

**III CONGRESSO TRIVENETO DI MALATTIE INFETTIVE:
I CASI CLINICI COMPLESSI, LA CONDIVISIONE DEL SAPERE**

Venezia Mestre, 31 Ottobre 2015

Presidente Prof. ENZO RAISE

**Infezioni invasive da Candida:
candidemie e infezioni d'organo profonde
Risultati dello studio Triveneto**

Maria Merelli

*Clinica di Malattie Infettive
A.O.U. "Santa Maria della Misericordia" Udine*

Incidenza di candidemia

Scarsi i dati di incidenza di “candidiasi invasiva” per difficoltà diagnostiche
 Maggiori dati sulle “candidemie”

Pathogen	BSIs per 10,000 admissions	Percentage of BSIs (rank)			Crude mortality, %		
		Total (n = 20,978)	ICU (n = 10,515)	Non-ICU ward (n = 10,442)	Total	ICU	Non-ICU ward
CoNS	15.8	31.3 (1) ^a	35.9 (1) ^a	26.6 (1)	20.7	25.7	13.8
<i>Staphylococcus aureus</i> ^b	10.3	20.2 (2)	16.8 (2) ^a	23.7 (2)	25.4	34.4	18.9
<i>Enterococcus</i> species ^c	4.8	9.4 (3)	9.8 (4)	9.0 (3)	33.9	43.0	24.0
<i>Candida</i> species ^c	4.6	9.0 (4)	10.1 (3)	7.9 (4)	39.2	47.1	29.0
<i>E. coli</i>	2.8	5.6 (5)	3.7 (8) ^a	7.6 (5)	22.4	33.9	16.9
<i>Klebsiella</i> species	2.4	4.8 (6)	4.0 (7) ^a	5.5 (6)	27.6	37.4	20.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.1	4.3 (7)	4.7 (5)	3.8 (7)	38.7	47.9	27.6
<i>Enterobacter</i> species	1.9	3.9 (8)	4.7 (6) ^a	3.1 (8)	26.7	32.5	18.0
<i>Serratia</i> species ^b	0.9	1.7 (9)	2.1 (9) ^a	1.3 (10)	27.4	33.9	17.1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0.6	1.3 (10)	1.6 (10) ^a	0.9 (11)	34.0	43.4	16.3

NOTE. *Bacteroides* species (n = 150; 1.4% of isolates) ranked ninth in non-ICU wards. CoNS, coagulase-negative staphylococci.

^a P<.05 for patients in ICUs vs. patients in non-ICU wards.

^b Significantly more frequent in patients without neutropenia.

^c Significantly more frequent in patients with neutropenia.

Epidemiology of hospital-acquired infections in the United States

	Healthcare-associated infections (n=504)	Bloodstream infections (n=50)
<i>Clostridium difficile</i>	12.1%	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	10.7%	14%
<i>Klebsiella</i> spp	9.9%	8%
<i>Escherichia coli</i>	9.3%	10%
<i>Enterococcus</i> spp	8.7%	12%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7.1%	4%
<i>Candida</i> spp	6.3%	22%

Incidenza di candidemia

- Italy
 - 1.14/1,000 admissions Luzzati 2000
 - 0.38/1,000 admissions Tortorano 2002
 - 1.73/1,000 admissions Bassetti 2011
- Spain
 - 1.09/1,000 admissions Almirante 2005
- Europe overall
 - 1.55/1000 admissions Bassetti 2013
- United States
 - 0.96/1,000 admissions Pfaller 2004
- Australia
 - 0.21/1000 admissions Chen 2006
- Brazil
 - 1.38/1,000 admissions Nucci 2013
- South America overall
 - 1.18/1,000 admissions Nucci 2013
- Finland
 - 0.03/1,000 admissions Poikonen 2010

Epidemiology of sepsis in the U.S. (1,933,709 cases)

Organism	1999–2000 (n = 245,812.88)	2001–2002 (n = 287,771.56)	2003–2004 (n = 362,624.11)	2005–2006 (n = 450,768.13)	2007–2008 (n = 586,732.73)
Organism group					
Gram-positive	47.5±0.5 (116,716.03)	49.0±0.3 (141,014.63)	47.0±0.3 (170,483.97)	45.6±0.3 (205,518.08)	42.3±0.3 (247,964.80)
Gram-negative	50.2±0.3 (123,354.60)	48.7±0.3 (140,069.87)	50.6±0.3 (183,420.30)	51.7±0.3 (233,226.19)	53.7±0.3 (315,238.61)
Anaerobic	1.6±0.1 (3,999.14)	1.5±0.1 (4,374.51)	1.5±0.1 (5,512.48)	1.7±0.1 (7,860.47)	1.9±0.1 (11,045.84)
Fungal	0.7±0.1 (1,744.11)	0.8±0.1 (2,312.56)	0.9±0.1 (3,207.36)	0.9±0.1 (4,163.40)	2.1±0.1 (2,483.48)

