

STRATEGIES ANTIFONGIQUES PRECOCES

en

ONCO-HEMATOLOGIE

Prophylaxie, traitements empirique et pré-emptif

Pr Emer. Catherine Cordonnier
Université Paris-Est Créteil

Enseignement DES hématologie 18 Juin 2021

Spectre clinique des antifongiques

	Polyenes	Fluco	Itra	Vorico	Posa	Isa	Candines
Candida	+	+++/- *	+	+	+	+	+
Trichosporon	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-	-
Cryptococcus	+	+++/-	+	+	+	+	-
Aspergillus	+	-	+	+	+	+	+
Zygomycetes	+	-	-	-	+	+	-
Fusarium	+/-	-	-	+/-	+/-	+/-	-
Scedosporium	-	-	-	+	+	+	+

* *C. krusei*: R. *C glabrata* and *tropicalis*: Dose-dependent susceptibility

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

Pour chaque stratégie, combien traitons-nous de patients?

Prophylaxie: 100% du groupe à risque (à définir)

Empirique: 50-70% des neutropénies prolongées (NP)

Pre-emptif GM: 30-40% des NP

Traitement de l'infection P/P: 5-10%

L'évaluation du risque est indispensable pour choisir une stratégie

Pagano L et al. JAC 2010

1-2% ?

7-15%

Total number of compromised patients in risk categories for invasive fungal disease occurring in the first 100 days after HSCT. Rates obtained from a retrospective analysis of 1,911 patients (1997-2001).

Low risk	Intermediate risk	High risk
autologous HSCT	acute lymphoblastic leukaemia	acute myeloid leukaemia (above all in first induction)
Hodgkin's lymphoma	chronic lymphocytic leukaemia	allogeneic HSCT (particularly with cord blood source)
chronic myeloproliferative disorders (CML and Ph- diseases)	lymphoma	heart, lung, liver transplantation
solid cancer	COPD	
myeloma	AIDS	
kidney transplantation	myelodysplastic syndromes	
chronic immunological disease		
systemic lupus erythematosus		

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

PROPHYLAXIE ANTIFONGIQUE

Prophylaxie antifongique en hématologie

Plusieurs questions fondamentales

- Que veut-on prévenir?
- Quel est le risque dans une population donnée?
Consensus relatif pour considérer que la prophylaxie est justifiée pour une incidence « spontanée » d'IFI $\geq 8\%$
- A quel moment de la maladie, du traitement, ce risque existe-t-il?
- Y a-t-il des études de qualité sur la question?

Prévention non médicamenteuse

- Eviter l'exposition aux poussières, terre, travaux etc...
- La filtration de l'air:
 - filtres ambulatoires
 - unités filtrées en pression positive
 - chambres à flux laminaire: seule structure ayant pu faire l'objet d'une démonstration clinique de l'efficacité (*Storb et al. NEJM 1983*)
- Les contraintes du flux laminaire:
 - Maintenance
 - Coût
 - Personnel
 - Charge psychologique pour le patient
 - Un flux n'est efficace que si le patient y est isolé en permanence

Les sorties de flux laminaire sont elles anodines?

A Gayet-Ageron et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2015

Etude rétrospective, cas contrôle, 2009-2011

29 cas (6 prouvés, 8 probables, and 15 possibles) d'IFI et 102 contrôles matchés

Plus de 5 sorties en dehors de la zone protégée multipliait le risque d'IFI par 6.1

Si ces transferts étaient faits alors que le patient était neutropénique, le risque était multiplié par 6.7

=> Il n'est pas anodin de sortir un patient plusieurs fois d'un flux laminaire pendant une aplasie à haut risque.

LES PROBLEMES POSES PAR LA PROPHYLAXIE MÉDICAMENTEUSE

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

Très peu de bénéfice démontré sur la survie

Toxicité, et interférences médicamenteuses

Coût

Nécessité de dosages pour les tri-azoles

Risque de sélection de souches résistantes (azoles surtout)

Il existe des alternatives à la prophylaxie médicamenteuse:

- filtration de l'air
- stratégies empiriques et préemptives

Prophylaxie médicamenteuse dans les

LAM

Conclusions de l'ECIL sur la prophylaxie par fluconazole dans les LA

- ✓ Le fluconazole réduit l'incidence des IFI AI
- ✓ Le fluconazole réduit la mortalité attribuable à l'IFI AI
- ✓ Le fluconazole ne réduit pas la mortalité globale CIII
- ✓ Le fluconazole ne réduit pas l'usage des traitements antifongiques empiriques EI

