



Terapija invazivnih gljivičnih infekcija – teorija i praksa



3. SIMPOZIJ

BOLJENJA

Beograd, 1-2. mart 2012.

Damir Nemet

Zavod za hematologiju

Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

RANA DIJAGNOZA

**USPJEH
TERAPIJE**

ODGOVARAJUĆA ANTIFUNGALNA TERAPIJA

**VRIJEME
TERAPIJE**

**IZBOR NAJDJELOTVORNIJEG I
NAJSIGURNIJEG LIJEKA**

**LOKALNA
EPIDEMIOLOGIJA**

**IZVOR INFEKCIJE
(lokalna situacija)**

RANA DIJAGNOZA

**IMUNI STATUS
DOMAĆINA!**

**USPJEH
TERAPIJE**

ODGOVARAJUĆA ANTIFUNGALNA TERAPIJA

**VRIJEME
TERAPIJE**

**IZBOR NAJDJELOTVORNIJEG I
NAJSIGURNIJEG LIJEKA**

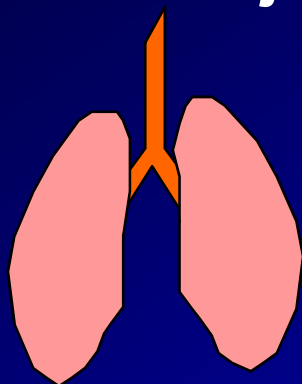
**ODGOVARAJUĆA DOZA
(resorbirana!)**

**OSJETLJIVOST/REZISTENCIJA
UZROČNIKA NA LIJEKOVE**

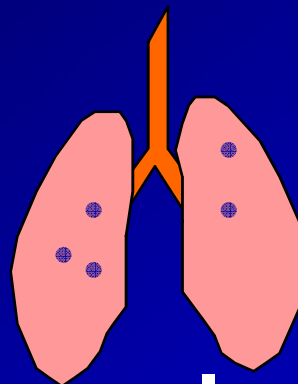
- Vrijeme terapije – empirijska, pre-emptivna
- Poznavanje lokalne epidemiologije
- Izvori infekcije (lokalna situacija)
- Izbor najdjelotvornijeg i najsigurnijeg lijeka
- Osjetljivost / rezistencija uzročnika na lijekove

Kada intervenirati?

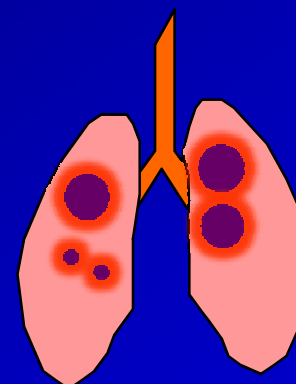
Prisutan rizik
infekcije



Infekcija



Bolest



nukleinske kiseline



galactomannan

beta-D-glucan

Empirijska

Profilaksa

Pre-emptivna

Potaknuta poz. dijagnostičkim testom

Specifična
terapija

Koje su razlike između ovih terapijskih pristupa?

- Značajno preklapanje, naročito između empirijske i preemtivne terapije (često samo par dana razlike)
 - npr. oko 40% bolesnika uključenih u klinička ispitivanja empirijske antifungalne terapije imaju plućni infiltrat (da li je to empirijska ili preemtivna terapija?)

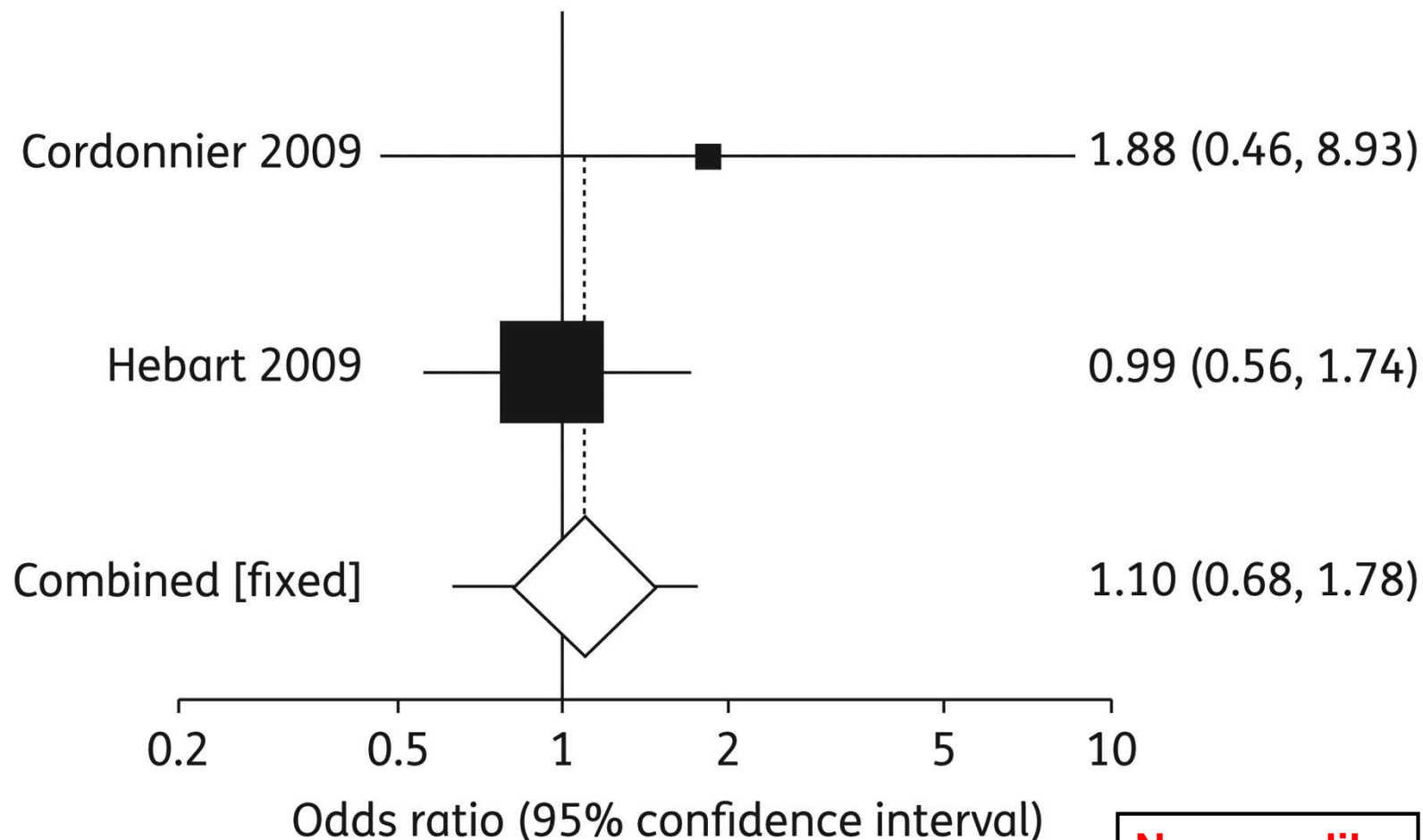
Faktori rizika za invazivne gljivične infekcije

Zavod za hematologiju KBC Rebro Zagreb (N=150) 1985-1990.

