

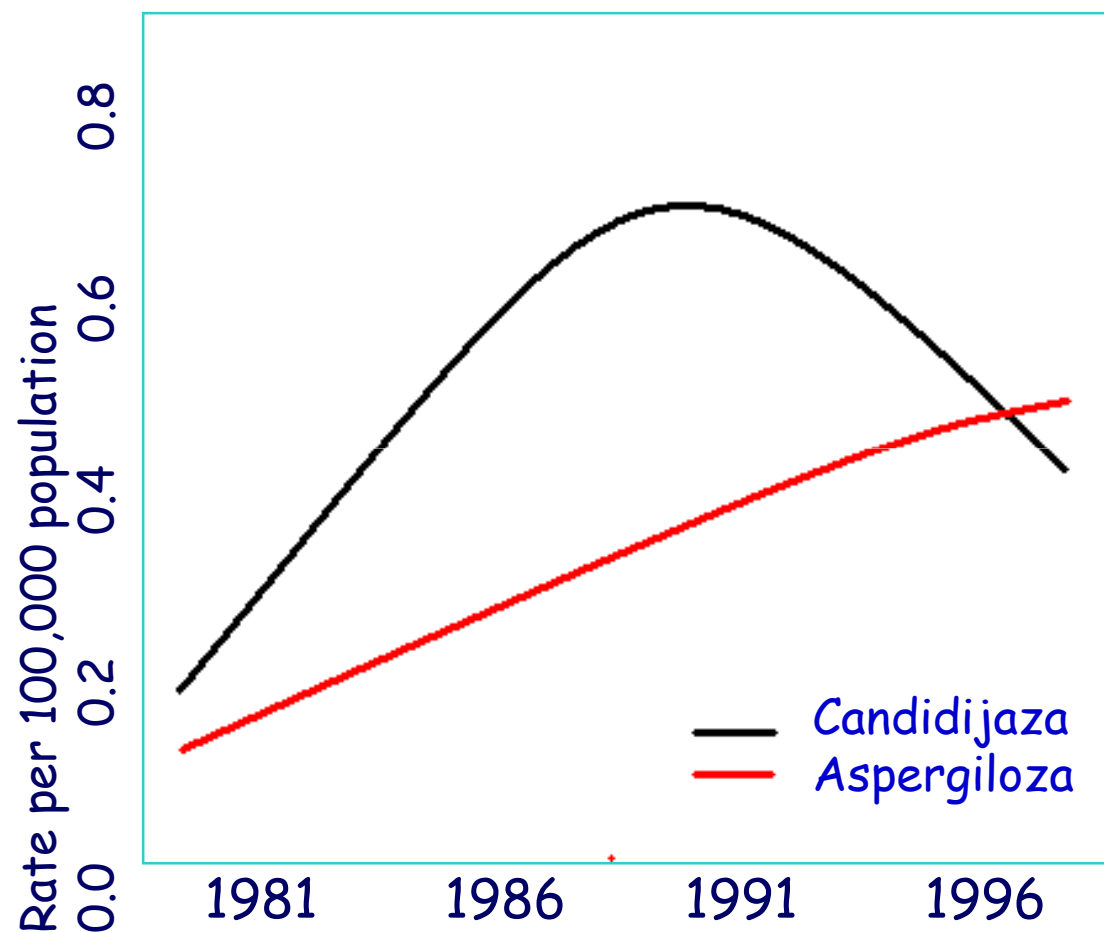
***„Preemptivna“ terapija gljivičnih  
infekcija dece sa hematološkim  
malignitetima***

Dragana Janić

*Univerzitetna dečja klinika*

*Medicinski fakultet, Beograd*

## Promena mortaliteta IA u odnosu na IK



4% obdukovanih u tercijernim ustanovama ima IA

# IGI kod dece

- Rizične grupe:
  - Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze
  - Citostatska terapija: AML u indukciji, ALL, recidivi NHL, uznapredovali ili recidivirajući solidni tumori (Castagnola et al, Pediatr Infect Dis J 2006)
  - Neonatalna intenzivna nega
- Učestalost IGI: do 24%
- Mortalitet IA:
  - 30-55% (Hale et al, Br J Hematol 2010)

# IGI u hematološkim malignitetima dece

IGI je uzrok smrti u 20% pts (BFM group result, Mycoses 2003)

