

# TERAPIA ANTIMICOTICA: CRITERI DI SCELTA

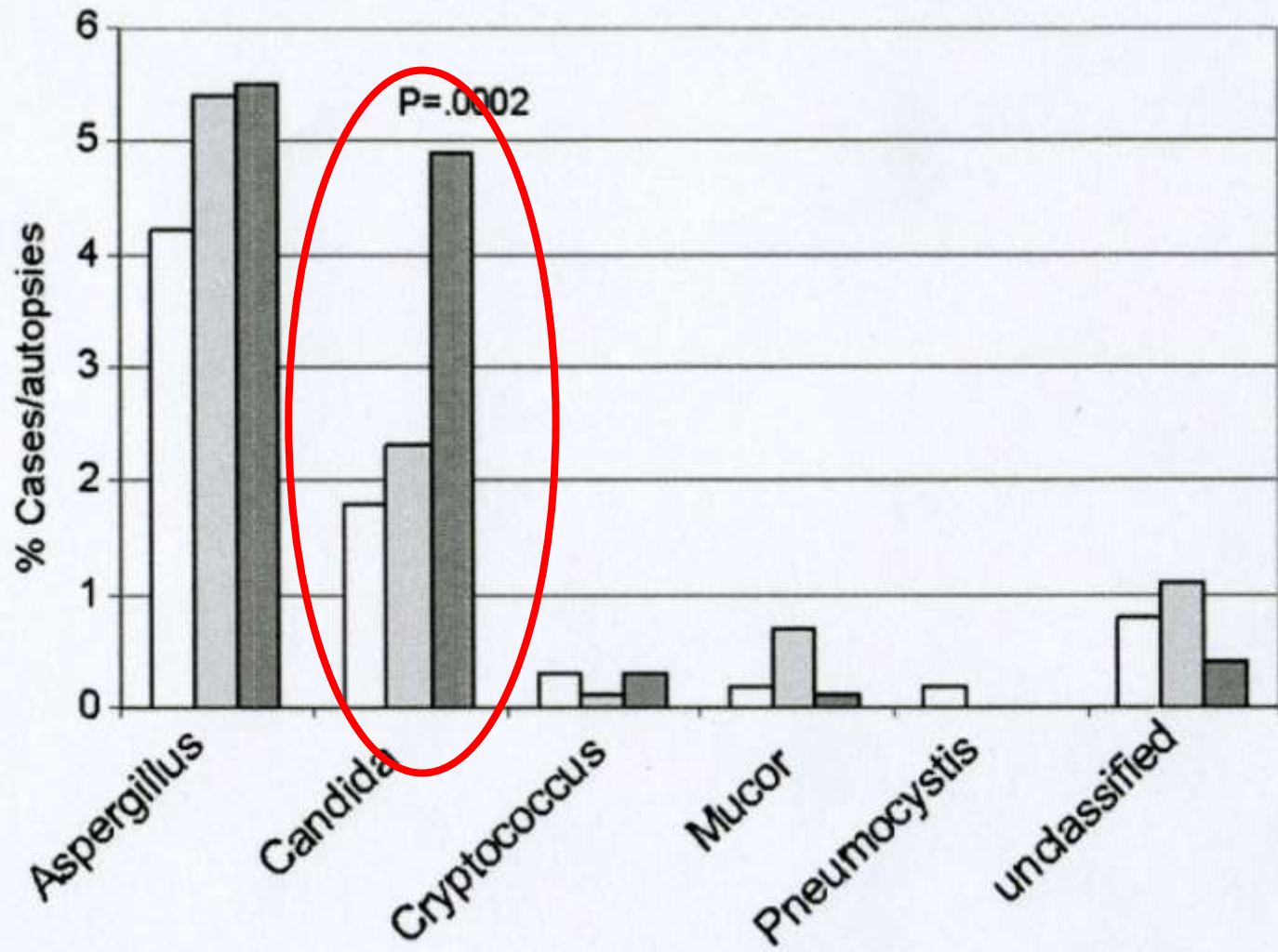
Prof. Ercole Concia

Università degli Studi di Verona

BOLOGNA 27.11. 2014

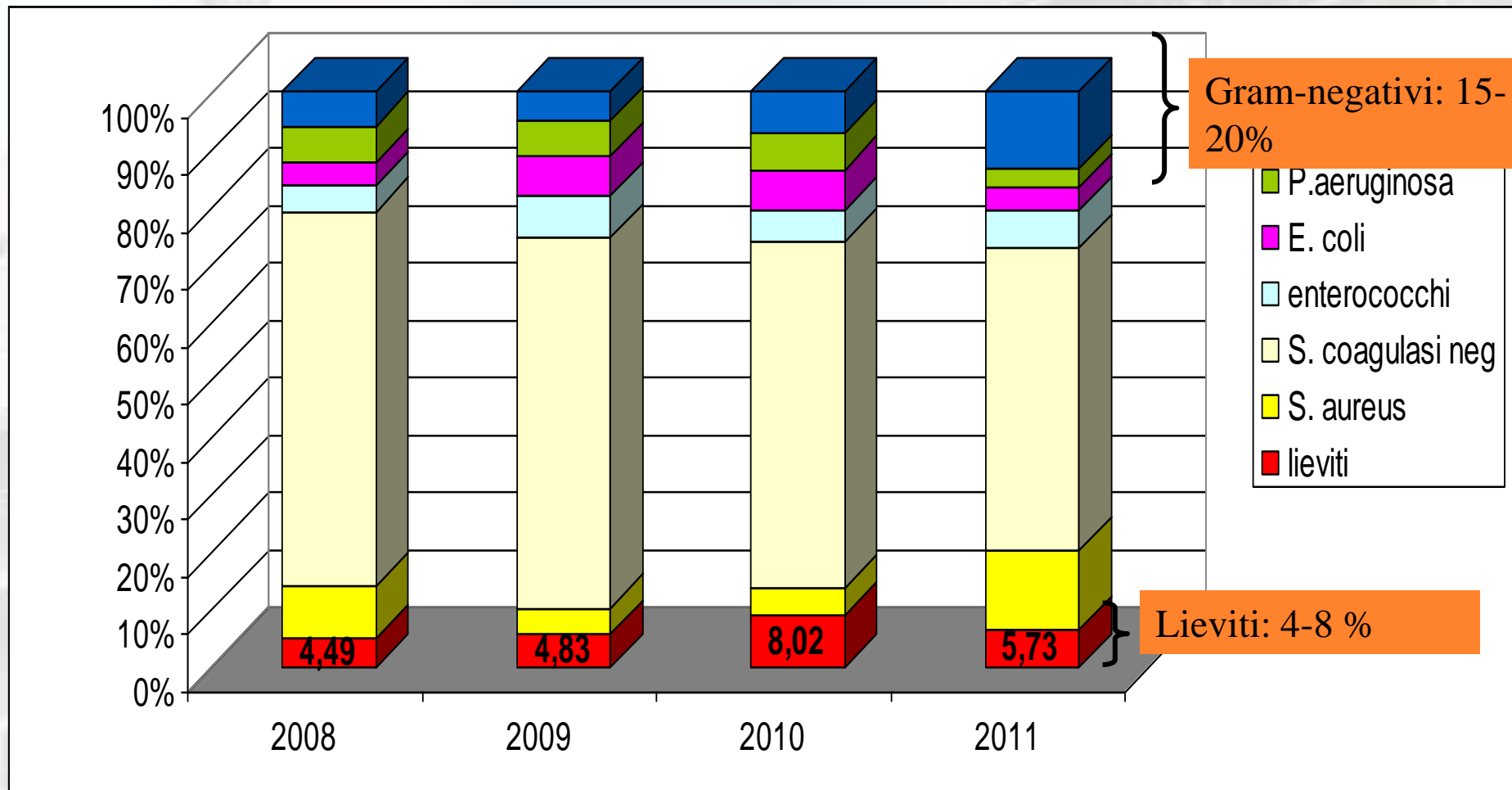


**LE CANDIDEMIE STANNO  
AUMENTANDO ?**

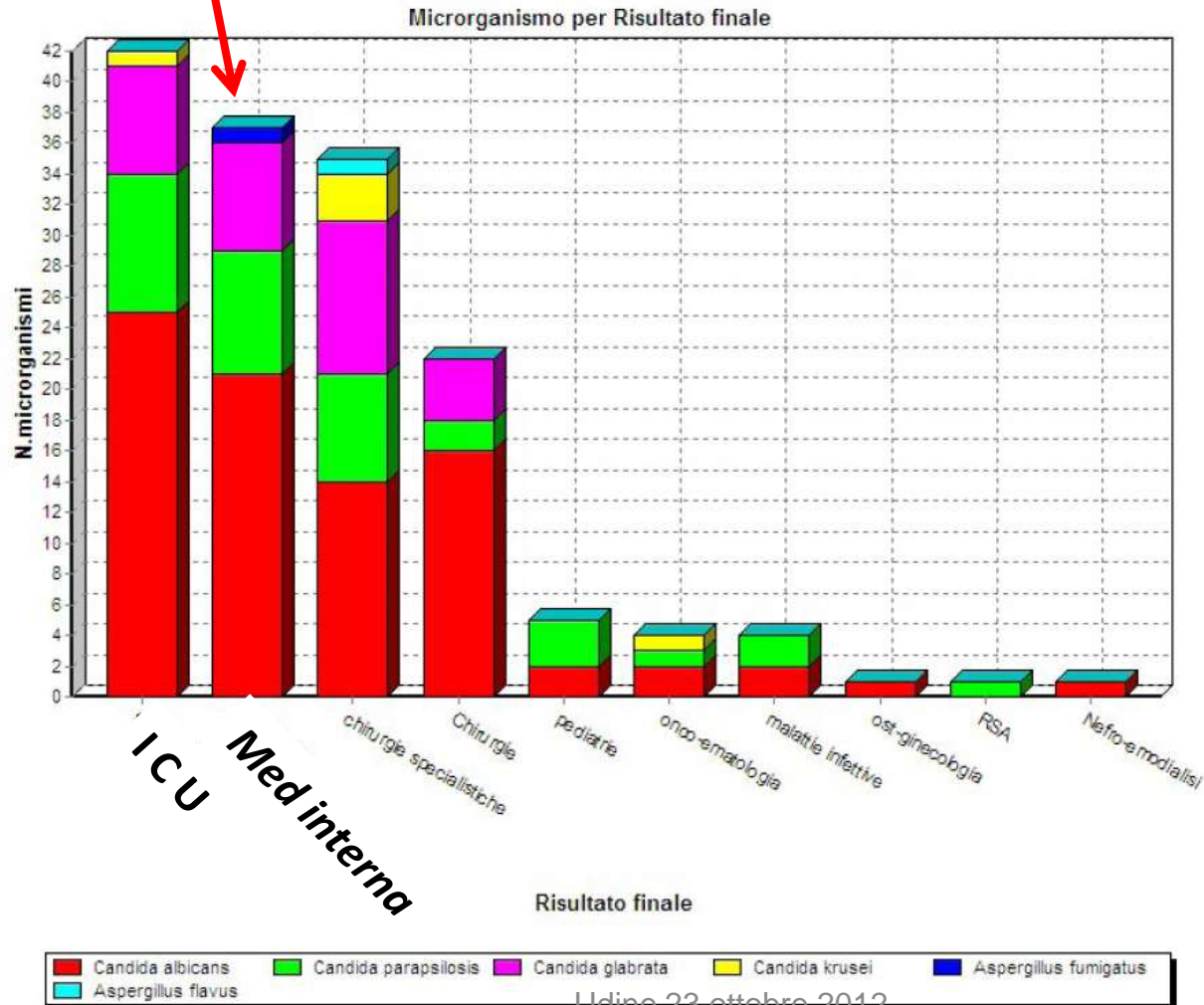


**Figure 3** Prevalence of fungal pathogens over time (white column: 1993–1996, light grey column: 1997–2000, dark grey column: 2001–2005).

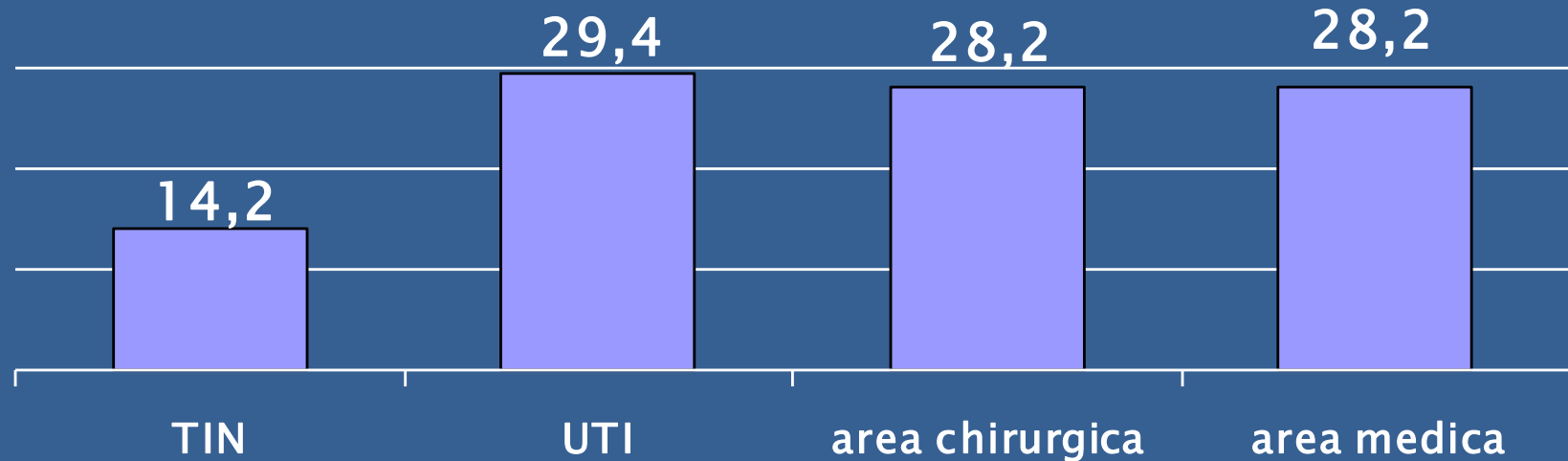
# Isolati da emocolture in ICU AOUI Verona: 2008-2011



# Candide isolate da emocolture