

Hematoloji -Onkoloji Hastalarında İnvaziv Mantar İnfeksiyonlarının Profilaksisi

Dr. Rabin SABA
Medstar Antalya Hastanesi

13.03.2019-KLİMİK

Çıkar ilişkisi

- Gilead
 - Danışma Kurulu
 - Panel
- Pfizer
 - Danışma kurulu
 - Panel
- MSD
 - Danışma kurulu
 - Panel
- Astra zeneca
 - IHMA
- Astellas
 - Panel
- Roche
 - Panel
- Amgen
 - Panel
- Neutec
 - Danışma kurulu
- Johnson
 - Danışma kurulu

Profilaksi

- TEDAVİ İHTİYACI OLMAYAN BİRÇOK KİŞİYE VERİLİR
 - ENFEKSİYONU ÖNLEME POTANSİYELİ
- YAN ETKİ ve İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ GÖRÜLEBİLİR



NEDEN ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ

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

Profilaksi uygulaması öncesi

- Önlemeye çalıştığınız olay ne kadar yaygın ve ciddi ?
- Eğer hastalık oluşursa tedavisi ne kadar zor?
- Uygulanacak profilaksi güvenli ve iyi tolere edilebiliyor mu?
- Uygulayacağınız profilaksi etkili mi?
 - » Mc Quay ve Moore
- Uygulayacağınız profilaksi bundan sonraki tedavi yaklaşımınızı etkiliyor mu?
 - » Volkan Korten

Önlemeye çalıştığınız olay ne kadar yaygın ve ciddi ?



Nötropenik ateş gelişme riski

ASCO-IDSA 2018

Table 2. Factors to Consider in Assessing Risk of a Febrile Neutropenic Episode in Patients Undergoing Cytotoxic Chemotherapy for Malignancy

Factors Related To	Factor	Effect on Risk
Patient characteristics	Advanced age	Risk increases if age $\geq$ 65 years ¹⁷
	Performance status	Risk increases if ECOG performance score $\geq$ 2 ¹⁷
	Nutritional status	Risk increases if albumin $<$ 35 g/L ^{18,19}
	Prior FN episode	Risk in cycles 2-6 is four-fold greater if FN episode occurs in cycle 1 ²⁰
	Comorbidities	FN odds increase by 27%, 67%, and 125% for one, two, or three or more comorbidities, respectively ^{17,21}
Underlying malignancy	Cancer diagnosis	Diagnosis
		Acute leukemia/MDS
		High-grade lymphoma
		Soft tissue sarcoma
		NHL/myeloma
		Germ-cell carcinoma
		Hodgkin lymphoma
		Ovarian carcinoma
		Lung cancers
		Colorectal cancers
		Head and neck carcinoma
		Breast cancer
		Prostate cancer
		Cancer stage
	Remission status	Risk increases for advanced stage ($\geq$ 2) ⁴
	Cancer treatment response	Risk increases if not in remission ^{24,29}
Treatment of malignancy	Cytotoxic regimen	Risk is lowest if patient has a CR
		If patient has a PR, FN risk is greater for acute leukemia than for solid tissue malignancies ²⁴
		FN risk is higher if persistent, refractory, or progressive disease despite treatment ^{30,31}
		Risk is higher with regimens that administer:
		Anthracyclines at doses $\geq$ 90 mg/m ²
		Cisplatin at doses $\geq$ 100 mg/m ²
		Ifosfamide at doses $\geq$ 9 g/m ²
		Cyclophosphamide at doses $\geq$ 1 g/m ²
		Etoposide at doses $\geq$ 500 mg/m ²
		Cytarabine at doses $\geq$ 1 g/m ²
		High dose density
		Anthracycline + taxane, and cyclophosphamide or gemcitabine, for breast cancer
	Dose intensity	Increased risk if $>$ 85% of scheduled doses are administered ^{28,32}
	Degree and duration of GI and/or oral mucositis	Risk is greatest if NCI mucositis grade is $\geq$ 3 (GI) or if peak score on OMAS is $\geq$ 2 ^{25,33,34}
	Degree and duration of cytopenia	Profound, protracted neutropenia
		Lymphopenia
		Monocytopenia
		ANC $<$ 100/ μ L for $\geq$ 7 days ³⁶⁻³⁷
		ALC $<$ 700/ μ L (ANC surrogate) ^{27,38}
		AMC $<$ 150/ μ L (ANC surrogate) ³⁹

Invaziv Fungal Hastalık Gelişme riski

Allogeneik KİT	% 15-25
Akut myelojenik lösemi	%10-15
Akut lenfositik lösemi	%5-10
Otolog KIT	%2-6

- Baş- boyun tümörlerinde oral mukosit gelişme riski
 - %33-45 Grade 3-4
- Tedaviyi bırakma oranı
 - %9-19
- Oral kandida taşıyıcılığı
 - %60-70
- Oral kandidiasis
 - %27-52

SEIFEM-2004

Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine
nelle Emopatie Maligne

1999-2003
(retrospektif)

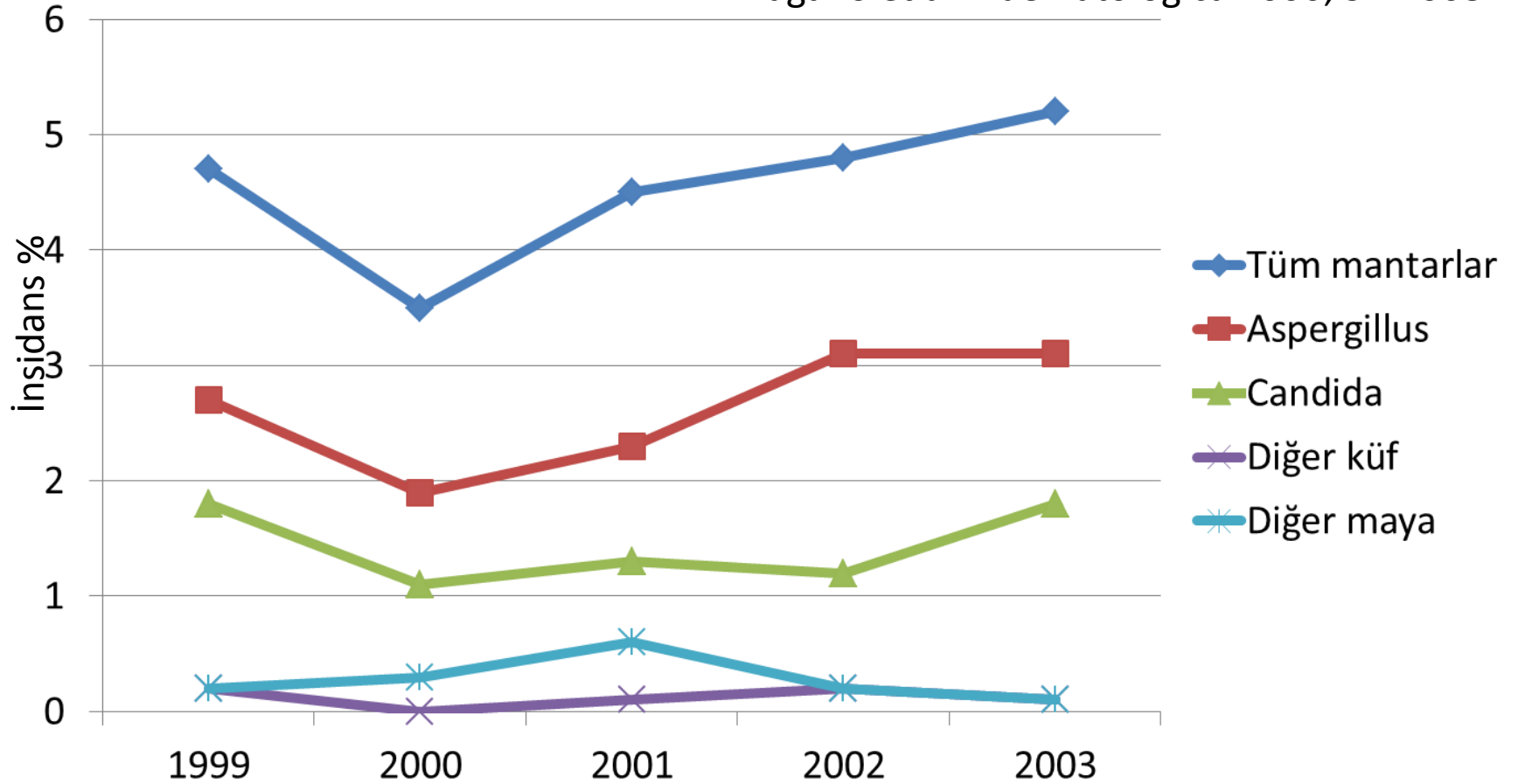
İtalya
18 merkez

11.802 hasta
(hematolojik
malignite)

