



Bari,
7-10 novembre 2013

INFEZIONI MICOTICHE IN MEDICINA INTERNA *- un caso clinico -*



*Giuseppe Civardi
UOC Medicina Interna
PO della val d'Arda
Fiorenzuola d'Arda (PC)*





UNA SIGNORA MOLTO SFORTUNATA



Bari,
7-10 novembre 2013

- **Signora di 49 anni, affetta da SCLEROSI MULTIPLA in forma grave e progressiva.**
- **Malata da circa 10 anni, da 7 è afasica, totalmente inabile, non è in grado di muoversi e viene assistita dalla madre e dal marito.**
- **Diabete mellito in trattamento insulinico comparso dopo il primo ciclo di terapia steroidea, che la paziente assume tuttora saltuariamente.**
- **Portatrice di Catetere venoso centrale da circa sei mesi.**
- **Gestita in ADI**

UNA SIGNORA MOLTO SFORTUNATA (2)



Bari,
7-10 novembre 2013

- **Negli ultimi tre mesi, ripetuti episodi di sepsi verosimilmente da CVC (stafilococco aureo meticillino resistente, Stafilococco epidermidis)**
- **In concomitanza, aggravamento della disfagia, con necessità di introdurre Nutrizione Parenterale totale. La madre ha chiesto di procrastinare il posizionamento PEG sperando in un miglioramento ad infezione risolta.**
- **Viene ricoverata per nuovo episodio settico, con febbre non elevata, ad andamento altalenante, refrattaria ai trattamenti antibiotici eseguiti a domicilio.**



UNA SIGNORA MOLTO SFORTUNATA (3)



Bari,
7-10 novembre 2013

- **Al momento del ricovero, la paziente è febbrile (38°) in discrete condizioni generali, non ha decubiti, le urine sono limpide.**
- **Per il resto, obiettività sostanzialmente negativa. Saturazione O2 buona, PA 110/70, valori glicemici non controllati (254), in corso NPT (durata h. 24, trattamento ipoglicemizzante con Insulina glargine)**
- **PCR 6, PCT 1: altri esami biumorali poco significativi ad eccezione di alcuni segni di cattivo stato nutrizionale (Albuminemia: 2,6, Colinesterasi su valori leggermente ridotti).**

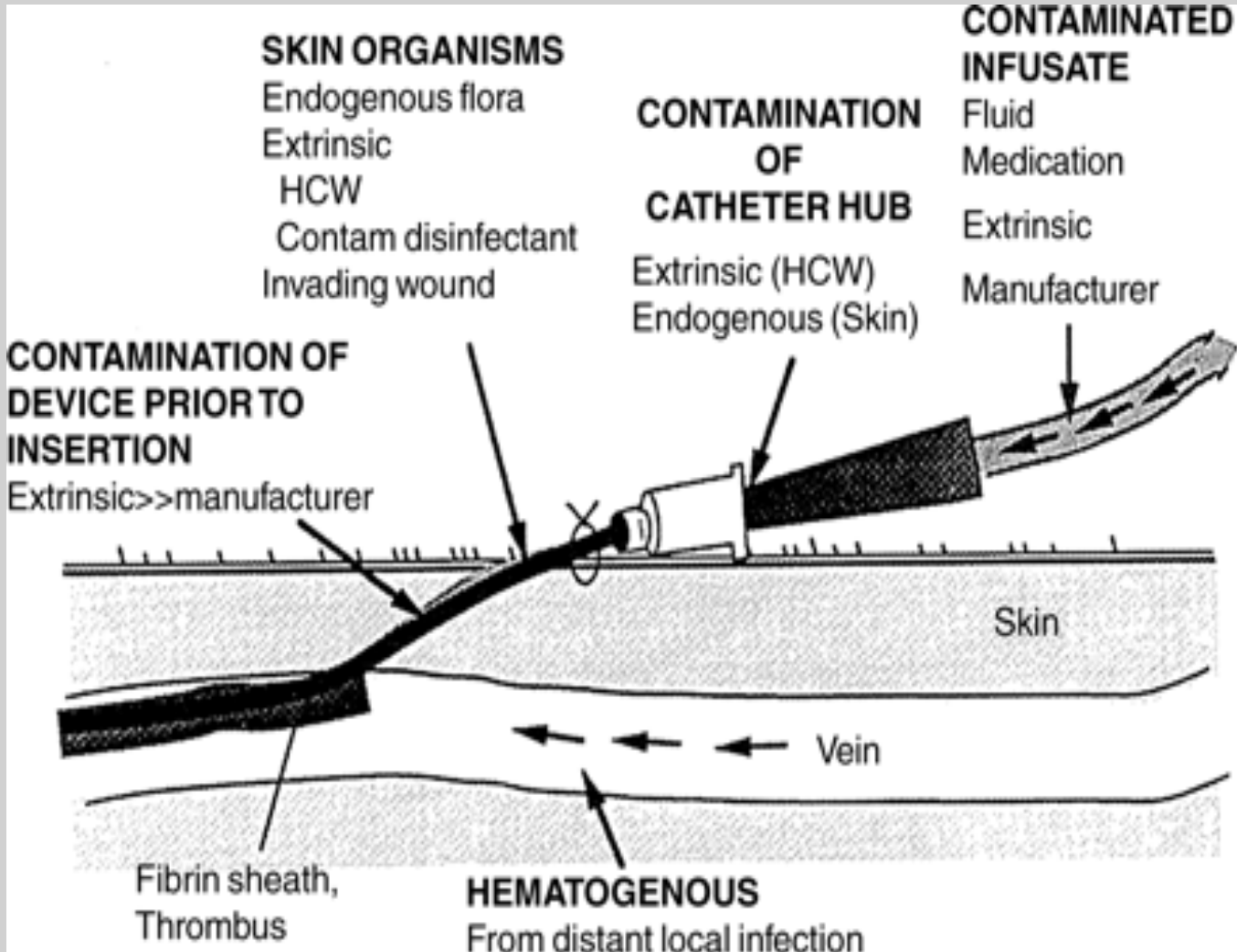
UNA SIGNORA MOLTO SFORTUNATA (4)



