

# Nouveaux défis dans la prise en charge des candidoses invasives

Jeudi 5 juin 16h-17h

Salle Endoume 1 + 2

# Nouveaux défis dans la prise en charge des candidoses invasives

- Modérateurs :
  - ✓ Benoît Guery, Lille
  - ✓ Pierre Weinbreck, Limoges
- Le rôle du laboratoire dans le diagnostic et le suivi des candidoses invasives
  - ✓ Christophe Hennequin, Paris
- Prise en charge : existe-t-il de nouvelles données cliniques ?  
Anidulafungine/Ecalta<sup>®</sup> – nouvelle échinocandine
  - ✓ Jacques Reynes, Montpellier
- Stratégie thérapeutique et nouveaux challenges dans la prise en charge des candidoses invasives en réanimation
  - ✓ Olivier Lortholary, Paris

# Le rôle du laboratoire dans le diagnostic et le suivi des candidoses invasives

Dr Christophe Hennequin



**Laboratoire de Parasitologie-Mycologie  
Hôpital St Antoine**

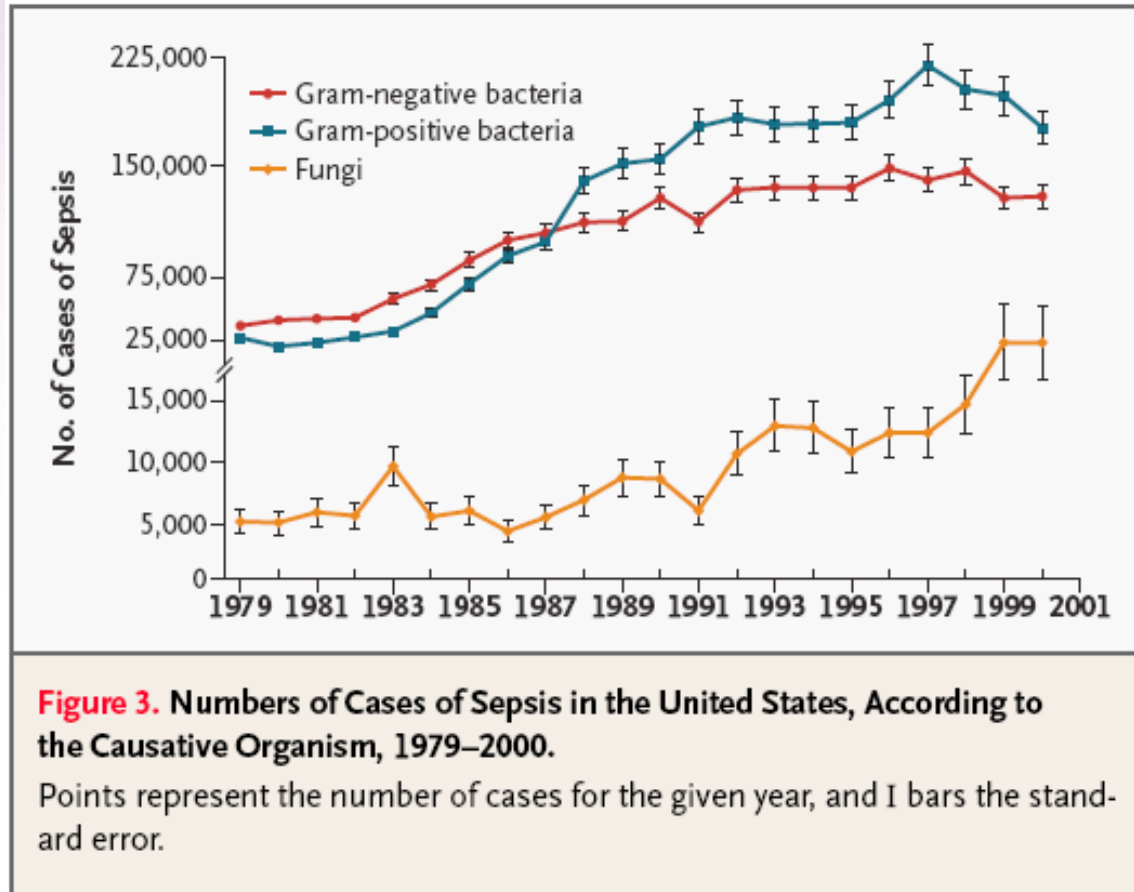


**Laboratoire de Parasitologie-Mycologie  
Faculté de Médecine Pierre & Marie Curie  
(UPMC Paris 6)**

# Rôle du laboratoire

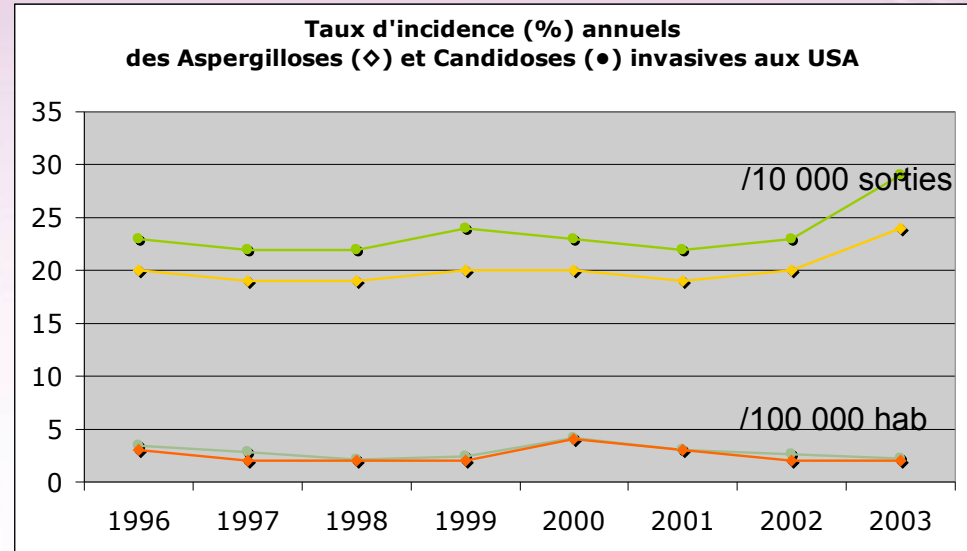
- Suivi épidémiologique
  - ✓ Incidence
  - ✓ Fréquence respective
  - ✓ Typage moléculaire
    - Phénomènes épidémiques
    - Réinfection vs rechute
- Diagnostic
  - ✓ Isolement
  - ✓ Identification
- Tests de sensibilité *in vitro*

# Augmentation d'incidence



# Incidence : années 1990-2000

- Réduction d'incidence ?
  - ✓ Diminution dans les USI aux USA (NNIS 1989-1999)
  - ✓ Essentiellement liée à une diminution de *C. albicans*
- Stabilité ?
  - ✓ Analyse NHDS 1996-2003
  - ✓ Services “recruteurs” (1998 - 2000) ?
    - 36 % en Réanimation
    - 28 % acquise de manière communautaire



## ● Disparité régionale

Region	Yr	Location	No. of cases/ 100,000yr
Europe	1995-1999	Finland	1.9
	1991-1994	Norway	2.0
	2001-2003	Norway	3.0
	1995-1999	Iceland	4.9
	2002-2003	Barcelona	4.9
	2003-2004	Denmark	11.0
United States	1998-2001	Iowa	6.0
	1992-1993	San Francisco, CA	7.1
	1992-1993	Atlanta, GA	8.7
	1998-2000	Connecticut	7.1
	1998-2000	Baltimore, MD	24.0
Canada	1999-2004	Calgary	2.8

Trick et al. Clin Infect Dis 2002, 35: 627-30

Pfaller et al. Clin Microbiol Rev 2007, 20:133-63

Hajjeh et al. J Clin Microbiol 2004, 42:1519-27.

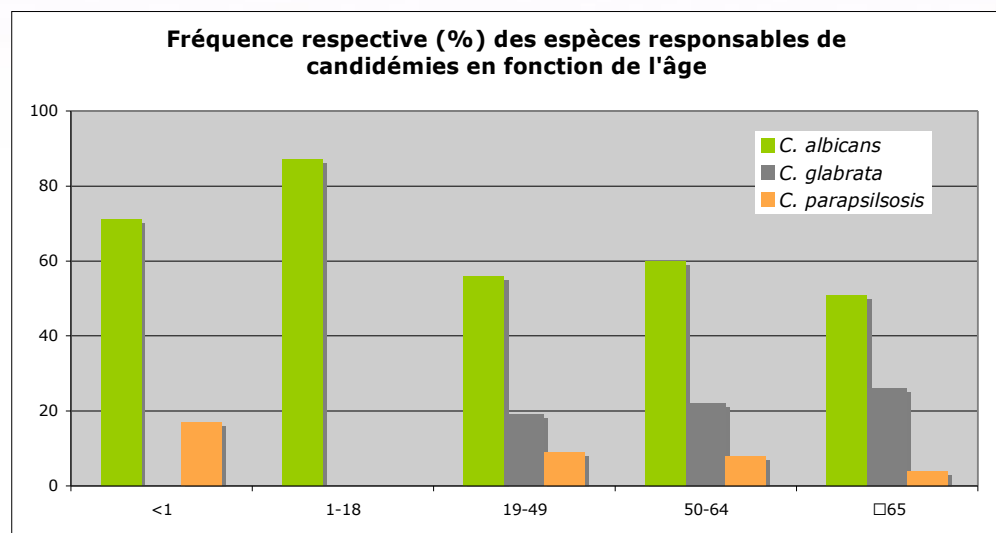
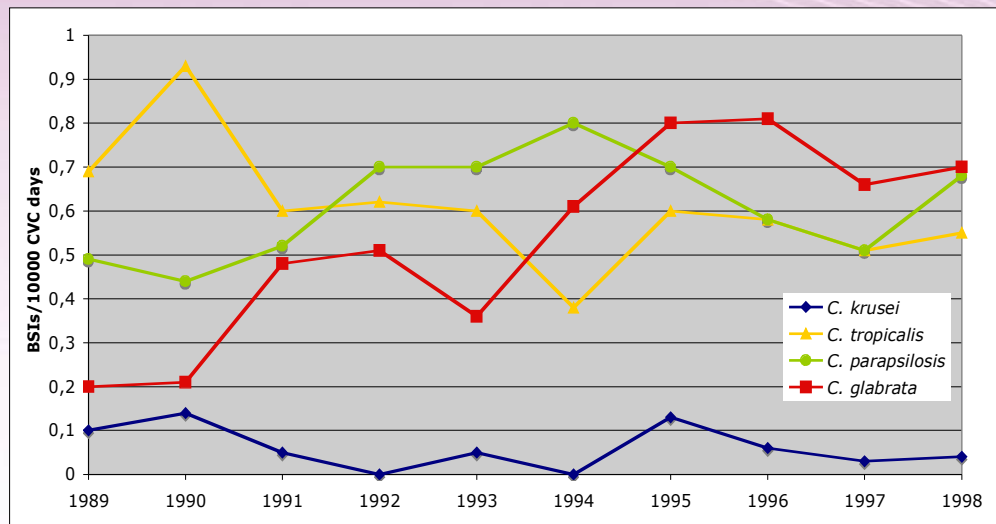
# Modification de l'épidémiologie ?

## Top 5

- ✓ *C. albicans*
- ✓ *C. glabrata*
- ✓ *C. parapsilosis*
- ✓ *C. tropicalis*
- ✓ *C. krusei*

## Tendances (134,715 candidoses invasives, 1997-2003)

- ✓ *C. albicans* -10%
- ✓ *C. glabrata*, *C. krusei* stables
- ✓ *C. tropicalis* + 4,6-7,5%
- ✓ *C. parapsilosis* + 4,2-7,3%
- ✓ Espèces "rares" x 2-10
- ✓ Variations
  - Tranche d'âge
  - Géographiques

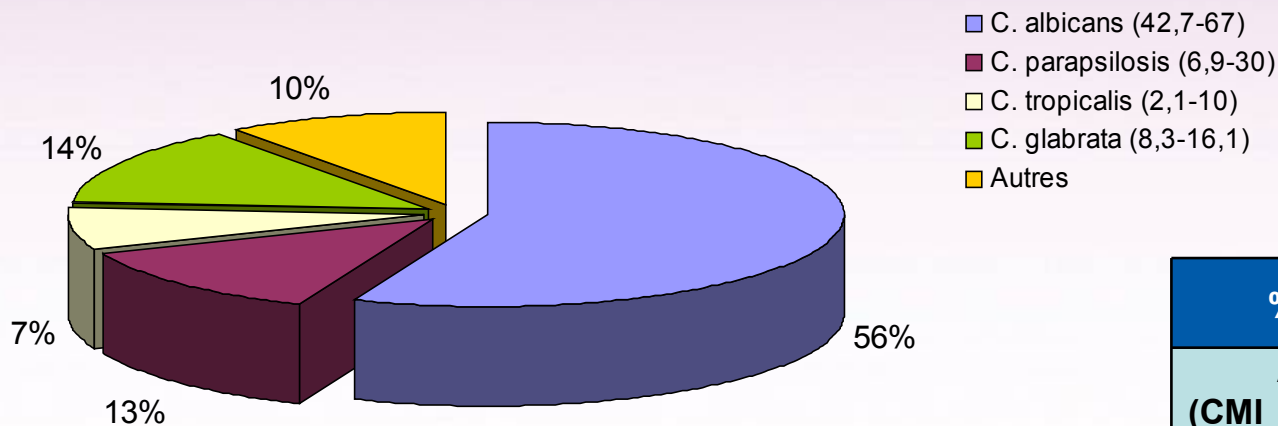


Trick et al. Clin Infect Dis 2002, 35: 627-30

Pfaller et al. Clin Microbiol Rev 2007, 20:133-63

# Espèces rares

Distribution des espèces dans 2089 cas de candidémies



	% de souches sensibles	
	Amb (CMI ≤ 1 µg/ml)	Fluco (CMI ≤ 8 µg/ml)
<i>C. krusei</i>	7	5
<i>C. lusitaniae</i>	98	96
<i>C. guilliermondii</i>	97	85
<i>C. dublinensis</i>	100	100
<i>C. famata</i>	100	60
<i>C. kefyr</i>	40	100
<i>C. pelliculosa</i>	100	100
<i>C. norvegensis</i>	100	0
<i>C. lipolytica</i>	100	75
<i>C. inconspicua</i>	0	33
<i>C. rugosa</i>	60	100
<i>C. sake</i>	50	50



# Outils diagnostiques

## ● Prélèvements « superficiels »

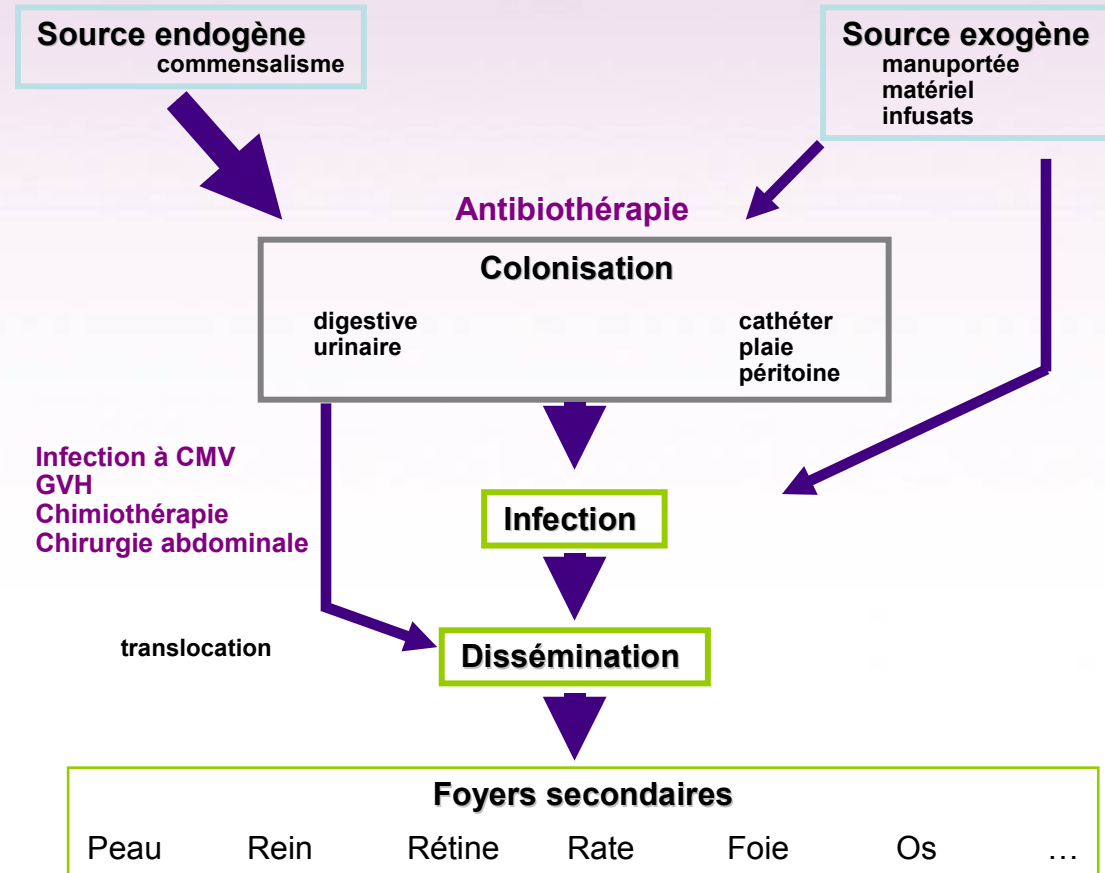
- ✓ Colonisation vs infection
- ✓ Index de colonisation?
  - Simple : VPP 66%,  
Spécificité 69%
  - Corrigé ? Numération ?

