

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ANTİFUNGAL PROFLAKSİ

DR. NESLİHAN MANDACI ŞANLI, ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ VE KEMİK
İLİĞİ TRANSPLANT MERKEZİ, KAYSERİ, EKMUD 2025

ANTİFUNGAL PROFLAKSİ

- **Enfeksiyonlar**, allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) sonrası en yaygın **mortalite ve morbidite** nedenidir.
- **Miyeloablasyonun varlığı**, yeni bir **bağışıklık sisteminin yeniden oluşturulması**, **immünosüpresif ilaçların** kullanımı ve **greft versus host hastalığı (GvHD)**, komplikasyonlar için **bağımsız risk faktörleridir**
- Koşullandırma rejiminin türü, **hasta ile donör arasındaki HLA uyumu** ve **HKHN**
- **öncesi tedavi sırasında tespit edilen enfeksiyöz ajanların türü** gibi diğer faktörler de riski değiştirir

Enfeksiyon riskini etkileyen nakil ile ilgili faktörler

Table 1

Effect of transplantation parameters on infection.

Factor	Infection/Agents
• Allo-HSCT (delayed recovery of cellular and humoral immune response) • Unrelated or mismatched donor (delayed recovery of cellular and humoral immune response)	All agents including herpes virus, fungal, bacterial 
Source of stem cell graft • Peripheral blood (fast engraftment, but higher risk of chronic GVHD) • Bone marrow (slow engraftment, but lower risk of chronic GVHD)	Different agents in case of prominent neutropenia or GvHD 
Conditioning regimens • Myeloablative (higher mucosal damage and longer period of neutropenia) • TBI (functional asplenia)	Increased risk of neutropenic infections such as typhlitis, fungal and bacterial 
Manipulation on stem cell graft • T cell depletion (graft failure risk, delayed recovery of cellular and humoral immune response)	Infectious risk related with chronic GVHD is low; however, increased risk of neutropenic and fungal infections with herpes virus 
Immunosuppressive drugs • ATG (disruption of T-cell immunity) • Methotrexate (higher risk of mucosal damage and disruption in neutrophil recovery)	Increased fungal and herpes virus infections 
• Central venous catheters (disruption in skin barrier)	Increased risk of especially bacterial and less frequently fungal infections 

ANTİFUNGAL PROFLAKSİ



- Yetişkin **allo-HKHN'den** sonra tam bir bağışıklık yeniden yapılanması için en az **2-3 yıla** ihtiyaç vardır.
- **GvHD** tedavisi için **immünosüpresif tedavi, humoral ve hücresel** bağışıklık fonksiyonlarındaki mevcut eksiklikleri derinleştirebilir ve uzatabilir

Genel olarak, HKHN sonrası için enfeksiyon riski için üç farklı faz tanımlanmıştır:

- 1. **Erken pre-engraftman fazı, kök hücre** infüzyonundan **2-4 hafta** sonrasını içerir
- 2. **Erken engraftman** sonrası faz, HKHN'den **2-3 ay sonrasını içerir**
- 3. **Geç faz**, engraftmandan sonraki **üçüncü ay** ve sonraki peryodu kapsar

ANTİFUNGAL PROFLAKSİ

- **Erken pre-engraftment** fazındaki önde gelen risk faktörleri:
- **nötropeni ve mukozal hasarın** varlığıdır.
- nötropeni, azaltılmış yoğunluk veya miyeloablatif olan şartlandırma rejiminin türüne bağlı olarak **yaklaşık 5-7 gün** veya **15-30 gün** sürer. Bu fazda sıklıkla karşılaşılan enfeksiyöz ajanların yönetimi, çeşitli kemoterapi rejimlerinden sonra görülen ateşli nötropenik ataklara benzerdir.
- **Bakteriler** önde gelen sorumlu patojenlerdir, mantar patojenleri (**yani Candida türleri**) ve herpes simpleks virüsü (HSV) ise daha az sıklıkta görülür.

