



Hematoloji ve SOT hastalarında antifungal tedavi

Ali MERT (10-2017)

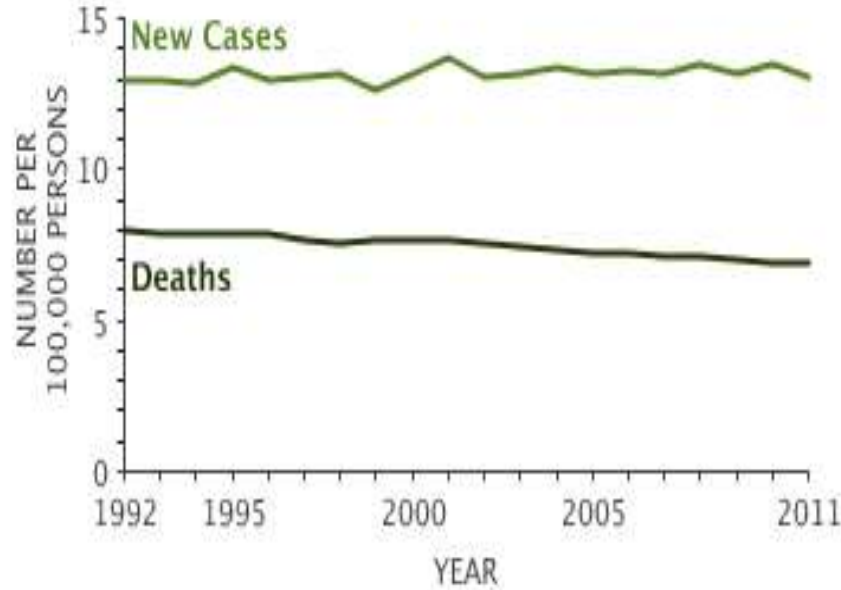
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD / Enfeksiyon Hastalıkları AD

Akut miyeloid lösemi sıklığı (epidemiyolojisi)

- Toplum genelinde sıklık → <5 / 100.000 kişi
- **AML'de güncel tedavilerle 5 yıllık sağ kalım yani KÜR → %50**
- Tüm kanserlerin içinde akut lösemi oranı:
 - Yetişkin : % 5**
 - Çocukluk çağı : % 35**

Estimated New Cases in 2014	52,380
% of All New Cancer Cases	3.1%
Estimated Deaths in 2014	24,090
% of All Cancer Deaths	4.1%



Percent Surviving 5 Years
57.2%
2004-2010

Yıllık hematolojik kanserlerin dağılım oranı (n=156.420) (ABD 2014)

1-Lenfoma %50

2-Lösemi %30 (AML>KLL>ALL=KML)

3-MM %20

Lenfoma > Lösemi > Miyelom

Estimated New Cases (%) of Leukemia, Lymphoma, and Myeloma, 2014*

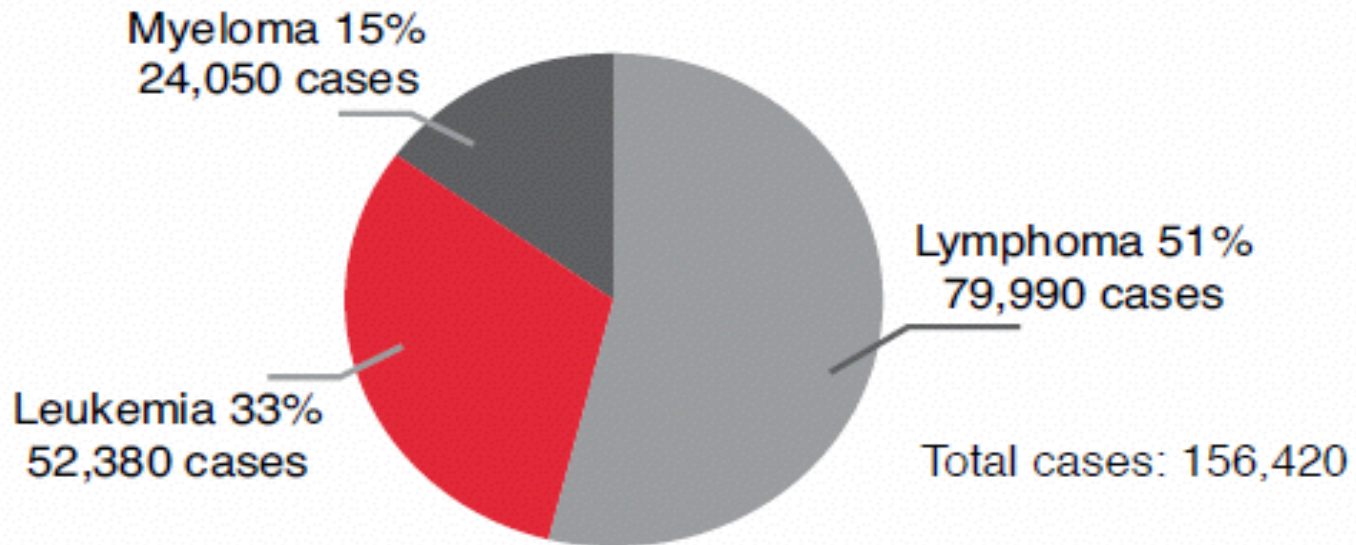


Figure 2. Source: *Cancer Facts & Figures, 2014*. American Cancer Society; 2014.

*Total percentage does not add up to 100% due to rounding in the calculation of individual percentages.

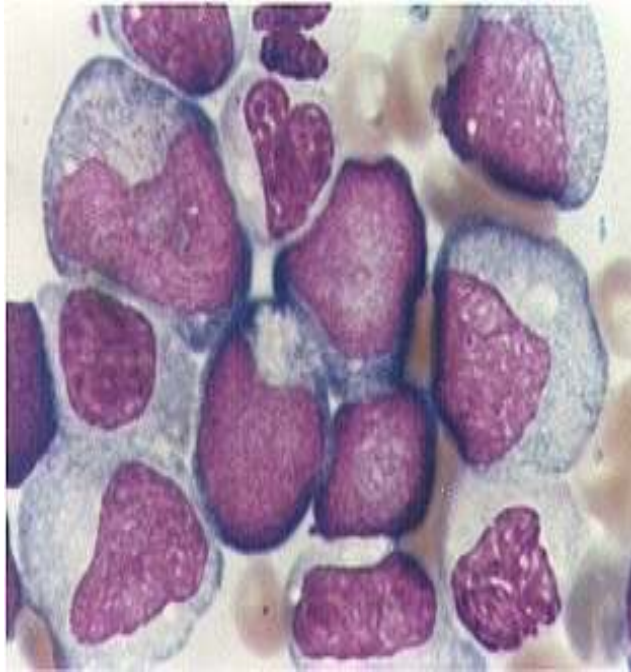
Yaşa göre: ALL / AML oranı

- Çocuklukta lösemilerinin → **%80 ALL / %20 AML**
- Yetişkinde lösemilerin → **%80 AML / %20 ALL**

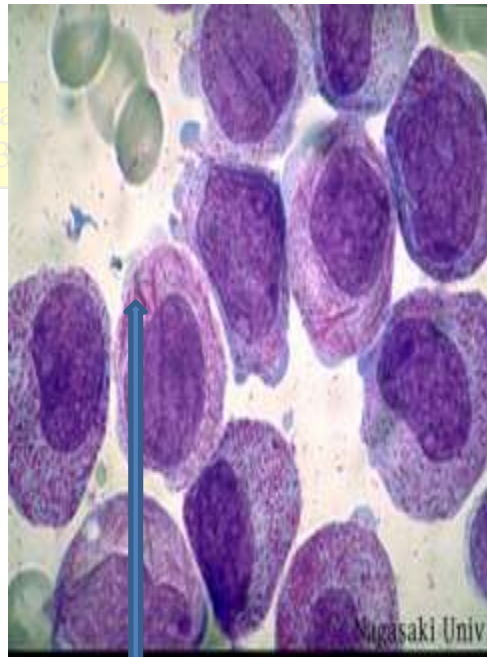
Akut lösemilerde FAB sınıflaması

Akut Miyeloid Lösemi (AML)	
Alt Tip	Tanımlama
M0	Minimal farklılaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M1	Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik lösemi
M2	Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M3	Akut promiyelositer lösemi
M3V	Akut varyant promiyelositer lösemi (mikrogranuler)
M4	Akut miyelomonositer lösemi
M4Eo	Akut eozinofilik miyelomonositer lösemi
M5a	Akut monoblastik lösemi
M5b	Akut monositer lösemi
M6	Akut eritrolösemi
M7	Akut megakaryoblastik lösemi
Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	
L1	Çocukluk tipi ALL
L2	Erişkin tipi ALL

AML-M2

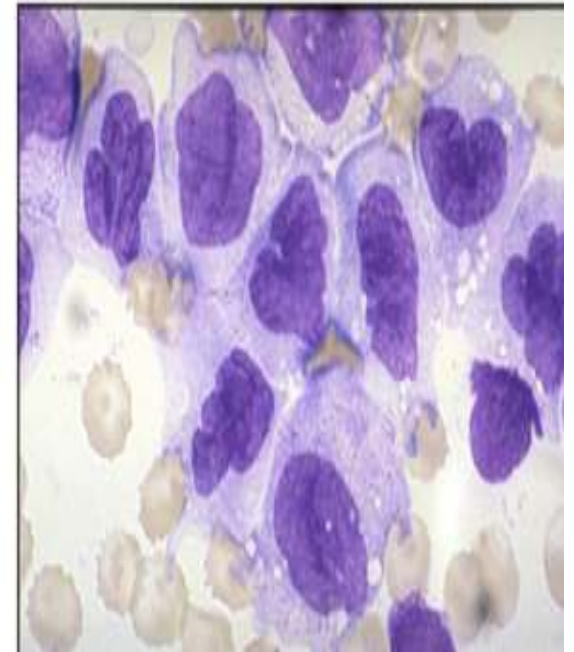


AML-M3

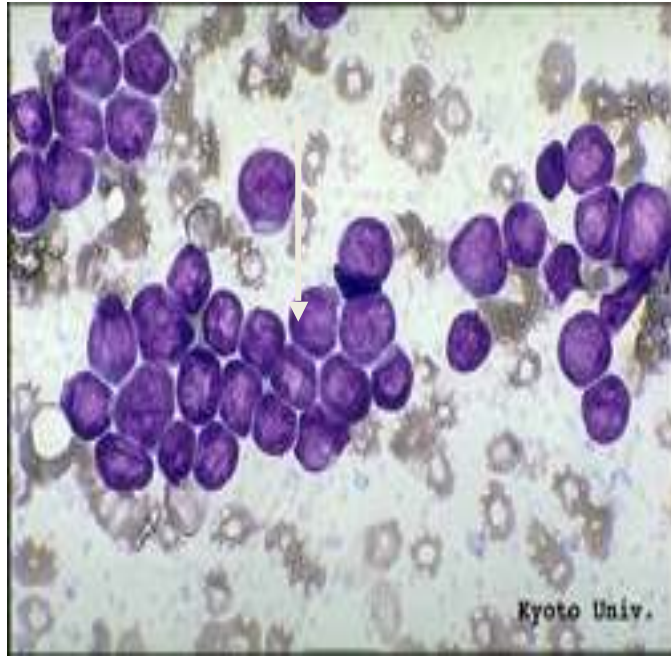


Auer cisimciği

AML-M5

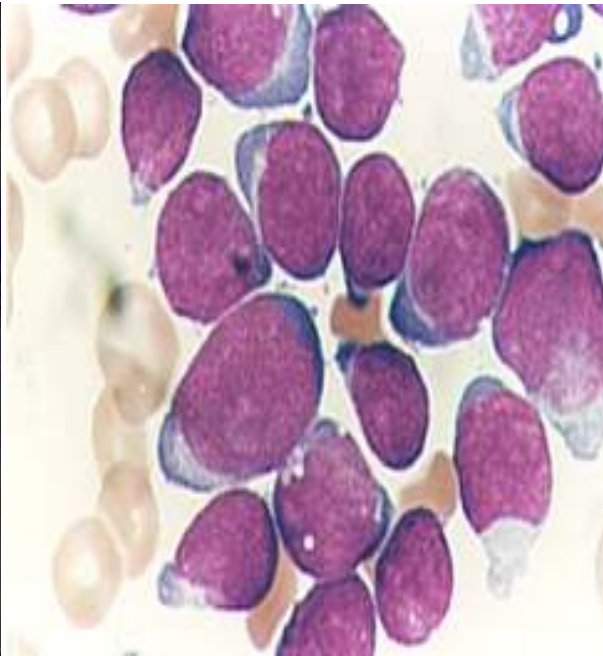


ALL-L1



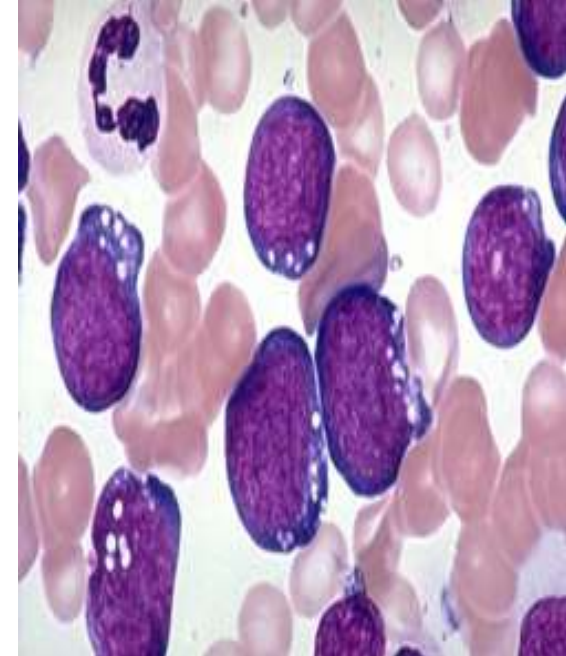
Yarık hücre ("cleaved cell")

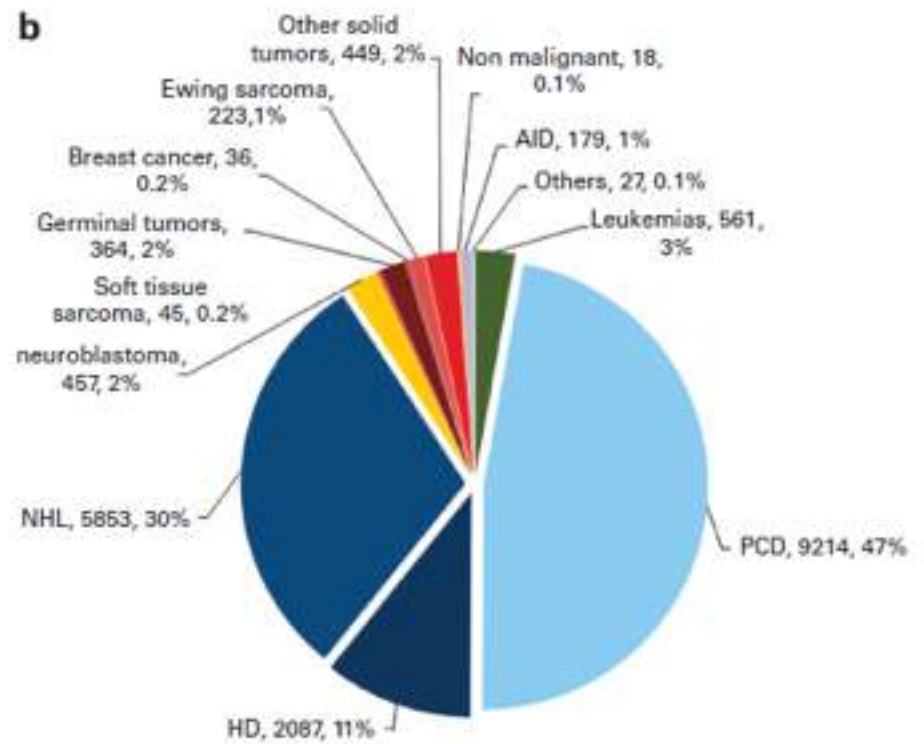
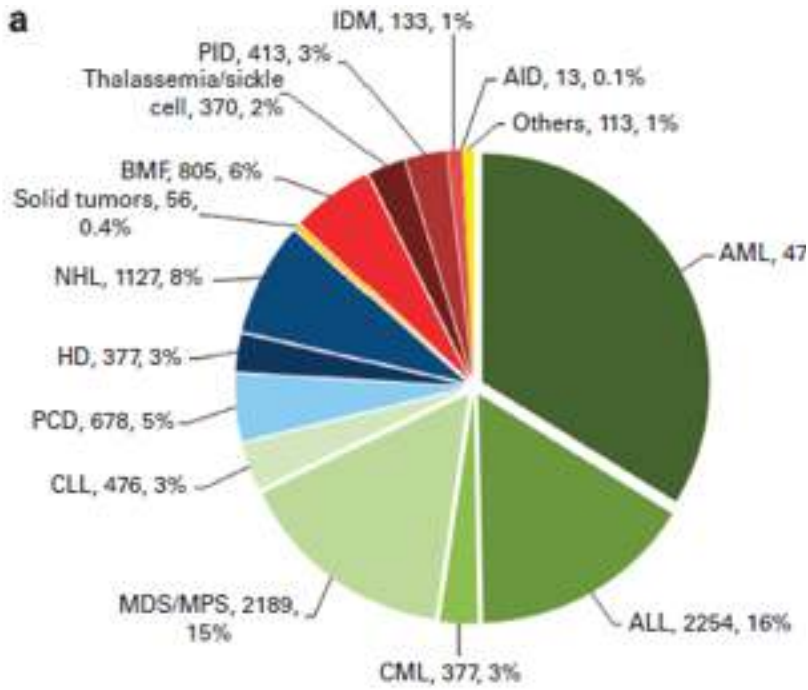
ALL-L2



El ayası biçiminde hücre ("hand mirror cell")

ALL-L3





Allogeneik HSCT yapılan hastalıklar(EBMT 2012)

1-AML (%35)

2-MDS (%15)

3-ALL (%15)

4-NHL ve HL (%8 ve %3)

5-Kronik lösemiler (KML %3, KLL %3)

6-Talesemiler: %2

Otolog HSCT yapılan hastalıklar

1-PCD (%50): Plazma hücre diskrazisi (MM)

MM <65Y ve KT iyi yanıt verenlerde otolog KHN çok başarılı

2-NHL ve HL (%40) (%30 ve %10)

3-Solid TM'ler: %7

4-Lösemiler %3

Kemik iliGi nakli (HSCT)



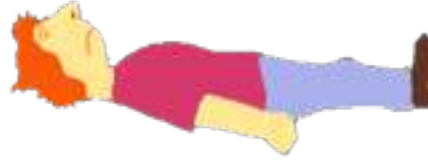
KİT Hazırlama rejimi (HR): Kullanılan KT'ik ilaçlar

AML-Miyeloablatif HR	ALL-Miyeloablatif HR
Busulfan (4) + Siklofosfamid (2)	Siklofosfamid + Total vücut ışınlaması

Non-miyeloablatiflerde dozlar %30 azaltılıyor

**AML de yüksek doz KT ile kemik iliği aplaziye sokulur
HSCT verilmez ise hastanın Kİ toplanamaz ve hasta ölür**

Engrafmanı sağlamak ve GVHD'yi önlemek için
HSCT nin verilmesinden sonra bağışıklığın baskılanması sağlanır



Siklosporin + MTX veriliyor

Flu

Asiklovir

Levo

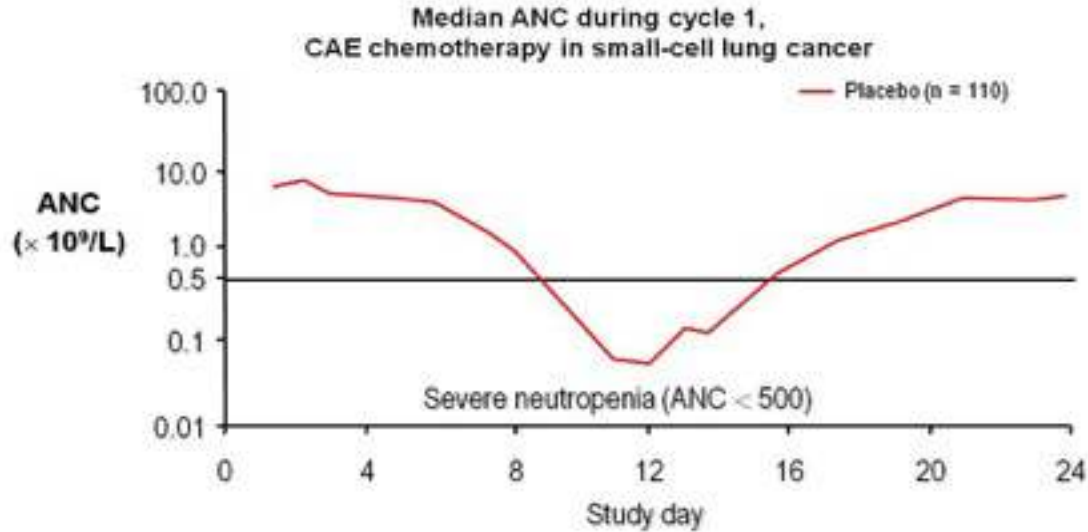
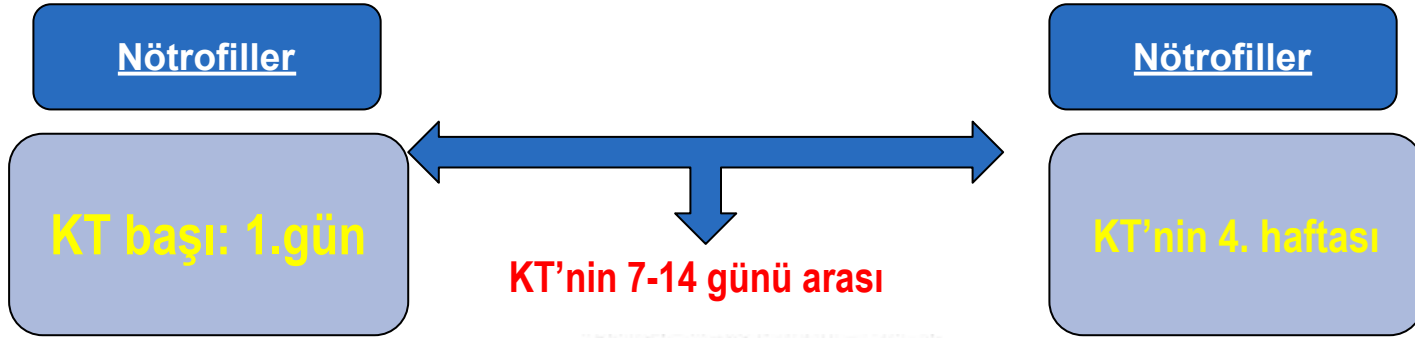
TMP-SMZ: PCP

Büyüme faktörü (CSF)

IVIG

MTX: İlk 2 haftada 10 mg/m²'den 3 kez
Siklosporin: 1 ilk 6 ay (GVHD gelişmez ise)
aGVHD ve kGVHD: Yönetimi zor

KT'ye bağı gelişen nütropeni ve süresi
KT nin 1. gününden sonraki 7-14 gün arası ciddi nütropeni gelişir



NÖTROPENİ: Tanım ve Derecelendirmesi

- Nötrofiller vücudumuzun bakteri ve fungus'lara karşı savunmasını sağlarlar
- Sağlıklı bireylerde nötrofil seviyeleri mm^3 başına 2.500 ile 7.500 nötrofil arasındadır
- Nötropeni, genellikle kemoterapiden sonraki 7 ila 14 gün içinde meydana gelir.
- Bu durumda ciddi enfeksiyonlara yol açmaktadır

Nötropeni Derecesi	MNS Sayısı / mm^3	Ciddi Enfeksiyon Gelişme Riski %
	>1500	1
1 (Hafif)	1000-1500	10
2 (Orta)	500-1000	20
3 (Şiddetli)	<500	30

Febril nötropeni: Tanımı

- Oral ateş ölçümünün $\geq 38,3^\circ\text{C}$ veya 1 saat boyunca $\geq 38,0^\circ\text{C}$ olması
- Nötrofil seviyeleri <500 hücre/ mm^3 veya <1.000 nötrofil/ mm^3 veya
- Sonraki 48 saat boyunca ≤ 500 hücre/ mm^3 'e düşmesinin beklenmesi

