Febril Nötropenik Hastada Antifungal Yönetimi

Ömrüm Uzun

ÖU

Mali Açıklamalar

- Aşağıdaki firmalardan danışmanlık, konuşmacı, araştırma projesi ve bilimsel toplantılara katılım destekleri
  - Astellas
  - Gilead
  - Merck
  - Pfizer

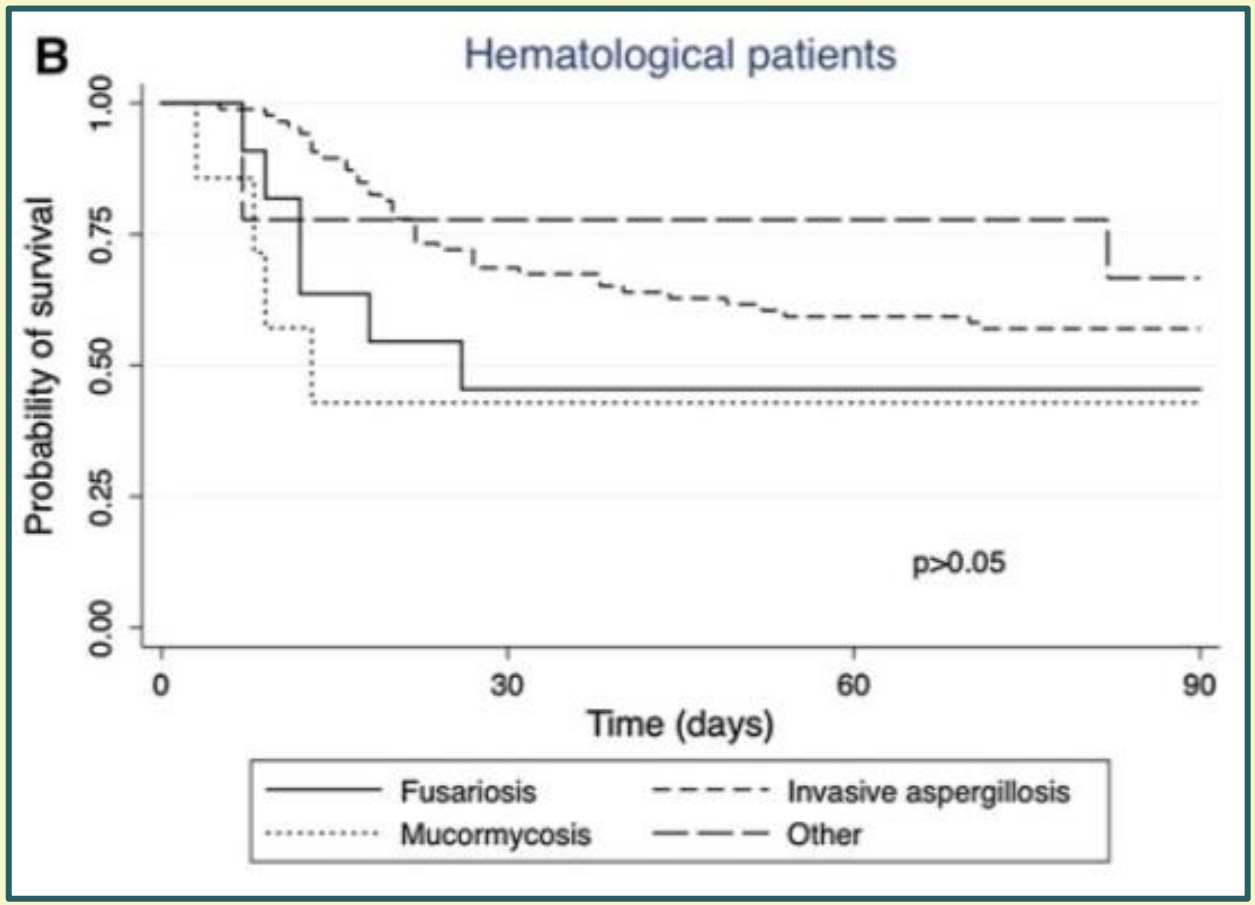
Akılcı Antimikrobiyal Yönetimi (=Antimicrobial Stewardship)

ÖU

Antibiyotik Kullanımının Denetimi

- Gerekçe:
  - Gereksiz harcamaları ortadan kaldırmak.
  - Dirençli mikroorganizmaların seçilmesini azaltmak.

SIMIFF Çalışması: İtalyan Küf Mantarı İnfeksiyonları Kayıtları (2009-2011)



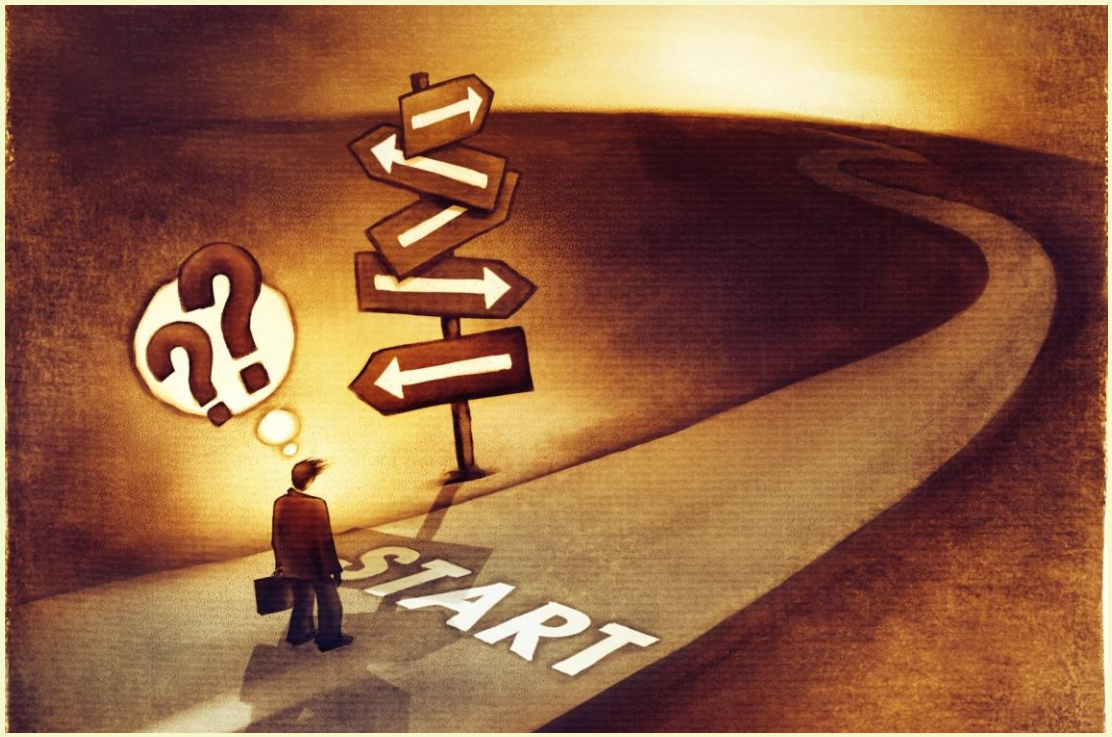
Montagna MT, et al. Infection 2014;42:141

ÖU

Antibiyotik Kullanımının Denetimi

- Gerekçe:
  - Gereksiz harcamaları ortadan kaldırmak.
  - Dirençli mikroorganizmaların seçilmesini azaltmak.
  - Sağ kalımı arttırmak
  - Primer hastalığın tedavisinden odun vermemek

Akılcı Antifungal Yönetimi



nötropenik hasta << non-nötropenik hasta

Ekip

Dellit TH, et al. CID 2007;44:159

ÖU

Antimikrobiyal (antifungal) yönetim ekibi

Hastane infeksiyon kontrol komitesi

hastane eczanesi & tedavi komitesi

IDSA Guideline, 2007

Stratejiler

İkna

- Müdahaleli ve geri bildirimli prospektif ‘’audit’’
- Formüler kısıtlaması ve belirli ilaçlar için önceden yetkilendirme gerekliliği

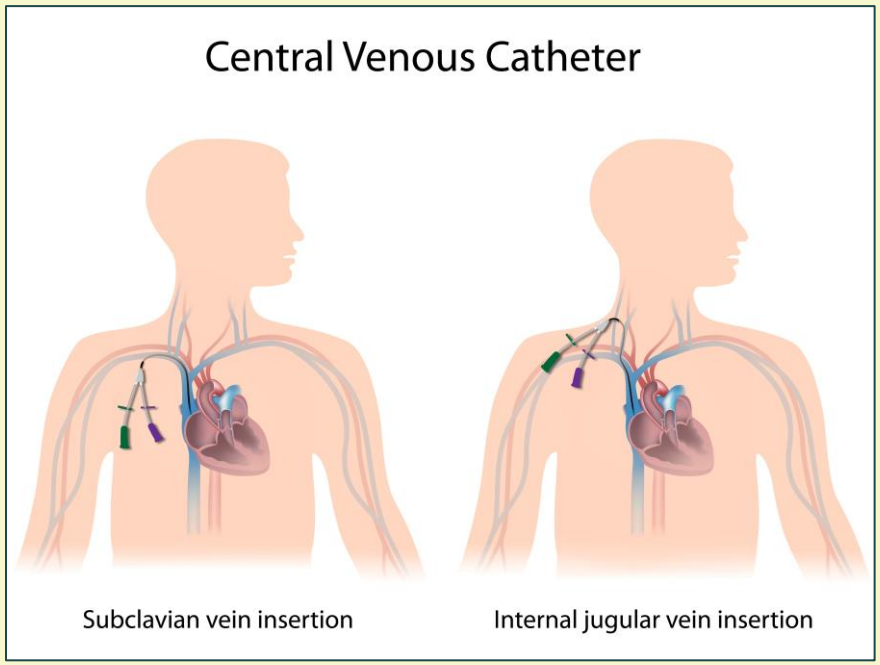
Güç

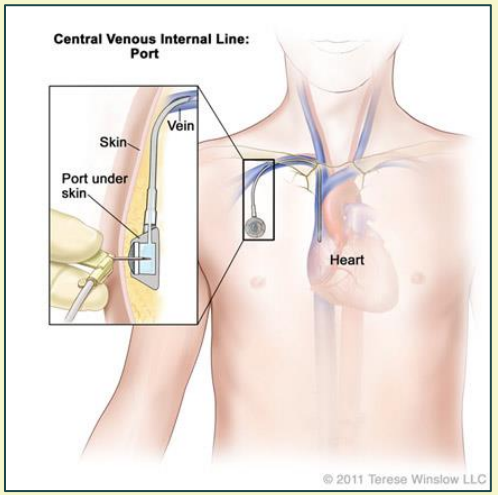
Bu stratejiler birbirini dışlamaz, birlikte uygulanabilir

IDSA Guideline, 2007.