ANTİFUNGAL PROFLAKSİ



- **Erken post-engraftment** fazında, **kateterle** ilişkili enfeksiyonlara ek olarak **GvHD** kaynaklı enfeksiyon riski de artar.
- Bu dönemde **adenovirüs, BK virüsü, solunum virüsleri, Pneumocystis jirovecii, Candida türleri, Aspergillus türleri ve diğer mantarlar da sıklıkla görülür**
- Bu dönemde GvHD için immünosüpresif tedavi gören hastalarda kolayca ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler

ANTİFUNGAL PROFLAKSİ

- **Erken pre-engraftment fazında, Candida spp.** daha sık görülür. Bununla birlikte, fungal enfeksiyonların büyük çoğunluğu erken post-engraftment döneminde ve geç fazda, özellikle GvHD ve tedavisi nedeniyle görülür
- Genellikle vücuda **yerleşen kateterler** veya **bozulmuş bağırsak mukozası** yoluyla translokasyon yoluyla giren **mayaların vücuda girmesine yol açar.**
- **Küfler ise havadaki sporların solunması** yoluyla vücuda alınır.
- **Hücresel bağışıklığın baskılanması nedeniyle, bu patojenlerin makrofajlar tarafından fagositozu bozulur** ve bu da çoğalmalarına olanak tanır.

ANTİFUNGAL PROFLAKSİ

- **Hücrel ve humoral bağışıklığın yeniden** oluşturulmasının devam ettiği geç fazda, **kronik GvHD'nin** varlığı sadece **bağışıklık iyileşmesini engellemekle** kalmaz, aynı zamanda **uzun süreli bağışıklık baskılayıcı tedaviler** nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlığa da neden olur.
- Bu geç fazda, **hücrel bağışıklık iyileşmesi** ve **enfeksiyonlar arasında** çok yakın bir ilişki gözlenir. Örnekler arasında trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMX) profilaksisinin erken kesilmesi sonucu görülen **P. jirovecii pnömonisi** bulunur.

ANTİFUNGAL PROFLAKSİ



- **İleri yaş, kemoterapinin toksisitesine** bağlı şiddetli **mukozit**, gastrointestinal sistem kolonizasyonu, **uzun süreli nötropeni, akraba olmayan donör ve kordon kanı kaynaklı nakil, akut ve kronik GvHD**, invaziv fungal enfeksiyonlar için en belirleyici klinik risk faktörleri arasındadır
- Nakilden önce **CMV enfeksiyonları, demir yüklenmesi, HLA uyumsuz kardeş donor, aktif hastalığı olan akut lösemnin** varlığı da **fungal enfeksiyonların** gelişimini kolaylaştırabilir.

ANTİFUNGAL PROFLAKSİ



- İnvaziv fungal enfeksiyon riski açısından sınıflandırıldığında,
- **<14 günlük nötropeni beklentisi** olan allo-HKHN vakaları standart risk grubunda
- **>14 günlük nötropeni beklentisi** olan veya **yaygın kronik GvHD** ve **steroidle bağlı** veya **refrakter** veya **derece 3/4 şiddetli GvHD** bulunan diğer tüm allo-HKHN vakaları yüksek risk grubu olarak sınıflandırılır.
- Bu risk sınıflandırmasına göre, invaziv fungal enfeksiyon insidansının **neredeyse %10'dan** yüksek olduğu yüksek risk grubunda **küf-aktif profilaksi** ve **standart risk grubunda anti-Candida profilaksisi** önerilen yaklaşımdır.
- İnvaziv aspergillozun **genel insidansı, kurumsal faktörlere** de bağlı olabilir.



Review article

An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Ugur Sahin, Selami Kocak Toprak, Pinar Ataca Atilla, Erden Atilla, Taner Demirer*

**Table 2**

The risk stratification and management of allo-HSCT patients.

