

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLAR

Dr. Yeliz Özdemir

İzmir Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği

TÜRKİYE
EKMUD

2006

TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ

- İnvaziv fungal enfeksiyonlar immünsupresif hastalarda önemli mortalite – morbidite sebebi
- Yeni patojenler ortaya çıkmakta
- Patojenlerin epidemiyolojisi değişmekte
- Predispozan faktörler değişmekte
- Antifungallere direnç

EPİDEMİYOLOJİ

Hematolojik malignitelerde invaziv fungal enfeksiyonların etiyolojisinde *Aspergillus spp.* ve *Candida spp.* türleri baskındır ve birlikte olguların yaklaşık %80'inden sorumludur; dağılım tedavi modalitesine ve zamana göre değişkenlik göstermektedir

2010 öncesi:

• ***Aspergillus spp.* > *Candida spp.***

2010 sonrası:

• ***Candida spp.* oranı artmış, bazı alt gruplarda *Aspergillus spp.*' yi geçmiştir**

Buna rağmen genel etiyolojik dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir zamansal fark saptanmamıştır

Antifungal Tedavi Endikasyonları

KLİNİK DURUM	TANIM
IFI riski var ancak belirti/bulgu/mikrobiyolojik belirteç yok	Profilaktik
Ateş>5 gün süren, antibiyotiklere yanıtız, mikrobiyolojik testler negatif	Ampirik
Pozitif galaktomannan veya toraks/sinüs BT uyumlu	Preemptif
Kanıtı IFI var	Hedefe yönelik

Antifungal Profilaksi

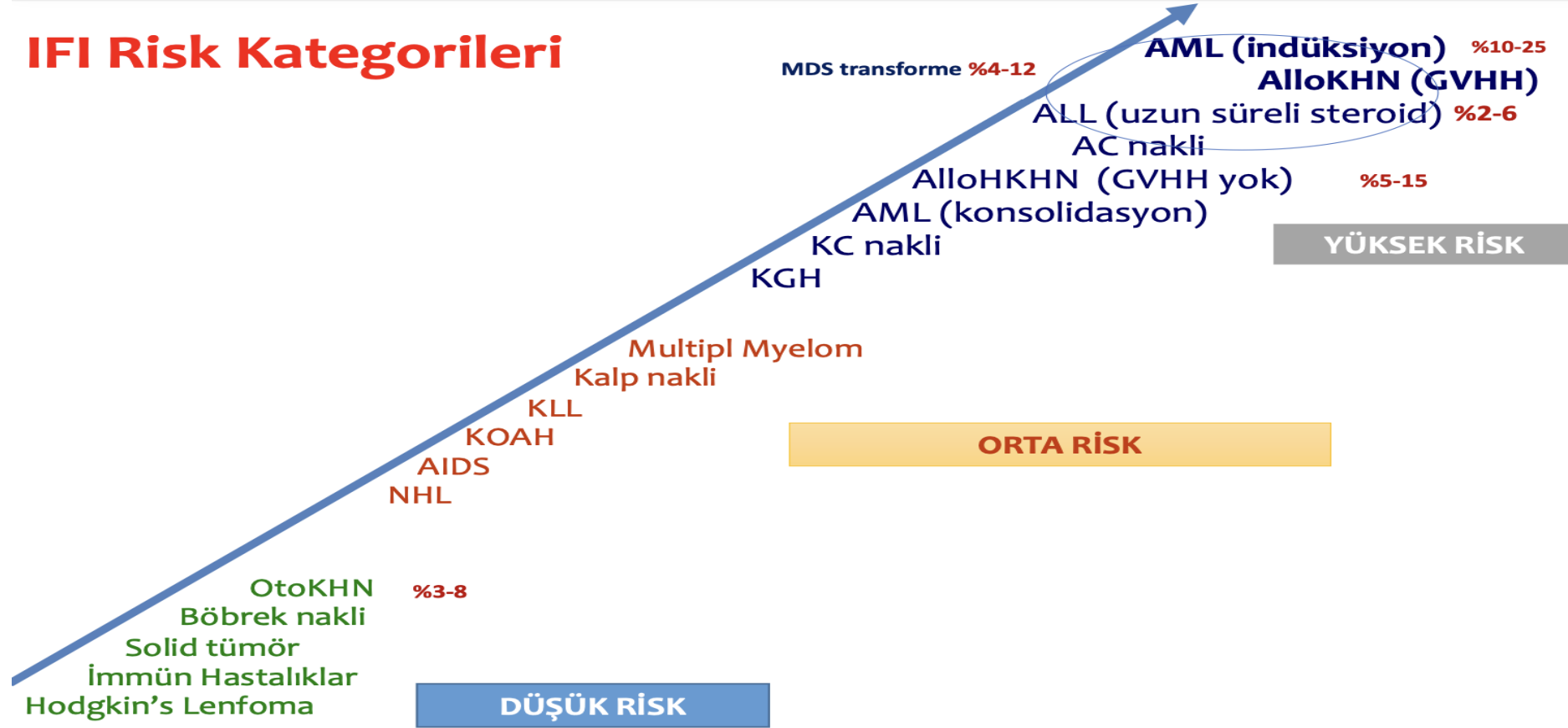
- Hangi hastalıklar/hastalar/rejimler için antifungal profilaksi gerekiyor?
- Profilaktik antifungal seçimi ne olmalıdır?

Hematolojik Malignitelerde IFI Riski

HASTA KAYNAKLI	HASTALIK KAYNAKLI	TEDAVİ KAYNAKLI	MANTARA MARUZİYET
->65 yaş -Yüksek komorbidite -Aktif sigara içiciliği -KOAİ -Immune polimorfizm	-Tam remisyon elde edilme riskinin düşük olması 7 günden uzun $neu < 500/mm^3$ -Lösemi durumu (Relaps/refrakter > indüksiyon > konsolidasyon) -İndüksiyon sonunda TR olmaması -15.Günde K.İ'nde blast bulunması	-$Neu < 100/mm^3$ >10 gün -Yüksek mukotoksik tedavi ->7 gün grade 3-4 mukozit	-Hepafiltreli odalar -İnşaat -Yüksek maruziyetli meslekler -Aspergillus öylüsü -Kandida kolonizasyonu

Pagano L, Blood Rev 2017

IFI Risk Kategorileri



Pagano et al, J Antimicrob Chemother, 2011
Herbrecht et al, Ann N Y Acad Sci. 2012

European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia

Johan A. Maertens^{1*}, Corrado Girmenia², Roger J. Brüggemann³, Rafael F. Duarte⁴, Christopher C. Kibbler⁵, Per Ljungman⁶, Zdeněk Rácl⁷, Patricia Ribaud⁸, Monica A. Slavin^{9,10}, Oliver A. Cornely^{11–13}, J. Peter Donnelly¹⁴ and Catherine Cordonnier^{15,16} on behalf of the European Conference on Infections in Leukaemia (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 Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN)

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

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

AML-MDS remisyon-indüksiyon sırasında posakonazol önerilmekte

European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia

Johan A. Maertens^{1*}, Corrado Girmenia², Roger J. Brüggemann³, Rafael F. Duarte⁴, Christopher C. Kibbler⁵, Per Ljungman⁶, Zdeněk Racil⁷, Patricia Ribaud⁸, Monica A. Slavin^{9,10}, Oliver A. Cornely^{11–13}, J. Peter Donnelly¹⁴ and Catherine Cordonnier^{15,16} on behalf of the European Conference on Infections in Leukaemia (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 Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN)