Bari,
7-10 novembre 2013

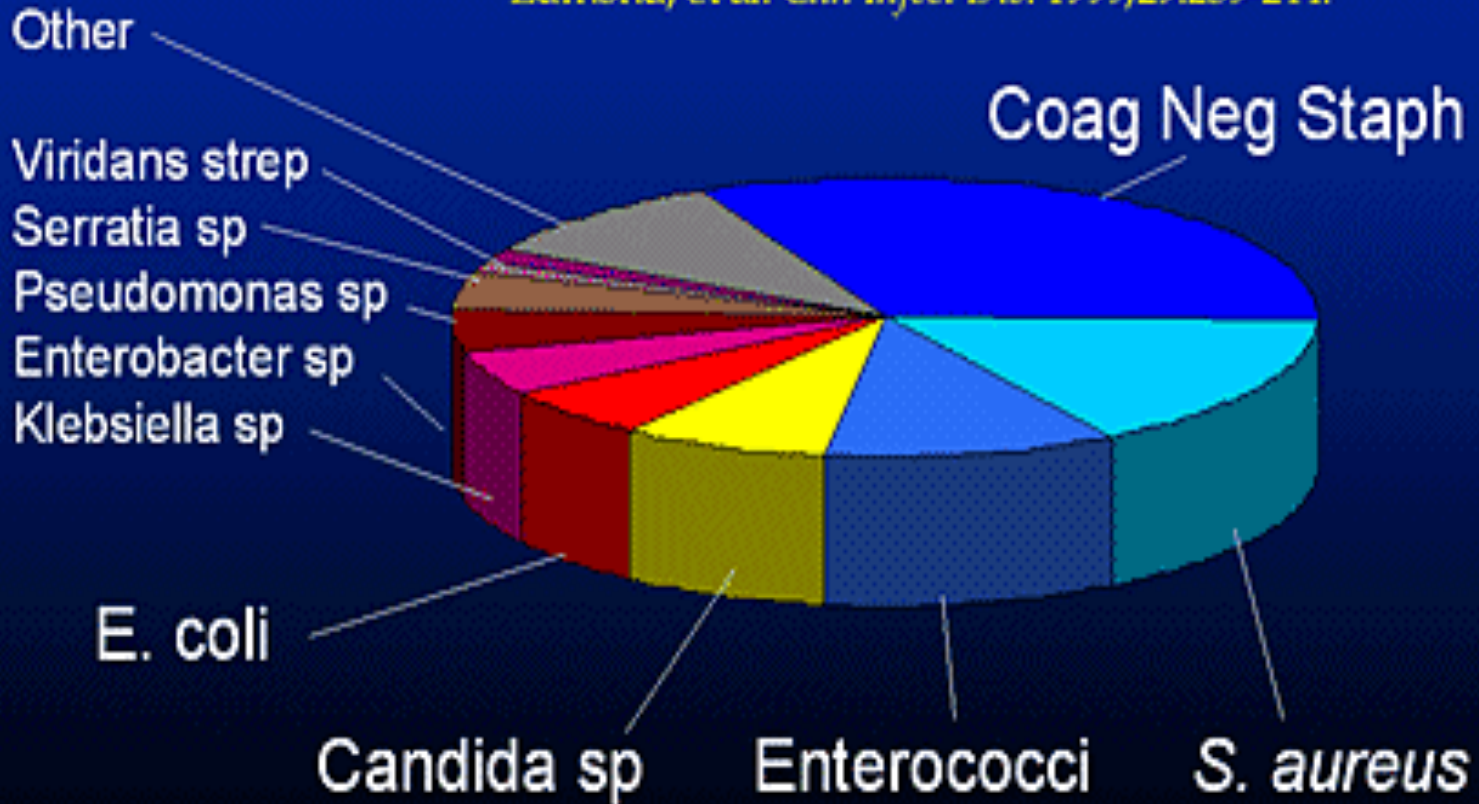
- **L'ispezione del sito di ingresso del CVC (che viene medicato e controllato settimanalmente dal personale ADI) appare non significativa.**
- **Vengono praticati esami colturali completi (urocoltura, escreatocoltura, set completi di emocolture da CVC e sangue periferico).**
- **Si inizia terapia antibiotica ad ampio spettro, basandosi anche sui dati delle emocolture dei precedenti ricoveri.**
- **Pochi giorni dopo, referto di emocolture da CVC e periferico con sviluppo di candida albicans.**

POSSIBILI MECCANISMI PATOGENETICI DELL'INFEZIONE DI UN CATETERE VENOSO CENTRALE



Nosocomial Bloodstream Pathogens: SCOPE Data from 49 US Hospitals

Edmond, et al. *Clin Infect Dis.* 1999;29:239-244.





