

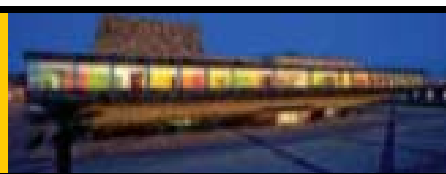
Update en Infecció Fúngica

Carolina Garcia-Vidal

Servei de Malaties Infeccioses

Hospital Universitari de Bellvitge

Barcelona, Spain



Update en Infecció Fúngica

1. Epidemiologia

ICAAC 2011

2. Diagnòstic

TIMM 2011

3. Tractament

Literatura recent

4. Pronòstic

Update en Infecció Fúngica

1. Epidemiologia

ICAAC 2011

2. Diagnòstic

TIMM 2011

3. Tractament

Literatura recent

4. Pronòstic

CANVIS A L' EPIDEMIOLOGIA DE LA CANDIDIASI

Esther Calbo
Unitat de Control
d'Infecció Nosocomial



Hospital Universitari
Mútua Terrassa



XIX Jornades

Santa Eulària des Riu, **Eivissa**
22 i 23 d'octubre 2010
Palau de Congressos d'Eivissa

Seminari de les Jornades
23 d'octubre de 2010
Infeccions de transmissió sexual

P R O G R A M A

Antifungal susceptibility results from the Spanish fungemia surveillance multicenter study (FUNGEMYCA) by a new colorimetric panel method

Objectiu: determinar els canvis en la susceptibilitat a diferents antifúngics de candida en els últims anys (Gener 2009-Febrer 2010). Ús d'una nova tècnica diagnòstica

Comparació d'aquests resultats amb una cohort del 1997-1999.

