

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

Opracowała Kamilla Parczewska

Candida species

- *Candida albicans*
- *Candida tropicalis*
- *Candida parapsilosis*
- *Candida glabrata*
- *Candida krusei*
- *Candida lusitaniae*

Czynniki ryzyka wystąpienia kandydozy

- Hospitalizacja w Oddziale Intensywnej Terapii
- Ciężkość choroby
- Liczba i czas stosowania leków o wąskim spektrum działania
- Procedury chirurgiczne
- Dializoterapia
- Kaniulacja naczyń centralnych
- Żywienie parenteralne
- Kolonizacja szczepami Candida

Leki przeciwgrzybicze

- **Antybiotyki polienowe** Amfoterycyna B
 - AmB-dezoksychofan (b. toksyczny)
 - ABLC (kompleks lipidowy)
 - ABCD (koloidalna : AmB + siarczan cholesterolu 1:1)
 - L-AmB-d (liposomalna)

Leki przeciwgrzybicze c.d.

- **Pochodne triazolowe**
 - Flukonazol
 - Itrakonazol
 - Voriconazol (Vfend)
 - Posaconazol (Noxafil)

Leki przeciwgrzybicze c.d.

- **Echinokandyny**
 - Caspofungina (Cancidas)
 - Anidulafungina (Ecalta)
 - Micafungina

Ogólna wrażliwość C. species

Species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Flucytosine	Am B	Candins
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S to R*
<i>Candida glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

I – średnio wrażliwy; R – oporny; S - wrażliwy ; S-DD - wrażliwy .w zależności od dawki

Uwagi o lekach

AmB

- ✓ Szerokie spektrum – z wyjątkiem *C. lusitaniae*
- ✓ Dostępna tylko w postaci i.v.
- ✓ Duża toksyczność - głównie nefro
- ✓ Nie podlega dializie
- ✓ L-AmB – droższa , ale mniej toksyczna

Uwagi o lekach c.d.

TRIAZOLE

- Podobna skuteczność co AmB, mniejsza przy *C. glabrata* i *C. krusei*
- Są inhibitorami cytochromu P450

FLUKONAZOL

- ✓ p.o. dostępność dająca stężenie = 90% stężenia uzyskanego i.v
(niezależna od pokarmu, pH w żołądku)
- ✓ Najlepsza penetracja do CSF i ciała szklanego
(stężenie 50% wartości w surowicy)
- ✓ Stężenie w moczu : 10-20 x większe niż w surowicy
- ✓ Dawka nasycająca **800 mg (12mg/kg) na dobę** → **400 mg**
- ✓ Mniejsze dawki wymagane przy klirensie kreatyniny < 50 ml/min.

ITRAKONAZOL

- ✓ Zarezerwowany dla pacjentów z kandydozami błon śluzowych (nie wyleczonych flukonazolem)
- ✓ W formie tabletki i roztworu p.o. (antagoniści r. H i inh. pompy protonowej - obniżają wchłanianie; kwaśne napoje – zwiększają wchłanianie)
- ✓ Tabletki lepiej z jedzeniem ; roztwór na pusty żołądek.
- ✓ Dawkowanie :
dorośli – **200 mg 3x dz. przez 3 dni → 200 mg 1 lub 2 x dz.**
- ✓ Długi $T_{1/2}$ (24 h) daje możliwość monitorowania poziomu w surowicy długo po zażyciu (wysokie stężenia osłabiają efekt leczniczy – toksyczne)

VORICONAZOL

- ✓ Jednakowo skuteczny w infekcjach błon śluzowych i inwazyjnych kandydozach
- ✓ Skuteczny na infekcje *C.krusei* odporne na Flukonazol
- ✓ Doskonała penetracja do CSF i ciała szklanego
- ✓ Postać p.o. oraz i.v.
(p.o. biodostępność – 90% ; jedzenie obniża)
- ✓ Dawkowanie :
dorośli – p.o.- dawka nasycająca **400 mg 2x dz** → **200 mg 2x dz**
i.v. – dawka nasycająca **2 x 6 mg/ kg co 12 h** → **3-4 mg/kg co 12 h**
- ✓ Stanowi kompleks z cyklodekstryną – ostrożnie gdy klirens kreatyniny < 50 ml/min.
- ✓ Wymaga zmniejszenia dawki przy dysfunkcji wątroby
- ✓ Liczne interakcje z lekami

