

11. ULUSAL AFEREZ KONGRESİ

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ
HEMŞİRELİĞİ SEMPOZYUMU

5 Kasım Cumartesi 2016



Kök Hücre Naklinde İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar

Dr.M.Sinan DAL

05/11/2016



IFI ye neden olabilecek mantarlar:

- **Mayalar:** *Candida* species ve *Cryptococcus* species
- **Küfler:** *Aspergillus* species,
Fusarium species,
Scedosporium prolificans,
Mucor, *Rhizopus* ve *Rhizomucor absidia*
- **Dimorfik funguslar:** *Histoplasma capsulatum*,
Coccidioides immitis,
Blastomyces dermatitidis,
Paracoccidioides species,
Sporothrix türleri ve *Penicillium marneffii*

İnvaziv fungal enfeksiyonlar

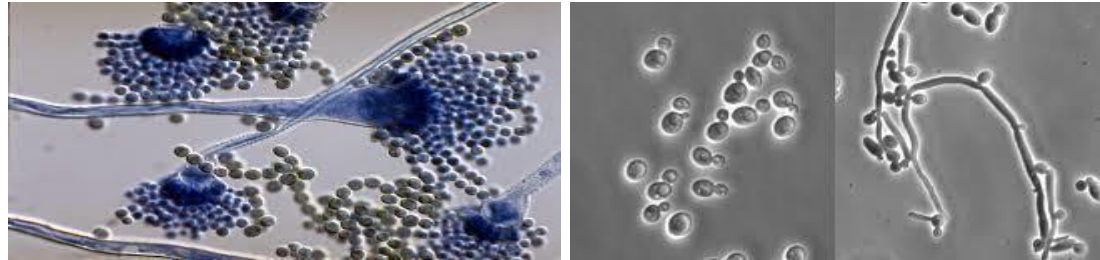
Mayalar ve küfler tipik olarak, nötropeni seyrinde ilk ateş olayına neden olmaktan çok, **uzamış nötropenisi olan hastalarda ısrarcı veya nükseden ateş** ile kendini gösteren enfeksiyonlara neden olmaktadır .



Gardner A, J Clin Oncol 2008; 26:5684–8.

IFI ye neden olabilecek mantarlar:

- *Aspergillus* türleri
- *Candida* türleri



- *Candida* dışı maya mantarları
- *Aspergillus* dışı küf mantarları

Cryptococcus neoformans

Trichosporon türleri

Malassezia türleri

Geotrichum candidum

Magnusiomyces capitatus

Saprochaete clavata

***Mucorales* takımı**

Fusarium türleri

Pseudallesheria/*Scedosporium*

Sık Görülenler

- *Candida albicans*
- Non-*albicans Candida* spp
 - *C tropicalis*
 - *C glabrata*
 - *C parapsilosis*
 - *C krusei*
 - *C lusitaniae*
- *Aspergillus fumigatus*
- *Cryptococcus neoformans*

Mantarlar

• Yeni Katılanlar

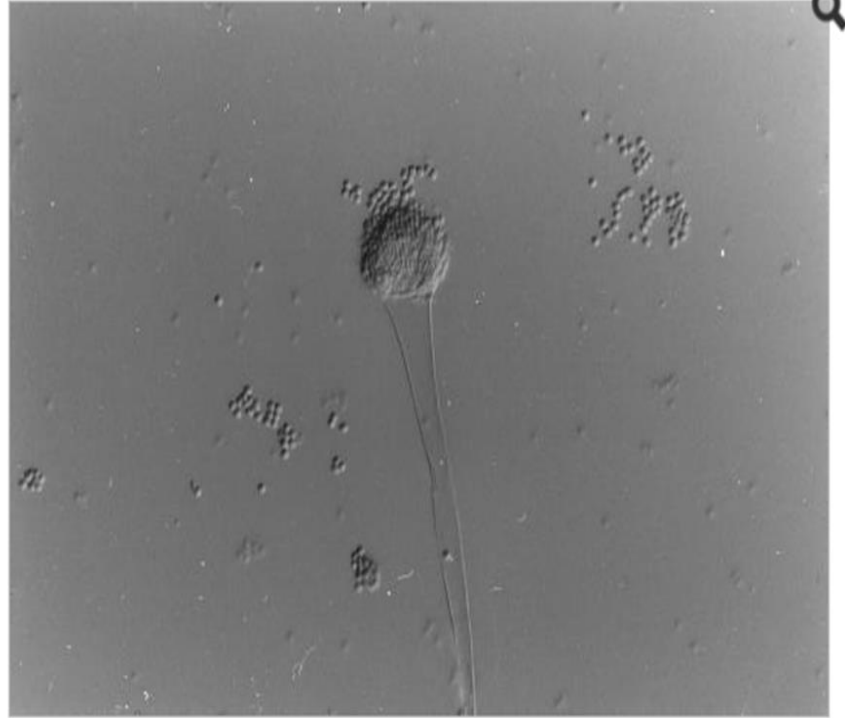
- Non-*fumigatus Aspergillus* spp
- *Fusarium* spp
- *Trichosporon* spp
- *Acremonium* spp
- *Malassezia furfur*
- *Scedosporium* spp
 - *Pseudoallescheria boydii*
 - *Scedosporium prolificans*
 - Bipolaris spicifera*
- Zygomycetes
- Dematiaceous moulds

Endemik Mantarlar

- *Histoplasma capsulatum*
- *Blastomyces dermatitidis*
- *Coccidioides immitis*

Aspergillus

Aspergillus, hif olarak adlandırılan hücre zincirlerinden oluşan ipliksi yapıda olan küf mantarı
Doğada saman, çürüyen bitki ve gübre artıklarında yaşar.



Light microscopy of typical *A. fumigatus* sporulating structures.

Aspergillus spp



Enfeksiyon etkeni olabilen aspergillus türleri:

A.fumigatus

A.flavus

A.niger

A.terreus

A.amstelodami

A.clavatus

A.glaucus *A.ustus*

A.candidus

A.pestricus

A.nidulans

A.oryzae *A.sydowi*

A.versicolor

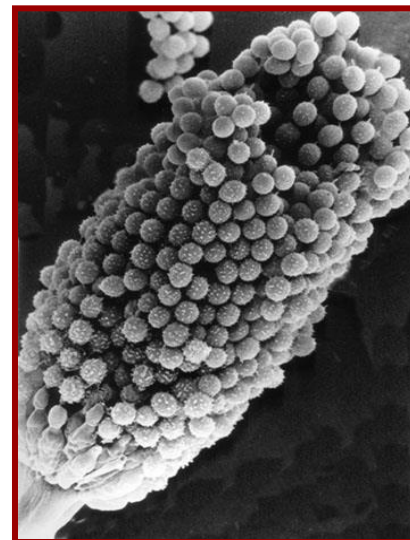
Dört etken enfeksiyonların %97'sinden sorumlu

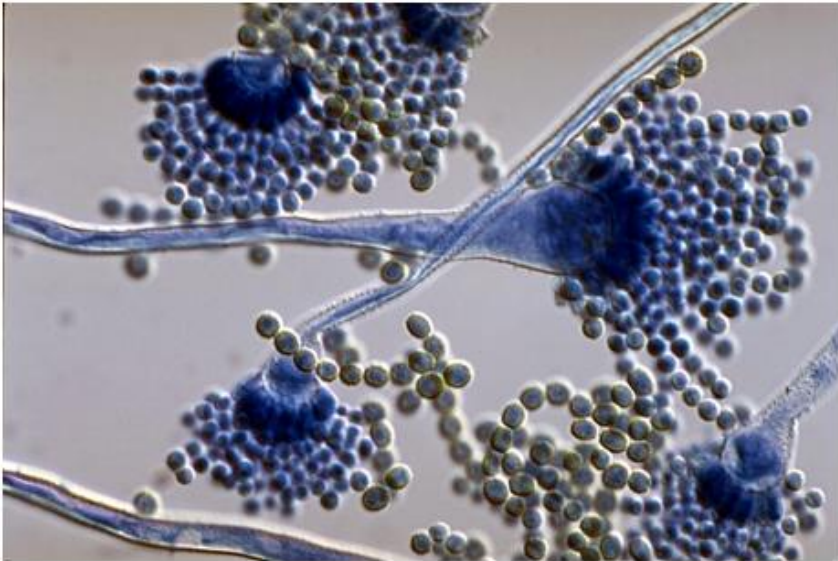
TARİHÇESİ



1729 Pietro Antoni Micheli	<i>Aspergillus</i>
1850 Fresenius	Aspergilloz
1856 Virchow	Pulmoner aspergilloz (insan)
1938 Deve'	Mantar topu
1952 Hinson,	Allerjik aspergilloz

