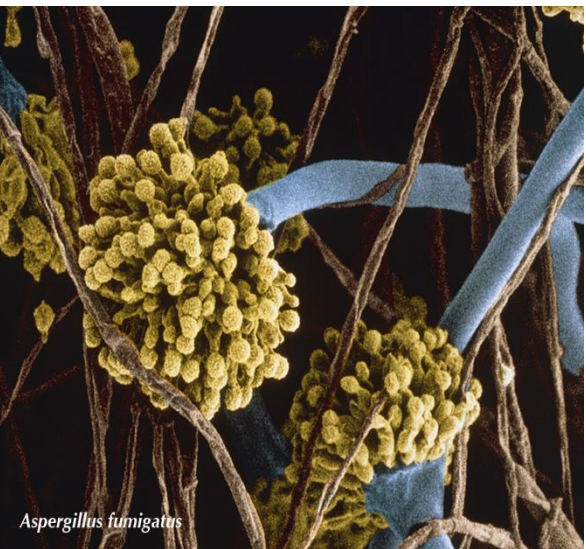
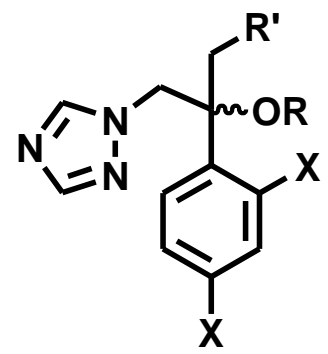


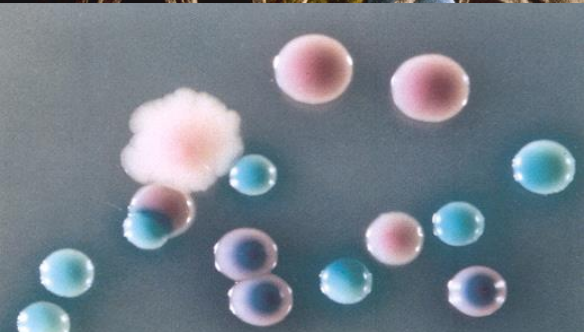
Candida albicans

# Νεώτερες αζόλες

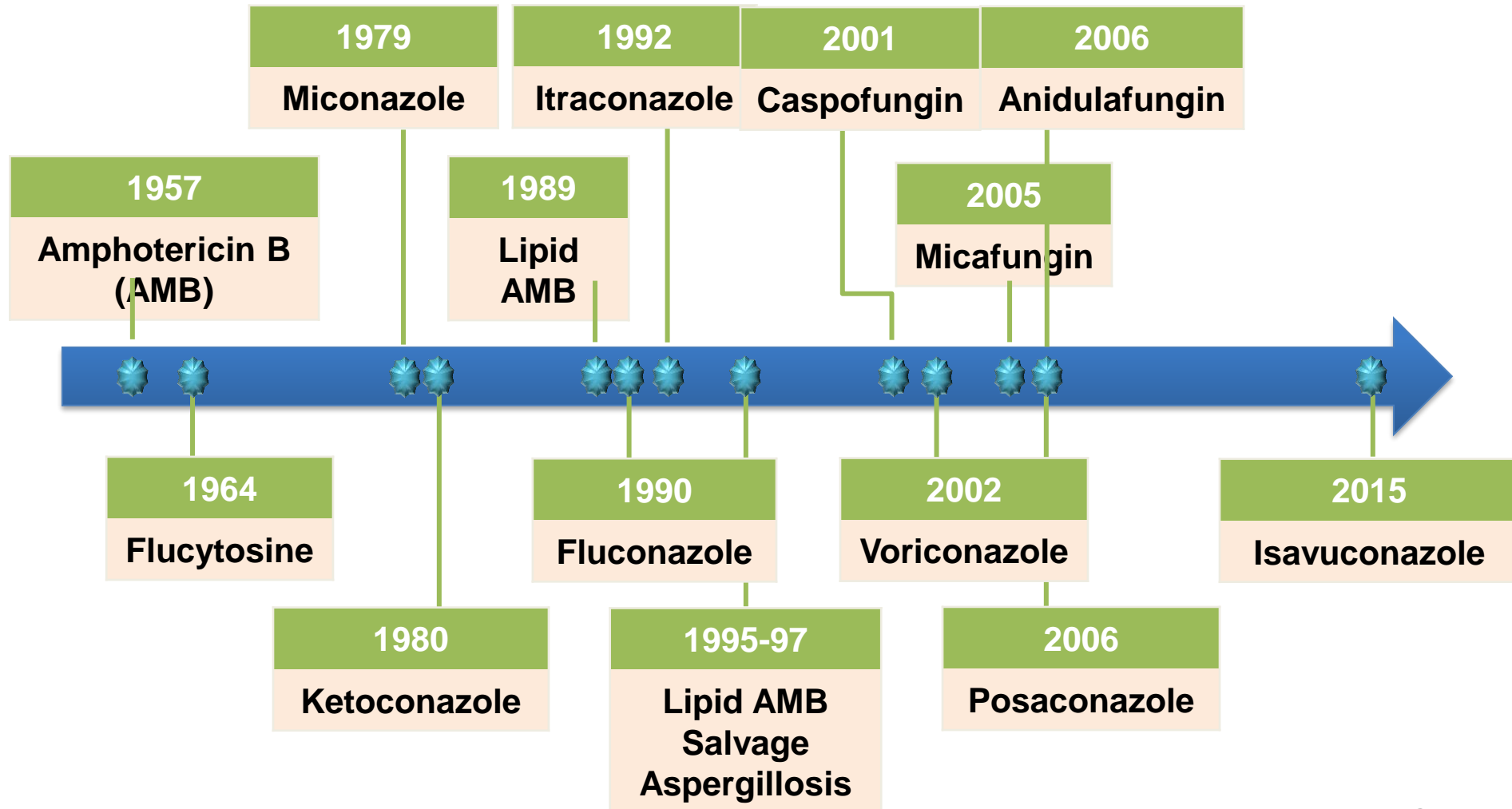


Aspergillus fumigatus

Σαμπατάκου Ελένη



# Χρονοδιάγραμμα ανάπτυξης αντιμυκητιακών

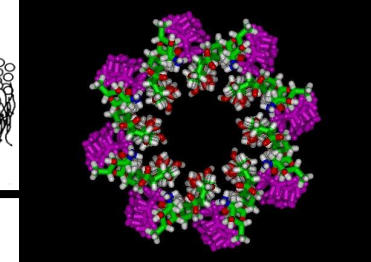
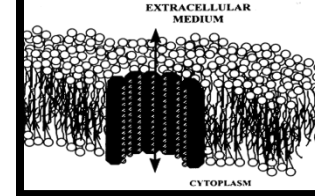


# Δράση στην κυτταρική μεμβράνη

Πολυένια : *Amphotericin B*

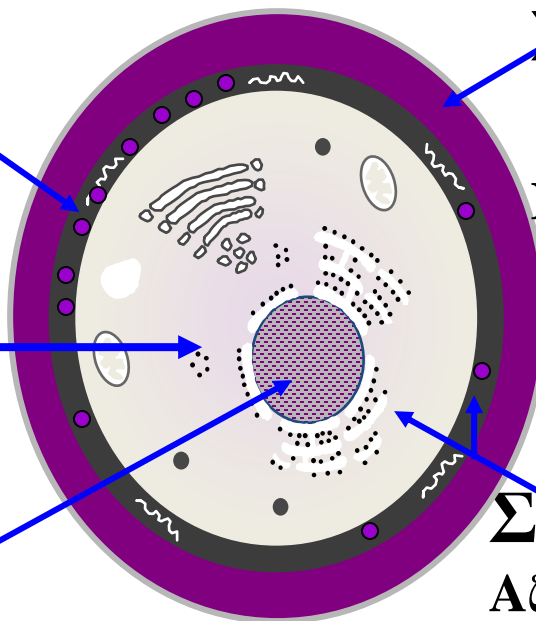
*Lipid Formulation AmB*

*Nystatin*



## Μικροσωληνάρια

*Griseofulvin*



## Σύνθεση κυτταρικού τοιχώματος

Εχινοκανδίνες

*Caspofungin*

*Micafungin*

*Anidulafungin*

## Σύνθεση νουκλεϊκών οξέων (DNA)

Ανάλογα πυριμιδίνης

*5-Fluorocytosine (5-FC)*

## Σύνθεση εργοστερόλης

Αζόλες : *Fluconazole*

*Ketoconazole*

*Itraconazole*

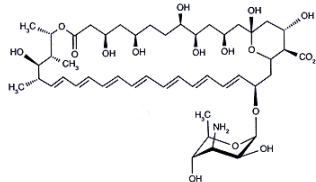
*Clotrimazole*

*Voriconazole*

*Posaconazole*

Αναστολείς squalene epoxidase

: *Terbinafine*



# Αζόλες

Συνθετικά προϊόντα με μυκοστατική δράση έναντι *Candida* sp

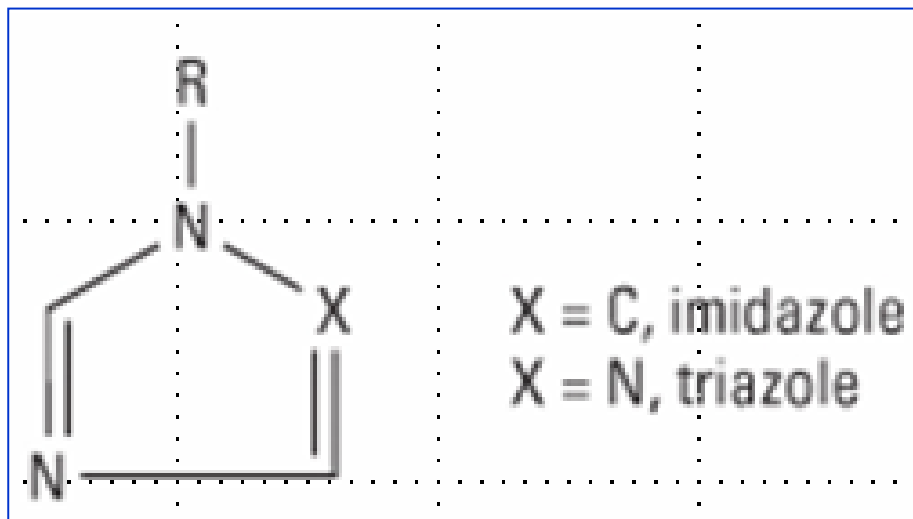
Οι παλαιότερες είναι **οι ιμιδαζόλες**

**(clotrimazole, ketoconazole, miconazole)** και οι

νεώτερες **οι τριαζόλες**

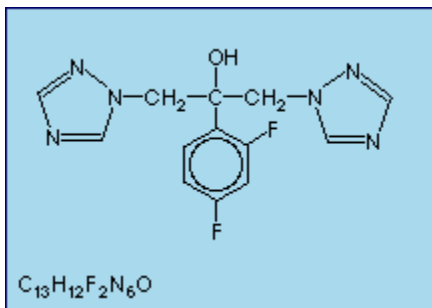
**(fluconazole, itraconazole, voriconazole,**

**posaconazole, isavuconazole),**

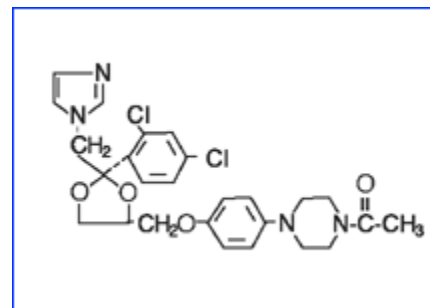


# Αζόλες για συστηματικές μυκητιάσεις

- Ketoconazole (Nizoral) } Ιμιδαζόλες
- Itraconazole (Sporanox) } Τριαζόλες
- Fluconazole (Diflucan) }
  
- Voriconazole (Vfend) } “2ης γενιάς τριαζόλες”
- Posaconazole (Noxafil) }
- Isavuconazole (Cresemba) }



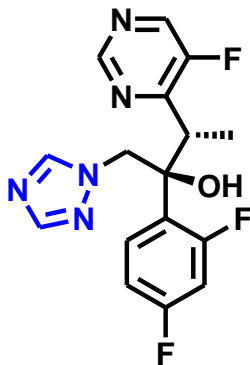
Fluconazole



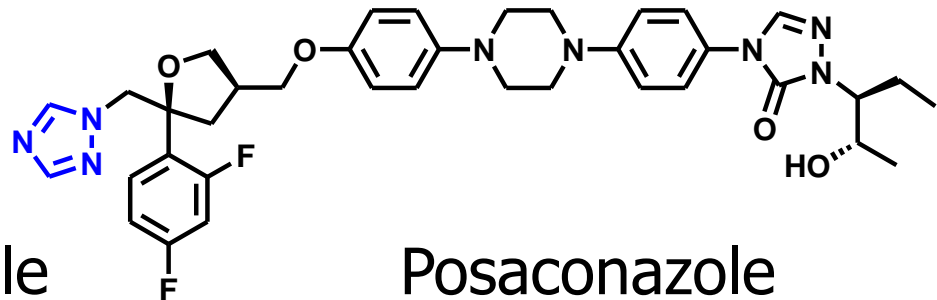
Ketoconazole

## 2<sup>ης</sup> γενιάς τριαζόλες

- Εξαιρετική δραστηριότητα (10–500x) συγκριτικά με τις 1<sup>ης</sup> γενιάς
- Ευρύ φάσμα έναντι ζυμομυκήτων, υφομυκήτων, *Aspergillus*
- Άριστη συγκέντρωση στο ΚΝΣ ( voriconazole)
- Μειωμένη τοξικότητα?



Voriconazole

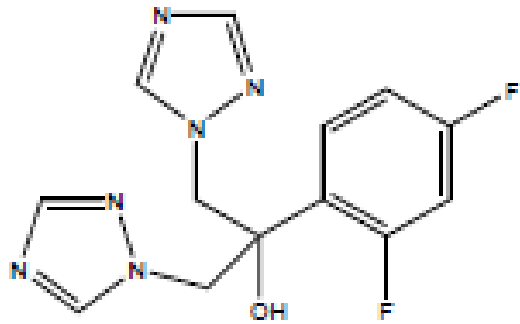


Posaconazole

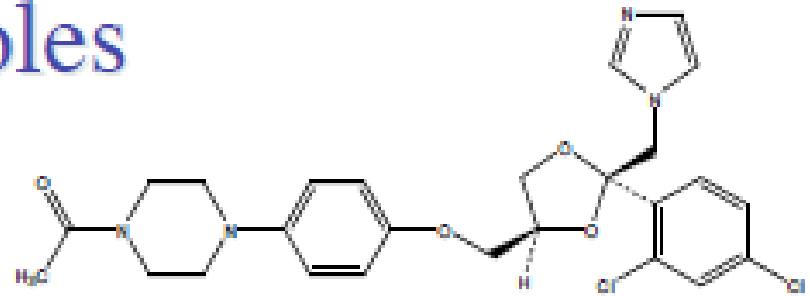
Koltin Y.; Hitchcock C.A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, 1(2), 176.

Groll A. H.; Walsh, T. J. *Swiss Med. Wkly.* **2002**, 132, 303.

