

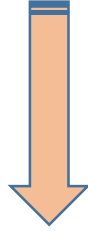


İnvazif Aspergillozun Güncel Tedavisi

Prof. Dr. Şafak Kaya
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Diyarbakır

İnvazif aspergilloz Neden Önemli?

İnvazif aspergilloz, bağışıklık sistemi baskılanmış konaklarda en sık görülen küf enfeksiyonu



Özellikle İY hastalarında yaşamı tehdit edici

- ✓ Küf enfeksiyonlarında rölatif artış (%5-24)
- ✓ İnvazif aspergilloz vakalarının artan sayısı, COVID-19 komplikasyonları olarak da bildirilmiştir.

İnvazif Aspergilloz

- 300'den fazla tür, en sık görülenler
- *A. fumigatus* %60-92
- *A. flavus*
- *A. niger*
- *A. terreus* (Amfoterisin B dirençli)
- *Aspergillus lentulus* ve *Aspergillus calidoustus* azollere dirençli

- ✓ **Pulmoner aspergilloz**
- ✓ SSS aspergillozu
- ✓ Sinus aspergillozu
- ✓ Kalbin aspergillus enfeksiyonları
- ✓ Gözün aspergillus enfeksiyonları
- ✓ Septik artrit/Osteomyelit

Tedavi Yönetimi

Önleme

Hızlı tanı

Erken fungal
tedavi

İmmunomodülasyon

Cerrahi

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

FULL LENGTH ARTICLE · Volume 24, Supplement 1, E1-E38, May 2018 · [Open Archive](#)

[Download Full Issue](#)

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

A.J. Ullmann^{1),(62),(63)} · J.M. Aguado

Affiliations & Notes ▾ Article



Aspergillosis

EXPLORE TOPICS ▾

Clinical Overview of Aspergillosis

Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by IDSA

Published CID, 6/29/2016

Kılavuzlar genellikle benzerdir

ANTİFUNGAL TERAPİ

Üç grup ilaç

Polienler, azoller ve ekinokandin

Uygun tedaviyi seçerken,

Konakçının bağışıklık durum,
Organ fonksiyonuna (böbrek ve karaciğer),
Önceki tedaviler
Dirençli patojen riski

Gözönünde bulundurulmalı

ANTİFUNGAL TERAPİ

❖ İnvazif aspergillozun başlangıç tedavisi için, dirençli bir patojenden şüphelenilmiyorsa **vorikonazol monoterapisi**

❖ **Vorikonazolü** tolere edemeyen veya yan etkilerinden kaçınılması gereken durumlarda **posakonazol** ve **isavukonazol** tercih edilen alternatiflerdir.

Lipozomal amfoterisin B veya amfoterisin B lipid kompleksi ek alternatiflerdir

Hangi azolü seçelim?



Organ disfonksiyonuna, toksisitelere, tolere edilebilirliğe ve başlangıçta IV tedaviye duyulan ihtiyaca göre karar ver!

Her ikisinde vorikonazol kadar etkili fakat klinik deneyim sınırlı ciddi hastalıkta???

Nefrotoksite ve IV kullanım

Tedavi Yönetimi

Antifungal direnci dikkate almalı mıyım?

Antifungal direnç bazı coğrafi bölgelerde giderek artan sıklıkta ve belirli *Aspergillus* türlerinde görülme olasılığı daha yüksek.

A. fumigatus



- ✓ *A. fumigatus* arasında in vitro direnç nadirdir.
- ✓ 2015 – 2020 arasında, 2000'den fazla *Aspergillus* izolatının (bunların %97'si *A. fumigatus*) incelendiği bir çalışmada, izolatların %99'u amfoterisin B'ye duyarlı
- ✓ Azollerde duyarlılık oranları %91-95

ABD dışı Ülkeler

Dünya genelinde, çoklu azol direncine sahip *A. fumigatus* izolatlarının yaygınlığı artmaktadır

- Hollanda ve Batı Avrupa'da bazı merkezlerde %25'in üzerinde triazol direnci → Tedavi başarısızlığı ve ölüm
- Hollanda'da pan-azol direncine neden olan (TR₃₄/L98H) içeren bir klon ortaya çıkmış
- Hollanda'da vorikonazol ve isavukonazol'e yüksek düzeyde direnç ve posakonazol MIK'ü arttıran bir mutasyon (TR₄₆/Y121F/T289A) keşfedilmiştir

Avrupa ve ABD dışında, *A. fumigatus* direncinin epidemiyolojisi tam olarak değerlendirilmemiştir.

