



Antifungallerin Akılcı Kullanımı ve Yönetimi

Dr. A. Çağrı Büke

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD**

10 Mart 2016 - Antalya

Antifungal yönetimi neden gerekli ?

- İnvazif mantar enfeksiyonları tüm dünyada **>2 milyon/** kişi /yıl etkilemekte
- Mortalite oranları **yüksek**, oran **%75'**lere ulaşmakta
- **Bakteriyel enfeksiyonlara** bağlı ölümlerden daha yüksek
- Sistemik antifungal tedavi **maliyetleri çok yüksek**
- Antifungal başlanıldığında **uzun süre kullanılmakta**
- Antifungallerin **yanlış kullanımlarına sık** rastlanmakta

Antifungallerin akılcı kullanımı ve yönetimi

Amaç;

- Hastaların mortalite ve morbiditesini azaltmak
- Maliyeti düşürmek
- Yan etki gelişimini önlemek
- Direnç gelişimini önlemek

Amaçlarıyla antifungallerin kullanımlarının düzenlenmesi

Doğru antifungal, uygun dozda, yeterli süreyle, uygun yoldan

Antifungal tedavi yönetimi çözüm olabilir mi?

Cook PP. et al JAC. 2004;53:853-59.

- 1998-2003 yılları arasında 4 yıl süre ile hastanede
- Bazı antifungallerin (kaspofungin, itrakonazol, vorikonazol, amfoterisin-B lipid formüler) kullanımlarını kısıtlamışlar ve
- Kullanım öncesi antimikrobiyal kullanım ekibi tarafından tedavilerini değerlendirmişler
 - Total antifungal kullanımını **%28 azaldığı saptanmış**

Antifungal tedavi yönetimi çözüm olabilir mi?

Apisarnthanarak A. et al. ICHE

Antifungallerin kullanımlarına ilişkin eğitim,

Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması
uygulaması

Antifungal kullanım formu uygulamaları ile;

- 18 ay **öncesi** veriler ve 18 ay **uygulama** sonrası veriler karşılaştırılmış

Uygunsuz antifungal kullanımı %71'den %24'e gerilemiş
Flukonzaol kullanımı azalmış
C.glabrata ve *C.krusei* de azalma saptanmış
Total maliyette azalma görülmüş

Antifungal tedavi yönetimi çözüm olabilir mi?

F. Lopez-Medrano et al. CMI 2013; 19:56-61.

- 12 ay süre ile;
- Oral ve iv vorikonazol, Kaspofungin ve Lipozomal AMB reçeteleri incelenmiş
- Gerekli durumlarda zorunlu olmayan önerilerde bulunulmuş
- Önceki 12 aylık süreç ile karşılaştırılmış

Sonuç;

- Iv vorikonazol (%31.4) ve kaspofungin (%20.2) kullanımları **azalmış**
- Po vorikonazol (%8.2) ve Lipozomal AMB (%13.9) kullanımı **artmış**
- **Antifungal ilaç maliyetleri %11.8 azalmış**

Antifungal direnç durumları ve Antifungal yönetimi

Antifungal duyarlılık sonuçları

Klimik Dergisi • Cilt 21, Sayı:2 • 2008, s:61-64

Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları

Nur Efe-İris, Muret Ersöz-Arat, Funda Şimşek, Taner Yıldırım

Tür	Amfoterisin B		Vorikonazol*		Flukonazol		Itrakonazol		5-Flusitozin	
	Du	Di	Du	Di	Du	Di	Du	Di	Du	Di
<i>C. albicans</i>	16	0	6	0	14	2	13	3	15	1
<i>C. tropicalis</i>	8	0	2	0	6	2	6	2	7	1
<i>C. parapsilosis</i>	8	0	3	0	8	0	8	0	8	0
Diğer Türler**	5	0			2	3	3	2	5	0
Toplam (%)	37 (100)	0	11 (100)	0	30 (81)	7 (19)	30 (81)	7 (19)	35 (95)	2 (5)

- 2005 – 2007; YBÜ enfeksiyon etkeni 37 *Candida* spp.
- %70'i hemokültür, %30'u diğer (batın, dren, kateter)
- %43 *C.albicans*; Flukonazol ve İtrakonazol direnci %19

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Üçüncü basamak bir hastanede, geriatrik olgularda izole edilen candida türlerinin tiplendirilmesi ve kanda üreyen mayalarda antifungal duyarlılık

