



Behandling av alvorlige soppinfeksjoner

Per Espen Akselsen
15.11.2002

Alvorlige/invasive soppinfeksjoner

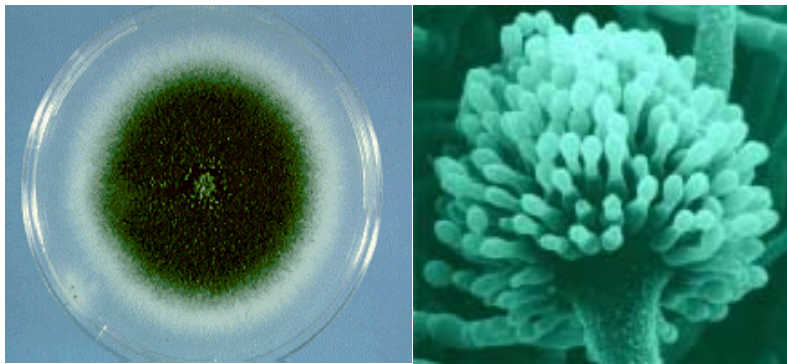
- Økende problem
 - Behandlingsgrenser flyttes
 - Intensivbehandling
 - Pasienter som behandles for maligne sykdommer
 - Andre immunkompromiterte
- Nosokomiale infeksjoner
 - Candida 4. hyppigste "blood stream pathogen" i USA
- Norge
 - Forekomst og speciesfordeling annerledes enn USA

Alvorlige/invasive soppinfeksjoner

- Riktig tidspunkt for å sette inn soppbehandling?
 - For tidlig =>
 - Overbehandling
 - Bivirkninger
 - Resistensproblemer
 - For sent =>
 - Økt mortalitet
 - Mer protrahet/komplisert forløp

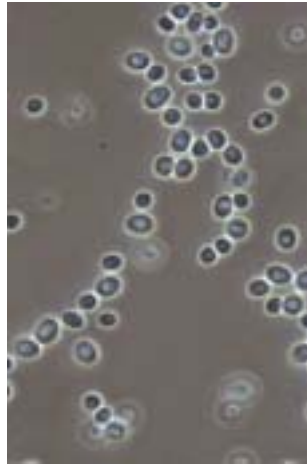
Aspergillus

- Aspergillus sjelden i Norge bortsett fra transplantasjonspasienter

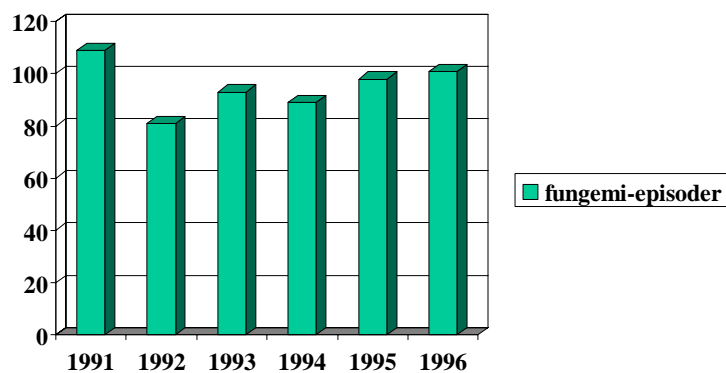


Candida

- Subspecies
 - *C. albicans*
 - *C. glabrata*
 - *C. krusei*
 - *C. parapsilosis*
 - *C. lusitaniae*
- Resistensforhold
- Virulens/mortalitet
- Epidemiologi