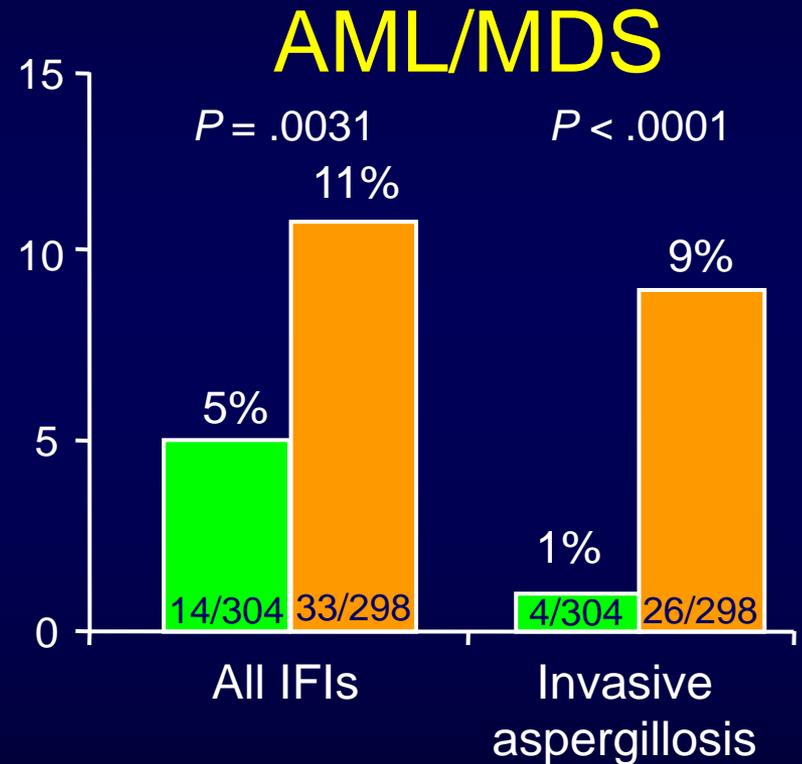
Posaconazole vs. comparateur (itra ou fluco) dans la prophylaxie des IFI prouvées/probables dans les LAM

Etude de phase 3,
randomisée vs. comparateur
**Posa 200 mg suspension
orale 3x/day ou fluco cps
400 mg/j ou Itra 200 mg
solution orale 2/j**
Suivi à J100

27/299

7/01

■ Posaconazole ■ Comparator



Recommendations prophylaxie dans les LAM

ECIL5 (Maertens J et al. JAC 2018)

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.

