Febril Nötropenik Hastada Antifungal Profilaksi

Prof. Dr. Rabin SABA

Akdeniz ÜTF - MSG

Nötropenik Hastada Antifungal Profilaksi

Prof. Dr. Rabin SABA

Akdeniz ÜTF - MSG

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 ?

Invaziv Fungal Hastalık Gelişme riski

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

SEIFEM-2004

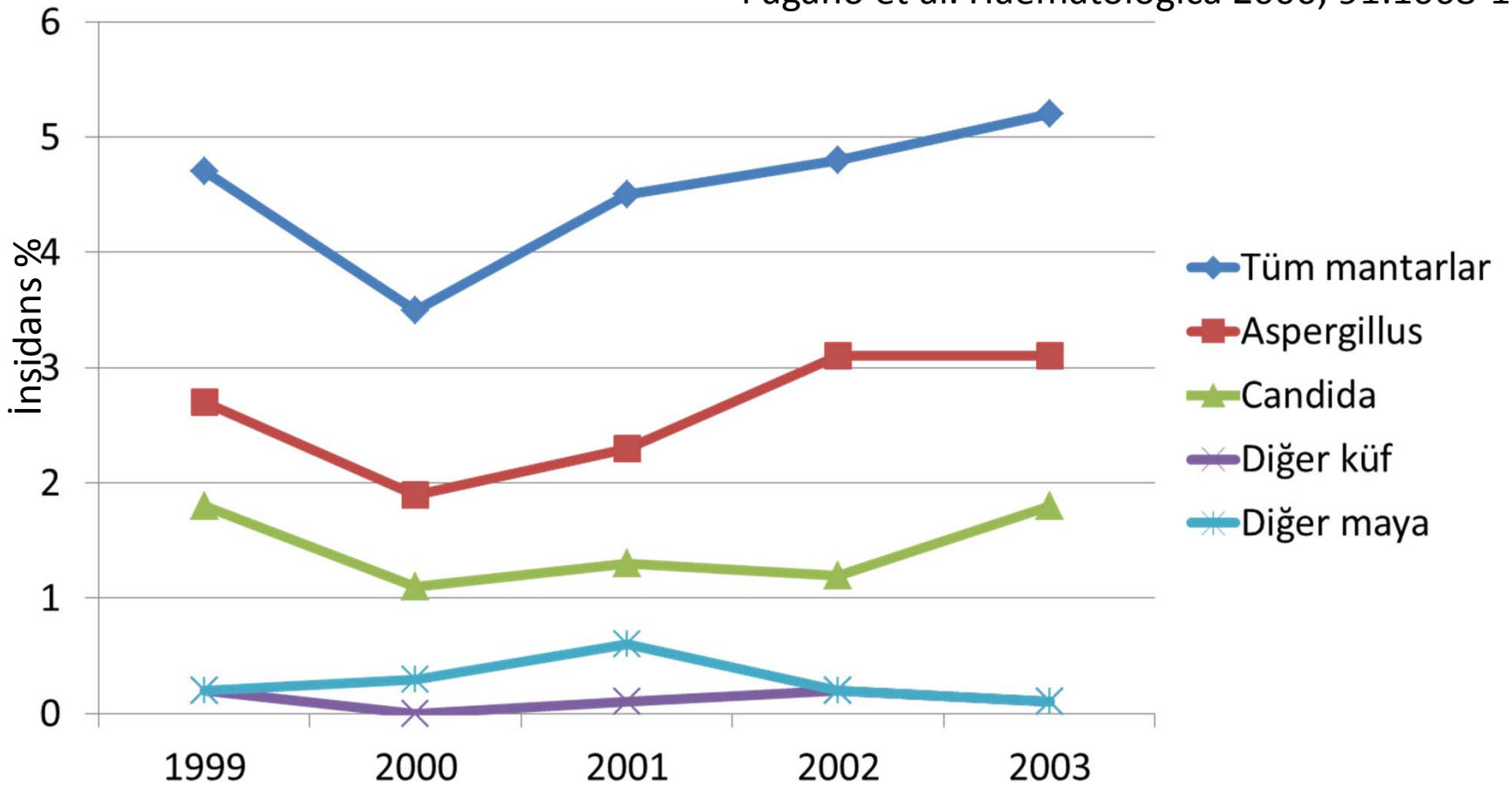
Sorveglianza **E**pidemiologica **I**nfezioni **F**ungine nelle **E**mopatie **M**aligne

Invaziv fungal infeksiyonların epidemiyolojisi

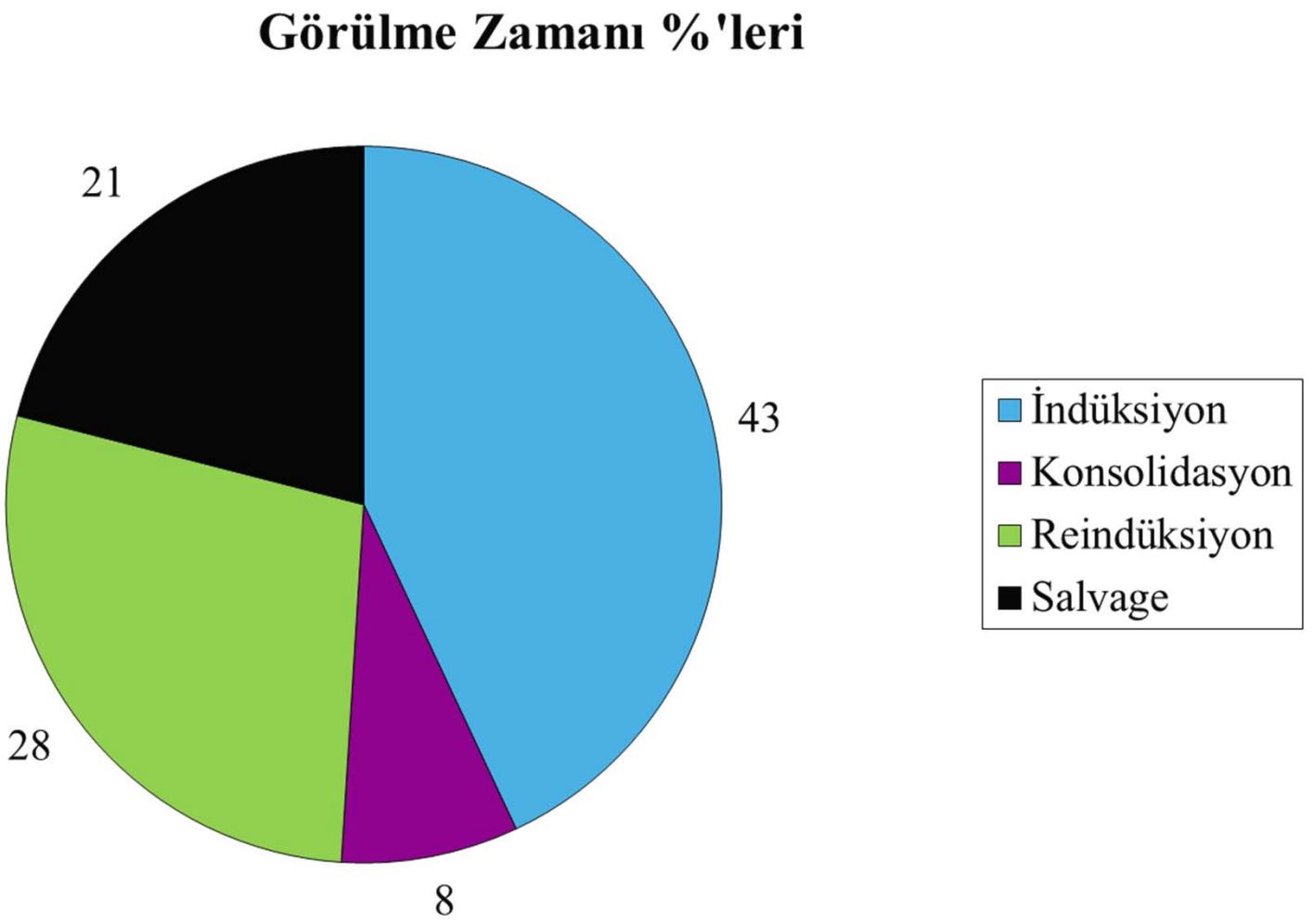
Panago L et al. *Haematologica*. 2006;91:1068-75.

