

Καντινταιμία σήμερα: Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Τοπίο



**ΤΡΙΗΜΕΡΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ**

2 – 4 Νοεμβρίου 2016
Royal Olympic



Μαρία Ν. Γκαμαλέτσου
Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
ΓΝΑ «Λαϊκό»

Δήλωση Πιθανής Σύγκρουσης Συμφερόντων

- Ουδέν

ΚΑΝΤΙΝΤΑΙΜΙΑ:

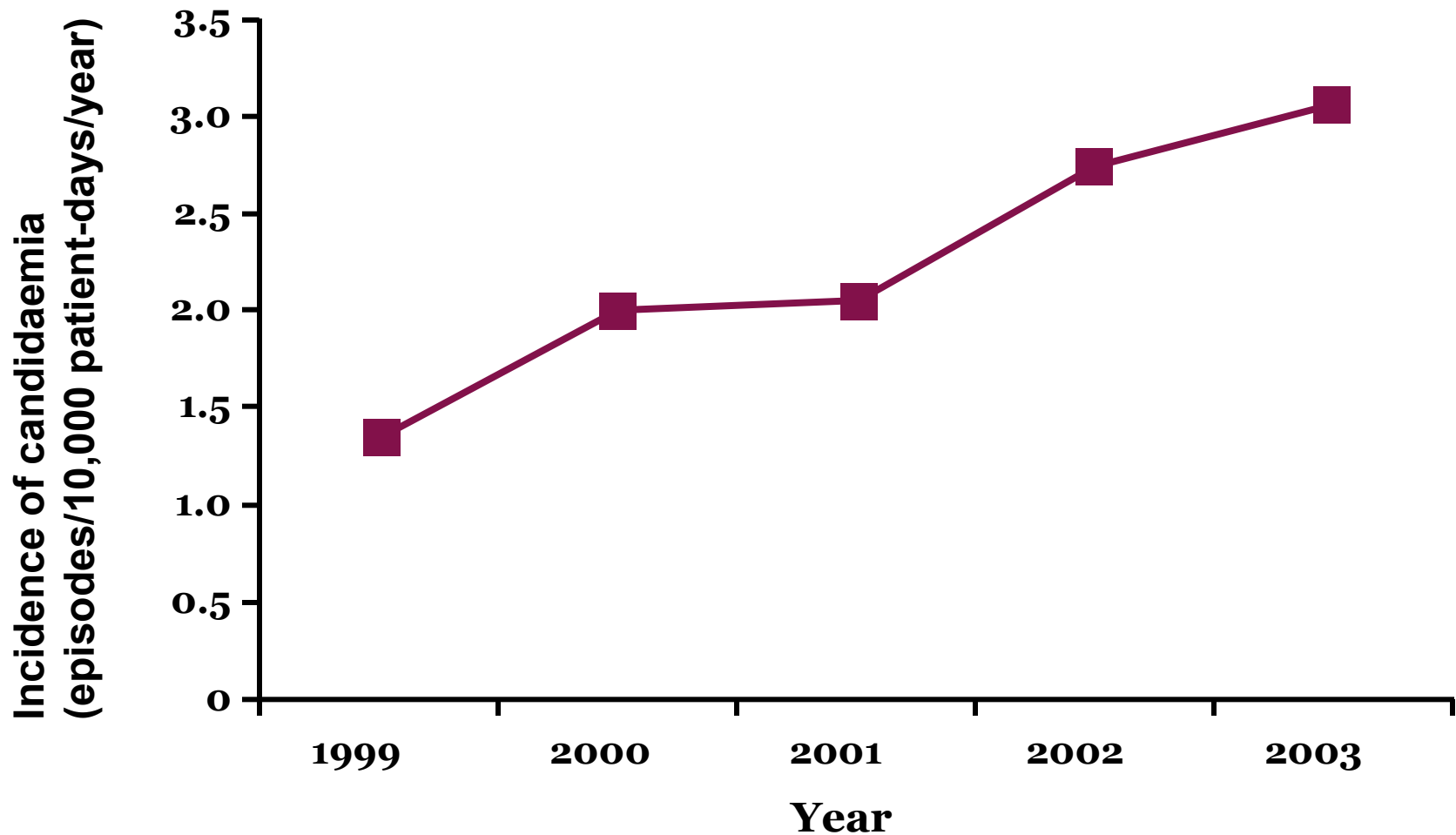
είναι σημαντική για τον κλινικό ιατρό;

- Η συχνότητα της αυξάνει
- Έχει μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα
- Η επιδημιολογία της μεταβάλλεται
 - *Non-albicans Candida spp.*
- Υπάρχει πρόβλημα αντοχής
- Νέα αντιμυκητιακά φάρμακα μπαίνουν στην κλινική πράξη

Επιδημιολογία

- Αυξανόμενη συχνότητα
- Μεγάλη θνητότητα

Αύξηση στη συχνότητα των συστηματικών λοιμώξεων από *Candida* στην Ευρώπη



Επιδημιολογία καντινταιμίας

- Αποτελούν το **12%** των ενδονοσοκομειακών μικροβιαμιών
 - Hidron AI, et al.: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2008**, 29:996–1011.
- Στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς η επίπτωση είναι μεγαλύτερη έως **28%**
 - [Kontoyiannis DP](#) et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* **2010** ;50:1091-100

