



Sistemik Antifungal İlaçlar: YBÜ Tedavi Yaklaşımları

Ali MERT (1-2016)

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD / Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Anidulafungin: Anlatım çizelgesi (İlk 13 slayt)

1-Antifungallerin tarihçesinde yeri

2-Kimyasal yapısı

3-Antifungal sınıflamasında yeri

4-Etki mekanizması / Direnç mekanizması

5-FK özellikleri / MİK değerleri / FD özellikleri / ilaç etkileşimleri

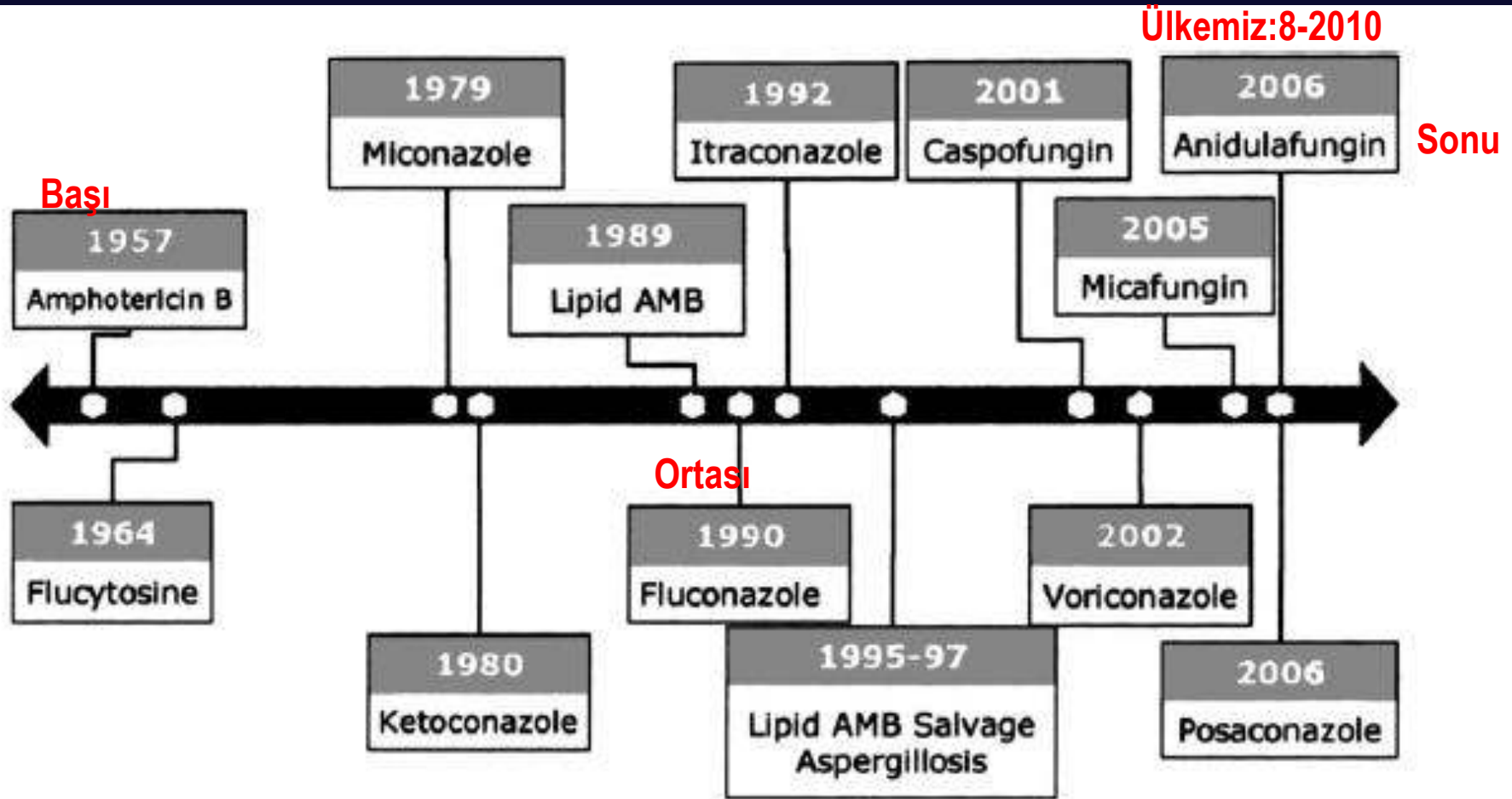
6-Direnç oranları

7-EMA endikasyonları (burda kal)

8-YBÜ: Candida epidemiyolojisi

9-YBÜ'de antifungal tedavi yaklaşımları ve Rehberlerdeki yeri

Antifungallerin Tarihçesi → Son 60 yıllık süreç



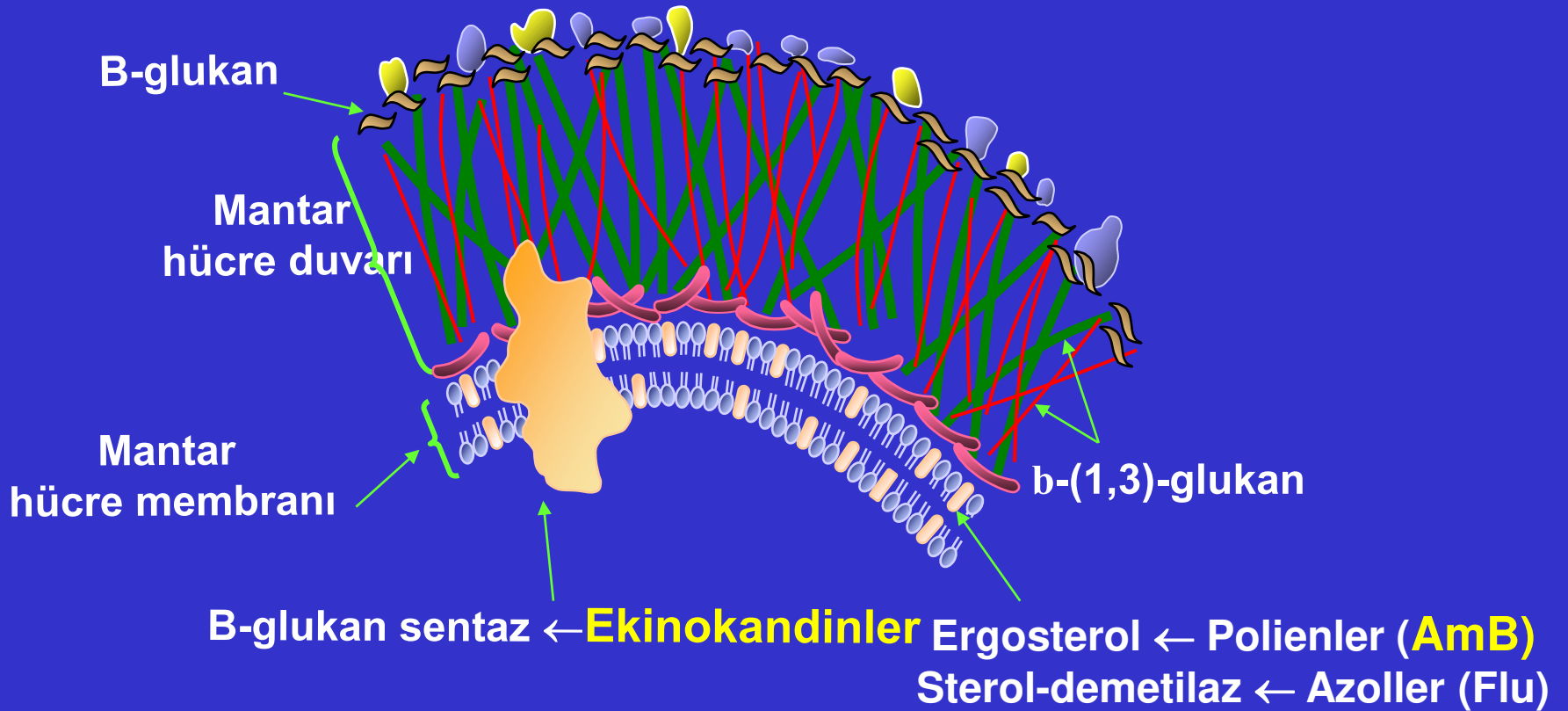
Antifungallerin sınıflaması

1- Mantarda etki yerlerine göre

2- FD özelliklerine göre

Antifungallerin mantarda etki yerlerine göre sınıflaması

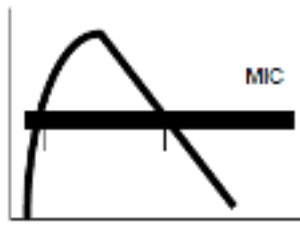
- 1- Mantar duvar sentezini bozanlar → Ekinokandinler
- 2- Mantar sitoplazmik membranını bozanlar → Polienler / Azoller (triazoller)
- 3- Mantar DNA sentezini bozanlar → Pirimidin analogu



Antifungallerin FD özelliklerine göre sınıflaması

- Zamana-bağımlı öldürme özelliği olanlar → **Günde ~3 kez**

Time > MIC
(time-dependent killing
short or not PAFE)



Flucytosine

AUC₂₄ / MIC
(time-dependent killing
prolonged PAFE)

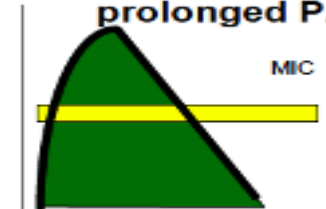


Triazoles Azoller

- Konsantrasyona-bağımlı öldürme özelliği olanlar → **Günde ~ 1kez**

- Ekinokandinler konsantrasyon bağımlı fungisidal etki
- Polienler (AmB)
- Uzun post AF etki

Peak/MIC or AUC/MIC
(concentration-dependent
prolonged PAFE)



Amphotericin
Echinocandins

Anidulafungin: Anlatım çizelgesi

1-Antifungallerin tarihçesinde yeri

2-Kimyasal yapısı

3-Antifungal sınıflamasında yeri

4-Etki mekanizması / Direnç mekanizması

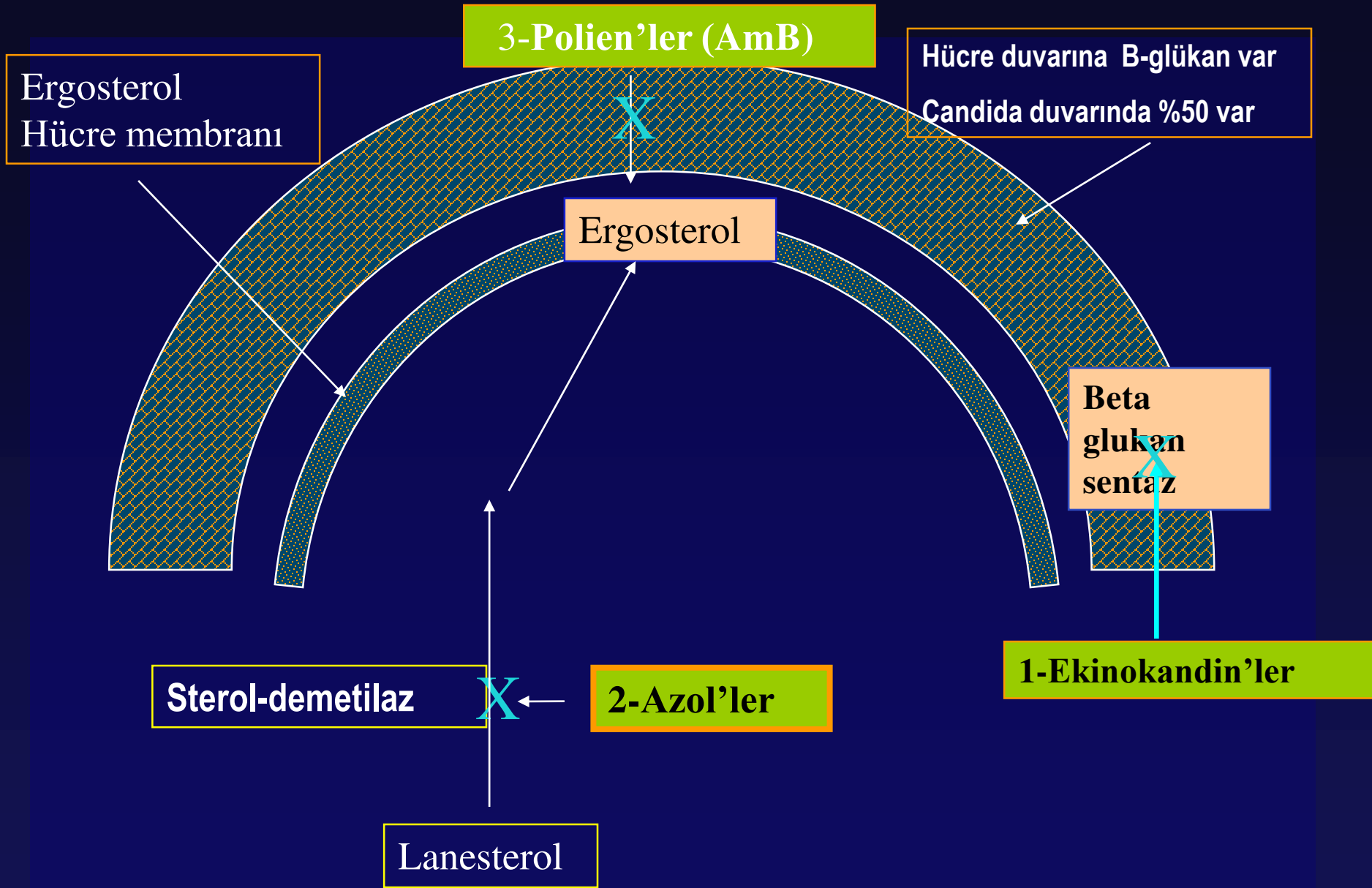
5-FK özellikleri / MİK değerleri / FD özellikleri / ilaç etkileşimleri

