



GLIVNA SEPSA – SMERNICE IN KLINIČNI PRIMERI

DOC. DR. MATEJA LOGAR, DR. MED.

KLINIKA ZA INFEKCIJSKE BOLEZNI IN VROČINSKA STANJA

UKC LJUBLJANA

RAZKRITJE

- Predavanje je pripravljeno na željo Pfizer
- Namenjeno je strokovni javnosti
- Pripravljeno je po veljavni strokovni doktrini
- Informacije so splošne narave
- Predavanje ne predstavlja uradnih stališč firme Pfizer

UVOD

- Več kot 100.00 vrst gliv
 - Samo 300 okužbe pri ljudeh
- Telesna temperatura – zaščitni dejavnik pred okužbami z glivami

UVOD

- Mikologija del botanike → kraljestvo živali → posebno kraljestvo
 - Velike, večcelične
 - Mikroskopski, enocelični organizmi



<https://www.santenatureinnovation.com/etes-vous-infeste-de-candida-albicans-2/>



UVOD

- Industrijska uporaba
 - Peka kruha
 - Varjenje piva
 - *Penicillium* spp. - penicilin



<https://www.forbes.com/sites/kimelsesser/2019/04/16/beer-brewing-bias-study-reveals-preference-for-beer-from-male-brewers/>

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Penicillium_Spp-.jpg

UVOD

“dobre”

- Lahko pojemo
- Uporaba v industriji
- Razgradnja odpadkov
- Vezava dušika na korenine rastlin

”slabe”

- Okužbe rastlin, živali in ljudi
- Rast na hrani



<https://www.livescience.com/why-mold-is-fuzzy.html>



<https://www.health.com/food/eating-moldy-food-when-its-ok-when-its-not>

UVOD

- Saprofiti
 - Odmrel organski material
- Medicinska mikologija
 - Hranila iz vitalnih tkiv – uničevanje
- Delitev
 - Kvasovke
 - Plesni
 - Ostalo

UVOD

- Najpogostejši povzročitelji okužb
 - *Candida* spp.,
 - *Aspergillus* spp.,
 - *Cryptococcus* spp.,
 - *Pneumocystis* spp.
 - 90 % smrti zaradi glivnih okužb

UVOD

- 10 najpogostejših glivnih okužb - podobno število smrti kot malarija ali TBC
- Kljub vsemu zanemarjeno področje
 - Ni programov za spremljanje
- Trendi v smeri poraščanja števila okužb
 - Še vedno podcenjeno

INVAZIVNE GLIVNE OKUŽBE

- Okužbe z glivami zajamejo primarno sterilna mesta ali povzročajo okužbe v globini
 - Potrjena okužba – pozitivna glivna kultura iz krvi ali tkiva
 - Verjetna – različni dejavniki: gostitelj, slikovna diagnostika, posredne mikrobiološke metod
 - Možna – nove smernice se izogibajo temu terminu

POSODOBLJENE DEFINICIJE INVAZIVNIH GLIVNIH OKUŽB

Table 2. Probable Invasive Pulmonary Mold Diseases

| Host factors |
|--|
| Recent history of neutropenia ($<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L [<500 neutrophils/ mm^3] for >10 days) temporally related to the onset of invasive fungal disease |
| Hematologic malignancy ^a |
| Receipt of an allogeneic stem cell transplant |
| Receipt of a solid organ transplant |
| Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a therapeutic dose of ≥ 0.3 mg/kg corticosteroids for ≥ 3 weeks in the past 60 days |
| Treatment with other recognized T-cell immunosuppressants, such as calcineurin inhibitors, tumor necrosis factor- α blockers, lymphocyte-specific monoclonal antibodies, immunosuppressive nucleoside analogues during the past 90 days |
| Treatment with recognized B-cell immunosuppressants, such as Bruton's tyrosine kinase inhibitors, eg, ibrutinib |
| Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease, STAT 3 deficiency, or severe combined immunodeficiency) |
| Acute graft-versus-host disease grade III or IV involving the gut, lungs, or liver that is refractory to first-line treatment with steroids |
| Clinical features |
| <i>Pulmonary aspergillosis</i> |
| The presence of 1 of the following 4 patterns on CT: |
| Dense, well-circumscribed lesions(s) with or without a halo sign |
| Air crescent sign |
| Cavity |
| Wedge-shaped and segmental or lobar consolidation |
| <i>Other pulmonary mold diseases</i> |
| As for pulmonary aspergillosis but also including a reverse halo sign |
| <i>Tracheobronchitis</i> |
| Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis |
| <i>Sino-nasal diseases</i> |
| Acute localized pain (including pain radiating to the eye) |
| Nasal ulcer with black eschar |
| Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit |

Central nervous system infection

1 of the following 2 signs:

Focal lesions on imaging

Meningeal enhancement on magnetic resonance imaging or CT

Mycological evidence

Any mold, for example, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* species or Mucorales recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

Microscopical detection of fungal elements in sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate indicating a mold

Tracheobronchitis

Aspergillus recovered by culture of BAL or bronchial brush

Microscopic detection of fungal elements in BAL or bronchial brush indicating a mold

Sino-nasal diseases

Mold recovered by culture of sinus aspirate samples

Microscopic detection of fungal elements in sinus aspirate samples indicating a mold

Aspergillosis only

Galactomannan antigen

Antigen detected in plasma, serum, BAL, or CSF

Any 1 of the following:

Single serum or plasma: ≥ 1.0

BAL fluid: ≥ 1.0

Single serum or plasma: ≥ 0.7 and BAL fluid ≥ 0.8

CSF: ≥ 1.0

Aspergillus PCR

Any 1 of the following:

Plasma, serum, or whole blood 2 or more consecutive PCR tests positive

BAL fluid 2 or more duplicate PCR tests positive

At least 1 PCR test positive in plasma, serum, or whole blood and 1 PCR test positive in BAL fluid

Aspergillus species recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

GLIVNA SEPSA V 21. STOLETJU

- Invazivna kandidoza – najpogostejša sistemska glivna okužba
- EPIC II
 - 17 % okužb *Candida* spp.
 - 23 – 38 % septični šok z visoko smrtnostjo (60 %)

The EPIC III Study

The EPIC III (The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care III) study took place on **September 13, 2017** (World Sepsis Day) – thank you to all our participants!

[Click here](#) to see and download the study Protocol (EN)

[Click here](#) to see and download the EPIC III CRF (EN)

Data analysis is ongoing!

GLIVNA SEPSA V 21. STOLETJU

- 5 - 10 % okužb krvi – kandide
- Smrtnost zaradi bakterijske sepse: ↓ 20 %
- Smrtnost zaradi glivne sepse: 50 %

KLINIČNA SLIKA

- Nespecifična
 - Brezsíptomno - septični šok
- Klinični sum
 - Dejavniki tveganja + znaki okužbe
- Višji APACHE II
- Pogosteje odpoved ledvic, jeter, večorganska odpoved
- PCT
 - Negativen ali malo povišan

DIAGNOSTIKA

- Hemokulture
 - Občutljivost 50 – 75 %
 - Zaznajo I samo glivno kolonijo
 - Nižja pri nevtropeniji in protiglivni zaščiti
- Glivni označevalci
 - 1,3- β -D-glukan
 - > 80 pg/mL: 77 % občutljivost in 86 % specifičnost
 - Negativne vrednosti: > 97 % negativna napovedna vrednost
- PCR – zaenkrat nima mesta
 - Nižja občutljivost kot HK

ZDRAVLJENJE

- Zgodnje izkustveno zdravljenje
 - Znaki sepse/septičnega šoka
 - Ni drugega vzroka za vročino
 - Predhodna kolonizacija
 - Pozitivni serološki označevalci
 - Negativen/nizek PCT
- Zgodnja odstranitev izvora okužbe

ZDRAVLJENJE

- Ehinokandini
 - Nižja smrtnost kot pri flukonazolu (27 % : 36 %)
 - Tudi če gre za *C. albicans*
 - Hitreje negativne HK
 - Manj perzistentnih okužb
 - Boljši izid bolezni
 - Boljša učinkovitost v biofilmih