e CVC: distribuzione per aree di degenza (2010-2011)



## Distribuzione delle candidemie per area di ricovero (%)

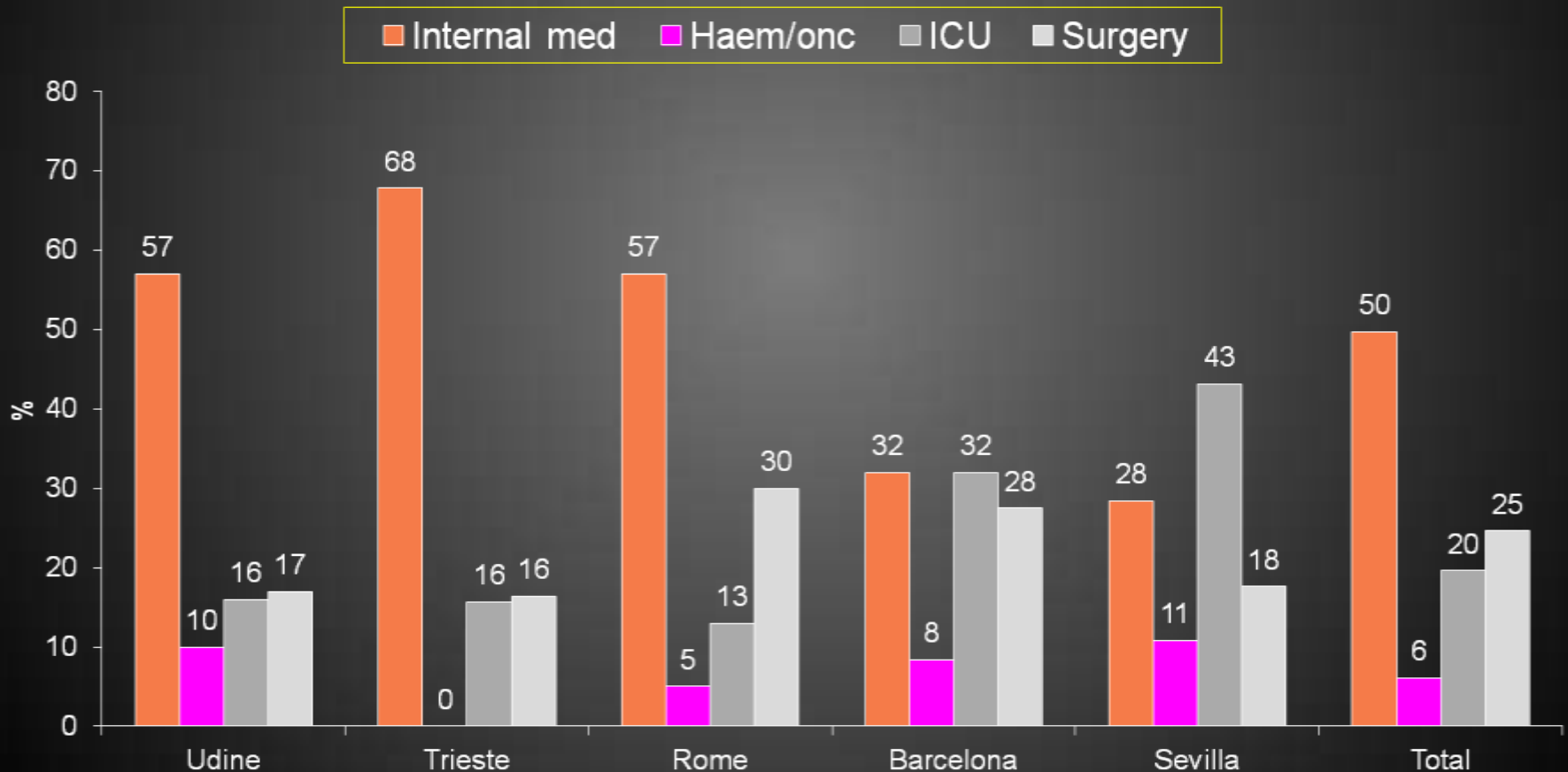


Caratteristiche di candidemia	Tutti (n = 170)	Distribuzione per area di ricovero			
		TIN (n = 24)	UTI (n = 50)	CHIRURGICA (n = 48)	MEDICA (n = 48)
Nosocomiale	155 (91.2)	24 (100.0)	48 (96.0)	45 (93.8)	38 (79.2)
Comunitaria	15 (8.8)	0 (0.0)	2 (4.0)	3 (6.3)	10 (20.8)

**NOTE** Dati espressi in numero assoluto (%) di pazienti.

# Candidaemia cases in hospital

955 candidaemia episodes (2008–2010)



