

POUR
la prophylaxie antifongique
en Hématologie

Jean-Philippe Talarmin

SMIT

CHU de Nantes

Principes

Pour la prophylaxie antifongique en Hématologie

Définition – Académie française

- **PROPHYLAXIE**. n. f. T. de Médecine. Il se dit des précautions propres à préserver d'une maladie. *La prophylaxie de la tuberculose.*

Objectifs prophylaxie ATF

- Diminution des traitements empiriques
- Diminution de l'incidence des IFI
 - Levures? Filamenteux?
- Amélioration de la survie
 - Sans IFI
 - Globale
- En évitant les toxicités/la sélection de résistances

4 questions

- L'événement que l'on cherche à prévenir est-il difficile à traiter?
- La maladie fongique invasive est-elle un événement grave?
- La prophylaxie est-elle sûre et bien tolérée?
- La prophylaxie est-elle efficace? (i.e. nombre à traiter relativement faible, < 20)

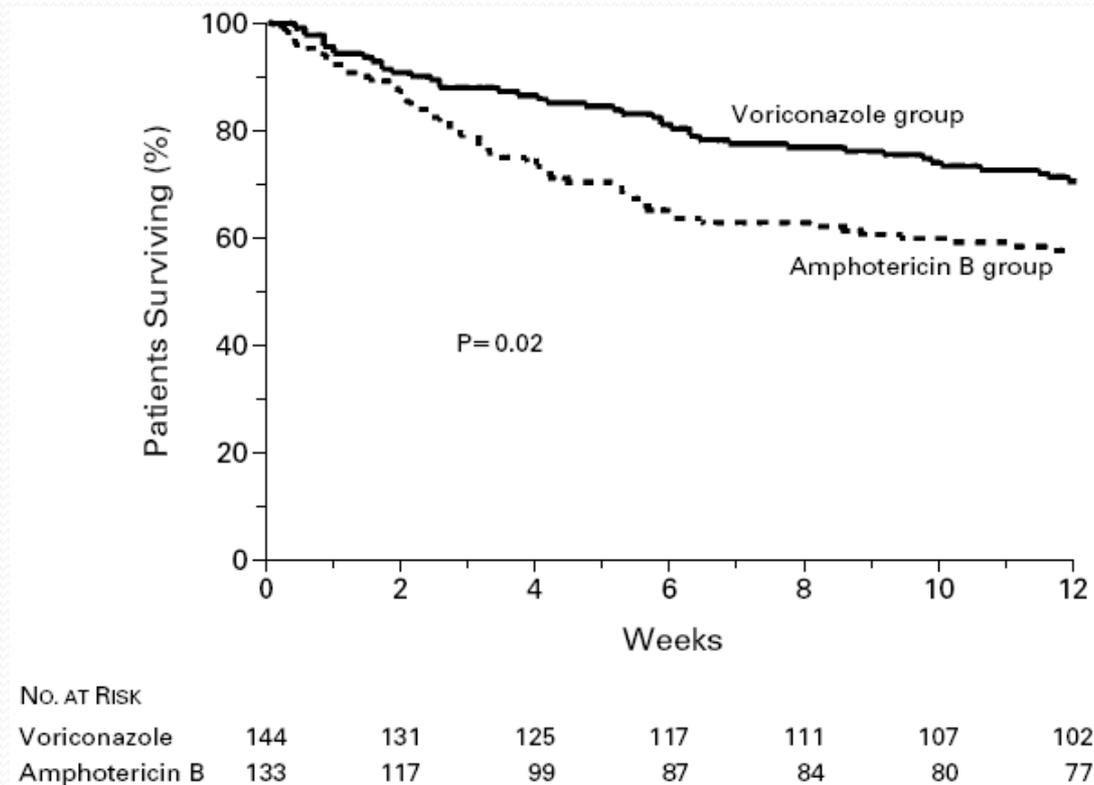
4 questions

- L'événement que l'on cherche à prévenir est-il difficile à traiter?
 - Non
- La maladie fongique invasive est-elle un événement grave?
 - Oui
- La prophylaxie est-elle sûre et bien tolérée?
 - Oui
- La prophylaxie est-elle efficace? (i.e. nombre à traiter relativement faible, < 20)
 - Fonction de l'incidence

4 questions

- *L'événement que l'on cherche à prévenir est-il difficile à traiter?*
- La maladie fongique invasive est-elle un événement grave?
- La prophylaxie est-elle sûre et bien tolérée?
- La prophylaxie est-elle efficace? (i.e. nombre à traiter relativement faible, < 20)

Un traitement efficace, et disponible par voie orale...



...mais pas si facile d'utilisation

Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring
in Patients with Invasive Mycoses Improves
Efficacy and Safety Outcomes

25% des patients avec dosage < 1 mg/l

31% avec dosage > 5,5 mg/l

Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring

46% des patients avec un dosage < 1mg/l

Pascual et al. CID 2008

Smith et al. AAC 2006

4 questions

- L'événement que l'on cherche à prévenir est-il difficile à traiter?
- ***La maladie fongique invasive est-elle un événement grave?***
- La prophylaxie est-elle sûre et bien tolérée?
- La prophylaxie est-elle efficace? (i.e. nombre à traiter relativement faible, < 20)

Mortalité IFI

- 51 HCST avec AI *Cordonnier C. et al. CID 2006*
 - 62% mortalité à M4
- 289 AI *Nivoix Y. et al. CID 2008*
 - Mortalité globale 47,8% à S12
 - Mortalité attribuable 40,2% à S12
- 173 candidémies en hématologie *Sipsas NV. et al. Cancer 2009*
 - Mortalité globale 38% à J30
 - Mortalité attribuable 19% à J30

4 questions

- L'événement que l'on cherche à prévenir est-il difficile à traiter?
- La maladie fongique invasive est-elle un événement grave?
- ***La prophylaxie est-elle sûre et bien tolérée?***
 - Cf. études
- La prophylaxie est-elle efficace? (i.e. nombre à traiter relativement faible, < 20)

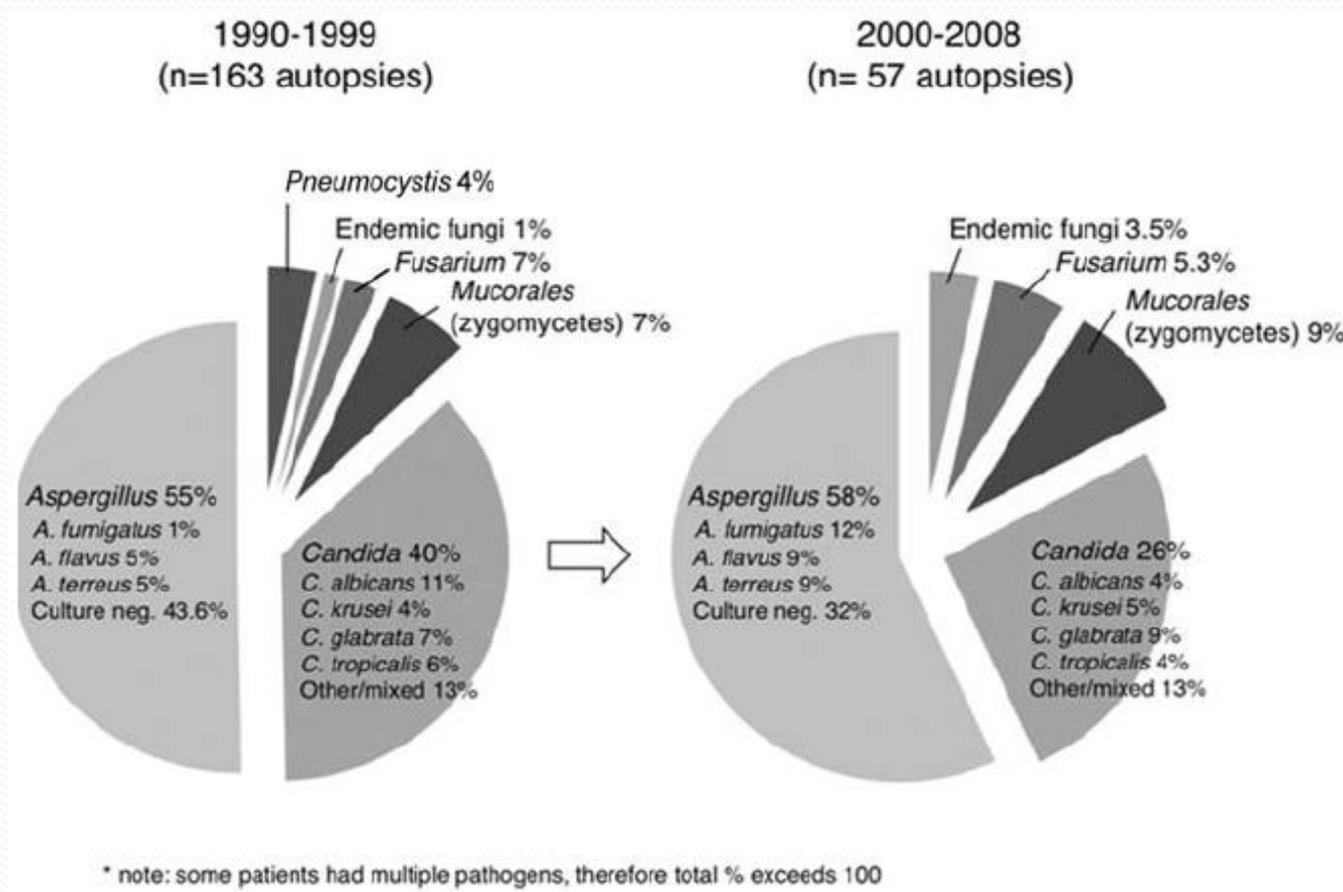
4 questions

- L'événement que l'on cherche à prévenir est-il difficile à traiter?
- La maladie fongique invasive est-elle un événement grave?
- La prophylaxie est-elle sûre et bien tolérée?
- ***La prophylaxie est-elle efficace? (i.e. nombre à traiter relativement faible, < 20)***

Patients à risque

- Neutropénique prolongé
 - Incidence 1%/j 21j puis 4%/j *Gerson, Ann Intern Med 84*
 - Incidence 30% après J28
 - D'autant plus que la neutropénie est profonde, $<100/\text{mm}^3$
 - Donc surtout LA, myélodysplasie *Weinberger, Medicine 92*
- Allogreffe
 - Période initiale ($< J40$), surtout si hémopathie pas en première rémission, myélodysplasie, aplasie primitive, absence de flux laminaire... *Wald et al. JID 1997*
 - Après J40, surtout si GvH, corticothérapie, greffon peu fonctionnel, neutropénie

IFI et leucémie aiguë



Autopsies de patients décédés de LA

Peut-on vraiment être contre?

