

AKILCI ANTİFUNGAL KULLANIMI

Dr Alpay AZAP
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hast ve Klinik Mikr AD

AKILCI ANTİFUNGAL KULLANIMI:

SPECIAL COMMENTARY



The case for antifungal stewardship

Michelle R. Ananda-Rajah^a, Monica A. Slavin^{b,c}, and Karin T. Thursky^{b,c}

Curr Opin Infect Dis 2012, 25:107–115

- ✓ Hastaların daha iyi tedavi olmasını sağlamak
- ✓ Maliyet etkinliği sağlamak
- ✓ Direnç gelişimini engellemek
- ✓ Yan etkileri önlemek için

antifungal ajanların akılcı kullanılmasını sağlamak üzere ulusal veya lokal düzeyde politikalar geliştirilmelidir!

İFİ İNSİDANSI

AML/MDS

Allojeneik kök hücre nakli (öz. akraba dışı)

Otolog kök hücre nakli

} %1.2-20.6

Aspergillus türleri: % 46

Candida türleri: % 28

Mucor: % 8

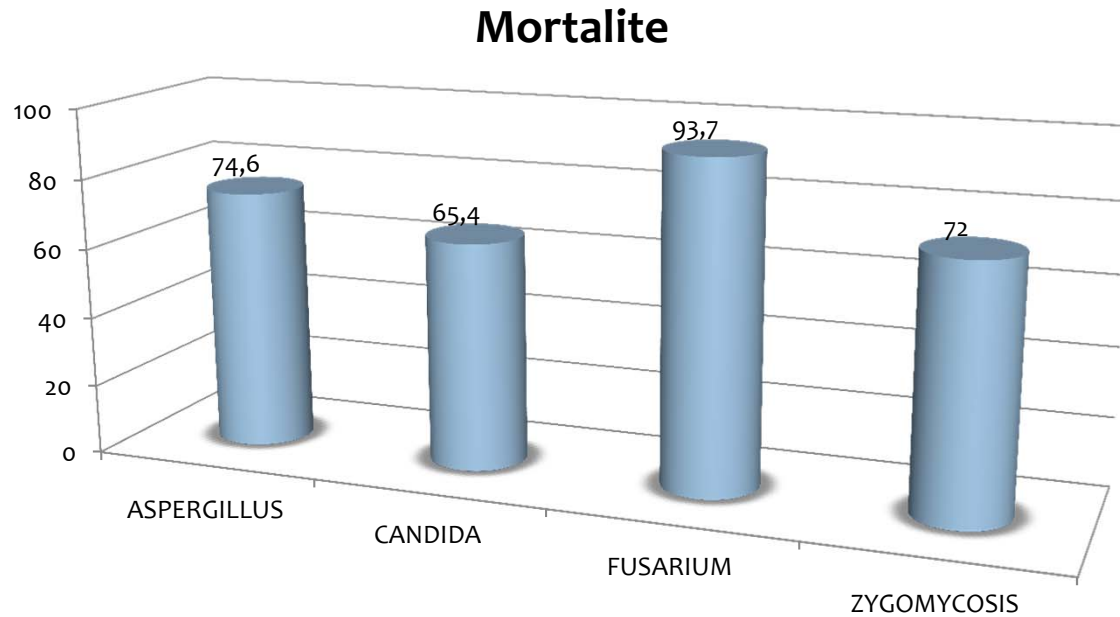
İA kaba ölüm oranı: %33-47

Haematologica 2010; 95:644–650

Int J Antimicrob Agents 2010; 36:531–536

Clin Infect Dis 2009; 48:265–273

HPKH alıcılarında İC kaba ölüm oranı: %66



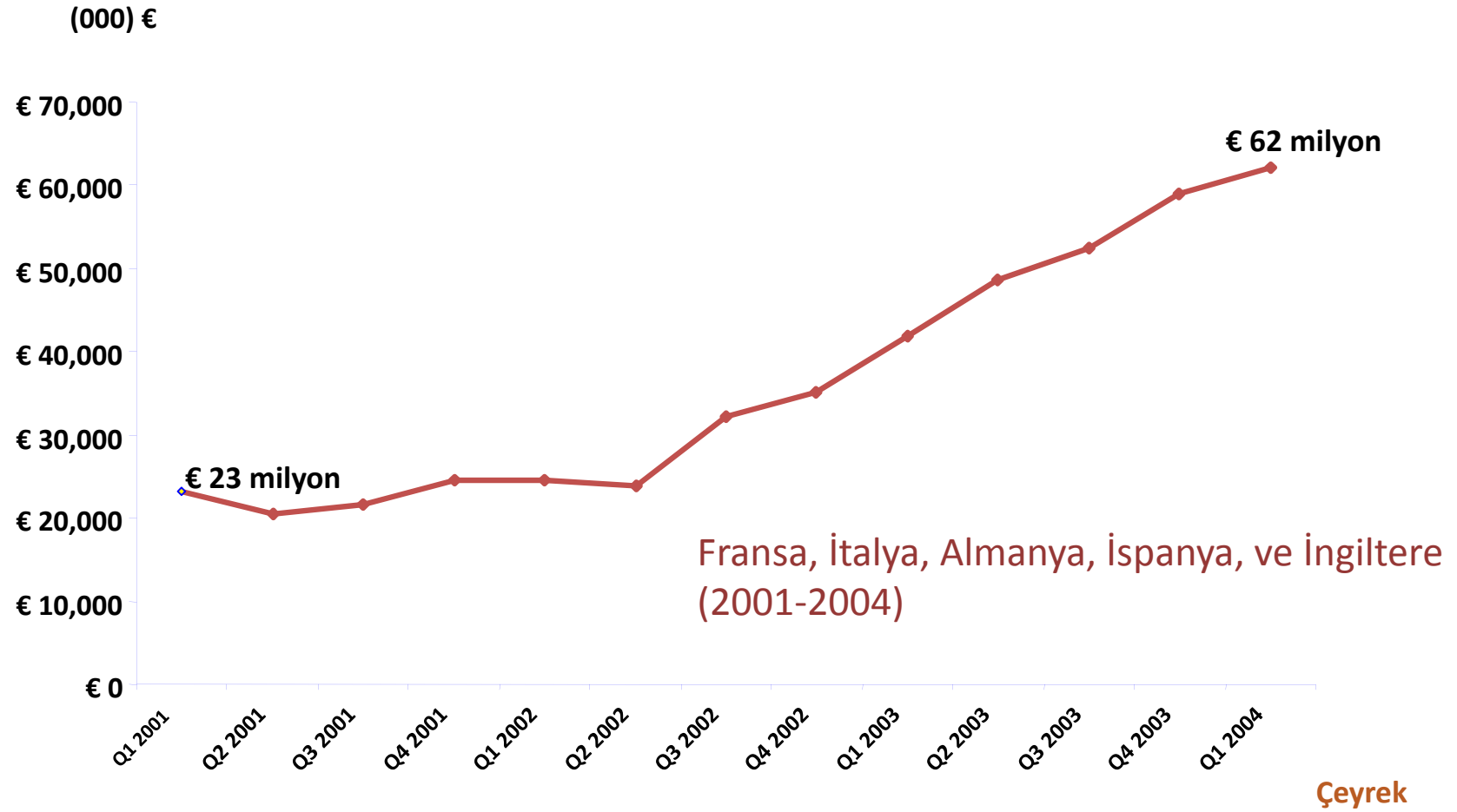
Clin Infect Dis 2010; 50:1091–1100

İFİ MALİYET

AML/MDS hastalarında İA hastane maliyeti:
ortanca € 15 788 (95% CI €1208 to € 30 368)

Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:1953–1960.

