



12. TÜRKİYE  
EKMUD  
BİLİMSEL KONGRESİ

18-22 Mayıs | Susesi Kongre Merkezi  
2024 | ANTALYA

Febril Nötropeni Kursu  
(İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar Çalışma Grubu)  
Antibakteriyel, Antifungal, Antiviral  
Profilaksi

Dr. Özlem Güzel Tunçcan  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

## **Antifungal profilaksi:**

En çok çalışma, öneri ve kılavuz değişiklikleri antifungal için yapılmış  
Hematolojik yeni hedef tedavileri için yeni profilaksi önerileri mevcut  
Yeni antifungal ilaçlar için umut verici çalışmalar var.

## **Antibakteriyel profilaksi**

Antibakteriyel profilaksi ile ilgili önerilerde deęişiklik yok

## **Antiviral profilaksi:**

Antiviral profilaksi önerilerinde HBV, HSV için deęişiklik yok  
CMV için yeni ilaç çalışmaları ve yeni öneri mevcut.

## Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)

Jannik Stemler<sup>1,2,3</sup>, Sibylle C. Mellinghoff<sup>1,2,3</sup>, Yascha Khodamoradi<sup>4</sup>, Rosanne Sprute<sup>1,2,3</sup>, Annika Y. Classen<sup>1,3</sup>, Sonja E. Zapke<sup>5</sup>, Martin Hoenigl<sup>6</sup>, Robert Krause<sup>6</sup>, Martin Schmidt-Hieber<sup>7</sup>, Werner J. Heinz<sup>8</sup>, Michael Klein<sup>9</sup>, Philipp Koehler<sup>1,2</sup>, Blasius Liss<sup>5,10</sup>, Michael Koldehoff<sup>11,12</sup>, Christoph Buhl<sup>13</sup>, Olaf Penack<sup>14,15</sup>, Georg Maschmeyer<sup>16</sup>, Enrico Schalk<sup>17</sup>, Cornelia Lass-Flörl<sup>18</sup>, Meinolf Karthaus<sup>19</sup>, Markus Ruhnke<sup>20</sup>, Oliver A. Cornely<sup>1,3,21,22</sup> and Daniel Teschner<sup>23,24\*</sup>

## Antimicrobial Prophylaxis and Preemptive Approaches for the Prevention of Infections in the Stem Cell Transplant Recipient, with Analogies to the Hematologic Malignancy Patient

Dionysios Neofytos, MD, MPH Infect Dis Clin N Am 33 (2019) 361–380

HemaSphere



Editorial  
Open Access

### Antifungal Prophylaxis in Acute Myeloid Leukemia: New Drugs, New Challenges?

Summary of the EHA Guideline on Antifungal Prophylaxis in Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated With Novel-targeted Therapies

Jannik Stemler<sup>1,2,3</sup>, Oliver A. Cornely<sup>1,2,3,4</sup>

Correspondence: Jannik Stemler (Jannik.stemler@uk-koeln.de).

### Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association



Jannik Stemler, Nick de Jonge, Nicole Skoetz, János Sinkó, Roger J Brüggemann, Alessandro Ezzoni, Vanessa Piechotta, Russell Lewis, Oliver A Cornely  
[www.thelancet.com/haematology](http://www.thelancet.com/haematology) Vol 9 May 2022

ESCMID PUBLICATIONS

10.1111/1469-0691.12041

ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT)

## Antifungal profilaksi gerekliliği

- Hematolojik maligniteli hastalarda yapılan retrospektif çalışmaların sonucunda %8'e varan bir İFİ insidansı göstermiş bu yüksek oran nedeniyle İFİ'den kaynaklanan hastalıkları ve mortaliteyi önlemek için profilaksi uygulanması gerekmektedir

Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, et al.. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. Blood Adv. 2019;3:4043–4049

# Hematolojik maligniteli hastalarda Antifungal profilaksi

İnvaziv Fungal İnfeksiyon (İFi) riski en yüksek olan popülasyon

- ✓ Remisyon indüksiyon kemoterapisi (KT) sırasında akut miyeloid lösemi (AML) veya
- ✓ Miyelodisplastik sendromu (MDS) olan hastalar veya
- ✓ Ciddi aplastik anemisi olan hastalar gibi
- ✓ Uzun süreli nötropenisi ( $\leq 7$  gün boyunca  $\leq 500/\mu\text{L}$ ) olan hastalar

❖ Küfe karşı etkili antifungal profilaksi bu hastalarda tedavi yönetinin **standardı** olarak belirlenmiş.

❖ **Rutin küf etkili antifungal profilaksi** uygulanmasından dirençli mantar patojenlerinin ortaya çıkması ve **breakthrough IFD'ye (bIFD)** neden olan yeni türlerin tanımlanmasıyla epidemiyoloji değişmiş

❖ Birçok hematolojik **hedefe yönelik ilaçların** artan kullanımı ve **immünomodülatör tedavi** yaklaşımları nedeniyle (örn. kimerik antijen reseptörü (CAR)-T hücreleri) antifungal profilaksi uygulanmasına ilişkin **yeni tartışma alanları ve yeni alt başlıklar** oluşmuş.

❖ (sitokrom p450 aracılı potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleriyle (DDI))

Editorial  
Open Access

## Antifungal Prophylaxis in Acute Myeloid Leukemia: New Drugs, New Challenges?

Summary of the EHA Guideline on Antifungal Prophylaxis in Adult Patients With  
Acute Myeloid Leukemia Treated With Novel-targeted Therapies

Jannik Stemler<sup>1,2,3</sup>, Oliver A. Cornely<sup>1,2,3,4</sup>

Correspondence: Jannik Stemler (Jannik.stemler@uk-koeln.de).

HemaSphere (2022) 6:7(e742).

- ✓ AML hastaların, tedavi süreci sırasında invaziv fungal infeksiyon (İFi) gelişimi açısından en yüksek risk grubuna aittir
- ✓ Küf etkili için **triazol bazlı antifungal profilaksi**, uzun yıllardır bu hastalarda klinik yönetim için bir temel taşı olmuştur
- ✓ Randomize kontrollü çalışmalardan **(RKÇ)** elde edilen sonuçlar, bunun İFi'nin önlenmesinde ve **mortaliteyi azaltmada** kullanımını desteklemektedir.

**Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)**

Jannik Stemler <sup>1,2,3</sup>, Sibylle C. Mellinghoff <sup>1,2,3</sup>, Yascha Khodamoradi <sup>4</sup>, Rosanne Sprute <sup>1,2,3</sup>, Annika Y. Classen <sup>1,3</sup>, Sonja E. Zapke <sup>5</sup>, Martin Hoenigl <sup>6</sup>, Robert Krause <sup>6</sup>, Martin Schmidt-Hieber <sup>7</sup>, Werner J. Heinz <sup>8</sup>, Michael Klein <sup>9</sup>, Philipp Koehler <sup>1,2</sup>, Blasius Liss <sup>5,10</sup>, Michael Koldehoff <sup>11,12</sup>, Christoph Buhl <sup>13</sup>, Olaf Penack <sup>14,15</sup>, Georg Maschmeyer <sup>16</sup>, Enrico Schalk <sup>17</sup>, Cornelia Lass-Flörl <sup>18</sup>, Meinolf Karthaus <sup>19</sup>, Markus Ruhnke <sup>20</sup>, Oliver A. Cornely <sup>1,3,21,22</sup> and Daniel Teschner <sup>23,24\*</sup>

Alman Hematoloji ve Tıbbi Onkoloji Derneği'nin (DGHO) 2017 antifungal profilaksi önerilerini güncellemek için Eylül 2021'e kadar yayınlanan veriler ile oluşturmuş



- ❖ Uzun süreli nötropenisi olan (örneğin >7 gün boyunca <500 hücre/ $\mu$ L) Hematolojik Maligniteli (HM) hastalarına antifungal profilaksi uygulanması yönündeki güçlü öneri değişmeden kalmış
- ❖ Bu hastalarda küf etkenli profilaksi için **posakonazol** tercih edilen ilaç olmaya devam etmiş
- CAR-T hücre tedavisi veya AML yönelik **yeni hedef tedavi seçenekleri** alan hastalar için **rutin antifungal profilaksi için veriler yetersiz** olarak değerlendirilmiş

**Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)**

Jannik Stemler <sup>1,2,3</sup>, Sibylle C. Mellinghoff <sup>1,2,3</sup>, Yascha Khodamoradi <sup>4</sup>, Rosanne Sprute <sup>1,2,3</sup>, Annika Y. Classen <sup>1,3</sup>, Sonja E. Zapke<sup>5</sup>, Martin Hoenigl <sup>6</sup>, Robert Krause <sup>6</sup>, Martin Schmidt-Hieber <sup>7</sup>, Werner J. Heinz <sup>8</sup>, Michael Klein<sup>9</sup>, Philipp Koehler <sup>1,2</sup>, Blasius Liss <sup>5,10</sup>, Michael Koldehoff <sup>11,12</sup>, Christoph Buhl<sup>13</sup>, Olaf Penack <sup>14,15</sup>, Georg Maschmeyer <sup>16</sup>, Enrico Schalk <sup>17</sup>, Cornelia Lass-Flörl <sup>18</sup>, Meinolf Karthaus <sup>19</sup>, Markus Ruhnke<sup>20</sup>, Oliver A. Cornely <sup>1,3,21,22</sup> and Daniel Teschner <sup>23,24\*</sup>

- ❖ İzavukonazol ve vorikonazol önerilerine artık hafif yerine **orta düzeye** yükseltilmiş
- ❖ Mikafungin ile ilgili yayınlanmış kanıtlar ile HM'de kullanımı için **orta düzey olarak** önerilmiş
- ❖ Ayrıca şu anda **yeni antifungal ajanların** klinik uygulamada **profilaktik** kullanımlarını destekleyen hiçbir **kanıt yok**
- ❖ **Triazollerle** antifungal profilaksinin, triazollerin CYP3A4/5'i inhibe ettiği sitokrom p450 yoluyla metabolize edilen yeni hedefe yönelik tedavilerle **ilaç-ilaç etkileşimleri** üzerindeki etkisi incelenmiş

**itrakonazol ve vorikonazol güçlü** CYP3A4 inhibitörleri  
**posakonazol** ılımlı bir CYP3A4 inhibitörü  
**isavukonazol** CYP3A4'ü zayıf/orta derecede inhibe eder
















**Tablo 3. Azol Grubu Antifungallerin Yaygın Görülen ve Klinik Önemi Olan İlaç Etkileşimleri (9,13,25-27,29-35)**

İlaç	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	İsavuonazol
<b>Siklosporin</b>	Siklosporin ↑ Toksisite takibi Siklosporin İDT Doz azaltılması	Siklosporin ↑ Siklosporin İDT Dozun %50 azaltılması İtrakonazol kesildikten sonra da etki devam eder	Siklosporin ↑ Bireysel farklılık yüksek Siklosporin İDT Dozun %50 azaltılması	Siklosporin ↑ Siklosporin İDT Toksisite takibi Dozun %75 azaltılması	Siklosporin ↑ Siklosporin İDT Ampirik doz azaltılmaz, İDT beklenir
<b>Takrolimus</b>	Takrolimus ↑ Takrolimus İDT Dozun %50 azaltılması	Takrolimus ↑ Takrolimus İDT Dozun %50-60 azaltılması	Takrolimus ↑ Bireysel farklılık yüksek Takrolimus İDT Dozun %66 azaltılması	Takrolimus ↑ Takrolimus İDT Dozun %75-80 azaltılması	Takrolimus ↑ Takrolimus İDT Ampirik doz azaltılmaz, İDT beklenir
<b>Sirolimus</b>	Sirolimus ↑ Sirolimus İDT Dozun %50-75 azaltılması	Sirolimus ↑ Dozun %50-90 azaltılması Sirolimus İDT Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Sirolimus ↑ Dozun %75-90 azaltılması Sirolimus İDT Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Sirolimus ↑ Dozun %33-50 azaltılması Sirolimus İDT	Sirolimus ↑ İDT'ye dayalı dozlama