Species (No. isolates tested)	Drug	mg/L			% of susceptible isolates			% of resistant or no-susceptible isolates according to:		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	M27-S3	M27-S3	S-S CBP ¹	M27-S3	M27-S3	S-S CBP ¹
<i>C. albicans</i> (615)	AND	0.016 - 8	0.03	0.12	99.8	0.2	0.8			
	CAS	0.008 - 1	0.03	0.12	100	0	0.2			
	MCF	0.008 - 16	0.016	0.03	99.7	0.4	1.1			
	FZ	0.06 - 256	0.5	1	98.4	1.5	2.6			
	ITZ	0.016 - 16	0.06	0.12	93.3	2.1	ND			
	VOR	0.008 - 8	0.008	0.016	98.3	1.6	1.6			
	POS	0.008 - 8	0.03	0.12	98	1.9	10.1*			
	AMB	0.12 - 1	0.25	0.5	100	0	ND			
	FLC	0.06 - 64	0.06	0.5	98.8	0.7	ND			
	<i>C. parapsilosis</i> (368)	AND	0.016 - 8	1	2	98.1	1.6	0.5		
CAS		0.008 - 8	0.5	1	99.7	0.3	0.3			
MCF		0.008 - 16	1	2	97.4	2.2	1.1			
FZ		0.06 - 32	1	2	98.1	0	4.1			
ITZ		0.016 - 1	0.06	0.12	90.7	0.3	ND			
VOR		0.008 - 1	0.016	0.06	100	0	0.5			
POS		0.008 - 2	0.03	0.12	99.7	0.3	0.8*			
AMB		0.12 - 2	0.25	0.5	99.6	0.3	ND			
FLC		0.06 - 8	0.06	0.25	99.7	0	ND			
<i>C. glabrata</i> (158)		AND	0.016 - 4	0.03	0.06	99.4	0.6	2.5		
	CAS	0.008 - 1	0.06	0.12	100	0	1.9			
	MCF	0.008 - 16	0.016	0.03	98.7	1.2	3.2			
	FZ	0.12 - 256	8	16	65.8	6.3	6.3			
	ITZ	0.016 - 16	0.5	1	19.4	24.1	ND			
	VOR	0.008 - 8	0.12	0.5	95.5	1.2	8.9			
	POS	0.008 - 8	1	2	85.7	14.5	5.7			
	AMB	0.12 - 2	0.5	1	99.3	0.6	ND			
	FLC	0.06 - 8	0.06	0.06	99.3	0	ND			
	<i>C. tropicalis</i> (113)	AND	0.016 - 8	0.06	0.25	99.1	0.9	0.9		
CAS		0.008 - 0.25	0.06	0.12	100	0	0			
MCF		0.008 - 8	0.03	0.06	99.1	0.9	0.9			
FZ		0.12 - 256	1	4	94.7	5.3	9.9			
ITZ		0.016 - 16	0.25	1	49.6	10.6	ND			
VOR		0.008 - 8	0.06	0.5	93.8	5.3	6.2			
POS		0.008 - 8	0.12	0.5	92.9	7.1	49.6*			
AMB		0.12 - 2	0.5	1	99.1	0.9	ND			
FLC		0.06 - 32	0.06	0.12	99.1	0.9	ND			
Overall <i>Candida</i> (1348)		AND	0.016-8	0.06	2	100	0	ND		
	CA	0.008 - 8	0.06	0.5	90.5	9.5	ND			
	MCF	0.008 - 16	0.016	1	95.2	4.8	ND			
	FZ	0.06 - 256	0.5	8	95	0	ND			
	ITZ	0.016 - 16	0.12	0.5	55	5	ND			
	VOR	0.008 - 8	0.008	0.25	100	0	ND			
	POS	0.008 - 8	0.03	0.5	100	0	ND			
	AMB	0.12 - 2	0.25	0.5	100	0	ND			
	FLC	0.06 - 64	0.06	0.25	100	0	ND			
	<i>C. neoformans</i> (10)	AND	ago-16	8	16	0	100	ND		
CAS		ago-16	8	16	0	100	ND			
MCF		ago-16	8	16	0	100	ND			
FZ		0.5 - 8	4	8	100	0	ND			
ITZ		0.016 - 0.12	0.06	0.12	100	0	ND			
VOR		0.008 - 0.06	0.03	0.06	100	0	ND			
POS		0.016 - 0.25	0.12	0.25	100	0	ND			
AMB		0.12 - 0.5	0.12	0.5	100	0	ND			
FLC		0.5 - 4	4	4	100	0	ND			
Other yeasts ³ (16)		AND	0.016 - 16	8	16	12.5	87.5	ND		
	CAS	0.016 - 16	8	16	12.5	87.5	ND			
	MCF	0.016 - 16	8	16	12.5	87.5	ND			
	FZ	1 - 256	8	256	56.3	37.5	ND			
	ITZ	0.003 - 16	0.25	4	43.8	37.6	ND			
	VOR	0.008 - 8	0.06	4	62.5	18.8	ND			
	POS	0.008 - 8	0.25	8	75	25	ND			
	AMB	0.12 - 1	0.5	1	100	0	ND			
	FLC	0.06 - 32	0.12	16	87.5	6.3	ND			
	Yeast overall (1374)	AND	0.016 - 8	0.06	2	97.6	2.4	ND		
CAS		0.008 - 8	0.06	0.5	98	2.0	ND			
MCF		0.008 - 8	0.03	1	97.3	2.7	ND			
FZ		4 - 256	0.5	8	91.9	3.3	ND			
ITZ		0.03 - 2	0.12	0.5	77.6	5.4	ND			
VOR		0.06 - 4	0.016	0.25	97.7	1.6	ND			
POS		0.25 - 8	0.06	0.5	96.5	3.5	ND			
AMB		0.12 - 2	0.25	0.5	99.8	0.2	ND			
FLC		0.06 - 64	0.06	0.25	98	0.5	ND			

Antifungal susceptibility results from the Spanish fungemia surveillance multicenter study (FUNGEMYCA) by a new colorimetric panel method