- 1) In the early phase of allo-HSCT; for a patient to be characterized as high risk and therefore needs an anti-mold active treatment has to have at least one of the following criteria;
 - a) acute leukemia with active disease before allo-HSCT
 - b) cord blood transplantation
 - c) grade III or IV acute GvHD developed after any type of transplantation
 - d) the presence of one or more of the following additional factors if a mismatched related donor or unrelated donor is used; grade II acute GvHD, a steroid dose ≥ 2 mg/kg/day for at least 1 week, recurrent CMV infection, CMV disease, prolonged neutropenia, iron overload.
 - e) steroid refractory/dependent acute GvHD developing after any type of transplantation.
- 2) In the early phase of allo-HSCT all other patients who are not included in high risk category mentioned above – standard risk – require a *Candida*-active primary anti-fungal prophylaxis.
- 3) Although suggestions for an anti-fungal prophylaxis for the late phase of allo-HSCT are similar with the ones in early phase, additional high risk factors for the very late phase are persistent or late-onset grade III–IV acute GvHD, persistent or late-onset steroid refractory/dependent acute GvHD, persistent or late-onset grade II acute GvHD after transplantation from mismatched related or unrelated donor and presence of an extensive chronic GvHD.

ANTİFUNGAL PROFLAKSİ



- Primer antifungal profilaksi, **IFD riski yüksek olan** hastalık grupları için önerilir.
- IFD'nin temel yaygınlığı ne kadar yüksekse, **profilaksinin faydalı** etkisi o kadar belirgindir.
- **Profilaksi rejimlerini** uygularken, **kurumsal epidemiyolojiye** de dikkat edilmeli ve kullanılan **antifungal tedavi** buna göre belirlenmelidir.

ANTİFUNGAL PROFLAKSİ

- **Optimal profilaktik ajanın seçimi** artık çoklu ilaca dirençli fungal patojen **Candida auris**'in ortaya çıkması,
- **Aspergillus** türlerinde antifungal direnç oranlarının artması ve
- **İnvaziv kandidiyazis** ve **Aspergillus** dışı küflerin değişen epidemiyolojisi gibi yeni zorluklardan etkilenmektedir

Clinical Infectious Diseases

Issues More Content ▼ Publish ▼ Purchase Advertise ▼ About ▼ Clinical Infectious Diseases ▼

Clinical Infectious Diseases
Volume 50, Issue 8
15 April 2010

JOURNAL ARTICLE

Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database [Get access >](#)

Dimitrios P. Kontoyiannis ✉, Kieren A. Marr, Benjamin J. Park, Barbara D. Alexander,

- 23 transplantasyon merkezini kapsayan prospektif bir çalışma, invaziv fungal enfeksiyonların içerisinde **invaziv aspergillozun** önde gelen enfeksiyon olarak bildirildiğini; buna karşın, **invaziv kandidiyazis** ve **Aspergillus dışı küf enfeksiyonlarının** daha az sıklıkta olduğunu bildirdi.
- Brezilya'dan çok merkezli prospektif bir çalışma, allo-HKHN'den sonra **%9,2 oranında** tespit edilen invaziv fungal enfeksiyonları bildirdi. **Aspergilloz ve invaziv kandidiyazis** insidansları benzer

Clinical Research

Incidence and Outcome of Invasive Fungal Diseases after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Prospective Study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO)

Corrado Girmenia¹  , Anna Maria Raiola², Alfonso Piciocchi³, Alessandra Algarotti⁴, Marta Stanzani⁵, Laura Cudillo⁶, Clara Pecoraro⁷, Stefano Guidi⁸, Anna Paola Iori¹, Barbara Montante⁹, Patrizia Chiusolo¹⁰, Edoardo Lanino¹¹, Angelo Michele Carella¹², Elisa Zucchetti¹³, Benedetto Bruno¹⁴, Giuseppe Irrera¹⁵, Francesca Patriarca¹⁶, Donatella Baronciani¹⁷, Maurizio Musso¹⁸, Arcangelo Prete¹⁹...Anna Locasciulli³²

- İtalya'dan yapılan başka bir prospektif çalışmada, allo-HKHN'den **+40. ve +100.** günlerden sonra tespit edilen invaziv fungal enfeksiyon oranı sırasıyla **%5,1 ve %6,7** olarak bildirildi (İnvaziv aspergilloz (**%81,1**) ilk sırada yer alırken, **invaziv kandidiyazis** (**%11**), **zigomikoz** (**%3,7**) ve **fusariosis** (**%1,8**))

