



Endocardite fongique

Carole Grandjean

Atelier Pharmacie clinique

GSASA, Fribourg

14.11.18

Pharmacie Interhospitalière de la Côte (PIC)- Morges



Présentation du cas

Mme C., 82 ans, 60kg, hospitalisée aux SI le 22.6.18 (J1) pour :

- Sepsis sur pyélonéphrite gauche (G) à *Enterococcus faecalis* et *Candida albicans*
- Candidémie à *C. albicans* et suspicion d'endocardite à *C. albicans*
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) et décompensation cardiaque dans le cadre septique



Comorbidités et antécédents

Comorbidités :

- Diabète type 2 insulino-requérant mal contrôlé
- HTA traitée

Antécédents :

- Choc septique sur pyélonéphrite obstructive droite à *E. Coli* en avril 2018 (pose de sonde double J retirée en juin)
- Choc septique sur pyélonéphrite gauche à *E. coli* en mars 2016



Traitements médicamenteux habituel

- Irbesartan 150mg 1x/j
- Trajenta (linagliptine) 5mg 1x/j
- Lantus (insuline glargine) 32 UI le soir
- Apidra (insuline glulisine) 10 UI en R

Urine et hémoc. : *E. Faecalis* + *C. albicans*

Candidémie persistante
à *C. albicans* → Endocardite

Clcr = 37 ml/min (créatinine urinaire)