Pour la prophylaxie antifongique en Hématologie

Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies

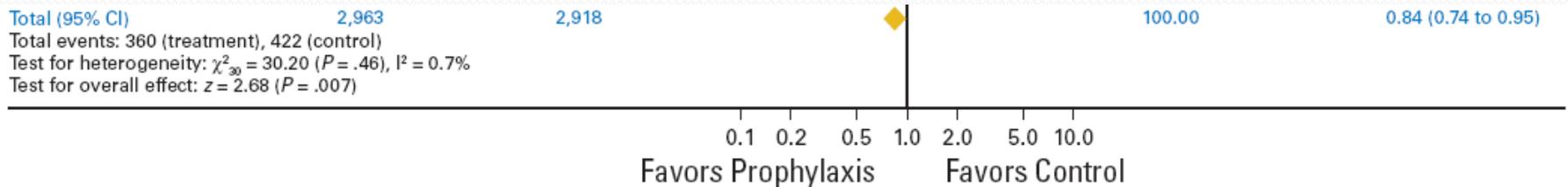
Glasmacher, Prentice. JAC 2005

Revue	Nb d'essais	Nb de patients	Types de patients	Bras intervention	Bras contrôle	Résultats
Gotzsche et Johansen	30	4094	Cancer et neutropénie	Ketoconazole, miconazole, AmB, Fluconazole, Itraconazole	Placebo, rien	Diminution IFI
Kanda et al.	16	3734	Neutropénie	Fluconazole	Placebo, rien, polyène PO	Diminution IFI et mortalité par IFI
Bow et al.	38	7014	Hémopathie et neutropénie	Ketoconazole, miconazole, AmB, Fluconazole, Itraconazole	Placebo, rien, polyène PO	Diminution IFI et mortalité par IFI
Glasmacher et al.	13	3597	Hémopathie et neutropénie	Itraconazole	Placebo, rien, polyène PO, fluconazole	Diminution IFI et mortalité par IFI

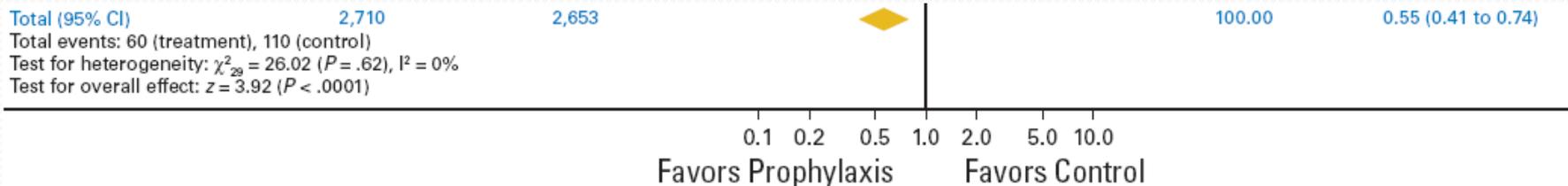
Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis

Robenshtok E et al. *J Clin Oncol* 2007

- 64 essais:
 - Mortalité globale:



- Mortalité d'origine fongique:



Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis

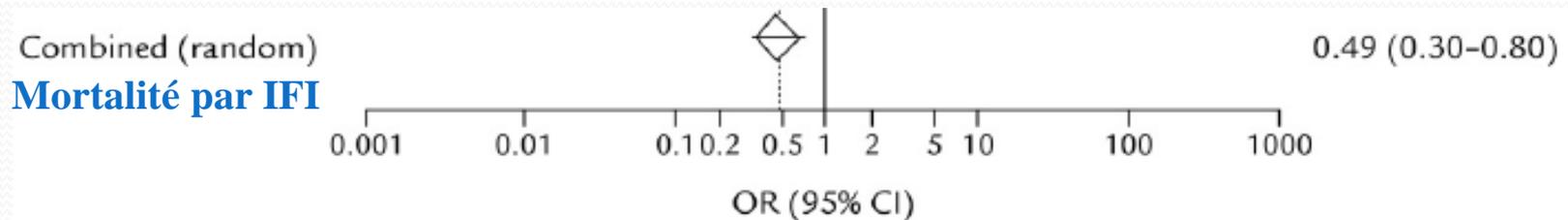
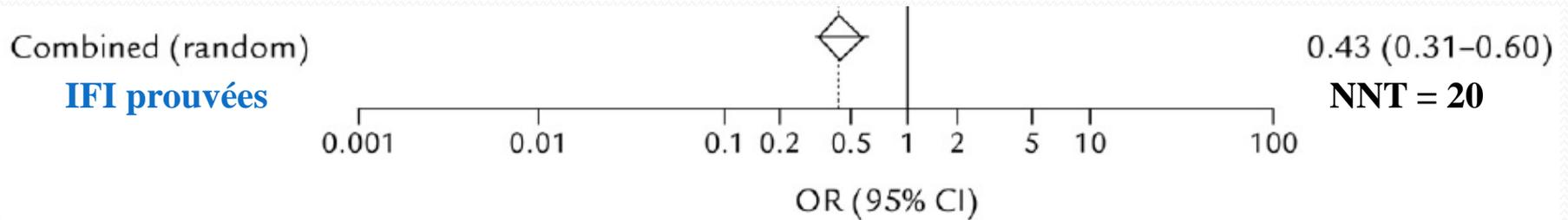
Robenshtok E et al. J Clin Oncol 2007

- Effet global de la prophylaxie:
 - Réduction de mortalité à J30 de 21%
 - Réduction de la mortalité par IFI de 45%
- Impact encore plus marqué en cas d'HSCT

Effectiveness of Systemic Antifungal Prophylaxis in Patients With Neutropenia After Chemotherapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Ziakas P et al. Clinical therapeutics 2010

- 26 essais, 3979 patients neutropéniques post CT
- Comparaison prophylaxie Vs placebo ou rien



Effectiveness of Systemic Antifungal Prophylaxis in Patients With Neutropenia After Chemotherapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Ziakas P et al. Clinical therapeutics 2010

Variable	No. of Studies	No. of Participants	Pooled Effect, OR (95% CI)*
Major Outcomes			
<i>Random-Effects Analysis</i>			
Proven systemic fungal infections	23	3797	0.43 (0.31–0.60)
Overall mortality	21	3476	0.92 (0.74–1.14)
Mortality attributed to proven systemic fungal infections	17	3102	0.49 (0.30–0.80)
Secondary Outcomes			
Overall systemic fungal infections	18	2729	0.56 (0.41–0.76)
Probable/possible systemic fungal infections	13	2326	0.83 (0.61–1.13)
Mucocutaneous fungal infections	20	3432	0.29 (0.21–0.41)
Fungal colonization after prophylaxis	19	3035	0.38 (0.29–0.51)
Need for antifungal therapy	19	2980	0.64 (0.48–0.86)

Une seule vraie question: quelle molécule?

