

Fungal enfeksiyonlarda yeni yaklaşımlar Tedavide yeni yaklaşımlar

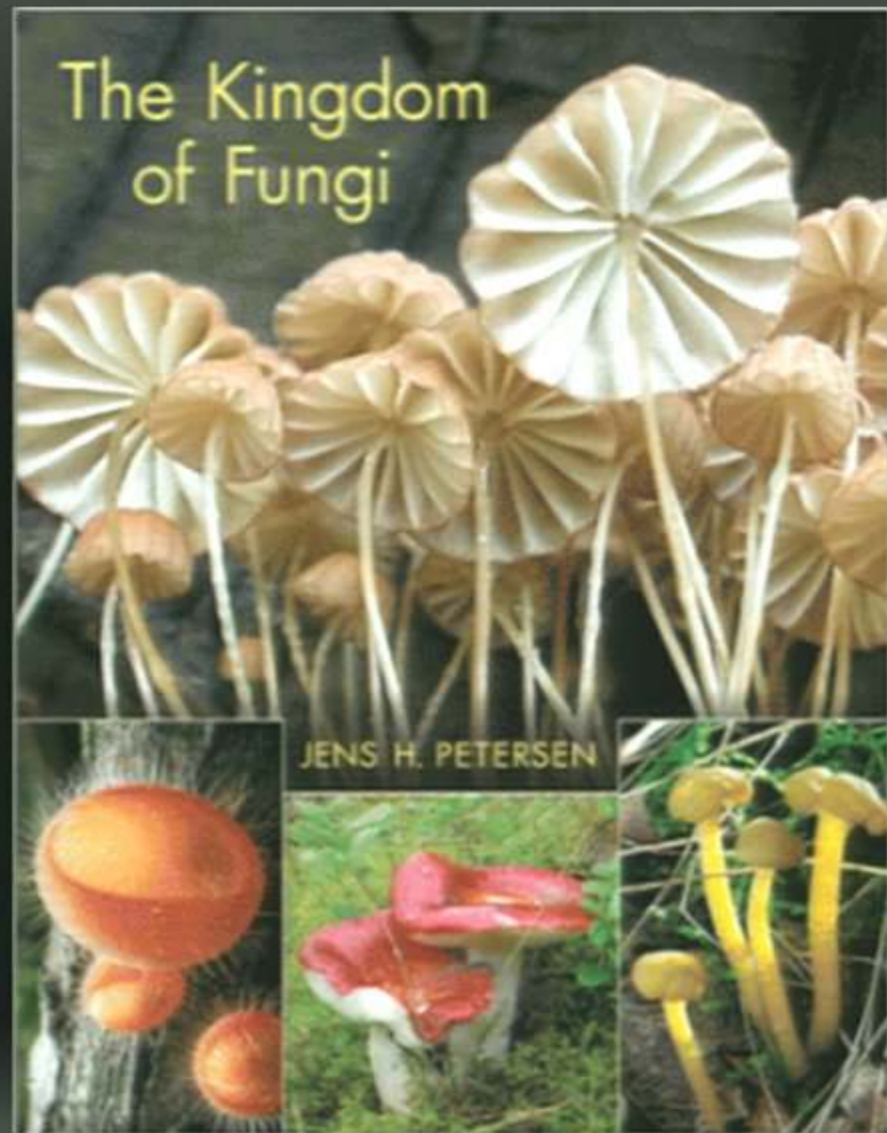
Dr Gülden ERSÖZ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD

5. Türkiye EKMUD Kongresi 2014 Antalya

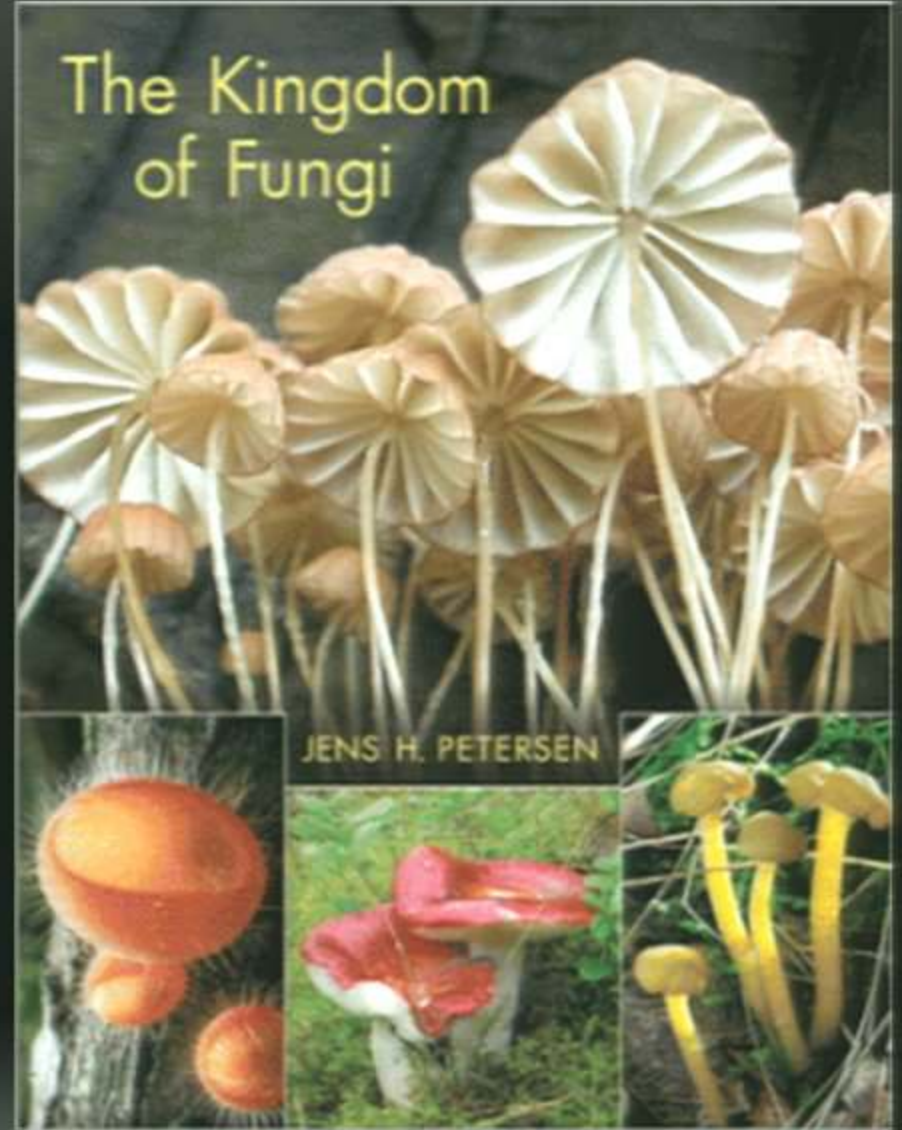
MANTARLAR

- Dünyada yaşam döngüsünün bir parçası



MANTARLAR

- Dünyada yaşam döngüsünün bir parçası
 - *Candida*
 - *Aspergillus*
 - *Cryptococcus neoformans*



Risk grupları

- Yoğun bakım hastaları
- İmmünsüprese hastalar

Risk grupları

- Yoğun bakım hastaları
 - APACHE skoru yüksek-kalış süresi uzun
 - Santral kateteri olan
- İmmünsüprese hastalar

Risk grupları

- Yoğun bakım hastaları
 - APACHE skoru yüksek-kalış süresi uzun
 - Santral kateteri olan
 - İmmünsüprese hastalar
 - Ki, organ transplantasyonu, AIDS
 - Kemoterapi-nötropeninin süresi ve derinliği
 - Steroid ve diğer immünsüpresif ajanlar
-

Başarılı bir antifungal tedavi

Review

Using pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimise dosing of antifungal agents in critically ill patients: a systematic review

Mahipal Sinnollareddy^{a,b,*}, Sandra L. Peake^c, Michael S. Roberts^{a,b}, Jeffrey Lipman^{d,e}, Jason A. Roberts^{b,d,e,f}

International Journal of Antimicrobial Agents 39 (2012) 1–10

Başarılı bir antifungal tedavi

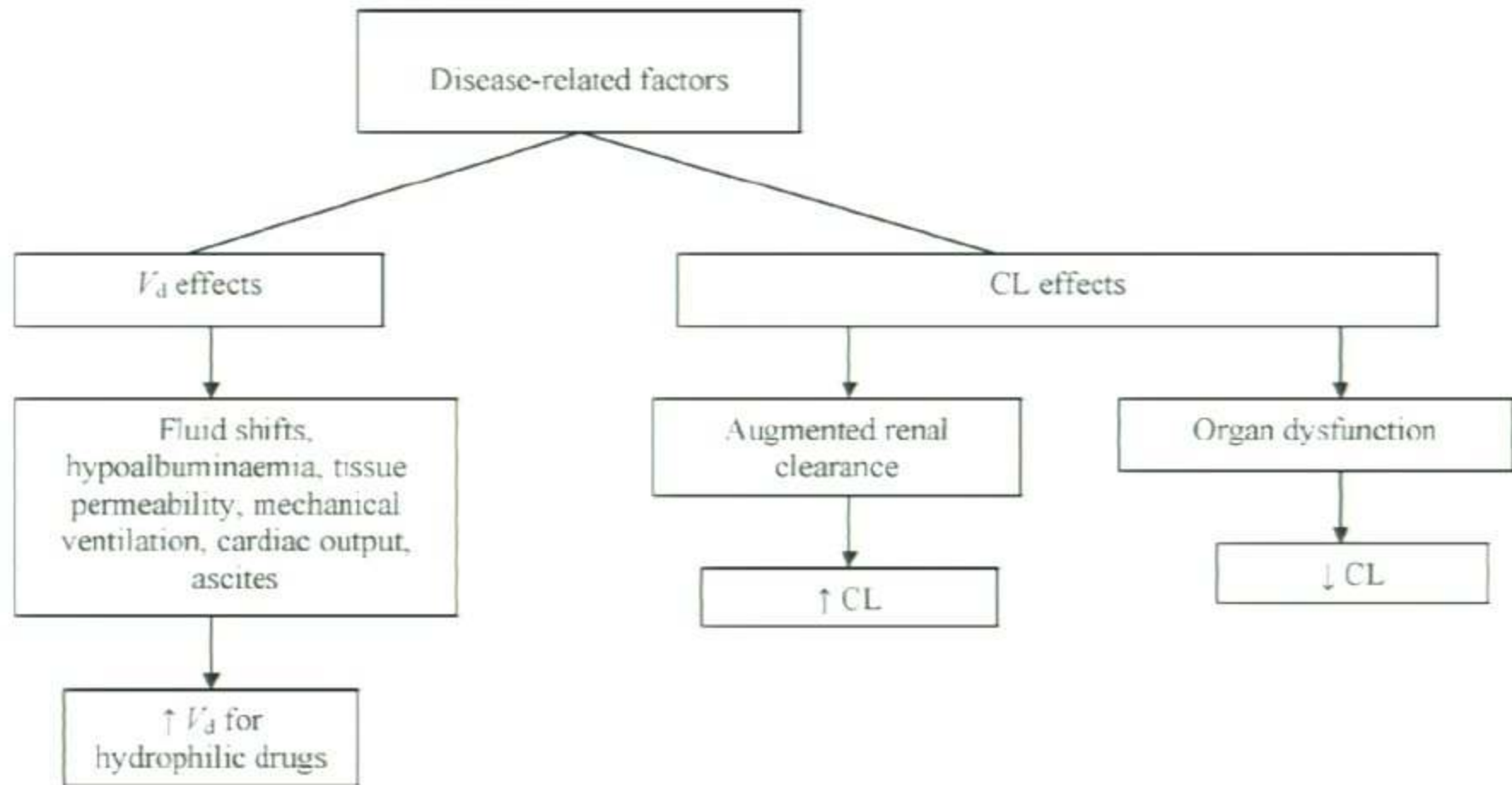
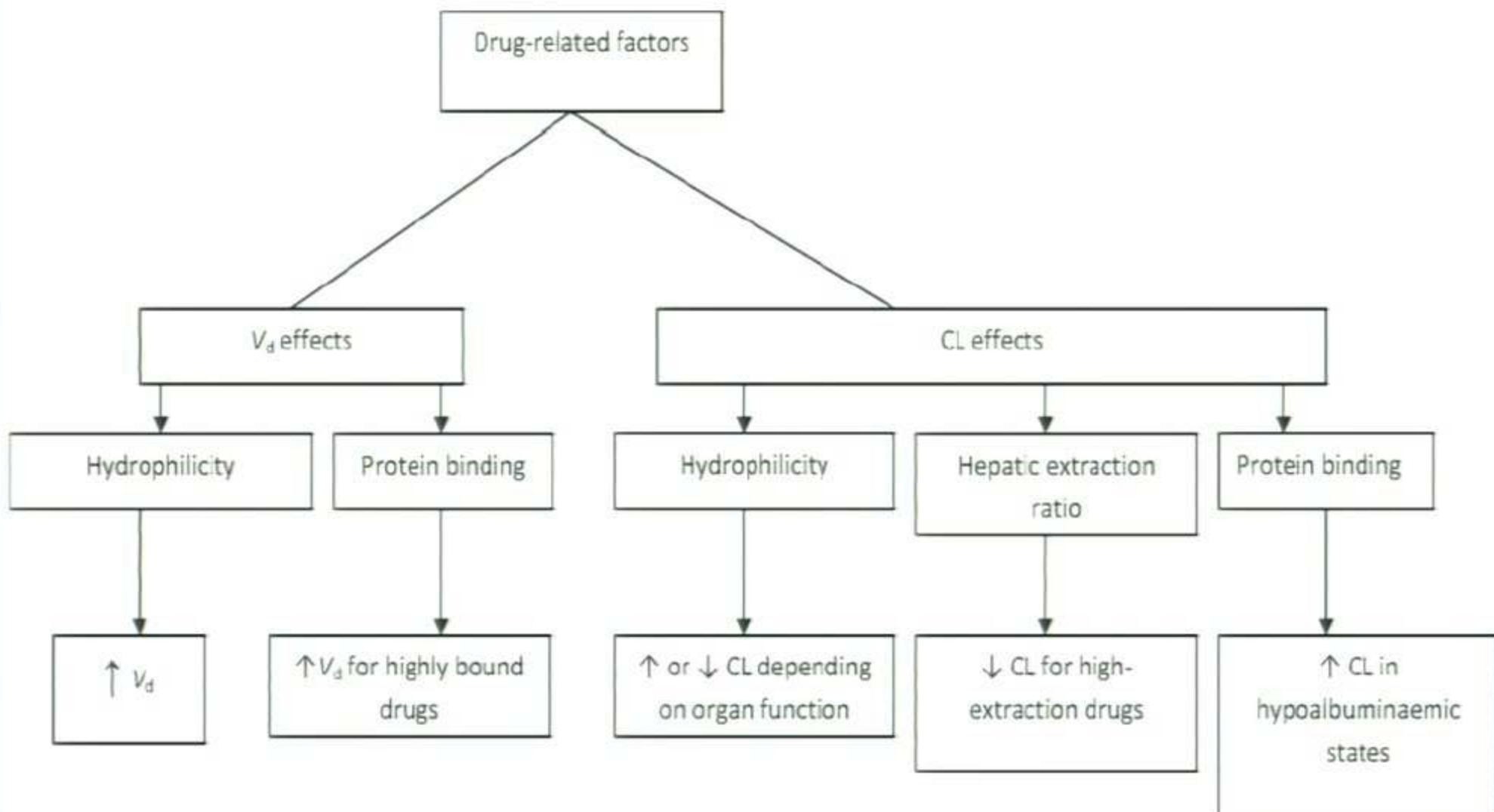


Fig. 1. Disease-related factors that could affect the volume of distribution (V_d) and clearance (CL) in critically ill patients.

