

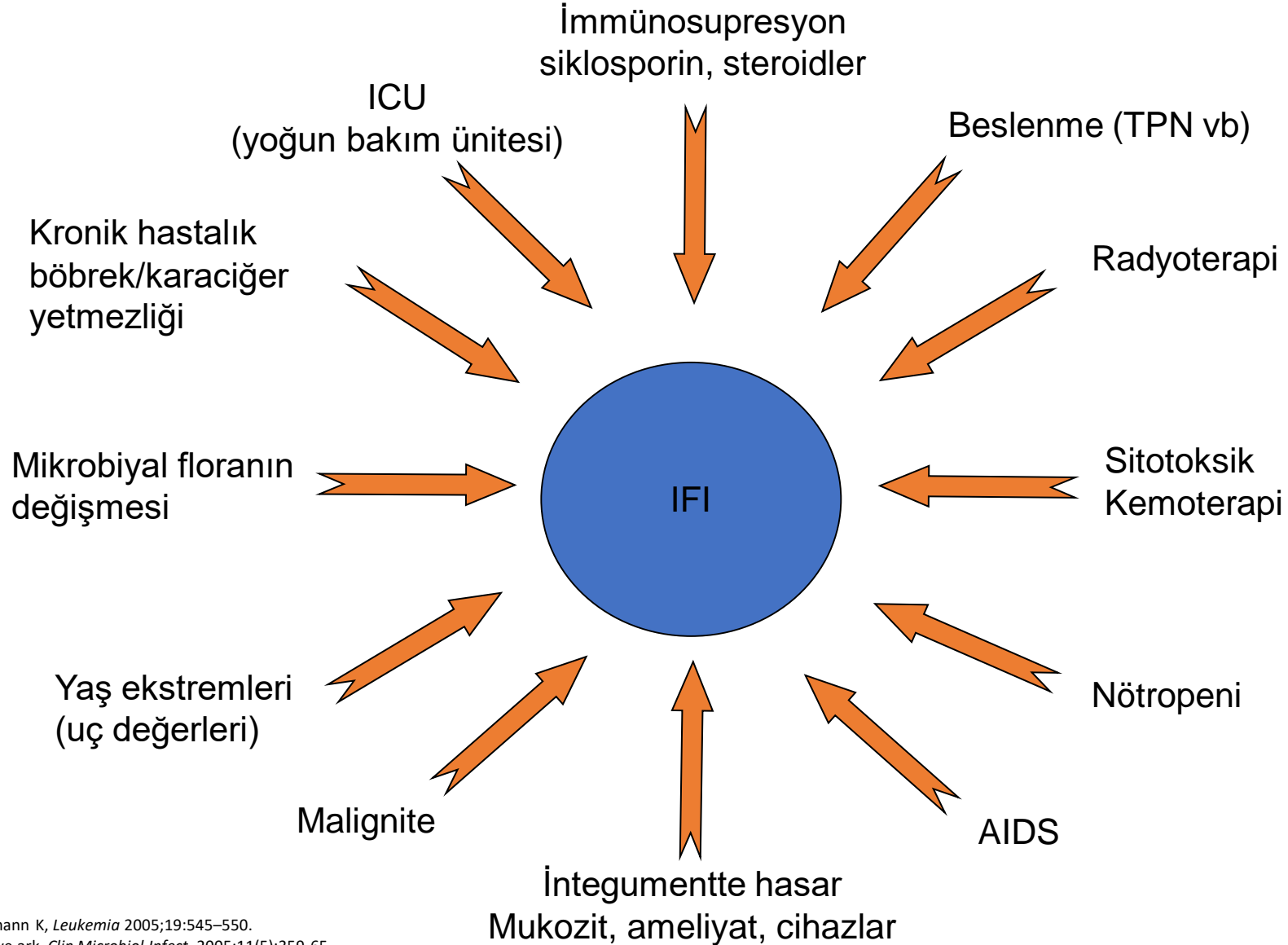


# Hematolojik Maligniteli ve KİT Hastalarında Fungal Enfeksiyon Yönetimi



**Uzm Dr Gökür Yapar Toros**  
Ankara Etlik Şehir Hastanesi

# IFI'nin gelişmesine zemin hazırlayan başlıca faktörler



Muhlemann K, *Leukemia* 2005;19:545-550.

Sole A, ve ark. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(5):359-65.

Singh N ve ark. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(1):44-69.

Thursky K ve ark. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(2):115-21



Ülke ve küresel hastalık yüküne ilişkin 85'in üzerinde makaleyle birlikte 2010'dan 2023'e kadar kapsamlı literatür taraması

- Dünya çapında 6,55 milyondan fazla insanın her yıl mantar enfeksiyonlarına yakalanması bekleniyor.
- Bu yeni tahminler, geçtiğimiz on yılda genel olarak kabul edilen rakamlardan önemli ölçüde farklılık gösteriyor
- Bu derleme, yoğun bakım ünitesindeki hastalarda (grip ve COVID-19 salgınları hariç) ve akciğer kanseri hastalarında invaziv aspergilloz insidansına ilişkin dünyanın ilk kanıta dayalı tahminlerini sunmaktadır.
- Tahminler, 3,8 milyon ölüm vakası olduğunu ve bunların yaklaşık 2,5 milyonunun doğrudan bunlara atfedilebileceğini göstermektedir.
- Bu tahminlerde ölümlere en büyük katkı, **teşhis edilemeyen ve dolayısıyla tedavi edilmeyen** vakalardan kaynaklanmaktadır.

	Mean annual incidence (thousands)	Treated mortality (%)	Untreated mortality* (%)	Ratio of treated to untreated cases*	Mean estimated deaths (thousands)	Percentage of deaths attributable to fungal infection (%)	Attributable deaths (thousands)
Invasive aspergillosis in COPD	1513 (753-2272)	43-72%	>95%	1.5	1325	-80%	1060
Invasive aspergillosis in ICU	519 (208-1038)	50% (46-82)	>95%	1.3	416	-50%	208
Invasive aspergillosis in leukaemia and lymphoma, and allogeneic HSCT	27	45% (30-57)	>95%	10.1	14	-80%	11
Invasive aspergillosis (lung cancer)	57*	51%	>95%	1.4	49*	-40%	19*
Chronic pulmonary aspergillosis	1837	8%	20%	1.12	340*	60% (0-85.7)	204*
Candida bloodstream infection	626	35% (8.7-77.3)	-90%	9.1	254	-65% (21-100)	165
Invasive candidiasis without positive blood culture	939	35% (27-60)	-90%	1.5	742*	-65% (21-100)	482*
Pneumocystis pneumonia in AIDS	400	15% (0-71)	>95%	4.1	140	90%	126
Pneumocystis pneumonia not in AIDS	105	40% (8-58)	100%	1.1	74	35% (30-90)	49*
Cryptococcal meningitis	194	60% (20-70)	100%	3.2	147	80% (63-68)	118
Disseminated histoplasmosis in AIDS	71 (47-95)*	30%	100%	1.10	66*	80%	53*
Talaromycosis	19	28%	>95%	3.1	9	90%	8
Mucormycosis	211	25%	100%	4.1	84	70%	59
Coccidioidomycosis (95% USA and Mexico)	30	--	--	10.1	2	90%	2
Fungal asthma	--	--	--	1.20†	92*	50%	46*
Totals	6548	NA	NA	NA	3752	NA	2548

Data are mean (range), unless stated otherwise. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. ICU=intensive care unit. HSCT=haematopoietic stem cell transplant. NA=not applicable. \*Low-confidence estimates requiring additional study. †Refers to antifungal treatment, not standard asthma therapy.

**Table 2: Global incidence and mortality of invasive fungal diseases**

- Mantar enfeksiyonları giderek artan küresel bir halk sağlığı sorunudur
- IFI'da erken ve doğru tanıya ulaşmadaki zorluklar ve antifungal direncin olması nedeni ile tedavideki zorluklar küresel sağlık tehdidini daha da artırmaktadır.
- BPPL'den ilham alan DSÖ, 2022 yılında yeni tedavilerin araştırılması ve geliştirilmesi (Ar-Ge) dahil olmak üzere bu konunun önemini artırmak ve antifungal direncin belirlemek amacıyla ilk 'fungal öncelikli patojenler listesini' (WHO FPPL) geliştirdi



WHO releases first-ever list of health-threatening fungi. 25 October 2022.