IV Antifungal Harcamaları



DİRENÇ

Aspergillus fumigatus'ta azol direnci

Non-albicans candidalarda flukonazol direnci

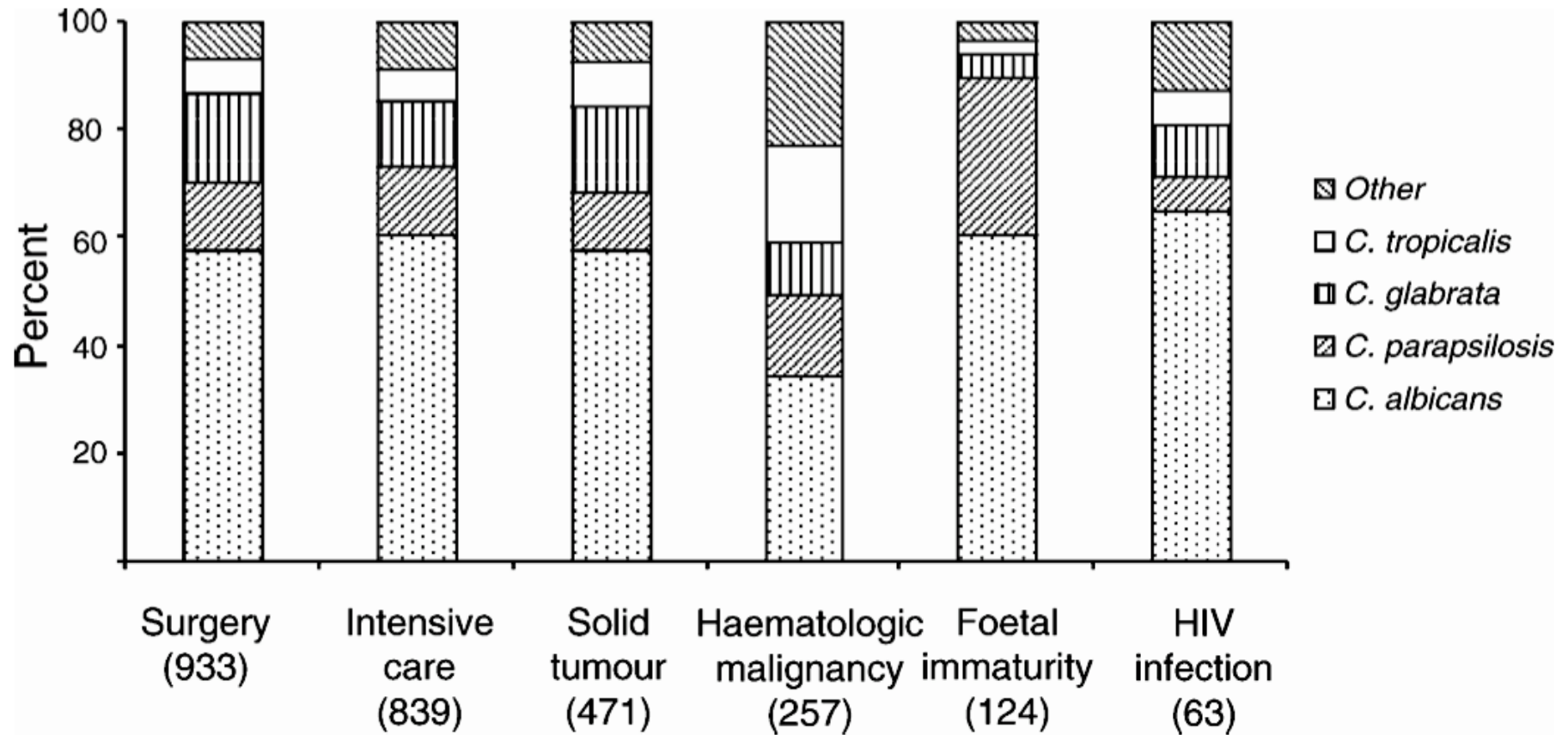
C. parapsilosis'te ekinokandin direnci

Lancet Infect Dis 2009; 9:789–795

J Antimicrob Chemother 2011; 66:371–374

Future Microbiol. 2011 Mar;6(3):335-47

Candida Türlerinin Dağılımı (kandidemi)



Akılcı Antifungal Kullanımı için;
hangi kullanım daha akılcı?

Profilaksi?

Ampirik?

Preemptif (tanı testinin yönlendirdiği) ?

Hedefe yönelik?