6-Direnç oranları

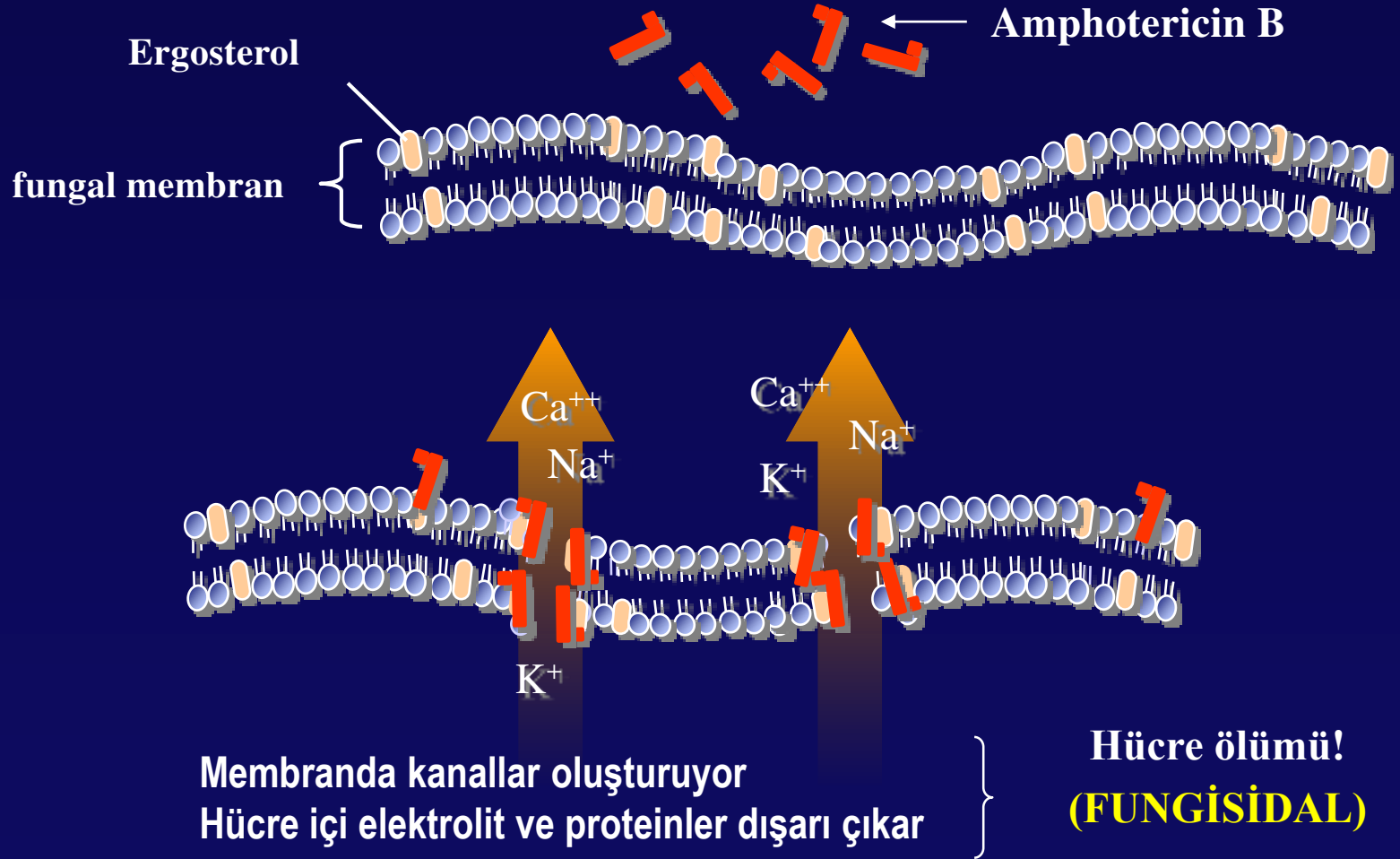
7-EMA endikasyonları

8-YBÜ: Candida epidemiyolojisi

9-YBÜ'de antifungal tedavi yaklaşımları ve Rehberlerdeki yeri



Amfoterisin B: Etki Mekanizması



AmB: Son 60 yılda edinsel direnç gelişmemiştir

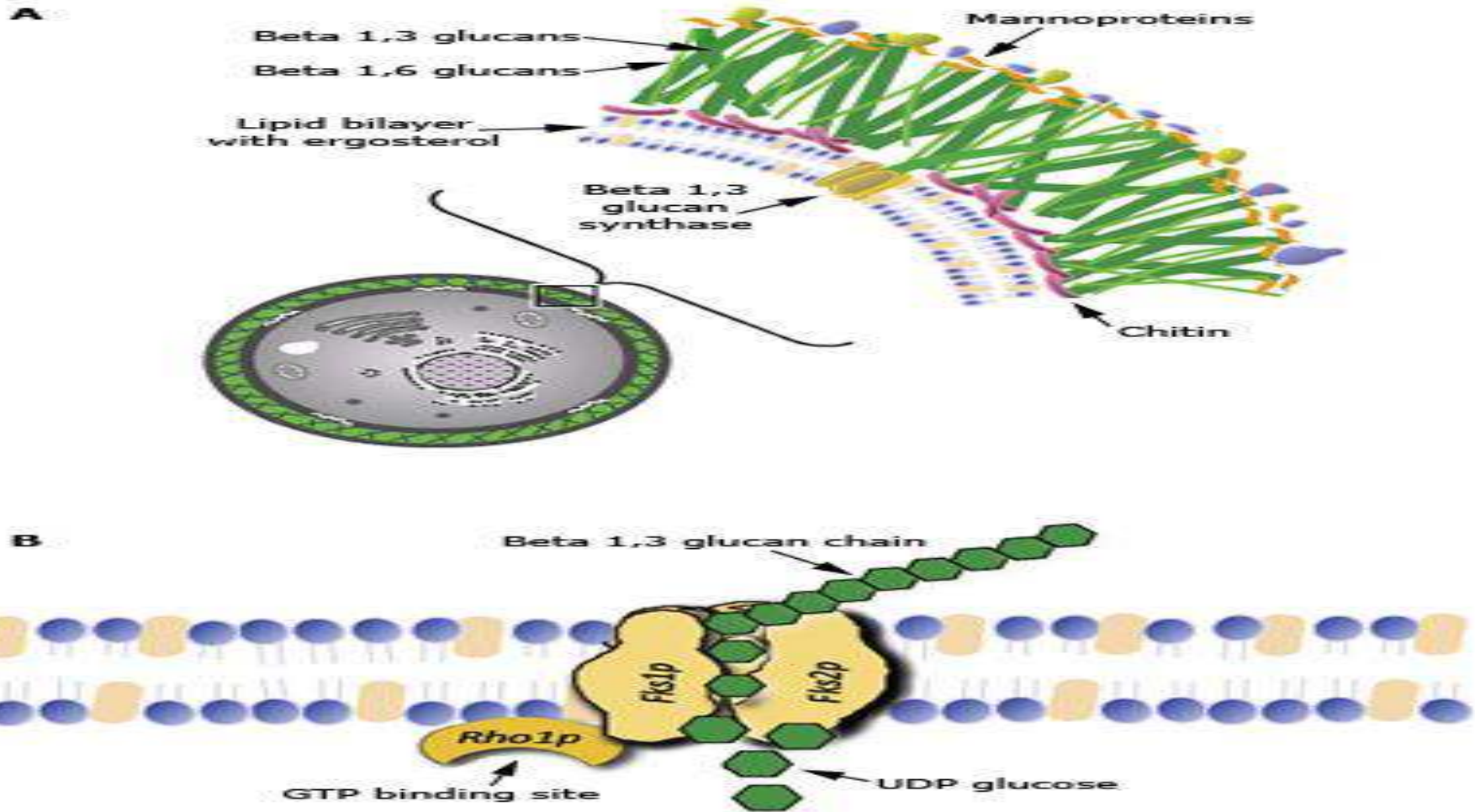
Candida'larda; Antifungallere (Ekino / Azol) Direnç Mekanizmaları

- **Hedef proteinini (B-glükan sentaz ve Sterol-demetilaz) kodlayan gende mutasyonlar**
Böylece hedef proteinine antifungaller (ekinokandin/azol) bağlanamaz
- **İlacın efluksuna yol açan transportırlarının ekspresiyonunun artması**
Böylece ilaçların hücre dışına atılması

Candida'larda ekinokandinlere direnç mekanizması

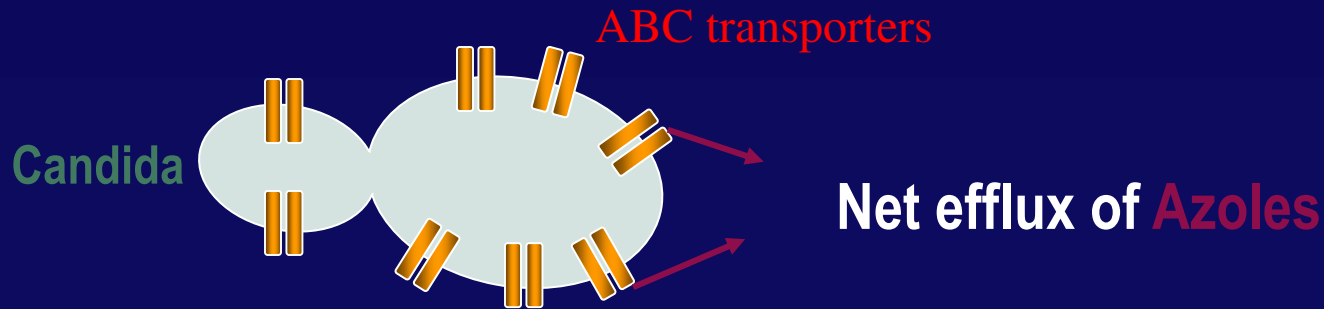
1- B-glükan sentaz'ın 2 subünitü var; Fksp (enzimin aktif kısmıdır) ve Rho1p
Dirençten enzimin **Fksp** kısmını kodlayan gen (Fksp geni) mutasyonları sorumludur
Sonuçta ekino'nun B-glükan sentaz enzimine bağlanamaz

2- Efluks pompası



Candida'larda azollere direnç mekanizmaları

- 1- ERG11 geni sterol demetilaz enziminin sentezinden sorumlu
- 2- Bu gende mutasyon gelişir ve ekspresyonu artar
- 3- Azol'lerin sterol demetilaz enzimine bağlanma yerinde değişiklik oluşur
- 4- Azol efluksu artar (transportırlarda artm sonucu)



Candida

- >150 tür
- Yaklaşık 17 tür insanda infeksiyon etkeni

- En sık *C. albicans*

- İnvazif infeksiyonların % 90'ı (5 tür);
 - *C. albicans*
 - *C. glabrata*
 - *C. parapsilosis*
 - *C. tropicalis*
 - *C. krusei* (Flu'a dirençli, vori 'a duyarlı)

Sık izole edilen Candida türler; (ilk 2'si en sık)

C. albicans

C. tropicalis

C. parapsilosis

C. glabrata

C. krusei → Flu'a dirençli, vori 'a duyarlı

C. kefyr

C. guilliermondii → AmB'ye dirençli

C. lusitaniae → AmB'ye dirençli

Table 1. Antifungal spectrum of activity against more common invasive fungal pathogens (data from Lewis, 2011¹; Denning and Hope, 2010⁵; Dodds Ashley et al., 2006⁷; and Pfaller and Diekema, 2010⁸).

	Polyenes ^a	Triazoles				Echinocandins		
		Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
<i>Candida</i> spp.								
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	±	±	±	±	+	+	+
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	±	±	±
<i>C. krusei</i>	+	-	±	+	+	+	+	+
<i>C. lusitaniae</i>	-	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. guilliermondii</i>	-	±	±	+	+	±	±	±
<i>Aspergillus</i> spp.								
<i>A. fumigatus</i>	+	-	+	+	+	+	+	+
<i>A. flavus</i>	+	-	+	+	+	+	+	+
<i>A. terreus</i>	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>A. niger</i>	+	-	±	+	+	+	+	+
<i>A. nidulans</i>	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	-	-	-
<i>Fusarium</i> spp.	±	-	-	+/-	+/-	-	-	-
<i>Scedosporium prolificans</i>	-	-	-	±	±	-	-	-
<i>Scedosporium apiospermum</i>	-/±	-	±	+	+	-	-	-
Mucorales	±	-	-	-	+	-	-	-
<i>Blastomyces</i> spp.	+	+	+	+	+	± ^b	± ^b	± ^b
<i>Histoplasma</i> spp.	+	+	+	+	+	± ^b	± ^b	± ^b
<i>Coccidioides</i> spp.	+	+	+	+	+	± ^b	± ^b	± ^b

Antifungaller ve Kandida Duyarlılıkları

Tür	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	AmB	Kaspofungin
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	SDD - R	SDD - R	S - I	S - I	S
<i>C. krusei</i>	R	SDD - R	S - I	S - I	S
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	R	S

Anidulafungin: Anlatım çizelgesi

1-Antifungallerin tarihçesinde yeri

2-Kimyasal yapısı

3-Antifungal sınıflamasında yeri

4-Etki mekanizması / Direnç mekanizması (Burda kal)

5-FK özellikleri / MİK değerleri / FD özellikleri / ilaç etkileşimi

6-Direnç oranları

7-EMA endikasyonları

8-YBÜ: Candida epidemiyolojisi

9-YBÜ'de antifungal tedavi yaklaşımları ve Rehberlerdeki yeri

Anidulafungin: FK özellikleri (10 tane)