POSACONAZOL

- ✓ Nie ma wskazań do stosowanie w kandydozach –
jedynie w grzybiczych infekcjach ustno- gardłowych
- ✓ Dostępny tylko w formie zawiesiny p.o. - wysoka biodostępność –
szczególnie z tłuszczami; wchłanianie lepsze w środowisku kwaśnym
- ✓ Mimo długiego $T_{1/2}$ (>24 h) wymaga **200 mg 4x dz. lub 400 mg 2x dz.**

ECHINOKANDYNY

- ✓ Dostępne jedynie w formie i.v.
- ✓ Działają na wszystkie *Candida* species z wyjątkiem niektórych szczepów *C. parapsilosis*
- ✓ Eliminacja drogą nieenzymatycznej degradacji
- ✓ Nie trzeba redukować dawek przy niewydolności nerek czy dializach
- ✓ Caspofungina i Micafungina podlegają minimalnemu metabolizmowi w wątrobie
- ✓ Caspofungina wymaga redukcji dawki przy niewydolności wątroby.

FLUCYTOZYNA

- ✓ Szerokie spektrum – wyjątek *C. krusei*
- ✓ Dostępne tylko w postaci p.o.
- ✓ Wchłaniana w 80-90% , większość (>90% wydalana niezmieniona z moczem)
- ✓ Krótki $T_{1/2}$ (2,4 – 4,8 h)
- ✓ Dawkowanie **25 mg/kg 4x dz.** - gdy wydolne nerki
(przy niewydolności nerek – redukcja dawki)
- ✓ Rzadko w monoterapii – zwykle łączona z AmB w infekcjach miokardium czy opon mózgowo-rdzeniowych
- ✓ Okazjonalnie stosowana w infekcjach układu moczowego, gdy patogen jest na nią wrażliwy

Stosowanie w ciąży

- AmB jest lekiem z wyboru w kandydozach u kobiet ciężarnych
- AZOLE – (F., I.,P.) niepolecane - Kategoria C
- ECHINOKANDYNY – niepolecane – Kategoria C
- FLUCYTOZYNA i VORICONAZOL – przeciwwskazane –
Kategoria D

Rekomendacje

SIŁA REKOMANDACJI

- A - silne dowody za lub przeciw
- B - umiarkowane dowody
- C - słabo udokumentowane

JAKOŚĆ DOWODÓW

- I - dowody z 1 lub więcej randomizowanych badań
- II - dowody z 1 lub więcej nierandomizowanych badań, możliwie z więcej niż 1 centrum, kilka serii w różnym czasie.
- III - dowody z opinii autorytetów, oparte o kliniczne doświadczenie, opisane przypadki oraz raporty grup ekspertów

Grupy pacjentów poddawane leczeniu

1. Z potwierdzoną kandydozą
 - Bez neutropenii
 - Z neutropenią
2. Z podejrzeniem kandydozy – leczenie empiryczne
 - Bez neutropenii
 - Z neutropenią
3. Z infekcjami Candida w drogach moczowych
4. Z chroniczną kandydozą uogólnioną
5. Z kandydozami OUN
6. Candida izolowana z wydzieliny z dróg oddechowych
7. Profilaktyka u biorców narządów, pacjentów OIT, otrzymujących chemioterapię i pacjentów po przeszczepie szpiku.

Potwierdzenie kandydozy

- Oznaczanie mannanu i przeciwciał przeciw-mannan
- Wykrywanie β -D-glukanu (czułość 80-90%)
- Objawy kliniczne
- Badanie histopatologiczne
- Badania obrazowe
- *PCR*

- Wczesne wykrywanie materiału genetycznego grzybów pozwala zdiagnozować kandydozę w jej wczesnym stadium zaawansowania
- Powszechnie dostępne oznaczenia:
 1. Mannan dla *Candida*
 2. Galaktomannan dla *Aspergillus*
 3. Galaktoxylomannan dla *Cryptococcus*