<b>Critical Group</b>	<b>High Group</b>	<b>Medium Group</b>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Nakaseomyces glabrata</i> ( <i>Candida glabrata</i> )	<b><i>Scedosporium spp.</i></b>
<i>Candida auris</i>	<i>Histoplasma spp.</i>	<b><i>Lomentospora prolificans</i></b>
<b><i>Aspergillus fumigatus</i>*</b>	Eumycetoma causative agents	<i>Coccidioides spp.</i>
<i>Candida albicans</i>	<b>Mucorales</b>	<i>Pichia kudriavzevii</i>
	<b><i>Fusarium spp.</i></b>	<i>Cryptococcus gattii</i>
	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Talaromyces marneffeii</i>
	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
		<i>Paracoccidioides spp.</i>

# A population-based analysis of invasive fungal disease in haematology-oncology patients using data linkage of state-wide registries and administrative databases: 2005 - 2016

Jake C. Valentine , C. Orla Morrissey, Mark A. Tacey, Danny Liew, Sushrut Patil, Anton Y. Peleg & Michelle R. Ananda-Rajah

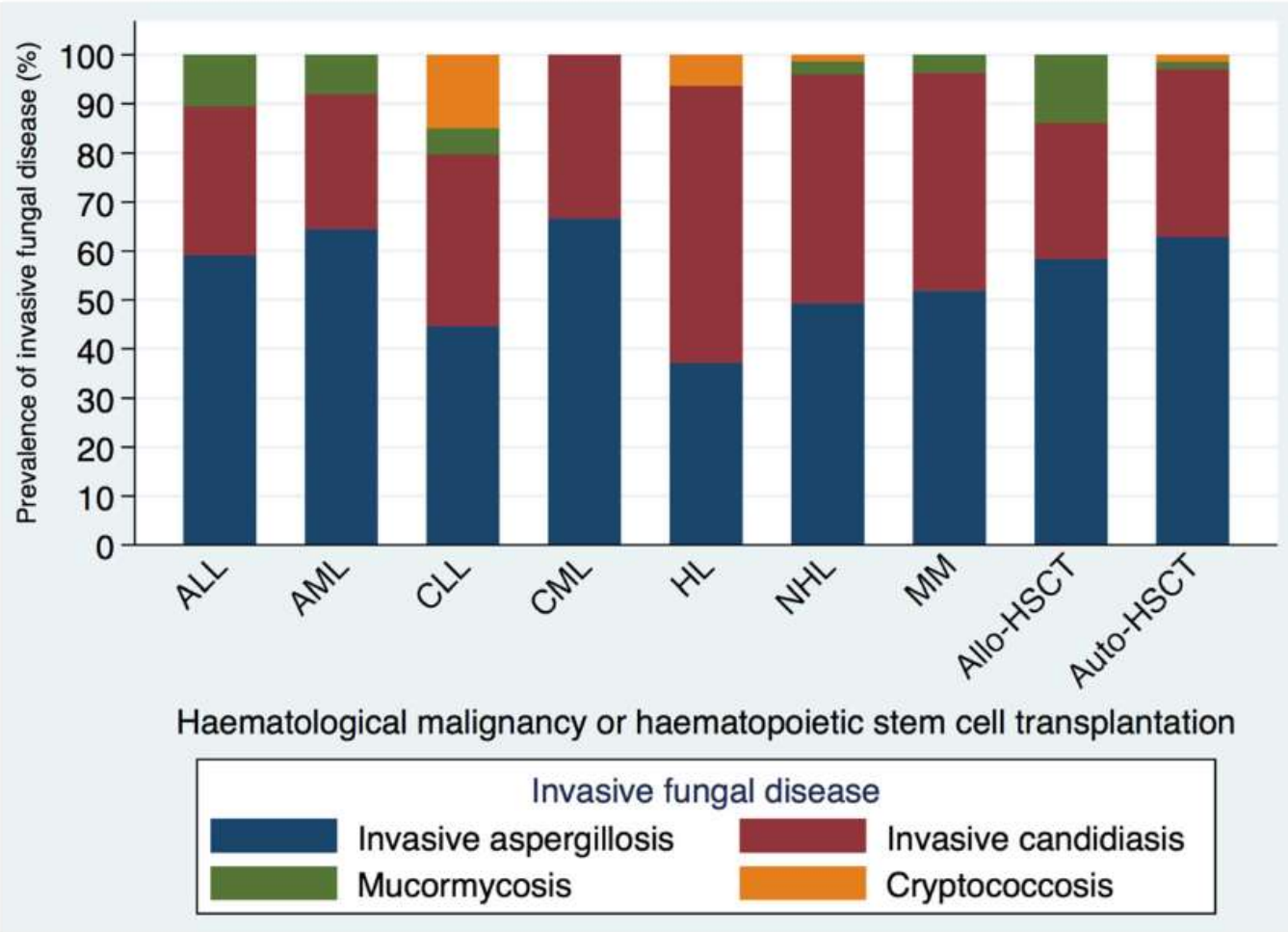


Hematolojik maligniteli: 32,815 hasta,  
AKHN: 335, OKHN: 1449 hasta

AML'ye (%9.42) kıyasla ALL'de daha yüksek bir IFD insidansı (%11) merak uyandırıcıdır ancak ALL kohortunun, %6.5-12 arasında değişen bir mantar insidansı ile yüksek IFD riski taşıyan yeni bir alt grup olduğunu doğrulamaktadır

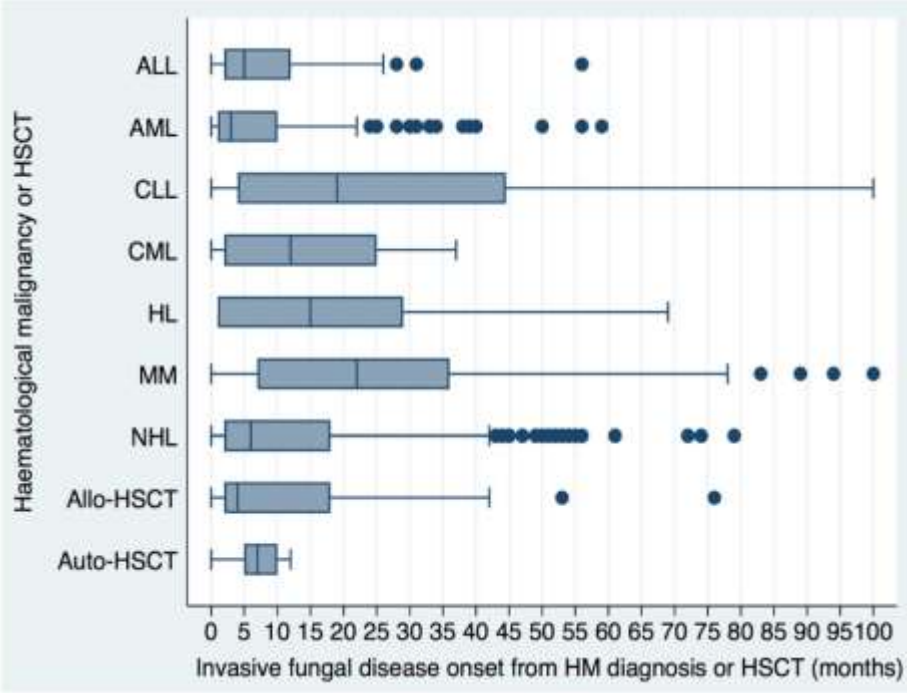
Haematological malignancy and haematopoietic stem cell transplantation	Invasive fungal disease; incidence (%)
Allogeneic-haematopoietic stem cell transplantation (N = 335)	41 (12.2)
Acute lymphoblastic leukaemia (N = 664)	75 (11)
Acute myeloid leukaemia (N = 2,644)	249 (9.42)
Autologous-haematopoietic stem cell transplantation (N = 1,449)	70 (4.83)
Aplastic anaemia (N = 7,121)	101 (1.42)
Chronic lymphocytic leukaemia (N = 3,459)	46 (1.33)
Non-Hodgkin lymphoma (N = 15,267)	192 (1.26)
Multiple myeloma (N = 5,614)	58 (1.03)
Hodgkin lymphoma (N = 2,030)	17 (0.84)
Chronic myeloid leukaemia (N = 1,240)	10 (0.81)
Other haematological malignancies (N = 1,897) <sup>a</sup>	22 (1.16)

# Hematolojik malignitelerde fungal enfeksiyonların sıklığı



- ❖ Küf mantarları, tüm IFD vakalarının %61'ini oluştururken, mayalar için bu oran %39'dur
- ❖ **İA** AKHN ve Akut Lösemide sık iken **Candida** daha çok Lenfomalarda sık görünmekte





IFI başlangıcına kadar geçen medyan süre;  
 en kısa AML hastaları (3 ay) ve  
 en uzun MM hastaları (22 ay)

AKHN =>13 GVHD olan hastada GVHD olmayanlara göre  
 belirgin kısa sürede IFI görülür( 1 ay vs 6 ay ).