ZDRAVLJENJE

- Lipidne oblike amfotericina B
 - Več neželenih učinkov kot ehinokandini
 - Predhodno zdravljenje z ehinokandini
 - Neprenašanje ehinokandinov/azolov
 - Neodzivanje na druga zdravila
 - Organski sistemi, kamor ehinokandini slabo prodirajo (sečila, OŽ, oko)

ZDRAVLJENJE

- Ukinitev
 - Okužbe ne dokažemo
 - Negativen BDG, CAGTA, negativne hemokulture

DODATNI UKREPI

- Kontrolne HK
 - 48 ur od uvedbe učinkovitega zdravljenja
 - Trajanje
 - Uspešnost zdravljenja

DODATNI UKREPI

- Odstranitev izvora okužbe
 - OŽK
 - Kolekcije v trebuhu
 - Okvarjene črevesne anastomoze
 - Abscesi



OKUŽBE S PLESNIMI



PRIKAZ PRIMERA

- 64-letni gospod
 - Od 15.2. do 23.3.2020 je bil bolnik hospitaliziran na KO za kirurške okužbe
 - nokardijska okužba na stegnu – ceftriakson – imipenem – TMP/SMX
 - CT toraksa, abdomna in levega stegna
 - cista leve ledvice 9 mm z gostejšo vsebino, 18x6 mm depozit v mehkih tkivih ob sp. polu leve ledvice,
 - neostro omejen areal mlečnega stekla v spodnjem delu levih pljuč anterobazalno - vnetni infiltrat?.
 - 9.5.2020 nevrološka klinika
 - 2 meseca srednje močne bolečine v vratu, ki so se pojavile po nefiziološki legi spanja na novem ležišču.
 - Nekaj dni pred sprejemom na Nevrološko kliniko ga je bolela tudi glava
 - Opažal je, da se mu nekaj dni tresejo tudi roke. Slabo mu ni bilo, bruhal ni. Vboda klopa se ni spominjal.

PRIKAZ PRIMERA

- V nevrološkem statusu so ob sprejemu opazili tremor spodnje čeljusti ter posturalni tremor vseh štirih okončin.
- CT glave dne 9.5.2020
 - ekspanzivno formacijo desno frontalno z obilnim vazogenim edemom.
- MR glave s kontrastom
 - 15 mm veliko ekspanzivno formacijo periventrikularno desno ob frontalnem rogu, postavljen je bil radiološki sum na primarni limfom
 - drobni depoziti po ependimu, ki so jih pripisali najverjetnejši diseminaciji.
- CT toraksa, abdominalna in vratu.
 - majhna konsolidacija z nekaj trakastimi zgostitvami anteriorno apikalno v desnem zgornjem pljučnem režnju, ki lahko predstavlja brazgotino,
 - CT stegna je prikazal tekočinske kolekcije, ki so bile tokrat grozdaste in precej manjše kot predhodno (februarja enovita kolekcija velika 13.5x9 cm, tokrat grudasta, velika 9.5x4 cm). Zračnih vključkov v njih ni, kar pa abscesa ne izključuje

PRIKAZ PRIMERA

- 14.5.2020 je bolnik navajal hud zobobol, zato je bil pregledan s strani stomatologa, ki je izruval 3 zobe, po tem je bolnik postal febrilen do 39°C.
- Lumbalna punkcija
 - makroskopsko je iztekal moten, rumenkast likvor.
 - L 1408, nevtro 1125, ly 208, mono 75, glukoza 1.0 (brez podatka o krvni), proteini 2.36.
 - Kultura in eubakterijski PCR negativno
 - Kultura na nokardio negativno
 - Cefepim, metronidazol – imipenem
 - Deksametozon







