

Türkiye
13. EKMUD
BİLİMSEL KONGRESİ
10-14 Mayıs 2025
Susesi Kongre Merkezi, Antalya



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ



**Kök Hücre Nakli Yapılan
Hastalarda Olgu Eşliğinde
Kemoprofilaksi**

Uzm. Dr. Göknur Yapar Toros
Etlik Şehir Hastanesi

Olgu

- 53 yaş, erkek
- MDS/MPN – AML
- FLAMSA-RIC hazırlama rejimi ile 10/10 uyumlu kardeşten AKHN
- -5. günde FEN piperasilin/tazobaktam başlandı.
- 19/11/2024 tarihinde **AKHN** yapıldı.
- +17. günde cilt GVHH, prednol 1mg/kg başlandı.
- Steroid dozu kademeli azaltıldı, taburcu edildi.

SEROLOJİ

CMV Ig G(+)
VZV Ig G(+)
Hbs Ag (-)
Anti hbc Ig G(-)
Anti HCV (-)
Quantiferon (-)

NAKİL	NÖTROFİL	CRP
-13	2100	19
-12	3720	24
-11	1170	33
-10	2000	19
-9	2160	37
-8	1630	75
-7	2530	57.4
-6	1070	57
-5	260	100
-4	0	55
-3	0	48
-2	0	54
-1	0	61
0	0	57
1	0	42
2	0	24
3	0	24
4	0	33
5	0	42
6	0	51
7	70	41
8	190	45
9	480	46
10	1030	39

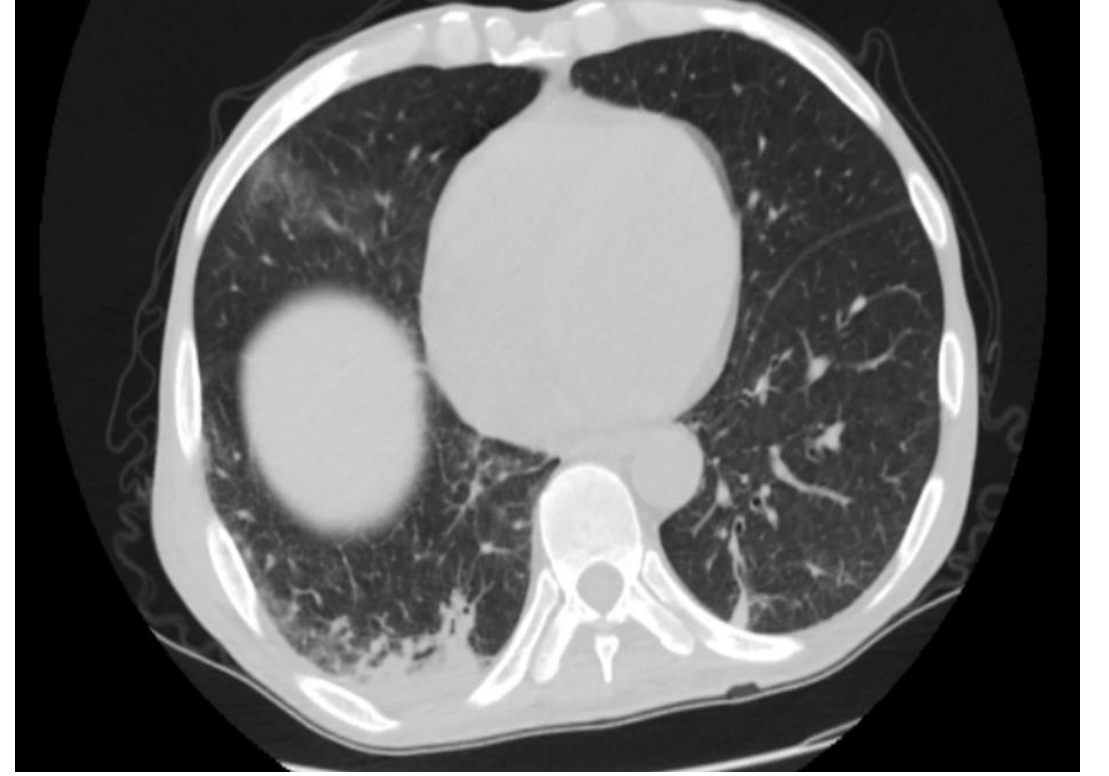
Olgu

- Nakil 53. günde ateş ve ciltte lezyon artışı nedeniyle yatırıldı.
- Piperasilin/tazobaktam başlandı.
- Steroid yanıtı cilt GVHH; **Ruksolitinib (2X10 mg)** tedaviye eklendi.
- Cilt bulgularında gerileme ve **azalan kimerizm** nedeniyle İS dozu azaltıldı.
- Hasta taburcu edildi.

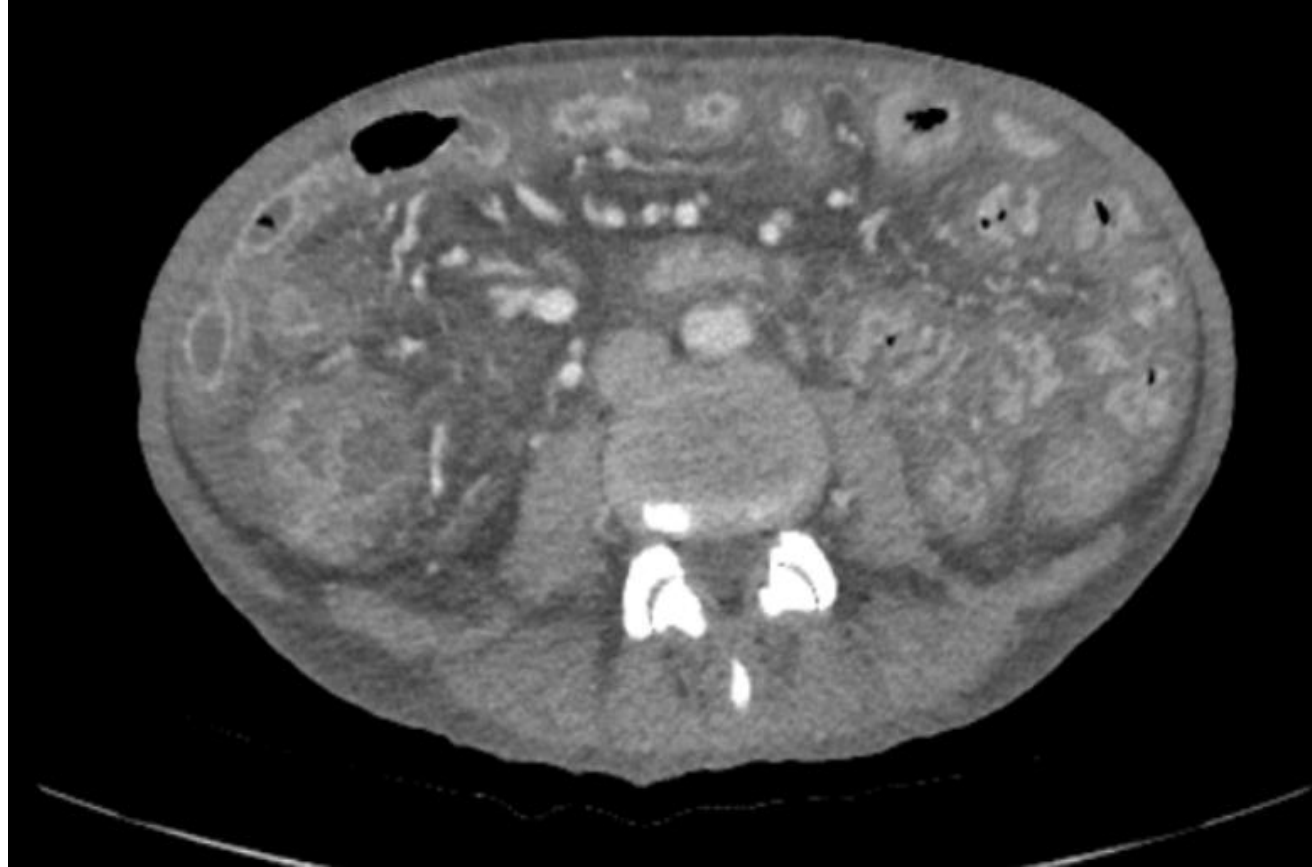
- +71. günde vücutta yaygın deskuamasyon, eritem ve 9-10 kez olan **ishal** yatırıldı.
- **IVIG** 1 gr/kg/gün (3 gün), **prednol 60 mg/gün** eklendi.
- **Ruksolitinib'e** devam edildi.
- +73. günde **prednol** dozu **120 mg** çıkıldı.
- +79. günde ateş nedeniyle meropenem ve teikoplanin başlandı.