FAKTOR RIZIKA	Univariate	Multivariate
	ZNAČAJNOST p=	
Trajanje neutropenije	0,01	0,05
Broj dana u bolnici	0,001	0,04
Broj febrilnih epizoda - ≥2 vs 1	0,003	0,02
Trajanje antibiotske th.	0,001	0,01
Trajanje temperature	0,001	0,002
<u>Abnormalan nalaz rtg pluća</u>	<u>0,0001</u>	<u>0,001</u>

Smrtnost uz pre-emptivnu vs. empirijsku terapiju

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]



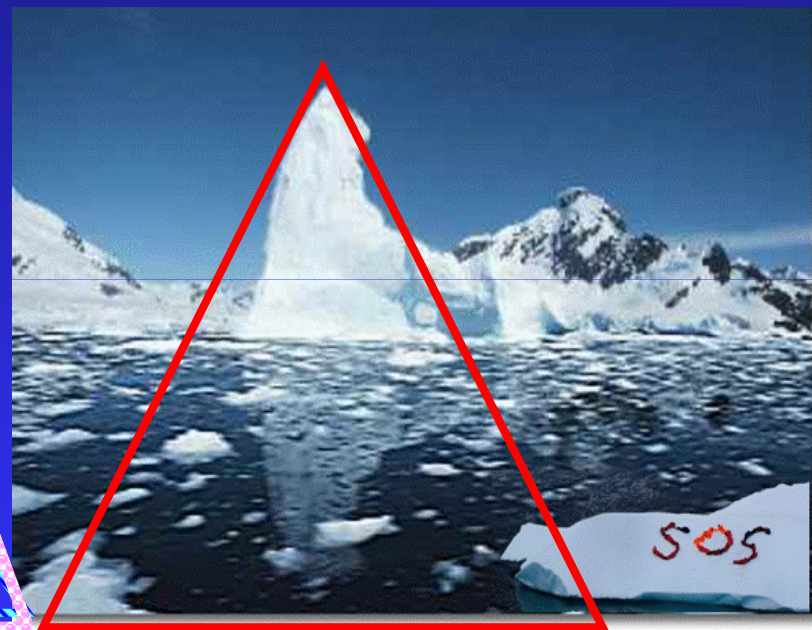
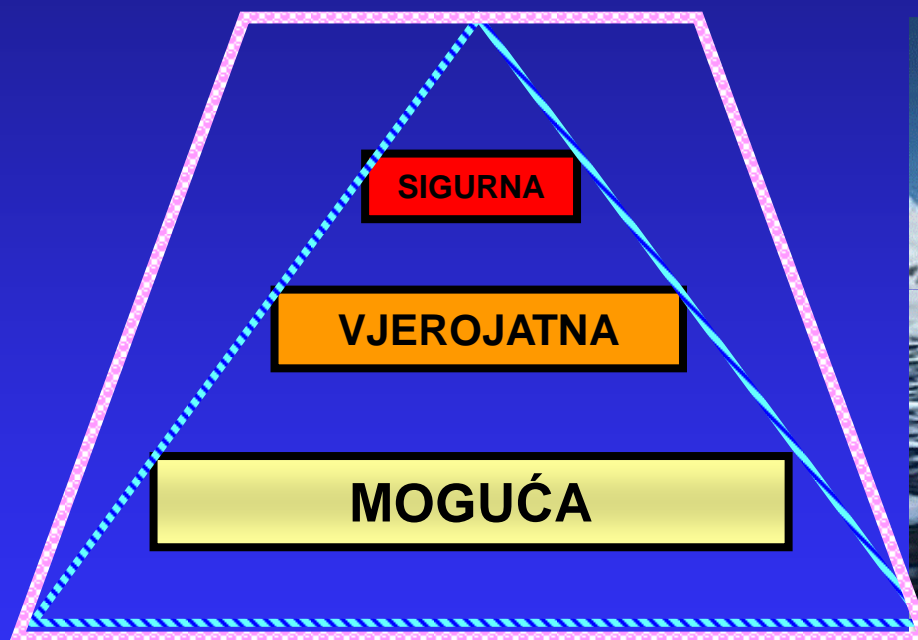
Nema razlike

Pre-emptivna antifungalna terapija (ECIL3)

- Pre-emptivna antifungalna strategija je “provediva”
 - Nema preporuka (stupanj dokaza/preporuka) za pre-emptivnu terapiju zbog nedostatka definiranih kriterija i varijabilnosti rezultata među studijama

PREEMPTIVNA TERAPIJA – izbjegava se nepotrebno liječenje, no povećan je rizik pojave IFI

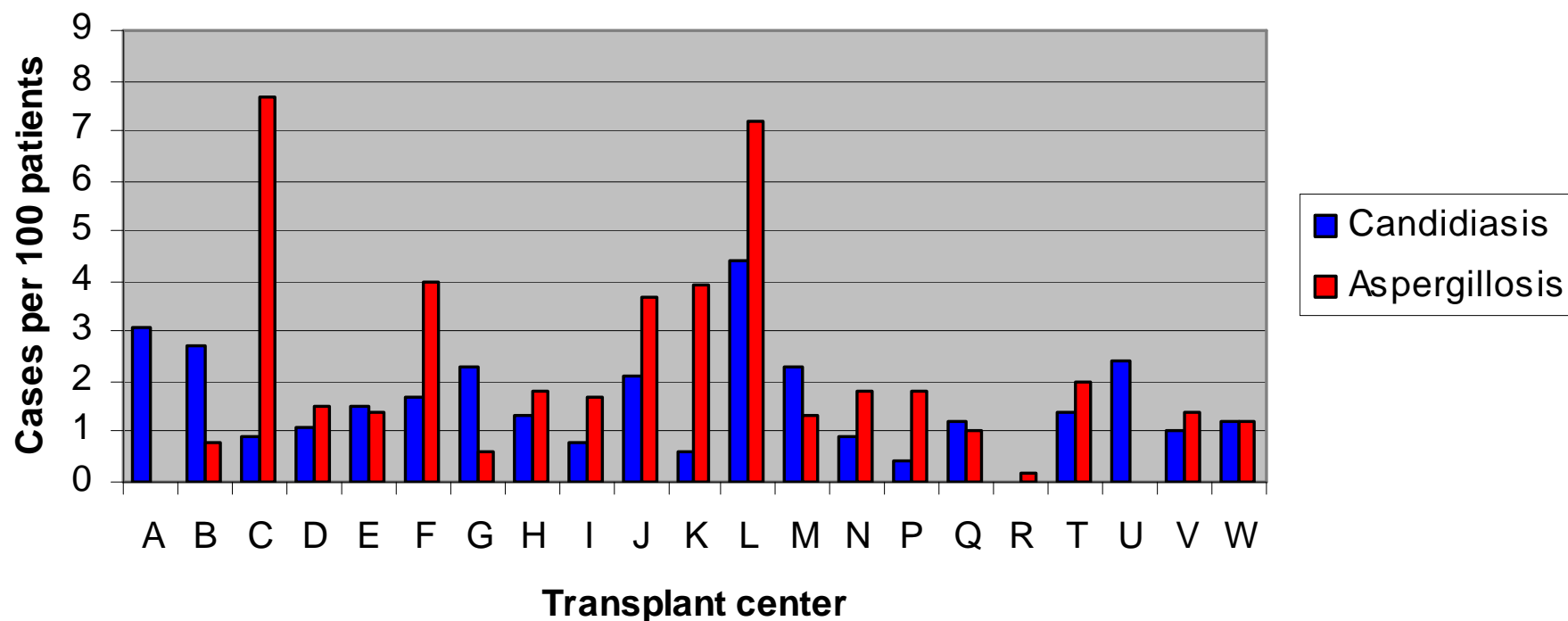
Dijagnoza ?




- Vrijeme terapije – empirijska, pre-emptivna
- **Poznavanje lokalne epidemiologije**
- Izvori infekcije (lokalna situacija)
- Izbor najdjelotvornijeg i najsigurnijeg lijeka
- Osjetljivost / rezistencija uzročnika na lijekove

Variabilnost rizika za IGI nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica

Kumulativna incidencija invazivnih gljivičnih infekcija nakon transplantacije matičnih stanica **prema centru**





Bolesnici, 15.5.1995. – 31.12.2000. (2004.)

