



## **RACCOMANDAZIONE PER LA PROFILASSI ANTIFUNGINA NELLE LEUCEMIE ACUTE E MIELODISPLASIE**

**Gruppo di Studio "Leucemie Acute e Mielodisplasie"**

**Formatori:** Ernesta Audisio, Daniela Cilloni

**Componenti Gruppo di Studio che hanno approvato il documento:**

Aydin Semra, Bruno Benedetto, Beggiano Eloise, Brustia Diego, Busca Alessandro, Casorzo Laura, Cerrano Marco, Cignetti Alessandro, Corcione Silvia, D'Ardia Stefano, De Gobbi Marco, De Rosa Francesco, Fava Carmen, Ferrero Dario, Freilone Roberto, Gai Valentina, Godio Laura, Lunghi Monia, Mattei Daniele, Messa Emanuela, Mordini Nicola, Nicolino Barbara, Pagliaro Maria, Patriarca Andrea, Pini Massimo, Rapezzi Davide, Stacchini Alessandra, Ulisciani Stefano

## LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

I pazienti affetti da leucemia mieloide acuta e mielodisplasia sottoposti a cicli di chemioterapia intensiva ripetuti hanno molteplici fattori di rischio per sviluppare infezioni fungine invasive. Alcuni di questi fattori includono l'età avanzata, la durata della neutropenia profonda intesa come conta di neutrofili inferiore a 100 mm<sup>3</sup> per una durata superiore a 10 giorni, terapia con analoghi delle urine, la presenza di catetere venoso centrale, lo sviluppo di mucosite orale e gastro-intestinale e una individuale suscettibilità genetica.

Recentemente alcuni lavori hanno evidenziato alcuni fattori che possono aumentare ulteriormente il rischio di sviluppare un'infezione fungina invasiva: la presenza di bronchite cronica ostruttiva, esposizione professionale o esposizione legata ad alcuni tipi di hobby, la mancanza di filtri HEPA, concomitante infezione polmonare da virus influenzale H1N1, mancanza di risposta alla chemioterapia di induzione.

Dopo l'introduzione nei primi anni '90 della profilassi con fluconazolo si è osservato un cambio nell'epidemiologia delle infezioni fungine. *Aspergillus* è attualmente la specie dominante in Europa con un'incidenza di infezione invasiva in casistiche di leucemia mieloide acuta variabile dal 5% al 24%, mentre l'incidenza di candidemia è inferiore al 2%.

In uno studio epidemiologico multicentrico di prevalenza, PIMDA Audit, che ha visto il coinvolgimento di 17 paesi, l'incidenza di aspergillosi provata e probabile in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta sottoposti a chemioterapia è risultata essere 8.1%.

Un'infezione fungina invasiva può essere difficilmente curabile, complicata da eradicare, in alcuni casi mortale, e soprattutto non permettere o rallentare il regolare svolgimento del programma terapeutico del paziente, compromettendo così i risultati.

Vi sono pertanto misure preventive che nel tempo sono state proposte e attuate:

- evitare costruzioni edili o ristrutturazioni
- vietare fiori, piante
- uso di filtri HEPA nelle stanze di degenza
- profilassi antifungina primaria.

Gli azoli sono considerati i farmaci di prima scelta per la profilassi antifungina in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta in corso di chemioterapia di induzione. Sulla base dei risultati di un ampio studio randomizzato (Cornely et al JAC2016) posaconazolo è il farmaco di prima scelta, somministrato come sospensione orale 200 mg ogni 8 ore, oppure in compresse gastroresistenti 300 mg/die. Lo studio ha evidenziato una riduzione dell'incidenza di infezione invasiva fungina probabile dal 8% al 2% e una riduzione dell'incidenza di aspergilloso invasivo dal 7% al 1% .

La formulazione in compresse è preferibile rispetto alla sospensione orale per una migliore biodisponibilità, per la mancata interazione con il cibo e per una maggiore concentrazione sierica .

Nelle fasi di chemioterapia di consolidamento, specialmente con uso di citarabina ad alte dosi, il rischio di sviluppare un'infezione fungina invasiva non è trascurabile; nuovamente il paziente attraversa un lungo periodo di neutropenia profonda con alto rischio di sviluppo di mucosite orale e gastro-intestinale.

Pertanto, nell'ultimo periodo, alcuni lavori hanno dimostrato come la profilassi “mould active” nei cicli di consolidamento riduca il rischio di sviluppo di infezione fungina invasiva senza un aumento delle resistenze.

Attenzione invece va posta nella somministrazione di profilassi antifungina con posaconazolo, concomitante a terapia con inibitori di FLT3, inibitori delle tirosina chinasi e venetoclax.