Hematolojik Maligniteli Hastalarda İFH Epidemiyolojisi

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

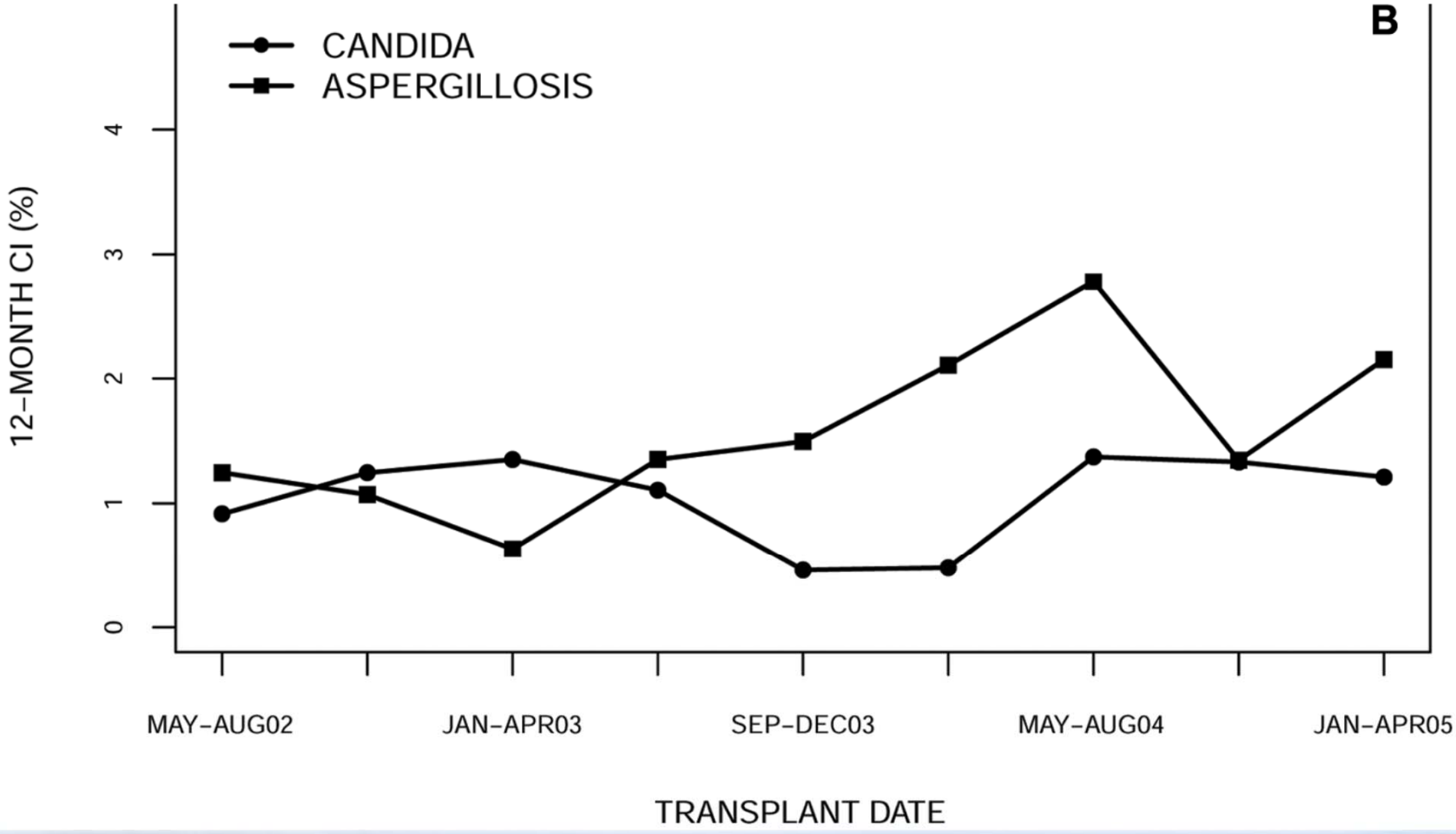


Küf Mantarlarının görülme zamanı



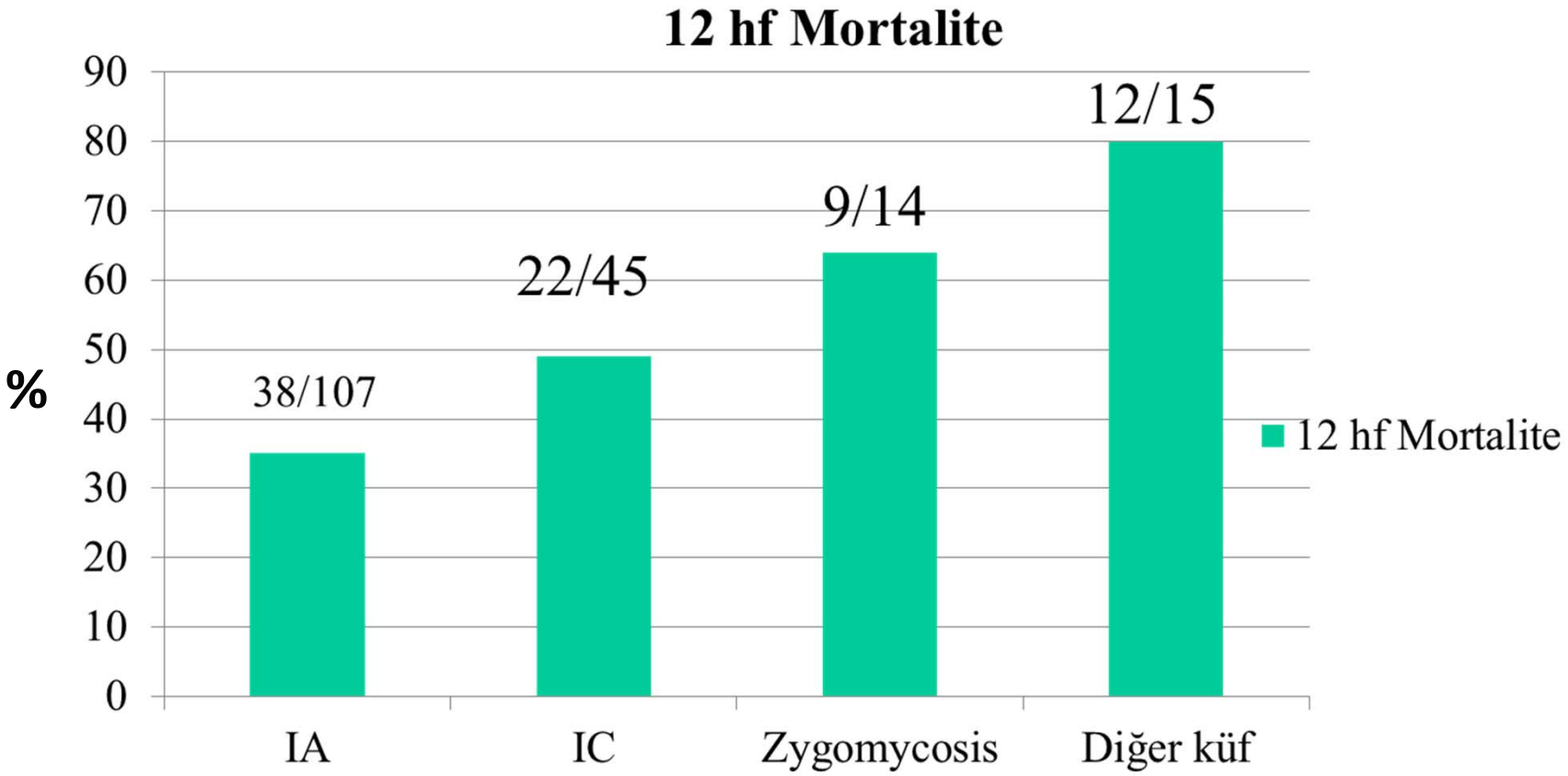
KHT Ünitelerinde IFH TRANSNET

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



Eğer hastalık oluşursa tedavisi ne kadar zor?

PROSPECTİVE ANTİFUNGAL THERAPY (PATH) KİT



Neofytos et al CID 2009;48: 265-73

Uygulayacağınız profilaksi etkili mi?

Profilaksi Etkinliği

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

Antifungal profilaksi

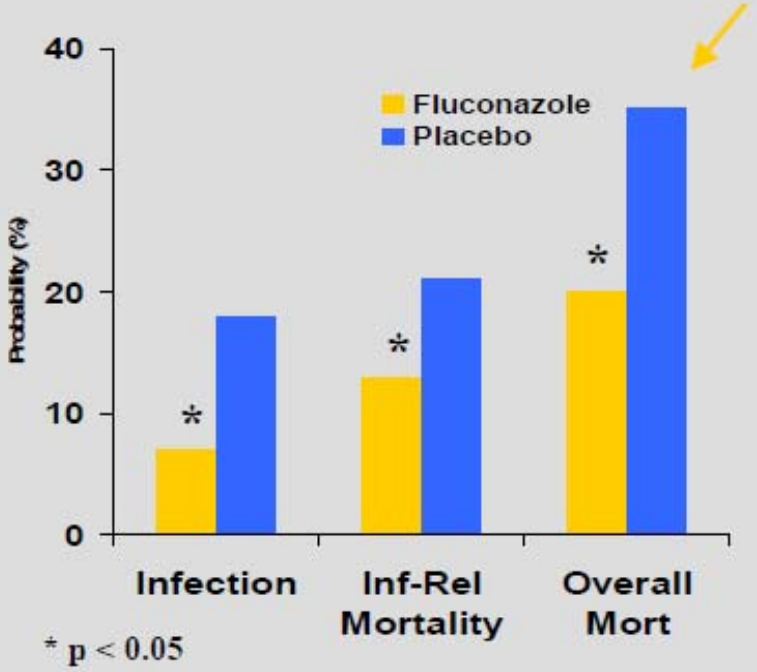
- Amaç
  - İnvazif fungal hastalığı azaltmak
  - Antifungal kullanımını azaltmak
  - Fungal hastalığa bağlı mortaliteyi azaltmak