Invaziv fungal infeksiyonların epidemiyolojisi

Hematolojik Maligniteli Hastalarda İFH Epidemiyolojisi

Pagano et al. Haematologica 2006; 91:1068-1075



İtalya: SEIFEM 2004

Retrospektif kohort 1999-2003

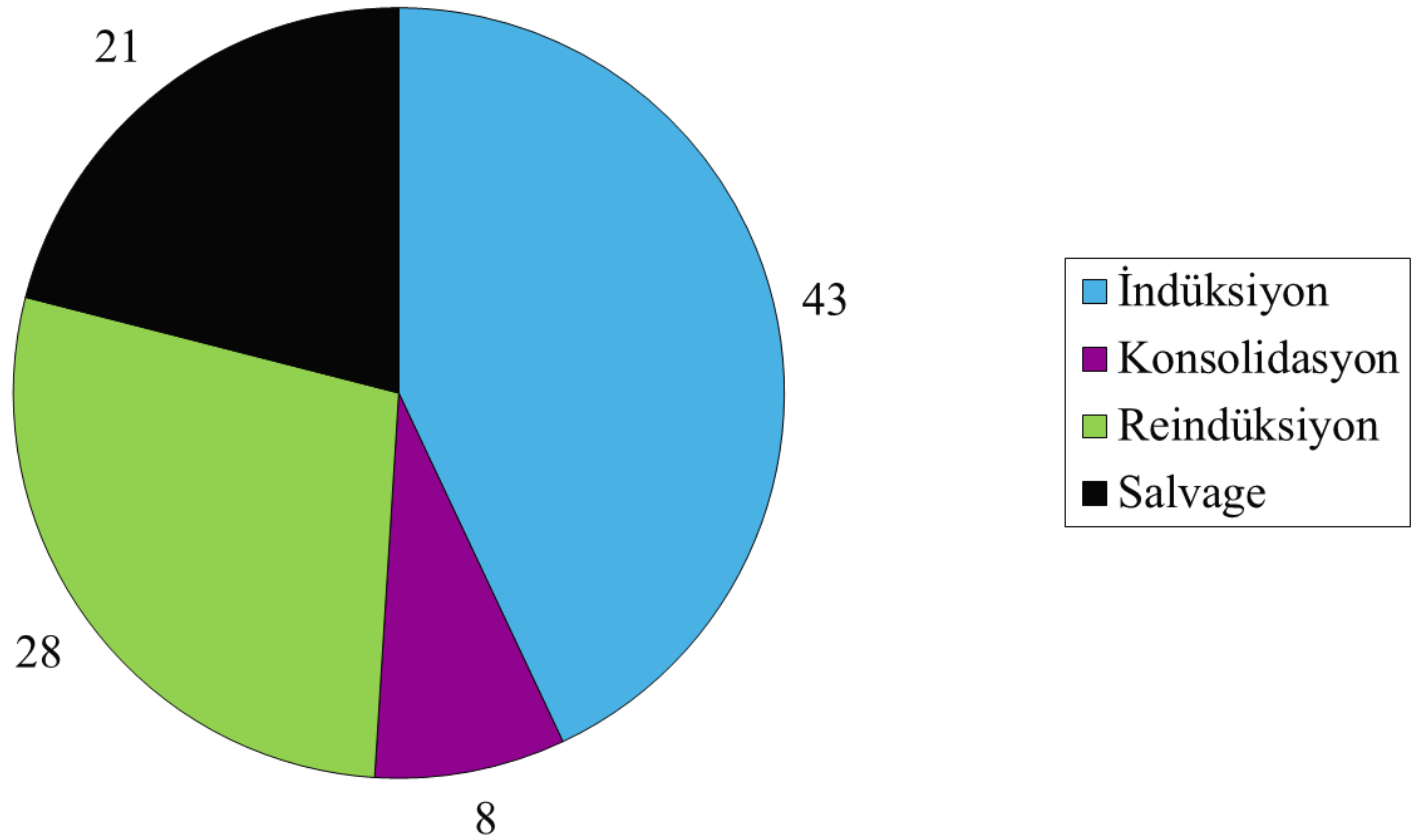
N = 11,802 hematolojik malignite

N = 3228 erişkin HSCT

Malignite	IFI insidansı	Küf insidansı	Maya insidansı
AML	%12	%7.9	%4.4
ALL	%6.5	%4.3	%2.2
Allojeneik HSCT	%7.8	%6.7	%1.1
KML	%2.5	%2.3	%0.2
KLL	%0.5	%0.4	%0.1
NHL	%1.6	%0.9	%0.7
HH	%0.7	%0.35	%0.35
MM	%0.5	%0.3	%0.2
Otolog HSCT	%1.2	%0.4	%0.8