A. fumigatus dışındaki türler

- ✓ *A. terreus*, amfoterisin B'ye karşı intrensek direnç
- ✓ Vorikonazol veya isavukonazol gibi ilaçların kullanımıyla sonuçlar daha iyi

A. calidoustus , *A. lentulus* ve *Neosartorya udagawae* gibi diğer türler genellikle amfoterisin B ve vorikonazol dahil olmak üzere birden fazla antifungal ajana karşı doğuştan yüksek düzeyde direnç gösterir .

Klinik önem???

Azol direncinden şüphelenildiğinde

- ❖ *Aspergillus* türleri arasında azol direncinin yerel yaygınlığı \geq %10 olduğunda, duyarlılık sonuçlarını beklerken **lipozomal amfoterisin B** ile empirik tedavi
- ❖ Başka bir seçenek de **vorikonazol** ile ekinokandin ile kombinasyon tedavisi
- ✓ Azol direnci %5-10 arasında olduğunda, **vorikonazol** veya amfoterisin B'nin bir lipid formülasyonu ile monoterapi veya duyarlılık sonuçlarını beklerken vorikonazol ile ekinokandin ile kombinasyon tedavisi
 - Şiddetli enfeksiyonlarda amfoterisin B ilk tercih

Dozaj ve ilaç etkileri

Vorikonazol

(IV /po)

- ✓ İlk gün 2x6 mg/kg IV sonra 2x4 mg/kg IV
- ✓ Optimal oral doz?? Şu anda önerilen 2x200 mg po
- ✓ Şiddetli vakalarda 2x4 mg/kg (300 mg) po

Düşük veya hatta ölçülemez serum konsantrasyon

Yan etkiler

Görme bozukluğu, halüsinasyonlar, nöropati , hafıza kaybı QT uzaması, alopesi ,cilt döküntüsü , periostit

Serum konsantrasyonu seri ölçümü

- Tedavinin 4 ile 7. gününde
- Her doz değişikliğinden sonra
- Toksikite oluştuğunda
- Emilimi değiştirebilecek yeni ilaçlar eklendiğinde

Hedef: 1 - < 5.5 mcg/ml
Şiddetli enf.da 2-6 mcg/ml

- IV formülasyonları siklodekstrin içerdiğinden nefrotoksisite
- Önceden renal hastalığı ve CrCl <50 mL/min olanlarda kullanılmamalı

İsavukonazol

İsavukonazoniyum sulfat ön ilaç

- ✓ 48 saat boyunca 3 x 200 mg oral / IV yükleme dozu
- ✓ Son yükleme dozundan 12-24 saat sonra başlayarak 1 x 200 mg oral / IV

Serum isavukonazol seviyelerinin rutin ölçümüne gerek yok

- Şiddetli veya ilerleyici hastalığı,
- Tekrarlayan enfeksiyonu,
- İlaç etkileşimleri olan hastalarda ölç!!

- Optimal ilaç konsantrasyonu?
- Gn.le standart dozaj rejimleriyle >1 mcg/mL
- Toksikite ile ilişkili bir üst sınır??

Yan etkiler

- Bulantı, kusma, ishal,
- Baş ağrısı,
- Hepatotoksite
- Hipokalemi ve periferik ödem
- QT aralığının kısalması
- İnfüzyon reaksiyonları

Posakonazol

- IV/ uzamış salınımlı formülasyonlar
- 2 X 300 mg yükleme, 1 X 300 mg idame

GHVD'li hastalarda, bozulmuş GİS emilimi olanlarda ve toksisite endişesi olduğunda

3 x 200 mg'lık bir oral süspansiyon, invazif aspergilloz profilaksisi için FDA onaylı fakat sınırlı emilimi nedeniyle önerilmemekte.

Genellikle tedavi veya profilaksi için ilacı alan hastalarda posakonazol ilaç seviyelerini bakılmalı

- Tedavinin 4 ile 7. gününde
- Her doz değişikliğinden sonra
- Toksikite oluştuğunda
- Emilimi değiştirebilecek yeni ilaçlar eklendiğinde

Ciddi enfeksiyonlarda 1,5 - 3,75 mg/L'lik
Profilakside 0,7 - 3,75 mg/L

Yan etkiler

Bulantı, kusma
Hipokalemi
psödohiperaldosteronizm sendromu
Karaciğer toksitesi

Ekinokandinler

Sadece IV form

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Kaspofungin

70 mg IV yükleme dozu, ardından günlük 50 mg IV;

Mikafungin

Günlük 100 ila 150 mg IV doz;

Anidulafungin

200 mg IV yükleme dozu, ardından günlük 100 mg IV.