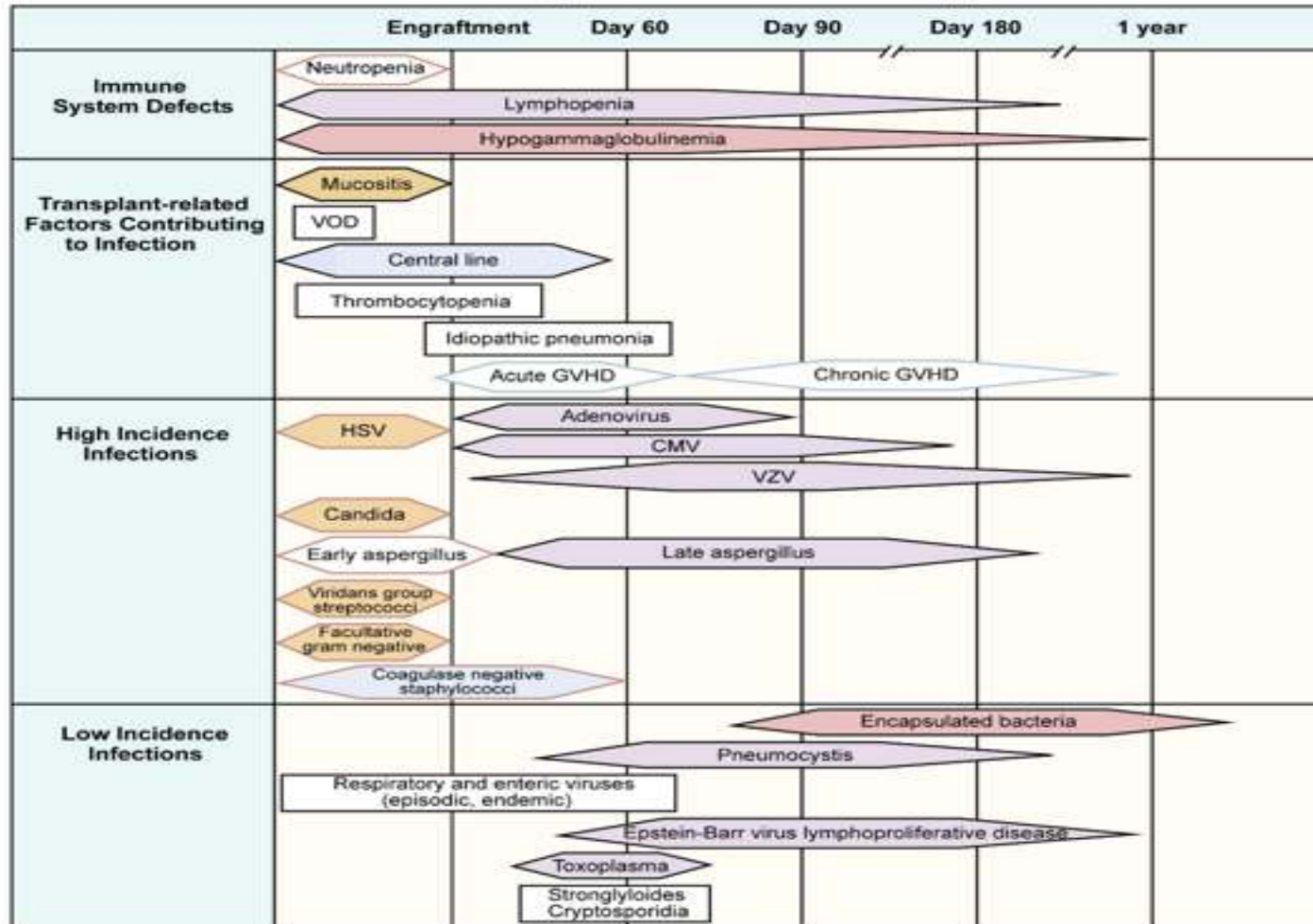
Allojenik HSCT yapılan hastalarda immüdüskünlük dönemleri

Nötropeni süresi: İlk 1 ay

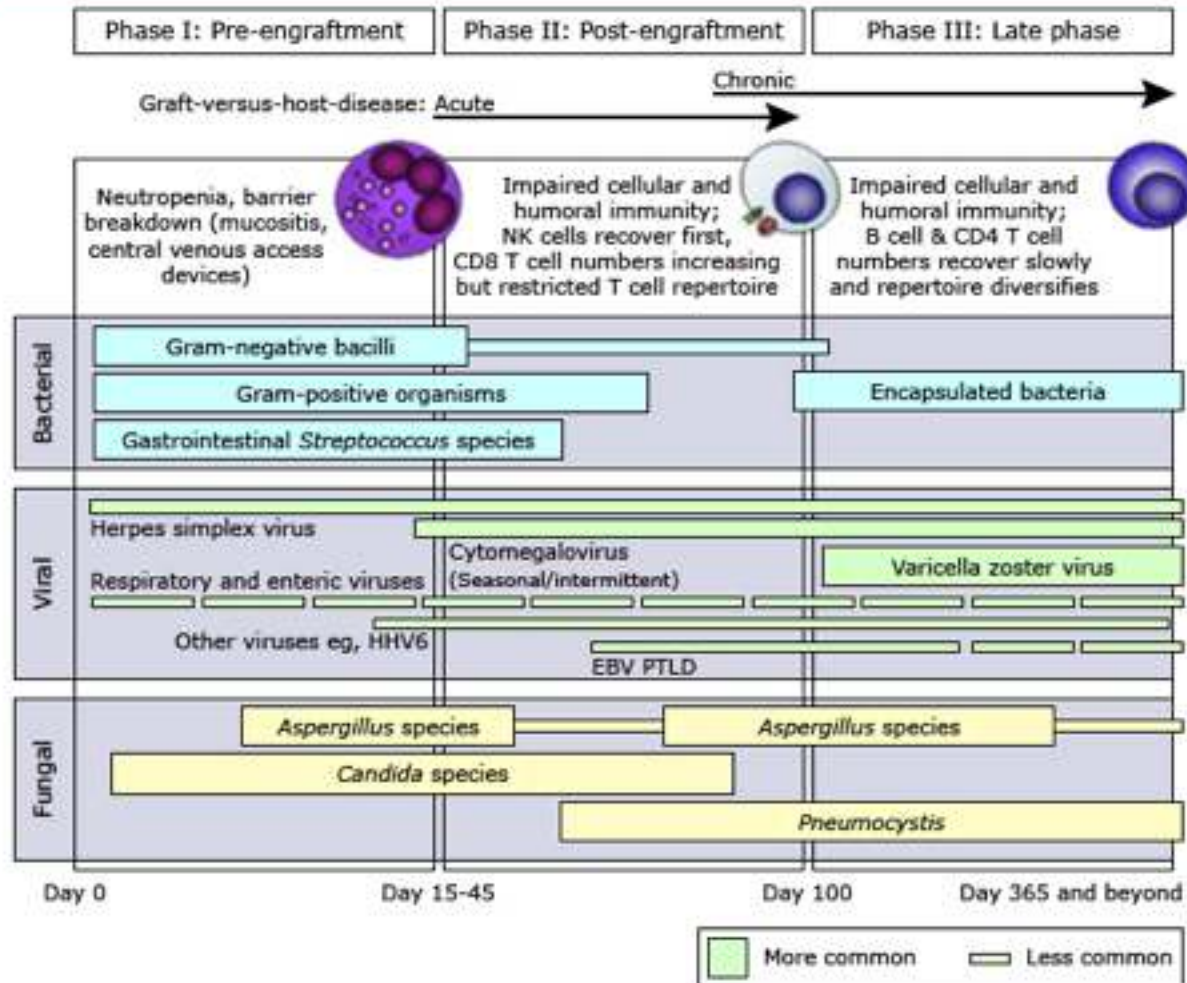
Lenfopeni süresi: İlk 6 ay

Hipogammaglobulinemi: İlk 12 ay

Phases of Predictable Immune Suppression and Associated Opportunistic Infections

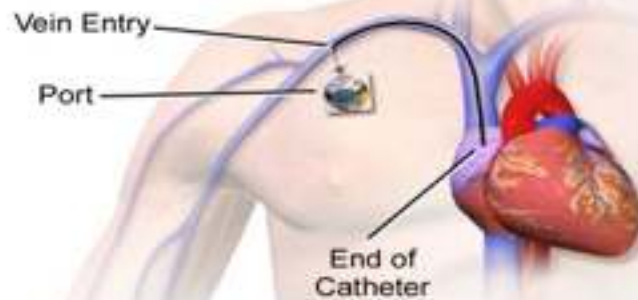


Allojenik HSCT lilerde enfeksiyon zamanlaması

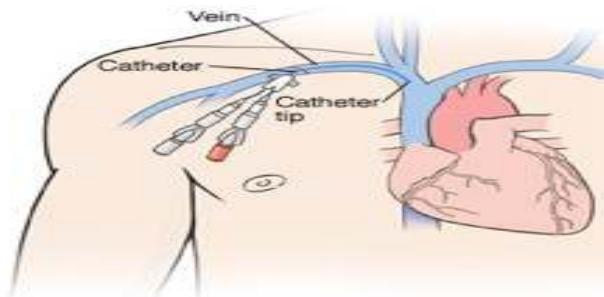


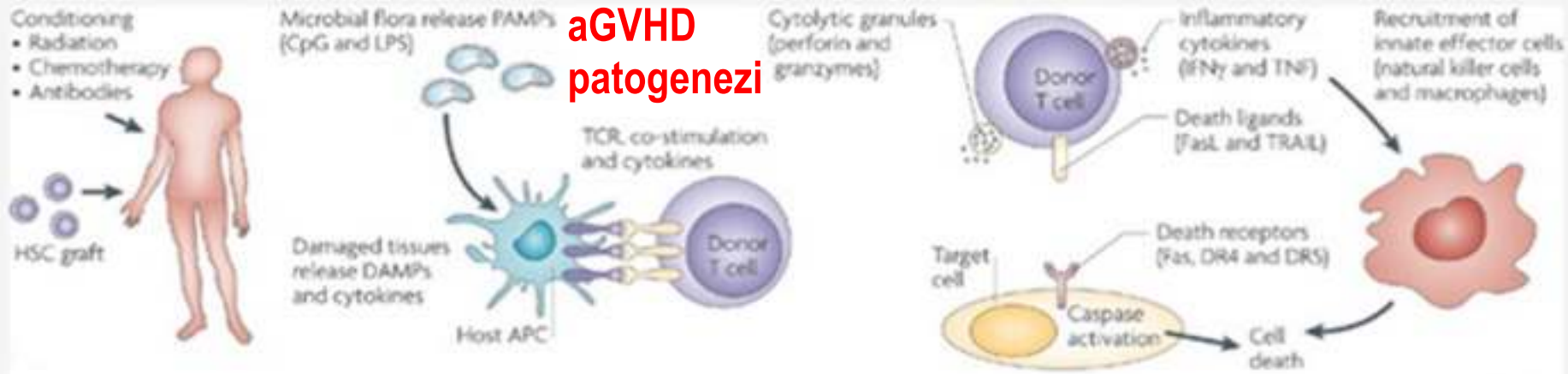
HSCT komplikasyonları

- **FEN'ik atak→İFi**
- **GVHD (akut , kronik)→İFi**
- **Ağız içi komplikasyonlar→ Ciddi mukozit**
- **SVK→Kater griş yeri enfeksiyonu / Kan akımı enfeksiyonu**
- **Engrafman sendromu**
- **Graft rejeksiyonu veya yetersizliği**
- **Gastrointestinal komplikasyonlar**
- **Pulmoner komplikasyonlar**
- **Veno-okluziv hastalık**
- **Özel transfüzyon ilişkili durumlar**
- **Nörolojik komplikasyonlar**
- **Sistit**
- **Donör lenfosit infüzyonu**



Venous Access Port





aGVHD patogenezi

Hazırlayıcı Rejim
AML: Busul+Siklo



HSCT verilmesi anında

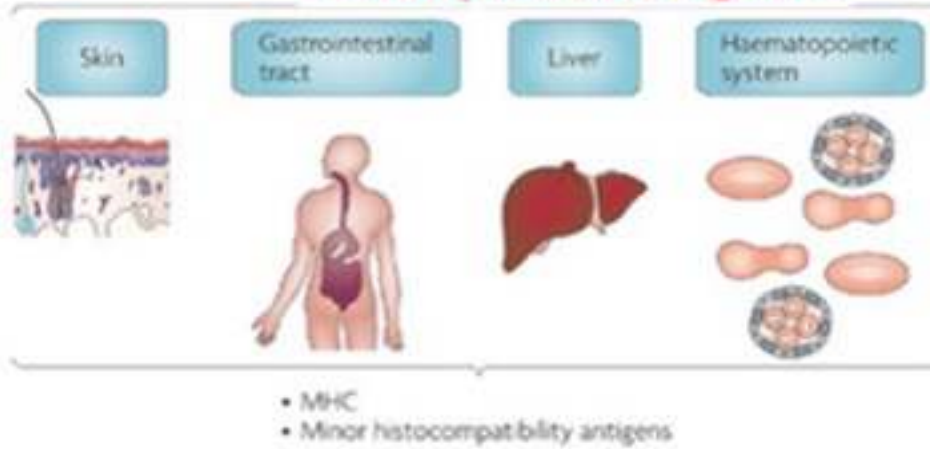
Donör T hücreleri de verilir
Bu hücreler aktive olur ve çoğalır



Donör T hücrelerinin alıcının dokularına ve tümör hücrelerine saldırması



aGVHD da hedef organlar



Graft vs Tümör etkisi



Özellikle otologlarda TM etkisi iyi bir şey

aGVHD gelişmesin diye döner T L 'i immünsüprese edecek ilaçlar verilir (siklosporin A ve MTX gibi)

Akut GVHD (engrafman ile 100 gün arası)

- Görülme zamanı: HSCT nin ilk 100 günü içinde (çoğunlukla engraftman sonrası 3 hafta)
- Sıklığı: Uyumluluğa göre <%50
- HLA-uyumlu kardeş:10/10 / HLA uyumlu akraba olmıyan dönör: 10/10
- %50 uyumlu 1.yakını (hapoloidentical donör: Uyum 5/10
- HSCT'lilerde GVHD gelişmemmesi için profilaksi
Siklosporin (ilk 4 hafta serum düzeyi:200-300 mcg/L) + MTX
Eğer GVHD gelişmemişse 100-200 mcg/L indirilir /3 ay
GVHD gelişirse doz tekrara 200-300 mcg/L çıkarılır ve KS eklenir.
- Tanı klinikdir; trait organ tutulumu var; 1)Deri ,2)GİS ve Kc
- Klinik ağırlığı organ tutulumunun dercesiyeye belirlenir (I,II;III)
- Grade I: Topikal KS + Siklosporin serum düzeyini yükseltmek
- Grade II ve III: Metil prednizolon): 3 hafta yüksek doz (2 mg/kg/gün 2 doz olarak)
7 günde yanıt yoksa KS'e dirençli kabul edilir
Yanıtlıysa (>%50) KS azaltılarak 3 ayda kes
Yanıtsızlarda: Siklosporin ve MM eklenmesi vd (çalışma grubuna al)

Sonuç→Aylarca sürececek ciddi immüdüşkönlük tablosu gelişir
Bakteriyal enfeksiyonlar
Viral enfeksiyonlar (CMV)
İFİ

Akut GVHD: Kliniği

1-Deri bulgusu



2-Kc tutulum bulgusu



1-GİS bulgusu: Tanı Bx ile konulur



Stage	Skin	Liver	GI tract
0	No rash due to GvHD	Bilirubin <2 mg per 100 ml or 35 µmol/l	None (<280 ml/m ²)
I	Maculopapular rash <25% of body surface area without associated symptoms	Bilirubin from 2 to <3 mg/100 ml or 35-50 µmol/l	Diarrhea >500-1000 ml/day (280-555 ml/m ²); nausea and emesis
II	Maculopapular rash or erythema with pruritis or other associated symptoms ≥25% of body surface area or localized desquamation	Bilirubin from 3 to <6 mg/100 ml or 51-102 µmol/l	Diarrhea >1000-1500 ml/day (556-833 ml/m ²); nausea and emesis
III	Generalized erythroderma; symptomatic macular, papular or vesicular eruption with bullous formation or desquamation covering ≥50% of body surface area	Bilirubin 6 to <15 mg/100 ml or 103-225 µmol/l	Diarrhea >1500 ml/day (>833 ml/m ²); nausea and emesis
IV	Generalized exfoliative dermatitis or bullous eruption	Bilirubin >15 mg/100 ml or >225 µmol/l	Diarrhea >1500 ml/day (>833 ml/m ²); nausea and emesis. Abdominal pain or ileus

Grade	Skin	Liver	GI tract	Performance status
0	0	0	0	0
I	1-2	0	0	0
II	1-3	1	1	1
III	2-3	2-3	2-3	2
IV	2-4	2-4	2-4	2-4

Kronik GVHD

- HSCT'nin >100. gününden sonra
- Sıklığı: %50
- Tanısı: Tipik kliniği ile konular Deri, GİS ve Kc
- Tedavi: KS +Calcinörin inhibitörü (sikloprin ve takrolimus) + MTX ve MMF
- Prednizolon: 1mg/kg/gün ile ballanır; 3 hafta içinde klinik yanıt alınmışsa azaltılarak düşük dozlarda yıllarva (ömürboyu) verilir
- Foksiyonel aspleni gelişmektedir (kapsüllü bakterilere karşı penisilin profilaksisi)
- Bu olguların tedavisi klinik çalışmalar da yapılmıdır

Sonuç→Aylarca sürececek ciddi immüdüşkünlük tablosu gelişir
Bakteriyal enfeksiyonlar
Viral enfeksiyonlar (CMV)
İFİ

Kemoterapi→AML (3+7 rejimi)



58YE: AML hastası 1-1-2017'de hastanemizde allojenik HSCT yapılmış

1-9-2107 'de nüks nedeniyle KT (EMA) verilmiş (Etaposid / Mitoksantron / Sit-arabinozid)

D1 → FEN'ik atak (üşüme titremeli 40 C ateş / FM N / Sepsis kliniği yok)

Hemokültür (2 set): Ateş düşene kadar hergün veya gün aşırı

SVK var; her lümeninden 1 set ve periferden 1 set hemokültr

CRP 175 mg/L, PCT 7 ng/dl ve PNL 0 / Biyokimya N

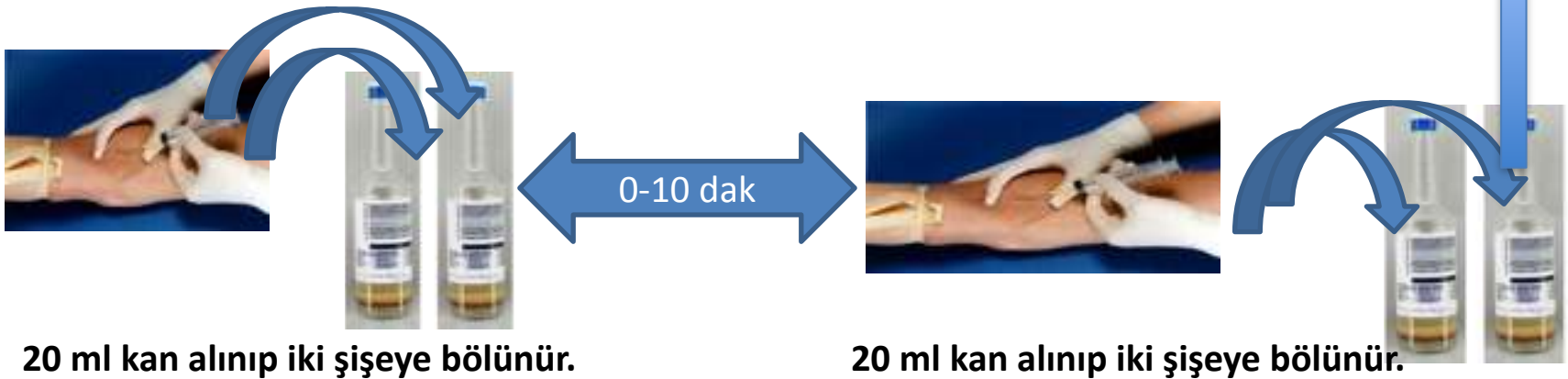
Yüksek riskli FEN'ik atak mı ?

Ampirik AB (başlama zamanı ve kapsatılması zorunlu etkenler?)

P aeruginosa ve ESBL (+) enterik GNÇ ları kapsayan anti-psödomonal BL

Sefepim 3x2 gr iv + teikoplanin 1x400 mg iv

Bu hastada MRSA / MRKNS kapsatma endikasyonu var mı? Üreme oranı: \geq %25



Yüksek riskli FEN'ik hasta mı? → Evet

Yüksek riskli FEN'ik hasta: Tanımı

- Ciddi nötropeni süresine göre tanımı

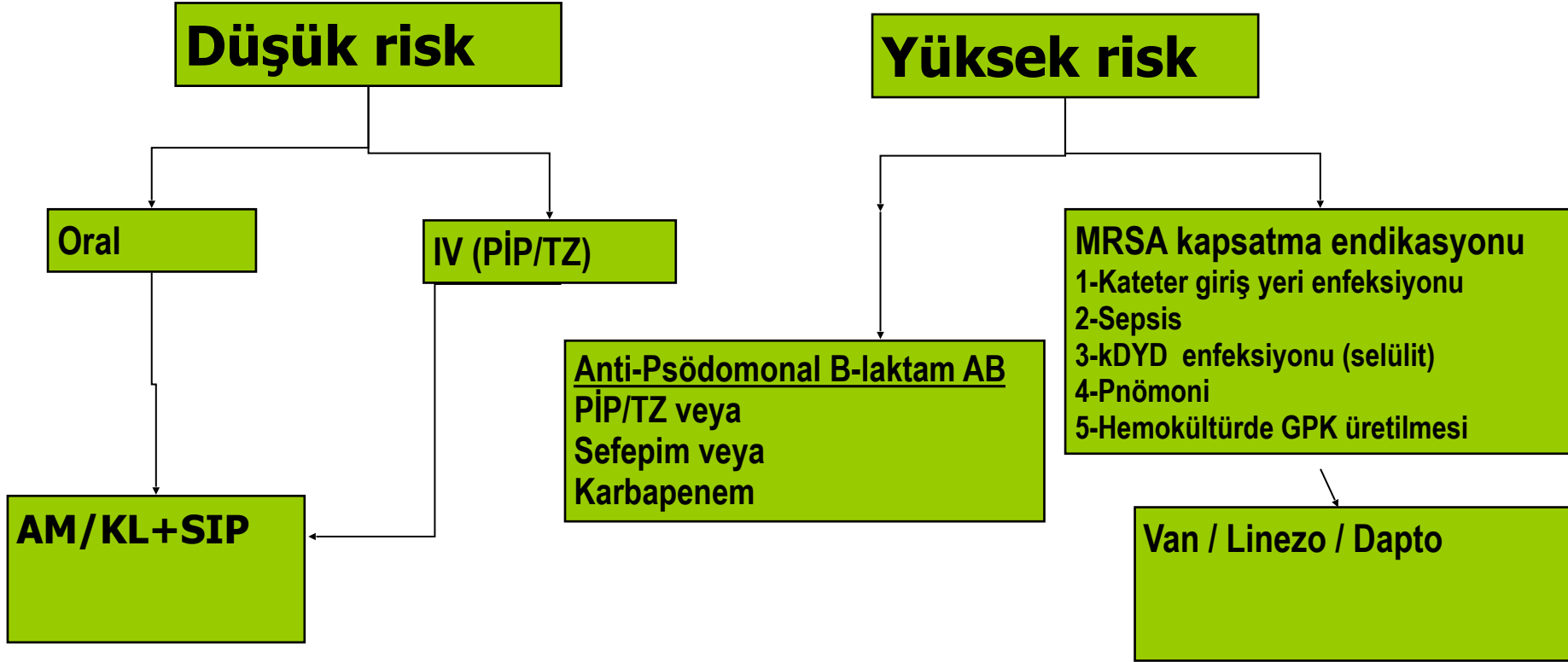
Beklenen ciddi nötropeni (<500) süresi >7 gün

MASC prognoz skoru → **Bir Klinik skorlamadır; lab yok**
(Multinational Association for Supportive Care)

Parametre	Puan
Hafif semptom	5
Orta semptom	3
Ciddi semptom	0
Hipotansiyon yokluğu	5
Dehidratasyon yokluğu	3
KOAH yokluğu	4
Solit TM / Lenfoma varlığı	4
Ateşi toplumda başlamış	3
Yaş <60	2

- **Skor < 21 ise yüksek riskli hasta (Toplam 29)**
- **Skor ≥ 21 ise düşük riskli hasta (Toplam puan 29)**

Ampirik AB seçimi ? Yanıt süresi ?



Seftazidim artık önerilmiyor (GPK etkinliğinin az olması nedeniyle)

Anaeroblara kapsatma endikasyonları: Nekrotizan mukozit, sinüzit, periodontal sellülit, **perirektal sellülit**, **tiflit (nötropenik enterokolit)**, pelvik enfeksiyon, anaerobik bakteriyemi

4-7 gün arasında tekrar değerlendir

Ampirik AB hangi etkenleri kapsamalıdır ?