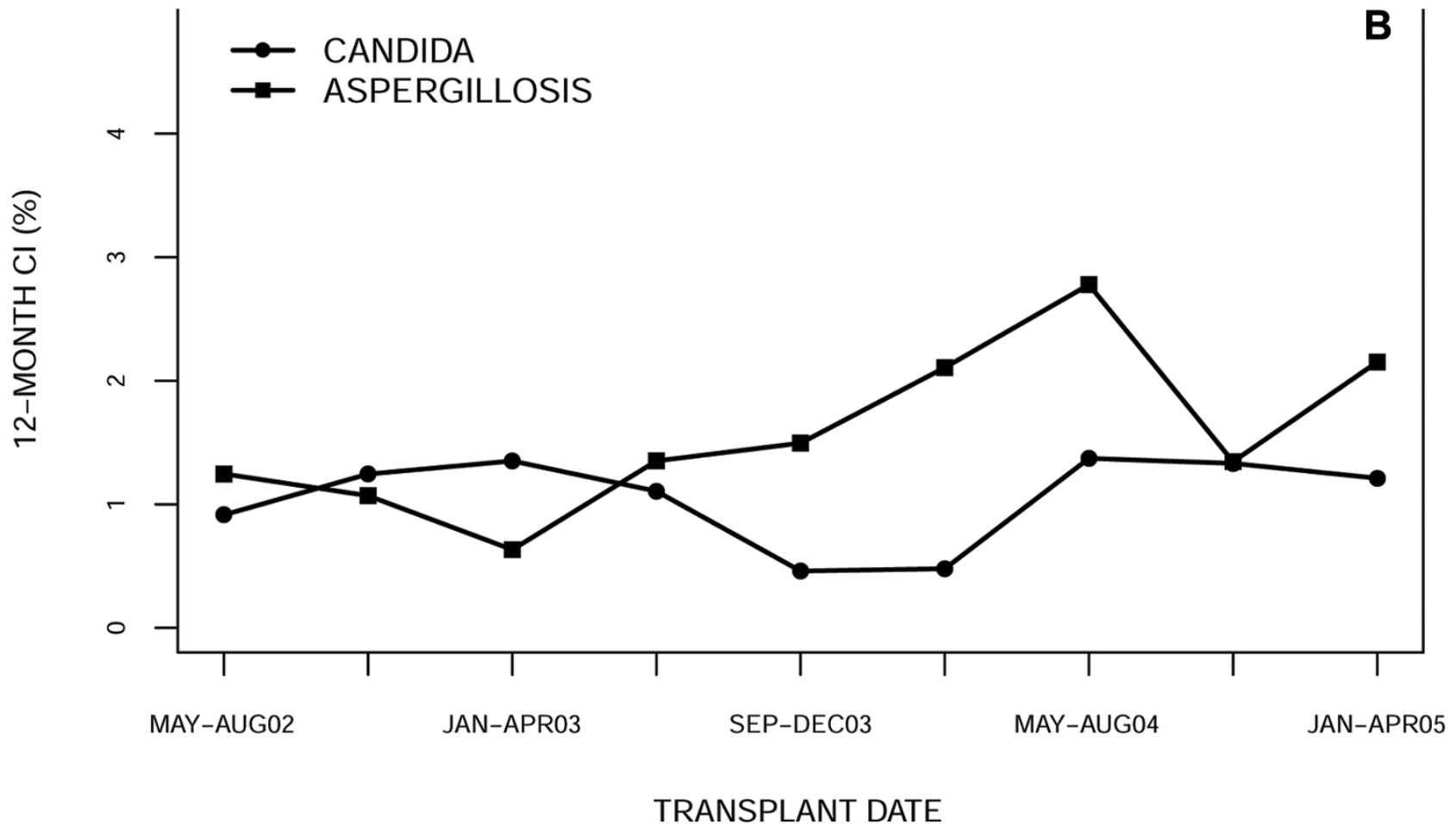
Küf Mantarlarının görölme zamanı

Görölme Zamanı %'leri



KHT Ünitelerinde IFH TRANSNET

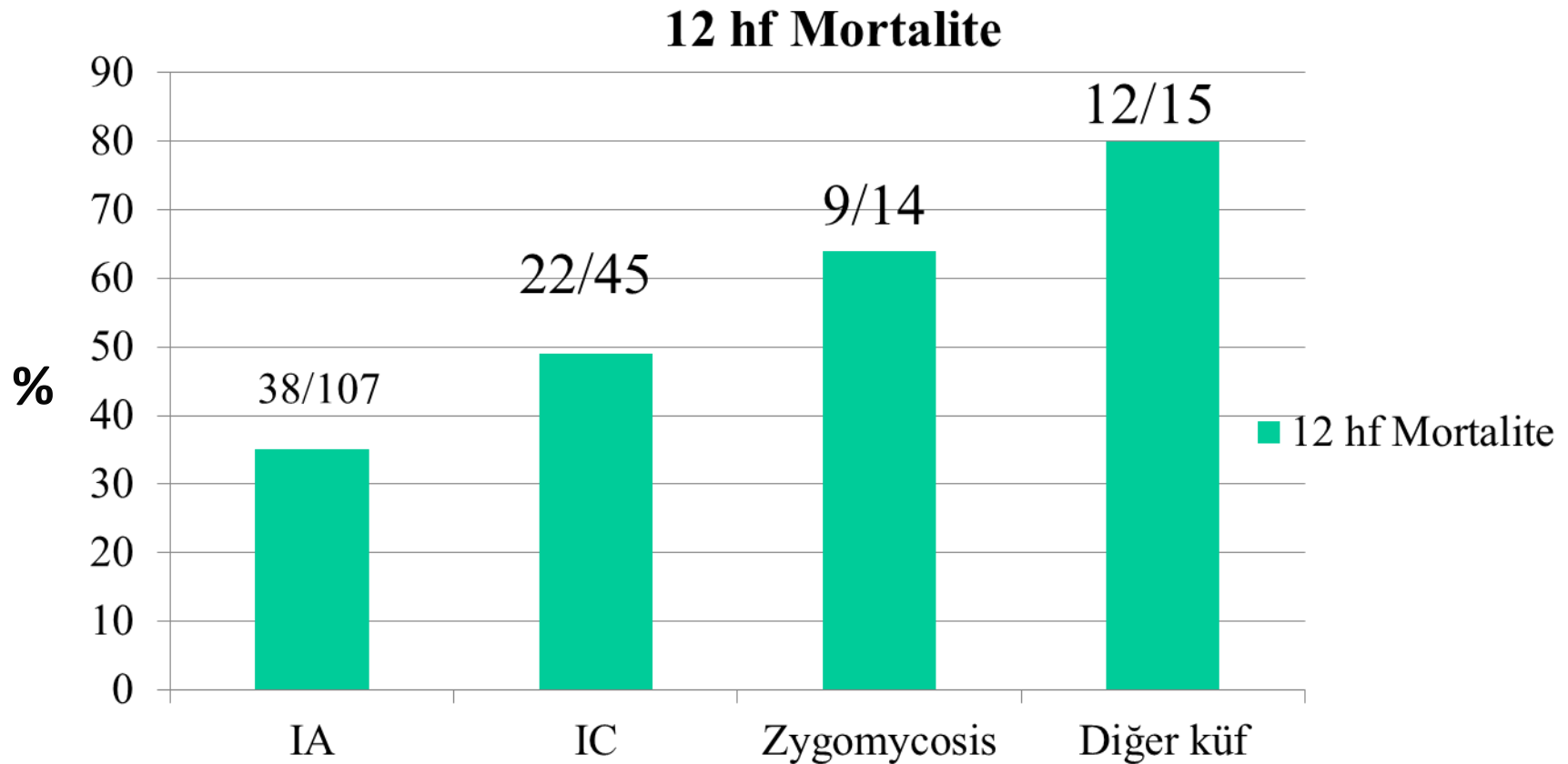
Dimitrios P et al.CID 2010; 50:1091–1100



*Eğer hastalık olursa tedavisi
ne kadar zor?*



PROSPECTIVE ANTIFUNGAL THERAPY (PATH) KIT



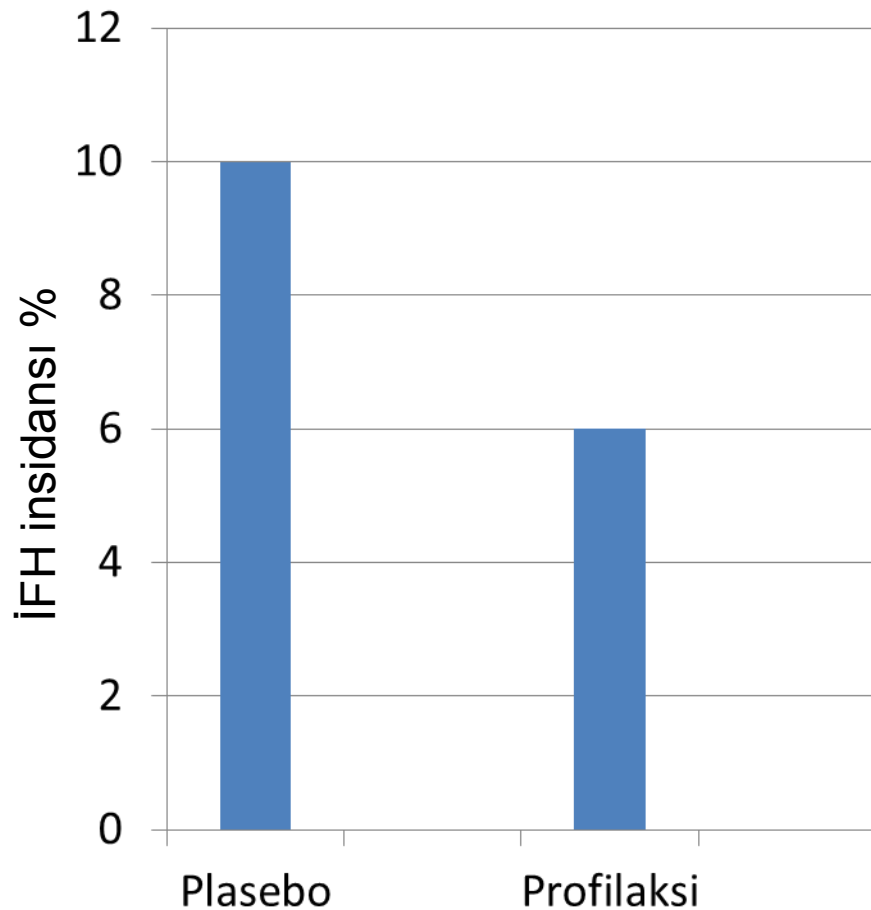
Uygulayacağınız profilaksi etkili mi?