Başarılı bir antifungal tedavi



Drug	Usual dose (based on IDSA guidelines)	Sepsis with normal renal function	RRT	TDM
Fluconazole	12 mg/kg once daily followed by 6 mg/kg daily	12 mg/kg once daily followed by 6 mg/kg daily	12 mg/kg loading dose followed by 6 mg/kg daily ^a	No
Itraconazole	200 mg three times a day for 3 days followed by 200 mg daily ^b (not often used in intensive care, see text)	Higher loading doses may be required followed by 200 mg daily [39]	CVVHDF, 300 mg every 8 h (single case report) [40]	Yes
Voriconazole	6 mg/kg for two doses followed by 3 mg/kg every 12 h	May need higher than usual doses [42]; further data needed for definite dose	Without hepatic impairment, usual dose ^c With hepatic impairment, data not available	Yes
D-AmB	0.5–1 mg/kg daily	No dose adjustment required	No dose adjustment required	No
L-AmB	3–5 mg/kg daily	No dose adjustment required	No dose adjustment required	No
ABLC	3–5 mg/kg daily	No dose adjustment required	No dose adjustment required	No
ABCD	3–5 mg/kg daily	No dose adjustment required	No dose adjustment required	No
Micafungin	100 mg once daily	No data available	No dose adjustment required	No
Anidulafungin	200 mg loading on Day 1 followed by 100 mg once daily	No data available	No dose adjustment required	No
Caspofungin	70 mg loading dose on Day 1 followed by 50 mg once daily	No data available	No data available	No

Amaç:

- En etkin dozda kullanırken
 - Dokuda yeterli konsantrasyon
- Yan etkileri en aza indirmek



ELSEVIER

DRUG DISCOVERY
TODAY
TECHNOLOGIES

Editors-in-Chief

Kelvin Lam – Simplex Pharma Advisors, Inc., Arlington, MA, USA

Henk Timmerman – Vrije Universiteit, The Netherlands

Drug resistance

Overcoming antifungal resistance

Anand Srinivasan^{1,3}, Jose L. Lopez-Ribot^{2,3,*}, Anand K. Ramasubramanian^{1,3,*}

- Mevcut tedavilerin gözden geçirilmesi
- Tanı yöntemlerinin geliştirilmesi-erken tanı
 - Kültür bazlı yöntemler
 - Kültür bazlı olmayan yöntemler
 - Galaktomannan, beta-glukan, PZR
 - Biofilm üzerine etkinliğin test edilmesi
- Yeni ajanların keşfi

Kombinasyonlar

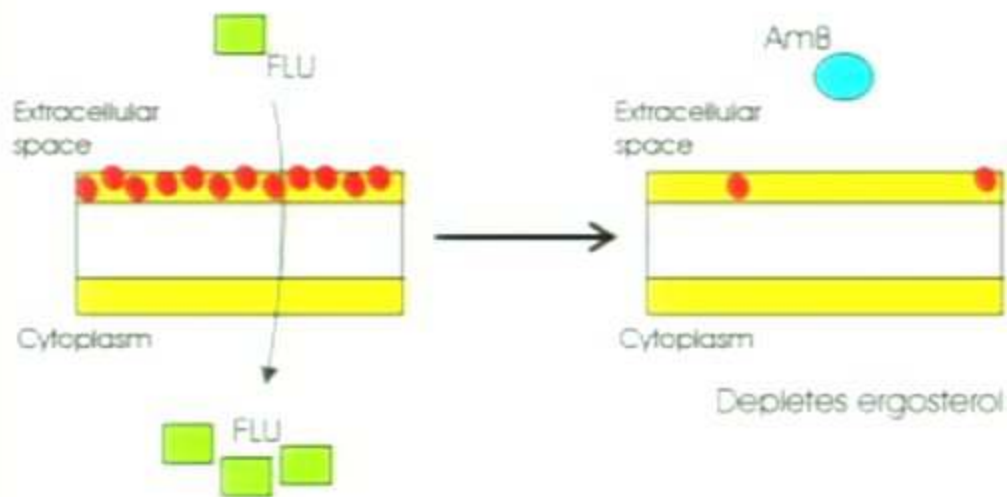
Review

The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review

Musa A. Garbati^a, Faisal A. Alasmari^{a,b}, Mohammad A. Al-Tannir^c, Imad M. Tleyjeh^{a,b,c,d,*}

International Journal of Infectious Diseases 16 (2012) e76–e81

(A) Depletion Theory

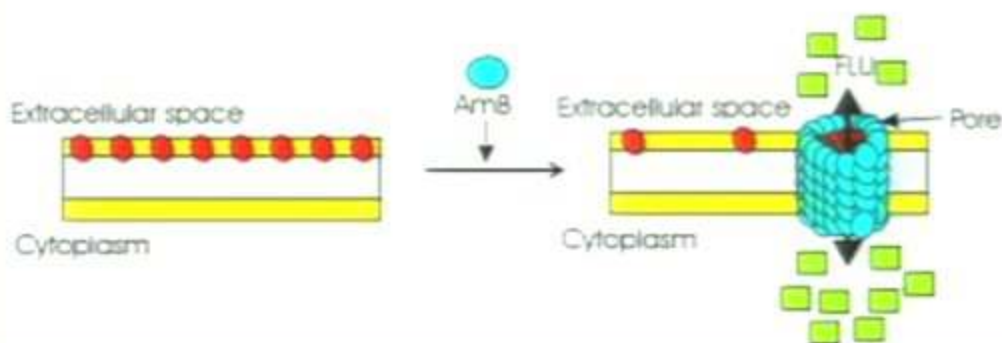


Step 1 - FLU pre-exposure
Depletes ergosterol

Step 2. AmB addition
Few targets for AmB



(B) Enhancement Theory



Study	Condition	Intervention (drugs)	
		Monotherapy	Combination
COMBISTRAT: AmBisome [®] in combination with caspofungin for the treatment of invasive aspergillosis	Invasive aspergillosis	AmBisome [®]	AmBisome [®] + caspofungin
Trial of micafungin (FK463) in combination with liposomal amphotericin B (AmBisome [®]) for aspergillosis	Aspergillosis	Non-comparative	Micafungin + LPD-amphotericin B
MK0991 in combination with standard antifungal agent(s) for the treatment of salvage invasive aspergillosis	Aspergillosis	Non-comparative	MK0991; caspofungin, amphotericin B or liposomal amphotericin B and/or azole
Anidulafungin plus voriconazole versus voriconazole for the treatment of invasive aspergillosis	Aspergillosis	Voriconazole	Voriconazole + anidulafungin
Study to test the combination of voriconazole and anidulafungin in patients who have, or are thought to have, invasive aspergillosis and who are unable to take a common antifungal therapy (polyene)	Aspergillosis	Voriconazole	Voriconazole + anidulafungin
A study to evaluate the effectiveness of voriconazole + micafungin versus voriconazole alone for invasive aspergillosis	Aspergillosis/blood aspergillosis/invasive	Voriconazole	Voriconazole + micafungin
A safety and effectiveness study of intravenous anidulafungin with AmBisome [®] for treatment of IA	Aspergillosis	Non-comparative	Anidulafungin + AmBisome [®]
Trial of combination antifungal therapy (Vori + Mica vs. Vori + Placebo) in invasive aspergillosis	Invasive aspergillosis	Voriconazole + placebo	Voriconazole + micafungin
Voriconazole and anidulafungin combination for invasive aspergillosis in pediatric subjects	Invasive aspergillosis	Voriconazole	Voriconazole + anidulafungin

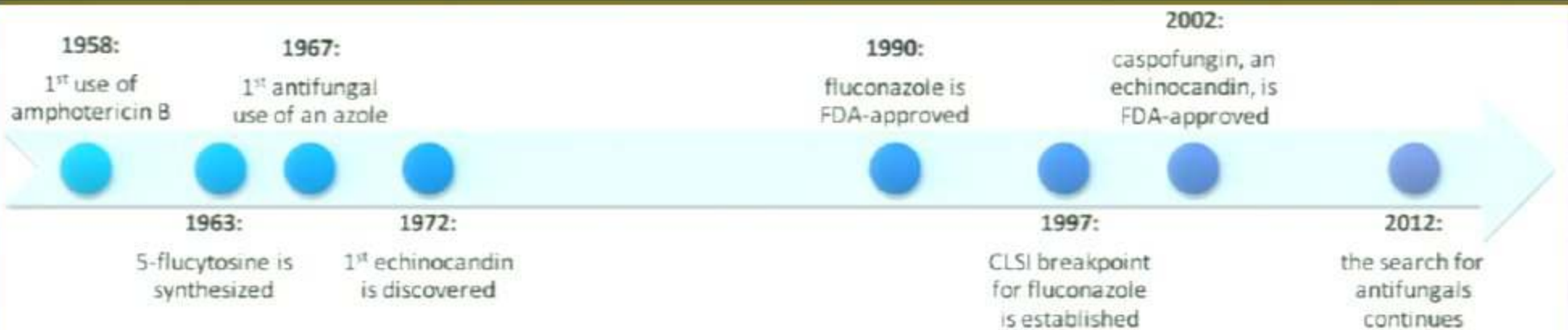
Study	Condition	Intervention (drugs)	
		Monotherapy	Combination
COMBISTRAT: AmBisome® in combination with caspofungin for the treatment of invasive aspergillosis	Invasive aspergillosis	AmBisome®	AmBisome®
Trial of micafungin (FK463) in combination with liposomal amphotericin B (AmBisome®) for aspergillosis	Aspergillosis	Non-comparative	
MK0991 in combination with standard antifungal agent(s) for the treatment of salvage invasive aspergillosis	Aspergillosis		caspofungin, amphotericin B or liposomal amphotericin B and/or azole
Anidulafungin plus voriconazole versus voriconazole for the treatment of invasive aspergillosis		Voriconazole	Voriconazole + anidulafungin
Study to evaluate the effectiveness of voriconazole + micafungin versus voriconazole alone for invasive aspergillosis	Aspergillosis/blood aspergillosis/invasive	Voriconazole	Voriconazole + anidulafungin
A safety and effectiveness study of intravenous anidulafungin with AmBisome® for treatment of IA	Aspergillosis	Non-comparative	Anidulafungin + AmBisome®
Trial of combination antifungal therapy (Vori+Mica vs. Vori+Placebo) in invasive aspergillosis	Invasive aspergillosis	Voriconazole+placebo	Voriconazole + micafungin
Voriconazole and anidulafungin combination for invasive aspergillosis in pediatric subjects	Invasive aspergillosis	Voriconazole	Voriconazole + anidulafungin

Orta düzey öneri, randomize çift kör çalışmaya ihtiyaç var

Antifungal Drug Discovery: Something Old and Something New

Arielle Butts¹, Damian J. Krysan^{2,3*}

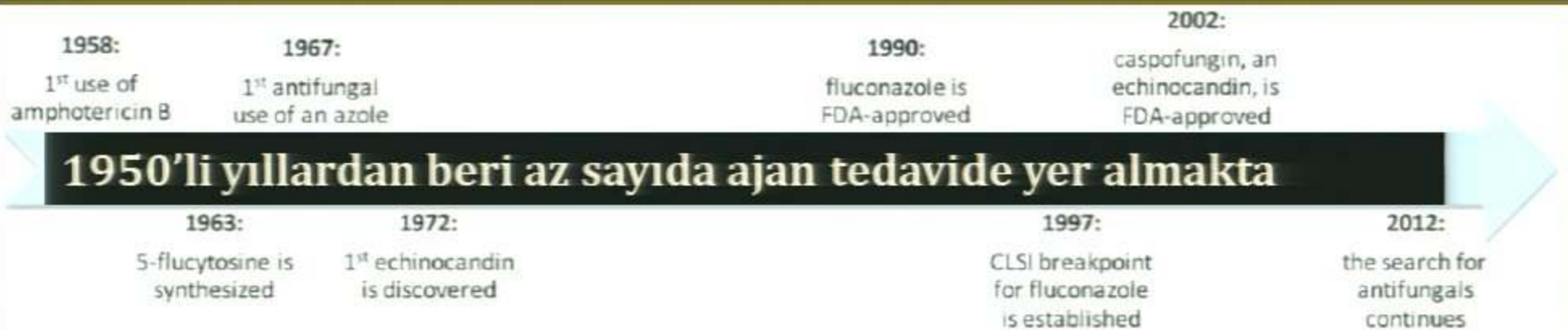
¹ Department of Chemistry, University of Rochester, Rochester, New York, United States of America, ² Department of Pediatrics, University of Rochester, Rochester, New York, United States of America, ³ Department of Microbiology/Immunology, University of Rochester, Rochester, New York, United States of America



Antifungal Drug Discovery: Something Old and Something New

Arielle Butts¹, Damian J. Krysan^{2,3*}

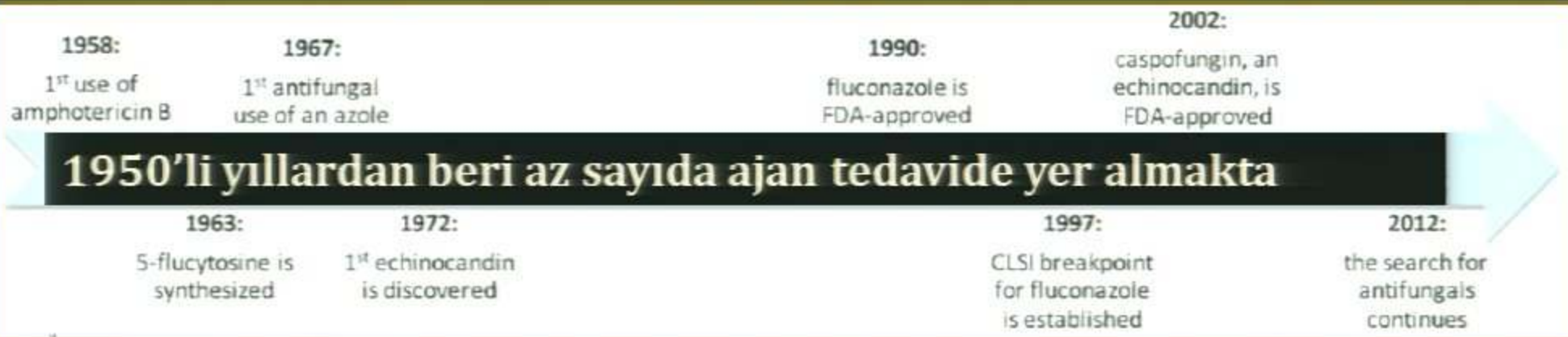
¹ Department of Chemistry, University of Rochester, Rochester, New York, United States of America, ² Department of Pediatrics, University of Rochester, Rochester, New York, United States of America, ³ Department of Microbiology/Immunology, University of Rochester, Rochester, New York, United States of America



Antifungal Drug Discovery: Something Old and Something New

Arielle Butts¹, Damian J. Krysan^{2,3*}

¹ Department of Chemistry, University of Rochester, Rochester, New York, United States of America, ² Department of Pediatrics, University of Rochester, Rochester, New York, United States of America, ³ Department of Microbiology/Immunology, University of Rochester, Rochester, New York, United States of America



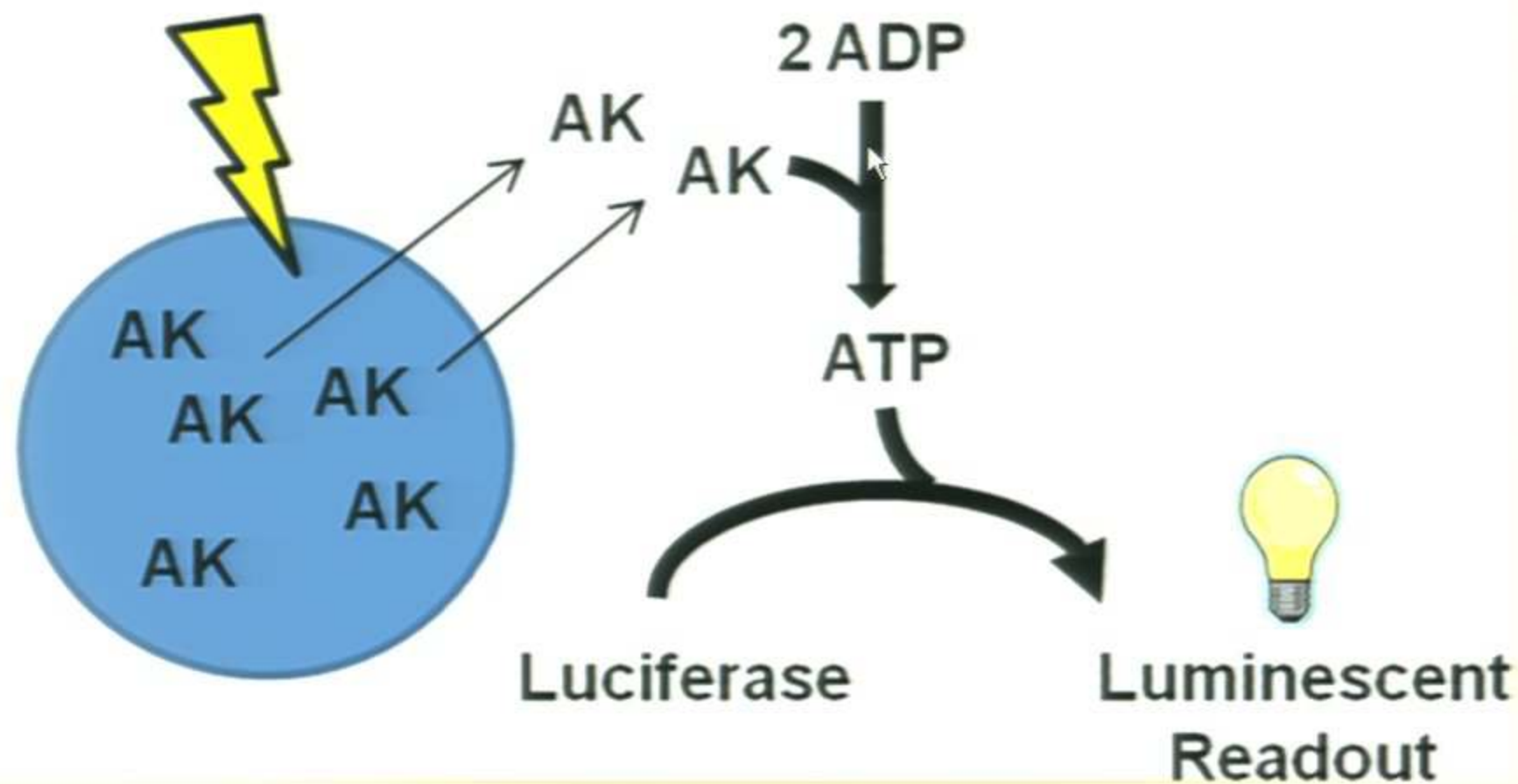
- **Yeni tedavi seçenekleri;**
 - **Yeni moleküller**
 - **Daha önceden antifungal olarak kullanılmayan, mantar tedavisinde etkin olabilecek?**
 - **Antifungal**
 - **Antifungal tedavinin yanında adjuvan**
 - **Farmakolojik ve toksik özelliklerinin daha önceden bilinmesi avantaj**

Standart MİK/Üreme temelli ölçümler

- Standardize yöntemlerle antimikrobiyal etkinliğin saptanamadığı durumlarda kullanılmakta
 - Small colony varyant
 - Biofilm içindeki mikroorganizma
- Standardize edilmemiş ajanların etkinliği
 - Terferadin, tamoxifen

Adenylate Kinase (AK) SALINIMI

Bactericidal
Molecule



Jacobs A C et al. AAC. 2013;57:26-36

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Yeniden kullanıma girebilecek ajanlar

- Calcineurin ve rapamycin hedef (TOR) inhibitörleri *
 - Flukanazole sinerjistik
- Geldenamycin (17-AAG derivesi)**
 - *In vitro* ve sistemik kandidiazisde flukanazol etkinliğinde artış
- Anti-depresan sertraline
 - Kriptokoksik enfeksiyon; Flukanazol monoterapisine göre- Beyin mantar yükünü azaltır



*Heitman laboratuvarları

**Cowen ve Lindquist laboratuvarları

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Interferon-gamma as adjunctive immunotherapy for invasive fungal infections: a case series

Corine E Delsing^{1†}, Mark S Gresnigt^{1†}, Jenneke Leentjens^{1,2†}, Frank Preijers⁴, Florence Allantaz Frager⁵, Matthijs Kox^{2,3}, Guillaume Monneret⁵, Fabienne Venet⁵, Chantal P Bleeker-Rovers¹, Frank L van de Veerdonk¹, Peter Pickkers², Alexandre Pachot⁵, Bart Jan Kullberg¹ and Mihai G Netea^{1,6*}

- **Candida ve Aspergillus (yaygın ve ciddi enfeksiyonlarda); standart tedaviye ek**
 - Rekombinant IFN- γ (rIFN- γ ; 100 μ g s.c., haftada 3 defa/ 2 hafta)
- İmmün fonksiyonları parsiyal olarak restore eder