2021 bolesnika, 43 indukcione smrti

9/43 (21%) IGI

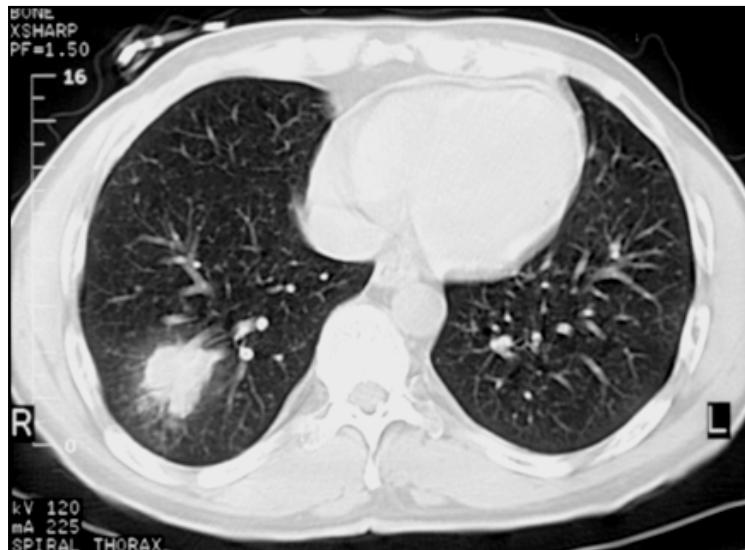
IA učestalija od IK na autopsijama (Kontoylannis et al, Clin Infect Dis, 2010)

Najveća incidenca IA u AML i recidivu ALL (Crasard et al, Mycosis 2008)

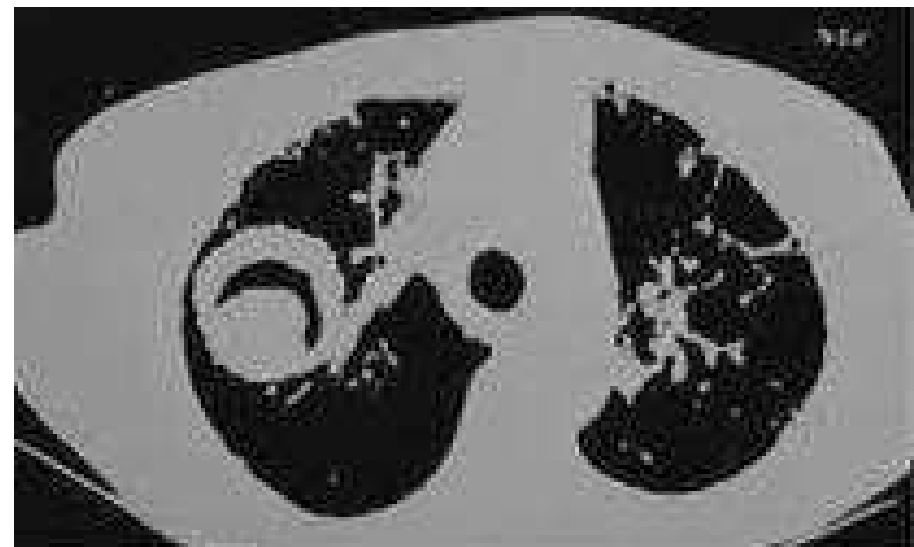
# Dijagnostički panel za ranu dijagnozu IA

- GM u serumu
- CT pluća
- GM u BAL-u

Halo koji okružuje nodus



Vazdušni polumesec



# Rtg pluća i CT visoke rezolucije kod dece sa IA

- CT otkriva dvostruko više nego Rtg pluća (22%: 43%)
- Kod odraslih u 50% znak haloa, u 40% vazdušni polumesec i centralna kavitacija
- Kod dece segmentne i lobarne konsolidacije, perihilarni infiltrati, multipli mali noduli, periferne nodularne mase, izlivi
- Centralnu kavitaciju ima samo 25% dece sa IA
- Vazdušni polumesec odsutan

# Značaj CT za ranu Dg IA kod dece

- Ponavljanje CT pregleda pluća izlaže decu velikim dozama zračenja  $1\text{CT}=380\text{ Rtg}$
- Za CT je kod manje dece neophodna sedacija
- Nalazi karakteristični za IA često izostaju

