Sistemik Fungal İnfeksiyonların Tedavisinde Mikafungin'in Yeri

Thuesday 26 Mart 2015
11:35–12:35

Developed and funded by Astellas Pharma Europe Ltd

astellas Loading Light for Life | ANTI-INFECTIVES

ANTI-INFECTIVES Knowledge Network

Oturum Başkanı Açılış

Prof Dr Haluk Eraksoy
(İstanbul)

Developed and funded by Astellas Pharma Europe Ltd

astellas Loading Light for Life | ANTI-INFECTIVES

ANTI-INFECTIVES knowledge network

Faculty

- *Oturum Başkanı:*
  Haluk Eraksoy
  (İstanbul)

- Amar Safdar
  (New York)

- Rejin Kebudi
  (İstanbul)

Program

Açılış	Haluk Eraksoy (İstanbul)
Mikafungin Tedavisi ve Proflaksisi	Amar Safdar (New York)
Mikafungin Olgu Sunumu	Rejin Kebudi (İstanbul)
Tartışma ve Kapanış	Haluk Eraksoy (İstanbul)

Takdim

Developed and funded by Astellas Pharma Europe Ltd

astellas
Leading Light for Life
ANTI-INFECTIVES

ANTI-INFECTIVES
knowledge
network

Mikafungin Tedavisi ve Proflaksisi

Prof Dr Amar Safdar
(New York)

Developed and funded by Astellas Pharma Europe Ltd

astellas Loading Light for Life | ANTI-INFECTIVES

ANTI-INFECTIVES knowledge network

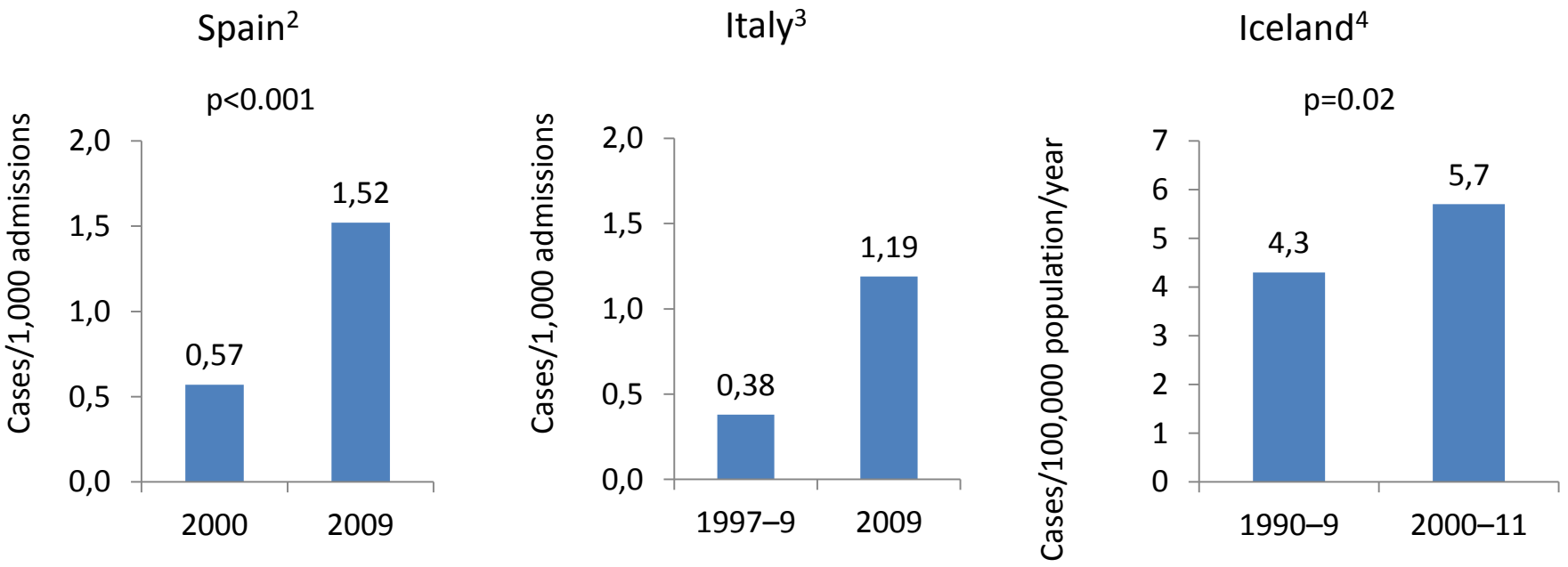
Micafungin Treatment in Management of Systemic Fungal Infections

Amar Safdar, MD
New York University Longone Medical Center
New York University School of Medicine

Candidemia: An Evolving Threat

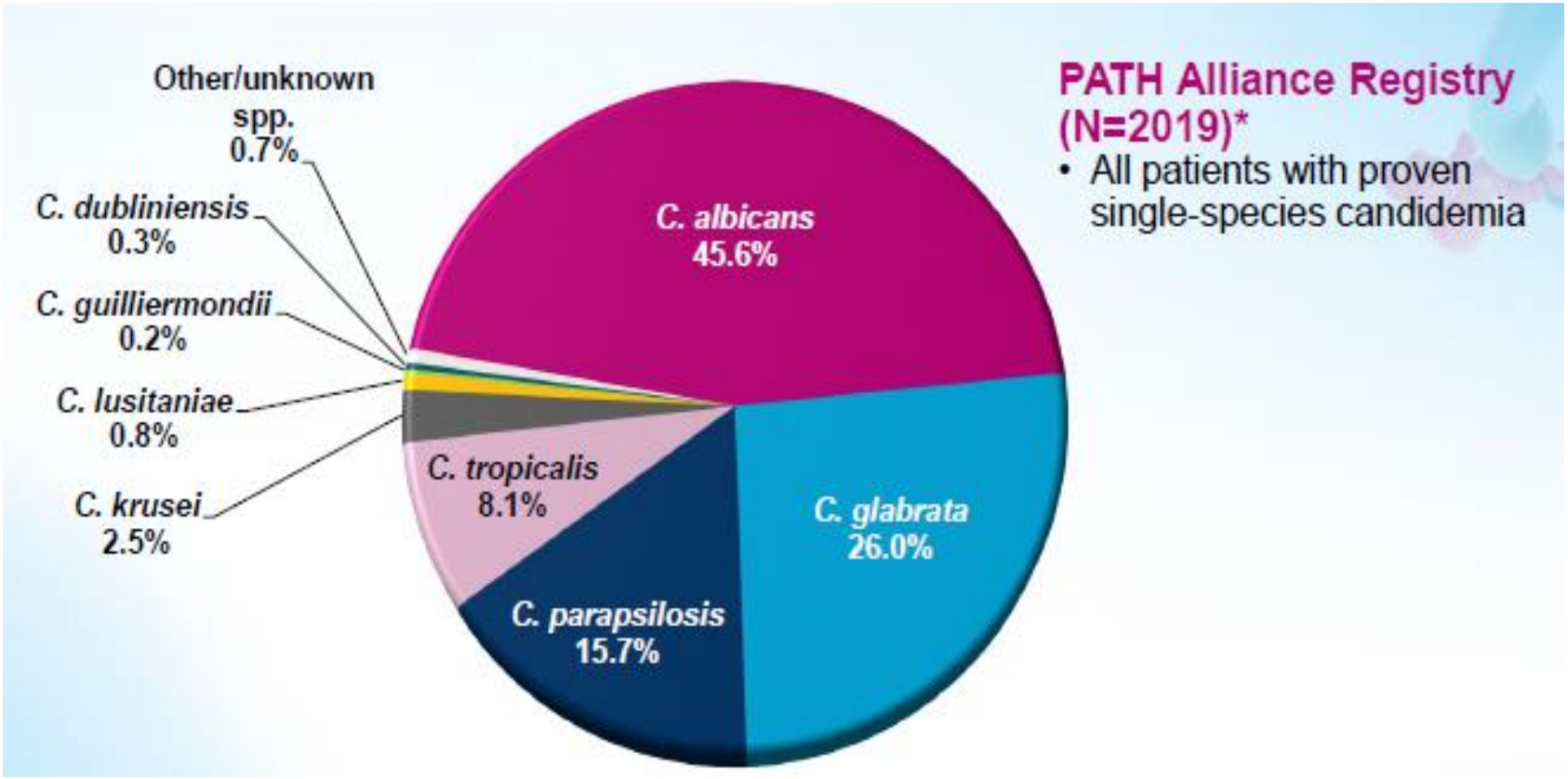
Growing incidence of candidaemia worldwide

- Many population-based studies point to an increase in the incidence of candidaemia[1]



1. Arendrup MC. Curr Opin Crit Care 2010;16:445–52
2. Fortún J, et al. J Infect. 2012;65:64–70
3. Tortorano AM, et al. Infection 2013;41:655–62
4. Asmundsdottir LR, et al. J Clin Microbiol 2013;51:841–8

Data Suggest Non-albicans Species Now Comprise the Majority of Candica Infections (2004-8)

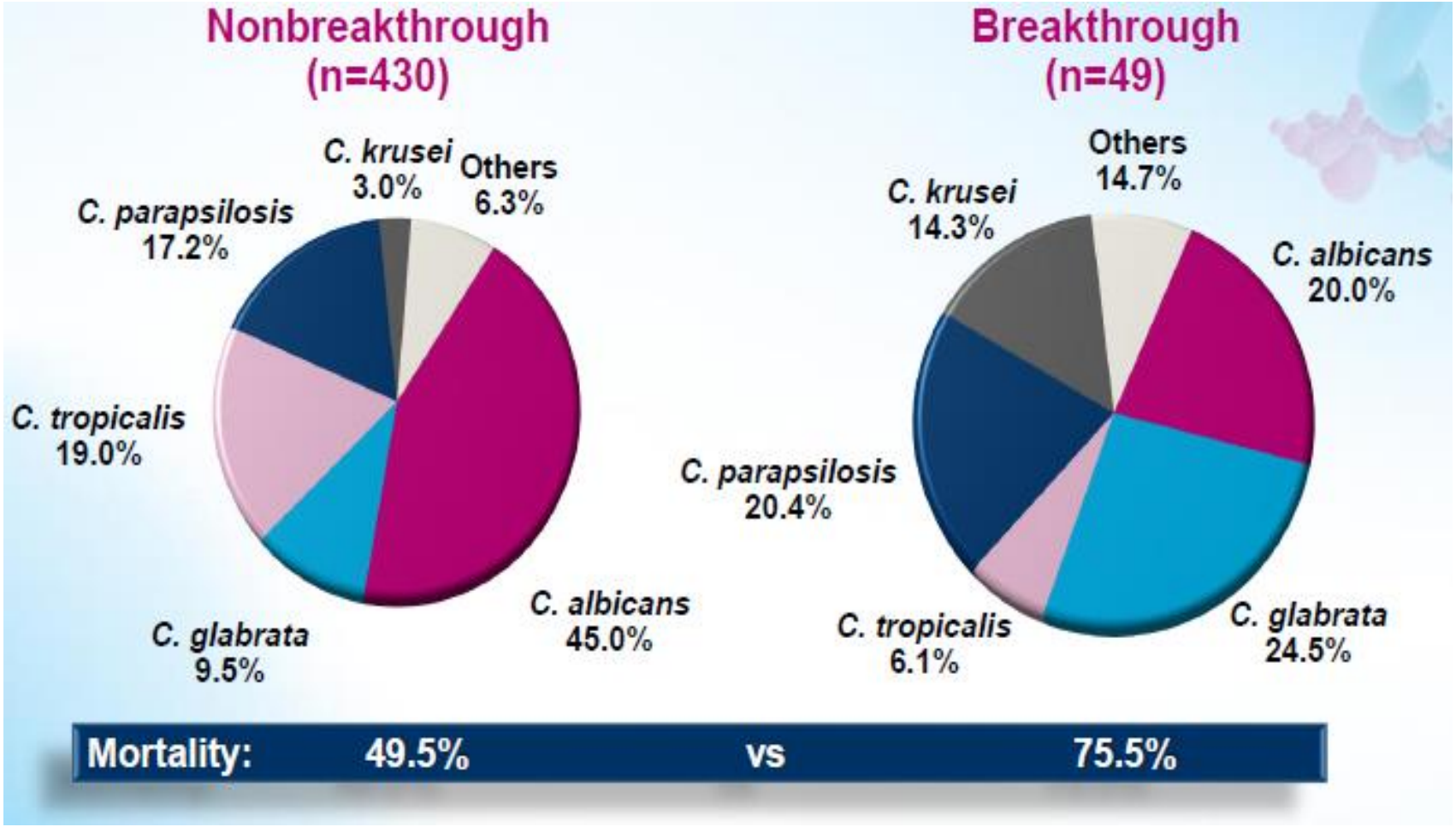


Financial Support for this study provided by Astellas

Results based on a review of data from 23 North American centers that enrolled 2019 patients with proven single-species candidemia from July 1, 2004, through March 5, 2008.

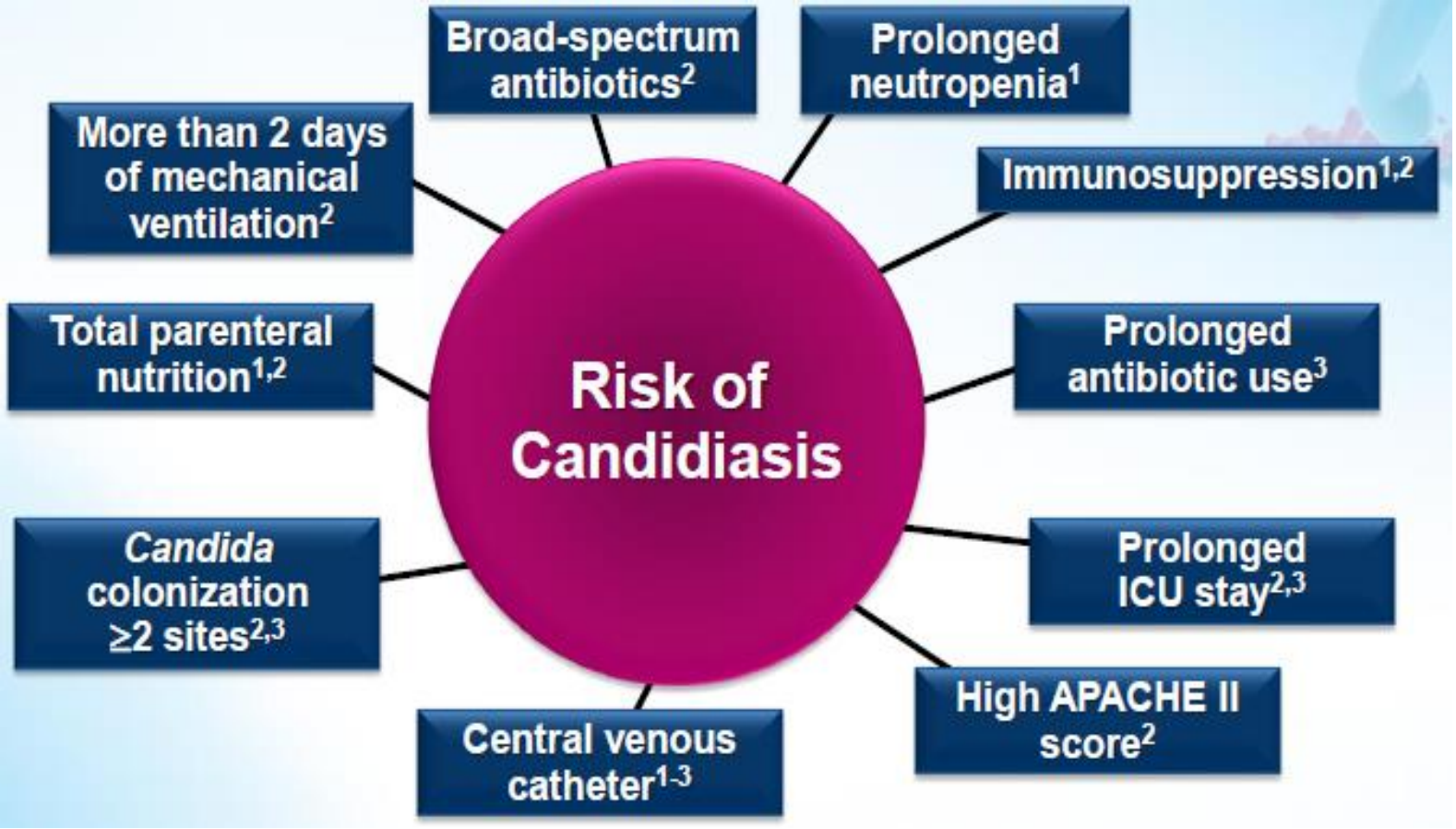
PATH, Prospective Antifungal Therapy. Horn DL et al. Clin Infect Dis. 2009;48(12):1695-1703.

Breakthrough Infections During Treatment – Primarily Non-*albicans*



Uzun O et al. *Clin Infect Dis. 2001;32(12):1713-1717.*

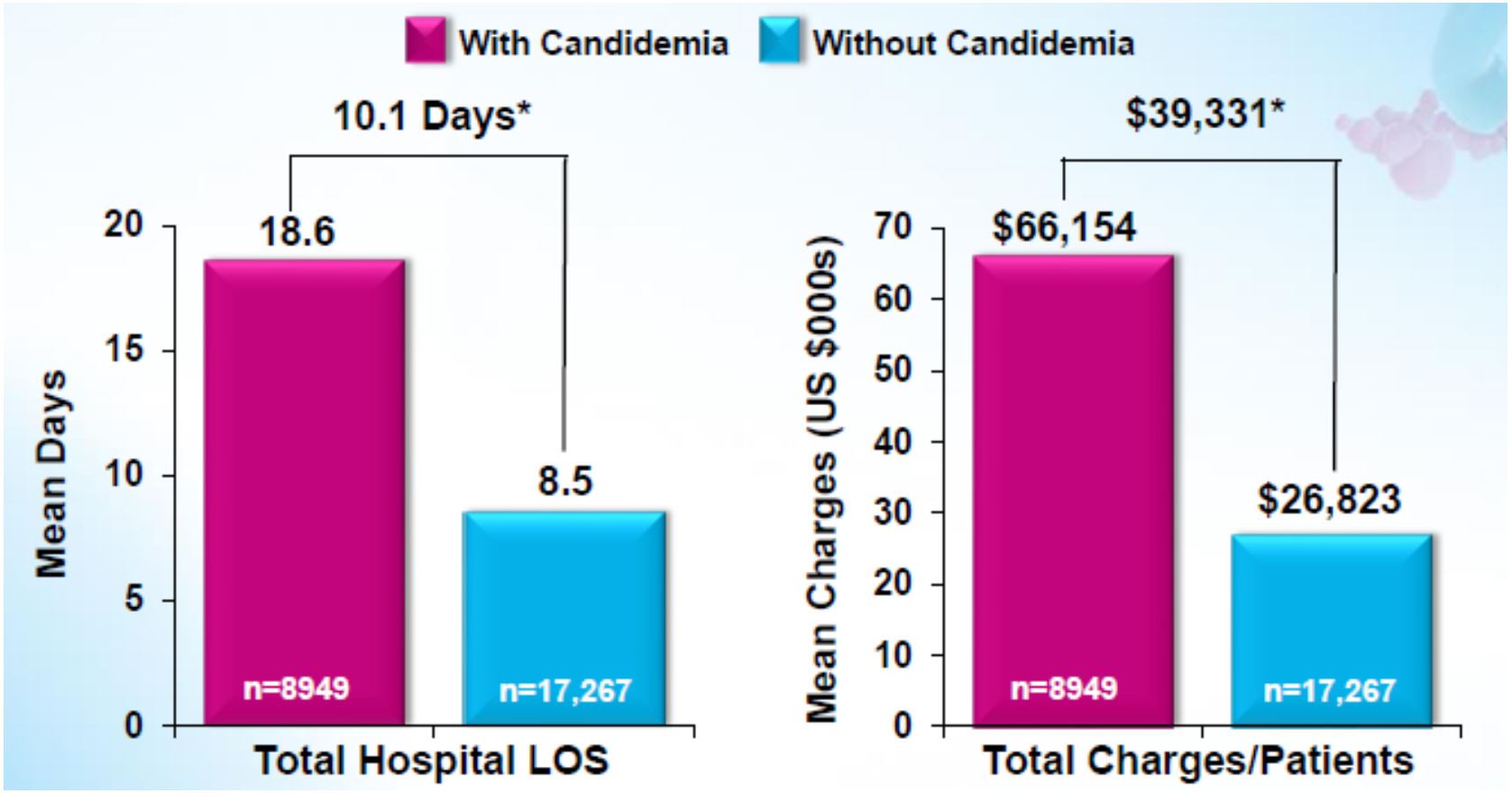
Risk Factors for Candidiasis Are Varied



APACHE=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

1.Pappas PG et al. Clin Infect Dis. 2009;48(5):503-535.
2.Ostrosky-Zeichner L et al. Crit Care Med. 2006;34(3):857-863.
3.Pappas PG et al. Clin Infect Dis. 2004;38(2):161-189.

