



TERAPIJSKI ALGORITMI INVAZIVNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA KOD HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA

Doc. dr Ana Vidović

Klinika za hematologiju, KCS

Važna pitanja

- Dijagnostika invazivnih gljivičnih infekcija
- Terapija: profilaksa, empirijska, preemptivna, direktna (kauzalna)..
- Terapijski algoritmi
- Ostala pitanja
 - Bioraspoloživost antimikotika
 - Toksičnost antimikotika
 - Odsustvo iv ili per os formulacija antimikotika
 - Interakcija antimikotika sa drugim lekovima
 - Razvoj rezistencija na pojedine antimikotike
 - Ponavljane gljivične infekcije

Mortalitet kod gljivičnih infekcija

Aspergillus: 32- 87%

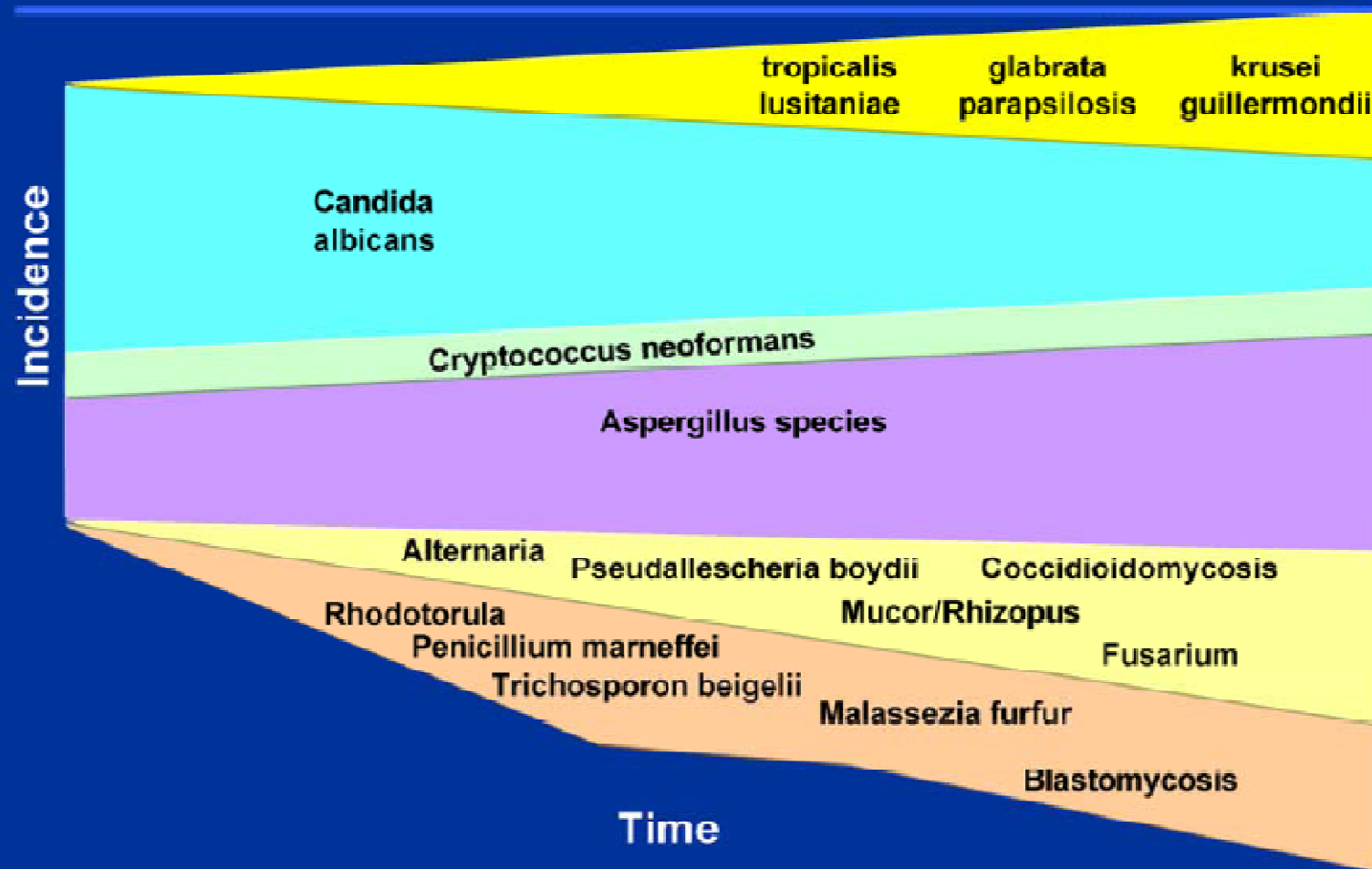
Candida: 10-49%

Fusarium: 70- 87%

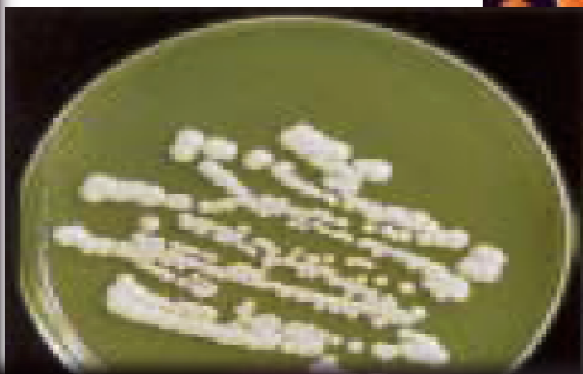
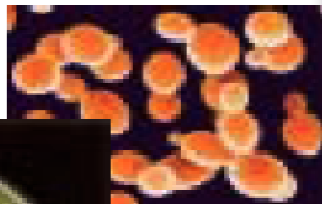
Zygomycete: 44- 91%