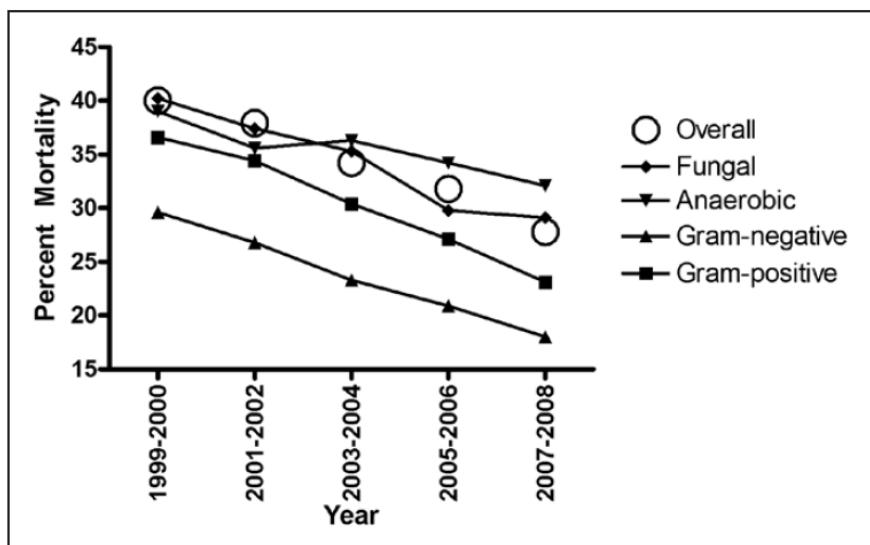
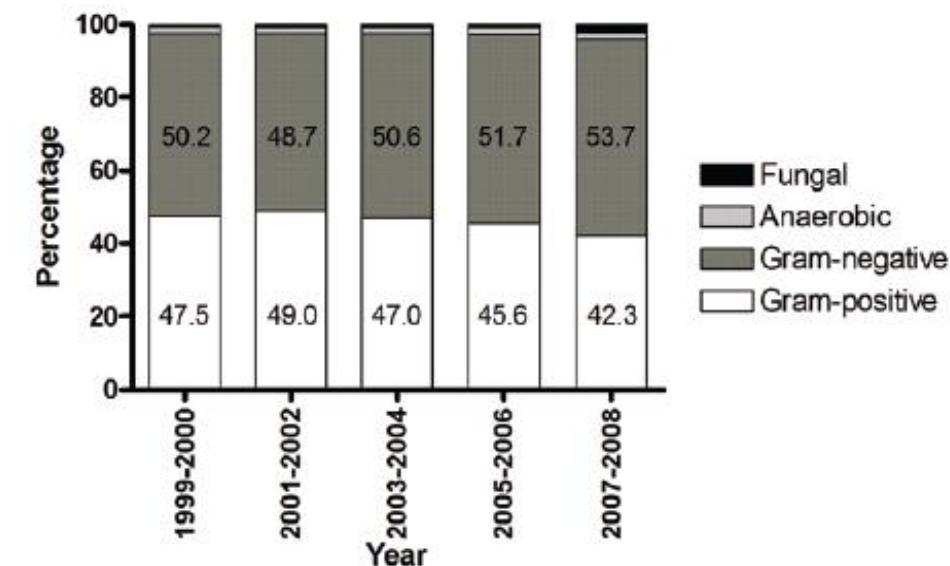
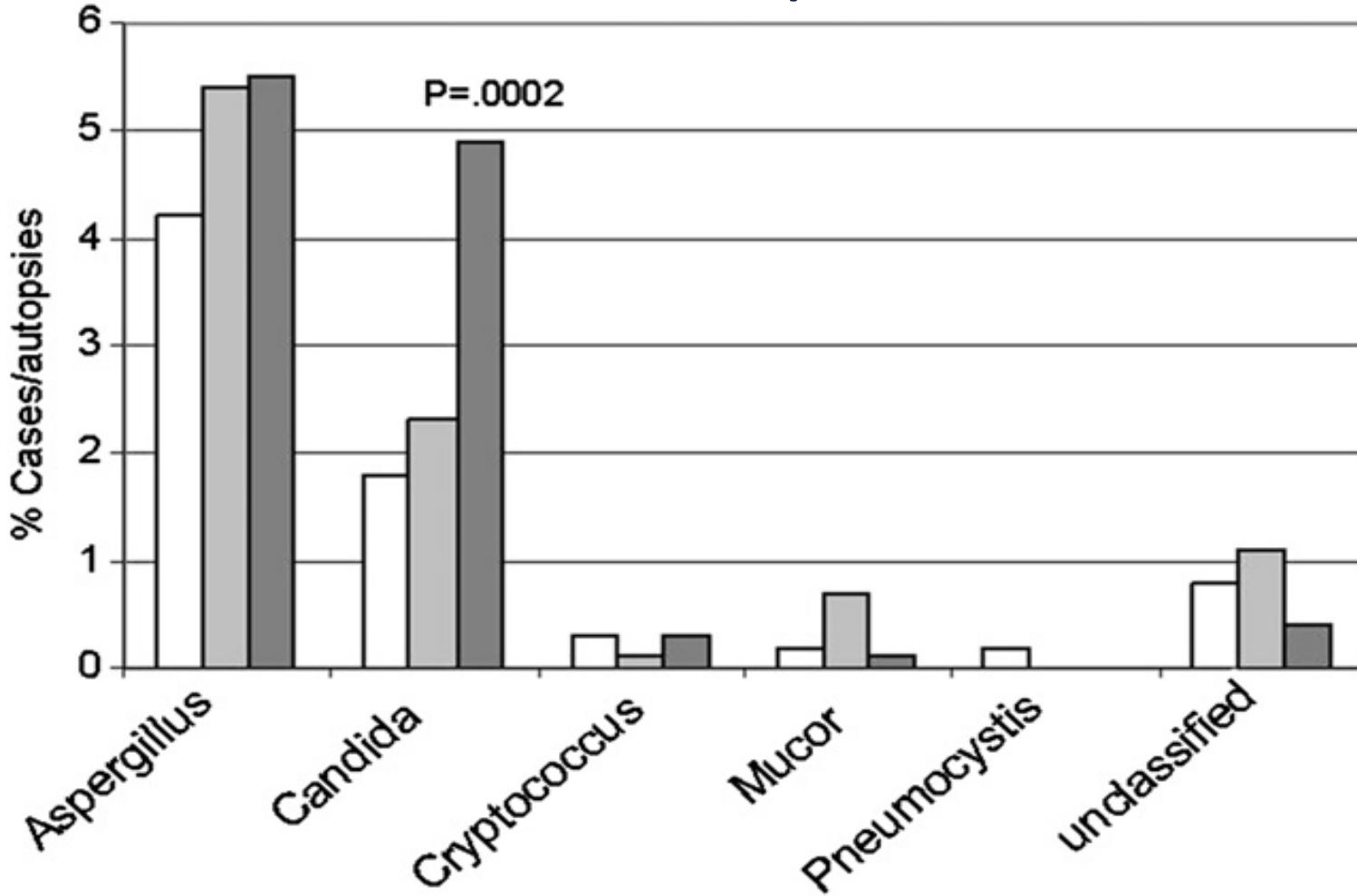


