

# Aspergilloz

Dr. Bilgin ARDA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

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

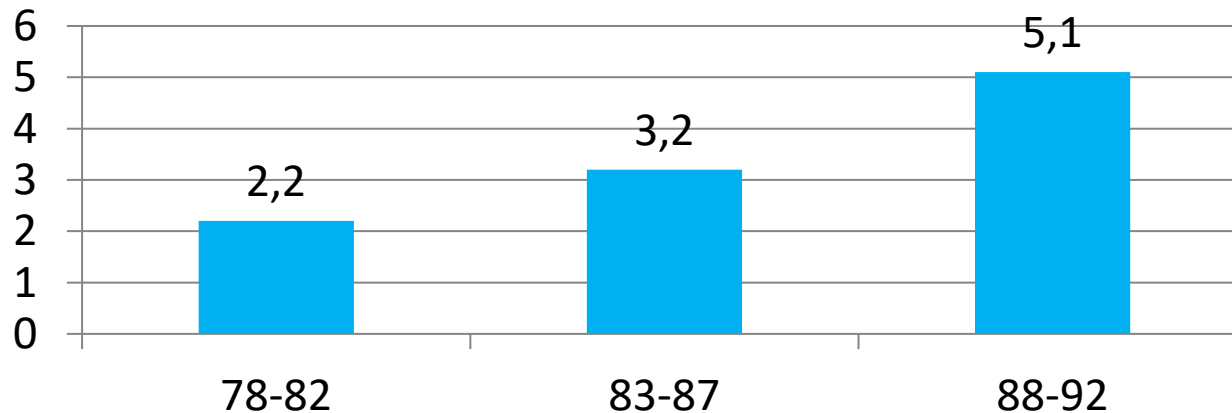
A. H. Groll\*†, P. M. Shah, C. Mentzel, M. Schneider, G. Just-Nuebling and K. Huebner

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

- **Almanya (1978-**

8124  
otopsi

278  
(%3,4) iFi



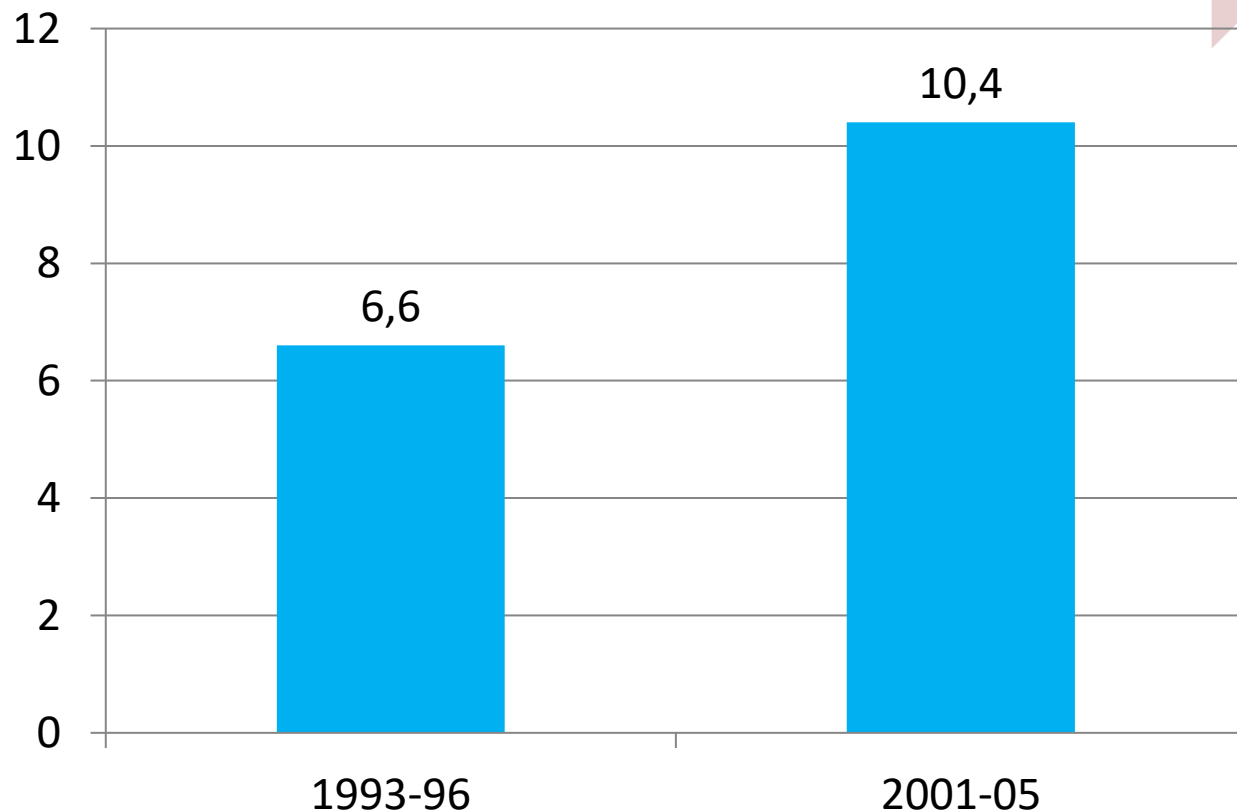
# Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital<sup>☆</sup>

T. Lehrnbecher<sup>a,\*</sup>, C. Frank<sup>a</sup>, K. Engels<sup>b</sup>, S. Kriener<sup>b</sup>, A.H. Groll<sup>c</sup>,  
D. Schwabe<sup>a</sup>

- **Almanya (1993-**

2707  
otopsi

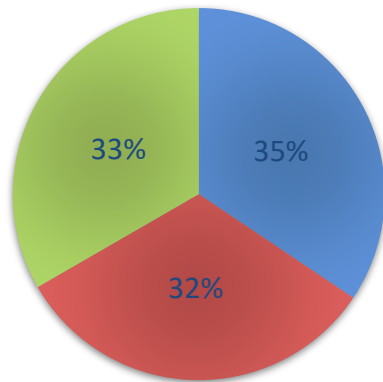
221  
(%8,2) iFi



# 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 İFE
- **Sadece %25'i ölüm öncesi dönemde İFE tanısı almış**

İFi 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
<b>Allogeneic HSCT*</b>	43/137 (31)	30/88 (34)	26/102 (25)	0.6300

# Epidemiyoloji

Akut İFİ 1.9 milyon hasta/yıl

Kronik ağır Fİ 3 milyon hasta/yıl

Atfedilebilir mortalite 1.6 milyon/yıl

Leading International Fungal Education (LIFE) portal

*Candida species* %70

*Cryptococcus species* %20

*Aspergillus species* %10

*Pneumocystis species*

# MAYA

- Candida**

- Albicans
- Non-albicans

- Cryptococcus
- Trichosporon
- M. furfur

Infections caused by

No. of cases (%)

Incidence %

**Molds** %53 A. fumigatus

Aspergillus spp.	310 (90)
Zygomycetes	14 (4)
Fusarium spp.	15 (4)
Others*	7 (2)

**Yeasts** %57 non-albicans

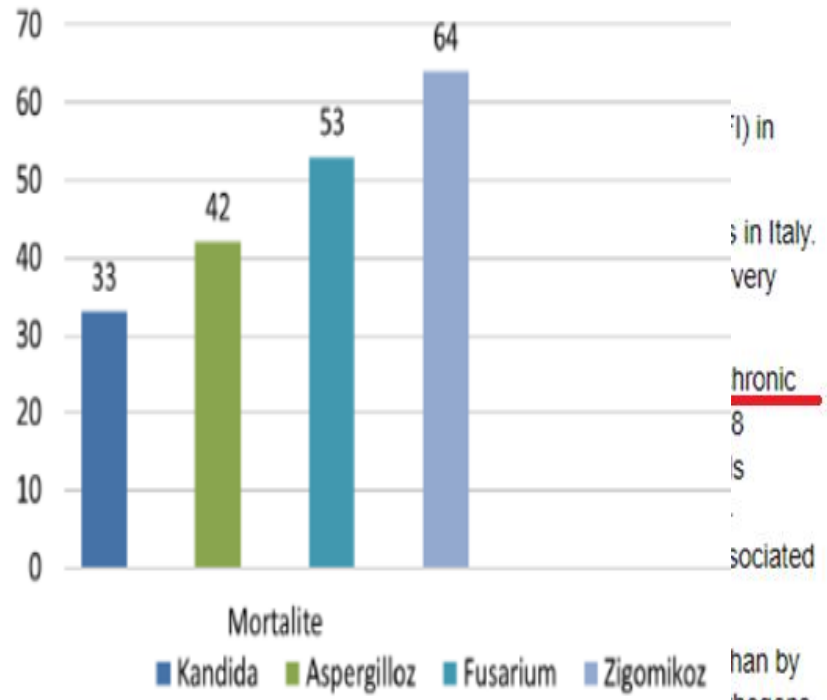
Candida spp.	175 (91)
Cryptococcus spp.	8 (4)
Trichosporon spp.	7 (4)
Others°	2 (1)

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

# FUNGAL MALIGNANCY

gic malignancies: the SEIFEM-

hini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D.