- Mutlak risk (absolute risk):
 - Belli zaman aralığında bir hastalığa yakalanma riskidir
 - Yüksek risk $> \%10$
- Göreceli risk (relative risk): İki ayrı grup arasındaki riski karşılaştırmak için kullanılır
 - Örneğin, bir profilaksinin hastalığın göreceli riskini $\%50$ azaltır demek; hastalığın her 20 kişiden 2 kişide görüldüğünü kabul edersek 2'nin $\%50$ 'si 1 kişide profilaksiye bağlı hastalık gelişmez ve profilaksi sonrası hastalığınsıklığı $1/20$ olur

Profilaksi Etkinliği

- Tedavi için gerekli sayı Number Needed to Treat (NNT)
 - Bir İFH gelişmesini önlemek için profilaksi verilen hasta sayısı
 - $NNT = 1 / \text{mutlak risk azalması}$
(absolute risk reduction- ARR)
 - $ARR = \text{Kontrol hastalarında IFH insidansı} - \text{müdahaleli grupta IFH insidansı}$
 - Örnek= Çalışma sonunda İFH %53 azalmış
 - İnsidans %15 ise $NNT = 13$
 - İnsidans %5 ise $NNT = 38$



- Mutlak risk azalması:
4/100: % 4
- Göreceli risk azalması:
4/10: % 40
- Tedavi için gerekli sayı
TGS: $1/0,04 : 25$
- Önerilen 20

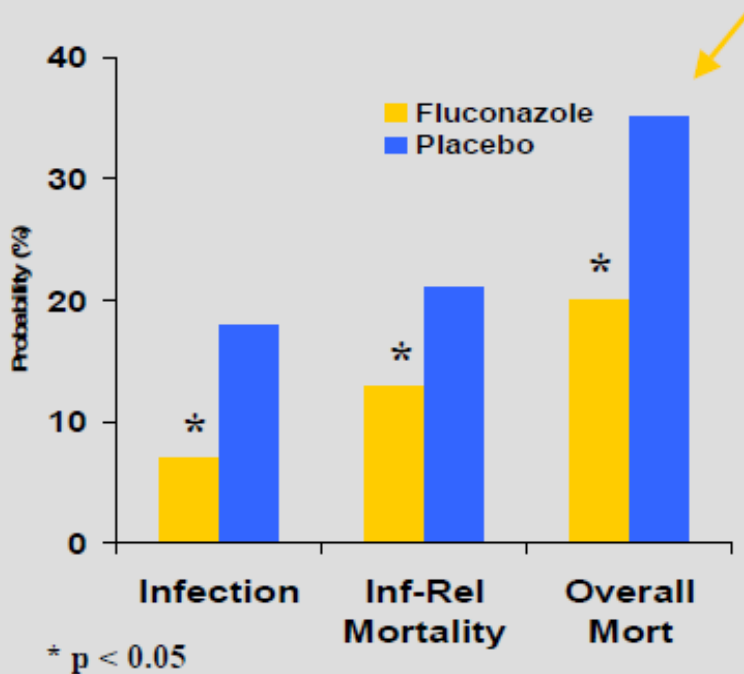
Antifungal profilaksi

- Amaç
 - İnvazif fungal hastalığı azaltmak
 - Antifungal kullanımını azaltmak
 - Fungal hastalığa bağlı mortaliteyi azaltmak
 - Mortaliteyi azaltmak
 - Direnç gelişimine katkıda bulunmamak

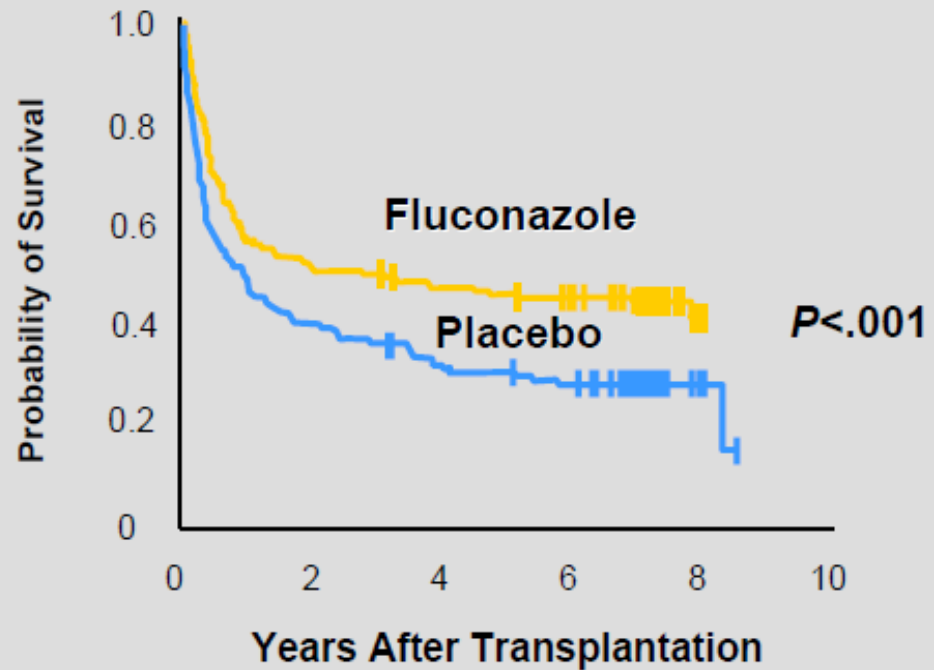
		Polyen	Azoller				Ekinokandinler		
		AmB	FLC	ITC	VOR	PSC	ANID	CAS	MICA
Mayalar	<i>C. albicans</i>	++	+,R	++	++	++	++	++	++
	<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++
	<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	+	+	+
	<i>C. krusei</i>	++	O	+/-	+	+	++	++	++
	<i>C. glabrata</i>	++	+/-	+/-	+/-	+/-	++	++	++
	<i>C. neoformans</i>	++	+	+	++	++	O	O	O
Küfler	<i>A. fumigatus</i>	++	O	+,R	++,R	++,R	+	+	+
	<i>A. terreus</i>	O	O	+	++	++	+	+	+
	Mucorales	++	O	O	O	+	O	O	O
	<i>Fusarium</i>	+/-	O	O	+	+	O	O	O
	<i>Scedosporium</i>	O	O	?	+	+	O	O	O
Dimorfikler	<i>H. capsulatum</i>	++	+	+	+	+	O	O	O
	<i>B. dermatitidis</i>	++	+/-	+/-	+/-	+/-	O	O	O
	<i>C. immitis</i>	++	+/-	+/-	+/-	+/-	O	O	O

Flukonazol profilaksisi

300 patients: 88% Allografts
Fluconazole v. Placebo → day 75



Slavin et al, J Infect Dis 171(6) 1995



Marr et al, Blood 96 (6) 2000

Flukonazol profilaksisi İFH insidansını azaltıyor mu?

Population	Dose	Effect	Ref
Allogenic	400 mg qd	Proven 18 → 7%	Slavin 1995, Marr 2000
Autologous	400 mg qd	Unknown	Goodman 1992 (52% auto)
AML w/o SCT	400 mg qd	None	Schaffner 1995
	400 mg qd	Proven/probable 24 → 7%	Rotstein 1999

In allogeneic SCT fluconazole 400 mg qd to reduce the incidence of IFI	AI
In autologous SCT fluconazole 400 mg qd to reduce the incidence of IFI	CIII
In AML w/o SCT fluconazole 400 mg qd to reduce the incidence of IFI	AI

Flukonazol profilaksisi tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltıyor mu?

Population	Dose	Effect	Ref
Allogenic	400 mg qd	55% → 28%	Slavin 1995, Marr 2000
Autologous	400 mg qd	None	Goodman 1992 (52% auto)
AML w/o SCT	400 mg qd	None	Schaffner 1995
	400 mg qd	None	Rotstein 1999
In allogeneic SCT fluconazole 400 mg qd to reduce overall mortality			AI
In autologous SCT fluconazole 400 mg qd to reduce overall mortality			CIII
In AML w/o SCT fluconazole 400 mg qd to reduce overall mortality			CIII

Flukonazol profilaksisi ampirik antifungal kullanımını azaltıyor mu?

