

**Профилактика  
ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ  
у пациентов  
группы высокого риска**

**Поп В.П.**

**Главный военный клинический госпиталь**

**им. Н.Н. Бурденко**

**Москва, 2020**

## Дисклеймер

- Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).
- MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.
- В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.
- Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.
- Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу

## Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

- Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: ....
- Данная презентация поддерживается компанией MSD.

# Эпидемиология инвазивных грибковых инфекций (ИГИ)

## Глобально

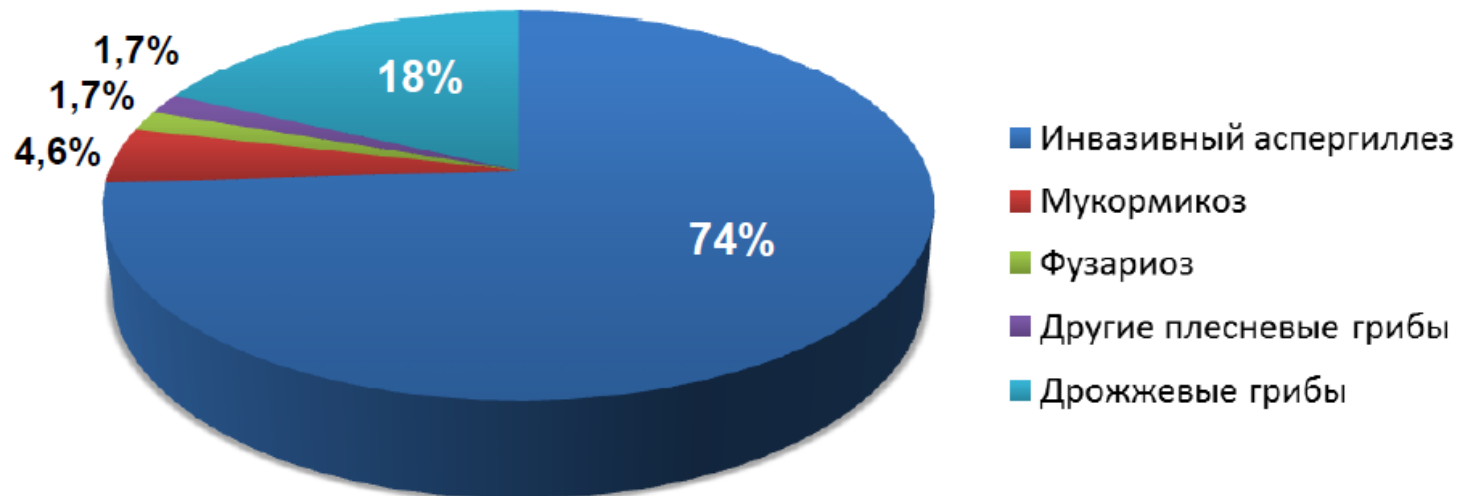
- 150 млн – болеют тяжелыми микозами
- 1,5 млн – ежегодная летальность
- 700 000 в год – инвазивный кандидоз
- 500 000 в год – пневмоцистная пневмония
- 250 000 в год – инвазивный аспергиллез
- 3 000 000 – хронический аспергиллез легких

## В России

- 11840 в год (8,29 на 100 тыс.) – инвазивный кандидоз
- 1414 в год (0,99 на 100 тыс.) – пневмоцистная пневмония
- 3238 в год (2,3 на 100 тыс.) – инвазивный аспергиллез
- 52311 (36 на 100 тыс.) – хронический аспергиллез легких

## Инвазивный аспергиллез занимал ведущую роль среди ИГИ у онкогематологических пациентов в России

Российское мультицентровое исследование (RIFI) с участием 19 центров, проведенное в 2012 – 2014 гг. В исследование было включено 808 пациентов, из них 502 пациента с острым лейкозом (327 пациентво с ОМЛ, 175 с ОЛЛ) и 306 пациентов после ТГСК (168 пациентов после ауто-ТГСК, 138 пациентов после алло-ТГСК).



ИГИ были диагностированы у 107 пациентов (12,8%). В 82% случаях (n=88) преобладали плесневые грибы.

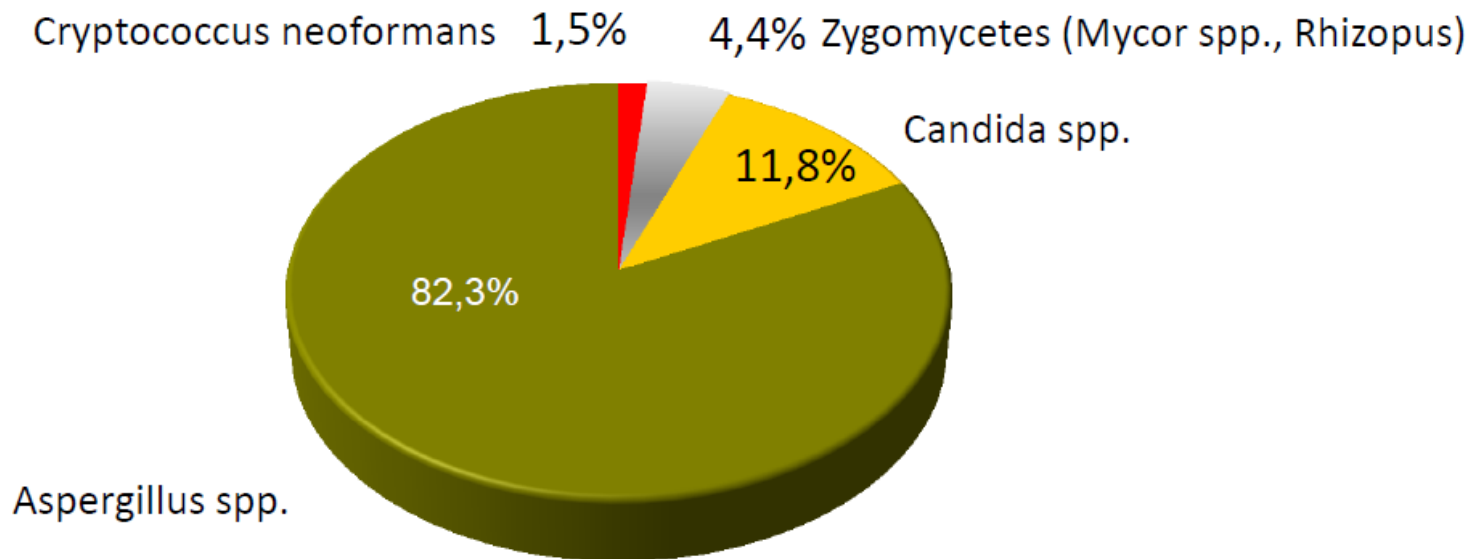
ИГИ наиболее часто встречались у пациентов ОМЛ и после алло-ТГСК. В большинстве случаев были выявлены плесневые грибы и, в частности, инвазивный аспергиллез.

ИГИ часто диагностировались не только в период индукции ремиссии, но и в период консолидации.

# Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) были серьезной проблемой для онкогематологических пациентов России

## Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

365 пациентов после ауто- (n=119) и алло-ТГСК (n=237) по данным исследования клиники Института детской гематологии и трансплантологии им Р.М. Горбачевой с 2000 по 2010гг. Частота развития ИГИ составила 19,1%. У реципиентов алло-ТГСК - 23,2% и ауто-ТГСК - 10,9%.