**Flukonazol** CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerinin orta derecede inhibitörü  
**itrakonazol ve vorikonazol güçlü** CYP3A4 inhibitörleri  
**posakonazol** ılımlı bir CYP3A4 inhibitörü  
**isavuonazol** CYP3A4'ü zayıf/orta derecede inhibe eder

**Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)**

Jannik Stemler <sup>1,2,3</sup>, Sibylle C. Mellinghoff <sup>1,2,3</sup>, Yascha Khodamoradi <sup>4</sup>, Rosanne Sprute <sup>1,2,3</sup>, Annika Y. Classen <sup>1,3</sup>, Sonja E. Zapke<sup>5</sup>, Martin Hoenigl <sup>6</sup>, Robert Krause <sup>6</sup>, Martin Schmidt-Hieber <sup>7</sup>, Werner J. Heinz <sup>8</sup>, Michael Klein<sup>9</sup>, Philipp Koehler <sup>1,2</sup>, Blasius Liss <sup>5,10</sup>, Michael Koldehoff <sup>11,12</sup>, Christoph Buhl<sup>13</sup>, Olaf Penack <sup>14,15</sup>, Georg Maschmeyer <sup>16</sup>, Enrico Schalk <sup>17</sup>, Cornelia Lass-Flörl <sup>18</sup>, Meinolf Karthaus <sup>19</sup>, Markus Ruhnke<sup>20</sup>, Oliver A. Cornely <sup>1,3,21,22</sup> and Daniel Teschner <sup>23,24\*</sup>

**Table 2.** Strength of recommendation and QoE for antifungal prophylaxis in patients with high-risk neutropenia (<500 cells/ $\mu$ L  $\geq$  7 days)

Intention	Intervention	SoR	QoE
Prevent IFD in patients with neutropenia (<500 cells/ $\mu$ L >7 days), excluding allogeneic HSCT	Posaconazole	A	I <sup>a</sup>
		B	III <sup>b</sup>
	Amphotericin B, liposomal, inhalation	B	II
	Isavuconazole	B	II <sub>t</sub>
	Voriconazole	B	II <sub>u</sub>
	Micafungin	B	II <sub>u,t</sub>
	Amphotericin B, liposomal, i.v.	C	I
	Caspofungin	C	I
	Fluconazole	C	I
	Itraconazole, p.o. and i.v.	C	I
SUBA-Itraconazole	C	II <sub>t,h</sub>	
Amphotericin B deoxycholate	D	I	

<sup>a</sup>Strong recommendation in AML/MDS RIC only.

<sup>b</sup>Other settings, e.g. VSAA and palliative treatment of MDS.

HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; AML, acute myeloid leukaemia; MDS, myelodysplastic syndrome; SUBA, SuperBioAvailability.

**Table 3.** Dosage of recommended drugs (also refer to Table 2)

Drug	Dosage
Posaconazole, oral suspension	200 mg q8h p.o.
Posaconazole, tablet	300 mg q24h p.o. (q12h on day 1)
Posaconazole, i.v.	300 mg q24h i.v. (q12h on day 1)
Amphotericin B, liposomal, inhalation	12.5 mg twice weekly
Amphotericin B, liposomal, i.v.	Dosage not defined; variable dosages and dosing intervals
Caspofungin	50 mg q24h i.v. (70 mg on day 1, 70 mg q24h if patient weighs > 80 kg)
Micafungin	50 mg q24h i.v.
Anidulafungin	100 mg q24h i.v. (200 mg on day 1)
Fluconazole	400 mg q24h p.o.
Itraconazole, capsules or i.v. formulation	200 mg q24h p.o./i.v.
Itraconazole, oral solution	2.5–7.5 mg/kg/d or 200 mg q24h
SUBA-itraconazole	200 mg q24h p.o.
Voriconazole	4 mg/kg q12h i.v./p.o.
Isavuconazole	200 mg q24h i.v. (q8h on days 1–2)

i.v., intravenous; p.o., per os; SUBA, SuperBioAvailability.

**Table 4.** Recommendations on TDM

Drug	Rationale	Target	SoR	QoE	Comment
Any triazole: in case of suspected breakthrough IFD	To clarify treatment options	Variable (see below)	A	III	
Oral itraconazole	To monitor for efficacy and toxicity	>0.5 mg/L	B	IIt	
Isavuconazole	To monitor in case of toxicity	2–5 mg/L	C	IIt	Higher concentrations have been associated with an increased risk of adverse events
Posaconazole oral suspension	To support efficacy; in case of suspected impaired resorption	>0.7 mg/L (prophylaxis) > 1 mg/L (treatment)	B	IIt	Reduced plasma levels have been demonstrated e.g. in case of GI-GvHD, diarrhoea, concomitant PPI
Posaconazole oral or i.v.	To support efficacy	>1 mg/L	B	III	
Voriconazole	To support efficacy	>1 mg/L	B	IIt	
Voriconazole	To avoid toxicity	<4.5 mg/L	A	II	Recommendation in case of clinically attributed toxicity

Comment: recommendations are not generally applicable for a prophylactic setting and refer to specific situation, see section 'Therapeutic monitoring and metabolism'.

GI-GvHD, gastrointestinal graft-versus-host-disease; IFD, invasive fungal infection; PPI, proton pump inhibitors

Stemler J, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *J Antimicrob Chemother.* 2023 Aug 2;78(8):1813-1826.

# Yeni hedefli tedaviler ve azol antifungaller

- Yeni hedefli tedaviler yakın zamanda AML'nin tedavi sonucunu iyileştirmeye yönelik umut verici olsa da, bunların metabolizma yolları azol sınıfı antifungallerle etkileşime girmekte

- ✓ Venetoklaks,
- ✓ FLT3 inhibitörleri (midostaurin, gilteritinib, quizartinib , vb . ) veya
- ✓ IDH inhibitörleri (ivosidenib, enasidenib) gibi

Sitokrom p450 enzim sistemi değişen derecelerde etkilenirken, posakonazol ve vorikonazol gibi triazol antifungalleri bu sistemin güçlü inhibitörleridir.

Bu tedavi yönetiminde, klinik sorular



- ✓ antifungal profilaksinin uygulanıp uygulanmayacağı,
- ✓ antifungal ajanın seçimi ve kullanım süresi ve
- ✓ Toksikite için ilaç etkileşimleri (DDI).

## Yeni hedefli tedavilerde antifungal profilaksi önerileri

Antifungal profilaksi kullanımını değerlendiren yüksek kaliteli çalışmaların eksikliğine rağmen,

❖ Hipometilleyici ajanlar (HMA) **azasitidin** ve **desitabinin** yanı sıra **venetoklaks**, **gemtuzumab-ozogamisin** ve **midostaurin** için kanita dayalı öneriler mevcut

❖ **Dasatinib**, **gilteritinib**, **lestaurtinib**, **ivosidenib**, **idasanutlin**, **glasdenib** ve **sorafenib** için genellikle düşük ila çok düşük kanita dayalı veri önerileri mevcut

❖ Bazı AML ilaçları (**etrenapopt**, **olutasidenib** ve diğerleri) gibi diğer ajanlar için (güvenlik ve etkililiğe ilişkin klinik çalışma verileri bile mevcut olmadığından), verilerin az olması nedeniyle herhangi bir öneri oluşamamış.

# Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association



Jannik Stemler, Nick de Jonge, Nicole Skoetz, János Sinkó, Roger J Brüggemann, Alessandro Busca, Ronen Ben-Ami, Zdeněk Ráčil, Vanessa Piechotta, Russell Lewis, Oliver A Cornely

[www.thelancet.com/haematology](http://www.thelancet.com/haematology) Vol 9 May 2022

hedefe yönelik ilaçların tedavilerinde antifungal profilaksi konusunda klinik karar almayı destekleyen ilk kılavuzdur

- Azasitidin, desitabin, venetoklaks, gemtuzumab ozogamisin ve midostaurin için kanıta dayalı öneriler sunulmuş
- Dasatinib, gilteritinib, glasdegib, idasanutlin, ivosidenib, lestaurtinib ve sorafenib için fikir birliğine dayalı öneriler olarak kalmış

Table 1.

## Summary of Recommendations Regarding Antifungal Prophylaxis for Clinically Relevant Antileukemic Drugs

Drug	Clinical Setting	AFP Recommendation	Evidence-Based or Consensus-Based Recommendation	Comment
<b>5-Azacitidine</b>	Induction and maintenance, generally combined with bcl-2 inhibitors	Conditional for AFP	Evidence-based with low certainty of evidence	AFP should be considered in heavily pretreated patients, as secondary prophylaxis in patients with previous IFI and patients with long-lasting neutropenia.
<b>Decitabine</b>	Induction and maintenance, generally combined with bcl-2 inhibitors	Conditional for AFP	Consensus-based	Data regarding incidence and potential benefit of AFP was also extrapolated from patients treated with azacitidine.
<b>Enasidenib</b>	Monotherapy or combination therapy with RIC or other agents	No recommendation	Consensus-based	No recommendation was given due to limited clinical use and documentation of IFI. Close monitoring for potential DDI and QTc interval.
<b>Gemtuzumab-Ozogamicin</b>	During RIC in combination with intensive chemotherapy	Conditional for AFP	Evidence-based with low certainty of evidence	Strong recommendation for AFP during RIC.
<b>Gilteritinib</b>	Monotherapy in relapsed or refractory AML	Either for/against AFP	Consensus-based	In monotherapy setting, no benefit of AFP was documented.
<b>Glasdegib</b>	Monotherapy or in combination with LDAC	Conditional against AFP	Consensus-based	Triazole AFP should be considered in heavily pretreated patients. Close monitoring for potential DDI and QTc interval.
<b>Ivosidenib</b>	Monotherapy or combination therapy with RIC or other agents	Either for/against AFP	Consensus-based	Conditional recommendation to reduce the dose to 250mg/day if concomitant use to strong CYP43A4 inhibitors. Close monitoring for potential DDI and QTc interval.
<b>Midostaurin</b>	During RIC in combination with intensive chemotherapy or as maintenance monotherapy	Conditional for AFP	Evidence-based with low certainty of evidence	Strong recommendation for AFP during RIC. Individual decision for or against antifungal prophylaxis when administered as monotherapy. Close monitoring for potential DDI and QTc interval.
<b>Sorafenib</b>	Maintenance monotherapy or during RIC in combination with intensive chemotherapy	Conditional for AFP	Consensus-based	Strong recommendation for triazoles during RIC treatment.
<b>Venetoclax</b>	Induction and maintenance in combination with hypomethylating agents or other drugs	Conditional for AFP	Evidence-based with low certainty of evidence	Prefer AFP with triazoles during induction treatment. Reduce venetoclax dose to 70mg when using posaconazole or voriconazole concomitantly.
<b>Quizartinib</b>	During RIC in combination with intensive chemotherapy	Conditional for AFP	Consensus-based	Strong recommendation for AFP during RIC with a dose reduction of quizartinib if triazole prophylaxis is used. In monotherapy setting, recommendation against AFP.

AML = acute myeloid leukemia; AFP = antifungal prophylaxis; DDI = drug-drug interactions; HMA = hypomethylating agents; IFI = invasive fungal infection; LDAC = low-dose cytarabine; RIC = remission-induction chemotherapy.



# Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association

Jannik Stemler, Nick de Jonge, Nicole Skoetz, János Sinkó, Roger J Brüggemann, Alessandro Busca, Ronen Ben-Ami, Zdeněk Ráčil, Vanessa Piechotta, Russell Lewis, Oliver A Cornely

www.thelancet.com/haematology Vol 9 May 2022

Molecular target	
Azacitidine	Inhibition of DNA methyltransferases that aberrantly hypermethylate tumour suppressor gene promoters
Decitabine	Inhibition of DNA methyltransferases aberrantly hypermethylating tumour suppressor gene promoters
Venetoclax	Selective inhibitor of BCL2 (ie, antiapoptotic protein)
Midostaurin	FLT3 inhibitor
Gilteritinib	Highly selective second-generation FLT3 inhibitor
Crenolanib	Type 1 oral pan-FLT3 inhibitor

- ✓ **Venetoklaks** Tercihen bir **triazol** ile; Posakonazol veya vorikonazolü birlikte kullanırken dozu ayarlayın. Venetoklaks dozu en az %75 oranında azaltılmalı
- ✓ **Midostaurin**-FLT3 inhibitörü AML remisyon indüksiyon tedavisi sırasında **triazollere** yönelik güçlü öneri;
- ✓ **Gilteritinib** AML monoterapisinde antifungal profilaksinin faydası yok; Daha önce kemoterapi ile tedavi edilmiş hastalarda veya uzun süreli nötropenisi olan hastalarda **triazol** profilaksisi düşünülmelidir.
- ✓ **Sorafenib** AML remisyon indüksiyon tedavisi sırasında **triazoller** için güçlü öneri
- ✓ **Quizartinib** AML remisyon indüksiyon tedavisi sırasında **triazollere** yönelik güçlü öneri;
- ✓ **Gemtuzumab ozogamisın** AML remisyon indüksiyon tedavisi sırasında **triazoller** için güçlü öneri



Venetoklaks  
gilteritinib,  
midostaurin,  
Quizartinib  
ivosidenib

**Table 5.** Targeted tumour therapies and potential drug–drug interactions

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Reference
AML/MDS patients treated with Venetoclax	Prevent IFD	use triazole antifungal prophylaxis	A <sup>a</sup>	IIu,t	33, 72, 74, 75, 78
	Prevent toxicity	Reduce dose of venetoclax by at least 75% in combination with posaconazole or voriconazole and by 50% in combination with fluconazole or isavuconazole	A	IIu,t	
Gilteritinib	Prevent IFD	Use triazole antifungal prophylaxis without dose adjustment	A <sup>a</sup>	IIu	77
Midostaurin	Prevent IFD	If indicated, use triazole antifungal prophylaxis without dose adjustment	A	IIu	76
Quizartinib	Prevent IFD	If indicated, use triazole antifungal prophylaxis without dose adjustment	A <sup>a</sup>	IIu,t	79
	Prevent toxicity	Reduce quizartinib dose (60 to 30 mg or 30 to 20 mg) in combination with posaconazole or voriconazole	B	III	
Ivosidenib	Prevent IFD	If indicated, use triazole antifungal prophylaxis without dose adjustment	A <sup>a</sup>	III	80
	Prevent toxicity	Reduce ivosidenib dose to 250 mg/day in combination with posaconazole or voriconazole	B	III	

AML, acute myeloid leukaemia; IFD, invasive fungal disease; MDS, myelodysplastic syndrome.

<sup>a</sup>Strong recommendation for antifungal prophylaxis, if neutropenia  $\geq 7$  days is expected or present.

Stemler J, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). J Antimicrob Chemother. 2023 Aug 2;78(8):1813-1826.

# ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT)

Allojeneik nakil hastalarında anti-candida profilaksisi

TABLE 2. Anti-*Candida* prophylaxis for allogeneic haematopoietic stem cell recipients

	Intention: Morbidity reduction		Intention: Survival improvement		References
	SoR	QoE	SoR	QoE	
<b>Intervention (anti-<i>Candida</i> prophylaxis) during the neutropenic phase</b>					
Fluconazole 400 mg qd if no prophylaxis is considered	A	I	A	I	[18–20,22,23]
Itraconazole* 2.5 mg/kg oral solution tid	B	I	C	I	[22,23]
Posaconazole* 200 mg tid	A	II <sub>c</sub>	B	II <sub>c</sub>	[26,29]
Voriconazole* 200 mg bid	A	I	C	I	[24]
Caspofungin* 70/50 mg qd	C	II <sub>u</sub>	C	III	[28]
Micafungin* 50 mg qd	A	I	C	I	[27]
Anidulafungin	NR	ND	NR	ND	
Liposomal amphotericin B 50 mg every other day iv, 100 mg/weekly	B	II	C	III	[38,39]
<b>Intervention (anti-<i>Candida</i> prophylaxis) during the first 100 days without GVHD and neutrophil recovery</b>					
Fluconazole 400 mg qd	A	I	A	I	[18–20,22,23]
Itraconazole* 2.5 mg/kg oral solution tid	B	I	C	I	[22,23]
Posaconazole* 200 mg tid	C	III	C	I	
Voriconazole* 200 mg bid	A	I	C	I	
Caspofungin* 70/50 mg qd	C	II <sub>u</sub>	C	I	
Micafungin* 50 mg	C	III	C	I	
Anidulafungin	NR	ND	NR	ND	
Liposomal amphotericin B 50 mg every other day iv, 100 mg/weekly	C	III	C	I	
<b>Intervention (anti-<i>Candida</i> prophylaxis) in GVHD</b>					
Fluconazole 400 mg qd	A	I	C	I	
Itraconazole* 2.5 mg/kg oral solution tid	C	I	C	I	
Posaconazole* 200 mg tid	A	I	B	I	
Voriconazole* 200 mg bid	B	I	C	I	[24] equal outcome regarding <i>Candida</i> disease
others	NR	ND	NR	ND	ND

Biz de flukonazol primer profilaksi de GVHD durumunda profilaksisinde posakonazol (GIS GVHD iv Ambisome gün veya haf )

NR, no recommendation; ND, no data available.  
\*Decision was based on comparative trials with fluconazole

# ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT)

A. J. Ullmann<sup>1†</sup>, M. Akova<sup>2†</sup>, R. Herbrecht<sup>3†</sup>, C. Viscoli<sup>4†</sup>, M. C. Arendrup<sup>5</sup>, S. Arikian-Akdagli<sup>6</sup>, M. Bassetti<sup>7</sup>, J. Bille<sup>8</sup>, T. Calandra<sup>9</sup>, E. Castagnola<sup>9</sup>, O. A. Cornely<sup>10</sup>, J. P. Donnelly<sup>11</sup>, J. Garbino<sup>12</sup>, A. H. Groll<sup>13</sup>, W. W. Hope<sup>14</sup>, H. E. Jerling<sup>15</sup>, B. J. Kullberg<sup>11</sup>, C. Lass-Flörl<sup>16</sup>, O. Lortholary<sup>17,18</sup>, W. Meersseman<sup>19</sup>, G. Petrikos<sup>20</sup>, M. D. Richardson<sup>21</sup>, E. Roilide<sup>22</sup>, P. E. Verweij<sup>11</sup> and M. Cuenca-Estrella<sup>23</sup> for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)

Allojeneik nakil dışı hastalarında anti-candida profilaksisi

**TABLE 3. Anti-Candida prophylaxis outside of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (e.g. autologous haematopoietic stem cell transplantation or chemotherapy induced neutropenia)**

Intention	Situation	Autologous HCT		Severe and prolonged neutropenia		References
		Intervention	SoR/QoE	Intervention	SoR/QoE	
Reduce morbidity and mortality (during and after high dose chemotherapy)	Additional antibody treatment (e.g. rituximab)	Any prophylaxis	DIII	Any prophylaxis	DIII	[33]
		Any prophylaxis	DIII	Any prophylaxis	DIII	
Morbidity reduction or survival advantage*	Neutropenia*	Rucanazole	ND	Rucanazole	CI	For autologous HCT: [26, 34]
		Itraconazole	CII	Itraconazole	CI	
		Posaconazole	CIII	Posaconazole	CIII	For neutropenia: [26, 32, 35-38, 40-43]
		Voriconazole	ND	Voriconazole	ND	
		Anidulafungin	ND	Anidulafungin	ND	
		Caspofungin	ND	Caspofungin	CI	
		Micafungin	ND	Micafungin	ND	
		Nystatin	DIII	Nystatin	DII	
		Any amphotericin B formulation	ND	Any amphotericin B formulation	DI	

\*If an institution wishes prophylaxis, weak recommendations for selected antifungal agents are provided. ND, no data.

# Hematopoetik kök hücre nakil (HKHN) alıcılarında antifungal profilaksi

## Flukonazol

- **Flukonazol**, antifungal **profilaksinin temel dayanağı** olmuştur ve çok sayıda veri, uygulama kolaylığı, öngörülebilir ilaç etkileşimleri ve uygun yan etki nedeniyle **allojenik ve otolog** hematopoetik kök hücre (**HKHN**) alıcılarında engraftasyon öncesi dönemde **birincil antifungal profilaksi** olarak önerilmektedir
- Önemli prospektif randomize çalışmalarda, flukonazol profilaksisi uygulanması, allojenik ve otolog HKHN alıcılarında **anlamli derecede daha düşük kandidemi insidansı ve genel sağkalımın** iyileşmesi sağlanmış
- **HKHN sonrası 75 gün süreyle** flukonazol uygulanması, plaseboya kıyasla daha düşük GIS GVHD insidansı ve 8 yıllık sağkalım faydası ile ilişkilendirilmiştir
- Flukonazolün *C krusei* ve küflere karşı etkisi yok ve *C glabrata* suşlarında flukonazol direnci artmakta
- İFi riski daha yüksek olan veya flukonazole dirençli Candida türleri ile kolonize olan hastalar için , küf etkili azollerin veya **ekinokandinlerin uygulanması gibi alternatif** yaklaşımlar olabilir

# Hematopoetik kök hücre nakil (HKHN) alıcılarında antifungal profilaksi

## Posakonazol

- Güncel kılavuzlar, **yüksek dozda (>1 mg/kg/gün) kortikosteroid** tedavisi gerektiren **GVHD'li allojenik HKHN** alıcılarında antifungal profilaksi olarak **posakonazol önermektedir**
- Bu öneri, GVHD'li 600 Allojenik HKHN alıcısının posakonazol ve flukonazol profilaksisine 1:1 oranında randomize edildiği çift kör uluslararası klinik çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır
- Posakonazol uygulaması İFİ ile ilişkili mortalite insidansını azaltmasına rağmen genel sağkalım üzerinde etkisi olmamış

Sonuçta,  
Yüksek riskli allojenik HKHN alıcılarında nakilden sonra küf-aktif profilaksi seçimi,  
mevcut literatürün, yerel epidemiyolojinin ve her kurumdaki ekonomik  
değerlendirmelerin yorumlanmasına dayanan bir karar olmaya devam etmektedir.