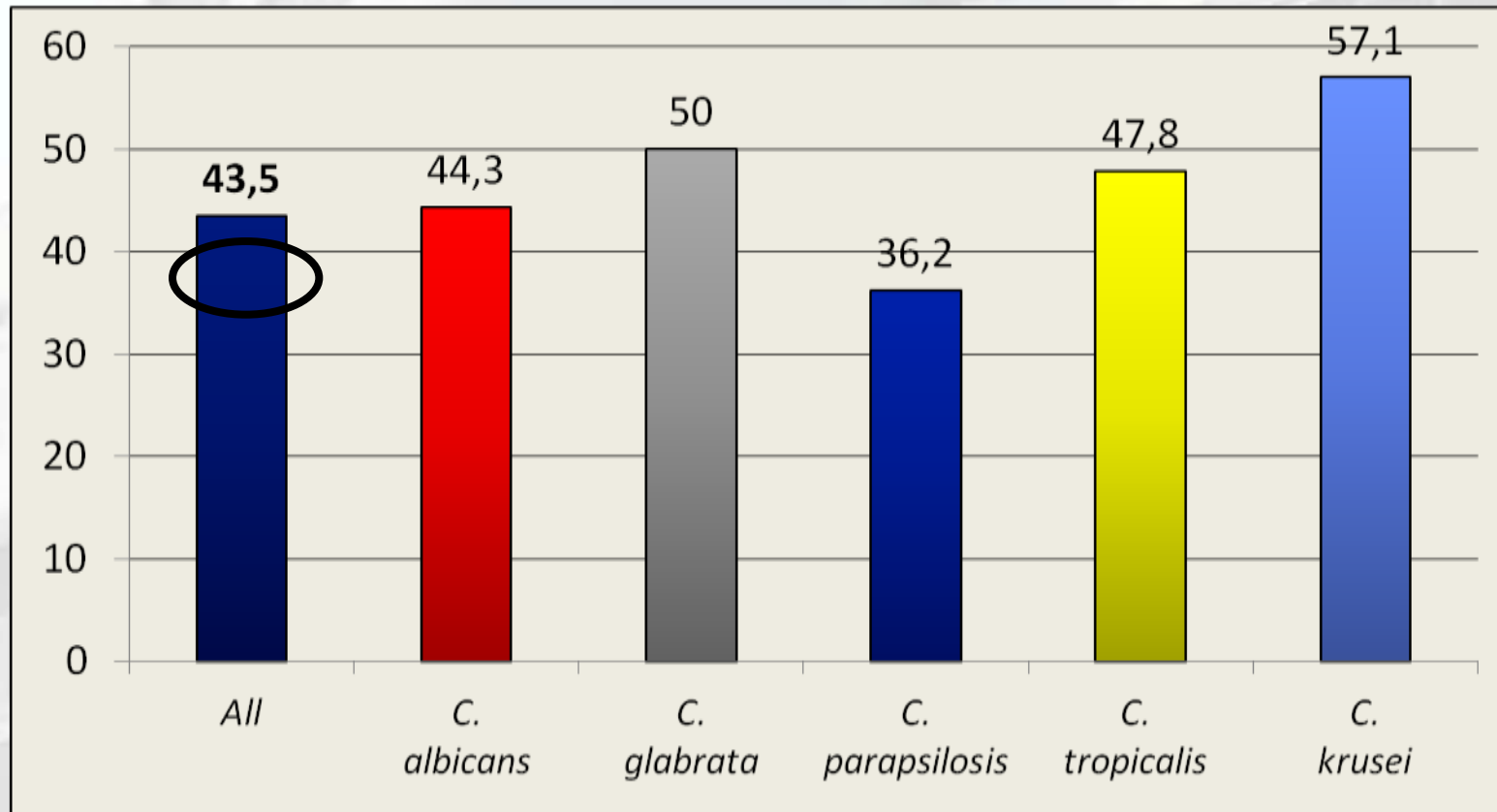
**Tabella 10. Fattori di rischio per candidemia nella popolazione ospedalizzata modificata da Pfaller<sup>3)</sup>**

FATTORI DI RISCHIO	Possibile ruolo nell'infezione
Farmaci antibatterici*	Promozione colonizzazione fungina
Farmaci corticosteroidi	Immunodepressione, diabete
Età (>60 aa, <32 sett)	Immunodepressione
Chemioterapia*	Immunodepressione, mucosità
Neoplasie	Immunodepressione
Precedente colonizzazione*	Traslocazione attraverso le mucose
Soppressione acidità gastrica*	Colonizzazione, traslocazione
Cateteri vascolari*	Diretto accesso vascolare
TPN*	Iperglicemia, contaminazione infusi
Neutropenia (<500/mmc)*	Immunodepressione
Chirurgia (gastro-intestinale)*	Via di infezione
Ventilazione meccanica	Via di infezione
Insufficienza renale/emodialisi*	Via di infezione, immunodepressione
Malnutrizione	Immunodepressione
Degenza ospedaliera/UTI	Colonizzazione, ulteriori fattori di rischio
Gravità patologia di base*	Immunodepressione, procedure invasive

NOTE \* fattori di rischio indipendenti

# Mortality for Candidaemia

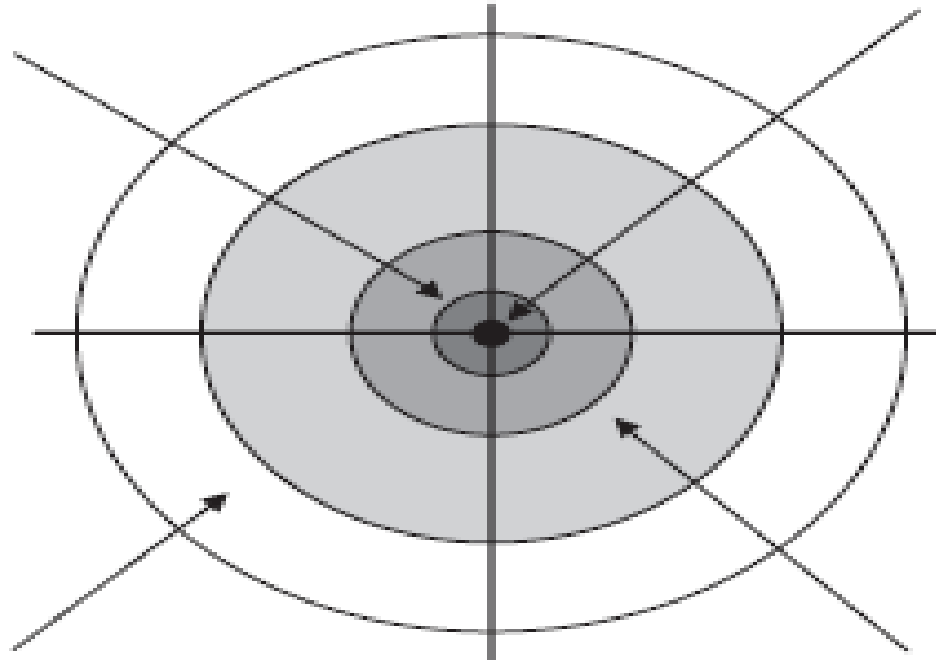
Italy; 324 cases of candidaemia



MORTALITA “PER” LA CANDIDA O  
“CON” LA CANDIDA ?

**Pre-emptive:**  
laboratory tests or radiographic signs conclusive of IFI, no definitive proof by histopathology or culture

**Targeted:**  
definitive proof by histopathology or culture of pathogen and invasiveness of disease



**Prophylactic:**  
no attributable signs and symptoms

**Empirical:**  
clinical signs and symptoms of infection, no pathogen identified

Fig. 1. Antifungal strategies for patients at high risk of invasive fungal infection (IFI).

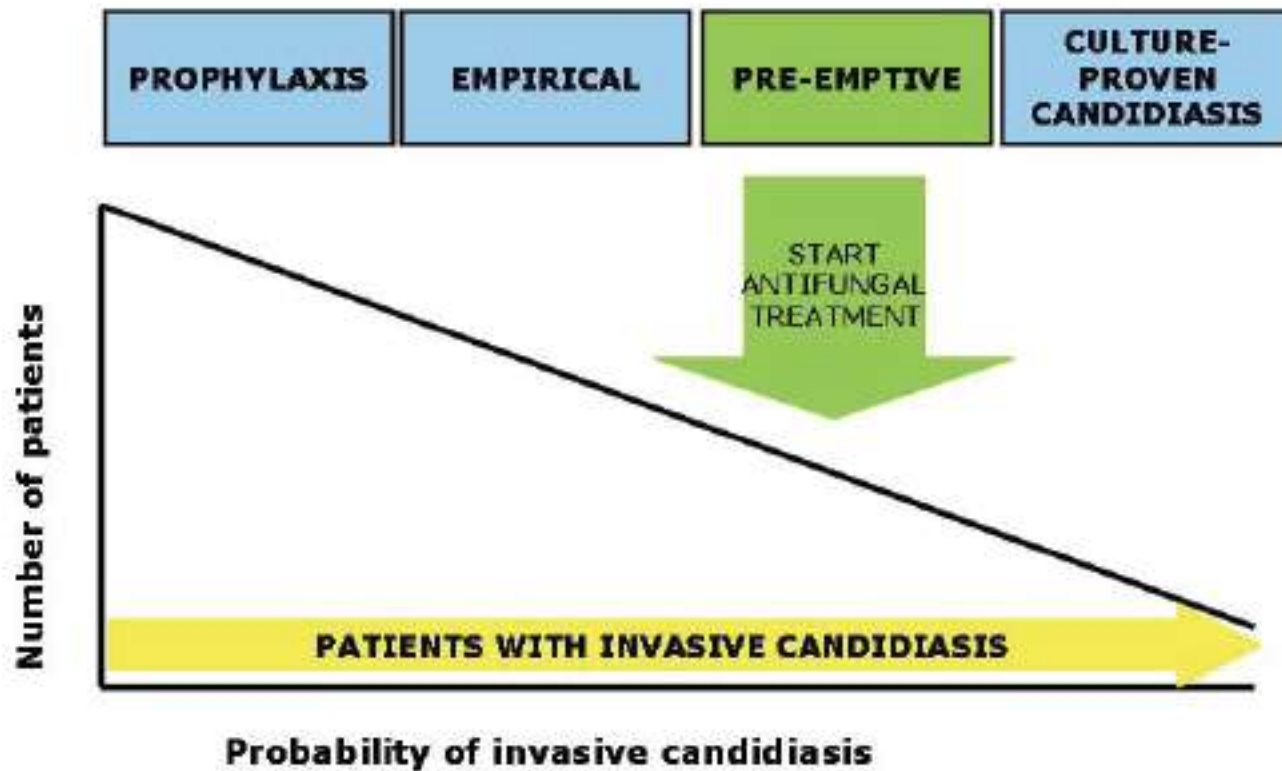
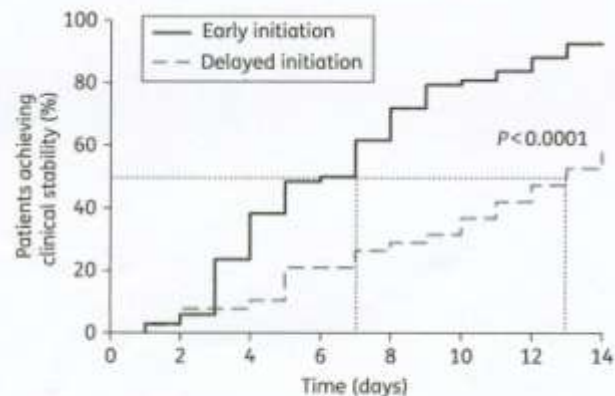