'New' Arrivals in the Fungal Assortment

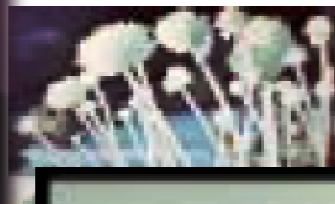


KVASNICE



Candida

PLESNI



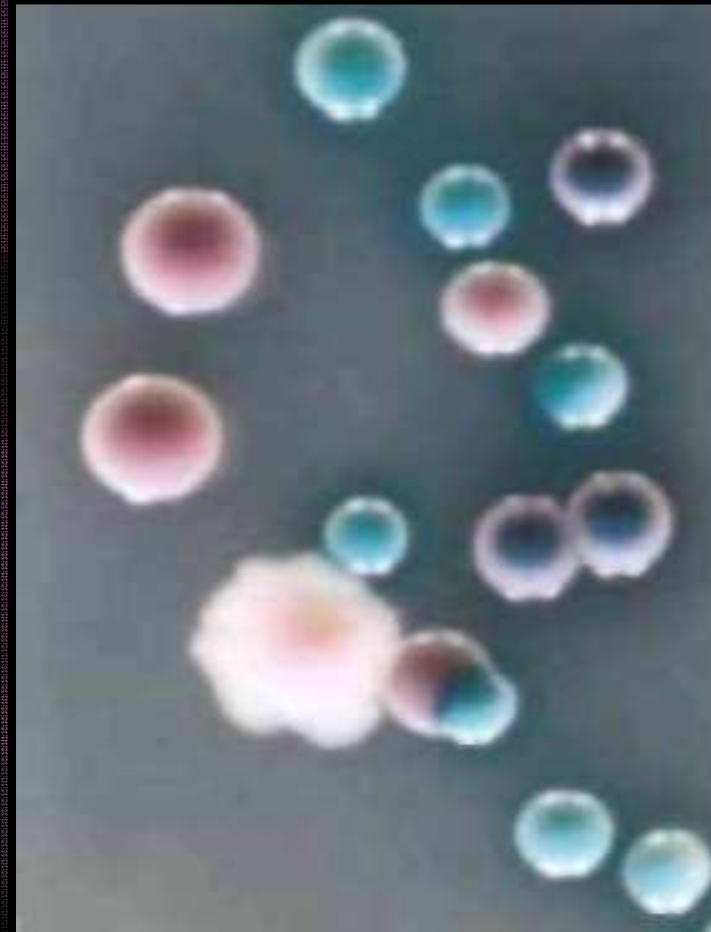
Aspergillus

Candida sepsa

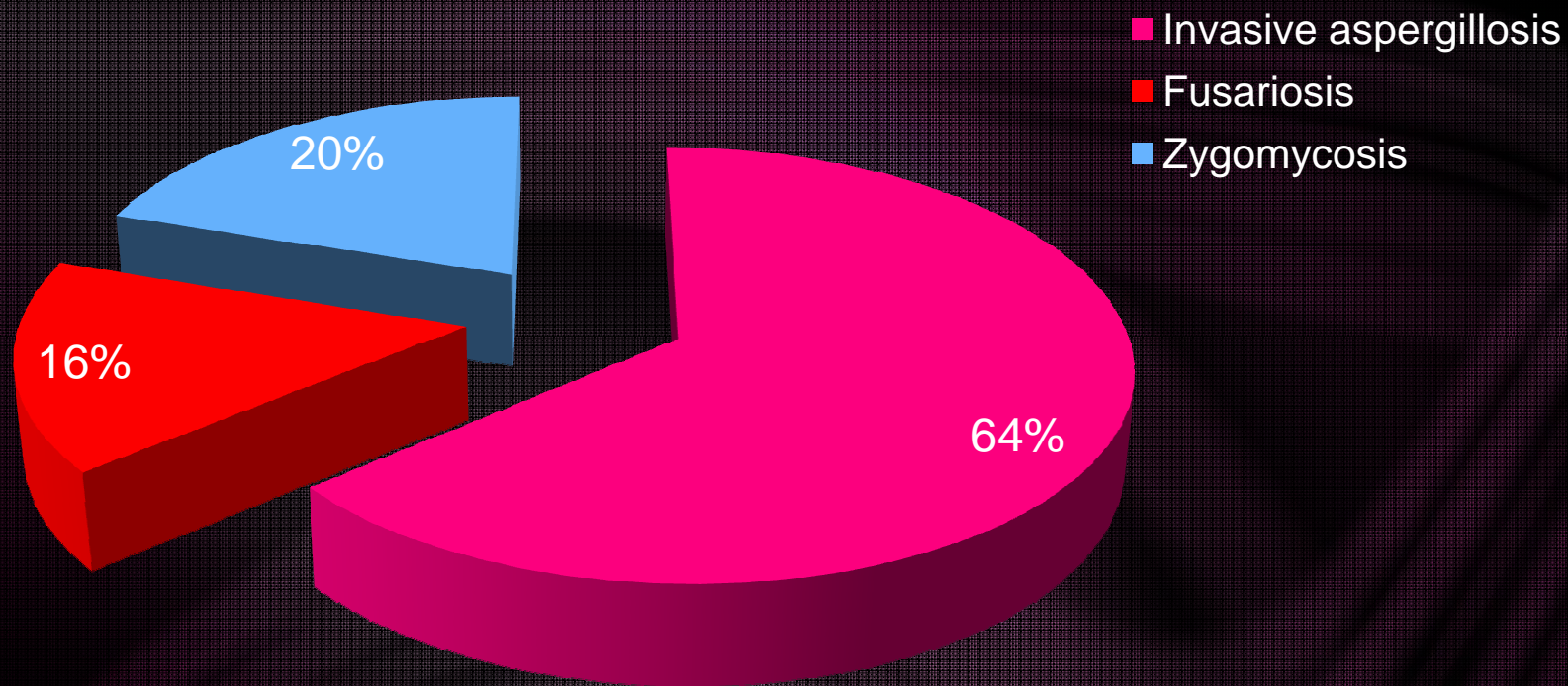
četvrti uzročnik sepse / ICU (!!! CVK)

C.albicans > 50%

- *C.glabrata*
(R) na AmB i triazole
- *C.tropicalis*
težak klinički tok
- *C.krusei*
(R) na Flukonazol
- *C.lusitaniae* i
C.guilliermondii
(R) na AmB



Invazivne plesni



Porast incidencije!!!
357% (1980-2008)

Aspergillus (180 vrsta)



33 vrste patogene za ljude

■ *A. fumigatus* > *A. flavus* > *A. terreus* > *A. niger*

■ *A. terreus* i *A. nidulans* (rezistentni na AmB)

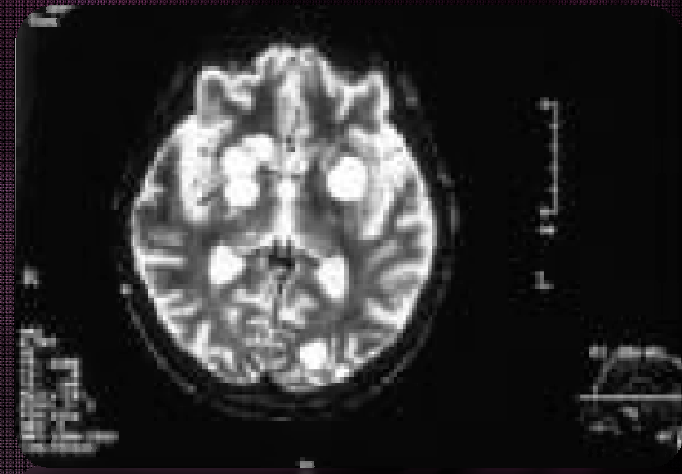
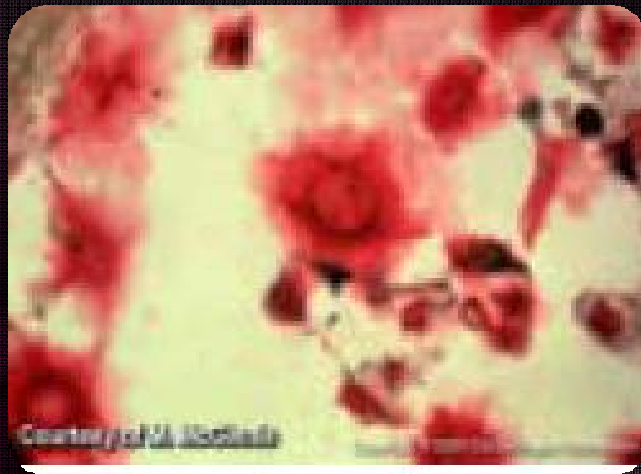
Cryptococcus



