

P E G Frühjahrstagung

Strategie der Prophylaxe als unverzichtbarer Bestandteil im Kampf gegen (Pilz-) Infektionen

10.03.2018

Gerda Silling, Medizinische Klinik IV, RWTH Aachen

Conflict of Interest

Grant/Research Support:

MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Germany

Pfizer, Berlin, Germany

GILEAD Sciences, Martinsried, Germany

Astellas Pharma GmbH, München, Germany

Abbvi GmbH und Co KG, Wiesbaden, Germany

Consultant:

MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Germany

Basilea Pharmaceutical Internatio Ltd;

Switzerland

Prophylaxe invasiver Mykosen



at risk

Prophylaxe: praedisponierende und therapieassoziierte Faktoren

Empirische Therapie:
Antibiotikarefraktäres Fieber

Prae-emptive Therapie: Probable IFI
Diagnostik (CT, GM, β -DG)

Zielgerichtete Therapie: proven IFI
Kultur, Biopsie, Speziesbestimmung
Resistenzbestimmung (MHK; molekular)

Prophylaxe

Has the Principle been proven ?

Prophylaxe gerechtfertigt:

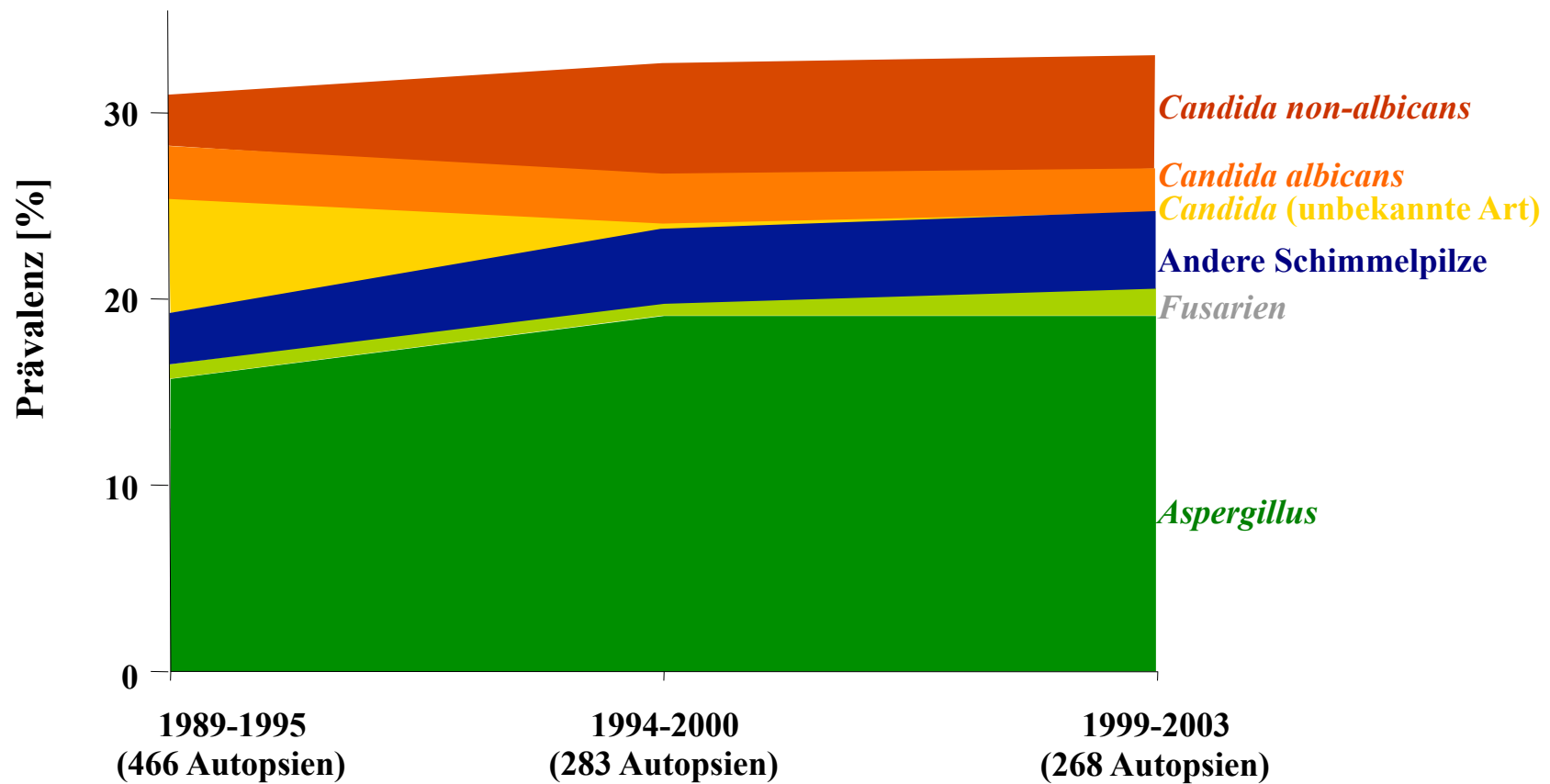
- ✧ Hohe Mortalität invasiver Mykosen
- ✧ Schwierigkeit die Diagnose zu sichern