Pour la prophylaxie antifongique en Hématologie

Nombreuses possibilités

- Toutes les molécules antifongiques ont été plus ou moins évaluées
 - Fluconazole
 - Itraconazole
 - Amphotéricines B
 - Posaconazole
 - Voriconazole
 - Echinocandines

ECIL3 – 2009

- Allogreffe:
 - Le FCZ diminue les IFI (**A-I**)
 - Le FCZ diminue la mortalité attribuable (**A-I**)
 - Le FCZ diminue la mortalité globale (**A-I**)
- Autogreffe:
 - Le FCZ diminue la mortalité attribuable (**A-I**)
- LAM:
 - Le FCZ diminue les IFI (**A-I**)

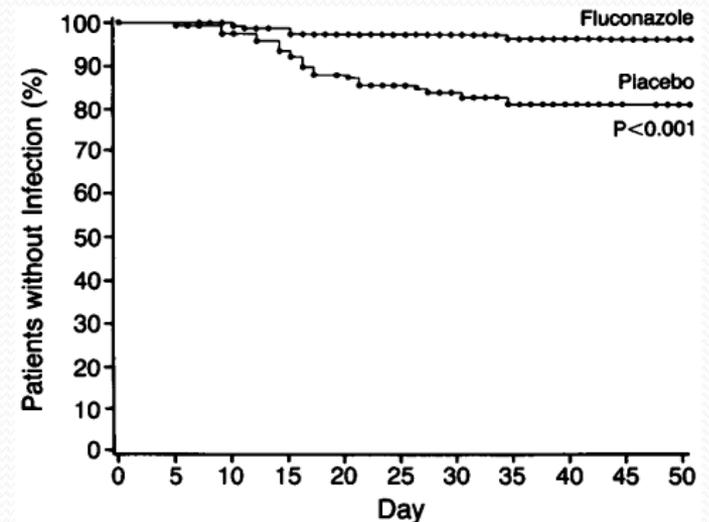
Fluconazole

Revue	Nb d'essais	Nb de patients	OR IFI (IC 95%)	OR AI (IC 95%)	Mortalité IFI (IC 95%)
Gotzsche et Johansen	8	1539	0,39 (0,27-0,57)	Na	Na
Kanda et al.	16	3734	0,42 (0,31-0,57)	1,24 (0,71-2,18)	0,45 (0,29-0,72)
Bow et al.	17	4062	0,39 (0,29-0,54)	1,13 (0,63-2,03)	0,53 (0,34-0,83)

A CONTROLLED TRIAL OF FLUCONAZOLE TO PREVENT FUNGAL INFECTIONS IN PATIENTS UNDERGOING BONE MARROW TRANSPLANTATION

Goodman JL et al. NEJM 1992

- 356 patients
 - 177 placebo
 - 28 IFI (15,8%)
 - 179 FCZ 400mg/j
 - 5 IFI (2,8%)



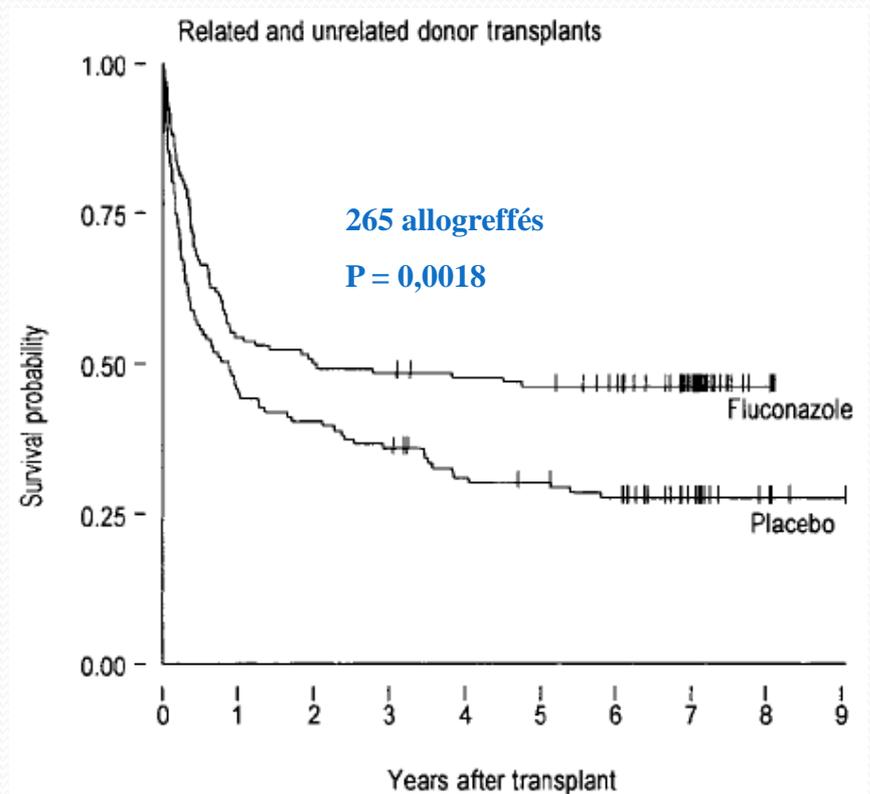
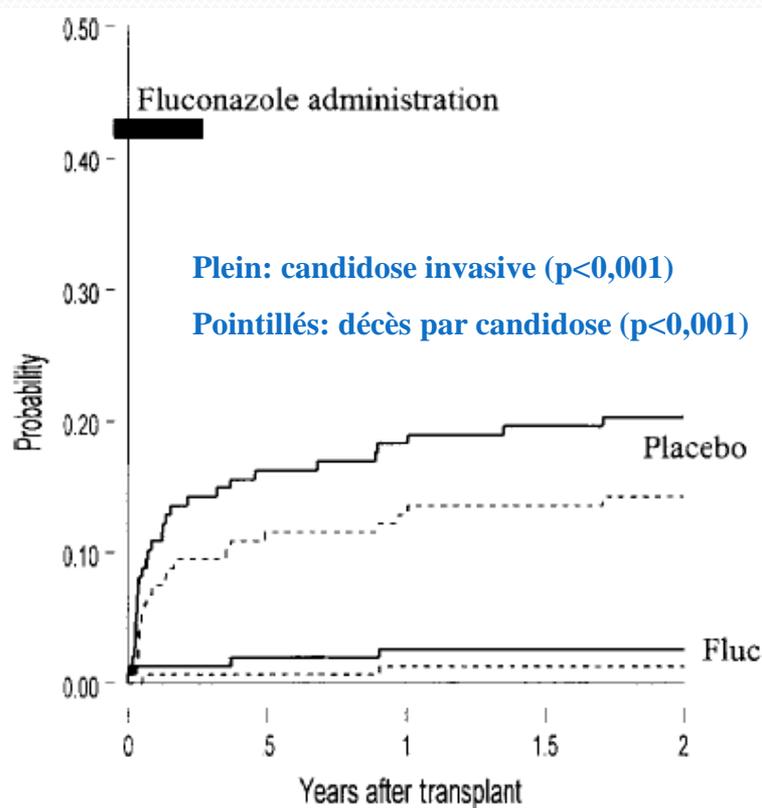
ISOLATE*	FLUCONAZOLE	PLACEBO
	<i>no. of isolates</i>	
<i>Candida albicans</i>	0	12†
<i>C. tropicalis</i>	0	6†
<i>C. lusitaniae</i>	0	2
<i>C. parapsilosis</i>	0	2‡
<i>C. krusei</i>	3	2
Candida, type unknown	0	1
<i>Torulopsis glabrata</i>	0	2
Aspergillus species	1	2‡
Mucorales	1	1

INFECTION	SYSTEM INVOLVED	FLUCONAZOLE		PLACEBO	
		NO. OF PATIENTS	NO. OF DEATHS	NO. OF PATIENTS	NO. OF DEATHS
Candida species or <i>T. glabrata</i>	Blood only	3†	0	12	0
	Tissue‡	0	0	10	8
	Urinary tract	0	0	1	0
	Esophagus	0	0	2	0
Aspergillus or mucorales	Blood only	1	0	1	0
	Tissue‡	1	1	2§	2
Total infections		5¶		28	
Total deaths from fungal infection			1¶		10

Pas de diminution de la mortalité globale

Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial *Marr KA et al. Blood 2000*

