



EMPIRİK ANTİFUNGAL TEDAVİ ALTERNATİF YAKLAŞIMLAR

Doç Dr Zekaver Odabaşı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

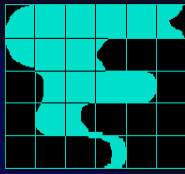
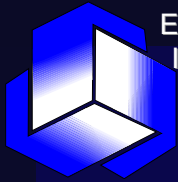
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Antifungal Uygulama Stratejileri

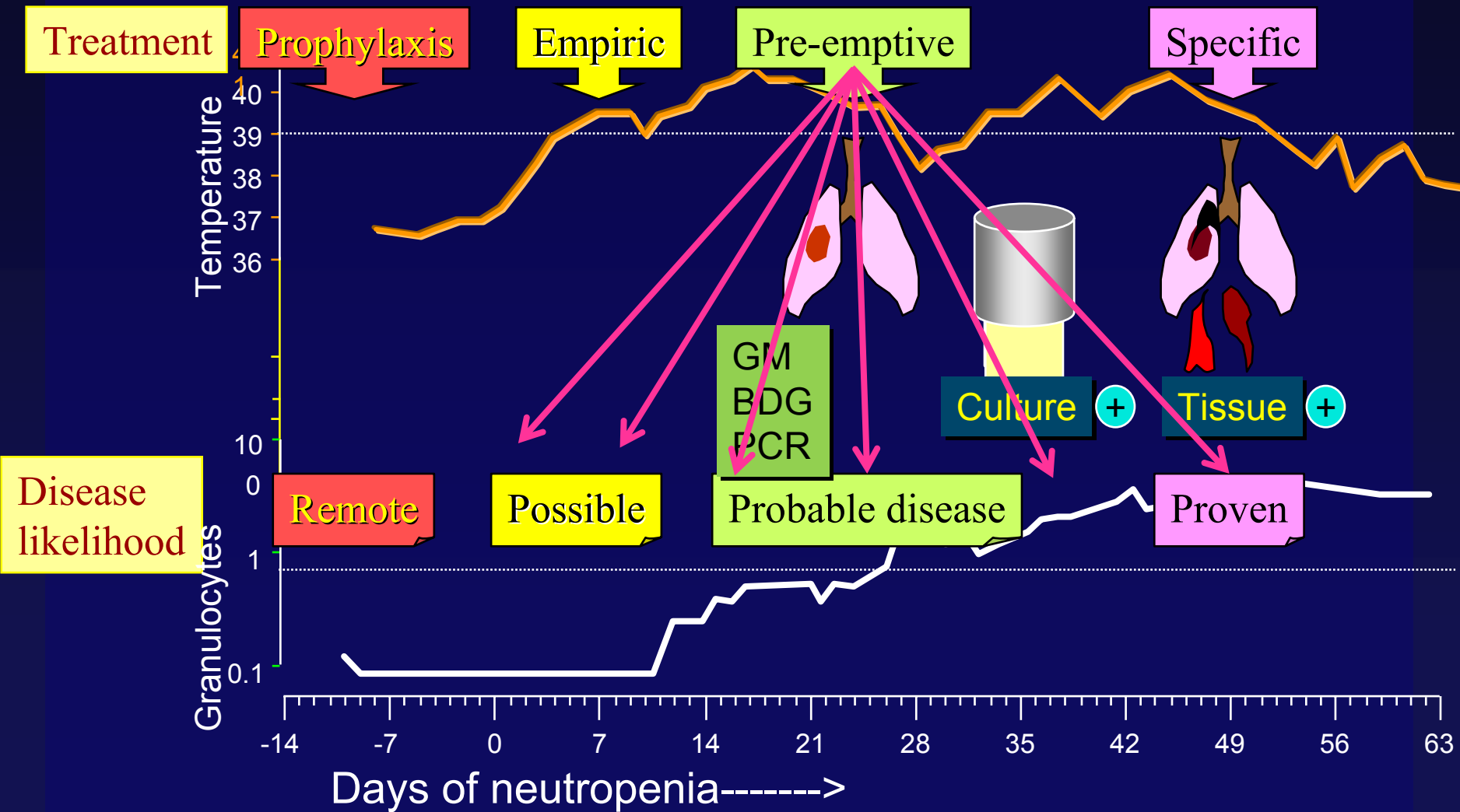
Profilaksi: Yüksek riskli dönemde İFİ 'lerin önlenmesi amacı ile antifungal verilmesi

Empirik Tedavi: Empirik Antibakteriyel tedaviye rağmen en az 4-7 gün **ATEŞİN YÖNLENDİRDİĞİ TEDAVİ** en ateş nedeni ile tedaviye antifungal eklenmesi