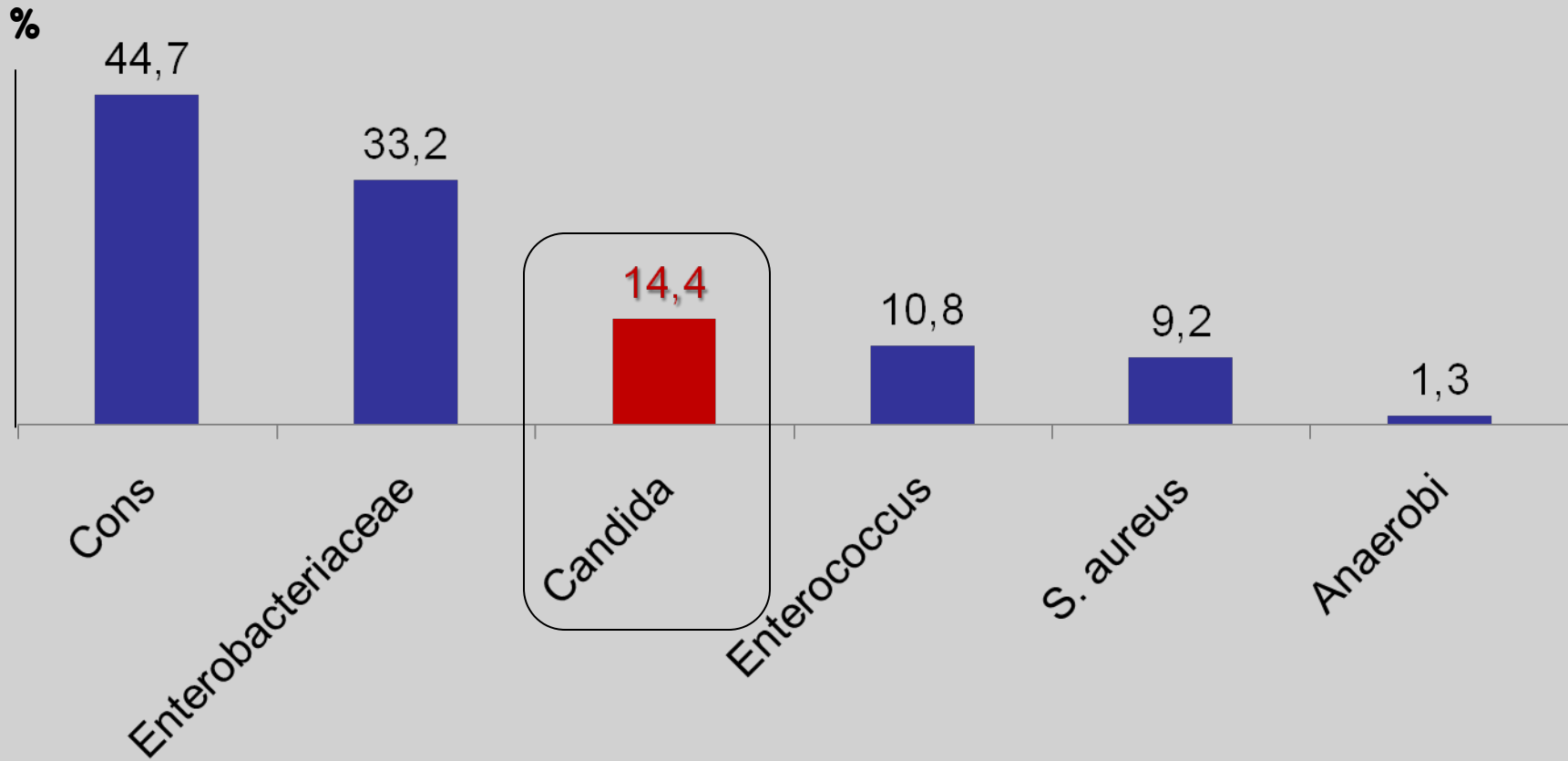
Etiology and epidemiology of catheter related bloodstream infections in patients receiving home parenteral nutrition in a gastromedical center at a tertiary hospital in Denmark.

Nielsen XC et al, *Open Microbiol J.* 2012;6:98-101



Bari,
7-10 novembre 2013

225 episodes from 97 patients were identified



Retrospective epidemiologic study of catheter related bloodstream infections in patients receiving long-term home parenteral nutrition from January 2002 to December 2005

Gestione dell'Accesso Venoso Centrale

- Esami colturali mirati
 - Emocolture a scopo profilattico o diagnostico
 - Tampone colturale emergenza cutanea
 - Coltura della punta

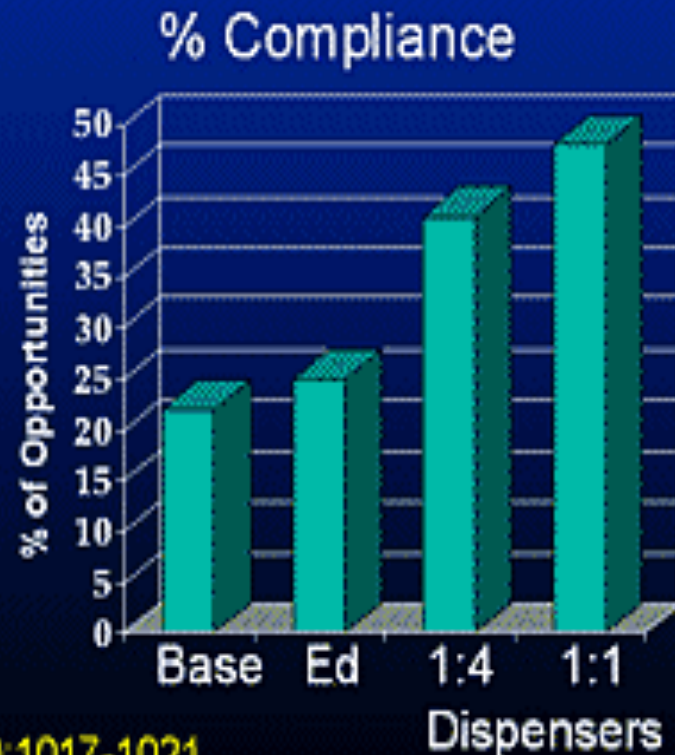
Strategies to Prevent CVC-Related BSI: Catheter and Site Care

Mermel. Ann Intern Med. 2000;132:391-402.

- Strict adherence to hand washing
- Proper care of stopcocks and needleless injection ports; alcohol or iodine in hub chamber (IIa)
- Low dose heparin for short-term CVC (I)
- Low dose warfarin for long-term CVC (IIa)
- Antibiotic/antiseptic-impregnated CVC (I, IIa)
- No routine replacement of CVC (I)

Impact of Accessible Hand Antiseptic on Hand Washing Compliance

- Direct observation of hand washing for 1575 opportunities
- Observations at baseline, after education, with antiseptic dispenser at 1:4 and 1:1 ratios



