Hematolojik Maligniteler ve KİT Hastalarında Fungal Enfeksiyonların Yönetimi (Olgular Eşliğinde)

Dr. Rabin SABA
Medstar Antalya

EKMUD 06.04.2017

Summary of Recommendations for Haematological Centres

Bacterial Resistance in Haematology-ECIL 4 Study Groups & Participants –Akova M

- NBA tanı, tedavi ve profilaksisi için multidisipliner protokol ve algoritmalar oluşturun
  - *Hematologlar için Enfeksiyon Hastalıkları*
  - *Enfeksiyon Hastalıkları/Klinik Mikrobiyologlar için hematoloji eğitimi planlayın*
  - *Birbirinizi anlamaya çalışın!*

Rabin’cim, bu hasta CMV enfeksiyonu yönünden yüksek riskli, takibini yapalım

İhsan abi; bu hastaya hypercvad değil codox protokolunu verelim

RİSK SINIFLANASI

PROFİLAKSİ

RİSK SINIFLANASI


AMPİRİK
PREEMPTİV
V
ETKENE
TEDAVİ
PROFİLAKSİ
RİSK
SINIFLANASI

1-Risk sınıflaması

OLGU-1

- AU 50 y E
- 2.2012'den itibaren şikayetleri mevcut
- Ekim 2013 MM
- 1.10.2013 2 kür AD kemoterapisi
- 21.11.2013 bortezomib
- 12.12.2013 İEV kök hücre mobilizasyou
- 15.02.2013 otolog kök hücre nakli
  - Melphalan (alkeran)
  - Levofloksasin + flukonazol + asiklovir profilaksisi

- Bu hastanın invaziv fungal hastalık yönünden riski nedir?
  - Düşük
  - Orta
  - Yüksek

IFH'da Riskli Hasta Grupları

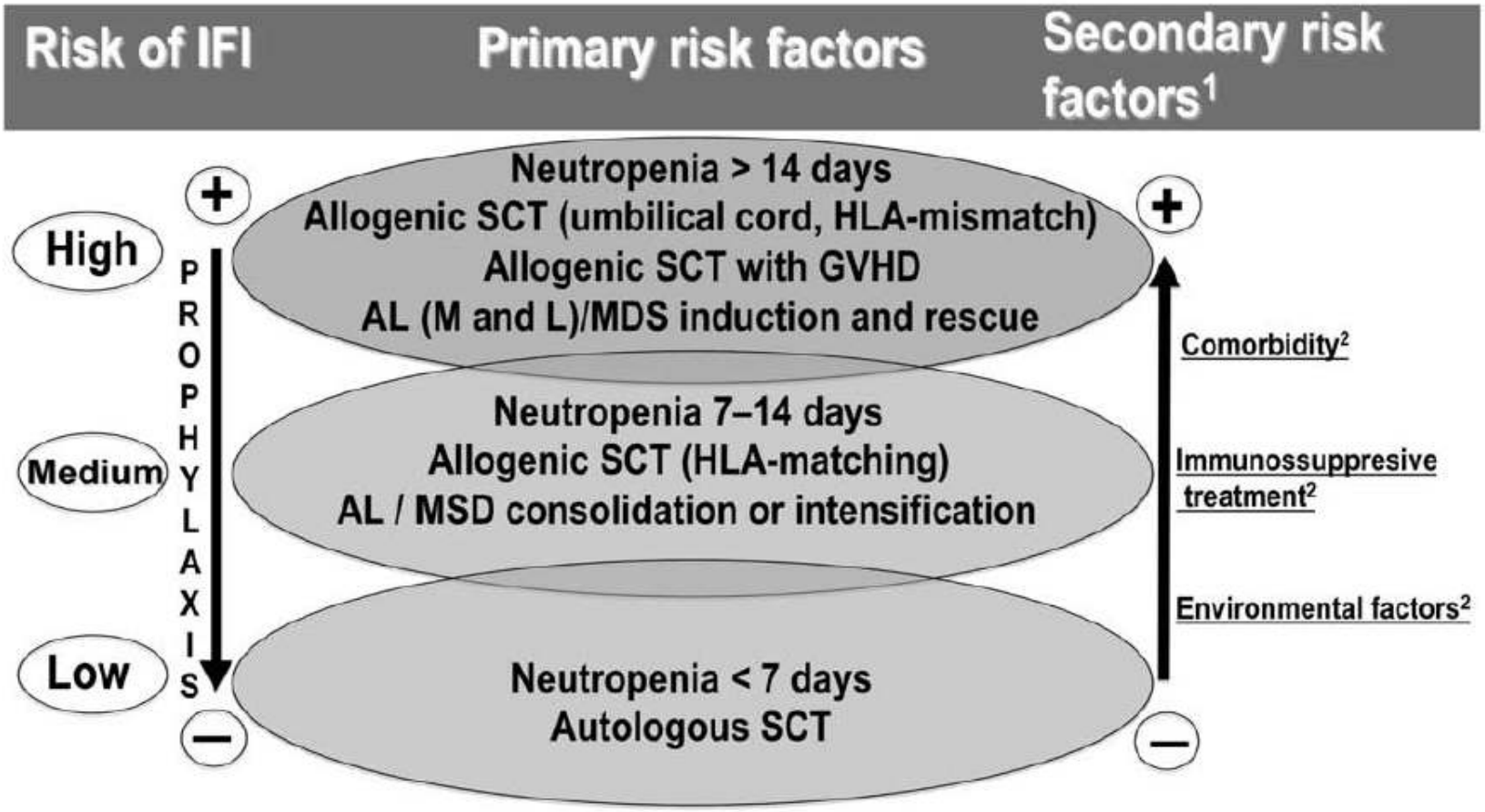


Figure 1 | Classification of the risk groups for IFI.

SEKONDER RİSK FAKTÖRLERİ

- Kişisel faktörler

Yaş
İleri hastalık
Önceki İFİ
Fe yükü
Beslenme
MBL, TLR

- Komorbid durumlar

DM
CMV
KOAH
BY
Kc yet
HIV

- İmmun-supresif tedavi

Uzun süreli KS
Alemtuzumab
Yüksek doz sitarabin
Anti TNF
T x

- Çevresel faktörler

HEPA filtresiz
Mevsimsel durum
İnşaat
Sigara içilen ortam
Hayvan teması
Çicek, tarım

PROFİLAKSİ

RİSK SINIFLANASI

2. Koruyucu Stratejinin Seçimi

OLGU-2

- 35 yaşında, bayan
- Genel durum bozukluğu ve vajinal kanama ile başvuran hasta:
  - B-ALL tanısı (Nisan 2013)

- Kemoterapi:
  - Hyper-CVAD ± R/ MA ± R
    - Rejim A: Rituksimab, siklofosfamid, deksametazon, doksorubisin,vinkristin
    - Rejim B: Rituksimab, metotreksat, kalsiyum folinat, sitarabin
- Bu hastaya antifungal profilaksi başlarmısınız?
    - Hangi antigungal?

NEDEN ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ?