### İnvaziv mantar hastalığı için risk faktörleri

- ✓ Nötropeni
- ✓ Akut böbrek yetmezliği
- ✓ Yoğun bakım ünitesine yatış
- ✓ Victoria kırsalında ikamet
- ✓ Hemodiyaliz
- ✓ Viral enfeksiyon
- ✓ *Clostridium difficile* enfeksiyonu
- ✓ Hematolojik malignite
- ✓ Artan yaş
- ✓ Büyük bir hastaneye yatış

# A. fumigatus'da artan azol direnci

Continent	Country, years	Prevalence	Characteristics	Reference
Europe	Denmark, 2018-2020	6.1%	National TR <sub>34</sub> - 39/66)	Risum 2020
	Belgium, 2016-2020	7.1%	Single centre TR <sub>34</sub> - 74/78	Resendiz-Sharpe, 2021
	Netherlands, 2019-2020	9.2%	Multicentre TR <sub>34</sub> - 392/660 TR <sub>46</sub> -132/660	<a href="https://swab.nl/nl/nethmap">https://swab.nl/nl/nethmap</a>
	Spain, 2019	4.7%	Multicenter TR <sub>34</sub> -19/34, TR <sub>46</sub> 1	Escribano 2021
	Turkey, 2018-2019	3.3%	Multicenter TR <sub>34</sub> -9/19	Ener 2022
Americas	USA, 2015-2020	3.5%	Multicenter	Badali 2022



Çevresel örneklerde azol direnci %1.3  
Hasta örneklerinde %3.3  
Cyp51A geni 9 (%47.4) hastada  
Azol direnç oranı düşük

Continent	Country, years	Prevalence	Characteristics	Reference
Asia-Pacific	China, 2019-2020	4.1% (3/73)	Single center, patients with IA. TR <sub>46</sub> (2)	Wang et al., 2022
	China, 2016-2018	4.3% (19/445)	Two hospitals TR <sub>46</sub> (1)	Xu et al., 2020
	Taiwan, 2015-2020	1.8% (2/113)	Single center TR <sub>34</sub> /L98H (2/2)	Hsu et al., 2022
	Australia, 2009-2017	2.6% (3/117) 0% envir.	Single jurisdiction TR <sub>34</sub> /L98H (1) G54R (2)	Talbot et al., 2018

# İnvaziv Fungal Enfeksiyon için Risk Belirlenmesi



## Altta yatan hastalıklara göre fungal hastalık riski sınıflandırması



# Hematolojik malignitelerin tanı, evre ve tedavi için risk sınıflandırması

## REVIEW

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



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

**Table 4**

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

Yüksek Riskli	Orta Riskli	Düşük Riskli
<p>Aşağıdaki risk faktörlerinin herhangi biriyle İndüksiyon CHT alan AML: Başlangıç noktasında nötrojeni, düşük CR olasılığı (Advers K, sekonder AML), &gt;65 yaş, anlamlı pulmoner disfonksiyon, yüksek e-TRM skoru.</p> <p>Önceden IA ile AML</p> <p>Relaps/Refrakter hastalık için kurtarma tedavisi alan AML</p> <p>Allojenik kök hücre transplantı</p> <p>(eşleşen kardeş donör dışında başka donörlerden, aktif HM hastaları, yüksek doz steroid gerektiren GVHD ve önceden İFİ geçmişi)</p> <p>Yoğun rejimler sonrası kurtarma tedavisi olarak azasitidin alan MDS/AML</p> <p>Akut lenfoblastik lösemi: Yaşlı hastalar (≥55 yaş); yoğun pediyatrik rejimler (indüksiyon); HD deksametazon; önceden tedavi alınması (relaps/refrakter)</p>	<p>Yüksek veya düşük risk gruplarının kriterlerine uymayan AML</p> <p>Allojenik Kök Hücre Transplantı (eşleşen kardeş donörlerden, hastalar GVHD bulgusu ve önceden İFİ olmadan tam remisyonda)</p> <p>IPSS ile MDS &gt; 1.5 7 gün azasitidin 75 mg/m(2) ile tedavi görmüş İK 2-3 tur AZA/Desitabin sırasında MDS</p> <p>Akut Lenfoblastik Lösemi: Yetişkinler (30-54 y), standart indüksiyon kemoterapisi; yoğun konsolidasyon tedavisi; TKI + azaltılmış cht (Ph+ALL)</p> <p>Otolog Kök Hücre Transplantı: Önceden İFİ; &gt; 3 basamak nötrojeni (hastalık yükü); Uzamış nötrojeni (ANC&lt;500/mm<sup>3</sup> 14 günden uzun süreyle); kortikosteroid tedavisi; Candida spp kolonizasyonu; Önceden Fludarabin tedavisi</p> <p>Birden fazla basamak CTX ile tedavi edilen KLL ASCT DLBL sırasında 3 veya daha fazla basamak Multipl Miyelom</p> <p>"Eskale edilen BEACOPP" ile tedavi edilmişse relaps/refrakter HD</p>	<p>AML&lt;45 y; İlk remiyon-indüksiyon veya konsolidasyon CH alıyor ve İFİ risk faktörlerinden hiçbirini yok</p> <p>ATRAVATO ile tedavi edilen APL</p> <p>Akut Lenfoblastik Lösemi: Genç yetişkinler (30 y); idame tedavisi (tam remiyon); TKI+steroidler (Ph+ALL)</p> <p>MPN (Kronik miyeloid lösemi, Esansiyel Trombositemi, İdiyopatik Trombositoz, Polisitemia Vera)</p> <p>Konvansiyonel birinci basamak kemoterapiyle tedavi edilen düşük veya yüksek grad NHL, KLL, MM, HD</p>

AML: Akut Miyeloid Lösemi APL: akut promiyelositik lösemi MDS/AML: myelodisplastik sendromlar/akut miyeloid lösemi MPN: myeloproliferatif neoplazmlar KLL: kronik lenfositik lösemi MM: multipl miyelom HD: Hodgkin hastalığı NHL: non-Hodgkin lenfoma

Referans: 1. Pagano L et al. Blood Rev. 2017;31(2):17-29.

BEACOPP"

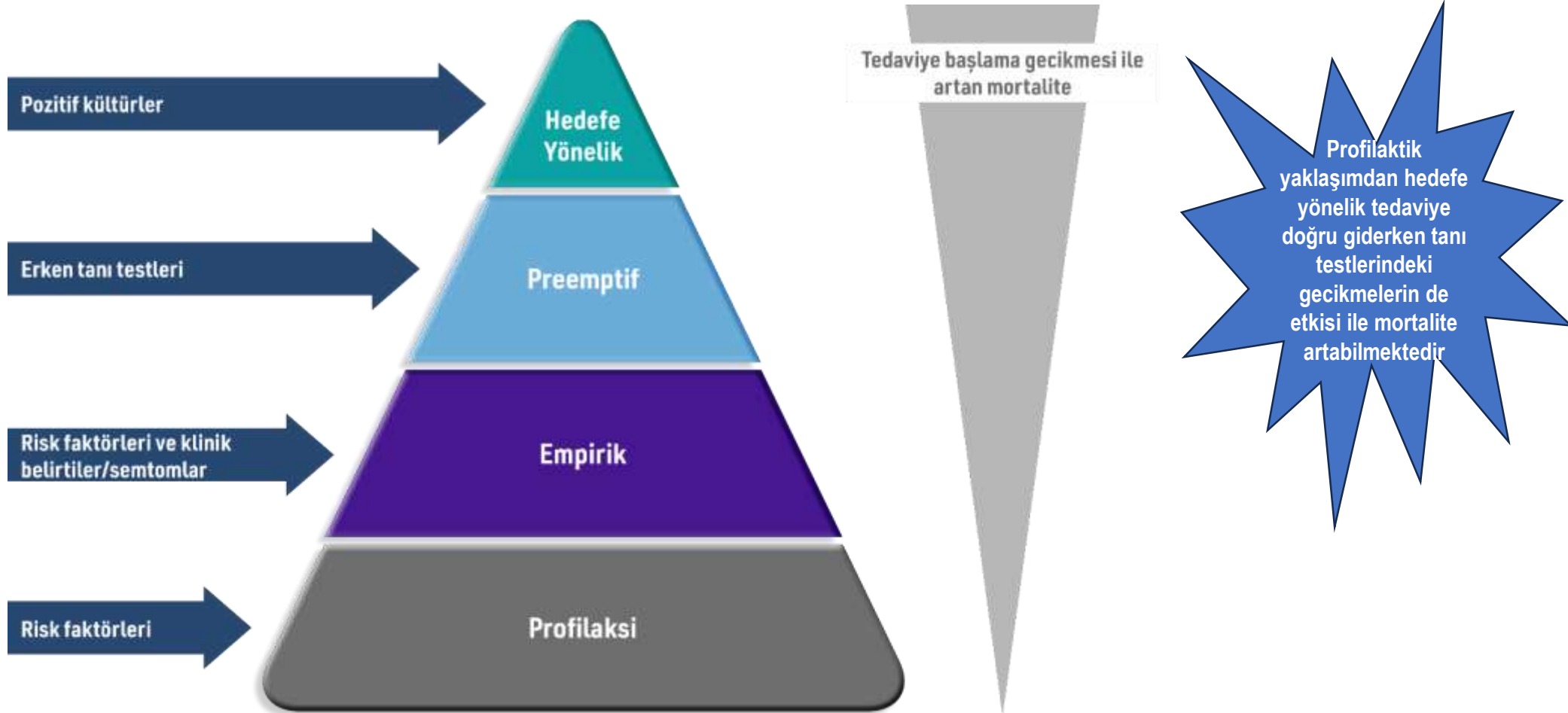
AML: acute myeloid leukemia APL: acute promyelocytic leukemia MDS/AML: myelodisplastic syndromes/ acute myeloid leukemia MPN: myeloproliferative neoplasms CLL: chronic lymphocytic leukemia MM: multiple myeloma HD: Hodgkin's disease NHL: non-Hodgkin's lymphoma.