SI

Méd

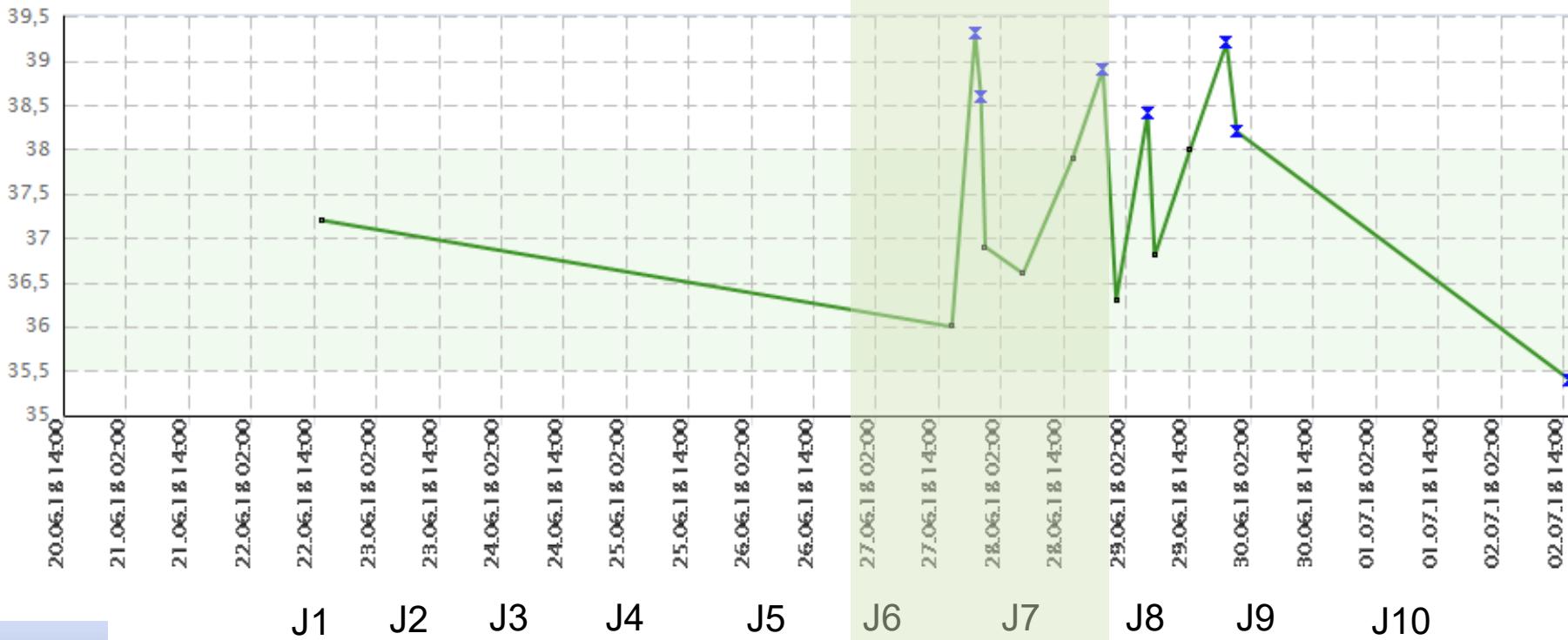
SI

J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
Pip/Tazo 4.5g 3x/j iv	Co-amoxi 1.2g 3x/j iv						
Vanco 500mg 2x/j iv							
		Caspofungin 70 mg/j 1x/j iv	Caspofungin 50 mg 1x/j iv	Caspofungin 50 mg 1x/j iv			Caspofungin 150 mg 1x/j iv
			Fluco 800 mg iv	Fluco XX mg iv			Fluco XXmg iv
Lasix 0-10mg/h iv continu	Lasix 0-10mg/h iv continu			Lasix 5mg/h iv continu			
Insulatard 20-0-10 UI s.c. + Actrapid en R	Insulatard 25-0-12 UI s.c. + Actrapid en R	Insulatard 25-0-12 UI s.c. + Actrapid en R	Insulatard 25 UI-0-12 UI s.c. + Actrapid en R	Insulatard 15-0-15 UI s.c. + Actrapid en R			Actrapid 0-5 UI/j iv continu
Héparine 5000 UI 2x/j sc	Héparine 5000 UI 2x/j sc			Héparine 5000 UI 2x/j sc			
Dafalgan 500mg en R per os	Dafalgan 500mg en R per os			Dafalgan 500mg en R per os			
			K+ eff. 30 mmol 3x/j per os	K+ eff. 30 mmol 3x/j per os			K+ eff. 40 mmol 4x/j per os

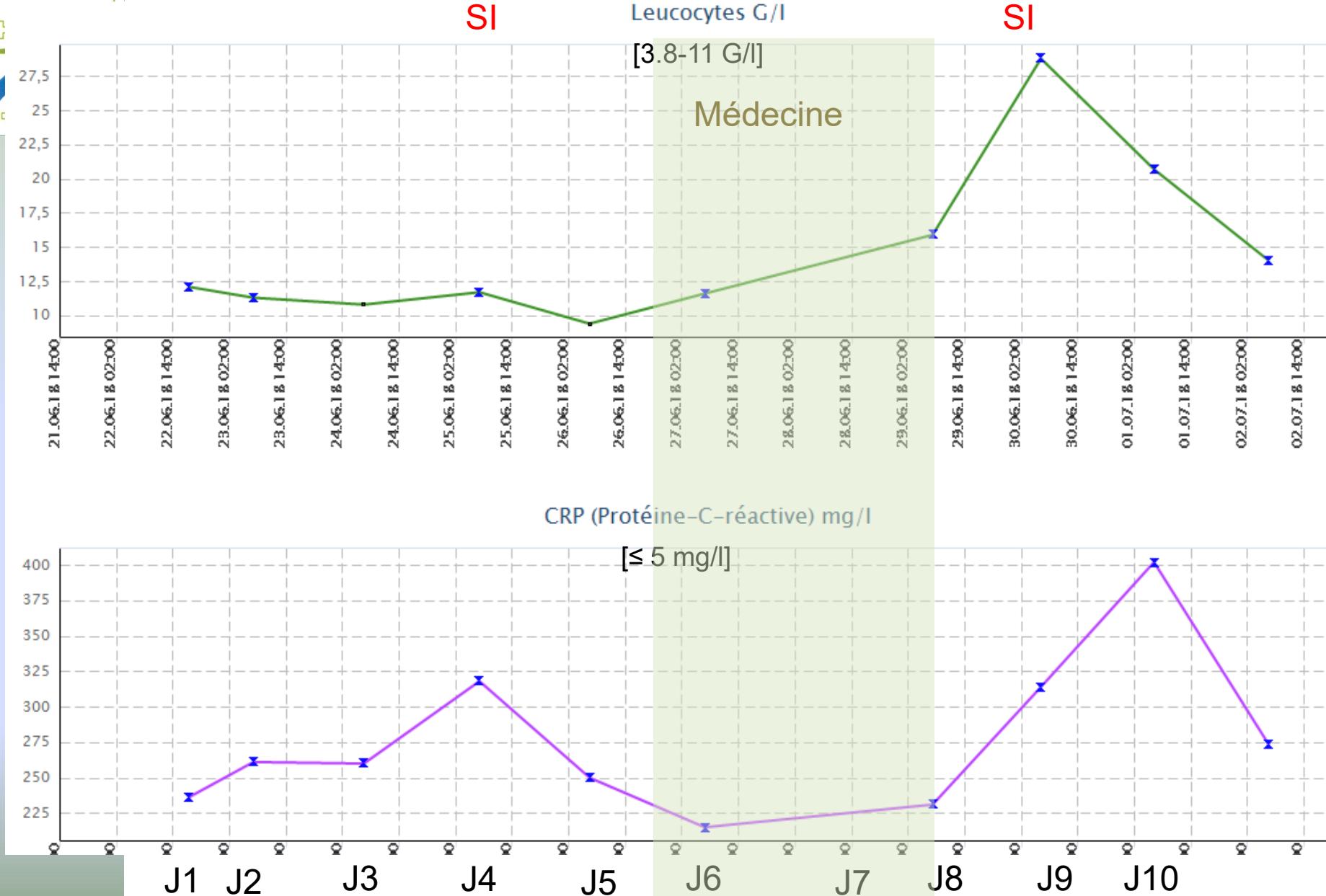


Quelques paramètres de labo

Evolution température



Evolution leucocytes et CRP



Résultats fongigramme (reçu à J6)