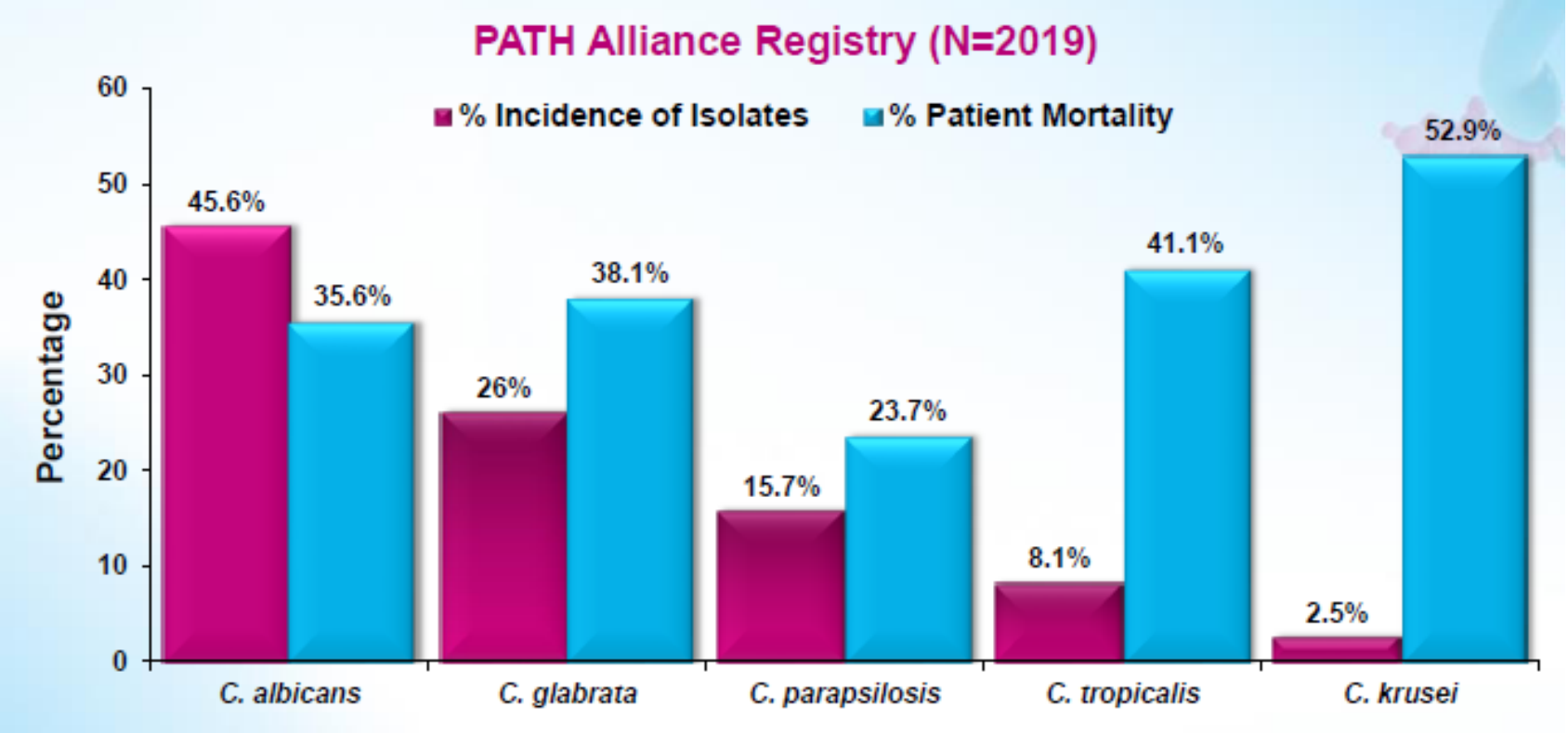
Candidemia May Have Resulted in Increased Length of Stay and Higher Hospital Costs in Adult Patients



Median age: 65 y (range 50–76 y)
*Attributable increase (95% CI). LOS, length of stay.

Zaoutis TE et al. Clin Infect Dis. 2005;41(9):1232-1239.

Mortality Data for Non-*albicans* Species (2004-2008)



Results based on a review of data from 23 North American centers that enrolled 2019 patients with proven single-species candidemia from July 1, 2004, through March 5, 2008. Financial support for this study provided by Astellas.

PATH, Prospective Antifungal Therapy.

Horn DL et al. Clin Infect Dis. 2009;48(12):1695-1703. © 2009 by the Infectious Diseases Society of America.

LOS and Cost for C. *glabrata* Infection

Early Evidence of Candidemia*

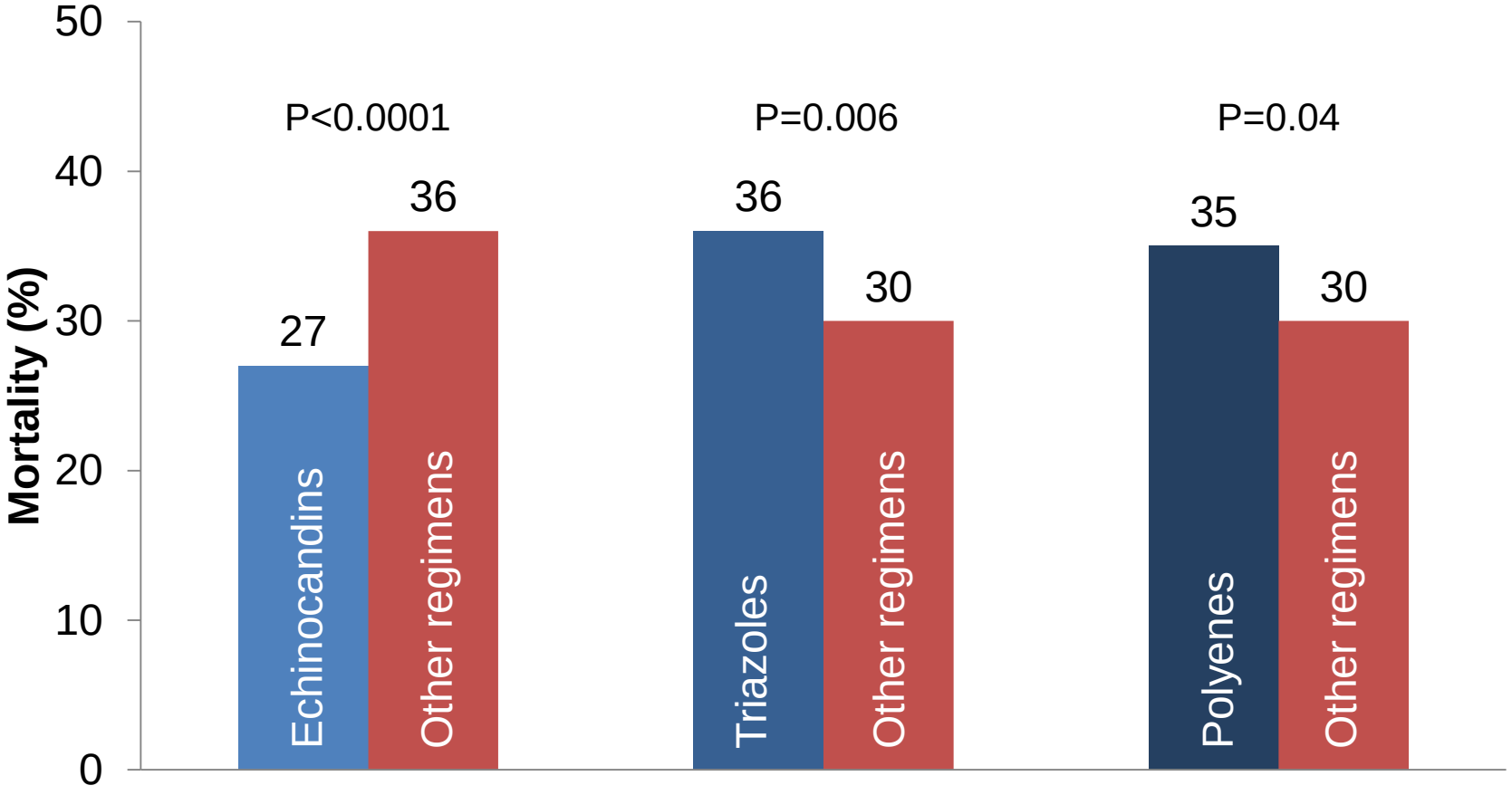
Variable	*C. glabrata* (n=45)	*C. albicans* (n=80)	P†
LOS, days			.05
Mean (SD)	19.7 (19.0)	14.5 (13.3)	
Median (IQR)	13.5 (8.5 to 25.0)	11.5 (6.0 to 19.0)	
Costs, $			.04
Mean (SD)	56,026 (56,186)	32,810 (34,947)	
Median (IQR)	31,782 (17,325 to 88,586)	20,501 (8252 to 39,252)	
Mortality, n (%)			.96
Deaths, n (%)	15 (33.3)	27 (33.8)	

LOS, length of stay; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.
*Positive culture within 2 days of admission.
†Reported *P values are two-tailed.*

Moran C et al. *Am J Infect Control. 2010;38(1):78-80.*

Treatment of Invasive Candidiasis

Survival by antifungal regimen



1. Andes DR, et al. Clin Infect Dis 2012;54:1110–22

The Antimicrobial Profile of Micafungin

	Pathogen		
Commonly susceptible species	*Candida* spp.	*C. albicans* *C. glabrata* *C. tropicalis* *C. krusei* *C. kefyr* *C. parapsilosis* *C. guilliermondii* *C. lusitaniae*	*C. famata* *C. dubliniensis* *C. lipolytica* *C. pelliculosa* *C. rugosa* *C. stellatoidea* *C. zeylanoides*
	Aspergillus spp.	*A. fumigatus* *A. flavus* *A. niger*	*A. terreus* *A. nidulans* *A. versicolor*
	Mycelial form of dimorphic fungi	e.g. *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis*	
Species for which acquired resistance may be a problem	None		
Inherently resistant organisms	*Cryptococcus* spp. *Pseudallescheria* spp. *Scedosporium* spp. *Fusarium* spp. *Trichosporon* spp. *Zygomycetes* spp.		

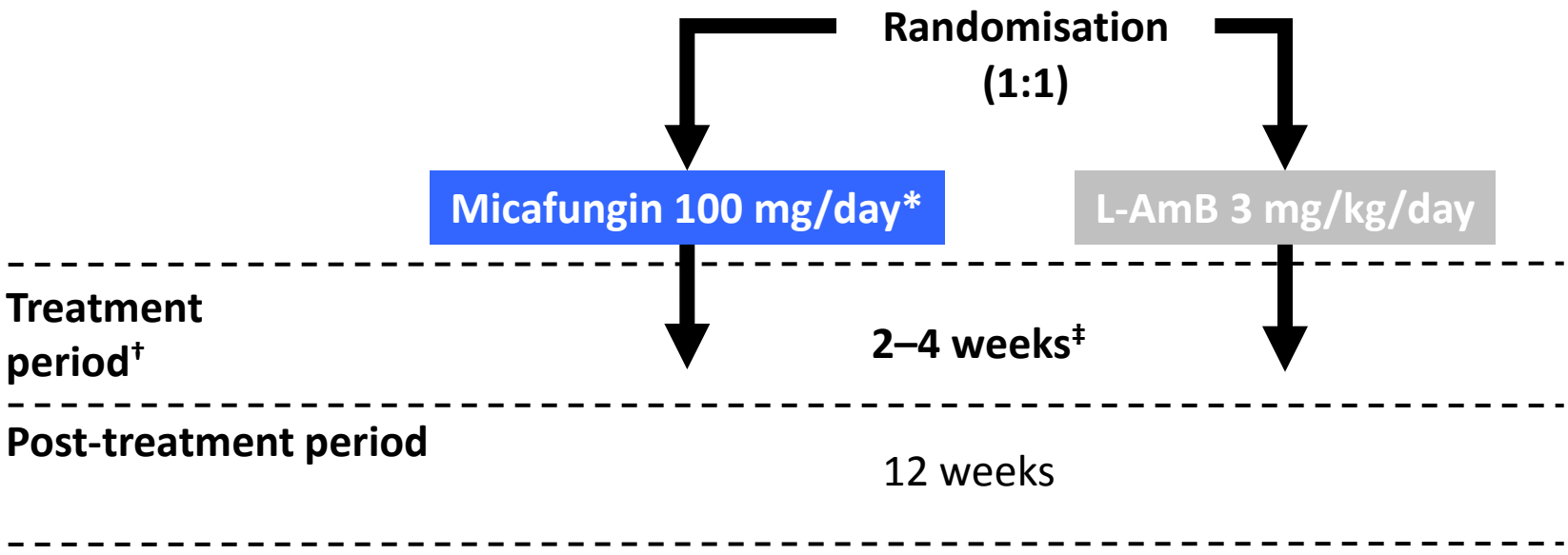
More Potent *In vitro* Activite Against *Candida* Spp. – Comparison with Other Echinocandins

Organism	Number of isolates	MIC_{90} (µg/ml)		
		Micafungin	Caspofungin	Anidulafungin
C. albicans	2,869	0.03	0.06	0.06
C. parapsilosis	759	2	1	2
C. glabrata	747	0.015	0.06	0.12
C. tropicalis	625	0.06	0.06	0.06
C. krusei	136	0.12	0.25	0.06
C. guilliermondii	61	1	1	2
C. lusitaniae	58	0.25	0.5	0.5
C. kefyr	37	0.06	0.015	0.12
C. famata	24	1	1	2
Candida spp.	30	0.5	0.25	1
Toplam	5,346	1	0.25	2

Pfaller MA, *et al*. *J Clin Microbiol* 2008; **46:**150–6

Micafungin: Clinical Trial Evidence in Candidemia/IC

Micafungin vs L-AmB: Study Design



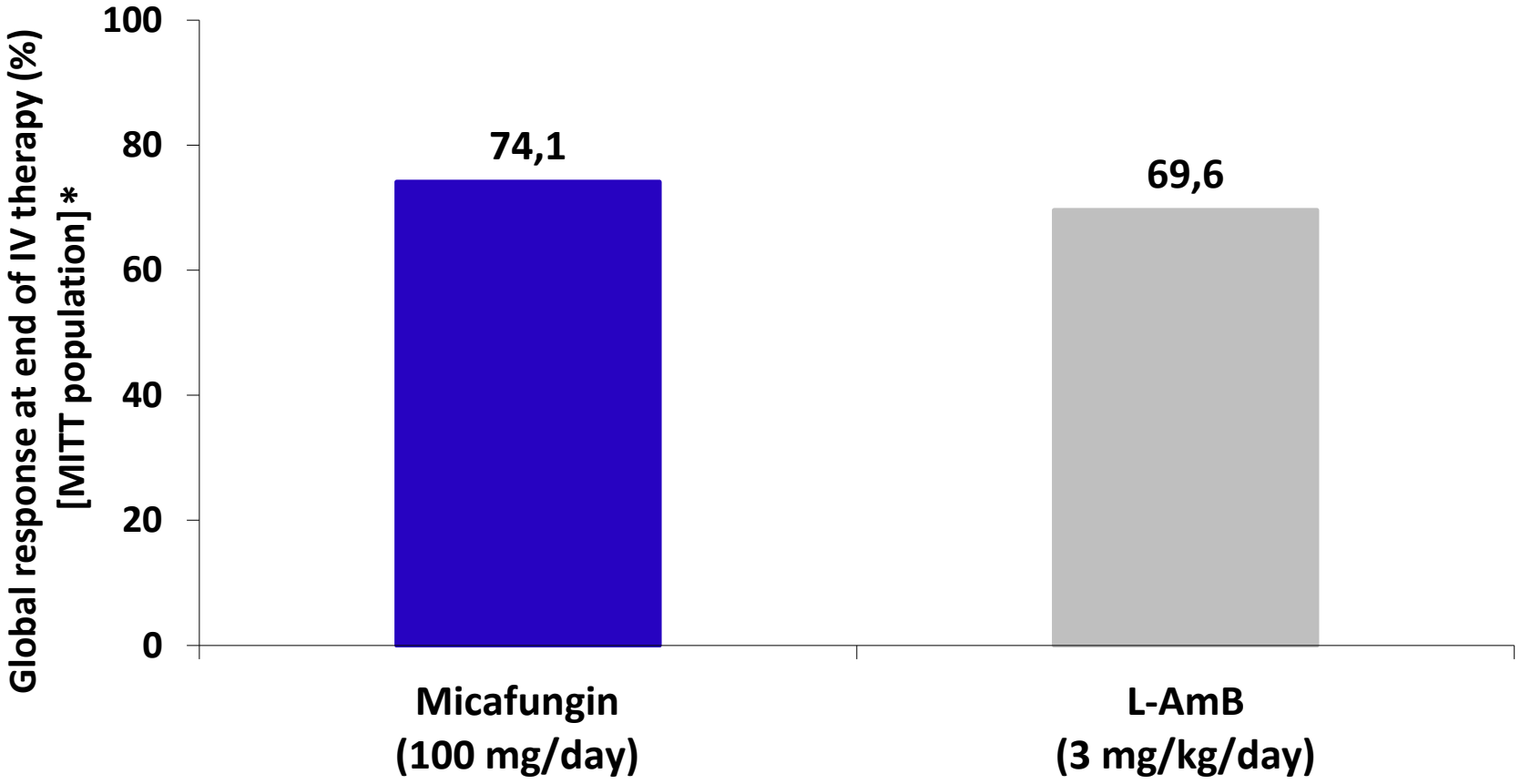
*2.0 mg/kg/day in patients weighing ≤ 40 kg.

†Treatment continued until at least one week after resolution of clinical signs and symptoms and obtaining of two sequential negative blood cultures.

‡Maximum 8 weeks in chronic disseminated candidiasis, *Candida* osteomyelitis or *Candida* endocarditis.

Kuse ER, et al. Lancet 2007; **369:**1519–27

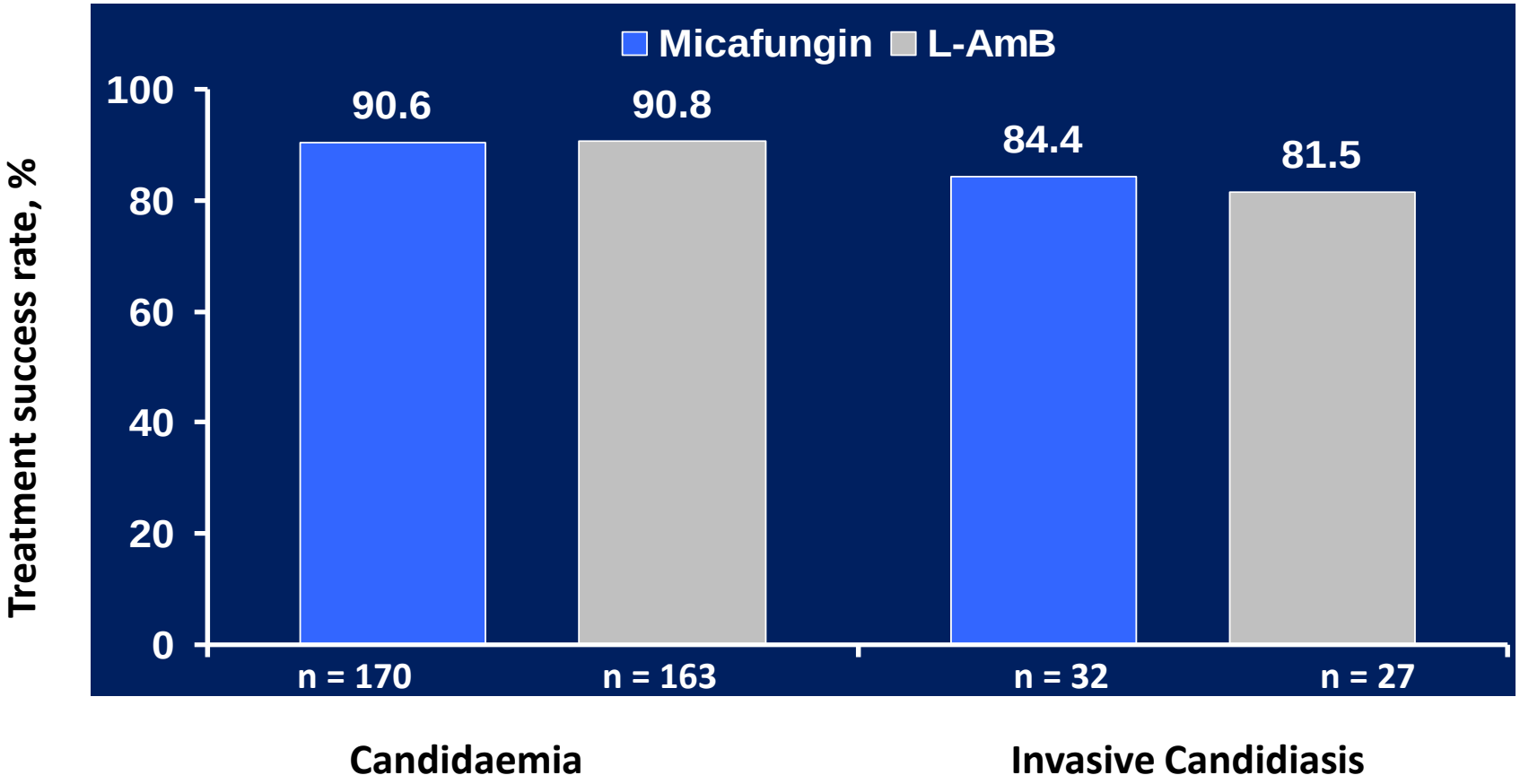
Micafungin vs L-AmB: Non-inferior Treatment Success



* Secondary endpoint. The primary analysis was in the per-protocol population at EOT (89.6% vs 89.5% response rate)
Difference after stratification by neutropenic status at baseline: 0.7% (95% CI –5.3 to 6.7)

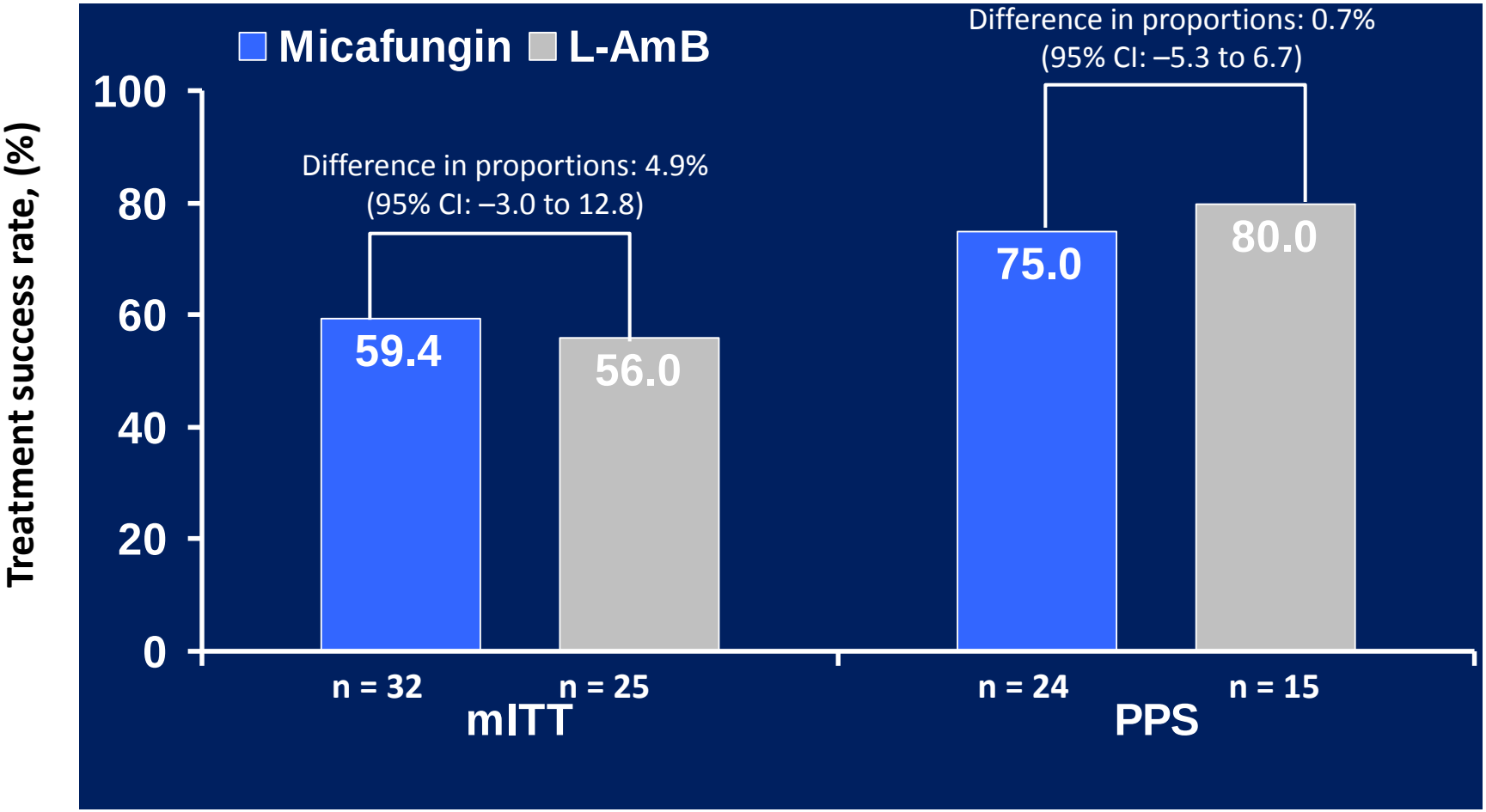
Kuse ER, et al. Lancet 2007; **369:**1519–27