“aspergillum”.....“Aspergillus”



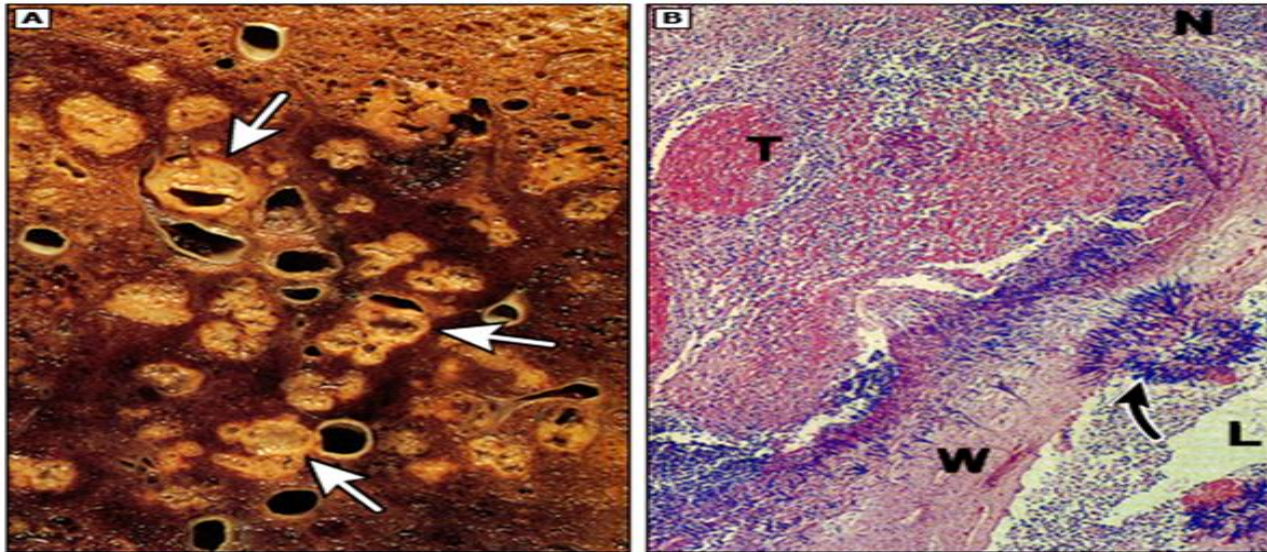


- ????

Aspergillus, patogenez

Vasküler invazyon ve doku nekrozu tipiktir.

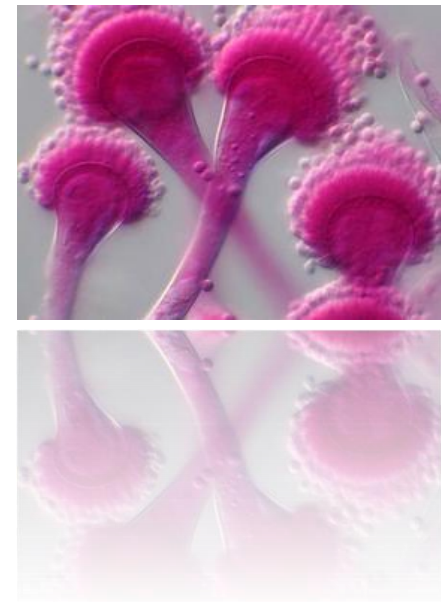
Aspergillus bronchopneumonia histopathology



(Panel A) Magnified view of a slice of lower lobe shows multiple foci of necrosis, some clearly centered on airways (arrows) as indicated by their intimate association with pulmonary arteries. The lung parenchyma adjacent to the necrotic regions is hemorrhagic.

(Panel B) Photomicrograph shows small colonies of *Aspergillus* (arrow) within a bronchial lumen (L) and wall (W). Extension of fungus can also be seen into the adjacent pulmonary artery, which is partly occluded by thrombus (T). An infiltrate of neutrophils (N) is evident in the adjacent lung.

Aspergillus spp



- Hava kaynaklı mikroorganizma...
- Hematoloji kliniklerinde en sık görülen IFI etkeni ...
- Vücuda giriş: nazal pasaj ve solunum yolu
- En sık görülen klinik sendrom: Pnömoni
- AHKHN alıcılarında en sık ilk 100 gün
- Risk steroid kullananlarda daha fazla
- Tanı: kültür, direk bakı, antijen testleri, radyoloji....

Aspergillus spp bulaş yolu

- Hava ⇨ İnhalasyon
- Su ⇨ Aerosol ⇨ İnhalasyon

Anaissie et al. CID 2002; 34: 780

Nozokomiyal invaziv aspergilloz

- Hastane içi/çevresinde inşaat
- Kontamine ventilasyon sistemi
- Kontamine hava filtreleri

Marjolein et al. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34: 221

Alberti et al. J Hosp Infect 2001; 48: 198

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

Thomas F. Patterson,^{1,a} George R. Thompson III,² David W. Denning,³ Jay A. Fishman,⁴ Susan Hadley,⁵ Raoul Herbrecht,⁶ Dimitrios P. Kontoyiannis,⁷ Kieren A. Marr,⁸ Vicki A. Morrison,⁹ M. Hong Nguyen,¹⁰ Brahm H. Segal,¹¹ William J. Steinbach,¹² David A. Stevens,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁴ John R. Wingard,¹⁵ Jo-Anne H. Young,¹⁶ and John E. Bennett^{17,a}

- Invaziv aspergillosis
- Kronik (saprofitik) aspergillosis
- Allergik aspergillosis

IDSA GUIDELINE

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

Thomas F. Patterson,^{1,a} George R. Thompson III,² David W. Denning,³ Jay A. Fishman,⁴ Susan Hadley,⁵ Raoul Herbrecht,⁶ Dimitrios P. Kontoyiannis,⁷ Kieren A. Marr,⁸ Vicki A. Morrison,⁹ M. Hong Nguyen,¹⁰ Brahm H. Segal,¹¹ William J. Steinbach,¹² David A. Stevens,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁴ John R. Wingard,¹⁵ Jo-Anne H. Young,¹⁶ and John E. Bennett^{17,a}

Aspergillus;

- Uzamış nötropeni,
- Allogenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu,
- Solit organ transplantasyonu,
- Herediter veya kazanılmış immün yetmezlikler,
- Kortikosteroid kullanımı

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

Thomas F. Patterson,^{1,a} George R. Thompson III,² David W. Denning,³ Jay A. Fishman,⁴ Susan Hadley,⁵ Raoul Herbrecht,⁶ Dimitrios P. Kontoyiannis,⁷ Kieren A. Marr,⁸ Vicki A. Morrison,⁹ M. Hong Nguyen,¹⁰ Brahm H. Segal,¹¹ William J. Steinbach,¹² David A. Stevens,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁴ John R. Wingard,¹⁵ Jo-Anne H. Young,¹⁶ and John E. Bennett^{17,a}