Sizce aşağıdaki tedavi yaklaşımlarından hangisi daha akılcı?

1. Ampirik?

2. Preemptif (tanı testinin yönlendirdiği) ?

3. Hedefe yönelik?

Hangi kullanım ?

Profilaksi:

Direnç seçilimi

Tanı testlerinin duyarlılığı

Ampirik:

Fazla AF kullanımı

Preemptif (tanı testinin yönlendirdiği) ?

Hangi tanı testi? Ne sıklıkta?

Hedefe Yönelik?

Çok geç

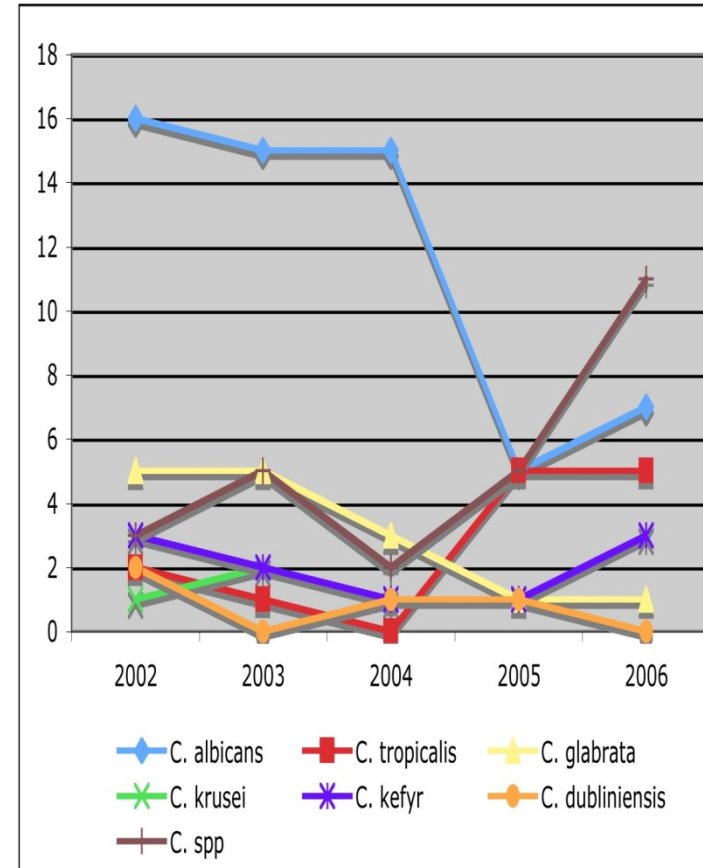
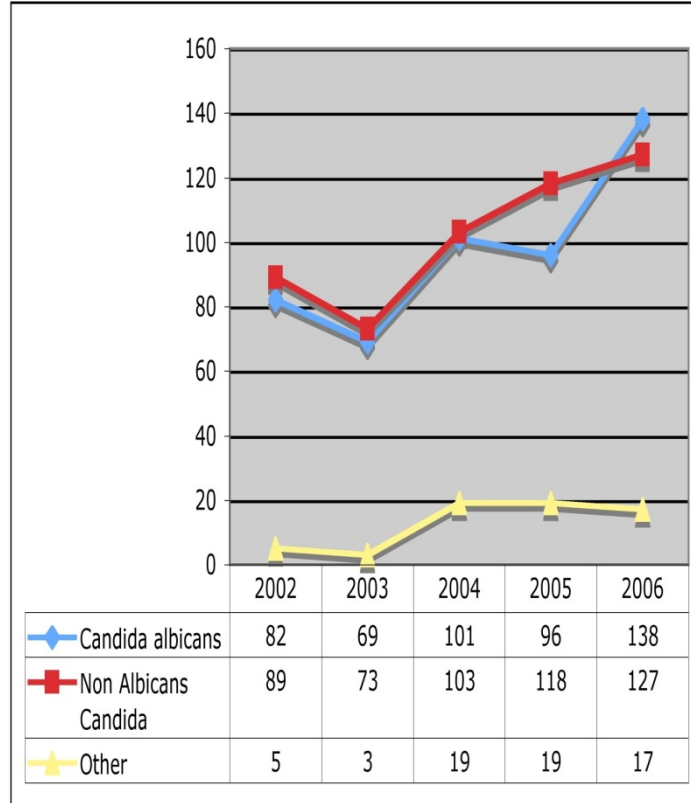
Akılcı Antifungal Kullanımı için;
Etkenler ve direnç surveyansı yapılmalı!!!