  - Mortaliteyi azaltmak
  - Direnç gelişimine katkıda bulunmamak

Triazoller

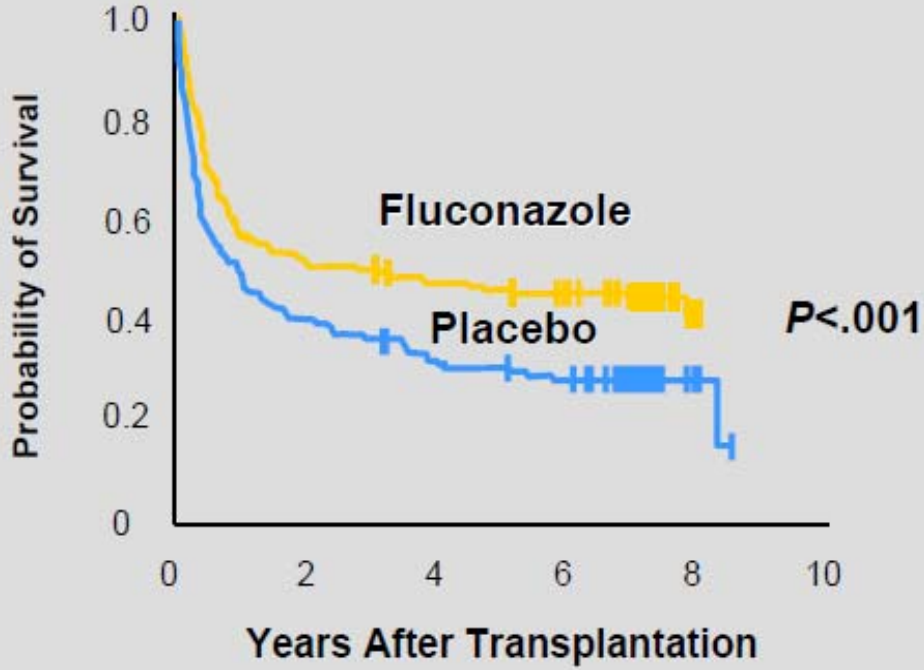
	Flukonazol	Itrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol
C. albicans	+++	++	+++	+++
C. glabrata	+	+	++	++
C. krusei	--	+	+++	++
C. tropicalis	+++	++	+++	+++
C. parapsilosis	+++	++	+++	+++
C. lusitanae	++	++	+++	+++
Aspergillus	--	++	+++	+++
Cryptococcus	+++	+++	+++	+++
Coccidioides	+++	+++	+++	+++
Blastomyces	++	+++	++	+++
Histoplasma	+	+++	++	+++
Fusarium	--	--	++	++
Scedosporium	--	+/-	+	+/-
Zygomycetes	-	-	-	++

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 od 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 AML w/o SCT fluconazole 400 mg qd to reduce empiric antifungals	EI

