

XIV Congresso Brasileiro de Controle  
de Infecção e Epidemiologia Hospitalar

# **Terapia Antifúngica Empírica em Neutropenia Febril Prolongada: Sim ou Não ?**

**Dr. Clóvis Arns da Cunha**

Professor de Infectologia da UFPR

Infectologista da Unidade de TMO do HC-UFPR

Chefe do Serviço de Infectologia do Hosp N Sra das Graças

Especialização (*Clinical Fellow*) em Infectologia pela Universidade de  
Minnesota, EUA

# Atividades profissionais com a indústria farmacêutica envolvendo antifúngicos

**Palestrante:** Pfizer, Merck Sharp & Dohme, United Medical, Bagó, Teva, Schering-Plough e Astellas

**Membro de “advisory boards”:** Pfizer, Merck Sharp & Dohme, United Medical, Schering-Plough, Teva

**Pesquisa clínica:** Pfizer, Schering-Plough, Astellas e Basilea Pharmaceutica

Apresentação faz parte da programação científica do Congresso e não tem patrocínio da indústria farmacêutica

# Diferentes Estratégias de Tratamento em Doenças Fúngicas Invasivas

## Profilaxia:

- Pacientes assintomáticos que apresentam risco para DFI (neutropenia e DECH)
- Fluconazol em LMA e TCTH para LMA
- Profilaxia secundária com vorico ou equinocandina para quem teve AI prévia
- Estudos recentes do poso em LMA/MDS e TCTH com DECH

# Diferentes Estratégias de Tratamento em Doenças Fúngicas Invasivas

## Terapia Pre-emptiva:

- Paciente assintomático com risco para DFI e biomarcador positivo ( $\beta$ -glucana para candidemia e galactomanana para aspergilose)
- Equinocandina para candidemia
- Voriconazol para aspergilose

# Diferentes Estratégias de Tratamento em Doenças Fúngicas Invasivas

## Tratamento antifúngico empírica:

- Febre persistente com GMN não disponível ou negativa e TC tórax sem lesão sugestiva de DFI → aspergilose pouco provável → se pcte estável, manter antibiótico. Equinocandina para candidemia ?
- Febre persistente +/- sintomas respiratórios com GMN e/ou TC com nódulo(s)
  - Se ambos + = AI provável
  - Se um dos 2 + = terapia presumptiva

# Diferentes Estratégias de Tratamento em Doenças Fúngicas Invasivas

## Terapia antifúngica dirigida:

- Hemocultura + com *Candida* → equinocandina
- Biopsia + com *Aspergillus* (incomum) → voriconazol
- Biopsia + de lesão de pele e/ou hemocultura + com *Fusarium* (comum) → voriconazol e/ou anfo B (formulações lipídicas são preferíveis)
- Biopsia pulmonary ou líquido pleural ou lesão nasal com *Mucorales* → anfo B (formulações lipídicas são preferíveis)

A microscopic image showing the characteristic structure of Aspergillus. It features long, thin, branching hyphae. At the end of one hypha is a large, spherical, multi-layered structure called a conidial head, which is densely packed with small, dark, oval-shaped conidia. Other smaller conidial heads are visible in the background.

**Invasive Aspergillosis in Acute Leukemia and HSCT:  
“Our great enemy”**

# Epidemiology of Invasive Candidiasis and Invasive Aspergillosis in Acute Leukemia and HSCT

- > 7 days of neutropenia → *Candida*
- > 14 days of neutropenia → mold infections (1<sup>st</sup> = *Aspergillus*)
- HSTC + GVHD (Graft-versus-host-disease) → both *Candida* and *Aspergillus/other molds* (IA may be even more prevalent in this period than in neutropenic phase)

ICU, intensive care unit

Pfaller M. Clin Microbiol Rev. 2007;20:133.

Wisplinghoff H. Clin Infect Dis. 2004;39:309.