Aspergillus fumigatus; Triazole direnci

Hollanda: %6-12.8

Fransa: %0.85

Akılcı Antifungal Kullanımı için; Etkenler ve direnç surveyansı yapılmalı!!!



Akılcı Antifungal Kullanımı için;

AF ajanın özellikleri iyi bilinmeli !

Etki spektrumu

Yan etkileri

PK/PD özellikleri

ilaç etkileşimleri

Maliyeti

İdeal Antifungal

- ❖ Geniş spektrum
- ❖ Çapraz direnç yok
- ❖ Hızlı etki
- ❖ Kazanılmış direnç yok
- ❖ IV ve oral
- ❖ Günde tek doz
- ❖ Doz genişliği
- ❖ İyi doku dağılımı
- ❖ İlaç-ilaç etkileşimi yok
- ❖ KC- böbrek toksisitesi yok
- ❖ QTc uzatmıyor
- ❖ Linear farmakokinetik
- ❖ Hastalar arası farklılık yok – terapötik izleme gereksiz
- ❖ Oral emilim beslenme ve mide asidinden bağımsız
- ❖ Ucuz

		Polyene		Triazoles			Echinocandins			Other
		AMB	FLU	ITRA	VORI	POSA	ANID	CAS	MICA	5-FC
Yeasts	<i>Candida albicans</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Candida tropicalis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Candida parapsilosis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Candida krusei</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Candida glabrata</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Molds	<i>Aspergillus fumigatus</i>	■		■	■	■	■	■	■	
	<i>Aspergillus terreus</i>			■	■	■	■	■	■	
	Mucorales	■				■				
	<i>Fusarium</i> species	■		■	■	■				
Dimorphic	<i>Histoplasma capsulatum</i>	■	■	■	■	■				
	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	■	■	■	■	■				
	<i>Coccidioides immitis</i>	■	■	■	■	■				

FK/FD Parametrel-1

Table 1. Pharmacokinetic characteristics of the azoles.

Pharmacokinetic parameter	Fluconazole	Itraconazole*	Voriconazole	Posaconazole
Oral bioavailability, %	95	50	96	ND
Food effect	NE	ES	ES	Food
Distribution				
Total C_{max} , $\mu\text{g/mL}$	0.7	11	4.6	7.8
AUC, $\text{mg}\cdot\text{h/L}$	400	29.2	20.3	8.9
Protein binding, %	10	99.8	58	99
CSF penetration, %	>60	<10	60	NR
Vitreous penetration, %	28–75†‡	10†	38†	26†‡
Urine penetration, %§	90	1–10	<2	<2
Metabolism	Minor hepatic	Hepatic	Hepatic	Hepatic
Elimination	Urine	Hepatic	Renal	Feces
Half-life, h	31	24	6	25

FK/FD Parametreler-2

Table 3. Pharmacokinetic characteristics of AmB formulations.*

Pharmacokinetic parameter	AmBD	ABLC	LAmB	ABCD
Oral bioavailability, %	<5	<5	<5	<5
Food effect	NA	NA	NA	NA
Distribution				
Total C_{max} , $\mu\text{g/mL}$	0.5–2	131	0.1	4
AUC, $\text{mg}\cdot\text{h/L}$	17	14	555	43
Protein binding, %	>95	>95	>95	>95
CSF penetration, %	0–4	<5	<5	<5
Vitreous penetration, %	0–38†‡	0–38†‡	0–38†‡	0–38†‡
Urine penetration, %§	3–20	<5	4.5	<5
Metabolism	Minor hepatic	Unknown	Unknown	Unknown
Elimination	Urine Feces	Unknown	Unknown	Unknown
Half-life, h	50	173	100–153	30

FK/FD Parametreler-3

Table 4. Pharmacokinetic characteristics of echinocandins.*

Pharmacokinetic parameter	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin
Oral bioavailability, %	<5	<5	<5
Food effect	NA	NA	NA
Distribution			
Total C_{max} , $\mu\text{g/mL}$	0.83	0.27	0.24
AUC, $\text{mg}\cdot\text{h/L}$	99†	119	158†
Protein binding, %	84	97	99
CSF penetration, %	<5	<5	<5
Vitreous penetration, %	0‡	0§	<1‡
Urine penetration, %¶	<2	<2	<2
Metabolism	None	Hepatic	Hepatic
Elimination	Feces	Urine	Feces
Half-life, h	26	30	15

Akılcı Antifungal Kullanımı için; Hastanın özellikleri bilinmeli!

Table 1. Stratification of immunocompromised patients in risk categories for invasive fungal disease according to incidence and mortality rates obtained from current literature^{2-7,9-11}

Low risk	Intermediate risk	High risk
autologous HSCT	acute lymphoblastic leukaemia	acute myeloid leukaemia (above all in first induction)
Hodgkin's lymphoma	chronic lymphocytic leukaemia	allogeneic HSCT (particularly with cord blood source)
chronic myeloproliferative disorders (CML and Ph- diseases)	lymphoma	heart, lung, liver transplantation
solid cancer	COPD	
myeloma	AIDS	
kidney transplantation	myelodysplastic syndromes	
chronic immunological disease		
systemic lupus erythematosus		

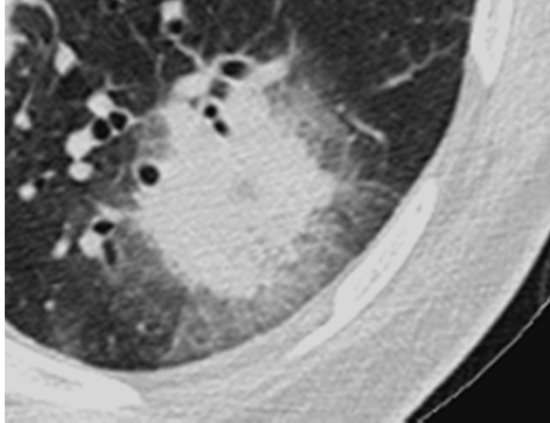
CML, chronic myeloid leukaemia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; Ph-, Philadelphia negative.