Recommendations prophylaxie dans les LAM

ECIL5 *(Maertens J et al. JAC 2018)*

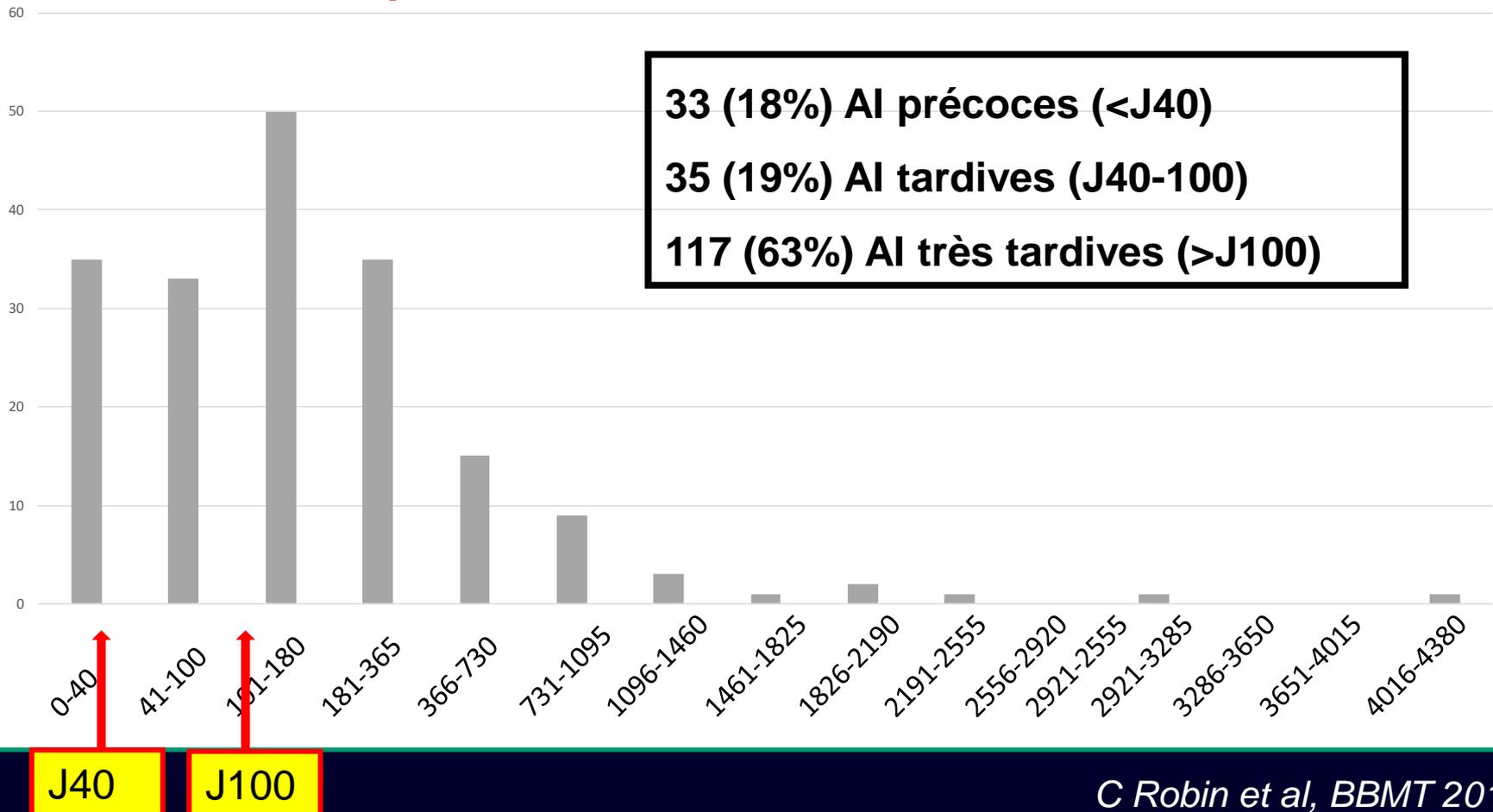
Acute leukaemia patients undergoing induction chemotherapy

<i>Antifungal drug</i>	<i>Grading</i>	<i>Comments</i>
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	All-against	
Aerosolized amphotericin B deoxycholate	AI-against	

Prophylaxie médicamenteuse dans les allogreffes

Le timing des IFI après allogreffe s'est modifié avec les conditionnements d'intensité réduite

Les aspergilloses observées actuellement après greffe surviennent après 3 mois dans 60% des cas ++



Risk factors for IFD in allogeneic HSCT

High risk-conditions during engraftment	High-risk conditions after engraftment *
Active acute leukaemia at transplant	Grade III-IV Acute graft-versus-host disease (GVHD)
Cord-blood transplant	Grade II acute GVHD in transplant from alternative donors, or unresponsive to standard steroid therapy
Multiple factors: alternative donor, iron overload, early CMV infection, acute GVHD	Secondary neutropenia
Prior fungal infection (secondary prophylaxis)	Multiple factors: alternative donor, early CMV infection, steroid therapy for more than 1 week.

Girmenia C et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2014. [Epub ahead of print]

Chronic GVHD is not by definition a high risk condition unless it is associated to other risk factors