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

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

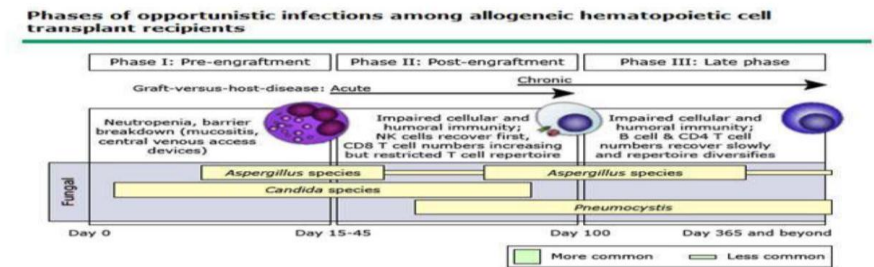
Table 5. ECIL recommendations on primary antifungal prophylaxis in adult allogeneic HSCT recipients: post-engraftment period

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

^aNo difference with placebo was seen in

^bIt is recommended to monitor serum c

Allojeneik kemik ilği naklinde engrafman öncesi flukonazol , engrafman sonrası posakonazol



EBV: Epstein-Barr virus; HHV6: human herpesvirus 6; PTLD: posttransplant lymphoproliferative disease. Reproduced from: Tomblin M, Chiller T, Hermann E, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:1143. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

UpToDate

SUPPLEMENT ARTICLE

Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2021

Benjamin W. Teh,^{1,2,3} Daniel K. Yeoh,^{2,3,4} Gabrielle M. Haeusler,^{1,2,3,5,6} Costas K. Yannakou,⁷ Shaun Fleming,⁸ Julian Lindsay^{2,3,9} and Monica A. Slavin,^{1,2,3,10} Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee*

¹Department of Infectious Diseases, and ³National Centre for Infections in Cancer, Peter MacCallum Cancer Centre, ²Sir Peter MacCallum Department of Oncology, University of Melbourne, ⁵Department of Infectious Diseases, Royal Children's Hospital, ⁷Department of Molecular Oncology and Cancer Immunology, Epworth Freemasons Hospital, Epworth HealthCare, ⁸Malignant Haematology and Stem Cell Transplantation Service, Alfred Health, and ¹⁰Immunocompromised Host Infection Service, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, ⁶Murdoch Children's Research Institute, Parkville, Victoria,

Risk Düzeyi	Risk Grupları	Önerilen Profilaksi	Öneri Gücü (SoR)	Kanıt Düzeyi (QoE)
Yüksek risk (İFH insidansı > %10)	• Nötrofil <0,1 ×10⁹/L ≥3 hafta - veya <0,5 ×10⁹/L ≥5 hafta (örn. allojenik HSCT) • Kortikosteroid >1 mg/kg prednizon eşdeğeri + nötrofil <1 ×10⁹/L ≥1 hafta • Kortikosteroid >2 mg/kg prednizon eşdeğeri ≥2 hafta • Uyumlu olmayan, akraba dışı veya kordon kanı allojenik HSCT • GVHH – yaygın veya ağır • AML – indüksiyon / reindüksiyon • ALL – indüksiyon / reindüksiyon • MDS	Birinci basamak: • Posakonazol Alternatif ajanlar: • Vorikonazol • İtrakonazol • Mikafungin • Lipozomal amfoterisin B • İzavukonazol	A	I
Düşük risk (İFH insidansı < %5)	• Otolog HSCT (örn. mukozit açısından yüksek riskli hastalar) • Allojenik HSCT (beklenen nötropeni <14 gün) • Lenfoma (örn. yoğun / doz-eskalasyonlu tedaviler)	Birinci basamak: • Flukonazol Alternatif ajanlar: • Ekinokandinler • İtrakonazol	B	II (bağlama bağımlı; allo-HSCT ortamında seviye I kanıt)
Çok düşük risk (İFH insidansı < %5, mukozit yok)	• Diğer lenfoproliferatif neoplaziler (örn. lenfoma için standart KT, miyelom için indüksiyon tedavisi, tedavi-naif KLL) • Diğer miyeloproliferatif neoplaziler • Solid tümörler için tedavi	Profilaksi önerilmez	B	II

Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2021

Benjamin W. Teh,^{1,2,3} Daniel K. Yeoh,^{2,3,4} Gabrielle M. Haeusler,^{1,2,3,5,6} Costas K. Yannakou,⁷ Shaun Fleming,⁸

Risk Grubu	Basamak	Antifungal Ajan	SoR	QoE	Yorumlar
Yüksek risk	Birinci basamak	Posakonazol (oral, tablet) • Yükleme: 1. gün 300 mg günde 2 kez• İdame: 300 mg/gün	A	I	Oral alım/emilim yetersizse intravenöz form ile profilaksiye devam edilebilir
	Alternatif ajanlar	Vorikonazol (oral veya IV) • 4 mg/kg, günde 2 kez	A	II	Karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi yüksek yan etki oranları; değişken CYP metabolizması
		Mikafungin (IV) • 100–150 mg/gün	B	II	Azoller kontrendike ise veya oral alım/emilim yetersizliğinde, nötropeni dönemlerinde kullanılabilir
		İtrakonazol (oral) • 200 mg, günde 2 kez	B	II	Diğer azollere kıyasla kullanımını destekleyen daha az güncel veri
		Lipozomal amfoterisin B (IV) • Haftada 3 kez 50–200 mg	B	II	İlaç–ilaç etkileşimi, yan etki veya oral alım/emilim sorunları nedeniyle azoller kontrendikeyse kullanılabilir
Düşük risk	Birinci basamak	İzavukonazol (oral) • 48 saat boyunca 200 mg günde 3 kez• Ardından 200 mg/gün	C	II	Kohort çalışmalarında yüksek İFH oranları bildirilmiştir; QTc uzaması gibi yan etkiler nedeniyle diğer azoller kontrendikeyse düşünülebilir
		Flukonazol (oral) • 200–400 mg/gün	A	I	—
		Ekinokandinler (IV) • Doz ajana göre değişir	A	II	—
	Alternatif ajanlar	İtrakonazol (oral) • 200 mg, günde 2 kez	A	II	—
Çok düşük risk	—	Profilaksi önerilmez	B	II	—



NCCN Guidelines Version 1.2021 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

Genel Enfeksiyon Riski	Hastalık / Tedavi Örnekleri	Önerilen Antifungal Profilaksi	Süre
Orta–Yüksek Risk	ALL (Akut Lenfoblastik Lösemi)	Düşünülebilir: • Flukonazol veya bir ekinokandin• Amfoterisin B ürünleri (<i>Kategori 2B</i>)	Genellikle nötropeni düzelinceye kadar
	MDS (nötropenik)	Düşünülebilir: • Posakonazol (<i>Kategori 1</i>)• Vorikonazol, flukonazol, bir ekinokandin veya amfoterisin B (<i>tümü Kategori 2B</i>)	Genellikle nötropeni düzelinceye kadar
	AML (nötropenik)	Düşünülebilir: • Posakonazol (<i>Kategori 1</i>)• Vorikonazol, flukonazol, bir ekinokandin veya amfoterisin B (<i>tümü Kategori 2B</i>)	Genellikle nötropeni düzelinceye kadar
	Otolog HCT + mukozit	Düşünülebilir: • Flukonazol veya bir ekinokandin (<i>her ikisi Kategori 1</i>)	Genellikle nötropeni düzelinceye kadar
	Otolog HCT – mukozit yok	Profilaksi verilmemesi önerilir (<i>Kategori 2B</i>)	Uygulanmaz (N/A)
	Allojenik HCT (nötropenik)	Düşünülebilir: • Flukonazol veya bir ekinokandin (<i>Kategori 1</i>)• Vorikonazol, posakonazol veya amfoterisin B (<i>tümü Kategori 2B</i>)	Nötropeni boyunca devam
	Belirgin GVHH + immünsüpresif tedavi	Düşünülebilir: • Posakonazol (<i>Kategori 1</i>)• Vorikonazol, ekinokandin veya amfoterisin B (<i>tümü Kategori 2B</i>)	Belirgin GVHH düzelene kadar