Akılcı Antifungal Kullanımı için; Tanı testleri kullanılmalı!!!

Bulgular geç ortaya çıkar, çabuk kaybolur: 1. gün:%88-96, 7. gün:22-37

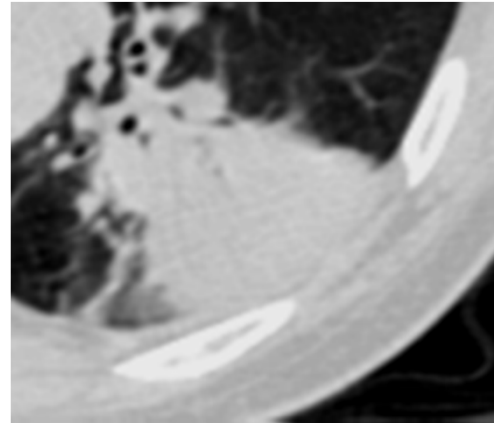
Halo

0 – 5 g



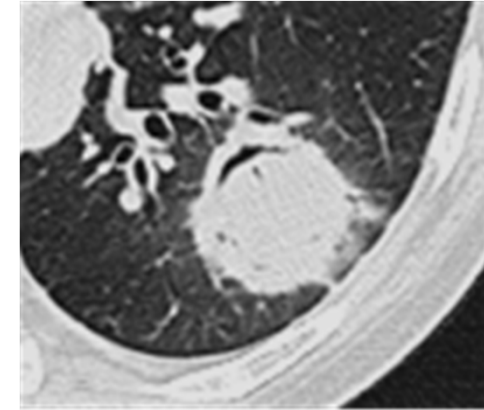
Konsolidasyon

5 – 10 g

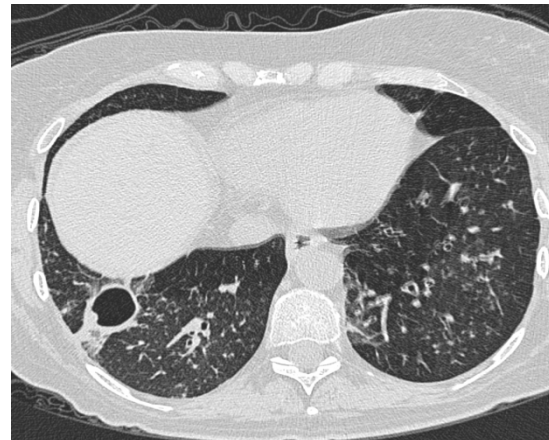


Hava-hilal

10 – 20 g

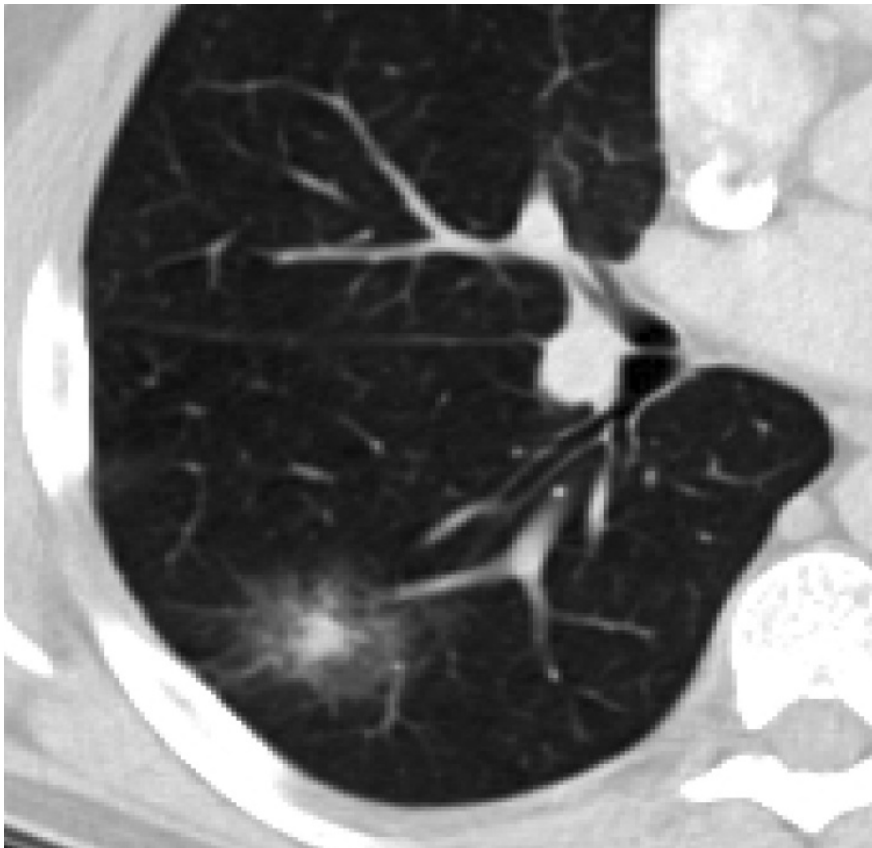


Kavite



Akılcı Antifungal Kullanımı için; Tanı testleri kullanılmalı!!!

