



GÜNCEL ANTİFUNGAL TEDAVİ YÖNETİMİ

Prof. Dr. Nurettin ERBEN

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD**

Epidemiyoloji

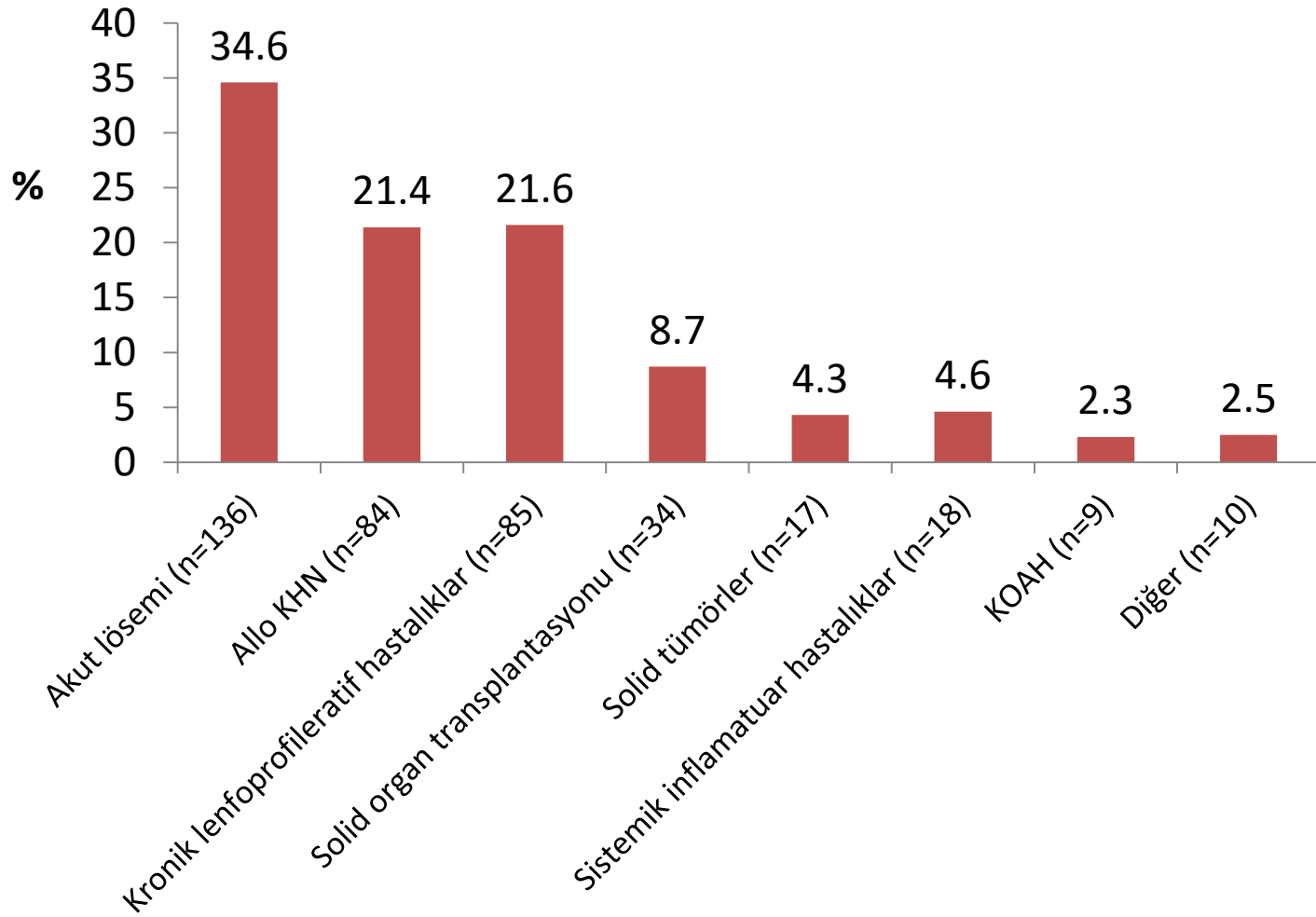
- *Aspergillus*
- *Candida*
- Son yıllarda artışta olanlar
 - *Zigomicetes*
 - *Trichosporon*
 - *Fusarium*
 - *Cryptococcus*