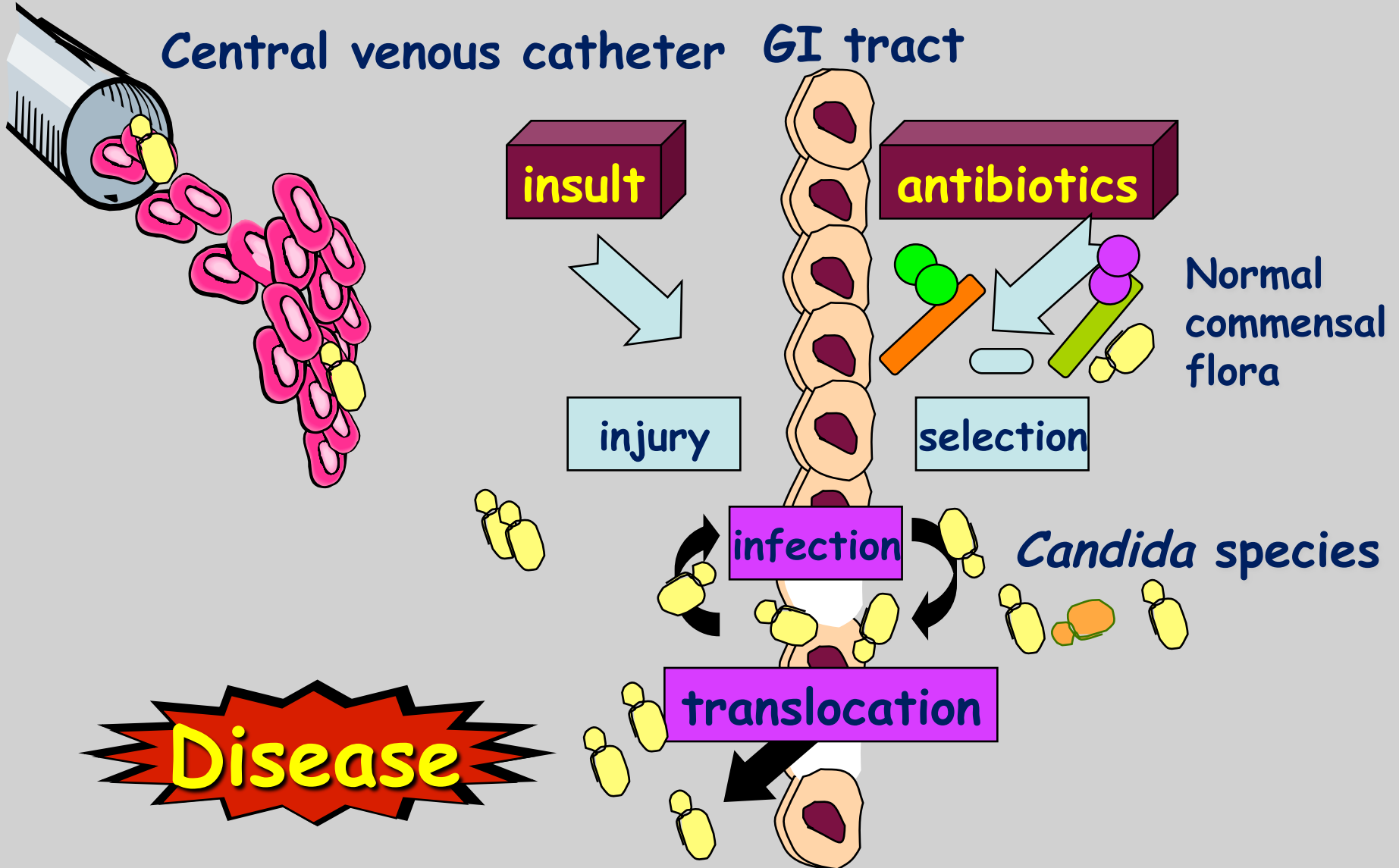
Candida

- **Normale saprofita di cavità orale, tubo digerente, vie urinarie, vagina**
- **Grande adattabilità a «nicchie immunologiche» dell'ospite**
- **In condizioni favorevoli (immunodepressione generica o specifica) in grado di determinare stati patologici dalla patologia mucocutanea a grave fungemia**
- **17 diverse specie differenti patogene per l'uomo**

Image courtesy of M. McGinnis.
Copyright ©2000 Doctorfungus Corporation.

Sardi et al., J. Med. Microbiol., 2013

Central venous catheter GI tract





Risk Factors and Outcomes of Candidemia Caused by Biofilm-Forming Isolates in a Tertiary Care Hospital

M. Tumbarello et al. *PLoS ONE* 2012



Bari,
7-10 novembre 2013

- Candidemia is frequently associated with the biofilm growth of *Candida* organisms on medical devices such as a venous catheter or urinary catheter.
- Formation of biofilm by *Candida* bloodstream isolates has been associated with increased virulence and mortality
- We identified 207 patients with *Candida* BSI.
- A case-case-control study to identify risk factors and a cohort study to analyze outcomes were conducted.

Emerging trends in candidemia: A higher incidence but a similar outcome

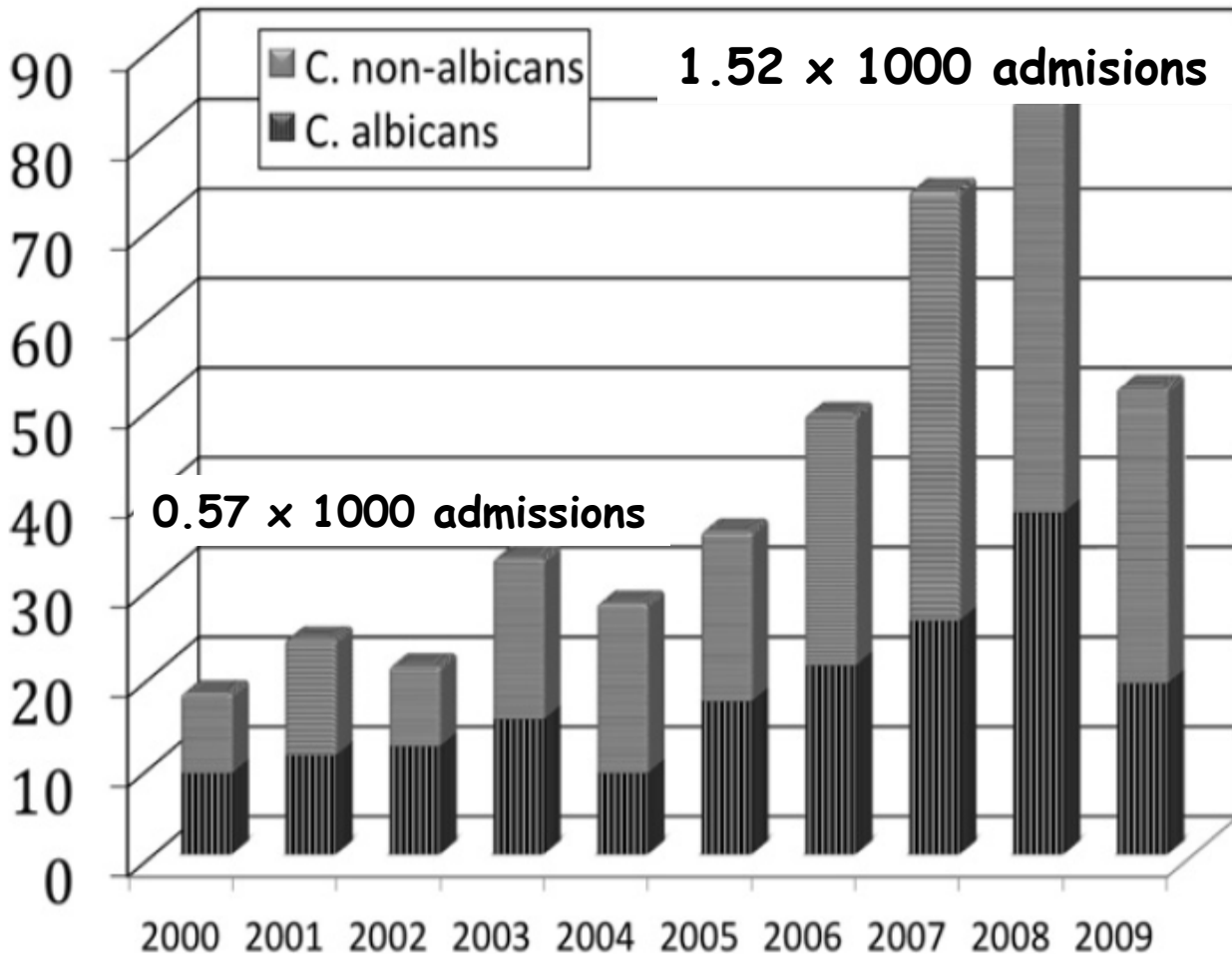
Fortun J et al, *J Infect* 2012, doi:10.1016/j.jinf.2012.02.011