Network Meta-analysis and Pharmacoeconomic Evaluation of Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole in Invasive Fungal Infection Prophylaxis

Ying Jiao Zhao ¹, Ai Leng Khoo ², Gloria Tan ³, Benjamin Ong ³, Boon Peng Lim ¹, Louis Yi A

Affiliations + expand

PMID: 26525782 PMCID: PMC4704197 DOI: 10.1128/AAC.01985-15

Abstract

Invasive fungal infections (IFIs) are associated with high mortality rates and large economic burdens. Triazole prophylaxis is used for at-risk patients with hematological malignancies or stem cell transplants. We evaluated the efficacy and safety of fluconazole, itraconazole capsule, posaconazole, and voriconazole in IFI prophylaxis. Interest included the relative efficacy and safety from patient perspective. Data were derived from the literature. [Antimicrob Agents Chemother.](#) 2018 Aug.

meta-analizler, posakonazol ve vorikonazolün kanıtlanmış veya muhtemel IFD ve invaziv aspergillozun önlenmesindeki etkinliği arasında önemli bir fark göstermemektedir.

Posakonazol, IFD ve invaziv aspergillozun önlenmesinde vorikonazolden önemli ölçüde daha iyi olmasa da, meta-analizinde bu sonuçlara ulaşmada en yüksek sıraya sahip ajandı. Değerlendirildiğinde, kullanımı vorikonazole kıyasla maliyet açısından daha etkili bulunmuş

Primary Fungal Prophylaxis in Hematological Malignancy: a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Cho-Hao Lee ¹, Chin Lin ² ³, Ching-Liang Ho ¹, Jung-Chung Lin ⁴

Affiliations + expand

PMID: 29866872 PMCID: PMC6105838 DOI: 10.1128/AAC.00355-18

Abstract

Several new antifungal agents have become available for primary fungal prophylaxis of neutropenia fever in hematological malignancy patients. Our aim was to synthesize all evidence on efficacy and enable an integrated comparison of all current treatments. We performed a systematic literature review to identify all publicly available evidence from randomized controlled trials (RCT). We searched Embase, PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials, and the [www.ClinicalTrials.gov](#) website. In total, 54 RCTs were identified, including 13 treatment options. The evidence was synthesized using a network meta-analysis. Relative risk (RR) was adopted. Posaconazole was ranked highest in effectiveness for primary prophylaxis, being the most favorable in terms of (i) the RR for reduction of invasive fungal infection (0.19; 95% confidence interval [CI], 0.11 to 0.36) and (ii) the probability of being the best option (94% of the cumulative ranking). Posaconazole

ANTİFUNGAL PROFLAKSİ

- **Vorikonazol**, parenteral uygulama yoluyla verilen ve kanıtlanmış **küf karşıtı** aktiviteye sahip yüksek riskli hastalar için önemli bir **antifungal** ajandır.
- 72 allo-HKNN hastasını içeren bir çalışmada, vorikonazol profilaksisi 2. günden başlayarak immünosüpresif tedavinin kesilmesine kadar uygulandı ve erken fazda (<120 gün) sadece 2 hastada mantar enfeksiyonu ile sonuçlandı ve geç fazda mantar enfeksiyonu olmadı

TRANSPLANT INFECTIOUS DISEASE



Voriconazole is safe and effective as prophylaxis for early and late fungal infections following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

T. Martin, M. Sharma, L. Damon, L. Kaplan, B.J. Guglielmo, M. Working, R. O'Malley, J. Hwang, C. Linker

First published: 20 January 2010 | <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00455.x> | Citations: 19

research paper |  **Open Access**

Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation

David I. Marks, Antonio Pagliuca, Christopher C. Kibbler, Axel Glasmacher, Claus-Peter Heussel, Michal Kantecki, Paul J.S. Miller, Patricia Ribaud, Haran T. Schlamm, Carlos Solano ... [See all authors](#) ✓

First published: 22 August 2011 | <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08838.x> | Citations: 191

Başka bir prospektif randomize çalışma, vorikonazol ve itrakonazolün etkinliğini ve güvenliğini karşılaştırdı. Profilaksinin başarısı, 100 günlük profilaksi süresince ilaç toleransı gibi, vorikonazol ile itrakonazole kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti. Vorikonazol ve itrakonazol arasında kanıtlanmış/olası invaziv fungal hastalık insidansında (**%1,3'e karşı %2,1**) veya **+180 güne kadar sağ kalımda (%81,9'a karşı %80,9)** herhangi bir fark yoktu.