FEN hasta geçmişi→ Son 40 yılı kapsar

Son 2 dekatda FEN etkenlerinin epidemiyolojik değişimi

- GNÇ'lardan→ GPK'lara (özellikle KNS) bir kayma oldu
GPK/GNÇ:60/40 (En sık GPK KNS: %50)
- Polimikrobiyal bakteremi: Az ama artmakta
Anaerob bakteremi <%5 (polimikrobiyaldır)
- Dirençli kökenlerde bir artma oldu
ESBL (+) GNÇ / CRE (sorun)
VRE / MRSA (sorun değil)
- Flukonazol'e inrensek dirençli Candida türlerinde bir seçilme oldu
C. krusei / C. glabrata (sorun değil)

Hemokültürde etken üretilmiş ise etkene yönelik AB verilir

1-De-eskalasyon

2-Eskalasyon

Yüksek riskli FEN'ik atakta MRSA kapsatma endikasyonları

- 1-Kateter giriş yeri enfeksiyonu**
- 2-kDYD enfeksiyonu (selülit)**
- 3-Pnömoni**
- 4-Sepsis**
- 5-Hemokültürde GPK üretilmesi**

58YE: AML hastası 1-1-2017'de hastanemizde allojenik HSCT yapılmış

KT: 1-9-2107 'de nüks AML nedeniyle KT (EMA) verilmiş

EMA: Etaposid / Mitoksantron / Sit-arabinozid

D1 → KT'nin 9 günü FEN'ik atak (üşüme titremeli 40 ateş / FM N / Sepsis kliniği yok)

Sefepim 3x2 gr iv + teikoplanin 1x400 mg iv

D3 → Tüm hemokültürlerden pansensitif E coli üredi

D4 → Tedavinin 4 günü ateşleri düştü

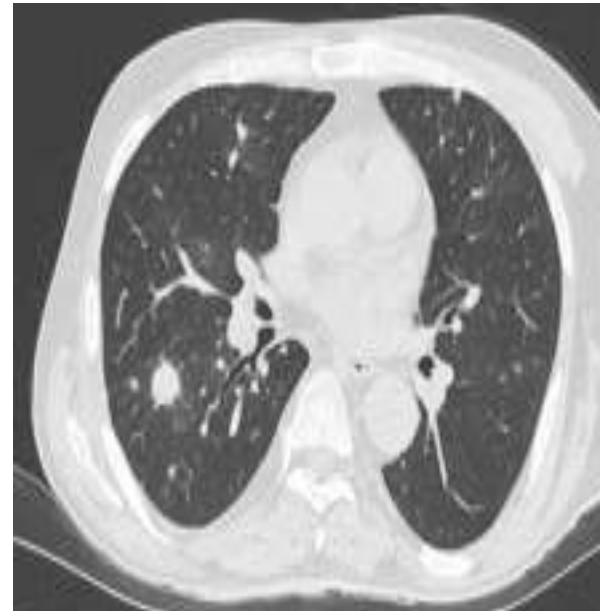
D14 → Tedavinin 14 günü Sefepim kesildi ve CRP 40 mg/L idi

D17 → FEN'ik atağın 17. gününden sonra CRP artmaya başladı (110 mg/L)

Hastada semptom ve ateş yok

D25 → FEN'ik atağının 25. günün CRP 300 mg/L / GM 5

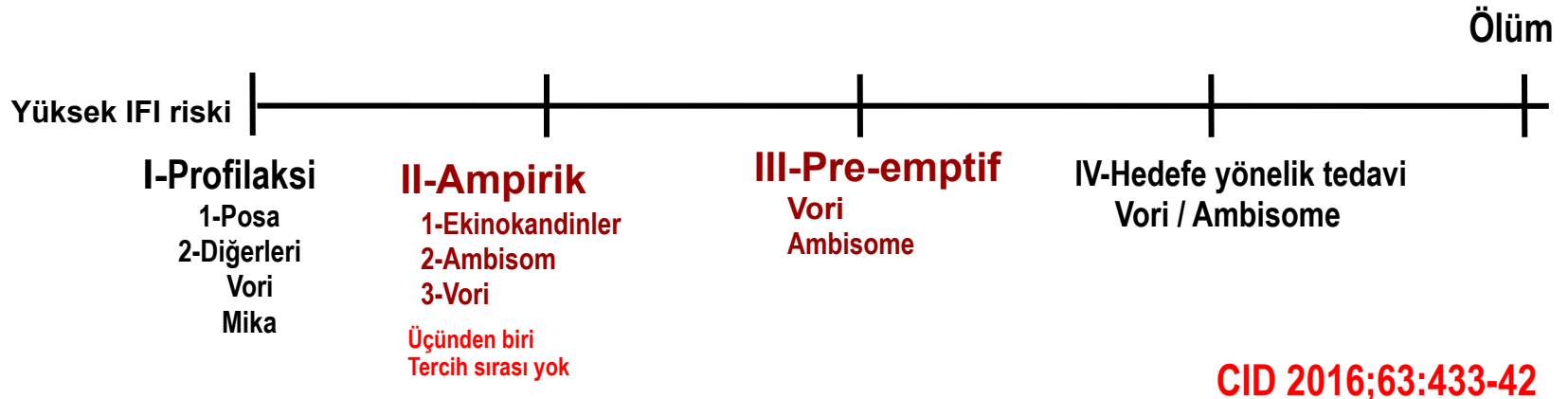
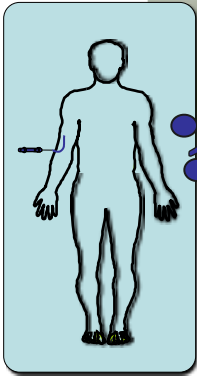
Ön tanı ve pre-emptif antifungal tedavi ?



İPA: Anti-fungal ilaç kullanımı (IDSA Aspergillozis Guidelines 2016)

Uygun konak

Mortalite oranı \geq %50

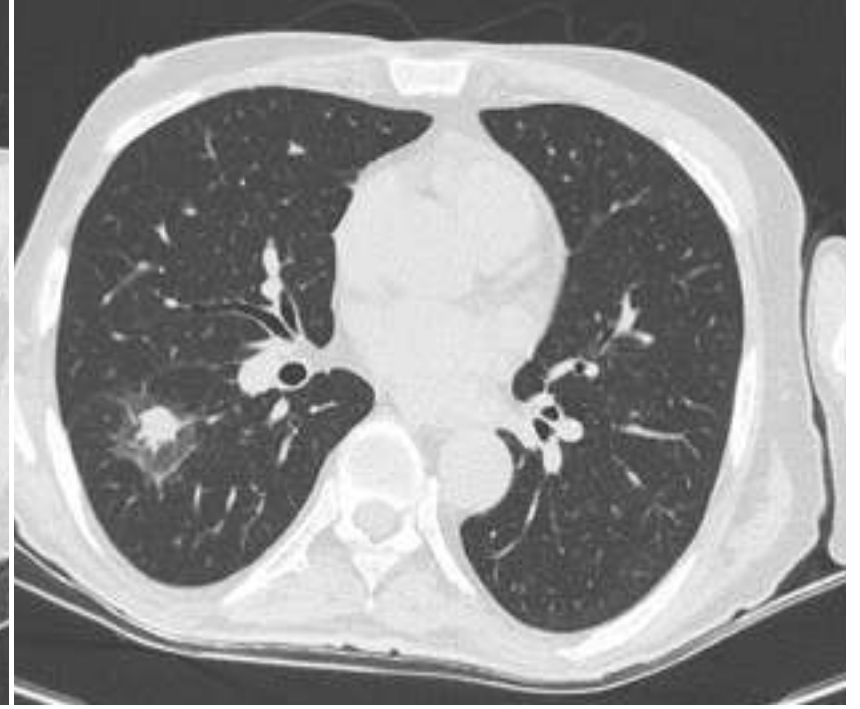




**Antifungal tedavinin 7. günü
Nodüller sayı ve boyut olarak artmış**



Antifungal tedavinin 21. günü
Nodüllerde hafif küçülme
Hilal belirtisi başlamış
GM 0.84



**Antifungal tedavinin 6. haftası
İPA'de belirgin gerileme**

FEN'ik atak	Lökosit (/mm ³)	Nötrofil (/mm ³)	CRP (mg/dl)	PCT (ng/ml)	Tedavi
FEN atağı 1.gün	40		174	7,5	Ampirik AB başlandı
2. gün			185	7	
3. gün	250		208		Pansensitif E coli üredi
5. gün			125	0,7	
7. Gün			76		
14. gün	40		40		AB kesildi
17. gün			109		
21. gün			177		
25. gün			302		Pre-emptif antifungal başlandı
27. gün	20		148		
38. GÜN	1820	810			
42. gün	3330	2710	48		

40YE: Yeni tanılı AML

KT (indüksiyon) (Posakonazol profilaksisi verilmedi)

D1 → KT'nin 10.günü FEN'ik atak → Ampirik antibiyotik

- 1-Yüksek riskli FEN'ik atak mı ? → AML ve HSCT sonucu FEN atağı yüksek risklidir
- 2-Hemokültür; kaç set alınmalı ?
- 3-Ampirik AB başlama süresi ?
- 4-Ampirik AB hangi etkenleri kapsamalı?
- 5-Ampirik AB seçimi ve yanıt süresi için kaç gün beklenmeli ?

40YE: Yeni tanılı AML

D1 → FEN'ik atak → Hemokültürde üreme yok; ampirik antibiyotiğe yanıtız (4-7 gün)

D7 → GM (-) / Toraks BT N

1-İFİ düşünelim mi?

2-İFİ tanısını nasıl koyabiliriz?

3-Tedavi yaklaşımı

Profilaksi / Ampirik tedavi / Pre-emptif tedavi / Hedefe(etkene) yönelik tedavi

40YE: Yeni tanılı AML

D1 → FEN'ik atak → Hemokültürde üreme yok; ampirik antibiyotiğe yanıtız

D7 → GM (-) / Toraks BT N

1-İFİ düşünelim mi?

2-İFİ tanısını nasıl koyabiliriz?

3-Tedavi yaklaşımı ?

Profilaksi / Ampirik tedavi / Pre-emptif tedavi / Hedefe(etkene) yönelik tedavi

4-Ampirik → Ekinokandin (Mikafungin)

Sonuç: Hasta toplam 2 haftada nötropeniden çıktı

Ardışık iki kez bakılan PNL >500 olmalıdır

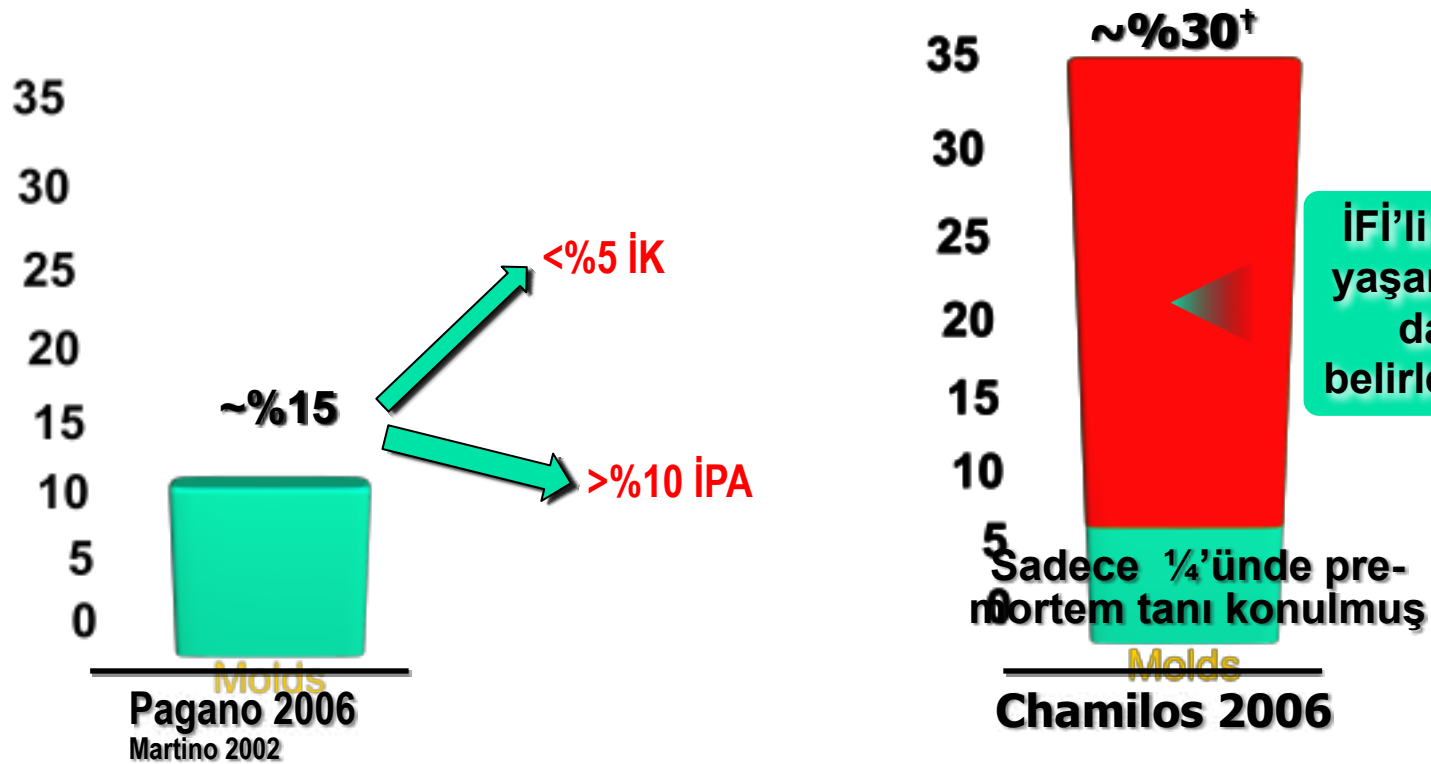
Bizde toplam 14 gün verip kestik

Evet

İFİ sıklığı (pre-mortem / post-mortem)

**Pre-mortem
(AML / Allojenik HSCT)**

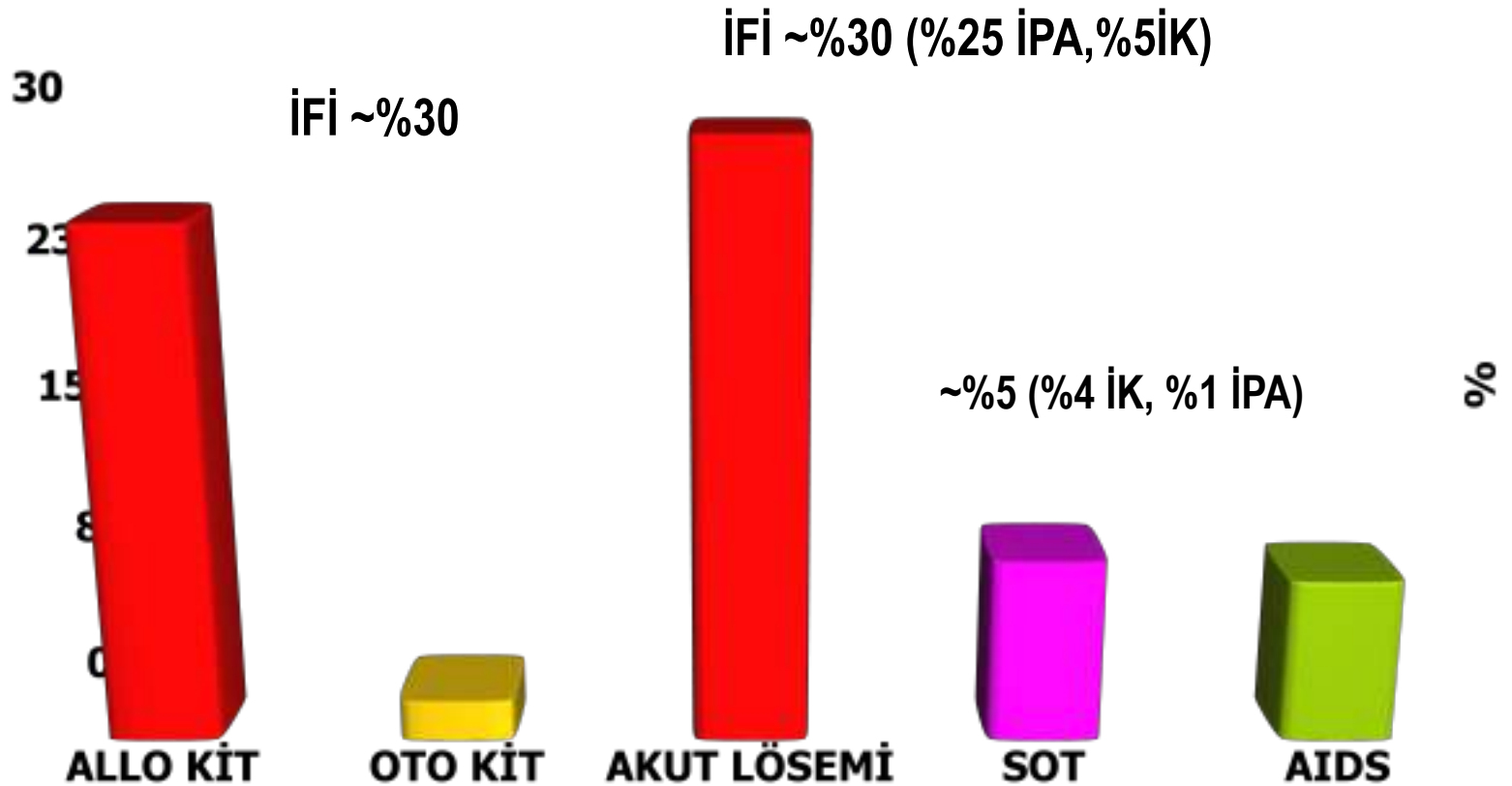
Post-mortem



- 1-Pagano L et al. Haematologica 2006; 91: 1068-1075.
- 2-Chamilos G et al. Haematologica 2006; 91: 986-9.
- 3-Martino et al. Brit J Haematol 2002;116:475-82

4 immüdüşkün hasta gurubunda İPA görölme sıklığı

AML indüksiyon KT'si görenlerde > allojenik KİT > SOT > AIDS > Otolog KİT







İFi etkenleri → Fırsatçıl funguslar

- **Küfler** (doğanın florası)
 - 1-Aspergillus cinsi (**5 tane**) → A. fumigatus, A flavus, A niger, A nidulans, A terreus
 - 2-Non-Aspergillus cinsi
 - Fusarium** → Görmedik (Sepsis yapabilir)
 - Scedosporium** → Görmedik (Sepsis yapabilir)
 - Mucorales** → Rinoserebral mukormikoz (görüyoruz)
- **Mayalar** (insanın florası)
 - 1-Candida (**5 tane**) → C. albicans ve non-albicans (C glabrata, C parapsilosis, C tropicalis, C krusei)
 - 2-Non-Candida mayaları → (**Ekino dirençli**) Trichosporon (Sepsis yapabilir) / Cryptococcus

Mayalar sepsis yapabilir

Küflerden hangi cinsler sepsis yapabilir; Fusarium, Scedosporium

	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. terreus</i>
Macroscopic morphology	<ul style="list-style-type: none">• Velvety or powdery• At first white than turning dark greenish to gray with a narrow white border.• Reverse white to tan	<ul style="list-style-type: none">• Woolly• At first white to yellow than turning black• Reverse white to yellow	<ul style="list-style-type: none">• Velvety• Yellow to green or brown• Reverse goldish to red brown	<ul style="list-style-type: none">• Usually velvety• Cinnamon brown• Reverse white to brown
Picture				

Candida

- >150 tür
- Yaklaşık 15 tür insanda infeksiyon etkeni

- İnvazif infeksiyonların >% 90'ı (5 tür);
 - *C. albicans*
 - *C. glabrata*
 - *C. parapsilosis*
 - *C. tropicalis*
 - *C. krusei*

Sık izole edilen Candida türler; (ilk 2'si en sık)

C. albicans

C. tropicalis

C. parapsilosis → **Ekinokandine yanıt düşük ?**

C. glabrata → Flu'a duyarlı ise 800 mg/gün ver

C. krusei → Flu'a dirençli, vorin 'a duyarlı ?

Rutinde görülmiyen 2 Candida türü AmB'e dirençli

C. lusitaniae → AmB'ye dirençli

C. guilliermondii → AmB'ye dirençli

Aspergillus terreus AmB'e intrensek dirençlidir

İntrensek dirençli funguslarda duyarlılık testi yapılmaz

Küflerden;

1-A terreus AmB'ye intrensek dirençli

2-FSM'den sadece Mucorales AmB'ye duyarlı; diğer ikisi ise dirençli

3-FSM'den M dışı olanlara: Azoller (vori, posa ve isavu) etkili

3-Mucorales: Vori ve ekinokandinlere dirençli / AmB, posa ve isavu etkili

Mayalardan;

C. krusei: Flu dirençli

C. glabrata: Doza bağımlı duyarlı

Candida dışı mayalar (*Cryptococcus* ve *Trichosporon*) ekinokandinlere dirençli

C. lusitaniae / *C. guilliermondii* → AmB'ye dirençli

2008 EORTC/MSG Rehberinde nonendemik İFİ'lerin klinik tabloları

1-İPA

2-Trakeobronşit

Bronkoskopide trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya eskar görülmesi

3-Sinonazal enfeksiyon

4-MSS enfeksiyonu

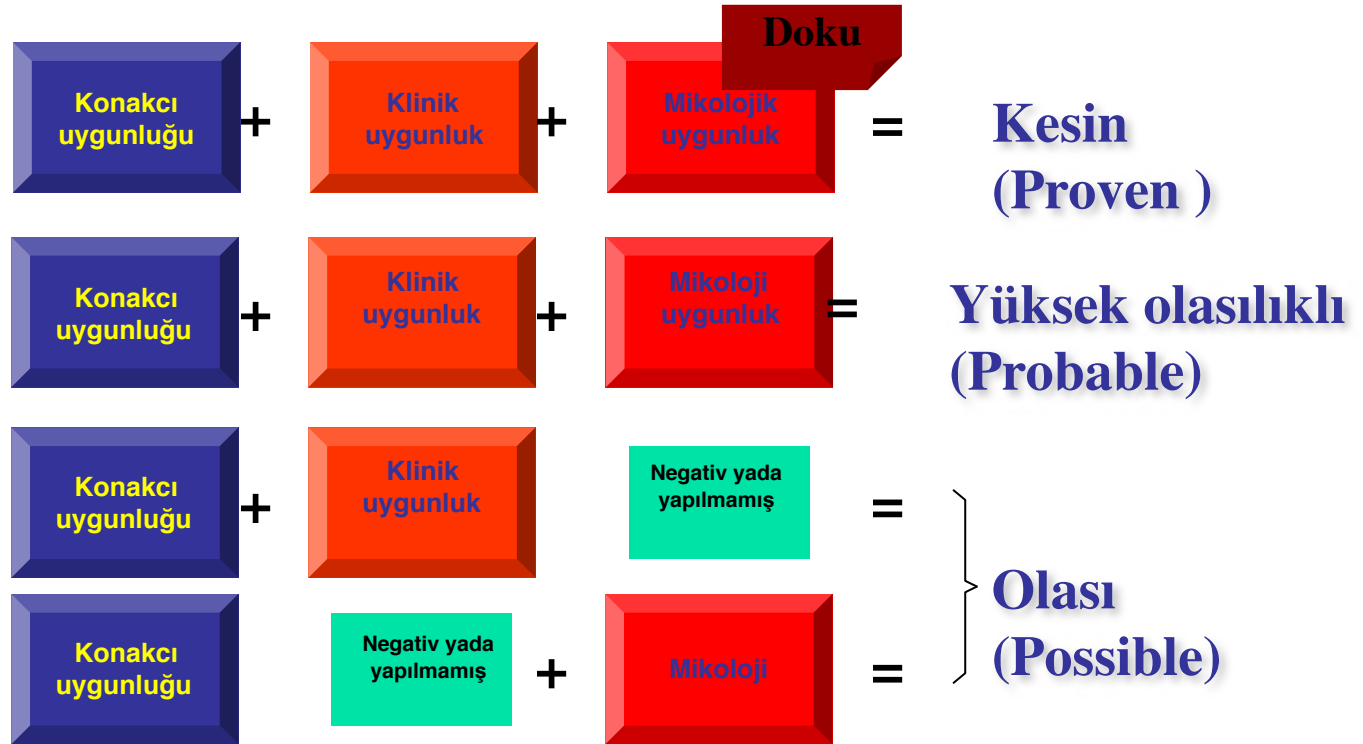
5-Dissemine kandidiyaz

İFİ'li hastalara ölmeden nasıl tanı koyabiliriz? EORTC/MSG tanı kriterleri (Triat)



Pauwa et al .*Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21

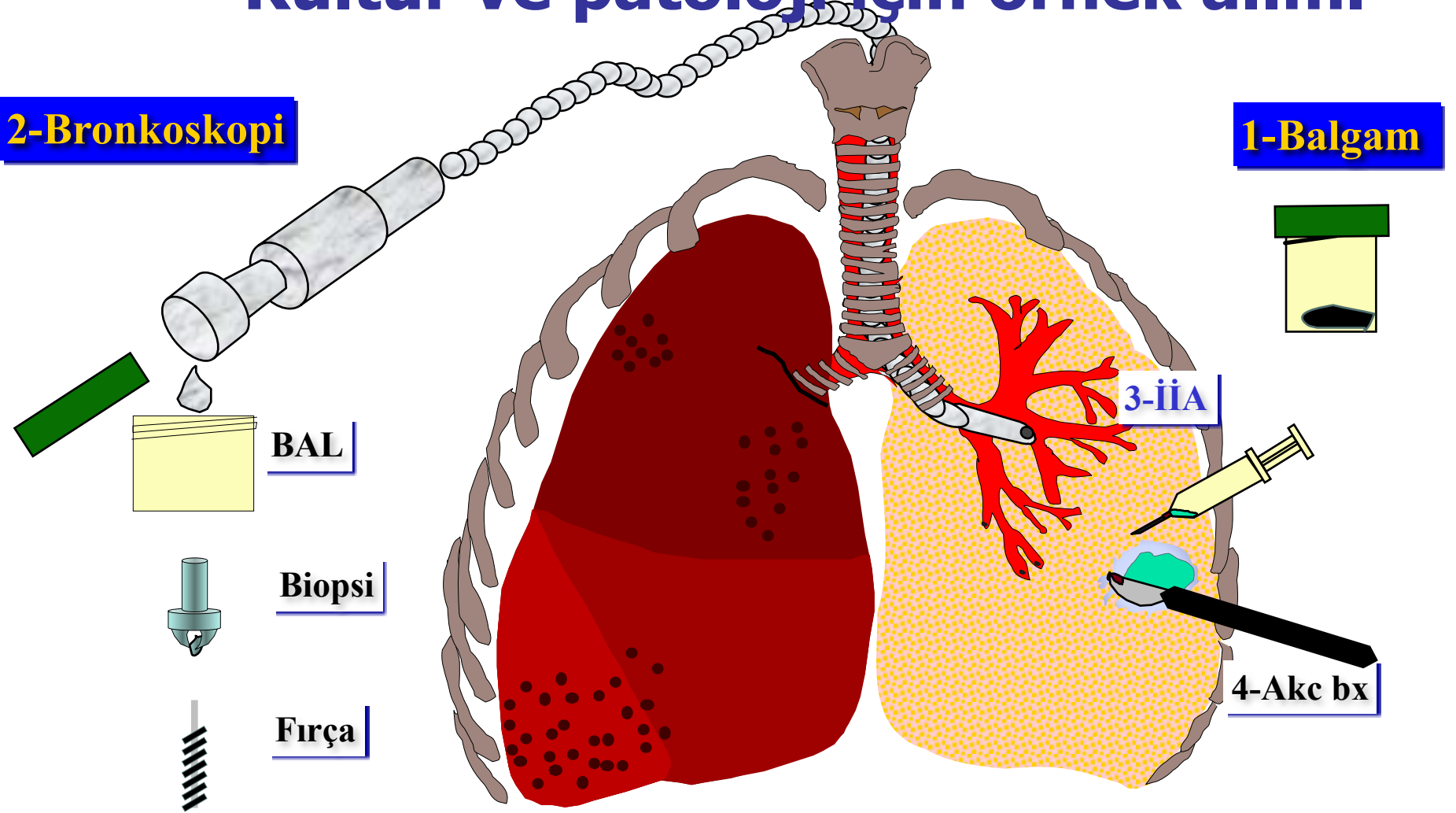
İPA: Tanı (3P?)