Olgu

- Yapılan **rektoskopi**: Kolonda yer yer tabanı **hiperemik yuvarlak şekilli mm boyutta zimba deliğine benzer ülsere alanlar (CMV koliti? Amip koliti?)**
- Gaitada E. histolytica antikor (İHA) negatif saptandı.
- **Kolon mukoza CMV PZR: 2038103 IU/mL** pozitif saptandı.
- **Serum CMV PZR: 1620 IU/mL** olarak görüldü.
- Tedaviye gansiklovir 2x5 mg/kg iv eklendi.
- Antibiyotik tedavisinin 10. gününde ateşi tekrar yükseldi.
- Solunum yolu virüs paneli, HRCT ve abdomen BT görüldü.



Sağ akciğer alt lobda subplevral konsolidasyon alanı, ayrıca sol akciğerde alt lobda fokal subplevral konsolidasyon alanı mevcuttur.

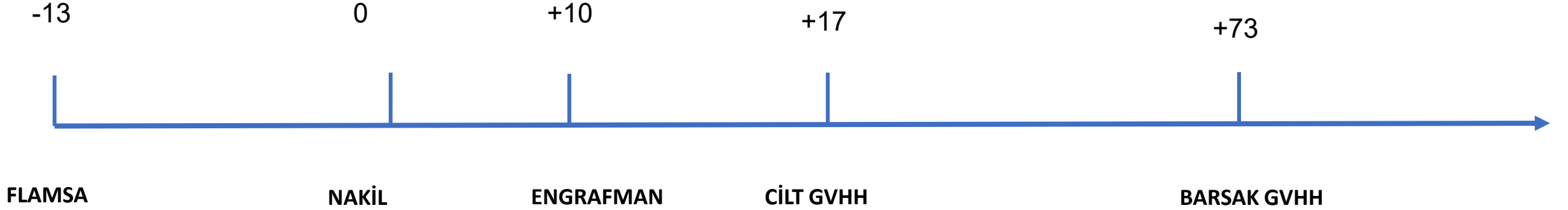


Sol kolon duvarı diffüz hafif belirgin, ince barsak anslarında diffüz duvar kalınlık artışı, bulgular **GVHD** düşündürmektedir.

Olgu

- Adenovirüs pozitifliği saptandı.
- Ateş yüksekliğinin devam etmesi üzerine tedaviye kolistin eklendi.
- Kolon biyopsisi **GVHH**, IHC boyamada **az sayıda hücrede CMV (+)**
- **Şiddetli GIS+Cilt GVHH** nedeniyle **Alfa1 antitripsinaz** başlandı.
- Gansiklovir, meropenem, kolistin altında ateş, genel durum bozukluğu, hipotansiyon yoğun bakıma devredildi.
- Kardiyak arrest sonrası exitus kabul edildi.

Zaman Doğrusu (Gün)



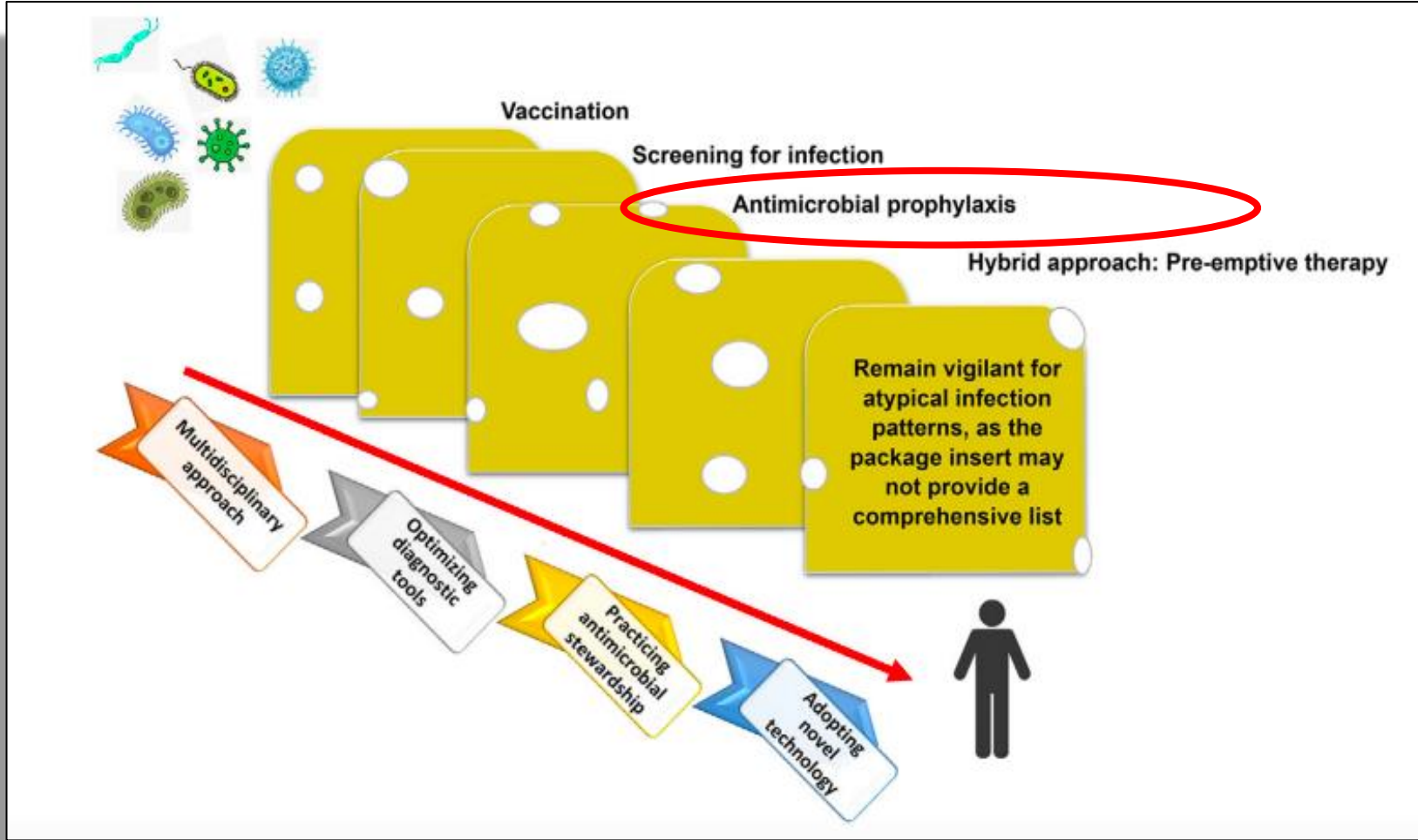
Hazırlık rejimi ile beraber: Asiklovir 2x800 mg tab + Flukonazol 1x400 mg tab