IFN-γ treated patients

Age	Pathogens	n=	Site of nfection	n=	Underlying illness	n=	Antifungal therapy	n=	Outcome	n=
49.6 ± SD19.8	<i>C. albicans</i>	3	Candidaemia	2	Stem cell transplantation for AML	1	Anidulafungin	1	Cured without further infectious complications	2
BMI	<i>Candida spp</i>	2	Candidaemia Endocarditis	1	Sarcoidosis treated with prednisone and azathioprin	1	Fluconazole	1	Lost to follow up after discharge from hospital	1
22.9 ± SD6.9	<i>A. fumigatus</i>	2	Pulmonary aspergillosis	3	First remission induction chemotherapy for AML	1	L-AMB + Voriconazole	1	Slight reduction hepatic lesions	1
Gender	<i>C. tropicalis</i>	1	Osteomyelitis	1	ICD, <i>Streptococcus sanguis</i> endocarditis, aorta valve replacement with bioprosthesis	1	Voriconazole + Anidulafungin	1	Cured but complicated with mycotic cerebral aneurysms	1
F: 5 M: 3	<i>A. fumigatus</i> + <i>M. genavese</i>	1	Hepatic abcess	1	persistent pulmonary cavity after radiotherapy for a T1N0M0 lungcarcinoma	1	Itraconazole, L-AMB, Voriconazole	1	Cured from candidemia episode, 4 months later unrelated bacterial sepsis episode	1
					Total parenteral nutrition via Hickmann catheter because of slow transit bowel, intestinal pseudo obstruction, or gastroparesis	3	Anidulafungin and step down to fluconazol	3	Died due to infectious complications 71 or 15 days after initiation of IFN-γ therapy	2

Placebo treated patients

53.0 ± SD19.1	<i>C. glabrata</i>	2	Candidaemia	3	Total parenteral nutrition via Hickmann catheter because of slow transit bowel	1	Anidulafungin	2	Cured without further infectious complications	3
BMI	<i>C. tropicalis</i>	1			HV with port-a-cath for venous access	1	Anidulafungin + amphotericin B	1		
18.5 ± SD4.0					construction of ileal conduit urinary diversion (Bricker deviation) because of pT4N2M1 bladder cancer.	1				
Gender										
F: 3 M: 0										

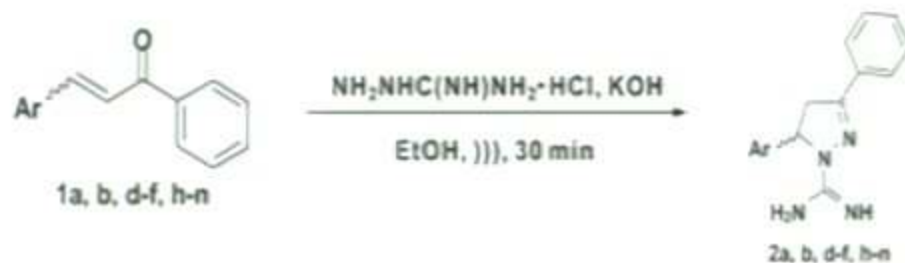
IL-1β , TNFα , T-hücre sitokinleri IL-17 ve IL-22, HLA-DR ekspresyonunda artış, mononüklereer hücre sayısında artış, IL-10'da değişiklik saptanmamış

Article

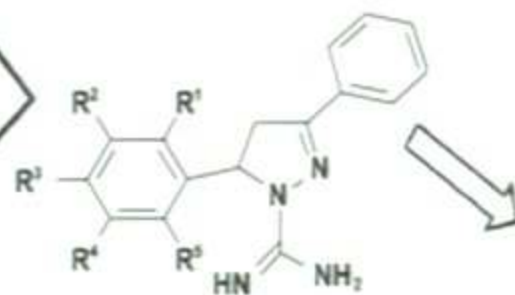
Anti-*Candida*, Anti-Enzyme Activity and Cytotoxicity of 3,5-Diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboximidamides

Simone Oliveira ¹, Lucas Pizzuti ², Frank Quina ³, Alex Flores ⁴, Rafael Lund ^{1,*},
Claiton Lencina ⁵, Bruna S. Pacheco ⁵, Claudio M. P. de Pereira ⁵ and Evandro Piva ⁶

Article

Anti-
3,5-DSimone
Claiton

	a	b	d	e	f	h
Ar	C_6H_5	2- MeC_6H_4	2- MeOC_6H_4	4- MeOC_6H_4	3- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	4- ClC_6H_4
	i	j	k	l	m	n
Ar	2- BrC_6H_4	3- BrC_6H_4	4- BrC_6H_4	3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	3,4,5-(MeO) $_3\text{C}_6\text{H}_2$



3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboximidamides



Candida spp.

Antifungal resistance



Anti-Candida, anti-enzyme activity and cytotoxicity

- Pyrazole deriveleri; 1-11
 - *C.albicans* ve non-albicans candidalar
 - Fungasidal aktivite (MİK, MFK), fosfalipaz, proteinaz ve sitotoksik etki
- Pyrazol derivesi 8, 9, 11 etkinliği düşük
- Diğerleri (MİK ve MFK); 125–250 µg/mL
- Pyrazol 5 (MİK ve MFK); 15.6 µg/mL (bir *C.albicans* suşu)
 - Düşük sitotoksik etkinlik

Discovery of a Novel Class of Orally Active Antifungal β -1,3-D-Glucan Synthase Inhibitors[∇]

Scott S. Walker,^{1*} Yiming Xu,¹ Ilias Triantafyllou,¹ Michelle F. Waldman,¹ Cara Mendrick,¹

Piperazine-yerine geçen pyridazinone GS inhibitörleri (SCH-A;B;C)

Organism	Strain	MIC or MEC ^a (μg/ml)				
		SCH A	SCH B	SCH C	CSP	FLZ
<i>Candida albicans</i>	C43	>200	12.5	0.125	0.06	1
<i>C. albicans</i>	C375	>50	32	0.25	0.5	>64
<i>C. albicans</i>	C294			0.125	0.02	1
<i>C. albicans</i>	C693	100	6.25	0.06	0.06	0.5
<i>C. albicans</i>	C697		0.125	0.06	0.06	0.125
<i>C. albicans</i> (S645F) ^b	CLY16996		8	0.03	>16	0.25
<i>C. albicans</i> (S645P) ^b	CLY16997		8	0.03	>16	0.5
<i>C. dubliniensis</i>	C345	50		0.5	0.125	1
<i>C. glabrata</i>	C110		1	0.25	0.06	1
<i>C. glabrata</i>	C624	0.4	0.1	0.03	0.03	4
<i>C. glabrata</i>	C454	3.13	1	0.1	1	32
<i>C. parapsilosis</i>	C231	>200		0.25	0.125	4
<i>C. krusei</i>	C245	25		1	0.125	32
<i>Cryptococcus neoformans</i>	C237	>200		4	>16	16
<i>C. neoformans</i>	C297	>200		4	>16	16
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	C51			0.03	0.125	8
<i>Aspergillus flavus</i>	ND83	3.13		0.125	0.06	>64
<i>A. flavus</i>	ND255	3.13		0.03	0.06	>64
<i>A. fumigatus</i>	ND158	12.5	1.56	0.25	0.03	>64
<i>A. fumigatus</i>	ND231	6.25		0.5	0.125	>64
<i>A. fumigatus</i>	ND256	25		0.5	0.03	>64
<i>Aspergillus niger</i>	ND254	0.78		0.06	0.125	>64
<i>Aspergillus terreus</i>	ND125	25		0.5	0.06	>64
<i>Fusarium moniliforme</i>	ND244	3.13		0.03	>16	>64
<i>Rhizopus oryzae</i>	ND124	>200		>33	>16	>64

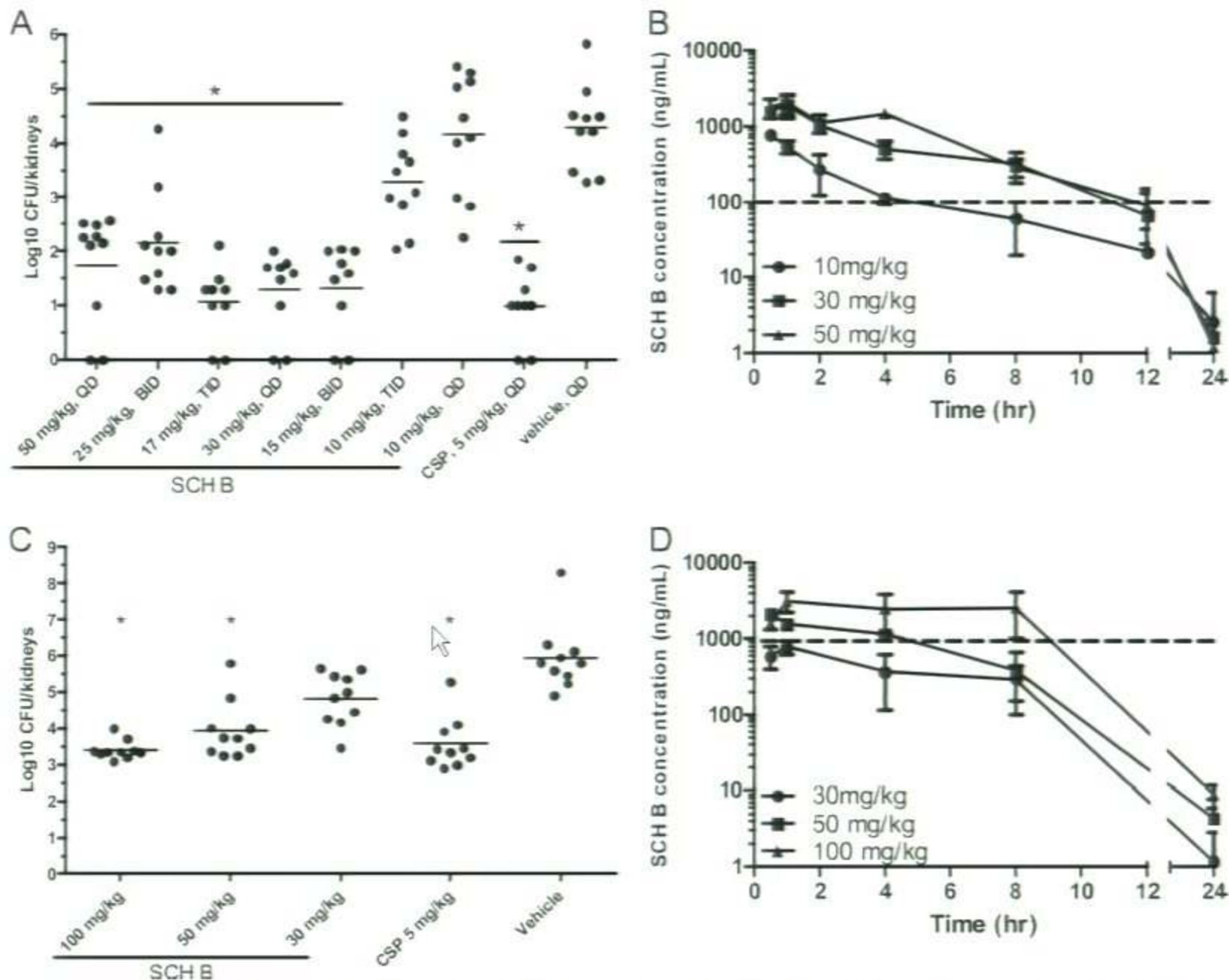


FIG. 3. Oral efficacy of a piperazinyl-pyridazinone GS inhibitor in a murine model of *C. glabrata* infection. (A) Kidney burdens of animals infected with *C. glabrata* C624. Compounds were dosed orally once per day (QD), twice per day (BID), or three times per day (TID). (B) SCH B plasma concentrations following the indicated single doses. The dashed line indicates the C624 *in vitro* MIC (0.1 μ g/ml). (C) Kidney burdens of animals infected with *C. glabrata* C454. Compounds were dosed orally once per day at the indicated levels. (D) SCH B plasma concentrations following the indicated single doses. The dashed line indicates the C454 *in vitro* MIC (1 μ g/ml). Asterisks indicate a *P* value of <0.001. Throughout these 7-day infection/treatment studies, no toxicity was observed for SCH B.

Biyofilm içindeki mantarlar

- Antifungal ajanların etkinlikleri azalmakta
 - Biofilm içindeki yüksek hücre dansitesi
 - Yapısal değişiklikler
 - Biofilm matriks yapısı
- Pratikte en sık karşılaştığımız
 - Santral kateter ilişkili bakteriyemiler
 - Üriner kateter ilişkili ÜSE

24th **ECCMID**

Barcelona, Spain
10 – 13 May 2014

Educational Workshop

**EW09 How to diagnose and treat bacterial and fungal
biofilm infections**

Arranged with the ESCMID Study Group for Biofilms (ESGB)

Mariana Henriques (Braga, Portugal)

Flukonazolün etkinliği

- Minimum biofilm inhibitör konsantrasyon

<i>Source of isolates</i>	<i>Number of isolates sensitive (%)</i>	<i>Number of isolates susceptible dose dependent (%)</i>	<i>Number of isolates resistant (%)</i>
Immunocompromised patients (<i>n</i> =29)	12 (24)	7 (14)	10 (20)
Immunocompetent patients (<i>n</i> =21)	19 (38)	1 (2)	1 (2)
Total	31 (62)	8 (16)	11 (22)

MIC: Minimum inhibitory concentration

Flukonazolün etkinliği

- Minimum biofilm inhibitör konsantrasyon

<i>Source of isolates</i>	<i>Number of isolates sensitive (%)</i>	<i>Number of isolates susceptible dose dependent (%)</i>	<i>Number of isolates resistant (%)</i>
Immunocompromised patients (<i>n</i> =29)	12 (24)	7 (14)	10 (20)
Immunocompetent patients (<i>n</i> =21)	19 (38)	1 (2)	1 (2)

<i>MBIC ($\mu\text{g/ml}$)</i>	<i>Number of strains (%)</i>		
	<i>Immunocompromised patients (<i>n</i>=29) (%)</i>	<i>Immunocompetent patients (<i>n</i>=21) (%)</i>	<i>Total (%)</i>
512	0	7 (14)	7 (14)
1024	18 (36)	10 (26)	28 (56)
2048	8 (16)	4 (8)	12 (24)
>2048	3 (6)	-	3 (6)

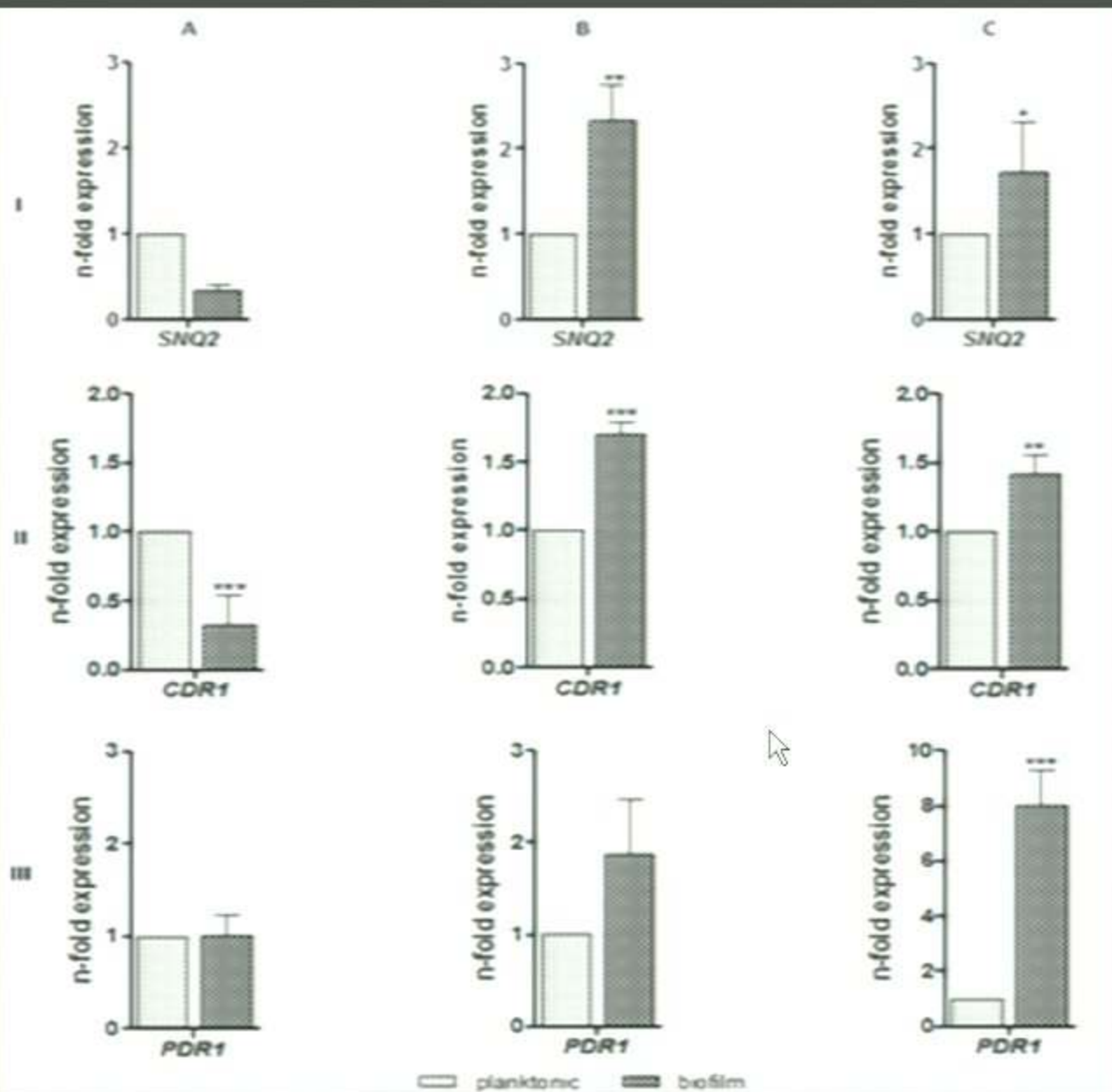
MBIC: Minimum biofilm inhibitory concentration

