	4.42 (2.05–9.52)	10/97 (10.3)	117/383 (30.5)	0.26 (0.13–0.52)	0.27 (0.13–0.57)

Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes

Yoshio Takesue^{1,2*}, Takashi Ueda², Hiroshige Mikamo¹, Shigeto Oda¹, Shunji Takakura¹, Yuko Kitagawa¹ and Shigeru Kohno¹ on behalf of the ACTIONs Project†

28. Gün mortalite
Uyum var vs yok
% 10.3 vs % 30.5

Table 4. Impact of compliance with the bundles on clinical outcomes in patients with candidaemia

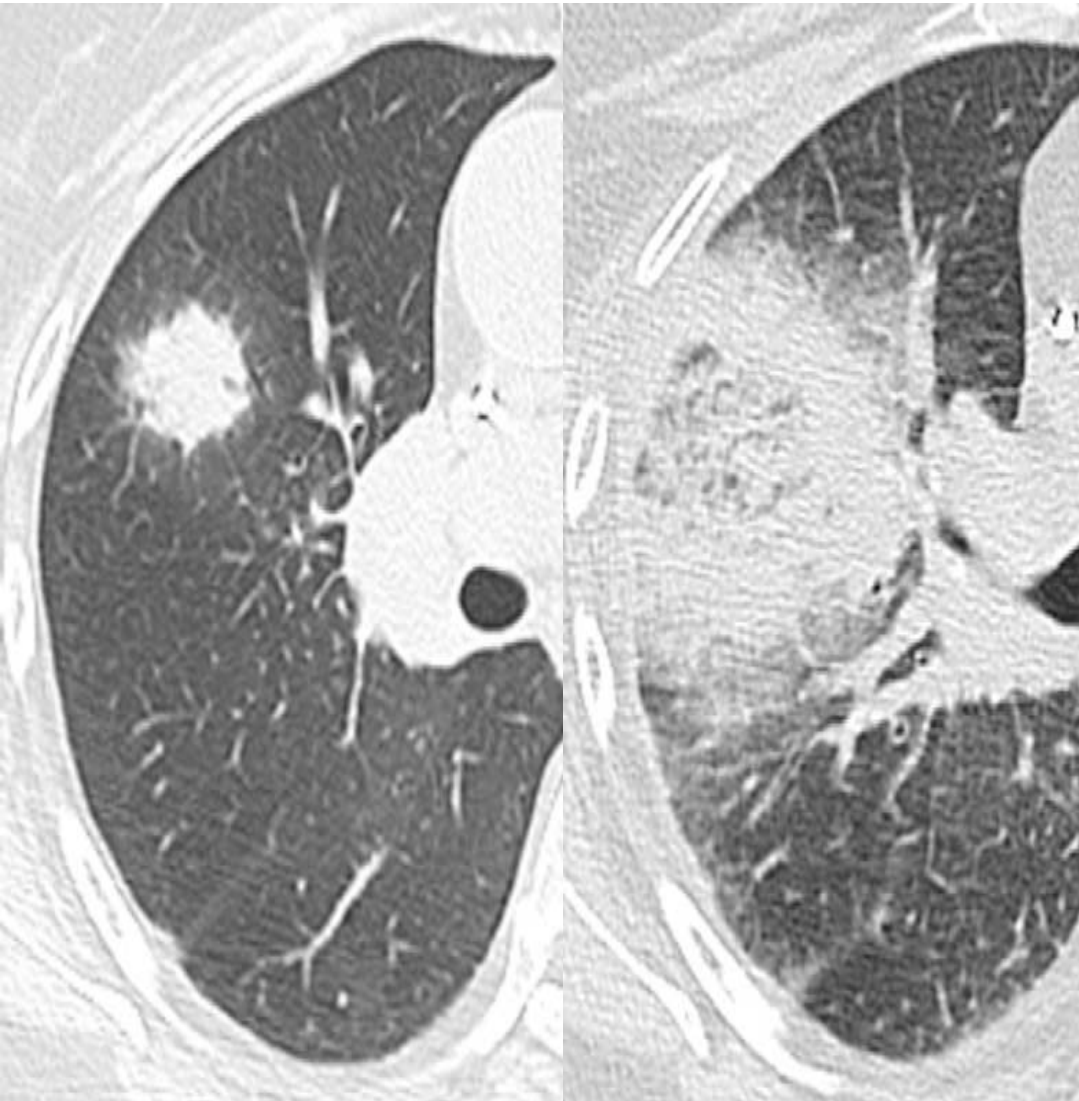
Definition of compliance	Clinical success				Mortality			
	patients with compliance no. of patients (%)	patients without compliance no. of patients (%)	crude OR (95% CI)	adjusted OR (95% CI)	patients with compliance no. of patients (%)	patients without compliance no. of patients (%)	crude OR (95% CI)	adjusted OR (95% CI)
Achievement of all evaluable bundle elements	39/42 (92.9)	429/566 (75.8)	4.15 (1.26–13.7)	3.93 (0.90–17.17)	2/24 (8.3)	125/455 (27.5)	0.24 (0.06–1.04)	0.15 (0.07–1.50)
Achievement of all evaluable bundle elements except oral switch	121/130 (93.1)	347/478 (72.6)	5.08 (2.50–10.29)	4.42 (2.05–9.52)	10/97 (10.3)	117/383 (30.5)	0.26 (0.13–0.52)	0.27 (0.13–0.57)

