İmmünosüpresif İlaç Kullanan Hastalarda İnfeksiyonların Önlenmesi

Fungal ve Paraziter İnfeksiyonların Önlenmesi

Dr. Özlem GÜZEL TUNÇCAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD

Kanser kemoterapisi ve immunmodulatör alan fungal ve paraziter infeksiyonlar için uygulanan profilaksi uygulamaları

Öneriler daha çok hasta gruplarına yöneliktir

- Kök hücre nakil hastalar
- HIV pozitif hastalarda
- Hematolojik maliğniteli hastalarda
- Solid organ Transplantasyon hastalarda
- TNF blokör tedavi alan hastalarda
- Solid tümörlü hastalar

Antifungal veya antiparaziter profilaksinin önemi

- Özellikle HIV/AIDS infeksiyonunun ortaya çıkması ve buna bağlı fırsatçı infeksiyonlarının artması ile gündeme gelmiş
- Profilakside de immunsupresyonun derecesine göre hedeflenmekte
- Risk gruplarında etkinlik, yan etki, maliyet, dirençli enfeksiyon riskleri açısından değerlendirilerek planlanmalı
- İmmunsupresif hasta grupları için oluşturulmuş tanı, tedavi ve proilaksi klavuzları ülkelerin veya merkezlerin koşulları dikkate alınarak genel öneriler değerlendirilmektedir. (Endemik bölgeler özel öneriler mevcuttur)

Antifungal profilaksi; ilk uygulamalar

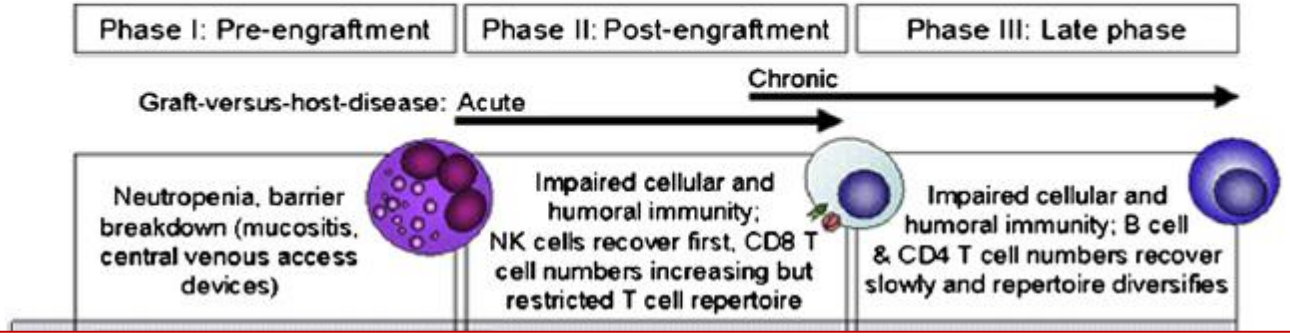
- Önceden, oral yoldan kullanılan ancak GIS emilimi olmayan gibi ilaçlar denenmiş ve etkilerinin sınırlı olduğu gösterilmiştir.
  - Nistatin,
  - Amfoterisin B
  - Klotrimazol
- 1980-1990'ların başında flukonazol sayesinde etkili profilaksi ile başarı elde edilmiş.
- Daha sonra itrakonazol amfoterisin B, posakonazol, mikafungin (maya ve küf etkili) ilaçlarla devam etmiş ile çalışmalar devam etmiş.

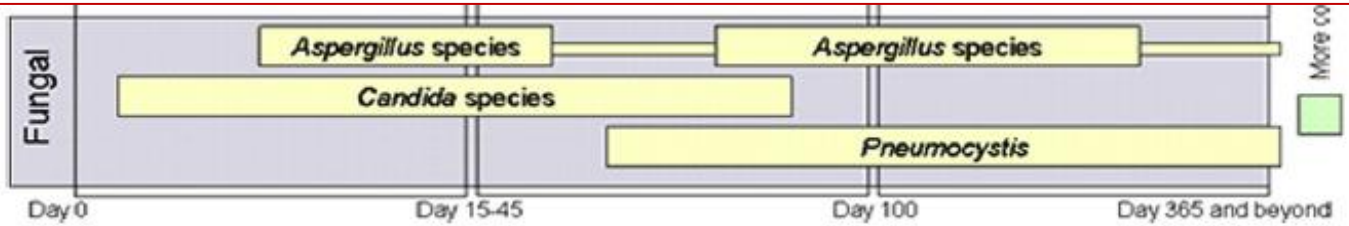
GUIDELINES

Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective

Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh

Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143–1238 (2009) *© 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation*





Hematopoetik kök hücre nakil hastalarında(HKHN) fungal infeksiyonlardan korunma önerileri

- Maruziyet öncesi korunma yöntemleri;
  - Koruyucu çevre; pozitif hava akımı (hava akımının odadan koridora doğru olması), HEPA filtre ve dakikada 12'den fazla hava değişimi imkanları ile donatılmış özel hasta bakım alanları olarak tanımlanmıştır.
  - Bazı yiyecek ve maddelerden kaçınılmalı
- Hastalığı önlemek için
  - HKHN yapılan hastada gelişen nötropeninin GM-CSF verilmesi ile İFİ oranını azalttığı gösterilememiş. Önerilmiyor.
  - Topikal antifungal deri veya mukozal için nistatin veya kloritramazol gibi topikal antifungaller maya veya küf kolonizasyonunu azaltmak için uygun ancak lokal veya dissemine maya ve küf enfeksiyonları önleyememekte önerilmez.

Tomblyn M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

HKHN hastalarında fungal infeksiyonlardan korunma önerileri

Maya enfeksiyonlarına yönelik öneriler:

- Erken post transplant peryot (1.faz)
  - Nötropeni, ciddi mukozit ve santral venöz kateter olan dönemde invazif kandidiyazis (İK)riski artar.
- Geç post transplant peryot (2. faz)
  - Santral venöz kateter varlığı, ciddi GIS GVHD olması İK riskini artırmaktadır.
- İnvazif kandidiyazis çoğunlukla GIS bulunan endojen kandida nedeniyle dissemine hale gelmektedir.
- Ayrıca ekzojen olarak sağlık personellerinin ellerinde bulunan fungal enfeksiyonda korunmak için en pratik yöntemdir.

Tomblyn M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

Primer antifungal profilaksi; Flukonazol önerilen tedavi ve hasta grupları

- Allojeneik kök hücre nakil hastalarına
- Çoğu uzman rutinde Otolog nakillerde de maya etkili profilaksi önermektedir
  - Transplant rejimlerindeki mukozal hasara yol açan siklofosfamid, busulfan ve TBI nedeniyle otolog nakillerde de şiddettli GIS mukoziti gelişebilmektedir.
- Altta yatan hematolojik maliğnite (lenfoma , lösemi, myelom) uzamış nötropeni, ve mukozal hasar yoğun yoğun kemoterapi rejimleri, fludarabin veya kök hücre nakil öncesi 6 ay 2CDA (Kladribin) alanlara önerilmektedir

Dykewicz CA(1); Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); Infectious Diseases Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Clin Infect Dis. 2001

HKHN hastalarında antifungal Profilaksi - Flukonazol

Flukonazol ile randomize çift kör plesebo kontrollü yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda

Hematopoetik kök hücre nakil hastalarında (HKHN) hastalarında

- İnvazif fungal infeksiyonlar (İFİ) riski (%3 karşın %16)
- Fungal infeksiyon ilişkili mortalite (%0.6 karşın %5.6)

Optimal süre net değil

Randomize kontrollü bir çalışmada +75 güne kadar devam edilmesi önerilmekte

HKHN hastalarında süre ile ilgili flukonazol çalışmasında

- 75 gün verildiğinde İFİ riski (%7 karşın %18) ve
- İFİ ilişkili mortaliyi (%7 karşın %13) ve
- toplam mortaliteyi (%20'ye karşın %35) azaltıyor.

Goodman JL, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992; 326:845.

Slavin MA, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis 1995; 171:1545.

HKHN hastalarında antifungal profilaksi - Flukonazol

Fukonazolün profilaksisi ile İFİ epidemiyolojiside önemli değişiklikler olmuştur

İnvaziv kandidiyazis insidansında azalmayla birlikte özellikle küf mantarlarından aspergillus türlerinde artışına neden olmuştur

Seattle'da 1990-1994 yılları arasında yapılan bir çalışmada

allojeneik HKHN hastalarında

flukonazol profilaksisiyle/ plasebonun

355 otopsi olgusunda

kandida infeksiyonlarında %27'den %8'e azalma,

aspergillus infeksiyonlarında ise %18'den %29'a artma

van Burik JH, et al. T e efect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. Medicine (Baltimore) 1998.
Ullmann AJ, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graf -versus-host disease. N Engl J Med 2007
Maertens J, et al. Treatment and timing in invasive mould disease. J Antimicrob Chemother 2011.