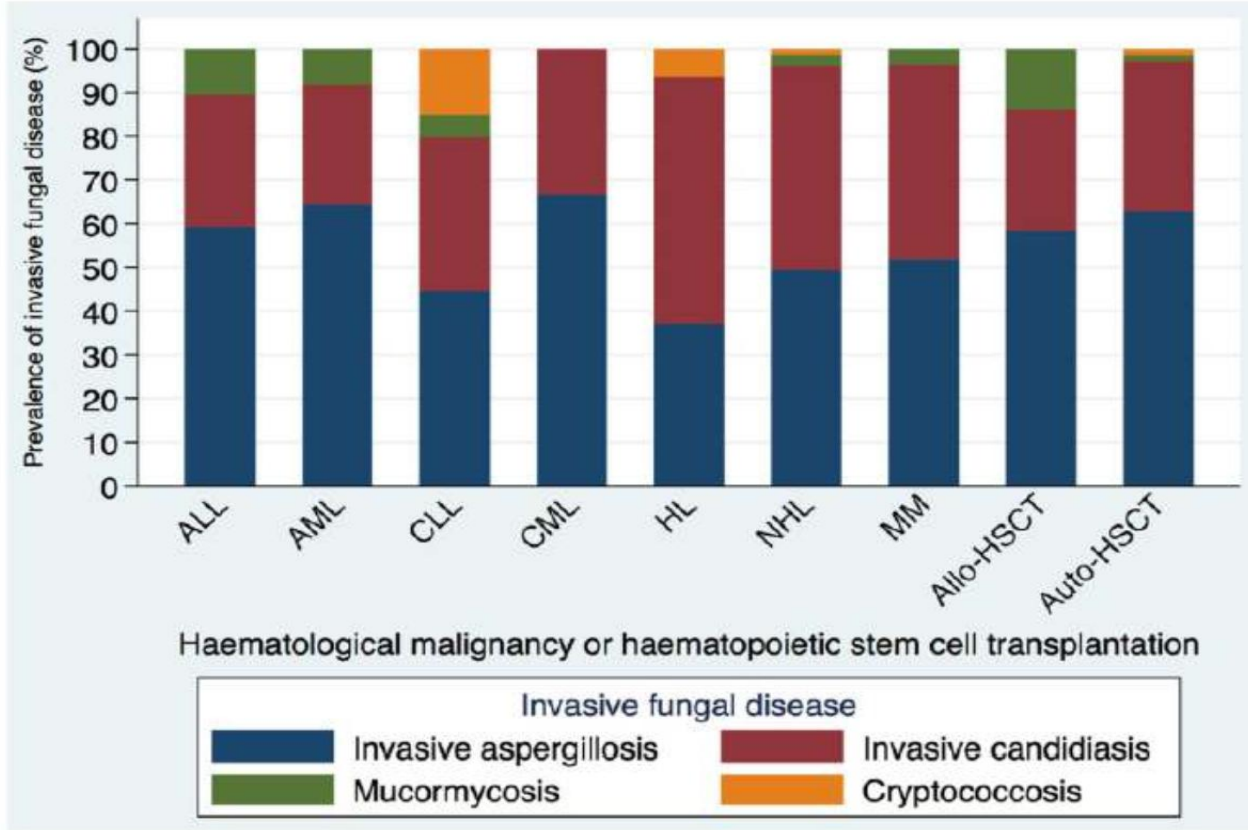
Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)

ECIL 2025 – Primer Antifungal Profilaksi Önerileri

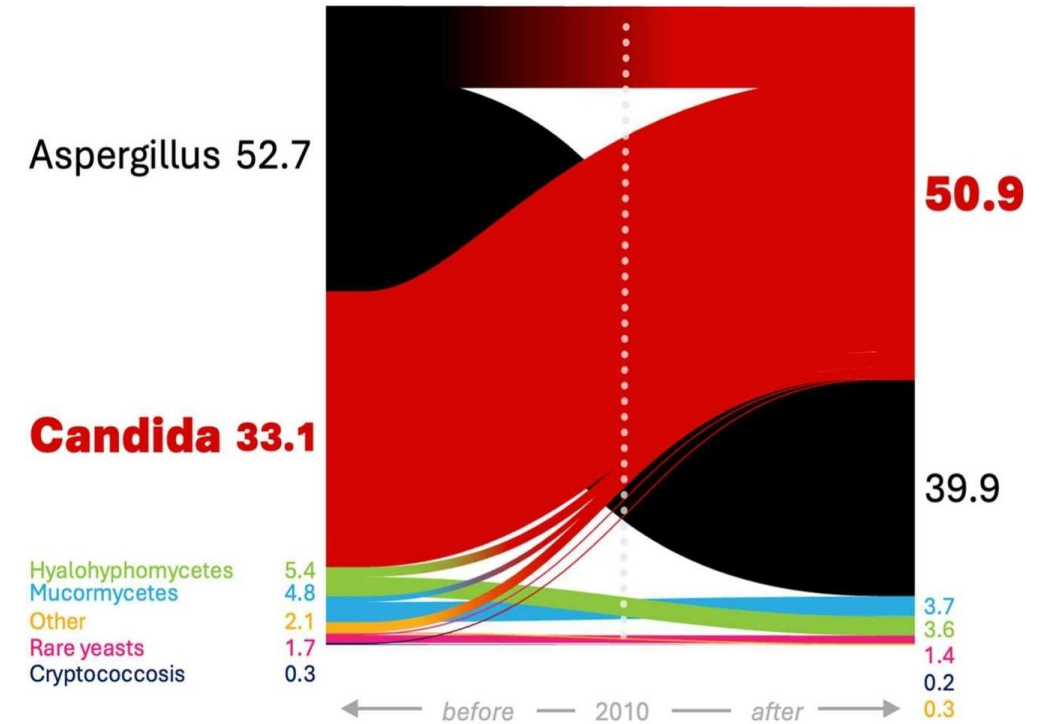
5-6

	Hematolojik durum	Profilaksi	Önerilen ilaç
Posa	AML – İndüksiyon / Reindüksiyon	✓ ÖNERİLİR	Posakonazol
Itraci	Yüksek risk MDS (AML-benzeri KT)	✓ ÖNERİLİR	Posakonazol
2.5-7	Azacitidine alan int./yüksek risk MDS	⚠ SEÇİLMİŞ OLGUDA	Posakonazol (ilk 4 kür)
Voric	Allo-HSCT – Pre-engraftment (yüksek risk)	✓ ÖNERİLİR	Posakonazol
Mica	Allo-HSCT – GVHH + steroid	✓ ÖNERİLİR	Posakonazol
Casp	Allo-HSCT (alternatif)	⚠ SEÇİLMİŞ OLGUDA	İzavukonazol
Lipos	CAR-T (yüksek risk)	✓ ÖNERİLİR	Anti-küf profilaksi
Aero	CAR-T (düşük risk)	⚠ SEÇİLMİŞ OLGUDA	Flukonazol
Flucc	CLL (BTKi / venetoklaks dahil)	✗ RUTİN DEĞİL	—
Isavl	NHL	✗ RUTİN DEĞİL	—
Afte	ALL – Vincristine içeren KT	✗ KARŞI	(Azoller önerilmez)
a No	ALL – Sadece TKI	✗ ÖNERİLMEZ	—
b It i	CML / MPN (ruxolitinib dahil)	✗ ÖNERİLMEZ	—
c Isa	Hodgkin lenfoma	✗ ÖNERİLMEZ	—
	Multiple myeloma	✗ ÖNERİLMEZ	—
	Otolog HSCT	✗ RUTİN DEĞİL	(Candida için seçilmiş olgu)

Hematolojik malignitelerde fungal enfeksiyonların sıklığı



Valentine et al. ; BMC Infectious Diseases(2019) 19:274



Popova et al. ; J Infect Public Health. 2025.