GALAKTOMANNAN TESTİ

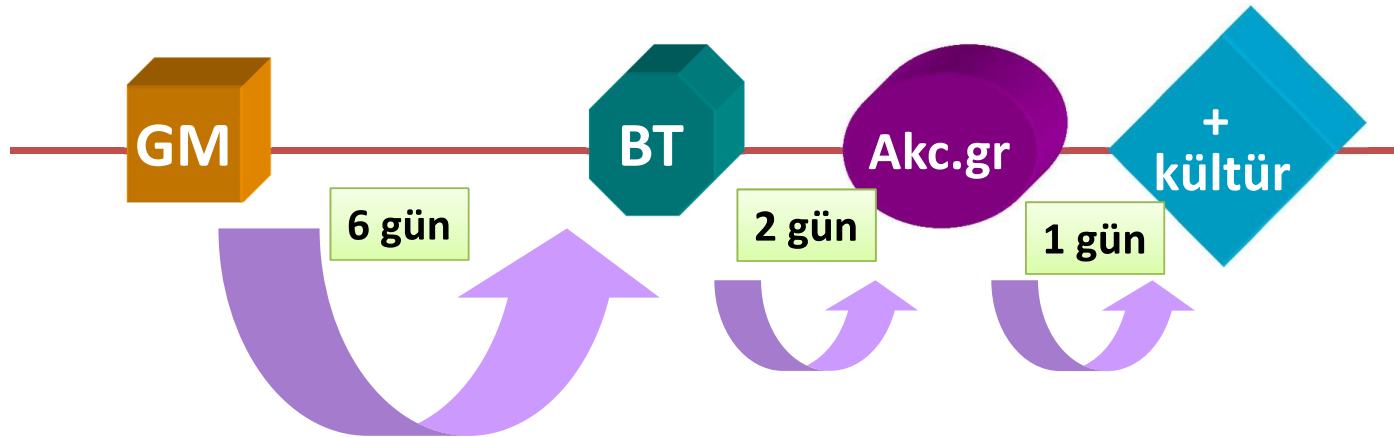
- Galaktomannan testi yalnızca, *Aspergillus* saptamaktadır
- IA tanısı için serum ve BAL galaktomannan testi bakılması tavsiye edilir.
- Piperasilin-tazobaktam kullanımı (yalancı pozitiflik)
- Küflere etkili antifungal tedavi alımı (yalancı negatiflik)
- Sensivitesi %89 Spesifite: %90

Allo-HSCT'de GM Testi

Maertens et al. JID 2002;186:1297.

Antijenemi ile diğer tanısal testler arasındaki zaman ilişkisi

Beta gluklan GM'den daha önce pozitifleşir.



Galactomannan Testing in Bronchoalveolar Lavage Fluid Facilitates the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Hematologic Malignancies and Stem Cell Transplant Recipients

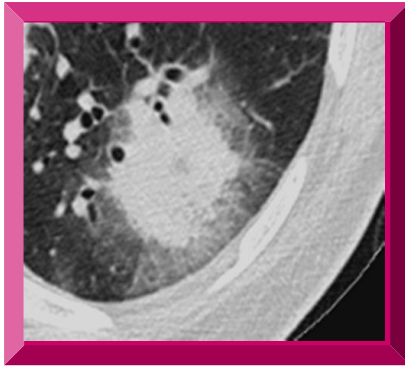
M. Hong Nguyen,¹ Helen Leather,² Cornelius J. Clancy,¹ Christina Cline,² Michael A. Jantz,² Varsha Kulkarni,² L. Joseph Wheat,³ John R. Wingard²

Using BAL GM ≥ 0.5 (cutoff for serum GM) and ≥ 0.85 (optimal cutoff identified by receiver-operating characteristic curve), the sensitivity in diagnosing proven or probable values were 73% (11/15) and 83% (10/12), and 89% (33/37) and 87% (35/40), respectively. BAL GM was more sensitive than cytology (0%, 0/14), BAL culture (27%, 4/15), transbronchial biopsy (40%, 2/5), or serum GM (67%, 10/15) for diagnosing IPA. BAL GM was ≥ 0.85 and ≥ 0.5 in 86% (6/7) and 100% (7/7) of patients with proven or probable IPA who received a mold-active agent for ≤ 3 days. BAL GM added sensitivity to serum (6/7) and 100% (7/7) of patients with proven or probable IPA who received a mold-active agent for ≤ 3 days. BAL GM added sensitivity to serum GM and other means of diagnosing IPA, and was not impacted by short courses of mold-active agents.

İnvazif Aspergilloz'da BT Bulguları

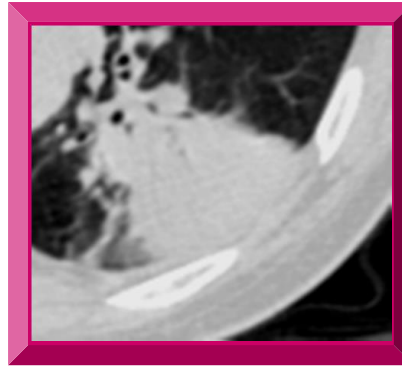
Halo belirtisi

0 - 5 g



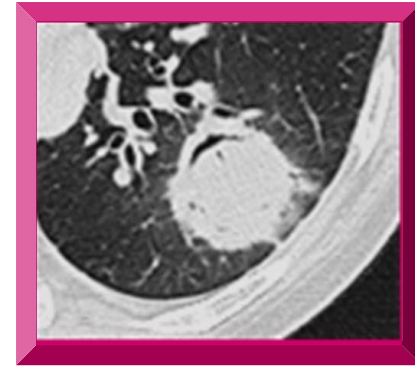
Konsolidasyon

5 - 10 g



Hava-hilal belirtisi

10 - 20 g



kavite

Nötropeni

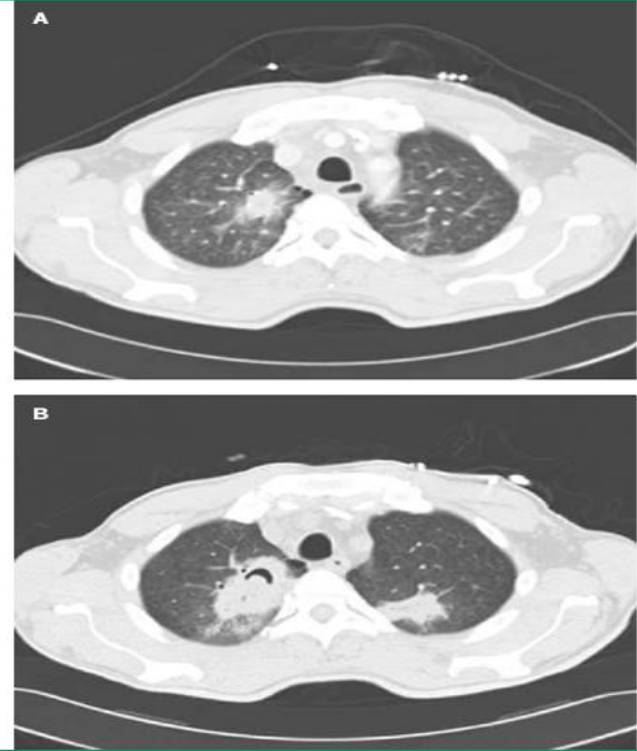


Caillot et al. 2001

İnvaziv Pulmoner Aspergilloziste radyolojik tanı,

Computed tomography (CT) pulmonary aspergillosis

- İPA için klinik şüphesi durumunda akciğer grafisi yanında CT
- CT 'da rutin kontrast kullanımı önerilmez.
- Kontrast nodül veya kitle büyük damara yakınsa öneriliyor.
- Tedaviye yanıt değerlendirmesi için en az 2 hafta beklenmeli.



