

Protokoloa

Profilaxi antifungikoa Hematologian

Donostia Ospitalea

36

PROFILAXI ANTIFUNGIKOA HEMATOLOGIAN

DONOSTIA OSPITALEA
Osakidetza
Begiristain pasealekua, z.g.
20014 Donostia-San Sebastián

José Javier Ferreiro Martínez

Hematologia eta Hemoterapia Zerbitzua
2008

Diseinua eta maketazioa:
Komunikazio Unitatea

Lege-gordailua: SS-888-2008

**PROFILAXI ANTIFUNGIKOA
HEMATOLOGIAN**

2008

AURKIBIDEA

Sarrera5

Gaur egungo profilaxi antifungikoaren protokoloa5

Profilaxi antifungikoaren arrazoiak6

Galaktomanano antígenoaren baliagarritasuna6

Profilaxian erabilitako farmakoak8

Arriskuaren estratifikazioa11

Ondorioak13

Bibliografia14

Jarduketa-proposamena16

SARRERA

Infekzio fungikoa ohikoa da tratamendu onkohematologikoan dauden gaixoetan, eta, batez ere, guraso hematopoietikoen transplante bat (GHT) jasan duten gaixoetan. Infekzio fungikoa, ordea, osotasun gisa uler daitekeen prozesu baten amaiera besterik ez da. Gaixoaren kolonizazioarekin hasten da prozesua, baina une horretan, artean ez dago klinikarik eta diagnostikoa ere zaila izan daiteke, patogenoen karga baxua baita. Karga infekziosoa handitzen doan heinean pazienteek sintomak izaten dituztenez, historikoki tratamendu antifungikoak erabili dira, zeren infekzio fungiko inbaditzaileak (IFI) hilkortasuntasa handia sortzen baitu.

Hori guztia kontuan izanik, IFIren garapena saihesteko erabili diren estrategiak hainbat izan dira: kolonizazioa saihesten duen profilaxia; aldez aurreko tratamendua, markatzaile biologikoek kolonizatutako gaixo batean infekzio sintomatikoa garatzea saihesten duena; eta gaixotasunaren tratamendua, sukarra luzaroan izateagatik suposatzen dena (tratamendu enpirikoa) edo jadanik erabat garatutako edo diagnostikatutako gaixotasunari zuzendua dagoena¹.

Jarraian, gai hauek azalduko dira:

- gure zerbitzuan infekzio fungikoari dagokionez egiten den ohiko praktika.
- profilaxi antifungikoa egiteko arrazoiak.
- IFI izateko arriskua duten pertsonetan, galaktomanano antigenoa garaiz detektatzeak duen balioa.
- farmako antifungikoekin egindako profilaxiaren inguruan dagoen esperientzia klinikoa.
- IFIren arrisku-estratifikazioaren modelo desberdinak zenbait gaixo-taldetan.
- hori guztia kontuan izanik, gure zerbitzuan arreta ematen zaien eta profilaxi antifungikoa behar duten gaixoei egiten zaien eguneroko praktikan aldaketa bat egitea beharrezkoa den eta egin daitekeen baloratuko da.

GAUR EGUNGO PROFILAXI ANTIFUNGIKOAREN PROTOKOLOA

Gaur egun gure zerbitzuan, profilaxi antifungikoa hiru kasu edo suposamendutan daukagu geruzatuta:²

1. AloGHT: isolamendua egiten dugu fluxu laminarreko ganberan (FLG), flukonazola 400 mg/zb/eguneko, eginkarietan *Candida* edo sudurreko frotisean *Aspergillus*-a astero identifikatzen ditugu eta galaktomanano antigeno serikoa astean bi aldiz.
2. AutoGHT: isolamendu errebertitu sinplea edo presio positiboan iragazitako airea duen isolamendua erabiltzen dugu, profilaxi antifungikorik gabe. Leuzemia akutu mieloidean (LAM) AutoGHTa egongo balitz edo 16 egun baino gehiagoko neutropenia egongo dela pentsatzen bada, FLG eta flukonazola erabiltzen dugu.
3. Indukzio-kimioterapia edo kimioterapia intentsiboa LAMen: FLGa flukonazolekin batera erabiltzen dugu, deskribatutako zaintza-metodoekin.