Попова М.О. и др. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Терапевтический архив. 2012; 7: 50-57.

# Основные группы риска ИГИ

- Особенности течения заболевания и лечения: химиорезистентность, иммуносупрессивность химиотерапии, стероиды, нейтропения, лимфоцитопения, РТПХ
- Состояние врожденной иммунной системы: полиморфизмы Toll-like рецепторов, плазминогена, маннозо-связывающего лектина
- Коморбидность: диабет, почечная недостаточность, перегрузка железом, предшествующие респираторные заболевания, метаболический ацидоз
- Младенческий и пожилой возраст
- Внешняя среда: климат, местонахождение, работа в саду и с растениями, курение табака, домашние животные

# Специфические риски ИГИ

- Центральный венозный катетер
- Использование антибактериальных средств широкого спектра действия
- Длительное пребывание в отделении интенсивной терапии (ОИТ)
- Полное парентеральное питание
- Колонизация слизистой оболочки *Candida spp.*
- Почечная недостаточность



### ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS BASED ON OVERALL INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER

Overall Infection Risk in Patients with Cancer <sup>a</sup>	Disease/Therapy Examples	Fever & Neutropenia Risk (See <a href="#">FEV-2</a> )	Antimicrobial Prophylaxis <sup>d</sup>
Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard chemotherapy regimens for most solid tumors</li> <li>• Anticipated neutropenia less than 7 d</li> </ul>	Incidence low	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterial - None</li> <li>• Fungal - None</li> <li>• Viral - None unless prior HSV episode</li> </ul>
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autologous HCT</li> <li>• Lymphoma<sup>c</sup></li> <li>• Multiple myeloma<sup>c</sup></li> <li>• CLL<sup>c</sup></li> <li>• Purine analog therapy (ie, fludarabine, clofarabine, nelarabine, cladribine)</li> <li>• Anticipated neutropenia 7–10 d</li> </ul>	Incidence usually high, significant variability may exist	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia<sup>e</sup></li> <li>• <b>Fungal</b> - Consider prophylaxis during neutropenia and for anticipated mucositis (See <a href="#">INF-2</a>); consider PCP prophylaxis (See <a href="#">INF-6</a>)</li> <li>• Viral - During neutropenia and longer depending on risk (See <a href="#">INF-3</a>, <a href="#">INF-4</a>, <a href="#">INF-5</a>)</li> </ul>
High <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allogeneic HCT including cord blood</li> <li>• Acute leukemia               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Induction</li> <li>▶ Consolidation/maintenance</li> </ul> </li> <li>• Alemtuzumab therapy</li> <li>• GVHD treated with high-dose steroids (&gt;20 mg daily)</li> <li>• Anticipated neutropenia greater than 10 d</li> </ul>	Incidence usually high, significant variability may exist	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia<sup>e</sup></li> <li>• <b>Fungal</b> - Consider prophylaxis during neutropenia (See <a href="#">INF-2</a>); consider PCP prophylaxis (See <a href="#">INF-6</a>)</li> <li>• Viral - During neutropenia and longer depending on risk (See <a href="#">INF-3</a>, <a href="#">INF-4</a>, <a href="#">INF-5</a>)</li> </ul>

KEY: CLL = chronic lymphocytic leukemia, GVHD = graft-versus-host disease, HCT = hematopoietic cell transplant, HSV = herpes simplex virus, PCP = *Pneumocystis pneumonia*

<sup>a</sup> Categories of risk are based on several factors, including underlying malignancy, whether disease is in remission, duration of neutropenia, prior exposure to chemotherapy, and intensity of immunosuppressive therapy. For infection concerns and recommended prophylaxis for immune-targeted agents, see [INF-A](#).

<sup>b</sup> In high-risk patients, additional prophylaxis may be necessary; for example, consider penicillin and trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) for allogeneic HCT recipients with chronic GVHD.

<sup>c</sup> This is a heterogeneous disease. Therefore, treatment modalities and the type of malignancy affect risk level.

<sup>d</sup> *Pneumocystis* prophylaxis (See [INF-6](#)). For dosing, spectrum, and specific comments/cautions, see [Antibacterial Agents \(FEV-A\)](#), [Antifungal Agents \(FEV-B\)](#), and [Antiviral Agents \(FEV-C\)](#) as indicated.

<sup>e</sup> For patients who are intolerant to fluoroquinolone, consider TMP/SMX or an oral third-generation cephalosporin (category 2B). The emergence of multi-drug resistant organisms (MDROs), disruption of the microbiome, and antibiotic toxicities must be taken into consideration when choosing an antimicrobial prophylactic agent.

# Стратификация риска у гематологических пациентов (ОМЛ)

Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
<p>Индукция ремиссии + факторы риска инвазивных микозов: нейтропения, низкая вероятность ПО (плохая цитогенетика, вторичный ОМЛ), возраст &gt;65 лет, значительные нарушения легких, высокий индекс смертности, связанной с трансплантацией;</p> <p>ОМЛ с первичным ИА, salvage-терапия Р/Р ОМЛ</p>	<p>ОМЛ, не соответствующий критериям высокого или низкого риска</p>	<p>Возраст &lt; 45 лет; химиотерапия при 1-й индукции ремиссии или консолидации без факторов риска инвазивных микозов;</p> <p>ОПЛ при терапии АТРА/АТО</p>

# Стратификация риска у гематологических пациентов (аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток)

Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
Трансплантация от доноров, не являющихся полностью совместимыми сиблингами, пациентам с активным заболеванием системы крови, РТПХ с высокими дозами стероидов и наличием в анамнезе инвазивного микоза	Трансплантация от полностью совместимого сиблинга, пациента в полной ремиссии, без РТПХ и наличия в анамнезе инвазивного микоза	

# Стратификация риска у гематологических пациентов (МДС)

Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
МДС/трансф. МДС при назначении AZA в качестве терапии спасения после интенсивных режимов	МДС с IPSS > 1,5 и терапией AZA 75 мг/м <sup>2</sup> в течение 7 дней  МДС в течение первых 2-3 циклов AZA/Децитабин	

# Стратификация риска у гематологических пациентов (ОЛЛ)

Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
Возраст >55 лет, высокие дозы дексаметазона, P/P ОЛЛ	Возраст 30-54 лет, стандартная индукция, интенсивная консолидация, ИТК+ редуцированная ХТ (Ph+ ОЛЛ)	Молодые взрослые (30 лет), поддерживающая терапия (в полной ремиссии), ИТК+стероиды (Ph+ ОЛЛ)

# Стратификация риска у гематологических пациентов (аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток)

Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
	Инвазивный микоз в анамнезе; >3 линий терапии (опухолевая масса); Пролонгированная нейтропения 4 ст. более 14 дней; Терапия кортикостероидами; Колонизация <i>Candida</i> spp; Предшествующая терапия флударабином	

# Стратификация риска у гематологических пациентов (ХМПЗ)

Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
		ХМЛ, ЭТ, ИП, идиопатический тромбоцитоз

# Стратификация риска у гематологических пациентов (остальные)

Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
	<p>ХЛЛ после множества линий ХТ</p> <p>ММ после 3 и более линий ХТ или после ауто-ТГСК</p> <p>ДБККЛ – Р/Р</p> <p>ЛХ при лечении ВЕАСОРР esc</p>	<p>НХЛ, ХЛЛ, ММ, ЛХ в процессе стандартной 1-й линии ХТ</p>