Aspergillus enfeksiyonları

- Aspergilloz, hematolojik maligniteleri olan ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) alıcılarında en sık görülen invaziv küf enfeksiyonu
- Dünyada her yıl yaklaşık 250.000 olgu
- Mortalite %30-85, erken tedavi ile %50'nin altına iniyor
- 300'den fazla tür, en sık görülenler; *A. fumigatus* (%60-92) ve *A. flavus*

Aspergillus enfeksiyonları- Tanı

- Kesin tanı: Kültürde üreme/ histopatoloji
- Radyolojik görüntüleme; nodül, kavite, halo işareti
- Galaktomannan ag: Serum galactomannan > 0.5 ODI, BAL galactomannan ≥ 1.0 ODI
- PCR; Aspergillus tanısında (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*) plazma, serum, BOS, solunum salgıları veya doku örneklerinde

ECIL-6 İnvaziv Aspergilloz Tedavi Önerileri

Antifungaller	Öneri düzeyi	Yorumlar
Vorikonazol	A I	Günlük doz: 2x6 mg / kg gün 1 sonra 2x4 mg / kg (oral terapi ile başlama: C III)
İsavuconazole	A I	Vorikonazol kadar etkilidir ve daha iyi tolere edilir
Lipozomal amfoterisin B	B I	Günlük doz: 3 mg / kg
Amfoterisin B lipid kompleksi	B II	Günlük doz: 5 mg / kg
Amfoterisin B koloidal dispersiyon	C I	D-AmB'den daha etkili değil fakat daha az nefrotoksik
Kaspofungin	C II	
İtrakonazol	C III	
Vorikonazol + anidulafungin kombinasyonu	C I	
Diğer kombinasyonlar	C III	
Kullanıma karşı tavsiye Amfoterisin B deoksikolat	A I	Daha az etkili ve daha toksik

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Hastalık	Primer	Alternatif	Yorumlar
İnvaziv pulmoner aspergilloz (IPA)	Vorikonazol (Yükleme: 12 saatte bir 6 mg / kg IV 1 gün, bunu takiben her 12 saatte 4 mg / kg IV; Oral tedavi her 12 saatte bir 200-300 mg)	Başlangıç: Lipozomal AmB (3-5 mg / kg / gün IV), İsavuconazol 200 mg her 8 saatte 6 doz, daha sonra günde 200 mg Kurtarma: ABLC (5 mg / kg / gün IV), Kaspofungin (70 mg / gün IV 1 gün sonra 50 mg / gün IV), Mikafungin (100-150 mg / gün IV), Posakonazol (oral süspansiyon: 200 mg TID, tablet: günde 300 mg BID, daha sonra günde 300 mg, IV: 300 mg BID, günde 1, daha sonra günde 300 mg, İtrakonazol süspansiyonu (her 12 saatte 200 mg PO)	Başlangıç kombinasyon tedavisi rutin olarak önerilmemektedir; kurtarma tedavisi için başka bir ilacın eklenmesi veya başka bir ilaç sınıfına geçilmesi, bireysel hastalarda düşünülebilir Pediatrik hastalarda vorikonazol ve kaspofungin için dozaj yetişkinlerden farklıdır; Anidulafungin ile sınırlı klinik deneyim bildirilmiştir; Pediatrik hastalarda posakonazol dozajı tanımlanmamıştır

- Klinik ve radyolojik bulgular düzelinceye kadar, minimum 6-12 hafta

Kandida enfeksiyonları

- *Candida* spp. en sık İFi etkeni, hematolojik malignitelerde 2.sırada
- Dünyada yılda yaklaşık 700.000 olgu, 50.000'den fazla ölüm
- Mortalite %29-76
- En sık gözlenen türler; *Candida albicans* (%46.9) ve *Candida glabrata* (%18.7)
- *Candida glabrata*' da ekinokandin direnci ortaya çıkmakta
- Vorikonazol ve posakonazol ile *Candida glabrata* her iki antifungal ajanla da baskın tür iken, posakonazol ile ortaya çıkan vakalar arasında *Candida parapsilosis* belirgin şekilde daha sık görülmekte

Kandidemi Tedavi

Antifungal tedavi	Genel Hasta	Hematolojik Malignensi
Mikafungin	A I	A II
Anidulafungin	A I	A II
Kaspofungin	A I	A II
Lipozomal amfoterisin B	A I	A II
Amfoterisin B lipid kompleksi	B II	B II
Amfoterisin B kolloidal dispersiyon	B II	B II
Amfoterisin B deoksikolat	C I	C II
Fluconazole	A I	C III
Voriconazole	A I	B II
Kateterin çıkarılması	A II	B II