ANTİFUNGAL PROFLAKSİ

- Hem **posakonazol** hem de **vorikonazolün** uzun süreli kullanımda **ilaç etkileşimi**, **değişken emilim** ve **toksisite** gibi farmakokinetik sınırlamaları vardır.
- Olası ilaç etkileşimleri, allo-HKHN'den sonra zorunlu olarak kullanılan **immünosüpresif**, **antikonvülsan** ve **antimikrobiyal** tedavilerin etkililiğini ve toksisite profillerini değiştirebilir

Randomized trial of micafungin versus fluconazole as prophylaxis against invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients

Silvia Park¹, Kihyun Kim¹, Jun Ho Jang¹, Seok Jin Kim¹, Won Seog Kim¹, Doo Ryeon Chung², Cheol-In Kang², Kyong Ran Peck², Chul Won Jung³

Affiliations + expand

PMID: 27394404 DOI: 10.1016/j.jinf.2016.06.011

IFD oranı flukonazol ve itrakonazole karşı değerlendirildiğinde sırasıyla %7,3 ve %4,4 oranında önemli ölçüde farklı değildi.

Olumsuz olay oranları itrakonazol ile önemli ölçüde daha yüksekti.

Genel olarak, azol kullanımı kontrendikeyse veya emilim konusunda endişeler varsa, yüksek riskli hastalarda nötropenik dönemde mikafungin kullanımı düşünülebilir

LİPOZOMAL AMFOTERİSİN B

- Lipozomal amfoterisin kullanımını destekleyen **kanıtlar sınırlı kalmaya devam ediyor**. ALL'de profilaksi için haftada iki kez 5 mg/kg **L-AMB'nin plaseboya kıyasla** kullanıldığı randomize bir çalışmada **kanıtlanmış veya muhtemel IFD** oranında hiçbir fark bildirilmemiştir (%7,9'a karşı %11,7; $P = 0,24$);
- Avustralyalı ALL hastaları üzerinde yapılan başka bir kohort çalışmada, haftada üç kez 100 mg'lık ortalama dozda **L-AMB kullanımı, posakonazol** ile benzer bir IFD oranına sahipti (%6'ya karşı %7) ve hem **flukonazol (%14,3)** hem de profilaksi **yapılmayan (%21)** durumla karşılaştırıldığında daha düşük bir orandı.
- **Azol intoleransı veya kontrendikasyon durumunda düşünülebilir.**

ANTİFUNGAL PROFLAKSİ



- Birincil önleme için, yüksek verimli partikül hava (**HEPA**) filtreli transplantasyon,
- ~~**Flukonazol profilaksisi mayalara karşı etkilidir;**~~
- Profilaktik **vorikonazol Aspergillus** enfeksiyonlarının sıklığını azaltır ve
- Oral **posakonazol geniş bir küf karşıtı aktiviteye** sahiptir (gastrointestinal GvHD vakalarındaki biyoyararlanımı düşüktür. Oral süspansiyonun **dozajı günde üç kez 200 mg** olarak önerilir) **posakonazol profilaksisi** özellikle **GvHD** gelişen hastalarda sağkalım avantajı sağlar.
- Profilaktik ajan seçimi ve tedavi süresi en az 75. güne kadar veya daha uzun süre transplantasyon merkezleri arasında değişir.
- **GvHD varlığında anti-fungal profilaksi en az 16 hafta boyunca** veya kortikosteroid dozu günlük **10 mg prednizolon** veya eşdeğer dozun altına düşürülene kadar devam etmelidir