Figure 2. Relationship between different antifungal strategies, probability of invasive candidiasis and number of patients potentially treated.

**Table 2.** Comparison of outcome variables between EI and DI of caspofungin therapy

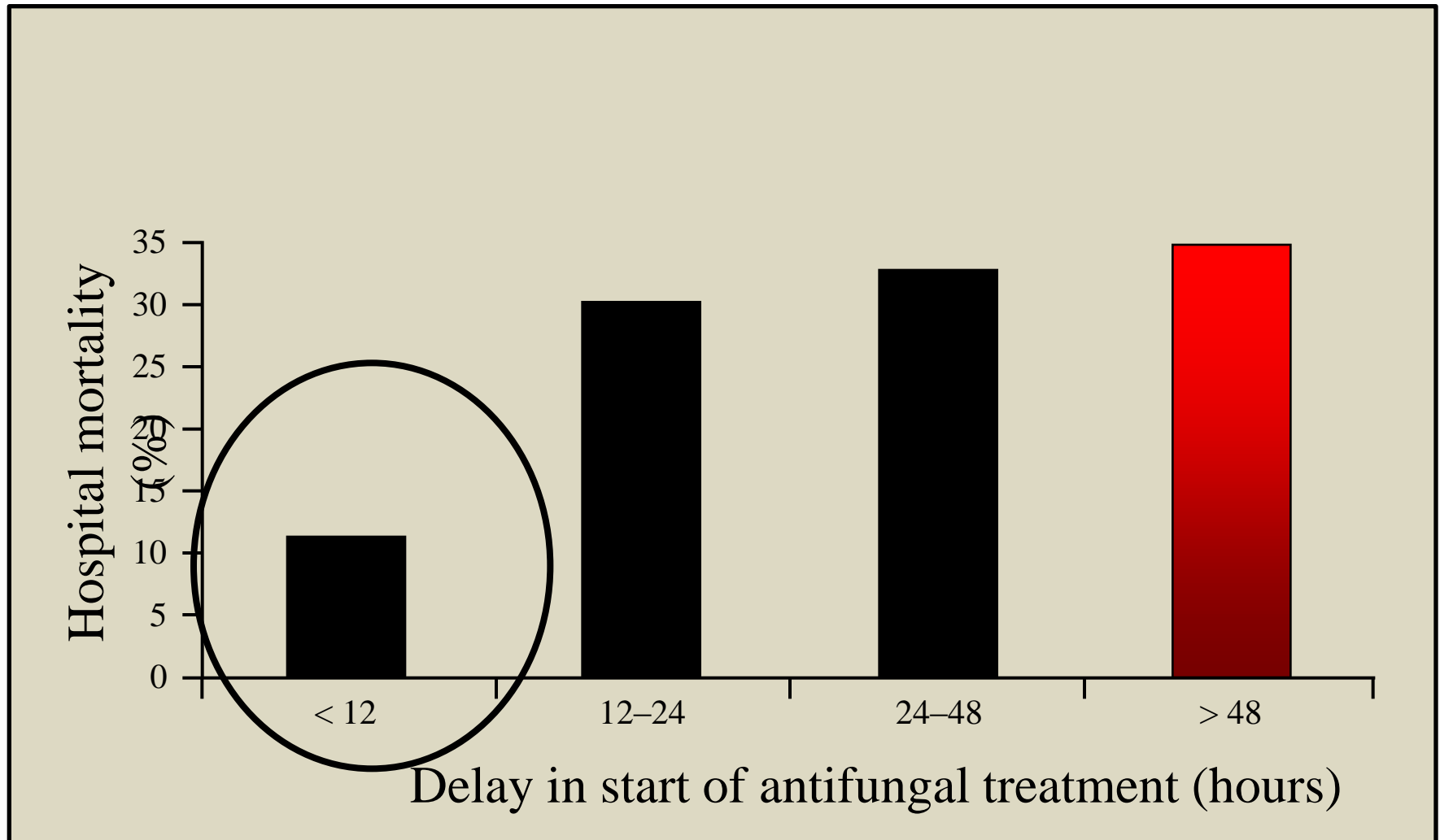
Variables	EI, n=107	DI, n=62	P value
Overall response	82 (76.6%)	35 (56.5%)	0.006
All-cause mortality	24 (22.4%)	19 (30.6%)	0.27
Infection-related mortality	21 (19.6%)	18 (29.0%)	0.16
Total length of stay, days			
mean $\pm$ SD	33.30 (40.016)	39.35 (23.082)	0.28
median, IQR	23 (12-37)	33 (23-50.25)	
Length of stay after isolation, days			
mean $\pm$ SD	20.60 (17.068)	27.98 (16.517)	0.007
median, IQR	14 (9-26)	25 (16-33)	
Achieved vital sign stability	68 (63.6%)	38 (61.3%)	0.77
Time to vital sign stability, days			
mean $\pm$ SD	7.0 (4.3)	16.2 (13.6)	<0.0001
median, IQR	6.5 (4-9)	13 (7-18.5)	

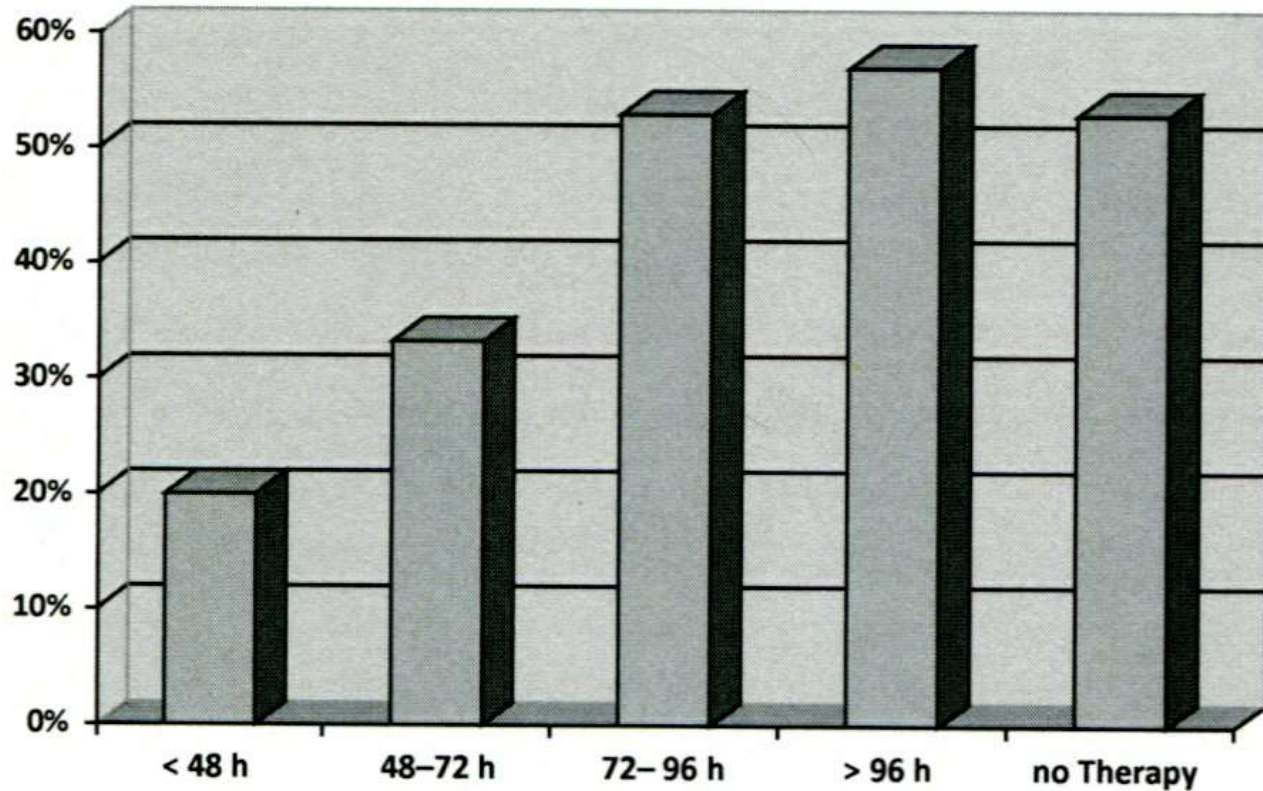


**Figure 1.** Proportion of patients and time required to achieve clinical stability.

**Caspofungina  
uso precoce o  
tardivo**


# Relationship Between Hospital Mortality and the Timing of Antifungal Treatment





**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 that was positive for fungi was drawn to the time when antifungal treatment was first administered to the patient. \* $p < 0.03$  between <48 h and >48 h or no therapy.