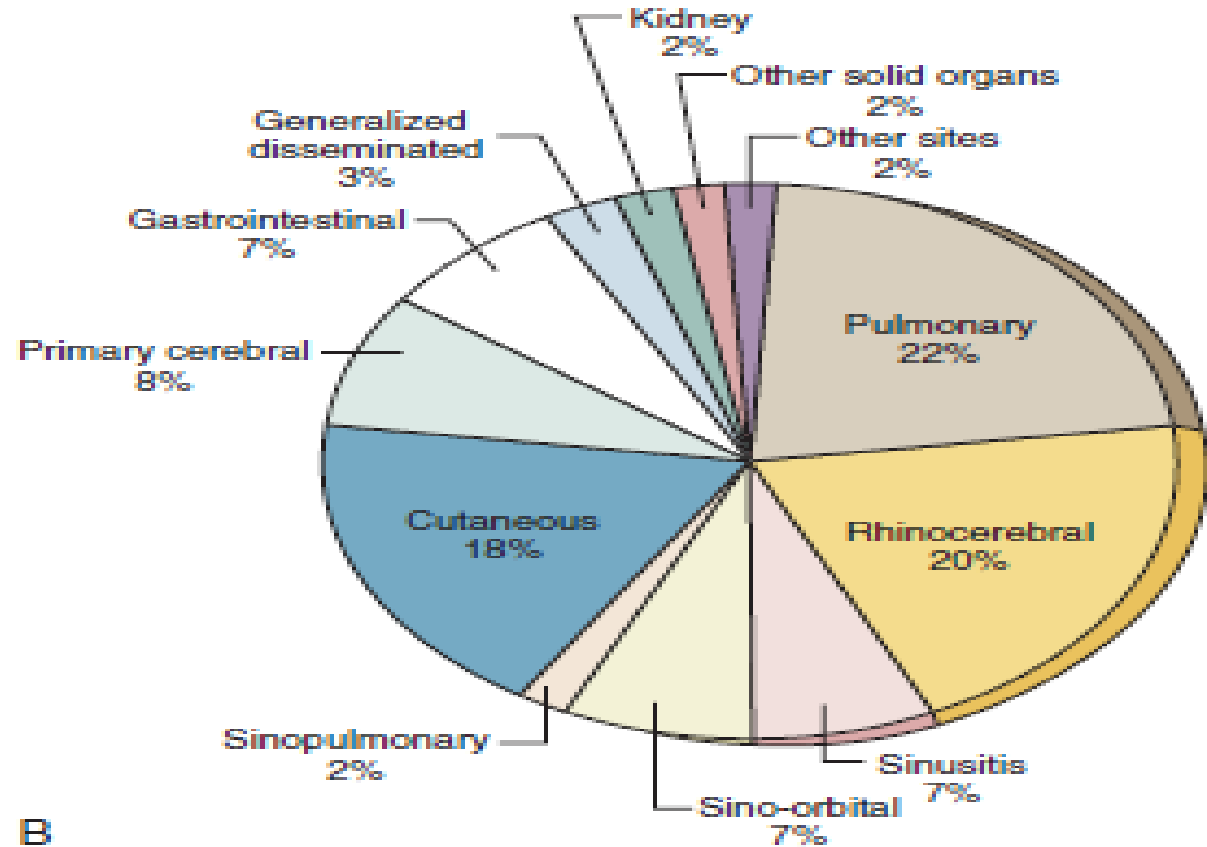
Kandidemi Tedavi

Candida türleri		Genel hasta		Hematolojik hastalar
C. albicans	Ekinokandinler	A I	Ekinokandinler	A II
	Flukonazol	A I	Flukonazol	C III
	Lipozomal Amfoterisin B	A I	Lipozomal Amfoterisin B	B II
	Amfoterisin B Lipid Komp.	A II	Amfoterisin B Lipid Komp.	B II
	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	A II	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II
	Amfoterisin B Deoksikolat	C I	Amfoterisin B Deoksikolat	C II
C. glabrata	Ekinokandinler	A I	Ekinokandinler	A II
	Lipozomal Amfoterisin B	B I	Lipozomal Amfoterisin B	B II
	Amfoterisin B Lipid Komp.	B II	Amfoterisin B Lipid Komp.	B II
	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II
	Amfoterisin B Deoksikolat	C I	Amfoterisin B Deoksikolat	C II
C. krusei	Ekinokandinler	A II	Ekinokandinler	A III
	Lipozomal Amfoterisin B	B I	Lipozomal Amfoterisin B	B II
	Amfoterisin B Lipid Komp.	B II	Amfoterisin B Lipid Komp.	B II
	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II	Amfoterisin B Kolloidal Dis.	B II
	Amfoterisin B Deoksikolat	C I	Amfoterisin B Deoksikolat	C II
Orale geçiş	Vorikonazol	B I	Vorikonazol	C III
C. parapsilosis	Flukonazol	A II	Flukonazol	A III
	Ekinokandinler	B II	Ekinokandinler	B III

Mukormikoz

En sık görülen klinik formlar;

- Rino-orbito-serebral (%42)
- **Pulmoner(%22)**
- Kutanöz
- Dissemine
- Gastrointestinal (mide en sık, kolon), renal, izole SSS tutulumu



Rino-orbito-serebral Mukormikoz

Orbital mucormycosis in a diabetic following an automobile accident



1970- 1993 literatürde yayınlanan
208 rino-orbital-serebral mukormikoz vakası

- Ateş %44
- Nazal ülser veya nekroz %38
- Periorbital ödem veya yüz ödemi %34
- Görmede azalma %30
- Oftalmopleji %29
- Sinüzit %26
- Baş ağrısı %25



Reproduced with permission from: Kauffman CA. Opportunistic fungal infections. In:

Etken sıklıkla; R. oryzae

Pulmoner mukormikoz

- İnhalasyonla sporların bronşiyollere ve alveollere ulaşmasından sonra ortaya çıkar, hızla ilerler
- Pnömoni, enfarktüs ve nekroz ile sonuçlanır
- Komşuluk yoluyla mediasten ve kalp, hematojen yolla (disseminasyon) diğer organlara yayılım
- Ateş-hemoptizi (masif olabilir)



Volume 30, Issue 6

Zygomycosis in the 1990s in a Tertiary-Care Cancer Center ^{FREE}

Dimitrios P. Kontoyiannis , Verena C. Wessel, Gerald P. Bodey, Kenneth V. I. Rolston

Clinical Infectious Diseases, Volume 30, Issue 6, June 2000, Pages 851–856,

<https://doi.org/10.1086/313803>

Published: 01 June 2000 **Article history ▼**

Hematolojik malignitesi olan 24 mukormikoz olgusu;

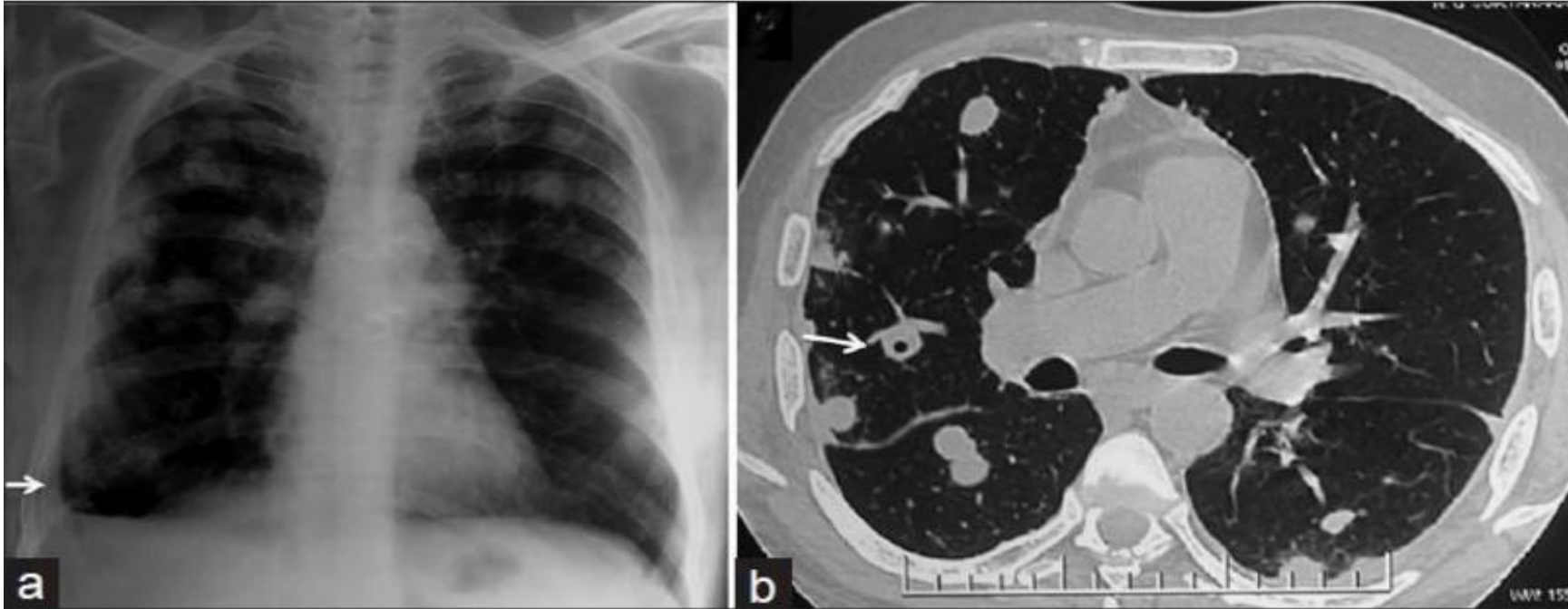
- %71'inde pulmoner tutulum, sadece birinde rino-orbital-serebral tutulum
- Otopsi yapılan 12 hastanın 7'sinde pulmoner tutulumu ek olarak dissemine hastalık

Pulmoner Mukormikoz

- Pulmoner mukormikoz tanısı zor; klinik diğer anjiyoinvaziv küflere bağlı pnömoni ile benzer
- Klinik bulguları olan yüksek riskli bir hastada, solunum kültürlerinden (balgam, BAL) mukormikoz izole edilmesi
- Organizmanın dokuda gösterilmesi gerektiğinden kesin tanı koymak zor
- Tanıyı desteklemek için sıklıkla görüntüleme yöntemleri kullanılır

Pulmoner Mukormikoz

PA-AC ve Toraks BT; fokal konsolidasyon, kitle, plevral efüzyon, veya multipl nodüller



Pulmoner Mukormikoz

- Halo işareti (bir nodülü çevreleyen buzlu cam alanları) anjiyoinvaziv mantarların özelliği



Pulmoner Mukormikoz

- İmmünesupresif konaklarda bir konsolidasyon halkası ile çevrili odak buzlu cam alanı olan **ters halo işareti** de bildirilmiş (Mukormikozis)



Table 9. ECIL-6 recommendations for first-line therapy of mucormycosis.