# Uygun Tedavi Stratejisi Ne Olmalı ?



# Tedavide olası stratejiler



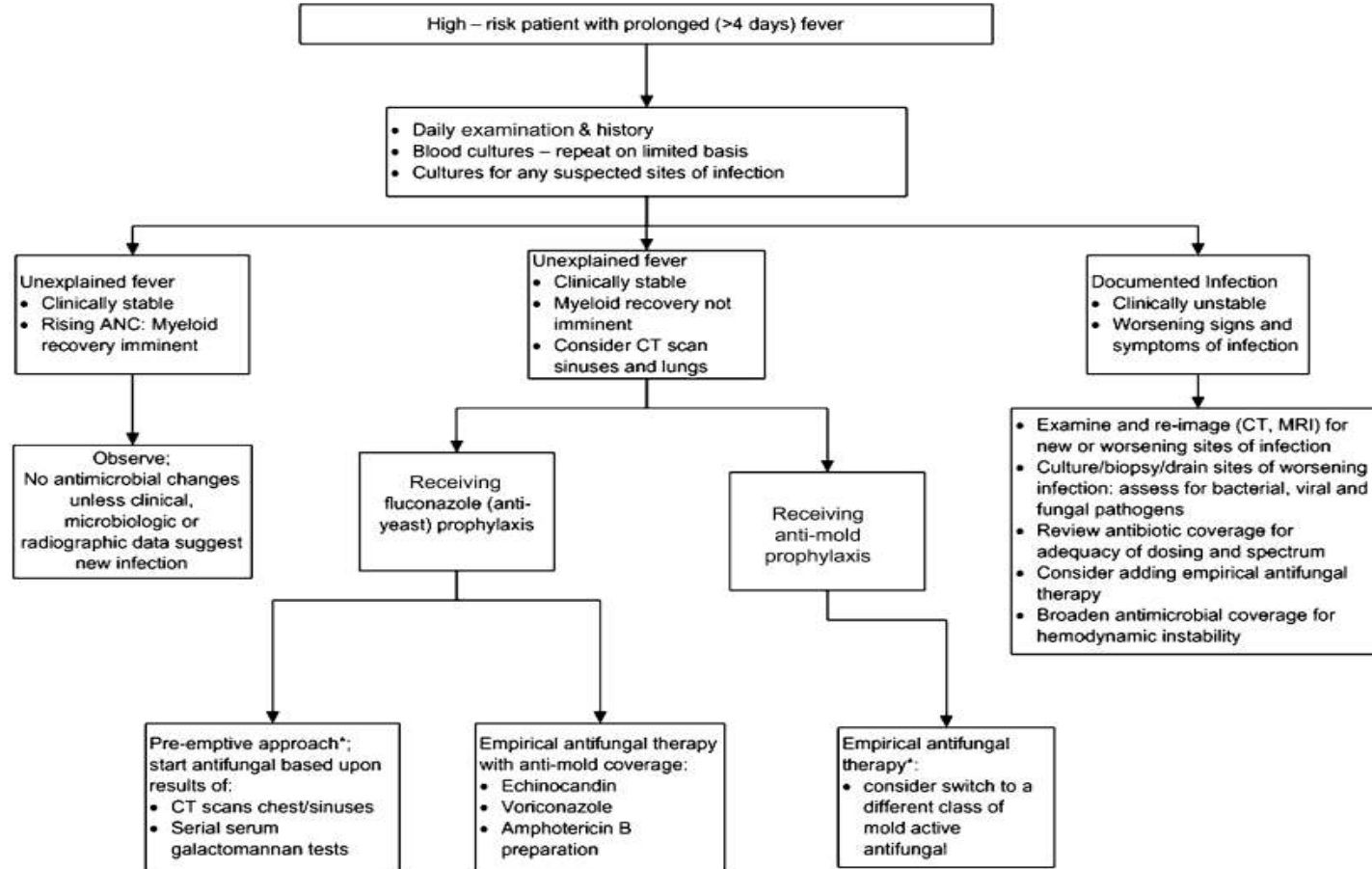
- ECIL-4 kılavuzu persistan veya tekrarlayan ateşi olan nötropenik hastalarda standart bakım olarak ampirik (BII) antifungal tedavi önermektedir. **2011**
- IDSA ampirik(AI) ve Preemptif (BII) **2010**

**Tablo 2. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Antifungal Profilaksi Önerileri**

<b>Risk Sınıflaması</b>	<b>Hastalık</b>	<b>Önerilen Antifungal</b>	<b>Alternatif</b>
Düşük		Profilaksi önerilmez	
Orta	Otolog kök hücre nakli	Flukonazol	Ekinokandin
	Relaps/refrakter NHL, HL, KLL, MM	Olgu bazında değerlendirilip <i>Candida</i> profilaksisi için flukonazol verilebilir	
	Yüksek risk grubuna girmeyen AML, ALL	Olgu bazında değerlendirilip <i>Candida</i> profilaksisi için flukonazol verilebilir	
Yüksek	Alojenik kök hücre nakli	Flukonazol	Ekinokandin Posakonazol Vorikonazol
	AML indüksiyon, AML gibi tedavi edilen MDS Refrakter AML	Posakonazol	Ekinokandin Vorikonazol Flukonazol
	ALL yüksek risk	Ekinokandin	Flukonazol
	Ağır "graft versus host" hastalığı	Posakonazol	Ekinokandin Flukonazol

## RECOMMENDATIONS FROM THE IDSA, ECIL AND ESCMID FOR PROPHYLAXIS OF INVASIVE ASPERGILLOSIS

	IDSA	ECIL	ESCMID
Prophylaxis for AML or MDS during remission induction therapy	Posaconazole	Posaconazole Itraconazole or Aerosolized liposomal amphotericin B*	Posaconazole Aerosolized liposomal amphotericin B*
Prophylaxis for alloSCT during pre-engraftment period		Itraconazole or Voriconazole Posaconazole	Posaconazole or Aerosolized liposomal amphotericin B*
Prophylaxis for alloSCT during GVHD treatment	Posaconazole	Posaconazole Itraconazole or Voriconazole	Posaconazole



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



## Klinisyenlerin kurum içi tanı yöntemlerine erişimi sınırlı olabilir, bu da test sonuçlarının bekleme süresini artırır

Yöntem	Gereççe	Kesinlik	Zaman aralığı	Test sonuçları	Uygulamaya yansımaları
GM-ELISA	Kan/vücut sıvılarında varlığı aktif Aspergillus enfeksiyonunun göstergesidir <sup>1</sup>	Negatif prediktif değeri yüksek (NPV; %95-98) Pozitif prediktif değeri düşük (PPV; %26-53) İnvaziv aspergillozun dışlanması için kullanılabilir <sup>1</sup>	Çalışmalar, GM'nin kültür pozitifliğinden medyan 5-8 gün önce saptanabileceğini bildirmiştir <sup>1</sup>	4 saat (testin tekrarlanması önerilir) <sup>1</sup>	Birleşik Krallık'ta 47 NHS tröstünden 44'ünün (%94) GM testine erişimi var <sup>2</sup>
-D-glukan tespiti (BDG)	Fungal hücre duvarının bileşenidir - birden fazla mantar türü için kullanılabilir <sup>3,4</sup>	Havuzlanmış meta-analizlerde duyarlılık (%77) özgüllükten (%85) daha düşüktü <sup>4</sup> Özellikle yüksek riskli popülasyonlarda (bakteremili hastalar ve YBÜ'de olanlar) yüksek oranda yalancı pozitiflik <sup>1,3,5</sup> Sistemik Candida enfeksiyonunun saptanmasında BDG testinin performansı, invaziv aspergillozun saptanmasından anlamlı ölçüde farklı değildir <sup>4</sup>	Bildirilmemiş	Tüm adımlar için en az 1 saat <sup>4</sup> Not: Sonuçlar için zaman belirtilmemiştir	Birleşik Krallık'ta 47 NHS tröstünden 36'sının (%77) BDG'ye erişimi var <sup>2</sup>
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	Artık birçok mantarın testi mümkün <sup>6</sup>	Yüksek duyarlılık, özgüllük, NPV ve PPV <sup>5</sup>	Sonuçlar, pozitif kan kültürlerinden 1 gün ila 4 hafta önce çıkar <sup>3</sup>	Sepsis başlangıcından 6 saat sonra <sup>3</sup>	Birleşik Krallık'ta 47 NHS tröstünden 22'sinin (%47) Candida PCR ve 26'sının (%55) Aspergillus PCR erişimi var <sup>2</sup>
MALDI TOF MS	Molekülleri kütle/yük oranındaki farklılıklara göre ayırır <sup>7</sup>	Yüksek duyarlılık; ribozomal protein dizilerinde yeterince farklı olmayan türlerde yüksek oranda yalancı pozitiflik <sup>7</sup>	Hızlı analiz için pozitif kültür gerektirir <sup>8</sup>	Birkaç saat <sup>9</sup>	Düşük gelirli ülkelerdeki laboratuvarlar için pahalı <sup>10</sup>