Olgu

- Otuz iki yaşında erkek hasta
- AML M3 tanısı nedeni ile kemoterapi başlanacak.





Tedavi Stratejileri

Risk faktörleri

- Profilaksi

Sadece ateş

- Ateşe-dayalı (empirik)

Biyo-belirteçler

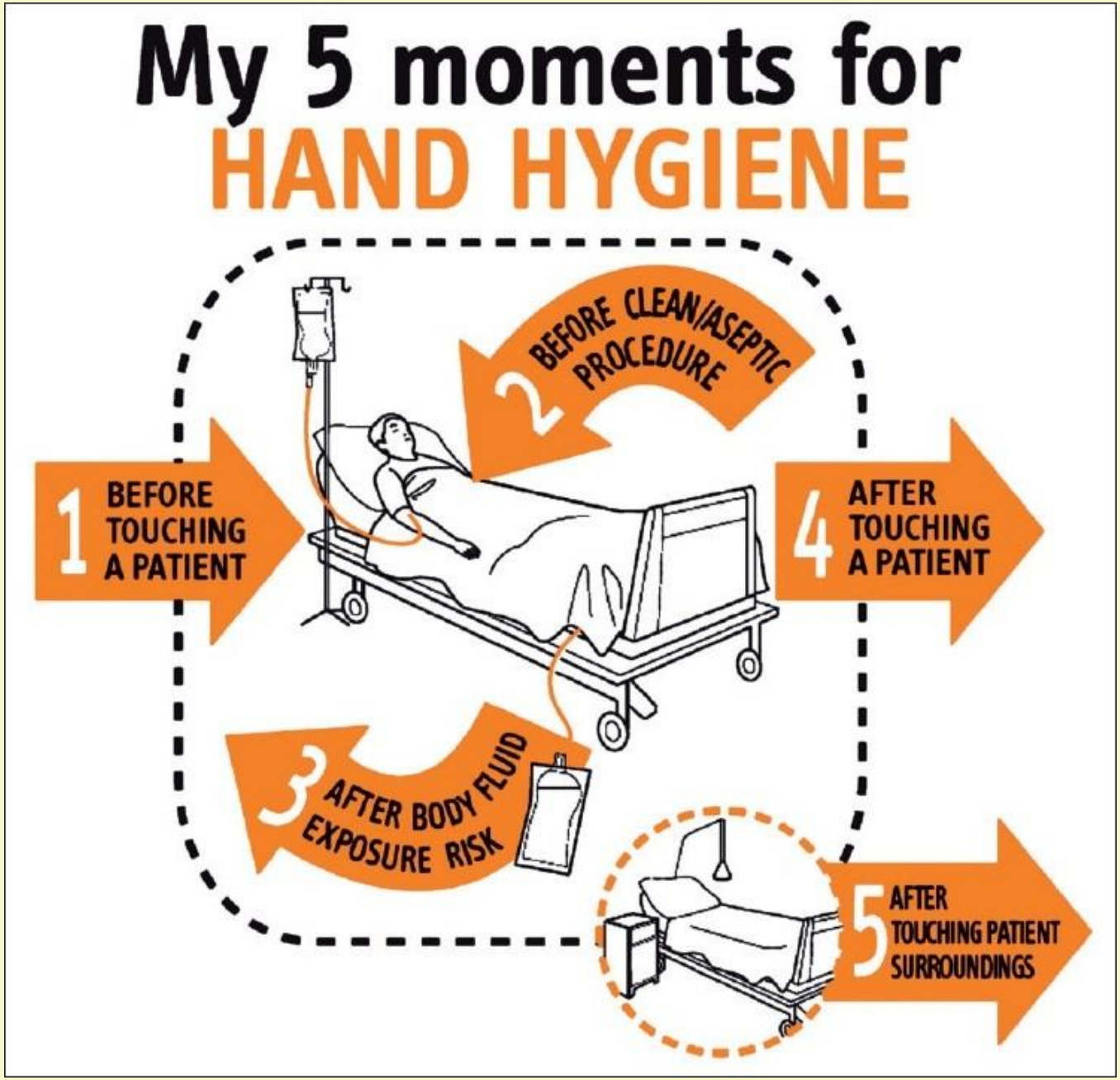
Görüntüleme

- Tanısal testlere dayalı (Pre-emptif)

Kültür & histopatolo.

- Hedefe yönelik


PREVENTION
IS BETTER
THAN
CURE


My 5 moments for
HAND HYGIENE
1 BEFORE TOUCHING A PATIENT
2 BEFORE CLEAN/ASEPTIC PROCEDURE
3 AFTER BODY FLUID EXPOSURE RISK
4 AFTER TOUCHING A PATIENT
5 AFTER TOUCHING PATIENT SURROUNDINGS

Önlemler

Önlemler

Profilaktik Strateji Öncesi Sorular

- İhtiyaç var mı?
- İşe yarayan bir strateji var mı?
- Kısa vadede ve uzun vadede sakıncaları nedir?
- Maliyetini karşılayabilir miyiz?
- Bizim daha güvenli hissetmemizi sağlar mı?

Antifungal Profilaksi

- En belirgin yarar, IFH oranı %10-15
- <%5 ise minimal yarar.

1. Adım: Risk Değerlendirme

İFH Riski ‘’Yüksek’’ olan Hasta Grupları

İFH Riski: AML ve AML-Benzeri KT Alan MDS Hastaları

- İleri yaş
- Genetik yatkınlık
- Yatış öncesi faktörler (performans durumu ≥ 2, ev renovasyonu, tozlu ortamda çalışma, KOAH)
- Nötropeni – süresi ve derinliği
- Monositopeni
- Pürin analogu (fludarabin vb.)
- Demir aşırı yükü
- HEPA filtrasyon olmaması

ECIL-5, 2013

ÖU

Allo-HSCT'de İFH Risk Faktörleri

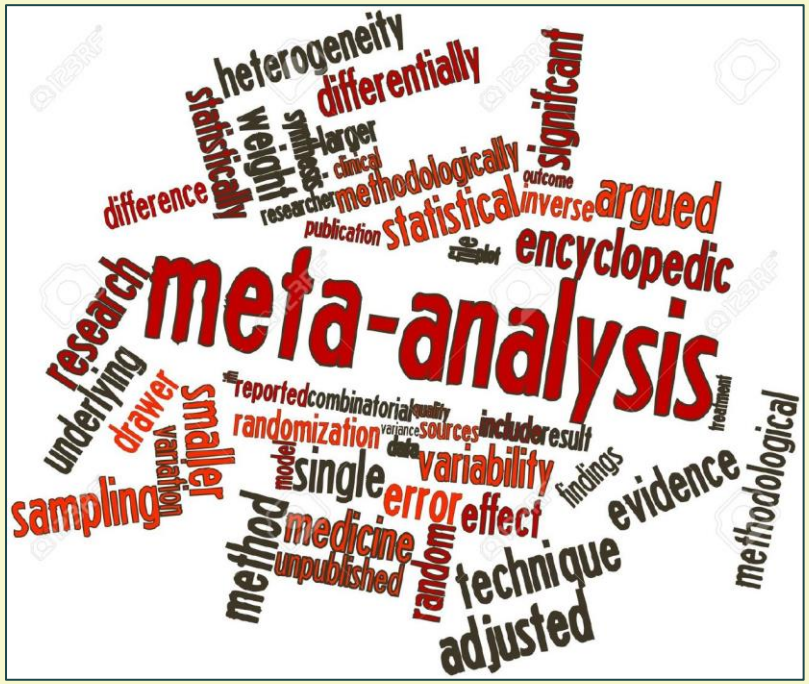
Engrafman Sırasında Yüksek Risk	Engrafman Sonrası Yüksek Risk
Transplant sırasında aktif akut lösemi	Grade III-IV akut GVHH
Kord-kanı transplantı	Alternatif vericilerden transplantta veya steroid tedavisine yanıtsız grade II akut GVHH
Diğer faktörler: Alternatif verici, erken CMV enfeksiyonu,akut GVHH	Sekonder nötropeni
Önceden İFH (sekonder profilaksi)	Diğer faktörler: alternatif verici, erken CMV enfeksiyonu, >1 hafta steroid tedavisi