İlk monoterapide kullanılmamalıdır.
Kombine ilaçla birlikte ilk tedavi ve
kurtarma tedavisi için kullanılır

- ❖ Kaspofungin, FDA tarafından standart tedaviye intolerans veya dirençli hastalarda invazif aspergilloz tedavisi için onaylanmıştır
- ❖ Mikafungin ve anidulafungin, FDA tarafından invazif aspergilloz tedavisi için onaylanmamıştır.
- ❖ Ancak, *Aspergillus spp'*ye karşı aktiviteye sahiptir ve üç ekinokandinin de eşdeğer etkinliğe sahip olduğu düşünülmektedir.

Amfoterisin B

Amfoterisin B deoksikolat

- ✓ Ciddi nefrotoksisite ile ilişkili ve tedavi sonuçları zayıf
- ✓ **Lipid formülasyonlarının temel avantajı**, daha az toksisite ile daha büyük dozlarda amfoterisin B'nin uygulanabilmesidir.

❖ Azollerle ilaç etkileşimi riski taşıyan hastalar, şiddetli hepatotoksisite veya triazole dirençli olduğundan şüphelenilen durumlarda düşün!!!!

- ✓ Lipozomal amfoterisin B, 3-5 mg/kg/gün IV
- ✓ Amfoterisin B lipid kompleksi 5 mg/kg/gün IV

Antifungal tedavinin süresi

Enfeksiyon bölgesine

Hastanın altta yatan hastalığına

Daha fazla immünosüpresyona ihtiyaç olup olmadığına

Tedaviye verilen yanıtı bağlı

✓ Tüm belirti ve semptomları ortadan kalkana kadar

Radyografik anormallikler stabilize
Aktif enfeksiyon belirtileri yok

✓ Minimum süresi 6 ila 12 hafta

Yanıtı değerlendirmek için 2
haftalık tedaviden sonra takip
toraks BT

Hastanın klinik olarak kötüleşmesi durumunda daha erken
Büyük bir damara yakın nodül varsa daha sık izlem

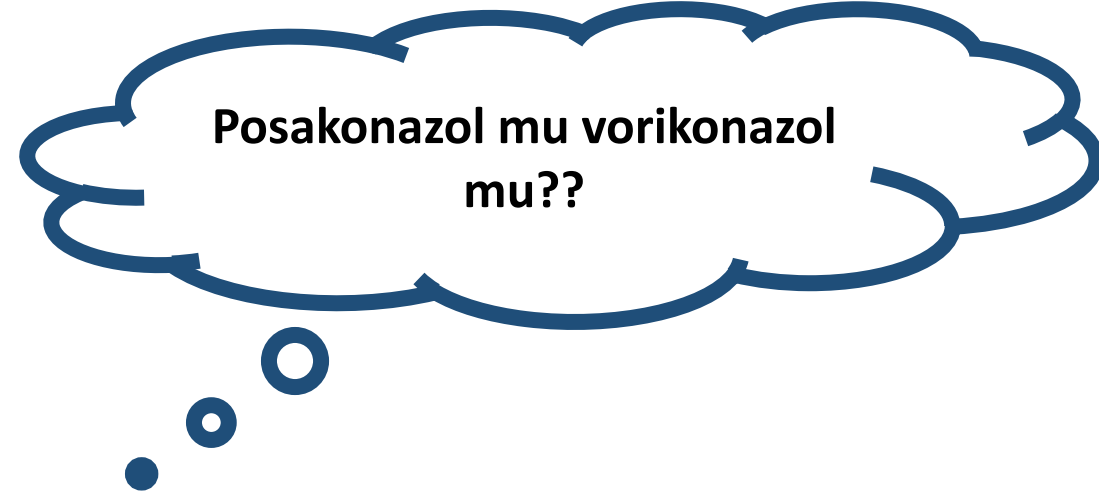
Antifungal tedavinin süresi

- ✓ Kombinasyon tedavisi kullanıldığında, monoterapiye geçmeden önce her iki ilaca da 2 hafta devam
- ✓ Kombinasyon tedavisinin süresi klinik yanıtı göre
- ✓ Optimal süresi??

