

Hematolojik Maligniteler ve Antifungal Profilaksi

Doç. Dr. Anıl Tombak
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları - Hematoloji BD.



- Fungal enfeksiyonlar sık
 - nütropeninin süresi ve derinliği
 - uzamış antibiyotik kullanım süresi
 - KT kürlerinin sayısı
- Profilaksinin önemi
 - hayatı tehdit eden fungal enfeksiyonlar artıyor
 - erken dönemde tanı koymak zor
 - tedavinin gecikmesiyle mortalite artıyor

- Kar – zarar değerlendirmesi yapılmalı
 - Özellikle indüksiyon KT verilen lösemi / yüksek risk MDS / kök hücre nakli vakaları
 - Yaş, mukozit varlığı, kontrolsüz DM, sigara öyküsü, demir yükü, rekürren antibiyotik kullanımı
 - Direnç, toksisite, maliyet

Epidemiyoloji

- Küf – mayalar ciddi invazif enfeksiyon sebebi
 - günümüzde *aspergillus* > *candida* spp
- Candida enfeksiyonu
 - en sık görülen maya enfeksiyonu
 - mukoza, cilt normal florasında var
 - candidemi, kronik yaygın candidiasis
 - santral venöz kateter ilişkili enfeksiyon
 - en fazla akut lösemili hastalar risk altında
 - antifungal profilaksi uygulanmadığında insidansı: %8-24
 - *c. albicans* vakaların %50'si
 - *c. glabrata*, *c. tropicalis*

- Aspergillus enfeksiyonu
 - En sık görülen küf mantarı enfeksiyonu
 - AML'de sıklığı %2-28
 - nüks / dirençli olup kurtarma tedavisi alanlar en riskli
 - konsolidasyon tedavisi alanlarda risk en az
 - Sinüslere ve solunum yollarına inhalasyon: en sık bulaş
 - en sık klinik bulgu pnömoni
 - sinüzit, cilt ülseri, subkutan nodüller, serebral infarkt....
 - En sık *a. fumigatus*

- Diğer fungal enfeksiyonlar
 - Mukormycosis
 - ikinci sıklıktaki küf mantarı
 - rino-orbital, pulmoner, serebral, yaygın hastalık
 - *Fusarium* spp, *scedosporium* spp....
 - Özellikle uzun süreli glukokortikoid ve diğer immün baskılayıcıların kullanımı ile histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis

- **Risk faktörleri**

- Akut lösemi

- özellikle *candida* / *aspergillus* spp
 - >7 gün süren nötropeni ve devam eden ateş varlığında risk artar
 - mukozit, santral venöz kateter, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı: *candida* riski
 - yüksek risk MDS, demir yükü, uzamış nötropeni süresi, aspergillosis öyküsü: *aspergillos* riski

- Özellikle allo nakil

- T hücreleri baskılayan tedaviler

- glukokortikoid, ATG, alemtuzumab, pürin analogları

- Kronik lösemiler, lenfoma, multipl miyelom: risk az

Primer Profilaksi

Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis.

Robenshtok E¹, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, Paul M.

- 64 randomize çalışma
- Antifungal profilaksi (flukonazol, itrakonazol, posakonazol) / kontrol kolu (plasebo, klotrimazol)
 - ispatlanmış mantar enfeksiyonunda anlamlı azalma
 - invaziv candida enfeksiyonunda anlamlı azalma
 - akut lösemide mantar ilişkili mortalitede anlamlı azalma
 - genel mortalitede gruplar arasında anlamlı olmayan yarar

Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.

- 20 randomize çalışma
- Flukonazol profilaksisine kıyasla küf–aktif profilaksi
 - olası / ispatlanmış invaziv fungal enfeksiyonda azalma
 - invaziv aspergillosis’te azalma
 - invaziv fungal enfeksiyon ilişkili mortalitede azalma
 - genel mortalitede gruplar arasında fark yok
 - advers olay – ilaç kesilmesi

- **Candida enfeksiyonu için primer profilaksi (1)**

- Meta-analizler **flukonazol**'ün etkinliğini gösterdi (~%6)

- oral, iv, yüksek tolere edilebilirlik, ucuz, ilaç etkileşimi az
- aktivitesi ekinokandinlere göre *candida ssp* için daha az
- dirençli candidalarla (*c. krusei*, *c. glabrata*) breakthrough enfeksiyon bildirilmiştir
- *aspergillus*'a ve diğer küflere etkisiz

- **Ekinokandinler (mikafungin, kaspofungin, anidulafungin)**

- flukonazol'e kıyasla daha geniş etki spektrumu, güvenli kullanım, fungisidal
- iv kullanım

Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.

van Burik JA¹, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, Bunin N, Wall DA, Hiemenz JW, Sato Y, Lee JM, Walsh TJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group.