Bari,
7-10 novembre 2013

Episodes of candidemia per year

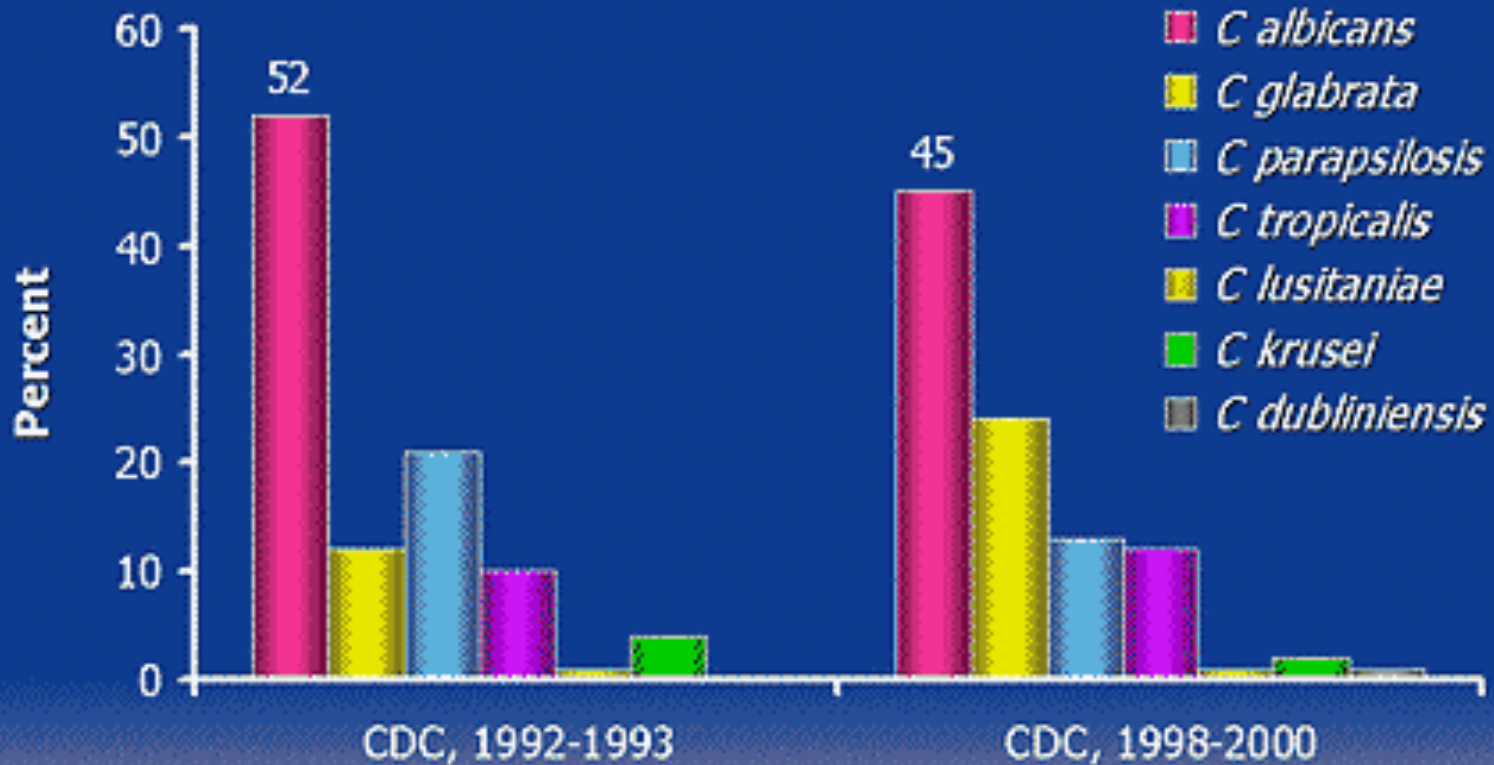
419 candidemia episodes



Candidemia : Epidemiologia



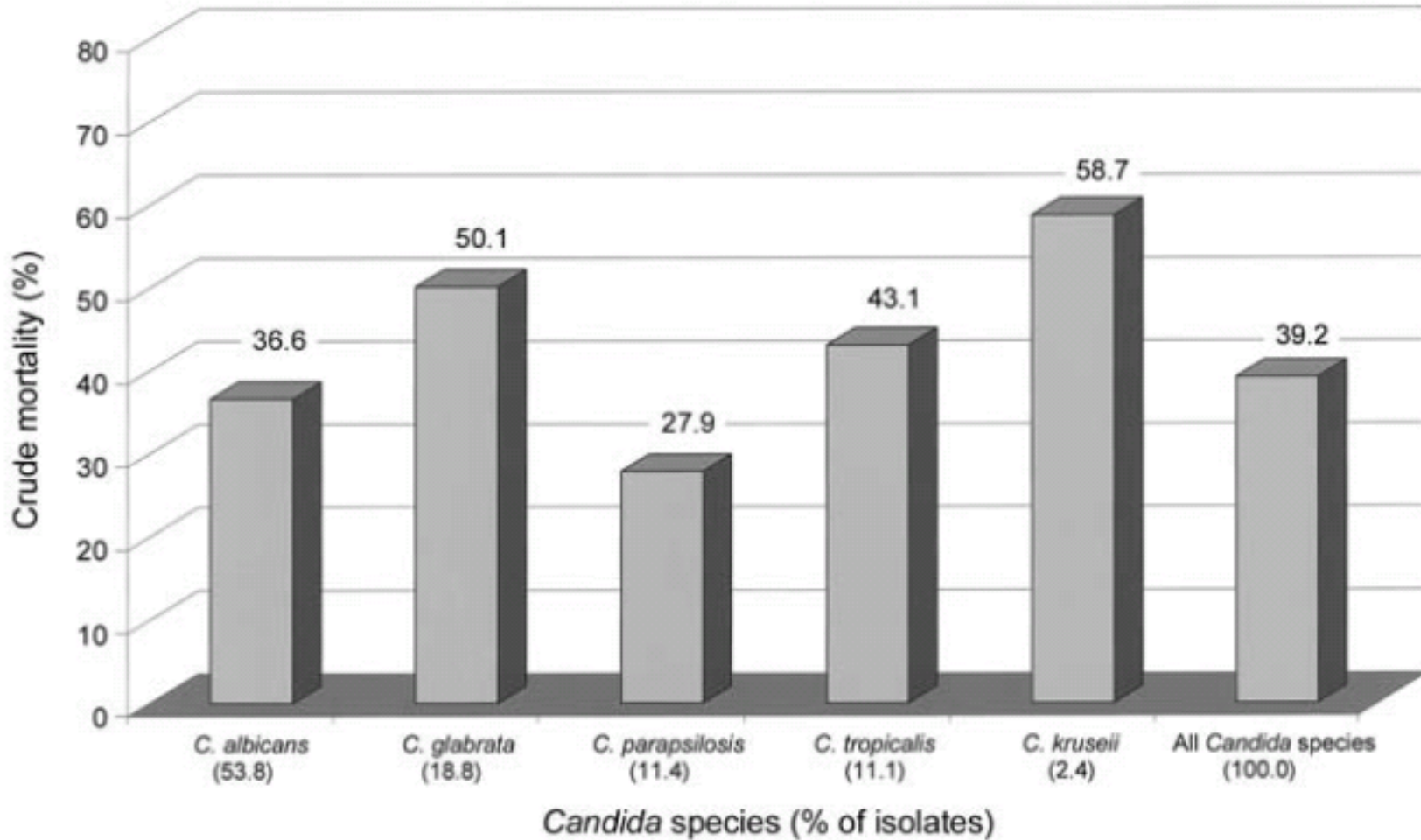
Candidemia: Species Distribution



Kao et al. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1164-1170.

Hajjeh et al. In preparation.

The SCOPE Study - 2004



Wisplinghoff et al., the SCOPE study, Clin. Inf. Dis., 2004



FATTORI di RISCHIO per INFEZIONE FUNGINA DISSEMINATA