	Grade	Comments
Management includes antifungal therapy, surgery and control of underlying conditions	A II	Multidisciplinary approach is required
Antifungal therapy		
Amphotericin B deoxycholate	C II	
Liposomal amphotericin B	B II	Daily dose: 5 mg/kg. Liposomal amphotericin B should be preferred in CNS infection and/or renal failure
Amphotericin B lipid complex	B II	
Amphotericin B colloidal dispersion	C II	
Posaconazole	C III	No data to support its use as first-line treatment. Alternative when amphotericin B formulations are absolutely contraindicated.
Combination therapy	C III	
Control of underlying condition	A II	Includes control of diabetes, hematopoietic growth factor if neutropenia, discontinuation/tapering of steroids, reduction of immunosuppressive therapy
Surgery		
Rhino-orbito-cerebral infection	A II	
Soft tissue infection	A II	
Localized pulmonary lesion	B III	
Disseminated infection	C III	Surgery should be considered on a case by case basis, using a multi-disciplinary approach
Hyperbaric oxygen	C III	
Recommendation against use		
Combination with deferasirox	A II	

CNS: central nervous system.

Table 10. ECIL-6 recommendations for salvage and maintenance therapy of mucormycosis.

	Grade	Comments
Salvage therapy		
Management includes antifungal therapy, control of underlying disease and surgery	A II	
Posaconazole	B II	
Combination of lipid amphotericin B and caspofungin	B III	
Combination of lipid amphotericin B and posaconazole	B III	
Maintenance therapy		
Posaconazole	B III	Overlap of a few days with first-line therapy to obtain appropriate serum levels. Monitoring of serum levels might be indicated ^a

^aBoth comments apply to the oral solution but may not apply to the solid oral formulation.

Mukormikoz Tedavi



HHS Public Access

Author manuscript

Lancet Infect Dis. Author manuscript; available in PMC 2021 November 01.

Published in final edited form as:

Lancet Infect Dis. 2019 December ; 19(12): e405–e421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3.

REVIEW | VOLUME 19, ISSUE 12, E405–E421, DECEMBER 01, 2019

Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

Oliver A Cornely, MD • Ana Alastruey-Izquierdo, PhD • Dorothee Arenz, PhD • Sharon C A Chen, PhD • Eric Dannaoui, MD • Bruno Hochhegger, MD • et al. [Show all authors](#)

Published: November 04, 2019 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)



Cerrahi: Erken aşamada cerrahi debridman önemli, gerektiğinde debridman ve rezeksiyon tekrarlanmalı

Antifungal Tedavi:

- İlk tercih: liposomal amfoterisin B 5–10 mg/kg/gün
- Renal transplant hastaları ve SSS tutulumunda 10 mg/kg/gün, diğer gruplarda 5 mg/kg/gün başarılı
- liposomal amfoterisin B dozu arttıkça tedavi cevabı artmakta ancak >10mg/kg/gün serum konsantrasyonu değişmiyor
- Nefrotoksisite gelişirse doz azaltılmalı (<5mg/kg/gün olmayacak şekilde)

Mukormikoz Tedavi

REVIEW | VOLUME 19, ISSUE 12, E405-E421, DECEMBER 01, 2019

Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

Oliver A Cornely, MD   • Ana Alastruey-Izquierdo, PhD • Dorothee Arenz, PhD • Sharon C A Chen, PhD • Eric Dannaoui, MD • Bruno Hochhegger, MD • et al. [Show all authors](#)

Published: November 04, 2019 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)

 Check for updates



HHS Public Access

Author manuscript

Lancet Infect Dis. Author manuscript; available in PMC 2021 November 01.

Published in final edited form as:

Lancet Infect Dis. 2019 December ; 19(12): e405–e421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3.

Antifungal Tedavi:

- Klasik amfoterisin B toksisite nedeniyle önerilmiyor
- Isavukonazol ve Posakonazol
 - Liposomal amfoterisin B'ye yanıt veren hastalarda hastalık kontrol altına alındıktan sonra de-eskalasyon tedavisine geçişte
 - Liposomal amfoterisin B'ye yanıt vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda kurtarma tedavisi olarak (tedavi yanıtı:%60)

Mukormikoz Tedavi



HHS Public Access

Author manuscript

Lancet Infect Dis. Author manuscript; available in PMC 2021 November 01.

Published in final edited form as:

Lancet Infect Dis. 2019 December ; 19(12): e405–e421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3.

REVIEW | VOLUME 19, ISSUE 12, E405–E421, DECEMBER 01, 2019

Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

Oliver A Cornely, MD • Ana Alastruey-Izquierdo, PhD • Dorothee Arenz, PhD • Sharon C A Chen, PhD • Eric Dannaoui, MD • Bruno Hochhegger, MD • et al. [Show all authors](#)

Published: November 04, 2019 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)



Antifungal Kombinasyon Tedavi:

- Hayvan deneylerinde kombine tedavi kür ve sağkalım oranlarını artırmakta
- Bazı hasta serileri umut vadediyor, ancak kesin veri yok
- Polyen+azol (ısavukonazol/posakonazol) veya polyen+ekinokandin kullanılabilir

Mukormikoz Antifungal Tedavi Süresi

- Enfeksiyonun semptom ve bulguları gerileyip klinik ve radyolojik düzelme olana kadar tedaviye devam edilmeli
- Immunsupresif hastalarda immunsupresyon ortadan kalkıncaya kadar, mümkün değilse ömür boyu tedavi verilebilir
- Hiperbarik oksijen tedavisi ve liposomal amfoterisin B ile lokal yıkama uygulanabilir

Mukormikoz Antifungal Tedavi

Posakonazol ; İlk gün 2X300 mg, idame 1x300 mg

- Tedavinin 1.haftasında serum konsantrasyonu bakılması önerilir
- Etkin tedavi için >1 mcg/mL
- Uygun serum ilaç konsantrasyonlarını elde etmek için öncesinde en az 5 gün primer tedavi ile birlikte verilmeli

Breakthrough Invasive Fungal Infections in Patients With High-Risk Hematological Disorders Receiving Voriconazole and Posaconazole Prophylaxis: A Systematic Review

- 300 çalışma
- Baskın Patogen: *Candida* spp.
- Profilaksiye gözlenn posakonazole
- Nedenleri: ölçüde Muk çok daha ya yetersiz ilaç
- Klinik Sonu verici bir yü antifungal s ampirik ted monoterap

Table 4. Therapeutic Antifungal Agents Utilized in Treating Breakthrough Invasive Fungal Infection Cases (n = 244)

Treatment Characteristics	No. (%)		
	All IFIs (n = 244)	Molds (n = 205)	Yeasts (n = 37)
Antifungal class			
Class switch, azole discontinued	150 (62)	118 (58)	32 (86)
Class switch, azole continued	49 (20)	46 (22)	3 (8)
No class switch (azole only)	45 (18)	41 (20)	2 (5)
No. of agents			
Monotherapy	177 (73)	144 (70)	31 (84)
2 agents	61 (25)	55 (27)	6 (16)
3 agents	6 (2)	6 (3)	0 (0)

Abbreviation: IFI, invasive fungal infection.

s (20%),
turmaktadır.

hemli farklılıklar
a sık görülürken,
a yaygındır.