Wartość testów

- W wykonanej meta-analizie z 27 badań dotyczących wykrywania antygenów *Aspergillus* udowodniono :
 1. 31% wartość predykcyjną w grupie pacjentów z 5% ryzykiem wystąpienia aspergillozy
 1. 69% wartość predykcyjną w grupie ryzyka wystąpienia aspergillozy 20%

Testy molekularne

Molekularne metody amplifikacji metodą PCR

1. Ogromna rola w przyśpieszeniu procesu diagnostycznego
2. Rozpoznanie kandydozy w jej wczesnym stadium zaawansowania.
3. Szereg ograniczeń organizacyjnych:
 - Brak standaryzacji
 - Brak odpowiedniej infrastruktury
 - Brak odpowiednio rozwiniętego systemu
 - Wysokie koszty

(1,3) – beta – D - glukan

- oznaczanie (1,3) – beta – D – glukan w krwi jest przydatnym narzędziem do badania przesiewowego w wykrywaniu infekcji grzybiczych w tym Candida

Czułość 80-90 %

- Nie jest jednak parametrem swoistym i występuje również w innych infekcjach pochodzenia grzybiczego oprócz Candida

Badania obrazowe

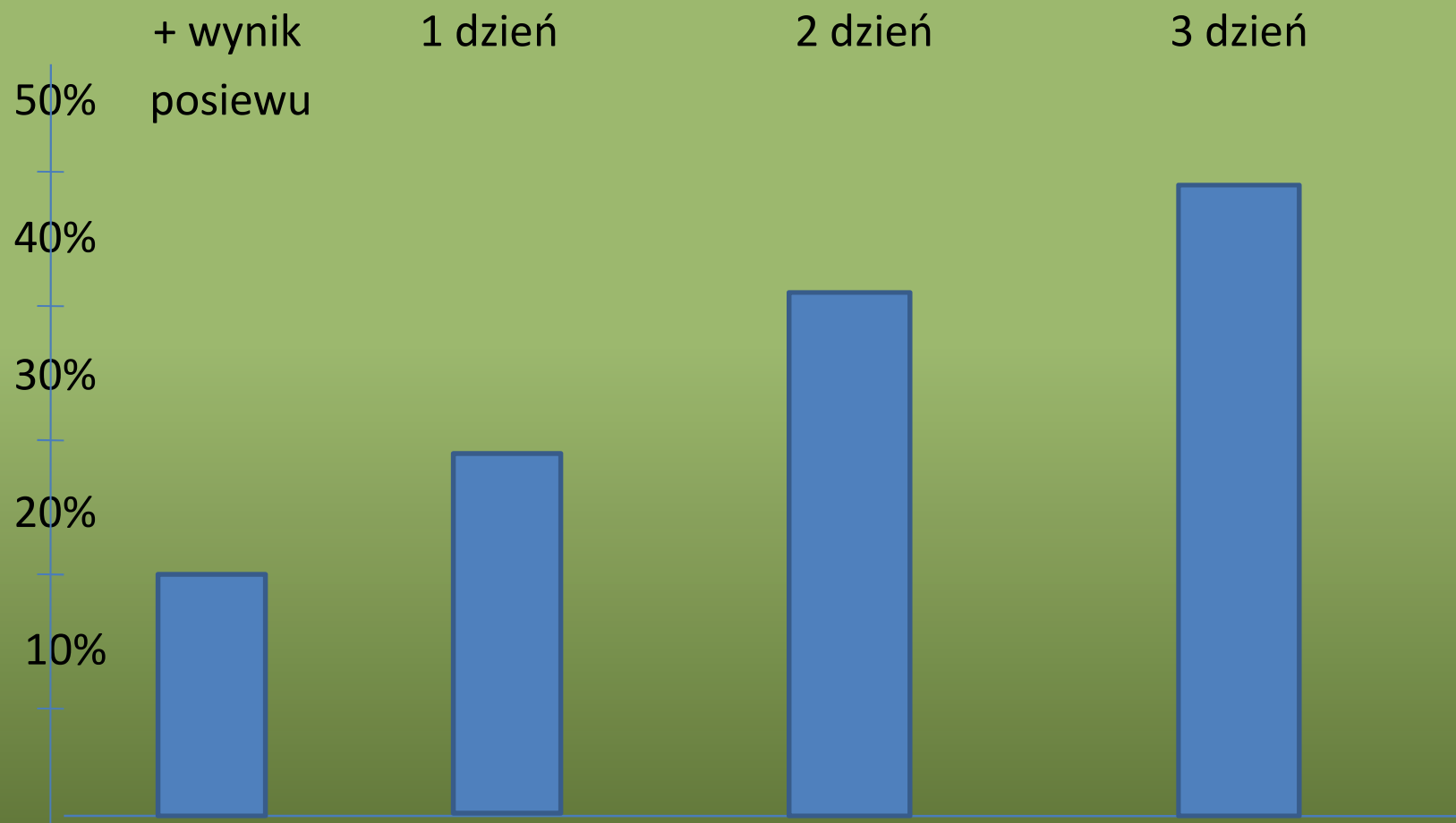
Widoczna na zdjęciach RTG obwódka wokół ogniska zapalnego pochodzenia grzybiczego jest bardziej widoczna u pacjentów z neutropenią, ponieważ u pacjentów bez neutropenii odpowiedź zapalna i uwidocznienie komórek zapalnych jest na tyle silne, że zaciemnia charakterystyczną obwódkę pochodzenia grzybiczego.