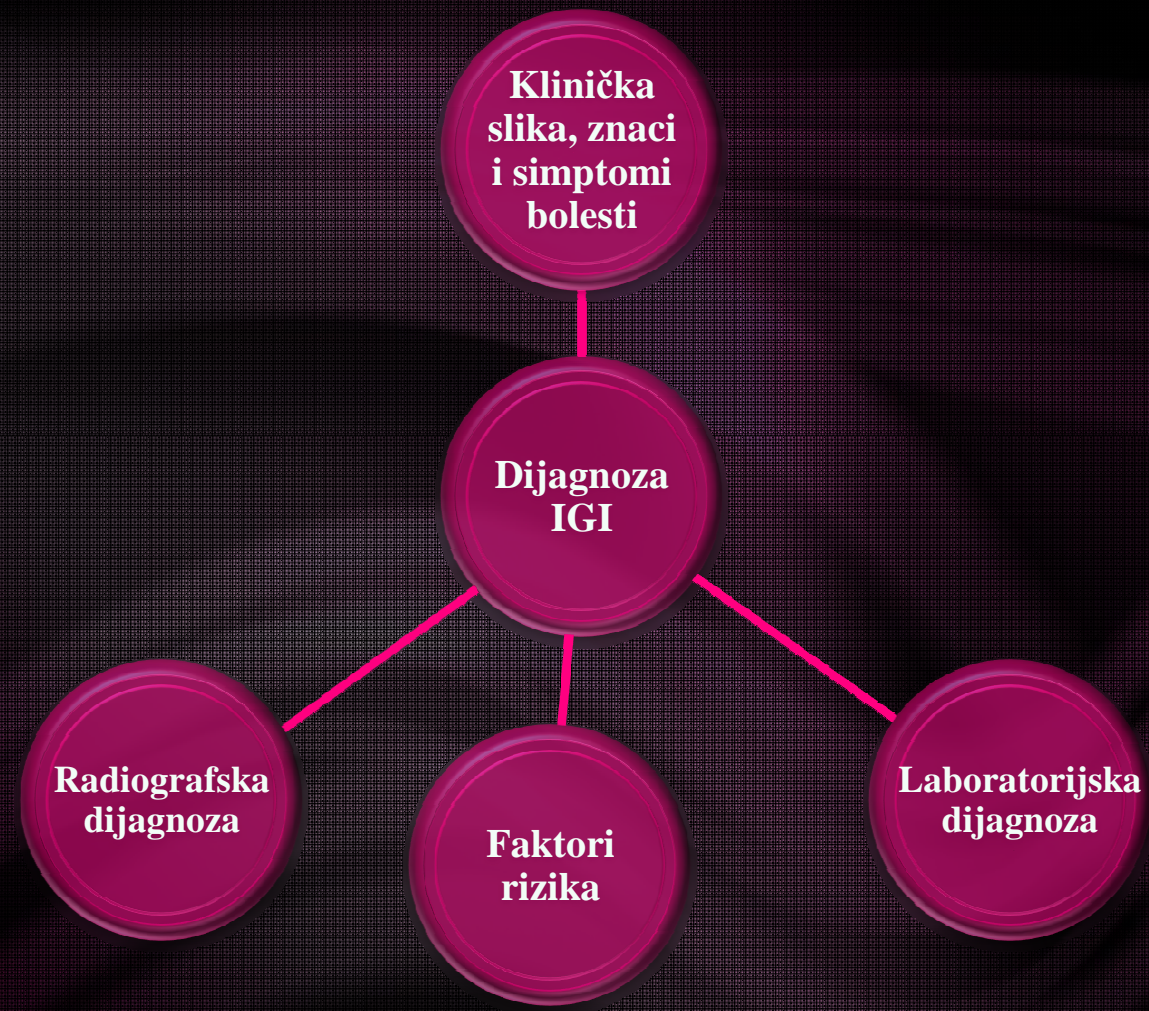
Kriptokokoza

- ✓ skok incidencije sa pojavom AIDS-a
- pad incidencije sa upotrebom HAART

DANAS
Incidencija 5 obolelih/milion



Dijagnoza IGI



Metode laboratorijske dijagnoze IGI

MIKOLOŠKE

(KONVENCIONALNE METODE)

1. MIKROSKOPSKI PREGLED
BOLESNICKOG MATERIJALA

➤ *direktni mikroskopski preparat (DMP)*

➤ *patohistologija (PH)*

2. **IZOLACIJA** GLJIVA IZ
BOLESNICKOG MATERIJALA

➤ *mikološka kultura (MK)*

"zlatni standard"

DOKAZANA

IMUNOLOŠKE

DOKAZIVANJE ANTITELA (At)

DOKAZIVANJE ANTIGENA (Ag)

DOKAZIVANJE BIOMARKERA

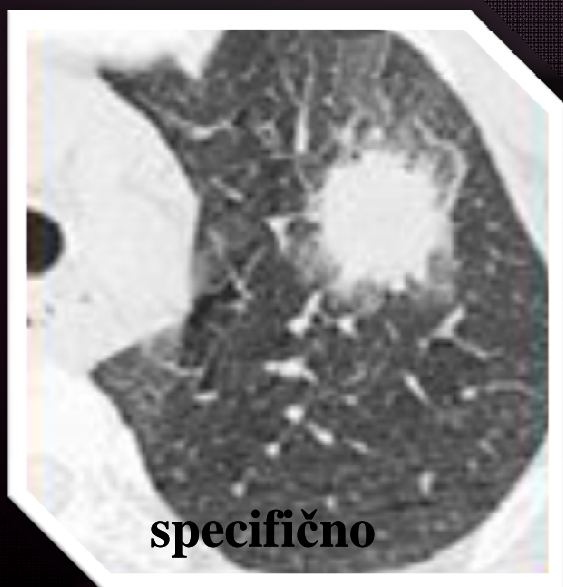
VEROVATNA GI

MOLEKULARNE

DOKAZIVANJE DNK (PCR)

IA pluća

Serijski CTVR kod 25 bolesnika (neutropenija $<0.5 \times 10^9/L$):
medijana plućnih lezija 2; bilateralnost 48%



specifično

D0: halo



nespecifično

D4: promer ↑, halo ↓



Prekasno!!!

D7: vazdušni srp

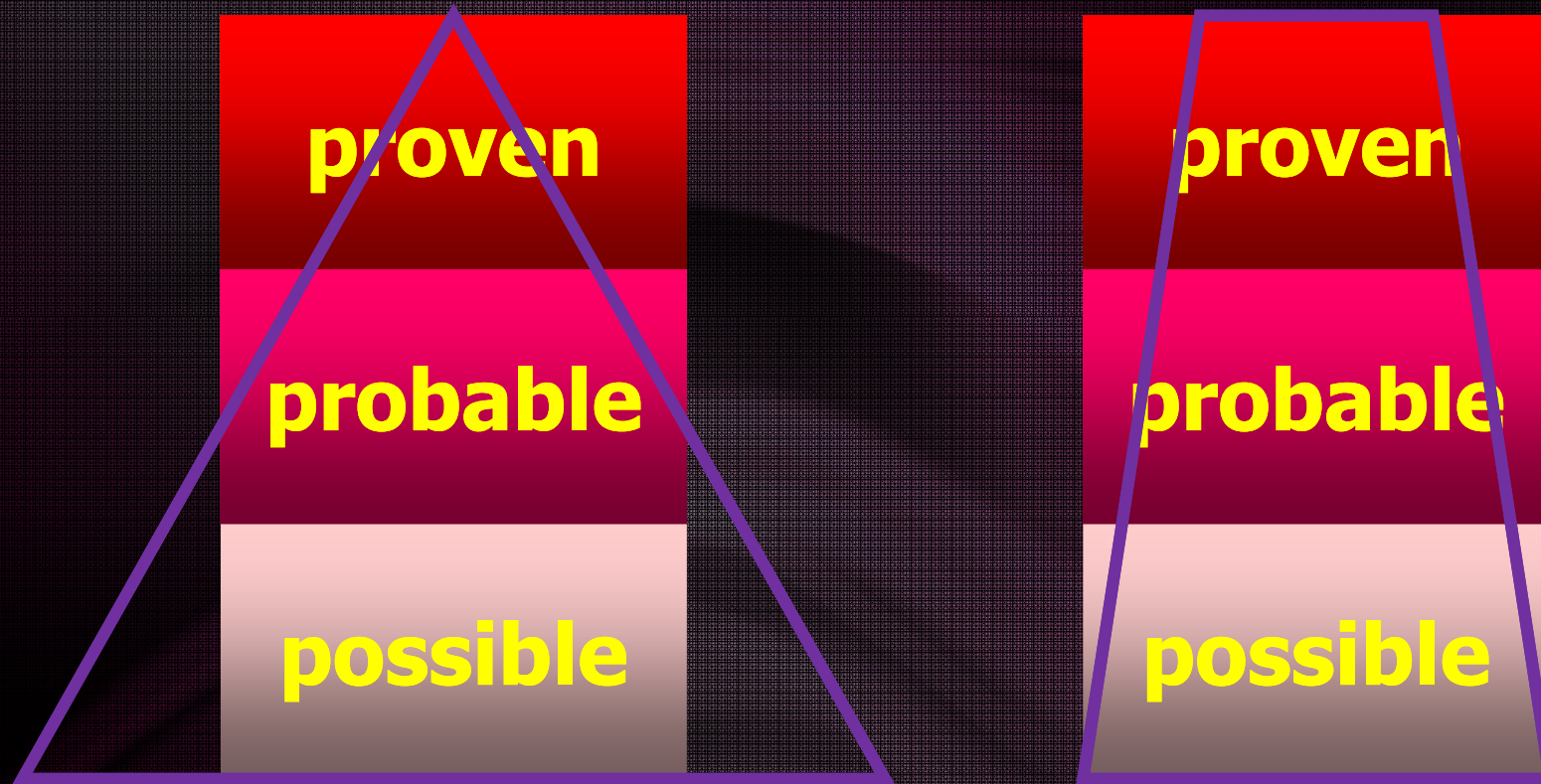
Tranzitorni halo: $<5d$; rast infiltrata tokom 7 d → stabilizacija → vazdušni srp

Caillot D. Et al. J Clin Oncol. 2001.