# INDAGINI DIAGNOSTICHE IN CASO DI CANDIDEMIA/CANDIDOSI INVASIVA



INDAGINE	SENSIBILITA'	SPECIFICITA'	RACCOMANDAZIONE	OSSERVAZIONI
<b>EMOCOLTURE</b> (3 sets; 60 ml sangue complessivi)	50%-75%		essenziale	
<b>MANNANI-ANTIMANNANI</b>	80%	85%	RACCOMANDATI (II)	VPN 85% Può positivizzarsi anche 6 gg prima delle emocolture
<b>BETA-D-GLUCANO</b> (cut-off 80 pg/mL)	> 65%	> 80%	RACCOMANDATO (II)	VPN > 85% <b><u>Falsi positivi</u></b> Determinazioni seriate bisettimanali
<b>Altri anticorpi</b>			NON raccomandati	NA
<b>Septi-fast</b>			NON raccomandato	NA
<b>In-house PCR</b>	85%	85%	NON raccomandata	NA

**Table 2. Performance of Blood Cultures in Autopsy Studies of Invasive Candidiasis**

Reference	Year	No. of Patients	Underlying Disease	Sensitivity
Louria (from [13])	1962	19	Hematologic malignancies, solid tumors, medical and surgical conditions	42%
Bodey (from [13])	1966	61	Acute leukemia	25%
Taschdjian (from [13])	1969	17	Malignancies and other medical conditions	47%
Hart (from [13])	1969	16	Hematologic malignancies, solid tumors, transplant, medical and surgical conditions	44%
Bernhardt (from [13])	1972	14	Transplant and surgical conditions	36%
Gaines (from [13])	1973	26	Hematologic malignancies, solid tumors, medical and surgical conditions	54%
Myerowitz (from [13])	1977	39	Hematologic malignancies, solid tumors, medical and surgical conditions	44%
Ness [9]	1989	7	Hematologic malignancies and bone marrow transplant recipients	71%
Singer [37]	1977	16	Hematologic malignancies	31%
Berenguer [13]	1993	37	Mostly hematologic malignancies and solid tumors	43%
Van Burik [38]	1998	62	Bone marrow transplant recipients	52%
Kami [39]	2002	91	Hematologic malignancies	21%
Thorn [40]	2010	10	Hematologic malignancies, gastrointestinal disease, transplant, prematurity	50%

Finding the “Missing 50 % of Invasive Candidiasis .....

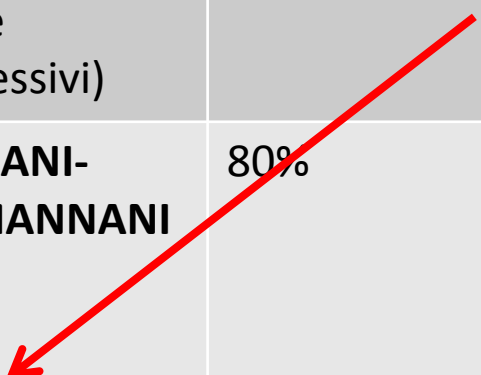
*Clancy et al. CID - 2013*

# EMOCOLTURE

- Numero raccomandato: 3 set
- Quantità: 60 ml x adulti, distribuire 10 ml in 3 bottiglie per aerobi e 10 ml in 3 bottiglie per anaerobi
- Timing: prelevare le tre emocolture una dopo l'altra nell'arco di 30 minuti da tre siti diversi
- SENSIBILITA': da 50 a 75 %

# INDAGINI DIAGNOSTICHE IN CASO DI CANDIDEMIA/CANDIDOSI INVASIVA

INDAGINE	SENSIBILITA'	SPECIFICITA'	RACCOMANDAZIONE	OSSERVAZIONI
<b>EMOCOLTURE</b> (3 sets; 60 ml sangue complessivi)	50%-75%		essenziale	
<b>MANNANI-ANTIMANNANI</b>	80%	85%	RACCOMANDATI (II)	VPN 85% Può positivizzarsi anche 6 gg prima delle emocolture
<b>BETA-D-GLUCANO</b> (cut-off 80 pg/mL)	> 65%	> 80%	RACCOMANDATO (II)	VPN > 85% <b><u>Falsi positivi</u></b> Determinazioni seriate bisettimanali
<b>Altri anticorpi</b>			NON raccomandati	NA
<b>Septi-fast</b>			NON raccomandato	NA
<b>In-house PCR</b>	85%	85%	NON raccomandata	NA



# Performance of (1-3) – $\beta$ – D - Glucan

	No studies (patients)	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
Karageorgopoulos, CID 2011 Proven & probable IFI	16(2979)	77% (67-84)	85% (80-90)
Onishi, JCM 2012 A, IC, PJP	IA, IC 31 PJP 12	80% (77-82) 96% (92-98)	82 % (81-83) 84% (83-86)
Lu, Intern Med 2011	15	76% (67-83)	0.85 (73-92)
Karageorgopoulos, CMI 2012	14 (2800)	95% (91-97)	86% (92-90)
Lamoth, CID 2012 For 2 consecutive tests	6 (1771)	50% (64-65)	99% (97-99.5)

**BG+C. albicans > C. non-albicans (C. parapsilosis)**

*Ostrosky Zauchner et al. 2005 CID - Odabasi 2006 Med Mycol*

**Table 3 Performances of (1→3)- $\beta$ -D-glucan assay (BG), *Candida* score (CS), and colonization index for detection of invasive candidiasis in 95 patients**

	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	PPV (%) (95% CI)	NPV (%) (95% CI)	PLR (%) (95% CI)	NLR (%) (95% CI)
BG cut-off value, 80 pg/mL	92.9 (66.1 to 99.8)	93.7 (85.8 to 97.9)	72.2 (46.5 to 90.3)	98.7 (92.8 to 99.9)	14.74 (4.65 to 47.52)	0.07 (0.02 to 0.39)
CS $\geq 3$	85.7 (57.2 to 98.2)	88.6 (79.5 to 94.7)	57.1 (34.0 to 78.2)	97.2 (90.3 to 99.7)	7.51 (2.79 to 18.29)	0.16 (0.02 to 0.54)
Colonization index $\geq 0.5$	64.3 (35.1 to 87.2)	69.6 (58.2 to 79.5)	27.3 (13.3 to 45.5)	91.7 (81.6 to 97.2)	2.12 (0.84 to 4.25)	0.51 (0.16 to 1.11)

***B. Posteraro et al. Critical Care 2011***

# Markers of sepsis and organ dysfunction at time of blood culture

	Bacterial sepsis	Candida sepsis	P value
n			
CRP	190 [115-316]	94 [66-129]	0.002
PCT	12.9 [2.6-81.2]	0.71 [0.5-1.1]	0.001
SOFA	8 [7-13]	5[3-8]	0.010
WBC	14.3 [10.6-16.4]	11.6 [8.4-15.7]	0.336
T (°C)	38.0 [37.0-38.4]	37.8 [37.0-38.3]	0.493

## **PROCALCITONINA**

*Journal of Infection 2010; 60:425-430*

# CRITERI PER L'INIZIO DI UNA TERAPIA "PRE-EMTIVE" IN MEDICINA INTERNA

Paziente con:

TERAPIA ANTIBIOTICA  
+  
CATETERE VENOSO CENTRALE  
+  
NUTRIZIONE PARENTERALE



2 o più:

- Terapia cortisonica
- Catetere urinario
- Chemioterapia
- Pregressa chirurgia
- Pancreatite
- Diabete



Inizio terapia antimicotica

COLONIZZAZIONE DA *CANDIDA*\*

+

(1-3)-B-D-GLUCANO\*\*

PROCALCITONINA NORMALE o POCO ELEVATA\*\*

- \* urine, escreato, tampone rettale
- \*\* NB: la procalcitonina potrebbe essere elevata in caso di infezione doppia (batterica e micotica)

SE B-D-GLUCANO NEGATIVO SI INTERROMPE LA TERAPIA ANTIFUNGINA



**FLUCONAZOLO O ECHINOCANDINE ?**

# Targeted Treatment of Candidaemia Echinocandins

Compound	SoR	QoE	Reference	Comment
Anidulafungin 200/100	A	I	Reboli NEJM 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Broad spectrum</li> <li>• Resistance rare</li> <li>• Fungicidal</li> <li>• Local epidemiology</li> <li>• <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. krusei</i></li> <li>• Safety profile</li> <li>• Less drug-drug interactions than caspofungin</li> </ul>
Caspofungin 70/50	A	I	Mora-Duarte NEJM 2002 Pappas CID 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Largely as above</li> </ul>
Micafungin 100	A	I	Kuse Lancet 2007 Pappas CID 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Largely as above</li> <li>• Consider EMA warning label</li> </ul>

# Candidemia in non-neutropenic: ESCMID vs IDSA

	ESCMID 2011	IDSA 2009
Fluconazole	CI	AI
Voriconazole	BI	AI ( alternative agent)
Lip-AMB	B-D I-II	AI ( alternative agents)
D-AMB	DI	AI ( alternative agent)
Echinocandins	AI	AI (for moderately severe to severe illness and for patients with recent azole exposure)
Empiric treatment (as for candidemia)	CIII	BIII

# **IDSA additional recommendations**

- Prefer echinocandin for severe illness
- Prefer echinocandin in patients with recent azole exposure
- Remove i.v. catheters, if possible