- Doz: 1. gün 200 mg, sonraki günler 100 mg/gün
200 ml' de 3 saatte perfüzyon (her sıvı ile geçimli)
- Biyoyararlanım : Oral formu yok
- Serum proteinlerine bağlanma: %85
- Cmax (steady state Cmax) ~ 7 mcg/ml (200 mg yükleme dozunun ilk gününde kararlı Cmax'a ulaşır)
Cmin (trough concentrations) ~ 3 mcg/ml
- AUC 0-24 ~ ? mcg. saat / ml
- Lineer eliminasyon farmakokinetik etki gösterir (Doz lineeriti)
- T_{1/2} (yarılanma ömrü) ~ 48 saat (tek dozdan sonra)
- Vücut sıvı-dokularına dağılımı :
Tüm ekinokandinlerin vücut sıvı-doku geçişleri iyi
Yalnız MSS / Göz / idrar geçişleri kötü (<%1)
- Volüm dağılımı: <50 L (total vücut volümüne benzer)
- Metabolizma: Metabolize olmaz
Yavaşça spontan degradasyona uğrar ve inaktif metabolitlere dönüşür
CYP enzim sistemiyle etkileşmez: substratı, indükleyicisi ve inhibitörü değil
- Atılımı: %30'u dışkıyla 9 günde (%10'u değişmeden) ve %1'i idrarla atılır
Dekompanse siroz / Böbrek yetersizliği : Doz ayarlanmaz (hemodiyaliz dahil)
Gebeler ve süt verenler: C (zorunlu ise verilmelidir; gebelerde yeterli çalışma yok)
Çocuklara onay yok: <17 y onayı yok

Ekinokandinler: Dekompans e siroz ve KBY'de doz ayarlaması

Ekinokandin	Cild A	Cild B	Cild C	Akut Kc yetersizliği	GFR <50
Caspofungin	Hayır	35mg/gün	çalışma yok	çalışma yok	Hayır
Anidulafungin	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Mikafungin	Hayır	Hayır	alıřma yok	çalışma yok	Hayır

EUCAST : 8-2014

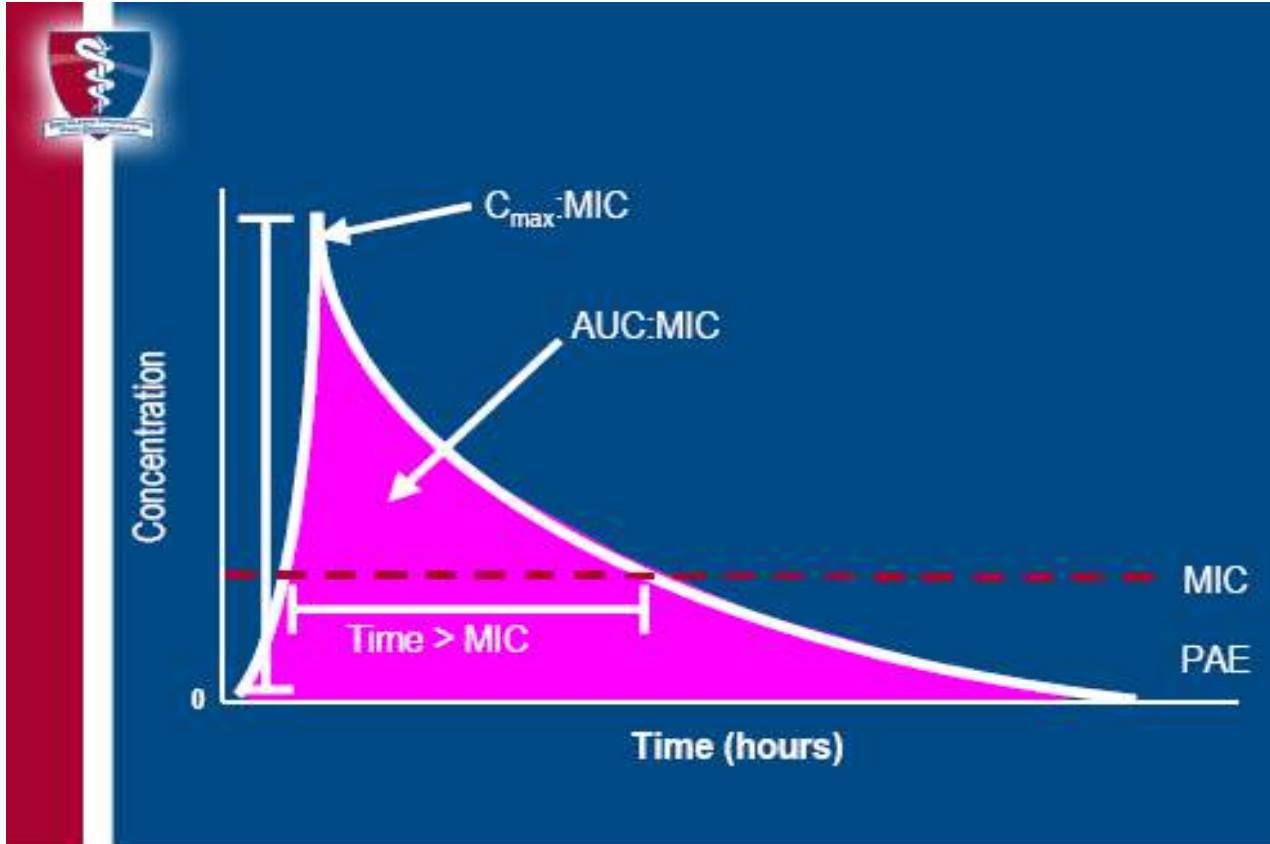
(Candida türlerinde antifungal MİK düzeyleri)

Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)														
	<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. guilliermondii</i>		Non-species related breakpoints ¹		
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	
Amphotericin B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	IE	IE	IE	IE
Anidulafungin	0.03	0.03	0.06	0.06	0.06	0.06	0.002	4	0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE	IE	
Caspofungin	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	IE ²	IE ²	IE	IE
Fluconazole	2	4	0.002	32	-	-	2	4	2	4	IE ²	IE ²	2	4	
Itraconazole	0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.12	0.12	0.12	0.12	IE ²	IE ²	IE	IE	
Micafungin	0.016	0.016	0.03	0.03	IE ⁴	IE ⁴	0.002	2	IE ⁴	IE ⁴	IE ⁴	IE ⁴	IE	IE	

Candida türlerinde anidulafungin MİK düzeyi S ≤0.06 mg/L

Anidulafungin: FD özellikleri

- Ekinokandinler konsantrasyona bağımlı öldürme özelliği olan anti-fungallerdir
- Öldürme etkisi plazma C_{max}/MIC , AUC / MIC ile koreledir
- Post-antifungal etkisi vardır
- Bu etki konsantrasyona bağımlı; konsantrasyon yükseldikçe post-antifungal etki de uzar
- Biyofilm penetrasyonu azollerden daha iyidir
- Ekinokandinler mayalar için fungisidal, küfler için fungistatik' dir



Anidulafungin: İlaç-ilaç etkileşimi

- Polienler ve ekinokandinlerde ilaç etkileşimi yok; sadece azollerde var
- Tüm azoller bir veya birçok CYP enzimlerinin substratıdır
- Tüm azoller teratojeniktir ve orta QTc uzamasına yol açabilir
- Ekinokandinler CYP izoenzimlerinin inhibitörü/uyarıcısı/substratı değil
- Polienler de CYP izoenzimlerinin inhibitörü/uyarıcısı/substratı değil

Ekinokandinler

En güvenli antifungal ilaçlardır (tolere edilmesi de çok iyi)
Organ toksitesi (Kc, Böbrek) ve ilaç etkileşim yoktur
Biyofilm penetrasyonu en iyi olan antifungaldır
Ana kullanım endikasyonu invaziv kandidiyazdır
FEN de ampirik antifungal olarak ve
Daha az olarak da invaziv aspergillozun kurtarma tedavisinde

Anidulafungin: Anlatım çizelgesi

1-Antifungallerin tarihçesinde yeri

2-Kimyasal yapısı

3-Antifungal sınıflamasında yeri

4-Etki mekanizması / Direnç mekanizması

5-FK özellikleri / MİK değerleri / FD özellikleri / ilaç etkileşimleri

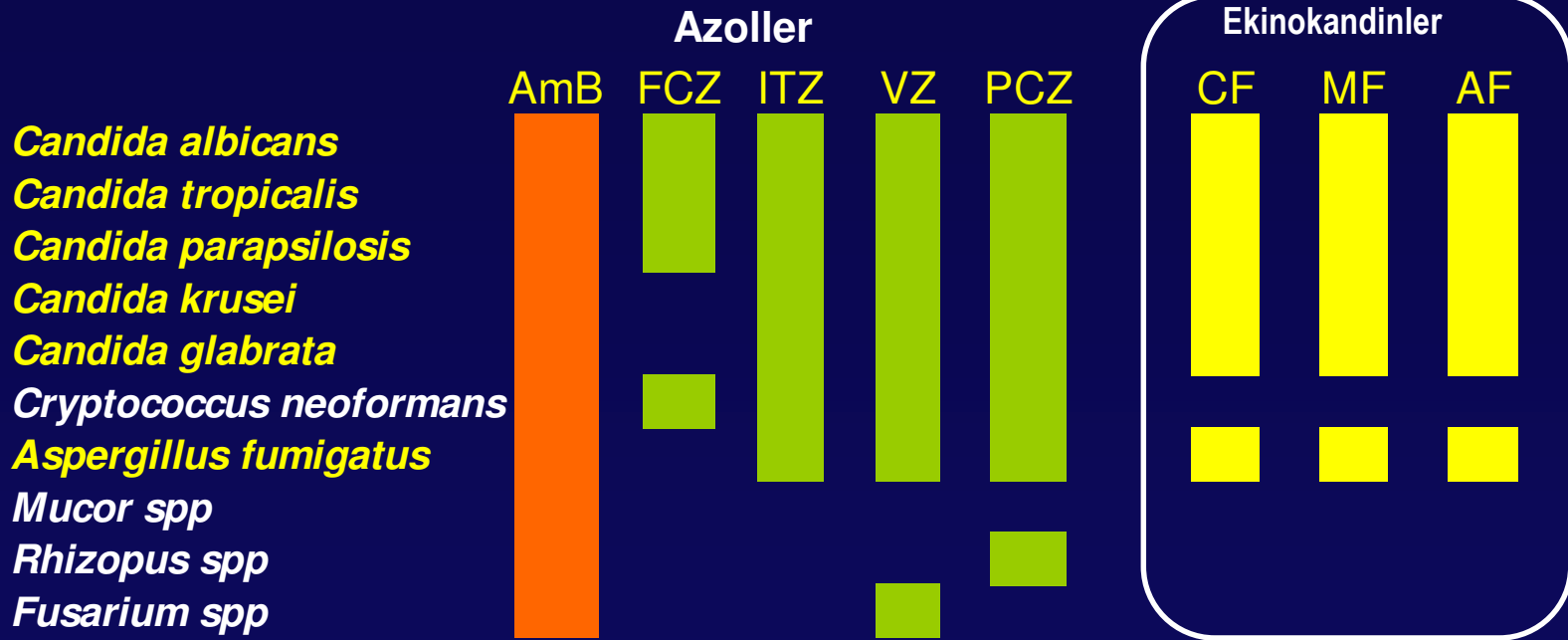
6-Direnç oranları (burda kal)

7-EMA endikasyonları

8-YBÜ: Candida epidemiyolojisi

9-YBÜ'de antifungal tedavi yaklaşımları ve Rehberlerdeki yeri

Ekinokandinler – Etki Spektrumu



Diğer Duyarlı Mantarlar

Pneumocystis jiroveci

Acremonium spp

Bipolaris spicifera

Fonsecaea pedrosoi

Paecilomyces spp

Penicillium marneffeii

Phialophora verrucosa

Sporothrix schenckii

Wangiella dermatitidis

Candida

- >150 tür
- Yaklaşık 17 tür insanda infeksiyon etkeni

- En sık *C. albicans*

- İnvazif infeksiyonların % 90'ı (5 tür);
 - *C. albicans*
 - *C. glabrata*
 - *C. parapsilosis*
 - *C. tropicalis*
 - *C. krusei* (Flu'a dirençli, vori 'a duyarlı)

Sık izole edilen Candida türler; (ilk 2'si en sık)

C. albicans

C. tropicalis

C. parapsilosis

C. glabrata

C. krusei → Flu'a dirençli, vori 'a duyarlı

C. kefyr

C. guilliermondii → AmB'ye dirençli

C. lusitaniae → AmB'ye dirençli

Flukonazol direnci

- *C. albicans* ~ % 1
- *C. tropicalis* ~% 3
- *C. parapsilosis* ~% 3
- *C. lusitaniae* ~% 5
- *C. glabrata* ~ %15
- *C. guilliermondii* ~% 10

Antifungal Duyarlılık Testi→ Rutin yapılması önerilmez

- **Candida enfeksiyonlarında duyarlılık testi endikasyonları**

- Ünitenin duyarlılık paternlerinin belirlenmesi
- Buna göre ünitenin ampirik tedavi protokolünün belirlenmesi
- İnvaziv kandidiyazlı hastada steril bölgeden izole edilmişse
- *C. glabrata* üremesi durumunda
- Klinik yanıtızsızlık durumunda
- Araştırma amaçlı (Yeni antifungal: klinik etkinlik araştırmaları)

- **Küf mantarlarında duyarlılık testi endikasyonları→ Tartışmalı**

Kandida Türlerinde Direnç Gelişimi: **Epidemiyoloji**

● **Azol direnci**

- İmmüdüşkün hastaların artması ve bu hastalarda non-albicans artışı
- SOT (Kc/İncebarsak/Pankreas): Postop 1 ay Flu prof 400 mg/gün
- KİT: 0-engrafmana kadar (PNL>1000) Flu profilaksi: 400 mg oral/IV/gün
- Tedavi amaçlı Flu yaygın kullanımı
- *C. glabrata* ve *C. krusei* nin seçilmesi
- Azol dirençli *C. albicans* artışı

● **Ekinokandin direnci**

- İntrensek *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondi* MİK değerlerinin yüksekliği
- Edinsel direnç: Tedavi altında MİK değerlerinin yükselmesi