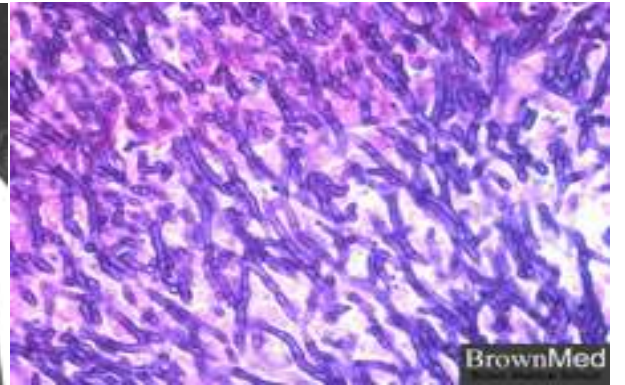
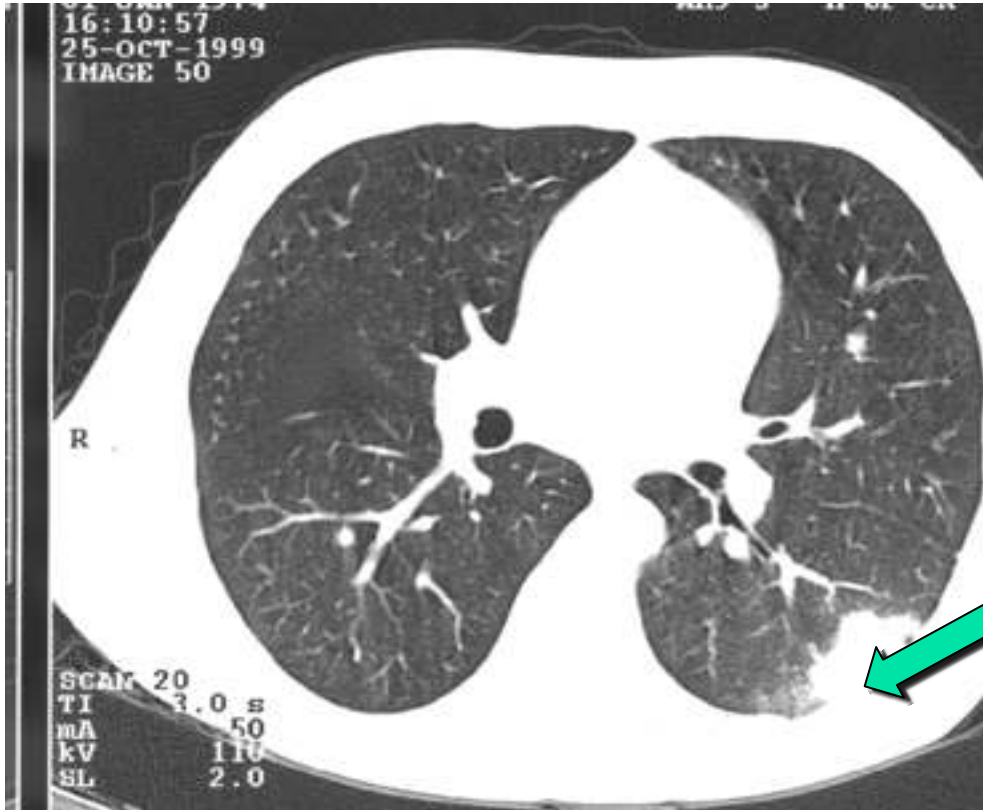


Kültür ve patoloji için örnek alımı

2-Bronkoskopi

1-Balgam





TTİAB veya VATS'la örnek alınabilir
Dokuda hifler görülür veya üretilirse
Tanı: Kesin İPA'dır

EORTC/MSG ölçütlerine göre → Bu olgu olası İPA

**Konak faktörü
uygunluğu
(Uygun konak: AML)**

+

**Radyolojik
veya Klinik
uygunluk**

+

**Mikrobiyolojik
uygunluk**

Yok



BT'de tabanı plevraya dayalı opasite

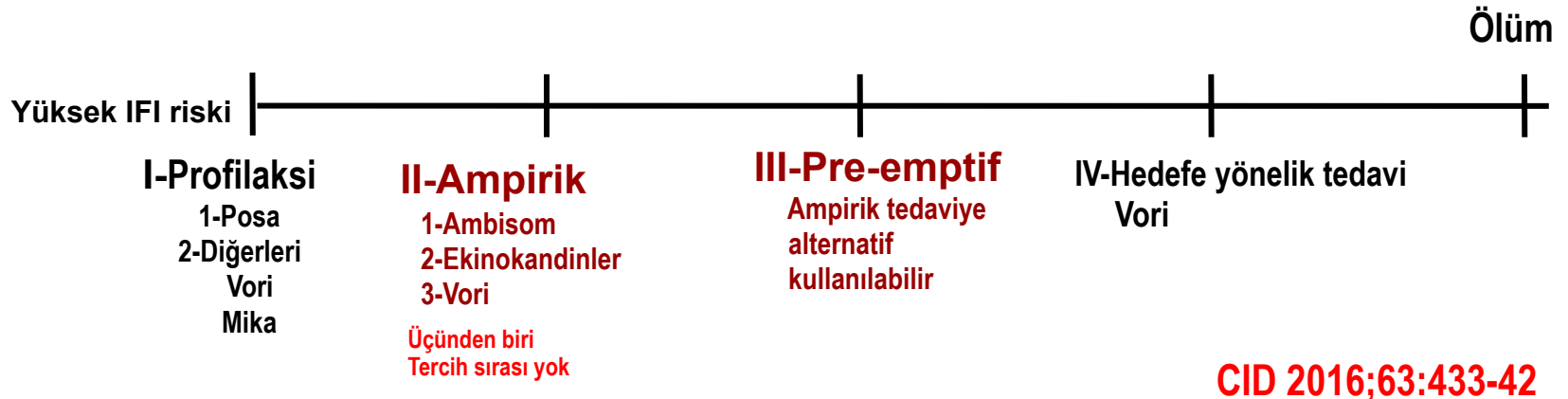
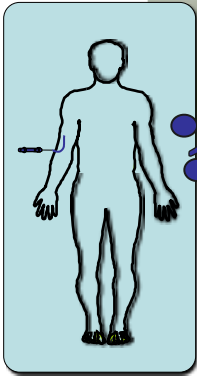
ve

Öksürük ve yan ağrısı

İPA: Anti-fungal ilaç kullanımı (IDSA Aspergillosis Guidelines 2016)

Uygun konak

Mortalite oranı \geq %50



CID 2016;63:433-42

SOT'lularda iFi

Kc Tx: Kısa ve uzun dönemde karşılaşılan sorunlar

I-Rejeksiyon (Akut / Kronik)

II-Primer Kc hastalığının nüksü

III-Biliyer komplikasyonlar

IV-İmmünsüpresyonun komplikasyonları

1-Enfeksiyonlar → İFİ

2-Hipertansiyon

3-Böbrek yetersizliği

4-Kanserler

5-Matabolik hastalıklar: DM, obesite, dislipidemi, OP

Kc Tx sonrası immünsüpresyon

Ana kombinasyon: Prednizolon + Takrolimus + Mikofenolat mofetil

I-İlk 3 ayda ciddi immünsüpresyon olur

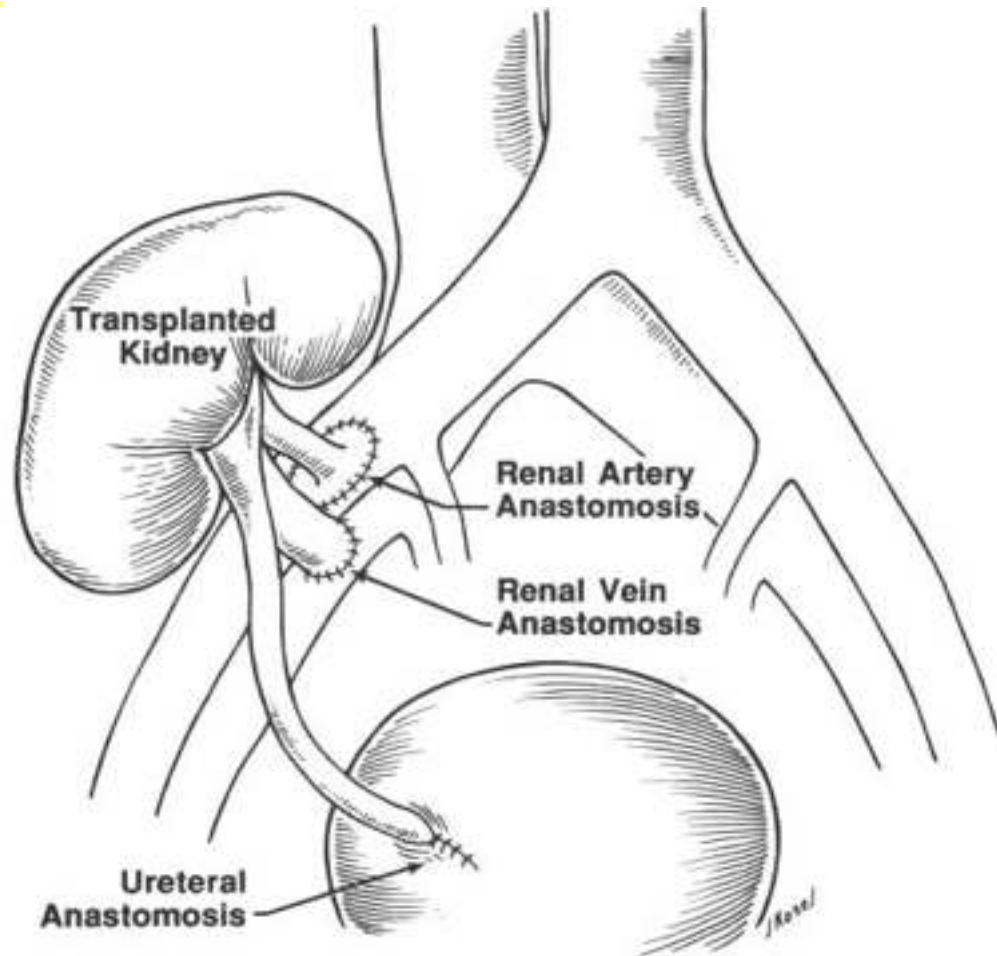
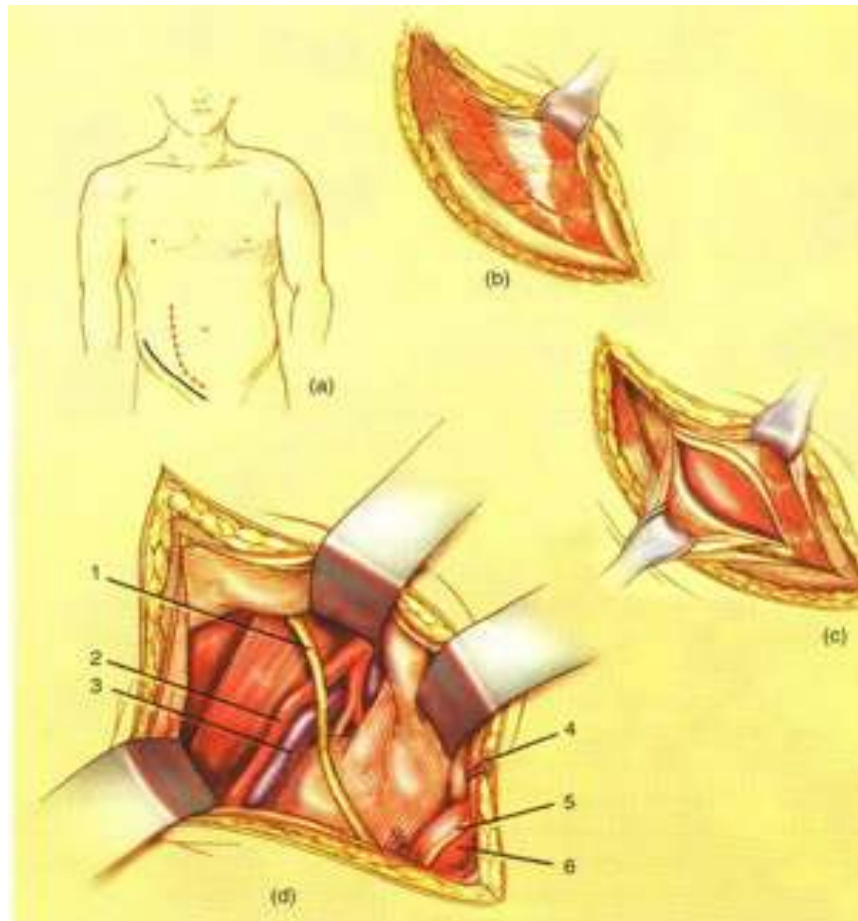
II-3-6 ay arası orta,

III-6 aydan sonra hafif immünsüpresyon; sadece düşük doz takrolimus

6 aylık sürede KFT normalleşince ve rejeksiyon yoksa

Tekli ilaca geçilir (çoğunlukla CNI)

RENAL TRANSPLANTASYON



İDAME TEDAVİSİ PROTOKOLLERİ

ÜÇLÜ TEDAVİ REJİMLERİ

– En yaygın protokol

- **Ana kombinasyon: Prednizolon + Takrolimus + Mikofenolat mofetil**
- **CsA + MMF/MYF + PRD**
- **FK + AZA + PRD (gebelik)**
- **CsA + AZA + PRD (gebelik)**
- **FK + SRL/EVR + PRD**
- **MMF/MYF + SRL + PRD**

SOT'lularda İFİ: Epidemiyoloji

1-İFİ sıklığı ve gelişim zamanı grefte ve antifungal profilaksiye göre değişir

2-İFİ'lerin çoğu İK ve azı İA'dur

3-İFİ insidansı ~ %5 bulunmuştur: İK ~ %4 ve İA ~%1 (0.2-3.5)

4-Antifungal profilaksi yapılanlarda İK başlama zamanı 3-6 arasına kaymıştır

5-İPA: İlk 3 ayda sık; Niçin ?

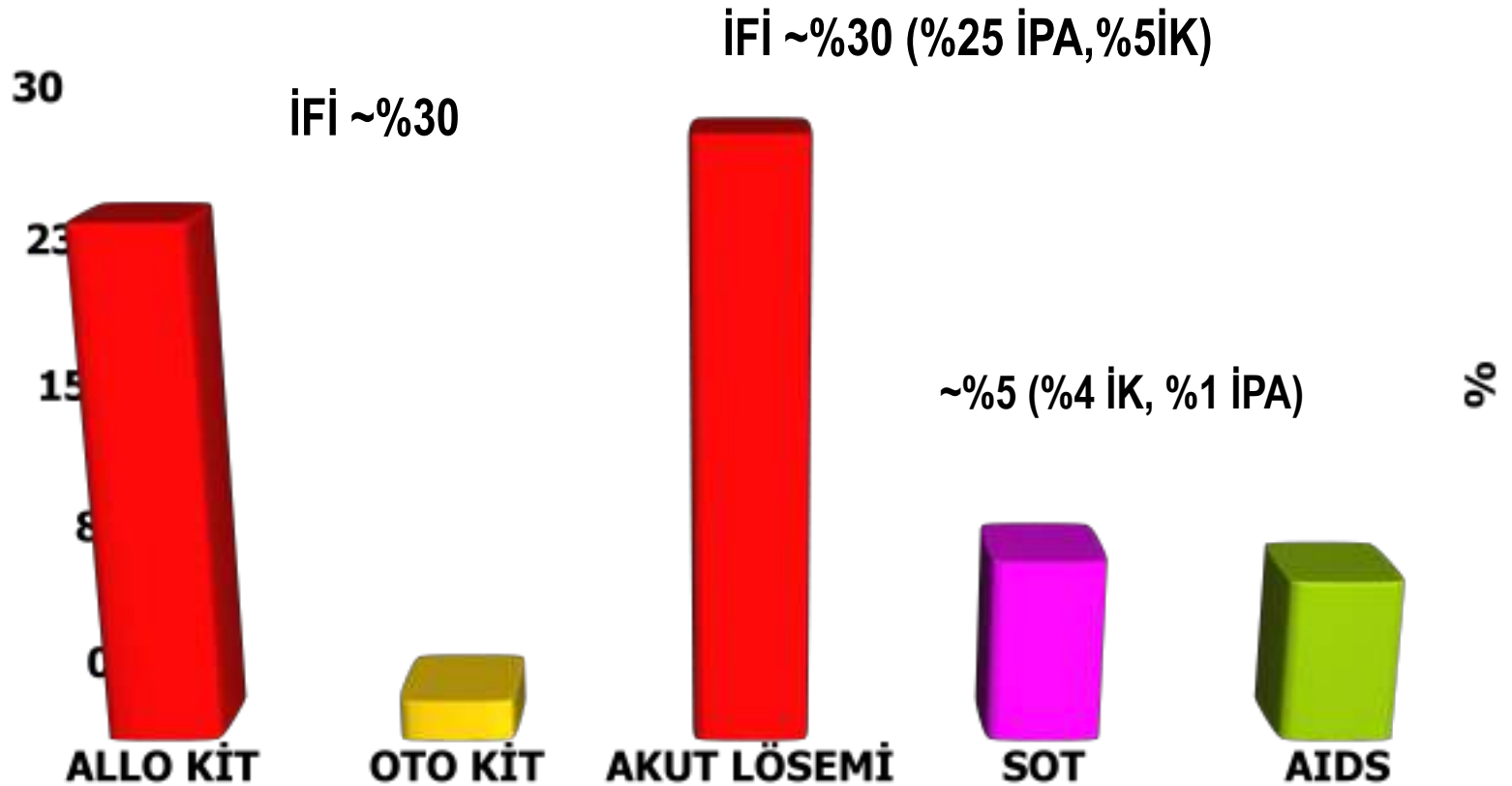
AKY / Dekompanse sirozluların Tx

Ekinokandin profilaksisi yerine Flu profilaksisi yapılmışsa

6-Kriptokokoz geç görülen bir enfeksiyon (1.5-5 yıl arası)

4 immüdüşkün hasta gurubunda İPA görölme sıklığı

AML indüksiyon KT'si görenlerde > allojenik KİT > SOT > AIDS > Otolog KİT



SOT'lularda PJP

1-Profilaksi yapılmıyanlarda ~%10 (5-15)

2-Bu oran farklığı gerfte ve immünsüpresyona göre değişmektedir

3-Akc veya kalp-akc Tx olanlarda daha fazla görölmektedir (İPA gibi)

4-Diğer risk faktörleri

Uzun KS kullanımı

Antilenfosit tedavisi

Alemtuzumab tedavisi

CMV hastalığı

Greft rejeksiyonu

Profilaksi almıyor olması

3-Prpfilaksi yapılanlarda ilk yıl PCP insidansı <%1

4-Profilaksi kesilmesinden somraki 1 yılda ise ~%10 (5-15)

5-Radyolojide buzlu cam görünümü ve bilateral diffüz interstisyel infiltrasyonlar

SOT'lularda İFi klinik sendromları

1-Akciğer semptomları (Pnömoni,PJP,CMV pnömonisi, İPA)

2-Nörolojik semptomlar (İA)

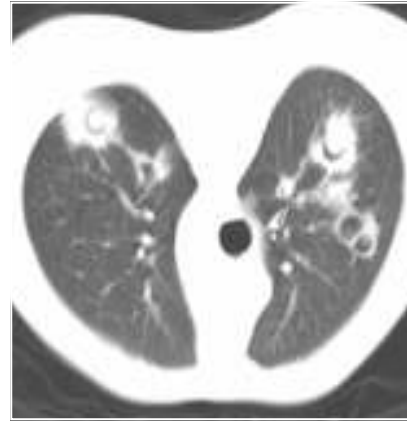
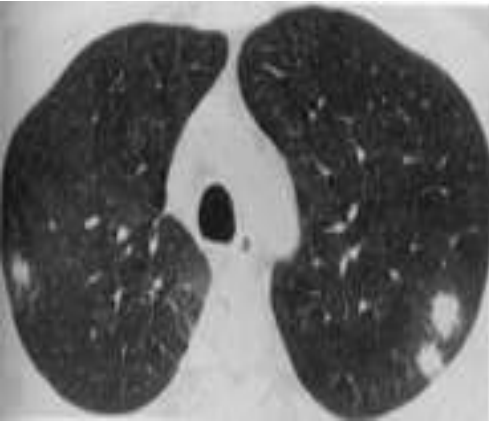
3-Kutaneal erüpsiyonlar

4-Sepsis (İK)→Septik şok tedavisinde hangi etkenler kapsatılmalıdır ?

ESBL (+) E coli + MRSA + Candida kapsatılmalı mı ?