Sevgi Yılmaz Hancı, Yeşer Karaca Derici, Mümtaz Cem Şirin, Pınar Şamhoğlu, Arzu Bayram, Neval Ağuş, Nisel Yılmaz

Antifungal Candida türü	Flusitozin			Amfoterisin B			Flukonazol			Vorikonazol			İtrakonazol		
	S	ODD	D	S	ODD	D	S	ODD	D	S	ODD	D	S	ODD	D
<i>C.albicans</i>	30 (100)	0	0	29 (97)	1 (3)	0	28 (94)	1 (3)	1 (3)	24 (80)	3 (10)	3 (10)	29 (97)	0	1 (3)
<i>C.tropicalis</i>	8 (100)	0	0	8 (100)	0	0	6 (75)	0	2 (25)	3 (38)	1 (12)	4 (50)	6 (75)	0	2 (25)
<i>C.parapsilosis</i>	60 (98)	0	1 (2)	59 (96)	1 (2)	1 (2)	49 (80)	6 (10)	6 (10)	56 (92)	5 (8)	0	55 (90)	3 (5)	3 (5)
<i>C.glabrata</i>	11 (92)	1 (8)	0	11 (92)	1 (8)	0	10 (83)	1 (8)	1 (8)	6 (50)	4 (33)	6 (17)	11 (92)	0	1 (8)

- Kan kültürlerinde; Flusitozin %97.5; Amfoterisin B %95.8; Flukonazol %82.5; **Vorikonazol %77.5**; İtrakonazol %91.7
- Vorikonazol duyarlılığı düşük bulunmuş

Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*

© 2016 Blackwell Verlag GmbH

Sarah Santos Gonçalves,¹ Ana Carolina Remondi Souza,¹ Anuradha Chowdhary,² Jacques F. Meis^{3,4} and Arnaldo Lopes Colombo¹

Countries	Author [Reference]	Number of centres	Number of isolates	Species distribution ¹ (%)					DDS/Resistance to FCZ ² (%)				
				Ca	Ct	Cp	Cgla	Ck	Ca	Ct	Cp	Cgla	Ck
Latin America	Nucci <i>et al.</i> [290]	21	672	37.6	17.6	26.5	6.3	2.7	0.4	0	1.1	100	100
Argentina	Córdoba <i>et al.</i> [291]	41	457	38.4	15.4	26	4.33	0.5	0	4.2	2.5	20	ND
Chile	Silva <i>et al.</i> [292]	13	130	47	14	21	3	1	0	7	4	33	100
Venezuela	Dolande <i>et al.</i> [293]	6	154	46.7	19	6	9.2	2.7	7.4	12.9	10	43.4	96
Colombia	Maldonado <i>et al.</i> [294]	15	300	48.3	22.3	15	6.7	2.7	7.6	10.3	24.4	100	100
Mexico	Corzo-Leon <i>et al.</i> [295]	2	74	46	26	5	13.5	5	0	0	0	11	ND
Brazil	Aquino <i>et al.</i> [296]	1	131	45	15.3	24.4	6.9	4.6	0	0	0	45	100
Brazil	Colombo <i>et al.</i> [297]	11	712	40.9	20.9	20.5	4.9	1.1	0.3	0	0	6	37.5
Brazil	Bruder-Nascimento <i>et al.</i> [298]	1	212	33	17.9	31.1	11.8	0	7.1	18.4	1.5	68	ND
Brazil	Colombo <i>et al.</i> [29]	9	300	34	24	26	7	3	0	3	0	64	100
Brazil	Santos <i>et al.</i> [299]	1	422	35.7	9.71	46.6	3.5	0.9	9.9	26.8	7.1	100	100
Brazil	da Costa <i>et al.</i> [300]	1	93	28.7	30.5	24.1	8.3	1.8	3.7	3.2	26.9	0	ND

- *Candida* spp.'de flukonazol'e direnç oranları
- Ca; %10, Ct ve Cp %27, Cgla ve Ck: %100

Avrupa'da %24

Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*

© 2016 Blackwell Verlag GmbH

Sarah Santos Gonçalves,¹ Ana Carolina Remondi Souza,¹ Anuradha Chowdhary,² Jacques F. Meis^{3,4} and Arnaldo Lopes Colombo¹

