

İnvazif Aspergillus Olgusunda Multidisipliner Yolculuk: Tanıdan Tedaviye Zorlu Süreç

- N.S.
- 30 yaşında kadın hasta
- 07.08.2025: halsizlik ve ateş şikayeti ile acile başvurur
- **Ateş:38.2** Na:95 Ta:120/80mmHg Spo2:95
- Fizik muayene: bilinç açık oryante koopere
- Wbc: 4120 **Nötrofil: 760 Hemoglobin: 7.2 Platellet:25 bin**
- CRP:80 Procal:0.17
- Ek patolojik bulgu yok
- Hematoloji servisine ileri tetkik için yatırılır
- **Periferik yayma: akut lösemi düşünülen hasta nötropenik**

07.08.2025: halsizlik ve ateş
11.08.25: ateş devam ediyor. Sağ juguler
ven SVK

•Febril nötropeni ön tanısıyla piperasilin-
tazobaktam 4*4,5 gr iv

•13/08'da ateşin devam etmesi ve akut faz
reaktan yanıtı alınamaması nedeniyle
piperasilin tazobaktam kesilerek
Meropenem 3*1 gr iv başlanıyor

- ❑ ECOG-0
- ❑ Eşlik eden komorbiditesi yok
- ❑ Kemik iliği biyopsi sonucu: Diffüz Blastik İnfiltrasyon
- ❑ AML M4-M5
- ❑ Sitogenetik incelemede %100 POZITIF T(8,21)
- ❑ İyi prognozlu

- 13/08'da 3+7 Ara-C kemoterapi protokolü başlandı.

- **3+7 Ara-C kemoterapisi**, AML tedavisinde kullanılan klasik **indüksiyon rejimidir**
- 7 gün süreyle **devamlı infüzyon sitarabin** + ilk 3 gün **antrasiklin (daunorubisin veya idarubisin)**
- Kemik iliğinin tamamen baskılanması ve **remisyonun sağlanması** amaçlanır.

Posakonazol profilaksisi başlandı



NCCN Guidelines Version 1.2025

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

[NCCN Guidelines Index](#)

[Table of Contents](#)

[Discussion](#)

PREVENTION OF FUNGAL INFECTIONS

See [Antifungal Agents \(FEV-B\)](#) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions

Overall Infection Risk in Patients with Cancer ^a	Disease/Therapy Examples	Consider Antifungal Prophylaxis Based on Patient- and Center-Specific Risk Factors See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6)	Duration
Intermediate to high	Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	• Fluconazole^f or an echinocandin^g • Amphotericin B products^h (category 2B)	Typically until resolution of neutropenia
	Myelodysplastic syndromes (MDS) (neutropenic)	• Posaconazole^f (category 1) • Voriconazole,^f isavuconazole,^f an echinocandin,^g amphotericin B products,ⁱ or fluconazole (if mold activity not needed)^f (all category 2B)	
	Acute myeloid leukemia (AML) (neutropenic)		
	Autologous HCT with mucositis ^g	• Fluconazole ^f or an echinocandin ^g (both category 1)	N/A
	Autologous HCT without mucositis	No prophylaxis (category 2B)	
	Allogeneic HCT (neutropenic) ^a	• Fluconazole^f or an echinocandin^g (both category 1) • Voriconazole,^f posaconazole,^f isavuconazole,^f or amphotericin B productsⁱ (all category 2B)	Continue during neutropenia ^h
	Immune and targeted treatments	See Immune and Targeted Treatments (INF-A)	Depends on nature and duration of treatment
	Significant acute GVHD (especially grade 3/4) receiving IST	• Posaconazole^f (category 1) • Voriconazole,^f echinocandin,^g amphotericin B products,ⁱ or isavuconazole,^f (all category 2B)	Until resolution of significant GVHD

REVIEW ARTICLE

OPEN



Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)

Livio Pagano ^{1,2,✉}, Georg Maschmeyer ³, Frederic Lamoth ⁴, Ola Blennow ^{5,6}, Alienor Xhaard ⁷, Manuela Spadea ^{8,9}, Alessandro Busca ¹⁰, Catherine Cordonnier ¹¹, Johan Maertens ¹² On behalf of ECIL*

© The Author(s) 2025

Table 2. Recommendations for antifungal prophylaxis in patients with AML receiving intensive remission induction/reinduction chemotherapy.

Intention	Intervention	SoR	QoE	ECIL 5-6
Prevent IFD in AML patients, excluding allogeneic HSCT	posaconazole, tablet 300 mg q24h p.o. (q12h on day 1)	A	I ¹	A-I
	amphotericin B, liposomal, inhalation* ^{2,3} 10 mg twice weekly	B	I	B-I
	fluconazole ⁴	B	I	B-I
	casposfungin ⁴ 50 mg q24h i.v. (70 mg on day 1, 70 mg q24h in patients >80 kg)	B	II ^t	NR
	itraconazole 2.5-7.5 mg/kg q24h i.v. or 200 mg q24h p.o.	C	I	B-I
	SUBA-itraconazole 200 mg q12h p.o.	C	II ^t	NR

AML acute myeloid leukemia, IFD invasive fungal disease, HSCT hematopoietic stem cell transplantation, NR No recommendation.

1 = recommendation for AML under remission induction chemotherapy; 2 = no approval for prophylaxis of IFD; 3 = formulation not approved; 4 = Only recommended if the incidence of mold infections is low. Fluconazole may be part of an integrated care strategy together with a mold-directed diagnostic approach.

*Should be combined with systemic fluconazole.

Amphotericin deoxycholate is not approved for prophylaxis and should not be considered due to drug-related toxicity.

AML'de antifungal profilaksi: **Yüksek risk indüksiyon ve konsolidasyonda birinci seçenek posakonazol (A-I/B-IIu); posakonazol tolere edilemezse seçilmiş olgularda isavukonazol veya mikafungin (B-II), daha zayıf seçenek olarak SUBA-itrakonazol (C-II).**

07.08.2
11.08

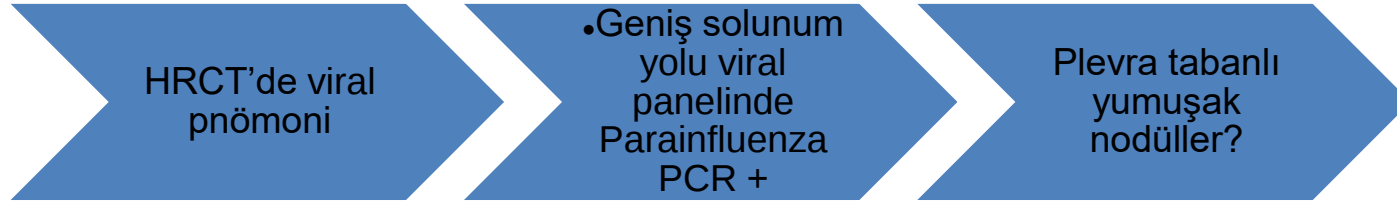
Her iki akciğerde yamasal buzlu cam dansitesinde alanlar ve anterior kesimlerde belirgin retrikülonoduler dansiteler, interlobuler septal ve peribronkovasküler kalınlaşmalar izlenmiş olup malignite öyküsü olan hastada bulgular ön planda **viral pnömoni** lehine değerlendirilmekle birlikte ayırıcı tanıda fırsatçı enfeksiyonlar olabilir. Uygun tedavi sonrası kontrol önerilir.

Her iki hemitoraksta sağda fissüre uzanım gösteren en kalın yerinde 10 mm, solda sıvama tarzında plevral efüzyon izlenmiştir.

Her iki akciğerde büyüğü sağ akciğer orta lob medial segmentte fissur tabanlı 6.5 mm çapta yumuşak doku dansitesinde **noduler alan** izlenmiştir.



19/08:Meropenem ve Teikoplanin tedavisi altında 4 gün ateşsiz dönem sonrasında tekrar ateş yüksekliği görüldü



Hastaya bronkoskopi yapılması önerildi.

- 22/08de Meropenem 9. Günde, Teikoplanin 8. Günde

- Ateş yüksekliği devam etmesi üzerine

Küf mantar enfeksiyonu dışlanamadığından posakonazol kesilerek vorikonazol 2*6 mg/kg yükleme ve 2*4 mg/kg idame eklendi.

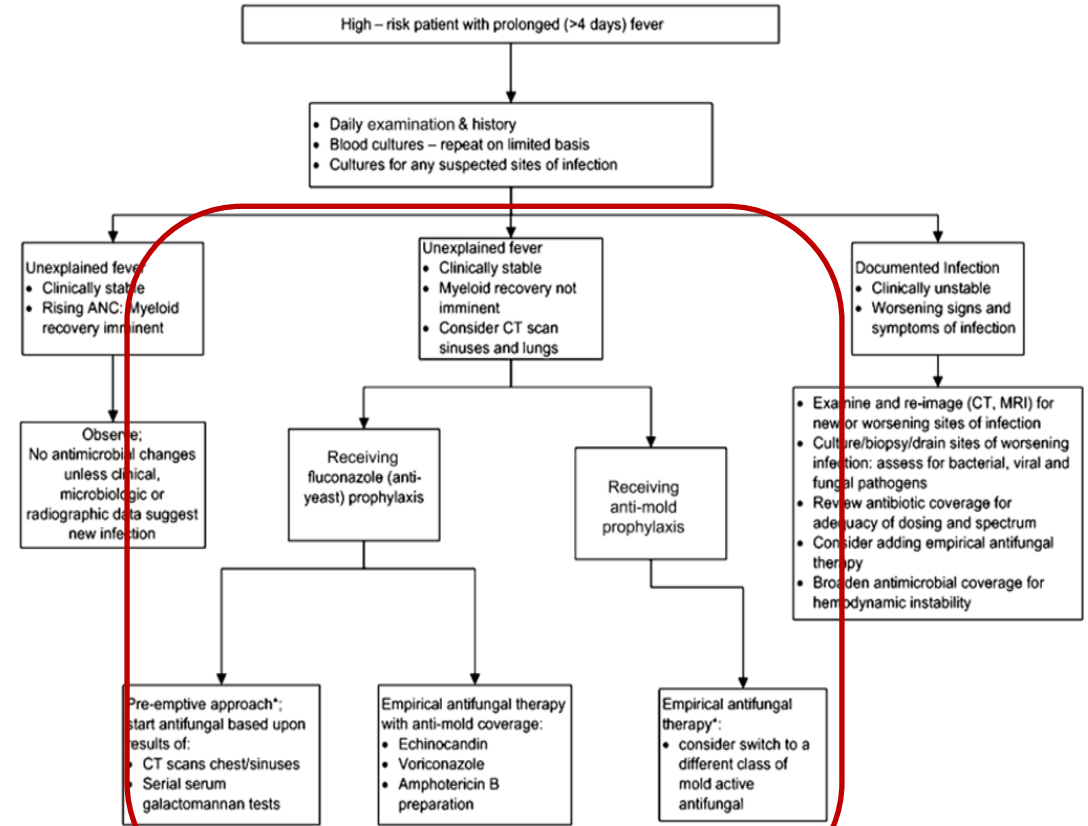


Figure 3. High-risk patient with fever after 4 days of empirical antibiotics. C. difficile, Clostridium difficile; IV, intravenous.

- ❑ Pansinüzit: Bilateral maksiller, sfenoid, etmoidal ve frontal sinüslerde havalanma kaybı.
- ❑ KBB değerlendirmesinde fungal etyoloji/mukor düşünülmedi



İMMUNYETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA PULMONER FUNGAL ENFEKSİYONLARDA BT BULGULARI

Dr. Ihsaniye Süer Doğan
Etlik Şehir Hastanesi Radyoloji

IFD

- Akciğer grafisinin IFD tespitinde duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle, doğru tanısal ve terapötik kararlar için yeterli değildir.
- İlk olarak **kontrastsız BT**

IFD

- **Yüksek çözünürlüklü BT** , ince kesitli (yaklaşık 1 mm) ve derin inspiryumda çekilmiş bir toraks BT IFD şüphesi olan hastalar için temel tanı görüntüleme yöntemidir.
- BT bulguları, kesin mikrobiyolojik ve histolojik tanının konulmasında önemli olan alveolar lavaj ve/veya BT kılavuzluğunda biyopsi ile birlikte flexibl bronkoskopi gibi daha ileri invaziv tanı prosedürlerine rehberlik etmede değerli bir rol oynar.

IFD

**‘ Halo işareti olan ve olmayan nodüller’
bu hasta grubunda iyi tanımlanmıştır.**

Bununla birlikte, invaziv pulmoner aspergillozisin (IPA) BT bulgularının, hastanın hematolojik profiline göre değişebileceği kabul edilmektedir.

Örneğin:

- Lösemili ve nötropenik hastalarda genellikle **anjioinvaziv IPA bulguları görülür → makronodül +/- halo bulgusu**
- Nötropenik olmayan allojenik HKHN hastalarında **bronko-invaziv IPA bulguları görülür → sentrilobüler mikronodüller ve alveoler konsolidasyon**

IFD

- **Nötropenik IFD hastalarında en sık görülen Toraks BT görüntüleme bulguları**
- ❖ **buzlu cam görünümünde küçük nodüler infiltrasyonlar (halo işareti) veya hava bronkogramı içeren konsolidasyonlar gibi anjiyoinvaziv bulgular yer alır.**
- Enfeksiyon ilerledikçe daha büyük kitleler, kama şeklinde enfarktüsler ve plevral efüzyonlar gelişebilir.
- Nodül veya konsolidasyon içinde merkezi bir hipodansite ile karakterize edilen hipodens bulgusu, kontrast madde kullanılan BT incelemelerinde IFD'li hastalarda oldukça düşündürücü ancak daha az sıklıkla gözlenen bir bulgudur.

- **Nötropenik hastaların BT incelemelerinde**
- ❖ **halo işareti - ters halo işareti- hipodens işaretinin varlığı IFD'yi yüksek oranda düşündürmektedir.**

BT GÖRÜNTÜLEME BULGULARI



HALO İŞARETI OLAN VEYA HALOSUZ NODÜLLER

- Nodüller, farklı boyutlarda, iyi veya kötü tanımlanmış, fokal, yuvarlak dansitelerdir.
- ✓ **Buzlu cam nodülleri** küçük, yuvarlak, fokal buzlu cam dansiteleridir.
- ✓ **Sentrilobüler nodüller**, sentrilobüler arterleri çevreleyen lobülün merkezinde bulunan dansiteleri temsil eder ve boyutları birkaç milimetreden bir santimetreye kadar değişebilir.
- **IPA’da genellikle farklı boyutlarda nodüller görülebilir.**
- ✓ Özellikle ≥ 10 mm (makronodül) olan nodüller: → Anjioinvaziv IPA için pozitif öngörü değerine sahiptir.