● **Poliyen direnci**

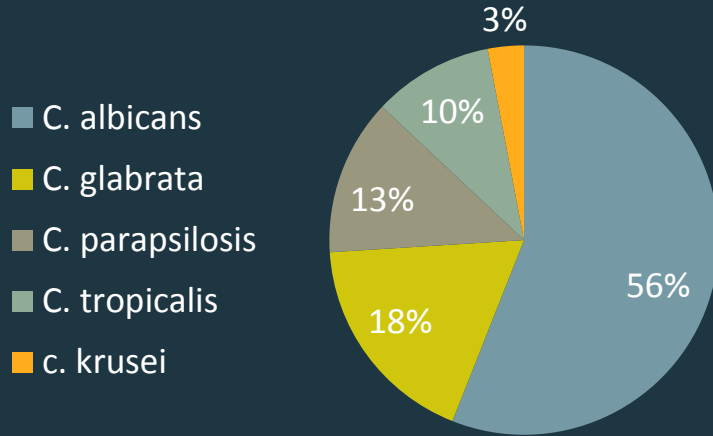
- 60 yıldır kullanılmasına karşın edinsel direnç yok; olmayacak

Önceden azol kullanımı flukonazol direncini arttırıyor mu? Evet; ~3 kat arttırmaktadır

- **Avustralya çalışması (Slavin et al, 2010)**
 - 138 kandidemi epizodu
 - **Önceden azol kullanımı; OR, 2.9; 95% CI, 1.33–61; P = 0.007**
 - **Son 14 günde azol: OR, 3.4; 95% CI, 1.0–11.3; P = 0.05**
- **İspanya çalışması (Garnacho-Montero et al.2010)**
 - 226 kandidemik hasta
 - **Azol öyküsü - direnç: OR, 5.09; 95% CI, 1.66–15.6; P = 0.004**

Önceden Fluko / Caspo alanlarda kandidemi epidemiyolojisi değişiyor mu? A Prospective Multicenter Study-Fransa (n= 2,441 hasta)

Önceden anti-fungal almamışlarda → Tür dağılımı

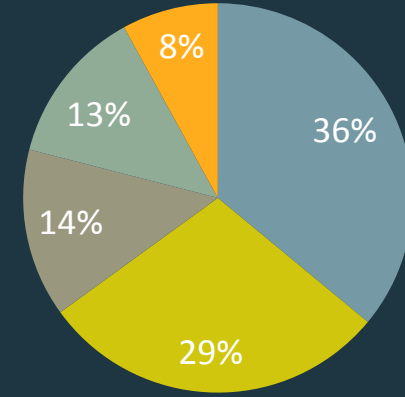


Önceden Flu alanlarda
C albicans azalmış, C glabrata ve C krusei artmış

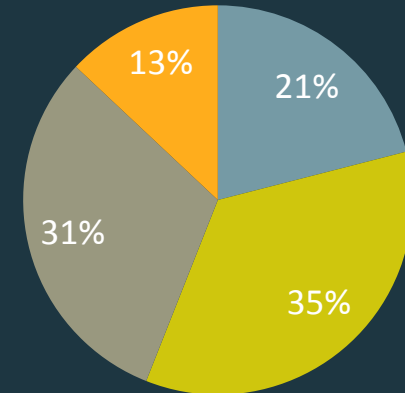
Önceden Kaspo alanlarda
C albicans azalmış, C glabrata, C parapsilosis artmıştır

Önceden anti-fungal almışlarda → Tür dağılımı

Flukonazol (n=159)



Kaspofungin (n=61)



Olivier Lortholary et al.
ANTIMICROBIAL AGENTS AND HEMOTHERAPY 2011; 532-8

Pratik olarak şunu söyleyebiliriz; Önceden flu kullanmak; non-albicans ların artmasına C albicans ların oran olarak düşmesine ve C albicans larda direç gelişmesine yol açabilir

In vitro activity against Candida species

Species	Antifungal agent	Percent of isolates resistant to each antifungal agent*			
		ICU		Non-ICU	
		N*	Percent resistant	N*	Percent resistant
<i>C. albicans</i>	Anidulafungin	393	0.3	461	0.0
	Caspofungin	393	0.3	461	0.2
	Micafungin	393	0.3	431	0.0
	Fluconazole	393	0.0	461	0.0
	Posaconazole	393	0.0	461	0.0
	Voriconazole	393	0.0	461	0.0
<i>C. glabrata</i>	Anidulafungin	136	2.2	176	3.4
	Caspofungin	136	2.2	176	3.4
	Micafungin	136	2.2	176	1.7
	Fluconazole	136	5.9	176	6.3
	Posaconazole	136	4.4	176	4.1
	Voriconazole	136	5.9	176	2.3
<i>C. parapsilosis</i>	Anidulafungin	118	0.0	184	0.0
	Caspofungin	118	0.0	184	0.0
	Micafungin	118	0.0	184	0.0
	Fluconazole	118	4.9	184	4.3
	Posaconazole	118	1.2	184	0.0
	Voriconazole	118	4.9	184	0.0
<i>C. tropicalis</i>	Anidulafungin	82	0.0	93	0.0
	Caspofungin	82	0.0	93	0.0
	Micafungin	82	0.0	93	0.0
	Fluconazole	82	4.9	93	2.2
	Posaconazole	82	1.2	93	1.1
	Voriconazole	82	4.9	93	1.1
<i>C. krusei</i>	Anidulafungin	16	0.0	20	0.0
	Caspofungin	16	6.3	20	5.0
	Micafungin	16	0.0	20	0.0
	Fluconazole	16	100	20	100
	Posaconazole	16	0.0	20	0.0
	Voriconazole	16	0.0	20	0.0

ICU: intensive care unit.

* Resistance is defined as a minimum inhibitory concentration (MIC) >0.5 mcg/mL for anidulafungin, caspofungin, micafungin against *C. albicans*, *C. tropicalis*, and *C. krusei*, and as a MIC >4 mcg/mL against *C. parapsilosis*. Resistance is defined as an MIC >0.5 mcg/mL for anidulafungin and caspofungin and as an MIC >0.12 mcg/mL for micafungin against *C. glabrata*; and as an MIC >2 mcg/mL for posaconazole and voriconazole against all *Candida* species.

* N = Total number of isolates tested.

Reproduced from: Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, et al. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38:65. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

Candida türlerinde azol ve ekinokandinlere direnç oranları
Candida'larda ekinokandinlere karşı edinsel direnç sporadiktir

Anidulafungin: Anlatım çizelgesi

1-Antifungallerin tarihçesinde yeri

2-Kimyasal yapısı

3-Antifungal sınıflamasında yeri

4-Etki mekanizması / Direnç mekanizması

5-FK özellikleri / MİK değerleri / FD özellikleri / ilaç etkileşimleri

6-Direnç oranları

7-EMA ve FDA endikasyonları

8-YBÜ: Candida epidemiyolojisi

9-YBÜ'de antifungal tedavi yaklaşımları ve Rehberlerdeki yeri

EMA'nın Avrupa'da kullanımını onayladığı 3 tane ekinokandin var (EMA=European Medicines Agency)

- **Caspofungin (Cancidas; Merck) (2001)**
12 ay'dan büyüklere onaylı
FEN'ik hastalarda ampirik tedavide ve invaziv aspergillozda
(AmB'e yanıtız veya tolere edmeyenlerde kurtarma tedavisi olarak)
- **Anidulafungin(Eraxis; Phizer (2007)**
Nötropenik olmayanların invaziv kandidiyazında (Çocuklara onay yok)
- **Micafungin (2008)**
Tüm yaş grublarında onaylı
İnvaziv kandidiyazda
AML ve KİT hastalarında Candida profilaksisinde

FDA Endikasyonları:

Her 3 de erişkinlerde özofajiyal kandidiyaz ve invaziv kandidiyaz

:

Anidulafungin: Anlatım çizelgesi

1-Antifungallerin tarihçesinde yeri ?

2-Kimyasal yapısı

3-Antifungal sınıflamasında yeri

4-Etki mekanizması / Direnç mekanizması

5-FK özellikleri / MİK değerleri / FD özellikleri / ilaç etkileşimleri

6-Direnç oranları

7-EMA endikasyonları

8-YBÜ: **Candida epidemiyolojisi**

9-YBÜ'de antifungal tedavi yaklaşımları ve Rehberlerdeki yeri

YBÜ de invaziv kandidiyaz sıklığı

Studies performed populations			
Country	Study period	Rate/1,000 admissions	Rate/1,000 patient-days
EOIC II study (ICU)	2007	6.87	
France (ICU)	2001-2002	6.7	
Italy (ICU)	1983-2002	2.6	3.3
Italy (ICU-AURORA)	2007-2008	16.5	
People's Republic of China (ICU)	2009-2011	32	
Germany (ICU)	2006-2011		0.7
Turkey (ICU)	2004-2008	12.3	23.1

Nozokomiyal kan akımı etkenleri: Candida 4. ve en öldürücü

Table 1. Rank order of nosocomial bloodstream pathogens and the associated crude mortality among 49 hospitals throughout the United States.

Rank	Pathogen	No. of isolates	%	Crude mortality (%)
1	Coagulase-negative staphylococci	3,908	31.9	21
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	1,928	15.7	25
3	Enterococci	1,354	11.1	32
4	<i>Candida</i> species	934	7.6	40
5	<i>Escherichia coli</i>	700	5.7	24
6	<i>Klebsiella</i> species	662	5.4	27
7	<i>Enterobacter</i> species	557	4.5	28
8	<i>Pseudomonas</i> species	542	4.4	33
9	<i>Serratia</i> species	177	1.4	26
10	Viridans streptococci	173	1.4	23

Aslında;

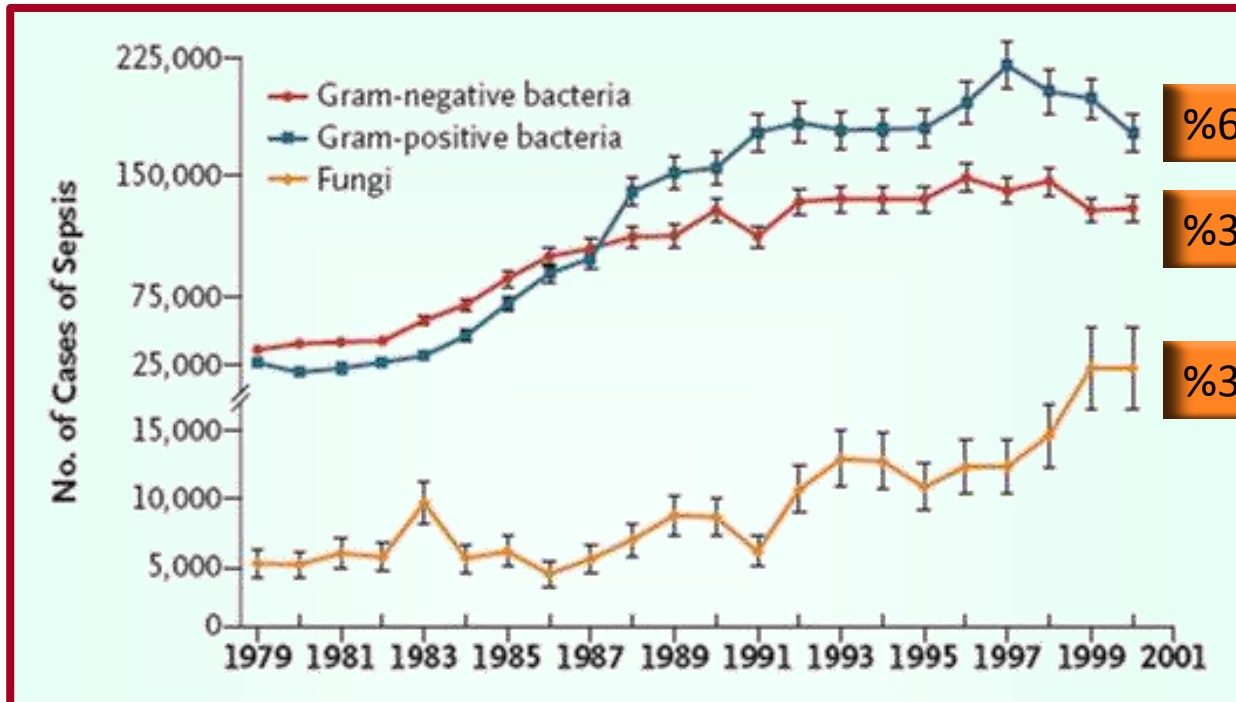
1-KPK: ~%50 (KNS>S. aureus>Enterokok)

2-GNÇ: ~%20

3-Candida spp: ~%10

Bu hastalarda çoğunlukla SVK var

Kandidemi Olgularındaki Artış



%600
%300
%300

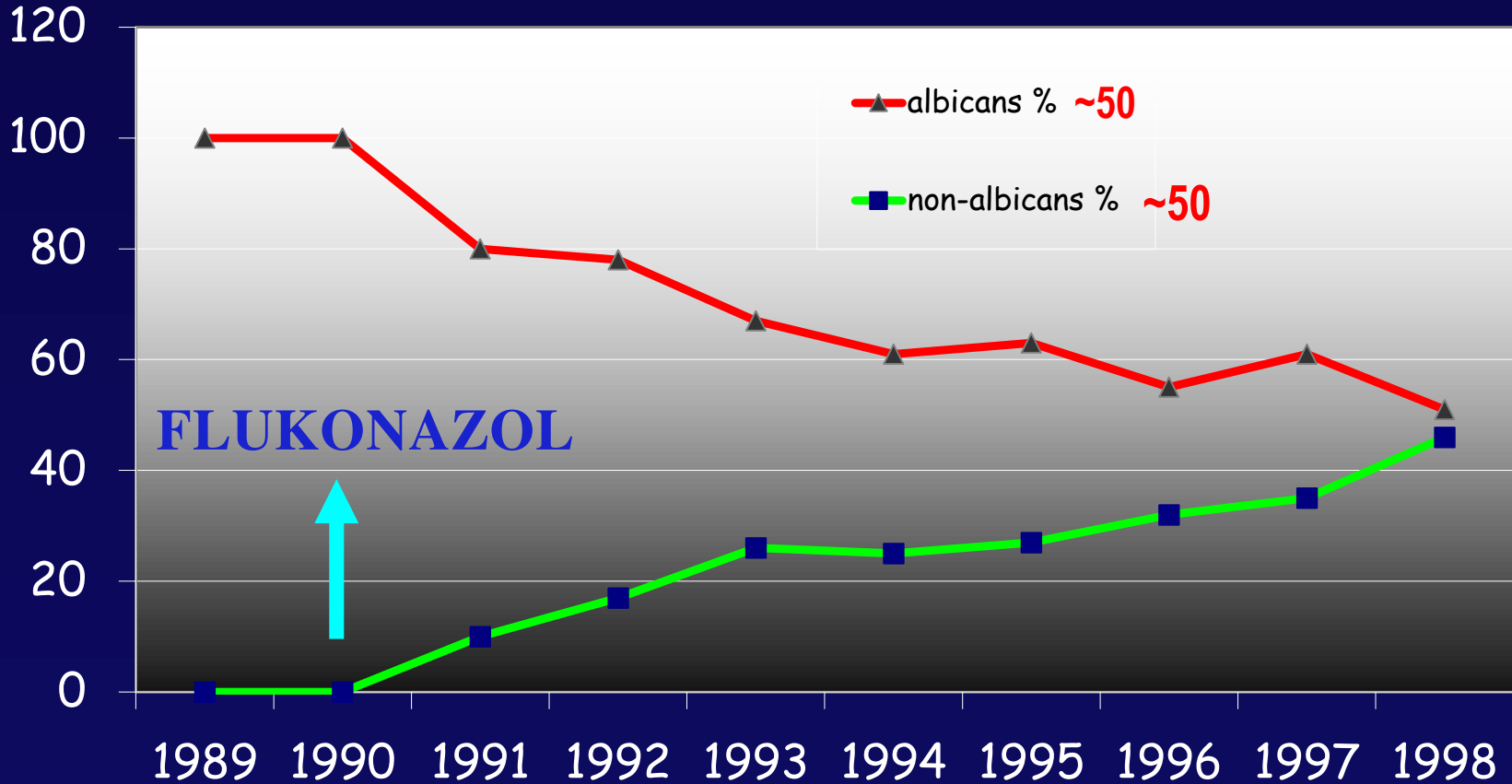
Risk faktörleri artıyor

Figure 3. Numbers of Cases of Sepsis in the United States, According to the Causative Organism, 1979–2000.