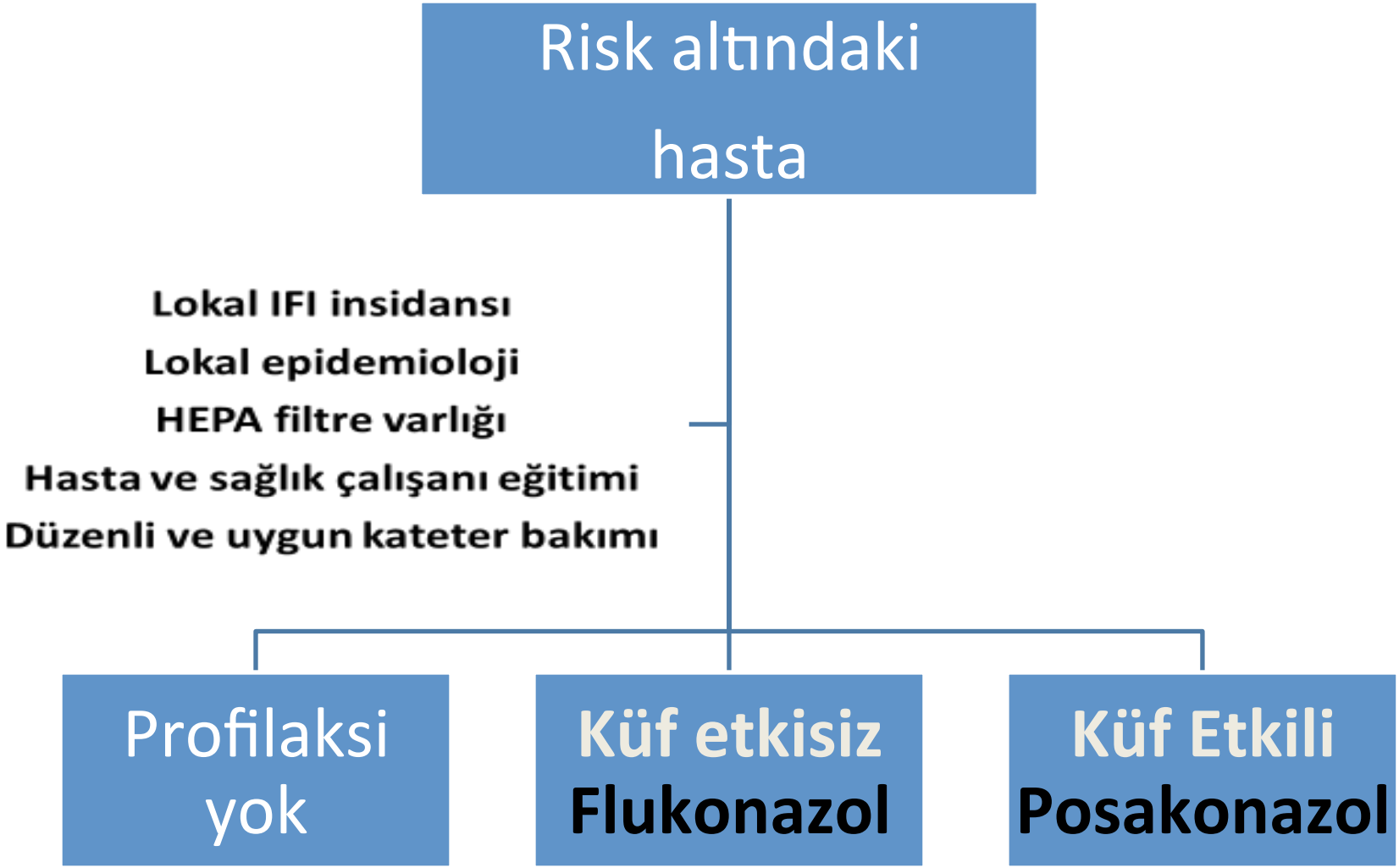
- Fungusların neden olduğu invazif infeksiyonlar, bağışıklığı baskılanmış konakta oldukça yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır.
- Hastaların hastanede yatış süreleri uzamakta,
- Tedavide kullanılan ilaçların toksik ve oldukça pahalı olması
- Tanı koymadaki güçlükler

Profilaksi uygulaması öncesi

- Önlemeye çalıştığınız olay ne kadar yaygın ve ciddi ?
- Eğer hastalık oluşursa tedavisi ne kadar zor?
- Uygulanacak profilaksi güvenli ve iyi tolere edilebiliyor mu?
- Uygulayacağınız profilaksi etkili mi?

- Mc Quay ve Moore

Profilaktik Tedavi Yaklaşımları



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

Version 2.2017 — February 21, 2017

Hastalık	Antifungal profilaksi	Süre
ALL	Flukonazol veya mikafungin Amfoterisin B 2B	Nötropeni süresince
AML ve MDS induksiyon Ve reindüksiyon	Posakonazol 1 Flukonazol 2B Vorikonazol 2B Amfoterisin B 2B Mikafungin 2B	
AML konsolidasyon	Öneri ?	
Otolog KHT (mukozit var)	Flukonazol 1 Mikafungin 1	
Otolog KHT (mukozit yok)	Profilaksi yok 2B	
Allogeneik KHT	Flukonazol 1 Mikafungin 1	Nötropeni süresince + 75 gün
Ağır GVHD	Posakonazol 1	GVHD azalana kadar

OVERALL INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER[a]	DISEASE/THERAPY EXAMPLES	ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS[f,l]	DURATION
INTERMEDIATE TO HIGH	ALL	Consider: • Fluconazole[m] or Micafungin[n] • Amphotericin B products[o] (category 2B)	Until resolution of neutropenia
	MDS (neutropenic) AML (neutropenic)	Consider: • Posaconazole[m] (category 1) • Voriconazole[m], Fluconazole[m], Micafungin[n], or Amphotericin B products[o] (all category 2B)	
	Autologous HCT with mucositis[j]	Consider: • Fluconazole[m] or Micafungin[n] (both category 1)	
	Autologous HCT without mucositis	Consider no prophylaxis (category 2B)	N/A
	Allogeneic HCT (neutropenic) See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6)	Consider: • Fluconazole[m] or Micafungin[n] (both category 1) • Voriconazole[m], Posaconazole[m], or Amphotericin B products[o] (all category 2B)	Continue during neutropenia[p]
	Significant GVHD[k] See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6)	Consider: • Posaconazole[m] (category 1) • Voriconazole[m], Echinocandin, Amphotericin B products[o] (all category 2B)	Until resolution of significant GVHD

KEY: ALL = acute lymphoblastic leukemia, AML = acute myeloid leukemia, MDS = myelodysplastic syndromes, GVHD = graft-versus-host disease, HCT = hematopoietic cell transplant


AMPİRİK
PREEMPTİV
V
ETKENE
TEDAVİ
PROFİLAKSİ
RİSK
SINIFLANASI

3. Ampirik / Tanı- kökenli tedavi

Risk taşıyan hasta

TEDAVİ

Hastalık belirtisi YOK → Proflaksi

Antibiyotik ted. dirençli ATEŞ → Ampirik = Ateş-kökenli *(fever-driven)*

Klinik – Lab. BELİRTEÇ (HRCT-Ag testi) → Preemptif = Tanı-kökenli *(diagnostic-driven)*

