

Nadzorovana raba protiglivnih zdravil

Bojana Beovic
UKC Ljubljana



Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline

Clinical Infectious Diseases

IDS A GUIDELINE



Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Thomas F. Patterson,^{1,2} George R. Thompson III,² David W. Denning,³ Jay A. Fishman,⁴ Susan Hadley,⁵ Raoul Herbrecht,⁶ Dimitrios P. Kontoyiannis,⁷ Kieren A. Marr,⁸ Vicki A. Morrison,⁹ M. Hong Nguyen,¹⁰ Brahm H. Segal,¹¹ William J. Steinbach,¹² David A. Stevens,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁴ John R. Wingard,¹⁵ Jo-Anne H. Young,¹⁶ and John E. Bennett^{17,2}

Clinical Infectious Diseases[®] 2016;63(4):e1–60

Clinical Infectious Diseases

IDS A GUIDELINE



Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

Clinical Infectious Diseases[®] 2016;62(4):e1–50

Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja za bolnišnične zdravnike 2019

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

O. A. Cornely^{1†}, M. Bassetti^{2†}, T. Calandra^{3†}, J. Garbino^{4†}, B. J. Kullberg^{5†}, O. Lortholary^{6,7†}, W. Meersseman^{8†}, M. Akova⁹, M. C. Arendrup¹⁰, S. Arikan-Akdagli¹¹, J. Bille³, E. Castagnola¹², M. Cuenca-Estrella¹³, J. P. Donnelly⁵, A. H. Groll⁴, R. Herbrecht¹⁴, W. W. Hope¹⁶, H. E. Jensen¹⁷, C. Lass-Flörl¹⁸, G. Petrikos¹⁹, M. D. Richardson²⁰, E. Roilides²¹, P. E. Verweij⁵, C. Viscoli²² and A. J. Ullmann²³ for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)

GUIDELINE ARTICLE

ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients



Frederic Tissot,¹ Samir Agrawal,² Livio Pagano,³ Georgios Petrikos,⁴ Andreas H. Groll,⁵ Anna Skiada,⁶ Cornelia Lass-Flörl,⁷ Thierry Calandra,¹ Claudio Viscoli⁸ and Raoul Herbrecht⁹

¹Infectious Diseases Service, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Switzerland; ²Division of Haemato-Oncology, St Bartholomew's Hospital and Blizard Institute, Queen Mary University, London, UK; ³Hematology, Catholic University of Sacred Heart, Roma, Italy; ⁴School of Medicine, European University Cyprus, Engomi, Cyprus; ⁵Infectious Disease Research Program, Center for Bone Marrow Transplantation and Department of Pediatric Hematology/Oncology, University Children's Hospital, Münster, Germany; ⁶1st Department of Medicine, University of Athens, Greece; ⁷Division of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University of Innsbruck, Austria; ⁸University of Genova (DISSAL), Infectious Disease Division, IROCCS San Martino-IST, Genova, Italy and ⁹Oncology and Hematology, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg and Université de Strasbourg, France

Hematologica 2017
Volume 102(3):433-444



STICHTING WERKGROEP ANTIBIOTICABELEID

Dutch Working Party on Antibiotic Policy

SWAB Guidelines for the Management of Invasive Fungal Infections

Revised version
Released: 14 December 2017

Zakaj „Antifungal Stewardship“

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

REVIEW ARTICLE

Edward W. Campion, M.D., *Editor*

N Engl J Med 2015;373:1445-56.

Invasive Candidiasis

Bart Jan Kullberg, M.D., Ph.D., and Maiken C. Arendrup, M.D., Ph.D.

Epidemiologija invazivne kandidoze:

- 250.000 bolnikov
- 50.000 smrti
- 2 – 14 obolelih na 100.000 prebivalcev
- 4. povzročitelj okužbe krvi v bolnišnici

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%

Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2010; 50: 1101-11.

*probable and proven by EORTC/MSG criteria

Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja za bolnišnične zdravnike 2019
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

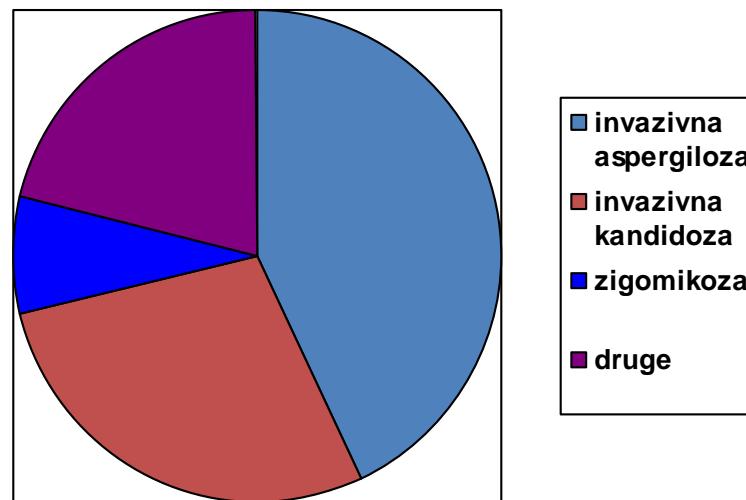


ICU!

