



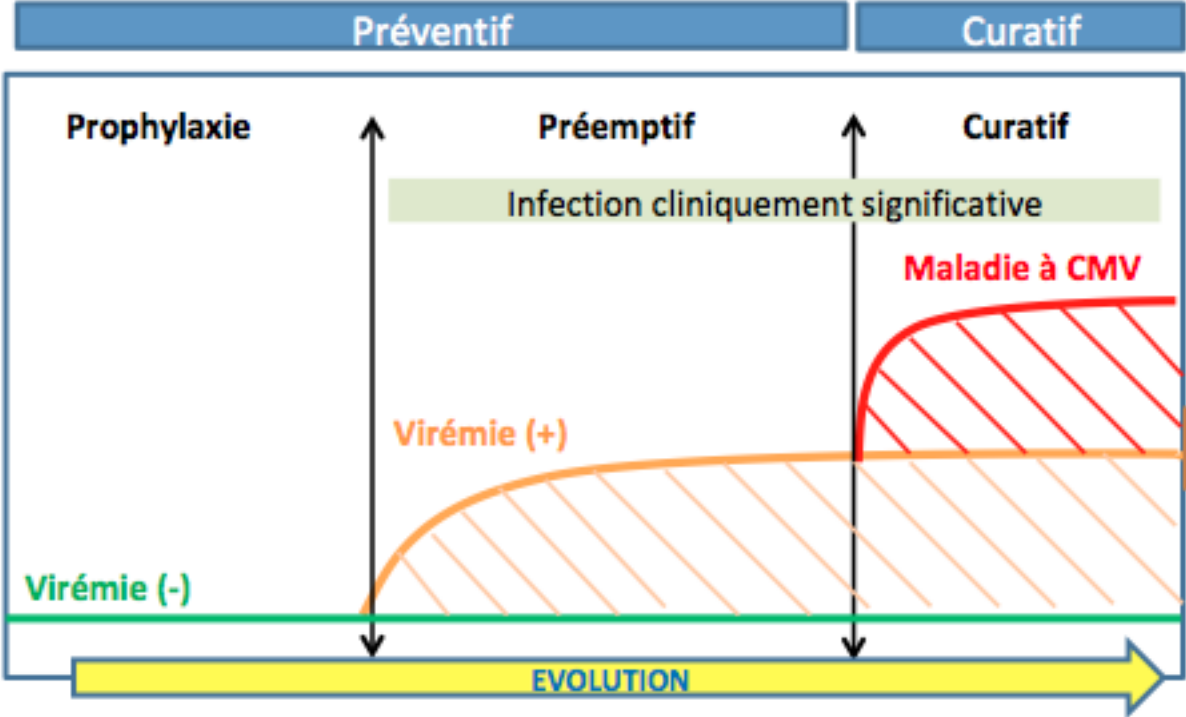
Patrice CEBALLOS
Unité des Greffes Allogéniques
CHU Saint Eloi
Montpellier



EBMT 2018

Lisbonne 18-21 mars

Besoin médical important en prophylaxie avant toute réactivation du CMV



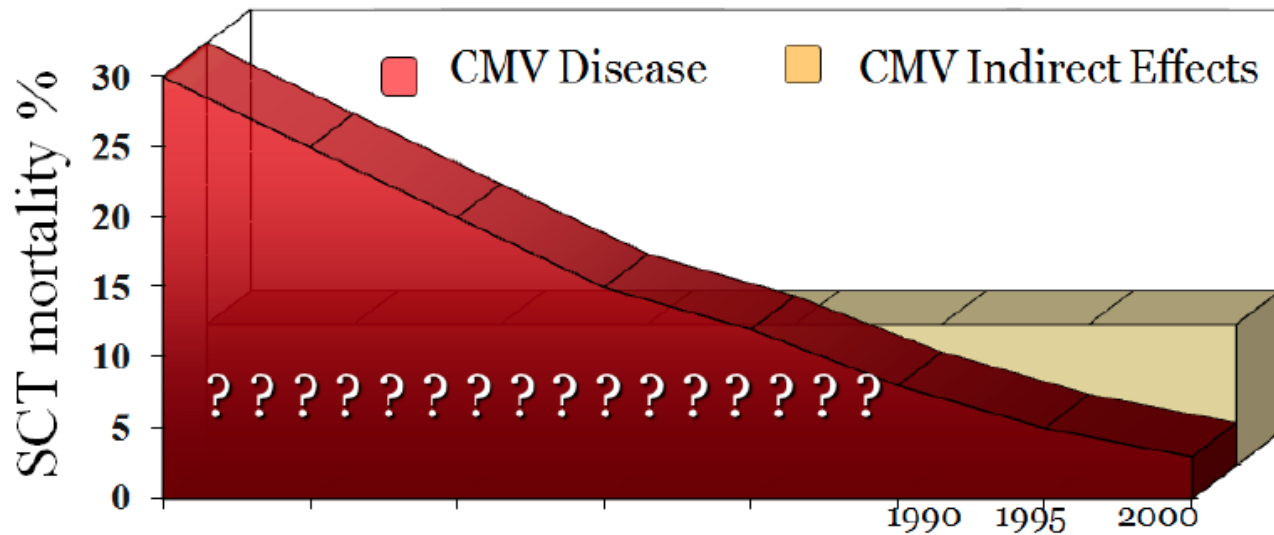
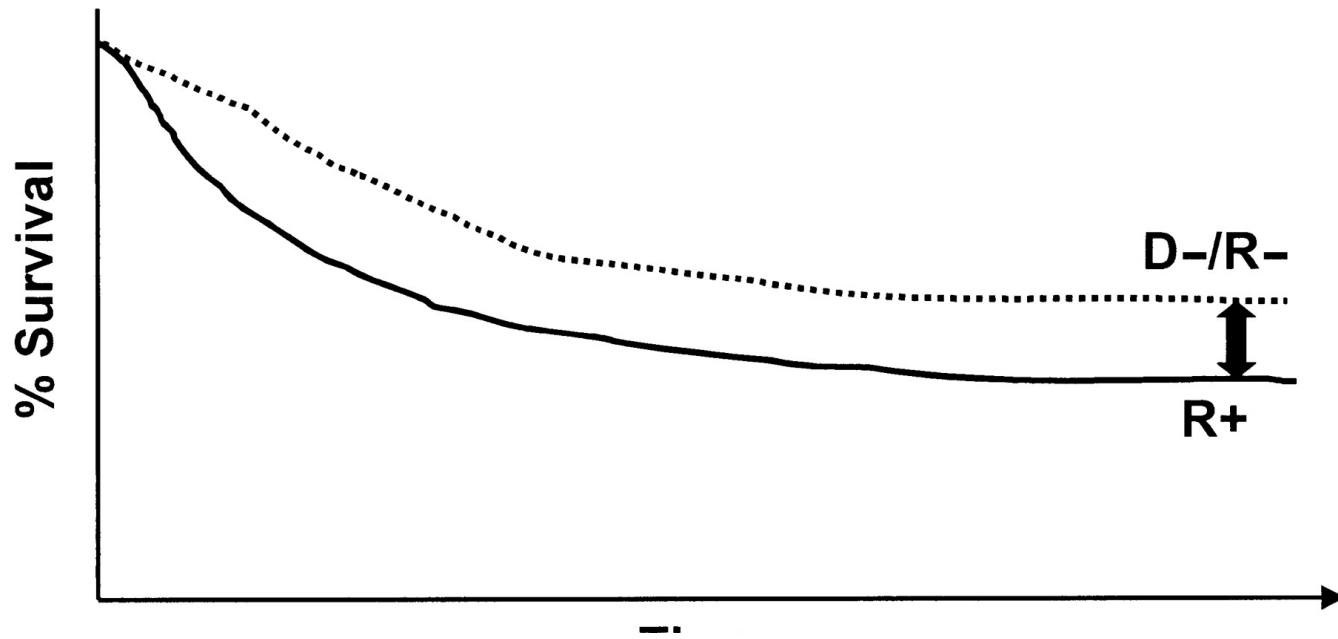
- Augmentation risque de rejet de greffe
- Augmentation mortalité