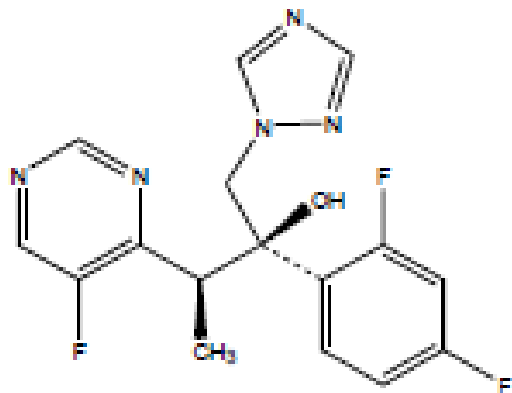
# Azoles



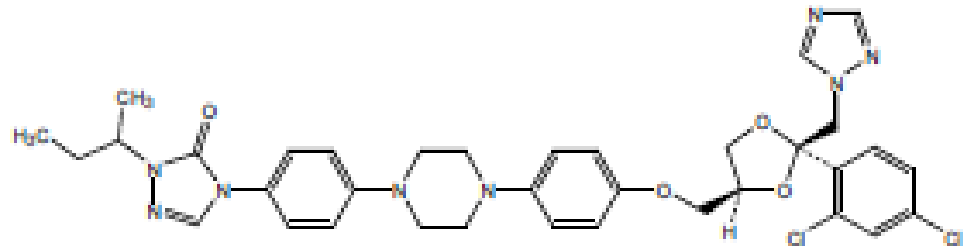
fluconazole



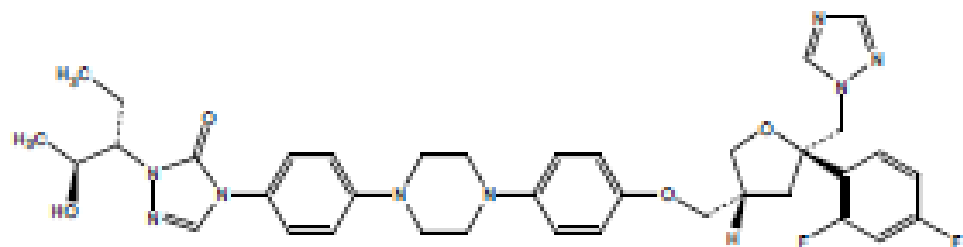
ketoconazole



voriconazole

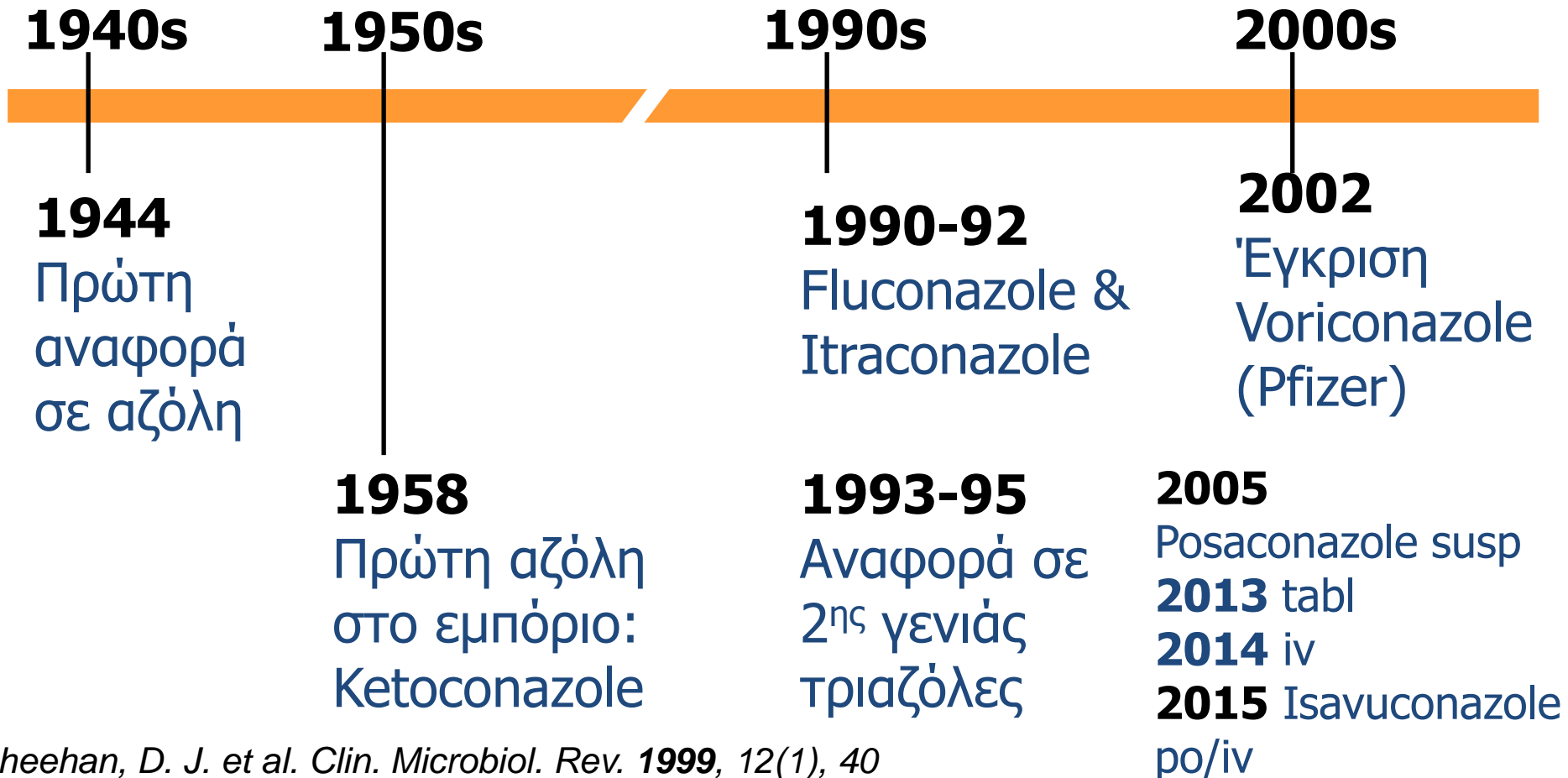


itraconazole



posaconazole

# Ιστορικοί σταθμοί στην ιστορία των αζολών





# Τριαζόλες

## Fluconazole & Itraconazole

Η φλουκοναζόλη έχει χρησιμοποιηθεί επί μακρόν έναντι ζυμομυκήτων

Άριστη βιοδιαθεσιμότητα με ↑ απορρόφηση από ΓΕΣ

Υψηλή κατανομή στους ιστούς

*Εγγενής αντοχή σε Candida krusei*

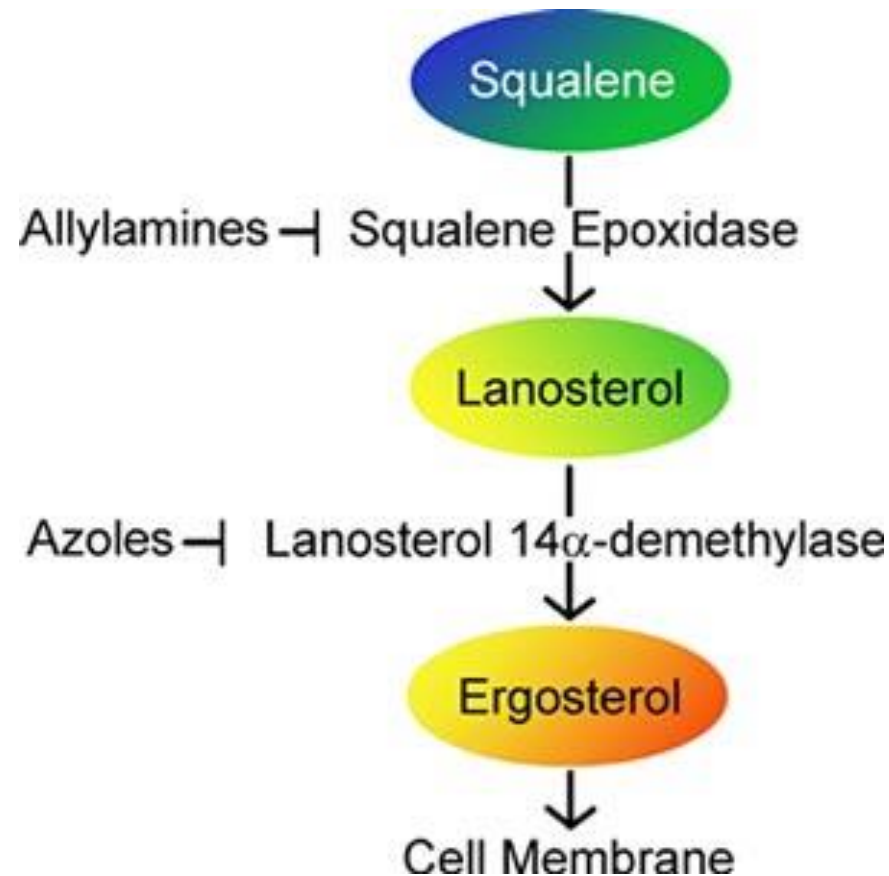
Η Itraconazole είναι δραστική έναντι ασπεργίλλωσης

Μεταβολίζεται στο ήπαρ

Απεκκρίνεται από τα κόπρανα και τα ούρα

# Αζόλες – Μηχανισμός δράσης

- Στους μύκητες, το ένζυμο **lanosterol 14- $\alpha$  demethylase** του κυτοχρώματος P450 είναι υπεύθυνο για την μετατροπή της λανοστερόλης σε εργοστερόλη
- Οι αζόλες συνδεόμενες με την λανοστερόλη 14 $\alpha$ -demethylase αναστέλλουν την παραγωγή της εργοστερόλης
  - Υπάρχει κάποιου βαθμού διασταυρούμενη δράση με τα ένζυμα του p450 των θηλαστικών
    - Αλληλεπιδράσεις
    - Επίπτωση στην νεογένεση στεροειδών



# Αζόλες - in vitro φάσμα (I)

- [Fluconazole](#): περιορισμένο φάσμα έναντι ζυμομυκήτων και κάποιου βαθμού κλινική δραστικότητα έναντι ενδημικών μυκήτων (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, and *Paracoccidioides* spp)-αλλά λιγότερο δραστική της itraconazole.
- Άριστη δραστικότητα έναντι ειδών *Candida albicans*, αλλά λιγότερο δραστική έναντι *C. glabrata* και καμία δραστικότητα έναντι *C. krusei*. Άριστη αποτελεσματικότητα έναντι *Cryptococcus* sp.
- [Itraconazole](#) έχει ευρύτερο φάσμα από την fluconazole, περιλαμβανομένων ενδημικών μυκήτων, *Sporothrix schenckii* και *Aspergillus* sp. Είναι επίσης δραστική έναντι φαιοϋφομυκήτων (dematiaceous molds).

# Αζόλες - *in vitro* φάσμα (II)

- [Voriconazole](#) έχει ιδιαίτερη δραστικότητα έναντι *Aspergillus* sp και έναντι υαλοϋφομυκήτων, περιλαμβανομένων *Scedosporium apiospermum* και *Fusarium* sp. Επίσης δραστική έναντι φαιοϋφομυκήτων. Voriconazole δραστική έναντι fluconazole-resistant *C. glabrata* και *C. krusei*.
- Η εισαγωγή της [posaconazole](#) και [isavuconazole](#) προσδίδει ευρύτερο φάσμα στην ομάδα των αζολών (Mucor), ενώ παραμένει η δραστικότητα έναντι ζυμομυκήτων και υφομυκήτων.
- ● [Ketoconazole](#) δραστική έναντι ενδημικών μυκήτων (υποτροπές), επιδερμόφυτων και *Candida* spp

# Φάσμα αντιμυκητιασικών φαρμάκων

	Polyenes	Triazoles					Echinocandins			Flucytosine
	AMB	FLU	ITR	VOR	POS	ISA	CAS	MICA	ANI	5FC
Yeast	<i>C.albicans</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	<i>C.tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	<i>C.parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	<i>C.glabrata</i>	++	+	+	++	++	++	++	++	++
	<i>C.dublinensis</i>	++	+	++	++	++	++	++	++	++
	<i>C.krusei</i>	++	X	+	++	++	++	++	++	+
	<i>C.lusitanae</i>	X	++	++	++	++	++	++	++	++
Dimorphic Fungi	<i>C.auris</i>	Contact Microbiologist for guidance								
	<i>C.neoformans</i>	++	++	++	++	++	++	X	X	X
	<i>C.gattii</i>	++	++	++	++	++	++	X	X	X
	<i>Histoplasma spp</i>	++	+	++	++	++	++	X	X	X
	<i>Blastomycosis spp</i>	++	+	++	++	++	++	X	X	X
Moulds	<i>Coccidiomycosis spp</i>	++	++	++	++	++	++	X	X	X
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	++	X	+	++	++	++	+	+	+
	<i>Fusarium spp</i>	+	X	X	++	++	++	X	X	X
	<i>Mucorales</i>	++	X	X	X	++	++	X	X	X
	<i>Scedosporium spp</i>	X	X	+	+	+	+	X	X	X

Always review susceptibility data for fungal isolates to guide individual patient therapy.

++ = generally susceptible    ⇄ = generally susceptible; higher dose required    + = variable susceptibilities and/or not considered first-line therapy

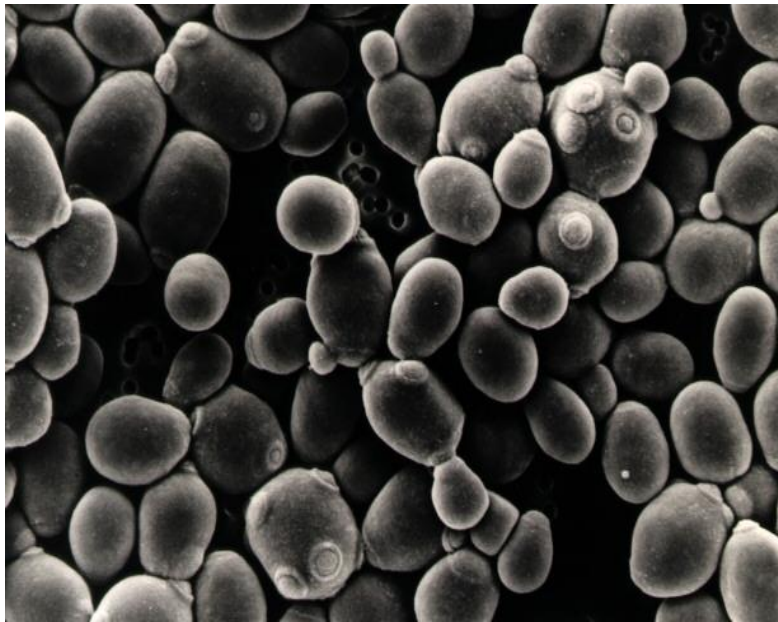
**AMB** = AmphotericinB, **FLU** = Fluconazole, **ITR** = Itraconazole, **VOR** = Voriconazole, **ISA** = Isaconavuzole, **CAS** = Caspofungin, **MICA** = Micafungin, **ANI** = Anidulafungin, **5FC** = Flucytosine

# Καντιντίαση. *In vitro* ευαισθησία αζολών. Στατική δράση

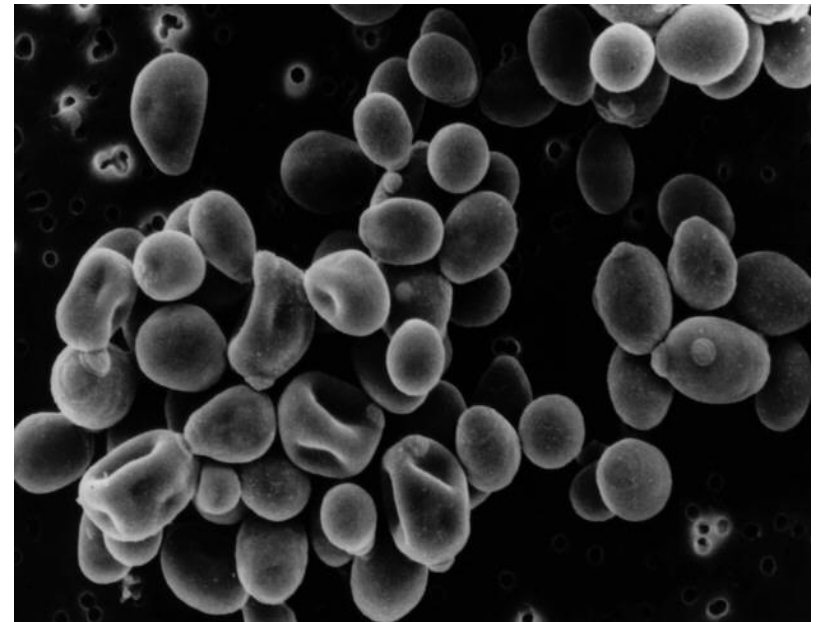
Species	Freq (%)	AmB	5-FC	FLU/ITRA	VOR/POS	Candins
<i>C. albicans</i>	36%	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	22%	S	S	S-DD to R	S to S-DD	S
<i>C. krusei</i>	3%	S	I to R	R	S to S-DD	S
<i>C. lusitaniae</i>	1%	S to R	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	20%	S	S	S	S	S to I
<i>C. tropicalis</i>	15%	S	S	S	S	S

# Μυκητοστατική δράση των αζολών έναντι *C. albicans*

Πριν την έκθεση

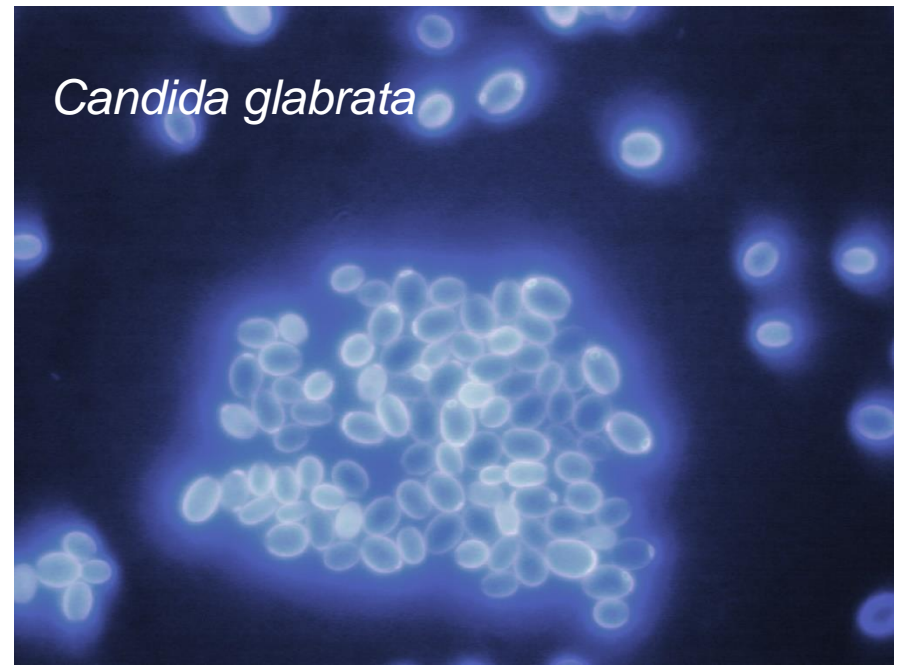
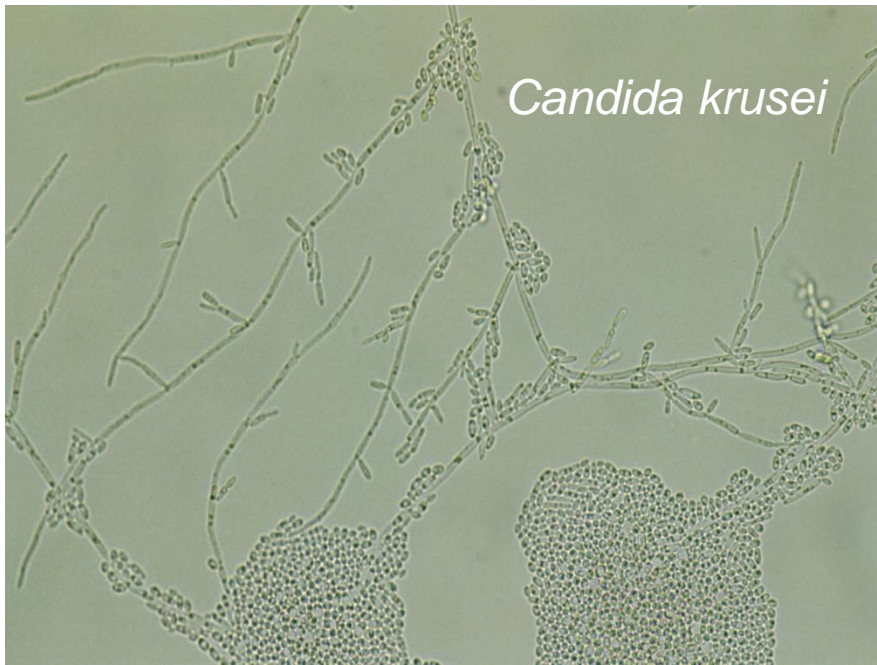