PROFILAXI ANTIFUNGIKOAREN ARRAZOIAK

Lehen, kimioterapia intentsiboarekin tratatutako gaixoak askotan hil egiten ziren prozesu infekziosoen ondorioz. Espekro zabaleko antibioterapiaren garapenari esker, infekzio bakterianoek eragindako hilkortasun-tasa gutxitzea lortu zen. Horrela, tratamendu kimioterapiakoaren intentsitatea handitu zen, baina aldi berean, infekzio fungikoen intzidentziak ere gora egin zuen, kandidiasia- eta aspergilosia-arenak batik bat. Horien intzidentzia aldatu egiten da paziente motaren arabera; baina, normalean, LAMa duten pazienteen % 10ak izan du eta AloGHT bat duten hartzaileen % 10-20ak³. Sukar-neutropenia luzaroan izaten denean, antifungikoak erabiltzea mesedegarria dela frogatu da. Antifungiko horien hasiera goiztiarraren mesedea ere frogatua dago eta baita IFlak diagnostikatzearen zailtasuna eta infekzio horien erikortasun- nahiz hilkortasun-tasa altua, tratamendua aktiboa izan arren.

Infekzio fungikoaren eredua, kimioterapiako edo kimiorradioterapiako tratamenduak –GHTrekin lotua egon nahiz ez– eragindako neutropenia-aldiarekin lotzen da batetik, gaixo hematologikoetan. Gainera, jakina da, ostalariaren aurkako injerto-gaixotasuna (OAIG) dela medio AloGHT bat jasan eta immunogutxitzaileen tratamendua hartzen duten pazienteak IFI arrisku handiagoa izaten dutela, bai *Candida*-gatik bai *Aspergillus*-engatik^{4,5}. Eragin immunogutxitzaile handia duten terapia berrien (antigorputz monoklonalak, purinen analogoak, etab.en) erabilera gehitzearekin batera, litekeena da tratamendu berri horiei lotutako IFlen intzidentziak ere gora egitea.

Horrela, alor honetan dauka batik bat profilaxi antifungikoak zentzua, ahal den neurrian horretarako prest dauden gaixo-taldeetan aplikatuz batez ere, eta IFI batek heriotza ekar dezakeen kasuetan. Hala ere, IFI garatzen duen gaixoen portzentajea txikiagoa izango da azken finean. Hori dela-eta, kolonizazioa garaiz detektatzeko metodoak garatzen saiatu gara, esaterako, galaktomanano antigenoa eta bestelakoak (beta-glukanoa edo PCRN oinarritutako metodoak), antifungikoen esposizio unibertsal bat saihestearren. Izan ere botika horiek bigarren mailako ondorioak baitituzte eta andui erresistenteen hautapena sor baitzakete, oro har, antibiotiko guztiek bezala.

GALAKTOMANANO ANTIGENOAREN BALIAGARRITASUNA

Galaktomananoa *Aspergillus*-en hormako osagai bat da, eta osagai hori ELISA teknika baten bidez (Platelia® *Aspergillus*; Bio-Rad Laborategiak, Marnes-La Coquette, Frantzia) serumean detektatzea erabili izan da eragile horrekin IFlen diagnostikoa egiteko, kontuan izanik koadroak batzuetan izaten dituen diagnostikatzeko zailtasunak. Eta frogatu da baliagarria dela baita klinika hasi aurretik eta betiko zainu erradiologikoak azaldu aurretik ere diagnostikoa egiteko.

Teknika hau hainbat aldagairen mende dago, adibidez, besteak beste, positibotasuna zehazteko ebakitze-puntu egoki bat aukeratu behar da. European, hasieran, 1,5 ng/ml-ko ebakitze-puntuak erabili ziren positibotasuna zehazteko, fabrikatzaileak adierazitakoaren arabera; beste batzuek, berriz, 1,0 ng/ml-ko⁶ ebakitze-puntua erabiltzen zuten, nahiz eta hori baino txikiagoak ere egokiak zirela iradokitzen zen, adibidez FDAk 2003an baimendutako 0,5 ng/ml-koa⁷. Hortik beherako ebakitze-puntu bat ere egokia izan liteke garaizagoko diagnostiko batean, baina, bestalde, emaitza positibo faltsu gehiago emango dizkigu.