HKHN hastalarında antifungal profilaksi - Itrakonazol

- İtrakonazolün intravenöz formu 2003 yılında kullanıma girdi.
- Allojeneik HKHN yapılan hastalarda yapılan itrakonazol ve flukonazolün iv ve devamında po olarak karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada itrakonazolün kanıtlanmış İFİ'ları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı ancak mortalite üzerine etkisi olduğu saptanmış.
- Fakat ilacın tolerabilitesinin zayıf olması ve toksisite nedeniyle sınırlı kullanılmaktadır.

Ullman JA, Cornely OA. Antifungal prophylaxis for invasive mycoses in high risk patients. Current Opin Infect Dis 2006; 19: 571-6
de la Camara R. Antifungal prophylaxis in haematology patients. Clin Microbiol Infect Dis 2006; 12: 65-76.

HKHN hastalarında antifungal profilaksi-İlaç etkileşimleri

Preengrafman dönemde küf etkili antifungal profilaksi de;

- İtrakonazol, vorikonazol, düşük doz amfoterisin B ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda fark bulunmamış bazı ilaçlarda ilaç etkileşimleri ilaç toksisiteler gözlenmiş
- Posakonazol, vorikonazol, itrakonazol profilaksisi verilen hastalarda ciddi ilaç etkileşimleri nedeniyle, Siklosporin metabolizmasını değiştirmektedir.
- Özellikle kalsinörin inh (takrolimus ve siklosporin) azollerle P450 metabolizması üzerinde etkileşmekte ancak Flukonazolün erken toksisitesi diğer azollere göre daha az olarak görülmektedir

Tomblyn M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

Kök hücre nakil hastalarında antifungal profilaksi

2007 sistemik antifungal profilaksi ile yapılan metaanalizde

- Flukonazol, itrakonazol, posakonazol ile
- Kontrol grupta müdahale istemeyen veya nonsistemik antifungal ilaçlar klotrimazol ile karşılaştırma sonuçlarında

Allojeneik HKHN antifungal profilaksi kolunda

- toplam mortalite,
- mantar ilişkili mortalite
- İFİ insidansını

} Azalttığı gösterilmiş.

Robenshtok E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2007;25(34):5471-89.

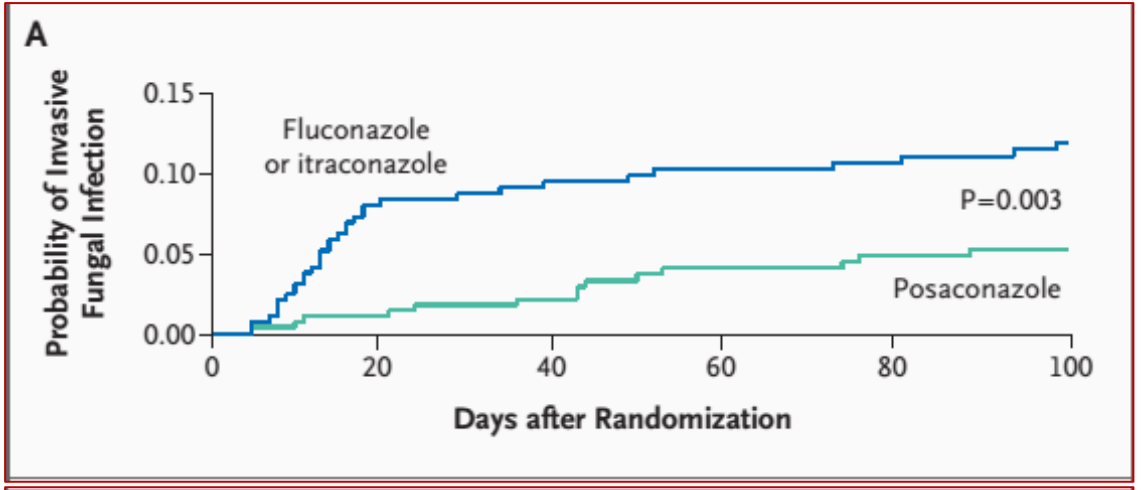
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

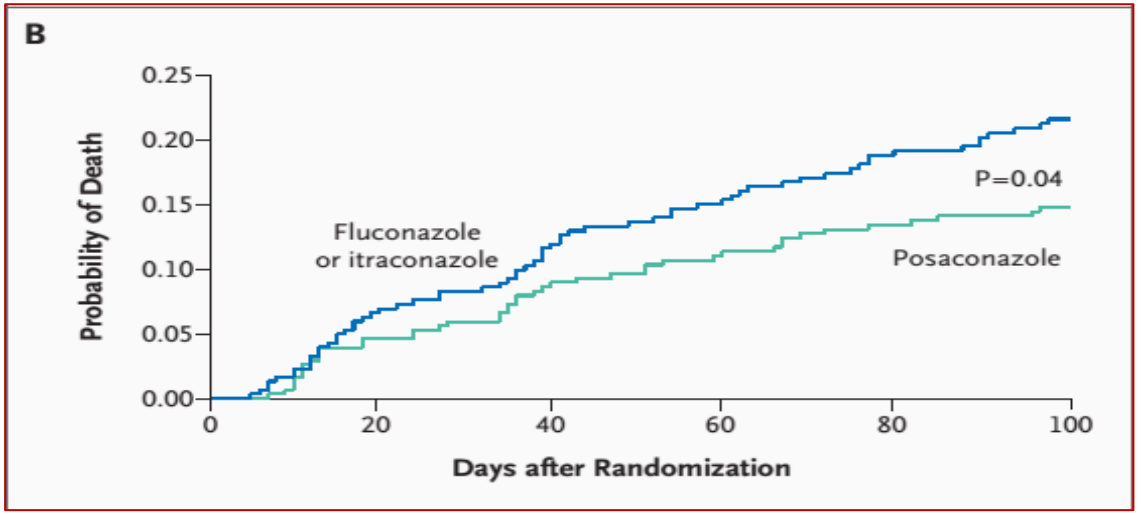
ORIGINAL ARTICLE

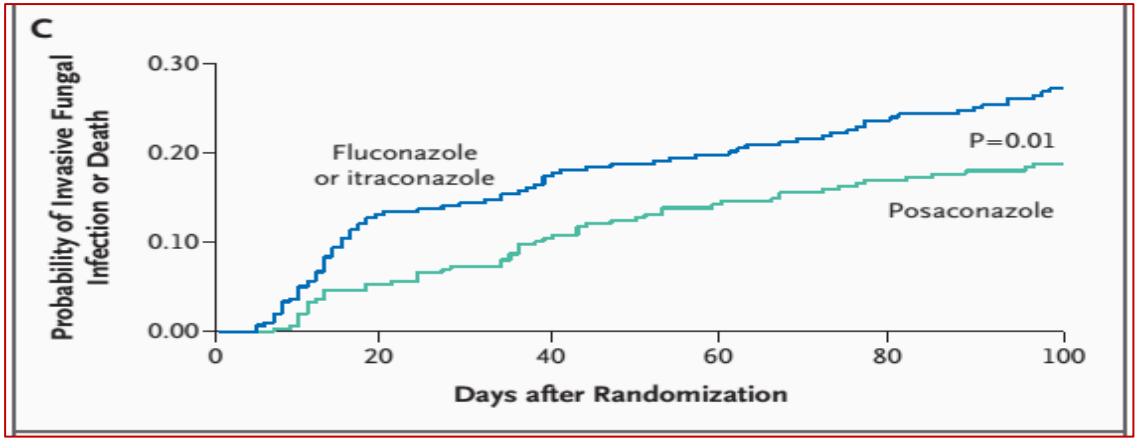
Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia

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.*

- Posakonazol alan 304 hasta
- Flukonazol (240) veya ıtrakonazol (58) alan toplam298 hasta
- değerlendirilmesi sonucunda nötropenik hastalarda nötropeni düzelene kadar hastalara uygulanmış







Çalışmanın sonucunda
olası İFİ ve ölüm açısından yapılan karşılaştırmalarda posakonazol kolunda daha anlamlı sonuçlar elde edilmiş.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 25, 2007 VOL. 356 NO. 4

Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease

Andrew J. Ullmann, M.D., Jeffrey H. Lipton, M.D., David H. Vesole, M.D., Ph.D., Pranatharthi Chandrasekar, M.D., Amelia Langston, M.D., Stefano R. Tarantolo, M.D., Hildegard Greinix, M.D., Wellington Morais de Azevedo, M.D., Ph.D., Vijay Reddy, M.D., Navdeep Boparai, M.S., Lisa Pedicone, Ph.D., Hernando Patino, M.D., and Simon Durrant, M.D.*

Table 2. Proven or Probable Invasive Fungal Infections during the Fixed Treatment Period and the Exposure Period, According to Pathogen, among Patients Assigned to a Study Drug.