Countries	Study period	Number of samples	Resistance rate (%)
UK (single centre)	1997–2007	519	6.6
UK (single centre)	2008–2009	230	27.8
The Netherlands (multicentre)	1945–1998	170	1.7
The Netherlands (single centre)	1994–2007	2061	3.1
The Netherlands (multicentre)	2007–2009	1792	4.6
The Netherlands (multicentre, 8 centres)	2009–2011	921	6.8
The Netherlands (multicentre)	2010–2013	952	24
Spain (multicentre, 29 centres)	2010–2011	156	0.6
Spain (single centre)	1999–2011	353	4.2
France (single centre)	2006–2009	118	0.8
France (single centre)	2010–2011	85	8.0
Germany (single centre)	2011–2012	527	3.2
Germany (multicentre)	2010–2013	526	1.1
Germany (multicentre)	2012–2013	27	29.6
Denmark (single centre)	2007 and 2009	133	4.5
Japan (single centre)	1994–2010	196	11.2
India (single centre)	2005–2010	103	1.9
Iran (single centre)	2003–2009	124	3.2
US (multicentre, 23 centres)	2001–2006	181	0.6

- *Aspergillus fumigatus*'ta triazollere direnç oranları: %1-30

İnvazif kandida enfeksiyonları / kandidemi'lerde (İK/K) antifungallerin yönetimi

Impact of an Antimicrobial Stewardship Program Comprehensive Care Bundle on Management of Candidemia

(Pharmacotherapy 2013;33(2):137–143)

Kunapuli, Kristin Klein, Peggy Carver, Tejal Gandhi,
her, and Jerod L. Nagel

Antifungal Yönetim Ekibi ile
demetler uygulandığında
kandidemili olgularda
sonuçlar çok daha iyi

	AYE (41 hasta)	Kontrol (37 hasta)	p
	%78	%40.5	0.0016
1. Doğru antifungal seçimi	%100	%86.5	0.0488
2. Yeterli süre kullanım	%97.6	%67.7	0.0012
3. Oftalmik inceleme	%97.6	%75.7	0.0108
4. IV kateterin çıkartılması	%95.1	%86.5	<u>0.3454</u>
5. Tekrarlayan kan kültürleri	%85.3	%78.4	<u>0.6118</u>

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

Infection (2013) 41:621–628

- **Amaç:** 3. basamak bir hastanede antifungal yönetiminin; **toplam antifungal kullanımı**, buna bağlı gelişen **maliyet** ve invazif mantar enfeksiyonlarının **tedavi sonuçlarına** ilişkin etkilerinin saptanması
- **Yöntem:** 2005-2010 yılları arasında toplam 636 antifungal ilaç reçetesi **prospektif olarak antifungal yönetim ekibince tartışılmış**

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

Infection (2013) 41:621–628

Toplam antifungal ilaç kullanım sayısı ve bunlara bağlı maliyetler önemli oranda azaldı

Hasta izlemi sırasında standart hale getirilen uygulamalar;

İnvazif aspergilloz;

Galaktomannan antijen testi

BT

Vorikonazol terapötik ilaç
düzey takibi

İnvazif kandida enfeksiyonu;

Antifungal tedavi zamanı

Önerilen ilk seçenek ilaç

Tedavi süresi

Santral venöz kateterin
çıkartılması

İnvazif Kandidiyazis /Kandidemi tanısı ?

Kan kültürleri; üreme altın standard (%50)

- Anaerobik (*C.glabrata* üremesi belirgin), ve aerobik hemokültür şişeleri
- Mycosis-IC/F-Medium, BacT/ALERT3D spesifik mantar by.
- Kandidemi negatifleşinceye kadar her gün kan kültürleri

Kültür dışı testler;

- Candida spesifik antijen + Candida spesifik antikor
(1,3-beta D-Glukan; mantar türlerini ayırtedemez)
- Candida PZR; hızlı tanıda çok umut verici bir yöntem

Tanıda Kandida skor sistemi ya da kolonizasyon indeksi yararlı mıdır?

- Steril olmayan vücut sıvılarından *Candida* spp. saptanması enfeksiyon değil kolonizasyon lehinedir.
- (ör. Bronko-alveolar lavaj sıvısından tek bir *Candida* spp. izolasyonu)
- Kandida skor sistemi ya da kolonizasyon indeksi **mikrobiyolojik tanı yöntemleri ile birlikte** kullanıldığında antifungal tedaviyi daha doğru uygulamada yardımcıdır

Kandidemi için en doğru antifungal ilaç ? ve uygun tedavi süresi ?