Steril alandan Kültür, Histopatoloji → Kanıtlı

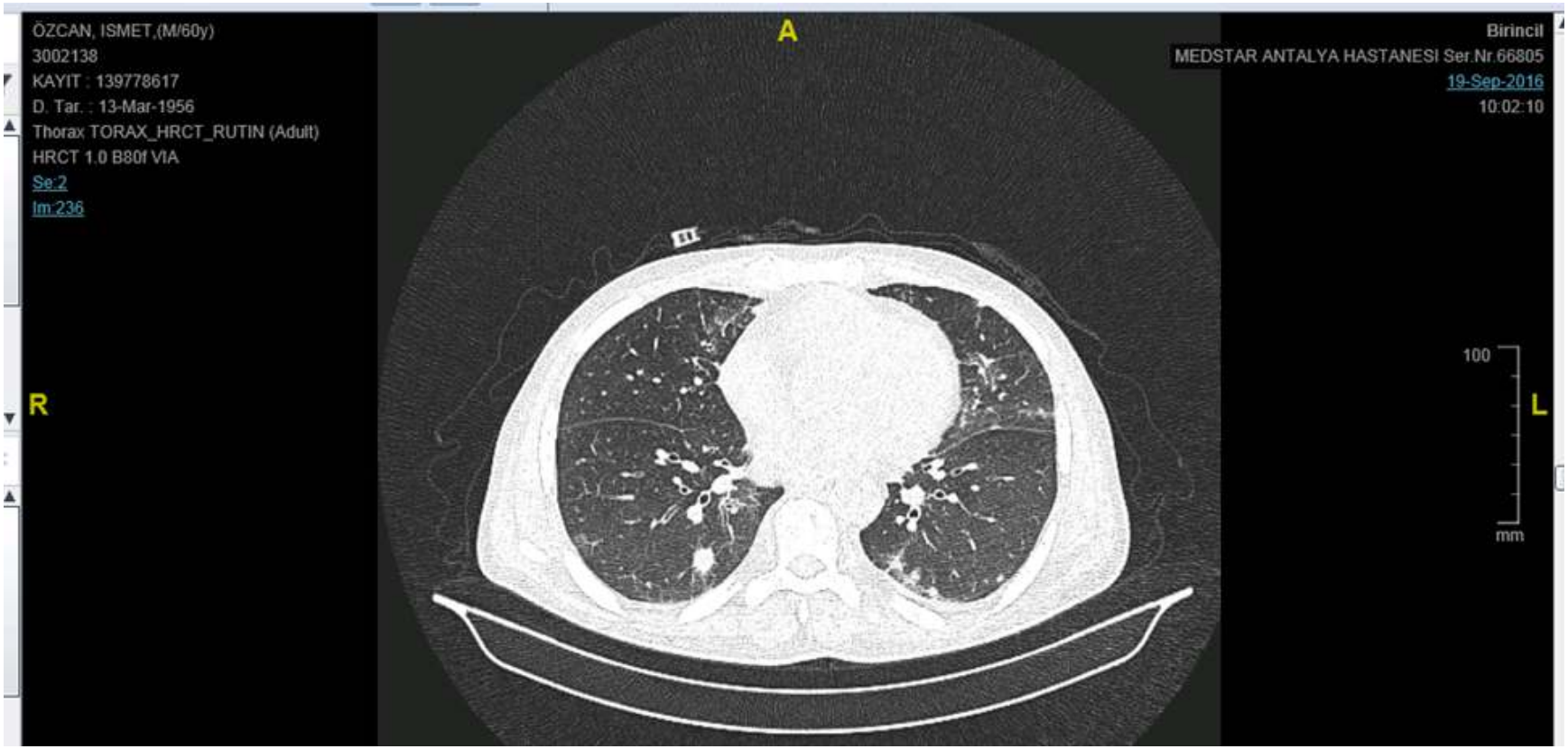
OLGU-3

- **60 y E**
- **2002 Myelofibrosis**
- **2012 Splenektomi**
- **2 yıldır thalodomid 50 mg/gün, prednol 8 mg/gün dış merkez**
- **2016 Temmuz sık transfüzyon ihtiyacı nedeniyle başvuruyor**
  - **Kemik iliği biyopsisi ve flow sitometri miyelofibrosis ve AML m4**

- **28.07.2016 Remisyon-induksiyon kemoterapisi**
  - **7+3 (sitozin arabinosid+idarubisin)**
  - **posakonazol + levofloksasin profilaksisi,**
  - **1 kez febril nötropenik atak, oral mukozit piperasilin/ tazobaktam ile kontrol**
- **26.08.2016 remisyon sağlanamıyor**
  - **FLAG (fludarabin + ara-c + g-csf)**
  - **Posakonazol devam + loevofloksasin**

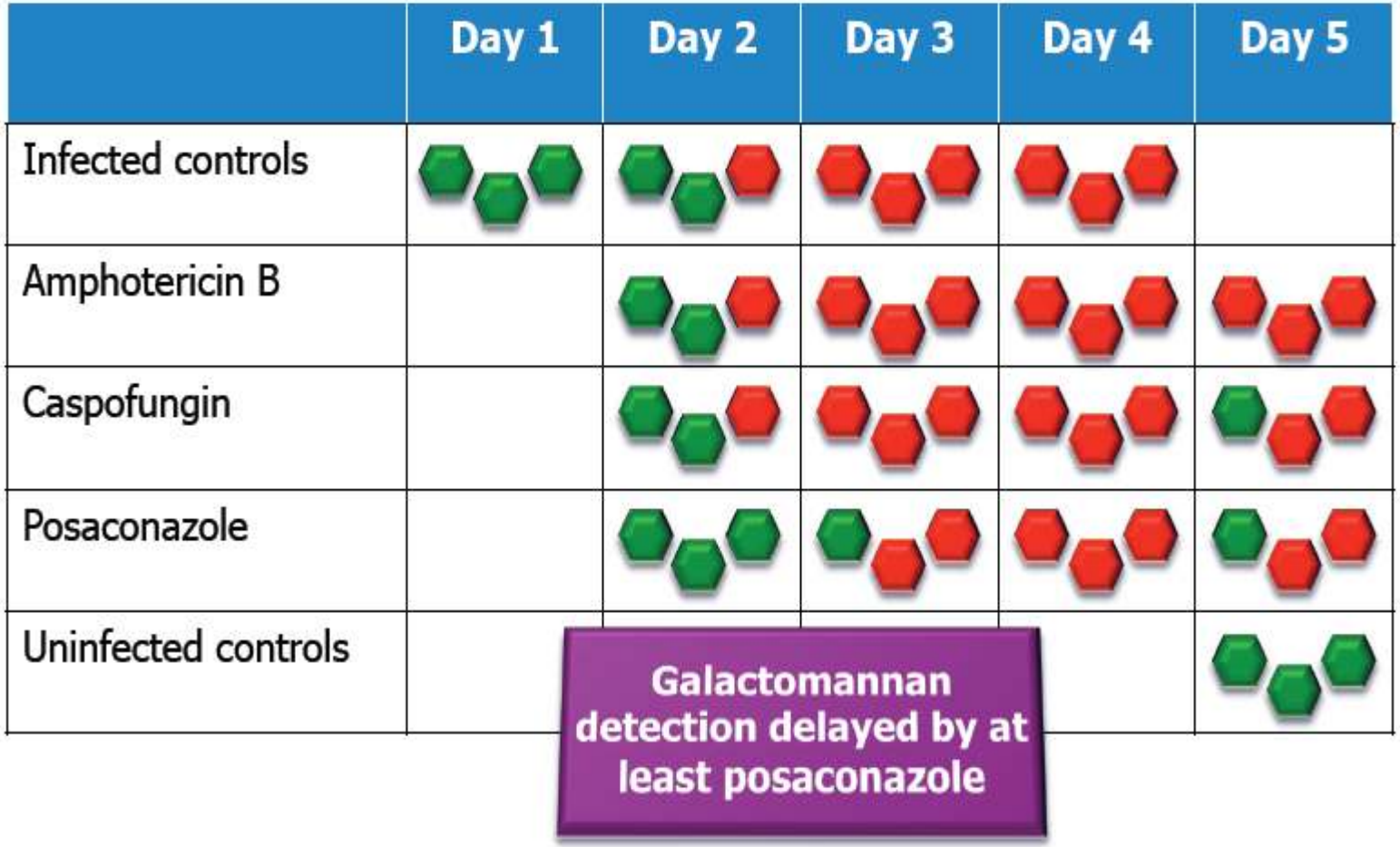
- **Kemoterapinin 12+ günü**
- **Ateş : 38.8^{0}C , WBC 400/mm^3, MNS:80/mm^3**
- **CRP: 8 mg/dl**
- **Port +, oral mukozit, hipotansif**
- **İmipenem + teikoplanin başlandı**
- **G-CSF alıyor**