Itrakonazol profilaksisi : metaanaliz

- 13 randomize çalışma
- 1812 vs 1785 hasta

Glasmacher et al j Clin Oncol:2003

IFI ------ %5.3'ten %3.3'e*

Maya infeksiyonu %2.4'ten %1.1'e*

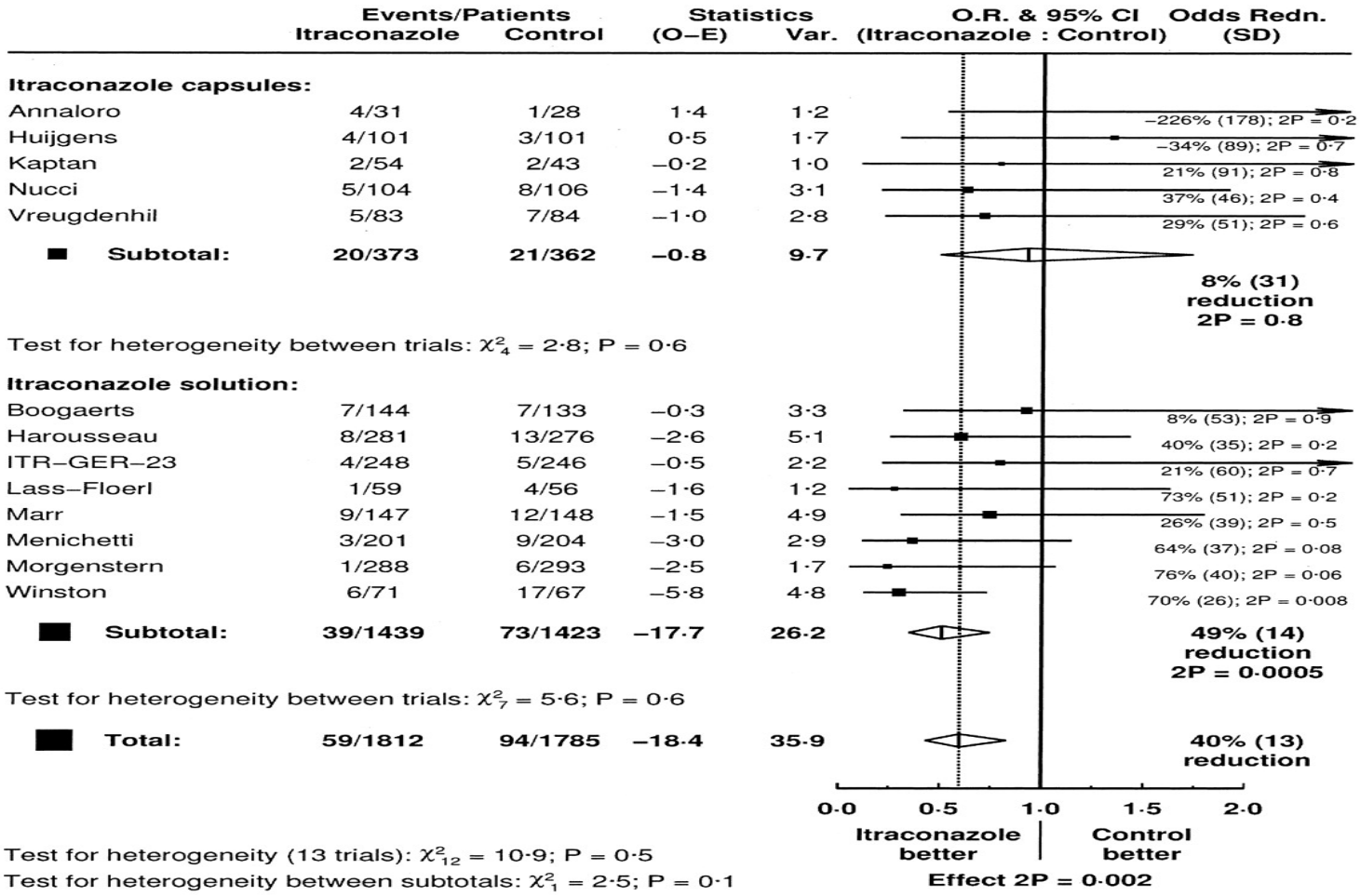
IA %2.4'ten %1.6*

IFI'ye bağlı mortalite %3.3'ten %2.2'ye*

Tüm mortalite %11.5 %11.4

* Anlamlı. Alt grup analizinde farkı yaratan solusyon formu

Kanıtlanmış IFI insidansı



Glasmacher A et al. JCO 2003;21:4615-4626

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.*

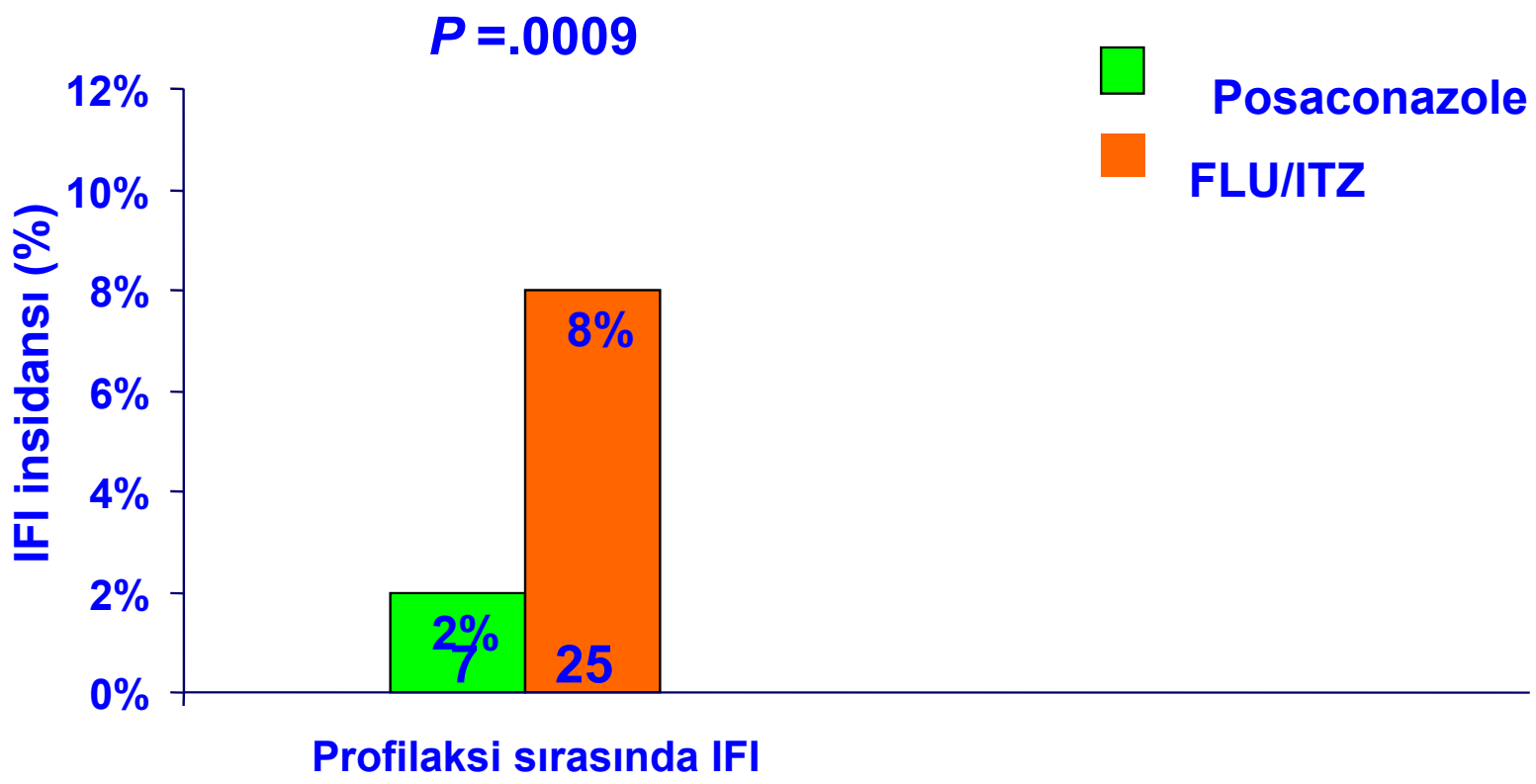
POSAKONAZOL
3X 200 mg

FLUKONAZOL
1X400 mg
veya
ITRAKONAZOL
2X 200 mg

Indüksiyon kemoterapisi sayıları

	POS (n = 304)	FLU/ITZ (n = 298)
n (%)		
1	174 (57)	182 (61)
2	96 (32)	89 (30)
≥3	34 (11)	27 (9)

Invaziv Fungal İnfeksiyon sıklığı



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

Cornely OA, Ullmann AJ. Clin Inf Dis 2008.