Optymalny początek postępowania

- Najodpowiedniejszym działaniem byłaby klasyfikacja pacjentów do grup małego i podwyższonego ryzyka wystąpienia infekcji grzybiczej.
- Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka (10 % i więcej) powinni być diagnozowani przy użyciu wcześniej omówionych metod.
 - Pacjenci z grupy małego ryzyka powinni być diagnozowani w oparciu o stan i objawy kliniczne.

Wpływ opóźnionego wdrożenia terapii Flukonazolem na śmiertelność



Udokumentowana kandydoza

B
e
z

n
e
u
t
r
o
p
e
n
i
i

LECZENIE I rzutu

Flukonazol 800mg (12 mg/kg)
→ 400mg (6 mg/kg) / d (A-I)

Lub

Echinokandyny :

Caspofungina 70mg → 50mg/d

Micafungina 100mg/d

Anidulafungina 200mg → 100mg/d (A-I)

C. glabrata – echinokandyny (B-III)

C. parapsilosis – flukonazol (B-III)

LECZENIE ALTERNATYWNE

Gdy istnieje nietolerancja leków I rzutu

AmB-d 0,5-1mg/kg/d

Lub

LFAmB 3-5mg/kg/d (A-I)

Lub

Voriconazol 400mg (6mg/kg) 2 x
→ 200mg (3mg/kg) 2xdz. (A-I)

Czas leczenia

2 tyg. po udokumentowanym jałowym posiewie z krwi i ustąpieniu objawów

Udokumentowana kandydoza c.d.

Z n e u t r o p e n i q	LECZENIE I rzutu	LECZENIE ALTERNATYWNE
	Echinokandyny (<i>dawki jak wyżej</i>)	Flukonazol (<i>dawki jak wyżej</i>) (B-III) Lub
	Caspofungina i Micafungina (A-II) Anidulafungina (A-III)	Voriconazol (<i>dawki jak wyżej</i>) (B-III)
	Lub LFAmB (<i>dawki jak wyżej</i>) (A-II)	
	C.glabrata – echinokandyny	<i>Czas leczenia</i> <i>2 tyg. po udokumentowanym jałowym</i> <i>posiewie z krwi</i> <i>i ustąpieniu objawów</i> <i><u>oraz neutropenii</u></i>
	C.parapsilosis - flukonazol lub LFAmB	
	C.krusei - echinokandyny, LFAmB, voriconazol	

Leczenie empiryczne przy podejrzeniu kandydozy

<p>Bez</p>	<p>LECZENIE I rzutu</p> <p>Takie jak w udokumentowanej kandydozie (B-III)</p> <p>C. glabrata i C. krusei - echinokandyny (B-III)</p>	<p>LECZENIE ALTERNATYWNE</p> <p>AmB-d 0,5-1 mg/kg/d</p> <p>Lub</p> <p>LFAmB 3-5 mg/kg/d (A-I)</p>
<p>Z</p>	<p>LFAmB 3-5mg/kg/d (A-I)</p> <p>Lub</p> <p>Caspofungina 70mg→50mg/d (A-I)</p> <p>Lub</p> <p>Voriconazol 400mg (6mg/kg) 2 x → 200mg (3mg/kg) 2xdz. (B-I)</p>	<p>Flukonazol 800mg (12 mg/kg) → 400mg (6 mg/kg) / d (B-I)</p> <p>Lub</p> <p>Itrakonazol 200mg (3mg/kg) d (B-I)</p>

