

# Nadzorovana raba protiglivnih zdravil

Bojana Beovic  
UKC Ljubljana

# Breme

7.6.2017

Podiplomski tečaj protimikrobnega  
zdravljenja za bolnišnične zdravnike 2017

# Pogostnost invazivnih glivnih okužb\* pri bolnikih po presaditvi čvrstih organov

- Pogostnost v 12 mesecih po presaditvi (~16,000 bolnikov) (TRANSNET 2001-2006)
- Vse presaditve: 3.1%
- Tanko črevo: 11.6%
- Pljuča, srce-pljuča: 6.8%
- jetra: 4.7%
- trebušna slinavka, ledvice-trebušna slinavka: 4.0%
- srce: 3.4%
- ledvice: 1.3%
- kandidoza: 1.95%
- aspergiloza: 0.65%

\*probable and proven by EORTC/MSG criteria  
7.6.2017

Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2010; 50: 1101-11.  
Podiplomski tečaj protimikrobnega  
zdravljenja za bolnišnične zdravnike 2017  
Brayman KL, et al. Arch Surg 1992; 127: 38-47.

# Intraabdominalna kandidoza

- **Glive rodu *Candida* osamimo iz 20% mikrobioloških vzorcev iz trebušne votline**
- **30 – 40% s sekundarnim in terciarnim peritonitisom ima lahko kandidozo**
- **Smrtnost *Candida* peritonitisa je med 25 – 60%**
- **Koloniziranost na več mestih je lahko dejavnik tveganja, a je okužba možna tudi brez dokazane kolonizacije**

Bassetti M, et al. CMI 2013

# Invazivna okužba z glivo *Candida* na oddelkih za intenzivno zdravljenje

- Naraščanje po vsem svetu
- Pogostnost je 10 x večja na odd za intenzivno zdravljenje kot na navadnih oddelkih
- 2 – 10 primerov / 1000 sprejemov
- 5 – 15% bolnikov koloniziranih ob sprejemu
- 50 – 80% postane koloniziranih
- 5 – 30% koloniziranih razvije okužbo



# Glivne okužbe pri nevtropeničnih

- Raziskave profilakse s flukonazolom (3734 bolnikov)
  - placebo : 1.4 – 13%
  - flukonazol : 0 – 20.8%

Kanda Y, et al. Cancer 2000; 89: 1611-25.

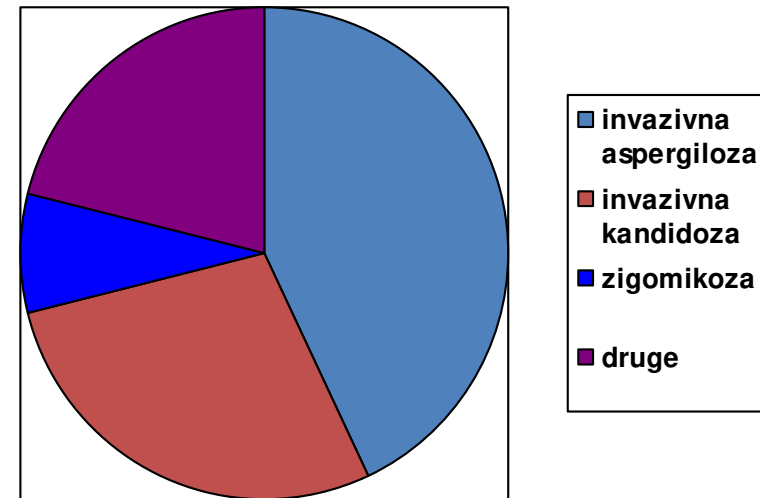
- Raziskava s posakonazolom (kasnejša)
  - IFI 2% vs 8%
  - IA: 1% vs 7%

Cornely OA, et al. N Engl J Med 2007; 356: 335-47.