La durée d'incubation en routine est de 5 jours.

Date de prélèvement 22.06.18

Heure de prélèvement 21:21

Prélèvement : Hémoculture, flacon aerobie

Mycologie/culture

Levures	positive	
<i>Candida albicans</i>		canalb(1)
		canalb (1)
Itraconazole (Sporanox®)	S cmi:0.03 mg/l	
Fluconazole (Diflucan®)	S cmi:0.25 mg/l	
Voriconazole (Vfend®)	S cmi:0.008mg/l	
Caspofungine (Cancidas®)	S cmi:0.25 mg/l	
Fluorocytosine (Ancotil®)	S cmi:0.06 mg/l	
Posaconazole (Noxasil®)	S cmi:0.015	
Amphotéricine B (Fungizone®)	S cmi:0.50 mg/l	



Questions

1. J4 : Pourquoi 2 antifongiques en même temps?
2. J4 : quelle dose de fluconazole recommander pour la suite par rapport à l'insuffisance rénale (IRA)?
Les autres traitements sont-ils adaptés à l'IRA?
3. J8 : Peut-on valider la dose de caspofungine?
4. Peut-on administrer la caspofungine à 150mg iv sans dilution ?
5. Une anticoagulation (héparine puis acénocoumarol) devra être introduire suite à une embolie pulmonaire bilatérale, quelle mise en garde peut-on faire ? Autres mises en garde?



Questions

- 1. J4 : Pourquoi 2 antifongiques en même temps?**
- 2. J4 : quelle dose de fluconazole recommander pour la suite par rapport à l'insuffisance rénale (IRA)? Les autres traitements sont-ils adaptés à l'IRA?**
- 3. J8 : Peut-on valider la dose de caspofungine?**
- 4. Peut-on administrer la caspofungine à 150mg iv sans dilution ?**
- 5. Une anticoagulation (héparine puis acénocoumarol) devra être introduire suite à une embolie pulmonaire bilatérale, quelle mise en garde peut-on faire ? Autres mises en garde?**

1) Traitement candidémie

Traitement des infections fongiques invasives

	1er choix	Alternative	Passage po	Durée	Remarques
B. Traitement empirique de la candidémie (avant identification de l'espèce et antifongigramme)					
Patient non-neutropénique					
<ul style="list-style-type: none"> Absence d'exposition préalable aux azoles Exposition préalable aux azoles, <u>sepsis sévère/choc septique</u> 	fluconazole iv caspofungine iv ou anidulafungine iv	caspofungine iv ou anidulafungine iv amphotéricine B liposomale iv			Passage po envisageable après ≥ 3j si évolution clinique favorable, transit gastro-intestinal normal et absence de nausées/vomissements, choix en fonction de l'espèce identifiée +/- anti-fongigramme (cf C.) Si sepsis sévère/choc septique : thérapie iv jusqu'à stabilisation de l'état clinique et identification/antifongigramme
Patient neutropénique	caspofungine iv	amphotéricine B liposomale iv			Passage po en fonction de l'espèce identifiée, de l'anti-fongigramme et de la reprise médullaire
C. Traitement de la candidémie en fonction de l'espèce et de l'antifongigramme					
<i>C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis</i> Fluco S	fluconazole iv	caspofungine iv ou anidulafungine iv	fluconazole	≥ 14j	Hémocultures de contrôle 1j/2 jusqu'à stérilité Passage po envisageable après ≥ 3j si évolution clinique favorable et
<i>Candida spp.</i> Fluco R <i>C. glabrata, C. krusei</i>	caspofungine iv ou anidulafungine iv	amphotéricine B liposomale iv	-	≥ 14j	absence de nausées/vomiss. + transit gastro-intestinal normal Durée minimale de traitement à partir de la dernière hémoculture positive
D. Traitement des aspergilloses invasives					
Traitement initial	voriconazole iv	amphotéricine B liposomale iv	voriconazole	Selon avis infectiologique	Passage po envisageable après 1 sem. si évolution clinique favorable et absence de nausées/vomiss. + transit GI normal
Traitement de sauvetage/combinaison	Selon avis infectiologique				Sauvetage : si non réponse au traitement de 1 ^{ère} ligne Combinaison : si état critique