: Direnç, büyük
na (%20,7) göre
n fazlasında

5 gibi endişe
farklı bir
ukormikoz için
din

İLAÇ DÜZEY TAKİBİ

- Posakonazol, vorikonazol, itrakonazol için önerilmekte
- Posakonazol kararlı serum seviyesine 7-10 gün, profilaktik düzey $>0,7 \mu\text{g/ml}$, tedavi düzeyi $>1 \mu\text{g/ml}$
- Vorikonazol; kararlı serum seviyesine 4-7 gün, profilaktik düzey $>0,5 \mu\text{g/ml}$, tedavi düzeyi $>1 \mu\text{g/ml}$ ($1-5.5 \mu\text{g/ml}$)
- İtrakonazol kararlı serum seviyesine 4-7 gün, profilaktik düzey $>0,5 \mu\text{g/ml}$, tedavi düzeyi $>1 \mu\text{g/ml}$

İlaç etkileşimleri

Triazoller arasında **CYP3A4** inhibisyon gücü

Triazol	CYP3A4 etkisi	Klinik anlam
Ketokonazol	? Çok güçlü inhibitör	“Altın standart” inhibitör, artık sistemik kullanılmaz
İtrakonazol	? Güçlü	QT uzaması, statin/takrolimus toksisitesi
Posakonazol	? Güçlü	Takrolimus/siklosporin dozu artar
Vorikonazol	? Orta–güçlü	Ayrıca CYP2C19 inhibisyonu yapar
Flukonazol	? Zayıf–orta	Doza bağımlı
İzavukonazol	? Görece zayıf	Etkileşim profili daha “temiz”

- www.fungalpharmacology.org
- www.antifungalinteractions.org

Marisa H. Miceli, Carol A. Kauffman, Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent, *Clinical Infectious Diseases*, doi.org/10.1093/cid/civ571

Brüggemann, Roger J M et al. “Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents.” *Clinical infectious diseases*, doi:10.1086/598327

Pneumocystis jirovecii

- Sistemik profilaksi verilmediğinde, akut lenfoblastik lösemi veya lenfoproliferatif hastalıkları olan hastaların %40'ı etkilenir.

J Antimicrob Chemother 2016; **71**: 2397–2404
doi:10.1093/jac/dkw157 Advance Access publication 12 May 2016

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

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

Johan Maertens¹, Simone Cesaro², Georg Maschmeyer³, Hermann Einsele⁴, J. Peter Donnelly⁵, Alexandre Alanio⁶, Philippe M. Hauser⁷, Katrien Lagrou⁸, Willem J. G. Melchers⁹, Jannik Helweg-Larsen¹⁰, Olga Matos¹¹, Stéphane Bretagne⁶ and Catherine Cordonnier^{12*} on behalf of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5†), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN)

J Antimicrob Chemother 2016; **71**: 2405–2413
doi:10.1093/jac/dkw158 Advance Access publication 12 May 2016

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients

Georg Maschmeyer¹, Jannik Helweg-Larsen², Livio Pagano³, Christine Robin^{4,5}, Catherine Cordonnier^{4,5*} and Peter Schellongowski^{6,7} on behalf of the 6th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6†), 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 LeukemiaNet (ELN)

Pneumocystis jirovecii

P. jirovecii immünyetmezliği olan hastalarda pnömoni tablosuna neden olan **atipik bir mantar**

- Fungal kültürlerde ürememesi
- Bazı antiparazitik ilaçlara yanıt vermesi
- Hücre duvarında ergosterol yerine kolesterol içermesi

Hangi hematolojik malignitelerde PCP profilaksisi verelim?

J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2397–2404
doi:10.1093/jac/dkw157 Advance Access publication 12 May 2016

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

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

Johan Maertens¹, Simone Cesaro², Georg Maschmeyer³, Hermann Einsele⁴, J. Peter Donnelly⁵, Alexandre Alario⁶,
Philippe M. Hauser⁷, Katrien Lagrou⁸, Willem J. G. Melchers⁹, Jannik Helweg-Larsen¹⁰, Olga Matos¹¹,
Stéphane Bretagne⁶ and Catherine Cordonnier^{12*} on behalf of the 5th European Conference on Infections in
Leukaemia (ECIL-5*), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the
European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS)
and the European LeukemiaNet (ELN)

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

Profilaksi Endikasyonu	Hastalık / Durum	Profilaksi Süresi
Ana (A)	Akut lenfoblastik lösemi (ALL)	İndüksiyon başlangıcından idame tedavisinin sonuna kadar
	Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HSCT)	Engraftmandan itibaren ≥ 6 ay ve immünsüpresyon sürdüğü sürece
	Alemtuzumab tedavisi	Tedavi tamamlandıktan sonra ≥ 6 ay
	Fludarabin / Siklofosfamid / Rituksimab	Tedavi tamamlandıktan sonra ≥ 6 ay
Opsiyonel (B)	Kortikosteroid kullanımı (>20 mg/gün prednizon eşdeğeri, ≥ 4 hafta)	Kortikosteroid tedavisi süresince
	R-CHOP14 veya eskale BEACOPP ile tedavi edilen lenfoma	Kemoterapi süresi boyunca
	Nükleozid analogları (fludarabin, kladribin, mikofenolat mofetil)	Tedavi süresi boyunca
	Beyin tümörleri/metastazları için radyoterapi + yüksek doz steroid	Steroid ve radyoterapi süresince

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

Hematoloji hastalarında PCP (*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi) profilaksisi için ECIL rehberine göre ilaç ve doz seçimi

J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2397–2404
doi:10.1093/jac/dkw157 Advance Access publication 12 May 2016

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

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

Johan Maertens¹, Simone Casaro², Georg Maschmeyer³, Hermann Einsele⁴, J. Peter Donnelly⁵, Alexandre Alanio⁶, Philippe M. Houser⁷, Katrien Lagrou⁸, Willem J. G. Melchers⁹, Jannik Helweg-Larsen¹⁰, Olga Matos¹¹, Stéphane Bretagne⁶ and Catherine Cordonnier^{12*} on behalf of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN)

Table 3. Summary of the ECIL guidelines about choice of drugs and doses for PCP prophylaxis in haematology patients

Tercih Sırası	İlaç	Kanıt Düzeyi	Doz
Birinci basamak	Trimetoprim / Sülfametoksazol (TMP- SMX)(Diğer tüm alternatifler daha	A-II	• Günde 1 adet tek doz tablet (80/400 mg) veya • Günde 1 adet çift doz tablet (160/800 mg) veya
Dihidropteroat sentaz gen mutasyonları, sülfaz bazlı PCP profilaksisinin başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir			
	Pentamidin (intravenöz)	Veri yok	—

^aOnly in case of intolerance or severe adverse effects due to trimethoprim/sulfamethoxazole.