# Hematopoetik kök hücre nakil (HKHN) alıcılarında antifungal profilaksi

## Ekinokandinler

- Flukonazole dirençli Candida türleri ve Aspergillus türleri, çok az yan etki profili ve minimum ilaç etkileşimleri dahil olmak üzere geniş aktivite spektrumlarına dayanarak antifungal profilaksi için değerlendirilmiştir
- Mikafungin, 800'den fazla pediatrik ve yetişkin HKHN alıcısında, antifungal profilaksi sonunda İFİ'nin olmaması ve ampirik antifungal tedavi gerekliliği açısından nötropeni sırasında antifungal profilaksi olarak flukonazolden üstün saptanmıştır
- Ekinokandin kullanımı iv uygulama gerekliliği ve maliyetler nedeniyle sınırlı olmasına rağmen, azol dirençli Candida türleri ile kolonize olan hastalarda, azol –KT arasındaki ilaç etkileşimleri önlemek için hazırlık sırasında veya KCFT yüksek hastalarda mikafungin profilaksisi düşünülebilir.



ORIGINAL ARTICLE

**Primary antifungal prophylaxis with micafungin in patients with haematological malignancies: real-life data from a retrospective single-centre observational study**

David Nachbaur<sup>1</sup>, Olga Angelova<sup>1</sup>, Dorothea Orth-Höller<sup>2</sup>, Adelheid Ditlbacher<sup>1</sup>, Michaela Lackner<sup>2</sup>, Jutta Auberger<sup>1,3</sup>, Comelia Lass-Flörf<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Haematology & Oncology, University Hospital of Internal Medicine V, Innsbruck; <sup>2</sup>Division of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University, Innsbruck; <sup>3</sup>3rd Medical Department with Hematology, Medical Oncology, Hemostaseology, Rheumatology, and Infectious Diseases, Paracelsus Private Medical University, Salzburg, Austria

- Haziran 2011 -2012
- İnvaziv fungal İnfeksiyon (İFi) riski taşıyan çeşitli hematolojik maligniteleri olan 100 hasta
- Nötropeni sırasında **14 gün mikafungin** 50 mg/gün iv ile primer antifungal profilaksi uygulanmış
- Kanıtlanmış ve olası breaktrough (**bİFi'ler**) görülme sıklığı sırasıyla **%6 ve %3**
- Allojeneik HKN sonrası nötropenik fazda *Candida krusei*, *Trichosporon asahii* neden olduğu iki kan dolaşımı enfeksiyonu saptanmış
- Aspergillus dışı küfler ile kanıtlanmış 4 bİFi ve olası 3 pulmoner bİFi vakası AML gelişmiş
- *Candida* türleri ile kolonizasyon hastaların %51'inde saptanmış ancak in vitro mikafungine direnç gösterilmemiş
- **Mikafungin ile birincil profilaksi, İFi'yi önlemede en az Posakonazol ile aynı derecede etkili**



Cristina López-Sánchez<sup>1</sup>  
David Valcárcel<sup>1</sup>  
Valle Gómez<sup>2</sup>  
Javier López-Jiménez<sup>3</sup>  
David Serrano<sup>4</sup>  
Vicente Rubio<sup>5</sup>  
Carlos Solano<sup>6</sup>  
Lourdes Vázquez<sup>7</sup>  
Isabel Ruiz-Camps<sup>1</sup>  
on behalf of the Grupo  
Español de Trasplante  
Hematopoyético (GETH)

## Use of micafungin as antifungal prophylaxis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in Spain (GETH-MIC)

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona  
<sup>2</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid,  
<sup>3</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid  
<sup>4</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid  
<sup>5</sup>Hospital Jerez de la Frontera, Cádiz  
<sup>6</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia  
<sup>7</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

- İspanyol merkezlerden oluşan bir kohortta allo-SCT uygulanan hastalarda birincil profilaksi olarak mikafungin ile ilgili deneyim etkinliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek
- Ocak 2010- Aralık 2013'e kadar Grupo Español de Trasplante Hematopoyético'nun (GETH) katılımcı merkezlerine **allo-SCT için başvuran ve nötropenik dönemde birincil profilaksi olarak mikafungin** alan tüm ardışık yetişkin hastaları içeren retrospektif çok merkezli gözlemsel çalışma
- 13 merkezden** toplam **240 hasta** belirlendi ve 159 hasta analize dahil edildi. Hastaların çoğu (%95,6) 50 mg/gün mikafungin aldı. Takip sırasında 7 (%4,4) hastada breakthrough İFİ gelişti; 1'i kanıtlanmış ve 6'sı olası; bir hasta ciddi ilaç etkileşimleri nedeniyle ilacı bıraktı.
- Mikafungin ile profilaksinin 151 (%94,9) hastada etkili olduğu değerlendirildi.
- Deneyimlerimize göre **mikafungin, allo-HSCT uygulanan hastalarda antifungal profilaksi için etkinliği, düşük ilaç etkileşimi ve yan etki profili nedeniyle uygun bir alternatiftir.**



## Yeni antifungal ilaçların profilaktik kullanımı

### ❖ Opelconazole

- Lokal etkinliği en üst düzeye çıkarmak amacıyla **inhalasyon** için optimize edilmiş **yeni bir triazol**. Faz IIb çalışmasında, **akciğer nakli alıcılarında profilaktik** kullanımı araştırılmakta

### ❖ Rezafungin

- Yarı ömrü uzatılmış ve haftada bir kez iv uygulanan ekinokandindir
- *Candida spp.* , *Aspergillus spp.*'nin neden olduğu İFİ'yi önleme potansiyeli açısından şu anda bir faz 3 denemesinde ayrıca Allojenik HKHN alıcılarında *P. jirovecii* profilaksisinde umut verici
- Ancak yeni antifungaller için **profilaktik kullanımına ilişkin klinik çalışma** verileri **henüz yok**

Stemler J, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). J Antimicrob Chemother. 2023 Aug 2;78(8):1813-1826.

**Table 6.** Novel antifungals

Antifungal	Mechanism of action	Future areas of use	Future use in prophylaxis	Clinical trials evaluating prophylactic use
Fosmanogepix/ Manogepix	Inhibition of Gwt1, targets GPI-anchored protein maturation	Invasive infections with <i>Aspergillus</i> spp., <i>Scedosporium</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., Mucorales, <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp. (except <i>C. krusei</i> ) Endemic mycoses, including coccidioidomycoses	unclear	
<u>Ibrexafungerp</u>	Glucan synthase inhibitor with alternative binding site	Invasive candidiasis including <i>C. auris</i> and <i>C. glabrata</i> , resistant invasive pulmonary aspergillosis, other invasive fungal infections	<del>PJP prophylaxis</del>	Preclinical data
<u>Olorofim</u>	Inhibition of dihydroorotate dehydrogenase, targets pyrimidine synthesis	Invasive infections with multi-resistant moulds, including resistant <i>Aspergillus</i> spp. and <i>L. prolificans</i> Endemic mycoses, including coccidioidomycoses	<u>Mould prophylaxis</u>	NCT02856178
<u>Opelconazole</u>	Triazole with inhaled administration, targets lanosterol-14alpha-demethylase	Infections with <i>Aspergillus</i> spp.	<u>Prophylaxis in lung transplants, ICU setting</u>	NCT05037851
<u>Rezafungin</u>	Echinocandin with prolonged half-life, targets glucan synthase	Invasive infections with <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Pneumocystis jirovecii</i>	<u>Prophylaxis in HSCT and SOT</u>	NCT04368559

GPI, Glycosylphosphatidylinositol; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; ICU, intensive care unit; PjP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; SOT, solid organ transplantation.

Stemler J, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *J Antimicrob Chemother.* 2023 Aug 2;78(8):1813-1826.

# İlaç dışı profilaksi önerileri

**Table 7.** Recommendations for non-pharmaceutical interventions for prophylaxis of invasive fungal infections

Intention	Intervention	SoR	QoE	Reference
To prevent IFD	Neutropenic diet	D	IIr,u	84-86
To prevent invasive aspergillosis	Wearing well-fitting (FFP2) masks	C	IIr	87
To prevent IFD	HEPA filters	A	IIu	88-91
	LAF systems	B	IIu	
To prevent CVC-related fungal bloodstream infections	Chlorhexidine-coated CVC dressings	C	I	92
To prevent IFD	romyelocel-L*	B	I	93-95
	granulocyte transfusions	B	IIr	
	G-CSF	B	IIu	
To prevent IFD	Quit smoking	A	IIu	96-98

CVC, central venous catheter; FFP2, filtering face piece 2; G-CSF, granulocyte-colony-stimulating factor; HEPA, high efficiency particulate air; IFD, invasive fungal disease; LAF, laminar air flow.

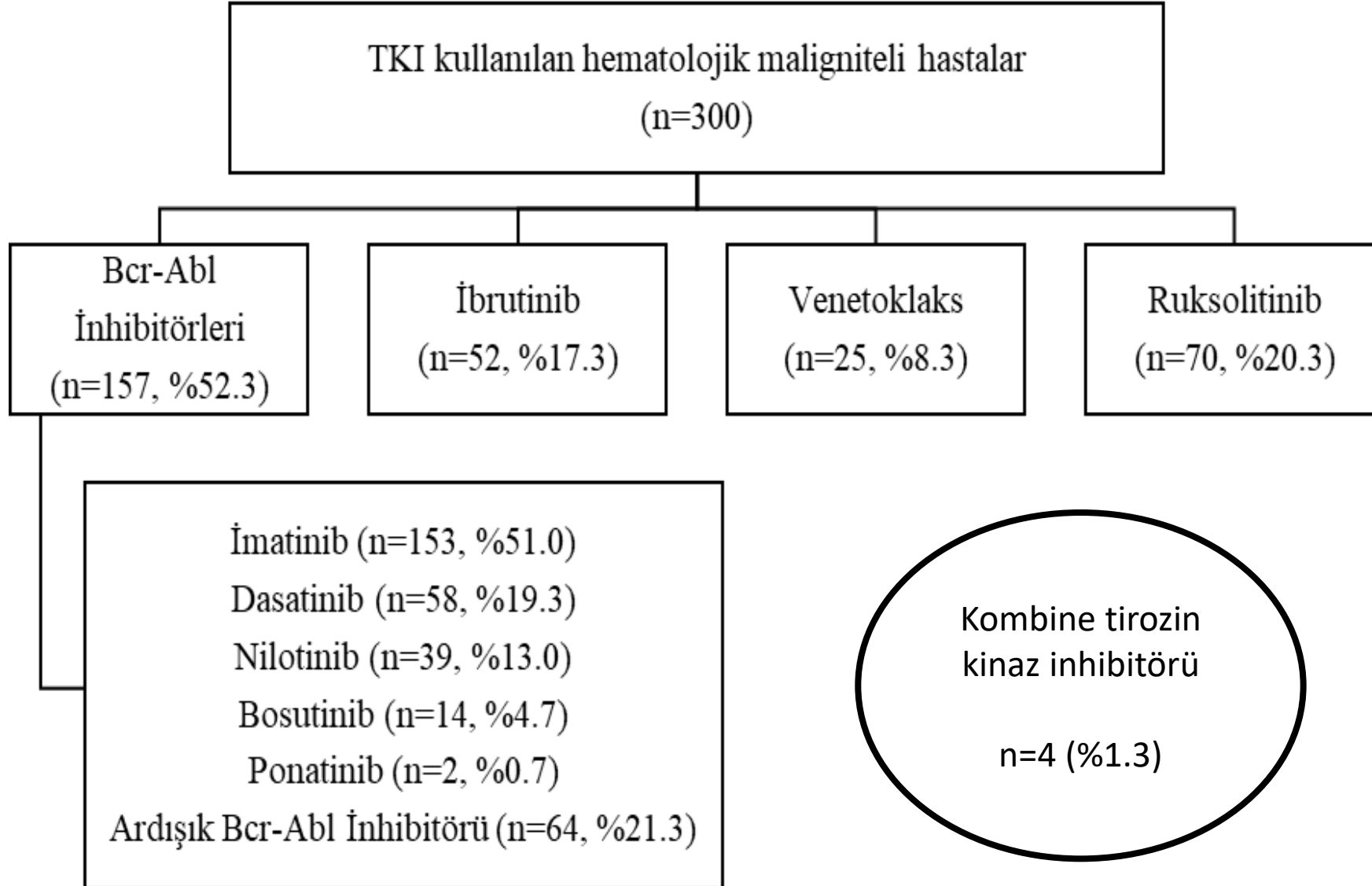
\*Cryopreserved human allogeneic myeloid progenitor cells.

