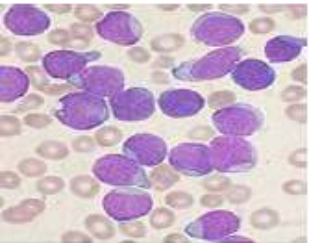




# Hematolojik Maligniteli Hastalarda İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar Risk Faktörleri ve Hangi Hastalar Daha Önemli?

Dr.Nevin İnce  
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji



# Sunum planı

- Hematolojik malignite ve invaziv fungal etkenler
- HM' de IFE riskinin belirlenmesi neden önemli?
- Riski belirleyen faktörler
  - Konak, etkenler ve çevre
- Hangi hastalar önemli?
- Eve gidecek mesajlar



## Risk factors and prophylaxis against invasive fungal disease for haematology and stem cell transplant recipients: an evolving field

Abby P. Douglas & Monica A. Slavin

### REVIEW

Risk stratification for invasive fungal infections in hematological malignancies: SEIFEM recommendations

Livio Pagano<sup>a,\*</sup>, Alessandro Busca<sup>b</sup>, Anna Candoni<sup>c</sup>, Chiara Cattalini<sup>d</sup>, Gianpaolo Nadali<sup>e</sup>, Leonardo Potenza<sup>b</sup>, Domenico Russo<sup>f</sup>, Mario Tosi<sup>g</sup>, Franco Aversa<sup>h</sup>, on behalf of SEIFEM (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne) Group. Other Authors:

Federica Lessi<sup>7</sup>, Marianna Criscuolo<sup>1</sup>, Francesca Farina<sup>8</sup>, Maria Chiara Tisi<sup>1</sup>, Gloria Turri<sup>4</sup>, Angelica Barone<sup>9</sup>, Angelica Spolzino<sup>6</sup>, Maria Ilaria Del Principe<sup>10</sup>, Angela Maria Quinto<sup>7</sup>, Roberta Di Blasi<sup>1</sup>, Laura Maracci<sup>11</sup>, Mitja Nabergoj<sup>7</sup>, Benedetta Cambò<sup>6</sup>, Anna Pegoraro<sup>3</sup>, Francesco Marchesi<sup>12</sup>, Silvia Pascale<sup>13</sup>, Angela Passi<sup>2</sup>, Melania Carlisi<sup>14</sup>, Nicola Polverelli<sup>5,15</sup>, Barbara Beggia<sup>16</sup>, Benedetta Rambaldi<sup>5</sup>, Lucia Prezioso<sup>6</sup>, Marco Sanna<sup>17</sup>

FEN  
KANSER HASTALARINDA

Kanser Hastalarında  
İNVAZİV FUNGAL  
İNFEKSİYONLAR

Editorler  
Hamdi AKAN  
Murat AKOVA

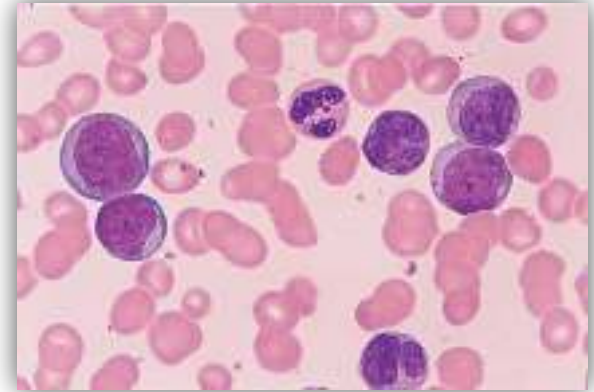
## Recommendations for Risk Categorization and Prophylaxis of Invasive Fungal Diseases in Hematological Malignancies: A Critical Review of Evidence and Expert Opinion (TEO-4)

*Hematolojik Malignitelerdeki İnvazif Fungal Enfeksiyon Riskinin Belirlenmesi ve Profilaksi: Kanıtlara Eleştirel Bakış ve Türk Uzman Görüşleri (TUG-4)*

Can Boğa<sup>1</sup>, Zahit Bolaman<sup>2</sup>, Seçkin Çağırğan<sup>3</sup>, İhsan Karadoğan<sup>4</sup>, Mehmet Ali Özcan<sup>5</sup>, Fahir Özkalemkaş<sup>6</sup>, Rabin Saba<sup>7</sup>, Mehmet Sönmez<sup>8</sup>, Esin Şenol<sup>9</sup>, Hamdi Akan<sup>10</sup>, Murat Akova<sup>11</sup>

# Hematolojik malignite?

- Akut lösemi
- AML
- MDS
- Kök hücre nakilleri
- ALL
- Lenfoma
- Polisitemia vera
- Aplastik anemi....