Micafungin vs L-AmB: Similar Overall Treatment Success by Infection Site



Kuse ER, et al. Lancet 2007; **369:**1519–27

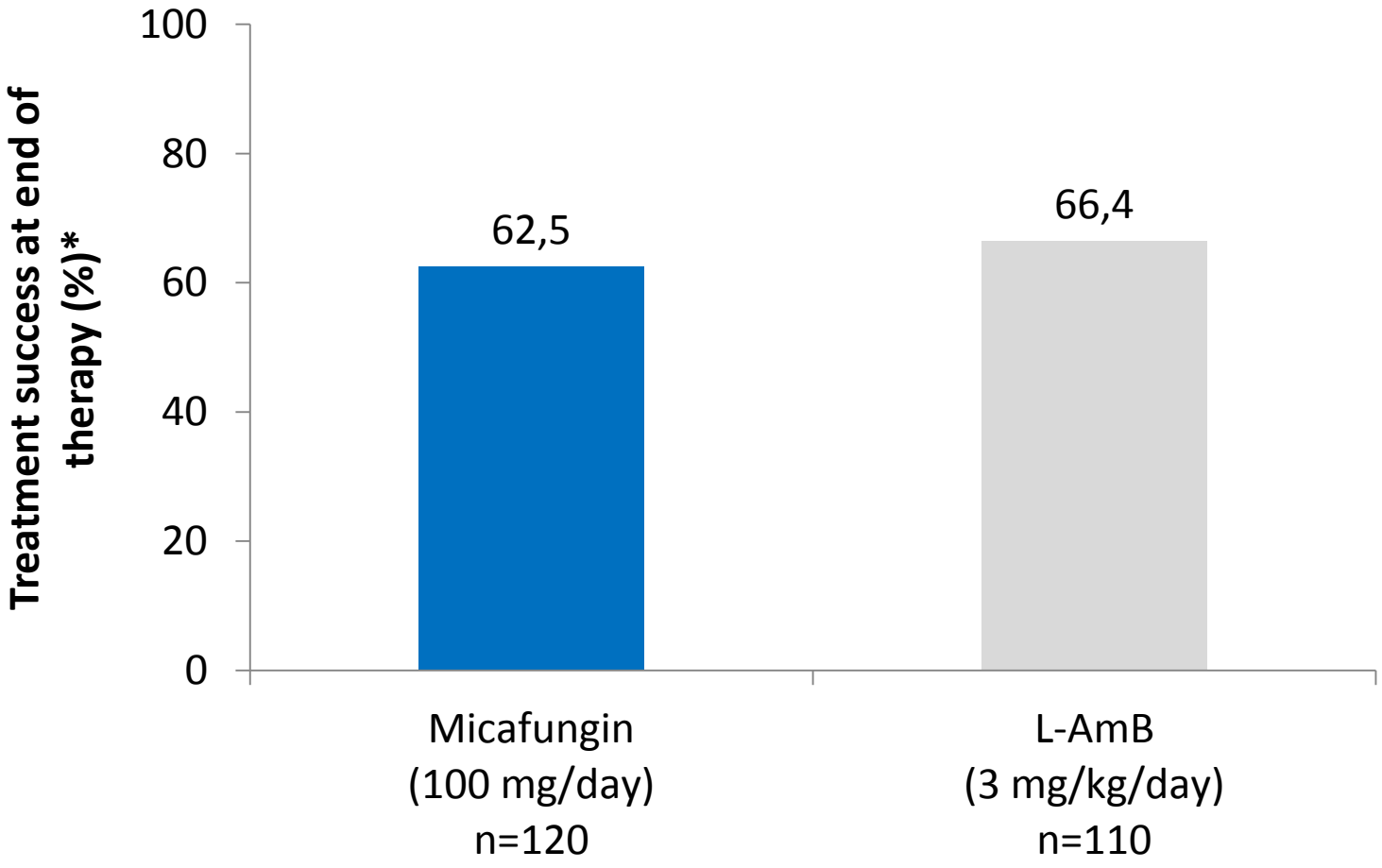
Micafungin vs L-AmB: Treatment Success in Patients with Neutropenia



mITT = modified intent-to-treat; PPS = per-protocol set.

Kuse ER, *et al*. *Lancet* 2007; **369:**1519–27

Micafungin vs L-AmB – ICU population: Non-inferior Treatment Success

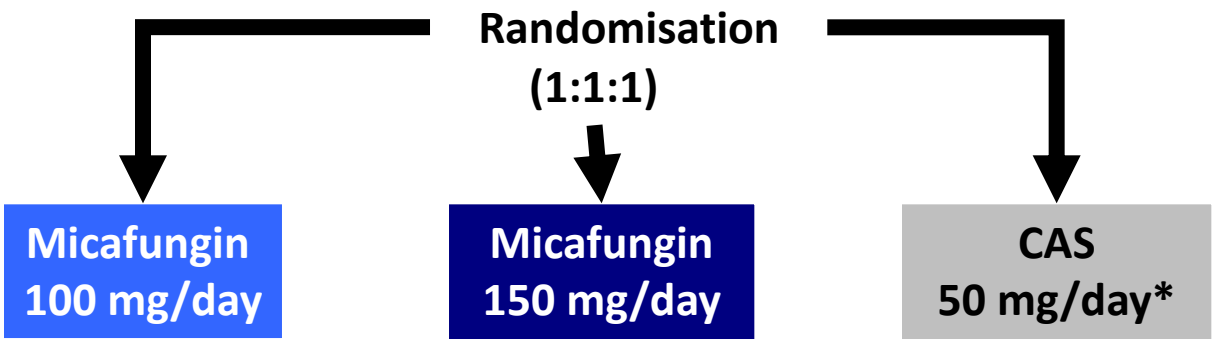


*Post-hoc analysis of modified intent-to-treat population

Dupont BF, et al. Crit Care 2009;13:R159

Micafungin vs Caspofungin: Study Design

Patients were stratified by region and APACHE II score (≤ 20 or > 20)

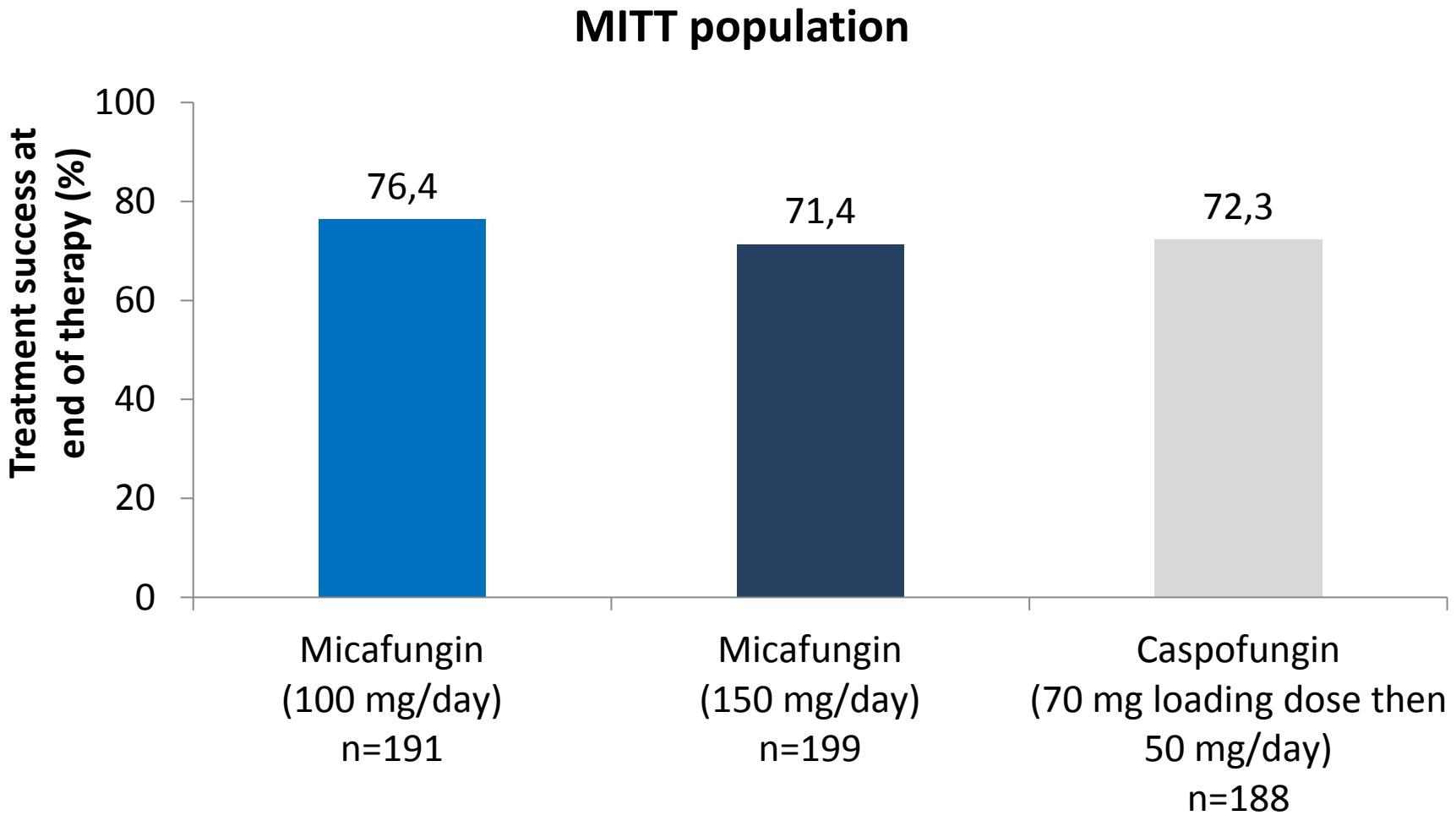


*70 mg loading dose on Day 1.
†8 weeks in chronic disseminated candidiasis or *Candida* endophthalmitis; switch to oral fluconazole permitted after 10 days in patients meeting protocol-specified criteria.
‡Time from last dose day of protocol-defined antifungal therapy to final evaluation.

CAS = caspofungin

Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2007; **45:**883–93

Micafungin vs Caspofungin: Non-inferior Treatment Success

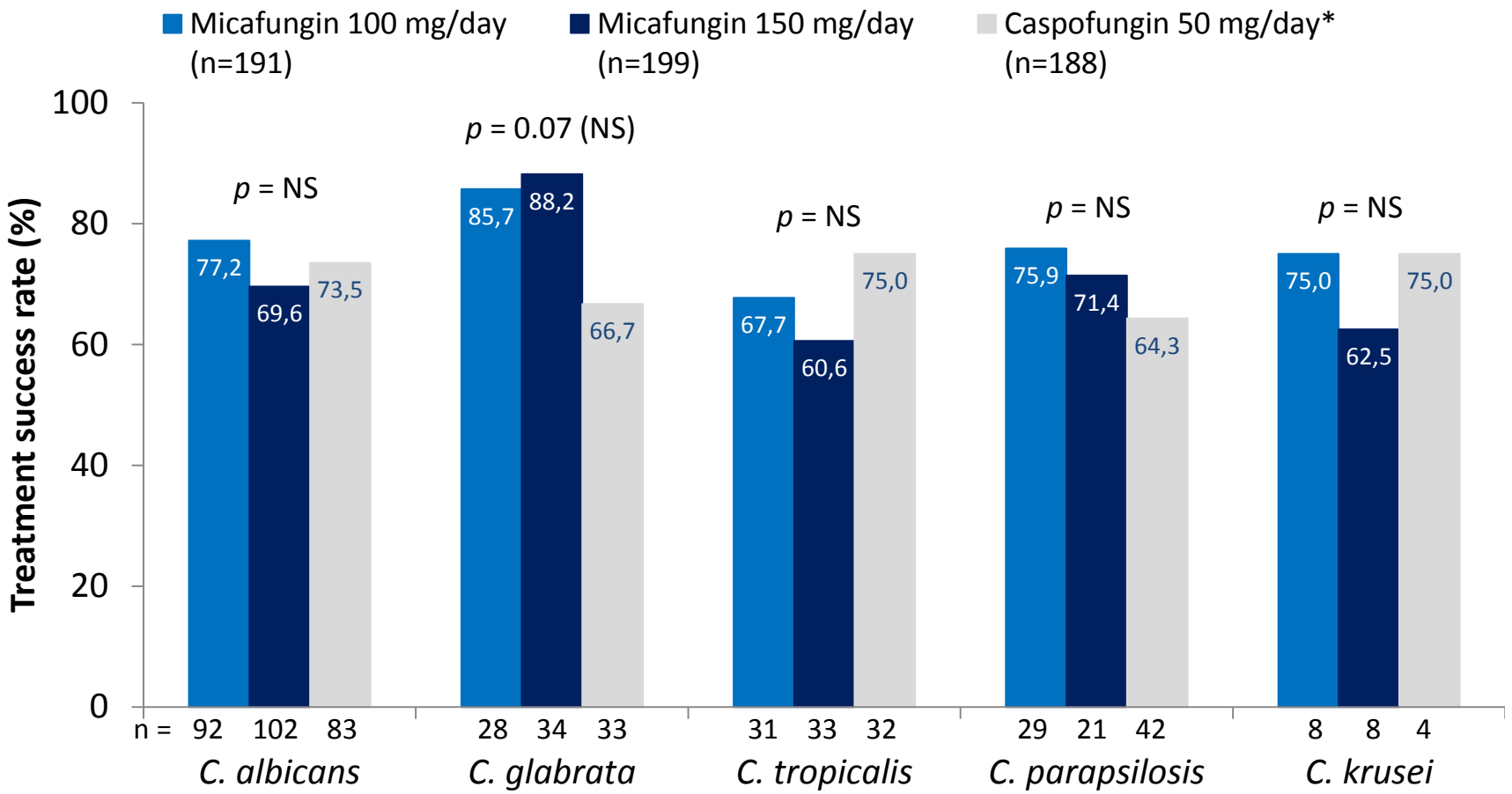


Patients with *Candida* peritonitis: 6, 7 and 5, respectively

Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2007;45:883–93

Micafungin vs Caspofungin: Micafungin Favor for *C.Glabrata*

(success by *Candida* species)

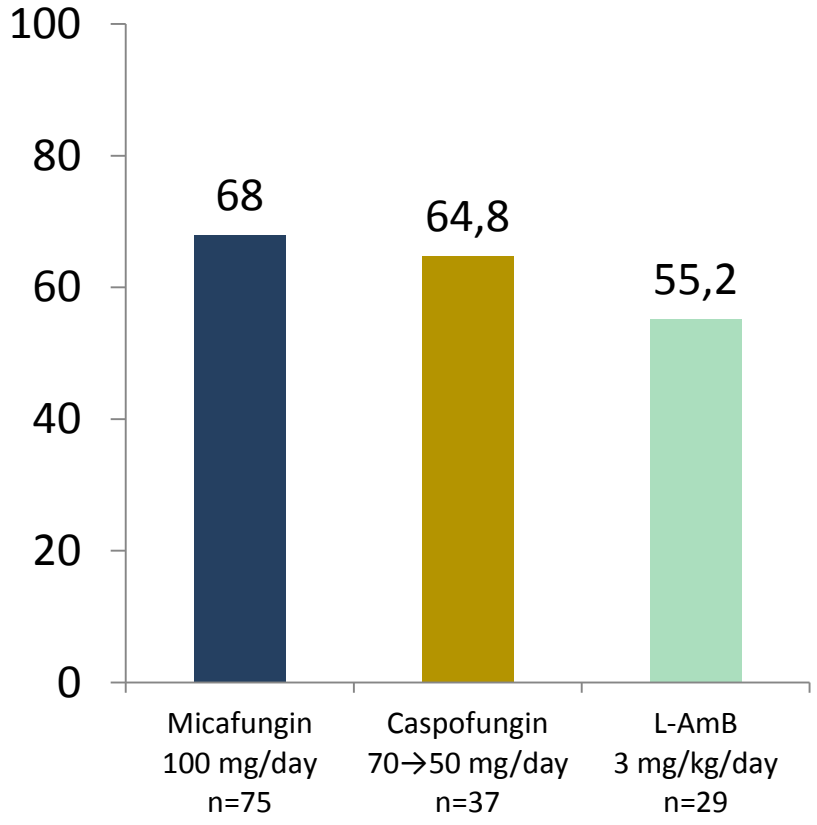


*Loading dose 70 mg; mITT population

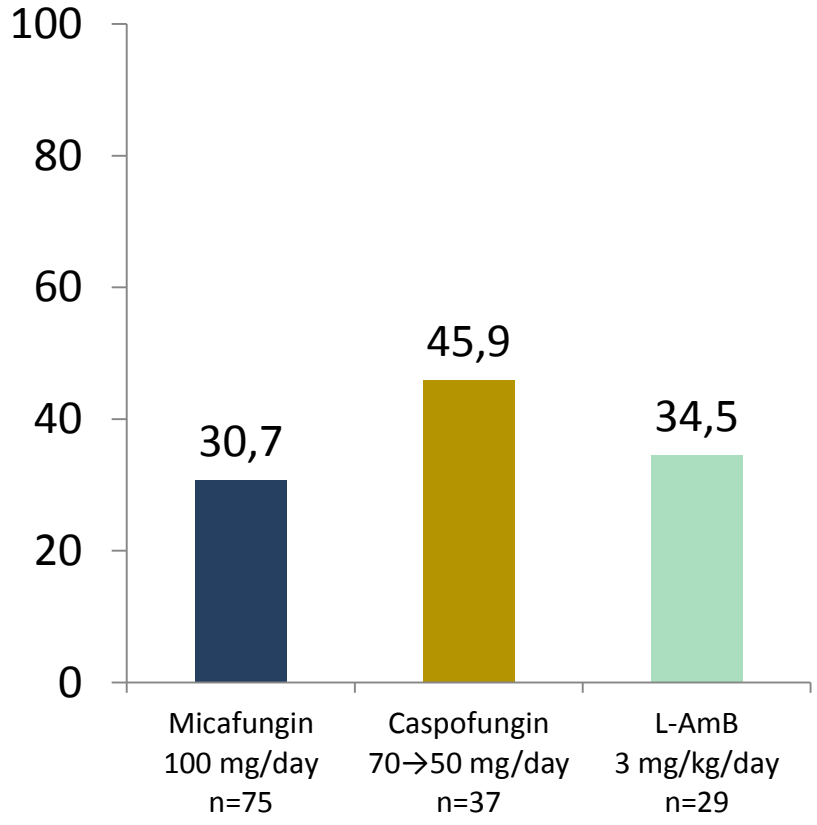
Pappas PG, et al. Clin Inf Dis 2007;45:883–93

Clinical efficacy vs *C. glabrata* and *C. krusei* (pooled)

Clinical cure rates (%)