Leczenie infekcji dróg moczowych

Układ moczowy	Leczenie I rzutu	Leczenie alternatywne
<p>Zapalenie pęcherza bezobjawowe</p> <p>objawowe</p>	<p>Terapia zwykle nie zalecana do grupy podwyższonego neutropenia) lub ma być</p> <p>Flukonazol 200mg (3mg/kg/d) 2 tyg (A-III)</p>	<p>chyba, że pacjent należy ryzyka (noworodki, poddany zabiegowi.</p> <p>AmB-d 0,3-0,6 mg/kg 7 dni Lub Flucytozyna 25 mg/kg 7-10 dni (B-III)</p>
<p>Odmiedniczkowe zapalenie nerek</p>	<p>Flukonazol 200-400 mg /d 2 tyg (B-III)</p>	<p>gdy C.glabrata</p> <p>AmB-d 0,5-0,7 mg/kg/d</p> <p>z lub bez Flucytozyną 25 mg/kg</p> <p>(lub Flucytozyna solo) 2 tyg. (B-III)</p>

Leczenie pacjentów z chroniczną kandydozą uogólnioną

Leczenie I rzutu

Flukoznazol 400 mg/d (A-III)
(pacjenci „stabilni”)

LFAmB 3-5 mg/kg/d

Lub

AmB-d 0,5-0,7 mg/kg/d

(pacjenci z ciężką postacią choroby) (A-III)

→ gdy pacjent stabilny **Flukonazol**

Leczenie alternatywne

Echinokandyny przez kilka tygodni

Caspofungina 70mg → 50mg/d

Micafungina 100mg/d

Anidulafungina 200mg → 100mg/d

→ **Flukonazol** (B-III)

Infekcje OUN

Leczenie I rzutu

LFAmB *3-5 mg/kg*

z lub bez

Flucytozyny *25 mg/kg* *kilka tyg.*

→ **Flukonazol** *400-800 mg/d* (B-III)

Leczenie alternatywne

Flukonazol *400-800 mg/d*

(gdy występuje nietolerancja LFAmB)

Znaczenie wyizolowania Candida z wydzieliny dróg oddechowych

Kolonizacja dróg oddechowych C.sp.
u pacjentów wentylowanych mechanicznie → często

„Candidazależne” zapalenie płuc → rzadko

Pełna diagnoza wymaga rozpoznania histopatologicznego i obecności objawów klinicznych.

Nie wdraża się leczenia przeciwgrzybiczego jedynie po wyizolowaniu Candida z wydzieliny dróg oddechowych !

Profilaktyka

<p>Pacjenci po przeszczepie narządu miąższowego</p>	<p>Flukonazol 200-400 mg/d (3-6 mg/kg) Lub LFAmB 1-2 mg /kg/d 7-14 dni</p> <p>(szczególnie dla pacjentów podwyższonego ryzyka:wątroba, trzustka, jelito)</p>
<p>Pacjenci Oddziałów Intensywnej Terapii</p>	<p>Flukonazol 400 mg/d</p>
<p>Pacjenci z chemioterapią (neutropenią)</p>	<p>Flukonazol 400mg/d (A-I) Lub Posaconazol 200 mg 3 x dz. (A-I) Lub Caspofungina 50 mg/d (podczas trwania chemioterapii i okresu neutropenii)</p> <p>Itrakonazol p.o. 200 mg/d (skuteczny, lecz gorzej tolerowany)</p>
<p>Pacjenci po przeszczepie szpiku z neutropenią</p>	<p>Flukonazol 400mg/d (A-I) Lub <u>Posaconazol</u> 200 mg 3 x dz. (A-I) Lub <u>Micafungina</u> 50 mg/d (A-I)</p>

Długość prowadzenia profilaktyki nie jest dokładnie określona, ale obowiązkowo powinna obejmować cały okres zagrożenia neutropenią.

Dziękuję