- **Kemoterapinin 17. ateş yüksekliğinin 6. günü**
- **Hasta halsiz, nadir kuru öksürük +, gögüs ağrısı,**
- **Ateş subfebril, hipotansif değil**
- **Kan kültürlerinde üreme yok**
- **Kardiak panel normal**
- **CRP :11 mg/dl**


ÖZCAN, ISMET,(M/60y)
3002138
KAYIT : 139778617
D. Tar. : 13-Mar-1956
Thorax TORAX_HRCT_RUTIN (Adult)
HRCT 1.0 B80f VIA
Se:2
Im:236
A
R
L
Birincil
MEDSTAR ANTALYA HASTANESI Ser.Nr.66805
19-Sep-2016
10:02:10
100
mm

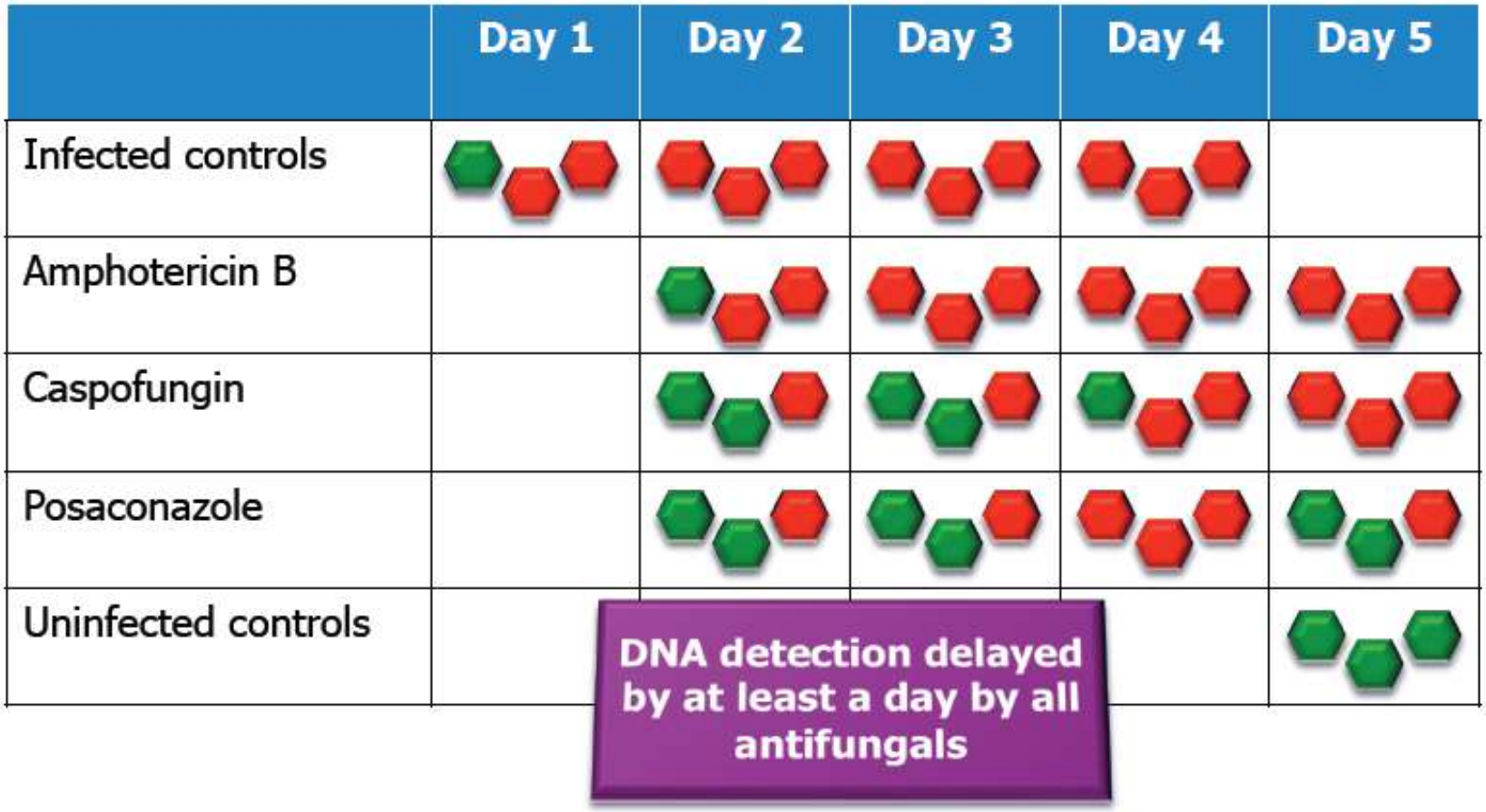
- Galaktomannan serum negatif
- Bal 0.9
- Üreme yok

Farelerde antifungal kulllanımının GM üzerine etkisi



Mc Culloch et al 2012 J Clin Pathol 65:83-6

Farelerde antifungal kulllanımının PCR üzerine etkisi



Mc Culloch et al 2012 J Clin Pathol 65:83-6

Ampirik Antifungal Tedavi

DESTEKLEYEN

- ✓ İFH riski yüksek
- ✓ Tanı koymak zor
- ✓ Tedavide geçikme mortaliteyi arttırıyor

KARŞIT

- ✓ Gereksiz, fazla tedavi
- ✓ Potansiyel toksisite
- ✓ Çok pahalı
- ✓ Tanı konmuyor

Preemptif Yaklaşımın Etkin Olması İçin

Gerekenler:

- **Multidisipliner Yaklaşım**
- **Tarafların tam koopere ve uyum içinde çalışması**
- **Tanıda gereken protokollere sıkı uyum**
- **Yeterli lojistik destek**
- **Düzenli moniterizasyon ve bildirim**
- **Aynı çalışma protokolünün haftasonlari da devam etmesi**
- **Tetkiklerde kabul görmüş cihazların kullanılması**
- **Sonuçların yeterince hızlı bildirilmesi gerekir**

Hala…Preemptif yaklaşım önerisi kesin değil. Karar:

- **Merkezlerin lokal pulmoner küf infeksiyonu prevalanslari**
- **Diagnostik testlerin yapılabilirliği**
- **Rutinde anti-küf profilaksi kullanım durumlarına göre verilmelidir**

Maertens J et al.J Antimicrob Chemother 2011; 66 Suppl 1: i37–43

Original Articles

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

Livio Pagano,[1] Morena Caira,[1] Annamaria Nosari,[2] Chiara Cattaneo,[3] Rosa Fanci,[4] Alessandro Bonini,[5] Nicola Vianelli,[6] Maria Grazia Garzia,[7] Mario Mancinelli,[1] Maria Elena Tosti,[8] Mario Tumbarello,[9] Pierluigi Viale,[10] Franco Aversa,[11] and Giuseppe Rossi[3] on behalf of the HEMA e-Chart Group, Italy

Haematologica | 2011; 96(9):1366-70.