Preemptif Tedavi: Amaç muhtemel erken İFİ 'nin tedavisidir
HENÜZ DAHA STANDARĐZE EDİLEMEDİ
desteklerse antifungal başlanır (**EORTC/MSG Poss/Prob**)



TEDAVİ STRATEJİLERİ



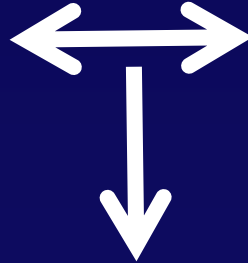
EMPIRİK ANTİFUNGAL TEDAVİ ÇALIŞMALARI

İki Empirik tedavi Ajanının Karşılaştırılması

Nötropeni + persiste eden veya tekrarlayan ateş

Açık Etiketli ya da Çift Kör randomize çalışmalar

Amfoterisib B



Amfoterisin B diğer formları
Ekinokandinler
Azoller

Değerlendirme: Etkinlik ve Toksisite
Etkinlik: Birleşik sonuç (3-6 kriter)

Empirik Antifungal Tedavi Çalışmaları

	Size	Design	Regimens	Primary endpoint
Prentice, 1997	338	Open	Lipo AmB 1 or 3 vs AmB-d 1	Severe toxicity
White, 1998	196	Double-Blind	ABCD 4 vs AmB-d 0.8	Nephrotoxicity
Walsh, 1999	687	Double-Blind	Lipo AmB 0.6 vs AmB-d 0.6	Equivalent efficacy ($\pm 10\%$)
Wingard, 2000	244	Double-Blind	Lipo AmB 3 or 5 vs ABLC 5	Infusion-related toxicity
Winston, 2000	317	Open	Fluco 400 vs AmB-d 0.5	Equivalent efficacy ($\pm 15\%$)
Boogaerts, 2001	360	Open	Itra 200, then 400 vs AmB-d 0.7-1	Equivalent efficacy ($\pm 15\%$)
Ehninger, 2002	162	Open	Itra 200, then 400 vs AmB-d 0.7-1	Severe toxicity
Walsh, 2002	837	Open	Vori 6, then 400 vs Lipo AmB 3	Non-inferior efficacy ($\pm 10\%$)
Walsh, 2004	1095	Double-Blind	Caspo 50 vs Lipo AmB 3	Non-inferior efficacy ($\pm 10\%$)

ABCD vs AmB-deoksikolat

Çift kör randomize çalışma (n: 196)

	ABCD	AmB-D
Genel Başarı Düzeyi	% 50	% 43.2
Ateş Bezelüşü	% 53.5	% 57.9

ABCD ile daha az nefrotoksisite, daha fazla infüzyona bağlı reaksiyon

Febril nötropeni empirik tedavide Eşdeğer Etkinlik

Kanıtanmış fungal infeksiyon	% 3.1	% 3.2
Ateş düşmesi için median süre	7 gün	5 gün
Kalıcı defervesans	% 33.7	% 40

Lipozomal AmB vs AmB-deoksikolat

Çift kör randomize çalışma (n: 687)

	LAMB	AmB-D
Genel Başarı Düzeyi	% 50	% 49
Sürvi	% 93	% 90
Ateş rezolüsyonu	% 58	% 58
Toksisite ya da başarısızlık nedeni ile ilacın kesilmesi	% 14	% 19
Tedavi esnasında İFi	% 3.2*	% 7.8*
Nefrotoksisite	% 19*	% 34*

ABLC (5mg/kg) vs LAMB (3 veya 5 mg/kg)

Çift kör randomize çalışma (n: 244)

	ABLC	LAMB 3mg	LAMB 5mg
Genel başarı	% 33.3	% 40	% 42
İnfüzyona bağlı Ateş Artışı (>1 C)	% 57.7*	% 23.5*	% 19.8*
Üşüme - titreme	% 79.5*	% 18.8*	% 23.5*
Nefrotoksisite	% 42.3*	% 14.1*	% 14.8*
Toksisite nedeni ile ilacın kesilmesi	% 32.1*	% 12.9*	% 12.3*
Mortalite	% 14.1	% 4.2	% 2.5***

İtrakonazol vs AmB-deoksikolat

Açık etiketli randomize çalışma (n: 380)

	İtra	AmB-D
Genel Başarı Düzeyi	% 47	% 38
Walsh kriterlerine göre	% 53	% 46
Sürvi	% 89	% 86
Ateş rezolüsyonu	% 73	% 70
Toksisite nedeni ile ilacın kesilmesi	% 19*	% 38*
Tedavi esnasında İFİ	% 3	% 3
Nefrotoksisite	% 5*	% 24*