Principales études randomisées de prophylaxie dans les allogreffes depuis 2000

Micafungin versus fluconazole
Van Burik et al. Clin Infect Dis 2004

**Allogeneic and autologous
HSCT only pre-engraftment**

Posaconazole versus fluconazole
Ullmann A et al. NEJM 2007

**Allogeneic HSCT
only during GvHD**

Voriconazole versus fluconazole
Wingard JR et al. Blood 2010

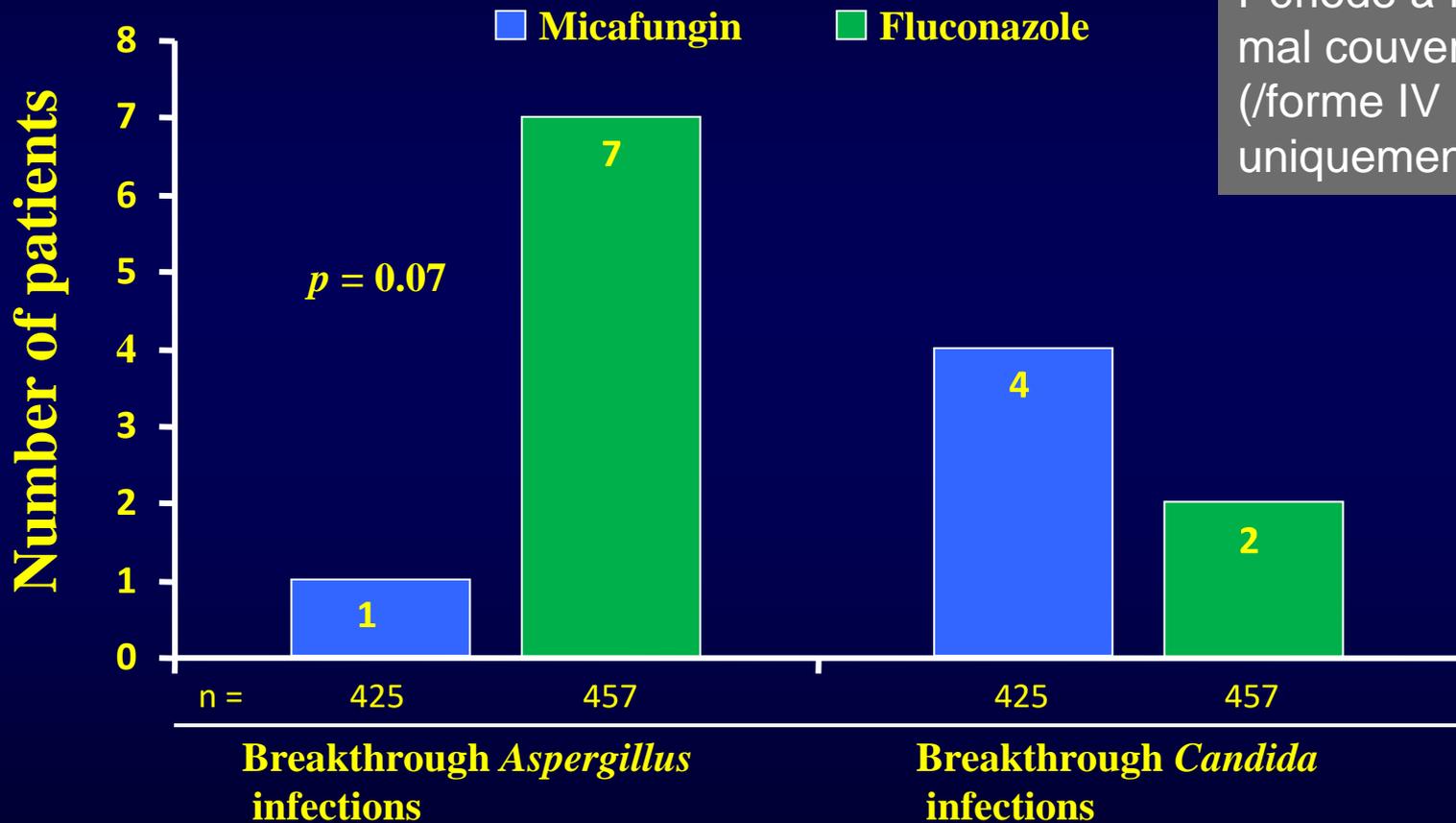
**Allogeneic HSCT until 100 days
or until 180 days if GvHD**

Voriconazole versus itraconazole
Marks D et al. Br J Haematol 2011

**Allogeneic HSCT until 100 days
or until 180 days if GvHD**

Micafungin 50 mg/day (n=425) versus fluconazole (n=457)
Van Burik et al. Clin Infect Dis 2004

Faible incidence
d'IFI /risque faible
Période à risque
mal couverte
(/forme IV
uniquement)