# Генетическая предрасположенность к ИГИ

- Первичные иммунодефициты
- Дефицит CARD9–белка, который опосредует сигналы от рецепторов распознавания образов для активации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, регулирующих воспаление и апоптоз клеток – риск изолированного кандидоза ЦНС
- Полиморфизмы генов (SNPs), регулирующих врожденную и приобретенную иммунность (риск кандидоза и аспергиллеза повышают полиморфизмы IL-10, STAT1, TLR1, 2, 4, MBL2, CXCL-10, PTX3, S100B, Dectin-1 и др.)
- Определение вклада генетических особенностей организма пациента (напр., с помощью секвенирования следующего поколения) к восприимчивости к ИГИ будет способствовать персонализации противогрибковой профилактики

# Профилактика инфекций – важная часть сопроводительной терапии

- Профилактика – это система мероприятий, имеющая своей целью остановку распространения патогенных микроорганизмов и предупреждение возникновения инфекционных осложнений
- Основные направления:
  - Упреждающее назначение медикаментов
    - Профилактика инфекций (антибиотики, **антимикотики**, противовирусные средства, а также вакцинации)
    - Коррекция нейтропении (G-CSF)
  - Гигиена
  - Изоляция
  - Использование индивидуальных мер защиты, например, маски и перчаток при уходе за больным
  - **Реиммунизация**

### PREVENTION OF FUNGAL INFECTIONS

Overall Infection Risk in Patients with Cancer <sup>a</sup>	Disease/Therapy Examples	Antifungal Prophylaxis <sup>f,i</sup> <a href="#">See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6)</a>	Duration	
Intermediate to High	ALL	Consider: • Fluconazole <sup>j</sup> or micafungin <sup>k</sup> • Amphotericin B products <sup>l</sup> (category 2B)	Typically until resolution of neutropenia	
	MDS (neutropenic)	Consider: • <u>Posaconazole<sup>j</sup></u> (category 1) • Voriconazole, <sup>j</sup> fluconazole, <sup>j</sup> micafungin, <sup>k</sup> or amphotericin B products <sup>l</sup> (all category 2B)		
	AML (neutropenic)			
	<u>Autologous HCT with mucositis<sup>g</sup></u>	Consider: • Fluconazole <sup>j</sup> or micafungin <sup>k</sup> (both category 1)	Continue during neutropenia <sup>m</sup>	
	Autologous HCT without mucositis	Consider no prophylaxis (category 2B)		N/A
	Allogeneic HCT (neutropenic)	Consider: • <u>Fluconazole<sup>j</sup> or micafungin<sup>k</sup></u> (both category 1) • <u>Voriconazole,<sup>j</sup> posaconazole,<sup>j</sup> or amphotericin B products<sup>l</sup></u> (all category 2B)		
	Significant GVHD <sup>h</sup>	Consider: • <u>Posaconazole<sup>j</sup></u> (category 1) • <u>Voriconazole,<sup>j</sup> echinocandin, or amphotericin B products<sup>l</sup></u> (all category 2B)		Until resolution of significant GVHD

KEY: ALL = acute lymphoblastic leukemia, AML = acute myeloid leukemia, MDS = myelodysplastic syndromes, GVHD = graft-versus-host disease, HCT = hematopoietic cell transplant

<sup>a</sup> Categories of risk are based on several factors, including underlying malignancy, whether disease is in remission, duration of neutropenia, prior exposure to chemotherapy, and intensity of immunosuppressive therapy. For infection concerns and recommended prophylaxis for immune-targeted agents, see [INF-A](#).

<sup>f</sup> [See Antifungal Agents \(FEV-B\)](#) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions.

<sup>g</sup> Mucositis is a risk factor for candidemia in patients with hematologic malignancies and HCT recipients not receiving antifungal prophylaxis.

<sup>h</sup> Consider antifungal prophylaxis in all patients with GVHD receiving immunosuppressive therapy.

<sup>i</sup> There is substantial variability in practice among NCCN Member Institutions. Physicians need to take into account local susceptibility patterns.

<sup>j</sup> Itraconazole, voriconazole, and posaconazole are more potent inhibitors of hepatic cytochrome P450 3A4 isoenzymes than fluconazole and may significantly decrease the clearance of several agents used to treat cancer (eg, vincristine). In select circumstances when standard therapy is contraindicated, such as drug interactions in patients with leukemia or the risk of QTc prolongation, some centers consider using echinocandins, amphotericin B at prophylactic doses, or isavuconazole, although studies have not directly tested these.

<sup>k</sup> All three agents in the echinocandin class (micafungin, caspofungin, and anidulafungin) are considered by many to be interchangeable.

<sup>l</sup> A lipid formulation of amphotericin is generally preferred based on less toxicity.

<sup>m</sup> Some studies/centers continue prophylaxis for up to day 75.

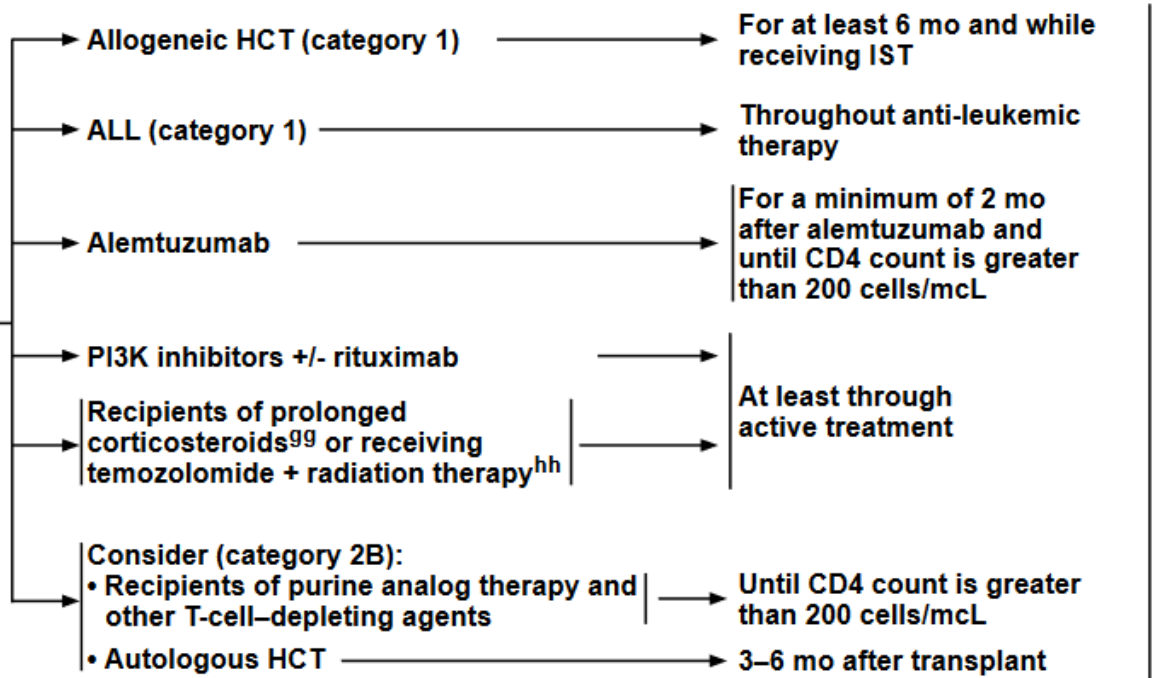
### INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER<sup>a</sup>