➤ Endokardit veya beyin apsisi ciddi enfeksiyonlarda, tedavi dozunda oral triazol ile ömür boyu tedavi

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

Johan A Maertens¹, Galia Rahav², Dong-Gun Lee³, Alfredo Ponce-de-León⁴, Isabel Cristina Ramírez Sánchez⁵, Nikolay Klimko⁶, Anne Sonet⁷, Shariq Haider⁸,



- ✓ 575 hasta
- ✓ Posakonazol ile vorikonazolün karşılaştırıldığı randomize bir çalışma
- ✓ Klinik yanıt oranları ve 84. günde tüm nedenlere bağlı ölüm oranı benzer
- ✓ Tedaviyle ilişkili yan etkiler posakonazol grubunda daha düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı değil.

Yüksek doz lipozomal amb
B???

Randomized Controlled Trial > Clin Infect Dis. 2007 May 15;44(10):1289-97.

Epub 2007 Apr 9.

Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial)

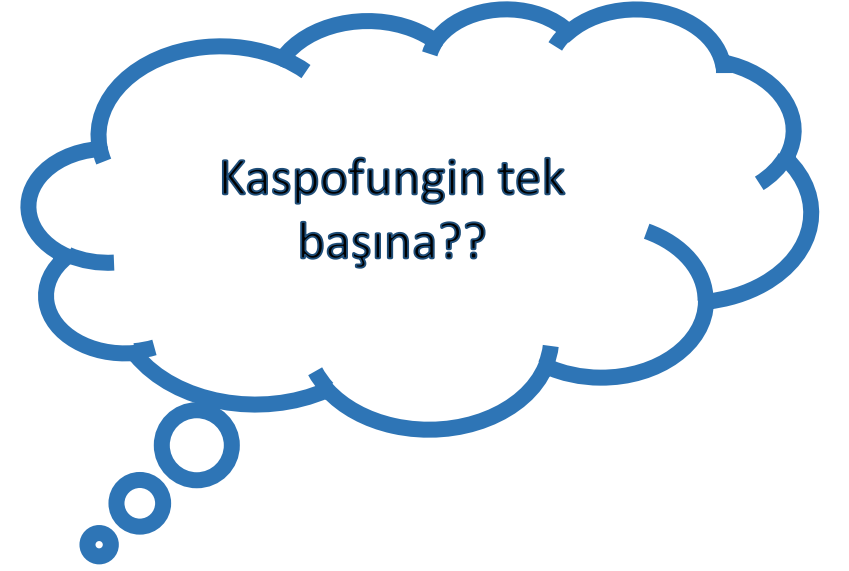
Oliver A Cornely ¹, Johan Maertens, Mark Bresnik, Ramin Ebrahimi, Andrew J Ullmann, Emilio Bouza, Claus Peter Heussel, Olivier Lortholary, Christina Rieger, Angelika Boehme, Mickael Aoun,

- ✓ 201 hastada yapılan randomize bir çalışma
- ✓ Tedavinin ilk 14 günü için 10 mg/kg/gün ile 3 mg/kg/gün dozunun etkinliği
- ✓ Herhangi bir ek klinik fayda yok, daha yüksek bir nefrotoksisite oranı

Clinical Trial > Clin Infect Dis. 2004 Dec 1;39(11):1563-71. doi: 10.1086/423381. Epub 2004 Nov 9.

Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy

Johan Maertens¹, Issam Raad, George Petrikkos, Marc Boogaerts, Dominik Selleslag, Finn B Petersen, Carole A Sable, Nicholas A Kartsonis, Angela Ngai, Arlene Taylor, Thomas F Patterson,



- ✓ Geleneksel antifungal tedaviye dirençli veya bu tedaviyi tolere edemeyen 83 hasta
- ✓ Hemen hemen hepsi daha önce amfoterisin B kullanmış
- ✓ 83 hastanın 37'sinde (**%45**) kaspofungin tedavisine olumlu yanıt
- ✓ İlaçla ilişkili nefrotoksisite ve hepatotoksisite nadir

İMMÜNOMODÜLASYON

➤ İmmunsupresyonun azaltılması

- ✓ Nötropenik hastalarda, kemik iliği fonksiyonunun iyileşmesi aspergillozun kontrolü için kritik öneme sahiptir