## ● Sérodiagnostic

- ✓ Antigènes/Anticorps
- ✓ Beta glucan ?

## ● Prélèvements profonds

- ✓ Hémocultures ++
- ✓ Biopsies : peau, rein ...
- ✓ Péritoine, médiastin, LCR ...



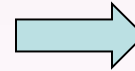
# Processing des Hémocultures

**Incubation**

24-120 heures 

**Examen direct**

présence de levures

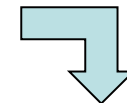


Thérapeutique probabiliste



**Ensemencement**

**Isolement + identification**



Adaptation thérapeutique

24-96 heures 

**Détermination des CMI aux ATFs**

24-96 heures

# Intérêt des flacons fongiques

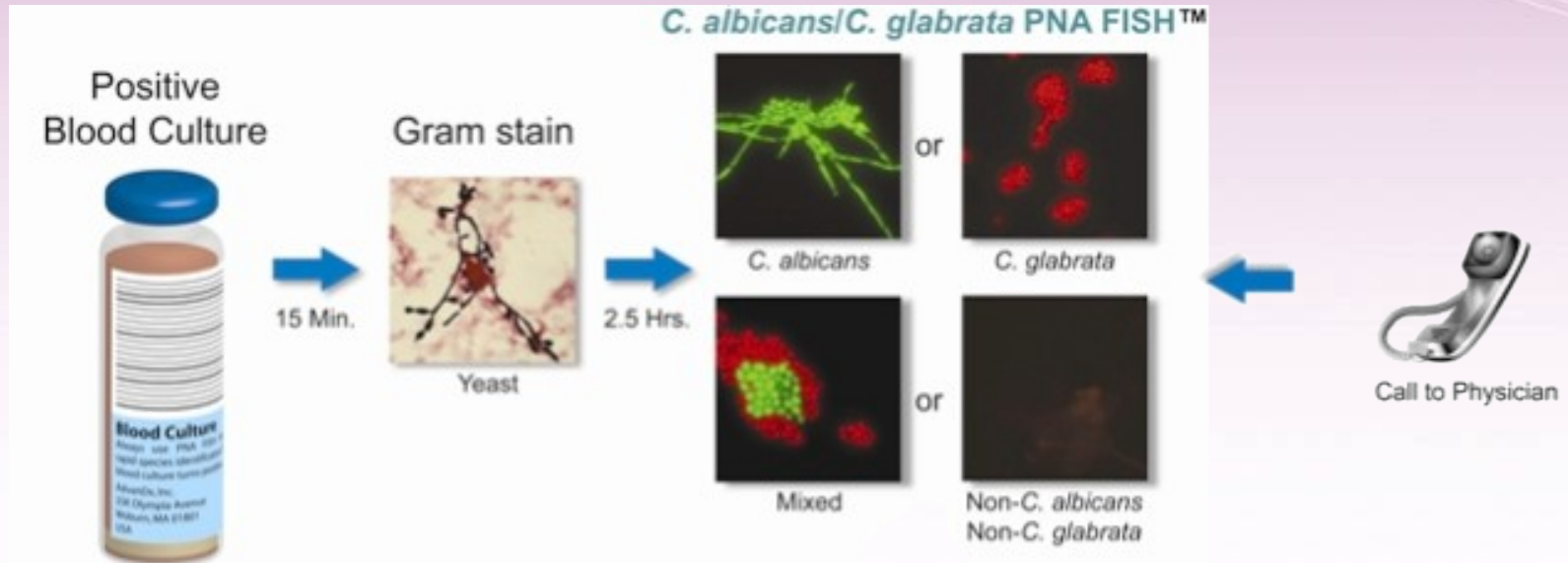
Species	Mycosis IC/F		Plus Aerobic/F		P (Mann-Whitney)
	No. of positive vials	Mean detection time (h) ± SD	No. of positive vials	Mean detection time (h) ± SD	
<i>C. albicans</i>	220	31.1 ± 23.3	194	39.9 ± 23.7	<0.0001
<i>C. glabrata</i>	61	17.8 ± 9.1	19	61.5 ± 31.4	<0.0001
<i>C. parapsilosis</i>	60	32.0 ± 26.1	51	24.4 ± 14.5	0.2990
<i>C. tropicalis</i>	48	18.5 ± 16.3	46	18.5 ± 11.7	0.2879
<i>C. krusei</i>	35	22.7 ± 6.4	28	26.7 ± 10.3	0.0984
<i>C. famata</i>	16	36.1 ± 22.4	15	31.9 ± 8.9	0.8125
<i>S. cerevisiae</i>	15	56.1 ± 21.5	15	74.0 ± 27.7	0.0649
<i>C. inconspicua</i>	3	34.8 ± 1.6	1	53.0	NA
<i>C. guillemondii</i>	1	33.0	0	NA <sup>c</sup>	NA
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	95.4	1	110.8	NA
<i>R. mucilaginosa</i>	2	48.0 ± 2.0	0	NA	NA
<i>M. furfur</i>	1	71.7	0	NA	NA
<i>Fusarium proliferatum</i>	1	58.0	0	NA	NA
Total	464 <sup>e</sup>	28.9 ± 22.2	370 <sup>b</sup>	36.5 ± 24.6	<0.0001



Species	Total no. of episodes	Positive on Mycosis IC/F		Positive on Plus Aerobic/F		P (Fisher's exact test)
		No. of episodes	%	No. of episodes	%	
<i>C. albicans</i>	98	87	88.8	80	81.6	0.2270
<i>C. glabrata</i>	31	31	100	18	58.1	<0.0001
<i>C. parapsilosis</i>	18	17	94.4	14	77.8	0.3377
<i>C. tropicalis</i>	15	15	100	13	86.7	0.4828
<i>C. krusei</i>	10	8	80	8	80.0	1.4180
<i>S. cerevisiae</i>	5	5	100	4	80.0	1.0000
Other <sup>a</sup>	9	9	100	4	44.4	0.0294
Total	187	173	92.5	142	75.9	<0.0001



# Hybridation Fluorescente in situ



- 48 souches de référence
  - ✓ 1/9 *C. albicans* + 1 *C. orthopsilosis* => fluorescence faible *C. albicans*
- 47 flacons inoculés
  - ✓ Seuil de détection  $10^5$  CFU/ml
  - Spécificité 100%
- 197 flacons “cliniques” +
  - ✓ Sensibilité *albicans/glabrata* : 98.7% (78/79)/100% (37/37)
  - ✓ Spécificité 100%

# Tests de sensibilité aux Antifongiques

- Les références
  - ✓ CLSI
  - ✓ EUCAST
- Les alternatives commerciales “validées”
  - ✓ E-test®
  - ✓ YeastOne panel®
- Les concentrations critiques disponibles

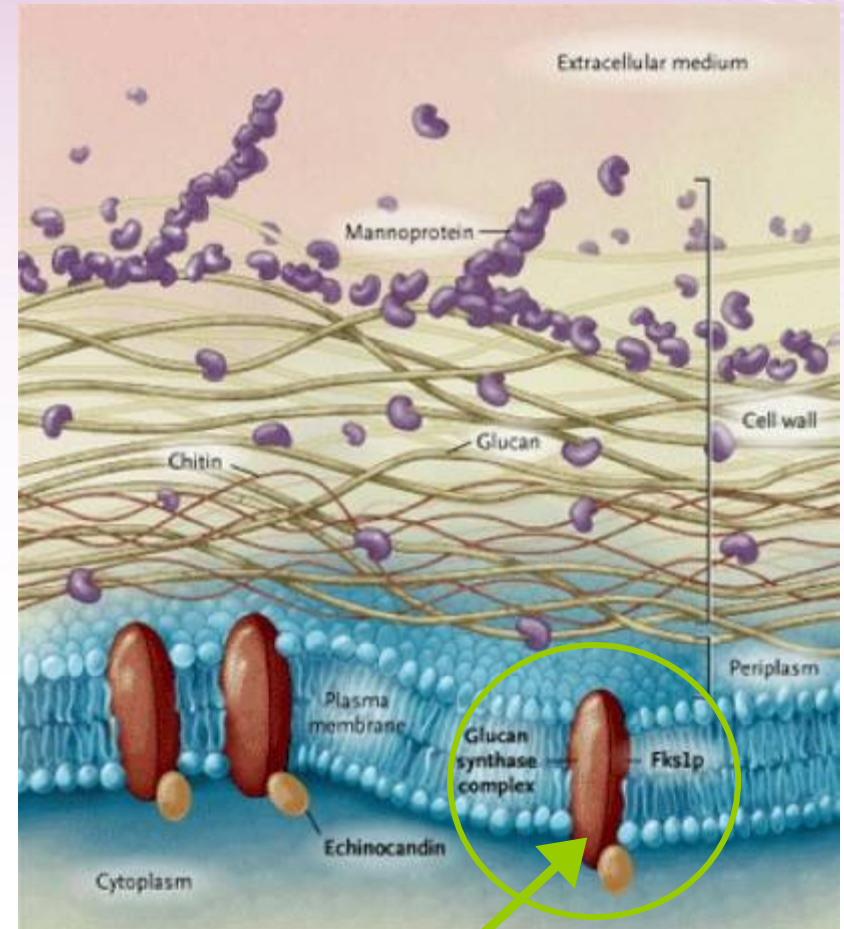


	S	S-DD ou I	R
FCZ	≤ 8	16-32	> 32
ITR	≤ 0,125	0,25-0,5	> 0,5
5-FC	≤ 4	8-16	> 16
VRZ	≤ 1	2	≥ 4



# Mécanisme d'action des échinocandines

- Inhibiteurs non compétitifs de la  $\beta$ -1,3-glucan synthase
  - ✓ Glucanes : polysaccharidique essentiel de la paroi fongique
  - ✓ Anomalies de structure, instabilité osmotique et mort cellulaire
- $\beta$  Glucan synthase : complexe enzymatique membranaire
  - ✓ 2 sous-unités catalytiques (FKS1=GSC1, FKS2)
  - ✓ Très conservée dans le monde fongique => **spectre large**
  - ✓ Pas d'homologue mammifère => **très bonne tolérance**



# Etude de l'activité *in vitro*

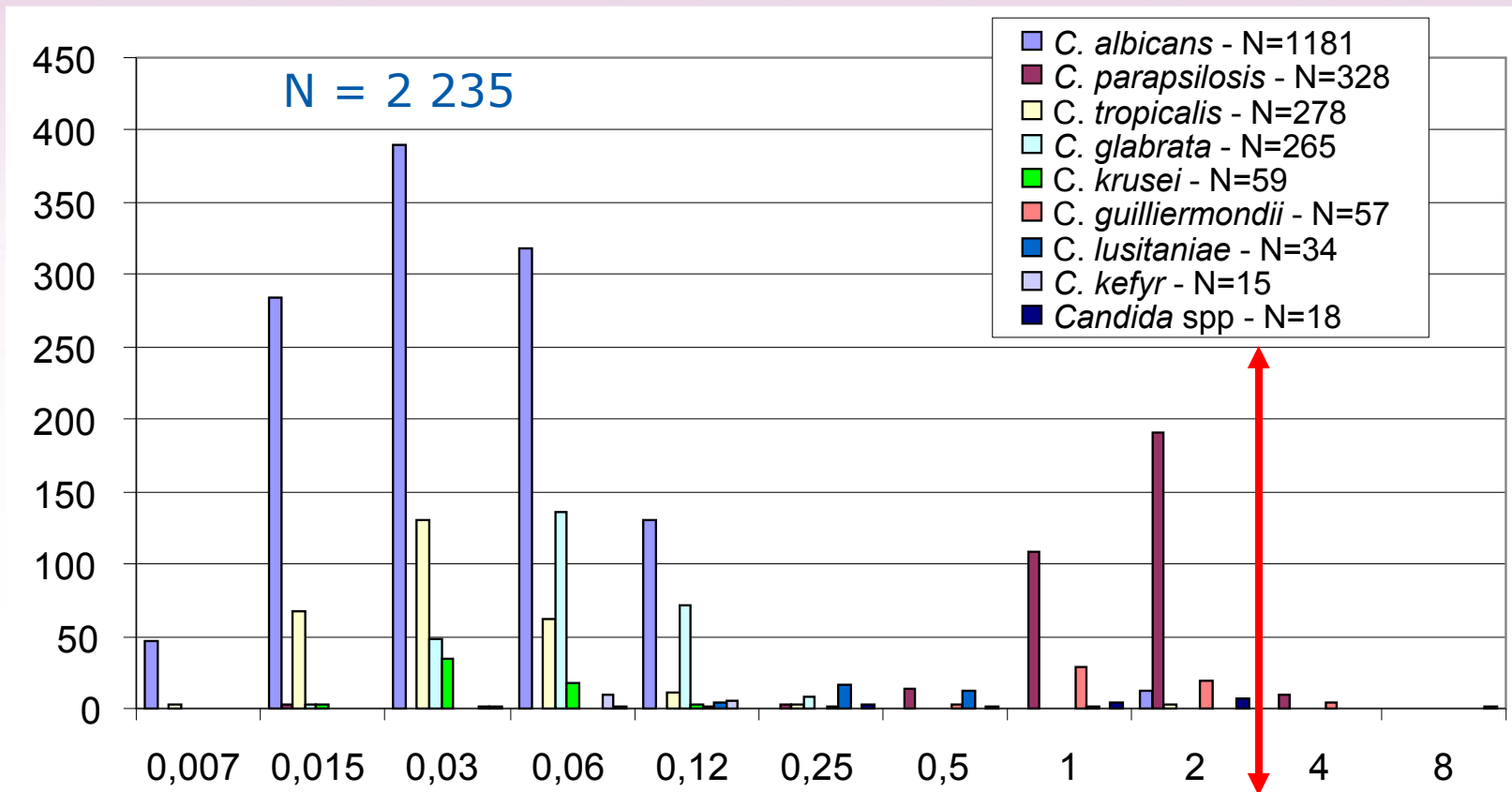
- Molécules complexes à étudier *in vitro* :
  - ✓ Influence des conditions de culture
  - ✓ Effet paradoxal : repousse à forte concentration
- En routine au laboratoire
  - ✓ « Excellent agreement » > 92% vs Sensititre YeastOne® (Trek) et Etest® (AB Biodisk)
- Pas de concentrations critiques validées
- Corrélation CMI / évolution clinique (règle 60/90)
  - => Sensible si CMI  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$

# Spectre d'activité *in vitro* des échinocandines sur *Candida* (1)

Espèces (isolats)	CMI <sub>90</sub> (µg/mL)		
	Anidulafungine	Caspofungine	Micafungine
<i>C. albicans</i> (733)	0,03	0,5	0,03
<i>C. glabrata</i> (458)	0,13	1	0,06
<i>C. parapsilosis</i> (391)	2	2	2
<i>C. tropicalis</i> (307)	0,13	1	0,06
<i>C. krusei</i> (50)	0,13	2	0,25
<i>C. lusitaniæ</i> (20)	0,25	2	2
<i>C. dubliniensis</i> (18)	0,06	0,5	0,03



# Spectre d'activité *in vitro* de l'anidulafungine sur *Candida* (2)



*C. glabrata*, *C. krusei* : 100 % des souches inhibées par [AND]  $\leq$  0,25  $\mu$ g/ml

*C. albicans* Fluco-R : 99 % des souches inhibées par [AND]  $\leq$  1  $\mu$ g/ml

# Une activité fongicide sur *Candida*

	CMI50 µg/ml	CMF µg/ml
<i>C. albicans</i>	0,12	0,03-0,5
<i>C. krusei</i>	0,12	0,06-0,5
<i>C. glabrata</i>	0,12	0,2-2
<i>C. tropicalis</i>	0,12	0,2-0,5

# Existe-t-il une différence d'activité entre les 3 échinocandines?

## ● Non

- ✓ 5346 *Candida* testées

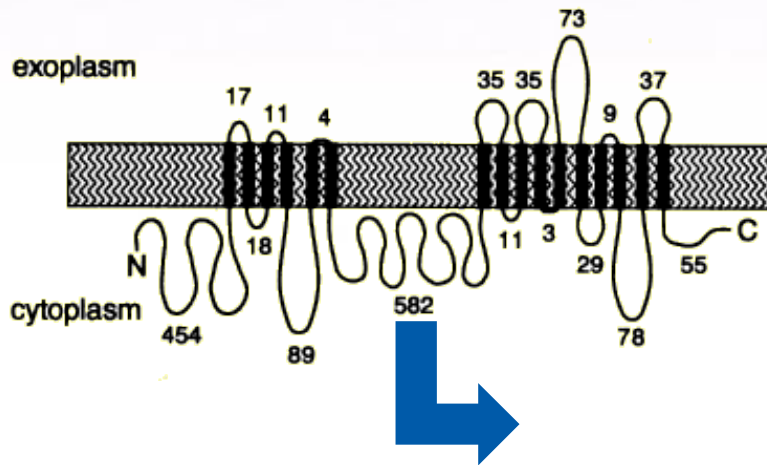
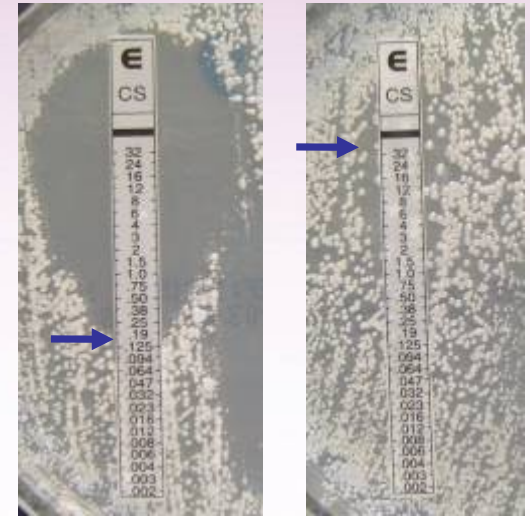
## ● Peut être