Olgular (538) fungal er görü

- %69'u
- Küf (34 %2,5)
- Maya (192/538) %1,6

**CONCLUSIONS:** Patients with hematologic malignancies and immunodeficiency (IFI) is highest among patients with fungal infections. 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.

# 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 Grupları

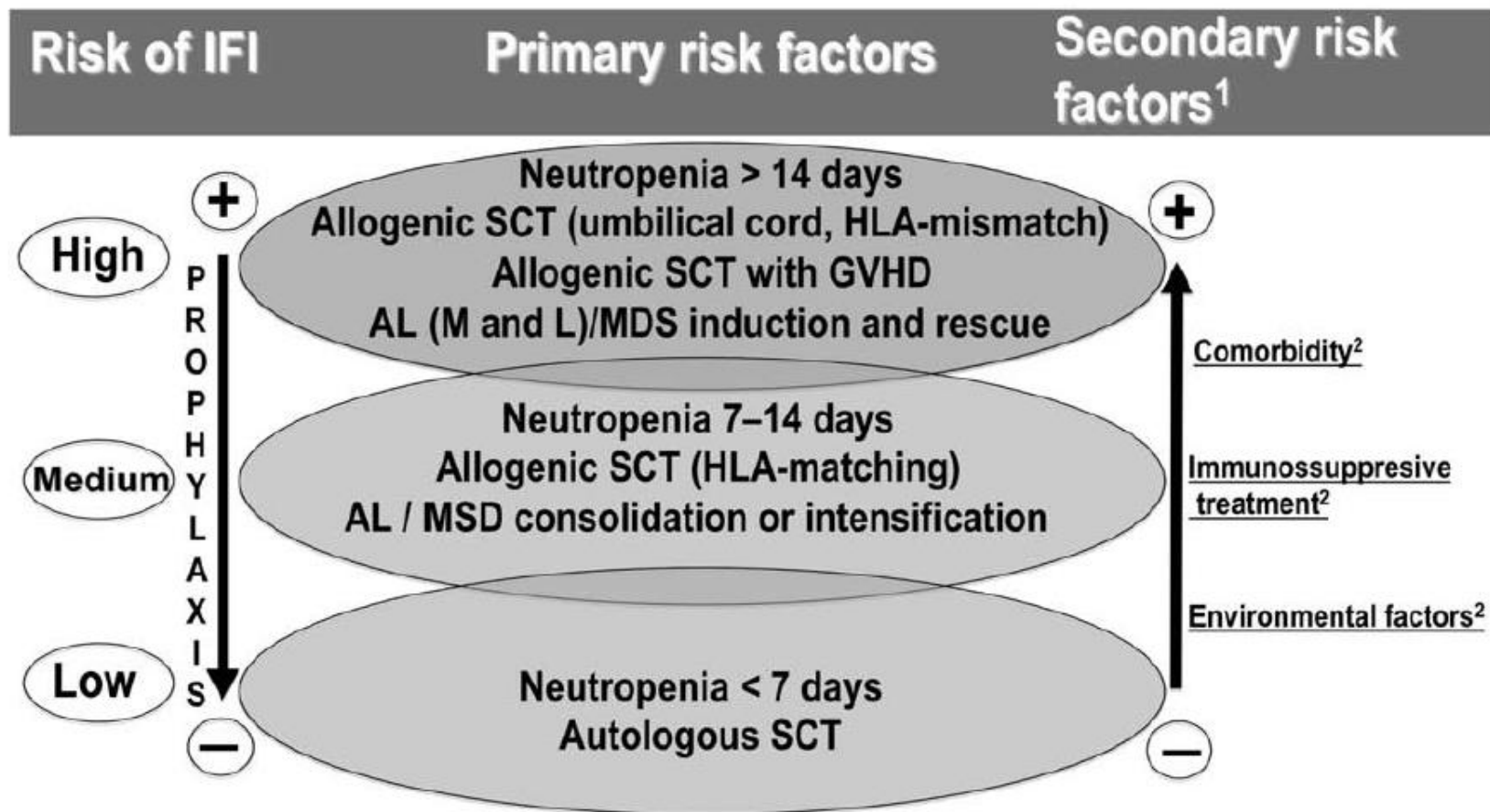


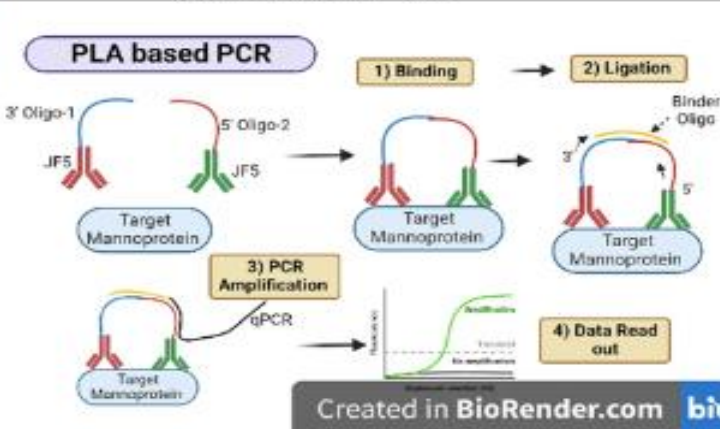
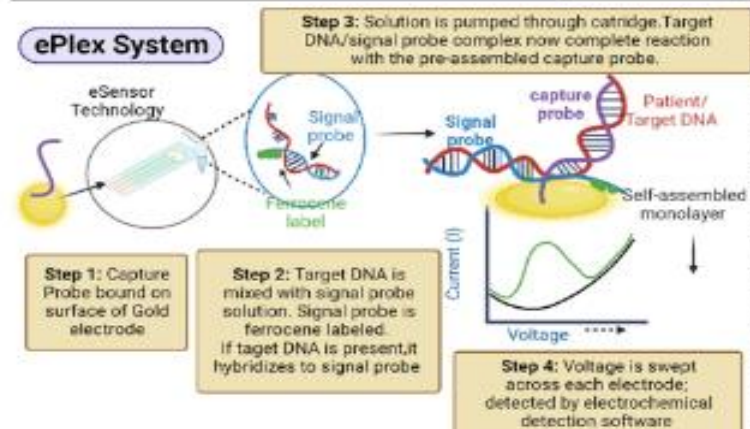
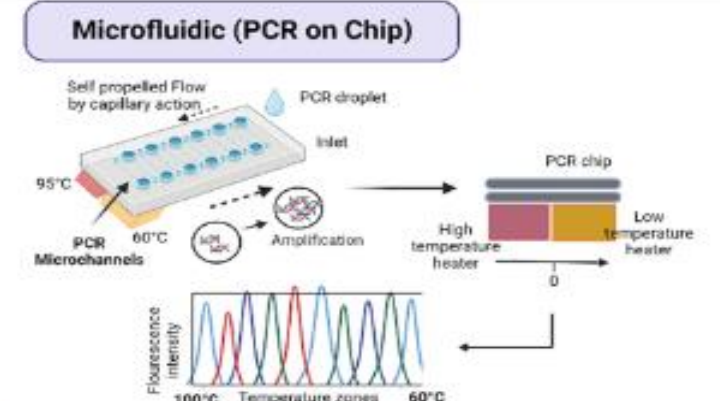
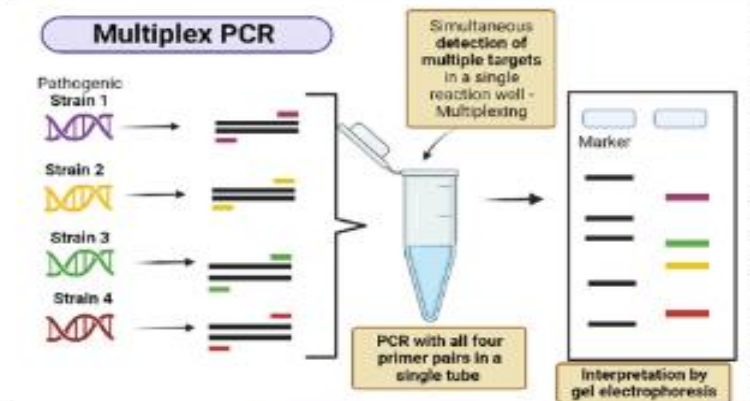
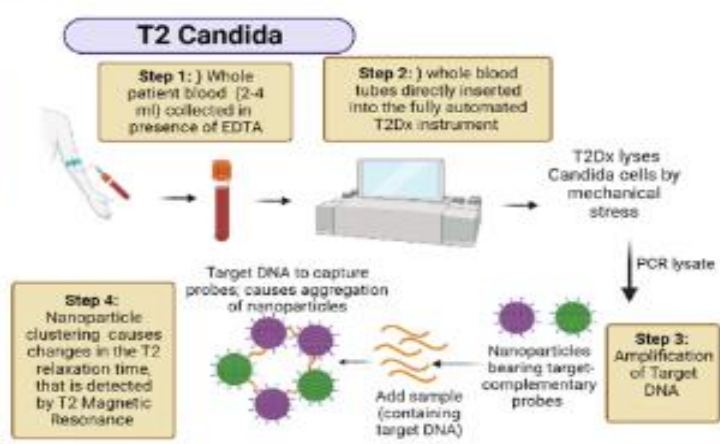
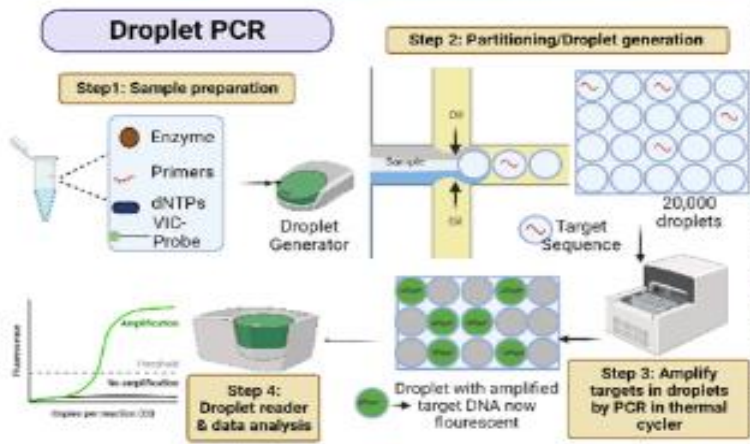
Figure 1