# GM u dece

## *Sulahian A et al. Cancer 2001*

- Prospektivna studija 1995-98
  - 450 alo BMT
  - 347 dece sa hematološkim malignitetima
- GM > 1.5 u  $\geq 2$  uzastopna uzorka

	<u>Odrasli</u>	<u>Deca</u>
– Senzitivnost	100%	88.6%
– Specifičnost	89.9%	97.5%

- Lažno pozitivni
  - Odrasli 2.5%
  - Deca 10.1%

## *Herbrecht R et al. J Clin Oncol 2002*

- 797 epizoda (48 dece)
- Specifičnost
  - Odrasli 98.2% vs. deca 47.6%
- PPV
  - Odrasli alo SCT 42.9%, drugi 92%
  - deca 15.4%
- FUO pts lažno pozitivni
  - Odrasli 0.9% vs. deca 44%

## *Steinbach et al. Pediatr Infect Dis 2007*

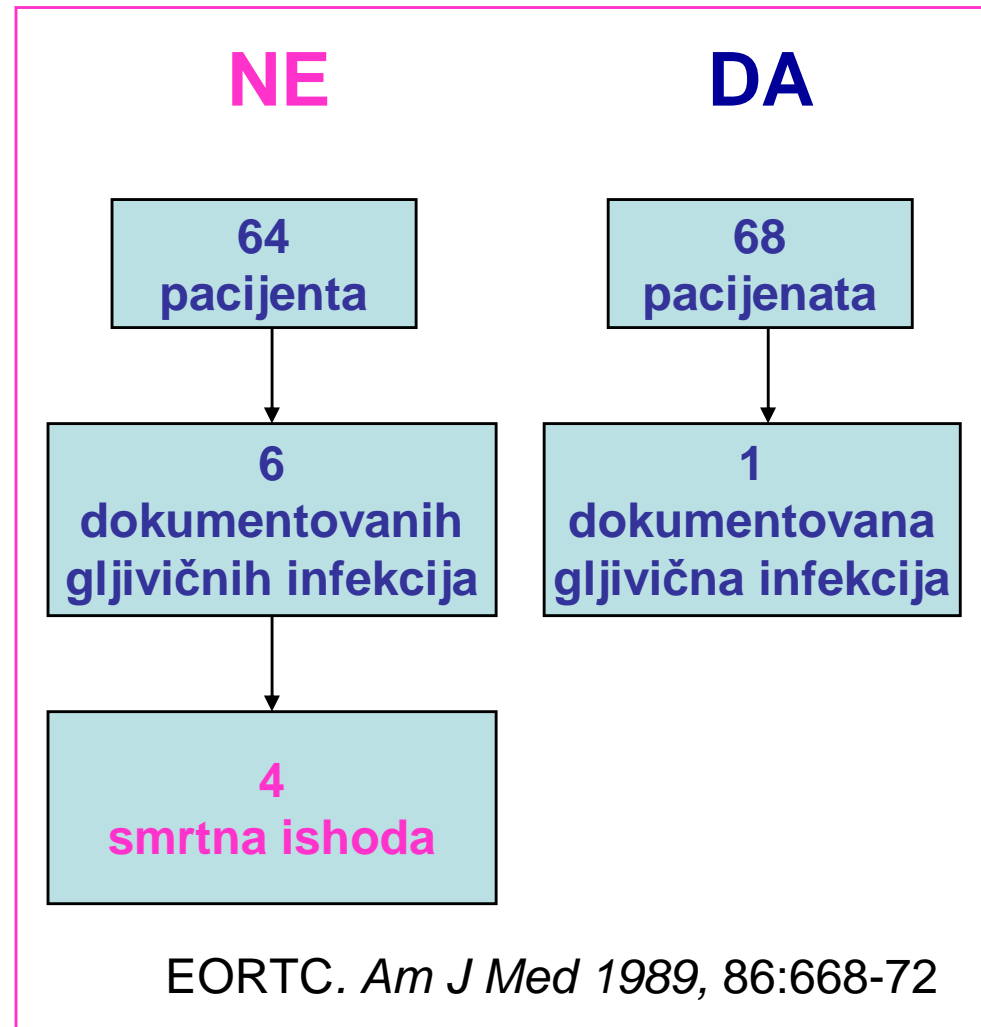
- 64 dece
- Specifičnost 97,5%



# Empirijska antigljivična terapija

Uvođenje antigljivične  
Th kod bolesnika koji  
su febrilni i pored  
primene antibiotika  
širokog spektra nakon  
4 dana