- 152 patients FCZ, 148 patients placebo
- Suivi jusqu'à 8 ans post greffe

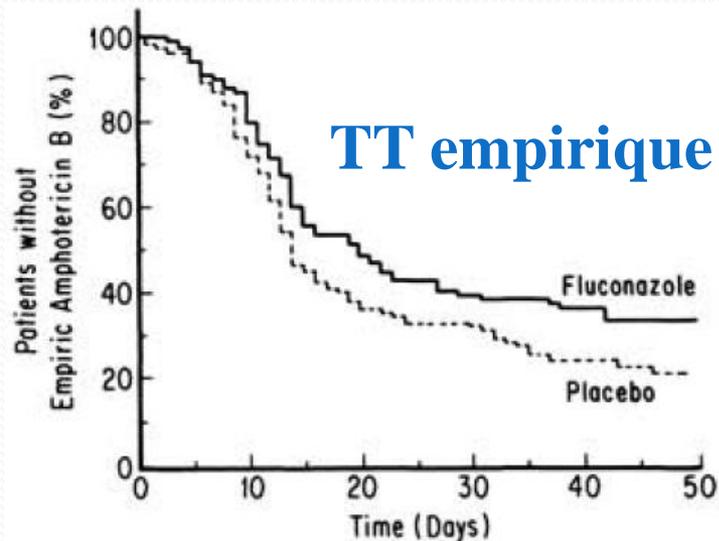


Fluconazole Prophylaxis of Fungal Infections in Patients with Acute Leukemia

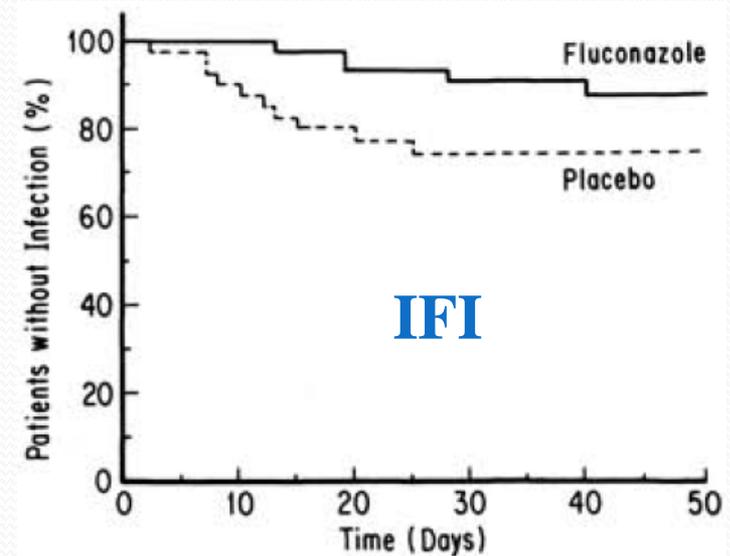
Winston DJ et al. *Ann Intern Med* 1993

Results of a Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial

- 256 patients avec LAM
 - 132 placebo
 - 124 FCZ 400mg/j



F, n = 123	105	61	39	28	12
P, n = 132	97	45	35	18	5

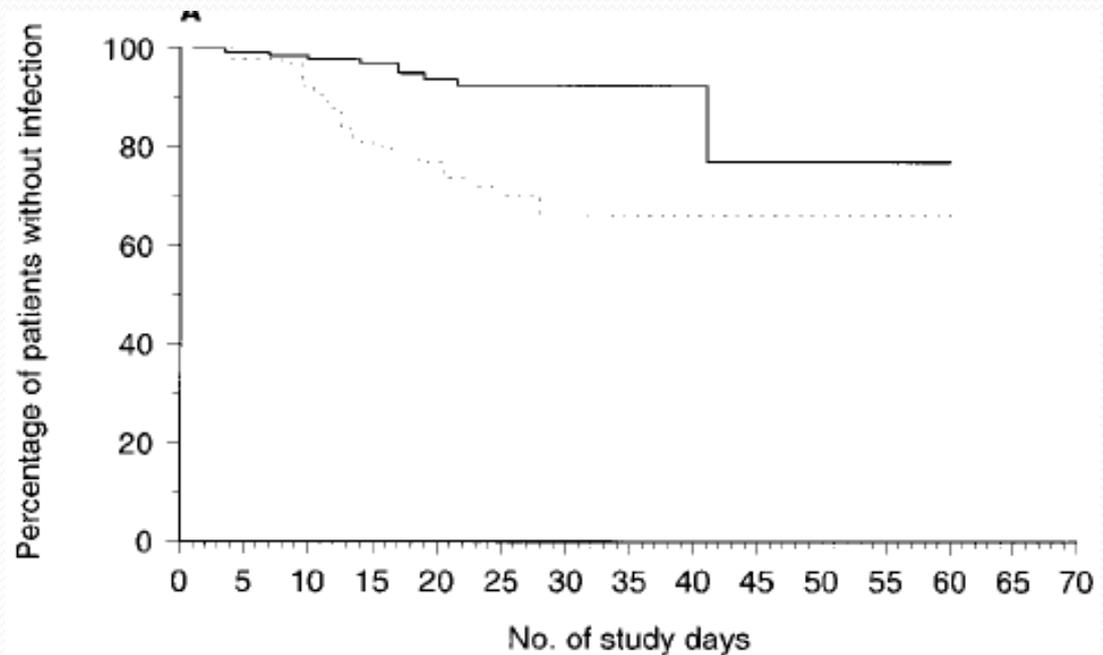


F, n = 47	46	43	33	26	12
P, n = 42	34	28	23	15	4

Randomized Placebo-Controlled Trial of Fluconazole Prophylaxis for Neutropenic Cancer Patients: Benefit Based on Purpose and Intensity of Cytotoxic Therapy

Rotstein C et al. CID 1999

- 274 patients (LA ou autogreffe)
 - 133 placebo
 - 22 IFI prouvées (17%)
 - 141 FCZ 400 mg/j
 - 4 IFI prouvées (3%)



Itraconazole

Revue	Nb d'essais	Nb de patients	Formulation	OR IFI (IC 95%)	OR AI (IC 95%)	Mortalité IFI (IC 95%)
Gotzsche et Johansen	3	718	Capsule, solution buvable	0,51 (0,27-0,96)	Na	Na
Bow et al.	5	1541	Capsule, solution buvable	0,61 (0,38-0,98)	0,91 (0,44-1,18)	0,78 (0,38-1,60)
Glasmacher et al.	13	3597	Capsule, solution buvable, IV	0,60 (0,43-0,89)	0,67 (0,41-1,10)	0,65 (0,43-0,98)
Glasmacher et al.	7	2585	Solution buvable, IV	0,47 (0,31-0,70)	0,52 (0,30-0,91)	0,53 (0,32-0,87)

Itraconazole Prevents Invasive Fungal Infections in Neutropenic Patients Treated for Hematologic Malignancies: Evidence From a Meta-Analysis of 3,597 Patients

Glasmacher et al. J Clin Oncol 2003

- 13 essais, 3597 patients
 - 1812 itraconazole, 1785 contrôles
- Diminution de:
 - IFI de 40% ($p = 0,002$)
 - IFI à levures de 53% ($p = 0,004$)
 - Mortalité par IFI de 35% ($p = 0,04$)
 - AI uniquement si solution buvable ($p = 0,02$)
- Pas d'effet sur le mortalité globale

Fluconazole *versus* itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials *Vardakas KZ et al. BJH 2005*

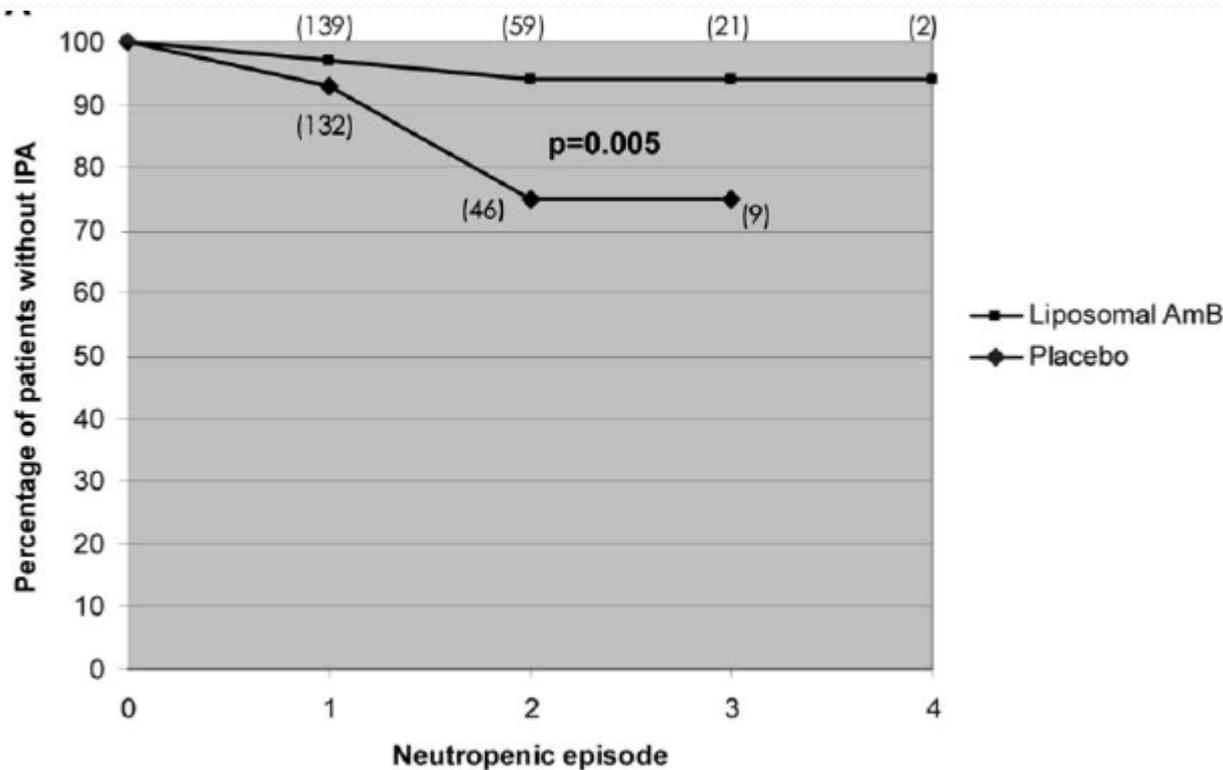
- 5 essais, 1279 patients
- Pas de différence entre les 2 ATF sur:
 - Infections fongiques documentées
 - IFI
 - Infections à filamenteux
 - Infections à levures
 - Mortalité toute cause
 - Mortalité d'origine fongique
- Plus d'EI sous itraconazole

Amphotéricine B

Revue	Nb d'essais	Nb de patients	Formulation	OR IFI (IC 95%)	OR AI (IC 95%)	Mortalité IFI (IC 95%)
Gotzsche et Johansen	8	856	AmB conventionnelle	0,39 (0,20- 0,76)	Na	Na
Bow et al.	4	454	AmB conventionnelle/ liposomale	0,23 (0,09-0,61)	1,35 (0,20- 9,01)	0,63 (0,18- 2,16)

Aerosolized Liposomal Amphotericin B for the Prevention of Invasive Pulmonary Aspergillosis during Prolonged Neutropenia: A Randomized, Placebo-Controlled Trial

- 271 patients neutropéniques, prophylaxie par FCZ
 - 132 placebo, 139 aérosols L-AmB (2/semaine)



Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease

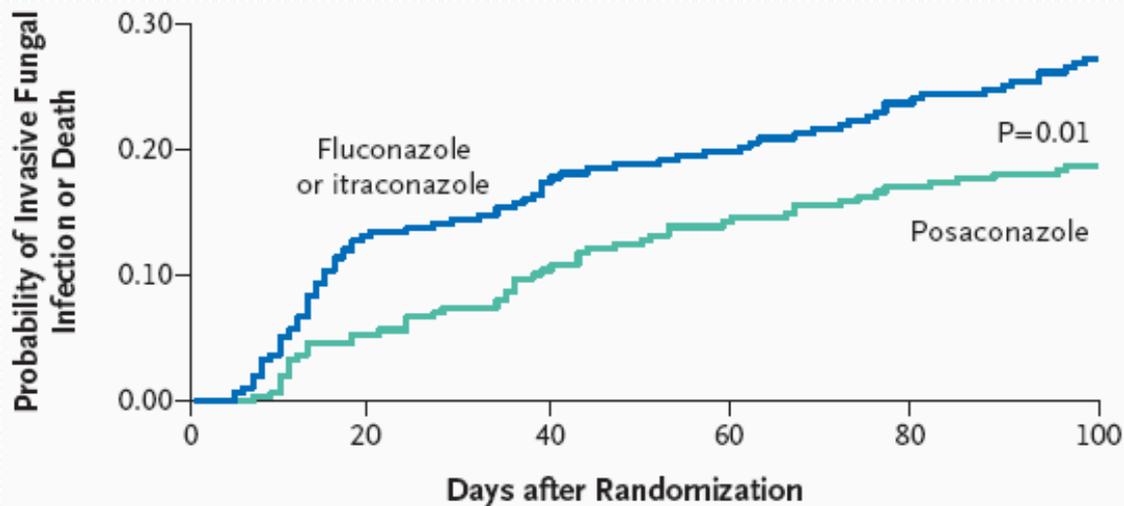
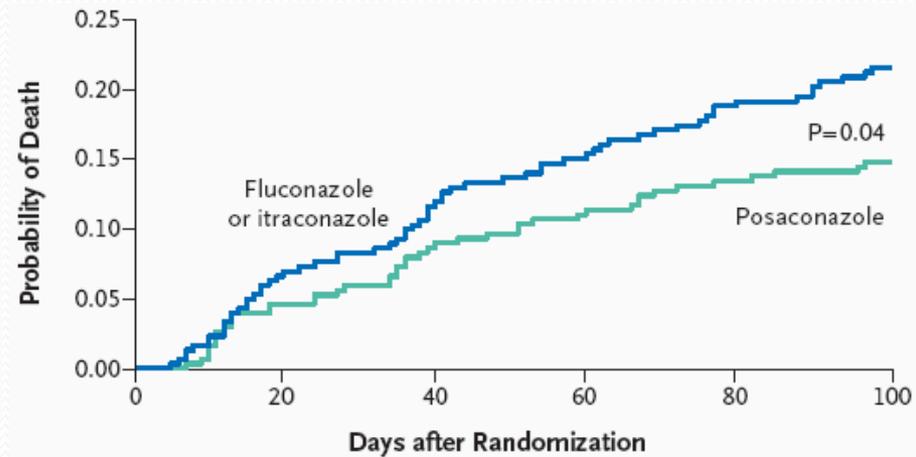
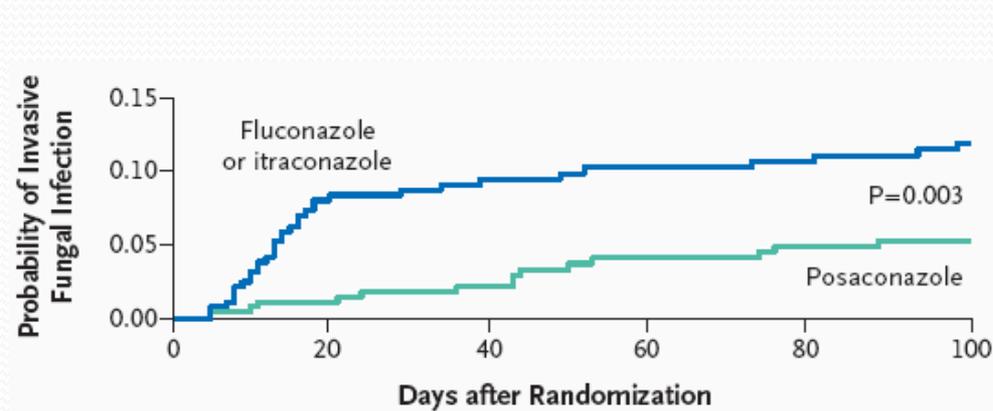
- 600 patients, GvH aiguë ou chronique
- Bras posaconazole:
 - Tendence à la diminution des IFI ($p = 0,07$)
 - Diminution des AI ($p = 0,006$)
 - Diminution de la mortalité d'origine fongique ($p = 0,046$)
 - Pas plus d'effets secondaires

Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia

- 602 patients, neutropénie/LAM ou SMD
- Bras posaconazole:
 - Diminution IFI ($p < 0,001$)
 - Diminution AI ($p < 0,001$)
 - Diminution ATF empirique ($p = 0,004$)
 - Diminution **mortalité toute cause** ($p = 0,048$)

Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia

Cornely OA et al. NEJM 2007



Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis

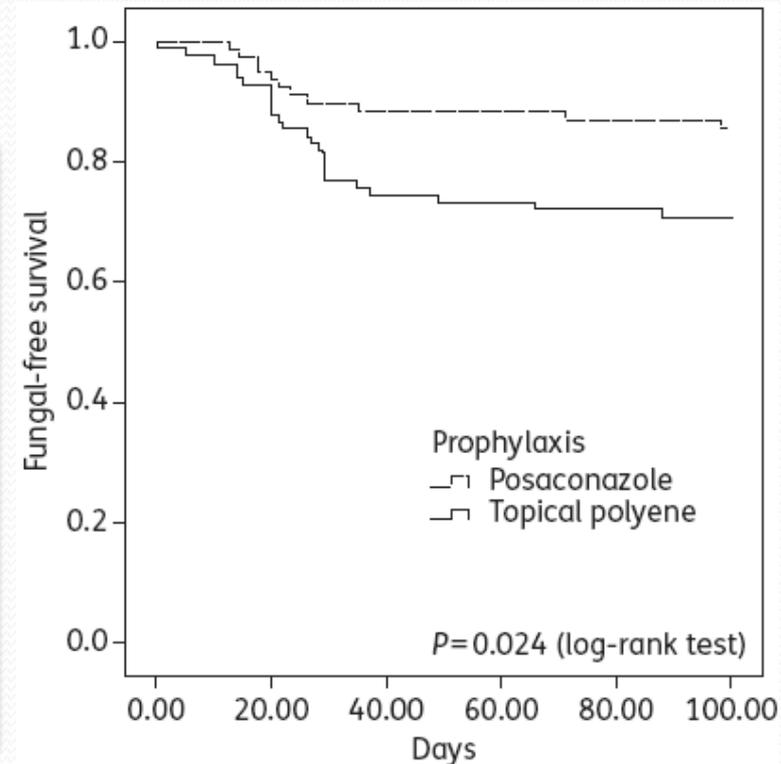
Robenshtok E et al. J Clin Oncol 2007

- Posaconazole > Fluconazole = Itraconazole > AmB

Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort *Vehreschild JJ et al. JAC 2010*

- « la vraie vie »: comparaison de 2 périodes:
 - 82 prophylaxies / polyène topique
 - 77 prophylaxies par posaco

	Polyène topique (n = 82)	Posaconazole (n = 77)	p
Aspergillose	11 (13,4%)	2 (2,6%)	0,018
Candidose	5 (6,1%)	1 (1,3%)	NS
IFI	16 (19,5%)	3 (3,9%)	0,003



Efficacy, safety, and breakthrough infections associated with standard long-term posaconazole antifungal prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation recipients

- « la vraie vie »: 106 patients allogreffés sous prophylaxie par posaconazole
 - Dans les 6 mois post-greffe: 8 IFI (7,5%)
 - 3 IFI après arrêt de la prophylaxie
 - 4 décès par IFI
- 8 *Candida*, 3 *Aspergillus*
 - Seulement 2 souches de *Candida* résistantes au posaconazole (*C. glabrata*)
- Pas d'EI majeur

Open-Label, Randomized Comparison of Itraconazole versus Caspofungin for Prophylaxis in Patients with Hematologic Malignancies *Mattiuzzi et al. AAC 2006*