Vorikonazol vs Lipozomal AmB

Açık etiketli randomize çalışma (n: 837)

	Vorikonazol	Lipozomal AmB
Genel Başarı Düzeyi	% 26	% 31
Ateş Rezolüsyonu	% 33	% 36
Sürvi oranları	% 87	% 90
Tedavi esnasında İFi	% 2*	% 5*
Başlangıç fungal infeksi. Tedavi yanıt düzeyi	% 46*	% 67*
Yetersiz etkinlik nedeni ile ilaç kesilmesi	% 14*	% 2*

Kaspofungin vs Lipozomal AmB

Çift kör randomize çalışma (n: 1095)

	Kaspofungin	Lipozomal AmB
Genel Başarı Düzeyi	% 33.9	% 33.7
Ateş Rezolüsyonu	% 41.2	% 41.4
Sürvi oranları	% 92.6*	% 89.2*
Tedavi esnasında İFi	% 2.6	% 4.4
Başlangıç fungal infeksi. Tedavi yanıt düzeyi	% 51.9*	% 25.9*
Yetersiz etkinlik nedeni ile ilaç kesilmesi	% 5.4	% 6.3

İtrakonazol vs AmB-deoksikolat

Açık etiketli randomize çalışma (n: 162)

	İtra	AmB-D
Genel Başarı Düzeyi	% 61.7*	% 42*
Walsh kriterlerine göre	% 55*	% 27*
Ateş rezolüsyonu	% 69	% 61
Toksisite nedeni ile ilacın kesilmesi	% 22.2*	% 56.8*
Tedavi esnasında İFİ	6	6
Nefrotoksisite	% 3.7*	% 40.7*
Mortalite	%17	%16

Diğer Empirik Tedavi Çalışmaları

Empirical Antifungal Therapy in High-Risk Neutropenic Patients

Publication	Design	Number Pts	Antifungal Agent(s)
Empirical AF therapy vs. no therapy	<u>NO NEW STUDY</u>		
Empirical AF therapy			
Comparison 2 antifungal agents			
Maertens ICAAC 2007	Prospective, multicenter double-blind, randomized, CHILDREN	54 + 25	<u>Caspo vs. Liposomal AmB 2:1</u>
Kubiak ICAAC 2008	Retrospective, multicenter	161 + 173	<u>Caspofungin vs. Micafungin</u>
1 single antifungal agent			
Tamura Leuk-Lymph 2009	Prospective, multicenter, no control arm	277	<u>Micafungin</u>
Ohta IJH 2009	Observational, single center, no control arm	68	Itraconazole IV
Lafaurie CMI 2009	Observational, single center, no control arm	56	Caspofungin

2009 UPDATE : Antifungal Drugs for Empirical Therapy

Antifungal agent	Daily dose	CDC Grading			
		Level of Recommendation	Evidence for		
			Efficacy	Safety	
Liposomal AmB	3 mg/kg	A ₋ [*]	I	I	
Caspofungin	50 mg	A ₋ ⁺¹	I	I	
ABCD	4 mg/kg	B ²	I	I	
ABLC	5 mg/kg	B ²	I	I	
Itraconazole	200 mg iv	B ^{1,4}	I	I	
Voriconazole	2x 3 mg/kg iv	B ^{1,3,4}	I	I	
<u>NEW: Micafungin</u>	<u>100 mg</u>	<u>B</u>	<u>II</u>	<u>II</u>	
AmB deoxycholate	0.5-1 mg/kg	B ² / D ⁵	I	I	
Fluconazole	400 mg iv	C ^{1,4,6}	I	I	

* A double-blind, randomized trial comparing caspofungin 50 mg/d (n=56) with liposomal amphotericin B 3 mg/d (n=75) (published in abstract form) supports a provisional grade II for children; the constitution of a pediatric group specifically addressing antifungal prophylaxis and therapy in children will be considered for 2011 update of ECIL guidelines

¹ No activity against mucorales

² Infusion-related toxicity (fever, chills, hypotension)