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

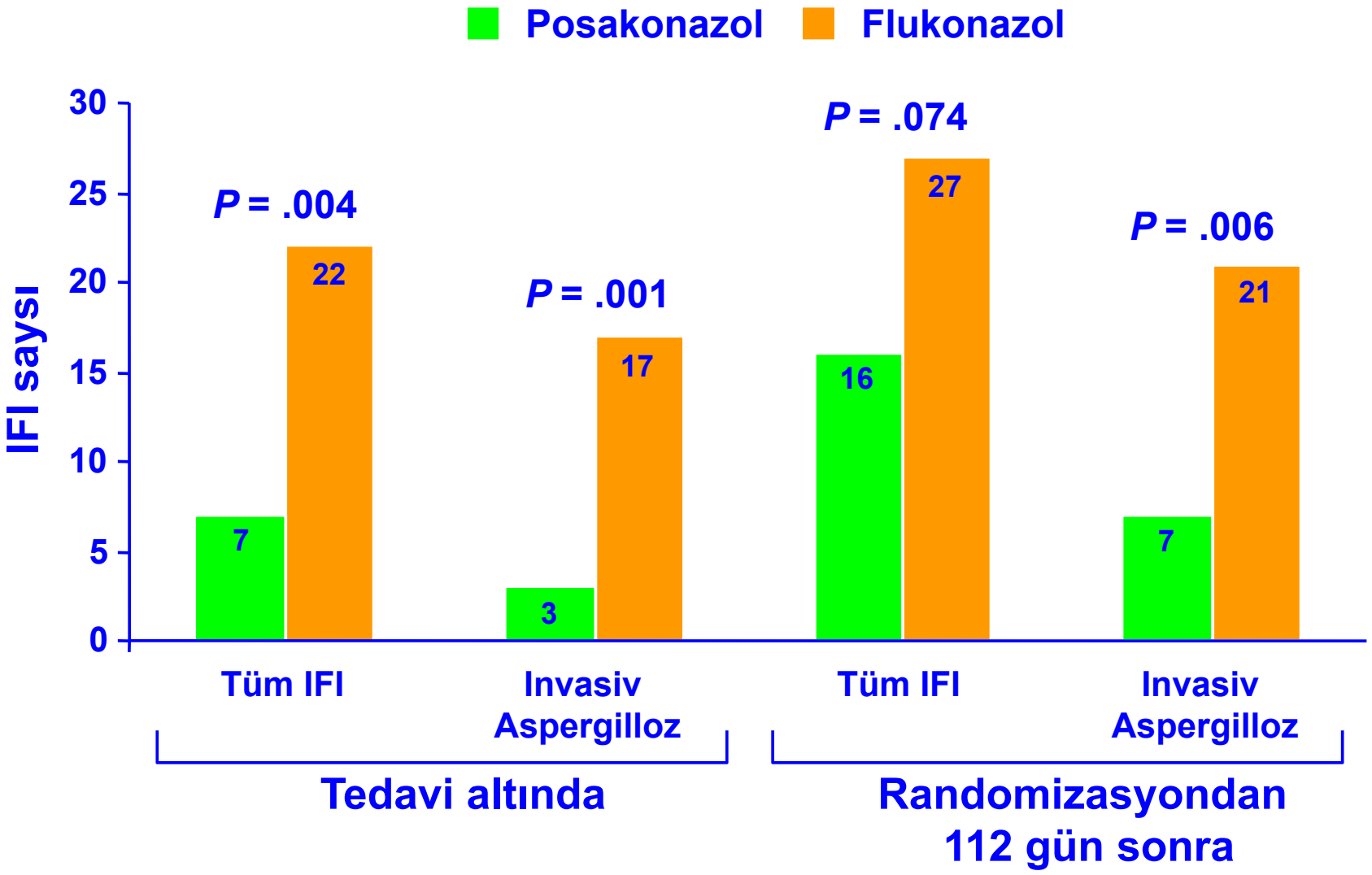
Andrew J. Ullmann, M.D., Jeffrey H. Lipton, M.D., David H. Vesole, M.D., Ph.D., Pranatharthi Chandrasekar, M.D., Amelia Langston, M.D., Stefano R. Tarantolo, M.D., Hildegard Greinix, M.D., Wellington Morais de Azevedo, M.D., Ph.D., Vijay Reddy, M.D., Navdeep Boparai, M.S., Lisa Pedicone, Ph.D., Hernando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

Posaconazole
3x 200 mg

Fluconazole
1x 400 mg

Ullmann AJ et al. NEJM 2007.

Kanıtlanmış/Yüksek olasılıklı IFI İnsidansı



Ullmann AJ et al. NEJM 2007.