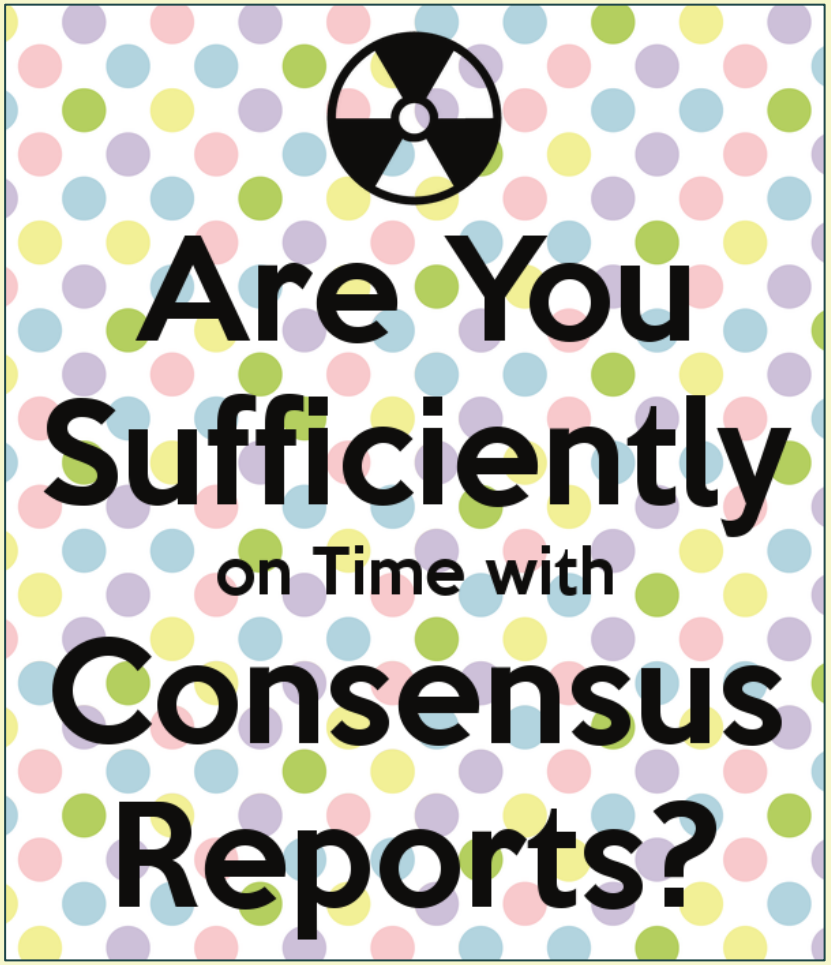
Tek başına kronik GVHH diğer risk faktörleriyle birlikte değilse yüksek risk nedeni değildir.

ECIL-5, 2013

ÖU

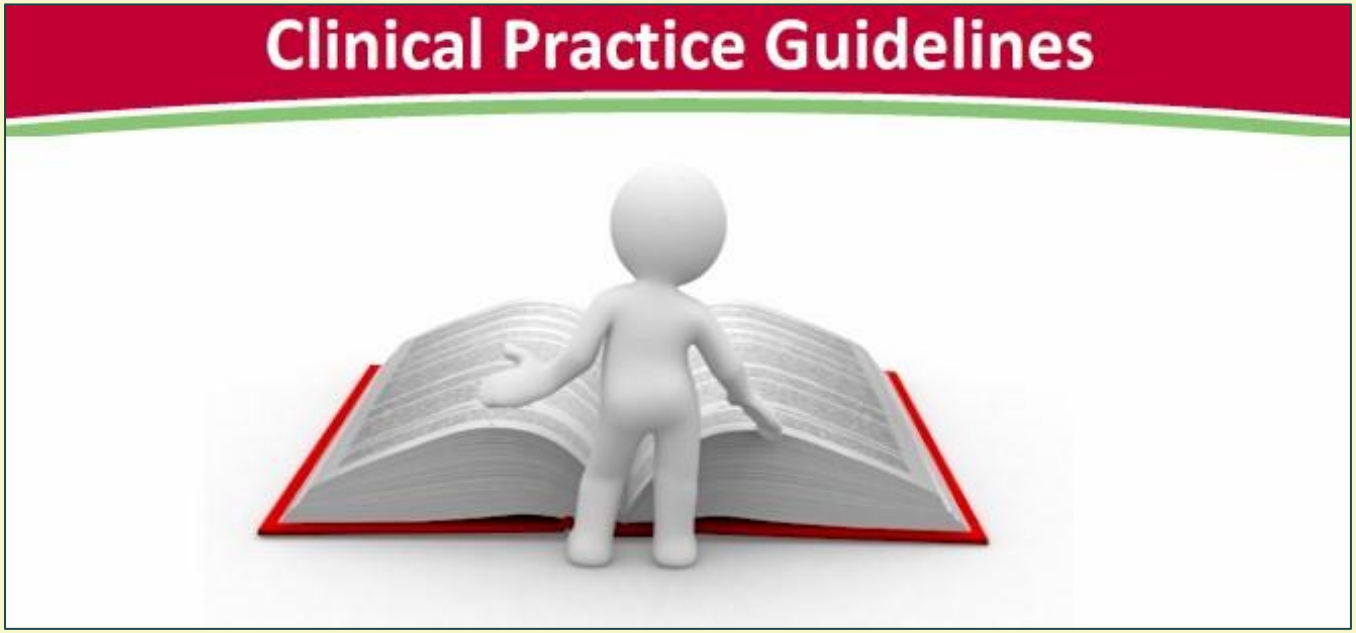
ÖU

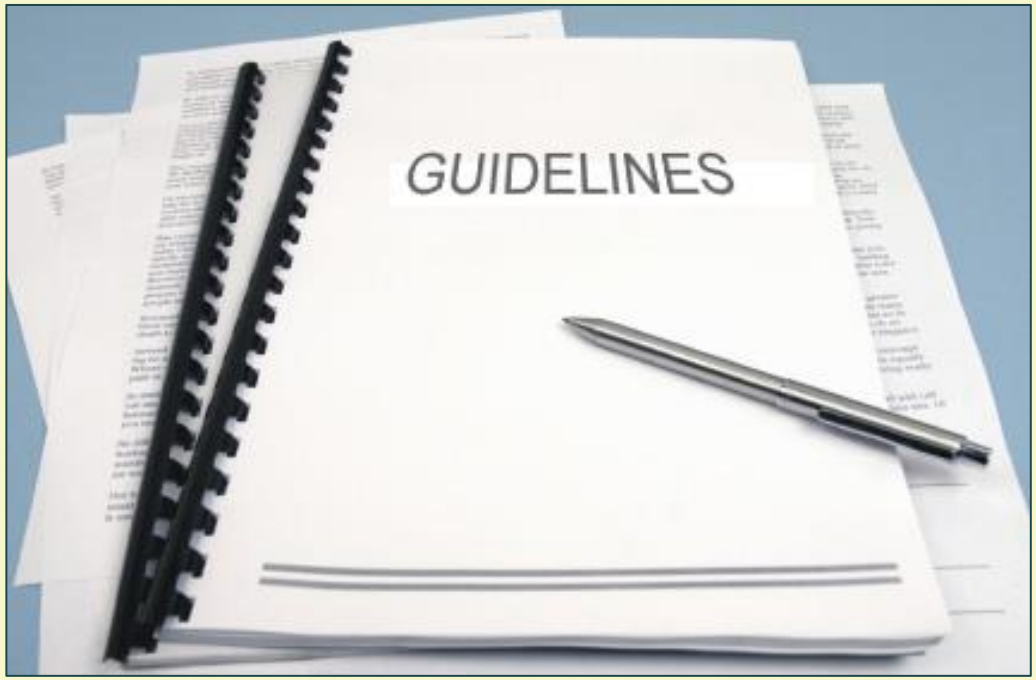

heterogeneity
differentially
statistically
weight
larger
significant
difference
methodologically
outcome
inverse
argued
statistical
publication
encyclopedic
meta-analysis
research
underlying
drawer
smaller
reported
combinatorial
randomization
sources
include
result
variability
findings
evidence
methodological
sampling
single
error
effect
method
medicine
unpublished
random
technique
adjusted


Are You
Sufficiently
on Time with
Consensus
Reports?

ÖU

Clinical Practice Guidelines





Update: ECIL 5, 2013

Recommendations (2013)

Acute myeloid leukaemia patients undergoing intensive chemotherapy		
Antifungal drug	*Grading*	*Comments*
Fluconazole (400 mg q24)	**BI**	Only recommended if the incidence of mould infections is low. Fluconazole may be part of an integrated care strategy together with a mould-directed diagnostic approach.
Itraconazole oral solution (2.5 mg/kg q12h.)	**BI**	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. May be limited by drug interactions or patient tolerability. It is recommended to monitor serum drug concentrations.
Posaconazole (oral solution 200 mg q8h *or* tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1)	**AI**	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. Given the increased absorption of the tablet, it is likely that need for therapeutic drug monitoring will become restricted to specific populations (e.g. severe mucositis or GvHD).
Voriconazole (200 mg q12h)	**BII**	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. It is recommended to monitor serum drug concentrations.

Azoles should not be used empirically in case of prior mould-active azole prophylaxis.

Update: ECIL 5, 2013

Recommendations (2013)

Acute leukaemia patients undergoing induction chemotherapy

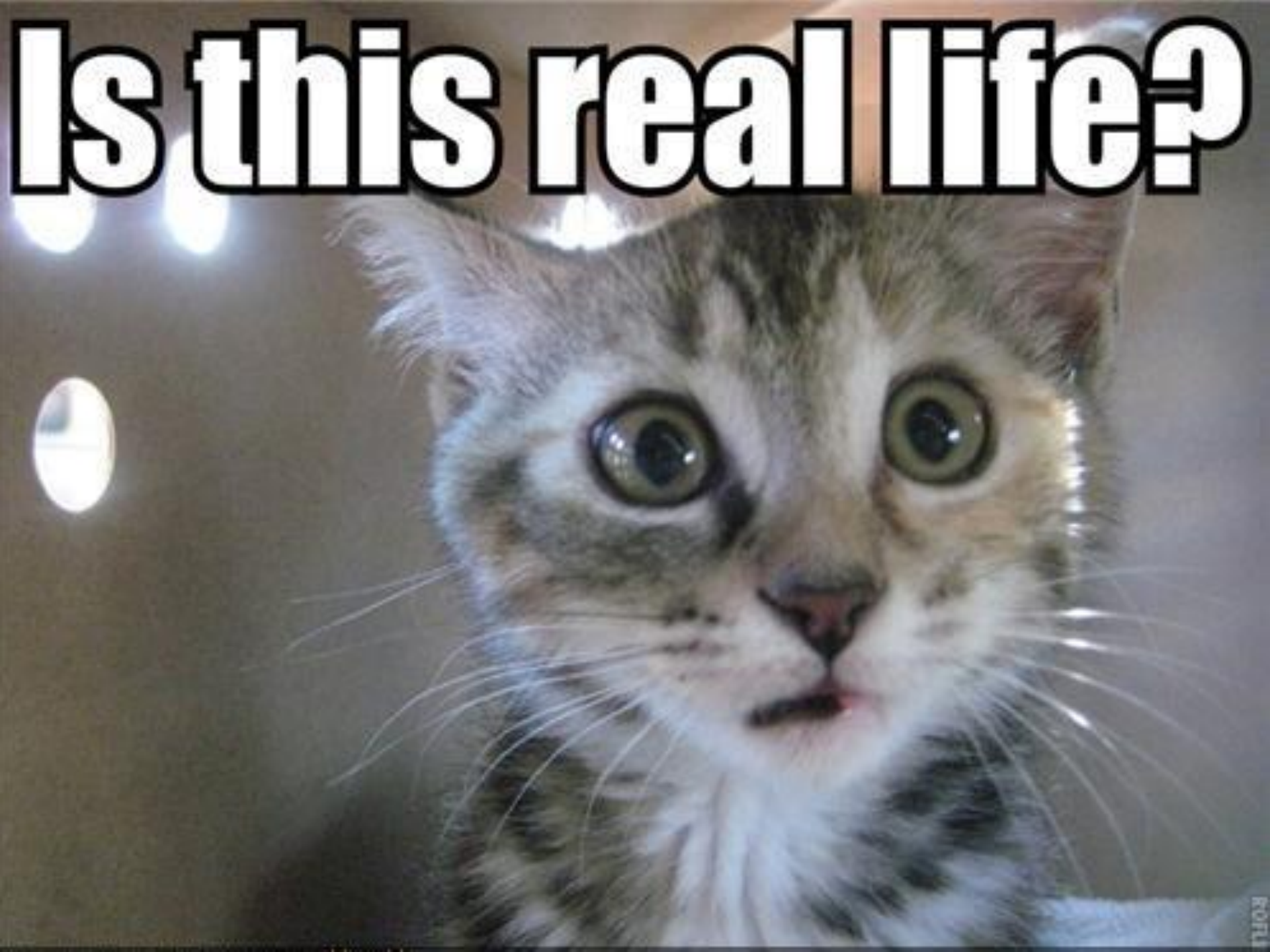
Antifungal drug	*Grading*	*Comments*
Echinocandins IV	**CII**	Insufficient data on efficacy and tolerability
Amphotericin B liposomal IV	**CII**	Insufficient data on dose, frequency and duration as well as on efficacy and tolerability
Amphotericin B lipid associated IV	**CII**	Insufficient data on dose, frequency and duration as well as on efficacy and tolerability
Aerosolized liposomal amphotericin B	**BI**	Only when combined with oral fluconazole
Amphotericin B desoxycholate IV	**AII-against**	
Aerosolized amphotericin B deoxycholate	**AI-against**	

Update: ECIL 5, 2013

Recommendations for allogeneic HSCT recipients (2013)

Antifungal prophylaxis*	Pre-engraftment Low risk for moulds	Pre-engraftment High risk for moulds	GvHD
Fluconazole	A-I	A-III - against	A-III against
Itraconazole	B-I	B-I	B-I
Voriconazole	B-I	B-I	B-I
Posaconazole OS/Tablet	B-II	B-II	A-I
Micafungin	B-I	C-I	C-II
Caspofungin /anidulafungin	No data	No data	No data
Liposomal Amphotericin B	C-II	C-II	C-II
Aerosolized amphotericin B plus fluconazole	C-III	B-II	No data

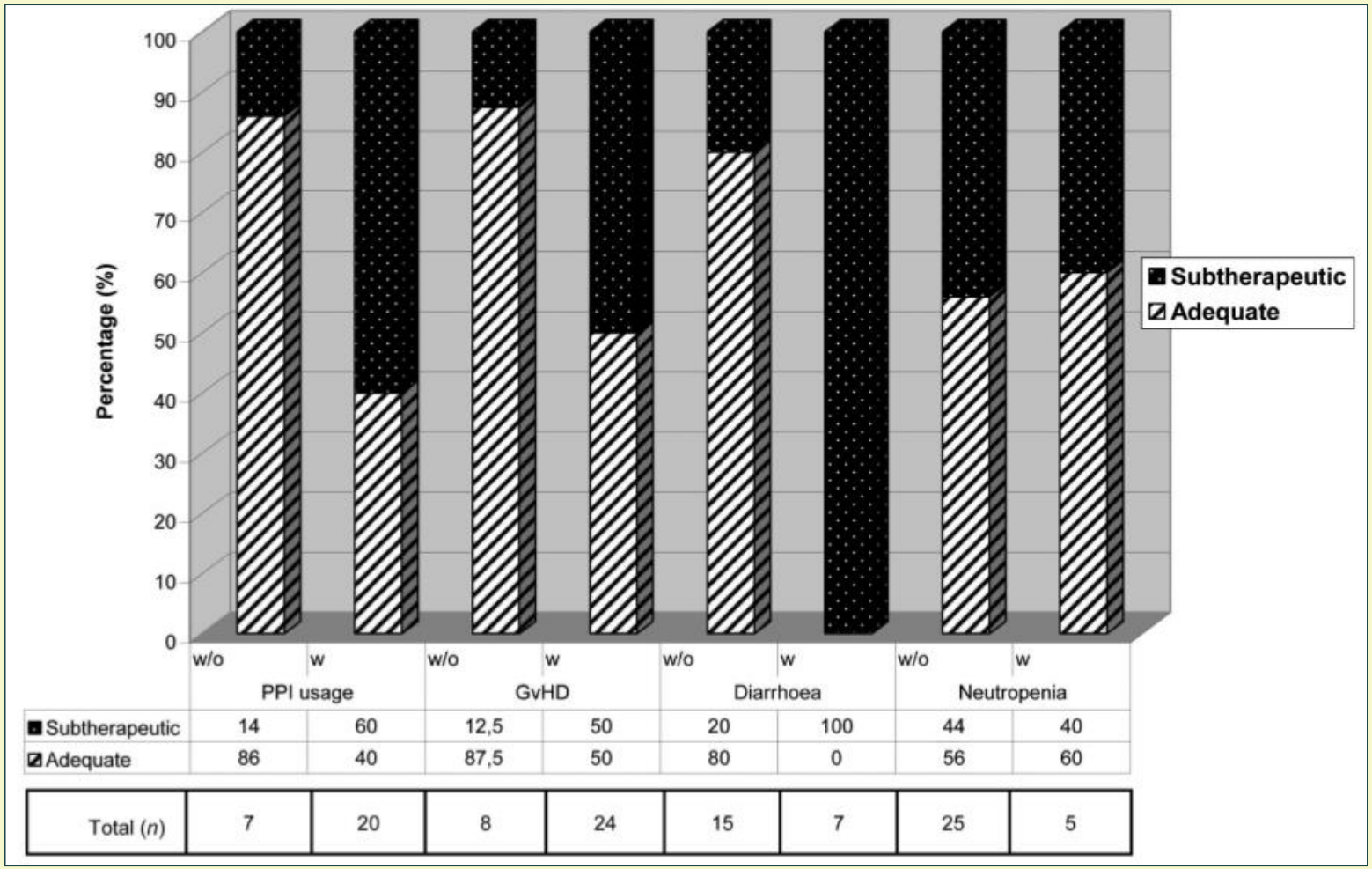
*For doses & need for Therapeutic Drug Monitoring: please refer to slides 21 and 22


Is this real life?

POS Profilaksisi Alan Hastalarda Pazarlama-sonrası TDM

- Hedef POS düzeyleri: 0.7 (0.5 mcg/ml)
- POS serum düzeyi ölçümleri: 7.-13. günler
- 19/21 (%90.5) hastada POS <0.7 mcg/mL, 16 hastada (%76.2) <0.5 mcg/mL)
- 3 hastada IFH, hepsinde POS <0.5 mcg/mL

Bryant AM, et al. Int J Antimicrob Agents 2011;37:266



	w/o	w	w/o	w	w/o	w	w/o	w
	PPI usage		GvHD		Diarrhoea		Neutropenia	
Subtherapeutic	14	60	12,5	50	20	100	44	40
Adequate	86	40	87,5	50	80	0	56	60
Total (*n*)	7	20	8	24	15	7	25	5

Crombag MR, Ther Drug Monit 2012

ÖU


DECISION MAKER
LOCAL DATA
INTEGRAL INFORMER
Community Expertise & Voice
Ideal
National Research
INFORMER

Risk altındaki hasta

- Lokal İFİ insidansı
- Local epidemiyoloji
- HEPA filtrasyon
- Hasta ve sağlık ekibinin eğitimi
- SVK bakımı

Profilaksi yok

Küf mantarlarına <u>etkisiz</u> profilaksi

Küf mantarlarına <u>etkili</u> profilaksi

Küf Mantarına Etkili Profilaksi

AVANTAJ

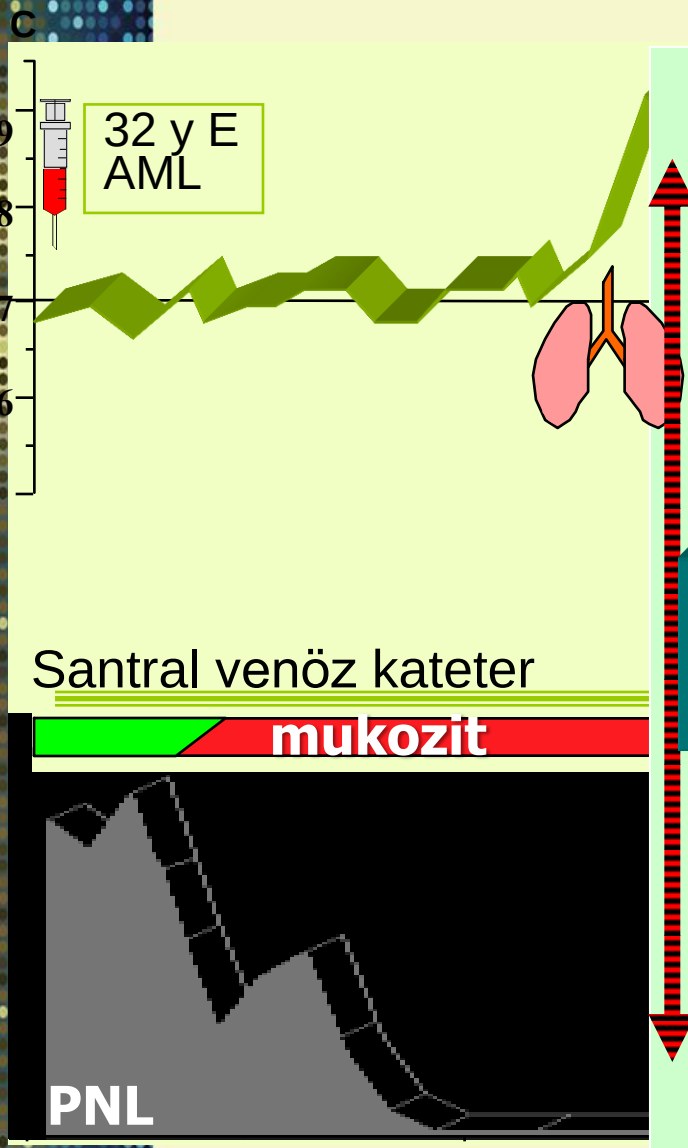
- IFH insidansında azalma
- Altta yatan hastalığın tedavisi
- Mortalitede azalma
- Daha iyi uyku

DEZAVANTAJ

- İlaç yan etkisi
- İlaç etkileşimleri
- İlaç maliyetinde artış
- Potansiyel direnç sorunu
- IFH saptanmasındaki güçlükler (GM testi)
- IFH tedavisinde sorunlar

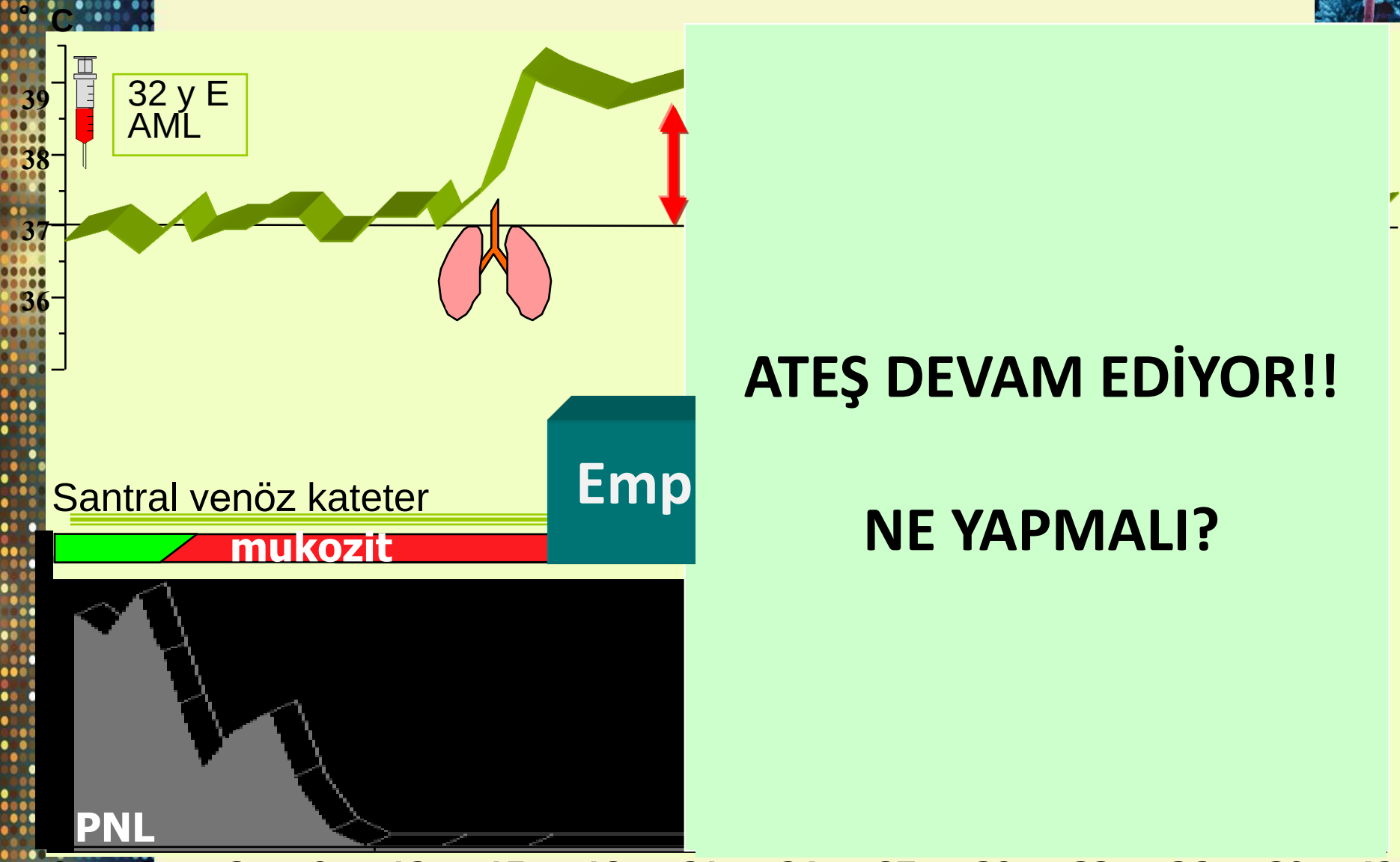
Antifungal Profilaksi

AML Hastasının Öyküsü



Empirik antibiyotikler

4 Gün Sonra



ATEŞ DEVAM EDİYOR!!

NE YAPMALI?

Tedavi Stratejileri

Risk faktörleri

- Profilaksi

Sadece ateş

- Ateşe-dayalı (empirik)

Biyo-belirteçler

Görüntüleme

- Tanısal testlere dayalı (Pre-emptif)

Kültür & histopatolo.

- Hedefe yönelik

Tedavi Stratejileri

Risk faktörleri
- Profilaksi

Sadece ateş
- Ateşe-dayalı (empirik)

Biyo-belirteçler
Görüntüleme
- Tanısal testlere dayalı (Pre-emptif)

Kültür & histopatolo.
- Hedefe yönelik

Tedavi Stratejileri

Risk faktörleri
- Profilaksi

Sadece ateş
- Ateşe-dayalı (empirik)

Biyo-belirteçler
Görüntüleme
- Tanısal testlere dayalı (Pre-emptif)