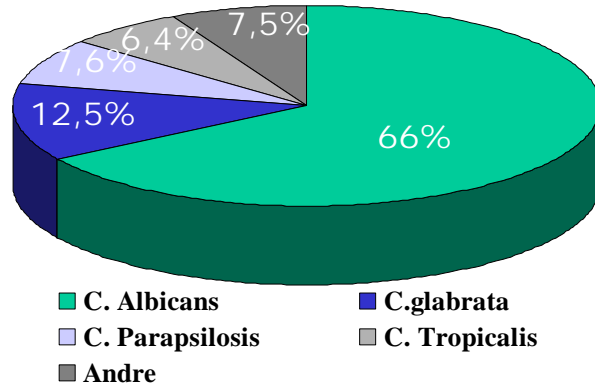


Norge: 571 fungemiepisoder 1991-1996



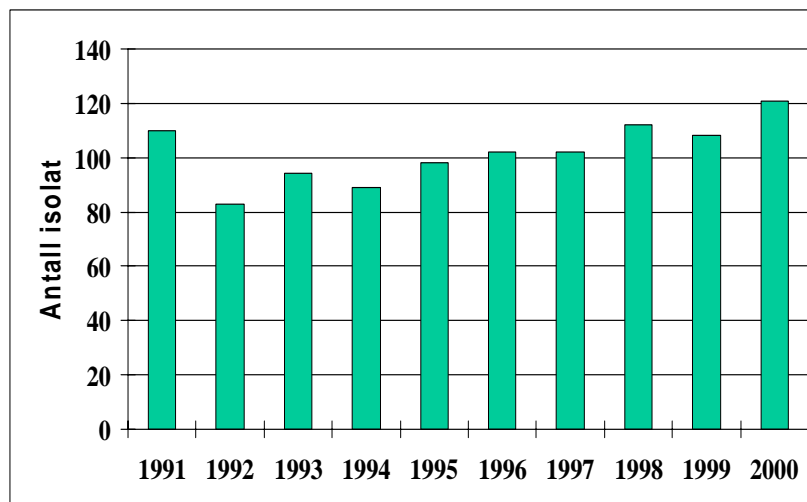
Sandven, J Clin Microbiol 1998; 36(12): 3455-9