Pas de traitement recommandé/utilisé du fait des toxicités^{1,2}

Ganciclovir (toxicité hématologique)
Foscarnet (toxicité rénale)

Ganciclovir – foscarnet - cidofovir

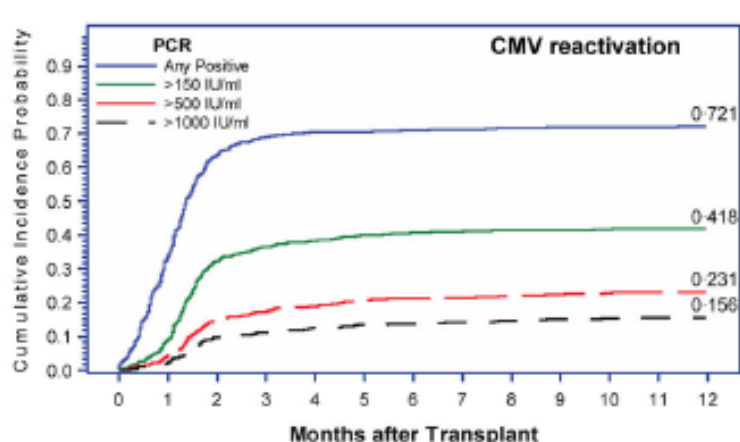
1. Recommandations SFGM-TC 2017
2. HAS Evaluation de la mesure de la charge virale du cytomegalovirus par amplification génique chez les receveurs d'allogreffes – Données d'enquête 2015



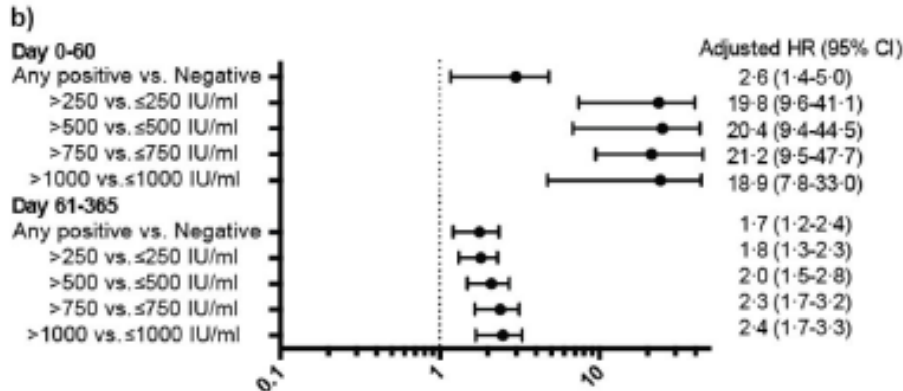
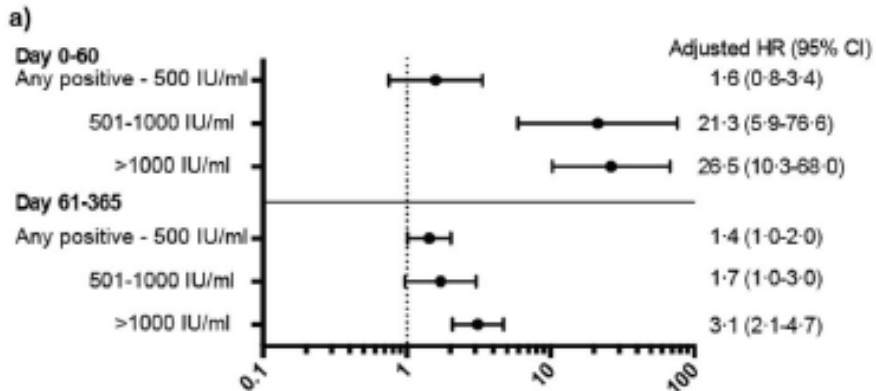


CMV Viral Load and Mortality after Hematopoietic Cell Transplantation: A Cohort Study in the Era of Preemptive Therapy

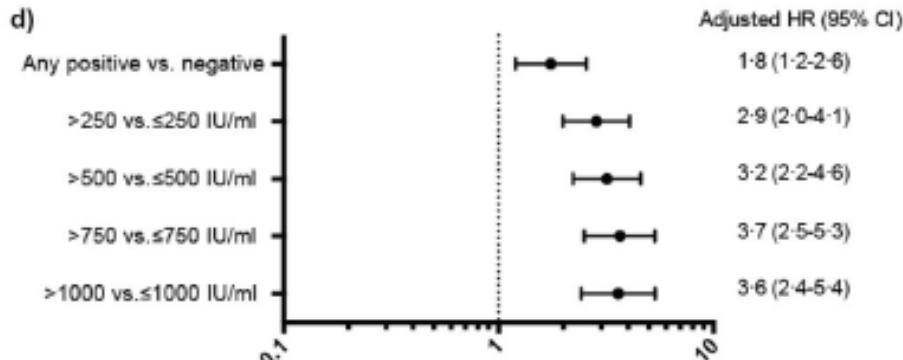
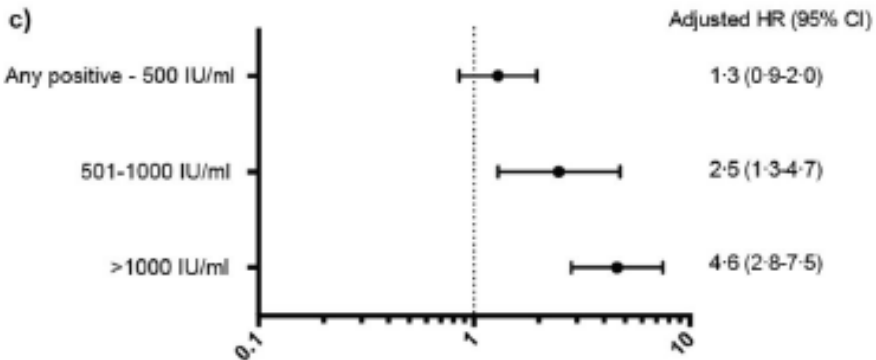
Margaret L. Green, MD^{1,2}, Professor Wendy Leisenring, ScD^{3,4}, Hu Xie, MS³, T. Christopher Mast, PhD, MSc⁵, Yadong Cui, PhD⁵, Professor Brenda M. Sandmaier, MD^{2,3}, Mohamed L. Sorror, MD^{2,3}, Sonia Goyal, MD¹, Sezen Özkök, MD¹, Jessica Yi, BA¹, Farah Sahoo, MBBS¹, Louise E. Kimball, PhD¹, Professor Keith R. Jerome, PhD^{1,6}, Morgan A. Marks, PhD⁵, and Professor Michael Boeckh, MD^{1,2,3}