Pathogen or Pathogen Group	Posaconazole Group (N=301)	Fluconazole Group (N=299)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)			
Fixed treatment period				
All proven and probable invasive fungal infections*	16 (5.3)	27 (9.0)	0.56 (0.30–1.07)	0.07
All invasive aspergillosis	7 (2.3)	21 (7.0)	0.31 (0.13–0.75)	0.006

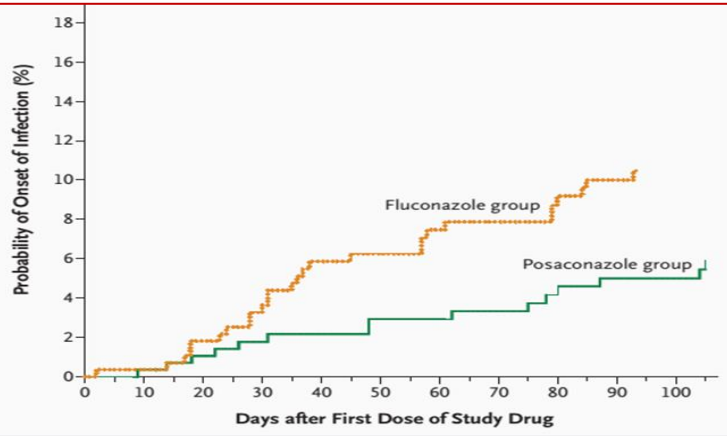


Figure 1. Time to Proven or Probable Invasive Fungal Infection.

GVHD hastalarında yapılan posakonazol veya flukonazol profilaksi çalışmasında
olası İFİ ve
invazif aspergilloz açısından posakonazol grupta daha anlamlı sonuçlar elde edilmiş

Kök hücre nakil hastalarında antifungal profilaksi

2012 yapılan flukonazol ile küf etkili profilaksi karşılaştıran 20 randomize çalışmanın metaanaliz sonuçlarında:

- Olası fungal infeksiyonlarda , invazif aspergilloz, İFİ ilişkili mortalitede azalma saptanmış
- Toplam mortalitede fark yok
- Küf etkili kullanan grupta ilacı kesmeyi gerektiren yan etkiler daha fazla görülmüş

Ethier MC, et al. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Cancer. 2012;106(10):1626-37

British Journal of Cancer (2012) 106, 1626–1637
© 2012 Cancer Research UK All rights reserved 0007 – 0920/12
www.bjcancer.com

Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

MC Ethier[1,2], M Science[2,3], J Beyene[1,4], M Briel[4,5], T Lehrnbecher[6] and L Sung*[,1,7]

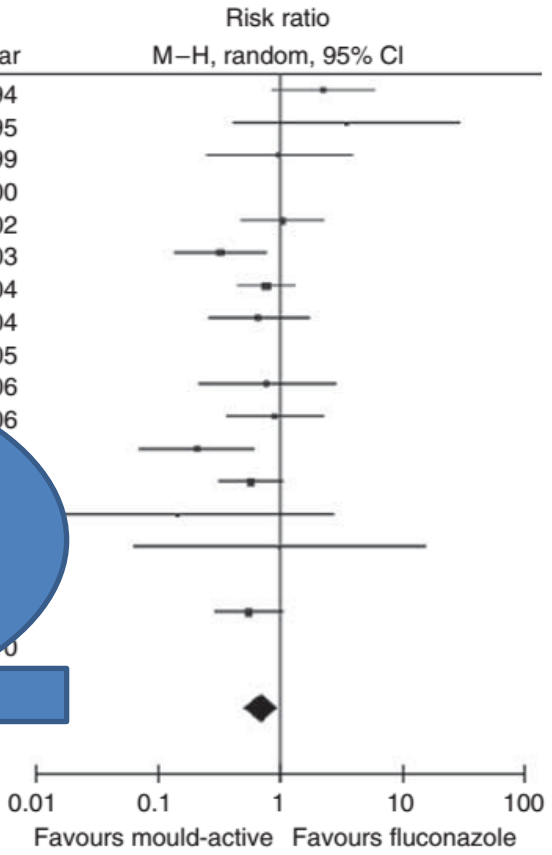
[1]Program in Child Health Evaluative Sciences, The Hospital for Sick Children, Toronto M5G 1X8, Ontario, Canada; [2]Program in Health Research Methodology, McMaster University, Hamilton L8S 4L8, Ontario, Canada; [3]Division of Infectious Diseases, The Hospital for Sick Children, Toronto M5G 1X8, Ontario, Canada; [4]Population Genomics Program, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton L8S 4L8, Ontario, Canada; [5]Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Basel, Switzerland; [6]Pediatric Hematology and Oncology, University of Frankfurt, Frankfurt, Germany; [7]Division of Haematology/Oncology, The Hospital for Sick Children, Toronto M5G 1X8, Ontario, Canada

Study or subgroup	Mould-active Events	Total	Fluconazole Events	Total	Weight (%)	Risk ratio M-H, random, 95% CI	Year
Bodey (1994)	10	36	5	41	7.3	2.28 (0.86, 6.04)	1994
Annaloro (1995)	4	31	1	28	2.0	3.61 (0.43, 30.43)	1995
Huijgens (1999)	4	101	4	101	4.4	1.00 (0.26, 3.89)	1999
Timmers (2000)	0	12	0	12		Not estimable	2000
Koh (2002)	11	86	12	100	9.9	1.07 (0.50, 2.29)	2002
Winston (2003)	6	71	17	67	8.5	0.33 (0.14, 0.79)	2003
Marr (2004)	20	151	25	148	14.0	0.78 (0.46, 1.35)	2004
van Burik (2004)	7	425	11	457	7.7	0.68 (0.27, 1.75)	2004
Choi (2005)	0	40	0	38		Not estimable	2005
Glasmacher (2006)	4	248	5	24		.92)	2006
Oren (2006)	8	96	9				006
Cornely (2007)	4	239					
Ulmann (2007)	16	301					
Ito (2007)	0	103					
Hiramatsu (2008)	1	50					
Sawada (2009)	0	54					
Wingard (2010)	14	305					
Ota (2010)	0	36					0
Total (95% CI)		2385		2417			
Total events	109		163				

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.11$; $\chi^2 = 19.53$, df = 13 ($P = 0.11$); $I^2 = 33\%$

Test for overall effect: $Z = 2.11$ ($P = 0.03$)

Meta analiz sonucunda küf etkili profilaksi İFİ önlemede daha etkili bulunmuş



Küf etkili antifungal profilaksi Posakonazol dozu

- Posakonazol profilaksisi alan hastalarda posakonazol düzeyi takibi önerilmektedir
- Çünkü posakonazol düzeyi 0.5 µg/mL üzerinde olması hedeflenmektedir
- Ancak yapılan bazı çalışmalarda düzeyleri 16/21(%76.2)'sinde<0.5 altında kaldığı saptanmış.
- Bu hastalarda stres ülser profilaksisi olan hastalarda olduğu saptanmış
- PPI kullanımı ve ishal durumunda terapotik düzeyin altına kalmaktadır.

Bryant AM, A post-marketing evaluation of posaconazole plasma concentrations in neutropenic patients with haematological malignancy receiving posaconazole prophylaxis.Int J Antimicrob Agents. 2011;37(3):266-9.
Crombag MR, et al. Posaconazole treatment in hematology patients: a pilot study of therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monit. 2012;34(3):320-5.

J Antimicrob Chemother 2012; **67**: 2268–2273
doi:10.1093/jac/dks189 Advance Access publication 30 May 2012

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study

Jutta Auberger[1,2]*, Cornelia Lass-Flörl[3], Maria Aigner[3], Johannes Clausen[1,2], Günther Gastl[2] and David Nachbaur[2]

...gy, Hemostaseology, Rheumatology and Infectious Diseases, Medical ...Internal Medicine V, Hematology & Medical Oncology, Innsbruck Medical ...ology & Social Medicine, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

Table 1. Patient characteristics of the investigated recent cohort and of a historical comparative cohort[6]

Variable	Historical cohort	Recent cohort
bIFI	12% (62/520)	13% (27/202 courses)
proven	39% (24/62)	41% (11/27 patients)
probable	61% (38/62)	59% (16/27 patients)
Localization of bIFI		
lung	98% (61/62)	85% (23/27)
maxillary sinus	2% (1/62)	
blood		18% (2/11)
pulmonary and cutaneous		18% (2/11)
Organisms (proven bIFI)		
Mucor	13% (3/24)	55% (6/11)
Aspergillus terreus	38% (9/24)	
Aspergillus fumigatus	21% (5/24)	
Aspergillus niger	4% (1/24)	
yeasts (*Candida* spp.)	25% (6/24)	45% (5/11)
Antifungal treatment		
AMB mono	52% (32/62)	33% (9/27)
AMB combination	6% (4/62)	41% (11/27)
VRC mono	21% (13/62)	11% (3/27)
VRC combination	5% (3/62)	7% (2/27)
AMB deoxycholate	11% (7/62)	
others	5% (3/62)	7% (2/27)

Son yıllarda aspergillus dışı küf (Zygomyecetes, Fusarium, Scedosporium türleri gibi) infeksiyonlarda artış gözlenmiştir

Posakonazol profilaksisi altında

- ✓ mukor ve dirençli kandida enfeksiyonlarında artış
- ✓ İFİ gelişen hastalarda da mortaliteleri artma saptanmış

Primer antifungal profilaksi-vorikonazol

Vorikonazol alan 92 hasta ile diğer antifungal profilaksileri alan 223 hasta değerlendirilmesinde

- ✓ İFİ gelişimi (%8 karşın %15) ve
- ✓ İnvaziv aspergilloz (%0 karşın %10)
  - Vorikonazol alan grupta daha etkili saptanmış
- ✓ Mukormikoz gelişimi açısından (%5'e karşın 0,5)
  - Vorikonazol hastalarda daha yüksek oranlarda saptanmış

Siwek GT(1) et al. Incidence of invasive aspergillosis among allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving voriconazole prophylaxis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2006;55(3):209-12.