- ✓ *C. krusei* (50 souches) :
  - ANID (0,13 µg/ml) vs CAS (2 µg/ml)
- ✓ *C. glabrata* (18 souches) :
  - CMI CAS 1-64 µg/ml > ANID 0,125-4 µg/ml

# Echec thérapeutique

## Résistance microbologique

- 5 346 souches cliniques de *Candida*
  - ✓ 90 centres Amérique Nord et Sud, Asie, U.E. 2001-2006
  - ⇒ pas d'émergence de résistance
- Une vingtaine d'observation publiées ou présentées
  - ✓ *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*
- Corrélation microbiologique avec CMI > 8 µg/ml
- Mutation ou délétion gène FKS1/FKS2



### *C. glabrata*

WT/SOL/SL1-4	1972-TTCTTCTTGATTTTGTCT	FFLILS
SL5-6	TTCTTCTTGATTTTGCCT	FFLILP
ODL626	TTCTACTTGATTTTGTCT	FYLILS
ODL647/SOLR	TTCT---TGATTTTGTCT	F-LILS
Katiyar AAC 2006	TTCTGCTTGATTTTGTCT	FVLILS

# Conclusions

- Les candidoses invasives un problème d'actualité
  - ✓ Epidémiologie variable
  - ✓ Difficultés diagnostiques
- Les échinocandines
  - ✓ Spectre large d'activité sur les *Candida*
    - y compris sur les souches ou espèces Fluconazole résistantes
  - ✓ Effet fongicide sur la majorité des espèces de *Candida*
- Perspectives
  - ✓ Définition des concentrations critiques
  - ✓ Emergence de résistance à surveiller ?
  - ✓ Etude de synergie avec d'autres molécules

**Merci**

# Nouveaux défis dans la prise en charge des candidoses invasives

Jeudi 5 juin 16h-17h

Salle Endoume 1 + 2

*Prise en charge :  
existe-t-il de nouvelles données cliniques ?*

# Anidulafungine-ECALTA® Nouvelle échinocandine

Pr Jacques REYNES,  
Hôpital Guy de Chauliac, Montpellier



# AMM Ecalta<sup>®</sup> (anidulafungine)

- AMM Européenne le 20 septembre 2007
- Indications : Traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique  
(Ecalta<sup>®</sup> a été étudié essentiellement chez des patients présentant une candidémie et seulement sur un nombre limité de patients ayant des candidoses profondes ou des infections avec abcès en formation)
- Posologie : dose de charge unique de 200 mg le premier jour, suivie d'une dose de 100 mg par jour

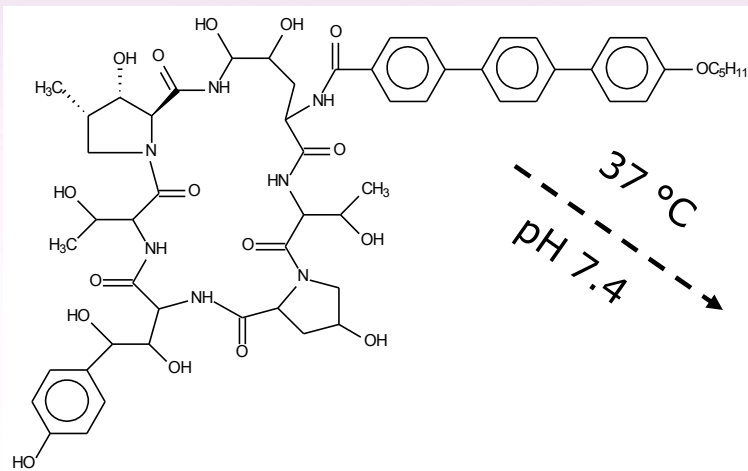
# Caractéristiques chimiques

- Insoluble dans l'eau – soluble dans l'alcool
- Poudre lyophilisée à reconstituer avant perfusion
  - ✓ Solvant spécifique : eau + alcool (6 g par flacon)
- Perfusion avec vitesse maximum de 1,1 mg/min dans soluté NaCl 0,9 % ou glucosé 5 %  
(100 mg dans 250 ml passés en 90 min)
- Stockage à température ambiante

# Pharmacocinétique

- Cinétique linéaire
- Faible variation inter-individuelle (25 %)
- Cinétique similaire chez l'enfant (2–17 ans)\*
  - ✓ 1,5 mg/kg/jour ~ 100 mg/jour chez l'adulte
- État d'équilibre obtenu dès la première dose, avec dose de charge = 2 x dose d'entretien quotidienne
- Distribution rapide (demi-vie de distribution : 0,5 à 1 heure)
- Forte liaison aux protéines plasmatiques : 99 %
- Volume de distribution : 30 à 50 litres
- Cmax env. 7 mg/l – Résiduelle env. 3 mg/l

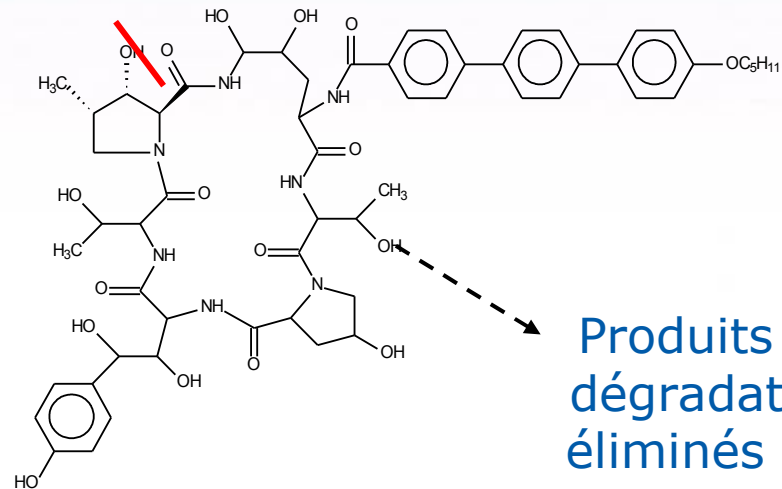
# Elimination par dégradation chimique lente



Cycle ouvert =  
produit inactif

Lente dégradation chimique  
dans les conditions  
physiologiques

37 °C  
PH 7.4



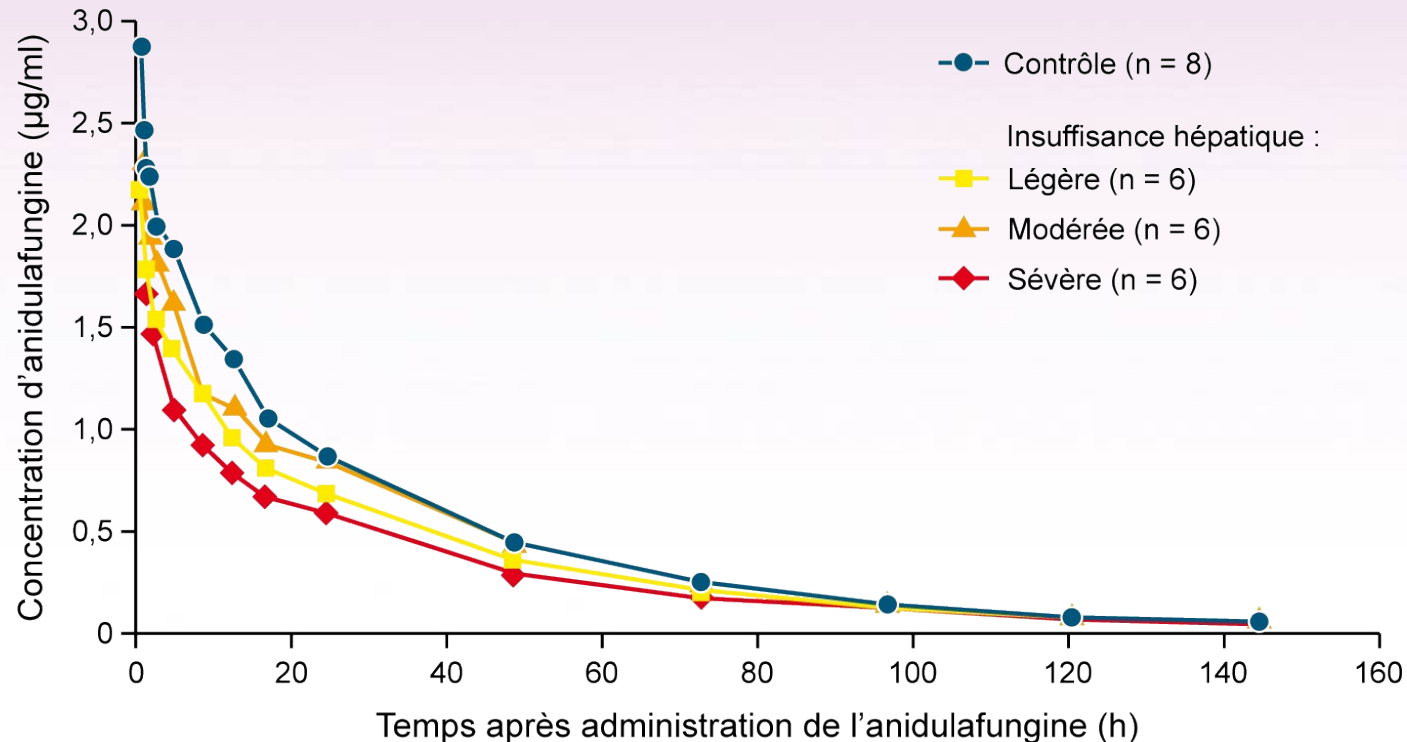
Produits de  
dégradation  
éliminés par  
voie biliaire

# Profil pharmacologique

- **Longue demi-vie d'élimination** ~ 24 heures
- **Dégradation chimique non enzymatique** en un peptide inactif qui ne possède pas d'activité antifongique.  
Ce produit est ensuite transformé en produits de dégradation peptidiques et éliminé essentiellement par voie biliaire
  - ✓ Pas de métabolisation hépatique de l'anidulafungine
  - ✓ L'anidulafungine n'est ni un substrat, ni un inducteur, ni un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P450
  - ✓ L'anidulafungine a une clairance rénale négligeable

# Profil pharmacologique

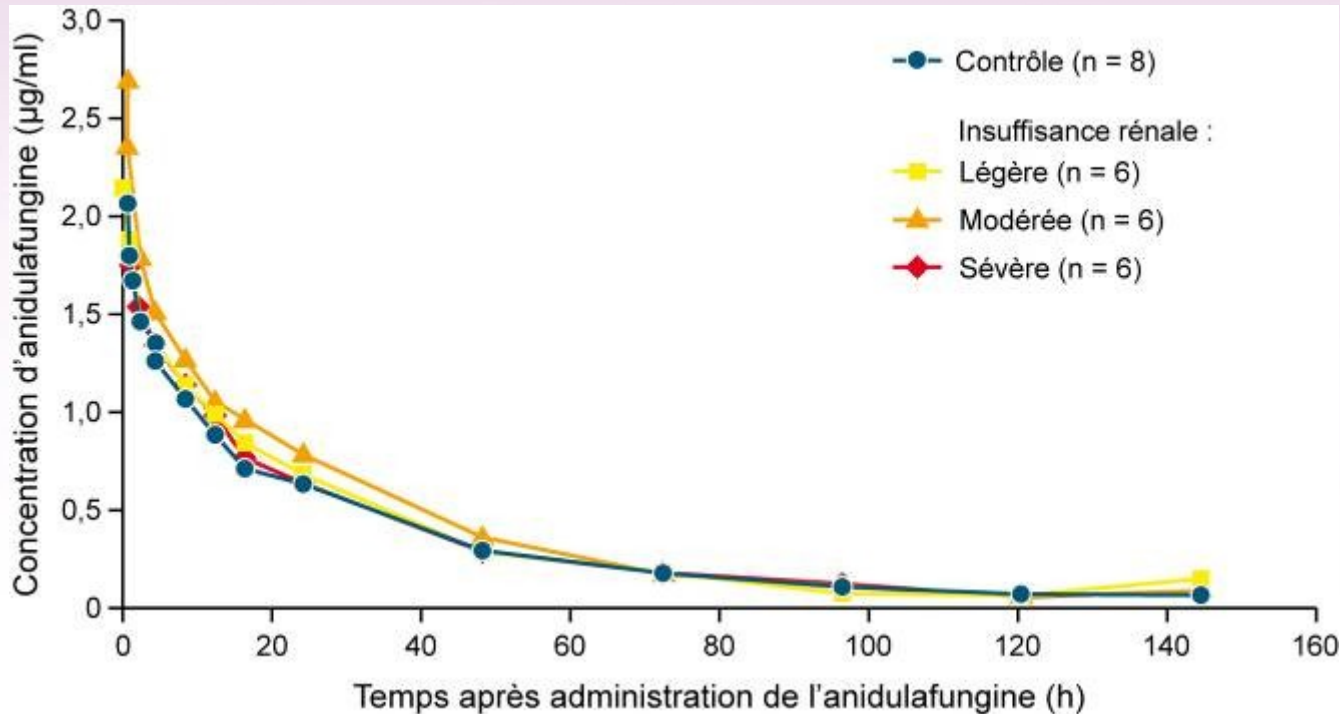
## ● Patients insuffisants hépatiques



➤ **Aucune adaptation posologique nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère**

# Profil pharmacologique

## ● Patients insuffisants rénaux



- **Aucune adaptation posologique nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, quel que soit le degré de l'insuffisance rénale, y compris chez les patients dialysés**

- Faible probabilité que l'anidulafungine ait un effet cliniquement significatif sur les médicaments métabolisés par le cytochrome P450
- Les études cliniques n'ont montré aucune interaction cliniquement significative entre l'anidulafungine et :
  - ✓ la ciclosporine
  - ✓ le voriconazole
  - ✓ le tacrolimus
  - ✓ l'amphotéricine B liposomale
  - ✓ la rifampicine
- **Pas d'adaptation posologique nécessaire en cas de co-administration**



# Facilité d'emploi

	Caspofungine	Micafungine	Anidulafungine
Métabolisme hépatique	OUI N-acetylation	OUI CYP3A hydroxylation	<b>NON</b>
Inhibiteur des CYP3A4	<b>NON</b>	Faible	<b>NON</b>
Interactions médicamenteuses	Ciclosporine, Tacrolimus, Rifampicine, Efavirenz, Nevirapine, Nelfinavir, Phénytoïne, Dexaméthasone, Carbamazépine	Sirolimus, Nifédipine	<b>Aucune connue</b>
Ajustements de dose	OUI - Insuffisance hépatique modérée - Inducteurs	<b>NON</b>	<b>NON</b>

# Essai clinique de phase II dans les candidoses invasives

- Essai multicentrique, randomisé, avec recherche de dose
- Anidulafungine : 50 mg/j ou 75 mg/j ou 100 mg/j ou 200 mg/j (dose de charge à J1 = x 2 dose d'entretien)
- n = 40 dans chaque groupe de dose
- Critère primaire d'évaluation : taux de succès global (succès clinique et microbiologique) à la fin du traitement et lors du suivi à la 2e semaine
- Résultats globalement meilleurs pour les doses les plus fortes
- Événements indésirables en rapport avec le traitement : chez moins de 2 patients dans chaque groupe (5 %), hyperkaliémie chez 4 patients du groupe 50 mg

**Taux de succès global par groupe de traitement**

	<b>Groupe 50 mg</b>	<b>Groupe 75 mg</b>	<b>Groupe 100 mg</b>
<b>Succès global à la fin du traitement</b>	84 % (21/25)	90 % (27/30)	89 % (25/28)
<b>Succès global au suivi à 2 semaines</b>	72 % (13/18)	85 % (22/26)	83 % (20/24)

# Essai clinique de phase II dans les candidoses œsophagiennes\*

- Essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, double placebo
- Anidulafungine IV : 100 mg à J1 puis 50 mg/j ou fluconazole oral 200 mg à J1 puis 10 mg/j traitement jusqu'à 7 j après résolution des symptômes
- 641 patients avec candidose œsophagienne
- Critère primaire d'évaluation : taux de succès endoscopique à la fin du traitement
- Résultats : pas de différence significative entre les 2 groupes de traitement
- Profil de tolérance comparable : taux d'événements indésirables 9,3 % dans le groupe anidulafungine versus 12,0 % dans le groupe fluconazole (NS)

## Taux de succès endoscopique par groupe de traitement

Anidulafungine	fluconazole	Différence (IC <sub>95</sub> %)
97,2 % (242/249)	98,8 % (252/255)	- 1,6 (- 4,1 ; 0,8)

\*Indication hors AMM.

Krause DS et al. Clin Infect Dis 2004; 39: 770-5.

# Anidulafungine vs Fluconazole dans les Candidoses Invasives

Reboli *et al.* *N Engl J Med.* 2007; 356: 2472-82.