Norge: 571 fungemiepisoder 1991-1996

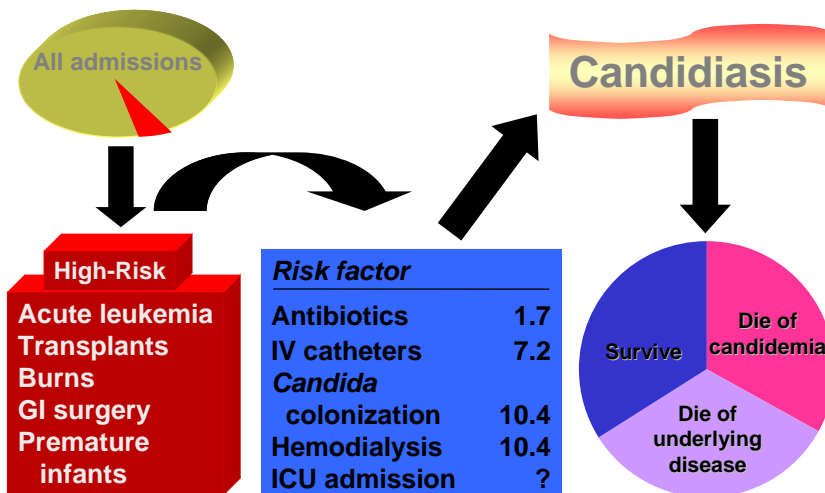


Sandven-P, J Clin Microbiol 1998; 36(12): 3455-9

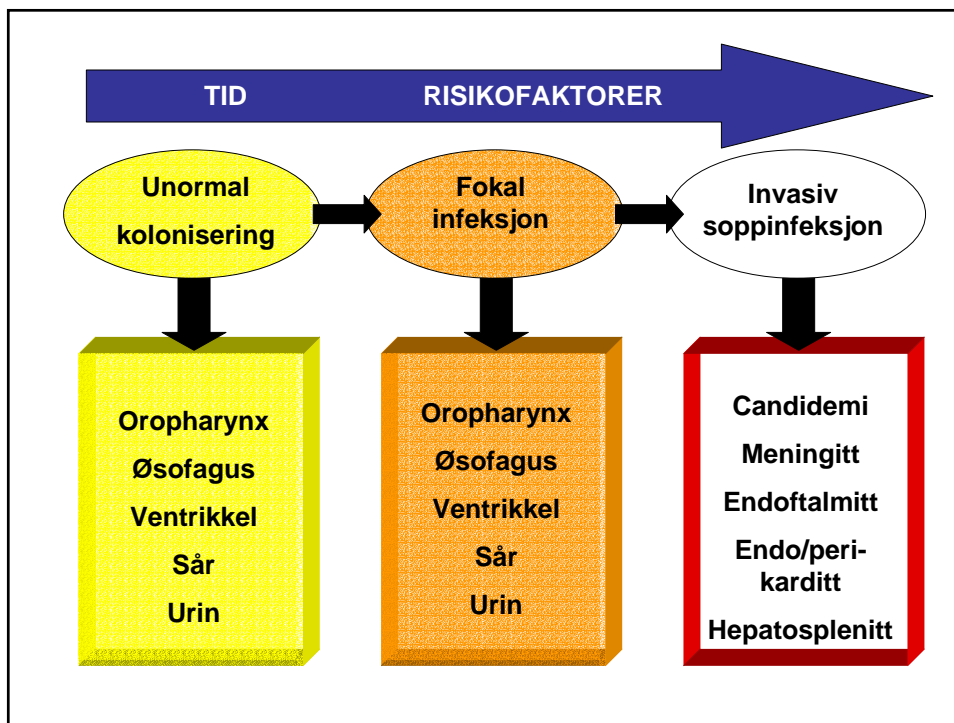
Norge: 1019 fungemi-episoder 1991 - 2000 (*Candida* spp: 1000)

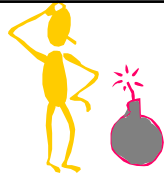


Hospital Acquired Candidemia



Adapted from Wenzel *Clin Infect Dis* 1995;20:1531-4





Diagnostisk dilemma ved Candida-infeksjoner

- Ukarakteristiske symptomer
- Biopsier til dyrkning og histologi ofte vanskelig å få/risikabelt
- Mikroskopi kan gi diagnosen
- Dyrkning nødvendig for subspeciesidentifikasjon og resistensbestemmelse
- Vanskelig å skille kolonisering fra infeksjon

Diagnostikk

- Dyrkning
 - Fra vanligvis sterile områder
 - Blodkultur
 - CSF
 - Abdomen
 - Multippel prøvetaking
 - Dren, urin, rectalprøve, oropharynx, ventrikkelaspirat, trachealinspirat, SVK-innstikksted
- Histologi

Diagnostikk

- Serologi
 - Antigentest (Candida og Aspergillus)
 - Mannan/galaktomannan
 - ELISA
 - Serielle prøver, titerstigning
- PCR
 - Høy sensitivitet gir tolkningsproblem
 - Negativ prediktiv verdi

Behandlingsstrategier

- Profylakse
 - Lokal eller systemisk til alle pasienter, eller grupper
- Preemptiv behandling
 - Terapi før det er kliniske bevis for soppinfeksjon, basert på grundige lab. undersøkelser, f. eks. overvåningskulturer
- Empirisk behandling
 - Sterk klinisk mistanke om soppinfeksjon uten påvist infeksjøs agens, eller fokus
- Måltrettet behandling
 - Påvist infeksjon

Behandlingsstrategier

- Grundig klinisk vurdering av den enkelte pasient, risikofaktorer
- Aggressiv prøvetaking
- Vurdering av mikrobiologiske funn
- Eliminering av andre årsaker til feber/ukontrollert infeksjon

Medikamentene



- Polyener
- Azoler
- Echinocandiner
- Antimetabolitter
 - (Flucytosin)
- Allylaminer
 - (Terbinafin)

Polyener

- Amfotericin B
 - Deoxycholol *Fungizone*®
 - Lipidformuleringer
 - Liposomalt Amfotericin B *AmBisome*®
 - ABLC *Abelcet*®
- Nystatin (lokalbehandling)
 - *Mycostatin*®



Amfotericin B

- Virksomt mot de fleste gjærsopper og muggsopper som er klinisk relevante
- Kompleks farmakokinetikk
- Smalt terapeutisk vindu
- Nefrotoksisk. Akkumuleres i nyre
- Andre bivirkninger
 - Feber, frysninger, kvalme, elektrolyttap
 - Hematologiske bivirkn. (anemi)

Amfotericin B vehikler Lipidformuleringer

- Kompleks farmakokinetikk
- Større doser, opptil 5mg/kg
- Mindre toksisitet, spesielt nyretoksisitet
- Transport med makrofager til infeksjonsfokus??
- Bedre effekt??
- Høy pris!

Azoler

- Fluconazol *Diflucan* ®
- Itraconazol *Sporanox* ®
- Ketoconazol *Fungoral* ®
- Voriconazol *VFEND* ®

Flukonazol *Diflucan* ®

- Effektivt mot *Cryptococcus neoformans* og de fleste *Candida* species
- *Aspergillus* og *C. krusei* er resistente, *C. glabrata* har nedsatt følsomhet
- Intravenøs og peroral formulering

Flukonazol *Diflucan* ®

- Interaksjoner (cytokrom P-450)
- Lav toksisitet
- Halveringstid ca 30 timer, lengre hos nyfødte, særlig premature
- Bredt terapeutisk vindu
 - 50-100mg/dag til candidaøsofagitt
 - 400mg til alvorlige systemiske infeksjoner
 - 800mg initialt ved kritisk syke, ustabile pas., eller *C. glabrata*-infeksjoner

Itraconazol *Sporanox*®

- Effekt mot *Aspergillus* og *Candida*
- Kun peroral formulering
- Interaksjoner - cytokrom P-450

Voriconazol *VFEND*®

- Bredspektret
- Lav toksisitet
- Interaksjoner - cytokrom P 450
- iv og peroral
- 1. linjebehandling ved *Aspergillus*infeksjoner, 2. linjebehandling ved *Candida*infeksjoner
- Høy pris

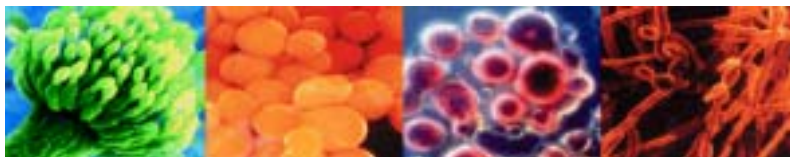
Caspofungin ®

- Echinocandin
- Angriper celleveggen
- Bredspektret
- Lav toksisitet
- Foreløpig kun godkjent indikasjon 2. linjebehandling ved Aspergillusinfeksjoner
- Høy pris



Framtiden

- Forbedret diagnostikk
- Fokus på risikofaktorer
- Sykehushygieniske tiltak
- Nye antimykotiske medikamenter
- Medikamentkombinasjoner
- Adjuvantia (for eksempel vekstfaktorer)





Oppsummering

- Utenlandsk epidemiologi kan ikke ekstrapoleres til norske forhold
- Soppinfeksjoner inntreffer som regel sent i forløpet hos alvorlig syke pasienter
- Vanskelig diagnostikk, men nitid forfølging av diagnostiske muligheter gir bedre presisjon
- Profylakse bare til utvalgte pasientgrupper



Oppsummering 2

- Invasive Candidainfeksjoner
 1. Flukonazol eller Amfotericin B
 2. Voriconazol, lipidformulert Amfotericin B
- Aspergillusinfeksjoner
 1. Amfotericin B, Voriconazol
 2. Caspofungin, lipidformulert Amfotericin B
- Nye soppmidler, nye indikasjoner