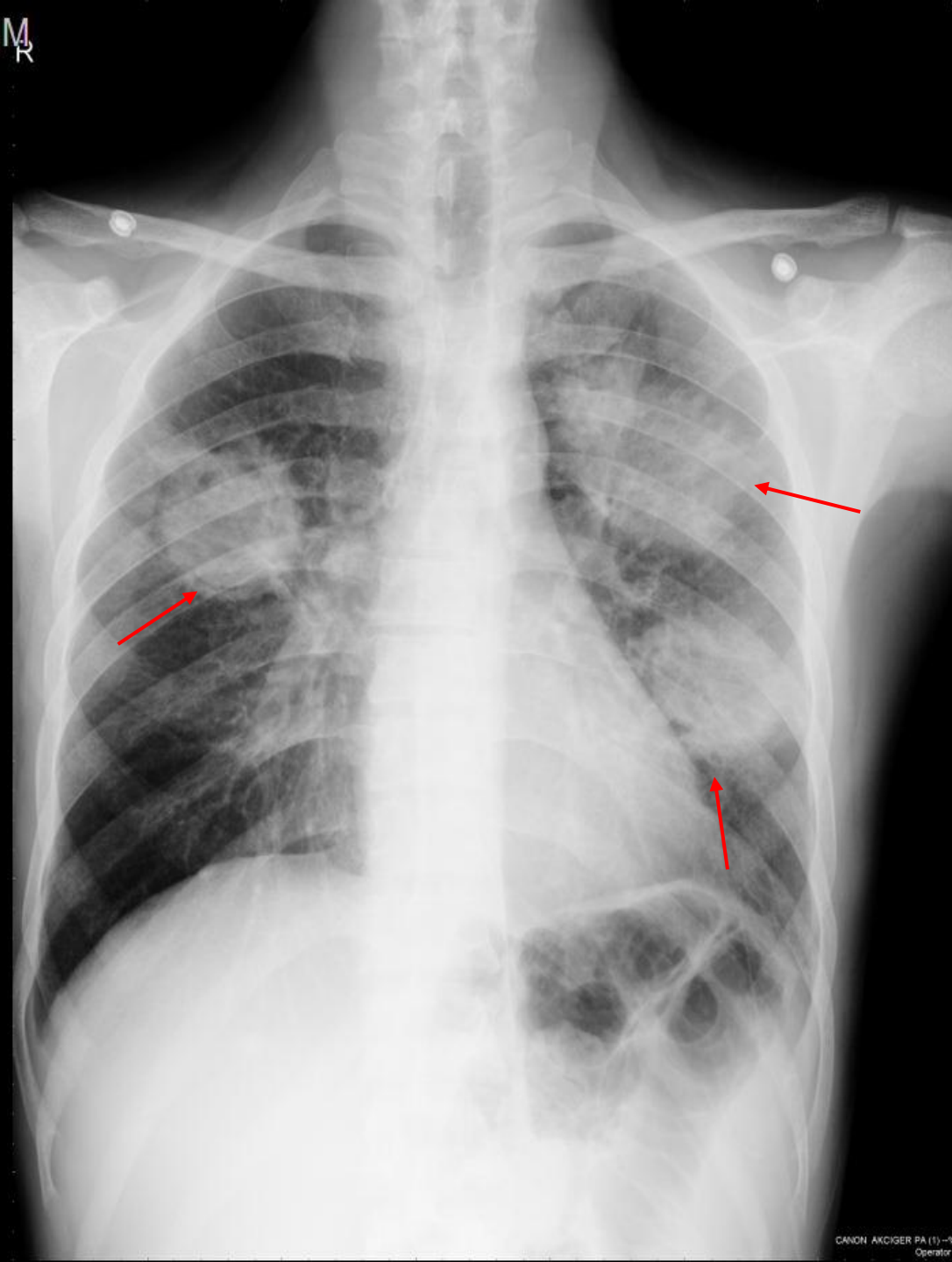
Halo sign (A) converting to an air-crescent sign (B) after neutrophil recovery.

Reproduced with permission from: Maertens J, Meersseman W, Van Bleyenbergh P. New therapies for fungal pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22:183. Copyright © 2009 Lippincott Williams & Wilkins.

ESREF GUNES|033Y|M_R
2010002257
24.01.2013
09:43:21

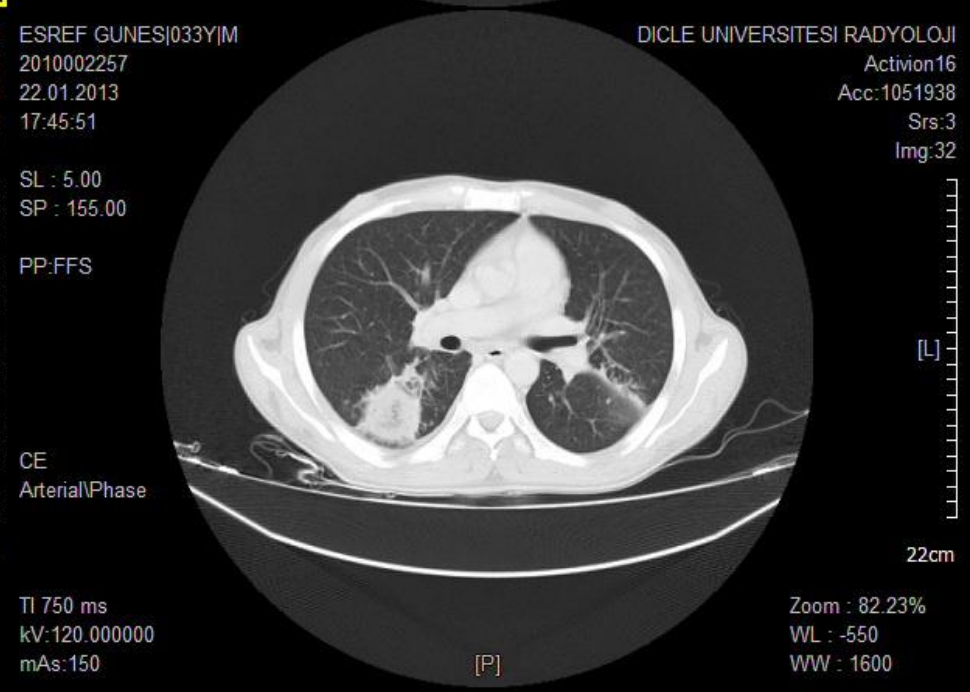
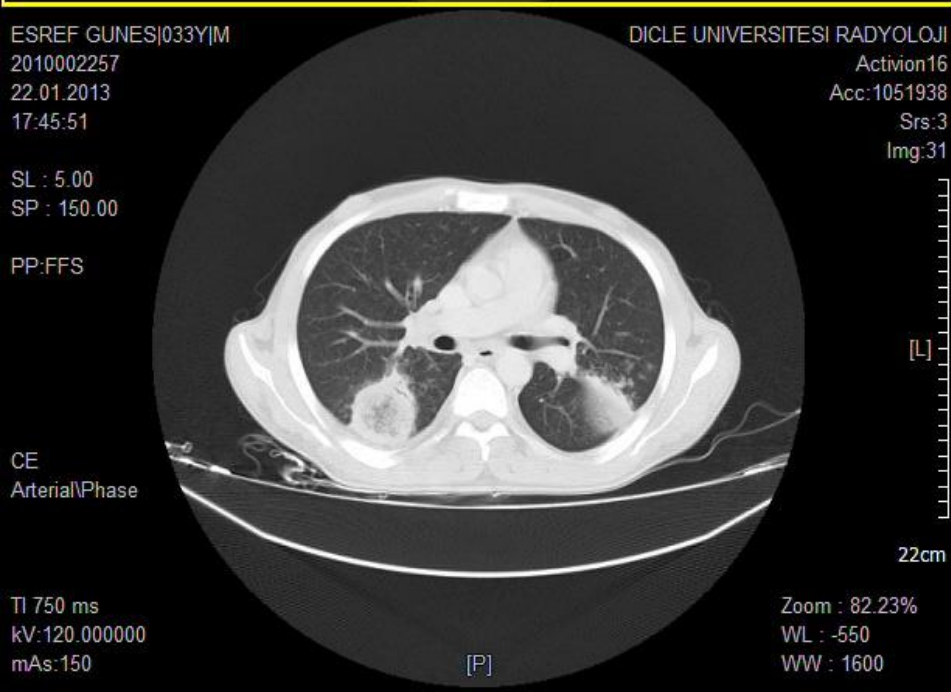
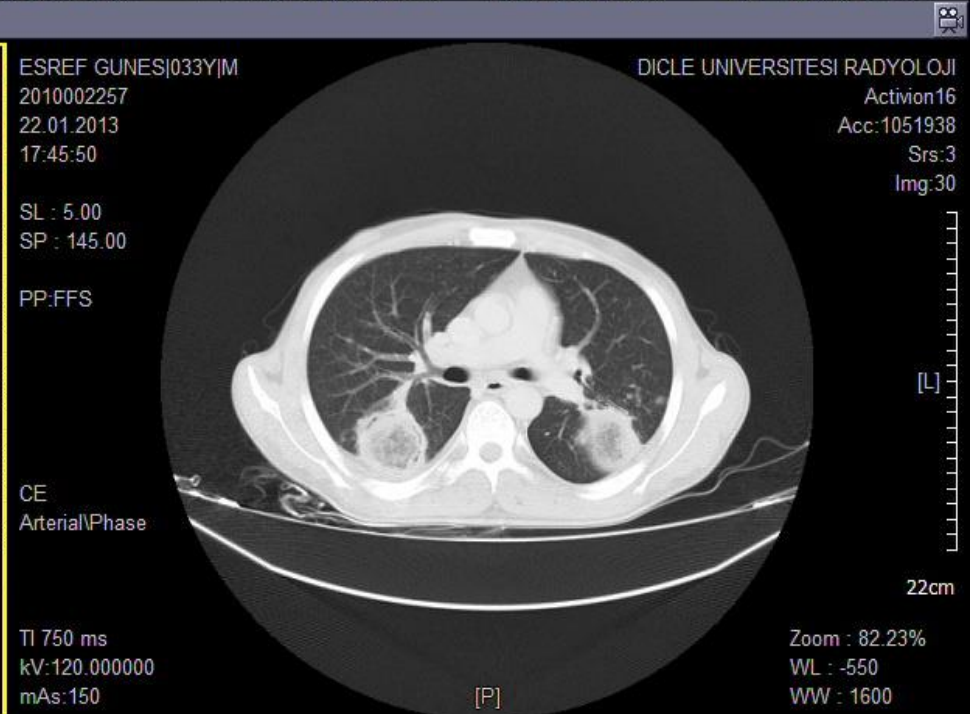
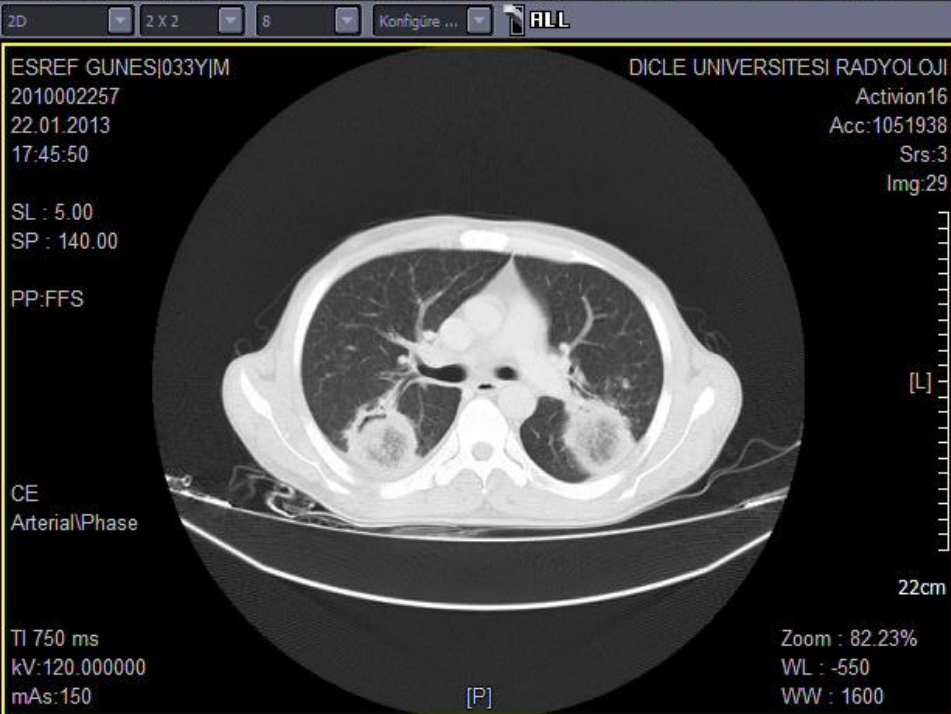
CXDI
Acc:1053738
Srs:1
Img:1