Classification of the risk groups for IFI.



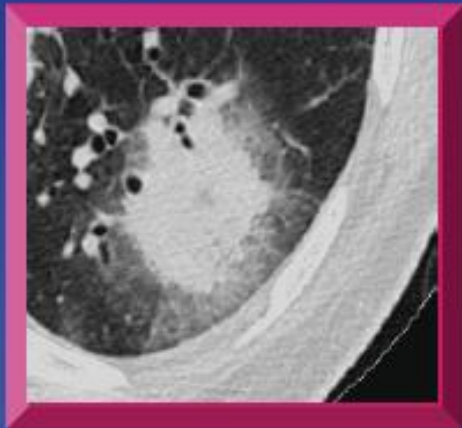
# Tanı

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



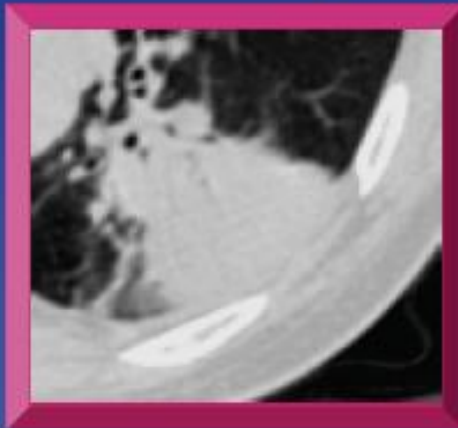
**halo sign**

**D 0 - 5**



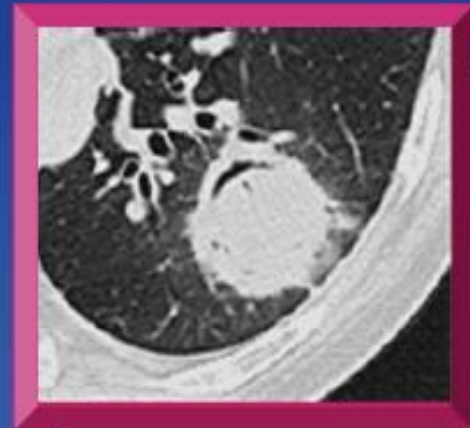
**Air-space  
consolidation**

**D 5 - 10**



**air-crescent sign**

**D 10 - 20**



**Neutropenia**

# 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:  $\geq 1.0$

BAL fluid:  $\geq 1.0$

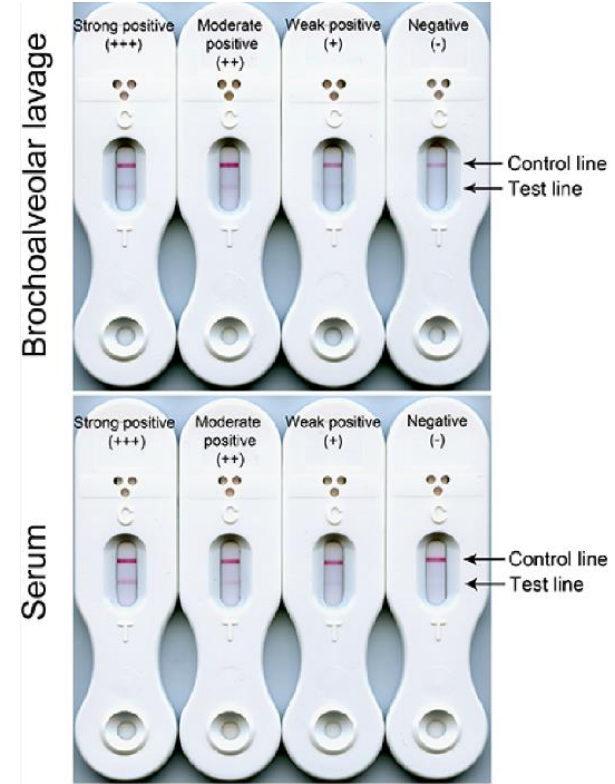
Single serum or plasma:  $\geq 0.7$  and BAL fluid  $\geq 0.8$

## Galaktomannan – ECiL -9

- Tüm hastalarda (nötropenik ve nötropenik olmayan) BAL GM (AII)
- Kan GM nötropenik hastalarda, nötropenik olmayan hastalarda (BII)
- Kanda doğrulanmış pozitiflik (0,5 ODI'in üzerinde  $\geq 2$ ) 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  $\geq 2$  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 (ECİL-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 ( $\rho$  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

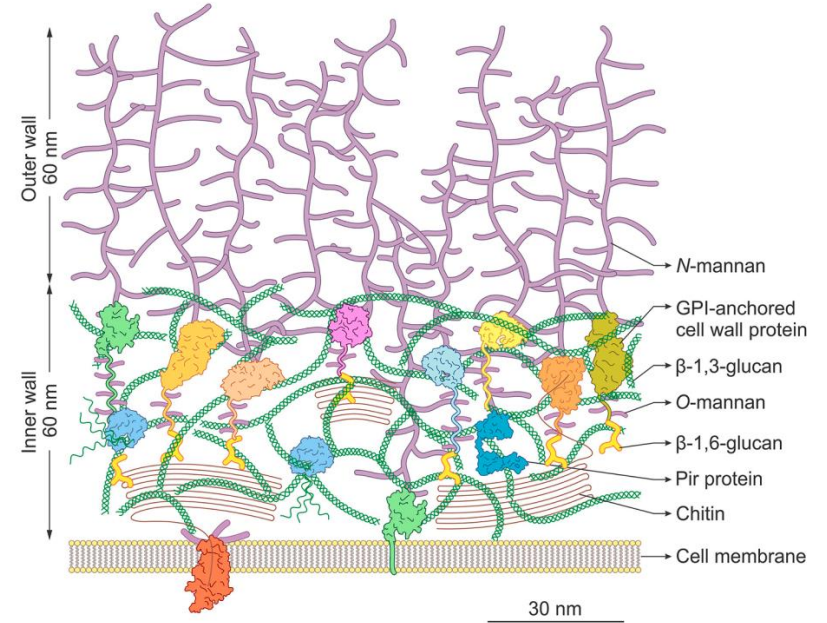
- İPA olduğundan şüphelenilen hastalarda
- Diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanımı önerilmekte
  - GM ile birlikte → Tanı doğruluğu ve erken tanı artar
- Kan PZR → 2 ardışık pozitif sonuç
- BAL PZR → Tek pozitif sonuç
- Biyopsi örneğinde hif görüldüyse moleküler tanı önerilmekte

# Aspergillus PZR

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

# 1,3- $\beta$ -D-Glukan

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



# 1,3- $\beta$ -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** $\beta$ -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