Figure 2. Severe sepsis mortality by organism class.



Studio Autoptico



Colonna bianca: 1993-1996,
Colonna grigio chiaro 1997- 2000
Colonna grigio scuro: 2001- 2005

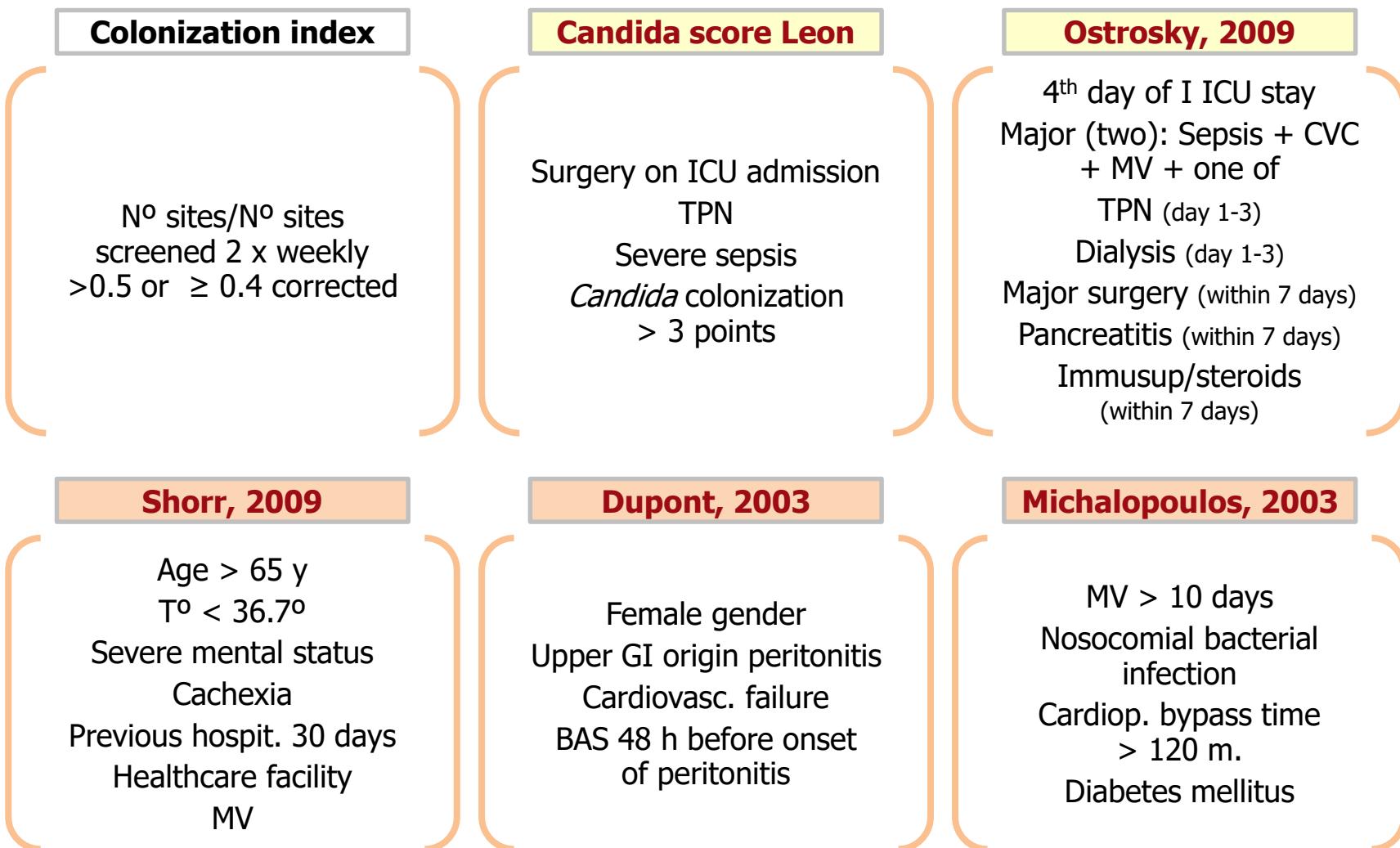
Su 2707 autopsie consecutive: 221 casi di IFI
(età media 52 anni; range 10 giorni-94anni)