Arazo hori argitzen saiatzeko, Maertens-ek eta beste batzuk prospekzio-azterketa bat egin zuten galaktomanano antigenoaren maila baxuen fidagarritasuna ebaluatzeko aspergilosi inbaditzailea (AI) izateko pre-test probabilitate handia zuen populazio batean⁸. 104 pazienteren 1.642 serum aztertu zituzten (astean bi lagin gutxienez), 124 tratamendu-saiotan, guztiak esperotako 14 egun edo gehiagoko neutropeniarekin. Tratamenduak leuzemia akutu mieloide (LAM), Syndrome Mielodisplasiko (SMD), kortikoide-dosi altuko indukzio-tratamendupeko Leuzemia Akutu Linfoblastiko (LAL), edo Alo-TPH mieloablatiborako ziren. Isolamendu errebertitu sinpleko erregimenean zeuden gaixoak ziren, itrakonazol kapsulekin edo, horrekiko jasanezintasuna izanez gero, flukonazolekin egindako profila-xian zeudenak. 866 serum aztertu zituzten AI sintomarik edo arrastorik gabeko pazienteengan, 507 lagin AI frogatuta/frogagarria zutenengan, eta 269 serum AI posibleko kasu edo gertakaritan. Beste bi ebakitze-puntu proposatu zituzten galaktomanano antigenoaren positibotasuna definitzeko, bata bakarra edo estatikoa, 0,8 ng/ml-koa (% 93,3ko auresate-balio positiboa), eta beste bat dinamikoa, positibotasuna onartzeko gutxienez 0,5 ng/ml-ko edo hortik gorako irakurketa eskatzen duena bi laginetan (% 98,6ko auresate-balio positiboa). Ikusi zuten, gainera, ebakitze-puntu horiek klasikoek baino gehiago hartzen diotela aurrea IFIren klinikako garapenari (5 egun haiek, eta 2 egun hauek). Emaiza horietako edozeinek justifikatzen du, haien iritziz, aspergilosiaren kontrako tratamendua egiten hastea. 1. taulan azaltzen da ebakitze-puntu bakoitzaren efikazia.

1. taula. Galaktomananoko ebakitze-puntuak eta efikazia diagnostikoa ⁸				
Galaktomananoa (ng/ml)	1,5	1,0	0,80	2 x 0,5
S (%)	82,7	93,1	96,5	96,5
E (%)	100	100	97,3	98,6
ABP (%)	100	100	93,3	98,6
ABN (%)	93,7	97,4	98,6	98,4
Efikazia (%)	95,1	98	97	98

S: sentsibilitatea. E: espezifikotasuna. ABP: auresate-balio positiboa. ABN: auresate-balio negatiboa.

AI izateko arrisku-maila desberdina zuten pazienteengan erabili da galaktomanano antigenoa zehazteko prozesua, aspergilosiaren adierazle goiztiar bezala. Arrazoizkoa da proba horrek ematen digun informazioa desberdina izango dela pentsatzea, aztertzen ari garen populazioaren AI izateko pre-test probabilitatearen arabera. Orain berriro egindako meta-analisi batek hala berretsi du. Hala, Pfeiffer et al-ek⁹ aurkitu zuten sentsibilitatea handiagoa dela GHT izan duten pazienteengan (% 82), zerbait txikiagoa neoplasia hematologikoa dituzten pazienteengan (% 70), eta txikia zela organo solido baten transplantea izandako pazienteengan (% 22). Espezifikotasuna altua izan zen talde guztietan (% 85, % 92 eta % 84 hurrenez hurren). Ikerketa horren ekarpen garrantzitsua zera izan da, alegia, auresate-balio negatiboa ez zela AI prebalentziaren mende egon, eta kasu guztietan % 90etik gorakoa izan zela.

Positibo faltsuak ere aipatu izan dira galaktomananoarentzat, Piperazilina-Tazobaktama edo Amoxizilina-Klulanikoa erabili denean, *Histoplasma* edo *Penicillium*-en infekzioetan, zain barnetiko fluidoterapia egiterakoan Plasma-Lytarekin (Baxter®) pediatriaren eremuan, janari jakin batzuekin (arroza, bifidobakteriumak). Baita ere azaldu dira galaktomananoarentzako negatibo faltsuak aspergilosiaren kontrako tratamendua erabiltzerakoan. Galaktomananoak beste likido biologikoetako laginetan duen baliagarritasuna ez dago ezarria eguneroko praktikan.