# Pogostnost glivnih okužb pri bolnikih po PKMC

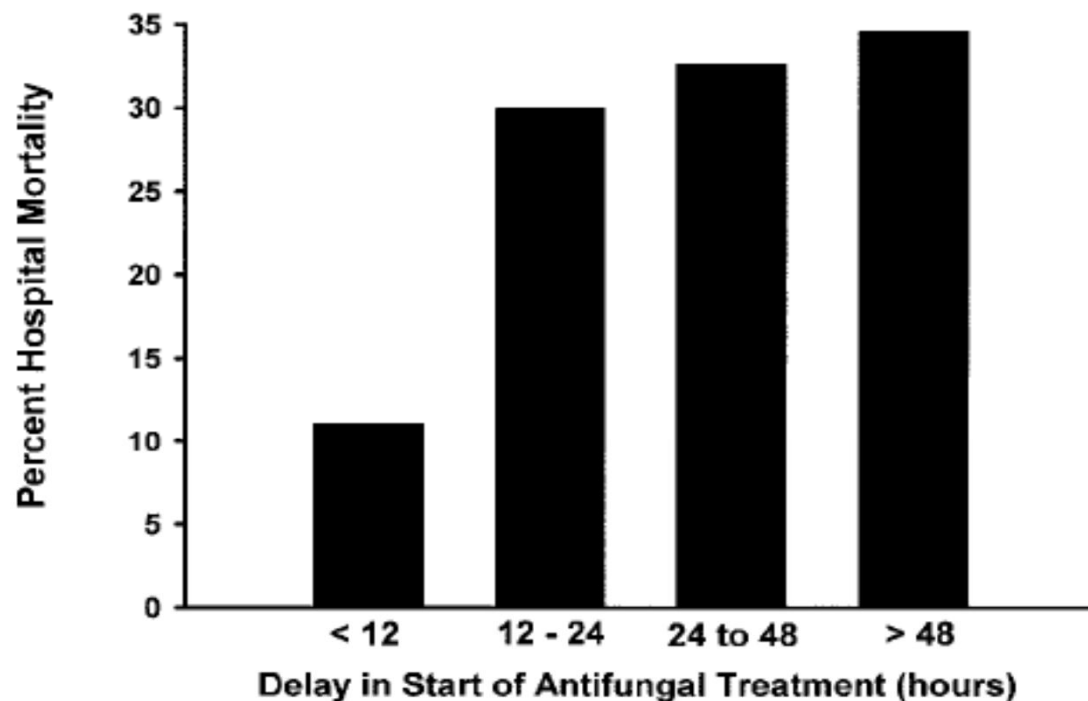
- Kumulativna incidenca 12 mesecev po PKMC (~16,000 bolnikov) (TRANSNET 2001-2006)

Tip PKMC	% IFI v 12 mesecih
avtologna	1.2
alogena MRD	5.8
alogena URD	7.7
alogena MMR	8.1



\*probable and proven by EORTC/MSG criteria  
7.6.2017

# Blood Culture-to-Drug Time and Mortality of Patients with Candidemia



Multivariate analysis (mortality):