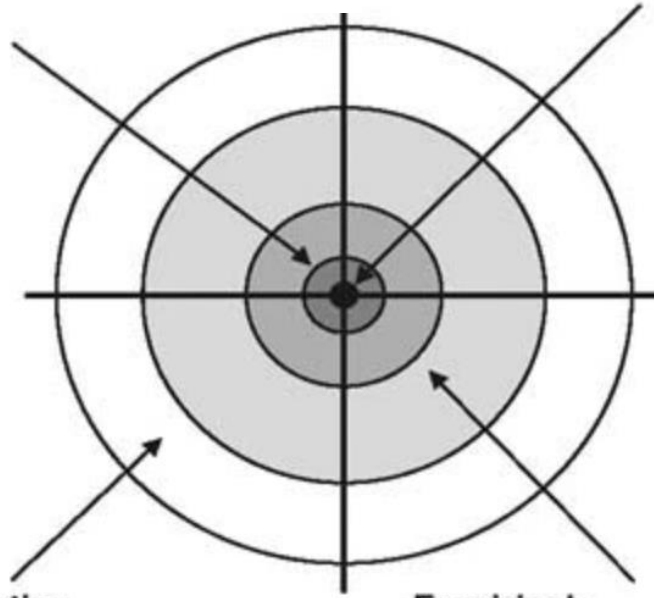
ECİL – 9 → PcP haricinde İFE tespiti için BDG testi, sınırlı duyarlılığı ve özgüllüğü ve diğer tanı testlerine (GM, qPCR) kıyasla sınırlı katma değeri nedeniyle ön planda olarak önerilmekte (CII) Kronik dissemine kandidiyazis veya Aspergillus ve Mucorales dışı küf enfeksiyonlarının tanısına yardımcı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

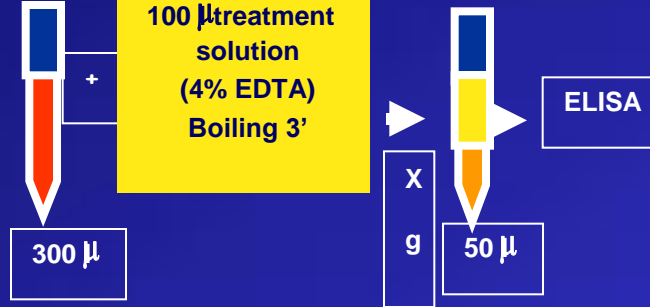
Yüksek riskli nötropenik hastalar  
Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine  
rağmen ateş yanıtı alınamayan hastalar

# Preemptif tedavi

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

- Gereksiz tedavi
- Toksikite
- Maliyet

# Mikoloji- Radyoloji



## OLASI

### RADYOLOJİ:

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

## YÜKSEK OLASI

### MİKOLOJİ + RADYOLOJİ:

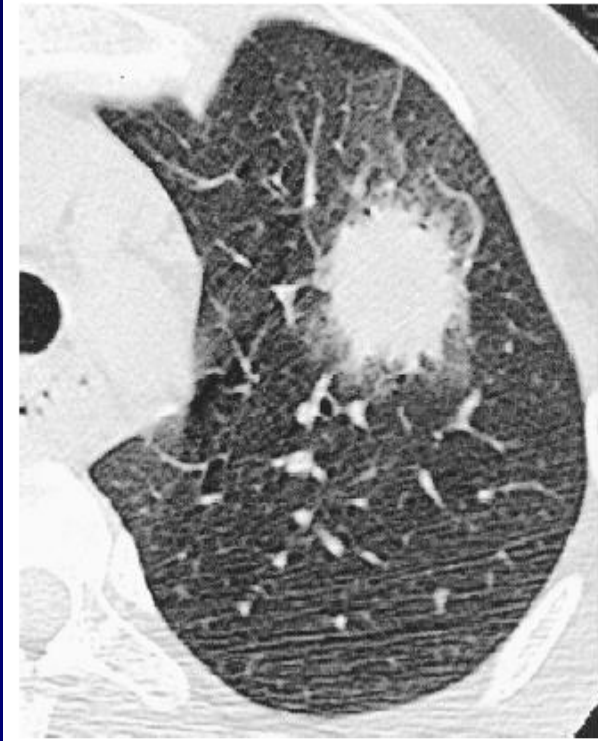
Dansite,  
Düzgün sınırlı lezon  $\pm$  halo  
veya hava-hilal belirtisi  
veya kavite