Overall Mortality



Non-relapse Mortality



Prophylaxis in allogeneic HCT; Antiviral drugs

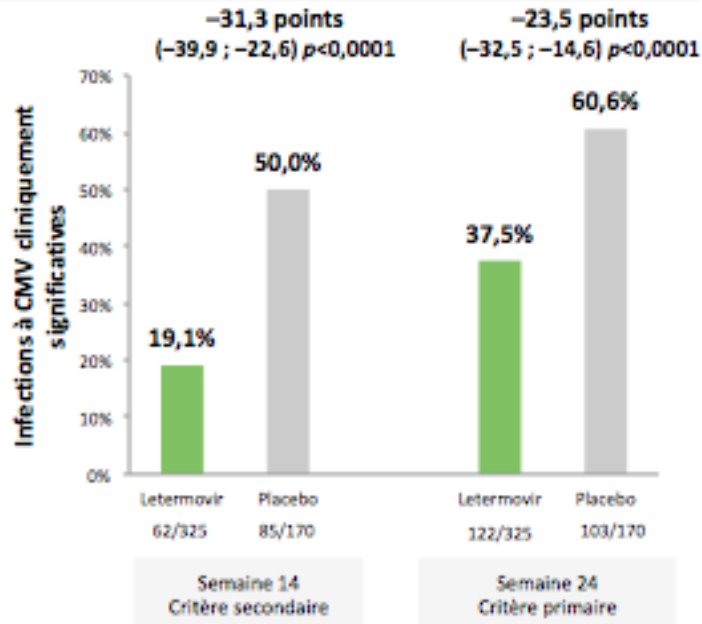
Drug	Grading	References	Comment
Aciclovir	CI	Prentice, <i>Lancet</i> 1994 Milano, <i>Blood</i> 2011	Less efficient than valaciclovir
Valaciclovir	BI	Ljungman, <i>Blood</i> 2002 Winston <i>CID</i> 2003 Milano, <i>Blood</i> 2011	Association with preemptive strategy
Ganciclovir/ valganciclovir	CI CIh	Winston, <i>Ann Intern Med</i> 1993 Goodrich, <i>Ann Intern Med</i> 1993 Montesinos, <i>BBMT</i> 2009	Cord blood SCT
Foscarnet	DIIu	Ordemann, <i>Ann Hematol</i> 2000 Bregante et al, <i>BMT</i> 2000	
Letermovir	AI (provisional)	Ljungman, <i>EBMT</i> 2017	