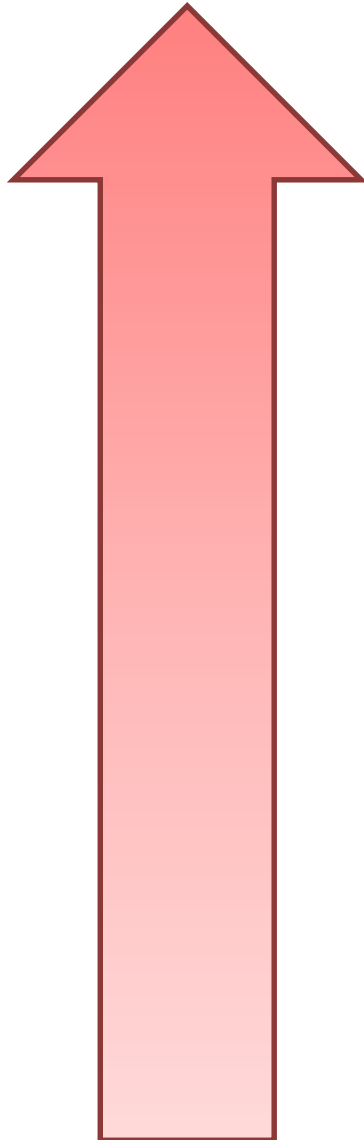


SAIF Ağı, Fransa, 12 merkez, invaziv aspergillozde alta yatan hastalıklar (2005-2007)

393 invaziv aspergilloz



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**

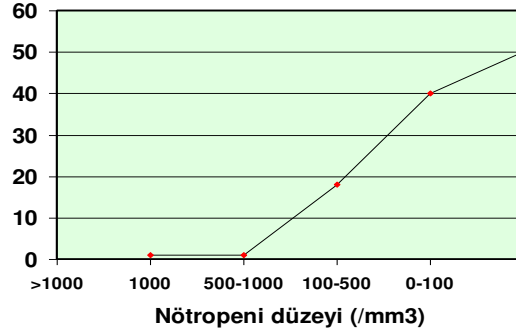
OtoKHN
Böbrek nakli
Solid tümör
İmmün Hastalıklar
Hodgkin Lenfoma

**DÜŞÜK
RİSK**

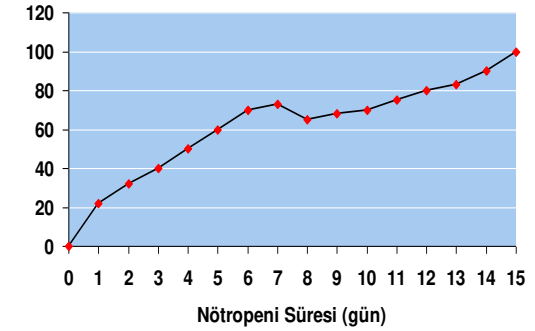
İnvaziv Aspergilloz Risk Faktörleri Skorlaması

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 AML <ul style="list-style-type: none">• >55 yaş• Düşük performans• Yüksek doz Ara-C	Allojenik KHN <ul style="list-style-type: none">• 19-40 yaş• Doku uyumsuz• Doku uyumsuz akraba dışı• İnşaat çalışması AML	Allojenik KHN <ul style="list-style-type: none">• < 19 yaş• KML Oto KHN Kemoterapi