Ist Posaconazol effektiv ? - YES

Aber: Einsatz in Abhängigkeit von der lokalen
Inzidenz invasiver Mykosen

De Pauw, NEJM 2007

Praevalenz invasiver Mykosen 1989 - 2003 - Autopsiedaten haematolog. Pat. des MDACC -



Prophylaxe - Epidemiologie

- ✧ Autopsie: Zahlen rückläufig
- ✧ Possible – probable: keine Spezieszuordnung
- ✧ Differenzierte Diagnostik: PCR
- ✧ Einführung von Prophylaxe
- ✧ Antimykotika: Diversität
- ✧ Resistenzstatistiken

Antimykotische Prophylaxe während der Therapie haematologischer Erkrankungen:

Wo stehen wir ?

- ❖ Inzidenz IFI bei AML Induktion ca 12%,
gefolgt von SZT, 8% nach Engraftment
- ❖ Inzidenz bei ALL Induktion ca 7,9-11,7 % (Cornely 2017)
- ❖ Konsolidierung der AML / ALL oder autologer SZT < 5%
- ➔ Prophylaxe für Risiko einer IFI > 5%
aber Potenzial für prae-emptive Therapie: Biomarker

Rogers et al, BJH 2011

Prophylaxe - Risikofaktoren

- ✧ Granulozytopenie: > 7 Tage, < 100/ul
- ✧ AML/MDS, Induktion einer Remission
- ✧ Allogene SZT - vor Engraftment
 - GvHD
- ✧ Keine Empfehlung für die ALL
- ✧ Neue zielgerichtete Therapien +/- Grunderkrankung:
 - ✧ Bruton Tyrosinkinase; JAK-Inh., PI3K-Inh.,
 - ✧ Checkpointinhibitoren: PD1, CTLA4
 - ✧ Hypomethylierende Substanzen
 - ✧ Target CD 20, CD 19, CD 33, IL-2

Prophylaxe - Ziele

- ✧ Senkung der Inzidenz
- ✧ Senkung der mykose-assoziierten Mortalität
- ✧ Zeitgerechte Fortsetzung der Therapie der Grunderkrankung
- ✧ Dosisintensität - EFS / RFS – OS

- ✧ Case-control Study: n = 28 IFI, n = 78 Controls
 - ✧ Therapieverzögerung: n = 16: um 11 Tage (vs 4,5 d)
 - ✧ Änderung des Therapieregimes: n = 8
 - Erhaltung (4), Palliation (2), Dosisreduktion (2)
 - ✧ Änderungen control/prob./proven IFI: 24 / 65 / 71 %
 - ✧ OS and EFS : control / prob ns, vs proven : signifikant

Even et al, Haematologica 2011

Prophylaxe – AGIHO-Empfehlungen 2017

Antimykotikum	SoR	QoE
Posaconazol	A	I
other settings (MDS, AA)	B	III
Liposomales AmphoB inhalativ	B	II
intravenös	C	I
Ampho B Deoxycholat	D	I
Caspofungin	C	I
Fluconazol	C	I
Itraconazol p.o./i.v.	C	I
Voriconazol	C	II
Micafungin	C	II h (histor.)
Isavuconazol	C	II u (uncontr.)