Population	Dose	Effect	Ref
Allogenic	400 mg qd	Days until empiric antifungals 18 → 21	Slavin 1995, Marr 2000
Autologous	400 mg qd	Unknown	Goodman 1992 (52% auto)
AML w/o SCT	400 mg qd	Empiric antifungals 33% → 48%	Schaffner 1995
	400 mg qd	Empiric antifungals 50% → 57%	Rotstein 1999
In allogeneic SCT fluconazole 400 mg qd to reduce empiric antifungals			AI (?)
In autologous SCT fluconazole 400 mg qd to reduce empiric antifungals			CIII
In <u>AML</u> w/o SCT fluconazole 400 mg qd to reduce empiric antifungals			EI

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
3X 200 mg

FLUKONAZOL
1X400 mg
veya
ITRAKONAZOL
2X 200 mg

Numbers Needed to Treat

Çalışmadaki primer ve sekonder sonlanım noktaları

Clinical outcome	Incidence rates, %		Relative risk reduction ^c	Absolute risk reduction ^d	NNT ^e
	Posaconazole (200 mg TID)	Fluconazole (400 mg QD) or itraconazole (200 mg BID)			
Invasive fungal infection	2.3	8.4	0.73	0.061	16
Invasive aspergillosis	0.7	6.7	0.9	0.061	17
Death due to fungal infection	1.6	5.4	0.69	0.037	27
Death due to any cause	14.5	21.5	0.33	0.07	14

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.*

Posaconazole
3x 200 mg

Fluconazole
1x 400 mg

Ağır akut GVHH'da Posakonazol vs flukonazol

	Posakonazol	Flukonazol
Hasta n	301	299
IFD	%5.3	%9
IA*	%2.3	%7
Breakthrough IFD*	%2.4	%7.6
Tüm mortalite	%24	%25
IFD mortalite*	%1	%4

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 and Kieren A. Marr,^{10,13} for The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network

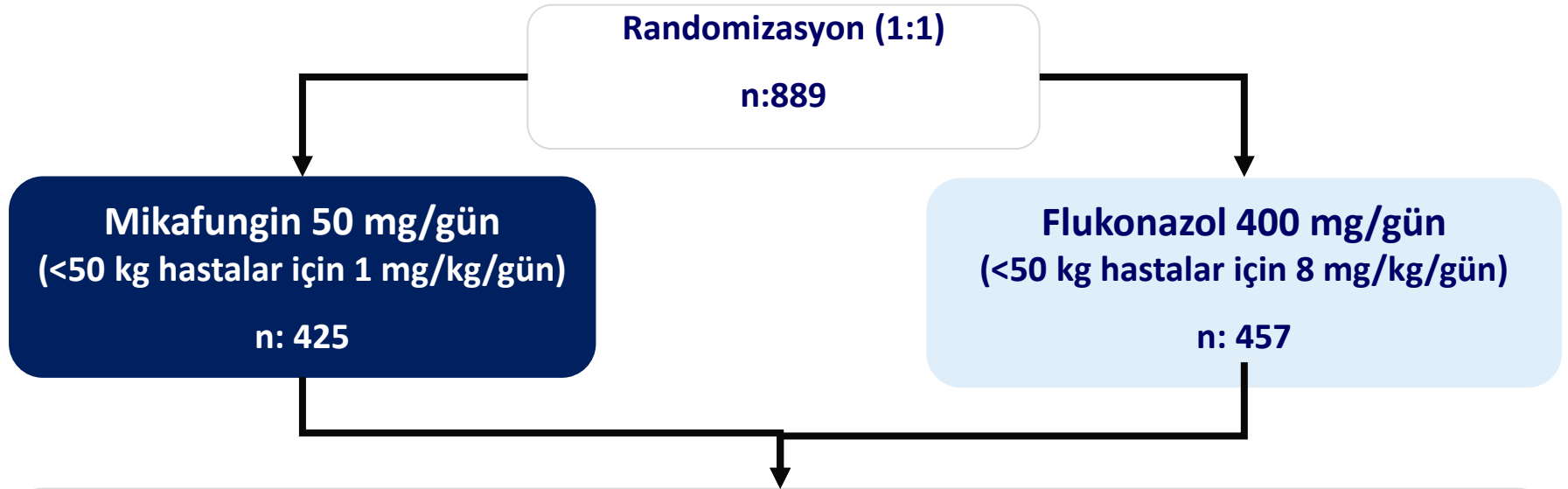
Blood. 2010;116(24):

Vorikonazol 2x 200 PO vs Flukonazol 1x400 mg PO
100-180 gün
60 gün haftada 2 kez GM
Sonra haftada 1 kez GM

Allogeneik KIT Vori vs Flu

	Vorikonazol	Flukonazol
Hasta n	305	295
IFD	%7.3	%11.2
IA	%9	%17
Ampirik antifungal	%24	%30
Fungal Free Survival	%75	%78

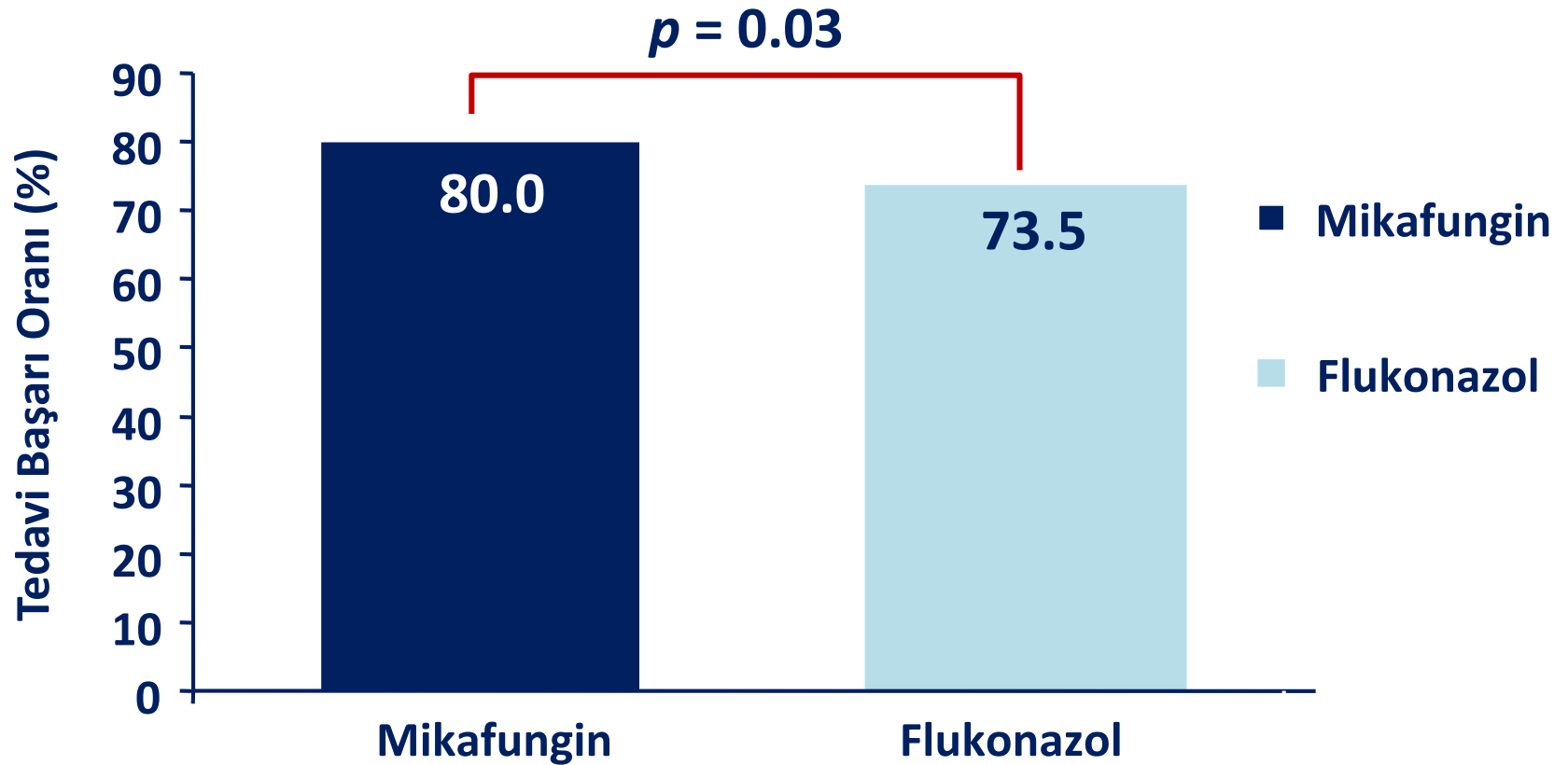
Mikafungin vs Flukonazol Faz III Çalışması: Çalışma tasarımı