- Otolog /allo nakil hastaları dahil edilmiş
- Genel tedavi başarısı mikafungin:%80, flukonazol: %73,5 (p=0,03)
- Micafungin kolunda ampirik tedavi ihtiyacı daha az (%15 - %21, p=0,024)
- Advers olaylar: mikafungin: %4,2, flukonazol: %7,2 (p=0,058)
- Genel sağkalım iki kolda benzer bulunmuş

Micafungin Versus Posaconazole Anti-Fungal Prophylaxis in Adult Patients with Acute Leukemia Undergoing Induction Chemotherapy

Elizabeth Halton, Dick Chung, Kun Xiao, Hilda Quintanilla, Christina Baldwin, Pamela Baird, Ellin Berman, Renier J Brentjens, Mark Heaney, Joseph G. Jurcic, Nicole Lamanna, Todd L. Rosenblat, Rana Kaplan, Genovefa Papanicolaou, and Mark G. Frattini

Blood 2012 120:3556;

- Her 2 grupta 23'er vaka
- Mikafungin iyi tolere edilmektedir, en az posakonazol kadar etkilidir
- Breakthrough enfeksiyonlarda fark yok

- **Candida enfeksiyonu için primer profilaksi (2)**

- **İtrakonazol**

- oral kullanım, düşük tolerabilite, değişken biyoyararlanım, yüksek etkileşim

- **Vorikonazol**

- oral - iv kullanım
 - flukonazole kıyasla daha fazla hepatotoksik, fotosensitivite, ilaç etkileşimleri

- **Posakonazol**

- oral – iv kullanım, ilaç etkileşimleri
 - anti-küf aktivitesi var
 - çalışmalarda düşük oranda *candida* enfeksiyonu bildirilmiştir
 - maya profilaksisinde bir seçenek olabilir

- **Aspergillus enfeksiyonu için primer profilaksi (1)**

- Altta yatan hastalık – uygulanacak tedavi
 - özellikle AML ve yüksek risk MDS’de indüksiyon tedavisi (risk en az %6)
- Küflere etkili ajanlar *Candida* spp’ye de etkili
- **Posakonazol**
 - aspergillus ve mukormikoz’a karşı etkin

Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia.

Cornely OA¹, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D.

- Posakonazol, flukonazol / itrakonazol ile kıyaslanmış (n=602)
(AML – MDS için KT alıp, uzamış nötropenisi olan vakalar)
 - nötropeniden çıkana / CR gelişene kadar /invaziv fungal enfeksiyon gelişene / 12 haftaya kadar profilaksi verilmiş
- İspatlanmış / olası fungal enfeksiyon sıklığında belirgin azalma (%8'e karşı %2)
- Mortalitede belirgin azalma (%16 - %22)
- Ciddi advers olaylar daha fazla (%6 - %2)

- **Aspergillus enfeksiyonu için primer profilaksi (2)**

- **Vorikonazol**

- aspergillus'a karşı etkili, mukormikoz'a karşı etkisiz
 - AML-MDS'de indüksiyon tedavisinde profilakside faydasını gösteren geniş randomize çalışma yok
 - Aspergillus **tedavisinde** etkili ajan

Blood. 2010 Dec 9;116(24):5111-8. doi: 10.1182/blood-2010-02-268151. Epub 2010 Sep 8.

Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Wingard JR¹, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, Gersten ID, Mendizabal AM, Leather HL, Confer DL, Maziarz RT, Stadtmauer EA, Bolaños-Meade J, Brown J, Dpersio JF, Boeckh M, Marr KA; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network.