Primer antifungal profilaksi-vorikonazol

- İyi tolere edilebilen Vorikonazol profilaksisi yapılan HKHN hastalarda primer ve sekonder İFİ gelişinin önlenmesi açısından etkili olduğu giderek artan verilere dayanarak gösterilmiştir.

Hicheri Y, et al. Antifungal prophylaxis in haematology patients: the role of voriconazole. Clin Microbiol Infect. 2012;18 Suppl 2:1-15.

Infection (2014) 42:233–234
DOI 10.1007/s15010-013-0562-4

CORRESPONDENCE

Antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: what is the role of voriconazole?

M. Hoenigl · K. Seeber · R. Krause

Vorikonazol profilaksisine eleştirler olmuş

Received: 26 September 2013 / Accepted: 7 November 2013 / Published online: 19 November 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

To the Editor, interest that even in the voriconazole arm the number of

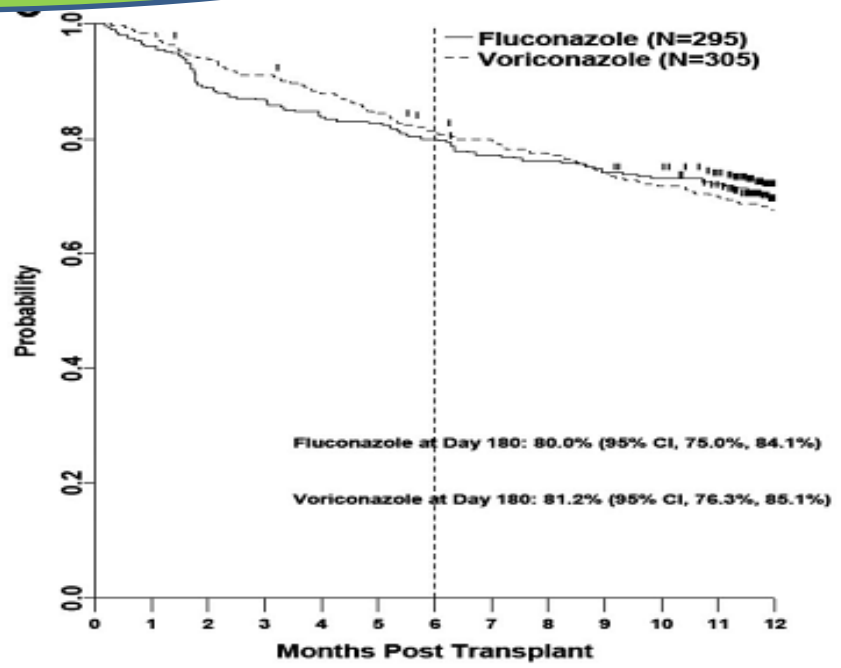
Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation

John R. Wingard,[1] Shelly L. Carter,[2] ... Small,[5] Lindsey R. Baden,[6] Iris D. Gersten,[2] ... rd A. Stadtmauer,[9] Javier ... Blood and M... MN; ... apolis, Baltimore; ... niversity, ...ttle, WA

Allojeneik HKHN vorikonazol(305 hasta) ile flukonazol(295 hasta) profilaksisini karşılaştıran çalışmada 180 gün ve 365 gün karşılaştırma sonuçlarında toplam sağkalım, arasında fark saptanmamış,

Table 2. Number of patients with invasive fungal infection (IFI) through day 365

	Days 0-180		Days 0-365	
IFI category	**FLU**	**VORI**	**FLU**	**VOR**
Proven				
Aspergillus	3	0	5	2
Candida	3	3	3	6
Zygomycetes	1	1	2	3
Other*	0	1	1	3
Multiple†	2	0	2	1
Subtotal	9	5	13	15
Probable				
Aspergillus	14	9	16	15‖
Other‡	1	0	2	0
Subtotal	15	9	18	15
Presumptive	9	8	10	8
Total IFIs (proven/probable/presumptive)§	33	22	41	38

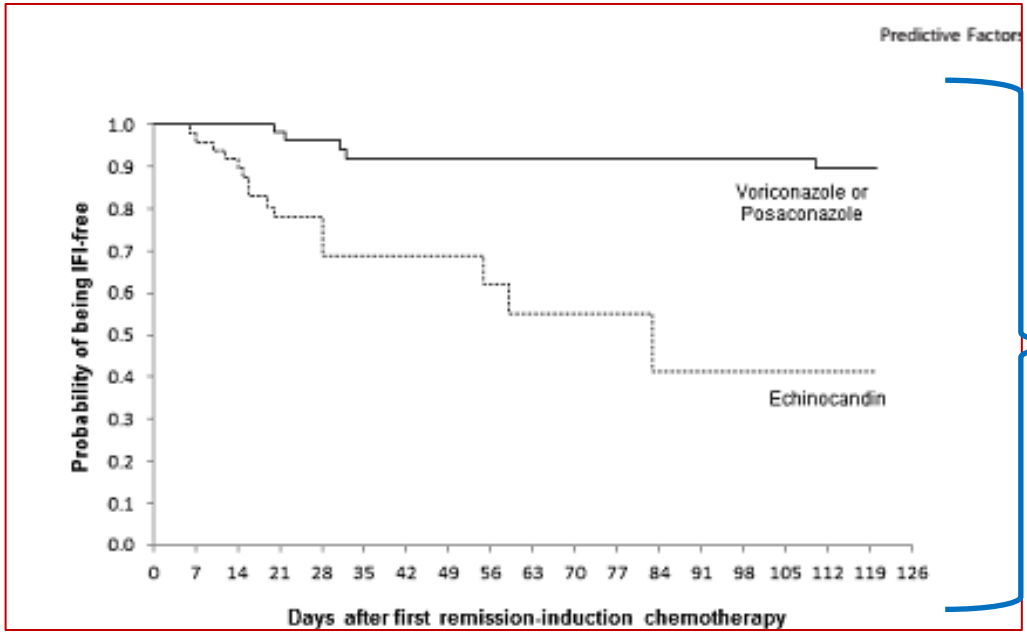


Küf etkili antifungal profilaksi Vorikonazol dozu

- Aerosolize lipozomal amfoterisin B pulmoner aspergillozis etkili bulunmuş
- İnvazif aspergillozis için sekonder profilaksi de vorikonazol etkili olarak gözlenmiş.
- Vorikonazol ise 1>µg/mL TDM düzeyinde olması gereklidir.
- Monitörizasyon gerekli olan antifungal ilaçlarda düşük dozlarda breakthrough infeksiyonlar izlenebilir.

Tomblyn M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

Küf etkili azol profilaksi ile ekinokandin



- Primer profilaksi için
  - posakonazol , vorikonazol
  - ekinokandin arasında
- İFİ riski ekinokandin grupta yüksek saptanmış

Gomes MZ. Effectiveness of primary anti-Aspergillus prophylaxis during remission induction chemotherapy of acute myeloid leukemia. Antimicrob Agents Chemother. 2014 ;58(5):2775-80

- Breakthrough İFİ insidansı posakonazol grupta %16
- Posakonazol ile mikafungin ile birlikte destekleme tedavisi yapılan grupta %3.8 olarak saptanmış(0.005)

Vehreschild MJ,et al. Feasibility and effectiveness of posaconazole prophylaxis in combination with micafungin bridging for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: a 6-yr analysis from the cologne cohort for neutropenic patients. Eur J Haematol. 2014;93(5):400-6.