Ağır akut GVHH'da Posakonazol vs flukonazol

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

Ullmann et al N Eng J Med:2007

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

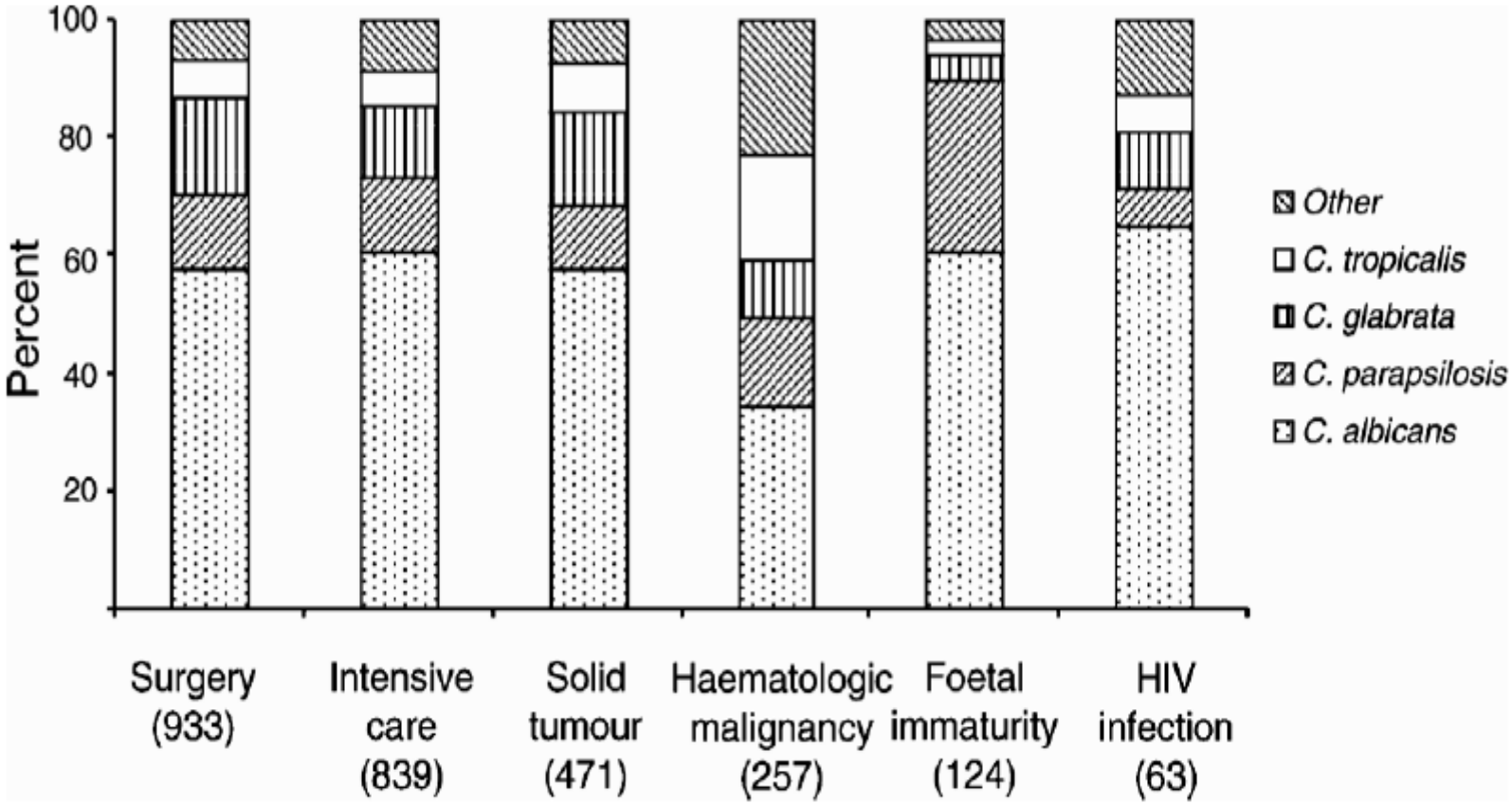
Allogeneik KİT Vori vs Flu

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

Wingard et al Blood:2010

Profilaksi ve direnç gelişimi

Avrupa'da kandidemi



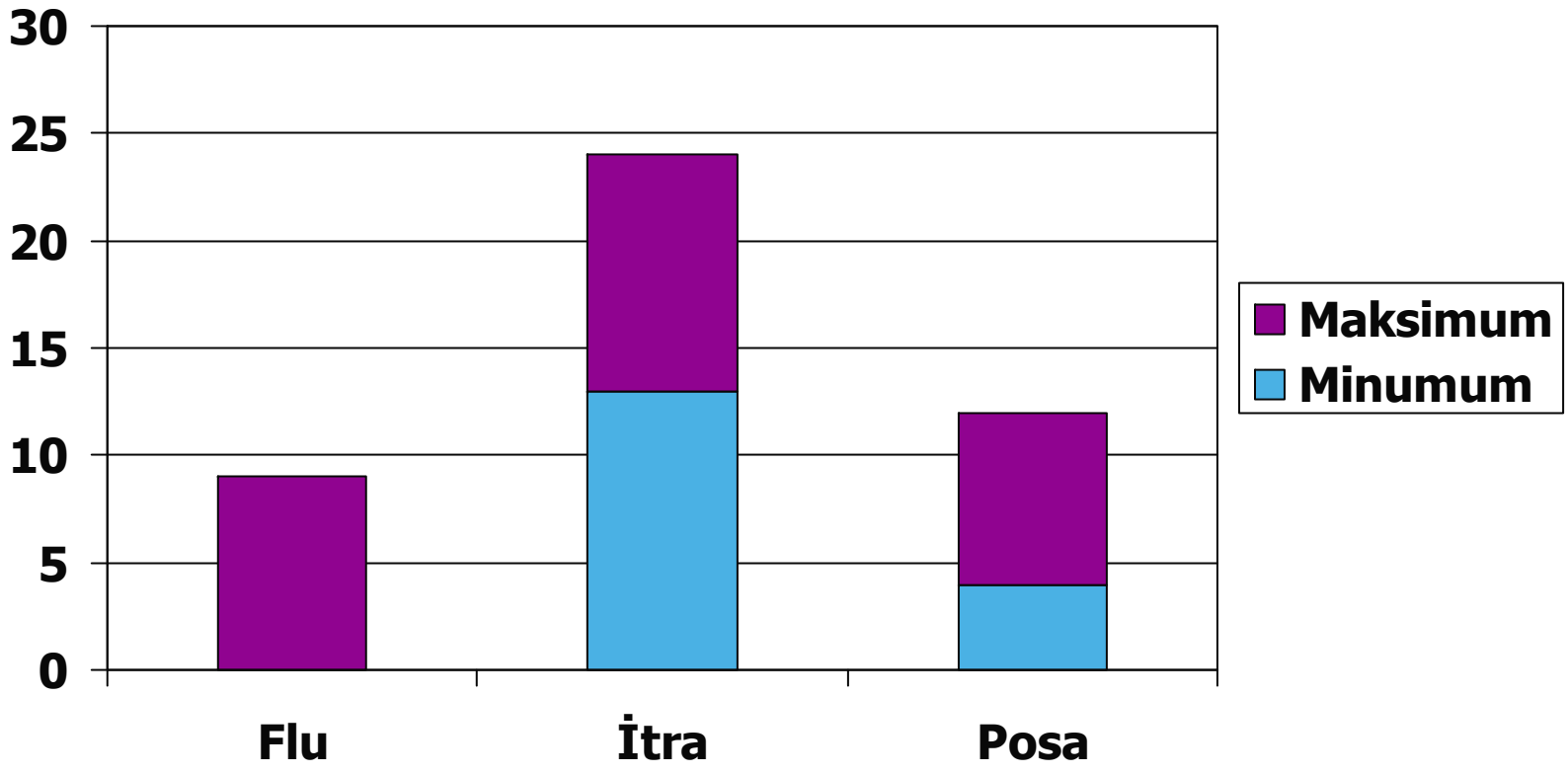
Tortarano et al, Int J Antimicrob Agents 2006;27