HALO İŞARETI OLAN NODUL

Erken ve geçici bir bulgudur

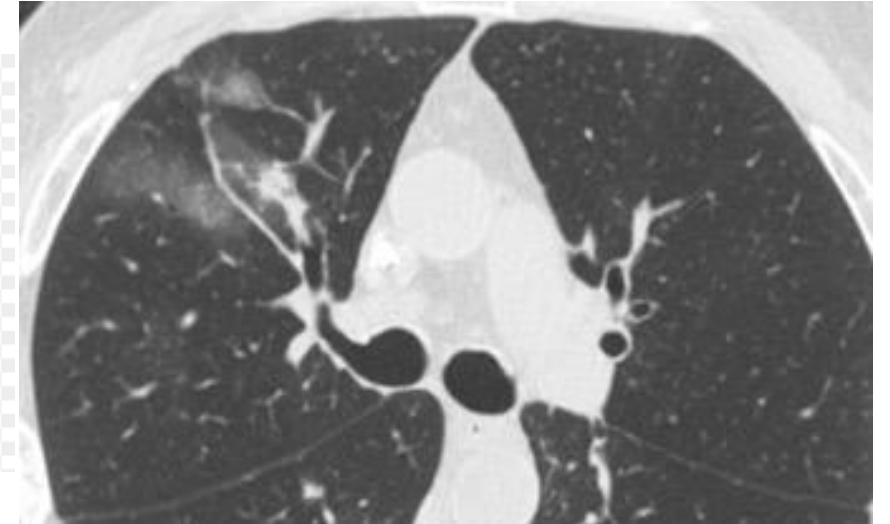
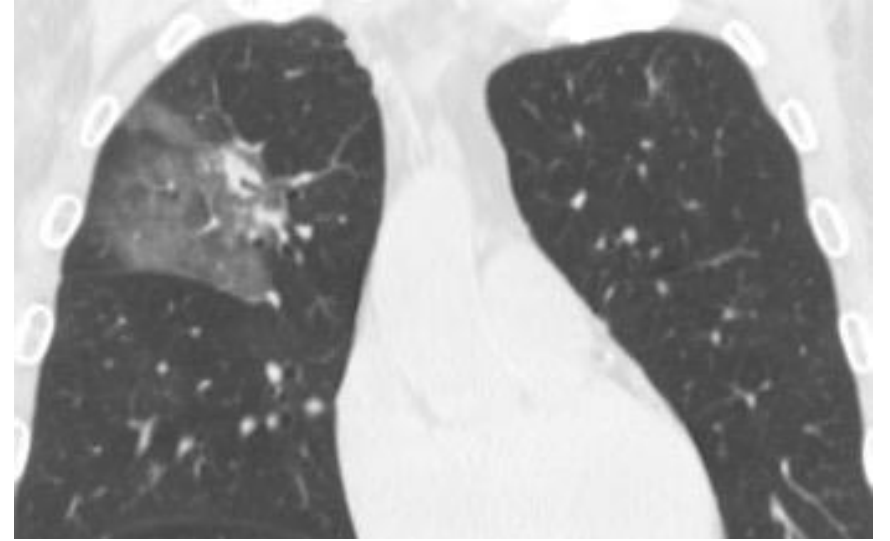
Nötropenik hastalarda IPA için en güçlü göstergelerden biridir

Bazı çalışmalarda daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir

Halo işareti, nötropenik hastaların üçte ikisinden fazlasında ilk görüntüleme sırasında tipik olarak gözlemlenir

7 gün içinde %40'ın altına
14 gün sonra %20'nin altına düşer.

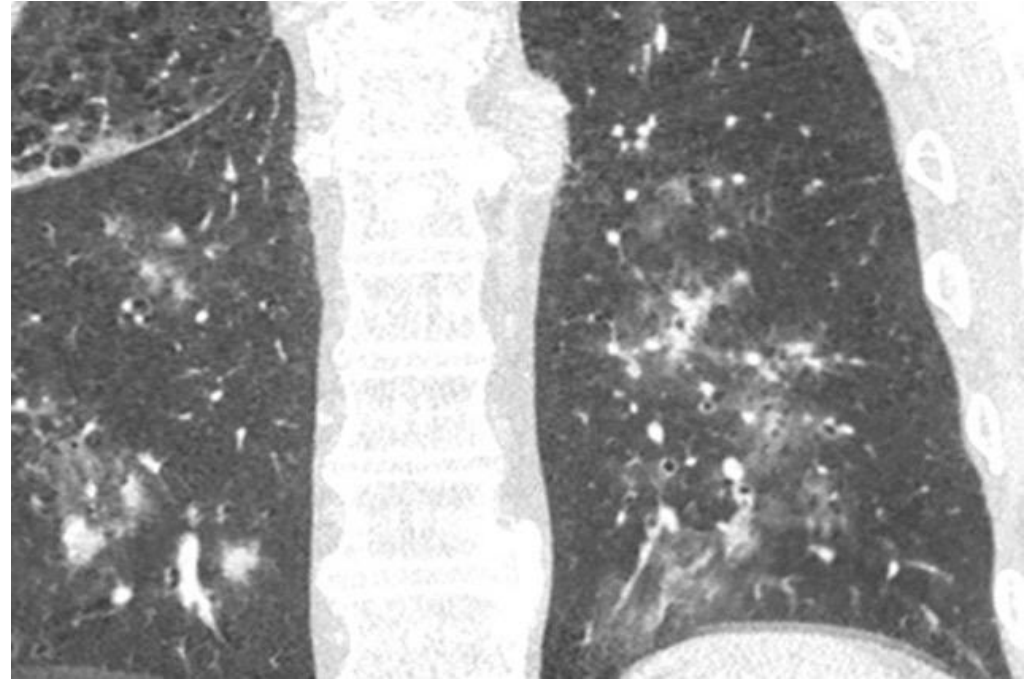
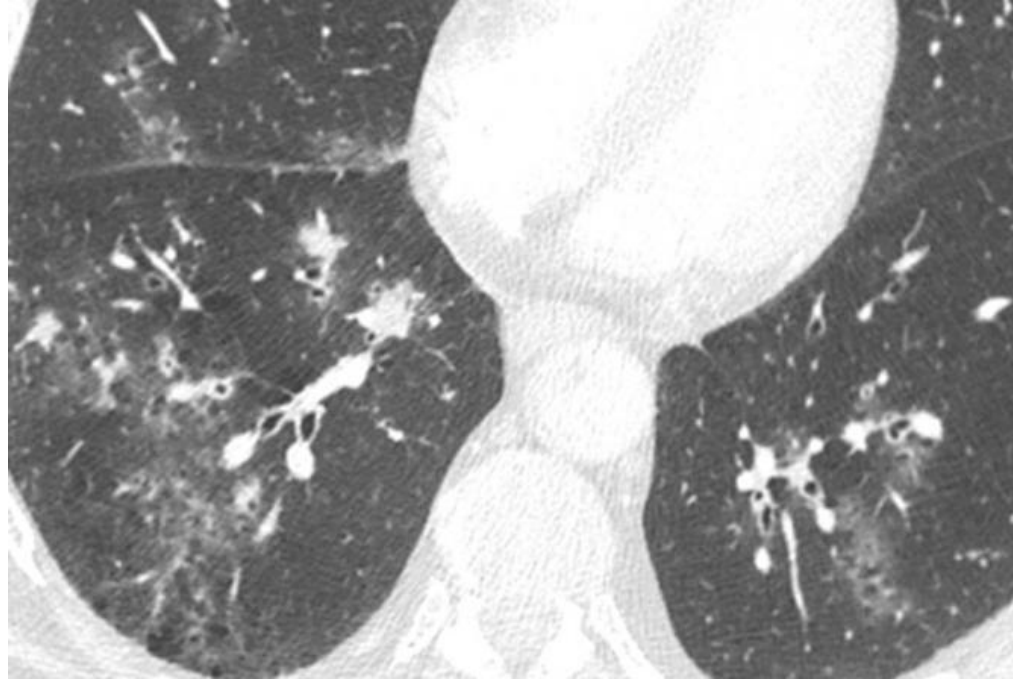
Bu zaman dilimi çok önemlidir çünkü halo işareti mevcutken antifungal tedavi alan hastaların, daha sonraki BT bulgularıyla tedavi edilen hastalara kıyasla daha yüksek klinik yanıt ve sağ kalım oranları vardır.



❑ SENTRIOLOBÜLER NODÜL

Sekonder pulmoner lobüllerin içinde yerleşmiş 5-10 mm'lik akciğer nodülleri, tanımlama nodülün morfolojisine değil, konumuna göre kullanılır; iyi tanımlanmış solid veya belirsiz buzlu cam nodüller olarak görünebilirler.

Bronkoinvaziv aspergilloziste görülür.



TERS HALO (REVERSE HALO) İŞARETİ

Buzlu cam opasitesi ortada ve konsolidasyon çevrede halka şeklindedir

Bu görünüm en çok mukormikozis için tipiktir.

Ancak: Diğer IFD'lerde ve Organize pnömoni gibi farklı hastalıklarda da görülebilir

HIPODENS İŞARETİ

Lezyon içinde iyi sınırlı düşük dansite alan (<30 HU), Çevresi kontrastlanmış, Nekrotik dokuyu gösterir

Bağıışıklığı baskılanmış hastada IFD lehine güçlü bulgudur.

HAVA HILALI BULGUSU & KAVITER NODÜLLER

Kaviter nodülün üst kısmında yarım ay biçiminde hava koleksiyonu, Genellikle nötropeni düzelirken ortaya çıkar

Çoğu zaman iyi prognoz göstergesidir

Hafif immünsüpresif hastada her yeni kaviteli nodül = IFD düşün

Plevral efüzyonlar:

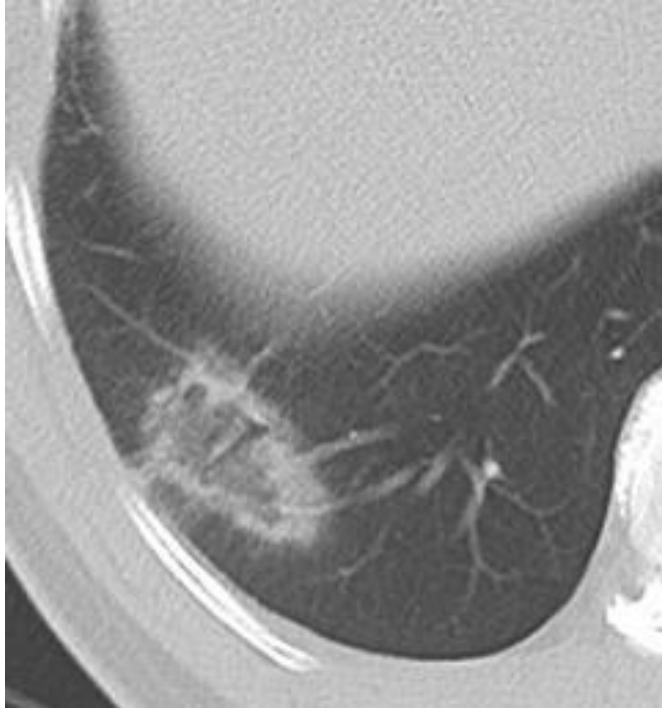
Aspergilloziste kötü prognoz göstergesi

Mukormikoziste sık ama özgül değil

TERS HALO İŞARETİ (ATOLL İŞARETİ)

Ters halo işareti, enfekte akciğer dokusunu çevreleyen periferik kanamayı gösterir, ancak halo işaretinden çok daha az yaygındır.

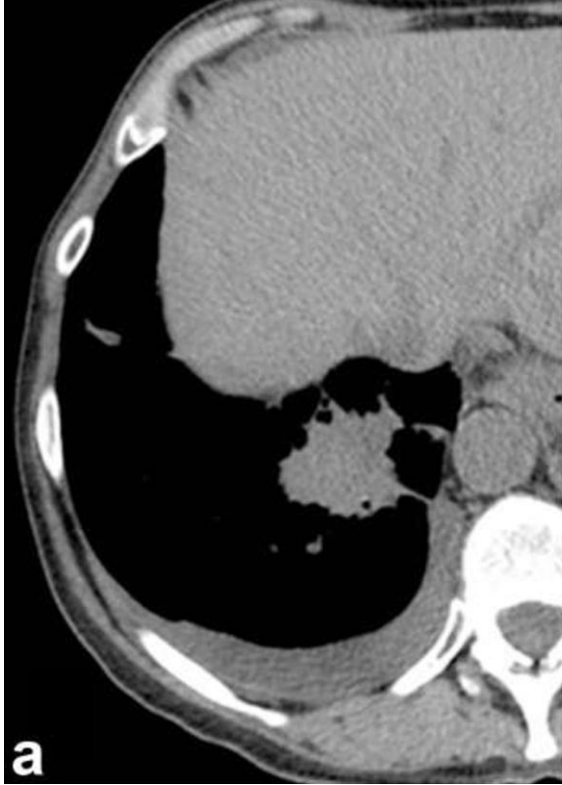
Mukormikozis için tipik olsa da ancak sarkoidoz, tüberküloz, pulmoner emboli ve kriptojenik organize pnömonisi olan bireylerde de görülebilir.



HIPODENS İŞARETİ

Lezyon içinde iyi sınırlı düşük dansite alan (<30 HU), Çevresi kontrastlanmış, Nekrotik dokuyu gösterir

Bağıışıklığı baskılanmış hastada IFD lehine güçlü bulgudur.