397 ateşli hematolojik malignite

190 olgu
Ampirik AF

IFI: 14(%7.4)
IFI ölüm: 1 (%7.1)
Tüm ölüm: 12 (% 6.3)

İFİ:P<0.001
Ölüm:P=0.002

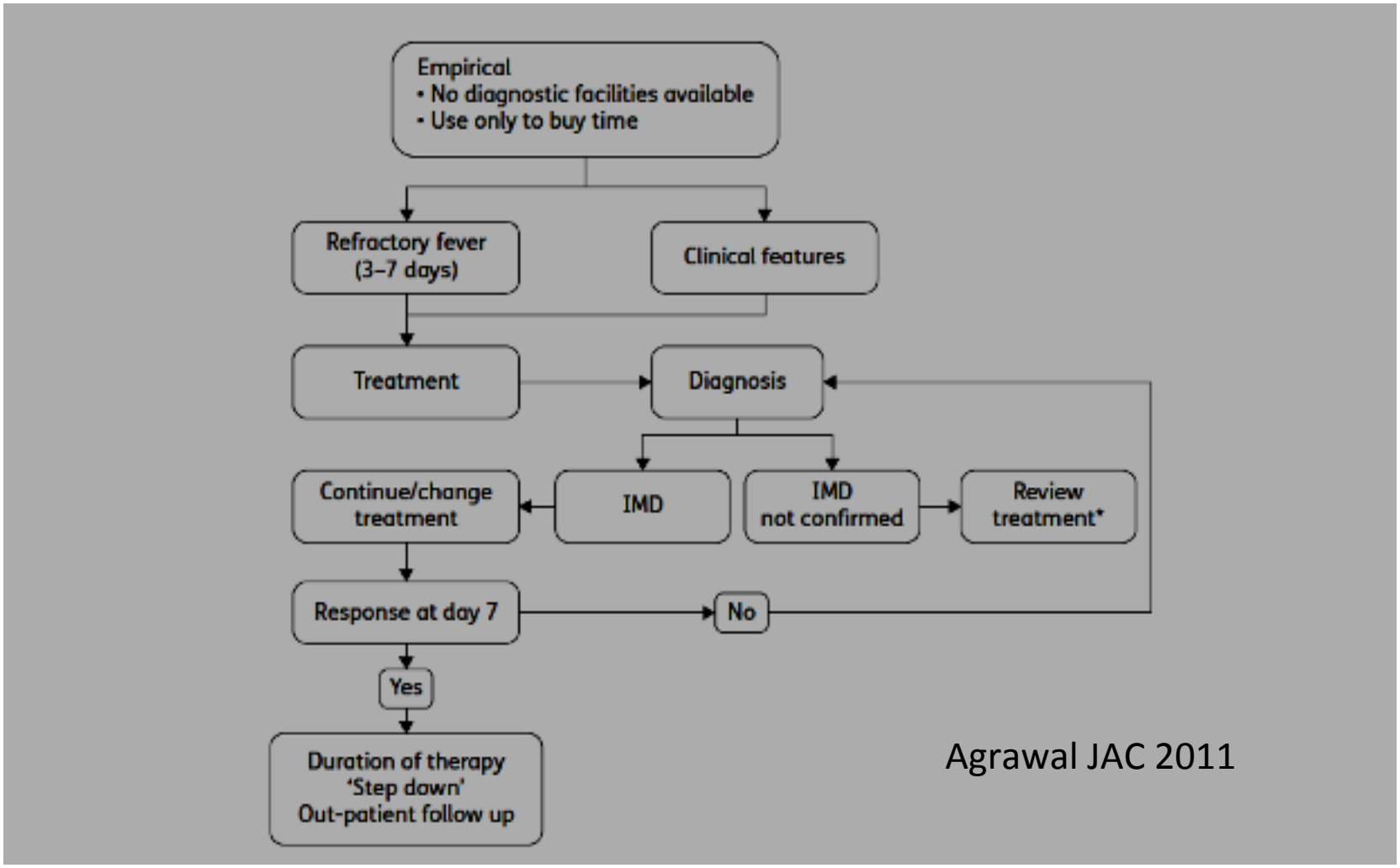
207 olgu
Preemptif AF

IFI: 49 (%23.7)
IFI Ölüm: 11(%22.5)
Tüm ölüm: 33 (%15.9)

Ampirik Antifungal Tedavi

IFI insidansı
IFI ilişkili mortalite
Tüm (90 gün) mortalite

Günümüzde ampirik tedavi



Agrawal JAC 2011

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

YÜKSEK RİSKLİ HASTA>4 GÜN ATEŞ

FİZİK MUAYENE VE ANAMNEZ
KAN KÜLTÜRÜ AL
OLASI İNFEKSİYON BÖLGELERİNDEN KÜLTÜR AL

AÇIKLANAMAYAN ATEŞ
- KLİNİK STABİL
- Kİ DÜZELMESİ YAKIN

İZLE;YENİ İNFEKSİYON KLİNİK VEYA LAB BULGUSU YOKSA AB DEĞİŞİKLİĞİ YAPMA

AÇIKLANAMAYAN ATEŞ
- KLİNİK STABİL
- Kİ DÜZELMESİ YAKIN DEĞİL
- AC VE SİNUS CT PLANLA

ANTİ MAYA PROFİLAKSİSİ (FLUKONAZOL)

ANTİ KÜF PROFİLAKSİSİ

TESPİT EDİLMİŞ İNFEKSİYON
- KLİNİK ANSTABİL
- İNF. BULGULARI
- KÖTÜLEŞİYOR

- İNFEKSİYON BÖLGESİNİ TEKRAR İNCELE: KÜLTÜR, BİOPSİ VB
- AB SPEKTRUMU TEKRAR DEĞERLENDİR
- EMPİRİK ANTİFUNGAL EKLEMEYİ DÜŞÜN
- AB SPEKTRUMU GENİŞLET

