

The background of the slide is a green-tinted scanning electron micrograph (SEM) showing the complex, wavy, and folded surface of what appears to be a Candida cell or hyphae.

# Terapia empírica de Candidemia em UTI

Arnaldo Lopes Colombo

Professor Titular-Disciplina de Infectologia -Escola Paulista de Medicina/UNIFESP

Pesquisador Nível IA do CNPq

[colomboal@terra.com.br](mailto:colomboal@terra.com.br)

# Disclosures

## Grants for Medical Education

Astellas, MSD, Pfizer, United Medical

## Grants for Research

Luminex , MSD, Pfizer, United Medical

## Public Fundings - Brazilian Agencies

CNPq, FAPESP, CAPES

# Candidemia ou candidíase hematogênica

- ✓ Isolamento de *Candida* em corrente sanguínea
- ✓ Sepses tardias, após longo tempo de internação E  
EXPOSIÇÃO A VÁRIOS FATORES DE RISCO
- ✓ Sem manifestações clínicas características:
  - ✓ Maioria dos pacientes apenas febre não responsiva a antibióticos
  - ✓ Difícil diagnóstico
- ✓ Alta prevalência em hospitais terciários (1-6 casos/1.000 admissões hospitalares)
- ✓ Alta MORTALIDADE

*Colombo AL et al J Clin Microbiol, 44(8): 2816-23, 2006*

*Colombo AL, Thompson e Graybill Drugs Today, 44:1-34, 2008*

*Colombo et AL Intensive Care Med , Agosto 2014*

# Epidemiologia de Candidemia no Brasil:

## Dados gerados ao longo de 5 estudos multicêntricos

Variables	Colombo et al 1999	Colombo et al 2006	Colombo et al 2007	Colombo et al 2012	Colombo ECCMID-2013
Period	1995-1996	2003-2004	2002-2003	2006-2007	2009-2010
Sites/cases	4 / 145	11 / N=712	4 / N=282	9 / N=300	9 / N= 436
Incidence/ 1,000 adm	-----	2.49	1.66	2.42 (Pub) 0.9 (Priv)	1,35
Median Age	32	41	50	56	59
% ICU	35%	44%	42%	48%	56%
% Surgery	32%	39%	49%	49%	53%

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 Epidemiol* 28:570-76, 2007

Colombo et al *Medical Mycology*, 51(1):38-44, 2012

Colombo et al, *European Conference on Clin Microbiology Infect Diseases, BERLIM*, 2013

# Epidemiologia de candidemia no Brasil

## Análise comparativa de 5 estudos multicêntricos

Variables	Colombo et al 1999	Colombo et al 2006	Colombo et al, 2007	Colombo et al 2012	Colombo (unpublished)
Period	1995-1996	2003-2004	2002-2003	2006-2007	2009-2010
Sites/cases	4 / 145	11 / N=712	4 / N=282	9 / N=300	9 / N= 436
<i>C albicans</i>	37	41	38%	34%	39%
<i>C parapsilosis</i>	25%	20%	23%	33%	22%
<i>C tropicalis</i>	24%	21%	17%	20%	20%
<i>C glabrata</i>	4%	5%	3%	7 (13)%	11%
<i>C krusei</i>	1%	1%	1%	3%	4%

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 Epidemiol* 28:570-76, 2007

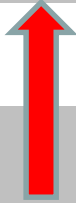
Colombo et al *Medical Mycology*, 51(1):38-44, 2012

Colombo et al, *European Conference on Clin Microbiology Infect Diseases, BERLIM*, 2013

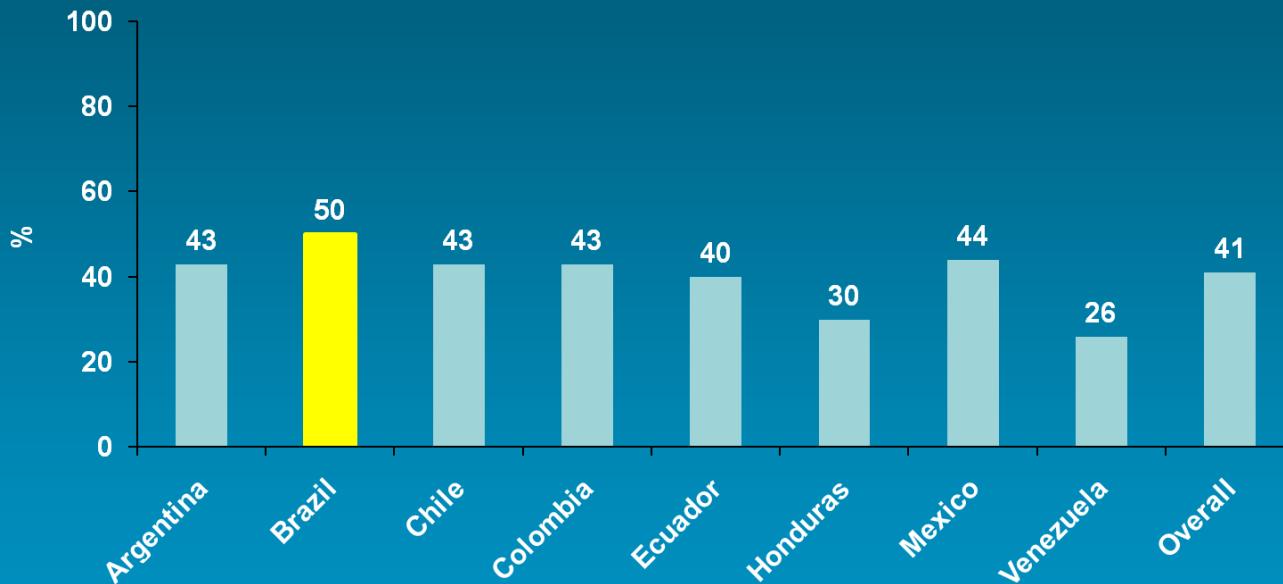
# Etiologia de Candidemia em pacientes de UTI

## Análise de 647 episódios em 2 períodos: 2003-2007 (Período 1) a 2008-2012 (Período 2)

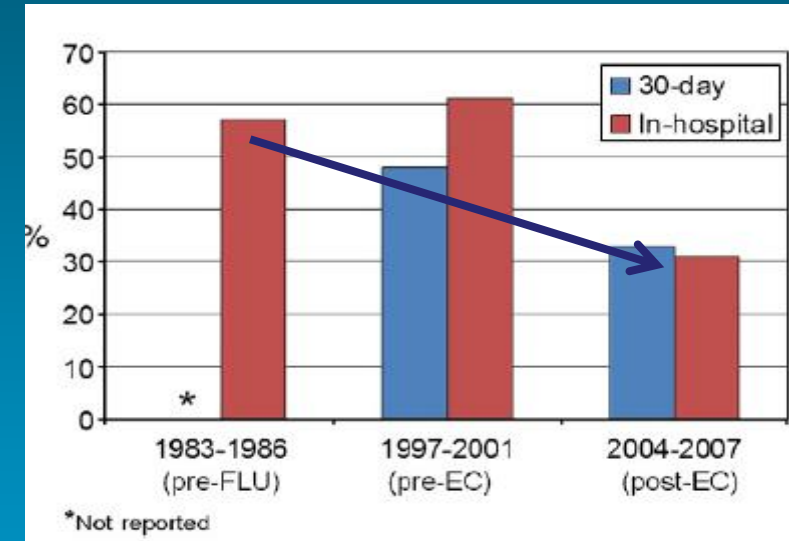
Species	Period 1, N=396	Period 2, N=251	
<i>C. albicans</i>	177 (44.7)	108 (43.0)	0.68
<i>C. parapsilosis</i>	72 (18.2)	39 (15.5)	0.38
<i>C. tropicalis</i>	90 (22.7)	51 (20.3)	0.47
<i>C. glabrata</i>	31 (7.8)	33 (13.1)	0.03
<i>C. krusei</i>	5 (1.3)	11 (4.4)	0.01
<i>C. guilliermondii</i>	9 (2.3)	3 (1.2)	0.38



# 30-Day Mortality in Episodes of Candidemia: Latin America vs USA



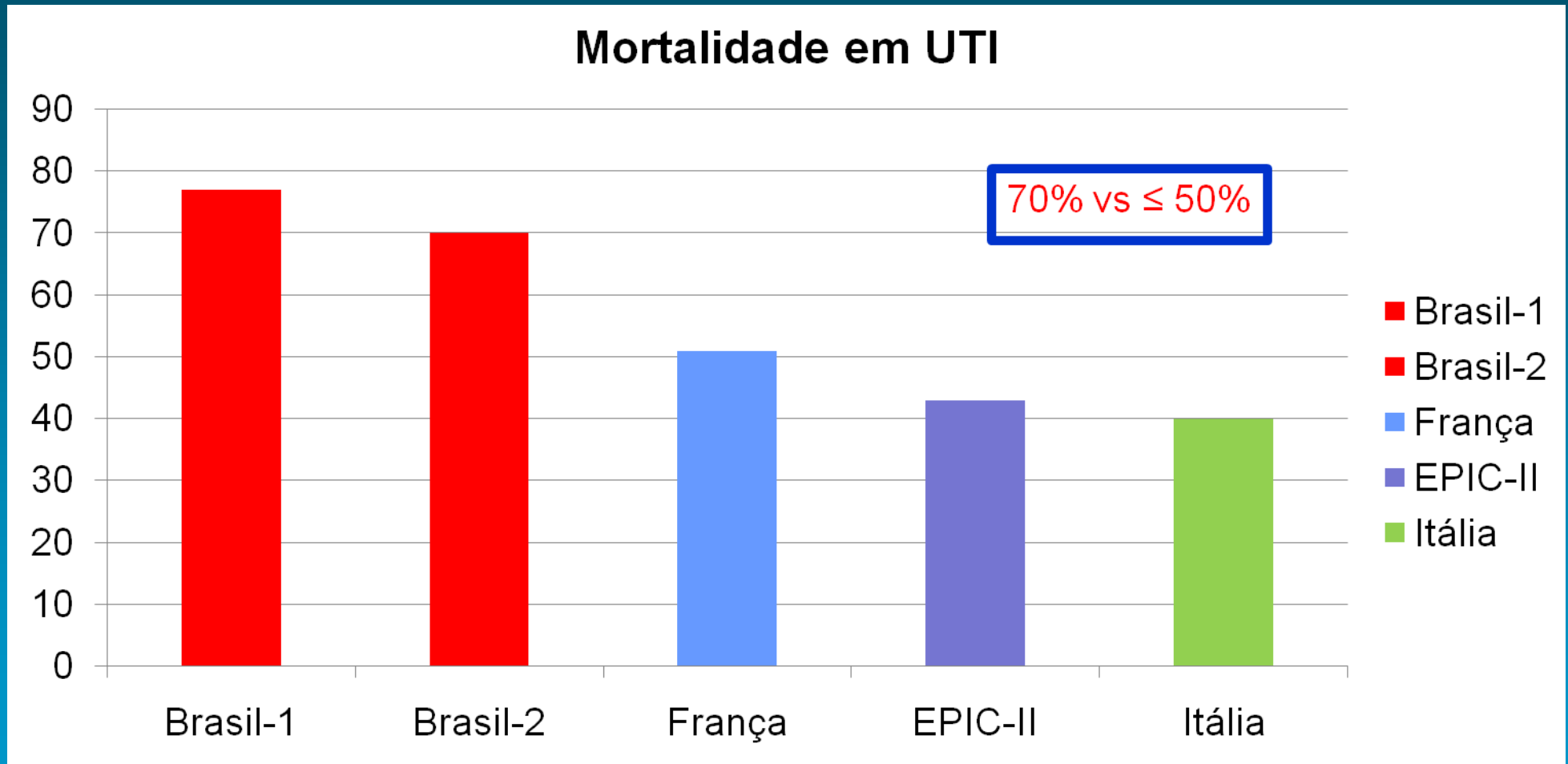
Nucci, Colombo et al  
PLOS One 8 (issue3):e59373, 2013



Diekma et al  
Diagn Microbiol Infect Dis, 2012

# Mortalidade de Candidemia em UTI

## Brasil versus Europa



**BRASIL-1**- Girão E et al, Med Mycol 2008; **BRASIL-2** -Colombo et al Intensive Care Med 2014

**FRANÇA**-Lortholary O et al, Intensive Care Med, 2014; **EPIC II**- Kett DH et al Crit Care Med, 2011; **ITÁLIA**-Montagna MT et al, Infection , 2013



# Equinocandinas: melhor opção terapêutica inicial em pacientes com candidemia

- ✓ Análisis de 7 clinical trials con diferentes antifúngicos:
  - ✓ 2 polienicos, 2 triazólicos e 3 equinocandinas
  - ✓ 1915 pacientes con candidemia
  - ✓ Terapia con Candinas disminuyó mortalidad (OR 0,65)

Andes DR et al, Clinical Infectious Diseases, Março 2012

- ✓ Candidemia en UCI:
  - ✓ factores pronósticos de candidemia en 640 pacientes
  - ✓ Terapia con Candinas disminuyó mortalidad (OR 0,20)

Colombo AL et al Intensive Care Med, Agosto 2014

# Recomendações da ESCMID

## Tratamento de candidemia

### ✓ Nivel de recomendação

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

### ✓ Qualidade de recomendação

- I. Estudo randomizado
- II. Estudo bem delineado, não randomizado
- III. Opinião de especialista

### ✓ Escolha do Antifúngico

Equinocandinas: A-I

AMBISOME: B-I

Fluconazol: C-I

ABLC: CII

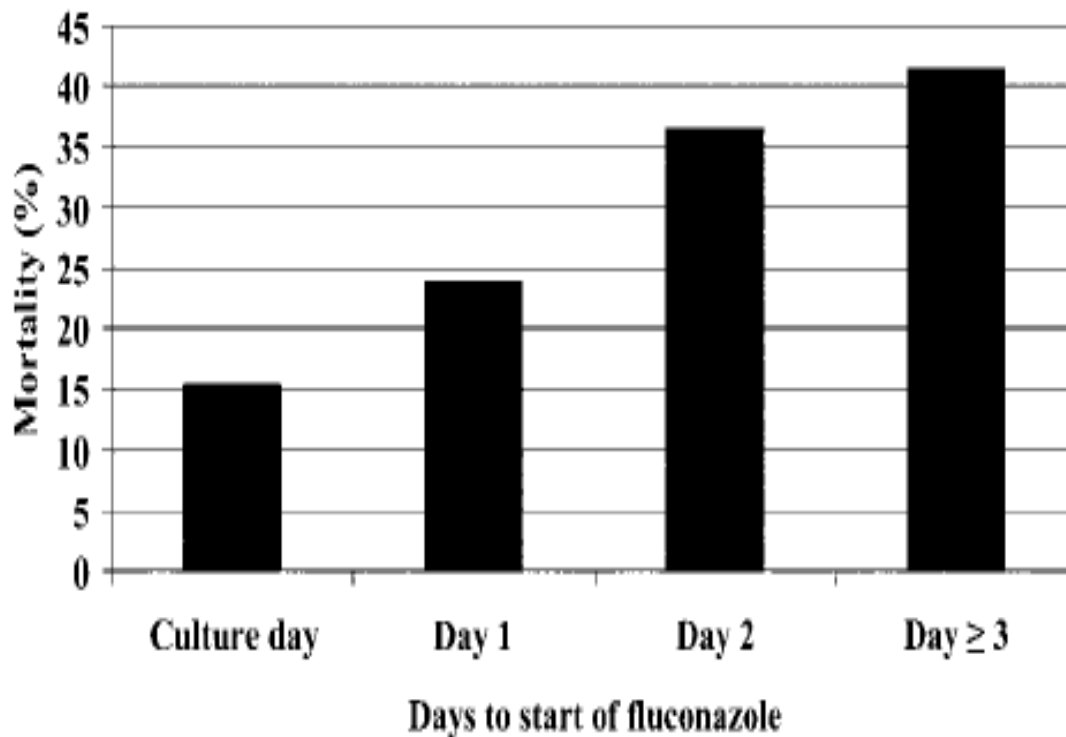
ANFO B conv: D-I

# **Desafios no Diagnóstico de candidemia**

# Desafios no diagnóstico de candidíase hematogênica

- ✓ Hemocultura é o método diagnóstico padrão-ouro e tem sensibilidade de apenas ~50%,

Incremento Mortalidade depende tempo de início Antifúngico!!!!



Tempo para resultado positivo  
Geralmente 24-36hs!!!

*C glabrata* >>>> tempo

*Garey et al. Clin Infect Dis 2006 43:25-31*  
Ben-Ami R et al  
J Clin Microbiol 46 (7 ): 2222–2226, 2008

# Frequencia de candidíase intra-abdominal sem fungemia entre pacientes de UTI com candidiase invasiva

- ✓ Multicenter study: 101 ICUs in France, 2005-2006
- ✓ Inclusion:
  - ✓ adult ICU patients with invasive candidiasis following criteria of EORTC-MSG
- ✓ RESULTS:
  - ✓ 271 episodes of invasive candidiasis
    - 87 episodes of non-candidemic invasive candidiasis (32%)
    - 70/87 represented by intra-abdominal candidiasis (80%)

# Prevalência do isolamento de *Candida* sp em amostras de fluido peritoneal obtidas durante cirurgia

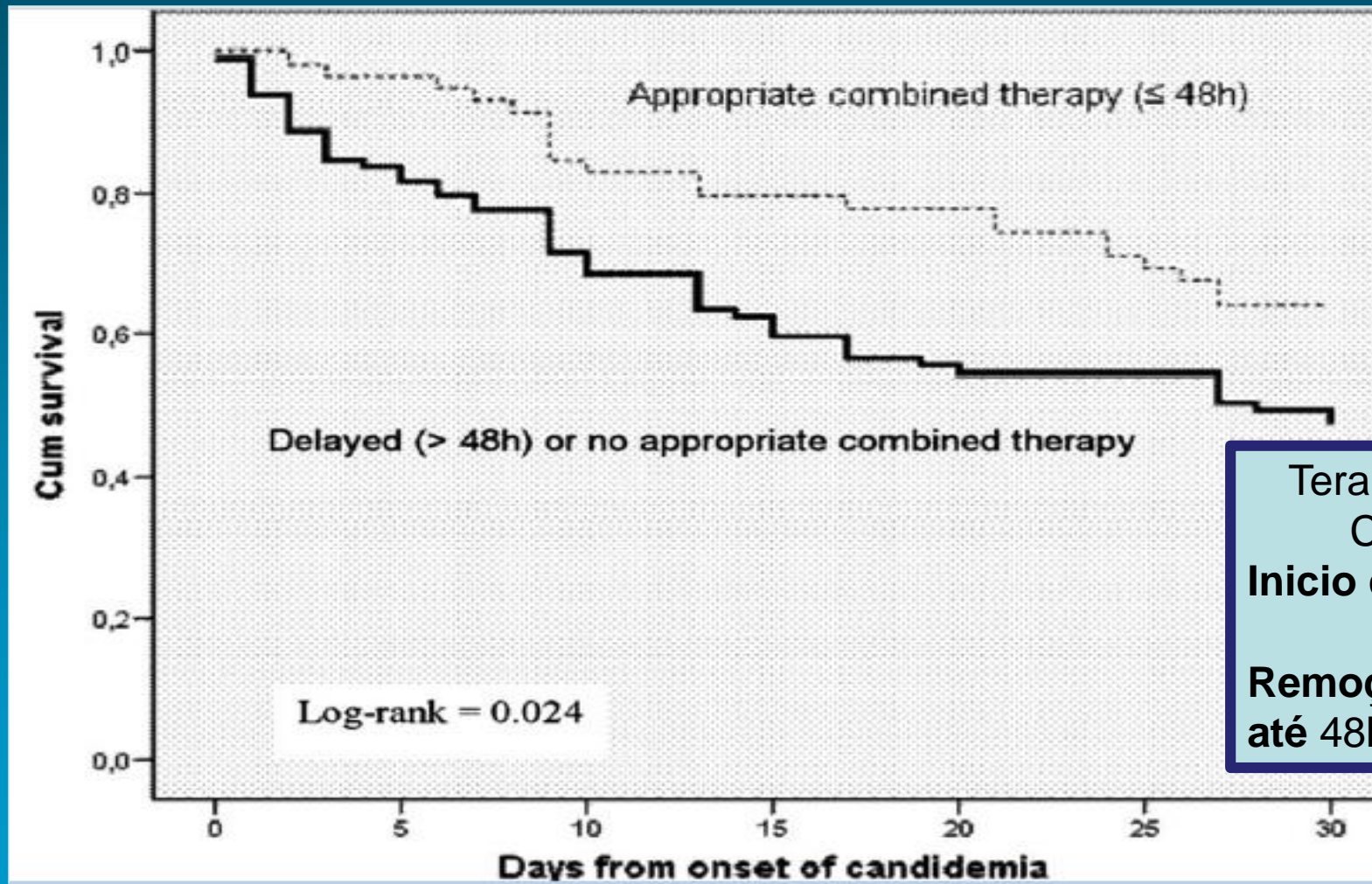
- ✓ Soto et al, 2002 (*J Antimicrob Chemother* 50:569-576, 2002)
  - ✓ **12%** of 120 episodes of secondary peritonitis
- ✓ Sandven et al, 2002 (*Crit Care Med* 30:541-547, 2002)
  - ✓ **39%** of 81 episodes of nonapendicitis secondary peritonitis
- ✓ Dupont et al, 2003 (*Crit Care Med* 31(3):752-757, 2003)
  - ✓ **32%** of 221 episodes of nonapendicitis, nonpancreatitis nosocomial peritonitis
- ✓ Ruiter et al, 2009 (*Infection* 37(6):522-527, 2009)
  - ✓ **20%** of 221 episodes of GI perforation and abdominal sepsis

# Fatores Prognósticos: 164 pacientes de UTI com candidemia (29 hospitais – Espanha)

**TABLE 2. Univariate and Multivariate Logistic Regression Analyses of Factors Influencing Early Mortality in Patients With *Candida* Bloodstream Infections in the ICUs**

Variable	Alive (n = 137)	Died (n = 27)	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
			OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Males	88 (64.2)	20 (74.1)	1.59 (0.63–4.03)	0.327		
Age, yr	62.7 (47.3–71.6)	69.6 (55.0–76.0)	1.03 (1.00–1.07)	0.039		
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II	18.0 (13.0–23.0)	23.0 (19.5–29.0)	1.10 (1.04–1.17)	0.001	1.11 (1.04–1.19)	0.002
Microbiology						
<i>Candida albicans</i>	75 (54.7)	15 (55.6)	1.03 (0.45–2.37)	0.938		
<i>Candida parapsilosis</i>	38 (27.7)	2 (7.4)	0.21 (0.05–0.92)	0.039	0.21 (0.04–1.04)	0.055
<i>Candida glabrata</i>	15 (10.9)	6 (22.2)	2.32 (0.81–6.67)	0.117		
<i>Candida tropicalis</i>	7 (5.1)	1 (3.7)	0.71 (0.08–6.05)	0.758		
<i>Candida krusei</i>	4 (2.9)	3 (11.1)	4.16 (0.87–19.76)	0.073		
Strains intermediate/resistant to fluconazole	25 (18.2)	9 (33.3)	2.24 (0.90–5.57)	0.082		
<u>Source of candidemia</u>						
Primary	71 (51.8)	18 (66.7)	1.86 (0.78–4.43)	0.161		
Catheter-related	54 (39.4)	4 (14.8)	0.27 (0.09–0.82)	0.020		
Abdominal	5 (3.6)	5 (18.5)	6.00 (1.60–22.44)	0.008	8.15 (1.75–37.93)	0.008
Urologic	2 (1.5)	0 (–)	–	–		
Clinical severity						
Severe sepsis or septic shock	73 (53.3)	23 (85.2)	5.04 (1.66–15.35)	0.004		

# Curva de Kaplan-Meier: sobrevivência aos 30 dias de 164 pacientes de UTI com candidemia 29 hospitais - Espanha



Terapia apropriada  
Combinada:  
**Início de ATF correto**  
E  
**Remoção de CVC**  
até 48h do diagnóstico



**Frente a dificuldades  
diagnósticas, quais estratégias  
são utilizadas para terapêutica  
precoce de candidemia?**

# Estudos de Profilaxia com Fluconazol

## Eficaz mas difícil de escolher a população!

Table 1. Key features of trials involving surgical intensive care unit (SICU) patients

First Author	Year	Setting	Subjects	Multicenter	Blinded	Fluconazole Regimen	Sample Size
<b>Primary studies</b>							
Eggimann et al. (12)	1999	SICU	Major abdominal surgery with recurrent perforation or gastric leak	Yes	Yes	400 mg/day	43
Ables et al. (13)	2000	SICU	>48-hr ICU LOS	Yes	Yes	800-mg loading dose, then 400 mg/day	119
Pelz et al. (14)	2001	SICU	>72-hr ICU LOS	No	Yes	800-mg loading dose, then 400 mg/day	260
Carbino et al. (15)	2002	SICU	>48-hr ICU LOS and MV	No	Yes	100 mg/day combined with other agents	204
<b>Secondary studies<sup>a</sup></b>							
Sandven et al. (16)	2002	SICU, wards	Gastrointestinal tract perforation	Yes	Yes	400 mg given once, at the time of surgery	109
Jacobs et al. (17) <sup>b</sup>	2003	Mixed ICU	Sepsis from either nosocomial pneumonia or abdominal infection	No	Yes	200 mg/day	71 (34 intraabdominal)

# Número necessário de tratamentos para evitar 1 caso de candidemia

- ✓ Considerando taxas de incidência de 1-2% (maioria das UTIs), seria necessário tratar 100-200 pacientes para prevenir um único caso de Candidemia
- ✓ Para profilaxia tornar-se alternativa eficaz, teríamos que seleccionar população com risco de 10% de desenvolver candidemia

# “Abordagens na identificação de pacientes de risco para candidemia em UTI: terapêutica precoce”

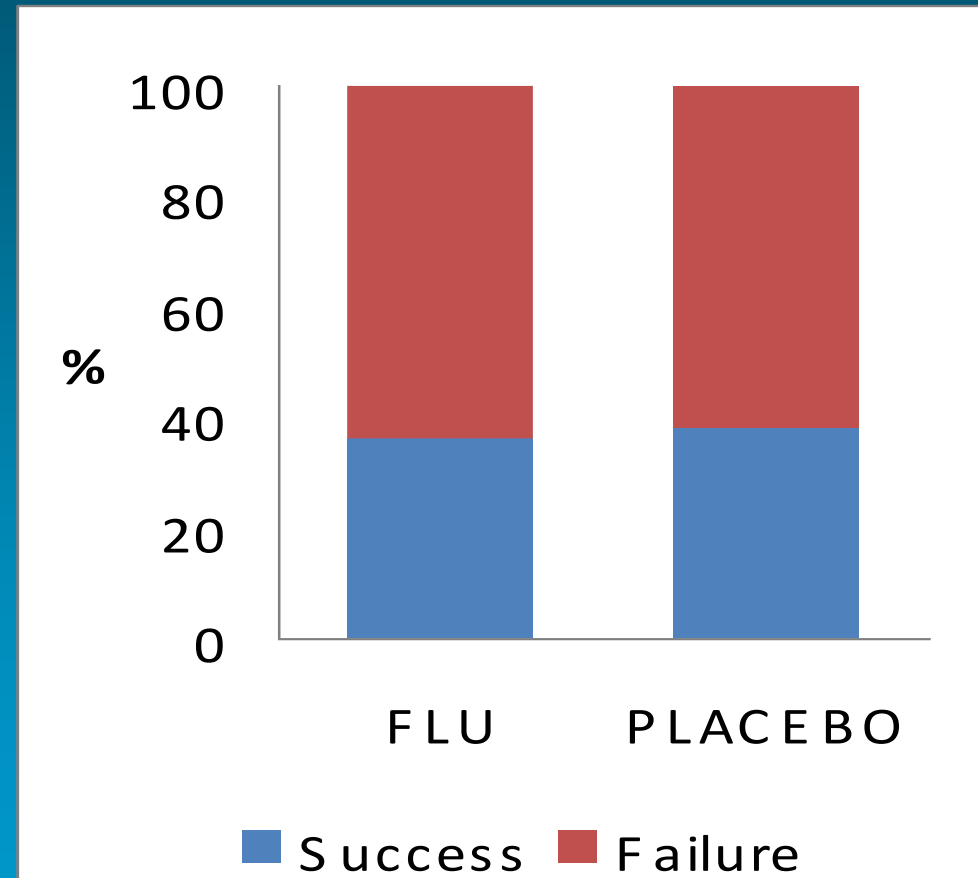


- ✓ Identificar pacientes de alto risco através da análise de exposição a MÚLTIPLOS fatores de risco
- ✓ Selecionar candidatos para terapêutica precoce

*Dupont et al, Critical Care Med; 31:752-757, 2003*  
*Wenzel & Gennings Clin Infect Dis 41:389-93,2005*

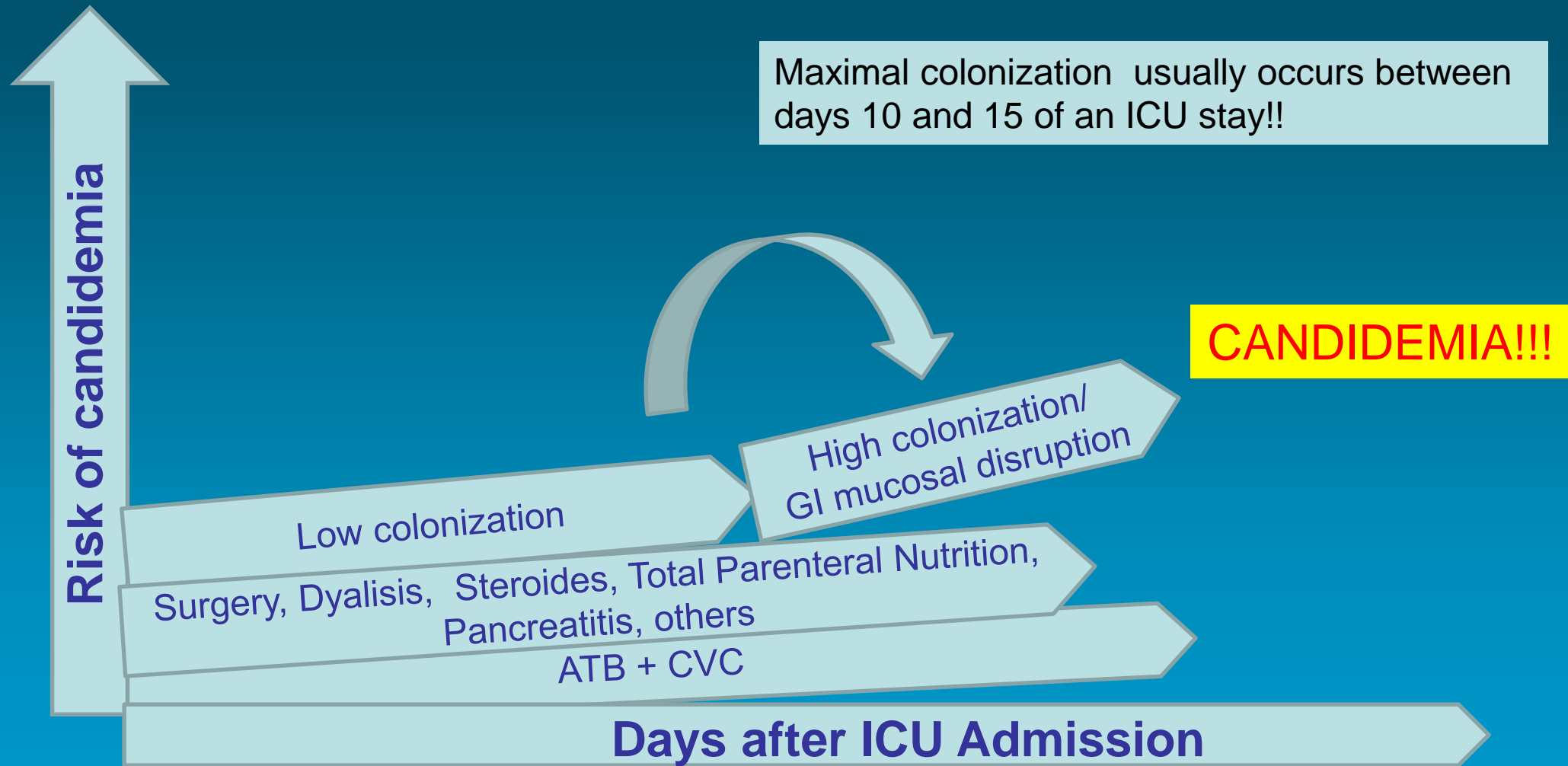
# Terapia empirica : uma tentativa de iniciar terapia precoce com base em fatores de risco

- ✓ 270 UTI pts
  - ✓  $\geq 18$  anos
  - ✓  $\geq 96$  h de UTI
  - ✓ Exposição Previa a Antibioticos, e pelo menos 4 dias de FOI
  - ✓ CVC por  $\geq 24$  horas
- ✓ FLU 800mg vs placebo
- ✓ Desfechos Composto :
  - ✓ Febre
  - ✓ IFI
  - ✓ Toxicidade
  - ✓ Uso de outros antifungicos

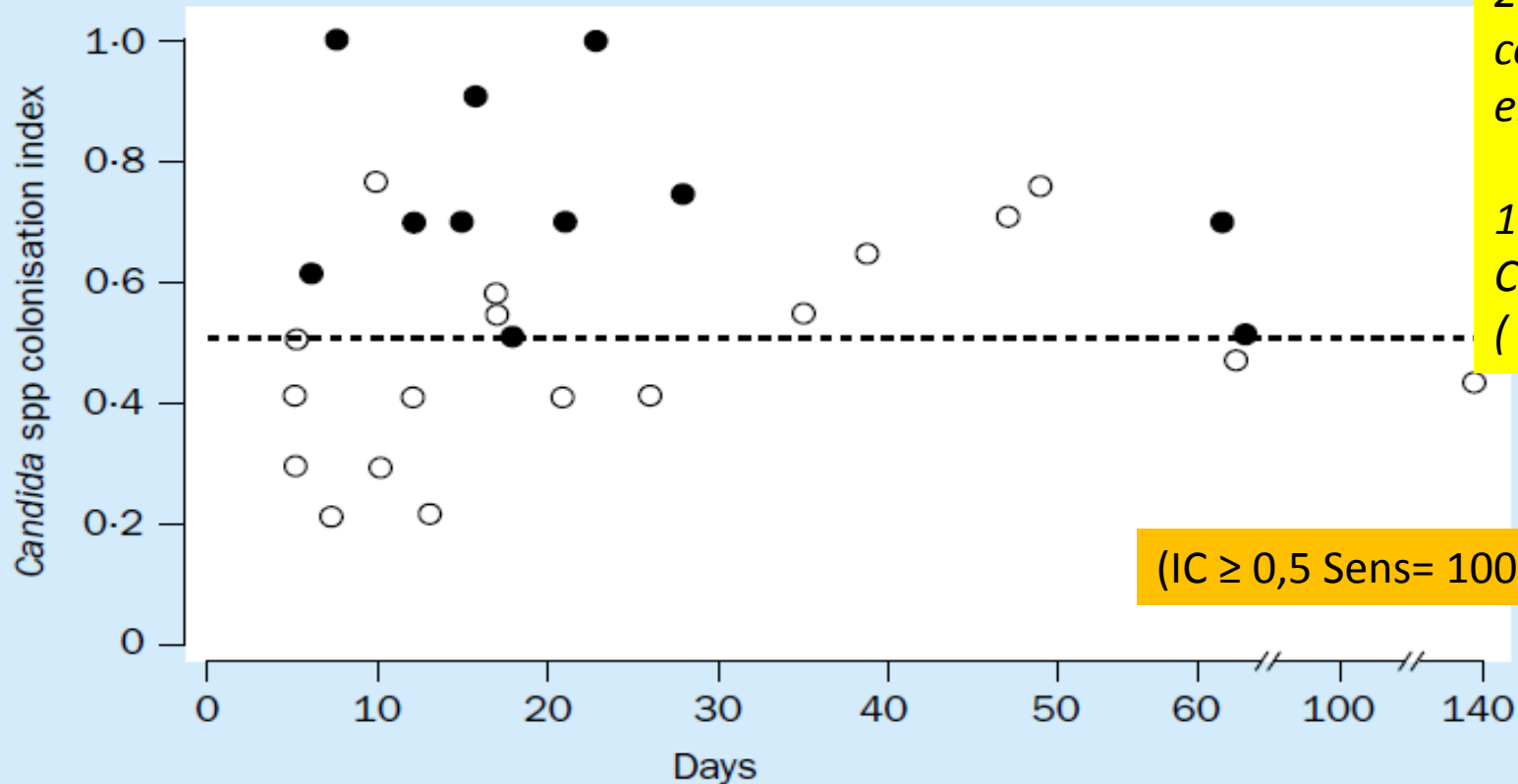


# Natural History of Candidemia

Colonization is a critical step in the development of invasive candidiasis



# Índice de Colonização e sua importância no diagnóstico de candidemia



29 de 650 pacientes de UTI com colonização por *Candida* em amostras sequenciais

11 evoluíram com *Candidíase invasiva* (ESFERA ESCURA)

(IC  $\geq 0,5$  Sens= 100, Especif= 69 VPP=66)

IC: número de sítios colonizados por *Candida*/número sítios pesquisados

# Modelo Preditor de Candidiase Invasiva em pacientes de UTI - *Candida score*

✓ Modelo:	Pontos
✓ cirurgia	1
✓ NPT	1
✓ Múltiplas colonizações	1
✓ Sepses graves	2
✓ Score $\geq 2.5$ (indicativo de terapia antifúngica !!!)	
✓ Sensibilidade	81%
✓ Especificidade	74%



# Prevalência de colonização por *Candida* spp em pacientes de UTI *versus* casos de candidemia

Variables	Petrit et al, 1997	Rangel - Frausto, 1999	Hedderwick, 2000	Chen, 2001	Olaechea, 2004
N patients	435	4.276	194	342	1765
APACHE II (medium)	14	18	?	?	19
Length of stay	10	?	11	?	20
N sites	4	2	2	3	3
% colonization	64	50	73	61	50
% candidemia	1	1	0,5	5	5

**Como combinar exposição a fatores de riscos e biomarcadores na seleção de pacientes de risco para Candidemia?**

# Detecção de (1,3)- $\beta$ -D-Glucana (GlucateLL® test)



Licenciado pelo FDA para IFI, Maio 21, 2004

Detecção : Leveduras e

Fungos filamentosos

EXCETO: *Mucorales* + *Cryptococcus* spp



Amostra clínica : soro e LCR



Resultado em 2h, mas não  
identifica gênero

# Performance da detecção de $\beta$ -D-Glucana no diagnóstico de Micoses Invasivas (456 pacientes submetidos a necropsia)

Etiologia	Resultado BDG	Dias antes do Cultivo
-----------	---------------	-----------------------

*Candida albicans*

Isolate 1

16

2

Isolate 2

61

1

Isolate 3

456

3

*Candida glabrata*

2305

2

*Candida krusei*<sup>a</sup>

116

10

*Candida tropicalis*<sup>a</sup>

6038

0

*Candida parapsilosis*

Isolate 1

591

0

Isolate 2

596

0

*Candida guilliermondii*

Isolate 1

142

3

Isolate 2

2047

9

*Candida famata*

6

7

*Candida species*

104

2

*Cryptococcus neoformans*

Isolate 1

13

2

Isolate 2

86

4

Isolate 3

124

0

Isolate 4

135

10

Isolate 5

638

0

Isolate 6

2234

0

*Trichosporon asahii*<sup>a</sup>

705

1

*Rhodotorula rubra*

9

8

*Aspergillus fumigatus*<sup>a</sup>

300

1

456 necropsias  
54 casos de Micoses

Sensibilidade= 95%

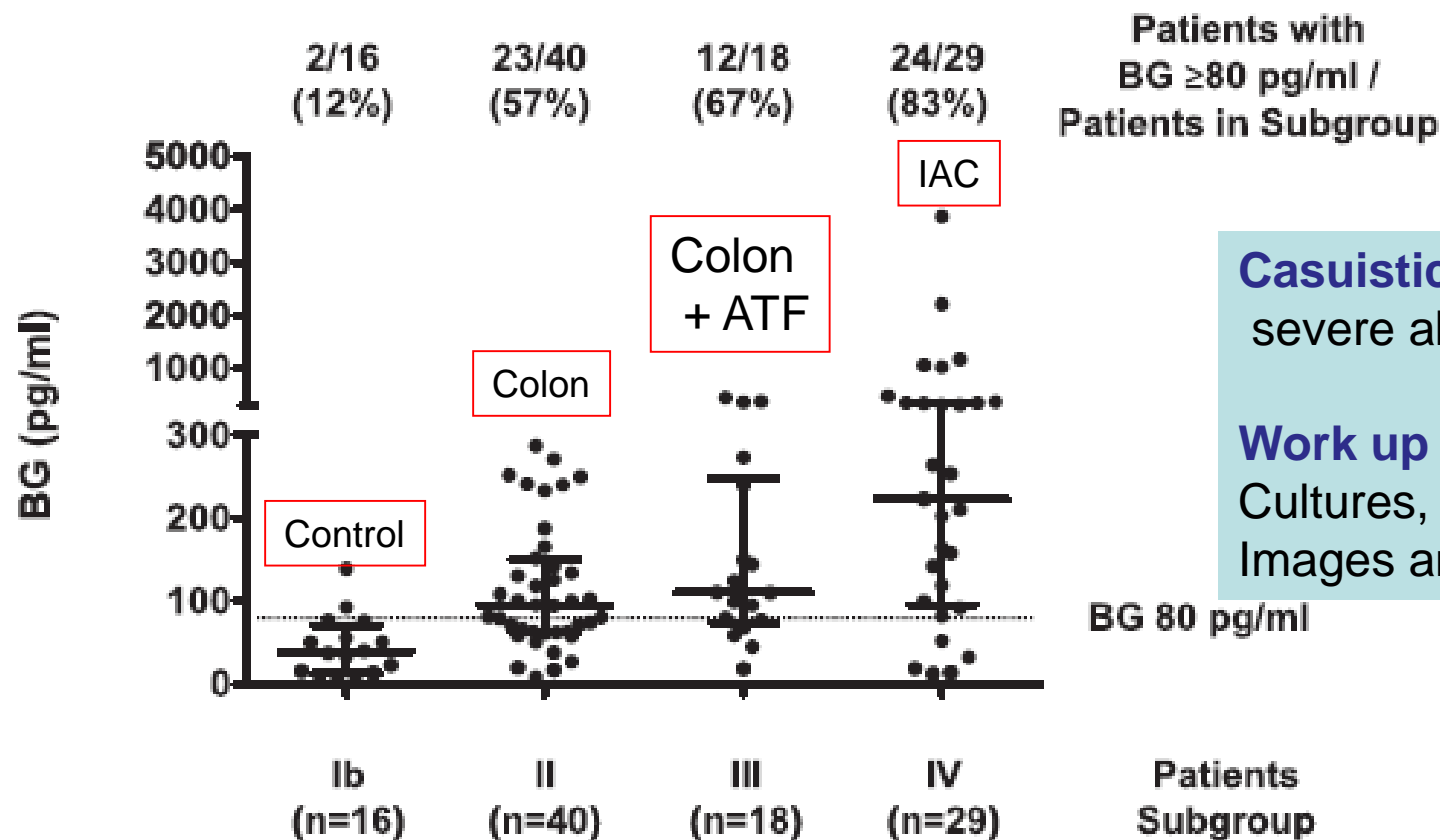
Especificidade= 86%

VPNEGATIVO  
>90%!!

# $\beta$ -Glucan Antigenemia Anticipates Diagnosis of Blood Culture–Negative Intraabdominal Candidiasis



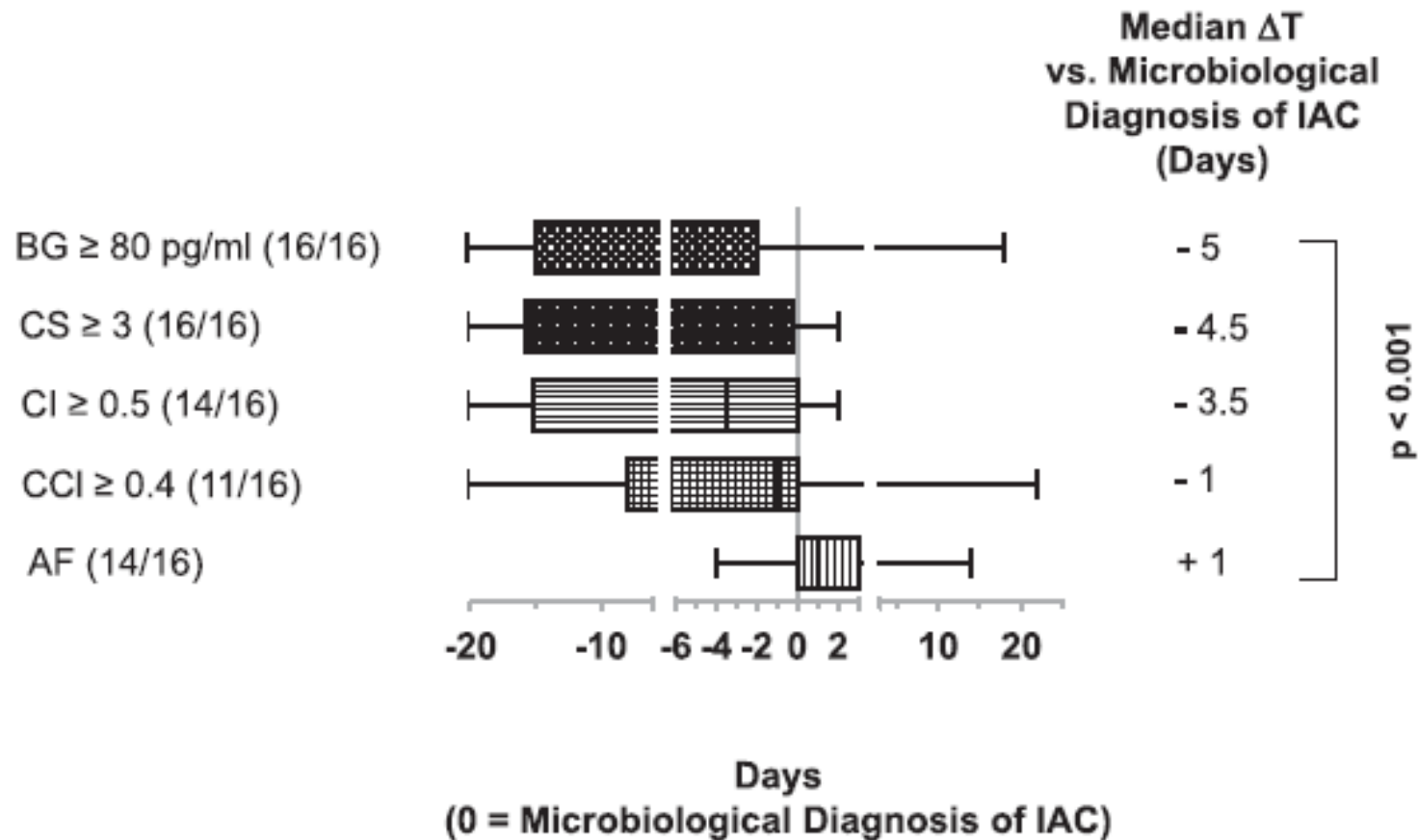
Frederic Tissot<sup>1</sup>, Frederic Lamoth<sup>1</sup>, Philippe M. Hauser<sup>2</sup>, Christina Orasch<sup>1,3</sup>, Ursula Flückiger<sup>3</sup>, Martin Siegemund<sup>4</sup>, Stefan Zimmerli<sup>5</sup>, Thierry Calandra<sup>1</sup>, Jacques Bille<sup>2</sup>, Philippe Eggimann<sup>6\*</sup>, Oscar Marchetti<sup>1\*</sup>, and the Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS)



**Casuistic:** 89 patients with severe abdominal conditions

**Work up**  
Cultures, BDGlucan  
Images and clinical data

# Time intervals between reaching a positive 1,3- $\beta$ -D-glucan (BG) vs conventional diagnosis in 29 patients with IAC



BG provides  
early diagnosis of  
Invasive candidiasis

- 5 days before Culture
- 4 days before Candida score

# Performance de el test de $\beta$ -D-Glucano comparado con “Leon *Candida* Score” y el índice de colonización en el diagnóstico precoz de Candidemia

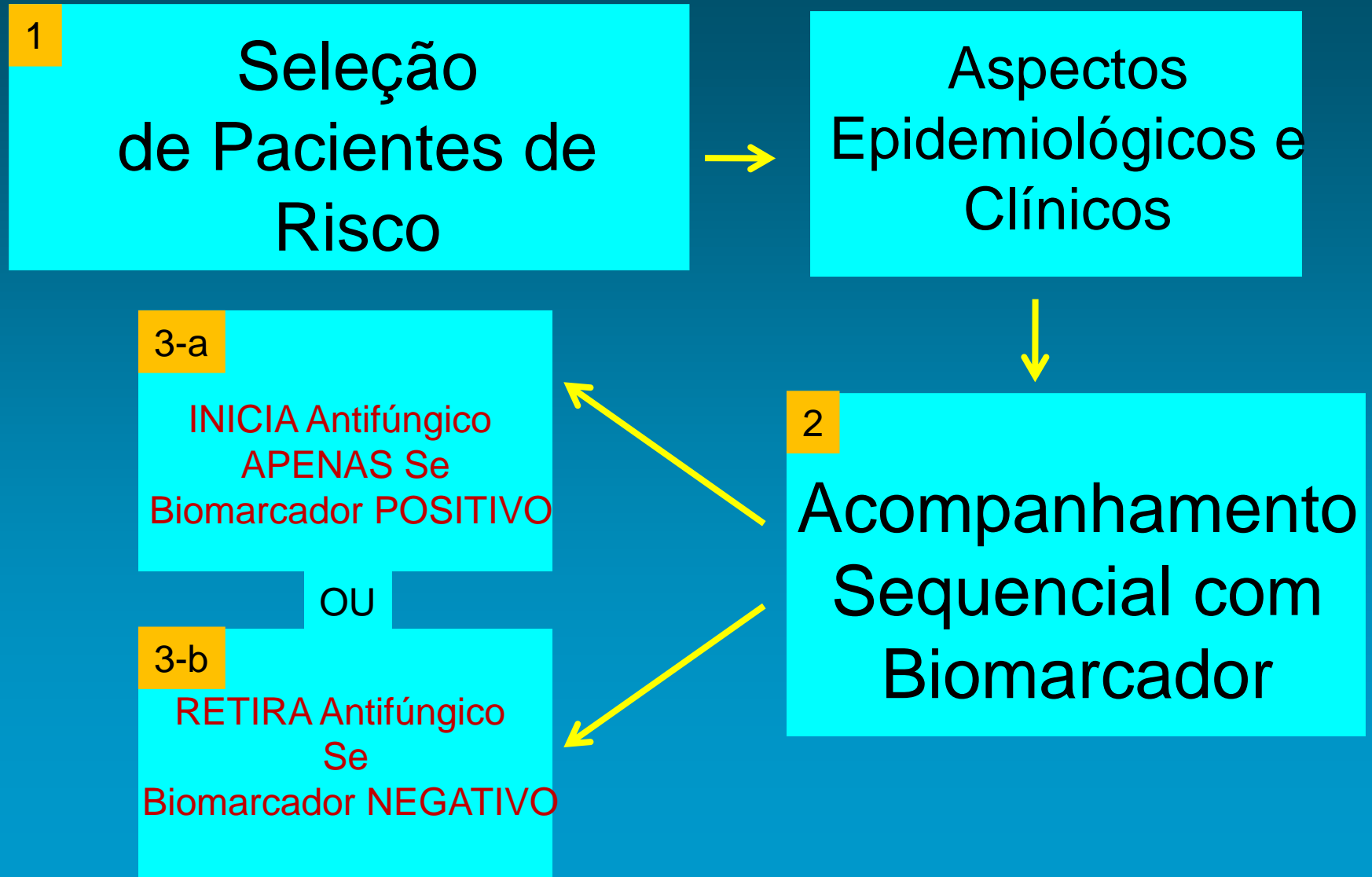
95 pacientes con sepsis sin diagnóstico microbiológico confirmado

	<b>Sensitivity (%) (95% CI)</b>	<b>Specificity (%) (95% CI)</b>	<b>PPV (%) (95% CI)</b>	<b>NPV (%) (95% CI)</b>
BG cut-off value, 80 pg/mL	92.9 (66.1 to 99.8)	93.7 (85.8 to 97.9)	72.2 (46.5 to 90.3)	98.7 (92.8 to 99.9)
<i>Candida</i> Score ≥3	85.7 (57.2 to 98.2)	88.6 (79.5 to 94.7)	57.1 (34.0 to 78.2)	97.2 (90.3 to 99.7)
Colonization Index	64.3 (35.1 to 87.2)	69.6 (58.2 to 79.5)	27.3 (13.3 to 45.5)	91.7 (81.6 to 97.2)

A single-point BG detection exhibited higher values of sensitivity and specificity!!

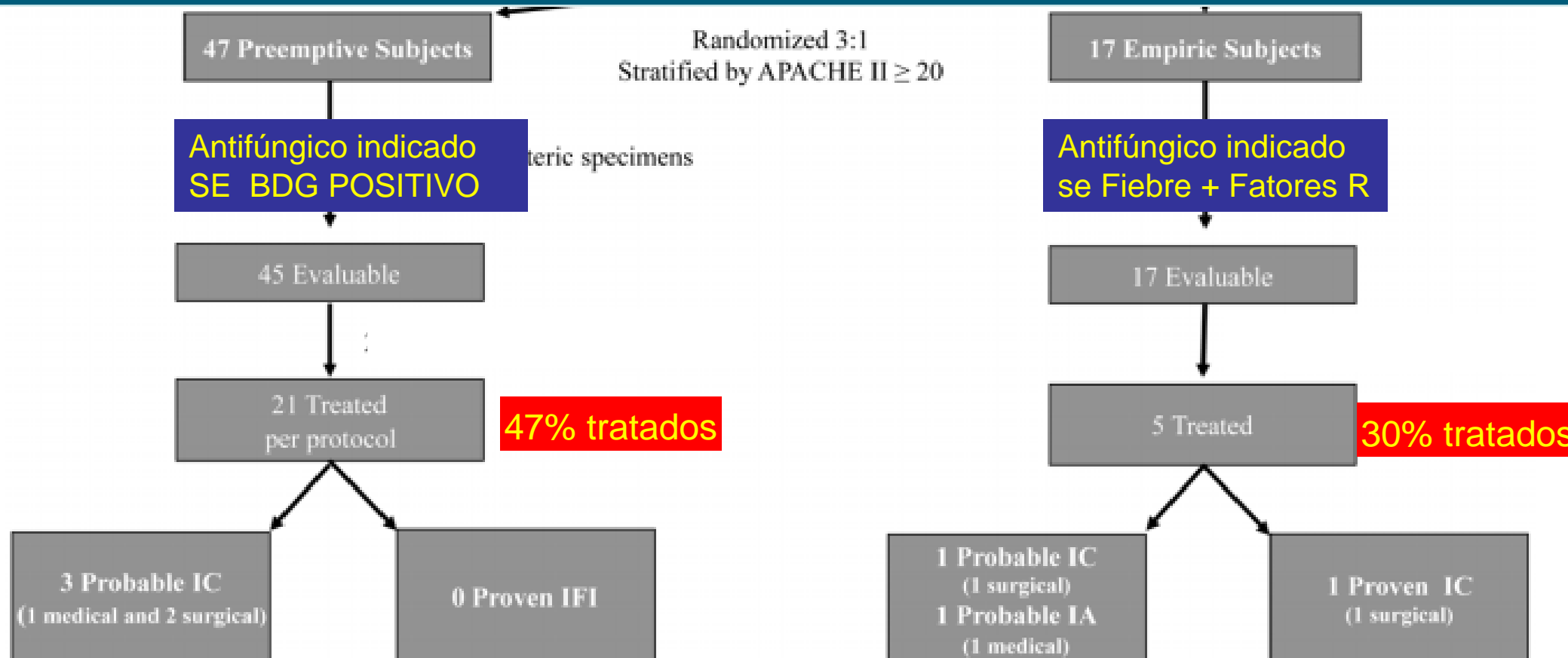
# Buscando diagnóstico precoce de IFIs

## Perspectiva FUTURA





# Uso de BD Glucana para inicio de terapia Preventiva com Anidulafungina em 64 pacientes com suspeita de Candidemia



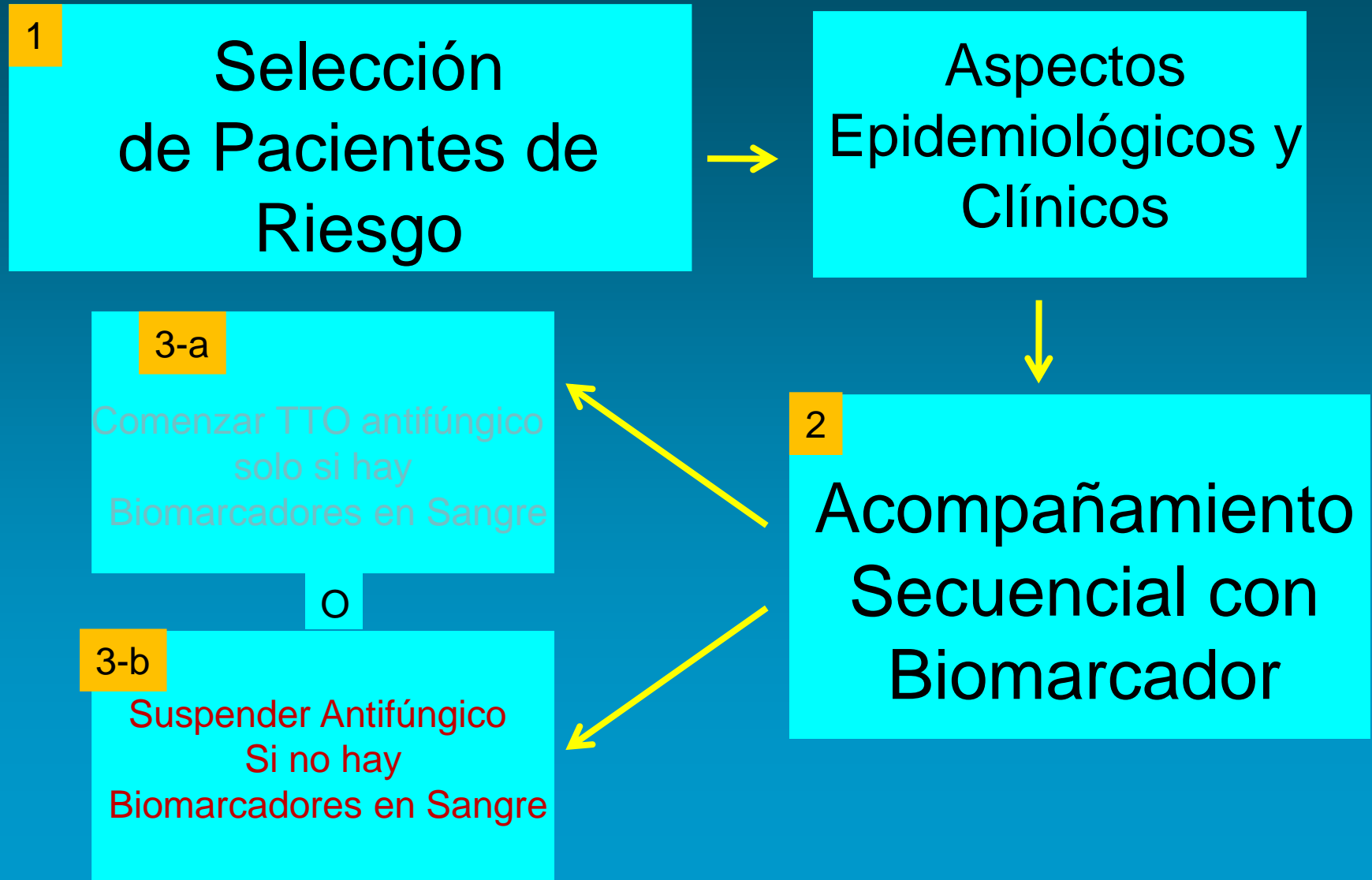
....“De-escalation of empiric therapy is one of the most challenging aspects of antifungal stewardship to implement”...

The case for antifungal stewardship

*Ananda-Rajah MR et al, Curr Opin Infect Dis 2012, 25:107–115*

# Buscando diagnóstico precoz de IFIs

## Perspectiva FUTURA



# Criterios para la Identificación de pacientes de Alto Riesgo para Candidemia (Adaptado de Ostrosky-Zeichner)

Sumados a por lo menos otros 2 FRs:

Por lo MENOS 3 días de UCI:

Y

Uso antibiótico (3 días)

CVC (3 días)

- ✓ Cirugía
- ✓ Uso de esteroides
- ✓ Uso de inmunosupresor
- ✓ Pancreatitis
- ✓ NPT
- ✓ Diálisis

# “Uso del $\beta$ -D-Glucano para la Suspensión de Anidulafungina en pacientes de la UCI”

Hospital São Paulo

380 Pacientes de la UCI  
Q1= Alto Riesgo?

NO

SI

Monitorización clínica

**N= 360**

# “Uso del $\beta$ -D-Glucano para la Suspensión de Anidulafungina en pacientes de la UCI”

380 Pacientes de la UCI  
Q1= Alto Riesgo?

NO

SI

Bajo RIESGO:

**N= 360**

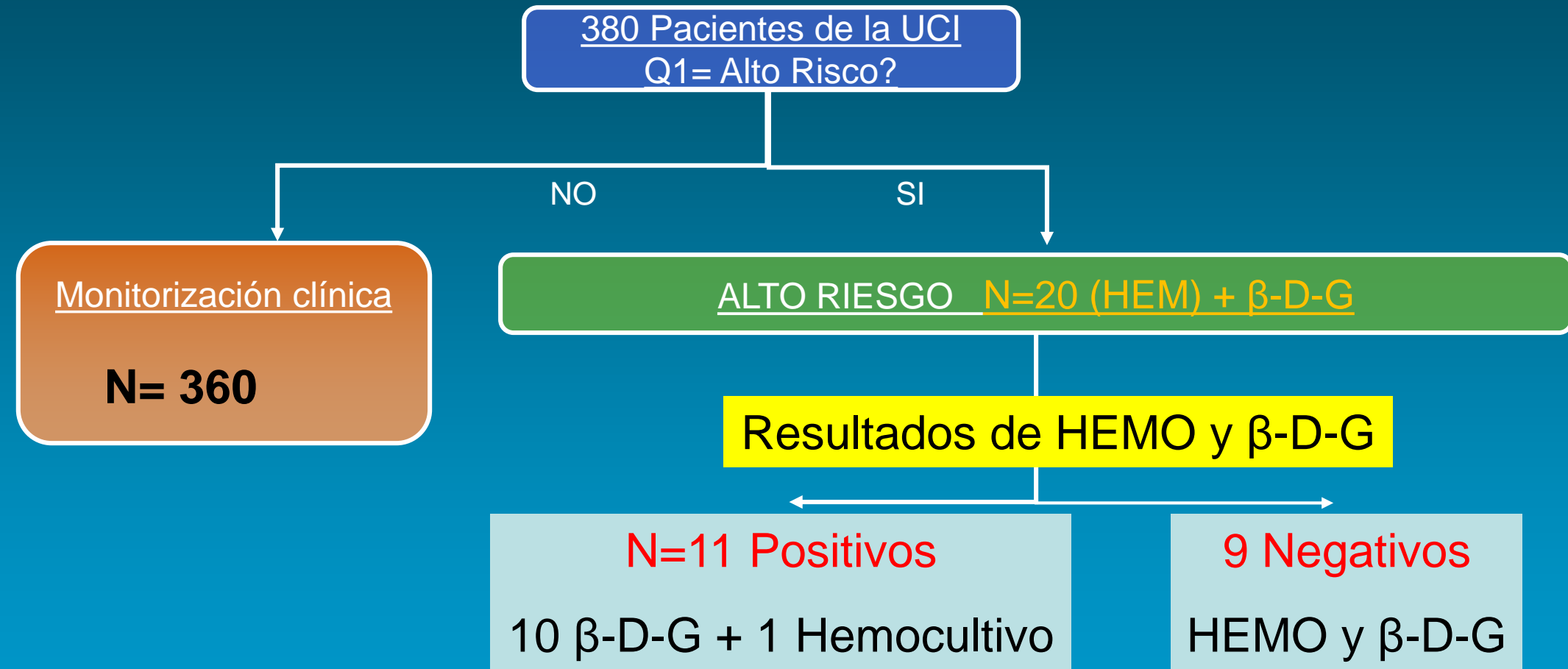
Monitorización  
clínica y cultivos

ALTO RIESGO: N=20

CONDUCTA : 3 recolecciones consecutivas de  
 $\beta$ -D-Glucano+ Hemocultivo

INICIAMOS ANIDULAFUNGINA N=20

# “Uso del $\beta$ -D-Glucano para la Suspensión de Anidulafungina en pacientes de la UCI”



# “Uso del $\beta$ -D-Glucano para la Suspensión de Anidulafungina en pacientes de la UCI”





# “Uso del BD Glucano para RETIRAR Anidulafungina en pacientes de UCI”

380 Pacientes de UTI  
Q1= Alto Riesgo?

NO

SI

PACIENTES DE  
BAJO RIESGO N=360

2 casos/ de HEMO  
POSITIVA EN **360 ptes**

$P < 0,01$

PACIENTES DE  
ALTO RIESGO N=20

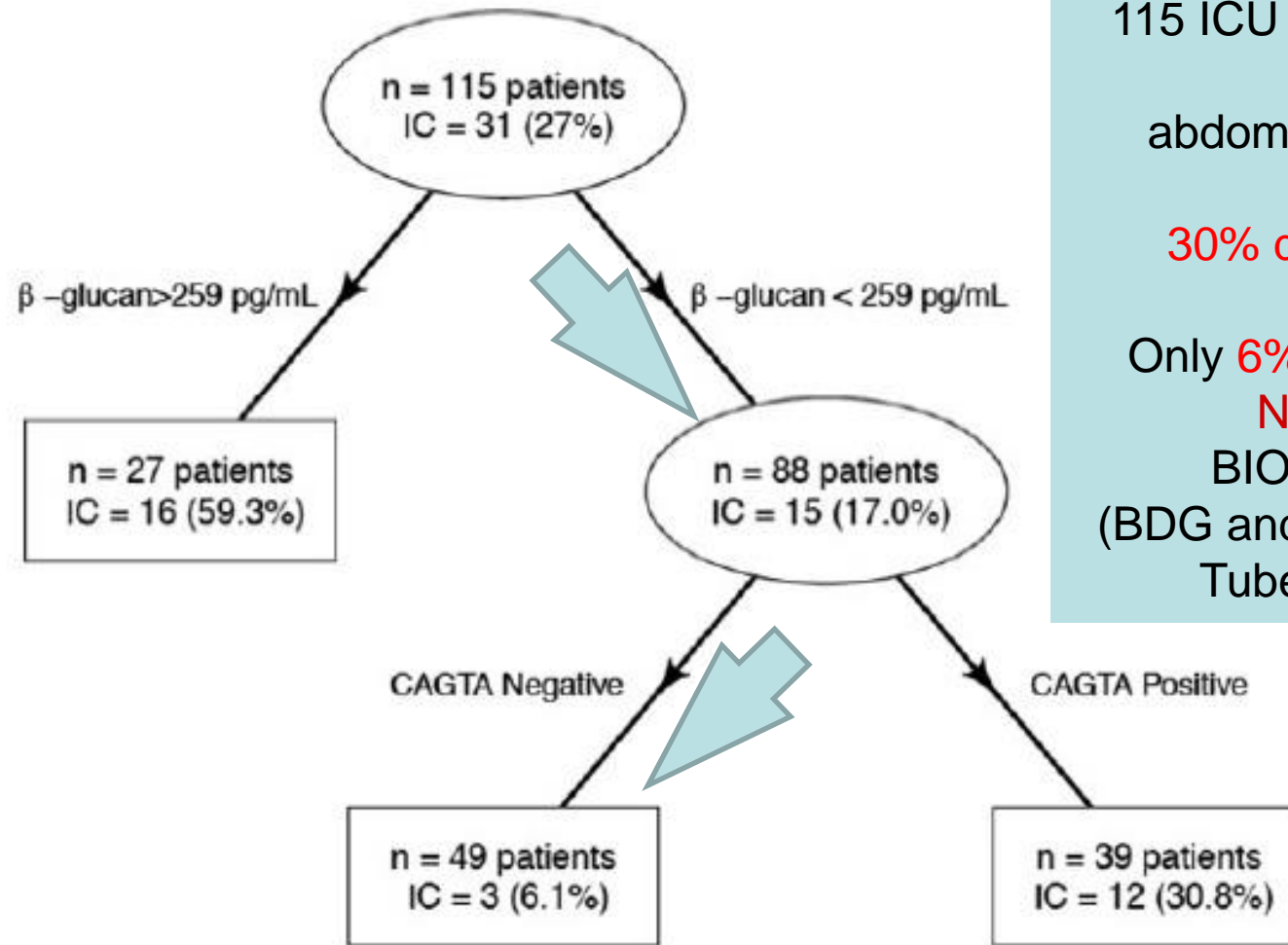
11 casos de candidiasis  
invasiva en **20 pacientes**

OR=20 para candidemia entre expuestos (alto riesgo)

Ningún caso de CANIDEMIA post remoción de ANIDULA

**Outras experiências de retirada de  
antifúngicos em pacientes com  
biomarcadores negativos...**

# Biomarcadores podem auxiliar o clínico a excluir casos de IAC sem fungemia!!



115 ICU risk patients with severe abdominal conditions:

30% developed IAC

Only 6% had IAC WITH NEGATIVE

BIOMARKERS:  
(BDG and Anti-C alb Germ Tube Antibodies)

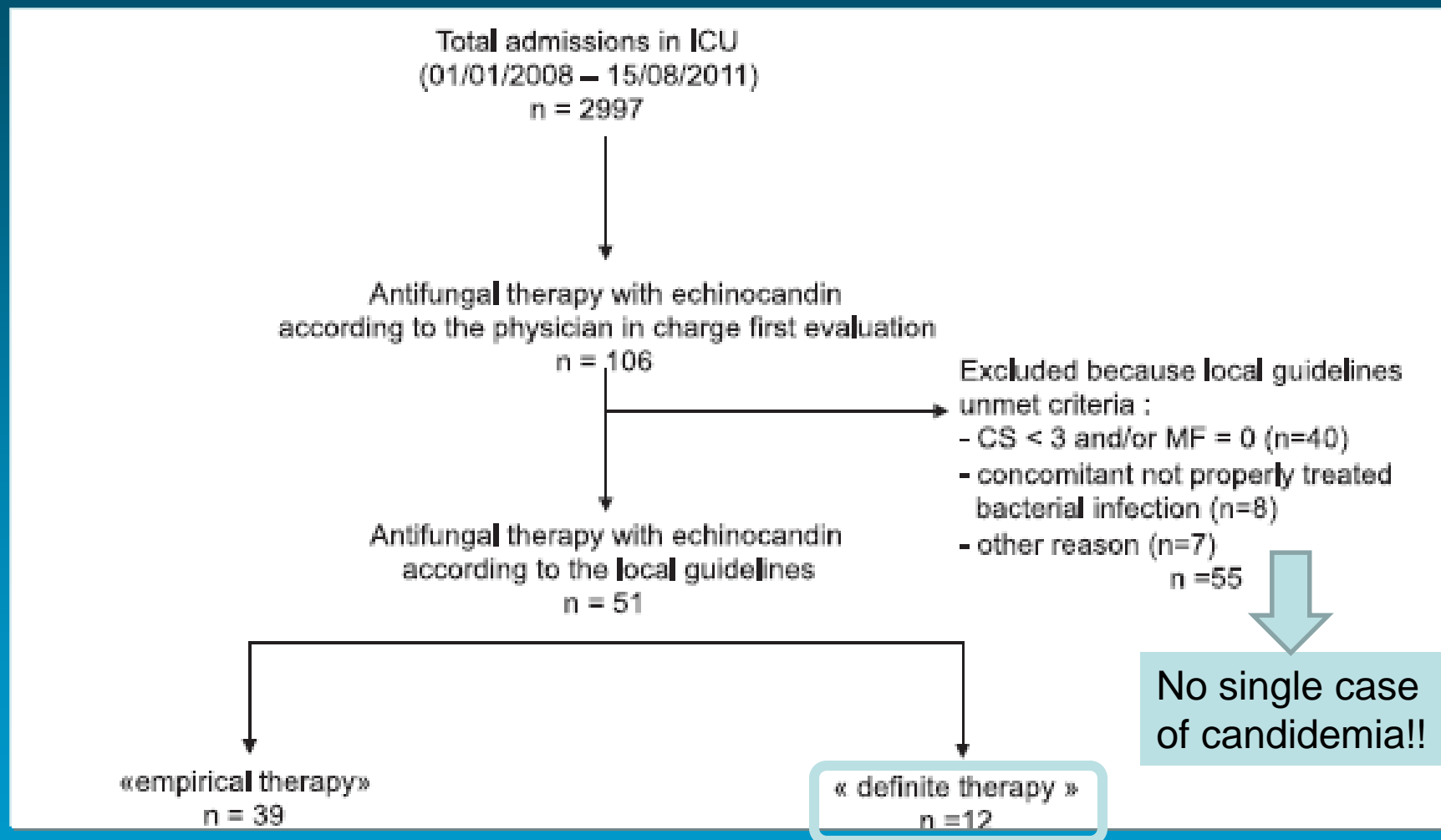
# Terapia empírica de candidemia en UCI: como identificar los pacientes que no la necesitan?

- ✓ Análisis de 106 pacientes con terapia empírica indicada pelo médico intensivista
- ✓ Conducta do infectólogo dirigida por 3 días de evaluación clínica e exámenes de laboratorio:
  - ✓ Candida Score
  - ✓ Nuevos hemocultivos
  - ✓ Vigilancia de colonización por *Candida*
  - ✓ Procura de nuevos focos de infección bacteriana
  - ✓ Analisis de respuesta a equinocandina

# Terapia empírica de candidemia in UCI: como identificar los paciente que no la necesitan?

- ✓ Infectólogo recomienda retirar el antifúngico si:
  - ✓ Candida Score  $< 3$
  - ✓ Nuevos hemocultivos negativos para *Candida*
  - ✓ Colonización por *Candida* en  $\leq 1$  sitio cultivado
- ✓ Excepto si:
  - ✓ En la ausencia dos criterios anteriores, mejoría clínica significativa sin otra causa que el uso de ATF

# Reducción de 50% en el consumo de equinocandinas en UCI!



# Conclusões

- ✓ Candidemia é complicação frequente em hospitais terciários no Brasil, associando-se a mortalidade  $\geq 70\%$  em pacientes de UTI
- ✓ Terapia antifúngica adequada iniciada precocemente diminui a mortalidade de pacientes com candidemia
- ✓ Vigilância de colonização e/ou dosagem de BD glucana são ferramentas que devem ser exploradas em estratégias para auxiliar o clínico a remover terapia antifúngica empírica desnecessária em pacientes de UTI