PRIKAZ PRIMERA

- MRI glave (8.6.2020): Narejene so bile sekvence po protokolu za ekspanzini proces. Slike primerjam z MR preiskavo z dne 9.5.2020. V primerjavi z zadnjo preiskavo je lezija ob frontalnem rogu desnega stranskega ventrikla manjša, izmerim jo 10 x 7mm, manjši je tudi okolni vazogen edem. Lezija ima na T2 obteženih sekvencah izrazito hipointenziven signal, izpad signala na SWI sekvenci, na DWI sekvenci ni prepričljive restrikcije difuzije, po aplikaciji KS se lezija homogeno ojača. Opisane spremembe v frontalnem in okcipitalnem rogu desnega stranskega ventrikla in v četrtem ventriklu so brez dinamike. Ventrikularni sistem ni širši kot ob zadnji preiskavi. Orbiti in obnosne votline so b.p. Mnenje: MR slika abscesa v regresiji, Lezije endodimalno, lahko prav tako infektivne etiol. so še brez dinamike. Svetujem kontrolno MR preiskavo čez cca 4 tedne. Izvid pripravil: Tina Vipotnik Vesnaver, dr. med., specialistka radiologije

PRIKAZ PRIMERA

- MR glave (2.7.2020): V primerjavi z zadnjim MR glave 08.06.2020 se sprememba ob frontalnem rogu desnega stranskega ventrikla malo manj opacificira, tik ob njej pa je na novo nastala obročasta 5 mm velika robno opacificirana sprememba - septični embolus. Podobne spremembe so še v globoki beli možganovini desno parietalno (7 mm), v glavi nucl. kavdatosa levo (5 mm) ter v post. delu desnega putamna (3 mm) - iste etiologije. Ob opisanih spremembah je na FLAIR nekaj hiperintenzivne možganovine. Depoziti hemosiderina ob frontalnem rogu desnega stranskega ventrikla so brez dinamike. Na novo se opacificira dura obojestransko frontalno (bolj levo) - ob meningitisu? Supratentorialni ventrikli so podobne širine kot predhodno, lahko malo preširoki za starost, ostali likvorski prostori pa so primerne širine, pomikov ni. Ostale ne vidim prepričljive dinamike. Mnenje: Pojav novih, po videzu septičnih emboličnih sprememb - poslabšanje v primerjavi z zadnjim MR. Na novo opacificirana dura obojestransko frontalno - suspektno ob meningitisu. Izvid pripravil: Srečko Dobrecović, dr. med., specialist radiologije

PRIKAZ PRIMERA

| PREISKAVA | 9.7.2020 9:59 | ENOTA | ORIENTACIJSKA REFER. VREDN. |
|--|----------------------------------|--------------------|--------------------------------|
|  Lc-Levkociti | | | |
| Lc-Levkociti | 7 ▲ | 10 ⁶ /L | do 5 |
| Nevtrofilni granulociti | 1 | 10 ⁶ /L | |
| Limfociti | 6 | 10 ⁶ /L | |
| Monociti | | 10 ⁶ /L | |
| Makrofagi | | 10 ⁶ /L | |
|  Lc-Eritrociti | 0 | 10 ⁶ /L | 0 |
|  Lc-Hemoglobin, poE | 0 | poE | 0 |
|  Lc-Organoleptični pregled | | | |
| Ksantokromija | 0 | poE | |
| Izgled likvorja - komentar: | LIKVOR JE BREZBARVEN. MOTNOST 0. | | |
|  Lc-Proteini | 1.36 ▲ | g/L | 0.15 - 0.45 |
|  Lc-Glukoza | 4.8 ▲ | mmol/L | 2.5 - 3.9 |

PRIKAZ PRIMERA

- 9.7.2020 likvor
 - Aspergillus galaktomananski antigen - likvor: 4,95 ELISA indeks
 - LFD Aspergillus - likvor: pozitivno
 - Aspergillus multipleks - PCR - likovr: negativno
 - Likvor na PB: neg.