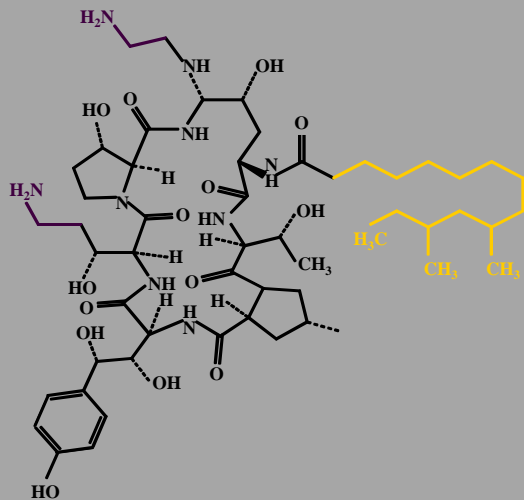


**QUALE ECHINOCANDINA ?**

# Chemical Structures

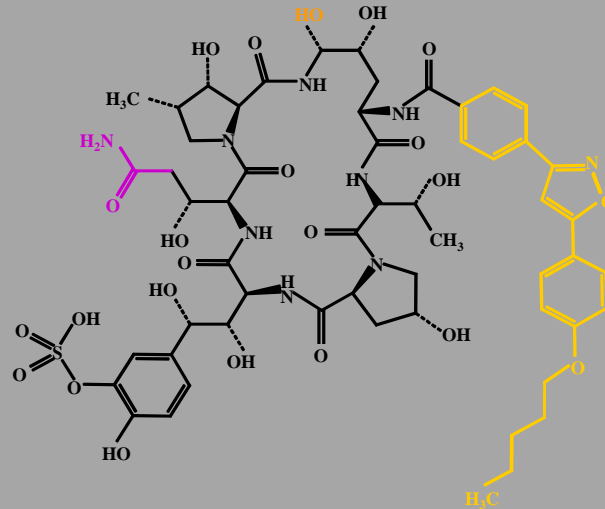
## Caspofungin

*Glarea lozoyensis*



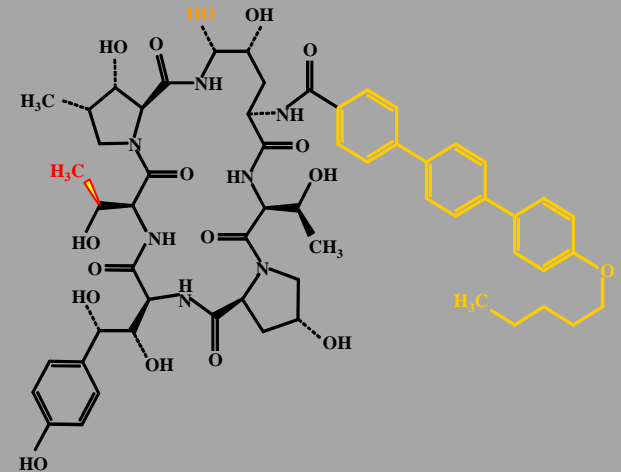
## Micafungin

*Coleophoma empetri*



## Anidulafungin

*Aspergillus nidulans*



- Side chains are key determinants of lipophilicity, solubility, antifungal activity, and toxicity

# Echinocandins

- Caspofungin
  - Approved FDA march 2001
  - Derived from *Glarea lozoyensis*
- Micafungin
  - Approved FDA March 2005
  - Derived from *Coleophoma empedri*
- Anidulafungin
  - Approved FDA February 2006
  - Derived from *Aspergillus nidulans*

# Attività *in vitro* delle echinocandine nei confronti di *Candida* spp.

Organismo	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)			
	Numero di isolati	Micafungina	Caspofungina	Anidulafungina
<i>C. albicans</i>	2.869	0.03	0.06	0.06
<i>C. parapsilosis</i>	759	2	1	2
<i>C. glabrata</i>	747	0.015	0.06	0.12
<i>C. tropicalis</i>	625	0.06	0.06	0.06
<i>C. krusei</i>	136	0.12	0.25	0.06
<i>C. guilliermondii</i>	61	1	1	2
<i>C. lusitaniae</i>	58	0.25	0.5	0.5
<i>C. kefyr</i>	37	0.06	0.015	0.12
<i>C. famata</i>	24	1	1	2
<i>Candida</i> spp.	30	0.5	0.25	1

Percentuali di **resistenza** riscontrate in infezioni fungine invasive (302  
Candide) in ICU  
AM Tortorano 2012

	ANIDULA	CASPO	MICA	FLUCON	POSACON	VORICON
C. albicans	0	0	0	5,3	3,6	3,6
C. parapsilosis	0	0	0	25,8	0	5,2
C. glabrata	0	0	0	9,7	25,8	19,3
C. tropicalis	0	0	0	22,2	14,8	18,5
C. kruzei	0	0	0	100	0	16,7

464 candide isolate in 34 centri:  
tutti gli isolati erano sensibili  
all'amfotericina B (MIC < 1 mg /L)

*A.M. Tortorano et al Infection 2013*

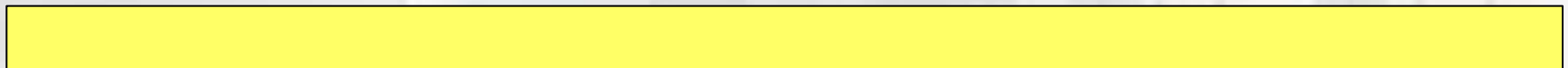
# Indicazioni terapeutiche delle echinocandine

	Micafungina	Caspofungina	Anidulafungina
Candidosi invasiva	SI	SI	SI*
pazienti neutropenici	SI	SI	NO
pazienti pediatrici	SI	≥ 12 MESI	NO
Profilassi in pazienti HSCT			
Adulti	SI	NO	NO
Pazienti pediatrici	SI	NO	NO
Neonati	SI	NO	NO
Candidosi esofagea	SI	NO	NO
Aspergillosi invasiva			
Salvataggio	NO	SI	NO
Terapia empirica neutropenia febbrile	NO	SI	NO
Costo 10 gg 70 Kg	3650	4119	3060

\*“ è stata studiata principalmente in pazienti con candidemia e solo in numero limitato di pazienti con infezioni da candida profonde dei tessuti o associate alla formazione di ascessi”.

# Indicazioni terapeutiche delle echinocandine

	Micafungina	Caspofungina	Anidulafungina
Candidosi invasiva	SI	SI	SI
pazienti neutropenici	SI	SI	SI
pazienti pediatrici	SI	≥ 12 MESI	NO
Profilassi in pazienti HSCT			
Adulti	SI	NO	NO
Pazienti pediatrici	SI	NO	NO
Neonati	SI	NO	NO
Candidosi esofagea	SI	NO	NO
Aspergillosi invasiva			
Salvataggio	NO	SI	NO
Terapia empirica neutropenia febbrile	NO	SI	NO
Costo 10 gg 70 Kg	3650	4119	3060



# ESCMID 2012: Micafungin EMA warning

## **“Considerare il *warning label* dell’EMA”**

- .... la European Medicines Agency ha assegnato un “warning label” nei confronti dell’utilizzo di micafungina, che **deve essere impiegata solo se altri farmaci antifungini non sono indicati.**
- Questa presa di posizione ha sollevato una discussione in termini di rilevanza nell’uomo, ma, fino ad oggi, **non è stata ritirata né smentita.**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** Mycamine 50 mg polvere per soluzione per infusione. Mycamine 100 mg polvere per soluzione per infusione. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Mycamine 50 mg polvere per soluzione per infusione. Ciascun flaconcino contiene 50 mg di micafungin (come sale sodico). Dopo ricostituzione ogni ml contiene 10 mg di micafungin (come sale sodico). Eccipienti: ogni flaconcino da 50 mg contiene 200 mg di lattosio. Mycamine 100 mg polvere per soluzione per infusione. Ciascun flaconcino contiene 100 mg di micafungin (come sale sodico). Dopo ricostituzione ogni ml contiene 20 mg di micafungin (come sale sodico). Eccipienti: ogni flaconcino da 100 mg contiene 200 mg di lattosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Polvere per soluzione per infusione. Polvere compatta bianca. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** **4.1 Indicazioni terapeutiche.** Mycamine è indicata per: Adulti, adolescenti  $\geq 16$  anni di età e anziani; - Trattamento della candidosi invasiva. - Trattamento della candidosi esofagea in pazienti per i quali sia appropriata una terapia endovenosa. - Profilassi delle infezioni da *Candida* in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili  $< 500$  cellule/ $\mu$ l) per 10 o più giorni. Bambini (inclusi neonati) e adolescenti  $< 16$  anni di età; - Trattamento della candidosi invasiva. - Profilassi dell'infezione da *Candida* in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili  $< 500$  cellule/ $\mu$ l) per 10 o più giorni. La decisione di utilizzare Mycamine deve tenere conto del rischio potenziale di sviluppare tumori epatici (vedere paragrafo 4.4). Mycamine deve perciò essere usata solo se l'utilizzo di altri antifungini non è appropriato. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Deve essere prestata attenzione alle linee guida ufficiali/nazionali sull'utilizzo appropriato degli agenti antifungini. Il trattamento con Mycamine deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione delle infezioni fungine. Prima di iniziare la terapia devono essere acquisiti dei campioni per colture fungine e per altri esami di laboratorio pertinenti (inclusa l'istopatologia) allo scopo di isolare e identificare gli organismi che sono causa della patologia. La terapia può essere iniziata prima che siano noti i risultati delle colture e degli altri esami di laboratorio. Tuttavia, una volta che tali risultati si rendano disponibili, la terapia antifungina deve essere aggiustata di conseguenza. La posologia di Mycamine dipende dal peso corporeo del paziente in base alle seguenti tabelle:  
Uso in pazienti adulti, adolescenti  $\geq 16$  anni di età e anziani