Stemler J, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). J Antimicrob Chemother. 2023 Aug 2;78(8):1813-1826.

Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanılan Hematolojik Maligniteli Hastalarda Ciddi Enfeksiyon İnsidansının Saptanması Ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Dr. Fatma Zehra ÖZCAN

2014-2021 yılları arasında Tirozin Kinaz İnhibitörleri kullanan 300 hastanın 327 enfeksiyon epizodu,

- BCR-ABL Tirozin Kinaz İnhibitörleri: **İmatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib ve Ponatinib**
- Bruton Tirozin Kinaz (BTK) İnhibitörü: **İbrutinib**
- Antiapoptotik Protein Bcl-2 İnhibitörü: **Venetoklaks**
- Janus Kinaz (JAK) İnhibitörü: **Ruksolitinib (JAKAVİ)**



# İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar

Uzmanlık Tezi, Dr. Fatma Zehra ÖZCAN 2022

- Çalışmamızda 19 enfeksiyon epizodunda (**%5.8**) **invaziv fungal enfeksiyon** saptanmıştır. Bu enfeksiyonlar:

- 9 kandidemi
- 6 invaziv pulmoner aspergilloz
- 1 *A. flavus* sinüziti → Desitabin+Venetoklaks, AML
- 1 mukormikoz → Desitabin+Venetoklaks, AML
- 1 *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi → İbrutinib
- 1 *Paecilomyces* enfeksiyonu → İbrutinib, primer SSS lenfoması

İbrutinib (6/19)

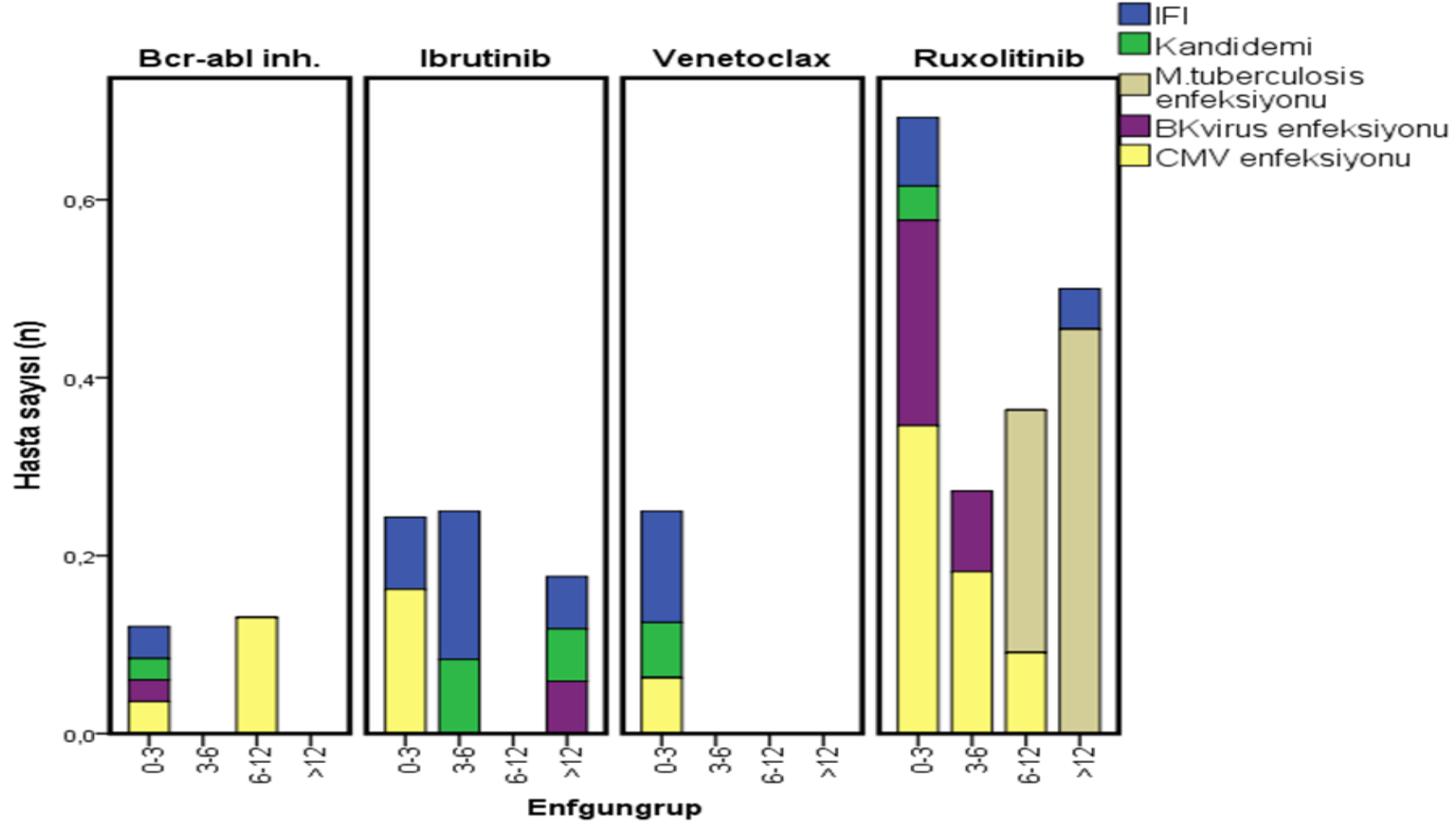
Venetoklaks (8/19)

Antifungal profilaksi  
6/19

**Kandidemi:** 3 venetoklaks, 2 hasta ALL nedeniyle Bcr-abl, 2 İbrutinib, 1 Ruksolitininib

**invaziv pulmoner aspergilloz:** 2 ruksolitininib, 1 ibrutinib, 1 venetoklaks, 1 ibrutinib+venetoklaks

### Şekil.3 Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanılan Hastalarda Fırsatçı Enfeksiyonların Zamansal Dağılımları



# İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar - İbrutinib

- İbrutinib tedavisi alan hematolojik maligniteli hastalarda **İFİ insidansı %0-11** saptanmıştır
- **Lionakis ve ark.** ise, ibrutinib tedavisi alan 18 hastada gelişen invaziv aspergilloz sıklığını **%39** (n=7) olarak saptamıştır
- İbrutinib ilişkili gelişen fırsatçı mantar enfeksiyonlarının, ibrutinibin neden olduğu hedef dışı kinaz inhibisyonu ile CD4+ T hücrelerini etkilemesinden kaynaklı olabileceği belirtilmektedir

Chamilos G, et al. Call for Action: Invasive Fungal Infections Associated With Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors Targeting Immune Signaling Pathways. Clin Infect Dis. 2018;66(1):140-8.

Lionakis MS, et al. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. Cancer Cell. 2017;31(6):833-43.e5.

**Tez çalışmamızda ibrutinib kullanan hastalarda, diğer tirozin kinaz inhibitörlerine göre enfeksiyon gelişme riski 2.49 kat artmıştır.**  
**İbrutinib kullanım süresi uzadıkça enfeksiyon gelişme sıklığı azalmış**  
**(En sık ilk 1 yıl içinde)**



# İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar (İFİ)- Venetoklaks

- **Venetoklaks** ve **hipometile edici ajanlar (desitabin, azasitidin)** ile tedavi edilen AML hastalarında invaziv fungal enfeksiyon gelişme insidansı **%12.6-%19** arasında değişmektedir
- Sadece HMA tedavisi alan AML hastalarında ise invaziv fungal enfeksiyon riskinin düşük olduğu saptanmış. Ancak sadece venetoklaks kullanan hastalarda invaziv fungal enfeksiyonları değerlendiren çalışma bulunmamıştır
- Çalışmamızda da venetoklaks kullanan hastalarda gelişen İFİ epizodlarının hepsinde hastalar daha önce tedavi almış ve kombine tedavi alan hastalardır

**Daha önce indüksiyon tedavisi almış ve kurtarma tedavisi olarak HMA ile kombine olarak venetoklaks tedavisi alan AML hastalarının İFİ açısından yakın takip edilmesi ve antifungal profilaksi açısından değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür**

Aldoss I, et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. Blood advances. 2019.

DiNardo CD, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. Am J Hematol. 2018.

Pomares H, et al. Invasive fungal infections in AML/MDS patients treated with azacitidine: a risk worth considering antifungal prophylaxis? Mycoses. 2016.

# Primer Antifungal Profilaksi- BİZ NE YAPIYORUZ?

Akut Myeloid Lösemi/MDS-İndüksiyon KT

Posakonazol 3x200 mg/gün

Allojeneik-HKHN

Flukonazol 400 mg/ gün

Nakil KT ile başlayıp +75. güne kadar

Otolog –HKHN

Flukonazol 400 mg/ gün

Nakil KT ile başlayıp taburcu olduğu zamana kadar(+10-15 günler)

Allojeneik-HKHN GVHD faz

Posakonazol / GIS GVHD- Ambisome iv gün/hf

# Pneumocystis jirovecii pnömonisine (PJP) karşı profilaksi

- Allojeneik HCT alıcıları P jirovecii'ye karşı rutin profilaksi önerilmektedir.
- Trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMX) ile 1x1tb/gün veya 1x2tb haftada
- AGIHO, HKHN'den sonra PJP'yi önlemek için **TMP/SMX önerisini orta** derecede desteklemektedir.
- Alternatif olarak, her ne kadar TMP-SMX'ten daha düşük olsa da, seçenekler arasında **atovakuon**, ayda bir **aerosol haline getirilmiş pentamidin ve dapsonun** uygulanması yer alır.
- TMP-SMX'e şiddetli alerjisi olan ve glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan ve aerosol haline getirilmiş pentamidinin bronkospazmla ilişkilendirildiği hastalarda dapson uygulamasından kaçınılmalıdır
- Bu alternatifler HKHN ortamında incelenmemiştir ve öneriler diğer popülasyonlardan aktarılmıştır.
- Nakil sırasında veya sonrası (**1. ayında**)başlatılabilir ve HKHN sonrası en az 6 ay ila 12 ay boyunca devam ettirilir. ( CD4+ T hücre sayımı stabil olarak 200/μl'yi artana kadar)

# Pneumocystis jirovecii pnömonisine (PJP) karşı profilaksi

KT ile başlanıyor -2. günde ara veriliyor. Engrafman sonrası MNS 1000 üstüne çıkınca tekrar haftada 2 gün 2x1 tablet olarak başlanıyor Immunsupresif ilaçlar kesilene kadar devam ediliyor

1612

Ann Hematol (2021) 100

**Table 7** Risk factors and indications for *Pneumocystis jirovecii*

Significant risk	Intermediate risk	Special indi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute lymphoblastic leukemia</li> <li>• Allogeneic stem cell transplantation</li> <li>• Long-term steroids with &gt; 20 mg q.d. prednisone equivalent for &gt; 4 weeks</li> <li>• Fludarabine + cyclophosphamide + rituximab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• R-CHOP14 or escalated BEACOPP</li> <li>• Nucleoside analogs</li> <li>• Brain irradiation with high-dose steroids</li> <li>• CD4 cell count &lt; 200/μl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab</li> <li>• Idelalisib</li> <li>• Brain irradiation with temozolomide</li> </ul>