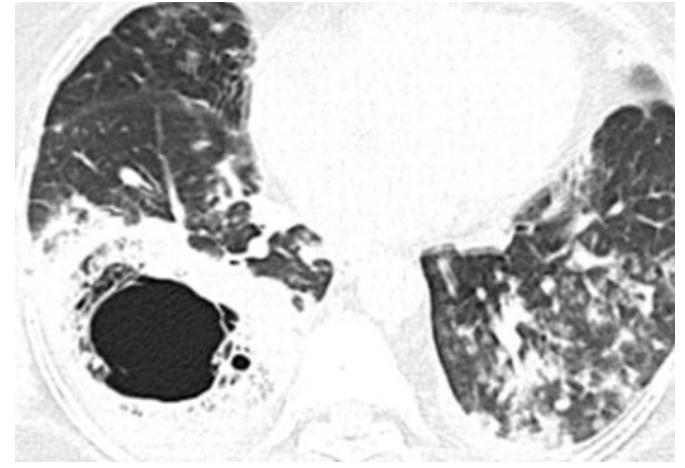
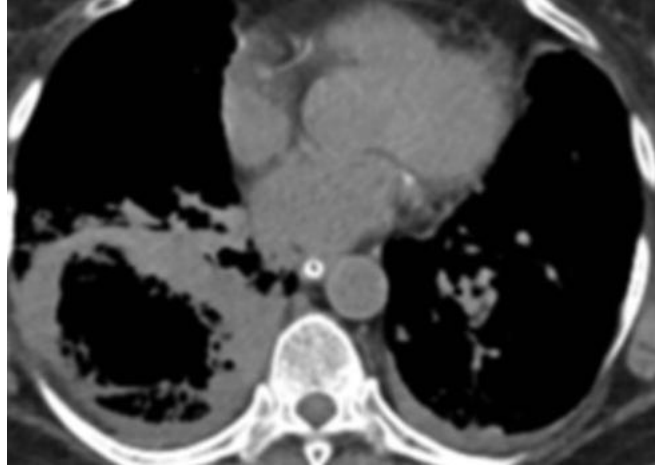
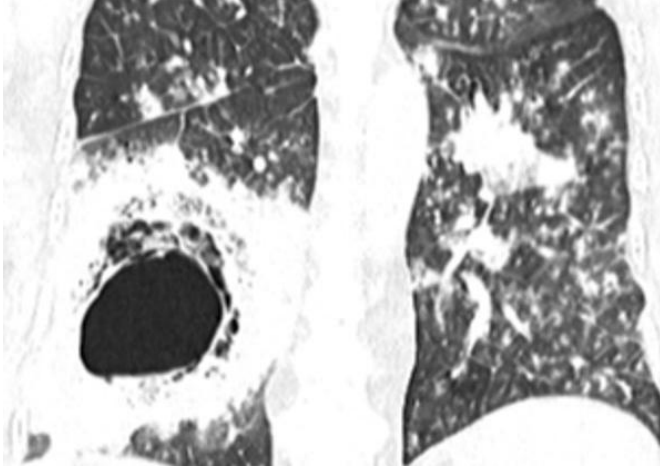


HAVA HILAL BULGUSU VE KAVITER NODULLER

Kaviter nodülün üst kısmında yarım ay biçiminde hava koleksiyonu

Hafif immünsüpresif hastada her yeni kaviteli nodül = IFD düşün

Hava-hilal işareti ve kavitasyon, nötrofiller nekrotik kalıntıları temizlediğinde ortaya çıkabilen IFD'nin geç bir işaretidir.



AYIRICI TANI

Diğer Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar

- Sitomegalovirüs (CMV)
- Herpes virüsleri

Bakteriyel enfeksiyonlar
– Septik emboliler
(özellikle *Staphylococcus aureus*)

Fırsatçı mantar enfeksiyonları

- Yaygın fungal hastalıklar

Radyolojik Bulgu	En Çok Hangi IFD'de?	Klinik Anlamı
Halo isareti	IPA	Erken tanıda önemli
Ters Halo isareti	Mukormikozis	Damar invazyonu ara!
Hipodens alan	IFD genel	Nekroz göstergesi
Hava hilal isareti	IPA	İyileşme döneminde
Trakeobronşiyal tutulum	IPA	Bronkoskopi gerektirir

Nötropeni, ateş ve kan kültüründe koagüloz negatif stafilokok

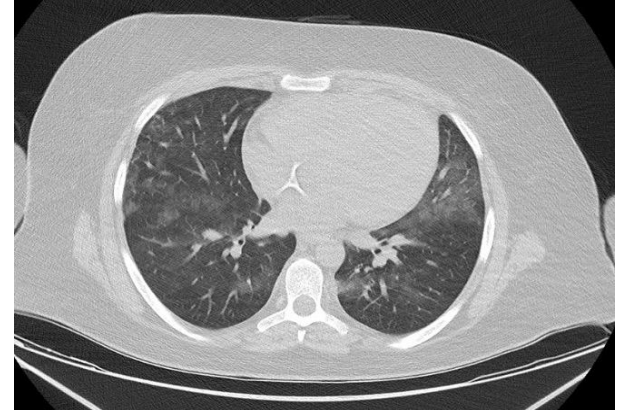
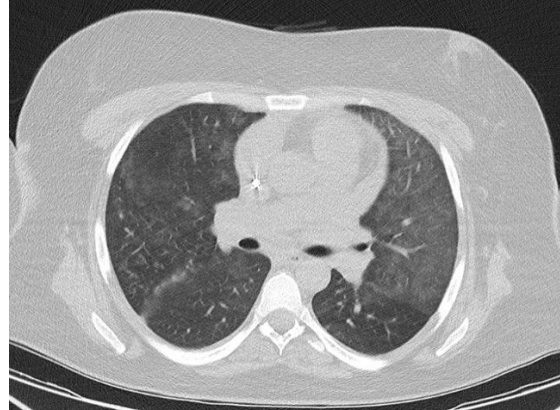
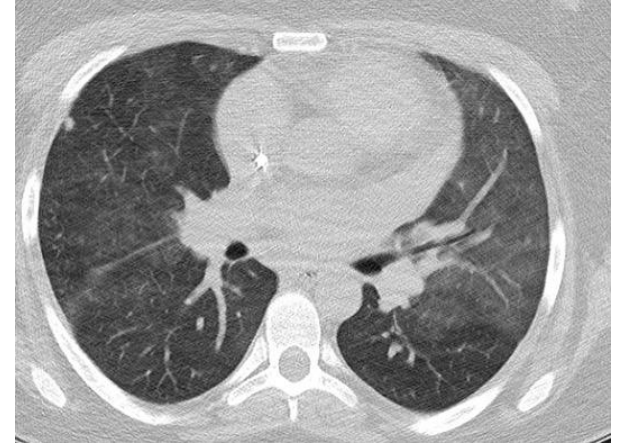
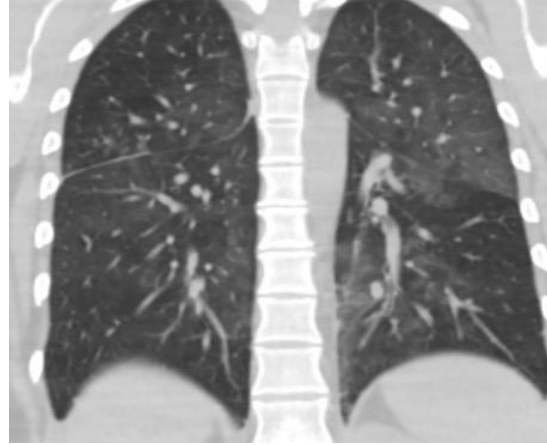
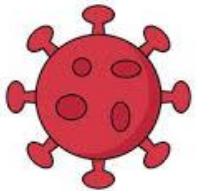
14.08 2025 HRCT



Her iki akciğerde yamasal buzlu cam dansiteleri ve her iki akciğerde peribronşial ve septal kalınlaşmalar

Sağ akciğer orta lob lateral segmentte subplevral 6 mm çapta nodül
Sağda minimal plevral efüzyon

Bulgular atipik viral enfeksiyonlar açısından anlamlı olabilir.



10mm



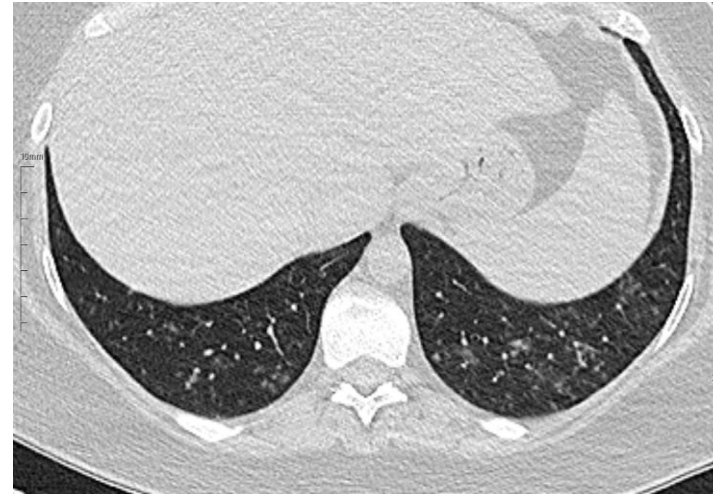
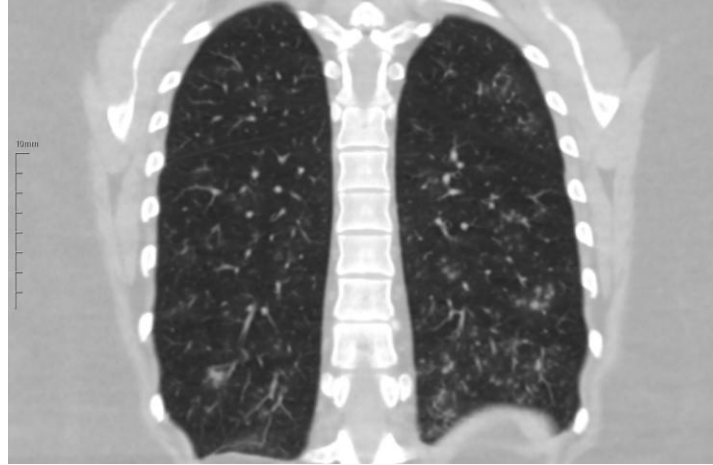
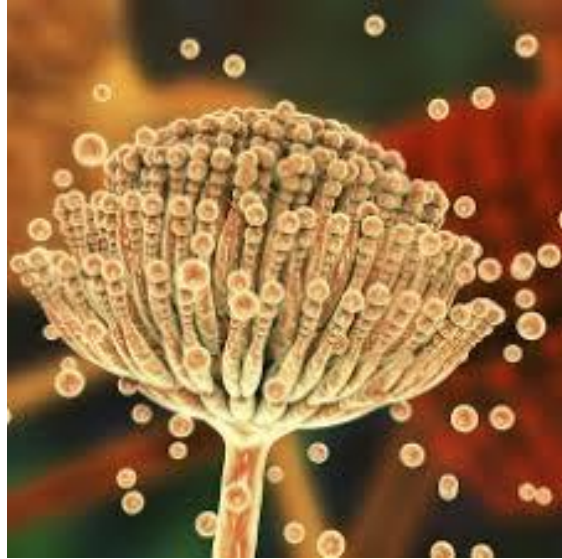
584

24.08.2025

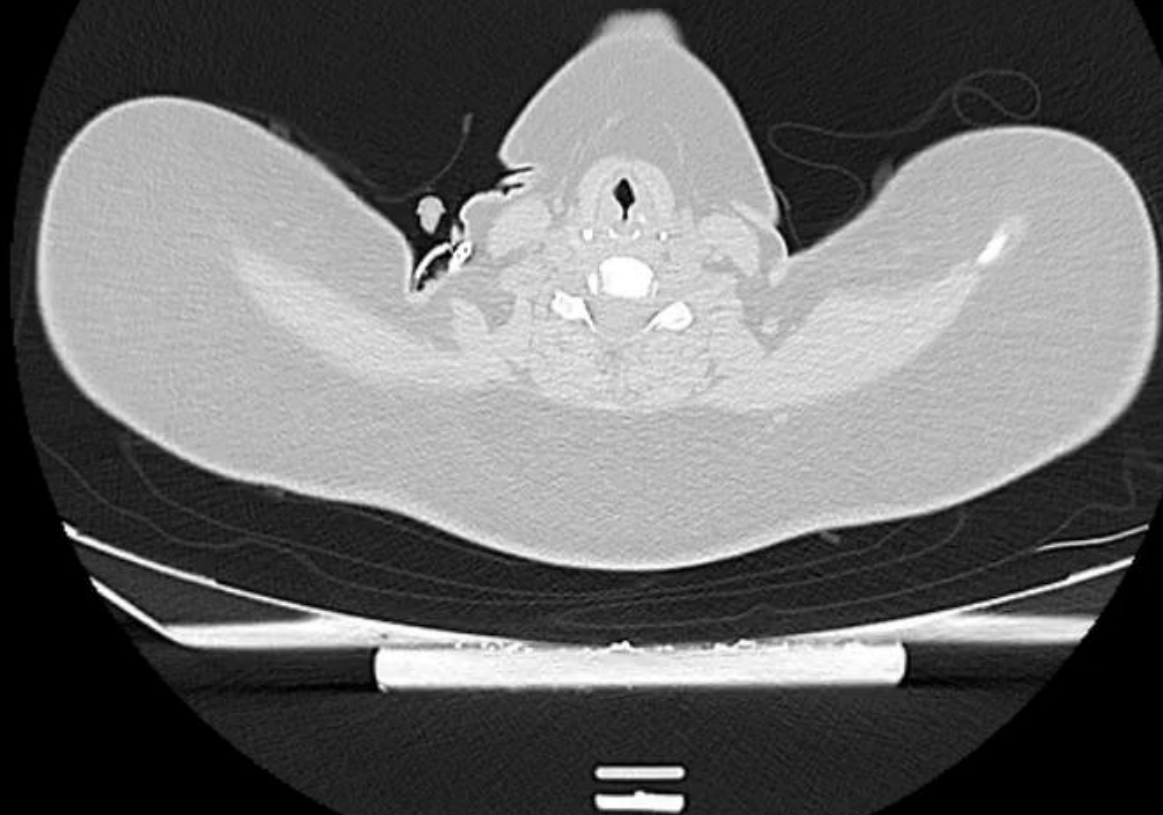
Ates

Her iki akciğerde yaygın
sentrilobüler ve asiner
nodüller ve buzlu cam
dansiteleri

