



## Π.Μ.Σ. «Λοιμωξιολογία»



Νικόλαος Β. Σύψας, MD, FIDSA  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ  
ΓΝΑ «Λαϊκό»



Συστηματική  
καντιντίαση

## Η συστηματική καντιντίαση: είναι σημαντική για τον κλινικό;

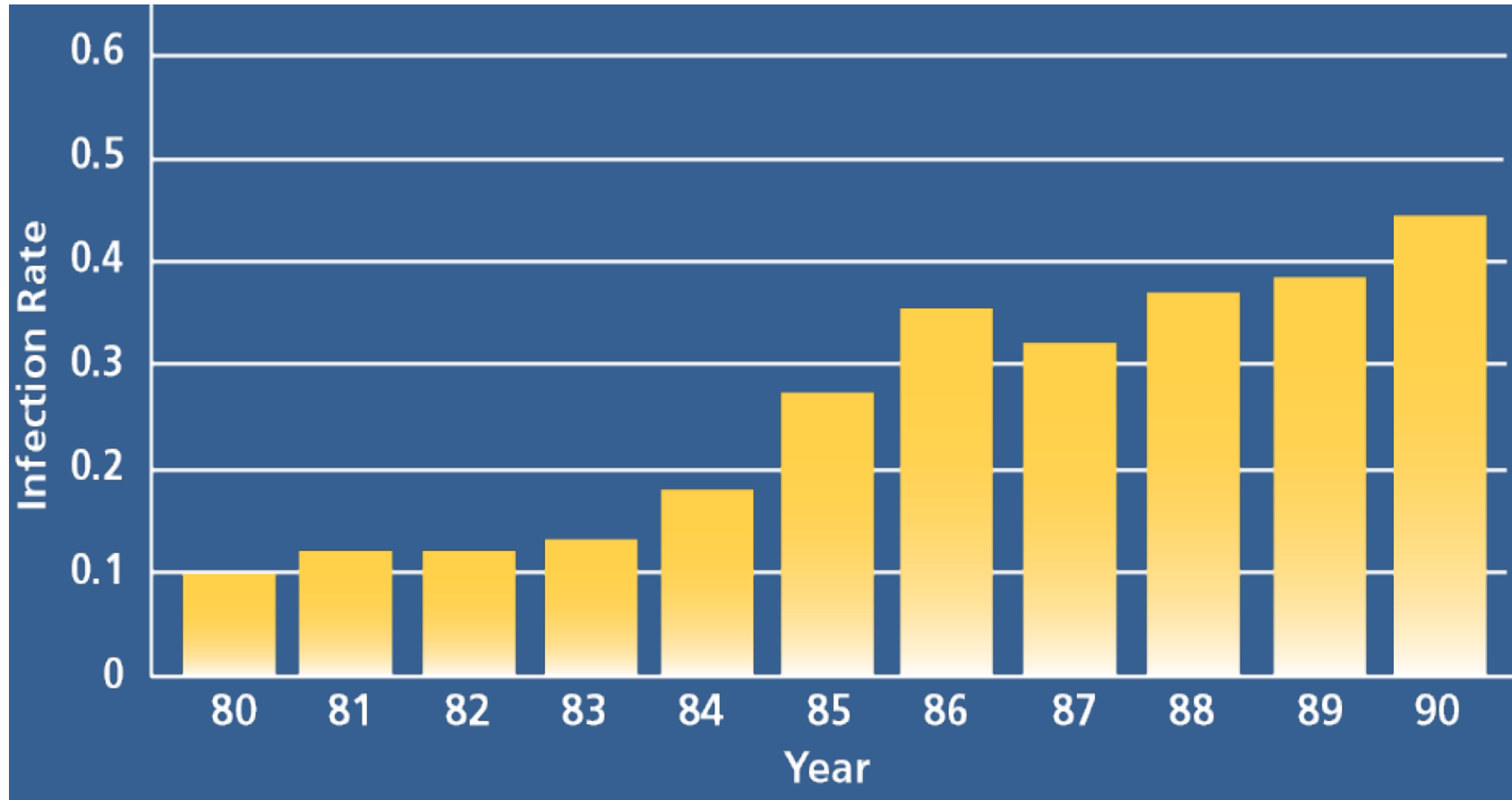
- Η συχνότητα της αυξάνει
- Έχει μεγάλη νοσηρότητα και θνησιμότητα
- Η επιδημιολογία της μεταβάλλεται
  - *Non-albicans Candida spp.*
- Υπάρχει πρόβλημα αντοχής
- Νέα αντιμυκητιασικά φάρμακα μπαίνουν στην κλινική πράξη

# Επιδημιολογία

Αυξανόμενη συχνότητα

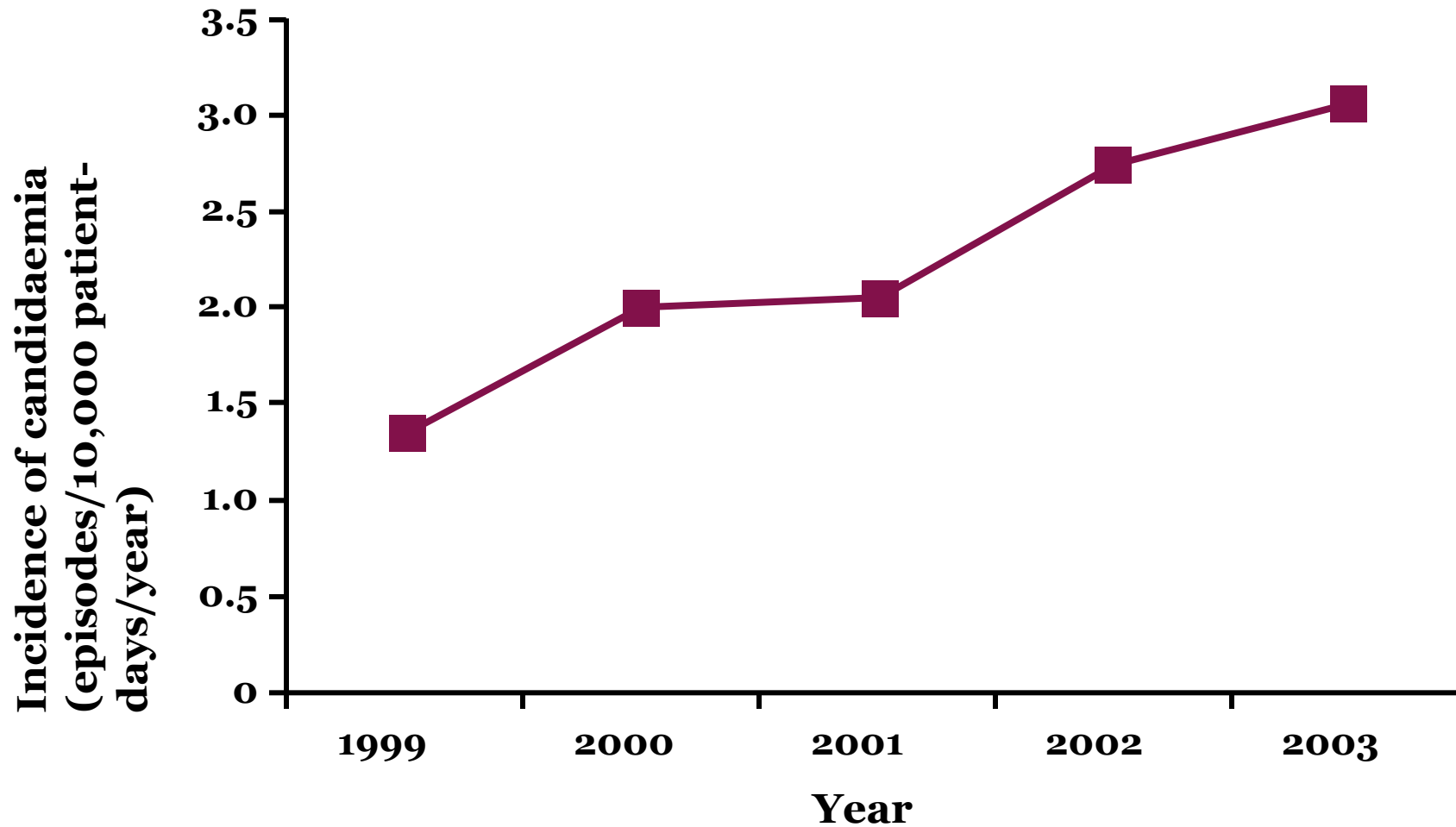
Μεγάλη θνησιμότητα

# Bloodstream Fungal Infection



Jarvis WR. *Clin Infect Dis* 1995;20:1526-30

# Αύξηση στη συχνότητα των συστηματικών λοιμώξεων από *Candida* στην Ευρώπη



# Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: 1995-2002

Rank	Pathogen	BSI per 10,000 admissions	% BSI			% Crude mortality		
			Total n=20,978	ICU n=10,515	Non-ICU n=10,515	Total	ICU	Non-ICU
1.	CoNS	15.8	31.3	35.9	26.6	20.7	25.7	13.8
2.	<i>S aureus</i>	10.3	20.2	16.8	23.7	25.4	34.4	18.9
3.	<i>Enterococcus spp</i>	4.8	9.4	9.8	9.0	33.9	43.0	24.0
4.	<i>Candida spp</i>	4.6	9.0	10.1	7.9	39.2	47.1	29.0
5.	<i>E coli</i>	2.8	5.6	3.7	7.6	22.4	33.9	16.9
6.	<i>Klebsiella spp</i>	2.4	4.8	4.0	5.5	27.6	37.4	20.3
7.	<i>P aeruginosa</i>	2.1	4.3	4.7	3.8	38.7	47.9	27.6
8.	<i>Enterobacter spp</i>	1.9	3.9	4.7	3.1	26.7	32.5	18.0
9.	<i>Serratia spp</i>	0.9	1.7	2.1	1.3	27.4	33.9	17.1
10.	<i>A baumannii</i>	0.6	1.3	1.6	0.9	34.0	43.4	16.3

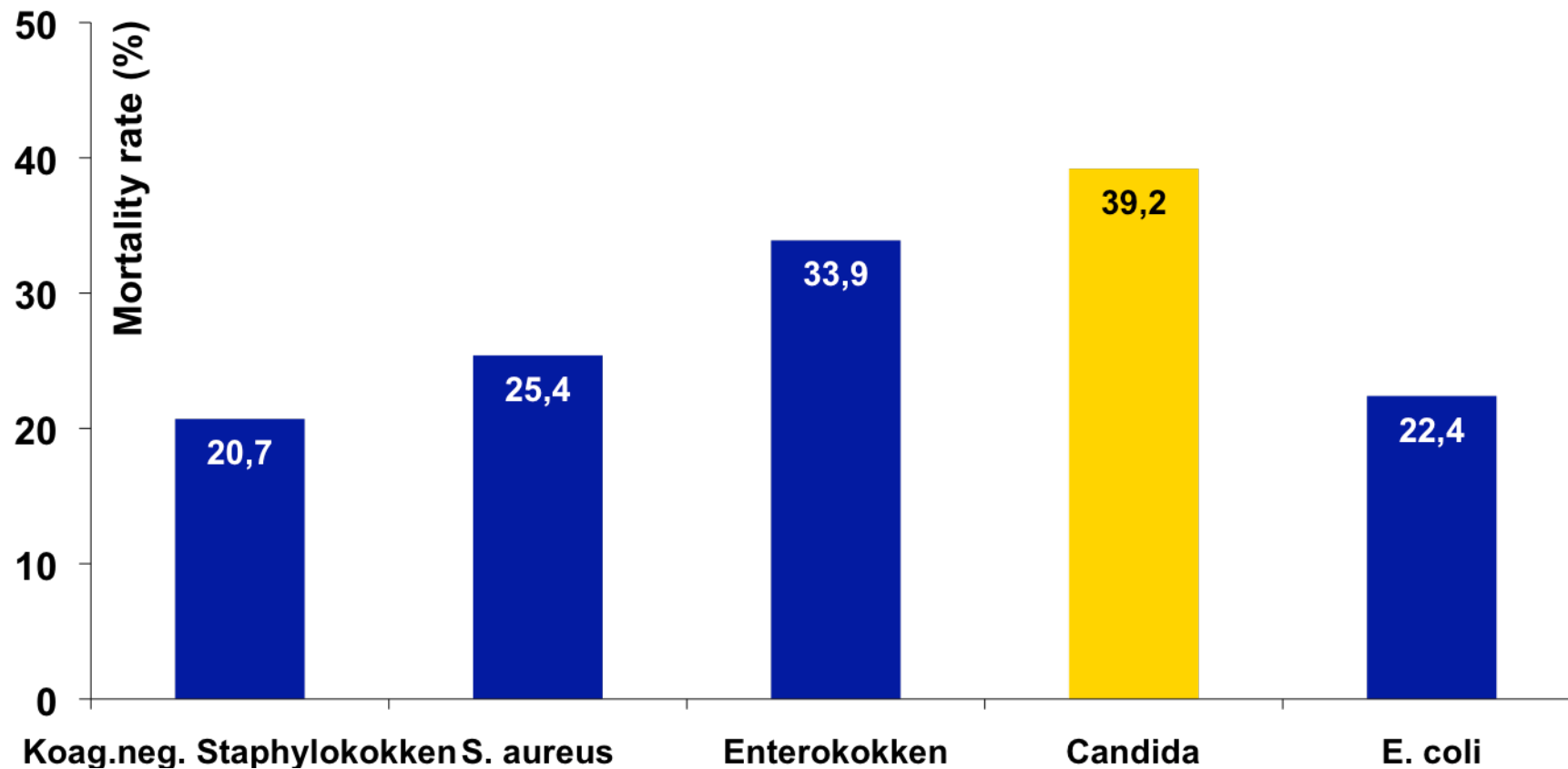
Wisplinghoff H et al. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309-317.  
Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance (SCOPE) study.