PRE-EMPTİF YAKLAŞIMLA ANTİFUNGAL TEDAVİ
- CT
- SERİ SERUM GALAKTOMANNAN

EMPİRİK ANTİFUNGAL TEDAVİ(ANTİ KÜF DAHİL)
- EKİNOKANDİN
- VORİKONAZO
- AMP-B

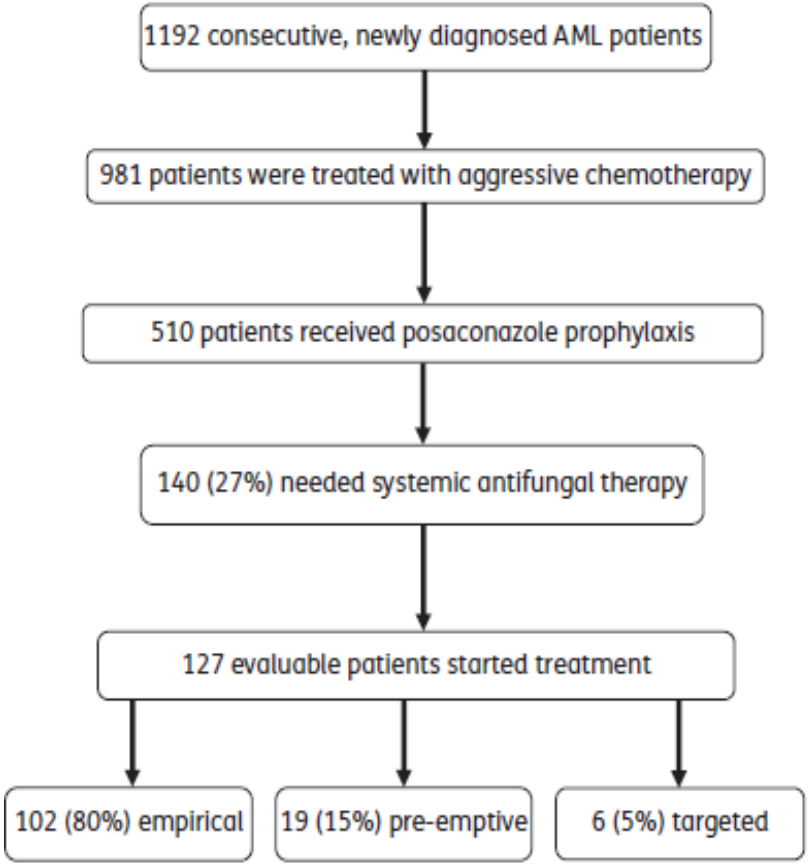
EMPİRİK ANTİFUNGAL TEDAVİ
- BAŞKA GRUP ANTİ KÜF AJANA DEĞİŞTİR

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

J Antimicrob Chemother 2014; **69**: 3142–3147
doi:10.1093/jac/dku227 Advance Access publication 19 June 2014

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Systemic antifungal treatment after posaconazole prophylaxis: results from the SEIFEM 2010-C survey



When we analysed the different drugs used in the pre-emptive approach, no difference was observed between L-AmB and voriconazole treatments. Of note, no IFI-attributable deaths were observed in the voriconazole arm. This could be due to the small number of patients (only six cases) treated with voriconazole. However, the previous posaconazole prophylaxis does not seem to have changed the response to voriconazole treatment.

TEDAVİ - ampirik

Lipozomal AmB, kaspofungin

vorikonazol, itrakonazol

Antifungal proflaksi almıyor
Enfeksiyon odağı yok
Pulmoner lezyon yok

→ **maya** → **Kaspofungin**
Lipozomal AmB

Proflaksi maya (flukonazol)
Pulmoner lezyon var

→ **küf** → **Lipozomal AmB**
vorikonazol

Proflaksi (flukonazol)
Pulmoner lezyon var

→ **Küf (mucor)** → **Lipozomal AmB**

Proflaksi küf (posa/vori)

→ **Lipozomal AmB**
Kaspo, vori

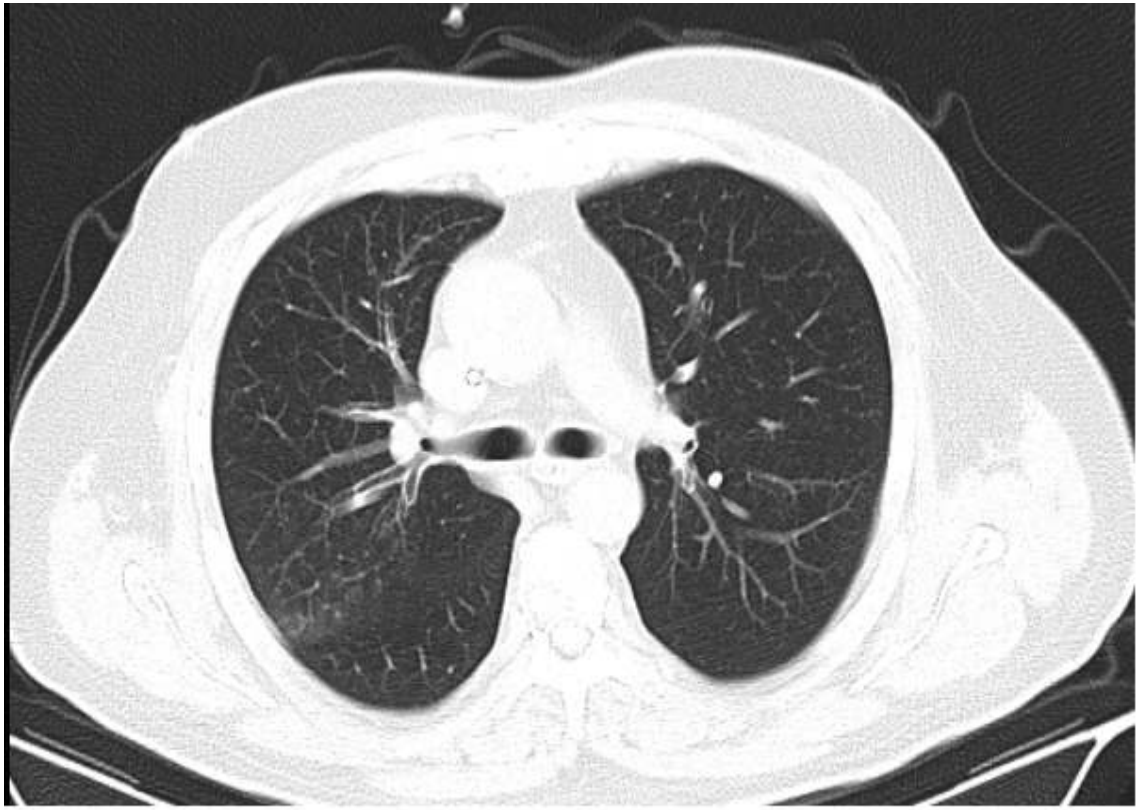
4. Kanıtlı/Etkene yönelik Tedavi

OLGU-4

- AU 50 y E
- 2.2012'den itibaren şikayetleri mevcut
- Ekim 2013 MM
- 1.10.2013 2 kür AD kemoterapisi
- 21.11.2013 bortezomib
- 12.12.2013 İEV kök hücre mobilizasyou
- 15.02.2013 otolog kök hücre nakli
  - Melphalan (alkeran)
  - Levofloksasin + flukonazol + asiklovir profilaksisi

- 20.02.2013 KT’nin 8. nötropeninin 2. günü
  - Ateş yüksekliği, kuru öksürük, kırgınlık
  - Ateş 38.3 ^{0}C
  - Dinleme bulgusu yok
  - MNS 200/mm3 CRP 4 mg/dl