İPA Tanısı → Klinik kriter (İPA'da sadece Radyoloji klinik kriter olarak alınmış)

- Genellikle ilk 3 ayda görülür
- Akciğer semptomları olanda düşün
- Pnömonilerin ancak %5 dir (öncelikle bakteriyal ve viral etiyoloji düşün)
- BT'de 4 bulgudan 1 nin varlığı
 - 1-Nodüller / kitleler
 - 2-Halo'lu nodüller / kitleler (Nötropeniklerde SOT'lulara göre daha özgül)
 - 3-Yarım-ay bulgusu
 - 4-Kavite



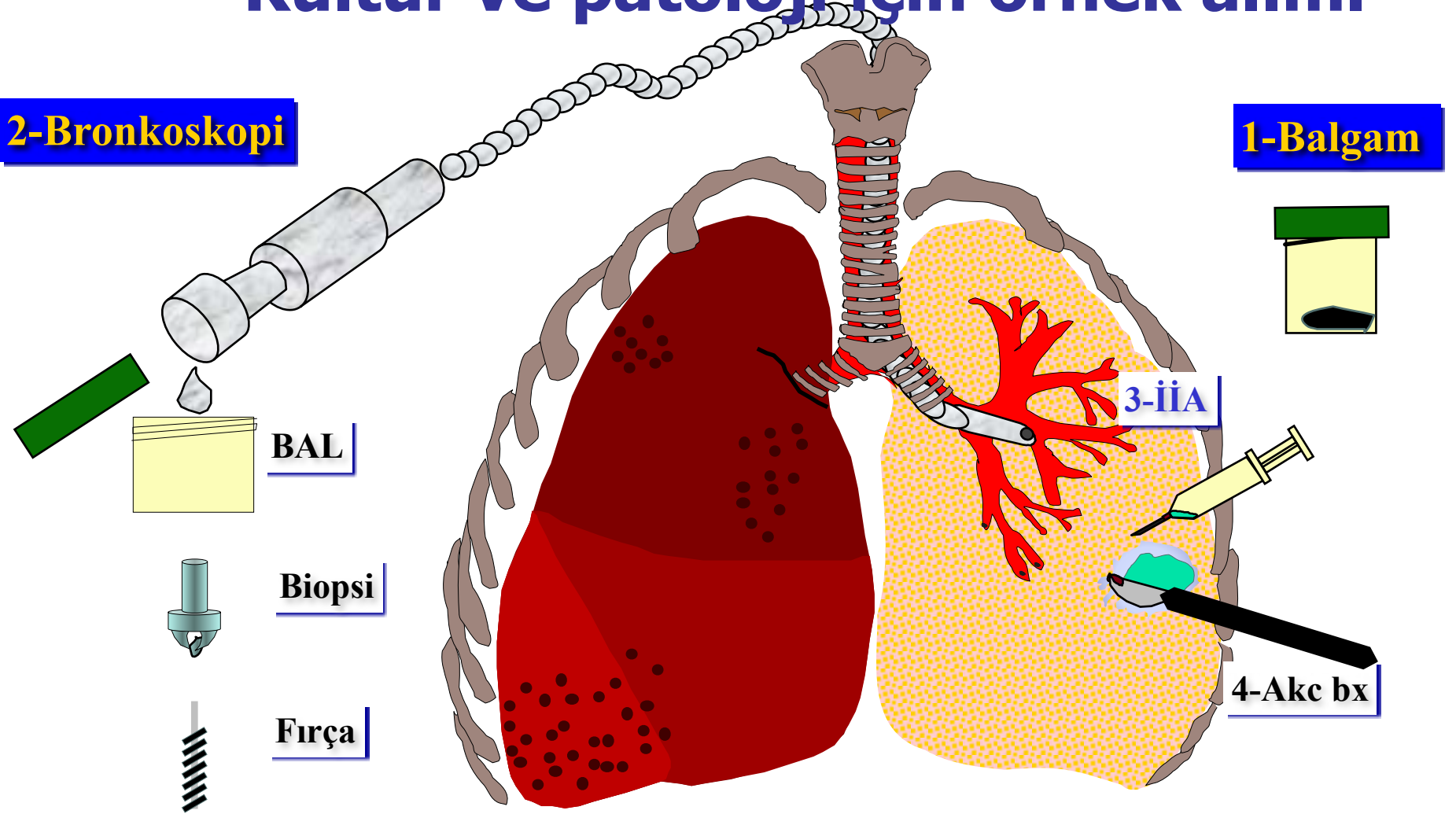
İPA Tanısı → Mikolojik kriter

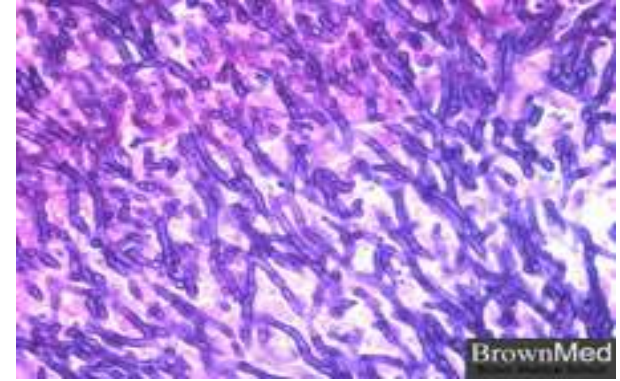
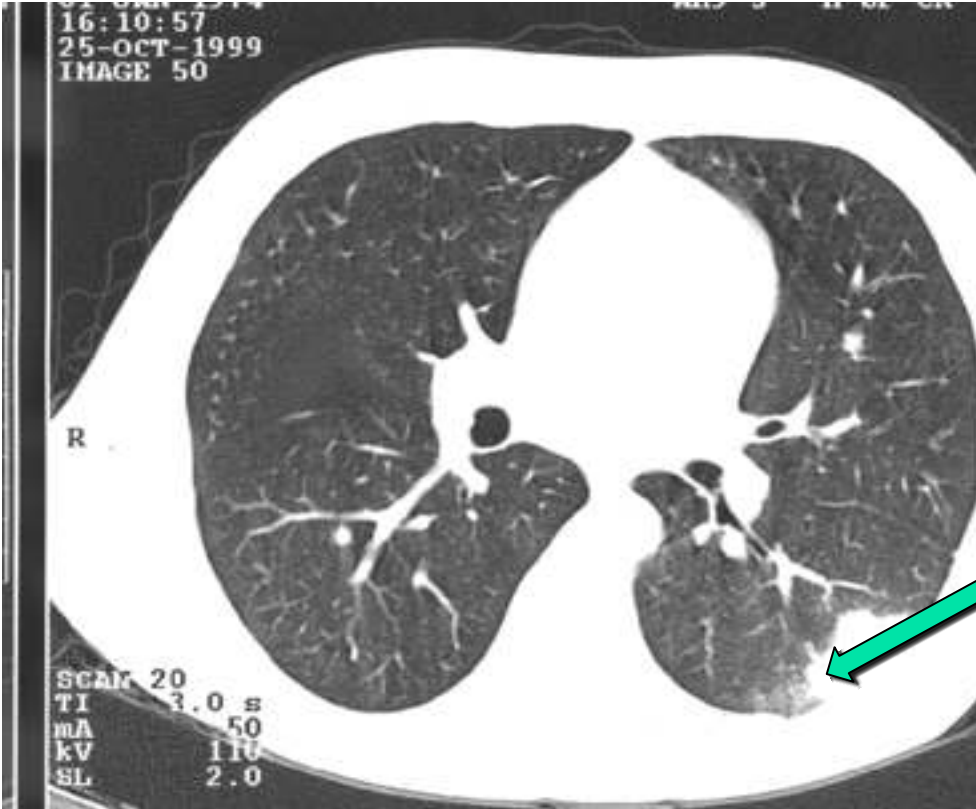
- Direkt testler → Direk mikroskopi veya kültür veya sitoloji
Balgam / BAL / Debritman örneğinde
Doğrudan küflerin (hiflerin) gösterilmesi veya
Kültürde küflerin üretilmesi (Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes, Scedosporium spp)
- İndirek testler (antijenin saptanması)
Aspergilloz: Serum ve BAL GM antijen tayini (SOT'lularda güvenilir değil)

Kültür ve patoloji için örnek alımı

2-Bronkoskopi

1-Balgam





TTiAB veya VATS'la örnek alınabilir
Dokuda hifler görülür veya üretilirse
Tanı: Kesin İPA'dır

EORTC/MSG ölçütlerine göre → Bu olgu olası İPA

**Konak faktörü
uygunluğu
(Uygun konak
AML, allojenik HSCT,
SOT'lular)**

+

**Radyolojik
veya Klinik
uygunluk**

+

**Mikolojik
uygunluk**

Yok



BT'de tabanı plevraya dayalı opasite

ve

Öksürük ve yan ağrısı

SOT'lularda İPA için antifungal ilaç kullanımı

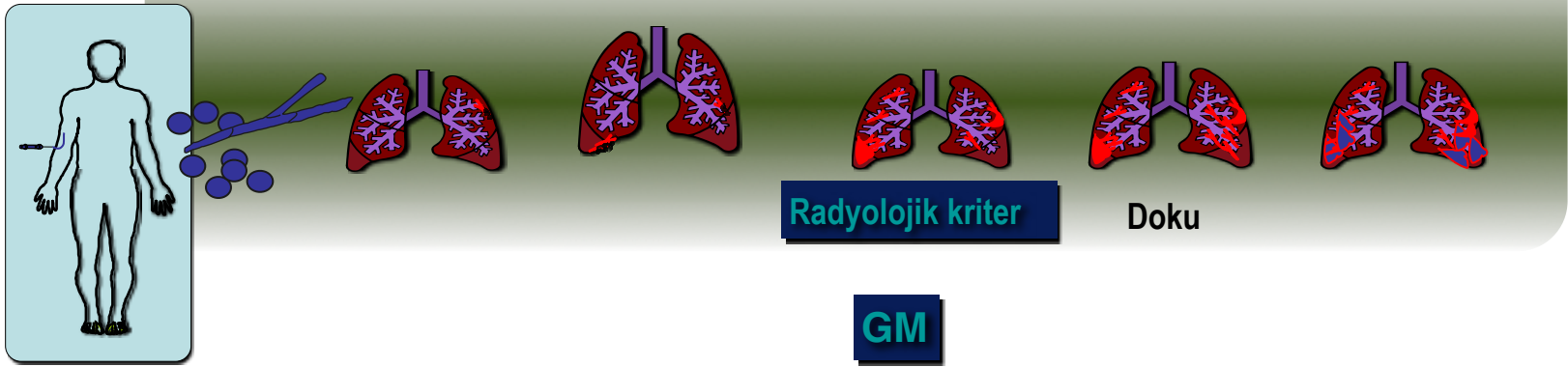
1-İPA için yüksek risklilerde profilaksi önerilir

2-İPA için ampirik antifungal ilaç kullanımı yok

3- İPA için preemptif ve hedefe yönelik antifungal ilaç kullanımı var

Uygun konak: SOT (Kc Tx) → Kc Tx hastalarında İPA prevalansı %0.5

Mortalite oranı \geq %50



Ölüm

I-Profilaksi

II-Ampirik

(SOT'lularda yok)

III-Pre-emptif

Vori / L-AmB

IV-Hedefe yönelik tedavi

Vori / L-AmB

İK riski yüksek: Flu (100-400 mg/g)

İA riski yüksek: Ekino, L-AmB (1 mg/kg/g)

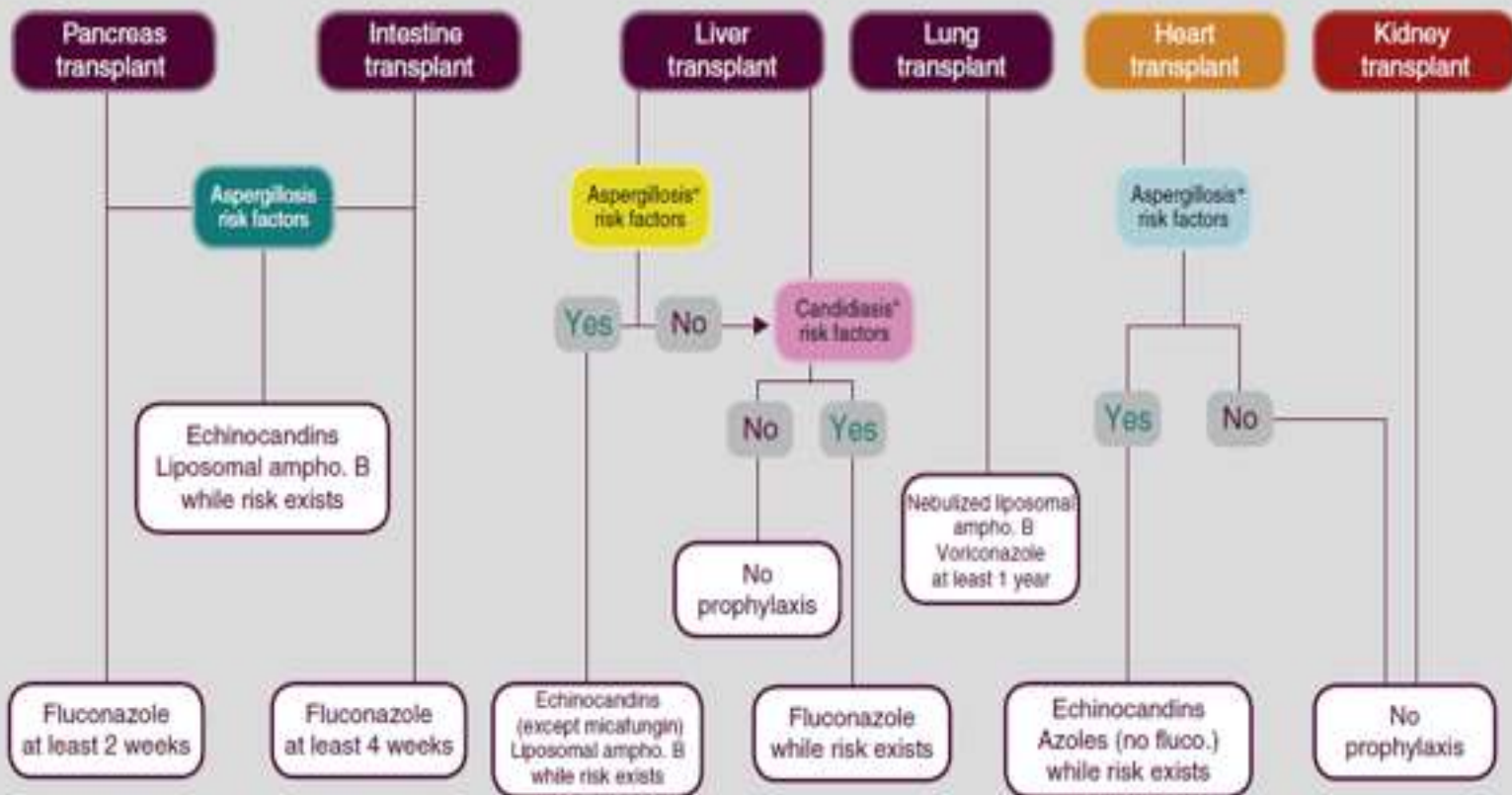
Süresi:1-4 hafta arası

İFİ riski düşük: Profi verme

Anesi et al. Infect Dis Clin N Am 2015

SOT'larda antifungal profilaksi algoritması

Prevention from infections caused by *P. jirovecii* with cotrimoxazole during one year preferably



ASPERGILLOSIS HIGH RISKS

- Overimmunosuppression
- Acute graft rejection
- Hemodialysis
- Initial graft dysfunction
- Anastomosis problems
- Post-transplant need of laparotomy
- Infection by CMV

*ASPERGILLOSIS HIGH RISK FACTORS IN LIVER TRANSPLANT

- Retransplant
- Post-transplant renal failure requiring dialysis
- Pre-transplant fulminant hepatic failure
- Non-healing surgical re-intervention

*CANDIDIASIS HIGH RISK FACTORS IN LIVER TRANSPLANT

- Existence of more than one episode of acute rejection during the first month, requiring the use of steroids or monoclonal antibodies
- Initial graft dysfunction
- Acute renal failure not requiring dialysis
- Previous renal failure
- MELD >30
- Multibacterization by candida

*ASPERGILLOSIS HIGH RISK FACTORS IN HEART TRANSPLANT

- Hemodialysis
- Post-surgical re-examination
- Environmental colonization by aspergillus
- Disease by CMV

Table 1

Epidemiology of invasive fungal infection in solid organ transplant recipients

Organ Transplanted	IFIs in Order of Decreasing Frequency
Kidney	<i>Candida</i> > <i>Crypto</i> > <i>Aspergillus</i> > Endemic mycoses > Molds > PJP
Liver	<i>Candida</i> > <i>Aspergillus</i> > <i>Crypto</i> > Endemic mycoses > Molds > PJP
Pancreas	<i>Candida</i> > Endemic mycoses > <i>Aspergillus</i> ≈ <i>Crypto</i> > Molds > PJP
Lung	<i>Aspergillus</i> > <i>Candida</i> > Molds > <i>Crypto</i> > PJP > Endemic mycoses
Heart	<i>Candida</i> > <i>Aspergillus</i> > Molds > <i>Crypto</i> > Endemic mycoses > PJP
Small bowel	<i>Candida</i> > <i>Crypto</i> > <i>Aspergillus</i> > Endemic mycoses > Molds > PJP

Anesi et al. Infect Dis Clin N Am 2015

**Kc Tx hastalarında profilaktik antifungal kullanım endikasyonları
Aşağıdakilerden 1 tanesinin olması yeterlidir**

1-Re-Tx

2-Böbrek yetersizliği (özellikle diyaliz gerektiren)

3-AKY olana Tx yapılmış olması

4-MELD >30 olan sirozluya Tx yapımışsa

5-Revizyon ameliyatı (en çok biliyer kaçağa ikincil)

Zaragoza et al. Rev Iberoam Microl 2016

1) Antifungal prophylaxis with echinocandins is recommended under the following circumstances:

A) Liver transplant with at least one of the following major risk factors:

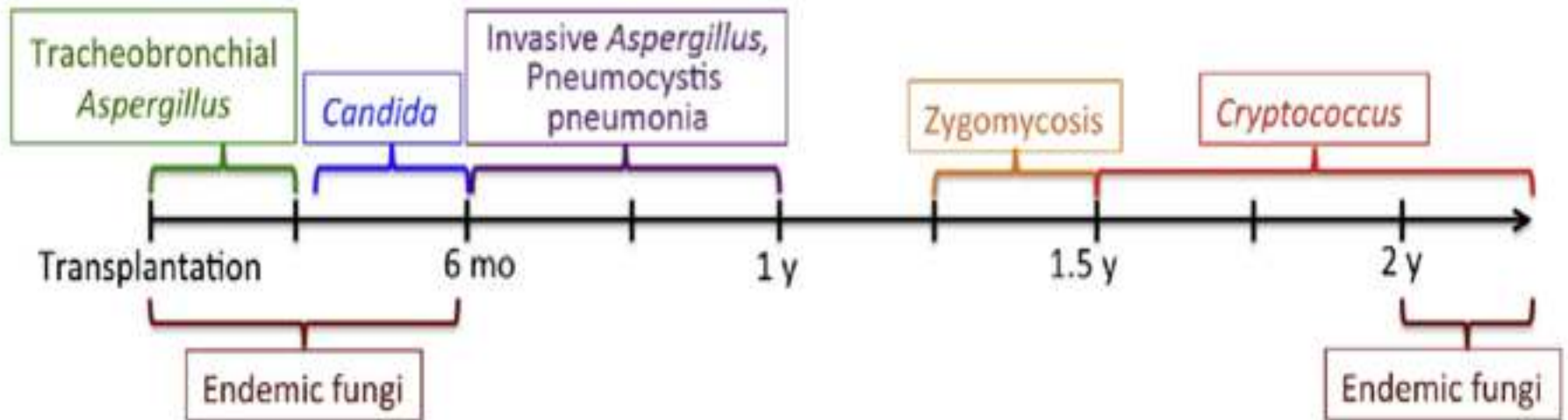
- Re-transplant
- Post-transplant renal failure requiring dialysis
- Pre-transplant fulminant hepatic failure
- Surgical re-intervention (not early)
- MELD > 30

2) Antifungal prophylaxis with fluconazole is recommended under the following circumstances:

A) Liver transplant without major risk factors (see RECOMMENDATION 1) with at least one of the following candidiasis risk factors (minor):

- MELD 20–30
- Split or living donor
- (Y Roux) Choledochojejunostomy
- Increased transfusion requirements (more than 40 units of blood derivatives)
- Renal failure not requiring replacement therapy (CCr < 50 ml/min).
- Early re-intervention
- Multifocal colonization or infection by *Candida*

Antifungal profilaksi alan SOT'lularda IFI görölme zamanı



Anesi et al. Infect Dis Clin N Am 2015

Table 3

Pulmonary invasive fungal infections based on radiographic findings

Radiographic Findings	Causative Fungi
Pulmonary nodules or masses	<i>Aspergillus</i> <i>Histoplasma</i> <i>Blastomyces</i> <i>Coccidioides</i> <i>Cryptococcus</i> Agents of mucormycosis <i>Fusarium</i> Phaeohyphomycosis
Pulmonary GGOs	PJP <i>Histoplasma</i>

SOT'lularda İFi: Candida sepsisi (İK)→Ekinokandin

1-%70 üretilebilir

2-B-Glükan: Duyarlılığı %70 ve özgüllüğü %90

3-Kandida skoru: Ampirik başlamak için

4-İK risk faktörleri

İnbarsak, pankreas ve Kc Tx > Böbrek, kalp ve akc

Uzun süre AB kullanımı

TPN

Uzun süre YBÜ kalma

Yeni geçirilmeiş CMV hastalığı

Greft rejeksiyonu

Erken cerrahi reeksplorasyon

DM

Diyaliz

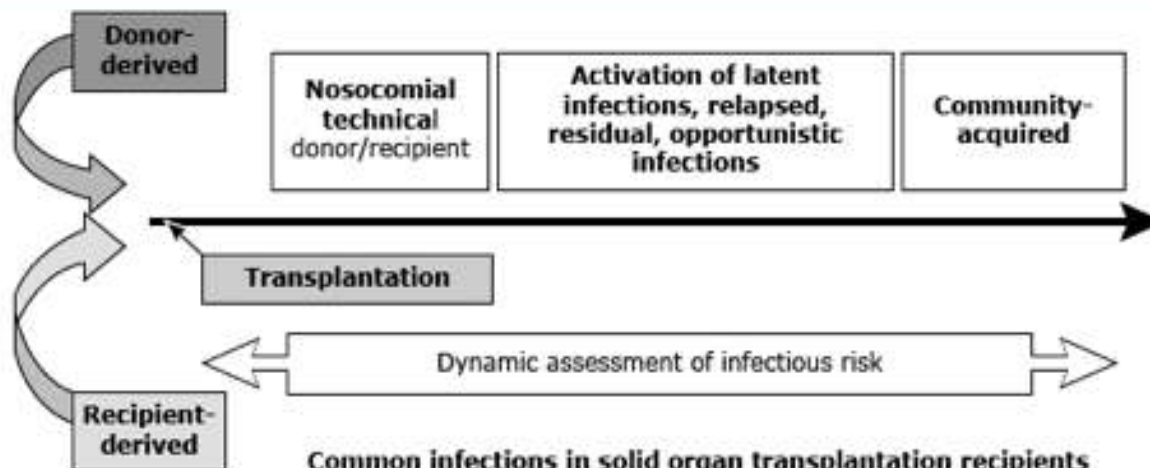
SOT'lularda profilaksi süresi

Tx sonrası 1.haftada başlanır ve toplam 4 hafta sürdürülür

Suggested approach to antifungal prophylaxis for organ transplant recipients

Transplant organ	Targeted pathogen*	High risk characteristics	Agent †	Duration
Liver	Aspergillus	Poor allograft function; fulminant hepatic failure pretransplantation; reexploration or retransplantation; hemodialysis; isolation of Aspergillus from any site	Lipid AmB ² or an echinocandin	1 to 4 weeks
Liver	Candida	Repeated operation; higher intraoperative transfusion requirements; longer operation time; renal failure; ICU stay	Fluconazole Alternatives: an echinocandin or lipid AmB ²	1 to 4 weeks
Lung	Aspergillus	Airway specimen cultures positive for Aspergillus, particularly for patients with rejection or poor graft function; increased immunosuppression; CMV infection; obliterative bronchiolitis	Itraconazole or voriconazole [®] or lipid AmB ² (full dose intravenous) ± nebulized AmB	Depends on CT findings and clearance of sputum cultures, appearance of tracheal anastomosis, 1 to 6 months
Pancreas	Candida	All procedures (Risk increased with enteric drainage, anastomotic leak, pancreas transplantation after kidney transplantation, pancreatitis)	Fluconazole Alternatives: an echinocandin or lipid AmB ²	4 weeks
Bowel	Candida	All procedures (Risk increased with peritonitis or leaks, reexploration, renal failure, ischemia, CMV infection, parenteral nutrition)	Fluconazole May use an echinocandin or lipid AmB ² as alternatives.	2 to 4 weeks

The timeline of infections following solid organ transplantation^[1-3]



Common infections in solid organ transplantation recipients

<p>Antimicrobial-resistant species:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRSA • VRE • <i>Candida</i> species (non-<i>albicans</i>) <p>Aspiration Line infection Wound infection Anastomotic leaks/ischemia <i>Clostridium difficile</i> colitis</p> <p>Donor-derived (uncommon): HSV, LCMV, rabies, West Nile</p> <p>Recipient-derived (colonization): <i>Aspergillus</i>, <i>Pseudomonas</i></p>	<p>With PCP and antiviral (CMV, HBV) prophylaxis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BK polyomavirus nephropathy • <i>Clostridium difficile</i> colitis • Hepatitis C virus • Adenovirus, influenza • <i>Cryptococcus neoformans</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <p>Anastomotic complications</p> <p>Without prophylaxis add: <i>Pneumocystis</i> Herpes viruses (HSV, VZV, CMV, EBV) Hepatitis B virus <i>Listeria</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Toxoplasma</i>, <i>Strongyloides</i>, <i>Leishmania</i>, <i>Trypanosoma cruzi</i></p>	<p>Community-acquired pneumonia, urinary tract infection: <i>Aspergillus</i>, atypical molds, <i>Mucor</i> species <i>Nocardia</i>, <i>Rhodococcus</i> species</p> <p>Late viral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMV (colitis/retinitis) • Hepatitis (HBV, HCV) • HSV encephalitis • Community-acquired (SARS, West Nile) • JC polyomavirus (PML), skin cancer, lymphoma (PTLD)
---	---	---