ZAVOD ZA HEMATOLOGIJU
3.753 bolesnika

HOSPITALIZIRANI ZBOG HEMATOLOŠKE MALIGNE BOLESTI
1.919 bolesnika

IGI EORTC/MSG 2002.
197 10,3%

BEZ IGI EORTC/MSG 2002.
1.722 89,7%

Epizoda IGI 300

Invazivne gljivične infekcije N=197

Zavod za hematologiju, KBC Rebro

Bolesnici s invazivnim:

► kvascima : plijesnima (40 : 60)%

C.albicans : *Candida* spp. (38:62)%

Aspergillus : non-*Aspergillus* (91:9)%

Incidencija i smrtnost zbog IGI kod 197 bolesnika ZZH KBC Rebro Zagreb

Ukupno 1919	Bolesnika		Atributivna smrtnost	
IGI 197	Broj	%		60,4%
AML	79	40,1		58,2
ALL	38	19,3		65,8
NHL, HB	39	19,8		
KLL, MM	11	5,6		
KEMO (N=692)	76	11,0		65,8
TKS	98	20,4		56,1
alo (N=175)	47	26,9		68,1
auto (N=305)	51	16,7		45,1
Drugo	23	8,0		60,9
<u>Neutropenija</u>	187	87,3		60,5

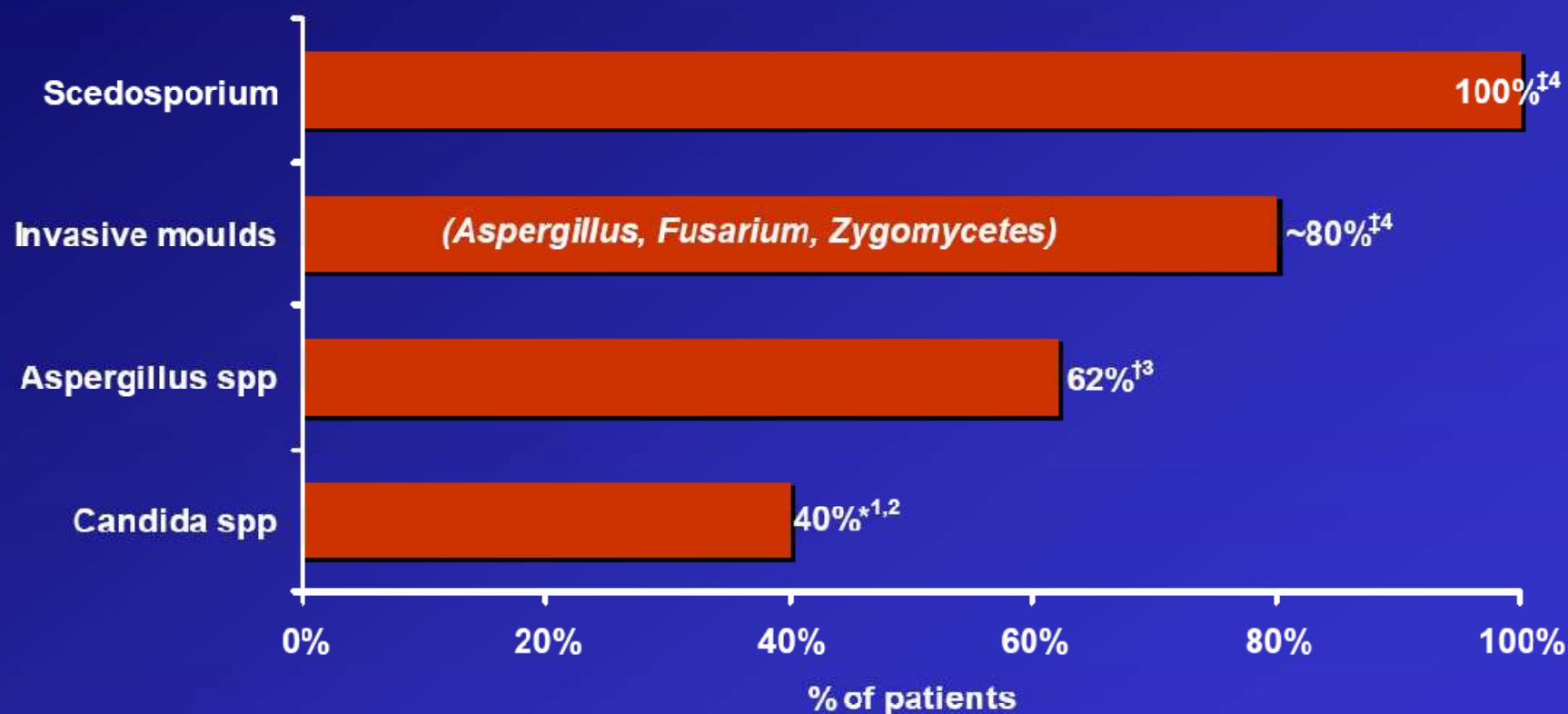
Dubina 0–100 x 10⁶ /L
Trajanje ≥29 dana

Tablice 12.-13, 15.

Atributivna smrtnost prema vrstama gljiva uzročnika IGI (ASP,CAND, MY) statistički neznačajna (χ^2 , MVA, P=ns).

M. Jandrić 2008.

Mortality Due to Invasive Mycoses



*Adults hospitalized in the US; †Hospitalized patients with IA ; ‡HSCT recipients.