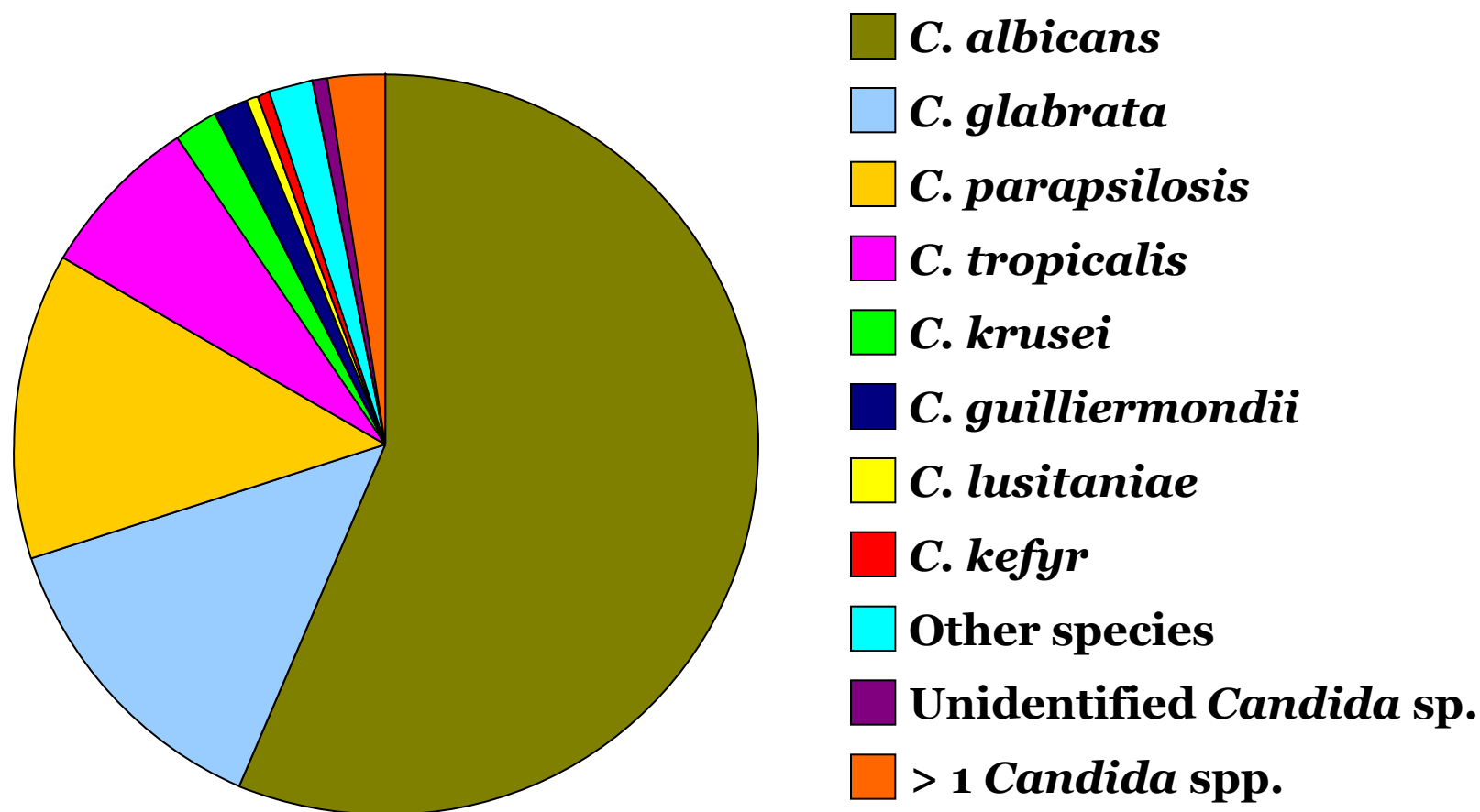
Η κορυφή του παγόβουνου;

- Νεκροτομική μελέτη σε 720 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες
 - 94 είχαν συστηματική καντιντίαση
 - Μόνο **24** είχαν θετική καλλιέργεια αίματος πριν καταλήξουν . Προφύλαξη;
 - Kami M, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy. Br J Haematol. 2002;117:40

Η επιδημιολογία μεταβάλλεται

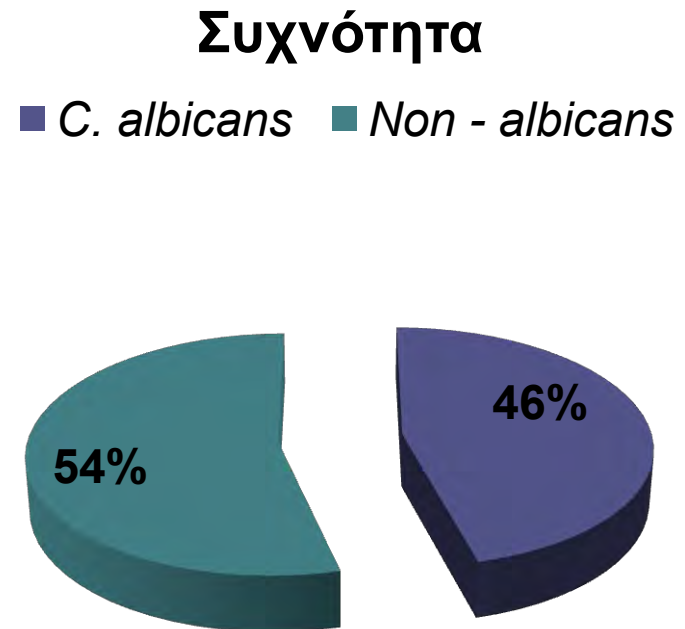
- *Non-albicans Candida* spp.

Κατανομή των *Candida* spp στην Ευρώπη 2004



Κατανομή των *Candida* spp 2009

- Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance database
- 2019 ασθενείς καταγράφηκαν , μεταξύ 1 -7-2004 και 5- 3-2008



Horn DL, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis. 2009;48:1695-703.

Γιατί αυξάνονται οι *non-albicans*?