2:1 ratio

480 Mg/d (or 240 mg/day if CsA)
clinically significant CMV infection

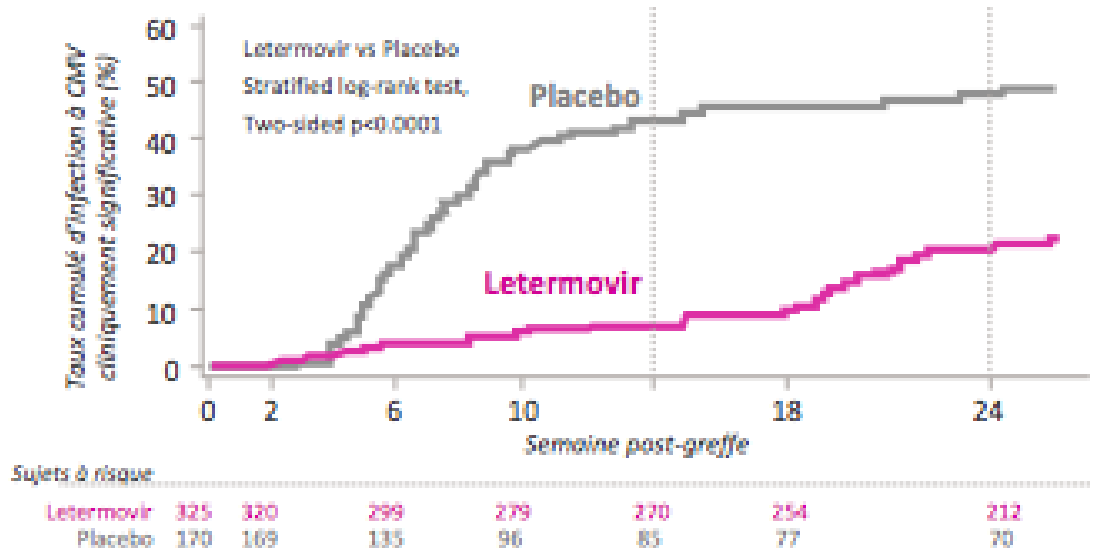
Study : 24 wk

F-Up : 48 wk



Temps jusqu'à l'infection à CMV cliniquement significative

Patients sans ADN CMV détectable à la randomisation



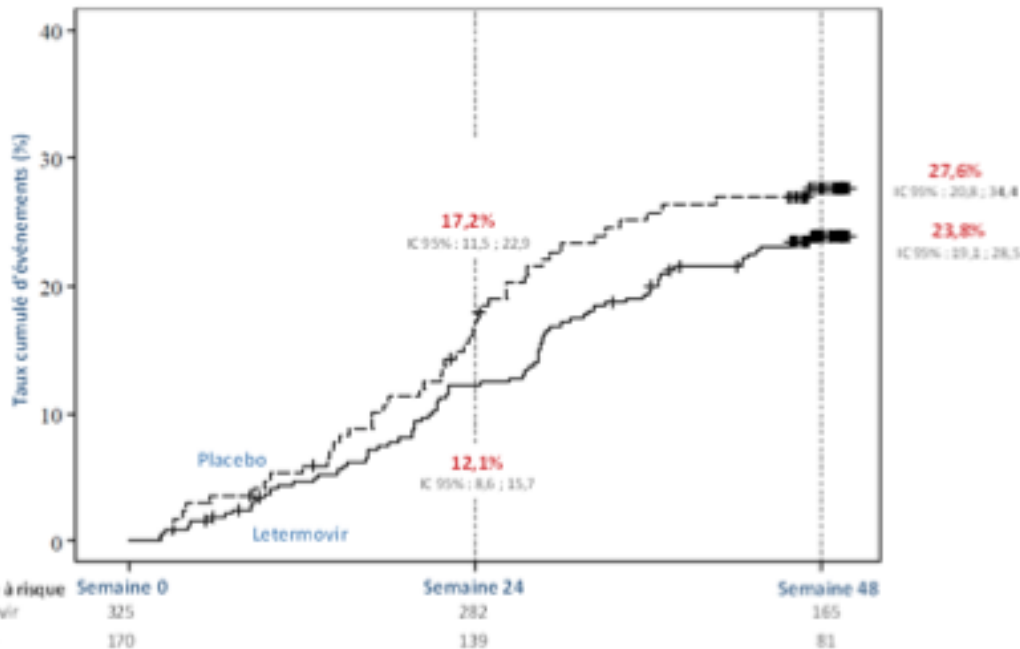
Tolérance similaire à celle du placebo

- Absence de myélotoxicité
- Absence de néphrotoxicité
- Absence d'hépatotoxicité
- Pas d'impact sur la prise de greffe
- Pas de résistance croisée avec les autres anti-CMV disponibles

Marty et al. Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation – NEJM 2017

Impact sur la mortalité

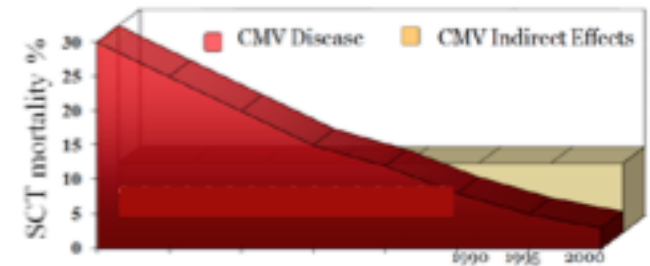
Délai de mortalité toutes causes (données exploratoires)



Impact attendu^{1,2,3}:

- Virémie CMV(+) +86% de mortalité vs virémie CMV(-)
- Surrisque quelque soit le niveau de virémie

For many years the 1st cause of TRM



1. Green et al - Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study - Lancet 2016
2. Étude ECOCYSTEM sur base de données SFGM-TC (publication en cours) : augmentation du risque de mortalité à 1 an de +86% (p=0,0105)
3. De La Camara -CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation - Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016

Prophylaxie anti-virale : A quel prix ??

Evaluation coût/efficacité du letermovir

- **Objectif** : Évaluer le rapport coût/efficacité du letermovir en prophylaxie anti-CMV chez les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- **Méthodologie** : Étude de 2 scénarios en Italie - **ICER = (C1-C0) / (E1-E0)**

SCENARIO 1 :

Hôpital public - Lazio

		Coûts (€) C	Δ Coûts	QALY E	Δ QALI	ICER (€/QALI)
Pas de <u>letermovir</u> en prophylaxie	0	3 963	/	5 090	/	/
Utilisation de <u>letermovir</u>	1	17 580	+13 616	5 522	+0,432	31 550

SCENARIO 2 :

Hôpital privé - Lombardie

		Coûts (€) C	Δ Coûts	QALY E	Δ QALI	ICER (€/QALI)
Pas de <u>letermovir</u> en prophylaxie	0	2 644	/	5 090	/	/
Utilisation de <u>letermovir</u>	1	16 976	+14 312	5 522	+0,432	33 162

► Le ratio coût/efficacité du letermovir en prophylaxie < au seuil de 40.000 €/QALY*
En faveur de l'approche prophylactique plutôt que l'approche pré-emptive chez les patients CMV séropositifs

QALY = Quality Adjusted Life Years. Un QALY représente une année de vie en bonne santé.
ICER : incremental cost-effectiveness ratio représente le rapport coût/efficacité d'une stratégie de traitement.

D'après Corrado Girmenia (Rome, Italie), IS6-4, symposium MSD, EBMT 2018

Quelle stratégie anti-fongique pour nos patients à haut risque ?

Traitement : Empirique

- Standard de traitement pour les patients neutropéniques à haut risque présentant une fièvre persistante ou récurrente

Pré-emptif

- **Traitement** pour les patients neutropéniques avec ou sans fièvre présentant des critères cliniques et/ou microbiologiques faisant suspecter une infection fongique mais insuffisants pour poser le diagnostic
- **Stratégie** : débiter le traitement après 2 dosages positifs de galactomannanes associés à des critères radiologiques compatibles au scanner thoracique

Prophylactique

- En cas de neutropénie > 10 jours et d'incidence attendue d'infection fongique $\geq 8\%$ dans le centre de traitement
- En cas de **GVH**

	Stratégie	Durée moyenne de neutropénie < 500/mm ³	Incidence d'infections fongiques invasives prouvées ou probables
Cornely <i>et al.</i> 2007 (n=304)	Prophylaxie par <u>posaconazole</u> (+27% des patients avec un traitement empirique)	27 jours +/- 17	2% dans le groupe <u>posaconazole</u>
Cordonnier <i>et al.</i> 2009 (n=293)	Traitement empirique vs <u>pré-emptif</u> (+17% des patients avec une prophylaxie fluconazole ou <u>itraconazole</u>)	20 jours (6-69)	2,7% : groupe empirique 9% : groupe <u>pré-emptif</u>

▶ En l'absence de comparaison prospective entre ces différentes options, il est conseillé d'adapter la stratégie au risque

D'après Catherine CORDONNIER, EBMT 2018

Azolés & « Therapeutic Drug Monitoring » (TDM)

Voriconazole → TDM UTILE

Variabilité pharmacocinétique ?	Fenêtre thérapeutique définie chez l'homme ?	Fenêtre thérapeutique étroite ?
OUI	OUI	OUI

- Commencer la surveillance de C_{min} à J2-J5 chez tout patient traité par voriconazole.
- Répéter C_{min} après J7 pour confirmer si la patient est dans la cible (1-6 mg/L)
- Revérifier tous les 3-5 jours si :
 - Changement de dose
 - Switch IV vers oral
 - Changement de condition clinique
 - Interaction médicamenteuse potentielle

Si $C_{min} < 1$ mg/L :

- Vérifier si la dose est adéquate
- Dépister une interaction médicamenteuse ou une faible observance
- En cas de forme orale : dosage basé sur le poids
- Envisager un switch forme orale vers IV ou augmenter la dose de 50%

Si $C_{min} > 6$ mg/L :

- Vérifier si la dose est appropriée
- Envisager de poursuivre la dose si le patient tolère le voriconazole, sous surveillance étroite
- Si une réduction de la dose est nécessaire : réduire de 50% si le niveau est élevé, conserver la dose si le niveau > 10 mg/L