PRIKAZ PRIMERA

- 12.8.2020 21:04 MR V ANESTEZIJI - opravljen tekom hospitalizacije v KOIIM
- V primerjavi z predhodno MR preiskavo z dne 02.07. je danes stanje poslabšano .Vidne so bile **številne okrogle spremembe, ki se obarvajo po aplikaciji kontrastnega sredstva in sicer levostransko frontalno subkortikalno, desno ob frontalnem rogu.** ki se nekoliko izraziteje obarva kot predhodno. **Več sprememb je vidnih obojestransko v globini** in sicer v področju zadnjega kraka kapsule interne desno, v področju nucleus kavdatusa levo, dve spremembi ob zadnjem rogu desnega stranskega ventrikla, večja meri do 1 cm. **Številne drobne spremembe so obojestransko temporalno in okcipitalno.** Sprememba je vidna tudi ob posteriornem delu četrtega ventrikla na meji z uvulo vermisa, ta sprememba se ne obarva po aplikaciji kontrastnega sredstva.Nekateri od opisanih sprememb nima restrikcijo difuzije - abscesi.
- Po aplikaciji kontrastnega sredstva je vidno punktiformno obarvanje, verjetno leptomening v globini supratentorialno in v področju vermisa in obeh cerebelarnih hemisfere. Blag vazogeni edem okrog spremembe desno frontalno in okcipitoparietalno je v primerjavi z predhodno preiskavo nespremenjen. Podobni so tudi depoziti železa ali hemosiderina v spremembi ki leži ob sprednjem rogu desnega stranskega ventrikla. Pomikov možganovine ni.
- Mnenje:V primerjavi s predhodno preiskavo je stanje poslabšano.Vidni so novi abscesi v sklopu osnovne bolezni in obarvanje leptomening - meningitis. Izvid pripravil: izr. prof. dr. Katarina Šurlan Popović, dr. med., specialistka radiologije

PRIKAZ PRIMERA

- Biopsija spremembe okcipitalno
 - PCR na *Aspergillus* spp.: pozitivno
 - Histološko vidne plesni, ki spominjajo na aspergile

PRIKAZ PRIMERA

- Diagnoza
 - Aspergiloza osrednjega živčevja
 - Po deksametazonu?
 - Diseminirana nokardioza?

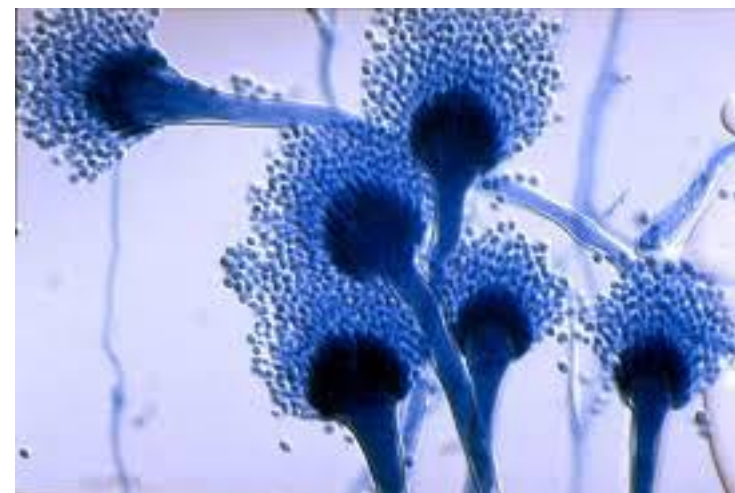
ASPERGILOZA

- Aspergiloza najpogostejša okužba s plesnimi pri ljudeh,
 - >85% invazivnih okužb s plesnimi
- *Aspergillus* spp.
 - Zemlja, gnijoče rastline, hrana
- Vdihovanje spor
 - Invazivna pljučna aspergiloza
 - Diseminacija
 - Možgani, ledvice



ASPERGILOZA

- Približno 200.000 primerov invazivne aspergiloze letno po svetu
- 50 % pri hematoloških bolnikih
 - AML, ALL in prejemni alogenskih KMC At
- Najpomembnejši dejavnik tveganja
 - Dolgotranja huda nevtropenija (> 10 dni pod 500 Ng/mm^3)
- Kemoprofilaksa proti plesnim s posakonozolom (2007)
 - Zmanjšanje pojavnosti