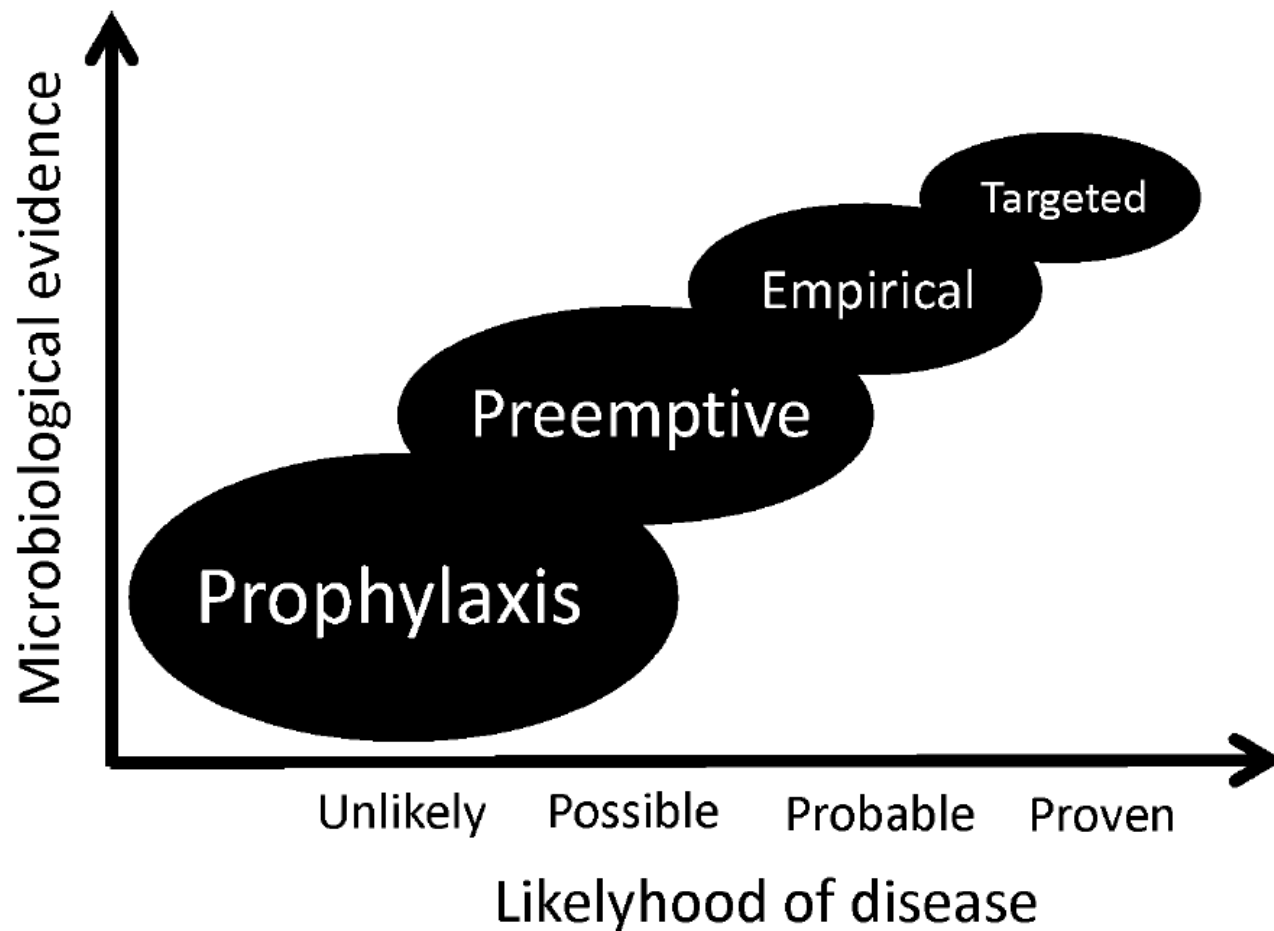
- APACHE II score: OR 1.24
- Prior antibiotic treatment: OR 4.05
- Administration of antifungal treatment > 12 hours after BC drawn: OR 2.09

FIG. 1. Relationship between hospital mortality and the timing of antifungal treatment. The timing of antifungal therapy was determined to be from the time when the first blood sample for culture positive for fungi was drawn to the time when antifungal treatment was first administered to the patient.

Morrell M, et al. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3640-45.



# Indikacije za protiglavno zdravljenje



# Kaj je preemptivno protiglavno zdravljenje?

1. Zdravljenje, predno se začne bolezen
2. Zdravljenje na podlagi klinične slike
3. Zdravljenje na podlagi mikrobioloških izvidov

# Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,<sup>1</sup> Carol A. Kauffman,<sup>2</sup> David Andes,<sup>4</sup> Daniel K. Benjamin, Jr.,<sup>5</sup> Thierry F. Calandra,<sup>6</sup> John E. Edwards, Jr.,<sup>6</sup> Scott G. Filler,<sup>6</sup> John F. Fisher,<sup>7</sup> Bart-Jan Kullberg,<sup>12</sup> Luis Ostrosky-Zeichner,<sup>8</sup> Annette C. Reboli,<sup>9</sup> John H. Rex,<sup>13</sup> Thomas J. Walsh,<sup>10</sup> and Jack D. Sobel<sup>13</sup>

## ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients

O. A. Cornely<sup>11</sup>, M. Bassetti<sup>21</sup>, T. Calandra<sup>31</sup>, J. Garbino<sup>41</sup>, B. J. Kullberg<sup>51</sup>, O. Lortholary<sup>6,71</sup>, W. Meersseman<sup>81</sup>, M. Akova<sup>9</sup>, M. C. Arendrup<sup>10</sup>, S. Arıkan-Akdagli<sup>11</sup>, J. Bille<sup>3</sup>, E. Castagnola<sup>12</sup>, M. Cuenca-Estrella<sup>13</sup>, J. P. Donnelly<sup>5</sup>, A. H. Groll<sup>4</sup>, R. Herbrecht<sup>14</sup>, W. W. Hope<sup>16</sup>, H. E. Jensen<sup>17</sup>, C. Lass-Flörl<sup>18</sup>, G. Petrikos<sup>19</sup>, M. D. Richardson<sup>20</sup>, E. Roilides<sup>21</sup>, P. E. Verweij<sup>5</sup>, C. Viscoli<sup>22</sup> and A. J. Ullmann<sup>23</sup> for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)

## Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America

Thomas J. Walsh,<sup>14</sup> Elias J. Anaissie,<sup>2</sup> David W. Denning,<sup>11</sup> Raoul Herbrecht,<sup>14</sup> Dimitrios P. Kontoyiannis,<sup>3</sup> Kieren A. Marr,<sup>3</sup> Vicki A. Morrison,<sup>23</sup> Brahm H. Segal,<sup>6</sup> William J. Steinbach,<sup>4</sup> David A. Stevens,<sup>11,11</sup> Jo-Anne van Burik,<sup>7</sup> John R. Wingard,<sup>12</sup> and Thomas F. Patterson<sup>14</sup>

# Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

Alison G. Freifeld,<sup>1</sup> Eric J. Bow,<sup>9</sup> Kent A. Sepkowitz,<sup>2</sup> Michael J. Boeckh,<sup>4</sup> Jam Kenneth V. Rolston,<sup>6</sup> Jo-Anne H. Young,<sup>7</sup> and John R. Wingard<sup>8</sup>

Bone Marrow Transplantation (2011) 46, 709–718  
© 2011 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0268-3369/11  
www.nature.com/bmt

## ORIGINAL ARTICLE

### European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 Update

J Maertens<sup>1</sup>, O Marchetti<sup>2</sup>, R Herbrecht<sup>3</sup>, OA Cornely<sup>4</sup>, U Flückiger<sup>5</sup>, P Frère<sup>6</sup>, B Gachot<sup>7</sup>, WJ Heinz<sup>8</sup>, C Lass-Flörl<sup>9</sup>, P Ribaud<sup>10</sup>, A Thiebaut<sup>11</sup> and C Cordonnier<sup>12</sup>, on behalf of the third European Conference on Infections in Leukemia<sup>13</sup>

Clinical Infectious Diseases 2008; 46:327–60

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:503–35

7.6.2017

zdravljenj...  
Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56–e93

## ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients

O. A. Cornely<sup>1†</sup>, M. Bassetti<sup>2†</sup>, T. Calandra<sup>3†</sup>, J. Garbino<sup>4†</sup>, B. J. Kullberg<sup>5†</sup>, O. Lortholary<sup>6,7†</sup>, W. Meersseman<sup>8†</sup>, M. Akova<sup>9</sup>, M. C. Arendrup<sup>10</sup>, S. Arikian-Akdagli<sup>11</sup>, J. Bille<sup>3</sup>, E. Castagnola<sup>12</sup>, M. Cuenca-Estrella<sup>13</sup>, J. P. Donnelly<sup>5</sup>, A. H. Groll<sup>4</sup>, R. Herbrecht<sup>1</sup>, W. W. Hope<sup>16</sup>, H. E. Jensen<sup>17</sup>, C. Lass-Flörl<sup>18</sup>, G. Petrikos<sup>19</sup>, M. D. Richardson<sup>20</sup>, E. Roilides<sup>21</sup>, P. E. Verweij<sup>5</sup>, C. Viscoli<sup>22</sup> and A. J. Ullmann<sup>23</sup> for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)

## ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT)

A. J. Ullmann<sup>1†</sup>, M. Akova<sup>2†</sup>, R. Herbrecht<sup>3†</sup>, C. Viscoli<sup>4†</sup>, M. C. Arendrup<sup>5</sup>, S. Arikian-Akdagli<sup>6</sup>, M. Bassetti<sup>7</sup>, J. Bille<sup>8</sup>, T. Calandra<sup>8</sup>, E. Castagnola<sup>9</sup>, O. A. Cornely<sup>10</sup>, J. P. Donnelly<sup>11</sup>, J. Garbino<sup>12</sup>, A. H. Groll<sup>13</sup>, W. W. Hope<sup>14</sup>, H. E. Jensen<sup>15</sup>, B. J. Kullberg<sup>11</sup>, C. Lass-Flörl<sup>16</sup>, O. Lortholary<sup>17,18</sup>, W. Meersseman<sup>19</sup>, G. Petrikos<sup>20</sup>, M. D. Richardson<sup>21</sup>, E. Roilides<sup>22</sup>, P. E. Verweij<sup>11</sup> and M. Cuenca-Estrella<sup>23</sup> for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)



- moč priporočila  
- kakovost dokaza (kakovost klin  
raziskav...)

*Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 19–37

7.6.2017

Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja za bolnišnične zdravnike 2017  
*Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 53–67

# Preemptivno zdravljenje = zdravljenje glede na izvide diagnostičnih preiskav

- **Osamitev gliv *Candida* iz izločkov dihal: ESCMID odsvetuje protiglivno zdravljenje (ampak dihala lahko predstavljajo mesto kolonizacije)**
- **Bolniki na oddelkih za intenzivno zdravljenje s pozitivnim (1,3)- $\beta$ -D-glukanom: mejno priporočilo za zdravljenje s protiglivnim zdravilom**
- **Manan/anti-manan**
  - ✓ 80% sensitivnost
  - ✓ 85% specifičnost
  - ✓ > 85% negativna napovedna vrednost: izključuje invazivno kandidozo

# Izkustveno zdravljenje pri nenevtropeničnih bolnikih na oddelku za intenzivno zdravljenje

**Bolnik ima vročino brez mikrobiološkega dokaza za glivno okužbo:**

- **Mejno priporočilo za protiglivno zdravilo**
- **Študije neprepričljive**

*Clin Microbiol Infect* 2012; **18** (Suppl. 7): 19–37

# Nadzorovana raba protiglivnih zdravil

# Nadzorovana raba antibiotikov (antibiotic stewardship)...

- Izbrati najbolj učinkovito zdravilo
- Zmanjšati možnost neželenih učinkov
- Zmanjšati možnost razvoja odpornosti
- Pri kar najmanjših stroških

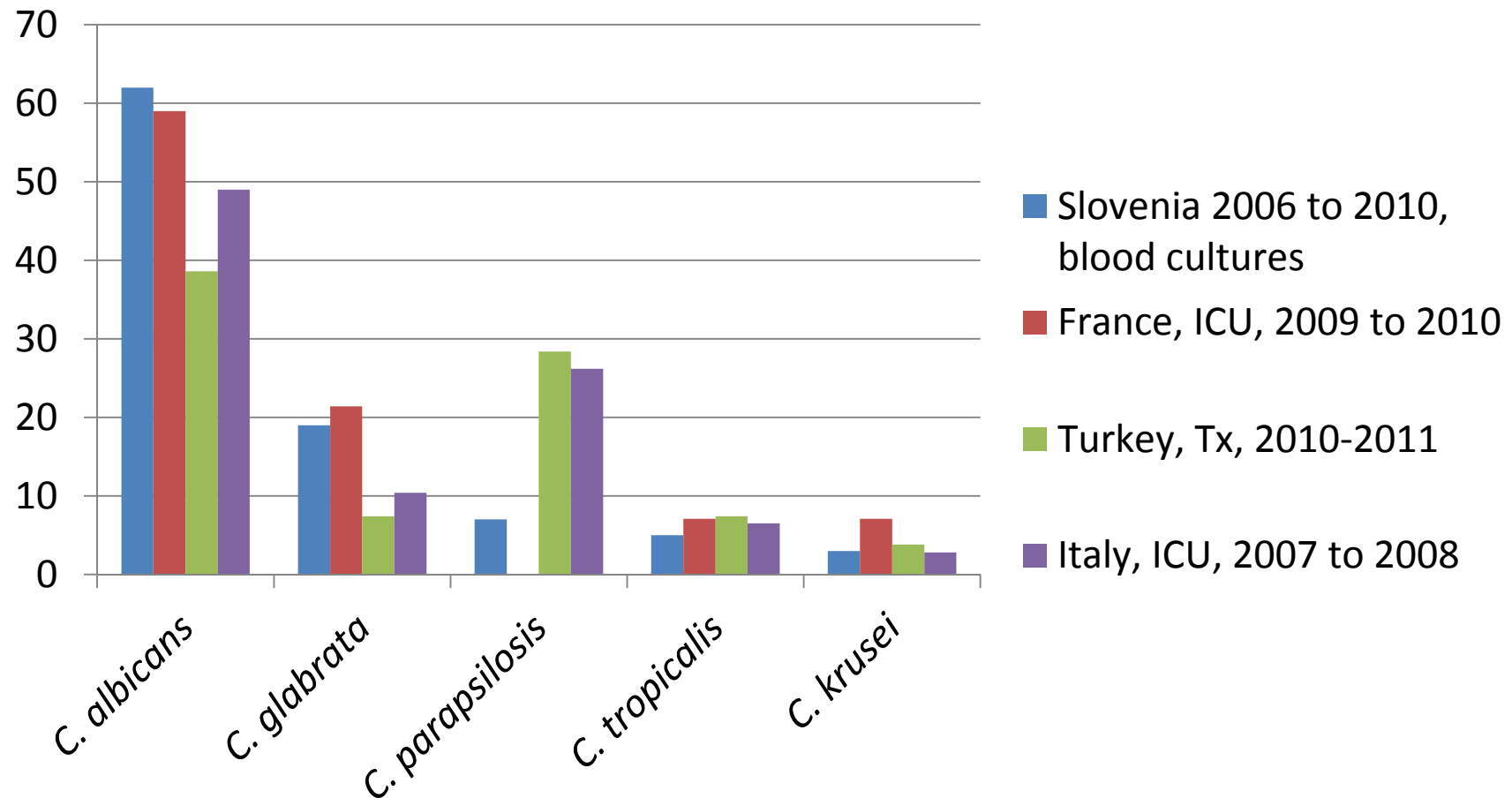
*McGowan&Gerding, New Horiz 1996; 4: 370-6.*