Bari,
7-10 novembre 2013

LEGATI ALL'OSPITE

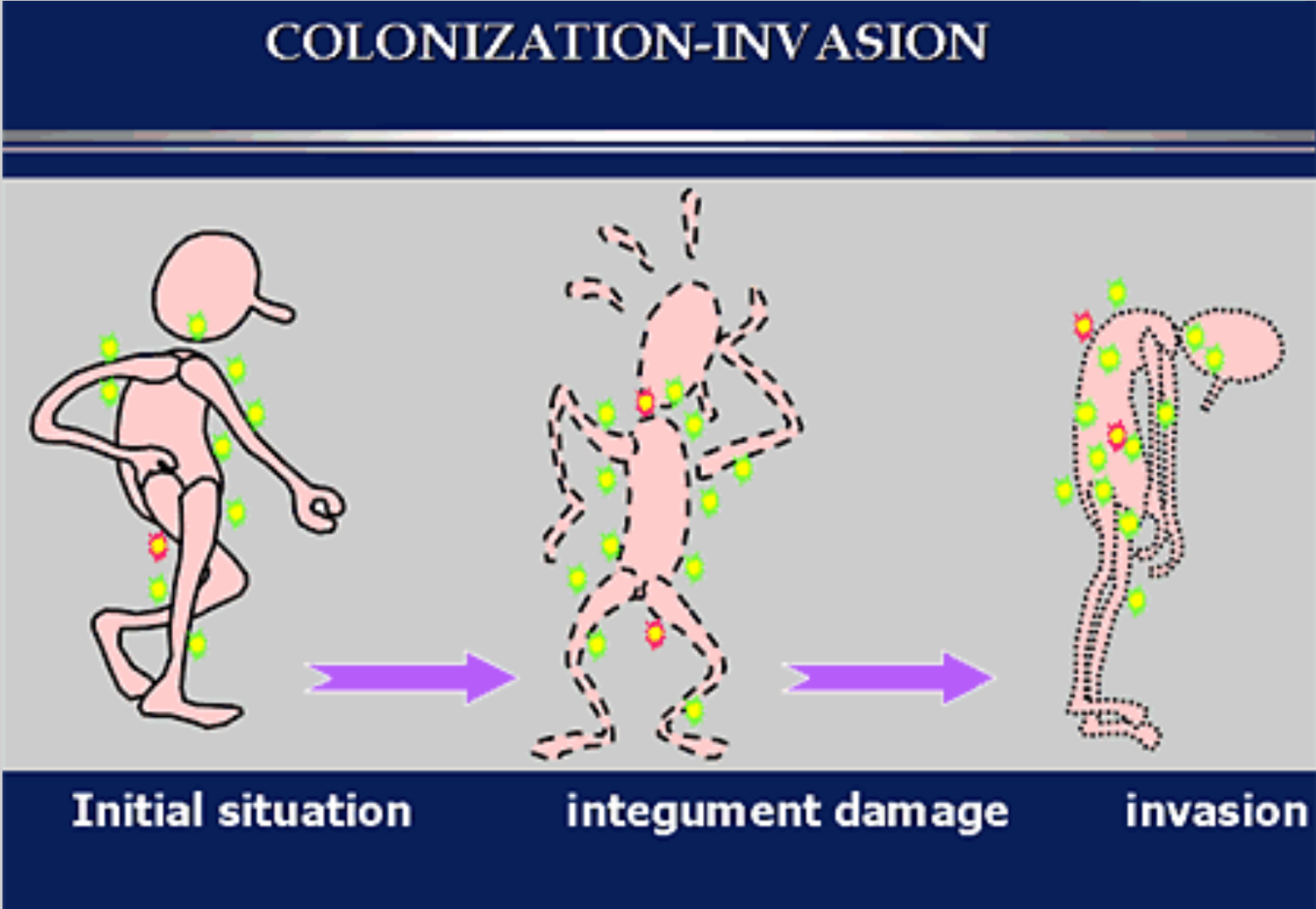
- Età avanzata
- Diabete
- Insufficienza renale
- Elevato punteggio di gravità
- Trauma/ustione
- Perforaz. Intestinale
- Colonizzazione da candida

LEGATI AL TRATTAMENTO

- Catetere venoso centrale
- Steroidi
- Antibioticoterapia
- Emodialisi
- Chemioterapia
- T. immunosoppressiva
- Altri devices
- Chirurgia addominale
- Degenza prolungata
- Nutrizione parenterale T.