- **El porcentaje de soques sensibles als azols es superior en la cohort actual (+del 80% de les soques).**
- **Entre els azols, l'itraconazol és l'azol amb més problemes de resistència i voriconazol el que presenta menors taxes.**
- **L'antifúngic amb menor tasa de resistències es Anfotericina B.**
- **El nou mètode diagnòstic no fa variar en excés els valors detectats amb el mètode estandar.**

Antifungal susceptibility results from the Spanish fungemia surveillance multicenter study (FUNGEMYCA) by a new colorimetric panel method

- 1. Es un estudi multicèntric, amb un número molt important de soques obtingudes de fungèmies.**
- 2. No hi ha una distribució per zones que permetin valorar la importància de la epidemiologia local, ni dades clíniques que ajudin a entendre el per què de l'aparició de resistències (ex. ttm previs)**

**Existeixen grups
emergens de pacients
amb risc d'aspergilosis
invasora?**

Melcio Riera

Hospital Universitari Son Dureta



XIX Jornades

Santa Eulària des Riu, **Eivissa**
22 i 23 d'octubre 2010
Palau de Congressos d'Eivissa

Seminari de les Jornades
23 d'octubre de 2010
Infeccions de transmissió sexual

P R O G R A M A

Invasive aspergillosis complicating pandemic influenza A (H1N1) infection in severely immunocompromised patients

Objectiu: descriure la relació entre la infecció per H1N1 i l'aspergillosis invasora

5 de 57 (8.8%) pacients amb LAM o transplantament van presentar aspergillosis invasora com a complicació d'una infecció per H1N1

Table 1. Clinical Characteristics of Patients With Influenza A (H1N1) Infection and Invasive Aspergillosis (IA)

Patient/sex/age, years	Underlying diseases	Immunosuppressive therapy and chemotherapy	Previous H1N1 vaccination	Other risk factors for IA	Days from H1N1 to IA	Influenza treatment (dosage, mg/12 hours)	Days to negative PCR results	IA diagnosis	IA treatment	30-day outcome
1/M/57	Liver transplantation (cryptogenic cirrhosis); severe obesity; diabetes mellitus	Cyclosporine; tacrolimus	Unknown	Transplantation; immunosuppressive treatment (tacrolimus plus cyclosporine)	2	Oseltamivir (150)	10	BAL culture; thoracic CT; image clinical findings	Amphotericin B lipid complex plus anidulafungin	Recovery
2/F/48	AML; breast cancer (2008)	Idarubicine; cytarabine; etoposide	No	Age (>40 years); AML; pancytopenia	14	Oseltamivir (150)	12	BAL culture and serum galactomannan; thoracic CT; clinical findings	Amphotericin B lipid complex followed by voriconazole plus caspofungin	Death
3/M/78	AML; diabetes mellitus	Azacitidine	No	Age (>40 years); AML; pancytopenia	13	Oseltamivir (75)	10	Serum galactomannan; sputum culture; thoracic CT; clinical findings	Voriconazole	Recovery
4/M/65	Liver transplantation (2004) (viral hepatic cirrhosis); hypertension; diabetes mellitus; stage IIA large B cell lymphoma	Sirolimus; rituximab; cyclophosphamide; doxorubicin; vincristine; prednisone	No	Transplantation; recent use of prednisone	9	Oseltamivir (75)	7	Serum galactomannan; thoracic CT; clinical findings	Voriconazole	Recovery
5/F/66	AML; hypertension; mild ulcerative colitis; rectal cancer (2005)	Idarubicine; cytarabine; etoposide	No	Age (>40 years); AML; pancytopenia	23	Oseltamivir (75)	7	BAL culture and serum galactomannan; thoracic CT; clinical findings	Voriconazole plus caspofungin	Death

NOTE. AML, acute myeloid leukemia; BAL, bronchoalveolar lavage; CT, computed tomography; IRT, interferon; PCR, polymerase chain reaction; LRTI, lower respiratory tract infection; TPTC, thoracic computed tomography scanning.

Literatura recent; Garcia-Vidal C et al. Clin infect Dis 2011

Invasive aspergillosis complicating pandemic influenza A (H1N1) infection in severely immunocompromised patients

- 1. Relació coneguda entre virus respiratoris i AI.**
- 2. El virus pandemic de la grip A (H1N1) causa més disrupció de la mucosa respiratoria que altres virus, produeix una alteració de les defenses locals i altera les citoquines sistèmiques produint un estat de immunosupressió.**
- 3. Dificultat de maneig en pts que han d'estar aïllats amb PP però tenen infeccions transmissibles per aire.**
- 4. Extrepar mesures de px/ttm en poblacio de risc**

Update en Infecció Fúngica

1. Epidemiologia

ICAAC 2011

2. **Diagnòstic**

TIMM 2011

3. Tractament

4. Pronòstic

Literatura recent

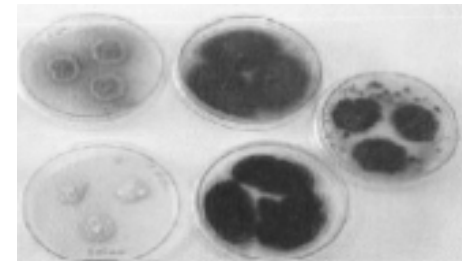
Galactomannan index: variations according to the *Aspergillus* species involved

Objectiu: investigar la relació in vitro entre diferents espècies d'*Aspergillus* i els valors de galactomanano

Cultiu de les diferents espècies en medi Sabouraud

Incubació, centrifugació i filtració de les mostres

Detecció de GM per ELISA en dilucions consecutives



Mitjana del valor de GM

A. terreus: 3.82 (1.30-6.35)

A. nidulans: 1.3 (NR)

A. fumigatus: 0.88 (0.17-1.50)

A. niger: 0.28 (0.24-0.79)

A. flavus: 0.16 (0.14-0.18)

Reactivitat del GM considerant *A. fumigatus* com a comparador

A. terreus: 434%

A. nidulans: 148%

A. niger: 32%

A. flavus: 18%

Galactomannan index: variations according to the *Aspergillus* species involved

1. Aquest estudi demostra diferències importants en la detecció de galactomannano segons l'espècie d'*Aspergillus* aïllada
2. Pendent veure com es correlacionen aquest valor amb els valors *in vivo*

Update en Infecció Fúngica

1. Epidemiologia

ICAAC 2011

2. Diagnòstic

TIMM 2011

3. Tractament

Literatura recent

4. Pronòstic

Update en Infecció Fúngica. Tractament

- **Profilaxis**

ICAAC 2011

- **Tractament empíric**

TIMM 2011

- **Tractament anticipat**

- **Tractament dirigit**

Literatura recent

Estratègies de tractament de las IFI

TRACTAMENT EMPÍRIC



Pacient d'alt risc amb febre neutropènica mantinguda, sense origen definit, ni resposta al tractament antibacterià...

TRACTAMENT ANTICIPAT



TC
pulmonar

Proves de
laboratori

...que presenta
adicionalment proves
complementaries
compatibles.

TRACTAMENT DIRIGIT



IFI probable o
provada

Pacient que té IFI
segons els criteris
acceptats per les
diferents Societats
Mèdiques

Update en Infecció Fúngica. Tractament

- **Profilaxis**

ICAAC 2011

- **Tractament empíric**

TIMM 2011

- **Tractament anticipat**

- **Tractament dirigit**

Literatura recent

Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogenic haematopoietic stem-cell transplantation

Objectiu: evaluar l'eficàcia, la seguretat i la tolerabilitat de voriconazol versus itraconazole com a profilaxis d'infecció fúngica en pacients amb alo-trasplant

Estudi prospectiu randomitzat

503 pacients (243 voriconazol/260 itraconazole)

Table II. Invasive fungal infections during the study (diagnosed according to EORTC/MSG criteria; Ascioğlu *et al*, 2002).