Antifungaller: Anlatım çizelgesi

1-Tarihçesi / Sınıflaması / Etki mekanizması / Direnç mekanizması

2-FK özellikleri / MİK değerleri / FD özellikleri

6-İlaç etkileşimi

7-EMA endikasyonları

8-Rehberlerdeki yeri

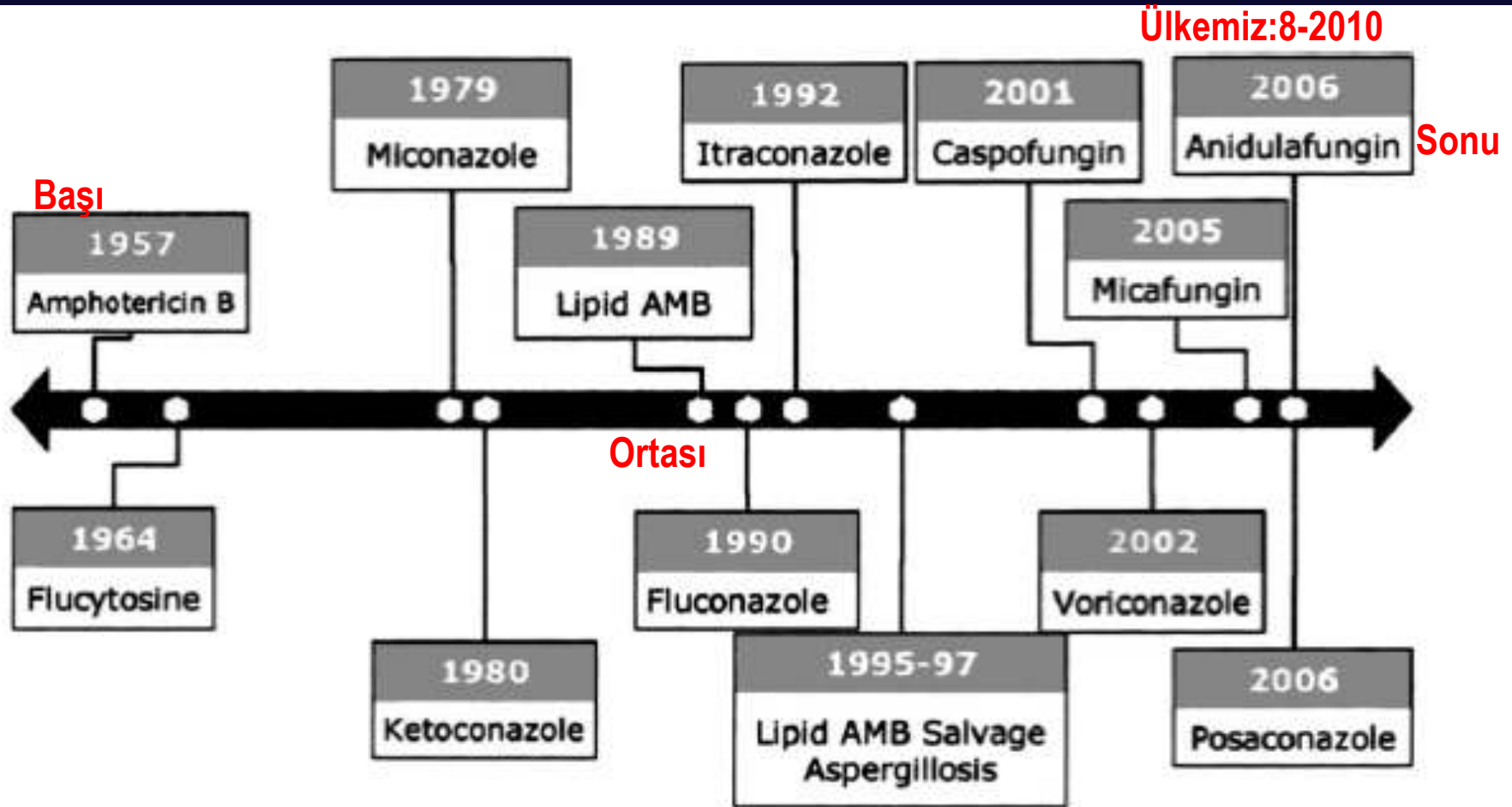
9-YBÜ'de invaziv kandidiyaz→ Tedavi yaklaşımları

Antifungaller: Tarihçesi (son 60 yılın)

1-60 yıldır (1957) D-AmB (~ L-AmB 30 yıldır)

2-30 yıldır (1990) azolleri

3-20 yıldır (2000) ise ekinokandinleri biliyoruz



Antifungallerin sınıflaması

1-Kimyasal yapılarına göre sınıflama

2- Mantarda etki yerlerine göre sınıflama

3- FD özelliklerine göre sınıflama

Antifungaller: Kimyasal yapılarına göre sınıflama

1- Polienler

AmB deoksikolat (Fungizone 50 mg flk/10 ml)

Lipid-bazlı AmB formülasyonları

Lipozomal AmB (L-AmB) (**Ambisom**)

AmB lipid kompleksi (ABLC)

AmB kolloidal dispersiyon (ABCD)

2- Azoller: 2 gruba ayrılır

a-İmid-azoller: Ketokonazol

b-Tri-azoller: Flu , itra, vori, posa ve isavu-konazol

3- Ekinokandinler → **C**aspofungin, **A**nidulafungin, **M**icafungin (**CAM**)

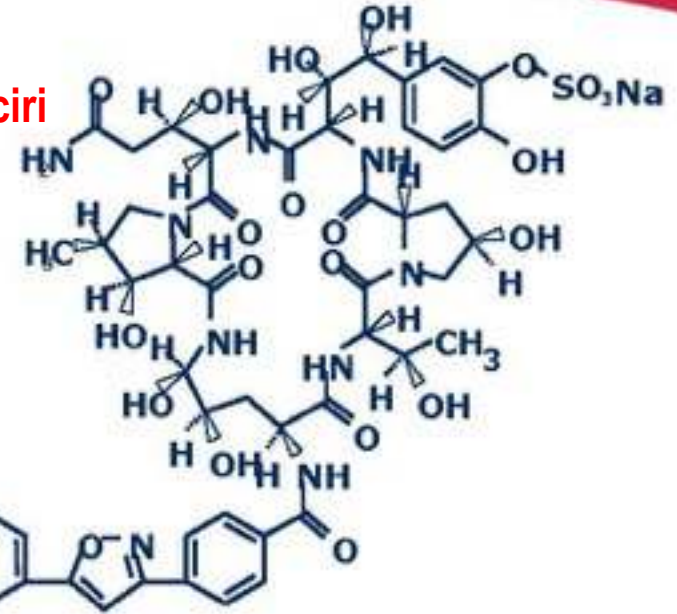
4- Pirimidin analogu → 5-fluorositozin (5FC / flusitozin)

Ekinokandinler = Kimyasal yapısı → Lipopeptid

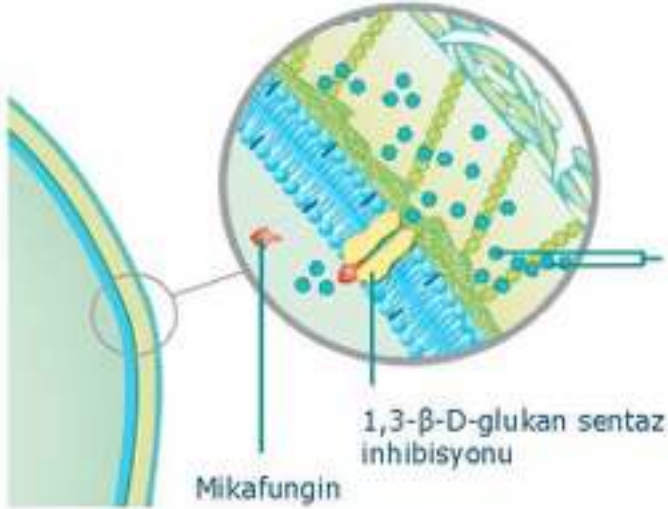
Yarı sentetik bir lipopeptid (ekinokandin) ¹⁻³ **Lipid yan zinciri**

1,3-β-D-glukan sentezini inhibe ederek etki eder ¹⁻³ • **Yapı taşı siklik heksapeptid 'dir**

- Heksapeptide lipid yan zinciri bağlanır
- Böylece "**Lipopeptid**" molekül oluşur



Siklik heksapeptid



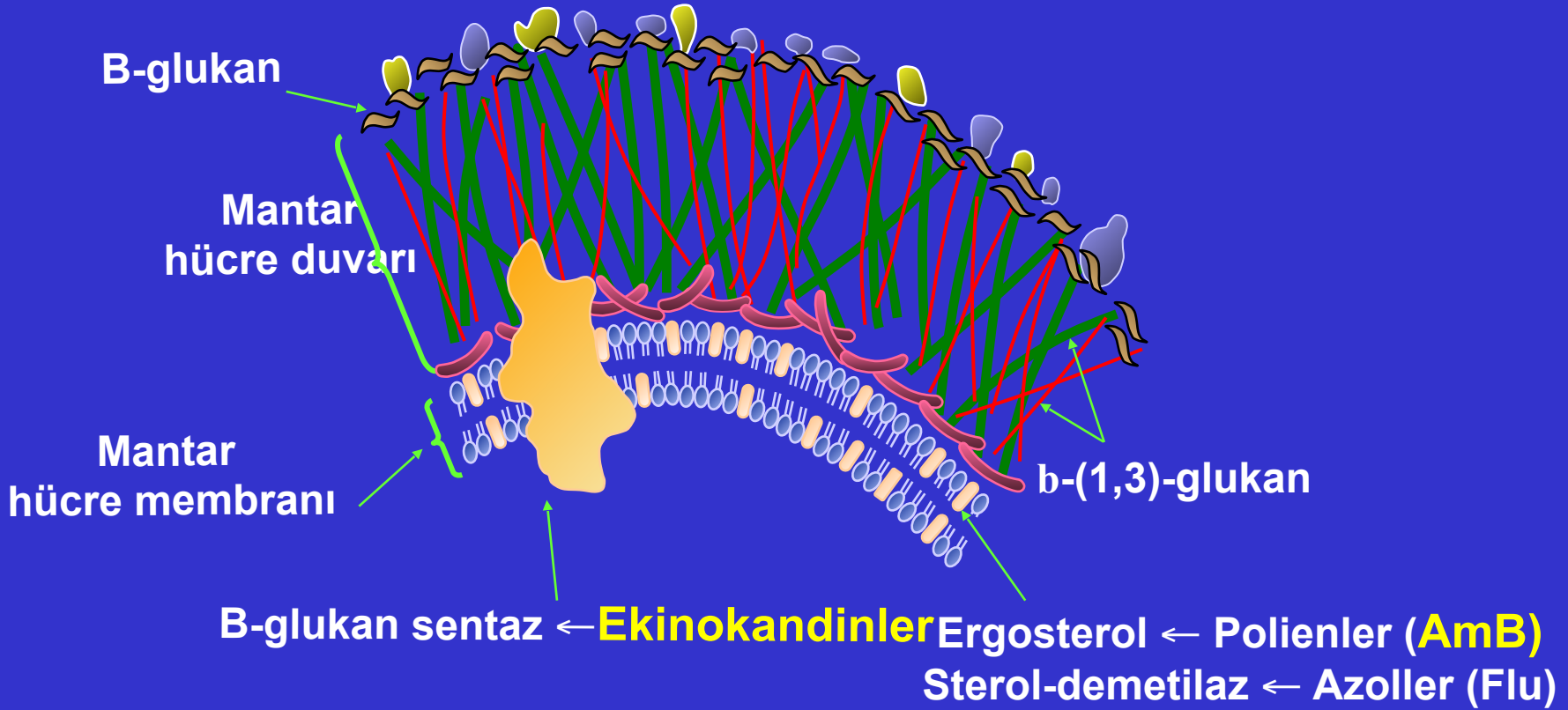
1,3-β-D-glukanların azalması hücre duvarı destabilizasyonuna ve dolayısıyla hücre lizisine neden olur ¹⁻³

Mikafungin

1,3-β-D-glukan sentaz inhibisyonu

Antifungallerin mantarda etki yerlerine göre sınıflaması

- 1- Mantar duvar sentezini bozanlar → Ekinokandinler
- 2- Mantar sitoplazmik membranını bozanlar → Polienler / Azoller (triazoller)
- 3- Mantar DNA sentezini bozanlar → Pirimidin analogu



Antifungallerin etki mekanizması

Ergosterol
Hücre membranı

3-Polien'ler (AmB)

Beta glukan hücre duvarı

Ergosterol

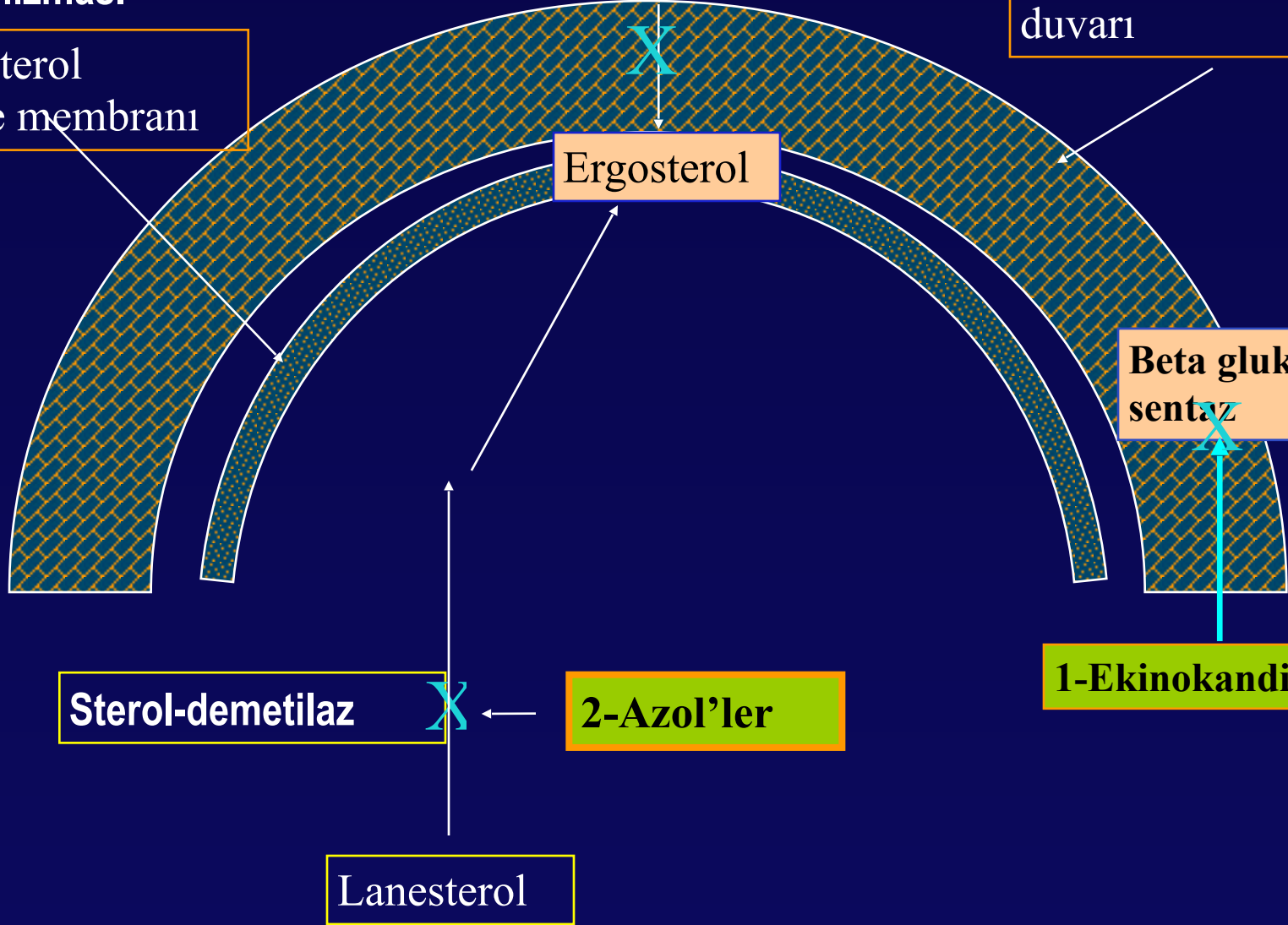
Beta glukan sentaz

Sterol-demetilaz

2-Azol'ler

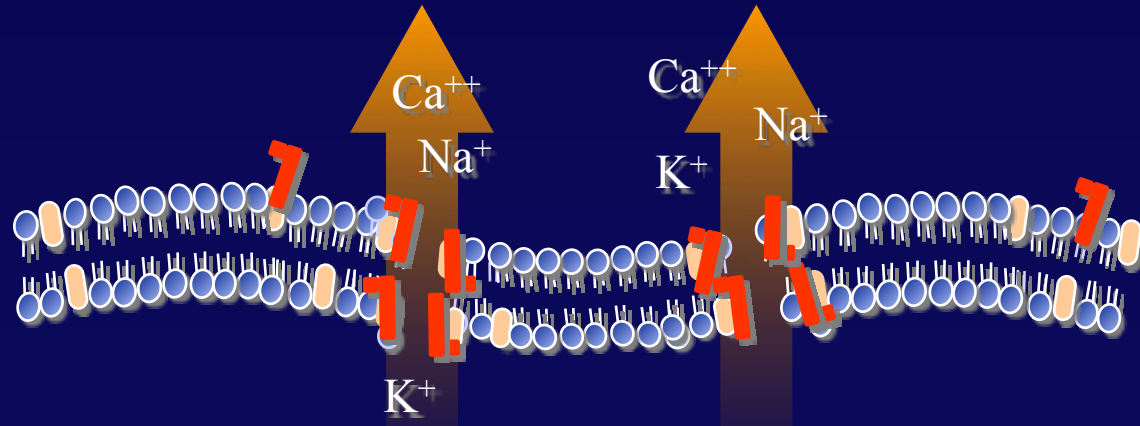
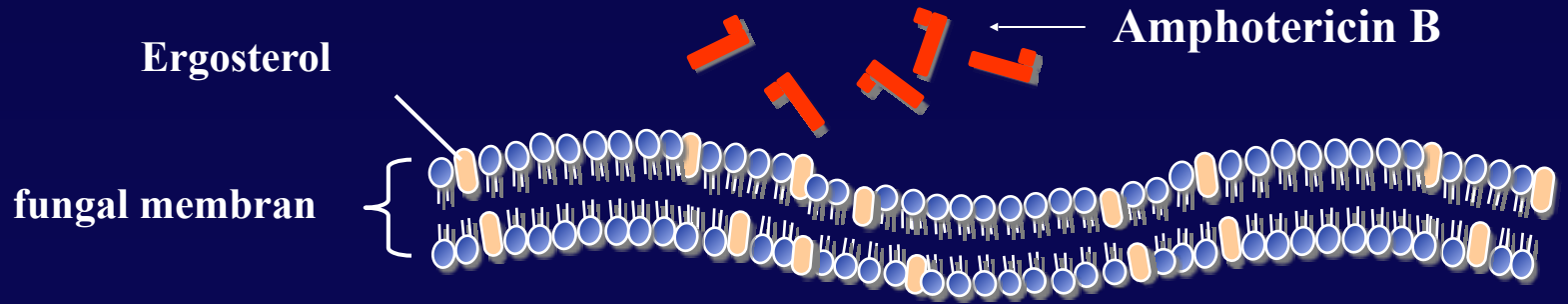
1-Ekinokandin'ler

Lanesterol



Amfoterisin B: Etki Mekanizması

Ergosterolleri ortadan yarıp kanal açıyor
Nasıl direnç gelişsin

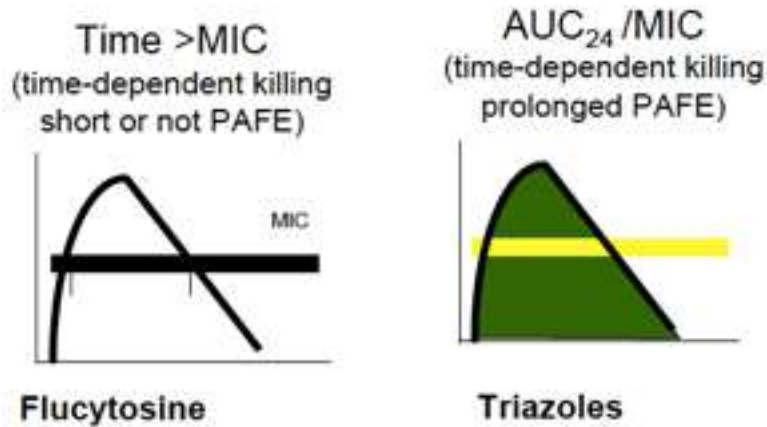


Hücre içi elektrolitler dışarı çıkıyor

Hücre ölümü!
(FUNGİSİDAL)

Antifungallerin FD özelliklerine göre sınıflaması

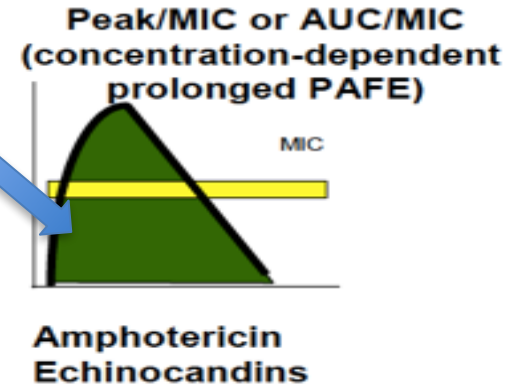
- Zamana-bağımlı öldürme özelliği olanlar → **Günde ~3 kez**



- Konsantrasyona-bağımlı öldürme özelliği olanlar → **Günde ~ 1kez**

- Ekinokandinler konsantrasyon bağımlı fungisidal etki
- Ekinokandinler → fC_{max}/MIC ve $fAUC/MIC$ ve uzun PAFE: **Günde**
- Polienler (AmB)

Her ikisinde de uzun post anti-fungal etki vardır



Antifungaller: Direnç mekanizması (sekonder direnç)

- **AmB → Son ~60 yıldır direnç yok ve olmayacak**
- **Enzime bağlanarak etki eden antifungallere karşı direnç gelişmesi olasıdır**
- **Günümüzde bu dirençler düşük oranda var; gelecekte artabilir**
- **Anti-fungal direnç anti-mikrobiyal direncin en az sorun olduğu alandır**
- **Edinsel direnç → Azolller > Ekinokandin > Polienler (olmaz)**

Maya ve Küflerde → Azol ve Ekino'lere Direnç Mekanizmaları

- Azol ve ekinokandinlerin mantarda bağlanma yeri (enzim)'inde değişiklik olması
Bu durum hedef enzimleri kodlayan gende mutasyon sonucu oluşur
Böylece hedef enzime (B-glükan sentaz / Sterol-demetilaz) bağlanamazlar
- Efluks pompası (Candida'larda önemli)
İlacın efluksuna yol açan transportırların ekspresiyonunun artması
Böylece ilaçların hücre dışına atılması sağlanır
 - Candida ve Aspergillus larda;
 - Edinsel AmpB direnci 60 yıldır gelişmedi
 - Kıyamete kadar da gelişmeyecek gibi gözüküyor

Candida'larda azollere direnç mekanizmaları

- 1-Sterol demetilaz'ı kodlayan **ERG 11** geninde mutasyon
Azol'lerin sterol demetilaz enzimine bağlanma yerinde değişiklik oluşur
- 2- Artmış azol efluksu

Candida'larda ekinokandinlere direnç mekanizması

1- B-glükan sentaz'ı kodlayan **Fks** geninde mutasyon (sınıf direnci) (çapraz direnç)
B-glükan sentaz'ın 2 subüniği var (FKSp ve Rho1p)
FKSp enzimin aktif kısmıdır ve FKS genleriyle kodlanır

2- Efluks pompası

- Ekinokandinlerle azoller arasında çapraz direnç oluşmaz
- Ekinokandinler mayalar için fungisidal (bu nedenle İK ilk tercih)
- Ekinokandinler küfler için ise fungistatik' dir

Aspergillus 'larda azollere direnç mekanizmaları

1-Sterol demetilaz'ı kodlayan gende mutasyon olabilir

Azol'lerin sterol demetilaz enzimine bağlanma yerinde değişiklik oluşur

Kliniklerde ardışık azol kullanımı sonucu gelişen mekanizma

2-Tarımda azol kullanımı sonucu gelişen azol direncin de ise

Sterol demetilaz'ı kodlayan gen ekspresyonu sonucu aşırı enzim üretilmesi

Rutinde küflerde direnç çalışılmaz

Aspergillus da ekinokandin direnç mekanizması

- B-glükan sentaz'ı kodlayan geninde şimdilik mutasyon yok
- Böylece günümüzde Aspergillus da ekinokandin direnci yok

Antifungaller: Anlatım çizelgesi

1-Tarihçesi / Sınıflaması / Etki mekanizması / Direnç mekanizması

2-FK özellikleri / MİK değerleri / FD özellikleri

3-İlaç etkileşimi

7-EMA endikasyonları

8-Rehberlerdeki yeri

9-YBÜ'de invaziv kandidiyaz→ Tedavi yaklaşımları

FK / FD parametreler

FK parametreler: 2 tane (C max, AUC)

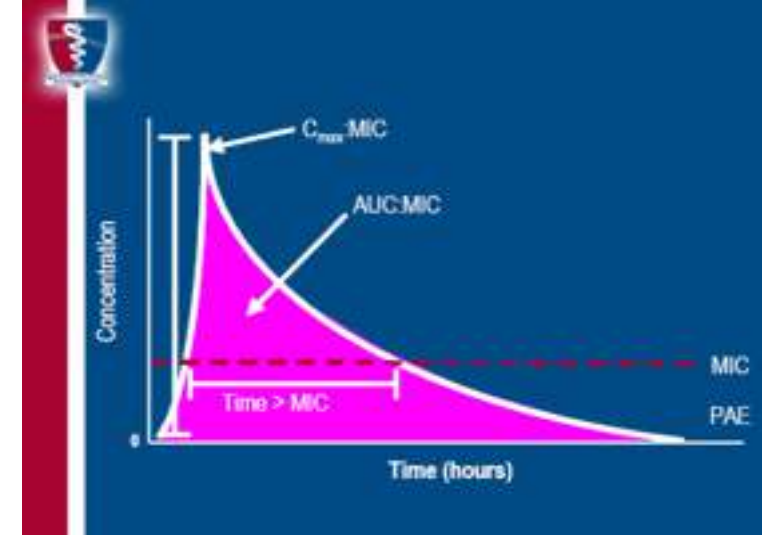
1-Emilim (absorbsiyon)