**QUALI LE IMPLICAZIONI MEDICO LEGALI ?**

## Comparative Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Systemic Antifungal Agents

Drug	Typical adult dosing	Oral bioavailability	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC (mgxh/L)	Protein (%)	CSF (%)	Vitreous (%)	Urine (%)	Metabolism	Elimination	T <sub>½</sub> (h)	PK:PD (total drug unless indicated)
ANI	200 mg x 1 loading dose then 100 mg/d	<5	6-7	99	84.0	<5	0	<2	None	Feces	26	C <sub>max</sub> :MIC>10 or serum (unbound) AUC:MIC >20
CAS	70 mg loading dose, then 50 mg/d	<5	8-10	119	97.0	<5	0	<2	Hepatic	Urine	30	C <sub>max</sub> :MIC>10 or serum (unbound) AUC:MIC >20
MIC A	100 – 150 mg/d; 50 mg/d (loading dose)	<5	10-16	158	99.0	<5	<1	<2	Hepatic	Feces	15	C <sub>max</sub> :MIC>10 or

# QUALE TERAPIA NELL'ENDOFTALMITE ?

- FLUCONAZOLO
- AMFOTERICINA LIPIDICA
- VORICONAZOLO
  
- VITRECTOMIA
- Amfotericina B intravitreale



# TOSSICITA' EPATICA

**Table 3. Dosing in Special Populations<sup>37-40,54,55</sup>**

Parameter	Dosage Adjustment		
	Caspofungin <sup>a</sup>	Micafungin	Anidulafungin
Renal insufficiency	not required	not required	not required
Hepatic impairment (Child-Pugh score)			
mild (5–6)	not required	not required	not required
moderate (7–9)	decrease maintenance dose to 35 mg daily	not required	not required
severe (>9)	no experience	no experience	not required

<sup>a</sup>No experience in pediatric patients with hepatic insufficiency.

# Epatotossicità VS AUC :

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. CASPOFUNGIN Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto EU/1/02/018/01
2. ANIDULAFUNGIN Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto EU/3/03/007

### CASPOFUNGIN <sup>1</sup>

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In pazienti adulti con compromissione epatica lieve e moderata, l'AUC è aumentata di circa il 20 % ed il 75 %, rispettivamente. Nella compromissione epatica moderata, si raccomanda per gli adulti una riduzione a 35 mg del dosaggio giornaliero. Non vi sono dati clinici negli adulti con compromissione epatica grave o in pazienti pediatrici con qualsiasi grado di compromissione

#### 4.8 Effetti indesiderati *Patologie epatobiliari*

Non comune: colestasi, epatomegalia, iperbilirubinemia, ittero, alterata funzione epatica, epatotossicità, disturbi del fegato

### ANIDULAFUNGIN <sup>2</sup>

#### 4.4-Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Effetti epatici

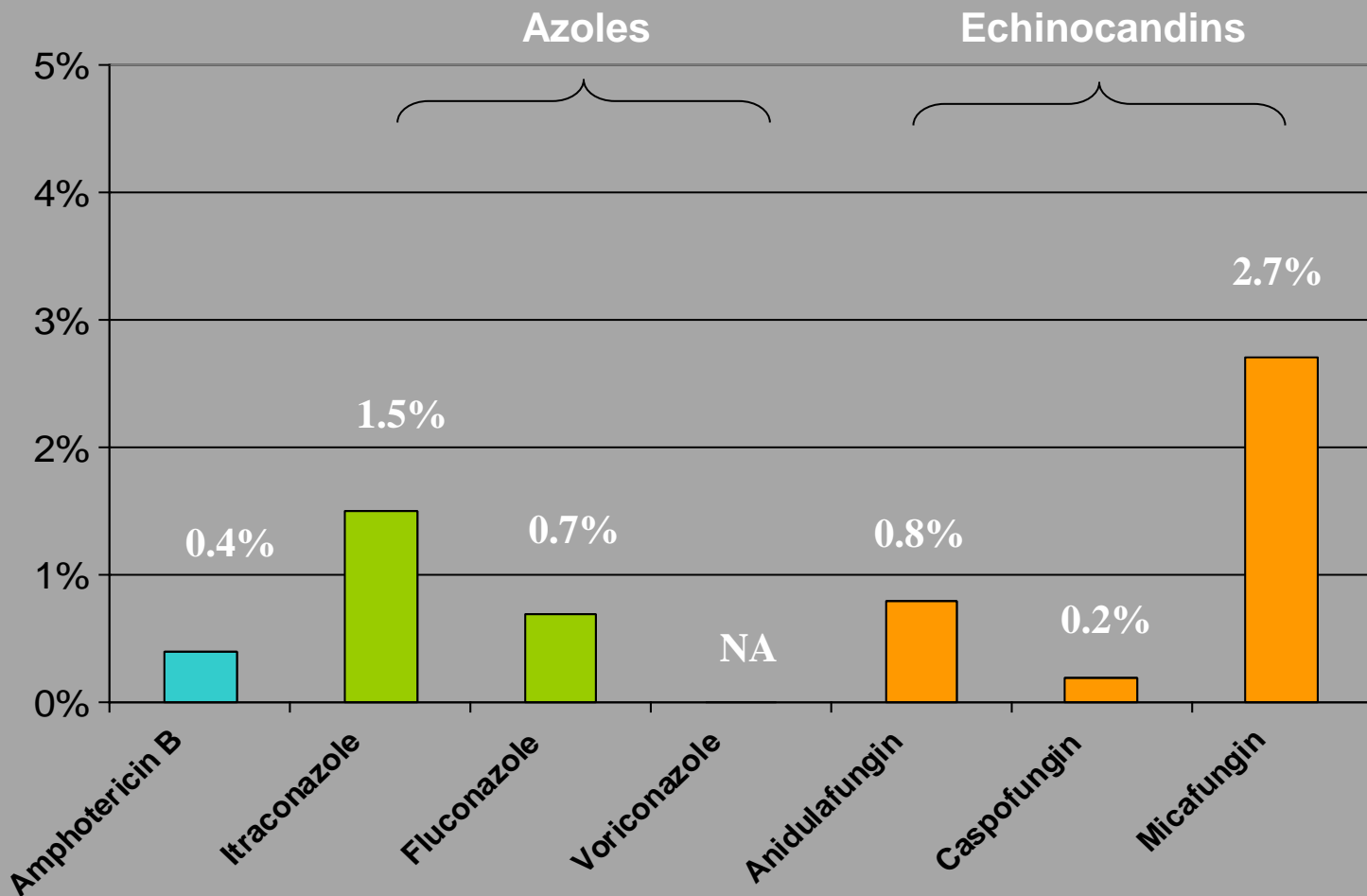
Un aumento dei livelli degli enzimi epatici è stato osservato in soggetti sani ed in pazienti trattati con anidulafungina. In alcuni pazienti con gravi condizioni cliniche di base in clinici. I pazienti con aumento degli enzimi epatici in corso di trattamento con anidulafungina devono essere monitorati per rilevare un possibile peggioramento della funzionalità epatica e valutare il rapporto rischio-beneficio derivante dal proseguimento della terapia con anidulafungina.

# Tolerability and hepatotoxicity of antifungals in the treatment of IFI of febrile neutropenia

Percentage of patients with elevation of liver enzymes *requiring* treatment discontinuation

**Secondary outcome result.**  
Percentage of patients with elevation of liver enzymes requiring treatment discontinuation

Systematic review and meta-analysis (primary population, head-to-head studies)  
N= 8745



## EMA: Aggiornamento su ECALTA

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, including all variations introduced since the marketing authorisation was granted, the CHMP considers by consensus that the risk-benefit balance of Ecalta in the treatment of invasive candidiasis remains favourable and therefore recommends the renewal of the marketing authorisation. The CHMP agrees that the identified hepatobiliary effects remain a serious concern for Ecalta. Hepatobiliary effects have been observed in preclinical as well as clinical studies before marketing authorisation. During post-marketing surveillance cases of various forms of hepatic injuries have been reported. Based on these pharmacovigilance grounds with the remaining concerns over identified serious hepatobiliary adverse effects, the CHMP agreed that the renewal for the Ecalta, powder for concentrate for solution for infusion, can be granted for a period of five years and that one additional five-year renewal is required.

# Posologia nelle candidosi invasive

- CASPOFUNGINA: 70 mg poi 50 mg/die  
nei pazienti obesi 70 mg/die
- ANIDULAFUNGINA: 200 mg poi 100 mg/die
- MICAUFUNGINA: 100 mg/die  
200 mg/die in assenza di miglioramento



**DURATA TERAPIA**

# Targeted Treatment of Candidaemia: Duration & Diagnostics

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Reference
No organ involvement	Avoid organ involvement	Treat for 14 days after the end of candidaemia	B	II	Oude-Lashof CID 2011
	Detect organ involvement	Take 1 blood culture per day until negative	B	III	No reference found
		Transoesophageal echocardiography	B	II <sub>a</sub>	Fernández-Cruz ICAAC 2010
		Fundoscopy	B	II	Oude-Lashof CID 2011 Rodriguez Med 2003 Brooks Arch Int Med 1989 Parke Ophthalmol 1982
		If CVC, PICC, or intravascular devices, search for thrombus	B	III	No reference found
Any	To simplify treatment	Step down to fluconazole after 10 days of IV, if <ul style="list-style-type: none"> <li>• Species is susceptible</li> <li>• Patient tolerates PO</li> <li>• Patient is stable</li> </ul>	B	II	Reboli NEJM 2007 Mora-Duarte NEJM 2002 Pappas CID 2007

# Targeted Treatment of Candidaemia: Duration & Diagnostics

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Reference	
No organ involvement	Avoid organ involvement	Treat for 14 days after the end of candidaemia	B	II	Oude-Lashof CID 2011	
		Take 1 blood culture per day until negative	B	III	No reference found	
	Detect organ involvement	Transoesophageal echocardiography		B	II <sub>a</sub>	Fernández-Cruz ICAAC 2010
		Fundoscopy		B	II	Oude-Lashof CID 2011 Rodriguez Med 2003 Brooks Arch Int Med 1989 Parke Ophthalmol 1982
		If CVC, PICC, or intravascular devices, search for thrombus		B	III	No reference found
Any	To simplify treatment	Step down to flucona-zole after 10 days of IV, if <ul style="list-style-type: none"> <li>• Species is susceptible</li> <li>• Patient tolerates PO</li> <li>• Patient is stable</li> </ul>	B	II	Reboli NEJM 2007 Mora-Duarte NEJM 2002 Pappas CID 2007	

CVC, Central venous catheter; PICC, Peripherally inserted central catheter.