Nötropenik döneminde Levofloksasin 1x500 mg tab

Cilt GVHD 1mg/kg gün steroid: Posakonazol tablet profilaksisine geçildi.

TMP-SMX forte tab 1x1 her gün doz azalınca 3 gün/hafta

HM hastalarda enfeksiyonların önlenmesi



- Allo-KHK yapılan hastalarda enfeksiyon riski, immün reaktivasyon ve GVHH ile artar.
- Profilaksi, yaşam kalitesi ve sağ kalım üzerinde belirleyici olabilir.

Şekil 1 HM hastalarında enfeksiyonlarla mücadele için kullanılan metodolojileri İsviçre peyniri modeli kullanarak göstermektedir.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2024

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

Enfeksiyon Riski	Hastalık/Tedavi	Antimikrobiyal Profilaksi
Düşük	- Çoğu solid tümör kemoterapisi - Beklenen nötropeni süresi <7gün	- Bakteriyel-fungal gerek yok - Viral; HSV seropozitifliğinde düşünülebilir
Orta	- Refrakter/relaps AML - AKİT ve orta-ciddi GVHD - AML gibi tedavi edilen MDS	✓ Bakteriyel- nötropeni boyunca düşün (fluorokinolon) ✓ Fungal –nötropeni boyunca düşün ✓ Viral-nötropeni boyunca veya daha uzun düşün ✓ PJP profilaksisi düşün
Yüksek	- Refrakter/relaps AML - AKİT ve orta-ciddi GVHD - AML gibi tedavi edilen MDS	✓ Bakteriyel- nötropeni boyunca düşün (fluorokinolon) ✓ Fungal –nötropeni boyunca düşün ✓ Viral-nötropeni boyunca veya daha uzun düşün ✓ PJP profilaksisi düşün

- Eşlik eden konak faktörleri
 - ✓ KOAH, DM, steroid kullanımı vb.
- Daha önceden fungal infeksiyon geçirme
- Çevresel faktörler (inşaat, havalandırmanın iyi yapılamadığı 2-3 kişilik odalar gibi) varlığı hastanın risk grubunu değiştirebilir.

Nötropeni; ≤ 500 notrofil/mcL ya da ≤ 1000 notrofil/mcL ve tahminen 48 saat içinde ≤ 500 notrofil/mcL



1st European Conference on Infection in Leukemia

Fluoroquinolone Prophylaxis In neutropenic patients

For the working group Giampaolo Bucaneve

Sept. 30th / Oct. 1st 2005 Juan-les-Pins - France



QUALITY OF EVIDENCE

High risk patients
(expected duration of neutropenia > 7 days)

Acute Leukemia and Auto-HSCT

Antibacterial prophylaxis with fluoroquinolones showed to be effective in reducing (quality of evidence I) :

- Mortality
- Febrile episodes
- Bacterial infections and bacteremias
- Gram-negative infections and bacteremias
- Gram-positive infections but not bacteremias
- The use of empirical antibiotics

Allo-HSCT

Because the expected duration of neutropenia is more than seven days also in allo HSCT patients, this group is considered at high risk.
Data on efficacy of quinolone prophylaxis are available only for bone marrow transplanted but not for allo HSCT patients.



Fluoroquinolone Prophylaxis

- ✓ ECIL 2007 yılında 7 günden uzun nötropeni beklenen yüksek riskli hastalar için florokinolon (FQ) profilaksisi önermiştir.
- ✓ FQ'ların yaygın kullanımı direnç artışı endişesini dile getirmiş ve profilaksi etkinliği üzerinde olumsuz bir etki yaratabilir.
- ✓ FQ kullanımı ile ESBL üreten *Enterobacteriaceae*'nin ortaya çıkışı arasında bir ilişki bildirilmiştir.



Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines

Malgorzata Mikulska^{a,*}, Diana Averbuch^{1,b}, Frederic Tissot^{1,c}, Catherine Cordonnier^d, Murat Akova^e, Thierry Calandra^f, Marcello Ceppi^g, Paolo Bruzzi^g, Claudio Viscoli^a on behalf of the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European Leukemia Net (ELN)

^a Division of Infectious Diseases, University of Genoa (DISSAL) and Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

^b Pediatric Infectious Diseases, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel

^c Infectious Diseases Service, Department of Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Switzerland

^d Department of Haematology, Henri Mondor Teaching Hospital, Assistance Publique-hôpitaux de Paris, and Université Paris-Est-Créteil, Créteil, France

^e Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

^f Infectious Diseases Service, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Switzerland

^g Department of Epidemiology, Biostatistics and Clinical Trials Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

❖ ECIL 1 tavsiyelerinin geçerliliğini araştırmak için; 10 yıl sonra FQ profilaksisinin mortalite ve enfeksiyonlara etkinliği ile antibakteriyel direnç üzerindeki etkisi yeniden değerlendirilmiştir.

❖ 2006–2014 yılları arasında yayımlanan 2 RKÇ ve 12 gözlemsel çalışma

❖ KDi oranlarını azaltabileceği ancak genel mortalite üzerine etkisinin olmadığı görülmüş.

❖ Toksisite ve yerel ekosistemdeki değişiklikler göz önüne alındığında, FQ profilaksisinin faydaları her merkezin kendi koşullarına göre değerlendirilmelidir.