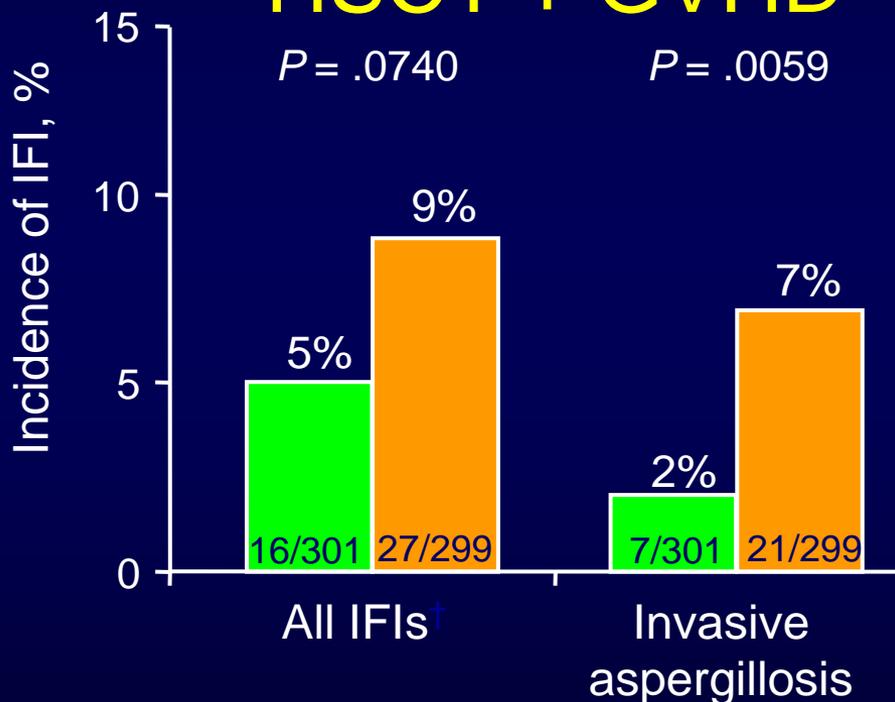


Incidence des IFI sous traitement et dans les 4 semaines après l'arrêt: 1.2 % dans le bras micafungine vs. 2.4 % dans le bras fluconazole (p=0.48)

Posaconazole vs. fluconazole dans la prophylaxie des IFI prouvées/probables dans les allogreffes avec Gvh aigue ou chronique

Posaconazole Fluconazole

HSCT + GVHD



Etude phase 3
randomisée
double-aveugle
posa (200 mg x3/j
suspension orale)
vs. fluconazole
(400 mg.j)
Suivi J112

26/298

Pas de # si cGvH

Ullmann et al. NEJM 2007

ECIL5-6 recommendations for allogeneic HSCT

Maertens et al. JAC 2018

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 ampho B plus fluconazole	C-III	B-II	No data

Faut-il doser les azoles antifongiques en prophylaxie?

Triazole	Fourchette thérapeutique recommandée par l'ECIL	Grading ECIL	Date du 1° prélèvement
Voriconazole	Prophylaxie et traitement: Acceptable: 1-6 mg/L; Optimal: 2-5 mg/L	All (efficacité) All (toxicité)	Après 2-5 days
Posaconazole	Prophylaxie: > 0.7 mg/L Traitement: > 1.0 mg/L	BII (efficacité) All (toxicité)	PO/IV: après 3 jours Solution: après 5-7 days
Itraconazole	Prophylaxie: 0.5-4 mg/L Traitement: 1-4 mg/L	All (efficacité) BII (toxicité)	7-15 jours

Résumé sur la prophylaxie

Indications :

- **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

L'avenir:

- Prophylaxie ciblée sur le risque génétique (PTX3)
- Nouvelles molécules en cours d'évaluation (Isavuconazole, Rezafungine, Olorofim ...)

Screening du GM chez les patients sous prophylaxie par Posaconazole

Les recommandations de l'ECIL et de l'ESCMID recommandent de ne pas screener le GM chez les patients sous prophylaxie par posaconazole

Ullmann *CMI* 2018

Maertens *JAC* 2018

- Car mauvaise VPP (12%) en screening systématique (en raison du faible risque)
- En revanche bonne VPP (86%) en diagnostic (si suspicion clinique)

Duarte *CID* 2014

TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

EMPIRIQUE

au cours des neutropénies
profondes et prolongées

Historique du traitement antifongique empirique

La situation en 1980 en hématologie dans les chimiothérapies lourdes:

- pas de fibro LBA chez l'immunodéprimé
- pas de scanner chez l'immunodéprimé
- pas de galactommanne ou autre marqueur sérique
- des patients qui meurent d'infection fongique, mais le diagnostic n'est fourni qu'à l'autopsie

= > Que faire pour diminuer ce risque de décès par IFI??

TRAITEMENT EMPIRIQUE ANTIFONGIQUE

Deux études historiques

- 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 Ampho B, significatif
seulement dans la 2^o étude

Aucun impact sur la survie

Mais ... le traitement empirique est adopté par la
communauté hématologie +++

Les premiers essais de traitement empirique sont menés avec l'amphotéricine B conventionnelle (deoxycholate). Par la suite, tous les nouveaux antifongiques s'essayeront à cette indication qui représente la prescription la plus importante d'antifongique dans les services d'hématologie

Référence		<u>Nb pts</u>	<u>Agents</u>
Viscoli	1996	112	AmphoB vs Fluco
Prentice	1997	338	AmphoB vs Ambisome
Malik	1998	106	AmphoB vs Fluco
White	1998	213	AmphoB vs ABCD
Walsh	1999	687	AmphoB vs Ambisome
Winston	2000	317	AmphoB vs Fluco
Wingard	2000	244	Ambisome vs ABLC
Boogaerts	2001	384	AmphoB vs Itraco
Walsh	2002	849	Ambisome vs Vorico
Walsh	2004	1095 !	Ambisome vs Caspofungine

A partir de 2000, l'Ambisome (ampho B liposomale) devient le bras contrôle de ces études

Indication pré-emptive

(« *presumptive, diagnostic-driven* ..)

des antifongiques en hématologie

Objectifs: Réduire l'indication empirique
= Réduire le nombre de pts recevant des antifongiques inutilement: réduire toxicité et coûts

Questions:

Risque vital? Risque d'IFI?