Kültür & histopatolo.
- Hedefe yönelik

Empirik

Pre-
emptif

ÖU

Empirik Antifungal Tedavi: Klinik Gerekçe

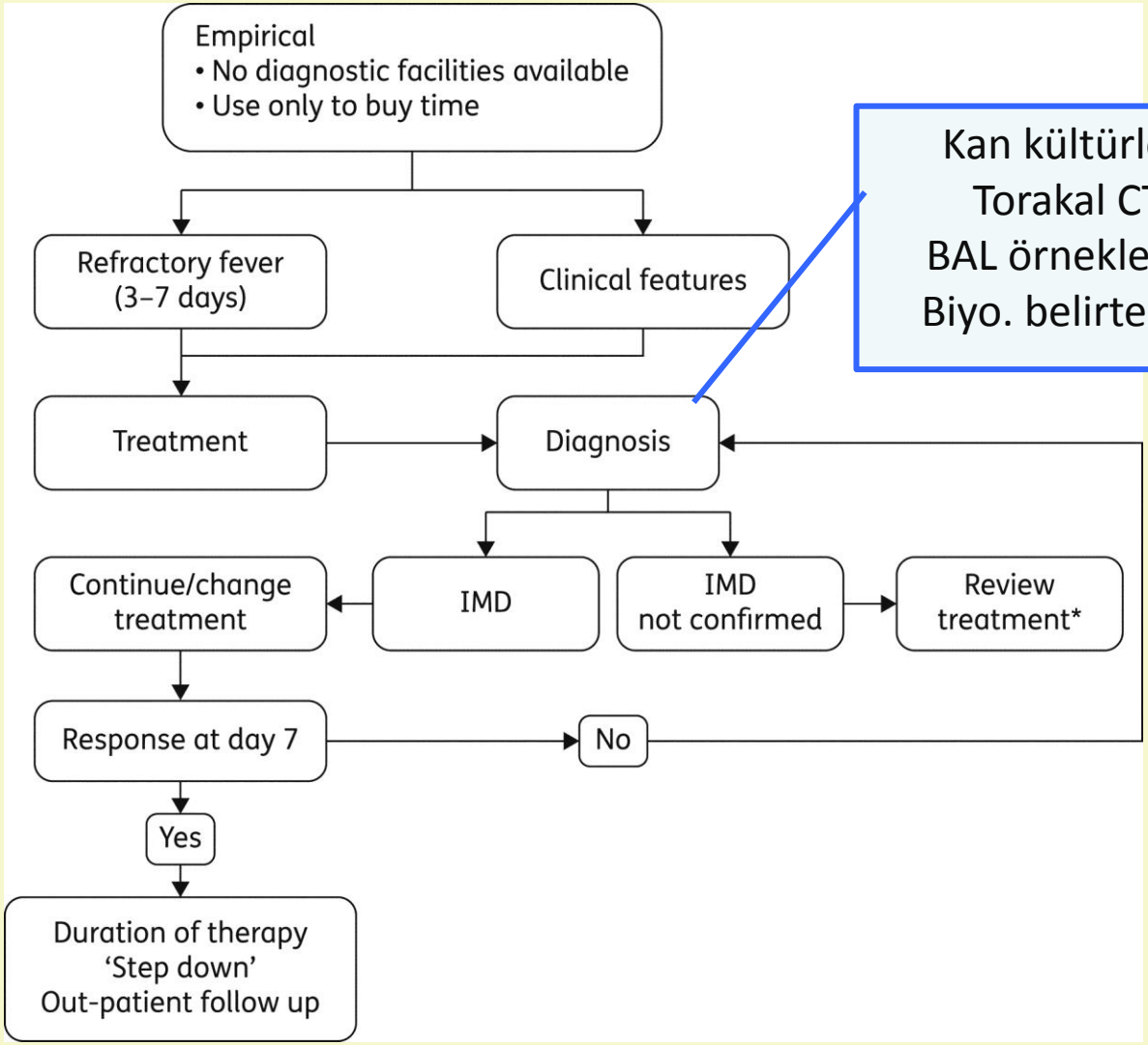
- Yüksek İFH insidansı.
  - Allojenik-HSCT (%5–30), akut lösemi (%5-15), otolog-HSCT ~ %4
- Antineoplastik tedaviye daha iyi yanıt ve yüksek sağkalım oranına karşılık artmış immunosupresyon
- Güç veya geç tanı.
- İnfeksiyon saptandığında yüksek mortalite ve morbidite.

Empirik Tedavi (=Ateşe-Dayalı Yaklaşım)

Empirik Tedavi Rasyoneli


OUT
OF DATE

Günümüzün Akılcı Empirik Yaklaşımı: "Zaman Kazanma"



Agrawal S et al. JAC 2011;66:i45

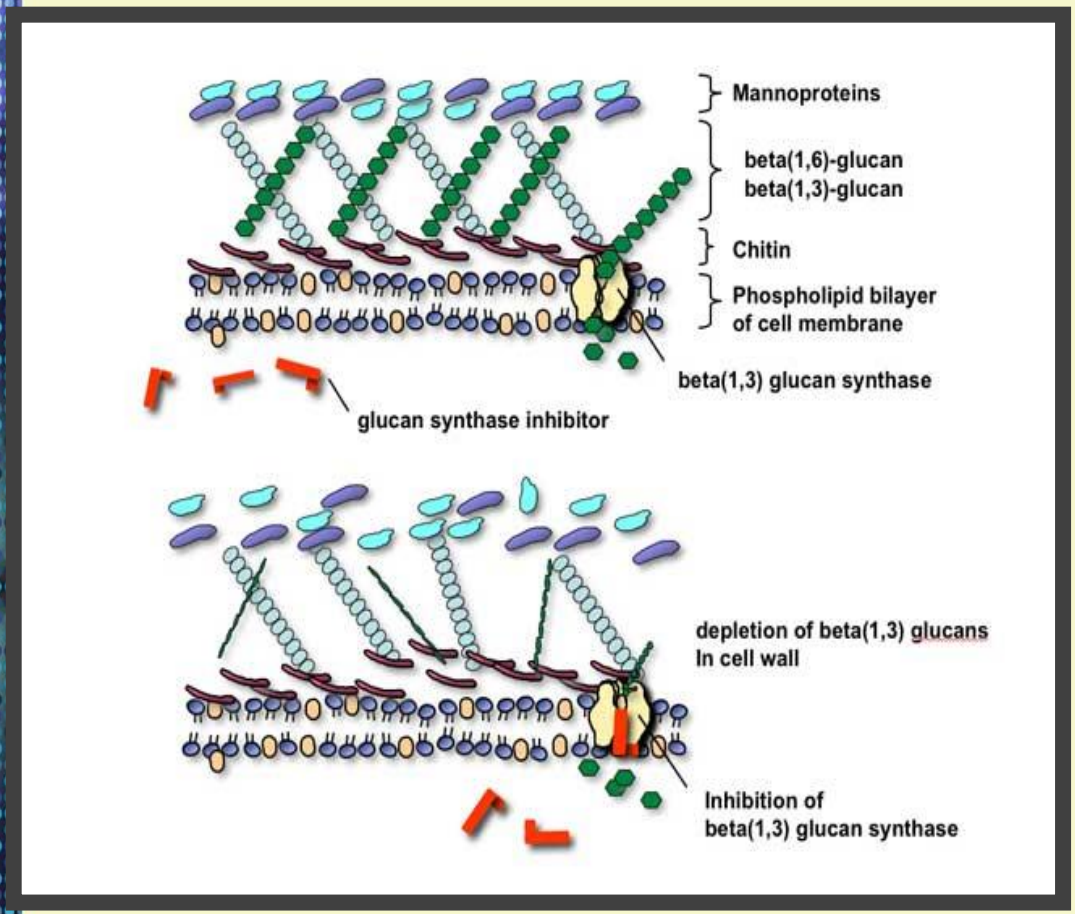
ÖU

~~pre-emptif~~

tanısal-testlere dayalı

Galaktomannan Testi

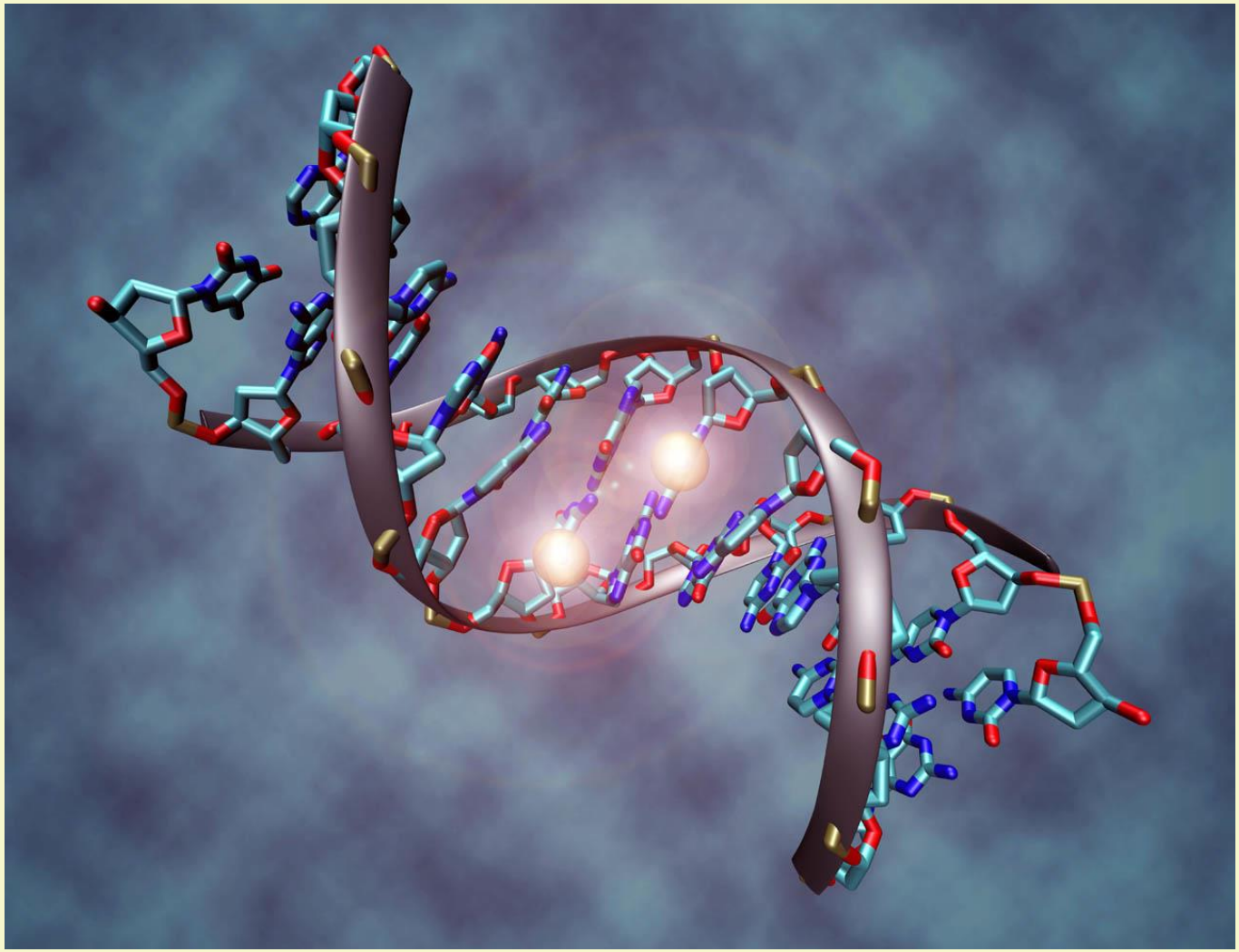
Beta-Glukan Testi



"Atnalı yengeç"

S. Arıkan Akdağlı'dan

PCR



Görüntüleme İpuçları

Erken Tedavi için Tanısal Testlerin Kullanımı

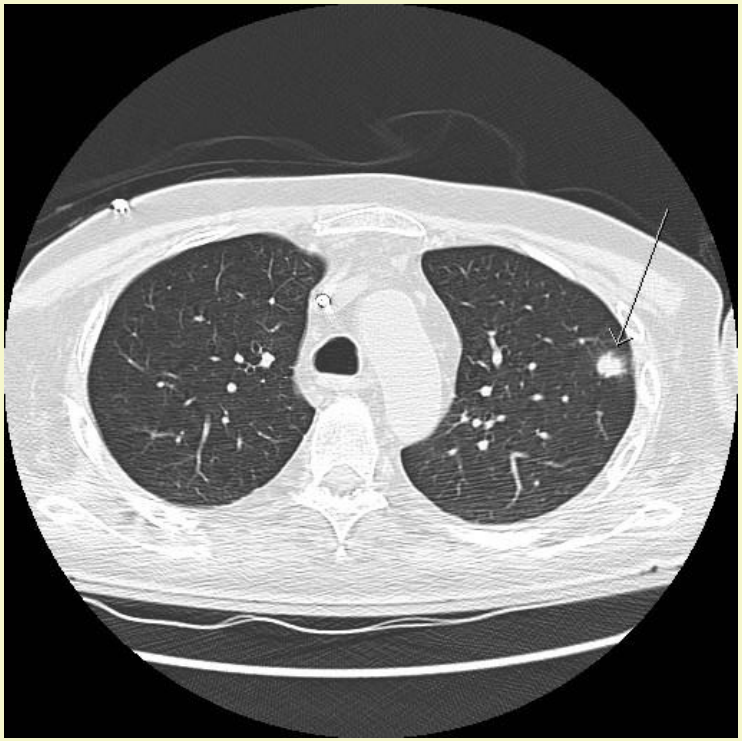
Table 1 Diagnostic methods in pre-emptive treatment

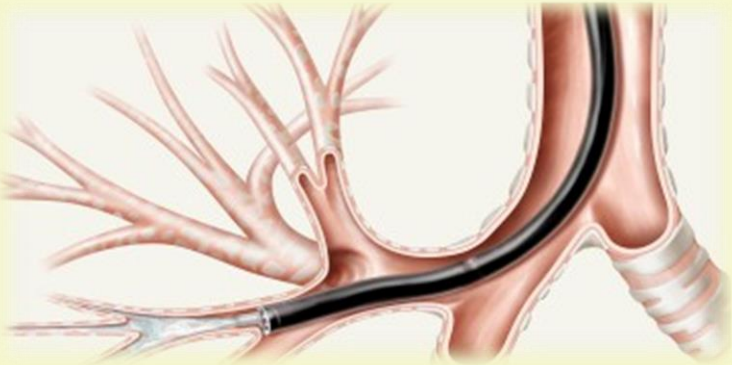
Reference	Country	Pre-emptive group criteria				
		Clinical	HRCT	GM/M	Microbiological	PCR
Non-comparative studies						
Maertens et al., 2005 [17]	Belgium		X	X	X	
Girmenia et al., 2010 [51]	Italy		X	X	X	
Posteraro et al., 2010 [56]	Italy			X		
Aguilar-Guisado et al., 2010 [74]	Spain	X	X		X	
Barnes et al., 2009 [79]	UK	X	X	X	X	X
Dignan et al., 2009 [82]	UK		X			
Randomised, comparative studies						
Cordonnier et al., 2009 [25]	France	X	X	X		
Hebart et al., 2009 [39]	Germany					X

GM galactomannan, *HRCT* high-resolution computed tomography, *M* mannan, *PCR* polymerase chain reaction, *UK* United Kingdom

Drgona L, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:7.

ÖU





Göğüs hastalıkları ile işbirliği

alınan örneğin tetkiki için ‘’checklist”

1

GM İzlemine Dayalı Tedavi

88 hasta

117 episod

- 41 episodda (%35) empirik tedavi endikasyonu vardı, sadece 9'u tedavi edildi.
- Ek 10 IA olgusu (ateşsiz) saptandı ve tedavi edildi.
- Sadece 1 mukormikoz olgusu atlandı.
- 12. hafta sağ kalım: %63.

Maertens J et al. CID 2005;41:1242

ÖU

2

Klinik Verilere ve GM İzlemine Dayalı Tedavi

- Aşağıdakilerin herhangi birinin varlığında tedavi başlandı:
  - Pnömoni veya sinüzit
  - Mukozit
  - Septik şok
  - Deri lezyonları
  - SSS belirtileri
  - Dalak veya karaciğerde abseler
  - Periorbital inflamasyon
  - Diyare
  - *Aspergillus* sp. ile kolonizasyon
  - Serum GM pozitifliği (pozitif eşik değer: ≥ 1.5)

Cordonnier C, et al. CID 2009;48:1042.

ÖU

Klinik Verilere ve GM İzlemine Dayalı Tedavi

- GM düzeyleri bütün hastalarda haftada 2 kez izlendi

293 hasta

4. Gün hala ateşli

empirik
150

AmB-deoksikolat

Pre-emptif
143

YANIT: %97.3

P = 0.31

YANIT: %95.1

Cordonnier C, et al. CID 2009;48:1042.

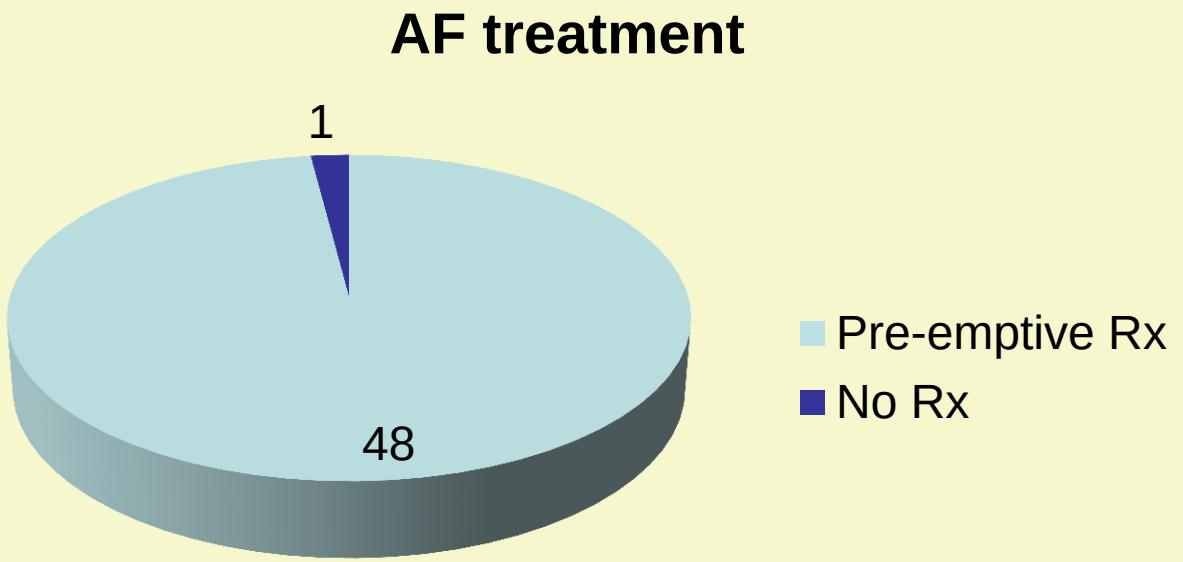
ÖU

3

Ateşle Tetiklenen Tanısal Tetkikler Sonrası Pre-emptif Tedavi

187 episod

49 IFH



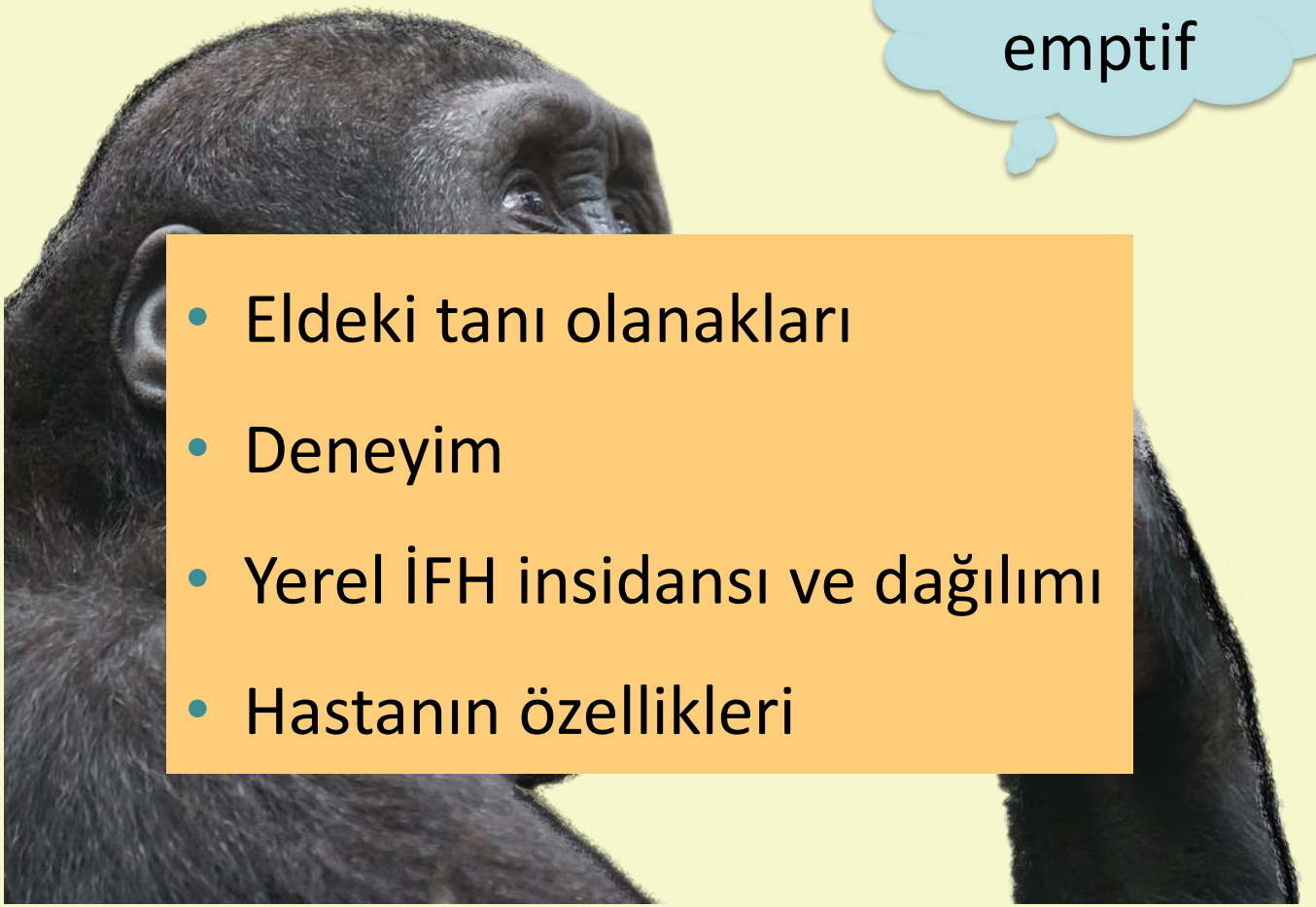
- AF kullanımında %43 azalma
- 12. haftada %63 sağ kalım
- GM testi için episod başına 1.4 kan örneği

Girmenia C. J Clin Oncol 2010;28:667

ÖU

Empirik

Pre-emptif



- Eldeki tanı olanakları
- Deneyim
- Yerel İFH insidansı ve dağılımı
- Hastanın özellikleri

Tedavi Stratejileri

Risk faktörleri
- Profilaksi

→

Sadece ateş
- Ateşe-dayalı (empirik)

→

Biyo-belirteçler

Görüntüleme
- Tanısal testlere dayalı (Pre-emptif)

→

Kültür & histopatolo.
- Hedefe yönelik

Kandidiyazis: Empirik Rx

Table 4: ECIL-6 recommendations for initial first-line treatment of candidemia

	Overall population	Hematological patients
Antifungal therapy		
- Micafungin [a]	A I	A II
- Anidulafungin	A I	A II [b]
- Caspofungin	A I	A II
- Liposomal amphotericin B	A I	A II
- Amphotericin B lipid complex	B II	B II
- Amphotericin B colloidal dispersion	B II	B II
- Amphotericin B deoxycholate [c]	C I	C II
- Fluconazole [d,e]	A I	C III
- Voriconazole [d]	A I	B II
Catheter removal [f]	A II	B II

[a] See warning box in European label; [b] Provisional grading; [c] Close monitoring for adverse event is required ; [d] Not in severely ill unstable patients; [e] Not in patients with previous azole exposure; [f] if the catheter cannot be removed, use of an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is recommended.

ECIL-6 Guidelines on Rx, Haematologica 2016 (epub ahead of print)

ÖU

Kandidiyazis: Türe Göre Tedavi

Table 5: ECIL-6 recommendations for first-line treatment of candidemia after species identification

Candida species	Overall population		Hematological patients	
C. albicans	Echinocandins [a]	A I	Echinocandins	A II
	Fluconazole [b]	A I	Fluconazole	C III
	Liposomal amphotericin B	A I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	A II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	A II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
C. glabrata	Echinocandins [a]	A I	Echinocandins	A II
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
C. krusei	Echinocandins [a]	A II	Echinocandins [a]	A III
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
Oral stepdown	Voriconazole	B I	Voriconazole	C III
C. parapsilosis	Fluconazole	A II	Fluconazole	A III
	Echinocandins [c]	B II	Echinocandins	B III

[a] same grading for anidulafungin, caspofungin, micafungin ; [b] not in severely ill patients; [c] if echinocandin-based regimen introduced before species identification and patient responding clinically and microbiologically (sterile blood cultures at 72h), continuing use of echinocandin might be considered

ECIL-6 Guidelines on Rx, Haematologica 2016 (epub ahead of print)

Aspergillozis: Primer Rx

Table 7: ECIL-6 recommendations for first-line treatment of invasive aspergillosis

	Grade	Comments
Voriconazole[a]	A I	Daily dose: 2x6 mg/kg on day 1 then 2x4 mg/kg (Initiation with oral therapy: C III)
Isavuconazole	A I	As effective as voriconazole and better tolerated
Liposomal amphotericin B	B I	Daily dose: 3 mg/kg
Amphotericin B lipid complex	B II	Daily dose: 5 mg/kg
Amphotericin B colloidal dispersion	C I	Not more effective than d-AmB but less nephrotoxic
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	
Combination voriconazole[a] + anidulafungin	C I	
Other combinations	C III	
Recommendation against use		
Amphotericin B deoxycholate	A I	Less effective and more toxic

[a]Monitoring of serum levels is indicated. In the absence of sufficient data for first line monotherapy, anidulafungin, micafungin and posaconazole have not been graded.

ECIL-6 Guidelines on Rx, Haematologica 2016 (epub ahead of print)

ÖU

Aspergillozis: Kurtarma Rx

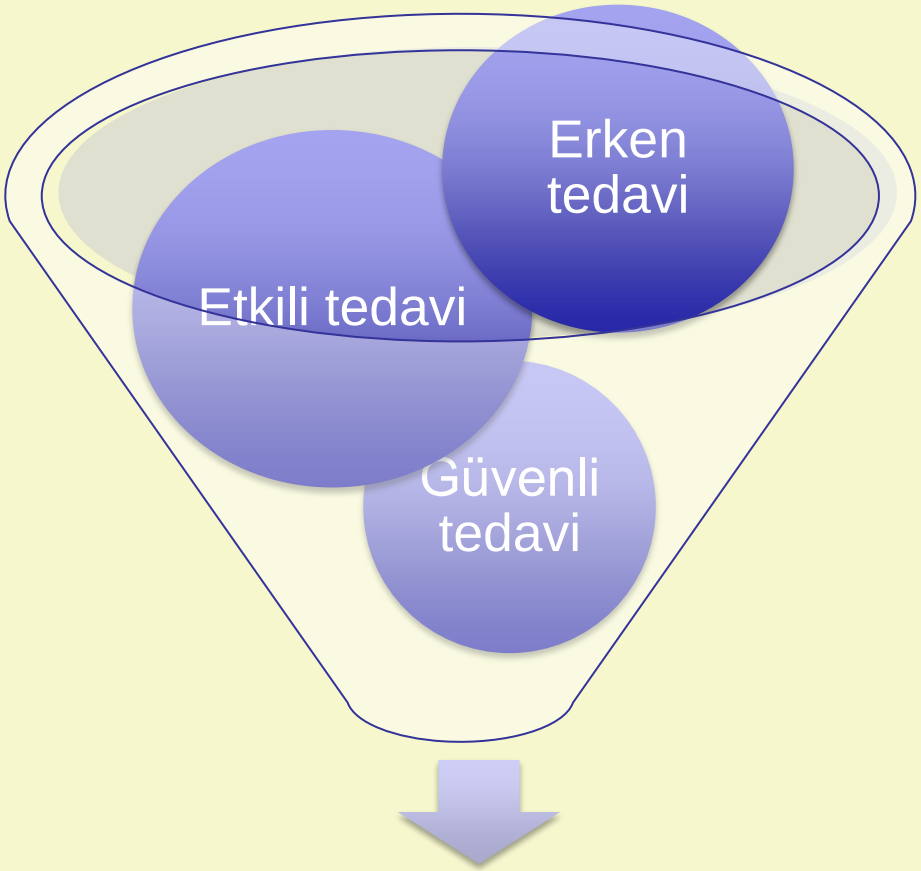
Table 8: ECIL-6 recommendations for salvage therapy of invasive aspergillosis

	Grade	Comments
Liposomal amphotericin B	B II	No data in voriconazole failure
Amphotericin B lipid complex	B II	No data in voriconazole failure
Caspofungin	B II	No data in voriconazole failure
Itraconazole	C III	Insufficient data
Posaconazole[a]	B II	No data in voriconazole failure
Voriconazole[a]	B II	If not used in 1st line
Combination	B II	Various studies and conflicting results

[a]Monitoring of serum levels is indicated, especially if posaconazole oral suspension is used.

ECIL-6 Guidelines on Rx, Haematologica 2016 (epub ahead of print)

ÖU



BAŞARI

Masa başı

- Klinik Çalışmalar
- Kılavuzlar
- Önde gelen merkezlerin pratiği

Lab. verileri

- Patojenler
- Direnç paternleri

Altyapı & yönetim verileri -1

- # risk altındaki hst
- # doktor ve hemşire
- YBÜ desteği
- Lab. & Rad. desteği
- Inf. kontrol pratiği

Altyapı & yönetim verileri-2

- Donanım & ilaçlar
- Multidisipliner ekibin istekliliği


Teşekkürler...