ASPERGILOZA

- Bolniki v EIT druga največja skupina s tveganjem za invazivno aspergilozo
- Pojavnost zelo niha v različnih okoljih – 6,1 do 57/1.000 sprejemov v EIT
- Dejavniki tveganja
 - Zdravljenje z visokimi odmerki glukokortikoidov
 - Huda alkoholna jetrna ciroza
 - TX čvrstih organov (jetra, srce, ledvice)
 - Opekline
- Smrtnost
 - 46 – 80 %

ASPERGILOZA

- Povezava med invazivno pljučno aspergilozo in
 - Virusom gripe (H1N1), adenovirusi in CMV [87],
- Genetika
 - Haplotip za toll-like receptor-4 (TLR4)
 - Pomanjkanje pentraksin 3 (PTX3) – takojšnji imunski odgovor, del PRRs (pattern recognition receptors)
- Večje tveganje za invazivno aspergilozo
 - Ne zbolijo vsi

KLINIČNA SLIKA

- Ni specifičnih simptomov in znakov
- Nevtropenični bolniki
 - Vročina, ki ne odgovori na zdravljenje z antibiotiki
 - Redko – kašelj, bolečine v prsnem košu, hempotize
- Bolniki v EIT
 - Večinoma MV
 - Slabšanje pljučne funkcije
 - Vročina
 - Redko izvenpljučna prizadetost
- Diseminacija
 - Pogosto neprepoznan zaplet
 - Hude temeljne bolezni

DIAGNOSTIKA

- Biopsija prizadetega organa in kultura
 - Redko izvedljivo
- Glivni označevalci
 - Galaktomanan
 - Redko pozitiven v krvi pri ne-nevtropeničnih bolnikih
 - Boljša občutljivost v BAL
- PCR
 - Dva zaporedna testa v krvi, plazmi, serumu ali BAL
- LFD
- Slikovna diagnostika
 - HRCT pljuč, osrednjega živčevja

ZDRAVLJENJE

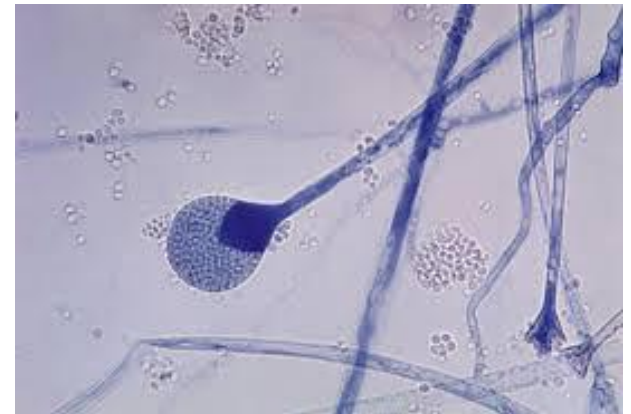
- ESCMID/ECMM smernice iz leta 2018 za zdravljenje IA pri hematoloških bolnikih in ECIL-6 smernice
 - vorikonazol in isavukonazol kot zdravilo prvega izbora (AI – AIII)
 - liposomalni amfotericin B (BI – BII)
- IDSA smernice iz leta 2016
 - vorikonazol (AI)
 - isavukonazol in liposomalni amfotericin B (AII)

ZDRAVLJENJE

- ESCMID/ECMM smernice iz leta 2018 za zdravljenje IA pri nehematoloških bolnikih
 - vorikonazol (All)
 - isavukonazol nima opredelitve zaradi pomanjkanja podatkov

MUKORMIKOZE

- V zemlji in razpadojočem organskem materialu
- *Entomophthorales* (redko povzročitelji invazivnih bolezni) in *Mucorales*
 - *Mucoraceae*, *Absidiaceae*
 - *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Absidia*, *Apophysomyces*
 - *Cunninghamellaceae*, *Saksenacea*, *Thamnidaceae*, *Syncephalastraceae* in *Mortierellaceae*