Quels critères ? Cliniques ? Biologiques ?

Définition de la stratégie pré-emptive

Stratégie pré-emptive basée sur GM quotidien et scanner : La première étude de faisabilité

Maertens et al. CID 2005

136 épisodes de neutropénie prolongée à haut risque

117 épisodes fébriles

41 épisodes (30%)
avaient des critères de traitement empirique

Avec la stratégie préemptive: seulement 15% des patients
reçoivent des antifongiques

Incidence d'IFI prouvée ou probable par épisode: 16%

Traitement antifongique empirique vs. pré-emptif chez les patients neutropéniques à haut risque

Résultats de l'étude Prévert

Randomisation au début de la chimio
(*allogreffes exclues*)

Ag GM x 2 /semaine

Evaluation clinique quotidienne

Empirique

Sur la fièvre

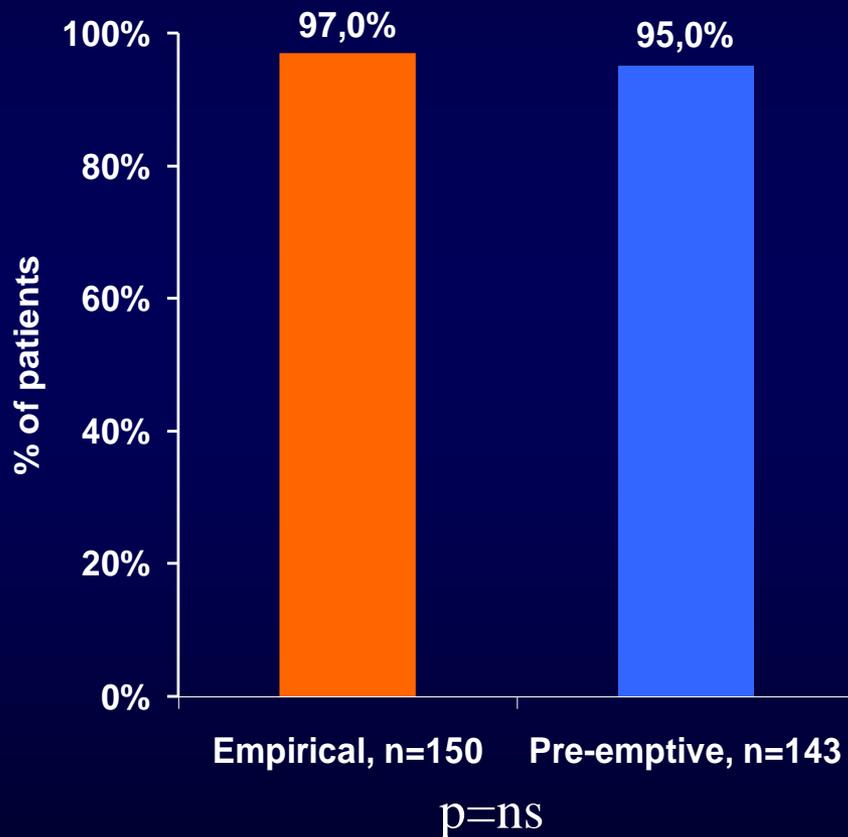
Pre-emptif

Seulement si pneumonie, choc, lésions cutanées évocatrices d'IFI, sinusite, abcès HS, mucite grade 4, Asp colonisation Asp, Ou 1 GM Ag +