# Θνησιμότητα

Parameter	No. of episodes	Mortality (%)	p value
<b>Aetiological agent</b>			
<i>C. albicans</i>	1,090	38.5	0.65
<i>C. glabrata</i>	269	45.0	0.02
<i>C. parapsilosis</i>	263	25.9	< 0.001
<i>C. tropicalis</i>	140	41.4	0.42
<b>Underlying condition</b>			
Surgery	892	35.3	0.26
Intensive care	791	42.4	0.02
Solid tumour	442	49.2	< 0.001
Haematological malignancy	247	44.9	0.03
HIV infection	61	23.4	0.03
Premature birth	123	26.8	0.02
<b>Age group</b>			
< 1 year	142	26.0	0.006
1–19 years	148	22.3	< 0.001
20–69 years	1,096	36.6	0.46
≥ 70 years	556	47.7	< 0.001
<b>Total population</b>	<b>1,942</b>	<b>37.9</b>	

# Mortality rate in IFI is high

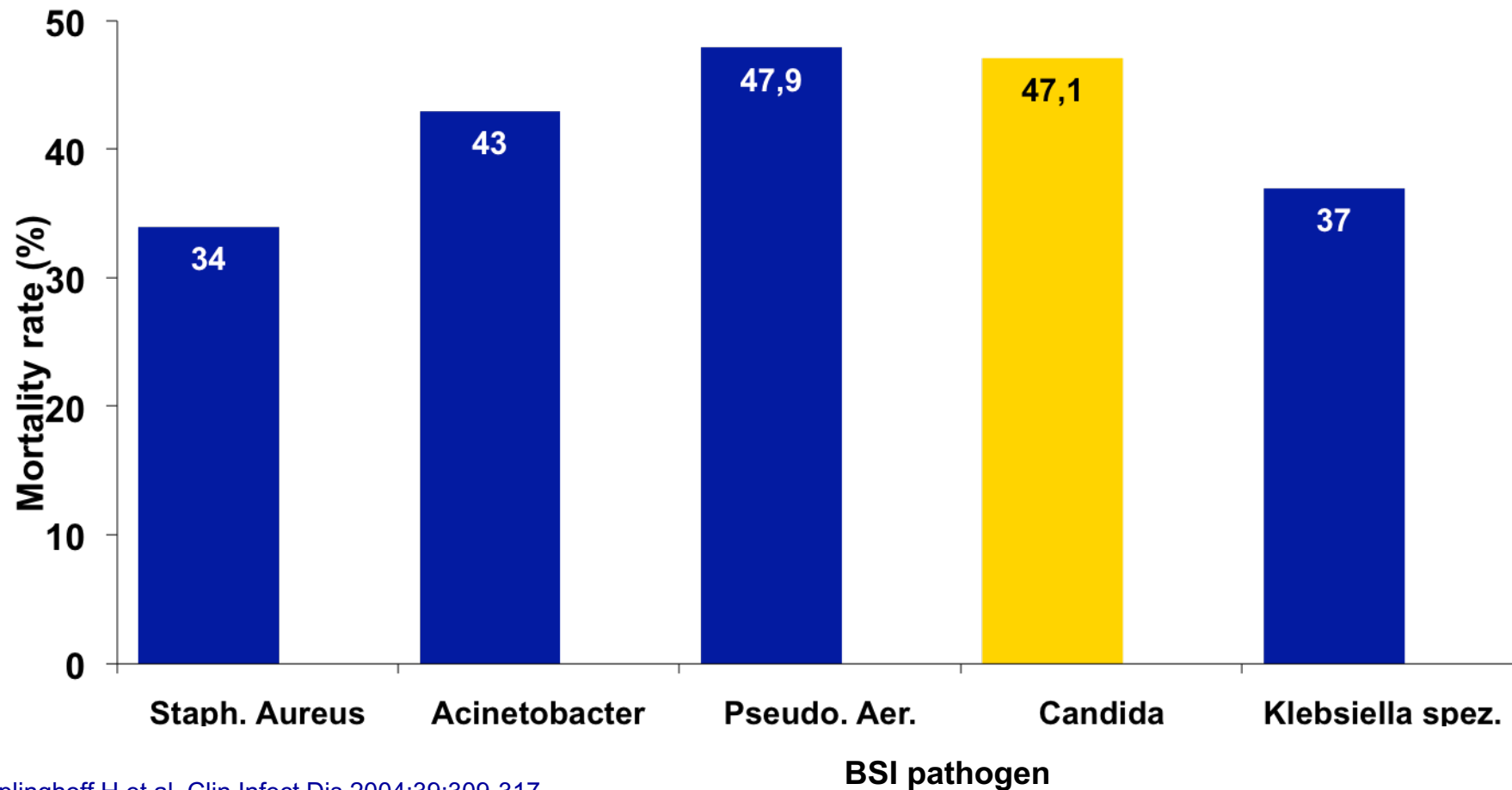
- Mortality rate from Candidemia vs. bacterial BSI -





# Outcome is even worse in ICU patients

- Mortality rate of Candidemia vs. Bacterial BSI -



# Επιδημιολογία

- Αποτελούν το **12%** των ενδονοσοκομειακών μικροβιαμιών
  - Hidron AI, et al.: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008, 29:996–1011.
- Στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς η επίπτωση είναι μεγαλύτερη έως **28%**
  - [Kontoyiannis DP](#) et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010 ;50:1091-100

# Η κορυφή του παγόβουνου;

- Νεκροτομική μελέτη σε 720 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες
  - 94 είχαν συστηματική καντιντίαση την στιγμή του θανάτου
  - Μόνο **24** είχαν θετική καλλιέργεια αίματος πριν καταλήξουν .

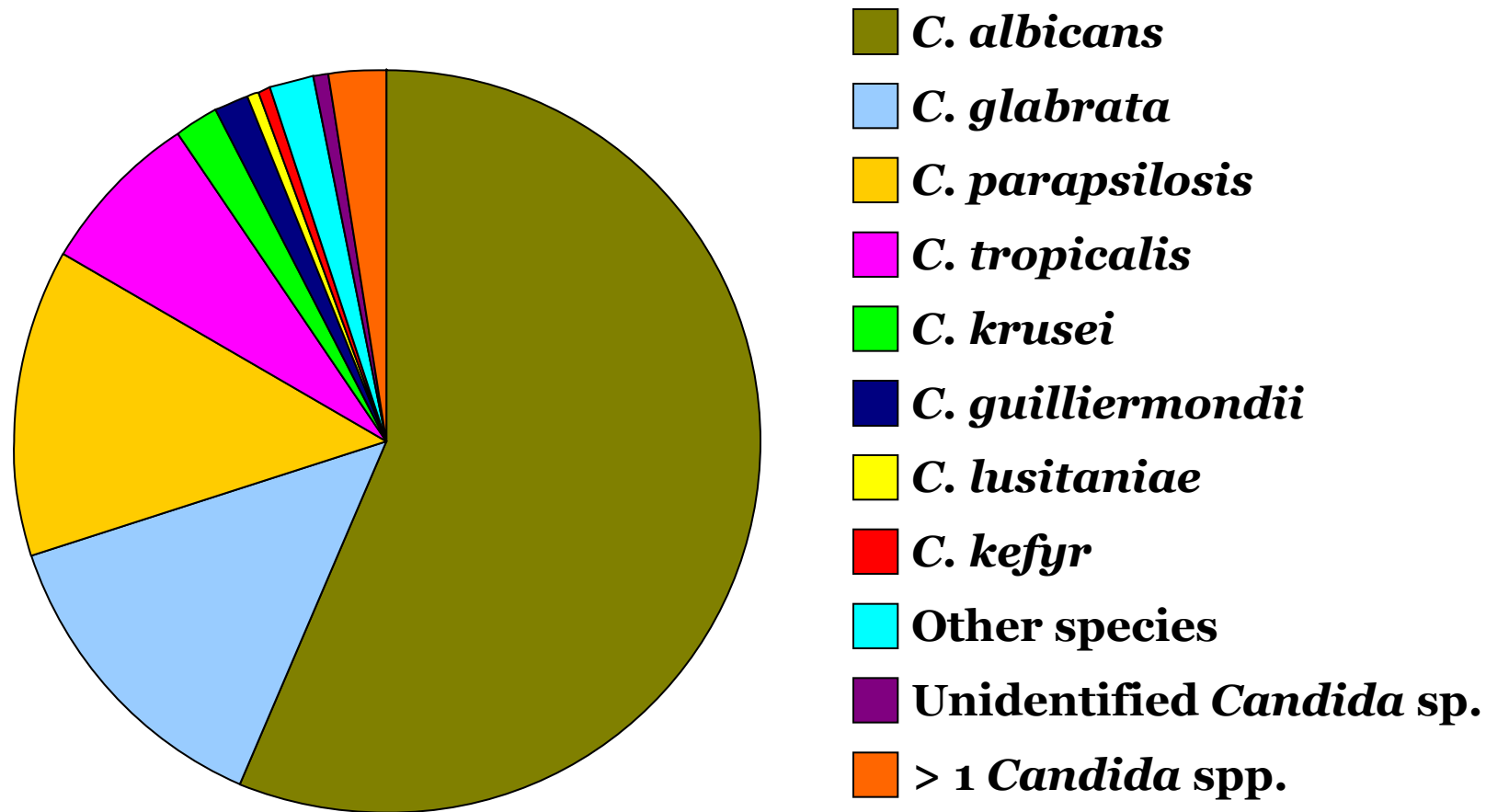
## Προφύλαξη;

- Kami M, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy. Br J Haematol. 2002;117:40

# Η επιδημιολογία μεταβάλλεται

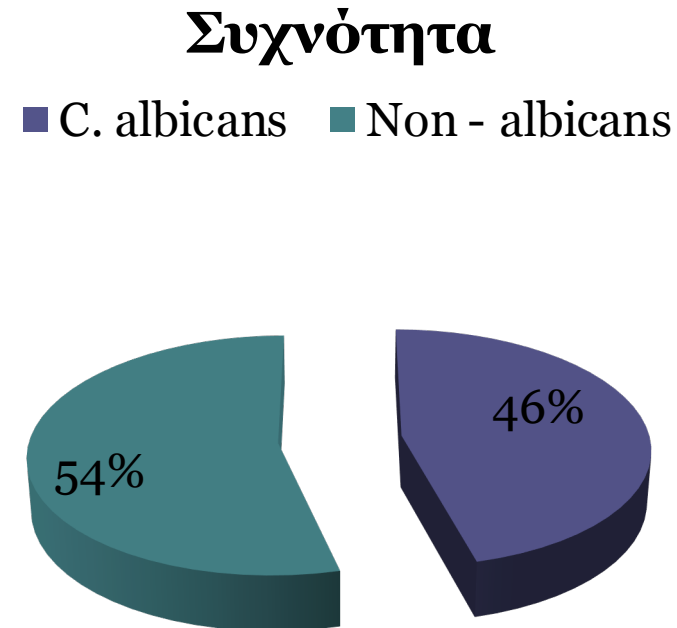
Non-albicans Candida spp.

# Κατανομή των *Candida* species στην Ευρώπη 2004



# Κατανομή των *Candida* species 2009

- Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance database
- 2019 ασθενείς καταγράφηκαν , μεταξύ 1 - 7-2004 και 5- 3-2008



Horn DL, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis. 2009;48:1695-703.