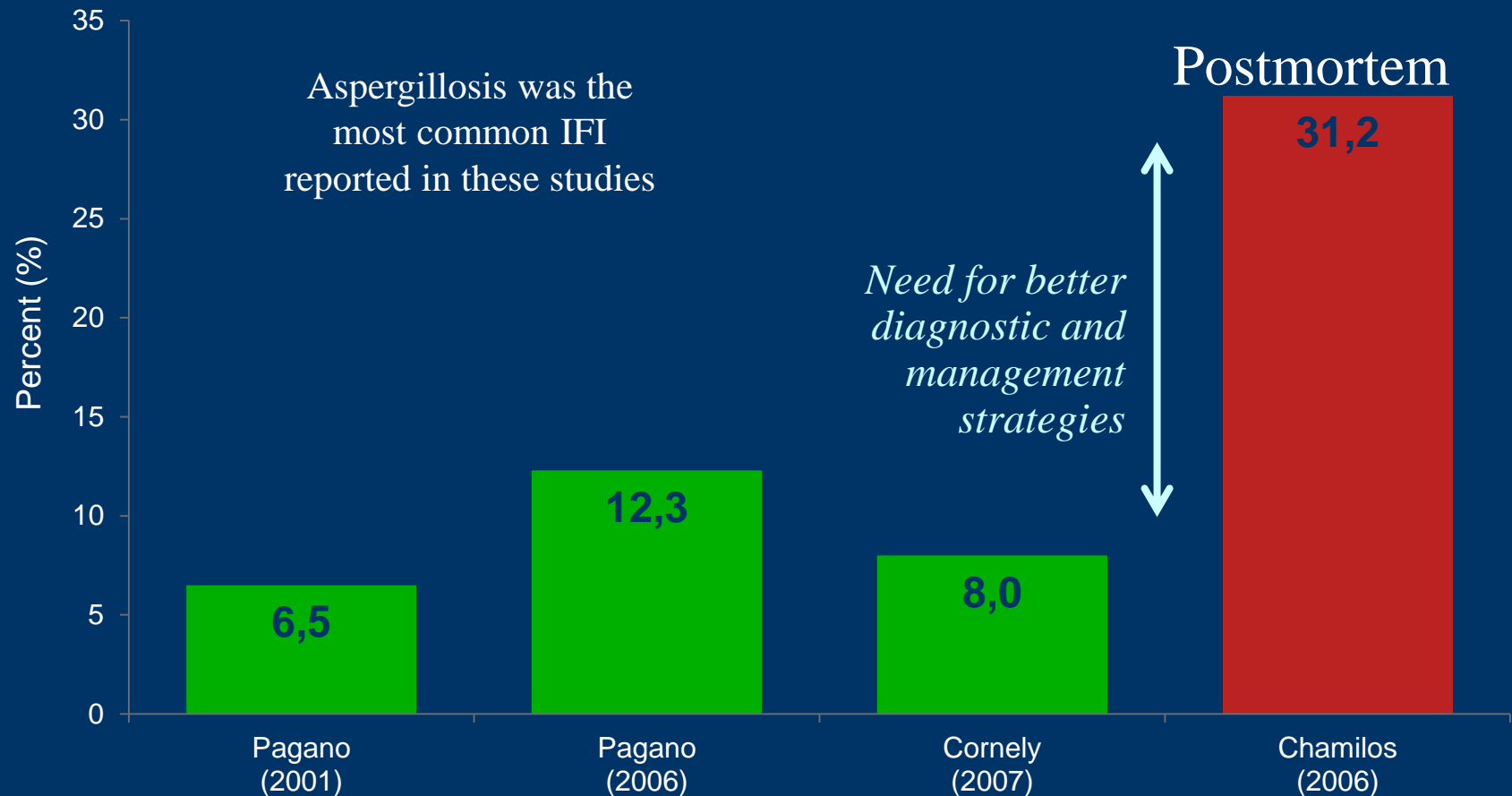
Ruping M. Drugs. 2008;68:14:1941.

Darouiche R. Clin Chest Med. 2009;30:287.



# Incidence of IFI: Diagnosis-Based

Incidence of IFI based on conventional diagnosis is underestimated  
(data from patients with leukemia)



Pagano L, et al. Haematologica. 2001;86:862-807; Pagano L, et al. Haematologica. 2006;91:1068-1075; Cornely OA, et al. N Engl J Med. 2007;356:348-359; Chamilos G, et al. Haematologica. 2006;91:1068-1075.

# Invasive Fungal Diseases Incidence Underestimated

- The reported incidence of IFI may be only the “Tip of the Iceberg”

*Diagnosed  
Invasive  
Aspergillosis*



*Undiagnosed  
Invasive  
Aspergillosis*

IFI, invasive fungal infection  
Chamilos G, et al. Haematologica. 2006;91:986-989.