PROFILAXIAN ERABILITAKO FARMAKOAK

Paziente onko-hematologikoengan flukonazol, itrakonazol, mikafungina, borikonazol eta posakonazolekin profilaxi antifungikoaren arloan egin diren azterketarik esanguratsuenak komentatuko dira. Gainera, gai horri buruz orain berriro egindako berrikuspen baten eta meta-analisi baten aipamena egingo da. Horrekin batera, gainera, 2007ko datarekin Europan ematen ari diren gomendioak aipatuko dira, besteak beste, European Blood and Bone Marrow Transplantation Group (EBMT) eta European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) erakundeek 1st European Conference on Infection in Leukemia (ECIL-1) izenekoan, eta baita Amerikan, National Comprehensive Cancer Network-ek sustatutakoak ere.

Flukonazolekin egindako profilaxia

Hainbat lan daude GHTaren testuinguruan IFIari aurrea hartzeko flukonazola baliagarria dela frogatzen dutenak. Horien artean, 1992an, Goodman et al-ek¹⁰ frogatu zuten, 356 GHTtan egindako azterketa randomizatu,itsu bikoitz eta nazioarteko baten bidez, flukonazol 400 mg/egun emanez itsatsi arte, IFIa prebenitzen zela eta plazeboak baino heriotza gehiago prebenitzen zituela. Hainbat lan daude flukonazola plazeboarekin –dosi alda-korretan (50etik 400era mg/egun)– edota anfoterizinarekin konparatu dutenak. Esan deza-kegu flukonazol 400 ml/egun itsatsi arte dela paziente onkohematologikoetan gehien era-biltzen eta gomendatzen den profilaxi antifungikoa¹¹. Alo-GHT egindako pazienteengan ikusten da onurarik frogatuena.

Flukonazolekin neutropenian egindako profilaxiari buruzko meta-analisi batean esaten da onura hori benetakoa izan dadin, profilaxian dagoen populazioak % 15etik gorako IFI arriskua izan behar duela¹², eta, beraz, garrantzitsua izango da IFI arriskua zehaztea neu-tropenia duten pazienteengan.

Seattleko taldeak lan garrantzitsu eta klasikoa argitaratu zuen¹³ flukonazola GHT (autolo-go, alogeniko familiar eta erlazionatu gabeko) baten +75. egunera arte luzatzeak plazebo-arekiko duen onurari buruz, eta ikusi zuen Kandidiasia inbaditzailearen intzidentzia, herio-tza-tasa eta biziraupen globala handiagoa zela tratamendu luzea izandako taldean eta onura hori mantendu egiten zela flukonazola kendu eta gero ere. Gainera ikusi zuen hes-teetako OAIGren eragina txikiagoa zela flukonazolaren taldean (2. taula).

2. taula. Flukonazol luzatua vs plazeboa ¹³			
	Flukonazola	Plazeboa	p
Kandidiasia	% 2,6%	% 20	<0,001
Candidagatiko RIP	% 0,6	% 8,8	0,001
BG	2 urte	1 urte	0,0018
OAIG akutua ≥2	% 63	% 55	ee
OAIG akutua >2	% 6	% 14	0,019
OAIG kroniko zabaldua	% 21	% 28	ee

RIP: heriotza. BG: biziraupen globala.

Itrakonazolekin egindako profilaxia

Flukonazolak jarduera antiaspergilotikorik ez duenez, badu zentzua, infekzio horren maiztasuna eta heriotza-tasa ikusita, *Aspergillus*-en kontrako profilaxi motaren bat bilatzen saiatzeak. Ahotik eta bide parenteraletik hartutako forma farmazeutikoak erabili dira, eta gaur egun garbi dago ahotik disoluzio moduan hartutakoak askoz hobeak direla kapsulak baino, kapsulak hesteetan hain modu erratikoan xurgatzen direnez.

Argitaratutako lanetatik ondorio bezala ateratzen da itrakonazol-disoluzioa erabili denean, flukonazolekin konparatuta, lehenengoa efektiboagoa dela IFlari aurea hartzeko, okerrago toleratzen dela digestio-aparatuan dituen bigarren mailako ondorioengatik, eta heriotza-tasari buruzko diferentziarik ez dagoela farmako batekin edo bestearekin tratatutako pazienteengan. Arrazoizko alternatiba dela dirudi aspergilosi-arrisku handia duten pazienteengan itrakonazola erabiltzea, baina baliteke erabilera murriztagoa izatea, dituen bigarren mailako ondorioengatik¹⁴.