Mukormikoz

Ne zaman düşünölmeli

- Paranasal sinüs tutulumu
- Yumuşak damakta nekroz
- Vorikonazol profilaksisi altında gelişen fungal enfeksiyon
- Histopatolojik incelemelerde septasız hif
- Akciğer BT 10' dan fazla nodül, plevral effüzyon
- Diyabet
- Radyolojik ve klinik bulgular (+), galaktomannan ve 1,3 beta D glukon(-)

Radyoloji



The Reversed Halo Sign: Pathognomonic Pattern of Pulmonary Mucormycosis in Leukemic Patients With Neutropenia?

C. Legouge,^{1,*} D. Caillot,^{1,8,*} M.-L. Chrétien,^{1,8} I. Lafon,¹ E. Ferrant,¹ S. Audia,² P.-B. Pagès,³ M. Roques,¹ L. Estivalet,⁴ L. Martin,⁵ T. Maitre,⁶ J.-N. Bastie,^{1,2} and F. Dalle⁷

CID 2014:58

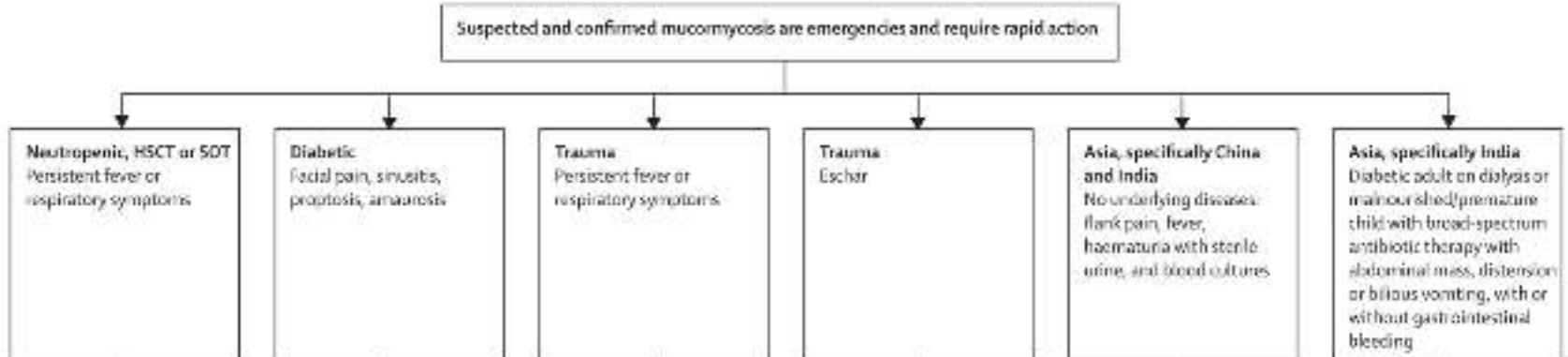
Radyolojik bulgular	752 hasta 16Mukor
>3 cm nodül	%88
En büyük lezyonun çapı	4,55 (1,7-9,9) cm
Solit lezyon	%94
Ters halo	%94 (erken bulgu)
Hava hilal	%0
Plevral effüzyon	%12
Tanı	
BT eşliğinde biyopsi	%50
Cerrahi akciğer rezeksiyon	%31