1. Pappas PG, et al. *Clin Infect Dis*. 2003;37:634-643;

2. Wisplinghoff H, et al. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309-317;

3. Perfect J, et al. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1824-1833;

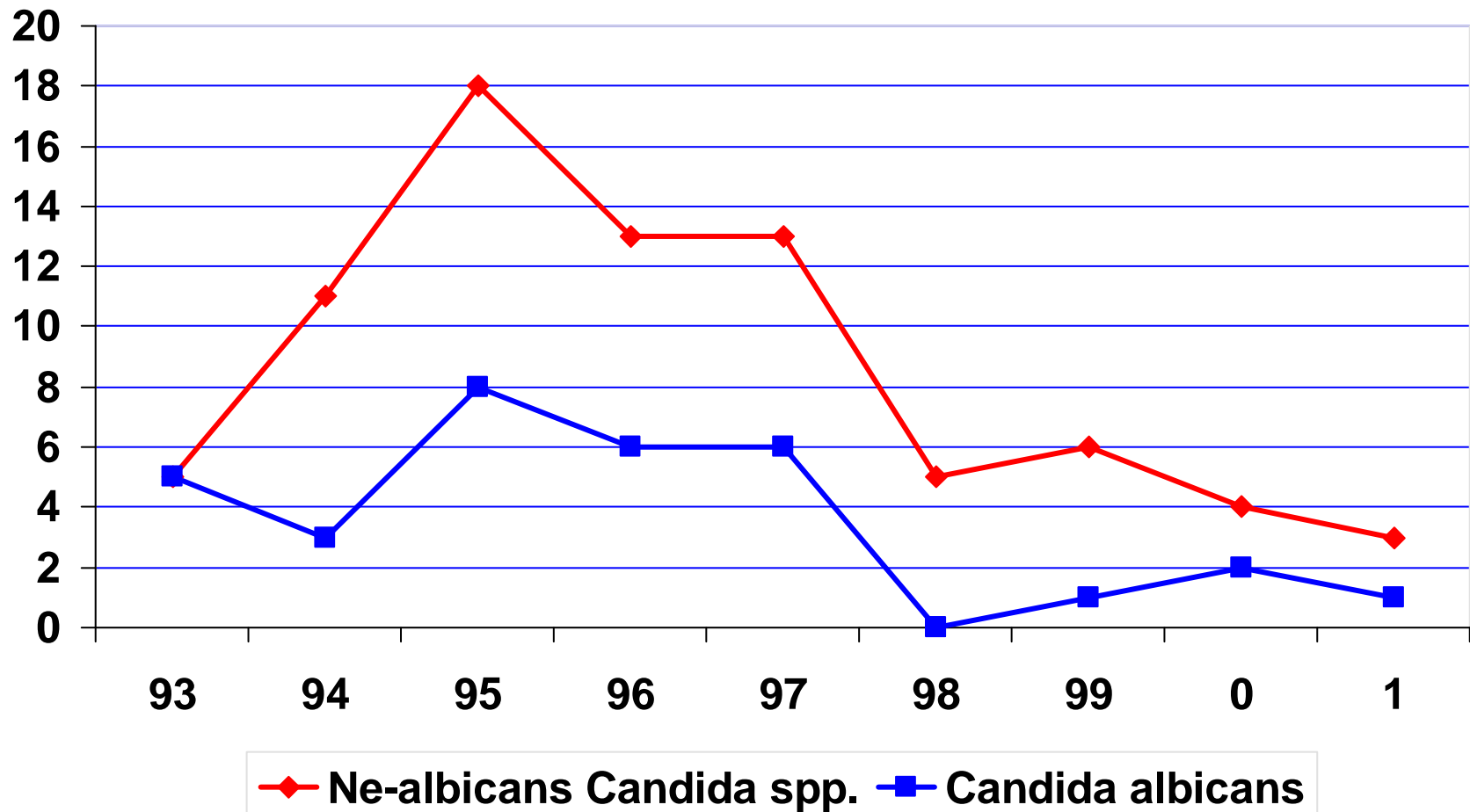
4. Marr KA, et al. *Clin Infect Dis*. 2002;34:909-917.

Epizode kandidemije 1993-2001.

Zavod za hematologiju, KBC Rebro Zagreb

N=110

Broj epizoda



Distribucija *Candida* spp. izoloranih iz krvi u bolesnika s hematološkim neoplazmama 1993-2001.

Division of Haematology, University Hospital Rebro

1993-2001.

• <i>N=110</i>	%
• <i>C.albicans</i>	31.4
• <i>C. parapsilosis</i>	18.6
• <i>C.krusei</i>	9.8
• <i>Trichosporon</i> spp.	8.8
• <i>C.guilliermondii</i>	6.9
• <i>C.glabrata</i>	5.9
• <i>C.tropicalis</i>	5.9
• <i>Cryptococcus neof.</i>	3.9
• Drugo	8

Smrtnost 53,7%

Distribucija Candida spp. izoliranih u hemokulturi u bolesnika s malignim bolestima

Viscoli et al. Clin Infect Dis, 28:1071,1999.

Broj (%) bolesnika	Solidni tumori (n=90)	Hematološke neoplazme (n=159)	Ukupno (n=249)
C. albicans	63 (70)	58 (36)	121 (49)
C. glabrata	4 (4)	20 (13)	24 (10)
C. tropicalis	6 (7)	22 (14)	28 (11)
C. parapsilosis	8 (9)	20 (13)	28 (11)
C. crusei	2 (2)	20 (13)	22 (9)
Druge C. species	7 (8)	19 (12)	26 (10)

Prospektivno praćenje fungemija u bolesnika s malignim hematološkim bolestima 2006-2008.

Zavod za hematologiju KBC Zagreb

- Ukupni broj liječenih bolesnika 1094
- Broj fungemija (%) 15 (1,37)

- AML 8 269 2,97 %
- NHL 3 405 0,74 %
- MM 2 178 1,12 %
- ALL 2 167 1,19 %

Distribucija *Candida* spp. izoloranih iz krvi u bolesnika s hematološkim neoplazmama 1993-2001 i 2006-2008.

Division of Haematology, University Hospital Rebro

1993-2001.

• <i>N</i> =110	%
• <i>C.albicans</i>	31.4
• <i>C. parapsilosis</i>	18.6
• <i>C.krusei</i>	9.8
• <i>Trichosporon</i> spp.	8.8
• <i>C.guilliermondii</i>	6.9
• <i>C.glabrata</i>	5.9
• <i>C.tropicalis</i>	5.9
• <i>Cryptococcus neoformans</i>	3.9
• Drugo	8

2006-2008.

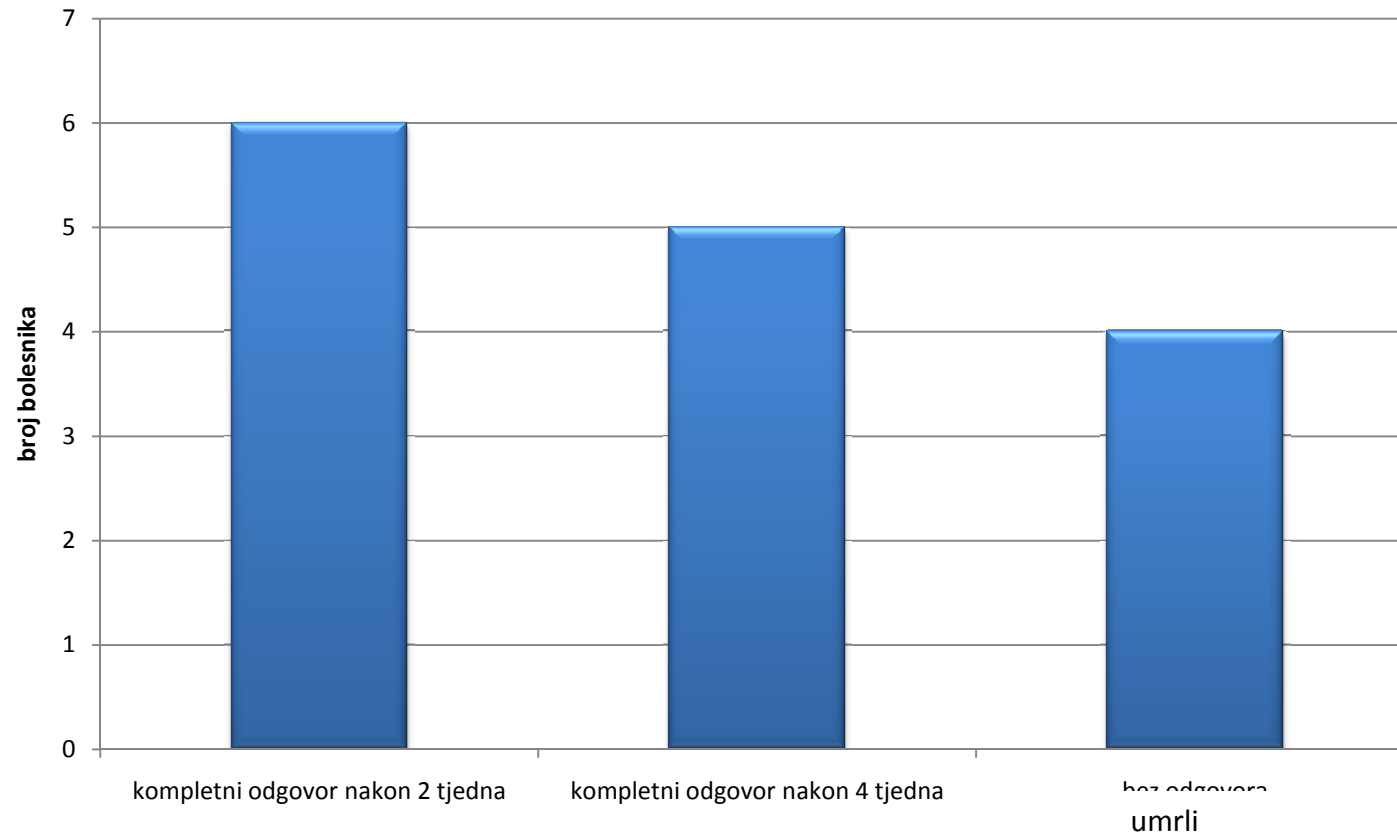
• <i>N</i> =15	%
• <i>C. krusei</i>	26,7
• <i>C. parapsilosis</i>	20,0
• <i>C. tropicalis</i>	13,3
• <i>C. dubliniensis</i>	6,7
• <i>C. glabrata</i>	6,7
• <i>Trichosporon</i> sp.	6,7
• <i>Geotrichum capit.</i>	6,7
• <i>Geotrichum clav.</i>	6,7
• <i>Paecilomyces</i> sp.	6,7