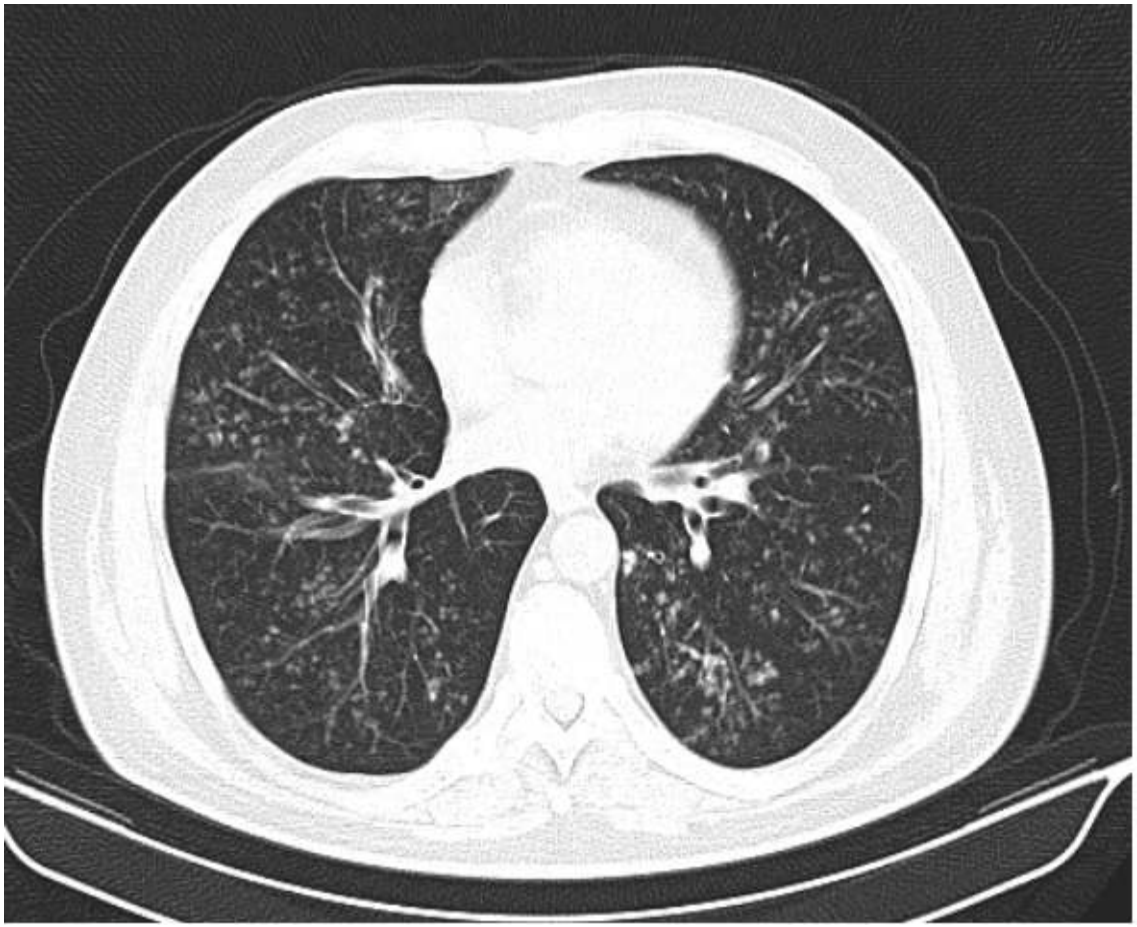
- Kan kültürü
- HRCT, aspergillus ag
- Piperasilin/tazobaktam + klaritromisin + oseltamivir



- Sağ ac üst lob posteriorda sentriasiner nodüler densiteler (küçük hava yolu hastalığı? Enfeksiyon ?)

- Ateş yüksekliğinin 4. günü (subfebril)
- Öksürük aynı, bazalde ral
- Nötropeni devam ediyor
- CRP:4-13-20-24 mg/dl

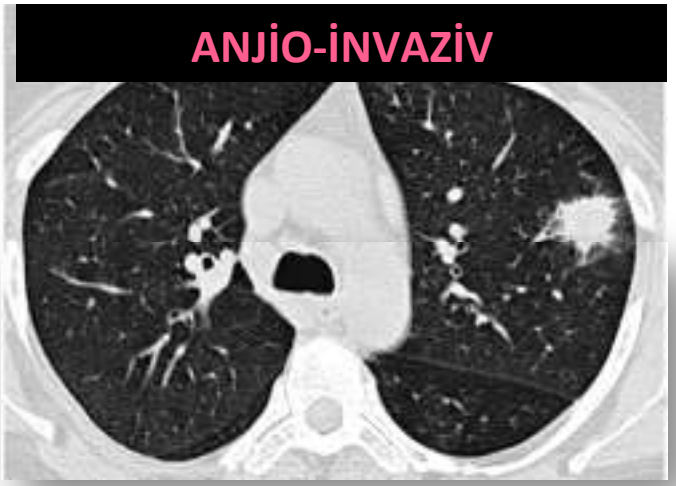
- Ateş yüksekliğinin 7. günü
- Öksürük aynı, dinlemekle yaygın ral
- Nötrofiller yükselme eğiliminde
- CRP:4-13-20-24- 30-36 mg/dl



Her iki ac’de yaygın retikülonodüler densite artışları (milier tbc? Aspergilloz? Histoplasmosis??

- Bronkoalveolar lavaj
  - Bakteriyel üreme yok
  - Virüs pcr negatif
  - AARB ve tbc pcr negatif
  - Aspergillus ag : 2.4
  - Aspergillus flavus üremesi mevcut

  - Kanda aspergillus ag: 1.4



	Allo HSCT (n=23)	Akut lösemi (n=22)	Diğer (n=10)
Anjio-invaziv	3 (%13)	10 (%45)	1 (%10)
Havayolları-invaziv	10 (%44)	3 (%14)	2 (%20)
Hem anjio- hem havayolları invaziv	3 (%13)	2 (%9)	2 (%20)
Hiçbiri	7 (%30)	7 (32%)	5 (%50)

Table 7: ECIL-6 recommendations for first-line treatment of invasive aspergillosis

	Grade	Comments
Voriconazole[a]	A I	Daily dose: 2x6 mg/kg on day 1 then 2x4 mg/kg (Initiation with oral therapy: C III)
Isavuconazole	A I	As effective as voriconazole and better tolerated
Liposomal amphotericin B	B I	Daily dose: 3 mg/kg
Amphotericin B lipid complex	B II	Daily dose: 5 mg/kg
Amphotericin B colloidal dispersion	C I	Not more effective than d-AmB but less nephrotoxic
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	
Combination voriconazole[a] + anidulafungin	C I	
Other combinations	C III	
Recommendation against use		
Amphotericin B deoxycholate	A I	Less effective and more toxic

[a]Monitoring of serum levels is indicated. In the absence of sufficient data for first line monotherapy, anidulafungin, micafungin and posaconazole have not been graded.