Posaconazole → TDM MOINS UTILE

	Variabilité pharmacocinétique ?	Fenêtre thérapeutique définie chez l'homme ?	Fenêtre thérapeutique étroite ?
Prophylaxie	OUI	?	Probablement pas
Traitement curatif	OUI	OUI	Probablement pas

Recommandations ECIL-6

- TDM potentiellement indiqué si le patient reçoit du posaconazole comprimé ou IV en prophylaxie ou en traitement
- TDM indiqué en cas d'infection, de pathogènes résistants, d'interaction médicamenteuse ou d'échec thérapeutique

Selon Isabel Spriet : TDM quand :

- Posaconazole utilisé en traitement
- Patients en soins intensifs
- Patients avec une diarrhée, une mucite sévère, un poids/IMC élevé
- Toxicité potentielle
- Interactions médicamenteuses inconnues

D'après Isabel SPRIET (Louvain, Belgique), IS12-3, EBMT 2018



Surcoût médical



1 000 000 000 \$/an¹



Allongement de la durée
d'hospitalisation



+12 à 37 jours²

Bezlotoxumab et Actoxumab : le *Clostridium difficile* aussi a ses anticorps monoclonaux

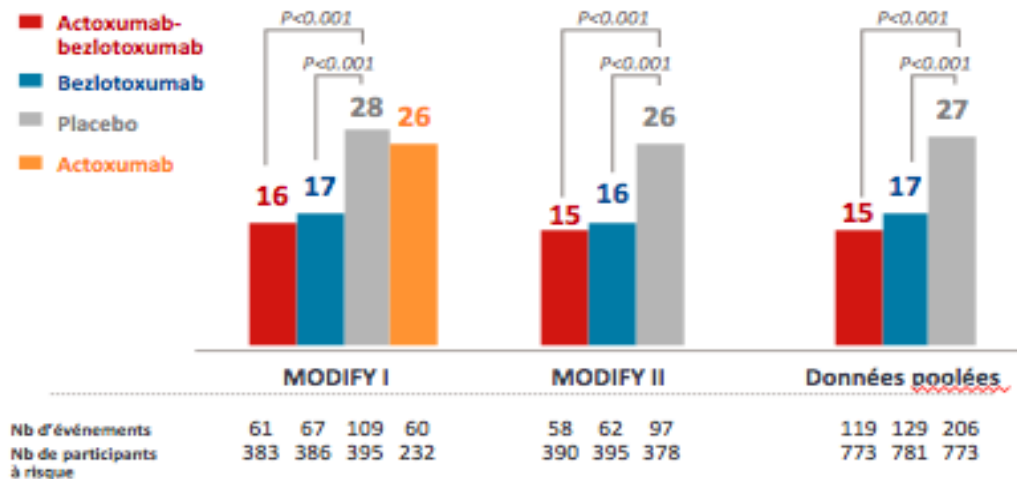
Résultats

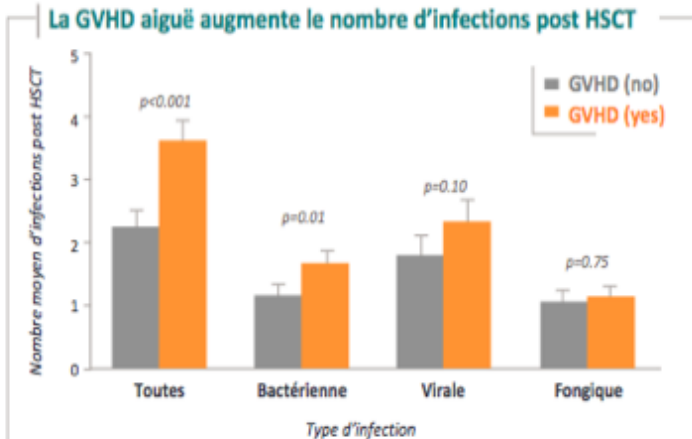
- Aucun des anticorps n'a d'impact sur la résolution de l'infection en cours

MAIS

- Le Bezlotoxumab permet une **réduction significative du taux de récurrence** par rapport au placebo : **17% versus 27%** ($p < 0.001$)
- Effets secondaires similaires dans tous les groupes, les plus courants étant les diarrhées et les nausées.

Participants avec une infection récurrente à 12 semaines (%)





Patients avec GVHD aiguë :
60% d'infections en plus ¹

GVH : réaction du greffon contre l'hôte

Plusieurs recommandations :

Vaccinations ^{1,2}

- Eviter de retarder les vaccinations
- Vacciner notamment contre le pneumocoque, l'*Haemophilus influenzae* type b et la grippe (exception : patients traités par ≥ 3 immunosuppresseurs ou par une dose de prednisone > 0,5 mg/kg/jour, mais le report de vaccination ne doit pas dépasser 3 mois)

Prophylaxies ^{3,6}

- En cas de GVH chronique : il est recommandé de maintenir une prophylaxie contre les bactéries encapsulées comme le pneumocoque ou l'*Haemophilus influenzae* au moins jusqu'à vaccination complète, ainsi qu'une prophylaxie anti-pneumocystose, anti-virale par aciclovir, anti-grippale par oseltamivir en cas d'exposition et anti-fongique par posaconazole

Traitement pré-emptif ^{7,8}

- GVH : facteur de risque de sévérité des infections par le virus respiratoire syncytial
→ Traitement par ribavirine et IgIV indiqué en cas d'infection respiratoire basse
- Surveillance de la charge virale EBV
→ Traitement pré-emptif par rituximab discuté en cas de charge virale significative

Hilgendorf J et al. Vaccine 2011	Kulkarni S et al. Blood 2000
Neumann S et al. Ann Hematol 2013	Ullmann S et al. Ann Hematol 2016
Engelhard D et al. ECIL-4, 2013	Hirsch HH et al. ECIL-4, CID 2013
Styczynski J et al. Haematologica 2016	

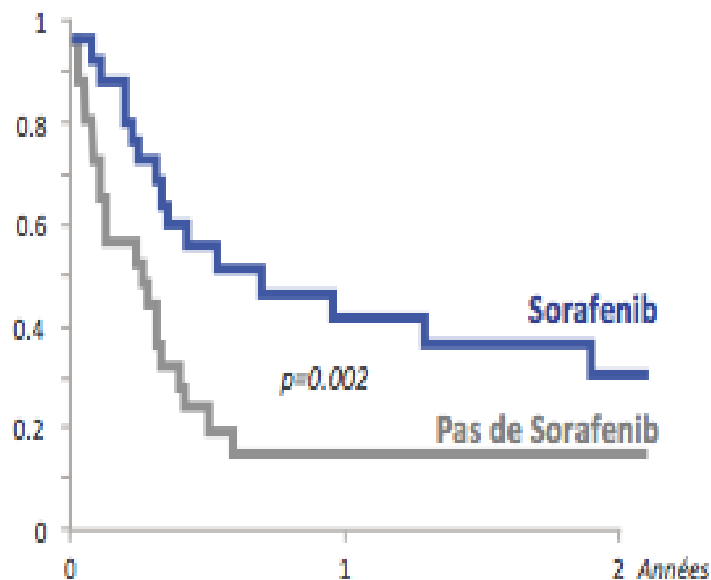
D'après Olaf Pénak (Allemagne), WP6-5, EBMT 2018