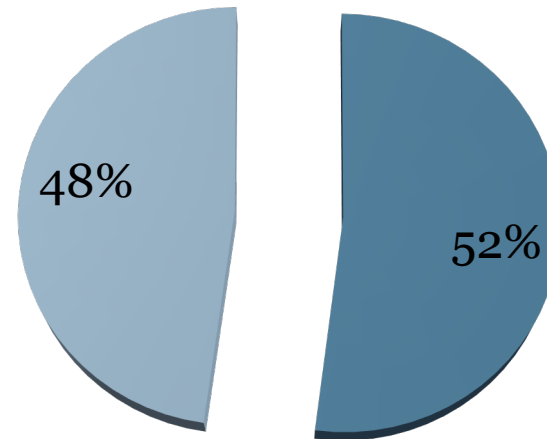
# Ελληνική εμπειρία

Αιματολογικοί ασθενείς

# Ελληνική εμπειρία 2009-2011

- Προοπτική
- Πολυκεντρική (n=9)
- 1,158,018 μη-αιματολογικοί ασθενείς
- N=967 επεισόδια καντινταιμίας
- 0.83 cases per 1,000 admissions

**Candida species**  
■ C. albicans ■ Non-albicans spp

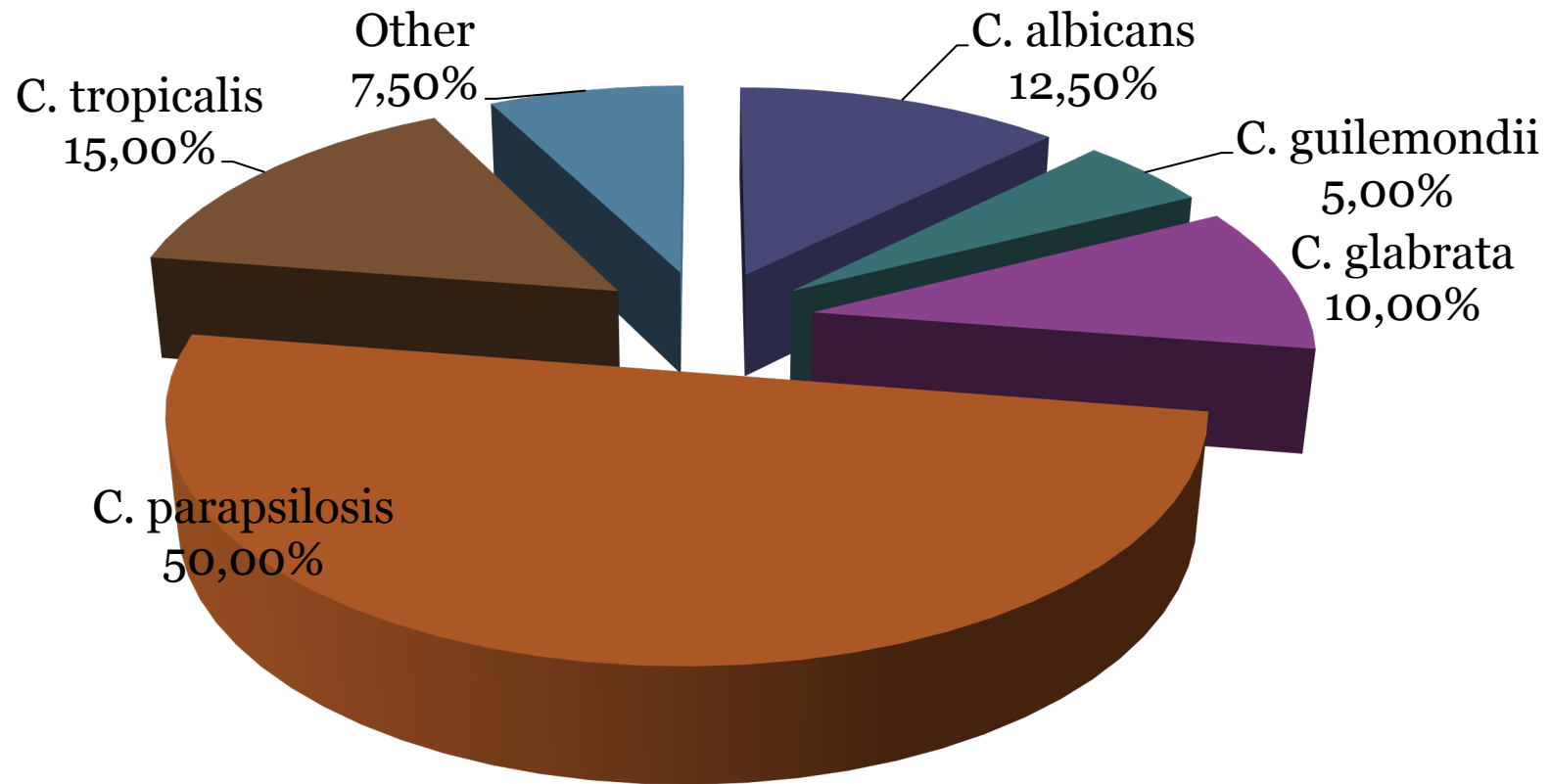




# Επίπτωση της καντινταιμίας

- 40 επεισόδια καντινταιμίας επί 27.864 εισαγωγών αιματολογικών ασθενών,
  - επίπτωση 1.4 /1000 εισαγωγές, 95% C.I.: (0.88, 1.98)
- $P < 0.001$

# Ελληνική εμπειρία σε αιματολογικούς ασθενείς 2009-2011



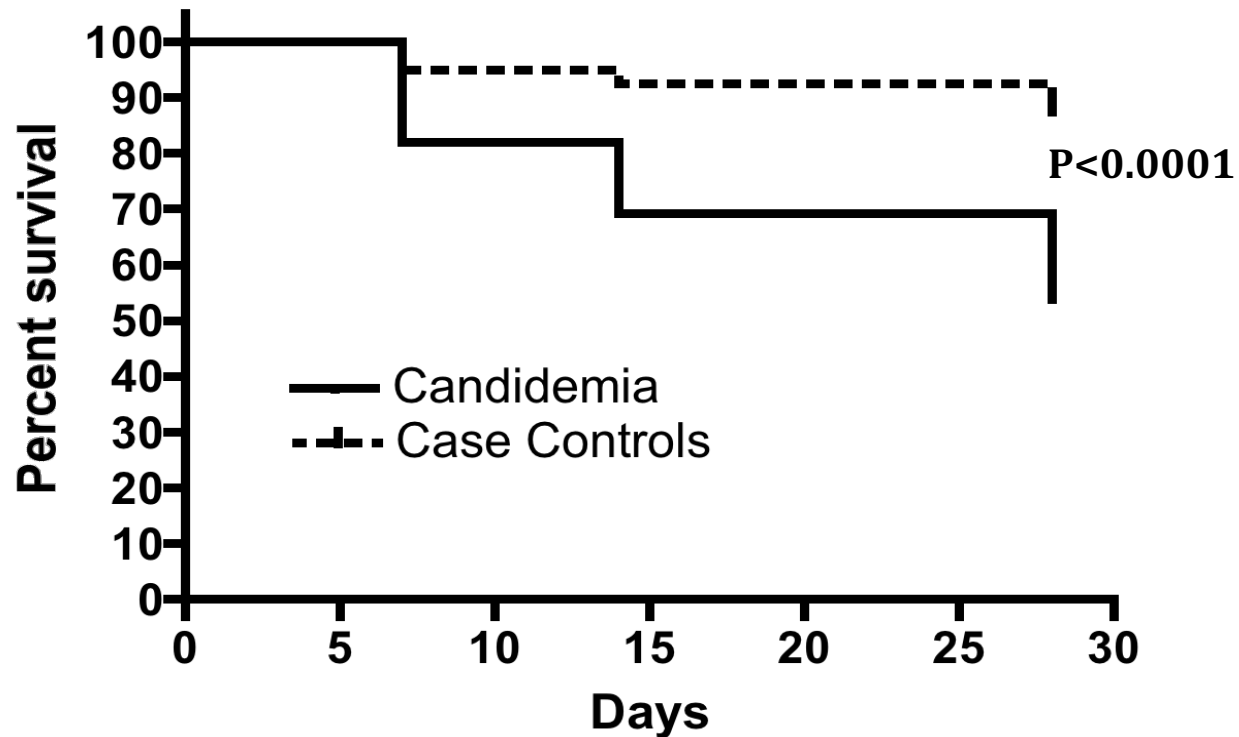
# Ελληνική εμπειρία σε αιματολογικούς ασθενείς 2009-2011

- Case control nested analysis: 80 controls
- Risk-factors
  - Central venous catheters,
  - Hypogammaglobulinemia,
  - High APACHE II score

# Ελληνική εμπειρία σε αιματολογικούς ασθενείς 2009-2011

- Crude mortality at day 28:
  - Hematology 18/40 (45%)
  - Non-hematology 9/80 (11%)

# Ελληνική εμπειρία σε αιματολογικούς ασθενείς 2009-2011



# Γιατί αυξάνονται οι non-albicans?

Variable	Crude OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
Age by decade	1.20 (0.97–1.47)	.09	...	
Lung disease	1.54 (0.75–3.15)	.23	...	
Gastrointestinal procedure	1.33 (0.92–0.91)	.13	...	
Mean no. of antibiotics per day	2.02 (0.78–5.25)	.15	2.31 (0.71–7.54)	.17
Mean no. of platelet transfusions per day	2.11 (0.66–6.73)	.21	...	
No. of days of CVC use/no. of days at risk	1.43 (0.86– 2.36)	.17	1.95 (1.10–3.47)	.02
Proportion of days of fluconazole exposure	8.14 (1.87–35.4)	.01	11.6 (2.28–58.8)	.003
No. of days of TPN/no. of days at risk	0.50 (0.22–1.11)	.02	0.16 (0.05–0.47)	.009
No. of days of corticosteroid therapy/no. of days at risk	0.70 (0.37–1.35)	.29	...	

**NOTE.** CVC, central venous catheter; TPN, total parenteral nutrition.

**Chow JK et al.** Factors Associated with Candidemia Caused by Non-*albicans Candida* Species Versus *Candida albicans* in the Intensive Care Unit.

**Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1206–13**

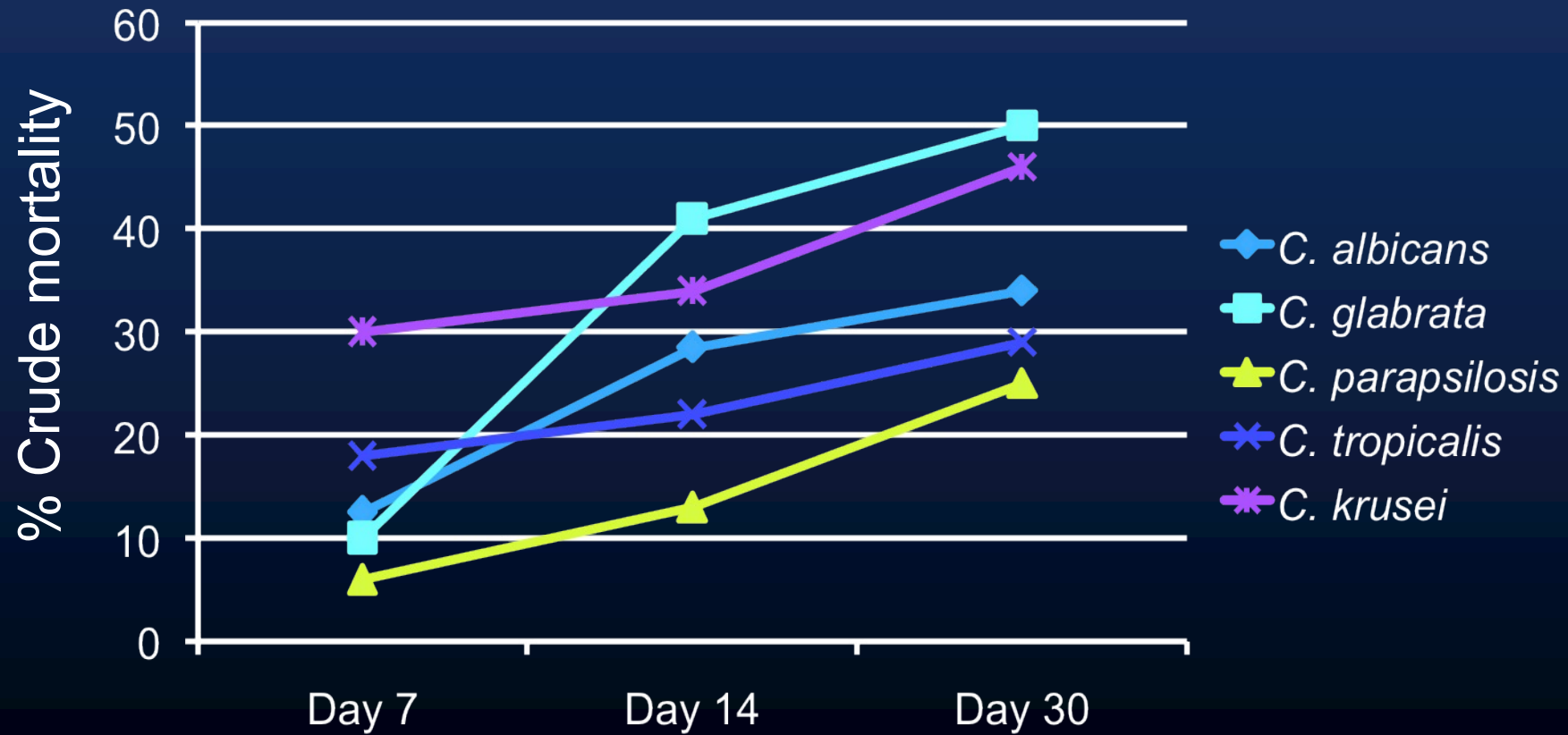
# Τα non-albicans στελέχη

Μεγαλύτερη αντοχή



μεγαλύτερη θνησιμότητα

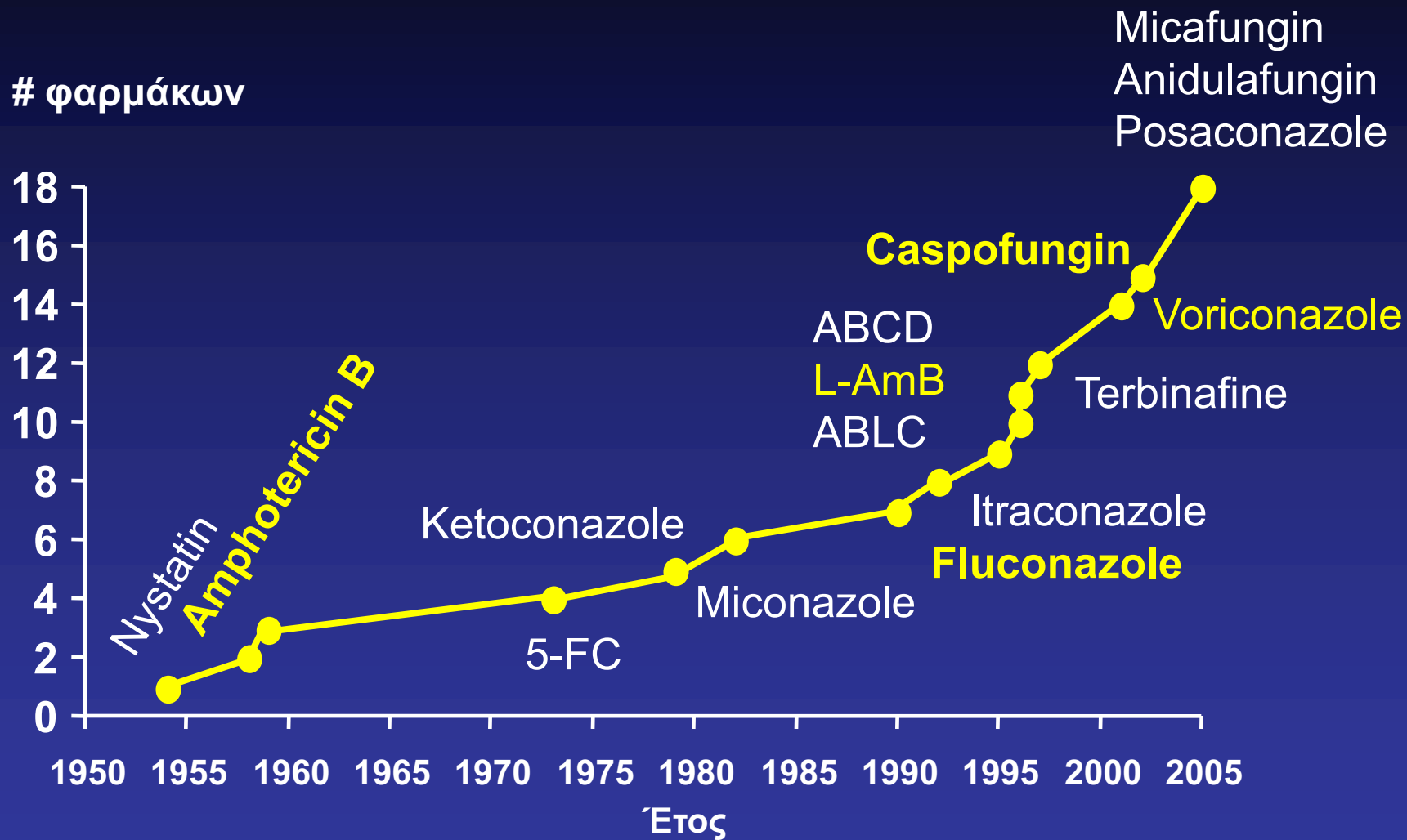
# Συνολική θνησιμότητα ανά είδος





# Νέα αντιμυκητιασικά φάρμακα

# Επιτάχυνση στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων



# Νεώτερα αντιμυκητιασικά

Τι επίδραση είχε η εισαγωγή τους στην κλινική πράξη;

# Επίπτωση της καντινταιμίας στο MDACC 2001-2007



Sipsas NV, et al.: Cancer 2009, 115:4745-4752.

PI-NS

# Θνησιμότητα

- Στοιχεία που πάρθηκαν από 7 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες θεραπείας της ΣΚ με νεώτερα φάρμακα έδειξαν ότι η συνολική θνησιμότητα μεταξύ των 1831 ασθενών την 30 ημέρα ήταν **31.9%**.
- Andes DR, et al.: Impact of therapy on mortality across candida spp in patients with invasive candidiasis from randomized clinical trials: a patient level analysis [abstract M-1312]. Presented at the 50<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Boston, USA; September 12-15, 2010

# Επιδημιολογία στο MDACC

	No. of patients (%)		
	1988–1992 n=230	1993–2002 n=281	2001–2007 n=173
<i>Candida species</i>			
<i>C. albicans</i>	79 (34)	38 (13)	41 (24)
Non- <i>albicans</i> species	139 (60)	227 (81)	129 (75)
<i>C. glabrata</i>	28 (12)	86 (31)	8 (5)
<i>C. krusei</i>	17 (7)	68 (24)	30 (17)
<i>C. parapsilosis</i>	33 (14)	39 (14)	42 (24)
<i>C. tropicalis</i>	53 (23)	27 (10)	37 (21)

## Η εισαγωγή των νεώτερων αντιμυκητιασικών σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες

- Συχνότητα της νόσου ?
- Θνησιμότητα ?
- Μετέβαλλαν την επιδημιολογία

# Παθοφυσιολογία

Ομάδες / παράγοντες κινδύνου



# Ένας θαρραλέος γερμανός ειδικευόμενος χειρουργικής!

---

- Μέχρι το 1960's → η *Candida* είναι πολύ μεγάλη για να περάσει από το έντερο στο αίμα
- Ένας ειδικευόμενος έκανε την υπόθεση ότι τα αντιβιοτικά → υπερανάπτυξη *Candida* στο έντερο → μετακίνηση στο αίμα
- Ανέθεσε σε 2 συναδέλφους του να τον παρακολουθούν και κατάπτε καλλιέργημα  $10^{12}$  *C. albicans*

# Candida translocation (persorption) after ingestion of a massive oral inoculum

## FUNGÆMIA AND FUNGURIA AFTER ORAL ADMINISTRATION OF CANDIDA ALBICANS

W. KRAUSE

H. MATHEIS

K. WULF

FROM THE LANDESKLINIK AND THE STADT-KRANKENHAUS, KASSEL,  
WEST GERMANY

**Summary** We have administered approximately  $10^{12}$  cells of *Candida albicans* orally to a healthy volunteer. *C. albicans* cells were cultured from blood-samples taken after 3 and 6 hours, and from urine samples taken after  $2\frac{3}{4}$  and  $3\frac{1}{4}$  hours, and were found to be identical to the strain administered. There was a transient toxic reaction 2 hours after ingestion, and symptoms of fungæmia were observed up to 9 hours after the start of the test. No lasting damage resulted from the experiment. We conclude that *C. albicans* cells are capable of passing through the intestinal wall, probably by the mechanism of "persorption" and so reach the blood and urine. Since the population of *C. albicans* in the intestine was comparable to that sometimes seen after the use of broad-spectrum antibiotics, it seems likely that antibiotic-induced fungal overpopulation may also result in fungæmia.

### Introduction

ANIMAL studies have shown that particles 5–10  $\mu$  in diameter can be absorbed intact from the intestinal tract, reach the bloodstream via the thoracic duct, and be detected in the urine. This was first described by Herbst in 1844, and was later confirmed by Hirsch (1906) and Verzar (1911). More recently the absorption

were taken at the same times.

Laboratory values for blood and urine a week before the experiment were normal. The volunteer had for many months been on the normal hospital diet. From 24 hours before the test, he took no food and drank only unsweetened black tea. At the start of the test, rectal temperature was  $37.1^{\circ}\text{C}$ , blood-pressure 145/100 mm. Hg, and heart-rate 88 per minute.

### Administration of *Candida*

*C. albicans*, strain No. 70310 (Hamburg), was used. A week before, and on the day of the experiment, the strain was investigated for purity by the method of Lodder and Kreger-van Rij (1968) in the mycological laboratory of the Municipal Hospital, Kassel. A total of 80 g. of *C. albicans* was grown in the same laboratory using Sabouraud-dextrose-agar without inhibiting (antibiotic, chemotherapeutic) or growth-stimulating substances (such as vitamins).

As 200 mg. of *C. albicans* was expected to grow on each culture-medium plate, 400 plates were inoculated. The cultures were investigated for bacterial and fungal contamination. From them 80 g. of *Candida* cells (free from culture-medium particles) was taken and a suspension was made in 100 g. of physiological saline solution, producing a liquid-pulpy suspension of 180 g. which contained at least  $10^{12}$  *C. albicans* cells. The suspension was prepared half an hour before administration. Shortly before the volunteer swallowed it, the suspension was again sampled for control cultures and slides.

10 minutes after taking the suspension, the volunteer drank 200 ml. of non-carbonated mineral water to wash down the residues and an hour later he drank 400 ml. of physiological saline solution. As the reaction to the massive dose of living pathogenic fungi could not be predicted, all measures for emergency treatment were ready.

After 2 hours the subject felt very ill; at 3, 7, and 9 hours, rectal temperature was  $38.7^{\circ}\text{C}$ ; he was shivering and had a severe headache. These signs and symptoms appeared to indicate a toxic reaction and fungæmia.  $3\frac{1}{2}$

## Ιατρική παρέμβαση

Αντιβιοτικά  
(αριθμός - διάρκεια)



Κεντρικοί καθετήρες



Ολική παρεντερική  
διατροφή



Μεγάλα χειρουργεία  
(κυρίως ΓΕΣ)



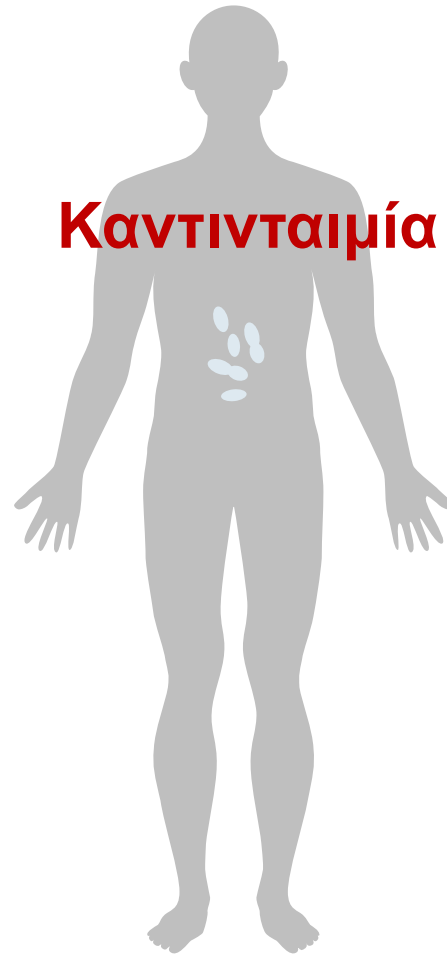
Χημειοθεραπεία  
(ουδετεροπενία)



Κορτικοστεροειδή



Μεγάλη ηλικία



## Ρόλος στη λοίμωξη

Αποικισμός από μύκητες

Άμεση IV πρόσβαση

Άμεση IV πρόσβαση  
Μολυσμένο περιεχόμενο

Βακτηριακή μετακίνηση  
στην κυκλοφορία

Ανοσοκαταστολή/  
βλεννογονίτιδα

Ανοσοκαταστολή

Ανοσοκαταστολή,  
Συν-νοσηρότητες

# Παράγοντες κινδύνου

## Ανοσοκατασταλμένοι

Ουδετεροπενία

BMT

Βλεννογονίτιδα

GVHD

Τύπος χημειοθεραπείας

Μεταμόσχευση οργάνου

Αντιβιοτικά ευρέως φάσματος

CVC

Αποικισμός

## Μη - ανοσοκατασταλμένοι

Αντιβιοτικά ευρέως φάσματος

Αιμοκάθαρση

CVC

IVDU

Βαρύτητα νόσου

TPN

Διάτρηση ή χειρουργείο ΓΕΣ

Αποικισμός

Διαβήτης

Ιστορικό νοσηλείας σε ΜΕΘ

Παγκρεατίτιδα

•Gamaletsou MN *et al. Curr Fung Infect Reports* 2011; 5: 34-41.

•Blumberg HM *et al. Clin Inf Dis* 2001;33:177-86.

# Κλινική εικόνα

# Skin lesions of disseminated candidiasis



- Tiny pustular lesions due to the hematogenous dissemination of *Candida albicans* can be seen in this hospitalized patient with fever and signs of sepsis.



# Muscle abscess in disseminated candidiasis



- Erythematous, warm, tender gastrocnemius muscle in an elderly man with acute leukemia and neutropenia. Biopsy showed microabscesses containing budding yeasts and pseudohyphae.

# Nodules in disseminated candidiasis



- Large erythematous, nodular lesions with central necrosis in a patient with acute leukemia and disseminated candidiasis.