Aşağıdakilerden herhangi bir tanesi gerçekleşene kadar tedaviye devam edildi:

- Engraftmandan sonra ≤ 5 gün (mutlak nötrofil sayımını ≥ 500 hücre/mm³)
- HSCT sonrası 42. tedavi günü kanıtlanmış, muhtemel veya şüpheli invazif fungal enfeksiyon gelişimi
- Kabul edilemez ilaç toksisitesi gelişimi
- Ölüm
- Çalışmadan çekilme (hasta kararı)
- Çalışma tedavisinin sonlandırılması (araştırmacının kararı)

Genel tedavi başarısı



Ourania Nicolatou-Galitis
Aristea Velegaki
Anastasia Sotiropoulou-Lontou
Konstantinos Dardoufas
Vassilis Kouloulis
Konstantinos Kyprianou

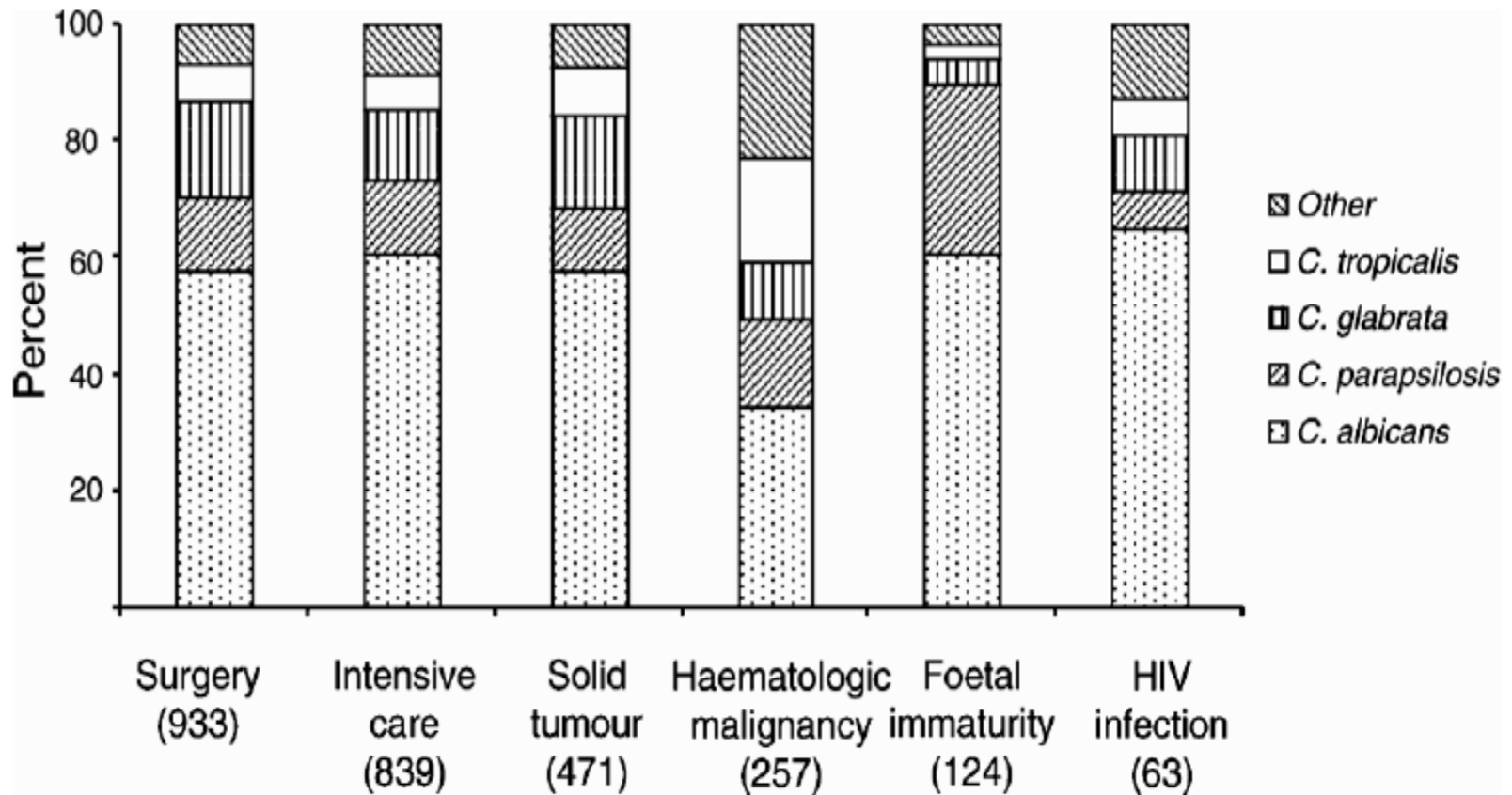
**Effect of fluconazole antifungal prophylaxis
on oral mucositis in head and neck cancer
patients receiving radiotherapy**

- Radyoteapi alan 63 hasta
 - 29 standart 34 100 mg/flukonazol
- Oral mukozit
 - %44 vs %14 p:0.018
- Tedaviyi bırakma
 - %17 vs %0 p: 0017
- Oral Kandida
 - %34 vs %0 p:0.001

Profilaksi ve direnç gelişimi



Avrupa'da kandidemi



Tortarano et al, Int J Antimicrob Agents 2006;27

Profilaksinin direnç gelişiminde etkileri

- Flukonazol profilaksisi non *C albicans* kolonizasyonunda ve infeksiyonlarında artışa ve tedavinin daha güç olmasına
 - Hamza 2004, Marr 002, Uzun 1995, Pfaller 2004
- Flukonazol profilaksisi *C glabrata* kolonizasyonunun 8 kat artmasına
 - Van Bruck 2004
- Amfoterisin B veya triazoller ile karşılaşma *Aspergillus* üreyen kanser hastalarında non *A fumigatus*larda artışa ve bunların dirençli olmasına
 - Lionakis 2005

Uygulanacak profilaksi güvenli ve iyi tolere edilebiliyor mu?



Triazoller ilaç etkileşimleri

	CYP3A4		CYP2C8/9		CYP2C19	
	İnhibitör	Substrat	İnhibitör	Substrat	İnhibitör	Substrat
Flu	++	+	++		+	+
Itra	+++	+++	+			
Vori	+	+	++	+	++	+++
Posa	++					

Uygulayacağınız profilaksi bundan sonraki tedavi yaklaşımınızı etkiliyor mu?