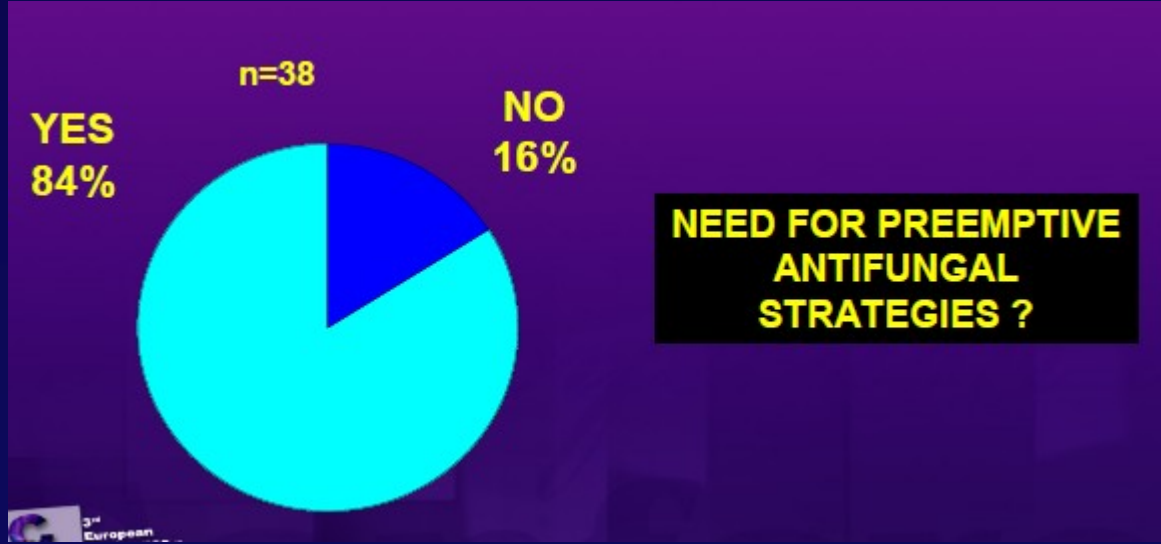
³ Failed the 10% non-inferiority cut-off when compared with liposomal AmB (and thus not approved by the FDA for this indication), but first-line for aspergillosis, effective therapy for candidiasis, and efficacious for prevention of breakthrough IFI.

⁴ Activity of azoles empirical therapy for persistent fever may be limited in patients receiving prophylaxis with an agent of the same class.

⁵ B in absence of / D in presence of risk factors for renal toxicity (e.g. impaired renal function at baseline, nephrotoxic co-medication including cyclosporin or tacrolimus in allogeneic HSCT recipients, aminoglycoside antibiotics, history of previous toxicity).

⁶ No activity against *Aspergillus* and other moulds. Not approved by the FDA for this indication.

Empirik Antifungal Tedavi Üzerine İleri Çalışmalar Yapılmalı mı?



- Empirik yaklaşım: %5-15 İFİ için %50-60 vaka tedavi ediliyor
- Yeni antifungal ajanlar ile empirik tedavi pahalı
- İFİ tanısını kuvvetlendirmek için yeni yöntemler bulunmalı

Preemptif Antifungal Tedavi Yaklaşımı

- **Amaçlar:**

- Gereksiz antifungal tedaviyi azaltmak
- Mümkün olduğunca gerçek İFİ 'leri ve ERKEN tedavi etmek
- Maliyeti azaltmak
- Toksisiteyi azaltmak
- Mortalite üzerine etkisi ?

- **Empirik yaklaşımın dışına çıkmanın riskleri:**

- Daha fazla İFİ gelişmesi veya mortalite artışı ?

- **Preemptif yaklaşım tanımının standardizasyonu ?**

- **Hangi test veya testler ?**

Pre-Emptive Antifungal Therapy in High-Risk Neutropenic Patients

Publication	Design	Number Pts	Antifungal Agent(s)
Maertens CID 2005	Prospective, single center, no control arm	136 high-risk cohort → 19 treated	Liposomal AmB
Cordonnier CID 2009	Prospective multicenter open random. vs. EMP	150 + 143 AL + Auto-HSCT	AmB-deoxy or Liposomal AmB
Hebart BMT 2009	Prospective multicenter open random. vs. EMP	207 + 196 Allo-HSCT	Liposomal AmB
Girmenia JCO 2009	Observational, α real-life \gg in single center	74 persistent fever → 49 treated	Voriconazole or Liposomal AmB
Barnes JCP 2009	Observational, α real-life \gg in single center	125 high-risk neutropenic fever	Caspo / L-AmB / Vori
Dignan BMT 2009	Observational, α real-life \gg in single center	53 persistent fever → 17 treated	Caspofungin → L-AmB or Vori
Aguilar-Guisado BMT 2009	Observational, α real-life \gg in single center	66 persistent fever → 26 treated	4 different drugs
Riva ICAAC 2008	Observational, α real-life \gg in single center	143 persistent fever	AmB-deoxy or Liposomal AmB