2-Volüm dağılımı (Vd): Düşük veya Yüksek (>40L) olur

Vd yüksek ilaçlarda serumda f kısmı azalır; yükleme dozu verilir

3-Metabolizma:

4-Atılım (eliminasyon) (Cl:Klirens) (EHL-T1/2: Elimination half-life)



FD parametreler: 4 tane (sonuç: Emax: Maximum effect, a measure of efficacy)

1-fT>MIC: Doz aralığına göre serum serbest ilaç konsantrasyonunun MİK üstünde kalan süresi (>%50)

2-fAUC/MIC

3-fCmax/MIC

4-PAE(Post antimikrobiyal etki) (persistan etki): İlaç serum düzeyinin

MİK altına düşmesine karşın (sub-MIC PAE) ilacın büyümeyi baskılama etkisinin sürmesi

Konsantrasyona bağlı öldürme etkisi olanlarda uzun PAE/PAFE göstermesine karşın

Zamana bağımlı öldürme etkisi olanlarda kısa veya hiç PAE göstermezler

Ekinokandinler: FK özellikleri → Mikafungin

Variable	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
Elimination half-life adult* (hours)	27 to 50	14 to 17.2	40 to 50
Metabolism	Hepatic: slow peptide hydrolysis and N-acetylation, with some spontaneous degradation to peptide product	Hepatic: catechol-O-methyltransferase (COMT) and to a lesser extent, CYP1A2, 2B6, 2C, and 3A4	Not metabolized: undergoes slow spontaneous degradation to inactive metabolites
Dose adjustment for hepatic insufficiency	<ul style="list-style-type: none"> Mild (Child-Pugh 5 to 6): none Moderate (Child-Pugh 7 to 9): decrease maintenance dose to 35 mg/day Severe (Child-Pugh >9): no data 	<ul style="list-style-type: none"> Mild and Moderate (Child-Pugh 5 to 9): none Severe (Child-Pugh >9): no data 	Not necessary
Dose adjustment for renal insufficiency	Not necessary	Not necessary	Not necessary
Drug interactions	<ul style="list-style-type: none"> Cyclosporine increases caspofungin AUC by approximately 35 percent Potent inducers of metabolism (eg, rifampin, efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone, carbamazepine) reduce caspofungin AUC by 15 to 30 percent Caspofungin reduces tacrolimus AUC by approximately 20 percent 	N/A	N/A
CSF penetration (percent of plasma)	<0.1	<0.1	<0.1
Fraction urine excretion (percent)	1.4	0.7	<1
Protein binding (percent)	96 to 97	99.8	84
Vd (L/kg)	0.14	0.22 to 0.24	0.50

Katekol-O-metiltransferaz (COMT):

Katekolaminlerin metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir

Mikafungin: FK özellikleri (10 tane)

- Doz: 100 mg /gün, 1 saate perfüzyon (her sıvı ile geçimli)
- Biyoyararlanım : Oral formu yok (oral kötü <%10)
- Serum albüminine bağlanma: >%99
- **fCmax: ~1.15 mg/L** (200 mg yükleme dozundan sonra 100 mg verilince)
- **fAUC 0-24 : 1.12 mg. saat L** (AUC: 111.3 mg.saat/L)
- Lineer farmakokinetik etki gösterir (Doz linearitesi)
- T $\frac{1}{2}$ (yarılanma ömrü) ~ 18 saat (tek dozdan sonra)
- Vücut sıvı-dokularına dağılımı :Akc, Kc ve Dlk dağılımı iyi
Tüm ekinokandinlerin vücut sıvı-doku geçişleri iyi
Yalnız BOS, göz ve idrar geçişleri yoktur (<%1)
- Volüm dağılımı (Vd): ~0.25 L/kg
- Metabolizma: Katekol-O-metiltransferaz (COMT) 'la ve biraz da CYP (3A4,2B6..)
- Atılımı: %70'i dışkıyla, <%1'i idrarla atılır
Dekompanse siroz : Doz ayarlanmaz
Böbrek yetersizliği: Renal klirensi yoktur; doz ayarlanmaz (HD dahil) (diyalizle uzaklaşmaz)



Gebelik Risk Kategorisi: C

Süt verenler: Süte geçip geçmediği bilinmiyor

Çocuklar: Tüm yaş gruplarında onaylı (YD'dan ölene kadar)

Sık karşılaşılna 5 Candida türünde antifungal kırılma noktaları (CLSI 2016)

Candida Organism	Antifungal Agent	Clinical Breakpoint, µg/mL*			
		S	SDD	I	R
<i>C. albicans</i>	Fluconazole	≤2	4		≥8
	Itraconazole	≤0.12	0.25-0.5		≥1
	Voriconazole	≤0.12		0.25-0.5	≥1
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤0.25		0.5	≥1
	Caspofungin	≤0.25		0.5	≥1
	Micafungin	≤0.25		0.5	≥1
<i>C. glabrata</i>	Fluconazole		32		≥64
	Itraconazole				
	Voriconazole				
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤0.12		0.25	≥0.5
	Caspofungin	≤0.12		0.25	≥0.5
	Micafungin	≤0.06		0.12	≥0.25
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	≤2	4		≥8
	Itraconazole				
	Voriconazole	≤0.12		0.25-0.5	≥1
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤2		4	≥8
	Caspofungin	≤2		4	≥8
	Micafungin	≤2		4	≥8
<i>C. tropicalis</i>	Fluconazole	≤2	4		≥8
	Itraconazole				
	Voriconazole	≤0.12		0.25-0.5	≥1
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤0.25		0.5	≥1
	Caspofungin	≤0.25		0.5	≥1
	Micafungin	≤0.25		0.5	≥1
<i>C. krusei</i>	Fluconazole				
	Itraconazole				
	Voriconazole	≤0.5		1	≥2
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤0.25		0.5	≥1
	Caspofungin	≤0.25		0.5	≥1
	Micafungin	≤0.25		0.5	≥1

- 1-C albicans
- 2-C glabrata
- 3-C parapsilosis
- 4-C tropicalis
- 5-C krusei

Tüm Candida türlerinde (C glabrata ve C krusei hariç): Flu MIC S ≤2 , I , R ≥8

Tüm Candida türlerinde (C parapsilosis hariç): Mikafungin MIC S ≤0.25 , I , R ≥1

C parapsilosis için mikafungin MIC S ≤2 , I , R ≥8

Ekinokandinlerin etkinliđi için gerekli FD özellikleri

Ekinokandin	FD Parametre	Maksimum etki değeri (Emax)	Önerilen doz
Anidulofungin	Cmax/MIC AUC/MIC	1 10-20	Yükleme dozu:200 mg IV Sonra: 100 mg İV/gün
*Mikafungin	fCmax/MIC AUC/MIC	≥ 1 $\geq 7.5-30$	100 mg İV/gün
Kasprofungin	Cmax/MIC AUC/MIC	1 10-20	Yükleme dozu:70 mg IV Sonra: 50 mg İV/gün

- fCmax: 1.15 mg/L (200 mg yükleme dozu ve peşinden 100 mg/gün verildiğinde)
- fAUC 0-24: 1.12 mg. saat L
- Maksimum etki değeri
- Maksimum etkinin (Emax) nin sağlanabilmesi için MIC ≤ 0.25 mg/L olmalıdır
- TDM: Ekinokandinlerde önerilmez

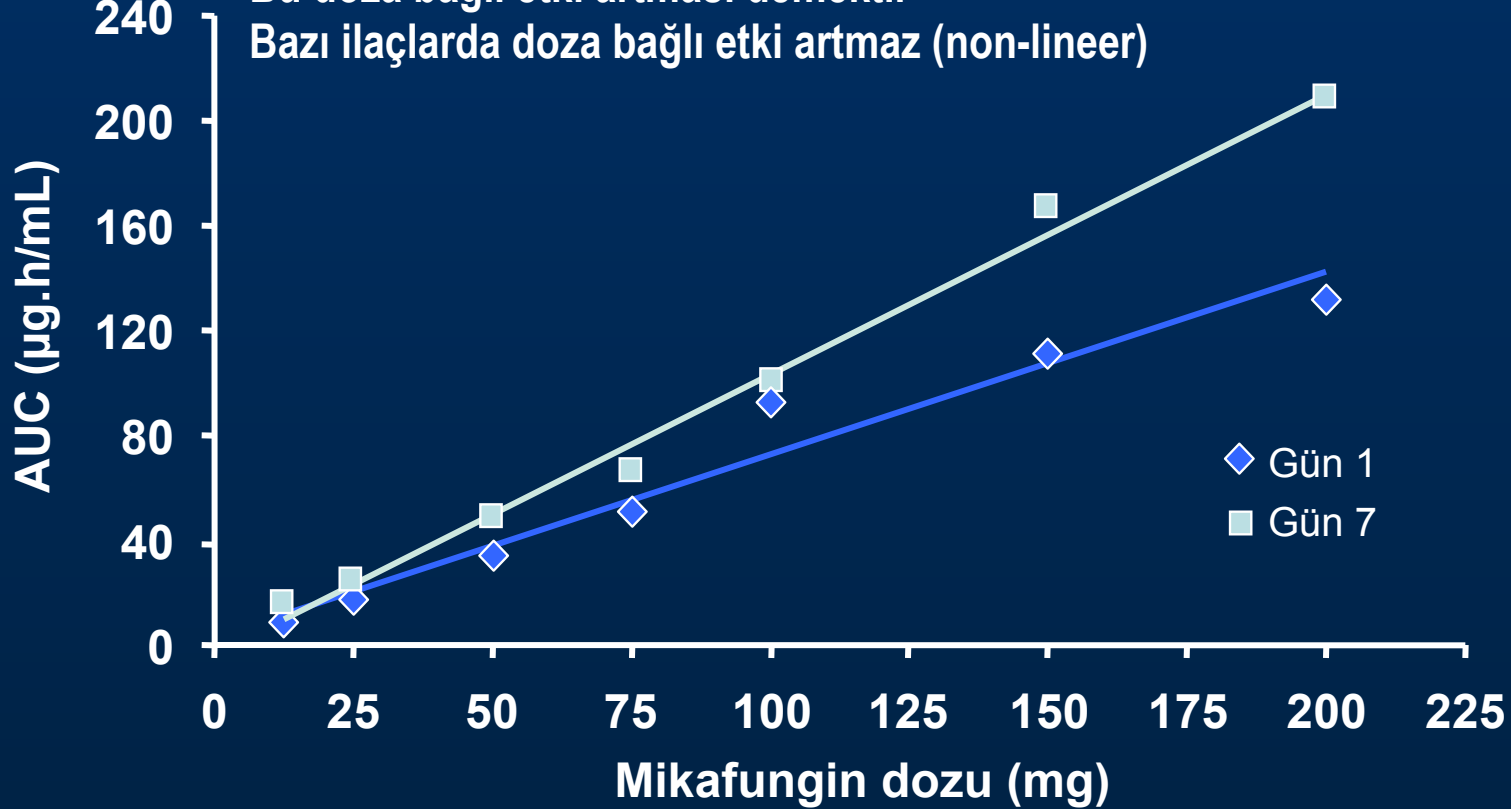
*Mikafungin;

1-Yükleme dozu olmayan tek ekinokandin

2-Klinik yanıtızsızlık durumunda dozu iki katına çıkartılan tek ekinokandin

Sağlıklı gönüllülerde mikafungin'in doz lineeritesi

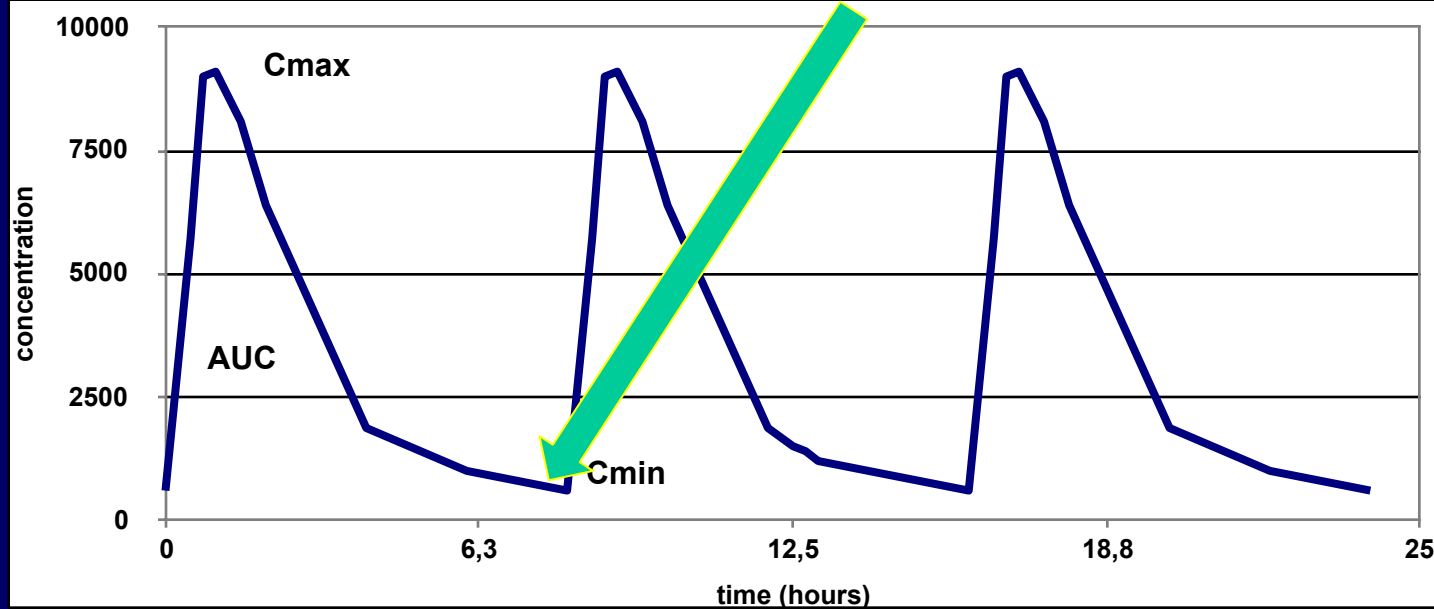
Doz ile AUC arasında ilişki lineerdir
Mikafungin; lineer FK etki göstermektedir
Bu doza bağlı etki artması demektir
Bazı ilaçlarda doza bağlı etki artmaz (non-lineer)



Steady-state:

İlacın kararlı düzeye yani terapötik konsantrasyona erişmesidir

Bu değer 'Therapeutic drug monitoring (TDM)' ile sağlanır



Dip değeri: İlacın ardışık dozundan önce serumda ulaştığı en düşük konsantrasyondur
Ölçüm yeni dozdan hemen önce alınan kanda bakılır

Vori etkinliği için önerilen plazma hedef aralığı

Vori'de hem tedavi hem de profilaksi için gerekli değer aynı (1-6)

	Fluconazole (mg/L)	Itraconazole (mg/L)	Voriconazole (mg/L)	Posaconazole (mg/L)
ECIL-6	TDM not routinely recommended	1-4 (HPLC)	1-6	> 1
Ashbee et al. 2014	TDM not routinely recommended	1-4 (HPLC) recommended higher MIC	1-6	> 1
Hamada et al. 2013. (vori specific)	--	--	1-5	--
Scodavolpe et al. 2014	AUC/MIC > 25	>1-2 mg/L (HPLC)	1-5	0.5-1.5
Chau et al. 2014	TDM not routinely recommended	> 0.5-1 (HPLC)	1-6	> 1

Vori'nin kararlı düzeyi yani terapötik konsantersayon aralığı : 1-6 'dır.

Polienlerde ve ekinokandinlerde önerilmez ama azollerde (Flu dışı) önerilir

Vori profilaksi etkinliği için önerilen plazma hedef aralığı
Vori'de hem tedavi hem de profilaksi için gerekli değer aynı (1-6)
Posa 'da farklı

	Fluconazole (mg/L)	Itraconazole (mg/L)	Voriconazole (mg/L)	Posaconazole (mg/L)
ECIL-6	TDM not routinely recommended	0.5-4 (HPLC)	1-6	> 0.7
Ashbee et al. 2014	TDM not routinely recommended	0.5-4 (HPLC)	1-6	> 0.7
Hamada et al. 2013 (VOR specific)	TDM not routinely recommended	--	1-5	--
Scodavolpe et al. 2014	AUC/MIC > 25	> 0.5 (HPLC, MIC dependent)	1-6	> 0.5
Chau et al. 2014	TDM not routinely recommended	> 0.5-1 (HPLC, MIC dependent)	1-6	> 0.7

Ekinokandinler: Dekompans e siroz ve KBY'de doz ayarlaması

Ekinokandin	Cild A	Cild B	Cild C	AKY	GFR <50
Caspofungin	Hayır	35mg/gün	Çalışma yok	Çalışma yok	Hayır
Anidulafungin	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Mikafungin	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

Mikafungin: Eliminasyon profili (Hepatik eliminasyon)

1-COMT (katekol-O-metiltransferaz)

2-Minimal: CYP 1A2, 2B6, 2c ve 4 3A/4' n minör substratı

Polienlerin etkinliđi için gerekli FD özellikleri

Polien	FD parametre	Maksimum etki (Emax)	Önerilen doz
AmB-d	fCmax/MIC	≥ 10	0.4-1 mg/kg İV/gün
AmB liposomal	Cmax/MIC	≥ 50	3-5 mg/kg İV/gün
	Cmax/MIC		

Azollerin etkinliđi için gerekli FD özellikleri

Azol	FD parametre	Maksimum etki (Emax)	Önerilen doz
Flukanozol	fAUC/MIC	13-50	Sistemik enfeksiyonlar: PO/IV: 400-800 mg/gün Kriptokokal menejit: PO/IV: 1200-2000 mg/gün Doz 1x1 veya 2x1 /gün
Vorikonazol	AUC/MIC	11-52 İK için 80-100 İA için	200 mgx2/gün PO
Posakonazol			

TDM: Therapeutic drug monitoring (antifungallerde ilaç düzeyine bakılması)

Polienlerde ve ekinokandinlerde önerilmez ama azollerde (Flu dışı) önerilir

Vadi değer veya dip değerdir; ölçüm yeni dozdan hemen önce alınan kanda bakılır

Posakonazol süsp: Açken emilim düşük, tok orta ve yağlı yiyecekler yüksek

Akc de serum düzeyine göre daha fazla toplanır

Mikafungin: Güvenirliliđi ve İlaç etkileşimi

- Antifungaller içinde ilaç etkileşim olasılığı en fazla olan sınıf azollerdir
- Tüm azoller bir veya birçok CYP enzimlerinin substratıdır
- Tüm azoller teratojeniktir ve orta QTc uzamasına yol açabilir

- Ekinokandinler CYP izoenzimlerinin inhibitörü/uyarıcısı/substratı değil
- Bu nedenle ekinokandinlerde ciddi ilaç etkileşimi yoktur
- İyi tolere edilirler ve Kc-renal toksisteleri yoktur
- Etkinlikleri aynı; birbirlerinin yerlerine kullanılabilirler
- Buna karşın; dozları, metabolik eliminasyonları ve ilaç etkileşimleri farklı
- Ekinokandin seçiminde buna dikkat edilmelidir
- **CYP sistemine en bağımlı ekinokandin kaspofungindir**

- Polienler de CYP izoenzimlerinin inhibitörü/uyarıcısı/substratı değil
- Polienler aynı anda başka bir nefrotoksik ilaç alınınca nefrotoksik etki additifdir

Mikafungin: Önerilen dozlar

Endikasyon	Kilo >40 kg	Kilo ≤40	Tedavi süresi
İnvazif kandidiyaz tedavisi	100 mg/gün*	2 mg/kg/gün*	Kültür (-) leşmesinden sonra 2 hafta
Özofageal kandidiyaz tedavisi	150 mg/gün	3 mg/kg/gün	Klinik iyileşmeden sonra 1 hafta
Profilaksi (Allojenik KİT ve Kc Tx)	50 mg/gün	1 mg/kg/gün	Nötropeniden çıktıktan sonra 1 hafta
İPA kurtarma tedavisi	100 mg/gün*	2 mg/kg/gün*	Lezyonlar iyileşen kadar

***Kliniği yanıtı olmayan olgularda doz x2 çıkartılabilir (SUT ödüyor)
Diğer ekinokandinlerde bu geri ödeme yok**

APAT için uygun antifungallerin özellikleri

Drug	Dose range	Half-life	Stability at 5°C	Stability at 20-25°C
Fluconazole	50-800 mg/day	30 hours	24 hours	24 hours
Voriconazole	6 mg/kg/day the first day, then 4 mg/kg/day	6 hours	4-6 days	24 hours
Caspofungin	70 mg/kg/day the first day, then 50 mg/kg/day	9-11 hours	48 hours	24 hours
Anidulafungin	200 mg the first day, then 100 mg	26 hours	48-96 hours	24-48 hours
<u>Micafungin</u>	100 mg/day	15 hours	48 hours	24 hours
Ambisome	1-3 mg/kg day	24-30 hours	7 days in glucose, 24 hours in API	3 days in glucose, 24 hours in API

Candel et al. Rev Esp Quimioter 2016;29:55-68

Antifungaller ve Kandida Duyarlılıkları

Tür	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	AmB	Ekino
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	SDD - R	SDD - R	S - I	S - I	S
<i>C. krusei</i>	R	SDD - R	S - I	S - I	S
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	R	S

Candida'larda flukonazol direnci

- *C. albicans* / *C. parapsilosis* / *C. tropicalis* ~% 1
- *C. glabrata* / *C. lusitaniae* / *C. guilliermondii* ~% 10
- *C. kruzei* intrensek dirençli

ARTEMIS 1997-2007 J Clin Microbiol 2010
SENTRY 2010-2011 J Clin Microbiol 2013

Azole dirençli Candida türleri niçin artıyor ?