- Pre – postengrafman döneminde vorikonazol (n=305), flukonazol (n=295) ile kıyaslanmış
 - fungal-free sağkalım benzer (%75 - %78), OS benzer (%81 - %72)
 - vorikonazol ile
 - daha az fungal enfeksiyon (%7 - %11)
 - daha az *aspergillus* enfeksiyonu (%9 - %17)
 - daha az ampirik antifungal kullanımı (%24 - %30)

- **Aspergillus enfeksiyonu için primer profilaksi (3)**

- **İtrakonazol**

- aspergillus'a karşı etkili
 - emilim problemi, ilaç etkileşimleri, düşük tolerasyon

- **Amfoterisin B**

- aspergillus'a, mukormikoz'a ve *candida* spp'ye etkili
 - advers olaylardan ve etkinliğini gösterecek yeterli delil olmadığı için primer profilakside genellikle kullanılmaz
 - lipid formülasyonlar daha az toksik
 - aerosol lipozomal amfoterisin B

IDSA - 2018

Antibacterial	Patients at high risk of febrile neutropenia (Table 2) or profound, protracted neutropenia	Fluoroquinolone prophylaxis is recommended	During period of expected neutropenia
Antifungal	Patients at high risk of febrile neutropenia (Table 2) or profound, protracted neutropenia Patients with GVHD¹⁴ Patients receiving chemotherapy regimens associated with > 3.5% risk for pneumonia from <i>Pneumocystis jirovecii</i> (eg, those with $\geq$ 20 mg prednisone equivalents daily for $\geq$ 1 month or those on the basis of purine analogs)	Oral triazole or parenteral echinocandin prophylaxis is recommended; a mold-active triazole is recommended when the risk of invasive aspergillosis is > 6%, such as in patients with AML/MDS or during treatment of GVHD¹⁴ Prophylaxis, eg, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), is recommended	During period of expected neutropenia Postmyeloid reconstitution or engraftment after stem-cell transplantation, particularly in the setting of postengraftment augmented immunosuppression (for the treatment of GVHD)
Antiviral	HSV-seropositive patients undergoing HSCT or leukemia induction therapy Patients at substantial risk of reactivation of HBV infection Any individuals treated with chemotherapy for malignancy and family and household contacts Immunosuppressed adult oncology patients	Antiviral prophylaxis with a nucleoside analog is recommended (eg, acyclovir) Treatment with a nucleoside reverse transcription inhibitor (eg, entecavir or tenofovir) is recommended Administration of inactivated influenza vaccine is recommended for household contacts and health care providers The Expert Panel also supports other vaccination recommendations for immunosuppressed adult oncology patients that are contained within the IDSA guideline for vaccination of the immunosuppressed host¹⁶	Until recovery of the WBC count or resolution of mucositis, whichever occurs later; duration can be extended for persons with frequent recurrent HSV infections or those with GVHD, or can be continued as VZV prophylaxis for up to 1 year See updated ASCO HBV Provisional Clinical Opinion¹⁵ Optimal timing of vaccination for patients being treated for cancer is not established, but serologic responses may be best between chemotherapy cycles (> 7 days after the last treatment) or > 2 weeks before chemotherapy starts⁷ Patients with cancer and their household contacts should be immunized annually⁷ Influenza vaccination response seems to be best in HSCT recipients if vaccinated > 6 months after transplantation⁷ Not applicable

Sitotoksik Tedavi alacak hastalarda FEN risk sebepleri

[illegible]

Abbreviations: ANC, absolute neutrophil count; ALC, absolute lymphocyte count; AMC, absolute monocyte count; CHOP, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), vincristine (Oncovin), prednisone; CR, complete response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FN, febrile neutropenia; MDS, myelodysplastic syndrome; NCI, National Cancer Institute; NHL, non-Hodgkin lymphoma; OMAS, oral mucositis assessment scale; PR, partial response

*Grade 3 and 4 neutropenia. Treatment included colony-stimulating factors and antimicrobial prophylaxis. Rate of neutropenia varied by chemotherapy regimen.