Febril nütropenide enfeksiyon riski



Nütropenin derinliği



Nütropenin süresi

Ek komorbit durumlar ve komplikasyonlar

Hematolojik Maligniteli Hastalarda İFi insidansı

Malignite	İFi 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

İFİ DE KULLANILAN ANTİFUNGALLER

POLİENLER

AMFOTERİSİN B
LİPOSOMAL AmB
ABLC

AZOLLER

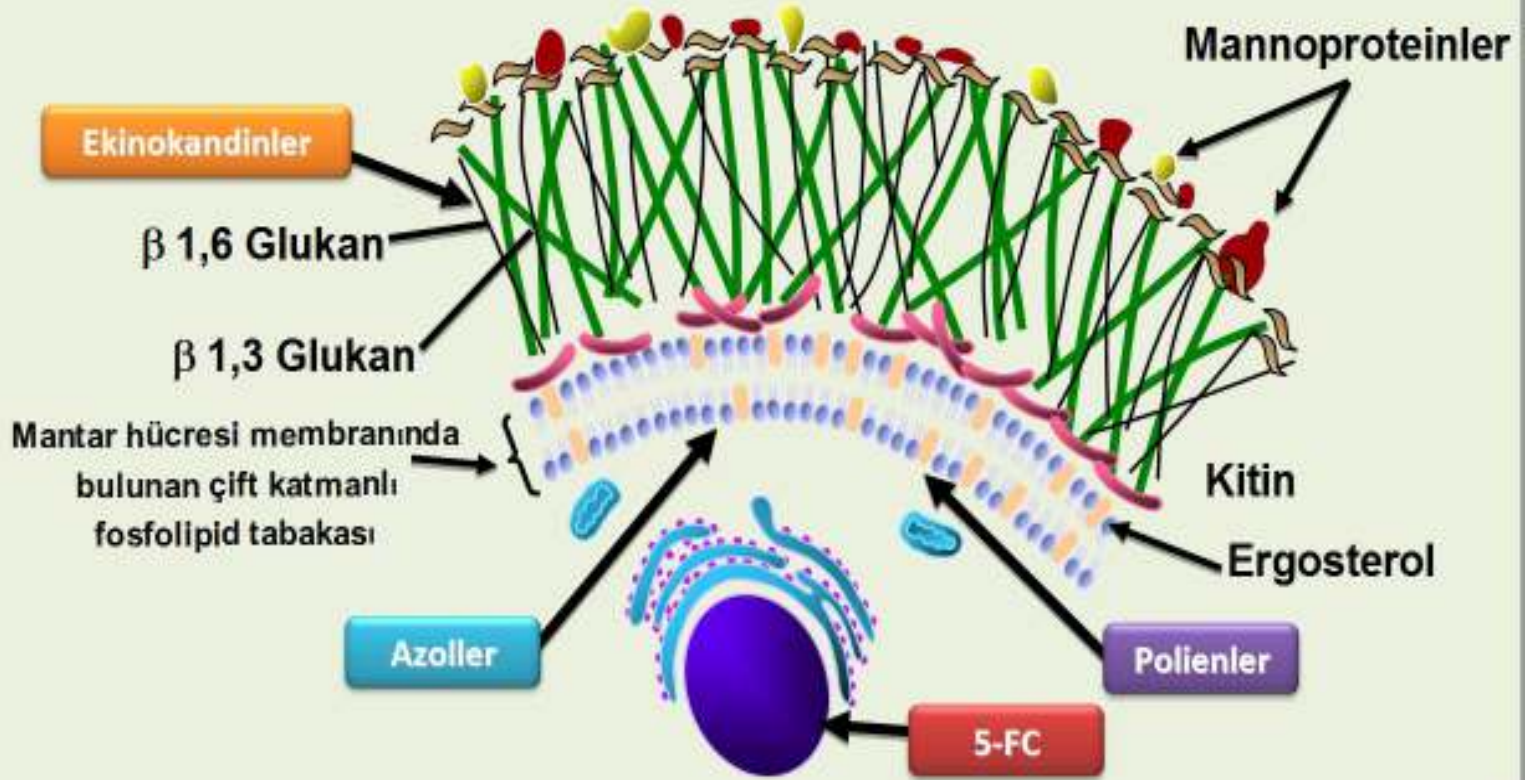
İTRAKONAZOL
FLUKONAZOL
VORİKONAZOL
POSAKONAZOL
İSOVUKONAZOL

EKİNOKANDİNLER

KASPOFUNGİN
ANİDULAFUNGİN
MİKAFUNGİN



Etki Mekanizması

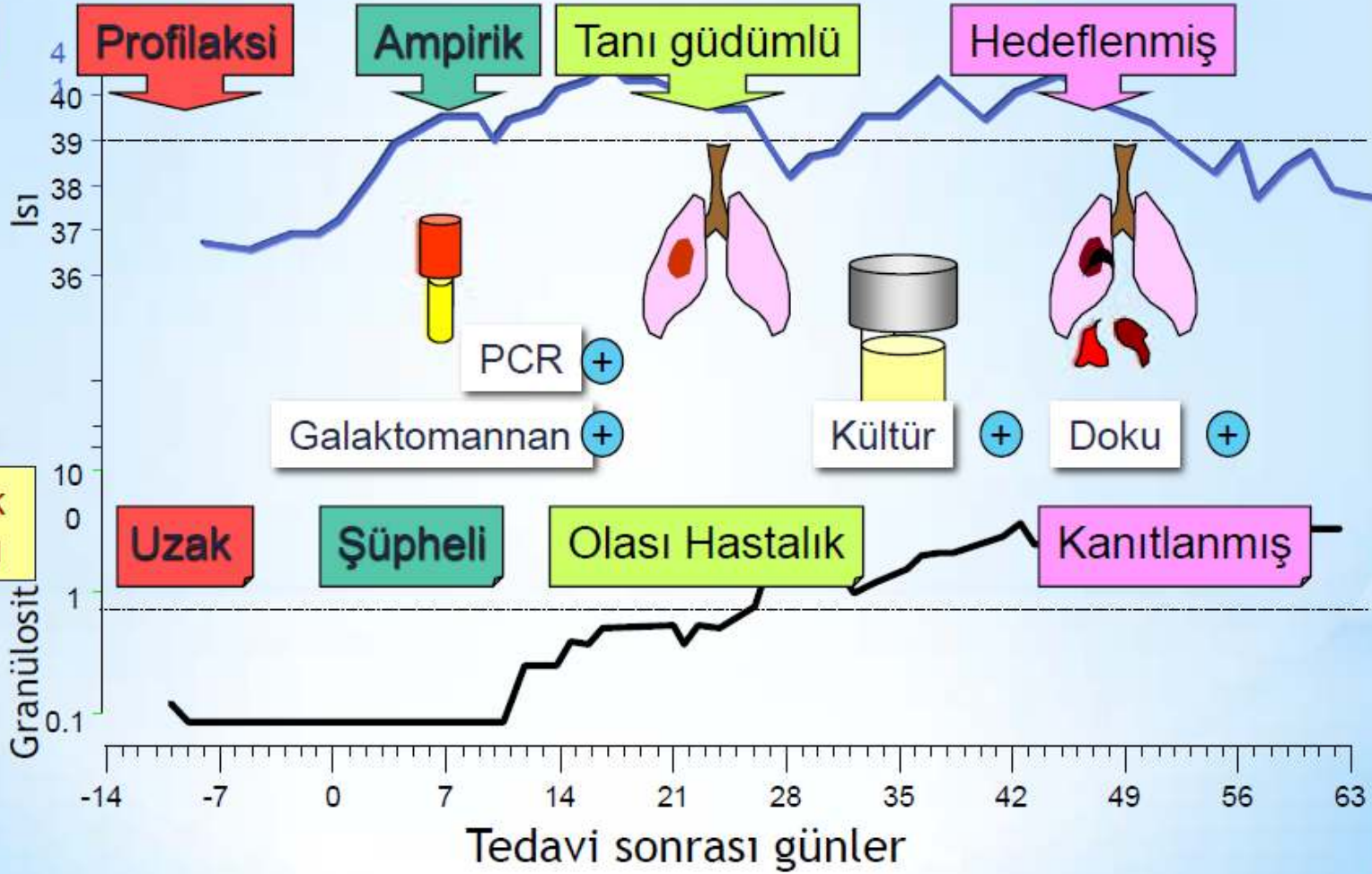




		Polien	Azoller				Ekinokandinler		
		AmB	FLC	ITC	VOR	PSC	ANID	CAS	MICA
Mayalar	<i>C. albicans</i>	++	+,R	++	++	++	++	++	++
	<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++
	<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	+	+	+
	<i>C. krusei</i>	++	O	+/-	+	+	++	++	++
	<i>C. glabrata</i>	++	+/-	+/-	+/-	+/-	++	++	++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

Antifungal tedavi stratejileri

Tedavi



Hastalık olasılığı



EMPIRİK ANTİFUNGAL TEDAVİ ÇALIŞMALARI

Nötropeni + persiste eden veya tekrarlayan
ateş

İki empirik tedavi ajanının Karşılaştırılması

Açık Etiketli ya da Çift Kör Randomize
Çalışmalar

Değerlendirme: Etkinlik ve Toksisite
Etkinlik: Birleşik sonuç(3-6 kriter)

EMPIRİK ANTİFUNGAL TEDAVİDE ETKİNLİĞİ DEĞERLENDİRMEDE BİRLEŞİK SON NOKTA

Başlangıç fungal infeksiyonun başarılı
tedavisi