Dijagnostikovanje IGI

- ❑ Moguća infekcija “possible” - specifičan CT nalaz - Da, ali galactomannan test- negativan
- ❑ Verovatna infekcija “probable” - jasna radiografska potvrda infekcije +2 ili više poz. uzoraka na Galactomannan
- ❑ Dokazana- “documented” infekcija - poz. histopatološki pregled tkiva na Aspergillus ili poz. kultura dobijena invazivnom procedurom (otvorena biopsija pluća, traheobronhijalna ili perkutana iglena biopsija)- retko izvodljivo kod hematoloških bolesnika zbog trombocitopenije
- ❑ *U rutinskoj dijagnostici IGI preporučene dijagnostičke procedure: visoko rezolutivni CT toraksa, Galactomannan test (ELISA)

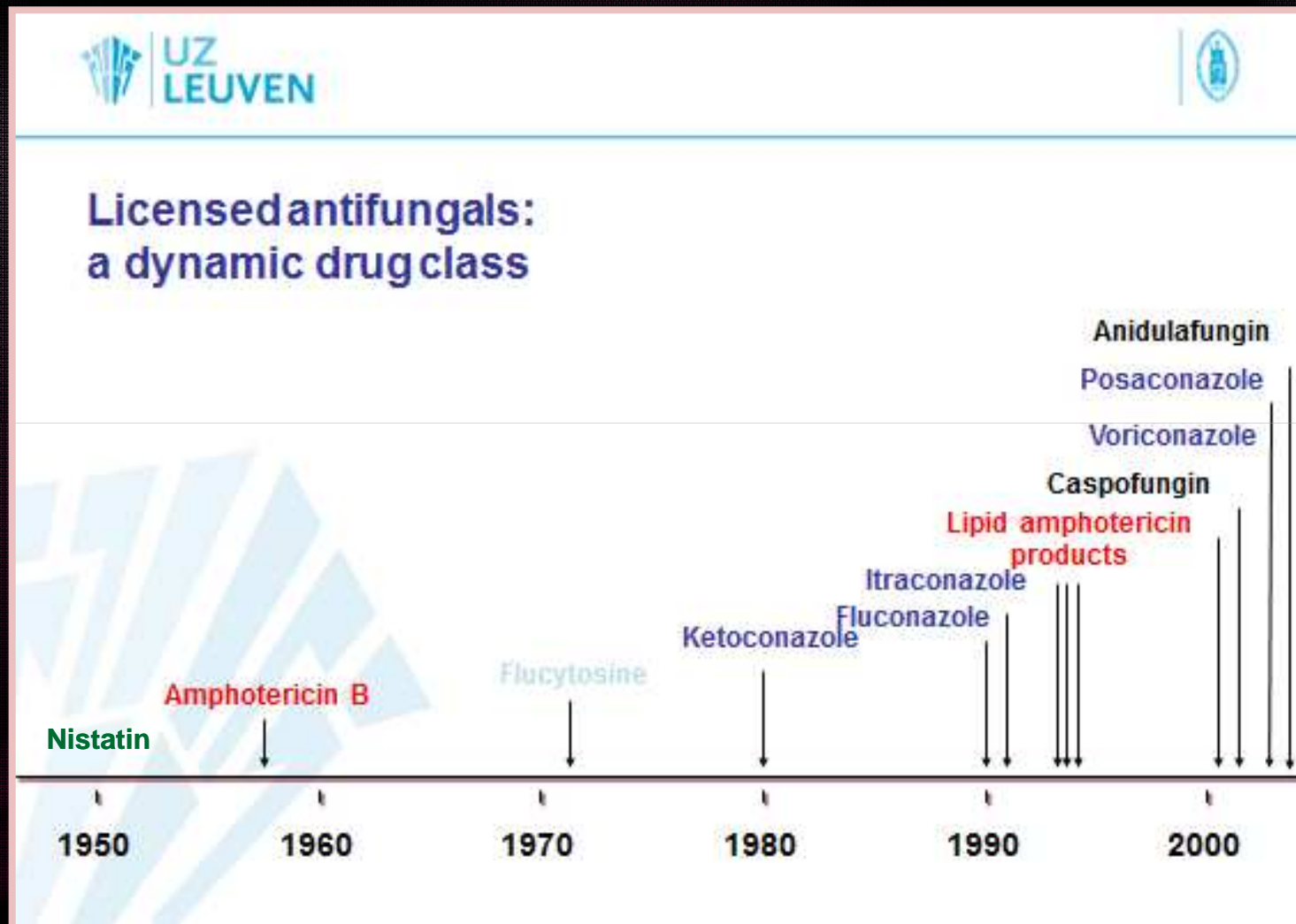
Budućnost lab. dg. IGI kod nas



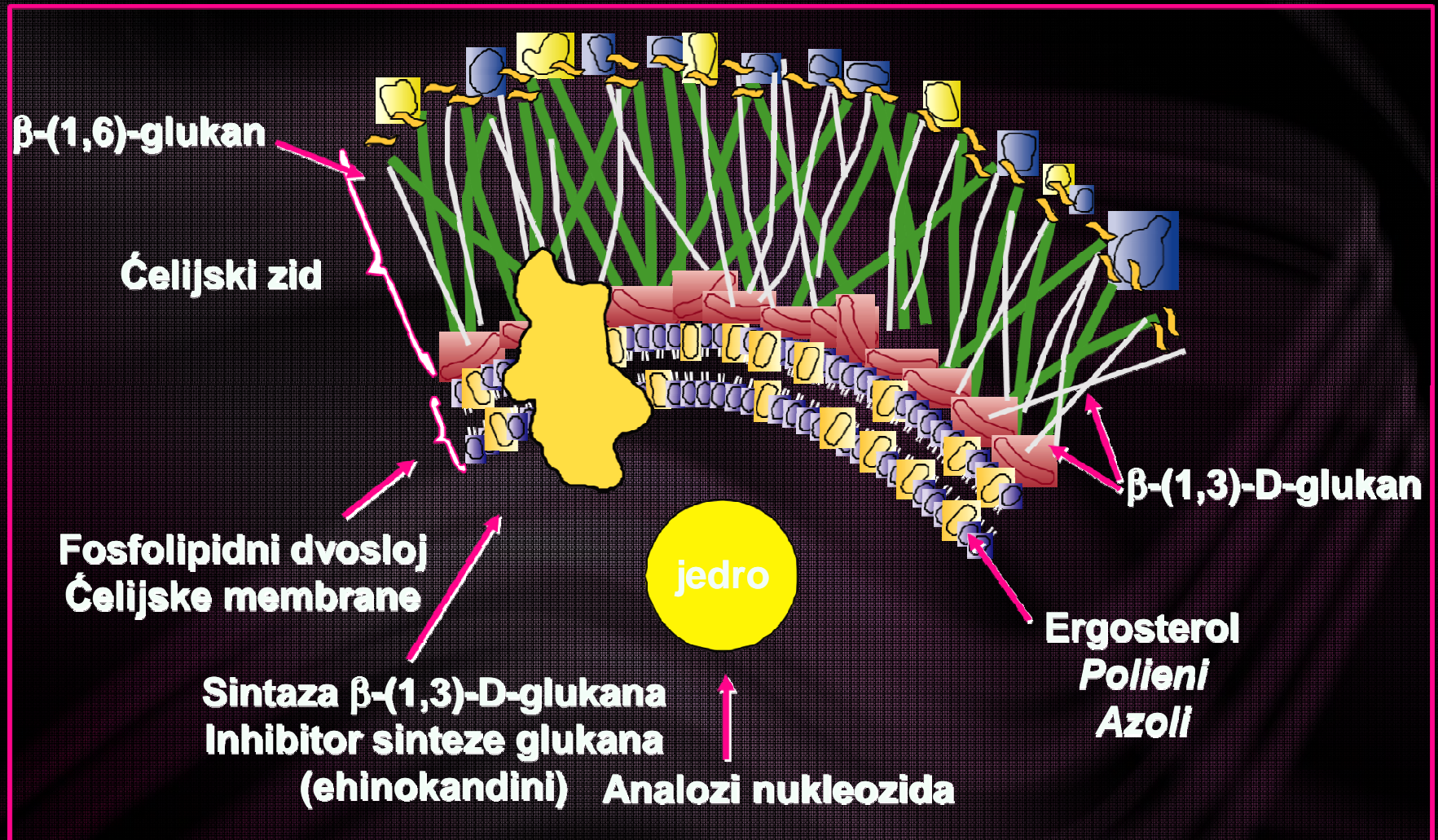
Idealni antigljivični lek bi trebalo da ima...