Smrtnost 53,7%

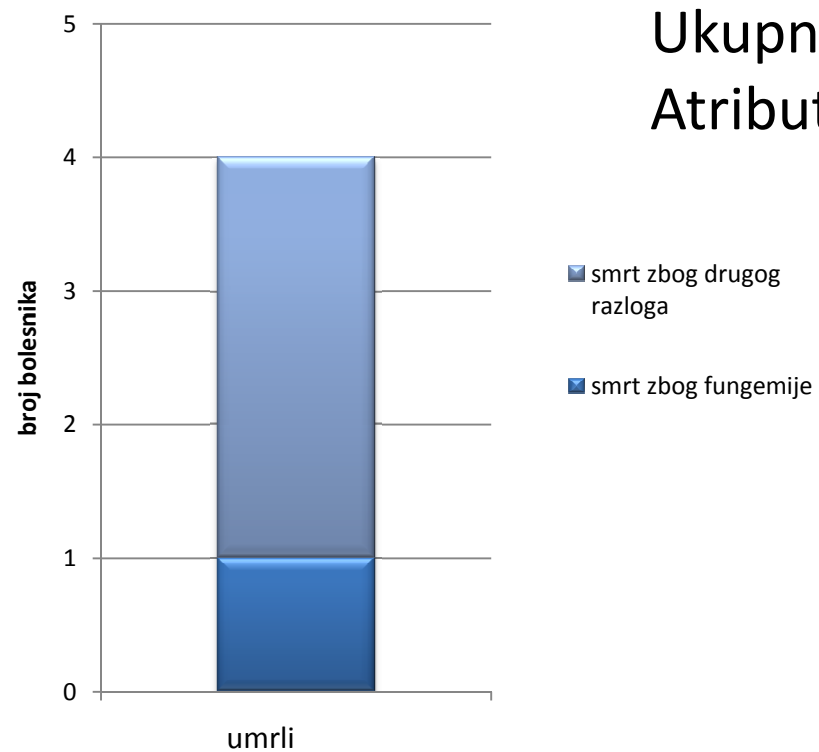
Terapija fungemija ZZH 2006-2008.

Početna empirijska terapija febriliteta		Ciljana terapija nakon identifikacije uzročnika	
Amphotericin B	8	Kaspofungin	10
Kaspofungin	7	Amphotericin B	1
		Vorikonazol	3
		Kombinirana terapija (ampho+vori, ampho+kaspo, kaspo+vori)	4

Klinički odgovor na terapiju



UZROK SMRTI



Ukupna smrtnost 27%
Atributivna smrtnost 7%

-
- Vrijeme terapije – empirijska, pre-emptivna
 - Poznavanje lokalne epidemiologije
 - Izvori infekcije (lokalna situacija)
 - Izbor najdjelotvornijeg i najsigurnijeg lijeka
 - Osjetljivost / rezistencija uzročnika na lijekove

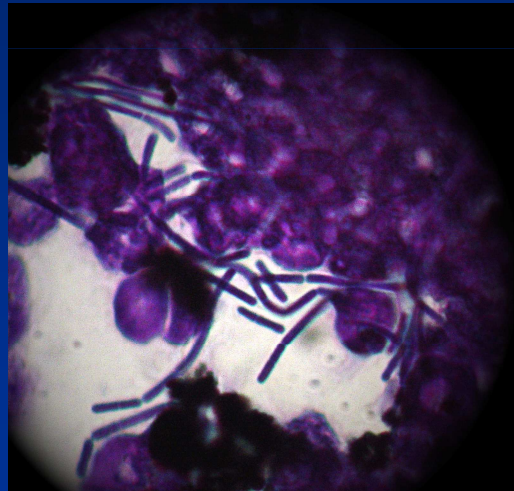
MINIEPIDEMIJA TRICHOSPORON MUCOIDES

**Zavod za hematologiju
Klinički bolnički centar Zagreb**

- **BOLESNICI**

- **5 bolesnika s AML, intenzivna kemoterapija**

- pozitivne hemokulture u razdoblju od 12.6. do 15.10.2005. - **Trichosporon mucoides**



CT snimka lijevo - plućni infiltrat uz pleuralni izljev tijekom sepse uzrokovane kvascem **Trichosporon mucoides** u neutropeničnog bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom.



promjene u jetri i slezeni
i kožne promjene



TERAPIJA I ISHOD LIJEČENJA:

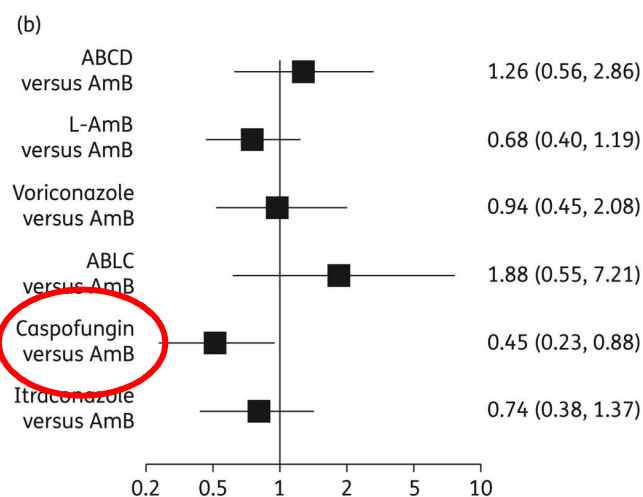
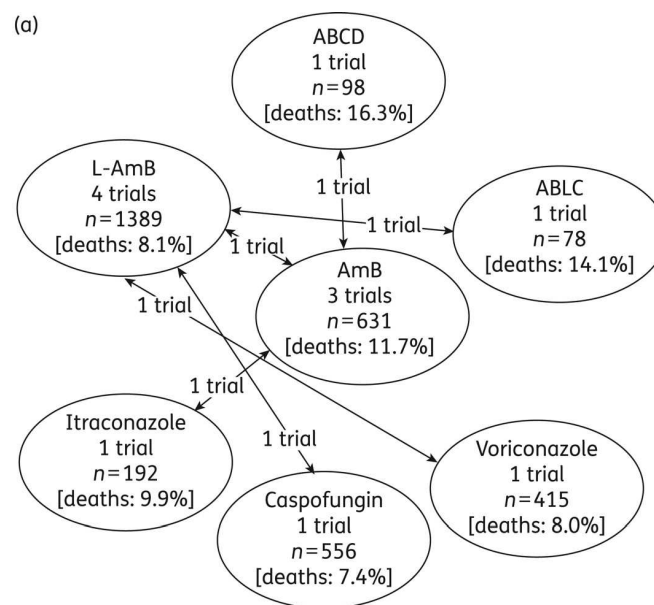
- empirijska terapija - Amphotericin B - nije postignut odgovor
- u jedne bolesnice amphotericin B + kaspofungin – bez efekta
- nakon identifikacije uzročnika - **VORIKONAZOL** 6 mg/kg x2, zatim 4mg/kg 2 x dnevno
- u bolesnika s promjenama parenhimatoznih organa – po otpustu vorikonazol p.o. u dozi od 200mg 2x dnevno
- **Svi bolesnici preživjeli infekciju**, neki kasnije umrli zbog osnovne bolesti bez znakova gljivične infekcije