2004an, GHTaren testuinguruan flukonazol luzatuaren baliagarritasuna (3. taula) frogatu zuen Seattleko talde berak Alo-GHT mieloablatiboa zuten pazienteengan egindako lan bat argitaratu zuen, flukonazolekin egindako profilaxia itrakonazol-disoluzioarekin konparatuz, 180 egunetan edota kortikoterapiarik gabe hilabete egon ondoren, OAIG garatu zuten kasuan. Hobeto toleratu zuten flukonazola, gutxiagotan eten zen tratamendua, eta toxikotasun hepatico gutxiago eragin zuen. Itrakonazolak hobeto hartu zion aurea IFlari tratamenduaren denboran eta *Aspergillus*-ak eragindako kasuetan. Biziraupenean ez zen diferentziarik sumatu, edozein IFI motaren intzidentziari dagokionez.

3. taula. Flukonazola vs Itrakonazol luzatua GHTan ¹⁵			
	Flukonazola	Itrakonazola	p
Bilirrubina x >3	% 86	% 95	0,02
Etete goiztiarra	% 16	% 36	< 0,001
IFI	% 16	% 13	0,46
IFI tratamenduarekin	% 15	% 7	0,03
Hifek eragindako IFI	% 12	% 5	0,03
BG 250 egunetara	% 69	% 61	0,11

IFI: infekzio fungiko inbaditzailea. BG: biziraupen globala

Mikafunginarekin egindako profilaxia

Ekinokandinak antifungiko mota berri bat dira, *Candida* eta *Aspergillus*-en kontra aktiboak direnak. Mikafungina 2005ean testatu eta onartu zuen FDAk profilaxi antifungikoarentzat, GHTaren testuinguruan. Indikazio edo egokiespen horren oinarrian dagoen lanak mikafunginaren edo flukonazolaren eragina aztertu zuen neoplasia hematologikoa zuten eta GHT (% 54 alogenikoa) egin zieten 889 pazienterengan, modu prospektibo, randomizatu etaitsu bikoitzean (4. taula). Itsaspena egin arte administratu ziren, edo 42 egunetan, gehienez. Farmako esperimentalarekin jaitsiera ikusi zen IFlaren intzidentzian, antifungiko enpiriko gutxiago erabili zen, eta ez zen diferentziarik izan biziraupenean.

4. taula. Mikafungina vs flukonazola HGtan ¹⁶			
	Mikafungina	Flukonazola	p
Arrakasta	% 80	% 73,5	0,03
AF enpirikoa	% 15	% 21	0,024
Heriotzak	% 4,2	% 5,7	0,322
Stop goiztiarra	% 4,2	% 7,2	0,058

AF: antifungikoa

Borikonazolekin egindako profilaxia

Datu gutxi daude eragile horrek lehen mailako profilaxian duen balioa neurtzeko. Horietako batean LAM zuten eta plazeboa edo borikonazola hartzeko izendatuta zeuden 25 paziente sartu dira eta modu elektronikoan argitaratu da¹⁷, LAM izandako 25 paziente sartuz. Patologia horretan posakonazolekin lortutako emaitzak ikusita, goiz eten da gaixoen erreklutamendua, ez zelako etikoa iruditzen plazebo bidezko kontrol-adar bat edukitzea.

Posakonazolekin egindako profilaxia

Azolen taldeko farmakoa da posakonazola, *Candida*, *Aspergillus*, *Zygomizetes* eta *Fusarium*-en kontra aktiboa dena. Gaur egun ahotiko disoluzio bezala bakarrik eskura daiteke. Orain berriro bi artikulua argitaratu dira IFI hartzeko arrisku-profil desberdina duten paziente hematologikoekin nola erabil daitekeen ebaluatuz.