# Invasive fungal diseases (IFD) in HCT recipients and acute myeloid leukaemia (AML) in Brazil



	All	Proven + probable
Aspergillosis	58	18
Fusariosis	18	17
Candidiasis	15	12
Hyalohyphomycosis	9	9
Zygomycosis	3	3
Mixed infection*	2	2
Other**	2	2

\* *Fusarium* + *Candida* (

\*\* *C. neoformans* (1), *R*

Limitation of this study: in many centers galactomannan was not available → high incidence of POSSIBLE invasive aspergillosis

# *Aspergillus* Pneumonia

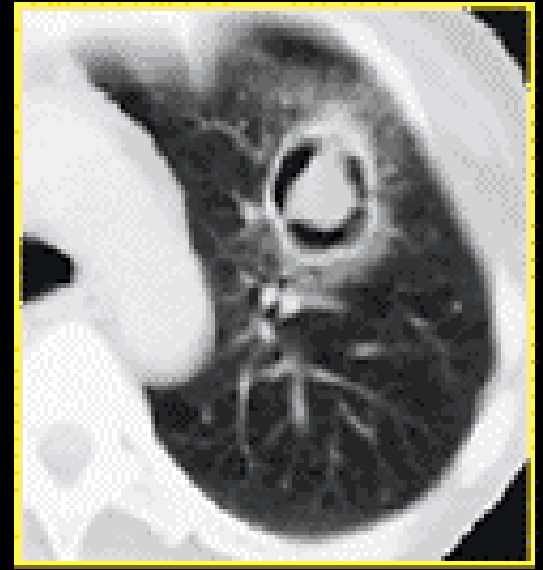
Chest CT in neutropenic patients:  
classic macronodules with halo sign



Day 0: halo



Day 4: ↑ nodule  
size, ↓ halo



Day 7: crescent air

# Galactomanana (GMN) no diagnóstico de aspergilose invasiva: melhor biomarcador

- Positivo = 2 GMNs consecutivas  $\geq 0,5$
- Permite fazer um “upgrade” do diagnóstico de AI “possível para provável”
- Causas de falso +: alimentos infantis, pipe-tazo (passado ?), *Fusarium*
- Causas de falso - : não-neutropênicos (DECH), uso de agente anti-*Aspergillus* na profilaxia

Leeftang, MM, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;4() CD007394

# Epidemiology of Invasive Candidiasis and Invasive Aspergillosis in Acute Leukemia and HSCT

- 2<sup>nd</sup> most common mold infection in Latin America:  
*Fusarium*
- 2<sup>nd</sup> most common mold infection in US/Europe:  
Mucormycosis

ICU, intensive care unit

Pfaller M. Clin Microbiol Rev. 2007;20:133.

Wisplinghoff H. Clin Infect Dis. 2004;39:309.

Ruping M. Drugs. 2008;68:14:1941.