PA



21cm

Zoom : 31.55%
WL : 2047
WW : 4095



ESREF GUNES|033Y|M

2010002257

22.01.2013

17:45:50

SL : 5.00

SP : 130.00

PP:FFS

CE

Arterial\Phase

TI 750 ms

kV:120.000000

mAs:150

DICLE UNIVERSITESI RADYOLOJI

Activion16

Acc:1051938

Srs:3

Img:27

[L]

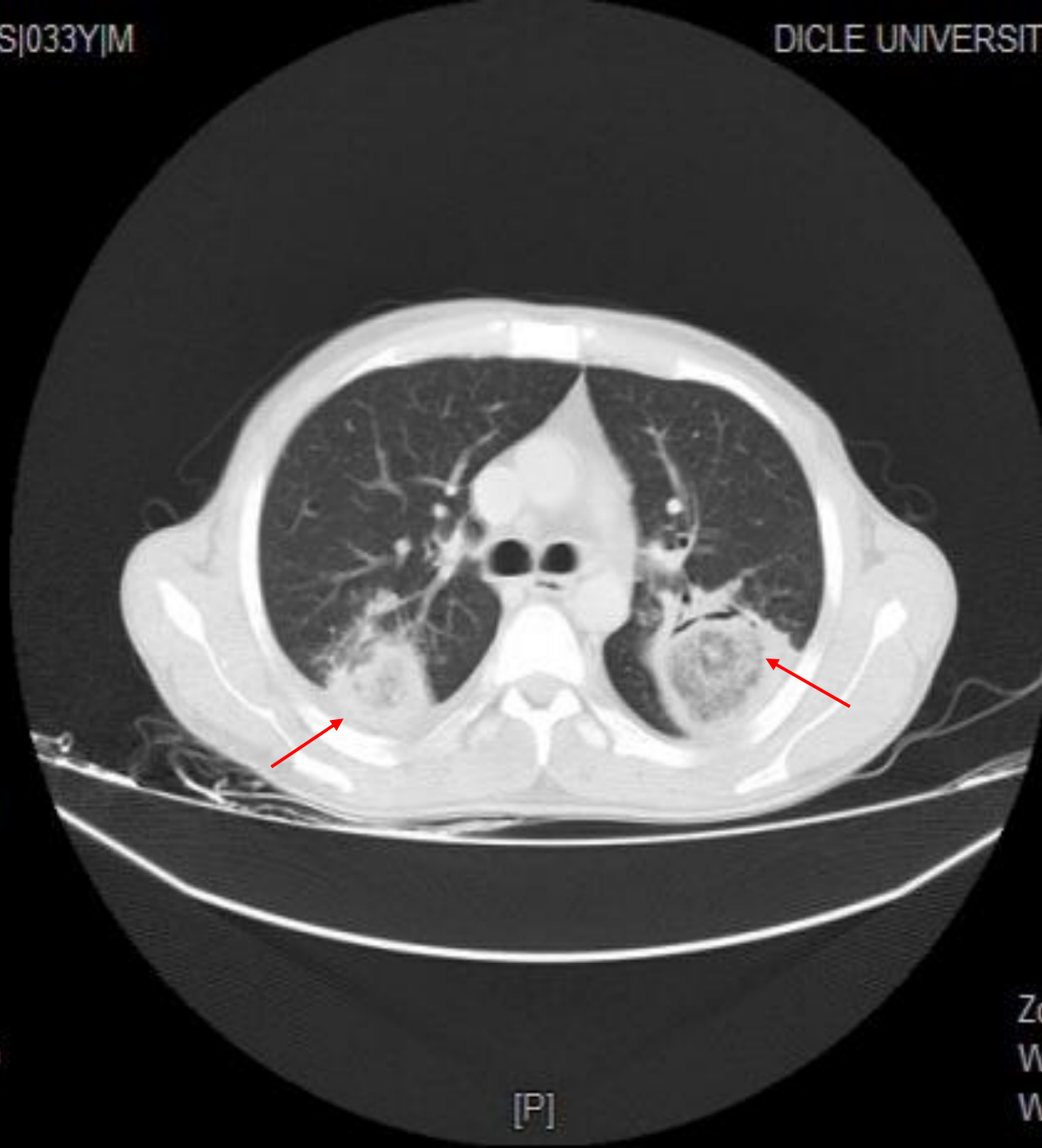
22cm

[P]