Μετά την έκθεση



## *Candida glabrata* και *Candida krusei*

- Εγγενής ή επίκτητη αντοχή σε φλουконаζόλη
- Αύξηση ανθεκτικών *C. glabrata* και σε εχινοκανδίνες





# Ποιο αντιμυκητιακό θα επιλέξετε για εμπειρική θεραπεία καντινταιμίας ?

- Μία εχινοκανδίνη  
( Caspofungin, micafungin, anidulafungin )
- 2. Fluconazole
- 3. Voriconazole
- 5. Isavuconazole
- 4. L-Amphotericin B

# Φαρμακοκινητική φλουκοναζόλη

- Διαθέσιμη per os και IV μορφή
- Πολύ υδρόφιλη με άριστη βιοδιαθεσιμότητα per os (>90 %). Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής ή το pH του στομάχου.
- Άπαξ δόση κατανέμεται στους ιστούς και υγρά (μόνο 10 -12% συνδεδεμένη με πρωτεΐνες).
- ↑ Υψηλές συγκεντρώσεις σε ούρα και προστάτη.
- Διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με επίπεδα στο ΕΝΥ 60-80 % και στον οφθαλμό 20-70 % αυτών του πλάσματος.
- Ο μεγάλος T1/2 ( 24 h) επιτρέπει την χορήγηση άπαξ ημερησίως.
- Μεταβολίζεται σε ελάχιστο βαθμό, με >80% της δόσης να απεκκρίνεται ως αναλλοίωτο φάρμακο στα ούρα.
- Τροποποίηση δόσεων σε νεφρική δυσλειτουργία.

# Φαρμακοκινητική ιτρακοναζόλη

- Λιπόφιλο, μη υδατοδιαλυτό. Ευρεία χρήση υπό μορφή κάψουλας ( με φαγητό και όξινο pH), πιο πρόσφατα εναιώρημα ( περιέχει κυκλοδεξτρίνη ) –άδειο στομάχι, δεν επηρεάζεται από το γαστρικό pH.
- Βιοδιαθεσιμότητα 55% με κάψουλα και 85% με εναιώρημα. Σύνδεση με πρωτεΐνες >99%
- Ενέσιμη μορφή διαθέσιμη σε κάποιες χώρες, στις ΗΠΑ δεν είναι πλέον διαθέσιμη. Το 2018, νέα μορφή με αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα, η SUBA itraconazole (πολυμερές, με φαγητό), έλαβε FDA έγκριση.

Μελέτες αποτελεσματικότητας είναι σε εξέλιξη

*Clinicaltrials.gov. Endemic Mycoses Treatment With SUBA-itraconazole vs Itraconazole (MSG15). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03572049>*

*(Accessed on February 28, 2019)*

# Φαρμακοκινητική βορικοναζόλη

- Κατανέμεται στους ιστούς με μεγάλο όγκο κατανομής και συγκέντρωση στο ΕΝΥ. Μη γραμμική φαρμακοκινητική
- Υπόκειται σε ηπατικό μεταβολισμό μέσω των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, CYP2C19, 2C9, and 3A4. Σε αντίθεση με την itraconazole, δεν έχει ενεργούς μεταβολίτες.
- Συστήνεται μείωση της δόσης στο 50%, μετά τη δόση εφόδου, σε ήπιου ή μετρίου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh Classes A and B)
- Γενετικοί πολυμορφισμοί στο CYP2C19 γονίδιο παίζουν σημαντικό ρόλο σε διακύμανση του φαρμάκου (interindividual variability).” Slow metabolizers “ μέσω του CYP2C19 (15-20 % των Ασιατών) έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα φαρμάκου με ↑ κίνδυνο για ηπατοτοξικότητα .
- Πολυμορφισμοί του CYP3A4 γονιδίου επίσης φαίνεται να επηρεάζουν τα επίπεδα του φαρμάκου.

# Φαρμακοκινητική βορικοναζόλη

- Είναι αναστολέας του P450 3A4 επίσης. Πολυάριθμες αλληλ/σεις
- Λιγότερο από 2% απεκκρίνεται στα ούρα αναλλοίωτο ( ακατάλληλο για θεραπεία ουροποιητικού). Δεν απαιτείται τροποποίηση δόσεων της per os βορικοναζόλης σε νεφρική νόσο.
- Μη γραμμική φαρμακοκινητική. Αύξηση της δόσης κατά 50% μπορεί να οδηγήσει σε 150% αύξηση στο αίμα και σημαντική αύξηση σε T1/2.  
Συσχέτιση με τοξικότητα, αλλά όχι με καλύτερη αποτελεσματικότητα.

# Φαρμακοκινητική ποζακοναζόλη

- Διαθέσιμη επί μακρόν ως εναιώρημα (με λιπαρό γεύμα). Το 2013 έγκριση από το FDA της βραδείας αποδέσμευσης ταμπλέτας για προφύλαξη από διηθητική Ασπεργίλλωση και λοιμώξεις από *Candida* σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ( αιματολογική κακοήθεια με παρατεταμένη ουδετεροπενία και HSCT με graft-versus-host νόσο.
- Το 2014, FDA έγκριση IV μορφής για προφύλαξη για λοιμώξεις από *Aspergillus* και *Candida* σε ασθενείς υψηλού κινδύνου > 18 ετών. Σε αδυναμία χορήγησης από του στόματος ή σε δυσαπορρόφηση . Η ταμπλέτα και το εναιώρημα εγκεκριμένα για ασθενείς > 13 ετών.

# Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά αζολών

Φαρμ/κοί παράμετροι	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole
Βιοδιαθεσιμότητα %	95	Caps (6-25%) Solut (20-60%)	96	ND
Επίδραση τροφής	Καμία	Άδειο στομάχι (solution)	Άδειο στομάχι	Με τροφή
C <sub>max</sub> μg/ml	20	11	4.6	7.8
AUC, mg h/ml	400	29.2	20.3	8.9
Πρωτεϊνοσύνδεση %	10	99.8	58	99
ΚΝΣ %	>60	<10	60	NR
Οφθαλμός %	28-751	101	381	261
Ούρα %	90	1-10	<2	<2
Μεταβολισμός	Ηπατικός ήπιου βαθμού	Ηπατικός	Ηπατικός	Ηπατικός
Απέκκριση	Νεφρική	Ηπατική	Νεφρική	Κόπρανα
T <sub>1/2</sub> h	31	24-30	6-24	25

# Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά νεώτερων αζολών

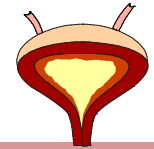
	voriconazole	posaconazole	isavuconazole
ΔΟΣΗ	6mg/kgx2 d1,2→ 4mg/kg (200mgx2)	Susp 200mgx4 Tabl/iv 300mgx2 d1→300mgx1	200mgx3 d1,2→ 200mgx1
Peros/iv χορήγηση	Po = iv ( fasting)	Po = iv ( tabl) Fatty meel ( susp )	Po = iv Food no influence
T1/2	6 h	27-35 h	110-115 h
Peros βιοδιαθεσιμ	96%	tabl 54%	98%
Γραμμική PK	no	yes ( susp, tab), no iv	yes
ΚΝΣ συγκέντρωση	high	low	high ( animal models)
Νεφρική απέκκριση	2%	<1%	<1%
Μεταβολισμός	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4	UGT	CYP3A4/5



# Αζόλες - Αλληλεπιδράσεις P450

	<b>Fluc</b>	<b>Itra</b>	<b>Posa</b>	<b>Vori</b>
<b>Inhibitor</b>				
<b>2C19</b>	+			+++
<b>2C9</b>	++	+		++
<b>3A4</b>	++	+++	+++	++
<b>Substrate</b>				
<b>2C19</b>				+++
<b>2C9</b>				+
<b>3A4</b>		+++		+

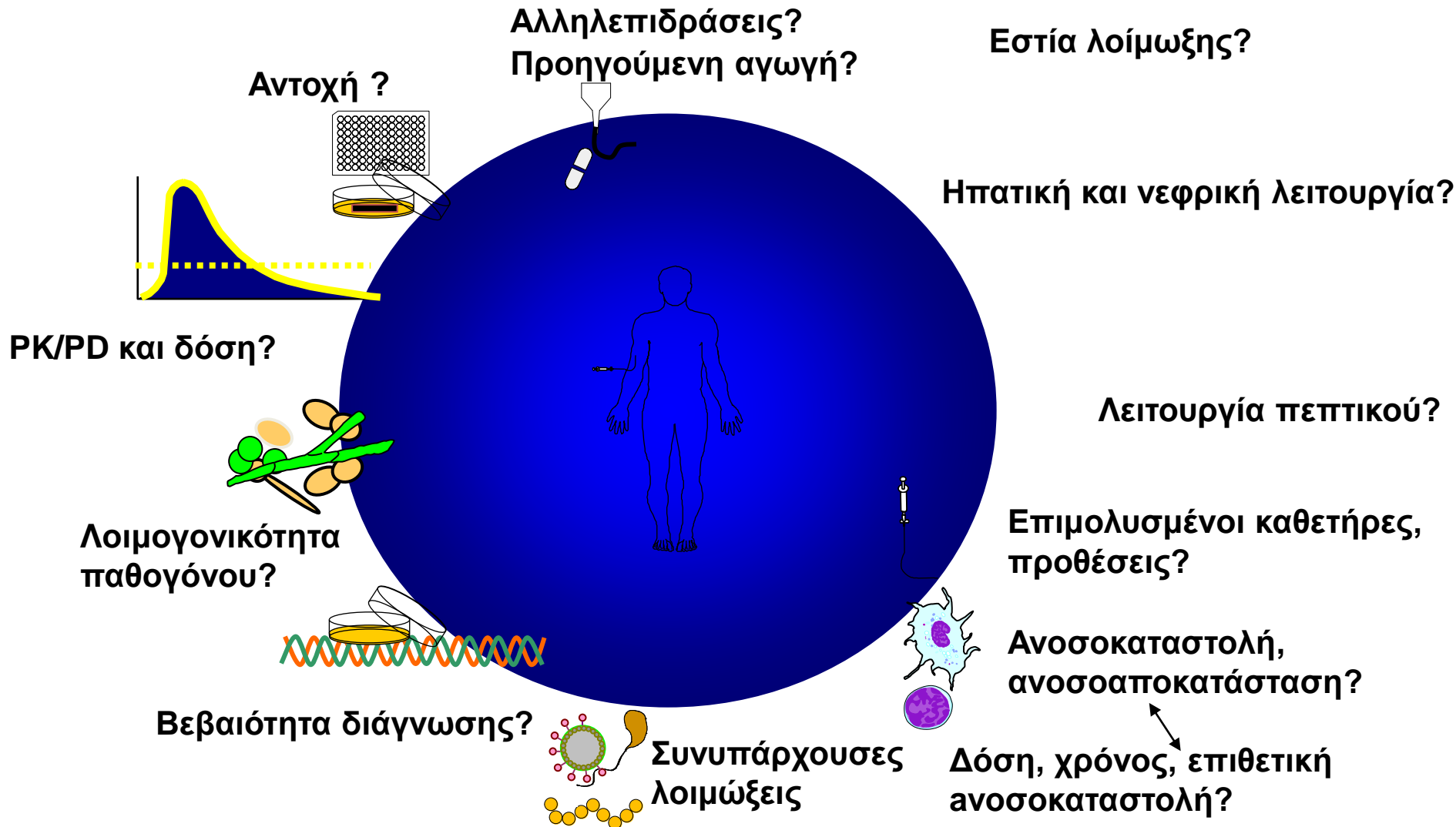
# Φαρμακοκινητική αντιμυκητιακών: κατανομή φαρμάκων



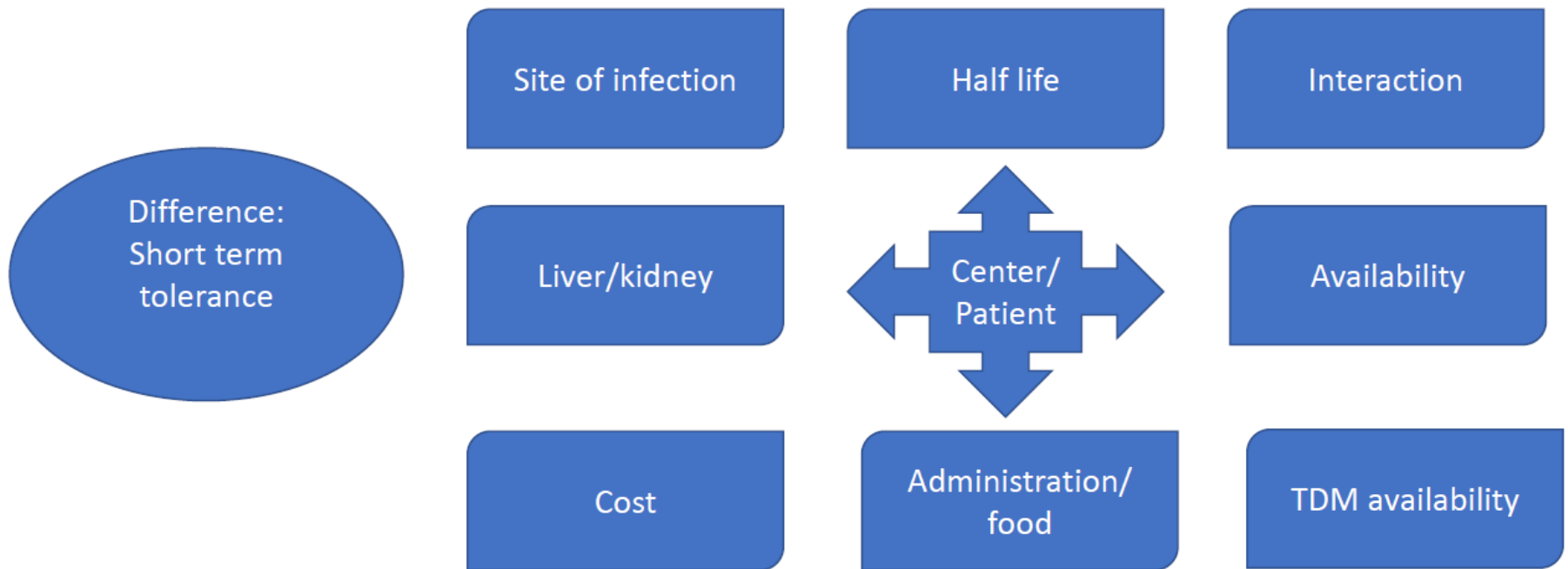
	Liver/ Spleen	Kidneys	Gut/Gall Bladder	Lung	Brain/ CSF	Eye	Urine/ Bladder
AmB	+	+	+	+	-	-	-
5FC	+	+	+	+	+	+	+
FLU	+	+	+	+	+	+	+
ITR	+	+	+	+	-	-	-
VOR	+	+	+	+	+	+	-
POS	+	+	+	+	-	-	-
Echino	+	+	+	+	-	-	-

+  $\geq 50\%$  of serum concentrations  
-  $< 10\%$  of serum concentrations

# Εξατομίκευση της Θεραπείας



# Ποιά αζόλη να χρησιμοποιήσω?



# Συστάσεις για μέτρηση επιπέδων αζολών

*Andes D et al. Antimicrob Chemother 2009;53:24-34*

Αζόλη	Ένδειξη	Μέρα TDM μετά την έναρξη	Αποτελεσματικότητα Συγκέντρωση ( μg/ml)	Ασφάλεια
itraconazole	Την 1 <sup>η</sup> εβδομάδα, σε απουσία ανταπόκρισης, σε ΓΕΣ διαταραχές, συγχορηγούμενα	4-7	Για προφύλαξη: Trough >0.5 Για θεραπεία: Trough >1-2	NA
voriconazole	Μη ανταπόκριση, ΓΕΣ διαταραχές, συγχορηγούμενα, αλλαγή από iv σε peros, σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, νευρολογικά συμπτώματα	4-7	Για προφύλαξη: Trough >0.5 Για θεραπεία: Trough >1-2	Trough <6
Posaconazole (εναιώρημα)	Μη ανταπόκριση, ΓΕΣ διαταραχές, θεραπεία με PPIs, συγχορηγούμενα	4-7	Για προφύλαξη: Trough >0.5 Για θεραπεία: Trough > 0.5-1.5	NA