### DISEASE/THERAPY EXAMPLES

### DURATION OF PROPHYLAXIS

### ANTIPNEUMOCYSTIS PROPHYLAXIS<sup>ff</sup>

High risk for *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*)



TMP/SMX (preferred) (category 1)<sup>ii</sup>  
or  
Atovaquone, dapsone, or pentamidine (aerosolized or IV) if TMP/SMX intolerant<sup>jj</sup>

<sup>a</sup> Categories of risk are based on several factors, including underlying malignancy, whether disease is in remission, duration of neutropenia, prior exposure to chemotherapy, and intensity of immunosuppressive therapy. For infection concerns and recommended prophylaxis for immune-targeted agents, see [INF-A](#).  
<sup>ff</sup> See [Antibacterial Agents \(FEV-A\)](#) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions.  
<sup>99</sup> Risk of pneumocystis pneumonia (PCP) is related to the daily dose and duration of corticosteroid therapy. Prophylaxis against PCP can be considered in patients receiving the prednisone equivalent of 20 mg or more daily for 4 or more weeks.  
<sup>hh</sup> PCP prophylaxis should be used when temozolomide is administered concomitantly with radiation therapy and should be continued until recovery from lymphocytopenia.  
<sup>ii</sup> TMP/SMX has additional benefit of activity against other pathogens including nocardia, toxoplasma, and listeria.  
<sup>jj</sup> The list of agents is alphabetical and does not reflect preference. Consider TMP/SMX desensitization or atovaquone, dapsone, or pentamidine (aerosolized or IV) when PCP prophylaxis is required in patients who are TMP/SMX intolerant. For patients receiving dapsone, assessing G6PD levels prior to initiating therapy is recommended.

### EMERGING IMMUNE-TARGETED TREATMENTS<sup>a</sup>

**Table 1. Targeted Therapies**

Mechanism of Action	Agent	Major FDA-Approved Uses	Infection Concerns	Recommendations and Comments
Ubiquitin-proteasome pathway inhibitor <sup>1</sup>	Bortezomib	Multiple myeloma (MM), Lymphoma	Pneumonia, Influenza, Herpes zoster (VZV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consider acyclovir (ACV) prophylaxis.</li> <li>Screen for previous VZV infection and vaccinate if seronegative.</li> <li>Consider recombinant, adjuvanted zoster vaccine.</li> </ul>
	Carfilzomib	MM		
	Ixazomib			
Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor <sup>2</sup>	Acalabrutinib	Lymphoma	<u>Fungal infection, PJP, PML</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consider PJP and VZV prophylaxis.</li> <li>Triazoles and fluoroquinolones increase drug levels.</li> <li>Monitor for <u>fungal infection</u>.</li> </ul>
	Ibrutinib	CLL, Lymphoma, GVHD		
BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors <sup>2</sup>	Bosutinib	CML	<u>Fungal infection</u> , neutropenia, CMV, VZV, HBV	<ul style="list-style-type: none"> <li>No clear benefit from anti-infective prophylaxis.</li> <li>Screen and treat for chronic HBV.</li> <li>Recommend QTc monitoring if on concomitant triazole or fluoroquinolone.</li> </ul>
	Dasatinib	CML, ALL		
	Imatinib			
	Nilotinib			
	Ponatinib			
Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitors	Copanlisib	Lymphoma	<u>Fungal infection, PJP, CMV, PML</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consider PJP prophylaxis.</li> <li>Consider monitoring for CMV reactivation.</li> <li>Monitor for drug-induced pneumonitis, colitis, rash, and hepatitis.</li> </ul>
	Idelalisib <sup>2</sup>	CLL, Lymphoma		
mTOR inhibitors <sup>2</sup>	Everolimus	Breast, Renal, Neuroendocrine	VZV, HBV, HCV, PJP, PML, Tuberculosis (TB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Screen and treat HBV and latent TB.</li> <li>Drug-related pneumonitis.</li> <li>Triazoles increase drug levels.</li> <li>Consider PCP prophylaxis.</li> <li>May slow wound healing.</li> </ul>
	Sirolimus	GVHD prophylaxis (off-label)		
	Temsirolimus	Renal		
Janus kinase (JAK) inhibitor <sup>2</sup>	Ruxolitinib	Polycythemia vera, Myelofibrosis	HBV, PJP, VZV, CMV, EBV, TB, PML, Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACV prophylaxis.</li> <li>Screen and treat HBV and latent TB.</li> <li>Consider PJP prophylaxis depending on additional risk factors.</li> <li>Triazoles increase levels of ruxolitinib.</li> </ul>
Isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) inhibitor	Enasidenib	AML	No clear increased risk of infection, beyond risk with AML	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitor for differentiation syndrome (can include fever, hypoxia, lung infiltrates, hypotension, and multi-organ dysfunction).</li> <li>With ivosidenib use fluoroquinolones and triazoles with caution. QTc prolongation can occur with the combination. Posaconazole may raise ivosidenib levels.</li> </ul>
	Ivosidenib			
BRAF kinase inhibitors <sup>2</sup>	Dabrafenib	Melanoma, Lung, Thyroid	No clear increased infection risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>May develop drug fever and skin rash.</li> <li>Triazoles increase drug levels.</li> </ul>
	Vemurafenib	Melanoma		
MEK kinase inhibitors <sup>2</sup>	Cobimetinib	Melanoma	No clear increased infection risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>May develop drug fever and skin rash.</li> <li>Triazoles increase drug levels.</li> </ul>
	Trametinib	Melanoma, Lung, Thyroid		



**EMERGING IMMUNE-TARGETED TREATMENTS<sup>a</sup>**

**Table 2. Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins**

Mechanism of Action	Agent	Major FDA-Approved Uses	Infections Concerns	Recommendations and Comments
CD19 target <sup>3</sup>	Blinatumomab	ALL	CMV, PCP, PML, <u>Fungal infection</u> , Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider PJP and ACV prophylaxis.</li> <li>• Screen for and treat HBV.</li> <li>• Monitor for cytokine release syndrome.</li> </ul>
CD20 target <sup>3</sup>	Ofatumumab	CLL	HBV, HCV, VZV, PML, Neutropenia, Low IgG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACV prophylaxis.</li> <li>• Screen for and treat latent HBV .</li> <li>• Consider PJP prophylaxis if concomitant therapy that increases risk of PJP (eg, prednisone &gt;20 mg daily x 4 weeks).</li> </ul>
	Rituximab	CLL, Lymphoma		
CD30 target <sup>4</sup>	Brentuximab	Lymphoma	HBV, PML, CMV, Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider monitoring for CMV reactivation.</li> <li>• Screen and treat HBV.</li> </ul>
CD38 target <sup>4</sup>	Daratumumab	MM	VZV, <u>PJP</u> , Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACV prophylaxis.</li> <li>• Consider PJP prophylaxis.</li> </ul>
CD52 target <sup>3</sup>	Alemtuzumab	CLL	HSV, VZV, CMV, Listeria, BK, PML, <u>Fungal infection</u> , TB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PJP prophylaxis if CD4 &lt;200.</li> <li>• ACV prophylaxis.</li> <li>• Consider monitoring for CMV reactivation.</li> <li>• Screen for and treat HBV and latent TB.</li> </ul>
Complement C5 inhibitor	Eculizumab <sup>5</sup>	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Atypical hemolytic uremic syndrome	Neisseria meningitidis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccinate against meningococcus serogroup A, C, W, and Y. Consider serogroup B depending on the context.</li> <li>• Vaccinate 2 weeks prior to use of drug if possible. Prophylaxis with PCN or ciprofloxacin at 4 weeks after completion of vaccination.</li> <li>• Screen for gonorrhea in high-risk patients.</li> </ul>
	Ravulizumab	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria		
Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor <sup>6</sup>	Bevacizumab	Cervical, Colon, Brain, Lung, Ovarian, Renal	Neutropenia, Increased risk of bowel perforation or poor wound healing	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No clear benefit from anti-infective prophylaxis.</li> </ul>
	Aflibercept	Colon		
VEGF receptor inhibitor <sup>6</sup>	Ramucirumab	Colorectal, Gastric, Lung, Liver		
Epidermal growth factor receptor (EGFR/HER1) inhibitor <sup>6</sup>	Cetuximab	Colon, Head/Neck	Neutropenia, Severe rash	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avoid sunlight, and use sunscreen. May need antibiotic therapy.</li> <li>• Dermatology consultation for severe rash.</li> </ul>
	Panitumumab	Colon		