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 |
| alogeno MRD | 5.8 |
| alogeno URD | 7.7 |
| alogeno MMR | 8.1 |



*probable and proven by EORTC/MSG criteria

Kantoyanis DP, et al. Clin Infect Dis 2010; 50: 1091-100.
Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja za bolnišnične zdravnike 2019

Glivne okužbe pri nevtropeničnih

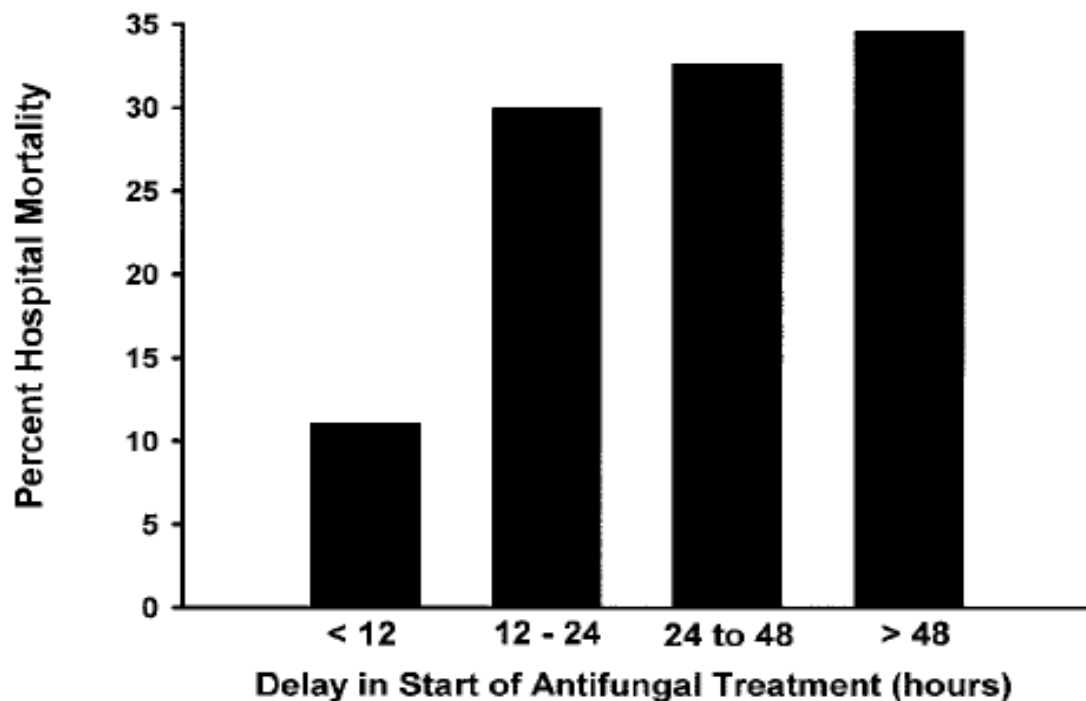
- Raziskave profilakse s flukonazolom (3734 bolnikov)
 - placebo : 1.4 – 13%
 - flukonazol : 0 – 20.8%

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.

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.

Indikacije za ehinokandine

| | Invazivna kandidoza | Kandidoza požiralnika | Aspergiloza | Profilaksa | Zdravljenje glivnih okužb pri otrocih |
|---------------------|---------------------|-----------------------|-------------|------------|---------------------------------------|
| andilafungin | da | - | - | - | - |
| kaspofungin | da | - | reševalno | - | od 12 mesecev |
| mikafungin | da | da | - | da | tudi pri novorojenčkih |

