



TRAITEMENTS ANTIFONGIQUES EMPIRIQUES, PRE-EMPTIFS et PROPHYLACTIQUES en HEMATOLOGIE

Catherine Cordonnier
Service d'Hématologie clinique
CHU Henri Mondor
Créteil

54° journée Bichat-Claude Bernard, 15 Novembre 2011

Quelles infections fongiques invasives en hématologie ?

Aspergilloses +++

Candidoses

Autres infections
filamenteuses

Zygomycoses

FusarioSES

Quels facteurs de risque ?

Neutropénie prolongée

Stéroïdes

Déficits T

Réaction du greffon
contre l' hôte

Infection à CMV

Environnement

Facteurs génétiques ?
Surcharge martiale

De nouvelles populations à risque d'aspergillose

Registre français, 2005-2007

N = 393 AI prouvées ou probables

		No.	Total	
Hematology	Acute leukemia	111	28%	76%
	MDS, acute T or MPD	24	6%	
	HCT Allo	84	21.5%	
	Lymphoid disorders	81	20.5%	
Solid organ transplant		34	8.5%	8.5%
Solid tumor		22		5.5%
Systemic diseases		18		4.5%
Respiratory diseases		9		2.3%
Others		10		2.5%

Les différentes stratégies possibles pour l'infection fongique invasive en hématologie

Prophylaxie: 100%

Empirique: 50-70%

Pre-emptif GM: 30-40%

Ttt: 5-10%

L'évaluation du risque est indispensable pour choisir une stratégie

Pagano L et al. JAC 2010

Pagano et al.

Table 1. Stratification of immunocompromised patients in risk categories for invasive fungal disease according to incidence and mortality rates obtained from current literature^{2-7,9-11}

Low risk	Intermediate risk	High risk
autologous bone marrow transplant Hodgkin's lymphoma solid tumours myeloma kidney transplantation chronic immunological disease systemic lupus erythematosus	acute lymphoblastic leukaemia chronic lymphocytic leukaemia lymphoma COPD AIDS myelodysplastic syndromes	acute myeloid leukaemia (first induction) allogeneic bone marrow transplant (first source) heart, lung, liver, kidney transplantation 7-15% ?

CML, chronic myeloid leukaemia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; Ph-, Philadelphia negative.

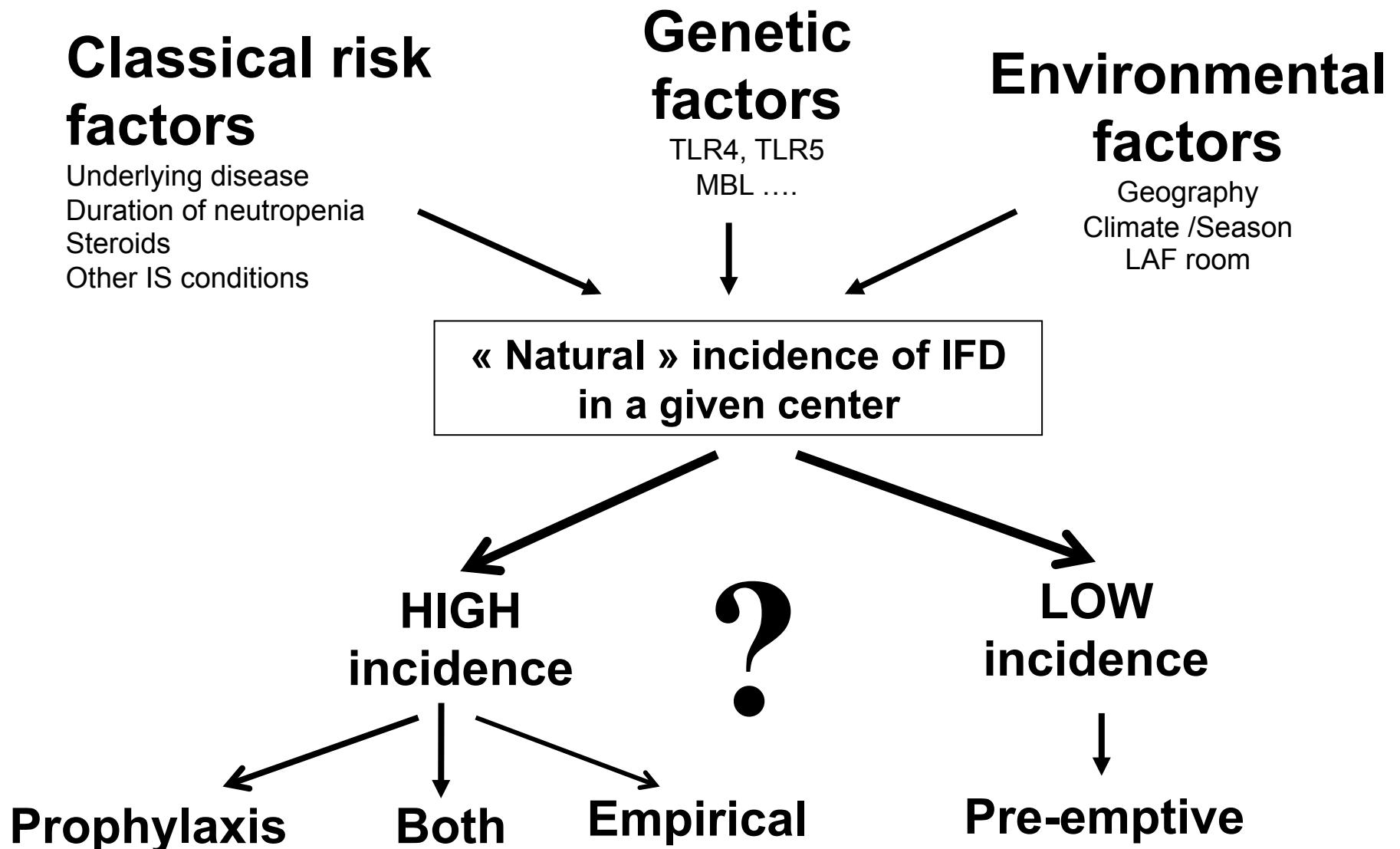
De combien réduit-on le risque d'IFI quand une prophylaxie est efficace?

Reference	Drug tested	No. of patients in the study	IFI reduction
Cornely 2007	Posaconazole	600	7% → 1%
Ullmann 2007	Posaconazole	600	9% → 5.3%
Rjinders 2008	L-ampho B aerosols	271 (407 episodes)	14% → 4%
XXX	A	1 000 *	Hypothesis: 2% → 0.01%

* For a alpha-risk of 5% and a power of 90%

LES DIFFICULTES

La complexité des facteurs intervenant dans le risque pour le choix des stratégies



Prophylaxie antifongique en hématologie

Trois questions fondamentales?

- Que veut-on prévenir?
- Quel est le risque?
- Y a-t-il des études crédibles?

Consensus relatif pour considérer qu'il ne faut donner de prophylaxie que pour une incidence spontanée d'IFI $\geq 10\%$

Does Fluconazole Prophylaxis Reduce the Incidence of IFI ?

Population	Dose	Effect	Ref
Allogeneic	400 mg qd	Proven 18 7%	Slavin 1995, Marr 2000
Autologous	400 mg qd	Unknown	Goodman 1992 (52% auto)
AML w/o SCT	400 mg qd	None	Schaffner 1995
	400 mg qd	Proven/probable 24 → 7%	Rotstein 1999

In allogeneic SCT fluconazole 400 mg qd to reduce the incidence of IFI	AI
In autologous SCT fluconazole 400 mg qd to reduce the incidence of IFI	CIII
In AML w/o SCT fluconazole 400 mg qd to reduce the incidence of IFI	AI

Does Fluconazole Prophylaxis Reduce Attributable Mortality ?

Population	Dose	Effect	Ref
Allogenic	400 mg qd	21% → 13%	Slavin 1995, Marr 2000
Autologous	400 mg qd	5.6% → 0.6%	Goodman 1992 (52% auto)
AML w/o SCT	400 mg qd	None	Schaffner 1995
	400 mg qd	4.5% → 0.7%	Rotstein 1999

In allogeneic SCT fluconazole 400 mg qd to reduce attributable mortality	AI
In autologous SCT fluconazole 400 mg qd to reduce attributable mortality	AI
In AML w/o SCT fluconazole 400 mg qd to reduce attributable mortality	CIII

Posaconazole prophylaxis studies

Design and Treatment

	Allo-GvHD/Ullmann	AML-MDS/Cornely
Design	Double blind, double dummy	Prospective, randomized, evaluator blinded
Populations	HSCT recipients with acute or chronic GVHD treated with intensive immunosuppressive therapy	Newly diagnosed or 1st relapse AML or MDS patients receiving intensive chemotherapy who are neutropenic ($ANC \leq 500 \text{ cells/mm}^3$) for ≥ 7 days
Treatment regimen	POS 200 mg oral suspension 3x/day or FLU 400 mg capsule 1x/day	POS 200 mg oral suspension 3x/day or standard azole (FLU 400 mg oral suspension 1x/day or ITZ 200 mg oral solution 2x/day)
Duration of treatment	Up to 112 days	Initiated with each cycle of chemotherapy for up to 84 days
Follow up	2 months after end of treatment	100 days post-randomisation

Ullmann et al.

N Engl J Med 2007; 356: 335-347

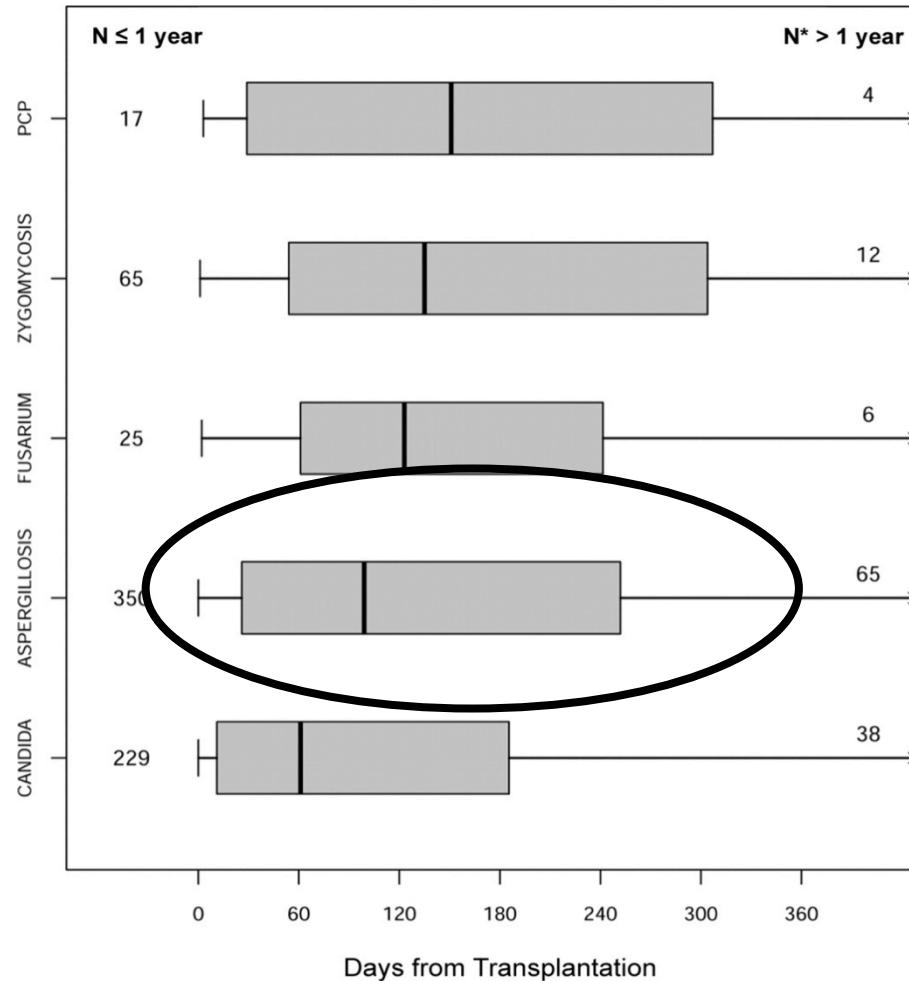
Cornely et al.

N Engl J Med 2007; 356: 348-359

Quel est le timing du risque fongique après greffe de CSH?

Prospective data from
the TRANSNET,
2001-2006

Network of 23 US centers, 875
HSCT recipients, 983 IFI

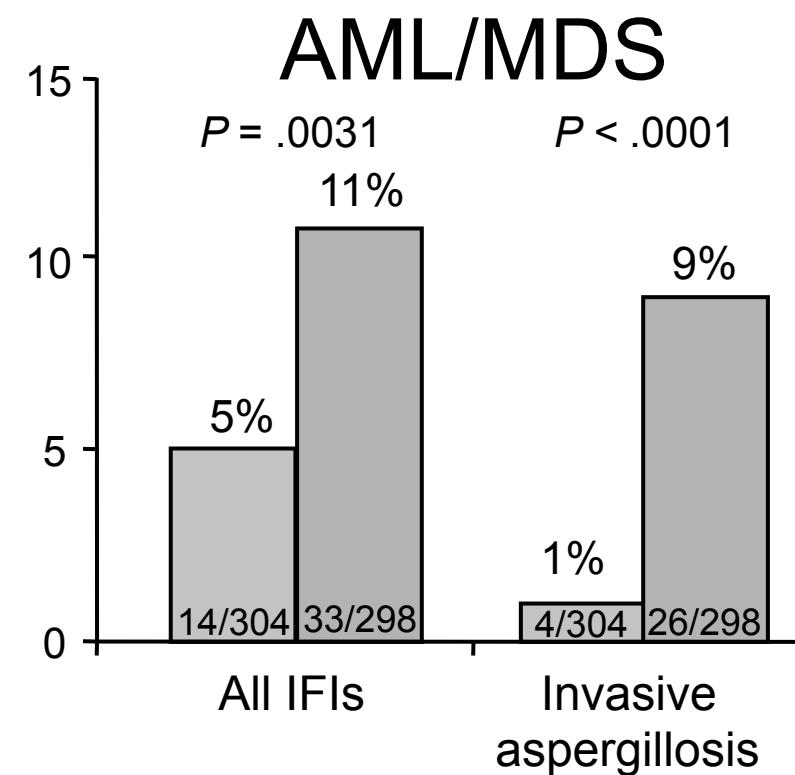
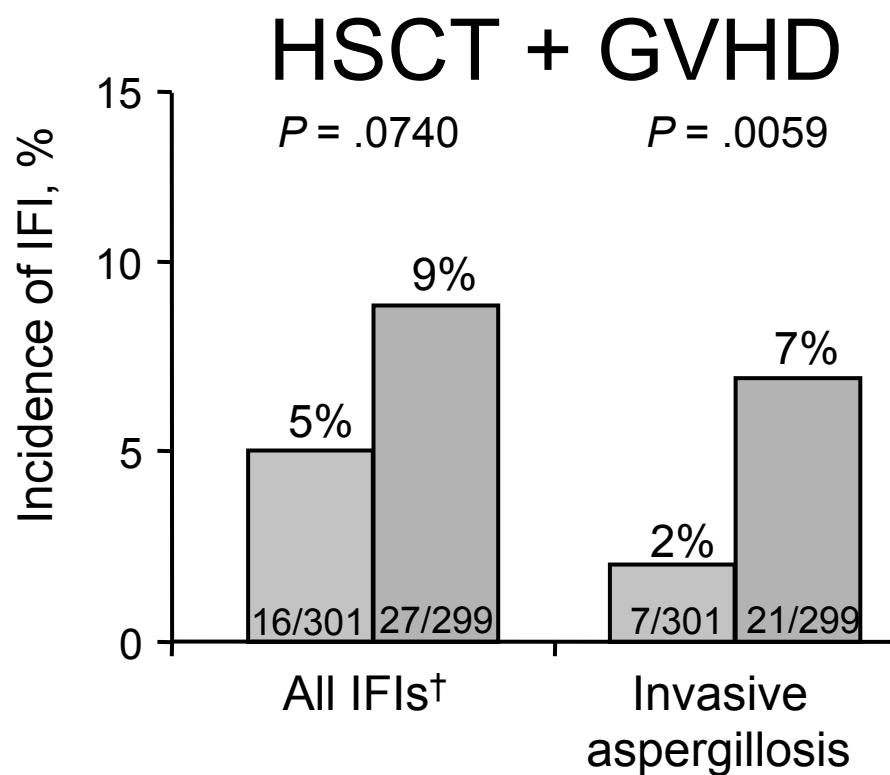


Kontoyiannis D P et al. Clin Infect Dis. 2010;50:1091-1100

**Distribution of time to invasive fungal infection (IFI) stratified by infection type
(all IFI cases in surveillance cohort)**

Incidence of Proven/Probable IFIs During Fixed Time Period*

□ POS □ Comparator



*Within 112 days and 100 days postrandomisation for the HSCT + GVHD and AML/MDS studies, respectively.

†Primary end point.

Primary prophylaxis with voriconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients : *Two trials analyzed*

1- Wingard J et al. ASH 2007 Oral Session

Results of a Randomized, Double-Blind Trial of Fluconazole (FLU) vs. Voriconazole (VORI) for the Prevention of Invasive Fungal Infections (IFI) in 600 Allogeneic Blood and Marrow Transplant (BMT) Patients

2 – Marks D et al.

Voriconazole (VOR) versus itraconazole (ITR) for primary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic HSCT recipients

Primary antifungal prophylaxis in leukemia patients

- Induction chemotherapy of acute leukemia

— 2,5

— 1,2,3

— 2,3

—

— 4

—

fluconazole: BI

1. may be limited by drug interactions and/or patient tolerability
2. azoles should not be used empirically in case of prior azole prophylaxis
3. it is recommended to monitor serum drug concentrations
4. includes low doses of conventional amphotericin B and lipid formulations.
5. combined with a mould-directed diagnostic approach for centers not having HEPA-filtered rooms and/or having a high baseline incidence of mould infections

The ECIL recommendation for aerosolized amphotericin B deoxycholate is DI

Primary antifungal prophylaxis in leukemia patients

- Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: neutropenic phase
 - 2,5
 - 1,2,3
 -
 -
 -
 - 4
 -
 -
- Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: GvHD phase
 - Fluconazole 400 mg qd iv/oral: CI²
 - Itraconazole 200 mg IV followed by oral solution 200 mg bid: BI^{1,2,3}
 - Posaconazole 200 mg tid oral: AI^{2,3}
 - Candins iv: insufficient data
 - Polyene iv: CI
 - Voriconazole 200 mg bid oral: provisional AI
 - Aerosolized liposomal amphotericin B plus fluconazole: insufficient data

LES PROBLEMES POSES PAR LA PROPHYLAXIE

Le bénéfice dépend de l' incidence naturelle dans une situation donnée (clinique, environnementale ...)

Très peu de bénéfice démontré sur la survie

(*Slavin 1995, Marr 2000, Cornely 2007*)

Toxicité, interférences médicamenteuses

Coût

Nécessité de dosages pour les tri-azoles ?

Risque de sélection de souches résistantes

Il existe des alternatives à la prophylaxie médicamenteuse:

- filtration de l' air
- stratégies empiriques et préemptives

En résumé

Indications à une prévention et/ou à une prophylaxie médicamenteuse:

- LAM (et MDS traitées par chimio lourde)
- Allogreffes pendant l' aplasie et à la phase de GVH

Autogreffe: pas d' indication à une prophylaxie anti-filamenteuse

Les bases du traitement empirique chez le patient neutropénique

*Définition du traitement antifongique empirique: traitement d'une fièvre persistante sous ATB à large spectre (après 3-7 jours d'ATB)
ou d'une fièvre récurrente après une apyrexie initiale*

Pizzo et al. 1982: 34 pts fébriles à J7 des ATB

EORTC 1989 : 132 pts fébriles à J 3 des ATB

Moins de décès d' IF sous Amphi B, significatif seulement dans le 2° essai. Aucun impact sur la survie globale.

Deux antifongiques ont une AMM dans cette indication:

- l' Ambisome
- La Caspofongine

Indication pré-emptive des antifongiques en hématologie

Objectifs: Réduire l' indication empirique
 = Réduire le Nb de pts recevant des anti F
 inutilement: réduire toxicité et coûts

Questions:
 Risque vital? Risque d' IFI?
 Quels critères ?? Cliniques ? Biologiques ?

Définition ??

Qu'est-ce qu'un traitement pré-emptif?

Sur le modèle de l'infection à CMV après allogreffe de CSH

Infection à CMV

La virémie à CMV est prédictive de la maladie à CMV

(Meyers 1990, Ljungman 1993)

Un traitement antiviral "pré-emptif", basé sur la détection d'Ag ou d'acides nucléiques du virus diminue le risque de maladie à CMV

Prophylaxie et stratégie pré-emptive ont globalement une efficacité comparable

(Boeckh M et al. 1996)

Le marqueur d'infection apparaît en priorité dans le sang

Infection fongique invasive

L'Antigénémie GM est associée, mais pas prédictive de l'aspergillose
Sa pertinence est limitée aux infections productrices de GM

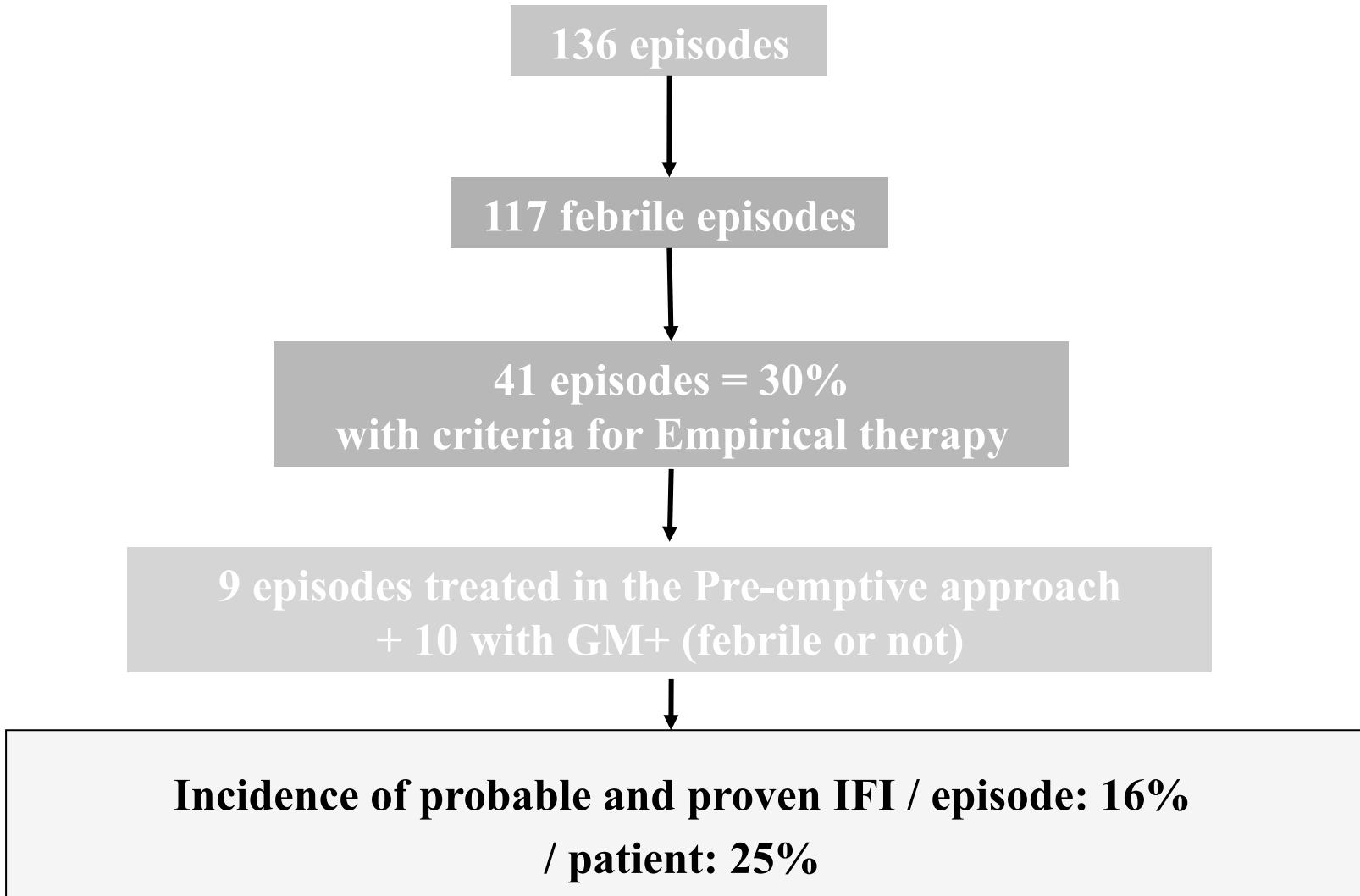
Pas de preuve qu'une stratégie antiF pré-emptive diminue le risque d'IFI