## Antifungal Susceptibility of *Candida* Biofilms: Unique Efficacy of Amphotericin B Lipid Formulations and Echinocandins

D. M. Kuhn,<sup>1,2</sup> T. George,<sup>2</sup> J. Chandra,<sup>2</sup> P. K. Mukherjee,<sup>2</sup> and M. A. Ghannoum<sup>2\*</sup>

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine,<sup>1</sup> and Center for Medical Mycology, Department of Dermatology,<sup>2</sup> University Hospitals of Cleveland and Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio 44106

TABLE 1. MICs of antifungal agents against planktonic and biofilm-associated *C. albicans* (M61 and GDH) and *C. parapsilosis* (P/A71 and P92) strains<sup>a</sup>

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) in:							
	Planktonically grown cells for strain:				Biofilm at 48 h for strain:			
	M61	GDH	P/A71	P92	M61	GDH	P/A71	P92
AMB	0.5	0.25	0.25	0.5	4	4	8	8
NYT	2	1	0.5	2	16	16	16	64
Chlor	8	8	8	8	32	8	16	64
TRB	32	32	4	1	128	128	*	128
→ FLC	1	0.25	8	1	>256	>256	>256	>256
→ VRC	0.5	8	0.125	0.03	>256	>256	128	256
Ravu	0.1	0.06	0.125	0.1	128	128	*	128
→ Lip-AMB	0.5	0.06	0.06	0.5	0.25	0.25	1	*
Lip-NYT	0.5	0.06	0.5	0.5	8	16	32	*
→ ABLC	0.25	0.06	0.06	0.25	0.25	0.25	0.25	*
→ Casp	0.125	0.125	1	1	0.25	0.5	0.125	4
Mica	0.001	0.001	0.25	0.5	0.25	0.5	0.125	2

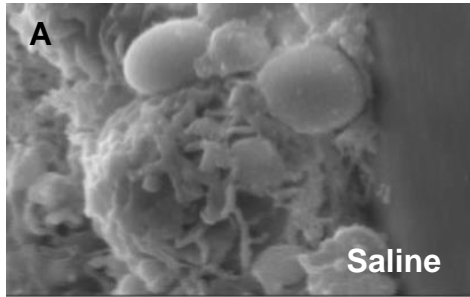
<sup>a</sup> Results are representative of at least two separate experiments. Lip-AMB and Lip-NYT are the lipid complex formulations of AMB and NYT. For details of methods used, see text. \*, unable to determine MIC.

## Rabbit Model of *Candida albicans* Biofilm Infection: Liposomal Amphotericin B Antifungal Lock Therapy

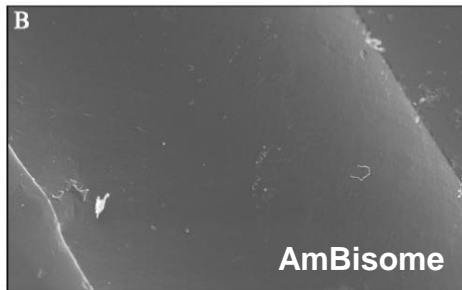
Matthew K. Schinabeck,<sup>1,2</sup> Lisa A. Long,<sup>1</sup> Mohammad A. Hossain,<sup>1</sup> Jyotsna Chandra,<sup>1</sup>  
Pranab K. Mukherjee,<sup>1</sup> Sotohy Mohamed,<sup>1</sup> and Mahmoud A. Ghannoum<sup>1\*</sup>

*Center for Medical Mycology and Mycology Reference Laboratory, Department of Dermatology,<sup>1</sup> and  
Division of Infectious Diseases, Department of Medicine,<sup>2</sup> University Hospitals of Cleveland  
and Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio 44106*

### Intraluminal surface following 7 days therapy with:

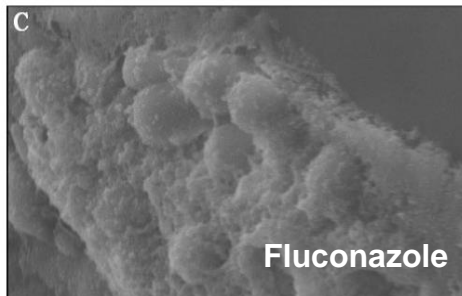


**Panel A: Saline.**



**Panel B: AmBisome.**

AmBisome is FUNGICIDAL



**Panel C: Fluconazole**

Azoles are FUNGISTATIC

## Candidemia: Catheter removal

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



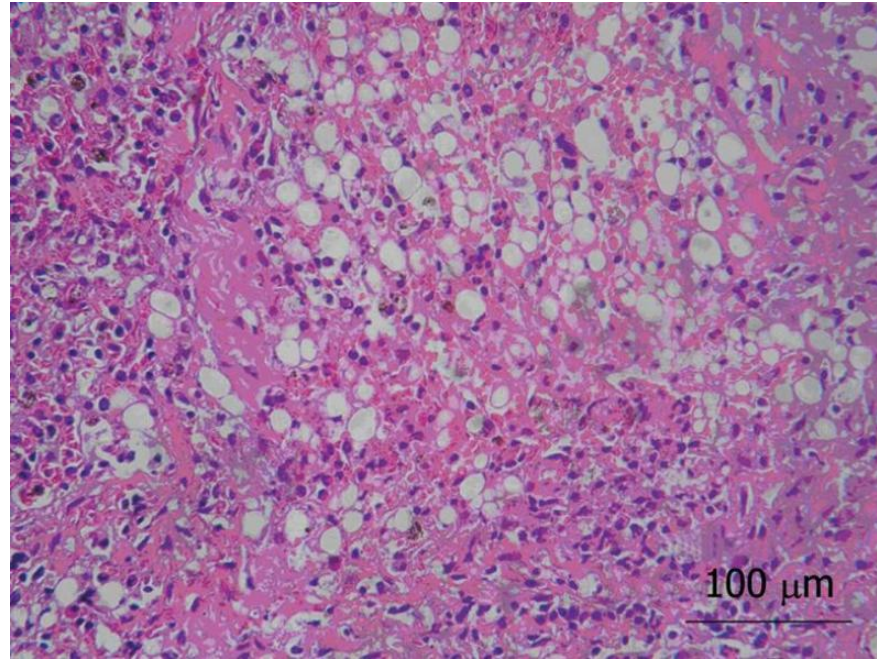
# Ανεπιθύμητες ενέργειες αζόλες

- Γαστρεντερικές διαταραχές κυρίως ( ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος και διάρροια )
- Διάρροια συχνά με το εναιώρημα itraconazole, λόγω του εκδόχου κυκλοδεξτράνης (αυξάνει τη διαλυτότητα ).
- Ηπατική δυσλειτουργία που απαιτεί διακοπή του φαρμάκου αναφέρεται σε < 1-8% των ασθενών σε κλινικές μελέτες και postmarketing
- Παράταση QT ( βράχυνση για ισαβουκοναζόλη)

# “Drug-specific” ΑΕ

- **Fluconazole** — Αλωπεκία και εύθρυπτα χείλη σε μακροχρόνια λήψη
- Αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου

**Fluconazole:** Ασυμπτωματική αύξηση ηπατικών ενζύμων (7%) και περιπτώσεις **ηπατικής νέκρωσης** έχουν αναφερθεί.



**Αλωπεκία** θεωρείται συχνή ΑΕ σε παρατεταμένη χορήγηση υψηλών δόσεων.

# “Drug-specific” ΑΕ

- **Itraconazole** : Μπορεί να προκαλέσει την τριάδα υπέρταση, υποκαλιαιμία και περιφερικό οίδημα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας.
- Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.
- Το έκδοχο κυκλοδεξτράνης στο εναιώρημα προκαλεί ΓΕΣ διαταραχές.

# “Drug-specific” ΑΕ

**Voriconazole:** Παροδικές διαταραχές όρασης, εξάνθημα φωτοευαισθησίας, αλωπεκία και περιοστίτιδα.( μακροχρόνια λήψη )

- **Διαταραχές όρασης (30%)** – Μεταξύ 1655 ασθενών από κλινικές μελέτες, διαταραχές όρασης, περιλαμβανομένης φωταψίας, αναφέρθηκε σε 19 %, φωτοφοβία σε 2% και διαταραχές χρωμάτων σε 1% .Οι υποστρέψιμες αυτές διαταραχές συσχετίζονται ενίοτε με τη δόση, εμφανίζονται εντός 30 min σε per os ή IV χορήγηση. Τα συμπτώματα διαρκούν 30 -60 min και σπάνια επί ώρες. Μερικές φορές υποχωρούν με τη συνέχιση του φαρμάκου (αποφυγή οδήγησης)
- **Δερματικές εκδηλώσεις**– Φωτοευαισθησία, σπάνια Stevens-Johnson s, τοξική επιδερμόλυση . Ca ( πλακώδες, μελάνωμα )
- **Αλωπεκία και αλλοιώσεις ονύχων** – Συχνές σε παρατεταμένη λήψη

# “Drug-specific” ΑΕ – Voriconazole (συνέχεια)

- **Νευροτοξικότητα** – Οπτικές ψευδαισθήσεις θα πρέπει να μην εκλαμβάνονται ως διαταραχές όρασης, καθώς εκφράζουν νευροτοξικότητα, που συνδέεται με επίπεδα βορικοναζόλης >5.5 mcg/mL. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί σύγχυση, ευερεθιστότητα, μυοκλώνιες και ακουστικές ψευδαισθήσεις. Υποχωρούν σε επίπεδα <5.5 mcg/mL
- Εξαιρετικά σπάνια περιφερική απομυελινωτική νευροπάθεια κ. άκρων, κυρίως σε μεταμοσχευμένους με tacrolimus.
- **Περιοστίτιδα** – σε λήψη βορικοναζόλης επί μήνες. Συσσώρευση φθορίου, με οστικά άλγη, ↑ ALP. Το FDA συνιστά διακοπή φαρμάκου σε σκελετικούς πόνους και ακτινολογικά ευρήματα.
- **Καρδιοτοξικότητα** – Παράταση QT , καρδιακό arrest και αιφνίδιος θάνατος. ( σε βαριά πάσχοντες με συννοσηρότητες)

# “Drug-specific” ΑΕ - Posaconazole

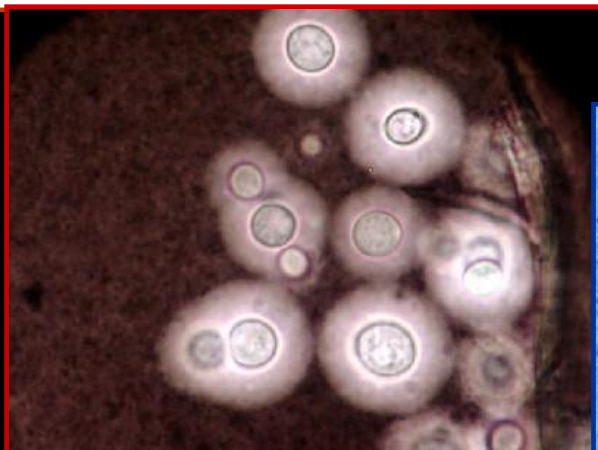
- **Posaconazole** — καλύτερο προφίλ ασφάλειας από βορικοναζόλη.
- ΓΕΣ διαταραχές πιο συχνά με το εναιώρημα.
- Παράταση QTc αναφέρθηκε σε 1% από 428 ασθενείς σε φάσεως II και III μελέτες.
- Όπως και με την ketoconazole, η posaconazole μπορεί να παρέμβει στην οδό της σύνθεσης στεροειδών και μπορεί να εκδηλωθεί ως επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Όμοια με την κετοκοναζόλη, σύνδρομο με ↑ αλατοκορτικοειδών με υπέρταση, υποκαλιαιμία και αλκάλωση έχει περιγραφεί. Η συχνότητα άγνωστη, μπορεί να σχετίζεται με ↑ επίπεδα.

## Fluconazole: Ακόμα χρήσιμη!!

- Αποτελεσματική σε μυκητιακή στοματίτιδα, οισοφαγίτιδα σε ασθενείς με AIDS.
- Εφάπαξ δόση, 150 mg, αποτελεσματική σε μυκητιακή κολπίτιδα
- Εναλλακτική αρχική θεραπεία σε ήπια κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα ή μηνιγγίτιδα από *coccidioidomycosis*

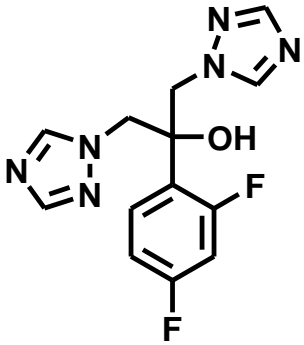
Προφύλαξη σε αιματολογικούς ασθενείς, μεταμόσχευση μυελού

Μεγάλη κλινική εμπειρία!!!!



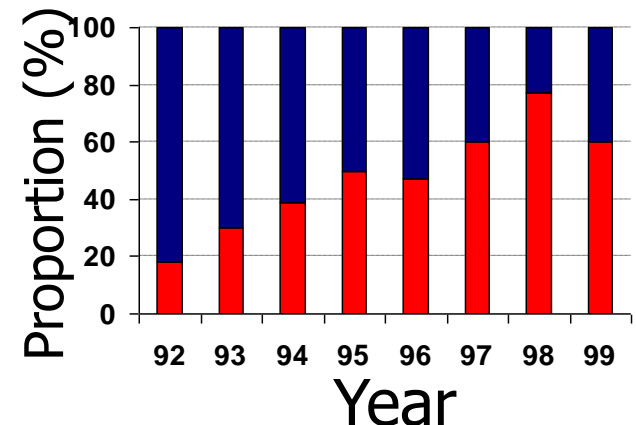
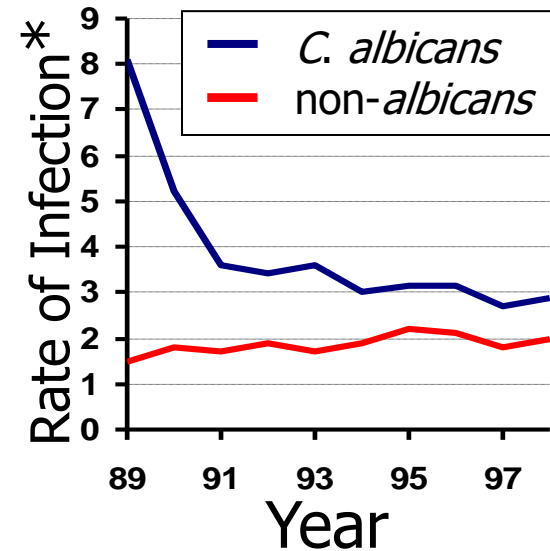


# Fluconazole



Ασφαλής – μεγάλη εμπειρία  
Μη δραστική έναντι  
*Aspergillus* spp.

- Αυξημένες αναφορές αντοχής
- AUC/MIC<sub>≤</sub>50: αποτελεσματικότητα 8%
- AUC/ MIC 50: αποτελεσματικότητα 74%



\*blood stream infections/  
10,000 central venous catheter days

Ghannoum, M. A.; Rice L. B. *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, 12(4), 501.

Trick, W. E. *et al. Clin. Infect. Dis.* **2002**, 35, 627. Hope, W. *et al. J. Hosp. Infect.* **2002**, 50, 56.

# Fluconazole - δοσολογία

- Βλεννογονική candidiasis
  - 100-200 mg/d (150 mg tablet άπαξ σε κοιλίτιδα )
- Συστηματικές μυκητιάσεις
  - 400-800 mg q24h
  - $\geq 800$  mg q24h σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, S-DD isolate ή non-*albicans* spp. (εκτός *C. krusei*)
- Θεραπεία συντήρησης σε κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα
  - 400 mg q24h

# Εμπύρετος ουδετεροπενία, HSCT

Όταν η ανασφάλεια και ο φόβος κυριαρχούν....