EMERGING IMMUNE-TARGETED TREATMENTS<sup>a</sup>

Table 3. Checkpoint Inhibitors (Monoclonal Antibodies)<sup>1</sup>

Mechanism of Action	Agent	Major FDA-Approved Uses	Infections Concerns	Recommendations and Comments
Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) inhibitor	Ipilimumab	Colon, Renal, Melanoma	No clear increased infection risk from drug, but the drug leads to immune up-regulation, which can necessitate steroids.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immune-related toxicity: colitis, hepatitis, pneumonitis, rash. <a href="#">See NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.</a></li> <li>• Steroid use may lead to reactivation of latent infection, so screening and treatment for HBV and latent TB is recommended.</li> <li>• <u>PJP prophylaxis</u> if high-dose steroid use (≥20 mg per day of prednisone x4 weeks)</li> <li>• Some are concerned about giving vaccines (particularly influenza vaccines) with checkpoint inhibitors given concerns for increased adverse effects or decreased efficacy of immune therapy. This is controversial, and further study is needed.</li> </ul>
Programmed death-1 (PD-1) inhibitor	Nivolumab	Colon, Head/Neck, Liver, Lung, Renal, Bladder, Melanoma, Lymphoma		
PD-1 inhibitor	Pembrolizumab	Cervical, Gastric, Head/Neck, Lung, Bladder, Lymphoma, Melanoma		
PD ligand-1 (PD-L1) inhibitor	Atezolizumab	Lung, Bladder		
	Durvalumab			

Table 4. Chimeric Antigen Receptor-Engineered T-Cell (CAR T-Cell Therapy)

Mechanism of Action	Agent	Major FDA-Approved Uses	Infections Concerns	Recommendations and Comments
CD19 directed	Axicabtagene ciloleucel	Lymphoma (Large B-cell lymphoma)	<p>Within 30 days:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia</li> <li>• Fungal infection</li> <li>• PJP</li> </ul> <p>Beyond 30 days:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B-cell aplasia</li> <li>• Low IgG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitor for cytokine release syndrome, which may appear like sepsis. <a href="#">See NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.</a></li> <li>• ACV prophylaxis.</li> <li>• Screen for and treat HBV</li> <li>• PJP prophylaxis in B-cell ALL</li> <li>• PJP prophylaxis in lymphoma will be dependent on risk factors for PJP.</li> <li>• Consider levofloxacin and fluconazole prophylaxis. Consider mold prophylaxis if long duration of high-dose steroids, depending on the clinical context.</li> </ul>
	Tisagenlecleucel	ALL (B-cell)		

# НОКСАФИЛ имеет широкий спектр активности от Aspergillus до Zygomycetes

Спектр действия современных противогрибковых препаратов<sup>1-3</sup>

	Амфотерицин В	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Позаконазол	Эхинокандины
C. albicans	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
C. parapsilosis	Green	Green	Green	Green	Green	Green
C. lusitaniae	Green	Green	Green	Green	Green	Green
C. tropicalis	Green	Green	Green	Green	Green	Green
C. glabrata	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green
C. krusei	Green	Orange	Yellow	Yellow	Green	Green
Cryptococcus spp.	Green	Green	Green	Green	Green	Orange
A. fumigatus	Green	Orange	Green	Green	Green	Green
Aspergillus flavus	Green	Orange	Green	Green	Green	Green
Aspergillus terreus	Yellow	Orange	Green	Green	Green	Green
Aspergillus niger	Green	Orange	Green	Green	Green	Green
Zygomycetes	Green	Orange	Orange	Orange	Green	Orange
Fusarium spp.	Yellow	Orange	Yellow	Yellow	Yellow	Orange
P. boydii	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Orange
Trichosporon spp.	Yellow	Green	Green	Green	Green	Orange

>75% чувствительных штаммов

<50% чувствительных штаммов

<5% чувствительных штаммов

1. Diekema D.J. et al. J Clin Microbiol 2003; 41: 3623-6;  
 2. Nagappan V., Deresinski S. Clin Infect Dis 2007; 45: 1610-1782;  
 3. Pfaller M.A., et al. J Clin Microbiol 2008; 46: 150-6; 3.



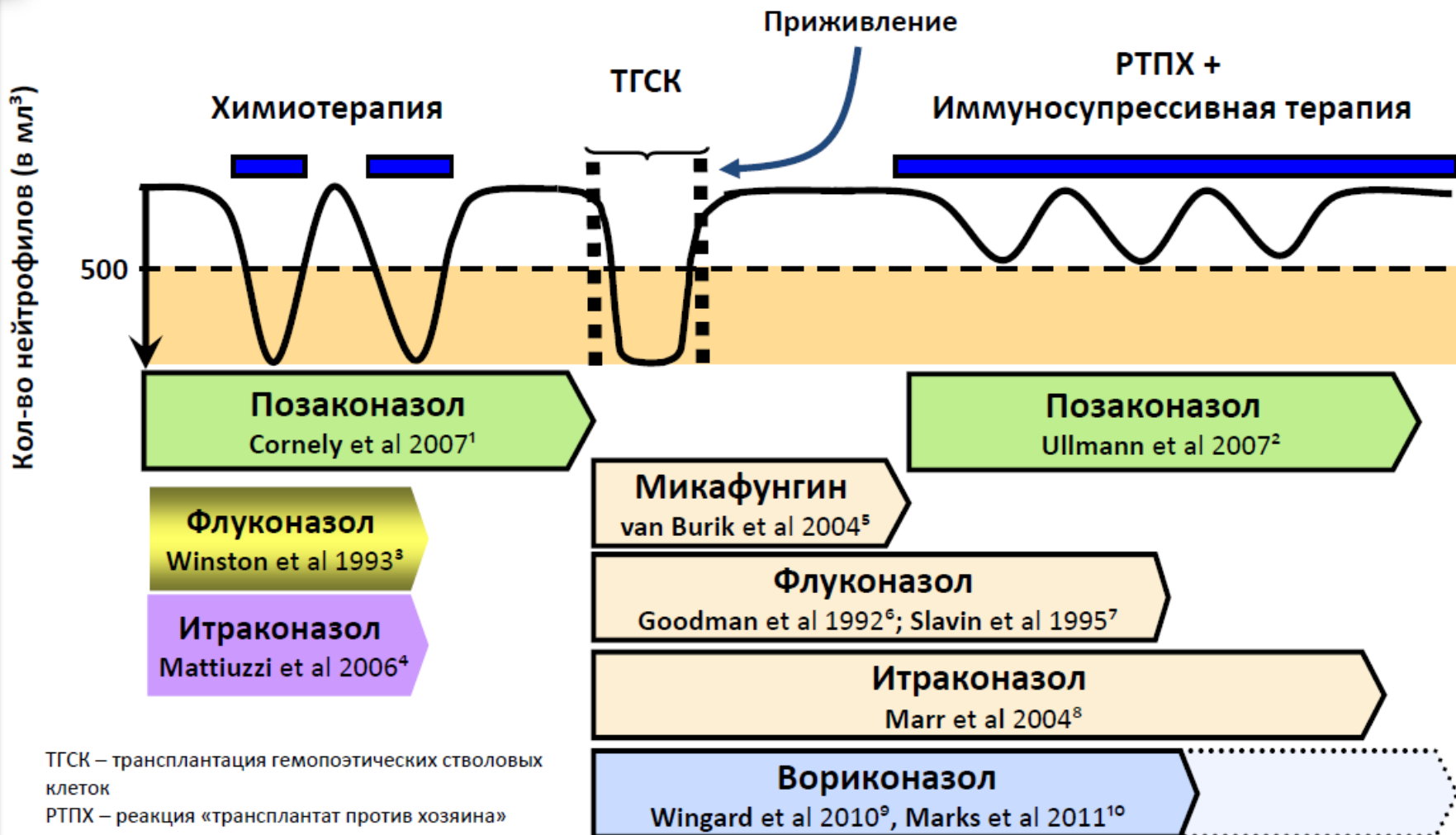
# НОКСАФИЛ имеет широкий спектр зарегистрированных показаний