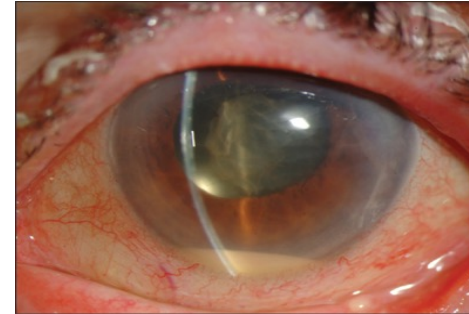
# Διηθητική καντιντίαση

## Φάσμα κλινικών εκδηλώσεων

Δερματικές εκδηλώσεις μυκηταιμίας



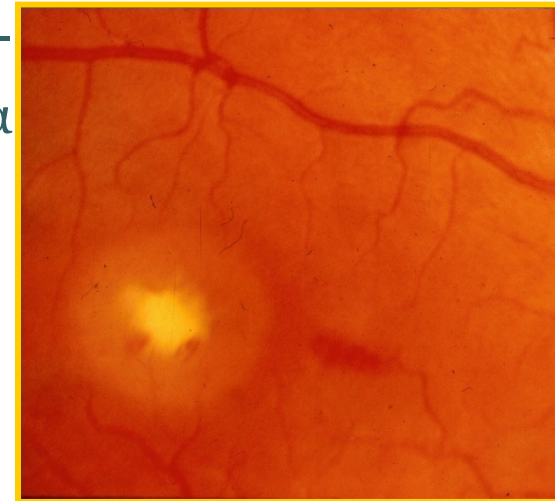
Ενδοφθαλμίτιδα



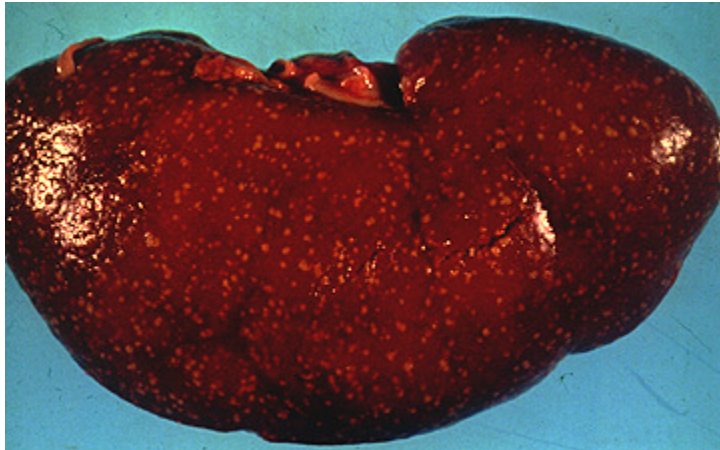
Στοματίτιδα



Χοριο-  
αμφιβληστροειδίτιδα



# Disseminated candidiasis kidney



- Numerous small abscesses can be seen studding the surface of the kidney in a patient who developed disseminated candidiasis during a chloramphenicol-induced neutropenia.

# Διάγνωση

# Καλλιέργεια αίματος

- Μόνο 35%-50% έχουν θετική καλλιέργεια κατά την έναρξη των συμπτωμάτων
- Η προφύλαξη μειώνει την ευαισθησία
- > 72 ώρες για θετικοποίηση για *Candida*
- Άλλες 48 ώρες για ταυτοποίηση – μυκητόγραμμα
  - peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization (PNA FISH)
  - direct germ tube analysis
  - nucleic acid detection tests

# Ορολογικές μέθοδοι

- Ανιχνεύουν συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος του μύκητα
  - mannan
  - $\beta$ -(1,3)-D-glucan
- Αντισώματα
  - anti-mannan antibodies
- Συνδυασμός
  - mannan antigen / anti-mannan antibody

# Μοριακές μέθοδοι

- PCR assays
  - amplification of
    - the panbacterial [16S and 23S ribosomal RNA (rRNA)]
    - panfungal (28S rRNA)
    - intervening internal transcribed spacer (ITS) gene regions

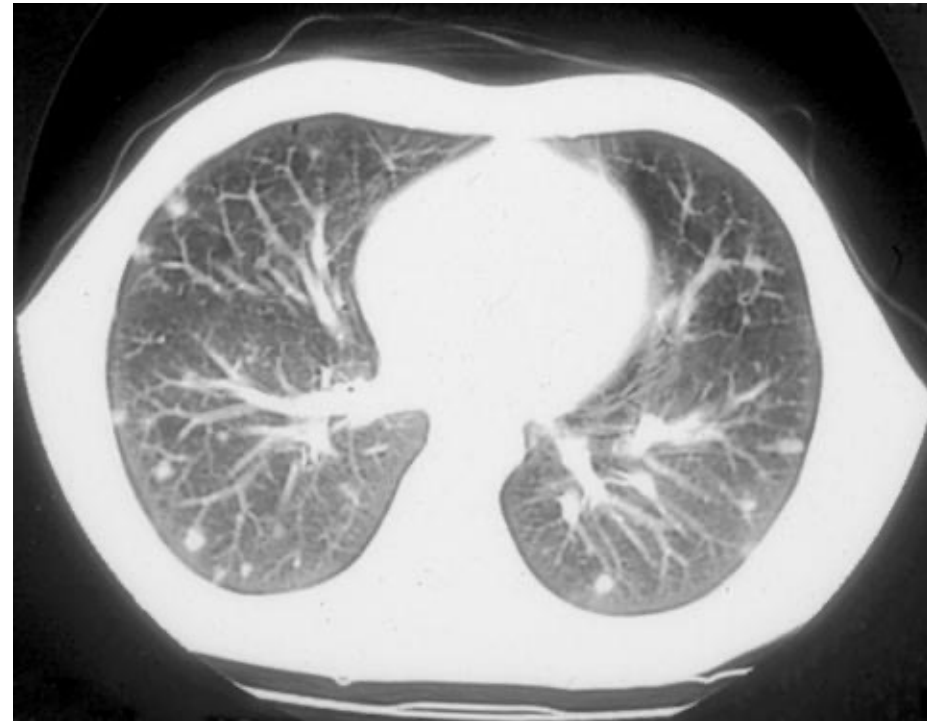
# T2 - candida test



- **Faster targeted therapy and reduction in empiric antifungal costs**
  - The T2Candida Panel is the first and only FDA-cleared direct-from-blood fungal pathogen detection assay, providing same-day results directly from a whole blood specimen.
- **T2Candida's greatest clinical utility is for patients:**
  - Admitted to the ICU
  - Have febrile neutropenia
  - Have septic shock
  - In ICU at high risk for candidemia

# CT

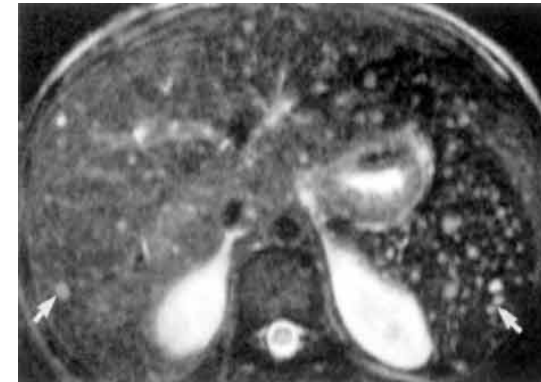
- CT scan of the thorax showing discrete nodules, which were a manifestation of chronic disseminated candidiasis after treatment for acute leukaemia.



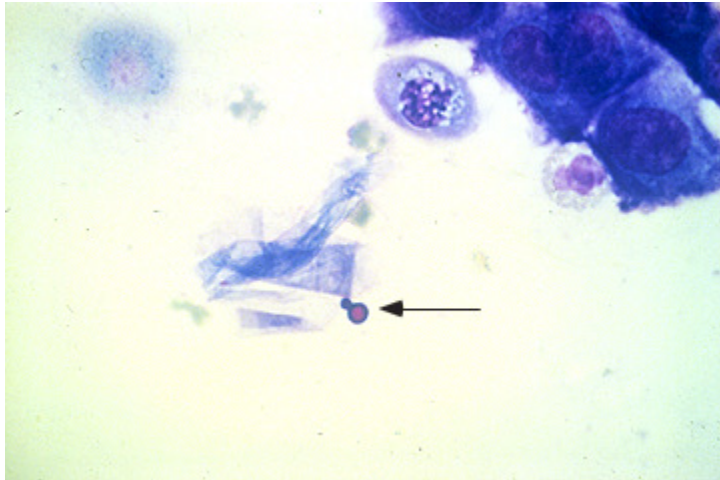


# Radiologic Diagnosis in Hepatosplenic Candidiasis

- MRI and CT more sensitive than ultrasound: ~90% versus ~70%



# Skin scraping in disseminated candidiasis



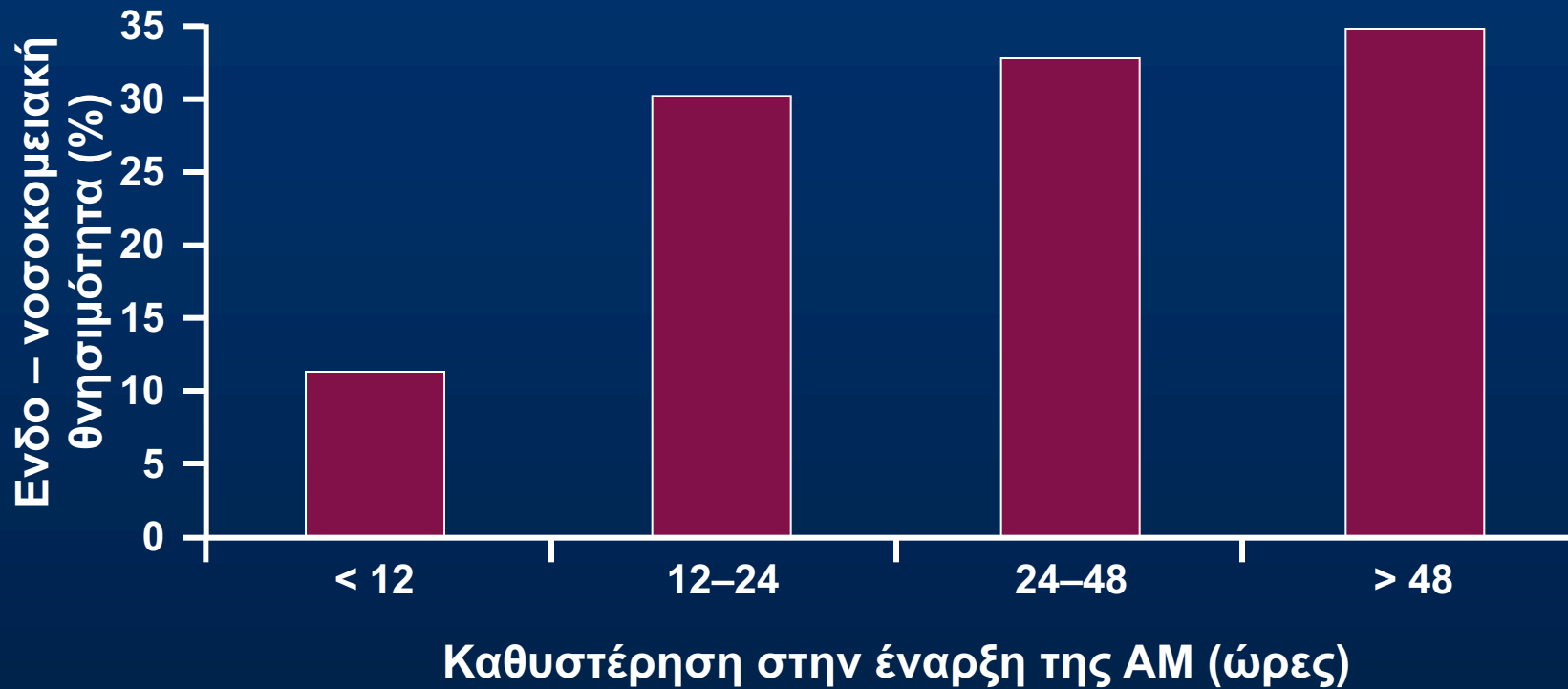
- A budding yeast (arrow) is visible in this Gram stain of a pustular skin lesion from a neutropenic patient.

# Θεραπεία

Αρχές

Ἐγκαιρα

# Σχέση μεταξύ θνησιμότητας και έγκαιρης έναρξης της AM αγωγής



Ανάλογα με το είδος της Candida

# Susceptibility profile of *Candida* species

<i>Candida</i> sp	AMB <sup>a</sup>	FLUC	ITRA	VOR	Echinocandin
<i>C albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C parapsilosis</i>	S	S	S	S	S-NS
<i>C glabrata</i>	S-I	S-DD-R	S-DD-R	S-S-DD	S
<i>C krusei</i>	S-I	R	S-DD-R	S	S
<i>C lusitaniae</i>	S-R	S	S	S	S

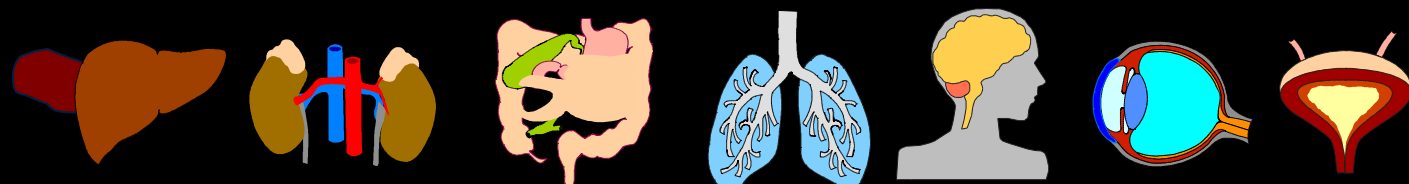
<sup>a</sup>No established breakpoints.