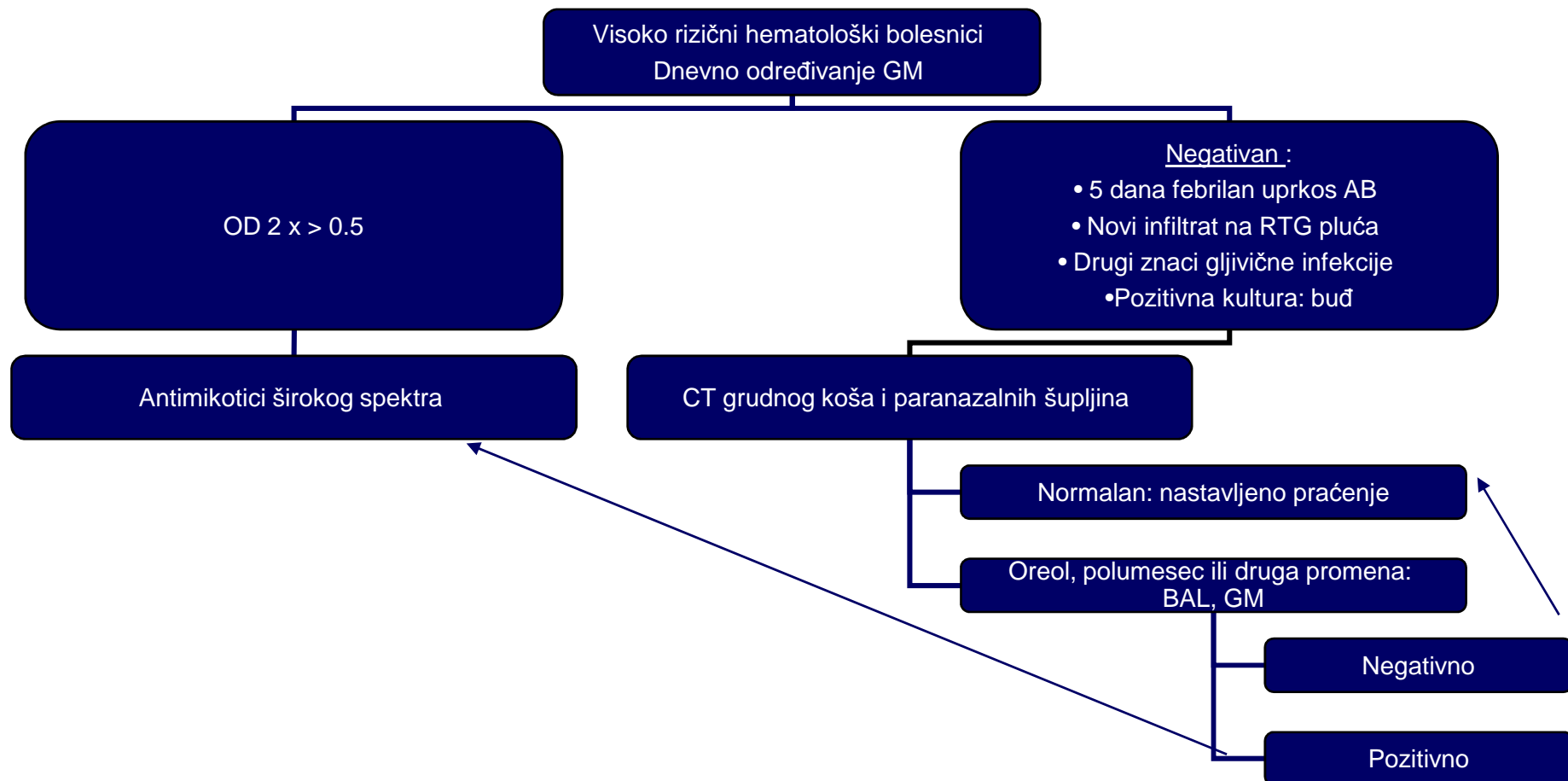
U NCI studijama  
antimikotici nakon  
7 dana