# Recommendations for catheter removal in candidemia



## Candidemia: Catheter removal

- Removal of central venous line
  - In non-hematological patients **A II**
  - In hematology patients **B III** **B II**
  - ~~Removal is always recommended when *C parapsilosis* is isolated~~ **A II**
- When catheter cannot be removed, treatment with an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is preferred **B III**



## Antifungal lock therapy C.J. Walraven AAC 2013

- Amfotericina desossicolato (0,33mg/ml)
- Amfotericina liposomiale (2,67 mg/ml)
- Caspofungina (3,33 mg/ml)
- Etanolo



**TERAPIA DI COMBINAZIONE ?**

## COSTO TERAPIA ANTIFUNGINI

paziente di 70 kg (prezzi depositati in AIFA)

	costo fiala unitaria	dose giornaliera	numero fiale al giorno	costo giornaliero	costo settimanale
ABELCET	86,16 (fiala da 100 mg)	5 mg/kg	3,5	301,53	2.110,67
AMBISOME	148,28 (fiala 50 mg)	3 mg/kg	4,2	622,78	4.359,46
		5 mg/kg	7,0	1.037,96	7.265,72
VFEND	112,40 (fiala 200 mg)	6 mg/kg/bid (giorno 1)	4,2	472,08	2.360,04
		4 mg/kg/bid (dal giorno 2)	2,8	314,72	
CANCIDAS	510,31 (fiala 70 mg)	70 mg (giorno 1)	1,0	510,31	2.917,45
	401,19 (fiala 50 mg)	50 mg (dal giorno 2)	1,0	401,19	
ECALTA	306,00 (fiala 100 mg)	200 mg (giorno 1)	2,0	612,00	2448,00
		100 mg (dal giorno 2)	1,0	306,00	
MICAMYNE	365,51 (fiala 100 mg)	100 mg	1,0	365,51	2.558,57

	Spesa						Variazione	
	2011			2012			Spesa 2011-2012	
	DDF3	FarOsp	Tot	DDF3	FarOsp	Tot	Assoluto	%
Fungizone	143,58	5.962,79	6.106,37	114,85	4.060,59	4.175,44	-€ 1.931	-31,6%
Abelcet	12.775,62	578.992,93	591.768,55	7.261,30	498.120,16	505.381,46	-€ 86.387	-14,6%
Ambisome	44.480,44	1.539.269,48	1.583.749,92	37.563,11	2.352.216,14	2.389.779,25	€ 806.029	50,9%
Ketoconazolo	10,04	48,73	58,77				-€ 59	-100,0%
Fluconazolo	55.638,14	251.755,44	307.393,58	41.993,23	174.395,38	216.388,61	-€ 91.005	-29,6%
Itraconazolo	8.468,51	13.717,60	22.186,11	9.980,61	12.472,62	22.453,23	€ 267	1,2%
Voriconazolo	629.716,28	1.305.450,92	1.935.167,20	850.620,49	1.414.215,10	2.264.835,59	€ 329.668	17,0%
Posaconazolo	459.454,31	501.922,12	961.376,43	542.868,22	438.699,05	981.567,27	€ 20.191	2,1%
Flucitosina		8.398,84	8.398,84		20.581,78	20.581,78	€ 12.183	145,1%
Caspofungina	17.331,08	2.996.731,30	3.014.062,38	36.182,66	3.839.982,81	3.876.165,47	€ 862.103	28,6%
Micafungina		148.455,05	148.455,05		279.978,98	279.978,98	€ 131.524	88,6%
Anidulafungina		144.417,94	144.417,94	4.605,91	497.012,73	501.618,64	€ 357.201	247,3%
<b>Totale</b>	<b>1.228.018,00</b>	<b>7.495.123,14</b>	<b>8.723.141,14</b>	<b>1.531.190,38</b>	<b>9.531.735,34</b>	<b>11.062.925,72</b>	<b>€ 2.339.785</b>	<b>26,8%</b>





# Consumi nazionali per reparto

## Mat Feb 2013

<b>MAT February 2013</b>				
	<b>DOT</b>	<b>MS%</b>	<b>±%</b>	<b>IE</b>
<b>TOTALE</b>	<b>713.219</b>	<b>100,0</b>	<b>7,1</b>	<b>100</b>
<b>FLUCONAZOLO</b>	<b>325.872</b>	<b>45,7%</b>	<b>10,6</b>	<b>103</b>
<b>ECHINOCANDINE</b>	<b>144.490</b>	<b>20,3%</b>	<b>19,6</b>	<b>112</b>
<b>CANCIDAS</b>	<b>89.118</b>	<b>12,5%</b>	<b>3,9</b>	<b>97</b>
<b>AMBISOME</b>	<b>45.468</b>	<b>6,4%</b>	<b>-7,4</b>	<b>86</b>
<b>ECALTA</b>	<b>37.141</b>	<b>5,2%</b>	<b>40,5</b>	<b>131</b>
<b>VFEND</b>	<b>34.771</b>	<b>4,9%</b>	<b>-11,4</b>	<b>83</b>
<b>MYCAMINE</b>	<b>18.231</b>	<b>2,6%</b>	<b>112,6</b>	<b>199</b>
<b>FUNGIZONE</b>	<b>7.355</b>	<b>1,0%</b>	<b>9,2</b>	<b>102</b>
<b>ABELCET</b>	<b>6.729</b>	<b>0,9%</b>	<b>-13,8</b>	<b>80</b>
<b>SPORANOX</b>	<b>4.044</b>	<b>0,6%</b>	<b>-25,1</b>	<b>70</b>

# Consumi nazionali per reparto (**terapia intensiva**)

Mat Feb 2013

MAT February 2013				
	DOT	MS%	±%	IE
<b>ANTIFUNGINI IV ICU</b>	<b>222.860</b>	<b>100,0</b>	<b>15,9</b>	<b>100</b>
<b>FLUCONAZOLO</b>	<b>87.480</b>	<b>39,3%</b>	<b>11,1</b>	<b>96</b>
<b>ECHINOCANDINE</b>	<b>56.723</b>	<b>25,5%</b>	<b>30,3</b>	<b>112</b>
<b>CANCIDAS</b>	<b>32.051</b>	<b>14,4%</b>	<b>9,6</b>	<b>95</b>
<b>ECALTA</b>	<b>18.136</b>	<b>8,1%</b>	<b>63,8</b>	<b>141</b>
<b>VFEND</b>	<b>10.845</b>	<b>4,9%</b>	<b>-9,9</b>	<b>78</b>
<b>AMBISOME</b>	<b>7.384</b>	<b>3,3%</b>	<b>-5,7</b>	<b>81</b>
<b>MYCAMINE</b>	<b>6.536</b>	<b>2,9%</b>	<b>103,0</b>	<b>175</b>
<b>ABELCET</b>	<b>2.060</b>	<b>0,9%</b>	<b>-14,4</b>	<b>74</b>
<b>FUNGIZONE</b>	<b>993</b>	<b>0,4%</b>	<b>31,1</b>	<b>113</b>
<b>SPORANOX</b>	<b>653</b>	<b>0,3%</b>	<b>-11,5</b>	<b>76</b>

# Consumi nazionali per reparto(**medicina interna**)

Mat Feb 2013

MAT February 2013				
	DOT	MS%	±%	IE
<b>ANTIFUNGINI IV MED INT</b>	<b>104.070</b>	<b>100,0</b>	<b>14,9</b>	<b>100</b>
<b>FLUCONAZOLO</b>	<b>63.828</b>	<b>61,3%</b>	<b>22,9</b>	<b>107</b>
<b>ECHINOCANDINE</b>	<b>15.335</b>	<b>14,7%</b>	<b>28,6</b>	<b>112</b>
<b>CANCIDAS</b>	<b>10.341</b>	<b>9,9%</b>	<b>16,5</b>	<b>101</b>
<b>VFEND</b>	<b>4.929</b>	<b>4,7%</b>	<b>-5,6</b>	<b>82</b>
<b>ECALTA</b>	<b>4.187</b>	<b>4,0%</b>	<b>56,6</b>	<b>136</b>
<b>AMBISOME</b>	<b>2.115</b>	<b>2,0%</b>	<b>-20,0</b>	<b>70</b>
<b>FUNGIZONE</b>	<b>1.686</b>	<b>1,6%</b>	<b>42,9</b>	<b>124</b>
<b>MYCAMINE</b>	<b>807</b>	<b>0,8%</b>	<b>116,9</b>	<b>189</b>
<b>SPORANOX</b>	<b>503</b>	<b>0,5%</b>	<b>-18,4</b>	<b>71</b>
<b>ABELCET</b>	<b>339</b>	<b>0,3%</b>	<b>34,4</b>	<b>117</b>