Zoom : 82.23%

WL : -550

WW : 1600



Kandida türleri



Kandida türleri

- *C. albicans*

- *C. glabrata*

- *C. parapsilosis*

- *C. tropicalis*

- Yaş, hospitalizasyon, altta yatan Hastalık

- GVHD, Mukozit, yaşlı hasta

- Flukanazol direnci

- Deri kolonizasyonu, Kateter ilişkili, iv infüzyonların kontaminasyonu

- Yenidoğan kandidemi (% 30)

- Nozokomiyal

- Nötropenik (hematolojik > solid malignite)

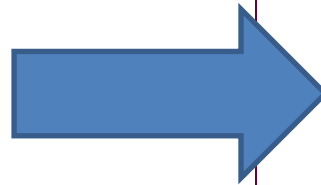
Kandida

- *C. krusei*

- *C. guilliermondi*

- *C. lusitaniae*

- *C. dubliniensis*



- Nötropenik (hematolojik malignite, KIT hastaları)
 - Flukanazol profilaksisi
 - İntrensek azol direnci
 - AMB'ye daha az duyarlı

AmB 'ye dirençli

- HIV (+)

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

Thomas F. Patterson,^{1,a} George R. Thompson III,² David W. Denning,³ Jay A. Fishman,⁴ Susan Hadley,⁵ Raoul Herbrecht,⁶ Dimitrios P. Kontoyiannis,⁷ Kieren A. Marr,⁸ Vicki A. Morrison,⁹ M. Hong Nguyen,¹⁰ Brahm H. Segal,¹¹ William J. Steinbach,¹² David A. Stevens,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁴ John R. Wingard,¹⁵ Jo-Anne H. Young,¹⁶ and John E. Bennett^{17,a}

(1,3) beta D-GLUKAN

- Kandidiyaz
- Fusariozis (Zigomiçetes veya *Cryptococcus türleri haricinde*)
- Trikosporoz
- Aspergilloz
- Pnömosistis jiroveci

%62-%94 duyarlı

>%95 oranında spesifik

Senn L, Clin Infect.Dis 2008; 46:878–85.

ZYGOMYCETES

- Toprakta bulunurlar.
- Sporlar inhalasyon veya deri yoluyla
- Angioinvaziv olarak yayılırlar
- Mucorales ailesinde
- *Rhizopus* spp
- *Mucor* spp.
- Yaptıkları enfeksiyonlara mukormikozis

Mukormikozis



İnvaziv Fungal infeksiyon Riski



¹ Sekonder risk faktörlerinden en az birinin varlığı risk grubunu artırır.

IFE için Sekonder Risk Faktörleri

Komorbidite	İmmunsupresif tedavi	Çevresel faktörler
Yaş > 65	Uzun süreli kortikosteroid kullanımı	Yakın çevrede inşaat
İleri evre hastalık		HEPA filtre olmayışı
Fungal enfeksiyon öyküsü	Alemtuzumab	
Demir yüklenmesi	Yüksek doz ARA-C	
Metabolik asidoz	Yüksek doz TBI	
KontROLSÜZ hiperglisemi		
CMV enfeksiyonu		
Respiratuar virüs enf.		
KOAH		
Böbrek yetmezliği		
Karaciğer yetmezliği		
Malnütrisyon		

İFE Riski



Yüksek

Primer risk faktörleri

Sekonder risk faktörleri



Komorbidler

İmmünespresif tedavi

Çevre faktörleri

Rev Esp Quimioter
2011;24:263

PROFİLAKSİ

Orta

Düşük

Beklenen
mortalite
% 22

Beklenen
mortalite
% 10

Beklenen
mortalite
% 2

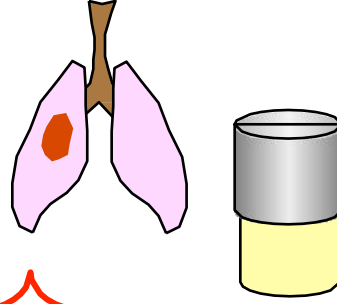
Antifungal Tedavi Yaklaşımı

PROFLAKTİK	Hastalık bulgusu olmaksızın yüksek risk taşıyan olgular
AMPIİRİK	Ateşli olgu antibiyotik tedavisi sonrası ve mikrobiyolojik testler negatif iken; 3-5günden uzun süren ateş (yüksek riskli olguda) veya 5-7günden uzun süren ateş (orta riskli olguda) <i>Hastanın kliniğinde bozulma belirgin ise ateş süresine bakılmaksızın antifungal tedavi başlanmalı</i>
PREEMPTİF	Pozitif <i>Galaktomannan testi</i> veya <i>BT</i> ile Akciğer veya sinüste fungal enfeksiyon bulgusu
HEDEFE YÖNELİK	Enfeksiyon odağı varlığı ve olası yada kanıtlanmış IFE

IFI' da Tedavi Yaklaşımı

Belirteçler aranır

Kolonizasyon



Hastalık
yok

Yüksek
riskli
hasta

Proflaksi

Empirik
tedavi

Belirti ve
bulgular

Preemptif
tedavi

Hastalık

Tedavi

Sekel

KANIT DÜZEYLERİ

DÜZEY

AÇIKLAMA

- | | |
|-----|--|
| I | En az bir adet, iyi düzenlenmiş randomize , kontrollü veri mevcut |
| II | En az bir adet iyi düzenlenmiş ancak randomize olmayan klinik veri |
| III | Konuyla ilgili uzmanların deneyim ve olgularına dayanan görüşü |

ÖNERME DÜZEYLERİ

DERECE AÇIKLAMA

- A** Etkinlik ve klinik yarar için güçlü kanıt
Kuvvetle önerilir
- B** Etkinlik için güçlü ya da orta kanıt ama klinik yarar için sınırlı kanıt–Genelde önerilir
- C** Etkinlik için yetersiz kanıt, veya etkinlik yan etki yada maliyet açısından yeterli değil–Opsiyonel
- D** Etkinliği karşı veya istenmeyen etki yönünde orta derecede kanıt–Genelde önerilmez
- E** Etkinliği karşı veya istenmeyen etki yönünde güçlü kanıt–Asla önerilmez

Tablo 1. MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) Skorlama Sistemi

Kriter	Puan
Yaş <60 olması	2
Hastanede yatmıyor olma	3
Başvuru anında klinik durumu	
Hipotansiyon (sistolik KB: <90mmHg) olmaması	5
Parenteral destek gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Hastalığa bağlı semptomlar*	
Semptom yok veya hafif semptom var	5
Orta derecede semptomlar var	3
KOAH olmaması	4
Hastanın altta yatan hastalığı*	
Solid tümör hastası olması	4
Hematolojik hastalığı olup öyküde İPA olmaması	4

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, **İPA:** İnvaziv pulmoner aspergilloz.

*: Bu başlık altındaki kriterlerden hangisine uyuyorsa onun puanını alır.

Yüksek riskli hastalar

MASCC skoru <21

>7 gün sürmesi beklenen nötropeni varlığı
derin nötropenisi olan ($[MNS] \leq 100$ hücre/mm³)
ve/veya hipotansiyon,
pnömoni,
yeni başlayan karın ağrısı,
nörolojik değişimler

Bu tip hastalar birinci basamak ampirik tedavi için hastaneye yatırılmalıdır (A-II).

Düşük riskli hastalar

MASCC skoru ≥ 21

Kısa (≤ 7 gün) sürmesi beklenen nötropeni varlığı
komorbidite sergilemeyen veya az sayıda komorbidite
sergileyen hastalar

Bu tip hastalar oral ampirik tedavi için adaydır(A-II).

İnvaziv fungal enfeksiyonlar

- Ampirik antibiyotiklerle, hematolojik maligniteleri olan hastalarda ateş düşene kadar geçen medyan süre yaklaşık 5 gün iken solid tümörleri olan daha düşük riskli hastalar için, 2 gündür.

