

INVAZIVNE GLJIVIČNE INFEKCIJE U TOKU TRANSPLANTACIJE MATIČNIH ĆELIJA HEMATOPOEZE

Dragana Stamatović
Klinika za hematologiju, VMA Beograd

OBLICI TRANSPLANTACIJA MATIČNIH ĆELIJA HEMATOPOEZE (TMČH) SE PRIMENJUJU U LEČENJU BROJNIH OBOLJENJA

✓ NAPREDCI U TRANSPLANTACIONOJ MEDICINI

- ◇ STALNI PORAST BROJA TMČH (u Evropi se godišnje uradi preko 30 000 TMČH- 2/3 auto, 1/3 alo)**
- ◇ ŠIRENJE INDIKACIONOG PODRUČJA**
- ◇ PORAST BROJA ALO TMČH OD NEPODUDARNOG/ NESRODNOG DAVAOCA**
- ◇ ALTERNATIVNI IZVORI MČH (krv pupčanika)**
- ◇ POMERANJE STAROSNE GRANICE**
- ◇ DLI**

✓ **MORTALITET VEZAN ZA TRANSPLANTACIJU (TRM)**



0-70%



VIŠEUZROČAN

- ✓ **INVAZIVNA GLJIVIČNA INFEKCIJA (IGI): prisustvo gljivica u normalno sterilnim tkivima i organima**
- ✓ **EVIDENTAN PORAST BROJA IGI TOKOM PRETHODNE DVE DECENIJE**
- ✓ **BOLESNICI SA OBLICIMA TMČH – RIZIČNA GRUPA**
 - ◇ **priroda osnovne bolesti**
 - ◇ **prethodno lečenje**
 - ◇ **mijeloablativni kondicioni režim**
 - neutropenija
 - mukozitis
 - antibiotici
 - ◇ **imunosupresivna terapija (steroidi, CsA, MoAb)**
 - ◇ **virusne infekcije (CMV)**

INCIDENCA IGI KOD OBLIKA TMČH

◇ ALOGENA

15-25% (do 40% kod hGvHD)