➤ Koloni uyarıcı faktörler

- ✓ Rutin kullanım YOK
- ✓ Riskler ve faydalar vaka bazında değerlendirilmeli

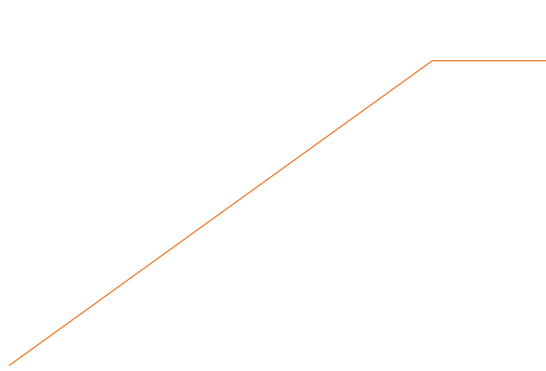
- ✓ Nötrofil kemotaksisi ve fagositozu artmakta ve hastaların hospitalizasyon süresi kısalmaktadır.
- ✓ Ancak infeksiyona bağlı mortaliteyi azalttığına dair kesin kanıt yok

➤ Granülosit transfüzyonları

- ✓ Standart tedaviye dirençli veya yanıt verme olasılığı düşük olan nötropenik IA hastalarında

CERRAHİNİN ROLÜ

- ✓ Antifungal tedaviye ek olarak, kronik nekrotizan hastalığı olan bazı karmaşık vakalarda ek tedavi olarak nekrotik dokuyu temizlemek için cerrahi tedavi uygun olabilir .

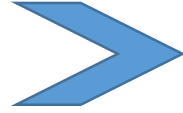


Lezyonun(ların) genişliği ve yeri, gereken rezeksiyon derecesi, eşlik eden hastalıklar, hastanın ameliyatı tolere edebilme yeteneği ve altta yatan hastalığa göre

Ameliyat KARARI

CERRAHİNİN ROLÜ

- Rinosinüzit
- Deri enfeksiyonu
- Pulmoner enfeksiyon
- Endokardit
- Merkezi sinir sistemi hastalığı
- Osteomyelit ve septik artrit



Büyük damarlara veya perikarda bitişik, invazyon ve kanama riski yüksek olan, kontrol edilemeyen kanama veya göğüs duvarı veya plevra boşluğu invazyonu olan hastalarda

Aspergillus'un doğrulanmadığı ancak invazif küf enfeksiyonundan şüphelenilen hastalar



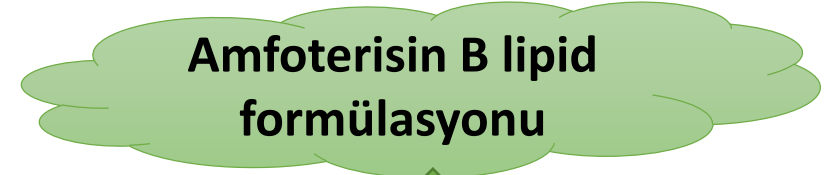
Empirik

Ne zaman??



- ✓ Uzun süren nütropenili hastalarda
- ✓ Persistan ateş + geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye yanıtızsızlık

❖ Özellikle yakın zamanda **azol** almış olanlarda,



Amfoterisin B lipid
formülasyonu



Aspergillus

Mukor

- ✓ Empirik tedavi sonrası ileri tanı çalışmalarına devam!
- ✓ Aspergilloz tanısı konulursa, şiddetli hastalığı olanlarda ekinokandin eklenmesini göz önünde bulundurarak **vorikonazol** bazlı bir rejime geç!
- ✓ Aspergillozun en olası olduğu ancak mukor dışlanamadıysa;
Amfoterisin B ile 2 haftalık tedavi, klinik iyileşme görüldükten sonra, vorikonazol yerine **isavukonazol** veya **posakonazol** ile devam!

Pre-emptif Tedavi

Ne zaman??



- ✓ Fungal infeksiyon lehine laboratuvar / görüntüleme bulgusu varsa;
- ✓ Galaktomannan ve/veya beta-D-glukan
- ✓ Tipik HRCT bulguları

Profilaksi

- Primer risk faktörleri

Yüksek

- Nötropeni >14 gün
- HLA uyumsuz Allojenik kök hücre nakli
- GVHD
- İndüksiyon KT'si alacak AML/MDS
- ALL yüksek risk (>55 yaş, refrakter)

Orta

- Nötropeni: 7-14 gün
- HLA uyumlu Allojenik kök hücre nakli
- Konsolidasyon KT'si alacak AML/ MDS

Düşük

- Nötropeni: <7 gün
- Otolog nakil

Lökopenik rejimler-aspergillus için risk

Randomized Controlled Trial > N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):348-59.

doi: 10.1056/NEJMoa061094.

Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia

Oliver A Cornely ¹, Johan Maertens, Drew J Winston, John Perfect, Andrew J Ullmann, Thomas J Walsh, David Helfgott, Jerzy Holowiecki, Dick Stockelberg, Yeow-Tee Goh, Mario Petrini, Cathy Hardalo, Ramachandran Suresh, David Angulo-Gonzalez

- ✓ Posakonazol, AML'de aspergillozu önlemede flukonazol veya itrakonazolden daha etkili ve sağ kalım daha iyi.
- ✓ Ayrıca şiddetli GVHD olan allojenik KİT alıcılarında flukonazolden daha etkili

Güncel Alman İFE Rehberi, AML ve MDS remisyon induksiyon kemoterapisinde profilakside Posakonazol tablet tedavisini 1. sırada önermektedir (AI)

REVIEW ARTICLE



Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)

Sibylle C. Mellinghoff^{1,2} - Jens Panse³ - Nael Alakel⁴ - Gerhard Behre⁵ - Dieter Buchheidt⁶ - Maximilian Christopeit⁷ - Justin Hasenkamp⁸ - Michael Kiehl⁹ - Michael Koldehoff¹⁰ - Stefan W. Krause¹¹ - Nicola Lehnert¹² - Marie von Lilienfeld-Toal¹³ - Annika Y. Löhnert² - Georg Maschmeyer¹⁴ - Daniel Teschner¹⁵ - Andrew J. Ullmann¹⁶ - Olaf Penack¹⁷ - Markus Ruhnke¹⁸ - Karin Mayer¹⁹ - Helmut Ostermann²⁰ - Hans-H. Wolf²¹ - Oliver A. Cornely^{1,2,22}

Received: 7 October 2017 / Accepted: 22 November 2017 / Published online: 7 December 2017
© The Author(s) 2017. This article is an open access publication

Abstract

Immunocompromised patients are at high risk of invasive fungal infections (IFI), in particular those with haematological malignancies undergoing remission-induction chemotherapy for acute myeloid leukaemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS) and recipients of allogeneic haematopoietic stem cell transplants (HSCT). Despite the development of new treatment

- Oral süspansiyon: 3x200 mg
Tablet: 1. günde 2x300 mg, ardından günlük 300 mg
IV: 1. günde 2x300 mg, ardından günlük 300 mg

Ne zaman profilaksi kesilmeli?

- AML, MDS → Nötropeniden çıkınca
- Allogenik KİT → 75, 100 gün

Nüksetmenin önlenmesi için sekonder profilaksi

- ❖ Antifungal tedaviyi tamamlayan hastalarda, aspergillozun yeniden aktif hale gelme riski vardır.
- ❖ Kemoterapi veya KİT alanlar gibi nüks riski yüksek olan kişiler sekonder profilaksiye ihtiyaç duyar.
- ❖ Antifungal tedavinin sürdürülmesini veya yeniden başlatılmasını içerir.

Birincil tedavinin tamamlanmasının ardından nüks riski artan hastalarda, **vorikonazol** veya hastanın yanıt verdiği ve tolere ettiği başka bir küf etkili antifungal ile tedaviye yeniden başlanması önerilmektedir.

İnvazif Aspergilloz Formlarının Tedavisi

	Primer	Alternatif	
IPA	Vorikonazol (1 gün boyunca 5 mg/kg IV, 12 saatte bir 4 geye kadar)	Birincil: Lipozomal AmB (3-5 mg/kg IV, 12 saatte bir 4 geye kadar)	Birincil kombinasyon tedavisi olarak kullanılmaktadır; kurtarma oranı diğer ajanların başına başka bir ajanın eklenmesiyle artırılabilmektedir; bireysel olarak kullanılabilir; hastalarda aspergilloz ve kaspofungin ile birlikte kullanılması için yetiştirilmiş hastalardan sınırlı klinik deneyim bildirilmiştir; pediatrik hastalarda posakonazolün dozajı tanımlanmamıştır
İnvaziv sinüs aspergillozu	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	Ek olarak cerrahi
Trakeobronşiyal aspergilloz	IPA'ya benzer	Yardımcı inhale AmB yararlıdır	IPA'ya benzer
MSS'nin aspergillozu	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer seçilmiş vakalarda cerrahi rezeksiyon	enfeksiyon, IA'nın tüm kalıpları arasında en yüksek ölüm oranıyla ilişkilidir; antikonvülsan tedavisi
Kalbin Aspergillus enfeksiyonları (endokardit, perikardit ve miyokardit)	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	✓ Endokardiyal lezyonların cerrahi rezeksiyonu ✓ Perikardiyektomi