Primer antifungal profilaksi-mikafungin

Mikafungin alternatif profilaktik ajandır

Yapılan çalışmalarda dökümente veya olası fungal infeksiyonları flukonazol kadar önleyebilmektedir

Maliyeti ve iv infuzyon gerekliliği profilaktik ajan olmasını sınırlamaktadır

Bazı sporodik olarak ekinokandin direnci saptanabilmektedir.

van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2004;
Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. Drug Resist Update. 2007

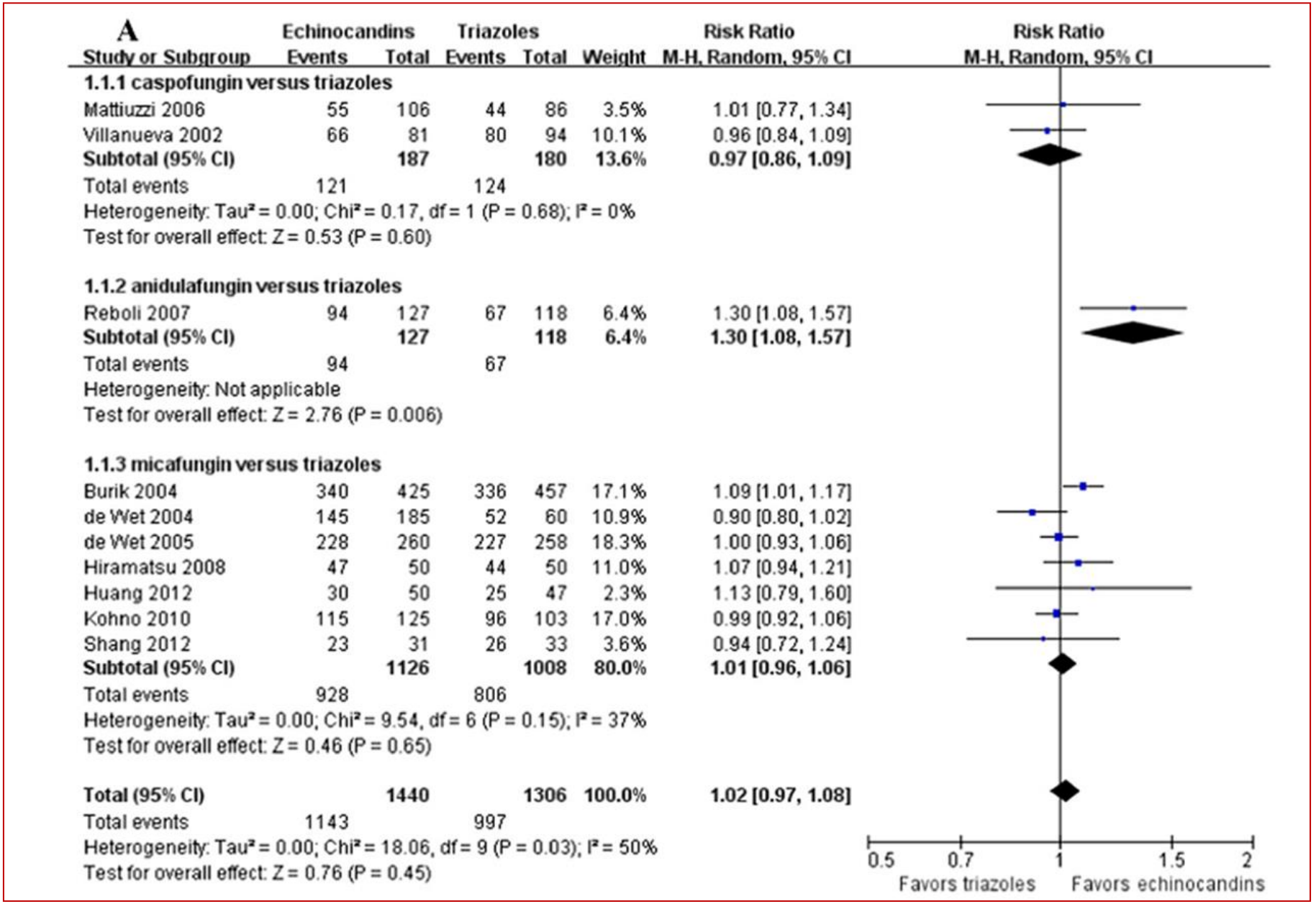
Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2015) 34:651–659
DOI 10.1007/s10096-014-2287-4

REVIEW

Efficacy and safety of echinocandins versus triazoles for the prophylaxis and treatment of fungal infections: a meta-analysis of RCTs

J.-F. Wang · Y. Xue · X.-B. Zhu · H. Fan

Ekinokandin grup ilaçlar ile azoller arasında yapılan metaanlizde ilaç ilişkili yan etkilerin daha az görüldüğü ve en aazoller kadar etkili ve güvenli olduğu saptanmış


A
Echinocandins
Triazoles
Risk Ratio
Risk Ratio
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI
M-H, Random, 95% CI
1.1.1 caspofungin versus triazoles
Mattiuzzi 2006 55 106 44 86 3.5% 1.01 [0.77, 1.34]
Villanueva 2002 66 81 80 94 10.1% 0.96 [0.84, 1.09]
Subtotal (95% CI) 187 180 13.6% 0.97 [0.86, 1.09]
Total events 121 124
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.17, df = 1 (P = 0.68); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.60)
1.1.2 anidulafungin versus triazoles
Reboli 2007 94 127 67 118 6.4% 1.30 [1.08, 1.57]
Subtotal (95% CI) 127 118 6.4% 1.30 [1.08, 1.57]
Total events 94 67
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.76 (P = 0.006)
1.1.3 micafungin versus triazoles
Burik 2004 340 425 336 457 17.1% 1.09 [1.01, 1.17]
de Wet 2004 145 185 52 60 10.9% 0.90 [0.80, 1.02]
de Wet 2005 228 260 227 258 18.3% 1.00 [0.93, 1.06]
Hiramatsu 2008 47 50 44 50 11.0% 1.07 [0.94, 1.21]
Huang 2012 30 50 25 47 2.3% 1.13 [0.79, 1.60]
Kohno 2010 115 125 96 103 17.0% 0.99 [0.92, 1.06]
Shang 2012 23 31 26 33 3.6% 0.94 [0.72, 1.24]
Subtotal (95% CI) 1126 1008 80.0% 1.01 [0.96, 1.06]
Total events 928 806
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 9.54, df = 6 (P = 0.15); I² = 37%
Test for overall effect: Z = 0.46 (P = 0.65)
Total (95% CI) 1440 1306 100.0% 1.02 [0.97, 1.08]
Total events 1143 997
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 18.06, df = 9 (P = 0.03); I² = 50%
Test for overall effect: Z = 0.76 (P = 0.45)
0.5
0.7
1
1.5
2
Favors triazoles
Favors echinocandins

III. Fungal Infections

Patients at standard risk for fungal infections

Endikasyonlar	İlk tercih	alternatif
Allojeneik, Otolog Yoğun kemoterapi uzamış derin nötropeni, Graft manüplasyonu Purin analogları verilen hastalar (transplantasyon veya başlangıçta başlanarak nakil donrası yaklaşık 30 gün veya MNS >1000 hücre/mm3 en az 7 gün olana kadar)	Flukonazol 400mg/gün oral veya iv(AI) Çocuklarda 6 ay- 13 yaş 3-6mg/kg/gün oral veya iv max 600mg/gün(AI)	Flukonazol 200mg oral veya iv(BI) İtrakonazol oral solusyon 200mgX3, gün (CI) Mikafungin 50 mg/gün (BII) Posakonazol 200mgX3, gün(BI)

Patients at high risk for infections from molds or fluconazole-resistant *Candida* species

Endikasyonlar	İlk tercih	alternatif
Uzamış derin nötropeni, GVHD profilaksisinde	Mikafungin 50 mg/gün (BII) Posakonazol 200mgX3, gün(BI)	Vorikonazol (BII) Erişkin >40kg; 2X4mg/kg iv veya 2X200mg gün oral Çocuklarda ≥20kg 2X100mg iv veya oral

Prophylaxis by risk group
Prophylaxis IV

EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Reference	Comment
Allogeneic HCT (with **moderate** to **severe GvHD and/or intensified immuno-suppression**)	Lower the incidence of IA (in primary prophylaxis)	Posaconazole 200mg TID	A	I	Ullmann NEJM 2007	TDM*
		Voriconazole 200mg BID	C	II	Wingard Blood 2010 Marks BJH 2011	Not better than fluconazole TDM*
		Itraconazole 400mg/d, oral solution	C	II	Marr Blood 2004	Toxicity issues TDM*
		Micafungin 50mg/d	C	III	Van Burik CID 2004	Only few patients with GVHD