1) Traitement candidémie

Posologies usuelles des antifongiques (fonctions rénale et hépatique normales) :

Fluconazole	Diflucan® ou générique	800 mg iv 1 ^{ère} dose, puis 400 mg/j iv, relais po : 400 mg 1x/j. CAVE : si insuffisance rénale, surdosage avec risque d'hépatopathie, allongement du QT, torsades de pointes. Si hémodiafiltration, risque de sous-dosage : envisager monitoring des taux sériques.
--------------------	------------------------	---

Avis infectiologique requis pour la prescription des antifongiques ci-dessous dans les services autres que SMIA et CTO

Amphotéricine B liposomale	AmBisome®	3 à 5 mg/kg/j iv en perfusion sur 2h <i>Surveillance biologique</i> : kaliémie et créatininémie 1x/j, gazométrie veineuse, magnésémie, ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, gamma GT, bilirubine totale 2x/semaine
Caspofungine	Cancidas®	70 mg iv 1 ^{ère} dose, puis 50 mg/j iv, adaptation de la dose en cas d'insuffisance hépatique
Anidulafungine	Ecalta®	200 mg iv 1 ^{ère} dose, puis 100 mg/j iv, pas d'adaptation de la dose en cas d'insuffisance hépatique
Voriconazole	Vfend®	6 mg/kg 2x/j iv J1, puis 4 mg/kg 2x/j iv. Relais po : 4 mg/kg 2x/j (= 300 mg 2x/j) <i>Si insuffisance rénale, privilégier voriconazole po (cf. table p. 53).</i>

Remarque : In vitro, les azoles sont fongistatiques contre *Candida*, donc potentiellement moins rapidement efficaces que l'amphotéricine B, la caspofungine ou l'anidulafungine chez le patient neutropénique et/ou avec sepsis sévère/choc septique.

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America



I. What Is the Treatment for **Candidemia** in Nonneutropenic Patients?
Recommendations

- An echinocandin (**caspofungin: loading dose 70 mg, then 50 mg daily; micafungin: 100 mg daily; anidulafungin: loading dose 200 mg, then 100 mg daily**) is **recommended as initial therapy** (strong recommendation; high-quality evidence).
- **Fluconazole**, intravenous or oral, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily is an **acceptable alternative** to an echinocandin as initial therapy in selected patients, including those who are **not critically ill** and who are considered unlikely to have a fluconazole-resistant *Candida* species (strong recommendation; high-quality evidence).
- **Transition from an echinocandin to fluconazole** (usually within 5–7 days) is recommended for patients who are **clinically stable**, have isolates that are susceptible to fluconazole, and have **negative repeat blood cultures** following initiation of antifungal therapy (strong recommendation; moderate-quality evidence).
- Lipid formulation **AmB** (3–5 mg/kg daily) is a reasonable **alternative** if there is **intolerance**, limited availability, or **resistance** to other antifungal agents (strong recommendation; high-quality evidence).

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America



I. What Is the Treatment for **Candidemia** in Nonneutropenic Patients?

Recommendations

- The **echinocandins** demonstrate significant **fungicidal** activity against most *Candida* species, and each of these agents has demonstrated success in approximately 70%–75% of patients in randomized, comparative clinical trials [24–28, 31, 32]. Despite the need for intravenous administration, their **superb efficacy, favorable safety profile, limited drug interactions, and concerns about fluconazole resistance** have led many experts to **favor the echinocandins as initial therapy** for most adult patients with candidemia.

- Candidémie avec sepsis : caspofungine (év. amphi B)
 - Candidémie patient stable : flucozanole ok
- Pyélonéphrite?

What Is the Treatment for Symptomatic Ascending Candida

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America



Pyelonephritis?

- For fluconazole-susceptible organisms, **oral fluconazole, 200–400 mg daily for 2 weeks** is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).
- **The ability of the antifungal agent to achieve adequate concentrations in the urine is as important as the antifungal susceptibilities of the infecting species.**
- *Candida albicans*, the most common cause of fungal UTI, is relatively easy to treat because it is susceptible to **fluconazole**, which achieves **high concentrations in the urine**.
- **AmB deoxycholate** is active against most *Candida* species and achieves **concentrations in the urine that exceed the MICs** for most isolates, and even low doses have been shown to be effective in treating *Candida* UTI. The major drawbacks are the need for intravenous administration and **toxicity**. The **lipid formulations of AmB** appear to **not achieve urine concentrations** that are adequate to treat UTI and should not be used.
- All other antifungal drugs, including the other azole agents and **echinocandins**, have **minimal excretion of active drug into the urine** and generally are ineffective in treating *Candida* UTI.