OVERALL INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER ^a	DISEASE/THERAPY EXAMPLES	FEVER & NEUTROPENIA RISK (See FEV-2)	ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS ^{d,e,f,g,h,i}
Low	- Standard chemotherapy regimens for most solid tumors - Anticipated neutropenia less than 7 d	Incidence low	- Bacterial - None - Fungal - None - Viral - None unless prior HSV episode
Intermediate	- Autologous HCT - Lymphoma^c - Multiple myeloma^c - CLL^c - Purine analog therapy (ie, fludarabine, clofarabine, nelarabine, cladribine) - Anticipated neutropenia 7–10 d	Incidence usually high, significant variability may exist	- Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia - Fungal - Consider prophylaxis during neutropenia and for anticipated mucositis (See INF-2); consider PCP prophylaxis (See INF-6) - Viral - During neutropenia and longer depending on risk (See INF-3, INF-4, INF-5)
High ^b	- Allogeneic HCT including cord blood - Acute leukemia › Induction › Consolidation/maintenance - Alemtuzumab therapy - GVHD treated with high-dose steroids (>20 mg daily) - Anticipated neutropenia greater than 10 d	Incidence usually high, significant variability may exist	- Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia - Fungal - Consider prophylaxis during neutropenia (See INF-2); consider PCP prophylaxis (See INF-6) - Viral - During neutropenia and longer depending on risk (See INF-3, INF-4, INF-5)

OVERALL INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER ^a	DISEASE/THERAPY EXAMPLES	ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS ^{f,l}	DURATION
INTERMEDIATE TO HIGH	ALL	Consider: • Fluconazole ^m or Micafungin ⁿ • Amphotericin B products ^o (category 2B)	Until resolution of neutropenia
	MDS (neutropenic) AML (neutropenic)	Consider: • Posaconazole ^m (category 1) • Voriconazole, ^m Fluconazole, ^m Micafungin, ⁿ or Amphotericin B products ^o (all category 2B)	
	Autologous HCT with mucositis ^j	Consider: • Fluconazole ^m or Micafungin ⁿ (both category 1)	
	Autologous HCT without mucositis	Consider no prophylaxis (category 2B)	N/A
	Allogeneic HCT (neutropenic) See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6)	Consider: • Fluconazole ^m or Micafungin ⁿ (both category 1) • Voriconazole, ^m Posaconazole, ^m or Amphotericin B products ^o (all category 2B)	Continue during neutropenia ^p
	Significant GVHD ^k See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6)	Consider: • Posaconazole ^m (category 1) • Voriconazole, ^m Echinocandin, or Amphotericin B products ^o (all category 2B)	Until resolution of significant GVHD

- **Sekonder profilaksi**

- Önceden mantar enfeksiyonu olan ve yüksek risk altındaki hastalar
- En az 2 hafta nötropenik kalacağı öngörülen hastalara küf-aktif profilaksi önerilir
 - vorikonazol sekonder profilakside en çok çalışılmış ajandır
 - KC’de metabolize edilen ilaçlarla etkileşim önemli
- Kandida için önceki kandida türü ve hangi ajanın etkin olduğu önemli

- **Profilaksi süresi**

- Akut lösemide candida spp'ye karşı yapılan primer profilaksi miyeloid rekonstrüksiyona kadar sürmeli
- Sekonder profilakside en az miyeloid rekonstrüksiyona kadar tedavi sürmeli
 - görüntüleme, galaktomannan, beta-D-glukan antifungal profilaksi durudurulduktan 2-4 hafta sonra tekrarlanmalı

- **Breakthrough enfeksiyon ve direnç**
 - Yaygın flukonazol profilaksisi ile dirençli *c. glabrata*, *c. krusei*
 - Vorikonazol profilaksisi ile mukormikoz insidansında artış
 - Ekinokandinler *cryptococcus neoformans*, *trichosporun*, *fusarium*'a karşı etkisiz ve bazı candidalarda kısmi direnç olabilir

Özet

- Nötropeni süresi >7 gün sürecek olan vakalara primer profilaksi önerilir
- Remisyon indüksiyon uygulanacak AML, yüksek risk MDS hastaları
 - posakonazol (kategori 1)
- ALL
 - flukonazol / mikafungin
- Mukoziti olan otolog nakil hastaları
 - flukonazol / mikafungin (kategori 1)
- Allonakil hastaları
 - flukonazol / mikafungin (kategori 1)
- İlaç - ilaç etkileşimleri