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

Vpliv protiglivnih zdravil na presnovo drugih zdravil

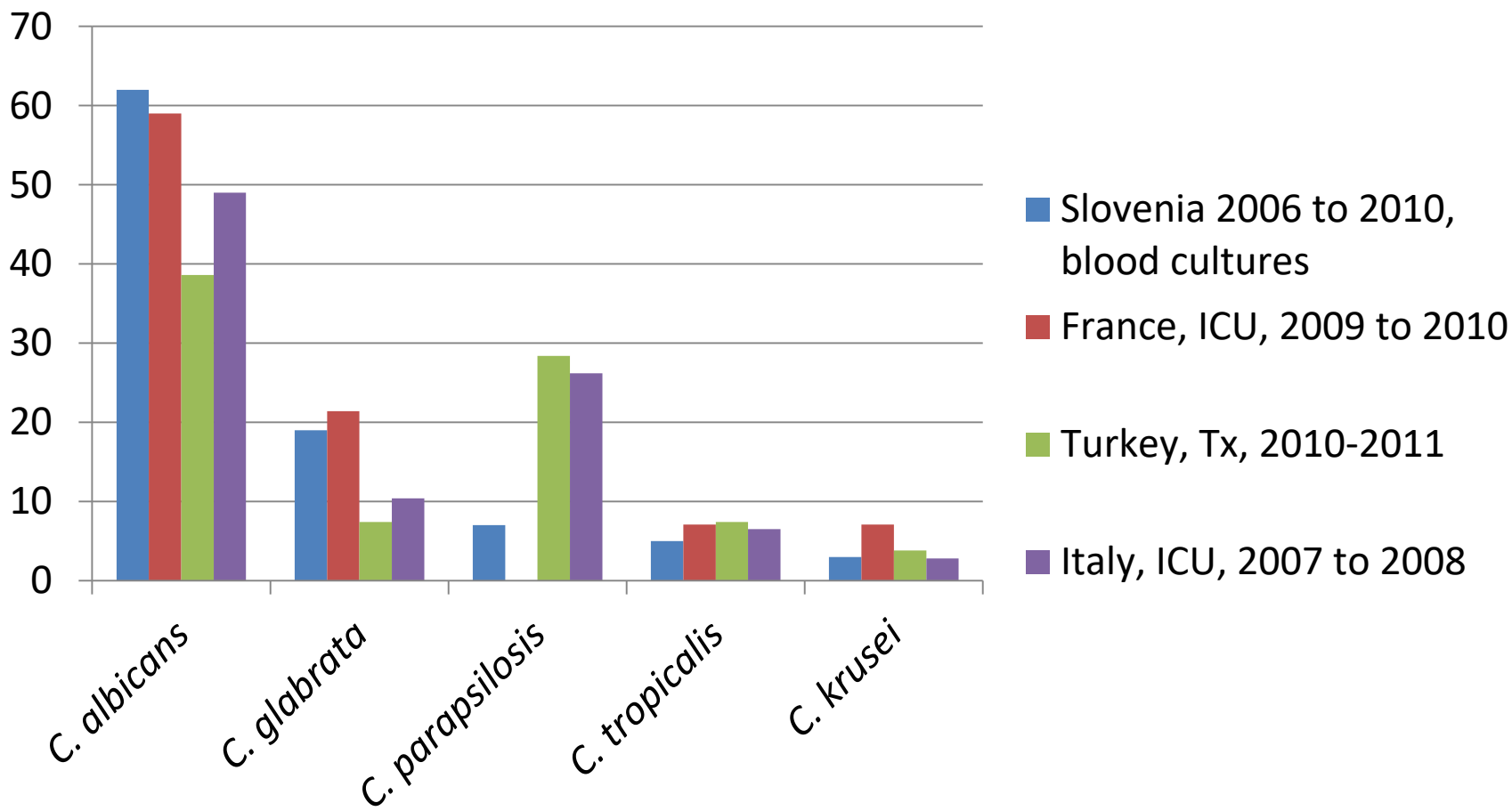
| | mikafungin | anidulafungin | kaspofungin | flukonazol | vorikonazol |
|-------------|------------|---------------|-------------|------------|-------------|
| ciklosporin | | | | + | + |
| takrolimus | | | + | + | + |
| everolimus | | | | + | + |
| sirolimus | + | | | + | + |

Podobna so součinkovanja triazolov s številnimi zdravili, ki se presnavljajo preko CYP450.

Prirejeno po:

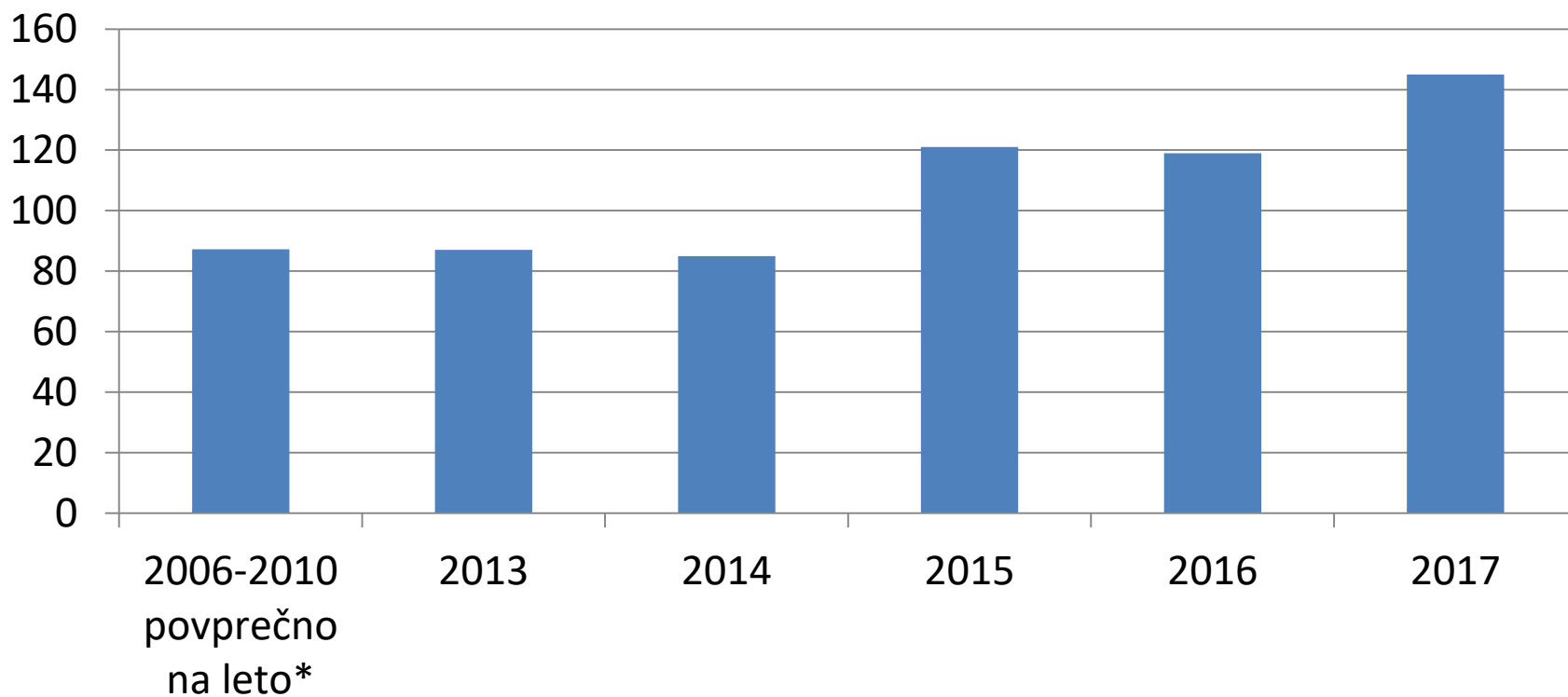
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Candida Species v različnih okoljih/državah



Epidemiologija invazivne kandidoze v Sloveniji