Breakthrough infeksiyon olmaması

Sağkalım

Tedaviyi erken bırakmama

Ateşin gerilemesi



İnvaziv aspergilloz primer tedavinde amfoterisin B deoksikolat ile vorikonazol karşılaştırması açık etiketli randomize

	Vorikonazol (N=144) Sayı %	AmB D(N=133) Sayı %
Başarılı sonuç	76 (52,8)*	42 (31,6) *
Tam yanıt	30 (20,8)	22 (16,5)
Kısmi yanıt	46 (31,9)	20 (15,0)
Başarısız sonuç	68 (47,2) *	91 (68,4) *
Stabil hastalık	8 (5,6)	8 (6,0)
Tedavinin başarısızlığı	55 (38,2)	78 (58,6)
Belirsiz	5 (3,5)	5 (3,8)

**İA olan hastalarda vorikonazol ile AmB D'a kıyasla daha iyi sağkalım
Daha az yan etki profili**

Herbrecht R et al. N Engl J Med. 2002 Aug 8;347(6):408-15

Lipozomal AmB vs AmB-deoksikolat Çift kör randomize çalışma (n: 687)

	LAmB (343)	AmB-D(344)
Genel Başarı Düzeyi	% 50	% 49
Sağkalım	% 93	% 90
Ateş rezolüsyonu	% 58	% 58
Toksisite ya da başarısızlık nedeni ile ilacın kesilmesi	% 14	% 19
Tedavi esnasında İFi	% 3.2*	% 7.8*
Nefrotoksisite	% 19*	% 34*

Walsh TJ et al N Engl J Med. 1999 Mar 11;340(10):764-71

ABLC (5mg/kg) vs LAMB (3 veya 5 mg/kg)
Çift kör randomize çalışma (n: 244)

	ABLC (78)	LAmB 3mg(85)	LAmB 5mg(81)
Genel başarı	% 33.3	% 40	% 42
İnfüzyona bağlı Ateş Artışı (>1 C)	% 57.7*	% 23.5*	% 19.8*
Üşüme - titreme	% 79.5*	% 18.8*	% 23.5*
Nefrotoksisite	% 42.3*	% 14.1*	14.8*
Toksisite nedeni ile ilacın kesilmesi	% 32.1*	% 12.9*	% 12.3*
Mortalite	% 14.1 *	% 4.2	% 2.5*