2) Caspofungine + fluconazole



Uptodate Pharmacology of echinocandins. R. E Lewis and al. Literature review current through: Sep 2018. This topic last updated: Jul 16, 2018.

“All three echinocandins exhibit a high degree of binding to plasma proteins and distribute minimally to cerebrospinal fluid, urine, and the eye.”

Uptodate Pharmacology of azoles. E. Dodds Ashley and al. Literature review current through: Sep 2018. | This topic last updated: Aug 07, 2018.

“A single dose of fluconazole is widely distributed into body fluids and tissues, with only 10 to 12 percent being protein bound. High concentrations can be measured in urine as well as prostatic tissues.”

- Candidémie avec sepsis : caspofungine (év. amphi B)
 - Candidémie patient stable : flucozanole ok
- Pyélonéphrite : fluconazole (év. amphi B non liposomale)



Questions

1. J4 : Pourquoi 2 antifongiques en même temps?
2. **J4 : quelle dose de fluconazole recommander pour la suite par rapport à l'IRA? Les autres traitements sont-ils adaptés à l'IRA?**
3. J8 : Peut-on valider la dose de caspofungine?
4. Peut-on administrer la caspofungine à 150mg iv sans dilution ?
5. Une anticoagulation (héparine puis acénocoumarol) devra être introduire suite à une embolie pulmonaire bilatérale, quelle mise en garde peut-on faire ? Autres mises en garde?

2) Adaptation à l'insuffisance rénale aiguë

- Fluconazole iv



Posologies usuelles des antifongiques (fonctions rénale et hépatique normales) :

Fluconazole	Diflucan® ou générique	800 mg iv 1 ^{ère} dose, puis 400 mg/j iv, relais po : 400 mg 1x/j. CAVE : si insuffisance rénale, surdosage avec risque d'hépatopathie, allongement du QT, torsades de pointes. Si hémodiafiltration, risque de sous-dosage : envisager monitoring des taux sériques.
-------------	------------------------	---

Antifongiques	Fonction rénale normale	Stade 2 89-60 ml/min	Stade 3 59-30 ml/min	Stade 4 29-15 ml/min	Stade 5 < 15 ml/min	Dialyse	CRRT
Fluconazole iv/po	400 mg/24h	400 mg/24h	300 mg/24h	200 mg/24h	200 mg/24h	+ extra 200 mg post dialyse	400-800 mg/24h

2) Fluconazole et insuffisance rénale



www.sitegpr.com

DCI	Fluconazole
Indication	Candidose systémique ou Prévention
Voie d'administration	
Posologie usuelle chez le patient normorénal	candidose systémique : 800 mg à J1, puis 400 mg/jour, prévention 400 mg/jour.
Fonction rénale	37 ml/min
Posologie identifiée	800 mg à J1 (candidose systémique) puis 400 mg toutes les 48h ou 200 mg/jour
Commentaires	Le fluconazole doit être administré à la posologie usuelle le premier jour, quel que soit le niveau de fonction rénale. Puis la posologie sera adaptée selon le niveau de fonction rénale.
Effets indésirables liés à un surdosage	hallucinations, comportement paranoïaque
Référence IRND	Cliquez pour consulter les références
Date de mise à jour	2 septembre 2016

EFFETS RÉNAUX ↗

DEMANDE D'INFORMATIONS

2) Antibiotiques et insuffisance rénale



Antifongiques	Fonction rénale normale	Stade 2 89-60 ml/min	Stade 3 59-30 ml/min	Stade 4 29-15 ml/min	Stade 5 < 15 ml/min	Dialyse	CRRT
Caspofungine iv	70 mg 1 ^{ère} dose puis 50 mg/24h				Pas d'adaptation		

Antibiotiques	Fonction rénale normale	Stade 2 89-60 ml/min	Stade 3 59-30 ml/min	Stade 4 29-15 ml/min	Stade 5 < 15 ml/min	Dialyse	CRRT*
Piperacilline/tazobactam iv	4500 mg/8h 4500 mg/6h	4500 mg/8h 4500 mg/6h	4500 mg/12h 4500 mg/8h	2250 mg/8h 4500 mg/12h	2250 mg/12h 2250 mg/8h	2250 mg/12h dose post dialyse 2250 mg/8h dose post dialyse	2250 mg/12h 2250 mg/8h

Antibiotiques	Fonction rénale normale	Stade 2 89-60 ml/min	Stade 3 59-30 ml/min	Stade 4 29-15 ml/min	Stade 5 < 15 ml/min	Dialyse	CRRT
Glycopeptides							
Vancomycine iv	1000 mg (15 mg/kg)/12h	750 mg/12h	500 mg/12h	500 mg/24h	500 mg/48h	500 mg/48h dose post dialyse	750 mg/24h