Število bolnikov, pri katerih so osamili glive rodu *Candida* iz krvi



*samo IMI in Zavod za zdravstveno varstvo Maribor

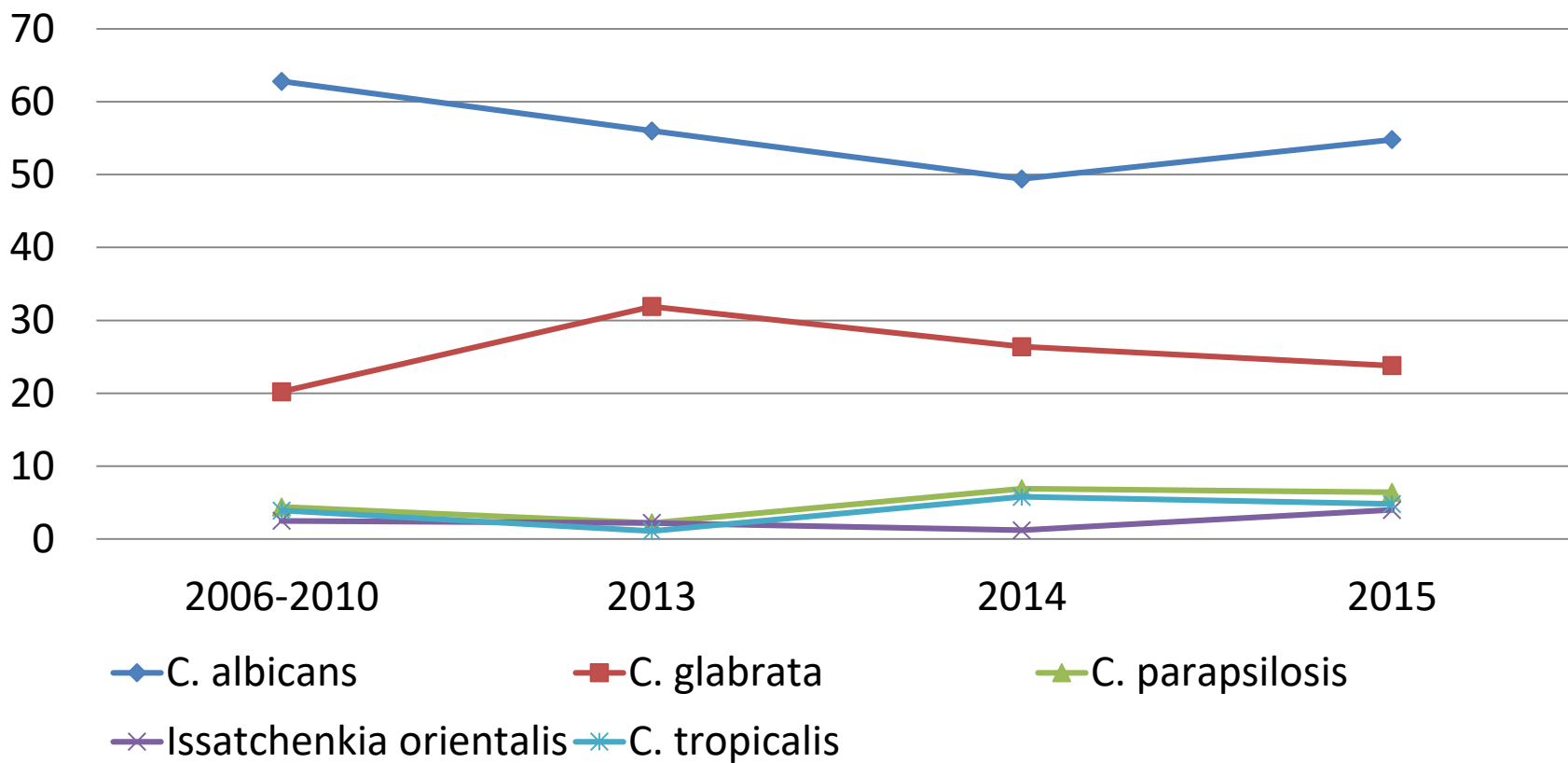
Deleži vrst gliv rodu *Candida* v Sloveniji: izolati iz krvi