Variable	Crude OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
Age by decade	1.20 (0.97–1.47)	.09	...	
Lung disease	1.54 (0.75–3.15)	.23	...	
Gastrointestinal procedure	1.33 (0.92–0.91)	.13	...	
Mean no. of antibiotics per day	2.02 (0.78–5.25)	.15	2.31 (0.71–7.54)	.17
Mean no. of platelet transfusions per day	2.11 (0.66–6.73)	.21	...	
No. of days of CVC use/no. of days at risk	1.43 (0.86– 2.36)	.17	1.95 (1.10–3.47)	.02
Proportion of days of fluconazole exposure	8.14 (1.87–35.4)	.01	11.6 (2.28–58.8)	.003
No. of days of TPN/no. of days at risk	0.50 (0.22–1.11)	.02	0.16 (0.05–0.47)	.009
No. of days of corticosteroid therapy/no. of days at risk	0.70 (0.37–1.35)	.29	...	

NOTE. CVC, central venous catheter; TPN, total parenteral nutrition.

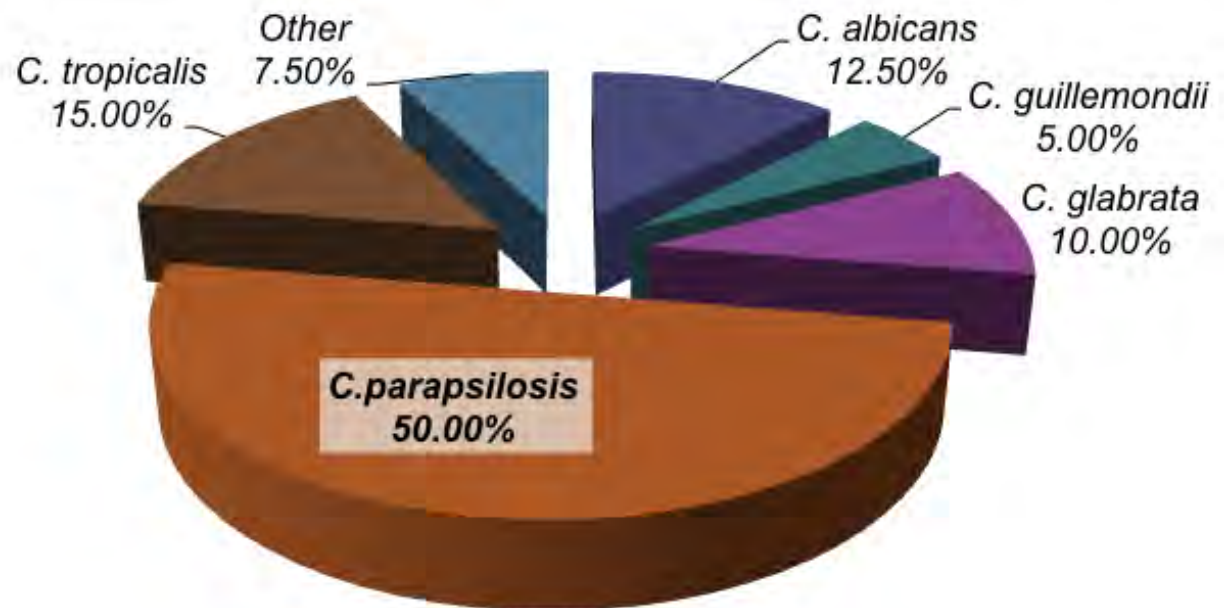
Chow JK et al. Factors Associated with Candidemia Caused by Non-*albicans Candida* Species Versus *Candida albicans* in the Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:1206–13

Ελληνική εμπειρία

Αιματολογικοί ασθενείς

Ελληνική εμπειρία σε αιματολογικούς ασθενείς 2009-2011

- Προοπτική, πολυκεντρική μελέτη (9 συμμετέχοντα νοσοκομεία)



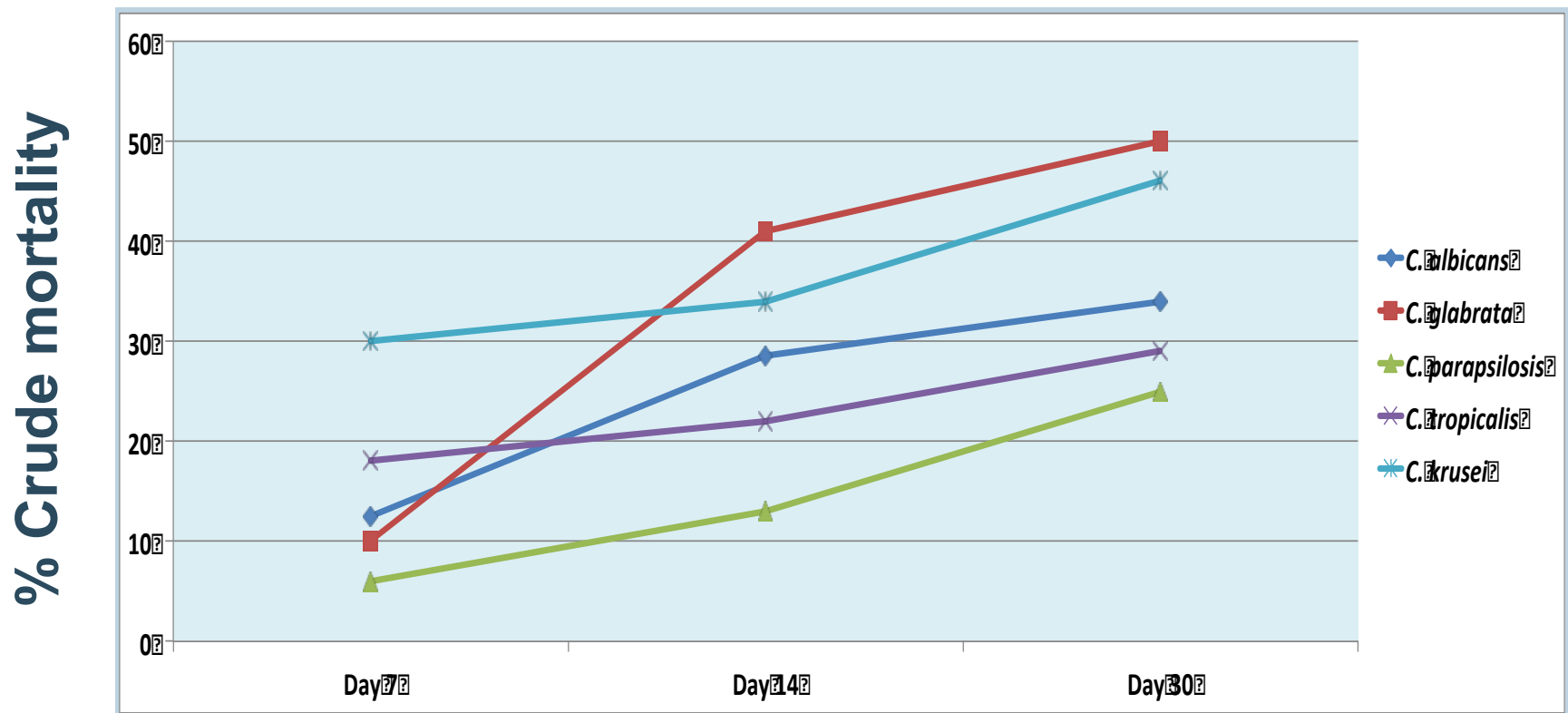
Ελληνική εμπειρία σε αιματολογικούς ασθενείς 2009-2011