**Referanslar:** 1. Morrissey CO, et al. Int Med J 2014;44(12b):1298—314; 2. Micallef C, et al. J Med Microbiol 2017;66(11):1581—9; 3. Clancy CJ, Nguyen MH. Clin Infect Dis 2013;56(9):1284—92; 4. Karageorgopoulos DE, et al. Clin Infect Dis 2011;52(6):750—70; 5. Fortun J, et al. J Antimicrob Chemother 2014;69(11):3134—41; 6. Halliday CL, et al. J Clin Microbiol 2014;52(9):3515—16; 7. Alam MZ, et al. World J Microbiol Biotechnol 2014;30:1437—51; 8. Fothergill A, et al. J Clin Microbiology 2013;51:805—9; 9. Croxatto A, et al. FEMS Microbiol Rev 2012;36(2):380—407; 10. Robert M, et al. Microorganisms 2021;9:1283; 11. Schelenz S, et al. J Infect 2019;79:167—73.

## Galaktomannan testinin performansını etkileyen faktörler

**Table 2** Biological and epidemiological factors that influence the performance of GM detection in invasive aspergillosis<sup>3</sup>

<i>Biological factors</i>	<i>Epidemiological factors</i>
Site of infection	Patient population
<i>Aspergillus</i> species causing infection	Sampling strategy
Microenvironment at the site of infection: nutrients, oxygen level, pH	Definition of a positive result
Exposure to antifungal agents	Definition of an IFD
Molecular structure of released galactomannan	Prevalence of IFD
Underlying condition/neutropenia/level of immunosuppression	Cutoff for positivity
Renal clearance, hepatic metabolism	Laboratory experience
Circulating galactomannan antibodies	Nutritional factors (galactomannan-containing food)
Storage of clinical sample	Treatment with semi-synthetic $\beta$ -lactam antibiotics
Pre-analytical treatment procedure	

Biyolojik faktörler	Epidemiyolojik faktörler
İnfeksiyonun yeri	Hasta grubunun özellikleri
İnfeksiyona neden olan <i>Aspergillus</i> türü	Örnek alma stratejileri
İnfeksiyon bölgesindeki mikro çevre	İFİ tanım kriterleri
Antifungal ajana maruziyet	İFİ prevalansı
Salınan GM'nın Molekuler konfigürasyonu	Pozitiflik için Cutoff değeri
Altta yatan hastalık ve immün baskılanma derecesi	Laboratuvarın tanımlamadaki deneyimi
Renal klirens ve hepatik metabolizma	Beslenme faktörleri
GM antikoru	Yarı sentetik beta-laktam AB tedavileri
Örneklerin saklanması	
Örneğin işlenmesi	

### The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project

Livio Pagano,<sup>1</sup> Morena Cairra,<sup>2</sup> Annamaria Nosari,<sup>3</sup> Chiara Cattaneo,<sup>4</sup> Rosa Fanci,<sup>5</sup> Alessandro Bonini,<sup>6</sup> Nicola Vianelli,<sup>7</sup> Maria Grazia Garzia,<sup>8</sup> Mario Mancinelli,<sup>9</sup> Maria Elena Tosti,<sup>10</sup> Mario Tambarelli,<sup>11</sup> Pierluigi Viale,<sup>12</sup> Franco Aversa,<sup>13</sup> and Giuseppe Rossi<sup>14</sup> on behalf of the HEMA e-Chart Group, Italy

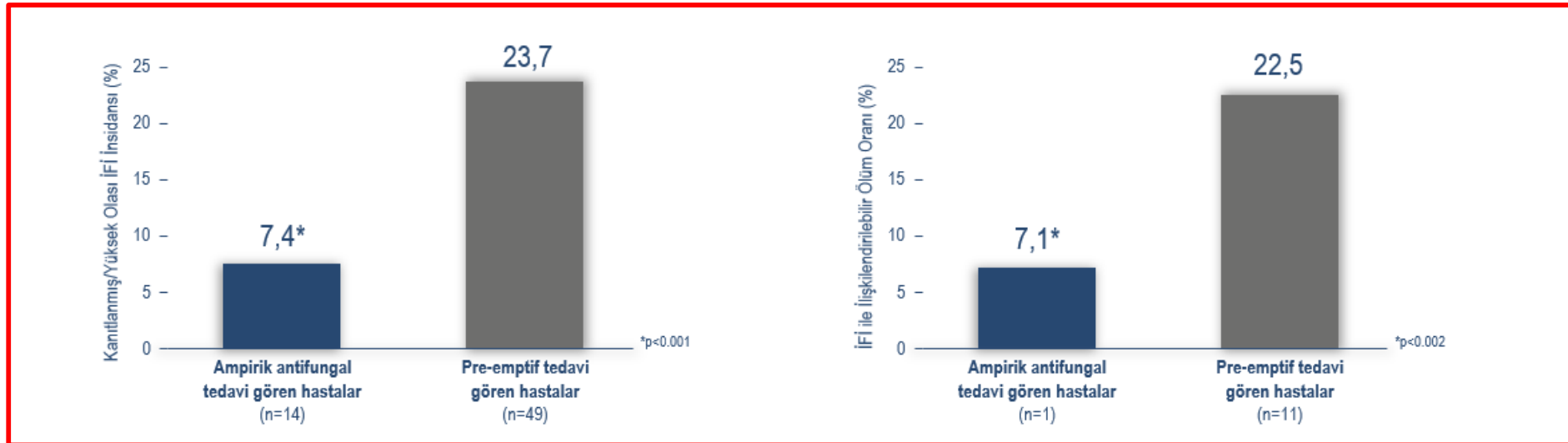
<sup>1</sup>Istituto di Ematologia, Università Cattolica S. Cuore, Roma; <sup>2</sup>Divisione di Ematologia e Centro Trapianti Midollo, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; <sup>3</sup>U. O. Ematologia, Spedali Civili, Brescia; <sup>4</sup>Azienda Osp. Univ. Careggi, Ematologia, Firenze; <sup>5</sup>Divisione di Ematologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; <sup>6</sup>Istituto Seragnoli, Università di Bologna; <sup>7</sup>Divisione di Ematologia Az. Osp. S. Camillo Forlanini, Roma; <sup>8</sup>Dipartimento di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy; <sup>9</sup>Istituto Malattie Infettive Università Cattolica S. Cuore, Roma; <sup>10</sup>Clinica di Malattie Infettive, Università di Bologna, and <sup>11</sup>Istituto di Ematologia, Università di Perugia, Italy

Mart 2007'den Mart 2009'a kadar, 23 İtalyan Hematoloji Ünitesi'nden herhangi birinde konvansiyonel kemoterapi alan yeni tanı hematolojik maligniteli her hasta ardışık olarak Hema e-Chart kayıt defterine kaydedildi ve takip edildi.