- **Širokospektralnu aktivnost (prema kvasnicama i plesnima)**
 - Brzu i visoko fungicidnu aktivnost, da je stabilan prema rezistenciji
 - Potencijalnu in vivo aktivnost (posebno kod neutropeničnih bolesnika)
- **Dobru farmakokinetiku (AUC)**
 - Obe formulacije, oralnu i parenteralnu
 - Dobru penetrantnost u sve tkivne prostore
 - Nisku toksičnost, minimalnu sklonost za interakciju sa drugim lekovima
- **Prihvatljivu cenu**

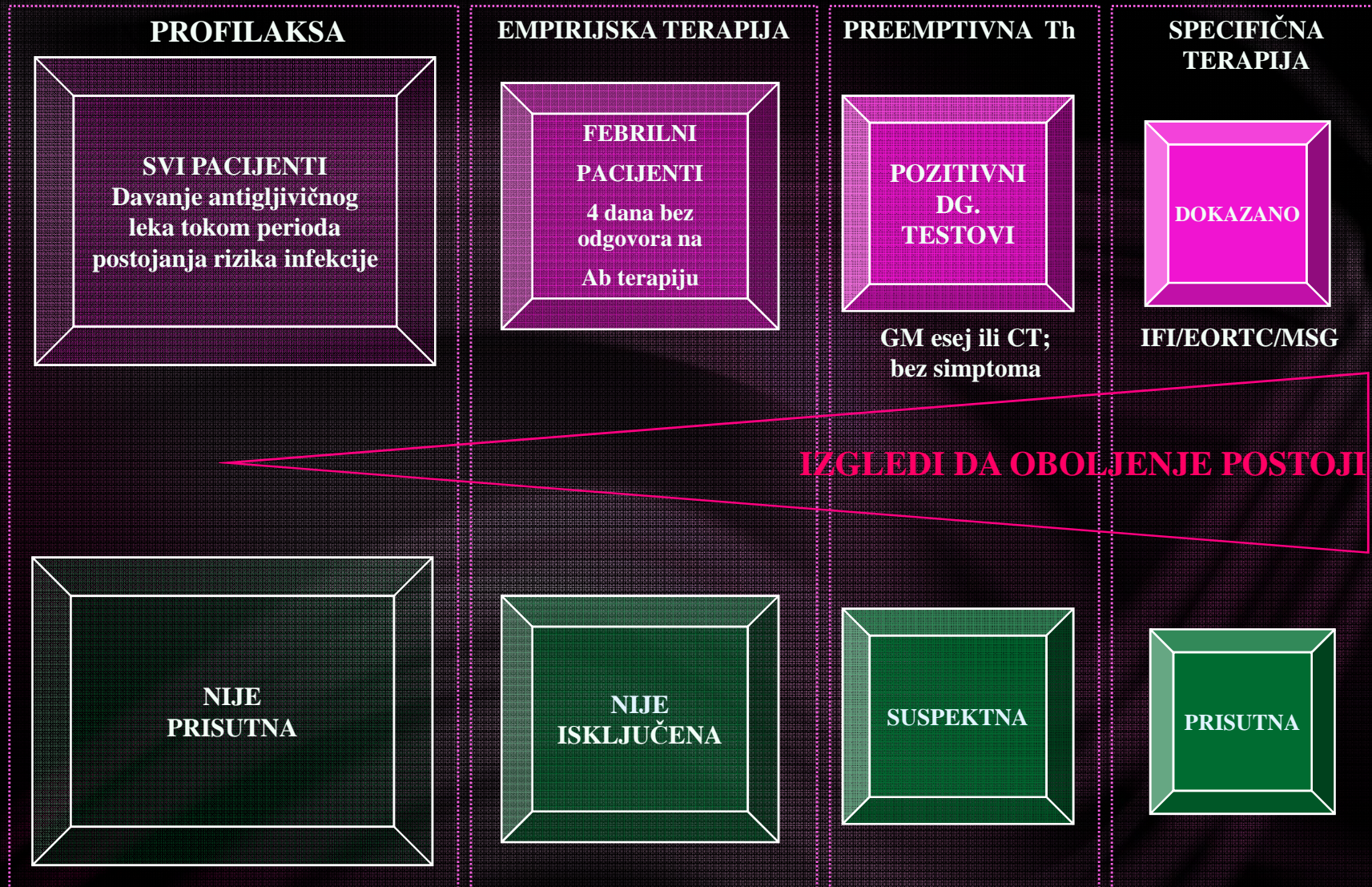
Antiglivični lekovi....



Mehanizmi delovanja antimikotika



Terapijske strategije u IGI



Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David Andes,⁴ Daniel K. Benjamin, Jr.,⁵ Thierry F. Calandra,¹⁰ John E. Edwards, Jr.,⁶ Scott G. Filler,⁶ John F. Fisher,⁷ Bart-Jan Kullberg,¹¹ Luis Ostrosky-Zeichner,⁸ Annette C. Reboli,⁹ John H. Rex,¹² Thomas J. Walsh,^{3*} and Jack D. Sobel⁸

clinical practice guidelines

Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v262-v286, 2010
doi:10.1093/annonc/mdq195

Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines

J. de Naurois¹, I. Novitzky-Basso², M. J. Gill³, F. Marti Marti¹, M. H. Cullen¹ & F. Roila⁴
On behalf of the ESMO Guidelines Working Group⁴

Best Manuscript (2010): 1-10
© 2010 Blackwell Publishing Limited. All rights reserved. 0950-2688/10
www.annals.com

ORIGINAL ARTICLE

European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 Update

J. Maertens¹, O. Marchetti², R. Herbrecht³, O.A. Cornely⁴, U. Flückiger⁵, P. Frère⁶, B. Gachot⁷, W.J. Heinz⁸, C. Lass-Flörl⁹, P. Ribaud¹⁰, A. Thiebaut¹¹ and C. Cordonnier¹², on behalf of the third European Conference on Infections in Leukemia¹³

IDSA Guidelines for Aspergillosis • CID 2008:46 (1 February) • 327-360

Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America

Thomas J. Walsh,^{1,4} Elias J. Anaissie,² David W. Denning,¹³ Raoul Herbrecht,¹⁸ Dimitrios P. Kontoyiannis,³ Kieren A. Marr,⁵ Vicki A. Morrison,^{6,7} Brahm H. Segal,⁸ William J. Steinbach,⁹ David A. Stevens,^{10,11} Jo-Anne van Burik,¹ John R. Wingard,¹² and Thomas F. Patterson^{4,6}



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™)

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

Version 1.2011

NCCN.org

Continue

Kada primeniti profilaksu IGI?

- ❏ Kada je incidenca za IGI visoka
- ❏ Kada je mogući ishod bolesti loš
- ❏ Kada je teško dijagnostikovati ili isključiti IGI
- ❏ Kada troškovi lečenja IGI prevazilaze cenu primenjene profilakse/ empirijske terapije
- ❏ Kada su dostupni jeftini, dobro tolerabilni i efikasni agensi za profilksu /empirijsku terapiju
- ❏ Kada je nizak rizik od indukcije resistencije

Vodič za primarnu antigljivičnu profilaksu kod hematoloških bolesnika: summary of the ECIL 3-2009 Update