Sorafenib & rechute post-allo

Résultats

- La prise de sorafenib en rechute post allogreffe de CSH pour une LAM FLT3 mutée est associée à une meilleure survie globale (HR= 0,36 ; IC95%[0,2-0,68], $p=0,002$)

Survie globale après rechute



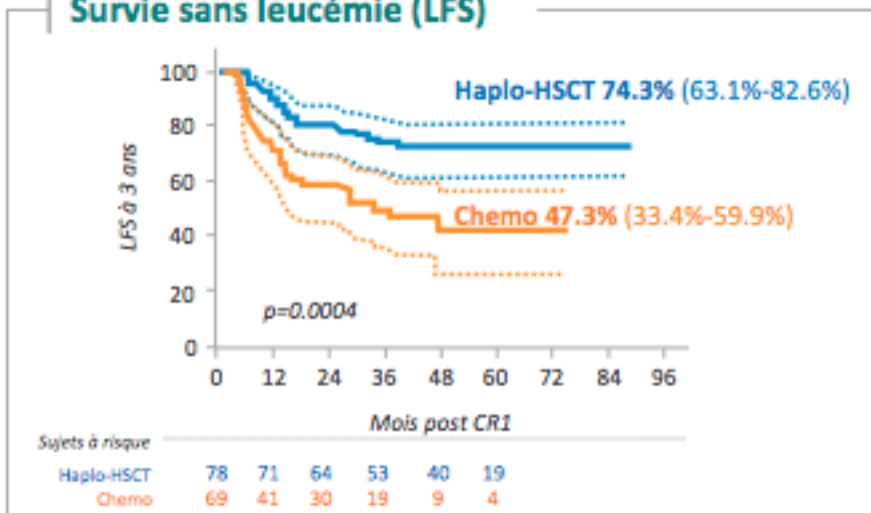
Pas de Sorafenib	25	3	1
Sorafenib	25	9	5

Analyse appariée

	Sorafenib	Sans Sorafenib
Survie globale à 1 an	41%	14% ($p=0.0015$)
Survie globale à 2 ans	30%	14%

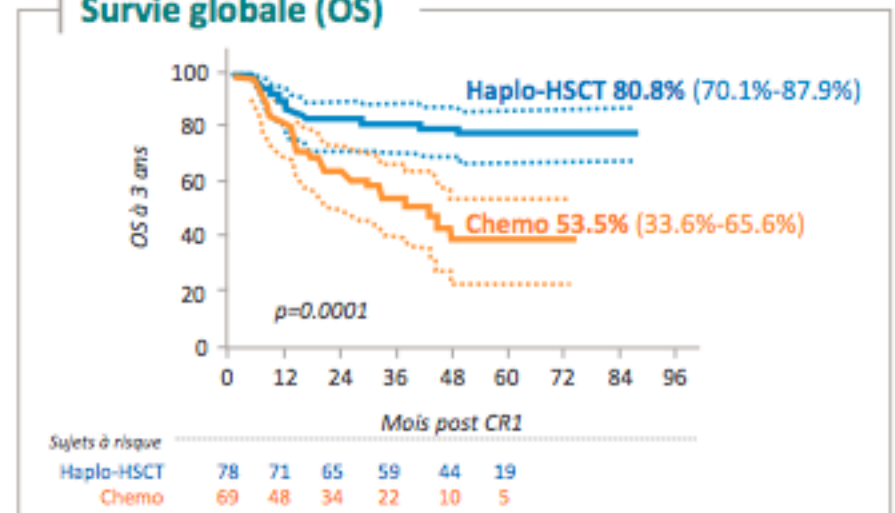
Allogreffe haplo-identique et LAM

Survie sans leucémie (LFS)



LFS à 5 ans : 72,9% sous haplo-HSCT vs 42% sous chimiothérapie ;
 $p < 0.001$

Survie globale (OS)



OS à 5 ans : 77% sous haplo-HSCT vs 46% sous chimiothérapie ;
 $p < 0.001$

► **MRD positive après la 2^{ème} consolidation : Facteur indépendant affectant la LFS et l'OS**

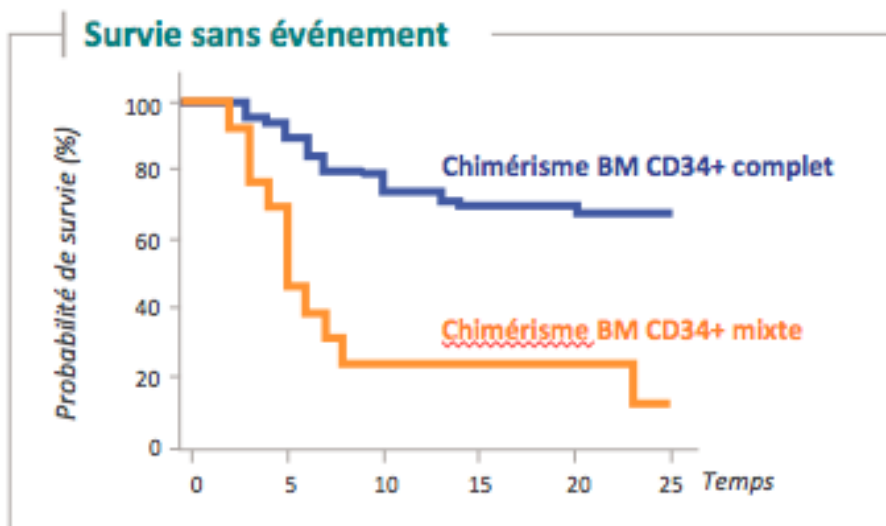
MRD : maladie résiduelle

D'après Meng Lv (Pékin, Chine), OS7-5, EBMT 2018

Chimérisme CD34 mixte : Mauvais augure

Résultats

- Chimérisme BM34 mixte < 80% d'ADN du donneur* chez 9% des patients, significativement associé à plus de rechutes (77% vs 25% ; $p < 0.0001$), y compris après allogreffe haplo-identique ou PTCY
- Le chimérisme BM34 impacte négativement la survie sans événement
 - Analyse univariée : $HR=0.2$ [0.06-0.7] ; $p < 0.0001$
 - Analyse multivariée : $HR=0.2$ [0.07-0.6] ; $p=0.0074$



Rechutes

	N	%	Total
CD34 + mixte	11	84,62	13
CD34 + complet	38	28,79	132

Survie sans événement médiane : 5 vs 79 mois
 $HR=0.2$ [0.06-0.7] ; $p < 0.0001$

D'après Yannick Le Bris (Nantes, France), OS18-6, EBMT 2018



ECCMID 2018

Madrid

Px AF ?