- ❖ Görüntüleme:
Spesifik değil, aşırı tanı konabilir.



Fungal İnfeksiyon:
zigomikoz
fusarium
aspergilloz

Nokardia

Bakteri (Pseudomonas ?)

Solid tümör (metastaz?)

Akılcı Antifungal Kullanımı için; Tanı testleri kullanılmalı!!!

❖ Galaktomannan:

Ardışık ölçümler yapılmalı

Cut-off değeri? 0.5, 0.7 veya 1.0

YALANCI NEGATİF:

- ✧ Nötropenik olmayan hastalar
- ✧ Önceden antifungal kullanımı
- ✧ Cut-off çok yüksek
- ✧ Az örnekleme
- ✧ Düşük hacimli örnekleme
- ✧ Uzun süre depolama

YALANCI POZİTİF:

- ✓ Antibiyotikler
- ✓ Çocuk ve yenidoğan
- ✓ *Penicillium* spp.
- ✓ Diyaliz
- ✓ Bakteremi
- ✓ Kolonizasyon

Akılcı Antifungal Kullanımı için; Tanı testleri kullanılmalı!!!

❖ Beta D Glukan:
Panfungal
Pahalı

❖ PCR:
Yalancı pozitiflik
Standardize değil

Akılcı Antifungal Kullanımı için; AF kullanımı kısıtlanmalı

Hastane formülerinde kısıtlama ve EHU onay zorunluluğu
eğitimden daha etkili.

Cochrane Database Syst Rev 2005; CD003543

De-eskalasyon daha sık uygulanmalı

Akılcı Antifungal Kullanımı için; Tıp Dışında Kullanımı Engellenmeli !!!

OPEN ACCESS Freely available online



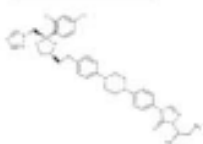
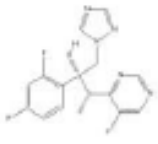
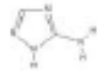
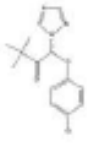
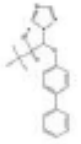
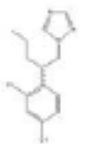
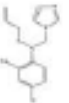
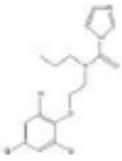
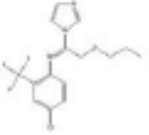
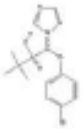
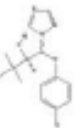
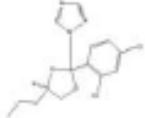
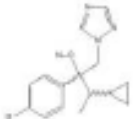
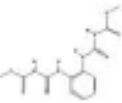
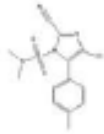
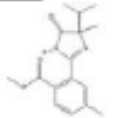
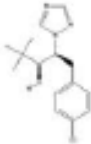
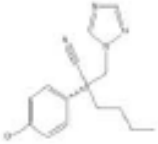
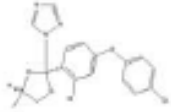
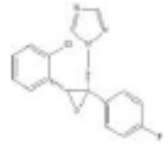
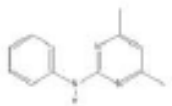
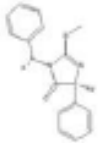
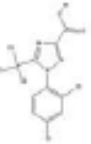
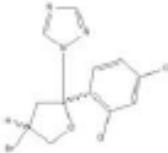
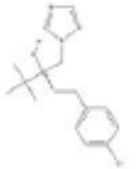
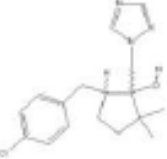
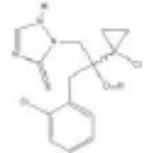
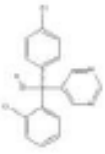
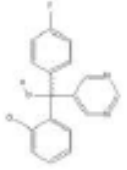
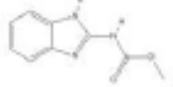
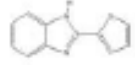
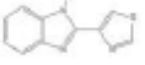
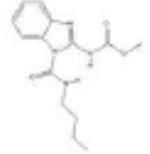
Triazole Fungicides Can Induce Cross-Resistance to Medical Triazoles in *Aspergillus fumigatus*

Eveline Snelders^{1,3*}, Simone M. T. Camps^{1,3*}, Anna Karawajczyk^{2*}, Gijs Schaftenaar², Gert H. J. Kema⁵, Henrich A. van der Lee^{1,3}, Corné H. Klaassen⁴, Willem J. G. Melchers^{1,3}, Paul E. Verweij^{1,3*}

1 Department of Medical Microbiology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands, **2** Center for Molecular and Biomolecular Informatics, Nijmegen Center for Molecular Life Sciences, Nijmegen, The Netherlands, **3** Nijmegen Institute for Infection, Inflammation, and Immunity (N4i), Radboud University Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands, **4** Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Canisius Wilhelmina Hospital, Nijmegen, The Netherlands, **5** Plant Research International, Wageningen University, Wageningen, The Netherlands

14a-demethylase inhibitörleri (DMIs)

Cyp51A-geninde TR34/L98H mutasyonu

<u>medical triazoles</u>  Itraconazole  Voriconazole  Posaconazole			<u>triazoles</u>  Amitrole  Triadimefon  Bitertanol  Penconazole			
<u>imidazoles</u>  Imazalil  Prochloraz  Triflumizole			 Triadimenol I  Triadimenol II  Propiconazole  Cyproconazole			
<u>thiophanates</u>  Thiophanate-methyl	<u>cyanimidazoles</u>  Cyazofamid	<u>imidazolinone</u>  Imazamethabenz-methyl	 Tebuconazole  Myclobutanil  Difenoconazole  Epoxiconazole			
<u>anilino- pyrimidines</u>  Pyrimethanil	<u>imidazolinones</u>  Fenamidone	 Fenchlorazole	 Bromuconazole  Paclobutrazole  Metconazole  Prothioconazole			
<u>pyrimidines</u>  Fenarimol  Nuarimol			<u>methyl benzimidazole carbamates</u>  Carbenfendazim  Fuberidazole  Thiabendazole  Benomyl			

Akılcı Antifungal Kullanımı için;
REHBERLERE UYULMALI !!!