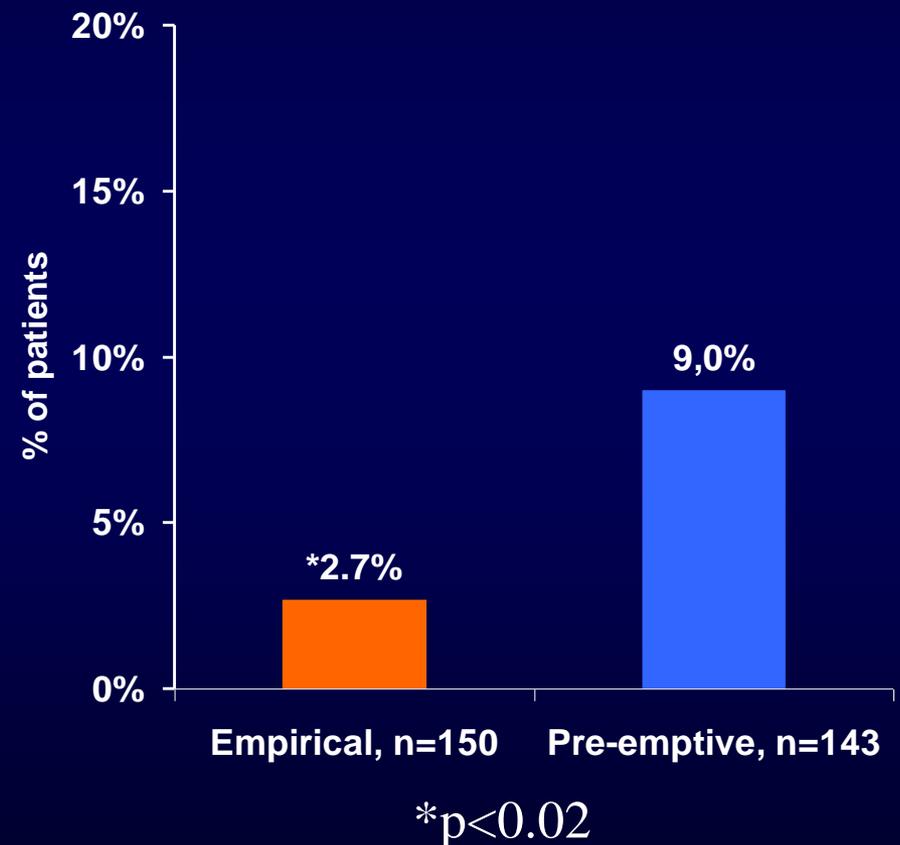
Sans les 2 groupes: Ampho B (1mg/kg/d) ou Ambisome(3mg/kg/d) selon la fonction rénale

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

Overall survival



Proven and probable IFI



Etude Prevert: dans le groupe le plus à risque d'IFI (inductions LA), le nb de patients n'a pas permis d'établir que la survie n'était pas inférieure dans le bras pré-emptif. Dans ce groupe, la différence entre les 2 stratégies en terme d'IFI est importante

	Induction		Conso/autologous SCT	
	Empirical n=78	Preemptive n=73	Empirical n=72	Preemptive n=70
Median duration of neutropenia	26 d (21-31)	26 d (18-32)	11 d (9-16)	12 d (10-16)
Survival %	94.9%*	93.2%*	100%	97.1%
IFI (%)	3 (3.8%)**	12 (16.4%)**	1 (1.4%)	1 (1.4%)
- <i>Candida</i>	0	5	0	0
- <i>Asperg</i>	3	7	1	1

* Non-inferiority not ruled out

** p < .01

Conclusions de l'étude Prévert

La stratégie pré-emptive (clinique +GM x 2/s) ne diminue pas la survie à l'aplasie.