# GM AND HRCT BASED PREEMPTIVE ANTIFUNGAL THERAPY IN HIGH RISK NEUTROPENIC PATIENTS

*Maertens J et al. Clin Infect Dis 2005*

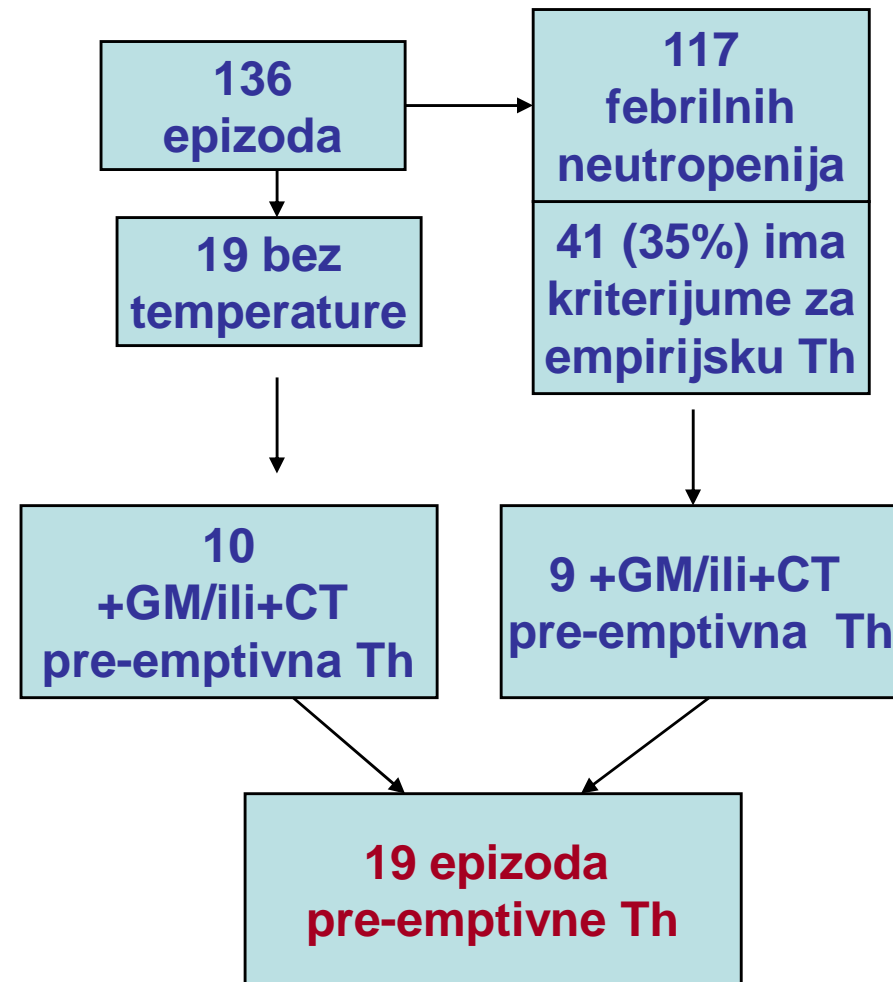
## Dizajn studije



# GM AND HRCT BASED PREEMPTIVE ANTIFUNGAL THERAPY IN HIGH RISK NEUTROPENIC PATIENTS

*Maertens J et al. Clin Infect Dis 2005*

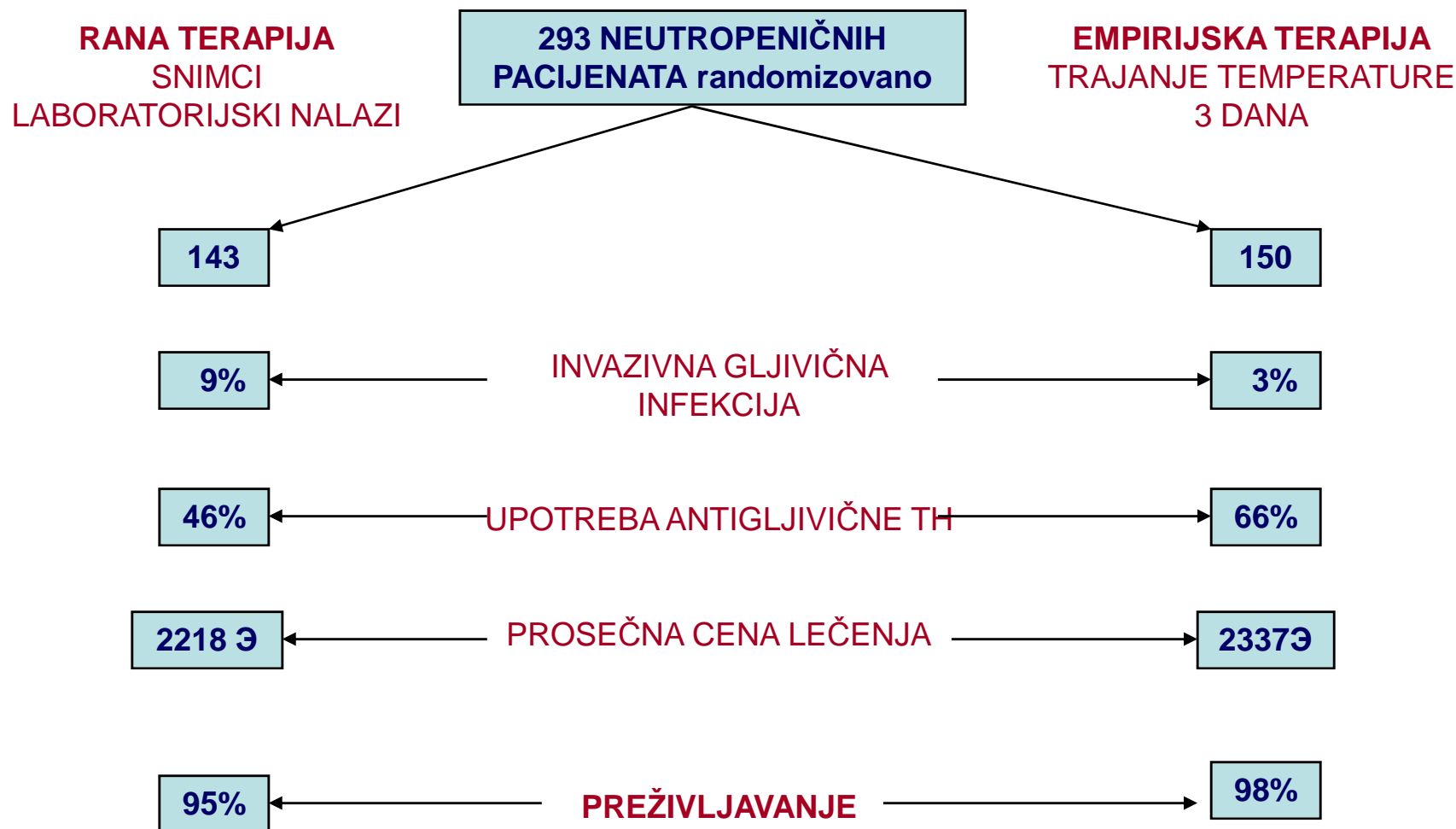
- ✓ Preemptivni pristup je redukovao za 78% broj pts lečenih anti-gljivičnom terapijom