Rehbere uymak iyi mi bilmiyoruz!

Rehberler pratikle uyumlu olmayabilir!

Rehberlere esas teşkil eden çalışmalarda yer alan hastalar
seçilmiş hastalar!

Rehberlerdeki kanıt düzeyleri yeterli mi?

IDSA 44 rehberdeki 4182 önerinin kanıt gücü;

%50'sinin III

%31'inin II

%16'sinin I

Clin Infect Dis 2010; 51(10):1147–1156

OLGU:

35 yaşında bayan yeni tanı AML hastası.

Ateş yakınması nedeniyle başvurduğu acil serviste tanı alıyor.

FEN Protokolü: Pip-tazo + Amikasin başlanıyor.

Tedavinin 5. günü ateş (39.5°C) devam ediyor.

Acil serviste kateter takılmış. İnflamasyon yok.

Bu hastaya yaklaşımınız?

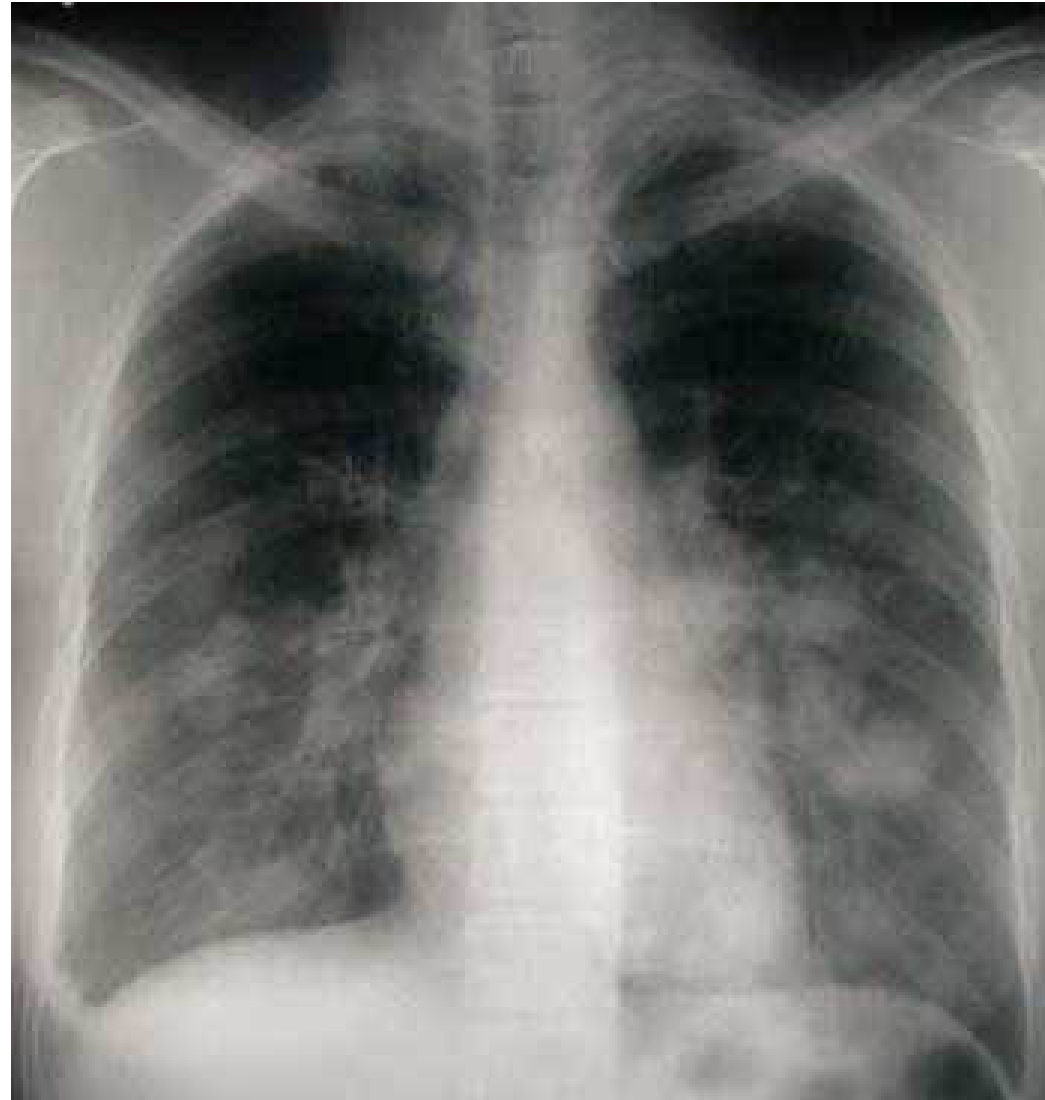
1. Hastaya ampirik antifungal tedavi başlarım + BT isterim
2. Hastadan toraks BT ister karbapenem başlarım
3. Hastadan toraks BT ister karbapenem + glikopeptid başlarım
4. Toraks BT isterim tedavi değişikliği yapmam

Hastadan Toraks BT istendi.