Ann Hematol (2021) 100:1603–1620

1613

**Table 9** Drugs for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis

Clinical setting	Intention/ recommendation	Intervention	SoR	QoE	References
Patients with indication for PcP prophylaxis	Prevent PcP	Use TMP-SMX as first-choice agent	A	II <sub>t</sub> r	[126–128, 133, 153, 154, 181, 182]
		Use one single-strength (80/400 mg) tablet daily <b>or</b> one double-strength tablet (160/800 mg) either daily <b>or</b> thrice a week	B	II <sub>t</sub>	[127, 153, 156, 157, 182–184]
Patients with intolerance or severe adverse effects due to TMP-SMX		Use <b>atovaquone</b> as second-choice drug - 1500 mg/day	A	II <sub>t</sub>	[37, 157, 160–162, 164]
		Use <b>dapsone</b> as second-choice drug - 100 mg/day	A	II <sub>t</sub>	[153, 160, 167]
		Use <b>pentamidine (aerosolized)</b> as second-choice drug - 300 mg once monthly	B	II <sub>t</sub>	[153, 159, 168, 170, 185, 186]

# Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) Antibakteriyel profilaksi

Annals of Hematology (2021) 100:321–336  
<https://doi.org/10.1007/s00277-020-04297-8>

REVIEW ARTICLE



**Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)**

Maximilian Christopeit<sup>1</sup> · Martin Schmidt-Hieber<sup>2</sup> · Rosanne Sprute · Meinolf Karthaus<sup>8</sup> · Olaf Penack<sup>9</sup> · Markus Ruhnke<sup>10</sup> · Florian Weissing · Georg Maschmeyer<sup>13</sup>

Annals of Hematology (2021) 100:1603–1620  
<https://doi.org/10.1007/s00277-021-04452-9>

ORIGINAL ARTICLE



**Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO)**

Annika Y. Classen<sup>1,2</sup> · Larissa Henze<sup>3</sup> · Marie von Lilienfeld-Toal<sup>4</sup> · Georg Maschmeyer<sup>5</sup> · Michael Sandherr<sup>6</sup> · Luisa Durán Graeff<sup>1,2</sup> · Nael Alakel<sup>7</sup> · Maximilian Christopeit<sup>8</sup> · Stefan W. Krause<sup>9</sup> · Karin Mayer<sup>10</sup> · Silke Neumann<sup>11</sup> · Oliver A. Cornely<sup>1,2,12,13</sup> · Olaf Penack<sup>14</sup> · Florian Weißinger<sup>15</sup> · Hans-Heinrich Wolf<sup>16</sup> · Jörg Janne Vehreschild<sup>1,2,17</sup>

**Antimicrobial Prophylaxis and Preemptive Approaches for the Prevention of Infections in the Stem Cell Transplant Recipient, with Analogies to the Hematologic Malignancy Patient**



Dionysios Neofytos, MD, MPH

Infect Dis Clin N Am 33 (2019) 361–380

# Hematopoetik kök hücre nakil (HKHN) alıcılarında Antibakteriyel profilaksi

- Allojenik HKHN alıcıları da ve 7 günden daha uzun süre nötropeni beklenen yüksek riskli hastalar için primer antibakteriyel profilaksinin **florokinolon** ile uygulanması önerilmektedir
  - Anti- Pseudomonas aeruginosa ve viridans grubu Streptococcus türleri gibi gram pozitif kokları da içerecek şekilde daha geniş bir antibakteriyel aktivitesine sahip bir Florokinolon kullanır
- Florokinolonların antibakteriyel profilaksi için rutin olarak kullanıldığı merkezlerde, **florokinolon direncinin düzenli olarak izlenmesi** gerekmektedir.

Dionysios Neofytos,. Antimicrobial Prophylaxis and Preemptive Approaches for the Prevention of Infections in the Stem Cell Transplant Recipient, with Analogies to the Hematologic Malignancy Patient, Infectious Disease Clinics of North America, 2019; 33(2): 361-380

- Derin nötropeni süresinin (MNS < 100/ $\mu$ l) en az 7 gün olan otolog KHN alıcılarında önerilmekte. Randomize kontrollü çalışmalarda **levofloksasin profilaksisi** kullanıldığında otolog KHN hastalardaki enfeksiyon sayısında ve kan dolaşım enfeksiyonunda de anlamlı azalma gösterilmiş.
- Gram-negatif bakterilerde florokinolon direncinin prevalansı %20'yi aştığında nötropenik hastalarda profilaktik etkinlik azalır

Christopeit M, Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2021 Feb;100(2):321-336.

# Antibakteriyel profilaksi zamanlama

- Farklı merkezlerde kemoterapi başlangıcından kök hücre infüzyonuna ve nötropenin ilk gününe kadar değişebilir
- 
- 100'den fazla klinik çalışmanın büyük bir meta-analizi, **kemoterapi başlangıcında veya nötropeni ile birlikte antibakteriyel profilaksi başlatıldığında** tüm nedenlere bağlı ölümlerde hiçbir fark olmadığını gösterdi
- Mevcut kılavuzlar, antibakteriyel profilaksi başlatılmasının **hücre infüzyonu sırasında düşünülmesi gerektiğini ve nötropeniden çıkana kadar devam etmesi gerektiğini** önermekte

Biz de HKHN Nötrofil sayısı 1000 altında başlanıyor. Engrafman sonrası 500 üstüne çıkınca kesiliyor.

**Table 5** Timing and duration of antibacterial prophylaxis

Clinical setting	Intention/recommendation	Intervention	SoR	QoE	References
Patients with indication for antibacterial prophylaxis at high risk for infection	Prevention of fever or infection	Start antibacterial prophylaxis with start of cytostatic drugs	B	II <sub>n</sub>	[5, 6, 13]
Patients with indication for antibacterial prophylaxis at low risk for infection		Start antibacterial prophylaxis 5–8 days after beginning chemotherapy	B	III	
Start of empirical broad-spectrum antibiotic treatment	Reduce side effects, prevent resistance development	Termination of antibacterial prophylaxis	A	II <sub>n</sub>	
OR End of neutropenia					
Patient with breakthrough infection receiving FQ prophylaxis	Treatment of infection	Use of FQ for empirical therapy	D	III	

Classen AY, Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO). *Ann Hematol.* 2021 Jun;100(6):1603-1620..



**Table 4** Indications for antibacterial prophylaxis

Clinical setting	Intention/ recommendation	Intervention	SoR	QoE	References
High-risk patients receiving first chemotherapy cycle High-risk patients receiving subsequent chemotherapy cycles	Prevent fever and infections by using antibacterial prophylaxis <sup>a</sup>	Antibacterial prophylaxis	A B	I I	[5, 13, 66, 67, 70, 79, 97, 98]
Low-risk patients receiving first chemotherapy cycle Low-risk patients receiving subsequent chemotherapy cycles			B C	I I	[6, 13, 66, 67, 70, 79, 97, 98]
High-risk patients Low-risk patients	Reduce mortality by using antibacterial prophylaxis		B C	II II	[5, 13, 84] [6, 84, 98]
Patients receiving eculizumab, ravulizumab, or splenectomy or patients with functional asplenia without effective meningococcal vaccination	Prevent meningococcal disease	Penicillin V 250 mg b.i.d. or ciprofloxacin 500 mg q.d. until 4 weeks after immunization or documented protective titers	A	II <sub>u</sub>	[39, 40]

<sup>a</sup> The recommendation levels refer to the efficacy in achieving the specific endpoint and not on the overall recommendation of antibacterial prophylaxis. Prevention of fever and infections is a non-critical clinical goal and must be weighed against selective pressure and adverse drug effects (see sections

Ekulizumab,  
ravulizumab  
veya  
splenektomi  
ve fonksiyonel  
aspleni

# Antiviral profilaksi – Herpes simpleks Virus

- HSV seropozitif HKHN alıcılarının veya AML hastaların %60 - %80'i HSV'yi yeniden etkinleştirebilir
- HKHN alıcıları ve AML hastaları için **oral asiklovir veya valasiklovir** ile anti-HSV profilaksisi önerilir
  - Şiddetli mukozit ve/veya GIS GVHD'si olan hastalarda asiklovir intravenöz olarak uygulanabilir.
- Valasiklovir ABD'ndeki allojenik HKHN alıcılarında profilaksi için onaylanmamış olmasına rağmen, sıklıkla kullanılmaktadır

Valasiklovir yarı ömrü doz sıklığı, yüksek biyoyararlanım ve iyi güvenlik profiline olanak sağlaması nedeniyle
- Antiviral profilaksi **kemoterapi veya hazırlık rejiminin** başlatılmasıyla başlatılmalı ve **nötropeniden çıkana** kadar devam etmelidir
- Sık HSV reaktivasyonu geçiren hastalar veya GVHD'li allojenik HCT alıcıları için daha uzun süreli profilaksi önerilir.
- CD34 ile seçilmiş greftler kullanılıyorsa, en az 6 ay boyunca asiklovir profilaksisini şiddetle önerilmekte

Biz de KT ile asiklovir 2x800mg başlanıp, immunsupresif ilaçlar kesildikten 2 ay sonrasına kadar ve CD4 oranı 200 oluncaya kadar devam ediliyor

# Antiviral profilaksi – Varisella zoster virüsü(VZV)

- VZV-seropozitif HKHN alıcılarının profilaksi verilmezse, %30'a kadar VZV reaktive olabilmekte
- **Oral asiklovir veya valasiklovir** ile antiviral profilaksi, tüm VZV-seropozitif HKHN alıcılarına uygulaması sırasında başlayarak ve **nakilden en az 1 yıl sonrasına kadar** uygulanması önerilmekte
- HKHN sonrası 1 yıl boyunca antiviral profilaksiye devam edilmesi, VZV reaktivasyonunda ve genel mortalitede anlamlı azalma ile ilişkilendirilmiştir.
- Son veriler, HKHN sonrası ilk yıldan sonra bile profilaksinin uzatılmasının, **hastaların VZV bağışıklığı geliştirmesini engellemeden VZV baskılanması** üzerinde yararlı bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.
- Yüksek doz kortikosteroid tedavisi gerektiren kronik GVHD'li hastalar gibi sürekli immünsüpresyonu olan hastalarda daha uzun süreli anti-VZV profilaksisi düşünülmelidir

# Antiviral profilaksi –Cytomegalovirüs(CMV)

- CMV enfeksiyonu, allojenik HKHN'den sonra en sık görülen komplikasyonlardan biridir ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.
- **CMV-seronegatif** donörlerden greft alan **CMV-seronegatif** alıcılar, CMV enfeksiyonu geliştirme açısından **en düşük** riske sahiptir.
- CMV- seropozitif bir donörden gelen CMV-seronegatif alıcılar, CMV reaktivasyonu açısından **en yüksek risk** altındadır ve ayrıca CMV-seropozitif donörlerin HKHN alıcıları ve Kordon kanı nakli risk yüksek
- CMV-seropozitif HKHN alıcıları ve/veya donörleri için CMV hastalığını önlemeye yönelik 2 ana yaklaşım vardır:
- birincil anti-CMV profilaksisinin uygulanması ve preemtif anti-CMV tedavisi

# Primer CMV profilaksisi

- CMV profilaksisi için **gansiklovir/valgansiklovir veya foskarnet** gibi CMV aktif ajanların, (sitopeni/ nefrotoksisite ) ilişkili birkaç önemli ilaç toksisitesi nedeniyle önerilmemekte
- Son zamanlarda, allojenik HKHN alıcılarında birincil CMV profilaksisi için CMV'ye karşı aktiviteye sahip ve daha iyi yan etki profiline sahip 3 yeni ajan incelenmiştir;
- Bu ilaçlar **letermovir, brincidofovir ve maribavir**. Ancak brincidofovir ve maribavir umut verici olsa da doz ve toksisite sorunları nedeniyle klinik deney sonuçlarda başarısız olmuş
- CMV profilaksisi için **letermovir**; yakın zamanlarda yetişkin CMV-seropozitif allojenik HKHN alıcılarında ilk 100 gün boyunca büyük, ileriye dönük, randomize, çok merkezli bir faz-3 klinik çalışmada 24. haftaya gelindiğinde, **klinik olarak anlamlı CMV hastalığı ve mortalite**, plaseboya kıyasla letermovir kolunda **anlamlı derecede düşük** saptanmış
- **Letermovir'in HSV ve VZV'ye karşı hiçbir etkisi yoktur**; bu nedenle ek antiherpetik profilaksi gerekli olmuş
- Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak **ECIL**, allojenik HKHN alıcılarında CMV profilaksisi için **letermovir'i onaylamıştır**.