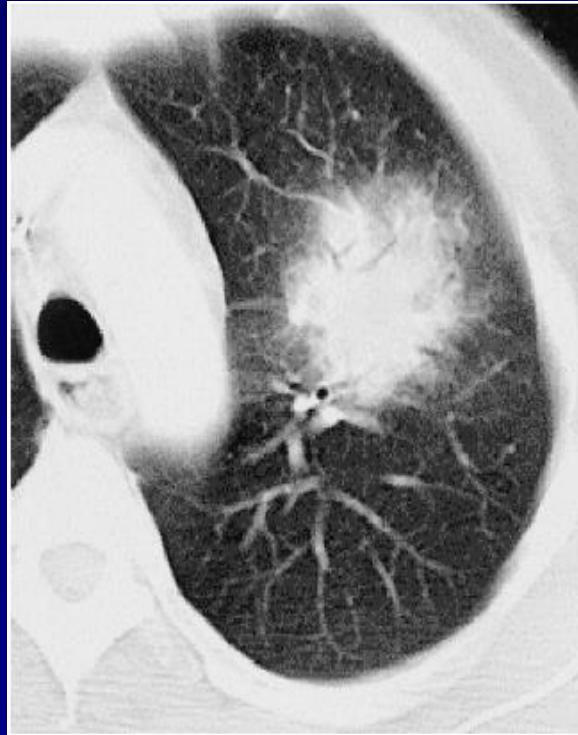
# BT'de Bulguların Seyri

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

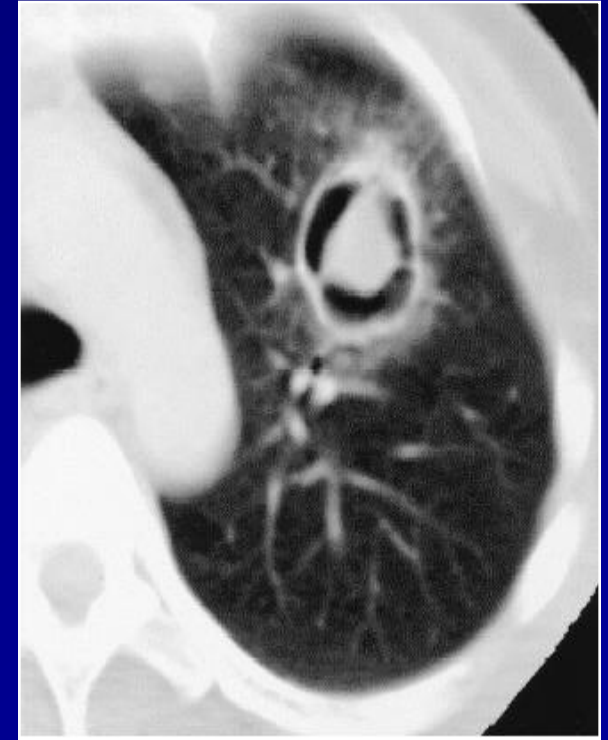
Erken BT  
Seri BT



Gün 0  
Halo



Gün 4  
İnfiltr  
Halo

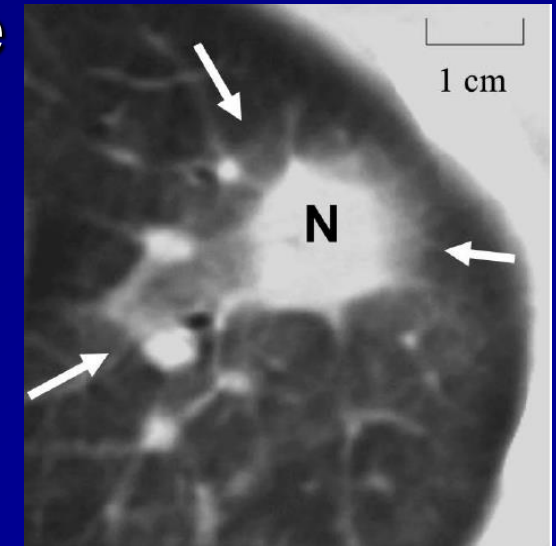


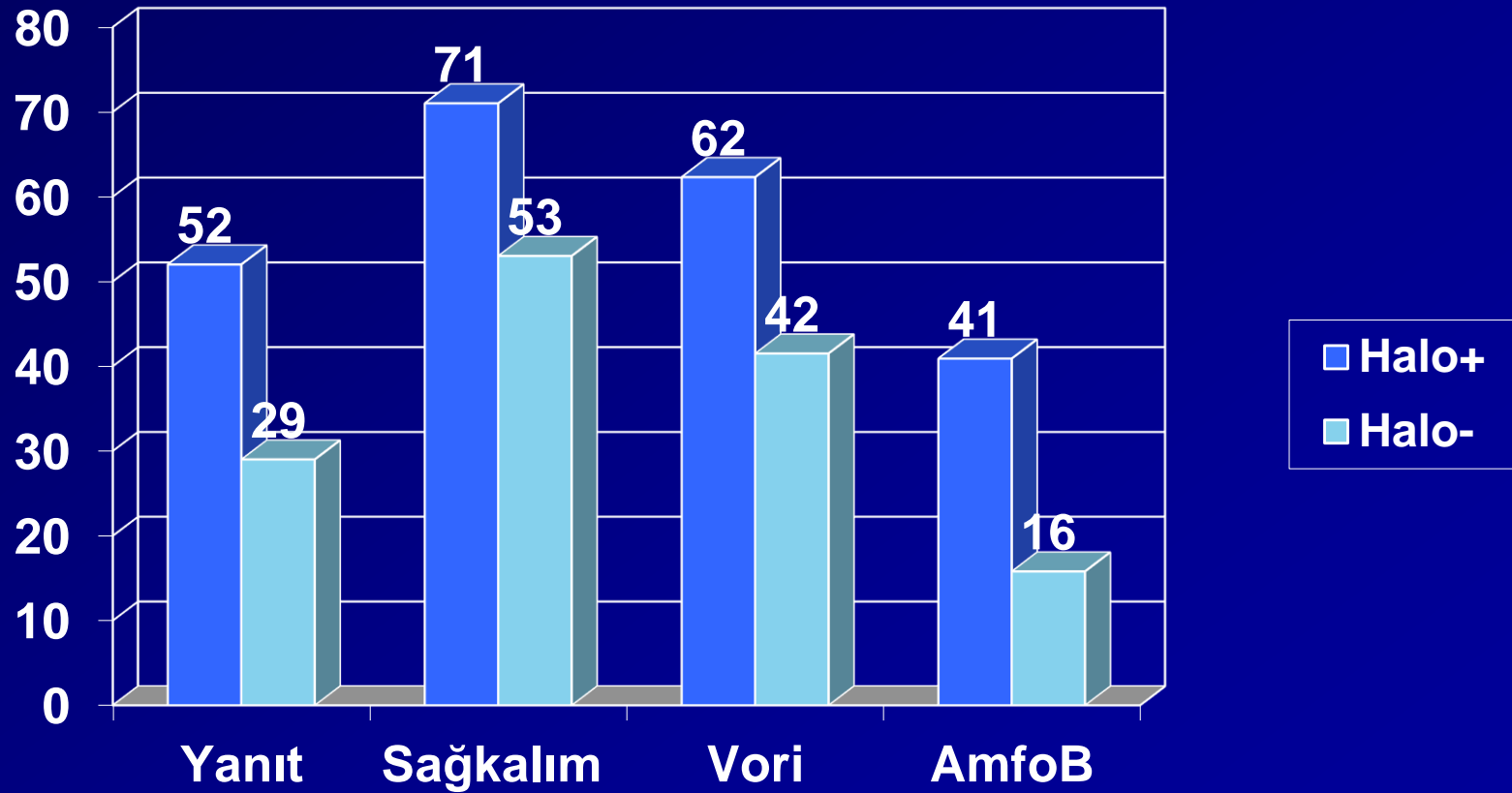
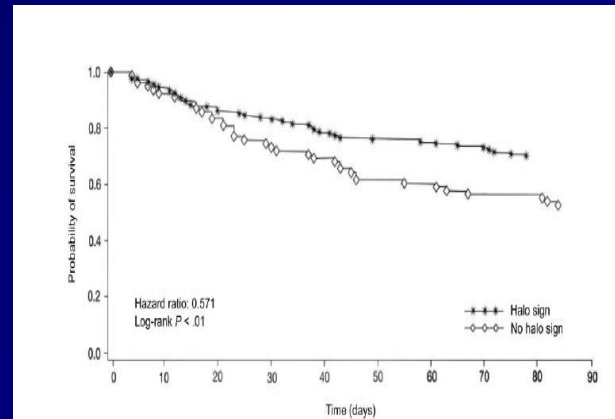
Gün 10  
Hava-hilal

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

Reginald E. Greene,<sup>1</sup> Haran T. Schlamm,<sup>3</sup> Jörg-W. Oestmann,<sup>8</sup> Paul Stark,<sup>4</sup> Christine Durand,<sup>9</sup> Olivier Lortholary,<sup>10</sup> John R. Wingard,<sup>5</sup> Raoul Herbrecht,<sup>12</sup> Patricia Ribaud,<sup>11</sup> Thomas F. Patterson,<sup>6</sup> Peter F. Troke,<sup>13</sup> David W. Denning,<sup>14</sup> John E. Bennett,<sup>7</sup> Ben E. de Pauw,<sup>15</sup> and Robert H. Rubin<sup>2</sup>

- 235 İPA sistematik 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)**

# 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  $\geq 96$  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

Kanıtlanmış İFİ tedavisi



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

# Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)

Original article

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

A.J. Ullmann<sup>1, 62, 63</sup>, J.M. Aguado<sup>2, 62, 63</sup>, S. Arikan-Akdagli<sup>3, 62, 63</sup>, D.W. Denning<sup>4, 5, 6, 63</sup>,  
 A.H. Groll<sup>7, 62, 63</sup>, K. Lagrou<sup>8, 62, 63</sup>, C. Lass-Flörl<sup>9, 62, 63</sup>, R.E. Lewis<sup>10, 62</sup>,  
 P. Munoz<sup>11, 12, 13, 62, 63</sup>, P.E. Verweij<sup>14, 62, 63</sup>, A. Warris<sup>15, 62, 63</sup>, F. Ader<sup>16, 17, 65</sup>,  
 M. Akova<sup>18, 62, 63</sup>, M.C. Arendrup<sup>19, 62, 63</sup>, R.A. Barnes<sup>20, 63</sup>, C. Beigelman-Aubry<sup>21, 65</sup>,  
 S. Blot<sup>22, 23, 65</sup>, E. Bouza<sup>11, 12, 13, 62, 63</sup>, R.J.M. Brüggemann<sup>24, 62</sup>, D. Buchheidt<sup>25, 62, 63</sup>,  
 J. Cadranel<sup>26, 65</sup>, E. Castagnola<sup>27, 62</sup>, A. Chakrabarti<sup>28, 63</sup>, M. Cuenca-Estrella<sup>29, 62, 63</sup>,  
 G. Dimopoulos<sup>30, 65</sup>, J. Fortun<sup>31, 62, 63</sup>, J.-P. Gangneux<sup>32, 62, 63</sup>, J. Garbino<sup>33, 62, 63</sup>,  
 W.J. Heinz<sup>1, 62, 63</sup>, R. Herbrecht<sup>34, 62</sup>, C.P. Heussel<sup>35, 63</sup>, C.C. Kibbler<sup>36, 63</sup>, N. Klimko<sup>37, 63</sup>,  
 B.J. Kullberg<sup>24, 62, 63</sup>, C. Lange<sup>38, 39, 40, 65</sup>, T. Lehrnbecher<sup>41, 63</sup>, J. Löffler<sup>1, 62, 63</sup>,  
 O. Lortholary<sup>42, 62, 63</sup>, J. Maertens<sup>43, 62, 63</sup>, O. Marchetti<sup>44, 45, 62, 63</sup>, J.F. Meis<sup>46, 62, 63</sup>,  
 L. Pagano<sup>47, 63</sup>, P. Ribaud<sup>48</sup>, M. Richardson<sup>4, 5, 6, 62, 63</sup>, E. Roilides<sup>49, 50, 62, 63</sup>,  
 M. Ruhnke<sup>51, 62, 63</sup>, M. Sanguinetti<sup>52, 62, 63</sup>, D.C. Sheppard<sup>53, 62, 63</sup>, J. Sinkó<sup>54, 62</sup>,  
 A. Skiada<sup>55, 62, 63</sup>, M.J.G.T. Vehreschild<sup>56, 57, 58, 63</sup>, C. Viscoli<sup>59, 62, 63</sup>,  
 O.A. Cornely<sup>56, 58, 60, 61, 62, 63, 64, \*</sup>

# 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)**



# Internal Medicine Journal İnvaziv Aspergilloz Tanı ve Konsensus Kılavuzu - 2021<sup>1</sup>

## Vorikonazol, invazif pulmoner aspergillozda birinci basamakta önerilmektedir.<sup>1</sup>

### Yetişkinlerde invazif pulmoner aspergillozda birinci basamak tedavi önerileri<sup>1</sup>

Tedavi	Doz	SoR	QoE	Notlar
<b>İlk tercih vorikonazol</b>	IV: 6 mg/kg, günde 2 kez, sonra 4 mg/kg, günde 2 kez  Oral: 4 mg/kg, günde 2 kez	A	I	- Zaten triazol profilaksisi kullanıyorsanız dikkatli olun  -TDM şiddetle tavsiye edilir

Tablo, referans 1, tablo 5'ten uyarlanmıştır.

# Internal Medicine Journal İnvaziv Aspergilloz Tanı ve Consensus Kılavuzu - 2021

## Vorikonazol, ekstrapulmoner aspergilloz tedavisinde önerilmektedir.<sup>1</sup>

### Ekstrapulmoner aspergilloz yönetimi önerileri

Durum	Öneriler	Yorumlar	SoR	QoE
Merkezi sinir sistemi	Sistemik vorikonazol		A	II
	Fokal MSS lezyonlarının cerrahi rezeksiyonu	Özellikle tıbbi tedaviye yanıt zayıfsa	B	II

Tablo, referans 1, tablo 9'dan uyarlanmıştır.