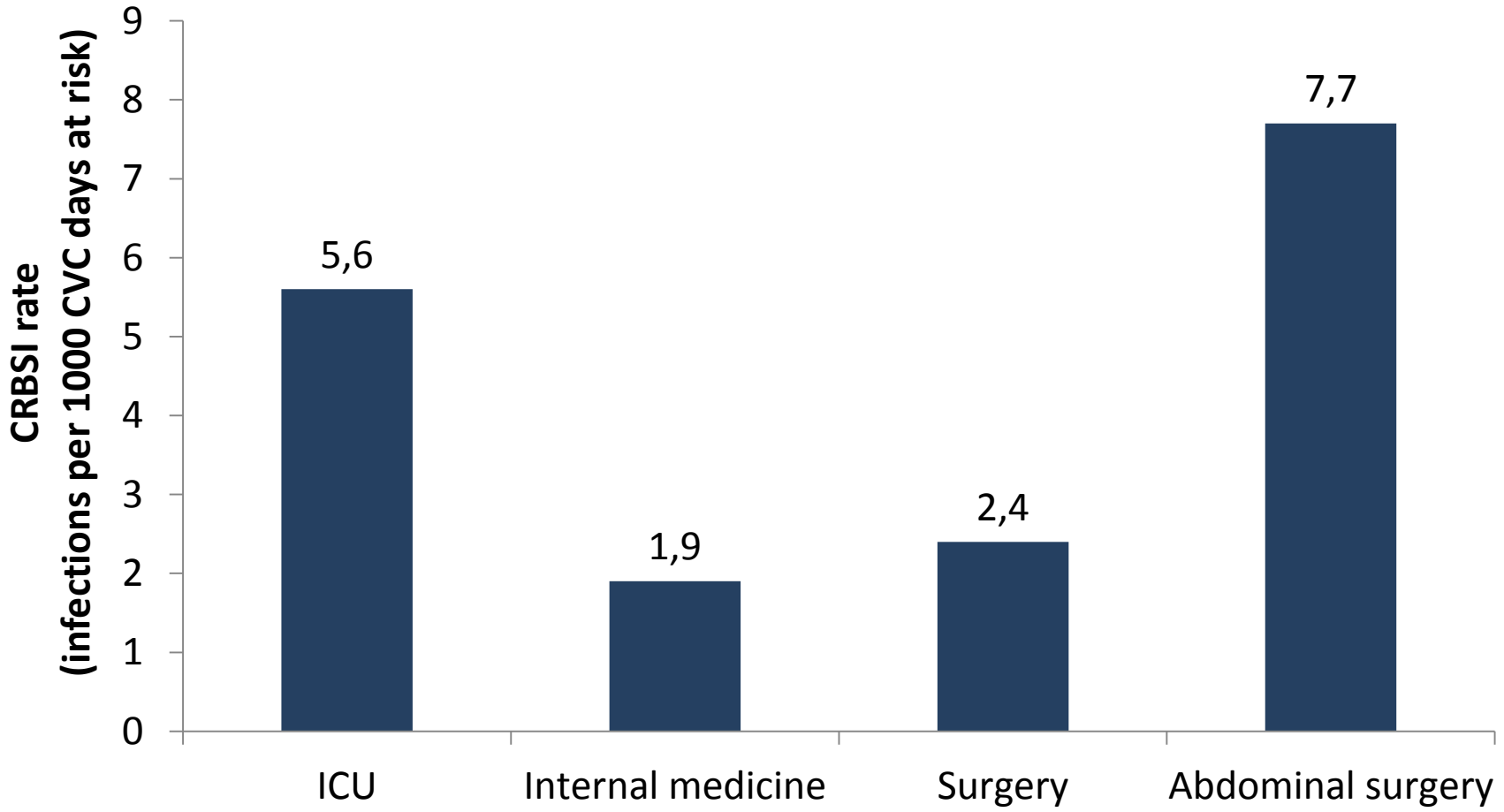


Day 28 crude mortality (%)



Shorr AF, et al. J Antimicrob Chemother 2011;66:375–80

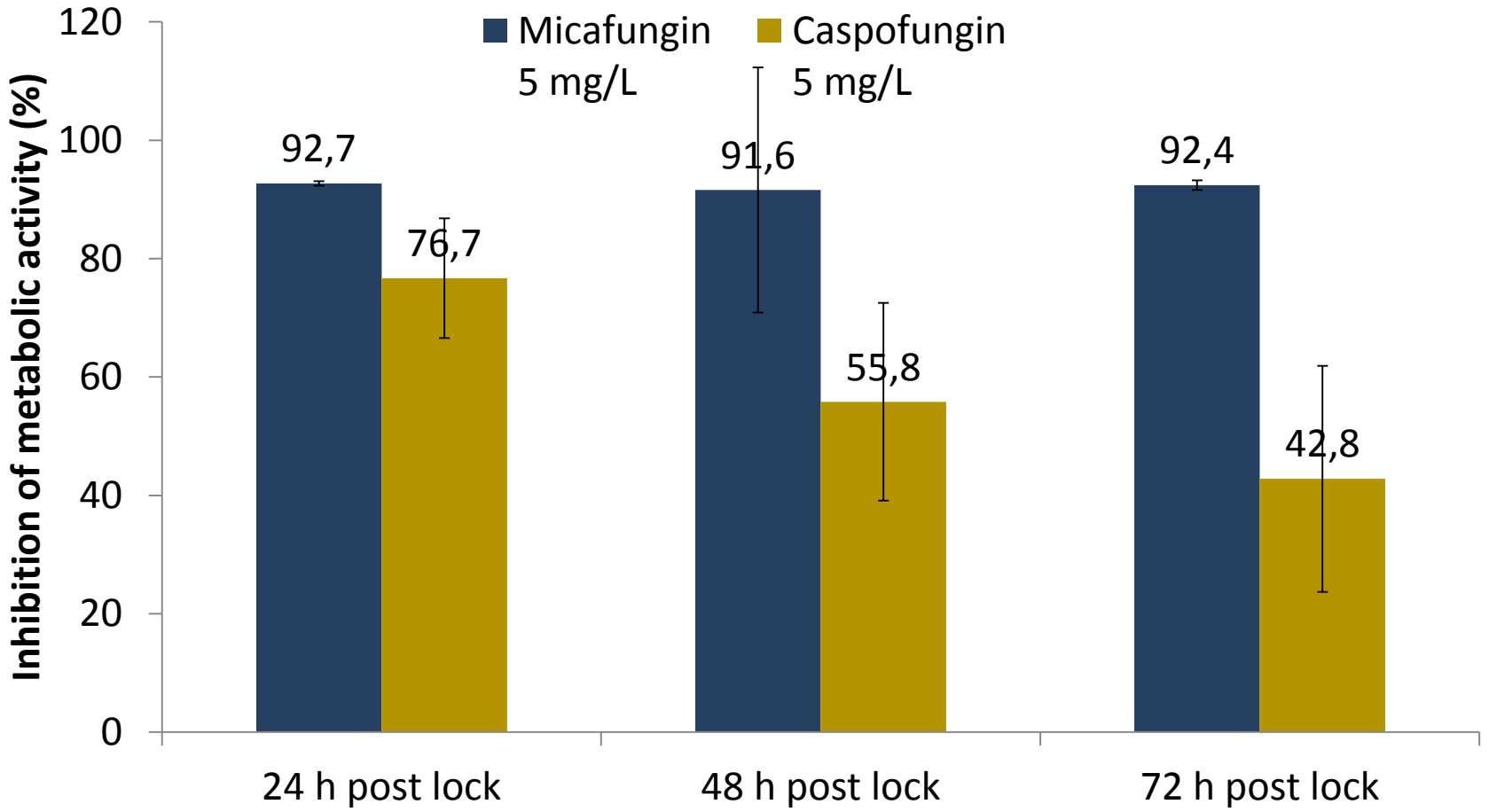
Catheter-related *Candida* infection



CRBSI – catheter-related bloodstream infection

Zingg W, et al. J Hosp Infect 2009;73:41–6

Activity of echinocandins against *C. glabrata* biofilms

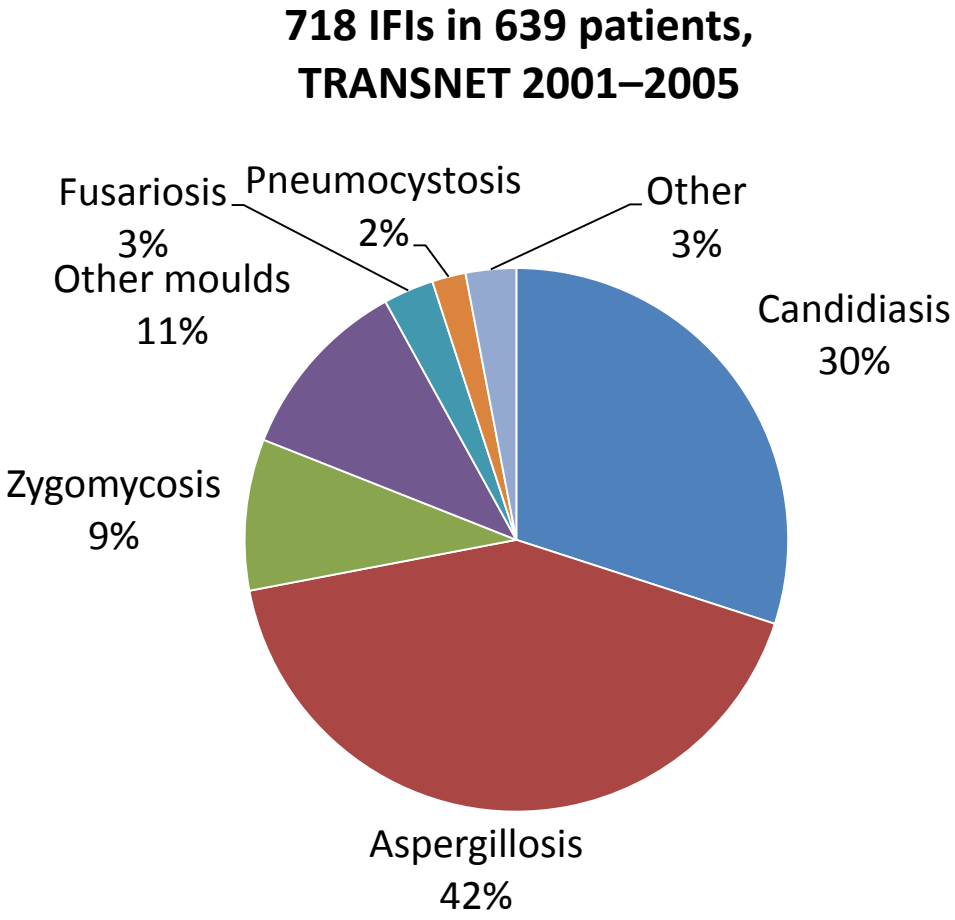


The lock technique involves instillation of high concentrations of an antimicrobial agent directly into the catheter in order to 'lock' it for several hours or days. The antimicrobial solution fills the lumen without spilling into the circulation.

Cateau E, et al. Int J Antimicrob Agents 2011;37:380–4

Micafungin with Prophylaxis: Clinical Trial and Real Life Evidence

Epidemiology of IFI in HSCT recipients

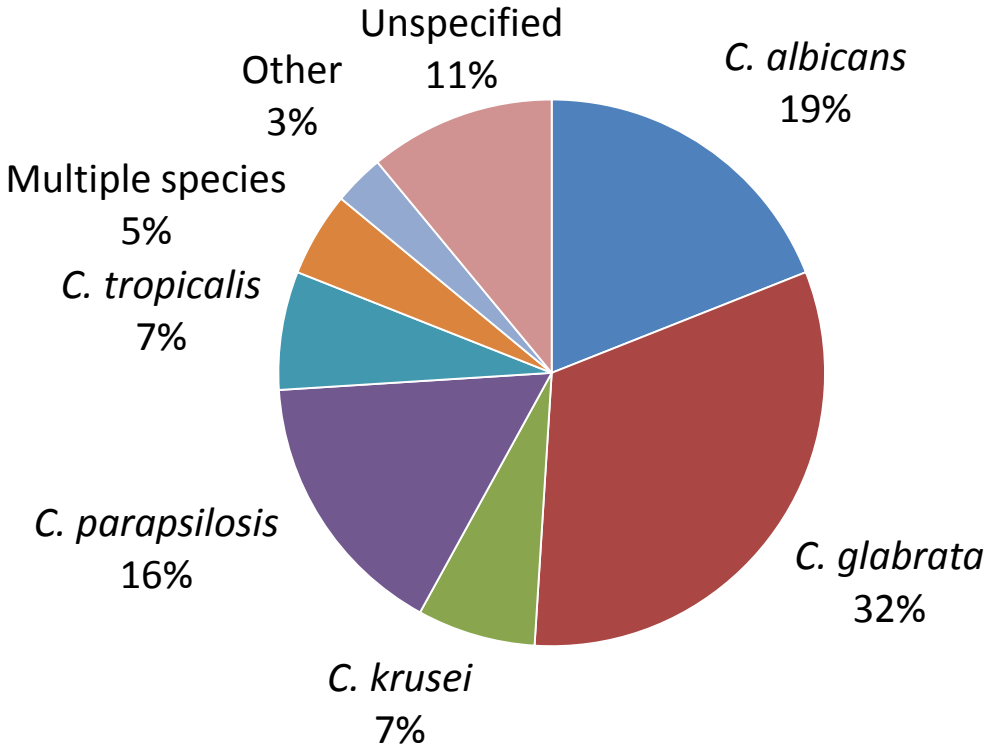


TRANSNET – Transplant-associated infections surveillance network

Kontoyiannis DP, et al. Clin Infect Dis 2010;50:1091–100

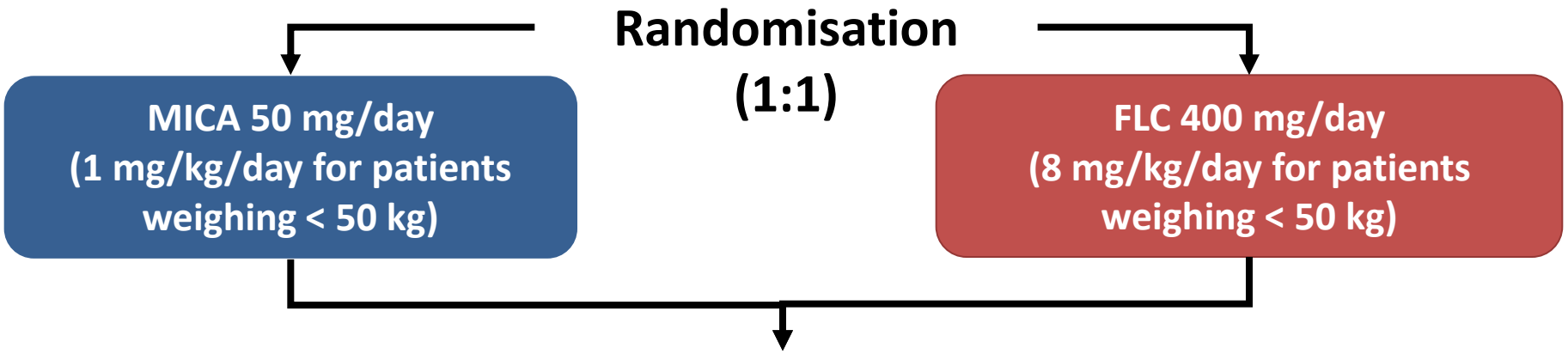
Epidemiology of invasive *Candida* infections in HSCT recipients

217 invasive *Candida* infections in 639 patients, TRANSNET 2001–2005



Kontoyiannis DP, et al. Clin Infect Dis 2010;50:1091–100

Micafungin vs. Fluconazole: Study Design

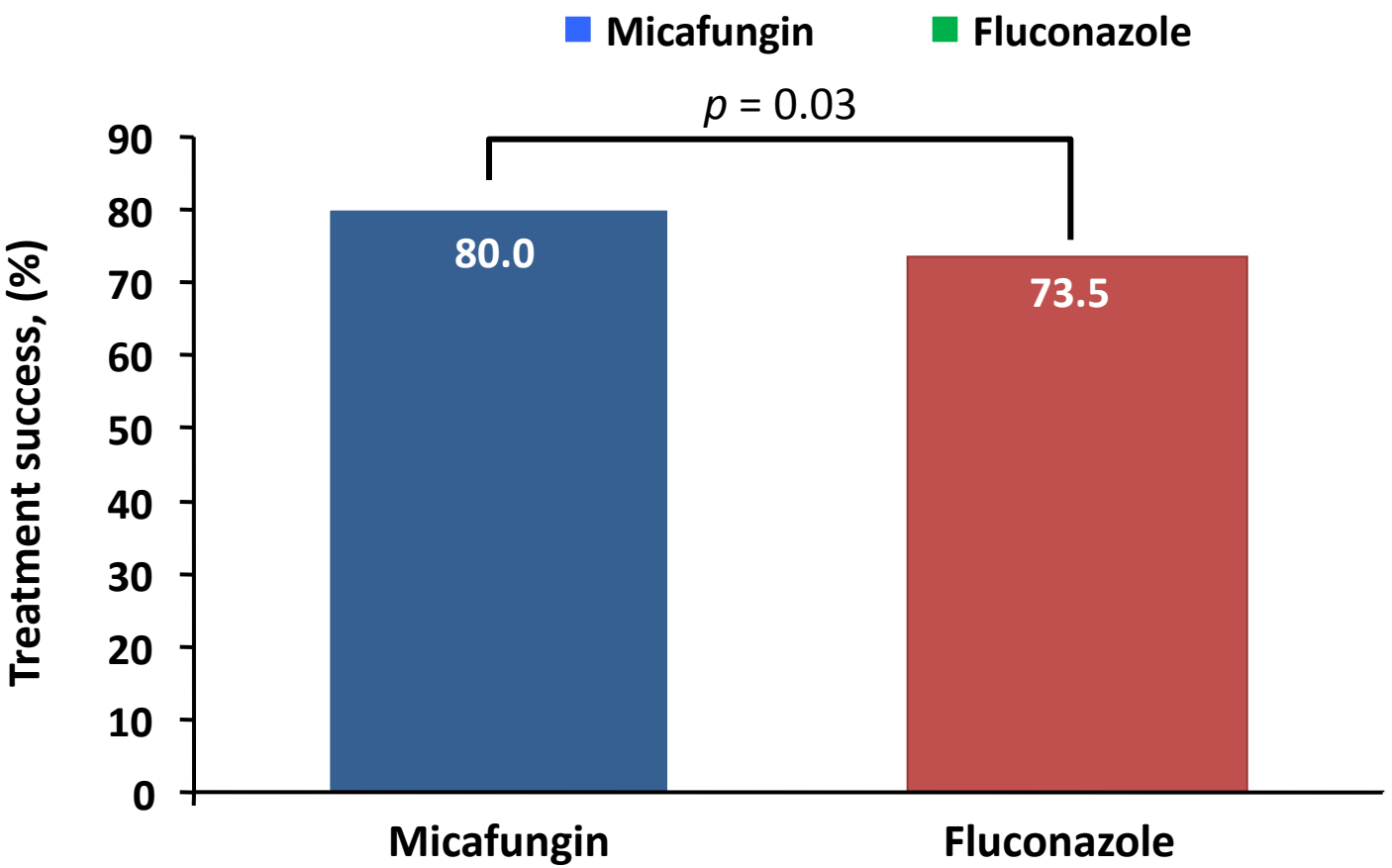


Double-blind, randomized multicenter trial in 882 patients (age ≥ 6 months) with allo- and auto HSCT (50 / 50%)

- **MICA 50 mg vs. FLC 400 mg from conditioning regimen until engraftment, maximum until day +42**

Van Burik J-AH, et al. Clin Infect Dis 2004; 39:1407–16

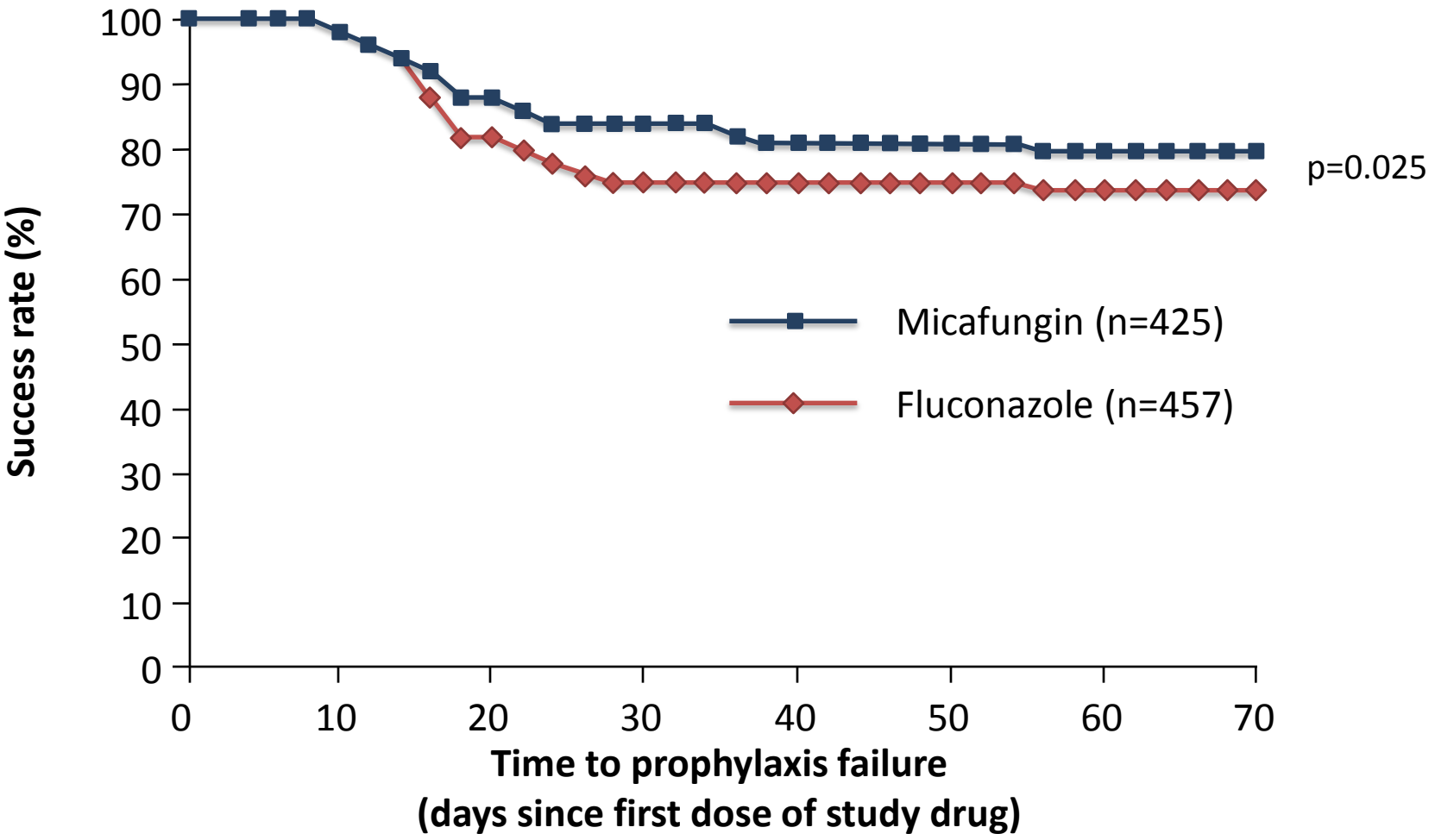
Micafungin vs Fluconazole: Superior Overall Treatment Success



Van Burik J-AH, et al. Clin Infect Dis 2004; 39:1407–16

Micafungin vs fluconazole prophylaxis study:

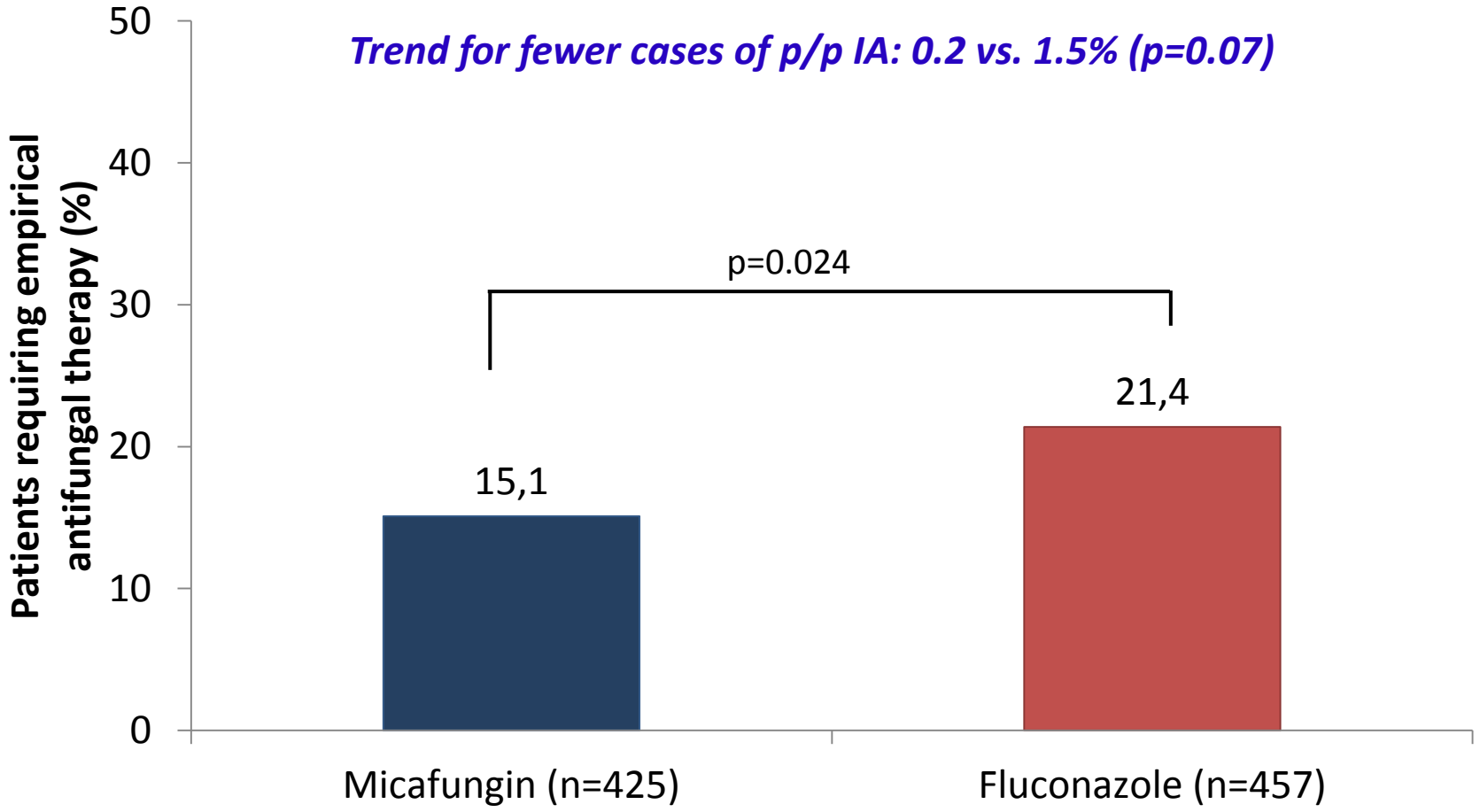
Kaplan–Meier estimate of prophylaxis success



van Burik JA, et al. Clin Infect Dis 2004;39:1407–16

Micafungin vs fluconazole prophylaxis study:

Need for empirical antifungal therapy



van Burik JA, et al. Clin Infect Dis 2004;39:1407–16

Micafungin Antifungal Primary Prophylaxis for Newly Diagnosed AML

- **July 2011 -Oct 2014**
- 40 consecutive pts
- Prospectively MICA 50 mg until neutrophil engraftment
- ***breakthrough proven or probable IFI occurred in 10%***
  - *comparable with randomized clinical trials*
  - ***breakthrough IFI ranging from 0 to 17% in posaconazole prophylaxis***
- ***No patients discontinued the treatment for drug-related adverse events***

41st Annual Meeting of EBMT; **P165,** 22 - 25 March 2015

ESCMID 2012-*Candida* Prophylaxis

Allo- HSCT anti-*Candida* prophylaxis (neutropenic phase)

	Prophylaxis (decrease mortality)
Micafungin	**A I**
Fluconazol	**A I**
Voriconazol	**A I**
Posaconazol suspansion	**A II**
Itraconazol suspansion	**B I**
Caspofungin	**C II**
Anidulafungin	**No data, not recemmended**
Liposomal amphoterisin B	**B II**

Strong support
Moderate support
Marginal support
Recommendation against use

Ulmann AJ, et al. Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 7):53–67

Micafungin pooled safety data: most frequently observed adverse events

Pooled analysis of safety data from all 3,028 patients included in micafungin clinical trials, including paediatric patients

	Age group, patients, %			
Adverse event	Overall n = 3,028	Adults, non-elderly (16–64 years) n = 2,345	Adults, elderly (≥ 65 years) n = 387	Paediatrics (< 16 years) n = 296
Hypokalaemia	2.1	1.9	2.3	3.0
Phlebitis	2.5	2.8	1.8	1.0
Diarrhoea	2.0	2.2	1.6	1.0
Vomiting	2.5	2.6	2.3	1.4
Nausea	2.8	3.1	2.1	1.0
Pyrexia	2.1	2.2	2.1	1.4
AST increased	2.3	2.7	0.5	2.0
ALT increased	2.0	2.1	0.8	3.0
Blood alk. phos. NOS increased	2.7	2.8	2.6	2.0

Alk. phos.: alkaline phosphate; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; NOS: not otherwise specified.

Cornely OA, *et al*. 47th ICAAC. Chicago, IL, USA, 17–20 Sep 2007; Poster M-1175

Case: Betty

A Patient With Candidemia and Multiple Comorbidities

This case study is for educational purposes only and represents a hypothetical patient based on clinical trial experience.

Betty: History and Presentation

- 78-year-old woman
- Two hospital admissions over the past 6 months for pneumonia
- Steroid-dependent COPD; prednisone 20 mg/day
- Insulin-dependent diabetes

Presentation

- ER presentation with severe abdominal pain, vomiting for 12 hours
- Hypotension 85/42 mm Hg, sinus tachycardia 135/minute
- Screening: CBC with manual differential, complete metabolic panel, lactic-acid level, lipase, procalcitonin, blood cultures, urinalysis
- Abdomen/pelvis CT scan with pneumoperitoneum

CBC, complete blood count; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CT, computed tomography

Betty: Postoperative Course

- Initial ICU course with improvement
- Continued same antimicrobial medications
- Cultures positive for MRSA and *Escherichia coli*
- Weaned off pressors over 48 hours
- Daily cessation of sedation and spontaneous breathing trials; did not meet extubation criteria
- IV nutrition commenced Day 5 post-op; no colostomy output
- Day 6 post-op, developed fever of 102.6°F; blood culture positive for non-*albicans Candida; WBC 19 K/mcL with 35% bands; required norepinephrine for BP support*

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus.*

Betty: Treatment and Outcome

- Antibiotics changed to vancomycin and doripenem
- Fluconazole discontinued, Micafungin sodium for injection initiated (100 mg/day)
- CT scan of abdomen/pelvis with loculated pelvic collection

  - Percutaneous drainage with CT guidance, sent for aerobic, anaerobic, and fungal culture; positive for *C. glabrata*
- Blood culture positive for *C. glabrata*
- Central line changed

Betty: Treatment and Outcome (cont.)

- Resolution of leukocytosis and fever
- GI tract function reestablished post-op Day 8 and transitioned to enteral feeds
- Successful extubation on post-op Day 12
- Discharged to subacute facility on post-op Day 18

Summary

- Micafungin is at least as effective as L-AmB and caspofungin in the treatment of SCIs in both neutropenic and non-neutropenic patients
- Micafungin has demonstrated numerically higher success rates in C. glabrata versus caspofungin
- Patients with acute leukemia and those undergoing allogeneic HSCT are at high risk to develop IFDs
- Micafungin is superior therapy compared to fluconozale in prophylaxis
-
- Micafungin is very safety antifungal therapy

THANK YOU

Mikafungin Olgu Sunumu

Prof Dr Rejin Kebudi
(İstanbul)

Developed and funded by Astellas Pharma Europe Ltd

astellas Loading Light for Life | ANTI-INFECTIVES

AI/12/0053/EUf Date of preparation March 2013

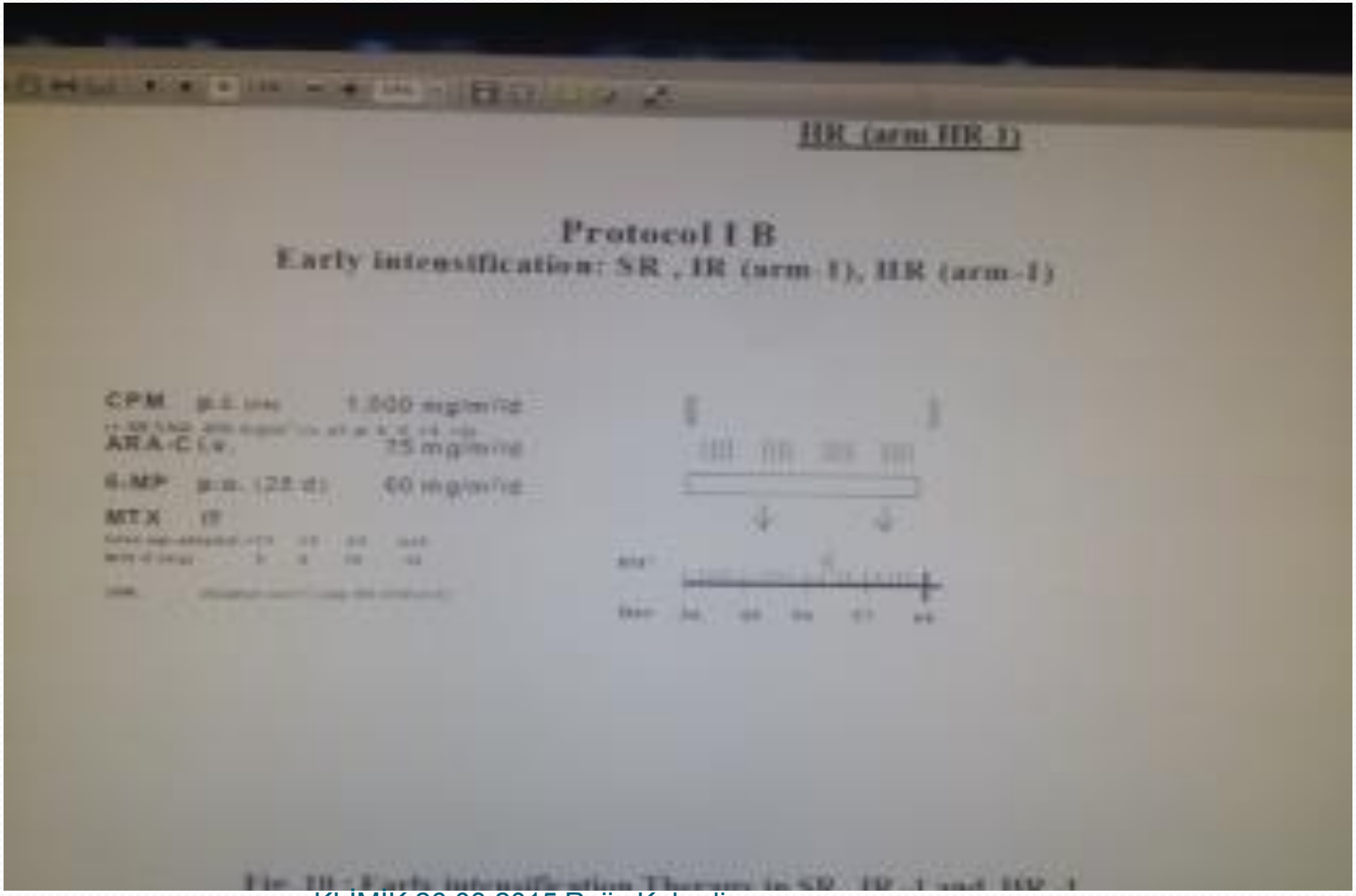
ANTI-INFECTIVES knowledge network

OLGU SUNUMU:
ALL-FEBRİL NÖTROPENİ-SEPTİK ŞOK-MULTİMİKROBİYAL ENFEKSİYON-CANDIDA SEPSİSİ-TİFLİT (C.difficile)-CMV-Acinetobacter
ÇEŞİTLİ ANTİMİKROBİYAL/ANTİFUNGALLER ve MİKAFUNGİN DENEYİMİ
27 Ağustos 2014-147. gün YBU

Prof Dr Rejin Kebudi
İstanbul Üniv. CTF ve Onkoloji Enstitüsü ,
Pediatrik Hematoloji-Onkoloji BD,
Amerikan Hastanesi, Pediatri

T.B. Tanı

- 7 yaş erkek
- 19/6/14: ALL (Akut lenfoblastik lösemi) tanısı aldı.
- BFM ALL kemoterapi başlandı
- 15. gün ve 33.gün kemik iliği remisyonda, MRD (-)
- 22/7/14 : Protokol 1B kemoterapisi başlandı



HR (arm HR-1)

Protocol I B

Early intensification: SR , IR (arm-1), HR (arm-1)

CPM 1,000 mg/m²/d

ARA-C (i.v. 75 mg/m²/d

6-MP p.o. (28 d) 60 mg/m²/d

MTX IT

KLİMİK 26.03.2015 Rejin Kebudi

T. B Klinik

- 9 Ağustos **Febril Nötropeni** (ANC 100/mm3), Kültürler alındı, **cefepim** iv başlandı
- 11-17 Ağustos Ateş yok, **kültürlerde üreme yok**, **nötropenik**, antibiyoterapi
- 18 Ağustos Ateş 1 kez 38,1; nötropenik, kan, idrar kültürü, galaktomannan alındı; **meropenem** başlandı.KLİNİK İYİ
- 19-27 Ağustos Ateş yok, nötropenik, kontrol **kültürlerde üreme yok KLİNİK İYİ**
- 27-28 Ağustos bağlayan gece Yüksek Ateş başladı,ANC 0, kültürler, galaktomannan→
- **Meropenem, teikoplanin/ amikasin**, **liposomal amfoterisin-B, Flagyl**, **G-CSF** eklendi
- 28 Ağustos Hemodinamik instabilite, oligüri→**Septik şok→ yoğun bakıma** transfer

Candida Tropicalis, Clostridium difficile toksin

- **Yoğun bakıma** transferinden kısa süre sonra **ARDS tablosu** ile **entübe** edildi. Mekanik ventilasyon ve vazopressör desteği başlandı
- *27 Ağustos- kan kültürü Candida Tropicalis* +, flusitozin dirençli, flukanazol/amfoterasin B/vorikanazol/caspofungin/ micafungin duyarlı
- Port kateteri çıkarıldı (28 ağustos)
- Liposomal amfoterisin B (27 Ağustos-18 Eylül)
- **Caspofungin** eklendi.(28 Agustos)
- Genel durum çok kötü, hipotermi/ateş , Kültür halen +
- **Voriconazol** eklendi (6 -18 eylül)
- *27 Agustos- Dışkıda Clostridium difficile toksini + (3 Eylül de – oldu)*
- **Flagyl** eklendi,
- Ateş/hipotermi, Targosid kesildi.**Zyvoxid** eklendi.
- Bactrim tedavi dozu, Colistin eklendi

Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Hastalarında Fungal Enfeksiyon

- 1052 hastada 148 fungal enfeksiyon **(%14)**

- **Aspergilloz mortalite : %85**
- **Candida enf. mortalite: %63**
- **Diğer enf mortalite: %40**

Rosen G, ark. J PediatrHematol Oncol. 2005

Destek Tedaviler

- G – CSF (filgrastim, lenograstim..)

G-CSF increased neutrophil-mediated damage to pseudohyphae of C. albicans…

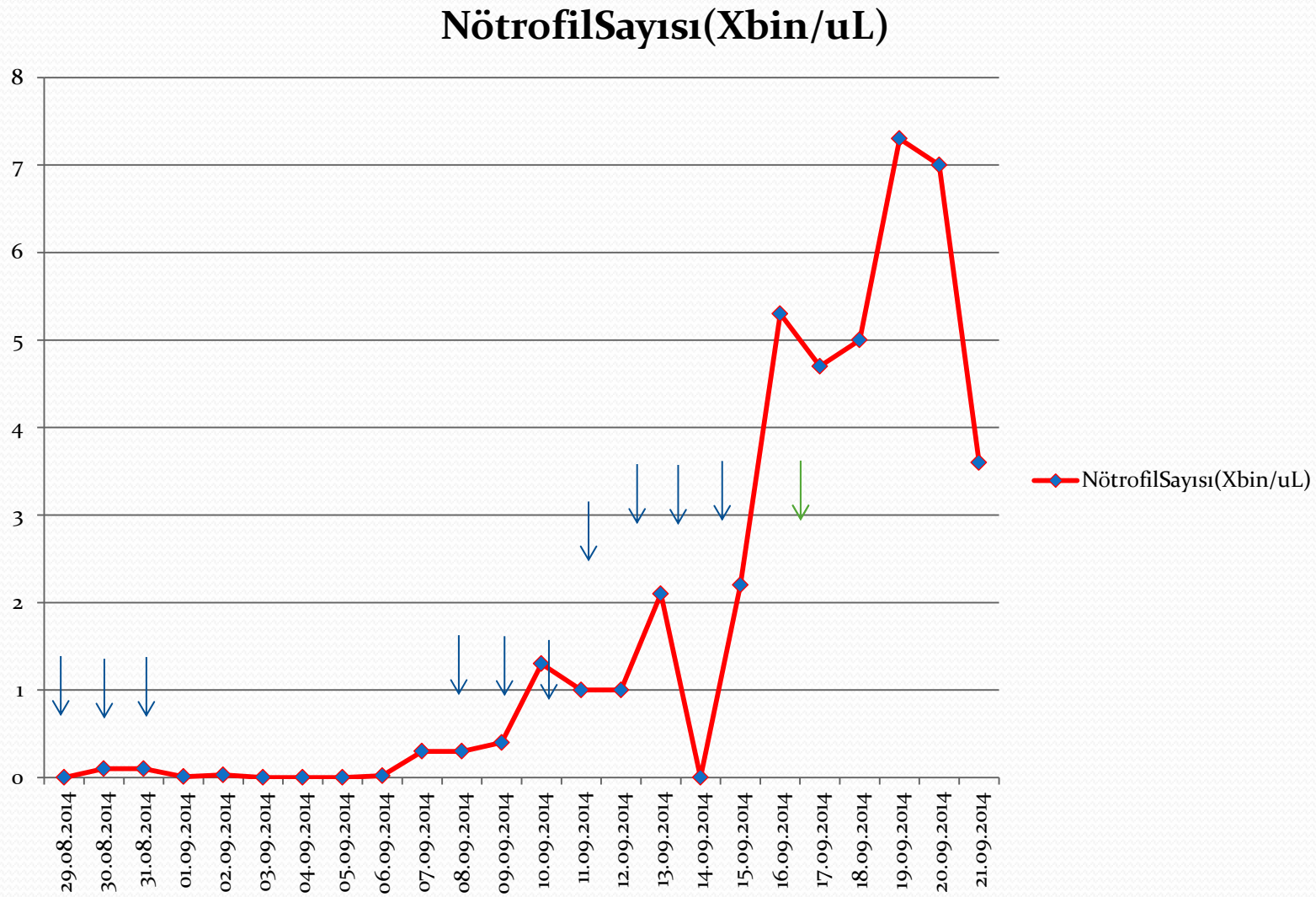
Roilides E, et al.J Leukoc Biol 1995;57:651.
Gaviria JM, et al.J Infect Dis.1999;179:1301

- Granülosit suspansiyonu
- IvIg
- IgM'den zengin İmmunglobulin

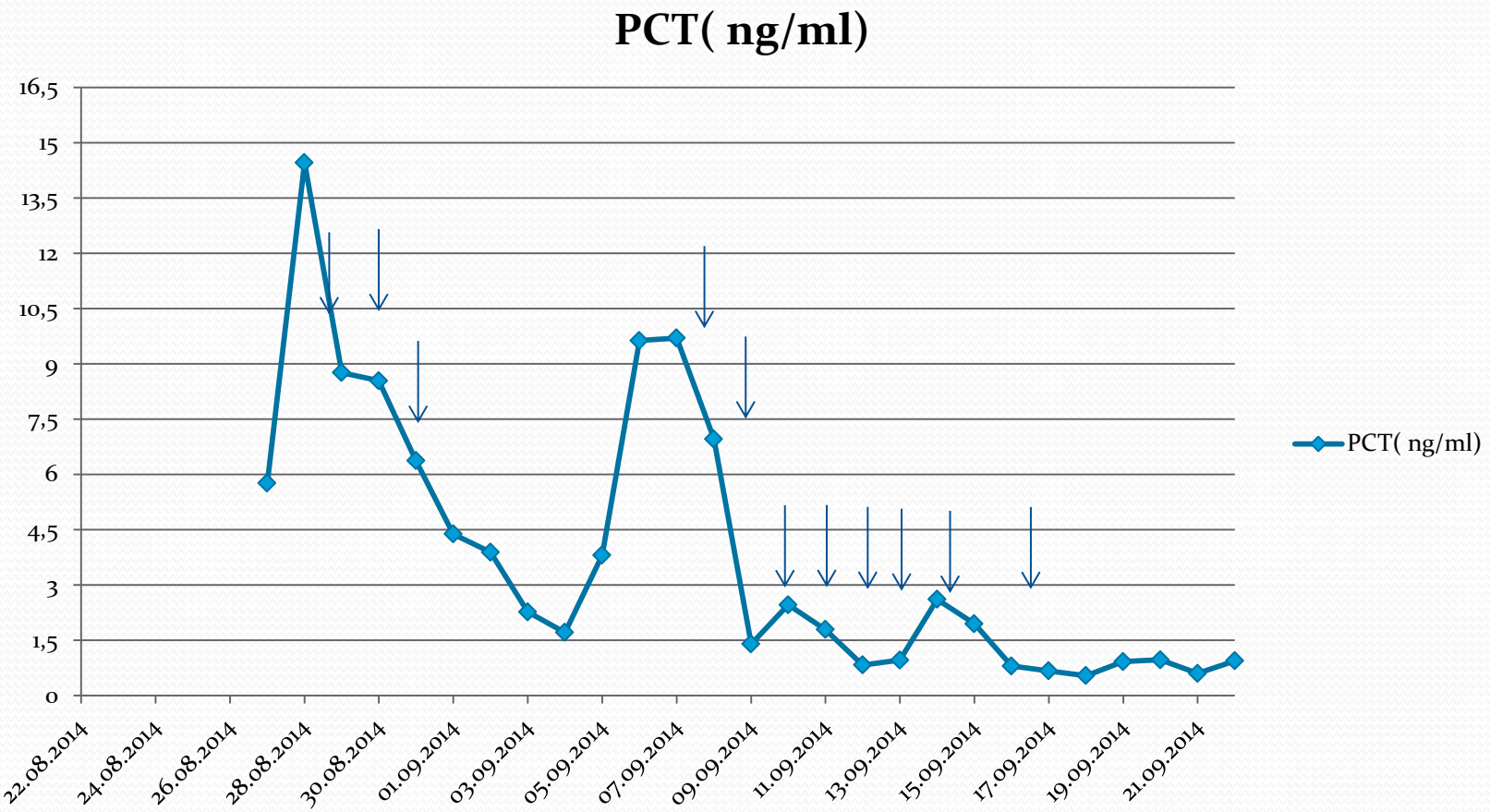
Granülosit transfüzyonları

- **Genel durumu çok kötü, nötropenik, septik şok, ARDS**
- **Granülosit transfüzyonu** başlama kararı aldı.(29 Ağustos) x **3 gün** ard arda
- **ARDS** tablosunun artışı→ granülosit süsp. transfüzyonuna ara verildi.
- Genel durumu kötü stabil olan hastanın tekrar hemodinamik değerlerinin bozulması, kan kültüründe candida tropicalis üremesi devamı, ateş/hipotermi ve derin nötropeni devamı ve prokalsitoninin hızla tekrar yükselmesi nedeniyle **tekrar granülosit transfüzyonuna** başlandı. En son infüzyon 15 Eylül de yapıldı.
- Toplamda **11 kez granülosit** verildi
- G-CSF de alıyordu