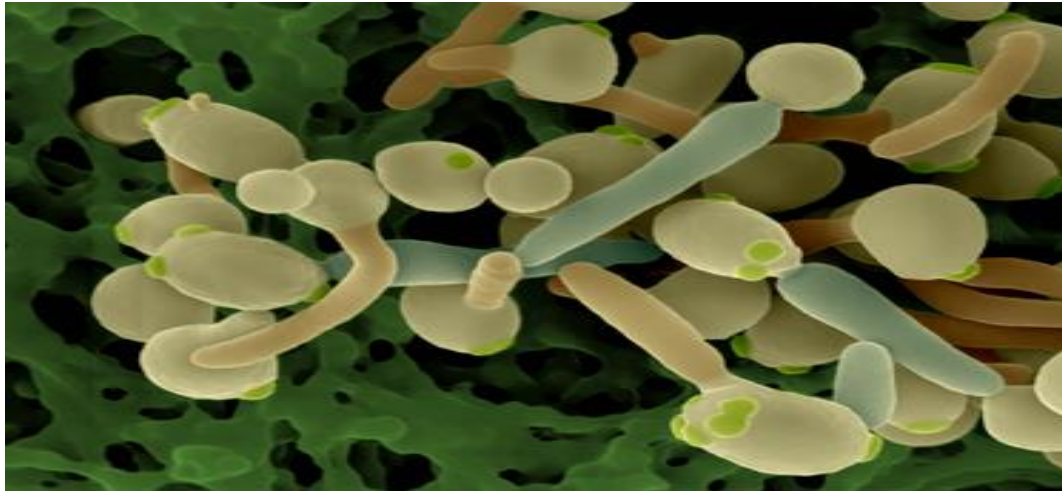
Cometta A, Clin Infect Dis 2003; 37:382–9.



Ampirik Antifungal Tedavi

■ *Düşük Riskli*

İnvaziv mantar infeksiyon riski düşüktür, dolayısıyla rutin ampirik antifungal tedavi kullanımı önerilmemektedir (A-III).





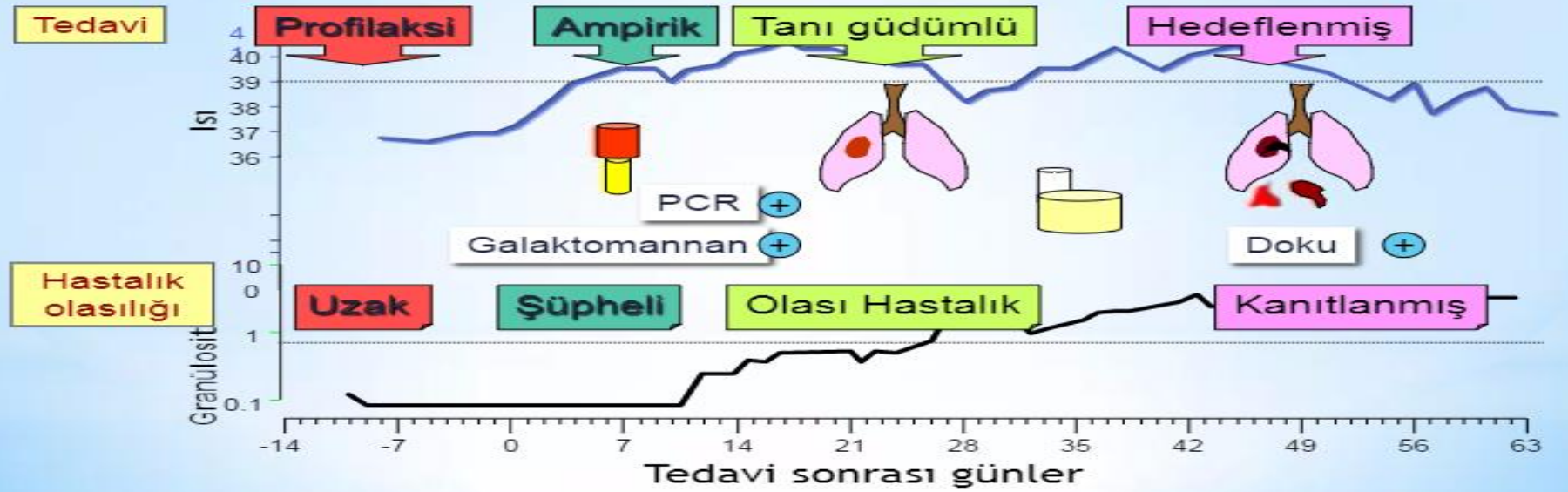
Ampirik Antifungal Tedavi

■ *Yüksek riskli*

Dört ila yedi günlük antibiyotik tedavisine rağmen ısrarcı veya nükseden nötropenik ateş olarak kendini gösteren 'gizli' mantar enfeksiyonunun tedavisi için uygulanmaktadır (A-I).

- ≥ Amfoterisin B
- ≥ Kaspofungin
- ≥ Vorikonazole
- ≥ Itrakonazol

NE ZAMAN?



Klinik durum

IFI (yüksek risk) > 5 gün veya IFI (orta-düşük risk) >7 gün süren antibiyotiklere yanıtız ateş ve kültür (-)

GM(+) veya sinus/toraks BT fungal infeksiyon ile uyumlu (BAL da GM+ veya Aspergillos +)

Odak (+) ve kanıtlı/yüksek olasılıklı IFI (biyopsi kanıtlı)

Tedavi tipi

Ampirik

Preemptif(tanı güdümlü)

Hedefe yönelik

Invasive aspergillosis: First-line

Agent	Grade	Comments
Voriconazole	A I	2x6 mg/kg D1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral: CIII)
Ambisome	B I	dose 3 mg/kg
ABLC	B II	dose 5 mg/kg
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	
ABCD	C I	
Combination voriconazole + anidulafungin	C I ¹	
Other combinations	C III	

AGAINST THE USE

Amphotericin B deoxycholate

A I

¹ provisional

In the absence of data in 1st line, posaconazole has not been graded



- Vorikonazolle (I)
- Liposomal AmB ((I)
- İsavuconazole(I)
- Seçilmiş dirençli hastalarda
Vorikonazol + ekinokandin



Invasive aspergillosis: salvage

Agent	Grade	Comments
Ambisome	B III B II	no data in voriconazole failure
ABLC	B III B II	no data in voriconazole failure
Caspofungin	B II	no data in voriconazole failure
Itraconazole	C III	Insufficient data
Posaconazole	B II	no data in voriconazole failure
Voriconazole	B II	if not used in 1st line
Combination	C II B II	different studies, not randomized



- Farklı sınıf antifungale geçme/ kombinasyon
- İmmunsupressifin azaltılması mümkünse kesilmesi (ii)
- Seçilmiş vakalarda nekrotik lezyonların cerrahi rezeksiyonu

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

Febril nötropeni, kandida

- Flukonazol ile birlikte, azol profilaksisi bazı yüksek riskli kanser hastalarında invazif *Candida* infeksiyonlarının insidansını anlamlı olarak azaltmıştır ancak azole dirençli suşlardan (*Candida krusei* ve *Candida Glabrata*) kaynaklanan ani infeksiyonlar meydana gelebilir.
- Flukonazol **invazif küf** infeksiyonlarına karşı etkili değildir.

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

Nötropenik hastalarda kandida tedavisi

■ Ekinokandin

- kaspofungin: 70 mg yükleme dozu ardında 50 mg /gün
- micafungin: 100 mg /gün
- anidulafungin :200 mg, yükleme ardından 100 mg/günlük

■ Lipid formüle AmB 3–5 mg/kg /gün

■ Flukonazole, 800-mg (12 mg/kg) yükleme dozu ardından 400 mg (6 mg/kg) **kritik olmayan hastalar için**

■ Vorikonazol, 400 mg (6 mg/kg)- 4 mg/kg) 2x1 ek olarak küf etkinliği olması istendiği zaman

Metastatik komplikasyon yoksa kandidemi için minimum tedavi süresi kültür negatifliğinden sonra 2 haftadır.