- ✓ Terapija je uvedena u 10 bolesnika koji nisu ispunili uslove za empirijsku terapiju
- ✓ Nijedan seronegativan pacijent nije imao aspergilozu
- ✓ 1 bolesnik sa zigomikozom je promašen!



# Empirijska ili rana terapija?

## Prospektivna randomizovana studija

Cordonnier et al. Blood 2006; 108: abstr 2019



## Pre-emptivna > Empirijska

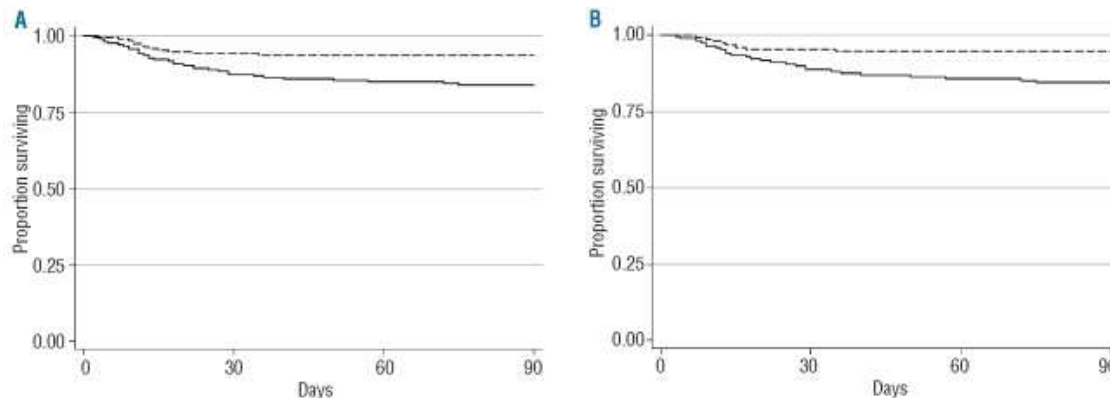
Pre-emptivnim pristupom štedi se 43% antigljivičnih lekova.