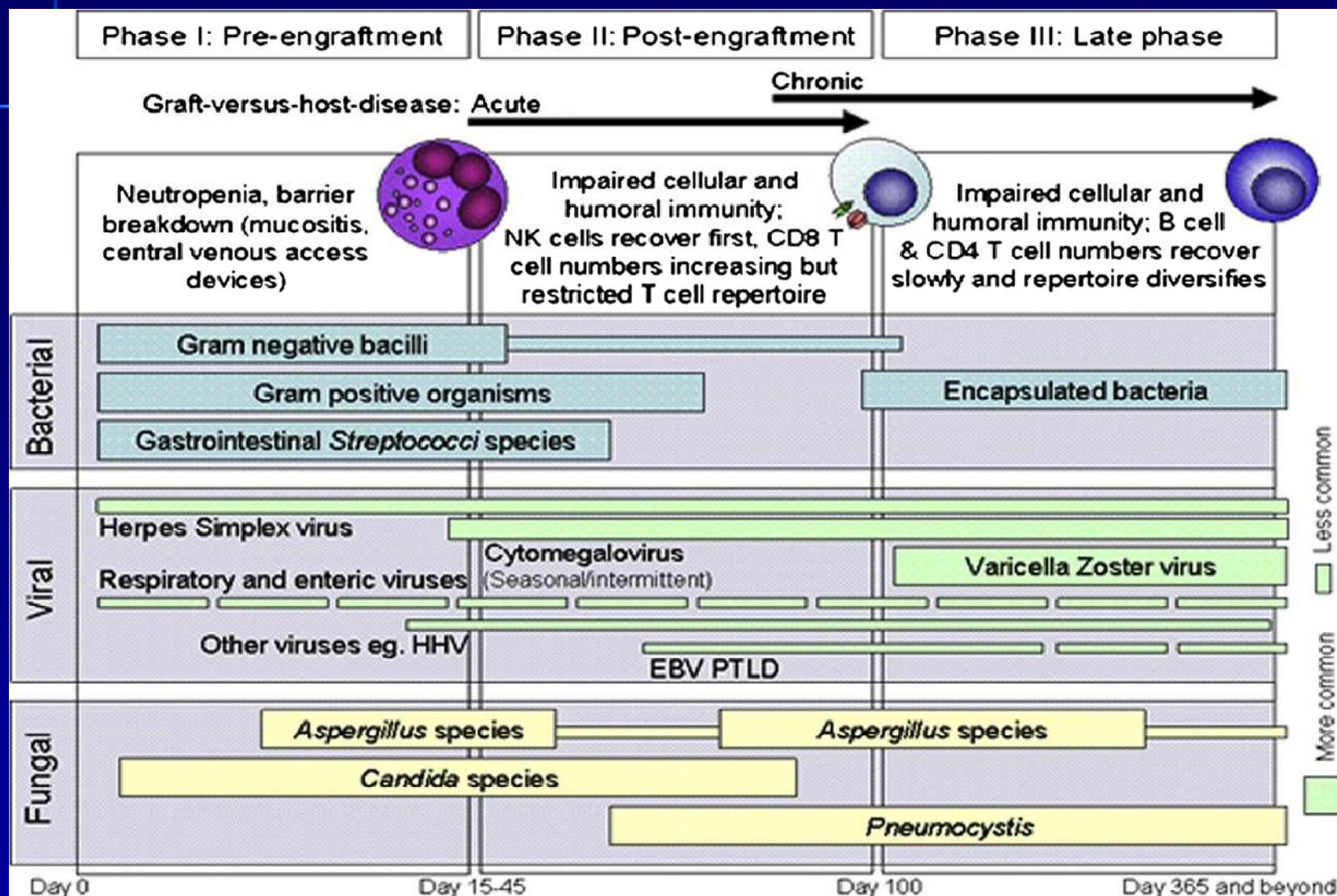
◇ AUTOLOGA

2-6%

RIZIK FAKTORI ZA NASTANAK IGI KOD OBLIKA TMČH

- ✓ **GODINE > 40**
- ✓ **NESRODNA TMČH**
- ✓ **MIJELOABLATIVNI KONDICIONI REŽIM (RIC?)**
- ✓ **MANJI BROJ INFUNDOVANIH CD34+ ČELIJA**
- ✓ **MANIPULACIJA (T DEPLECIJA) UZORKOM MČH**
- ✓ **NEUTROPENIJA DUŽA OD 10 DANA**
- ✓ **hGvHD**
- ✓ **CMV INFEKCIJA**
- ✓ **PRETHODNA SPLENEKTOMIJA**

FAKTORI RIZIKA I HRONOLOGIJA IGI KOD BOLESNIKA SA TMČH



UZROČNICI IGI KOD OBLIKA TMČH

- ✓ **ASPERGILUS SPP.** - nejčesča gljivična infekcija kod TMČH (58% svih IGI)
 - *A. fumigatus* - 53%
 - *A. flavus* – u porastu

◇ ALOGENA TMČH- 10-20%

◇ AUTOLOGA TMČH- do 2%

} smrtnost do 92%

BITNO UTIČE NA:

OS (8 vs 56%)

TRM (64 vs 31%)

BIMODALNA POJAVA ASPERGILLUS INFEKCIJE IZA TMČH

- ✓ **RANA ("PREENGRAFTMENT" PERIOD)
- PIK 16. DAN**
- ✓ **KASNA ("POSTENGRAFTMENT" PERIOD)
- PIK 96. DAN**

PARAMETRI RIZIKA ZA ASPERGILLUS INFEKCIJU

✓ RANA INFEKCIJA

- ◇ neutropenija**
- ◇ bez laminar air-flow (bez HEPA filtera)**
- ◇ uznapredovala osnovna maligna bolest**
- ◇ TMČH od nepodudarnog/ nesrodnog donora (ATG)**
- ◇ hiperglikemija, hiperferemija, limfopenija**

PARAMETRI RIZIKA ZA ASPERGILLUS INFEKCIJU

✓ KASNA INFEKCIJA

- ◇ TMČH od nesrodnog donora**
- ◇ GvHD (aGvHD > 2, hGvHD)**
- ◇ imunosupresivna terapija (steroidi, CsA, MMF)**
- ◇ CMV infekcija (imunomodulacija, Gancyclovir)**
- ◇ politransfundovanost**
- ◇ RIC**

KLINIČKA SLIKA INFEKCIJE SA ASPERGILLUS SPP. U TOKU TMČH

LOKALIZACIJE:

- ✓ **PLUĆA**
- ✓ **SINUSI**
- ✓ **KOŽA**
- ✓ **CNS**
- ✓ **OSTALO**

UZROČNICI IGI KOD OBLIKA TMČH

✓ **CANDIDA SPP.** (uzrok IGI u 33%)

◇ profilaktička primena Fluconazola smanjila broj IGI

◇ porast broja Fluconazol rezistentnih sojeva Candide

◇ porast non-albicans sojeva (40-70% infekcija)

UZROČNICI IGI KOD OBLIKA TMČH

CANDIDA SPP.

- ◇ infekcija karakteristična za rani (preengraftment period, redje kasnije)
- ◇ incidenca
 - alogena TMČH: 1-9% (mortalitet do 90%)
 - autologa TMČH: do 2%
(uglavnom kolonizacija, OS 23 vs 72%, TRM 50 vs 9%)

KLINIČKA SLIKA INFEKCIJE SA CANDIDA SPP. U TOKU TMČH

- ✓ **NESPECIFIČNE MANIFESTACIJE,**
- ✓ **STANJA SLIČNA SEPSI SA MULTIORGANSKOM SLABOŠĆU,**
- ✓ **ZAHVAĆENOST PLUĆA,**
- ✓ **ZAHVAĆENOST INTESTINALNOG TRAKTA,**
- ✓ **OSTALO**

UZROČNICI IGI KOD OBLIKA TMČH

✓ **FUSARIUM SPP.**

- 5,97 slučajeve na 1000 TMČH
- neutropenija osnovni uzrok (rana infekcija)
- mortalitet 80-87%

✓ **ZIGOMYCETE**

- kasna infekcija (> 90 dana)
- GvHD i imunosupresija parametri rizika

✓ **SCEDOSPORIUM**

- rana infekcija (do 30. dana)
- izuzetno retka sa velikom smrtnošću

DIJAGNOSTIKA IGI U TOKU TMČH

- ✓ **ČESTO TEŠKA I NEPRAVOVREMENA**
 - nespecifična klinička slika,
 - insuficijentnost mikrobioloških pretraga,
 - nemogućnost sprovođenja agresivne dijagnostike
- ✓ **ZNAČAJ NOVIH LABORATORIJSKIH ANALIZA I SAVREMENE RADIOLOŠKE DIJAGNOSTIKE**
- ✓ **SUVERENA PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOZA**

DIJAGNOSTIKA IGI U TOKU TMČH

✓ **OBLICI DIJAGNOZE IGI**

- **moguća**
- **verovatna**
- **dokumentovana**

TERAPIJA IGI U TOKU TMČH

- **Preventivna**
- **Empirijska**
- **Preemptivna**
- **Direktna**

ECIL-3 preporuke- 2009*

NOVINE

- 1) Definisana profilaktička terapija kod TMČH u odnosu na faze**
 - a) faza neutropenije**
 - b) faza sa ispoljenim hGvHD**
 - c) preporuka za primenu Voriconazola**
- 2) Micafungin uključen kao alternativni lek u empirijskoj terapiji**
- 3) Smernice za definisanje preemptivne terapije još uvek ne postoje (studije u toku)**

ECIL 1 (2005)

ECIL 2 (2007)

ECIL 3 (2009)