Granulozytopenie, < 100/ul, > 7 Tage; nicht SZT

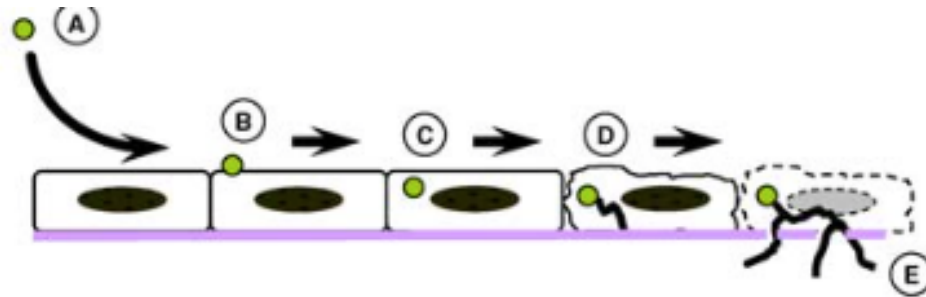
Invasion von Candida Spezies

- ✧ Invasion über Schleimhäute :
- ✧ Blastosporen auf Epitheloberfläche, zwischen Zellen, selten Endozytose
- ✧ Hyphen = invasive Form (lytische Enzyme, Endozytose)
- ✧ Candidaemie: über vaskuläre Katheter

Lewis et al, PLoS; 2006

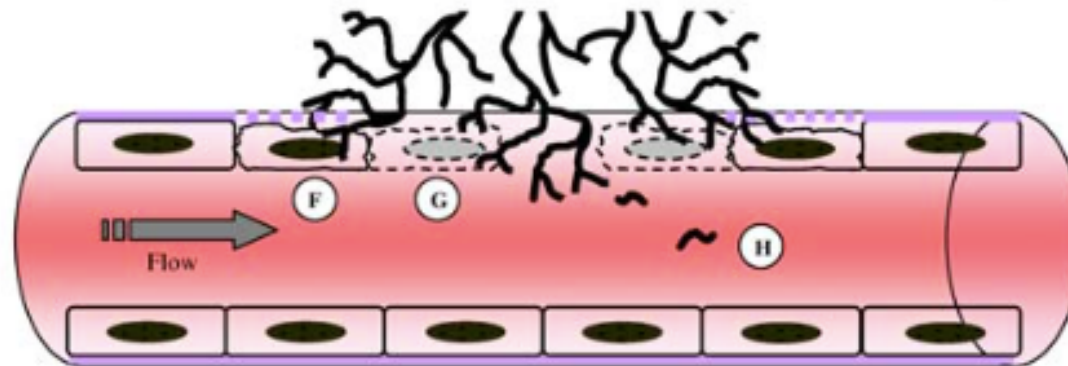
Invasion durch Schimmelpilze

Alveolar Infection



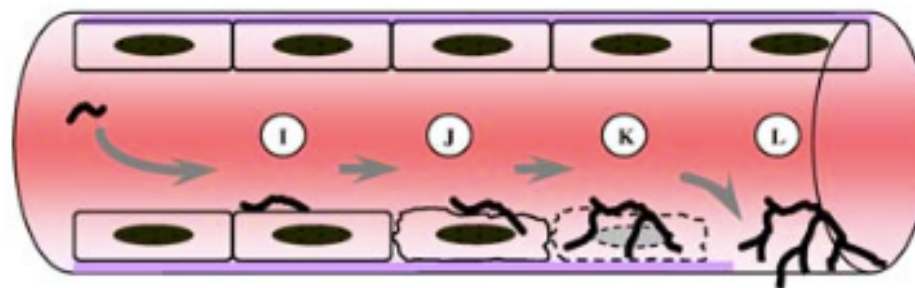
Pneumozyten Typ II
Tracheale Epithelz.