*:TDM is discussed in an extra guideline

ESCMID Online Lecture Library
© by author

Prophylaxis by risk group
Prophylaxis III

EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Reference	Comment
Treatment of haematological malignancies besides AL Autologous HCT	Lower the incidence of IA (in primary prophylaxis)	Any antifungal agent	D	III		No study demonstrated outcome advantage
Allogeneic HCT (until neutrophil recovery)		Posaconazole 200mg TID	B	II_t	Cornely NEJM 2007	Neutropenia duration approximately identical, TDM*
		Voriconazole 200mg BID	C	I	Wingard Blood 2010 Marks BJH 2011	Not better than fluconazole, TDM*
		Itraconazole 400mg/d oral solution	D	I	Marr Blood 2004	Toxicity issues, TDM*
		Micafungin 50mg/d	C	II_t	Van Burik CID 2004	But no difference in subgroup analysis for aspergillosis
Allogeneic HCT (after neutrophil recovery and no GVHD)		Any antifungal agent	D	III		No study demonstrated outcome advantage

*:TDM is discussed in an extra guideline

ESCMID Online Lecture Library © by author

Prophylaxis by risk group

Prophylaxis I

EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Reference	Comment
Haematological malignancies, e.g. AL with prolonged and profound neutropenia	Lower the incidence of IA (in primary prophylaxis)	Posaconazole 200 mg tid suspension	A	I	Cornely NEJM 2007	AML/MDS induction only, vinca-alkaloids contraindicated, TDM*
		ABLC 3 mg/kg 3x/weekly	C	II_h	Mattiuzzi Cancer 2004	No difference to liposom. AmB regimen as historical control
		Itraconazole	D	II	Oren BMT 2006	No difference to fluconazole (n=195) and more toxicity

*:TDM is discussed in an extra guideline

Yalnızca AML/MDS indüksiyon kemoterapisinde,

- **Vinca alkoloidleri (vincristin) içeren tedavilerde önerilmiyor**

ESCMID Online Lecture Library
© by author

Prophylaxis by risk group

Prophylaxis II

EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Reference	Comment
Haematological malignancies, e.g. AL with prolonged and profound neutropenia	Lower the incidence of IA (primary prophylaxis)	Liposomal AmB 10mg/kg q7d	C	II	Cordonnier IJAA 2008	Phase II trial low participation
		Liposomal AmB 50mg abs q2d	C	II	Penack AnnOncol 2006	
		Liposomal AmB 15mg/kg q14d	C	II	Annino AAC 2013	Phase II trial low participation
		Liposomal AmB 12.5mg biw, nebulized	C	II	Rijnders CID 2008	AML

ESCMID Online Lecture Library
by author

Sekonder antifungal profilaksi

- Daha önce geçirilmiş İA hastalarında yeni bir immunsupresyona girme durumunda yapılır
  - Kök hücre nakil
  - Derin nötropeni yapan kemoterapilerde
  - Akut veya kronik GVHD
  - T hücre baskılanmasında (1mg/kg prednizolon)
- Enfeksiyon tedavisi devam eden hastalara öneriler

Secondary prophylaxis (I)

EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Reference	Comment
Previous IA, now during any risk period of marked immunosuppression	To reduce risk of IA recurrence	Secondary prophylaxis with an Aspergillus active anti-filamentous, i.e. voriconazole OR any alternative proven to be effective in the actual patient	A	II	Cordonnier Haematol 2010 Liu TID 2013 Cornely JAC 2008 Allinson JAC 2008 de Fabritiis BMT 2007 Martino Blood 2006	Results compared to historical data, mostly in alloHCT setting

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Reference	Comment
Previous IA and undergoing allo HCT	To reduce risk of IA recurrence	Voriconazole	A	II_h	Cordonnier Haematol 2010	IA: 31/45 pts 1 yr cumulative incidence of IFD 6.7±3.6%, TDM*
		Caspofungin 70/50 mg IV until stable engraftment, followed by 400 mg itraconazole suspension PO	B	II_h	de Fabritiis et al BMT 2007	Preferred when azole interactions are a concern
		Liposomal AmB followed by voriconazole	C	III_t	Allinson JAC 2008 (pediatric) Krüger Acta Haematol 2005	Fungal related mortality 28% despite lipid-based AmB

*:TDM is discussed in an extra guideline

ESCMID Online Lecture Library
© author

HKHN hastalarında-PCP profilaksisi

- *Pneumocystis jiroveci*'ye bağlı pulmoner infeksiyondur.
- PCP enfeksiyonu çoğu vakada latent infeksiyonun reaktivasyonu
- Allojeneik HKHN hastalarında nakilden sonra engrafman sonrası 6 aya kadar PCP profilaksisi uygulanır(AII)
-
- PCP profilaksi başlangıcını nakil öncesinde KT öncesi veya konsolidasyon rejiminde profilaksi en az 6 ay dan uzun immunsupresif ilaç alanlarda verilebilmektedir(CII)

- **TMP-SMZ:** toxoplazmoz, Nocardia, enterik patojenler, plazmodium, üriner patojenlere, bazı solunum patojenlere etkilidir.
- **Dapson ve atovaquan**: toksoplazmoz etkilidir. TMP-SMZ göre dar spektrumludur.
- **Aerosolize pentamidin;** iyi tolere edilebilen en sık YE bronkospazmdır. Diğer rejimlerde daha az etkilidir

Tomblyn M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

IV. Regionally Limited or Rare Infections

Endikasyon	İlk tercih	Alternatif
Tüm allojeneik KİT hastalarında veya otolog nakillerde hematolojik maliğniteler yoğun rejiler veya graft manuplasyonu veya purin analogları verildiğinde (BIII) KİT sonra en az 6 ay sonra profilaksi verilmelidir. (AII)	TMP-SMZ Yetişin 1 çift doz (160/800mg) tb oral veya Tek doz(80/400mg)tb oral Haftada 3 kez çift doz tb oral Çocuklarda 150mg trimetoprim/750 mg sulfametaksazol Haftada 3 kez dozlar bölünerek 2 kez alınmalıdır. Veya tek doz oral 7 gün için 2'ye bölünmüş dozlar veya alternatif günler hf 3 kez 2'ye bölünmüş dozlarda	Erişkin Dapson 50mg oral 2 kez/gün; 100mg oral günlük (CII) Atovaquane 750mg günde 2 kez eya günlük 1500mg oral (CII) Pentamidin 300mg 3-4 hf bir nebulizer Çocuklarda • Dapson(>1ay üzerinde) 2mg/kg(max doz,100mg) oral günlük • Atovoquane 15mg/kg günde 2 kez veya 30 mg/kg günde 1 kez oral • Pentamidin iv 4mg/kg her 2-4 hf Nebulizör her ay verilmelidir. <5 yaş altında 9mg/kg/doz Veya 5 yaş üzerinde 300mg

Tomblyn M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

Recommendations and Reports
April 10, 2009 / 58(RR04);1-198

Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents

Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

Prepared by
Jonathan E. Kaplan, MD[1]
Constance Benson, MD[2]
King K. Holmes, MD, PhD[3]
John T. Brooks, MD[1]
Alice Pau, PharmD[4]

HIV/AIDS hastalarında antifungal profilaksi

Antifungal profilaksi önerilen durumlar;

- Hastanın infeksiyonu HAART'e yanıtsızsa veya
- Mukokutanöz kandidoz rekürrensleri günlük hayatı etkileyecek kadar sıksa sekonder profilakside flukonazol önerilebilir (CI)
- Yine hastanın birden fazla özefagial kandidoz öyküsü varsa günde 100-200 mg dozunda flukonazol önerilebilir (CIII)

❖ Dirençli kökenlerin seçilmesine yol açması, yüksek maliyeti ve yoğun ilaç etkileşimleri nedeniyle sekonder profilaksi de önerilmez (DIII)

- Proteaz inhibitörlerinin in vitro ortamda C. albicans'ın epitelyum hücrelerine aderansını engellediği gösterilmiştir

Kaplan JE Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MWR Recomm Rep. 2009;58(RR-4):1-207

HIV/AIDS hastalarında PCP profilaksisi

Profilaksi öncesi dönemde sıklığı %70-80'lerde bildirilmekte ve tedaviye rağmen mortalitesinin %20-40 civarında olduğu

HIV/AIDS'li olgularda genellikle CD4 (+) T hücre sayısı <200 hücre/µL olduğunda reaktivasyonla ya da etkenin solunum yoluyla tekrar alınmasıyla gelişir

Primer Profilaksi önerilen durumlar

- CD4 (+) T hücre sayısı <200 hücre/µL olması,
- Orafarengeal kandidiyazis varlığı,
- 20 günden uzun süreli ve nedeni açıklanamayan ateş olması ve
- AIDS göstergesi bir hastalığın olmasıdır.