# Hematolojik malignitelerde ortaya çıkan immun yetmezlik türleri

Tanı	İmmunyetmezlik türü
Akut lösemi	Nötropeni/nötrofil fonksiyon bozukluğu Cilt ve mukoza harabiyeti Tedavi ilişkili hücresel ve humoral imm. bzk Trombositopeni (yara iyileşmesinde bozukluk)
Lenfoma	Hücresel immunité bzk Nötropeni ve deęişen humoral immunité
KLL	Humoral immunité bzk Hücresel immunité bzk
MM	Humoral immunité bzk Nötropeni (son dönem hastalık ve tedavi ilişkili)

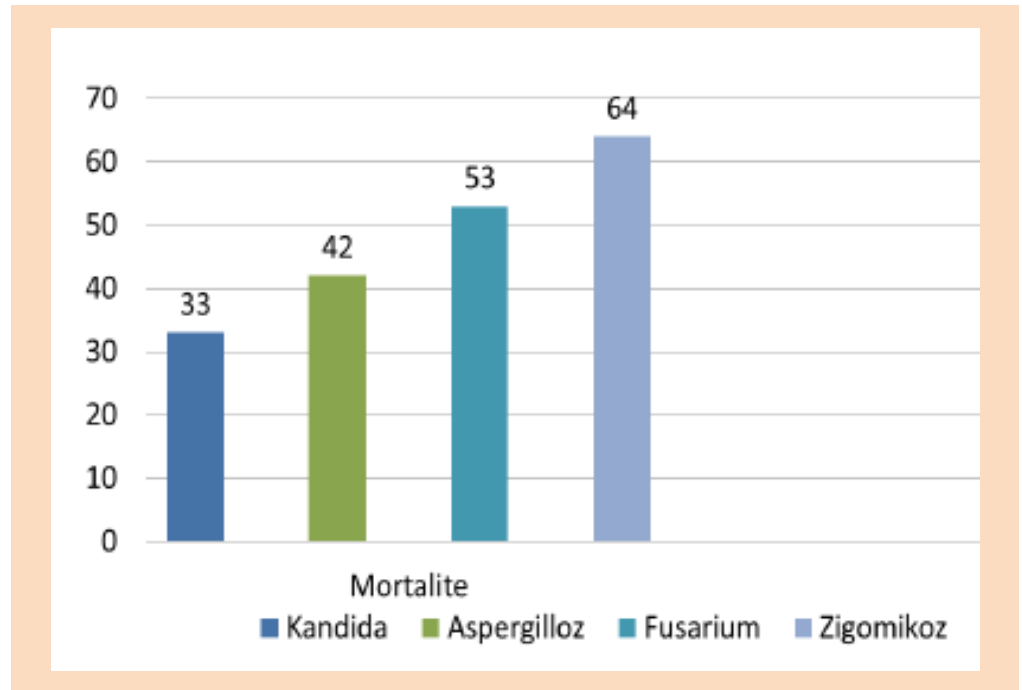
# Fungal etkenler-Epidemiyoloji

## MAYA

- **Candida**
  - *Albicans*
  - *Non albicans*
- Cryptococcus
- Trichosporon
- M.furfur

## KÜF

- **Aspergillus**
- Zygomycetes
- Fusarium
- Scedosporium
- Sporothrix schenckii





**Table 1.** Incidence of mold and yeast infections in patients with different types of hematologic malignancies.

HM	No. of patients	No. of IFI (incidence)	Molds		Yeasts	
			No. cases	Incidence %	No. cases	Incidence %
AML	3012	373 (12%)	239	7.9	134	4.4
ALL	1173	77 (6.5%)	51	4.3	26	2.2
CML	596	15 (2.5%)	14	2.3	1	0.2
CLL	1104	6 (0.5%)	5	0.4	1	0.1
NHL	3457	54 (1.6%)	30	0.9	24	0.7
HD	844	6 (0.7%)	3	0.35	3	0.35
MM	1616	7 (0.5%)	4	0.3	3	0.2
Total	11802	538 (4.6%)	346	2.9	192	1.6

HM: hematologic malignancies; AML: acute myeloid leukemia; ALL: acute lymphoid leukemia; CML: chronic myeloid leukemia; CLL: chronic lymphoid leukemia; NHL: non-Hodgkin's lymphoma; HD: Hodgkin's disease; MM: multiple myeloma; IFI: invasive fungal infection.

AML ve Allojenik kök hücre nakil hastalarında İFE oranı daha fazla

# Hematolojik malignitelerde İFE risk belirlenmesi neden önemli?

- Riskin belirlenmesi, mortalite ve morbidite oranlarında azalmaya neden olur
- Tanı olanaklarındaki tüm ilerlemeye rağmen hızlı ve güvenilir yöntemlerin olmayışı riskin belirlenmesini önemli kılar
- Riskin belirlenmesi ile erken tanı ve tedavi, uzun yatışları ve planlı tedavide gecikmeleri engeller
- Gereksiz maliyet, ilaç etkileşimleri ve direnç azaltılabilir
- Risk belirlenmesi, antifungal profilaksiste doğru yaklaşımı getirir



İFE için risk skorlama sistemi Őu anda mevcut değil

Onun yerine risk gruplarından söz edilebilir



# İnvaziv fungal enfeksiyon riskini belirleyen üç ana faktör

- Hastalık-konak
  - Hematolojik malignansinin tipi, nötrofil sayısı ve fonksiyonları
  - Yaş, ek hastalıklar, malnütrisyon ve genetik
  - Nakil türü
- Enfeksiyon etkeni
  - Toksin, enzim, demir metabolizması, boyutu, büyüme hızı ve adezyon molekülleri
- Çevre ile ilgili faktörler
  - Mevsim, hava kalitesi, coğrafi lokalizasyon, inşaat, HEPA filtre

**Risk faktörleri dinamik bir süreçtir, örneğin lenfoma !!!**

# Hasta faktörleri

- Yaş (>40)
- Beslenme ve metabolik durum
  - DM ve hiperglisemi (>200 mg/dl), özellikle mukormikozis ve Fusarium riski artar
  - Hipoalbuminemi; allojenik KHN de artmış İFE riski
- Genomik yapı, risk?
  - TLR 4, dectin-1, pentraxin 3 eksikliği
    - Daha fazla çalışma gerekli
  - Mikrobiyom (mucor yatkınlığı?)



RESEARCH ARTICLE

# Polymorphisms of Dectin-1 and TLR2 Predispose to Invasive Fungal Disease in Patients with Acute Myeloid Leukemia

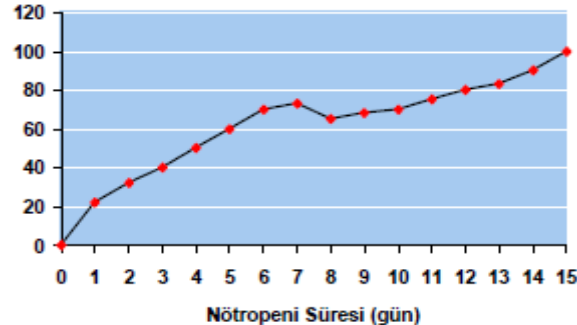
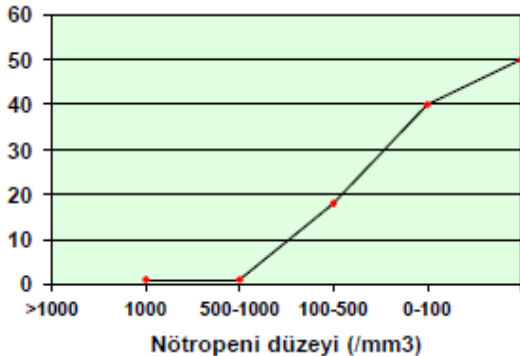
Mike Fischer<sup>1</sup>, Baerbel Spies-Weisshart<sup>1</sup>, Karin Schrenk<sup>1</sup>, Bernd Gruhn<sup>2</sup>, Susan Wittig<sup>2</sup>, Anita Glaser<sup>3</sup>, Andreas Hochhaus<sup>1</sup>, Sebastian Scholl<sup>1</sup>, Ulf Schnetzke<sup>1</sup>\*

Bu çalışmada dectin-1 ve TLR2 polimorfizmi pulmoner IFE riskini artırdığı saptanmış

# Tedavi ilişkili faktörler

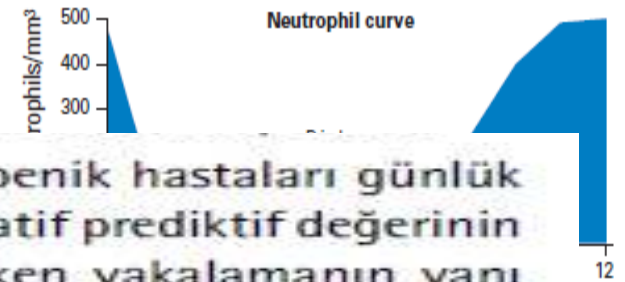
## • Nötropeni derinliği ve süresi

- Genel kabul edilen risk faktörüdür ( $ANC < 100/mm^3$  ve  $> 10$  gün)
- Nötrofil sayısı  $< 100/mm^3$  (3 haftadan fazla)-yüksek risk (IFE  $> \%10$ )
- Nötrofil sayısı  $< 500/mm^3$  (5 haftadan fazla)-yüksek risk (IFE  $> \%10$ )
- Nötrofil sayısı,  $100-500/mm^3$  (3-5 hafta)- orta risk (IFE  $\sim \%10$ ) veya
- Lenfopeni ile eşlik eden lökopeni ( $100-500/mm^3 < 3$  haftadan az)





Index to Predict Invasive Mold Infection in High-Risk Neutropenic Patients Based on the Area Over the



**Sonuç:** D-indeks ve özellikle k-D-indeks nütropenik hastaları günlük değerlendirmede kullanılabilecek bir testtir. Negatif prediktif değerinin yüksek olması nedeni ile İFE olan hastaları erken yakalamamanın yanı sıra, İFE'yi dışlamak için de etkili bulunmuştur.

DO  
Tur

12

## D-index: A New Scoring System in Febrile Neutropenic Patients for Predicting Invasive Fungal Infections

D-index: Febril Nütropenik Hastalarda İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının Tanımlanmasında Yeni Bir Skorlama Sistemi

Gülden Yılmaz<sup>1</sup>, Belgin Coşkun<sup>1</sup>, Atilla Elhan<sup>2</sup>, Alpay Azap<sup>1</sup>, Hamdi Akan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Ankara, Turkey

**D indeksi:** nütrofil eğrisi altında kalan alan

**C-D indeksi:** Nütropenin ilk başladığı günden İFE belirtilerinin başladığı güne kadar çizilen nütrofil eğrisi alanı

# Tedavi ilişkili faktörler-devam

## • Kortikosteroidler

- Makrofaj ve monositlerin konidiaları öldürücü yeteneğini bozar,
- Kemotaksis ve oksidatif süreci engeller
- 4 haftadan uzun sürede prednisolon kullanımı İFE riskini artırır
- Steroid dozu doğrudan invaziv aspergillozis ile orantılıdır  
(2 mg/kg yerine 3 mg/kg kullanmak riski 2 kat artırmakta)
- Son bir çalışmada GVHH için ilk 4 hafta süreyle 55 mg/kg prednisolon kullanılması İFE riskini artırdığı gösterilmiştir

# Tedavi ilişkili faktörler-devam

- **Kemoterapi ajanları**

- Sitarabin, yaygın mukozit-orta düzey risk
- Azasitadin, düşük risk
- Pürin analogları, Kladribin İFE riskini artırır
- Alemtuzumab, infliximab (monoklonal antikor), pürin analogları ve steroidlerle birlikte İFE riskini artırır

- Mukotoksik rejimler-candida için risk
- Lökopenik rejimler-aspergillus için risk

# Hematolojik malignensinin tipi/nakil türü?

## Yüksek İFE riskine sahip olan durumlar

- AML/MDS (Akut miyeloid lösemi/miyelodisplastik sendrom)
  - Remisyon indüksiyon kemoterapisi alanlar/nüx AML
- Allojenik kök hücre nakli
  - Kord kanı, HLA uyumsuz nakil

# AML

- Heterojen bir hastalık, İFE insidansı lösemnin tipine bağlı (%10-25)

- Özellikle İnvaziv küf enfeksiyonları için

Kemoterapi öncesinde risk faktörleri;

- BK>50.000/mm<sup>3</sup>
- KOAH, ev yenileme, mesleki maruziyet, zayıf performans

Kemoterapi sonrası risk faktörleri;

- Nötropeni süresi ve yaygın özefajit

- İndüksiyon-remisyon tedavisi

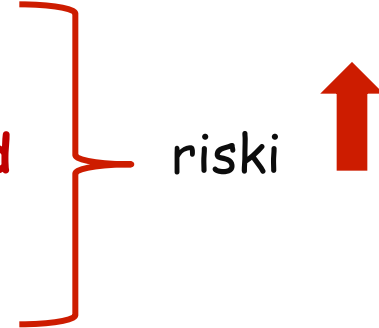
**TABLE 1. Risk Factors for IFIs in AML according to Leukemia, Host, Treatment and Fungal Exposure.**

Leukemia Related	Host Related	Treatment Related Factors	Fungal Exposure
Lower Probability of CR (Adverse Cytogenetic/gene mutation profiles; WBC > 50,000/ $\mu$ L; Secondary AML)	Age > 65 yrs	Expected treatment related severe and prolonged neutropenia (ANC < 100/ $\mu$ L for > 10 d)	Rooms without HEPA filtration; Building constructions or renovations/ recent house renovation
Baseline neutropenia with ANC < 500/ $\mu$ L for > 7 d; MDS-related phagocytic dysfunction.	Organ dysfunction with High comorbidity index or Poor Performance status ( $\geq 2$ )	Highly mucotoxic regimen	Documented Airway Colonization By Aspergillus species
Leukemia Status: Relapse-Refractory > First Induction > Consolidation	Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Active Smoking	Mucositis grade $\geq 3$ for > 7 days, especially if involving lower gut.	Prior Aspergillosis
Persistence of Day 15 Bone Marrow Blast Cells	Immunity polymorphism		Multisite colonization by Candida species.
No CR by end of induction phase	Pharmacogenomics of antineoplastic drugs		Jobs with high exposure (farming, gardening, construction work)



## ALL

- AML ve kök hücre nakli ile kıyaslandığında **nispeten daha az risk**
- >55 yaş, AML benzeri agresif kemoterapi riski artırmakta
- Erişkin ALL de IFE risk belirlenmesi halen net değil, tartışmalı
  - Relaps ve refrakter hastalık
  - Uzamış nötropeni, **yüksek doz steroid**
  - BFM95 tedavi protokolü
- Monoklonal antikor tedavileri ile ilgili IFE bildirilmemiş
- Çocukluk çağı ALL- düşük risk



## MDS

- Granülositik defektler
- Miyeloperoksidaz, lizozim, elastaz ve katepsin fonksiyonel anormallığı ile birlikte
- İleri yaş
- Komborbid faktörlerin varlığı
- Aşırı Fe yükü
- Son çalışmalarda azasitidin bazlı tedavilerde risk artmış

**YİNE DE MDS' da İFE RİSKİ AML 'ye KIYASLA DÜŞÜK**

## Diğer lenfoproliferatif hastalıklar

- Kronik lenfositik lösemi (KLL), bazı mutasyonlarda risk artar
- Small lenfositik lenfoma (SLL)
- Diffüz büyük hücreli lenfoma
- Non hodgkin lenfoma, standart ted' de risk yok
- Hodgkin lenfoma (!) (risk yok)
- Multipl miyeloma



### Ortak risk faktörü UZAMIŞ NÖTROPENİ

- Hastalığın başında düşük olan risk, zamanla kümülatif nedenlerle artabilir (yaklaşık %15)

# Hematopoetik kök hücre nakilleri

- **Otolog nakil-orta risk (%0.4-4)**

- Ağır miyelosupresyon ve miyeloablasyona yol açarak nötropeni ön planda olan bir risk oluşturur



- ✓ Önceki fungal enfeksiyon
- ✓ Kandida kolonizasyonu
  - ✓ Nötropeni süresi
- ✓ Steroid tedavi süresi
- ✓ Fludarabin kullanımı
- ✓ Hastalığın evresi

# Hematopoetik kök hücre nakilleri

- **Allojenik nakil** (HLA uyumsuz, akraba dışı, haploidentik, kord kanı)

## **Yüksek risk (%7-15)**

- Nötropeniye ek olarak tama yakın lenfosit yokluğu
- Yeniden toparlanma sadece Kİ toparlanmasını değil, immun sistemin verici kaynaklı yeniden yapılanmasını da içerir



# Hematopoetik kök hücre nakilleri

## Allojenik nakil

### Nakil sırası/öncesinde risk F

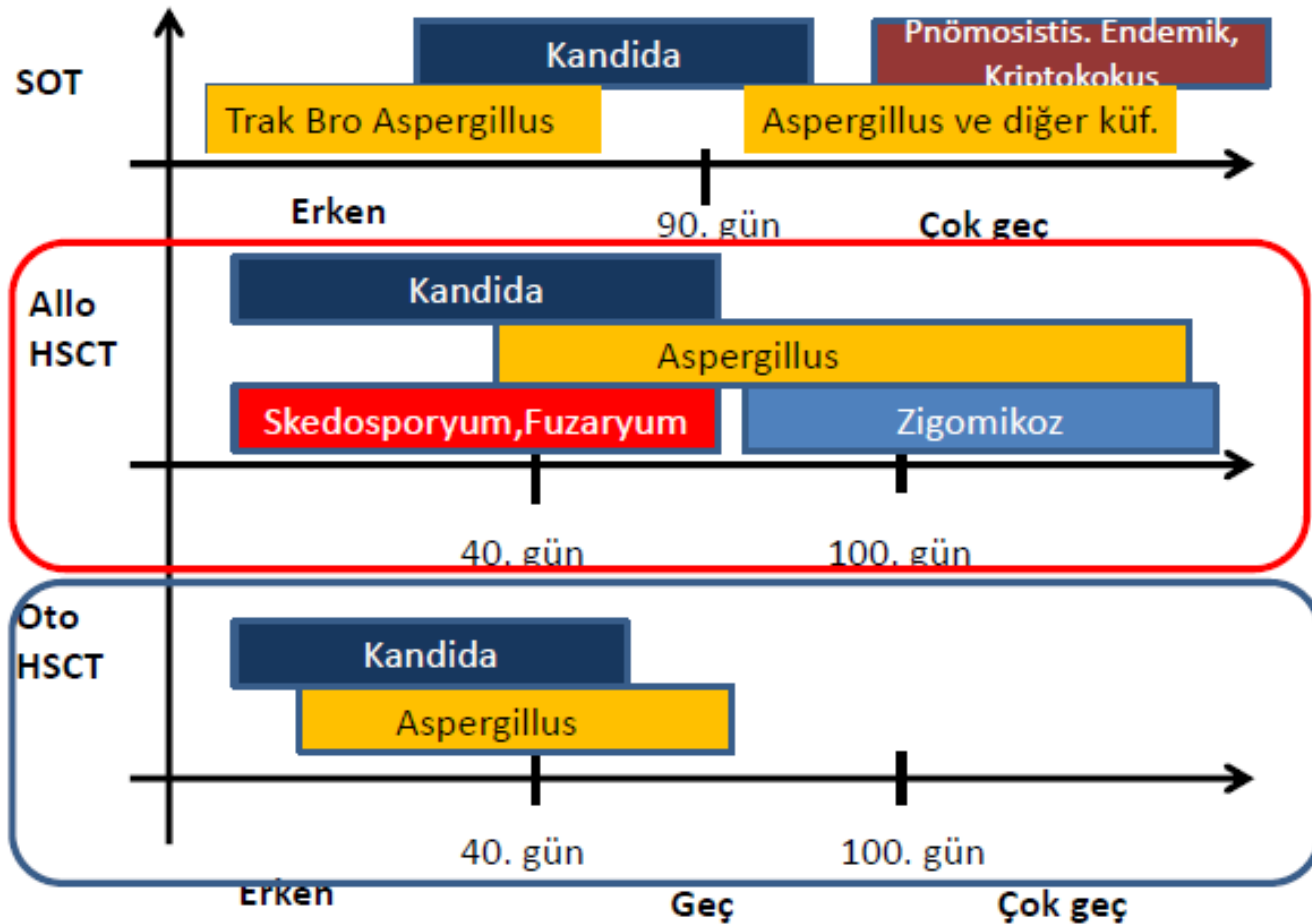
- Aktif akut lösemi
- Tam remisyon değilse
- Kord kanı nakli
- Multipl faktörler
  - Alternatif donör
  - Fe aşırı yükü
  - Erken CMV enfeksiyonu
  - Akut GVHH
- Önceki fungal enfeksiyon

### Nakil sonrası risk F

- Grade 3 veya 4 GVHH
- Steroide cevapsız Grade 2 GVHH
- Sekonder nötropeni
- Multipl faktörler
  - Alternatif donör
  - Erken CMV
  - Bir haftadan uzun steroid

- Yaş, AML/MDS?
- Polimorfizm gen varlığı (TLR-4, Dectin-1, pentraxin)
- Çevresel aspergillus spor yükü





Person AK Infect Clin North Am 2011

# Fungal etkene göre risk faktörleri

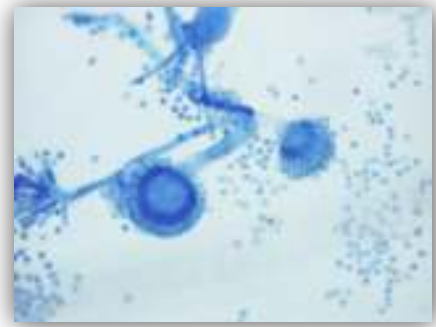
- Son yıllarda fungal etken epidemiyolojisinde değişiklik
  - Öncesinde antifungal kullanımı nedeniyle
- Sık karşılaşılan invaziv fungal etkenler
  - mayalar
    - *Candida albicans* ve non albicans türleri
  - küfler
    - *Aspergillus*
    - *Mucor*
    - *Fusarium, scedesorium*

# Kandidemi



- Akut lösemi remisyon induksiyon tedavisi sonrası
  - **Tedavi ilişkili yaygın mukozit**
  - Yüksek doz Ara-C
  - Kök hücre nakli hazırlık rejimi sonrası ilk 3 hafta
  - Nötropeni döneminde **birden fazla alanda maya kolonizasyonu**- yüksek risk
  - Santral venöz kateter olmaması-düşük risk

# Aspergillozis



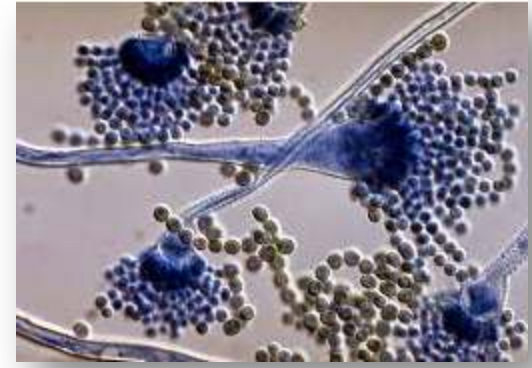
- Dirençli veya nüks akut lösemi
- AML, MDS ve ALL için yoğun kemoterapi
- **Allojenik kök hücre nakli ve GVHH**
- Uzun ve derin immun miyelosupresyon (>21 gün nötrofil <200/mm<sup>3</sup>)
- Solid organ transplantasyonu
- Nötropeni ve steroid kullanımı
- Önceki İA
- **Çevrede yoğun fungal spor varlığı** risk artar
  - Pozitif basınçlı HEPA filtreli oda, risk azalır
  - Standart otolog HKHN, risk düşük

# Mukormikozis

- Uzun süreli hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz!
- Uzamış (>3 hafta) ve ciddi (nötrofil<200) nötropeni
- Uzamış yüksek doz steroid tedavisi
- Aşırı Fe yükü, desferrioksamin tdv
- Yüksek riskli kök hücre nakli
- GVHH ve steroid ile tedavisi
- Kolonizasyon ve çevresel temas
- Relaps lösemi



# Çevresel faktörler



- Küf mantarları; hava, su ve toprakta bulunur
- Hastane içi veya yakınında inşaat, yapım onarım çalışmaları
- Yüksek sıcaklık, kuru hava
- Hastane odaları (HEPA filtre önerilmekte, LAF maliyetli)
- İş veya hobi (Çiftçilik, bahçecilik, ormancılık....)
- Şehirde yaşamak?
- Sigara kullanımı

# Hangi hastalar daha önemli?

## Tüm immunsuprese hastalar önemli

Enfeksiyon, Hematoloji, Onkoloji bölümlerinin çalışma ve derlemeleri sonrasında risk faktörleri gruplandırılmaya çalışılmış

## Yüksek risk kategorisinde olanlar

Antifungal profilaksi





Contents lists available at ScienceDirect

## Blood Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/blre](http://www.elsevier.com/locate/blre)



### REVIEW

## Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations

Livio Pagano <sup>a,\*</sup>, Alessandro Busca <sup>b</sup>, Anna Candoni <sup>c</sup>, Chiara Cattaneo <sup>d</sup>, Simone Cesaro <sup>e</sup>, Rosa Fanci <sup>f</sup>, Gianpaolo Nadali <sup>g</sup>, Leonardo Potenza <sup>h</sup>, Domenico Russo <sup>i</sup>, Mario Tumbarello <sup>j</sup>, Annamaria Nosari <sup>k</sup>, Franco Aversa <sup>l</sup>, on behalf of SEIFEM (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne) Group. Other Authors:

## Table 4

Risk stratification of HMs for diagnosis, phase and kind of treatment.

### High risk

AML undergoing Induction CHT with any of the following Risk Factors: Neutropenia at baseline, low CR probability (Adverse K, secondary AML), age > 65 yrs., significant pulmonary disfunction, high e-TRM score.

AML with Prior IA

AML undergoing salvage regimens for Relapsed/Refractory disease.

Allogeneic Stem Cell transplantation

(from donors other than a matched sibling donor, patients active HM, GVHD requiring high-dose steroids and history of previous IFI)

MDS/AML receiving azacitidine as salvage therapy after intensive regimens

Acute lymphoblastic leukemia: elderly patients ( $\geq 55$  y); intensive pediatric regimens (induction); HD dexametazone; previously treated (relapsed/refractory)

AML

İndüksiyon KT

Başlangıçta nötropeni

Yaş>65

Düşük remisyon

Önceki IA

Relaps ve refrakter AML

Allojenik kök hc nakil

Steroid gerektiren

GVHH

Yoğun rejim sonrası

kurtarma tedavisi olarak

azasitidin alan MDS/AML

ALL

yaş $\geq$ 55

Steroid

## Intermediate risk

AML not meeting criteria for High or Low Risk groups.



ELSEVIER

Contents lists

Bloc

journal homepage: w

### REVIEW

Risk stratification for invasive fungal infections in hematological malignancies: SEIFEM review

Livio Pagano<sup>a,\*</sup>, Alessandro Busca<sup>b</sup>, Anna Candoni<sup>c</sup>, Gianpaolo Nadali<sup>d</sup>, Leonardo Potenza<sup>b</sup>, Domenico Frasca<sup>e</sup>, Franco Aversa<sup>f</sup>, on behalf of SEIFEM (Sorveglianza Group). Other Authors:

Allogeneic Stem Cell transplantation (from matched sibling donors, patients in complete remission with no evidence of GVHD and no previous IFI)

MDS with IPSS > 1.5 treated with azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup> for 7 days

MDS during the first 2–3 cycles of AZA/Decitabine

Acute Lymphoblastic Leukemia: Adults (30–54 y);

Standard induction chemotherapy; Intensive consolidation treatment; TKI + reduced cht (Ph + ALL)

Autologous Stem Cell Transplantation: Previous IFI;

>3 lines of therapy (disease burden); Prolonged neutropenia (ANC <500/mm<sup>3</sup> for more than 14 days);

corticosteroid therapy; Colonization by *Candida* spp.; Previous Fludarabine treatment

CLL treated with multiple lines of CTX Multiple myeloma in 3 or more lines or during ASCT DLBCL relapsed/refractory HD if treated with “escalating BEACOPP”



---

Low risk

---

AML <45 yrs.; Undergoing first remission-induction or consolidation CHT and without ANY Risk Factors for IFI

APL treated with ATRA/ATO



Contents lists available

Blood Re

journal homepage: www.e

REVIEW

Risk stratification for invasive fungal infections in hematological malignancies: SEIFEM recommendations

Livio Pagano<sup>a,\*</sup>, Alessandro Busca<sup>b</sup>, Anna Candoni<sup>c</sup>, Chiara Gianpaolo Nadali<sup>g</sup>, Leonardo Potenza<sup>h</sup>, Domenico Russo Franco Aversa<sup>i</sup>, on behalf of SEIFEM (Sorveglianza Epidemiologica Gruppo). Other Authors:

Acute Lymphoblastic Leukemia: Younger adults (30 y);

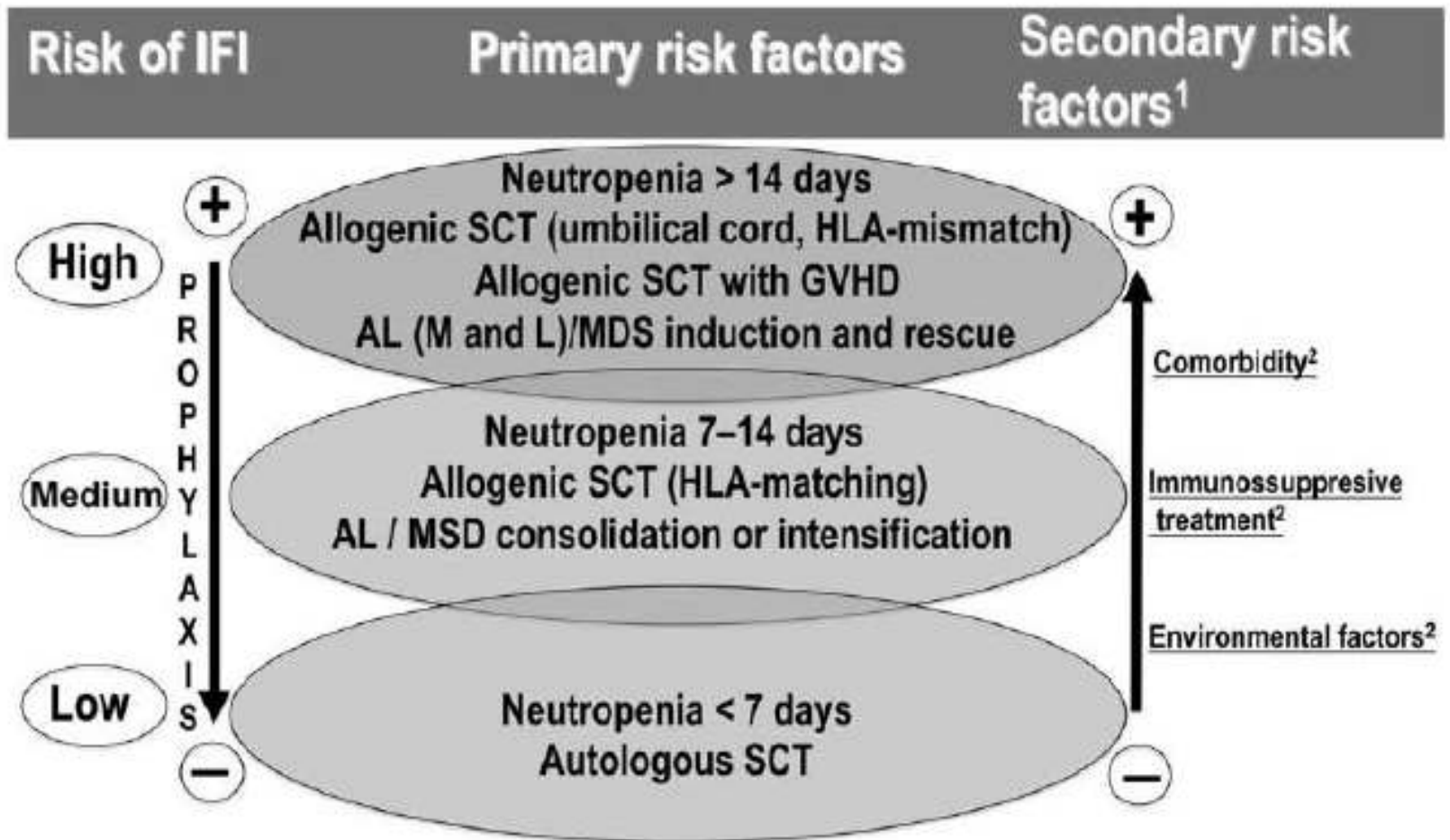
Maintenance treatment (complete remission);

TKI + steroids (Ph + ALL)

MPN (Chronic Myeloid Leukemia, Essential Thrombocytopenia, Idiopathic Thrombocytopenia, Polycythemia Vera)

Low or high grade NHL, CLL, MM, HD treated with conventional frontline chemotherapy

# IFI İçin Risk Faktörleri



# IFI için Sekonder Risk Faktörleri

Comorbidity	Immunosuppressive treatment	Environmental factors
<ul style="list-style-type: none"><li>Age &gt; 65 years</li><li>Advanced disease</li><li>Previous invasive fungal infection</li><li>Iron overload</li><li>Metabolic acidosis</li><li>Non-controlled hyperglycemia</li><li>Cytomegalovirus infection</li><li>Infection caused by respiratory virus</li><li>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)</li><li>Renal failure</li><li>Liver failure</li><li>Malnutrition</li><li>Genetic polymorphisms (MBL, TLR4-2 ...)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Prolonged corticosteroid treatment</li><li>Alemtizumab</li><li>Citarabine at high doses</li><li>Anti-TNF agents</li><li>High doses of total body irradiation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Building work in the neighboring rooms without HEPA filters</li></ul>

HEPA: High-efficient-particulate-air; TNF: Tumor necrosis factor; MBL: Mannan binding lectin; TLR4-2: Toll-like receptors







**Letters to Editor**

**Defining Invasive Fungal Infection Risk in Hematological Malignancies: A New Tool for Clinical Practice**

Keywords: Hematological Malignancy; Fungal Infections; Infection Risk.

**Hematolojik malignansilerde klinikte uygulanabilecek  
pratik konsultasyon aracı**

**Table 1 (part 1). IFI risk table:** risk categories and their related risk factors are reported in the first and second column of the table, respectively; the HMs are listed in the first row of the table.

Categories	Risk Factors	HSCT	ASCT	AML	MDS	ALL	MPN	NHL HL	CLL	MM	
Patient	Age > 65	Red		Red	Yellow	Red					
	Age 55-65	Red				Red					
	Age 30-54	Yellow		Green		Yellow					
	Male sex					Yellow		Yellow			
Comorbidities	PS $\geq$ 2	Red		Red				Yellow			
	Previous IFI	Red	Yellow	Red		Yellow		Yellow	Yellow	Yellow	
	Iron overload	Red			Yellow						
	Diabetes	Red									
	Prior respiratory disease	Red		Red		Yellow					
	Hypoalbuminemia	Red						Yellow			
	Influenza/parainfluenza virus	Red		Yellow							
	Mucositis $\geq$ 3 for >7 days	Red	Yellow	Yellow							
	Esophagitis >2 (WHO)			Yellow							
	CMV infection	Red									
	Candida multiple colonization	Red	Red	Yellow							
	High e-TRM score <sup>†</sup>			Red							
	Immunity status	Toll-like rec. Polymorphism	Yellow		Yellow						
		Plasminogen polymorphism			Yellow						
Mannose binding lectin polymorphism				Yellow							
Other polymorphism (PTX3, Dectin-1)		Yellow		Yellow							
Lymphocytes dysfunction		Yellow			Yellow			Yellow			
Prolong lymphocytopenia (<300 cells/ $\mu$ L)		Yellow							Yellow		
Environment <sup>††</sup>	Red		Yellow		Yellow						
Neutropenia	Neutropenia at baseline	Red		Red	Yellow						
	Neutropenia <500/ $\mu$ L for >10gg	Red	Red	Yellow		Yellow		Yellow	Yellow	Yellow	



# Eve gidecek mesajlar



- ✓ Hematolojik malignensi 'de İFE insidansı artmıştır
- ✓ Kılavuz ve derlemeler özetle;
  - ✓ **AML, MDS, Allojenik kök hücre nakil hastaları- GVHH** yüksek riskli grup
- ✓ Ortak ve en bilinen risk, **uzamış ve derin nötropeni, lenfopeni**
- ✓ Kemoterapi ilaçları ve steroid risk, **özellikle İA**
- ✓ Yeni ilaçlar, monoklonal antikolar ve genetik -İFE riski, **gelecek vaat ediyor** ama daha fazla çalışmalara gereksinim var
- ✓ **Dinamik** bir süreç