Εμπύρετος ουδετεροπενία

**Liposomal Ampho B**

vs

D-Ampho B

**Caspofungin**

vs

Liposomal Ampho B

Voriconazole

vs

**Liposomal Ampho B**

Προφύλαξη

**Posaconazole**

Vs

Fluconazole  
(GVHD)

**Posaconazole**

vs

Fluconazole or  
itraconazole  
(AML / MDS)

Στοχευμένη

**Voriconazole**

vs

Ampho B  
deoxycholate  
(Aspergillus)

**Caspo**

vs

Ampho B  
(Candida)

**Anidula**

vs

Flucon  
(Candida)

# Invasive aspergillosis - IDSA

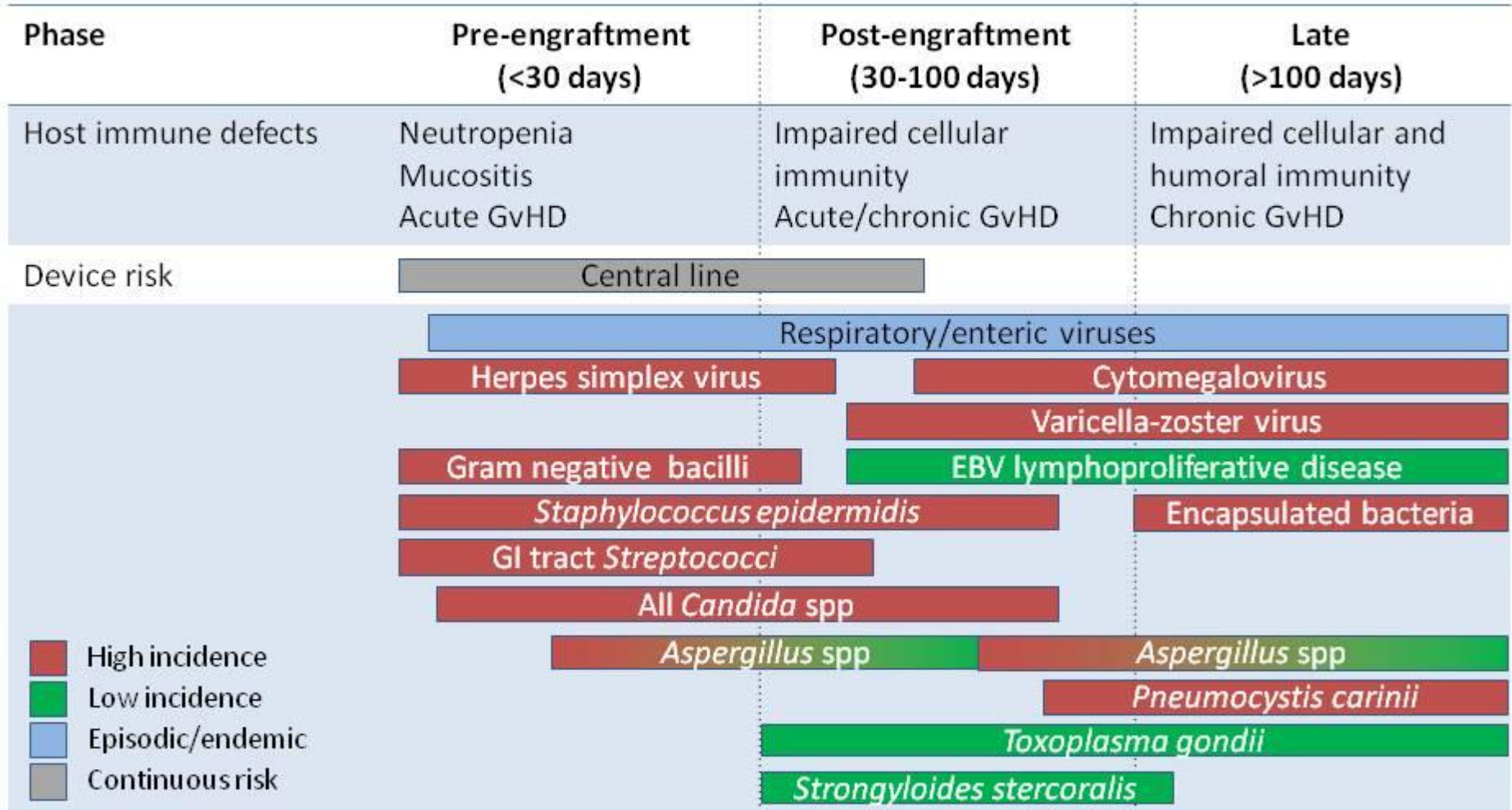
There are few randomized trials on the treatment of invasive aspergillosis. The largest randomized controlled trial demonstrates that voriconazole is superior to deoxycholate amphotericin B (D-AMB) as primary treatment for invasive aspergillosis. Voriconazole is recommended for the primary treatment of invasive aspergillosis in most patients (A-I). Although invasive

Γιατί όχι σε όλους?

# Προφύλαξη. Σε ποιους ασθενείς, ποιά αγωγή?



# Opportunistic infections in allogeneic HSCT recipients



Dykewicz CA, et al. *MMWR* 2000;49(RR10):1-128

## Prospective, controlled studies on primary antifungal prophylaxis in allogeneic HSCT over the last 10 years

Update: ECIL 5, 2013

Itraconazole versus fluconazole  
Marr KA et al. Blood 2004

Until 180 days after  
allo SCT, or until 4 weeks after  
discontinuation of GvHD therapy

Micafungin versus fluconazole  
Van Burik et al. Clin Infect Dis 2004

Allogeneic and autologous HSCT  
only pre-engraftment

Posaconazole versus fluconazole  
Ullmann A et al. NEJM 2007

Allogeneic HSCT  
only during GvHD

Voriconazole versus fluconazole  
Wingard JR et al. Blood 2010

Allogeneic HSCT until 100 days or  
until 180 days if GvHD

Voriconazole versus itraconazole  
Marks D et al. Br J Haematol 2011

Allogeneic HSCT until 100 days or  
until 180 days if GvHD





# Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease

Andrew J. Ullmann, M.D., Jeffrey H. Lipton, M.D., David H. Vesole, M.D., Ph.D., Pranatharthi Chandrasekar, M.D., Amelia Langston, M.D., Stefano R. Tarantolo, M.D., Hildegard Greinix, M.D., Wellington Morais de Azevedo, M.D., Ph.D., Vijay Reddy, M.D., Navdeep Boparai, M.S., Lisa Pedicone, Ph.D., Hernando Patino, M.D., and Simon Durrant, M.D.\*

**Update: ECIL 5, 2013**

**Posaconazole (n=301) versus fluconazole (n=299)  
Ullmann A et al. NEJM 2007**

## Primary endpoint

- Incidence of proven + probable IFDs from randomization to day 112

## Results

- All IFDs: Posaconazole: 5.3% vs Fluconazole 9% (p=0.07)
  - IFD on treatment: Posaconazole 2.4% vs Fluconazole 7.6% (p=0.004)
  - IA: Posaconazole 2.3% vs Fluconazole 7% (p=0.006)
  - No difference observed in patients with chronic (limited or extensive) GvHD

# Προφύλαξη με Posaconazole (vs Flucon/Itra)

## Acute Leuk/MDS (602 Pts)

	P (%)	F/I (%)
Prov/Prob IFI (During Rx)	2	8
IA	1	7
All IFI (100 d)	5	11
Time to death (within 100 d)	P=.035	

Overall mortality ↓ with Posa

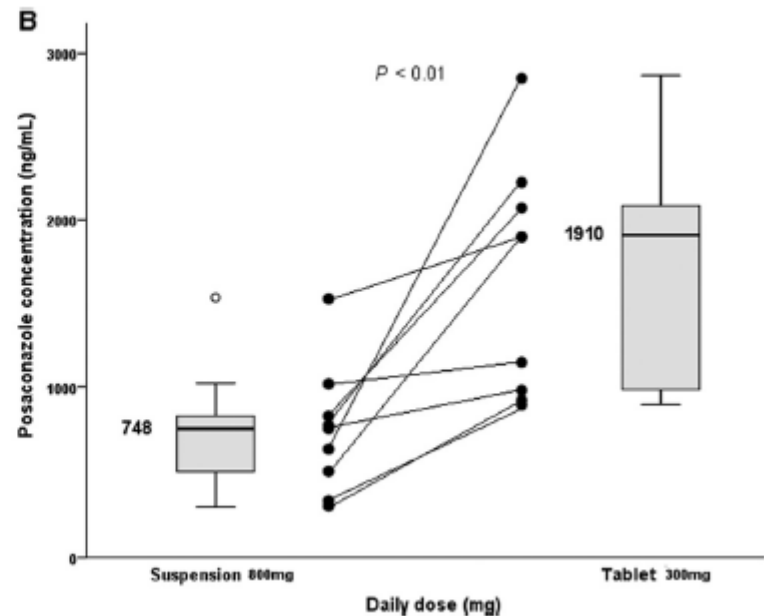
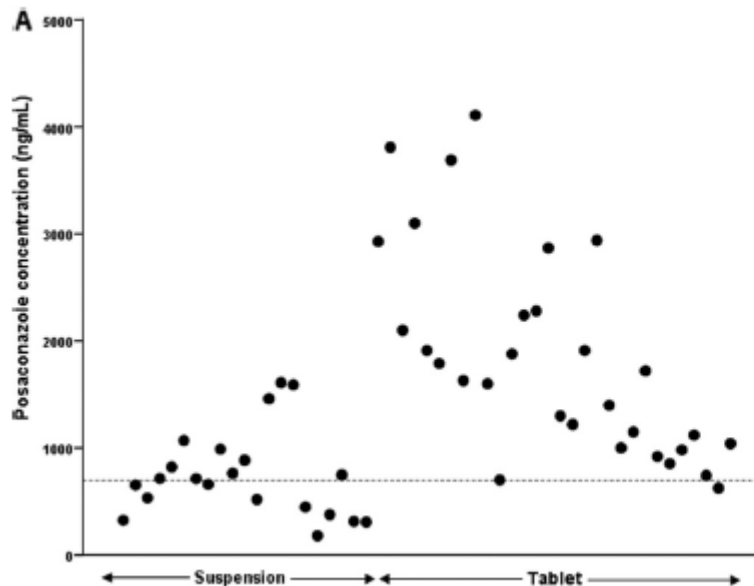
## Stem Cell Transplt/GVHD (600 Pts)

	P (%)	F (%)
Prov/Prob IFI (During Rx)	2	8
IA	3	17
All IFI (16 wks)	5	9
Death 2° IFI	1	4

Overall mortality similar

# Switching from Posaconazole Suspension to Tablets Increases Serum Drug Levels in Leukemia Patients without Clinically Relevant Hepatotoxicity

Dong Sik Jung,<sup>a,c</sup> Frank P. Tverdek,<sup>b</sup> Dimitrios P. Kontoyiannis<sup>a</sup>



## **B. Αποφασίζεται η χορήγηση αντιμυκητιακής προφύλαξης μετά από αλλογενή HSCT. Τι θα χορηγούσατε?**

1. βορικοναζόλη
2. ποζακοναζόλη
3. ανιντουλαφουγκίνη
4. μικαφουγκίνη
5. ισαβουκοναζόλη

# GUIDELINES



# Νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες

- The Infectious Diseases Society of America ( **IDSA** )2016
- The European Conference on Infections in Leukemia (**ECIL-6**) 2017
- The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (**ESCMID**) / The European Confederation of Medical Mycology (**ECMM**) 2018

# Prophylaxis IDSA 2016

- For patients at high risk for IA, during prolonged neutropenia, prophylaxis is recommended ( *strong recommendation; high quality evidence* )
- **Posaconazole** ( *strong recommendation; high quality evidence* )
- **Voriconazole** ( *strong recommendation; moderate quality evidence* )
- **Micafungin** ( *weak recommendation; low quality evidence* )

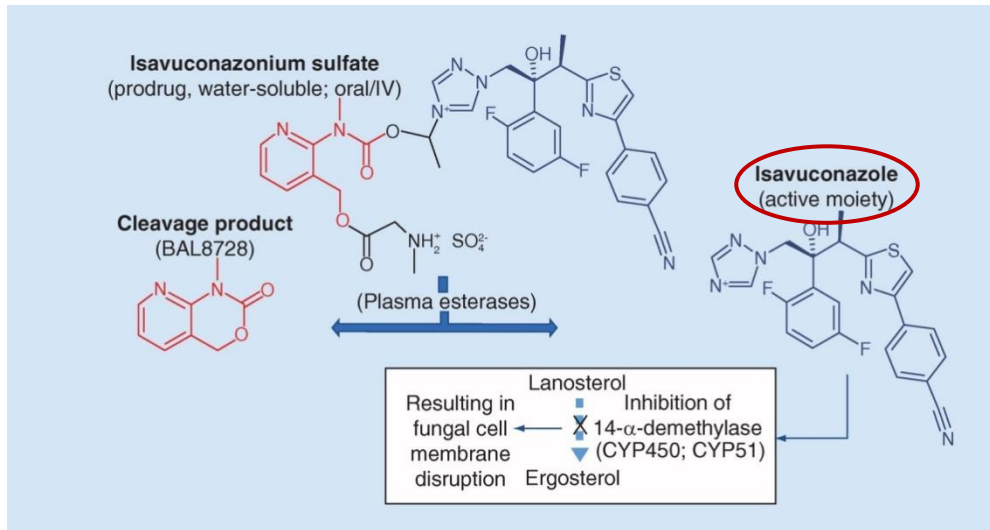
## Recommendations for allogeneic HSCT recipients (2013)

Antifungal prophylaxis*	Pre-engraftment Low risk for moulds	Pre-engraftment High risk for moulds	GvHD
Fluconazole	A-I	A-III - against	A-III against
Itraconazole	B-I	B-I	B-I
Voriconazole	B-I	B-I	B-I
Posaconazole OS/Tablet	B-II	B-II	A-I
Micafungin	B-I	C-I	C-II
Caspofungin /anidulafungin	No data	No data	No data
Liposomal Amphotericin B	C-II	C-II	C-II
Aerosolized amphotericin B plus fluconazole	C-III	B-II	No data



# ΙΣΑΒΟΥΚΟΝΑΖΟΛΗ

## Βιομετασχηματισμός- Μηχανισμός Δράσης



### Μηχανισμός δράσης

Αναστολή του ένζυμου λανοστερόλη 14-απομεθυλάση → συσσώρευση τοξικών στερολών στην μεμβράνη → θάνατος μυκητιακού κυττάρου



### Χορηγείται ως Προφάρμακο

#### Θεϊκό ισαβουκοναζόνιο.

Μετά τη χορήγηση, υδρολύεται (>99%) γρήγορα από εστεράσες του πλάσματος στο δραστικό τμήμα, την **Ισαβουκοναζόλη**.



### Υδατοδιαλυτό προφάρμακο!!

**Δεν υπάρχει ανάγκη για κυκλοδεξτρίνη** (συσσώρευση σε νεφρική δυσλειτουργία).



# Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial

*Johan A Maertens, Issam I Raad, Kieren A Marr, Thomas F Patterson, Dimitrios P Kontoyiannis, Oliver A Cornely, Eric J Bow, Galia Rahav, Dionysios Neofytos, Mickaël Aoun, John W Baddley, Michael Giladi, Werner J Heinz, Raoul Herbrecht, William Hope, Meinolf Karthaus, Dong-Gun Lee, Olivier Lortholary, Vicki A Morrison, Ilana Oren, Dominik Selleslag, Shmuel Shoham, George R Thompson III, Misun Lee, Rochelle M Maher, Anne-Hortense Schmitt-Hoffmann, Barnhardt Zeiser, Andrew J Ullmann*

- 527 patients March 7, 2007-March 28, 2013
- 200mg isavu ( 372mg isavuconazonium sulfate) iv or orally qd vs vori 4mg/kg bid or 200mg bid
- The majority of patients (82% vs 86% isa, vori) with hematological malignancy
- Primary end-point: All cause mortality at 6 weeks 18.6% (isavu) vs 20.2% ( vori )
- Drug-related adverse events 42% (isa) vs 60% vori (  $p < 0.001$  )



# Η ισαβουκοναζόλη στη Μουκορμύκωση



## Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis

*Francisco M Marty, Luis Ostrosky-Zeichner, Oliver A Cornely, Kathleen M Mullane, John R Perfect, George R Thompson III, George J Alangaden, Janice M Brown, David N Fredricks, Werner J Heinz, Raoul Herbrecht, Nikolai Klimko, Galina Klyasova, Johan A Maertens, Sameer R Melinkeri, Ilana Oren, Peter G Pappas, Zdeněk Ráčil, Galia Rahav, Rodrigo Santos, Stefan Schwartz, J Janne Vehreschild, Jo-Anne H Young, Ploenchan Chetchotisakd, Sutep Jaruratanasirikul, Souha S Kanj, Marc Engelhardt, Achim Kaufhold, Masanori Ito, Misun Lee, Carolyn Sasse, Rochelle M Maher, Bernhardt Zeiher, Maria J G T Vehreschild, for the VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators\**

**Interpretation** Isavuconazole showed activity against mucormycosis with efficacy similar to amphotericin B. Isavuconazole can be used for treatment of mucormycosis and is well tolerated.