İtrakonazol vs AmB-deoksikolat

Açık etiketli randomize çalışma (n: 380)

	İtrakonazol	AmB-D
Genel Başarı Düzeyi	% 47	% 38
Sağkalım	% 89	% 86
Ateş rezolüsyonu	% 73	% 70
Toksisite ya da başarısızlık nedeni ile ilacın kesilmesi	% 19*	% 38*
Tedavi esnasında İFi	% 3	% 3
Nefrotoksisite	% 5*	% 24*

Boogaerts M et al Ann Intern Med. 2001 Sep 18;135(6):412-22

Vorikonazol vs Lipozomal AmB

Açık etiketli randomize çalışma (n: 837)

	Vorikonazol (415)	LAmB-(422)
Genel Başarı Düzeyi	% 26	% 31
Sağkalım	% 87	% 90
Ateş rezolüsyonu	% 33	% 36
Başlangıç fungal infeksi. Tedavi yanıt düzeyi	% 46*	% 67*
Tedavi esnasında İFi	% 2*	% 5*
Yetersiz etkinlik nedeni ile ilaç kesilmesi	% 14*	% 2*

Kaspofungin vs Lipozomal AmB


Çift kör randomize çalışma (n: 1095)

	Kaspofungin (556)	Lipozomal AmB(539)
Genel Başarı Düzeyi	% 33.9	% 33.7
Sağkalım	% 92.6	% 89.2
Ateş rezolüsyonu	% 41.2	% 41.4
Başlangıç fungal infeksi. Tedavi yanıt düzeyi	% 51.9*	% 25.9*
Tedavi esnasında İFi	% 2.6*	% 4.4*
Yetersiz etkinlik nedeni ile ilaç kesilmesi	% 5.4	% 6.3



İtrakonazol vs AmB-deoksikolat Açık etiketli randomize çalışma (n: 162)

	İtrakonazol	AmB deoksikolat
Genel Başarı Düzeyi	% 61.7*	% 42*
Mortalite	% 17	% 16
Ateş rezolüsyonu	% 69	% 61
Toksisite nedeni ile ilacın kesilmesi	% 22.2*	% 56.8*
Tedavi esnasında İFi	6	6
Nefrotoksisite	% 3.7*	% 40.7*



İsavukonazol vs Vorikonazol Çift kör randomize çalışma (n:527)

	İsavukonazol (258)	Vorikonazol (258)
Genel başarı	%35	%36
Tam başarı	%12	%10
Kısmi başarı	%23	%26
42. Gün mortalite	% 19	% 20
84. Gün mortalite	% 35	% 39
Toksosite nedeni ile ilacın kesilmesi	% 54	% 56



Empirik Antifungal Tedavi Üzerine İleri Çalışmalar Yapılmalı mı?

Empirik yaklaşım: %5-15 İFi için %50-60 vaka tedavi ediliyor

Empirik tedavi pahalı, toksite, ilaç etkileşimi

İFi tanısını kuvvetlendirmek için yeni yöntemler bulunmalı

Preemptif Antifungal Tedavi Yaklaşımı

- **Amaçlar:**

- Gereksiz antifungal tedaviyi azaltmak
- Mümkün olduğunca gerçek İFİ'leri ve ERKEN tedavi etmek
- Maliyeti azaltmak
- Toksikiteyi azaltmak
- Mortalite üzerine etkisi ?

- **Empirik yaklaşımın dışına çıkmanın riskleri:**

- Daha fazla İFİ gelişmesi veya mortalite artışı?

- **Preemptif yaklaşım tanımının standardizasyonu ?**

- **Hangi test veya testler ?**



Tomografiye Dayalı Erken Antifungal Tedavi

- 99 Allojeneik KİT vakası (itrakonazol profilaksisi altında)
- Antibiyotik altında ateş>72h + Pozitif HRCT = Caspofungin
- Antifungal kullanımında %68 azalma sağlanmış
 - Empirik yaklaşımla %54 'ü(53/99 vaka) anti fungal alacaktı
 - CT bazlı yaklaşımla %17 (17/99 vaka) antifungal aldı
- IFI 'den 100 günde sadece 1 vaka kaybedilmiş

Galaktomannan ve Tomografiye Dayalı Preemptif Antifungal Tedavi

- Toplam 117 epizot değerlendiriliyor
- 16 vakada GM + 'liği nedeniyle antifungal başlandı
- 13 ünde HRCT pozitif, Diğer 3 ünde daha sonra nodül ve halo işareti +
- Antifungal kullanımında %78 lik azalma
 - %35 (empirik) vs %7 (pre-emptive)
- Aspergillozis tedavi başarısı %77
- Yeni gelişen fungal infeksiyonlar:
- 2 *C. glabrata*, 1 zigomikoz, aspergilloz yok