Clinical Trial > Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):760-9. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9.

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 Maertens<sup>1</sup>, Issam I Raad<sup>2</sup>, Kieren A Marr<sup>3</sup>, Thomas F Patterson<sup>4</sup>, Dimitrios P Kontoyiannis<sup>5</sup>, Oliver A Cornely<sup>6</sup>, Eric J Bow<sup>7</sup>, Galia Rahav<sup>8</sup>, Dionysios Neofytos<sup>9</sup>, Mickael Aoun<sup>10</sup>, John W Baddley<sup>11</sup>, Michael Giladi<sup>12</sup>, Werner J Heinz<sup>13</sup>, Raoul Herbrecht<sup>14</sup>, William Hope<sup>15</sup>, Meinolf Karthaus<sup>16</sup>, Dong-Gun Lee<sup>17</sup>, Olivier Lortholary<sup>18</sup>, Vicki A Morrison<sup>19</sup>, Ilana Oren<sup>20</sup>, Dominik Selleslag<sup>21</sup>, Shmuel Shoham<sup>22</sup>, George R Thompson 3rd<sup>23</sup>, Misun Lee<sup>24</sup>, Rochelle M Maher<sup>24</sup>, Anne-Hortense Schmitt-Hoffmann<sup>25</sup>, Bernhardt Zeiher<sup>24</sup>, Andrew J Ullmann<sup>26</sup>

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 Maertens<sup>1</sup>, Galia Rahav<sup>2</sup>, Dong-Gun Lee<sup>3</sup>, Alfredo Ponce-de-León<sup>4</sup>, Isabel Cristina Ramírez Sánchez<sup>5</sup>, Nikolay Klimko<sup>6</sup>, Anne Sonet<sup>7</sup>, Shariq Haider<sup>8</sup>, Juan Diego Vélez<sup>9</sup>, Issam Raad<sup>10</sup>, Liang-Piu Koh<sup>11</sup>, Meinolf Karthaus<sup>12</sup>, Jianying Zhou<sup>13</sup>, Ronen Ben-Ami<sup>14</sup>, Mary R Motyl<sup>15</sup>, Seongah Han<sup>16</sup>, Anjana Grandhi<sup>17</sup>, Hetty Waskin<sup>18</sup>; 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 GVHD 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

# İnvaziv pulmoner aspergilloz tedavisine ne kadar devam edilmelidir?<sup>1</sup>

İnvaziv pulmoner aspergilloz tedavisi en az 6-12 hafta süresince devam etmeli ve hasta ihtiyacına göre düzenlenmelidir.<sup>1</sup>

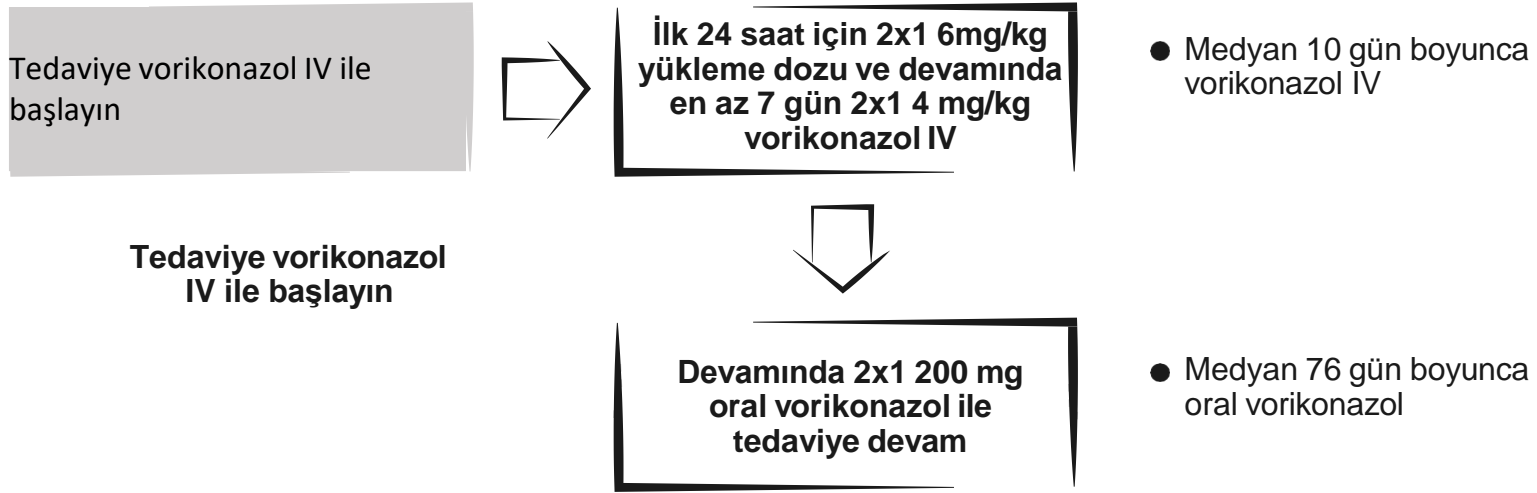
*IDSA tedavi kılavuzu*

İmmüsupresif hastalarda, tedavi lezyonlar çözülene kadar, immüsupresyon boyunca sürdürülmelidir.<sup>1</sup>

*IDSA tedavi kılavuzu*

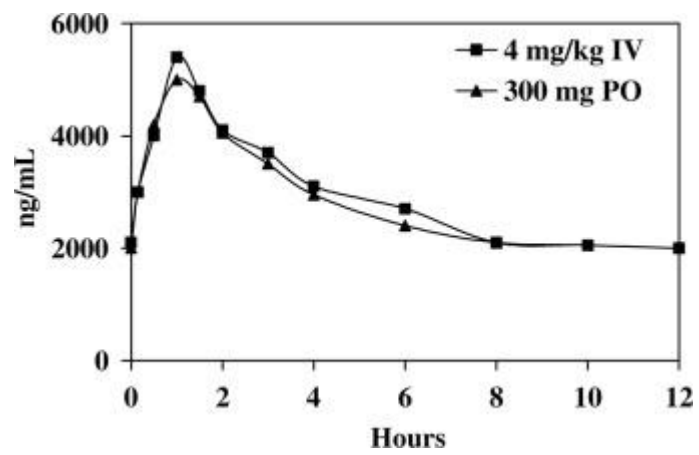
# Ardışık oral tedavi

- **Oral biyoyararlanımının yüksek olması nedeniyle (%96) klinik olarak endike olduğunda intravenöz ve oral uygulamalar arasında geçiş yapmak mümkündür.<sup>1</sup>**



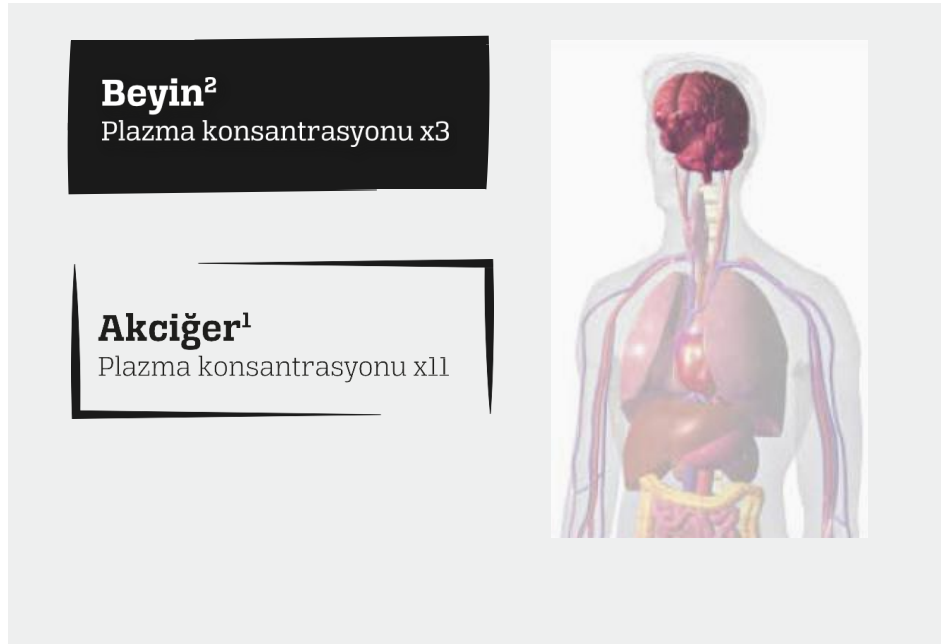
Vorikonazolin aspergillus enfeksiyonlarındaki etkililiği ve sağkalımını gösteren açık etiketli, karşılaştırmalı çok merkezli çalışmadaki doz ve IV/Oral uygulama şeması

- Oral idame dozu olan 200 mg, 3 mg/kg IV dozu ile benzer vorikonazol maruziyeti sağlar.