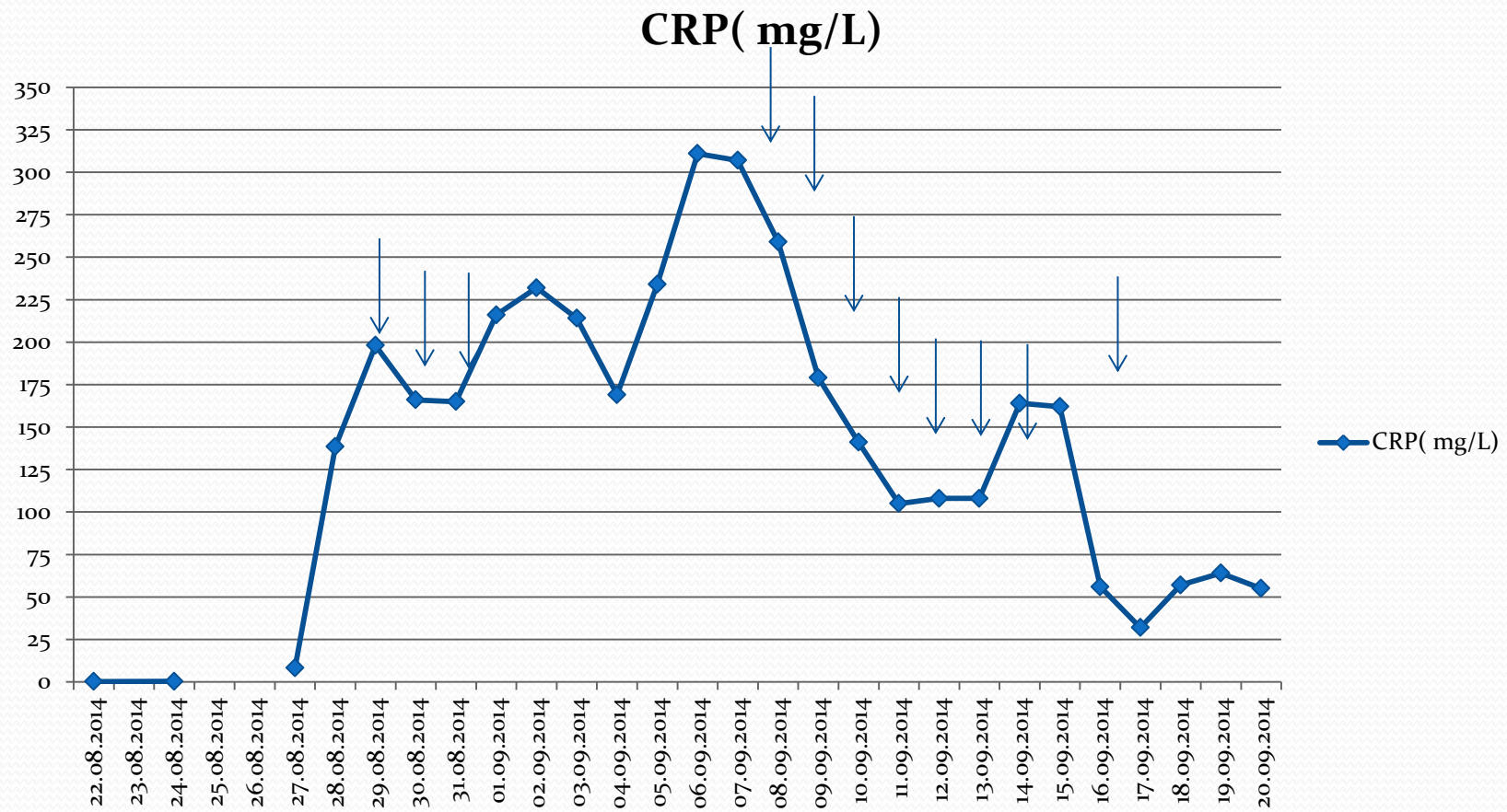
Granülosit İnfüzyonu-Nötrofil Sayısı



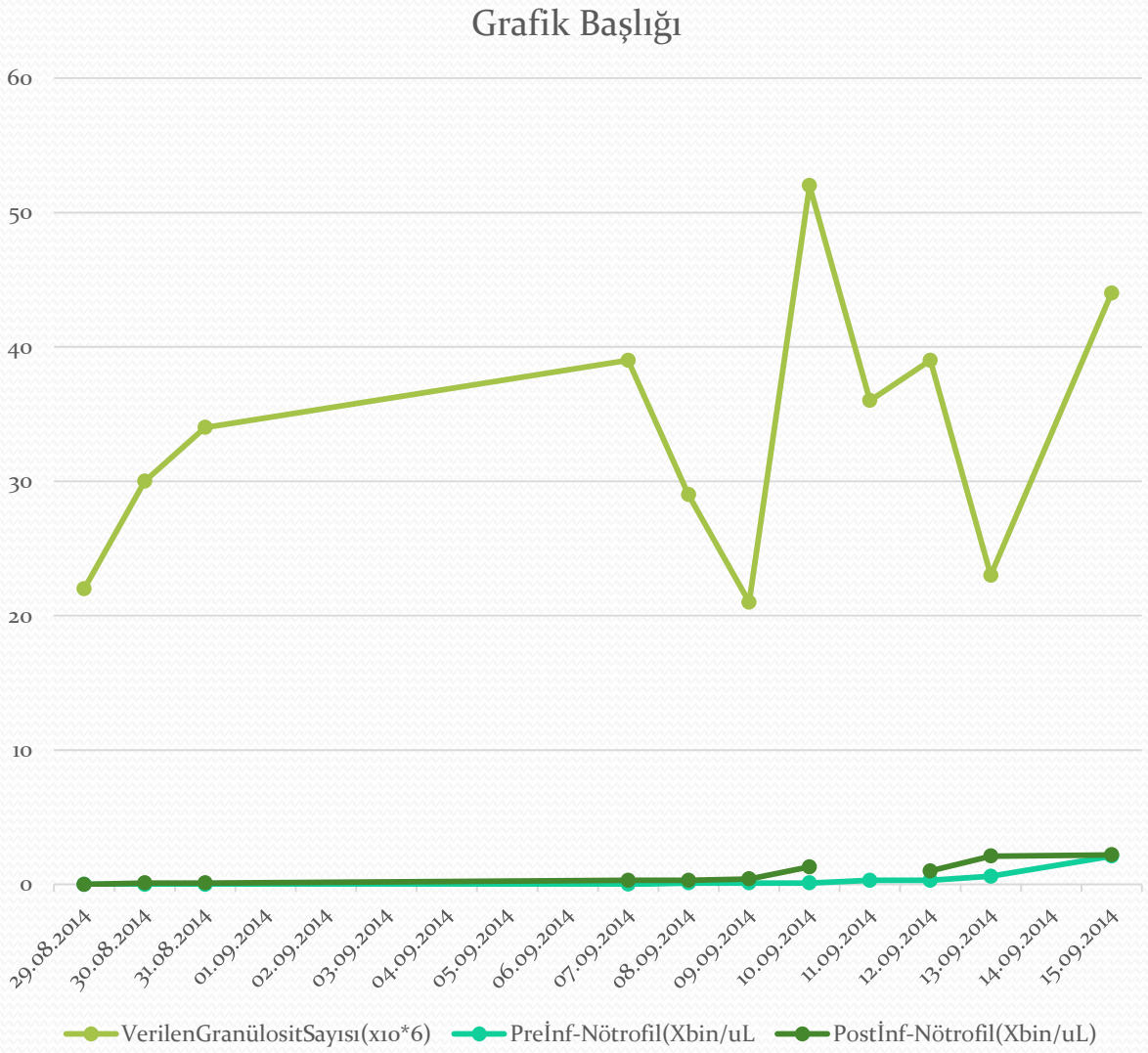
Granülosit İnfüzyonu-Prokalsitonin



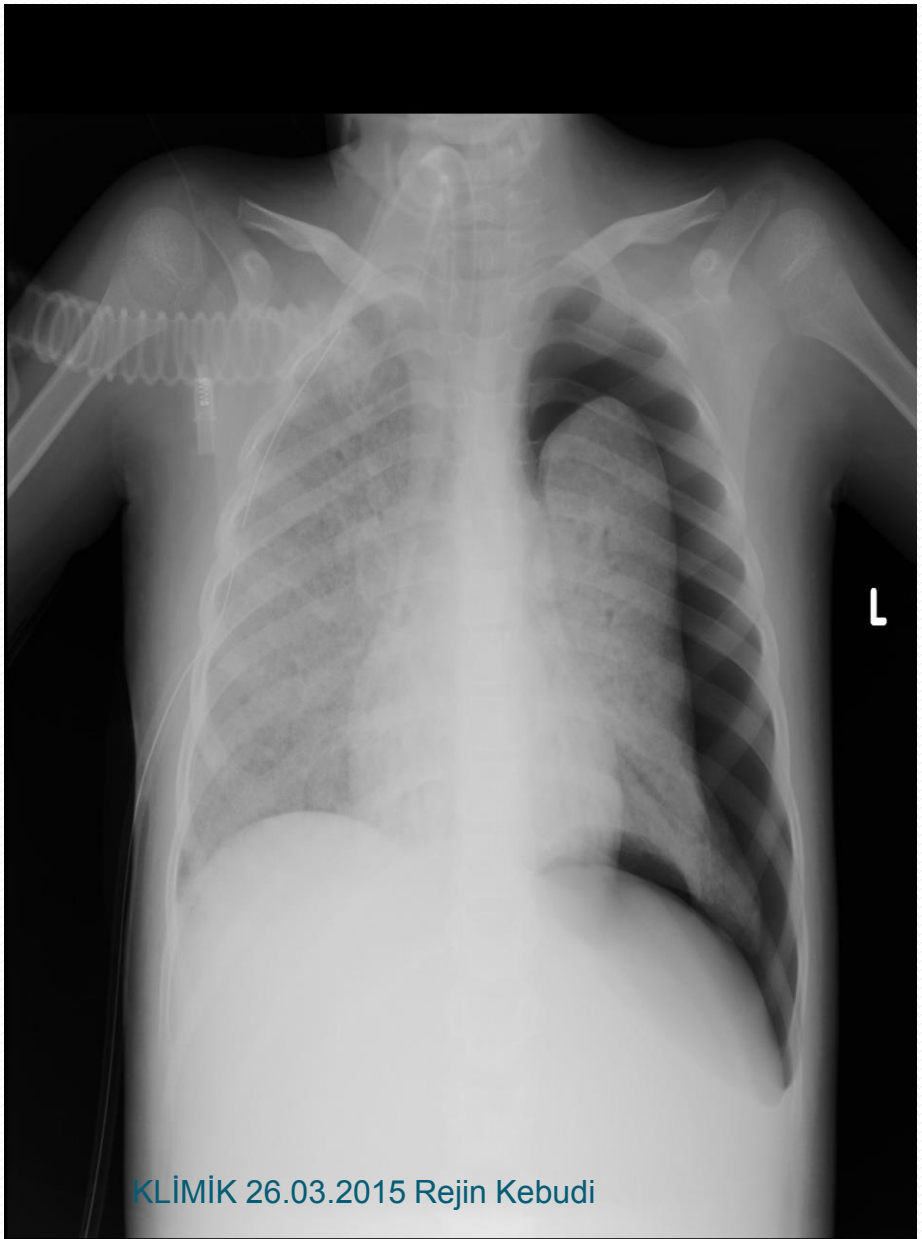
Granülosit İnfüzyonu-CRP



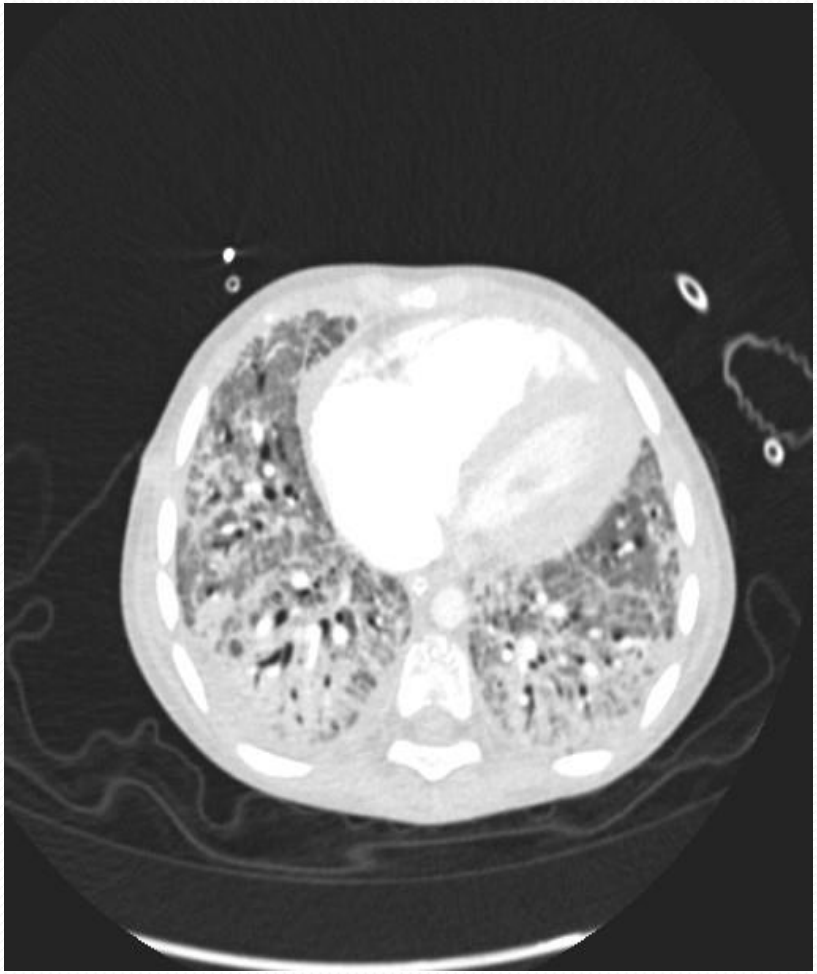
Granülosit İnfüzyonu-Nötrofil Sayısı



Pnömotoraks-Akut dekompanzasyon



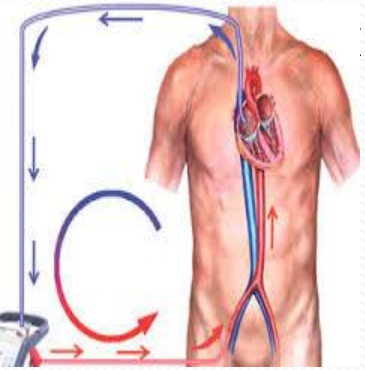
ARDS Akut Faz →ARDS-Progresyon

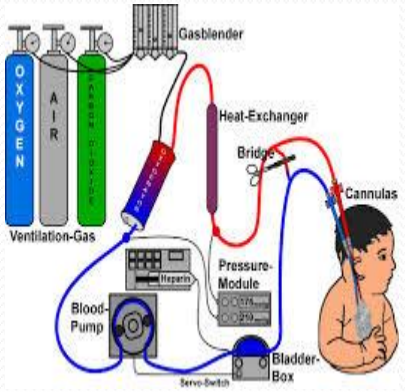


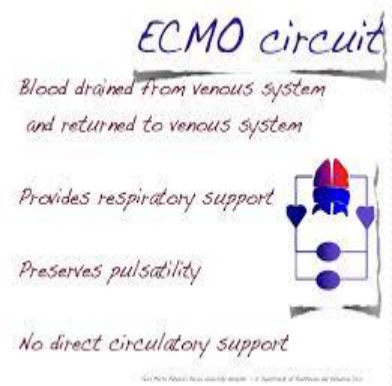
17 Eylül 2014: ARDS paterni ile uyumlu bilateral, yaygın alveoler ve interstisiyel yoğunluk artışı

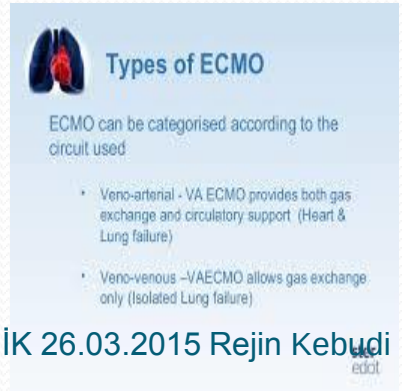
ECMO(Extracorporeal membrane oxygenation) Ekstrakorporeal yaşam desteği Venö-venöz: sağ femoral ven- sağ juguler ven)

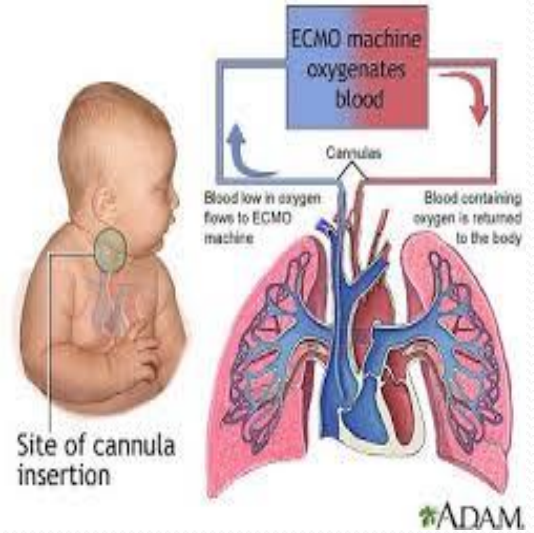
- 26 Eylül-20Kasım 2014 arasında hastanın şiddetli ARDS bulguları ve kliniği nedeniyle ihazına bağlandı.
  - % 100 O2 vermeye rağmen, yüksek basınçlı ventilasyon PEEP-peep end expiratory pressure- 14- akciğer tidal volumu 100ml (250-300 istenirker
  - Akciğer fibrotik tahta gibi)











Candida paraspilosis (ECMO'dayken)

- Ambisome ve voriconazol EKG de QT uzaması olması üzerine, kültürlerde de üreme olmayınca kesildi, (18 Eylül), Antibiotikler tedricen kesildi.
- Antifungal olarak **Caspofungin devam**
- **20 Ekim**– lökositoz, prokalsitoninde yükselme, (Caspo, alırken), **Ambisome** eklendi.
- **Kan ve trakeal aspirat** kültürlerinde *Candida paraspilosus* üredi.
- Caspofungine hassas olmasına rağmen, Caspofungin altında ürediği için stoplandı.
- Hasta halen ECMO da.
- Mikafungin eklendi (Enfeksiyon Hast.- Prof Ö Ergönül) 22 Ekim de başlandı
- 24 Ekim 2014 kan kültürü ve trakeal aspirat kültürü: (+)
- 26 Ekim 2014 trakeal aspirat kültürü: (-) Kan kültürü (+)
- 07 Kasım 2014: Trakeal aspirat kültürü (-), Kan kültürü ise (+)
- **Mikafungin sonrası CRP, PCT , klinik düzeldi**. ECMO dan ayrılma durumu halen yoktu.
- 20 kasım 2014: ECMO dan ayrıldı, kan + idi. KLİNİK STABİLDİ
- Sonraki kültürler negatif.

Seyir

- 29/8 26/9-20/11
- ----------
- Granulosit Tr,GCSF ECMO
- ----------
- C tropicals C paraspilosis
- 28/8-18/9 20/10-20/11
- C difficile
- 28/8-3/9
- ----------

Antifungallerin biyofilm aktivitesi ve kilit sistemleri

Ekinokandinler ve AmB lipid formları genellikle biyofilmlere karşı etkili iken azoller etkili blunmamıştır

Authors	Agents	Strains	Model	Output	Result
Ku et al, *J Med Microbiol* 2011	ANID, CAS, MICA	5 *C. tropicalis*	Static microtiter plate	XTT	ANID=CAS=MICA
Cateau et al, *Int J Antimicrob Agents* 2011	CAS (5, 25 mg/L), MICA (5, 15 mg/L), POS (10 mg/L)	8 *C. albicans*, 6 *C. glabrata* clinical isolates from catheters	Silicone catheter segment	XTT	MICA>CAS>POS
Oncu, *J Infect Chemother* 2011	AMB, CAS, FLC, ITRA, VRC (300x, 500x, 1000x MIC)	1 *C. albicans*, 1 *C. parapsilosis* clinical isolates from catheter	Silicone catheter segment	CFU of sonicated catheter	AMB and CAS sterilised by d5. FLC, ITRA, VRC failed to sterilise
Miceli et al, *Int J Antimicrob Agents* 2009	ANID, CAS, MICA	*C. albicans* SC5314	Static microtiter plate	XTT	ANID=CAS=MICA
Cateau et al, *J Antimicrob Chemother* 2008	CAS (2 mg/L), MICA (5 mg/L)	*C. albicans* ATCC 66396 and 3153	Silicone catheter segment	XTT	Both moderately effective

Main message: azoles generally do not work against biofilms, echinocandins and lipid formulations of amphotericin B generally do

CFU – colony-forming units
XTT – cell viability assay

ANID – anidulafungin, CAS – caspofungin, MICA –micafungin, AMB – amphotericin B
FLC – fluconazole, ITRA – itraconazole, POS – posaconazole, VRC – voriconazole

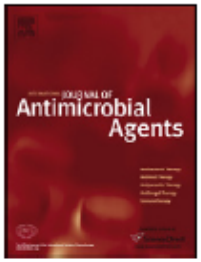
MYCAMINE'in biyofilm aktivitesi

International Journal of Antimicrobial Agents 37 (2011) 380–384

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag



Short communication

Possible role of azole and echinocandin lock solutions in the control of *Candida* biofilms associated with silicone

Estelle Cateau*, Jean-Marc Berjeaud, Christine Imbert

UMR CNRS 6008, Université de Poitiers, 6 rue de la Milètrie, BP 199, 86034 Poitiers Cedex, France

MYCAMINE'in biyofilm aktivitesi

A B S T R A C T

Until now, management of candidiasis related to implanted devices has remained problematic. The aim of this study was to investigate antifungal lock strategies against *Candida albicans* and *Candida glabrata* biofilms in vitro. Three antifungal agents were used against eight *C. albicans* and six *C. glabrata* clinical strains isolated from infected catheters. Caspofungin and micafungin, both echinocandins, as well as the azole posaconazole were tested. An in vitro model of *Candida* biofilm on 100% silicone catheters was used. Efficacy of the antifungal lock was tested against biofilms aged 12 h and 5 days following exposure to caspofungin (5 mg/L and 25 mg/L), micafungin (5 mg/L and 15 mg/L) and posaconazole (10 mg/L) for 12 h. Persistence of antibiofilm activity was investigated 1–3 days following drug elimination. Antifungal lock was considered effective in the event of a significant decrease ($P < 0.001$) in the metabolic activity of the biofilm yeast. The results showed that micafungin had significant inhibitory effectiveness against young and mature *C. albicans* and *C. glabrata* biofilms. Moreover, this activity appeared to persist for up to 3 days. Caspofungin displayed similar activity against all *C. albicans* biofilms, but the activity was less persistent for *C. glabrata* biofilms. Posaconazole was less effective against C. *albicans* biofilms, but its activity was sustained. Echinocandin lock therapy could significantly enhance the management of candidiasis in patients with indwelling catheters by combating biofilms and enabling device maintenance in situ.

© 2011 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

Seyreltilmiş mikafungin 5 mg/L ve 15 mg/L kateter içersindeki biyofilmler üzerine koyulmuştur ve 12 saat boyunca ilaca maruziyet sağlanmıştır

Cateau E, et al. Int J Antimicrob Agents 2011;37:380–4

Micafungin'in biyofilm aktivitesi

of the biofilm yeast. The results showed that micafungin had significant inhibitory effectiveness against young and mature *C. albicans* and *C. glabrata* biofilms. Moreover, this activity appeared to persist for up to 3 days. Caspofungin displayed similar activity against all *C. albicans* biofilms, but the activity was less persistent for *C. glabrata* biofilms. Posaconazole was less effective against C. *albicans* biofilms, but its activity was sustained. Echinocandin lock therapy could significantly enhance the management of

MYCAMINE *C. albicans* ve *C.glabrata* biyofilmlerine karşı anlamlı olarak inhibitör aktivite göstermiştir. Bu aktivite 3 gün boyunca devam etmiştir. Kaspofungin *C. albicans* biyofilmlerine karşı benzer aktivite göstermiş olsa da *C.glabrata* biyofilmlerine karşı daha az süreklilik göstermiştir

Cateau E, et al. Int J Antimicrob Agents 2011;37:380–4

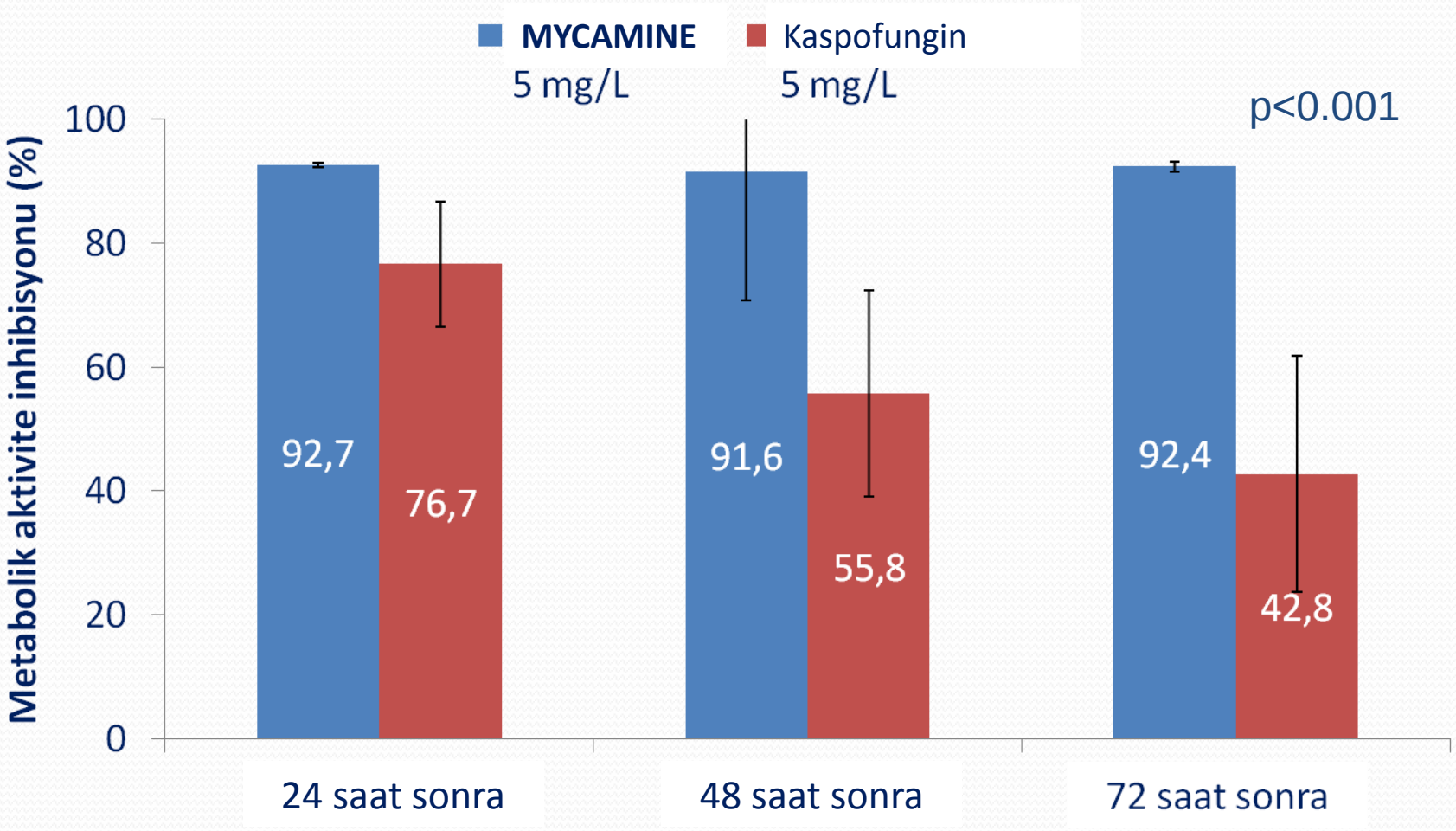
Micafungin'in biyofilm aktivitesi

Inhibitory activity was shown to persist for 48 h and 72 h post lock. Micafungin induced a stronger inhibition ($P < 0.01$) of the metabolic activity of *C. glabrata* biofilms than caspofungin: at 72 h post lock, micafungin induced a mean level of inhibition >90% versus 38% with caspofungin.

MYCAMINE *C.glabrata* biyofilmlerinin metobolik aktivitesi üzerine kaspofunginden daha güçlü bir inhibisyon sağlamıştır (p<0.01): kilit sisteminden 72 saat sonra MYCAMINE ile ortalama > %90 inhibisyon sağlanırken kaspofungin ile %38 inhibisyon sağlanmıştır

Cateau E, et al. Int J Antimicrob Agents 2011;37:380–4

Micafungin *C. glabrata* biyofilmlerine karşı anlamlı olarak kaspofunginden daha fazla inhibisyon sağlamıştır



Cateau E, et al. Int J Antimicrob Agents 2011;37:380–4

ESCMID EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

2011 Kılavuzu

İnvazif Kandidiasis

Recommendation
1st line
Liposomal amphotericin B 3 mg/kg **AI**
Caspofungin 50 mg/m2 **AI**
Micafungin < 40 kg 2-4 mg/kg **AI** > 40 kg 100-200 mg
Fluconazole 8-12 mg/kg **BI**
Voriconazole 7 mg/kg q12 **BI** >12 years as adults
Anidulafungin 3 mg/kg loading dose, 1.5 mg/kg maintenance **BIII**
2nd line
ABLC 5 mg/kg **AII**

Table 6. Clinical studies about micafungin use in children.

Study design	Age	Patients (n)	Micafungin dose	Indication	Comments	Ref.
Invasive Candida infection						
Prospective, open-label	0–16 years Adult	20 106	50 mg/day (1 mg/kg/day if <40 kg) for Candida albicans 100 mg/day (2 mg/kg/day if <40 kg) for non-albicans	Candidemia	Appears to be efficious	[53]
Prospective, double-blind, randomized (pediatric substudy)	0–15 years	98	Micafungin 2 mg/kg/day (n = 48) L-AmB 3 mg/kg/day (n = 50)	Invasive candidiasis	As efficacious as L-AmB	[54]
Retrospective	ELBW infants	4	0.5–1.0 mg/kg/day	Candida infections	Appears to be efficious	[55]
Retrospective	VLBW infants	15	10 mg/kg	Refractory candidemia	Mortality rate is high in spite of high-dose	[56]
Invasive aspergillosis						
Prospective, open-label	0–16 years Adult	85 140	75 mg/day (1.5 mg/kg/day if ≤40 kg) (with dose escalation)	Refractory IA (primary/salvage)	Appears to be efficious	[58]
Prospective, open-label	<16 years Adult	27 71	75 mg/day (1.5 mg/kg/day if <40 kg) (with dose escalation)	Proven or probable IA (primary/salvage, alone/combined)	Lower response rates	[60]
Prospective, open-label	0.3–16 years	58	2.0 ± 1.2 mg/kg/day	IA (alone/combined)	Appears to be efficacious	[61]
Antifungal prophylaxis						
Retrospective	1–17 years	40 (146 patient-cycles)	3 mg/kg/day	Prophylaxis in neutropenia due to chemotherapy/HSCT	Efficacious	[64]
Prospective, double-blind, randomized	0.5–15 years	84	Micafungin 50 mg/day (1 mg/kg/day if <50 kg; n = 39) or fluconazole 400	Prophylaxis in HSCT	Superior to fluconazole	[26]

KLİMİK 26.03.2015 Rejin Kebudi

Table 3. Therapeutic indications and dosing of micafungin in children and adults.

Indication	Recommended dose for children (including neonates)		Recommended dose for adults (mg/day)
	Bodyweight >40 kg (mg/day)	Bodyweight ≤40 kg (mg/kg/day)	
Treatment of esophageal candidiasis†	150	3	150
Treatment of invasive candidiasis‡	100	2	100
Treatment of invasive aspergillosis§	50–150	1–3	50–150
Prophylaxis of Candida infection in patients undergoing allogeneic HSCT or patients who are expected to have prolonged and severe neutropenia¶	50	1	50

†Approved for adolescents ≥16 years of age by the EMA.

‡Micafungin recommended by the EMA for only this indicaton and only if other antifungals are not appropriate.

§ Approved only in Japan for this indication.

¶In Japan, approved also for prophylaxis of *Aspergillus* infections in patients undergoing HSCT.

HSCT: Hematopoietic stem cell transplant.

Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonları

- Kateterde biyofilmi parçalama potansiyeli nedeniyle **N-Asetil Sistein'in** etkisi önerildi. Hasta zaten Asist 3x100 mg IV almakta.

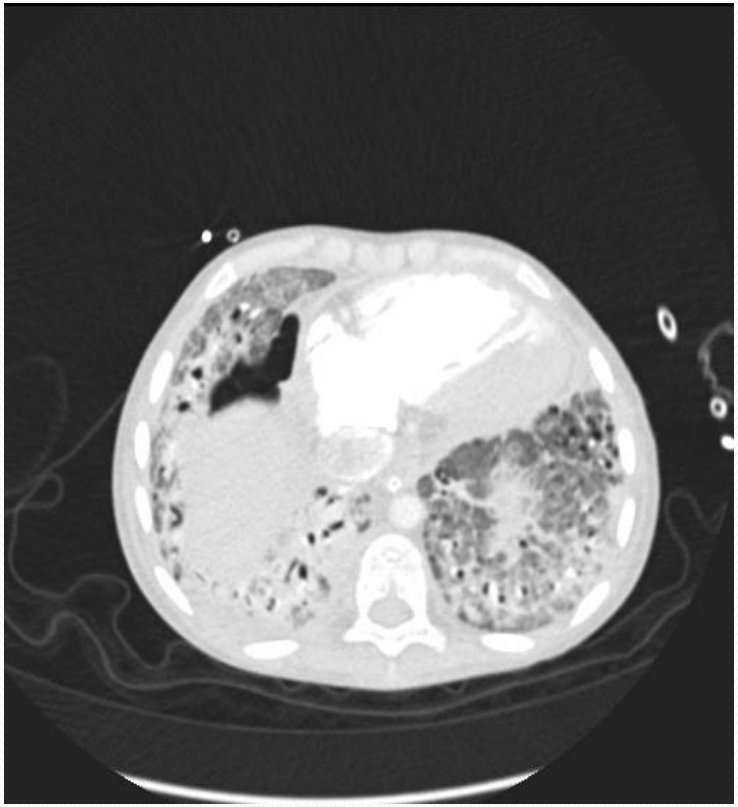
Seyir

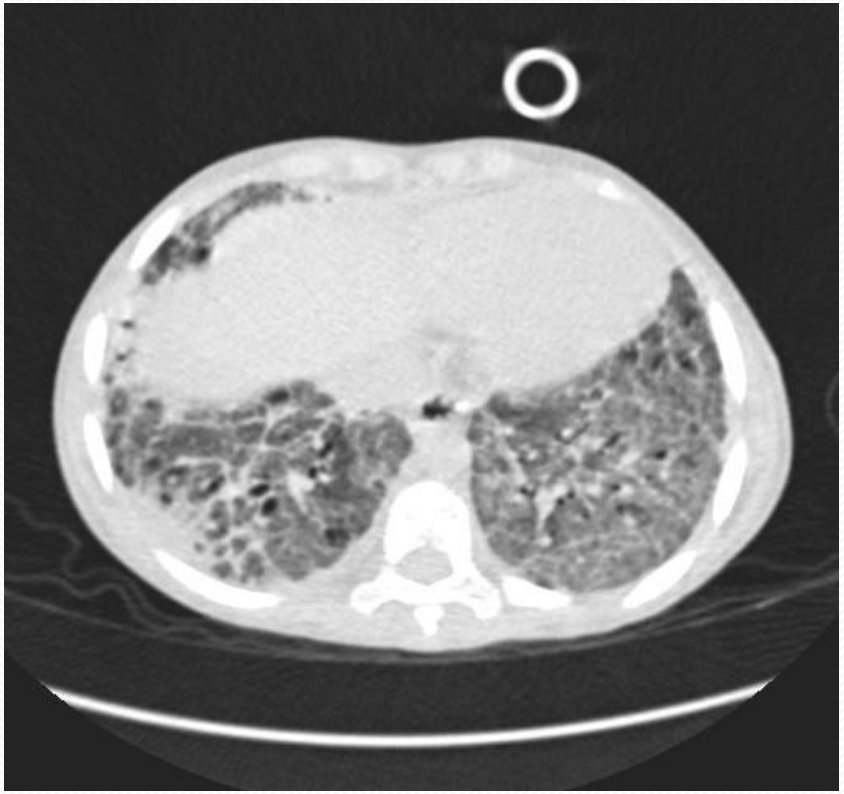
- 29/8 26/9-20/11
- ----------
- Granulosit Tr,GCSF ECMO
- ----------
- C tropicals C paraspilosis CMV
- 28/8-20/9 20/10-20/11 11/11-20/11
- C difficile
- 28/8-3/9
- ----------

CMV Reaktivasyonu ve Hemofagositoz ECMO dayken

- 11/11/2014 tarihinde genel durumu bozuldu (Halen ECMO dayken) Kültürler, galactomannan, CMV DNA kopya sayısı
- CMV-DNA PCR ile 65.000 kopya sayısı bulundu.
- Ferritin değeri de 27.000 ng/ml olarak yüksek bulundu.Trigliserid 2211 mg/dl , WBC: 7,96 hgb: 8,5 Plt: 81 bin saptandı.
- CMV reaktivasyonu + hemofagositoz düşünüldü.
- IVIG 10 g haftada 2 gün infüzyonu başlandı ve devam edildi.
- Ganciclovir (Cymevene) 5 mg/kg/gün dozda başlandı. Haftada 2 kez CMV-DNA PCR düzeyleri bakıldı.
- 20 Kasım 2014 tarihinde alınan düzey 1.100'lere yaklaşınca doz yarı doza inildi. Negatifleşti. Doz azaltılıp 12 Aralıkta kesildi.
- Hastanın genel olarak genel durumu iyi gitti. Ancak ateş bir gece 38°C'lerin üstlerine çıkınca kan kültürleri tekrar alındı e Enfeksiyon bölümünden Prof. Dr. Önder Ergönül ile de hasta konuşularak Meronem tedavisi eklendi
- Kasım, ateş devam Zyvoxid eklendi.
- Kültürlerde daha önce üremiş candida parapsilosis en son 20 Kasım 2014'teki kan kültüründe üredi.
- 25 Kasım 2014 tarihinde uzun zamandır olan femoral arter kateteri değiştirildi (tekrar santral venöz kateter, sol subclavian). Kateter ucunda üreme olmadı.
- 28 Kasım 2014 tarihinde Meropenem, Zyvoxid kesildi.
- Micafungin devam edildi.

ARDS Kronik Faz →ARDS-İyileşme Dönemi





3 Aralık 2014
Sağ bazalde konsolidasyonların eşlik ettiği, solda fibrotik alanların gözlemlendiği, ARDS'nin kronik fazı ile uyumlu bulgular mevcut.
Sağ bazalde pnömotoraks görülüyor.

5.1.15
Bilateral konsolidasyonlar alanlarının yer yer rezorbe olduğu, sağlıklı akciğer alanlarının görülmeye başlandığı, ARDS'nin iyileşme dönemi ile uyumlu bulgular

Seyir

- 29/8 26/9-20/11 3/12
- ---
- Granulosit Tr,GCSF ECMO Pulmoner hipertansiyon
- ---
- C tropicals C paraspilosis CMV
- 28/8-20/9 20/10-20/11 11/11-20/11
- C difficile
- 28/8-3/9
- ---

Pulmoner hipertansiyon

- 3 Aralık-genel durumda bozulma oldu. EKO: akut pulmoner hipertansiyon krizi (70 mm).
- **Iloprost (Ventavis**) 3 Aralık:3 X 10 mcg/gün, Yanıt alındı
- Pulmoner hipertansiyonunda akciğerlerdeki ARDS'ye sekonder olduğu düşünüldü.
- **Sildenafil (Viagra)** 6 Aralık ta eklendi.
- Daha sonra hastanın bradikardi/sıkıntı hissi olması üzerine bu ilaçların yan etkisi olabileceği düşünüldü. Önce Ventavis, sonra Viagra kesildi. (21 Aralık)
- Bu sırada hasta BİPAP'a alınmış idi.
- 25 Aralık tekrar nefes almada zorlanma ventilatöre alındı. Pulmoner hipertansiyon. Viagra tekrar başlandı. 2 x ¼
- 2.1.14 tekrar Pulmoner Ta (60) Viagra 3 x ¼→ düzelme oldu.

Seyir

- 29/8 26/9-20/11 3/12
- ----------
- Granulosit Tr,GCSF ECMO Pulmoner hipertansiyon----------

- C tropicals C paraspilosis CMV Acinetobacter baumanii
- 28/8-20/9 20/10-20/11 11/11-20/11 1/1-5/1
- C difficile
- 28/8-3/9
- ----------

Acinetobacter baumanii

- Subfebril ateş, 25 Aralık sonrası günde bir-iki kez 38 , pct < 0,2, CRP< 20
- Micafungin alıyor, Bactrim profilaksi, Kültürler negatif
- 1.1.15 Ateş 38.5, Kültürler alındı, Meronem eklendi
- Trakeal aspirat kültürü (2.1.15) *Acinetobacter baumanii (Meroneme hassas)*
- 5.1.15 kültür (-)
- Meronem 10 gün aldı kesildi
- Micafungin (profilaksi)
- Bactrim profilaksi alıyor

ALL tedavi- En son 19 Ağustos Protokol I bitti (4 ay tedavisiz)

- Tam kan sayımı ve periferik yayma kontrolu
- 12 Kasım 2014 tarihinde kemik iliği aspirasyonu yapıldı, remisyonda
- İÜ hem-onk/Prof Martin Schrappe ile görüşüldü,
- Pürinetol çeyrek doz. 01 Aralık 2014 tarihinde başlandı 3 gün
- 3 Aralık-genel durumda bozuldu. EKO: pulmoner hipertansiyon (70 mm) Pürinetol stoplandı, 19 Aralık 2014 tarihinde tekrar başlandı. Bu arada klinik/kültürlere göre antibiyotikler ve antifungal devam etti. Bactrim profilaksi ve **Micafungin profilaksi** devam etti.
- 12.01.2015, KİA remisyonda , modifiye olarak kemoterapi devam ediyor
- 10.03.2015 tarihinde kemik iliği aspirasyonu yapıldı, remisyonda, modifiye olarak kemoterapi devam ediyor, sürekli nazal oksijen desteğinde

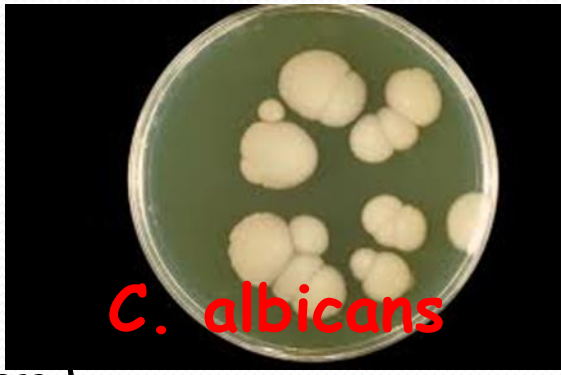
Kandida Enfeksiyonları

- Sağlıklı bireylerin %50'sinin >> orofarenks, Gİ ve GÜ sisteminin normal florasında >> immun sistem ve mukozal bariyer hasarı >> **enfeksiyon & kandidemi**
- *C. albicans* >> en sık enfeksiyon etkeni, son yıllarda NONALBICANS
- Gastrointestinal ve genitüriner sistem mukoza hasarı ile (en sık neden)
- İntravasküler kateter >> **C. parapsilosis en sık etken**

Candida spp….