# Étude dans les Candidoses Invasives

- Étude multinationale, randomisée, double aveugle
- Anidulafungine 100 mg/jour (200 mg à J1)
- Fluconazole 400 mg/jour (800 mg à J1)
  - ✓ ajustement possible pour insuffisance rénale
- Stratification en fonction de :
  - ✓ Score Apache II :  $\leq 20$  ou  $> 20$
  - ✓ Neutrophiles :  $\leq 500$  ou  $> 500$
- Traitement IV pendant au moins 10 jours
- Relais oral par fluconazole autorisé
- Suivi à 2 et 6 semaines

# Critères d'inclusion et d'exclusion

- Patient éligible si âgé de plus de 16 ans et s'il a présenté durant les dernières 96 heures :
  - ✓ **une candidémie** (définie par au moins une hémoculture positive)
  - ✓ ou une autre forme de candidose invasive (définie par une culture positive obtenue d'un site stérile)
- Critères d'exclusion :
  - ✓ > 48 heures de traitement antifongique systémique pour l'épisode actuel
  - ✓ administration prophylactique d'un antifongique azolé, pendant plus d'une semaine dans les 30 jours précédant l'inclusion
  - ✓ augmentation des enzymes hépatiques
  - ✓ infection à *Candida krusei*
  - ✓ ostéomyélite, endocardite ou méningite due à *Candida*
- Retrait des cathéters veineux centraux recommandé pour tous les patients atteints de candidémie

# Population étudiée

	Anidulafungine	Fluconazole	Total
Randomisés	132	129	261
ITT/tolérance (au moins 1 dose)	131	125	256
mITT (1 dose & <i>Candida</i> à l'inclusion)	127	118	245

# Caractéristiques des patients (ITTm)

Caractéristiques		Anidulafungine (n = 127)	Fluconazole (n = 118)	p
<b>Sexe - n (%)</b>	Hommes	<b>65 (51)</b>	<b>60 (51)</b>	NS
<b>Âge</b>	Moyenne (± DS)	<b>57,0 ± 17,0</b> 16 - 89	<b>59,2 ± 16,5</b> 24 - 91	NS
<b>Comorbidités n (%)</b>	Diabète	44 (35 %)	30 (25 %)	NS
	<b>Insuffisance rénale</b>	<b>47 (37 %)</b>	<b>42 (36 %)</b>	NS
	Sepsis bactérien	58 (46 %)	49 (42 %)	NS
	<b>Cancer</b>	<b>28 (22 %)</b>	<b>27 (23 %)</b>	NS
	Transplantation	7 (6 %)	5 (4 %)	NS
<b>Facteurs de risque de candidose invasive n (%)</b>	Cathéter veineux central	99 (78 %)	92 (78 %)	NS
	Antibiothérapie à large spectre	88 (69 %)	82 (70 %)	NS
	<b>Chirurgie récente</b>	<b>53 (42 %)</b>	<b>51 (43 %)</b>	NS
	Hyperalimentation récente	31 (24 %)	31 (26 %)	NS
	Traitement immunosuppresseur	18 (14 %)	27 (23 %)	NS



# Caractéristiques des patients

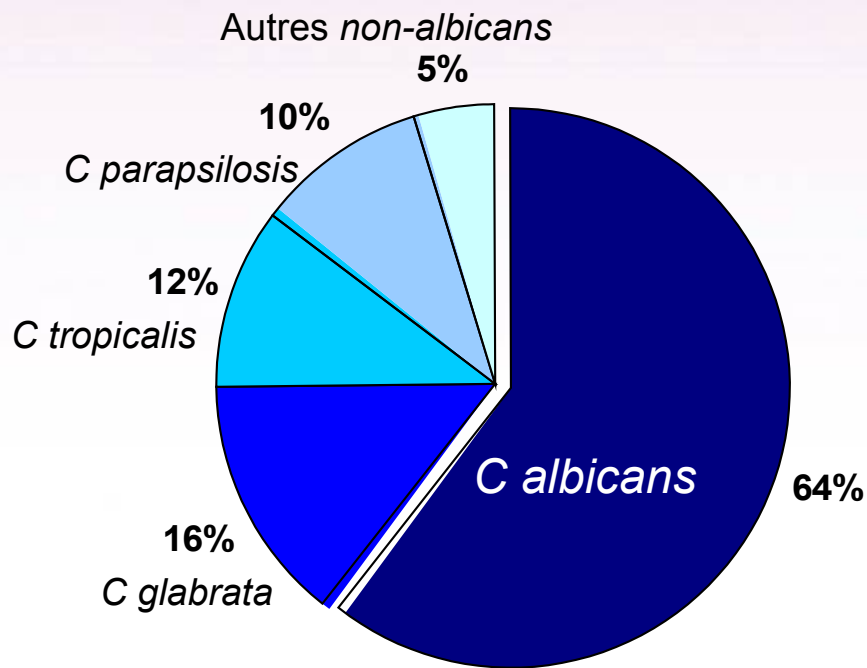
**Anidulafungine**  
**N=127**

**Fluconazole**  
**N=118**

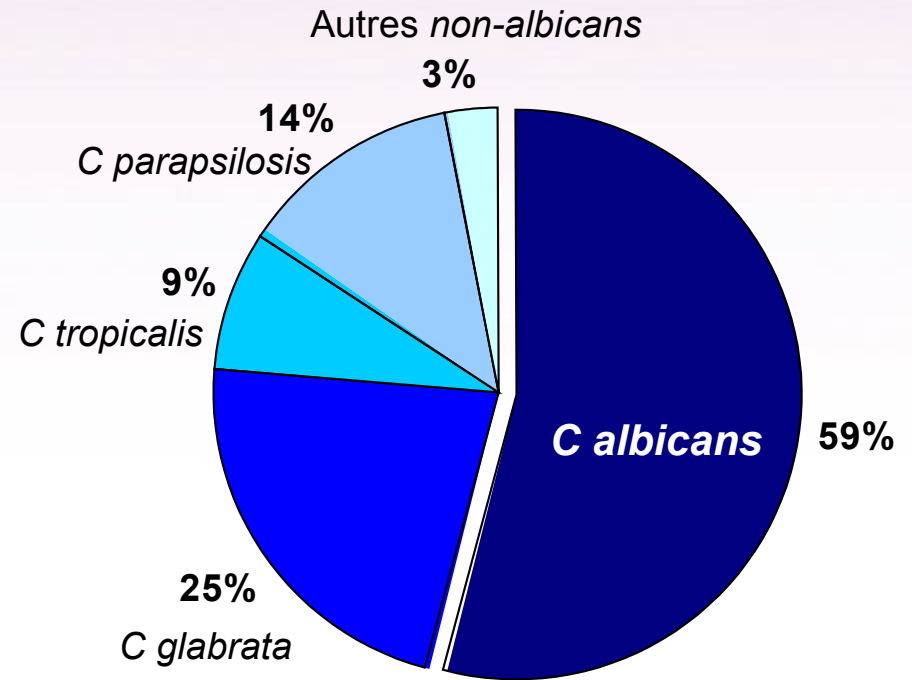
<b>Score Apache II</b>		
moyenne +/- DS	15 +/- 7,7	14,4 +/- 6,8
≤ 20	101 (80%)	98 (83%)
<b>PNN &gt; 500/mm<sup>3</sup></b>	124 (98%)	114 (97%)
<b>Sites de l'infection</b>		
Candidémie seulement	116 (91%)	103 (87%)
Autre site stérile seulement	7 (6%)	11 (9%)
Candidémie + autre site	4 (3%)	4 (3%)

# *Candida* spp identifiés à l'entrée

## Anidulafungine



## Fluconazole



# Sensibilité *in vitro*

	CMI <sub>90</sub> (µg/ml) (CLSI M27-A2, 24h)	
	Anidulafungine	Fluconazole
<i>C. albicans</i> (n=140)	0,015	1,00
<i>C. glabrata</i> (n=44)	0,06	16,00
<i>C. parapsilosis</i> (n=26)	2,00	1,00
<i>C. tropicalis</i> (n=24)	0,06	1,00
<i>Candida spp</i> (n=242)	0,50	8,00

Testing réalisé sur **toutes** les souches isolées pendant l'étude

# Durée du traitement

	Anidulafungine	Fluconazole
Traitement IV, moyenne (extrêmes)	13,5 jours (1-33 j)	12,1 jours (1-37 j)
Passage au fluconazole oral*	26 %	28 %
Fluconazole oral, moyenne (extrêmes)	9,2 jours (1-32 j)	7,97 jours (2-33 j)
Durée totale de traitement, moyenne (extrêmes)	15,9 jours (1-43 j)	14,4 jours (1-42 j)

\*Tous les patients pouvaient « switcher » pour le fluconazole oral (400 mg/j), à la discrétion de l'investigateur, après au moins 10 j de TT IV, s'ils étaient apyrétiques depuis au moins 24h et avec des hémocultures négatives

- Critère principal d'évaluation

**Taux de succès global à la fin du traitement IV** dans la population en ITTm\* défini par 2 critères :

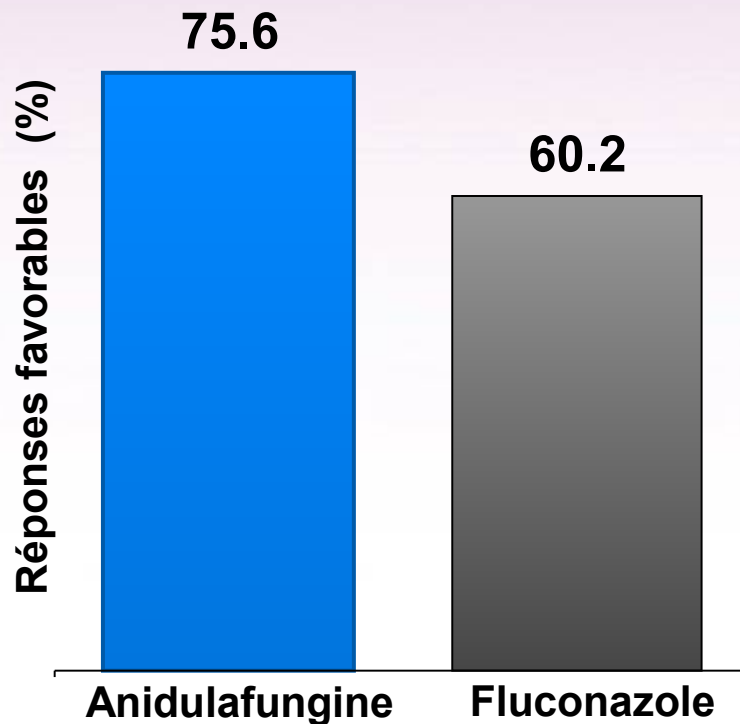
- Amélioration clinique : résolution des signes cliniques de candidose invasive et absence de nécessité d'un traitement antifongique systémique supplémentaire
- Éradication microbiologique : éradication de l'espèce de *Candida* présente au départ au vu de la culture de suivi ou éradication présumée si les données de culture n'étaient pas disponibles pour un patient présentant une réponse clinique positive

- Critères secondaires d'évaluation :

- Taux de succès global à la fin de l'étude (après traitement IV et oral) et lors du suivi à la 2<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> semaine
- Réponse microbiologique par patient et par pathogène durant toute la durée de l'étude
- Décès quelle que soit sa cause

ITTm : population en intention de traiter modifiée. Patients ayant reçu au moins une dose du médicament au cours de l'étude et qui avaient une culture, obtenue d'un site normalement stérile, positive à *Candida* sp avant l'entrée dans l'étude.

# Réponse globale - Fin de l'IV



- Différence: 15,4 %

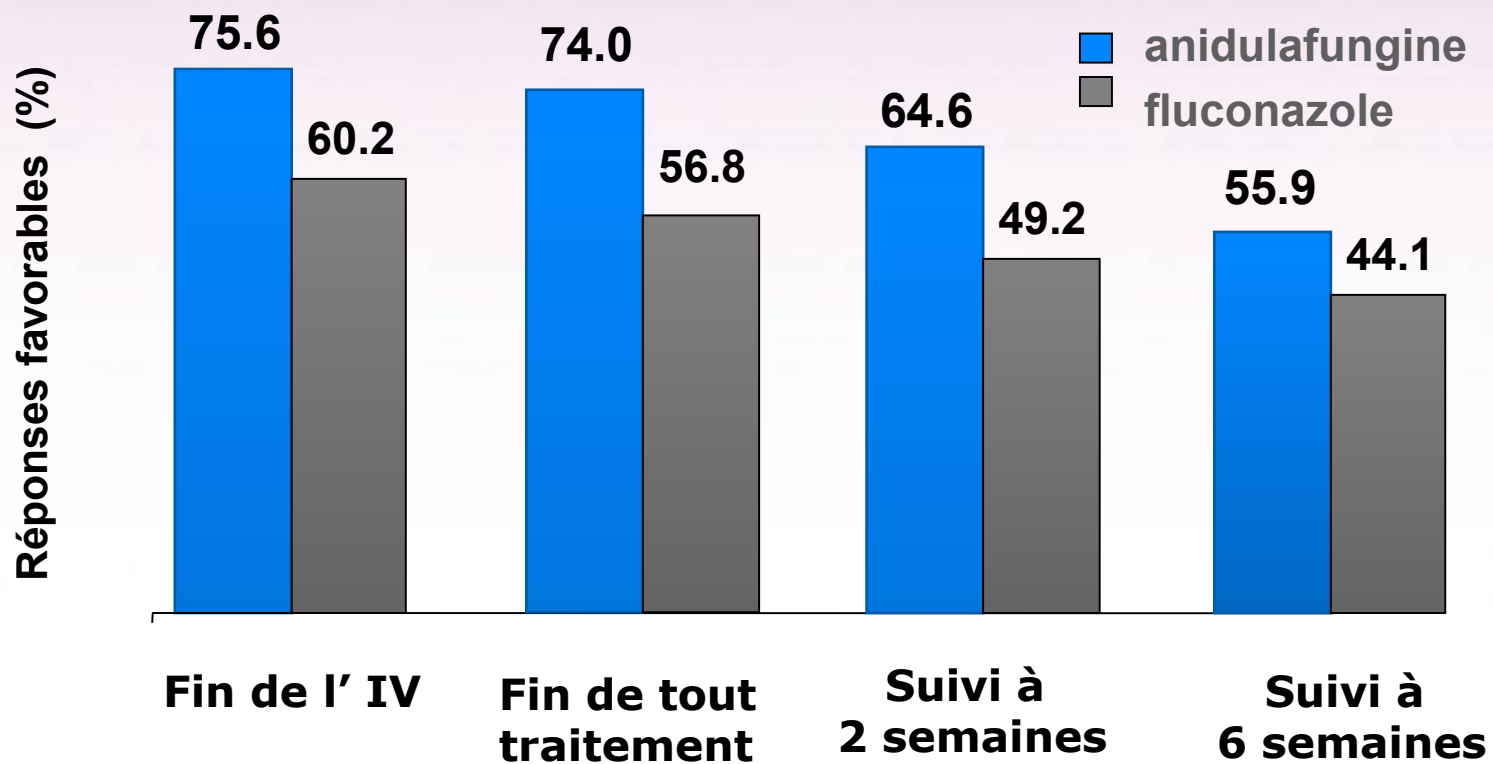
- $IC_{95\%}$  : 3,9 à 27,0

- Satisfait au critère de non infériorité

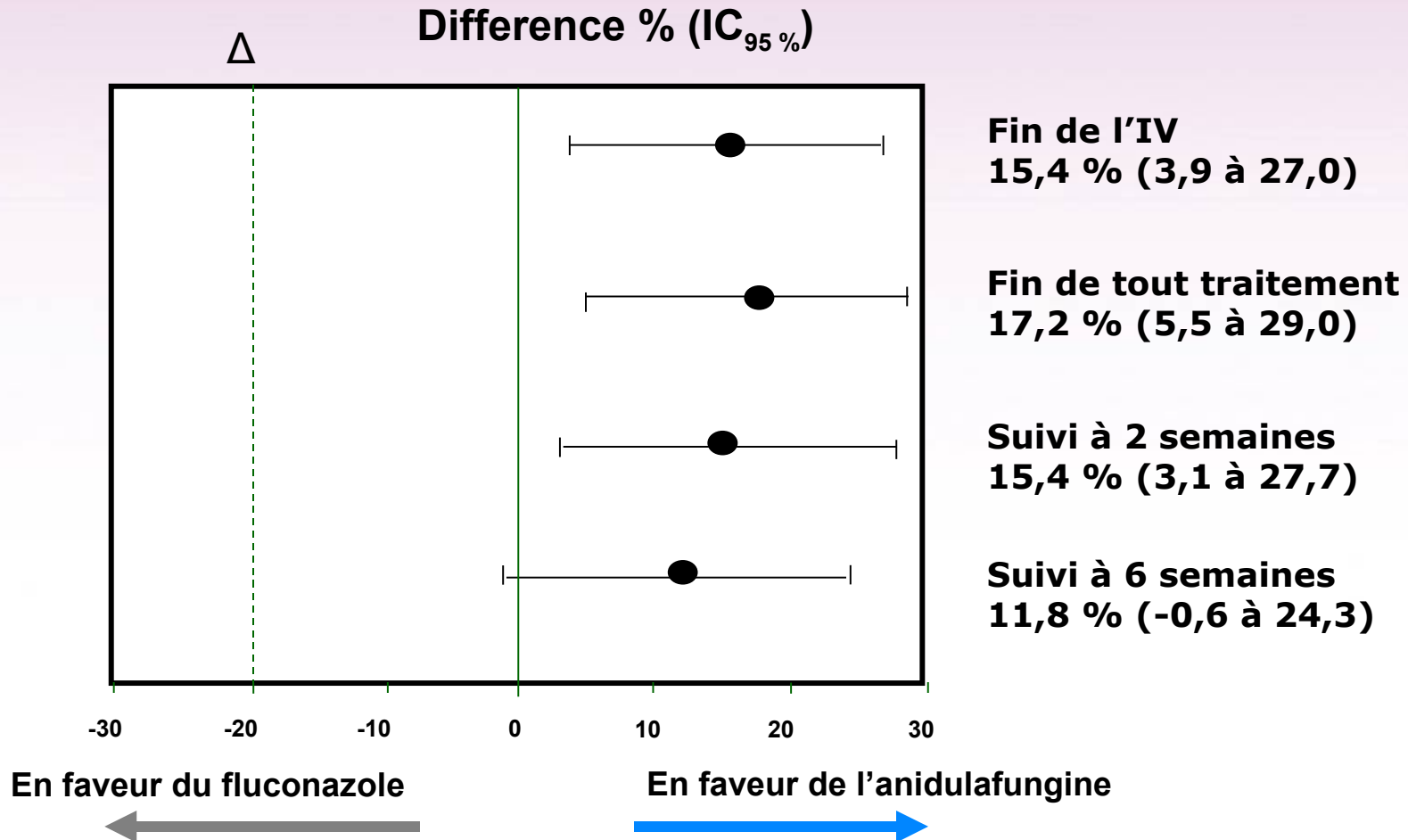
- Et limite inférieure de l' $IC_{95\%} > 0$

