

# XIV Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar

## Atualização em Candidemia

Dr. Clóvis Arns da Cunha

Professor de Infectologia da UFPR

Infectologista do Serviço de Transplante de Medula Óssea do HC-UFPR  
Chefe do Serviço de Infectologia do Hosp N Sra. Das Graças, Curitiba-PR  
Especialização (*Clinical Fellow*) em Infectologia pela Universidade de  
Minnesota, EUA

# Atividades profissionais com a indústria farmacêutica envolvendo antifúngicos

Palestrante: Pfizer, Merck Sharp & Dohme, United Medical, Bagó, Schering-Plough e **Astellas**

Membro de “advisory boards”: Merck Sharp & Dohme, United Medical e Schering-Plough

Pesquisa clínica: Pfizer, Schering-Plough, Astellas e Basilea Pharmaceutica

Esta apresentação é patrocinada pela Astellas

# Tópicos desta apresentação

- ❑ Dificuldades no diagnóstico de candidemia e importância de identificar a espécie
- ❑ Tratamento de candidemia: estudos clínicos randomizados

# Tópicos desta apresentação

- ❑ Principais guidelines internacionais e da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) de tratamento de candidemia
- ❑ Protocolo de tratamento de candidemia baseada nos guidelines e em estudos clínicos randomizados

# Tópicos desta apresentação

- ❑ Dificuldades no diagnóstico de candidemia e importância de identificar a espécie
- ❑ Tratamento de candidemia:  
Fluconazol x Equinocandinas (semelhanças e diferenças entre as 3 disponíveis)

# Sépsis hospitalar e candidemia

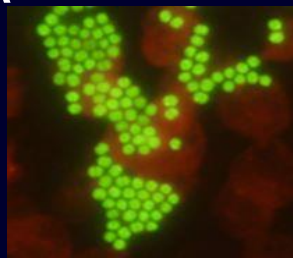
## A DESTACAR:

- ❑ CANDIDA É O 4º PATÓGENO MAIS FREQUENTE (1º em UTI) DE INFECÇÃO DE CORRENTE SANGÜÍNEA NOS EUA E 6º OU 7º NO BRASIL
- ❑ Letalidade da candidemia: 30-50% (1/2 relacionada à infecção e a outra 1/2 à doença de base)

Pensar em **candidemia** como causa de sépsis hospitalar, principalmente quando existem fatores de risco (ATB amplo espectro, CVC, cirurgia, NPT, colonização por *Candida* em múltiplos sítios, imunossupressão, insuficiência renal aguda, pancreatite aguda, diabetes mellitus, ...)

# Métodos diagnósticos de candidemia

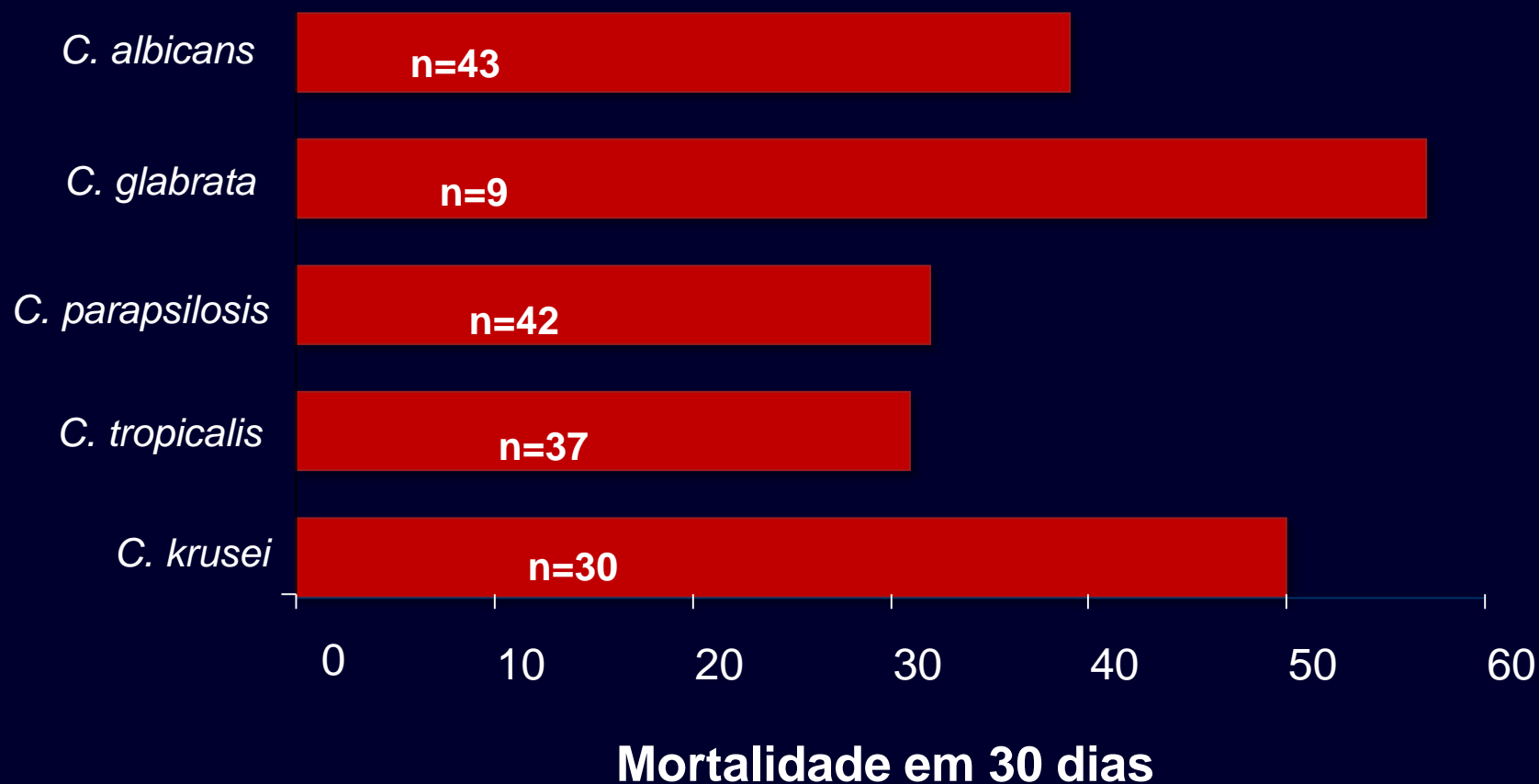
- ❑ **Hemocultura automatizada**: mesmo método que se faz diagnóstico de bacteriemia; estima-se que a sensibilidade seja de aprox. 50%
- ❑  $\beta$ -3-glucana: futuro ?
- ❑ PCR (Biologia molecular): futuro ? VPN > 95% !
- ❑ Rapidez na identificação da espécie: por ex. PNA-FISH (identificação da espécie em 3-4 h)



# Importância de identificar a espécie de *Candida*

- ❑ Não aceite resultado de hemocultura: *Candida spp.*
- ❑ A identificação da espécie permite prever a sensibilidade a fluconazol: *Candida krusei* é sempre resistente e *Candida glabrata* é geralmente resistente (na prática não se usa fluconazol)

# Taxa de mortalidade em 30 dias de acordo com a espécie de Candida





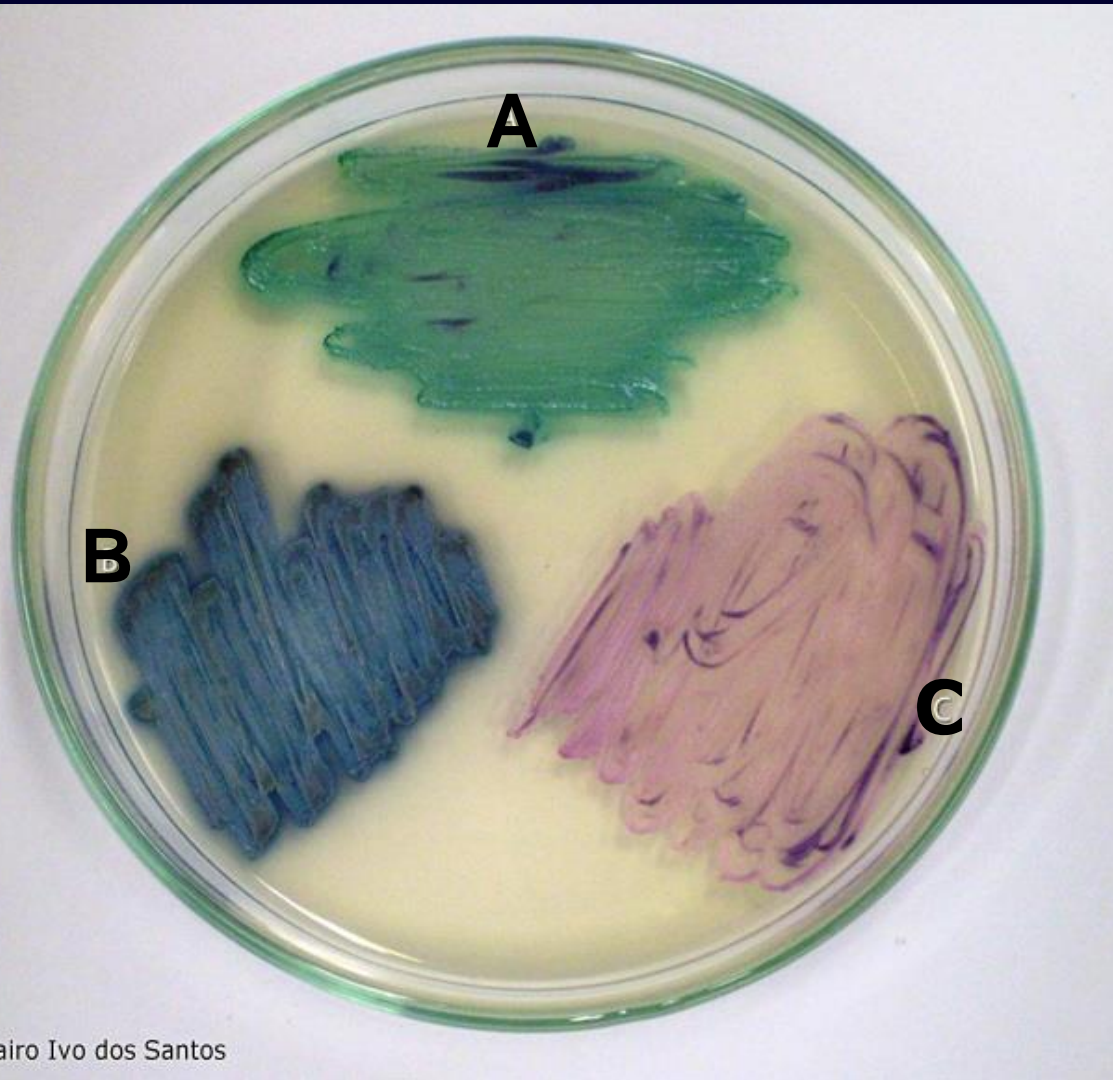
© Jairo Ivo dos Santos

❑ **Ágar Sabouraud dextrosado**

❑ **Crescem de 3-5 dias**

❑ **Colônias com aspecto cremoso, brilhante e de cor marfim**

# Método cromogênico para identificar a espécie de *Candida* (CHROMagar®)



**A – *Candida albicans***

**B – *Candida tropicalis***

**C – *Candida krusei***

# API Candida



TESTES	COMPONENTES ACTIVOS	QDE (mg/cúp.)	REACÇÕES	RESULTADOS	
				NEGATIVO	POSITIVO
1) <u>GLU</u>	D-glucose	1,4	acidificação (GLUcose)	violeta cinzento-violeta	amarelo verde / cinzento
2) <u>GAL</u>	D-galactose	1,4	acidificação (GALactose)		
3) <u>SAC</u>	D-sacharose	1,4	acidificação (SACarose)		
4) <u>TRE</u>	D-trealose	1,4	acidificação (TREalose)		
5) <u>RAF</u>	D-rafinose	1,4	acidificação (RAFinose)		
6) <u>βMAL</u>	4-nitrofenil-βD-maltopiranosida	0,08	β-MALTosidase	incolor	amarelo pálido- amarelo-vivo
7) <u>αAMY</u>	2-cloro-4-nitrofenil-αD maltotriosida	0,168	α-AMYlase	incolor	amarelo pálido- amarelo-vivo
8) <u>βXYL</u>	4-nitrofenil-βD-xilopiranosida	0,095	β-XYLosidase	incolor-amarelo muito pálido / azul / verde **	amarelo pálido- amarelo-vivo
9) <u>βGUR</u>	4-nitrofenil-βD-glucuronida	0,063	β-GIUcuRonidase	incolor / azul / verde	amarelo pálido- amarelo-vivo
10) <u>URE</u>	Ureia	1,68	UREase	amarelo-laranja pálido	vermelho
11) <u>βNAG</u> (no tubo nº 8) *	5-bromo-4-cloro-3-indoxil-N-acetil-βD-glucosaminida	0,09	N-Acetyl-β-Glucosaminidase	incolor / amarelo	azul / verde **

<b>Qapi Candida V2.0</b>	GLU	GAL	SAC	TRE	RAF	βMAL	αAMY	βXYL	βGUR	URE	βNAG	βGAL
<i>Candida albicans</i>	100	100	100	90	3	3	90	0	0	0	99	0
<i>Candida famata</i>	100	70	96	93	1	1	0	1	0	0	0	5
<i>Candida glabrata</i>	100	1	0	100	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Candida guilliermondii</i> **	100	100	100	35	99	93	0	99	0	0	0	0
<i>Candida kefyr</i>	100	100	100	3	100	0	0	88	0	0	0	100
<i>Candida krusei</i> *	100	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>Candida lusitanae</i>	100	100	100	98	0	99	0	99	0	0	0	0
<i>Candida parapsilosis</i>	100	99	90	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Candida tropicalis</i>	100	100	100	100	0	94	99	1	0	0	1	0
<i>Cryptococcus neoformans</i> 1	100	82	96	9	97	50	35	1	99	100	10	0
<i>Cryptococcus neoformans</i> 2	100	99	47	1	1	1	5	1	98	100	52	0
<i>Geotrichum</i> spp ***	100	100	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	100	96	100	66	98	0	1	0	0	0	0	0
<i>Trichosporon</i> spp 1	99	99	99	15	80	99	95	1	70	99	99	30
<i>Trichosporon</i> spp 2	85	50	1	1	1	99	75	1	9	80	99	20

# Epidemiologia de Candidemia no Brasil

Variáveis	Colombo et al 1999	Colombo et al 2006	Colombo et al 2007	Colombo et al 2012	Colombo (2013)
Período	1995-1997	2000-2004	2000-2006	2000-2007	2009-2010
Sítios/casos	10 / N= 436	10 / N= 436	10 / N= 436	10 / N= 436	9 / N= 436
<i>C. albicans</i>	39%	39%	39%	39%	39%
<i>C. parapsilosis</i>	25%	20%	23%	33%	22%
<i>C. tropicalis</i>	24%	21%	17%	17%	20%
<i>C. glabrata</i>	4%	5%	3%	13%	11%
<i>C. krusei</i>	1%	1%	1%	3%	4%

***C. glabrata* 11%**  
***C. krusei* 4%**

# Estudos de candidemia no Brasil: TAXAS de mortalidade em 12 anos

Author, year	Colombo et al, 1999	Colombo et al, 2007	Colombo et al 2006	Colombo et al 2012
Period	1995-1996	2002-2003	2003-2004	2006-2007
Sites	<b><i>Mortalidade ~ 50%</i></b>			
N episodes		282	712	301
Mortality Rates	50%	61%	54%	Pub=53% Priv= 43%

Colombo et al, *Diagn Microbiol Infect Dis* 34:281-86, 1999;  
Colombo et al *J Clin Microbiol* **44:2816-23**, 2006  
Colombo et al, *Infect Control and Hosp pidemiol* 28:570-76, 2007  
Colombo et al *Medical Mycology* (in press, 2012)

# Tópicos desta apresentação

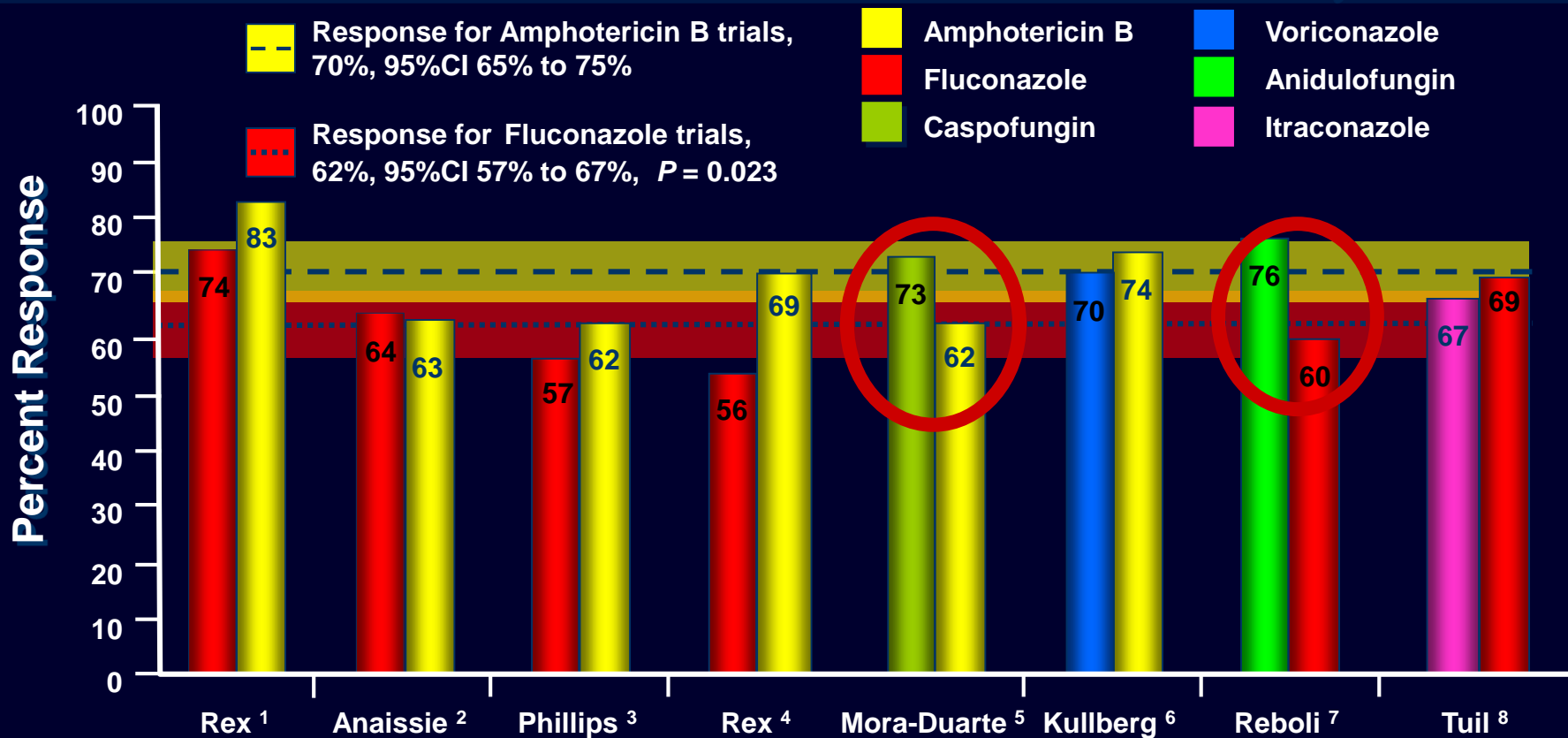
- ❑ Dificuldades no diagnóstico de candidemia e importância de identificar a espécie
- ❑ Tratamento de candidemia: estudos clínicos randomizados

# Tratamento de Candidemia

- ❑ Poliênicos: anfotericinas (deoxicolato, lipossomal e complexo lipídico):
  - ❑ Nefrotoxicidade da anfo B regular e alto custo das formulações lipídicas
- ❑ Azólicos
- ❑ Equinocandinas

# TREATMENT TRIALS OF INVASIVE CANDIDIASIS

## Overall Success: EOT MITT Analyses



1. Rex JH. *et al.* N Engl J Med 1994;331:1325-30.
2. Anaissie EJ. *et al.* Clin Infect Dis 1996;23:964-72.
3. Phillips P *et al.* EJCMI 1997;16:337-45.
4. Rex JH. *et al.* Clin Infect Dis 2003;36:1221-8.

5. Mora-Duarte J *et al.* N Engl J Med 2002;25:2020-9.
6. Kullberg BJ *et al.* Lancet 2005;366:1435-42.
7. Reboli A *et al.* 45th ICAAC; Dec 2005: M-718.
8. Tuil O, Cohen Y. Crit Care 2003;7(S2):S63 (From Kullberg)

# Candidíase Invasiva

## Caspofungina x Anfotericina B

The New England Journal of Medicine

---

### COMPARISON OF CASPOFUNGIN AND AMPHOTERICIN B FOR INVASIVE CANDIDIASIS

JORGE MORA-DUARTE, M.D., ROBERT BETTS, M.D., COLEMAN ROTSTEIN, M.D., ARNALDO LOPES COLOMBO, M.D.,  
LUIS THOMPSON-MOYA, M.D., JUANITA SMETANA, B.S., ROBERT LUPINACCI, M.S., CAROLE SABLE, M.D.,  
NICHOLAS KARTSONIS, M.D., AND JOHN PERFECT, M.D., FOR THE CASPOFUNGIN INVASIVE CANDIDIASIS STUDY GROUP\*

- Estudo clínico de “não-inferioridade”
- A caspofungina atingiu o objetivo principal de demonstrar “não inferioridade” e apresentou menor toxicidade que Anfo B para candidíase invasiva

*Mora Duarte, et al. NEJM 2002; Vol 347: 2020-9*

# Anidulafungina x Fluconazol em Candidíase Invasiva

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

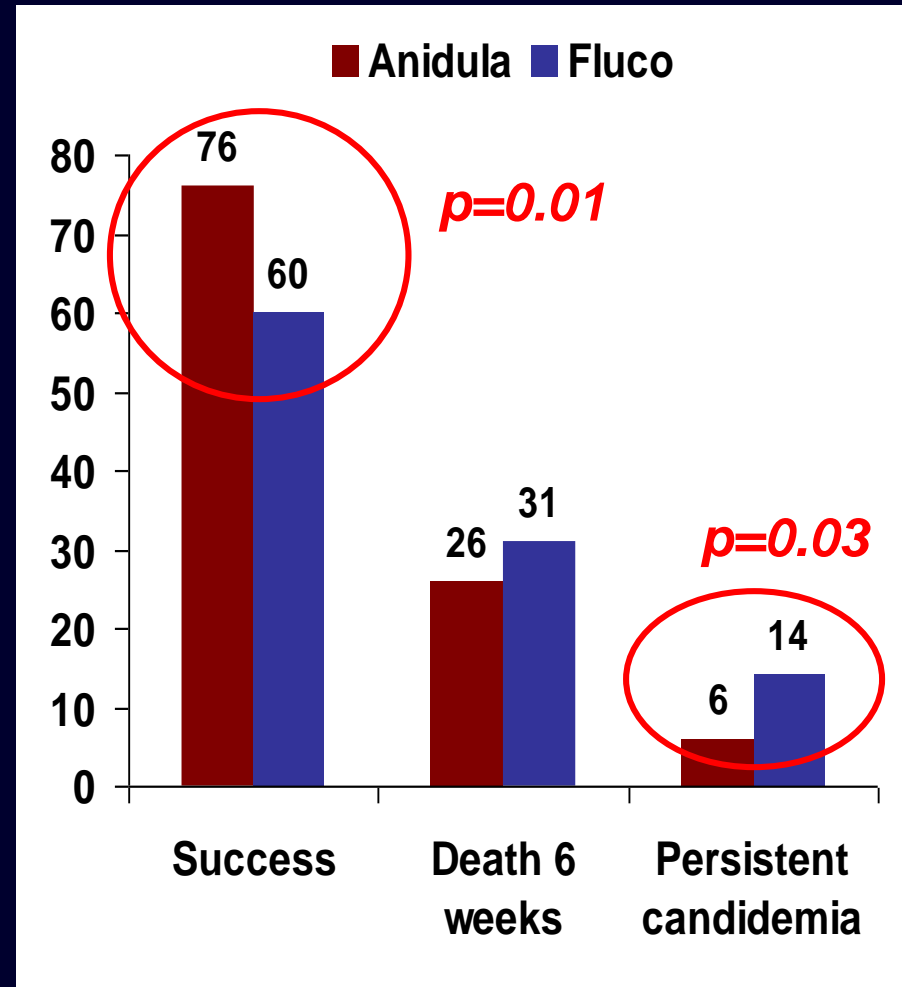
## Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis

Annette C. Reboli, M.D., Coleman Rotstein, M.D., Peter G. Pappas, M.D.,  
Stanley W. Chapman, M.D., Daniel H. Kett, M.D., Deepali Kumar, M.D.,  
Robert Betts, M.D., Michele Wible, M.S., Beth P. Goldstein, Ph.D.,  
Jennifer Schranz, M.D., David S. Krause, M.D., and Thomas J. Walsh, M.D.,  
for the Anidulafungin Study Group

# Anidulafungina x Fluconazol em Candidíase Invasiva

- Anidula (127) versus Fluco (118)
- Anidula (200 mg → 100 mg IV/d)  
Versus
- Fluco (400 mg/d IV) ≥10d → fluco VO, se estável
- APACHE II score:
- 15 (Anidula) x 14,4 (fluco)

Estudo de não inferioridade, mas mostrou superioridade



# Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial

*Ernst-Rüdiger Kuse, Ploenchai Chetchotisakd, Clovis Arns da Cunha, Markus Ruhnke, Carlos Barrios, Digumarti Raghunadharao, Jagdev Singh Sekhon, Antonio Freire, Venkatasubramanian Ramasubramanian, Ignace Demeyer, Marcio Nucci, Amorn Leelarasamee, Frédérique Jacobs, Johan Decruyenaere, Didier Pittet, Andrew J Ullmann, Luis Ostrosky-Zeichner, Olivier Lortholary, Sonja Koblinger, Heike Diekmann-Berndt, Oliver A Cornely, for the Micafungin Invasive Candidiasis Working Group*

*Lancet 2007; 369: 1519-27*

# Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial

## Treatment success in mITT population

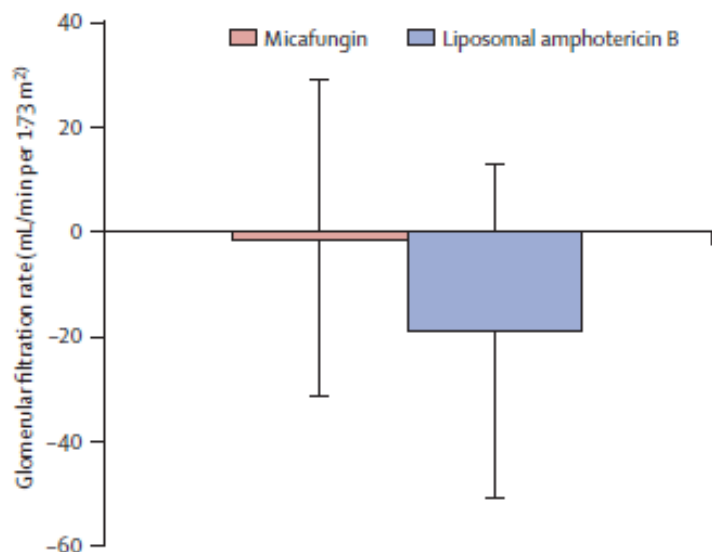
	Micafungin		Liposomal amphotericin B		Difference in proportion (95% CI)
	Number of patients	Number treated successfully (%)	Number of patients	Number treated successfully (%)	
Overall	247	183 (74.1%)	247	172 (69.6%)	4.5% (-3.5 to 12.4)
Complete response*		159 (64.4%)		150 (60.7%)	
Partial response*		24 (9.7%)		22 (8.9%)	
Neutropenic status at baseline					4.9% (-3.0 to 12.8)†
<500 cells per $\mu$ L	32	19 (59.4%)	25	14 (56.0%)	
$\geq$ 500 cells per $\mu$ L	215	164 (76.3%)	222	158 (71.2%)	

\*Both mycological eradication and a complete clinical response were necessary to be deemed a complete response. For a partial response, an improvement in clinical symptoms and any radiographic abnormalities had to be demonstrated in addition to a mycological response. †Stratified by neutropenic status.

**Micafungina é não-inferior a anfotericina B liposomal como primeira linha de tratamento para candidemia e candidíase invasiva**

# Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial

**Dados de segurança: diminuição da função renal em relação à função renal basal (pré-tratamento) à esquerda e adverbos adversos à direita**



	Micafungin n=264	Liposomal amphotericin B n=267	p value
<b>Treatment-related adverse events</b>			
Serious	11 (4.2%)	20 (7.5%)	0.138
Treatment discontinuation	13 (4.9%)	24 (9.0%)	0.087
Overall	114 (43.2%)	136 (50.9%)	0.082
Hypokalaemia	18 (6.8%)	32 (12.0%)	0.053
Pyrexia	21 (8.0%)	34 (12.7%)	0.087
Rigors	2 (0.8%)	17 (6.4%)	0.0006
Increased blood creatinine	5 (1.9%)	17 (6.4%)	0.015
Nausea	12 (4.5%)	9 (3.4%)	0.513
Back pain	1 (0.4%)	12 (4.5%)	0.003
Vomiting	9 (3.4%)	9 (3.4%)	>0.999
Increased alanine or aspartate aminotransferase concentration	8 (3.0%)	3 (1.1%)	0.140
Infusion-related reaction*	45 (17.0%)	77 (28.8%)	0.001

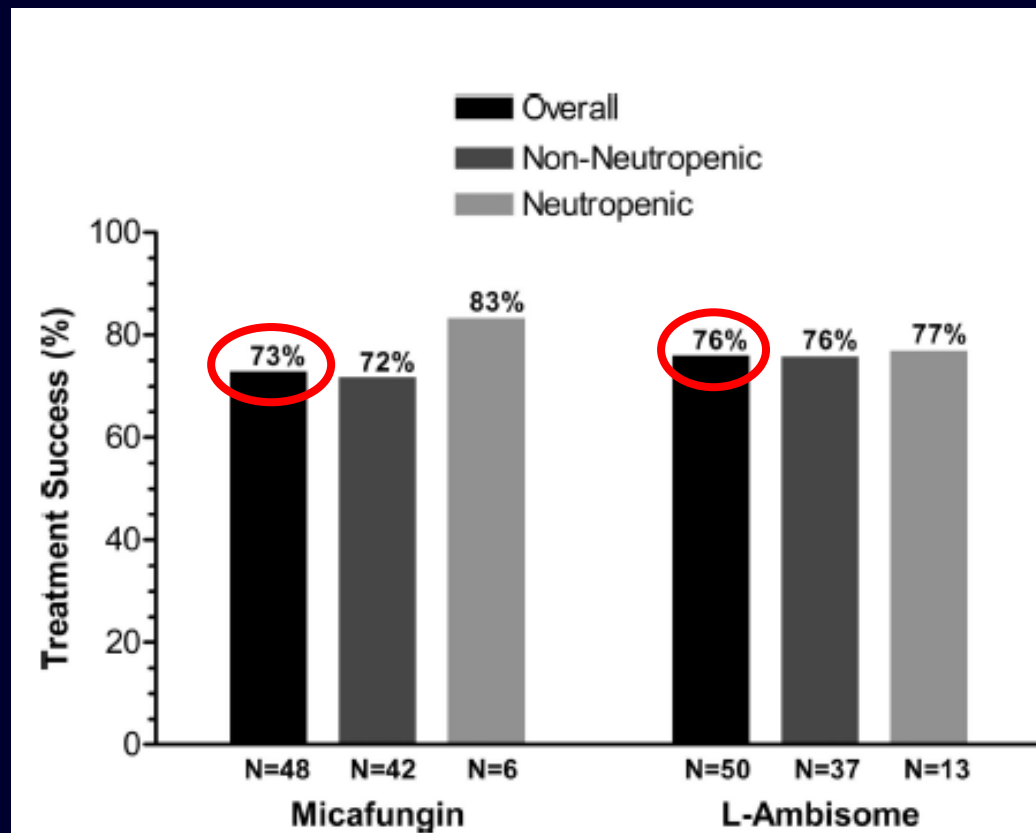
**Aumento de creatinina  
M:1,9% x Anfo L: 6,4%**

# Micafungin Versus Liposomal Amphotericin B for Pediatric Patients With Invasive Candidiasis

- ❑ Estudo pediátrico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, comparando micafungina 2 mg/kg 1x/dia com anfotericina liposomal 3 mg/kg 1x/dia como primeira linha de tratamento para candidíase invasiva .
- ❑ Sucesso de tratamento definido como resposta clínica e micológica no final do tratamento (EOT)

# Micafungin Versus Liposomal Amphotericin B for Pediatric Patients With Invasive Candidiasis

**Treatment success in the mITT population (patients who received at least one dose of study drug and had a confirmed Candida infection at baseline)**



# Micafungin Versus Liposomal Amphotericin B for Pediatric Patients With Invasive Candidiasis

	Micafungin N = 52	Liposomal Amphotericin B N = 54	P (Fisher Exact Test)
Incidence of adverse events, irrespective of causality			
Serious	15 (28.8)	20 (37.0)	0.41
Treatment discontinuation	2 (3.8)	9 (16.7)	0.05
Overall*	48 (92.3)	50 (92.6)	>0.99
Sepsis	12 (23.1)	11 (20.4)	0.82
Hypokalemia	5 (9.6)	11 (20.4)	0.18
Fever	5 (9.6)	10 (18.5)	0.27
Anemia	9 (17.3)	6 (11.1)	0.41
Thrombocytopenia	6 (11.5)	3 (5.6)	0.32
Vomiting	8 (15.4)	7 (13.0)	0.79
Diarrhea	4 (7.7)	5 (9.3)	>0.99
Infusion-related reaction <sup>†</sup>	9 (17.3)	10 (18.5)	>0.99
Incidence of treatment-related adverse events			
Serious	2 (3.8)	5 (9.3)	0.44
Treatment discontinuation	1 (1.9)	3 (5.6)	0.62
Overall*	19 (36.5)	23 (42.6)	0.56
Fever	2 (3.8)	6 (11.1)	0.27
Hypokalemia	3 (5.8)	6 (11.1)	0.49
Infusion-related reaction <sup>†</sup>	7 (13.5)	10 (18.5)	0.60

**Descontinuaram tratamento (maioria por aumento da creatinina)**

**M:3,8% x Anfo L: 16,7%**

Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial

## Micafungin Versus Liposomal Amphotericin B for Pediatric Patients With Invasive Candidiasis

- ❑ Micafungina foi bem tolerada e apresentou eficácia comparável e **menor nefrotoxicidade do que a anfotericina B liposomal** no tratamento de candidíase invasiva e candidemia em pacientes adultos e pediátricos.

Kuse ER et al. Lancet 2007;369:1519-27

Queiroz Telles F et al. The Ped Infect Dis Journ 27(9):820-6, 2008.

# Micafungin versus Caspofungin for Treatment of Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis

**Peter G. Pappas,<sup>1</sup> Coleman M. F. Rotstein,<sup>9</sup> Robert F. Betts,<sup>2</sup> Marcio Nucci,<sup>10</sup> Deepak Talwar,<sup>11</sup> Jan J. De Waele,<sup>13</sup> Jose A. Vazquez,<sup>3</sup> Bertrand F. Dupont,<sup>14</sup> David L. Horn,<sup>4</sup> Luis Ostrosky-Zeichner,<sup>6</sup> Annette C. Reboli,<sup>7</sup> Byungse Suh,<sup>5</sup> Raghunadharao Digumarti,<sup>12</sup> Chunzhang Wu,<sup>8</sup> Laura L. Kovanda,<sup>8</sup> Leah J. Arnold,<sup>8</sup> and Donald N. Buell<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>University of Alabama at Birmingham; <sup>2</sup>University of Rochester, Rochester, New York; <sup>3</sup>Henry Ford Health System, Detroit, Michigan; <sup>4</sup>Thomas Jefferson University and <sup>5</sup>Temple University, Philadelphia, Pennsylvania; <sup>6</sup>University of Texas-Houston; <sup>7</sup>Cooper University Hospital, Camden, New Jersey; <sup>8</sup>Astellas Pharma US, Deerfield, Illinois; <sup>9</sup>Hamilton Health Sciences, Hamilton, Canada; <sup>10</sup>Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>11</sup>Metro Hospitals and Heart Institute, Uttar Pradesh, and <sup>12</sup>Nizam Institute of Medical Sciences, Hyderabad, India; <sup>13</sup>Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; and <sup>14</sup>Hôpital Necker, Paris, France

- ❑ Estudo clínico randomizado, multicêntrico internacional, duplo-cego, comparando:
  - ❑ Micafungina (100 mg 1x ao dia)
  - ❑ Micafungina (150 mg 1x ao dia)
  - ❑ Caspofungina (70 mg no 1º dia, seguido de 50 mg / dia)
- ❑ Total de 595 pacientes adultos com candidemia ou outras formas de candidíase invasiva foram randomizados 1:1:1.
- ❑ Objetivo principal era avaliar **sucesso de tratamento**, definido pelo sucesso clínico e micológico ao final da terapia intravenosa.

**Table 3. Treatment success for the modified intent-to-treat population.**

Variable	Micafungin arms		Caspofungin arm (n = 188)
	100 mg arm (n = 191)	150 mg arm (n = 199)	
Duration of therapy, median days (range) <sup>a</sup>	14 (1.0–61.0)	14 (1.0–56.0)	14 (1.0–43.0)
Treatment success <sup>b</sup>			
Investigators	146 (76.4)	142 (71.4)	136 (72.3)
Data review panel	139 (72.8)	139 (69.8)	133 (70.7)
Clinical success			
Overall	167 (87.4)	174 (87.4)	164 (87.2)
Candidemic <sup>c</sup>			
Complete response	128/163 (78.5)	136/168 (81.0)	123/161 (76.4)
Partial response	15/163 (9.2)	12/168 (7.1)	21/161 (13.0)
Noncandidemic			
Complete response	14/28 (50.0)	17/30 (56.7)	15/26 (57.7)
Partial response	10/28 (35.7)	9/30 (30.0)	5/26 (19.2)
Mycological success	169 (88.5)	166 (83.4)	158 (84.0)

<sup>a</sup> Number of days from first dose day of blinded study drug to last dose day of either blinded study drug or protocol-defined oral fluconazole, whichever was later.

<sup>b</sup> Concordance between the investigators' assessments and the data review panel's assessment was 92.2%.

<sup>c</sup> Includes patients without candidemia but with *Candida* species recovered from culture of a normally sterile site.

- ❑ O número de eventos adversos, incluindo alterações hepáticas, renais, alérgicas ou relacionadas à infusão foram similares nos 3 grupos.
- ❑ Não houve diferença em mortalidade, recidiva ou infecções emergentes entre os 3 braços do estudo.
- ❑ Doses de micafungina de 100 mg/dia e 150 mg/dia foram **não-inferior** à dose-padrão de caspofungina no tratamento de candidemia e outras formas de candidíase invasiva.

# Tópicos desta apresentação

- ❑ Principais guidelines internacionais e da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) de tratamento de candidemia
- ❑ Protocolo de tratamento de candidemia baseada nos guidelines e em estudos clínicos randomizados

# Tratamento de Candidemia

- ❑ O que recomendam os mais recentes guidelines americano, europeu e brasileiro?
- ❑ Fluconazol x Equinocandinas
- ❑ Se equinocandina, qual das 3 disponíveis ?

# 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

---

Condition or treatment group	Therapy	
	Primary	Alternative
Candidemia		
Nonneutropenic adults	Fluconazole 800-mg (12-mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily or an echinocandin <sup>a</sup> (A-I). For species-specific recommendations, see text.	LFAmB 3–5 mg/kg daily; or AmB-d 0.5–1 mg/kg daily; or voriconazole 400 mg (6 mg/kg) bid for 2 doses, then 200 mg (3 mg/kg) bid (A-I)
<p><b>Choose an echinocandin for moderately severe to severe illness and for patients with recent azole exposure</b></p>		
Neutropenic patients	An echinocandin <sup>a</sup> or LFAmB 3–5 mg/kg daily (A-II). For species-specific recommendations, see text.	Fluconazole 800-mg (12-mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily; or voriconazole 400 mg (6 mg/kg) bid for 2 doses then 200 mg (3 mg/kg ) bid (B-III)

# Recomendações do ESCMID (Europeu) 2012

## Tratamento de Candidemia



### Nível de recomendação

- A) Recomenda fortemente
- B) Recomenda moderadamente
- C) Recomenda marginalmente
- D) Contrário ao uso

### Qualidade da recomendação

- I) Estudo randomizado
- II) Estudo bem delineado, não randomizado
- III) Opinião de especialistas

### Escolha de Antifúngico:

- **Equinocandinas: A-I**
- **Anfo lipossomal: B-I**
- **Fluconazol: C-I**
- **ABLC: CII**
- **ANFO B conv: D-I**

# Recomendações da SBI

## Tratamento de Candidemia



### Nível de recomendação

- A) Boa evidência
- B) Moderada evidência
- C) Pobre evidência

### Qualidade da recomendação

- I) Estudo randomizado
- II) Estudo bem delineado, não randomizado
- III) Opinião de especialistas

### Escolha de Antifúngico:

#### ■ Não-neutropênicos

- Equinocandinas A-I
- Fluconazol B-I
- Anfo B-L B-I
- Anfo B-CL B-II

#### ■ Neutropênicos

- Equinocandinas A-I
- Anfo B-L B-I
- Anfo B-CL B-II

# Candidemia: qual a melhor estratégia de tratamento baseado na evolução de pacientes incluídos em estudos randomizados ?

## Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials

David R. Andes,<sup>1</sup> Nasia Safdar,<sup>1</sup> John W. Baddley,<sup>2</sup> Geoffrey Playford,<sup>6</sup> Annette C. Reboli,<sup>3</sup> John H. Rex,<sup>4</sup> Jack D. Sobel,<sup>5</sup> Peter G. Pappas,<sup>2</sup> and Bart Jan Kullberg<sup>7</sup> for the Mycoses Study Group<sup>a</sup>

**Table 1. Characteristics of Randomized Controlled Candidemia Trials Fulfilling Criteria for Inclusion in Analysis**

Reference (Patient No.; Enrollment Dates)	Drugs and Maintenance Regimen	Inclusion	Host or Disease Factor Exclusion	Treatment Duration	Modified Intent-to-Treat Population	Primary Outcome	Secondary Outcome
Rex et al, 1994 [46] (237;	Fluconazole 400 vs amphotericin	Candidemia and fever without other cause	Neutropenia, hematologic malignancy, HIV,	≥14 d after last positive blood	Receipt of ≥1 d of antifungal	Clinical and microbiologic	All-cause death at EOT

- 7 estudos randomizados que permitiram análise INDIVIDUAL de pacientes e desfecho clínico:
- Antifúngicos: 2 poliênicos, 2 triazólicos e 3 equinocandinas
- 1 estudo de terapia combinado onde foi excluído o braço com 2 drogas
- Total de 1915 pacientes para análise **de impacto em mortalidade**
- Total de 1895 para análise de **sucesso terapêutico (clínico e microbiológico)**

					fungal infection		
Kuse et al 2007 [41] (264; 2003–2004)	Micafungin 100 mg/d vs liposomal amphotericin B 3 mg/kg/d	Randomized, double blinded	Candidemia or invasive candidiasis	Hepatic dysfunction	>14 d	Receipt of ≥1 d of antifungal drug	All-cause death within 30 d
Pappas et al 2007 [49] (595; 2004–2006)	Micafungin 100 or 150 mg/d for ≥10 d then possible switch to fluconazole 400 mg/d vs caspofungin 50 mg/d	Randomized, double blinded	Candidemia or invasive candidiasis	Hepatic dysfunction, pregnancy, cyclosporin use, endocarditis, osteomyelitis, meningitis	≥14 d after last positive blood culture	Receipt of ≥1 d of antifungal drug and documentation of fungal infection	All-cause death within 30 d

# Tratamento de Candidemia em 2012: Revisão de Estudos Randomizados

## RESULTADOS

*Results.* Data from 1915 patients were obtained from 7 trials. Overall mortality among patients in the entire data set was 31.4%, and the treatment success was 67.4%. Logistic regression analysis for the aggregate

- Mortalidade geral = 31,4%

- Preditores de mortalidade

- Idade avançada
- APACHE II (OR 1,11)
- Terapia imunossupressiva (OR 1,69)
- Infecção por *C. tropicalis* (OR 1,64)

- Sucesso de tratamento = 67,4%

- Preditores de redução de mortalidade:

- Remoção do CVC (OR 0,50)
- Tratamento com Equinocandina (OR 0,65)

# Resultados:

## *Candida albicans*

Preditores de redução de mortalidade:

Remoção do CVC (OR 0,52)

Tratamento com Equinocandina (OR 0,55)

Table 4. Multivariate Analysis of Host, Disease, and Treatment

Organisms <sup>a</sup>	Factor	P	Mortality		Factor	P	Success	
			OR	95% CI			OR	95% CI
All organisms (n = 978)	Age		1.01	1.00–1.02	APACHE II	.0001	0.94	.93–.96
	APACHE II score	.001	1.11	1.08–1.14	Echinocandin	.01	2.33	1.27–4.35
	Immunosuppressive therapy	.001	1.69	1.18–2.44	CVC removed	.001	1.69	1.23–2.33
	<i>Candida tropicalis</i>	.01	1.64	1.11–2.39	Study	NS		
	Echinocandin	.02	0.65	.45–.94				
	CVC removed	.0001	0.50	.35–.72				
	Study	NS						
<i>Candida albicans</i> (n = 408)	APACHE II score	.0001	1.09	1.05–1.13	APACHE II score	.005	0.92	.92–.99
	Immunosuppressive therapy	.002	2.22	1.30–3.70	Echinocandin	.005	3.70	1.49–9.09
	Surgery	.05	0.58	.34–.98	Study	NS		
	Malignancy	.03	1.89	1.05–3.45				
	Echinocandin	.03	0.55	.32–.95				
	CVC removed	.01	0.52	.31–.90				
	Study	NS						

# Tratamento de Candidemia: Revisão de Estudos Randomizados

Os 2 fatores relacionados ao tratamento que foram associados com maior sobrevida e maior sucesso clínico foram:

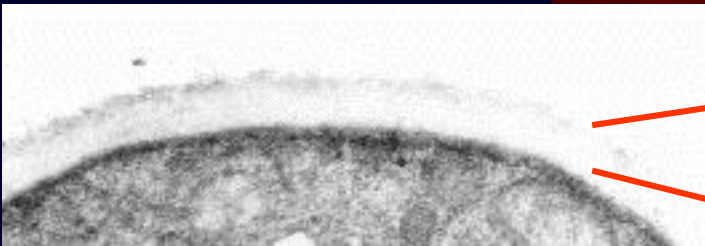
a) uso de **equinocandina**, comparado com fluco ou anfo B: mortalidade **27%** x 36%, respectivamente

e

b) remoção do CVC

Como tratar candidemia em 2014 ?  
Hemocultura + com *Candida*  
= **EQUINOCANDINA**

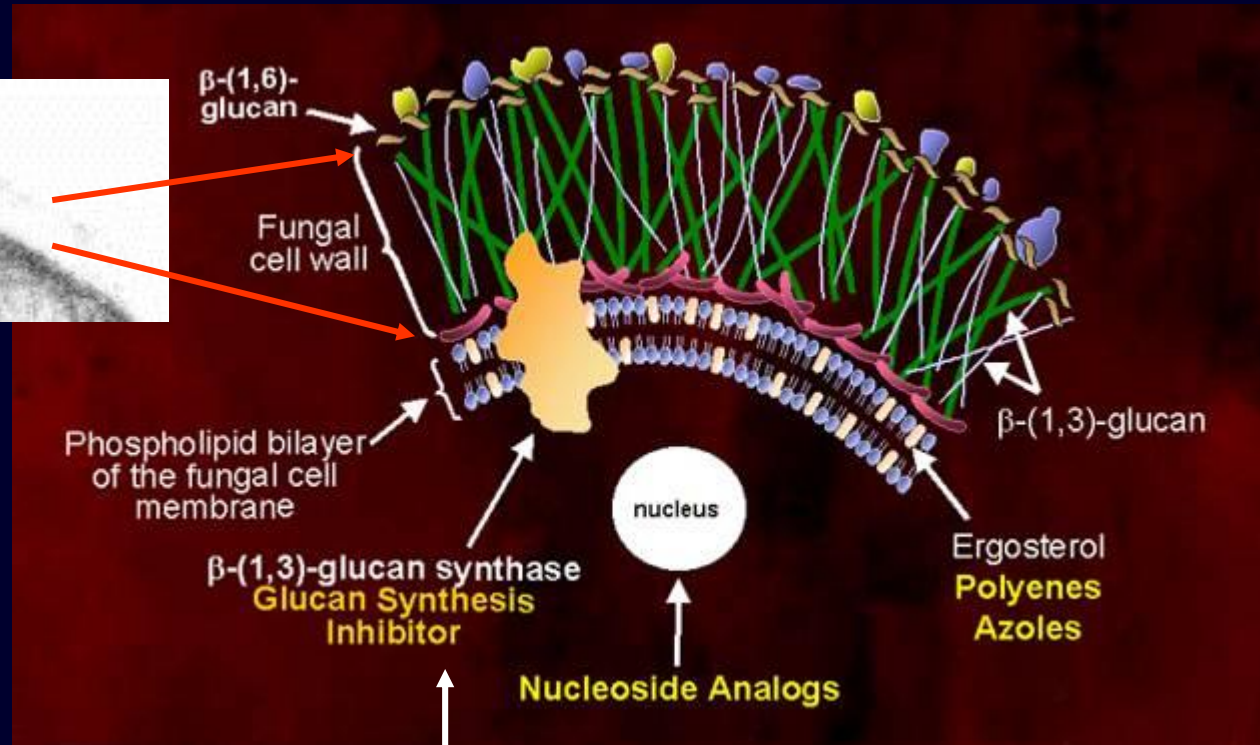
# Equinocandinas



Caspofungina  
(Merck)

Micafungina  
(Fujisawa/Astell)

Anidulafungina  
(Pfizer)



Alvo seletivo: Glucan sintetase  
Ausente em humanos

# “Echinocandins: mais semelhanças que diferenças”

- ❑ Caspofungina: 70mg IV 1x/dia (ataque), 50mg IV 1x/dia (manutenção)
- ❑ Anidulafungina: 200mg IV 1x/dia (ataque), 100mg IV 1x/dia (manutenção)
- ❑ Micafungina: 100mg 1x/dia (mesma dose sempre)

“Most experts agree that the echinocandins are sufficiently similar to be considered interchangeable”

# Efeitos colaterais das equinocandinas

**Table V.** The more common adverse reactions reported in clinical trials (expressed as a percentage of all adverse reactions)<sup>[11-13]</sup>

Adverse reaction	Caspofungin (%)	Micafungin (%)	Anidulafungin (%)
Pyrexia	21.2	Not documented	0.7
Diarrhoea	14.9	2.1 [gastrointestinal disorders (57.2)]	3.1 [nausea (1)]
Increased liver enzymes	ALT (14.9); AST (12.5); alkaline phosphatase (12.1)	Rare	ALT (2.3); $\gamma$ -glutamyl transferase (1.3)
Hypokalaemia	11.8	1.8	3.1
Infusion-related reactions	2	45.6	Not documented
Metabolism and nutrition disorders	Not documented	42.7	Not documented
Headache	Not documented	Not documented	1.3
Neutropenia	Not documented	Not documented	1.0

- Aumento de enzimas hepáticas é raro

# Echinocandin Antifungal Drugs in Fungal Infections

## A Comparison

1. Todas as 3 estão aprovadas para candidíase esofágica, candidemia e outras formas de candidíase invasiva.
2. Apenas micafungina tem aprovação em bula (licenciada) para profilaxia antifúngica em transplante de células-tronco hematopoiéticas.
3. Apenas caspofungina tem aprovação em bula (licenciada) para tratamento empírico de neutropenia febril.
4. Apenas caspofungina tem aprovação em bula (licenciada) para tratamento de aspergilose refratária ou intolerante.
5. A escolha entre as 3 equinocandinas disponíveis é baseada pelo custo, já que não existe diferença significativa entre elas em relação à eficácia ou toxicidade.

# Tópicos desta apresentação

- ❑ Principais guidelines internacionais de tratamento de candidemia
- ❑ Protocolo de tratamento de candidemia baseada nos guidelines e em estudos clínicos randomizados

# Como tratar candidemia em 2014 ?

- ❑ Candidemia = iniciar com equinocandina (“price-driven decision” !)
- ❑ Se cateter (CVC) de curta permanência (UTI), retirá-lo
- ❑ Se cateter (CVC) de longa permanência/totalmente implantado (pacientes hemato-oncológicos) e mucosite (possível fonte da candidemia): pode-se tentar mantê-lo inicialmente

# Como tratar candidemia em 2014 ?

- ❑ Identificar a espécie de *Candida*.
  - ❑ Se *C. krusei* ou *C. glabrata*, manter equinocandina durante todo o tratamento
  - ❑ Se outra espécie e sepsis controlada, trocar para fluconazol (via oral, se trato GI OK).
  - ❑ Se *C. parapsilosis* = fluconazol + retirar CVC

# Como tratar candidemia em 2014 ?

- ❑ Tratar por 14 dias, a partir da negatificação da hemocultura, que deve ser colhida no 3º dia.
- ❑ Exame de fundo de olho. Se corioretinite: prolongar para 4-6 semanas de tratamento
- ❑ Se tiver candidemia persistente (+ 5 dias), considerar retirar cateter venoso central (CVC), mesmo que totalmente implantado, e considerar trocar ou acrescentar antifúngico de outra classe.

# Quando iniciar com fluconazol como tratamento inicial de candidemia ?

- Se o pacientes apresentar todas as condições a seguir:
  - paciente sem sepse grave (sepse + pelo menos 1 disfunção orgânica causada pela sepse),
  - fora da UTI (paciente não-crítico),
  - sem exposição recente ao fluconazol,
  - em instituição com menos de 10% de espécies de *Candida* fluco-R (*C. krusei* + *C. glabrata* fluco-R)

# Tratamento Empírico de Candidemia: “*Candida* score atualizado”

**2006:** *Candida* score =  $0,908 \times \text{NPT} + 0,997 \times \text{cirurgia} + 1,112 \times \text{colonização} + 2,038 \times \text{sepsis grave}$   
SE > 2,5 risco aumentado (S=81%; E=74%)

**2009:** *Candida* score =  $\text{NPT} \times 1 + \text{cirurgia} \times 1 + \text{colonização} \times 1 + \text{sepsis grave} \times 2$   
Score < 3 = 2,3%; 3=8,5%; 4=16,8%; 5=23,6%

**2011:** Só pacientes de UTI com sepsis grave;  
1 ponto para cada: **NPT, cirurgia, colonização multifocal**  
Score  $\leq 3$  = 0%; 4 = 17,6%; 5 = 50% (n = 94)

# Conclusões

- ❑ Sepses hospitalar = pense em candidemia, principalmente se tiver fatores de risco (3 são os principais: cirurgia abdominal, *Candida* isolada em outros sítios, NPT).
- ❑ Candidemia = iniciar com equinocandina (custo decide a escolha entre as 3 disponíveis).
- ❑ Fundamental identificar a espécie de *Candida*. Se *C.krusei* ou *glabrata*, mantenha equinocandina durante todo o tratamento.

# Conclusões

- ❑ Sépsis controlada e espécie isolada S a fluco, trocar para fluco (considerar VO para concluir o tratamento).
- ❑ Duração de tratamento da candidemia = 14 dias a partir da negatificação da hemocultura, que deve ser solicitada no 3º dia de tratamento antifúngico.

**OBRIGADO !**