P. JIROVECİİ

- Pneumocystis, yaklaşık **100 yıl önce tanımlanmış ve RNA** dizi analizine bağlı olarak **bir mantar** olarak ~~kategorize edilmiş yaygın bir mikroorganizmadır~~
- Tarihsel adı Pneumocystis carinii şu anda **P. jirovecii** olarak değiştirilmiştir. P. jirovecii pneumonia (PCP) yaygın olarak görülür ve çevresel ve kişiden kişiye bulaşır.
- **TMPeSMX ile P. jirovecii enfeksiyonlarına karşı profilaksi, allo-HSCT'den sonra kesinlikle uygulanmalıdır.**
- Profilaksi döneminden önce, medyan **9. haftada başlayan ve %76'ya** varan bir ölüm oranına yol açan PCP, allo-HKHN'den sonra bildirilmiştir
- **rutin klinik uygulamada TMPeSMX** ile profilaksinin ortaya çıkmasından sonra, allo-HKHN'den sonra PCP insidansı önemli ölçüde azaldı
- Allo-HSCT'yi takiben **PCP GELİŞİMİNİ KOLAYLAŞTIRAN FAKTÖRLER İMMÜNOSÜPRESİF TEDAVİ, KRONİK GVHD, PRİMER HASTALIĞIN NÜKSETMESİ VE DÜŞÜK CD4++ HÜCRE SAYISIDIR.**
- bilir.

P. JİROVECİİ

- TMPSMX profilaksisinin nakil sonrası **6. aydan önce erken kesilmesi**, **geç başlangıçlı PCP** riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.
- Retrospektif bir çalışmada, **kolaylaştırıcı faktörlerin varlığı** nedeniyle tüm **PCP ataklarının** nakilden 6 ay sonra meydana geldiği bildirilmiştir ve **immünosüpresif tedavi** veya **primer hastalığın nüksetmesi** durumunda TMPSMX profilaksisinin en az **1 yıl** veya daha uzun süre uzatılmasının vurgulandığı belirtilmiştir
- Miyelosupresif etkileri nedeniyle, **TMPeSMX ile profilaksi**, engraftman kinetiğinin bozulmasını önlemek amacıyla **kök hücre infüzyonundan başlayarak engraftmana** kadar durdurulmalıdır
- Ancak **döküntü, kemik iliği baskılanması, ateş ve karaciğer, gastrointestinal ve renal toksisite** gibi bazı olumsuz etkiler tedavinin kesilmesini gerektire



10th EUROPEAN CONFERENCE on INFECTIONS in LEUKAEMIA

An update on primary antifungal prophylaxis

Livio Pagano, Georg Maschmeyer, Frederic Lamothe, Alienor Xhaard,

Ola Blennow, Manuela Spadea, Johan Maertens



Final slide set
Post meeting

► **CONFERENCE**
From September
19th to 21st, 2024

► Golden Tulip Sophia Antipolis
Nice, France

EBM Categories

Category, grade		Definition
Strength of recommendation	A	Strongly supports a recommendation for use
	B	Moderate evidence to support a recommendation for use
	C	Poor evidence to support a recommendation
	D	Supports a recommendation against use
Quality of evidence—Level	I	Evidence from ≥ 1 properly randomized controlled trial
	II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from > 1 centre); from multiple time series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
	III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees
Quality of evidence—Index (for Level II)	r	Meta-analysis or systematic review of RCT
	t	Transferred evidence, that is, results from different patients' cohorts, or similar immune-status situation
	h	Comparator group is a historical control
	u	Uncontrolled trial
	a	Published abstract (presented at an international symposium or meeting)