## Fırsatçı Enfeksiyonlar- Ruksolitinib (JAKAVİ)

- Çalışmamızda **27 enfeksiyon epizodunda sitomegalovirus enfeksiyonu** tanımlanmıştır, hastaların hiçbirinde **CMV hastalığı saptanmamıştır**. CMV enfeksiyonları **ruksolitinib (JAKAVİ)** alan hastalarda daha sık saptanmıştır

**Ruksolitinib, immunmodölatör etkisinden dolayı oportünistik enfeksiyon gelişme sıklığını arttırmaktadır**

# Antiviral profilaksi –Hepatit B virüs (HBV)

- Kemoterapi ve/veya HCT uygulanan tüm HBV-naif hastalarda Hepatit B aşısı önerilmektedir.
- HBV primer enfeksiyonu veya reaktivasyonu riski taşıyan hastalar, **hazırlık sırasında ve tüm immünsüpresyonun kesilmesinden sonraki en az 6-12 ay boyunca bir anti-HBV aktif ajanla profilaksi almalıdır.**
- **Entekavir ve tenofovir**, etkinliklerinin ve direnç bariyerlerinin daha yüksek olması nedeniyle lamivudin yerine tercih edilmektedir.
- Kemoterapi veya nakil sırasında aktif HBV viremisi olan hastalarda, tercihen **entekavir** ile tedavi hemen başlatılmalı ve karaciğer fonksiyonu ve HBV viral yükü yakından izlenmelidir.

- HBV alıcıları, HBV seroloji kümelerine bağlı olarak yüksek riskli, orta riskli ve düşük riskli olabilir:
  - yüksek risk: HBsAg-pozitif ve/veya HBV DNA-pozitif hastalar
  - orta risk: AntiHBc pozitif ve HBsAg pozitif ve AntiHBs negatif hastalar, özellikle HBV DNA pozitif olanlar
  - düşük riskli: AntiHBs pozitif ve/veya AntiHBc pozitif hastalar
- AGIHO, **HBsAg ve/veya anti-HBc pozitifliği** olan hastalarda tenofovir veya entekavir kullanımını şiddetle önermektedir.
- Hastalar, HBV DNA ölçümleriyle antiviral profilaksiye rağmen reaktivasyon açısından düzenli olarak izlenmelidir.
- **Tüm yüksek riskli HKHN alıcılarına**, nakilden önce karaciğer biyopsisi yapılmalı ve anti-HBV profilaksisi uygulanmalı
- **Orta riskli HCT alıcıları** için HBV DNA izlenmeli ve negatifse HBV aşısı uygulanmalıdır. HBV DNA pozitif ise hastalara antiviral profilaksi uygulanmalıdır.
- **Düşük riskli hastaların ALT ve AntiHBs düzeyleri, sırasıyla ayda bir ve 3 ayda bir izlenmelidir .**
- **çoğu merkez, düşük riskli hastalarda da HBV profilaksisi uygulamaktadır**
- Uzun süreli steroid tedavisi gerektiren GVHD'li düşük riskli alıcılarda, HBV reaktivasyonu açısından daha yüksek risk altına girdikleri için antiviral profilaksi alınmalıdır.



# Fırsatçı Enfeksiyonlar- Ruksolitininib (JAKAVİ)

- ❖ Literatürde **ruksolitininib** ilişkili tüberküloz, **hepatit B reaktivasyonu**, *Cryptococcal* meningoensefalit ve pnömoni, toksoplazma retiniti, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, **sitomegalovirus retiniti**, progresif multifokal lökoensefalopati (PML), VZV meningoensefaliti vakaları şeklinde fırsatçı enfeksiyonlar sıklıkla bildirilmiştir
- ❖ Ruksolitininib alan hastalarda gelişen oportünistik enfeksiyonları değerlendirildiği bir vaka raporları serisinde; vakalarda en sık tüberküloz 11/32 vaka (%34), *Cryptococcus* enfeksiyonları 3/32 (%9) ve **hepatit B reaktivasyonu** 3/32 (%9) saptanmıştır

Goldberg RA, et al. New England Journal of Medicine. 2013;369(7):681-3. Wathes R, et al. New England Journal of Medicine. 2013;369(2):197-8. Hopman R, et al. Leukemia. 2014;28(8):1750-1. Perricone G, et al. Digestive and Liver Disease. 2017;49(6):719.  
Chen C-C, et al. Annals of hematology. 2016;95(2):361. Hirano A, et al. Respiratory medicine case reports. 2017;22:87-90.  
von Hofsten J, et al. New England Journal of Medicine. 2016;374(3):296-7. Eyal O, et al. American journal of hematology. 2017;92(5):E74-E5. Dioverti MV, et al. Infectious complications in patients on treatment with Ruxolitinib: case report and review of the literature. Infect Dis (Lond). 2018;50(5):381-7.

# Hepatit B Reaktivasyonu

- Çalışmamızda sadece **ibrutinib** tedavisi alan bir hastada **Hepatit B reaktivasyonu** ilişkili fulminant hepatit gelişmiş olup, hasta eksitus olmuştur
- Literatürde ise tirozin kinaz inhibitörü kullanılan hastalarda hepatit B reaktivasyonları sıklıkla bildirilmiştir

**Tirozin kinaz inhibitörleri ile Hepatit B reaktivasyon riski tanımlanmış olması nedeniyle, hastaların TKI tedavisi öncesi hepatit B açısından serolojik testlerle değerlendirilmekte ve **gereken hastalara antiviral profilaksi başlanmaktadır**. Bu nedenle çalışmamızda hepatit B reaktivasyon riskinin düşük saptandığı düşünülmüştür**

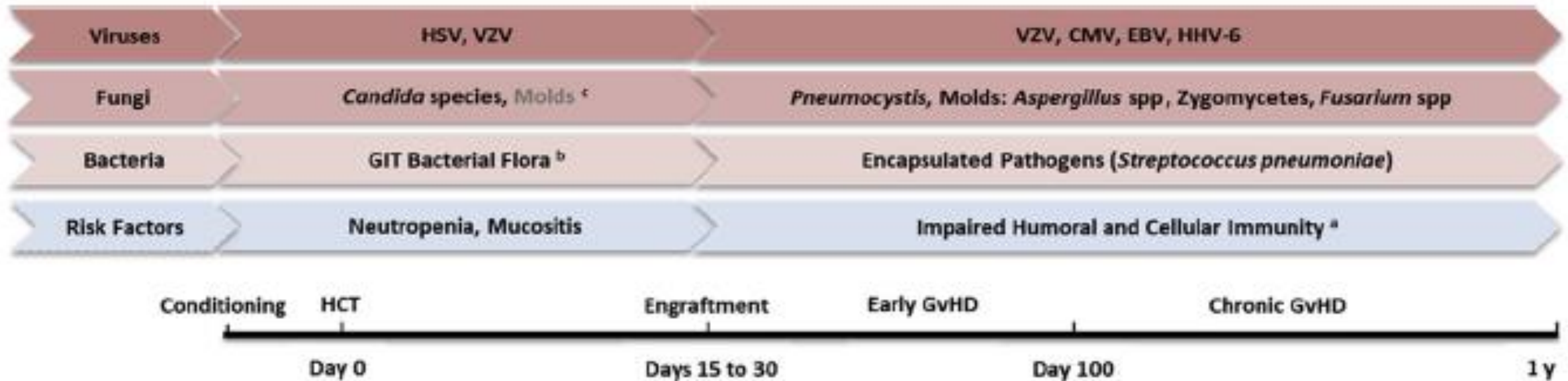
# Antimicrobial Prophylaxis and Preemptive Approaches for the Prevention of Infections in the Stem Cell Transplant Recipient, with Analogies to the Hematologic Malignancy Patient



Dionysios Neofytos, MD, MPH

Infect Dis Clin N Am 33 (2019) 361–380

HKHN  
profilaksi



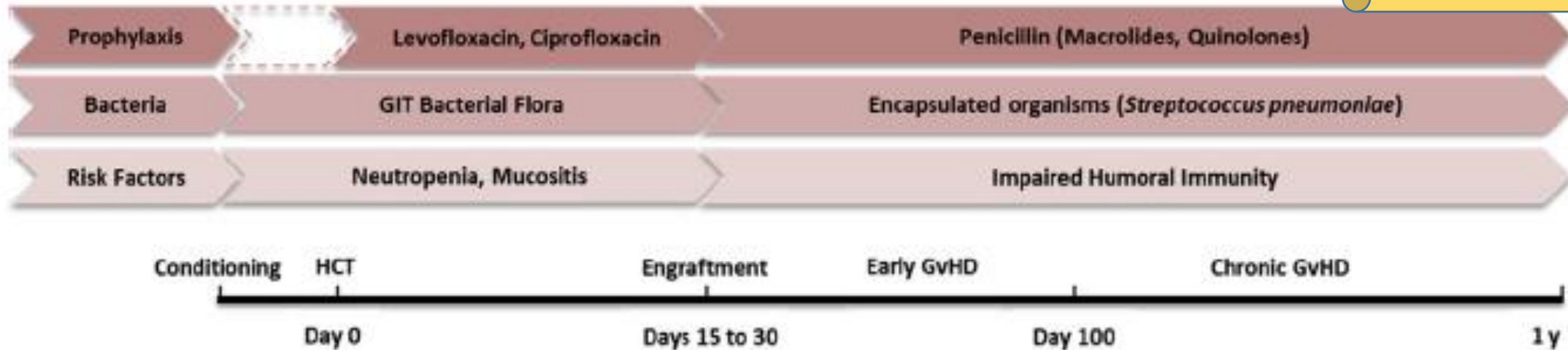
# Antimicrobial Prophylaxis and Preemptive Approaches for the Prevention of Infections in the Stem Cell Transplant Recipient, with Analogies to the Hematologic Malignancy Patient



Dionysios Neofytos, MD, MPH

Infect Dis Clin N Am 33 (2019) 361–380

HKHN  
antibakteriyel  
profilaksi



	Preengraftment	Postengraftment
<b>Pathogens</b>	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Enterococcus</i> species, <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> species, <i>Enterobacter</i> species, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>a</sup>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Antibacterial agents</b>	Levofloxacin 500 mg once-daily PO <sup>b</sup> Ciprofloxacin 500 mg twice-daily PO <sup>b</sup>	Penicillin 500 – 1000 mg once-daily PO <sup>b</sup> Azithromycin 250 mg once-daily PO Ciprofloxacin 500 mg twice-daily PO
<b>Timing of administration</b>	From stem cell infusion (or conditioning at some centers) until engraftment or initiation of broad-spectrum empirical antibiotic treatment	From engraftment until 12 months post-HCT and/or during treatment of chronic GvHD