Düşük-orta düzeyde direnç varsa kullanılabilir, lokal epidemiyolojik veriler

Nakil sürecinde rehberlerin antibiyotik profilaksi önerileri

1. Florokinolon Profilaksisi

- ✓ Levofloksasin profilaksisi, FN ve KDİ azaltmada etkili
- ✓ FQ profilaksisinin **sağ kalım avantajı sağlamadığı**, yan etki ve florokinolon direncine katkıda bulunduğu belirtilmektedir.
- ✓ Eğer Gr (-) bakterilerde FQ direnci $>20\%$ 'yi aşıyorsa, profilaksi etkinliği azalır.

2. *Clostridioides difficile* Profilaksisi

- ✓ AGIHO, rutin içinde *C. difficile* profilaksisini önermemektedir.

Alman Hematoloji ve Tıbbi Onkoloji Derneği'nin (DGHO) Bulaşıcı Hastalıklar Çalışma Grubu (AGIHO)



BAKTERİYEL İNFEKSİYONLARIN ÖNLENMESİ

Table 3. Prevention of Bacterial Infections			
Pathogen	Indications	First choice	Duration
Bacterial prophylaxis	All Autologous and Allogeneic transplant recipients starting D+1	<u>Adult:</u> Levofloxacin 500 mg PO/IV daily	Pre-engraftment prophylaxis, continue until: 1. Fever and Neutropenia (i.e., broader antimicrobial such as cefepime, etc.) 2. Engraftment♦
	Patients to be started on levofloxacin as prophylaxis post-transplant for the following indications: 1. Acute GvHD with <u>GI involvement</u> 2. Pancytopenia 2/2 graft failure	<u>Pediatric:</u> < 5 years: Levofloxacin 10 mg/kg PO/IV BID (max: 375 mg/dose) ≥ 5 years: Levofloxacin 10 mg/kg PO/IV daily (max: 500 mg/dose) <u>Alternative for FQ Allergy/Intolerance:</u> <u>Adult:</u> Cefpodoxime 200 mg PO BID <u>Pediatric:</u> Cefpodoxime 5 mg/kg PO BID (max: 200 mg/dose)	GI GvHD: Continue until normal PO intake Pancytopenia: Until count recovery
Encapsulated organisms	Recipients with chronic GvHD, s/p splenectomy, functionally asplenic, or sickle cell disease	<u>Adults:</u> Penicillin VK 500 mg PO BID <u>Pediatric:</u> ≥ 10 years: Penicillin VK 500 mg PO BID 3-10 years: Penicillin VK 250 mg PO BID < 3 years: Penicillin VK 125 mg PO BID <u>Alternative (Penicillin allergy):</u> <u>Adults:</u> Azithromycin 250 mg PO daily OR TMP-SMX 1 DS PO daily <u>Peds:</u> Azithromycin 5 mg/kg PO daily (max: 250 mg) OR TMP-SMX 2.5 mg TMP/kg BID, 2 days per week (max: 160 mg TMP/dose)	1. Off Immunosuppression for 1 month and asymptomatic 2. <u>Hold while on levofloxacin</u> <u>Lifelong if:</u> 1. s/p splenectomy 2. extensive cGvHD
Immunoglobulin Supplementation	IgG < 400 mg/dL	IVIG 0.4 g/kg/dose based on ideal body wt	Monitor monthly until IgG > 400 for 2 months

♦ Absolute neutrophil count ≥ 1000/mm³ for 3 consecutive days

Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on *herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus*

HM ve HKHN olan HSV sero(+) hastada profilaksisi

Hasta grubu	İlaç	Doz- uygulama	Profilaksi Süresi
AML indüksiyon	Valasiklovir po İshal/mukozit: Asiklovir iv	Valasiklovir 2x 500mg Asiklovir 2x 5 mg/kg	Kemoterapi ilk günü başlanır, 3-5 hafta sonra kesilir.
Allo-HKHN alıcı (Preengrafman)	Valasiklovir po İshal/mukozit: Asiklovir iv	Valasiklovir 2x500mg Asiklovir 2x5mg/kg	HSCT hazırlığının ilk günü başlanır, 3-5 hafta sonra kesilir. Nötropeni ve/veya.mukozit)
Allo- HKHN (Posten GVHD)	Asiklovir 2x400 mg veya 4x400mg po		Nötropeni ve/veya mukozit (GVHD için IS tedavi verildiği sürece devam edilir.)
Otolog-HKHN	Valasiklovir po İshal/mukozit : Asiklovir iv	Valasiklovir 2X500mg Asiklovir 2x5 mg/kg	Nötropeni ve mukozit düzelmeleri, Nakil öncesi sık HSV reaktivasyonda uzun verilir.

VZV seropozitif HKHN hastalarında profilaksi

%20-30 oranında Zoster



Nakil sonrası 3-6 ay

Nakil sonrası en az 1 yıl
GVHD+İS daha da uzun

Oral asiklovir 2x800 mg veya valasiklovir 2x500 mg

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği VZV- HSV Profilaksi Yaklaşımı

	Risk Durumu	Süre
Allojenik KİT	Yüksek Risk	-AKİT sonrası en az 1 yıl süre ile verilir. >1 yıl IS tedavi devamı süresince
GvHD (Steroid/IS tedavi alan)	Yüksek Risk	Steroid ve IS devamı süresince
Otolog KİT	Orta Risk	OKİT sonrası 6-12 ay süre ile devam edilir
Akut Lenfoblastik Lösemi	Yüksek Risk	Tedavi başlangıcından idame tedavi bitimine kadar
AML / APL	Yüksek Risk	Tedavi başlangıcından tedavi bitimine kadar
MDS (HMA – HMA+Ven – İntensif Tedavi)	Orta Risk	Tedavi süresince
Purin Analogları bazlı tedavi (Fludarabin, Klodribin, Klorarabin,...)	Orta -Yüksek Risk	-Tedavi süresince -Tedavi sonrası 6 ay ya da -Tedavi sonrasında CD4>200 olana kadar devam edilir.
Proteasom İnhibitörleri (Bortezomib, Karfizomib, İksazomib)	Yüksek Risk	Tedavi Süresince*
Aplastik Anemi	Orta - Yüksek Risk	Tedavi süresince ve sonrasında 3-6 ay süre ile
Ruksolitinib	Orta-Yüksek Risk	Tedavi Süresince
Blinatumomab	Orta-Yüksek Risk	Tedavi Süresince
Brentuximab	Orta-Yüksek Risk	Tedavi Süresince
Daratumumab	Orta-Yüksek Risk	Tedavi Süresince*
Alemtuzumab	Yüksek Risk	-Tedavi süresince -Tedavi sonrası 6 ay ya da -Tedavi sonrasında CD4>200
Multiple Myeloma	Değişken Risk	-Yüksek doz steroid tedavisi alanlarda (Dekort >160 mg/kür) -VDT-PACE / DCEP alanlara
Lenfoma	Değişken Risk	-BEACOPP -DA-EPOCH -HyperCVAD -CODAK-M/IVAC, -Bendamustin -MTX >1 g (primer SSS)