EPIDEMIOLOŠKA OBRADA

- **Trichosporon mucoides dokazan u velikom broju samo u umivaonicima unutar kabina**
- **(u isto vrije u blizini građevinski radovi)**
- **odjeli zatvoreni, temeljito očišćeni, oličeni**
- **određeno novo dezinfekcijsko sredstvo i pojačani, režim dezinfekcije umivaonika i filtracije vode**
- **od tada do danas bez novih slučajeva infekcije Trichosporon mucoides**

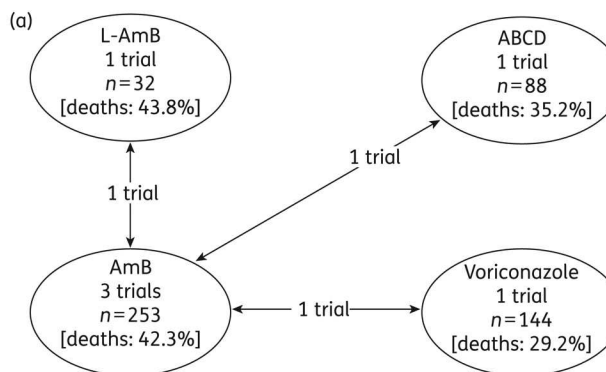
- Vrijeme terapije – empirijska, pre-emptivna
- Poznavanje lokalne epidemiologije
- Izvori infekcije (lokalna situacija)
- **Izbor najdjelotvornijeg i najsigurnijeg lijeka**
- Osjetljivost / rezistencija uzročnika na lijekove

Kliničke studije empirijske terapije – utjecaj na preživljenje

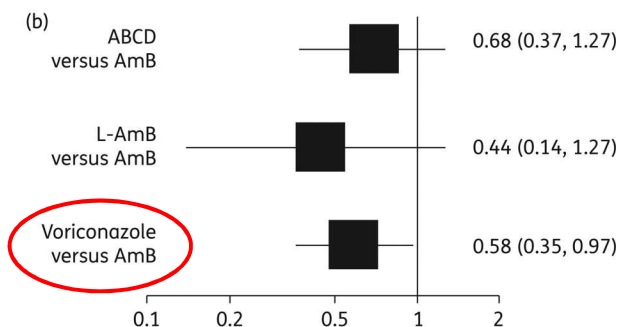


>1 – prednost AMB

Studije specifične antifungalne terapije (Aspergiloza) – preživljenje i ukupni odgovor

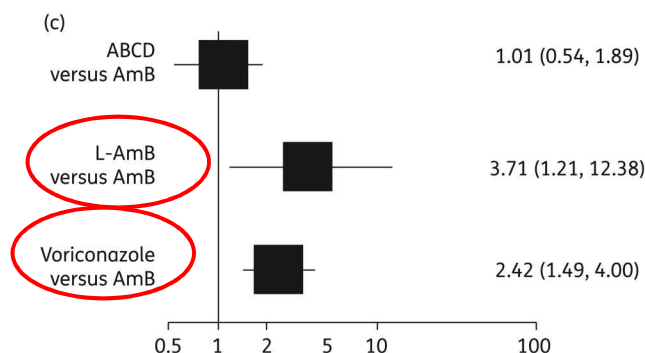


Preživljenje



>1 prednost Ampho B

Odgovor na terapiju



<1 prednost Ampho B

Kliničko iskustvo s Caspofunginom u bolesnika sa mogućom i vjerojatnom gljivičnom infekcijom

Zavod za hematologiju KBC Rebro Zagreb

Broj bolesnika	148
Dijagnoza	
AML, MDS-t, KML-t	76
MM	23
ALL	19
Limfomi	16
Drugo (AA, KML, solidni tm)	14
Liječenje	
auto TKS	52
all TKS	39
intenzivna kemoth.	55
druga imunosupresivna th.	2
Neutropenični $<0,5 \times 10^9/L$	145
Trajanje neutropenije	25 (3-101)

Antifungalna terapija – većinom kao empirijska (ili pre-emptivna – plućni infiltrat?):

• Plućni infiltrat (CT ili Rtg)	88
• Empirijska zbog trajne temperature	35
• Mikrobiološki dokumantirana IGI	10
• Suspektna IGI na CT abdomena	5
• Sekundarna profilaksa	5
• Sinuitis, drugo	5

Trajanje terapije kaspofunginom:

Medijan	14 dana (2 - 42)
≤ 14 dana	42% bolesnika
> 14 dana	58% bolesnika

REZULTATI LIJEČENJA

Kontrolni nalazi RTG/CT pluća:

- poboljšanje nalaza (regresija infiltrata) 54%
- nestanak infiltrata 21%
- progresija nalaza 25%

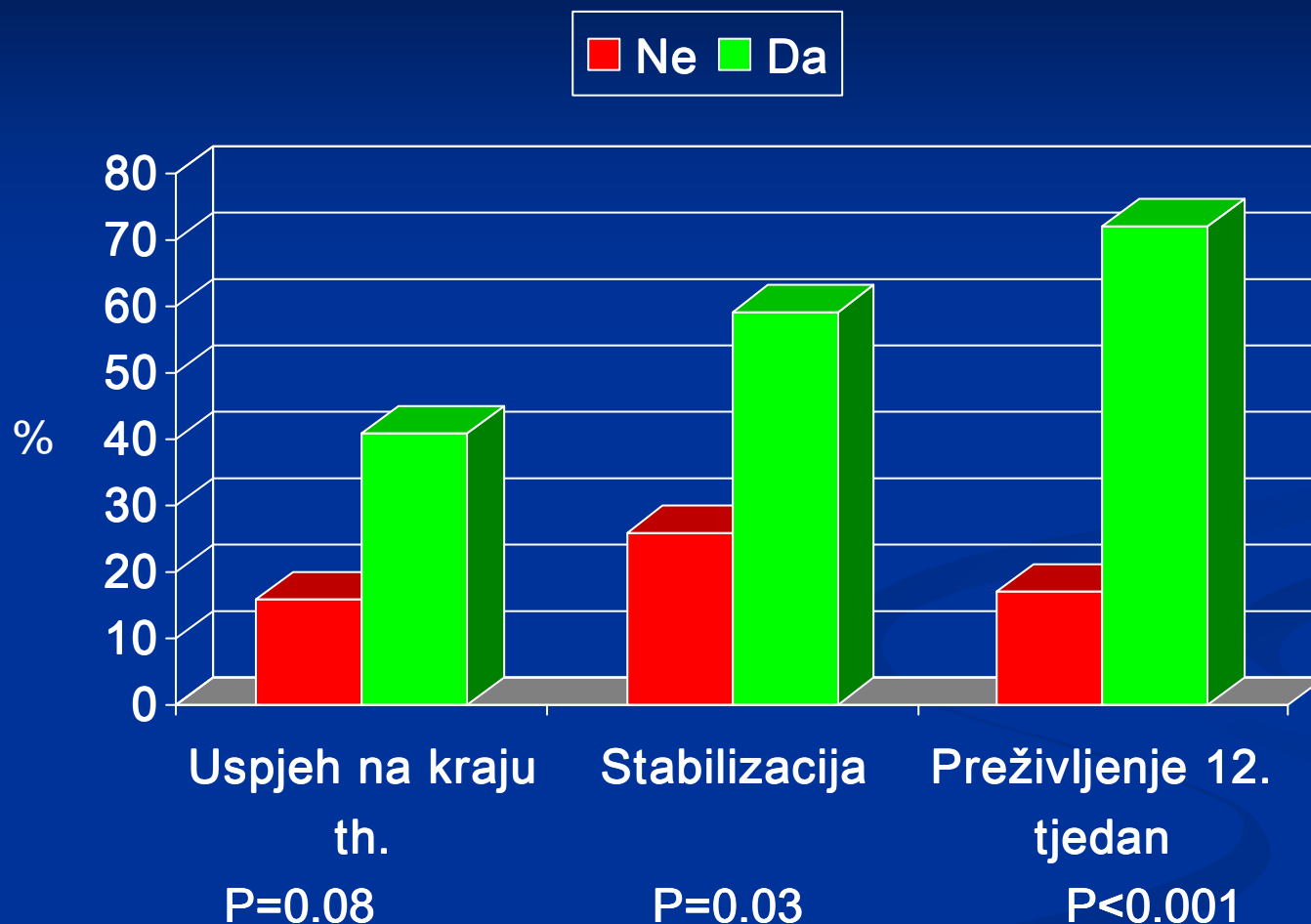
Ishod liječenja:

- poboljšanje/preživjeli 68%
- umrli 32%

▪ Ishod liječenja bolesnika bez oporavka neutrofila:

- Preživjeli 34%
- Umrli 66%

Ishod liječenja ovisno o oporavku neutrofila



Multicenter, open, phase II study to estimate the activity and safety of **caspofungin** as first-line therapy of probable and proven invasive aspergillosis in patients with hematological malignances or recipients of autologous HSCT

Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, Baila L, Doyen C, Gallamini A, Giagounidis A, Marchetti O, Martino R, Meert L, Paesmans M, Shivaprakash M, Ullmann AJ and Maertens J for the Infectious Disease Group of the EORTC

Amphocil u bolesnika sa vjerojatnom i dokazanom invazivnom gljivičnom infekcijom

Zavod za hematologiju, KBC Rebro Ragreb

N=78

ISHOD LIJEČENJA

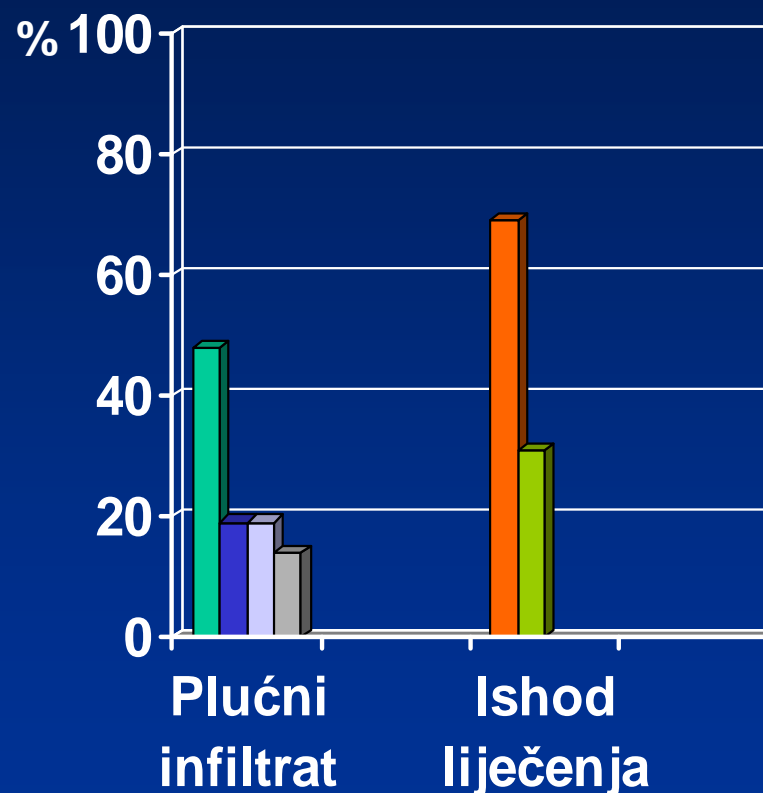
Plućni infiltrat na CT/Rtg:

- Kompletni odgovor/poboljšanje 48%
- Stabilna bolest 19%
- Progresija 19%
- Rana smrt 14%

Ishod liječenja:

- Ukupno preživljenje (hematološki oporavljeni) 69%
- Umrli 31%
- Drugi antifungici (nuspojave) 3%

- **Važnost oporavka neutrofila i GVHD**



- Najbolji način poboljšanja djelotvornosti antifungalne terapije je poboljšati imuni status bolesnika

- Vrijeme terapije – empirijska, pre-emptivna
- Poznavanje lokalne epidemiologije
- Izvori infekcije (lokalna situacija)
- Izbor najdjelotvornijeg i najsigurnijeg lijeka
- **Osjetljivost / rezistencija uzročnika na lijekove**

Bolesnik sa sindromom gljivične sepse i plućnim infiltratima

54-godišnji muškarac
Refraktorna akutna mijeloična leukemija

- 30 dana trajanja neutropenije, trenutni broj neutrofila: 0
- Prethodno dvije epizode bakterijske sepse:
 - *Enterococcus faecium* liječen vankomicinom
 - Vankomicin rezistentni *Enterococcus* (VRE) liječen linezolidom
- **Novi febrilitet + plućni infiltrat - započeta empirijska terapija lipidnim preparatom Ampho B: Amphocil 4 mg/kg**

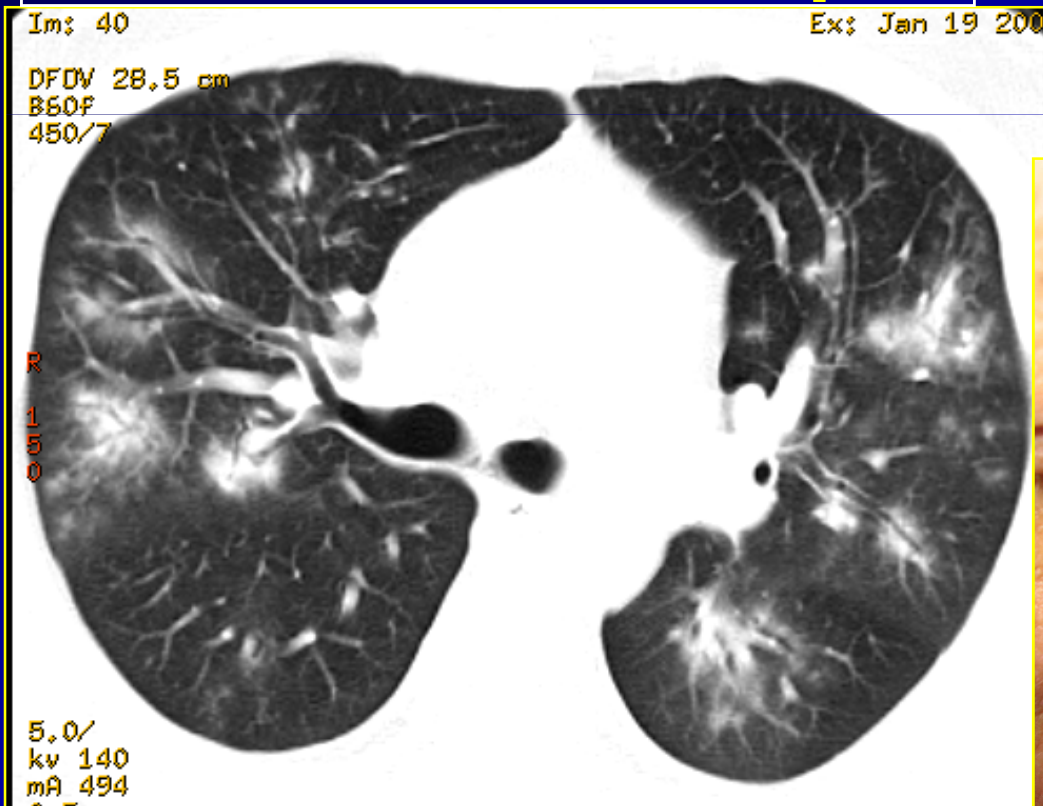
- Pogoršanje - obostrani plućni infiltrati, pretežno periferno smješteni, nodalni ... “halo” znak?
- Vorikonazol 6, zatim 4 mg/ kg i.v. dodan uz terapiju Amphocilom