Antibiotiques	Fonction rénale normale	Stade 2 89-60 ml/min	Stade 3 59-30 ml/min	Stade 4 29-15 ml/min	Stade 5 < 15 ml/min	Dialyse	CRRT*
Amoxicilline/ac. clavulanique iv	1200 mg/6h 1200 mg/4h 2200 mg/6h	1200 mg/6h 1200 mg/4h 2200 mg/6h	1200 mg/8h 1200 mg/6h 1200 mg/6h	1200 mg/12h 1200 mg/8h 1200 mg/8h	600 mg/12h 600 mg/8h 600 mg/8h	600 mg/12h dose post dialyse	600 mg/12h 600 mg/8h 1200 mg/12h



Questions

1. J4 : Pourquoi 2 antifongiques en même temps?
2. J4 : quelle dose de fluconazole recommander pour la suite par rapport à l'insuffisance rénale (IRA)? Les autres traitements sont-ils adaptés à l'IRA?
3. **J8 : Peut-on valider la dose de caspofungine?**
4. Peut-on administrer la caspofungine à 150mg iv sans dilution ?
5. Une anticoagulation (héparine puis acénocoumarol) devra être introduire suite à une embolie pulmonaire bilatérale, quelle mise en garde peut-on faire ? Autres mises en garde?



J8 : augmentation de la dose de caspofungine à 150mg/j



Traitement de l'**endocardite** fongique à
Candida

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America



X. What Is the Treatment for *Candida* Intravascular Infections, Including Endocarditis and Infections of Implantable Cardiac Devices?

What Is the Treatment for *Candida* Endocarditis?

- For native valve endocarditis, lipid formulation AmB, 3–5mg/kg daily, with or without flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily, **OR high-dose echinocandin (caspofungin 150 mg daily, micafungin 150 mg daily, or anidulafungin 200 mg daily)** is recommended for initial therapy (*strong recommendation; low-quality evidence*).
- Step-down therapy to fluconazole, 400–800 mg daily, is recommended for patients who have susceptible *Candida* isolates, have demonstrated clinical stability, and have cleared *Candida* from the bloodstream (*strong recommendation; low-quality evidence*).
- Valve replacement is recommended; treatment should continue for at least 6 weeks after surgery and for a longer duration in patients with perivalvular abscesses and other complications (*strong recommendation; low-quality evidence*).
- For patients who cannot undergo valve replacement, **longterm suppression with fluconazole, 400–800 mg daily**, if the isolate is susceptible, is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).

Pourquoi caspofungine plutôt qu'amphotéricine ?

PAGE 342 • LA REVUE PRESCRIRE • MAI 2017 • TOME 37 N° 403

Caspofungine : un antifongique utile



Dans l'Union européenne, la *caspofungine* (Cancidas[®]), un antifongique de la famille des échinocandines, est autorisée en perfusion intraveineuse chez les enfants et chez les adultes dans des mycoses invasives : les candidoses, certaines

La *caspofungine* expose à moins d'interactions médicamenteuses que l'*amphotéricine B* ou les antifongiques azolés. Certains inducteurs enzy-

En pratique La *caspofungine* est un antifongique utile dans des infections graves, avec un profil d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses différent d'autres antifongiques de choix.

©Prescrire

Pharmacology of echinocandins

Author: Russell E Lewis, PharmD, FCCP

Section Editor: Carol A Kauffman, MD

Deputy Editor: Anna R Thorner, MD

UpToDate[®]

All three echinocandins are structurally similar cyclic hexapeptide antibiotics with modified N-linked acyl lipid side chains ([figure 1](#)), which play a role in anchoring the hexapeptide nucleus to the fungal cell membrane where the drug interacts with the target enzyme complex involved in cell wall synthesis [\[3\]](#). Like other large lipopeptide antibiotics, these drugs have limited oral bioavailability and must be administered by intravenous infusion. **Experience with this antifungal class suggests that it is among the best tolerated and safest class of antifungals available.**

Clinical Infectious Diseases
IDSA GUIDELINE

IDS A
Infectious Diseases Society of America
hivmd

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

The echinocandins have emerged as preferred agents for most episodes of candidemia and invasive candidiasis, with the exception of central nervous system (CNS), eye, and urinary tract infections due to these organisms. This preference is based on a strong safety profile, convenience, early fungicidal activity, a trend toward better outcomes based on data from individual studies and combined analyses of candidemia studies [\[19, 25\]](#), and the emergence of azole-resistant *Candida* species. The re-

Recent pooled analyses of almost exclusively nonneutropenic patients included in randomized invasive candidiasis treatment trials suggest a survival advantage associated with initial echinocandin therapy [\[19\]](#).