Caspafungin etkinliği

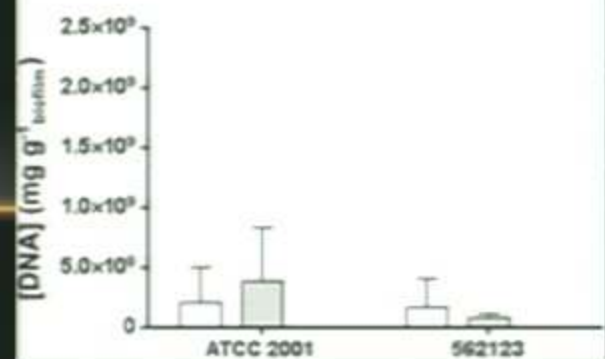
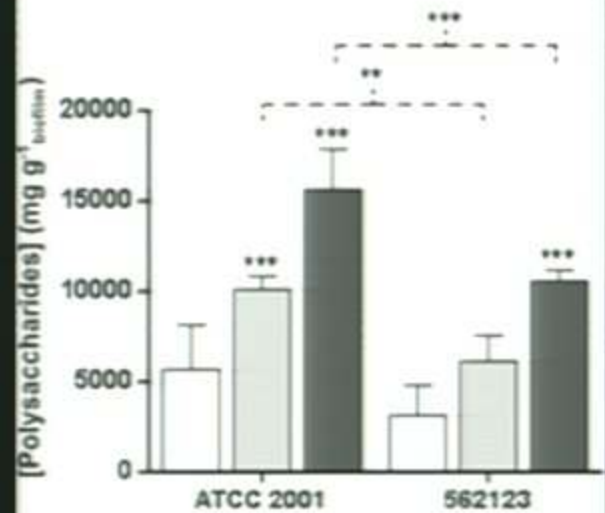
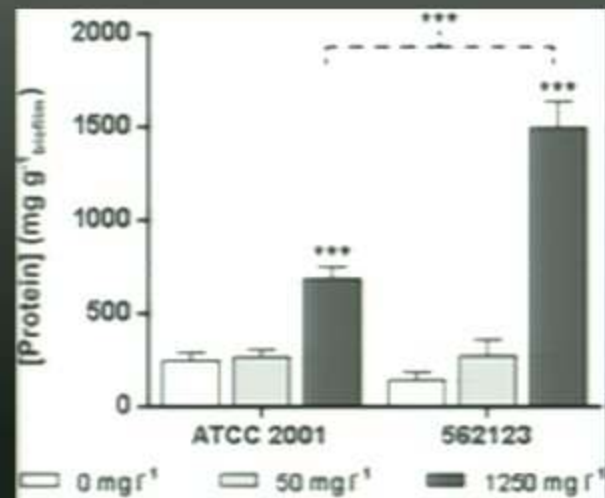
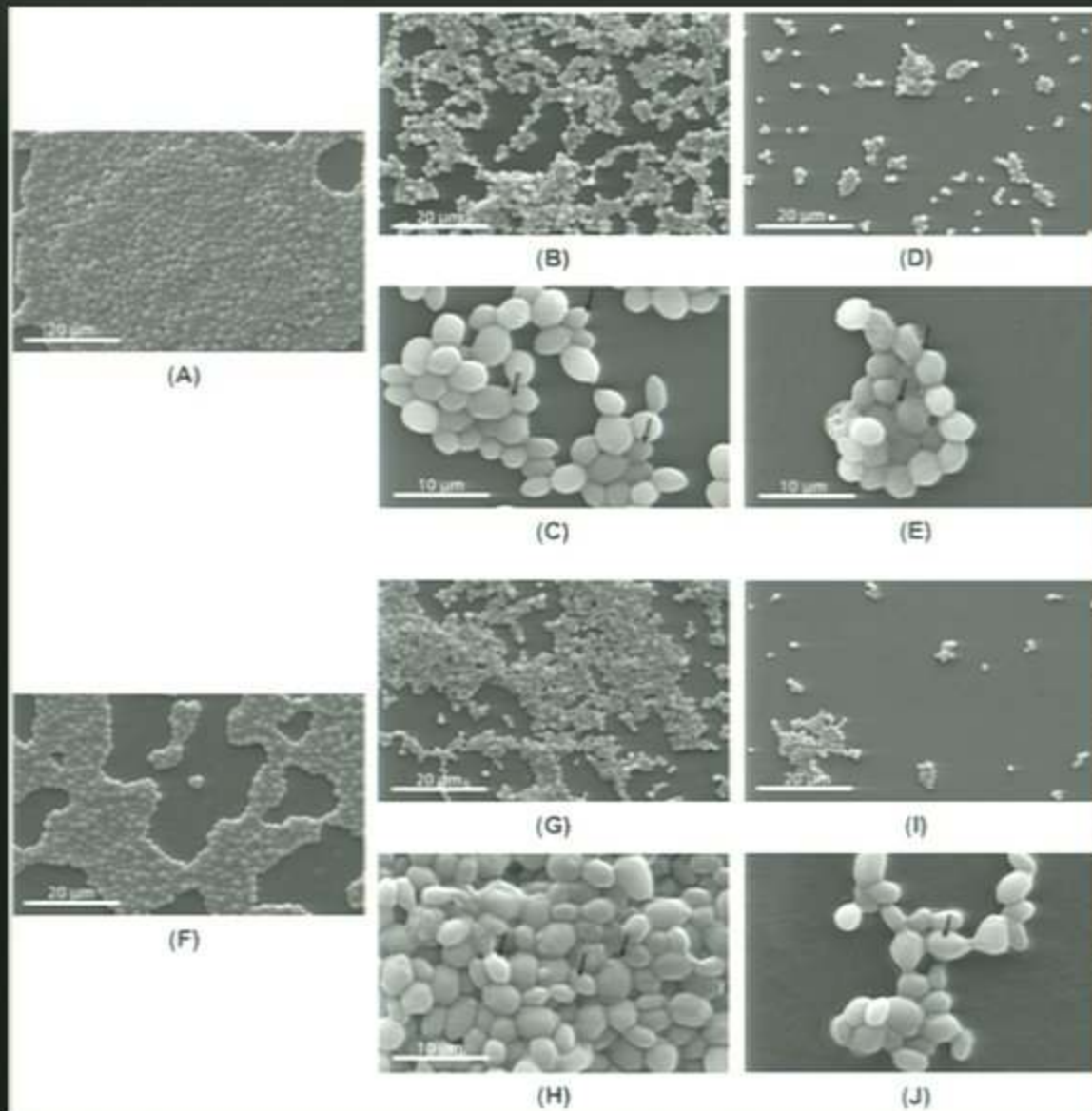
Species	Plank MIC (mg/L)	Biof MIC (mg/L)
<i>Candida glabrata</i> ATCC 2001	0,0001	3
<i>Candida glabrata</i> 562123	0,0001-0,0005	0,5
<i>Candida glabrata</i> 534784	0,0005	1-1,5
<i>Candida glabrata</i> AE2	0,0005	0,5-1
<i>Candida glabrata</i> D1	0,0005	3
<i>Candida glabrata</i> 513100	0,0005	2-2,5
<i>Candida glabrata</i> 585626	0,0005	2-2,5
<i>Candida albicans</i> SC5314	0,0075-0,015	2,5-3
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC	0,005-0,0075	2-2,5
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 750	0,005-0,0075	2-2,5

Antifungal dirençe neden olan yapısal değişiklikler

- Plazma membran ATP-bağlayan kaset (ABC) taşıyıcı
 1. SNQ2
 - Çok ilaca direnç
 2. CDR1
 - Azol direnci
- PDR1; direnç genlerinin aktivatör elemanı
 - Efluks pompası regülasyonu
 - ÇİD regülasyonu
- Ergosterol sentezi üzerine etkili
 1. ERG3
 2. ERG6
 - Amf B, nistadin direnci olurken azol duyarlılığı artar
 3. ERG11
 - Azollerin hedef enzimi



Biofilm matriks



Biofilm üzerine etkin yeni ajanlar

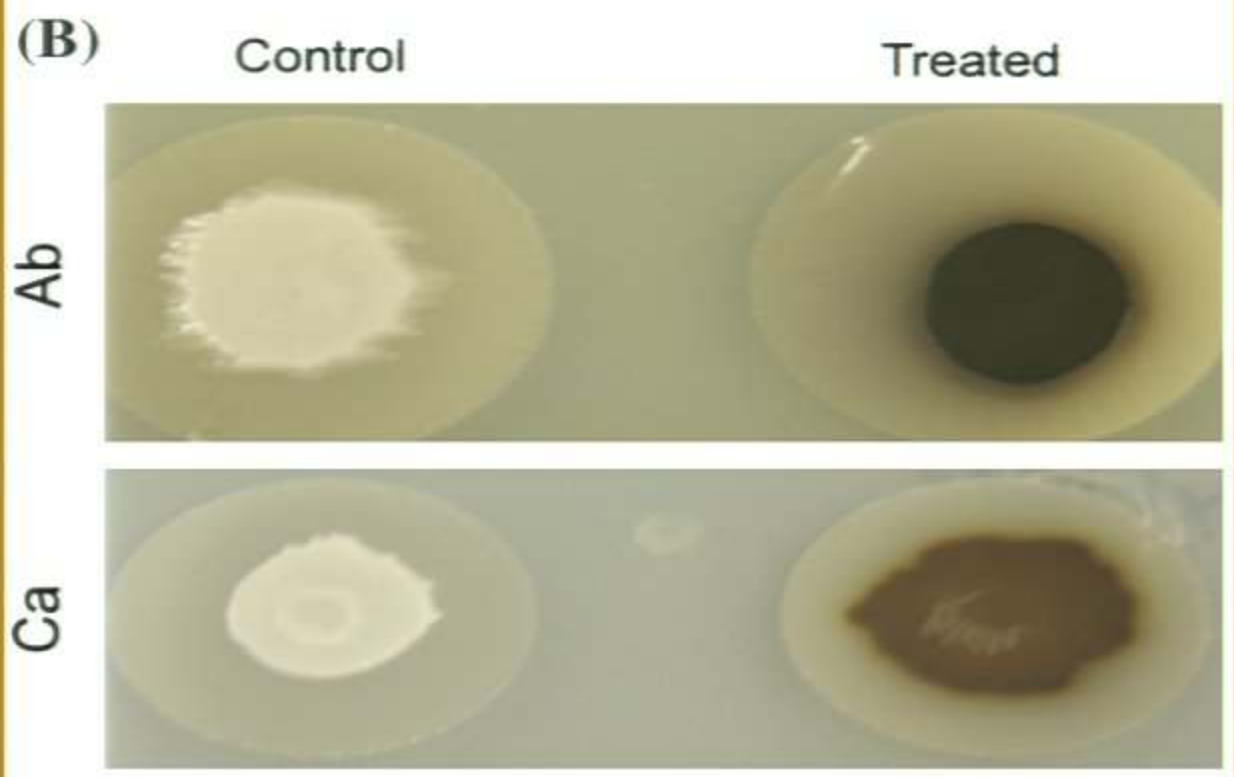
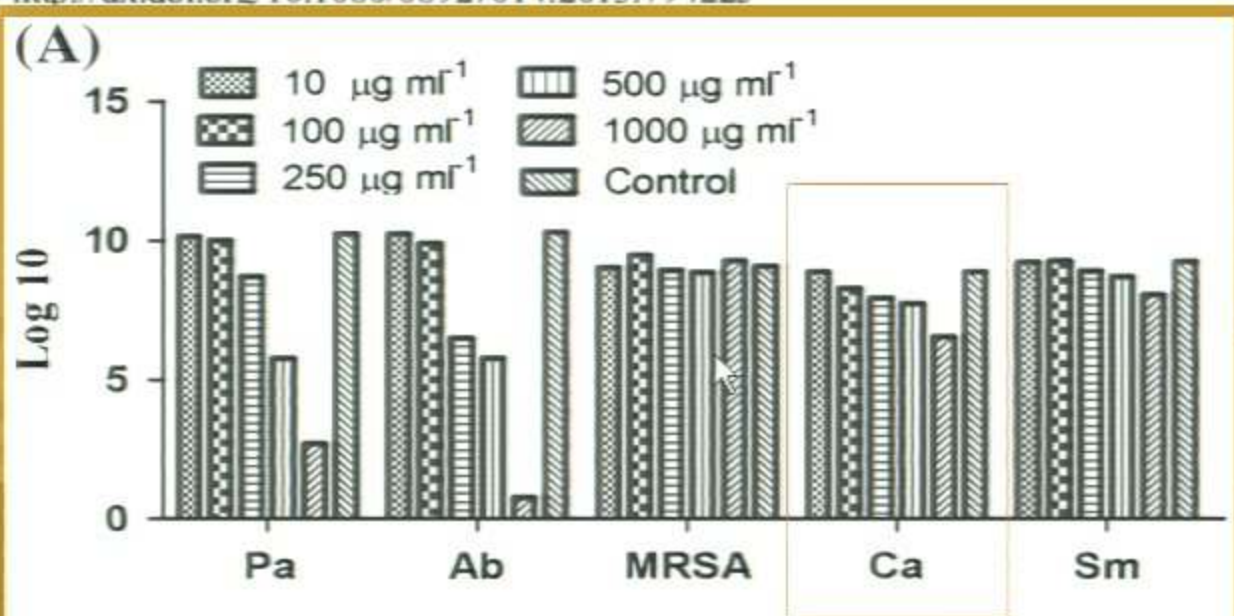
- Gümüş nanopartiküller
 - Monteiro et al., Biofouling: The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research, 27(7), 711-719, 2011
 - Monteiro et al., Mycoses, 56(6), 672-680, 2013
- Doğal bitkiler
 - Martins et al., Food Chemistry, (In Press), 2014
 - Croton nepetaefolius, Diterpene Casbane; Carneiro, et al. Molecules, 16(1), 190-201, 2011
- Fotodinamik terapi
 - Lopes, et al. Submitted to Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2014

Anti-biofilm activity of silver nanoparticles against different microorganisms

Fidel Martinez-Gutierrez^{a*}, Laura Boegli^b, Alessandra Agostinho^b, Elpidio Morales Sánchez^c, Horacio Bach^d, Facundo Ruiz^e and Garth James^b

Anti-biofilm activ

Fidel Martinez-Gutierr
Ruiz^e and Garth Jame



AS
Horacio Bach^d, Facundo

Doğal bitkiler

- Adaçayı, kekik otu, nane türevleri, hatmi çiçeđi???



IN VITRO ACTIVITY OF *ORIGANUM VULGARE* ESSENTIAL OIL AGAINST *CANDIDA* SPECIES

Marlete Brum Cleff^{1*}; Ana Raquel Meinerz¹; Melissa Xavier²; Luiz Filipe Schuch²; Mário Carlos Araújo Meireles²; Maria Regina Alves Rodrigues³; João Roberto Braga de Mello⁴

ISOLATES	*MIC %	*MIC ($\mu\text{L mL}^{-1}$)	*MFC (%)	*MFC ($\mu\text{L mL}^{-1}$)
<i>C. albicans</i> (mucous membrane, dog 1)	0.25 - 1	2.5	0.5 - 1	5
<i>C. albicans</i> (mucous membrane, dog 2)	0.25 - 1	2.5	0.5 - 1	5
<i>C. albicans</i> (mucous membrane, dog 3)	0.25 - 1	2.5	0.5 - 1	5
<i>C. albicans</i> (mucous membrane, dog 4)	0.5 - 1	5	1	10
<i>C. albicans</i> (mucous membrane, dog 5)	0.5 - 1	5	0.5 - 1	5
<i>C. albicans</i> (mucous membrane, dog 6)	0.12-1	1.2	0.25 - 1	2.5
<i>C. albicans</i> (skin, dog)	0.25 - 1	2.5	0.5 - 1	5
<i>C. albicans</i> (skin, monkey)	0.25 - 1	2.5	0.5 - 1	5
<i>C. albicans</i> (ATCC 44858)	0.25 - 1	2.5	0.25 - 1	2.5
<i>C. albicans</i> (ATCC 4053)	0.5 - 1	5	0.5 - 1	5
<i>C. albicans</i> (IOC 3691)	0.25 - 1	2.5	0.5 - 1	5
<i>C. albicans</i> (ATCC 18804)	0.25 - 1	2.5	0.25 - 1	2.5
<i>C. dubliniensis</i> (MY 646)	0.25 - 1	2.5	0.5 - 1	5
<i>C. parapsilosis</i> (ATCC 22019)	0.25 - 1	2.5	0.25 - 1	2.5
<i>C. lusitaniae</i> (ATCC 34449)	0.12 - 1	1.2	0.12 - 1	1.2
<i>C. Krusei</i> (ATCC 34135)	0.25 - 1	2.5	0.5 - 1	5

Review

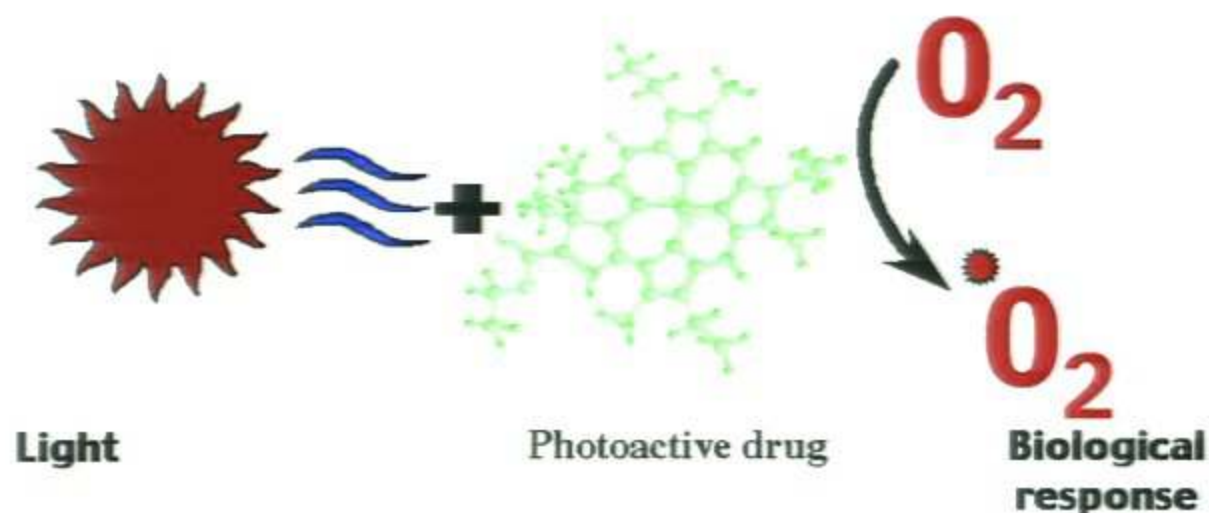
Early State Research on Antifungal Natural Products

Melyssa Negri, Tânia P. Salci, Cristiane S. Shinobu-Mesquita, Isis R. G. Capoci, Terezinha I. E. Svidzinski and Erika Seki Kioshima *

Essential oil	Main constituents	Fungus tested
<i>Calea clematidea</i>	Clemateol	<i>Trichophyton rubrum</i> , <i>T. tonsurans</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>Microsporum gypseum</i> , <i>M. canis</i> , <i>M. nanum</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Ocimum gratissimum</i>	Eugenol	<i>C. albicans</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i>
<i>Salvia officinalis</i>	Camphor and <i>cis</i> -thujone	<i>C. albicans</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>E. floccosum</i> , <i>T. rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>M. canis</i> , <i>M. gypseum</i> , <i>A. flavus</i> , <i>Fusarium moniliforme</i> , <i>Penicillium italicum</i> , <i>Cladosporium cladosporioides</i> .
<i>Calendula officinalis</i> L.	δ -Cadinene, α -cadinol and <i>epi</i> - α -muurolol	<i>C. albicans</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. krusei</i> , <i>Rhodotorulla</i> sp.