Adapted from Pappas et al. *Clin Infect Dis.* 2004;38:161-189.

Ανάλογα με το σημείο της λοίμωξης



# Antifungal Pharmacokinetics: Drug Distribution



Liver/  
Spleen

Kidneys

Gut/Gall  
Bladder

Lung

Brain/  
CSF

Eye

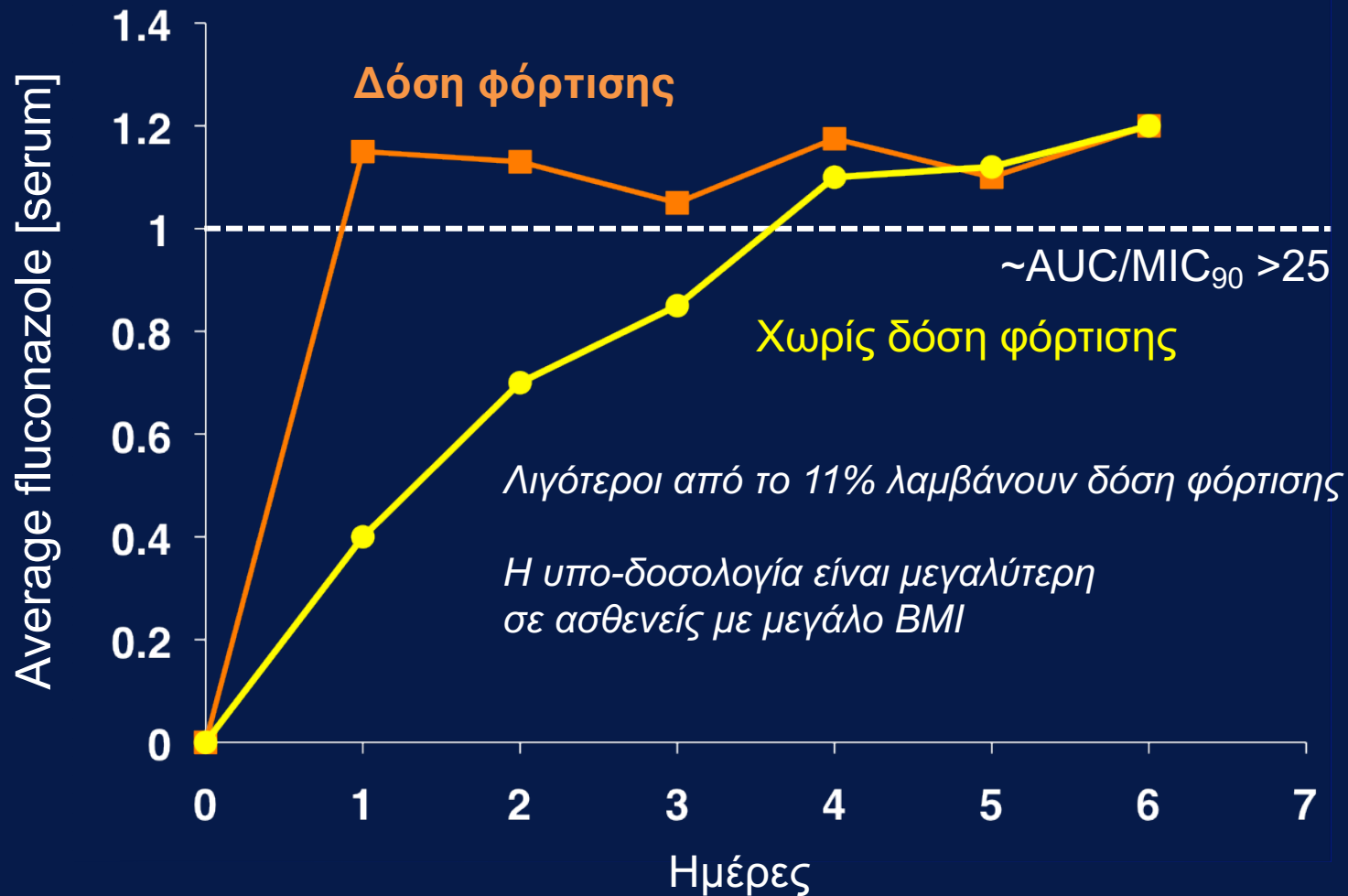
Urine/  
Bladder

	Liver/ Spleen	Kidneys	Gut/Gall Bladder	Lung	Brain/ CSF	Eye	Urine/ Bladder
AmB	+	+	+	+	-	-	-
5FC	+	+	+	+	+	+	+
FLU	+	+	+	+	+	+	+
ITR	+	+	+	+	-	-	-
VOR	+	+	+	+	+	+	-
POS	+	+	+	+	-	-	-
Echino	+	+	+	+	-	-	-

+  $\geq 50\%$  of serum concentrations  
-  $< 10\%$  of serum concentrations

ΑΜ στην κατάλληλη δόση

# Επίπεδα της φλουκοναζόλης στον ορό με ή χωρίς δόση φόρτισης



AUC = area under the curve.

Goa KL, Barradell LB. *Drugs*. 1995;50:658-690.

# Απομάκρυνση του κεντρικού καθετήρα

IDSA guidelines

# IDSA recommendations

- IV catheter removal strongly recommended for non-neutropenic patients (A-III)
- Data for catheter removal in neutropenic patients less compelling, however experts recommend removal of CVCs (including tunneled catheters) for patients with persistent candidemia in whom it is logistically feasible (B-III)

# CVC?

- Σε πρόσφατη μελέτη η έγκαιρη αφαίρεση του CVC (σε 24 ή 48 h μετά την έναρξη της θεραπείας) σε 842 ασθενείς με καντινταιμία δεν βελτίωσε την πρόγνωση
  - Nucci M, Anaissie E, Betts RF, et al.: Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. Clin Infect Dis 2010, 51:295-303.

# Impact of therapy on mortality across *Candida* spp: A patient-level analysis of randomized controlled clinical trials

7 Randomized trials, n= 1831 patients

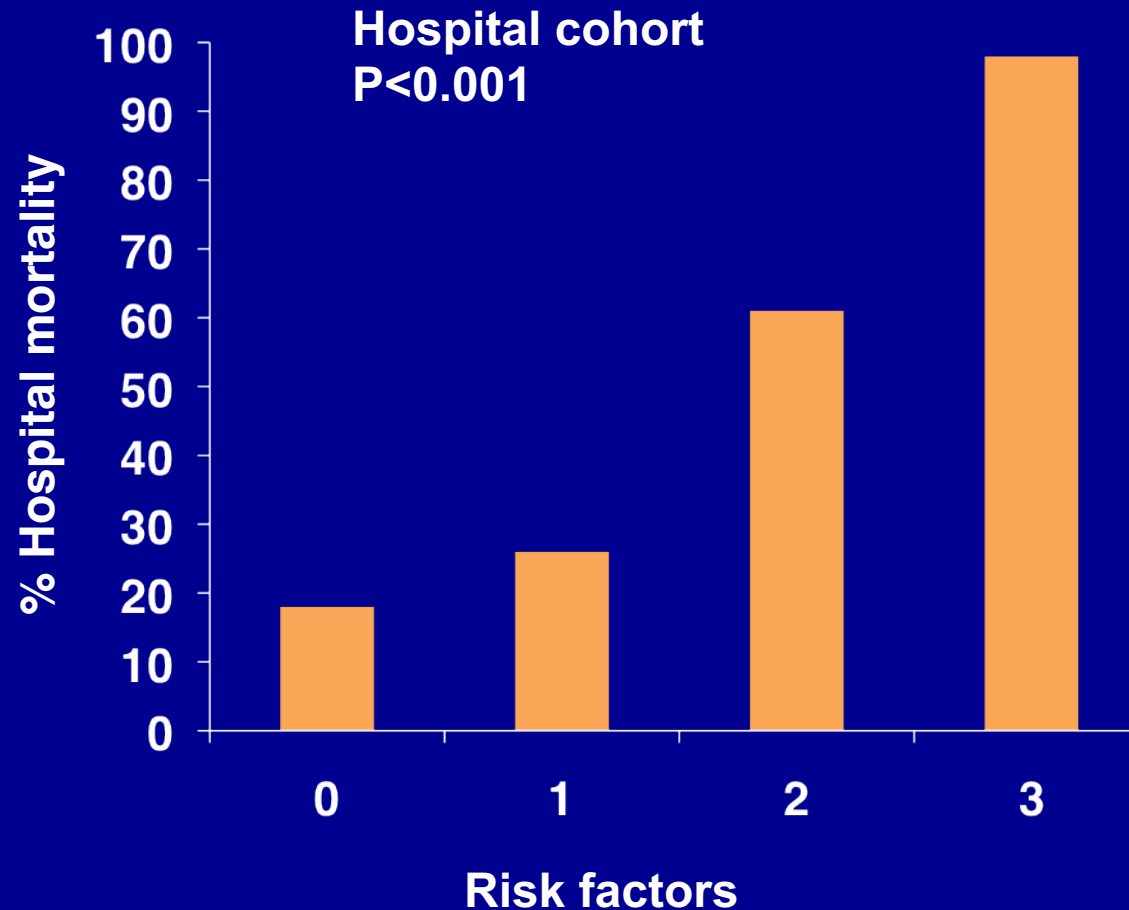
Risk factor	OR	95% CI	P value
Age	1.01	1-1.02	0.02
Apache II	1.11	1.08-1.14	0.0001
Immunosuppressive meds.	1.69	1.08-2.44	0.01
<i>C. tropicalis</i>	1.64	1.10-2.44	0.01
<b>Removal of CVC</b>	<b>0.49</b>	<b>0.34-0.70</b>	<b>0.0001</b>
<b>Use of an echinocandin</b>	<b>0.39</b>	<b>0.20-0.78</b>	<b>0.02</b>

No impact of fluconazole-resistant species (e.g., *C. glabrata*)

# Effect of cumulative risk factors

## Risk factors:

- Delayed Rx (24 hour)
- Retain CVC
- Inadequate dosing (fluconazole)





# Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

**Peter G. Pappas,<sup>1</sup> Carol A. Kauffman,<sup>2</sup> David Andes,<sup>4</sup> Daniel K. Benjamin, Jr.,<sup>5</sup> Thierry F. Calandra,<sup>11</sup> John E. Edwards, Jr.,<sup>6</sup> Scott G. Filler,<sup>6</sup> John F. Fisher,<sup>7</sup> Bart-Jan Kullberg,<sup>12</sup> Luis Ostrosky-Zeichner,<sup>8</sup> Annette C. Reboli,<sup>9</sup> John H. Rex,<sup>13</sup> Thomas J. Walsh,<sup>10</sup> and Jack D. Sobel<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>University of Alabama at Birmingham, Birmingham; <sup>2</sup>University of Michigan and Ann Arbor Veterans Administration Health Care System, Ann Arbor, and <sup>3</sup>Wayne State University, Detroit, Michigan; <sup>4</sup>University of Wisconsin, Madison; <sup>5</sup>Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; <sup>6</sup>Harbor–University of California at Los Angeles Medical Center, Torrance; <sup>7</sup>Medical College of Georgia, Augusta; <sup>8</sup>University of Texas at Houston, Houston; <sup>9</sup>Cooper Hospital, Camden, New Jersey; <sup>10</sup>National Cancer Institute, Bethesda, Maryland; <sup>11</sup>Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; <sup>12</sup>Nijmegen University Centre for Infectious Diseases, Nijmegen, The Netherlands; and <sup>13</sup>Astra Zeneca Pharmaceuticals, Manchester, United Kingdom

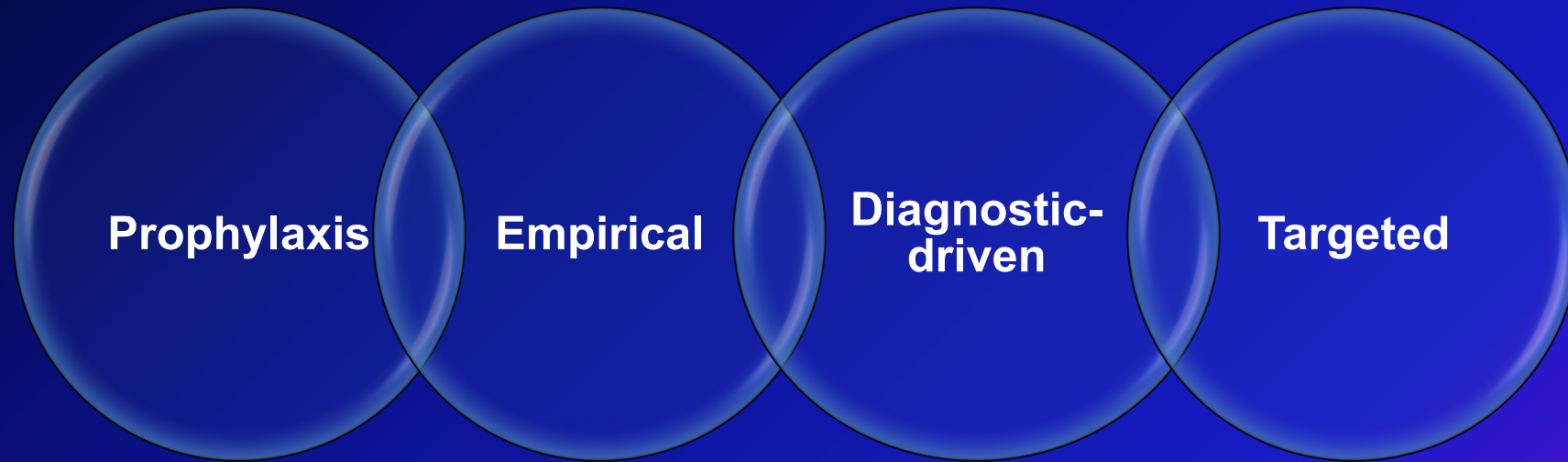
# Συστηματική καντιντίαση



PCR = polymerase chain reaction.