Il rischio di CI è un fenomeno cumulativo

La necessità di identificare i pazienti ad alto rischio ha portato all'elaborazione di Score di rischio

Il riconoscimento tempestivo permette l'avvio di profilassi o di trattamenti pre-emptive nei pazienti ad alto rischio

Risk predictive models for INVASIVE CANDIDIASIS in critically ill patients





Chirurgia addominale



Grandi ustionati



**Unità di Terapia
Intensiva Neonatale**

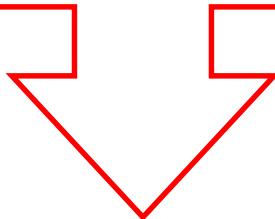


Unità di Terapia Intensiva



Onco/ematologia

Progresso della scienza medica



Aumento dei pazienti a rischio per CI

Miglioramento della gestione
di patologie gravi

Più frequente utilizzo di
antimicrobici ad ampio spettro

Terapie salvavita utilizzate
anche al fuori di contesti di TI



Aumento della sopravvivenza
dei pazienti



La malattia invasiva da Candida si sta spostando dalla unità di cura intensiva alle altre unità?



Terapia Intensiva

Altre unità
ospedaliere

Distribuzione per Unità Ospedaliera

Autore	Nazione	Anno	Numerosità	ICU	Medicina	Chirurgia
Macphail GL.	Canada	1994	202	64%	36%	
Bedini A.	Modena-Ancona	2000-2003	94	29%	36%	35%
Presterl	Austria	2001-2006	283	41%	39%	20%
Di Nubile J. W.	USA	2006	224	41%	59%	
Playford	Australia	1999-2008	1137	41%	36%	23%
Conde-Rosa A.	Porto Rico	2005-2006	82	41%	43%	16%
Bassetti M.	Genova	2008-2010	345	20%	48%	32%
	Udine	2009-2012	126	16%	67%	17%
Luzzati R.	Trieste	2011-2013	145		68%	

A discrezione dell'occhio dell'acuto osservatore?



Obiettivo e metodi dell'indagine

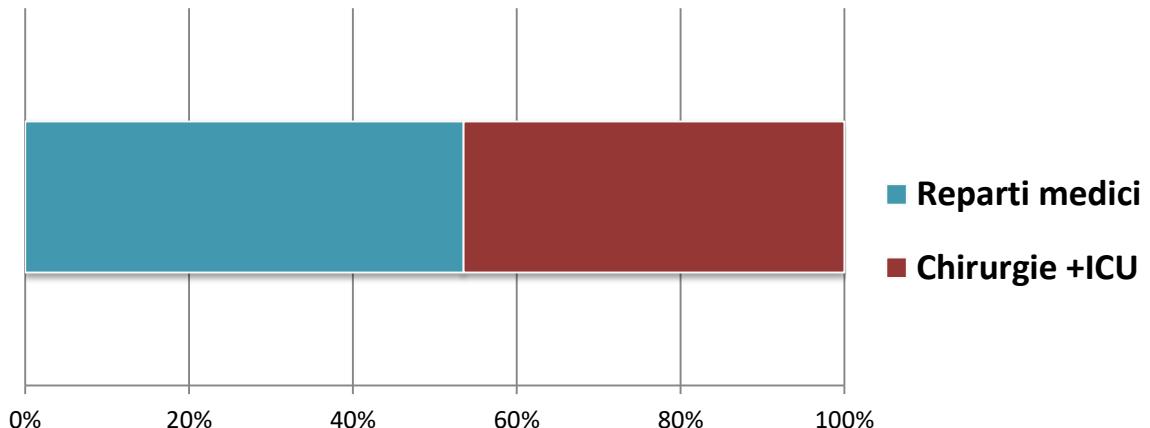
Studio multicentrico retrospettivo dei dati clinici e microbiologici degli episodi di candidemia (“riscontro di almeno un’emocoltura positiva per *Candida spp.*”) verificatisi nel periodo da gennaio 2011 a dicembre 2013 nelle 6 Strutture Ospedaliere coinvolte (Trieste, Udine, Venezia, Padova, Verona e Bolzano)

Scopo:

- Analisi epidemiologica delle candidemie (fattori di rischio, gravità ed *outcome*)
- Comparare le popolazioni ricoverate nei reparti internistici con quelle nei reparti chirurgici e di terapia intensiva
- Sensibilizzare il clinico nel riconoscimento delle popolazioni di pazienti a maggiore rischio e migliorare gli approcci in termini di prevenzione e trattamento precoce di queste gravi infezioni

Inquadramento epidemiologico

- 686 episodi di candidemia
- Età media: 70 (SD ± 15) anni
- 52% sesso maschile
- 53,5% in reparti medici



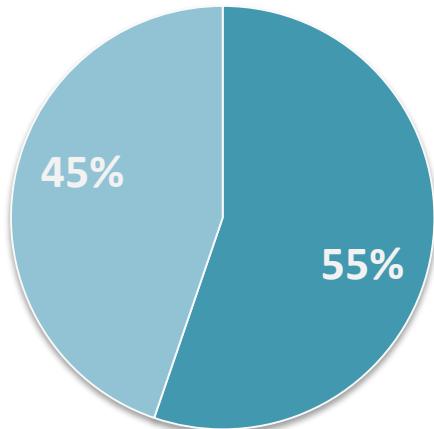
Variables	Surgical/ICUs (319 patients)	Medicine wards (367 patients)	O.R. ¹ (95% C.I.)	p-value
Age, median (interquartile)	69.2 (58.4-77.5)	78.2 (64.8-85.2)	0.96 (0.95-0.98)	<0.001
Gender (male)	187 (58.6)	173 (47.1)	0.3 (0.46-0.85)	0.003

FATTORI di RISCHIO

- 624 (91%) dei pazienti presentavano una o più comorbidità
- Le più comuni: tumore d'organo solido (30,3%), diabete mellito (25,4%), insufficienza renale cronica (15,3%)
- Charlson index mediano: 3

Variables	Surgical/ICUs (319 patients)	Medicine wards (367 patients)	O.R. ¹ (95% C.I.)	p-value
Host-related factors				
Solid cancer	111 (35.5)	97 (26.4)	0.65 (0.47-0.91)	0.012
Diabetes mellitus	84 (26.5)	90 (24.5)	0.9 (0.6-1.3)	0.598
Chronic renal failure	39 (12.3)	66 (18)	1.56 (1.02-2.41)	0.043
Auto-immune diseases	18 (5.8)	31 (8.5)	1.51 (0.84-2.81)	0.184
Haematologic cancer	5 (1.6)	21 (5.7)	3.75 (1.51-11.3)	0.005
Transplantation	10 (3.2)	5 (1.4)	0.42 (0.13-1.29)	0.152
Burns	17 (5.4)	0 (0)		<0.001
HIV	0	3 (0.8)	NA	0.25
Charlson Score	3 (1-6)	3 (2-6)	0.91 (0.85-0.96)	0.002
Hypoalbuminemia	2.5 (2.1-2.9)	2.7 (2.3- 3.1)	0.15 (0.04-0.26)	0.006
Candida colonization	59 (20.9)	29 (8.9)	0.37 (0.23-0.59)	<0.001
Concomitant bacteremia	77 (24.2)	110 (30)	1.34 (0.96-1.89)	0.102
Healthcare-related factors				
Central venous catheter	266 (84.7)	240 (65.6)	0.34 (0.23-0.5)	<0.001
Urinary catheter	228 (77.6)	217 (71.4)	0.72 (0.5-1.04)	0.092
Dialysis	28 (8.9)	19 (5.2)	0.55 (0.3-1.01)	0.068
Chemo-radiotherapy	10 (3.2)	32 (8.8)	2.9 (1.45-6.31)	0.004
Immunosuppressive therapy	17 (5.5)	18 (4.9)	0.9 (0.52-1.8)	0.862
Antibiotic therapy	270 (97.8)	296 (92.2)	0.26 (0.1-0.61)	0.003
Corticosteroid therapy	39 (12.6)	63 (17.3)	1.44 (0.94-2.25)	0.106
Mechanical Ventilation	170 (53.6)	20 (5.5)	0.05 (0.02-0.81)	<0.001
Major surgery	199 (62.8)	48 (13.1)	0.09 (0.06-0.13)	<0.001
Peripheral parenteral nutrition	34 (10.9)	84 (23.2)	2.47 (1.62-3.85)	<0.001
Total parenteral nutrition	185 (59.1)	178 (49)	0.67 (0.49-0.9)	0.011