Trimetoprim sulfametoksazol (TMP-SMX) 160/800 mg fort tb ,hf 3 gün 1 tb veya hergün 1 tablet (AI)

Kaplan JE Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MWR Recomm Rep. 2009;58(RR-4):1-207; Yapar N. Bamçag Bülteni Nisan 2011;2:D18 – 24

HIV/AIDS hastalarında PCP profilaksisi

Sekonder profilaksi; PCP öyküsü olan hastalar ise HAART'ye yanıt olarak immun rekonstrüksiyon gelişene kadar **TMP-SMX 160/800 mg tb/gün** olacak şekilde uygulanır (AI)

Primer sekonder profilaksi sonlandırılması:

- Altı aydan uzun süreli HAART alan hastada 3 aydan daha uzun zamandır
  - CD4 (+) T hücre sayısı >200 hücre/µL ve
  - HIV viral yük <5000 kopya/mL ise (AI)
- CD4 (+) T hücre sayısı <200 hücre/µL olduğunda tekrar başlanır (AIII)

Kaplan JE Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MWR Recomm Rep. 2009;58(RR-4):1-207; Yapar N. Bamçag Bülteni Nisan 2011;2:D18 – 24

HIV/AIDS hastalarında antifungal profilaksi- Kriptokok infeksiyonları

- HAART öncesi dönemde HIV ile infekte hastalarda %5-8 oranında dissemine kriptokokoz bildirilmektedir. Kriptokok infeksiyonları için primer profilaksi önerilmemektedir (DI)

- Sekonder profilaksi olarak;
- İnfeksiyonu geçiren hasta infeksiyon sonrası immun rekonstrüksiyona kadar (3 aydan daha uzun süreyle CD4 (+) T hücre sayısı >100 hücre/µL ve HIV viral yük < 5000 kopya/mL) **flukonazol** profilaksisi almalıdır (AI)
- Bu profilaksi ile relaps oranı %2-4'e kadar düşürülebilmiştir
- Alternatif olarak amfoterisin B 1 mg/kg/hf ile relaps oranı %17, günde 200 mg itrakonazolle relaps oranı %23 olarak bildirilmiştir.

Kaplan JE Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MWR Recomm Rep. 2009;58(RR-4):1-207

HIV/AIDS hastalarında Endemik mantar profilaksisi

Histoplazma;

HIV hastalarında primer profilaksi için;

- CD4sayısı ≤150 hücre/µL olduğunda hiper endemik bölgede itrakonazol 200mg/gün önerilmektedir
-
- CD4sayısı >150 hücre/µL 6 ay devam edilmelidir

Coccidiodomycosis;

- Endemik bölgelerde IGM, IGG pozitifliğinde CD4sayısı <250 hücre/µL
- Oral flukonazol 400mg/gün veya itrakonazol 200mg önerilmektedir.

Kaplan JE Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MWR Recomm Rep. 2009;58(RR-4):1-207

Antiparaziter profilaksi önerileri

- HKHN hastalarında
- AIDS hastalarında

HKHN hastalarında *Toxoplasma gondii* korunma önerileri

- Seroprevalansı ABD %15, Avrupa'da %50-75 , ülkemizde %15-85
- Klinik reaktivasyon %2-6 arasında görülmektedir.
- Maruziyet riski düşürme stratejisi için bilgilendirme gereklidir
- Tüm HKHN alıcı ve vericilerde toxo IgG bakılmalıdır
- En sık reaktivasyon ile gelişmektedir. Lökosit transfüzyonu ile bulaşabilir
- En sık allojeneik HKHN hastalarında 3-26 hf post transplant geç dönemde uzun süre immunsupresyon verilen hastalarda saptanmaktadır
- İspanya'da yapılan çalışmada haftalık PCR takibi ile hastalarda %16 (%8-21) reaktivasyon saptanmış. PCR monitörizasyon testi ile premptif tedavi verilmesi önerlmektedir

Tomblyn M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

HKHN hastalarında antiparaziter profilaksi

Toksoplazma gondii;

Allojeneik HKHN hastalarında engrafman sonrasında başlanıp, nakilden 6 ay sonraya kadar devam edilir.

İlk tercih

- ✓ TMP-SMZ günlük tek doz çift doz (160/800mg)veya tek doz(80/400mg) veya hf 3 kez fort tb olarak önerilmektedir.

Alternatif profilaksi önerilerinde ise;

- ✓ Klindamisin 300-450mg oral her 6-8 saatte +primetamin 25-75 mg oral +lökoverin 10-25 mg oral/gün olarak önerilmektedir.

Tomblyn M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

HKHN hastalarında *Toxoplasma gondii* yönelik öneriler

Endikasyon	İlk tercih	Alternatif
Allojeneik HKHN hastalarında Kit 6 ay sonraya kadar engrafman sonrası başlar	TMP-SMZ günlük tek doz fort tb (160/800mg)veya tek doz(80/400mg) veya haftada 3 kez fort tb	Klindamisin +primetamin +lökoverin Klindamisin 300-450mg oral her 6-8 saatte +primetamin 25-75 mg oral +ökoverin 10-25 mg oral/gün
	Çocuk dozu 150mg trimetoprim /750mg sulfametaksazol /m2/gün 2 bölünmüş dozlarda hafta da 3 dozlarda	Çocuk 20-30mg/kg:/gün günlük 4 doza bölünerek +primetamin 1mg/ gün+ lökoverin 5mg/kg/gün

HIV/AIDS'li hastada antiparaziter profilaksi

- **Toksoplazma;** HIV hastalarda CD4 ≤100 hücre/µL tokso IgG serolojisi pozitif hastada reaktivasyonu önlemek için supresyon tedavisi yapılmaktadır.
- İlk tercih profilaksi
  - TMP-SMZ
- Alternatif tedavide
  - Dapson +primetamin+ lökoverin;
- Bu rejimlere intoleran veya allerjik hastalarda
  - Atovaquan ±primetamin /lökoverin CD4 ≤200 üzerine çıkınca en az 3 ay supresif tedaviye devam edilmelidir.

Tomblyn M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

HIV/AIDS'li hastada antiparaziter profilaksi

Cryptosporidiosis

- ✓ HIV hastalarda kronik kriptosporoidozis HAART tedavi ile ilerleyebilir
- ✓ MAC profilaksi için verilen rifabutin veya klaritromisin koruma sağlayabilir
- ✓ Tedavide nitazoxanide, paramomycin, spiramycin

Microsporidium, mantar ilişkili protozoa

- ✓ HIV infekte hastalarda HAART tedavi öncesinde %2-70 arasında ishal nedeni olarak görülebilmekte. Ensefalit, göz enfeksiyonları, sinuzit, myozit,dissemine formları yapablmektedir.
- ✓ Bilinen bir kemoprofilaksis yok

İsosporiasis;

- ✓ CD4sayısı <50 hücre/µL TMP-SMZ veya sulfadiazin veya primetamin profilaksisi verilmelidir.

Kaplan JE Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MWR Recomm Rep. 2009;58(RR-4):1-207

Endemik bölgelerde yaşayan veya seyahat edenlere yönelik antiparaziter profilaksi önerileri

- Malaria
- *Strongyloides stercoralis*
- *Trypanazoma cruzei*

HKHN hastalarında sıtma önerileri

Malaria;

Endemik bölgelerde tüm donörlerden öykü alınmalıdır.

- ✓ Seyahat etmiş donörlerde de saptanabilmektedir.
- ✓ Bu nedenle geri dönüşten 1 yıl sonra risk devam etmektedir.
- ✓ Nakil öncesi periferik yayma taraması yapılmalıdır.

Tanı

Periferik yayma, immunokromatoğrafik yöntem, PCR ile asemptomatik donörler değerlendirilmelidir.

- ✓ Net değilse nakil öncesi alıcıya sıtma için preemptif veya empirik tedavi verilmelidir.
- ✓ Eğer donörde aktif enfeksiyon saptanıyorsa kök hücre toplaması ertelenmelidir.
- ✓ Tamamen tedavi olduğuna emin olunmalıdır.

Tomblyn M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

HKHN hastalarında *Strongyloides stercoralis için öneriler*

Risk grupları:

- Öykü de bu parazit ile daha önce enfekte veya
- yüksek riskli bölgelere (tropik ve subtropik alanlar) seyahat veya yaşayan nakil hastalarında,
- açıklanamayan periferal eozinofili durumunda

Tanı:

- Gaita incelemesi ve serolojik testler(ELISA/ IFAT) ile tarama yapılmalıdır. (Sensitivitesi %70'in altında)
- 3 veya daha fazla gaita taramasında duyarlılık ve hassasiyet artmaktadır.

Tedavi /profilaksi

- Çok riskli hastaya tedavi şeklinde ivermektin önerilmektedir. İlaç güvenli ve düşük maliyetlidir
- Alternatif tedavide albendezol tercih edilmelidir

Tomblyn M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

HKHN hastalarında *Strongiloides* türleri için profilaksi önerileri

Endikasyon	İlk tercih	alternatif
✓ ***Strongiloides*** **hiper infeksiyon** ✓ **KHN alıcılarında gösterildiğinde** ✓ **Pozitif tarama testleri pozitif olduğunda** ✓ **Açıklananmış eozinofili seyahat ve maruziyet öyküsü**	İvermektin 200µg/kg/gün ardışık 2 gün; 2 hafta sonra tekrar Oral doz15 kg altına önerilmez 15-24 3mg 25-35 6mg 36-50 9mg 51-65 12mg 66-79 15mg 80 üstü 200µg/kg	Albendazol 2X400mg /gün po 7 gün, Tiabendazol 25mg/kg (max3mg/gün) oral 2 gün 2 kez Çocuk dozları aynı

Tomblyn M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

HKHN hastalarında *Trypanazoma cruzei* önerileri

Trypanazoma cruzei; Chagas hastalığı,

Endemik ülkelerde kan transfüzyonu ile bulaşabilmektedir.