- **Ana nedeni kliniklerde yaygın azol kullanımı**
 - İmmüdüşkün hasta kitlesinin artması
 - SOT (Kc/Pankreas/İncebarsak): Postop 1 ay Flu profilaksisi 400 mg/gün
 - KİT: 0-engrafmana kadar (PNL>1000) Flu profilaksi: 400 mg oral/IV/gün
 - Tedavi amaçlı Flu yaygın kullanımı
 - **Sonuçta; *C. glabrata* ve *C. krusei* nin seçilmesi**
Azol dirençli *C. albicans* artışı

Drug interactions

1-Medscape: Drug Interaction Checker

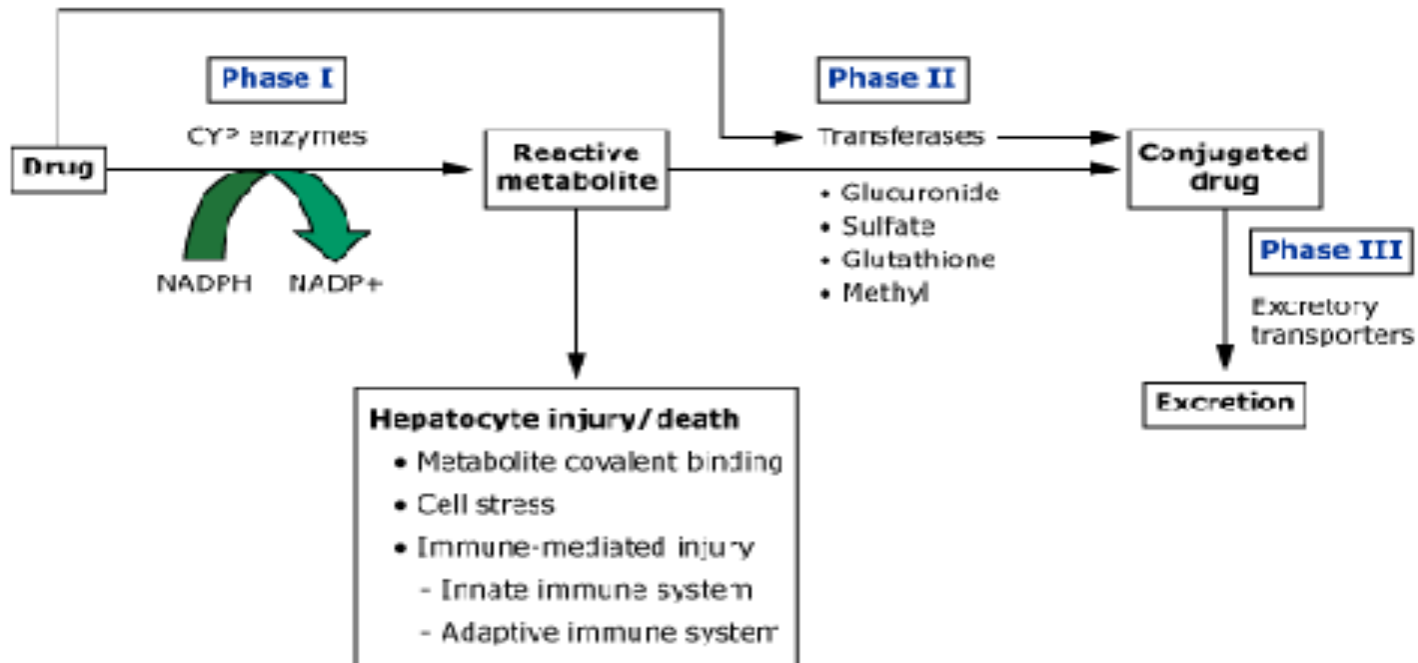
2-Lexicomp: Drug Interaction

3-UpToDate: Drug Interaction

- **Bir hasta ≥ 2 ilaç alıyorsa ilaç etkileşimine bakılması**
- **Asla unutulmamalıdır**

Hepatik biyotransformasyon: Hepatik ilaç metabolizmasıdır
Biyotransformasyon:
İlaçların çoğunun Kc de CYP ve transferaz enzimlerinin etkisi ile kimyasal değişikliklere uğramasına denir

Hepatic drug metabolism



Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonu

- Ksenobiyotikler iki tür enzimatik reaksiyon ile yıkılır: İki sistem sonuçta ilaçları hidrofilik hale getirir
 - Faz I reaksiyonları: CYP enzimleriyle katalize edilir
 - Faz II reaksiyonları: Transferaz enzimleriyle katalize edilir

Faz I Reaksiyonları: CYP ile katalize edilir (katalizatör CYP 'dir)

- Sentez reaksiyonları değildir
- Oksidasyon, redüksiyon (indirgenme) ve kopma reaksiyonlarıdır
- Sonuçta lipofilik ilaçlar hidrofilik ilaçlara (moleküllere) dönüşür

Faz II Reaksiyonları:

- Sentez reaksiyonlarıdır
- İlaç endojen bir substrat (glukuronik asit, sülfat, glisin, glutatyon) ile birleştirilir
- Faz II reaksiyonları Faz I reaksiyonlarıyla yeterince hidrofilik olmayanları hidrofilik hale getirmektedir
Bu reaksiyonlar ilacı veya metabolik ürününü endojen bir substrat ile konjuge eder (birleştirir)
Genel bir kural olarak , faz II reaksiyonları kolayca ekskrete edilen nontoksik maddeler oluşturur
Bu faz hepatosit sitoplazmasında oluşmaktadır

Ekinokandinlerin aksine azollerde ilaç etkileşimi: >1000 ilaçla etkileşimi var

Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitors and inducers*

Strong inhibitors	Moderate inhibitors	Strong inducers	Moderate inducers
Atazanavir	Amiodarone*	Carbamazepine	Bexarotene
Boceprevir	Aprepitant	Enzalutamide	Bosentan
Ceritinib	Cimetidine*	Fosphenytoin	Dabrafenib
Clarithromycin	Conivaptan	Lumacaftor	Dexamethasone*
Cobicistat and cobicistat containing coformulations	Crizotinib	Mitotane	Efavirenz
Darunavir	Cyclosporine*	Phenobarbital	Eslicarbazepine
Idelalisib	Diltiazem	Primidone	Etravirine
Indinavir	Dronedarone	Rifabutin	Modafinil
Itraconazole	Erythromycin	Rifampin (rifampicin)	Nafcillin
Ketoconazole	Fluconazole	Rifapentine	St. John's wort
Lopinavir	Fosamprenavir		
Mifepristone	Fosaprepitant*		
Nefazodone	Grapefruit juice		
Nelfinavir	Imatinib		
Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir	Isavuconazole (isavuconazonium sulfate)		
Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir plus dasabuvir	Netupitant		
Posaconazole	Nilotinib		
Ritonavir and ritonavir containing coformulations	Ribociclib		
Saquinavir	Schisandra		
Telaprevir	Verapamil		
Telithromycin			
Voriconazole			

Bu durumlarda toksik etkilerden veya etkisilikten kaçınmak için her iki ilacın da serum vadi değerine bakılmalıdır

Antifungaller: Anlatım çizelgesi

1-Tarihçesi / Sınıflaması / Etki mekanizması

2-Direnç mekanizması

3-MİK değerleri / FK özellikleri / FD özellikleri / ilaç etkileşimleri

4-Antifungallere duyarlılığın saptanması

5-Direnç oranları

6-Kullanım endikasyonları

Fungal duyarlılık testleri

I-Altın standart antifungal duyarlılık testleri (yapımı zor) (CLSI)→**BMD**

- Broth-bazlı antifungal duyarlık testi (Broth dilüsyon metodu)
Broth makrodilüsyon metodu / **Broth mikrodilüsyon (BMD) metodu**
- Agar-bazlı antifungal duyarlık testi

II-Diğerleri (bu testlerin BMD ile uyumlulukları iyi→ ~%90)

- 1-Disk difüzyon
- 2-E-test
- 3-VITEK-2

Fungal duyarlılık testleri

Küflerde çalışalım mı ? Hayır

Candida' larda çalışalım mı ? Evet (azol /ekino için; AmB gerekmez)

Rutin Antifungal Duyarlılık Testleri: Endikasyonları

- **Mayalarda;**
 - Steril bölgeden izole edilen tüm izolatlarda (tür ayrımıyla birlikte)
 - Anti-fungal tedaviye yanıtızsız mukozal kandidiyazda (rekürren kandida vajiniti)
- **Küflerde;**
 - Aspergillus tür düzeyinde idantifiye edilmelidir
 - Diğer küfler (FSM) cins düzeyinde idantifiye edilmeleri yeterli
 - Rutin duyarlılık testi yapılması önerilmez
 - Rutinde Aspergillus'da antifungal duyarlılık testi önerilmez
 - Ne zaman önerilir ? 1-Antifungallere (azol ve ekinakandin) yanıtızsızlık varsa
2-Epidemiyolojik amaçlarla
- Bu test için bir referans metod kullanılmalıdır

IDSA 2016 Aspergillosis Guidelines.

İntrensek dirençli funguslarda duyarlılık testi yapılmaz

Küflerden;

1-*A terreus*, *Fusarium* ve *Scedosprium* AmB'ye intrensek dirençli

2-*Fusarium* ve *Scedosprium*: Azoller (vori, posa ve isavu) etkili

3-*Mucorales*: Vori ve ekinokandinlere dirençli / AmB, posa ve isavu etkili

Mayalardan;

C. krusei: flu dirençli

Candida dışı mayalar (*Cryptococcus* ve *Trichosporon*) ekinokandinlere dirençli

C. lusitaniae / *C. guilliermondii* → AmB'ye dirençli

Candida

- >150 tür
- Yaklaşık 15 tür insanda infeksiyon etkeni

- İnvazif infeksiyonların >% 90'ı (5 tür);
 - *C. albicans*
 - *C. glabrata*
 - *C. parapsilosis*
 - *C. tropicalis*
 - *C. krusei*

Sık izole edilen Candida türler; (ilk 2'si en sık)
C. albicans

C. tropicalis

C. parapsilosis → **Ekinokandine yanıt düşük ?**

C. glabrata → Flu'a duyarlı ise 800 mg/gün ver

C. krusei → Flu'a dirençli, vori 'a duyarlı ?

***C. lusitaniae* → AmB'ye dirençli**

***C. guilliermondii* → AmB'ye dirençli**

Aspergillus terreus AmB'e intrensek dirençlidir

Mayalar: Fungal identifikasyon ve antifungal duyarlılığı saptanması

- *Candida aerob hemokültür şişelerinde bakteriler gibi kolay ürer*
- *Kanda Candida olsa da üreme oranı bakterilere göre yarı oranda (%50)*
- *Çimlenme borusu testiyle Albicans ve non-Albicans ayrımı yapılabilir*
- *Candida üretilince azol duyarlılığı mutlaka çalışılmalı*
- *Ekinokandin duyarlılığı önceden ekinokandin kullanılmışsa çalışılmalı*

İPA Tanısı → Mikolojik kriter EORTC/MSG ölçütlerine göre (2008)

- Direkt testler (direk mikroskopi veya kültür veya sitoloji)
Balgam / BAL / Sinüs debrütman örneğinde
Doğrudan küflerin (hiflerin) gösterilmesi veya
Kültürde küflerin üretilmesi (Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes, Scedosporium spp)
- İndirek testler (antijenin saptanması)
Aspergilloz: Serum, plazma, BAL, BOS'da GM antijen tayini
Kriptokokkoz ve mukormikoz dışı İFİ'lerde
Serumda Beta-glükan tayini

Gebelik: Antifungal kullanımı

1-Polienler: Verilir (ilk tercih)

2-Flusitozin: Kontrendike

3-Azoller: Önerilmez (vori:kontrendike)

4-Ekinokandinler: Veri az (verilebilir ?)

ECİL-6: İFİ'lerde anti-fungal tedavi prensipleri

- **Kandidemilerde ekinokandinler ilk seçenektir (aralarında tercih yoktur) (Grading All)**
- C.parapsilosis için flu veya ekinokandin
- SVK'in altta yatan hastalıktan bağımsız çekilmesi önerilmektedir
- SVK çekilemiyorsa; ekinokandin veya liposomal AmB
- Bunların Candida biyofilimlerine aktiviteleri daha iyi
- İA'da vori ve isavu ilk tercihtir

- İlk seçenek kombine antifungal rutin olarak önerilmemiştir

- Mukormikoz tedavisinde ECİL-5'e göre yenilikler yoktur

ECIL-6 2017: İPA tedavisi

	Grade	Comments
Voriconazole ^a	A I	Daily dose: 2x6 mg/kg on day 1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral therapy: C III)
Günlük pratikte anlamı preemtif tedavidir Olası ve yüksek olasılıklı İPA olgularıdır		
Isavuconazole	A I	As effective as voriconazole and better tolerated
Liposomal amphotericin B	B I	Daily dose: 3 mg/kg
Amphotericin B lipid complex	B II	Daily dose: 5 mg/kg
Amphotericin B colloidal dispersion	C I	Not more effective than d-AmB but less nephrotoxic
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	
Combination voriconazole ^a + anidulafungin	C I	
Other combinations	C III	
Recommendation against use Amphotericin B deoxycholate	A I	Less effective and more toxic

IDSA 2016 Aspergillosis Rehberi: İPA tedavisi

- **İlk tercih**→ **Vori** (Tedavi süresi:6-12 hf) (Kuşkulanılınca hemen başlanmalıdır)
- **Seçenekler**→ Liposomal AmB, isavukonazol
- **Seçilmiş olgularda: Vori + Ekinokandin kombinasyonu düşünülebilir**
Preklinik çalışmalarda; polien veya azol + ekinokandin kombinasyonu Aditif veya sinerjistik etki göstermiştir (bu sonucun yorumu bilinmiyor)
- Ekinokandinler kurtarma tedavisinde (kombine verilebilir)
- İPA'sı tam tedavi edilenlerde tekrar immünsüpresyon gerekirse rekürrensi önlemek için sekonder profilaksi başlanır
- AmB nin aerosol formülasyonları profilaksi de verilebilir

Azoller IA önlenmesinde ve tedavisinde tercih edilen antifungaldir

CID 2016;63:433-42

İPA: Profilaksi (IDSA Aspergillosis Guidelines 2016)

- İlk tercih→ Posa
- Diğerleri→ Vori / Mikafungin
- GVHD'li allojenik HSCT li hastalar: Posa / Vori (immünsüpresyon süresince)

CID 2016;63:433-42

İPA: Ampirik ve preemtif tedavi aynı (IDSA Aspergillozis Guidelines 2016) AML ve allojenik HSCT'li hastalar

- **Ampirik tedavi→Ekinokandinler / L-AmB / Vori**
- **Preemptif tedavi→ Aynı antifungallerle ampirik tedaviye alternatif kullanılabilir**
- **Azol profilaksisi veya ampirik tedavi altında breakthrough İPA gelişirse
Klinik çalışma verisi yok
Başka bir antifungal sınıfa değiştirilmesi önerilir**

CID 2016;63:433-42

İPA: Kurtarma tedavisi (IDSA Aspergillosis Guidelines 2016)

1-Var olana yeni bir antifungal eklenir (vori'ye ekinokandin ekle)

2-Var olanı kaldırıp 2 ayrı sınıftan antifungal kombine edilebilir

3-Mümkünse immünsüpressif tedavi azaltılabilir veya değiştirilebilir

4-Seçilmiş olgularda nekrotik dokunun cerrahi rezeksiyonu yapılabilir

CID 2016;63:433-42

Lösemik hastalarda anti-fungal profilaksi: ECİL ve IDSA önerileri

- **Profilaksi süresi**

AML/MDS'li nütropenik hastalarda: PNL > 500 olana kadar

Allojenik KİT'lilerde: Posttransplan 75'inci güne kadar veya süpresyon sonuna kadar

İA'da salvage (kurtarma) tedavisi (ECIL-6 önerisi)

	Grade	Comments
Liposomal amphotericin B	B II	No data on voriconazole failure
Amphotericin B lipid complex	B II	No data on voriconazole failure
Caspofungin	B II	No data on voriconazole failure
Itraconazole	C III	Insufficient data
Posaconazole ^a	B II	No data on voriconazole failure
Voriconazole ^a	B II	If not used in first-line
Combination	B II	Various studies and conflicting results

Table 9. ECIL-6 recommendations for first-line therapy of mucormycosis.

	Grade	Comments
Management includes antifungal therapy, surgery and control of underlying conditions	A II	Multidisciplinary approach is required
Antifungal therapy		
Amphotericin B deoxycholate	C II	
Liposomal amphotericin B	B II	Daily dose: 5 mg/kg. Liposomal amphotericin B should be preferred in CNS infection and/or renal failure
Amphotericin B lipid complex	B II	
Amphotericin B colloidal dispersion	C II	
Posaconazole	C III	No data to support its use as first-line treatment. Alternative when amphotericin B formulations are absolutely contraindicated.
Combination therapy	C III	
Control of underlying condition	A II	Includes control of diabetes, hematopoietic growth factor if neutropenia, discontinuation/tapering of steroids, reduction of immunosuppressive therapy
Surgery		
Rhino-orbito-cerebral infection	A II	
Soft tissue infection	A II	
Localized pulmonary lesion	B III	
Disseminated infection	C III	Surgery should be considered on a case by case basis, using a multi-disciplinary approach
Hyperbaric oxygen	C III	
Recommendation against use		
Combination with deferasirox	A II	

Table 10. ECIL-6 recommendations for salvage and maintenance therapy of mucormycosis.

	Grade	Comments
Salvage therapy		
Management includes antifungal therapy, control of underlying disease and surgery	A II	
Posaconazole	B II	
Combination of lipid amphotericin B and caspofungin	B III	
Combination of lipid amphotericin B and posaconazole	B III	
Maintenance therapy		
Posaconazole	B III	Overlap of a few days with first-line therapy to obtain appropriate serum levels. Monitoring of serum levels might be indicated ^a

MSS aspergillozu: Tanı

EORTC/MSG ölçütlerine göre

Uygun konak

+

Klinik ve
radyolojik
uygunluk

+

Mikolojik
uygunluk

BOS'da GM

MR veya BT'de 2 bulgudan 1'i
1-Fokal lezyonlar (çepersel kontrast tutan)
2-Meningial kontrastlanma

Yakınmalar: Mental değişiklik ve nöbet

Fokal nörolojik bulgular: Nöbet, hemiparezi, kranial sinir felci

Meningeal irritasyon bulguları

BOS

Pleositoz

Biyokiyasal anormallik

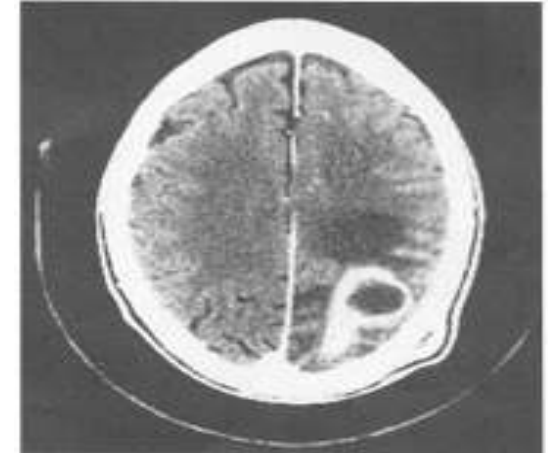
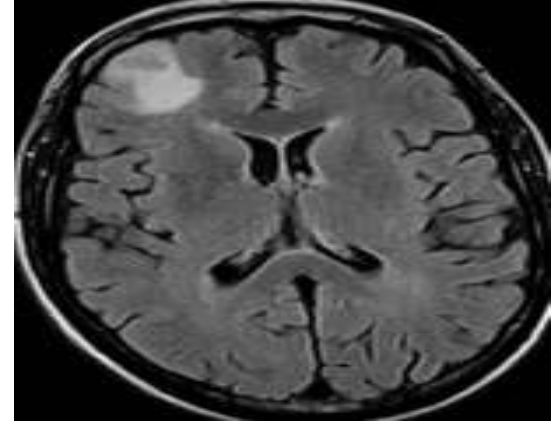
Diğer etkenler yok

Malin hücre yok

MSS aspergillozu → Primer tedavi: Vori

Tedavi süresi: MR'da lezyonlar kaybolana kadar (Bir olguda 14 ay verilmiş)

- İnvaziv aspergillozların ~% 5'inde görülür
- Abse tek veya çokludur
- Değişik nedenlerden olan absleri MR bulguları ile birbirinden ayıramıyoruz
- İmmüdüşkünlerde serabral abse nedenleri
 - 1-Aspergilloz
 - 2-Nokardiyoz
 - 3-Piyojenik
 - 4-Tüberkülo
 - 5-Tokzoplazmoz



Kandidemilerde ilk seçenek tedavi (ECİL-6 2017 önerisi)

	Overall population	Hematologic patients
Antifungal therapy		
Micafungin ^a	A I	A II
Anidulafungin	A I	A II ^b
Caspofungin	A I	A II
Liposomal amphotericin B	A I	A II
Amphotericin B lipid complex	B II	B II
Amphotericin B colloidal dispersion	B II	B II
Amphotericin B deoxycholate ^c	C I	C II
Fluconazole ^{d,e}	A I	C III
Voriconazole ^d	A I	B II
Catheter removal ^f	A II	B II

Kandidemilerde türe göre ilk seçenek tedavi (ECIL-6 2017 önerisi)

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 ^a	B II	Echinocandins	B III

Nötropeniklerde kandidemi: Tedavi (IDSA Candidiasis Guidelines 2016)

1-Ekinokandinler Kaspofungin Mikafungin Anidulofungin	Yükleme doz:70 mg yükle / İdame doz:50 mg/gün 100 mg/gün Yükleme doz:200 mg yükle / İdame doz:100 mg/gün
2-Flu	Yükleme doz:800 (12 mg/kg) mg yükle (12 mg/kg) İdame doz:400 (6mg/kg) mg/gün Sepsisde olmayan ve azol kullanılmıyanlarda seçenek Köken duyarlı ise ardışık tedavide verilebilir
2-Polienler: Liposomal AmB	3-5mg/kg/gün Etkili fakat toksisitesi nedeniyle arzu edilmez
C.krusei	Ekinokandin, Liposomal AmB, Vori
Tedavi süresi	Komplikasyon yoksa, nötrppeniden çıkmışsa Kültür negatifleşmesinde sonra 2 hafta
Göz dibi muayenesi	Nötropeniden çıkana kadar koroidal ve vitreal enfesiyon bulgusu minimaldır; bu nedenle nötropeniden çıkışının ilk haftası içinde bakılamlıdır
Kandidemi kaynağı kateter değil GİS ise G-CSF / Granülosit transfüzyonu	Kateter çekilmesi hasta bazlı düşünölmelidir (ECIL-6 tümünde çek) Direnen nötrpenilerde ve persiste eden kandidemilerde verilebilir

Nonnötropeniklerde kandidemi: Tedavi (IDSA Aspergillozis Guidelines 2016)

1-Ekinokandinler Kaspofungin Mikafungin Anidulofungin	Yükleme doz:70 mg yükle / İdame doz:50 mg/gün 100 mg/gün Yükleme doz:200 mg yükle / İdame doz:100 mg/gün
2-Flu Vori de etkili ama duyarlı Canida'larda flu'a üstünlüğü yok Flu dirençli izolatlar (C.krusei,C.guilliermondii,C.glabrata) vori duyarlıdır	Yükleme doz:800 (12 mg/kg) mg yükle (12 mg/kg) İdame doz:400 (6mg/kg) mg/gün Sepsiste olmayan ve azol kullanılmıyanlarda seçenek Köken duyarlı ve kültür (-) ise ardışık tedavide verilebilir (>5 gün sonra)
2-Polienler: Liposomal AmB	3-5mg/kg/gün: Mantıklı bir alternatif Ayrıca azol ve ekino dirençli izolatlarda önerilir Flu dirençli izolatlar: C.krusei,C.guilliermondii,C.glabrata
C.glabrata (Flu ve vori duyarlı ise) C.krusei	Yüksek doz flu 800 (12 mg/kg) mg/gün / Vori 200 mg(2mg/kg) x2 /gün Ekinokandin, Liposomal AmB, Vori (Aspergillus dozunda)
Tedavi süresi	Komplikasyon yoksa Kültür negatifleşmesinde (kültürler hergün veya gūnaşırı) sonra 2 hafta
Göz dibi muayenesi	Tanının ilk haftası içinde bakılmalıdır (~%15)
SVK	Çekilmelidir
Azol duyarlılık testi Ekinokandin duyarlılık testi	Tümüne yapılmalıdır Önceden ekinokandin alanlara, C.glabrata ve C.parapsilosis üretilmişse

Mikafungin: Candida enfeksiyonlarında SUT endikasyonları

1-Allojenik HSCT'de profilaksi (flukanazol yerine)

(Engrfman olduktan sonra 5 gün daha; PNL>500 olacak)

2-Kc Tx'da profilaksi endikasyonu olanlarda geri ödemesi olamasa da paket içinde yazılabilir

3-FEN ampirik tedavi: Hayır (ama verilebilir)

4-İPA premtif ve hedefe yönelik tedavi: Hayır

5-Kandidal septisemi (İCD:B37.7)

6-Özefajiyal kandidiyaz: Evet

7-İPA'un kurtarma tedavisinde

- Yenidoğanlar dahil tüm yaş guruplarında

Ekinokandinler: Endikasyonları

- **Allojenik HSCT ve Kc Tx hastalarında profilakside**
- **FEN hastalarında ampirik antifungal tedavide**
- **İnvaziv kandidiyaz (nötropenik ve non-nötropenik)'in ampirik tedavisinde**
- **İnvaziv aspergillozun kurtarma (salvage) tedavisinde (daha az)**

8-6-2017 Tarihli Güncel 2013 SUT

Amp-B, kaspofungin, anidilofungin, vorikonazol, posakonazol, itrakonazol , mikafungin kullanım ilkeleri

I-Hastanın böbrek ve KFT leri normal ise→ İlk tercih klasik Amf-B veya flukonazoldür

II-Klasik Amf-B'ye alerjik reaksiyon gösterdiğinin uzman hekim raporu ile belgelenmesi ya da Böbrek veya KFT'nin laboratuvar verileri ile bozuk olduğunun belgelenmesi halinde

1-Lipozomal Amf-B veya

2-Ekinokandinler (kaspofungin, anidilofungin, mikafungin) veya

3-Azoller (posakonazol, vorikanazol, itrakonazol) kullanılabilir

Posakonazol Proflaksi endikasyonu:

1) AMLveya MDS remisyon-indüksiyon KT alanlarda

2) Allojenik HSCT'lilerde GVHD gelişirse

Sonuç olarak→Yüksek riskli FEN'k hasta

- Klinik olarak dökümente edilen enfeksiyon oranı→~%25
- Mikrobiyolojik olarak dökümente edilen enfeksiyon oranı→~%25
- Klinik + Mikrobiyolojik olarak dökümente edilen enfeksiyon oranı; < %50
- Ampirik antibiyotik tedavisine yanıt verenlerin oranı; ~%50
- **Ampirik anti-fungal alanların oranı; ~%50**
- **Ampirik antifungal alanlarda yanıt oranı; ~%50**
- **Ampirik antifungal alanlarda mantara bağlı mortalite oranı; ~%10**
- Febril nötropenik hastalarda İFİ'lerin oranı; ~%15 (CTF %20)
- Sekonder enfeksiyonların oranı;%15 (2) (CTF %20)
- Tüm tedavilere karşın 21.günde ateşi düşmeyenlerin oranı; <%20

P. aeruginosa dışı bir etken izole edilse bile anti-psödomonal BL AB spektrum daraltılmamalı

Bakteriyemilerde anaerobların oranı <%5

1-Ann Rev Med 2004; 55: 519-26 / 2-Clin Infect Dis 2005; 40: 239-45. / 3-N Engl J Med 2004; 351: 1391-402.
4-Clin Infect Dis 2002; 34: 1225-34 / 5-N Eng J Med 1999; 340: 764-71./ 6-Clin Infect Dis 2004; 39: S38-43.
7-Clin Infect Dis 2011; 52: 56-93

Sonuç olarak Küresel ve ülkemiz ölçeğinde;

- Candida ve Aspergillus da AmpB'e karşı edinsel direnç bildirilmemiştir
- Candida'da azol ve ekinokandin edinsel direnç düşük düzeyli
- Aspergillus da ekinokandin edinsel direnci yok gibi
- Aspergillus da azol direnci;
 - ~20 yıldır değişen oranlarda tüm dünyadan bildirilmektedir
 - Gittikçe artan bir tırmanma biçiminde değil
 - Bu direnç varlığı;
 - 1-Tarımda azol kullanılması
 - 2-İFİ lerde yaygın azol kullanımı

İlginiz için teşekkürler