Pourquoi caspofungine plutôt qu'amphotéricine ?



Interaction amphotéricine B – fluconazole :

Title Amphotericin B / Antifungal Agents (Azole Derivatives, Systemic)

Risk Rating C: Monitor therapy

Summary Antifungal Agents (**Azole Derivatives, Systemic**) may diminish the therapeutic effect of Amphotericin B. **Severity** Moderate **Reliability Rating** Fair

Patient Management Be cautious when considering a combination of amphotericin B and an azole antifungal, and **monitor response to amphotericin B closely**.

Amphotericin B Interacting Members Amphotericin B (Conventional), Amphotericin B (Lipid Complex), Amphotericin B (Liposomal), Amphotericin B Cholesteryl Sulfate Complex

Antifungal Agents (Azole Derivatives, Systemic) Interacting Members Fluconazole, Isavuconazonium Sulfate, Itraconazole, Ketoconazole (Systemic), Posaconazole, Voriconazole

Discussion Several **in vitro studies** and various **animal** infection models have reported that exposure to azole antifungals (fluconazole and itraconazole most commonly studied in referenced studies), either prior to or together with amphotericin B, is associated with a **reduced response to amphotericin B**.^{1,2,3,4} These referenced studies all involved various strains of *Candida albicans*.^{1,2,3} In contrast, one report of both an **in vitro** study and an **in vivo** mouse study found that against *Cryptococcus neoformans*, the combination of amphotericin B with either fluconazole or itraconazole was not antagonistic (most commonly displayed additivism).⁵



Candidémie + pyélonéphrite

Caspofungine 50mg/j + fluconazole 300mg/j



Endocardite + pyélonéphrite

Caspofungine 150mg/j + fluconazole 300mg/j



Questions

1. J4 : Pourquoi 2 antifongiques en même temps?
2. J4 : quelle dose de fluconazole recommander pour la suite par rapport à l'insuffisance rénale (IRA)? Les autres traitements sont-ils adaptés à l'IRA?
3. J8 : Peut-on valider la dose de caspofungine?
4. **Peut-on administrer la caspofungine à 150mg iv sans dilution ?**
5. Une anticoagulation (héparine puis acénocoumarol) devra être introduire suite à une embolie pulmonaire bilatérale, quelle mise en garde peut-on faire ? Autres mises en garde?

4) Peut-on administrer caspofungine 150mg sans dilution



*Uptodate Pharmacology of echinocandins. R. E Lewis and al. Literature review current through: Sep 2018.
This topic last updated: Jul 16, 2018.*

- Infusion and hypersensitivity reactions — Infusion-related histamine-release symptoms, including rash, pruritus, hypotension, bronchospasm, and angioedema, have been reported rarely with each of the echinocandins [3]. Such reactions have been reported with anidulafungin when the drug is infused at a rate that exceeds 1.1 mg/minute [73]. In most patients, these effects are transient and are easily managed by slowing the infusion rate and supportive care.
- Injection site pain — Injection site pain and **phlebitis** have been reported more frequently with caspofungin (4 to 25 percent) than micafungin (1 to 14 percent) or anidulafungin (<1 percent), **particularly when caspofungin is administered through a peripheral catheter**. If these adverse effects occur, the infusion can be slowed down or the echinocandin can be administered in a more dilute solution.

Phlébites

Table 4. Frequency of Common Adverse Drug Reactions and Laboratory Abnormalities
Echinocandins

Adverse Reaction	Caspofungin ^{90, 96, 97, 102, 105}	Micafungin ^{92, 98–100, 103, 107}
Phlebitis	3.5–25	1.6
Fever	4–40	1–14
Abdominal pain	3.6	1
Nausea or vomiting	1–6, 2–4	2–7, 1–5
Diarrhea	3.6	1.6
Headache	4–15	2–17
Rash or pruritus	1–10, < 2	1–12, < 1
Leukopenia	6.2	1.6
Neutropenia	1.9	1.2
Thrombocytopenia	3.1	< 1
Hypokalemia	2–10	1.2
Abnormal liver function tests	1–15	1–8

Data are percentages.

Cappelletty et al. *Pharmacotherapy* 2007

4) Peut-on administrer caspofungine 150mg sans dilution?