Profilaksinin direnç gelişiminde etkileri

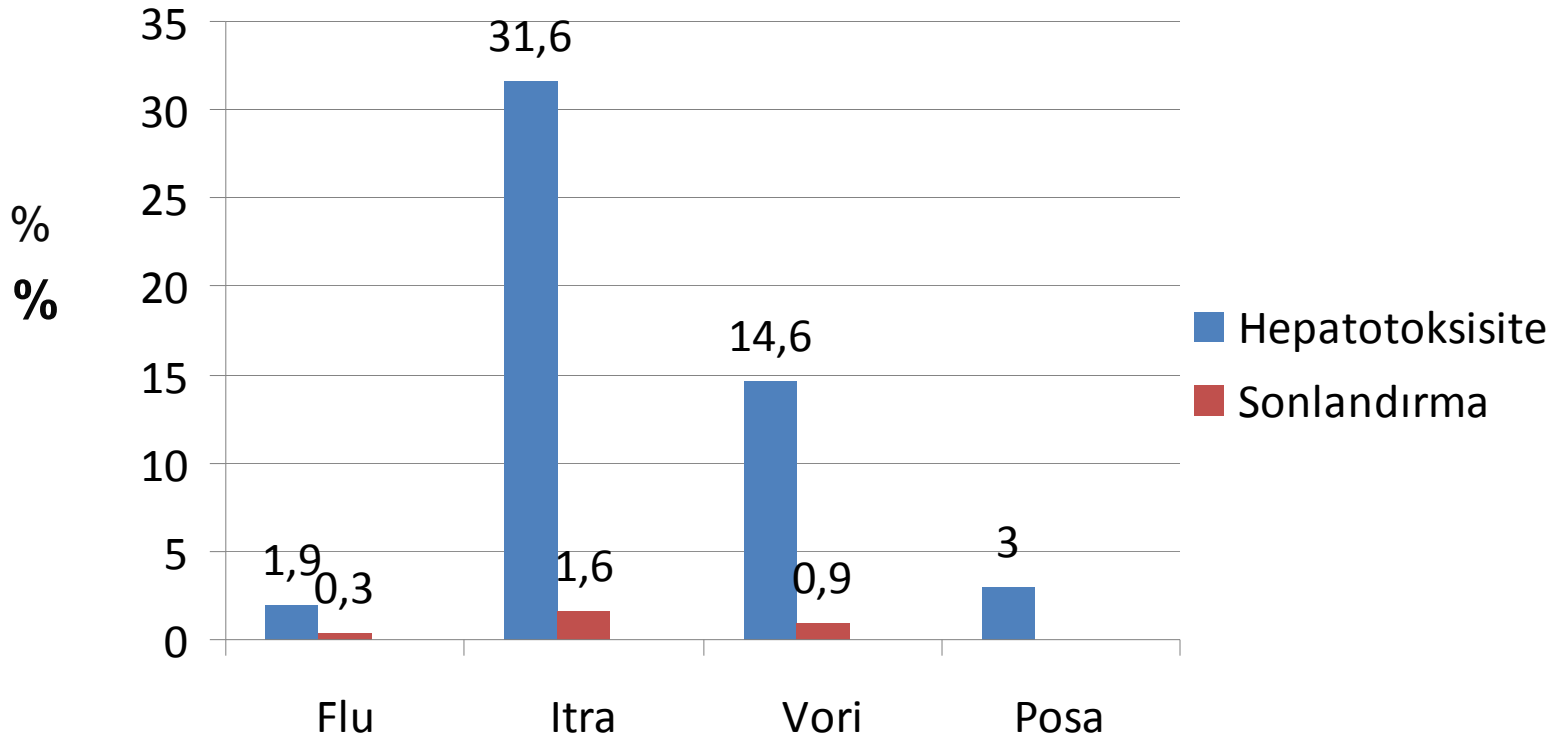
- Flukonazol profilaksisi non *C* albicans kolonizasyonunda ve infeksiyonlarında artışa ve tedavinin daha güç olmasına
  - Hamza 2004, Marr 002, Uzun 1995, Pfaller 2004
- Flukonazol profilaksisi *C* glabrata kolonizasyonunun 8 kat artmasına
  - Van Bruck 2004
- Amfoterisin B veya triazoller ile karşılaşma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

Uygulanacak profilaksi güvenli ve iyi tolere edilebiliyor mu?

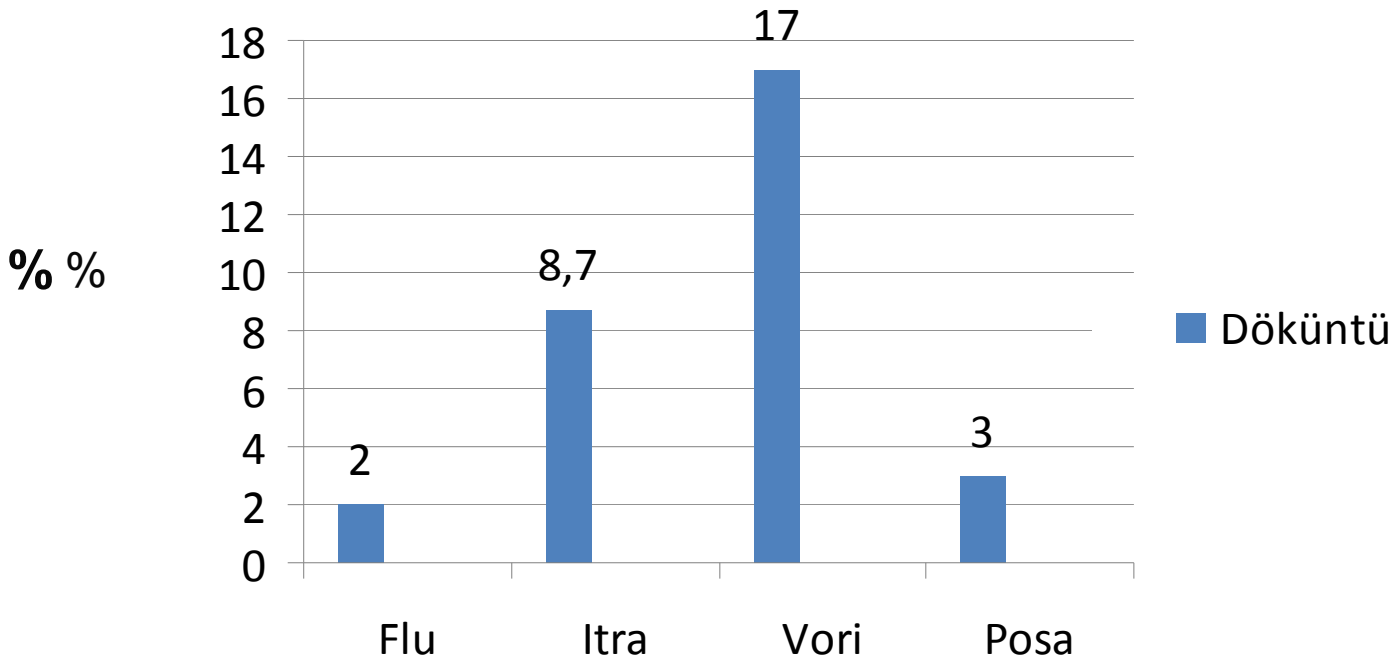
Azol GİS yan etkileri -bulantı, kusma, ishal-



Azoller ve hepatotoksisite



Azoller ve deri raksiyonları



Deri reaksiyonları: rash, fotosensitivite, eritem, steven-johnson, eritema multiforme, TEN