Farelerde antifungal kullaniminin GM üzerine etkisi

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
Infected controls					
Amphotericin B					
Caspofungin					
Posaconazole					
Uninfected controls		Galactomannan detection delayed by at least posaconazole			

Farelerde antifungal kullanımının PCR üzerine etkisi

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
Infected controls					
Amphotericin B					
Caspofungin					
Posaconazole					
Uninfected controls		DNA detection delayed by at least a day by all antifungals			

ORIGINAL ARTICLE

ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients

O Marchetti^{1,6}, F Lamothe^{1,6}, M Mikulska², C Viscoli², P Verweij³ and S Bretagne^{4,5} and the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Laboratory Working Groups⁷

Decreased sensitivity has been reported during exposure to mould-active antifungal agents, for instance in patients receiving posaconazole or voriconazole prophylaxis which may prevent the circulation of GM

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

Alison G. Freifeld,¹ Eric J. Bow,⁹ Kent A. Sepkowitz,² Michael J. Boeckh,⁴ James I. Ito,⁵ Craig A. Mullen,³ Issam I. Raad,⁶ Kenneth V. Rolston,⁶ Jo-Anne H. Young,⁷ and John R. Wingard⁸

a reliable alternative [208–209]. There are insufficient data upon which to base a specific empirical antifungal choice for patients already receiving mold-active prophylaxis, but a switch to an IV anti-mold agent within a different antifungal class seems prudent. This suggestion is based on the evidence

Rehberler ne diyor?



ECIL-5

AML- MDS remisyon-induksiyon KT

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

ECİL 5 Allogeneik nakil

Antifungal	Pre-engrafman Küf inf. riski düşük	Pre-engrafman Küf inf. riski yüksek	GVHH
Flukonazol	A I	A III-karşı	A III-karşı
İtrakonazol	B I	B I	B I
Vorikonazol	B I	B I	B I
Posakonazol OS/tablet	B II	B II	A I
Mikafungin	B I	C I	C II
Kaspofungin/Anidulafungin	Veri yok	Veri yok	Veri yok
Lipozomal Amfoterisin B	C II	C II	C II
Aerosolize AmB + flukonazol	C III	B II	Veri yok

ECIL 5, 2013:

Antifungal Profilaksi

Multiple Miyelom

- Az veri mevcut
- Otolog HSCT yapılan multiple miyeloma hastalarında İFE sıklığı <% 1'dir.
- Bu düşük riske dayanılarak antifungal profilaksi tavsiye edilmez
- Oral ve / veya özofageal kandida profilaksisi flukonazol enfeksiyonları düşünülebilir (BIII)

ECIL 5, 2013:

Antifungal Profilaksi Lenfoma

- Otolog KHN yapılanlarda dahil olmak üzere İFİ riski <%2.
- Primer antifungal profilaksi önerilmemektedir
- Oral ve özefagial kandida infeksiyonlarına karşı flukonazol verilmesi düşünülebilir (BIII)

ECIL 5, 2013: *Antifungal Profilaksi KLL*

- Antifungal profilaksi önerilmemektedir
- Olgu bazında eğer uzamış nötropeni (>6 ay) ileri yaş ilerlemiş veya yanıtızsız hastalık durumunda verilebilir



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2018

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

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

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

^aCategories of risk are based on several factors, including underlying malignancy, whether disease is in remission, duration of neutropenia, prior exposure to chemotherapy, and intensity of immunosuppressive therapy.

^f[See Antifungal Agents \(FEV-8\)](#) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions.

^jMucositis is a risk factor for candidemia in patients with hematologic malignancies and HCT recipients not receiving antifungal prophylaxis.

^kConsider antifungal prophylaxis in all patients with GVHD receiving immunosuppressive therapy.

^lThere is substantial variability in practice among NCCN Member Institutions. Physicians need to take into account local susceptibility patterns.

^mItraconazole, voriconazole, and posaconazole are more potent inhibitors of hepatic cytochrome P450 3A4 isoenzymes than fluconazole and may significantly decrease the clearance of several agents used to treat cancer (eg, vincristine).

ⁿAll three agents in the class (micafungin, caspofungin, and anidulafungin) are considered by many to be interchangeable.

^oA lipid formulation is generally preferred based on less toxicity.

^pSome studies continue treatment up to day 75.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of patients with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

ASCO-IDSA -2018

Table 1. Summary of Recommendations for Antimicrobial Prophylaxis

Type of Prophylaxis	Population	Recommendation	Timing of Prophylaxis
Antibacterial	Patients at high risk of febrile neutropenia (Table 2) or profound, protracted neutropenia	Fluoroquinolone prophylaxis is recommended	During period of expected neutropenia
Antifungal	Patients at high risk of febrile neutropenia (Table 2) or profound, protracted neutropenia Patients with GVHD ¹⁴	Oral triazole or parenteral echinocandin prophylaxis is recommended; a mold-active triazole is recommended when the risk of invasive aspergillosis is > 6%, such as in patients with AML/MDS or during treatment of GVHD ¹⁴	During period of expected neutropenia

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

Alison G. Freifeld,¹ Eric J. Bow,⁹ Kent A. Sepkowitz,² Michael J. Boeckh,⁴ James I. Ito,⁵ Craig A. Mullen,³ Issam I. Raad,⁶ Kenneth V. Rolston,⁶ Jo-Anne H. Young,⁷ and John R. Wingard⁸

Yüksek riskli grup

- Kandida profilaksisi AI (%6-10)
 - Flukonazol, posakonazol, itrakonazol, vorikonazol, mikafungin, kaspofugin
- Aspergillus(AML induksiyon veya MDS) BI
 - Posakonazol
- Allojeneik ve otolog KİT'te aspergillus profilaksisinin etkinliği gösterilmemiş, sekonder profilaksi

Düşük riskli grup

- Nötropeni <7 gün ise önerilmiyor AIII

Sekonder profilaksi

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

Sekonder Profilaksi

ECIL-III

- İyi dökümente edilmiş ve tamamen iyileşmiş bir İFE ardından yeni bir kemoterapi alacaklarda (A-II)
- Spesifik bir ilaç önerisi yok ancak bir önceki İFE episodunu dikkate al

IDSA-2016

- İPA başarıyla tedavi edilen hastalar, sonrasında immünsüpresif KT alacakları zaman, sekonder profilaksi gerekir (güçlü öneri, orta kaliteli kanıtlar)