Препарат	Терапия доказанных инфекций		Профилактика кандидоза	Профилактика аспергиллеза	Криптококкоз	Редкие микозы	Лечение рефрактерных микозов
	Candida spp.	Aspergillus spp.					
<b>ПОЗАКОНАЗОЛ<sup>1</sup></b>							
Дети п/с 13 лет	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Взрослые	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
<b>ВОРИКОНАЗОЛ<sup>2</sup></b>							
Дети п/с 2 лет	Да	Да	Нет*	Нет*	Нет	Да	Да
Взрослые	Да	Да	Нет*	Нет*	Нет	Да	Да
<b>ФЛУКОНАЗОЛ<sup>3</sup></b>							
Дети	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Взрослые	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Нет
<b>МИКАФУНГИН<sup>4</sup></b>							
Дети	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Взрослые	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет

\* Вориконазол показан для профилактики "прорывных" грибковых инфекций у лихорадящих больных группы высокого риска (реципиентов аллогенного костного мозга, больных с рецидивом лейкоза).

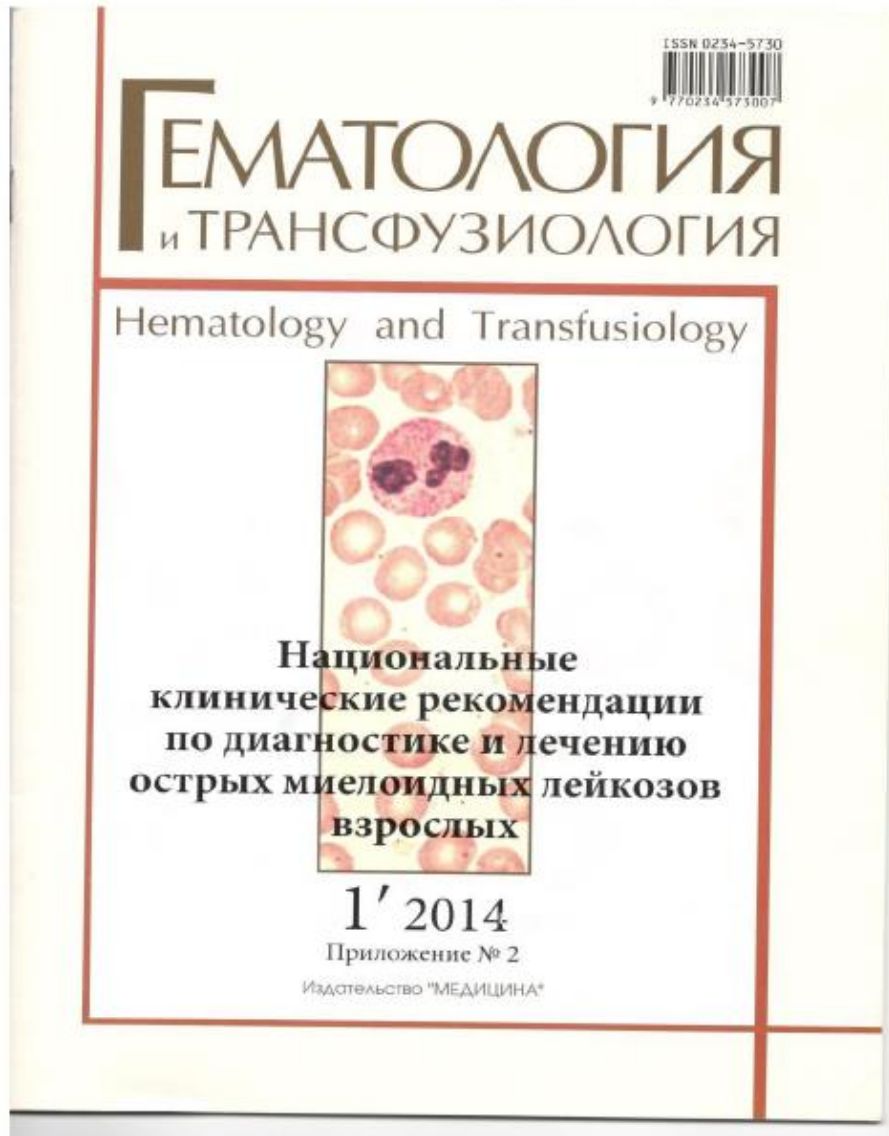
1. Ноксафил® - Инструкция по медицинскому применению
2. Вифенд® - Инструкция по медицинскому применению
3. Дифлюкан® - Инструкция по медицинскому применению
4. Микамин® - Инструкция по медицинскому применению

# Профилактика инвазивных микозов у онкогематологических пациентов: обзор клинических исследований



1. Cornely O. et al. *N Engl J Med.* 2007; Vol.356: 348-359;
2. Ullmann A.J. et al. *N Engl J Med.* 2007; Vol.356: 335-347;
3. Winston D.J. et al. *Annals of Internal Medicine.* 1993; 118: 495-503;
4. Mattiuzzi G.N. et al. *Antimicrobial agents and Chemotherapy* 2006. Vol. 50(1): 143-147.
5. van Burik JA et al. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1407-1416;
6. Goodman J.L. et al. *N Engl J Med.* 1992; 326: 845-851;
7. Slavin MA et al. *J Infect Dis.* 1995; 171: 1545-1552;
8. Marr KA et al. *Blood.* 2004; 103: 1527-1533;
9. Wingard et al. *Blood* 2010; 116: 5111-5118;
10. Marks D. et al. *British Journal of Haematology,* 2011; 155, 318-327.