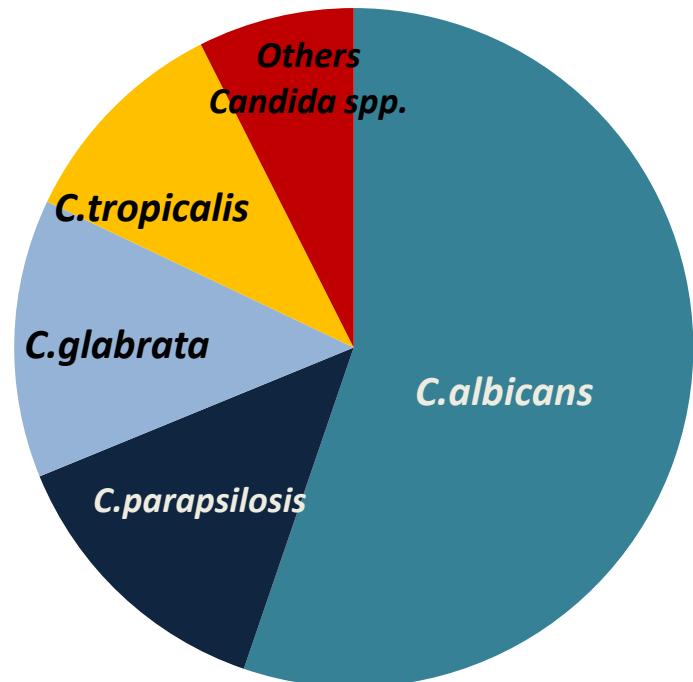
Microbiologia



379/686 fungemie (55%) da CA

307/686 (45%) da CNA

93/307 (13.5%) da *C. parapsilosis*,
91/307 (13%) da *C. glabrata*,
72/307 (10.5%) da *C. tropicalis*,
51/307 (8%) da altre *Candida spp.*



Profili di sensibilità ai principali agenti anti-fungini attivi a livello sistematico

- Non si sono evidenziate resistenze ad amfotericina B ed a echinocandine
- Globalmente si è registrata una resistenza a fluconazolo in 56/868 (8%) isolati (*breakpoint EUCAST*)

<i>Candida spp.</i>	<i>In vitro</i> susceptibility to fluconazole	
	n tested	S-DD or R
<i>Candida albicans</i>	378	1 (0,2%)
<i>Candida glabrata</i>	91	35 (38%)
<i>Candida parapsilosis</i>	72	6 (6%)
<i>Candida tropicalis</i>	72	2 (2,7%)
<i>Others Candida spp.</i>	51	12(23%)
Total	686	56 (8%)

Approccio terapeutico

Dati disponibili per 579 casi:

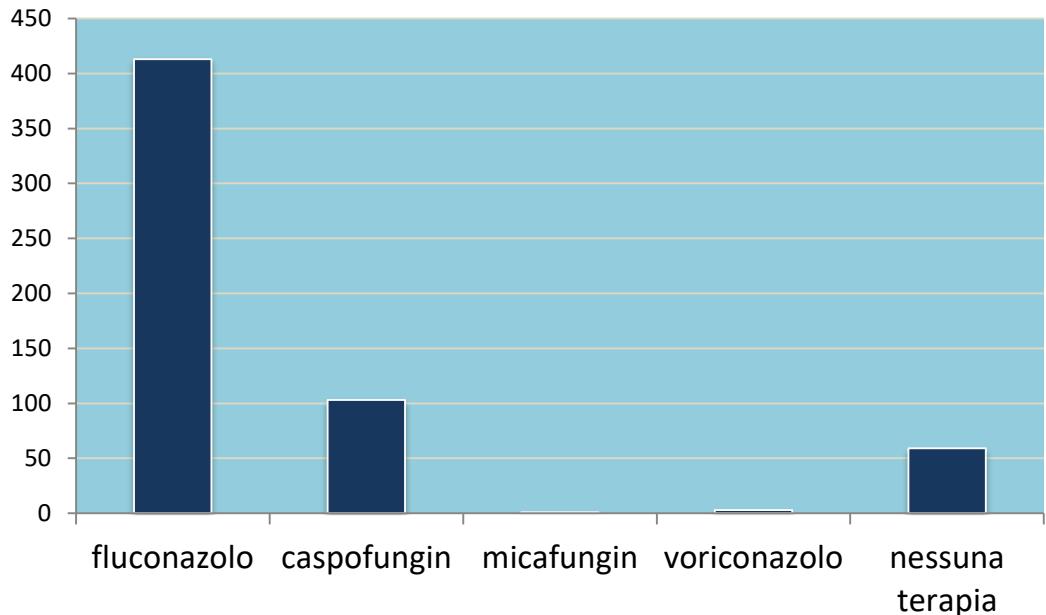
413/579 (71%) fluconazolo

103/579 (18%) caspofungin

1/579 micafungin

3/579 voriconazolo

59/579 (10%) nessuna terapia



FLUCONAZOLO

Trattamento a dosaggio
“inadeguato” 144/413 (35 %)

RIMOZIONE CVC

277/445 casi (62 %)