- Reconstitution avec eau PPI ou NaCl 0.9%
- Dilution avec 250 ml de NaCl 0.9% ou Ringer lactate (pour 70 mg ou 50 mg) → max 0.28mg/mL
- Ev. dans 100ml si ≤50 mg → **0.5mg/mL**
- Perf iv lente en env. 1h et plus lentement si >70 mg (**sur 2h**)
- **Max 0.5mg/mL**, 1 dose en 1h

Réf

- *Handbook on injectable drugs, 17th ed. Trissel 2013*
- *Intravenous Medications, Gahart's 2016 32nd ed.*
- *Injectable Medicine administration guide, 3rd ed. NHS 2010*
- *Injectable Drugs Guide, 2011*

- Selon tél au fabricant (MSD Merck) → ne recommande pas l'utilisation non diluée même par une VVC. La conc. maximale étudiée est **0.5 mg/mL**. Elle permettrait de minimiser les réactions liées à la perfusion (phlébite, ...)

→ **Dilution : min 300 mL pour 150mg (en min 2h)**



Questions

1. J4 : Pourquoi 2 antifongiques en même temps?
2. J4 : quelle dose de fluconazole recommander pour la suite par rapport à l'insuffisance rénale (IRA)? Les autres traitements sont-ils adaptés à l'IRA?
3. J8 : Peut-on valider la dose de caspofungine?
4. Peut-on administrer la caspofungine à 150mg iv sans dilution ?
5. **Une anticoagulation (héparine puis acénocoumarol) devra être introduire suite à une embolie pulmonaire bilatérale, quelle mise en garde peut-on faire ? Autres mises en garde?**

5) Mise en garde

Interaction acénocoumarol-fluconazole :

↑ taux acénocoumarol

→ Réduction empirique de la dose ?



5) Autre mise en garde

UpToDate®

Uptodate Pharmacology of echinocandins. R. E Lewis and al. Literature review current through: Sep 2018. This topic last updated: Jul 16, 2018.

- **Hepatotoxicity** — Modest asymptomatic elevations of aminotransferases (in 7 to 14 percent) and alkaline phosphatase (in 4 to 12 percent) are the most frequently reported laboratory abnormalities in healthy volunteers and patients treated with echinocandins [48]. Liver enzyme abnormalities are generally less common in patients treated with echinocandins compared with those receiving amphotericin B formulations or azoles. Although rare, clinically significant hepatitis, hepatomegaly, hyperbilirubinemia, and hepatic failure have been reported with the echinocandins, although causality has not been conclusively established. **Regular monitoring of hepatic aminotransferases during echinocandin therapy is suggested.**

Pharmacology of azoles. E. Dodds Ashley, et al. Literature review current through: Sep 2018. This topic last updated: Aug 07, 2018.

- **Close monitoring of transaminases is recommended, particularly in the first weeks and months of therapy.** The decision to stop azoles when transaminase elevations occur is made by the clinician determining the risks versus the benefits for each patient.

Catamnèse



	Soins Intensifs	Médecine
J1 : Sepsis sur pyélonéphrite obstructive G à <i>E. faecalis</i> et <i>C. albicans</i>	J 1 – J 5	J 6 – J 7
J8 : Probable endocardite à <i>C. albicans</i> J9 : Hémoc nég → pose de sonde JJ	J 8 – J 10	J 11 – J 15
J15 : Choc septique à point de départ urinaire à <i>K. pneumoniae</i> (intro imipenem + vanco) + EP	J 16 - J 18	J 19 – J 36
J 36 : Choc septique sur pyélonéphrite obstructive G à <i>K. pneumoniae</i> lors du retrait de la sonde JJ à J 36 (intro pip/tazo + vanco). J37 : pose de <i>Tumor Stent</i> urétéral G (car sténose uretère G mise en évidence qui est à l'origine des infections urinaires répétées) J37 : passage à fluco per os (stop dès urine nég) J47 : diarrhée à <i>Clostridium difficile</i> → Départ CTR une fois caspo terminée (6 sem de ttt)	J 37 – J 42	J 43 – J 53 → CTR



Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

- Medical therapy of *Candida* endocarditis has occasionally been curative, but the optimum therapy for both native and prosthetic valve endocarditis in adults is a combination of valve replacement and a long course of antifungal therapy based on case reports, case series, cohort studies, a meta analysis, and clinical experience. Valve repair and vegetectomy are alternatives to valve replacement.
- Lifelong suppressive therapy with fluconazole has been used successfully after a course of primary therapy in patients for whom cardiac surgery is contraindicated; it has also been advocated to prevent late recurrence of *Candida* prosthetic valve endocarditis. Because *Candida* endocarditis has a propensity to relapse months to years later, follow-up should be maintained for several years after treatment.



Message

Importance du choix de l'antimicrobien
(sensibilité, gravité) et de sa **capacité à**
pénétrer les tissus à la source des infections
systémiques !



Merci de votre attention !