Amerika ve Kanada'da immunsupresif hastalarda fulminan enfeksiyonlara neden olduğu için 2007'den beri Amerika 'da kan donörleri taranmaktadır.

Risk grupları

- ✓ endemik bölgede 6 ay kalma öyküsü olan(Orta ve güney Amerika, Meksika)
- ✓ kardiyomegali,
- ✓ disritmi,
- ✓ reduvit vektör maruziyeti olanlar

Tanı

serumda ELISA, IFA gibi serolojik yöntemler ile IgG antikorlar bakılarak tarama yapılması önerilmektedir

Tomblyn M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.

Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda antifungal profilaksi önerileri

- SOT yapılan hastalarda toplam İFİ görülme oranı %0,9- %13,2 arasında değişmektedir
  - En fazla kandida enfeksiyonlar (%53) sonra kriptokok (%8)ve endemik ülkelerde endemik mantar enfeksiyonları (%5.3)
- Akciğer ve kalp nakillerinde %65 küf enfeksiyonları görülebilmektedir
  - Profilaksi de nebulizatör ile amfoterisin B veya alternatif olarak itrakonazol veya vorikonazol önerilmektedir
- Böbrek nakillerinde antifungal önerilmiyor
- Kalp nakil hastalarında ise itrakonazol daha etkili olduğu gösterilmiş.

Crabol Y, Lortholary O. Invasive mold infections in solid organ transplant recipients. Scientifica (Cairo). 2014;2014:821969

Karaciğer transplantasyon hastalarında antifungal profilaksi önerileri

- Gastrointestinal sisteme müdahale edildiğinden karaciğer transplantasyonunda antifungal profilaksi uygulamalarıyla kandida infeksiyonlarından korunma hedeflenmektedir
- Antifungal profilakside en çok kullanılmış olan flukonazoldür.
- Çift-kör randomize kontrollü bir çalışmada, itrakonazolün karaciğer transplant alıcılarında fungal infeksiyon oranını %24'ten %4'e düşürdüğü bildirilmiştir
- Yüksek riskli olan karaciğer, pankreas, veya barsak transplantasyonunda ekinokondinler renal toksisite ve ilaç etkileşimleri olmadığı için daha avantajlı bulunmuş
- Profilaksi süresinin en fazla dört hafta veya risk faktörleri kaybolana kadar sürdürülmesi gerektiği vurgulanmıştır

Karaciğer transplantasyon hastalarında antifungal profilaksi önerileri

- Amerikan Transplantasyon Cemiyeti (AST) ve Amerikan Transplant Cerrahları Cemiyeti (ASTS)'nin
- 2009 yılında ortaklaşa yayınladığı Solid Organ Transplant Alıcılarında Kandida Kılavuzunda, invaziv kandidiyaz için belirlenen aşağıdaki risklerden iki veya daha fazlasını taşıyan yüksek riskli karaciğer transplant alıcılarına hedefe yönelik profilaksi önerilmiştir
  - 1. Uzun süren veya tekrarlayan operasyon,
  - 2. Retransplantasyon,
  - 3. Böbrek yetmezliği,
  - 4. Aşırı transfüzyon gereksinimi (40 ünite veya daha fazla transfüzyon: trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu, ototransfüzyon),
  - 5. Koledokojejunostomi,
  - 6. Perioperatif dönemde kandida kolonizasyonu

İnvaziv kandidiyaz için yüksek riskli hastalara sadece flukonazol 400 mg/gün, Candida albicans dışı kandida infeksiyonları ve invaziv aspergilloz için risk varsa etkili bir antifungal önerilmektedir.

TNF inhibitörleri

- Etanercept(Enbrel)
  - (Romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriazis, psöriatik artrit, juvenil kronik artrit)
- İnfliximab(Remicade)
  - (chron hastalığı, ülseratif kolit psöriatik artrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit ve Crohn hastalığı)
- Adalimumab (Humira)
  - Romatoid artrit
- Certolizumab (Cımzıa)
  - Romatoid artrit
- Golimumab(Galimumab)
  - Romatoid artrit

TNF-α kullanan hastalarda gelişen fungal enfeksiyonlar

- Çoğunlukla tedavinin ilk aylarında ortaya çıkmaktadır
- En sık Histoplazma, Candida ve Aspergillus enfeksiyonları görülmektedir.
- Yapılan bir çalışmada 281 anti-TNF-α ile ilişkili İFİ olgularının 226'sının (%80) infliksimab,
- 44'ünün (%16) etanersept ve
- 11'inin (%4) adalimumab kullanımı altında çıktığı saptanmış
  - Histoplazmozis(n=84, %30),
  - Kandidiazis (n=64, %23), ve
  - Aspergillozis(n=64, %23) olguları olduğu ve bu fungal enfeksiyonların en sık akciğerlerde yerleştiği saptanmıştır

Sotirios T, George S, Dimitrios TB, et al. Fungal infections complicating tumor necrosis factor · blockade therapy. Mayo Clin Proc 2008;83:181-94.

TNF-α kullanan hastalarda gelişen fungal enfeksiyonlar

- Endemik bölgelerde TNF-α inhibitör tedavisi ile hayatı tehdit eden *Histoplasma capsulatum* enfeksiyonları saptanmış
- Olguların çoğunda infliksimab kullanımı görülmektedir

- Ancak tedavi öncesi tarama testinin yararı tartışmalıdır
- *Coccidiodes immitis* akut enfeksiyon görülmüştür. Endemik bölgelerde yaşayanlara azol profilaksisi uygulanabileceğini belirten görüşler de mevcuttur

John H Stone.Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Risk of bacterial, viral, and fungal infections (uptodate)

İnfliksimab tedavisi alan hastalarda antifungal profilaksi

İnfliksimab tedavisi alan hastalarda
- ✓ ileri yaş,
- ✓ mevcut pulmoner hastalığın eşlik etmesi ve
- ✓ yüksek doz glukokortikoid kullanımı
- ✓ Yüksek doz glukokortikoid veya yoğun immünsupresif tedavi

alan hastalarda profilaksi uygulanmasını öneren çalışmalar mevcuttur ama henüz bir öneri yok

PCP enfeksiyonu açısından risk faktörleri aynı olarak belirtilmiştir
TMP-SMZ profilaksisini bazı uzmanlar önermektedir.
yalnızca PCP değil, nocardia, legionella, listeria karşıda koruma aktivitesi olabilmektedir

Harigai M, Koike R, Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. N Engl J Med 2007;357: 1874- 6.

John H Stone.Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Risk of bacterial, viral, and fungal infections (uptodate)

Solid tümörlerde profilaksi

- Uygulanan kemoterapi ile ciddi myelosupresyon nadir olduğundan bu grupta İFİ insidansı da düşüktür ve antifungal profilaksiyi destekleyen veri de olmadığından profilaksi önerilmemektedir (C I)

Aklımızda kalması gereken noktalar - antifungal profilaksi

- Kök hücre nakil hastaları
  - (otolog, allojeneik maya etkili, GVHD olan allojeneik nakillerde küf etkili)
- HIV pozitif hastalarda
  - (HAART tedavisine yanıtsızlık veya mukokütanöz kandidoz,özefajit rekürrenslerde maya etkili)
- Hematolojik maliğniteli hastalarda
  - (AML/MDS remisyon indüksiyon küf etkili, diğer kemoterapilerde maya etkili)
- Solid organ Transplantasyon hastalarda
  - (KC, GIS sistemi ilğilendiren nakillerde maya yönelik;
  - akciğer/kalp nakilerinde küf etkili)
- TNF blokör tedavi alan hastalarda (infliksimab ?? PCP için yanında steroid , diğer immunsupresiflerle birlikte)
- Solid tümörlü hastalar önerilmez

(maya etkili için flukonazol(mikafungin??),
(küf etkili grup için posakonazol, itrakonazol, vorikonazol, Amfoterisin B)

Aklımızda kalması gereken noktalar-antiparaziter profilaksi

- Kök hücre nakil hastaları ve hematolojik maliğniteli hastalar (toksoplazma, Malaria, *Strongyloides stercoralis, Trypanazoma cruzei)*
- HIV pozitif hastalarda (toksoplazma, Malaria, Strongyloides stercoralis, Trypanazoma cruzei)

• Teşekkür ederim