- Crude mortality at day 28:
 - Hematology patients 18/40 (45%)

Η καντινταιμία «σκοτώνει» και τους μη-ουδετεροπενικούς ασθενείς

- Αναδρομική μελέτη σε 163 μη-ουδετεροπενικούς ασθενείς με καντινταιμία
 - συνολική θνητότητα ήταν **54.6%**

Συνολική θνητότητα ανά είδος

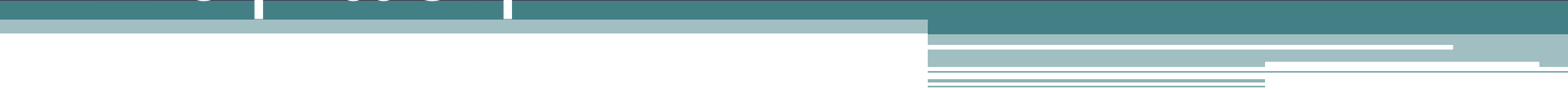


Παράγοντες κινδύνου

Ανοσοκατασταλμένοι	Μη - ανοσοκατασταλμένοι
Ουδετεροπενία	Αντιβιοτικά ευρέως φάσματος
BMT	Αιμοκάθαρση
Βλεννογονίτιδα	CVC
GVHD	IVDU
Τύπος χημειοθεραπείας	Βαρύτητα νόσου
Μεταμόσχευση οργάνου	TPN
Αντιβιοτικά ευρέως φάσματος	Διάρρηση ή χειρουργείο ΓΕΣ
CVC	Αποικισμός
Αποικισμός	Διαβήτης
	Ιστορικό νοσηλείας σε ΜΕΘ
	Παγκρεατίτιδα

- Gamaletsou MN *et al. Curr Fung Infect Reports* 2011; 5: 34-41.
- Blumberg HM *et al. Clin Inf Dis* 2001;33:177-86.

Διάγνωση



Καλλιέργεια αίματος

- Μόνο 35%-50% έχουν θετική καλλιέργεια κατά την έναρξη των συμπτωμάτων
- Η προφύλαξη μειώνει την ευαισθησία
- > 72 ώρες για θετικοποίηση για *Candida*
- Άλλες 48 ώρες για ταυτοποίηση – μυκητόγραμμα
 - peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization (PNA FISH)
 - direct germ tube analysis
 - nucleic acid detection tests

Ένας «μύκητας» στο αίμα δεν είναι πάντα *κάντιντα*!!!

- 5% - 10% είναι non-*Candida* yeasts
 - *Trichosporon* spp.
 - *Saccharomyces* spp.
 - *Rhodotorula* spp.
 - Ενδημικοί μύκητες
 - Kontoyiannis DP. Clin Infect Dis 2009;49:638–9.
 - Tsiakalos A, et al. J Invasive Fungal Infect 2011;5(3):83–6.

Ορολογικές μέθοδοι

- Ανιχνεύουν συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος του μύκητα
 - mannan
 - β -(1,3)-D-glucan
- Αντισώματα
 - anti-mannan antibodies
- Συνδυασμός
 - mannan antigen / anti-mannan antibody

Ψευδώς (+) β-D-γλουκάνη

- Λοιμώξεις
- Αντιβιοτικά
- Αιμοδιάλυση
- Υλικά περιέχοντα γλουκάνη (γάζες)
- Βλεννογονίτιδα
- Αποικισμός

Προσοχή στην ερμηνεία της (1, 3)-β-D-γλουκάνης

- Η συγκέντρωση της 1,3-β-D-glucan σε παράγωγα αίματος μπορεί να ευθύνεται για ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε μεταγγιζόμενους ασθενείς
 - Liss et al. *Mycoses* 2016 Jan;59(1):39-42.
- Απαιτούνται τακτικές μετρήσεις 1,3-β-D-glucan για έγκαιρη διάγνωση και παρακολούθηση της έκβασης της αντιμυκητιακής θεραπείας

Ρόλος της (1, 3)-β-D-γλουκάνης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες

- Optimal cutoff of BG was 80pg/mL
- BG value was higher in patients with documented IFI vs. controls with $P < 0.0001$
- Antifungal treatment did not affect BG assay performance

Based on this study, within the diagnostic algorithm of critically-ill patients, a **negative BG value may serve as a biomarker of exclusion of invasive fungal disease** when decision in relation to antifungal de-escalation or discontinuation is required.

Μοριακές μέθοδοι

- PCR assay
 - amplification of
 - the panbacterial [16S and 23S ribosomal RNA (rRNA)]
 - panfungal (28S rRNA)
 - intervening internal transcribed spacer (ITS) gene regions

Multiplex real-time PCR (SeptiFast)

- 19 βακτήρια
 - 6 μύκητες (*C.albicans*, *C.glabrata*, *C. tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.famata*, *C. krusei*, *A.fumigatus*)
- ✓ Ευαισθησία **94%** για διάγνωση καντινταιμίας

Lucignano et al. J Clin Microbiol. 2011 Jun;49(6):2252-8.

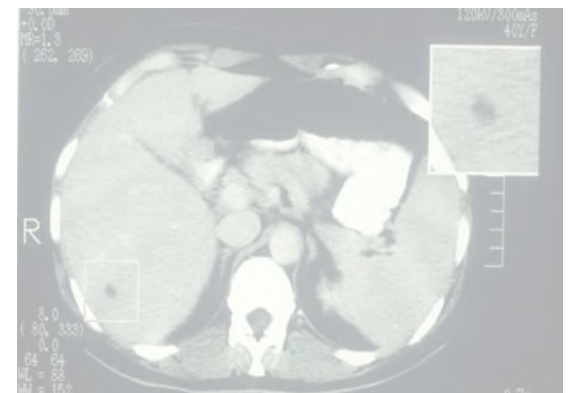
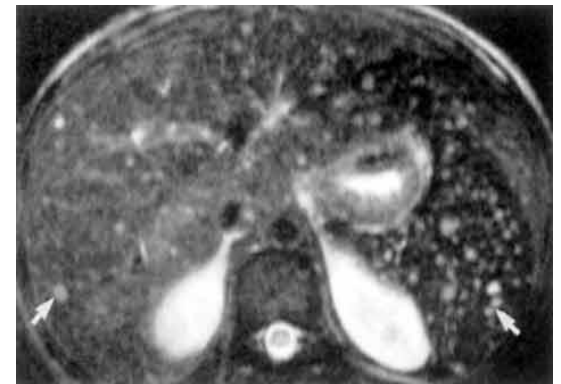
PCR + T2 magnetic resonance

- Multicenter clinical trial of T2 magnetic resonance for diagnosis of candidemia
 - Detected *Candida* DNA by PCR in blood (1801 in-patients)
 - Overall specificity 99.4% (95% confidence interval [CI], 99.1%-99.6%)
 - Overall sensitivity 91.1% (95% CI, 86.9%-94.2%) with a mean time **of 4.4 ± 1.0 hours** for detection and species identification
- T2MR is the first fully automated technology that directly analyzes whole blood specimens to identify species without the need for prior isolation of *Candida* species, and represents a breakthrough shift into a new era of molecular diagnostics - FDA approved

Mylonakis et al. [Clin Infect Dis](#). 2015 Mar 15;60(6):892-9.

Καντινταιμία με ηπατοσπληνική προσβολή

- **MRI** and **CT** more sensitive than **ultrasound**: ~90% versus ~70%



Καντινταιμία - Ρόλος βυθοσκόπησης

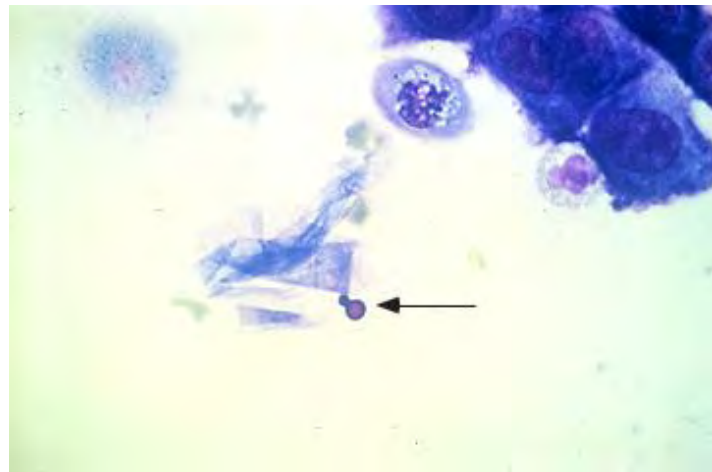
- 16% των ασθενών με καντινταιμία θα εμφανίσουν ενδοφθαλμίτιδα

Oude Lashof et al. AAC. 2012 Jun;56(6):3133-7.