- 197 patients avec LAM ou SMD haut risque
 - 90 itraconazole, 107 caspofungine

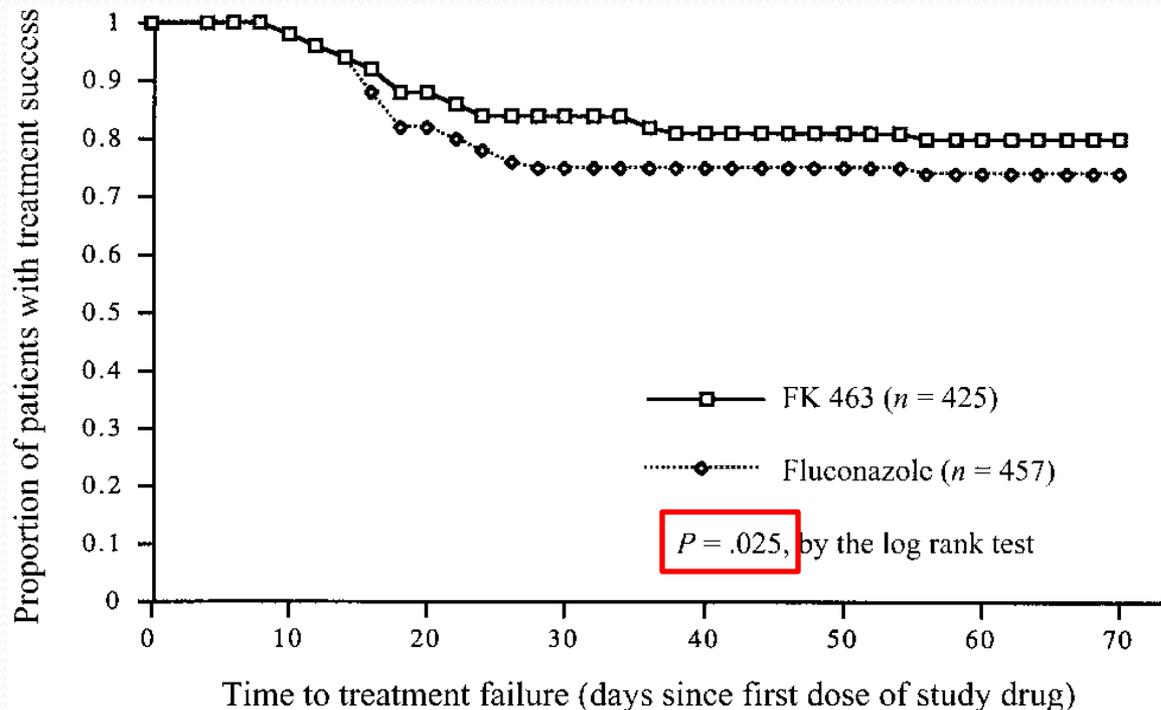
Patient criterion	No. of patients (%) in treatment group:		P value
	Itraconazole	Caspofungin	
Total randomized	92	108	
Did not receive study drug	2	1	
Total evaluated (intent-to-treat group) ^a	90	107	
Excluded from efficacy analysis			
Received concomitant fluconazole ^b	2	0	
Received less than 3 days of prophylaxis ^c	2	1	
Evaluated for efficacy	86	106	
Completed prophylaxis with no evidence of documented fungal infection	44 (51)	55 (52)	0.92
Developed documented invasive fungal infection	5 (6)	7 (6)	0.83
Developed persistent fever or pulmonary infiltrates of unknown etiology	29 (34)	40 (37)	0.56
Withdrew because of side effects	8 (9)	4 (5)	0.12

Pas de différence en terme de mortalité

Micafungin versus Fluconazole for Prophylaxis against Invasive Fungal Infections during Neutropenia in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Van Burik J et al. CID 2004

- 882 patients autogreffe (404) ou allogreffe (477)
 - 425 micafungine, 457 fluconazole

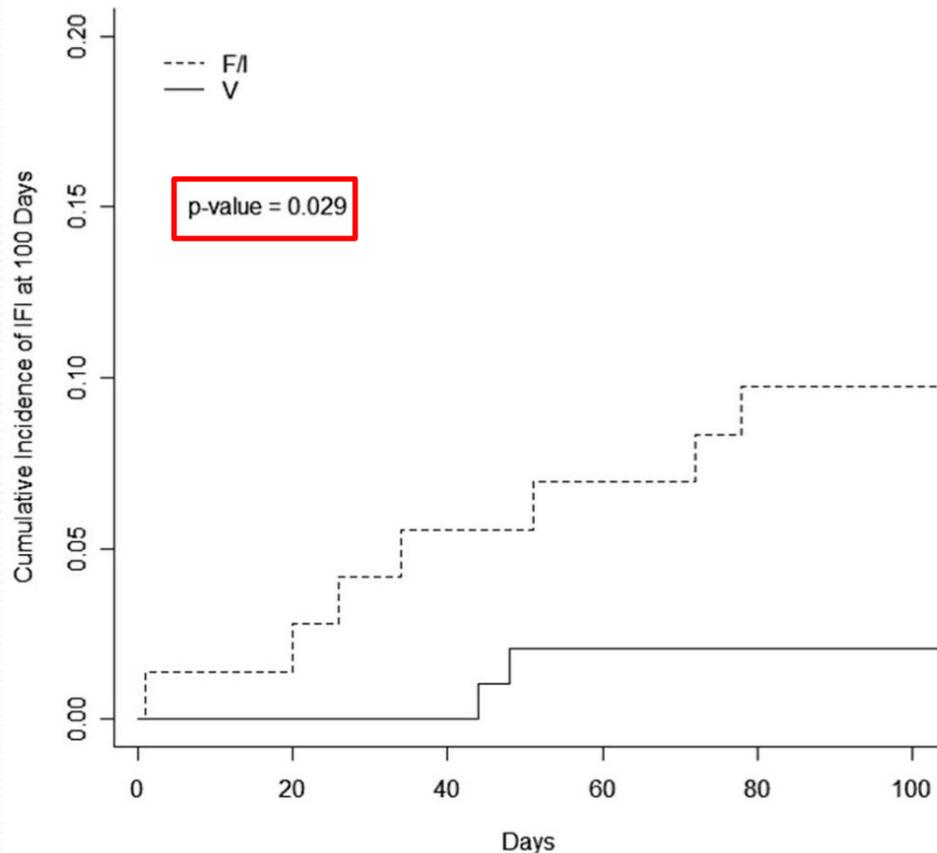


Pas de différence de mortalité

Voriconazole Provides Effective Prophylaxis for Invasive Fungal Infection in Patients Receiving Glucocorticoid Therapy for Graft-Versus-Host Disease

Gergis U et al. BMT 2010

- Etude rétrospective, 169 patients avec GvH
 - 36 fluco, 36 itraco, 97 vorico



Mortalité par IFI à J100

- 5/72 (7%) bras F/I
 - 0/97 (0%) bras V
- P = 0,008

Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation

Wingard J et al. Blood 2010

- 600 patients avec allogreffe
 - 295 fluconazole, 305 voriconazole
- Pas de différence entre les deux bras pour:
 - Nombre d'IFI à J180
 - Survie à J180
 - ATF empirique

Arguments des opposants

Pour la prophylaxie antifongique en Hématologie

Critiques classiques (1)

- « Les essais ne montrent pas de diminution de la mortalité globale »
 - Ils ne sont pas designés pour ça
- « La prophylaxie risque d'entraîner une baisse des autres mesures de prévention »
 - Aucune base pour l'affirmer
- « L'incidence des IFI est trop basse pour justifier une prophylaxie généralisée »
 - Incidence jusqu'à 14% dans la LAM, encore plus en allogreffe

Numbers Needed to Treat with Posaconazole Prophylaxis to Prevent Invasive Fungal Infection and Death

Table 1. Numbers needed to treat (NNTs) with posaconazole prophylaxis to prevent invasive fungal infection and death.

Clinical outcome	Neutropenia ^a					Graft-versus-host disease ^b				
	Incidence rates, %					Incidence rates, %				
	Posaconazole (200 mg TID)	Fluconazole (400 mg QD) or itraconazole (200 mg BID)	Relative risk reduction ^c	Absolute risk reduction ^d	NNT ^e	Posaconazole (200 mg TID)	Fluconazole (400 mg QD)	Relative risk reduction ^f	Absolute risk reduction ^g	NNT ^h
Invasive fungal infection	2.3	8.4	0.73	0.061	16	5.3	9	0.41	0.037	27 ⁱ
Invasive aspergillosis	0.7	6.7	0.9	0.061	17	2.3	7	0.67	0.047	21
Death due to fungal infection	1.6	5.4	0.69	0.037	27	0.7	3.7	0.82	0.03	33
Death due to any cause	14.5	21.5	0.33	0.07	14	25.2	28.1	0.1	0.028	35 ⁱ

Critiques classiques (2)

- « Il y a un risque de toxicité »
 - EI graves très rares
- « La prophylaxie coûte cher »
- « Il y a d'autres moyens de prévention des infections fongiques »
- « Il y a des alternatives (TT empirique, préemptif) »
- « On risque de sélectionner des résistances »

Coût?