Recommendations in alloHSCT recipients: pre-engraftment

Antifungal agent	Pre-engraftment risk of mould infection	
	low	high
Fluconazole 400 mg q24h	A-I ^a	D-III
Posaconazole tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1 or oral solution 200 mg q8h	B-II	B-II
Itraconazole oral solution 2.5mg/kg q12h	B-I	B-I
Voriconazole 200mg q12h	B-I	B-I
Micafungin 50 mg q24h	B-I	C-I
Caspofungin and anidulafungin	no data	no data
Liposomal amphotericin B	C-II	
Aerosolized liposomal amphotericin B (10 mg twice weekly) associated with Fluconazole 400 mg q24h	C-III	
Isavuconazole 200 mg q24h following a loading dose of 200 mg q8h on days 1 and 2 ^b	no data	no data

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

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

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

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

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

Recommendations in alloHSCT recipients: post-engraftment

Antifungal agent	Steroids-treated acute GVHD
Posaconazole tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1 or oral solution 200 mg q8h	A-I ^{a, b}
Itraconazole oral solution 2.5mg/kg q12h	B-I ^b
Voriconazole 200mg q12h	B-I ^b
Micafungin 50 mg q24h	C-II
Caspofungin and anidulafungin	no data
Liposomal amphotericin B	C-II
Aerosolized liposomal amphotericin B (10 mg twice weekly) associated with Fluconazole 400 mg q24h	no data
Isavuconazole 200 mg q24h following a loading dose of 200 mg q8h on days 1 and 2 ^c	no data
Fluconazole 400 mg q24h	D-III

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

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

^b It is recommended to monitor serum drug concentration

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



TEŞEKKÜRLER



-
- Mantar enfeksiyonlarının tanısı **histopatolojik ve mikrobiyolojik** incelemelere ve görüntüleme yöntemlerine dayanır. Mikrobiyolojik yöntemler değerlidir.
 - **Aspergillus'u** tespit etmek için serolojik ve moleküler yöntemler ve toraksın bilgisayarlı tomografisi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri gibi oldukça hassas ve spesifik tanı testlerinin kullanımını içerir
 - Aspergillus **galaktomannan antijeni** ve **beta-D-glukan** tespiti, gözetimde kullanılan yeni serolojik yöntemlerdir. 0,5'lik bir optik yoğunluk indeksi (ODI) pozitif bir test sonucu olarak kabul edilir [52]. Bu **testin pozitif öngörü değeri çok düşüktür. Yüksek bir negatif öngörüye** sahiptir.
 - Ayrıca bronkoalveolar lavajda (BAL) kullanım için de doğrulanmıştır. **BAL, serum örneklerinden daha hassastır**; Ancak, BAL örnekleri için kesme değeri açıklığa kavuşturulmamıştır. Bir meta-analizde >1,5'lik bir kesme değeri önerilmiştir. **Nötropeni sırasında serum galaktomannan antijen testi haftada iki kez tekrarlanmalıdır.** Sonraki testlerde ODI'de **kademeli bir artışın varlığı prognostik** öneme sahiptir
 - **Bazı yiyecekler** veya **enteral beslenmeyle** etkileşim, **parenteral beta-laktam antibiyotiklerin** uygulanması, **sodyum glukonat, kan ürünleri**, diğer **mantar enfeksiyonlarının** ve **multipl miyelomun** varlığı nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar görülebilir
 - Görüntüleme teknikleri arasında göğüs röntgeni ve BT sıklıkla kullanılır. **İnvaziv mantar enfeksiyonları** genellikle doku tanısı, mikrobiyolojik ve/veya görüntüleme kanıtlarının varlığına bağlı olarak **kanıtlanmış, muhtemel ve mümkün** olarak sınıflandırılır