Öncelikle fungal
enfeksiyonlar



10mm

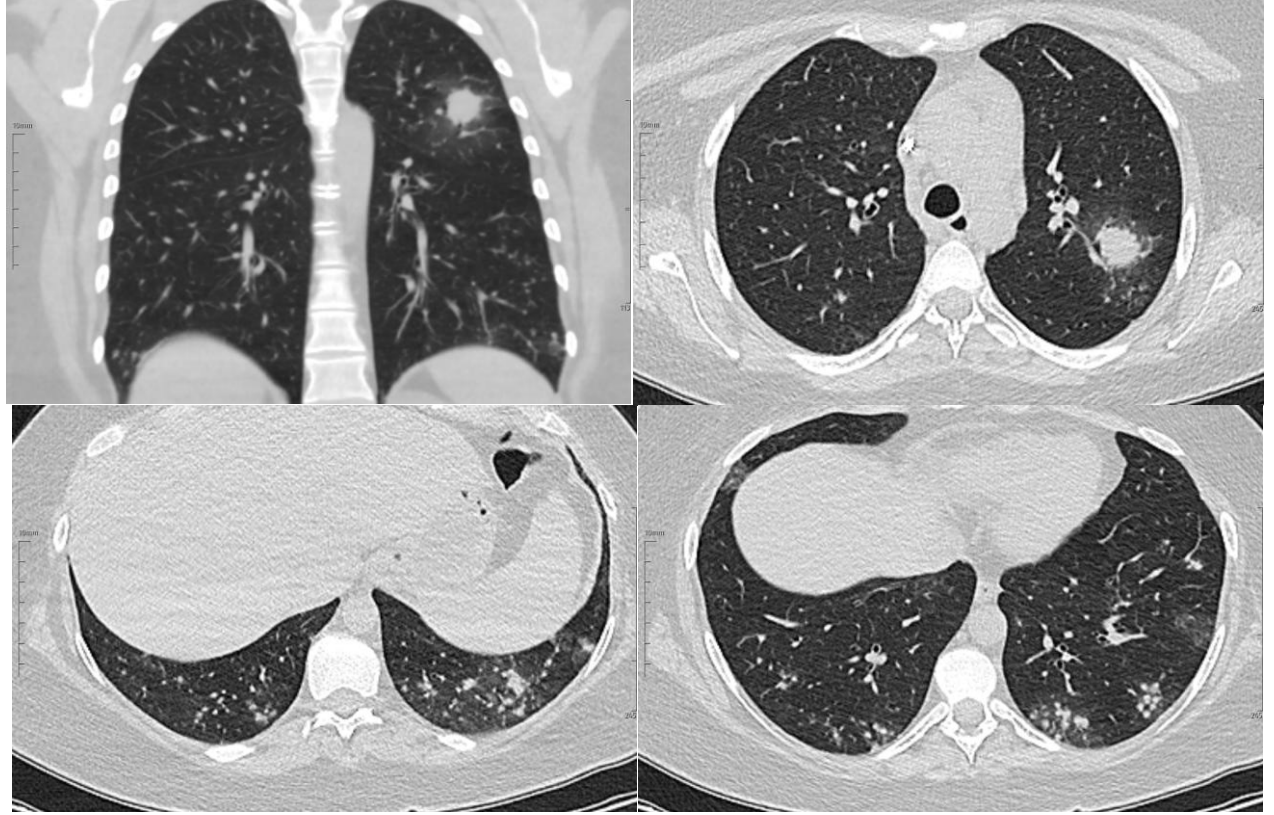


04.09.2025

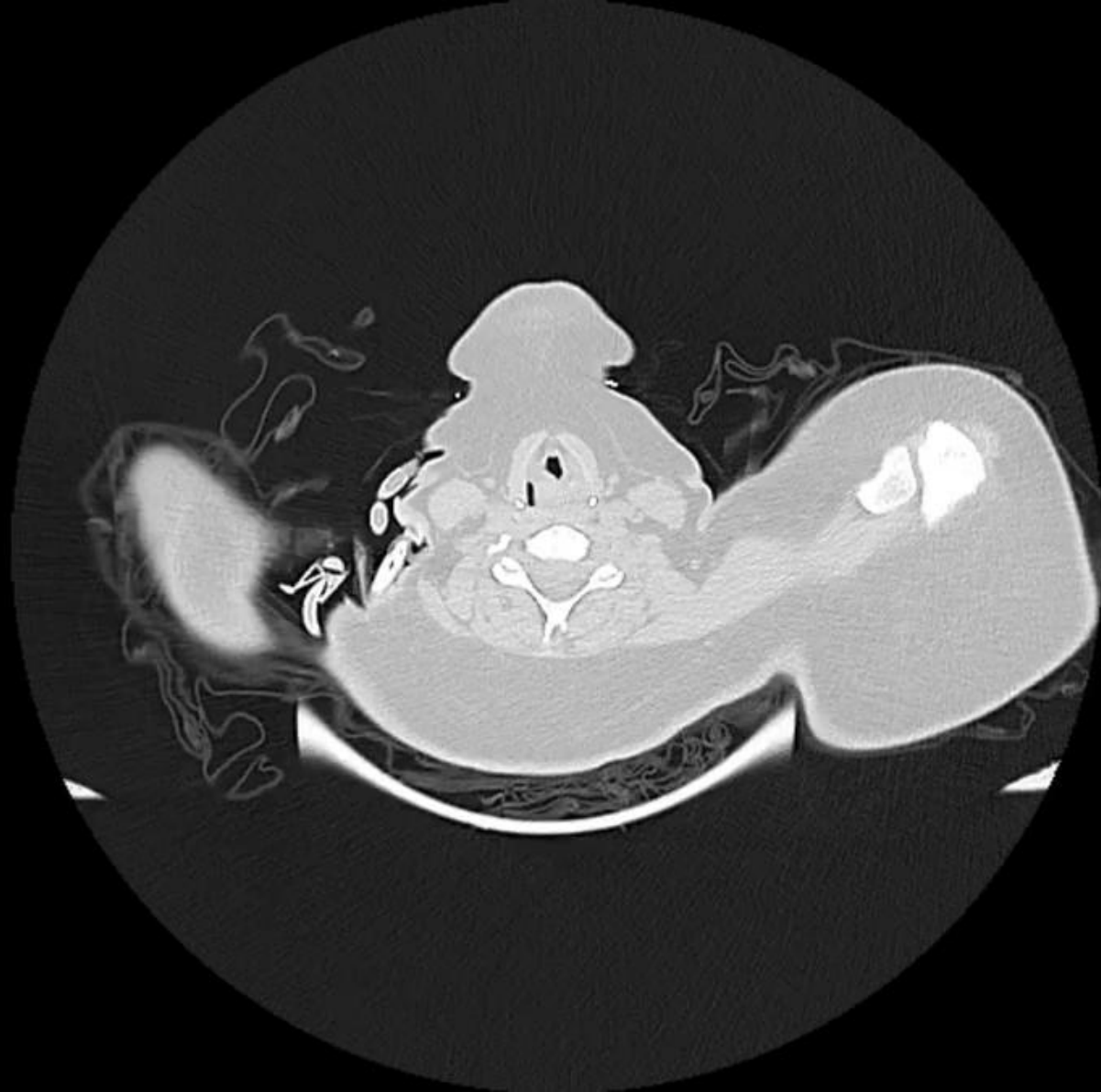
Her iki akciğerde alt lobda daha belirgin olmak üzere sentrilobüller nodüller, asiner nodüller, halo işareti, buzlu cam dansiteleri

Sol akciğer üst lobda düzensiz şekilli nodüler infiltrasyon ve çevresinde buzlu cam dansitesi

Öncelikle invaziv aspergillozis ile uyumlu



10mm



İnvaziv fungal hastalıklarının (IFD) görüntüleme paternleri, bağışıklık sistemini baskılayan durum ve tedavilerin çeşitlenmesiyle birlikte giderek daha karmaşık ve değişken hale gelmiştir. Risk altındaki hasta popülasyonunun genişlemesi, klinik duruma göre değişebilen bu görüntüleme bulgularının iyi anlaşılmasını daha da önemli kılmaktadır.

Herhangi bir hava yolu merkezli yeni anormallik veya kaviteli lezyon, hafif immünsüpresif hastalarda bile IFD olasılığını akla getirmelidir. Ancak altta yatan hastalıkların varlığı, görüntülerin yorumlanmasını güçleştirebilir ve IFD bulgularının spesifik olmaması tanıyı zorlaştırır.

- Tüm morfolojik ve metabolik bulguların ayırıcı tanısı mutlaka değerlendirilmelidir.
- Multidisipliner yaklaşım (klinik + mikrobiyolojik + radyolojik değerlendirme) IFD yönetiminde kritik öneme sahiptir.
- **Vasküler tutulumun incelenmesi, tanı ve tedavi açısından ayrıca yarar sağlayabilir.**



- Dirençli ateşleri devam eden hastanın 04/09'da yeni çekilen HRCT'de yeni gelişen nodüler konsolidasyon alanı fungal enfeksiyon?
- Vorikonazol stoplanarak Liposomal- Amfoterisin b 5 mg/kg ıv başlandı.

Bronkoskopi Bulguları (09.09)



Solunum Sekresyon Kültürü

Stenotrophomonas maltophilia (Gram boyada bakteri görülmedi)



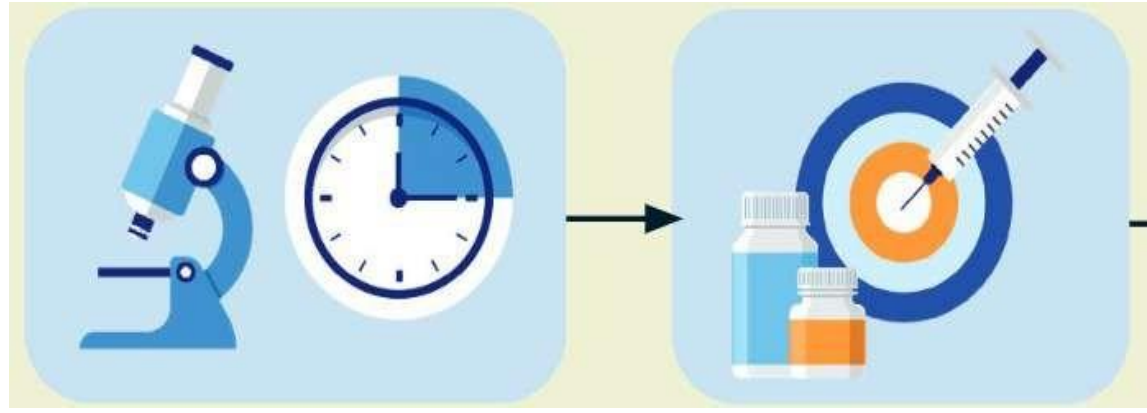
Mantar Kültürü

Aspergillus fumigatus kompleks üredi



Negatif Sonuçlar

Pneumocystis jirovecii PCR,
Aspergillus PCR, CMV PCR, Tbc
ARB/DNA, Galaktomannan: 0,087



İnvaziv *Aspergillus* Enfeksiyonlarında Mikrobiyolojik tanı

Dr.Müge Aslan

Tanıda Mikrobiyolojik yöntemler

Konvansiyonel Yöntemler

Direkt Mikroskopik inceleme

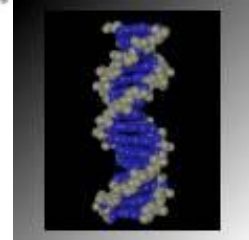
- Direkt örnek bakışı
- Gram boyama
- Histopatolojik İnceleme (PAS/H-E/ GMS)

Kültür

Diğer Yöntemler

Serolojik Yöntemler (biyobelirteçler)

Moleküler yöntemler



Tanısal Yaklaşım



Kültürde *Aspergillus spp* üremesi ve histopatolojik incelemede dokuda hifaların görülmesi invaziv aspergilloz için kesin tanı

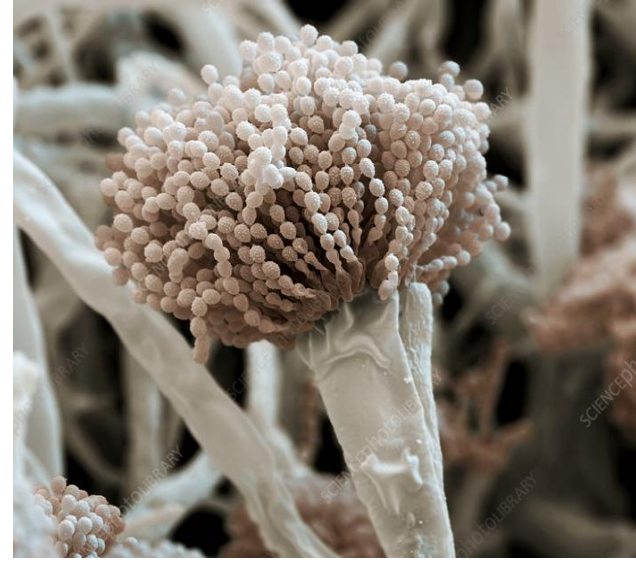


Ancak **biyopsi** her zaman mümkün değil

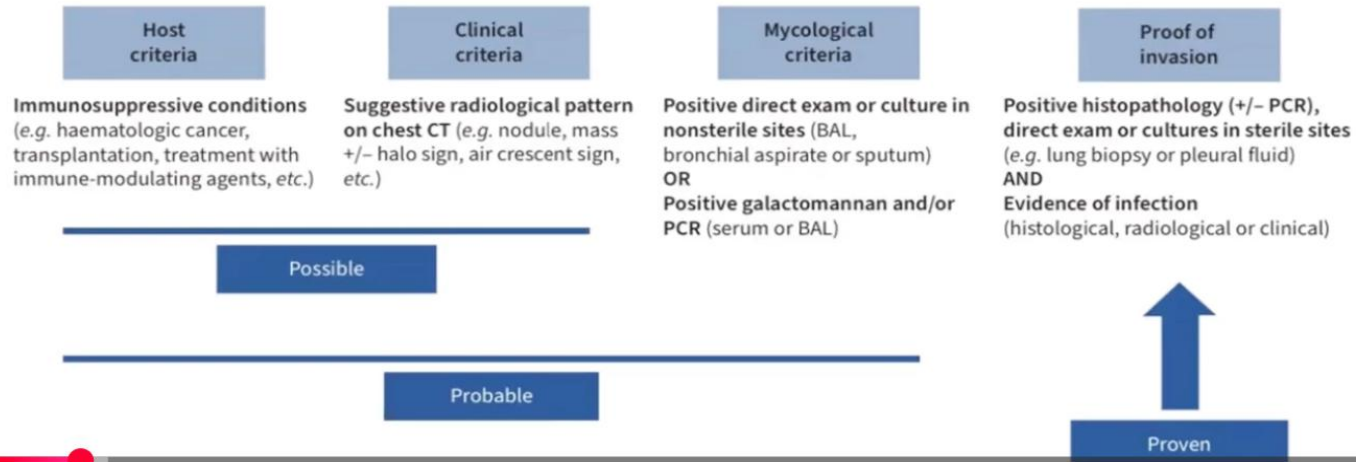


Daha az invaziv yöntemler: **Serum biyomarkerları** (galaktomannan, beta-D-glukan)

