

Infections

fongiques invasives en hématologie

Candidose, Aspergillose

Catherine Cordonnier

AIH, Bordeaux, 22 Septembre 2012



Les infections fongiques les plus souvent observées en hématologie en Europe

Infections à levures

« *yeasts* »

Candida sp. +

Trichosporon

Cryptocoques (-)

Infections filamenteuses

« *molds* »

Aspergillus sp. +++++

Zygomycoses (Mucor)

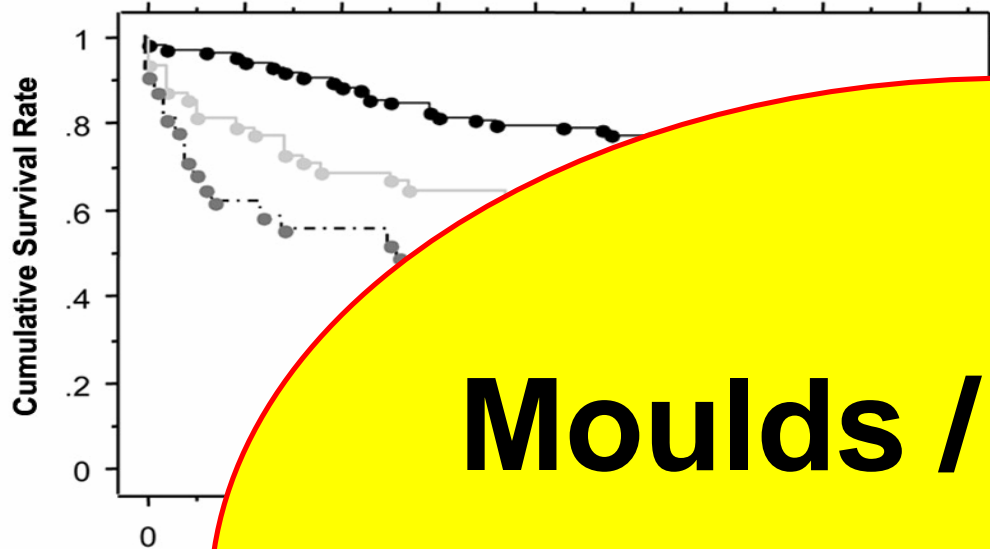
Fusarioses

Multicenter prospective
Antifungal Therapy
Alliance Registry

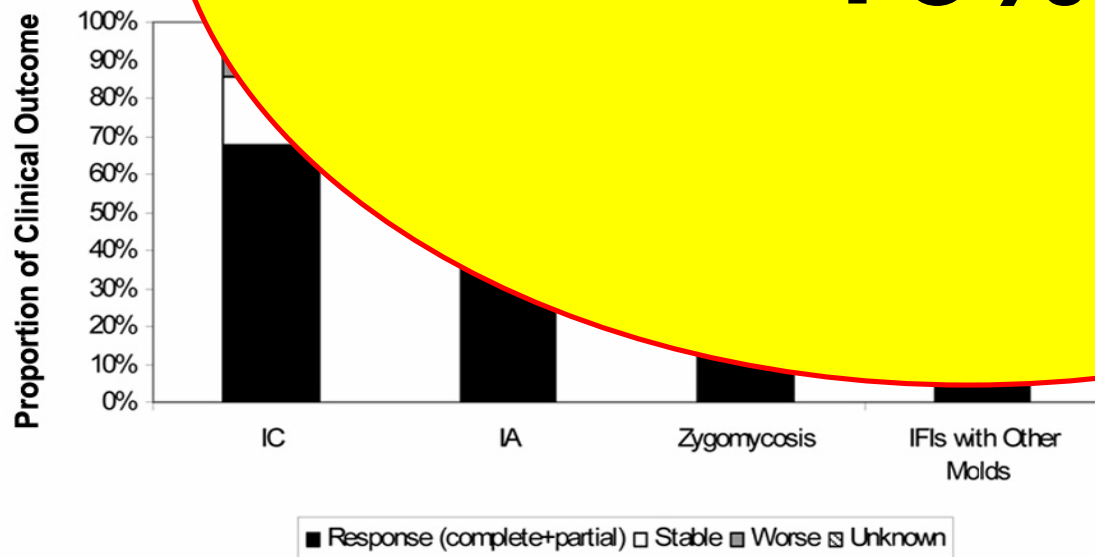
Moulds / Total IFI:

73%

A



B



Neofytos, CID 2009;48

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
<p>autologous stem cell transplantation</p> <p>Heart transplantation</p> <p>solid organ transplantation</p> <p>myelodysplastic syndromes</p> <p>kidney transplantation</p> <p>chronic immunological disease</p> <p>systemic lupus erythematosus</p>	<p>acute lymphoblastic leukaemia</p> <p>chronic lymphocytic leukaemia</p> <p>lymphoma</p> <p>COPD</p> <p>AIDS</p> <p>myelodysplastic syndromes</p>	<p>acute myeloid leukaemia (first induction)</p> <p>allogeneic stem cell transplantation (non related source)</p> <p>heart, lung, liver transplantation</p>

1-2% ?

7-15% ?

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

Les candidoses

- sont essentiellement endogènes (tube digestif, peau)
- grandement favorisées par les corps étrangers (KT, sondes, drains...)
- très rarement exogènes (manuportées)
- seulement la moitié d'albicans en onco-hématologie

Facteurs de risque de candidose invasive en hématologie

- Neutropénie prolongée
- Colonisation (+/-)
- Bactériémie
- Statut de l'hémopathie
- Cathéter veineux central
- Nutrition parentérale
- Antibiothérapie à large spectre
- Ara-C HD
- Dans l'allogreffe: Infection CMV, absence de prophylaxie

Les spectres du galactomannan et du 1,3-β-D-Glucan

	Galactomannan*	1,3-β-D-Glucan
Candida sp.	-	+
Aspergillus sp.	+	+
Zygomycosis	-	-
Cryptococcus	+	-
Fusariosis	+/-*	+
Trichosporon	-	+

* And also: *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Trichophyton* etc....

Où en sommes nous sur les marqueurs indirects d'IFI ?



Diagnostic des candidémies

Hémocultures peu sensibles, mais permettent une identification juste et une étude des sensibilités.

Importance du volume de sang prélevé +++

Septifast: peu de données

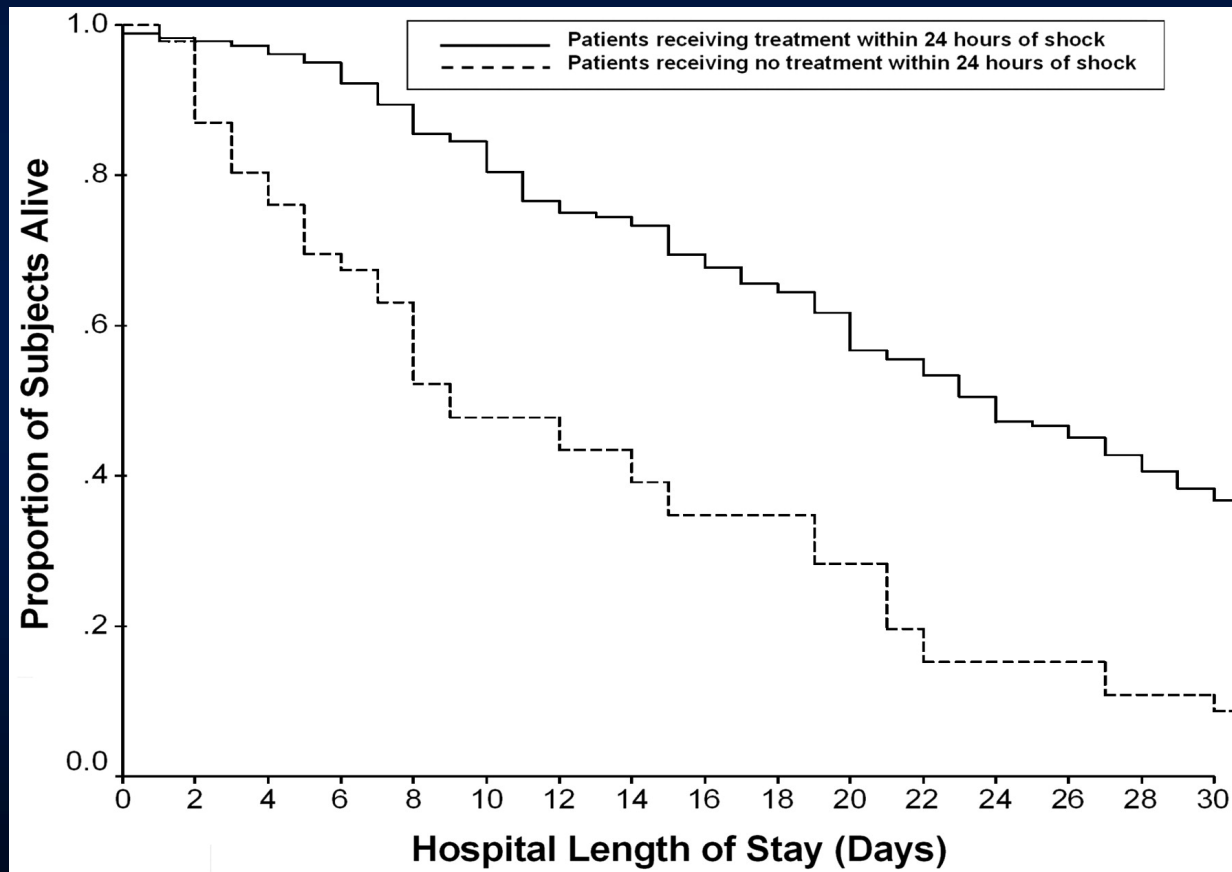
« In house » PCR (pb de validation) et Beta-D glucane: surtout utiles pour les candidoses hépatospléniques (??)

Mannanes et anti-mannanes: bonne spécificité mais faible sensibilité (<60%)

Candidose HS: PBH (*éventuellement chirurgicale*)

Septic shock attributed to *Candida* infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control (1/2)

Kollef M et al. CID Juin 2012

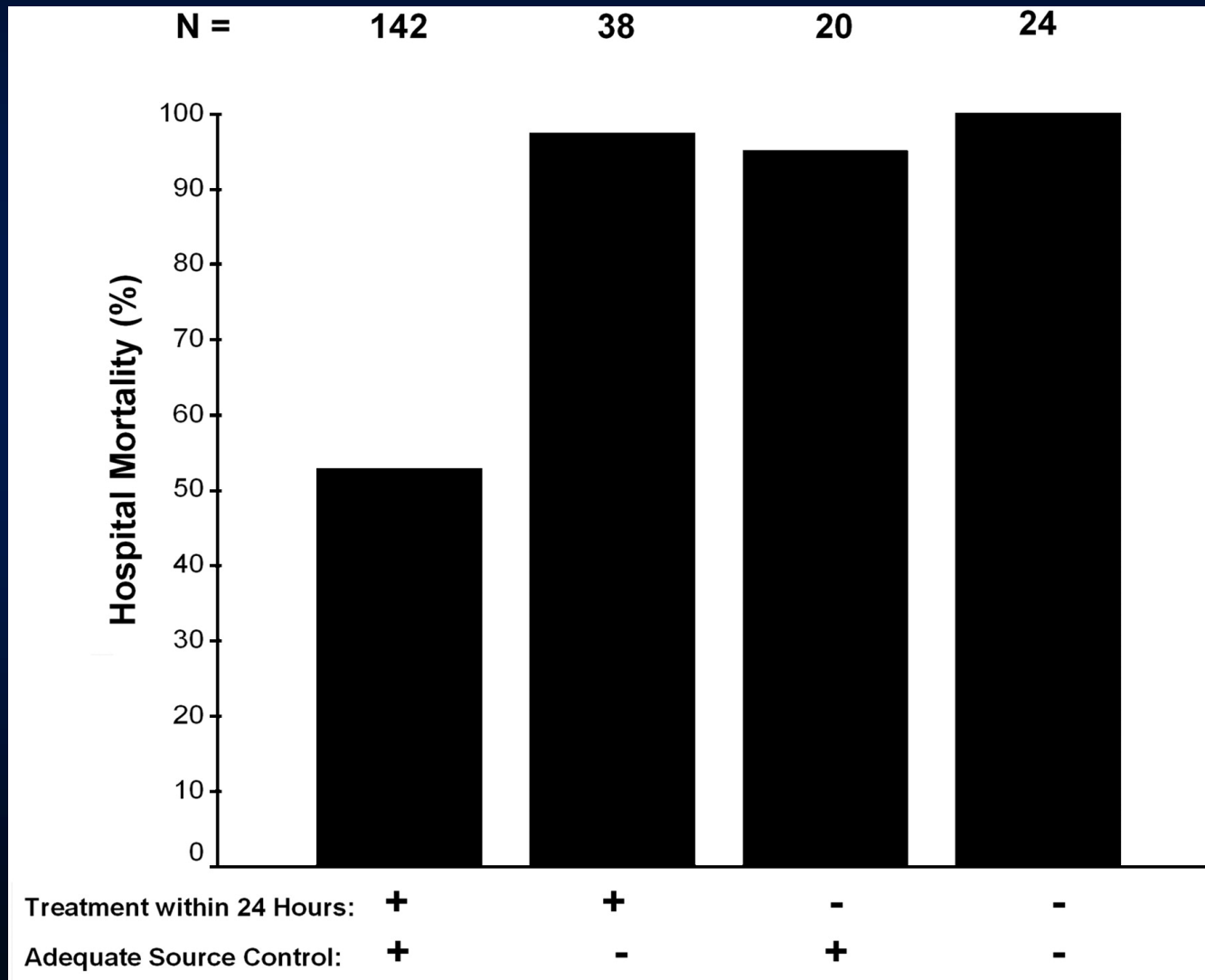


Kaplan-Meier curves comparing patients who received antifungal therapy within 24 hours of the onset of septic shock and those who received no antifungal therapy within 24 hours of the onset of septic shock ($P < .001$; log-rank test)

N=224

Septic shock attributed to Candida infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control (2/2)

Kollef M et al. CID Juin 2012



Hospital mortality according to whether or not patients received antifungal therapy and adequate source control within 24 hours of the onset of septic shock

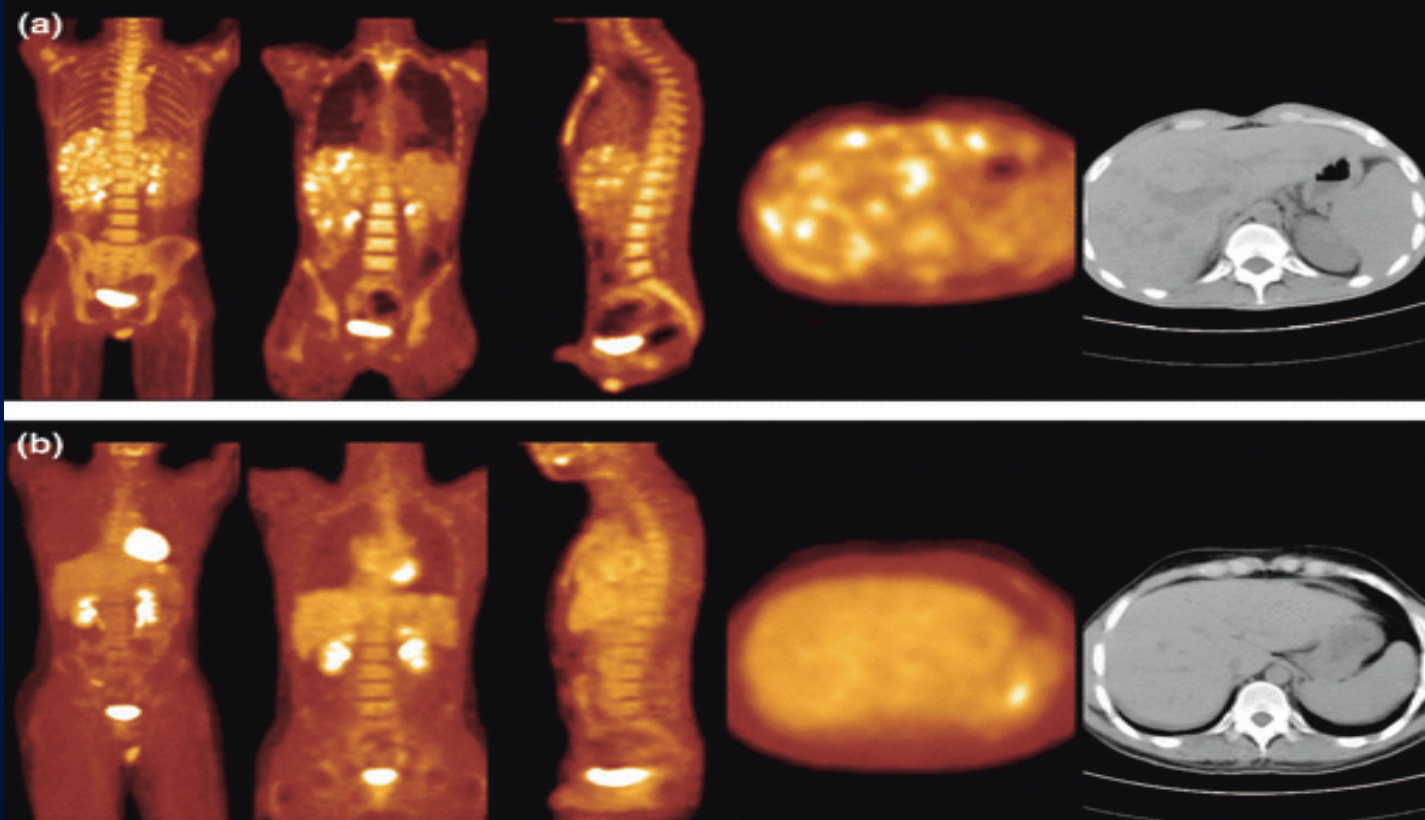
Devant une candidémie

Chercher des lésions profondes de dissémination hématogène:

- FO (non pendant l'aplasie profonde)
- poumon
- foie, rate
- endocardie
- SNC

A distance: intérêt du PET-scan pour juger de l'évolution des lésions profondes

Diagnostic contribution of PET-scan in hepatosplenic candidiasis

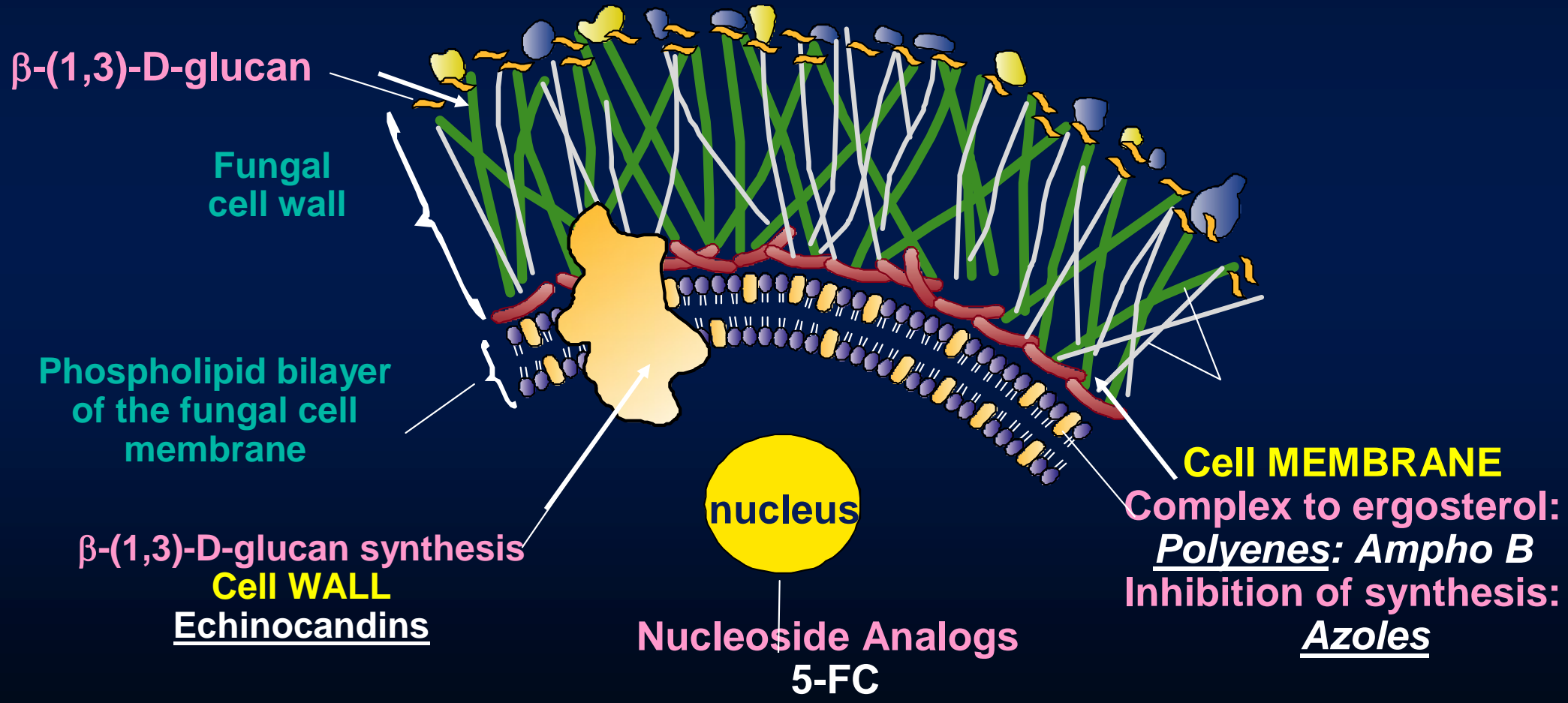


Before
antifungal
treatment

Three months
after antifungal
treatment

Accumulation of [^{18}F]2-fluoro-2-deoxy-d-glucose ([^{18}F]FDG) in a patient with hepatosplenic candidiasis before (a) and after 3 months (b) of antifungal treatment

Mechanism of Action: Pathogen Targets



Previous CDC Grading system

(used for ECIL 1 and ECIL 2, and update of ECIL 3)

Quality of evidence	Strength of recommendations
I Evidence from at least one well-executed randomized trial	A Strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit <i>Strongly recommended</i>
II Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization; cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center); multiple time-series studies; or dramatic results from uncontrolled experiments	B Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefit <i>Generally recommended</i>
III Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports from expert committees	C Insufficient evidence for efficacy; or efficacy does not outweigh possible adverse consequences (e.g., drug toxicity or interactions) or cost of chemoprophylaxis or alternative approaches <i>Optional</i>
	D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome <i>Generally not recommended</i>
	E Strong evidence against efficacy or of adverse outcome <i>Never recommended</i>

IDSA-US Public Health Service Grading System used for IDSA guidelines from 2008

Quality of evidence	Strength of recommendations
I Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial	A Good evidence to support a recommendation for or against use
II Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial without randomization; cohort or case-controlled analytic studies (preferably from > 1 center); multiple time-series studies; or dramatic results from uncontrolled experiments	B Moderate evidence to support a recommendation for or against use
III Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees	C Poor evidence to support a recommendation



Guidelines for Candidiasis Initial Therapy, IDSA vs ECIL



Non-neutropenic patients

IDSA 2009

Fluconazole (800/400) A-I

(less critically ill or no previous azole: AIII)

or

Echinocandins (all 3) A-I

(favor in severe illness or previous azoles: AIII)

AmBisome 3-5 mg/kg A-I

(intolerance to other AF)

Neutropenic patients

AmBisome 3-5 mg/kg A-II

Echinocandins (all 3) A-III

Fluconazole or voriconazole B-III

(if not severe and no previous azoles)

Overall population

ECIL update, 2009

Fluconazole A-I

(not severe, no azole prophylaxis)

Echinocandins (all 3) A-I

AmBisome A-I

Voriconazole (no azole prophylaxis) A-I

Other lipid Ampho B A-II

Haematological patients

AmBisome B-II

Echinocandins (all 3) B-II

Other lipid Ampho B B-II

Voriconazole (no azole prophylaxis) B-II

Fluconazole

(not severe, no azole prophylaxis) C-III

Candidemia after species identification (1/2)

		Overall population	Haematological pts
Micafungin	<i>C albicans</i>	A I	B II
	<i>C glabrata</i>	B I	B II
	<i>C krusei</i>	B I	B II
Anidulafungin	<i>C albicans</i>	A I	B II
	<i>C glabrata</i>	B I	B II
	<i>C krusei</i>	B I	B II
Caspofungin	<i>C albicans</i>	A I	B II
	<i>C glabrata</i>	B I	B II
	<i>C krusei</i>	B I	B II

Duration of antifungal therapy in candidemia : recommendations

Non-neutropenic adults: at least 14 days after the last +ve blood culture and resolution of signs and symptoms : **B III**

Neutropenic patients: at least 14 days after the last +ve blood culture and resolution of signs and symptoms and resolved neutropenia: **C III**

ASPERGILLOSES

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 of 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%

IMAGERIE de l'ASPERGILLOSE INVASIVE

Pour faire simple

Le plus caractéristique: LE NODULE

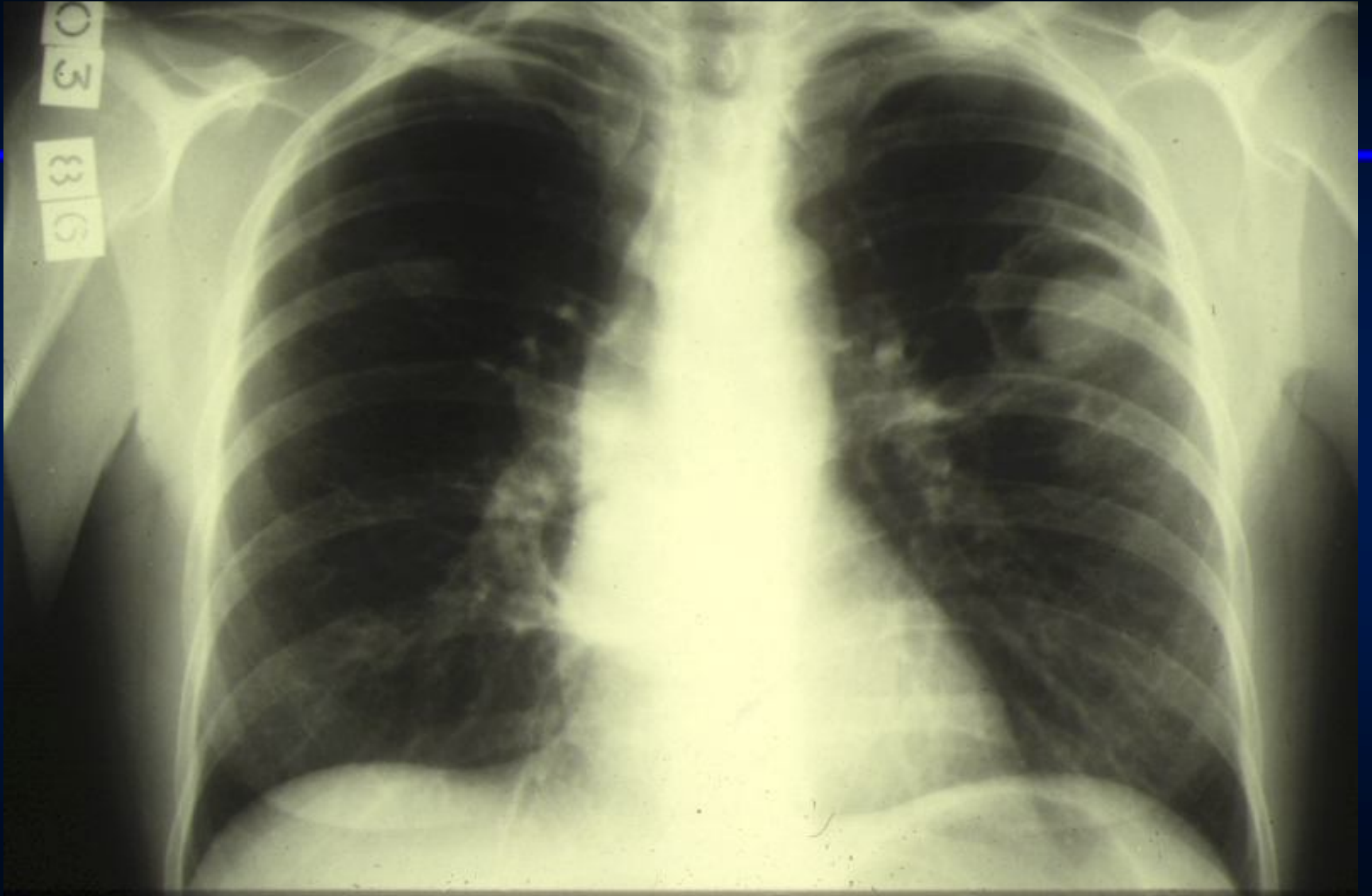
- > En aplasie: avec « halo » dans 50-60% des cas
- > hors aplasie: peut évoluer vers l'aspect de grelot (ou croissant gazeux): « air-crescent sign »

Plus largement: « **a dense well-circumscribed lesion** » qui inclut:

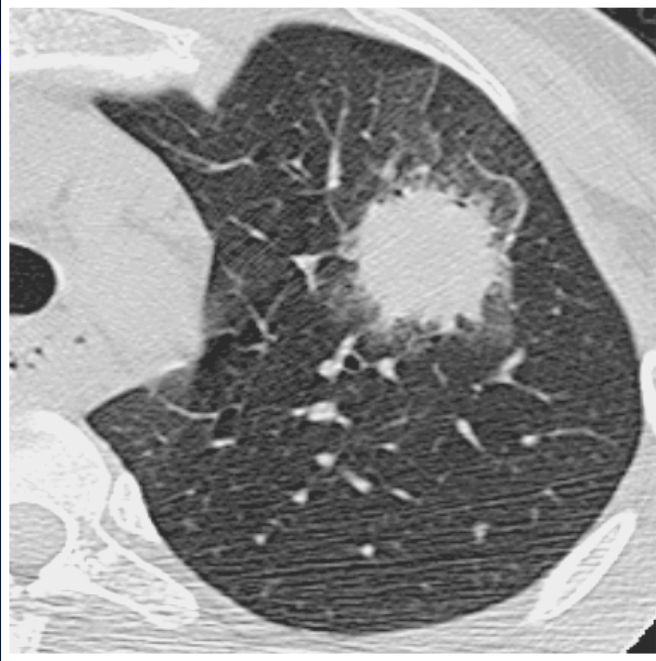
- > nodule
- > infarctus non nodulaire
- > consolidation

Mais aussi des formes diffuses d'emblée

L'oblitération artérielle authentifiée par l'angioscan (Stanzani CID 2012)

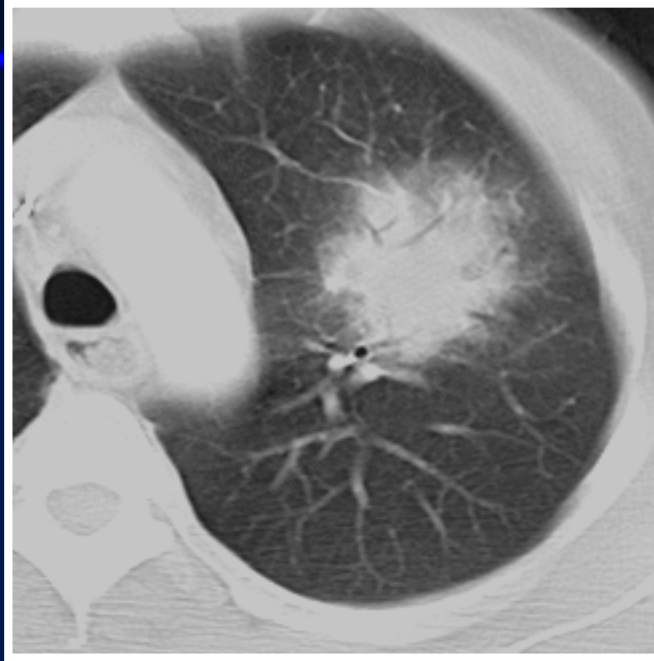


Evolution naturelle d'un nodule aspergillaire apparu en aplasie



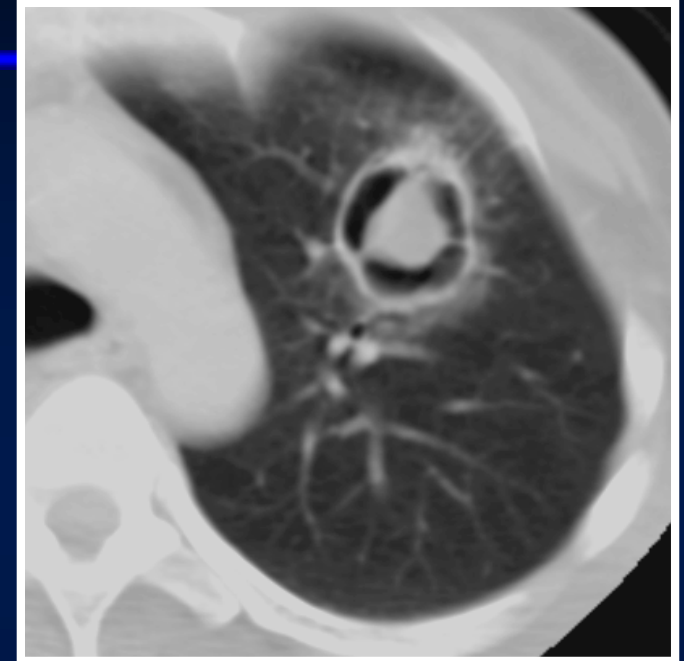
Halo sign

D0 96%
D3 68%
D7 22%
D14 19%



**Non-specific
consolidation**

D0
D3 31%
D7 50%
D14 18%

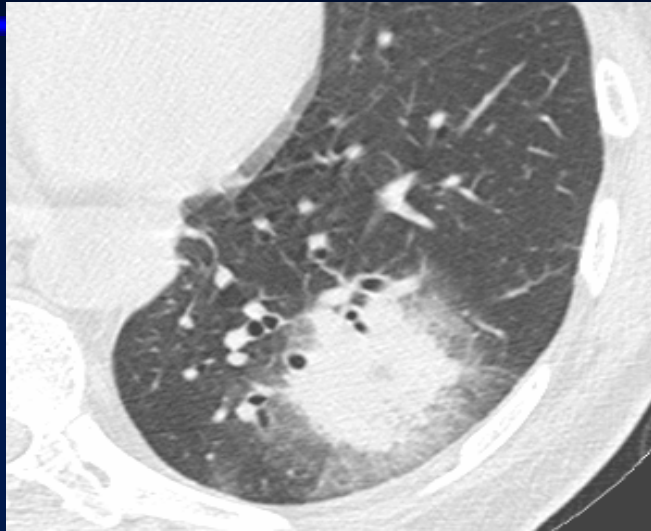


Air crescent sign

D0 0%
D3 8%
D7 28%
D14 63%

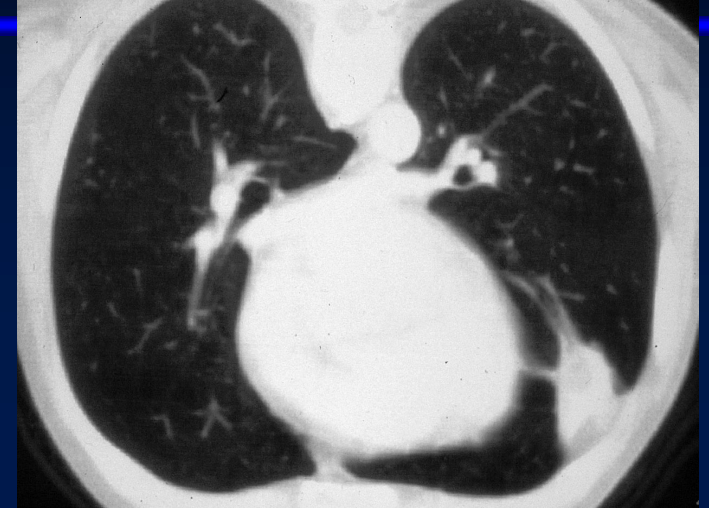
Ces aspects ne sont pas pathognomoniques de l'aspergillose

Mucor



Halo-Sign

Aspergillus

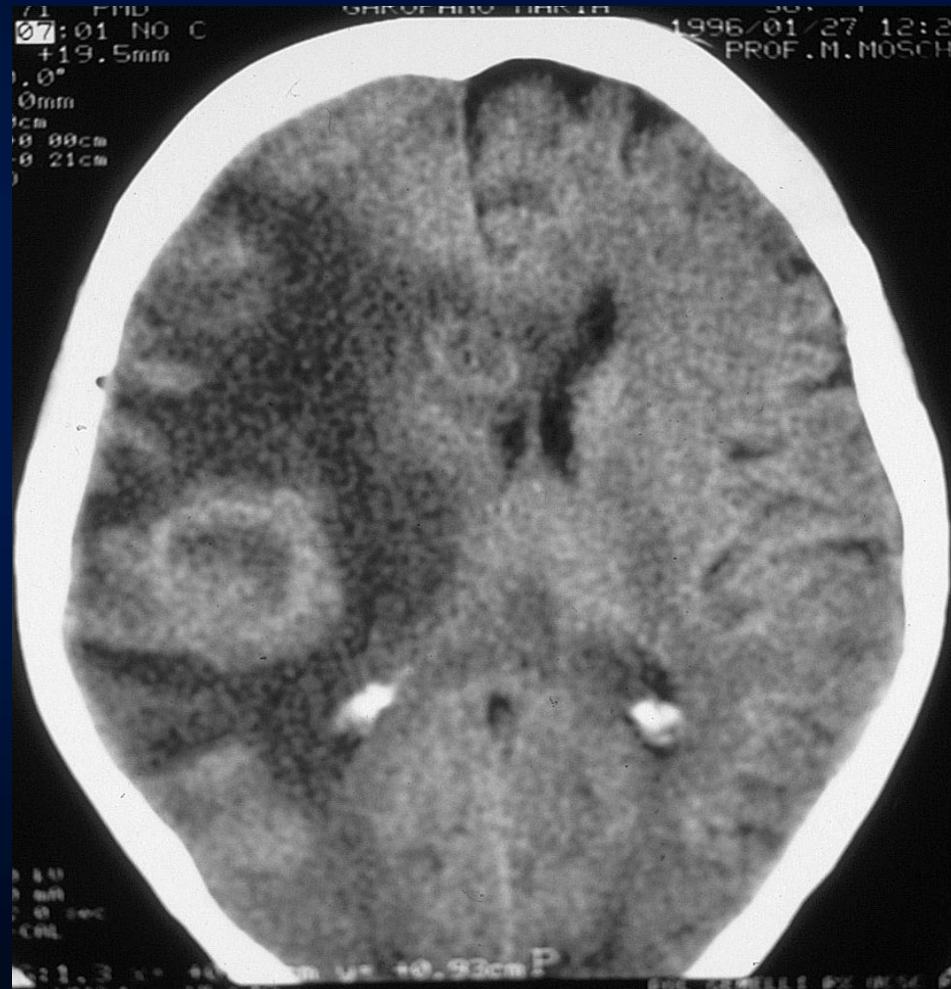


Air-Crescent-Sign



Mucor ou Aspergillus ?

Aspergillus



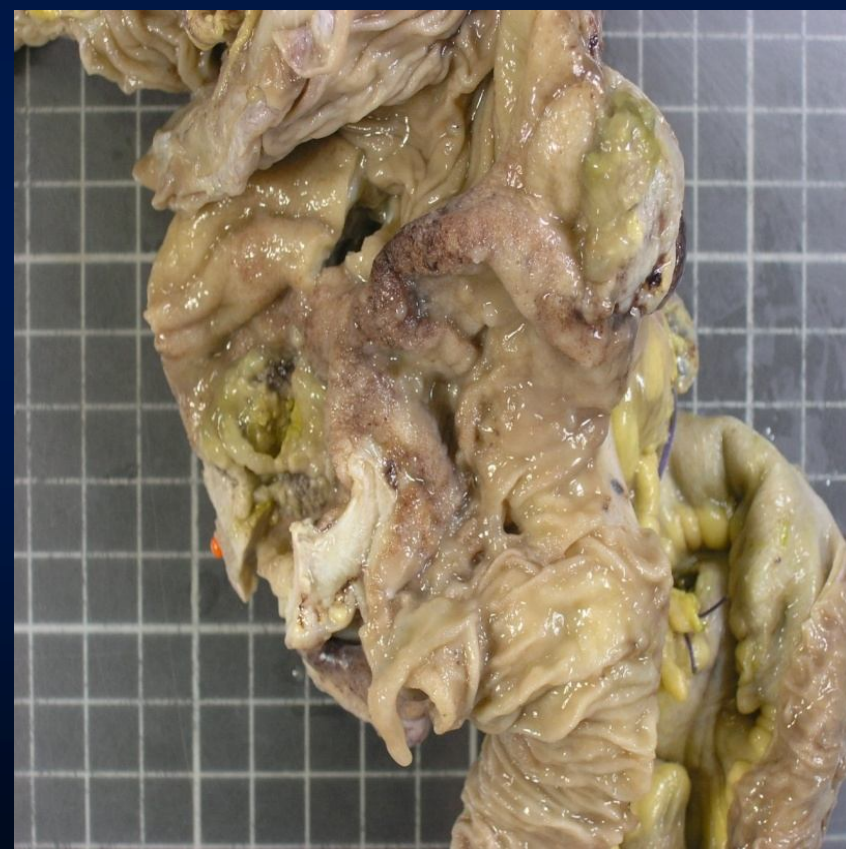
Mucor



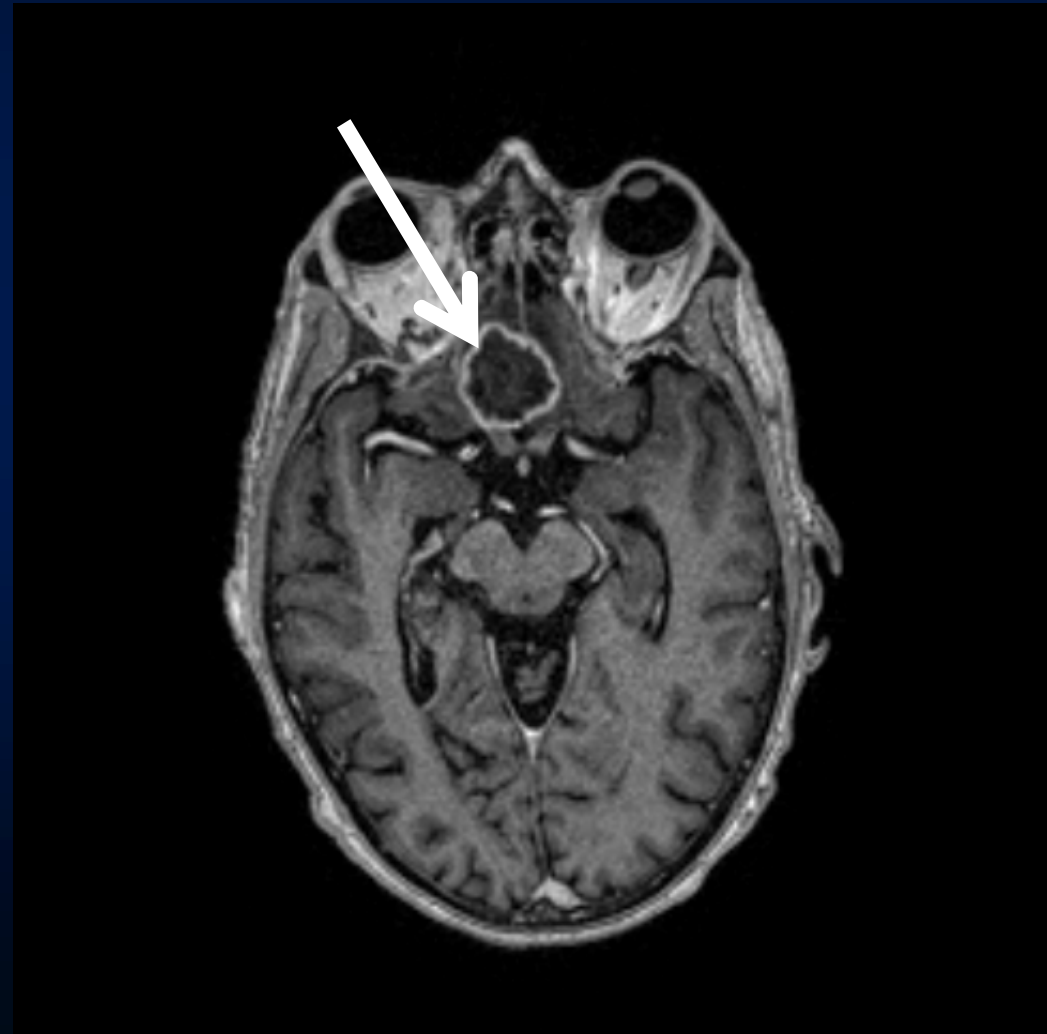
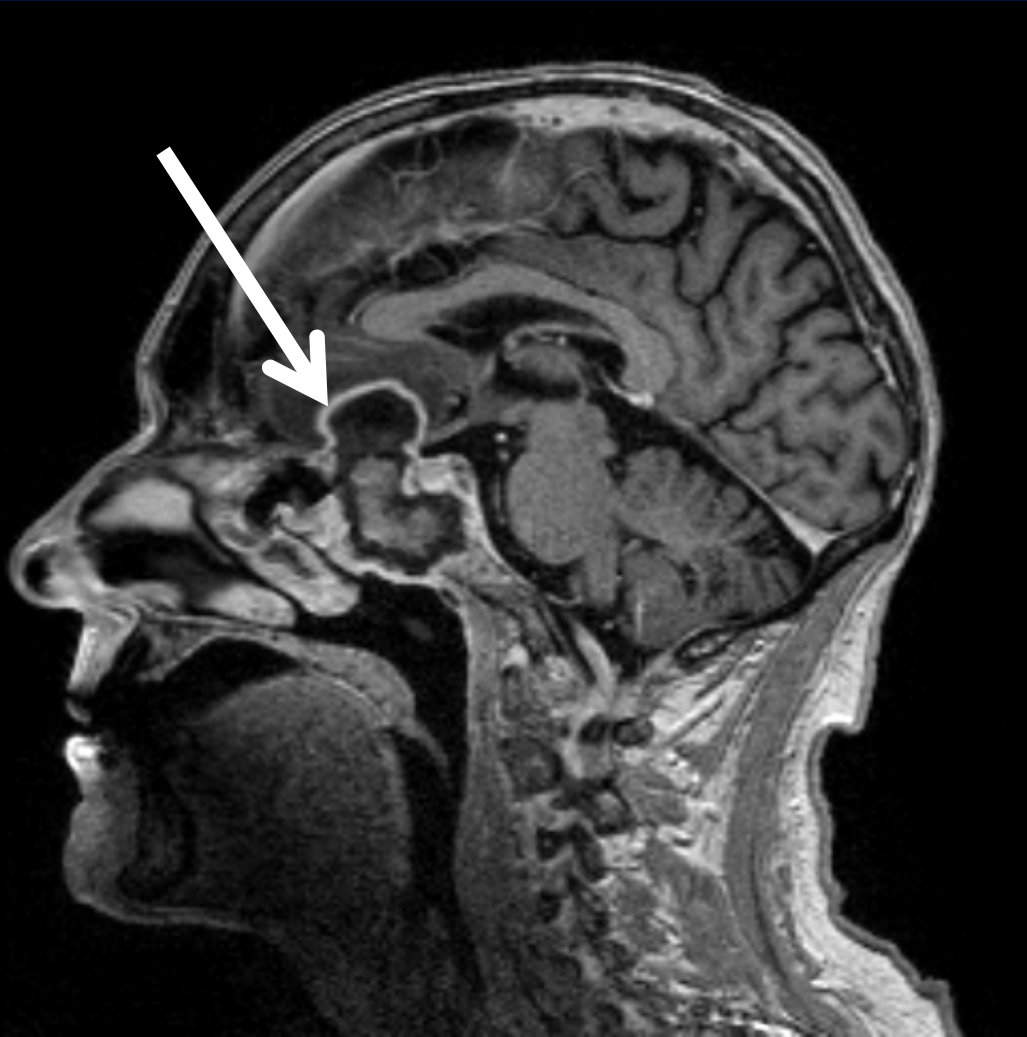
**Patiente de 65 ans, LAM, ré-induction, neutropénie prolongée
Aspergillose cutanée développée autour du site d'insertion du cathéter
sous-clavier. Pas de diffusion systémique!**



Jeune femme de 24 ans, comorienne. TA de LMC. Chimiothérapie lourde, aplasie prolongée. Syndrôme abdominal aigu amenant à la découverte d'un abcès colique. Laparotomie. Aspergillose digestive en cours de perforation (Cas # 4 dans Kazan et al. CMI 2010)



Patient de 68 ans, TA myéloïde après 25 ans d'évolution d'une TE. Chimiothérapie lourde, neutropénie de 4 semaines. Céphalées, troubles visuels en sortie d'aplasie, amenant à la découverte sur l'IRM d'un abcès cérébral (Comblement du sinus sphénoïdal droit, en continuité avec une lésion parenchymateuse basifrontale au contact du nerf optique). Traitement antifongique. Absence de toute possibilité chirurgicale. Décès 3 semaines plus tard.



Les définitions consensuelles (EORTC/MSG) pour les infections fongiques invasives

Ascioglu et al. Clin Infect Dis 2002

Utilisation pratique pour l'aspergillose

Aspergillose prouvée

Histo + evidence d'une lésion clinique ou Rx OU cyto+ à partir d'un site stérile (ex: ponction transthoracique)

Aspergillose probable (les + fréquentes +++)

1 critère Hôte + 1 critère microbio + 1 critère clinique majeur OU 2 critères cliniques mineurs

Ex: - neutropénie + douleur thoracique et dyspnée + Ag

OU - GVH + culture LBA + croissant gazeux

Quelques clés pour la prise en charge de l'aspergillose

La maladie est initialement et reste exclusivement pulmonaire dans 90% des cas

Un Dg direct est toujours plus sûr qu'un Dg indirect

Un train peut en cacher un autre (co-infections)

Le poumon est un organe profond
C'est toujours mieux de savoir ce qu'on traite !!

L'utilisation pratique des marqueurs indirects

BD glucane et galactomannane sont tous 2 des marqueurs indirects d'IFI probable dans les critères EORTC-MSG

Pourquoi le GM serait négatif dans une authentique aspergillose?

- parce que le patient n'est PAS neutropénique
- parce que la production de GM varie en fonction des espèces d'aspergillus
- parce que la croissance des souches varie (?)

GM (et plus ou moins BDG) sont tous deux des marqueurs d'efficacité du traitement (lorsque + au départ)

TRAITEMENT DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE

prouvée ou probable

Suffisamment d'études prospectives pour faire des recommandations

IDSA Guidelines



Walsh T et al, CID 2008

Pappas G et al, CID 2009

ECIL Guidelines



**Maertens J et al.,
Marchetti O. et al,
Herbrecht R et al
Eur J Cancer 2007, suppl.5
Maertens J et al.BMT
2010**

Les recos US et les recos européennes sont très proches, mais abordent des populations différentes: toutes populations dans les recos US (y compris pts non immunodéprimés), uniquement hémopathies et greffes de CSH dans les recos ECIL



Guidelines for the Management of Invasive Aspergillosis

First-Line Therapy

IDSA 2008

Voriconazole IV or PO	A-I
(Seriously ill: IV: A-III)	
AmBisome 3 mg/kg	A-I
(alternative in some patients)	
Combination not recommended	B-II
If breakthrough aspergillosis under mould-active azole prophylaxis: switch to another drug class:	B-III
Surgery (lesions contiguous to large vessels, pericardium, haemoptysis, pleural, or rib erosion):	B-III
Duration of treatment: ≥ 6-12 weeks	

ECIL 2007

Voriconazole IV or PO	A-I
(Initiation with the oral form: C-III)	
AmBisome 3-5 mg/kg	B-I
Combination not recommended	D-III
Abelcet	B-II
Caspofungin	C-III
Itraconazole (start IV)	C-III
D Ampho B, ABCD	D-I
Breakthrough: not addressed	
Surgery (same):	C-III
Duration of treatment: no recommendation; CR and immunosuppression recovery	

Guidelines for the Management of IA

Warnings +++

IDSA

Impact of *Aspergillus* species

A. terreus: R to Ampho B

A. fumigatus: Itra (+/-)

G-CSF in neutropenic patients **B-III**

IFN- γ in non-neutropenic patients **B-III**

Drug monitoring **B-III**

For Itra, Posa (+/- Voriconazole)

Treatment failures, toxicity

ECIL update, 2007

Identification to the species level:
recommended **C-III**

A. terreus: R to Ampho B

A. fumigatus: Itra (+/-)

Identification more important than
susceptibility testing +++

Drug monitoring

Not addressed for treatment issue

Recommended in Itra prophylaxis

VORI + placebo vs VORI + anidulafungine dans le traitement de 1° ligne des AI

N = 481 pts screenés, 454 pts inclus, résultats en Modified-ITT

Critère d'évaluation	Vori + placebo N=142	Vori + anidula N=135
Taux de succès à S6 (réponse complète + partielle)	43%	32.6%
<u>Décès à S6</u>	<u>27.5%</u>	<u>19.3% *</u>
Décès à S12	39.4%	29.3%
SAE toutes causes confondues	46 %	50.4 %

P = 0.0868

(Marr K, et al., ECCMID 2012)

Voriconazole et insuffisance rénale

Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction

Neofytos D, et al. CID Avril 2012

3 groupes de pts ayant reçu du Vori:

- Vori IV et Cl creat < 50 ml/mn (n=42)
- Vori IV et Cl creat ≥ 50 ml/mn (n=77)
- Vori PO et Cl creat < 50 ml/mn (n=47)

Evaluation de la fonction rénale à J0, J3, J7, et fin de traitement

=> Facteurs prédictifs de l'aggravation de la fonction rénale à \geq J3

- Pas la voie d'administration du Vori
- Pas la fonction rénale initiale, mais
 - à J 3: la nature de la maladie sous-jacente (hémopathie $>$ autres), le fluco reçu dans les 30 jours précédents, la co-administration de pénicillines, et les immunodépresseurs
 - à J7: les anomalies du bilan hépatique (ASAT ou ALAT $>$ 3N, ou Ph Alc $>$ 2N)

Need for therapeutic drug monitoring?

	Pro TDM	Against TDM
Evidence of an exposure-response relationship for posaconazole efficacy	X	
Saturable absorption	X	
Nonlinear and variable relationship between dose and plasma concentration	X	
High inter-patient variability in pharmacokinetics	X	
Significant drug-drug interactions	X	
Large food effect	X	
Validated assays available	X	
No evidence of an exposure-response relationship for posaconazole toxicity		X
Target plasma concentrations uncertain		X

Dolton MJ et al. Antimicrobial Agents Chemother 2012

Objectifs dosages azoles

Fluco: pas d'indication

Itra: plus utilisé

Vori: entre 1 et 5 mg/L

Posa: ≥ 0.7 à 1 mg/L (état d'équilibre pas avant 5 à 8 jours)

Recommandations thérapeutiques En Résumé

ASPERGILLOSE

1° intention: Vorico OU Ambisome

2° intention: Caspo ou Combinaison avec Echino

CANDIDOSE

1° intention: Echinocandine ou Polyène (+/- 5FC)

Le fluconazole en 1° ligne en hématologie doit être restreint aux pts bas risque, sans sepsis sévère, et n'ayant pas reçu d'azole avant

Puis réajuster en fonction de l'identification: privilégier Fluco si ni krusei ni glabrata

Les principales questions dans l'avenir

Comment adapter les stratégies au risque?

- avoir des données épidémiologiques dans des populations spécifiques
- développer des scores de prédiction

Comment intervenir précocément?

- les marqueurs indirects
- le screening dans les populations à haut risque
- les marqueurs génétiques?

Considérer les antifongiques seulement comme un « pont » jusqu'à la reconstitution immunitaire

- diminuer l'immunodépression
- voire stimuler le système immunitaire

Les diapositives de l'ECIL

- Sont sur les sites de l'ICHS, EBMT et EORTC
- Traitent de Recommandations sur:
 - la prise en charge des NF
 - les prophylaxies et traitements antifongiques
 - spécificités pédiatriques / fongique
 - prise en charge des infections à Herpes virus
 - prise en charge des infections à virus respiratoires, Adéno
 - utilisation des biomarqueurs fongiques

Ne traitent pas des vaccinations après greffe qui sont dans le texte de recommandation international (CDC, EBMT, IBMTR, IDSA...) de BBMT 2009 et BMT 2009