- Aux USA coût de prise en charge d'une IFI:
 - 22187\$ - 31200\$
- Coût de la prévention par itraconazole:
 - 8538\$ pour éviter une IFI
 - 15958\$ pour éviter un décès par IFI

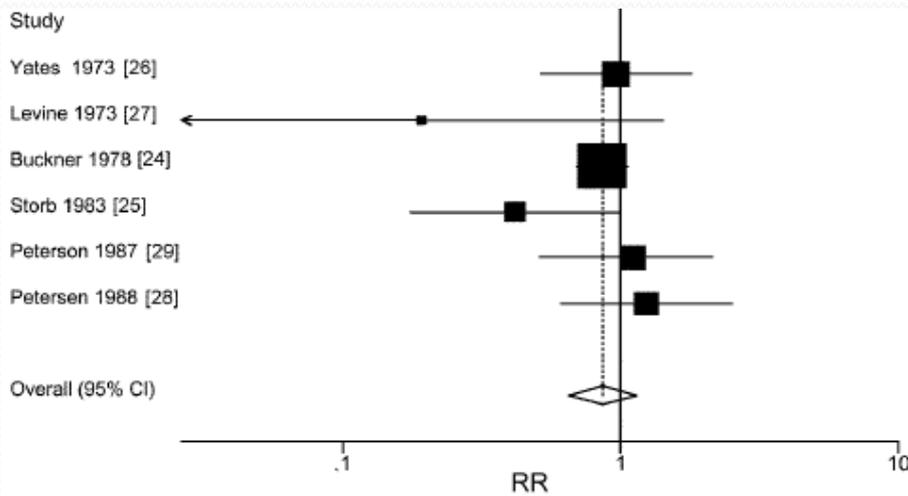
Cost effectiveness of posaconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections in acute leukaemia patients for the French healthcare system

- Coût de la prise en charge d'une IFI
 - 51033€
 - Dont 72% pour les ATF
- Coût global en cas de prophylaxie par posaconazole
 - 5223€

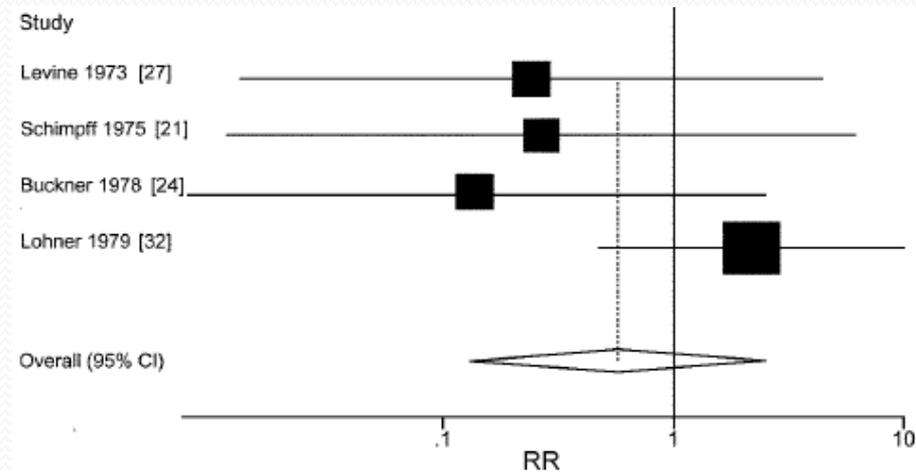
The Influence of High-Efficiency Particulate Air Filtration on Mortality and Fungal Infection among Highly Immunosuppressed Patients: A Systematic Review

Eckmanns T et al. JID 2006

- 16 essais
 - Comparaison HEPA/flux laminaire versus pas de système de ventilation



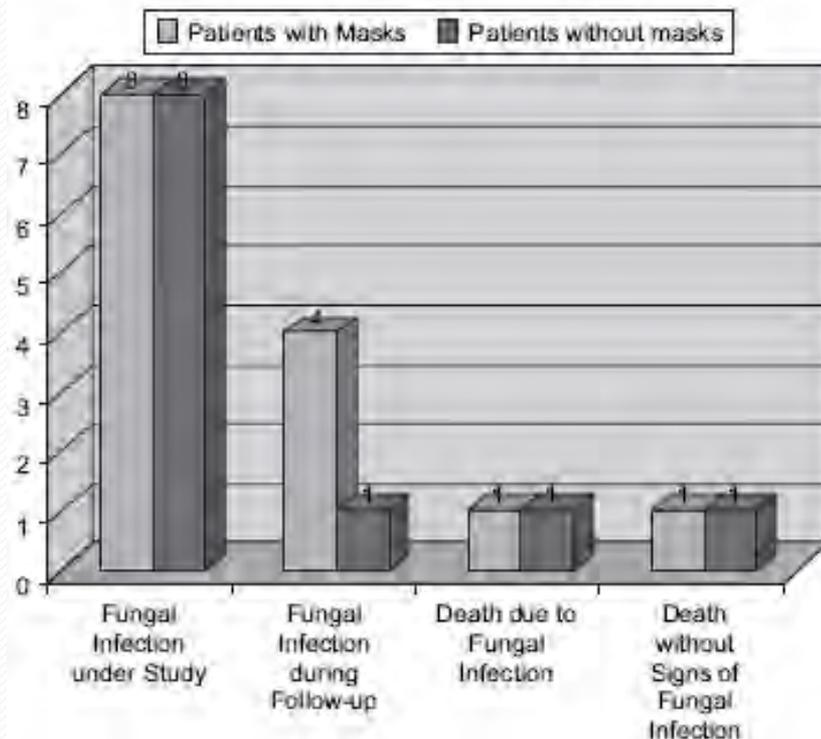
Mortalité



IFI

A prospective, randomised study on the use of well-fitting masks for prevention of invasive aspergillosis in high-risk patients

- 80 patients avec induction LA ou allogreffe
 - 41 avec port d'un masque FFP2 en dehors de la chambre, 39 sans



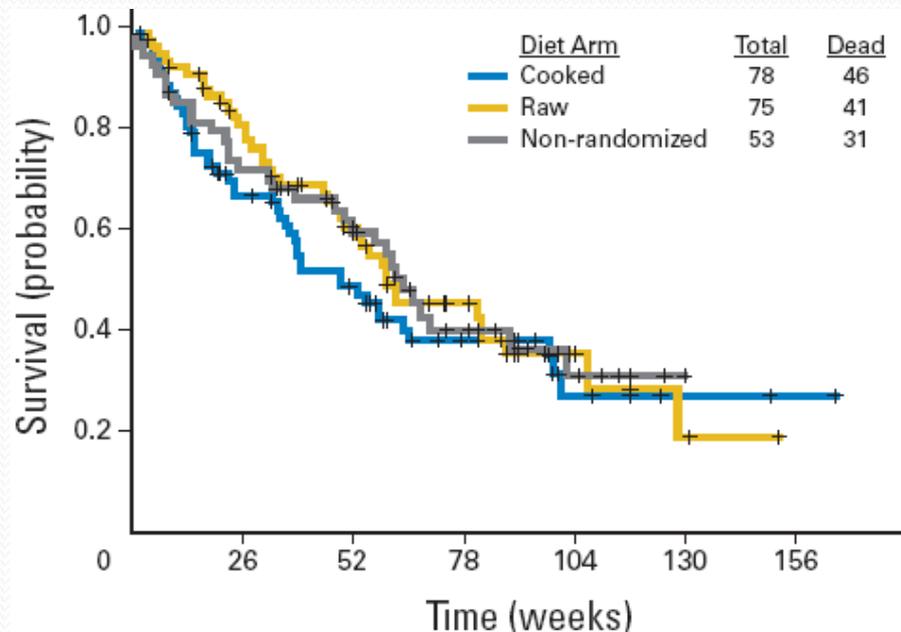
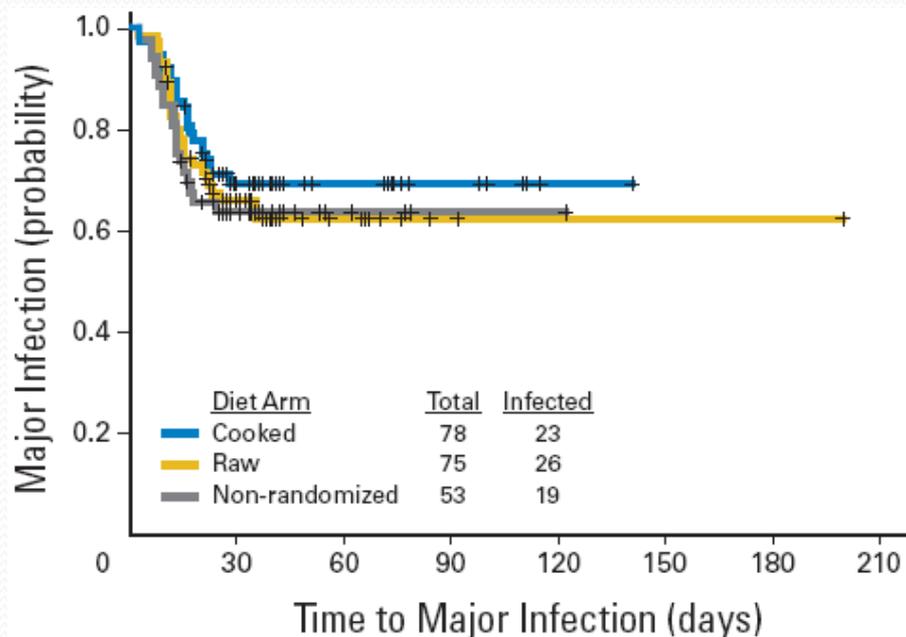
Molecular Epidemiology of *Aspergillus fumigatus* Isolates Recovered from Water, Air, and Patients Shows Two Clusters of Genetically Distinct Strains

Warris A et al. JCM 2003

- Étude prospective sur 18 mois
- 16 patients avec AI
- 8 patients infectés par des souches d'*A. fumigatus* identiques aux souches recueillies dans les prélèvements d'eau
 - ➔ prévention?