Galaktomannan düzeyi gönderildi

TZP + AK kesilerek imipenem tedvisi başlandı.

İMP tedavisinin 3. günü ateş devam ediyor.



Bu hastaya aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisini başlarsınız?

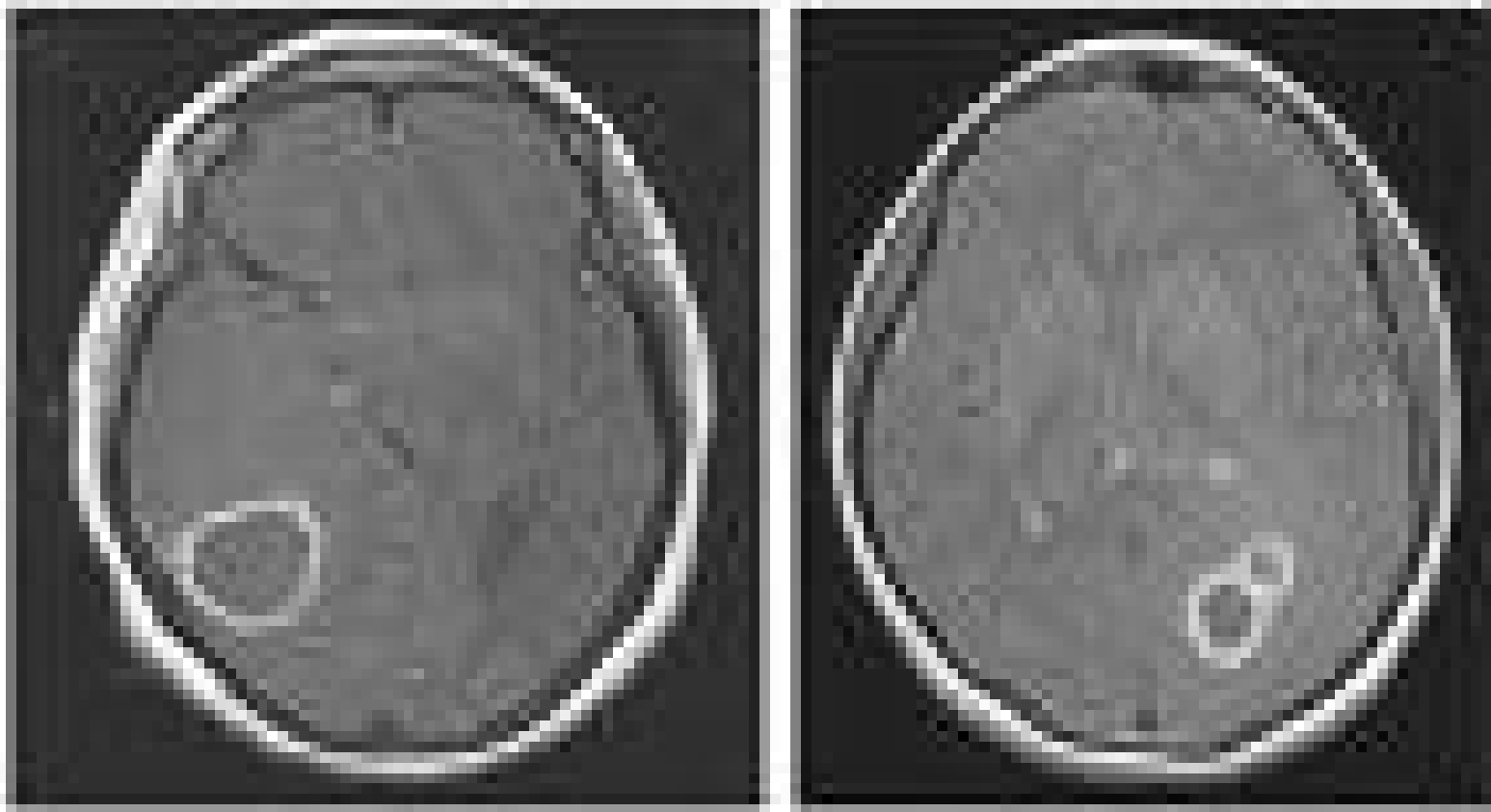
1. Konvansiyonel Amfoterisin B
2. Lipozomal Amfoterisin B
3. Kaspofungin
4. Anidulafungin
5. Vorikonazol
6. Posakonazol
7. Flukonazol

Lipozomal Amfoterisin B 2. günü

Ateş devam ediyor.

Galaktomannan düzeyi: 0.5 ODI

Hastanın nöbetleri olması üzerine kranial BT çekilir:



Hastaya yaklaşımınız?

1. Lipozomal amfoterisin B dozunu artırırım
2. AmfoB yi keser vorikonazol başlarım
3. AmfoB yanına vorikonazol başlarım
4. AmfoB yanına caspofungin başlarım
5. AmfoB yanına flukonazol başlarım

İki gün sonra kan kültürleri:

6 adet kan kültüründe *Staphylococcus aureus* üremesi var.

FM:

Kalpde 3/6 dereceden sistolik ve 2/6 dereceden diyastolik üfürüm

Ekokardiyografi:

Aort ve triküspit kapaklarda vejetasyonlar.

TANI: İnfektif endokardit. Metastatik abseler.



Teşekkürler....