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

Johan Maertens¹, Simone Casaro², Georg Maschmeyer³, Hermann Einsele⁴, J. Peter Donnelly⁵, Alexandre Alario⁶,
Philippe M. Hauser⁷, Katrien Lagrou⁸, Willem J. G. Melchers⁹, Jannik Helweg-Larsen¹⁰, Olga Matos¹¹,
Stéphane Bretagne⁶ and Catherine Cordonnier^{12*} on behalf of the 5th European Conference on Infections in
Leukaemia (ECIL-5), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the
European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS)
and the European LeukemiaNet (ELN)

Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP) için ikinci basamak profilakside kullanılan ilaçların temel özellikleri (ECIL)

Özellik	Pentamidin (300 mg)	Dapson (100 mg)	Atovakon (1500 mg)
Uygulama yolu	İnhalasyon (intravenöz)	Oral	Oral solüsyon (yağlı öğünle)
Uygulama sıklığı	Aylık	Günlük	Günlük
Nötropeni / pre-engraftman döneminde kullanım	Evet	Evet	Evet
Özel ekipman veya eğitimli personel gereksinimi	Evet	Hayır	Hayır
Anti- <i>Toxoplasma</i> etkinliği ^a	Hayır	Evet (pirimetamin ile kombine edilirse)	Belirsiz ^b
Antibakteriyel etkinlik	Hayır	Hayır	Hayır
G6PD eksikliğinde kullanım	Evet	Hayır	Evet
Özgül toksisite	Solunum sistemi	Hemolitik anemi, methemoglobinemi	Gastrointestinal
Maliyet	Düşük	Düşük	Yüksek

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

Johan Maertens¹, Simone Cesaro², Georg Maschmeyer³, Hermann Einsele⁴, J. Peter Donnelly⁵, Alexandre Alario⁶,
Philippe M. Hauser⁷, Katrien Lagrou⁸, Willem J. G. Melchers⁹, Jannik Helweg-Larsen¹⁰, Olga Matos¹¹,
Stéphane Bretagne⁶ and Catherine Cordonnier^{12*} on behalf of the 5th European Conference on Infections in
Leukaemia (ECIL-5*), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the
European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS)
and the European LeukemiaNet (ELN)

- Primer profilaksiye ne zaman başlayacağına ve ne kadar süre devam edileceğine dair karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. Kemik iliği toksisitesi potansiyeli göz önüne alındığında, HSCT alıcılarında engraftment öncesi dönemde trimetoprim/sülfametoksazol profilaksisine başlanmaması tavsiye edilir (kondisyon dönemi hariç) (B-III).
- Primer profilaksi genellikle tedaviye bağlı immünsupresyon boyunca veya CD4+ hücre sayısı 200 hücre/mm³'e yükselene kadar ve allojenik HSCT alıcıları için, engraftment'den nakilden sonraki ≥6 aya kadar veya immünsupresif tedavi almaya devam eden ve/veya kronik GVHD (B-III) olan hastalarda daha uzun süre devam edilir.
- CD4+ hücre sayısı normalleştiğinde (HIV enfeksiyonunda olduğu gibi) profilaksinin güvenli bir şekilde durdurulabileceğine dair ikna edici bir kanıt yoktur (Muhtemelen diğer risk faktörlerinin devam etmesi nedeniyle)

ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients

Georg Maschmeyer¹, Jannik Helweg-Larsen², Livio Pagano³, Christine Robin^{4,5}, Catherine Cordonnier^{4,5*} and Peter Schellongowski^{6,7} on behalf of the 6th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6†), 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 (IHS) and The European LeukemiaNet (ELN)

Hematoloji Hastalarında PCP ECIL Kılavuzu

Klinik Semptomlar

- Ateş (%86)
- Dispne (%78)
- Kuru öksürük (%71)
- Hipoksemi (%71)

Tanı ve Başlangıç Kriterleri

- Klinik bulgular
- BT: İnterstiyel infiltratlar/Buzlu cam
- Serum LDH yüksekliği
- Acil tedavi (Tanısal işlem beklenmemeli)

Birinci Basamak Tedavi

Tercih Edilen Rejim

- Trimetoprim/Sülfametoksazol (TMP-SMX)
- Doz: 15-20 mg/kg TMP
- Süre: ≥14-21 gün

Alternatif Rejimler

- İntravenöz Pentamidin
- Primakin + Klindamisin
- Atovakuon

Tedavi Yanıtı ve Takip

- 8. günden önce değerlendirme yapılmamalı
- Klinik başarısızlıkta tekrarlanan BAL
- Ko-enfeksiyonların dışlanması
- Serum β-D-Glukan izlemi önerilmez

Kurtarma Tedavisi (2. Basamak)

- Primakin + Klindamisin (İlk tercih)
- Intravenöz Pentamidin
- TMP-SMX + Kaspofungin kombinasyonu
- Ekinokandin (Tek başına önerilmez)

Yardımcı Tedaviler ve Profilaksi

Glukokortikosteroidler (GCS)

- Rutin kullanım önerilmez
- Karar bireysel verilmeli

İkincil Profilaksi

- Tüm hastalara verilmeli
- Durdurma kararı bireyseldir

PCP şiddetinin değerlendirilmesi

Ciddiyet derecelendirmesi			
Değişken	Hafif	ılımlı	Şiddetli
Belirtiler ve işaretler	Öksürük ve terleme ile veya öksürük olmadan artan efor nefes darlığı	minimum eforla nefes darlığı, dinlenme sırasında ara sıra nefes darlığı, terli veya terlemesiz ateş	dinlenme sırasında nefes darlığı, dinlenme sırasında taşipne, kalıcı ateş, öksürük
Dinlenme sırasında arteriyel oksijen gerilimi (PaO2), oda havası	>11,0 kPa (>82,5 mmHg)	8,1–11,0 kPa (60,75–82,5 mmHg)	<8.0 kPa (<60 mmHg)
Dinlenme sırasında arteriyel oksijen doygunluğu (SaO2), oda havası	>%96	%91-%96	<%91
Göğüs radyografisi	normal veya küçük perihiler gölgeleme	diffüz interstisiyel gölgeleme	Kostofrenik açıları ve apesleri kortuyan yaygın alveolar gölgelemeli veya olmayan kapsamlı interstisiyel gölgeleme ('beyaz çıkış')

PCP'li HIV olmayan hastalarda zayıf klinik sonucun tahmini için, tedavi başlangıcında mevcut olan hem faktörler hem de daha sonra antimikrobiyal tedavi sırasında ortaya çıkan faktörler tanımlanmıştır (Tablo 2).

PCP Tedavi

Tablo 4. PCP'li HIV olmayan hastalarda önerilen birinci basamak tedavi

[Yeni sekmede aç](#)

Nüfus	Niyet	Müdahale	SoR	QoE
-------	-------	----------	-----	-----

Hafif PCP'li hastalarda (hematolojide nadiren görülür) başlangıçtan itibaren oral bir strateji mümkündür (**B-II**)

İlaçların dozu oral ve intravenöz uygulama için aynı olmalıdır (**A-II**)

Orta ila şiddetli PCP'li hastalarda tedaviye intravenöz olarak başlanmalıdır (**A-II**)

Enteral absorpsiyonun tehlikeye girmediği (**A-II**) uyumlu hastalarda klinik iyileşme sağlandıktan sonra oral tedaviye geçiş düşünülebilir

Tedavi süresi

PCP'de standart ilaç tedavisi süresi 3 haftadır (**B-II**)

Hafif vakalarda en az 2 hafta olmalıdır (**A-II**)

Yavaş klinik iyileşme durumunda, değiştirilmemiş tedaviye en az 3 hafta devam edilmelidir (**A-II**)

TEŞEKKÜRLER