Preživljavanje IGI u neutropeničnih bolesnika iznosilo 63%

Pre-emptivni pristup se sastojao u GM i CT za bolesnike koji su ispunili kriterijume za ET

Girmenia et al. J Clin Oncol 2010

## Empirijska > Pre-emptivna



Kaplan-Majer krive preživljavanja 397 pacijenata - A i podgrupe od 321 bolesnika sa AML- B

Empirijska terapija (isprekidana linija) ima bolje preživljavanje nego pre-emptivna (puna linija)  $P=0.002$  u obe grupe

Pagano, et al. Haematologica 2011

# Analiza radova o preemptive

- Ključne reči: preemptive antifungal, Pubmed
- 137 radova na engleskom jeziku
  - 52 revijalnih
  - 76 smernice, prikazi slučajeva, pisma...
  - 9 radova sa rezultatima poređenja preemptive i empirijske terapije

- Tan BH, Low JG, Chlebicka NL, Kurup A, Cheah FK, Lin RT, Goh YT, Wong GC. Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. *Int J Infect Dis.* 2011.
- Leenders NH, Oosterheert JJ, Ekkelenkamp MB, De Lange DW, Hoepelman AI, Peters EJ. Candidemic complications in patients with intravascular catheters colonized with *Candida* species: an indication for preemptive antifungal therapy? *Int J Infect Dis.* 2011.
- Posteraro B, Sanguinetti M, Boccia S, De Feo E, La Sorda M, Tana M, Tirone C, Aurilia C, Vendettuoli V, Fadda G, Romagnoli C, Vento G. Early mannan detection in bronchoalveolar lavage fluid with preemptive treatment reduces the incidence of invasive *Candida* infections in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2010.
- Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Makuuchi M. Preemptive treatment of fungal infection based on plasma (1 → 3)beta-D-glucan levels after liver transplantation. *Infection.* 2007
- Tsuruta R, Mizuno H, Kaneko T, Oda Y, Kaneda K, Fujita M, Inoue T, Kasaoka S, Maekawa T. Preemptive therapy in nonneutropenic patients with *Candida* infection using the Japanese guidelines. *Ann Pharmacother.* 2007
- Garey KW, Neuhauser MM, Bearden DT, Cannon JP, Lewis RE, Gentry LO, Kontoyiannis DP. Evaluation of antifungals in the surgical intensive care unit: a multi-institutional study. *Mycoses.* 2006

# Empirijska terapija

- ET je neselektivna, nepotrebno izlaže bolesnike toksičnim dejstvima anti-gljivičnih agenasa, potencijalno dovodi do razvoja rezistencije, povećava ukupne troškove lečenja
- ET se propuštaju pacijenti sa IGI bez febrilnosti, npr. Zbog primene kortikosteroida
- Tokom ET u 2%–10% pacijenata se javlja IGI
- ET se umanjuje incidenca dokazane i verovatne IGI, ali ne i ukupni mortalitet IGI (metaanaliza: Golberg et al, Eur J Cancer, 2008)
- ET u dece ima nivo preporuke BII i to samo u visokorizičnih bolesnika, dok se u grupama sa nižim rizikom ne preporučuje (Gracchino et al, Pediatr Rep, 2011)