• Galaktomanan antigen neg.

- U hemokulturama opetovano dokazan **Fusarium sp.**

Kožne promjene: multiple papularne i nodularne lezije s centralnom nekrozom

Biopsija kožnih lezija
Fusarium sp.



Bolesnik i dalje febrilan, prima terapiju Amphocilom i vorikonazolom, hemokulture otkrivaju i dalje prisutnost Fusarium sp. ...

Testovi osjetljivosti

2. ■ *Ampho B* +++
■ Vorikonazol –
■ Drugo -

Nekoliko dana kasnije

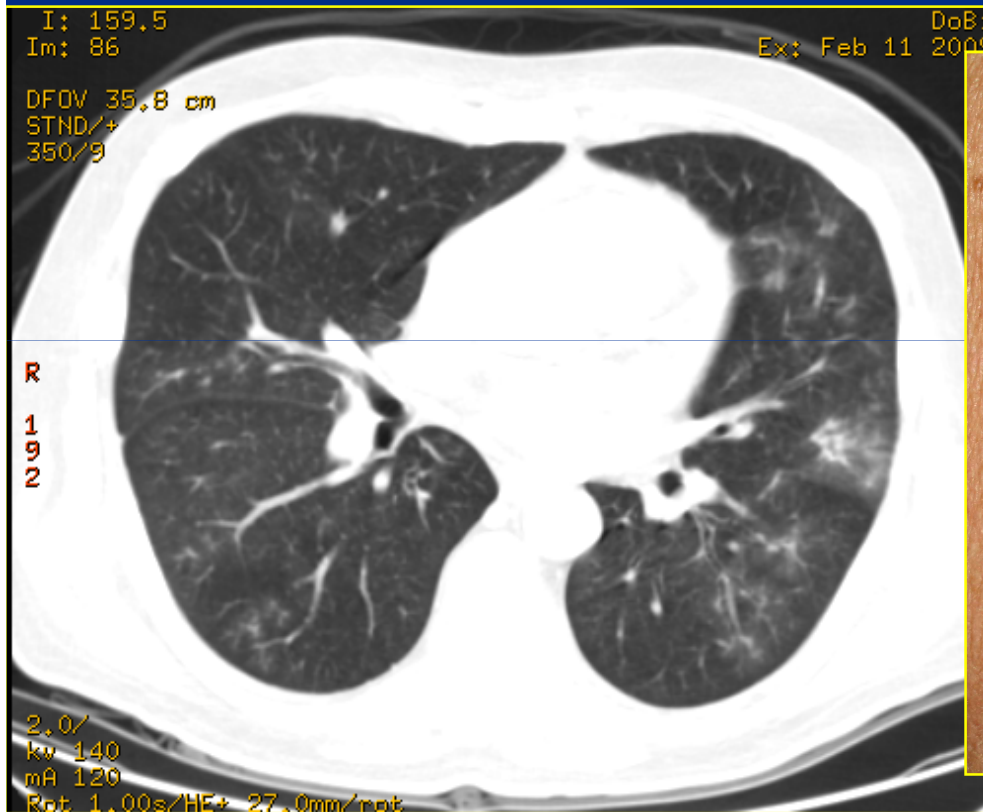
3. ■ *Ampho B* -
■ Vorikonazol –
■ Drugo -

1. ■ *Ampho B* +++
■ Vorikonazol ++
■ Drugo -

Ali... Nakon nekoliko dana

- Hemokulture opetovano negativne
- Smanjenje temperature
- Oporavak broja neutrofila ...

- **CT pluća 3:** ...regresija plućnih infiltrata, bez destrukcije
- povlačenje kožnih promjena



Bolesnik se oporavio, postignuta je kompletna remisija AML, dva tjedna kasnije otpušten iz bolnice

Testiranje osjetljivosti

- Da li je testiranje osjetljivosti gljiva jednako dobro kao testiranje osjetljivosti bakterija?
 - Fluconazol i *Candida*
 - Drugo?
- MIC
 - Pravilo 90-60
 - Osjetljivi izolat? 90% odgovora
 - Rezistentni izolat: 60% odgovora
 - Klinika
 - Neki se oporave *unatoč* “*nedjelotvornoj*” terapiji
 - Neki se neće oporaviti s *bilo kojom* terapijom

Faktori odgovorni za rezistenciju: klinička vs mikrobiološka rezistencija

■ **DOMAĆIN**

Netočna dijagnoza

Imuni status

Mjesto infekcije

Težina infekcije

Kateteri i drugo

Nepodnošenje terapije

Osnovna bolest

■ **GLJIVA**

Početni MIC

Stanični tip: kvasci/hife..

Stabilnost genoma

Prethodna th. antifungicima

■ **LIJEK**

Fungistatski

Doziranje

Koncentracija lijeka

Farmakokinetika

Interakcije lijekova

Što bi mogla biti najbolja terapijska strategija?

Na epidemiologiji temeljeni pristup (što očekujemo?)

+

Identificirani faktori rizika (kod koga to očekujemo?):

- Produžena neutropenija (>2 tjedna)
- Teško oštećenje GI sustava (TBI, intenzivna kemoterapija, starija dob)
- Kolonizacija gljivama >1 mjesta
- Prethodna epizoda invazivne gljivične infekcije
- Bez profilakse
- Bez zaštitne okoline
- Lokalna epidemiologija (građevinski radovi)
- Akutni ili kronični GVHD
- Kortikosteroidi
- Imunosupresivna terapija
- Reaktivacija CMV

IZBOR STRATEGIJE

OPTIMALNA DIJAGNOSTIČKA OPREMA

Brzi pristup CT snimanju
Dobro opremljen laboratorij

VELIKO ISKUSTVO

Specijalisti na odjelu
Česta i velika populacija bolesnika s rizikom



PREEMPTIVNI PRISTUP

**OGRANIČENE DIJAGNOSTIČKE
MOGUĆNOSTI**

OGRANIČENO ISKUSTVO



EMPIRIJSKI PRISTUP

**The essence of wisdom is the
ability to make the right
decision on the basis of
inadequate evidence**

Alan Gregg

**KBC Zagreb – Caspofungin
najveća pojedinačna stavka
u troškovima za lijekove
(+ostali –
Amphocil, Vorico, Posakon
azol)**



Nacionalne smjernice – struka, Ministarstvo, Fond