## HEMA e-Chart projesi: Persistan ateşi ve İFİ şüphesi olan HM'li hastalar

- Persistan ateşi ve İFİ şüphesi olan HM'li 397 hastayı değerlendiren çalışma<sup>1</sup>
- 190'ı ampirik, 207'si pre-emptif antifungal tedavi aldı.<sup>1</sup>

HM'li febril nütropenik hastalarda antifungal tedaviye ateşe bağlı olarak başlamak, ilave laboratuvar testi veya radyografik bulgulara bağlı olarak başlamaya kıyasla İFİ ile ilişkilendirilebilir mortaliteyi azalttı.<sup>1</sup>



# Ampirik tedavi için antifungal ajan seçimi

- Yüksek riskli nütropenik hematoloji hastalarında erken müdahale edebilmek için **ampirik** tedavi sıklıkla önerilir<sup>1</sup>
- Ampirik tedavi, PCR gibi kültür dışı ileri tetkiklere veya görüntüleme tekniklerine erişimi olmayan merkezler için özellikle tercih sebebidir<sup>2</sup>
  - Ancak antifungal tedaviye başlansa bile kesin tanı araştırılmalıdır<sup>2</sup>

	Amfoterisin B	Vorikonazol	Kaspofungin
<b>Antifungal spektrumu</b>			
Candida	+++	+++	+++
Aspergillus	+++	+++	+++
Diğer filamentöz (ipliksi) mantarlar	+++	++	-
<b>Etki türü</b>			
Mayalar	Fungisidal	Fungistatik	Fungisidal
Filamentöz mantarlar	Fungisidal	Fungisidal	Fungistatik
<b>Klinik deneyim</b>			
Aspergillus'a karşı etkililik	+++	+++	++
Breakthrough aspergilloz ve mukormikoz	-	+	+
Enfeksiyonun şiddeti	Ampirik tedavi için en yüksek etkililiğe ve en geniş etki spektrumuna sahip antifungal ajan seçilmelidir		
Triazol veya kandin ile profilaksi	IFI'den şüphelenilmesi durumunda, L-AmB ile başlanmalıdır		

1. Vallejo C, Barberán J. Rev Esp Quimioter 2011;24(3):117—22;

2. De Pauw B, Viscoli C. J Antimicrob Chemother 2011;66:i55—8.

# Ampirik Tedavi alışmaları



VORICONAZOLE COMPARED WITH LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B  
FOR EMPIRICAL ANTIFUNGAL THERAPY IN PATIENTS WITH NEUTROPENIA  
AND PERSISTENT FEVER

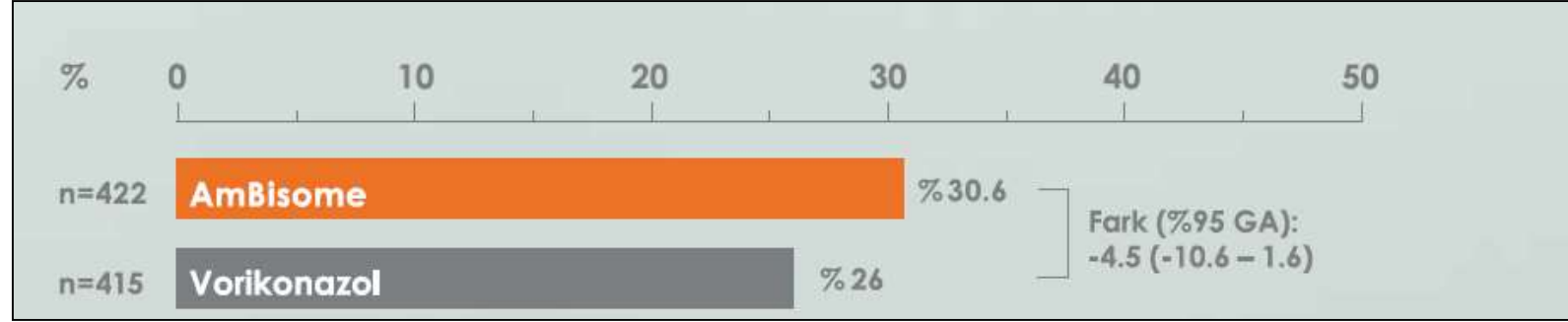
THOMAS J. WALSH, M.D., PETER PAPPAS, M.D., DREW J. WINSTON, M.D., HILLARD M. LAZARUS, M.D.,  
FINN PETERSEN, M.D., JOHN RAFFALLI, M.D., SAUL YANOVICH, M.D., PATRICK STIFF, M.D.,  
RICHARD GREENBERG, M.D., GERALD DONOWITZ, M.D., AND JEANETTE LEE, PH.D.,  
FOR THE NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES MYCOSES STUDY GROUP\*

Walsh et al, NEJM, 2002

**Liposomal Amfoterisin B vs Vorikonazol**

# Persistan ateş ve nötropenisi olan erişkin hastalarda **Liposomal Amfoterisin B** ile toplam başarı oranı %30.6'dır.<sup>1</sup>

Persistan ateşi ve nötropenisi olan hastalarda toplam başarı oranları (%)<sup>1</sup>



Persistan ateşi ve nötropenisi olan erişkin hastalarda yapılan Liposomal Amfoterisin B ve vorikonazolün tedavi başarısının değerlendirildiği açık-etiketli, prospektif, randomize, çok-merkezli çalışma (n=837).

Ortalama yaş vorikonazol grubu için 46.3 ve Liposomal Amfoterisin grubu için 45.0'dır.

Vorikonazol iv, birinci gün yükleme dozu olarak 12 saatte bir 6 mg/kg iki doz ve ardından 12 saatte bir 3 mg/kg bir idame dozu şeklinde devam edilmiştir (ya da 12 saatte bir 200 mg, ardından en az üç günlük intravenöz tedavi).

Liposomal Amfoterisin iv günde 3 mg/kg dozunda başlanmış ve devam edilmiştir. Fungal enfeksiyon kanıtları için protokolde tanımlanan kılavuzlara uyulduğunda, araştırmacıların vorikonazol dozunu 12 saatte bir iv 4 mg / kg ya da 12 saatte bir oral 300 mg.'ye ve Liposomal Amfoterisin dozunu günlük iv 6 mg/kg.'ye artırmasına izin verilmiştir. Toksik etkiler ortaya çıkarsa, Liposomal Amfoterisin dozunu günde 1.5 mg/kg'a düşürmeye izin verilmiştir.

*Vorikonazol, non-inferiorite için alt sınıra (-10.0) ulaşamamıştır<sup>1</sup> ve bu yüzden ampirik tedavi için onay alamamıştır.<sup>2</sup>*

1. Walsh TJ et al. N Engl J Med 2002;346(4):225-234.

2. Petrikos G, Skiada A. International Journal of Antimicrobial Agents. 2007; 30:108-117.

#### Çalışmanın sonlanım noktaları

Tedavi sonucu: Genel başarı oranı (beş komponentten oluşur).<sup>1</sup>

Tedavi şu kriterlerden beşi de karşılanırsa başarılı kabul edildi: Breakthrough fungal enfeksiyon olmaması; çalışma ilacına başlanmasından 7 gün sonra sağkalım; çalışma ilacının erken kesilmesinin olmaması; nötropeni döneminde ateşin çözümlenmesi; başlangıç noktasındaki herhangi bir fungal enfeksiyonun başarılı tedavisi<sup>1</sup>

# Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia

Thomas J. Walsh, M.D., Hedy Teppler, M.D., Gerald R. Donowitz, M.D., Johan A. Maertens, M.D.,

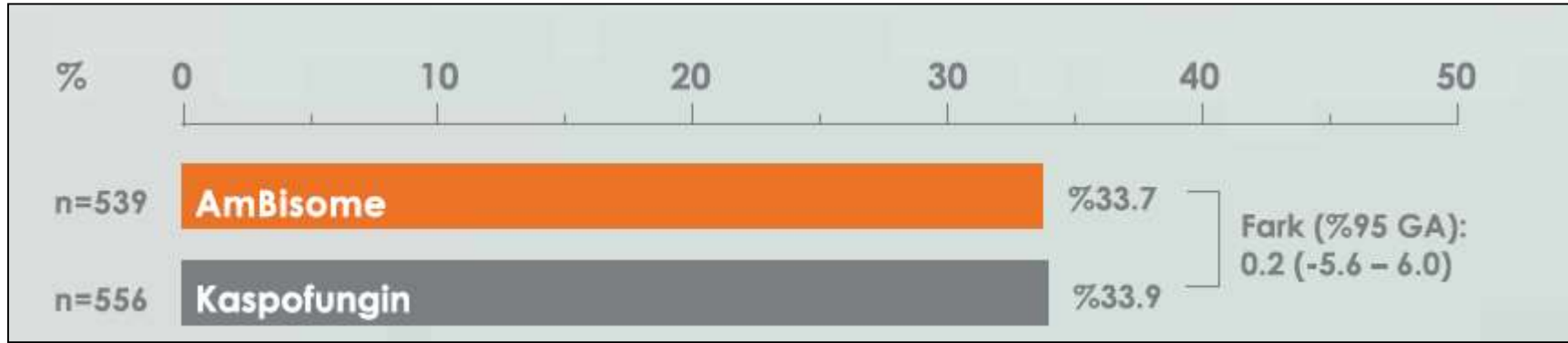
Walsh et al, NEJM, 2004

**Liposomal Amfoterisin B vs Caspofungin**

# L-AmB vs Caspofungin:

Walsh ve ark, 2004

## Başarı oranları<sup>1</sup>



L-AmB ve Kaspofungin ile benzer başarı oranları.