Randomized Comparison of Cooked and Noncooked Diets in Patients Undergoing Remission Induction Therapy for Acute Myeloid Leukemia

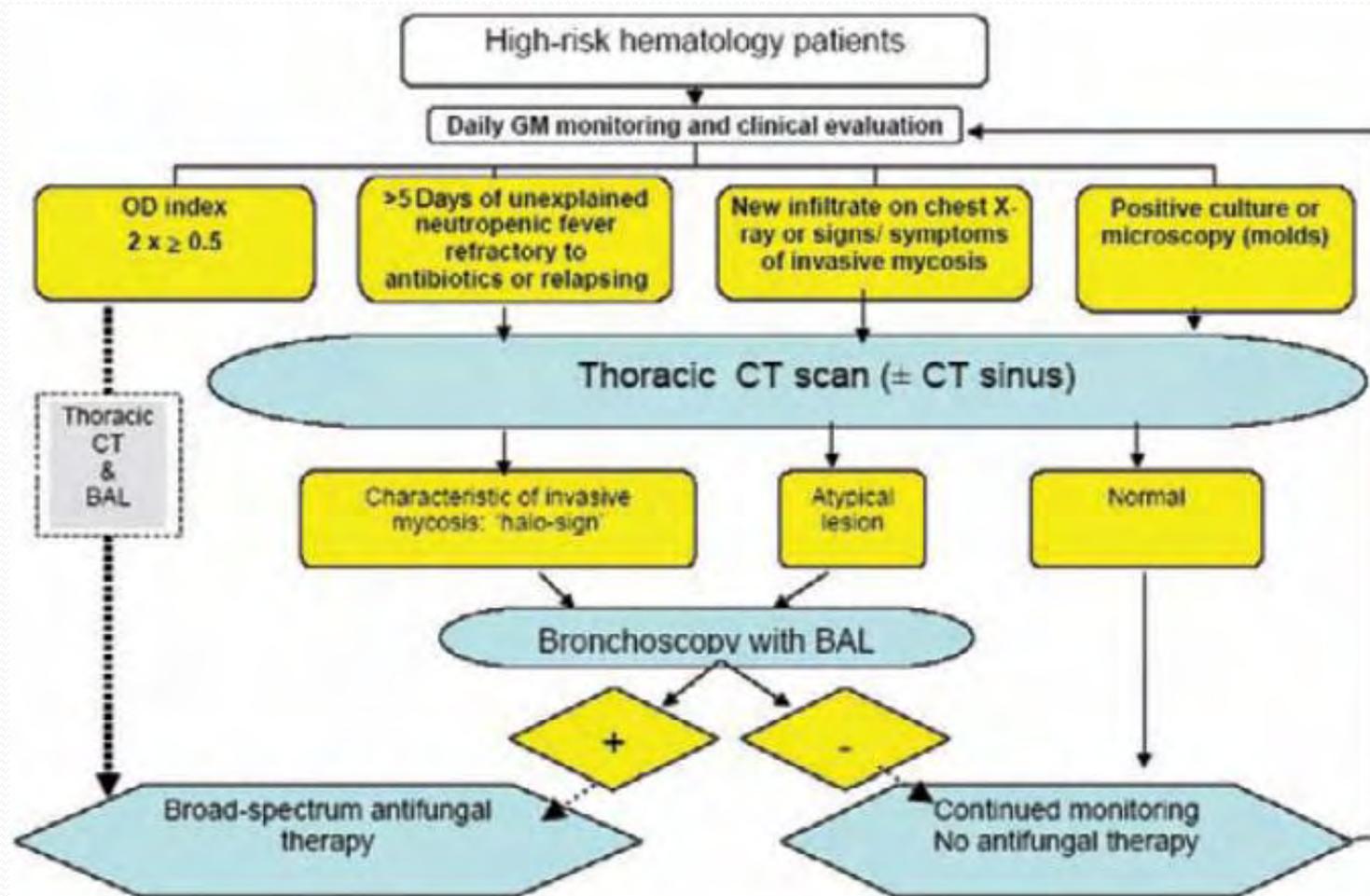
Gardner A et al. J Clin Oncol 2008



Conclusion

In patients treated in a PE, a neutropenic diet did not prevent major infection or death.

Alternatives: préemptif?



Alternatives: préemptif?

- Un retard de 7 jours à l'introduction des ATF dans l'AI et la mucormyose entraîne une augmentation de la mortalité de 100%
- Stratégie limitée par la difficulté de faire un diagnostic précoce d'IFI

Alternatives: empirique?

- « Traiter une maladie qui n'existe pas avec une molécule qui ne marche pas »

Ben de Pauw

Meilleure stratégie?

	% patients sous ATF	Durée ATF (moyenne)	Incidence IFI	Étude
Prophylaxie posaconazole	100%	29j	5%	Cornely 2007
Empirique	100%	13j	9,7%	Walsh 2004
	62,7%	7,4j	2,7%*	Cordonnier 2006
Préemptif	16%	4,5j	15%	Maertens 2006
	38,5%		9%*	Cordonnier 2006

* Patients sous prophylaxie

Impact of Antifungal Prophylaxis on Colonization and Azole Susceptibility of *Candida* Species[▽]

- Analyse des patients des 2 études posaco
- Diminution globale de la colonisation dans les 3 bras
 - Diminution *C. albicans*
 - Discrète augmentation *C. glabrata* sous posaco et itraco
 - Augmentation *C. krusei* sous fluco
- Augmentation des CMI de *C. glabrata* aux azolés dans plus de 40% des cas
 - Mais pas de différence entre fluco et posaco

Conclusion: recommandations

Pour la prophylaxie antifongique en Hématologie

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

- Prophylaxie anti-*Candida* recommandée pour:
 - Allogreffe (**A-I**)
 - Chimiothérapie pour LA (**A-I**)
- Prophylaxie anti-*Aspergillus* recommandée pour:
 - Chimiothérapie pour LAM/myélodysplasie (**B-I**)

Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America

- Prophylaxie par posaconazole recommandée pour:
 - HCST avec GVH (**A-I**)
 - LAM/SMD à risque d'AI (**A-I**)
- Itraconazole utilisable (**B-I**)
 - Mais problème de tolérance

Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology

Cornely O et al. Haematologica 2009

Table 2A. Recommended antifungal prophylaxis in patients with neutropenia (<500 cells/ μ L for more than 7 days).

Drug	Dosage	Level of evidence
Posaconazole oral suspension	200 mg tid po	A I ¹
Amphotericin B, liposomal	12.5 mg biw inhalation	B II ²
Amphotericin B, liposomal	50 mg q 48h iv	C II
Itraconazole oral solution	2.5-7.5 mg/kg/d	C I
Fluconazole	400 mg qd po	C I
Itraconazole capsules, any formulation	Any dose	C I
Caspofungin	50 mg qd iv	C I
Amphotericin B, deoxycholate	Any dose iv	E I
Amphotericin B, deoxycholate	20 mg qd inhalation	E I

Table 2B. Recommended antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell recipients.

Drug	Dosage	Level of evidence
Fluconazole	400 mg qd po	AI*
Posaconazole oral suspension	200 mg tid po	AI [§]
Itraconazole oral solution	400 mg qd po	C I
Micafungin	50 mg qd iv	C I [‡]

Guidelines for the prevention of invasive mould diseases caused by filamentous fungi by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)

TABLE 8. Summary of the recommendations on primary antifungal prophylaxis in haematological patients

	Blood disease patient	Yeasts	Filamentous fungi	Duration of prophylaxis
AML/MDS	Induction treatment	Yes	Yes	RAN > 1000/ μ L
	Consolidation/intensification treatment	Yes	? ^a	RAN > 1000/ μ L
ALL	With prolonged steroid treatment ^b	Yes	? ^a	PDN < 0.5 mg/kg/day
	Without prolonged steroid treatment ^b	No ^a	No ^a	RAN > 1000/ μ L
Autologous transplant patient	With mucositis grade ≥ 2 (WHO)	Yes	No ^a	Day + 30
	Without mucositis grade ≥ 2 (WHO)	No ^a	No ^a	Day + 30
Allogeneic transplant patient	With active GVHD	Yes	Yes	Control of GVHD
	Steroid treatment	Yes	Yes	PDN \leq 0.5 mg/kg/day
	Without active GVHD or steroid treatment	Yes	? ^a	Day + 75

ALL, acute lymphoblastic leukaemia; AML, acute myeloblastic leukaemia; GVHD, graft-versus-host disease; MDS, myelodysplastic syndrome; PDN, prednisone; RAN, neutrophils in blood; ?, insufficient data.

^aUnless RAN < 100/ μ L for >2–3 weeks or there is another added invasive fungal infection risk factor.

^b>1 mg/kg/day for >1 week (if RAN < 1000/ μ L) or >2 mg/kg/day for >2 weeks (independent of RAN).

ECIL3 – 2009

- Chimiothérapie d'induction de LA
 - Fluconazole C-I
 - Itraconazole C-I
 - Posaconazole **A-I**
 - Candines manque de données
 - Polyènes IV C-I
 - FCZ+ aérosol L-AmB B-I

ECIL3 – 2009

- Phase neutropénique de l'allogreffe

- | | |
|----------------------|----------------|
| • Fluconazole | A-I |
| • Itraconazole | B-I |
| • Posaconazole | pas de données |
| • Micafungine | C-I |
| • Polyènes IV | C-I |
| • Voriconazole | A-I provisoire |
| • FCZ+ aérosol L-AmB | B-II |

ECIL3 – 2009

- Allogreffe: GvH

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| • Fluconazole | C-I |
| • Itraconazole | B-I |
| • Posaconazole | A-I |
| • Candines | manque de données |
| • Polyènes IV | C-I |
| • Voriconazole | A-I provisoire |
| • FCZ+ aérosol L-AmB | manque de données |

LA MAUVAISE FOI POUR LES NULS



À mettre entre toutes les mains!