LAM

LAL

Allo

GvHD

Induction
Cond^t
1°Supp

Px AF

LAM

LAL

Allo

GvHD

Induction
Cond^t
I°Supp

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	Ref.
Haematological malignancies, e.g. AML with prolonged and profound neutropenia	Lower incidence of IA	Posaconazole 200 mg tid suspension or 300 mg tablet qd	A	I	AML/MDS induction only. TDM especially with oral suspension. Tablets more bioavailable, bridging with posaconazole IV formulation possible	[548]
		L-AmB 12.5 mg 2 x/weekly, nebulized, with undetermined dose of fluconazole	B	I	AML	[549,550]
		ABIC 3 mg/kg 3 x/weekly	C	II _b	No difference to L-AmB regimen	[551]
		Micafungin 50 mg qd	C	II _c		[552,553]
		L-AmB 10 mg/kg q7d	C	II _a		[554]
		L-AmB 50 mg abs q2d	C	II _a		[555]
		L-AmB 15 mg/kg q14d	C	II _a		[556]
		Voriconazole	C	II _c	Not better than fluconazole	[557]
		Itraconazole 400 mg/day, oral solution	D	II	No difference to fluconazole (n = 195) and more toxicity	[121,558-560]
		Acute lymphoblastic leukaemia, remission induction chemotherapy	Lower incidence of IA	L-AmB 5 mg/kg biw	D	I
Any mould active agent	D			III		No reference found.
Autologous HSCT or treatment of haematological malignancies besides acute leukaemia	Lower incidence of IA	Posaconazole 200 mg tid suspension or 300 mg tablet qd	B	II _c	Neutropenia duration approximately identical, TDM	[548]
		L-AmB 12.5 mg biw, nebulized, with fluconazole	B	II _c		[549]
Allogeneic HSCT (until neutrophil recovery)	Lower incidence of IA	Voriconazole 200 mg bid	C	I	Not better than fluconazole, TDM	[557,562]
		Micafungin 50 mg/day	C	I	But no difference in subgroup analysis for aspergillosis	[552]
Allogeneic HSCT (after neutrophil recovery and no GvHD)	Lower incidence of IA	Itraconazole 400 mg/day oral solution	D	I	Toxicity issues; TDM	[549,560]
		Any antifungal agent	D	III	No study demonstrated outcome advantage	
Allogeneic HSCT (with moderate to severe GvHD and/or intensified immuno-suppression)	Lower incidence of IA	Posaconazole 200 mg tid suspension or 300 mg tablet qd	A	I	TDM	[563]
		Voriconazole 200 mg bid	C	II	Not better than fluconazole; TDM	[557,562]
Allogeneic HSCT (with moderate to severe GvHD and/or intensified immuno-suppression)	Lower incidence of IA	Itraconazole 400 mg/day, oral solution	C	II	Toxicity issues; TDM	[560]
		Micafungin 50 mg/day	C	III	Only few patients with GVHD	[552]
Allogeneic HSCT (until neutrophil recovery)	To reduce IA attributable mortality	Posaconazole 200 mg tid suspension or 300 mg tablet qd	B	II _c	Neutropenia duration approximately identical; TDM	[548]
		Any other antifungal	D	III	No study demonstrated outcome advantage	
Allogeneic HSCT (after neutrophil recovery, without GvHD)	To reduce IA attributable mortality	Posaconazole 200 mg tid suspension or 300 mg tablet qd	A	II	Mainly IFD-attributable mortality, TDM	[563]
		Any other antifungal	D	III		

Px AF

Surv Ag
aspergillaire ?

LAM

LAL

Allo

GvHD

Induction
Cond^t
I°Supp

Px AF ?

Surv longitudinale
Ag aspergillaire ?

LAM

LAL

Allo

GvHD

Spectre
étroit

Phase neutropénique : All

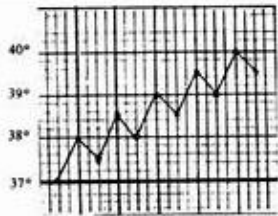
Spectre
élargi

Effondrement sensibilité

Induction
Cond^t
I°Supp

Non-culture based assays

- **GM detection in fluids** (especially BAL) is more sensitive than culture for diagnosis of IA. in the absence of mould-active prophylaxis (AI)
- Serial screening for serum GM in prolonged neutropenia and in allo-HSCT recipients during the early engraftment phase has a high sensitivity and NPV for IA (AII)
- **Serial screening is not recommended in patients on mould-active prophylaxis**
- **combination** with other biomarkers increases the likelihood of IA
- Prospective screening of high-risk haematological patients by a combination of GM and PCR improves the diagnostic accuracy and is associated with an earlier diagnosis
- On hyphal positive biopsy samples molecular detection of fungi is strongly recommended (AII).



Recommendations for imaging and bronchoalveolar lavage

Population	Intention	Intervention ^a	SoR	QoE	Comment	Ref.
Neutropenia, fever or clinical symptoms of pneumonia, empiric antibiotics failing to achieve defervescence, e.g. FUO	To detect pulmonary infiltrates	Chest CT and thin section multi-detector CT (MDCT)	A	II	Dose optimization recommended	[21,31,35,366]
	To identify vessel occlusion	Chest angio-CT/pulmonary CT angiography	B	II		[24–26]
Haemoptysis	To identify vessel erosion	Chest angio-CT/pulmonary CT angiography	A	II		[367,368]
Any, with infiltrate	To identify possible underlying fungal or other infectious disease	BAL	A	II		[21,49–54]
Any, with infiltrate	To obtain appropriate specimens for microscopy, culture and PCR	CT-guided BAL	A	III		[55,56]

LAM

LAL

Allo

GvHD

Induction
Cond^t
I°Supp

Microscopy and culture

- Microscopy & culture ++ All
(with a priority for culture if insufficient material)
- Demonstrating tissue invasion by hyphae +++
- centrifugation of the sample AllIII

PCR on bronchoalveolar lavage or cerebrospinal fluid

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	Ref.
Patients undergoing allogeneic stem cell transplantation recipients not on mould-active prophylaxis	To diagnose IA	BAL PCR	B	II		[431]
Patients with pulmonary infiltrates and haematological malignancies and prolonged neutropenia	To diagnose IA	BAL PCR	B	II	Methodically different in-house assays, better performance in patients without antifungal treatment, PCR and galactomannan: increases specificity	[353,411,430,432–452]
ICU patients, mixed populations	To diagnose IA	BAL PCR	B	II	Commercially available <i>Aspergillus</i> PCR assays with good performance data	[81,88,450,453–455]
Patients with haematological malignancies	To diagnose CNS aspergillosis or	CSF PCR	B	II	113 CSF samples from 55 immunocompromised patients sensitivity 100%, specificity 93%	[415,456–459]