# ΙΣΑΒΟΥΚΟΝΑΖΟΛΗ

- Μια δεύτερης γενιάς τριαζόλη
- Διαθέσιμη σε **iv** και **από του στόματος** μορφή
- Ορφανό φάρμακο
- FDA approval: 06/03/15 A Qualified Infectious Disease Product ( QIDP ) under the Generating Antibiotic Incentives Now ( GAIN )



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2 July 2014  
EMA/COMP/230820/2014  
Committee for Orphan Medicinal Products

## Public summary of opinion on orphan designation

Isavuconazonium sulfate for the treatment of mucormycosis

On 4 June 2014, orphan designation (EU/03/14/1276) was granted by the European Commission to Basilea Medical Ltd, the United Kingdom, for isavuconazonium sulfate for the treatment of mucormycosis.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 July 2014  
EMA/COMP/306060/2014  
Committee for Orphan Medicinal Products

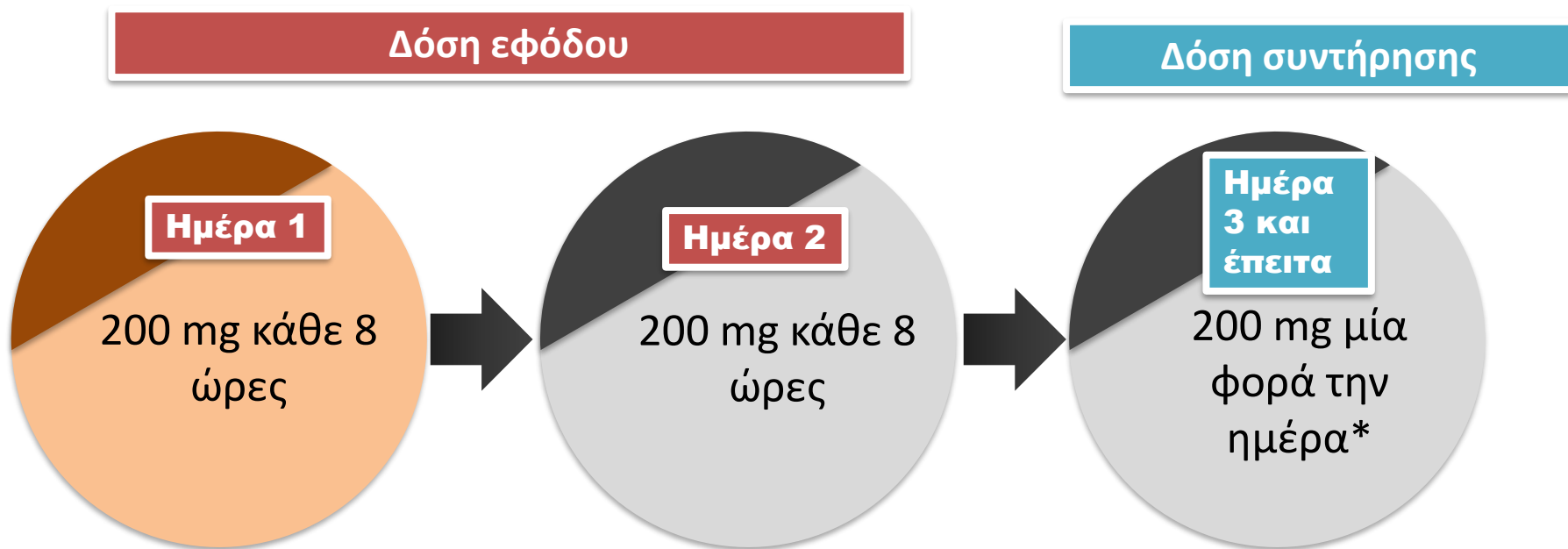
## Public summary of opinion on orphan designation

Isavuconazonium sulfate for the treatment of invasive aspergillosis

On 4 July 2014 orphan designation (EU/3/14/1284) was granted by the European Commission to Basilea Medical Ltd., United Kingdom, for isavuconazonium sulfate for the treatment of invasive aspergillosis.

- Shirley M et al. Drugs 2016; 76: 1647-1657
- Cresemba SPC EMA 2018
- [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

# Ισαβουκοναζόλη: Δοσολογικό Σχήμα



Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να προσδιορίζεται βάσει της κλινικής ανταπόκρισης  
Για μακροχρόνια θεραπεία πέραν των 6 μηνών, η σχέση οφέλους-κινδύνου πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά

\* Ξεκινώντας 12-24 ώρες μετά την τελευταία δόση εφόδου

Η ισαβουκοναζόλη είναι διαθέσιμη ως 200 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και ως καψάκια που περιέχουν 100 mg ισαβουκοναζόλης

Cresemba SPC  
EMA 2018

# Isavuconazole. Ο αντικαταστάτης της voriconazole?

- Isavuconazole ( Cresemba )
- Εγκριση FDA: 6 Μαρτίου 2016 για ασπεργίλλωση, μουκορμύκωση
- Ευρύτερο φάσμα
- Άπαξ ημερησίως, μετά από δόση φόρτισης
- Γραμμική φαρμακοκινητική
- Λιγότερη διακύμανση μεταξύ ασθενών
- Υδατοδιαλυτό ( απουσία κυκλοδεξτράνης σε iv )
- Λιγότερες αλληλεπιδράσεις
- Δραστικότητα σε διάφορες εστίες ( ΚΝΣ, οφθαλμός)?
- Στην εγκριτική μελέτη για ασπεργίλλωση, trough συγκεντρώσεις ίδιες με των υγιών εθελοντών (TDM?)
- Φαρμακοοικονομικές μελέτες?

# Ισαβουκοναζόλη : Βασικά στοιχεία για το φάρμακο

- Διαθέσιμη σε **ενδοφλέβια** και **p.o.** μορφή
- **Υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (98%)** μετά από p.o. χορήγηση – Άρα η ενδοφλέβια και η από του στόματος μορφή μπορούν να χορηγηθούν εναλλάξ
- **Με ή χωρίς τροφή**
- Χωρίς ανάγκη για προσαρμογή δόσης σε ηλικιωμένους\*
- Χωρίς ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με **νεφρική δυσλειτουργία**, περιλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου
- Χωρίς ανάγκη για προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με **ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία** (Child-Pugh κατηγορία A και B)#

# Recommendations for TDM azoles

ECIL -6	VORI	POSA	ISA	ITRA
TDM treatm	All (efficacy)	All (efficacy)	CIII	All (efficacy )
TDM prophyl	All (toxicity)	BII (efficacy)	NA	BII (toxicity )
timepoint	day 2-5	Susp d 5-7 Tabl/iv d 3	NA	D 7-15
ECMM/ESCMID 2017	VORI	POSA	ISA	ITRA
TDM treatment	All	All	CIII	All
<b>TDM prophyl</b>	<b>All</b>	<b>CII</b>	<b>-*</b>	<b>All</b>

- Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitoring, ECIL 6 2015. <http://www.ecil-leukaemia.com/telechargements2015/ECIL6-Triazole-TDM-07-12-2015-Lewis-R-et-al.pdf>
- A.J. Ullmann et al. / Clinical Microbiology and Infection 24 (2018) e1-e38

\*Isavuconazole is not indicated in prophylaxis



# Ισαβουκοναζόλη : Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Η συγχορήγηση με κετοκοναζόλη
- Η συγχορήγηση με υψηλή δόση ριτοναβίρης (>200 mg κάθε 12 ώρες)
- Η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5, όπως η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη, η καρβαμαζεπίνη, τα μακράς δράσης βαρβιτουρικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη), η φαινυτοΐνη και το St. John's wort (βαλσαμόχορτο) ή με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4/5, όπως η εφαιβιρένζη, η ναφκιλλίνη και η ετραβιρίνη
- Ασθενείς με οικογενές σύνδρομο βραχέος QT

# ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients

## ECIL-6 recommendations for first-line treatment of invasive aspergillosis

	Grade	Comments
Voriconazole <sup>a</sup>	A I	Daily dose: 2x6 mg/kg on day 1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral therapy: C III)
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 <sup>a</sup> + anidulafungin	C I	
Other combinations	C III	
Recommendation against use		
Amphotericin B deoxycholate	A I	Less effective and more toxic

<sup>a</sup>Monitoring of serum levels is indicated. In the absence of sufficient data for first-line monotherapy, anidulafungin, micafungin and posaconazole have

ECIL: European Conference on Infections in Leukaemia, d-AmB: Amphotericin B deoxycholate

Guideline recommendations are based on expert opinions. For all pharmaceutical products mentioned please consult the relevant Summaries of Product Characteristics. Anidulafungin does not have a licensed indication for the treatment of Invasive Aspergillosis

# Invasive Aspergillosis ECIL-6 Guidelines 2016

**Isavuconazole AI** (as effective as voriconazole and better tolerated)

**Voriconazole AI**

**L-AMB BI**  
**ABLC BII, ABCD CI**

**Caspofungin CII**  
**Itraconazole CIII**

Combination voriconazole  
plus anidulafungin **CI**  
Other combinations: **CIII**

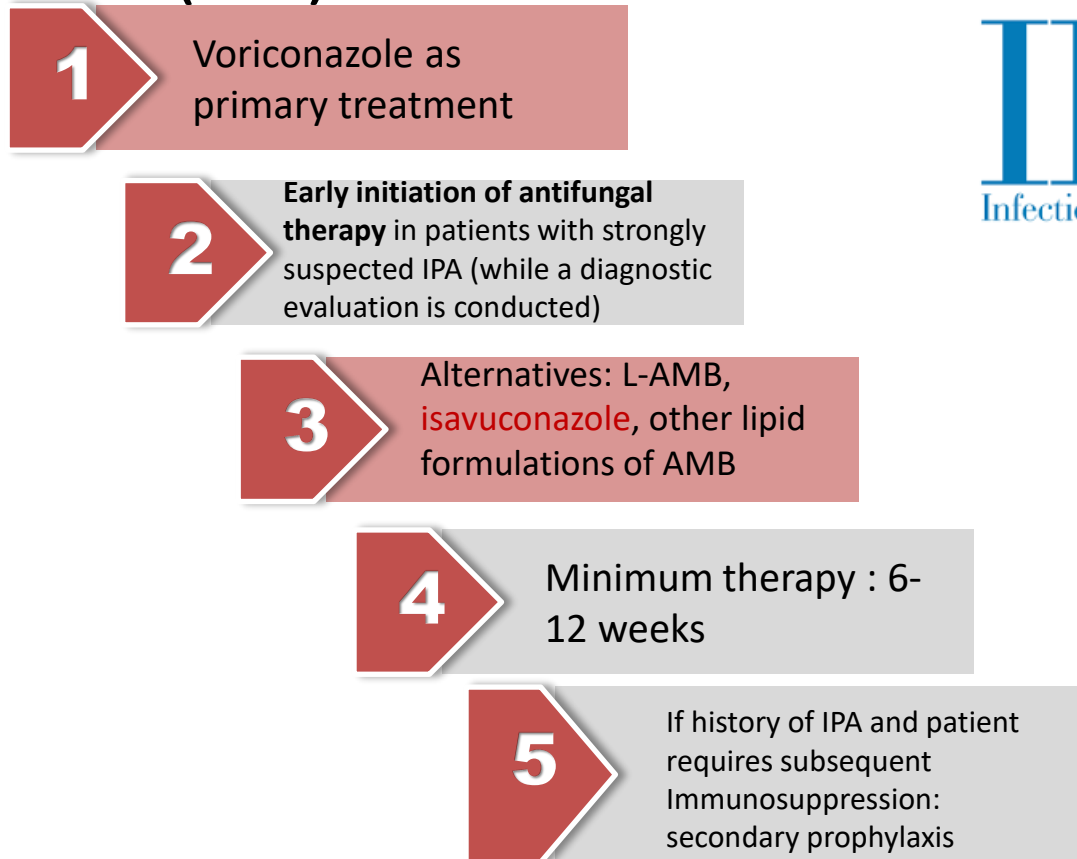
ECIL: European Conference on Infections in Leukemia, AMB: amphotericin B, ABLC: amphotericin B lipid complex, L-AmB: liposomal amphotericin B, ABCD: amphotericin B colloidal dispersion

Guideline recommendations are based on expert opinions. For all pharmaceutical products mentioned please consult the relevant Summaries of Product Characteristics. Anidulafungin does not have a licensed indication for the treatment of Invasive Aspergillosis

# IDSA recommendations for Invasive pulmonary aspergillosis treatment

		Strength of recommendation	Quality
<b>Primary therapy</b>	<b>Voriconazole</b>	<b>Strong</b>	<b>High</b>
<b>Alternative</b>	L-AmB	Strong	Moderate
	<b>Isavuconazole</b>	<b>Strong</b>	<b>Moderate</b>
	Other lipid formulation	Weak	Low
Selected patients with documented IPA	Voriconazole and an echinocandin	Weak	Moderate
Not recommended	Echinocandin	Strong	Moderate

# Treatment of Invasive Pulmonary Aspergillosis (IPA) IDSA Guidelines 2016



Guideline recommendations are based on expert opinions. For all pharmaceutical products mentioned please consult the relevant Summaries of Product Characteristics.

AMB: Amphotericin B

*Patterson TF et al. CID 2016;63(4):e1–60*

# ESCMID-ECMM-ERS guidelines for first line targeted therapy of pulmonary disease

Intervention	SoR	QoE	Comment
<b>Isavuconazole</b>	<b>A</b>	<b>I</b>	<b>DIII if mould active azole prophylaxis</b> <b>Fewer adverse events than voriconazole</b>
<b>Voriconazole</b>	<b>A</b>	<b>I</b>	<b>DIII if mould active azole prophylaxis</b>
L-AmB	B	II	
Combination of voriconazole + anidulafungin	C	I	No significant difference compared to voriconazole In GM-positive (subgroup) better survival
Itraconazole	C	III	DIII if mould active azole prophylaxis
Caspofungin	C	II	
ABLC	C	III	
Micafungin	C	III	
ABCD	D	I	
Conventional AmB	D	I	
Other combination	D	III	

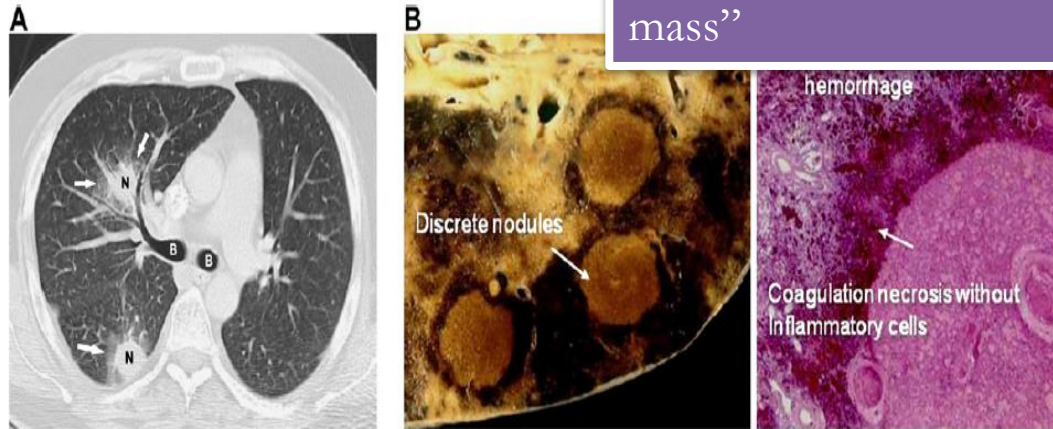
Guideline recommendations are based on expert opinions. For all pharmaceutical products mentioned please consult the relevant Summaries of Product Characteristics. Anidulafungin does not have a licensed indication for the treatment of Invasive Aspergillosis

## The Diagnostic Value of Halo and Reversed Halo Signs for Invasive Mold Infections in Compromised Hosts

Sarah P. Georgiadou,<sup>1</sup> Nikolaos V. Sipsas,<sup>1</sup> Edith M. Marom,<sup>2</sup> and Dimitrios P. Kontoyiannis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases Unit, Pathophysiology Department, Laikon General Hospital and Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; and Departments of <sup>2</sup>Diagnostic Radiology, and <sup>3</sup>Infectious Diseases, Infection Control, and Employee Health, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

“The **halo sign** is a CT finding of ground-glass opacity surrounding a pulmonary nodule or mass”



**Figure 1.** Radiological and histopathological appearance of HS. **A**, A 41-year-old neutropenic man who received treatment for acute myeloid leukemia presented with a temperature of 39.5°C. This thin-section (3 mm) contrast-enhanced chest CT scan of the patient at the level of the main bronchi (**B**) shows pulmonary nodules (**N**) surrounded by ground-glass opacities (white arrows), the HS. Of note, the normal lung vessels can be seen through the increased opacity surrounding the nodules, thus the term ground-glass opacities. The result of the *Aspergillus* antigen assay was positive on the day that CT was performed, and *Aspergillus terreus* grew in bronchoalveolar lavage (BAL) cultures. **B**, Histopathological correlates of the HS in IPA. *Left*, Macroscopic lung section (autopsy specimen) with discrete, sharply demarcated nodules (arrows) surrounded by a rim of hemorrhaging. *Right*, Acute hemorrhagic necrosis in the periphery of the nodule (arrow) without an inflammatory response (hematoxylin and eosin stain). Figure 1B is published with permission from Shibuya K, et al J Infect Chemother 2004; 10: 138–45. © Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases, 2004.