Angioinvasion



Pulmonale
Gefäße

Dissemination



Systemische
Gefäße

Posaconazol:

- ✧ Einnahme über 7 Tage: 2 x 400 mg; BAL 3,5,8,12, 24 h
- ✧ Spitzenkonzentrationen 5 h nach Einnahme mit nicht signifikantem Abfall über 24 h
- ✧ Messung bei Gesunden und Lungentransplantierten; Spiegel bei Tx höher (Tacrolimus, PPI)

Itraconazol:

- ✧ Einnahme über 5 Tage: 2 x 200 mg, BAL 4,8,12,16, 24 h
- ✧ Messungen bei Gesunden

Voriconazol:

- ✧ Messung bei Lungentransplantierten , 5-6 h nach Einnahme

Azol	ELF	AC	Plasma	ELF/Plasma	AC/Plasma
Posa	1,86	87,7	2,08	0,75	44
Itra	0,5	5,5	2,1	0,23	2,6
Vori	19,26	n.d.	1,34	11 (2-28)	

Conte et al; AAC, 2009
Conte et al, AAC, 2004
Conte et al; AAC, 2010
Capitano et al; AAC 2006

- ✧ Kombinationstherapie Voriconazol i.v./Anidulafungin
- ✧ Messungen an Gesunden Tag 3, BAL 4,8,12, 24 h

Time BAL	Voriconazol (ug/ml)			Anidulafungin (ug/ml)		
	Plasma	ELF	AM	Plasma	ELF	AM
4 h	5,3	48,3	20,6	6,0	0,9	44,6
8 h	1,7	10,1	10,3	5,1	0,8	37,9
12 h	2,2	17,2	14,4	4,4	0,8	42,7
24 h	NR	NR	NR	3,0	1,1	103,1

- ✧ Alveolarmakrophagen als 1. Verteidigungslinie der Konidien
- ✧ AM: hohe Konzentrationen der Echinocandine (Klasseneffekt); Anidulafungin > Caspofungin/Micafungin; hohe Variabilität
- ✧ Hohe Proteinbindung – pulmonale Verteilung übertragbar auf Patienten mit Infektionen oder Comorbiditäten ?

Crandon et al, AAC 2011

Antimykotika in Zellmembranen

Voraussetzung für effektive Prophylaxe ?

- ✧ Antimykotika: Exposition epithelialer Zellen für 4h, danach freie Substanz entfernt
- ✧ Zugabe der Conidien, Beurteilung des Wachstums nach 48h

Antimykotikum	Dosis
Ampho B Deoxycholat	0-16 ug/ml
Ampho B liposomal	0-8 ug/ml
Caspofungin	0-128 ug/ml
Voriconazol	0-128 ug/ml
Posaconazol	> 1 ug/ml Inhibition
Itraconazol	> 2 ug/ml Inhibition

Campoli et al, AAC 2011

Antimykotika in Zellmembranen

Voraussetzung für effektive Prophylaxe ?

Voriconazol

- ✧ Minimale Konzentration in pulmonalen Epithelzellen bei >16 ug/ml
- ✧ Germination und Wachstum von *A. fumigatus* nicht verhindert

Posaconazol

- ✧ Konz. in Membranen 10 x höher als im Zytosol
- ✧ Germination und Wachstum verhindert
- ✧ Nach Entfernung extrazell. Posa: zell-assoziiertes Posa sinkt innerhalb von 6h, Konz. in den Zellen bleibt für 48 h
Zugabe von *A. fumigatus*: Wachstum für 48 h inhibiert:
➔ postantifungal Effekt
- ✧ Posa – exponierte Epithelzellen + *A. fumig.*: Protektion gegen Zellschädigung
- ✧ Mechanismus unabhängig von Endozytose

Campoli et al, AAC 2011

Antimykotika in Zellmembranen

Voraussetzung für effektive Prophylaxe ?