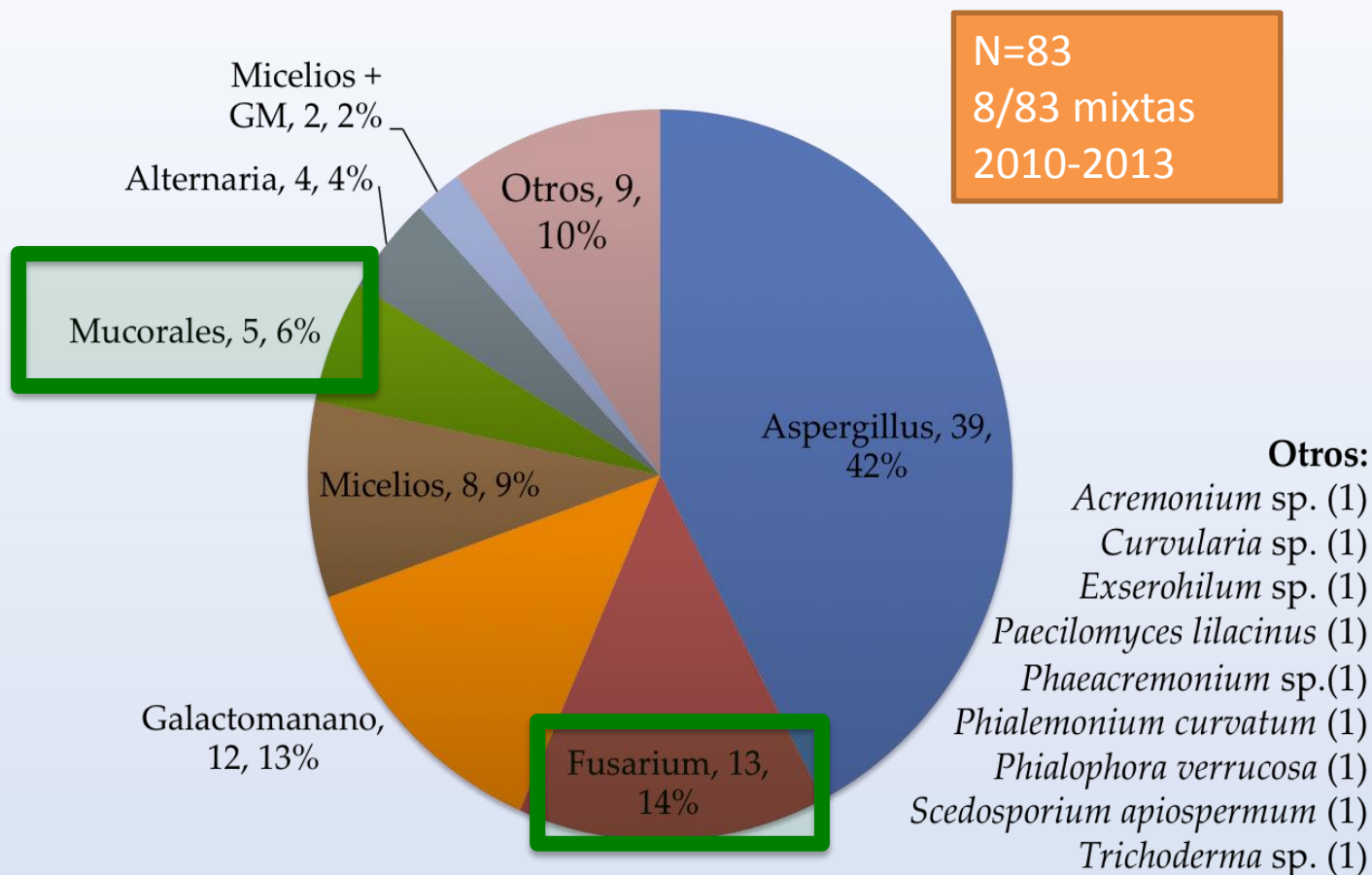
Darouiche R. Clin Chest Med. 2009;30:287.

## A randomised, double-blind study of combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis

- This study is the first prospective, randomised, double-blind clinical trial of combination therapy for IA.
- The addition of anidulafungin to voriconazole results in a trend towards improved overall survival in patients with proven or probable IA diagnosed after allo-HSCT or treatment of haematological malignancies.
- Results of subgroup analyses demonstrated that the combination increased the rate of overall 6-week survival in the subset of patients with antigen-diagnosed disease. This survival difference was statistically significant.



# Epidemiología hongos miceliales en pacientes inmunocomprometidos de Argentina: REMIIN (Registro Micosis Invasoras). 15 centros.