Ne zaman başlanmalı ?

- Kan ya da steril doku kültürleri pozitif saptandıktan sonraki **24 saat** içinde tedaviye başlanmalıdır
- Gecikme sepsis/septik şok olgularında **%100 fatalite**

Ne zaman sonlandırılmalı ?

- Komplike olmamış kandidemilerde ilk kültür negatifliğinden sonra 14 gün daha tedavi sürdürülmelidir
- Enfeksiyon hastalığının tüm klinik bulgularının düzeldiği saptanmalıdır

Kandidemi için doğru antifungal ilaç ve uygun tedavi süresi ?

ECIL-5, 2013

Antifungal	Hematol	Diğer	
Micafungin	AII	AI	100 mg/G, iv.
Kaspofungin	AII	AI	70 mg/G yükleme dozu G1, G2 den sonra 50 mg/G, iv.
Anidulafungin	AIII	AI	200 mg/G yükleme dozu G1, G2 den sonra 100 mg/G, iv.
Vorikonazol	BII	AI	2x6 mg/kg/G yükleme dozu G1, G2 den sonra 2x4 mg/kg/G, iv.
Flukonazol*	CIII	AI	Çift doz/G yükleme dozu G1 G2 den sonra 400-800 mg/G iv.
Lipozomal AMB	AII	AI	3 mg/kg/G, iv.
AMB-D	CII	CI	0.5-1.0 mg/kg/G, iv.

Yoğun bakım ünitesinde ampirik tedavi ? / etkene yönelik tedavi ?

- **Profilaktik flukonazol** kullanımı



- Flukonazole direncin artmasına neden olmakta
- *C.albicans* dışı kandida türlerinde artışa yol açmakta

- Yalnızca;

- Tekrarlayan gastrointestinal perforasyon
- Anostomoz kaçağı
- Allojenik hematopoetik kök hücre alıcısında uzamış nötropeni durumunda

Yoğun bakım ünitesinde ampirik tedavi ? / etkene yönelik tedavi ?

- YBÜ'de kandida enfeksiyonlarından şüphe edildiğinde (biyomarker pozitifliği) genellikle ampirik antifungal tedavi uygulanmaktadır.
- Bunun en önemli gerekçelerinden birisini tedavideki gecikmenin ya da uygun olmayan başlangıç tedavinin mortaliteyi artırmasıdır

Yoğun bakım ünitesinde ampirik tedavi ? / etkene yönelik tedavi ?

- Günümüzde antibiyotik tedaviye yanıt alınamayan sepsis ya da septik şok olgularında genellikle antifungal tedaviye başlama eğilimi vardır
- **YBÜ'de invazif kandida enfeksiyonlarından şüphe edildiğinde ek tanı testleri (beta-D glukan vb.) ile desteklenmedikçe ampirik antifungal tedavi standart bir uygulama yöntemine dönüştürülmemelidir**

De-eskalasyon antifungal tedavi ne zaman ?

- De-eskalasyon yöntemi sıkça uygulanmaktadır
- Ör. iv. ekinokandinler ---- po. azoller
- De-eskalasyon uygulaması genellikle 10 günden sonra
- Erken de-eskalasyon (3-5 gün sonra) ile ilgili çok veri yok

SVK çıkartılması İK/K için önemli mi?