Level of diagnosis	Pathogen	Body site of IFI	Last dose of study drug (d)	Onset of IFI (d)
Voriconazole arm				
Proven	<i>Candida krusei</i>	Blood	27	100
Proven	<i>Candida parapsilosis</i>	Blood	104	151
Probable	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Lung	48	103
Itraconazole arm				
Proven	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Lung	19	82
Probable	<i>Aspergillus spp.</i>	Lung	9	11
Probable	<i>Aspergillus spp.</i>	Lung	21	20
Probable	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Lung	14	80
Probable	<i>Aspergillus spp.</i>	Lung	20	176

Literatura recent; Marks D et al. BJH 2011

Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogenic haematopoietic stem-cell transplantation

Table III. Most common treatment-related adverse events ($\geq 5\%$ in either group) among modified intent-to-treat patients.

Adverse event	Voriconazole (<i>n</i> = 224) <i>n</i> (%)	Itraconazole (<i>n</i> = 241) <i>n</i> (%)	<i>P</i> value
Vomiting	8 (3.6)	40 (16.6)	<0.01
Nausea	16 (7.1)	38 (15.8)	<0.01
Diarrhoea	9 (4.0)	25 (10.4)	<0.01
Hepatotoxicity/liver function test abnormality	29 (12.9)	12 (5.0)	<0.01
Headache	10 (4.5)	12 (5.0)	0.79
Visual impairment	12 (5.4)	0 (0)	<0.01

Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogenic haematopoietic stem-cell transplantation

Table IV. Other systemic antifungal agents given during the study period.*

Systemic antifungal agent	Voriconazole (<i>n</i> = 224) <i>n</i> (%)	Itraconazole (<i>n</i> = 241) <i>n</i> (%)	<i>P</i> value
Any systemic antifungal agent	67 (29.9)	101 (41.9)	<0.01
Caspofungin	24 (10.7)	48 (19.9)	<0.01
Liposomal amphotericin B	14 (6.3)	17 (7.1)	0.73
Caspofungin and/or liposomal amphotericin B	34 (15.2)	56 (23.2)	0.03
Amphotericin B [†]	4 (1.8)	7 (2.9)	0.43
Fluconazole	21 (9.4)	37 (15.4)	0.051
Itraconazole [‡]	5 (2.2)	8 (3.3)	0.48
Voriconazole [‡]	9 (4.0)	34 (14.1)	<0.01
Posaconazole [‡]	5 (2.2)	11 (4.6)	0.17

Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogenic haematopoietic stem-cell transplantation

- 1. Voriconazol va ser millor que itraconazol al valorar l' objectiu primari: tolerabilitat, prevenció IFI i supervivència.**
- 2. La major part del pes d'aquest resultat positiu es gràcies a la millor tolerabilitat de voriconazol.**
- 3. Els pacients amb voriconazol van tenir menor necessitat d'altres antifúngics.**
- 4. Només un pacient en la branca de voriconazol va ser dx d'AI.**
- 5. Taxa d'IFI de brecha sorprenentment baixa en les 2 branques. No es obligatori l'ús de GM.**

Intermittent liposomal amphotericin prophylaxis in high-risk haematology-oncology and SCT patients from an Australian Transplant Centre

Objectiu: descriure les infeccions fúngiques de brecha en pacients amb px antifúngica amb L-AmB intermitent 50 o 100 mg 3 cops per setmana o cada 48h.

116 pacients amb diferents malalties hematològiques (LAM/LAL/limfomes/aplasia/TPH)

Descripció retrospectiva

- ✓ **Bona tolerabilitat (1.2% efectes adversos)**
- ✓ **Fungèmia de brecha: 7% pacients evaluació als 7 dies d'STOP px; 10% si es fa l'evaluació als 60 dies.**
- ✓ **Causa: AI (3); Scedosporium apiospermum (1); Rhizopus spp (1); Candida Krusei (1)**
- ✓ **Mortalitat a les 12 s de seguiment: 33.3%**

Intermittent liposomal amphotericin prophylaxis in high-risk haematology-oncology and SCT patients from an Australian Transplant Centre

- 1. Expliquen que son pacients que no han pogut fer px amb azols però no expliquen els motius.**
- 2. Les fallides de px les valoren com a febre persistent i/o lesions pulmonars; no realitzen GM ni beta-glucà.**
- 3. Població amb no clara indicació de profilaxis**

Reducing invasive aspergillosis with inhaled liposomal ampho-B: An observation of 193 consecutive AML/MDS patients

Objectiu: evaluar l'efectivitat de la profilaxis antifúngica amb L-AmB inh (12.5mg/d; 2 c/setmana) en pacients hematològics

193 pacients amb LAM/SMD

Px amb fluconazol 400 mg/dia; Seguiment fins 12 st després QMT

Comparació 2 períodes: 2005-2007 / 2008 – 2011 pre/post Inh L-AmB

	N	Diagnòstic d' AI	Ttm antifúngic
Pre-LAmB	102 pacients	31 (30%)	49 (48%)
Post-LAmB	91 pacients	13 (14%)	17 (19%)
P-value		0.01	0.001

Reducing invasive aspergillosis with inhaled liposomal ampho-B: An observation of 193 consecutive AML/MDS patients

1. No hi ha informació concreta de com es fa el diagnòstic de cada cas d'AI.
2. No hi ha cap dada que justifiqui les fungèmies *de brecha* (problemes en px? *Aspergillus* resistents?...)
3. No hi ha dades del pronòstic dels pacients

BREAKTHROUGH FUNGAL INFECTION IN HEMATOLOGICAL PATIENTS RECEIVING PROPHYLAXIS WITH POSACONAZOLE

Objectiu: descriure les infeccions fúngiques de *brecha* en pacients que han fet profilaxis amb posaconazol

Anàlisi retrospectiu d'una cohort de 227 pacients; Fungèmia de *brecha*: 7 pts (3%).

Patient	Sex, Age years	Underlying diseases	Cause of infection	Site of infection	Days to BFI	Posaconazol levels** mg/L	MIC posaconazole mg/L	Empirical treatment***	30-Day outcome
1	Male, 29	AML on chemotherapy	<i>Candida tropicalis</i>	Fungemia	14	NA	0.015	Caspofungin	Recovered
2	Male, 67	AML; stem cell transplant recipient	<i>C. glabrata</i>	Fungemia	23	0.27	4	Caspofungin	Recovered
3	Male, 54	AML on chemotherapy	Probable invasive aspergillosis	Lung	11	NA	-	Amphotericin B lipid complex	Recovered
4	Male, 55	AML on chemotherapy	<i>C. tropicalis</i> and <i>C. albicans</i>	Mouth ulcer and fungemia	11	NA	4 and 4	Caspofungin	Recovered
5	Female, 67	AML on chemotherapy	Probable invasive aspergillosis	Lung	21	0.46	-	Amphotericin B lipid complex	Recovered
6	Female, 66	AML on chemotherapy	Probable invasive aspergillosis	Lung and CNS	20	0.34	-	Amphotericin B lipid complex	Expired
7	Female, 48	AML on chemotherapy	Probable invasive aspergillosis	Lung	13	0.30	-	Amphotericin B lipid complex	Expired

BREAKTHROUGH FUNGAL INFECTION IN HEMATOLOGICAL PATIENTS RECEIVING PROPHYLAXIS WITH POSACONAZOLE

- Posaconazol serum levels were below the prophylaxis range (>0.5 mg/L) in the four cases in which this information was available.
- Susceptibility testing for posaconazole revealed that all but one candida isolates had MICs $\geq 4\mu\text{g/mL}$.

1.- La fungèmia de brecha en pacients hematològics que fan profilaxis amb posaconazol es dona en un 3% de pacients.

2.- Quan es detecta està en relació amb nivells infraterapèutics de posaconazol o amb l'aparició de soques resistents.

Update en Infecció Fúngica. Tractament

- **Profilaxis**

ICAAC 2011

- **Tractament empíric**

TIMM 2011

- **Tractament anticipat**

- **Tractament dirigit**

Literatura recent

Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents

- **Anf B: mínima penetració vitri**
- **Fluconazol :50% peak levels**
- **Voriconazol: 40% peak levels**
 - **experiència administració intravítrea**
- **Posaconazol: nivells molt baixos**
- **Equinocandines: nivells molt baixos**

Update en Infecció Fúngica

1. Epidemiologia

ICAAC 2011

2. Diagnòstic

TIMM 2011

3. Tractament

Literatura recent

4. **Pronòstic**

Therapeutic posaconazol concentrations are associated with improved survival

Objectiu: evaluar la influència de les concentracions de posaconazol en el pronòstic de les infeccions fúngiques

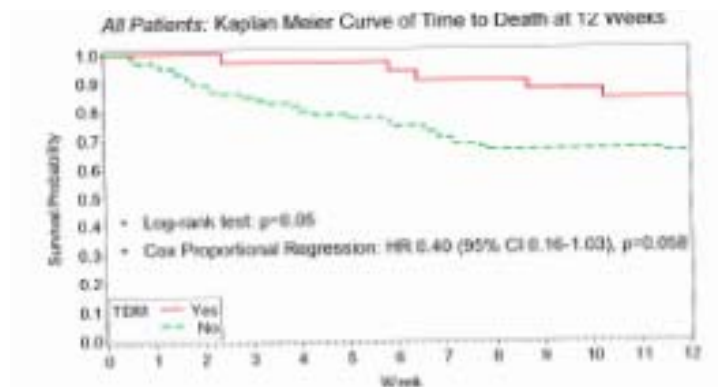
157 pacients en ttm amb posaconazol per qualsevol sospita o identificació de IFI (gener 2007/Gener 2010)

Comparació entre pacients amb monitorització dels nivells de fàrmac i els que no i entre els pacients amb bons i mals nivell del fàrmac

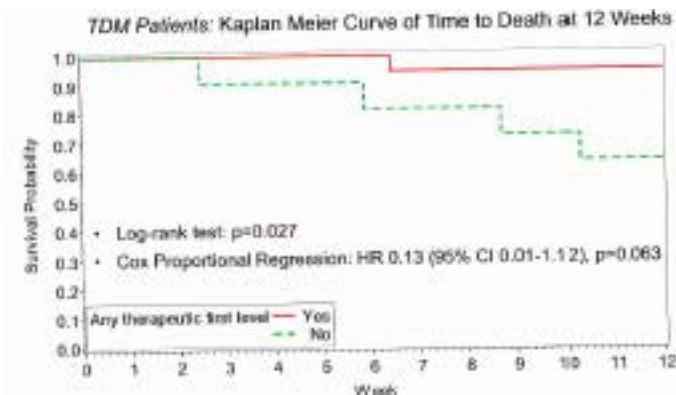
Pacients sense determinació de nivells: 124; amb determinació: 33 (40% que assoleixen bons nivells amb la 1era dosi; 60% assoleixen nivells durant el ttm, de mitjana als 31 dies)

Therapeutic posaconazol concentrations are associated with improved survival

	Monitorització	No monitorització	P
IFI documentada	22	47	
Resposta parcial o completa	59%	36%	0.07
Progressió de la malaltia	41%	64%	0.07



Pacients amb monitorització de Posaconazol i mortalitat



Pacients amb nivells infraterapèutics i mortalitat

Therapeutic posaconazol concentrations are associated with improved survival

- 1. Les diferències entre les IFIs dels 2 grups (+ AI, fusariosis i – profilaxis en el grup de nivells) encara fan més contundents els resultats.**
- 2. Per contra en el grup de nivells 30% de pacients reben un altre antifúngic concomitant per un 11% en el grup sense determinació de nivells.**
- 3. La duració de ttm amb posaconazol es el doble en el grup de nivells que en el grup sense nivells.**