Mortalità

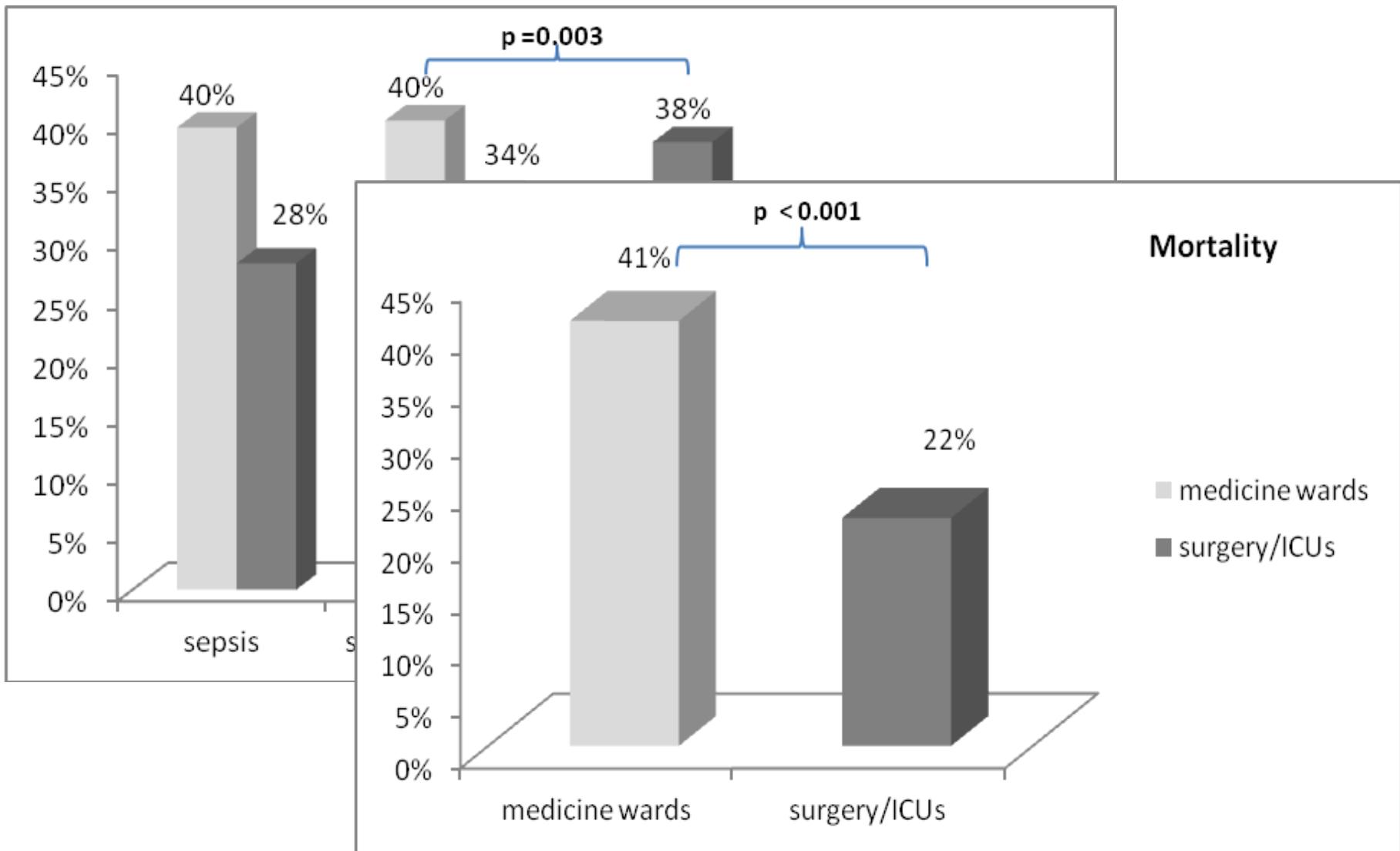
Mortalità cruda a 30 giorni: 36,3%

Analisi multivariata

Fattori di rischio indipendente	L-H test		OR (95% CI)
	L-H Chi-square	p	
Age	22.43	< 0.001	1.05 (1.02-1.07)
Charlson Index	4.48	0.034	1.11 (1.0-1.23)
Sepsis (severe sepsis/ septic shock)	13.52	< 0.001	3.05 (1.66-5.81)
Major Surgery	10.61	0.001	0.39 (0.21-0.68)
CVC removal	13.57	< 0.001	0.34 (0.19-0.61)

	Survivor (N.=383)	Died with candidemia (N.=218)	O.R. ¹ (95% C.I.)	p-value
Demographics				
Age	69.3 (58.3-78.7)	78.7 (68.5-85)	0.96 (0.95-0.97)	<0.001
Hospitalization area				
Surgical/ICUs	210 (54.8)	69 (31.7)	2.62 (1.84-3.73)	<0.001
Medicine wards	173 (45.2)	149 (68.3)		
Host-related factors				
Hypoalbuminemia	2.6 (2.25-3)	2.4 (2.1-2.9)	-1.13 (-0.25-0)	0.035
Charlson Score	3 (1-6)	4 (2-6)	0.9 (0.84-0.96)	0.002
Healthcare-related factors				
Central venous catheter	294 (77.4)	151 (69.3)	0.66 (0.45-0.96)	0.032
Major surgery	165 (43.3)	59 (27.1)	0.49 (0.34-0.69)	<0.001
Peripheral parenteral nutrition	50 (13.3)	48 (22.1)	1.85 (1.19-2.87)	0.008
CVC Removal	216 (78.3)	60 (49.2)	0.27 (0.17-0.42)	<0.001
Antifungal treatment	236 (68.8)	98 (58)	0.63 (0.43-0.92)	0.018
Antifungal treatment				
Amphotericin B	1 (0.3)	3 (1.8)		0.022
Fluconazole	166 (48.4)	67 (39.6)		
Echinocandins	69 (20.1)	28 (16.6)		
No therapy	107 (31.2)	71 (42)		
Total	343	196		
Delay start antifungal therapy	-2 (-3-0)	-2 (-3-0)	1 (0.99-1)	0.832
Severity of sepsis				
	141 (42)	47 (24.1)		<0.001
Septic shock and severe sepsis	194 (57.9)	144 (75.4)	2.23 (1.5-3.31)	<0.001

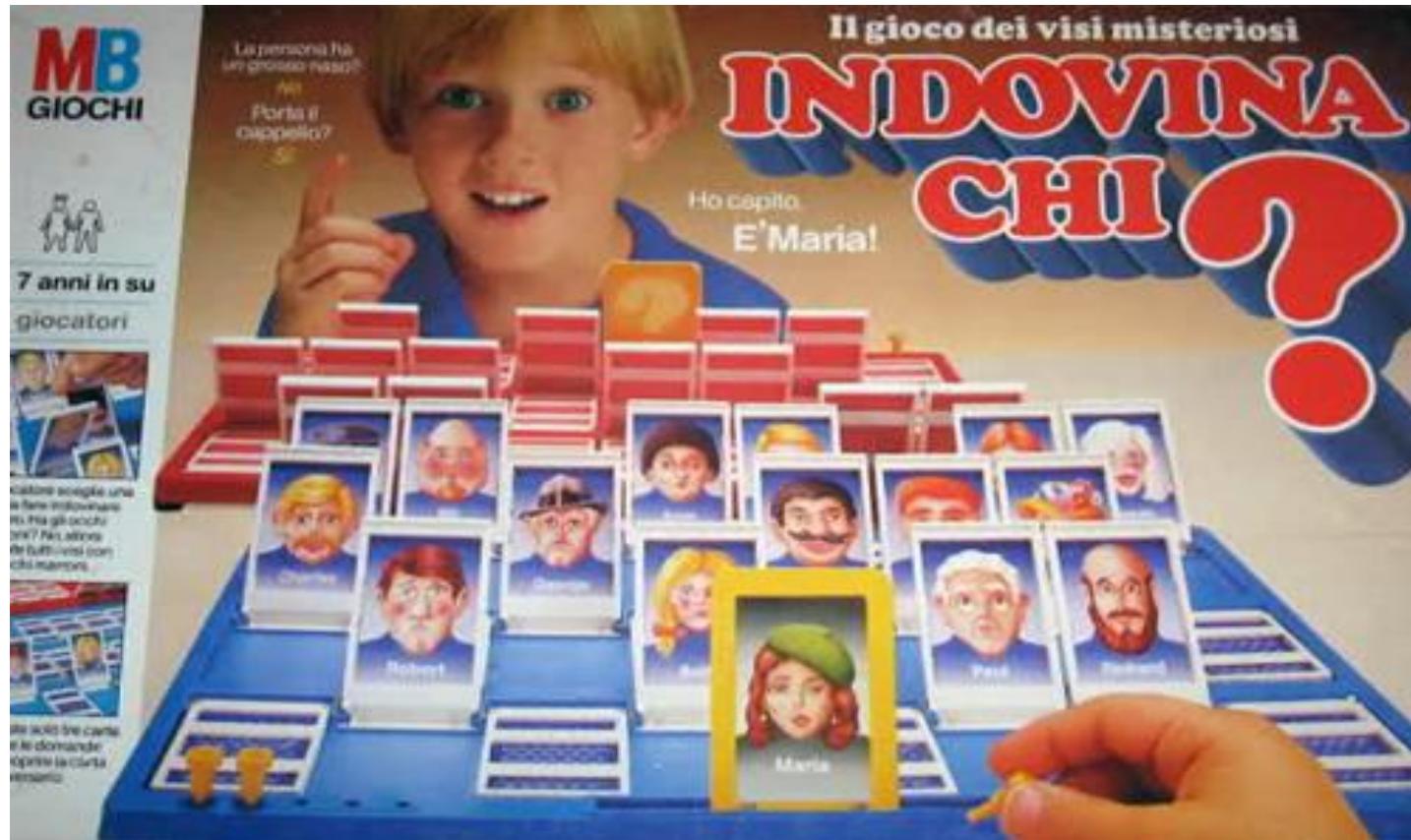
Mortalità



Conclusioni

- Fenomeno importante in medicina interna (più della metà dei pazienti)
- Invecchiamento come fattore di rischio e come elemento prognostico (senescenza del sistema immunitario, istituzionalizzazione, comorbosità)
- Comorbosità: tumore solido, DM, IRC
- *C. parapsilosis* risulta la più frequentemente isolata tra le CNA, da segnalare il ruolo crescente di *C.glabrata* (età-relata)
- *C. parapsilosis* (S ridotta a echinocandine), *C.glabrata* (1/3 azolo-R)
- Importanza del *source-control* (rimozione CVC)
- 2/3 dei pazienti in sepsi grave/shock settico
- Mortalità elevata, ma maggiore in medicina interna
- Fattori di rischio differenti tra pazienti in medicina (*host-related factors*) e pazienti altre unità (*health-care related factors*)

Logistic regression analysis of risk factors of candidemia



Grazie per l'attenzione!