Points represent the number of cases for the given year, and I bars the standard error.

10 Yıllık Fungemi Sürveyans Çalışması (1990-2000 arası)

Flu' un 1990 da kullanıma girmesiyle Candida tür dağılımı değişti



ABD/Avrupa da→ GPT

Türkiye de→ TPG

Geographic Variations in Species Distribution and Echinocandin and Azole Antifungal Resistance Rates among *Candida* Bloodstream Infection Isolates: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009)[∇]

Michael A. Pfaller,¹ Gary J. Moet,¹ Shawn A. Messer,¹ Ronald N. Jones,^{1,2} and Mariana Castanheira^{1*}

TABLE 1. Species distribution of *Candida* bloodstream infection isolates across geographic regions: SENTRY Surveillance Program, 2008 to 2009

Species	% of isolates by species and geographic region (<i>n</i> ^b)				
	Asia-Pacific (51)	Latin America (348)	Europe (750)	North America (936)	Total (2,085)
<i>C. albicans</i>	56.9	43.6	55.2	43.4	48.41
<i>C. glabrata</i>	13.7	5.2	15.7	23.5	18.0
<i>C. parapsilosis</i>	13.7	25.6	13.7	17.1	17.2
<i>C. tropicalis</i>	11.7	17.0	7.3	10.5	10.5
<i>C. krusei</i>	2.0	1.4	2.5	1.6	1.9
<i>C. lusitaniae</i>	0.0	0.9	1.2	2.2	1.6
<i>C. dubliniensis</i>	0.0	0.3	0.8	1.0	0.8
<i>C. guilliermondii</i>	0.0	1.7	0.1	0.1	0.4
Misc. ^a	2.0	1.6	1.7	0.6	1.2

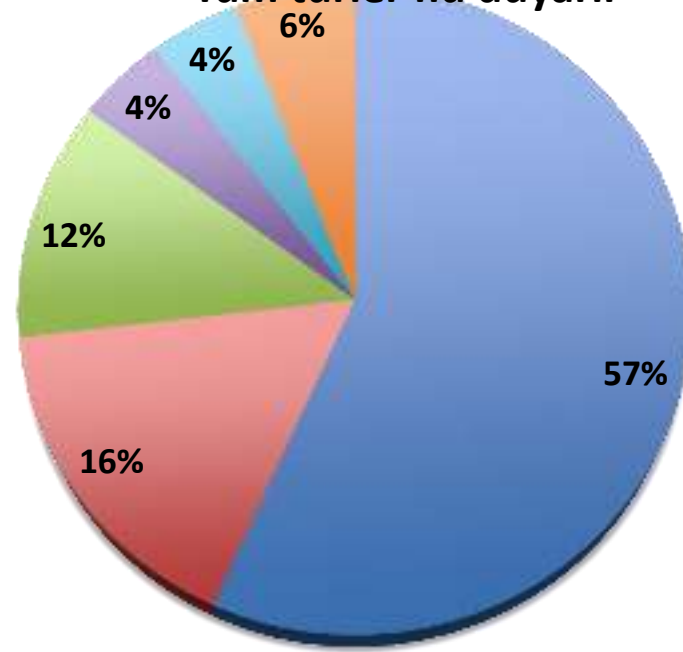
Türkiye: Yapar N et al. Med Mycol 2011

2008 yılı bölgemizde;

- *C. albicans* % 45
- *C. tropicalis* % 25
- *C. parapsilosis* % 15
- *C. glabrata* % 5
- *C. kefyr* % 4
- *C. krusei* % 2
- *Diğer* % 5

Epidemiyoloji: Ünitemiz (2013–2014) Candidemi tür dağılımları (n=70)

Tüm türler flu duyarlı



■ albicans ■ parapsilosis ■ tropicalis ■ glabrata ■ lusitaniae ■

Otomatize identifikasyon ve duyarlılık sistemi
VITEK 2 CLSI mikrodilüsyon ile kıyaslandığında sonuçlar çok iyi

Her ülke kendi Candida tür dağılımı ve direnç oranlarını bilmelidir

Tablo 5: Species distribution of Candida species isolated from Europe (%)

Year	Location	Reference	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>
1997-1999	ECMM Europe	35	56.4	7.2	13.3	13.6	1.9
1997-2007	ARTEMIS Europe	53	67.9	4.9	4.2	11.3	3.4
2008-2009	SENTRY Europe	57	55.2	7.3	13.7	15.7	2.5
2002	Belgium	58	55	2.8	13	22	2.3
2004-2009	Denmark	14	57.1	4.8	3.7	21.1	4.1
2010-2011	Denmark	15	52.1	4.1	4.2	28	4.8
1995-1999	Finland	37	70	3	5	9	8
2004-2007	Finland	16	67	2	5	19	3
2004-2005	Germany	60	58.5	7.5	8	19.1	1.4
2006-2011	Germany (ICU)	47	66				
2007-2008	Italy (AURORA-ICU)	46	40.2	9.8	36.9	9.8	-
2009	Italy	22	50.4	8.2	14.8	20.3	
1991-2003	Norway	41	69.8	6.7	5.8	13.2	1.6
2008-2009	Spain	20	49.0	10.7	20.7	13.6	2.1
2009-2010	Spain (FUNGEMYCA)	21	44.7	8.2	26.6	11.5	2.0
2009-2010	Spain (FUNGEMYCA) (pediatric)	61	36.5	5.9	46.8	3.9	1.0
2005-2006	Sweden	17	60.8	2.0	8.9	20.1	1.2
1991-2000	Switzerland (FUNGINOS)	38	68	9	1	15	3
1997-1999	UK and Wales	40	64.7	4.4	7.4	16.2	2.9
2008	UK	62	53.7	3.2	10.7	25.8	1.0
2008-2009	Turkey	63	45.8	24.1	14.5	4.8	-

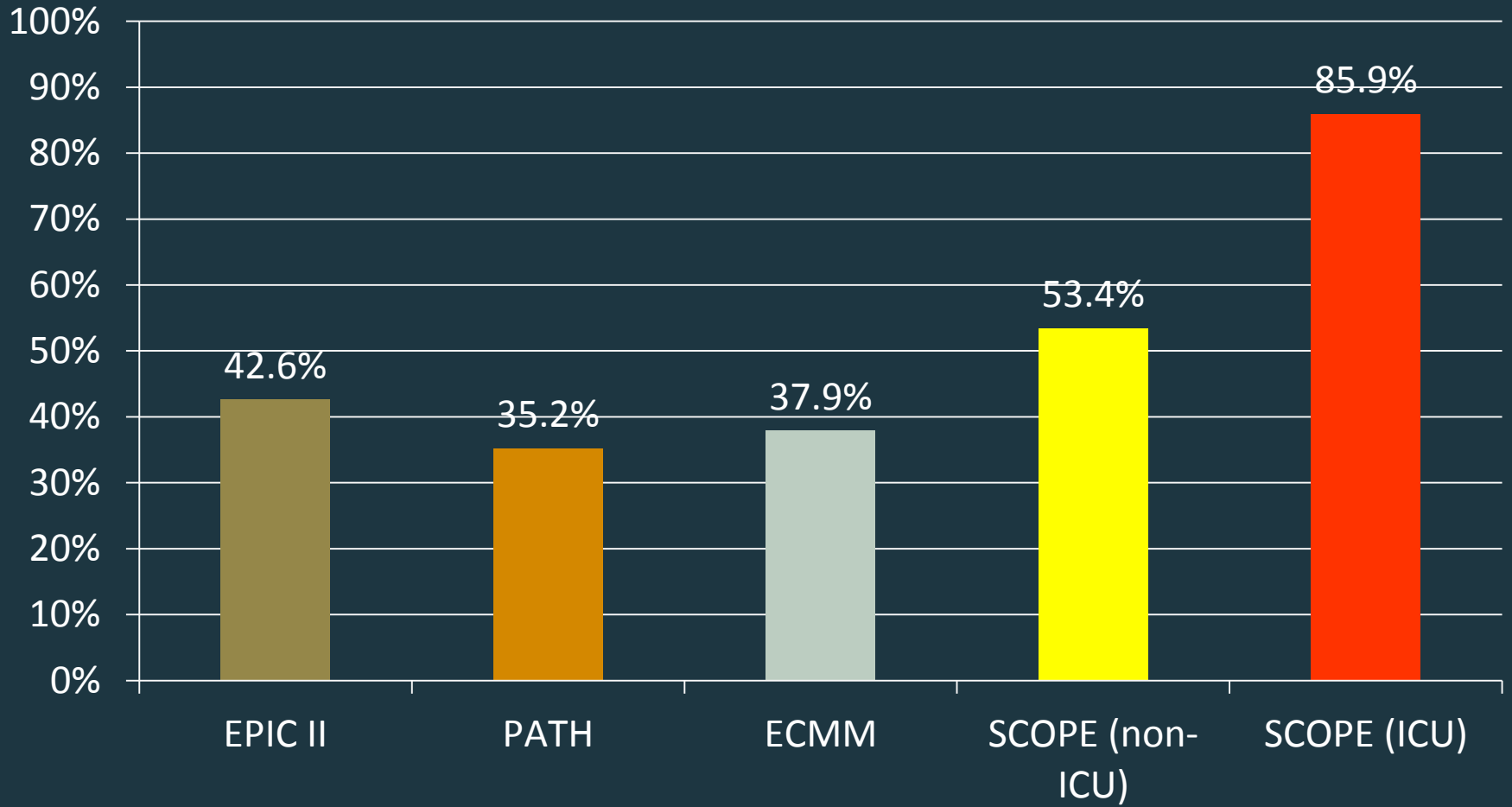
İnvaziv kandidiyazda; Hemokülyür (+) liği ~%50 ve üreme yavaştır (<5 gün)

İnvazif kandidiyazis otopsi çalışmalarında kan kültürü performansı				
Referans	Yıl	Hasta Sayısı	Altta Yatan Hastalık	Duyarlılık
Louria	1962	19	Hematolojik maligniteler, solid tümörler, dahili ve cerrahi durumlar	%42
Bodey	1966	61	Akut lösemi	%25
Taschdijan	1969	17	Maligniteler ve diğer dahili durumlar	%47
Hart	1969	16	Hematolojik maligniteler, solid tümörler, transplantlar, dahili ve cerrahi durumlar	%44
Bernhardt	1972	14	Transplant ve cerrahi durumlar	%36
Gaines	1973	26	Hematolojik maligniteler, solid tümörler, dahili ve cerrahi durumlar	%54
Myerowitz	1977	39	Hematolojik maligniteler, solid tümörler, dahili ve cerrahi durumlar	%44
Ness	1989	7	Hematolojik maligniteler ve KİT hastaları	%71
Singer	1977	16	Hematolojik maligniteler	%31
Berenguer	1993	37	Çoğunlukla hematolojik maligniteler ve solid tümörler	%43
Van Burik	1998	62	KİT hastaları	%52
Kami	2002	91	Hematolojik maligniteler	%21
Thorn	2010	10	Hematolojik maligniteler, gastrointestinal hastalıklar, transplantlar, prematürite	%50