Lehenengoa, lan multizentrikua da (5. taula), eta modu prospektibo eta randomizatuan aztertu zuen posakonazolekin egindako ahozko profilaxi baten eragina, flukonazola (240 paziente) edo itrakonazola (58 paziente) hartu zuten kontroleko paziente-talde batekin konparatuz¹⁸. Pazienteek 7 egunetik gorako neutropenia aurreikusia izan behar zuten, eta kimioterapiako tratamenduarekin zeuden, LAM edo SMDgatik. Gehienez 4 eguneko zain barnetiko tratamendua onartzen zen, eta posakonazolaren kasuan B anfoterizina arruntarekin egin zen, 0,3-0,5 mg/kg/eguneko dosian. Neutropenia astebete baino gehiagokoa izan zen gaixoen % 97an, eta 21 egun baino gehiagokoa % 47an. Posakonazolekin IFI gutxiago antzeman zen (NNT 16), hutsegite terapeutiko gutxiago, IFIgatiko heriotzen tasa txikiagoa izan zen (NNT 14), eta gutxiagotan behar izan zen zain barnetiko ordezkua, ahozkoa ez toleratzeagatik. Tratamendua kentzera behartu zuten kontrako ondorioak gehiago izan ziren posakonazolekin (% 3 vs % 1), bereziki bihotzarekin lotutakoak. Lan horren ondorioz, ebidentzia-mailarik handienarekin gomendatu izan da posakonazola LAM/SMDko profilaxietan, indukzio bidezko tratamendu moduan¹⁹.

5. taula. Posakonazola vs Fluko/Itrakonazola LAMen ¹⁸						
	n	IFI	Hutsegitea	RIP	IFIgatiko RIP	Stop
Posakonazola	304	% 2	% 36	% 16	% 2	% 3
Fluko/Itrakonazola	298	% 8	% 46	% 22	% 5	% <1
P		<0,001	0,009	0,04	0,01	0,02
NNT		16		14		

RIP: heriotzak. Stop: tratamendu-etete goiztiarra. NNT: gertakari jakin bat prebenitzeko tratatu behar den pazienteen kopurua

Bigarren lanean (6. taula), modu prospektibo, randomizatu eta itsu bikoitzean ebaluatu da posakonazolaren edo flukonazolaren eragina arrisku handiko OAIG akutu edo kronikoa zuten eta tratamendu immunogutxitzailean zeuden nazio askotako paziente-talde batean²⁰. 16 astez luzatu zen tratamendua, guztira aurreikusitako jarraipena 24 astekoa izanik, eta 600 paziente aurkitu ziren. Posakonazolaren taldean ikusi zen jaitsi egin zela IFI, beranduago azaldu zela, aspergilosi inbaditzaile gutxiago, IFI gatiko heriotza gutxiago, eta ez zen bi tratamenduen arteko diferentziarik egon heriotzei, kontrako ondorio larriei edo tratamendua betetzeari zegokionez. Lan horren ondorioz, ebidentzia-mailarik handieneko gomendioa jaso zuen posakonazolak infekzio fungikoaren profilaxian OAIGren kontrako tratamendu immunogutxitzailea hartzen ari ziren pazienteengan¹⁹.

6. taula. Posakonazola vs Flukonazola OAIGn ²⁰									
	n	IFI	IFI a. D.	AI	RIP	IFI gatiko RIP	KGL	Stop	Tdu
Posakonazola	301	% 5,3	112 egun	% 2,3	% 25	% 3	% 13	% 34	% 46
Flukonazola	299	% 9	88 egun	% 7	% 28	% 9	% 10	% 38	% 41
P		0,07	0,048	0,006		0,046			

IFI a. D.: IFI azaldu arteko denbora. RIP: heriotzak. KGL: kontrako gertakari larria. Stop: tratamendu-etete goiztiarra. Tdu: jarritako tratamendua osatutako pazienteak.

ARRISKUAREN ESTRATIFIKAZIOA

Kimioterapia-tratamendua egiten ari diren paziente guztiek ez dute IFI izateko arrisku berdina izaten. Hala ere, estimazio hori subjektiboa da, eta horrek ez du pronostiko-eredurik ekarri, alegia balidatua dagoen, arriskua iragarri dezakeen eta, beraz, paziente-talde hautatuetan profilaxiak egiten utziko duen eredurik ekarri. Literaturan azaltzen diren proposamenak aurkeztuko dira ondoren.