Balgam ve lavaj örnekleri (Mikroskopi, kültür, BAL galaktomannan ve PCR)



The European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC-MSGERC) definitions for the diagnosis IPA spectrum



İnvaziv fungal enfeksiyon tanı kriterleri (EORTC/MSGERC 2020)

Mikolojik bulgular

İPA, Trakeobronşit, Sinonazal tutulum

Kültür; BAL ,balgam , bronşiyal fırçalama veya aspirasyon materyalinden küf üremesi (örn: *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* ,*Mucorales*)

Mikroskopik bulgu; BAL,balgam, bronkiyal fırçalama veya aspirasyon materyalinde fungal elemanların görülmesi

Aspergillus

Galaktomannan antijeni (plasma, serum, BAL, BOS)

- Tek serum veya plasma örneğinde ≥ 1.0
- Bal ≥ 1.0
- BOS ≥ 1.0
- Tek serum/plasmada ≥ 0.7 ve BAL'da ≥ 0.8

Aspergillus PCR

Aşağıdakilerden biri:

- Tam kan, plasma, serum ≥ 2 artarda örnekte pozitif PCR
- BAL'da ≥ 2 pozitif PCR
- 1 pozitif PCR tam kan, serum veya plasmada ve 1 pozitif PCR, BAL'da

Direkt mikrosopik inceleme ve Kültür

- Gram/Giemsa boyalı inceleme
- Lam-lamel arası taze inceleme
- %10-30 KOH ve/veya Kalkoflor beyazı
- Florasan boyalı inceleme
- Histopatolojik inceleme (HE, PAS, GMS)



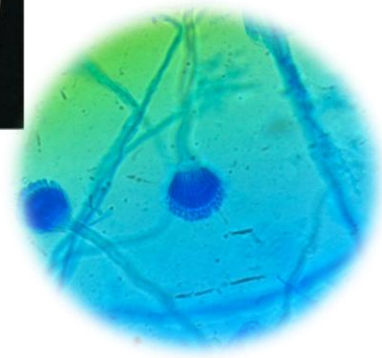
Septalı, düzgün, dar açı ile dallanan hifler

Mikroskopik inceleme ve kültür sensitivitesi düřük

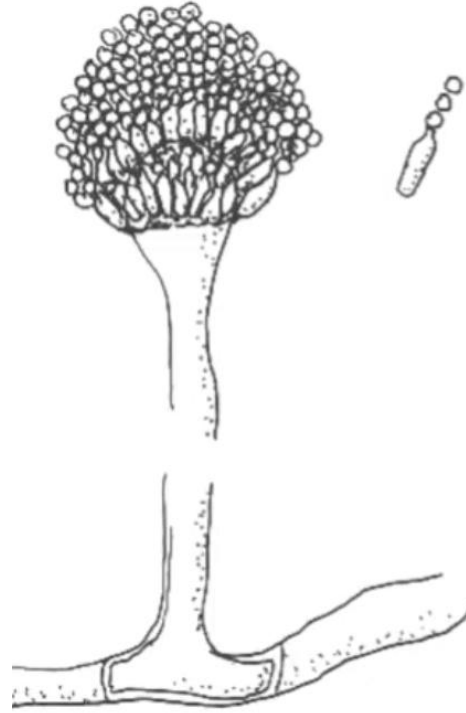
Hızlı reme, 2-3 gün inkübasyon



Aspergillus fumigatus



- Septalı hif
- Konidiyoforu düzgün, göreceli kısa (<300 mikrometre)
- Fialidleri tek sıralı ve konidiyofor aksında paralel dizilim gösterir-kolumnar
- Konidiaları yuvarlak ve düzgün yüzeyli ,2-3.5 mikrometre çapında



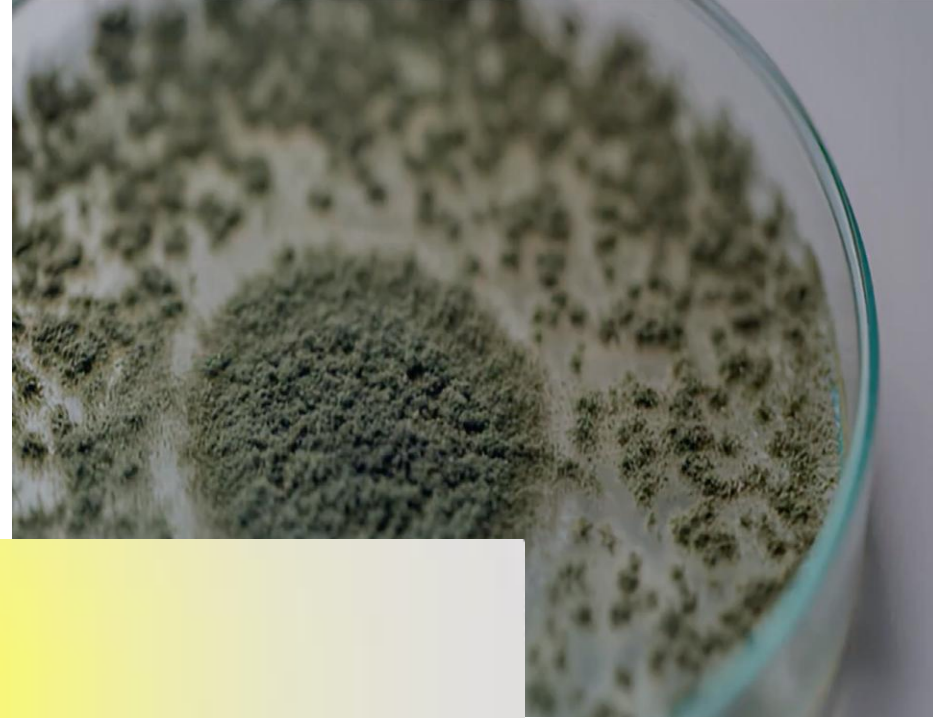
SDA besiyerlerinde üreme

BAL ve balgamda duyarlılık yaklaşık %30

Kültürde üreme 1-10 gün ve tür tanımlama için
ilave süre

Örnek sayısı artması

Kültür volümünün artması başarı şansını artırır



Direkt mikroskopik inceleme

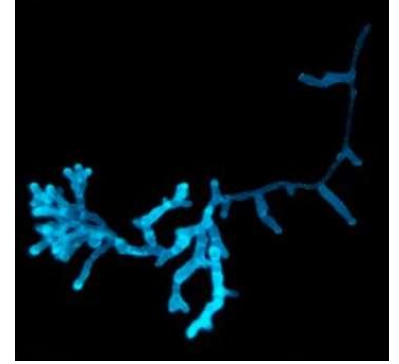
hif elemanları

- Aynı türe ait birden fazla koloni
- Besiyerinde mantarın ürediği yerin hasta örneğinin ekildiği yere olan yakınlığı
- Tekrarlayan kültürlerde aynı etkenin saptanması
- İzole edilen türün vücut ısısında üreyebilmesi

Mikrobiyolojik Tanı-Direk Mikroskopi ve Kültür

Potential fungal pathogens	Clinical specimens								
	Blood	Bone marrow	Cerebrospinal fluid	Synovial fluid	Eye	Urine	Respiratory tract	Skin and mucous	Systemic sites
 Yeasts	++++	+	+(+)	+	+	+++	+	+++	+++
<i>Candida</i> spp.	+++	+	++++	-(+)	+	++	+++	+	++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	++++	+	++++	—	+	++	+++	++	+++
<i>Trichosporon</i> sp.	++++	—	—	—	—	—	+	+++	+
<i>Malassezia</i> sp.	+	—	+	—	+	+	++++	++	+++
Hyaline moulds	+	—	+(+)	—	+	+	++++	++	+++
<i>Aspergillus</i> sp.	—	—	(+)	—	+	—	++++	++	+++
Mucorales	+++	—	—	+	+(+)	—	++	+++(+)	++(+)
<i>Fusarium</i> sp.	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Characteristic fungal elements	Sizes and diameter (µm)	Specific features	Potential pathogens
 Hyaline septate hyphae	3–12	Septate hyphae, dichotomous 45°C angel branching, hyphae disturbed, may resemble those of Mucorales (even when treated)	Species of <i>Aspergillus</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i> , or others are impossible to distinguish among each



KÜLTÜR; Steril doku örnekleri dışında kolonizasyon enfeksiyon ayırımı güç, Derin doku örneği almak her zaman kolay değil
Küf enfeksiyonlarında duyarlılık düşük
Nispeten GEÇ SONUÇ
TÜR DÜZEYİNDE TANIMLAMA ve ANTİFUNGAL DUYARLILIK

AMB: 1 mg/L
 ITR: 0.5 mg/L
 POS: 0.12 mg/L
 VOR: 1 mg/L



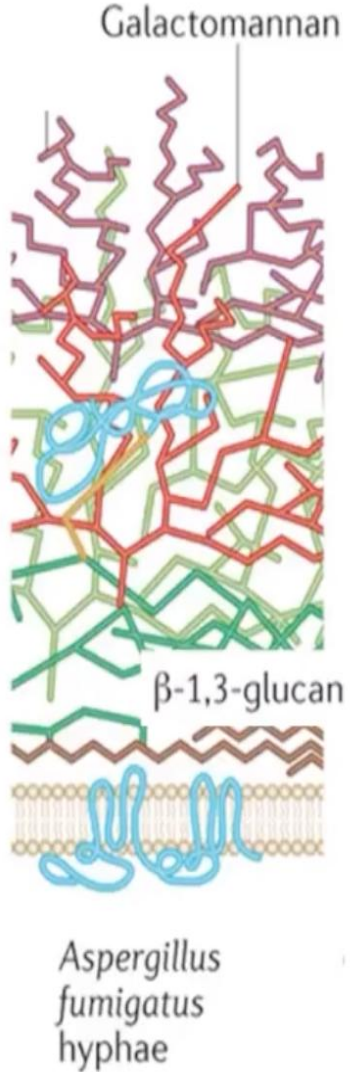
Species	Drug	ECOFF (mg/L)	Clinical Breakpoints (mg/L)				Recommendation for area of technical uncertainty (ATU) results
		WT ≤	S ≤	I	R >	ATU	
<i>A. flavus</i>	Amphotericin B	4	-		-		
	Anidulafungin	ND	ND		ND		
	Micafungin	ND	ND		ND		
	Fluconazole	ND	ND		ND		
	Itraconazole	1	1		1	2	Report as R with the comment that in some clinical situations (non-invasive infections) itraconazole can be used provided sufficient exposure is ensured.
	Posaconazole	0.5	ND		ND		
	Voriconazole	2	ND		ND		
	Isavuconazole	2	1	#	2	2	If voriconazole wild-type (voriconazole MIC ≤ 2 mg/L) report as isavuconazole S and add the following comment: The MIC of 2 mg/L is one dilution above the S breakpoint but within the wild-type isavuconazole MIC range for <i>A. flavus</i> . Clinically documented isavuconazole resistance in absence of voriconazole resistance is extremely rare and mechanisms conferring isavuconazole monoresistance have not been described. See rationale documents for more information. If voriconazole non wild-type report as isavuconazole R and refer to reference laboratory for CYP51A sequencing and confirmation of MICs ³
<i>A. fumigatus</i>	Amphotericin B	1	1		1		
	Anidulafungin	ND	ND		ND		
	Micafungin	ND	ND		ND		
	Fluconazole	ND	ND		ND		
	Itraconazole	1	1		1	2	Report as R with the comment that in some clinical situations (non-invasive infections) itraconazole can be used provided sufficient exposure is ensured.
	Posaconazole	0.25	0.125	#	0.25	0.25	If S to itraconazole, report as S and add the following comment: The MIC is 0.25 mg/L and thus on dilution above the S breakpoint due to overlapping wt and non-wt populations. If not S to itraconazole, report as R and refer to reference laboratory for CYP51A sequencing and confirmation of MICs.

Galaktomannan Antijeni: *Aspergillus* hücre duvarını oluşturan majör polisakkarit, özellikle hiflerin doku invazyonu sırasında salınır. Testin performansı hasta grubundan, antifungal kullanımından, örnek alınan bölgeden etkilenebilir.

PCR: Serum, plazma, BAL ve diğer örneklerden çalışılabilir. Diğer biyomarkerlarda olduğu gibi, iki ardışık pozitif sonuç tanısal olarak daha anlamlı. Bazı PCR testleri antifungal dirençle ilgili mutasyonları da saptar.