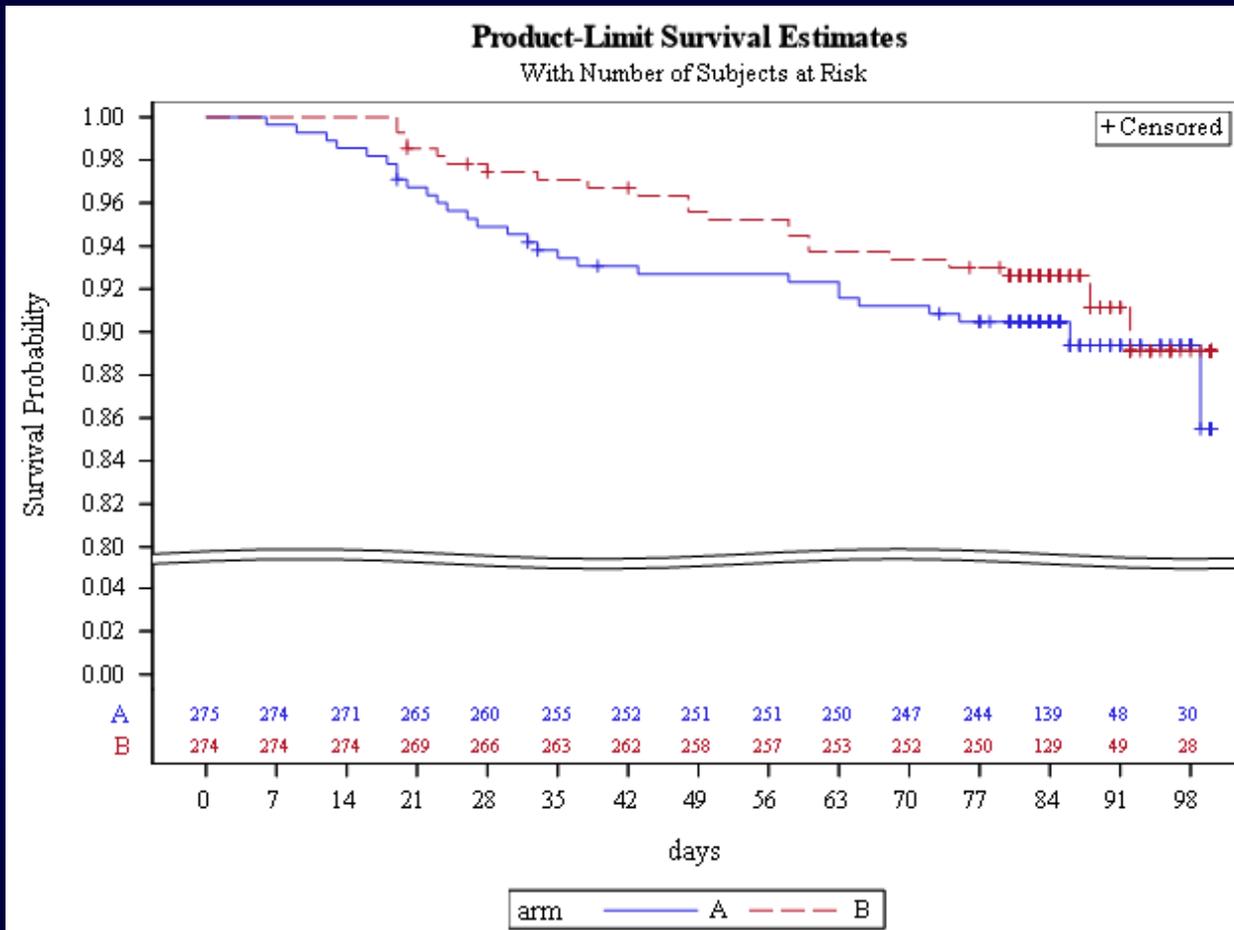
Elle réduit le nombre de pts recevant des antifongiques en aplasie (61% vs 39%) et les coûts d'antifongiques de 35%

Mais ↑IFI dans les inductions de LA et doute sur perte de chance survie dans cette population

⇒ Etude EORTC 65091 : haut risque uniquement (LAM, allogreffes myéloablatives)

⇒ 556 pts randomisés: empirique vs. préemptif. Avec caspofungine
Prophylaxie fluco

Etude EORTC 65091: Overall survival at day 42 in the ITT population



OS at day 42

Empirical: 93.1%
(95% CI, 89.3 - 95.5%)

Pre-emptive: 96.7%
(95% CI, 93.8 - 98.3%)

**Pre-emptive
treatment is not
inferior to empirical
treatment**

Similar results were seen in the PP population analysis

Bras A: Empirique; bras B: préemptif

Etude EORTC 65091: IFD rates within 84 days ITT population

IFD	Empirical (n = 275)			Preemptive (n = 274)			P-value
	N	Rate	95% CI	N	Rate	95% CI	
Proven	4	1.5%	0.4-3.7%	7	2.6%	1.0-5.2%	0.38
Proven/probable	18	6.6%	3.6-9.5%	21	7.7%	4.5-10.8%	0.61
Proven/probable/ possible	32	11.6%	7.9-15.4%	49	17.9%	13.4-22.4%	0.04

Résumé sur les stratégies empiriques et préemptives

- Les 2 stratégies sont réservées aux neutropénies prolongées (≥ 10 jours)
- La survie globale et l'incidence des IFI sont comparables avec les 2 stratégies
- La stratégie empirique est la seule possible dans les centres ne disposant pas d'accès régulier (x2/semaine) au galactomannane et d'accès facile au scanner
- La stratégie préemptive est peu adaptée à l'utilisation du posaconazole préventif
- La stratégie préemptive réduit les coûts médicamenteux

Références d'intérêt

Diaporamas ECIL: <http://www.ecil-leukaemia.com/>

Maertens J et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the ECIL.

J Antimicrob Chemother 2018