Prentice et al-ek²¹ aurkezten duten lanean, linfomak dituzten pazienteak, leuzemia linfoblastikoagatiko tratamenduan dauden paziente pediatrikoak eta auto-GHT bat jasandako pazienteak arrisku txikiko taldean sartzea proposatzen da. Arrisku handiko pazientetzat hauek jotzen dira: 100/mikrol-tik beherako neutropeniak dituztenak 3 astetik gorako iraupenarekin, edo 500/mikrol-tik beherakoak 5 asteko iraupenarekin, aurrez kolonizatutakoak, AloGHT erlazionatu gabea edo haploidentikoa, OAIGren presentzia edo berau kortikoidede dosi altuekin tratatzea, eta fludarabinarekin edo zitarabina-dosi altuekin egindako kimioterapia. Tarteko taldean geratuko lirateke iraupen txikiagoko neutropeniak dituzten pazienteak, adineko gaixoak, zain-kateter zentrala dutenak, LAM diagnostikatu zaienak, AloGHT familiar identikoa jasandakoak, edo, tratamendu bezala, gorputz osoko erradioterapia aplikatzen zaienak.

Beren aldetik, Martino et al.-ek²² ere arriskua sailkatzeko sistema bat proposatu dute beren esperientzian oinarrituta, **kandidiasi-arrisku** altuko pazientetzat hartuz GHT intentsibobaten lehen hiru astetan dauden edo zitarabina-dosi altuko edo urdail-hesteetako kaltea eragin dezakeen beste substantzia bateko tratamenduan dauden pazienteak, edota neutropenia bitartean legamien kolonizazioa antzematen zaien pazienteak; aldiz, kandidiasi-arrisku txikia izango lukete horrelako faktorerik ez duten eta zain-kateter zentralik ez

duten pazienteak. Bestalde, **aspergilosi inbaditzailea jasateko arrisku** handia izango luke te OAIG dela medio kortikoideen tratamendua duten pazienteak, AloGHTan itsaspenak huts egindakoak, 200/mikrol-tik beherako eta 21 egun edo gehiagoko neutropeniarekin LAMen tratamendua egindakoak, neutropenia txikiagoa kortikoideekin batera egindakoak, aurretik aspergilosi-aldi bat eta, neutropenia bitartean, inguruneko esporen esposizioa jasandakoak; Auto-GHTa aspergilosi-arrisku txikiko prozeduratzat hartzen da. Azkenik, anfoterizina **nefrotoxizitate-arriskua** duten paziente bezala proposatzen dira A ziklosporina edo takrolimuseko tratamenduan dauden Alo-GHT izandako pazienteak, alterazio basala dutenak, edota nefrotoxiko bat baino gehiago (ziklosporina, takrolimusa, glikopeptidoak, aminoglukosidoak, zidofobirra...) hartzen dituztenak.