| | <i>C. albicans</i> | <i>C. glabrata</i> | <i>C. parapsilosis</i> | <i>Issatchenkia orientalis</i> | <i>C. tropicalis</i> |
|-----------|--------------------|--------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------|
| 2006-2010 | 62,8 | 20,2 | 4,4 | 2,5 | 3,9 |
| 2013 | 56,0 | 31,9 | 2,2 | 2,2 | 1,1 |
| 2014 | 49,4 | 26,4 | 6,9 | 1,2 | 5,8 |
| 2015 | 54,8 | 23,8 | 6,4 | 4,0 | 4,8 |
| 2016 | 50,4 | 24,8 | 8,0 | 4,8 | 2,4 |
| 2017 | 48,6 | 31,5 | 8,2 | 4,8 | 2,1 |

Matos T, Golle A. Infektološki simpozij 2011
Golle A, in sod. Likarjev simpozij 2018

Deleži vrst gliv rodu *Candida* v Sloveniji: izolati iz krvi

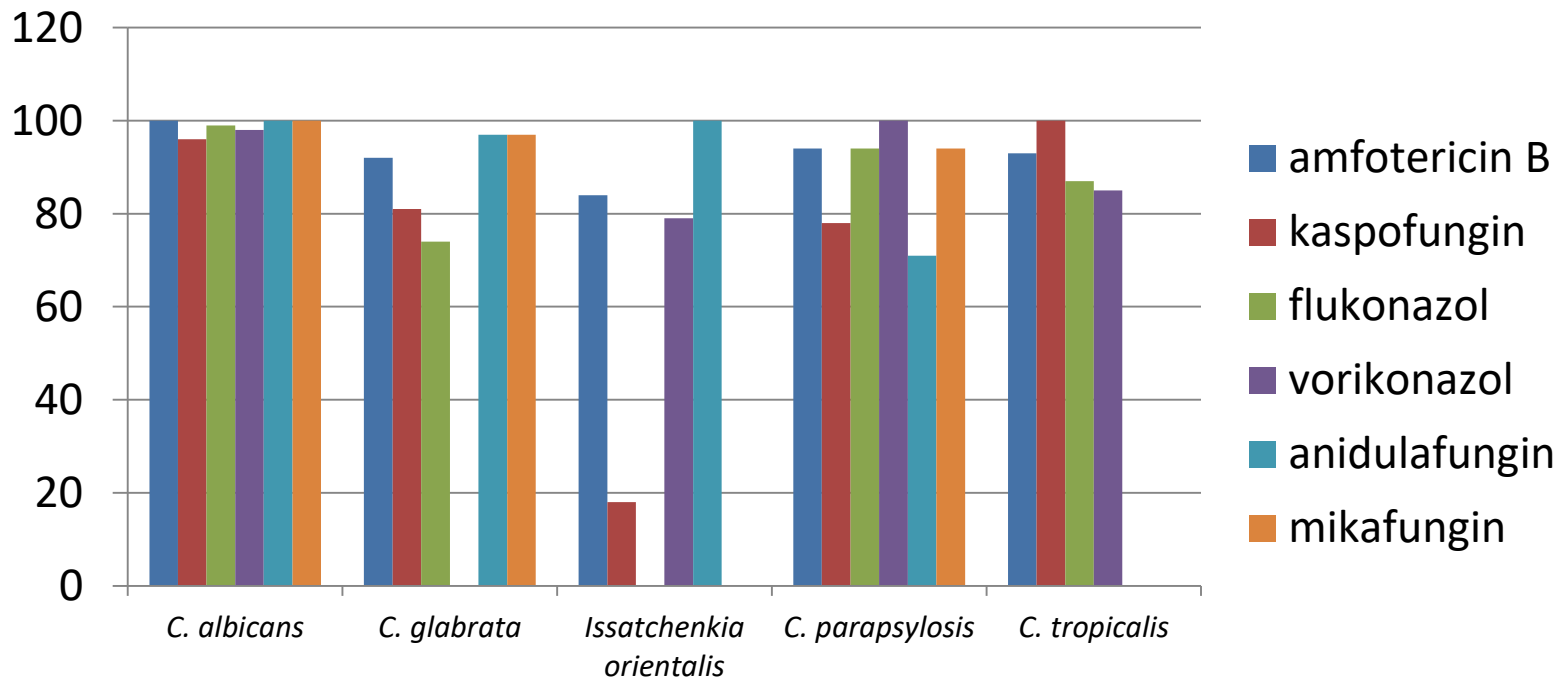
Chart Title



„Druge“ kandidate

| | 2006-2010 | 2013-2017 |
|-------------------------|-----------|-----------|
| <i>C. lusitaniae</i> | 5 | 12 |
| <i>C. utilis</i> | 3 | |
| <i>C. kefyri</i> | 3 | 4 |
| <i>C. pelliculosa</i> | 2 | |
| <i>C. dublinensis</i> | 1 | 9 |
| <i>C. rugosa</i> | 1 | |
| <i>C. guillermondii</i> | 1 | 3 |
| <i>C. fabianii</i> | | 4 |
| <i>C. orthopsilosis</i> | | 2 |
| <i>C. blankii</i> | | 1 |
| <i>C. inconspicua</i> | | 1 |
| <i>C. sake</i> | | 1 |
| <i>C. spp.</i> | 1 | 5 |
| skupaj | 17 | 42 |

Občutljivost gliv rodu *Candida spp.* za protiglivna zdravila v Sloveniji 2013 - 2017



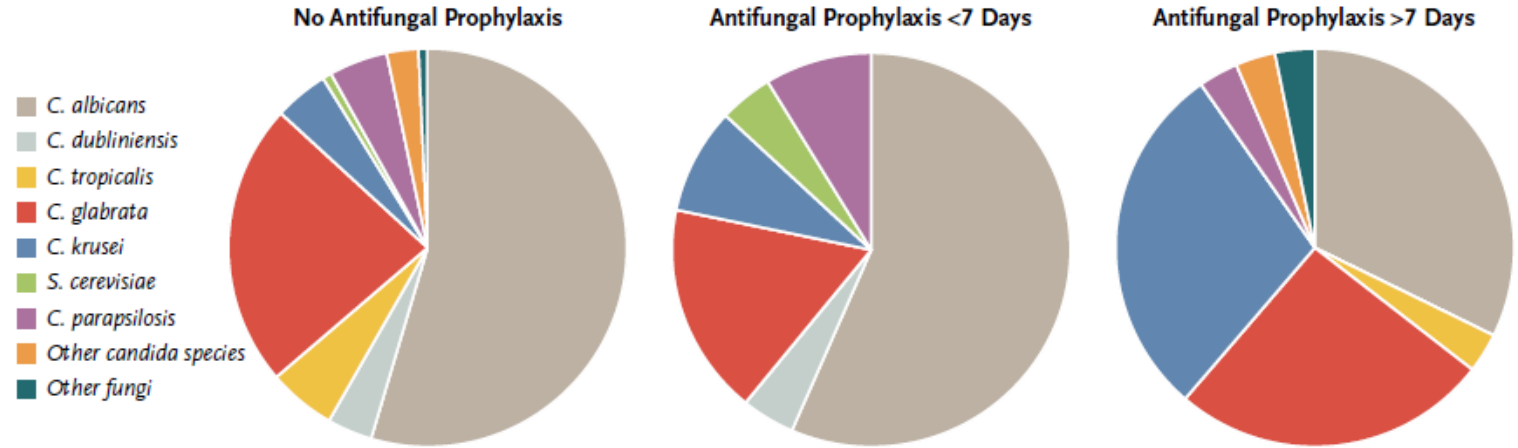
I.orientalis: testiranih zelo malo izolatov