İPA Tanısında Kültür Dışı Ticari Testleri

Target	Type of test (manufacturer)	Technique	Spectrum of detection	Type of sample	Cut-off
Galactomannan	Platelia™ <i>Aspergillus</i> EIA (Bio-Rad)	Immunoenzymatic sandwich assay	All <i>Aspergillus</i> species (specific) [#]	Serum, BAL	0.5–1.0 ODI [¶]
	Soňa <i>Aspergillus</i> galactomannan LFA (IMMY)	Immunochromatographic assay (LFA)			Visual reading or cube reader: 0.5–1.0 [¶] (index values)
	<i>Aspergillus</i> galactomannan VirClia™ (Vircell)	Chemoluminescent assay			1.0 (index value)
<i>Aspergillus</i> DNA	MycAssay <i>Aspergillus</i> ™ (Myconostica Ltd., now Microgen Bioproducts Ltd.)	Real-time PCR (18S rDNA)	Most relevant <i>Aspergillus</i> species	BAL, other respiratory samples, serum	NA
	AsperGenius™ (PathoNostics)	Multiplex real-time PCR (28S rDNA and <i>Cyp51A</i>)	Most relevant <i>Aspergillus</i> species, <i>Cyp51A</i> mutations (L98H, TR34, T289A, Y121F)		NA
	Mycogenie™ (AdemTech)	Real-time PCR (28S rDNA and <i>Cyp51A</i>)	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Cyp51A</i> mutations (L98H, TR34)		NA
	Fungiplex <i>Aspergillus</i> azole-R™ (Bruker Daltonics GmbH)	Multiplex real-time PCR	<i>Aspergillus</i> species, <i>Cyp51A</i> (TR34, TR46)		NA



Galaktomannan, *Aspergillus* üremesi sırasında salınan ve daha sonra serum ve diğer vücut sıvılarında tespit edilebilen hücre duvarı polisakkaritidir

BAL, serum ve BOS örneklerinde valide

Serum GM

Kanıtlanmış İA duyarlılık %68-74, özgüllük %90-99
Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı duyarlılık %59-63, özgüllük %92-94

BAL GM

Duyarlılık %50-70, özgüllük %73

Aspergillus Galactomannan EIA

DATE: 08/01/2016

Raw OD

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1.6271	5.9381	3.2688									
B	0.6736	5.9468	3.4865									
C	0.6429	0.0647	0.0097									
D	0.1098	2.4548	0.0109									
E	0.0370	2.4431	0.0027									
F	0.0444	0.0513	0.0946									
G	0.1109	0.0820	0.0901									
H	0.0396	2.1131	0.0597									

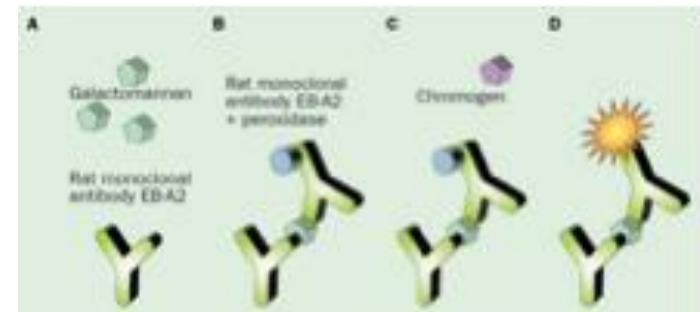
Index

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2.472	9.021	4.966	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
B	PASS	9.034	5.297	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
C	PASS	0.098	0.015	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
D	0.167	3.729	0.017	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
E	0.056	3.712	0.004	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
F	0.067	0.078	0.144	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
G	0.168	0.125	0.137	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
H	0.060	3.210	0.091	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Each cut-off control (R4) OD must be ≥ 0.300 and ≤ 0.800 .

Positive control (R5) index must be > 1.50

Negative control (R3) index must be < 0.40



GM ELİSA testini etkileyen faktörler

Hastayla ilgili : Yaş

Altta yatan hastalık
Antimikrobiyal, antifungal

kullanımı

Otoimmünite
Diyaliz

Yöntem veya *Aspergillus* türleri

Tür ile ilgili Hastalık şiddeti

Örnek hacmi
Cut-off
Örneğin saklanması
Test sıklığı
Laboratuvar deneyimi

nan

Yanlış negatiflik nedenleri

Nonnötropenik hasta
Antifungal ilaç maruziyeti (özellikle **vorikonazol**)
Cut-off yüksekliği

Uygun olmayan tanı
Kriterleri
Düşük sıklıkta test uygulama
Hastalık şiddetinin düşük olması
Örnek hacmi azlığı
Uzun süre bekleyen örnek

Yanlış pozitiflik nedenleri

Pediyatrik hasta veya
yenidoğan
Penicillium, Fusarium, Trichoderma, Histoplasma türleri ile enfekte hastalar
Diyaliz

Otoantikorlar
Kontamine swab
Aspergillus türleri ile solunum
yolları kolonizasyonu

Orijinal TZP molekülü artık yalancı pozitiflikle ilgili değil

Olgumuzla benzer şekilde;

INTRODUCTION

ANTIFUNGAL THERAPY IN NEUTROPENIC PATIENTS



An Observational Cohort Study of Fluid Galactomannan in Patients Requiring

compared between groups of patients who grew *Aspergillus*, and those with negative results.

Results. Of >1700 BALs from 688 patients, 300 were more intubated days (29 vs 11, $P = .002$) and more *Aspergillus* than those that did not (median optical density 0.5 vs 0.1, $P = .002$).

Conclusions. In this large cohort of critical care patients, the use of BAL for diagnosis of invasive fungal infection. These data suggest that the pretest probability of IFI is low in patients with febrile neutropenia but lack of culture positivity may also miss true IFI for diagnostic test stewardship purposes, and test results should be interpreted with caution.

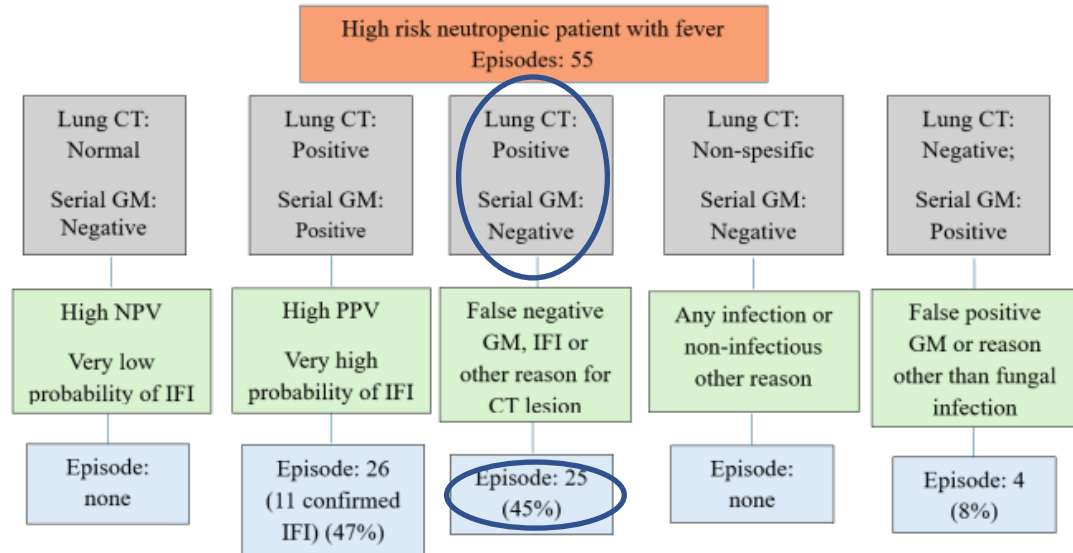


Figure 2. Evaluation of febrile neutropenia attacks in patients given antifungal therapy with a preemptive approach

NPV: negative predictive value, PPV: positive predictive value, GM: galactomannan, CT: computerized tomography, IFI: invasive fungal infection.

Moleküler Testler

Molecular diagnostics for invasive fungal infections

Test	Pathogens	Sample Type	Advantages	Disadvantages	Comments
PCR					
Broad-range PCR	Wide range of fungal pathogens	Usually tissue	Can detect most pathogens	Less helpful in samples from non-sterile sites Poor performance in mixed infections Typically send-out	Sensitivity is best when fungi are visible on histopathology Fresh tissue samples have the highest sensitivity
Pathogen-directed PCR assays			Generally more sensitive than culture-based methods May permit an earlier diagnosis	Cost (variable) Difficult to reliably distinguish colonization from infection in airway samples	
	<i>Aspergillus</i>	BAL, serum	More sensitive than culture in BAL Some assays allow the detection of major azole resistance-associated mutations	Unable to distinguish colonization from infection from airway samples	
	<i>Aspergillus</i> , Mucorales (and <i>Nocardia</i>) +/- <i>Pneumocystis</i>	BAL	Syndromic testing allows testing of multiple pathogens with clinical overlap	Few published data Appears to have limited sensitivity Unable to distinguish colonization from infection	
Metagenomic Next-Generation Sequencing (eg, Karius)	Fungi (and bacteria, protozoa, algae, and DNA viruses)	Serum	Unbiased (agnostic) testing (can detect a pathogen even without a priori suspicion)	Cost (~\$2000/test) Turn-around time (several days) Poor specificity (can detect small fragments of organisms, often with unclear significance)	

PCR

- Hızlı sonuç
- Pahalı
- Kolonizasyon/infeksiyon ayırımı??

Nötropenik olmayan hastalarda
kanda tanı değeri düşük (GM gibi)
YBÜ hastalarında %11,
BAL %44-100 arasında

➤ Kan PCR; duyarlılığı ve NPD
özellikle hematolojik maligniteli
immünosüprese hastada çok iyi

GM antijenine göre **erken İA tanısı** (çalışmalarda özellikle
GM pozitifliği öncesi saptanır)

Hematolojik Maligniteli hastalarda Galaktomannan ve Aspergillus PCR Metaanaliz

Fungal biomarker	Study	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)
Serum			
GM	PFEIFFER <i>et al.</i> [38]	58 (52–64)	95 (94–96)
	LEEFLANG <i>et al.</i> [98] [¶]	78 (70–85)	85 (78–91)
PCR	ARVANITIS <i>et al.</i> [28]	92 (83–96)	90 (81–95)
	MENGOLI <i>et al.</i> [99]	88 (75–94)	75 (63–84)
	ARVANITIS <i>et al.</i> [28]	84 (71–92)	76 (64–85)
GM and PCR [#]	ARVANITIS <i>et al.</i> [28]	99 (96–100)	98 (94–100)
BAL			
GM	Guo <i>et al.</i> [100] [¶]	85 (72–93)	94 (89–97)
PCR	AVNI <i>et al.</i> [29] [¶]	93 (70–98)	98 (93–99)
	Zou <i>et al.</i> [101] [¶]	82 (61–93)	98 (85–100)
	HENG <i>et al.</i> [30]	57 (31–80)	99 (60–100)
	AVNI <i>et al.</i> [29] [¶]	97 (83–99)	97 (93–99)
	HENG <i>et al.</i> [30]	84 (79–88)	94 (91–97)

Periyodik tarama ve tanı testlerinin çeşitliliğinin artırılması **tanı olasılığını artırıyor!**

(A)



- Patient suspected to suffer from an IFI

Sampling of Clinical Specimen



- Blood
- Biopsy Tissue Specimen
- Sputum

Diagnosis & Identification



- Blood Culture
- Histopathology
- Glactomannan assays
- Chromogenic agar
- PCR

(B)



1-3 days

1-3 days

≥ 1 day

Kültür, invaziv mantar infeksiyonlarının tanısında altın standart olma özelliğini korumaktadır. Erken tanıya katkısı

- Tarafımızca değerlendirilen klinik yanıt ve ateş yanıtı alındığı görülen hasta taburculuk planı ile oral vorikonazol tedavisine geçildi
- Bu süreçte Liposomal Amfoterisin B 10 gün aldı
 - KT 29. gününde hasta nötropeniden çıktı.
 - İndüksiyon KT sonu yanıt değerlendirme için ki bx yapıldı.

- 19/09'da taburculuktan 3 gün sonra ateş şikayeti ile acil servise başvuran hasta konsolidasyon KT için hematoloji servisine tekrar interne edildi.
- Konsolidasyon kemoterapisi başlanan hastaya takiplerinde 16/10 tarihinde ateşi olması üzerine tarafımıza danışıldı
- İdrar kültüründe *E.coli* üremesi olan hastaya duyarlılık sonuçlarına göre meropenem 3*1 gr iv tedavisi başlandı.
- 27/10 tarihinde meropenem 11. gününde ateşsiz takip edilen ve nötropeniden çıkmış olan hastanın antibiyoterapisi stoplandı.
- Vorikonazol tedavisinin primer hekimlerince elektrolit imbalansı nedeniyle 26/10'da stoplandığı görüldü. (toplam antifungal tedavi süresi:64 gün)

Hematolojik Maligniteli Nötropenik Ateşı Olan Hastaların İnvazif Pulmoner Aspergilloz Yönünden Yönetimi



Bu grup tipik olarak neyi kapsar?

- Profilaksi alırken ateş veya şüpheli bulgu gelişmesi üzerine net tanı kriterleri oluşmadan antifungalın değiştirilmesi ya da genişletilmesi
- Kısmi radyolojik/laboratuvar bulgularla, standart pre-emptif algoritmalar uygulanmadan başlanan tedaviler
- Klinik kararın bireysel risk, hekim deneyimi veya merkez pratiğine dayanması
- Tanı ve tedavi sınırlarının örtüştüğü gri alan yaklaşımlar

- **Proven:** Doku veya steril sıvıdan mantar **kanıtı**
- **Probable:** Host + tipik BT/klinik + **pozitif mikoloji**
- **Possible:** Host + tipik BT/klinik, **mikoloji yok/negatif**
- **Sınıflanamayan:**

Antifungal Tedavi Stratejileri

Strateji	Tanım	Ne Zaman / Kimde? (Örnek Klinik Durum)	Avantaj	Dezavantaj / Dikkat
Primer profilaksi	Enfeksiyon bulgusu yokken, yüksek risk döneminde ilk kez verilen koruyucu antifungal	AML indüksiyon kemoterapisi alan veya allojenik KHN'nin erken döneminde posakonazol profilaksisi	IFI insidansını ve mortaliteyi azaltır	İlaç toksisitesi, etkileşimler, direnç baskısı, maliyet
Sekonder profilaksi	Daha önce İFD geçirmiş hastada, benzer risk dönemine girerken nüksü önlemek için verilen koruyucu antifungal	Önceden IPA geçirmiş allojenik KHN alıcısında yeni GVHH atağında vorikonazol profilaksisi	İFD nüks riskini azaltır	Uzun süreli ilaç kullanımı → yan etki, etkileşim, maliyet
Ampirik tedavi	Yüksek riskli nötropenik hastada uzamış ateş (geniş spektrum AB'ye rağmen) var, fakat kanıtlanmış/probable İFD yok; "varmış gibi" antifungal başlanır	AML indüksiyonu sonrası >4–5 gün süren nötropenik ateşte, BT/GM henüz belirgin değilken L-AmB veya ekinokandin başlanması	Basit, hızlı; tanısal test beklemeden yüksek riskli hastayı korur	Gereksiz antifungal kullanımı, toksisite ve maliyet artışı, direnç baskısı
Pre-emptif (tanıya dayalı) tedavi	Yüksek risk + klinik şüphe ve erken tanısal ipucu (BT'de nodül, GM/BDG/PCR pozitifliği) var; yalnızca bu hastalara antifungal başlanır	AML hastasında ateş + HRCT'de "halo" lezyonu veya seri GM pozitifliği olduğunda vorikonazol başlanması	Daha seçici; gereksiz antifungal kullanımını azaltır	Tanısal testlere bağımlı; testlerin duyarlılığı, erişilebilirliği ve zamanlaması kritik
Hedefe yönelik (directed) tedavi	EORTC/MSG kriterlerine göre proven veya probable İFD var; etken ve odağa spesifik tedavi verilir	BAL kültürü ve/veya GM ile probable IPA tanısı alan hastada vorikonazol/isavuconazol tedavisi	Kanıtı dayalı, patojene yönelik en rasyonel yaklaşım	Tanı gecikirse başlaması da gecikir; invaziv tanı yöntemleri her zaman mümkün değil
Kurtarma (salvage) tedavi	Uygun doz/sürede tedaviye rağmen yanıt yok (refrakter İFD) veya ciddi yan etki/ intolerans gelişmiş; alternatif rejim uygulanır	Vorikonazol altında progresif IPA'da L-AmB ± ekinokandin kombinasyonuna geçilmesi	Refrakter/komplike olgular için son seçenek; sınıf değiştirerek şans artırır	Genellikle daha toksik, daha pahalı; kanıt düzeyi daha düşük, mortalite riski yüksek hastalar