Colonizzazione - Infezione

COLONIZATION-INVASION





Bari,
7-10 novembre 2013

Molecular Diversity and Routes of Colonization of *Candida albicans* in a Surgical Intensive Care Unit, as Studied Using Microsatellite Markers

from the 30 *C. albicans*-positive patients were genotyped. Twenty-four different genotypes were identified. No genotype was systematically associated with a specific room or time. Isolates recovered from different body sites of patients at different times had identical genotypes. Acquisition of *C. albicans* in the surgical ICU seems to be mainly endogenous.

Stèphan F. et al. (CID, 2002) , hanno dimostrato che l'infezione da candida è di provenienza endogena e non esogena.

I genotipi dei ceppi isolati erano identici a quelli isolati in precedenza dallo stesso paziente e non correlavano con quelli isolati dall'ambiente.



Sorveglianza delle mani



Bari,
7-10 novembre 2013

- *Carriage* di *Candida* spp. sulle mani del personale: **17-75%**
- *C. parapsilosis*:
reservoir nelle pieghe subungueali

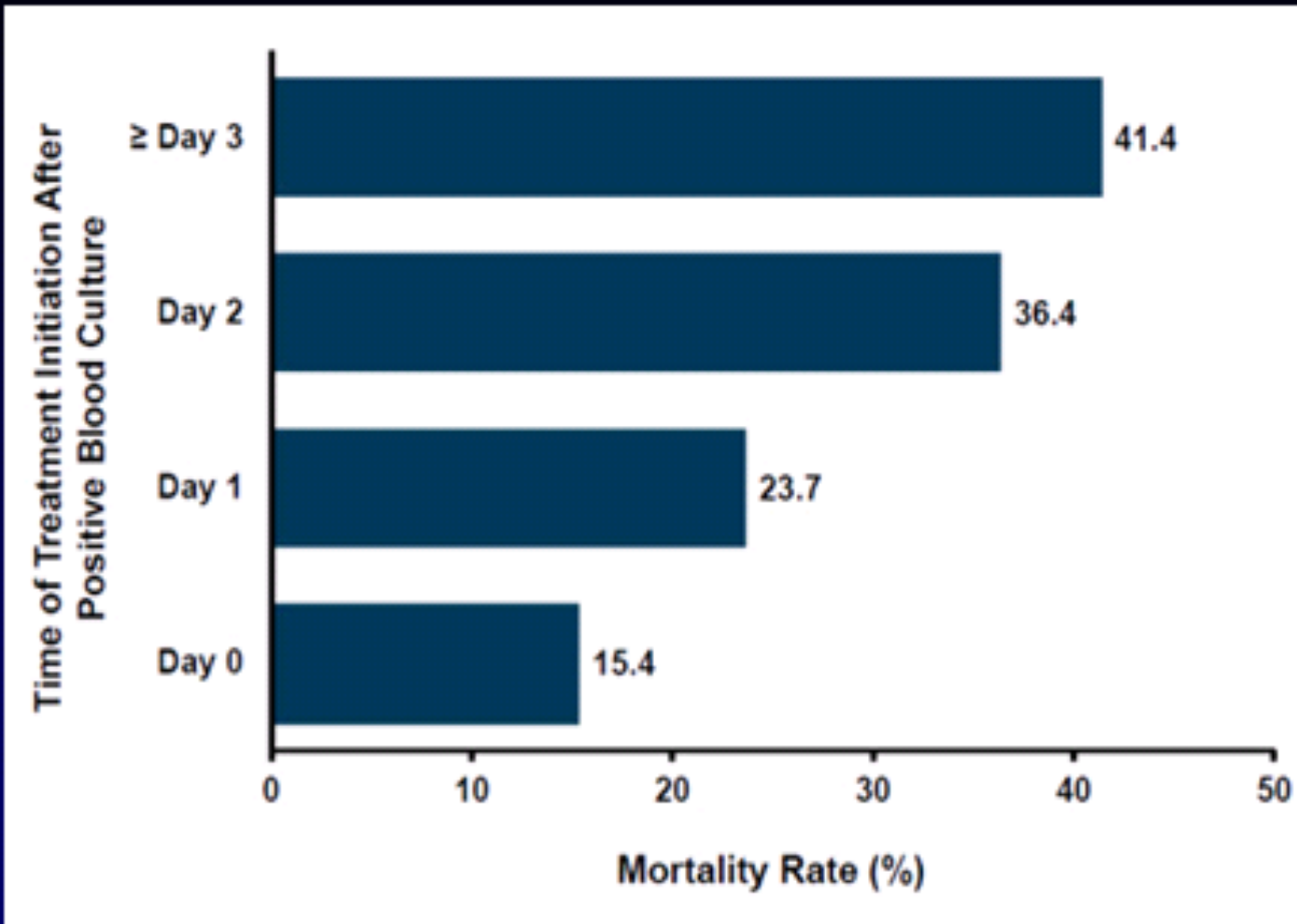


UNA SIGNORA MOLTO SFORTUNATA - cosa abbiamo fatto -



Bari,
7-10 novembre 2013

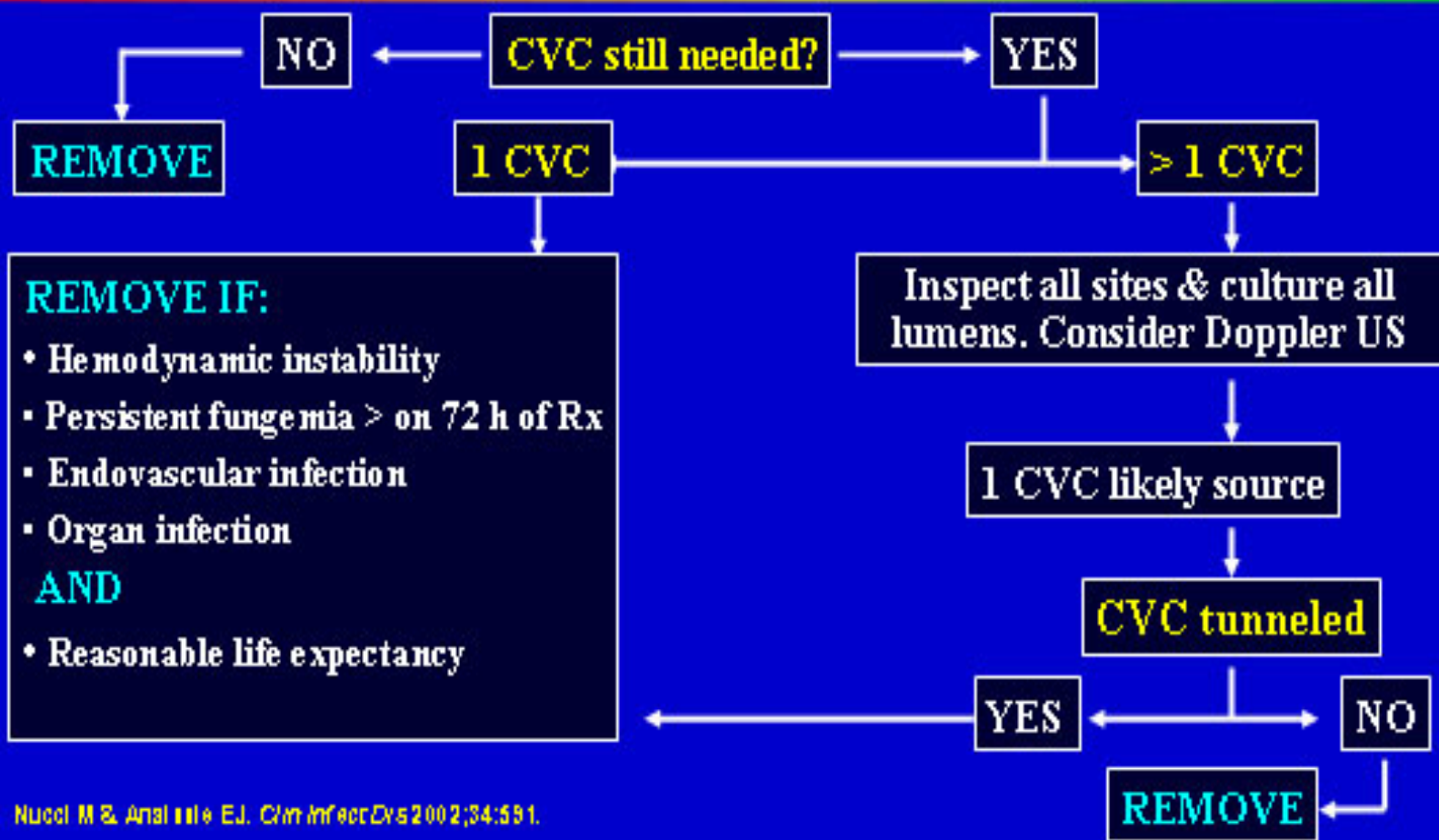
- **In attesa del referto delle emocolture, dopo 72 ore di terapia antibiotica inefficace. aggiunto fluconazolo 400 mg ev al dì**
- **Dopo due giorni la paziente è sfebbrata con lieve diminuzione degli indici di flogosi**
- **Contemporaneamente arrivano i dati delle emocolture**
- **Si rimuove il CVC, si riposiziona controlateralmente**
- **Anche su consiglio dell'infettivologo, si passa a caspofungin, sospendendo sia gli antibiotici che il fluconazolo.**



Garey KW, et al. Clin Infect Dis.2006

Central Vascular Catheters & Candidemia

To pull or not to pull? *(in non-neutropenic patient)*



Candida Species	Fluconazole	Voriconazole	Itraconazole	Posaconazole	Echinocandins	Amphotericin B	Flucytosine
<i>C albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S
<i>C parapsilosis</i>	S	S	S	S	S to R*	S	S
<i>C tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C krusei</i>	R	S	S-DD to R	S	S	S to I	I to R
<i>C lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

I = intermediate susceptibility; R = resistant; S = susceptible; S-DD = susceptible, dose-dependent

*Uncommon

Adapted from Pappas PG, et al. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1101-1111.^[12]



WHY ECHINOCANDINS ?



Bari,
7-10 novembre 2013

- LARGEST IN VITRO ACTIVITY RANGE AGAINST *CANDIDA SPP*
- FUNGICIDAL ACTIVITY IN VITRO AND IN ANIMAL MODELS
- GOOD ACTIVITY AGAINST BIOFILM PRODUGING *CANDIDA SPP*
- SEVERAL BETTER CLINICAL RESULTS BOTH IN COMPARATIVE TRIALS AND SURVEY STUDIES
- HANDY AND SAFE
- MINIMAL LEVEL OF DRUG-DRUG INTERACTIONS

Empiric Antifungal Treatment in Non-neutropenic Patients With Suspected Invasive Candidiasis: 2009 IDSA Recommendations

- Fluconazole for patients less critically ill with no recent azole exposure
- Echinocandins for patients with moderate-to-severe illness or recent azole exposure
 - Caspofungin
 - Micafungin
 - Anidulafungin
- Amphotericin B deoxycholate or lipid formulation when other antifungals are not tolerated



CONCLUSIONI



Bari,
7-10 novembre 2013

- La candidiasi invasiva è un problema che l'internista incontra sempre più di frequente perché la popolazione di pazienti a rischio si è molto ampliata e coinvolge sempre più i tipici pazienti internistici.
- La tipizzazione microbiologica ha un'importanza rilevante nel work up di questi pazienti
- E' importante distinguere con chiarezza i pazienti colonizzati, quelli colonizzati ad alto rischio dai pazienti con infezione da Candida in atto.
- L'outcome è strettamente legato, oltre che ad una corretta terapia, ad una diagnosi tempestiva e alla corretta gestione dei fattori etiologici concomitanti.



Bari,
7-10 novembre 2013

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