invazif Aspergilloz Formlarının Tedavisi

	Primer	Alternatif	
<i>Aspergillus</i> osteomyeliti ve septik artrit	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	Devitalize olmuş kemik ve kırıkdağın cerrahi rezeksiyonu
Gözün <i>Aspergillus</i> enfeksiyonları (endoftalmi ve keratit)	Sistemik IV veya oral vorikonazol artı intravitreal AmB veya vorikonazol kısmi vitrektomi ile endikedir	İnvaziv pulmoner aspergilloza benzer; ekinokandinlerle sınırlı veri ve bu sınıfın zayıf göz penetrasyonu	Sistemik tedavi <i>Aspergillus</i> endoftalmisinin tedavisinde faydalı olabilir; her türlü göz enfeksiyonu için oftalmolojik müdahale ve tedavi önerilir; keratit için topikal tedavi endikedir
Cilt aspergillozu	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	Cerrahi rezeksiyon
<i>Aspergillus</i> peritoniti	IPA'ya benzer	IPA'ya benzer	Kateteri çıkar
Ampirik ve önleyici antifungal tedavi	Ampirik antifungal tedavi için Lipozomal AmB (3 mg/kg/gün IV), kaspofungin (1. gün 70 mg IV ve sonrasında 50 mg/gün IV), mikafungin (100 mg/gün), vorikonazol (1 gün boyunca her 12 saatte bir 6 mg/kg IV, ardından her 12 saatte bir 4 mg/kg IV; oral tedavi her 12 saatte bir 200–300 mg veya 12 saatte bir 3–4 mg/kg olarak kullanılabilir)		Önleyici tedavi, invaziv fungal enfeksiyon kanıtı olan (örneğin, pulmoner infiltrat veya pozitif GM testi sonucu) yüksek riskli bir popülasyonu tanımlamada ampirik antifungal tedavinin mantıksal bir uzantısıdır.
IA'ya karşı profilaksi	Posakonazol: Oral süspansiyon: 200 mg TID Tablet: 1. günde 300 mg BID, ardından günlük 300 mg IV: 1. günde 300 mg BID, ardından günlük 300 mg	Vorikonazol (200 mg PO BID), itraconazol süspansiyonu (her 12 saatte bir 200 mg PO); mikafungin (50–100 mg/gün), kaspofungin (50 mg/gün)	Yüksek riskli hastalarda (GVHD'li hastalar ve AML veya MDS'li nötropenik hastalar) posakonazol profilaksisinin etkinliği gösterilmiştir

Tedavi Başarısızlığı Nedenleri

- Konak Faktörleri
- Hastalığın şiddeti
- İmmun yetmezliğin ısrar etmesi
- İntrinsik direnç
- Sekonder direnç
- Yanlış tanı
- Enfeksiyon bölgesinde ilacın düşük konsantrasyonu
- FK/FD dinamikler
- İlaç etkileşimi
- Biyofilm
- Zayıf vasküler destek (nekrotik doku, abse)
- İlaç toksisitesi

Kurtarma tedavisi

- ✓ Mümkünse immünosüpresyon azaltılmalıdır.
- ✓ Gerekirse cerrahi

- ❖ Refrakter veya ilerleyici invazif aspergillozlu hastalarda
- ❖ Antifungal profilaksiye rağmen ortaya çıkan veya ilerleyen hastalarda,

- ✓ Enfeksiyonun hızı ve şiddeti
- ✓ *Aspergillus* enfeksiyonunun lokal epidemiyolojisini dikkate alan bireyselleştirilmiş bir yaklaşım olmalı!

- Bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj veya periferik akciğer lezyonları için biyopsi
- Antifungal serum konsantrasyonunun ölçümü
- Bir izolat mevcutsa, duyarlılık testi

Mevcut tedaviye ek bir antifungal ajan eklenebilir veya başlangıç rejimindeki ilaçlardan farklı sınıf ilaçlar kullanılabilir (*zayıf öneri; orta kalitede kanıt*).