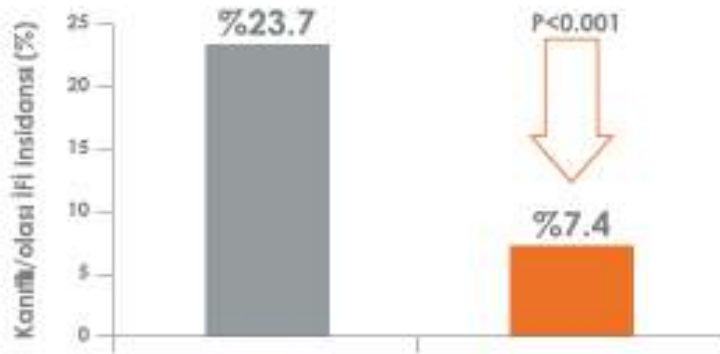


Yüksek riskli febril nütropenik hastalarda empirik ile preemptif karşılaştırması: Randomize, kontrollü çalışma

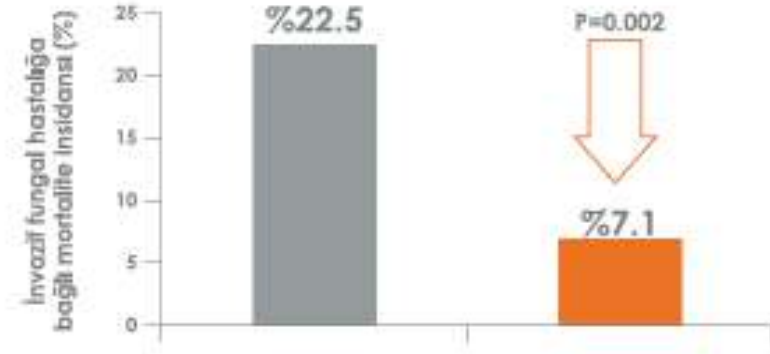
- 293 febril nütropemik atak takip ediliyor
- Çalışmanın Sonuçları:
 - Preemptif tedavi ile İFi sıklığında artış var
 - Ancak mortalite artışı yok
 - Antifungal tedavi masraflarında azalma var
 - İndüksiyon kemoterapisi alanlarda empirik tedavi ile daha iyi sağkalım sağlanmış

Empirik tedavi, preemtif tedavi karşılaştırması

Kanıtli/olası İFİ insidansı¹



İnvazif fungal hastalığa bağlı mortalite insidansı¹



■ Preemtif antifungal tedavi (n=207)

■ Empirik antifungal tedavi (n=190)

Empirik tedavi, preemtif tedaviye göre İFİ insidansını ve mortaliteyi anlamlı azaltır

İDEAL antifungal ajan

- Uzun süre kullanımda güvenli
- Etkili
- Geniş spektrumlu ve fungisidal
- Ucuz
- Oral ve intravenöz şekilleri olan



Amfoterisin B Formülasyonlarının İstenmeyen Etkileri

	İnfüzyon reaksiyonları (Ateş, titreme, baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bozukluklar)	Nefrotoksisite (BUN, serum kreatinin, kristalüri)	Elektrolit boz. (Hipopotasemi,hipo magnezemi,hipokals emi)	Hematolojik boz. (Anemi, myelosupresyon, trombositopeni)	KVS etkiler (konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, dispne, takipne, periferik/ pulmoner ödem, aritmi, takikardi)
Konvansiyonel amfoterisin B	+	±	+	±	+
Amfoterisin B kolloidal dispersiyon	+	±	+	nadir	nadir
Amfoterisin B Lipid kompleks	+	±	+	-	+
Lipozomal amfoterisin B	+	±	+	-	nadir

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)



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	?
Başağrısı	<3	<3	?	5-17
Psikiyatrik semptomlar	?	?	<1	?

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 +

Karbamazepin

Sitokrom P450

Fenobarbitole

İndükleyici

Fenitoin

İzoniazid

Rifabutin

Rifampisin

Nevirapine

Azol +

Statinler

Sitokrom P450

Siklosporin

Substrat

Takrolimus

Sirolimus

Proteaz inhibitörleri (saquinavir, ritonavir)

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



Antifungal tedavi süresi

Nötropenik dönem boyunca



İnfeksiyonun rekürrensini önleyecek ve hematojen yayılıma neden olacak tüm odakların ortadan kaldırılmasına yetecek kadar

Antifungal tedavi süresi

İnvaziv Kandidiyaz

- Son pozitif/ son negatif kan kültüründen itibaren 2 hafta
 - Nötropenik hastada (güçlü öneri; orta kalitede kanıt)

Kateter değiştirilmediyse 3-6 gün daha uzun tedavi mortaliteyi azaltıyor

German Society of Hematology and Oncology

Antifungal tedavi süresi

İnvaziv Aspergilloz

- En az 6- 12 hafta
- Enfeksiyonun lokalizasyonu
- Klinik iyileşme
- Alta yatan hastalığın iyileşmesi
- Nötropeni süresine
- Saptanan lezyonlar tamamen kaybolana ya da skar halini alana kadar