ONDORIOAK

- 1.- IFIa maiz izaten da onkohematologian, eta heriotza-tasa handia du.
- 2.- Farmakoekin egindako profilaxiak IFIren intzidentzia gutxitu egiten duela frogatu da.
- 3.- Profilaxiak ez du eragin onuragarri berdina izaten gaixo-talde guztiengan. IFIren intzidentzia handiena duten taldeak izaten dira onura gehien izaten dutenak. Ez dago IFIren arriskua iragartzeko balidatutako eredurik.
- 4.- LAM indukzioko tratamenduekin, Alo-GHT eta OAIG tratamendu immunogutxitzailearekin dauden gaixoei, IFI izateko arrisku handia dute. Flukonazolekin egindako profilaxia estandartzat jotzen da gaur egun paziente horiengan.
- 5.- Itrakonazolak, biziraupenari begira, ez du onurarik erakutsi flukonazolaren ondoan. Erabil daiteke *Aspergillus*-ak eragindako IFI izateko arrisku handia duten gaixoengan, baina tolerantzia txarrekoa denez, horrek muga dezake erabilera.
- 6.- Esperientzia mugatua dago borikonazola lehen mailako profilaxian erabiliz.
- 7.- Mikafungina flukonazola baino hobea dela frogatu da, GHTren testuinguruan, IFI gutxiago eragiten duelako eta antifungiko enpiriko gutxiago erabiltzen direlako, biziraupenean eraginik izan gabe.
- 8.- Posakonazola flukonazola edo itrakonazola baino hobea dela frogatu da, neoplasia mie-loidearekin batera neutropenia larri eta luzea duten pazienteengan, IFI gutxitu eta biziraupena hobetzen duelako.
- 9.- Posakonazola flukonazola baino hobea dela frogatu da OAIG eta tratamendu immunogutxitzailea duten pazienteengan, IFIren intzidentzia gutxitzen duelako eta IFIgatiko heriotza-tasa hobetzen duelako.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Wingard JR. New approaches to invasive fungal infections in acute leukaemia and haematopoietic stem cell transplant patients. *Best Prac & Res Clin Haematol* 2007; 20:99-107
- 2.- Marín J et al. Revisión y actualizaciones en protocolos hematológicos. Depósito legal SS-401/02.
- 3.- O'Brien SN et al. Infections in patients with haematological cancer: recent developments. *Haematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 438-72
- 4.- Marr KA et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factor. *Blood* 2002; 100:4358-66.
- 5.- Wald A et al. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997;175:1459-66.
- 6.- Herbrecht et al. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1898-1906.
- 7.- Wheat LJ. Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection. *Transplant Infectious Disease* 2003;5:158-166.
- 8.- Maertens J et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2004;126:852-60.
- 9.- Pfeiffer CD et al. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1417-27.
- 10.- Goodman JL et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-51.
- 11.- Guidelines for preventing opportunistic infections among haematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of the Center for Disease Control and Prevention, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:659-734.
- 12.- Kanda Y et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cancer* 2002;89:1611-25
- 13.- Marr KA et al. 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. *Blood* 2000; 96:2055-61.
- 14.- Vardakas K et al. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Haematol* 2005;131:22-8

- 15.- Marr et al. Itraconazol versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103:1527-33.
- 16.- Van Burik JA et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;39:1407-16.
- 17.- Jörg J Vehreschild et al. A double-blind trial on prophylactic voriconazole or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia. *J Infect* 2007, doi:10.1016/j.jinf.2007.07.003
- 18.- Cornely OA et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348-59
- 19.- Maertens JA et al. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. *Eur J Hematol* 2007;Supl 5:43-8
- 20.- Ullmann et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-Host disease. *N Engl J Med* 2007;356:325-47.
- 21.- Prentice HG et al. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000; 110:273-84.
- 22.- Martino R et al. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *Br J Haematol* 2005;132:138-54

JARDUKETA-PROPOSAMENA

Galaktomanano antigenoaren baliagarritasuna

1.- Galaktomanano antigenoa zehaztea honako hauengatiko neutropenian:

- LAEL/SMD/LAL > 1. lerroa, beti
- Alo-GHT beti
- Auto edo LAL 1. lerroan, gelatik kanpora, HEPA iragazkiarekin edo fluxu laminarrarekin.
- Bakoitzari banaka, neutropenia ustez luzea izango duten pazienteengan.

2.- Galaktomanano antigenoa zehaztea OAIGgatiko tratamendu immunogutxitzailearen bitartean

3- Galaktomananoa positiboa denean:

Pazientea sukarrarekin eta/edo neutropeniarekin: tratamendu antiaspergilotiko berezia + OTA-BH.

Sukarrik eta neutropeniarik gabeko pazienteak: OTA-BH. Tratamenduaren hasiera indibidualizatzea.

Farmakoak profilaxian erabiltzeko proposamena diagnostikoaren arabera

1.- LAEL/SMD/LAL > 1. lerroa:

Fluxu laminarra edo HEPA iragazkia duen gelan kokatuta: flukonazol 400 mg/egun.

Beste kokapen batzuetan: posakonazol 200 mg/8 ordu.

2.- LAL 1. lerroa: flukonazol 400 mg/egun.

3.- Auto-GHT

Profilaxirik ez, salbu

Mukositis larria edo neutropenia luzea aurreikusten bada: flukonazol 400 mg/egun.

4.- Alo-GHT:

flukonazol 400 mg/egun, + 75 egunera arte luzatzea baloratzuz, gainera.

5.- OAIG tratamendu immunogutxitzailearekin

Posakonazol 200 mg/8 ordu.

6.- Bakoitzarekin banaka, bestelako diagnostikoak dituzten paziente-taldetan, baina, betiere, neutropenia luzatua aurreikusten denean, profilaxia ere erabiliko da.