- Satisfait aussi au critère prédéfini de supériorité

# Réponse globale - Fin de l'IV et suivi

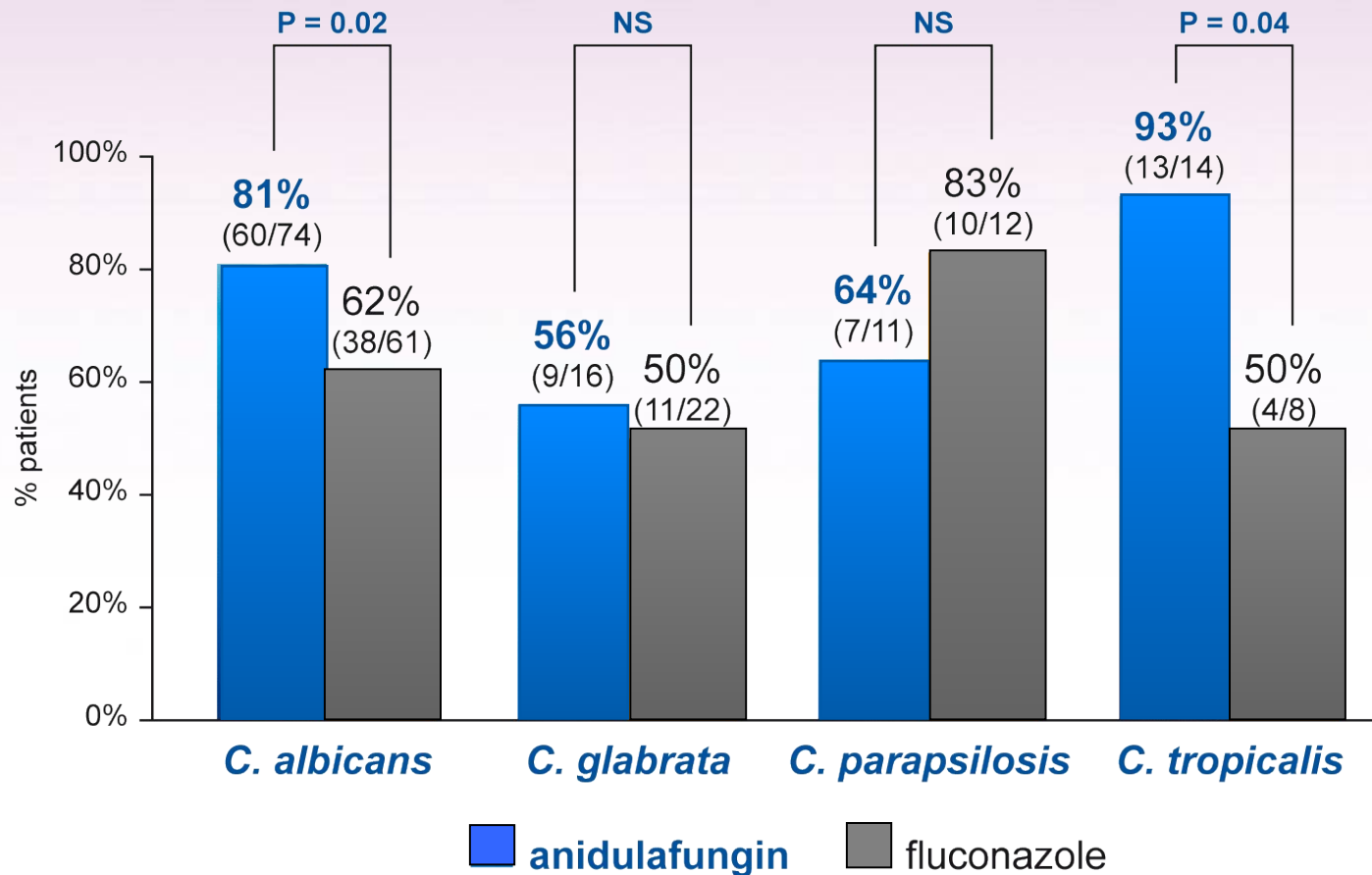


# Réponse globale – Différence entre traitements

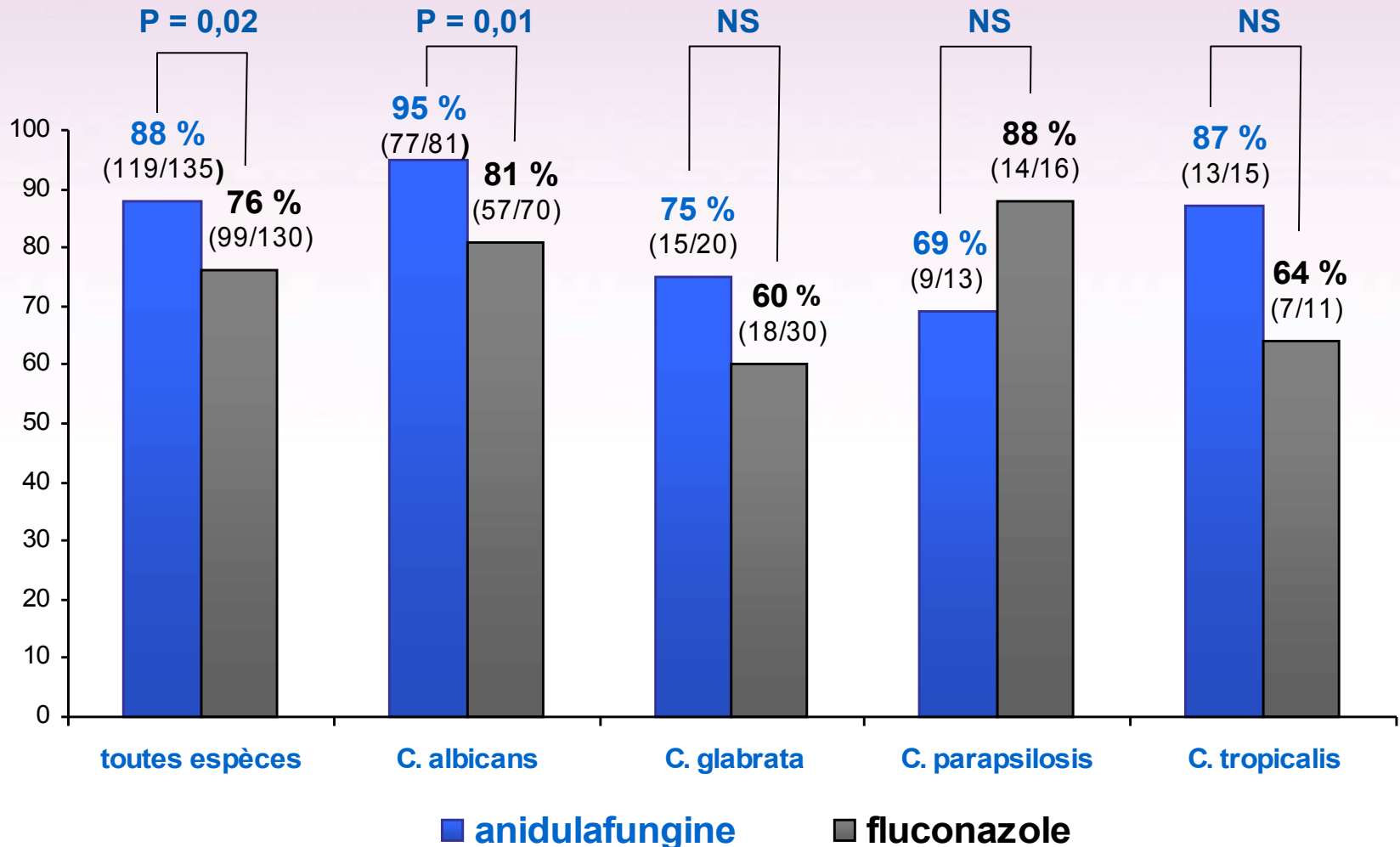




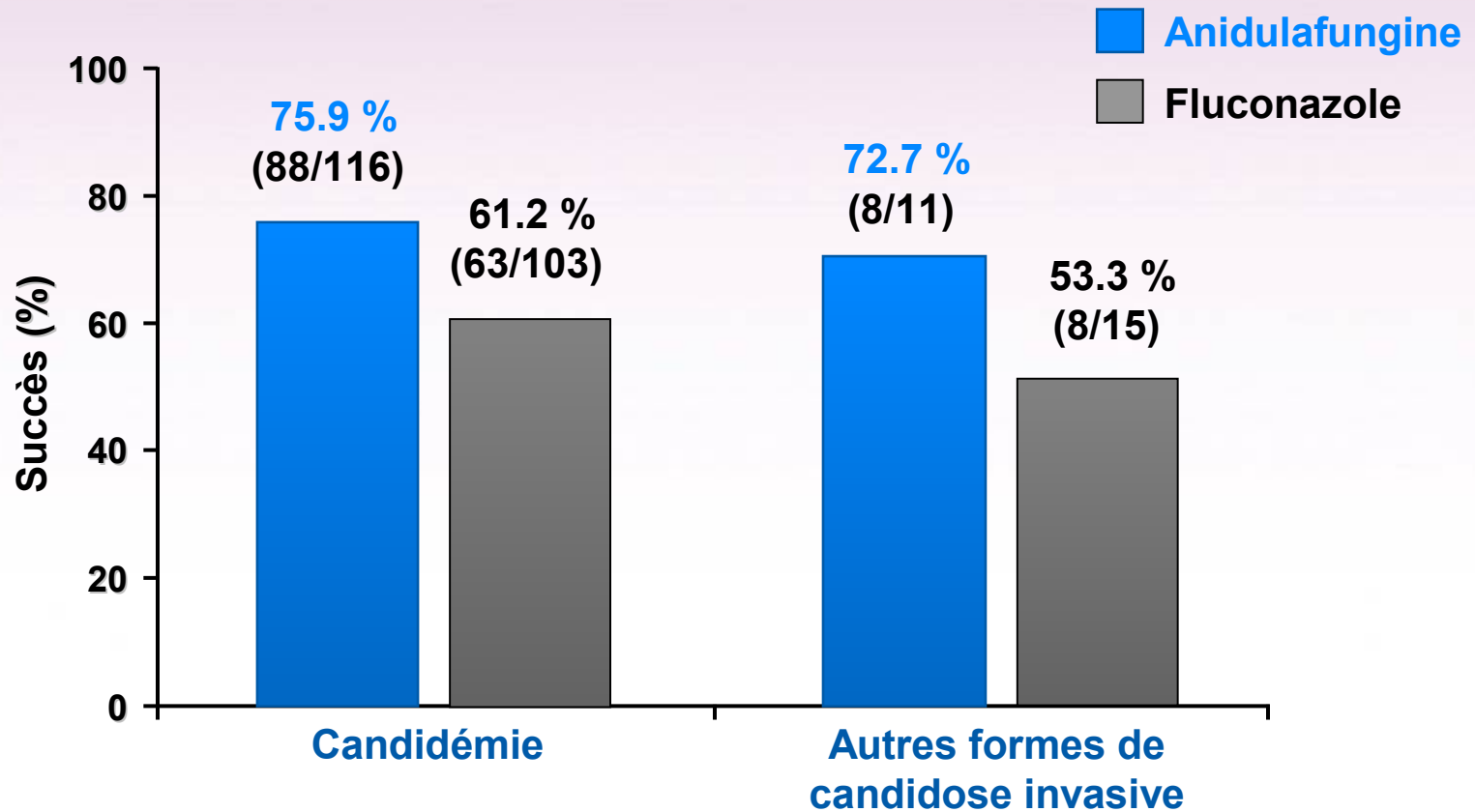
## en fonction de l'espèce de *Candida*



# Réponse microbiologique à la fin du traitement IV en fonction de l'espèce de *Candida*



# Réponse en fonction du site d'infection



# Raisons de l'échec de réponse globale à la fin du traitement IV (population ITTm)

**Table 4.** Reasons for Failure of Global Response at the End of Intravenous Therapy in the Modified Intention-to-Treat Population.

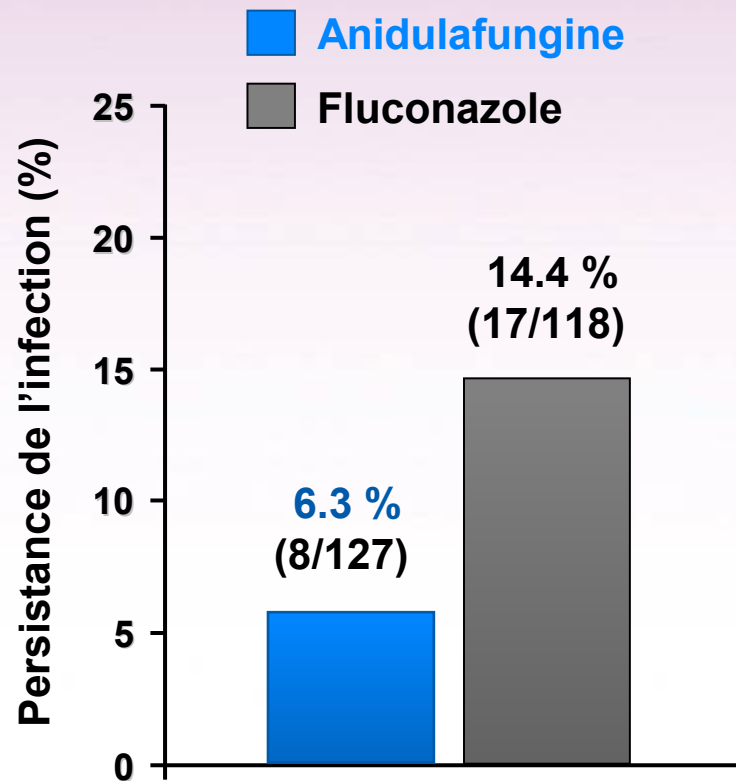
Reason	Anidulafungin Group (N=31)	Fluconazole Group (N=47)	P Value
Observed failure*	13	24	0.49
Clinical success and microbiologic failure†	1	2	1.00
Clinical failure and microbiologic success	4	6	1.00
Clinical failure and microbiologic failure‡	8	16	0.47
Indeterminate‡	18	23	0.49
Withdrawal from study or study medication	18	23	0.49
Reason for withdrawal			
Adverse event§	11	16	1.00
Withdrawal of consent	4	4	0.71
Investigator's discretion	3	3	0.68
Death, not due to candidemia or invasive candidiasis	10	16	1.00
Receipt of less than 3 doses of study medication	5	8	1.00

## Persistence de l'infection à différents temps : Anidulafungine vs Fluconazole

	Anidulafungine	Fluconazole	p
Jour 3 (% hémoc. +)	14,8 %	25 %	0,08*
Jour 7 (% hémoc. +)	7,6 %	16,5 %	0,09*
Fin du traitement IV (% cultures +)	6,3 %	14,4 %	0,06

\* Analyse post hoc in web supplementary appendix

# Persistance de l'infection à la fin du traitement



	<b>anidula</b> n=8/135	<b>fluco</b> n=17/130
<i>albicans</i>	2/81	9/70
<i>glabrata</i>	3/20	6/30
<i>parapsilosis</i>	2/13	2/16
<i>tropicalis</i>	1/15	0/9

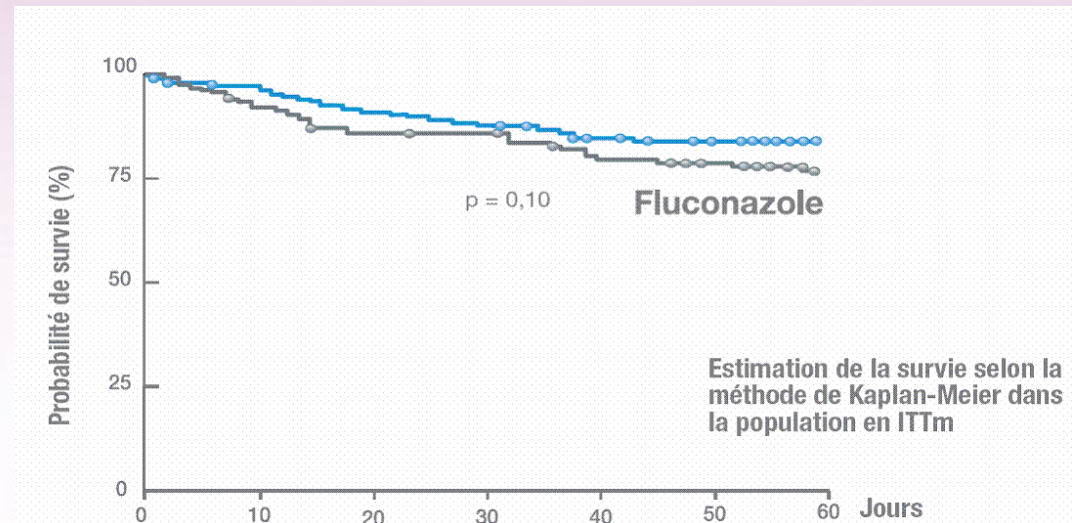
- Cathéter non retiré pour 1 patient dans le groupe fluconazole
- CMI entrée / persistant identiques dans la majorité des cas (annexe supplémentaire de l'article)

# Effets indésirables et tolérance

	<b>ANIDULAFUNGINE</b> N=131 n (%)	<b>FLUCONAZOLE</b> N=125 n (%)	<b>p</b>
Evénements indésirables liés au traitement	32 (24,4 %)	33 (26,4 %)	NS
Élévation enzymes hépatiques	2 (1,5 %)	9 (7,2 %)	0,03
Evénements indésirables graves liés au traitement	2 (1,5 %) FA, convulsions	2 (1,6 %) phlébite, enz. hép.	ns
Evénements indésirables entraînant l'arrêt de l'étude*	15 (11,5 %)	27 (21,6 %)	0,02

\* Majorité de ces EI non liés à des effets toxiques habituels mais à des signes compatibles avec une aggravation du statut clinique

- Estimation de la survie selon la méthode de Kaplan–Meier dans la population en ITTm
- Temps médian avant le décès :
  - ✓ 21 jours dans le bras anidulafungine
  - ✓ 14 jours dans le bras fluconazole
- Taux de mortalité globale toutes causes confondues :
  - ✓ 22,8 % (29 of 127) dans le bras anidulafungine
  - ✓ 31,4 % (37 of 118) dans le bras fluconazole ( $p = 0,13$ )





# Conclusions

- L'anidulafungine est supérieure au fluconazole dans le traitement des candidoses invasives
- Très bon profil de tolérance
- Absence d'interaction médicamenteuse significative connue
- Pas d'ajustement de dose en cas d'insuffisance hépatique ou rénale

# Réponse dans le groupe fluconazole en fonction de la CMI

- 5 souches avec des CMIs  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$  au fluconazole
  - ✓ 1 *C. albicans* : 32  $\mu\text{g/ml}$
  - ✓ 3 *C. glabrata* : 32  $\mu\text{g/ml}$
  - ✓ 1 *C. glabrata* : 128  $\mu\text{g/ml}$
- Taux de succès microbiologique indépendant de la CMI au fluconazole :
  - ✓ 75,7 % de réponse favorable pour les CMIs  $< 16$   $\mu\text{g/ml}$
  - ✓ 80,0 % de réponse favorable pour les CMIs  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$

# Nouveaux défis dans la prise en charge des candidoses invasives

Jeudi 5 juin 16h-17h  
Salle Endoume 1 + 2

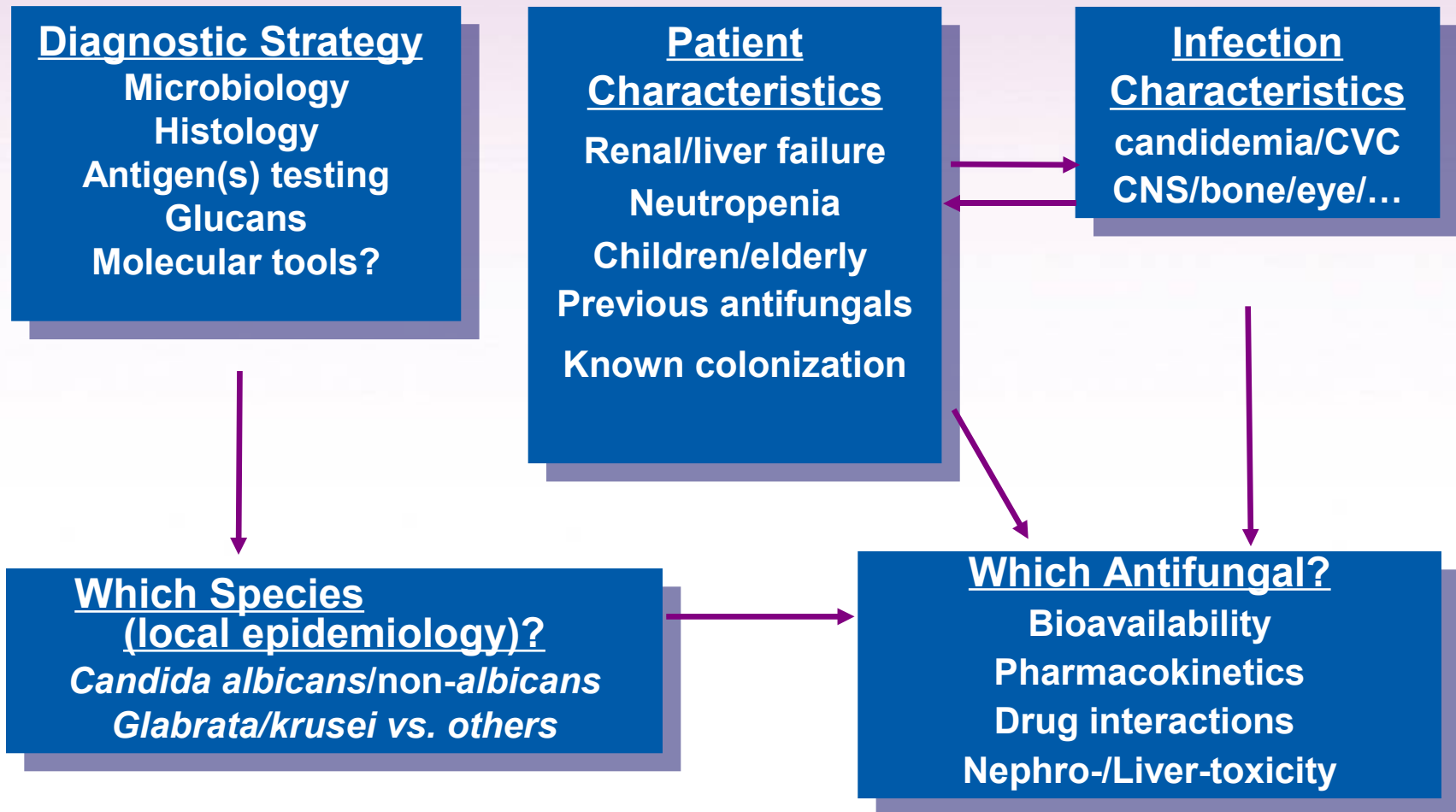
# Treating Candidemia in 2008 Therapeutic Strategies and Challenges



**Olivier Lortholary, MD, PhD**

Necker-Enfants Malades University Hospital  
National Reference Center for Mycoses and Antifungals  
CNRS URA 3012, Institut Pasteur, Paris, France

# Management of candidemia/invasive candidiasis





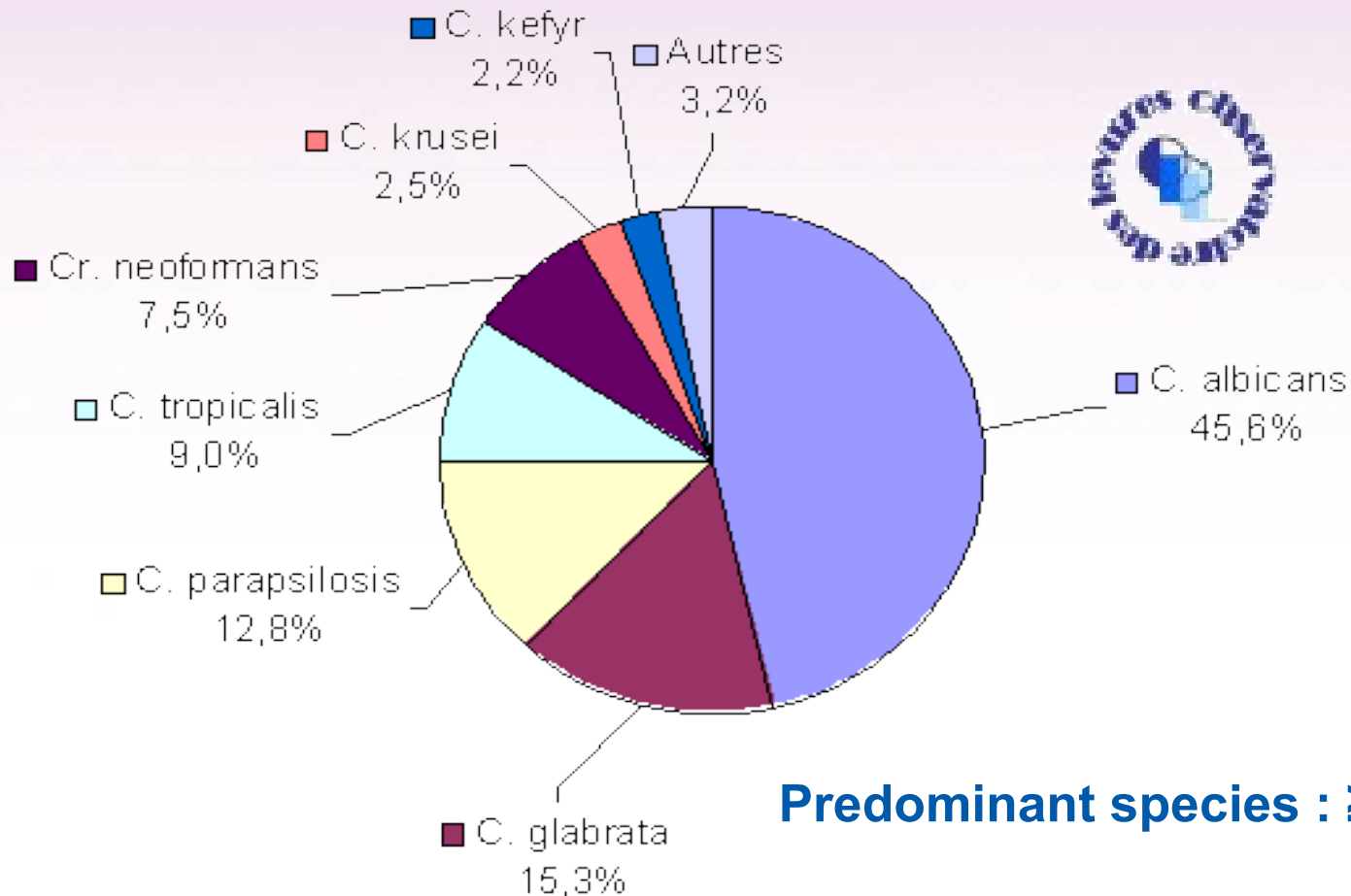
# Current treatment options for candidemia in Europe

<b>Polyenes</b>	<b>amphotericin B</b>	<b>Fungizone<sup>®</sup></b>	} <b>licensed</b>
	<b>lipid derivatives</b>	<b>AmBisome<sup>®</sup></b> <b>Abelcet<sup>®</sup></b>	
<b>Pyrimidine</b>	<b>flucytosine</b>	<b>Ancotil<sup>®</sup>/Ancoban<sup>®</sup></b>	
<b>Triazoles</b>	<b>fluconazole</b>	<b>Di(Tri)flucan<sup>®</sup></b>	} <b>licensed</b>
	<b>itraconazole</b>	<b>Sporanox<sup>®</sup></b>	
	<b>voriconazole</b>	<b>Vfend<sup>®</sup></b>	
<b>Echinocandins</b>	<b>caspofungin</b>	<b>Cancidas<sup>®</sup></b>	<b>licensed</b>
	<b>anidulafungin</b>	<b>Eraxis<sup>®</sup>/Ecalta<sup>®</sup></b>	<b>licensed</b>
	<b>micalfungin</b>	<b>Mycamine<sup>®*</sup></b>	

\*AMM européenne. Non commercialisé en France.

SFAR, SPILF, SRLF *et al.* *Rev Pneumol Clin* 2004.

# Prospective analysis of 1383 yeast isolates in blood cultures in Paris hospitals (2003-2006)

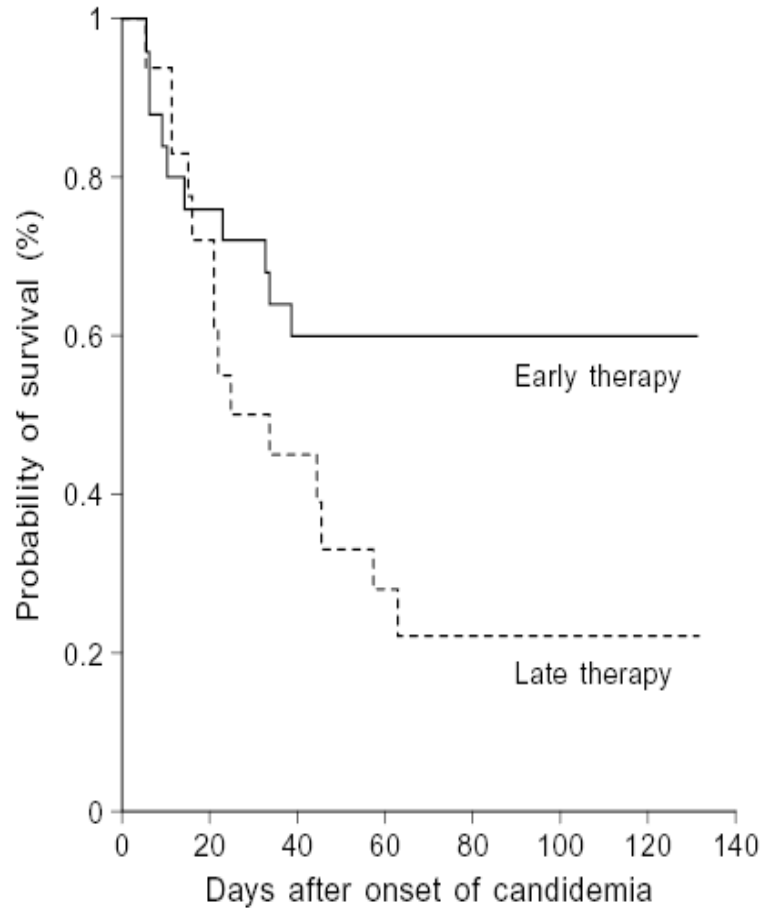




# Antifungal spectrum

	<i>Polyenes</i>	<i>Fluco</i>	<i>Itraco</i>	<i>Vorico</i>	<i>Candins</i>
<i>C albicans</i>	+	+	+	+	+
<i>C krusei</i>	+	-	-	+	+
<i>C glabrata</i>	+	-	-	+	+
<i>C parapsilosis</i>	+	+	+	+	+

# Delay in initiation of antifungals in ICU



46 candidemic episodes

**Patients with early therapy ( $\leq 48$ h) had higher probability of survival than patients with late therapy ( $> 48$ h).**

*Nolla-Salas et al. Intensive Care Med 1997.*

**Increased time until initiation of therapy is independent predictor of mortality**

**(odds ratio 1,42,  $p < 0,05$ ).**

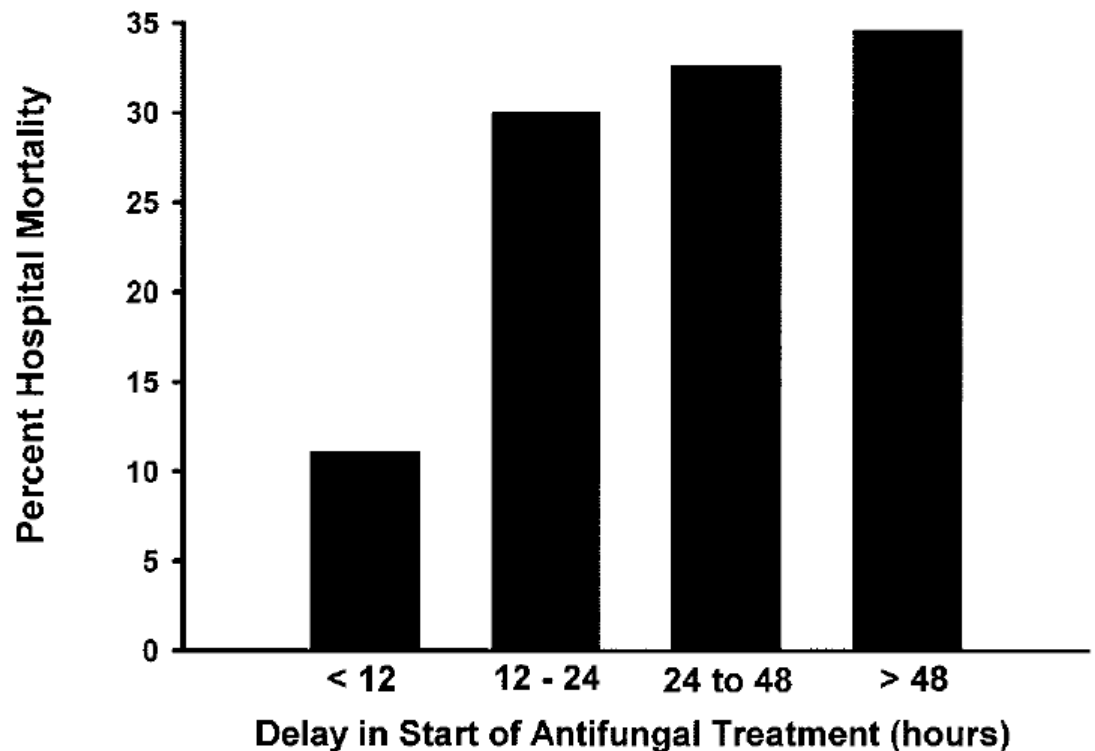
*Garey et al. Clin Infect Dis 2006.*

# Time between first blood sample drawn and initiation of antifungals

**n = 157 candidemia**

3 independent factors for mortality:

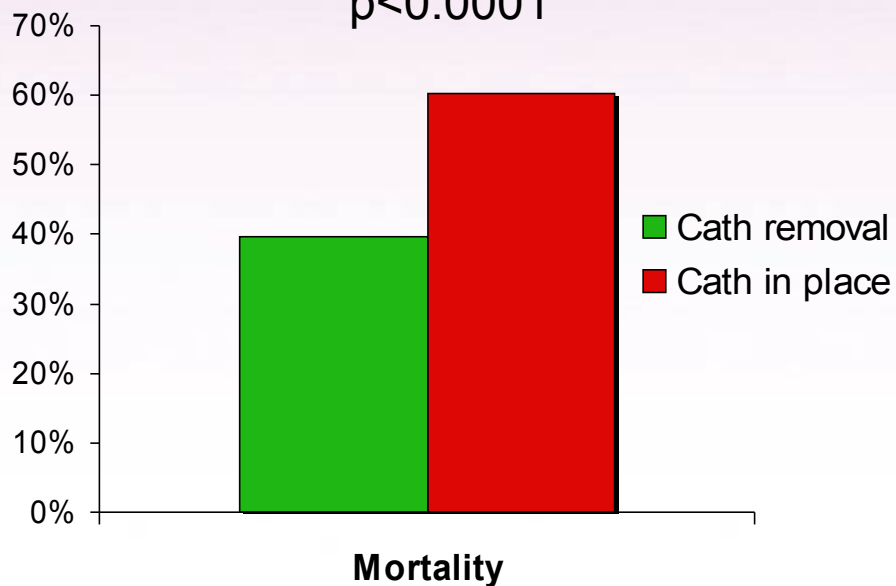
- Apache II
- Previous ATB therapy
- Delayed antifungal therapy : preemptive therapy ?



# Impact of catheter removal ?

272 candidemic episodes

$p < 0.0001$

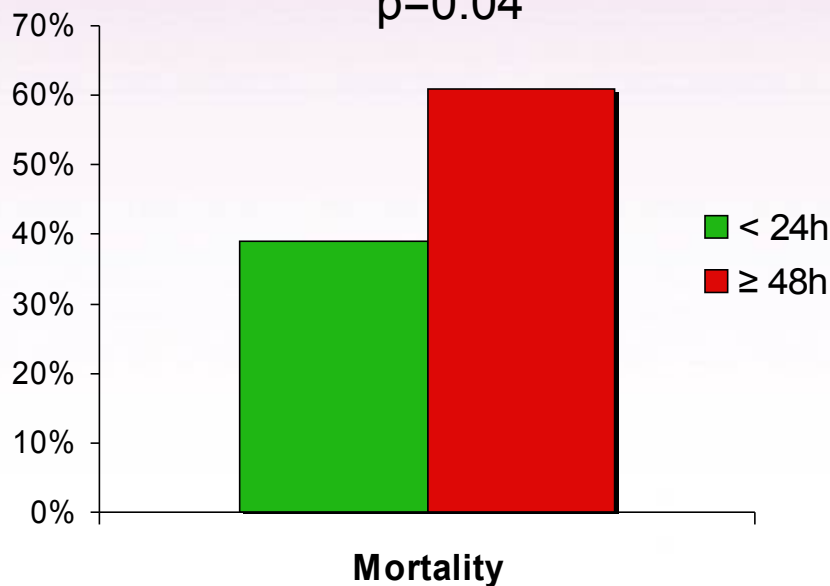


Decreased mortality

Weinberger *et al.* *J Hosp Infect* 2005.

271 candidemic episodes

$p = 0.04$



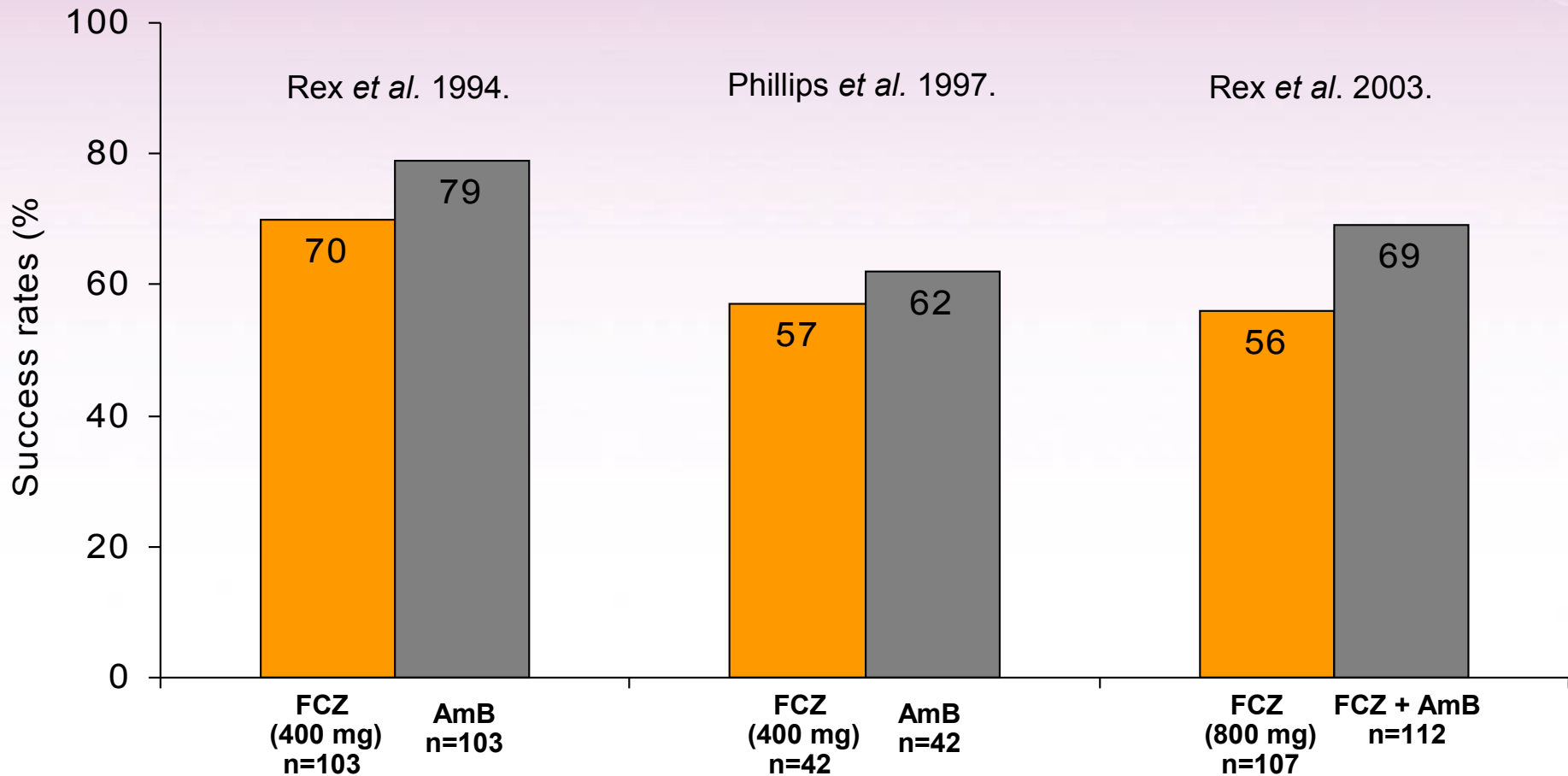
Decreased mortality

Lortholary *et al.* AMARCAND STUDY  
ECCMID 2008

# IDSA Guidelines 2008

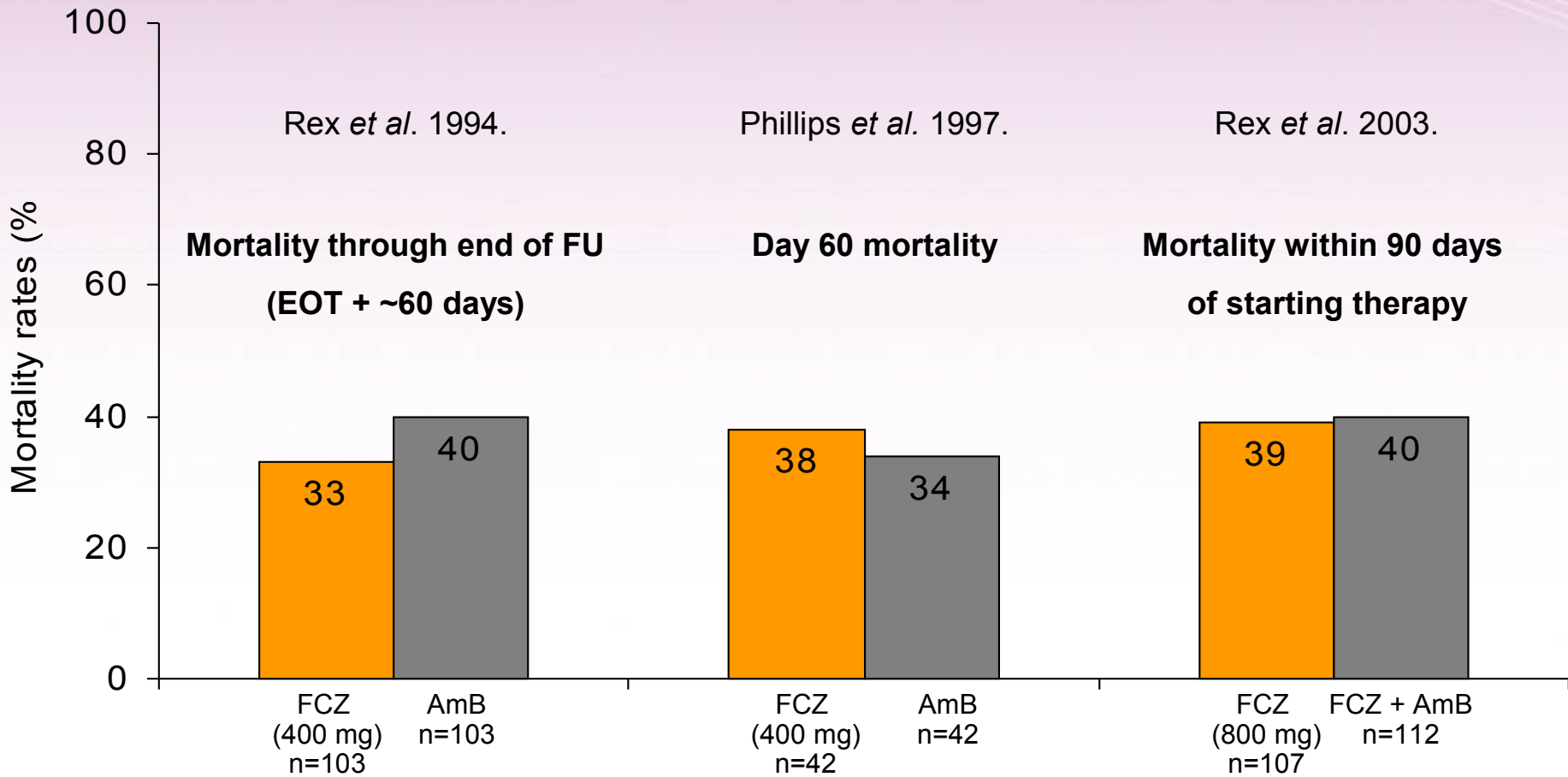
- Before species identification: either fluconazole, 800 mg d1 then 400 mg/d, or an echinocandin caspofungin, 70 mg d1 then 50 mg/d, or micafungin, 100 mg/d, or anidulafungin, 200 mg d1 then 100 mg/d. A1.
- An echinocandin should be preferred in moderately to severe infections or in those recently exposed to an azole antifungal. A3.

# Fluconazole response in clinical trials



**Response rates with fluconazole are between 56 – 70%.**

# Fluconazole mortality in clinical trials



**Mortality rates with fluconazole are between 33 – 39%.**

# Lipid formulations of amphotericin B

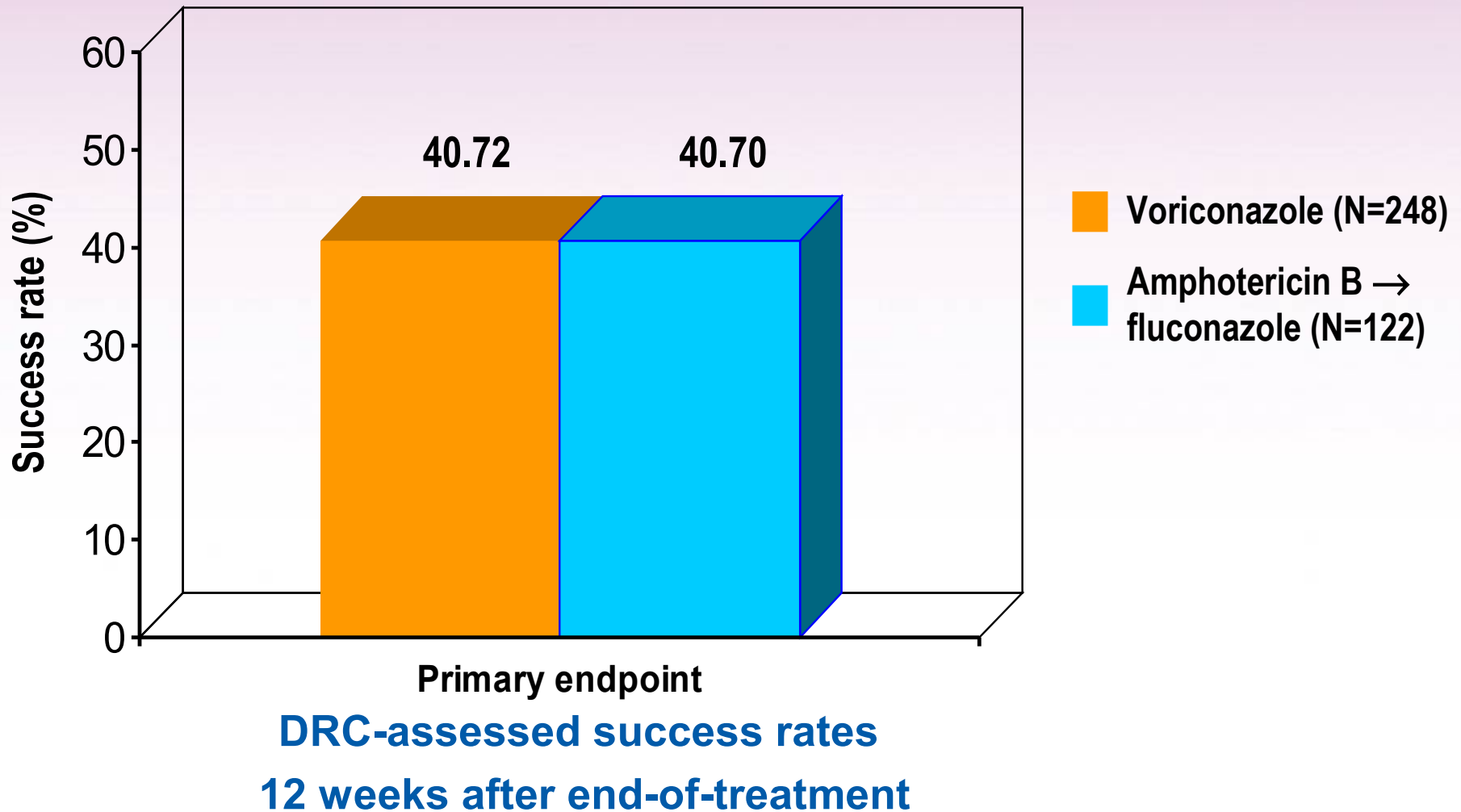
- Occurrence of renal failure under AmB therapy (Creat. > 220  $\mu\text{mol/l}$ ; or Creat Cl. < 25 ml/min; or preexisting renal failure)
- ABLC vs Amb : 5 mg/kg/d vs 0.6-1 mg/kg/d, 14d
  - ✓ Efficacy : 65 vs 61 %
  - ✓ No difference in survival and recurrence
  - ✓ 28 % vs 47 % of renal toxicity
- Recent data on liposomal amphotericin B (3 mg/kg/d)



# Voriconazole and candidemia

- Worldwide, randomized, open label, comparative multicenter study for blood-culture **proven candidemia**
- **Voriconazole** (IV for  $\geq 3$  days)
  - ✓ Loading 6 mg/kg IV q12h on day 1, followed by 3 mg/kg IV q12h
  - ✓ After 3 days, allowed switch to oral tablets at 200 mg q12h
- **Amphotericin B → fluconazole**
  - ✓ Amphotericin B IV at 0.7-1.0 mg/kg/day
  - ✓ After 3-7 days, allowed switch to IV or oral fluconazole at 400mg qd
- Treatment for at least 14 days after resolution of candidemia, up to 8 weeks
- Primary endpoint: Sustained successes (DRC assessed) at the **12-week** post end-of-treatment follow-up time point only

# Voriconazole and candidemia (MITT population)



# Caspofungin in candidemia

Randomized, multicentre, double-blind trial  
Non-neutropenic and neutropenic patients

## Global response at end of intravenous therapy

Analysis	Caspofungin 70/50 mg n/m (%)	Amphotericin B 0,6-1.0 mg/kg n/m (%)	Estimated difference % (95.6% CI)
MITT (n=224)	80/109 (73.4)	71/115 (61.7)	12.7% * (-0,7, 26,0)
Evaluable patients (n=185)	71/88 (80.7)	63/97 (64.9)	15.4% ** (1.1, 29.7)

\* P = 0.09 \*\* P = 0.03

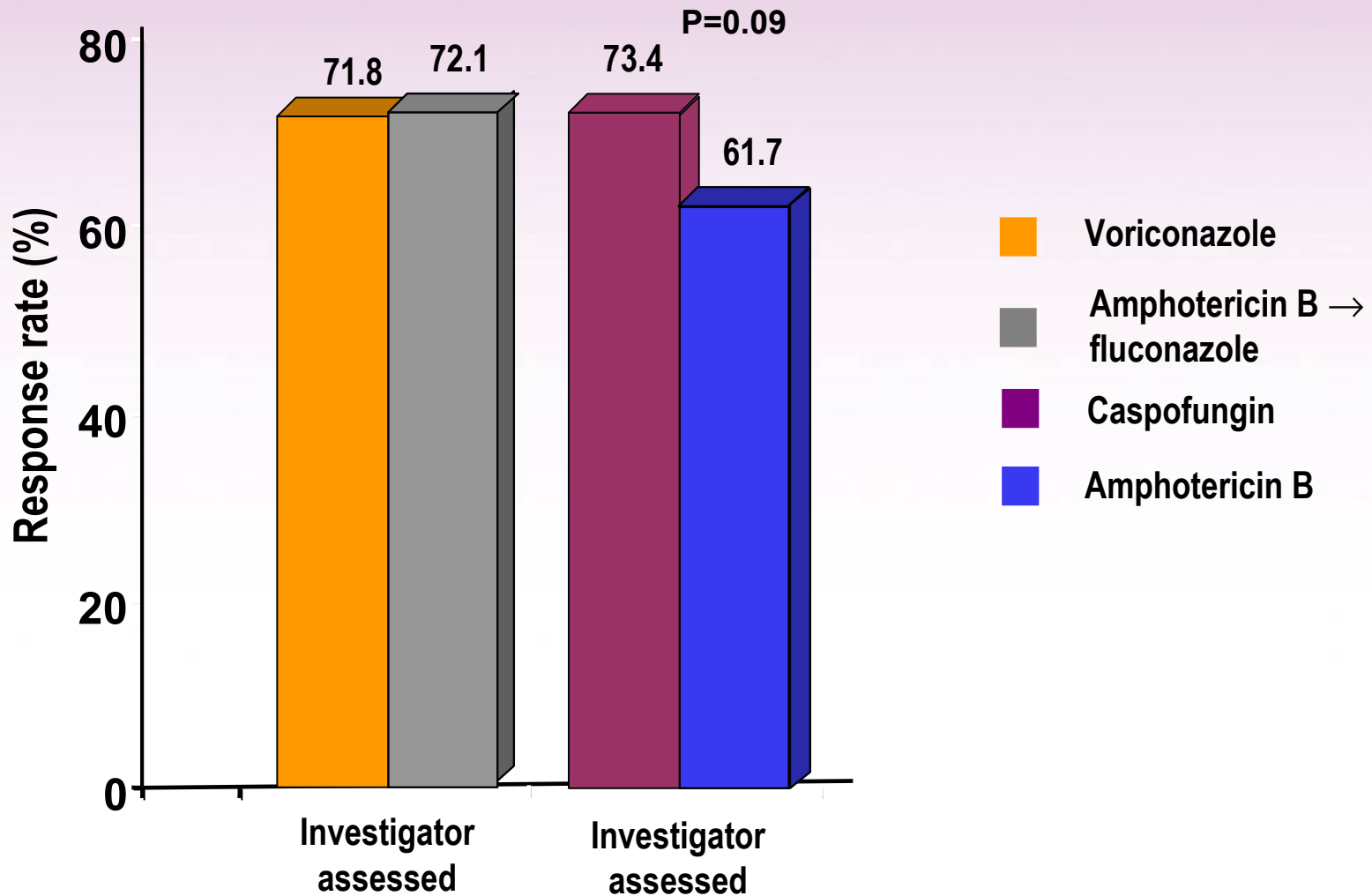
No difference according to species

# Caspofungin in candidemia

	Caspofungin 70/50 mg <hr/> (n=109)		Amphotericin B 0.6-1.0 mg/kg <hr/> (n=115)	
	n	(%)	n	(%)
<b>Failure (EOT)</b>	<b>29</b>	<b>(27)</b>	<b>44</b>	<b>(38)</b>
Persistent cultures (+)	9	(8)	10	(9)
Metastatic lesions	4	(4)	5	(4)
Persistence of symptoms	6	(6)	5	(4)
Toxicity => modification of therapy*	3	(3)	19	(17)
<b>Relapses (6-8 wks after TTT)</b>	<b>7</b>	<b>(6)</b>	<b>8</b>	<b>(7)</b>
Documented <i>Candida</i> infections	5	(5)	2	(2)
Possible <i>Candida</i> infections	2	(2)	6	(5)

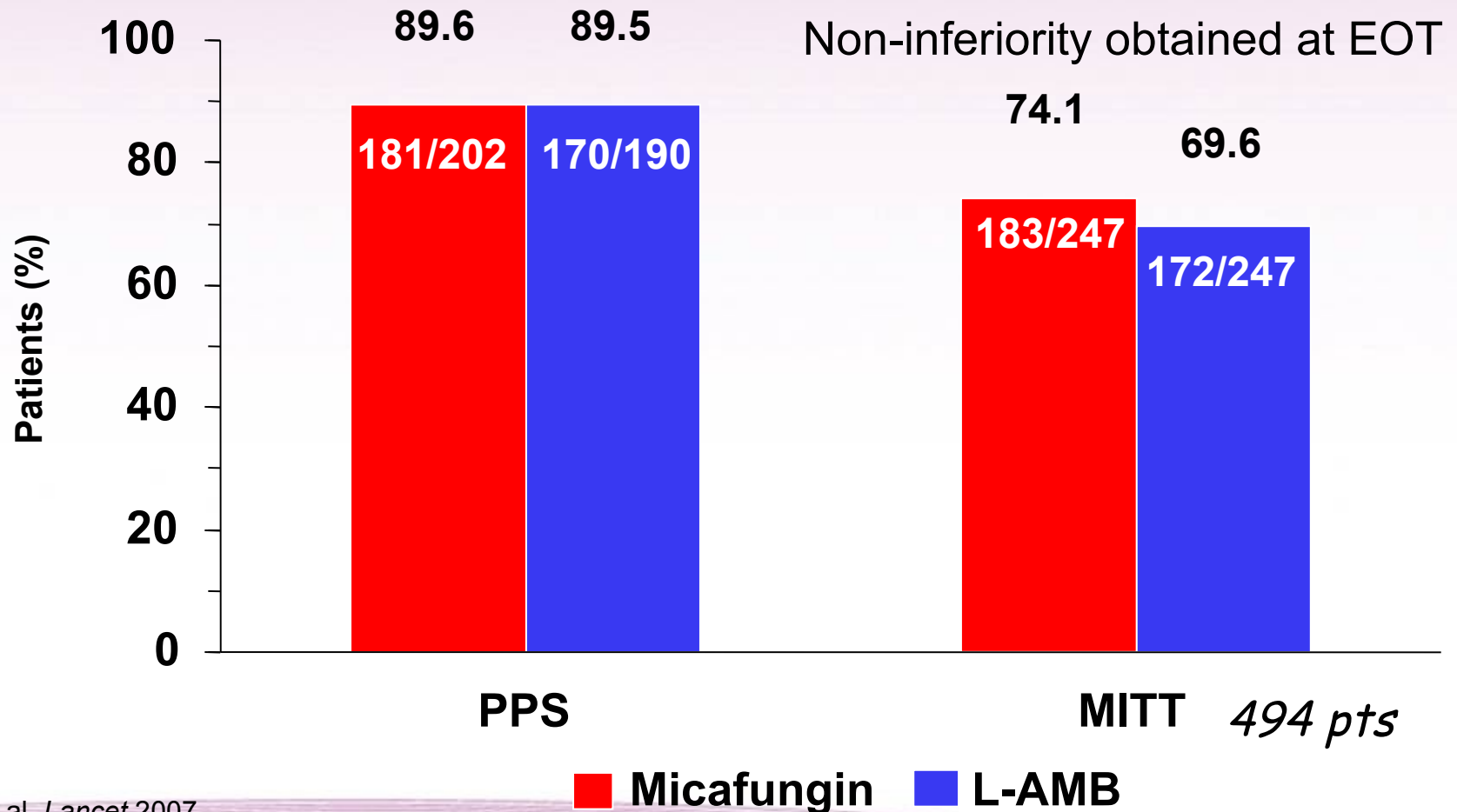
\* p = 0,03

# Response at end of treatment (MITT population)



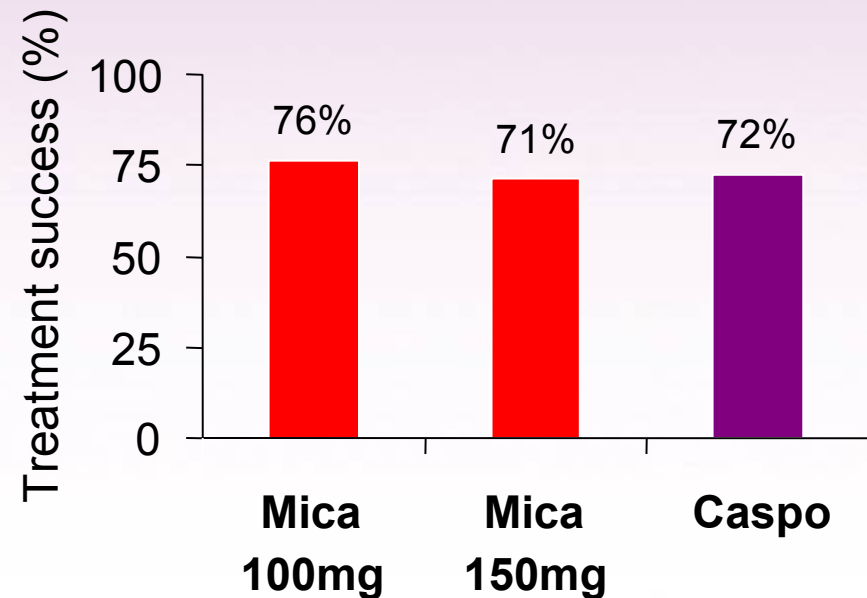
# Micafungin and candidemia/IC

Randomized, multicentre, double-blind, non-inferiority phase III trial; non-neutropenic and neutropenic patients



# Micafungin vs caspofungin in candidemia/IC

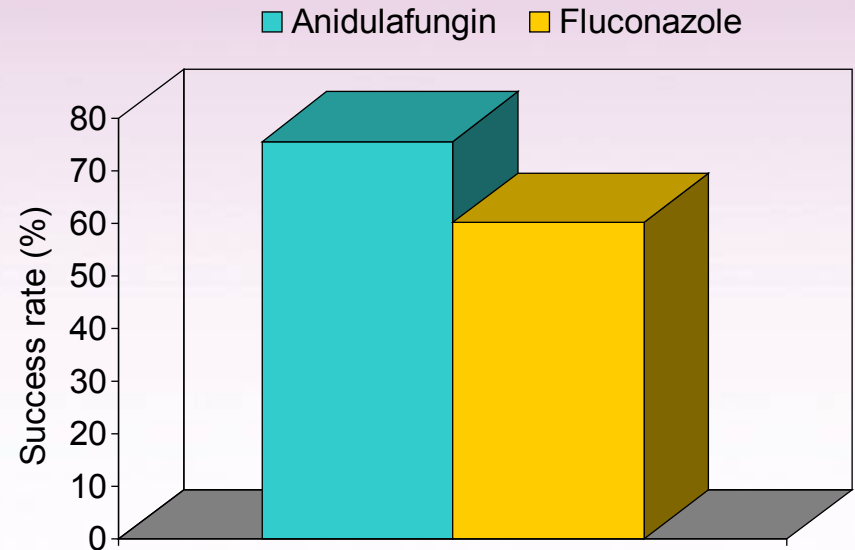
- Double-blind, randomized trial in adults with candidemia or invasive candidiasis (IC) comparing:
  - ✓ micafungin 100mg/d (N=191)
  - ✓ micafungin 150mg/d (N=199)
  - ✓ std. dose caspofungin (N=188)
- Approximately 85% of patients had candidemia, 15% had IC.
- No significant differences in treatment success at EoT, mortality, relapsing/emergent infections, or AEs.



**Micafungin 100mg/d and 150mg/d equivalent to standard dose caspofungin for candidemia/IC.**

# Anidulafungin in candidemia/IC

- Randomized, double-blind, multicenter, 2-step non-inferiority/superiority, phase III trial
- anidulafungin IV 200 mg load; 100 mg /d
- fluconazole IV 800 mg load; 400 mg /d



**Primary endpoint** (global response at end of IV therapy):

Response (MITT)	Treatment Group		Treatment Difference (%)	95% CI
	Anid N =127	Flu N =118		
Success, n (%)	96 (75.6)	71 (60.2)	15.42	3.85, 26.99
Failure, n (%)	31 (24.4)	47 (39.8)		



# Immunotherapy perspectives

## Anti HSP 90 and invasive candidiasis

- Randomized double blind trial
- AmB lip + Mycograb<sup>®</sup> [2x/d, 5d) (56 pts) vs AmB lip + placebo (61 pts):
  - ✓ Complete response at day 10 (MITT):
    - 29/61 (48%) vs 47/56 (84%) ( $p < 0.001$ )
  - ✓ Mycological response
    - 54% vs 89% ( $p = 0.025$ )
  - ✓ Mortality attributable to candidiasis
    - 18% vs. 4% ( $p = 0.001$ )

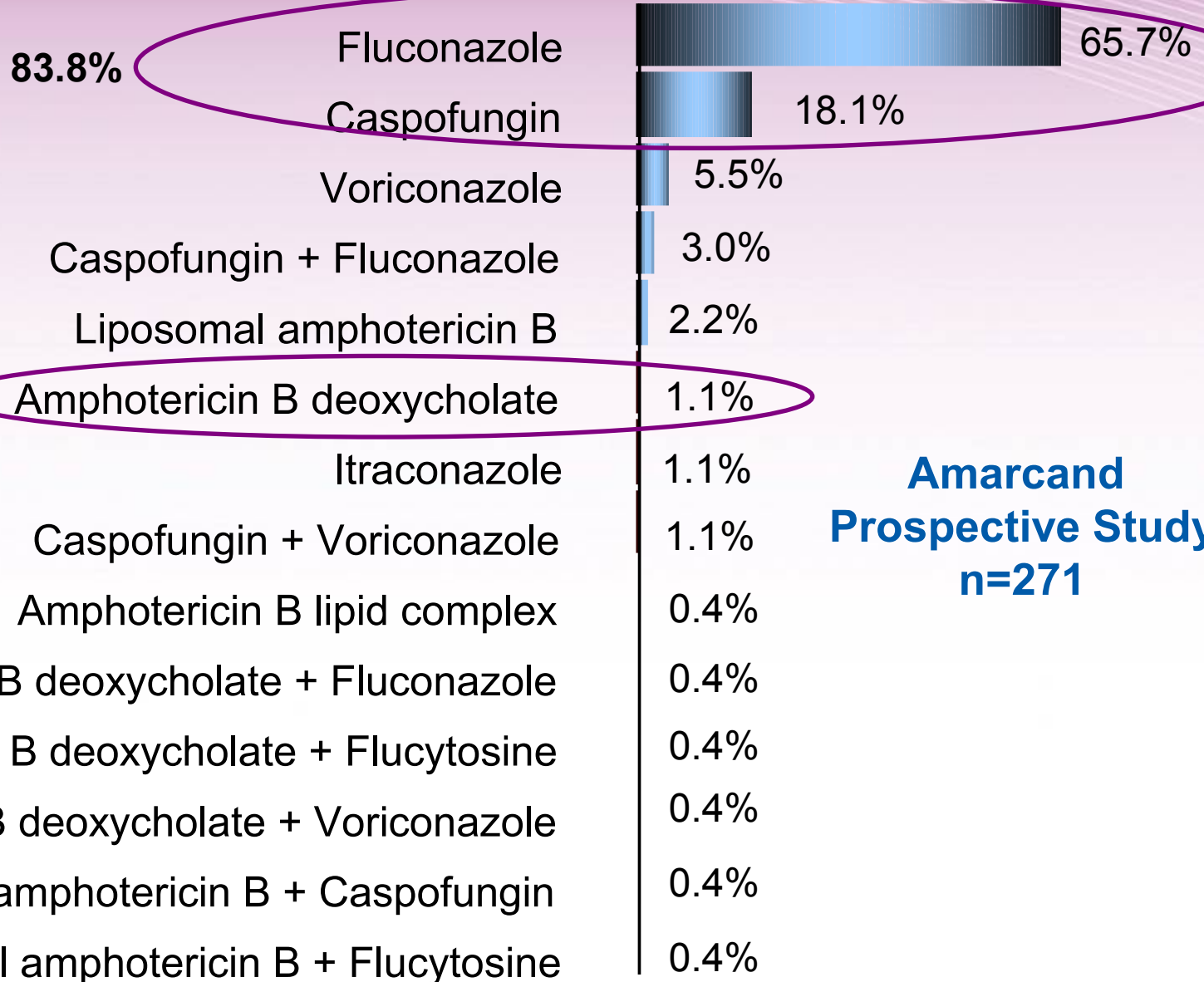
# Conclusion: which antifungal for candidemia/IC in 2008?



Parameters	Amb	L- AMB	Fluco	Vorico	Candins
Spectrum	++	++	±	++	++
Renal toxicity	Yes	< Amb	No	No*	No
Drug interactions	++ (nephrotoxic)	± (nephrotoxic)	±	++	±/-
Oral	No	No	Yes	Yes	No

*\*IV administration not recommended in renal failure*

# Initial empiric anti-Candida treatment in ICU



# Practical questions...

*Lessons from « European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults »:  
26 investigators, Nijmegen 16-17th May 2006*

Recently admitted adult with uncomplicated sepsis, azole naive, normal liver and renal function with candidemia

● ***Initial choice of therapy?***

- ✓ Fluconazole: n = 16
- ✓ Echinocandin: n = 5 (not enough argument to favor one)
- ✓ Amphotericin B: n = 2

# Nouveaux défis dans la prise en charge des candidoses invasives

Jeudi 5 juin 16h-17h

Salle Endoume 1 + 2