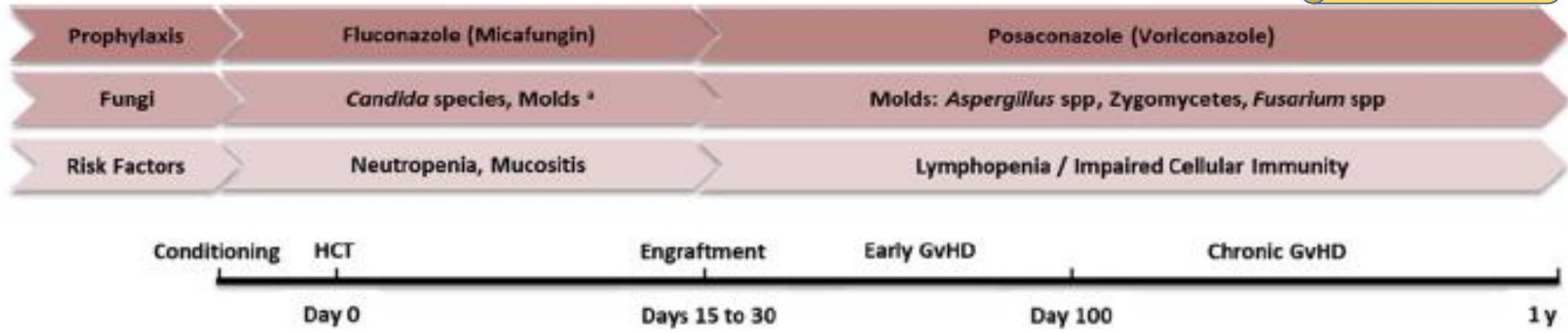
# Antimicrobial Prophylaxis and Preemptive Approaches for the Prevention of Infections in the Stem Cell Transplant Recipient, with Analogies to the Hematologic Malignancy Patient



Dionysios Neofytos, MD, MPH

Infect Dis Clin N Am 33 (2019) 361–380

HKHN antifungal profilaksi



	Preengraftment	Postengraftment
<b>Pathogens</b>	<i>C albicans</i> , <i>C glabrata</i> , <i>C parapsilosis</i> , <i>C tropicalis</i> , <i>C krusei</i> , other <i>Candida</i> species, <i>Aspergillus</i> species, Zygomycetes	<i>Aspergillus</i> species, Zygomycetes, <i>Fusarium</i> species, <i>Scedosporium</i> species and other molds
<b>Antifungal agents</b>	Fluconazole 400 mg once-daily PO/IV <sup>b</sup> Micafungin 50 mg once-daily IV <sup>c</sup>	Posaconazole 300 mg once-daily PO/IV <sup>d,e</sup> Voriconazole 4 mg/kg twice-daily PO/IV <sup>e</sup>
<b>Timing of administration</b>	From conditioning or stem cell infusion until engraftment	During administration of high-dose steroids (>1 mg/kg/d) for treatment of GvHD

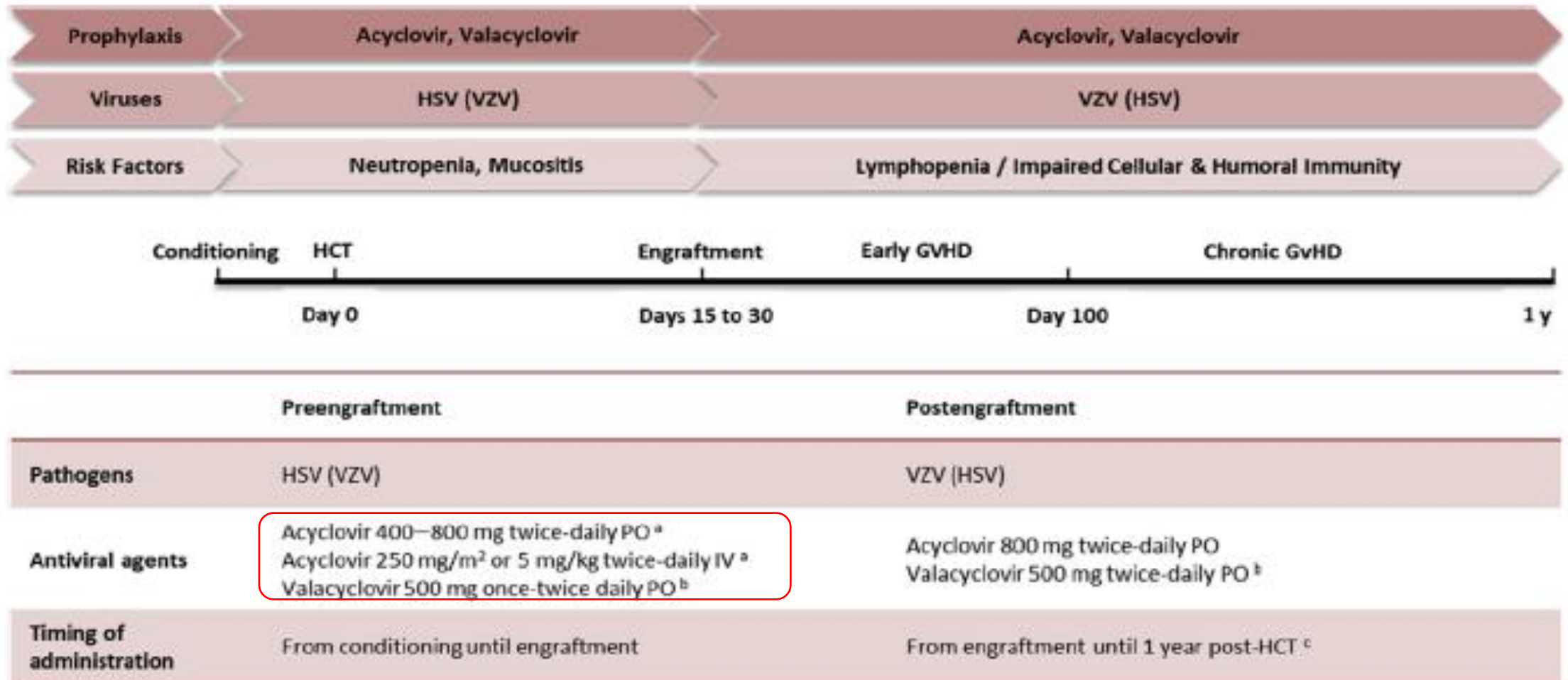
# Antimicrobial Prophylaxis and Preemptive Approaches for the Prevention of Infections in the Stem Cell Transplant Recipient, with Analogies to the Hematologic Malignancy Patient



Dionysios Neofytos, MD, MPH

Infect Dis Clin N Am 33 (2019) 361–380

HKHN antiviral profilaksi



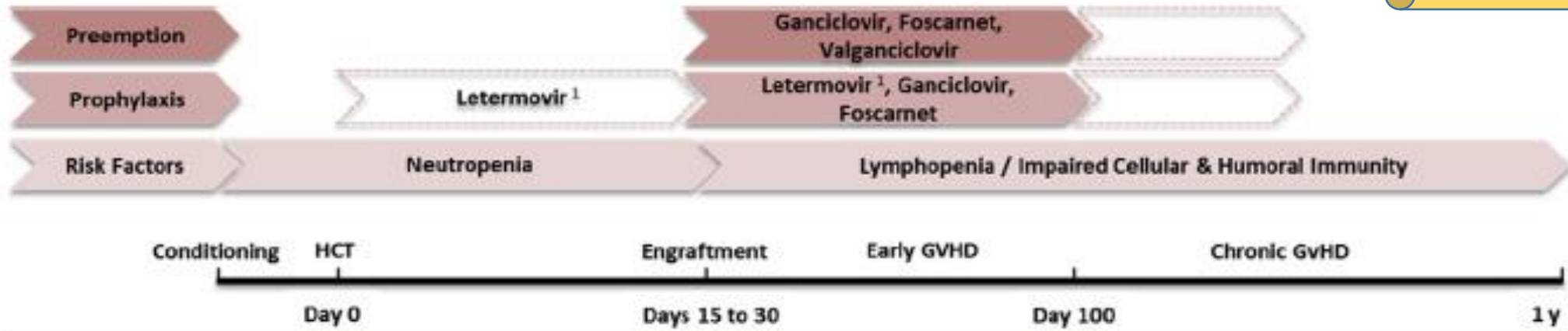
# Antimicrobial Prophylaxis and Preemptive Approaches for the Prevention of Infections in the Stem Cell Transplant Recipient, with Analogies to the Hematologic Malignancy Patient

Dionysios Neofytos, MD, MPH

Infect Dis Clin N Am 33 (2019) 361–380



HKHN alıcılarında CMV profilaksi



	Agent	Dose	Time of administration
<b>Prophylaxis</b>	Letermovir <sup>a</sup>	480 mg daily PO/IV	From stem cell infusion until day 100 post-HCT
	Ganciclovir	5 mg/kg twice-daily IV for 7 days, followed by 5 mg/kg once-daily IV thereafter	From engraftment until day 100 post-HCT
	Foscarnet	60 mg/kg twice-daily IV for 7 days, followed by 90 mg/kg once-daily IV thereafter	From engraftment until day 100 post-HCT
<b>Preemptive treatment <sup>b</sup></b>	Ganciclovir <sup>c</sup>	Induction dose: 5 mg/kg twice-daily IV Maintenance dose: 5 mg/kg once-daily IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Initiation of induction treatment is based on a positive diagnostic test for CMV (CMV qPCR) and institutional established cutoffs <sup>b</sup></li> <li>• Duration of induction treatment: 2–3 weeks <sup>b</sup></li> <li>• Duration of maintenance treatment : 2–3 weeks or until CMV is not detectable <sup>b</sup></li> </ul>
	Foscarnet <sup>c</sup>	Induction dose: 90 mg/kg twice-daily IV Maintenance dose: 90 mg/kg once-daily IV	
	Valganciclovir <sup>c,d</sup>	Induction dose: 900 mg twice-daily PO Maintenance dose: 900 mg once-daily PO	

# HKHN hasta profilaksileri

## Biz ne yapıyoruz?

- **Flukonazol:** Hazırlama rejimi ile başlanıp
  - Allojeneik nakillere +75 güne
  - otolog nakillerde engrafmana (+10-15.gün) kadar veriliyor)
- **Levofloksasin :**Nötropeni döneminde
  - MNS 1000 altında başlanıp, engrafman sonrası MNS 500 üstünde kesiliyor
- **Asiklovir:** Hazırma rejimi ile başlanıp,
  - immunsupresyon bitip 6 ay geçene kadar ve CD4 düzeyi 200 üstüne çıkınca kesiliyor)
- **TMP-SMX**(Hazırlama rejimi ile başlanıp -2. günde ara veliyor
  - Nakilin 1. ayında MNS:1000 üstüne çıkınca tekrar başlanıp 2 gün/hf immunsupresifler bitip 6 ay geçinceye kadar devam ediliyor) (GVHD+steroid günlük profilaksi)



# Hematoloji maligniteli hastalarda, Biz ne yapıyoruz

- AML : Remisyon-indüksiyon KT → Posakonazol profilaksisi
- AML tedavisi+ venetoklaks → Posakonazol (ilaç etkileşimine dikkat),  
Asiklovir
- Levofloksasin (nötropenide) profilaksi
- Multiple Myelom bortezomid, fludarabin: TMP-SMX profilaksisi



• Teşekkür ederim