

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 oporne 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  $\beta$ -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.

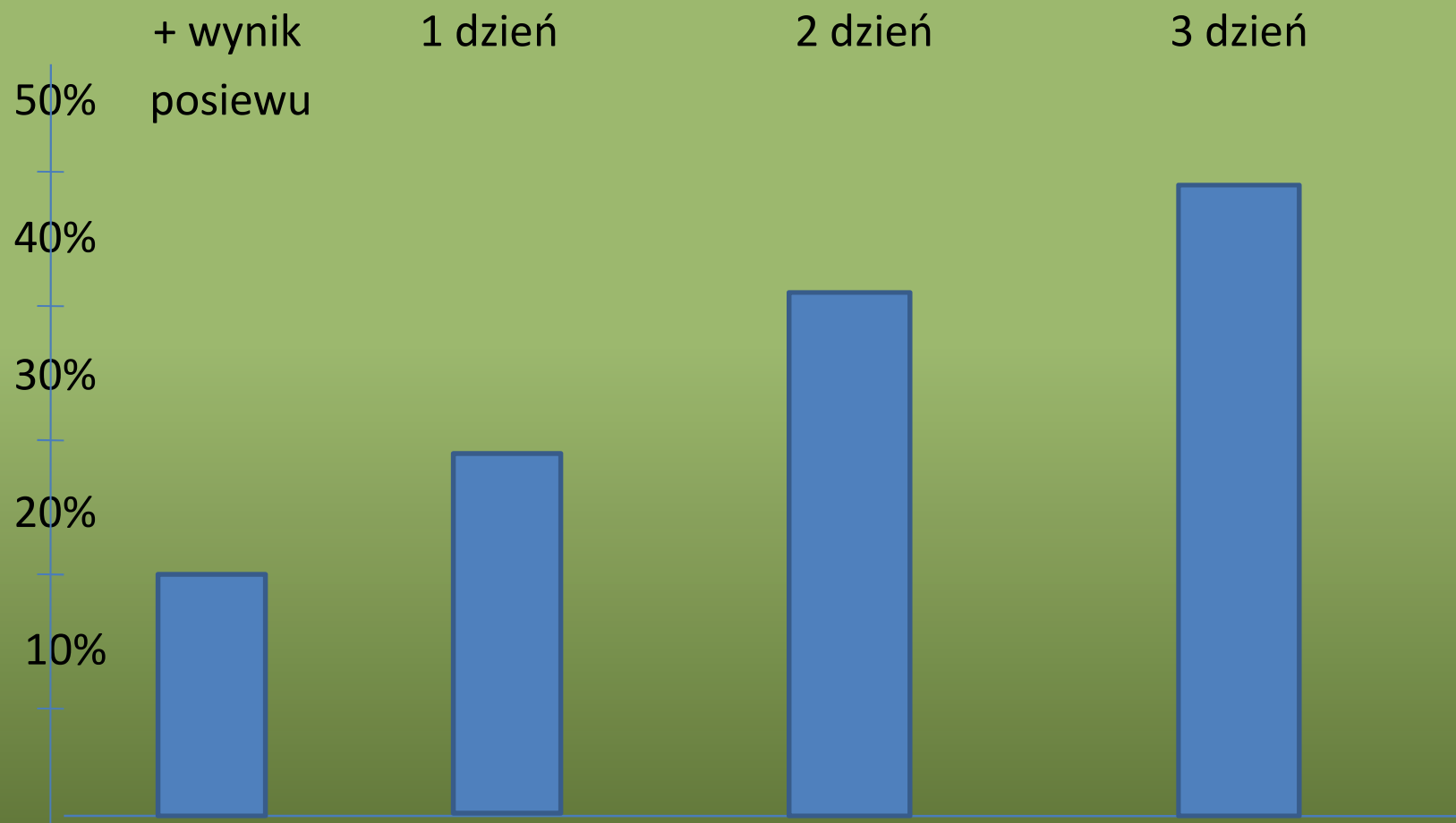


# Optymalny początek postępowania

- 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.

<b>Z</b> <b>n</b> <b>e</b> <b>u</b> <b>t</b> <b>r</b> <b>o</b> <b>p</b> <b>e</b> <b>n</b> <b>i</b> <b>q</b>	<b>LECZENIE I rzutu</b>	<b>LECZENIE ALTERNATYWNE</b>
	<b>Echinokandyny</b> ( <i>dawki jak wyżej</i> )	<b>Flukonazol</b> ( <i>dawki jak wyżej</i> ) (B-III) <b>Lub</b>
	<b>Caspofungina i Micafungina</b> (A-II) <b>Anidulafungina</b> (A-III)	<b>Voriconazol</b> ( <i>dawki jak wyżej</i> ) (B-III)
	<b>Lub</b> <b>LFAmB</b> ( <i>dawki jak wyżej</i> ) (A-II)	
	<b>C.glabrata – echinokandyny</b>	<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>
	<b>C.parapsilosis - flukonazol lub LFAmB</b>	
	<b>C.krusei - echinokandyny, LFAmB,</b>  <b>voriconazol</b>	

## Leczenie empiryczne przy podejrzeniu kandydozy

<p><b>Bez</b></p>	<p><b>LECZENIE I rzutu</b></p> <p>Takie jak w udokumentowanej kandydozie (B-III)</p> <p>C. glabrata i C. krusei - echinokandyny (B-III)</p>	<p><b>LECZENIE ALTERNATYWNE</b></p> <p><b>AmB-d</b>      <i>0,5-1 mg/kg/d</i></p> <p><b>Lub</b></p> <p><b>LFAmB</b>      <i>3-5 mg/kg/d</i>      (A-I)</p>
<p><b>Z</b></p>	<p><b>LFAmB</b>      <i>3-5mg/kg/d</i>      (A-I)</p> <p><b>Lub</b></p> <p><b>Caspofungina</b>    <i>70mg → 50mg/d</i>      (A-I)</p> <p><b>Lub</b></p> <p><b>Voriconazol</b>      <i>400mg (6mg/kg) 2 x</i>  <i>→ 200mg (3mg/kg) 2xdz.</i>          (B-I)</p>	<p><b>Flukonazol</b> <i>800mg (12 mg/kg)</i>  <i>→ 400mg (6 mg/kg) / d</i>      (B-I)</p> <p><b>Lub</b></p> <p><b>Itrakonazol</b> <i>200mg (3mg/kg) d</i>      (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><b>Flukonazol</b> <b>200mg (3mg/kg/d)</b> 2 tyg (A-III)</p>	<p>chyba, że pacjent należy ryzyka (noworodki, poddany zabiegowi.</p> <p><b>AmB-d</b> <b>0,3-0,6 mg/kg</b> 7 dni Lub <b>Flucytozyna</b> <b>25 mg/kg</b> 7-10 dni (B-III)</p>
<p>Odmiedniczkowe zapalenie nerek</p>	<p><b>Flukonazol</b> <b>200-400 mg /d</b> 2 tyg (B-III)</p>	<p>gdy C.glabrata</p> <p><b>AmB-d</b> <b>0,5-0,7 mg/kg/d</b></p> <p>z lub bez <b>Flucytozyną</b> <b>25 mg/kg</b></p> <p>(lub <b>Flucytozyna</b> 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><b>Flukonazol</b> 200-400 mg/d (3-6 mg/kg)                  Lub  <b>LFAmB</b> 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><b>Flukonazol</b> 400 mg/d</p>
<p>Pacjenci z chemioterapią (neutropenią)</p>	<p><b>Flukonazol</b> 400mg/d (A-I)                  Lub  <b>Posaconazol</b> 200 mg 3 x dz. (A-I)                  Lub  <b>Caspofungina</b> 50 mg/d                  (podczas trwania chemioterapii i okresu neutropenii)</p> <p><b>Itrakonazol</b> p.o. 200 mg/d (skuteczny, lecz gorzej tolerowany)</p>
<p>Pacjenci po przeszczepie szpiku z neutropenią</p>	<p><b>Flukonazol</b> 400mg/d (A-I)                  Lub  <u><b>Posaconazol</b></u> 200 mg 3 x dz. (A-I)                  Lub  <u><b>Micafungina</b></u> 50 mg/d (A-I)</p>

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

Dziękuję