ECIL-3 preporuka za profilaktičku antigljivičnu terapiju kod bolesnika sa alogenom TMČH
Faza pre engraftmenta (neutropenija)

LEK

STEPEN

KOMENTAR

Fluconazol (400 mg i.v./po)

A I

-Azoli nisu preporučeni u empirijskom pristupu
 - Obavezna kombinacija sa agensima za *Aspergillus*

**Itraconazol (200 mg i.v.
 200 mgx2 p.o.)**

B I

-Azoli nisu preporučeni u empirijskom pristupu
 - Visok stepen interreakcija

Posaconazol*

**Nema
 podataka**

Voriconazol (200 mgx2 p.o.)

A I (?)

- Slede publikacije

Micafungin (150 mg i.v.)

C I

Polyeni (i.v.)

C I

- Uključujući niske doze konvencionalnog Ampho B i lipidne formulacije

**Aerosol lipozomalni
 Ampho B kombinovan sa
 Oralnim Fluconazolom**

B II

- Preporuka za aerosol Ampho B je D I

ECIL-3 preporuka za profilaktičku antigljivičnu terapiju kod bolesnika sa alogenom TMČH
Faza sa hGvHD

LEK	STEPEN	KOMENTAR
Fluconazol (400 mg i.v./po)	C I	-Azoli nisu preporučeni u empirijskom pristupu
Itraconazol (200 mg i.v. 200 mgx2 p.o.)	B I	-Visok stepen interreakcija
Posaconazol	A I	- Azoli nisu preporučeni u empirijskom pristupu - Obavezan monitoring serumske koncentracije
Voriconazol (200 mgx2 p.o.)	A I	- Slede publikacije
Ehinokandini (i.v.)	Insuficijentni podaci	
Polyeni (i.v.)	C I	- Uključujući niske doze konvencionalnog Ampho B i lipidne formulacije
Aerosol lipozomalni Ampho B kombinovan sa Oralnim Fluconazolom	Insuficijentni podaci	

Dužina primene primarne profilaktičke antigljivične terapije u toku TMČH

?

- **Do 100 dana**
- **Preko 100 dana kod hGvHD i IST**

Sekundarna profilaksa IGI u toku TMČH

- **Cilj: prevencija relapsa prethodne ili nastanak nove IGI**
- **Terapijski pristup nije jasno definisan**
 - ✓ **klinička efikasnost dokazana samo za Voriconazol**

ECIL-3 preporuka za **empirijsku antigljivičnu terapiju kod bolesnika sa neutropenijom i febrilnošću (perzistentna, relapsirajuća)**

LEK	DNEVNA DOZA	NIVO PREPORUKE	CDC NIVO DOKAZA ZA	
			EFIKASNOST	SIGURNOST
Lipozomalni Ampho B	3 mg/kg	A	I	I
Caspofungin	50 mg	A	I	I
ABCD	4 mg/kg	B	I	I
ABLC	5 mg/kg	B	I	I
Itraconazole	200 mg i.v.	B	I	I
Voriconazole	2x3 mg/kg i.v.	B	I	I
<i>Micafungin</i>	<i>100 mg</i>	<i>B</i>	<i>II</i>	<i>II</i>
Ampho B deoxycholate	0.5-1 mg/kg	B/ D	I	I
Fluconazole	400 mg i.v.	C	I	I

ECIL-3 preporuke za **preemptivnu** terapiju IGI u toku TMČH

- ✓ **ZA SADA NEMA KONSENZUSA O PREPORUKAMA ZA
PREEMPTIVNU ANTIGLJIVIČNU TERAPIJU**

**ECIL-3 preporuke za "direktnu" terapiju
IGI u toku TMČH**

PERSPEKTIVE

- ✓ **SAGLEDATI ZNAČAJ IGI ZA MORBIDITET I MORTALITET KOD OBLIKA TMČH**
- ✓ **UNAPREDITI DIJAGNOSTIKU IGI**
- ✓ **ODREDITI ADEKVATNU TERAPIJU PRAVOVREMENO**