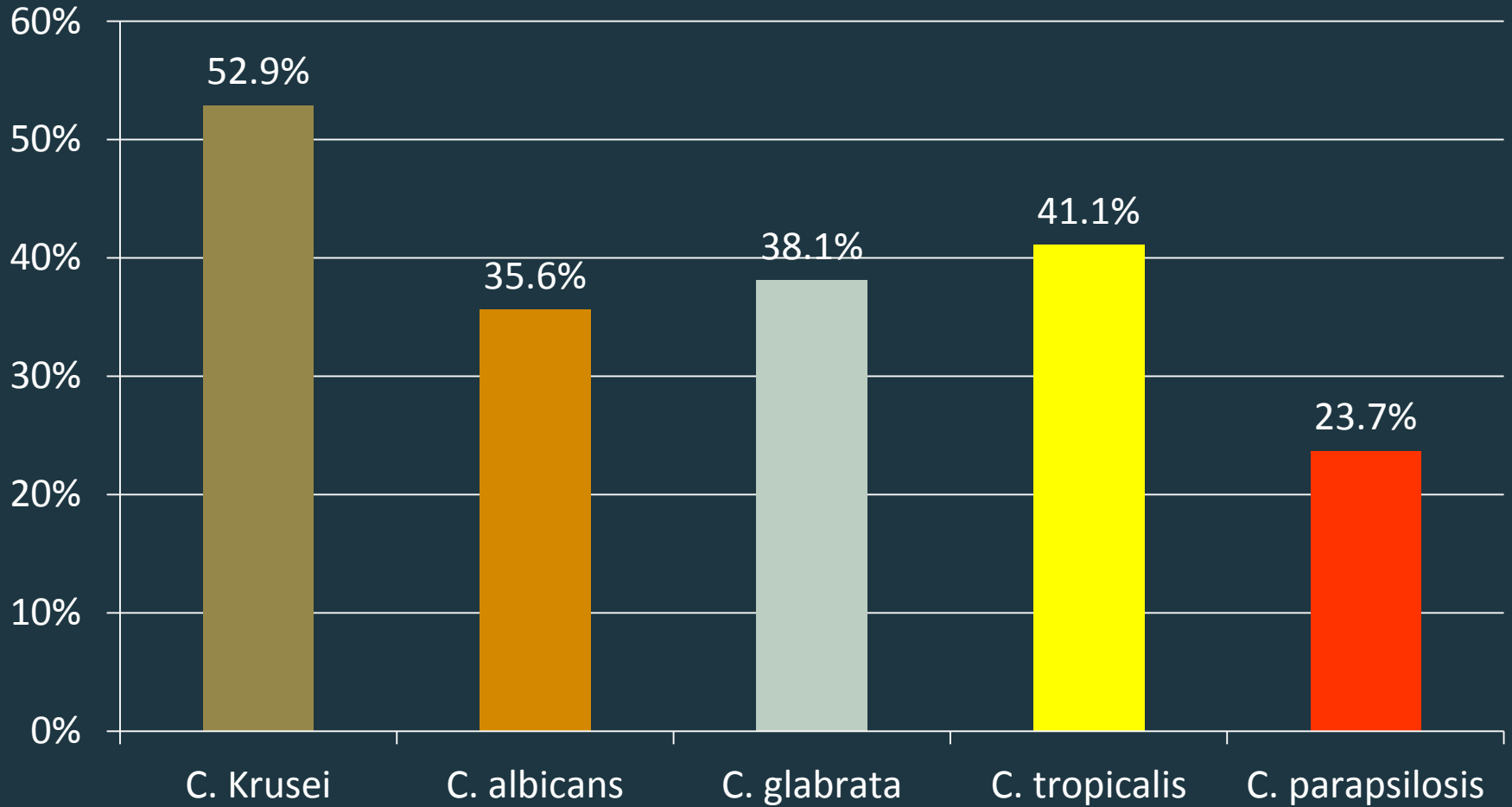
İnvazif kandidiyazisin otopsi ile kanıtlandığı çalışmalarda, ölüm öncesinde alınan kan kültürlerinin duyarlılığı %21 ile %71 arasında değişmektedir.

KİT: Kemik iliği transplantasyonu

İnvasiv Candida enfeksiyonlarında mortalite

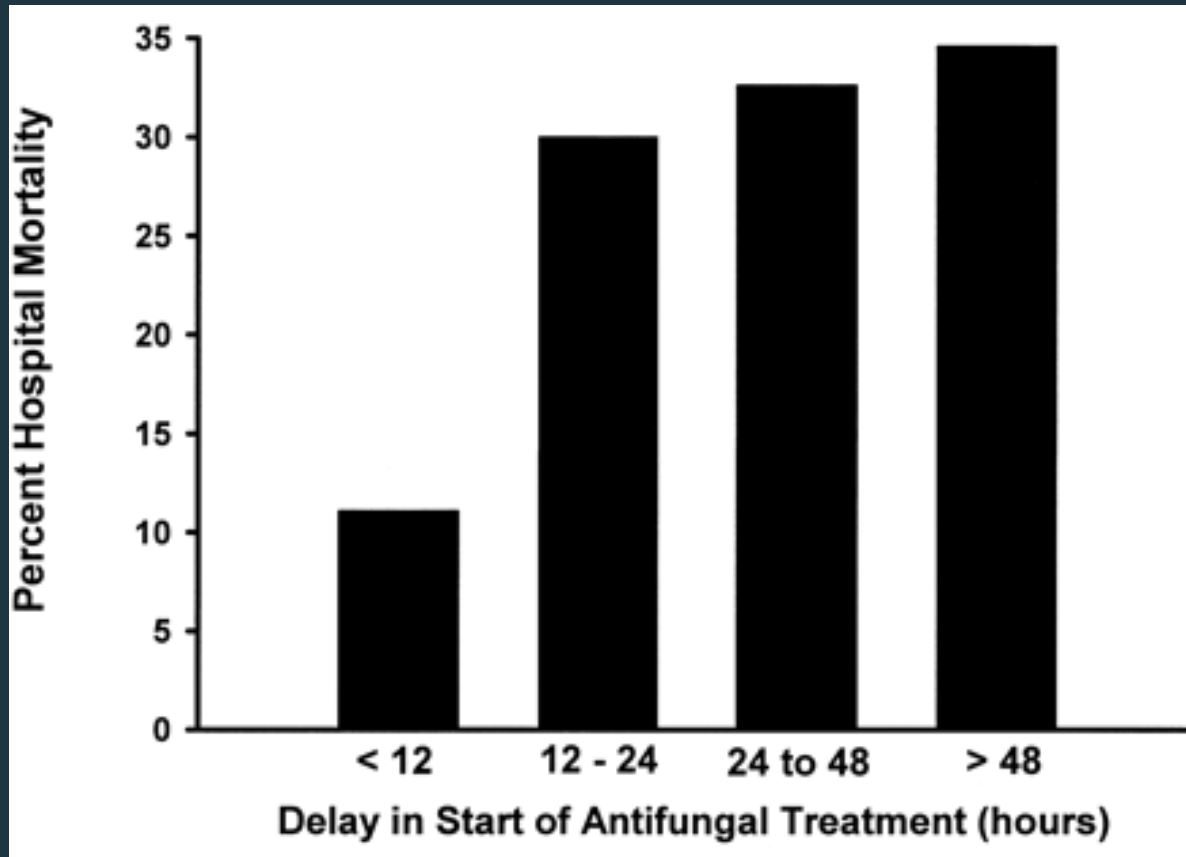


Candida türlerine göre mortalite



Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al: Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis 2009,48:1695-1703.

**Pozitif hemokültür sonuçları çıkana kadar
kandideminin ampirik tedavisinde gecikme: Mortalite için bir risk faktörüdür**



Anidulafungin: Anlatım çizelgesi

1-Antifungallerin tarihçesinde yeri ?

2-Kimyasal yapısı

3-Antifungal sınıflamasında yeri

4-Etki mekanizması / Direnç mekanizması

5-FK özellikleri / MİK değerleri / FD özellikleri / ilaç etkileşimleri

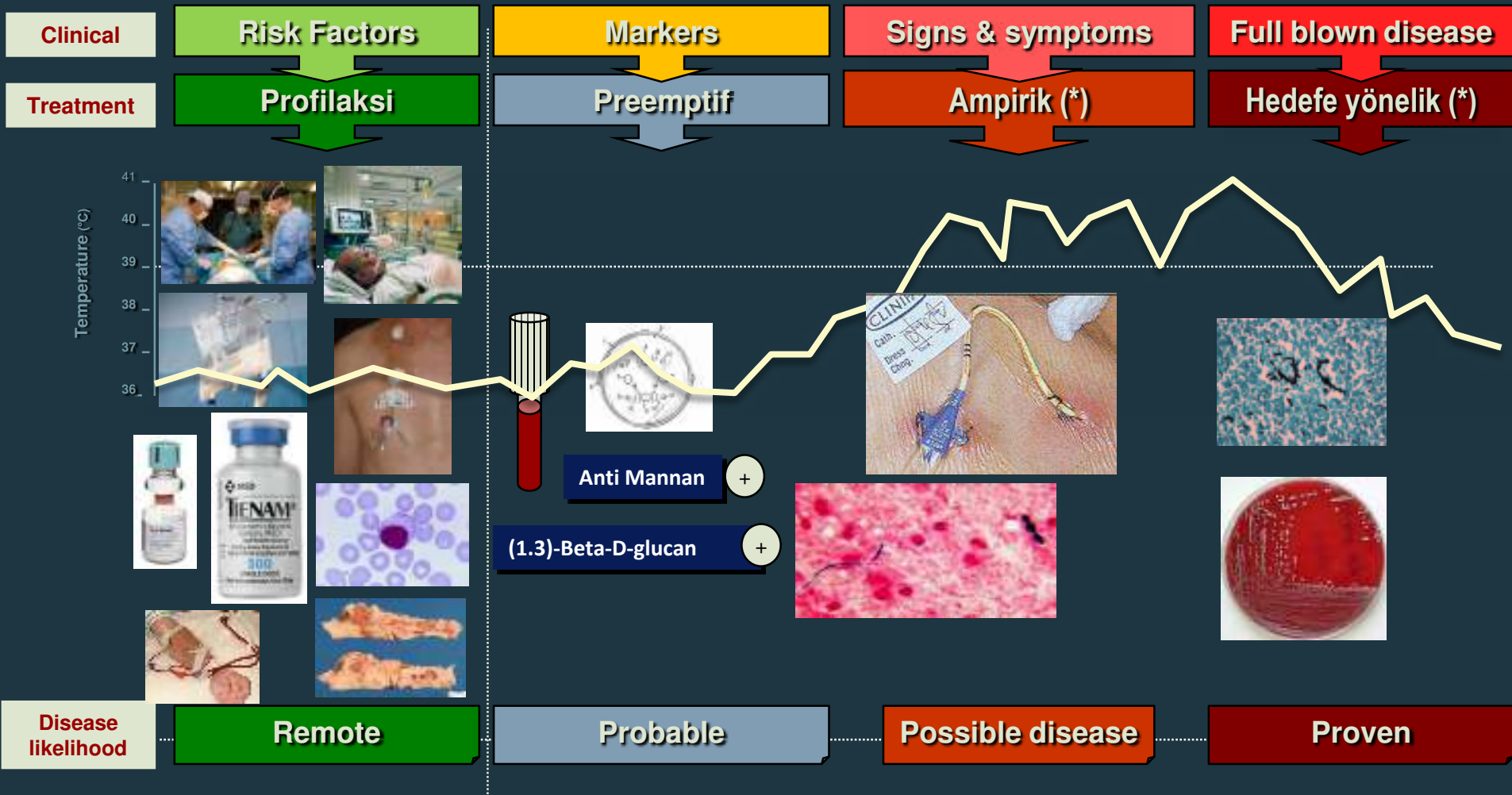
6-Direnç oranları

7-EMA endikasyonları

8-YBÜ: Candida epidemiyolojisi

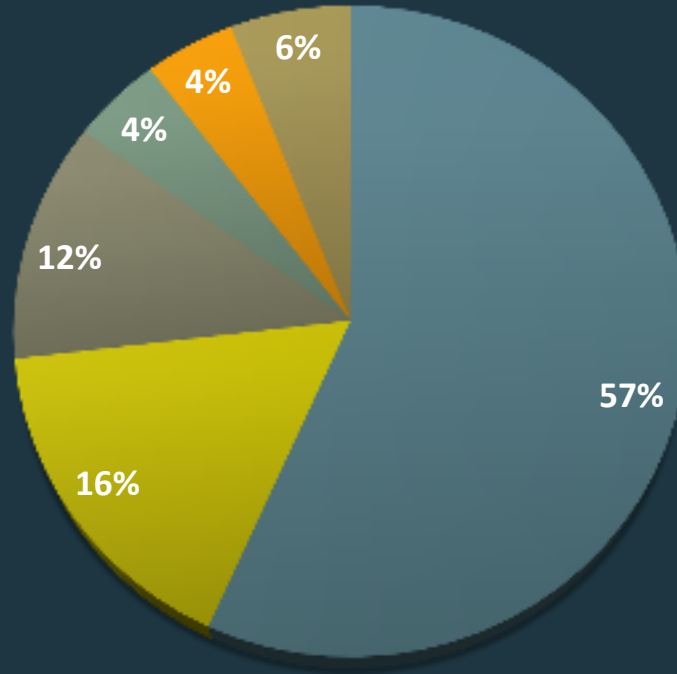
9-YBÜ'de antifungal tedavi yaklaşımları ve Rehberlerdeki yeri