Antifungal regimens in intrinsic resistance

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	Ref.
Amphotericin B MIC ≥ 1 mg/L	To cure IA	Replace AmB with azole, if azole tested susceptible	B	II		[17,170,515–520]
IA due to <i>A. terreus</i>	To cure IA	Voriconazole	A	II	Avoid AmB	[162,521,522]
		Isavuconazole	A	II		
		Posaconazole	B	III		
		Itraconazole	B	III		
IA due to <i>A. calidoustus</i>	To cure IA	Lipid formulation of AmB	A	II	Avoid azoles	[103,523]
IA due to <i>A. tubingensis</i> (<i>A. niger</i> complex)	To cure IA	Other than azole monotherapy	C	III	Higher azole MIC common, but no data on clinical impact	[496,524,525]
IA due to <i>A. lentulus</i> (<i>A. fumigatus</i> complex)	To cure IA	Other than azole monotherapy				
IA due to <i>A. alliaceus</i> (<i>A. flavus</i> complex)	To cure IA	Other than AmB monotherapy	C	III	Avoid AmB	[526]
IA due to <i>A. niger</i> complex	To cure IA	Other than itraconazole and isavuconazole	B	III	Isavuconazole, posaconazole, and voriconazole MIC in general one dilution higher compared with <i>A. fumigatus</i> ; itraconazole MIC in general two steps higher; limited clinical data	[496,507]
IA due to <i>A. nidulans</i>	To cure IA	Voriconazole	C	III	AmB MIC elevated, poor clinical responses in chronic granulomatous disease	[527,528]

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	Ref.
Isolate with voriconazole MIC = 2 mg/mL	To cure IA	Voriconazole + echinocandin combination therapy or L-AmB monotherapy for IA (as well as for CPA)	A	III	The probability of voriconazole treatment failure may be higher than in voriconazole MIC <2	[529–532]
Isolate with voriconazole MIC >2 mg/mL	To cure IA	L-AmB	A	II _u		[113,114,533]
		AmB lipid complex	C	III		No reference found.
		Voriconazole & anidulafungin	B	III		[529]
		Posaconazole & caspofungin	C	III	Posaconazole not licensed for primary treatment	[534]
		Caspofungin or micafungin	C	III	Patients with contra-indications to AmB and other azoles	No reference found.

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	Ref.
Amphotericin B MIC ≥1 mg/L	To cure IA	Replace AmB with azole, if azole tested susceptible	B	II		[17,170,515–520]
IA due to <i>A. terreus</i>	To cure IA	Voriconazole	A	II	Avoid AmB	[162,521,522]
		Isavuconazole	A	II		
		Posaconazole	B	III		
		Itraconazole	B	III		
IA due to <i>A. calidoustus</i>	To cure IA	Lipid formulation of AmB	A	II	Avoid azoles	[103,523]
IA due to <i>A. tubingensis</i> (<i>A. niger</i> complex)	To cure IA	Other than azole monotherapy	C	III	Higher azole MIC common, but no data on clinical impact	[496,524,525]
IA due to <i>A. lentulus</i> (<i>A. fumigatus</i> complex)	To cure IA	Other than azole monotherapy				
IA due to <i>A. alliaceus</i> (<i>A. flavus</i> complex)	To cure IA	Other than AmB monotherapy	C	III	Avoid AmB	[526]
IA due to <i>A. niger</i> complex	To cure IA	Other than itraconazole and isavuconazole	B	III	Isavuconazole, posaconazole, and voriconazole MIC in general one dilution higher compared with <i>A. fumigatus</i> ; itraconazole MIC in general two steps higher; limited clinical data	[496,507]
IA due to <i>A. nidulans</i>	To cure IA	Voriconazole	C	III	AmB MIC elevated, poor clinical responses in chronic granulomatous disease	[527,528]

Definition of patient populations:

GM (and PCR) monitoring OR mould-active prophylaxis

Symptoms (e.g. persistent fever)

Positive GM or PCR

Minimum diagnostic procedures: CT and microbiological work-up (cytology, culture & biomarkers)

CT negative / biomarker negative:

If prophylaxis: Continue prophylaxis, consider TDM, and actively exclude alternative foci (e.g. sinusitis)

If no prophylaxis: No antifungals and actively exclude alternative foci (e.g. sinusitis)

CT positive / biomarker negative:

If prophylaxis: Discontinue prophylaxis or consider TDM.

Treat as recommended for targeted treatment, but change antifungal class

If no prophylaxis: Start antifungal therapy for fever-driven strategy

CT negative / biomarker positive:

Actively exclude alternative foci (e.g. sinusitis). Treat as recommended for targeted treatment, but change antifungal class if prophylaxis was given

CT positive / biomarker positive:

Treat as recommended for targeted treatment, but change antifungal class if prophylaxis was given

Targeted therapy of pulmonary disease-first line

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE ¹	QoE ²	QoE ³	Comment	Ref.
1] Neutropenia (non-allo HSCT recipients)	To increase response and survival rate	Isavuconazole 200 mg IV tid day 1–2, then 200 mg qd oral	A	I	II _t	II _t	D III, if mould active azole prophylaxis fewer adverse effects than voriconazole	[173,507,564,565]
2] Allo-HSCT (during neutropenia)		Voriconazole 2× 6 mg/kg IV (oral 400 mg bid) on day 1, then 2–4 mg/kg IV (oral 200–300 mg bid)	A	I	II _t	II _t	C III for start with oral; D III, if prior mould active azole prophylaxis; TDM	[170,172,507,566]
3] Allo-HSCT (w/o neutropenia) or other non-neutropenic patients		L-AmB 3 mg/kg	B	II	II _t	II _t		[171]
		Combination of voriconazole 6/4 mg/kg bid (after 1 week oral possible (300 mg bid)) + anidulafungin 200/100 mg	C	I	II _t	II _t	No significant difference compared to voriconazole, in GM-positive (subgroup) better survival; TDM	[172,566]
		Caspofungin 70 mg qd day 1, followed by 50 mg qd (if body weight <80 kg)	C	II	II	II		[567–569]
		Itraconazole 200 mg q12 h IV on day 1, then 200 mg/qd	C	III	II _{t,a}	II _{t,a}	D III for start with oral, TDM D III, if mould active azole prophylaxis	[507,537]
		AmB lipid complex (ABLC) 5 mg/kg	C	III	III	III		[570]
		Micafungin 100 mg	C	III	III	III		[571–573]
		AmB colloidal dispersion (ABCD) 4–6 mg/kg	D	I	II _t	II _t		[142]
Life-threatening haemoptysis	Bridging until neutrophil recovery	Conventional AmB 1–1.5 mg/kg	D	I	II _t	II _t		[170]
		Other combinations	D	III	III	III	Efficacy unproven	[574]
		Arterial embolization, emergency surgical intervention	B	III	III	III		[575]