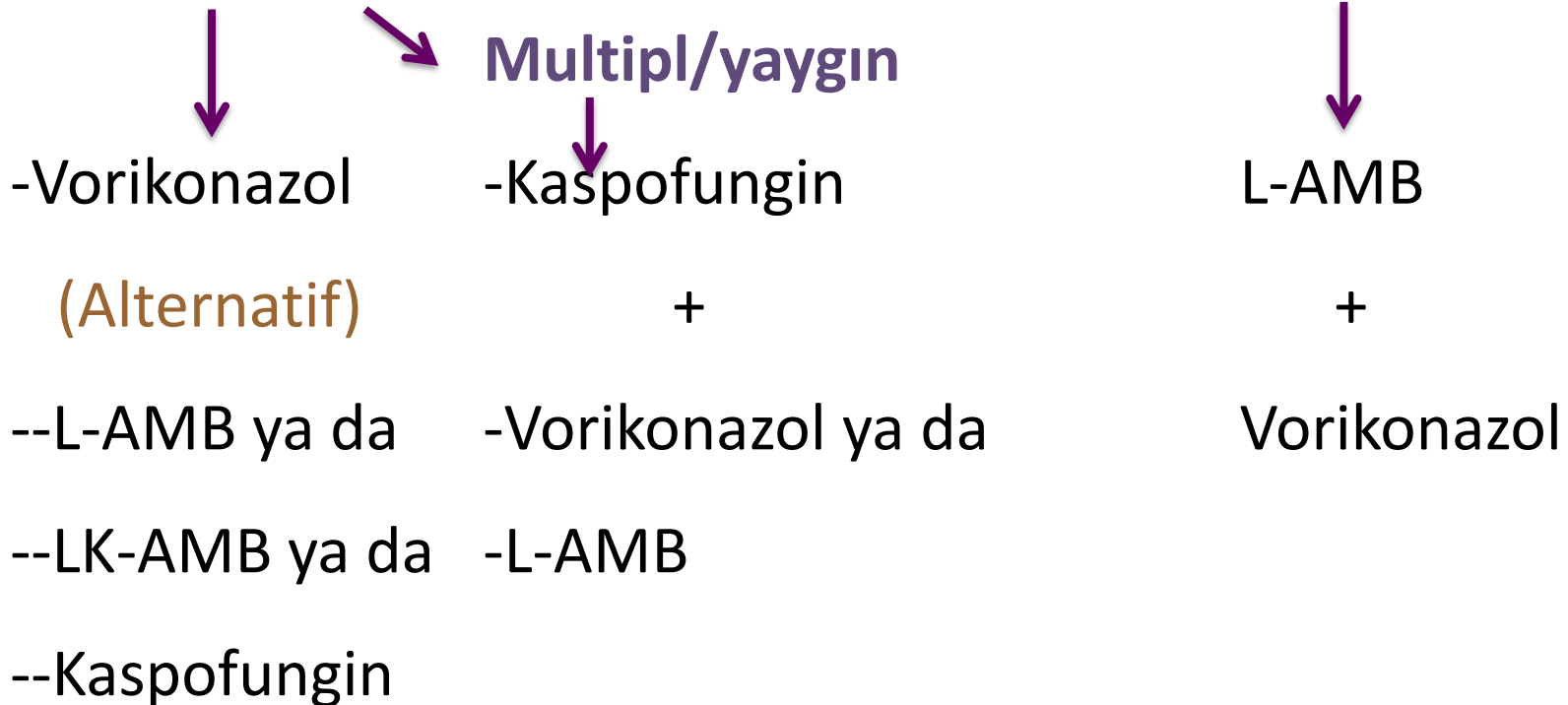
- SVK primer ya da sekonder *Candida* spp. ile kolonize olduğu her durumda mümkün olan en kısa sürede çıkartılmalıdır
- Kateterin çıkartılması yanı sıra antifungal tedaviye başlanmalıdır
- Kateter çıkartılamadığı durumlarda ekinokandin ya da L-AMB, LK-AMB tercih edilmelidir

İnvazif aspergillozda antifungallerin yönetimi

Kanıtlanmış / Olası İA

Akciğer

Serebral



İnvazif aspergilloz tedavi seçenekleri

ECIL-5, 2013

Antifungal	Kanıt düzeyi	Kullanım şekli
Vorikonazol	AI	2x6 mg/kg/G yükleme dozu G1, G2 den sonra 2x4 mg/kg/G, iv.
L-AMB	BI	3 mg/kg, iv.
LK-AMB	BII	5 mg/kg, iv
Kaspofungin	CII	70 mg/G yükleme dozu G1, G2 den sonra 50 mg/G, iv.
İtrakonazol	CIII	200-400 mg (600 mg)
Vorikonazol+Anidulafungin	CI	200 mg yükleme dozu G1, G2 den sonra 100 mg/G iv

Özet

- İnvazif mantar enfeksiyonları yüksek mortalite ile seyretmekte
- Tanı ve tedavideki gecikmeler mortaliteyi daha da artırmakta
- Mortalite, direnç ve maliyet artışları göz önünde bulundurulduğunda antifungallerin yönetimi önemli bir kavram
- Hızlı tanı testlerinin geliştirilmesine ihtiyaç var

**İlginiz için teşekkür
ederim**