AMPİRİK TEDAVİ

e16

A.J. Ullmann et al. / Clinical Microbiology and Infection 24 (2018) e1–e38

Table 29
Fever-driven ('empiric') approach

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	Ref.
Chemotherapy for haematological malignancies or HSCT, neutropenia <500/ μ L $\geq$ 96 h, fever (>38C), and parenteral broad spectrum antibacterial therapy $\geq$ 96 h (some centres consider 48 h)	Reduction in the incidence of IA and/or related mortality	Caspofungin 70 mg qd day 1, followed by 50 mg qd (if body weight <80 kg)	A	I	Caspofungin was associated with a significantly higher rate of survival than L-AmB (subgroup analysis).	[188]
		L-AmB 3 mg/kg	B	I	Less toxicity in comparison to cAmB but more renal toxicity compared with echinocandin	[188,189]
		Voriconazole 6 mg/kg bid IV (oral 400 mg bid) on day 1, then 4 mg/kg bid IV (oral 200–300 mg bid)	B	II	Failed the 10% non-inferiority cut-off when compared with L-AmB, but first-line for aspergillosis. Activity of azoles empirical therapy for persistent fever may be limited in patients receiving prophylaxis with an agent of the same class.	[190]
		Itraconazole 200 mg qd iv	C	II	Activity of azoles empirical therapy for persistent fever may be limited in patients receiving prophylaxis with an agent of the same class. TDM	[588]
		ABLC 5 mg/kg qd	C	I	Infusion-related toxicity (fever, chills, hypoxia)	[589]
		ABCD 4 mg/kg	C	I	Same as above	[590]
		cAmB 0.5–1 mg/kg qd	D	I	Poor tolerance due to extreme toxicity	[189,342,583,584,588,590]
		Micafungin 100 mg qd	B	II	No activity against <i>Aspergillus</i>	[591]
		Fluconazole	D	II _r		[592]

Abbreviations: ABCD, amphotericin B colloidal dispersion; ABLC, amphotericin B lipid complex; cAmB, conventional amphotericin B; IV, intravenous; L-AmB, liposomal amphotericin B; QoE, Quality of evidence; SoR, Strength of recommendation; TDM, therapeutic drug monitoring.

Vorikonazol yan etkileri

Sistem / Alan	Başlıca Yan Etki	Risk Faktörleri	Önerilen İzlem	Yönetim Notu
Göz / SSS	Geçici görsel bozukluklar, fotopsi, halüsinasyon, konfüzyon, ensefalopati	Yüksek vori düzeyi, eşzamanlı SSS etkileyen ilaçlar, yaşlı hasta, ağır kritik hastalık	Klinik sorgulama (özellikle ilk günler), gerekirse nöroloji / göz konsültasyonu, TDM	Genelde geri dönüşlü; şiddetliyse doz azalt / kes, alternatif antifungal düşün
Karaciğer	AST/ALT, ALP, GGT artışı, hepatit, kolestaz, nadiren fulminan yetmezlik	Yüksek trough (>4–5 mg/L), eşzamanlı hepatotoksik ilaç, altta yatan karaciğer hastalığı, allo-HCT / GVHH	Başlarken ve ilk 2–4 haftada haftalık LFT; sonra klinik duruma göre aralıklı	Hafif yükselmeye yakın takip, ciddi hepatotoksistitede doz azalt veya kes, alternatif ajan (örn. isavu, posa)
Deri – akut	Fototoksik döküntü, eritem, yanık benzeri lezyonlar, büller (pseudoporphyria)	Açık ten, yoğun UV maruziyeti, uzun süreli tedavi, immünsüpresyon	Güneş gören alanların rutin muayenesi, hasta eğitimi (güneşten korunma)	Şiddetli fotodermatit varlığında vori gözden geçir, gerekirse kes; sık fototoksistite varsa uzun süreli vori sakıncalı
Deri – kronik / onko-dermatolojik	Prematür fotoaging, solar lentijinler, kutanöz SCC artışı	Allojenik HCT / solid organ nakli, vori süresi >6–12 ay, kumulatif yüksek doz, tekrarlayan fototoksistite	3–6 ayda bir dermatoloji muayenesi, leke ve nodüler lezyonlara dikkat; UV'den sıkı korunma	Uzun süreli profilaksidede mümkünse alternatif (posa, isavu); kuşku lu lezyonda biyopsi, vori mümkünse kes
Kemik / kas-iskelet	Yaygın kemik ağrısı, periostit, florozis (ALP ↑, periostal kalınlaşma)	Uzun süreli ve yüksek doz vori, özellikle aylar–yıllar süren tedavi	Kemik ağrısı sorgulama, ALP izlemi; gerektiğinde radyoloji ve serum/idrar flor düzeyi	Vori kesilince semptomlar genellikle geriler; kronik ağrı ve radyolojik değişiklikte ROM değişikliği zaman alabilir
Kardiyak	QTc uzaması, nadiren torsades de pointes	Eşzamanlı QT uzatan ilaçlar, elektrolit bozuklukları, konjenital uzun QT, kardiyak hastalık	Başlangıç EKG (QTc), elektrolit izlemi; riskli hastada aralıklı EKG	QT belirgin uzarsa QT uzatan ilaçları gözden geçir; mümkünse vori kes/ değiştir
Böbrek (özellikle IV form)	Kreatinin artışı, SBECB birikimine bağlı böbrek yükü (özellikle ağır KY'de)	GFR <50 mL/dk, eşzamanlı nefrotoksik ilaç (AmB, CNI, platinler)	Kreatinin, GFR izlemi; renal yetmezlikte mümkünse oral vori tercih	Renal fonksiyon kötüleşirse nefrotoksik diğer ilaçları ayıkla; gerekirse IV'den orale geç veya ajan değiştir
GİS ve genel	Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, ateş, baş ağrısı, iştahsızlık	Yüksek doz, eşzamanlı GİS toksik ilaçlar, kritik hastalık	Klinik izlem; gerekirse antiemetik/semptomatik tedavi	Çoğu hafif ve yönetilebilir; tolere edilemezse doz azalt / alternatif düşün
Hematolojik	Nötropeni, trombositopeni, anemi (nadiren ilaca atfedilebilir)	Çoklu kemoterapi, diğer miyelotoksik ilaçlar, ağır enfeksiyon	Rutin hemogram izlemi (zaten onkoloji pratiğinde standart)	İlaç sorumlu düşünüülüyorsa yeniden değerlendirme, nedene yönelik yaklaşım
Kozmetik	Saç dökülmesi/incelmesi, tırnak distrofisi	Uzun süreli tedavi, immünsüpresyon	Klinik takip, hasta bilgilendirmesi	Genellikle kozmetik; hasta yaşam kalitesini bozuyorsa alternatif antifungal değerlendir

Elektrolit bozuklukları:

- Hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi; özellikle eşzamanlı diüretik ve amfoterisin B alanlarda klinik önem kazanır

İlaç etkileşimleri üzerinden dolayı yan etkiler:

Vorikonazol:

- Güçlü CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü, ayrıca bu enzimler üzerinden metabolize de edilir.
- Siklosporin, takrolimus, sirolimus, statinler, bazı kemoterapötikler, DOAC'lar, benzodiazepinler, SSRI'lar vb. ile ciddi **düzey artışı** ve **toksosite** yapabilir.
- Bu etkileşimler; **hipertansiyon, nefrotoksosite (kalsinörin inhibitörleri), rabdomyoliz (statinler), kanama (antikoagülanlar)** gibi indirekt yan etkilere yol açar.



Çeşitli etkinlik ve güvenlik profillerine sahip birçok farklı antifungalın bulunması, yönetim de stratejilerinin oluşturulmasını gerektirir

Recommendations from the IDSA, ECIL and ESCMID for targeted treatment of IA

	IDSA	ECIL	ESCMID
First line curative treatment: a switch of antifungal class is necessary in case of breakthrough infection	Voriconazole Isavuconazole or Liposomal amphotericin B	Voriconazole or isavuconazole Liposomal amphotericin B	Voriconazole or isavuconazole Liposomal amphotericin B
Refractory or progressive invasive aspergillosis	Indication of an individualized approach Therapeutic drug monitoring, switch of antifungal class (liposomal amphotericin B, caspofungin or combination therapy), tapering of immunosuppression, surgery		
Intolerance to therapy	Switch of antifungal class or use of an alternative azole with a nonoverlapping side-effect profile		

A microscopic image of Aspergillus mold, showing several long, branching hyphae. At the ends of these hyphae are spherical, dense clusters of small, round spores. The spores have a greenish-yellow hue. The background is a soft-focus mix of red and orange tones. A semi-transparent white rectangular box is centered over the image, containing the title text in black.

Breakthrough İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar

Breakthrough IFD:

- Bir IFD, tedavi amacından (profilaktik, ampirik, önleyici, hedefli) bağımsız olarak, ilacın aktivite spektrumunun dışındaki mantarlar da dahil olmak üzere bir antifungale maruz kalma sırasında meydana gelir
- Önceden var olan bir IFD, b-IFD olmadığından, b-IFD'ler yalnızca b-IFD zaman noktası, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine göre minimum antifungal maruziyetten sonra meydana gelirse teşhis edilebilir.

Antifungallerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine göre (kararlı duruma ulaşma süresi)

- ☐ Anidulafungin, 1 gün
- ☐ Kaspofungin 4-7 gün
- ☐ Mikafungin, 4-5 gün
- ☐ Flukonazol, yükleme dozu olmadan 5-10 gün;
- ☐ Vorikonazol, yükleme dozuyla 1 gün, yükleme dozu olmadan 5 gün
- ☐ Posakonazol, 3-7 gün;
- ☐ İzavükonazol, yükleme dozuyla 4-7 gün, yükleme dozu olmadan 10-14 gün;
- ☐ lipozomal Amfoterisin-B, 4-7 gün;
- ☐ Olorofim, 1-2 gün

KÜFE ETKİLİ ANTİFUNGAL ALAN HASTALARDA BREAKTHROUGH İNVAZİV KÜF ENFEKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE YÖNETİMİ

Breakthrough Invasive Mold Infections in the Hematology Patient: Current Concepts and Future Directions

Michail S. Lionakis,¹ Russell E. Lewis,² and Dimitrios P. Kontoyiannis²

blmI'nin zamanlaması nedir?

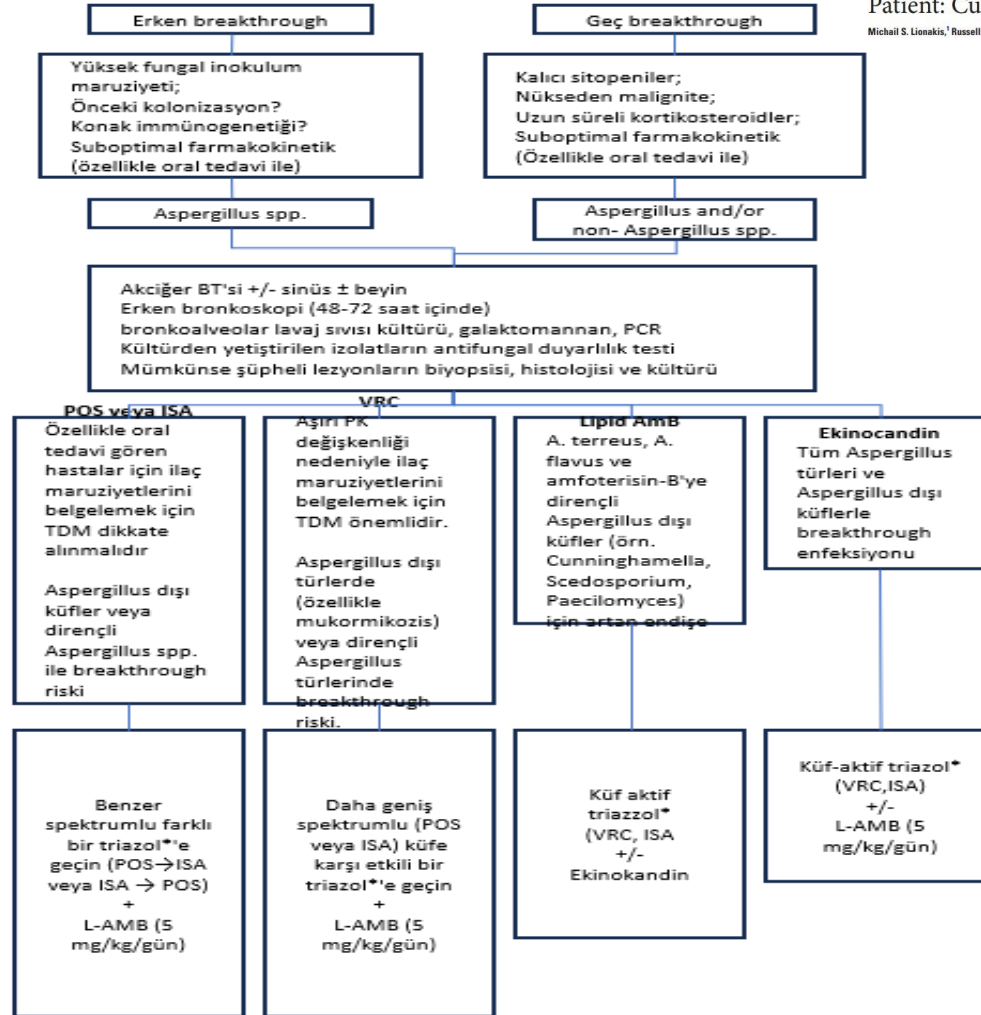
blmI'ye hangi konakçı ve diğer risk faktörleri katkıda bulunmuş olabilir?

blmI'nin en olası nedeni nedir?

blmI'nin tanısal çalışması nedir?

Antifungal tedavi breakthrough zamanında çalışmayı nasıl etkiler?

Daha kesin tanıya kadar ilk tedavi:



Article

Caspofungin for Primary Antifungal Prophylaxis in Acute Myeloid Leukemia: A Real-Life Study from an Academic Center

Francesco Grimaldi ^{1,*}, Mara Memoli ¹, Simona Avilia ¹, Carlangela Causa ¹, Maria Luisa Giannattasio ¹, Italia Conversano ¹, Dario Lisi ¹, Daniela D'Angelo ¹, Raffaella Iannotta ¹, Nicola Schiano Moriello ², Giulio Viceconte ², Emanuela Zappulo ², Ivan Gentile ², Marco Picardi ¹ and Fabrizio Pane ¹

¹ Department of Clinical Medicine and Surgery, Hematology Division, University of Napoli "Federico II", 80131 Naples, Italy; mara.memoli@unina.it (M.M.); simona.avilia@unina.it (S.A.); carlangela_causa@virgilio.it (C.C.); maria.luisa.giannattasio@studienti.unina.it (M.L.G.); i.conversano@studienti.unina.it (I.C.); dario.lisi@unina.it (D.L.); daniela.dangelo@unina.it (D.D.); ra.iannotta@studienti.unina.it (R.I.); marco.picardi@unina.it (M.P.); fabrizio.pane@unina.it (F.P.)

² Department of Clinical Medicine and Surgery, Infectious Diseases Division, University of Napoli "Federico II", 80131 Naples, Italy; nicola.schianomoriello@unina.it (N.S.M.); giulio.viceconte@unina.it (G.V.); emanuela.zappulo@unina.it (E.Z.); ivan.gentile@unina.it (I.G.)

* Correspondence: grimaldi.francesco@gmail.com

•**Amaç:** AML hastalarında ilk kemoterapi küründeki nötropeni döneminde, **primer antifungal profilakside** intravenöz **kaspofungin** ile oral **posakonazolün** etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılması.

•**Yöntem:** 2021–2025 arasında tek merkezde tedavi edilen **75 ardışık AML hastası** retrospektif incelenmiş; PAP olarak ilaç seçimi ilaç–ilaç etkileşimi riski ve klinik duruma göre belirlenmiş. IFI tanısı EORTC/MSG kriterlerine göre konmuş; risk faktörleri ve sağkalım için lojistik regresyon ve Cox analizleri kullanılmış.

•**Sonuçlar:**

- Toplam IFI insidansı %13,3**, kanıtlanmış/olasılı IFI insidansı **%9,4**.
- Kaspofungin ve posakonazol kolları arasında IFI sıklığı açısından anlamlı fark yok (**6 vs 4 IFI, p = 0,878**).
- Çok değişkenli analizde **refrakter AML** (OR 11,9) ve **karaciğer hastalığı** (OR 30,4) bağımsız IFI risk faktörü.
- Genel sağkalım**, kaspofungin ve posakonazol alanlar arasında farklı değil (29,3 vs 32,1 ay, p = 0,6)

•**Yorum:** İndüksiyon döneminde AML’de, özellikle **azole kontrendikasyonu olan** veya **oral alamayan** hastalarda, **kaspofungin posakonazole klinik olarak benzer bir alternatif PAP seçeneği** gibi görünüyor; fakat daha büyük, prospektif çalışmalarla stratejinin netleştirilmesi gerekiyor.

İNDÜKSİYON, KONSOLIDASYON VE/VEYA KURTARMA KEMOTERAPİSİ GÖREN HASTALARDA B-IFD'NİN İNSİDANSINI TANIMLAYAN SON GERÇEK YAŞAM KOHORTLARINI ÖZETLEYEN BAZI ÇALIŞMALAR

Remisyon indüksiyon kemoterapisi sırasında, esas olarak posakonazol ile AFP alan hastalarda b-IFD'lerin insidansı %2,2 - %5 arasındaydı.

- ✓ Outcomes of Antifungal Prophylaxis in High-Risk Haematological Patients (AML under Intensive Chemotherapy): The SAPHIR Prospective Multicentre Study. *J. Fungi* **2020**, 6, 281.
- ✓ Chen, T.C.; Wang, R.C.; Lin, Y.H.; Chang, K.H.; Hung, L.Y.; Teng, C.J. Posaconazole for the prophylaxis of invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia: Is it still useful outside the clinical trial setting? *Ther. Adv. Hematol.* **2020**, 11, 2040620720965846.
- Rausch, C.R.; DiPippo, A.J.; Jiang, Y.; DiNardo, C.D.; Kadia, T.; Maiti, A.; Montalban-Bravo, G.; Ravandi, F.; Kontoyiannis, D.P. Comparison of Mold Active Triazoles as Primary Antifungal Prophylaxis in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in the Era of Molecularly Targeted Therapies. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, 75, 1503–1510.
- ✓ Yang, E.; Choi, E.J.; Park, H.S.; Lee, S.O.; Choi, S.H.; Kim, Y.S.; Lee, J.H.; Lee, J.H.; Lee, K.H.; Kim, S.H. Comparison of invasive fungal diseases between patients with acute myeloid leukemia receiving posaconazole prophylaxis and those not receiving prophylaxis: A single-center, observational, case-control study in South Korea. *Medicine* **2021**, 100, e25448.
- ✓ Hsu, A.; Matera, R.; Vieira, K.; Reagan, J.L.; Farmakiotis, D. Antifungal prophylaxis during 7 + 3 induction chemotherapy for acute myeloid leukemia is associated with improved survival, in a setting with low incidence of invasive mold infections. *Support. Care Cancer* **2021**, 29, 707–712.

İlginç bir şekilde, daha yüksek bir insidansı bildiren tek çalışma %7,9 ile oral posakonazol süspansiyon kullanımıyla bu da düşük posakonazol plazma konsantrasyonlarından kaynaklanmaktaydı.

- ✓ Michallet, M.; Sobh, M.; Morisset, S.; Deloire, A.; Raffoux, E.; de Botton, S.; Caillot, D.; Chantepie, S.; Girault, S.; Berthon, C.; et al. Antifungal Prophylaxis in AML Patients Receiving Intensive Induction Chemotherapy: A Prospective Observational Study from the Acute Leukaemia French Association (ALFA) Group. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **2022**, 22, 311–318. [

Diğer küf etkili ajanlar (örn. vorikonazol, isavukonazol, ekinokandinler) değişken sonuçlarla kullanılmıştır.

- **Daha az ilaç-ilaç etkileşimine rağmen, isavukonazol ile AFP alan AML hastalarında %5,8 ile %8,3 arasında değişen daha yüksek b-IFD oranları bildirilmiştir**

- ✓ Bose, P.; McCue, D.; Wurster, S.; Wiederhold, N.P.; Konopleva, M.; Kadia, T.M.; Borthakur, G.; Ravandi, F.; Masarova, L.; Takahashi, K.; et al. Isavuconazole as Primary Antifungal Prophylaxis in Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome: An Open-label, Prospective, Phase 2 Study. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, 72, 1755–1763.
- ✓ Bowen, C.D.; Tallman, G.B.; Hakki, M.; Lewis, J.S., II. Isavuconazole to prevent invasive fungal infection in immunocompromised adults: Initial experience at an academic medical centre. *Mycoses* **2019**, 62, 665–672.
- ✓ Fontana, L.; Perlin, D.S.; Zhao, Y.; Noble, B.N.; Lewis, J.S.; Strasfeld, L.; Hakki, M. Isavuconazole Prophylaxis in Patients With Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, 70, 723–730.

- **Retrospektif analizler, vorikonazol ile AFP alan HM hastalarında yaklaşık %3'lük bir b-IFD insidansı bildirmiştir.**

- ✓ Bui, V.; Walker, S.A.; Elligsen, M.; Vyas, A.; Kiss, A.; Palmay, L. Voriconazole prophylaxis in leukemic patients: A retrospective single-center study. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2020**, 26, 873–881.

- **Ekinokandin ile AFP bazı çalışmalarda yüksek oranda b-IFD ile sonuçlanırken**

- ✓ Cattaneo, et al. High Incidence of Invasive Fungal Diseases in Patients with FLT3-Mutated AML Treated with Midostaurin: Results of a Multicenter Observational SEIFEM Study. *J. Fungi* **2022**, 8, 583.
- ✓ Gomes, M.Z.; Jiang, Y.; Mulanovich, V.E.; Lewis, R.E.; Kontoyannis, D.P. Effectiveness of primary anti-Aspergillus prophylaxis during remission induction chemotherapy of acute myeloid leukemia. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, 58, 2775–2780.

- **Diğer bazı çalışmalarda sonuç vermemiştir.**

- ✓ Aldoss, I.; et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv.* **2019**, 3, 4043–4049.
- ✓ Epstein et al. Micafungin versus posaconazole prophylaxis in acute leukemia or myelodysplastic syndrome: A randomized study. *J. Infect.* **2018**, 77, 227–234.
- ✓ El Cheikh, et al. Micafungin prophylaxis in routine medical practice in adult and pediatric patients with hematological malignancy: A prospective, observational study in France. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2019**, 94, 268–273.

- AML’de tedavi seçenekleri, AML’nin patogenezindeki mutasyonların tespit edilmesi, genomik ve moleküler değişikliklerin daha iyi anlaşılmasıyla hedefe yönelik tedavilere ve bunların standart tedavilerle kombinasyonuna kaymıştır.
- Hedefe yönelik bu tedavilerle GENEL SAĞ KALIM ve TAM İYİLEŞME oranlarında artış izlenmiştir.

❑ Hedefe yönelik tedaviler:

- ✓ Bcl-2 inhibitörleri: venetoclax
- ✓ FLT3 inhibitörleri: midostaurin, gilteritinib, kizartinib, sorafenib
- ✓ Anti-CD33 antikorlar: gemtuzumab ozogamisine
- ✓ IDH inhibitörleri: ivosidenib, enasidenib
- .
- HMA (azasitidin, desitabin), midostaurin ile azollerin kullanımında doz ayarına gerek yoktur.
- **Bu yeni tedavilerle invaziv fungal enfeksiyon oranları çok değişkendir (%3-12,6 arası). ve Ekinokandinler veya Flukonazol alan hastalar yüksek bir yüzdeyi oluşturmuştur.**
- Bu yeni tedavilerle IFD'lerin insidansı büyük ölçüde değişkendir ve AFP'ye olan ihtiyaç ve etkinlik hakkında çok az veri mevcuttur

Antifungal Treatment Duration in Hematology Patients With Invasive Mold Infections: A Real-life Update

Vera Portillo,¹ Silvio Ragozzino,^{2,3} Elisavet Stavropoulou,³ Celine El-Khoury,³ Pierre-Yves Bochud,³ Frederic Lamoth,^{3,4} Nina Khanna,^{2,3} and Dionysios Neofytos^{1,2}; for the Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS)

¹Division of Infectious Diseases, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland, ²Division of Infectious Diseases, University Hospital of Basel, Basel, Switzerland, ³Service of Infectious Diseases, Department of Medicine, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, and ⁴Institute of Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

- Ampirik veya hedefe yönelik tedaviyi başlatmak ne kadar kolay olursa olsun tedaviyi bırakmak çok daha karmaşık ve verilmesi zor bir karar olabilir.
- klinik pratikte tedavi süresi, 12 hafta olup, gerçek hayattaki veriler yetersiz kalmıştır.
- Uluslararası kılavuzlar ve uzman görüşleri, tedavi yanıtına ve hastanın net immünosupresyon durumuna bağlı olarak invaziv aspergilloz (IA) ve mukormikozis hastalarında sırasıyla en az **3-6** aylık tedavi önermektedir
- Avrupa kılavuzları ise 50 haftaya kadar uzayabilen tedavi sürelerinden bahsetmektedir.
- Uzun tedavi süreçleri, toksisitelerle ilişkili nedenlerden dolayı antifungal ajanların sık sık değiştirilmesine yol açabilir.

İFi yönetiminde 10 altın kural

1. Antifungal **profilaksiyi** gerçekten ihtiyacı olan hastalarla **sınırlayın**
2. **Ampirik ve hedefe yönelik** antifungal tedavi arasındaki boşluğu azaltmak için yeni teşhis teknikleri uygulamaya çalışın
3. Kritik hastalarda risk faktörlerine dayalı olarak derhal “**erken**” **antifungal tedaviye** başlayın
4. Hastanın klinik tablosuna ve altta yatan durumuna göre en uygun antiffungali seçin
5. Yeterli kaynak kontrolünü sağlayın
6. Yeterli doz kullanın: Düşük doz dirençle ilişkilidir. **Vorikonazol ve posakonazol alan tüm hastalara TDM** uygulayın
7. Teşhisi doğrulamak veya dışlamak ve hastalığın klinik evrimini izlemek için biyobelirteçler uygulayın (galaktomannan, CAGTA, Beta-d-glukan, T2MR)
8. 72-96 saatte ‘erken’ uygunsuz tedaviyi durdurun
9. Mümkün olduğunda de-eskalasyon yapın
10. Tedavi süresini kontrol edin

ÖZETLE

- ❖ İFİ hastalarının klinik yönetiminde, lokal epidemiyolojik veriler, antifungal ajanlara karşı direnç profili ve bunların farmakolojik ve ekonomik yönleriyle birlikte klinik deneyimin de önemi vardır
- ❖ Antifungal yönetiminin bir ekip işi olduğu, her zaman disiplinler arası iletişimin gerekli olduğu akılda tutulmalıdır.

SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER