

XIV Congresso Brasileiro de Controle
de Infecção e Epidemiologia Hospitalar

Infecções Emergentes em Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas (TCTH)

Dr. Clóvis Arns da Cunha

Professor de Infectologia da UFPR

Infectologista da Unidade de TMO do HC-UFPR

Chefe do Serviço de Infectologia do Hosp N Sra das Graças

Especialização (*Clinical Fellow*) em Infectologia pela Universidade de
Minnesota, EUA

Relacionamento profissional com a indústria farmacêutica envolvendo antibióticos

Pesquisa Clínica, “advisory board”, palestrante ou elaboração de material científico:

Pfizer (-Wyeth), Merck-Sharp-Dohme, Janssen-Cilag, Sanofi Aventis, Novartis, Astra-Zeneca, Bayer, Cerexa.

Apresentação faz parte da programação científica do Congresso e não tem patrocínio da indústria farmacêutica

Atividades profissionais com a indústria farmacêutica envolvendo antifúngicos

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

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

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

Apresentação faz parte da programação científica do Congresso e não tem patrocínio da indústria farmacêutica

Tópicos dessa apresentação

- Bactérias multirresistentes e tratamento; particularidades no receptor de TCTH
- Principais doenças fúngicas invasivas emergentes:
 - *Candida não-albicans*
 - *Aspergillus (não-fumigatus)*
 - *Fusariose*
 - Outros fungos filamentosos

HC-UFPR (Universidade Federal do Paraná)

- Instituição pioneira (1º TMO realizado na América Latina, em 1979)
- Maior centro de TMO da América Latina

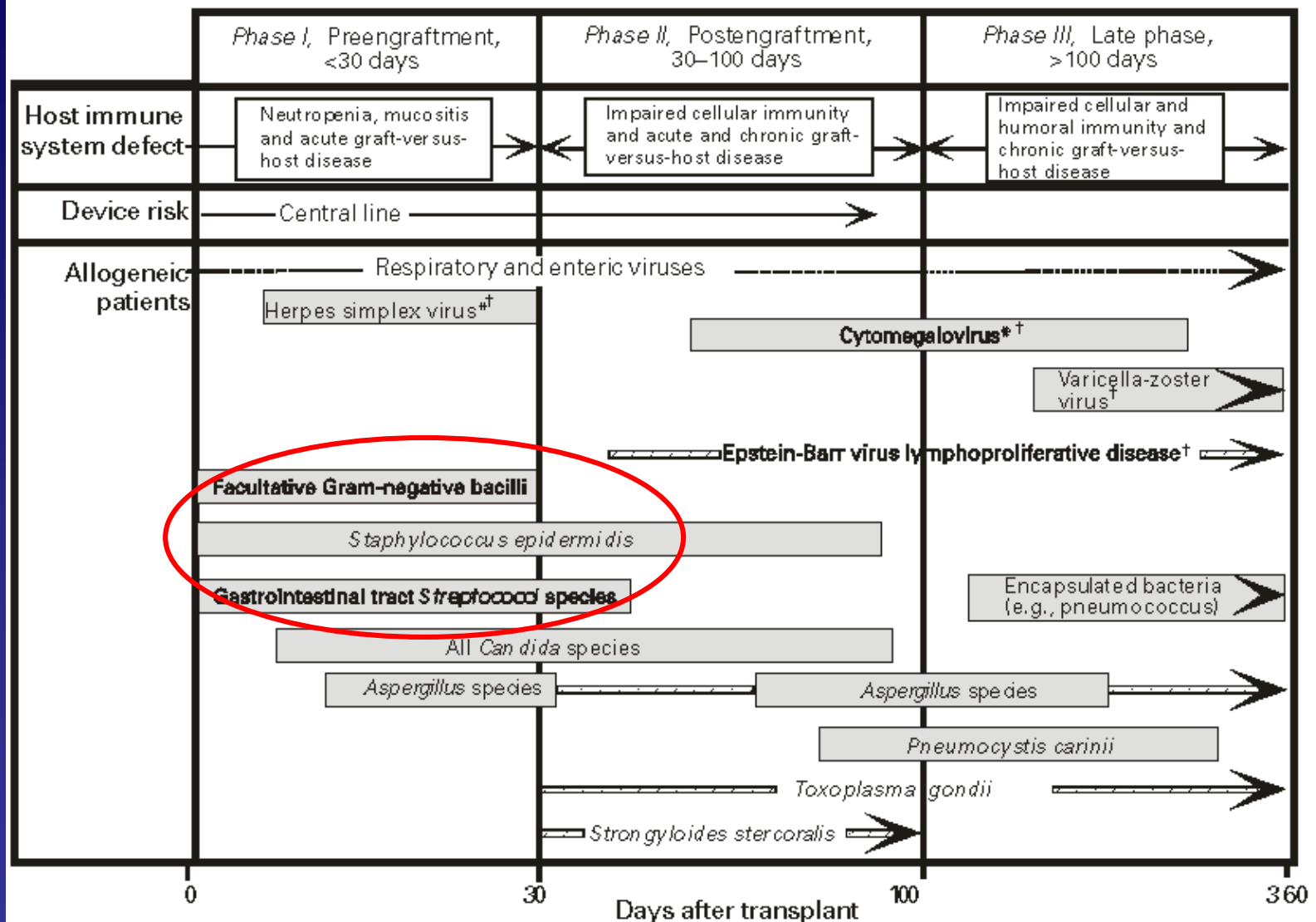
4.



Tópicos dessa apresentação

- Bactérias multirresistentes e tratamento; particularidades no receptor de TCTH
- Principais doenças fúngicas invasivas emergentes:
 - *Candida não-albicans*
 - *Aspergillus (não-fumigatus)*
 - *Fusariose*
 - Outros fungos filamentosos

FIGURE. Phases of opportunistic infections among allogeneic HSCT recipients



*Without standard prophylaxis

[†]Primarily among persons who are seropositive before transplant

High incidence (≥10%)

Low incidence (<10%)

Episodic and endemic

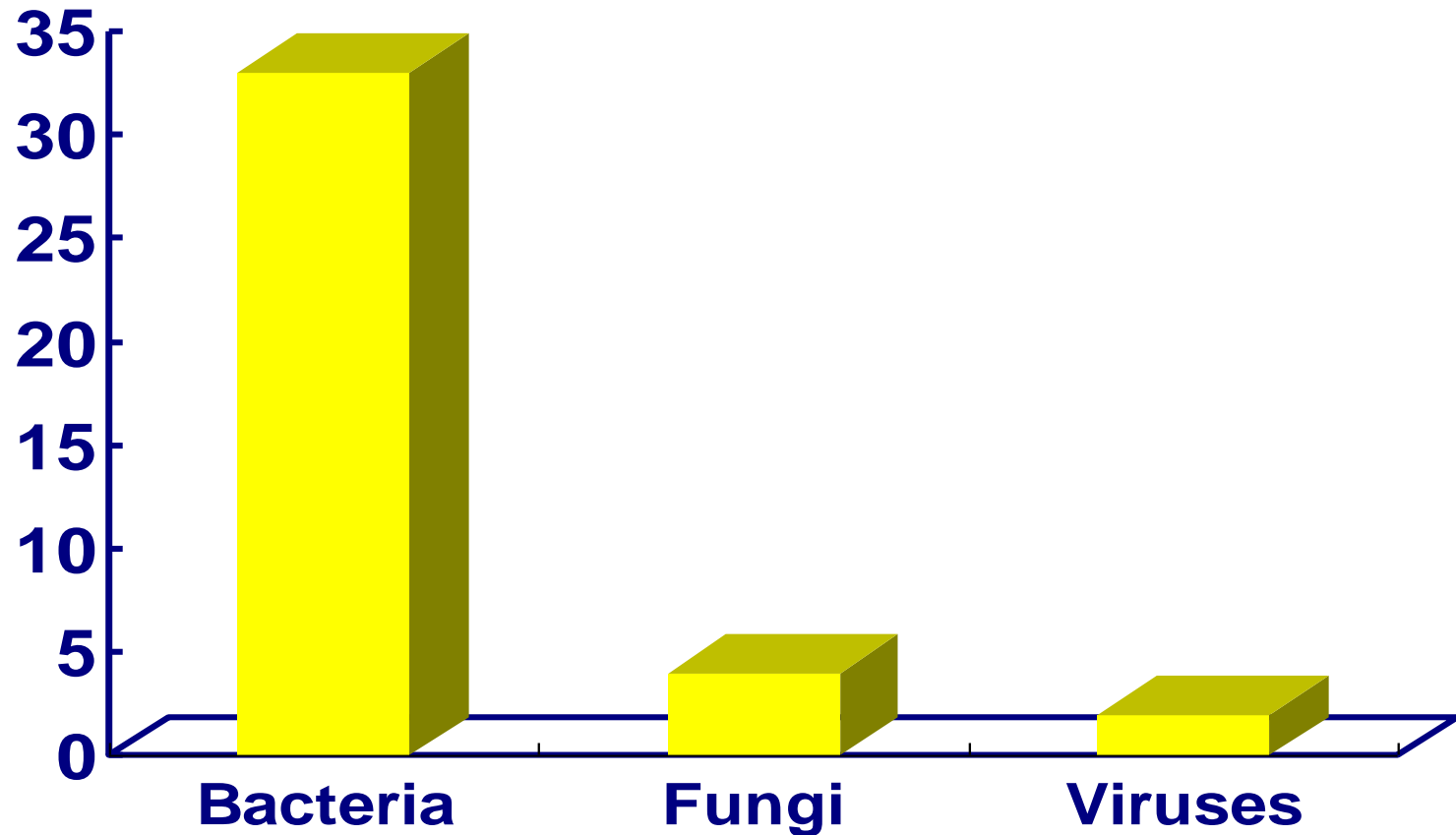
Continuous risk

Neutropenia febril = emergência médica

FEBRE PODE SER O ÚNICO SINAL DE SEPSE FULMINANTE

- Anamnese: profilaxia, colonização, outras causas de febre, comorbidades
- Hemoculturas: “Set” x 2
 - catéter central
 - Periférica A-III
 - Quando colher novamente?
- Outras culturas conforme indicação clínica: A-III
 - fezes, urina, LCR, escarro/LBA, pele, vírus respiratórios
- Raio x/TC de tórax: pacientes com sinais e sintomas respiratórios A-III
- PCR, Procalcitonina, IL-6 e IL-8 → não indicados

Etiology of Infections in Neutropenic Fever



Epidemiologia de Bacteremia em TCTH: Dados Brasileiros

Bone Marrow Transplantation (2007) 39, 775–781
© 2007 Nature Publishing Group All rights reserved 0268-3369/07 \$30.00
www.nature.com/bmt



ORIGINAL ARTICLE

Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients

AL Oliveira¹, M de Souza², VMH Carvalho-Dias³, MA Ruiz^{4,14}, L Silla⁵, P Yurie Tanaka⁶, BP Simões⁷, P Trabasso⁸, A Seber⁹, CJ Lotfi¹⁰, MA Zanichelli¹¹, VR Araujo¹², C Godoy¹³, A Maiolino¹, P Urakawa², CA Cunha³, CA de Souza⁸, R Pasquini³ and M Nucci¹

¹Hospital Universitário, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; ²Hospital Amaral Carvalho, Jaí, Brazil; ³Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil; ⁴Hospital de Base, São José do Rio Preto, Brazil; ⁵Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ⁶Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁷Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil; ⁸Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil; ⁹Instituto de Oncologia Pediátrica – GRAAC – UNIFESP, São Paulo, Brazil; ¹⁰Hospital AC Camargo, São Paulo, Brazil; ¹¹Hospital Brigadeiro, São Paulo, Brazil; ¹²Centro de Pesquisas Oncológicas, Florianópolis, Brazil and ¹³Hospital Araújo Jorge, Goiânia, Brazil

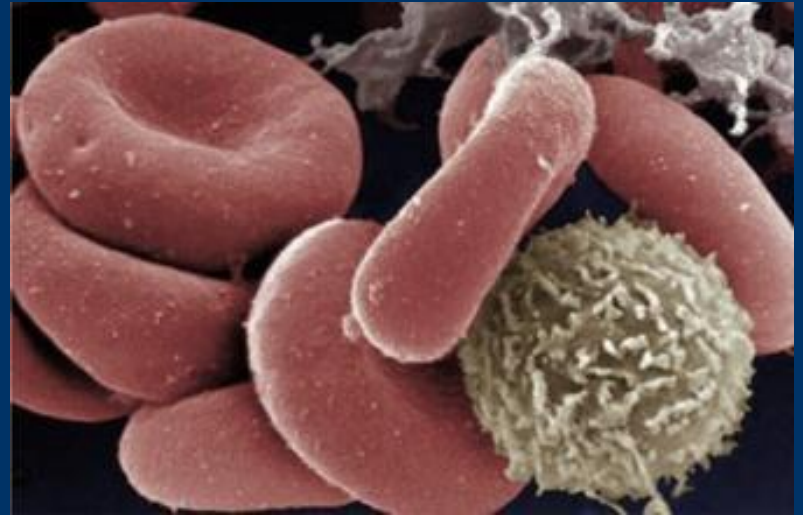
Table 2 Etiologic agents in 91 febrile episodes with bacteremia

Agent	Time of positive blood culture from the start of empiric antibiotic therapy		Total n (%)
	First day, n	Breakthrough, n	
Gram-positive	50	9	59
Coagulase-negative staphylococci	27	2	29 (50)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	3	13 (23)
α -Hemolytic streptococci	3	2	5 (8)
<i>Enterococcus</i> spp.	3	2	5 (8)
Gram-positive bacilli	5	0	5 (8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	0	2 (3)
Gram-negative	40	19	59
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	1	13 (22)
<i>Klebsiella</i> spp	8	3	11 (19)
<i>Escherichia coli</i>	9	1	10 (17)
<i>Enterobacter</i> spp	5	2	7 (12)
<i>Acinetobacter</i> spp	3	3	6 (11)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1	2 (3)
<i>Serratia</i> spp	1	1	2 (3)
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	2 (3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	2	2 (3)
Non-fermentating bacilli	0	2	2 (3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	1	1 (2)
<i>Alcaligenes</i> spp	0	1	1 (2)

50% GP
50% GN

Principais GP
Estafilo coag neg 50%
S. aureus 23%

Principais GN
P. aeruginosa 22%
Klebsiella spp. 19%
E. coli 17 %



ANTIBACTERIANOS EM
NEUTROPENIA FEBRIL

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

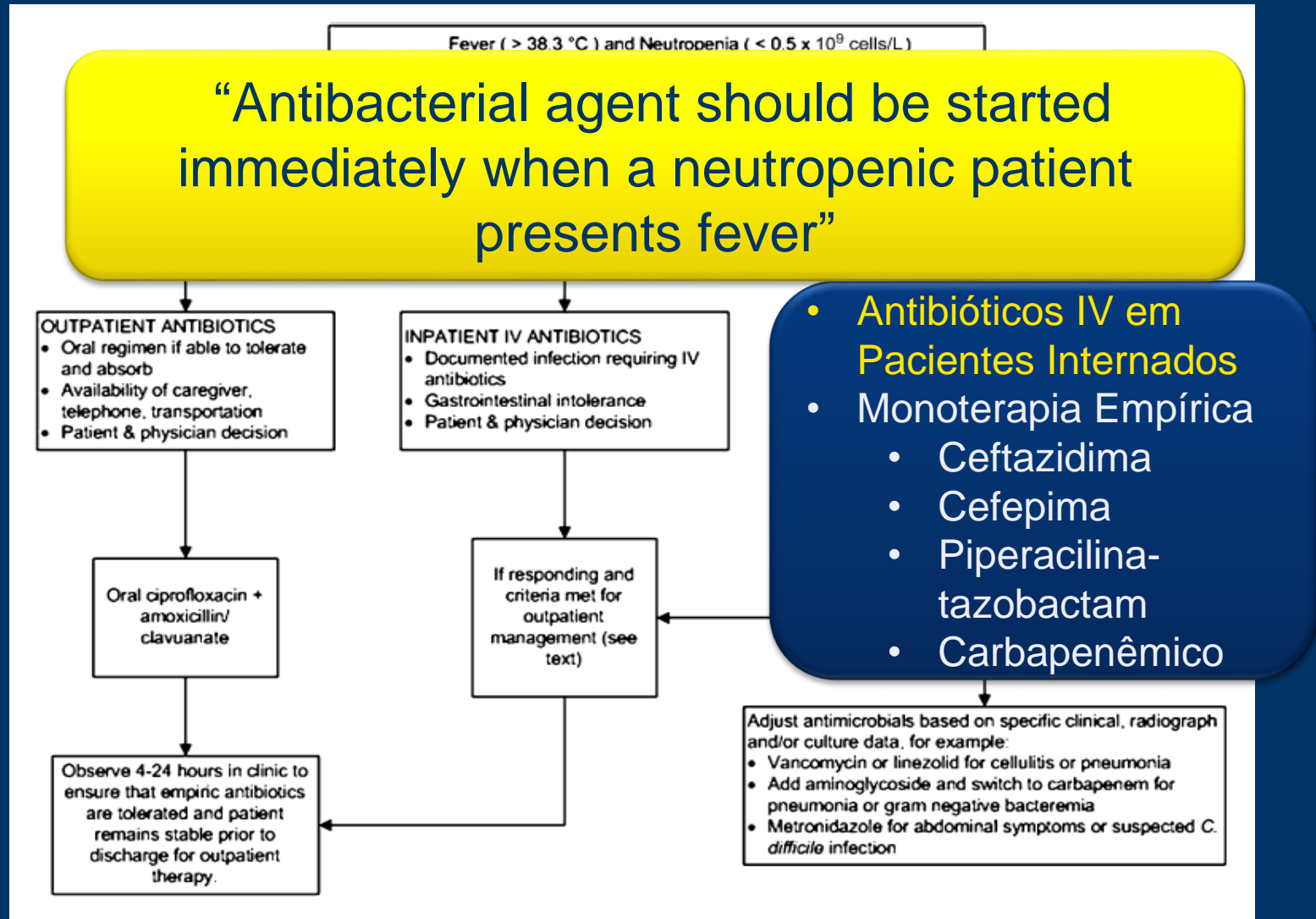
Alison G. Freifeld,¹ Eric J. Bow,⁹ Kent A. Sepkowitz,² Michael J. Boeckh,⁴ James I. Ito,⁵ Craig A. Mullen,³ Issam I. Raad,⁶ Kenneth V. Rolston,⁶ Jo-Anne H. Young,⁷ and John R. Wingard⁸

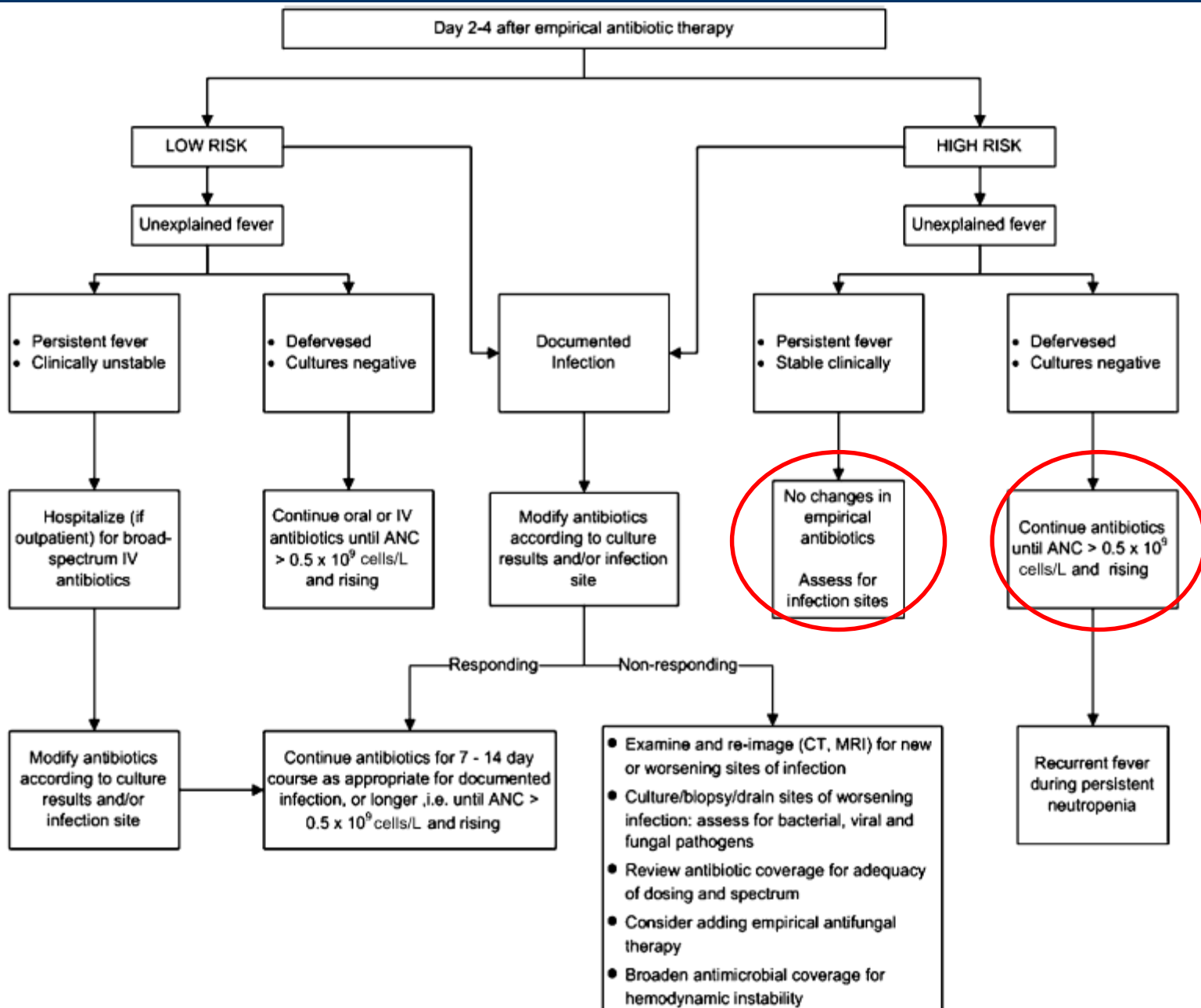
Cobrir Pseudomonas aeruginosa

- Produção de pigmento esverdeado:
 - Piocianina
 - Pioverdina



Antibioticoterapia Empírica em Neutropenia Febril = Emergência médica





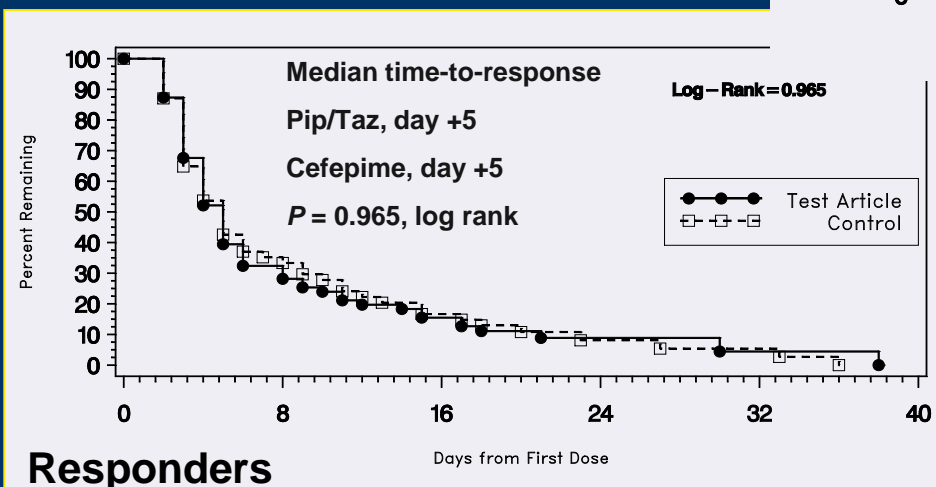
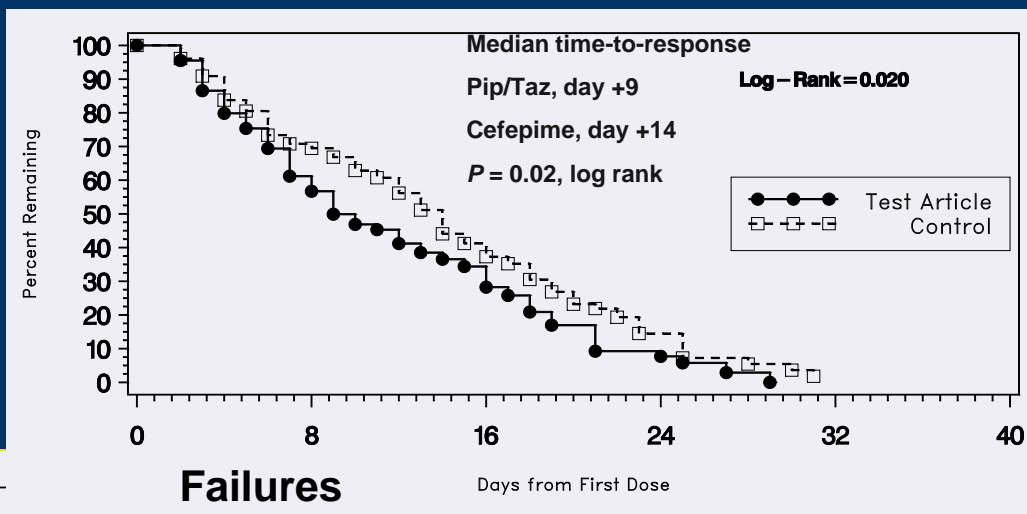
Tratamiento para Neutropenia Febril : Time to Defervescence in High Risk Patients

Overall Median time-to-response

Pip/Taz, day +7

Cefepime, day +10

$P = 0.1058$, log rank



Time to Glycopeptide

USA 2.5 d

Australia 3.3 d

Canada 5.5 d

$P = 0.0016$

Antibiótico empírico para neutropenia febril na realidade brasileira (HC-UFPR)

Para maioria dos pacientes, monoterapia com:

- Cefepima 2g IV 8/8h OUs
- Piperacilina-tazobactam 4,5g IV 6/6h OU
- Meropenem 1g IV 8/8h

- Quando acrescentar cobertura empírica para estafilococos resistentes à oxacilina ? Vanco ou dapto?
- Quando acrescentar polimixina B empírico ?

Antibioticoterapia Empírica: quando acrescentar antibiótico contra Gram-positivos multiR ?

- Vancomicina em situações específicas A-I

- Suspeita de Resistência:

a) MRSA – Vancomicina

Linezo

b) VRE –

(prefer

c) ESBL

d) *Acine*

e) KPC –

amino

B-III

- Hemocultura + CGP
- Choque séptico
- Foco pele/tecidos moles
- Inf no local de inserção do CVC
- Paciente colonizado por MRSA ou VRE

Table 4. Indications for Addition of Antibiotics Active Against Gram-Positive Organisms to the Empirical Regimen for Fever and Neutropenia

... Hemodynamic instability or other evidence of severe sepsis

... bacteria, before final

... fection (eg, chills or cellulitis around the

... *Staphylococcus aureus*,
... illin-resistant *Strep*-

... axis has been given
... apy

Como tratar bacteriemia por *S. aureus* resistente à oxacilina (MRSA) ?

- ✓ Vancomicina tem sido a referência há + de 50 anos. Continua útil; tem algumas limitações.
- ✓ Usar 15mg/kg (e não dose fixa de 1g) IV 12/12h (dose de ataque 20-25mg/kg ?)
DESDE QUE $MIC \leq 1 \mu g/ml$
- ✓ Para bacteriemia, vancocinemia é importante; *“trough level”* de 15-20mg/l ($\mu g/mL$) é o “alvo”

Guia de Tratamento de Infecções por *MRSA*: Espanha 2008

- Não é aconselhável o uso empírico inicial de **vancomicina** nos casos de
 - MIC da vancomicina $\geq 1,5$ $\mu\text{g/ml}$ (> 1 $\mu\text{g/ml}$)
 - Provável pneumonia por *MRSA* (linezolida)
 - Clearance de creatinina < 50 ml/min ou tratamento concomitante com outros fármacos nefrotóxicos
- **Daptomicina** é o antibiótico de escolha para bacteriemia primária ou relacionada a cateter com ou sem endocardite em casos de cepas de *MRSA* com MIC da vancomicina $\geq 1,5$ $\mu\text{g/ml}$ (ou > 1 $\mu\text{g/ml}$)

IDSA 2009- Recomendações para o tratamento de ICS-RC: Terapia empírica- Gram-positivos (EUA)

- **Vancomicina** é recomendada como terapia empírica inicial em locais onde a prevalência de *S.aureus* resistente à meticilina (MRSA) é alta (A-II).
- Em instituições onde a maioria dos isolados de MRSA apresentam valores de **concentração inibitória mínima (MIC) para a vancomicina $\geq 2 \mu\text{g/ml}$** , agentes alternativos, como a **daptomicina**, devem ser utilizados (A-II)

Quando usar daptomicina no lugar de vancomicina (infecções por CGP) no paciente hematológico ?

- Falha clínica e/ou microbiológica (persistência de hemocultura +) com vancomicina
- Toxicidade com a vancomicina (> creatinina, *rash*)
- Bacteriemias por MRSA com MIC > 1 µg/ml
- Bacteriemias por VRE
- Inf complicadas por MRSA ou MRSE, incluindo bacteriemia + CVC com trombo, endocardite

P 2109 Results from the European Cubicin® Outcomes Registry and Experience (EU-CORESM): Daptomycin (DAP) is effective as first-line treatment for Gram-positive (G+) infections in patients with haematological malignancies

F Keil¹, U Trostmann², A Robb³, N Kröger⁴, G Daikos⁵, A Gonzalez-Ruiz⁶, A Micozzi⁷, M Gutiérrez⁸, F Camou⁹, P Schaerli¹⁰, Y Yin¹¹, R Chaves²

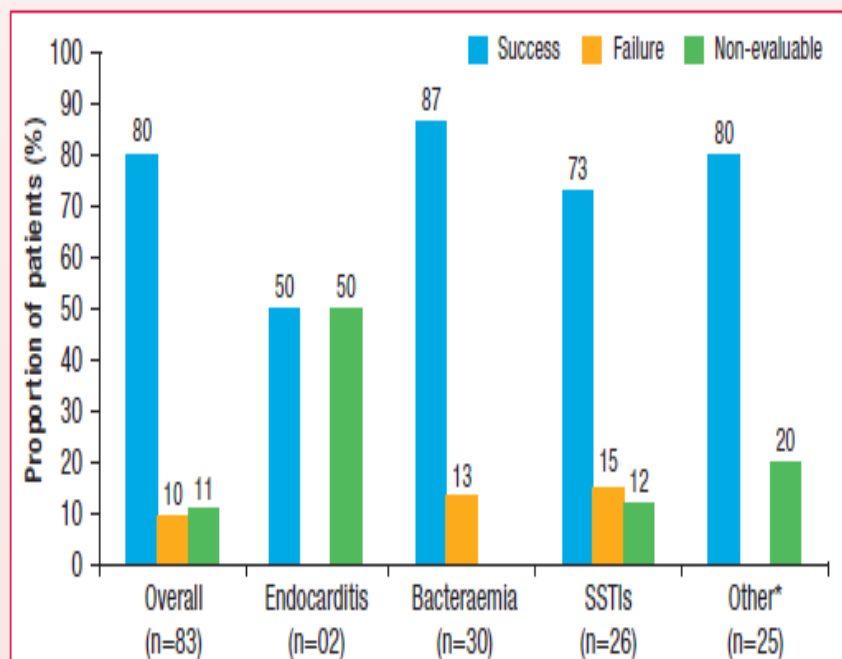
¹LKH, Leoben, Vordernberger Straße, Leoben; ²Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ³Newcastle upon Tyne, Royal Victoria Infirmary, United Kingdom;

⁴University Hospital, Hamburg, Germany; ⁵First Department of Propaedeutic Medicine, University of Athens, Athens, Greece; ⁶Darent Valley Hospital, Dartford, United Kingdom;

⁷Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Sezione di Ematologia, Università La Sapienza, Rome, Italy; ⁸Comprehensive Phase One, Miramar, Florida, United States;

⁹Saint Andre Hospital, Bordeaux, France; ¹⁰Novartis Pharma Schweiz AG, Bern, Switzerland; ¹¹Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, United States

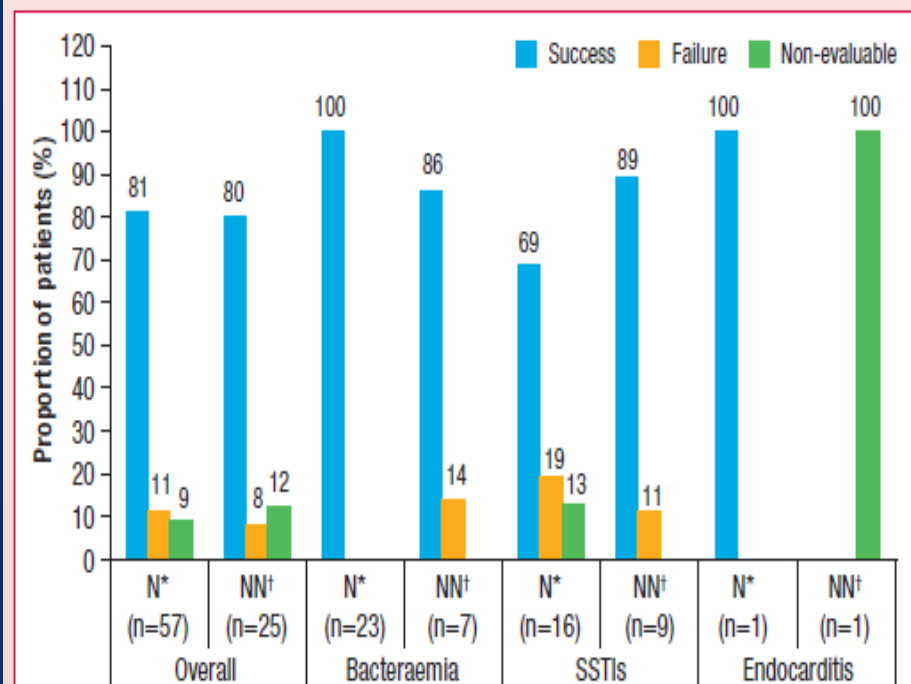
Figure 3. Clinical outcomes by infection type



SSTIs, skin and soft-tissue infections

*Others include foreign body, septic arthritis, pyelonephritis/UTI, necrotizing infections, necrotizing fasciitis, surgical/non-surgical antibiotic prophylaxis, metastatic abscess, not otherwise specified

Figure 4. Clinical success rate in neutropenic and non-neutropenic patients



*N, neutropenic

†NN, non-neutropenic

SSTIs, skin and soft-tissue infections

P 2109 Results from the European Cubicin® Outcomes Registry and Experience (EU-CORESM): Daptomycin (DAP) is effective as first-line treatment for Gram-positive (G+) infections in patients with haematological malignancies

F Keil¹, U Trostmann², A Robb³, N Kröger⁴, G Daikos⁵, A Gonzalez-Ruiz⁶, A Micozzi⁷, M Gutiérrez⁸, F Camou⁹, P Schaerli¹⁰, Y Yin¹¹, R Chaves²

¹LKH, Leoben, Vordernberger Straße, Leoben; ²Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ³Newcastle upon Tyne, Royal Victoria Infirmary, United Kingdom;


⁴University Hospital, Hamburg, Germany; ⁵First Department of Propaedeutic Medicine, University of Athens, Athens, Greece; ⁶Darent Valley Hospital, Dartford, United Kingdom;

⁷Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Sezione di Ematologia, Università La Sapienza, Rome, Italy; ⁸Comprehensive Phase One, Miramar, Florida, United States;

⁹Saint Andre Hospital, Bordeaux, France; ¹⁰Novartis Pharma Schweiz AG, Bern, Switzerland; ¹¹Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, United States

A daptomicina demonstrou eficácia e segurança no tratamento de infecções por Gram-positivos (bacteriemia, pele/partes moles e endocardite) em pacientes portadores de doenças hematológicas malignas incluindo neutropênicos e não-neutropênicos

“E.S.C.A.P.E.” Bugs

- ***Enterococcus faecium***
 - ***Staph. aureus* (MRSA)**
 - ***Clostridium difficile***
 - ***Acinetobacter baumannii* (MDR)**
 - ***Pseudomonas* (MDR)**
 - ***Enterobacteriaceae* (MDR)**
- New drugs
- No drugs
- 

Bactérias que “ESCAPAM” à ação da maioria dos antibióticos

Infecções por Enterobactérias MultiR: Bactérias x Infecção x Como tratar?

Enterobactérias produtoras de **BLEE** ou **ESBL**
(β -lactamase de espectro estendido):

- E. coli (Brasil: 10-20%)
- **Klebsiella** (Brasil 50%)
- Enterobacter (variável aprox 20-25%)

Tratamento:

1) Carbapenêmicos:

meropenem, imipenem-cilastatina e ertapenem

2) Tigeciclina (peritonite)

3) Piperacilina-tazobactam (resistência variável → 25%)

Infecções por Enterobactérias MultiR **KPC** x Como tratar?

Expert Reviews

Anti-infective Therapy

www.expert-reviews.com

Treatment of Carbapenem-resistant *Klebsiella Pneumoniae*

The State of the Art

Nicola Petrosillo, Maddalena Giannella, Russell Lewis, Pierluigi Viale

Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11(2):159-177.

Empirical therapy
(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* possible or likely based on patient risk factors and local epidemiology)[†]

Bloodstream

Core agents:

- HD meropenem[‡]
- Colistin

Consider including

- HD tigecycline[§]
- Gentamicin
- Fosfomycin
- Rifampin

Lung

Core agents:

- HD meropenem[‡]
- Colistin

Consider including

- HD tigecycline[§]
- Rifampin
- Gentamicin
- Fosfomycin

GI/biliary tract

Core agents:

- HD meropenem[‡]
- Tigecycline
- Colistin

Consider including

- Rifampin
- Fosfomycin

Urine

Core agents:

- HD meropenem[‡]
- Fosfomycin

Consider including

- Rifampin
- Gentamicin
- HD tigecycline[§]

Antibiogram-directed modifications

Yes → **Meropenem MIC ≥ 32 mg/l?**

Substitute alternative drug with in vitro activity for meropenem

No

Continue HD meropenem

Yes → **Colistin MIC > 2 mg/l?**

Substitute alternative drug with in vitro activity for colistin

No

Continue colistin

Yes → **Tigecycline MIC > 4 mg/l?**

Substitute alternative drug for tigecycline with in vitro activity

No

Continue tigecycline

Reassess treatment response and MICs

Dicas práticas para tratamento de *KPC*

- MICs para meropenem, gentamicina, polimixina e tigeciclina são cruciais
- Uso de meropenem em altas dose (2g 8/8h em infusão prolongada de 3 a 4h) desde que $MIC \leq 16\text{mg/l}$
 - +
polimixina B (25.000 UI/kg dose ataque, seguida por 25.000 UI/kg-dia : 12/12h), **sem ajuste f renal**,
são os principais antibióticos para pneumonia e bacteriemia

Neutropenia Febril: Protocolo HC-UFPR

- Cultura de vigilância ou hemoc + multiR
 - Se:
- MRSA → vanco ou dapto, dependendo do MIC para vanco e função renal basal
- VRE → dapto 6-8mg/kg IV 1x ao dia
- ESBL ou BLEE → meropenem 1g IV 8/8h
- KPC → poli B 25.000 UI dose de ataque, seguida de 12.500 UI IV 12/12h + meropenem (se MIC \leq 16 μ g/ml)

Tópicos dessa apresentação

- Bactérias multirresistentes e tratamento; particularidades do receptor de TCTH
- Principais doenças fúngicas invasivas emergentes:
 - *Candida não-albicans*
 - *Aspergillus (não-fumigatus)*
 - *Fusariose*
 - Outros fungos filamentosos

Fungal Infections in Neutropenic Patients

- “Classics”

- Candida albicans
- Candida não-albicans
 - C. krusei
 - C. parapsilosis
 - C. glabrata
 - C. lusitanae
 - C. tropicalis
- Aspergillus fumigatus

- “Emergents”

- Non-fumigatus Aspergillus spp.
- Fusarium spp.
- Trichosporon spp.
- Scedosporium spp.
- Acremonium spp.
- Zygomycetes spp.

Invasive Fungal Diseases in Transplant Recipients : Mortality at 3 Months

	Total IFI	BMT N=251	SOT N=316
Invasive Fungal Infections	46%	67%	30% (p<0.001)
Invasive Aspergillosis	60%	69%	45%
Invasive Candidosis	36%	61%	29%

BMT, bone marrow transplant; IFI, invasive fungal infection; SOT, solid organ transplant

Kontoyannis DP. Clin Infect Dis. 2010; 50:1091.

Pappas P. Clin Infect Dis. 2010, 50:1101.

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	100	100	100	100	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%**

Diretrizes do Tratamento de candidemia pela SBI

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

Doença Fúngica Invasiva no Brasil em TCTH e LMA/SMD

ORIGINAL ARTICLE

10.1111/1469-0691.12002

Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil

M. Nucci¹, M. Garnica¹, A. B. Gloria², D. S. Lehueur³, V. C. H. Dias⁴, L. C. Palma⁵, P. Cappellano⁶, K. Y. Fertrin⁷, F. Carlesse⁸, B. Simões⁵, M. D. Bergamasco⁶, C. A. Cunha⁴, A. Seber⁸, M. P. D. Ribeiro¹, F. Queiroz-Telles⁴, M. L. M. Lee⁸, M. L. Chauffaille⁶, L. Silla³, C. A. de Souza⁷ and A. L. Colombo⁶

1) University Hospital, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, 2) University Hospital, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, 3) University Hospital, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, 4) University Hospital, Federal University of Paraná (UFPR), Curitiba, 5) University Hospital, University of São Paulo (USP), Ribeirão Preto, 6) University Hospital, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 7) Haematology and Haemotherapy Centre, University of Campinas (UNICAMP), Campinas and 8) Institute of Paediatric Oncology, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

Aspergilose Invasiva no Brasil



1. UFRGS – Lucia Silla / Denise Lehugeur
2. UFPR – Flavio Telles / Clovis Cunha / Viviane Dias
3. EPM – Paola Capellanno / Arnaldo Colombo
4. GRAACC – Carlos Sousa / Adriana Seber
5. UNICAMP – Carmino de Sousa
6. USP-RP – Belinda Simões
7. UFMG – Ana Beatriz / Henrique Bittencourt
8. UFRJ – Maria Pia Diniz Ribeiro / Marcio Nucci

Doença Fúngica Invasiva (DFI) no Brasil em TCTH e LMA/SMD

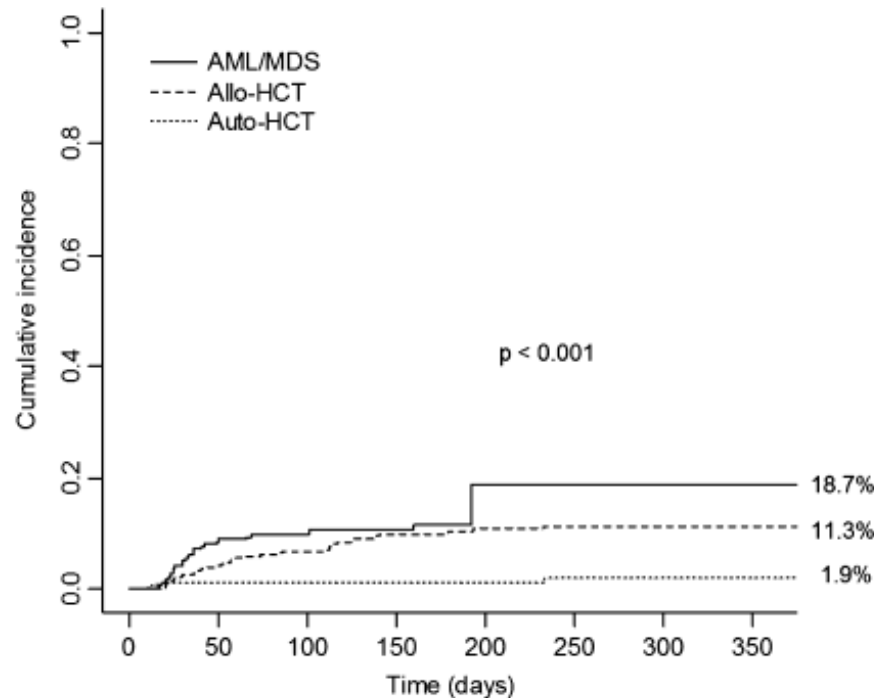


FIG. 1. Cumulative incidence of invasive fungal disease in 237 patients with acute myeloid leukaemia/myelodysplasia, and 378 allogeneic and 322 autologous haematopoietic cell transplant recipients. AML/MDS, acute myeloid leukaemia/myelodysplasia; Allo-HCT, allogeneic haematopoietic cell transplantation; Auto-HCT, autologous haematopoietic cell transplantation.

Incidência Cumulativa de DFI

- LMA/MDS 18,7%
- TMO Alo 11,3%
- TMO Auto 1,9%

Doença Fúngica Invasiva no Brasil em TCTH e LMA/SMD

	All	Proven + probable
Aspergillosis	58	18
Fusariosis	18	17
Candidiasis	Limitation of this study: in many centers galactomannan was not available → high incidence of <u>POSSIBLE</u> invasive	
Hyalohyphomycosis		
Zygomycosis		
Mixed infection*	3	3
Other**		

* *Fusarium* + *Candida* (1), *Aspergillus* (1), *Colletotrichum* (1)

** *C. neoformans* (1), *Rhinocladiella aquaspersa* (1), *Geotrichum* sp. (1)

Terapia Primária de Aspergilose Invasiva

Por que voriconazol se tornou o antifúngico de escolha desde 2002 ?

Semana 12	Voriconazol	Anfo B
Sucesso	52,8%	31,6%
Completo	20,8%	16,6%
Parcial	31,9%	15%
Sobrevida	70,8%	57,9%

PNEUMONIA POR *ASPERGILLUS SP.*

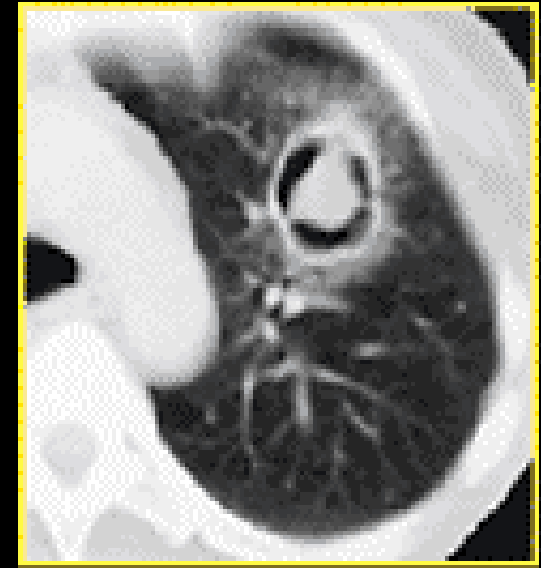
Pacientes neutropênicos submetidos a TC tórax



Dia 0: halo



**Dia 4: ↑ tamanho,
↓ halo**



Dia 7: crescente

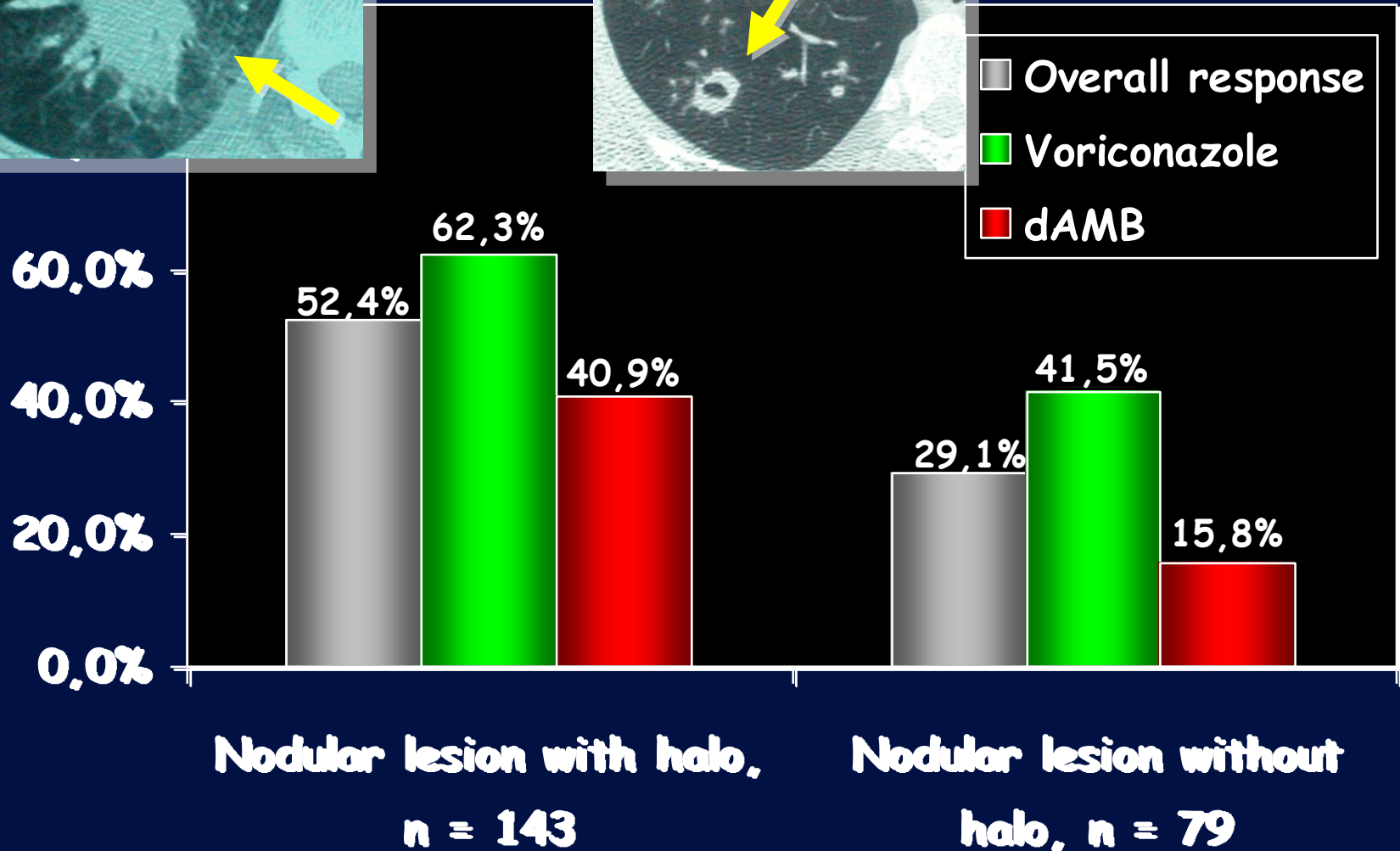
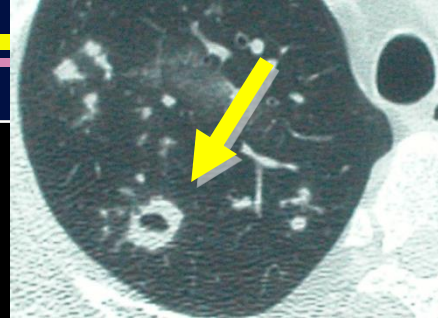
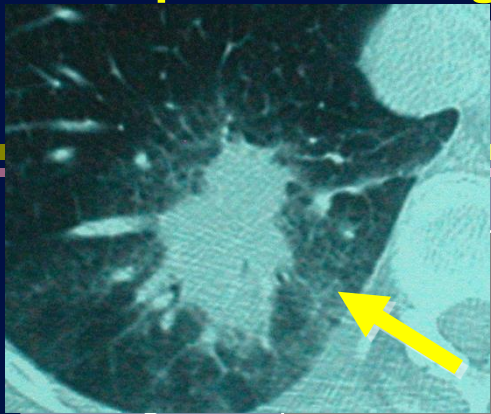
Caillot et al. J Clin Oncol 2001; 19:253-9.

Kieren A. Marr, MD.

TRATAMENTO DE ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA

Impacto do diagnóstico precoce vs tardio na resposta clínica

Greene R et al. ECMID 2003



Galactomanana (GMN) no diagnóstico de aspergilose invasiva: melhor biomarcador

- Positivo = 2 GMNs consecutivas $\geq 0,5$
- Permite fazer um “upgrade” do diagnóstico de AI “possível para provável”
- Causas de falso +: alimentos infantis, pipe-tazo (passado ?), *Fusarium*
- Causas de falso - : não-neutropênicos (DECH), uso de agente anti-*Aspergillus* na profilaxia

Leeftang, MM, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;4() CD007394

Galactomannan (GMN) in the diagnosis of invasive aspergillosis: best biomarker

- Sensitivity and specificity for different cut-off values of galactomannan in the diagnosis of invasive aspergillosis

Cut-off (OD)	Sensitivity	Specificity
0,5	78%	81%
1,0	75%	91%
1,5	64%	95%

- BAL galactomannan cut-off : 1.0 ??

A randomised, double-blind study of combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis

- This study is the first prospective, randomised, double-blind clinical trial of combination therapy for IA.
- The addition of anidulafungin to voriconazole results in a trend towards improved overall survival in patients with proven or probable IA diagnosed after allo-HSCT or treatment of haematological malignancies.
- Results of subgroup analyses demonstrated that the combination increased the rate of overall 6-week survival in the subset of patients with antigen-diagnosed disease. This survival difference was statistically significant.

Aspergilose Invasiva em TCTH e LMA: Qual a Melhor Estratégia ?

- Tratamento precoce baseado em TC tórax e galactomanana? Conduta atual na maioria dos centros brasileiros
- Tratamento pré-emptivo (GM 2-3x/semanal, iniciando vorico se +)
- Tratamento profilático ? Centros/pacientes de incidência $\geq 10\%$? **Profilaxia Secundária: consenso que deve ser feita**
- **Estudos epidemiológicos locais e farmacoeconômicos responderão qual é a melhor estratégia**

Fusariose em Paciente Imunossuprimido

- Segundo fungo filamentoso mais comum em pacientes hemato-oncológicos no Brasil (aspergilose é o 1º)
- Febre e mialgia intensa são comuns
- Onicomicose e/ou micose interdigital pode ser porta de entrada
- Alta mortalidade (50-80%)
- 50% hemocultura +
- 60-80% dos casos tem envolvimento de pele



Interdigital and skin biopsy yielded the diagnosis

- *Fusarium spp.*



Tratamento de Fusariose : Opções Terapêuticas

- Anfotericina B deoxicolato
- Anfotericina B (formulações lipídicas)
- Voriconazol
- Posaconazol (não disponível no Brasil)
- A definir qual o melhor tratamento:

Anfo B ou Vorico ? Combinação de ambos ?

Tratamento de Fusariose

**O sucesso depende de (43 pacientes):
Respondedores x Não-respondedores**

- **Malignidade em remissão (100% vs. 10%)**
- **Recuperação da neutropenia (100% vs. 0%)**
- **DECH ativa (0% vs. 66%)**

Boutati EI, Anaissie EJ. *Blood*. 1997;90:999-1008.

Que fungo é esse ?





Hifas largas, não-septadas(or pauci-septadas) ;
dicotomizando em ângulo reto (90°)

Tratamento da Mucormicose ou Zigomicose

AS RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS INCLUEM:

- Anfotericina B convencional/liposomal
- Posaconazol
- Ressecção cirúrgica quando possível

Espectro dos Antifúngicos

	AMB	CAN	FLC	ITC	VRC	POS	ISA
<i>Aspergillus fumigatus</i>	+	+	-	+	+	+	+
<i>A. terreus</i>	-	+	-	+	+	+	+
<i>Zygomycetes (Mucor)</i>	+	-	-	+/-	-	+	+
<i>Fusarium solani</i>	+/-	-	-	-	+/-	+/-	+/-
<i>Scedosporium apiospermum</i>*	-	-	-	-	+/-	+/-	+/-
<i>Phaeohyphomycosis</i> **	+	+/-	-	+	+	+	+

* *S. prolificans* mais resistente aos azóis.

** *Cladophialophora*, *Ramichloridium*, *Ochroconis*,

Wangiella, *Bipolaris*, *Chaetomium*.

Conclusões das infecções bacterianas multiRs em TCTH

- As bactérias multirresistentes representam grande desafio para diagnóstico, tratamento e prevenção.
- No receptor de TCTH, a evolução para sepse fulminante é mais frequente, particularmente com BGNs multiR.
- ICS por :
 - MRSA → vanco; se nefrotoxicidade ou MIC para vanco > 1 → dapto
 - VRE → dapto

Conclusões das infecções bacterianas multir em TCTH

- ICS por :
 - BLEE ou ESBL → meropenem
 - KPC → poli + mero (se MIC ≤ 16)
 - Pseudomonas: se S a β -lactâmico → monoterapia
se R a β -lactâmico → poli + 2º ATB
(aminoglicosídeo ?)
 - Acinetobacter: poli + 2º ATB (tige em dose dobrada ?)

Conclusões sobre DFI em TCTH

- Candidemia = equinocandina (custo decide a escolha entre as 3 disponíveis). Sepsé controlada e espécie isolada S a fluco, trocar para fluco (IV / VO ?) = *step down*.
- Duração de tratamento da candidemia = 14 dias a partir da negatização da hemocultura
- Neutropenia febril não responsiva a 3-5 dias de antibióticos de amplo espectro, investigar doença fúngica invasiva (principalmente se neutropenia > 7 dias). TC tórax e galactomanana são as principais ferramentas diagnósticas.

Conclusões

- Qual a melhor estratégia terapêutica para aspergilose: profilaxia x pré-emptiva x tratamento da doença invasiva? TC tórax e galactomanana são as principais ferramentas
- Se aspergilose invasiva → voriconazol
- *Fusariose*: 50% tem hemocultura positiva e 75% tem comprometimento de pele.

Tratamento: voriconazol e/ou anfo B

- *Mucormicose* (= *zigomicose*) : anfo B (lipídica, se possível) + cirurgia sempre que possível

OBRIGADO!