# Zakaj „Antifungal Stewardship“

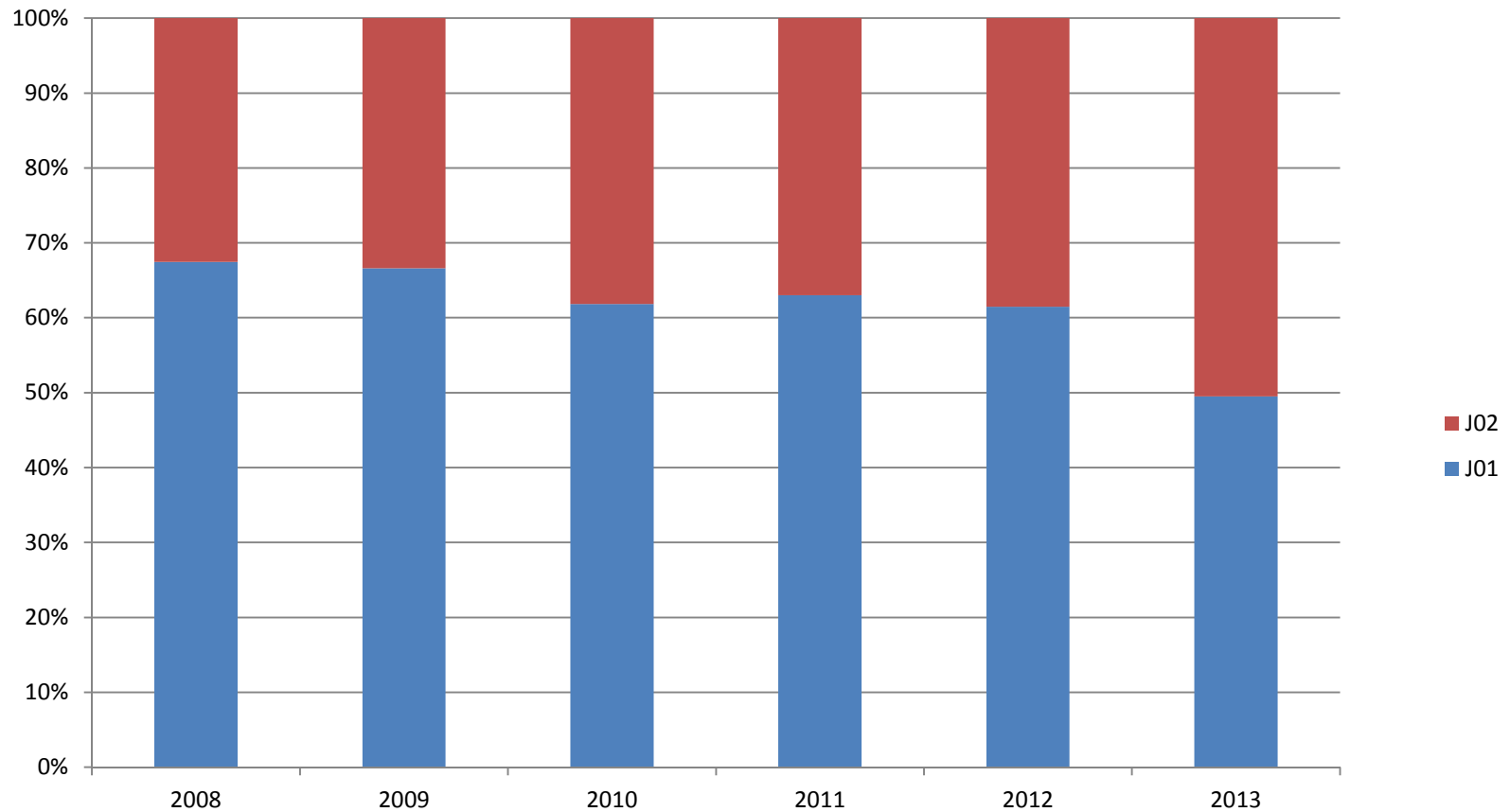
- **Več protiglivnih zdravil**
- **Razlike v učinkovitosti (protiglivni spekter, klinične raziskave, odobrene indikacije)**
- **Različna varnost**
- **Protiglivna odpornost**
- **Cena protiglivnih zdravil**