C. glabrata, obč za flikonazol ob večjem odmerku (S-DD)

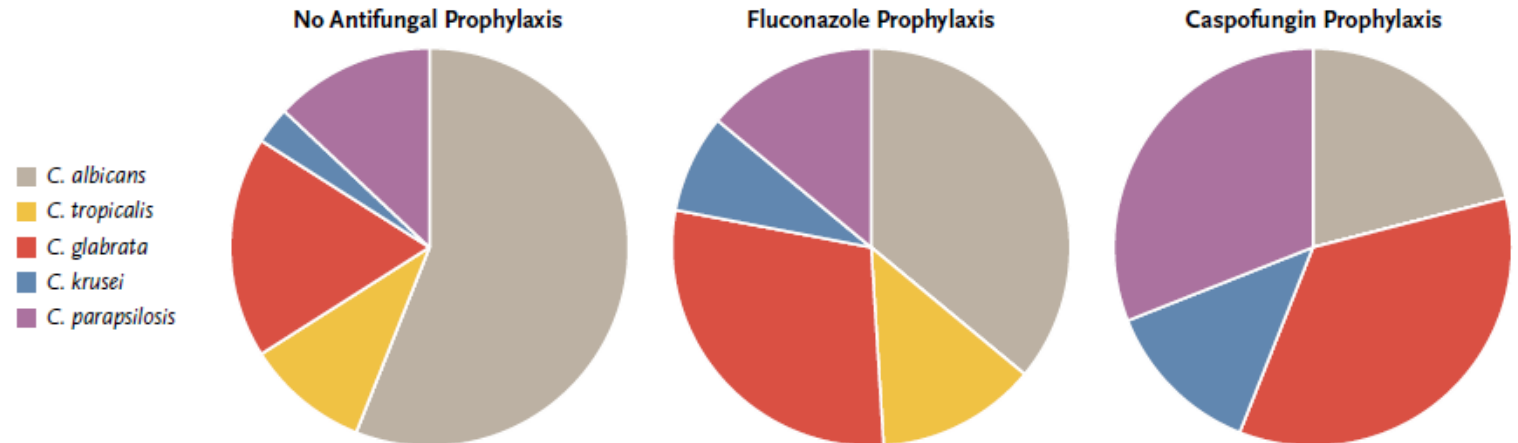
NEDOREČEN POMEN IN VITRO ODPORNOSTI PROTI EHINOKANDINOM!

Odpornost kandidate proti protiglivnim zdravilom

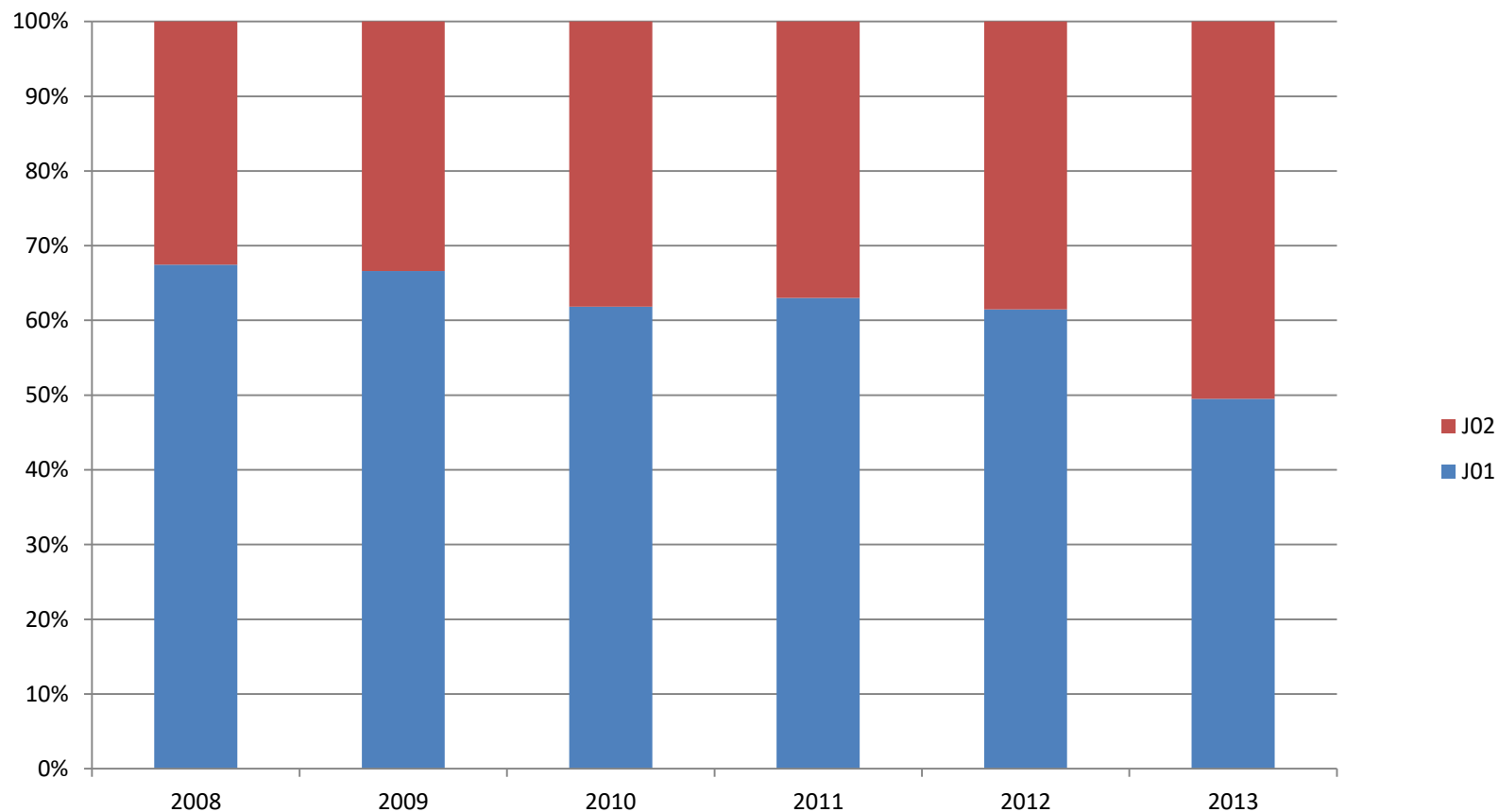
A Distribution Based on Duration of Prophylaxis