New

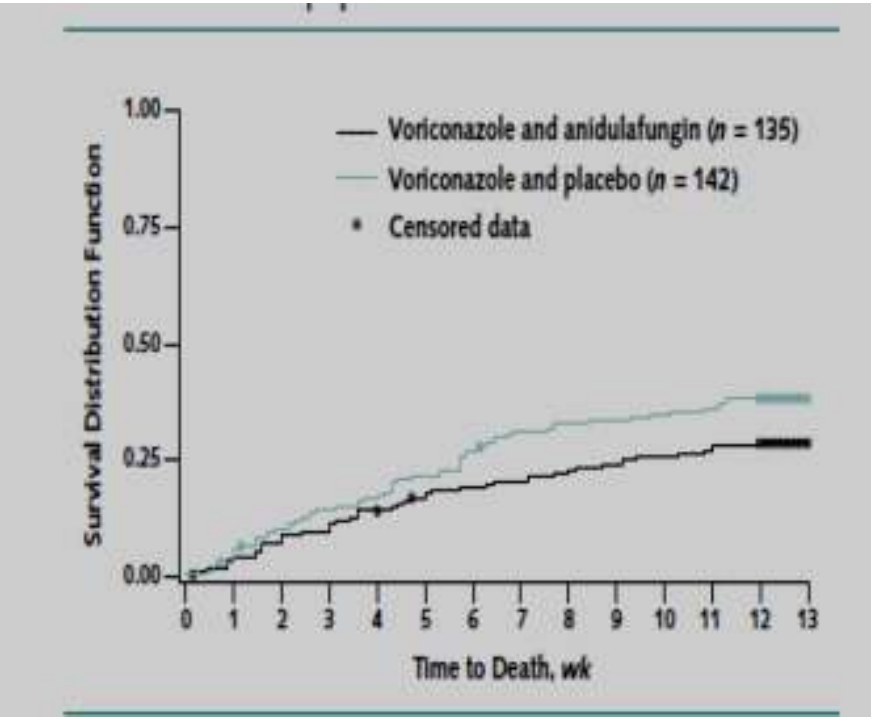
Combo was C I provisional in ECIL-5

IA'de VCZ + ANID veya Plasebo

- Vorikonazol ve anidulafungin kombinasyonu ile 6. hafta tüm nedenlere bağlı mortalite tek başına vorikonazolden daha düşük.
- Bu farklılık, istatistiksel üstünlük için öngörülen değere erişmedi

- MITT hastalarının çoğu GM sonucuna göre yüksek olası IA (218/277, %78.7)
- Yüksek olası grupta post hoc analiz ile üstünlük (+)
- 6. hafta mortalite kombin. grubunda %15.7 (17/108), monoterapi grubunda %27.3 (30/110, p-değeri <0.05 (%95 CI -22.69, -0.4).
- Vorikonazol ve anidulafungin kombinasyonunun güvenilirlik ve tolerabilitesi monoterapi ile eşdeğer.

12. Haftaya dek KM Sağkalım (



Marr et all Ann Intern Med. 2015;162:81-89.

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis

A Randomized Trial

Kieren A. Marr, MD; Haran T. Schlamm, MD; Raoul Herbrecht, MD; Scott T. Rottinghaus, MD; Eric J. Bow, MD, MSc;

Table 3. Data Review Committee-Adjudicated Outcomes in the Modified Intention-to-Treat Population, by Regimen

Outcome	Monotherapy (*n* = 142)*	Combination Therapy (*n* = 135)*	Treatment Difference (95% CI), percentage points†
Deaths attributed to IA at 6 wk	33/39 (84.6)‡	23/26 (88.5)‡	3.9 (−12.9 to 20.6)
Global response at 6 wk			
Success (overall)	61 (43.0)	44 (32.6)	−10.4 (−21.6 to 1.2)
Complete response	17 (12.0)	8 (5.9)	–
Partial response	44 (31.0)	36 (26.7)	–
Failure			
Stable response	19 (13.4)	26 (19.3)	–
Failure of response	7 (4.9)	8 (5.9)	–
Not evaluable	55 (38.8)	57 (42.3)	–
Expired before 6 wk	39 (27.5)	26 (19.3)	–
Missing information	16 (11.3)	31 (23.0)	–

Invaziv Aspergillosisde Yanıtın Değerlendirilmesi ve Tedavi Süresi

- Yanıt değerlendirilmesi esas olarak kliniktir:
  - CT tekrarı (radyasyon maruziyeti? yorumlamada güçlükler?
  - Biyomarker ile izlem: Geçerliliği kanıtlanmadı (kliniği düzelen hastada biyomarker pozitif ise ya da artıyorsa yalancı-pozitiflik nedenlerini aramalı)
  - Hasta klinik olarak iyi değilse incelemeler yeterli süre antifungal tedaviden sonra tekrarlanmalı (en az 7 gün)
- Yanıt veren hastada optimal tedavi süresi bilinmiyor.
  - En az 12 hafta?
- İV tedaviden oral ilaca geçiş hastaya göre değişir (genellikle 1-2 haftadan sonra nötropeniden çıkınca).

Kandidemi

- Tedavi süresi son üremeden 2 hafta sonra
- Oftalmotolojik inceleme nötropeniden çıktıktan sonra 1 hafta içinde
- Kateter çekilmesi gerekmeyebilir

Table 4: ECIL-6 recommendations for initial first-line treatment of candidemia

	Overall population	Hematological patients
Antifungal therapy		
- Micafungin [a]	A I	A II
- Anidulafungin	A I	A II [b]
- Caspofungin	A I	A II
- Liposomal amphotericin B	A I	A II
- Amphotericin B lipid complex	B II	B II
- Amphotericin B colloidal dispersion	B II	B II
- Amphotericin B deoxycholate [c]	C I	C II
- Fluconazole [d,e]	A I	C III
- Voriconazole [d]	A I	B II
Catheter removal [f]	A II	B II

[a] See warning box in European label; [b] Provisional grading; [c] Close monitoring for adverse event is required ; [d] Not in severely ill unstable patients; [e] Not in patients with previous azole exposure; [f] if the catheter cannot be removed, use of an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is recommended.

ANF was A III in ECIL-5 c

Table 5: ECIL-6 recommendations for first-line treatment of candidemia after species identification

Candida species	Overall population		Hematological patients	
C. albicans	Echinocandins[a]	A I	Echinocandins	A II
	Fluconazole[b]	A I	Fluconazole	C III
	Liposomal amphotericin B	A I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	A II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	A II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
C. glabrata	Echinocandins[a]	A I	Echinocandins	A II
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
C. krusei	Echinocandins[a]	A II	Echinocandins[a]	A III
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
Oral stepdown	Voriconazole	B I	Voriconazole	C III
C. parapsilosis	Fluconazole	A II	Fluconazole	A III
	Echinocandins[c]	B II	Echinocandins	B III

[a] same grading for anidulafungin, caspofungin, micafungin ; [b] not in severely ill patients; [c] if echinocandin-based regimen introduced before species identification and patient responding clinically and microbiologically (sterile blood cultures at 72h), continuing use of echinocandin might be considered

ANF was A III in ECIL-5

VOR removed for C.albicans and C.krusei
VOR, L-AmB, ABCD, ABLC, d-AmB removed for C.parapsilosis

IDSA 2016

- Ekinokandin (mikafungin, kaspofungin, anidilafungin)
  - Kuvvetli öneri, orta derecede kanıt
- Liposomal amfoterisin B
  - yan etki nedeni ile daha az ilgi çekiçi
  - Kuvvetli öneri, orta derecede kanıt
- Flukonazol
  - Kritik olmayan hastada, azol kullanımı yok ise
  - Zayıf öneri, düşük kalitede kanıt
- Vorikonazol
  - Küf kapsamı da isteniyorsa
  - Zayıf öneri, düşük kalitede kanıt

5. Sekonder profilaksi

- Relaps riski
  - KİT hastalarında %19-33
  - AML hastalarında %16
- Sekonder profilaksinin yararı
  - Az sayıda vaka
  - Vorikonazol ile
    - Masomoto et al J Chemother 2011;23:17-23
    - Cordonnier et al Bone Marrow Transplant 2004;33:943


TEŞEKKÜRLER……