Bolesnici sa akutnim leukemijama- indukciona hemioterapija

Posaconasol 200 mg p.o.x 3; AI

Aerosol liposomalnog AmpB+ p.o. Fluconasol BI

Fluconasol 50-400 mgx1/p.o. ; CI

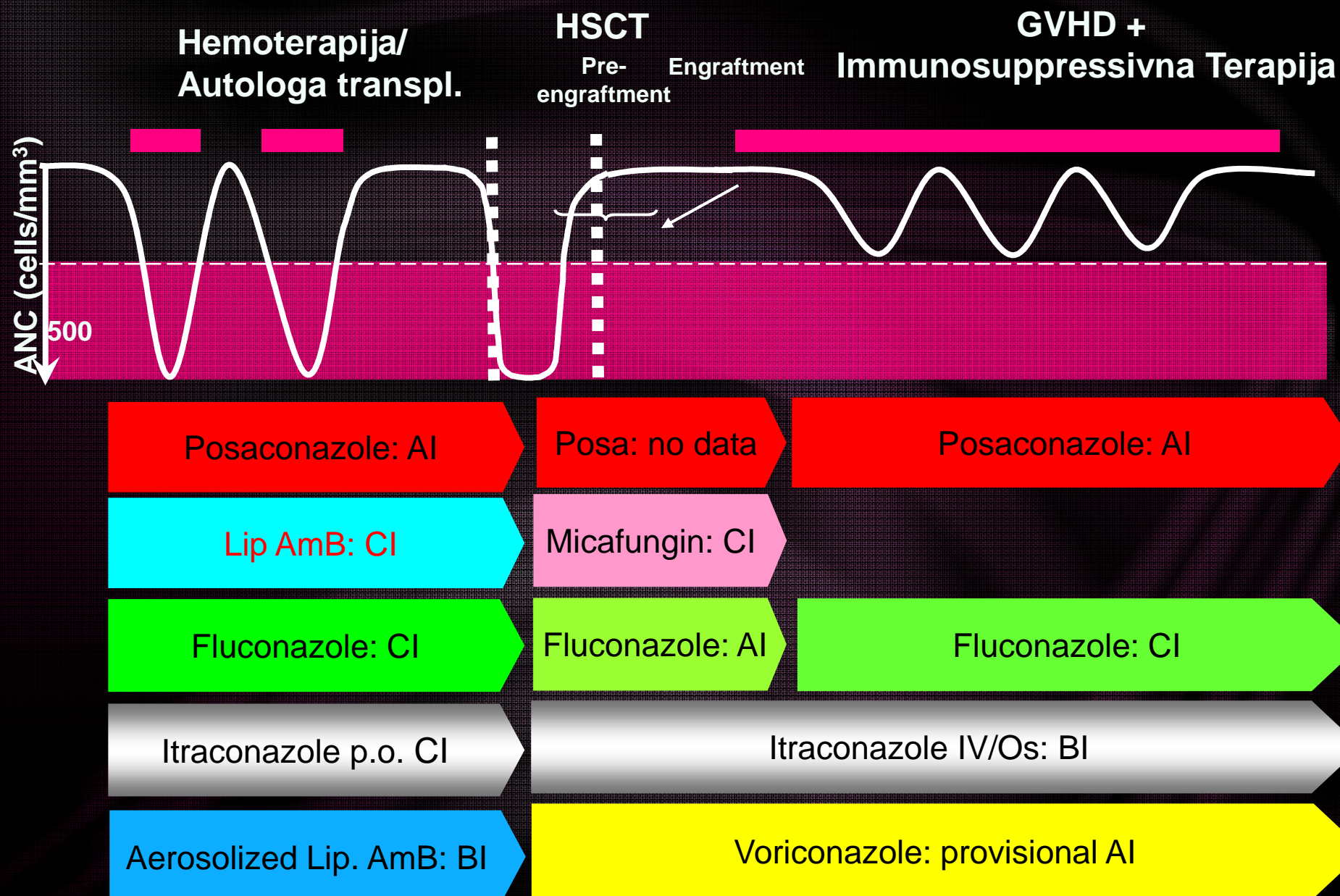
Itraconasol oralna sol. 2,5mg/kgx2; CI

Polieni i.v.; CI- CII

ECIL preporuka za aerodol AmhB deoxycholat je DI

Kandini i.v. Nema podataka

ECIL-3 preporuke (2009)



Empirijska terapija: definicija

- **Primenjuje se kod prolongirane, izražene neutropenije ($ANC < 500$)**
- **Kod persistirajuće febrilnosti (4-7 dana) nepoznatog
porekla, refraktarne na lečenje širokospektralnim antibioticima**
- **Ipak, invazivna gljivična infekcija ne može biti pravilo**

Visoko rizični bolesnici, febrilni ali bez dokaza za IGI

Updated ECIL-3 Preporuke

Empirijska antigljivična terapija

■ **Ukuno: BII**

■ **Caspofungin i Liposomalni Amphotericin B:**

- **Sigurnost: AI**
- **Efikasnost: AI**

Maertens J et al. Bone Marrow Transplant 2010 Jul 26

Dijagnostikom dirigovana terapija Pre-emptivne terapija

Započinje kada je invazivna gljivična infekcija vrlo izvesna

📖 Klinički dokazi

ili halo znak

ili

📖 mikološki dokazi

ili Aspergillus galactomannan pozitivan

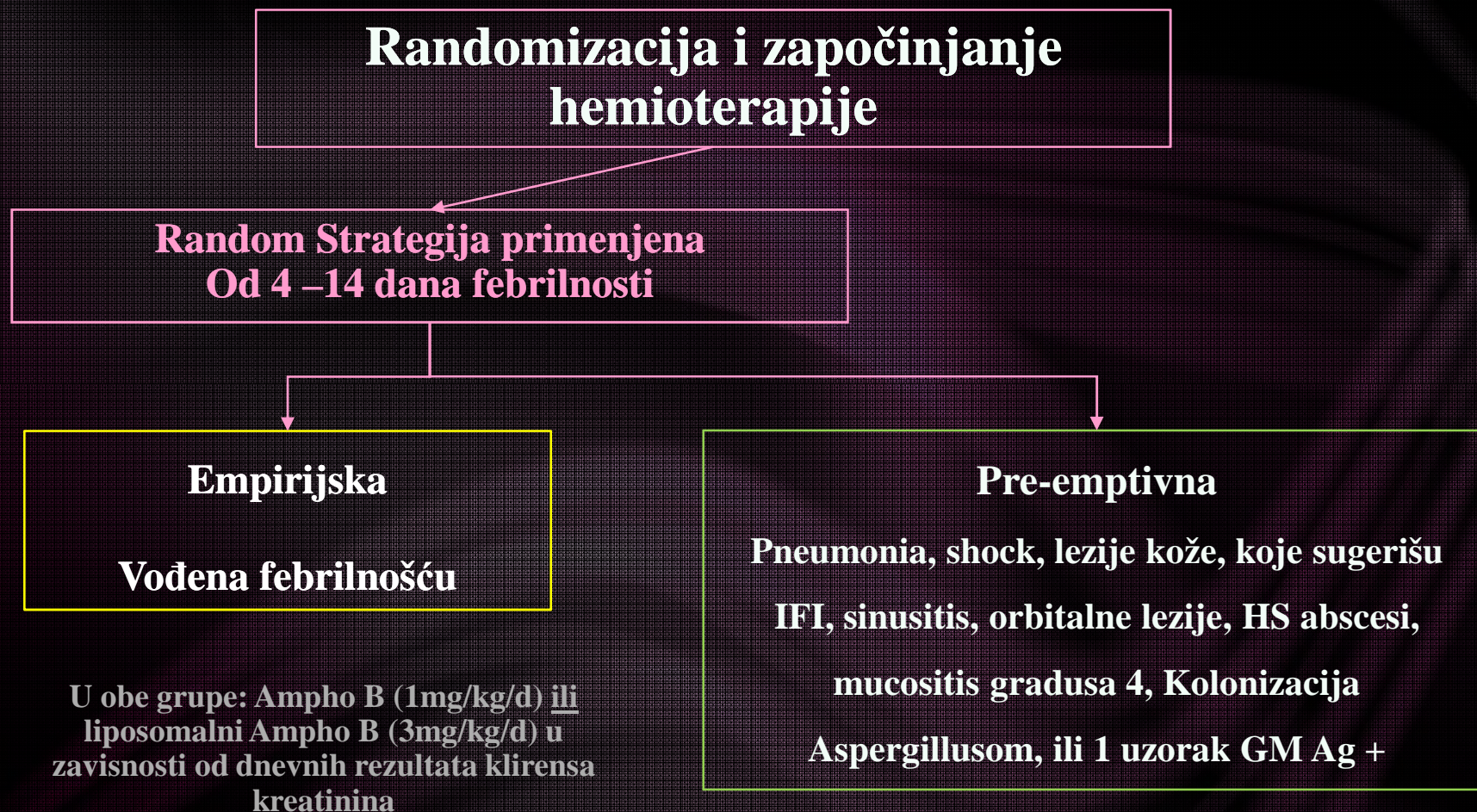
Visok-rizik i neki dokazi za IFI

Pre-emptive Antifungal Therapy (ECIL3)

Pre-emptivna antigljivična strategija je “izvodljiva”

- **Klinički znaci + GM/CT-scan bazirana strategija: ukuno preživljavanje kao sa empirijskom terapijom- samo u centrima sa brzom dg IGI**
- **Smanjenje obima antigljivične terapije u odnosu na empirijsku (↓ toksičnost, interakcije, rezistencija, troškovi?)**
- **Rizik od povećanja incidence IFI (*Aspergillus*, *Candida*) u odnosu na empirijsku terapiju, posebno kod bolesnika sa neutropenijom > 15 dana: uticaj na prognozu IFI?**
- **Mogućnost rane terapije IFI u odsustvu febrilnosti, pre-emptivnim pristupom (propušteno kod empirijske terapije koja je dirigovana febrilnošću)**
- **Nema gradiranja pouzdanosti/preporuka za pre-emptivnu terapiju usled nepostojanja definisanih standardnih kriterijuma i usled varijabilnosti rezultata u različitim studijama**