Adverse Olaylar	Caspofungin (N=564)	Liposomal Amphotericin B (N=547)	Difference (95% CI) <sup>¶</sup>	P Value
	percent of patients			
Nephrotoxicity <sup>†</sup>	2.6	11.5	-8.9 (-12.0 to -5.9)	<0.001
Infusion-related event <sup>‡</sup>	35.1	51.6	-16.4 (-22.2 to -0.7)	<0.001
Discontinuation of study therapy because of a drug-related adverse event	5.0	8.0	-3.1 (-6.0 to -0.02)	0.04
Any drug-related adverse event <sup>§</sup>	54.4	69.3	-14.9 (-20.5 to -9.2)	<0.001

- Nötropeni sırasında breakthrough oranları ve nötropeni sırasında ateşin çözümlenmesi AmBisome<sup>®</sup> ile kaspofungine oranla benzer bulunmuştur.<sup>1</sup>
- İnfüzyonla ilişkili olaylar, nefrotoksisite, herhangi bir ilaçla ilgili AO ve ilaçla ilgili AO nedeniyle tedaviyi bırakmada AmBisome<sup>®</sup> a kıyasla kaspofungin lehine anlamlı fark görülmüştür.<sup>1</sup>

# AMPIİRİK TEDAVİ

e16

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

**Table 29**  
Fever-driven ('empiric') approach

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

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



# Hematolojik Maligniteli Nötropenik Ateşi Olan Hastaların İnvazif Pulmoner Aspergilloz Yönünden Yönetimi

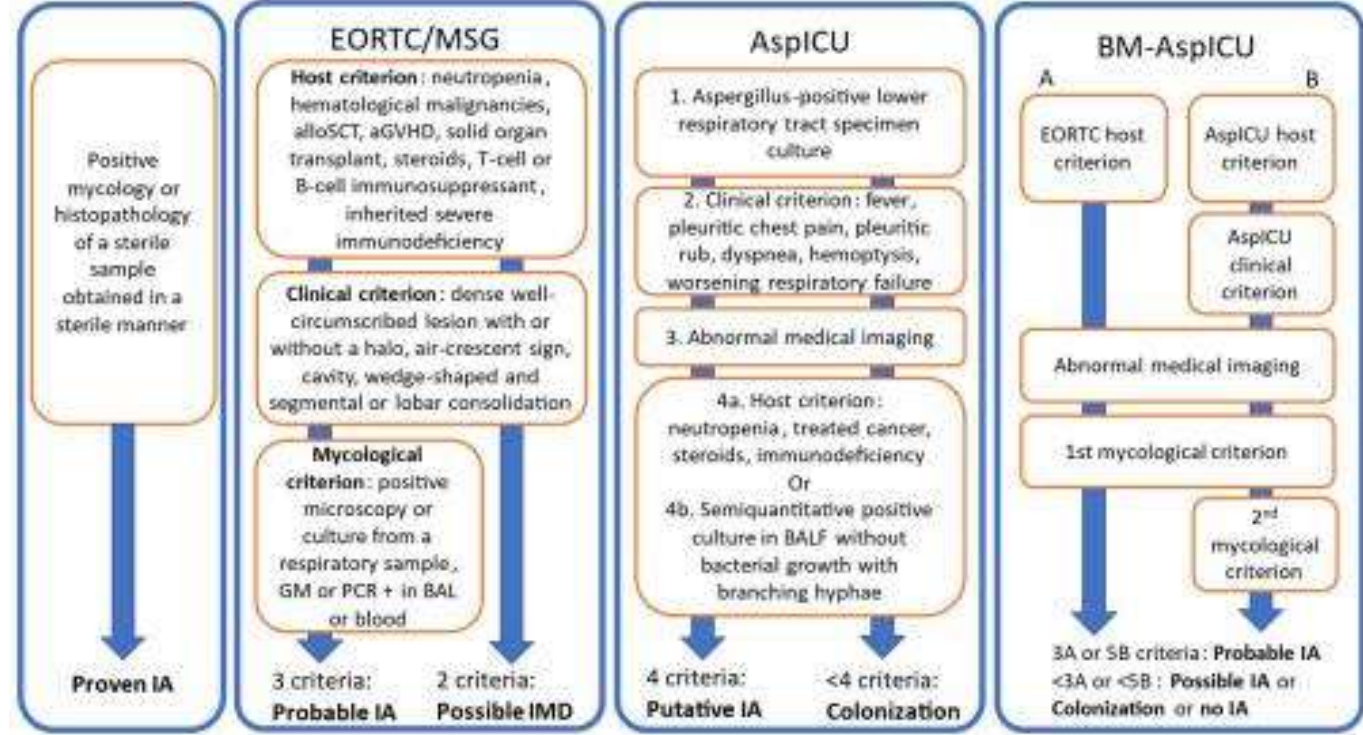


❑ Uluslararası literatürde bildirilen IA özelliklerinin heterojenliğiyle karşı karşıya kalan EORTC-MSG (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü/Mikoz Çalışma Grubu) uzmanları, 2002 yılı gibi erken bir tarihte, üç düzeyde tanı kesinliğinin belirlenmesine olanak tanıyan bir kriter sistemi yayınladılar

❑ 2008'de ve 2020 de tanımlarını güncelledi

❑ Bu sınıflamaya göre, **olası IFI** sadece immunsuprese hastalar için kullanılabilirken kanıtlanmış IFI immün sistemden bağımsız olarak herhangi bir hasta için geçerli olabilmektedir.

❑ (1,3)-beta-D glukon herhangi bir invaziv küf enfeksiyonunda mikolojik kriter kabul edilmemektedir



Küfün identifikasyonu yapılmazsa tanı IA yerine IMD olacaktır.

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

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

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



A microscopic image showing several clusters of spherical, brownish spores or conidia, each attached to a long, thin, yellowish-brown filamentous structure (hypha). The background is a soft, out-of-focus mix of red and orange tones. The central text is overlaid on a semi-transparent white rectangular area.

# **Breakthrough İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar**

## Breakthrough IFD:

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

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

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



# KÜFE ETKİLİ ANTIFUNGAL ALAN HASTALARDA BREAKTHROUGH İNVAZİV KÜF ENFEKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE YÖNETİMİ

blMI'nin zamanlaması nedir?

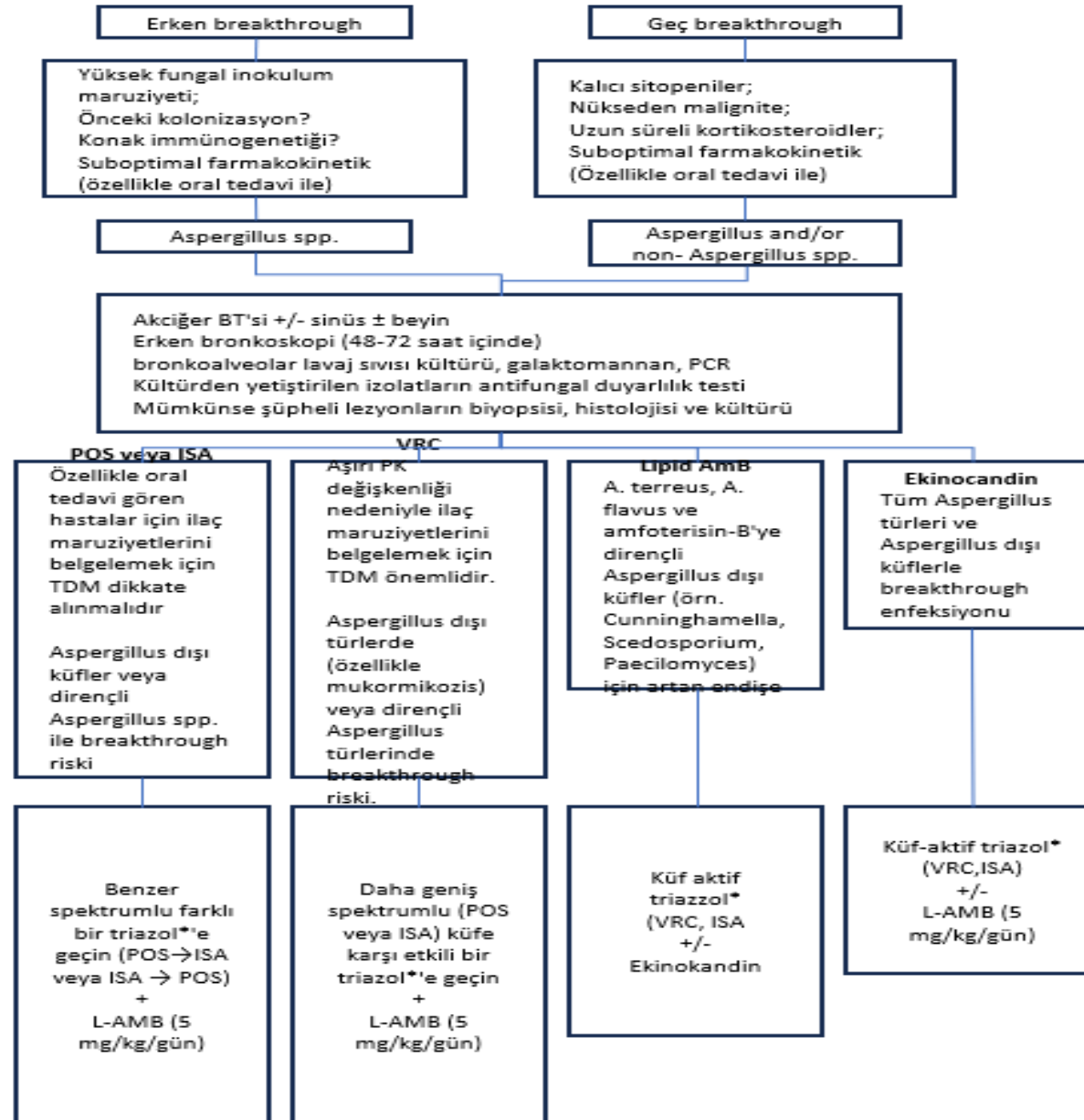
blMI'ye hangi konakçı ve diğer risk faktörleri katkıda bulunmuş olabilir?

blMI'nin en olası nedeni nedir?

blMI'nin tanısal çalışması nedir?