Καντινταιμία με προσβολή δέρματος 'Skin scraping'



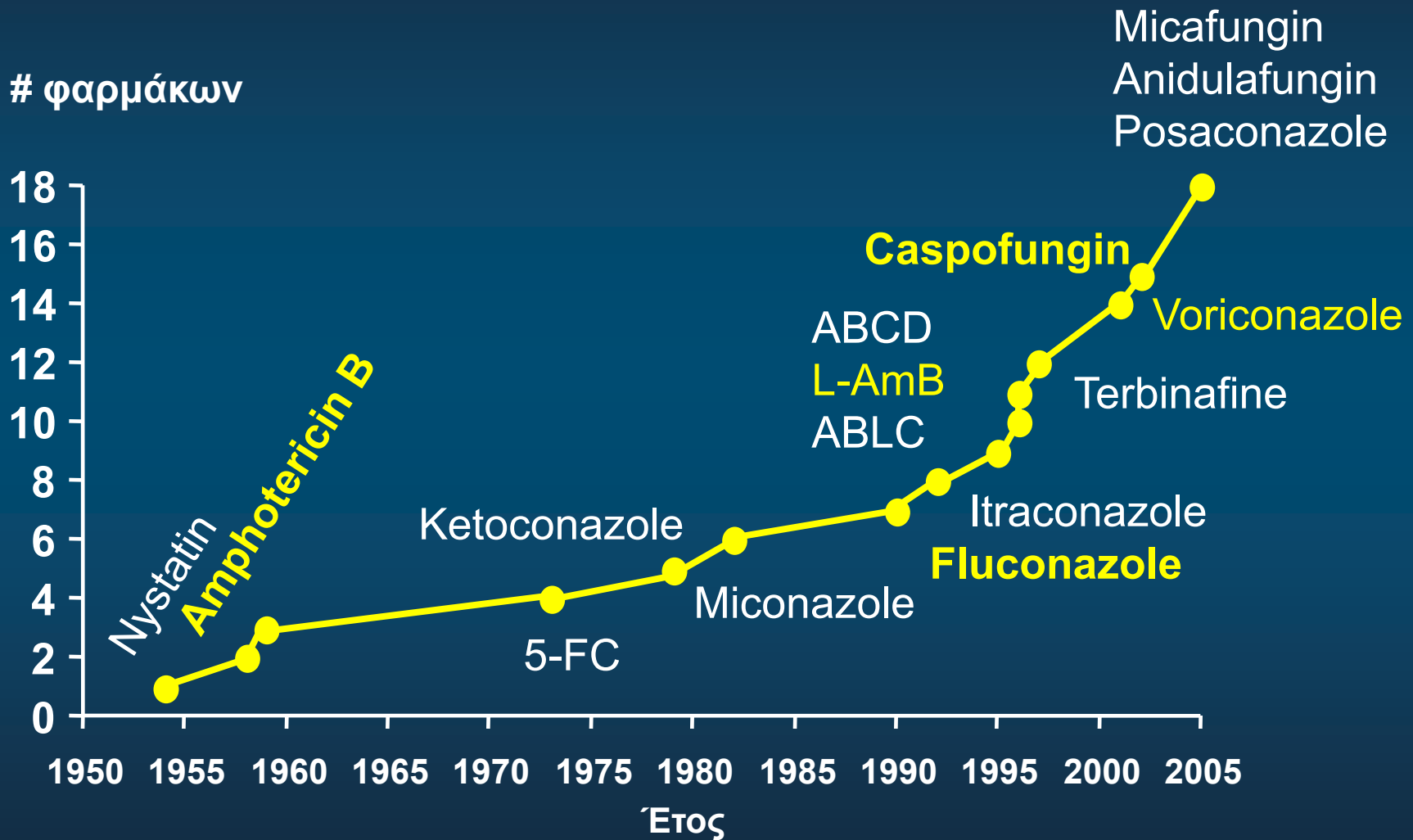
- A budding yeast is visible in this Gram stain of a skin lesion from a neutropenic patient



Θεραπευτικό τοπίο

Αντιμυκητιακά φάρμακα

Επιτάχυνση στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων



New antifungals?

- ◆ Isavuconazole similar in-vitro activity with posaconazole and voriconazole

Κύριες κλινικές μελέτες στην καντινταιμία

Study	Design	Success rate (cured + improved)
Mora-Duarte et al, 2002	Caspofungin vs. amphotericin B	73% vs. 62% * p = ns
Betts et al, 2006	Micafungin vs. caspofungin	74% (100 mg) 70% (150 mg) vs. 71% * p = ns
Kuse et al, 2007	Micafungin vs. liposomal amphotericin B	74% vs. 70% * p = ns
Reboli et al, 2005	Anidulafungin vs. fluconazole	76% vs. 60% ** p < 0.05

Mora-Duarte J et al. *N Engl J Med.* 2002;347:2020-2029.

Betts RF et al. 2006.

Kuse E-R et al. *Lancet.* 2007;369:1519-1527.