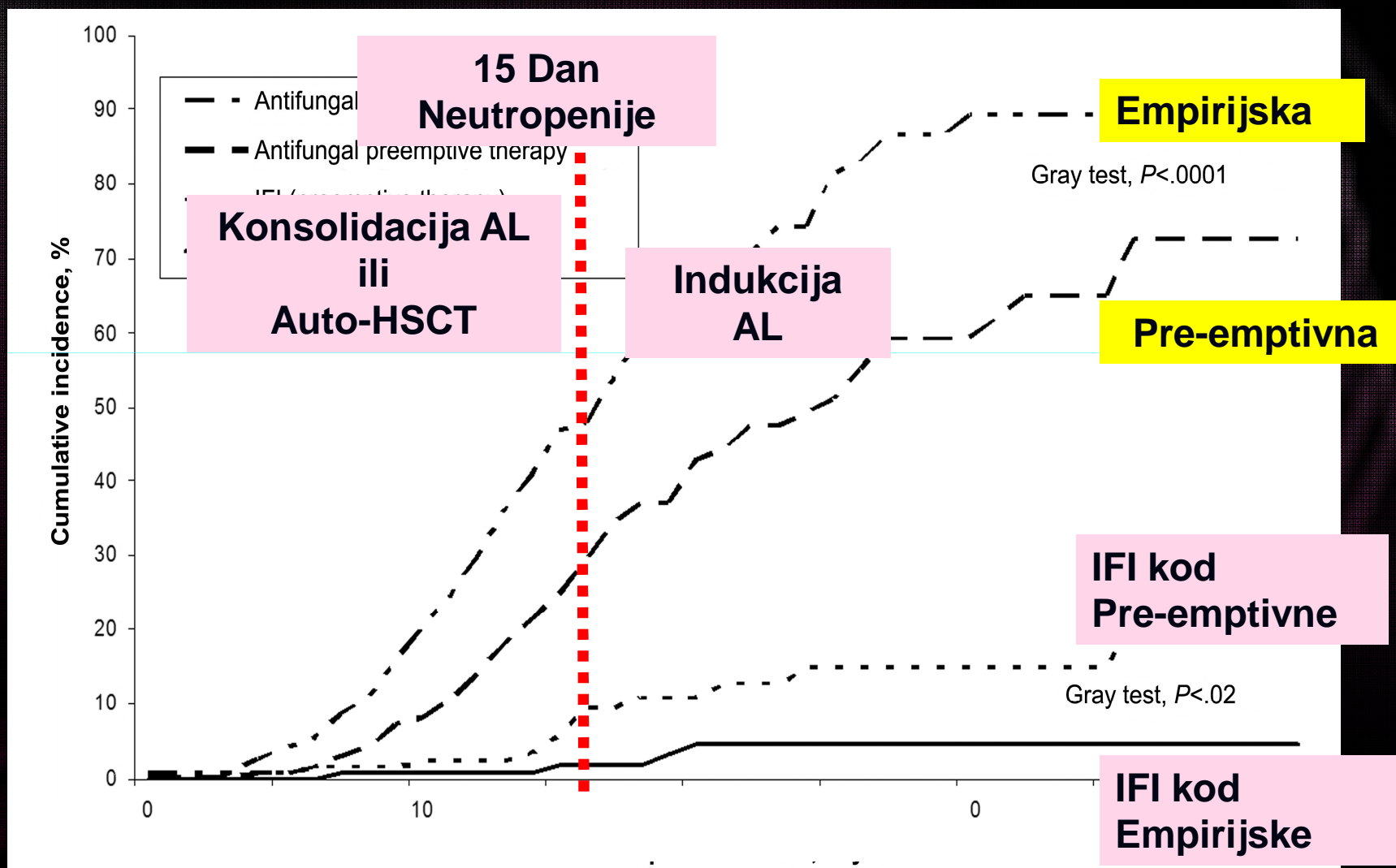
Empirjska vs. pre-emptivna antigljivična strategija u “Prevert” studiji



Cordonnier et al. CID 2009; 48: 1042-1051

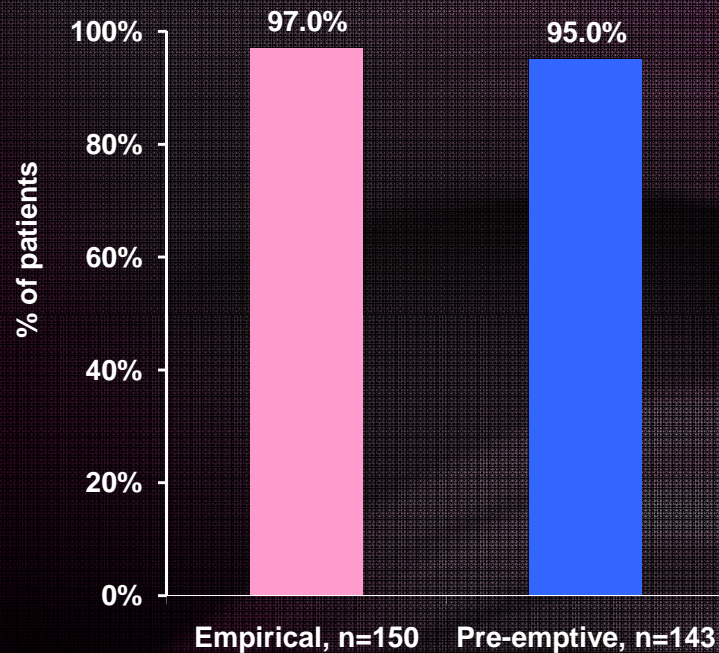
PREVERT Study

Cordonnier et al, Clin Infect Dis, 2009; 48: 1042-1051



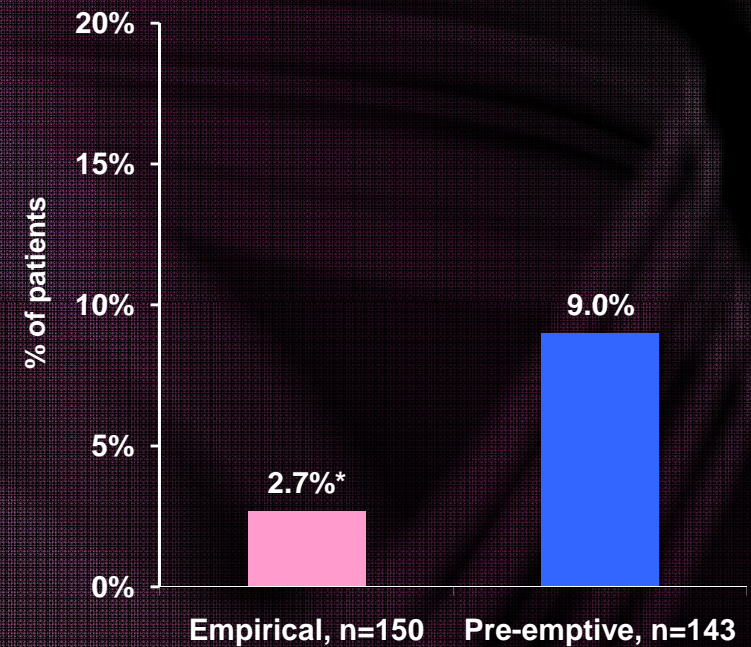
Empirijska v. Preemptivna antigljivična terapija (n =293)

Ukupno preživljavanje



p=ns

Dokazana i verovatna IGI



***p<0.02**

Cordonnier et al. CID 2009; 48: 1042-1051

The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project

Livio Pagano,¹ Morena Caira,¹ Annamaria Nosari,² Chiara Cattaneo,³ Rosa Fanci,⁴ Alessandro Bonini,⁵ Nicola Vianelli,⁶ Maria Grazia Garzia,⁷ Mario Mancinelli,¹ Maria Elena Tosti,⁸ Mario Tumbarello,⁹ Pierluigi Viale,¹⁰ Franco Aversa,¹¹ and Giuseppe Rossi³ on behalf of the HEMA e-Chart Group, Italy

Haematologica, 2011; 96(9):1366-70.