YBÜ'de invaziv kandidiyaz tedavi yaklaşımları



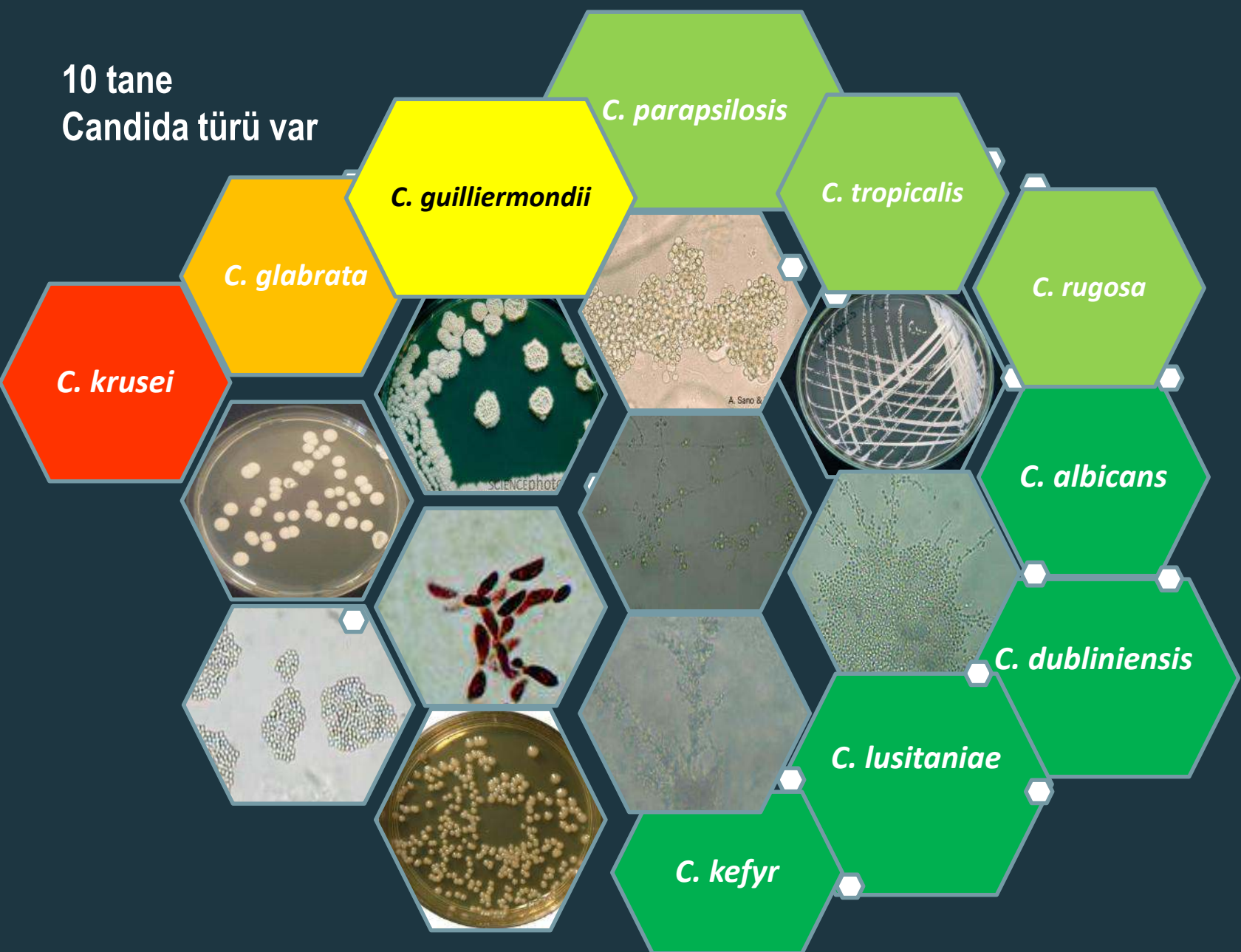
Ampirik tedavide ünitenizin; Candida tür dağılım ve duyarlılık verilerini bilmelisiniz?

Ünitemizde;
Candidemi tür dağılımları (n=70) (2013-2014)



■ albicans ■ parapsilosis ■ tropicalis ■ glabrata ■ lusitaniae ■ diğer

10 tane
Candida türü var



Fluconazole Susceptibility

Candida skoru (toplam 5 puan)

1-YBÜ'de postop yatma 1

2-TPN 1

3-Çoklu Candida koloni (≥2) 1

4-Ciddi sepsis varlığı 2

>2.5 points

Candida skoru >2.5 olan bir YBÜ hastasında; Akılcı ampirik anidulafungin seçimini etkileyen 5 faktör

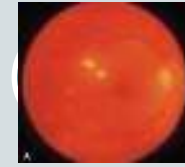
1-Son 3 ay
içinde
azol
kullanımı

2-YBÜ'nizde
baskın
Candida türü ve
duyarlılık paterni
(*C glabrata* ve
C krusei)

3-Hastalığın
klinik
ağırlığı(ciddi
sepsis veya
septik şoksa Flu
seçmem)

4-Eşlik eden
hastalıklar
(immüdüşkünde
Flu seçmem)

5-Komplikasyon
varlığı (MSS, göz,
kalp ve Kc-Dlk)



Komplikasyon varlığı kötü prognoz göstergesidir

Ekinokandinlerin; Göz ve BOS geçişi iyi değil

Kandida endokarditi

LFAmB 3–5 mg/kg with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or
AmB-d 0.6–1 mg/kg daily with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or
Echinocandinb (B-III)

Kandida koriyoretiniti / endofamiti

- AmB-d 0.7–1 mg/kg + 5-FC 25 mg/kg qid (A-III) veya
- fluconazole 6–12 mg/kg daily (B-III) veya
- Yanıtsızlarda: LFAmB, voriconazole, echinocandin (B-III)
- En az 4–6 hafta (A-III).

MSS kandidiyazi

- LFAmB 3–5 mg/kg with or without 5- FC 25 mg/kg qid for several weeks,
- followed by fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily (B-III)

Hepatik Candida absesi

Anidulafungin

Kandidemi: Tedavi ?



Tek hemokültür pozitifliği bile kandidemi kabul edilir (kontaminasyon değil)

Hemataojen yayılda geç kalındıkça komplikasyonla artar

Göz komplikasyonu körlük yapabilir

Çalışmalarda oranlar değişik; Koriyoretinit $<10\%$, endoftalmit 1%

Göze kandidemiden 1 hafta sonra bakılmalıdır

Eski çalışmalarda koriyoretinit $\sim 25\%$



YBÜ: Candida kolonizasyonu ve İK

- YBÜ'de < 1 haftadan kısa entübe hastalarda İK düşünülmez
 - YBÜ'de Candida kolonizasyon için geçen süre ≥ 1 haftadır (bariyerler bozulmalı)
 - YBÜ 'de ≥ 1 hafta yatan hastaların en az yarısı (>%50) kolonize olur
 - Kolonize olanlarında 1/10 unda (%10) 1 hafta içinde İK gelişir (toplam 2 hafta)
 - FEN'ik hastada bu süre daha kısa (1 hafta)
-
- YBÜ'de 100 hastanın ≥ 1 hafta izlendiğini varsayalım
 - Yaklaşık yarısı (50 hasta) kolonize olacak
 - Kolonize olanların da 1/10'da (5 hastada) İK gelişecektir

YBÜ'de >7 gün entübe hastaların ~%5 inde İK gelişecektir

Primer Candida pnömonisini niçin görmüyoruz ?

- **Candida bronş mukozasına kolay tutunur; afinitesi var**
- **Bu nedenle bronş mukozasında kolayca kolonize olur**
- **Bazen Candida trakeobronşiti olabilir**
- **Candida alveollere tutunamaz**
- **Bu nedenle primer Candida pnömonisi enderdir**
- **Candida pnömonisi genellikle hematojen yolla olmaktadır**
- **Candidemilerde ana kaynak endojendir (çoğunlukla GİS)**
- **C. parapsilosis'de çapraz bulaşma gösterilmiştir**

YBÜ: İnvaziv kandidiyaz klinik tabloları

- **Trakeobronşiyal Candida kolonizasyonu: Sık**
- **Candida trakeobronşiti: Görülebilir**
 - Bronkoskopide Candida plakları görülür**
 - Özefajial kandidiyazda endoskopide Candida plaklarının görüldüğü gibi**
 - Oral kandidiyazda kandida plaklarının görüldüğü gibi**
- **Primer Candida pnömonisi → Görülmez**
- **Kandidemi → ADK (KDK görülmez)**
- **Kandidüri: Genellikle kolonizasyondur (Akut PN ve kandidemi ender gelişir)**

YBÜ: İK tanısında klinik skorlamalar → Günün birinde terkedilecek

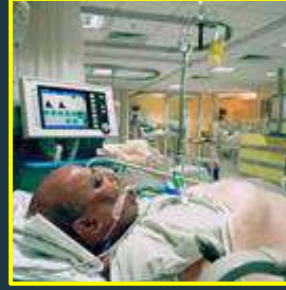
- **Klinik skorlamalar düşük riskli hastaları dışlatır (NPD çok yüksek)**
- **Yatak başında kritik hastalarda ampirik antifungal kararı için kullanabiliriz**
- **Riskli hastalarda 7-14 gün içinde İK gelişebilir**
- **Progressif kolonizasyon ciddi bir riskdir**
- **Kandida skoru (≥ 3 ise) ve kandida kolonizasyon indeksi (≥ 0.5 ise)**
 - 1-Yüksekse ampirik antifungal ver**
 - 2-Düşükse ampirik antifungal verme**
- **Kandida kolonizasyon indeksi riskli hastalarda haftada 2 kez kullanılabilir**
Nerelerden bakalım: Boğaz / Balgam / İdrar / Dışkı

Tüm bu skorlamalara karşın en önemlisi klinik kanaattır

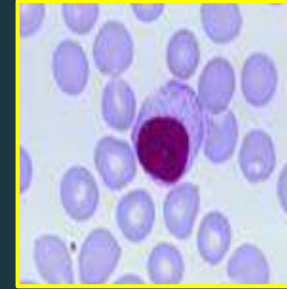
Doğal konak bariyerlerinin bozulması



Kolonizasyonun artması (>7 gün)



Konak faktörleri



Etken



Anti Mannan

(1.3)-Beta-D-glucan

İnvaziv kandidiyaz için risk faktörleri (YBÜ'de >7 gün entübe hastalara uygula)

Colonization Index

N° sites +/N° site screened
2X weekly
> 0.5 or ≥ 0.4 corrected

Candida skoru (toplam 5 puan)

1-YBÜ'de postop yatma 1
2-TPN 1
3-Çoklu Candida koloni (≥2) 1
4-Ciddi sepsis varlığı 2
>2.5 points

Predictive Rule

≥ 4th day of ICU stay:
Sepsis+CVC+MV+1 of:

1. TPN (day 1-3)
2. HD (day 1-3)
3. Major surgery (within 7 days)
4. Pancreatitis (within 7 days)
5. Immunosuppression or steroids (within 7 days)

Ampirik antifungal başla (D ~%80, Ö ~%80)

YBÜ'de >1 haftadan fazla yatan hastaların en %10'u bu skorları tamamlarlar
Böylece amprik antifungal vermekle %80 İK yakalanmış ve tedavi edilmiş olur olur

IDSA Kandidiyaz Rehberi (non-nötropenik) -2009

Klinik tablo	İlk tercih	Seçenek
Hedefe yönelik tedavi (Kandidemi)	Anidulafungin AI Kaspofungin AI Flukonazol AI	AmB-d AI AmB lipid formülasyonlar AI Vorikonazol AI
Ampirik tedavi (Riskli grup)	Anidulafungin BIII Kaspofungin BIII Flukonazol BIII	AmB-d BIII AmB lipid formülasyonlar BIII

Kandidemi: Non-nötropenik

Flukonazol veya ekinokadin önerilmektedir (A-I)

Flukonazol : Yükleme dozu 800 mg [12 mg/kg], sonra 400 mg [6 mg/kg] / gün veya

Anidulafungin: Yükleme dozu: 200 mg, sonra 100 mg / gün veya

Kasopfungin: Yükleme dozu 70 mg, sonra 50 mg /gün veya

Mikafungin : 100 mg /gün

Flukonazol



Ampirik / Hedefe yönelik flukonazol

- 1-Kliniği: Hafif (sepsis) (A-III)
- 2-Son 3 ay içinde azol almamışsa (A-III)
- 3-C. glabrata + C. krusei <20%
- 4-C. parapsilosis enfeksiyonu (B-III)
- 5-Komplikasyon yoksa (endokardit)

Anidulafungin



Ampirik / Hedefe yönelik anidulafungin

- 1-Kliniği: Orta-ciddi (ciddi sepsis / septik şok) ise (A-III)
- 2-Son 3 ay içinde azol kullanmışsa (A-III)
- 3-C. glabrata / C. krusei riski varsa (BIII)
- 4-Komplikasyon varsa (endokardit / Kc-Dlk absesi)

ORIGINAL ARTICLE

ABD ve Kanada
Anidulafungin versus Fluconazole
for Invasive Candidiasis

Annette C. Reboli, M.D., Coleman Rotstein, M.D., Peter G. Pappas, M.D.,
Stanley W. Chapman, M.D., Daniel H. Kett, M.D., Deepali Kumar, M.D.,
Robert Betts, M.D., Michele Wible, M.S., Beth P. Goldstein, Ph.D.,
Jennifer Schranz, M.D., David S. Krause, M.D., and Thomas J. Walsh, M.D.,
for the Anidulafungin Study Group

- Karşılaştırmalı, çift-kör, çok merkezli çalışma
- Primer sonlanım noktası: IV tedavi sonunda etkililik değerlendirmesi

Global yanıt

Klinik Başarı

- Invazif kandidiyazisin bulgu ve semptomlarının ortadan kalkması ve daha fazla sistemik antifungal tedaviye gerek duyulmaması

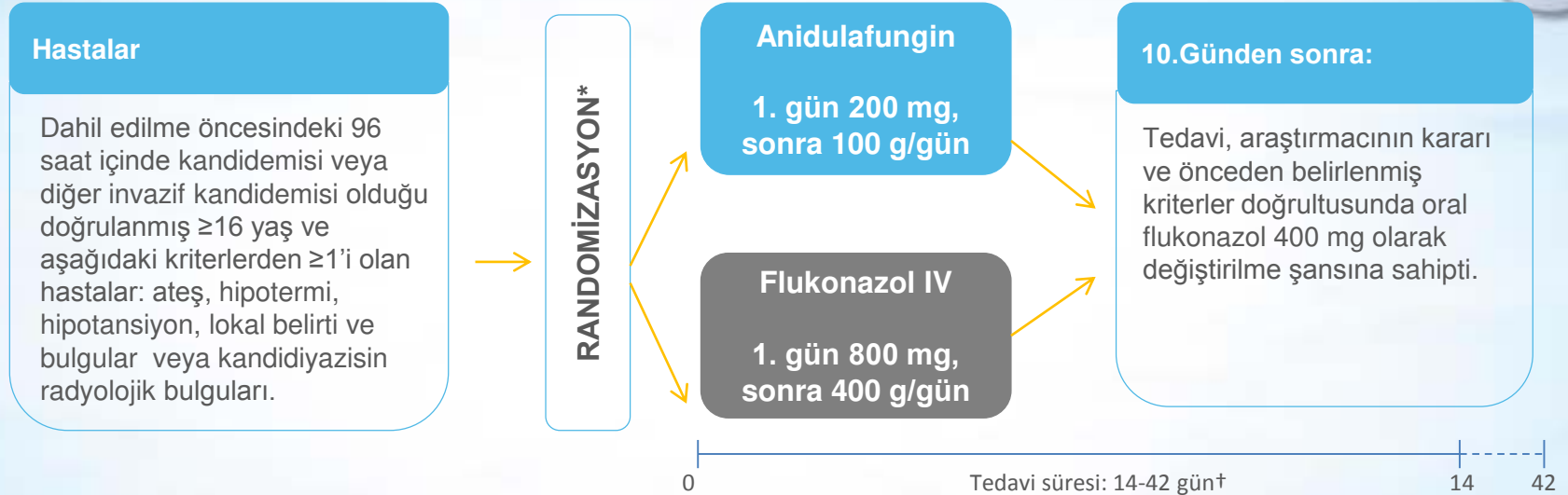
Mikrobiyolojik Başarı

- Başlangıçta varlıkları saptanan *Candida* türlerinin eradikasyonu

İnvazif Kandidiyaziste Anidulafungin ve Flukonazol Karşılaştırması



- Faz III, çift kör, randomize, çok merkezli, çok uluslu non-inferiorite çalışması.