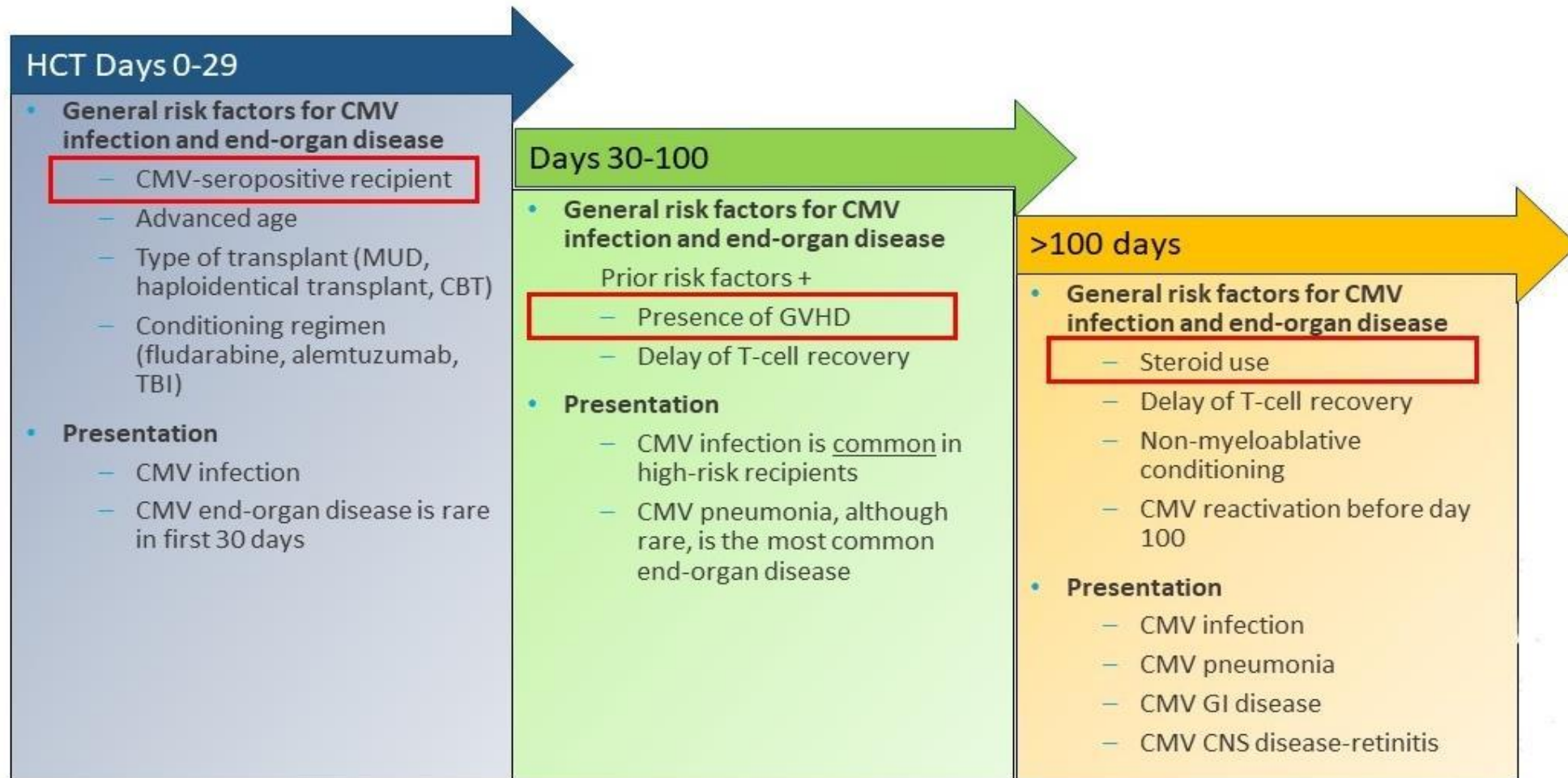


Asiklovir : Aklovir / Asiviral 2x400 mg/gün (AKİT sonrası Asiklovir dozu 2x800 mg verilebilir.)

Valsiklovir: Valtrex 2x500 mg/gün

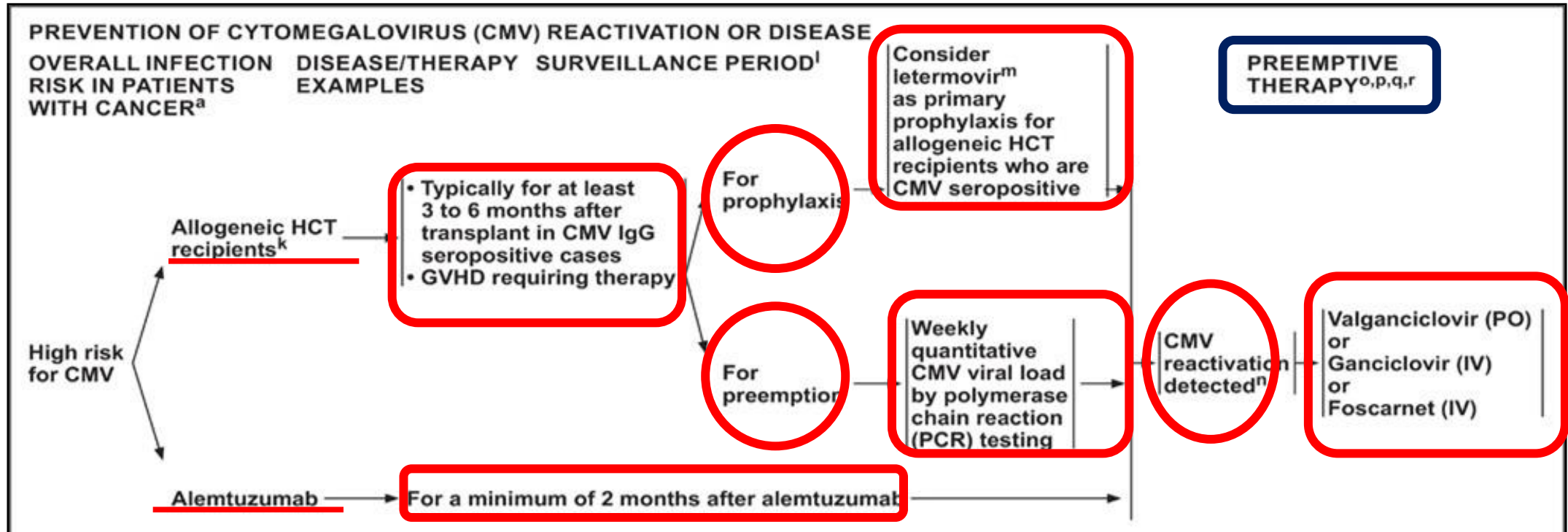
Agent	Typical Dosing Based on Indication ^b	Spectrum	Comments/Cautions
Acyclovir	- Prophylaxis^c: HSV (400–800 mg PO BID); VZV in allogeneic HCT recipients (400–800 mg PO BID)¹ - Post-VZV exposure prophylaxis: 800 mg PO 5 times daily - Treatment: Significant mucocutaneous HSV (5 mg/kg IV every 8 h for 7–10 d); single dermatomal VZV (800 mg PO 5 times daily or 10 mg/kg IV every 8 h for 7–10 d); disseminated HSV or VZV including viral encephalitis (10 mg/kg IV every 8 h)²	HSV VZV	- Hydration to avoid crystal nephropathy with high dose - Dosing based on ideal body weight
Valacyclovir	- Prophylaxis^c: HSV or VZV (500 mg PO BID) preferred over oral acyclovir for VZV - Treatment: HSV or VZV (1 g PO TID)² preferred over oral acyclovir for HSV or VZV	HSV VZV	CMV in allogeneic HCT recipients (2 gm PO QID)^{d,5}