397 bolesnika sa hematološkim malignitetima

190- empirijski

207 pre-emptivno

- ✓ **Signifikantno niža incidenca dokazane/ verovatne IGI u grupi lečenih empirijski (7,4%) u odnosu na pre-emptivno lečenu grupu (23,7%) $p < 0,001$**
- ✓ **Značajno niža smrtnost u empirijskoj grupi (7,1%) u odnosu na pre-emptivno lečenu grupu (22,5%), $p < 0,002$**

Invazivna plućna aspergillosis: 1st linija

Agens	Gradus	Komentar
Voriconazol	A I	2 x 6 mg/kg D1, zatim 2 x 4 mg/kg (započinjanje sa oral: CIII)
AmBisom	B I	dosa 3 – 5 mg/kg
ABLC	B II	dosa 5 mg/kg
Caspofungin	C II	započinjanje sa iv
Itraconazol	C III	
ABCD	D I	
Amphotericin B deoxy.	D I	
Kombinovana terapija	D III	
Hirurgija	CIII	

UPDATE ECIL-3 2009

U odsustvu podataka iz 1e linije, Posaconazol nije gradiran

Invasivna aspergillosa: salvage

Agens	Gradus	Komentar
AmBisome	B III	kod neuspeha Vorico. np
ABLC	B III	kod neuspeha Vorico. np
Caspofungin	B II	kod neuspeha Vorico. np
Posaconazole	B II	kod neuspeha Vorico. np
Voriconazole	B II	ako nije primenjen u 1.oj liniji
Itraconazole	C III	nedovoljno podataka
Combinovana terapija		
Caspo + lipid amphi B	CII	
Caspo + vorico	CII	
Amphi B + azole	nema podataka	

UPDATE ECIL-3 2009

Invasivna aspergillosa: nerešena pitanja

Trajanje terapije

- Nije tačno određeno vreme trajanja
- Monitoring leka
- Posebno za azole, u slučaju neuspeha ili neželjenih reakcija

In vitro testiranje

- Test senzitivnosti se ne radi rutinski kod Filamentoznih gljiva
- Nema korelacije između testa osetljivosti i ishoda lečenja
- Preporučuje se Identifikacija soja : *CIII*

Candidemija kod hematoloških bolesnika pre tačne identifikacije soja

	Ukupna populacija	Hematološki bolesnici
Caspofungin	A I	B II
Anidulafungin	A I	B II
Micafungin	A I	B II
AmBisom	A I	B II
Ostali lipid-AmB	A II	B II
AmB deoxycholat	A I *	C III *
Fluconazol	A I **	C III
Voriconazol	A I ***	B II

* DIII i kod primene drugih nefrotoksičnih lekova i EIII I kod bubrežne insuficijencije

** Ne kod teških bolesnika ili kod bolesnika na prethodnoj profilaksi azolima

*** Ne kod bolesnika na prethodnoj profilaksi azolima

Candidemija kod hematoloških bolesnika posle identifikacije soja

- ❏ Caspofungin, anidulafungin, micafungin, Ambisom, ostali lipid-AmB
 - **B II** za *C. albicans*, *C. glabrata* i *C. krusei*
- ❏ Voriconazol
 - **C III** za *C. albicans*, *C. glabrata* i *C. krusei*
- ❏ AmB deoxycholate
 - **C III** za *C. albicans*, *C. glabrata* i *C. krusei* (**D III-E III** kod nefrotoksičnosti)
- ❏ Fluconazole
 - **C III** za *C. albicans*, **D III** *C. glabrata* and **E III** *C. krusei*
- ❏ Trajanje: najmanje 14 dana posle poslednje pozitivne hemokulture i nestanka znakova i simptoma (**B III**) i izlaska iz neutropenije (**C III**)
- ❏ ukljanjanje CVC
 - **Ne-hematološki bolesnici ili *C. parapsilosis*: A II**
 - **Hematološki bolesnici B III**

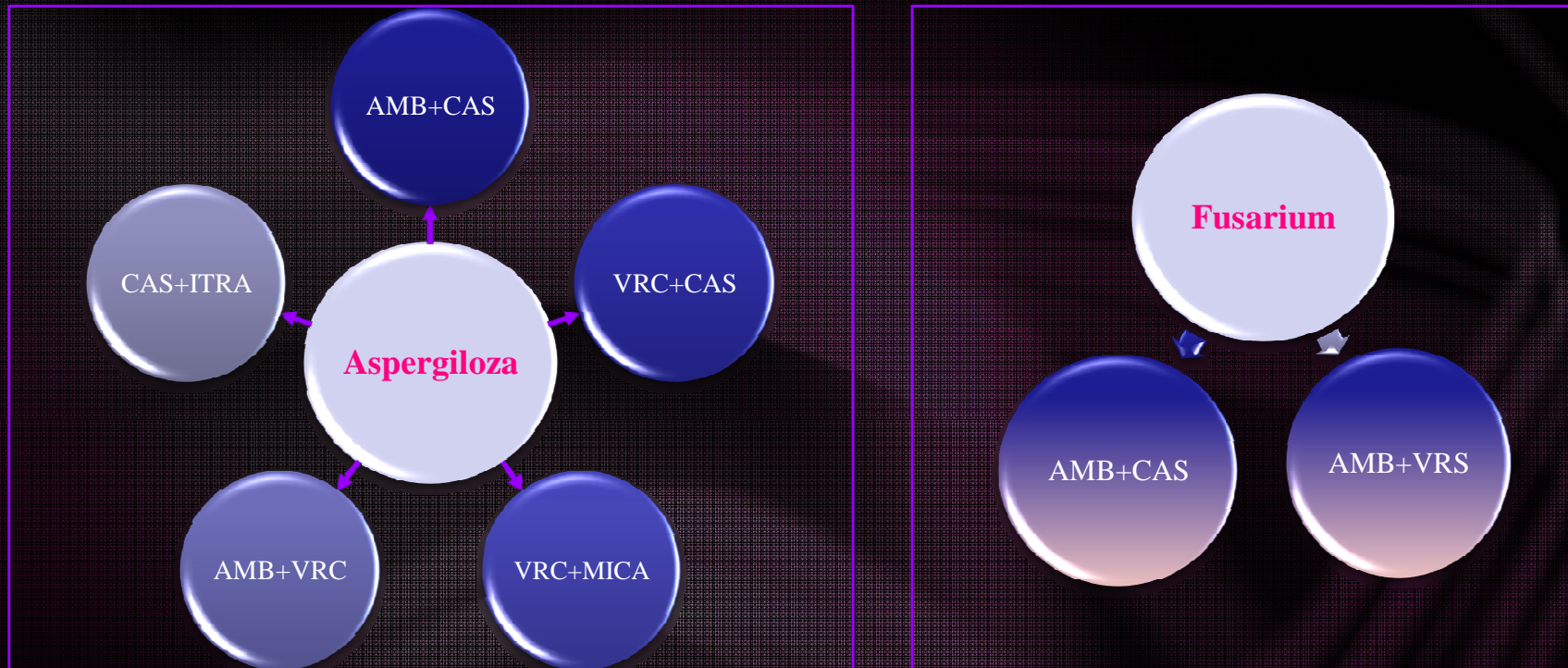
UPDATE ECIL-3 2009

Da li postoji potreba za kombinovanom antigljivičnom terapijom u prvoj liniji?

Prednosti kombinovane terapije:

- ❏ Sinergizam
- ❏ Proširenje antigljivičnog spektra
- ❏ Smanjenje potencijala za razvoj rezistencije
- ❏ Izmena farmakokinetike
- ❏ Bolja tolerancija, sa manjom dozom antimikotika
- ❏ Kod teških infekcija: endokarditis, endoftalmitis, CNS infekcije..

Preporučene kombinacije



**AMB+ITRA → ANTAGONIZAM KOD
ASPERGILOZE**

*Odsustvo kliničkih studija, nedovoljno pouzdanih kliničkih podataka u
vezi kombinovane primene antigljivičnih lekova....*

Da li ima mesta optimizmu?

- Ostvariti napredak u što bržem dijagnostikovanju gljivičnih infekcija
- Unaprediti mikrobiološke tehnike, brza CT dijagnostika
- Profilaksa- DA
- Empirijska terapija se preporučuje u lečenju febrilnih, visokorizičnih bolesnika
- Preemptivne terapije za sada bez preporuka (ECIL-3)
- Započinjanje antigljivične terapije kod febrilnosti duže od 72-96h



Hvala na pažnji