-
- **Flukonazol ve itrakonazolü** karşılaştıran prospektif randomize bir çalışmada, itrakonazol invaziv küf enfeksiyonlarına karşı daha etkiliydi; Ancak, her ikisi de kandidiyazise karşı benzer şekilde etkiliydi [49].
 - Günde üç kez oral posakonazol dozu ile haftada bir uygulanan yüksek doz intravenöz amfoterisin B lipit kompleksinin profilaksisini karşılaştıran bir çalışma, amfoterisin B'nin allo-HSCT alıcıları arasında invaziv fungal enfeksiyonların önlenmesinde posakonazol kadar etkili olduğunu bildirdi
 - Ancak, böbrek toksisitesi amfoterisin B için bir endişe kaynağıydı, çünkü bu gruptaki hastaların %43'ü toksisite nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kaldı.
 - Haftada bir kez 7,5 mg/kg dozda lipozomal amfoterisin B kullanan başka bir çalışmada, transplantasyonun ilk yılında daha düşük fungal enfeksiyon oranları ve fungal enfeksiyonla ilişkili daha düşük mortalite oranı bildirildi Bu çalışmada, amfoterisin B'ye tolerans daha iyiydi ve hastaların yalnızca %12'sinde tedavinin geçici olarak kesilmesine yol açan geri dönüşümlü nefrotoksisite yaşandı.
 - İnvaziv fungal enfeksiyon için orta düzeyde standart risk taşıyan hastalarda **kandidiyazis profilaksisi için flukonazol (400 mg/gün)** kullanımı yaygın olarak kabul görmektedir. **En az 75 gün** veya en azından **immünosüpresif tedavinin** kesilmesine kadar devam edilir. Aslında, **itrakonazol, mikafungin ve vorikonazol** de **peri-engraftment döneminde** kandidiyazis profilaksisinde flukonazol kadar etkilidir

-
- Aspergillus türleri, allo-HSCT hastalarında hemen hemen tüm önemli organlarda ciddi mantar enfeksiyonları geliştirme kapasitesine sahip önde gelen patojenlerdir
 - En sık tutulan organlar **akciğerlerdir**, bunu **paranasal sinüsler, merkezi sinir sistemi, deri ve yumuşak dokular, gözler ve kalp** takip eder
 - En sık görülen patojenler, azalan insidans sırasına göre **Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus**, Aspergillus niger ve Aspergillus terreus'tur
 - **Lipozomal amfoterisin-B** ve **vorikonazolün** kesin veya muhtemel **invaziv aspergilloz** için birincil tedavi etkinliğini karşılaştıran randomize bir çalışmada, **amfoterisin B** ile başlangıç tedavisine kıyasla **vorikonazol** ile daha iyi yanıt, iyileşmiş sağkalım ve daha az ciddi yan etki bildirilmiştir [62]. Lipozomal amfoterisin B'nin "olası" invaziv fungal enfeksiyon vakalarında farklı dozlarda karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, 3 mg/kg/gün dozunda amfoterisin B ile 12. haftada sağ kalım oranı %82 olarak bildirilmiştir
 - Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü'nün (EORTC) yaptığı bir çalışmada, allo-HSCT hastalarında olası/kanıtlanmış invaziv aspergilloz için birinci basamak monoterapi olarak standart dozda kaspofungini değerlendirmiştir
 - Mikolojik olarak belgelenmiş **invaziv fungal** enfeksiyonu olan allo-HSCT hastalarında başlangıç tedavisinde kaspofunginin kullanımının, ciddi bir toksisite nedeniyle herhangi bir ciddi yan etkiye ve tedavinin kesilmesine neden olmadan **12. haftada %50'lik** bir sağ kalım oranıyla etkili olduğu bildirilmiştir. Kombinasyon tedavisini hematolojik maligniteleri olan ve şüphelenilen veya belgelenen aspergillozlu tekil vorikonazol ve anidulafungin hastalarıyla karşılaştıran randomize bir çalışmada, 6. haftadaki ölüm oranlarının **vorikonazol + anidulafungin** grubunda daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yan etki insidansı gruplar arasında benzerdi

ITRAKANAZOL

- İntervenöz itrakonazol veya solüsyonunun kullanımını destekleyen veri, HKHN hastaları için %1-7 ve AML hastaları için %5 oranında IFD oranları bildiren birkaç kohort çalışmasındandır.

ISAVUCONAZOL

- Prospektif çalışmalarda, retrospektif çalışmalarda ve vaka raporlarında bildirildiği gibi, profilaksi olarak kullanımından elde edilen sonuçlar değişkendi.
- Birinci basamak kullanımı önerilmez.
- Kullanımı, intolerans durumunda veya diğer azollerin kullanımı kontrendikeyse
- düşünülebilir