ECIL-6 Kandidemide başlangıç tedavisi önerileri

Antifungal tedavi	Genel Hasta	Hematolojik Malignensi
Mikafungin	A I	A II
Anidulafungin	A I	A II
Kaspofungin	A I	A II
Lipozomal amfoterisin B	A I	A II
Amfoterisin B lipid kompleksi	B II	B II
Amfoterisin B kolloidal dispersiyon	B II	B II
Amfoterisin B deoksikolat	C I	C II
Fluconazole	A I	C III
Voriconazole	A I	B II
Kateterin çıkarılması	A II	B II

ECIL-6 Kandidemi etkeni saptandıktan sonra başlangıç tedavisi önerileri

Candida türleri	Genel hasta			Hematolojik hastalar
C. albicans	Ekinokandinler	A I	Ekinokandinler	A II
	Flukonazol	A I	Flukonazol	C III
	Lipozomal Amfoterisin B	A I	Lipozomal Amfoterisin B	B II
	Amfoterisin B Lipid Komp.	A II	Amfoterisin B Lipid Komp.	B II
	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	A II	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II
	Amfoterisin B Deoksikolat	C I	Amfoterisin B Deoksikolat	C II
C. glabrata	Ekinokandinler	A I	Ekinokandinler	A II
	Lipozomal Amfoterisin B	B I	Lipozomal Amfoterisin B	B II
	Amfoterisin B Lipid Komp.	B II	Amfoterisin B Lipid Komp.	B II
	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II
	Amfoterisin B Deoksikolat	C I	Amfoterisin B Deoksikolat	C II
C. krusei	Ekinokandinler	A II	Ekinokandinler	A III
	Lipozomal Amfoterisin B	B I	Lipozomal Amfoterisin B	B II
	Amfoterisin B Lipid Kom.	B II	Amfoterisin B Lipid Komp.	B II
	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II
	Amfoterisin B Deoksikolat	C I	Amfoterisin B Deoksikolat	C II
Orale geçiş	Vorikonazol	B I	Vorikonazol	C III
C. parapsilosis	Flukonazol	A II	Flukonazol	A III
	Ekinokandinler	B II	Ekinokandinler	B III

ECIL-6 İnvaziv aspergillozis başlangıç tedavisi önerileri

Antifungaller	Öneri düzeyi	Yorumlar
Vorikonazol	A I	Günlük doz: 2x6 mg / kg gün 1 sonra 2x4 mg / kg (oral terapi ile başlama: C III)
İsavuconazole	A I	Vorikonazol kadar etkilidir ve daha iyi tolere edilir
Lipozomal amfoterisin B	B I	Günlük doz: 3 mg / kg
Amfoterisin B lipid kompleksi	B II	Günlük doz: 5 mg / kg
Amfoterisin B kolloidal dispersiyon	C I	D-Amb'den daha etkili değil fakat daha az nefrotoksik
Kaspofungin	C II	
İtrakonazol	C III	
Vorikonazol + anidulafungin kombinasyonu	C I	
Diğer kombinasyonlar	C III	
Kullanıma karşı tavsiye Amfoterisin B deoksikolat	A I	Daha az etkili ve daha toksik

ECIL-6 İnvaziv aspergillozis kurtarma tedavisi önerileri

Antifungaller	Öneri düzeyi	Yorumlar
Lipozomal amfoterisin B	B II	Vorikonazol ile başarısızlık üzerine veri yok
Amfoterisin B lipid kompleksi	B II	Vorikonazol ile başarısızlık üzerine veri yok
Kaspofungin	B II	Vorikonazol ile başarısızlık üzerine veri yok
İtrakonazol	C III	Yetersiz veri
Posakonazol	B II	Vorikonazol ile başarısızlık üzerine veri yok
Vorikonazol	B II	Başlangıç tedavisi olarak kullanılmazsa
Kombinasyon	B II	Çeşitli çalışmalar ve çelişkili sonuçlar

Nötropenik Hastalarda Kandidemi Tedavisi

İlk seçenek bir ekinokandin (güçlü öneri; orta kalitede kanıt)

- **Kaspofungin**

Yükleme :70 mg İdame: 50 mg/gün

- **Anidulafungin**

Yükleme: 200 mg İdame: 100 mg/gün

- **Mikafunginin**

Günlük 100 mg/gün

Alternatif

- **Lipid formülasyonu AmB**

Günlük 3-5 mg / kg (güçlü öneri; orta kalitede kanıt)

- **Flukonazol**

Yükleme: 800 mg (12 mg/kg) İdame: 400 mg (6 mg/kg) (zayıf öneri; düşük kalitede kanıt)

- **Vorikonazol**

Yükleme: 400 mg (6 mg / kg) İdame: 200-300 mg (3-4 mg / kg) (zayıf öneri; zayıf kalitede kanıt)