HKHN alıcılarında CMV riski



CMV

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 3.2024



CMV



- Allojenik nakil öcesi 2 kere seroloji (Allu):
 - Hastalık tanı anı ve herhangi bir kan ürünü almadan önce
- Nakil öncesi CMV-PZR (Allu)
- CMV serolojisi bilinmeyen hastaya CMV profilaksisi verilmelidir (BII)
- Yapılan çalışmalarda ‘yalancı pozitiflik’ ve ‘yalancı negatiflik’
- ABD anti-CMV profilaksi maliyeti 2.3 milyon dolar

CMV

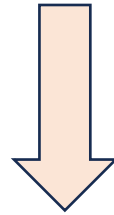


10th EUROPEAN CONFERENCE on INFECTIONS in LEUKAEMIA

- Allo-KHN ve Anti-CD20 kullanlar yüksek riskli
 - Allojenik nakilde: Alıcı sero(+) veya sero(-)/Donör sero(+) ise risk 
Alıcı ve Donör sero(-) CMV güvenli kan ürünü kullan
- Haftalık /haftada 2 kez CMV PZR (engraftman 100.gün)
- Uyumsuz, umbikal kord kanı, haploidentik nakil, steroid kullanımı, GVHD ve daha önce CMV DNAemi atağı >3 ay (200 gün) takip
- Letermovir profilaksisinde de CMV-PZR izlemi önerilmektedir.

CMV önleme stratejileri

- ECIL-7 2017: CMV komplikasyonlarını önlemek için
 - * PET
 - * Letermovir ile primer profilaksi



- ECIL-10 2024: CMV sero(+) Allo-KHN alıcılarında letermovir önerir (A1).
- ASTCT 2021: Allo-KHN CMV sero(+) letermovir 100 güne kadar.
 - Bazı merkezler yüksek riskli hastaları hedef alır.

CMV viral yük ??



- CMV hastalığını önlemede PET etkilidir.
- PET başlanması için CMV DNA yükünde anlamlı değişiklik ($0,5 \log_{10}$)

CMV viral yük ??

- PET için belirlenmiş bir değer yok
- Tedavi için sınır değer ??
- Kılavuzlarda farklı değerler
- Hastaya göre bireyselleştirilmesi

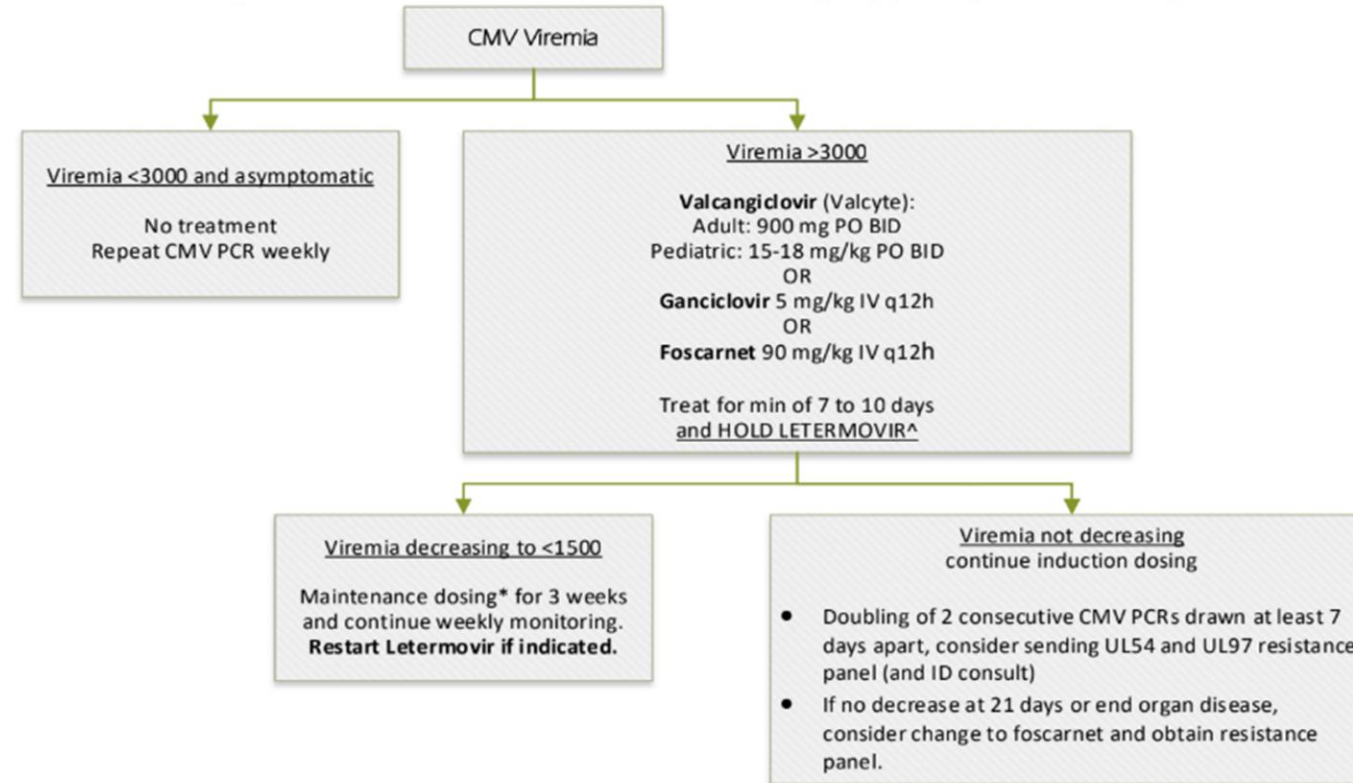


CMV



- CMV sero(+) allo-HKHN için letermovir profilaksi kullanılamıyorsa:
 - *CMV'nin izlenmesi ve PET kullanımı önerilir (AI).
 - *Profilaktik valasiklovir kullanılabilir (CI).
 - *Profilakside valgansiklovir, gansiklovir, IVIG veya foskarnet genellikle önerilmemektedir (DII).
- Letermovir kullanımında blipler olabilir ilaç kesilmesi gerekmez.