Fotodinamik tedavi- biofilm üzerine etkinliği

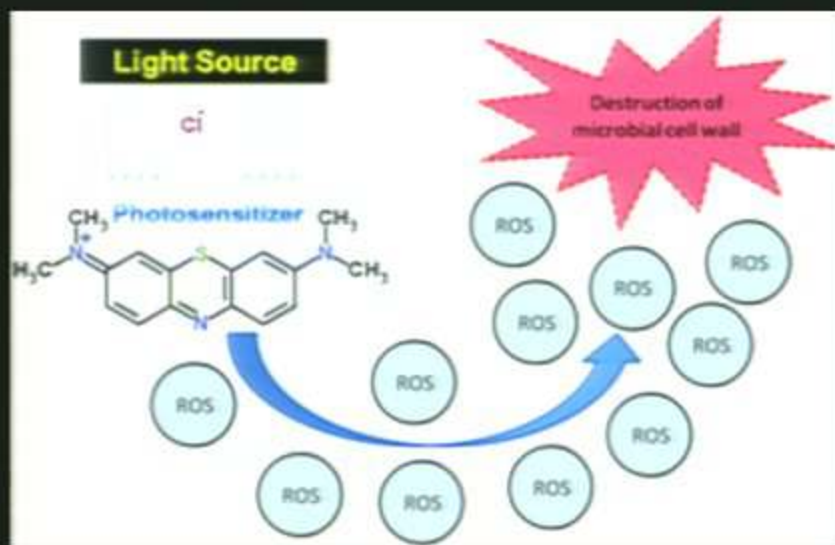
Mechanism of Photodynamic Therapy



- Reactive oxygen species / free radicals
- PDT initiates cellular apoptosis

- Oral kavite, özefagus
- Toluidin mavisi, metilen mavisi, porfirin türevleri
- $26-245 \text{ J cm}^{-2}$
10 sn-26 dk

Fotodinamik tedavi- biofilm üzerine etkinliği



- Oral kavite, özefagus
- Toluidin mavisi, metilen mavisi, porfirin türevleri
- $26-245 \text{ J cm}^{-2}$
10 sn-26 dk

ECIL-5 güncellemeler

**2013-Update of the ECIL Guidelines for
Antifungal Therapy in Leukemia
and HSCT Patients (ECIL-5)**

ECIL-5 güncellemeler

2013-Update of the ECIL Guidelines for Antifungal Therapy in Leukemia

Strength of Recommendations		
Grade	ECIL-1 to 3	ECIL-5
A	Strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit: Strongly recommended	Good evidence to support a recommendation for use
B	Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefit: Generally recommended	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Insufficient evidence for efficacy; or efficacy does not outweigh possible adverse consequences (e.g. drug toxicity or interactions) or cost of chemoprophylaxis or alternative approaches: Optional	Poor evidence to support a recommendation for use
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome: Generally not recommended	Omitted
E	Strong evidence against efficacy or of adverse outcome: Never recommended	Omitted

ECIL-5 güncellemeler

2013-Update of the ECIL Guidelines for Antifungal Therapy in Leukemia

Strength of Recommendations

Grade	ECIL-1 to 3	ECIL-5
A	Strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit: Strongly recommended	Good evidence to support a recommendation for use
B	Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefit: Generally recommended	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Insufficient evidence for efficacy; or efficacy does not outweigh possible	Poor evidence to support a

Quality of Evidence

Grade	ECIL-1to 5 (no change)
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytical studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Candidemia in hematologic patients before species identification (Changes in ECIL-5 compared to ECIL-1 to 3)

Overall population

Hematological pts

Micafungin ¹	A I	B II	A II
Anidulafungin	A I	B II	A III
Caspofungin	A I	B II	A II
AmBisome	A I	B II	A II
ABLC, ABCD	B II	B II	
AmB deoxycholate ²	A I C I	C III	C II
Fluconazole ^{3,4}	A I	C III	
Voriconazole ⁴	A I	B II	

¹ See warning box in European label

² Close monitoring for adverse event is required

³ Not in severely ill patients

⁴ Not in patients with previous azole exposure



<i>Candida</i> species	Overall population	Hematological patients
<i>C. albicans</i>	Echinocandins (A I) Fluconazole (A I) ¹ Voriconazole (A I) L-AmB (A I) / ABCD (A II) / ABLC (A II) / d-AmB (C I)	Echinocandins (A II) ² Fluconazole (C III) Voriconazole (C III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C II)
<i>C. glabrata</i>	Echinocandins (A I) L-AmB (B I) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C I)	Echinocandins (A II) ² L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C II)
<i>C. krusei</i>	Echinocandins (A II) L-AmB (B I) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C I) Voriconazole (B I)	Echinocandins (A III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C II) Voriconazole (C III)
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole (A II) Voriconazole (B I) Echinocandins (B II) L-AmB (B I) / ABCD (B I) / ABLC (B II) / d-AmB (C I)	Fluconazole (A III) Voriconazole (C III) Echinocandins (B III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C II)

¹C I in severely ill patients

²A III for anidulafungin



Candidemia: Catheter removal

- Removal of central venous line
 - In non-hematological patients **A II**
 - In hematology patients ~~**B III**~~ **B II**
 - ~~Removal is always recommended when *C parapsilosis* is isolated~~ **A II**
- When catheter cannot be removed, treatment with an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is preferred **B III**

Invasive aspergillosis: First-line

Agent	Grade	Comments
Voriconazole	A I	2x6 mg/kg D1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral: CIII)
Ambisome	B I	dose 3 mg/kg
ABLC	B II	dose 5 mg/kg
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	
ABCD	C I	
Combination voriconazole + anidulafungin	C I ¹	
Other combinations	C III	

AGAINST THE USE

Amphotericin B deoxycholate

A I

¹ provisional

In the absence of data in 1st line, posaconazole has not been graded



Invasive aspergillosis: salvage

Agent	Grade	Comments
Ambisome	B III B II	no data in voriconazole failure
ABLC	B III B II	no data in voriconazole failure
Caspofungin	B II	no data in voriconazole failure
Itraconazole	C III	Insufficient data
Posaconazole	B II	no data in voriconazole failure
Voriconazole	B II	if not used in 1st line
Combination	C II B II	different studies, not randomized

Mucormycosis

Recommendation for first line (part 1)

Management includes antifungal therapy, control of underlying conditions and surgery **A II**

Antifungal therapy

- AmB deoxycholate **C II**
- Liposomal AmB **B II**¹
- ABLC **B II**¹
- ABCD **C II**
- Posaconazole **CIII**²
- Combination therapy **CIII**

¹ Liposomal amphotericin B should be preferred in CNS infection and/or renal failure.

² No data to support its use as first line treatment. May be used as an alternative when amphotericin B is absolutely contraindicated.

Mucormycosis

Mucormycosis

Recommendation for first line (part 2)

Management includes antifungal therapy, control of underlying conditions and surgery. **A II**

Control of underlying condition **A II**³

Surgery

- rhino-orbito-cerebral **A II**

- soft tissue **A II**

- localized pulmonary lesion **B III**

- disseminated **CIII**⁴

Hyperbaric oxygen **CIII**

³ Control of underlying condition includes control of diabetes, hematopoietic growth factor if neutropenia, discontinuation/tapering of steroids, reduction of immunosuppressive therapy

⁴ Surgery should be considered on a case by case basis, using a multi-disciplinary approach

Mucormycosis

ECIL-5 (2013)

Mucormycosis

ECIL-5 (2013)

Mucormycosis

Recommendation for salvage therapy (failure of first line)

Salvage (failure of first line)

Management includes antifungal therapy, control of underlying disease and surgery.

A II

Posaconazole

B II

Combination lipid AmB and caspofungin

~~B II~~ B III

Combination lipid AmB and posaconazole

~~C III~~ B III

AGAINST THE USE

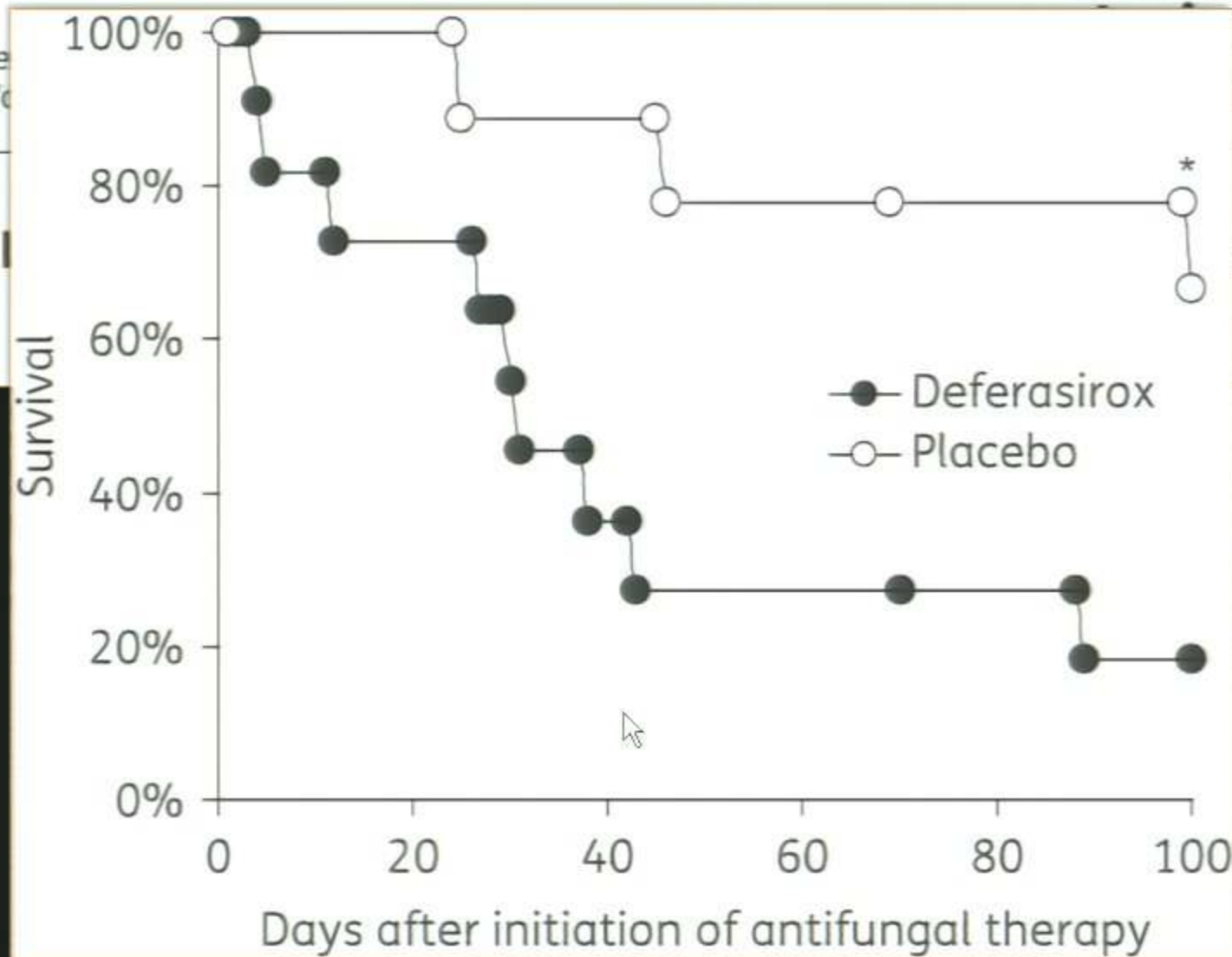
Combination with deferasirox

A II

Deferasirox as adjunctive therapy for mucormycosis

J. Peter Donnelly^{1*} and Meir Lahav²

J Antimicrob Chem
doi:10.1093/jac/c



Mucormycosis

Recommendation for maintenance therapy
or in case of intolerance to first line therapy

Maintenance therapy (prior response or stable disease)

Or intolerance to first line therapy

Posaconazole

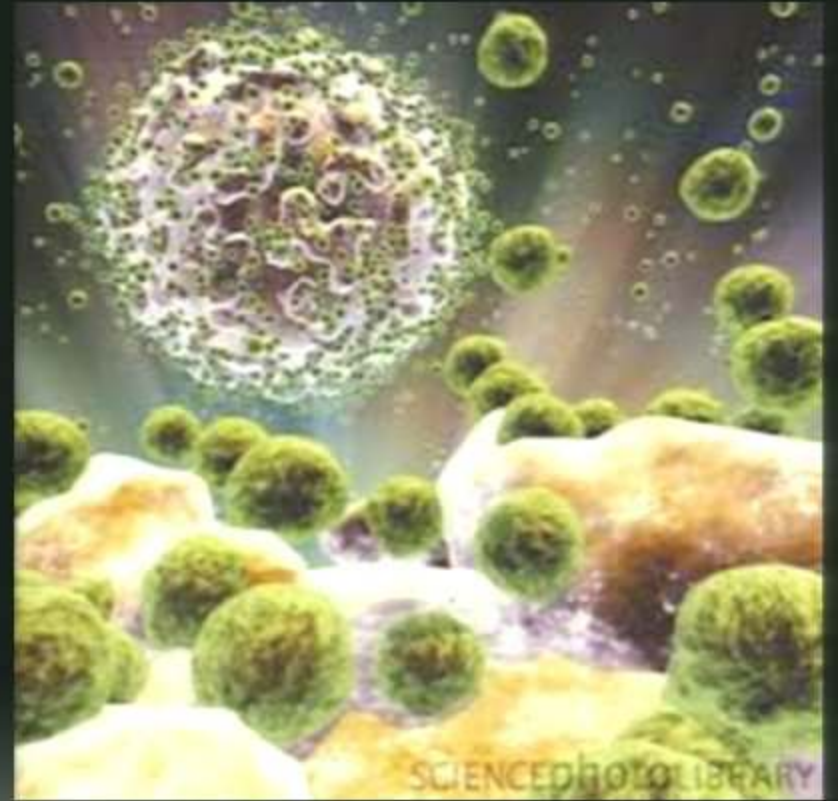
B II ¹

¹ whenever possible, overlap of a few days (at least 5) with first line therapy to obtain appropriate serum levels. Monitoring of serum levels might be indicated

Sonuç

- Mevcut antifungallerin etkin kullanımı
- Eski moleküllerin antifungal etkinliklerinin ön plana çıkması
- Adjuvan tedaviler
- Yeni antifungaller
- Biofilm tabakası ile mücadele
 - Yeni yaklaşımlar

Tedavi öncesi dönem / Yeni buluşlar





Profilaksi: Kime? Ne zaman? Ne ile?

Doç. Dr. Nurettin ERBEN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Sunum Planı

Risk azalması, tedavi için gerekli sayı

İFE risk faktörleri

İFE insidansı

Antifungal profilaksi kime verilmelidir?

Profilakside kullanılan antifungaller

Antifungallerin spektrumu, yan etki profili, ilaç etkileşimleri

Rehberler

Profilaksi: Kime? Ne zaman? Ne ile?

- İnvaziv fungal enfeksiyonlarda (İFE) profilaksinin önemi
 - Bağışıklığı baskılanmış konakta yüksek mortalite ve morbidite
 - Uzun süre hastanede kalma
 - Antifungallerin toksik etkilerine maruz kalma
 - Yüksek maliyet
 - Tanı koymadaki zorluklar
 - Enfeksiyon tablolarının silik olması
 - Hızlı ve kötü seyir göstermesi



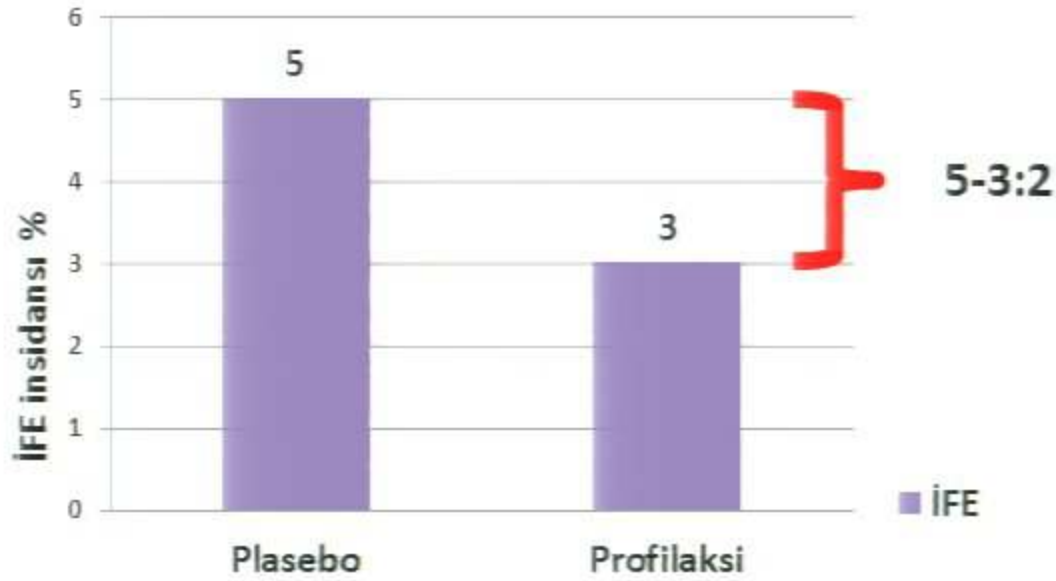
Antifungal profilaksi kime verilmelidir?