Kombinasyon tedavisi

Hem başlangıç tedavisi olarak hem de başlangıç rejimlerine yanıt vermeyen hastalarda kurtarma tedavisi olarak değerlendirilmiştir

Vorikonazol ve bir ekinokandin

Randomized Controlled Trial > Ann Intern Med. 2015 Jan 20;162(2):81-9. doi: 10.7326/M13-2508

Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial

Kieren A Marr, Haran T Schlamm, Raoul Herbrecht, Scott T Rottinghaus, Eric J Bow, Oliver A Cornely, Werner J Heinz, Shylā Jagannatha, Liang Piu Koh, Dimitrios P Kontoyiannis, Dong-Gun Lee,

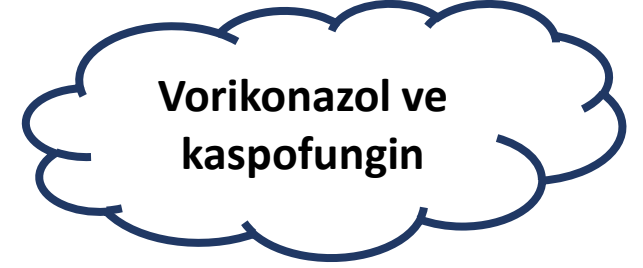


Vorikonazol ve
anidulafungin

- ✓ Vorikonazol ve anidulafungini , vorikonazol monoterapisi ile karşılaştırma
- ✓ Hematolojik malignite ve/veya HCT'li hastalarda 6 haftalık vorikonazol ile 2-4 haftalık anidulafungin
- ✓ 277 hasta arasında, 6 haftalık mortalite kombinasyon tedavisi için %19,3 ve monoterapi için %27,5

Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study

Nina Singh ¹, Ajit P Limaye, Graeme Forrest, Nasia Safdar, Patricia Muñoz, Kenneth Pursell, Sally Houston, Fernando Rosso, Jose G Montoya, Pamela Patton, Ramon Del Busto, Jose M Aguado,



- ✓ Prospektif çok merkezli bir çalışma
- ✓ Vorikonazol ve kaspofungin (n=40) alanlar, AmB'nin lipid formülasyonunu alan kontrol grubu (n=47)
- ✓ Vakalarda 90 günlük sağ kalım %67,5 (27/40) iken, kontrol grubunda %51 (24/47) (**P=0,117**)
- ✓ Ancak böbrek yetmezliği olan transplantasyon alıcılarında (**P=0,022**) ve A. fumigatus enfeksiyonu olanlarda (**P=0,019**), kombinasyon tedavisi 90 günlük sağ kalımla ilişkili ve anlamlı

Lipozomal amfoterisin B ve bir ekinokandin

- ✓ Vorikonazolden önce , invazif aspergilloz için lipozomal amfoterisin B ve kaspofunginin kombinasyon rejimleri
- ✓ Lipozomal amfoterisin monoterapisine kıyasla bir miktar fayda
- ✓ Randomize çalışma yok ve vorikonazol bazlı rejimlerle karşılaştırma yok

Biyobelirteçler Hastanın Terapiye Yanıtını Değerlendirmede Nasıl Kullanılabilir?

- Başlangıçta GM düzeyi yüksek olan uygun hastalarda (hematolojik malignite,KİT) hastalığın ilerlemesini ve tedaviye yanıtı izlemek ve sonucu tahmin etmek için serum GM'nin seri takibi kullanılabilir (*güçlü öneri; orta kalitede kanıt*) .
- (1 → 3)- β -D-glukan, IA'da sonucu tahmin etmek için kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir (*zayıf öneri; düşük kaliteli kanıt*) .

İnvazif Pulmoner Aspergillozis tedavi sonrasında takibinde görüntülemenin yeri?

- ❖ Nötropenik hastalarda pulmoner lezyonlar, genellikle tedaviden sonraki ilk hafta ve nötropeni düzelirken boyut olarak artar.
- ❖ **Klinik progrese olmadığı sürece**, tedaviden 2 hafta sonrasına kadar toraks BT tekrarlanması genellikle önerilmez.

Büyük bir damara yakın bir nodülün varlığı istisna!!!!

İnvazif Aspergillozlu Bir Hastada Kemoterapi veya Transplantasyona Ne Zaman Başlamak Güvenlidir?

- ✓ IA, ek kemoterapi veya KİT için mutlak bir kontrendikasyon değildir (*güçlü öneri; orta kalitede kanıt*)
- ✓ İlerleyici aspergilloz riskini, bu tedavi geciktirilirse altta yatan maligniteden ölüm riskiyle karşılaştırılmalı (*güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt*) .

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Yaygın hastalık

Serebral tutulum

Kalıcı ve şiddetli nötropeni

Glukokortikoidlerin uygulanması

KontROLSÜZ greft-versus-host hastalığı

TEŞEKKÜR EDERİM