Candidemia after species identification (ECIL-5 update)

ECIL-5 (2013)

<i>Candida</i> species	Overall population	Hematological patients
<i>C. albicans</i>	Echinocandins (A I) Fluconazole (A I) ¹ Voriconazole (A I) L-AmB (A I) / ABCD (A II) / ABLC (A II) / d-AmB (C I)	Echinocandins (A II) ² Fluconazole (C III) Voriconazole (C III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (CII)
<i>C. glabrata</i>	Echinocandins (A I) L-AmB (B I) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C I)	Echinocandins (A II) ² L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C II)
<i>C. krusei</i>	Echinocandins (A II) L-AmB (B I) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C I) Voriconazole (B I)	Echinocandins (A III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C II) Voriconazole (C III)
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole (A II) Voriconazole (B I) Echinocandins (B II) L-AmB (B I) / ABCD (B I) / ABLC (B II) / d-AmB (C I)	Fluconazole (A III) Voriconazole (C III) Echinocandins (B III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C II)

¹C I in severely ill patients

²A III for anidulafungin



IFI Profilaksisi

ORIGINAL ARTICLE

Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia

Oliver A. Cornely, M.D., Johan Maertens, M.D., Drew J. Winston, M.D., John Perfect, M.D., Andrew J. Ullmann, M.D., Thomas J. Walsh, M.D., David Helfgott, M.D., Jerzy Holowiecki, M.D., Dick Stockelberg, M.D., Yeow-Tee Goh, M.D., Mario Petrini, M.D., Cathy Hardalo, M.D., Ramachandran Suresh, Ph.D., and David Angulo-Gonzalez, M.D.*

■ Ana hedefin küfün önlenmesi olduğu, yüksek riskli hastalar için posakonazol profilaksisi ile flukonazol ve itrakonazole göre düşük invaziv kandidiyazis oranları görülmüş ve posakonazolün *Candida* profilaksisi için makul bir öneri olduğu gösterilmiştir.

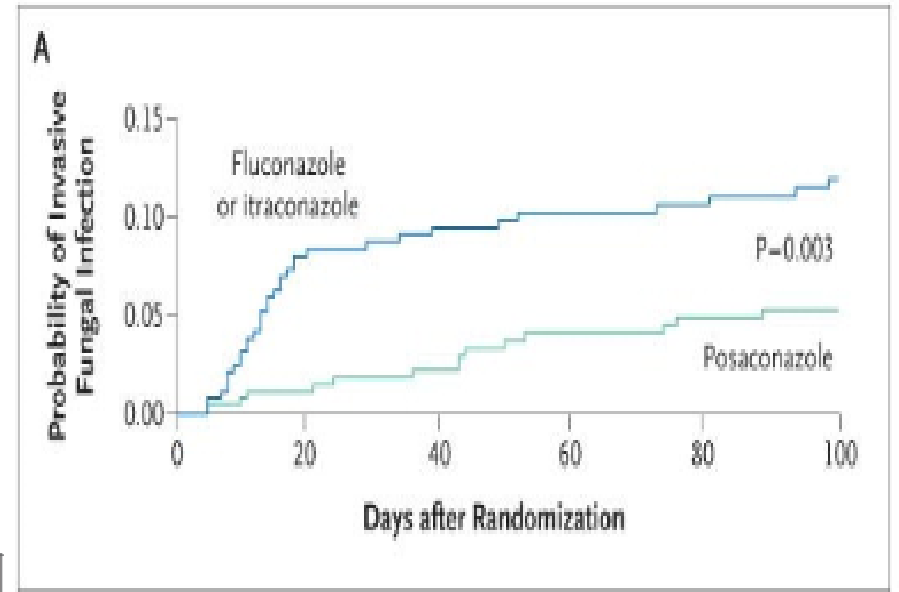


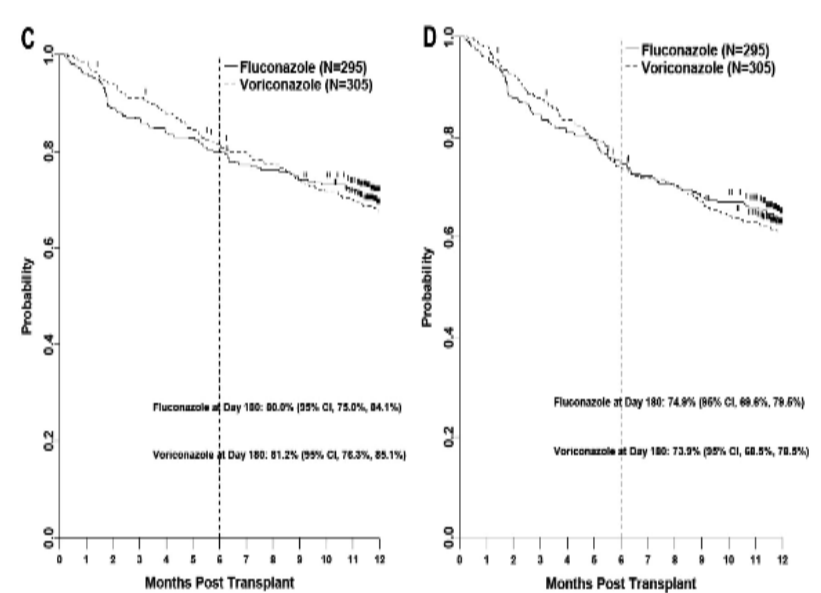
Figure 1. Kaplan-Meier Curves for Time to Invasive Fungal Infection (Panel A), Death from Any Cause (Panel B), and Invasive Fungal Infection or Death (Panel C) over the 100-Day Period after Randomization.

P values were estimated with the log-rank test. Data were censored on the last date of contact or on day 100 after randomization, whichever was sooner.

Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation

[John R. Wingard](#),¹ [Shelly L. Carter](#),² [Thomas J. Walsh](#),³ [Joanne Kurtzberg](#),⁴ [Trudy N. Small](#),⁵ [Lindsey R. Baden](#),⁶ [Iris D. Gersten](#),² [Adam M. Mendizabal](#),² [Helen L. Leather](#),¹ [Dennis L. Confer](#),⁷ [Richard T. Maziarz](#),⁸ [Edward A. Stadtmauer](#),⁹ [Javier Bolaños-Meade](#),¹⁰ [Janice Brown](#),¹¹ [John F. DiPersio](#),¹² [Michael Boeckh](#),¹³ [Kieren A. Marr](#),^{10,13} and for The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network

Benzer mantar enfeksiyonu ve mantarsız sağkalım, benzer toksisite, vorikonazol grubunda daha az aspergillus enfeksiyonuna eğilim görülmüş, Hem flukonazol, hem de vorikonazolün allogeneik HSCT alıcılarında uzun dönem antifungal profilaksi sağladığı görülmüştür.



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

[David I Marks](#),¹ [Antonio Pagliuca](#),² [Christopher C Kibbler](#),³ [Axel Glasmacher](#),⁴ [Claus-Peter Heussel](#),⁵ [Michal Kantecki](#),⁶ [Paul JS Miller](#),⁷ [Patricia Ribaud](#),⁸ [Haran T Schlamm](#),⁹ [Carlos Solano](#),¹⁰ and [Gordon Cook](#)¹¹

In conclusion, this study demonstrated that voriconazole and itraconazole were equivalent in terms of survival and prevention of IFI when used as antifungal prophylaxis after alloHCT. However, patients were able to receive voriconazole for significantly longer durations, despite the fact that more hepatic and visual toxicities were reported with this agent. In addition, there was less need for other systemic antifungals compared with itraconazole. In alloHCT recipients requiring a mould-active, orally available agent for the prevention of IFI, voriconazole may be a better option than itraconazole.

Primary antifungal prophylaxis:

ECIL 3 (2009) recommendations

Acute myeloid leukaemia patients undergoing induction chemotherapy

<i>Antifungal drug</i>	<i>Grading</i>	<i>Comments</i>
Fluconazole (50–400 mg/day)	CI	Azoles should not be used empirically in case of previous azole prophylaxis. Combined with a mould-directed diagnostic approach for centers not having HEPA-filtered rooms and/or having a high baseline incidence of mould infections
Itraconazole oral solution (2.5 mg/kg b.i.d.)	CI	May be limited by drug interactions and/or patient tolerability. Azoles should not be used empirically in case of prior azole prophylaxis.
Posaconazole oral solution (200 mg t.i.d.)	AI	It is recommended to monitor serum drug concentrations Azoles should not be used empirically in case of previous azole prophylaxis. It is recommended to monitor serum drug concentrations
Echinocandins IV	Insufficient data	
Polyenes IV	CI	Includes low doses of conventional amphotericin B and lipid formulations
Aerosolized liposomal amphotericin B combined with oral fluconazole	BI	The ECIL recommendation for aerosolized amphotericin B deoxycholate is DI