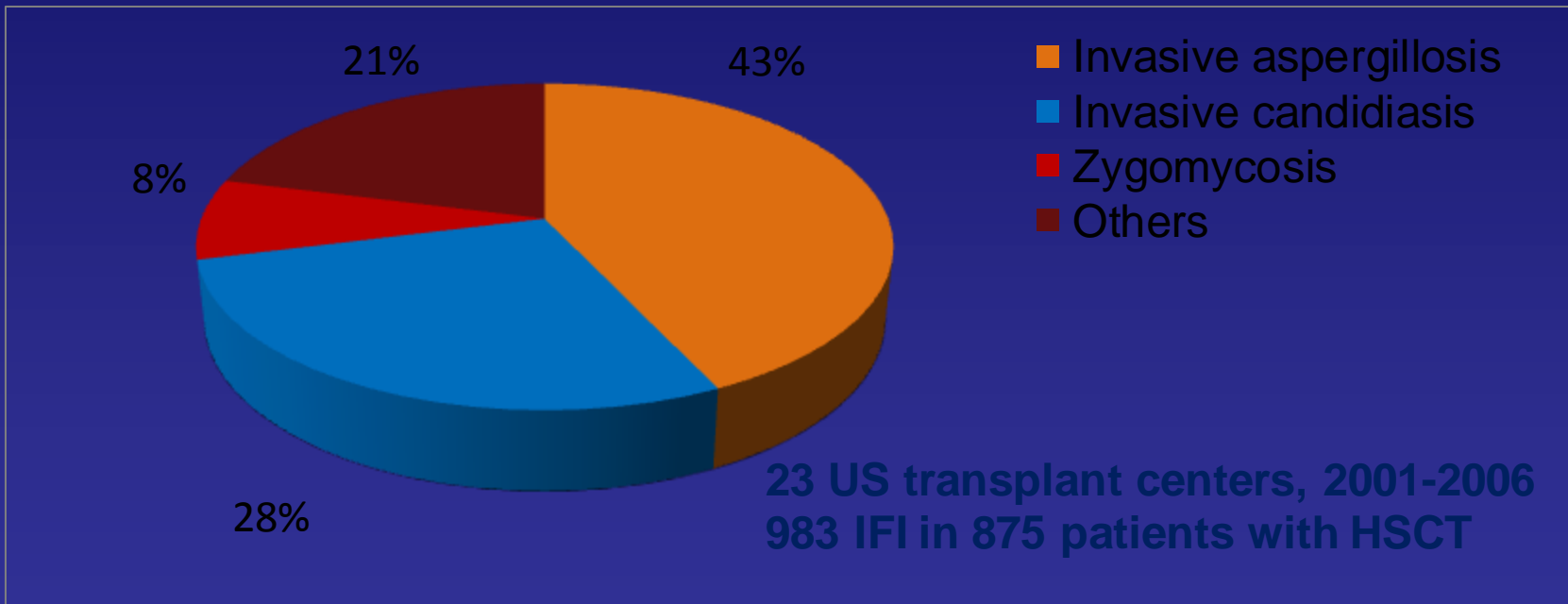
Dignani MC y col. XIII Congreso SADI 2013, Mar del Plata, Resumen 125 ([www.remiin.com](http://www.remiin.com)).





# IFI Organisms in US (HSCT)

- Aspergillus is the most common cause of IFI (TRANSNET)



HSCT, hematopoietic stem cell transplant; IFI, invasive fungal infection  
Kontoyiannis DP, et al. Clin Infect Dis. 2010;50:1091-100.

# Fusariosis in Acute Leukemia and HSCT



- → 2nd most common mold infection in Brazil
- → Fever and severe myalgia are common
- → Onychomycosis and/or interdigital mycosis are frequent port of entry
- → High mortality (50-80%)
- → 50% have + blood culture
- → 60-80% have skin involvement

# HC-UFPR (Universidade Federal do Paraná)

- Instituição pioneira (1º TMO realizado na América Latina, em 1979)
- Maior centro de TMO da América Latina

4.



# Aspergilose Invasiva em TCTH e LMA: Qual a Melhor Estratégia ?

- Tratamento precoce baseado em TC tórax e galactomanana? Conduta atual na maioria dos centros brasileiros
- Tratamento pré-emptivo (GM 2-3x/semanal, iniciando vorico se +)
- Tratamento profilático ? Centros/pacientes de incidência  $\geq 10\%$  ? **Profilaxia Secundária: consenso que deve ser feita**
- **Estudos epidemiológicos locais e farmacoeconômicos responderão qual é a melhor estratégia**

# Terapia Antifúngica Empírica por neutropenia febril prolongada

- Iniciar antifúngico empírico por > 3-5 dias de febre no paciente neutropênico: estratégia cada vez MENOS USADA
- Candidíase > 7d de neutropenia
- Aspergilose > 14 d de neutropenia (D-index)

# Terapia Antifúngica Empírica por neutropenia febril prolongada

- GMN e TC tórax ambos normais, como regra geral, NÃO iniciamos antifúngico (Al pouco provável)
- Exceções:
  - ❑ interna para TCTH com febre;
  - ❑ LMA com expectativa de neutropenia prolongada, fazemos “prova terapêutica” com equinocandina (candidemia ?)

# Obrigado !

## Curitiba – PR