- Primer sonlanma noktası: IV tedavinin sonunda global başarı (klinik ve mikrobiyolojik)
- Sekonder sonlanma noktaları: Çalışma tedavisinin tamamının (IV ve oral) sonunda, 2. hafta ve 6. hafta takip vizitlerinde global yanıt; tüm zaman noktalarında hasta başına ve patojen başına mikrobiyolojik yanıt; tüm nedenlere bağlı ölümler.

*Hastalar APACHE II skoru (≤ 20 ve > 20) ve mutlak nötrofil sayısına ($\leq 500 /\text{mm}^3$ ve $> 500 \text{ mm}^3$) göre katmanlandırılmıştır.

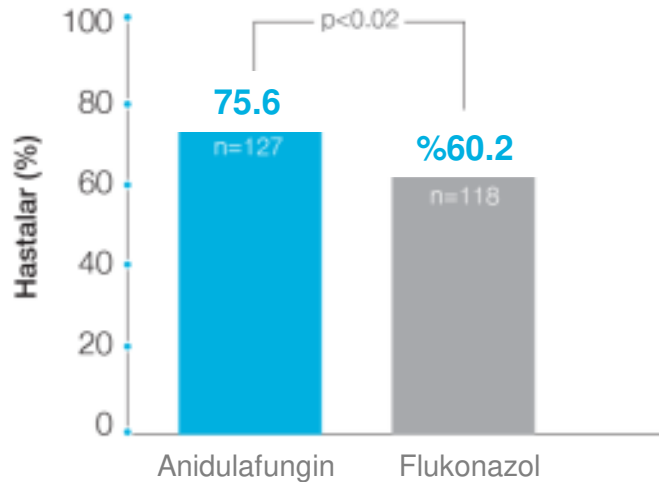
†Çalışma ilaçları 14-42 gün arasında değişen süreler ve negatif kan kültürü ve klinik belirti ve bulgulardaki iyileşmelerden sonra ≥ 14 gün boyunca uygulanmıştır.

Anidulafungin – Nötropenik Olmayan Yetişkin İnvazif Kandidiyazis Hastalarında Etkinlik

Pivotal faz III çalışmasında flukonazole kıyasla üstün etkinlik.^{1*}



IV tedavi sonunda MITT popülasyonunda global başarı (primer sonlanma noktası)[†]



Anidulafungin ile global başarı oranı, flukonazole kıyasla anlamlı olarak daha yüksek (%76.5 vs %60.2; $p<0.02$)[†]

Anidulafungin, ileri derecede hasta olan hastalarda flukonazole kıyasla daha etkilidir.

- Sekonder bir analiz, anidulafungin'in kritik durumdaki hastalarda flukonazole kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir (%70.8 vs %50.4; $p=0.03$).²

Referans 1'den uyarlanmıştır.

MITT: Modifiye edilmiş tedavi yönelimli

*Bu çalışma üstünlük için önceden belirlenmiş iki basamaklı istatistik analizi içeren non-inferiorite çalışması olarak tasarlanmıştır.

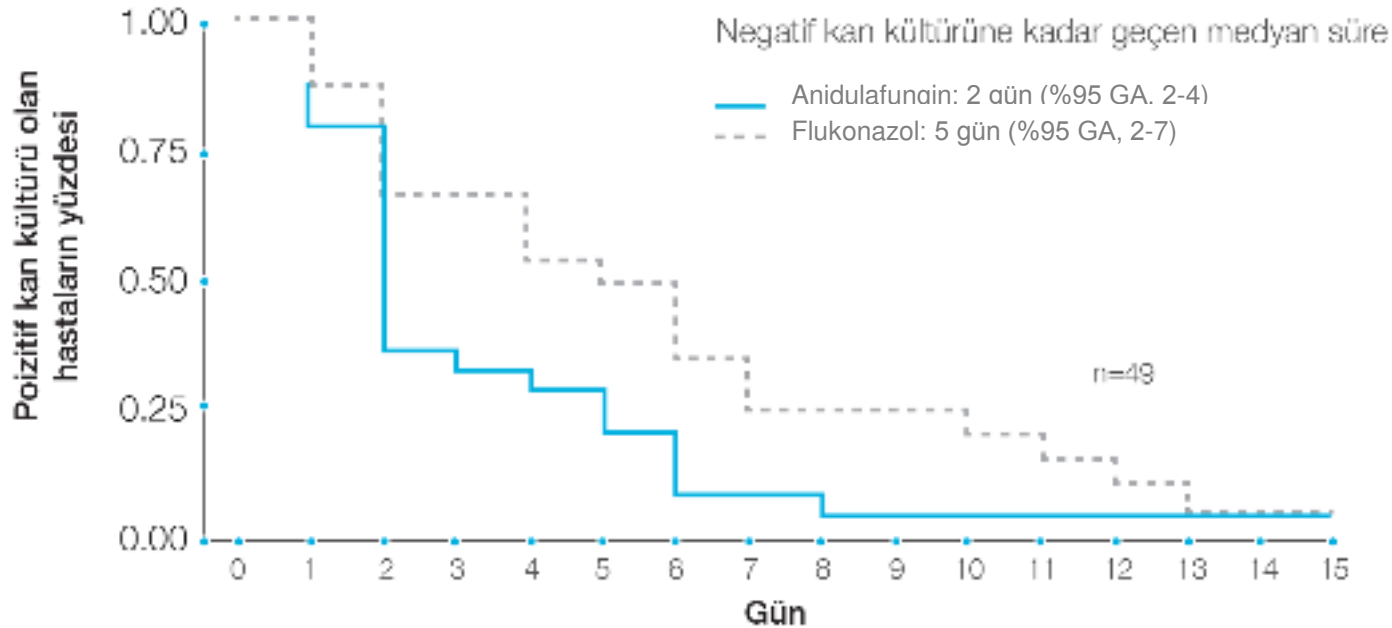
†IV tedavi sonunda, %97 oranında nötropenik olmayan, %3 oranında nötropenisi olan MITT popülasyonu verileri

Reboli Çalışması / *C. albicans* Alt Analizi

C. albicans saptanan 135 hastanın analizi



İlk negatif kan kültürüne kadar geçen süreye ilişkin Kaplan Meier analizi



- Anidulafungin, flukonazole göre *Candida*'yı kandan daha hızlı temizler.
- Anidulafunginile negatif kan kültürüne kadar geçen medyan süre 2 gündür.

İlgili referans, figür 2'den uyarlanmıştır.

Referans: Reboli A, et al. BMC Infect Dis. 2011;11:261.

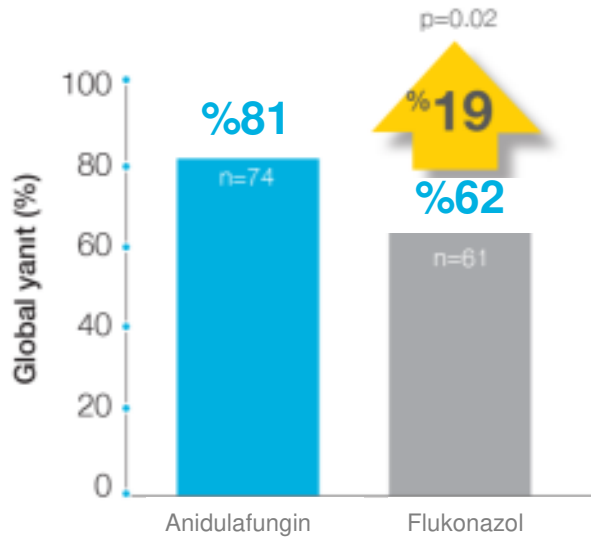
KANDİDA
ENFEKSİYON
YÖNETİMİ

Reboli Çalışması / *C. albicans* Alt Analizi

Sadece *C. albicans* saptanan 135 hastanın analizi



IV tedavi sonunda global yanıt oranları



- Anidulafungin, *C. albicans* saptanan hastalardaki global yanıtta, flukonazolden anlamlı olarak üstün bulunmuştur.
- İlk 24 saatte anidulafungin kolunda, flukonazole kıyasla anlamlı olarak daha az ölüm görülmüştür.

	Anidulafungin (n=74)	Flukonazol (n=61)	p değeri
İlk 24 saat	4	13	0.01

İlgili referanstan uyarlanmıştır.

Referans: Reboli A, et al. BMC Infect Dis. 2011;11:261.

KANDİDA
ENFEKSİYON
YÖNETİMİ

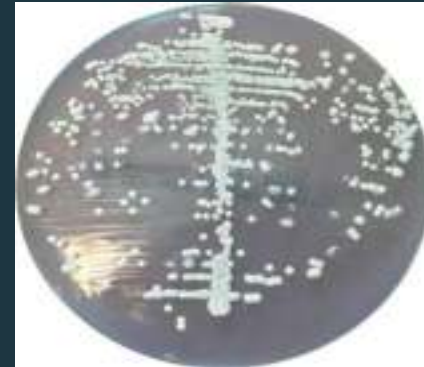
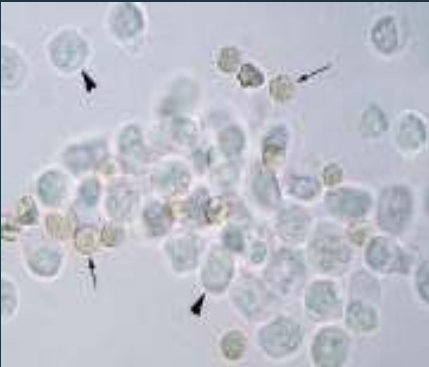
KOAH lı 67 Y hasta

- KOAH alevlenmesi nedeniyle 2 haftadır entübe
- VİP gelişen hastaya ampirik imipenem + vanko başlanıyor
- ETA örneğinde *C. albicans* izole ediliyor
- Hastada ampirik AB tedavisi ile iyileşme sağlanamıyor
- Hastaya antifungal eklermisiniz ?
- Hayır (A-III)



İnmeli 74 Y hasta

- İnme nedeniyle 8 gündür entübe ve Foley sondalı
- TİT: Sedimette 15 lökosit ve kültüründe *C. albicans* üretildi
- Asemptomatik:
 - Tedavi önerilmez (A-III)
 - Foley sondasının değiştirilmesi kandidüriyi düzeltir (A-III)
 - Nötropeniklerde, prematürelere, ürolojik girişim yapılacaklarda tedavi ver
- Semptomatik sistit / PN tedavi et (ender gelişir) (Fukonazol / AmB-d)
- Candida PN ve ürosepsisi pratikte hiç karşılaşmıyoruz



Sonuç olarak; YBÜ'de Candida risk skoru >2.5 olan hasta

Candida skoru (toplam 5 puan)
1-YBÜ'de postop yatma 1
2-TPN 1
3-Çoklu Candida koloni (≥ 2) 1
4-Ciddi sepsis varlığı 2
>2.5 points

Flukonazol seçimi

- Kliniği sepsis olacak
- Son 3 ay içinde azol kullanım öyküsü olmayacak
- Ünitinizde *C. glabrata* + *C. crusei* baskın tür olmayacak (<%20)

Anidulafungin seçimi

I-Koşul

Kliniği sepsis olan hastada

Son 3 ay içinde azol kullanım öyküsü varsa veya

Ünitinizde *C. glabrata* veya *C. crusei* baskın türse (>%20)

II-Koşul→ Kliniği ciddi sepsis / septik şok olan tüm hastalara

III-Koşul→ Endokardit / Kc-Dlk abseleri gibi komplikasyonları alanlarda

İlginiz için teşekkürler



**Ben toprak oldum yoluna
Sen aşırı gözetirsin
Şu karşıma göğüs geren
Taş yürekli dağlar mısın**

**Karlı dağların başında
Salkım salkım duran bulut
Saçın çözüp benim için
Yaşın yaşın ağlar mısın**

Solunum örneğinde Candida sp.

- **Significance of the isolation of Candida species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study.**
- Recovery of Candida from the respiratory tract is common. Large series on the incidence of histologically proven Candida pneumonia in intensive care unit (ICU) patients are lacking.
- Of 1,587 patients admitted to the ICU, 301 (19%) died of whom 232 (77%) were autopsied.
- Despite frequent isolation of Candida spp. from the airways, over a two-year period no single case of Candida pneumonia was found among the patients with evidence of pneumonia on autopsy. This study indicates that Candida pneumonia is an extremely rare occurrence in ICU patients.



Cost-effectiveness of anidulafungin in confirmed candidaemia and other invasive Candida infections in Spain

The percentage of successfully treated patients was higher with anidulafungin than with fluconazole (74% versus 57%). Treatment with anidulafungin resulted in higher antifungal drug costs (5991€ versus 3149€) but lower overall costs (40047€ versus 41350€) due to reductions in other medical costs. Univariate sensitivity analyses showed that anidulafungin was the most cost-effective.

CONCLUSIONS:

Anidulafungin demonstrated improved clinical efficacy versus fluconazole in treating confirmed candidaemia. Despite increased drug costs, treating confirmed candidaemia with anidulafungin is a cost-effective strategy.