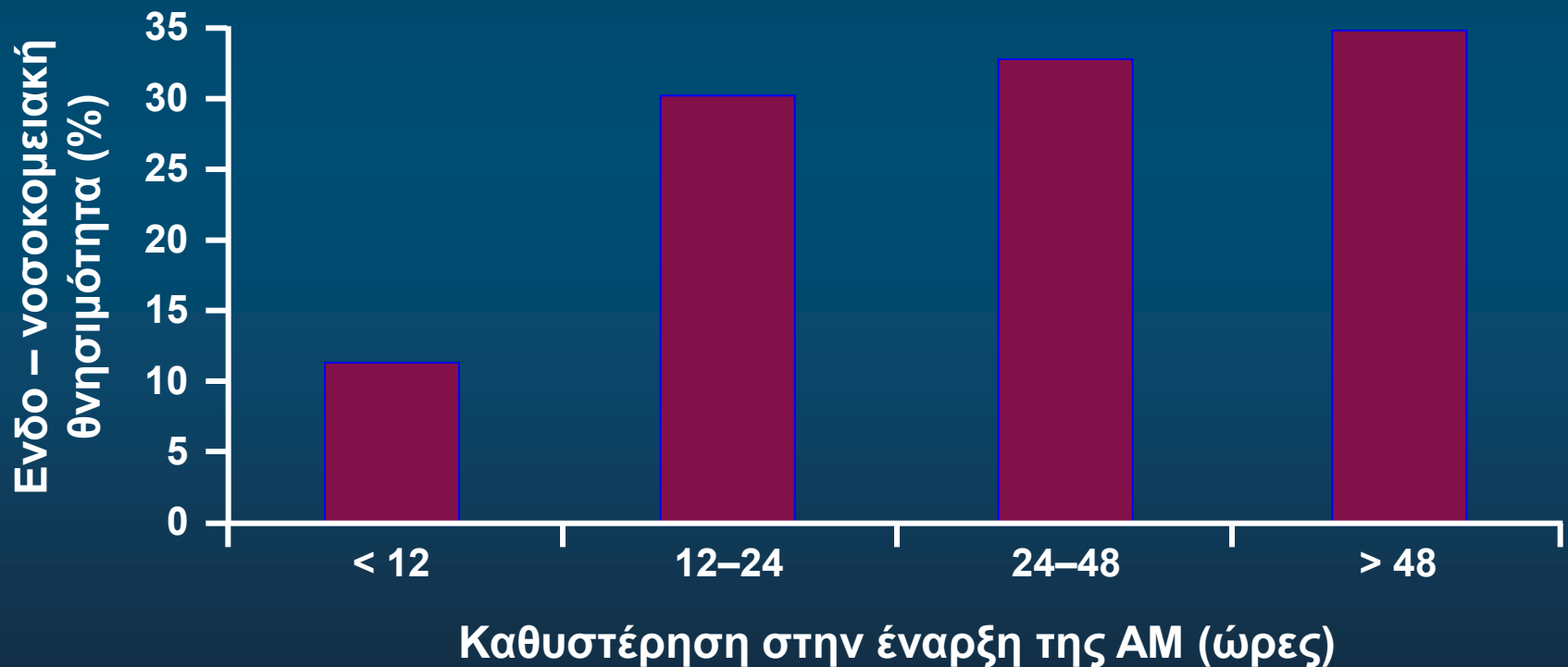
Reboli AC et al. *N Engl J Med.* 2007;356:2472-2482.

Θεραπεία

❖ Αρχές θεραπείας

✓ Άμεση έναρξη αγωγής

Σχέση μεταξύ θνητότητας και έγκαιρης έναρξης της AM αγωγής



✓ **Ανάλογα με το είδος της**
Candida

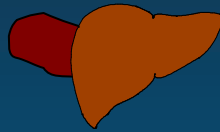
Ευαισθησία των διαφόρων *Candida* spp

<i>Candida</i> sp	AMB	FLUC	ITRA	VOR	Echinocandin
<i>C albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C parapsilosis</i>	S	S	S	S	S-NS
<i>C glabrata</i>	S-I	S-DD-R	S-DD-R	S-S-DD	S
<i>C krusei</i>	S-I	R	S-DD-R	S	S
<i>C lusitaniae</i>	S-R	S	S	S	S

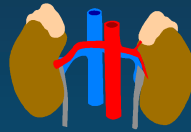
Adapted from Pappas et al. *Clin Infect Dis*. 2004;38:161-189.

✓ **Ανάλογα με το σημείο της
λοίμωξης**

Φαρμακοκινητική αντιμυκητιακών



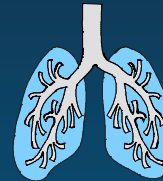
Liver/
Spleen



Kidneys



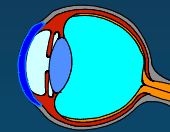
Gut/Gall
Bladder



Lung



Brain/
CSF



Eye



Urine/
Bladder

	Liver/ Spleen	Kidneys	Gut/Gall Bladder	Lung	Brain/ CSF	Eye	Urine/ Bladder
AmB	+	+	+	+	-	—	-
5FC	+	+	+	+	+	+	+
FLU	+	+	+	+	+	+	+
ITR	+	+	+	+	-	—	-
VOR	+	+	+	+	+	+	—
POS	+	+	+	+	-	—	—
Echino	+	+	+	+	-	—	—