Tedavi yaklaşımı

Erken cerrahi + Antiungal

Antifungal kemoterapi	Doz	Kanıt
Amfoterisn B Deoksikolat		C2
Liposomal Amfo B	5-10 mg/kg	B2
Amfoterisin B lipit kompleks	5-7,5 mg/kg	B2
Amfoterisin B kolloidal dispersiyon		C2
Posaconazol	2x400mg	C3
Kombinasyon		C3

Strongly recommended Moderately recommended



ECİL -9

PCR serum/plazma, sıvılar ve dokuda test edilmesi önerilmekte (AII)

PCR pozitifliği seri tarama önerilmekte

Antifungal tedavi sonrasında yanıtı izlemek için qPCR takibi önerilmekte (AIII)

Negatif olması tanıyı dışlatmaz

Şüphe devam ediyorsa serum/plazmada seri tarama önerilmekte (AIII)



Mukormikoz tedavi

- **Antifungal tedavi**
- **Risk faktörünün/faktörlerinin düzeltilmesi**
- **Cerrahi**
- Antifungal tedavide gecikme → mortalite artışı
 - Amfoterisin B tedavisi
 - İlk 3 günde başladığında mortalite %33
 - Sonrasında mortalite %72
- Gecikmiş tedavi (≥ 6 gün) 12 haftada mortalitede 2 kat artış (%82,9 - %48,6)

Kontoyiannis D.P. *Mycoses*. 2014;57:240–246.

Chamilos G. *Clin. Infect. Dis.* 2008;47:503–509.

Pulmoner mukormikoz cerrahi

> *Mycoses*. 2019 Oct;62(10):893-907. doi: 10.1111/myc.12954.
Epub 2019 Aug 6.

Cut it out! Thoracic surgeon's approach to pulmonary mucormycosis and the role of surgical resection in survival

Ashrit Multani^{1,2}, Rosyll Reveron-Thornton³, Donn W Garvert¹,
Carlos A Gomez⁴, Jose G Montoya^{1,2}, Natalie S Lui⁵

J Thorac Dis. 2019 Mar; 11(3): 892-900. doi: [10.21037/jtd.2019.01.75](https://doi.org/10.21037/jtd.2019.01.75)

PMCID: PMC6462693 | PMID: [31018778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31018778/)

Factors affecting surgical resection and treatment outcomes in patients with pulmonary mucormycosis

Hayoung Choi,^{1,2} Hyun Lee,^{2,3} Kyeongman Jeon,³ Gee Young Suh,³
Sumin Shin,⁴ Hong Kwan Kim,⁴ Kyung Kim,^{5,6} Daeseon Jeong,³ and
Heungsik Kim^{2,6}

Antifungal tedavi +
Cerrahi
n=12

Ortalama hayatta kalma
süresi 406 gün
(22-2510)

Antifungal tedavi
+ Cerrahi
n=11

Mortalite %18
Takip süresi
354 (108-1492)

Antifungal tedavi
n=13

Ortalama hayatta kalma
süresi 28 gün
(8-447)

Antifungal tedavi
n=9

Mortalite %88
Takip süresi
12 (8 - 37)