- **Mutlak risk (absolute risk):** Belli zaman aralığında bir hastalığa yakalanma riskidir
 - Örneğin 60 yaşına kadar kalp hastalığı 10 kişiden bir kişide geliyorsa kalp hastalığı mutlak riski %10'dur
- **Göreceli risk (relative risk):** İki ayrı grup arasındaki riski karşılaştırmak için kullanılır
 - Örneğin, bir profilaksinin hastalığın göreceli riskini %50 azaltır demek; hastalığın her 20 kişiden 2 kişide görüldüğünü kabul edersek 2'nin %50'si 1 kişide profilaksiye bağlı hastalık gelişmez ve profilaksi sonrası hastalığın sıklığı 1/20 olur.

Antifungal profilaksi kime verilmelidir?

- **Tedavi için gerekli sayı (TGS) (number need to treat, NNT):** Karşılaştırılan gruplarda araştırılan etkinin gözlenmesi için en az kaç hastanın tedavi edilmesi gerektiğini belirtir TGS: $1/ARR$ (mutlak risk azalması)
- TGS değeri klinik önemi gösteren bir epidemiyolojik ölçüttür ve istatistiksel bir ölçüt olan 'p' değeri gibi örnek büyüklüğünden etkilenmez
- İstenmeyen etkiyi de benzer şekilde hesaplayabiliriz (number need to harm)





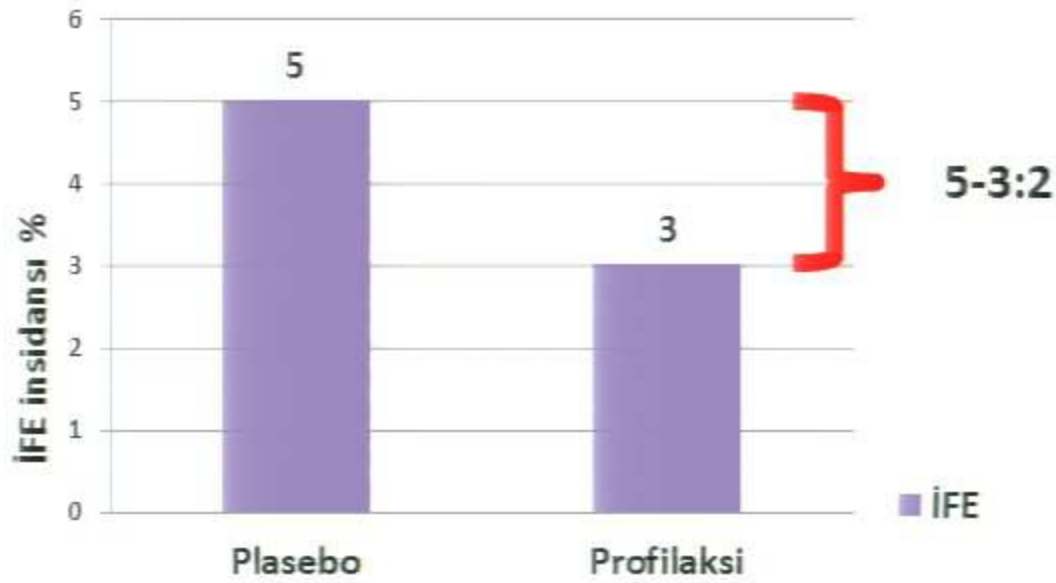
Mutlak risk azalması: 2/100: % 2

Göreceli risk azalması: 2/5: % 40

Tedavi için gerekli sayı TGS: 1/0,02 : 50



- **Günümüzde genellikle tedavi ve profilakside etkinlik göreceli risk azalmasıyla tanımlanır**
- **Gerçek resmi görmek için mutlak risk azalması veya tedavi için gerekli sayı kullanılmalıdır**
- **İlaç çalışmalarında genelde etkinlik göreceli risk azalması, istenmeyen etki mutlak risk azalması üzerinden verilir**
- **Antifungal için önerilen TGS: 20**



Mutlak risk azalması: 2/100: % 2

Göreceli risk azalması: 2/5: % 40

Tedavi için gerekli sayı TGS: 1/0,02 : 50



- **Günümüzde genellikle tedavi ve profilakside etkinlik göreceli risk azalmasıyla tanımlanır**
- **Gerçek resmi görmek için mutlak risk azalması veya tedavi için gerekli sayı kullanılmalıdır**
- **İlaç çalışmalarında genelde etkinlik göreceli risk azalması, istenmeyen etki mutlak risk azalması üzerinden verilir**
- **Antifungal için önerilen TGS: 20**

Bats in the Bedroom, Bats in the Belfry: Reanalysis of the Rationale for Rabies Postexposure Prophylaxis

Gaston De Serres,^{1,2} Danuta M. Skowronski,⁴ Pierre Mimault,¹ Manale Ouakki,¹ Renée Maranda-Aubut,³ and Bernard Duval^{1,2,a}

¹Institut National de Santé Publique du Québec, ²Department of Social and Preventive Medicine, Laval University, and ³Agence de la Santé et des Services Sociaux de la Vieille Capitale, Québec, and ⁴British Columbia Center for Disease Control, Vancouver, British Columbia, Canada

- 1980-1999 arasında 21 yarasa kaynaklı kuduz vakası
 - 1-2 hasta yarasa tarafından ısırılmış
 - 10-12 hastada fiziksel temas var
 - 7-10 hasta herhangi bir temas tariflemiyor
- Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP)
 - “Yarasa ile aynı odada kalan kişilerde farkında olmadan yarasa tarafından ısırılmış veya yarasa ile direkt temas olduğu düşünülebilir”
 - Yarasa bulunan ortamda uyuyanlar temas sonrası kuduz profilaksisi almalıdır

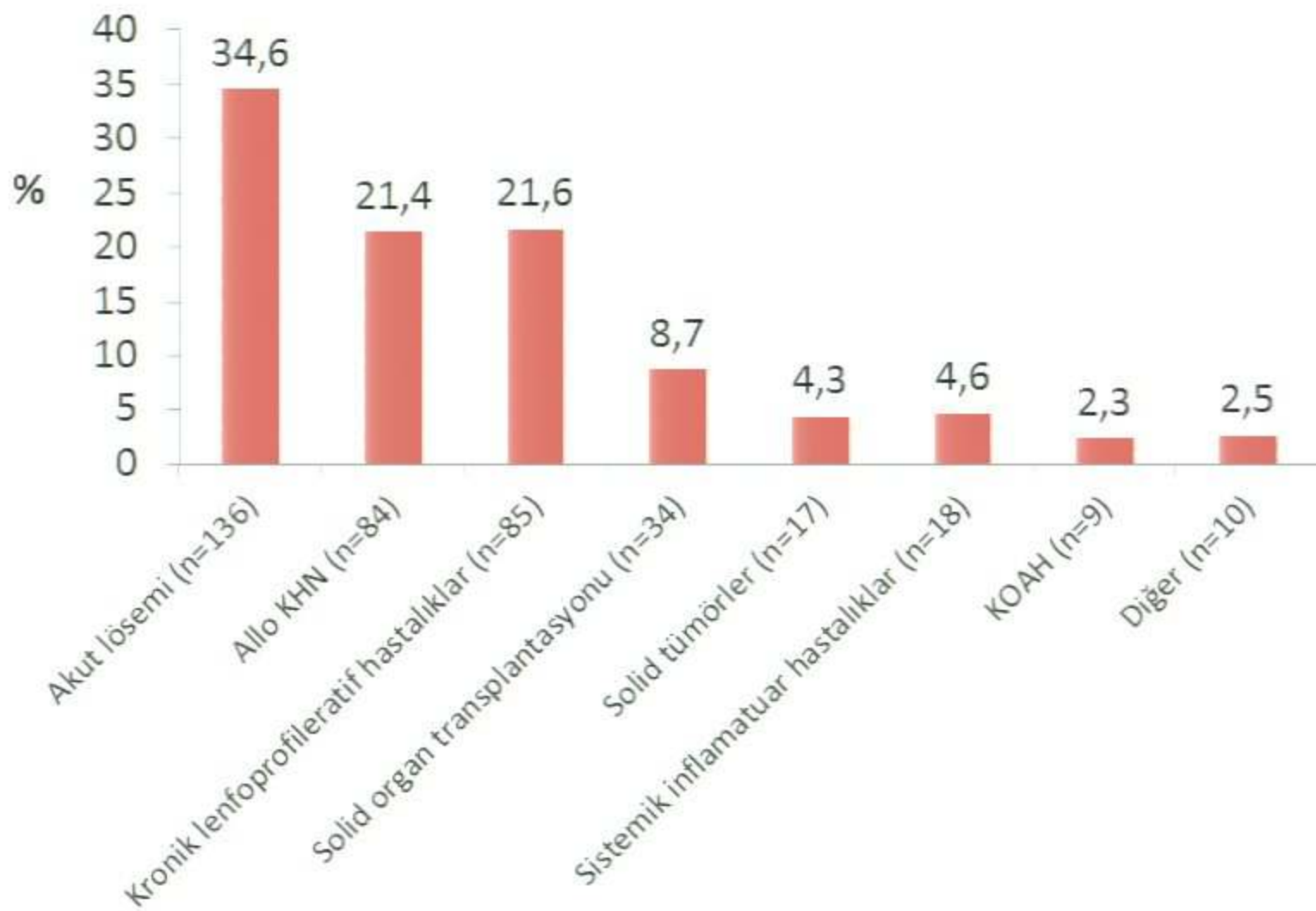
Antifungal profilaksi kime verilmelidir?

- 36445 kişilik örneklem yapılıyor(419 kişi dış ortamda, 194 kapalı alanda yarasa ile karşılaşmış ve aşılanmış. Fiziksel temas ve ısırılma oranı %5 az)
- Tanımlanmış bir teması olmaksızın yatak odasında yarasaya maruz kalanlarda kuduz insidansı 1 vaka/ 2,7 milyar kişi-yıl
- **Bir tek kuduz vakasını önlemek için** tedavi edilmesi gereken sayı
 - 314.000 - 2.7 milyon kişi aşılanmalı
 - 293-2500 sağlık çalışanının toplam tam bir yıl boyunca tam zamanlı çalışmalı
 - 228 milyon - 2 milyar Kanada dolarlık ek malzeme maliyeti



SAIF Ağı, Fransa, 12 merkez, invaziv aspergillozde alta yatan hastalıklar (2005-2007)

393 invaziv aspergilloz



İFE gelişme riski yüksek olan hasta grupları hangileridir?



HASTALAR

ÖRNEKLER

✧ Kontrolsüz altta yatan hastalık

- Relaps akut lösemi
- Uzun süren MDS

✧ Antineoplastik tedavi

- AL veya MDS için remisyon indüksiyonu
- Monoklonal antikolar (etarnercept, alemtuzumab vb)
- Kortikosteroid tedavi (0.3 mg/kg/day veya 3 haftadan uzun)

✧ Allojeneik KHN

✧ Allo-transplant sonrası

- GvHH için kortikosteroidler
- GvHH ± CMV hastalığı

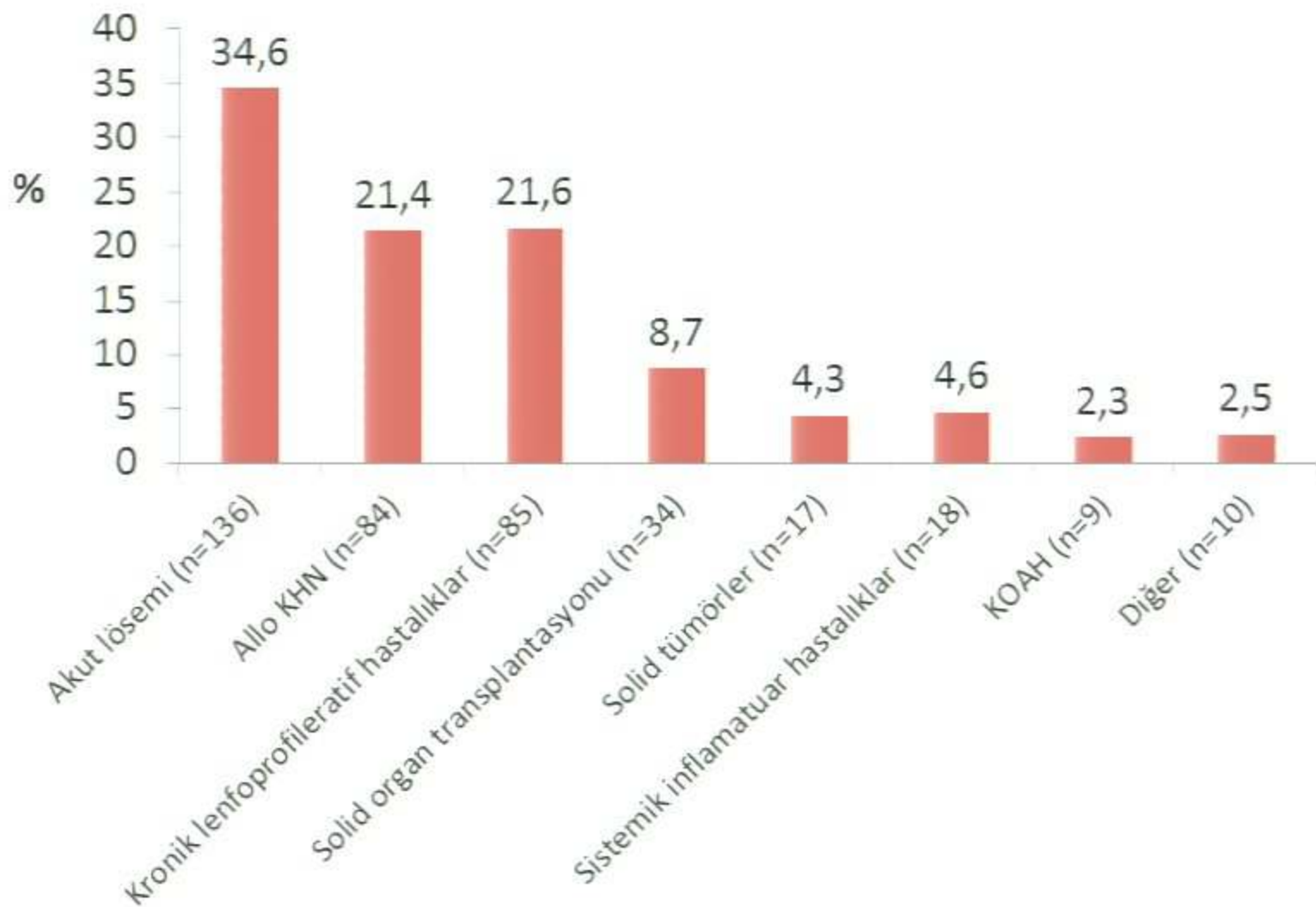
✧ Önceden geçirilmiş İFE

- İnvaziv aspergillozis



SAIF Ağı, Fransa, 12 merkez, invaziv aspergillozde alta yatan hastalıklar (2005-2007)

393 invaziv aspergilloz



İFE gelişme riski yüksek olan hasta grupları hangileridir?



HASTALAR

ÖRNEKLER

✧ Kontrolsüz altta yatan hastalık

- Relaps akut lösemi
- Uzun süren MDS

✧ Antineoplastik tedavi

- AL veya MDS için remisyon indüksiyonu
- Monoklonal antikolar (etarnercept, alemtuzumab vb)
- Kortikosteroid tedavi (0.3 mg/kg/day veya 3 haftadan uzun)

✧ Allojeneik KHN

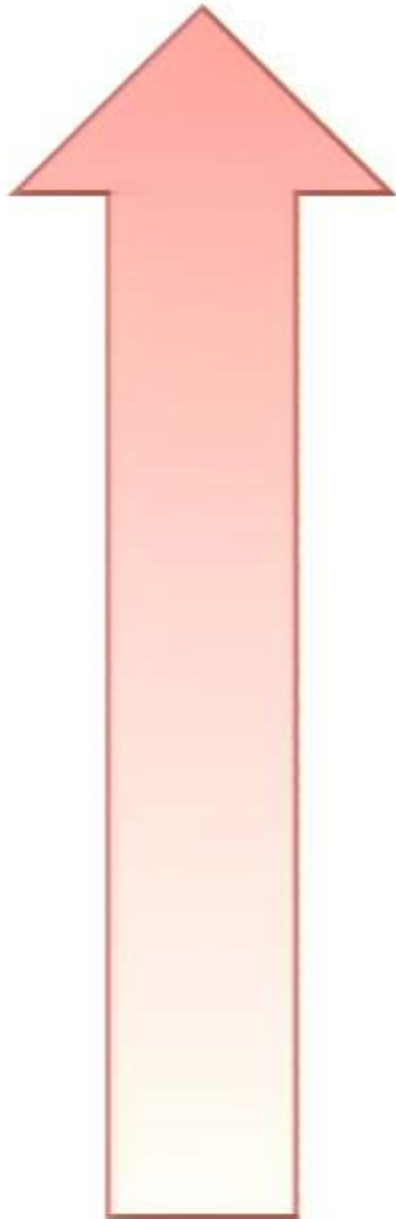
✧ Allo-transplant sonrası

- GvHH için kortikosteroidler
- GvHH ± CMV hastalığı

✧ Önceden geçirilmiş İFE

- İnvaziv aspergillosis

Hematolojik malignite ve solid organ transplantasyonlarında invaziv aspergillozis riski



AML (indüksiyon)
AlloKHN (GVHH)
MDS (indüksiyon)
AC nakli
AlloHKHN (GVHD yok)
AML (konsolidasyon)
KC nakli

**YÜKSEK
RİSK**

Multipl Myelom
Kalp nakli
KLL
AIDS
NHL

**ORTA
RİSK**

OtoKHN
Böbrek nakli
Solid tümör
İmmün Hastalıklar
Hodgkin Lenfoma

**DÜŞÜK
RİSK**

İnvazif Aspergilloz Risk Faktörleri Skorlaması

Yüksek (15-30%)	Orta (5-15%)	Düşük (1-5%)
Allojenik KHN <ul style="list-style-type: none">• >40 yaş• KML dışı• Graft yetmezliği• Steroid• GVHD• Yaz dönemi• Laminar hava akımı olmaması	Allojenik KHN <ul style="list-style-type: none">• 19-40 yaş• Doku uyumsuz• Doku uyumsuz akraba dışı• İnşaat çalışması	Allojenik KHN <ul style="list-style-type: none">• < 19 yaş• KML
AML <ul style="list-style-type: none">• >55 yaş• Düşük performans• Yüksek doz Ara-C	AML	Oto KHN Kemoterapi