Tomografiye Dayalı Erken Antifungal Tedavi

Bone Marrow Transplantation (2009), 1–6

© 2009 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0268-3369/09 \$32.00

www.nature.com/bmt

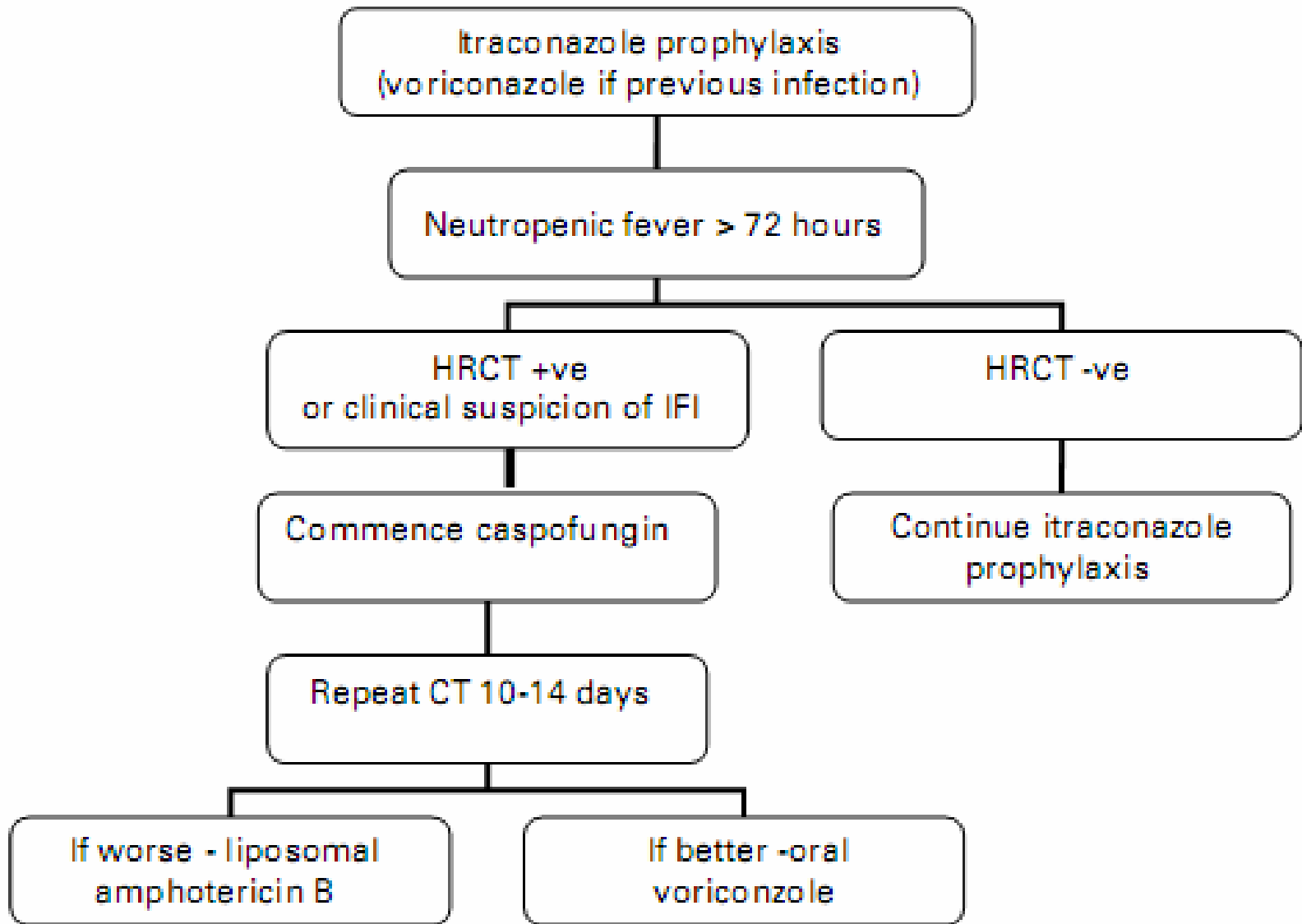


ORIGINAL ARTICLE

An early CT-diagnosis-based treatment strategy for invasive fungal infection in allogeneic transplant recipients using caspofungin first line: an effective strategy with low mortality

FL Dignan¹, SO Evans¹, ME Ethell¹, BE Shaw^{1,2}, FE Davies¹, CE Dearden¹, JG Treleaven¹, UBG Riley³, GJ Morgan¹ and MN Potter¹