\*Morrell M et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3640-3645.

# Strategies not Mutually Exclusive



# Προφύλαξη

# Προφύλαξη

- Επειδή η ΣΚ έχει μεγάλη θνησιμότητα και δεν υπάρχουν ικανοποιητικά διαγνωστικά τέστ
  - Η προφύλαξη είναι μια ελκυστική στρατηγική
- Κλινικές μελέτες έδειξαν μείωση στην συχνότητα και τη θνησιμότητα της ΣΚ στους αιματολογικούς ασθενείς

# Early antifungal intervention strategies

- Για να προλάβουμε μια λοίμωξη από *Candida* στη ΜΕΘ πρέπει να δώσουμε προφύλαξη σε 94 ασθενείς
  - Playford EG, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients.  
Cochrane Database Syst Rev 2006, 1: CD004920
- Οι υπόλοιποι 93 ;

# Early antifungal intervention strategies

- Κατάχρηση των αντιμυκητιασικών οδηγεί σε αντοχή
  - Rocco TR, et al. Effects of fluconazole administration in critically ill patients: analysis of bacterial and fungal resistance. Arch Surg. 2000;135:160-5.
- Μείωση της χρήσης προφύλαξης ελαττώνει τη συχνότητα των non-albicans *Candida* spp
  - Bassetti M, et al. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. J Antimicrob Chemother. 2009;64:625-9.

# Prediction rules

- Για να ανιχνευθούν οι ασθενείς με τον μέγιστο κίνδυνο για ΣΚ
  - Αναπτύχθηκαν προγνωστικοί κανόνες
- Based on
  - Colonization
  - Clinical factors



# Colonization index

- the number of distinct body sites colonized by *Candida* spp. **divided by** the total number of distinct sites tested per patient
- CIs  $\geq 0.5$  = high risk for IC.
  - Pittet *et al. Annals of Surgery* 1994; 220:751-758.

# Mycoses Study Group Rule

- **Use of the following during days 1-3 of ICU admission:**
  - Mechanical ventilation **AND** central venous catheter **AND** any broad-spectrum antibiotics (active vs  $\geq 2$  bacterial classes)
- **AND at least 1 of the following risk factors:**
  - Use of parenteral nutrition on days 1-3 of ICU admission
  - Any type of dialysis on days 1-3 of ICU admission
  - Any major surgery (performed with general anesthesia) within 7 days of ICU admission
  - Diagnosis of pancreatitis (by CT or lipase  $>1000$  U/L) within 7 days of ICU admission
  - Use of systemic steroids ( $>1$  dose of prednisone equivalent to  $\geq 20$  mg/day) within 7 days of ICU admission
  - Use of any other immunosuppressive agent ( $>1$  dose) within 7 days of ICU admission

# Candida score

- **Candida score (rounded)**
  - Multifocal colonization: 1
  - Surgery: 1
  - Severe sepsis: 2
  - TPN: 1
- **Performance**
  - Score >2.5
    - ◆ RR = 7.75
    - ◆ Sensitivity = 0.81
- **Created and validated with same database**

# Πρώιμη / εμπειρική αγωγή

Pre-emptive

Empirical treatment

# Ποιοι ασθενείς;

- Κάθε ασθενής υψηλού κινδύνου για ΣΚ, που έχει:
  - Πυρετό που δεν ανταποκρίνεται σε αντιβιοτικά ευρέως φάσματος
  - Καμιά άλλη σαφή αιτία πυρετού
    - λοίμωξη από πολυανθεκτικό μικρόβιο
    - CMV
    - νεοπλασματικό ή φαρμακευτικό πυρετό
  - Αποικισμένος με *Candida*

# Που θα βασιστούμε;

- Κλινική εκτίμηση
- Παράγοντες κινδύνου
- Ορολογικοί δείκτες ΣΚ
- Αποικισμός
  
- (B-III)

# Empirical Fluconazole versus Placebo for Intensive Care Unit Patients

## A Randomized Trial

Mindy G. Schuster, MD; John E. Edwards Jr., MD; Jack D. Sobel, MD; Rabih O. Darouiche, MD; Adolf W. Karchmer, MD; Susan Hadley, MD; Gus Slotman, MD; Helene Panzer, PhD; Pinaki Biswas, PhD; and John H. Rex, MD

**Background:** Invasive infection with *Candida* species is an important cause of morbidity and mortality in intensive care unit (ICU) patients. Optimal preventive strategies have not been clearly defined.

**Objective:** To see whether empirical fluconazole improves clinical outcomes more than placebo in adult ICU patients at high risk for invasive candidiasis.

**Design:** Double-blind, placebo-controlled, randomized trial conducted from 1995 to 2000.

**Setting:** 26 ICUs in the United States.

**Patients:** 270 adult ICU patients with fever despite administration of broad-spectrum antibiotics. All had central venous catheters and an Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score greater than 16.

**Intervention:** Patients were randomly assigned to either intravenous fluconazole, 800 mg daily, or placebo for 2 weeks and were followed for 4 weeks thereafter. Two hundred forty-nine participants were available for outcome assessment.

**Measurements:** A composite primary outcome that defined success as all 4 of the following: resolution of fever; absence of invasive fungal infection; no discontinuation because of toxicity; and no need for a nonstudy, systemic antifungal medication (as assessed by a blinded oversight committee).

**Results:** Only 44 of 122 (36%) fluconazole recipients and 48 of 127 (38%) placebo recipients had a successful outcome (relative risk, 0.95 [95% CI, 0.69 to 1.32;  $P = 0.78$ ]). The main reason for failure was lack of resolution of fever (51% for fluconazole and 57% for placebo). Documented invasive candidiasis occurred in 5% of fluconazole recipients and 9% of placebo recipients (relative risk, 0.57 [CI, 0.22 to 1.49]). Seven (5%) fluconazole recipients and 10 (7%) placebo recipients had adverse events resulting in discontinuation of the study drug. Discontinuation because of abnormal liver test results occurred in 3 (2%) fluconazole recipients and 5 (4%) placebo recipients.

**Limitations:** Twenty-one randomly assigned patients were not included in the analysis because they either did not meet entry criteria or did not have postbaseline assessments. Fewer fungal infections than anticipated occurred in the control group. Confidence bounds were wide and did not exclude potentially important differences in outcomes between groups.

**Conclusion:** In critically ill adults with risk factors for invasive candidiasis, empirical fluconazole did not clearly improve a composite outcome more than placebo.

# Τεκμηριωμένη συστηματική καντιντίαση

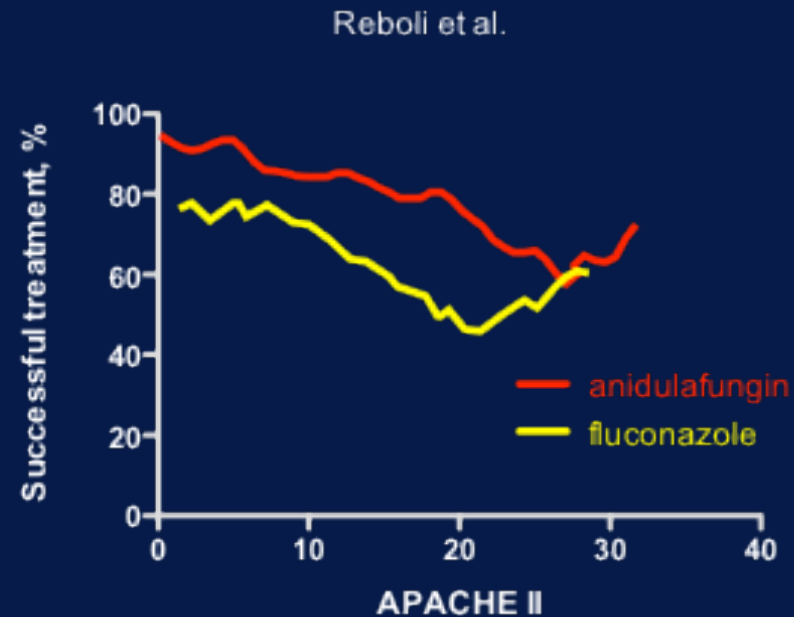
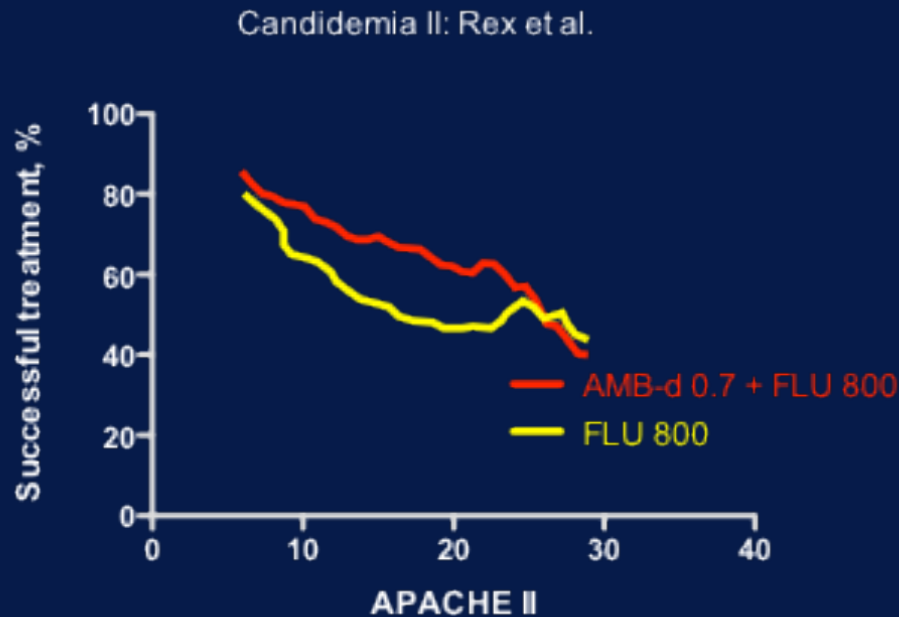
Θεραπεία



# ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2009

- Εάν το είδος της Candida ΔΕΝ είναι γνωστό
  - **Φλουконаζόλη** (800mg δόση φόρτισης, 400mg ημερησίως)
  - **Εχινοκανδίνη**
  - (A-I)
- Η **εχινοκανδίνη** προτιμάται
  - Μέση ή μεγάλη βαρύτητα της νόσου
  - Προηγούμενη έκθεση σε αζόλη
  - (AIII)
- Η **φλουконаζόλη** προτιμάται
  - Λιγότερο βαρέως πάσχοντες
  - Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αζόλη
  - (AIII)

# Μήπως είναι προτιμότερο να αρχίσω με εχίνοκανδίνη ακόμα και σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου; Success at End of IV Therapy by APACHE II



AmB-d = AmB deoxycholate; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

Reboli AC et al. *N Engl J Med.* 2007;356:2472-2482.<sup>1</sup>

Reprinted with permission from Rex JH et al. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1221-1228.<sup>2</sup>

# ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2009

- Μετάβαση από εχινοκανδίνη σε φλουконаζόλη
  - Εάν ο ασθενής είναι σταθερός,
  - Η κάντιντα ταυτοποιείται και είναι πιθανά ευαίσθητη στην φλουконаζόλη (π.χ. *C. albicans* )
- (AIII)

# Ή μήπως όχι;

- Ένα σημαντικό ποσοστό *C. albicans*, *C. tropicalis* και *C. parapsilosis* ήταν ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη
  - Oxman DA, et al.: Candidaemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is *Candida* speciation predictive of the susceptibility pattern? *J Antimicrob Chemother* 2010, **65**:1460-1465.

## ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2009

- ✘ Λοίμωξη από *Candida glabrata*
  - + Προτιμάται μια εχινοκανδίνη (B-III)
  - + Μετάβαση στην φλουконаζόλη ή βορικοναζόλη ΔΕΝ συνίσταται αν δεν έχουμε MIC (B-III)

# ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2009

## ✘ Λοίμωξη από *Candida parapsilosis*

+ Συνίσταται **φλουконаζόλη** (B-III)

+ Για ασθενείς που άρχισαν με εχινοκανδίνη και:

+ Κλινική βελτίωση

+ Αρνητικές καλλιέργειες

+ Συνεχίζουμε την εχινοκανδίνη (B-III)

# Νέα breakpoints 2013

**Table 1. Interpretive Guidelines for *In Vitro* Susceptibility Testing of *Candida* spp. and Echinocandins<sup>1</sup>**

Antifungal Agent	Species	MIC Range ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		S	I <sup>a</sup>	R
Anidulafungin <sup>b</sup>	<i>C. albicans</i>	$\leq 0.25$	0.5	$\geq 1$
	<i>C. glabrata</i>	$\leq 0.12$	0.25	$\geq 0.5$
	<i>C. tropicalis</i>	$\leq 0.25$	0.5	$\geq 1$
	<i>C. krusei</i>	$\leq 0.25$	0.5	$\geq 1$
	<i>C. parapsilosis</i>	$\leq 2$	4	$\geq 8$
	<i>C. guilliermondii</i>	$\leq 2$	4	$\geq 8$

# Ελληνική εμπειρία

## 135 στελέχη από ΜΕΘ, αναδρομική μελέτη 1997-2007

TABLE 1. Antifungal agent MIC ranges against 135 baseline ICU candidemia isolates and median MIC<sub>50</sub>s of 121 *Candida* species isolated at high frequency

Drug <sup>a</sup>	EUCAST microdilution MIC (μg/ml) for:																												
	<i>C. albicans</i> (n = 45)		<i>C. lusitana</i> (n = 19) <sup>b</sup>		<i>C. parapsilosis</i> (sensu lato) (n = 18) <sup>c</sup>		<i>C. lusitana</i> (n = 18) <sup>d</sup>		<i>C. glabrata</i> (sensu lato) (n = 11) <sup>e</sup>		<i>C. tropicalis</i> (n = 10)		<i>C. dubliniensis</i> (n = 4)		<i>C. guilliermondii</i> (n = 3)		<i>C. rugosa</i> (n = 2)		<i>C. guilliermondii</i> (n = 1)		<i>C. kefyr</i> (n = 1)		<i>C. lusitana</i> (n = 1)		<i>C. guilliermondii</i> (n = 1)		<i>C. lusitana</i> (n = 1)		
	Range	MIC <sub>50</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	Range	MIC <sub>50</sub>	
ANID	0.03-0.5	0.12	0.03-0.5	0.06	0.5-4	2	0.03-0.5	1	0.03-0.12	0.12	0.03-8	0.25	0.03-1	0.5-2	0.12-2	1.0	16	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
MICA	0.03-0.5	0.06	0.03-8	0.12	0.5-4	2	0.03-2	0.12	0.03-0.12	0.25	0.03-8	0.12	0.03-0.5	0.25-2	0.03-8	0.5	4	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	
CASP	0.12-1	0.12	0.5-8	0.12	0.5-8	2	0.25-8	1	0.25-4	1	0.12-4	0.25	0.25-2	1-16	0.25-8	0.03	8	0.12	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	
FC	0.12-32	2	0.12-64	2	0.12-0.5	0.5	0.12-64	2	0.12-0.5	0.25	0.12-0.5	0.5	0.12-1	0.12-0.25	0.5-64	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	
POS	0.06-4	0.12	0.06-2	0.5	0.03-2	0.12	0.03-0.5	0.03	0.12-4	0.25	0.03-8	0.12	0.01-2	0.12-0.5	0.03-0.25	0.03	0.25	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	
VO	0.01-2	0.03	0.12-16	1	0.06-2	0.06	0.12-4	0.5	0.25-8	0.5	0.06-16	0.12	0.03-4	0.06-0.5	0.01-0.5	0.12	4	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	
IT	0.03-16	0.5	0.12-8	0.12	0.03-8	0.12	0.12-4	0.25	0.5-8	0.5	0.12-16	0.12	0.06-8	1-4	0.03-1	0.25	0.25	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	
FL	0.12-32	0.5	32-64	32	1.0-32	4	0.12-4	4	8.0-64	16	0.5-4	2	0.12-0.25	0.25-4	2.0-16	2.0	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	
AB	0.12-4	0.12	0.25-4	0.25	0.12-4	0.25	0.12-4	4	0.5-4	0.5	0.25-2	0.25	0.06-1	0.5-2	0.12-1	0.25	0.5	1	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	

<sup>a</sup> ANID, anidulafungin; MICA, micafungin; CASP, caspofungin; FC, flucytosine; POS, posaconazole; VO, voriconazole; IT, itraconazole; FL, fluconazole; AB, amphotericin B.

<sup>b</sup> Includes tests for 1/10 outbreak strains.

<sup>c</sup> Differential MICs for *C. lusitana* and *C. guilliermondii* were incorporated; includes tests for 1/13 outbreak strains.

<sup>d</sup> Includes tests for 1/8 outbreak strains.

<sup>e</sup> Differential MICs for *C. lusitana* and *C. guilliermondii* within the *C. glabrata* clade were incorporated.

Dimopoulos G, Velegraki A, Falagas ME. A 10-year survey of antifungal susceptibility of candidemia isolates from intensive care unit patients in Greece.

Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:1242-4.



# Ελληνική εμπειρία

- Φλουконаζόλη
  - Αντοχή *C. glabrata* και *C. krusei*
  - 4/18 *C. Parapsilosis* στελέχη είχαν MIC 32 g/ml
- Βορικοναζόλη
  - Αντοχή σε 8/19 *C. krusei* και 2/10 *C.tropicalis*
- Εχينوκανδίνες
  - Η συνολική MIC90 για τα 6 συχνότερα στελέχη *Candida* ήταν
    - 0.03 g/ml - 0.5 g/ml

# Ελληνική εμπειρία

- Συνολικά, η MIC90 των εχينوκανδινών για την *C. parapsilosis* ήταν 2 g/ml
- Συγκριτικά
  - *C. albicans* (MIC range, 0.06 to 0.25 g/ml)
  - *C. glabrata* (MIC range, 0.12 to 1 g/ml)
  - *C. tropicalis* (MIC range, 0.12 to 0.25 g/ml)



Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>

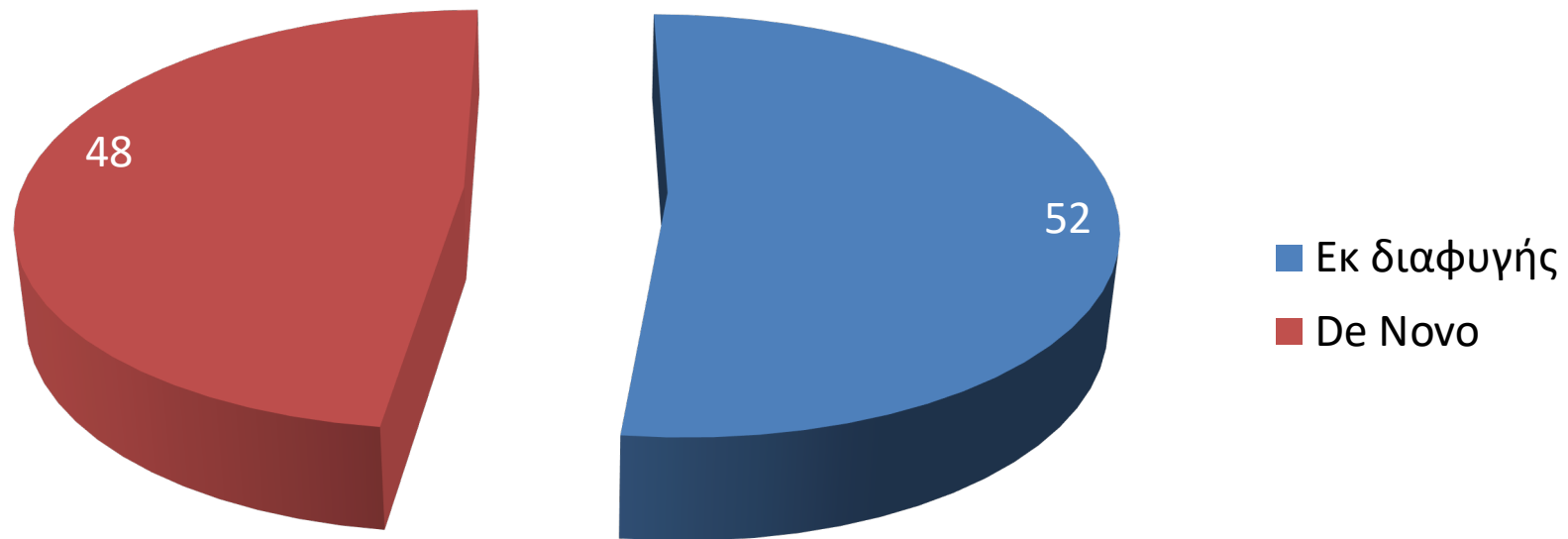


### Breakthrough candidaemia caused by phenotypically susceptible *Candida* spp. in patients with haematological malignancies does not correlate with established interpretive breakpoints

Maria N. Gamaletsou<sup>a</sup>, George L. Daikos<sup>a</sup>, Thomas J. Walsh<sup>b,c,d</sup>, David S. Perlin<sup>e</sup>, Cristina Jimenez Ortigosa<sup>e</sup>, Anna Psaroulaki<sup>f</sup>, Maria Pagoni<sup>g</sup>, Athina Argyropoulou<sup>g</sup>, Martha Nepka<sup>g</sup>, Efstathia Perivolioti<sup>g</sup>, Maria Kotsopoulou<sup>h</sup>, Stavroula Perloretzou<sup>h</sup>, Markos Marangos<sup>i</sup>, Diamantis Kofteridis<sup>j</sup>, Maria Grammatikou<sup>a</sup>, Dimitrios Goukos<sup>a</sup>, George Petrikos<sup>a</sup>, Nikolaos V. Sipsas<sup>a,\*</sup>

# Προηγούμενη ΑΜ Θεραπεία

## Καντινταιμία



# Καντινταιμία εκ διαφυγής «breakthrough»

- 30 στελέχη candida
- 18 (60%) από τα στελέχη αυτά προξένησαν καντινταιμία ενώ ο ασθενής ήδη ελάμβανε ήδη κάποιο αντιμυκητιακό φάρμακο.
- 15 (83%) were phenotypically susceptible to the antifungal agent that the patient was receiving.

# Κλινική αντοχή

- MICs do not correlate with clinical outcome in hematology patients with candidemia
- Multifactorial
  - Tolerance (MBC/MIC)
  - CVC
  - Mutations
  - PK/PD issues
  - prior extended exposure to antifungal agents
  - hypogammaglobulinaemia,
  - neutropenia

## ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2009

- AmB-d (0.5–1.0 mg/kg) ή LFAmB (3–5 mg/kg) είναι εναλλακτικές λύσεις όταν:
  - Δυσανεξία σε άλλα αντιμυκητιασικά
  - Δεν υπάρχουν άλλα αντιμυκητιασικά
  - Αποτυχία προηγμένων AM ή ανθεκτικό στέλεχος
  - (B-III)

# ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2009

- **Βορικοναζόλη**
  - 400 mg (6 mg/kg) για 2 δόσεις
  - μετά 200 mg (3mg/kg) X 2 (A-I)
- Συνίσταται ως stepdown θεραπεία από το στόμα σε λοιμώξεις από *Candida krusei* ή *C. Glabrata* ευαίσθητη στη βορικοναζόλη (BIII)



## ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2009

- Διάρκεια θεραπείας για την καντινταιμία
  - 2 εβδομάδες ΜΕΤΑ την αποστείρωση των καλλιεργειών και αποδρομή των συμπτωμάτων (A-III)

# Ποια αντιμυκητιακή αγωγή;

---

- Τοπική επιδημιολογία
- Φάσμα
- Αντοχή
- Ασφάλεια / ανοχή
- Αλληλεπιδράσεις
- Προσαρμογή δόσης σε ηπατική / νεφρική λειτουργία
- Κλινικές μελέτες

# Θεραπεία καντιντουρίας

---

- **ΔΕΝ** την θεραπεύουμε εκτός αν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου
- **Ποιους** θεραπεύουμε
  - Symptomatic patients
  - Neutropenic patients
  - Low birth-weight infants
  - Patients with urological manipulations/obstruction
- **Θεραπεία**
  - Remove “hardware” (stents and/or Foley)
  - Fluconazole (200–400 mg/d)
  - Flucytosine (100 mg/kg/d)
  - Lower urinary tract infections: AmB bladder irrigations (rarely useful)<sup>1</sup>
  - Upper urinary tract infections (pyelonephritis): can use azoles and echinocandins<sup>2,3</sup>

# Κλινική σημασία καντιντουρίας



**mycoses**

Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases

Original article

Candiduria in haematologic malignancy patients without a urinary catheter: nothing more than a frailty marker?

**Sarah P. Georgiadou,<sup>1</sup> Jeffrey Tarrand,<sup>2</sup> Nikolaos V. Sipsas<sup>3</sup> and Dimitrios P. Kontoyiannis<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA,

<sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA and <sup>3</sup>Infectious Diseases Unit, Pathophysiology Department, Laikon General Hospital and Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

# Κλινική σημασία καντιντουρίας

- Candidemia and crude mortality rates at 4 weeks were low (4% and 12% respectively).
- Isolated candiduria in patients with haematologic malignancies
  - has risk factors similar to those in other hospitalised patients,
  - it does not seem to be a strong predictor of subsequent invasive candidiasis.