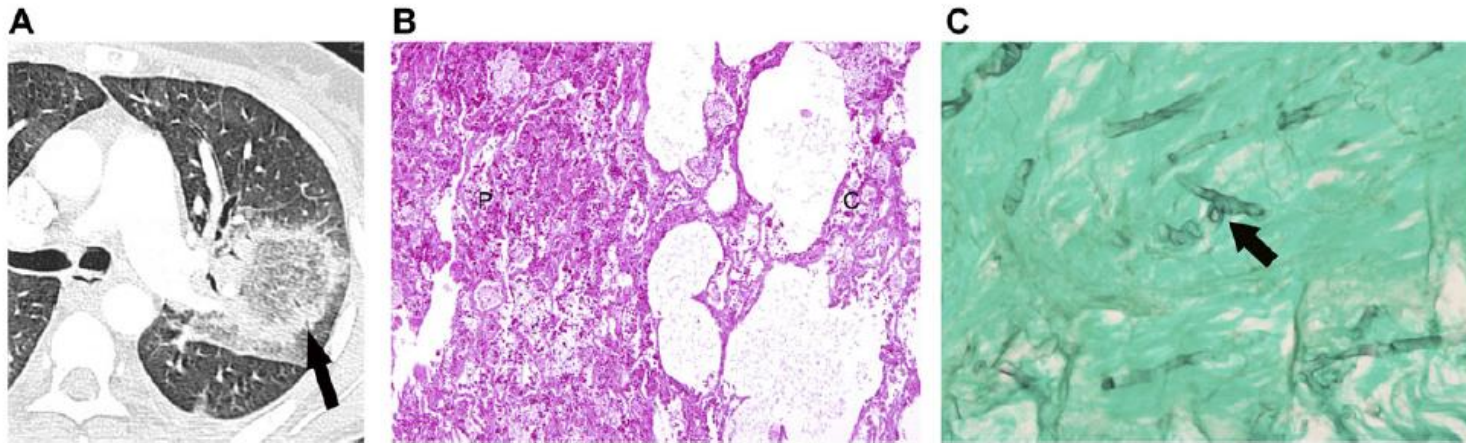
# The Diagnostic Value of Halo and Reversed Halo Signs for Invasive Mold Infections in Compromised Hosts

Clinical Infectious Diseases  
2011;52(9):1144–1155

Sarah P. Georgiadou,<sup>1</sup> Nikolaos V. Sipsas,<sup>1</sup> Edith M. Marom,<sup>2</sup> and Dimitrios P. Kontoyiannis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases Unit, Pathophysiology Department, Laikon General Hospital and Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; and Departments of <sup>2</sup>Diagnostic Radiology, and <sup>3</sup>Infectious Diseases, Infection Control, and Employee Health, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

“The **reversed halo sign** is a focal rounded area of ground-glass opacity surrounded by a crescent or complete ring of consolidation”



**Figure 2.** A 49-year-old neutropenic woman who received treatment for acute myeloid leukemia presented with fever. *A*, Thin-section (2.5 mm) contrast-enhanced chest CT scan of the patient demonstrated a ring of consolidation (*black arrow*) surrounding a center of ground-glass opacities, the RHS. *B*, Photomicrograph of a lobectomy specimen obtained from the patient (hematoxylin and eosin stain), showing that peripheral consolidation of the nodule and the ground-glass opacities were caused by an infarcted lung with more hemorrhaging at the periphery (P) than at the center (C). *C*, Gomori methenamine silver stain showing fungal hyphae with 90° branching, which is consistent with the presence of Zygomycetes hyphae.

CT pulmonary angiography can differentiate mold vs malignancy!!!!



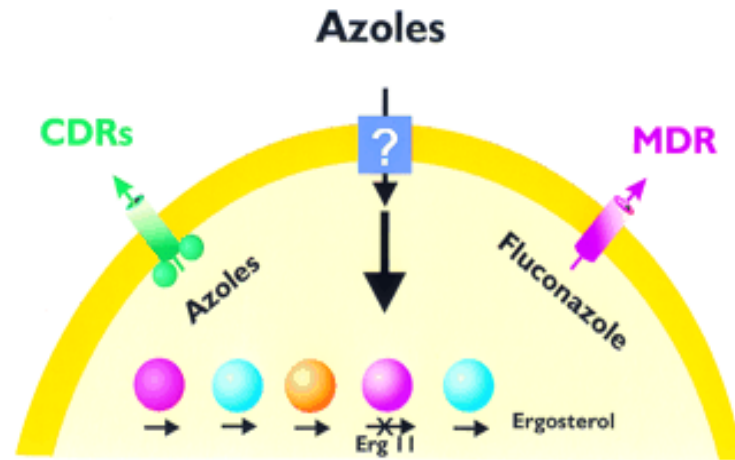
# Εγκριμένες ενδείξεις αζολών

Fluconazole	Invasive infections due to susceptible <i>Candida</i> species; cryptococcosis
Itraconazole	Blastomycosis, histoplasmosis, aspergillosis in patients refractory to Amphotericin B
Voriconazole	Invasive aspergillosis; non-neutropenic candidiasis; Serious <i>Scedosporium</i> or <i>Fusarium</i> infections refractory to other agents
Posaconazole	Prevention of invasive fungal infections in neutropenic or HSC transplant recipients
Isavuconazole	Invasive mold infections, including aspergillosis and mucormycosis

# Αντοχή σε αζόλες. Αποτελεί απειλή?

- Τροποποίηση ενζύμου-στόχου
- Τροποποίηση στην μεταβολική οδό της εργοστερόλης
- Αντλίες εξόδου ( Efflux pumps )

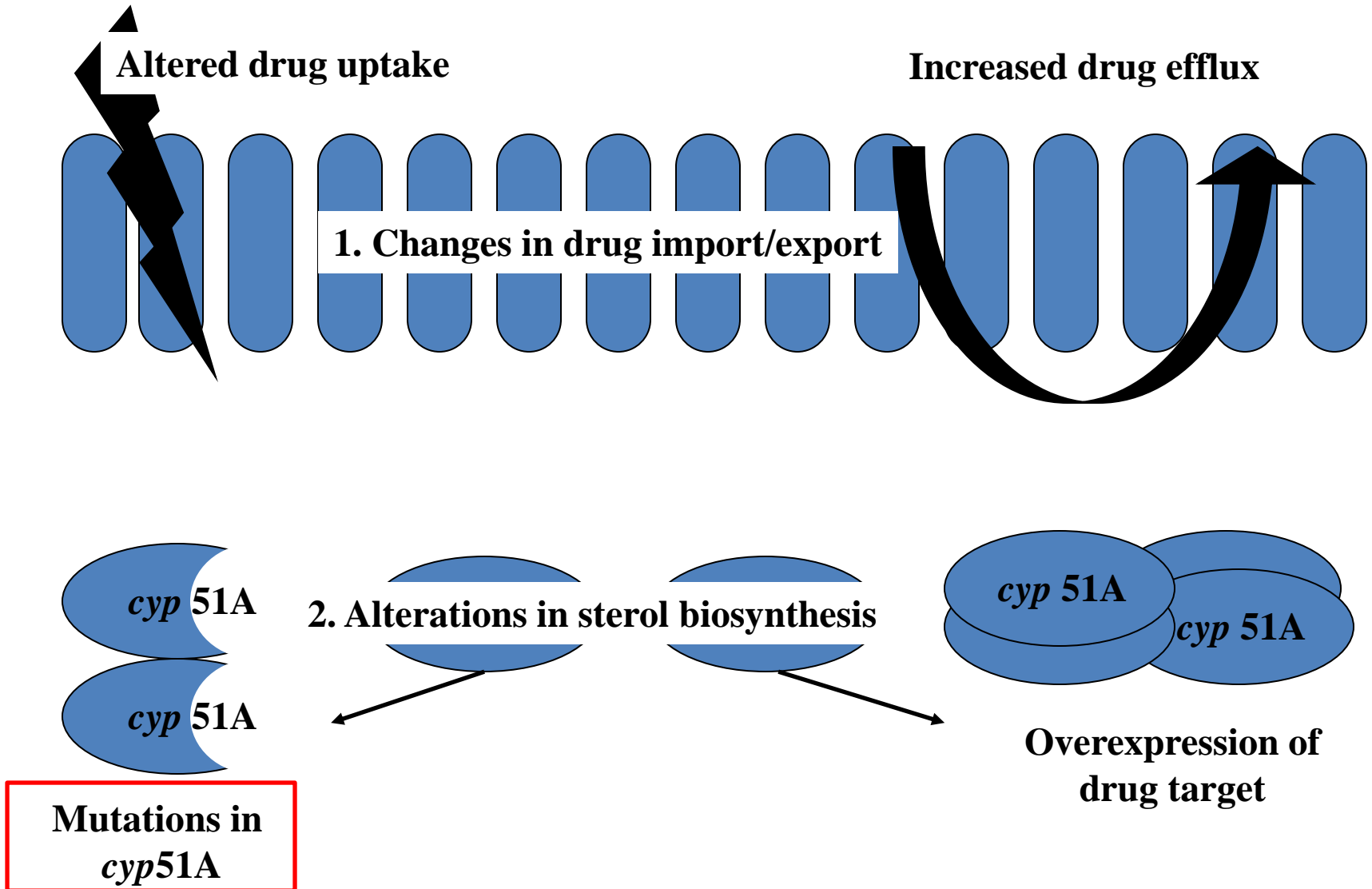
SUSCEPTIBLE



RESISTANT



# Azole Resistance Mechanisms



## Azole susceptibility

- **Testing is recommended. azoles for all *Candida* sp; echinocandins for prior use; *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ( *strong recommendation; low quality evidence* )**

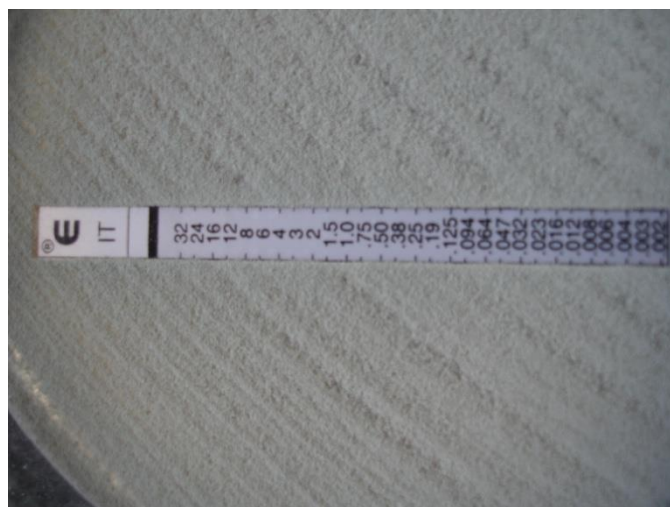
### *Candida glabrata*

- High dose fluconazole ( 800mg) qd or voriconazole (200-300mg) bid should only be considered in confirmed susceptible isolates ( *strong recommendation; low quality evidence* )

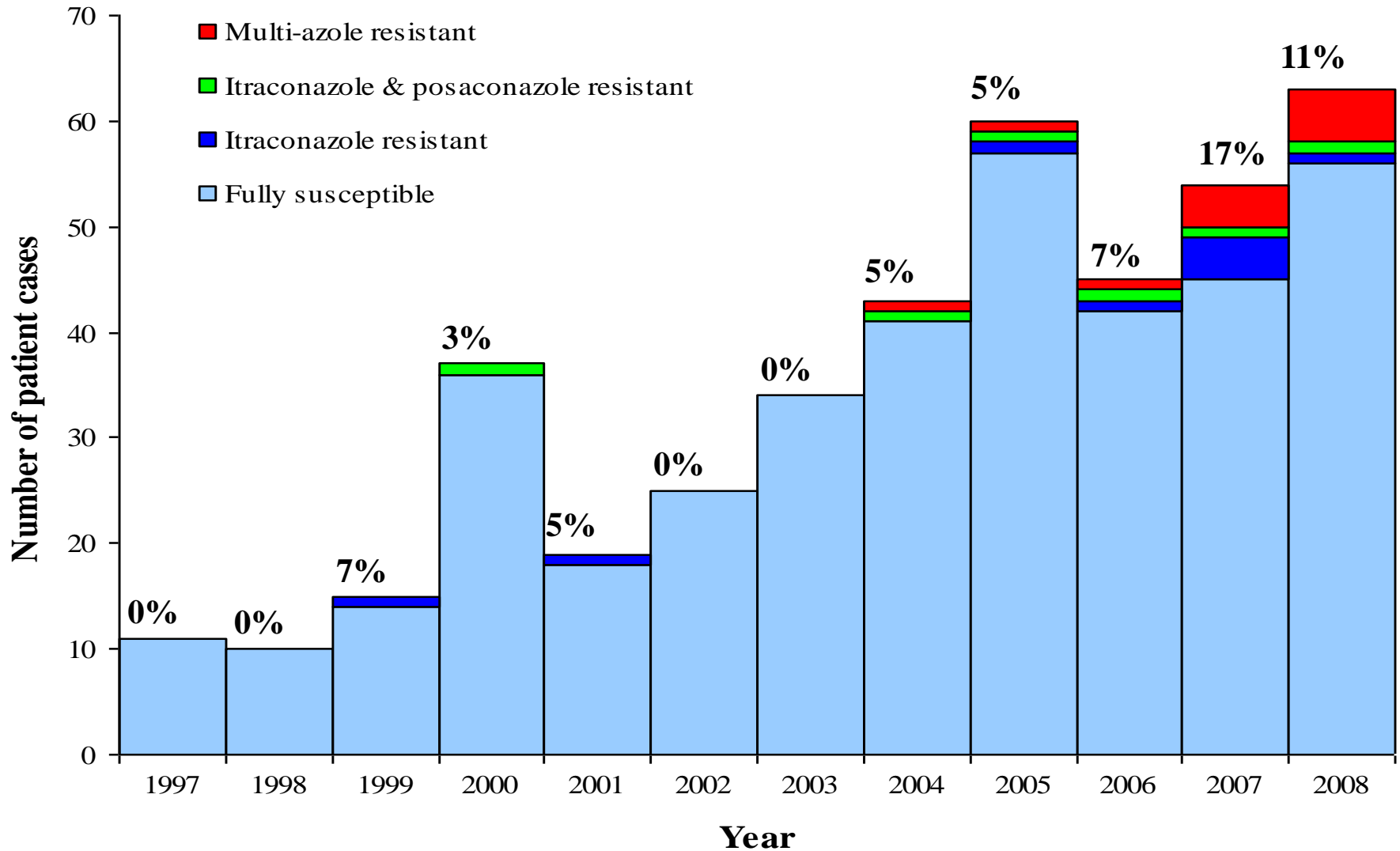
## Itraconazole Resistance in *Aspergillus fumigatus*

DAVID W. DENNING,<sup>1,2\*</sup> K. VENKATESWARLU,<sup>3</sup> KAREN L. OAKLEY,<sup>2,4</sup> M. J. ANDERSON,<sup>2</sup>  
N. J. MANNING,<sup>5</sup> DAVID A. STEVENS,<sup>6</sup> DAVID W. WARNOCK,<sup>7</sup> AND STEVEN L. KELLY<sup>3</sup>

*Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine (Monsall Unit), North Manchester General Hospital, Crumpsall, Manchester M8 6RB,<sup>1</sup> Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Manchester,<sup>2</sup> and Department of Microbiology,<sup>4</sup> Hope Hospital, Salford M6 8HD, Department of Molecular Biology and Biotechnology, University of Sheffield,<sup>3</sup> and Neonatal Screening Laboratory, Sheffield Children's Hospital,<sup>5</sup> Sheffield S10 2UH, and Mycology Reference Laboratory, Public Health Laboratory, Kingsdown, Bristol BS2 8EL,<sup>7</sup> United Kingdom, and Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Santa Clara Valley Medical Center, San Jose, California 95128<sup>6</sup>*