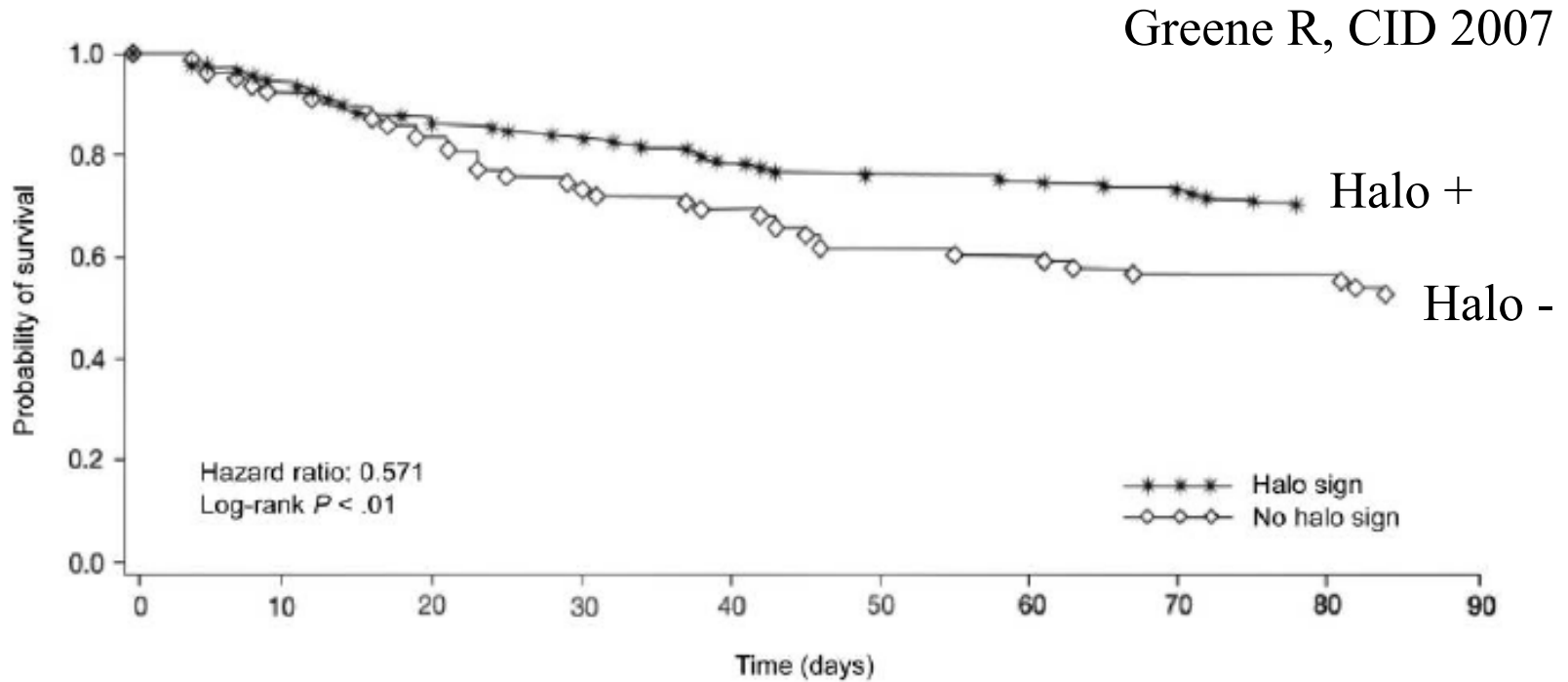
¹Section of Haemato-oncology, Royal Marsden Hospital, Sutton, Surrey, UK; ²Anthony Nolan Trust, London, UK and ³Department of Microbiology, Royal Marsden Hospital, Sutton, Surrey, UK



- **99 Allojeneik KİT vakası** (itrakonazol profilaksisi altında)
- Antibiyotik altında ateş >72h + Pozitif HRCT = Caspofungin
- **%54 'ü (53/99 vaka) empirik yaklaşımla anti fungal alacaktı**
- **CT bazlı yaklaşımla 17/99 vaka antifungal aldı (%17)**
- **Antifungal kullanımında %68 azalma sağlanmış**
- IFI 'den 100 günde sadece 1 vaka kaybedilmiş

HALO İşareti ve Klinik Önemi

- Halo işareti varlığında başlanan antifungal tedavi ile daha yüksek başarı ve sürvi sağlanıyor



Halo sign:	143	135	124	119	113	109	108	105	101	100
No halo sign:	79	73	66	58	55	49	48	45	45	42

CT Guided Biyopsi çalışması

61 Aspergilloz düşündüren vaka (CT görüntüleme ile)



49 (%80) fungal

36 aspergillus (%50)

13 zygomycetes)

12 (%25) non-fungal

Akciğer Ca, Lösemik infiltrasyon, diğer)

CT 'nin aspergillozda duyarlılığı %100, özgüllüğü %50

Galaktomannan ve Tomografiye Dayalı Preemptif Antifungal Tedavi

MAJOR ARTICLE

Galactomannan and Computed Tomography–Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study

Johan Maertens,¹ Koen Theunissen,¹ Gregor Verhoef,¹ Johnny Verschakelen,² Katrien Lagrou,³ Eric Verbeken,⁴
Alexander Wilmer,⁵ Jan Verhaegen,³ Marc Boogaerts,¹ and Johan Van Eldere³

Departments of ¹Hematology, ²Radiology, ³Microbiology, ⁴Pathology, and ⁵Medical Intensive Care, University Hospital Gasthuisberg,
Leuven, Belgium

Maertens et al: GM ve CT Bazlı Tedavi

- 16 vakada GM + 'liği nedeniyle antifungal başlandı
 - 13 ünde HRCT pozitif, Diğer 3 ünde daha sonra nodül ve halo işareti +
- Antifungal kullanımında %78 lik azalma
 - %35 (empirik) vs %7 (pre-emptive)
- Aspergillozis tedavi başarısı %77 !!!
- Yeni gelişen fungal infeksiyonlar:
 - 2 C. glabrata, 1 zigomikoz, aspergilloz yok

Galaktomannan Test

Cochrane Database Systematic Review, 2008 Oct 8;(4):CD007394

- İmmünsupresif hastalarda galaktomannan testin etkinliği
- Değerlendirme Kriterleri: EORTC / MSGP kriterleri
- Otuz çalışma, **proven/probable İA insidansı %7.7**
- Cut-off optic density index 0.5
 - **Duyarlılığı %78 (%61- 89):** 2 İA vakası atlanacak
 - **Özgüllüğü %81 (%72-88):** 17/100 vaka gereksiz AF alacak
- Haftada 2 veya 3 kez bakarak ardışık iki kez pozitif vakalar değerlendirilmeli

Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial

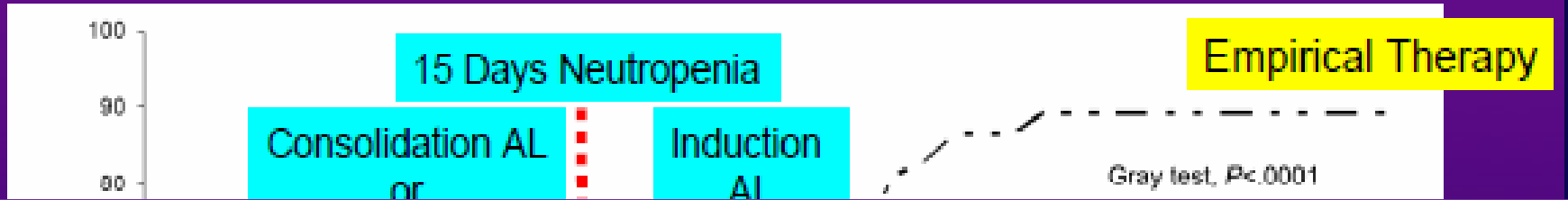
Catherine Cordonnier,¹ Cécile Pautas,¹ Sébastien Maury,¹ Anne Vekhoff,⁴ Hassan Farhat,¹¹ Felipe Suarez,⁵ Nathalie Dhédin,⁶ Françoise Isnard,⁷ Lionel Ades,¹² Frédérique Kuhnowski,⁹ Françoise Foulet,² Mathieu Kuentz,¹ Patrick Maison,³ Stéphane Bretagne,² and Michaël Schwarzingher^{8,10}

Table 3. Antifungal therapy in the intention-to-treat population (*n* = 293).

End point	Empirical treatment group	Preemptive treatment group	<i>P</i> ^a
Antifungal treatment	92/150 (61.3)	56/143 (39.2)	<.001
Reason for starting antifungal treatment ^b			
Isolated fever between day 4 and day 14 after antibacterial treatment initiation	55 (59.8)	1 (1.8)	<.001 ^c
Pneumonia	6 (6.5)	26 (46.4)	
Severe mucositis	8 (8.7)	10 (17.9)	
Isolated fever beyond day 14	11 (12.0)	7 (12.5)	
Septic shock	5 (5.4)	3 (5.4)	
Positive result of galactomannan antigen test	2 (2.2)	3 (5.4)	
Skin lesion	2 (2.2)	2 (3.6)	
Sinusitis or periorbital inflammation	0 (0.0)	3 (5.4)	
Neurological symptoms	2 (2.2)	0 (0.0)	
Diarrhea	1 (1.1)	1 (1.8)	
Cost of antifungal drugs, 2005 €			
Mean ± SD	2252 ± 4050	1475 ± 3329	<.001

Table 2. Efficacy end points in the intention-to-treat population (*n* = 293).