EPIDEMIOLOGIJA

- Pojavnost v EU: 0,6 primera / 10.000 prebivalcev
- 6 kliničnih oblik
 - Nosna / obnosne votline – možganska
 - Pljučna
 - Kožna
 - Gastrointestinalna
 - Diseminirana
 - Redke oblike
- Smrtnost:
 - Nezdravljeni: skoraj 100 %
 - Zdravljeni: 50 – 90 %
 - 2x višja, če ustrezna terapija > 6 dni po začetku simptomov

DEJAVNIKI TVEGANJA

- Nevtropenija
- Dolgotrajna acidoza (DM, ledvična odpoved)
- Obsežne tope poškodbe
- Opekline
- Bolniki z rakavimi boleznim
- Dolgotrajno AB zdravljenje
- Dolgotrajno zdravljenje z glukokortikoidi
- Zdravljenje s TNF α blokatorji
- Bolniki s hematološkimi boleznimi in
 - oportunistično herpesvirusno okužbo (CMV)
 - GVH
- Huda podhranjenost
- Viskoe koncentracije železa
 - Deferksamin – Fe v plesni

ZDRAVLJENJE

- Terciarni centri
 - Zdravljenje osnovne bolezni
 - Diabetična ketoacidoza
 - Nevtropenija
 - Glukokortikoidi, imunosupresivi
 - Prekinitev zdravljenja z deferoksaminom – hidroksipiridin
 - Kirurško zdravljenje
 - Protiglivna zdravila

SMERNICE IN PRIPOROČILA

- FDA: isavukonazol zdravilo izbire
- EMA: liposomalni amfotericin B zdravilo izbire
 - Isavukonazol: pri bolnikih, pri katerih ne moremo uporabljati liposomalnega amfotericina B
- Trenutno smernice še niso posodobljene

IZAVUKONAZOL

- Druga generacija triazolov
- Isavukonazonijev sulfat
- Moti sintezo ergestorela
 - zavira citokrom P450 odvisno 14α -lanosterol demetilacijo
 - spremenjena struktura in funkcija glivne membrane → celična smrt

IZAVUKONAZOL

- Vodotopen
 - Ne potrebuje dodatka beta-ciklodekstrina za izboljšanje intravenske topnosti
 - KLB, HD
- Velik volumen razporeditve (450 L)
- > 99 % vezan na beljakovine (albumini)
- Biološka uporabnost oralne oblike: okrog 98 %
 - Hrana
 - Mukozitis ali zdravila z vplivom na želodčni pH

IZAVUKONAZOL

- Odmerjanje
 - 200 mg isavukonazola (372 mg isavukonazolijevega sulfata) / 8 ur i.v. ali p.o. prvih 48 ur = 6 odmerkov; nato
 - 200 mg isavukonazola (372 mg isavukonazolijevega sulfata) / 24 ur i.v. ali p.o.
- Periferni ali OŽ kanal
- Infuzija v 250 ml tekočine (0,8 mg/ml), teče eno uro
 - in-line filter z mikroporozno membrano iz poliuretana. Velikost por 0,2 µm do 1,2 µm

IZAVUKONAZOL

- Linearna kinetika
 - Majhne variacije med posamezniki
 - Nekoliko višji klirens pri visokem ITM
- Razpolovni čas: 100 – 115 ur
- Ni potrebno rutinsko določanje serumske koncentracije
- Terapevtske koncentracije v jetrih, pljučih, očeh, ledvicah, kosteh, nosni sluznici in možganih
 - Nižja koncentracija v likvorju

IZAVUKONAZOL

- Ni potrebno prilagajanje pri ledvičnem odpovedovanju in blagem/zmernem jetrnem odpovedovanju
- Kontraindikacije
 - Preobčutljivost
 - Ne skupaj s ketokonazolom, visokimi odmerki ritonavirja
 - Ne z
 - močnimi induktorji CYP3A4/5 (rifampicin, rifabutin, karbamazepin, dolgodelujoči barbiturati - fenobarbital, fenitoin in St. John's wort) ali
 - zmernimi induktorji CYP3A4/5 (efavirenz, nafcilin and etravirin)
 - Bolniki z družnskimi sindromi kratkega QT intervala