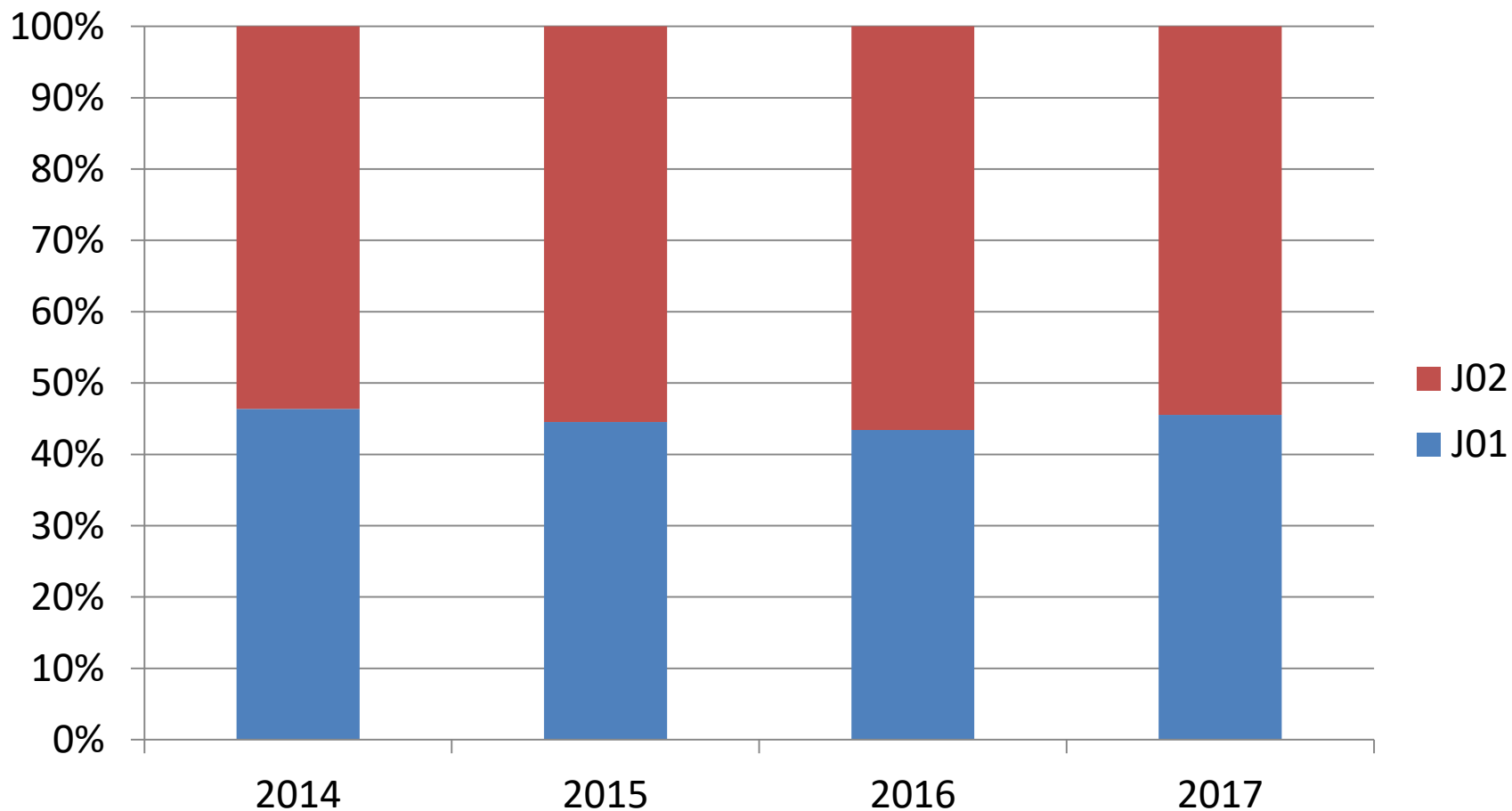
B Distribution Based on Antifungal Agent Used for Prophylaxis



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



Stroški za J01 in J02: nadaljevanje



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-albicans izolatov za izkustveno zdravljenje**
- **Kako uporabljati nove metode za dokazovanje glivnih okužb (e.g. Ag/Ab, β -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 protiglavno 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 prejemajo 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.