- ✧ In vitro Daten
- ✧ Bedeutung der Serumkonzentration in neuem Licht ?
- ✧ Bedeutung für nicht-pulmonale Manifestationen ?
- ✧ Experimente mit *A. fumigatus* – andere Spezies ?
- ✧ Übertragung von Prophylaxe auf Therapie nicht möglich, z.B. wenn Zellen/Membranen bereits durch IFI zerstört, Nekrosen vorliegen, die fungale Läsionen umgeben Serumkonzentration dann essentieller ?
- ✧ „Postantifungaler Effekt“ – Dosierungsintervalle verlängern ?

Campoli et al, AAC 2011

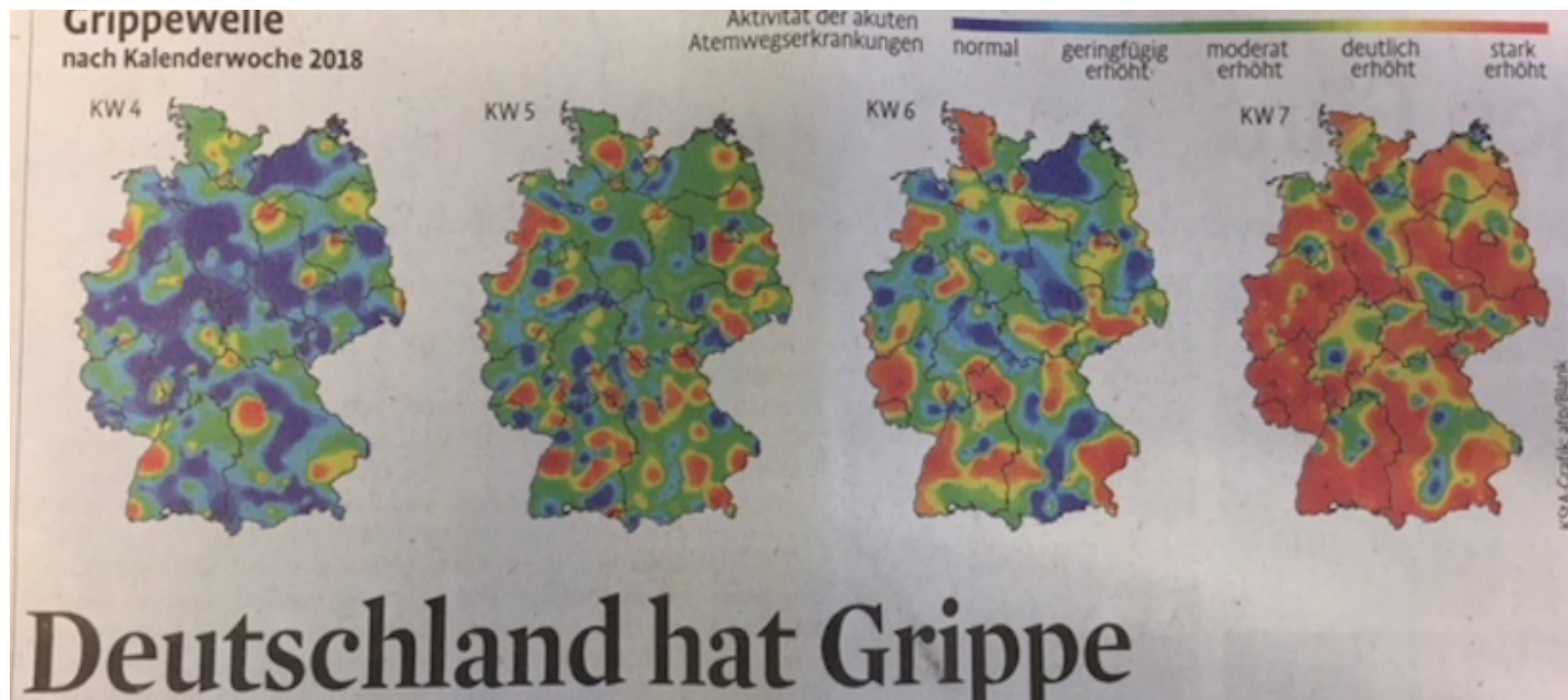
Strategien der Antimykotischen Prophylaxe