# Candida Species v različnih okoljih/državah



7.6.2017 Matos, 2011; Ege, 2012; Montagna, 2014; Parmeland, 2013.  
Podiplomski tečaj protimikrobna zdravila za bolnišnične zdravnike 2017

# Cost of antibacterial (J01) and antifungal drugs (J02) in UMC Ljubljana



ORIGINAL ARTICLE

# Impact of Education and an Antifungal Stewardship Program for Candidiasis at a Thai Tertiary Care Center

Anucha Apisarnthanarak, MD; Apiwat Yatrasert, MD; Linda M. Mundy, MD, PhD;  
Thammasat University Antimicrobial Stewardship Team

- **naročilnice**
- **edukacija**
- **skupine za nadzorovano rabo protiglivnih zdravil ob bolnikovi postelji razpravljajo z lečečim zdravnikom**

# O čem razpravlja skupina za nadzorovano rabo protiglivnih zdravil

(nekaj primerov)

- Prepogosta uporaba / premalo pogosta uporaba
- Pomen ne-albikans izolatov za izkustveno zdravljenje
- Kako uporabljati nove metode za dokazovanje glivnih okužb (e.g. Ag/Ab,  $\beta$ -D-Glucan, PCR), kako uporabljati, ali so na voljo
- Druge diagnostične metode (CT, histologija)
- Različne skupine bolnikov
- Bolniki s hudo okužbo
- Osrednji žilni katetri
- Sestopne strategije (IV - PO)
- PK/PD v vsakodnevnem zdravljenju bolnikov, TDM (ali je na voljo)
- Katero protiglivno zdravljenje je najbolj stroškovno učinkovito (farmakoekonomika)?

adapted from Ruhnke M.

## A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital

V. Mondain · F. Lieutier · L. Hasseine ·  
M. Gari-Toussaint · M. Poiree · C. Lions ·  
C. Pulcini

Leto	
Pred 2003	Prehod s IV flukonazola v PO, na voljo galaktomananski test, CT in bronhoskopija, osamitev glive iz sterilne kužnine sporočena po telefonu
2003	Edukacija zdravnikov na hematološkem oddelku, naročilnice za protiglivna zdravila, lokalne smernice / 2 leti
2005	Večdisciplinarne skupine: infektolog, mikrobiolog, farmacevt, hematolog, tedenski sestanki za obravnavo bolnikov, ki prejema protiglivna zdravila, infektolog na voljo 24/7, tedenski obiski infektologa na oddelku za intenzivno zdravljenje, vse konzultacije zapisane
2006	CT dostopen, PCR diagnostika za aspergilozo
2007	TDM za vorikonazol, izboljšanje drugih diagnostik
2010	Infektolog obišče vse bolnike s kandidemiji
	TDM za posakonazol

**Bolniki, ki potrebujejo protiglivno zdravljenje, so zapleteni, protiglivna zdravila pa predraga, da bi o tem odločal le posamezni lečeči zdravnik.**