• Paterson TF et al. Clin Infect Dis 2016; 63:e1

Antifungal profilaksiye pratik yaklaşım

- Risk sınıflaması
- Klinikte nasıl yaklaşıyoruz

Risk Değerlendirme

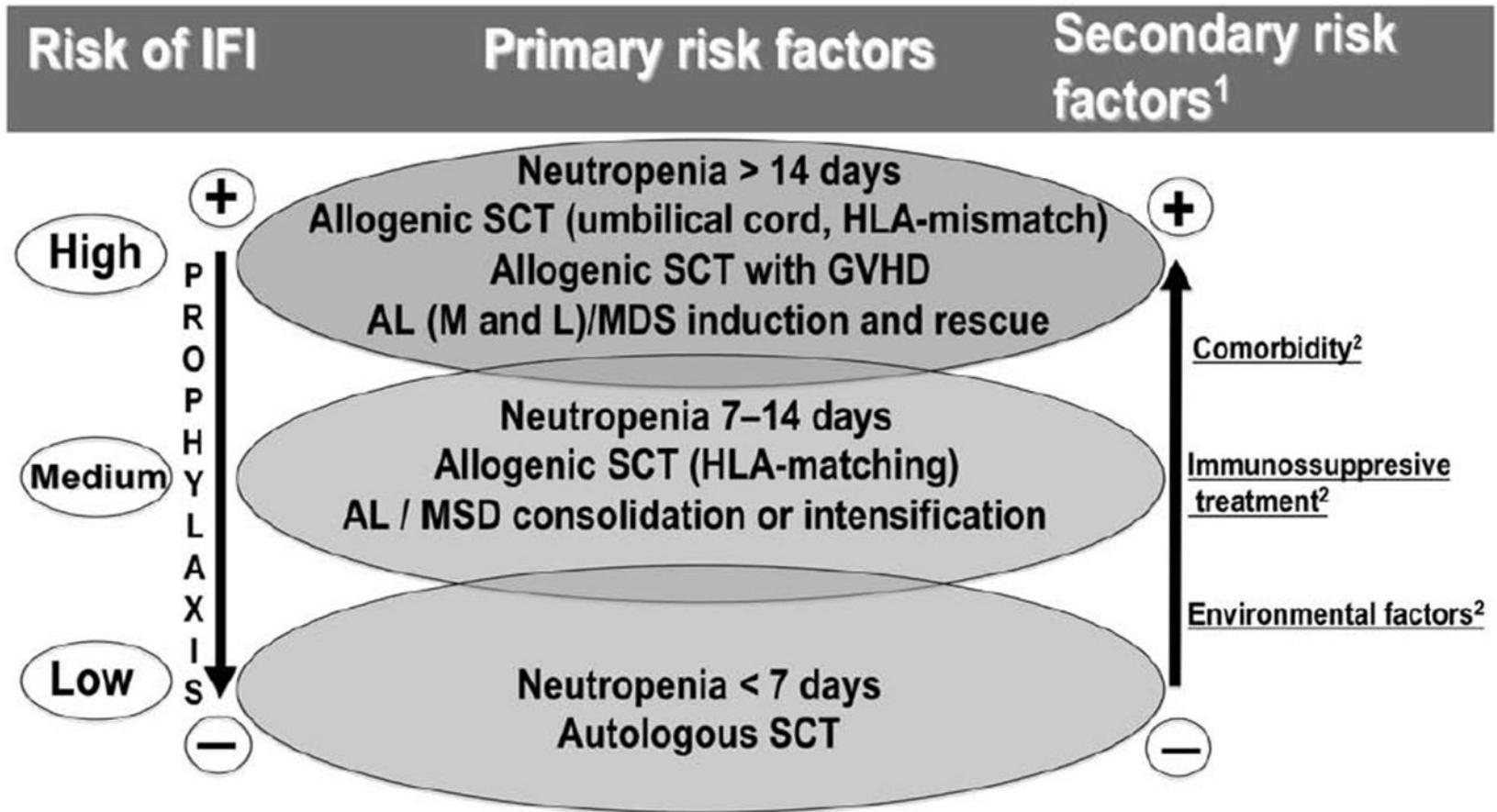


Figure 1

Classification of the risk groups for IFI.

SEKONDER RİSK FAKTÖRLERİ

Demirkan F et al Internation J Hematology and Oncology 2013;23(3) supply 2

- Kişisel faktörler

Yaş
İleri hastalık
Önceki İFİ
Fe yükü
Beslenme
MBL, TLR

- Komorbid durumlar

DM
CMV
KOAHA
BY
Kc yet
HIV

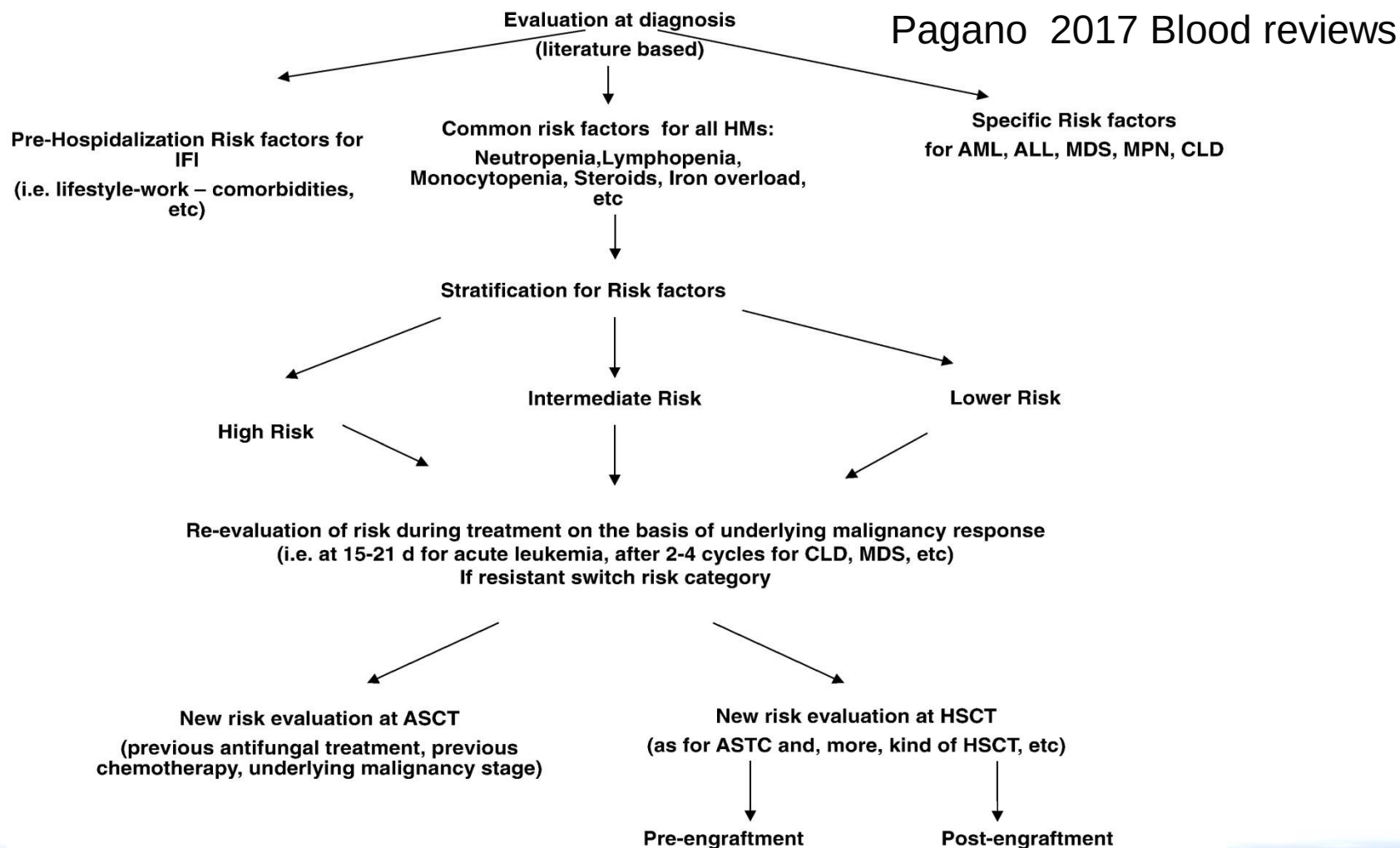
- İmmun-supresif tedavi

Uzun süreli KS
Alemtuzumab
Yüksek doz sitarabin
Anti TNF
T x

- Çevresel faktörler

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

Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations



Profilaktik Tedavi Yaklaşımları



Primer Profilaksi-BİZ NE YAPIYORUZ?

	Antifungal
Akut myeloid lösemi – MDS remisyon-indüksiyon kemoterapisi	Posakonazol 1x300 mg/gün (2x300 mg yükleme)
Allo-KHN Başlangıç nötroopenik faz	Flukonazol 400 mg/ gün
Allo-KHN GVHD faz	Posakonazol 1x300 mg/gün (2x300 mg yükleme)

Primer Profilaksi-BİZ NE YAPIYORUZ?

	Antifungal
Akut myeloid lösemi – idame	Flukonazol 200 mg/ gün
Otolog-KHN Başlangıç nötropenik faz	Flukonazol 400 mg/ gün
Alemtuzumab veya fludarabin	Flukonazol 200 mg/ gün

Primer Profilaksi-BİZ NE YAPIYORUZ?

	Antifungal
Lenfoma (HL veya NHL)	Flukonazol 200 mg/ gün
ALL	Mikafungin 1x50 mg/gün
MM, Solid organ tm	Yok

Başlangıç zamanı

- KT ile
- Antrasiklin kullanıyor ise KT sonrası
 - Daunorubisin
 - Mitoxantron
 - İdarubisin

Sonlanım zamanı

- Akut lösemi, lenfoma nötropeniden çıkınca
- Allogeneik nakil 75-100. gün
- GVHD, hastalık süresince
- Otolog nakil 30 gün
- Alemtuzumab veya fludarabin CD4 sayısına göre

SONUÇ



- Antifungal profilaksi faydalıdır, kullanılmalıdır
 - Primer profilaksi
 - Risk grupları iyi tanımlanmalı, gereksiz kullanımdan kaçınılmalı
 - Sekonder profilaksi
 - Daha geniş çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber kullanılması konusunda fikir birliği