# Vorikonazolün organ ve dokulara dağılımı<sup>1-4</sup>

- İnfeksiyon bölgesine penetrasyon, antifungal terapötik optimizasyon için çok önemlidir.<sup>3</sup>

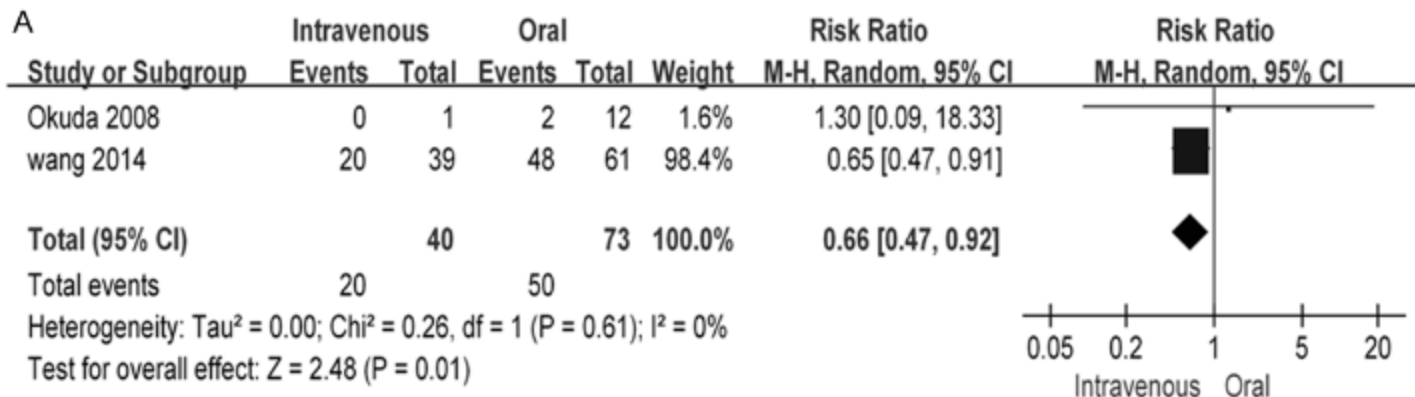


✓ İnvaziv aspergillozun en sık görüldüğü infeksiyon bölgesi akciğerlerdir.<sup>1</sup>



Orig  
Effic  
and  
and

Aiping)



Table

Refere

Bartelir

2013\*

Brugger

2011\*

Driscoll

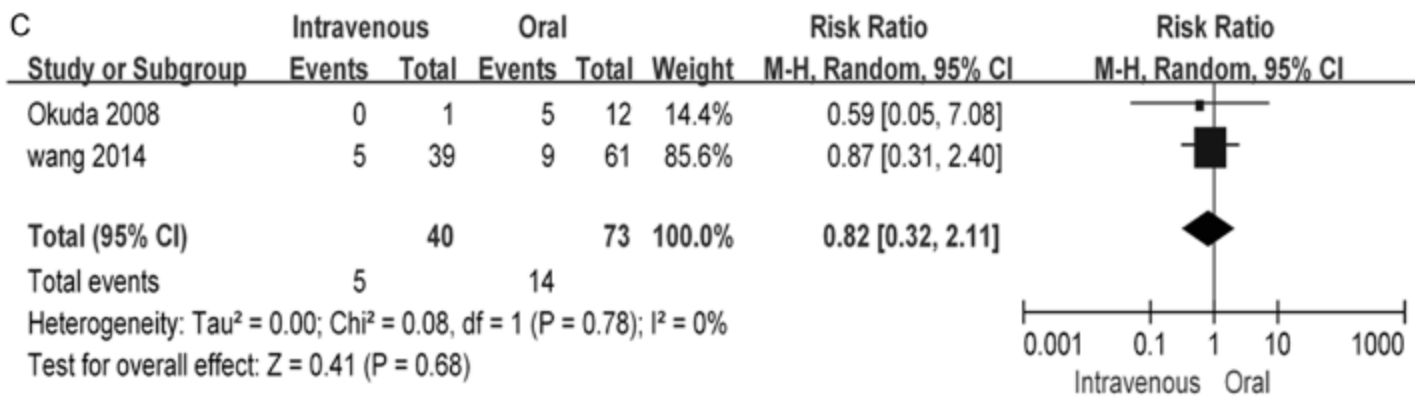
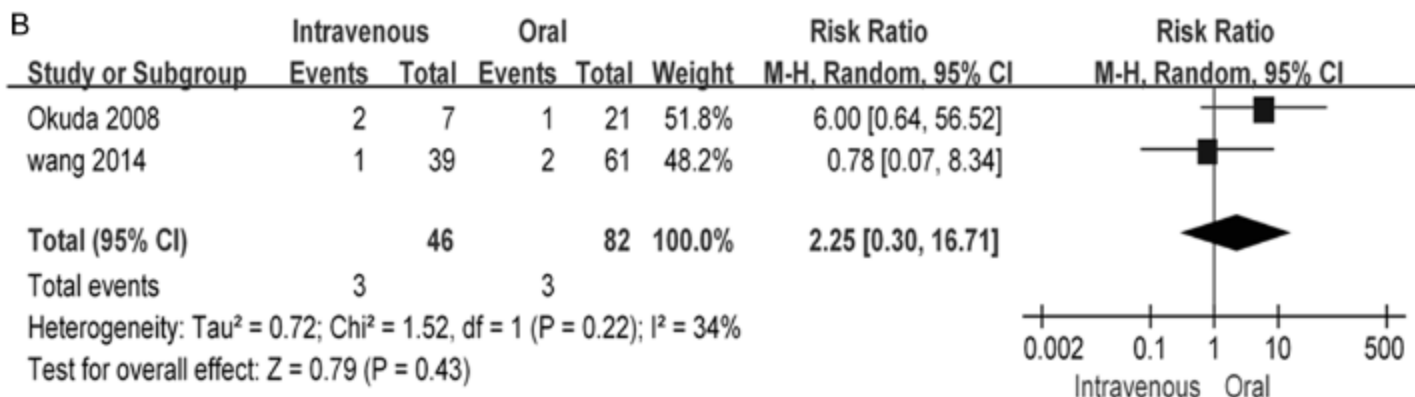
Imataki

Mori 2C

Okuda :

Wang 2

\*Median



g  
r (d)

ose

Full Length Article  
Infectious Disease

## Voriconazole in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies: Real-World Usage and Therapeutic Level Attainment at a Major Transplantation Center



Julian Lindsay<sup>1,2,\*</sup>, Elizabeth M. Krantz<sup>1</sup>, Jessica Morris<sup>1</sup>, Ania Sweet<sup>1</sup>, Frank Tverdek<sup>1,3</sup>, Avadhut Joshi<sup>4</sup>, Rosa Yeh<sup>4</sup>, Joshua A. Hill<sup>1,13</sup>, Matthew Greenwood<sup>5,6</sup>, Sharon C-A Chen<sup>2,7</sup>, David C.M. Kong<sup>8,9,10</sup>, Monica Slavin<sup>2,11,12</sup>, Steven A. Pergam<sup>1,13</sup>, Catherine Liu<sup>1,13</sup>

Level	
Less than 1.0	38 (26.4%)
1.0-5.5	75 (52.1%)
Greater than 5.5	31 (21.5%)