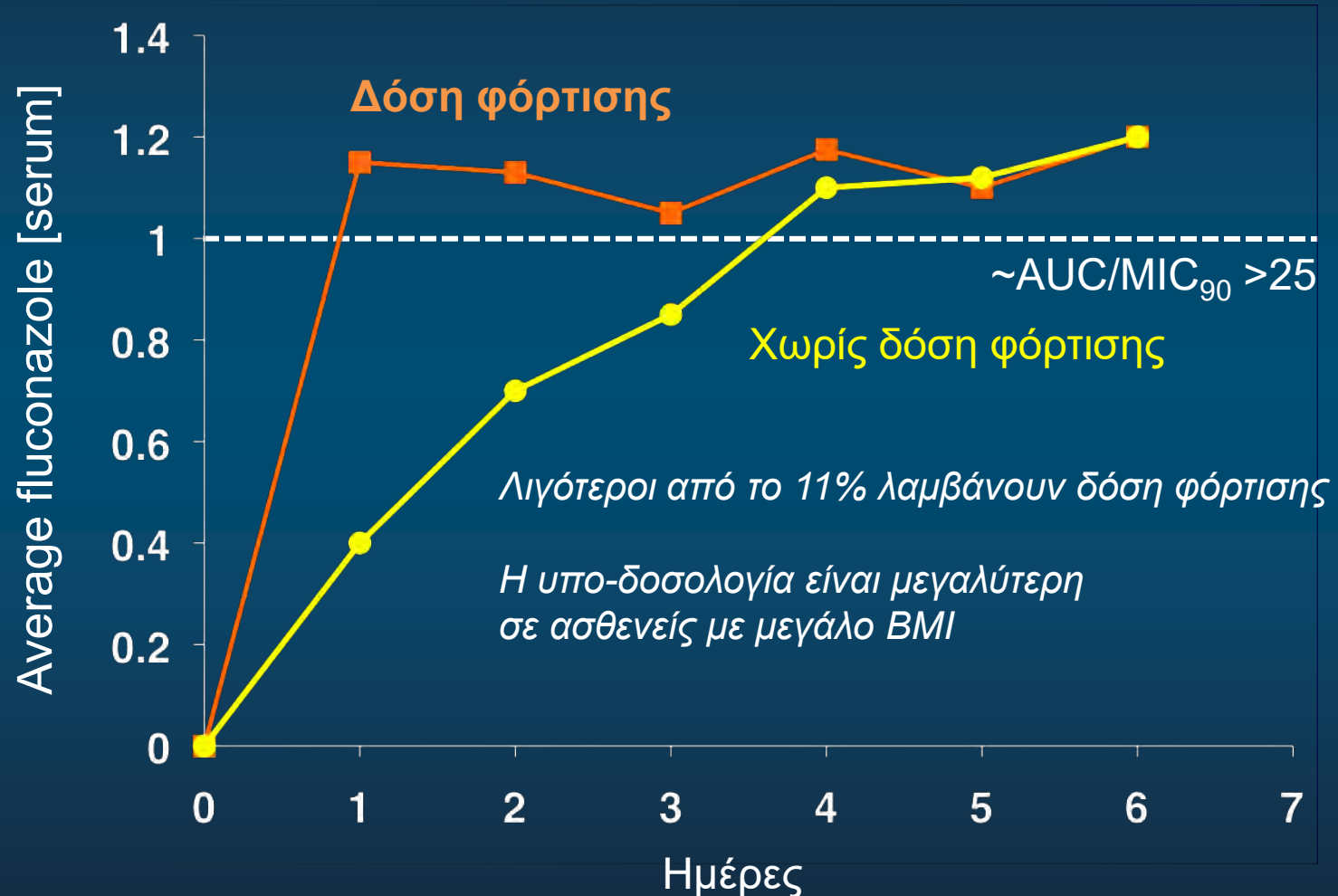
+ $\geq 50\%$ of serum concentrations

- $< 10\%$ of serum concentrations



✓ **Επιλογή κατάλληλης δόσης**

Επίπεδα της φλουконаζόλης στον ορό με ή χωρίς δόση φόρτισης



AUC = area under the curve.

Goa KL, Barradell LB. *Drugs*. 1995;50:658-690.

Προφύλαξη

Ποιοι ασθενείς;

- Κάθε ασθενής υψηλού κινδύνου για ΣΚ, που έχει:
 - Πυρετό που δεν ανταποκρίνεται σε αντιβιοτικά ευρέως φάσματος
 - Καμιά άλλη σαφή αιτία πυρετού
 - λοίμωξη από πολυανθεκτικό μικρόβιο
 - CMV
 - νεοπλασματικό ή φαρμακευτικό πυρετό
 - Αποικισμένος με *Candida*

Προσοχή στην προφύλαξη

- Κατάχρηση των αντιμυκητιασικών οδηγεί σε αντοχή
 - Rocco TR, et al. Effects of fluconazole administration in critically ill patients: analysis of bacterial and fungal resistance. Arch Surg. 2000;135:160-5.
- Επικράτηση των non-*albicans* *Candida* spp
 - Bassetti M, et al. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. J Antimicrob Chemother. 2009;64:625-9.

Εμπειρική αγωγή

ΜΕΘ

Empirical Fluconazole versus Placebo for Intensive Care Unit Patients

A Randomized Trial

Mindy G. Schuster, MD; John E. Edwards Jr., MD; Jack D. Sobel, MD; Rabih O. Darouiche, MD; Adolf W. Karchmer, MD; Susan Hadley, MD; Gus Slotman, MD; Helene Panzer, PhD; Pinaki Biswas, PhD; and John H. Rex, MD

Background: Invasive infection with *Candida* species is an important cause of morbidity and mortality in intensive care unit (ICU) patients. Optimal preventive strategies have not been clearly defined.

Objective: To see whether empirical fluconazole improves clinical outcomes more than placebo in adult ICU patients at high risk for invasive candidiasis.

Design: Double-blind, placebo-controlled, randomized trial conducted from 1995 to 2000.

Setting: 26 ICUs in the United States.

Patients: 270 adult ICU patients with fever despite administration of broad-spectrum antibiotics. All had central venous catheters and an Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score greater than 16.

Intervention: Patients were randomly assigned to either intravenous fluconazole, 800 mg daily, or placebo for 2 weeks and were followed for 4 weeks thereafter. Two hundred forty-nine participants were available for outcome assessment.

Measurements: A composite primary outcome that defined success as all 4 of the following: resolution of fever; absence of invasive fungal infection; no discontinuation because of toxicity; and no need for a nonstudy, systemic antifungal medication (as assessed by a blinded oversight committee).

Results: Only 44 of 122 (36%) fluconazole recipients and 48 of 127 (38%) placebo recipients had a successful outcome (relative risk, 0.95 [95% CI, 0.69 to 1.32; $P = 0.78$]). The main reason for failure was lack of resolution of fever (51% for fluconazole and 57% for placebo). Documented invasive candidiasis occurred in 5% of fluconazole recipients and 9% of placebo recipients (relative risk, 0.57 [CI, 0.22 to 1.49]). Seven (5%) fluconazole recipients and 10 (7%) placebo recipients had adverse events resulting in discontinuation of the study drug. Discontinuation because of abnormal liver test results occurred in 3 (2%) fluconazole recipients and 5 (4%) placebo recipients.

Limitations: Twenty-one randomly assigned patients were not included in the analysis because they either did not meet entry criteria or did not have postbaseline assessments. Fewer fungal infections than anticipated occurred in the control group. