



Hematolojik Maligniteli Hastalar ve Kök Hücre Nakil Alıcılarında Profilaksi Yaklaşımları

Antifungal Profilaksi

Dr. Gülden ESER KARLIDAĞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği



- IFI'lar, hematolojik maligniteler, KHN alıcılarında hastalığın seyri sırasında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmekte
- Tanı, duyarlık ve özgüllüğü yüksek kolay uygulanabilir maliyet etkin bir test...
 - HRCT, galaktomannan, B-D glukan
- Tanıda ve tedavide gecikme mortaliteyi artırıyor
- Geniş etki spektrumlu antifungallar...

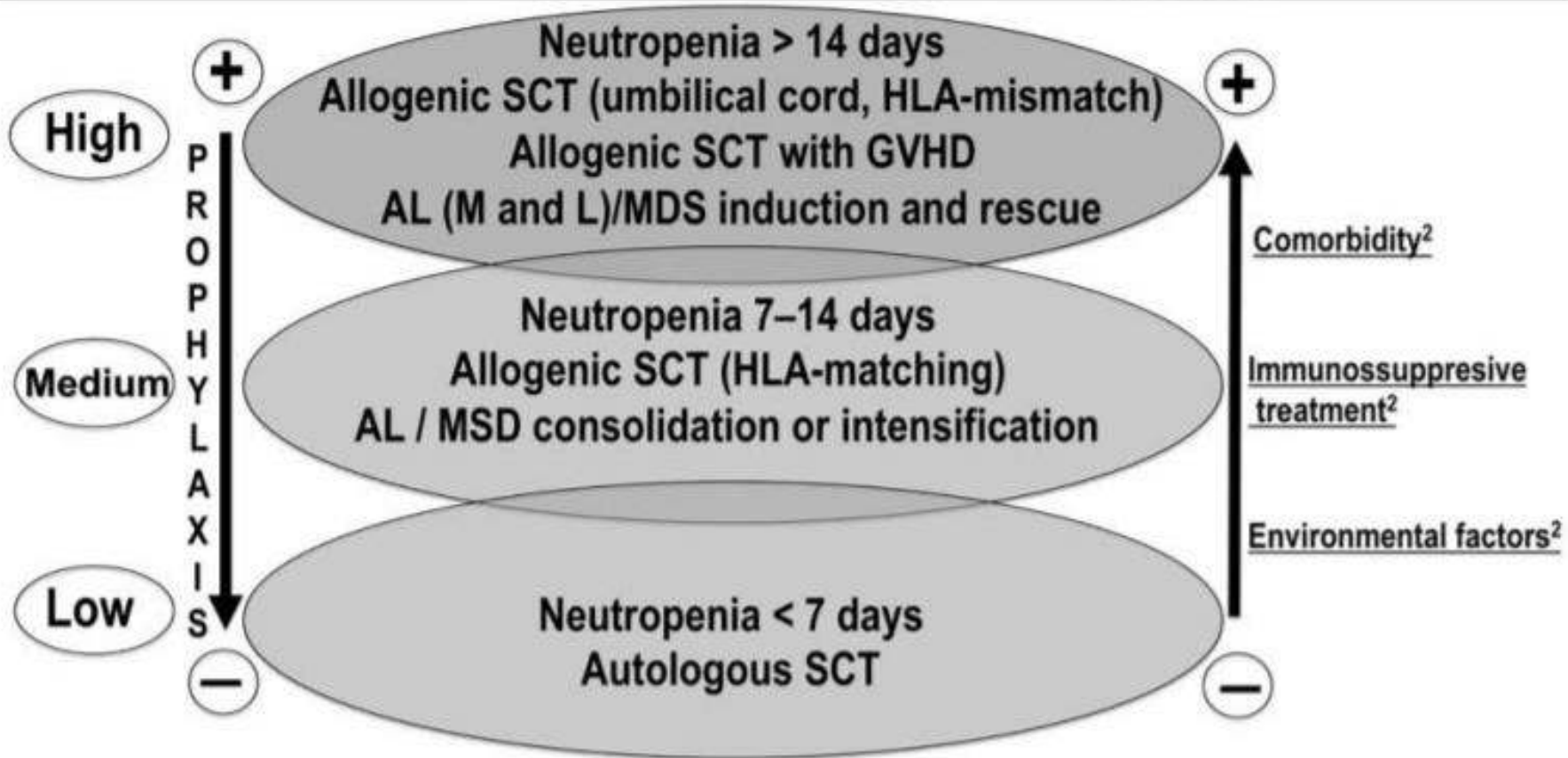
- Risk belirlenmesi
- Profilaksi?
- Uygun ajan, uygun zaman, daha az yan etki, maliyet etkinlik
- **Direnç**
- Risk belirlemek için bir skorlama yok





Primary risk factors

Secondary risk factors¹



Proflakside yarar

- IFI ve IFI bağlı mortalitede azalma

Zarar

- Ek maliyet
- Yan etki
- Direnç

- IFI prevalansı %2 ise insidansı %50 azaltmak için profilaksi alması gereken hasta sayısı 100
- IFI prevalansı %4.5 ise insidansı %50 azaltmak için profilaksi alması gereken hasta sayısı 44

AML'deki IFI için risk faktörleri

Lösemi ile ilgili

Düşük CR olasılığı (Olumsuz Sitogenetik/gen mutasyon profilleri; WBC > 50.000 / μ L; İkincil AML

> 7 gün için ANC < 500 / μ L ile başlangıç nötropeni ; MDS ile ilişkili fagositik disfonksiyon.

Lösemi durumu: relaps-refrakter > ilk indüksiyon > konsolidasyon

İndüksiyon aşamasının sonunda CR yok

Konak ile ilgili

Yaş > 65 yaş

Yüksek komorbidite indeksi veya olan organ disfonksiyonu (≥ 2)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Aktif sigara içme

Tedaviyle ilgili

Beklenen tedavi ile ilişkili şiddetli ve uzun süreli nötropeni (> 10 gün için MNS < 100 / μ L)

Yüksek mukotoksik rejim

7 günden fazla mukozit derecesi ≥ 3

Antineoplastik ilaçların farmakogenomikleri

Fungus maruziyeti

HEPA filtrasyonu olmayan odalar; Bina inşaatları veya tadilatları

Aspergillus ile kolonizasyon

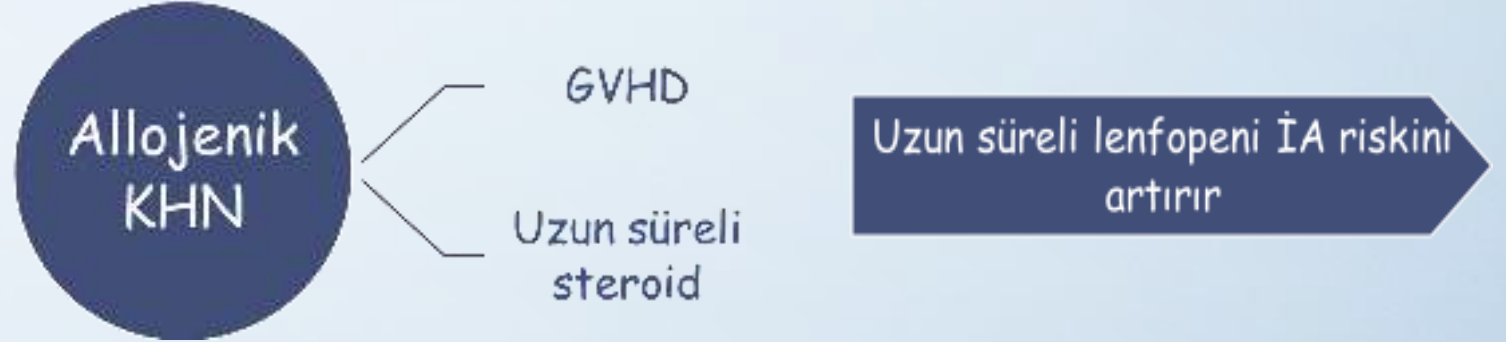
Önceki Aspergilloz

Candida kolonizasyonu

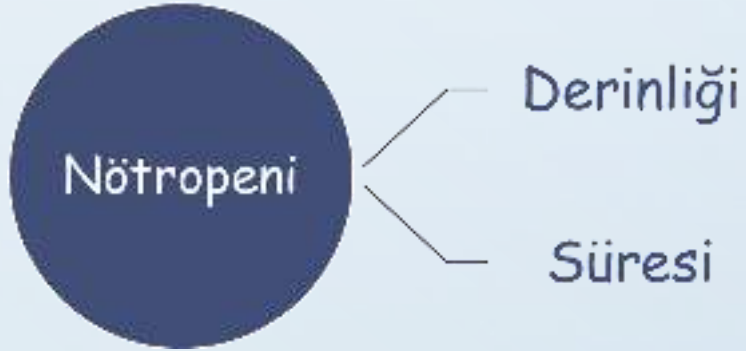
Yüksek maruziyetli işler (çiftçilik, bahçıvanlık, inşaat işleri)

Yüksek riskli hasta=AFP den fayda görecek hasta

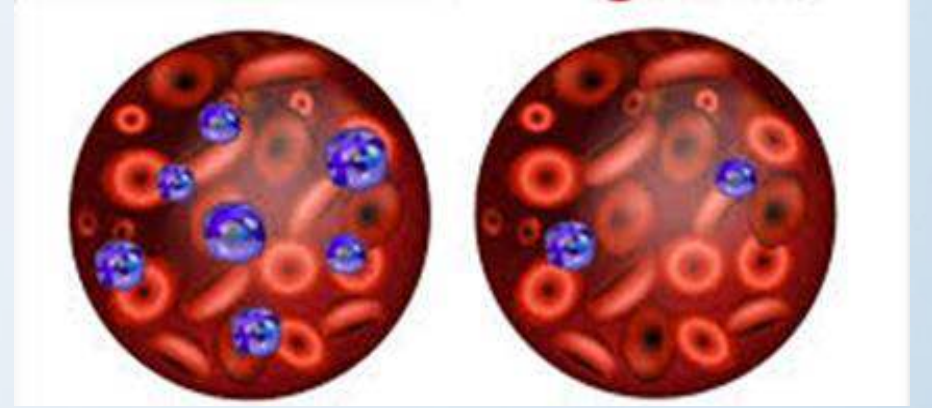
- Remisyon indüksiyon tedavisi alan AML, MDS hastaları ve allojenik KHN alıcıları IFI için birincil risk grubu
- Allojenik KHN



- Nötropeni ve uzun süreli myelosupresyon en yaygın risk faktörü



Nötropeni derinliđi ve süresi



ANC<100mm³ ve >10 gün IFI ↑

Nötrofil sayısı<100/mm³ (3 haftadan fazla)-yüksek risk (IFI>%10)

Nötrofil sayısı<500/mm³ (5 haftadan fazla)-yüksek risk (IFI>%10)

Nötrofil sayısı, 100-500/mm³ (3-5 hafta)- orta risk (IFI~%10) veya

- Lenfopeni ile eşlik eden lökopeni (100-500/mm³<3 haftadan az)

IFI'ların önlenmesi için sistemik antifungal dışı tavsiyeler

- **GM-CSF**

Nötropeni süresini kısaltır fakat IFI atak oranını azaltmaz, proflakside kullanımı önerilmiyor

- **Topikal antifungallar**

Maya ve küflerin kolonizasyonunu azaltabilir. Bununla birlikte, bu ajanların IFI'ları önlediği kanıtlanmamıştır ve profilaksi için kullanımları açık değil (CIII)

- **Mantar sürveyans kültürleri**

Asemptomatik KHN alıcıları (DII) endike değil

- **Koruyucu çevre**

Bu hasta grubunun izlendiği alanlar kritik alanlardır. Oda havasını saatte 12 kez değiştiren HEPA filtreler kullanılmalıdır

AML

- 1990'ların başlarında flukonazol profilaksisinin başlamasının ardından dünya çapında küf enfeksiyonlarına doğru açık bir epidemiyolojik kayma da gözlemlenmiş
- AML'de % 5 ile % 24 arasında değişen invazif aspergilloz insidansı ile Avrupa'da baskın tür haline gelmiş,
- 17 ülke indüksiyon kemoterapisi alan AML hastalarında kanıtlanmış ve olası aspergillozun genel oranı % 8,1
- Candidemi oranları <% 2

13 EORTC merkezinden 145 030 kanser hastası kabulünü içeren ileriye dönük bir kohort çalışması

Fungi^a Isolated From Blood Cultures in European Patients With Cancer, by Underlying Disease and Treatment Groups (N = 297)

Pathogen Isolated by Treating Center	Total n = 297 (%)	Solid Tumor ^b n = 165 (%)	Hematological Malignancy ^b n = 140 (%)	Allogeneic HSCT n = 28 (%)	Autologous HSCT n = 22 (%)	No Transplant n = 247 (%)
Single pathogen	288 (97.0%)	159 (97%)	137 (98%)	27 (96.4%)	22 (100%)	239 (96.8%)
<i>Candida albicans</i>	120 (40.4%)	92 (56%)	31 (22%)	2 (7.1%)	7 (31.8%)	111 (44.9%)
Non-albicans candida	138 (46.5%)	59 (36%)	82 (59%)	21 (75.0%)	12 (54.6%)	105 (42.5%)
<i>C. glabrata</i>	29 (9.8%)	25 (15.2%)	6 (4.3%)	1 (3.6%)	1 (4.5%)	27 (10.9%)
<i>C. tropicalis</i>	39 (13.1%)	11 (6.7%)	30 (21.4%)	2 (7.1%)	4 (18.2%)	33 (13.3%)
<i>C. parapsilosis</i>	28 (9.4%)	16 (9.7%)	11 (7.9%)	5 (17.9%)	2 (9.1%)	21 (8.5%)
<i>C. krusei</i>	25 (8.4%)	5 (3.0%)	20 (14.3%)	6 (21.4%)	4 (18.2%)	15 (6.1%)
<i>C. kefyr</i>	7 (2.4%)	1 (<1%)	6 (4.3%)	2 (7.1%)	1 (4.5%)	4 (1.6%)
<i>C. norvegensis</i>	3 (1.0%)	...	3 (2.1%)	1 (3.6%)	...	2 (0.8%)
<i>C. dubliniensis</i>	2 (<1%)	...	2 (1.4%)	1 (3.6%)	...	1 (0.4%)
<i>C. guilliermondii</i>	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (3.6%)	...	1 (0.4%)
<i>C. rugosa</i>	1 (<1%)	...	1 (<1%)	1 (0.4%)
Other Candida ^c	2 (<1%)	...	2 (1.4%)	2 (7.1%)

Türkiye'de

- 2001-2010 381 candidemi olgu, olguların %16.5 (63) HM
- NAC üreyen hastalar arasında hematolojik hastalığı olanı anlamlı yüksek↑
- Genel popülasyonda, *C.albicans*(%58.3),*C. parapsilosis* (%15.2),*C. tropicalis* (%13.4)
- HM,*C. albicans* (%10.4) *C. tropicalis* (%39.2) *C. parapsilosis* (%19)
- HM hastalarında *C. glabrata* saptanmamış

Low level of antifungal resistance of *Candida glabrata* blood isolates in Turkey: Fluconazole minimum inhibitory concentration and FKS mutations can predict therapeutic failure

Amir Arastehfar^{1,2} | Farnaz Daneshnia¹ | Mohammadreza Salehi³ |
Melike Yaşar⁴ | Tuğrul Hoşbul⁵ | Macit Ilkit⁶ | Weihua Pan¹ |
Ferry Hagen^{2,7,8} | Nazlı Arslan⁹ | Hatice Türk-Dağı¹⁰ |
Süleyha Hilmioglu-Polat⁴ | David S. Perlin¹¹ | Cornelia Lass-Flörl¹²

¹Shanghai Key Laboratory Molecular Medical Mycology, Shanghai, China

²Westerdijk Fungal Biodiversity Institute, Utrecht, The Netherlands

³Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

⁵Department of Medical Microbiology, Gultane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey

⁶Division of Mycology, Faculty of Medicine, Çukurova University, Adana, Turkey

⁷University Medical Center Utrecht, Utrecht,

Abstract

Background: *Candida glabrata* is the third leading cause of candidaemia in Turkey; however, the data regarding antifungal resistance mechanisms and genotypic diversity in association with their clinical implication are limited.

Objectives: To assess genotypic diversity, antifungal susceptibility and mechanisms of drug resistance of *C. glabrata* blood isolates and their association with patients' outcome in a retrospective multicentre study.

Patients/Methods: Isolates from 107 patients were identified by ITS sequencing and analysed by multilocus microsatellite typing, antifungal susceptibility testing, and sequencing of PDR1 and FKS1/2 hotspots (H5s).

Results: *Candida glabrata* prevalence in Ege University Hospital was twofold higher in 2014-2019 than in 2005-2014. Six of the analysed isolates had fluconazole MICs $\geq 32 \mu\text{g/mL}$; of them, five harboured unique PDR1 mutations. Although echino-

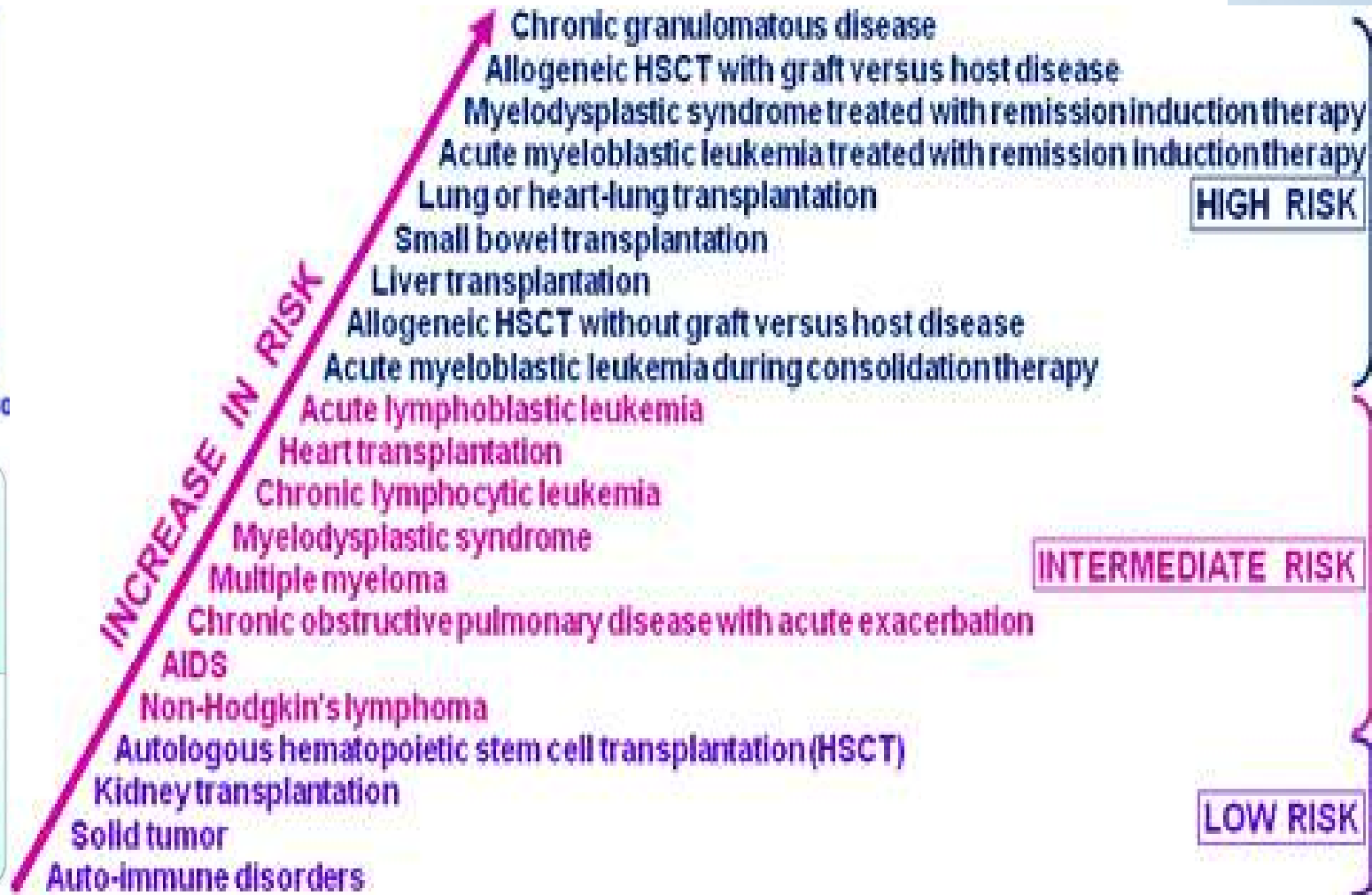
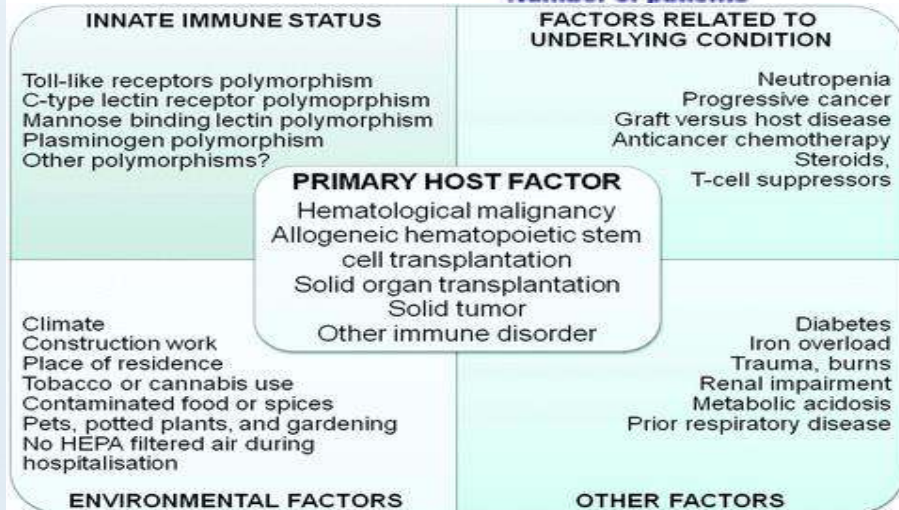
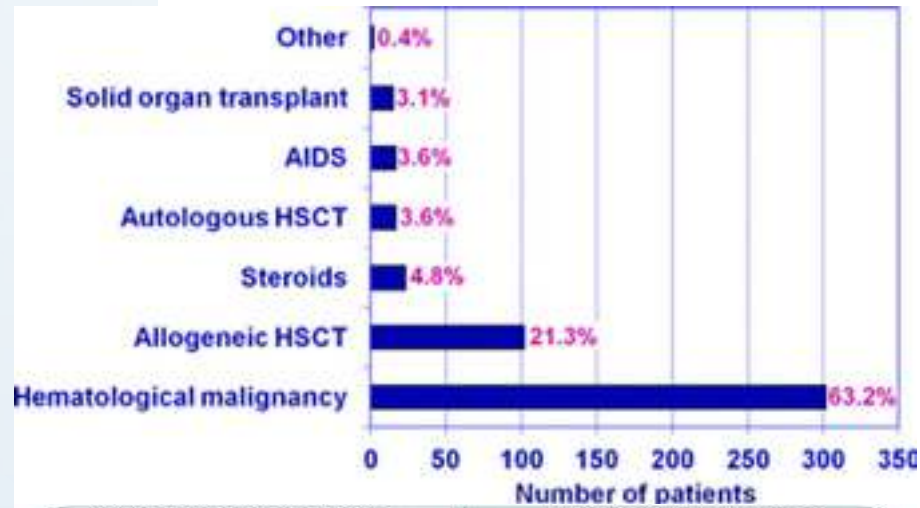
Türkiye'den 5 merkez
FKS mutasyonu veya
flukanozol MIC \geq 32 $\mu\text{g/ml}$
ekinokandin ve tedavi
başarısızlığı
İzolatların %50'si Ege
Üniversitesinden

C. glabrata prevalansında
özellikle 2005-2014'e
kıyasla
2015-2019'da 2 kat
artış

Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients

Raoul Herbrecht,¹ Pierre Bories,¹ Jean-Charles Moulin,¹ Marie-Pierre Ledoux,¹ and Valérie Letscher-Bru²

¹Department of Oncology and Hematology, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France. ²Institut de Parasitologie et de Pathologie Tropicale, Strasbourg, France



Azol profilaksi alan AML hastaları

First author, citation and year	Setting	Design of the study (number of patients included in each arm)	Percentage of IFD		Absolute risk reduction of IFD	Percentage of deaths		Absolute risk reduction of death
			control group	experimental group		control group	experimental group	
Winston <i>et al.</i> ¹⁰ 1993	AML	Placebo (<i>n</i> = 132). Fluconazole oral 400 mg q24h or iv 200 mg q12h (<i>n</i> = 123).	8	4	0.04	3	1	0.02
Menichetti <i>et al.</i> ¹¹ 1999	AML Autologous HSCT	Placebo (<i>n</i> = 204). Itraconazole oral solution 2.5 mg/kg q12h (<i>n</i> = 201).	4	2	0.02	9	7	0.02
Rotstein <i>et al.</i> ²⁸ 1999	AML/MDS Autologous HSCT	Placebo (<i>n</i> = 151). Fluconazole oral 400 mg q24h (<i>n</i> = 153).	21	6	0.15	10	10	0.00
Harousseau <i>et al.</i> ²⁷ 2000	AML/MDS	Placebo plus amphotericin B 2g q24h (<i>n</i> = 276).	5	3	0.02	8	6	0.02
	Autologous HSCT	Itraconazole oral solution 2.5 mg/kg q12h plus placebo (<i>n</i> = 281).						
Glasmacher <i>et al.</i> ²⁶ 2006	AML	Fluconazole oral 400 mg q24h (<i>n</i> = 246).	2	2	0.0	3	2	0.01
	Autologous HSCT	Itraconazole oral solution 2.5 mg/kg q12h (<i>n</i> = 248).						
Cornely <i>et al.</i> ¹³ 2007	AML/MDS	Fluconazole oral 400 mg q24h or itraconazole oral solution 200 mg q12h (<i>n</i> = 298).	8	2	0.06	22	16	0.06
		Posaconazole oral suspension 200 mg q8h (<i>n</i> = 304).						

Table 3. ECIL recommendations on primary antifungal prophylaxis in adult patients with AML and MDS undergoing intensive remission-induction chemotherapy^a

Antifungal agent	Grading	Comments
Posaconazole oral solution 200 mg q8h or tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1	A-I	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. Given the increased absorption of the tablet, it is likely that the need for therapeutic drug monitoring will become restricted to specific populations (e.g. severe mucositis).
Fluconazole 400 mg q24h	B-I	Only recommended if the incidence of mould infections is low. Fluconazole may be part of an integrated care strategy together with a mould-directed diagnostic approach.
Itraconazole oral solution 2.5 mg/kg q12h	B-I	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. May be limited by drug-drug interactions or patient tolerability. It is recommended to monitor serum drug concentrations.
Voriconazole 200 mg q12h	B-II	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. It is recommended to monitor serum drug concentrations.
All echinocandins	C-II	Insufficient data on efficacy and tolerability.
Liposomal amphotericin B	C-II	Insufficient data on dose, frequency and duration, as well as on efficacy and tolerability.
Lipid-associated amphotericin B	C-II	Insufficient data on dose, frequency and duration, as well as on efficacy and tolerability.
Aerosolized liposomal amphotericin B (10 mg twice weekly)	B-I	Only when combined with fluconazole 400 mg q24h.
Amphotericin B deoxycholate	A-II against	
Aerosolized amphotericin B deoxycholate	A-I against	

%8

Maertens JA. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Dec 1;73(12):3221-3230

PIMDA Donnelly JP, A European prospective invasive mould disease audit. In: Twenty-fourth European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 10-13 May 2014, Barcelona, Spain.

AFP başlama zamanı

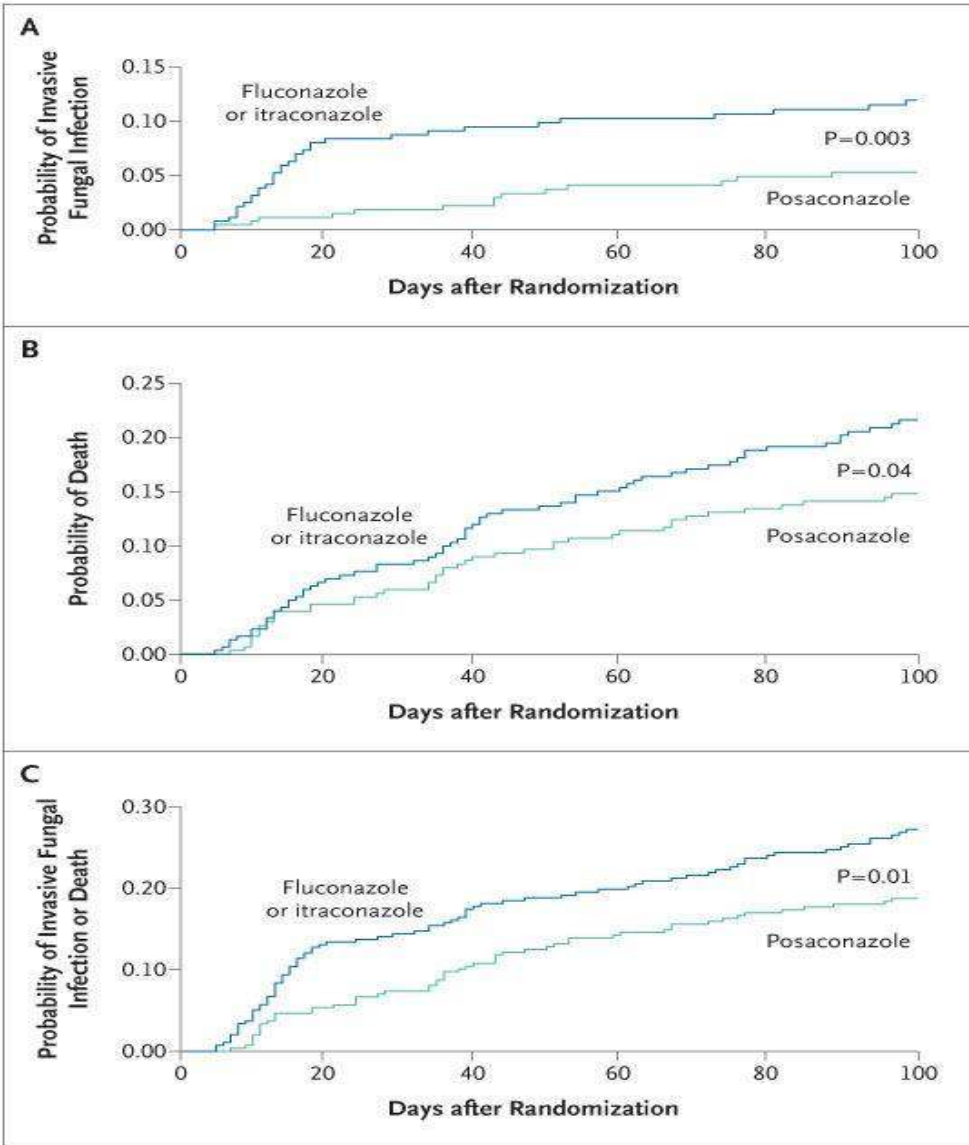
- Hastaneye yatışta
- KT başında
- KT sonunda

Bu konuda
klavuzlarda
optimal bir öneri
yok

- KT ile beraber başlanan AFP ile amaç, nötropenik dönemde plazma doygunluk düzeyinin üzerinde olmak...
 - Oral vorikonazol de 5, itrakonazol 7,
 - posakonazolda 7-10 gündür
- Allojenik KHN Flukonazol verilecekse engraftment öncesinde hazırlık rejiminin başlanması ile veya hemen sonrasında

Posakonazol

- Tablet formülasyonu, oral süspansiyonla karşılaştırıldığında daha iyi biyoyararlanım, klinik olarak ilgili gıda etkisi olmaması, daha yüksek serum konsantrasyonları ve günde bir kez dozlama gibi avantajları
- Posakonazol tabletlerin terapötik ilaç izleme ihtiyacının azalması muhtemel olmakla birlikte, daha fazla 'gerçek yaşam deneyimi' kazanıncaya kadar hala... tavsiye edilmekte
- Etkileşim etkisi bilinmediğinden, azol profilaksisine başlamadan önce 24 saatlik bir antrasiklin arınma periyodu önerilmekte



- Çok merkezli, randomize, açık etiketli AML/MDS 602 hasta
Posakonazol 304, flukonazol 240
itrakonazol 58 hasta
- Posakonazol grubunda 7 hastada (% 2) ve flukonazol, itrakonazol grubunda 25 hastada (% 8) kanıtlanmış veya olası invazif mantar enfeksiyonları bildirilmiş

ECIL, düşük ve orta riskli MDS hastalarında

- AML benzeri remisyon/ind tedavisi ve KHN alıcıları hariç
- %2 düşük IFI riski AFP önermemekte



Invasive fungal infections in AML/MDS patients treated with azacitidine: a risk worth considering antifungal prophylaxis?

Helena Pomares, Montserrat Arnan, Isabel Sánchez-Ortega, Anna Sureda and Rafael F. Duarte

Department of Hematology, Catalan Institute of Oncology – Hospital Duran i Reynals, Biomedical Research Institute of Bellvitge (IDIBELL), Barcelona, Spain

Azasitidin ile tedavi edilen uzun süreli nötropenisi olan AML ve şiddetli MDSli hastalar

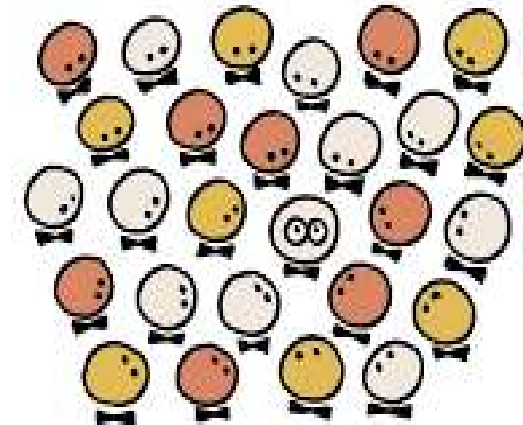
- 121 hasta IFI insidansı
- Dört IFI olgusu
- İnsidans oranı, tedavi döngüsü başına % 0.21 ve tüm seri için ted

- Şid
ted
ted

Öneri

Risk değerlendirilmesinin hipomedile edici ajan reçetelemeden önce yapılması

- Hasta başına ve tedavi döngüsü başına çok düşük IFI riskine sahip
- Bu hasta grubu çok uzun süre nötropenik ve çok uzun profilaksi adayı diyebilmek için güçlü çalışmalara ihtiyaç var...



KHN ALICILARI ARASINDA RISK

- Aktif lösemi
- Kord kanı nakli
- Önceki IFI



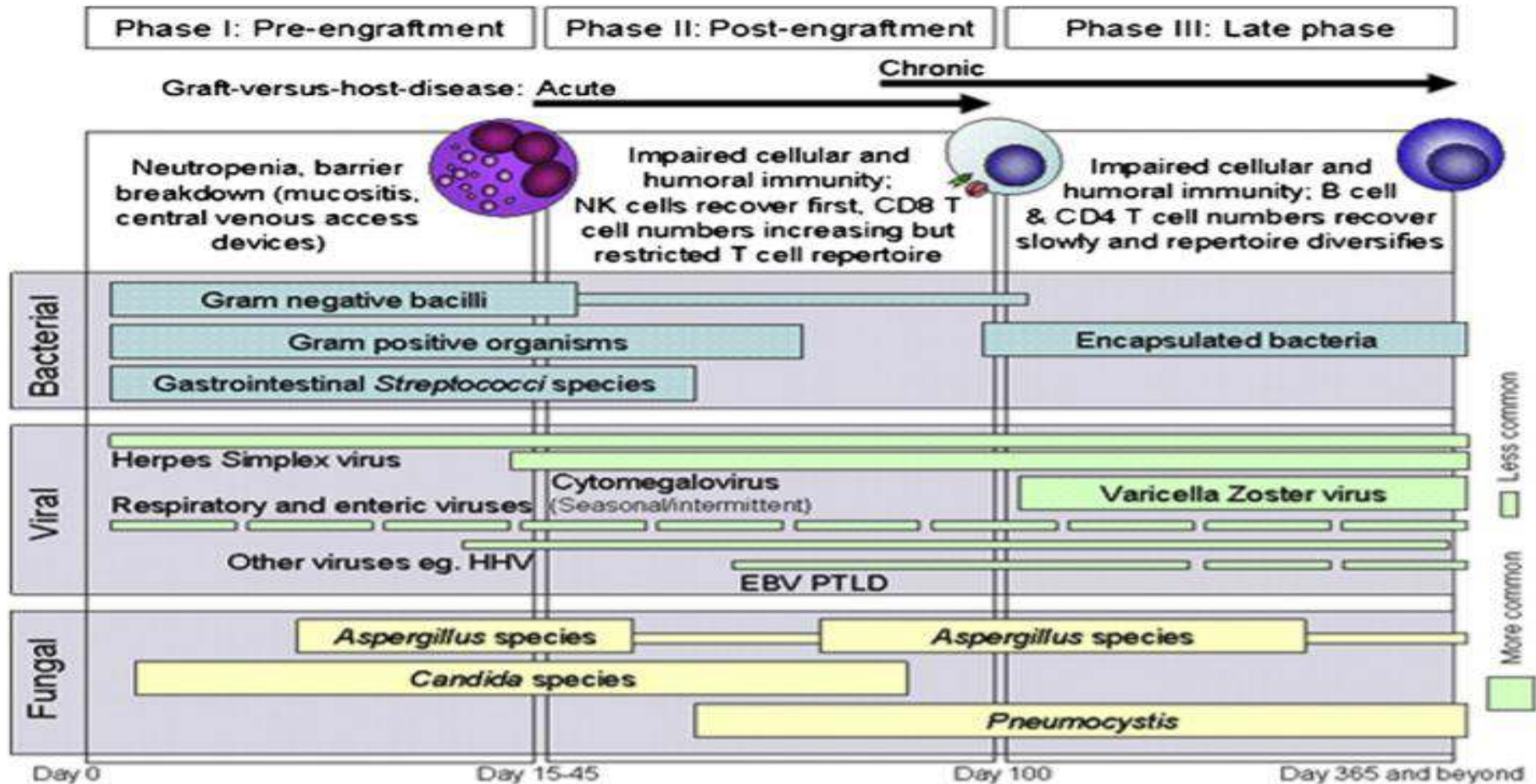
Major risk faktörü
pre-engraftment period

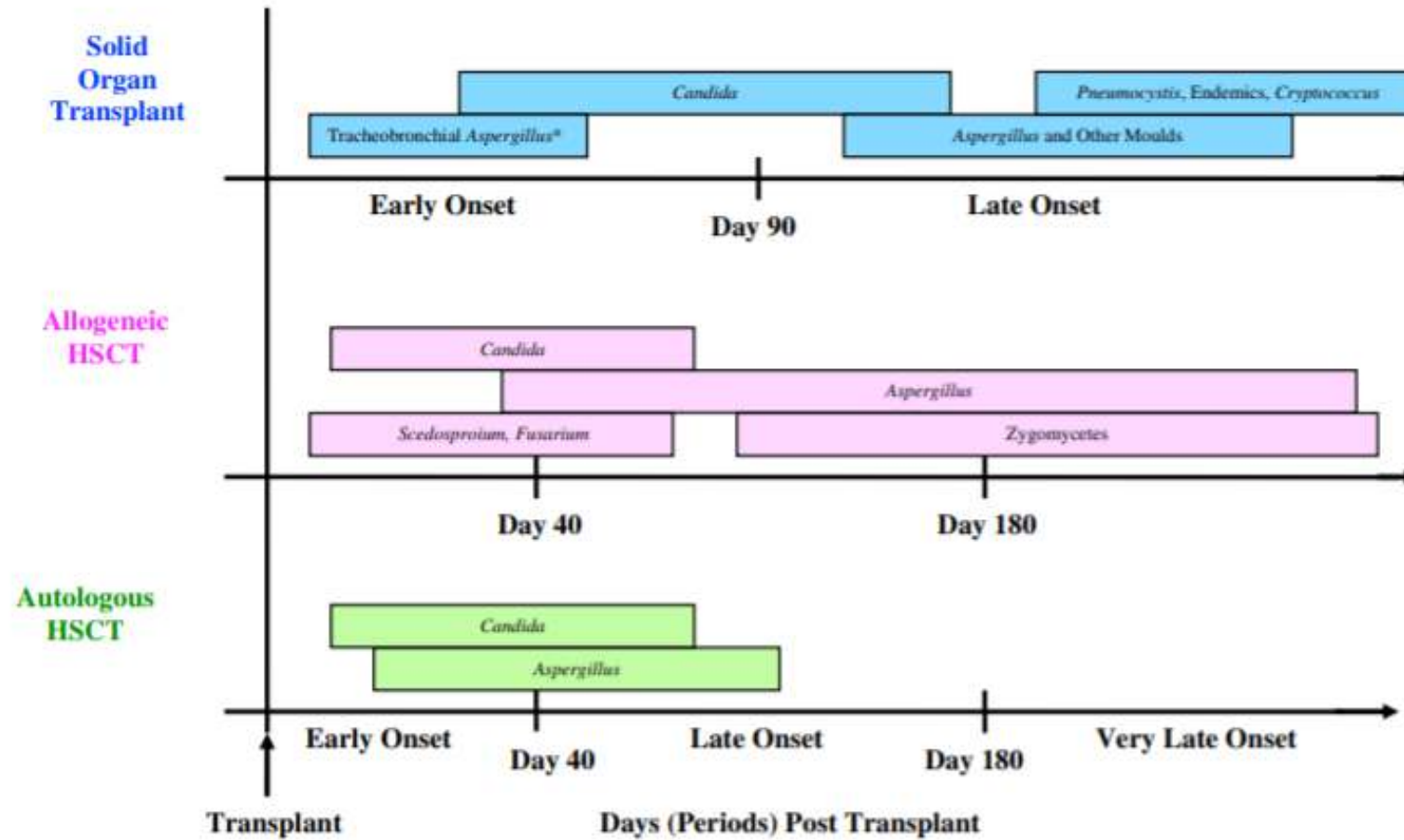
GUIDELINES

Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective

Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh

Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) © 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation





*Unique to lung transplant

KHN alıcılarında IFI

IFI gelişme riski

- Tam uyumlu akraba %5.8
- Tam uyumlu akrabadışı %7.7
- Tam uyumlu olmayan akraba %8.1
- Otolog %1.2

Fungal enfeksiyonlar KHN'den ne süre sonra ortaya çıkmakta

- Nötropeni veya GVHD'nin ilk 60 gününde % 61
- Kandida medyan 61. günde
- Aspergilloz medyan 99.günde

KHN ALICILARI ARASINDA RISK

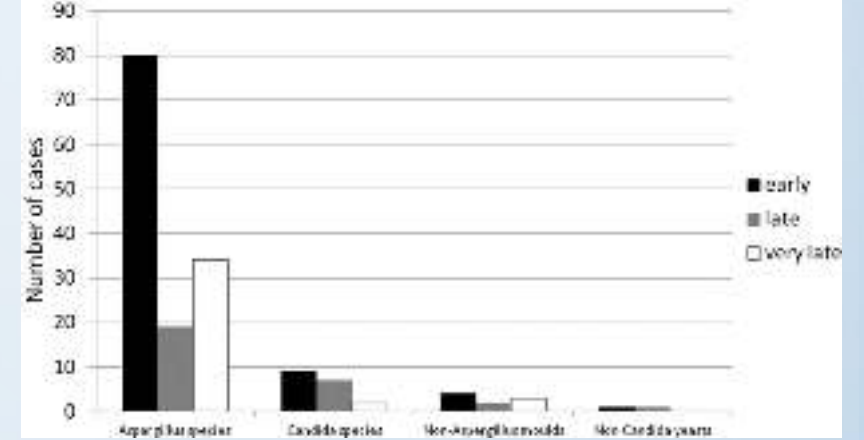
Alternatif donör KHN alıcılarında +1

- Aşırı demir yükü
- Erken veya tekrarlayan CMV enfeksiyonu
- GVHD
- 3 haftadan uzun nötropeni nedeniyle gecikmiş engraftment
- Yüksek doz steroid (1 haftadan uzun süre, 2 mg/kg veya yüksek doz)

ENGRAFTMENT DÖNEMİNDE YÜKSEK IFI RİSKİ

Post engraftment GVHD

- Akut ve kronik GVHD, IFI için risktir
 - Evre III-IV akut GVHD,
 - Alternatif donör/kord nakli+ evre II akut GVHD,
 - Standart KS tedavisine yanıtız GVHD,
 - Geç dönem ileri kronik GVHD, küf infeksiyonu için yüksek risk
- Olası veya kanıtlanmış IFI varlığı, uzun vadeli sağkalımda bağımsız bir faktörü



KHN alıcılarında IFI için ileriye dönük sürveyans

23 merkez, 6 yıl prospektif

- %70 allojenik, %21 otolog
- 875 KHN alıcısında
- IFI, 12 aylık kümülatif insidans %3.4

İA ↑ (%0.6→%2.8), İC değişim yok (%1.1) ...%70 non-albicans candida

- Non-Aspergillus küflerde azalma saptanmış
- En sık IA *A. fumigatus* (%44)

KHN ALICILARI

- Küfler için, **yerel IFI insidansı**, tanı stratejileri ve HEPA filtrasyonunun mevcudiyeti dikkate alınmalıdır
- IFI insidansı düşükse (<% 5) küf profilaksisi uygun değil
- İnsidans daha yüksekse, profilaksi daha maliyet etkindir, ancak
 - tolere edilebilirlik,
 - ilaç etkileşimleri,
 - biyobelirteç testinin azaltılmış etkinliği,
 - terapötik ilaç izleme ihtiyacı ve
 - triazol direnci

gibi konular önemli hususlar

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 ≥ 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 ≥ 3 for >7 days	Red	Yellow	Yellow							
	Esophagitis >2 (WHO)			Yellow							
	CMV infection	Red									
	Candida multiple colonization	Red	Red	Yellow							
	High e-TRM score [†]	Red		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/ μ L)		Yellow							Yellow		
Environment^{††}		Red		Yellow		Yellow					
	Neutropenia			Red	Yellow						
	Neutropenia <500/ μ L for >10gg	Red	Red	Yellow		Yellow		Yellow	Yellow	Yellow	

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

	Aggressive disease ^{††}			Yellow	Red	Yellow					
Therapy	No Antifungal Prophylaxis				Yellow		Yellow		Yellow	Yellow	Yellow
	Many previous treatment lines			Yellow					Yellow		Yellow
	High dose Chemotherapy ^{†††}				Yellow		Red		Yellow	Yellow	Yellow
	Salvage Regimen				Red	Red	Red		Yellow		
	First Induction				Green		Red				
	Consolidation				Green		Yellow		Yellow		
	Maintenance						Green				
	High dose of steroid	Red	Red				Red				
	T-cell suppressors*	Red	Red						Yellow		Yellow
	B-cell suppressors**	Red	Red								
	Hypomethylating agents (not as salvage therapy)					Yellow					
	Total Body Irradiation	Red	Yellow								
	TKI						Green				
	Central Venous Catheter	Red			Yellow		Yellow		Yellow		
	Bortezomib										Yellow
Transplant related	Type of donor (MMURD>MUD>MRD)***	Red									
	Stem cell source (UCB > BM > PB)	Red	Red								
	Moderate-severe acute or chronic GVHD	Red									
	> 1 HSCT	Red	Red								
	Cell manipulations	Red									
	CMV serology status (R+/D- vs R+/D+ vs R-/D+ vs R-/D-)	Red									
	ATG	Red									
	CD34+ infused (< 3 × 10 ⁶ /Kg)	Red									
	EBMT score [◦]	Red									
	BO score ^{◦◦}	Red									
	Pre-transplant diagnosis (AML early onset-Lymphoma late onset)	Red									
	Late post-transplant immune recovery	Red									

Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology

Daniela Tacke · Dieter Buchheidt · Meinolf Karthaus · Stefan W. Krause ·



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

Sibylle C. Mellinghoff^{1,2} · Jens Panse³ · Nael Alakel⁴ · Gerhard Behre⁵ · Dieter Buchheidt⁶ · Maximilian Christopeit⁷ ·

Allojenik KHN alıcıları hariç nütropenik hastalarda (7 günden fazla <500 hücre / μL) antifungal profilaksi

Drug	Dosage	Recommendation
Posaconazole, oral suspension	200 mg tid po	A1 AML/MDS during remission-induction chemotherapy
Posaconazole, tablet	300 mg qd po	A1 AML/MDS during remission-induction chemotherapy
Posaconazole, oral suspension	200 mg tid po	B1II Comparable settings, e.g. consolidation therapy, very severe aplastic anaemia and palliative treatment of MDS
Posaconazole, tablet	300 mg qd po	B1II Comparable settings, e.g. consolidation therapy, very severe aplastic anaemia and palliative treatment of MDS
Amphotericin B, liposomal	12.5 mg biw inhalation	B1I [†]
Caspofungin	50 mg qd iv	C1
Fluconazole	400 mg qd po	C1
Itraconazole, capsules	Any dose	C1
Itraconazole, oral solution	2.5–7.5 mg/kg qd	C1
Itraconazole iv	200 mg qd iv	C1
Amphotericin B, liposomal	50 mg q48h iv	CII
Voriconazole	200 mg bid iv	CII
Amphotericin B, deoxycholate	Any dose iv	E1
Amphotericin B, deoxycholate	20 mg qd inhalation	E1

— | **+FLU**

Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology

Daniela Tacke · Dieter Buchheidt · Meinolf Karthaus · Stefan W. Krause ·



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

Sibylle C. Mellingerhoff^{1,2} · Jens Panse³ · Nael Alakel⁴ · Gerhard Behre⁵ · Dieter Buchheidt⁶ · Maximilian Christopeit⁷ ·

Allojenik KHN alıcılarında antifungal profilaksiye ilişkin öneriler

		pregraftmant	postenraftment
Flukonazol	400 mg qd po	BI	GvHD yok: CI GvHD: DI
İtrakonazol, çözelti	400 mg qd po	CI	CI
Mikafungin	50 mg qd iv	BI	CII
Posakonazol, oral süspansiyon	200 mg tid po	BII	GvHD: AI GvHD yok: CI
Posakonazol, tablet	300 mg qd po	BII	GvHD: Hepsi GvHD yok: CII
Vorikonazol	200 mg teklif po	BI	CI



Table 4. ECIL recommendations on primary antifungal prophylaxis in adult allogeneic HSCT recipients: pre-engraftment period

Antifungal agent	Pre-engraftment risk of mould infections		
	low	(%5)	high
Fluconazole 400 mg q24h	A-I	➔ BIYOBELİRTEC CT	
Posaconazole oral solution 200 mg q8h or tablet 300 mg q8h loading dose of 300 mg q12h on day 1	B-II		B-II
Itraconazole oral solution 2.5 mg/kg q12h	B-I		B-I
Voriconazole 200 mg q12h	B-I		B-I
Micafungin 50 mg q24h	B-I		C-I
Caspofungin and anidulafungin	no data		no data
Liposomal amphotericin B	C-II		C-II
Aerosolized liposomal amphotericin B (10 mg twice weekly) plus fluconazole 400 mg q24h	C-III		B-II
Fluconazole 400 mg q24h			A-III against





Table 5. ECIL recommendations on primary antifungal prophylaxis in adult allogeneic HSCT recipients: post-engraftment period

Antifungal agent	High risk GvHD
Posaconazole oral solution 200 mg q8h or tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1	A-I ^{a,b}
Itraconazole oral solution 2.5 mg/kg q12h	B-I ^b
Voriconazole 200 mg q12h	B-I ^b
Micafungin 50 mg q24h	C-II
Caspofungin and anidulafungin	no data
Liposomal amphotericin B	C-II
Aerosolized liposomal amphotericin B (10 mg twice weekly) plus fluconazole 400 mg q24h	no data
Fluconazole 400 mg q24h	A-III against

^aNo difference with placebo was seen in patients with chronic GvHD.⁵⁹

^bIt is recommended to monitor serum drug concentrations.

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016

OVERALL INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER ^a	DISEASE/THERAPY EXAMPLES	ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS ^{f,i}	DURATION
INTERMEDIATE TO HIGH	ALL	Consider: • Fluconazole ^m or Micafungin • Amphotericin B products ⁿ (category 2B)	Until resolution of neutropenia
	MDS (neutropenic) AML (neutropenic)	Consider: • Posaconazole ^m (category 1) • Voriconazole ^m , Fluconazole ^m , Micafungin, or Amphotericin B products ⁿ (all category 2B)	
	Autologous HCT with mucositis ^j	Consider: • Fluconazole ^m or Micafungin (both category 1)	
	Autologous HCT without mucositis	Consider no prophylaxis (category 2B)	
	Allogeneic HCT (neutropenic) See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6*)	Consider: • Fluconazole ^m or Micafungin (both category 1) • Voriconazole ^m , Posaconazole ^m , or Amphotericin B product ⁿ (all category 2B)	Continue during neutropenia and for at least 75 d after transplant
	Significant GVHD ^k See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6*)	Consider: • Posaconazole ^m (category 1) • Voriconazole ^m , Echinocandin, Amphotericin B products ⁿ (all category 2B)	Until resolution of significant GVHD

Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation

John R. Wingard,¹ Shelly L. Carter,² Thomas J. Walsh,³ Joanne Kurtzberg,⁴ Trudy N. Small,⁵ Lindsey R. Baden,⁶ Iris D. Gersten,² Adam M. Mendizabal,² Helen L. Leather,¹ Dennis L. Confer,⁷ Richard T. Maziarz,⁸ Edward A. Stadtmauer,⁹ Javier Bolaños-Meade,¹⁰ Janice Brown,¹¹ John F. DiPersio,¹² Michael Boeckh,¹³ and Kieren A. Marr,^{10,13} for The Blood and

Çok merkezli, randomize, çift kör çalışma, IFI'nin önlenmesi için flukonazol (N = 295) ile vorikonazol (N = 305) karşılaştırılmış

100 gün, yüksek riskli hastalarda 180 gün süreyle profilaksi almak randomize edilmiş

Birincil son nokta, 180 günde IFI veya mortalite olmaması

6 aylık IFI ve genel sağkalımın, profilaktik flukonazol veya vorikonazol verilen allojenik HCT alıcılarında farklılık saptanmamış

fore HCT to receive study drugs for 100 days, or for 180 days in higher-risk patients. Serum galactomannan was assayed twice weekly for 60 days, then at

$P = .11$) with voriconazole, FFS rates (75% vs 78%; $P = .49$) at 180 days were similar with fluconazole and voriconazole, respectively. Relapse-free and over-

NCT00075803. (*Blood*. 2010;116(24): 5111-5118)

Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation

David I. Marks,¹ Antonio Pagliuca,²
Christopher C. Kibbler,³ Axel
Glasmacher,⁴ Claus-Peter Heussel⁵

Summary

Antifungal prophylaxis for allogeneic haematopoietic stem-cell transplant

Prospektif, randomize, açık etiketli, çok merkezli çalışma vorikonazol (234) ve itrakonazol (255) etkililiğini ve güvenliğini karşılaştırılmış

Profilaksinin başarısı, kanıtlanmış / olası IFI olmadan 180. güne kadar hayatta kalma ile 100 gün boyunca (≤ 14 gün kesinti ile) çalışma ilacını tolere etme kabiliyeti

Vorikonazol ve itrakonazol için kanıtlanmış / olası IFI insidansında (% 1.3'e karşı % 2.1) veya 180. güne kadar hayatta kalmada (% 81.9'a karşı % 80.9) fark saptanmamış

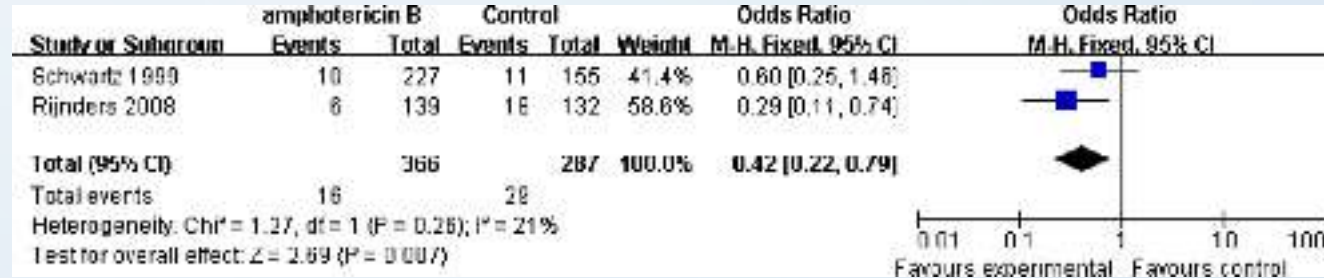
Fakat vorikonazol daha iyi tolere edilmiş

Correspondence: David I. Marks, Professor of need for other systemic antifungals.

Aerosolize AMB

Bir metaanaliz

- 768 yüksek riskli, nütropenik epizotlar sırasında aerosolize AMB uygulanan hastalarda IPA insidansı, plasebo uygulanan hastalardan daha düşük (sırasıyla% 4.4 ve% 10.4)



- Immunsuprese hayvanlarda altı çalışma, AMB'nin profilaktik inhalasyonu ile hayvanların genel ölüm oranı, plasebo grubundan anlamlı düşük



Original Investigation | Infectious Diseases

Comparison of Antifungal Prophylaxis Drugs in Patients With Hematological Disease or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation

A Systematic Review and Network Meta-analysis

Toplam 14 789 hasta ile 12 tedavinin karşılaştırmasını bildiren 69 randomize klinik çalışma Posakonazol, IFI'lere karşı en iyi başarı olasılığı ile ilişkili tedavi

Posakonazol tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında IFI'lerde (RR, 0.57;% 95 CI, 0.42-0.79) ve IA (RR, 0.36;% 95 CI, 0.15-0.85) önemli bir azalma ile ilişkili

Vorikonazol, plasebo ile karşılaştırıldığında IC (RR, 0.15;% 95 CI, 0.09-0.26) önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiş

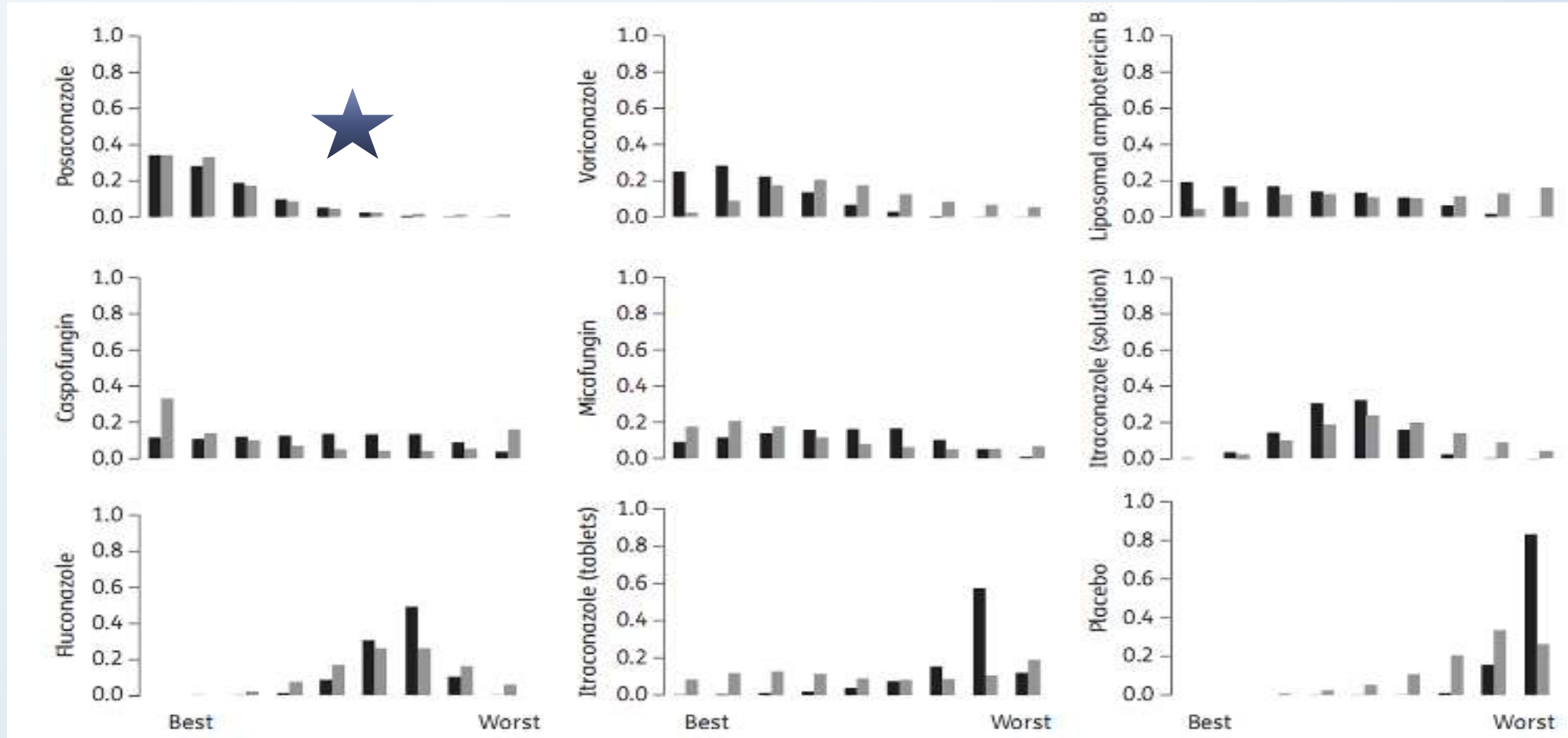
Bununla birlikte, posakonazol, ilacın yan etkileri nedeniyle daha yüksek bir kesilme insidansı ile ilişkilendirilmiş

Etkinlik ve toleransı dikkate alan alt grup analizlerinde, vorikonazol, özellikle allojenik KHN olmak üzere HSCT uygulanan hastalar için en iyi seçim olabilir

Ancak posakonazol, AML/MDS hastaları için en iyi seçenek olarak değerlendirildi

Metaanaliz 25 çalışma

Hastalar ortalama 41.9 yaşında,, en yaygın hastalık AML, % 54.4 KHN ve tüm hastalar nötropenik



IFE oranı



Mortalite oranı



Tüm nedenlere bağlı mortalite de fark yok

Intention	Intervention	SoR	QoE	Comments	Ref
Prevent mould infection in patients without GvHD, day 1–100	Voriconazole 200 mg bid oral or iv ^b	C	I	Çalışmada flukonazole kıyasla hiçbir fark görülmedi	
	Posaconazole (suspension) 200 mg tid ^b	B	II _t	Nötropeni sırasında AML / MDS indüksiyonunda iyileştirilmiş genel sağkalım, yeni formülasyonlar (tablet ve iv, 300 mg qid) daha iyi bir biyoyararlanım sağlar	
	Micafungin 50 mg/day	C	I	Sadece nötropeni sırasında morbidite avantajı	
	Itraconazole suspension 2.5–7.5 mg/kg or capsules	C	I	GVHD teşhisi konulursa 180 güne kadar idare edilir; flukonazole kıyasla daha yüksek toksisite, TDM: 500 mg / mL'de kesme (AII)	
Prevent invasive <i>Candida</i> disease in patients without GvHD, day 1–100	Fluconazole 400 mg/day	A	I	İyileştirilmiş sağkalım, çalışmaların yayınlanmasından bu yana dirençli <i>Candida</i> türlerinin artan insidansına dikkat edin	
	Voriconazole 200 mg bid oral or iv ^b	B	II _t	Ayrıca küflere karşı da etkilidir, ancak denemede vorikonazol ve flukonazol arasında hiçbir fark görülmemiştir	
	Posaconazole (suspension) 200 mg tid ^b	B	II _t	Küflere karşı da etkilidir, yeni formülasyonlar (tablet ve iv, 300 mg qd) daha iyi bir biyoyararlanım sağlar.	
	Micafungin 50 mg/day	B	II _t	Küflere karşı da etkilidir, sadece nötropeni sırasında morbidite avantajı	
	Itraconazole suspension 2.5–7.5 mg/kg or capsules ^b	C	I		
Prevent invasive Aspergillosis during GvHD	Posaconazole (suspension) 200 mg tid ^b	A	I	daha iyi hayatta kalma (daha düşük atfedilebilir mortalite), yeni formülasyonlar (tablet ve iv, 300 mg qd) daha iyi bir biyoyararlanım sağlar	
Prevent fungal disease relapse (previous IFD)	Voriconazole ^b	B	II	sekonder antifungal profilaksi olarak kabul edilir, yukarıdaki dozajlar	
	Caspofungin, posaconazole	B	III		
Prevent fungal diseases ^a	Amphotericin B deoxycholate	D	II	Kabul edilemez toksisite	

Terapotik ilaç düzeyi

- Itrakonazol 0.5 µg/mL üzeri, IFI'nun etkili bir şekilde önlenmesi ile ilişkili
- Vorikonazol için 1-2 µg/mL olması önerilmektedir
- BIFI için terapötik ilaç düzeyi belirlenene kadar farklı sınıftaki bir antifungal ajana değişiklik veya ilavesi tavsiye edilir
- Seviye düşük bulunursa, daha yüksek bir dozda (CIII) daha önceki ilaca devam edilmesi düşünülebilir

POSAKONAZOL DOZ



- Posakonazol profilaksisi alan hastalarda posakonazol düzeyi takibi önerilmekte

- Çünkü posakonazol düzeyi 0,5 µg/mL üzerinde olması he

- Bazı çalışmalarda 16/21(%76.2)'sind kaldığı saptanmış

- Bu hastaların stre olan hastalarda ol

- PPI kullanımı ve ishal

- 1930 hasta, 28 çalışma analiz edilmiş
- 0,5 µg/mL ve 0,7 µg/mL kesme noktası

kat daha başarılı

arşılaştırıldığında 0.7 k artışı yok

siteyi 0,7 ye oranla

Öneri

Rütinde önerilmez.
BIFI, klinik başarısızlık durumlarında kullanılır CII

Diğer etkenler



- Allo-KHN'deki mevcut en büyük IFI kohortu,
- Tüm IFI'lerde % 8'lik bir mukormikoz ve diğer nadir küf enfeksiyonu etkenleri
- Mukormikoz teşhisi konan hastaların yaklaşık yarısı, allo-KHN sonrası hastaları
- Mucorales veya Fusarium türlerinin neden olduğu nadir IFI'lar artıyor gibi görünmekte
- İzavukonazol gibi daha yeni ajanlar, küflere karşı birincil tedavide olumlu yanıt oranları göstermiştir; ancak daha büyük profilaksi çalışmalarına hala ihtiyaç var...

TRANSNET, Kontoyiannis DP et al. CID 2010;50:1091

Ullmann AJ. (2016) Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. Ann Hematol 95:1435-1455

Isavuconazole Prophylaxis in Patients With Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplant Recipients

Lauren Fontana,¹ David S. Perlin,² Xueen Zhao,² Brian M. Haber,² James S. Lewis II,³ Lynn Struchiner,⁴ and Morgan Hahn⁵

¹Division of Infectious Diseases, Oregon Health and Science University, Portland; ²Center for Discovery and Innovation, Hasidom Medical Health, Waco, Texas; ³Department of Pharmacy Practice, Oregon Health and Science University College of Pharmacy; and ⁴Department of Pharmacy Services, Oregon Health and Science University, Portland

Background. Isavuconazole (ISA) is an attractive candidate for primary mold-active prophylaxis in high-risk patients with

- 145 ISA
- bIFI
 - Pos % 4,1
 - Vor 1,1'
 - Isa % 10,2
- ISA kolunda BIFI eğilimi daha fazla
- Birincil profilaksidede kullanım için devam eden çalışmaların sonuçları ...

2 büyük klinik çalışma...
(ClinicalTrials.gov NCT03149055, NCT03019939)

Isavuconazole as Primary Antifungal Prophylaxis in Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome: An Open-label, Prospective, Phase 2 Study.

Bose P, McCue D, Wurster S, Wiederhold NP, Konopleva M, Kadia TM, Borthakur G, Ravandi F, Masarova L, Takahashi K, Estrov Z, Yilmaz M, Daver N, Pemmaraju N, Naqvi K, Rausch CR, Marx KR, Qiao W, Huang X, Bivins CA, Pierce SA, Kantarjian HM, Kontoyiannis DP.

65 daha önce tedavi almamış hasta
olası/kanıtlanmış IFI, sırasıyla 4(% 6) ve
8 hastada (% 12)

KT rejiminden etkilenmedi

Tolerabilitesi çok iyi

ISA, yakın zamanda onaylanan veya yeni ortaya çıkan küçük moleküllü antilösemi tedavileri uygulanan AML/MDS'li FP için güvenli ve etkili bir



tablo 1

Hematolojik maligniteleri olan hastaları enfekte eden patojenik mantarlar arasında bildirilen kalıtsal ve edinilmiş direnç.

Fungus	Inherent resistance	Acquired resistance
	Yeasts	
<i>Candida</i> spp.		
<i>C. albicans</i>	None	Fluconazole, echinocandins
<i>C. parapsilosis</i>	Echinocandins (?)	Fluconazole
<i>C. tropicalis</i>	None	Fluconazole, echinocandins
<i>C. glabrata</i>	Triazoles	Echinocandins
<i>C. krusei</i>	Triazoles	Echinocandins
<i>C. lusitaniae</i>	Amphotericin B	Fluconazole, echinocandins
<i>C. guilliermondii</i>	Fluconazole, echinocandins	
<i>C. auris</i>	Azoles, amphotericin B	Echinocandins
Non-Candida yeasts		
<i>Trichosporon</i> spp.	Echinocandins amphotericin B	Fluconazole
<i>Saccharomyces</i>	None	
<i>Malassezia</i> spp.	Echinocandins	Fluconazole
<i>Geotrichum</i>	Echinocandins	
<i>Rhodotorula</i>	Triazoles	
<i>Pichia</i>	Fluconazole	
	Molds	
<i>Aspergillus</i> spp.		
<i>A. fumigatus</i>	Fluconazole	Voriconazole, isavuconazole
<i>A. terreus</i>	Fluconazole, amphotericin B	Voriconazole, isavuconazole
<i>A. flavus</i>	Fluconazole, amphotericin B	Voriconazole, isavuconazole
<i>A. nidulans</i>	Fluconazole, amphotericin B	Voriconazole, isavuconazole
Mucorales	Fluconazole, voriconazole	
Hyalohyphomycetes		
<i>Fusarium solani</i>	Echinocandins and variably resistant to amphotericin B and triazoles	
<i>Scedosporium</i> spp.		
<i>Lomentospora prolificans</i>	Panresistant*	

*Panresistant: Consistently resistant to all 4 major classes of systemic antifungal agents: triazoles, polyenes, echinocandins, and fluoropyrimidines.



Table 4 Summary of *in vitro* activity spectra of antifungals against pathogenic fungi

Species	Antifungal activity							
	FLU	ITR	VOR	POS	CAS	MICA	ANI	AMB
<i>Candida</i> species (69, 70, 75)								
<i>C. albicans</i>	++	+++	++++	++++	+++	++++	++++	+++
<i>C. parapsilosis</i>	++	+++	+++	+++	++	+	++	+++
<i>C. tropicalis</i>	++	+++	+++	+++	+++	+++	++++	+++
<i>C. glabrata</i>	--	++	++	++	+++	+++	+++	+++
<i>C. krusei</i>	--	+++	+++	+++	+++	+++	++++	++
<i>Cryptococcus neoformans</i> (69–72, 76)								
var. <i>neoformans</i>	+	+++	+++	+++	–	–	–	+++
var. <i>gattii</i>	+++ ¹	+++	+++	+++	--			+++
	+++ ¹	+++	+++	+++	--			+++
<i>Aspergillus</i> species (69, 70)								
	-- ²							
<i>A. fumigatus</i>		+++	+++	+++	+++	++++	++++	+++
<i>A. flavus</i>		+++	+++	+++	+++	++++	++++	++
<i>A. terreus</i>		+++	+++	+++	+++	++++	++++	--
<i>A. niger</i>		++	++	+++	+++	++++	++++	+++
All Zygomycetes (69, 73, 74)								
<i>Rhizopus</i> species	--	++	–	+++	--			+++
<i>Mucor</i> species	-- ¹	–	–	++	--			+++
<i>Absidia</i> species		+++	--	+++				+++

Minimum inhibitory concentrations causing 90% inhibition (MIC₉₀): +++++ ≤ 0.1 µg/mL; +++ ≤ 1.0 µg/mL; ++ ≤ 4.0 µg/mL; + ≤ 8 µg/mL; – > 8 µg/mL; -- ≥ 16 µg/mL.

AMB, amphotericin B; ANI, anidulafungin; CAS, caspofungin; FLU, fluconazole; ITR, itraconazole; MICA, micafungin; POS, posaconazole; VOR, voriconazole.

¹MIC₅₀ data.

²Fluconazole MIC₉₀ for all molds = 256 µg/mL.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

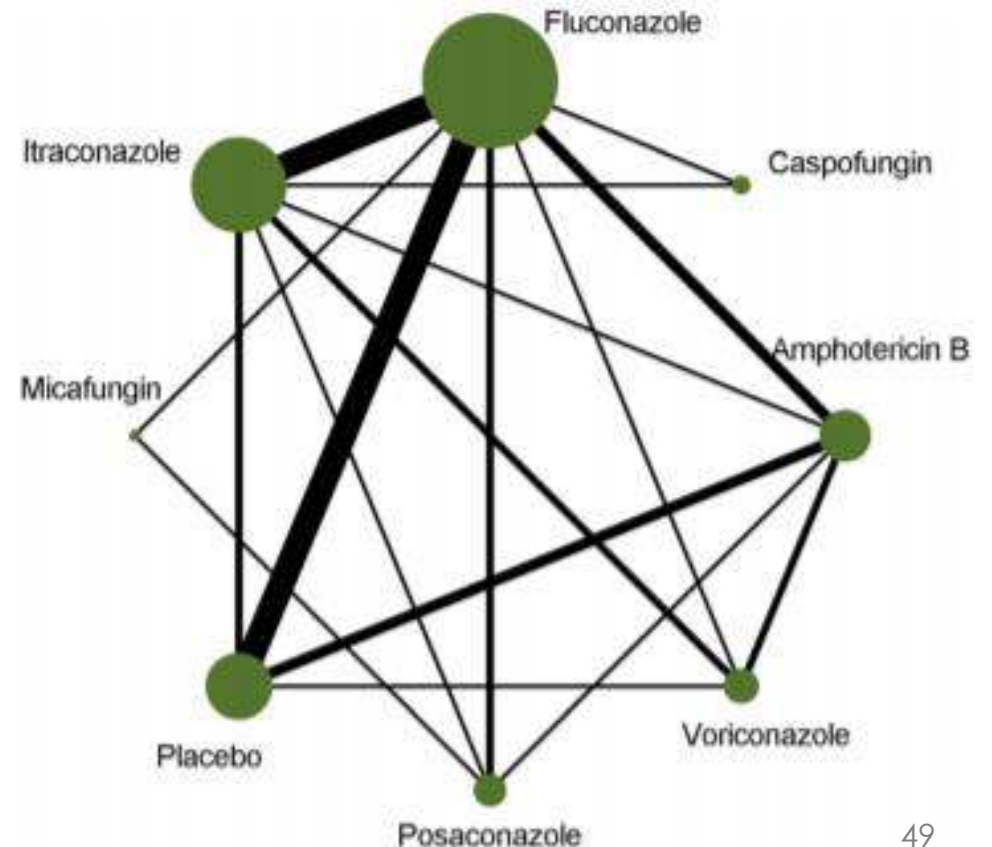
Network meta-analysis of triazole, polyene, and echinocandin antifungal agents in invasive fungal infection prophylaxis in patients with hematological malignancies



Huilan Zeng^{1†}, Zhuman Wu^{2†}, Bing Yu¹, Bo Wang¹, Chengnian Wu¹, Jie Wu¹, Jing Lai¹, Xiaoyan Gao¹ and

1994-2020

Posakonazol olası ve kanıtlanmış IFI ve IA ilişkili IFI açısından, flukonazol, itrakonazol, amfoterisin B, vorikonazol ve mikafunginden üstün Caspofungin...



Network Meta-analysis and Pharmacoeconomic Evaluation of Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole in Invasive Fungal Infection Prophylaxis

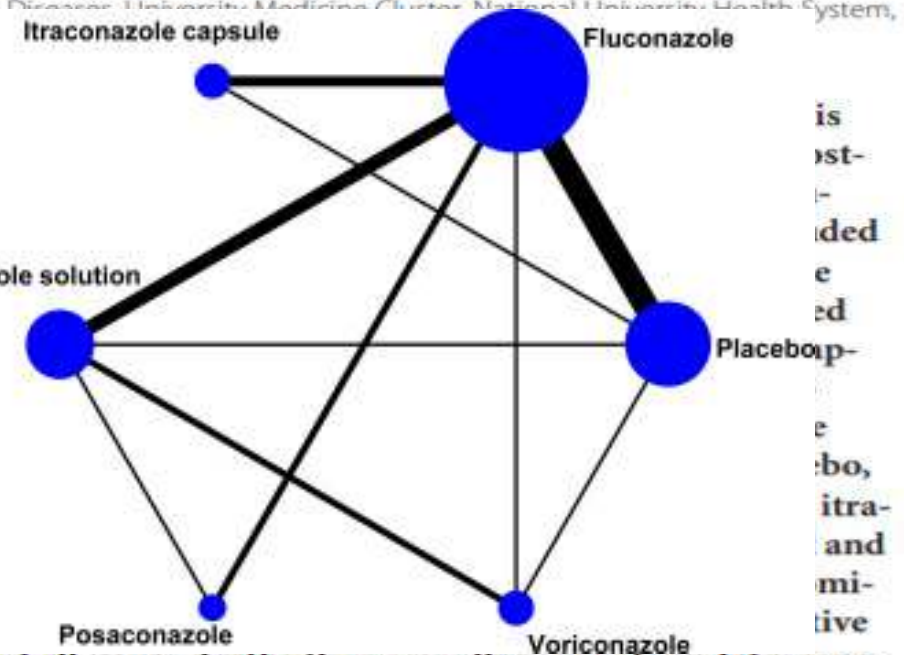
Ying Jiao Zhao,^a Ai Leng Khoo,^a Gloria Tan,^b Monica Teng,^a Caroline Tee,^c Ban Hock Tan,^d Benjamin Ong,^b Boon Peng Lim,^a Louis Yi Ann Chai^e

5505 katılımcı

%56 AML, %39 KHN alıcısı
 Kanıtlanmış ve olası IFI %5
 %45 candida, %49 aspergillus
 Itakonazol kapsül dışında tüm triazololler IFI azaltılmasında etkin
 Posakonazol, hem IFI önlenmesinde, hem de maliyet analizinde etkin ilaç olarak değerlendirilmiştir

Healthcare Group, Singapore^a; Pharmacoeconomics and Drug Utilisation, Health Products Agency, National University Health System, Singapore^c; Department of General Internal Medicine, National University Medical Centre, National University Health System, Singapore^d; Department of Infectious Diseases, National University Health System, Singapore^e

ortality
 stem
 is (NI
 and ve
 ost-eff
 ere de
 rticip
 Posaco
 e caps
 nazole
 % CI,
 gapor
 atient
 : All t



is
 ost-
 -
 ided
 ed
 e
 ed
 e
 bo,
 itra-
 and
 mi-
 tive

zole. Both itraconazole solution and posaconazole were cost-effective in the Singapore health care setting.

Placebo	1.77 (0.85,3.71)	0.51 (0.02,15.28)	1.11 (0.47,2.62)	0.12 (0.02,0.61)	0.75 (0.26,2.14)
0.14 (0.08,0.25)	Fluconazole	0.29 (0.01,9.34)	0.62 (0.37,1.04)	0.07 (0.01,0.29)	0.42 (0.20,0.90)
0.33 (0.06,1.66)	2.35 (0.42,13.17)	Itraconazole capsule	2.18 (0.06,73.14)	0.23 (0.01,10.05)	1.47 (0.04,51.97)
0.08 (0.03,0.20)	0.58 (0.26,1.28)	0.25 (0.04,1.60)	Itraconazole solution	0.10 (0.02,0.47)	0.67 (0.28,1.61)
0.20 (0.05,0.78)	1.47 (0.43,4.98)	0.62 (0.08,5.15)	2.54 (0.64,10.16)	Posaconazole	6.46 (1.22,34.04)
0.09 (0.02,0.34)	0.64 (0.18,2.20)	0.27 (0.03,2.25)	1.10 (0.29,4.23)	0.43 (0.08,2.43)	Voriconazole

Invasive *Candida* infection Invasive *Aspergillus* infection

- Dolaylı kanıtlarla oluşturulan posakonazolün vorikonazole karşı tedavi etkileri dikkatle yorumlanmalıdır
- Vorikonazol, invazif *Aspergillus* enfeksiyonlarını azaltmada flukonazole göre anlamlı düzeyde daha etkin
- İtrakonazol kapsülün dışında, tüm triazol antifungaller, invaziv *Candida* enfeksiyonlarının önlenmesinde plasebodan anlamlı derecede daha etkin
- İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarına göre sonuçlarda triazol antifungaller arasında anlamlı bir fark saptanmadı

Placebo	0.90 (0.68,1.20)	1.08 (0.41,2.85)	1.00 (0.69,1.45)	0.49 (0.28,0.85)	0.76 (0.48,1.19)
0.50 (0.28,0.88)	Fluconazole	1.21 (0.45,3.25)	1.11 (0.84,1.47)	0.54 (0.33,0.88)	0.84 (0.58,1.22)
1.36 (0.17,10.73)	2.74 (0.33,22.45)	Itraconazole capsule	0.92 (0.33,2.56)	0.45 (0.15,1.35)	0.70 (0.24,2.01)
0.33 (0.16,0.70)	0.67 (0.40,1.13)	0.25 (0.03,2.13)	Itraconazole solution	0.49 (0.28,0.83)	0.76 (0.53,1.09)
0.14 (0.04,0.43)	0.27 (0.10,0.76)	0.10 (0.01,1.03)	0.40 (0.13,1.21)	Posaconazole	1.56 (0.86,2.84)
0.12 (0.00,3.97)	0.24 (0.01,7.70)	0.09 (0.00,5.05)	0.36 (0.01,10.98)	0.89 (0.02,32.23)	Voriconazole

Mortality attributable to IFI
 All-cause mortality

Posakonazol, triazol antifungaller ile karşılaştırıldığında, IFI'leri ve tüm nedenlere bağlı ölümleri azaltmada üstündü ve maliyet-etkin olarak kabul edildi

Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

MC Ethier^{1,2}, M Science^{2,3}, J Beyene^{1,4}, M Briel^{5,6}, T Lehrnbecher⁷ and L Sung^{8,1,7}

¹Program in Child Health Evolutionary Sciences, The Hospital for Sick Children, Toronto M5G 1X8, Ontario, Canada; ²Program in Health Research Methodology, McMaster University, Hamilton L8S 4L8, Ontario, Canada; ³Division of Infectious Diseases, The Hospital for Sick Children, Toronto M5G 1X8, Ontario, Canada; ⁴Population Genomics Program, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton L8S 4L8, Ontario, Canada; ⁵Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Basel, Switzerland; ⁶Pediatric Hematology and Oncology, University of Frankfurt, Frankfurt, Germany; ⁷Division of Haematology/Oncology, The Hospital for Sick Children, Toronto M5G 1X8, Ontario, Canada

BACKGROUND: Objectives were to compare systemic mould-active vs fluconazole prophylaxis in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

METHODS: We searched OVID MEDLINE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (1948–August 2011) and EMBASE (1980–August 2011). Randomised controlled trials of mould-active vs fluconazole prophylaxis in cancer or HSCT patients were included. Primary outcome was proven/probable invasive fungal infections (IFI). Analysis was completed by computing relative risks (RRs) using a random-effects model and Mantel–Haenszel method.

RESULTS: From 984 reviewed articles, 20 were included in this review. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis significantly reduced the number of proven/probable IFI (RR 0.71, 95% CI 0.52 to 0.98, $P=0.03$). Mould-active prophylaxis also decreased the risk of invasive aspergillosis (IA; RR 0.53, 95% confidence interval (CI) 0.37–0.75; $P=0.0004$) and IFI-related mortality (RR 0.67, 95% CI 0.47–0.96; $P=0.03$) but is also associated with an increased risk of adverse events (AEs) leading to antifungal discontinuation (RR 1.95, 95% CI 1.24–3.07; $P=0.004$). There was no decrease in overall mortality (RR 1.0; 95% CI 0.88–1.13; $P=0.96$).

CONCLUSIONS: Mould-active compared with fluconazole prophylaxis significantly reduces proven/probable IFI, IA, and IFI-related mortality.

Flukonazol profilaksisine kıyasla küf aktif profilaksinin, KT alan veya KHN uygulanan hastalarda kanıtlanmış veya olası IFI, IA ve IFI ilişkili mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı, Bununla birlikte, küf aktif antifungal profilaksi, antifungal modifikasyona veya tedavinin kesilmesine yol açan advers olayları da arttırır ve genel mortaliteyi etkilemez

Fluconazole vs mould-active prophylaxis meta-analysis

MC Ethier et al

Table 3 Synthesised primary and secondary outcomes of mould-active vs fluconazole prophylaxis

Outcome	Trials (patients)	RR (95% CI) ^a	P-value
Proven or probable IFI	18 (4802)	0.71 (0.52, 0.98)	0.03
Invasive aspergillosis	15 (4503)	0.53 (0.37, 0.75)	0.0004
Adverse events requiring antifungal treatment discontinuation or modification	16 (4493)	1.95 (1.24, 3.07)	0.004
IFI-related mortality	15 (4272)	0.67 (0.47, 0.96)	0.03
Invasive aspergillosis-related mortality	9 (2614)	0.62 (0.23, 1.71)	0.36
Overall mortality	16 (4870)	1.00 (0.88, 1.13)	0.96

Abbreviations: CI = confidence interval; IFI = invasive fungal infection; RR = risk ratio. ^aRR < 1 represents an advantage of mould-active coverage using a random-effects model.

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/

Invasive emerging antifungal resistance

Jutta Auberger

95 posakonazol profilaksi
tedaviden 4 gün sonra
%13 B-IFI

Variable	Historical cohort	Recent cohort
bIFI	12% (62/520)	13% (27/202 courses)
proven	39% (24/62)	41% (11/27 patients)
probable	61% (38/62)	59% (16/27 patients)
Localization of bIFI		
lung		
maxilla		
blood		
pulmonary		
Organism		
<i>Mucor</i>		
<i>Aspergillus</i>		
<i>Aspergillus</i>		
<i>Aspergillus</i>		
yeast		
Antifungal		
AMB		
AMB		
VRC		
VRC combination	5% (3/62)	7% (2/27)
AMB deoxycholate	11% (7/62)	
others	5% (3/62)	7% (2/27)

AMB, amphotericin B; VRC, voriconazole.

Objective: To determine the incidence of bIFIs and to study fungal colonization and resistance following posaconazole exposure.

Methods: Ninety-five patients who underwent 202 courses of primary antifungal prophylaxis with 200 mg of posaconazole three times daily during neutropenia after chemotherapy/haematopoietic stem cell transplant-

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Antifungal prophylaxis and receiving bIFI from a retrospective study

Jutta Auberger¹ and David Nachbaur²

¹Department of Infectious Diseases, Medical
University of Innsbruck, Innsbruck Medical
University, Innsbruck, Austria

²Department of Infectious Diseases,
Salk Institute for Biological Studies,
San Diego, CA, USA
Email: j.auberger@salk.at

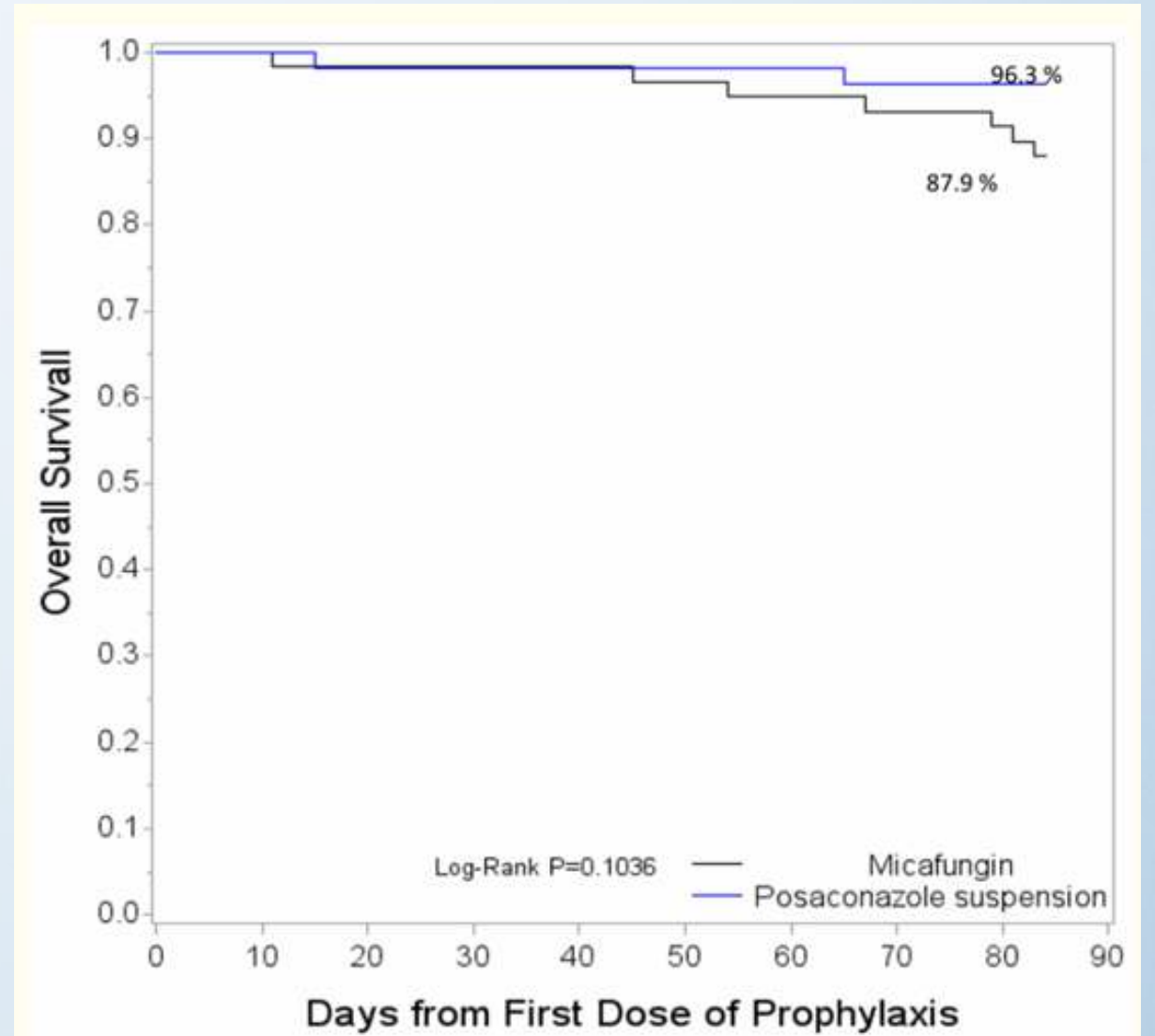
April 2012

Invasive fungal
infections (bIFIs) and the
incidence of bIFIs

Mikafungin

- AML ve MDS kemoterapiye bağlı nötropeni sırasında mikafunginin posakonazole karşı etkililiğini ve tolere edilebilirliği karşılaştırılmış
- 1 Mart 2011 ile 31 Mayıs 2016 arasında toplam 117 hasta randomize edilmiş
- Mikafungin kolunda 58 hastanın 20'sinde (% 34,5) ve posakonazol kolunda 55 hastanın 29'unda (% 52,7) profilaksi başarısızlığı (P = 0,0118)

IFI insidansı ve sağkalımı, çalışma kolları arasında benzer, pos»mic bindind...





İnvazif kandidiyaz riskinin yüksek olduğu derin, uzun süreli nötropeni ve evre III veya IV mukozit olması beklenen hastalarda beklenen nötropeni döneminde antifungal profilaksi önerilir

Kemoterapi ile ilişkili nötropenik dönem sırasında AML / MDS'li hastalarda olduğu gibi, invazif aspergilloz riskinin >% 6 olduğu durumlarda küf etkin bir triazol önerilir

İnvazif küf enfeksiyonu riski geç evre post allojenik KHN'de daha fazla ve/veya GVHD da küf etkin bir antifungal düşünülmeli (posakonazol gibi)

Derin, uzun süreli nötropeni riski düşük olan hastalar için antifungal profilaksi önerilmez

CSF nötropenin derinliğini ve süresini etkili bir şekilde azalttığına, antibakteriyel ve antifungal profilaksi genellikle endike olmayacaktır, **nötropeni süresince devam ...**

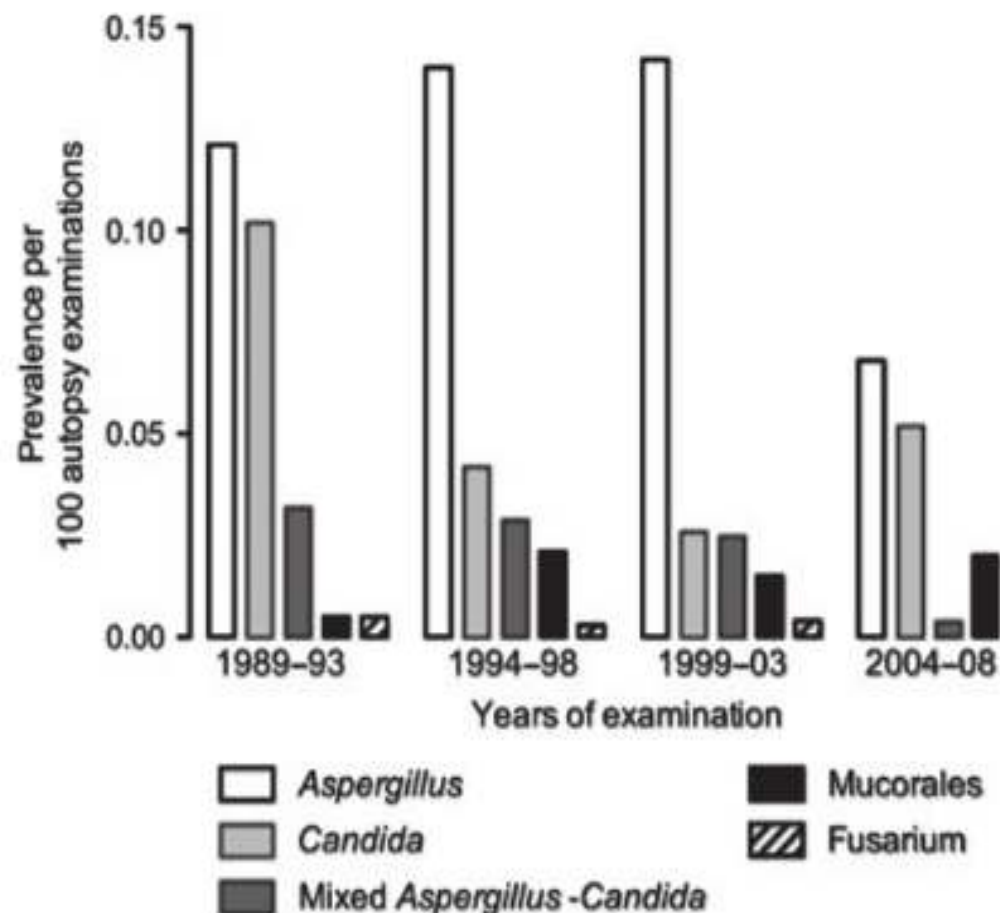
Epidemiology of fungal infections in patients with haematological malignancies: a single institution study

Russell E. Lev, Ronen Ben-Ari, Dimitrios P. Kontopoulou, et al.

¹Departments of Infectious Diseases and ²Laboratory Medicine, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Summary

Autopsy analysis of fungal infections



Fungal infections in patients with haematological malignancies: a single institution study

Rosario Chamilos,¹ Ronen Ben-Ari^{2,*} and Russell E. Lev

¹Department of Infectious Diseases, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Abstract We describe the epidemiological patterns of fungal infections in patients with haematological malignancies. We collected data on the characteristics and sites of fungal infections at autopsy in a single institution (The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center) over a 15-year period. The prevalence of fungal infections was 0.12 per 100 autopsies in the first 5 years of the study (1989–1993), with a significant increase after 2003 ($P = 0.04$), with the duration of the study. After 2003, moulds were the most common pathogens, with Aspergillus being the most prevalent in the spleen, kidney, heart and spleen. The prevalence of Aspergillus decreased over the study period, while the prevalence of Candida increased. The prevalence of Mucorales and Fusarium was low. The prevalence of fungal infections was significantly higher in patients with haematological malignancies compared to patients with solid organ malignancies.

Introduction: Fungal infections are a common cause of mortality in patients with haematological malignancies. The prevalence of fungal infections has increased over the past few decades, with changing patterns of dissemination in patients with haematological malignancies.

Son olarak

- Hematolojik malignitiler ve KHN alıcılarında IFI, mortalite ile ilişkili, uygun AFP, IFI insidansı ve IFI ilişkili mortaliteyi azaltıyor
- Genel mortalite ...
- RISK değerlendirilmesi, düşük riskli gruplara AFP verilmemesi
- En önemli nokta epidemiyolojik veriler özellikle lokal veriler, etken özellikleri direnç profili, insidans, değişen etken profili
- Bu hastalarda kullanılan yeni tedavi yaklaşımları ile değişen risk durumları...



SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM