

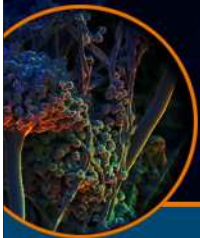


Terapijski problem u lečenju invazivnih gljivičnih infekcija

Ivanka Savić

Klinika za hematologiju

Klinički centar Vojvodine



Priča o lavirintu i Minotauru – zašto?

Uvećanje incidence

Novi (skupi) lekovi

Promena epidemiologije

Povećana rezistencija



Visok mortalitet

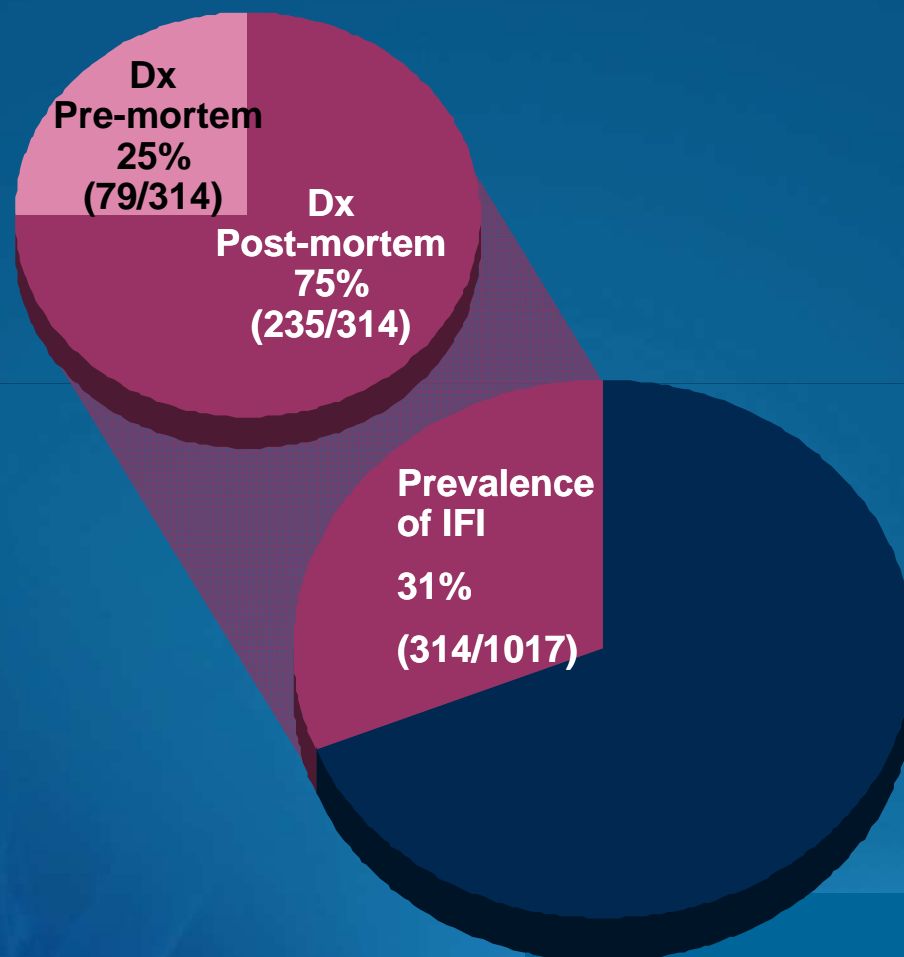
Pre-emptivna terapija?

Empirijska terapija

Kasna i nepouzdana
dijagnostika

Prevalenca IGI-a post-mortem u bolesnika sa sa malignim hemopatijama

- Nalaz autopsije 1017 bolesnika sa malignim hemopatijama (1989-2003)
- **EORTC/MSG** kriterijumi za dijagnozu IGI
- **prevalenca IGI u bolesnika sa malignim hemopatijama na autopsiji = 31% (314/1017)**
- **samo 25% slučajeva dijagnostikovano pre-mortem**

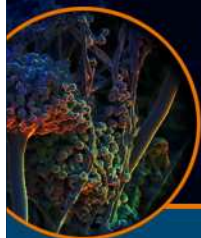


EORTC/MSG, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group.

*Ascioglu S et al. *Clin Infect Dis*. 2002;34:7-14.

Chamilos G et al. *Haematologica*. 2006;91:986-989.

Dijagnostički testovi za invazivne gljivične infekcije – nivo preporuke (ECIL)



ECIL A II

PCR

Lažno+ rezultati u Th
piperacillin/tazobactam

Lažno- rezultati u Th

antifungalnim

agensima protiv plesni

PCR

**Galactomannan
Histologija**

Neinvazivan

Jednostavan

Kvantitativan i

Specifičan za

Asp. Sp.

PCR

1-3-β-D-Glucan

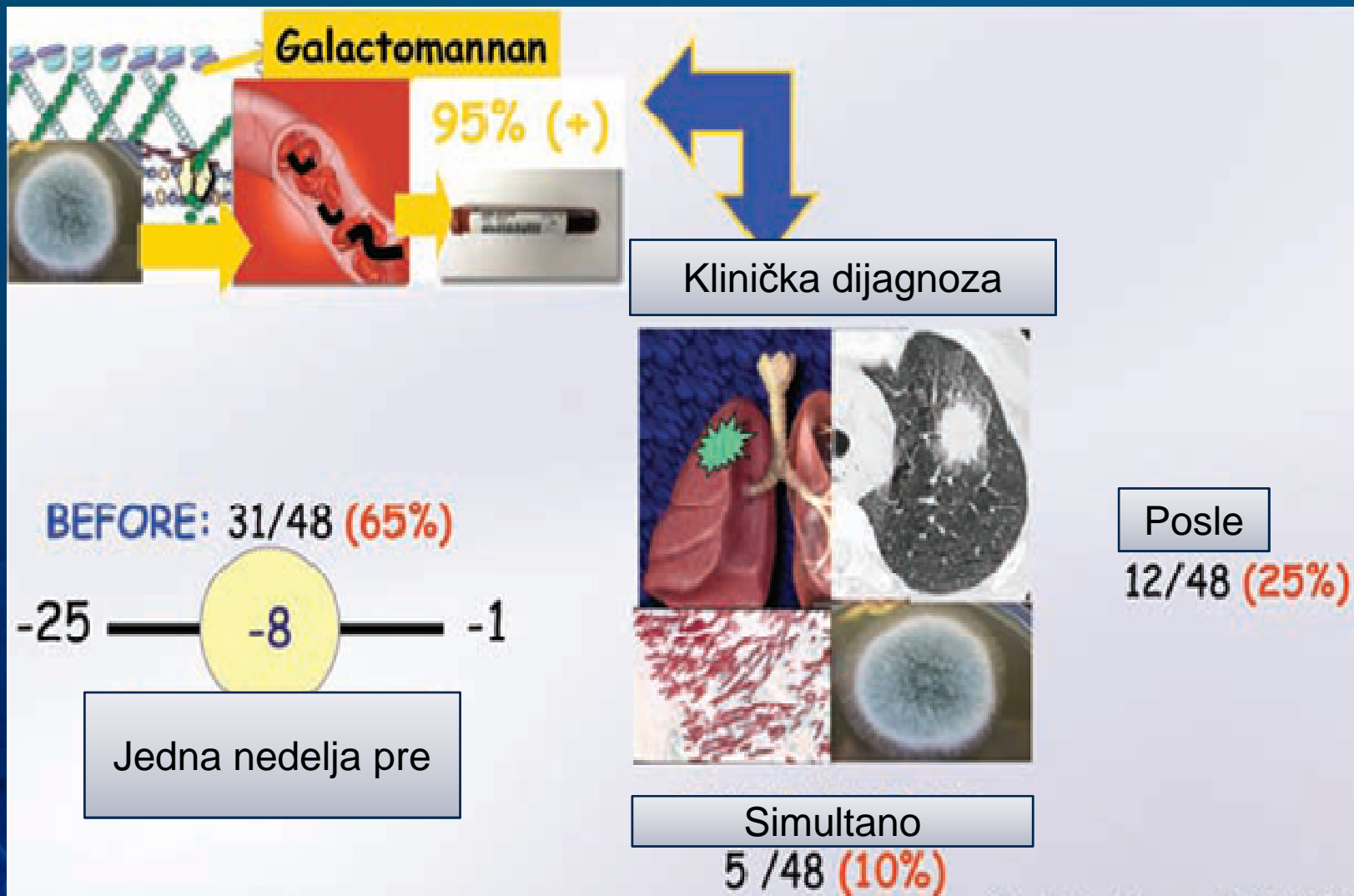
Mannan

ECIL B II

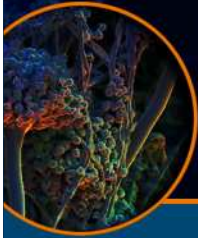
ECIL C II

**C-reaktivni Protein (CRP),
Procalcitonin (PCT),
Interleukin-6 (IL-6)**

Mesto galaktomannana u dijagnostici IGI



Soulahian Cancer 2001;91:311-8



Akutna invazivna aspergiloza - CT



- senzitivnost 87%
- specifičnost 57%
- -5 dana do Dg

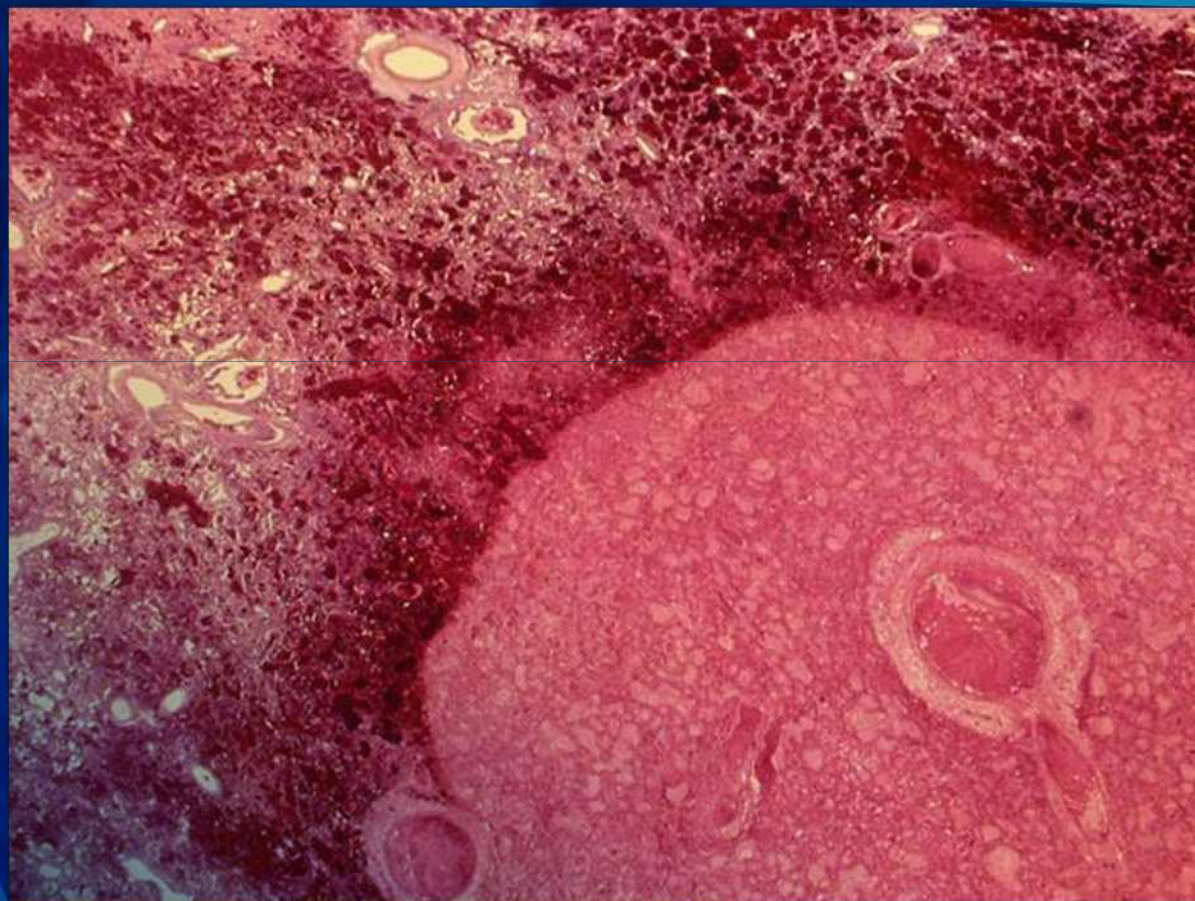
**EORTC –
Dijagnostički
kriterijum za
gljivičnu
pneumoniju**

“Halo znak” je rani indikator invazivne aspergiloze pluća



Halo Sign

- diferencijalna Dg
- septični embolizam
- plućni embolizam – inverzni halo
- sarkoidoza – “galaxy sign”
- adeno Ca
- meta sarkoma testisa





Teškoće u dijagnostikovanju IGI u bolesnika sa malignim hemopatijama

- Hemokulture imaju nisku senzitivnost za detekciju Candide
- IGI pluća i nazalnih sinusa se teško otkrivaju bez invazivnih procedura (poremećaj hemostaze i trombocitopenije)
- Ukupna senzitivnost bronhoskopije u bolesnika sa IA pluća je 43%
- Smanjena osetljivost kultura iz BAL zbog prethodnih gljivičnih infekcija
- Nova molekularna i serološka dijagnostika obećava ali varira u stepenu senzitivnosti

1. Walsh TJ, Chanock SJ. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1998;18:101-153. 2. Reiss E et al. *Med Mycol*. 2000;38(suppl):147-159. 3. Masur H et al. *JAMA*. 1985;253:1769-1773. 4. Reichenberger F et al. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24:1195-1199. 5. Levy H et al. *Respir Med*. 1992;86:243-248. 6. Hope WW et al. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:609-622.

Strategije lečenja sistemskih gljivičnih infekcija

PROFILAKSA

EMPIRIJSKA TH

PRE-EMPTIVNA

SPECIFIČNA TH

**SVI
BOLESNI-
CI**

Primena
antifungalnog
leka u periodu
visokog rizika za
gljivičnu infekciju

**BOLESNICI
S 3-6
DANA
TEMPERA-
TURE UZ
ANTIOBIOTI-
KE**

**POZITIVAN
DIJAGNOSTI-
ČKI TEST**

GM test, CT,
bez simptoma

**DOKAZA-
NA**

Dokazana ili
verovatna IGI
EORTC/MSG

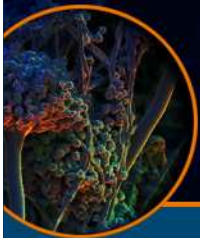
Verovatnoća bolesti

**NIJE
PRISUTNA**

**NIJE
ISKLJUČENA**

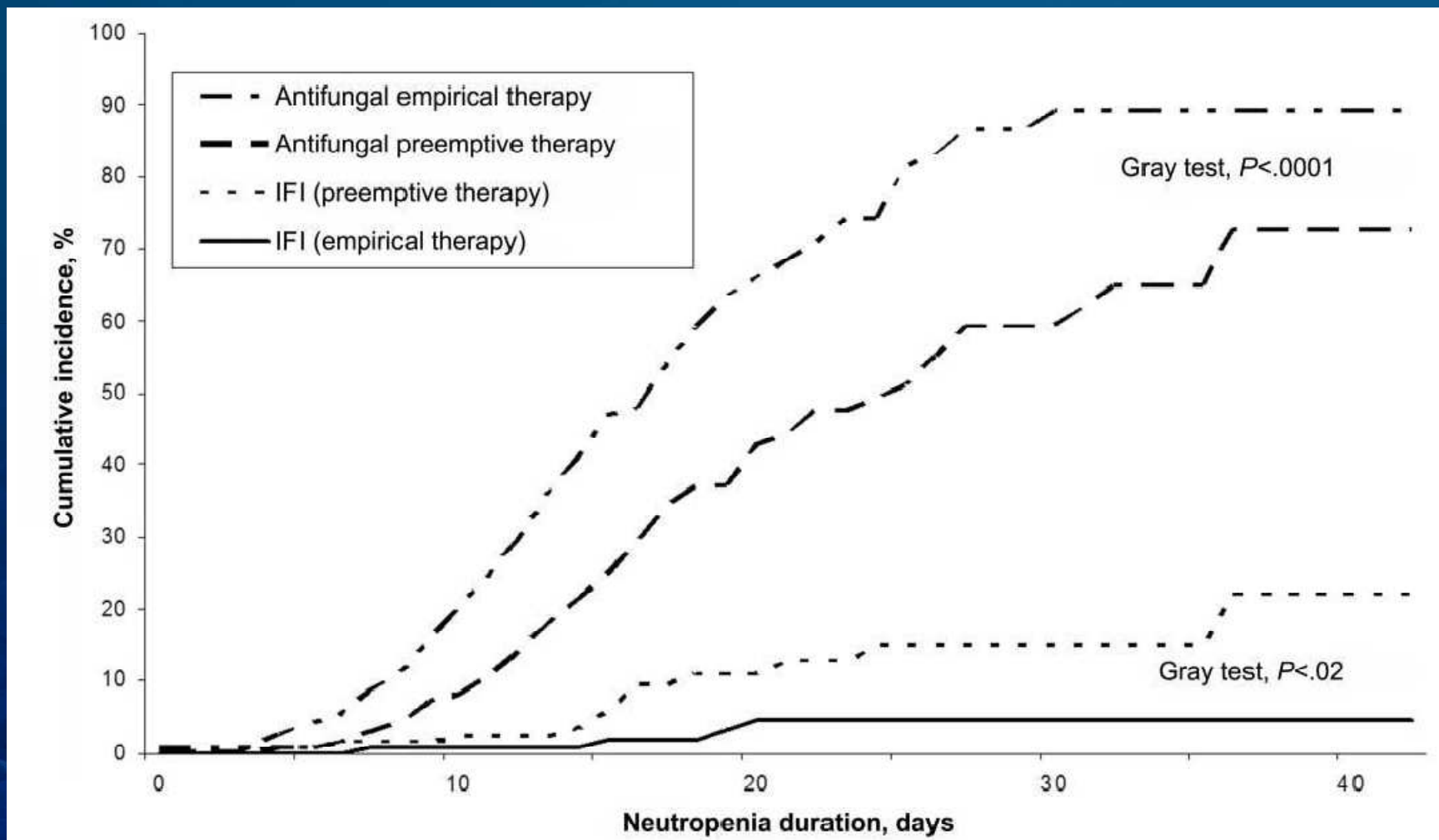
SUSPEKTNA

PRISUTNA



Empirijska vs preemptivna terapija u visoko rizičnih bolesnika

Kumulativna incidenca antigljivične terapije i IGI tokom neutropenije

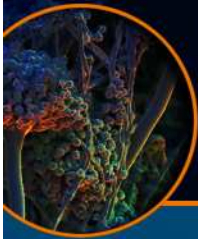




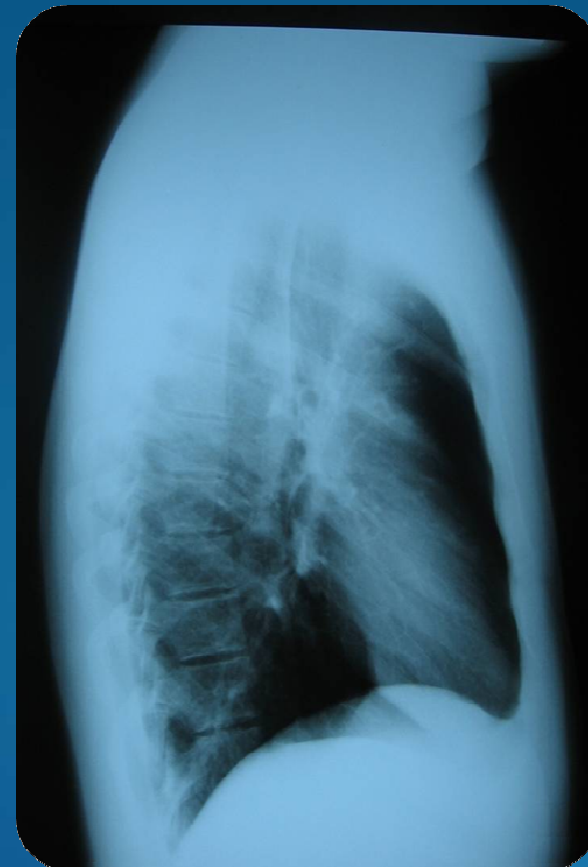
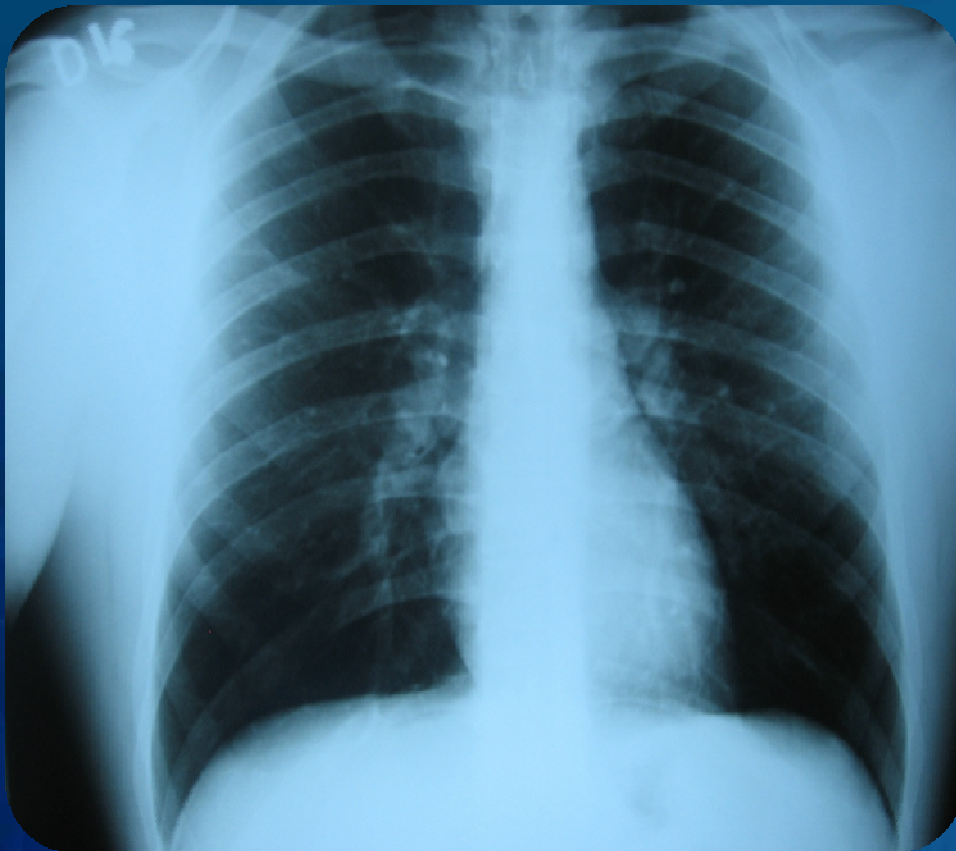
Prikaz slučaja

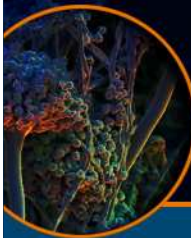
♂, 25 godina

- Dijagnoza : Akutna bifenotipska leukoza, april 2009. god
- Citogenetski nalaz : normalan muški kariotip ; 46xy
- Bez komorbiditeta
- I indukciona terapija 10.04.2009. (3+7 Idarubicin i Cytosar)

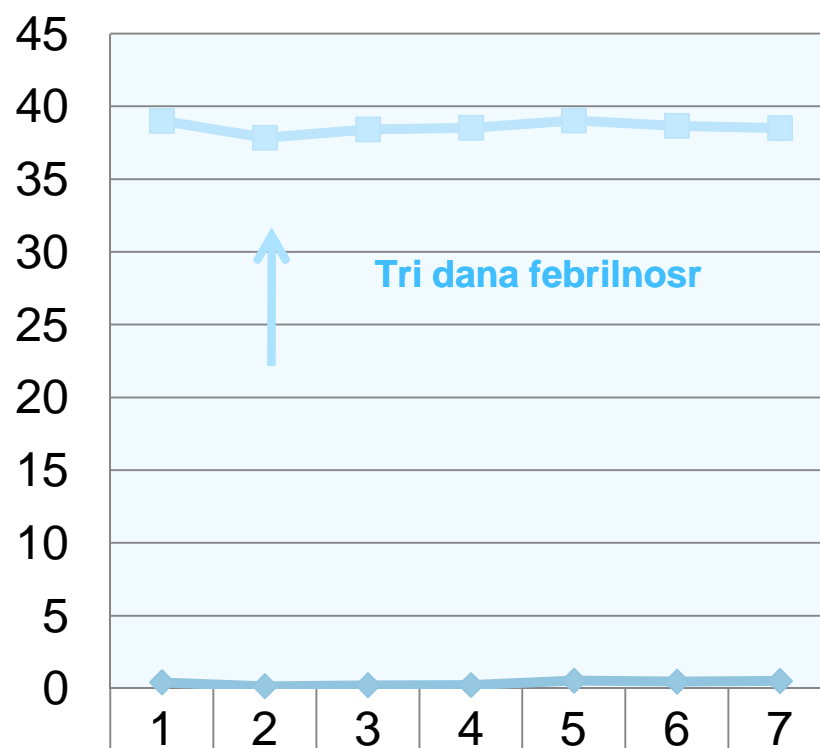


Rtg srca i pluća: 1-april-2009





Prikaz slučaja prva febrilna epizoda; 15. dana I indukcione terapije



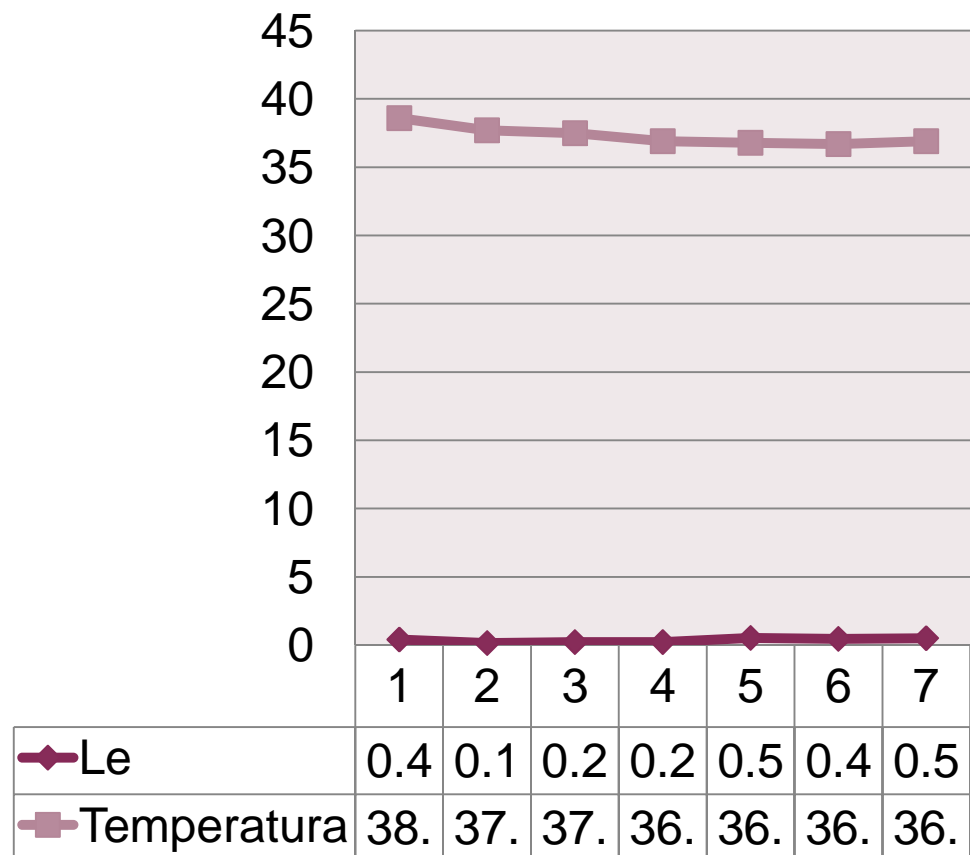
■ Temperatura	38.6	37.7	38.2	38.3	38.5	38.2	38
◆ Broj Le	0.4	0.14	0.21	0.22	0.52	0.45	0.5

Brisevi i
hemokulture:
negativni nalazi.
Sputum:
Klebsiella oxytoca

Th:
amp. Maxiceph a 1
g 3xl i.v
Amp. Amikacin a
500 mg 2xl
nedelju dana



Prikaz slučaja druga febrilna epizoda; 26. dana I indukcione terapije



Tegobe: bol u grlu

Brisevi i
hemokulture:
negativni nalazi.
Sputum:
Enterobacter sp.

Th:
amp. Tazocin a 4,5
g 4xl i.v
nedelju dana

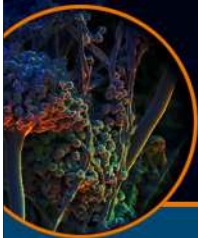


Prikaz slučaja

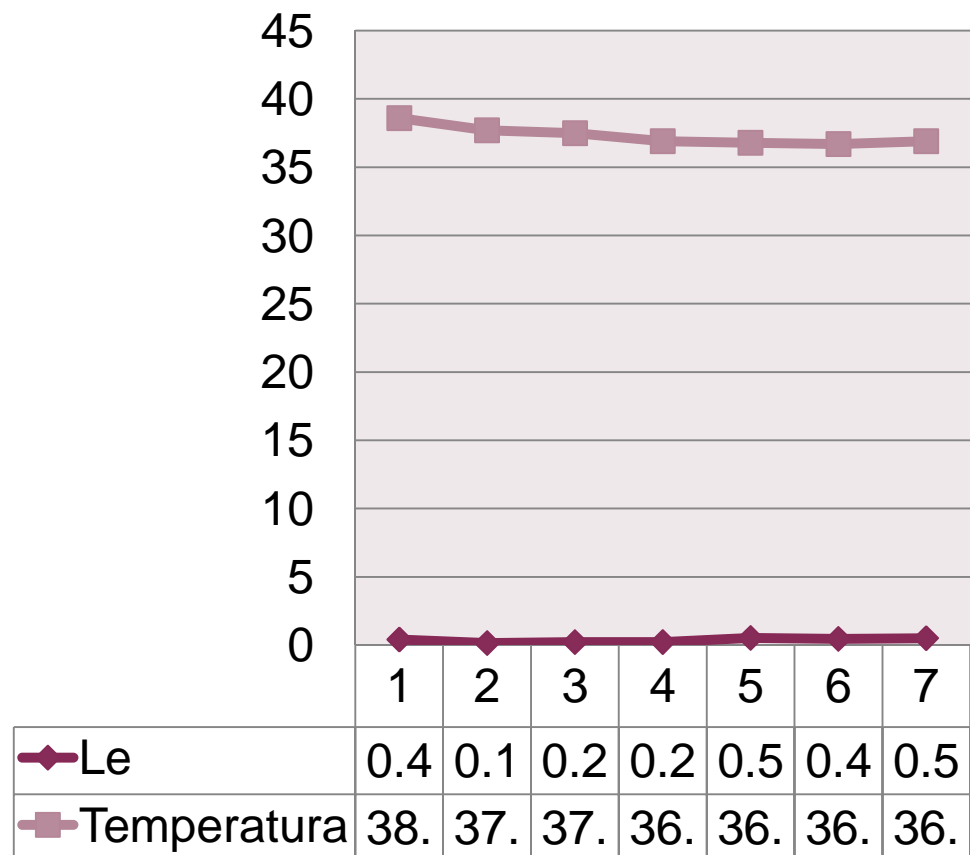
♂, 25 godina

Kontrolna sternalna punkcija 40. dana
I indukcione terapije (25.05.2009):
80% atipičnih ćelija;

Th: visoke doze kortikosteroida i
II indukciona terapija 3+7
(dvostruko veće doze citozin arabinozida;
26.5.2009.)



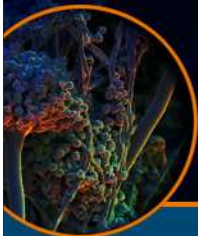
Prikaz slučaja druga febrilna epizoda; 26. dana I indukcione terapije



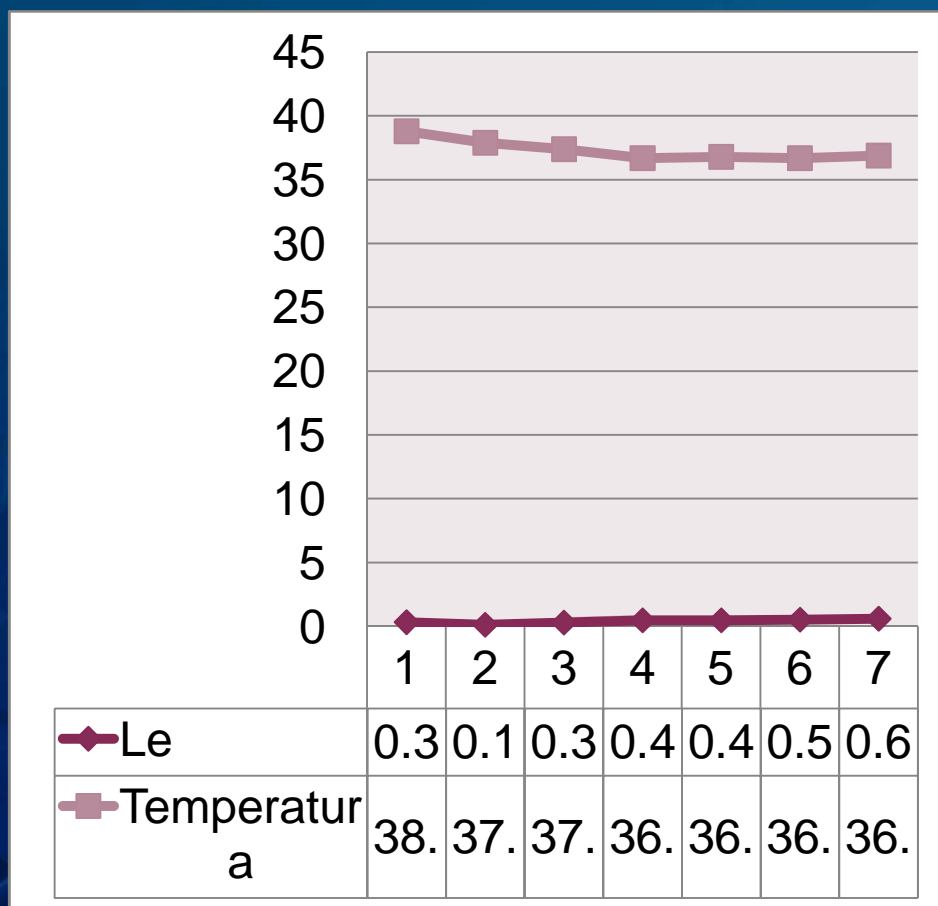
Tegobe: bol u grlu

Brisevi i
hemokulture:
negativni nalazi.
Sputum:
Enterobacter sp.

Th:
amp. Tazocin a 4,5
g 4xl i.v
nedelju dana



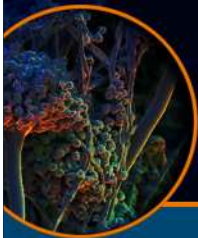
Prikaz slučaja treća febrilna epizoda; 7. dana II indukcione terapije



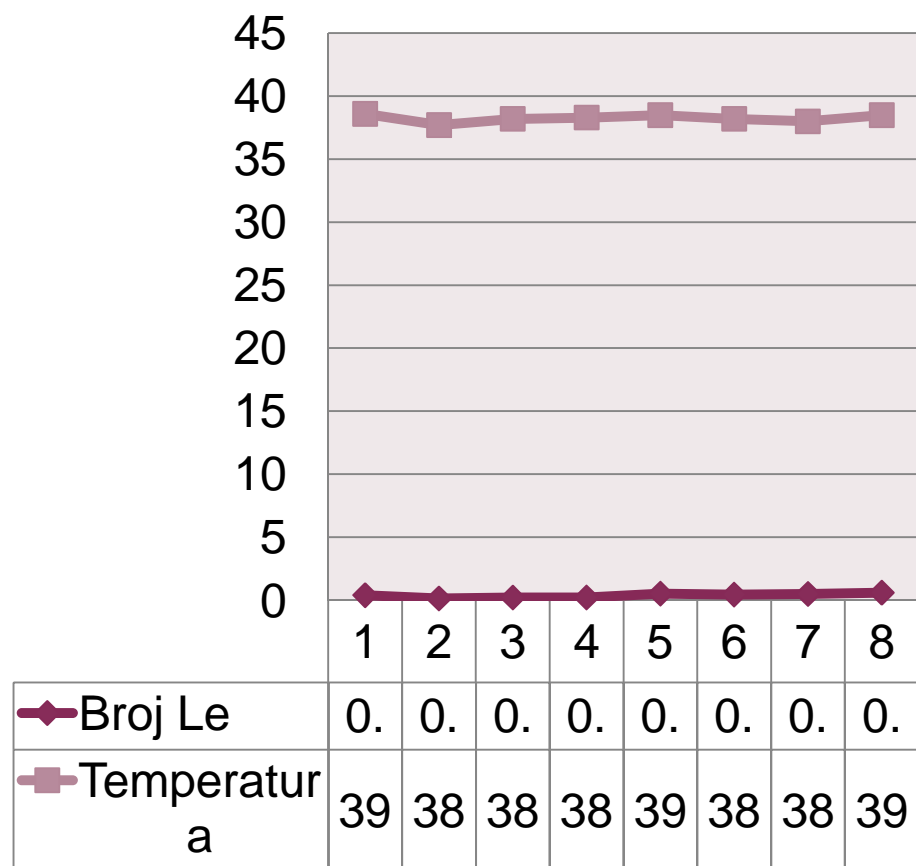
Tegobe: bol u
ustima

Brisevi i
hemokulture:
negativni nalazi

Th:
amp. Forcas a 1g
3xl i.v
Amp. Amikacin a
500 mg 2xl
Amp. Orvagyl 3xl
šest dana



Prikaz slučaja četvrta febrilna epizoda; 14. dana II indukcione terapije



Tegobe: bol u ustima;
oralni mukozitis

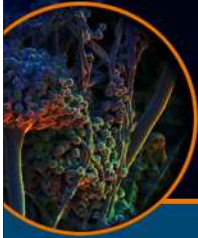
Brisevi i hemokulture:
negativni nalazi.

Sputum:
Pseudomonas
aeruginosa

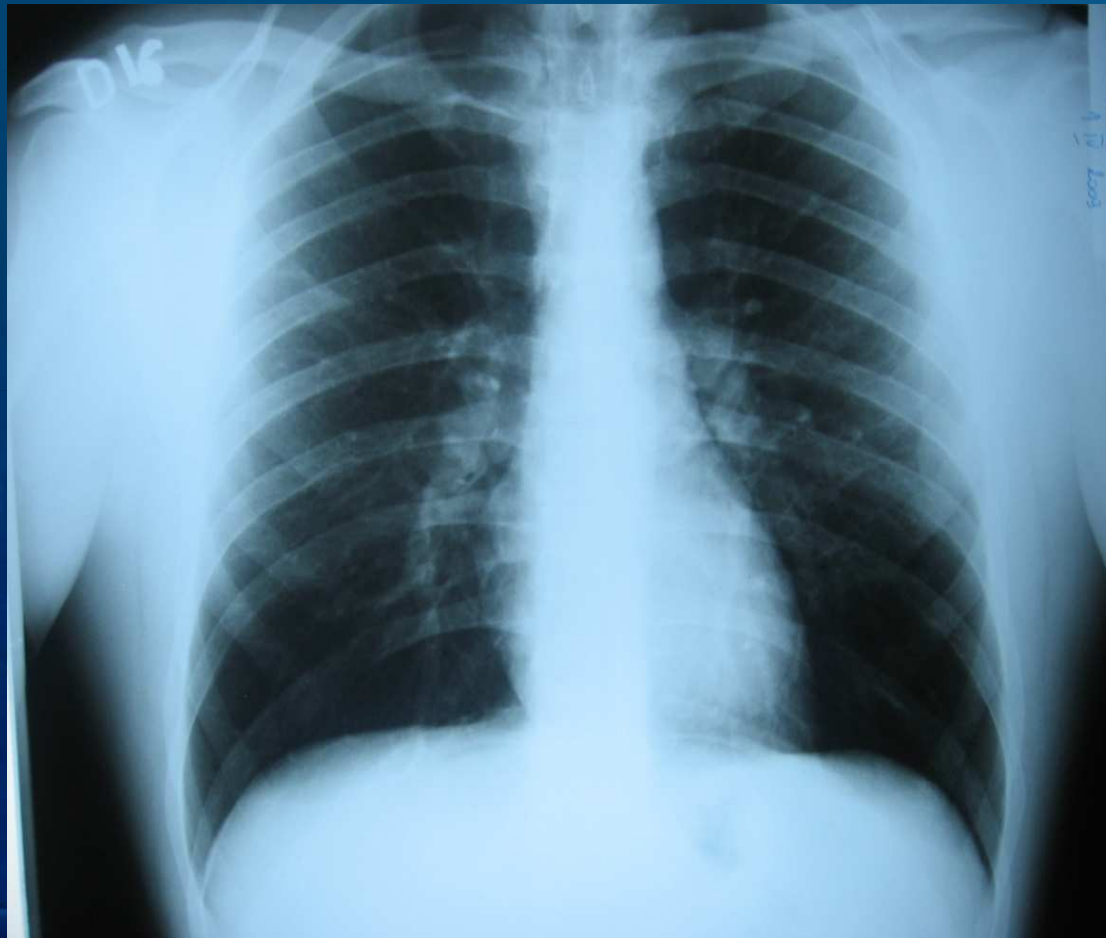
Th:
Amp. Tazocin a 4,5 g
3xl
Amp. Marocen a 100
mg 2xIV tri dana, zatim
Meronem i Vankogal

četiri dana

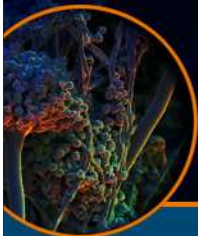
Amp. Diflukan 2xl
šest dana



Rtg srca i pluća: 22-jun-2009



- Tegobe:
- Suv kašalj,
- bol u grudima



CT pregled grudnog koša: 23-jun-2009





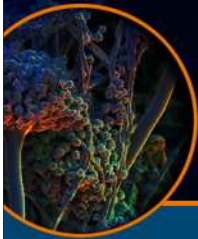
Diferencijalna dijagnoza “halo” znaka na CT pregledu grudnog koša

Druge angioinvazivne filamentozne gljivice
(Zygomycete, Fusarium sp. Scedosporium sp.)

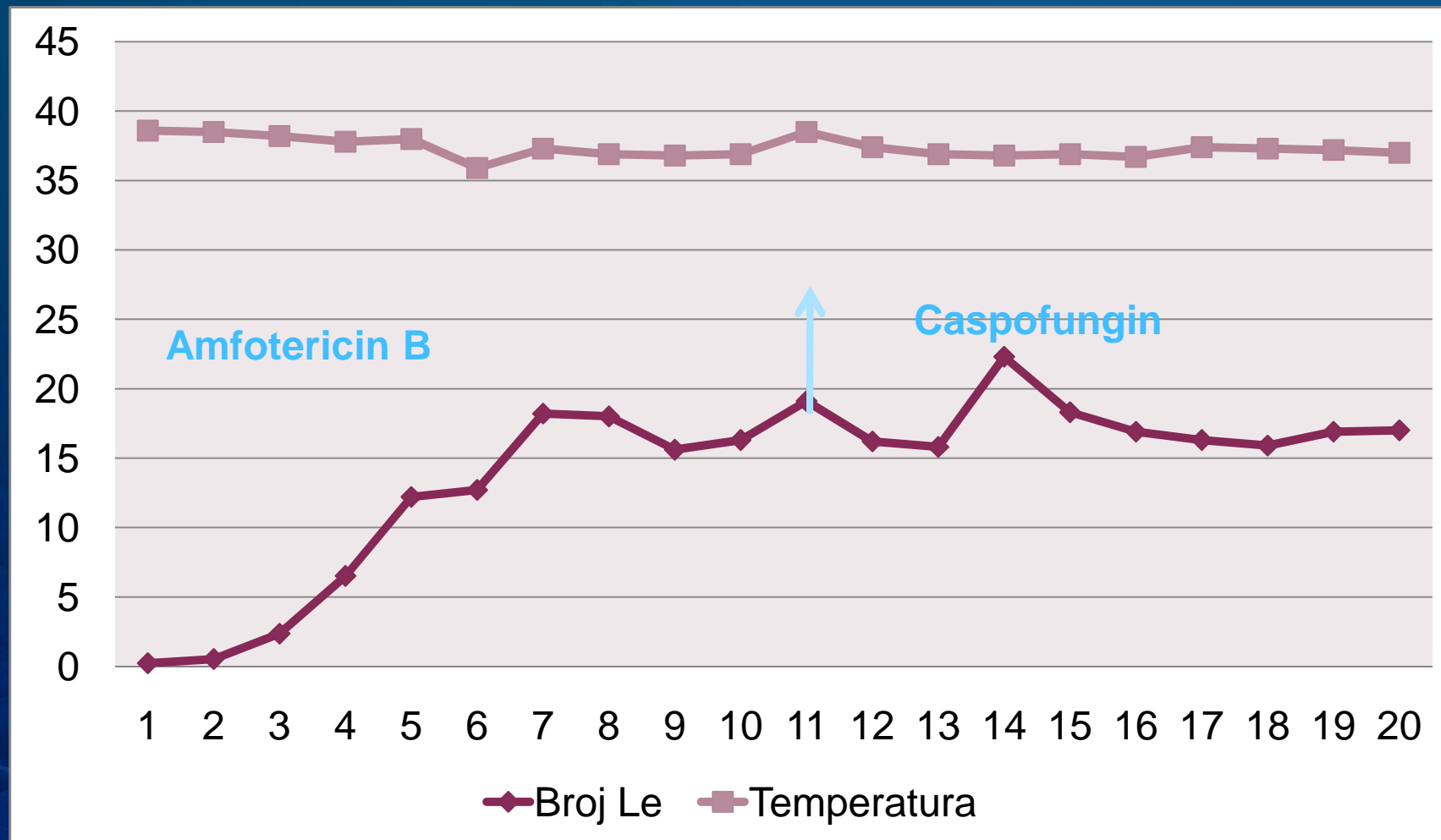
Pseudomonas aeruginosa

Nocardia sp.

Aspergillus sp.

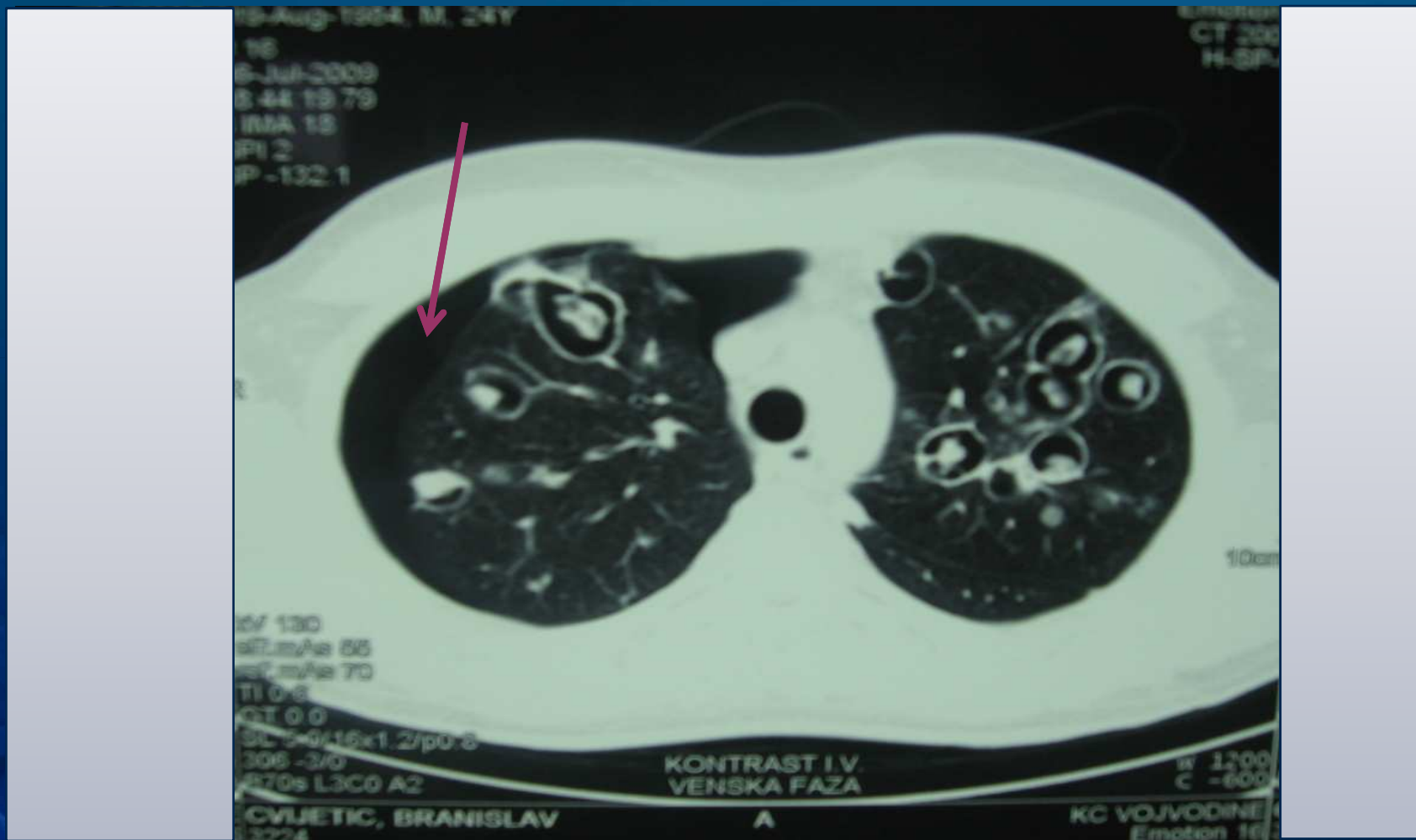


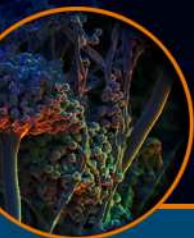
Prikaz slučaja perzistiranje febrilnog stanja; 21. dana II indukcione terapije-empirijska terapija





CT pregled grudnog koša: 6-jul-2009





6-jul-2009

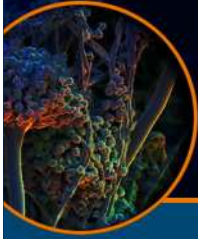




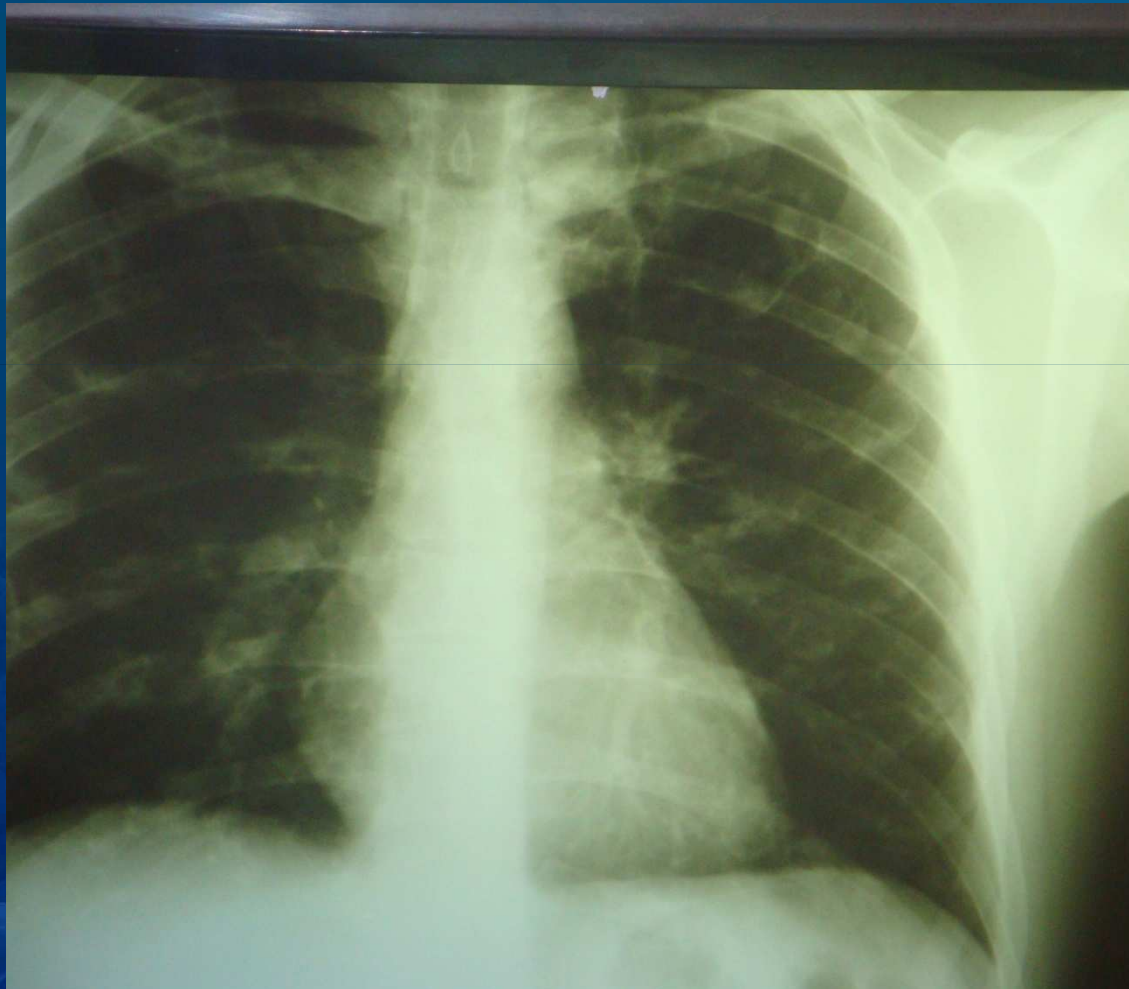
Terapija

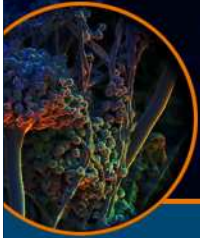
Amp. Vorikonazol 6mg/kg 1.dan, nakon toga 4 mg/kg 15 dana od 7.07.2009. godine (43.dana II indukcione terapije); nastavak tbl. Vorikonazol 2x1 nedelju dana

U ovom periodu urađena reakcija precipitacije na Aspergilozu- negativan nalaz



22.07.2009.



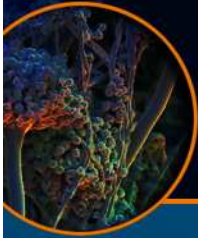


Bronhoskopija 3.08.2009.

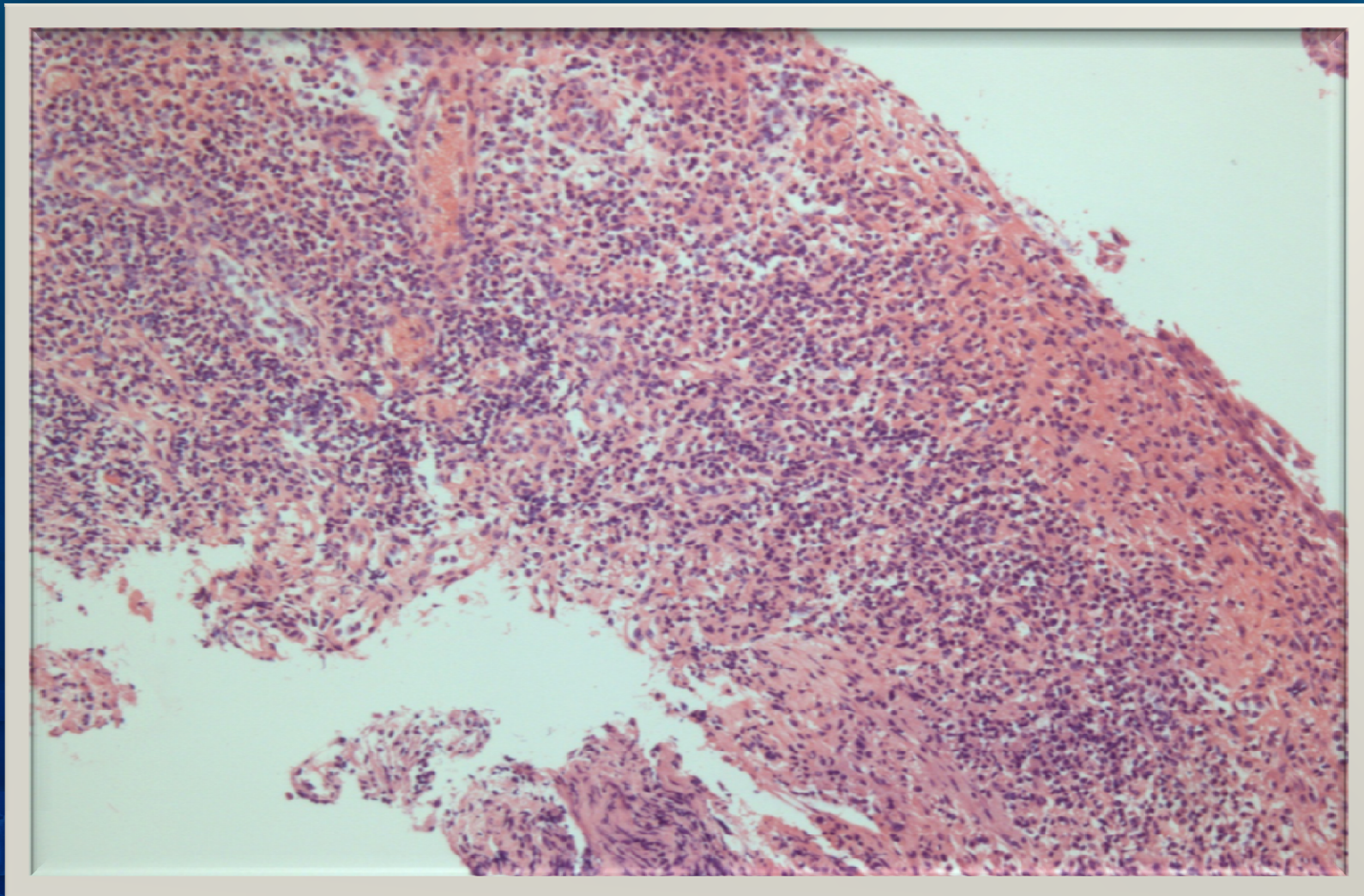
Po aspiraciji gnoja obostrano, vidi se u anteriornom segmentu desno nekrotična gnojiva masa - kao odlivak bronha, kao i u anterobazalnom segmentu desno.

Levo infiltracija na sluznici karine gornjeg, a u anteriornom segmentu nekrotična gnojiva masa koja nepotpuno opturira bronh

Uradjena je BB sa karine levog gornjeg, BB iz anteriornog levog gornjeg, BB iz anterobazalnog desno, KB iz levog gornjeg, KB iz desnog gornjeg režnja

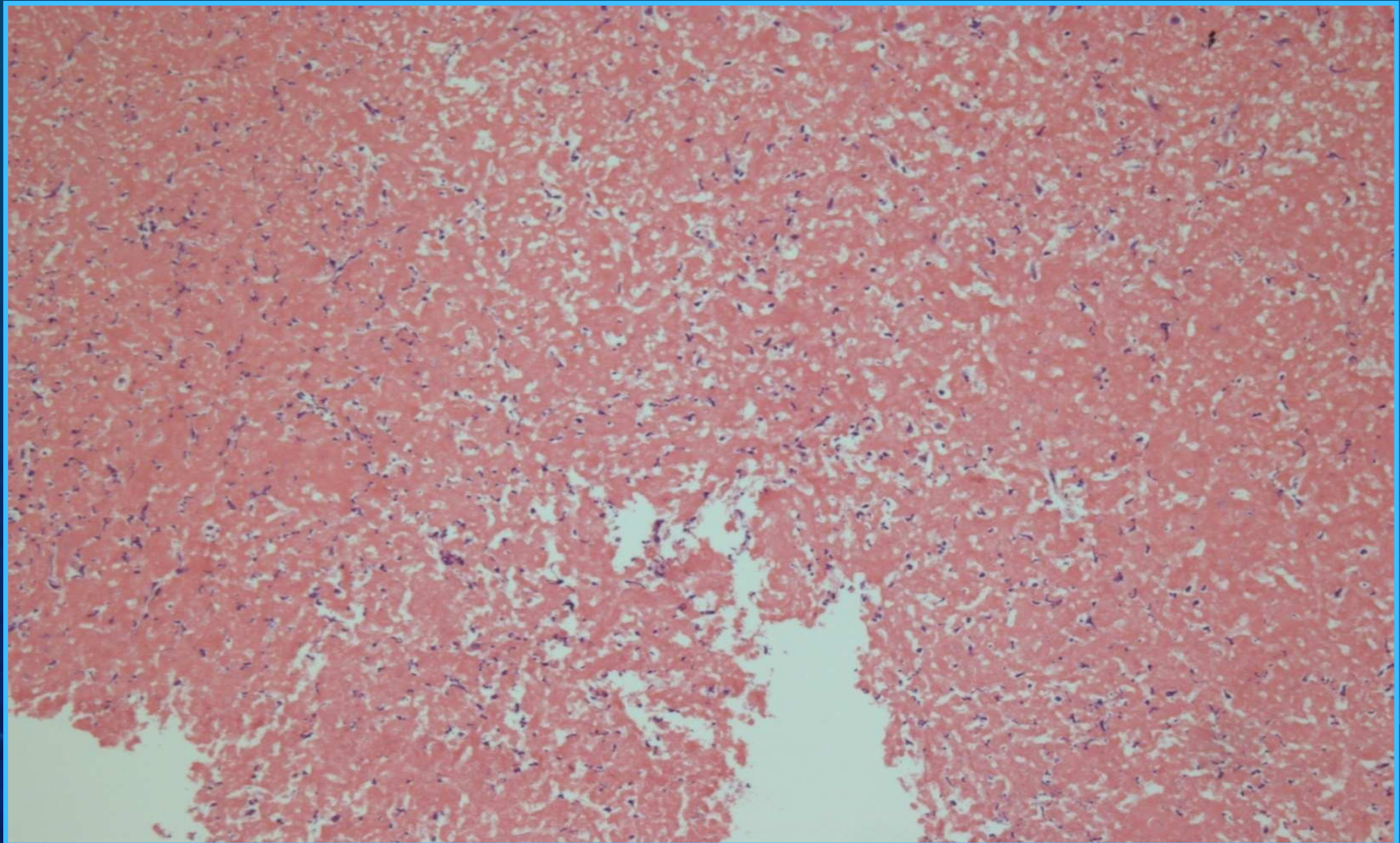


Biopsija sa karine ušća za levi gornji režanj: Bronchitis mucopurulenta chronica et metaplastica



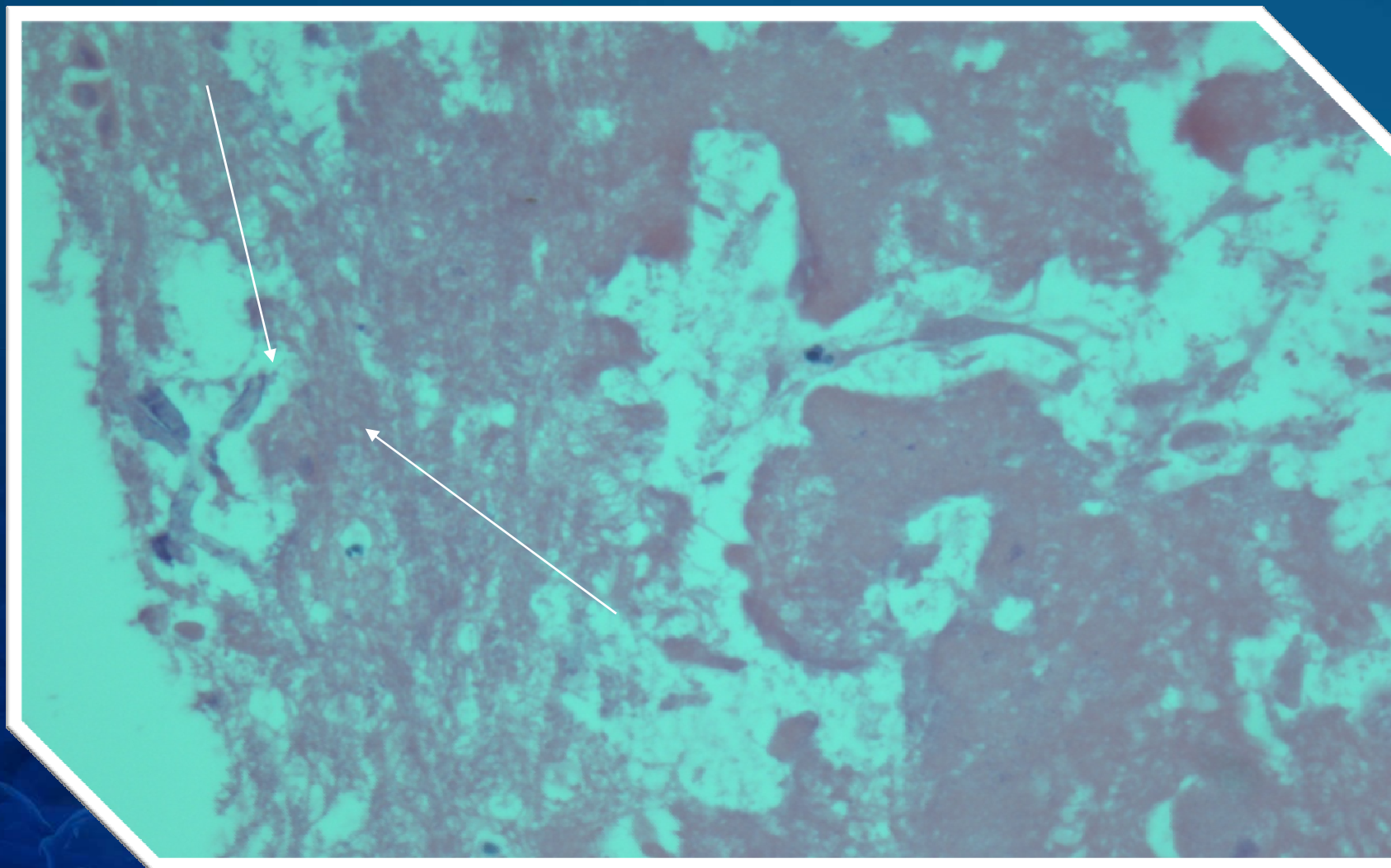


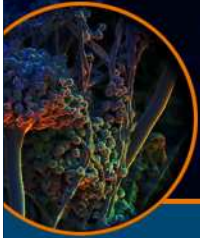
Biopsija iz anterobazalnog bronha desno: acidofilan nekrotični materijal





Nekrotične raspadnute hife Aspergillus-a dif.dg. Mucor

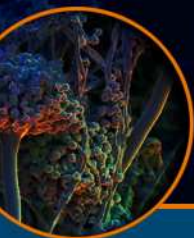




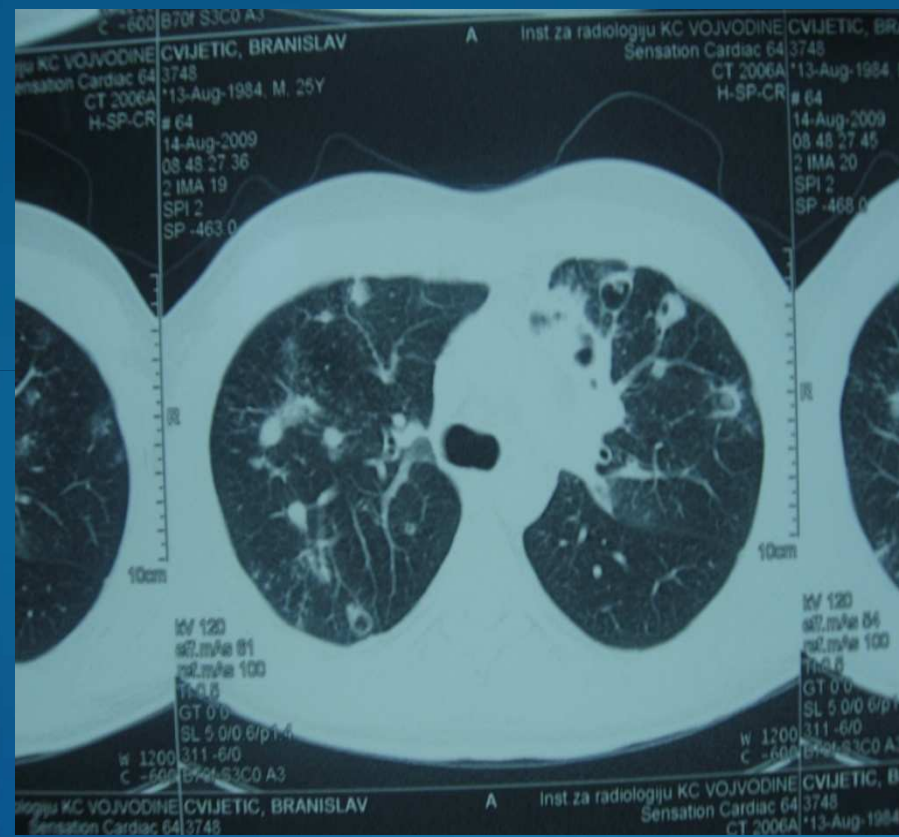
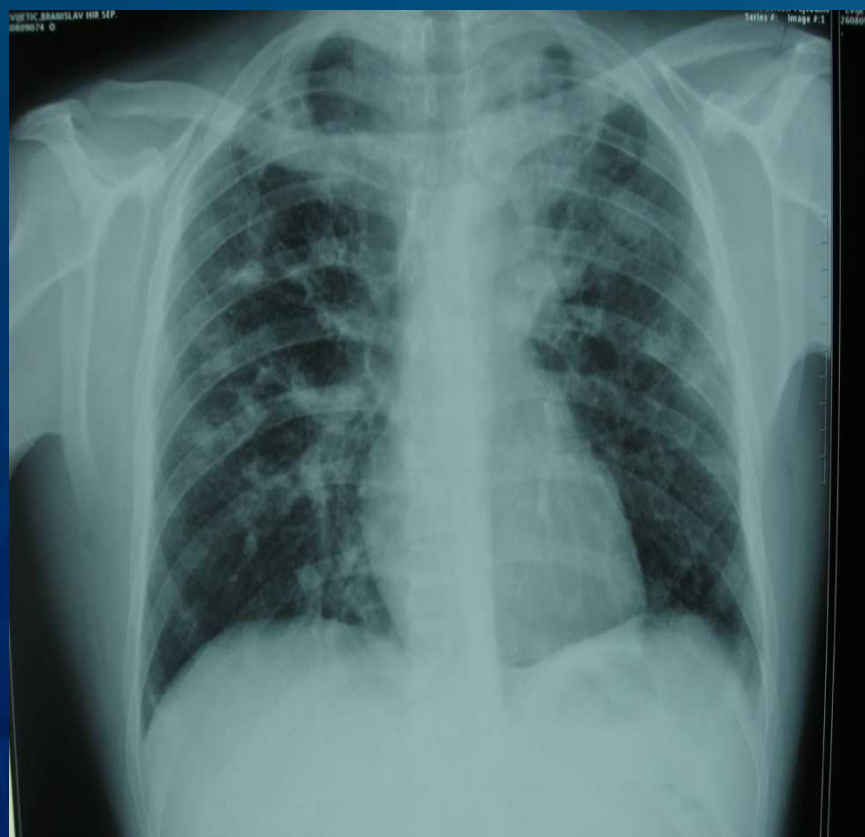
**Negativan test
reakcije
precipitacije**

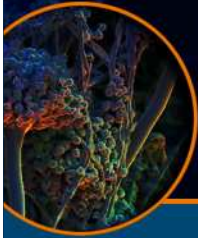
Negativan GM test





14-avgust-2009





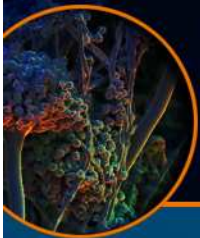
Prikaz slučaja

♂, 25 godina

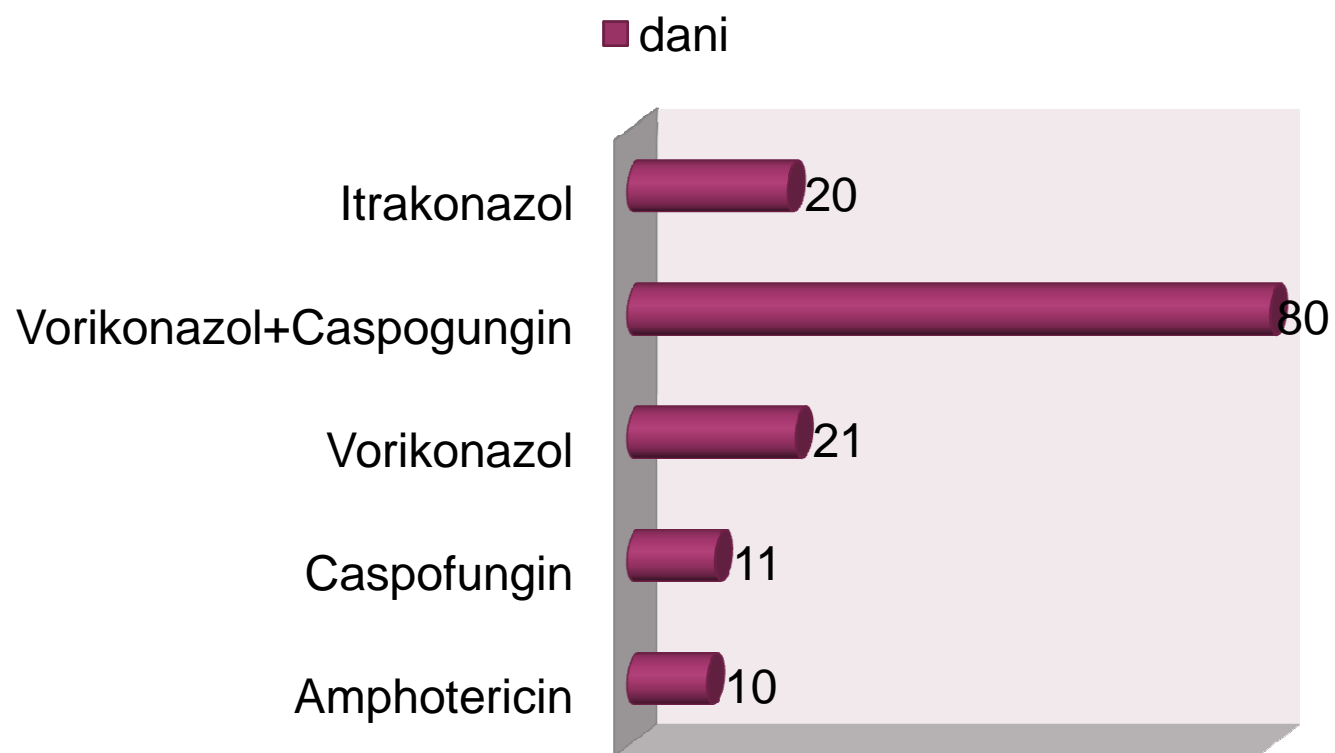
Krajem avgusta urađena biopsija pluća zbog perzistiranja promena na Rtg snimku.

PH nalaz: **Hronična nekrotizirajuća plućna apsergioloza**

Kod bolesnika nastavljena kombinovana terapija Vorikonazolom i Caspofunginom do kraja oktobra meseca, nakon čega je nastavljena terapija Itrakonazolom i inhalatornom terapijom Amfotericina.

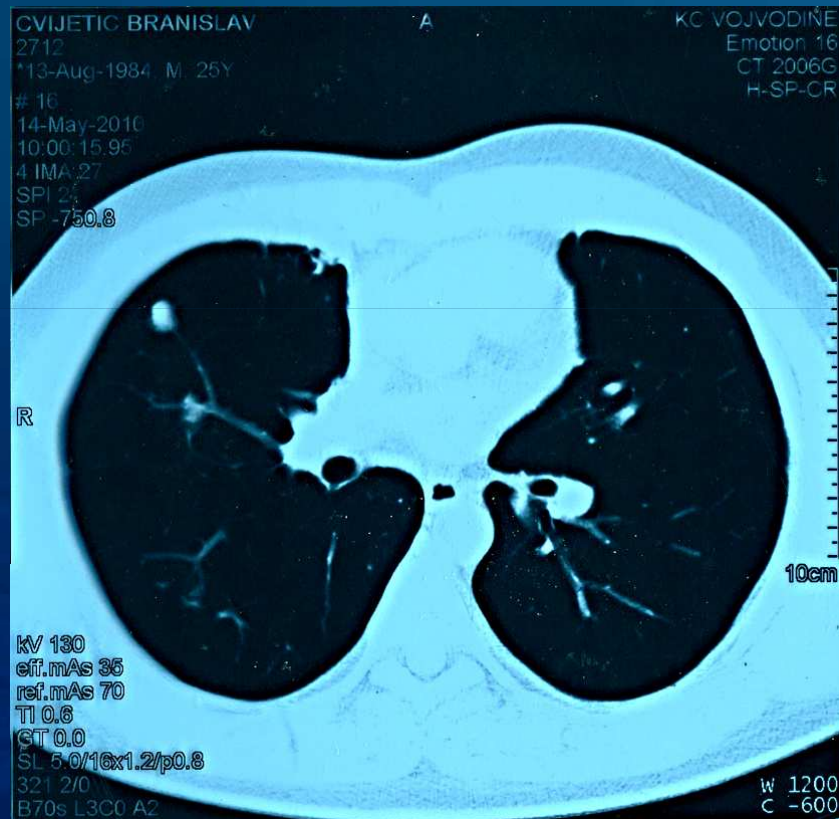


Dužina lečenja antimikoticima





Oktobar 2009. – Maj 2010. Citološka remisija



- Galaktomannan test negativan
- Th Itrakonazol
- Pronison 40 mg p.o.

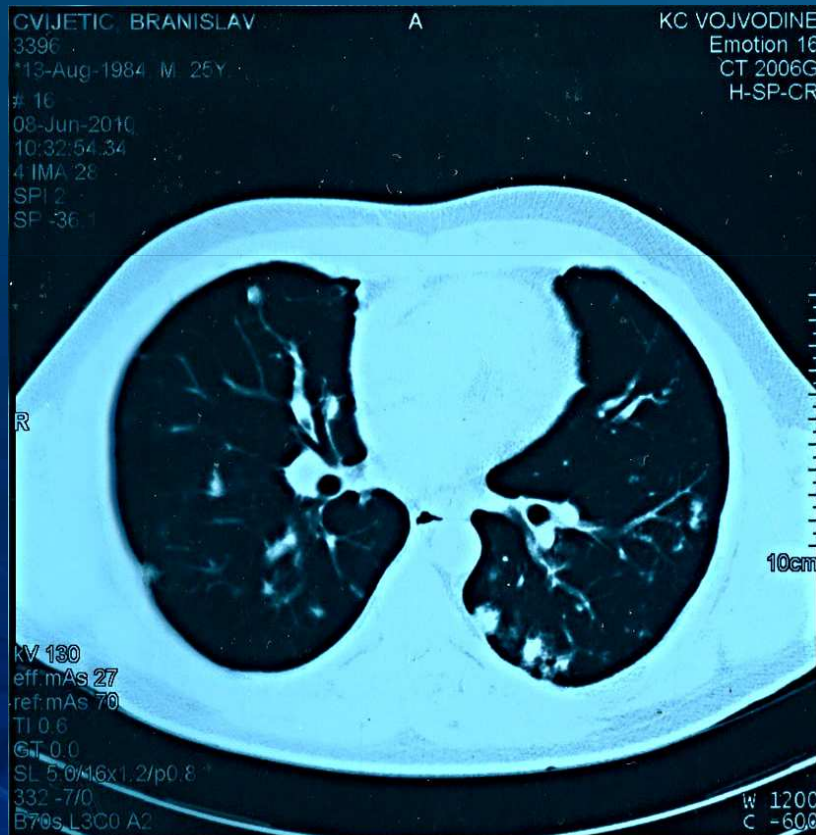


8.06.2010. Relaps AL

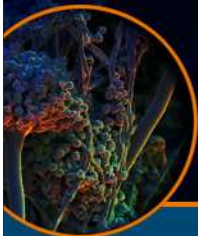
- Sternalna punkcija – 55 % blasta, CD 34+ 50 % ćelija
- Imunohistohemija : CD 34+, CD117+, TdT+, HLA – DR+CD43+ CD7 +/- akutna nediferentovana AL (WHO 2008)
- Th : intermedijarne doze Cytosara + jedan dan Idarubicin
- Pulmolog – lečenje gljivične infekcije primarno, aplikacija citoterapije rizična
- Th Caspofungin deset dana od prvog dana Th



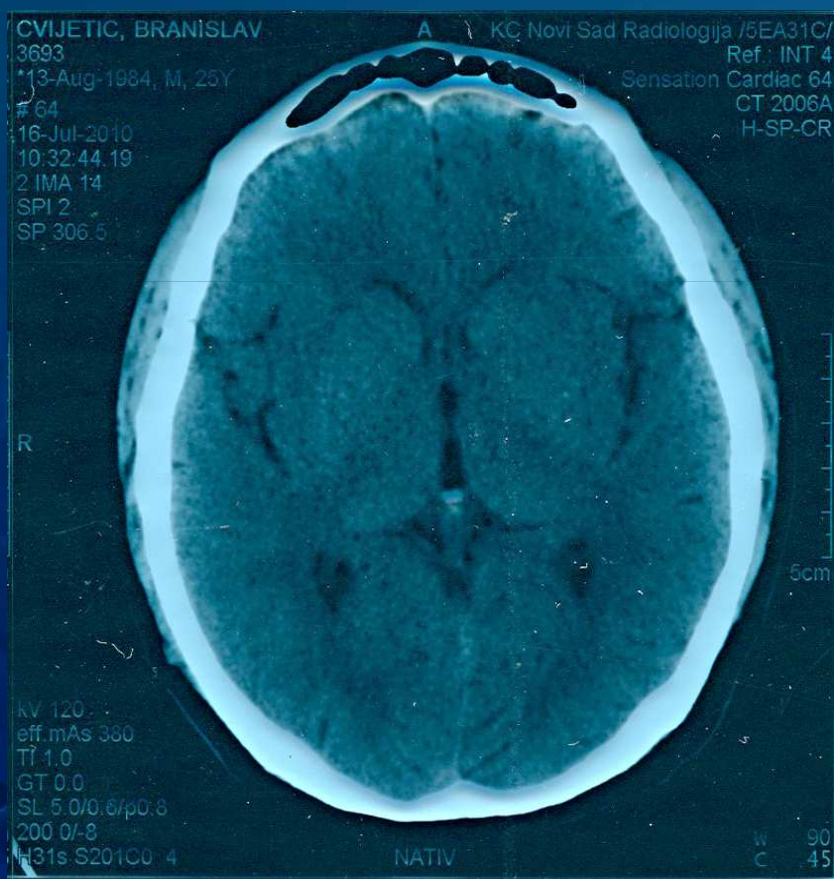
11 dan Th TT39 C Lkci 0,235 ABG 0,04



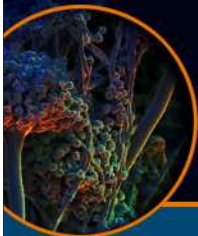
- Sputum kultura Enterobacter Spp
- Th : Maxiceph, Amikacin
- Tazocin
- Galactomannan test negativen
- Voriconazol 200mg 2 x I i.v



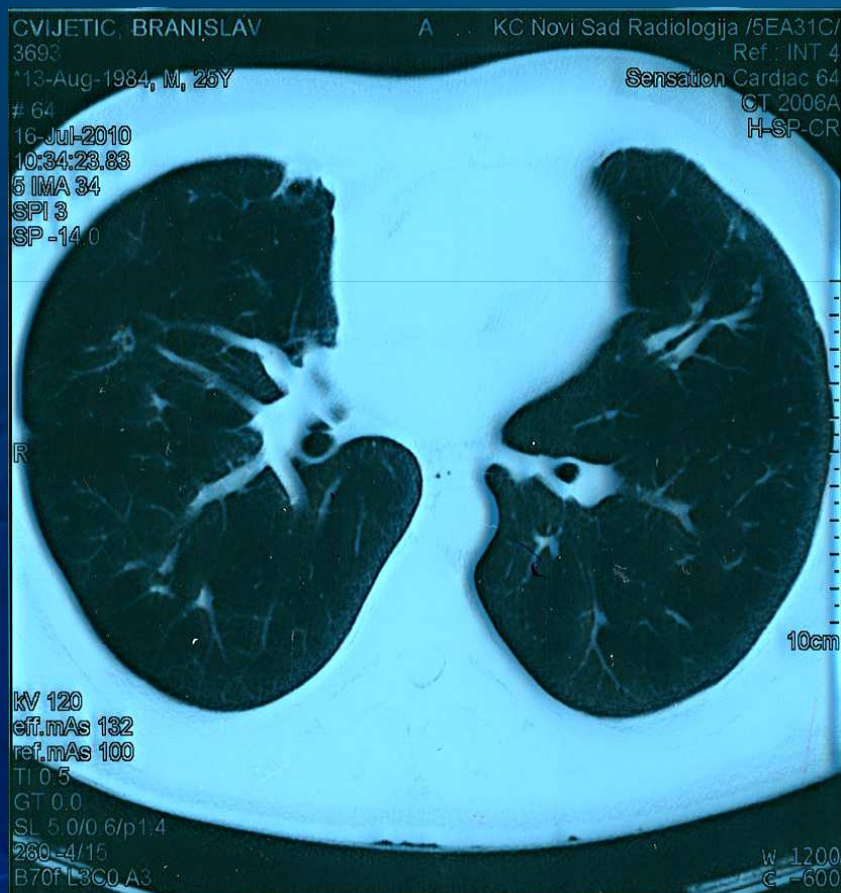
Sedmi dan Th Vorikonazolom – anafilaktična reakcija



- Akutna ishemija striatuma levo
- Tranzitorno zaostajanje blage dizartije i desnostrane slabosti
- Shelly-ev test: povećana reaktivnost na infuzioni rastvor vorikonazola (38 %) i na caps prokanazola (33%)



16.07.2010. dehospitalizacija

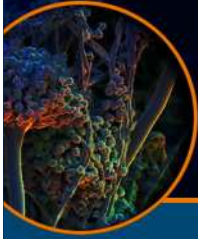


- Th Caspofungin 21 dan , od drugog dana afebrilan
- Galactomannan test negativan
- Blaga regresija plućnih promena

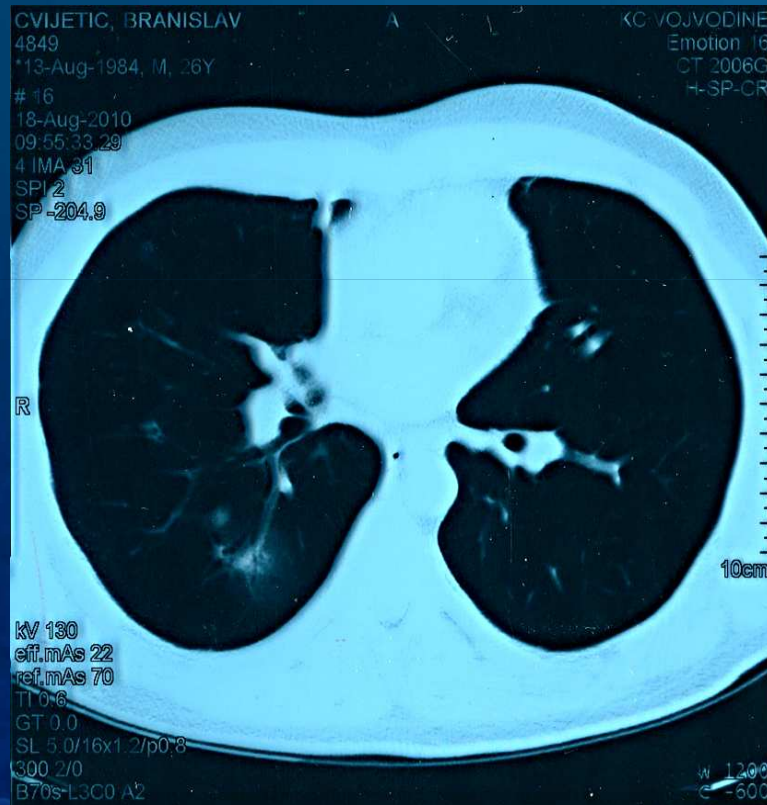


Jul – Avgust 2010. II indukciona terapija

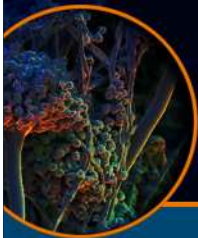
- Sternalna punkcija 12 % blasta , CD 34 pozitivnost 50 %
- Galactomannan negativan , Aspergillus Ig MAt 100u/l i IgG 85u/l – niskopozitivne
- Th : Cytosar + Idarubicin 3+ 7 puna doza
- Th : Caspofungin od prvog dana cito terapije



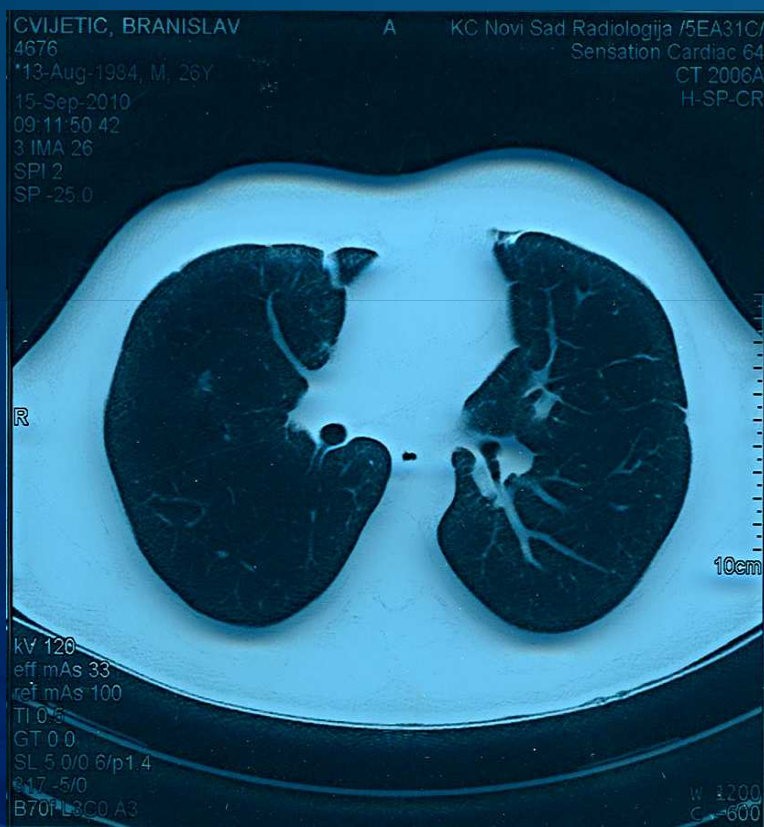
9 dan Th TT 39C Lkci 0,88 ABNG 0,13



- Sputum kultura *Pseudomonas aeruginosa*
- Hemokultura *Pseudomonas aeruginosa*
- Th Tazocin, Vankomicin
- Gactomannan test nisko +
- Antiaspergillus IgM nisko + 89u/l , IgG pozitivna + 140u/l
- Th Caspofungin pet nedelja



15.09.2010.



- Galactomannan test negativan
- Antiaspergillus IgM At nisko + 96 u/l , IgG At + 190 u/l
- Kontrolna sternalna punkcija : 5 % blasta
- Alergijski kutani testovi na Vorikonazol +, Amfocil - i Itrakonazol –
- DUŽINA ANTIMIKOTIČNE TERAPIJE 15 MESECI



Zaključci - pitanja

- Produžena neutropenija
- Kortikosteroidna terapija
- Više epizoda febrilnosti sa primenom antibiotske terapije
- Pitanje ranije profilaktične primene kod rizičnih bolesnika? Dužina primene antimikotične terapije?
- Uloga kombinovane antifungalne terapije?
- Određivanje GM indexa u dijagnostici i praćenju lečenja Aspergiloze?



Antifungici u dolasku



- Novi triazoli
 - isavukonazol
 - ravukonazol
 - albakonazol
- Novi ehinokandini
 - aminokandin
- Deferasirox
- Miltefosin
- F2C komponente
- Antifungalna imunoterapija
 - efungumab (Mycograb)
- Antifungalna radioimuno Th
 - 188 Rhenium, 213 Bizmut
- Inhibitori HSP 90
 - geldamicin i radicicol
- Adoptivna antifungalna Th posle TMČH
 - antifungalna Th 1; 2; 17
 - NK (CD56, CD3)



Za razvoj novog antifungika potrebno je 8-12 godina istraživanja i 500.000.000,00 \$