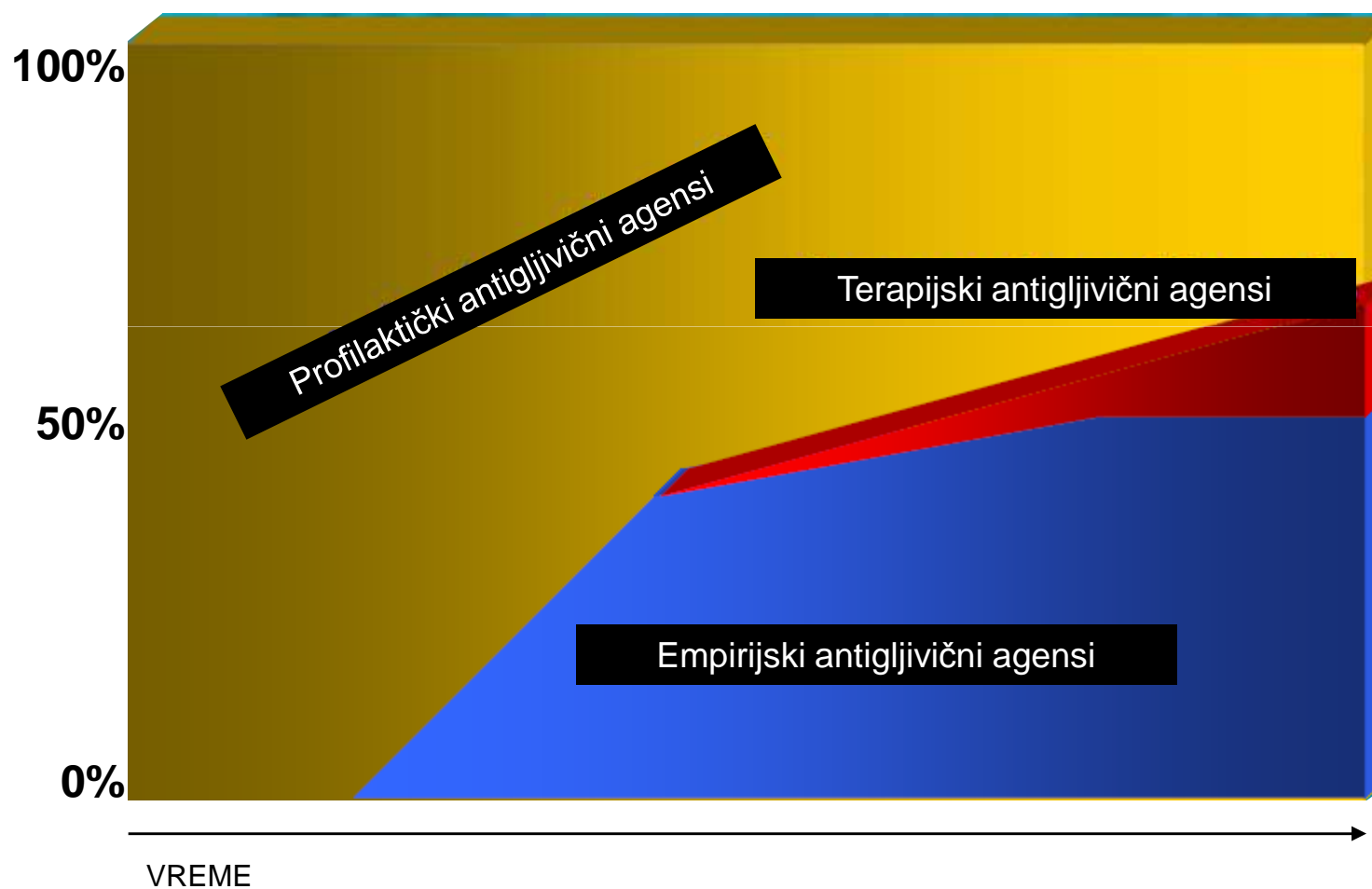


# Pre-emptivna terapija

- Nisu definisani parametri koje treba pratiti (uvesti i beta D glukan?, uloga PCR?)
- Nije definisana dinamika praćenja odabranih parametara (koliko puta nedeljno GM, CT?)
- Pre-emptivnom terapijom neke IGI se mogu propustiti
- Nisu jasno definisani kriterijumi za započinjanje anti-gljivične terapije
- Nije jasno da li se povećanje troškova zbog učestalih laboratorijskih i drugih analiza može prevazići uštedom u primeni anti-gljivičnih agenasa
- Problematična ako su pacijenti dobijali profilaksu infekcija plesnima

*Lehrenbecher and Groll. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011*  
*Maertens, Groll, Cordonnier, de la Cámara, Roilides, Marchetti O.*  
*J Antimicrob Chemother. 2011*

# Odnos terapijskih strategija primene antigljivičnih lekova - sada



Ben DePow, 2003

# Pre-emptivna terapija antigljivičnim lekovima - budućnost?