Co-Infektionen als begünstigender Faktor

Influenza

Cytomegalievirus

Crum-Cianflone 2016: 6/8 ICU Pat. mit Influenza hatten Aspergillus
EORTC: n = 57 (37% prov, 25% prob, 39% poss; 86% Lymphopenie
Veerdonk 2017: n = 23; 4/14 azol-resistent, 61% verstarben
Beginn der antimyk.Th. 9 vs 2 d nach Diagnose Influenza



➔ Grippeschutzimpfung als Prophylaxe ?

CMV und invasive Mykosen

Table 3. Common risk factors for IFDs observed in the different groups of patients (including aspergillosis, zygomycosis, fusariosis)

	Neutropenia depth and duration	Monocytopenia	Lymphocytopenia	Steroids	Iron overload	GvHD	CMV infection	Purine analogue or monoclonal antibodies	Renal failure	Advanced age
Haematopoietic transplantation										
allogeneic HSCT	+	+	+	+	+	+	+	-/+	+	+
autologous HSCT	-	-	-	+	-	-	-	-/+	-	-
Solid organ transplantation										
lung or heart- lung	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
small bowel	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
kidney	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
liver	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
heart	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+
Haematological malignancy										
acute myeloid leukaemia	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+
acute lymphoid leukaemia	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+
multiple myeloma	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Non-Hodgkin's lymphoma	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+
Hodgkin's disease	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
chronic myeloid leukaemia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
chronic lymphoid leukaemia	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+
solid tumour	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
AIDS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
chronic immunological disease	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Pagano et al, JAC 2011; 66 Suppl1:5-14

CMV und invasive Mykosen

retrospektive, multizentr. Analyse: n = 419

CMV-Reaktivierung: > 546 cop/ml/CMV Erkrankung

Inzidenz: n = 106 (25%); median d+56

Invasive Mykosen: n = 41: 22 proven, 8 prob., 11 poss.; d +76

	CMV +	CMV -
IFI (%)	15	7
onset	d +184	d +37

- IFI
- unabhängig vom DNA Kopien
 - unabhängig von Zahl der CMV-Episoden

Unbekannt: Mechanismus der Interaktion

Young et al, BBMT 2017; 11:1161-67

CMV und invasive Mykosen

- ✧ prospektive, doppelblinde, randomisierte Phase III-Studie
- ✧ CMV-seropositive Pat. nach allogener SZT: (2:1)
- ✧ Dosis: 480 mg/d – 240 mg(CsA), <d +28 – d +100
- ✧ CMV-Reaktivierung: low risk >151 - high risk > 300 cop/ml
high risk: 1 MM MRD, MMUD, haplo, CB, T-zell-Depletion
aGvHD: >1 mg/kg Prednison

	Letermovir	Placebo
CMV / CMV disease (%) 24 Wo	37,5 / 1,5	60,6 / 1,8
Abbruch (wg Tod ohne CMV)	17,2% (8,6)	15,9 % (7,1)
AE drug related	16,9%	12.0 %

- ✧ Kein Unterschied bzgl. Engraftment und GvHD
- ✧ Prevyomis[®]: 240/480 - € 4650/9300 für 28 Tage

Marty et al, NEJM 2017; 377:2433-44

Antimykotische Strategien

Prophylaxe - Empirie - Prae-emptiv - Therapie

	Empirisch	Prae-emptiv
n	150	143
Antimykotische Therapie	92 = 61%	56 = 39%
Antimyk.Th. + Induktion	64 = 82%	43 = 59%
Fiebertage vor antimyk.Th.	7	13
Pneumonie	6 = 6,5%	26 = 46%
IFI + Induktionstherapie	3 = 4%	12 = 16%
IFI + Konsol./SZT	1 = 1,4%	1 = 1,4%
Überleben	97%	95%

Cordonnier et al, CID 2009; 48:1042-51

Prophylaxe invasiver Mykosen



Inzidenz ?
Risikopatient