**НОКСАФИЛ – единственный препарат, представленный для профилактики ИГИ у пациентов с ОМЛ в Российских Национальных клинических рекомендациях 2014 года**



***Противогрибковая профилактика***

Снижение летальности от инвазивных микозов отмечено при использовании позаконазола для первичной профилактики у больных ОМЛ. Применение других противогрибковых препаратов для профилактики не привело к снижению атрибутивной летальности от инвазивных микозов.

# НОКСАФИЛ имеет высокий уровень международных рекомендаций для профилактики ИГИ (аспергиллез, кандидоз) у пациентов с РТПХ после ТГСК

## Международные рекомендации

Против *Candida spp.*

Препарат	ECIL-5 <sup>1</sup>	NCCN <sup>2</sup>	IDSA <sup>3</sup>	ESCMID <sup>4</sup>
Позаконазол	A-I	1	A-I	A-I
Итраконазол	B-I	-	-	C-I
Флуконазол	Не рек-но	-	A-I	A-I
Вориконазол	B-I	2-B	-	B-I
Липосомальный AmB	C-II	2-B	-	-
Микафунгин	C-II	2-B	A-I	-
Каспофунгин	-	2-B	-	-

1. European Conference on Infections in Leukaemia 5 (ECIL5) Guidelines for Primary Antifungal Prophylaxis 2013

<http://www.kobe.fr/ecil/telechargements2013/ECIL5antifungalprophylaxis%2020062014Final.pdf>

2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for Prevention and of Cancer-Related Infections Version 2, 2015 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)

3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2009; 48(5): 503–535.

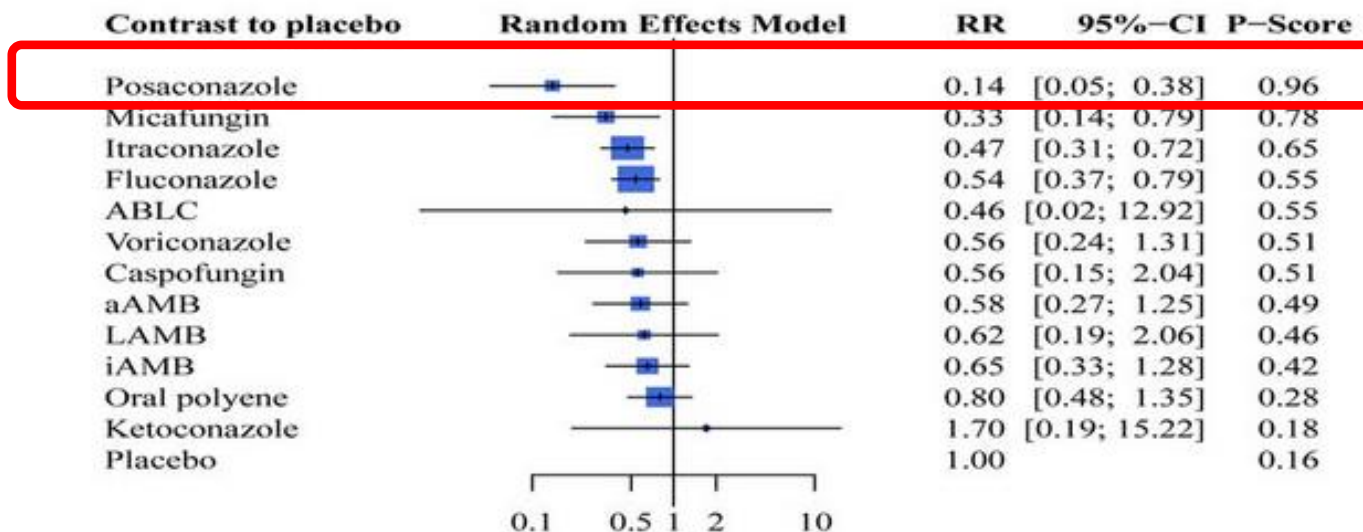
4. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clinical Microbiology and Infection*, 2012; 18 (7).

# Первичная противогрибковая профилактика у гематологических больных (метаанализ 54 РКТ, n=12 832)

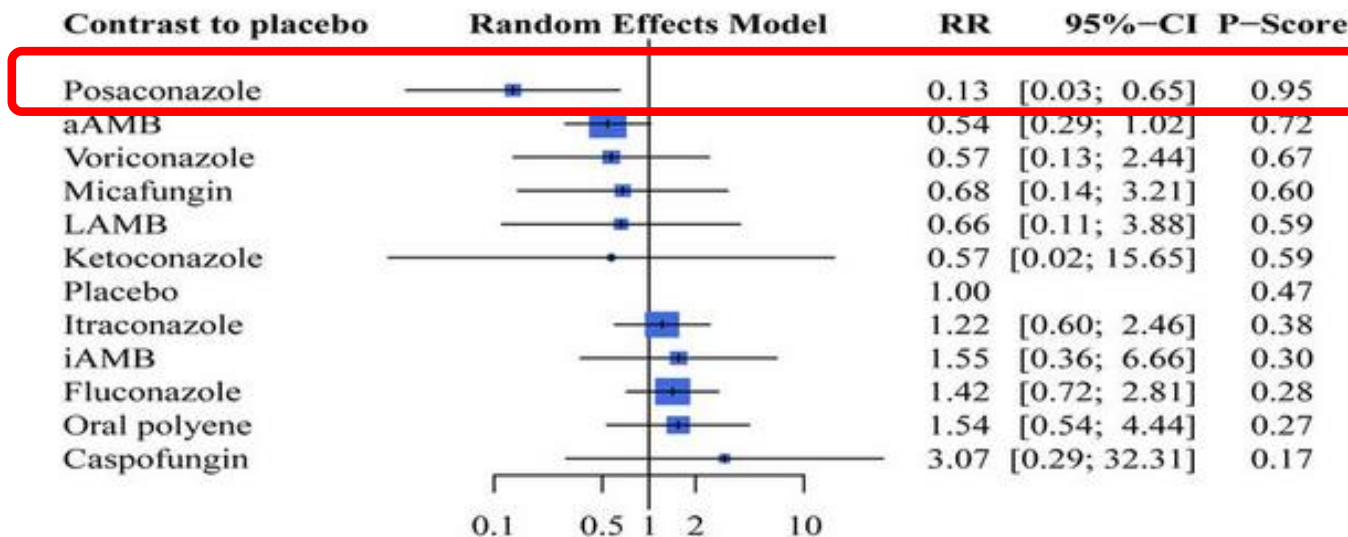
- 12 использованных препаратов (пероральные полиены, в/в амфотерицин В, аэрозольный амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В, амфотерицин В липидный комплекс, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, микафунгин, каспофунгин) и плацебо
- Профилактика позаконазолом была связана со значительным снижением частоты инвазивной подтвержденной грибковой инфекции, в целом, и инвазивного аспергиллеза, в частности



## A Proven Fungal Infection, overall



## B Proven Aspergillosis Infection



# Первичная противогрибковая профилактика у гематологических больных (метаанализ 54 РКТ, n=12 832)

- Профилактика позаконазолом не оказала значительного влияния на смертность от всех причин:
- 1) эмпирическое назначение вориконазола ассоциировано с существенным улучшением прогноза инвазивного аспергиллеза
- 2) расхождение между значительным снижением частоты инвазивных грибковых инфекций и отсутствием влияния на смертность от всех причин связано с использованием галактоманновых тестов (напр., микафунгин уменьшает чувствительность определения галактоманнана – гиподиагностика инвазивных микозов)
- 3) лекарственное взаимодействие с профилактическими антимикотиками может приводить к увеличению негрибковой смертности