Nella combinazione degli inibitori delle tirosina chinasi quali imatinib, dasatinib, nilotinib con azoli può aumentare l'esposizione all'agente tirosina chinasi con aumento del QTC. Pertanto è consigliato evitare l'associazione

Per quanto riguarda gli inibitori di FLT3 in dettaglio

- ✓ Midostaurina: è consigliato evitare associazione con azoli. Se comunque viene somministrato l'antifungino si consiglia attento monitoraggio del QTC
- ✓ Sorafenib: non sono descritti eventi avversi con associazione con gli azoli, comunque è consigliato monitoraggio ECG
- ✓ Quizartinib: l'associazione con azoli aumenta l'esposizione a quizartinib, per cui va ridotta la dose dell'inibitore di FLT3
- ✓ Venetoclax : l'associazione con azoli aumenta l'esposizione a venetoclax, per cui si deve ridurre la dose di venetoclax del 50% se si usano azoli moderati inibitori del citocromo CYP3A4, del 75% se si usano azoli forti inibitori del citocromo CYP3A4.

## **MIELODISPLASIE**

La maggior parte dei pazienti con mielodisplasia a basso - intermedio rischio riceve supporto trasfusionale, supporto con eritropeitina, terapia con farmaci ipometilanti.

I pazienti mielodisplastici hanno fattori di rischio intrinseci quali

- prolungata neutropenia
- difetti funzionali dei granulociti neutrofilici
- riduzione dei linfociti B, linfociti T e NK
- riduzione della produzione di anticorpi
- accumulo di ferro legato alla trasfusione dipendenza
- età avanzata e comorbidità.

Mancano dati in letteratura sulla incidenza delle infezioni fungine in questo gruppo di pazienti e i pochi studi pubblicati evidenziano una bassa incidenza di infezioni fungine invasive.

Pertanto le linee guida ECIL non raccomandano uso di profilassi antifungina nei pazienti con mielodisplasia a basso – intermedio rischio, poiché il rischio di sviluppo di infezione micotica è inferiore al 2%.

Non solo, questo sottogruppo di pazienti ha spesso una neutropenia prolungata per mesi e una prolungata profilassi potrebbe risultare associata a sviluppo di resistenze.

I pazienti invece con mielodisplasia ad alto rischio che ricevono trattamenti chemioterapici intensivi, come per la leucemia mieloide acuta, si giovano di profilassi con posaconazolo nella fase di neutropenia post chemioterapia.

## **LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA**

L'incidenza di infezione fungina invasiva e candidiasi nella leucemia acuta linfoblastica sottoposta a chemioterapia intensiva è di circa 6,5% (dati SEIFEM 2014).

Non vi è attualmente consenso nella profilassi antifungina della leucemia linfoblastica acuta per gli azoli.

Il rischio maggiore di sviluppo di infezione fungina invasiva è durante il ciclo di induzione, legato al periodo di neutropenia, allo stato di immunodepressione all'uso di desametasone ad alte dosi.

In questo setting di pazienti fluconazolo è poco efficace e i triazoli (itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) sebbene maggiormente attivi, possono causare severa neurotossicità in associazione con la vincristina, chemioterapico essenziale nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta.

In accordo con le linee guida ECIL e IDSA, alternative possibili in caso di controindicazione all'uso di triazoli possono essere

- Micafungina, farmaco autorizzato nella profilassi
- basse dosi di anfotericina liposomiale.

## REFERENZE

- a) Cornely OA, Maetens J, Winston DJ et al Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N.Engl.J.Med* 2007;356:348-59.
- b) Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R et al European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL3-2009 update. *Bone marrow transplant* 2011;46:709-18.
- c) Caira M, Candoni A, Verga L et al. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal disease: prospective analysis of 1192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study) *Haematologica* 2015;100:284-92.
- d) Wang L, Hu J, Sun Y et al. Does high dose cytarabine cause more fungal infection in patients with acute myeloid leukemia undergoing consolidation therapy. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2520.
- e) Cornely OA, Duarte RF, Haider S et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1747.
- f) Torna A, Fenaux P, Dreyfus F et al. Infections in myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2012;97:1459-70.
- g) Moriyama B, Henning SA, Leung J et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses* 2012;65:290-7.

- h) Maertens J, Girmenia C, Bruggemann, RJ et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients; summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukemia . J Antimicrob Chemother 2018;73,3221-3230.
- i) Agarwal SK, DiNardo CD et al . Management of venetoclax-posaconazole interactions in acute myeloid leukemia patients : evaluation of dose adjustments. Clin Ther 2017 Feb; 39(2) 359-367.