Efficacy end point	Empirical treatment arm (<i>n</i> = 150)	Preemptive treatment arm (<i>n</i> = 143)	Difference (95% CI)	<i>P</i> ^a
Primary				
Alive at study completion	146 (97.3)	136 (95.1)	-2.2 (-5.9 to 1.4)	.31
Secondary				
IFI	4 (2.7)	13 (9.1)	-6.4 (-10.9 to -1.9)	<.02
Baseline IFI due to				
<i>Aspergillus</i> species	2	6	...	
<i>Candida</i> species	0	3	...	
Breakthrough IFI due to				
<i>Aspergillus</i> species	2	2	...	
<i>Candida</i> species	0	2	...	
IFI-related mortality	0 (0)	3 (2.1)	-2.1 (-4.1 to 0.0)	.11
Duration of temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$, ^b days				
Median (IQR)	13 (5-21)	12 (5-20)	...	NS
Range	1-42	1-59	...	



- Çalışmanın Önemli Sonuçları:
- Preemptif tedavi ile İFİ sıklığında artış var
- Ancak mortalite artışı yok
- Antifungal tedavi masraflarında azalma var
- İndüksiyon kemoterapisi alanlarda empirik tedavi ile daha iyi sürvi sağlanmış

Neutropenia duration, days

Allogeneik KİT: Empirik Tedavi vs PCR Bazlı preemptif Tedavi, Randomize, çok merkezli, flukonazol px, 100 günlük mortalite

- Empirik Tedavi (211)
- >5 gün ateş
- LAMB 3 mg/kg
- %36.7 tedavi (p<0.0001)
- 16 kanıtlanmış İFi
- 30 günlük mortalite %6.3

- PCR bazlı tedavi (198)
- PCR + VEYA >5 gün ateş
- LAMB 3 mg/kg
- %57.1 tedavi
- 12 kanıtlanmış İFi
- Mortalite %1.5 (p<0.015)

- **100 gün sonunda sürvi ve İFi sıklığında anlamlı fark yok**

Clinically Driven Diagnostic Antifungal Approach in Neutropenic Patients: A Prospective Feasibility Study

Corrado Girmenia, Alessandra Micozzi, Giuseppe Gentile, Stefania Santilli, Eva Arleo, Luisa Cardarelli, Saveria Capria, Clara Minotti, Claudio Cartoni, Simonetta Brocchieri, Vito Guerrisi, Giovanna Meloni, Robin Foà, and Pietro Martino†

- Hastalar oral AmB profilaksisi altında
- İlk nötropenik ateşte bazal değerlendirme, antib
- **Persiste eden veya rekürren ateş, veya İFİ düşündüren klinik bulgu olursa:**
- **Intensive diagnostic work-up:**
 - GM 3 ardışık gün, CT, diğer
- Tüm prov-prob-possible İFİ vakaları tedavi edilmiş
- Persiste eden ateş ve kötüye gidiş olursa tedavi edilmiş

Klinik Bazlı Diagnostik Antifungal Yaklaşım

- **48/159 (% 30.2)** epizotta antifungal başlanmış
 - 1 vakada persiste ateş ve genel durum bozukluğu
- **Empirik yaklaşım ile tahmini tedavi: %52.8**

	3-Month Mortality
Overall	36* / 146 pts. (24.6%)
Cancer	15.1%
Bacterial infection	4.1%
<u>IFI</u>	<u>2.7%</u>
Other	2.7%
IFI	17** / 49 (34.6%)
Possible IFI	3/16 (23%)
Proven/probable IFI	14/33 (42.4%)
Proven/probable IA	10/27 (37%)
Proven zygomycosis	3/3 (100%)
Candidemia	1/3 (33.3%)

*7 otopsi

** IFI mortalite 17: 4 tanesi attributed to İFİ, 10 tanesi eks olduğunda aktif İFİ var ama primer neden aktif lösemi

Febril Nötropenik Hasta Antifungal Tedavi

> 3-5g ateş → Empirik antifungal

Ateş sonrası AF
Tedavi /Profilaksi

GM, BG, PCR ile takip → Antifungal

> 3-5g ateş → CT, GM, BG, PCR → Antifungal

Geniş spektrum
AF ile profilaksi

> 3-5g ateş

CT, GM,
BG, PCR

AF
değiştir

Risk grubuna göre farklı yaklaşım protokolü ?

TEŞEKKÜRLER