# Azole resistance in Manchester in *A. fumigatus*

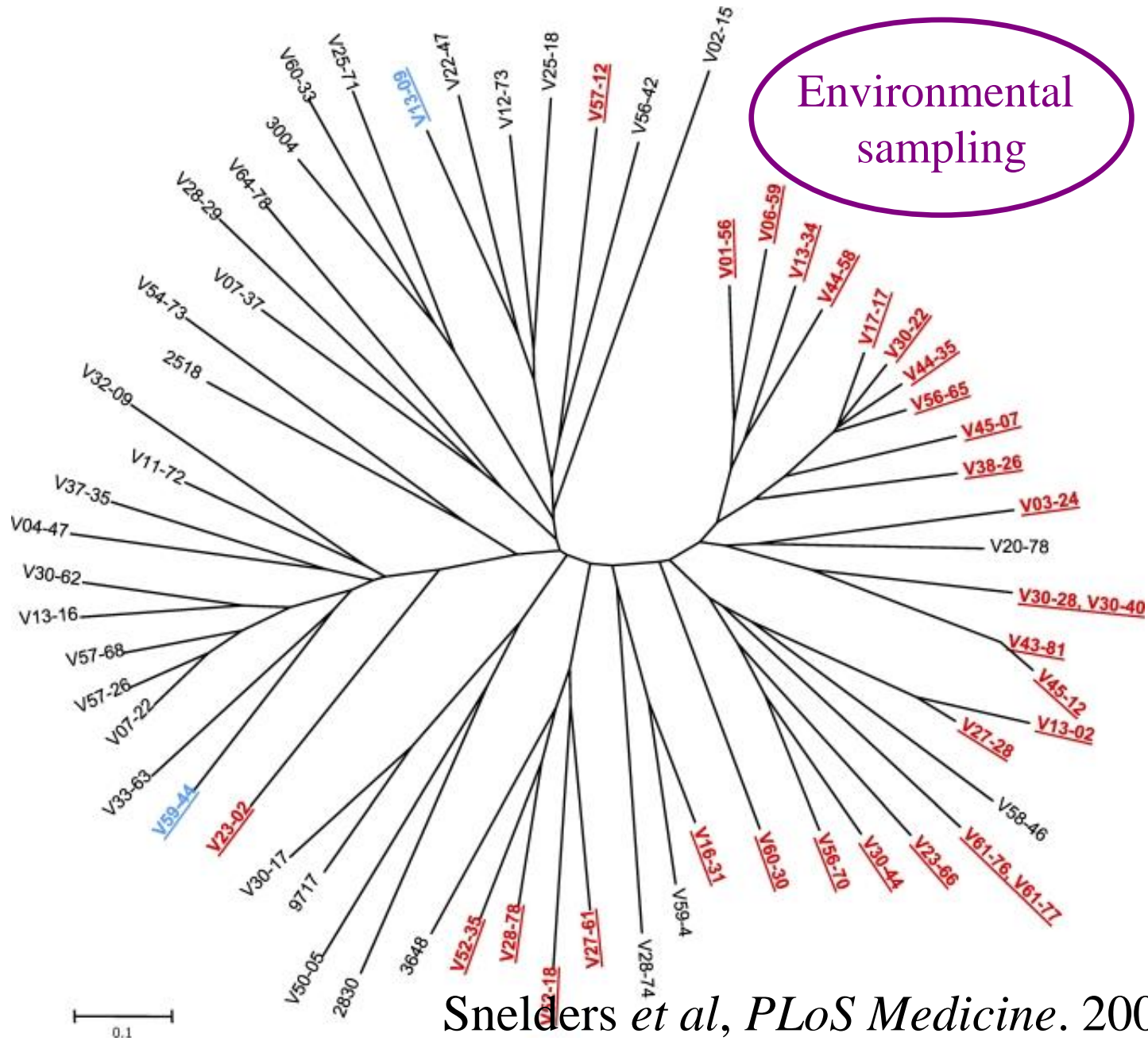


# Resistance in context of invasive aspergillosis

**Table 1.** Characteristics of Nine Patients from Whom *A. fumigatus* Resistant to Multiple Triazoles Was Cultured.

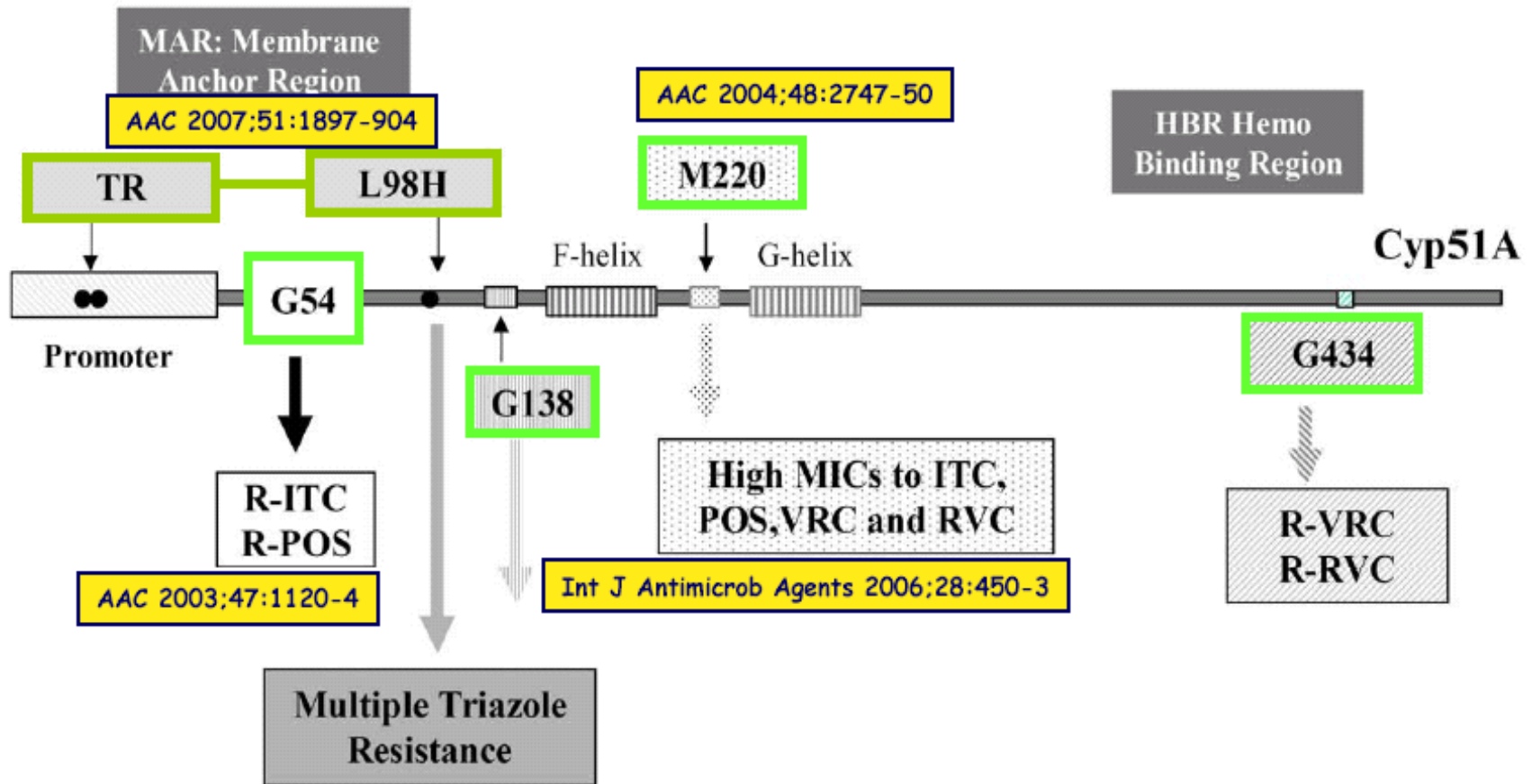
Sex	Yr of Age	Underlying Disease	Date of Isolation	Site of Isolation	Disease Classification*	Previous Azole Exposure	Treatment	Outcome
Male†	15	X-linked chronic granulomatous disease	April 4, 2002	Sputum	Breakthrough invasive pulmonary aspergillosis, proven	Prophylaxis with itraconazole (for 6 yr)	Voriconazole (high-dose)	Survived
Male	73	None	Dec. 3, 2003	Ear swab	Invasive aspergillosis of mastoid cavity, proven	None	Surgery and topical therapy	Survived
Male	16	Hyper-IgE syndrome	Nov. 19, 2004	Bronchoalveolar-lavage fluid	Breakthrough invasive pulmonary aspergillosis, proven	Treatment with voriconazole (for 2 yr)	Surgery and posaconazole	Survived
Female	76	Pulmonary fibrosis	June 26, 2005	Sputum	Invasive pulmonary aspergillosis, possible	None	Voriconazole	Survived
Male	31	Chronic granulomatous disease	Nov. 1, 2005	Lung aspirate	Breakthrough invasive pulmonary aspergillosis, probable	Prophylaxis with itraconazole (for >10 yr)	Caspofungin and posaconazole	Survived
Female	68	Acute myeloid leukemia	Feb. 14, 2006	Bronchoalveolar-lavage fluid	Disseminated invasive aspergillosis, probable	None	Voriconazole	Died
Female	62	Chronic obstructive pulmonary disease	April 5, 2006	Bronchoalveolar-lavage fluid	Invasive pulmonary aspergillosis, possible	None	Voriconazole, amphotericin B, and posaconazole	Survived
Male	19	Chronic granulomatous disease	April 15, 2006	Bone	Breakthrough aspergillus osteomyelitis, proven	Prophylaxis with itraconazole (for >2 yr)	Voriconazole, caspofungin, and posaconazole	Survived
Male	45	Acute myeloid leukemia and allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation	May 11, 2006	Nose swab	Breakthrough aspergillus sinusitis, proven	Prophylaxis with itraconazole (for 4 wk)	Posaconazole	Died

Environmental sampling





# Μεταλλάξεις στο Cyp51A που προσδίδουν αντοχή σε αζόλες σε *A. fumigatus*



# Παγκόσμια κατανομή *A. fumigatus* sp ανθεκτικών σε αζόλες



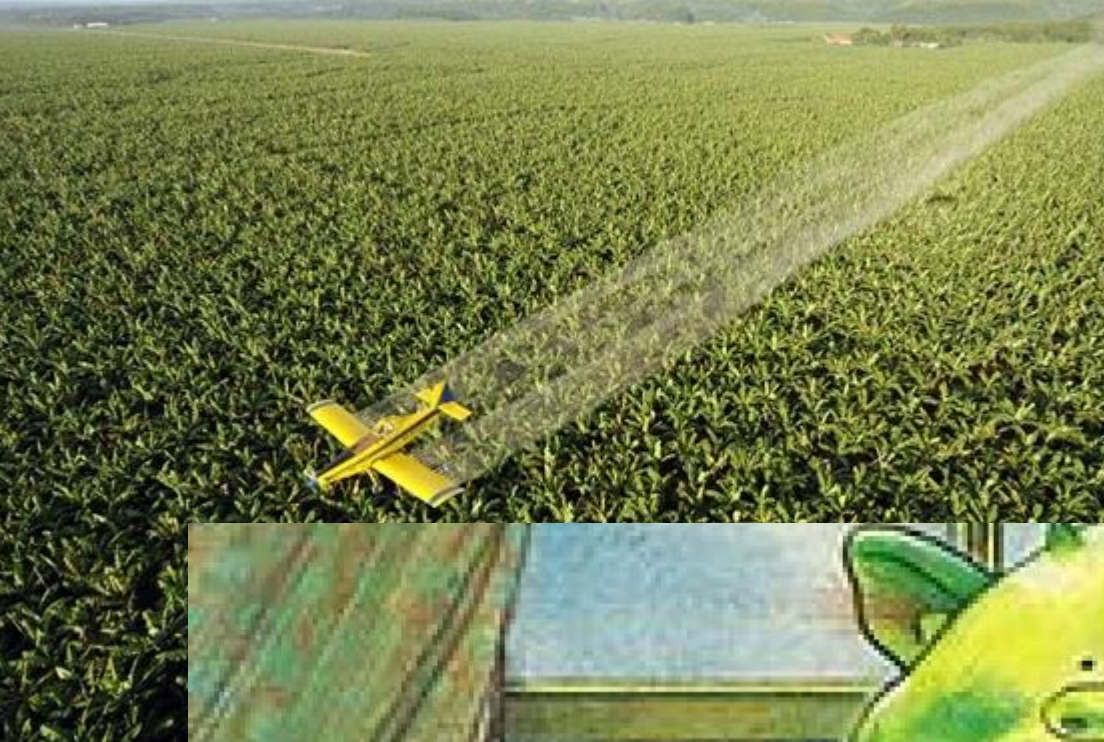
# *Aspergillus fumigatus* R σε αζόλες

## **Σε Ευρώπη:**

- Βέλγιο, Γαλλία, Ισπανία, Δανία, Ιταλία, Ολλανδία, Νορβηγία, Γερμανία, Ιρλανδία, Αγγλία, Πολωνία, Ρουμανία και Αυστρία

## **Εκτός Ευρώπης:**

- Τουρκία, Ιράν, Κουβέιτ, Ιαπωνία, Κίνα, Ταϊβάν, Πακιστάν, Ινδία, Τανζανία, Αυστραλία
- Κύρια συσχέτιση με TR34/L98H, αλλά ↑ τάση σε TR46/Y121F/T289A.
- Σε ΗΠΑ και Κολομβία, αντοχή σε αζόλες από το περιβάλλον αναφέρθηκε πρόσφατα



“Swabs of bulbs imported from the Netherlands and bought from a garden centre in Dublin found that the majority were cultured resistant to Voriconazole”

[PressReader - Irish Examiner](#)





# Clinical implications of globally emerging azole resistance in *Aspergillus fumigatus*

Jacques F. Meis<sup>1,2,3</sup>, Anuradha Chowdhary<sup>4</sup>, Johanna L. Rhodes<sup>5</sup>,  
Matthew C. Fisher<sup>5</sup> and Paul E. Verweij<sup>2,3</sup>

- Η αντοχή σε Παγκόσμια κλίμακα στις αζόλες αποτελεί θεραπευτική πρόκληση
- Ο κύριος τρόπος απόκτησης είναι μέσω του περιβάλλοντος (2/3)
- Οφείλεται στην ευρεία χρήση μυκητοκτόνων
- Ομοιότητα στην δομή μυκητοκτόνων και αντιμυκητιακών οδηγεί σε διασταυρούμενη αντοχή
- Υψηλή θνητότητα ( 50% έως 100% )
- Ο φαινότυπος αντοχής σχετίζεται κυρίως με σημειακές μεταλλάξεις στο *cyp51A* γονίδιο, κυρίως TR34/L98H, TR53 και TR46/Y121F/T289A



**CANDIDA AURIS**

The top half of the image shows a microscopic view of Candida auris yeast cells. The cells are bright red and appear as elongated, rod-like structures with some circular forms, set against a light blue background.

#IDFridays

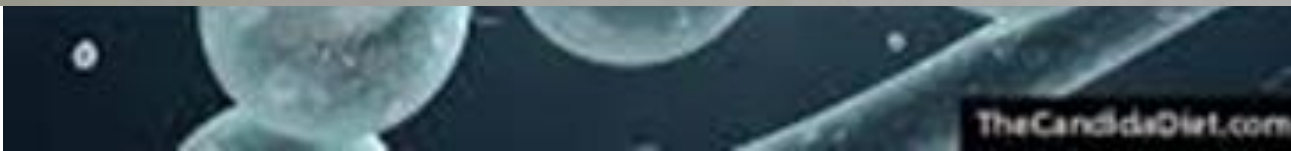


The bottom half of the image shows a hospital ward. Several patients are lying in beds, and medical staff in white uniforms are visible in the background. The ward has large windows and green walls.

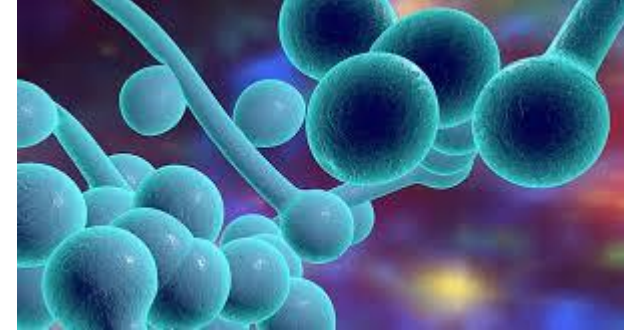
*Candida auris*. A rapidly emerging cause of hospital-acquired MDR fungal infections globally

**JAPANESE  
FUNGUS  
INFECTS  
MORE THAN  
200 IN UK  
HOSPITALS**

**HIS**







## *Candida auris*



- Πολυανθεκτικός ζυμομύκητας (MDR) με αντοχή σε FLU και ποικίλη ευαισθησία σε νεώτερες αζόλες, AMB και εχινοκανδίνες, με παγκόσμια εξάπλωση, ως νοσοκομειακό παθογόνο
- Νέα απειλή τα τελευταία 10 χρόνια, με δυσχέρεια αντιμετώπισης και κλωνική διασπορά μετάδοσης, φορία, διηθητική νόσος

# Τι υπαγορεύει την κλωνική μετάδοση και την πρόκληση Νοσοκομειακών outbreaks από *C. auris*?

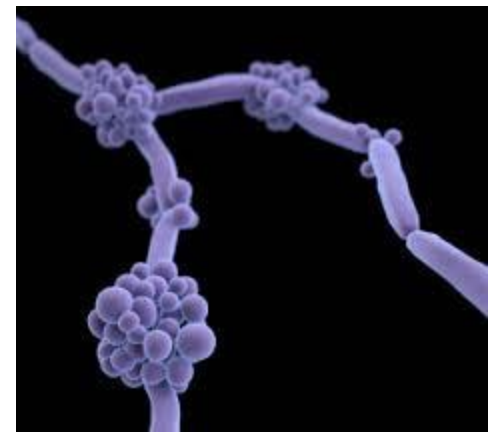
- Σε μεγάλο outbreak από 50 *C. auris* σε K/X κλινική του Λονδίνου μεταξύ Απριλίου του 2015 και Ιουλίου του 2016, διαπιστώθηκε εμμένουσα παρουσία του μύκητα στο χώρο πέριξ κλινών
- Μελέτη των 7 πρώτων περιπτώσεων *C. auris* στις ΗΠΑ, (05/13 -08/16), έδειξε αποικισμό δέρματος και άλλων θέσεων από *C. auris* για εβδομάδες έως και μήνες μετά την λοίμωξη και διασπορά στο Νοσοκομειακό περιβάλλον

# Η αντοχή θεραπευτική πρόκληση σε *C. auris*?

- Δεν υπάρχει consensus για ορθή αντιμετώπιση
- Περίπου 90% των στελεχών R σε FLU.
- ↑ MICs σε VRC στο 50% των στελεχών από τις 2 μεγάλες σειρές Ινδία και CDC
- Νεώτερες αζόλες, rosa ( $0.06 \pm 1 \mu\text{g/ml}$ ) και isavu ( $< 0.015 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ ) άριστη *in vitro* δραστηριότητα
- Ποικίλη S σε AMB: ( 15% - 30% MIC > 2  $\mu\text{g/ml}$ )
- Αντοχή σε εχινοκανδίνες 2% - 8%
- Το 1/2 των στελεχών MDR και 4% XDR!!!



# *C. auris* παγκόσμια εγρήγορση



- **CDC:** <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html> [last accessed February 2017]),
- **Public Health England (PHE), London** ([https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/534174/Guidance\\_Candida\\_\\_a\\_auris.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/534174/Guidance_Candida__a_auris.pdf) [last accessed February 2017])
- **ECDC, Europe:** [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Candida-in-healthcare-settings\\_19-Dec-2016.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Candida-in-healthcare-settings_19-Dec-2016.pdf)

# Stewardship