# Новые подходы: трансплантация, включая алло-ТГСК, в поликлинике

- Миелоаблативная алло-ТГСК в специализированном дневном стационаре/амбулаторной клинике приводит к снижению посттрансплантационной смертности и затрат на лечение, а также к улучшению качества жизни (S. Solomon et al., 2010)
- A. Bashey et al. провели (2008-2015 гг.) миелоаблативную алло-ТГСК в амбулаторной клинике у 377 б-х, из них 311 выписались в течение 24 ч после инфузии ТГСК, а оставшиеся, в среднем, – на D+13
- Причиной для повторной госпитализации были: нейтропеническая лихорадка – 33%, мукозит – 29%, энтеропатия – 4,5%
- **Грибковые инфекции к D+100 отмечены только у 3 из 377 пациентов**
- Общее количество дней госпитализации к D+100 уменьшилось до 16 дней, а почти 20% больных ни разу не госпитализировались после ранней выписки; остальные повторно госпитализировались: до 5 дней – 40%, 6-9 дней -24%, >10 дней – 18%
- Исходы лечения (ОВ, ВБП, частота рецидивов, смертность, не связанная с рецидивом) не отличались от таковых при традиционном подходе



# Исследовательские подходы для контроля резистентных грибковых инфекций

- Успешно испытываются цитотоксические Т-лимфоциты с антигенами против *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium* и других грибковых инфекций
- Мультиспецифичные противогрибковые Т-клетки, которые могут применяться и **профилактически**
- Противогрибковые Т-клетки с химерным антигенным рецептором (ХАР)
- Мультиспецифичные ХАР Т-клетки: к рецептору CD19 и к антигену Dectin-1 для контроля аспергиллеза

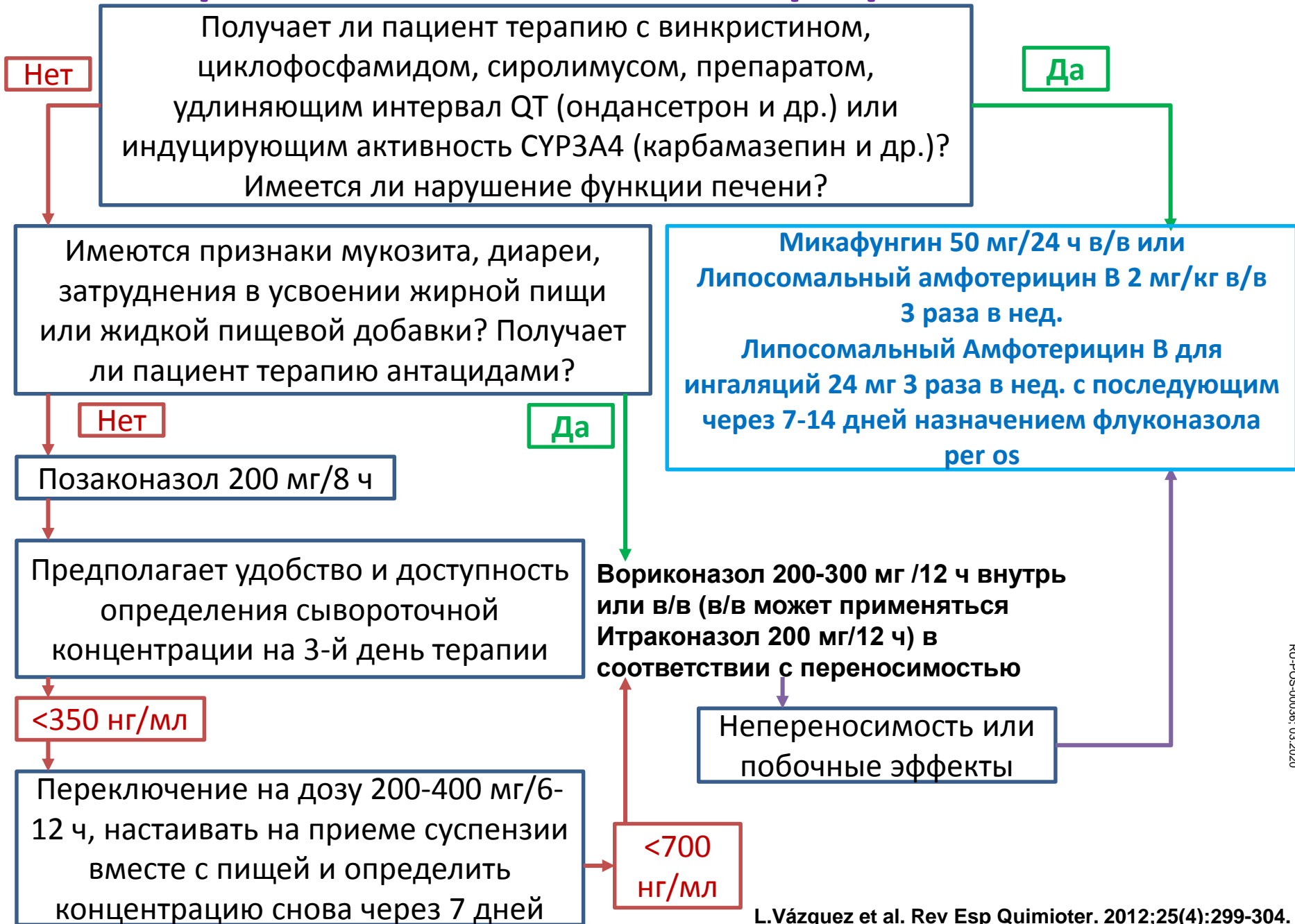
Deo SS, Gottlieb DJ. Clin. Transl. Immunol. 2015; 4(8):e40.

Kumaresan PR, et al. Cancer Immunol. Res. 2016; 4(1 Supplement): A193–A193.

# Определение оптимального времени для начала профилактики ИГИ (Китай)

- У 141 пациента после ауто- и алло-ТГСК изучены взаимосвязи между риском возникновения ИГИ и уровнями IgG, IgA, IgM, а также количеством Т-, В- и НК-клеток
- Начало профилактики после трансплантации наиболее целесообразно при IgG < 7 мг/мл или количестве НК-клеток <  $6,5 \times 10^4$ /мл
- Профилактика посредством динамического иммунонаблюдения (а не только на основе группы риска) может уменьшить частоту возникновения ИГИ и затраты на лечение

# Практические аспекты профилактики



# Заключение

- Инвазивные микозы представляют значительную угрозу для пациента с онкогематологическим заболеванием
- Биологические особенности нозологической формы, используемые методы лечения (включая современные нехимиотерапевтические средства), а также индивидуальные характеристики пациентов определяют риск подверженности инвазивному микозу
- Точная стратификация риска ИГИ может определять стоимость и эффективность противогрибковой профилактики: наиболее часто нуждаются в первичной профилактике пациенты с ОМЛ/МДС в период интенсивной химиотерапии, и пациенты, получающие алло-ТГСК
- Лекарственное взаимодействие препаратов, используемых для лечения онкогематологических заболеваний, с профилактическими антимикотиками может приводить к увеличению негрибковой смертности

**Спасибо за внимание!**