Aspergillus Tedavi

Hastalık	Primer	Alternatif	Yorumlar
İnvaziv pulmoner aspergilloz (IPA)	Vorikonazol (Yükleme:12 saatte bir 6 mg / kg IV 1 gün, bunu takiben her 12 saatte 4 mg / kg IV; Oral tedavi her 12 saatte bir 200-300 mg	Başlangıç: Lipozomal AmB (3-5 mg / kg / gün IV), İsavukonazol 200 mg her 8 saatte 6 doz, daha sonra günde 200 mg Kurtarma: ABL C (5 mg / kg / gün IV), Kaspo fungin (70 mg / gün IV 1 gün sonra 50 mg / gün IV), Mikafungin (100-150 mg / gün IV), Posakonazol (oral süspansiyon: 200 mg TID, tablet: günde 300 mg BID, daha sonra günde 300 mg, IV: 300 mg BID, günde 1, daha sonra günde 300 mg, İtrakonazol süspansiyonu (her 12 saatte 200 mg PO)	Başlangıç kombinasyon tedavisi rutin olarak önerilmemektedir; kurtarma tedavisi için başka bir ilacın eklenmesi veya başka bir ilaç sınıfına geçilmesi, bireysel hastalarda düşünülebilir Pediatrik hastalarda vorikonazol ve kaspo fungin için dozaj yetişkinlerden farklıdır; Anidulafungin ile sınırlı klinik deneyim bildirilmiştir; Pediatrik hastalarda posakonazol dozajı tanımlanmamıştır
İnvaziv sinüs aspergillozu	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	Medikal tedaviye yardımcı olarak cerrahi debridman
Trakeobronşial aspergilloz	IPA'ya benzer	Yardımcı inhale AmB yararlı olabilir	IPA'ya benzer
SSS aspergillozu	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer Bazı durumlarda cerrahi rezeksiyon yararlı olabilir	Bu enfeksiyon, farklı IA kalıpları arasındaki en yüksek mortaliteye bağlıdır; antikonvülsan tedavi ile ilaç etkileşimleri

Aspergillus Tedavi

Hastalık	Primer	Alternatif	Yorumlar
Kalbin <i>aspergillus</i> enfeksiyonları (endokardit, perikardit ve miyokardit)	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	<i>Aspergillus</i> türlerinin neden olduğu endokardiyal lezyonlar cerrahi rezeksiyon gerektirir; <i>Aspergillus</i> perikarditi genellikle perikardektomi gerektirir
<i>Aspergillus</i> osteomyeliti ve septik artrit	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	Devitalize kemik ve kırıkdağın cerrahi rezeksiyonu, iyileştirici amaç için önemlidir
Gözün <i>aspergillus</i> enfeksiyonları (endoftalmis ve keratit)	Kısmi vitrektomiyle endike olan sistemik IV veya oral vorikonazol artı intravitreal AmB veya vorikonazol	İnvaziv akciğer aspergillozuna benzer şekilde; Ekinokandinler ile sınırlı veri ve bu sınıfta zayıf göz penetrasyonu	Sistemik tedavi, <i>Aspergillus</i> endoftalmi tedavisinde yararlı olabilir ; Tüm göz enfeksiyonu formları için oftalmolojik müdahale ve yönetim önerilir; Keratit için topikal tedavi endikedir
Kutanöz aspergilloz	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	Mümkünse cerrahi rezeksiyon
<i>Aspergillus</i> peritoniti	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	Periton diyaliz kateteri çıkarılması esastır
Empirik ve preemtif antifungal tedavi	Ampirik antifungal tedavi için, Lipozomal AmB (3 mg / kg / gün IV), Kasprofungin (70 mg gün IV ve 50 mg / gün IV sonra), Mikafungin (100 mg gün), Vorikonazol (6 mg / kg IV her 12 saatte bir) 1 gün boyunca, ardından her 12 saatte 4 mg / kg IV, oral terapi her 12 saatte 200-300 mg veya 3-4 mg / kg q 12 saatte kullanılabilir)		Preemtif tedavi, pulmoner infiltrat veya pozitif GM sonucu gibi invaziv fungal enfeksiyon bulgusu saptanan yüksek riskli hastalarda ampirik antifungal tedavinin mantıklı bir genişletilmesidir

Antifungal tedavi seçiminde dikkat edilmesi gerekenler

- Altta yatan hastalık ?
- Hastaya acil tedavi başlamak gerekliliği?
 - Ampirik mi? Preemptif mi?
- İlacın etkinliği hakkındaki bilgi nedir?
- Hangi dozda kullanılmalı?
- İlaç etkileşimi var mı?
- Hastanın renal – hepatik fonksiyonları nasıl?
- *Aspergillus, Candida* tipi biliniyor mu?
- Hasta oral beslenebiliyor mu?
- Profilaksi alıyor mu?
- SUT?





TEŞEKKÜR EDERİM