- *C. albicans,*
- *C. glabrata*
- *C. krusei*
- ***C. parapsilosis***
- ***C. Tropicalis***
- *C. dubliniensis (1995, HIV + insanlarda etken)*

İnsanlarda enfeksiyon yaptığı bilinen 15 tipi vardır.



ESCMID EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

2011 Kılavuzu

İnvazif Kandidiasis

Recommendation
1st line
Liposomal amphotericin B 3 mg/kg **AI**
Caspofungin 50 mg/m2 **AI**
Micafungin < 40 kg 2-4 mg/kg **AI** > 40 kg 100-200 mg
Fluconazole 8-12 mg/kg **BI**
Voriconazole 7 mg/kg q12 **BI** >12 years as adults
Anidulafungin 3 mg/kg loading dose, 1.5 mg/kg maintenance **BIII**
2nd line
ABLC 5 mg/kg **AII**

Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation

- *Thomas Lehrnbecher, Robert Phillips, Sarah Alexander, Frank Alvaro, Fabianne Carlesse, Brian Fisher, Hana Hakim, Maria Santolaya, Elio Castagnola, Bonnie L. Davis, L. Lee Dupuis, Faith Gibson, Andreas H. Groll, Aditya Gaur, Ajay Gupta,* ***Rejin Kebudi****, Sergio Petrilli, William J. Steinbach, Milena Villarroel, Theoklis Zaoutis, and Lillian Sung*
- **JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2012** Dec 10;30(35):4427-38. doi: 10.1200/JCO.2012.42.7161.

Empirik tedavi olarak antifungal

- IFD için yüksek riskli olan hastada, geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen, >96 saatte ateş devam ediyor veya tekrarladıysa, antifungal başlanması önerilir (1C, kuvvetli öneri, düşük kalitede kanıt).
- IFD için düşük riskli olan hastada, geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen, >96 saatte ateş devam ediyor veya tekrarladıysa, antifungal düşünülmelidir (2C, zayıf öneri, çok düşük kalitede kanıt).
- Empirik tedavide caspofungin veya liposomal amfoterisin önerilir (1A, kuvvetli öneri, yüksek kalitede kanıt)
- Kaynakları sınırlı ülkelerde amfoterisin B deoksikolat düşünülebilir.
- YÜKSEK RİSK (HSCT, ağır miyelosupresif tedavi kullanan hastalar-merkezin kullandığı rejime göre farklılık gösterebilir.

JCO.2012

	Flukanazol	AmpB	Caspofungin	Vorikonazol	Itrakanazol
C.Albicans					
C.parapsilosi					
C. tropicalis					
C. glabrata					
C. krusei					
	%5'in altında etkinlik		% 50 ve altında etkinlik		%75'in üzerinde etkinlik

O'Brien et al. ASH Education Book 2003

EORTC/MSG tanımları

EORTC/BAMSG Consensus Revised definitions draft VI
http://www.doctorfungus.org/lecture/EORTC_MSG_rev06.htm

Konak faktörü

1) Nötropeni (>10 gün, <500/mm3), İFİ ile temporal ilişkili)
2) Allojenik kök hücre alıcısı
3) Uzun süre kortikosteroid kullanımı >3 hf, >0.3 mg/kg/g prednisone eşiti)
4) Siklosporin, anti-TNF-a, nükleosid analogu, alemtumuzab gibi T-hücre baskılayıcılarının son 90 günde kullanılması
5) SCID, KGH gibi kalıtsal immün yetmezlik

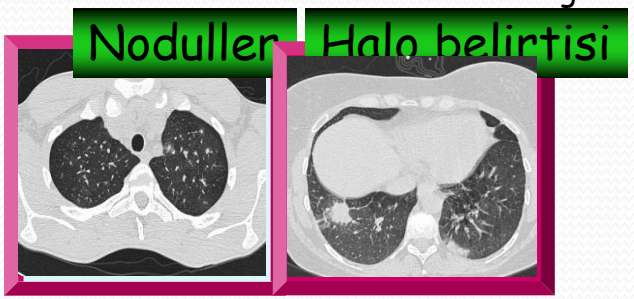
HSCT +

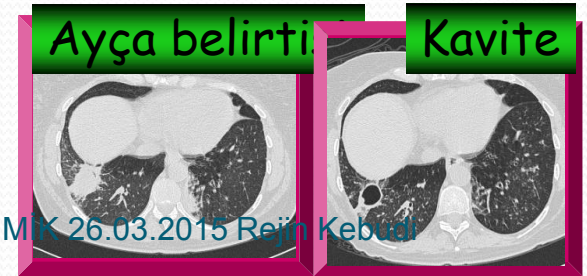
Klinik

CT &

Yeni nonspesifik fokal infiltrat
VE

Aşağıdakilerden an az biri:
Plevral rub
Plevral ağrı

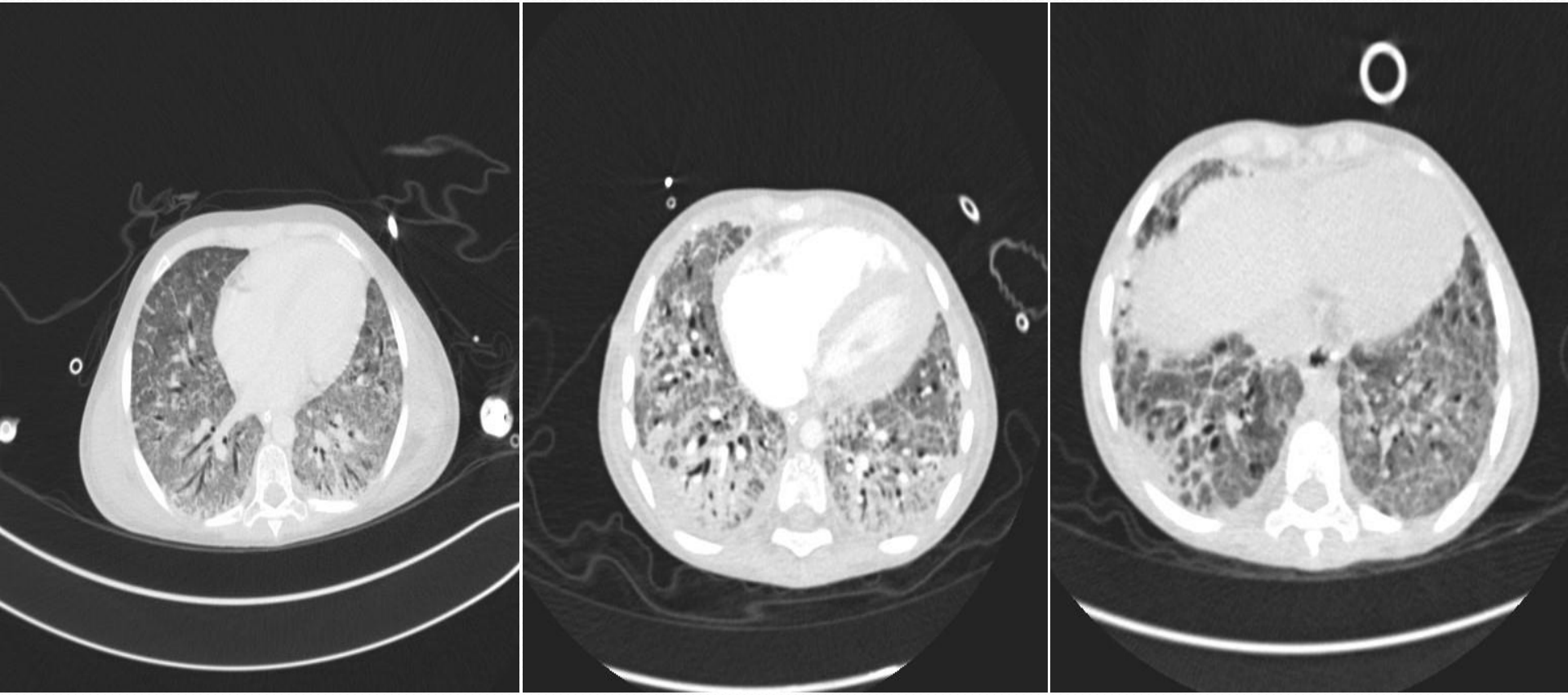




Mikrobiyoloji

+ **Antijen testleri**

ARDS-Klinik seyir



Seyir

- 29/8 26/9-20/11 3/12
- ----------
- Granulosit Tr,GCSF ECMO Pulmoner hipertansiyon
- ----------
- C tropicals C paraspilosis CMV Acinetobacter baumanii
- 28/8-20/9 20/10-20/11 11/11-20/11 2/1-5/1
- C difficile
- 28/8-3/9
- ----------

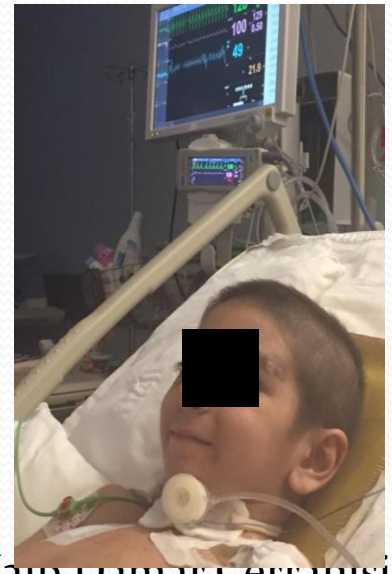
- Serviste, şuur açık , koopere
- ARDS bulgularında iyileşme
- Nazal O2 desteği devamlı
- Motor fonksiyonlar düzeliyor (Fizik tedavi)
- ALL tedavisi modifiye edilerek alıyor
- Bactrim profilaksi, micafungin profilaksi

Teşekkürler

Ç.Hematoloji-Onkoloji:

Prof.Dr.Rejin Kebudi

Dr. Banu O Sözmen



Yoğun Bakım

- Prof. Dr. Mois Bahar
- Dr. İsmail Hacı
- Dr. Alim Ekinci
- Dr. Demet Egeli
- Dr. Özge Eren
- Dr. Yalçın İnel

Cerrahi

- Prof. Dr. Tufan Paker Kalp Damar Cerrahisi
- Dr. Yusuf Bayrak Göğüs Cerrahisi
- Doç. Dr. Egemen Eroğlu Çocuk Cerrahisi
- Prof. Levent Tabak Göğüs Hast.

Enfeksiyon

- Prof. Dr. Önder Ergönül
- Prof. Dr. Nuran Salman
- Prof.Dr. Ayper Somer
- Prof. Dr. Murat Akova
- Prof. Dr. Ateş Kara
- Prof. Birsen Çetin

Ç. Kardiyoloji

- Prof Aygün Dindar Ç.Kardiyoloji
- Prof Alpay Çeliker Ç.Kardiyoloji

Kan Bankası Yetkilileri

Ve diğer emeği geçen doktor, hemşire, sağlık çalışanları…

Tartışma

Oturum Başkanı Özet

Prof Dr Haluk Eraksoy
(İstanbul)

Developed and funded by Astellas Pharma Europe Ltd

astellas Loading Light for Life | ANTI-INFECTIVES

ANTI-INFECTIVES knowledge network

MYCAMINE™ (mikafungin)
Kısa Ürün Bilgisi

(Advers olay ve reçeteleme bilgisi için Kısa Ürün Bilgisine bakınız.)

MYCAMINE™ 50 mg ve 100 mg İnfüzyonluk Çözelti İçin Toz Formülü: MYCAMINE™ 50 mg için; her bir çözelti 50 mg Mikafungin sodyum, çözelti hazırlandıktan sonra her ml, 10 mg Mikafungin sodyum içerir. MYCAMINE™ 100 mg için; her bir çözelti 100 mg Mikafungin sodyum, çözelti hazırlandıktan sonra her ml, 20 mg Mikafungin sodyum içerir. Endikasyonları: Yetişkinlerde, ≥16 yaş adölesanlarda ve yaşlılarda: İnvazif kandidiyazisin tedavisinde, IV tedavinin uygun olduğu hastalarda özofageal kandidiyazisin tedavisinde, allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) yapılan hastalarda veya ≥10 gün nötropeni (mutlak nötrofil sayısı [ANC] < 500 hücre/µL) olması beklenen hastalarda Candida enfeksiyonunun profilaksisinde endikedir. Çocuklarda (yenidoğanlar dahil) ve <16 yaş adölesanlarda, ancak aşağıda belirtilen endikasyonlarda kullanılabilecek diğer ajanların kullanılamadığı durumlarda, ikinci seçenek olarak endikedir: İnvazif kandidiyazisin tedavisinde, allojenik HSCT yapılan hastalarda veya ≥10 gün nötropeni (ANC < 500 hücre/µL) olması beklenen hastalarda Candida enfeksiyonunun profilaksisinde endikedir. Kullanım Şekli ve Dozu: Yetişkinlerde, ≥16 yaş adolösanlarda ve yaşlılarda ve çocuklarda (yenidoğanlar dahil) ve <16 yaş adolesanlarda; invazif kandidiyazisin tedavisinde vücut ağırlığı >40 kg olanlarda 100 mg/gün, vücut ağırlığı ≤40 kg olanlarda 2 mg/kg/gün (Hastanın cevabı yetersiz olduğunda, örn. Kültürlerde üremenin devam etmesi veya klinik durumun düzelmemesi gibi, >40 kg ağırlığındaki hastalarda doz 200 mg/gün veya ≤ 40 kg ağırlığındaki hastalarda doz 4 mg/kg/gün'e çıkartılabilir.) Yetişkinlerde, ≥16 yaş adolösanlarda; özofageal kandidiyazisin tedavisinde; vücut ağırlığı >40 kg olanlarda 150 mg/gün, vücut ağırlığı ≤40 kg olanlarda 3 mg/kg/gün; Yetişkinlerde, ≥16 yaş adolösanlarda ve yaşlılarda ve çocuklarda (yenidoğanlar dahil) ve <16 yaş adolesanlarda; Candida enfeksiyonunun profilaksisinde vücut ağırlığı >40 kg olanlarda 50 mg/gün, vücut ağırlığı ≤ 40 kg olanlarda 1 mg/kg/gün olarak kullanılır. Uygulama Şekli: Sulandırılarak hazırlandıktan ve seyreltildikten sonra, çözelti yaklaşık 1 saat boyunca IV infüzyonla uygulanmalıdır. İstenmeyen Etkiler: Lökopeni, nötropeni, anemi; hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, baş ağrısı; flebit; bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı; kan bilirubin, ALP, AST ve/veya ALT seviyesinde artış, anormal KFT; döküntü; pireksi, titreme. Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşimler ve Diğer Etkileşim Şekilleri: MYCAMINE™'in, CYP3A aracılı yolaklarla metabolize olan ilaçlarla düşük etkileşim potansiyeli bulunmaktadır. MYCAMINE™ ile mikofenolat mofetil, siklosporin, takrolimus, prednizolon, sirolimus, nifedipin, flukonazol, ritonavir, rifampisin, itrakonazol, vorikonazol ve amfoterisin B deoksikolat (AmBd) arasındaki etkileşim potansiyelini değerlendirmek amacıyla sağlıklı gönüllülerde ilaç etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, MYCAMINE™ farmakokinetiğinde değişim olduğunu kanıtlayan herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Bu ilaçlarla eşzamanlı uygulamalarda, MYCAMINE™ dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. İtrakonazol, sirolimus ve nifedipin maruziyeti (AUC) MYCAMINE™ varlığında hafifçe artmıştır (sırasıyla %22, %21 ve %18). MYCAMINE™ ve AmBd'ın birlikte uygulanması %30'luk bir AmBd maruziyeti artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu artış klinik olarak anlamlı olabileceği için, bu şekilde birlikte tedavi, sadece yararlar risklere göre açık bir şekilde ağır bastığında, AmBd toksisitesinin yakından izlenmesi ile uygulanmalıdır. MYCAMINE™ ile kombinasyon halinde sirolimus, nifedipin veya itrakonazol alan hastalar bu ilaçların toksisitesi açısından izlenmeli ve gerekirse bu ilaçların dozu azaltılmalıdır. Geçimsizlikler: MYCAMINE™ sodyum klorür (%0.9) veya glikoz (%5) ile birlikte verilebilir. Bu çözeltiler hariç, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı veya birlikte infüze edilmemelidir. Kontrendikasyonları: MYCAMINE™, etkin maddeye veya bileşiminde bulunan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir. Uyarılar/Önlemler: MYCAMINE™ tedavisi, hem sağlıklı gönüllülerde hem de hastalarda anlamlı karaciğer fonksiyonu bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Bazı hastalarda, daha şiddetli hepatik disfonksiyon, hepatit veya ölümcül vakaları kapsayan karaciğer yetmezliği rapor edilmiştir. 1 yaşından küçük pediyatrik hastalar, karaciğer hasarına daha eğilimli olabilirler. MYCAMINE™'in uygulanması sırasında, anafilaksi veya şok dahil anafilaksi benzeri reaksiyonlar görülebilir. Bu reaksiyonlar oluşursa, MYCAMINE™ infüzyonu kesilmeli ve uygun bir tedavi uygulanmalıdır. Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz gibi eksfolyatif kütanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Vücudunda kızarıklık meydana gelen hastalar yakından takip edilmelidir ve eğer lezyonlar ilerlerse MYCAMINE™ kesilmelidir. MYCAMINE™ ile tedavi edilen hastalarda akut intravasküler hemoliz veya hemolitik anemi de dahil, seyrek olarak hemoliz vakaları rapor edilmiştir. MYCAMINE™ tedavisi sırasında hemolize dair klinik bulgular veya laboratuvar bulguları geliştiren hastalar, bu durumlarının kötüleşip kötüleşmediğine dair kanıtlar açısından yakından izlenmeli ve MYCAMINE™ tedavisinin sürdürülmesinin risk ve faydası açısından değerlendirilmelidir. MYCAMINE™ böbrek sorunları, böbrek yetmezliği ve anormal böbrek fonksiyon testlerine neden olabilir. Hastalar, böbrek fonksiyonunun kötüleşmesine karşın yakından izlenmelidir. MYCAMINE™ ve AmBd'ın birlikte uygulanması, sadece yararlar risklere açık bir şekilde ağır bastığında, AmBd toksisitelerinin yakından izlenmesi ile gerçekleştirilmelidir. MYCAMINE™ ile kombine olarak sirolimus, nifedipin veya itrakonazol alan hastalar, sirolimus, nifedipin veya itrakonazol toksisitesi açısından izlenmeli ve gerekirse sirolimus, nifedipin veya itrakonazol dozu düşürülmelidir. Bazı advers reaksiyonların sıklığı, pediyatrik hastalarda yetişkin hastalarda olduğundan daha yüksektir. Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Gebelik Kategorisi: C. Laktasyon Dönemi: MYCAMINE™'in insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları, MYCAMINE™'in anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Emzirmeye devam etme/emzirmeyi kesme veya MYCAMINE™ tedavisine devam etme MYCAMINE™ tedavisini kesme kararı, emzirmenin çocuğa faydası ve MYCAMINE™ tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak alınmalıdır. Araç ve Makine Kullanımı Üzerindeki Etkiler: Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkileri ile ilgili hiçbir çalışma yapılmamıştır. Ancak, araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek advers reaksiyonlar meydana gelebilir. Doz Aşımı ve Tedavisi: MYCAMINE™'in doz aşımı konusunda herhangi bir tecrübe bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, genel destekleyici önlemler ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. MYCAMINE™ yüksek oranda proteine bağlıdır ve diyaliz ile atılamaz. Raf Ömrü: Açılmamış flakon için 36 ay. Saklama Koşulları: Açılmamış flakonlar 25°C'yi geçmeyen oda sıcaklığında saklanmalıdır. Reçeteli ilaç. SGK tarafından geri ödenmemektedir. Ruhsat Sahibi: Astellas Pharma İlaç Tic. ve San. A.Ş. Tekstilkent Koza Plaza A Blok Kat: 16 No: 60 34235 Esenler, İstanbul Tel: 0212 440 08 00 Faks: 0212 438 36 71 Ruhsat Tarihi/No'su: MYCAMINE™ 50 mg: 23.01.2014 - 2014/26 MYCAMINE™ 100 mg: 08.02.2014 - 2014/69 Perakende Satış Fiyatı (KDV dahil): MYCAMINE™ 50 mg: 420,68 TL (Fiyat Onay Tarihi: 18.02.2014), MYCAMINE™ 100 mg: 773,36 TL (Fiyat Onay Tarihi: 24.11.2014) KÜB Onay Tarihi: 08.02.2014 Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. www.astellas.com.tr

Advers olaylar rapor edilmelidir. E-mail ile advers olayları Astellas Pharma İlaç Tic.A.Ş safety-eu@astellas.com bildiriniz.

Developed and funded by Astellas Pharma Europe Ltd

astellas Leading Light for Life | ANTI-INFECTIVES

ANTI-INFECTIVES knowledge network

Sistemik Fungal İnfeksiyonların Tedavisinde Mikafungin'in Yeri

Thuesday 26 Mart 2015
11:35–12:35

Developed and funded by Astellas Pharma Europe Ltd

astellas Loading Light for Life | ANTI-INFECTIVES

ANTI-INFECTIVES Knowledge Network