Figure 1: CMV Viremia detected in patient undergoing preemptive monitoring



* Maintenance dosing- **Valganciclovir** 900 mg PO daily, **Ganciclovir** 5 mg/kg IV q24h, **Foscarnet** 90 mg/kg IV daily
Acyclovir should be held if patient is on ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, or full dose cidofovir but should continue if patient is on Letemovir

^ Letemovir should be stopped after 2 separate CMV reactivations (PCR >3000) requiring treatment. In patients on letemovir who do not develop GvHD, letemovir should be stopped at day +100.

HBV profilaksi

- AKHN,HBV reaktivasyonu için bağımsız bir risk faktörü
- AKHN olan hastalarda HBV reaktivasyonu riskini artırabilen faktör;
 - ✓ Miyeloablatif rejim
 - ✓ GVHH profilaksi stratejisi (ATG veya kalsinörin inhibitörleri)
 - ✓ GVHH tedavisi için yüksek doz steroid
 - ✓ Kronik GVHH ilaçları (ruksolitininib, ibrutininib, monoklonal antikorlar)
 - ✓ AKHN takiben uzun süreli bağışıklık rekonstrüksiyon

Tüm hastaların nakil öncesi tarama zorunludur.

- ✓ HBsAg
- ✓ Anti-HBs
- ✓ Anti-HBc IgG
- ✓ HBV DNA (gereken durumlarda)

HBV profilaksi

- ✓ GVHH, uzun süreli İS ve yeni tedaviler (ibrutinib, ruxolitinib vb.) reaktivasyon riskini artırabilir.
- ✓ Tedavi süresi kesin olmamakla birlikte, İS kesilmesinden sonra 6–12 ay daha devam edilmesi önerilmektedir.

- ✓ HBsAg (+) /HBsAg (-), anti-HBc (+) hastalarda HBV DNA (-)

➤ Profilaksi:

- Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)
- Tenofovir alafenamid (TAF)
- Entekavir (ETV)
- Başlama: Nakilden önce, İS süresince ve sonrasında en az 12 ay devam
- HBV DNA ile takip: Her 1–3 ayda bir

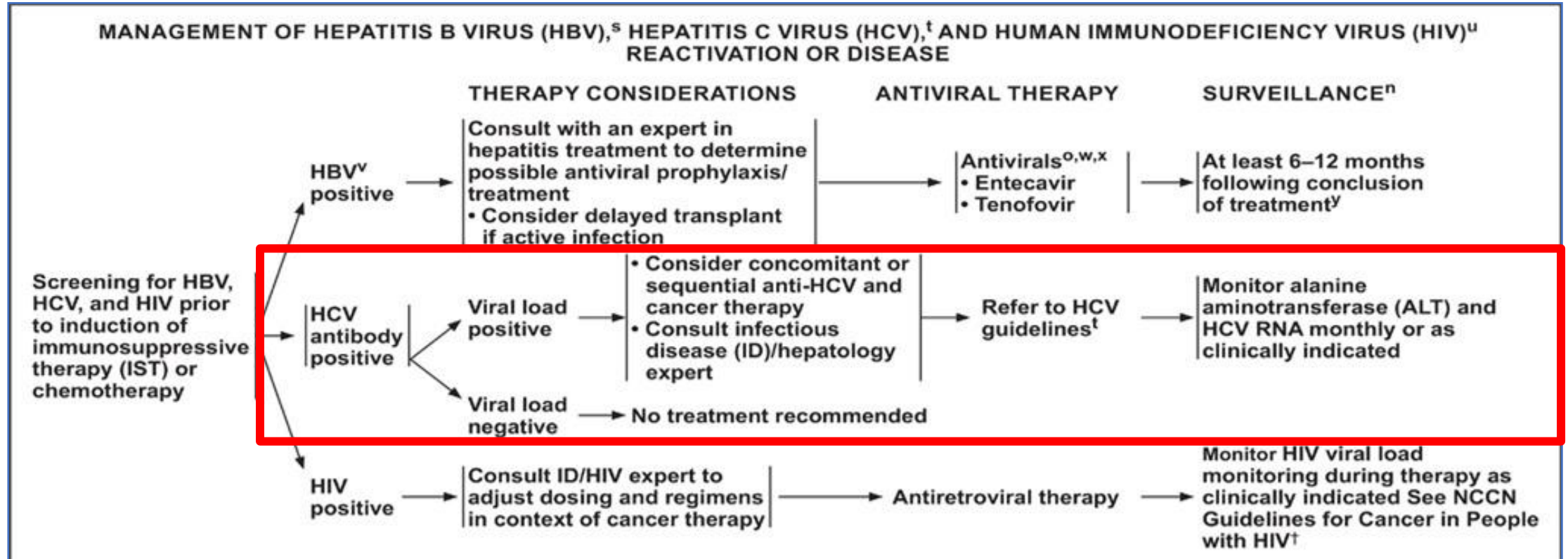
HBV profilaksi

Table 3. Current recommendations for HBsAg-positive and AntiHBc-positive patients receiving allo-HSCT.

	ASCO, 2015 [16]	EASL, 2017 [18]	ESCMID, 2017 [57]	AASLD, 2018 [19]	ASCO, 2020 [58]	APASL, 2021 [59]
Screen	HBsAg, antiHBc Classified as high risk	HBsAg, antiHBs, antiHBc Classified as high risk	HBsAg, antiHBs, antiHBc	HBsAg, antiHBc	HBsAg, antiHBs, antiHBc Classified as high risk	HBsAg, antiHBs, antiHBc Classified as high risk
Strategy	Prophylaxis for HBsAg-positive and high-risk HBsAg-negative, Preemptive for low-risk HBsAg-negative	Prophylaxis	Prophylaxis for HBsAg-positive, Prophylaxis for resolved HBV infection	Prophylaxis for HBsAg-positive, Prophylaxis or preemptive for HBsAg-negative/antiHBc-positive	Start antiviral therapy for HBsAg-positive and HBsAg-negative/antiHBc-positive	Prophylaxis for HBsAg-positive and HBsAg-negative/antiHBc-positive
Antiviral drugs	ETV or TDF	ETV, TDF, or TAF	ETV, LAM for HBsAg-positive LAM for resolved HBV infection	ETV, TDF, or TAF	ETV, TDF, or TAF	ETV, TDF, or TAF
Treatment duration	Up to 12 months after cessation of therapy	18 months after stopping immunosuppression	At least 1 year for HBsAg-positive LAM for at least 18 months for resolved HBV infection	Continued at least 12 months after completion of immunosuppressive therapy	Minimum 12 months after anticancer therapy completion	6 months after completion of immunosuppressive therapy

Abbreviations: 3TC, lamivudine; AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; APASL, Asian-Pacific Association for the study of the liver, ASCO, American Society of Clinical Oncology; EASL, European Association for the Study of the Liver; ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ETV, entecavir; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

HCV için öneriler



ECIL-10 Antifungal Profilaksi Önerileri (2024)

Hasta Grubu / Durum	Önerilen Profilaksi	Not / Derecelendirme
AML / MDS (remisyon indüksiyon)	İsavuconazol, mikafungin, kaspofungin	B-II – Randomize olmayan çalışmalara dayalı
Yüksek riskli MDS (Azasitidin)	Posakonazol	İlk 4 kür boyunca önerilir.
MPN, ALL (standart risk), HL, KLL, NHL, MM	Profilaksi önerilmez	MM + bispesifik antikor alanlarda da önerilmez.
Allojenik KİT	İsavuconazol (post-engraftman)	B-II – Yeni eklenen ajan
Otolog KİT	Profilaksi önerilmez	—
CAR-T Hücre Tedavisi – Yüksek riskli	Anti-küf (mold) profilaksisi	B-II
CAR-T Hücre Tedavisi – Düşük riskli	Anti-maya (yeast) profilaksisi	Önerilebilir.