On ne sait pas encore si prophylaxie, stratégie empirique ou pré-emptive, sont d'efficacité comparables

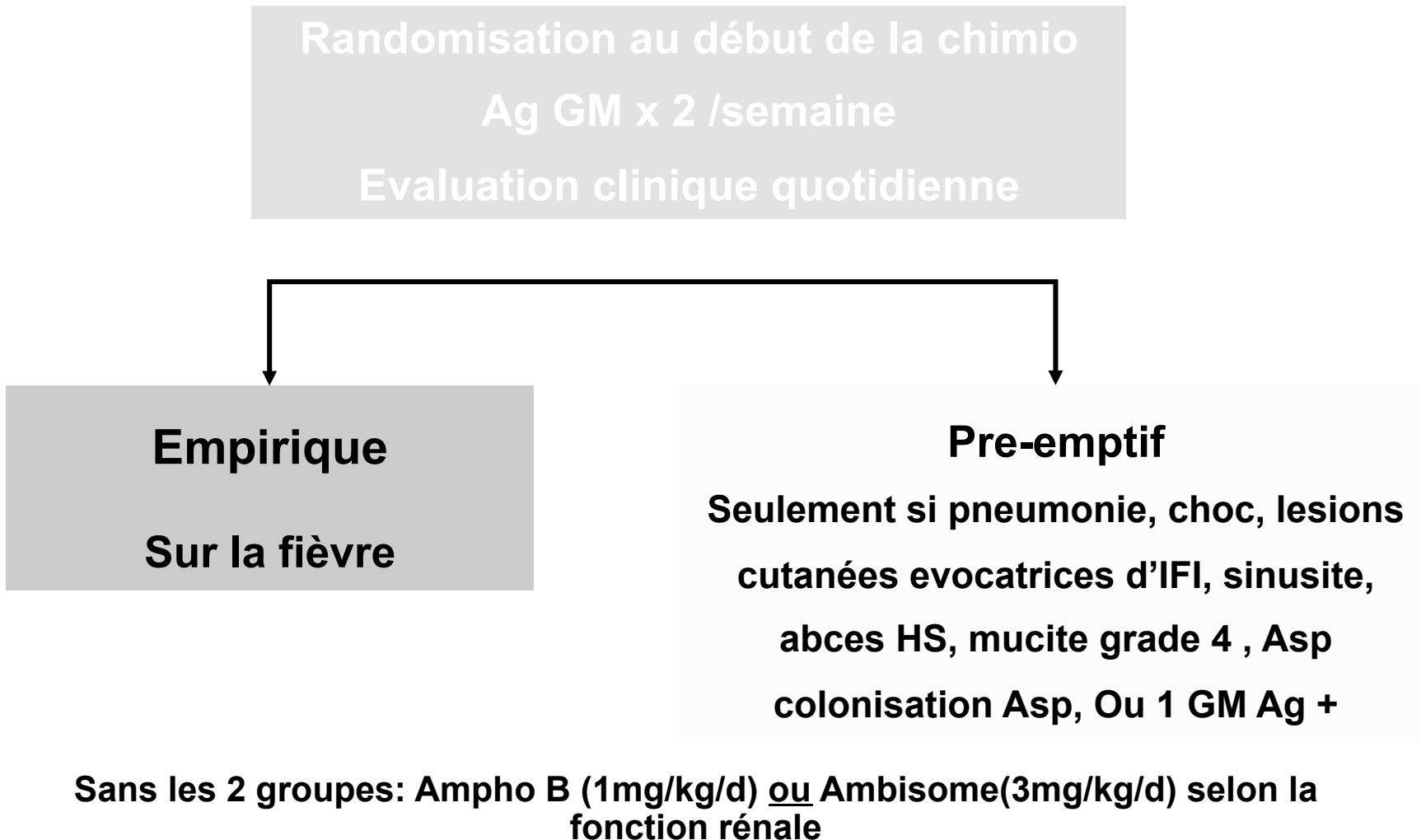
L'infection est d'abord pulmonaire dans l'AI

Stratégie pré-emptive basée sur GM quotidien et scanner

Maertens et al. CID 2005

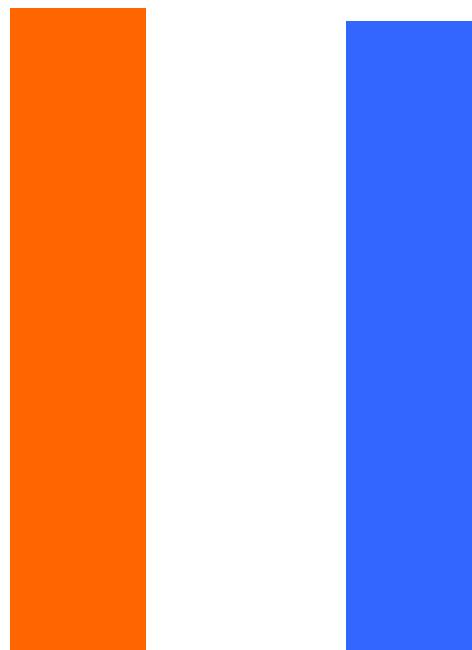


Traitemen^t antifongique empirique vs. pré-emptif chez les patients neutropéniques à haut risque: Résultats de l'étude Prévert



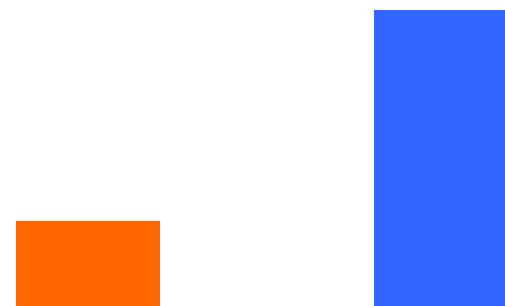
Empirical v. Preemptive antifungal therapy in high risk neutropenic patients (n =293)

Overall survival



p=ns

Proven and probable IFI

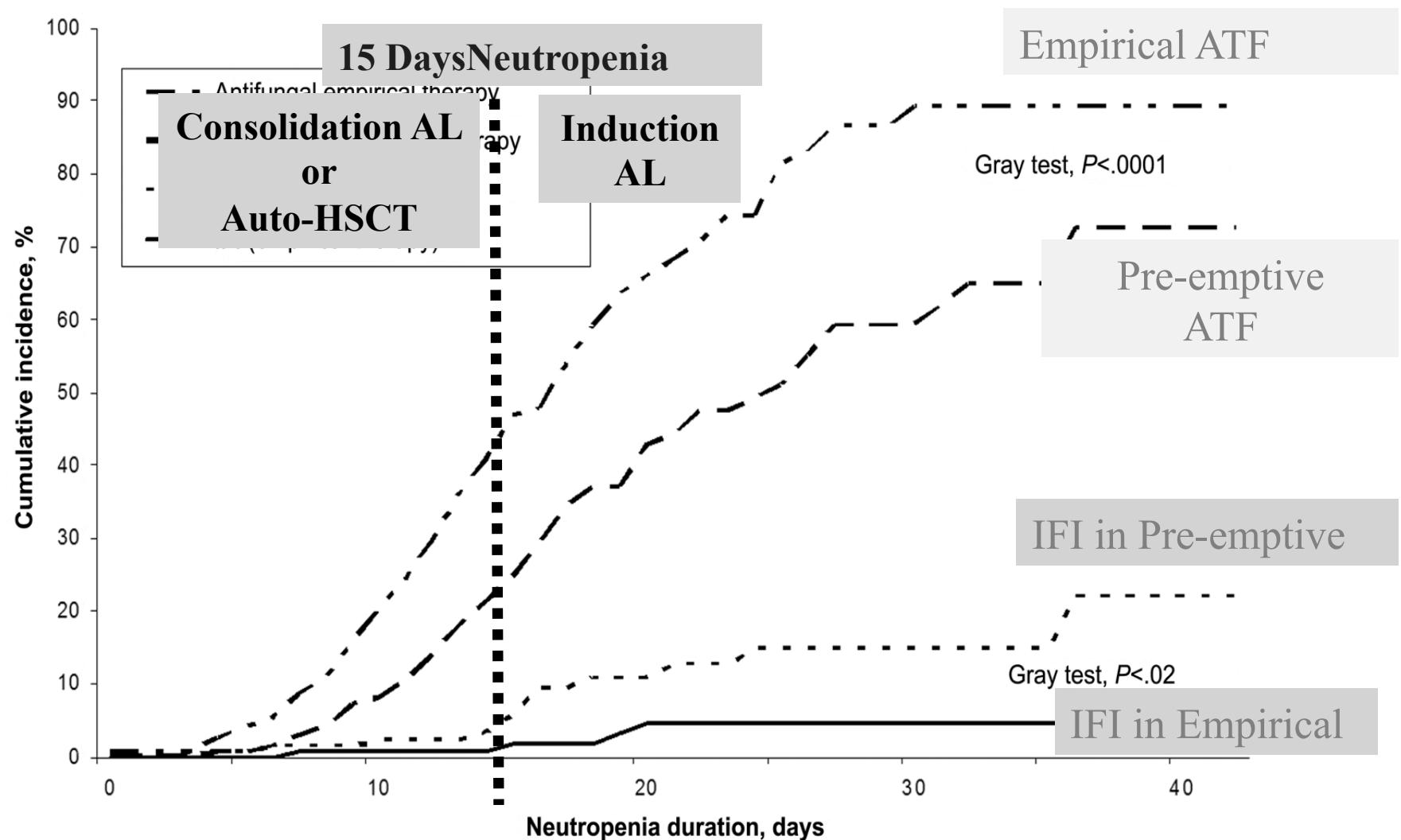


*p<0.02

PREVERT Study

Relation entre durée de neutropénie, administration d'antifongiques (ATF), IFI, et stratégie

Cordonnier et al, Clin Infect Dis, 2009



Résumé d'études ouvertes ou rétrospectives de stratégie pré-emptive

Author	Design	No. Pts or episodes	Allo HSCT	Design / indication for antifungals	% IFI	Antifungal agent(s)
Girmenia JCO 2009	Observational Single center	220 ep. In 146 pts	0	Intensive diagnosis work-up if fever > 4d or recurrent fever (3 consecutive daily GM, chest CT)	24% of P +P in 115 high risk ep.	5 different drugs
Barnes JCP 2009	«	125 pts	18%	GM and PCR x2/w	33.6% P+P+P	Caspo / L-AmB/Vori
Aguilar- Guisado BMT 2009	“	347 ep. in 66 pts	13.6%	Clinically driven (sepsis/shock, lung, CNS, sinus, abdominal, skin) or individual decision	4.5% P+P	4 different drugs
Dignan BMT 2009	Retrospective	99 pts	All, 63 RIC	Chest CT at 72h of fever, then every 10-14 days	4% P+P	Caspo → L-AmB or Vori
Pagano Haematologica 2011	Observational E vs PE	397 pts	+	GM and CT-scan	23.7% P+P In the PE group	5 different drugs or combination

Evaluation on practice of empirical versus pre-emptive therapy: the HEMA @-Chart project

Pagano et al., Haematologica 2011

Observational study in 23 italian centers, 2007-2009

397 Pts, AL, 1st induction mainly, autologous and allogeneic SCT

Under antiF prophylaxis: 48% in E, 58% in PE

« Almost identical diagnostic work-up », multiple ATF, possible bias

	Empiric N=190	Preemptive N=207	P value
Proven+probable IFD	7.4%	23.7%	<.001
Mould infections	7	37	
Overall d90 mortality	6.3%	15.9%	.002

Les questions non résolues pour la stratégie pré-emptive

- Plus de décès?
 - Plus d' infections fongiques invasives?
 - Quel marqueur biologique? (BdG, PCR?)
 - Faut-il répéter les scanners thoraciques? Avec quelle fréquence?
 - Prophylaxie associée ?
- ⇒ Une nouvelle étude EORTC 65091, supportée par MSD
- ⇒ Sur le design de l' étude Prévert
- Quelques différences:**
- ⇒ Seulement les neutropénies les plus sévères et prolongées (LAM induction, ré-induction, Allogreffe myélo-ablative)
 - ⇒ Prophylaxie Fluco à tout le monde
 - ⇒ Caspo au lieu d' Ambisome
 - ⇒ Etude translationnelle (BDG, PCR, génétique)

CONCLUSION

Prophylaxie antifongique en hématologie:

Oui, mais pour certains patients seulement, et
pas sans se poser de questions sur la
Résistance

A cibler sur des patients à prédisposition génétique accrue ?

Empirique: trop tôt pour l' abandonner pour les
patients les plus sévères

Empirique vs pré-emptif: RV dans 3 ans.