Vorikonazol -görme bozukluğu-

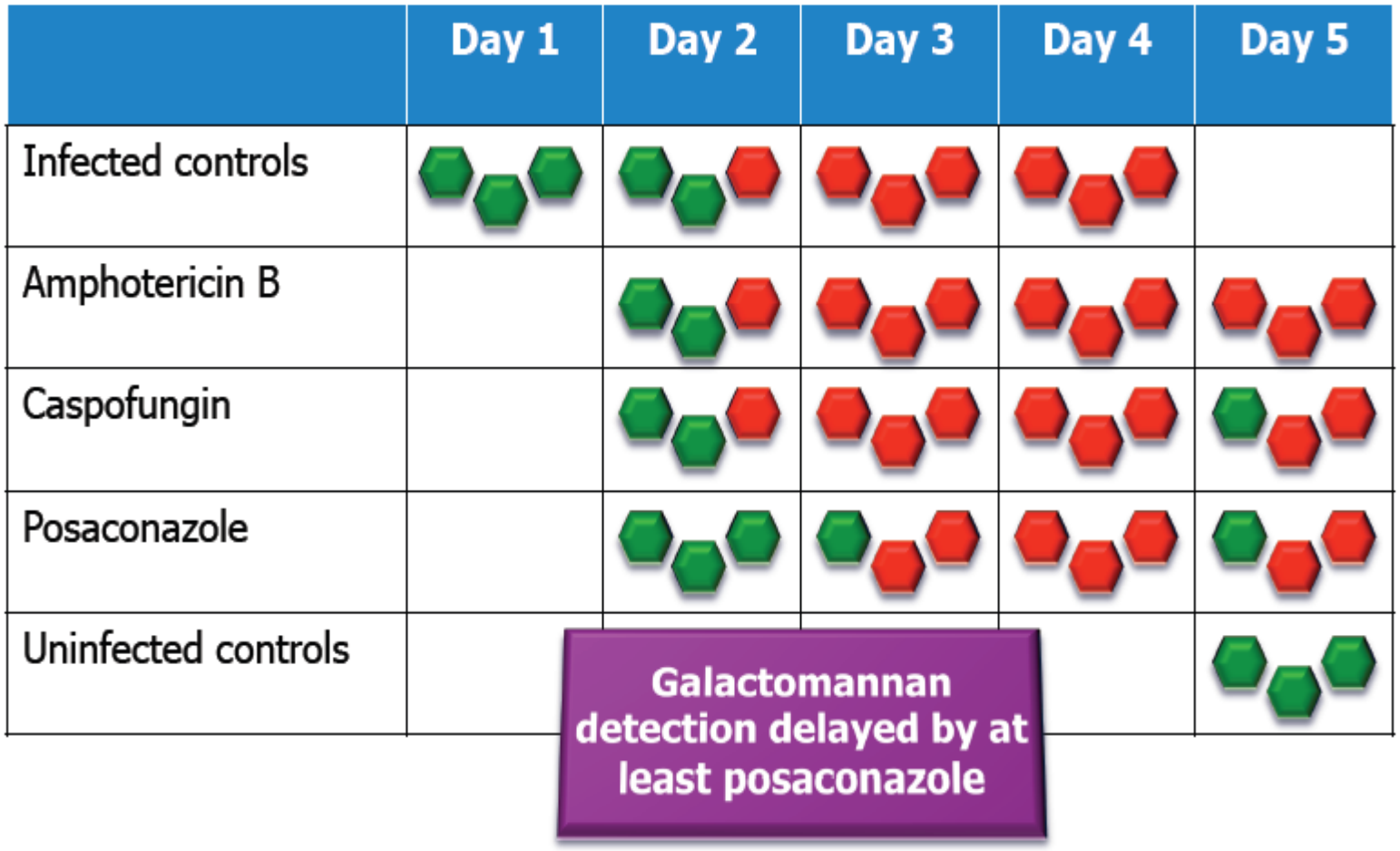
- Artmış parlaklık, bulanık görme, renkli görme değişikliği, görme algılamasında değişiklik, fotofobi
- %20
- İlk 30 dk, 30 dk süre ile
- Tedavi sonlandırma %0.5
- Vorikonazol retinada fotoreseptörleri etkiliyor?

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 kulllanımının GM üzerine etkisi



Mc Culloch et al 2012 J Clin Pathol 65:83-6

Farelerde antifungal kulllanımının 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

Mc Culloch et al 2012 J Clin Pathol 65:83-6

Bone Marrow Transplantation (2011), 1–9

www.nature.com/bmt

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 Lamoth[1,6], M Mikulska[2], C Viscoli[2], P Verweij[3] and S Bretagne[4,5] and the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Laboratory Working Groups[7]

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. Wingard[8]

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?

UPDATE ECIL-3 2009: Summary slide

Primary antifungal prophylaxis in leukemia patients

- Induction chemotherapy of acute leukemia
  - Fluconazole 50-400 mg qd iv/oral: CI[2,5]
  - Itraconazole oral solution 2.5 mg/kg bid: CI[1,2,3]
  - Posaconazole 200 mg tid oral: AI[2,3]
  - Candins iv: insufficient data
  - Polyene[4] iv: CI
  - Aerosolized liposomal amphotericin B in combination with oral fluconazole: BI

1. may be limited by drug interactions and/or patient tolerability
2. azoles should not be used empirically in case of prior azole prophylaxis
3. it is recommended to monitor serum drug concentrations
4. includes low doses of conventional amphotericin B and lipid formulations.
5. combined with a mould-directed diagnostic approach for centers not having HEPA-filtered rooms and/or having a high baseline incidence of mould infections

The ECIL recommendation for aerosolized amphotericin B deoxycholate is DI

1st European Conference on Infection in Leukemia

UPDATE ECIL-3 2009: Summary slide

Primary antifungal prophylaxis in leukemia patients

- **Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: neutropenic phase**
  - Fluconazole 400 mg qd iv/oral: AI[2,5]
  - Itraconazole 200 mg IV followed by oral solution 200 mg bid: BI[1,2,3]
  - Posaconazole 200 mg tid oral: no data
  - Micafungin 50 mg qd iv: CI
  - Polyene[4] iv: CI
  - Voriconazole 200 mg bid oral: provisional AI
  - Aerosolized liposomal amphotericin B plus fluconazole: BII
- **Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: GvHD phase**
  - Fluconazole 400 mg qd iv/oral: CI[2]
  - Itraconazole 200 mg IV followed by oral solution 200 mg bid: BI[1,2,3]
  - Posaconazole 200 mg tid oral: AI[2,3]
  - Candins iv: insufficient data
  - Polyene iv: CI
  - Voriconazole 200 mg bid oral: provisional AI
  - Aerosolized liposomal amphotericin B plus fluconazole: insufficient data

1st European Conference on Infection in Leukemia

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. Wingard[8]

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
  - KİT 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

UPDATE ECIL- 3 2009

Secondary antifungal prophylaxis

- Condition:
  - Previously documented and fully resolved IFI plus
  - A new episode of
    - prolonged neutropenia (usually chemotherapy-induced)
    - severe immunosuppression (usually transplantation)
- Recommandation: AII
  - Cordonnier C, et al. Bone Marrow Transplant. 2004;33(9):943-8 and VOSIFI study presented at ASH 2008, San Francisco
  - Vehreschild JJ, et al. Int J Antimicrob Agents. 2009; 34(5):446-50.
  - Cornely O, et al. J Antimicrob Chemother. 2008 ;61(4):939-46.
  - Stute N, et al. Bone Marrow Transplant. 2004; 33 Suppl 1: S735
- No drug-specific recommendations possible, but choice should be based on the causative fungal pathogen of the previous IFI and the response to antifungal agents during that episode

1st European Conference on Infection in Leukemia

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