Recommendations in alloH SCT recipients: pre-engraftment

Antifungal agent	Pre-engraftment risk of mould infection	
	low	high
Fluconazole 400 mg q24h	A-I ^a	D-III
Posaconazole tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1 or oral solution 200 mg q8h	B-II	B-II
Itraconazole oral solution 2.5mg/kg q12h	B-I	B-I
Voriconazole 200mg 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	
Aerosolized liposomal amphotericin B (10 mg twice weekly) associated with Fluconazole 400 mg q24h	C-III	
Isavuconazole 200 mg q24h following a loading dose of 200 mg q8h on days 1 and 2 ^b	no data	no data

^a only when combined with a mould-directed diagnostic approach (biomarker and/or CT scan-based)

^b Isavuconazole can be used as second-line mould active prophylaxis in case of intolerance to posaconazole / voriconazole or QTc prolongation (B-II)

Pre-engraftment risk of mould infection defined as in Girmenia et al, BBMT 2014: high risk includes active leukaemia, cord blood transplantation and unrelated donor. Haplo-identical HSCT using post-transplantation cyclophosphamide should be considered at low risk (B-II).

Centres offering allogeneic HSCT should know their own incidence and epidemiology of IFD and be aware that construction works may alter environmental exposure

In case of prior fungal infection, secondary prophylaxis should be tailored according to the previous documentation (ref Puerta Alcalde, Blood 2020)



Recommendations in alloH SCT recipients: post-engraftment

Antifungal agent	Steroids-treated acute GVHD
Posaconazole tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1 or oral solution 200 mg q8h	A-I ^{a, b}
Itraconazole oral solution 2.5mg/kg q12h	B-I ^b
Voriconazole 200mg 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)	no data
associated with Fluconazole 400 mg q24h	
Isavuconazole 200 mg q24h following a loading dose of 200 mg q8h on days 1 and 2 ^c	no data
Fluconazole 400 mg q24h	D-III

After engraftment, in patients without GVHD, fluconazole can be continued until D+75

^a No difference with placebo was seen in patients with chronic GVHD

^b It is recommended to monitor serum drug concentration



^c Isavuconazole can be used as second-line mould active prophylaxis, in case of intolerance to posaconazole / voriconazole, or QTc prolongation (B-II)

ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients

Table 1. ECIL guidelines in haematology patients at risk of *Pneumocystis* pneumonia: indication and duration of prophylaxis

Indication for prophylaxis	Adults		Children	
	disease/condition	duration of prophylaxis	disease/condition	duration of prophylaxis
Main (A)	ALL	from induction to end of maintenance	ALL	from induction to end of maintenance
	allogeneic HSCT	from engraftment to ≥ 6 months and as long as immunosuppression is ongoing	allogeneic HSCT	from engraftment to ≥ 6 months and as long as immunosuppression is ongoing
Optional (B)	alemtuzumab	> 6 months after completion of treatment	alemtuzumab	
	fludarabine/cyclophosphamide/rituximab	≥ 6 months after completion of treatment	SCID, WAS, X-linked agammaglobulinaemia, HLA II combined immunodeficiency	life-long or until restoration of underlying defect
Optional (B)	steroids (> 20 mg/day prednisone for 4 weeks)		steroids (> 0.4 mg/kg or 16 mg/day for ≥ 1 month)	
	Lymphoma treated with R-CHOP14 or escalated BEACOPP		AML	duration of chemotherapy
Optional (B)	nucleoside analogues (fludarabine, cladribine, mycophenolate mofetil)		solid tumours	duration of chemotherapy
	radiotherapy for brain tumours/metastasis + high-dose steroids			

HLA, human leucocyte antigen; SCID, severe combined immunodeficiency; WAS, Wiskott–Aldrich syndrome.

**ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia
in patients with haematological malignancies and stem
cell transplant recipients**

➤ İlk seçenek ilaç

- Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX)
 - **Erişkinler:** Haftada **2–3 kez** → **A-II düzeyinde öneri**
 - **Uygulama süresi:** Risk süresince devam edilmeli

➤ **Alternatif ilaçlar (TMP-SMX tolere edilemiyorsa)**

- Pentamidin (inhaler/i.v.)
- Atovakon
- Dapson

AKHN sonrası bağırsak kGVHH ve CMV koliti

❑ Bağırsak GVHH:

- AKHN sonrası 90. günde görülen kronik ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı tipik
- Kolonoskopi ve biyopsi ile tanı doğrulanmıştır.
- kGVHH’de, bağırsak tutulumu, daha uzun süreli İS ve mukozal bariyer bütünlük bozulma

❑ CMV Koliti:

- İshal ve mukozal ülserasyonlar sadece GVHH'ye bağlanamaz.
- Biyopsi ile CMV pozitifliği tanıyı netleştirir.
- CMV koliti sıklıkla GVHH ile birlikte veya onu taklit eden şekilde seyredebilir.

❑ GVHH ve CMV Koliti Etkileşimi:

- CMV, bağırsak mukozasına zarar verir, bağışıklık yanıtının düzenlenmesini de bozar.
- GVHH’ye bağlı İS (steroid + CNI) CMV reaktivasyonunu kolaylaştırır.
- Bu iki patoloji, **birbirinin hem nedeni hem sonucu** olabilir.

Olgumuzun mesajları

- ❑ GVHH ve CMV koliti **klirik olarak birbirini taklit etmektedir**
- ❑ Farklı İS stratejilerinin **infeksiyon riski üzerindeki etkileri**
- ❑ CMV tedavisinde nötropeni gelişimi ve **ajansal denge yönetimi**
(ganciclovir ↔ foscarnet)
- ❑ Profilaksi sürelerinin, GVHH aktivitesiyle **dinamik olarak belirlenmesi gerektiği**
- ❑ İnfeksiyon riski yüksek hastada **“önleyici yerine erken tanı ve pre-emptif tedavi” yaklaşımının sınırları**

Özetle.....

- Kemoprofilaksi, AKHN sonrası dönemde mortaliteyi azaltan anahtar bir uygulamadır.
- Dönemsel riskler ve hastaya özgü faktörlere göre bireyselleştirilmelidir.
- Güncel kılavuzlar: **ECIL, IDSA, ASTCT, CDC** referans alınmalıdır.
- Preemptif stratejiler toksisiteyi azaltırken etkili bir korunma sağlar.