Hematolojik Maligniteli Hastalarda İFE insidansı

Malignite	İFE insidansı (%)	Küf insidansı(%)	Maya insidansı(%)
AML	12.3	7.9	4.4
ALL	6.5	4.3	2.2
ALLO KHN	7.8	6.7	1.1
KML	2.5	2.3	0.2
KLL	0.5	0.4	0.1
NHL	1.6	0.9	0.7
HL	0.7	0.35	0.35
MM	0.5	0.3	0.2
Otolog KHN	1.2	0.4	0.8

Retrospektif kohort 1999-2003

N = 11,802 hematolojik malignite

N = 3228 erişkin KHN

Pagano L et al. Haematologica 2006; 91: 1068-1075

Pagano L et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 1161-1170

Literatürde Rapor Edilen İFE'lerin Dağılım Oranları(%)

	İnvaziv Aspergilloz	Zigomikoz	İnvaziv Kandidiyaz	Diğer
Kemik iliği Nakli	43	8	28	15
Solid organ Nakli	18.8	2.3	52.9	19
Hematolojik kanser	33 - 69	-	13.5 - 44	-
Yoğun bakım	11	-	79	10

Hematolojik Maligniteli Hastalarda İFE insidansı

Malignite	İFE insidansı (%)	Küf insidansı(%)	Maya insidansı(%)
AML	12.3	7.9	4.4
ALL	6.5	4.3	2.2
ALLO KHN	7.8	6.7	1.1
KML	2.5	2.3	0.2
KLL	0.5	0.4	0.1
NHL	1.6	0.9	0.7
HL	0.7	0.35	0.35
MM	0.5	0.3	0.2
Otolog KHN	1.2	0.4	0.8

Retrospektif kohort 1999-2003

N = 11,802 hematolojik malignite

N = 3228 erişkin KHN

Pagano L et al. Haematologica 2006; 91: 1068-1075

Pagano L et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 1161-1170

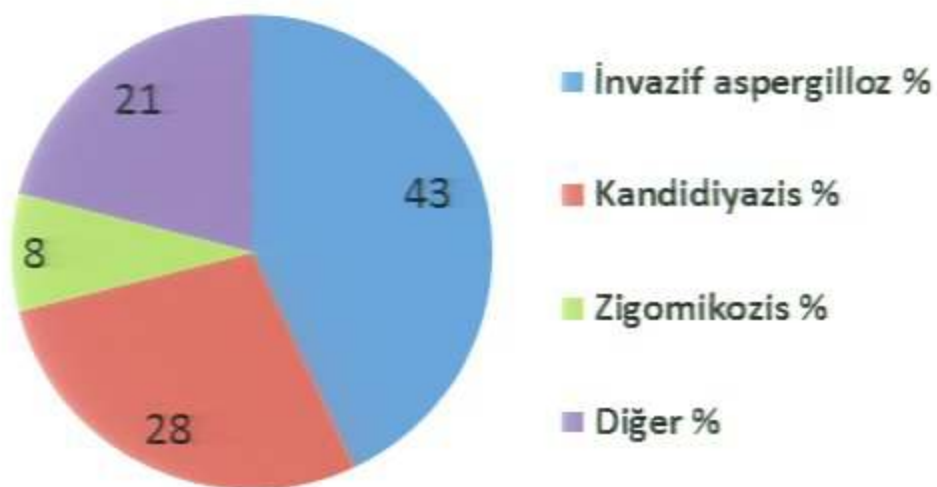
Literatürde Rapor Edilen İFE'lerin Dağılım Oranları(%)

	İnvaziv Aspergilloz	Zigomikoz	İnvaziv Kandidiyaz	Diğer
Kemik iliği Nakli	43	8	28	15
Solid organ Nakli	18.8	2.3	52.9	19
Hematolojik kanser	33 - 69	-	13.5 - 44	-
Yoğun bakım	11	-	79	10

Solid organ transplant alıcılarında İFE insidansı ve etkenlerin dağılımı

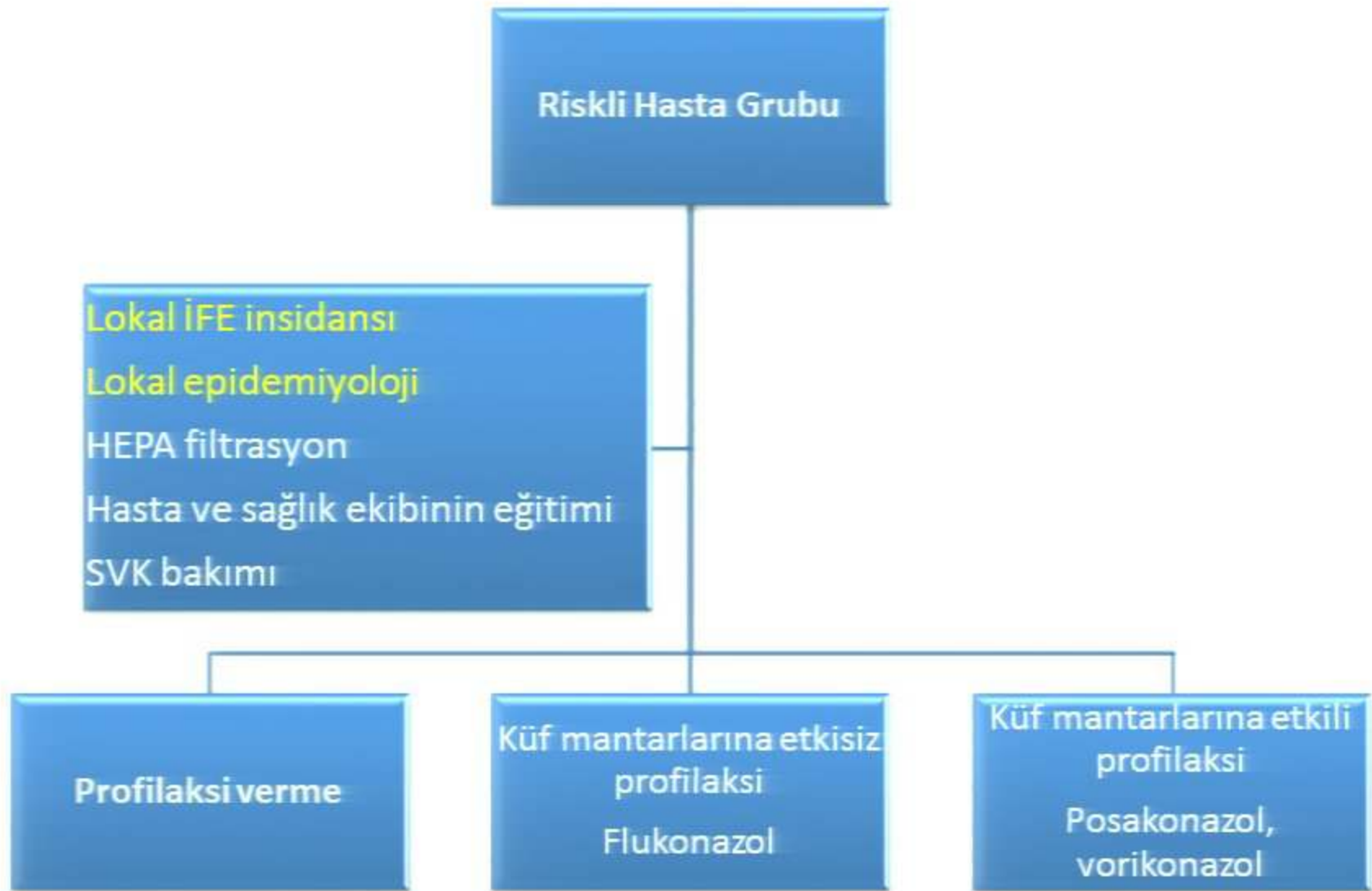
Organ nakli	İFE insidansı %	Aspergillus	Candida	Cryptococcus	Diğer
Böbrek	0-20	11.9	60.6	19.3	8.2
Kalp	5-21	25.0	65.0	2.5	7.5
Karaciğer	5-42	7.9	78.7	7.1	6.3
Akciğer ve kalp-akciğer	15-35	63.0	23.9	2.2	14.2
İnce bağırsak	40-59	2.2	80-100	-	0-11
Pankreas ve pankreas-böbrek	6-38	10.5	76.3	0.0	13.2

TRANSNET – ABD, 23 merkez, KHN Hastalarında İFE (2001-2006)
875 KHN alıcısında gelişen 983 İFE dağılımı



KHN nakli tipine göre İFE gelişme yüzdesi

Allojenik KHN			Otolog KHN
Doku uyumlu- akraba dışı	Doku uyumsuz- akraba	Doku uyumlu- akraba	
7	8.1	5.9	1.2



İdeal profilaktik ajan

- Uzun süre kullanımda güvenli
- Geniş spektrumlu ve fungisidal
- İlaç etkileşimi olmayan
- Ucuz
- Oral ve intravenöz şekilleri olan
- Direnç geliştirme riski düşük





		Polyen	Azoller				Ekinokandinler		
		AmB	FLC	ITC	VOR	PSC	ANID	CAS	MICA
Mayalar	<i>C. albicans</i>	++	+,R	++	++	++	++	++	++
	<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++
	<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	+	+	+
	<i>C. krusei</i>	++	0	+/-	+	+	++	++	++
	<i>C. glabrata</i>	++	+/-	+/-	+/-	+/-	++	++	++
	<i>C. neoformans</i>	++	+	+	++	++	0	0	0
Küfler	<i>A. fumigatus</i>	++	0	+,R	++,R	++,R	+	+	+
	<i>A. terreus</i>	0	0	+	++	++	+	+	+
	Mucorales	++	0	0	0	+	0	0	0
	<i>Fusarium</i>	+/-	0	0	+	+	0	0	0
	<i>Scedosporium</i>	0	0	?	+	+	0	0	0
Dimorfikler	<i>H. capsulatum</i>	++	+	+	+	+	0	0	0
	<i>B. dermatitidis</i>	++	+/-	+/-	+/-	+/-	0	0	0
	<i>C. immitis</i>	++	+/-	+/-	+/-	+/-	0	0	0

Nötropenik hastalarda randomize, plasebo-kontrollü flukonazol profilaksisi çalışması

	Flukonazol 400 mg n = 179	Placebo n = 177	
İFE	9	32	P = .0001
Yüzeyel fungal infeksiyon	% 7	% 15	P = .02
Sistemik AmB kullanımı	% 57	% 50	P > .05
İFE'ye bağlı mortalite	1/15	6/15	P = .04

Sitarabin + antrasiklin bazlı tedavi alan AML hastalarında flukonazol profilaksi kullanımı İFE, yüzeyel fungal infeksiyon ve İFE'ye bağlı mortaliteyi azaltır

Nötropenik hastalarda randomize, plasebo-kontrollü flukonazol profilaksisi çalışması

	Flukonazol 400 mg n = 179	Placebo n = 177	
İFE	9	32	P = .0001
Yüzeyel fungal infeksiyon	% 7	% 15	P = .02
Sistemik AmB kullanımı	% 57	% 50	P > .05
İFE'ye bağlı mortalite	1/15	6/15	P = .04

Sitarabin + antrasiklin bazlı tedavi alan AML hastalarında flukonazol profilaksi kullanımı İFE, yüzeyel fungal infeksiyon ve İFE'ye bağlı mortaliteyi azaltır



KT sonrası nütropeni gelişen hematolojik maligniteli hastalarda (KHN olmayan) flukonazol profilaksisi meta analiz

- 16 prospektif, randomize çalışma
- 3734 vaka
- İFE kökenli mortaliteyi azaltmada etkili değil
- Yüzeysel kandida infeksiyonlarını engellemede çok etkili
- Dirençli kandidalarla kolonizasyon sıklığında artış var
- Flukonazol dirençli kandida infeksiyon sıklığında artma yok
- İFE insidansının %15 in üzerinde olduğu çalışmalarda flukonazol profilaksisi ile infeksiyon sıklığı azalıyor

L-AmB ve Flukonazol + İtrakonazol karşılaştırılması

- AML veya MDS tanısıyla ilk indüksiyon kemoterapi tedavisi alan hastalarda
- Prospektif, açık etiketli randomize bir çalışma
- L-AmB ve F + İ, AML ve MDS hastalarında indüksiyon kemoterapi sırasında antifungal profilaksi olarak etkinliği benzer
- L-AmB'da serum bilirubin ve kreatinin düzeylerinde artış fazla

AML – MDS Hastalarında Antifungal Profilaksi

- Kaspofungin ile itrakonazol (200 mg IV)
- Prospektif, açık etiketli randomize bir çalışma

	Kaspofungin	İtrakonazol
Kanıtlanmış İFE	%6	%6
Yan etkiye bağlı ilacı bırakma	%5	%9
İFi ye bağlı mortalite sayısı	4	2

Hematolojik Maligniteli Nötropenik Hastalarda Düşük Doz L-AmB Profilaksisi

- L-AmB 50mg / gün aşırı ile plasebo
- Prospektif, randomize, açık etiketli
- 219 hasta

	L-AmB	Plasebo	p
Kanıtlanmış İFE	% 4.6	% 20.2	0.01
İFE ilişkili ölüm	2	8	0.07
Yan etki (tedavi kesme)	%2.8	0	

KHN hastalarında flukonazol profilaksisi

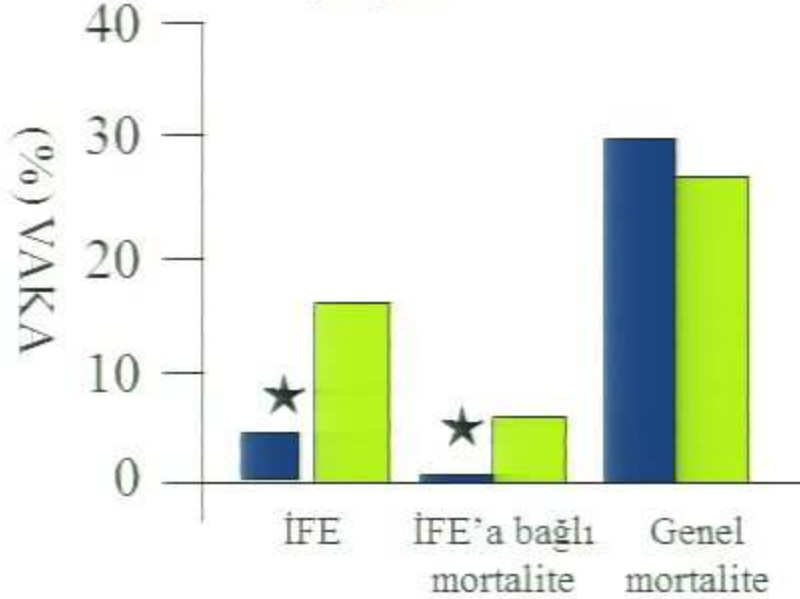
■ Flukonazol

■ Plasebo

★ istatistiksel olarak anlamlı fark

%52 allogeneik, %48 otolog KİT Flu
400mg ile plasebo, engraftman öncesi

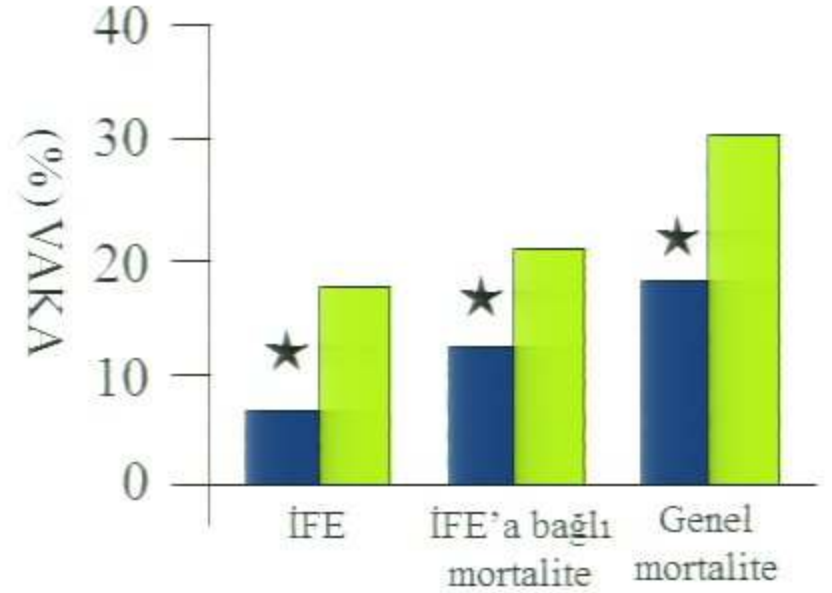
Çift-kör, randomize, çok merkezli
çalışma



Goodman JL et al Engl J Med. 1992
26;326(13):845-51

%88 allogeneik, %12 otolog KİT Flu
400mg ile plasebo → 75inci gün

Çift-kör, randomize, çalışma



Slavin MA et al. J Infect Dis.
1995;171(6):1545-52

Allo-KHN hastalarında vorikonazol ve flukonazol karşılaştırılması

Çok merkezli , randomize , çift kör çalışma
Vorikonazol(305) ve Flukonazol(295) 600 hasta
100 gün boyunca profilaksi
180 gün sonra sağkalım değerlendirmesi

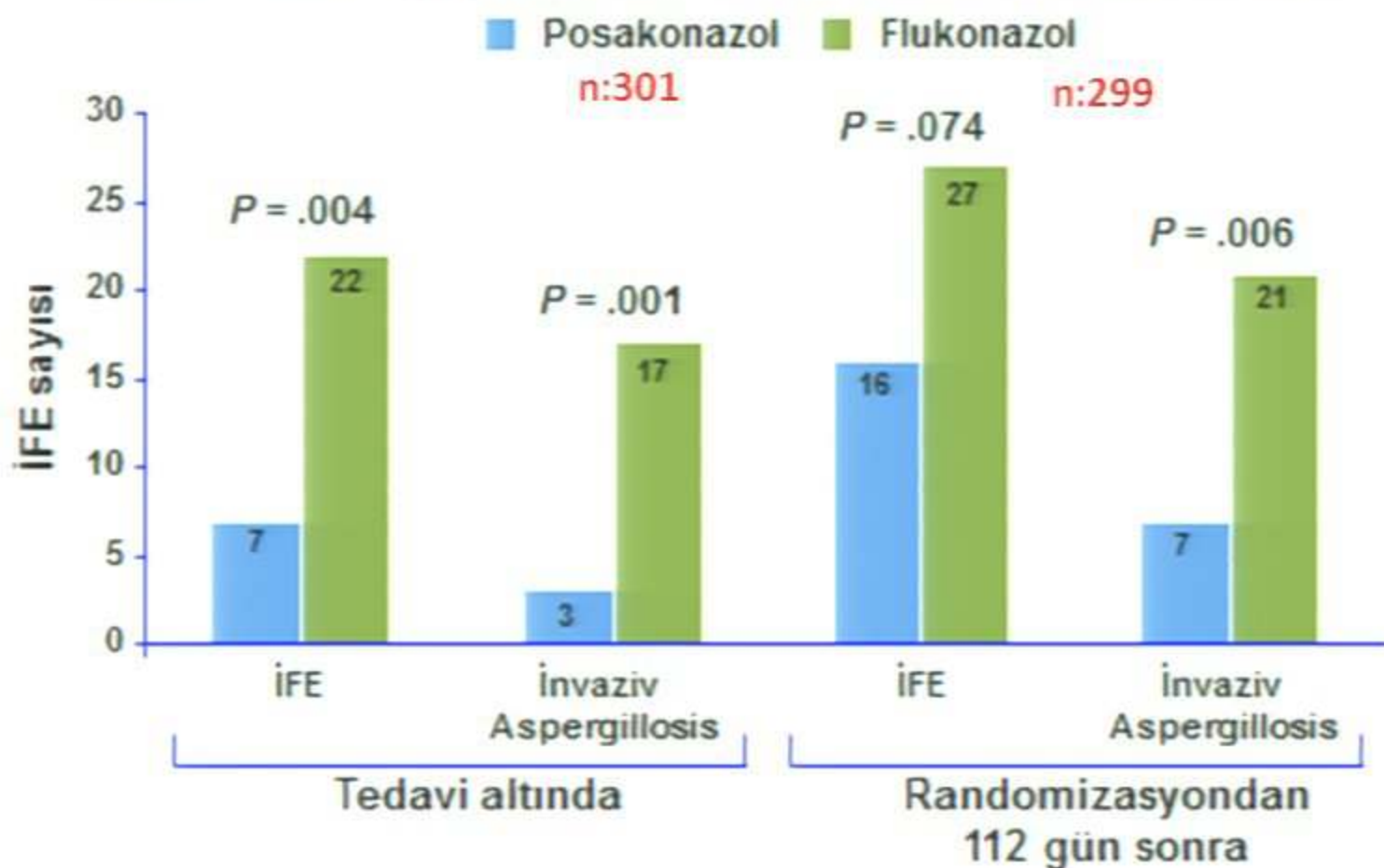
	Flukonazol	Vorikonazol	p
Aspergillus	16	7	0.05
Candida	3	3	
Zygomycetes	3	2	
Diğer	1	1	
Toplam	23	13	0.11

180 gün sonra sağkalım fark yok.

GVHH olan hastalarında flukonazol ile posakonazol karşılaştırılma çalışması

- Uluslararası, randomize, çift-kör bir çalışmada
- GVHH gelişen 600 hasta
- Oral flukonazol(299) ile oral posakonazol(301) karşılaştırıldı
- Primer son nokta randomizasyondan sonraki 112. gün

Kanıtlanmış/yüksek olasılıklı İFE insidansı





	Posakonazol 800 mg/gün po	Flukonazol 400 mg/gün po
Vaka sayısı	301	299
İFE insidansı (%)	5.3	9
Aspergilloz (%)	2.3	7
Yeni gelişen İFE (%)	2.4	7.6
İFE'ya bağlı mortalite (%)	1	5.9
Genel Mortalite (%)	25	28
Yan Etki (%)	36	38

- Tüm İFE'larda korumada flukonazol kadar etkili
- Kanıtlanmış/yüksek olasılıklı invazif aspergillozda flukonazolden üstün
- Breakthrough invazif fungal infeksiyon gelişimi daha az
- İFE' dan ölüm daha az
- Tüm mortalite ve yan etkiler benzer



- **Küf-aktif profilaksi ile flukonazolün karşılaştırıldığı meta-analiz**

- 20 randomize kontrolü çalışma
 - 6 çalışma kemoterapi alan hematolojik maligniteli hastalar
 - 14 çalışma KHN alıcıları

Küf-aktif profilaksi flukonazol profilaksisi ile karşılaştırıldığında:

- Kesin veya yüksek olasılıklı İFE sayısını azalttığı
- İA riskini azalttığı
- İFE ile ilişkili ölüm riskini azalttığı
- Hastalar arasında genel mortalite açısından fark olmadığı
- Küf-aktif profilaksi grubunda yan etki sıklığı ve buna bağlı tedavi sonlandırma oranının yüksek olduğu görülmüştür

Hematolojik maligniteli hastalarda posakonazol ile flukonazol /itrakonazol karşılaştırması

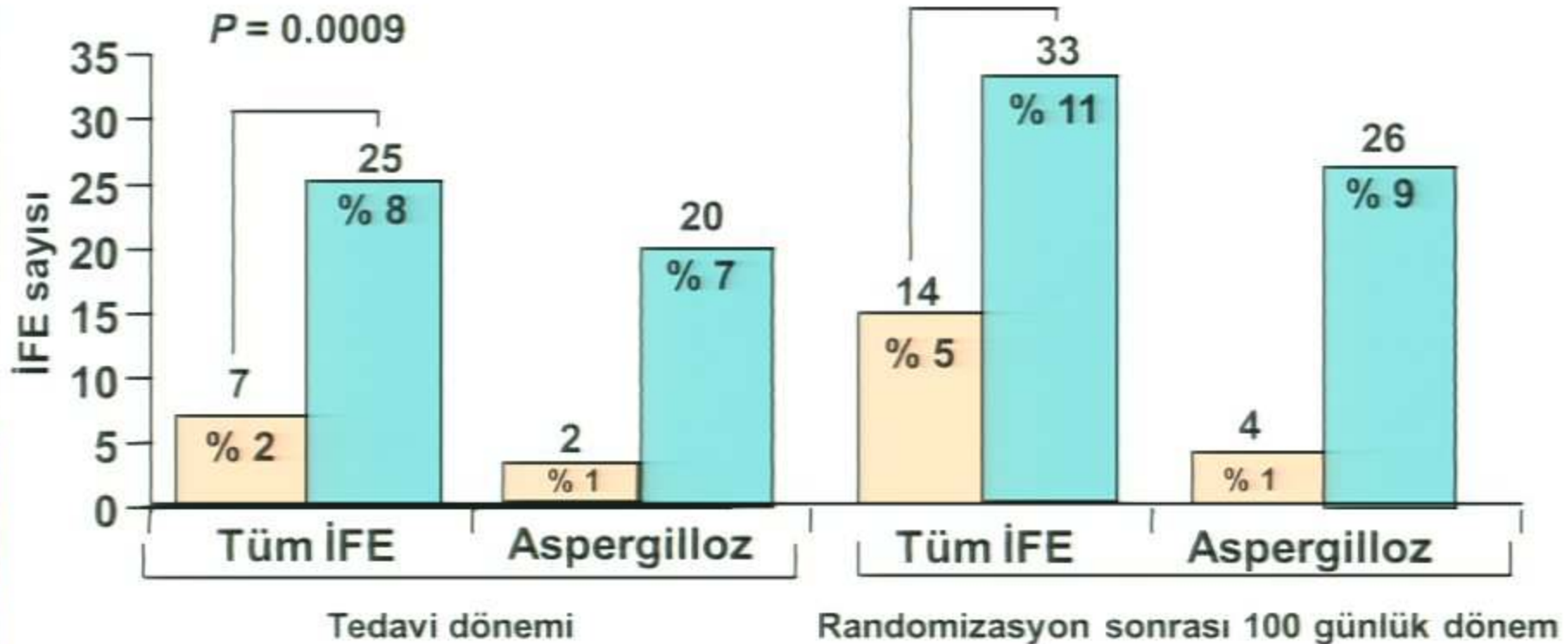
- Uluslararası, çok merkezli, randomize, açık etiketli
- AML/MDS 602 hasta
- Posakonazol (304) ile flukonazol (240)/itrakonazol (58)
- Profilaksi:
 - Tam remisyon ve nötropeni düzelinceye kadar her KT döneminde ya da
 - İFE oluşuncaya kadar ya da
 - 12. haftaya kadar





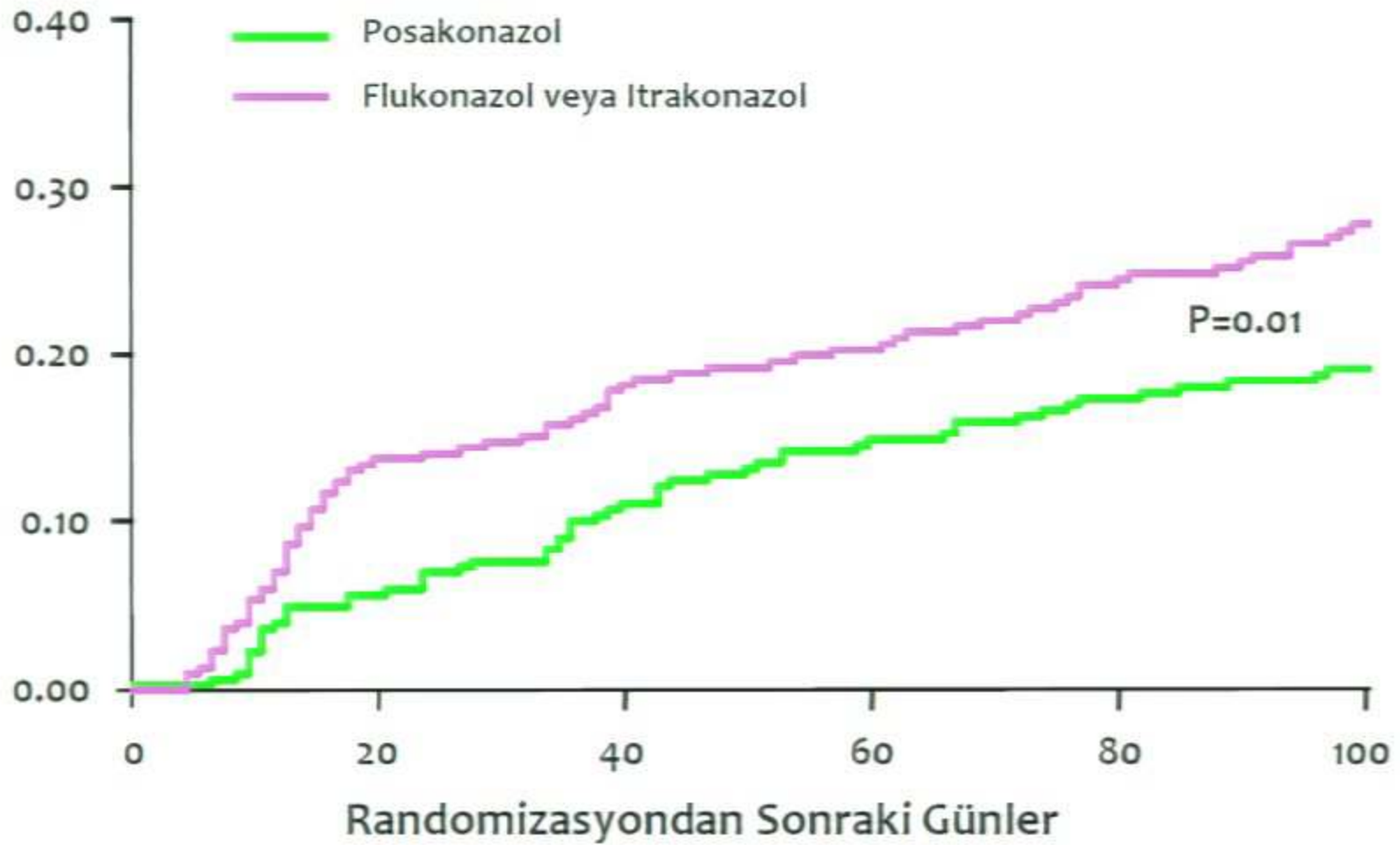
Posakonazol (n = 304)
Standard azoller (n = 298)

$P = 0.0031$





İnvaziv Mantar Enfeksiyonu veya Ölüm Olasılığı



AML hastalarında profilaksi ile genel mortalitede azalma gösteren ilk çalışma

Solid organ alıcılarında antifungal profilaksi

- Meta analiz
 - KC transplantasyonu 9 çalışma
 - Böbrek transplantasyonu 4 çalışma
 - Kalp transplantasyonu 1 çalışma
- Hiçbir çalışmada kontrol grubuna göre mortalite hızında azalma saptanmamış
- Karaciğer transplant alıcılarında flukonazol kanıtlanmış ve şüpheli İFE'lar ile yüzeysel fungal enfeksiyon azaltmış
- Karaciğer transplant hastalarını içeren bir çalışmada amfoterisin B tüm İFE'ları önlemiş

Playford EG et al Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD004291
- AC transpaltında aerosolize LAmB veya vorikonazol kullanılabilir

Azollerin Farmakokinetik Özellikleri

	Form	Biyoyaralanım	Proteine bağlanma	Metabolizma	Eliminasyon
Flukonazol	iv/po	%95	%10	KC (%20)	Renal (%80)
İtrakonazol	iv/po	%50	%99.8	KC (yoğun)	KC
Posakonazol	po	%50-100	%99	KC (<%30)	Dışkı (%77)
Vorikonazol	iv/po	%96	%58	KC (%98)	Renal (%83)

Sitokrom P450 enzimleri ve azol etkileşimleri

CYP3A4

CYP2C8/9

CYP2C19

İnhibitör

Substrat

İnhibitör

Substrat

İnhibitör

Substrat

Flukonazol	√		√			
İtrakonazol	√	√	√			
Ketokonazol	√	√	√			
Vorikonazol	√	√		√		√
Posakonazol	√					

Sitokrom P450 ve azol etkileşimleri

İlaç Etkileşimi

Azol +

Sitokrom P450

İndükleyici

Karbamazepin

Fenobarbitole

Fenitoin

İsoniazid

Rifabutin

Rifampisin

Nevirapine

Azol +

Sitokrom P450

Substrat

Statinler

Siklosporin

Takrolimus

Sirolimus

Proteaz inhibitörleri (saquinavir, ritonavir)

Ca²⁺ kanalı blokerleri (diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)



Klinik belirti/bulgu	İstenmeyen etkiler (%)			
	FLC	ITC	VOR	PSC
Bulantı, kusma, ishal	5	24* (Oral solus)	?	8-18
Hepatotoksisite	5-20	8,5	10-23	2-3
Deri döküntüsü	<3	5-19	5	?
Görme bozukluğu	?	?	1-30	?
Baş ağrısı	<3	<3	?	5-17
Psikiyatrik semptomlar	?	?	<1	?

ECIL 2009: Profilaksi

AML – İndüksiyon Kemoterapisi

	Grade	Doz
Flukonazol	CI (2,5)	50-400 mg qd oral/IV
İtraconazol	CI (1,2,3)	2.5 mg/kg 2x1
Posakonazol	AI (2,3)	200 mg 3x1 oral
Kandinler	Yetersiz veri	
Polyen IV	CI (4)	
Aerosolize LAmB	BI, Deoksikolat AmB DI	

1 ilaç etkileşimleri veya yan etkiler sınırlandırabilir

2 azol profilaksisi alan hastalarda ampirik tedavide yine azoller kullanılmamalıdır

3 serum ilaç konsantrasyonu izlemi önerilir

4 düşük doz d-AmB ve lipid formülasyonları içerir

5 flukonazol profilaksisi veriliyorsa HEPA filtresi olmayan ve İFE insidansı yüksek merkezlerde mutlaka galaktomannan antijen testi ile kombine edilmelidir

ECIL 2009: Profilaksi

Allojeneik KHN

	Nötropenik dönem	GVHD	Doz
Flukonazol	AI (2,5)	CI (2)	400 mg iv/oral
İtrakonazol	BI (1,2,3)	BI (1,2,3)	İV takiben oral
Posakonazol	No data	AI (2,3)	200 mg 3x1 oral
Mikafungin	CI	Yetersiz veri	50 mg 4x1
Polyen İV	CI	CI	
Vorikonazol	Provisional AI	Provisional AI	200 mg 2x1 oral
Aerosolize LAmB	BII	Yetersiz veri	

1 ilaç etkileşimleri veya yan etkiler sınırlandırılabilir

2 azol profilaksisi alan hastalarda ampirik tedavide yine azoller kullanılmamalıdır

3 serum ilaç konsantrasyonu izlemi önerilir

4 düşük doz d-AmB ve lipid formülasyonları içerir

5 flukonazol profilaksisi veriliyorsa HEPA filtresi olmayan ve İFE insidansı yüksek merkezlerde mutlaka galaktomannan antijen testi ile kombine edilmelidir



	IDSA	BSH2008
Allogeneik KHN		
Flukonazol		
İtrakonazol	B I	A I
Posakonazol	A I	A I
Vorikonazol		
Mikafungin		
Polien		B II
Akut lösemi induksiyon	AML & MDS	
Flukonazol		
İtrakonazol	BI	A I
Posakonazol	A I	A I
Polien		B II

Sekonder Profilaksi

ECIL-III

- İyi dökümente edilmiş ve tamamen iyileşmiş bir İFE ardından yeni bir kemoterapi alacaklarda (A-II)
- Spesifik bir ilaç önerisi yok ancak bir önceki İFE episodunu dikkate al

IDSA-2011

- KHN yapılacak hastalarda daha önce invaziv aspergilloz gösterilen hastalarda küflere yönelik profilaksi (A-III)
- En az 2 hafta nötropeni beklenen hastalar (C-III)
- KHN öncesi uzun süren bir nötropeni dönemi (C-III)

Solid organ alıcılarında antifungal profilaksi

IDSA 2009

- Karaciğer (AI)
- Pankreas (BII)
- İnce barsak (BIII)
- Postoperatif 7-14 gün
- Flukonazol (200-400 mg/gün) veya L-AmB (1-2 mg/kg/gün)

SONUÇ

- TGS veya mutlak risk azalması önemli
- Küf profilaksisi
 - AML/MDS indüksiyon fazı
 - Allojeneik KHN
 - AC transplant alıcıları
- *Candida* için flukonazol yeterli
- Azol grubunda ilaç etkileşimi ve serum seviyesi önemli





TEŞEKKÜR EDERİM