	Intention	Intervention	SOR	QOE	Reference
Any	To cure and to increase survival rates	Amphotericin B, any formulation, escalation to full dose over days	D	Iu	Chazlikos ¹⁰ (N=70, give full daily dose from day 1)
Any	To cure and to increase survival rates	Amphotericin B, liposomal, 5-10 mg/kg per day	A	Iu	Gleason ¹¹ (N=16, haematology), Pagano ¹² (N=5), Cornely ¹³ (N=4); Pagano ¹⁴ (N=44), Riping ¹⁵ (N=21); Shoham ¹⁶ (N=28); Skiada ¹⁷ (N=130); Lanternier ¹⁸ (N=34, 18 haematology, six diabetic); Kyriakidis ¹⁹ (N=41), Stanizzi ²⁰ (N=97, increased renal toxicity with cyclosporine)
CNS involvement	To cure	Amphotericin B, liposomal, 10 mg/kg per day, initial 28 days	A	II	Ibrahim ²¹ (Animal); Lanternier ¹⁸ (N=9)
SOT adults	To cure	Amphotericin B, lipid formulation; dose not given	A	Ih	Singh ²² (N=25); Sari ²³ (N=14); Lanternier ¹⁸ (N=3)
SOT adults	To cure	Amphotericin B, lipid complex, 10 mg/kg per day	A	II	Forest ²⁴ (N=6, 3 of 6 died)
Any, without CNS involvement	To cure	Amphotericin B, lipid complex, 5 mg/kg per day	B	Iu	Larkin ²⁵ (N=10); Ibrahim ²¹ (animal); Skiada ¹⁷ (N=7)
Haematological malignancy	To cure	Amphotericin B, liposomal, 1-5 mg/kg per day + surgery	C	II	Nasari ²⁶ (N=13, 8 of 13 treated, 5/8 died); Li ²⁷ (N=7, 2 of 7 died)
Any	To cure	Isavuconazole PO or IV, 3x 200 mg day 1-2, 1x 200 mg/d from day 3	B	Ih	Marty ²⁸ (N=21, 11 haematology, 4 diabetes, overall mortality comparable to amphotericin B formulations)
Any	To cure	Posaconazole DR tablet or intravenously 2 x 300 mg/day 1, 1x 300 mg from day 2	B	Ibu	Duarte ²⁹ ; Moerens ³⁰ ; Cornely ³¹ ; Cornely ³² (higher trough levels than oral suspension, intravenous bridging when oral dosing not feasible)
Any	To cure	Posaconazole oral suspension, 4 x 300 mg/day or 2 x 400 mg/day	C	Iu	Ruping ³³ (N=8); Skiada ¹⁷ (N=12); Danneou ³⁴ (animal, emphasises preference of amphotericin B, liposomal)
Any	To cure	Amphotericin B, deoxycholate, any dose (if alternative therapy available)	D	II	Walsh ³⁵ (renal toxicity); Pagano ¹² (N=9); Rodon ³⁶ (N=532); Ullmann ³⁷ (renal toxicity); Chakrabarti ³⁸ (N=10); Skiada ¹⁷ (N=21)
Ocular mucormycosis	To cure	Retrolbulbar injection of amphotericin B deoxycholate in addition to systemic therapy	D	II	Hidayati ³⁹ (N=1, post-injection inflammatory response, risk for acute compartment syndrome)

IV=intravenous, PO=per os (orally), SOR=strength of recommendation, QOE=quality of evidence, N=number of individuals, SOT=solid organ transplantation, DR=delayed release.

Table 2: Recommendations on first-line antifungal monotherapy for mucormycosis by population type

Kombinasyon tedavisi için yeterli kanıt yok

Posakonazol için ilaç düzeyi takibi

Tedavi süresine hasta özelinde karar verilmeli

Primer & Sekonder Profilaksi
Posakonazol tb
Isavuconazol tb

Öncesinde azol tedavisi alan hastalarda daha kötü prognoz

Özet

- İFİ mortalitede önemini koruyor
- Hızlı tanısal testlere ihtiyacımız var
- Girişimsel tanıyı artırmalıyız
- Hasta risk sınıflandırması ve erken ampirik tedavi
- Tedavi sonlandırma
- İlaç monitorizasyonu
- Çevresel risk faktörlerinin kontrolü!
- Direnç takibi

Teşekkür ederim