Tarapötik ilaç düzeyleri 2 kat klinik yanıt

Supraterapötik ilaç düzeyi 4 kat yan etki

CYP2C19 mutasyonları

CYP2C19 inhibitörü olan omeprazol Vori konsantrasyonunu artırabilir

# Vorikonazol ilaç etkileşimleri

Benzodiazepinler	Vorikonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen benzodiazepinlerin (örn. midazolam, triazolam ve alprazolam) plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve sedatif etkide uzamaya yol açma olasılığı vardır. Beraber kullanım durumunda <b>benzodiazepin dozunun ayarlanması</b> önerilir.
Efavirenz	Vorikonazolün idame dozu günde iki kez 400 mg'a çıkarılır ve efavirenz dozu günde bir kez 300 mg'a düşürülürse, vorikonazol efavirenz ile birlikte uygulanabilir. Vorikonazol tedavisi durdurulduktan sonra <b>efavirenzin başlangıç dozuna geri dönülmelidir</b> .
Fenitoin	Yarar riske göre ağır basmıyorsa vorikonazol ve fenitoinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Fenitoin plazma düzeylerinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Vorikonazolün idame dozu 5 mg/kg IV BID'e ya da 200 mg'dan 400 mg oral BID'e, (vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olan hastalarda 100 mg'dan 200 mg oral BID'e) çıkarılırsa fenitoin vorikonazol ile birlikte uygulanabilir.
Kısa etkili opiyatlar	Vorikonazolla birlikte verildiklerinde, alfentanil ve yapısı alfentanile benzeyen diğer <b>kısa etkili opiyatların</b> (örn. sufentanil) dozunun azaltılması düşünülmelidir. Solunum depresyonu ve opiyat ile ilişkili diğer advers olaylar açısından <b>uzun süreli ve sık olarak izleme yapılması tavsiye edilir</b> .
Non-steroidal Antiinflatuvar İlaçlar (NSAİ)	NSAİ'ler ile ilgili advers olaylar ve toksisite açısından sıklıkla izleme yapılması tavsiye edilir. NSAİ'lerin dozunun azaltılması gerekebilir.
Oksikodon	Vorikonazol tedavisi sırasında oksikodonun ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer uzun etkili opiyatların (örn. hidrokodon) <b>dozunun azaltılması düşünülmelidir</b> . Opiyat ile ilişkili advers olaylar açısından sıklıkla izleme yapılması gerekebilir.
Omeprazol	Vorikonazolde doz ayarlaması tavsiye edilmez. 40 mg ya da daha yüksek dozlarda omeprazol almakta olan hastalarda vorikonazol tedavisine başlanırken <b>omeprazol dozunun yarıya indirilmesi tavsiye edilir</b> .
Siklosporin	Siklosporin kullanmakta olan hastalarda vorikonazol tedavisine başlanırken siklosporin dozunun yarıya indirilmesi ve siklosporin düzeyinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Siklosporin düzeylerinde yükselme nefrotoksisite ile ilişkili bulunmuştur. Vorikonazol tedavisi kesildikten sonra <b>siklosporin düzeyleri dikkatle izlenmeli</b> ve doz gerektiği şekilde artırılmalıdır.
Statinler	Vorikonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen statinlerin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve rabdomiyolize neden olma olasılığı vardır. Birlikte kullanım durumunda <b>statinlerin dozunun azaltılması düşünülmelidir</b> .
Sulfonilüreler	Birlikte kullanım durumunda <b>kan glukoz düzeyinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir</b> . Sülfonilürelerin dozunun azaltılması düşünülmelidir.
Takrolimus	Takrolimus kullanmakta olan hastalarda vorikonazol tedavisine başlanırken takrolimus dozunun <b>orijinal dozunun üçte birine düşürülmesi</b> ve <b>takrolimus düzeyinin dikkatle izlenmesi</b> tavsiye edilir. Takrolimus düzeylerinde yükselme nefrotoksisite ile ilişkili bulunmuştur. Vorikonazol tedavisi kesildikten sonra takrolimus düzeyleri dikkatle izlenmeli ve doz gerektiği şekilde artırılmalıdır.
Varfarin	Eğer varfarin ve vorikonazol birlikte uygulanıyorsa, protrombin zamanının ya da diğer uygun <b>antikoagülasyon testlerinin yakından izlenmesi tavsiye edilir</b> . Antikoagülan dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.
Vinka alkaloidleri	Vorikonazol, vinka alkaloidlerinin (örn. vinkristin ve vinblastin) plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve nörotoksisiteye yol açma olasılığı vardır. Bu nedenle, <b>vinka alkaloidlerinin dozunun azaltılması düşünülmelidir</b> .

# Vorikonazol ilaç etkileşimleri

- **Vorikonazole veya ilacın herhangi bir içeriğine aşırı hassasiyeti olan hastalarda**
- **Aşağıdaki ilaçlarla birlikte eş zamanlı uygulandığında:**

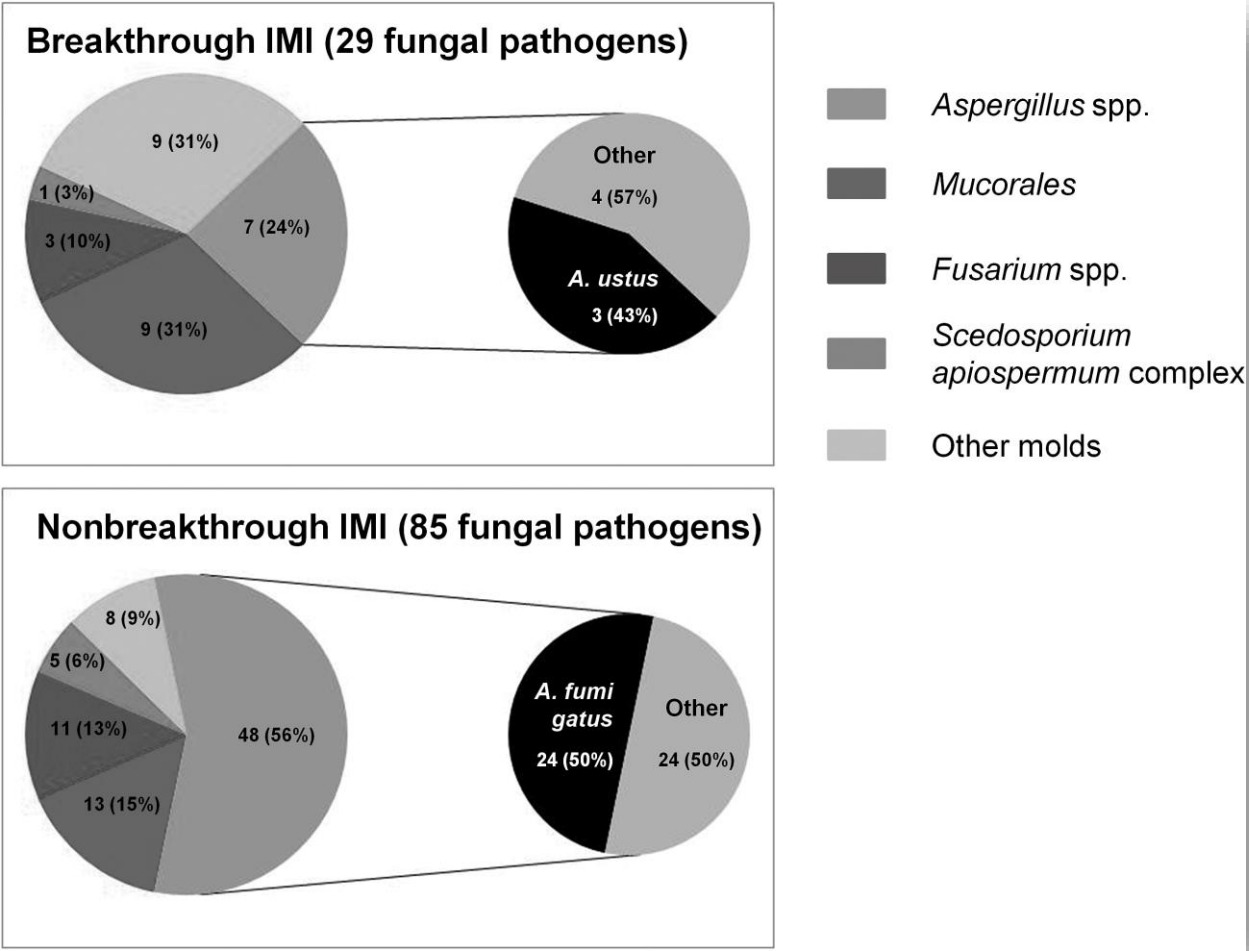
Astemizol  
Karbamazepin  
Sisaprid  
Pimozid  
Fenobarbital

Kinidin  
Rifampisin  
Rifabutin  
Ritonavir (BID $\geq$ 400 mg)  
Sirolimus

St. John's Wort  
Terfenadin  
Efavirenz (QD $\geq$ 400 mg)  
Ergot alkaloidleri  
(örn; Ergotamin,  
dihidroergotamin)

**kontrendikedir.<sup>1</sup>**

# Azol profilaksisi ile deđişen 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** ▼

- 2011-2015 retrospektif kohort
- 196 hasta
- Azol dirençli & duyarlı *A. fumigatus*
- 42. ve 90. gün mortalite
- Azol dirençli 37 hasta (%19), duyarlı 159(%81)



# 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)

# Azol direnci için test endikasyonları

- Azol direnci olduğu bilinen hastalarda veya bölgelerde, klinik kültürlerde aspergillus üretilmesi halinde **(A-II)**
- Azol direnci açısından yüksek prevalansı olan gruplar ve tedaviye yanıtız hastalarda **(A-III)**
- *A.fumigatus* izolatları **(B-III)**

# İntrensek dirençte antifungal rejimler

- Amfoterisin B MIC  $\geq$  1 mg/L      Azol-duyarlıysa azole geç **(B-II)**
- *A.terreus* ise amfoterisin B doğal dirençli;
  - Vorikonazol, isavukonazol      **(A-II)**
  - Posakonazol, itrakonazol      **(B-III)**

# Azol direncinde tedavi

- Vorikonazol MIC = 2 mg/mL

~~Vorikonazol~~ + ekinokandin  
L-AmB **(A-III)**

- Vorikonazol MIC > 2 mg/mL

L-AmB **(A-II)**

Vorikonazol + anidulafungin **(B-III)**

AmB lipid kompleks **(C-III)**

Posakonazol + kaspofungin **(C-III)**

Kaspofungin / mikafungin **(C-III)**

# 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)**

# 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)**

Teşekkür ederim