Antifungal tedavi breakthrough zamanında çalışmayı nasıl etkiler?

Daha kesin tanıya kadar ilk tedavi:



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

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

✓ Outcomes of Antifungal Prophylaxis in High-Risk Haematological Patients (AML under Intensive Chemotherapy): The SAPHIR Prospective Multicentre Study. *J. Fungi* **2020**, 6, 281.

✓ Chen, T.C.; Wang, R.C.; Lin, Y.H.; Chang, K.H.; Hung, L.Y.; Teng, C.J. Posaconazole for the prophylaxis of invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia: Is it still useful outside the clinical trial setting? *Ther. Adv. Hematol.* **2020**, 11, 2040620720965846.

Rausch, C.R.; DiPippo, A.J.; Jiang, Y.; DiNardo, C.D.; Kadia, T.; Maiti, A.; Montalban-Bravo, G.; Ravandi, F.; Kontoyiannis, D.P. Comparison of Mold Active Triazoles as Primary Antifungal Prophylaxis in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in the Era of Molecularly Targeted Therapies. *Clin. Infect. Dis.* **2022**, 75, 1503–1510.

✓ Yang, E.; Choi, E.J.; Park, H.S.; Lee, S.O.; Choi, S.H.; Kim, Y.S.; Lee, J.H.; Lee, J.H.; Lee, K.H.; Kim, S.H. Comparison of invasive fungal diseases between patients with acute myeloid leukemia receiving posaconazole prophylaxis and those not receiving prophylaxis: A single-center, observational, case-control study in South Korea. *Medicine* **2021**, 100, e25448.

✓ Hsu, A.; Matera, R.; Vieira, K.; Reagan, J.L.; Farmakiotis, D. Antifungal prophylaxis during 7 + 3 induction chemotherapy for acute myeloid leukemia is associated with improved survival, in a setting with low incidence of invasive mold infections. *Support. Care Cancer* **2021**, 29, 707–712.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Diğer bazı çalışmalarda sonuç vermemiştir.**

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

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

### ☐ Hedefe yönelik tedaviler:

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

# Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda İnvaziv Mantar Hastalıkları

Table 2. Studies reporting the incidence of invasive fungal diseases and/or the antifungal prophylaxis practice in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients (eight studies entirely on transplant recipients, six studies on immune-compromised hosts including allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients).

Reference Country	Study Design Study Period Study Population	Antifungal Prophylaxis Incidence of Invasive Fungal Diseases Therapeutic Drug Monitoring Type of Breakthrough Invasive Fungal Diseases	Clinical Outcome Risk Factors for Invasive Fungal Diseases Other Analysis/Considerations
Harrison N [86] Austria	Monocenter, retrospective; 2009–2013; 242 allo-HSCT recipients; Conditioning: MAC 41%, RIC 59%; Donor: 80% matched donor, 20% mismatched donor.	43% of patients (105/242) received AFP during aplasia (PSZ $n = 52$ , VCZ $n = 28$ , FCZ $n = 17$ ); <b>11.6% of patients (28/242) experienced a proven/probable IFD, 25/28 during the first year after HSCT;</b> Among cases of invasive candidiasis or IA (25/28), 56% (14/25) were without AFP, 16% (4/25) b-IA on FCZ, 28% (7/25) b-IFD on MAP; Not available; Proven IFDs: five IC (one <i>C. albicans</i> , two <i>C. glabrata</i> , one <i>C. krusei</i> , one <i>Candida spp.</i> ), three IA (one <i>A. fumigatus</i> , two <i>Aspergillus spp.</i> ); Probable IFDs: two IC (two <i>C. albicans</i> ), three <i>P. jirovecii</i> , three IA (one <i>A. fumigatus</i> , one <i>A. niger</i> , one <i>Aspergillus spp.</i> ), twelve IA with positive galactomannan antigen.	IFD was associated with a higher mortality rate compared to patients without IFD (48% vs. 25%, $p = 0.02$ ), and the higher mortality rate was even more pronounced for IA (62%, $p = 0.003$ ); Patients with IFD were admitted to the ICU more often (18/28, 64%) than patients without IFD (26/214, 12%); Intensified GVHD therapy ( $\geq 1$ mg/kg corticosteroids and basiliximab or etanercept) and TAM were associated with an increased risk for IFD and IA, while AFP was associated with a decreased risk; <ul style="list-style-type: none"><li>The median time from HSCT to IFD diagnosis was 8 days for IC, 36 days for IA and 319 days for pneumocystis pneumonia;</li><li>5.3% (6/113) of patients who received PSZ–AFP at any time during aplasia or post-engraftment developed a b-IFD, compared to 6.3% (4/64) of patients under FCZ.</li></ul>

- Geçtiğimiz on yılda, allo-HSCT alıcılarında IFD'ler ve AFP uygulamaları hakkında çok daha fazla çalışma yayınlanmıştır.
- IFD'ler açısından düşük-orta risk taşıyan alıcılar üzerinde yapılan bir Avusturya çalışmasında (bunların %59'u düşük yoğunluklu hazırlık rejimine tabi tutulmuş, %80 ninin uyumlu donörü vardı), nakil öncesi aşamada yalnızca %43'ü AFP almış ve hastaların **%11,6'sının** IFD geliştirdiğini bildirmiştir



# TEDAVİ

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

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

Vera Fortillo,<sup>1</sup> Silvio Ragozzino,<sup>2,3</sup> Elisavet Stavropoulos,<sup>2</sup> Coline El-Khoory,<sup>2</sup> Pierre-Yves Bochud,<sup>2</sup> Frederic Lamoth,<sup>2,4,5</sup> Nina Khanna,<sup>2,6</sup> and Discrepancy Noolytes,<sup>2,7</sup> for the Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS)

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland, <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, University Hospital of Basel, Basel, Switzerland, <sup>3</sup>Service of Infectious Diseases, Department of Medicine, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, <sup>4</sup>Institute of Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, <sup>5</sup>Institute of Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, and <sup>6</sup>Institute of Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

- Toplamda 73 IMI'si olan 71 hasta tanımlandı;
- 51'ine (%71,8) allojenik hematopoietik hücre nakli yapıldı.
- Enfeksiyonların çoğu invaziv aspergillozdu (IA; 49/71, %69), ardından mukormikoz (12, %16,9) ve diğer (12, %16,9) enfeksiyonlar geldi; 2 karma enfeksiyon vardı.
- **Ortalama tedavi süresi 227 gündü** (IQR, 115,5-348,5)
- IA'lı ve IA olmayan IMI'li hastalar arasında (P = .85) veya merkezlere göre (P = .92) AFT süresinde fark yoktu
- Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda tedavi süresi, nakil yapılmayan hastalara göre daha uzundu (P = .004)
- On altı hastada (%22,5) herhangi bir tedavi değişikliği yapılmadı.
- 55 hastada (%77,5) medyan 2 değişiklik gözlemlendi
- 165 değişikliğe yol açan 182 neden vardı ve bunlar klinik etkinlik (82/182, %44,5), toksisite (47, %25,8) ve lojistik nedenlerle (22, %12,1) ilişkiliydi; 32 değişiklikte (%18,8) hiçbir neden belgelenmedi

# İFi yönetiminde 10 altın kural

## REVIEW

### Challenges and research priorities to progress the impact of antimicrobial stewardship

Matteo Bassetti MD, PhD<sup>1,2,3</sup>, Daniele Roberto Giacobbe MD<sup>2,3</sup>, Antonio Vena MD, PhD<sup>1</sup>, Adrian Brink MMed<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases Clinic, Department of Medicine, University of Udine, Italy; <sup>2</sup>Infectious Diseases Unit, Ospedale Policlinico San Martino – IRCCS per l'Oncologia, University of Genoa, Largo R. Benzi, 10, 16132, Genoa, Italy; <sup>3</sup>Department of Health Sciences, DISSAL, University of Genoa, Genoa, Italy; <sup>4</sup>Division of Medical Microbiology, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

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



# SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER

"Of course I'll need to run some tests; but offhand I'd say it's some sort of fungus infection."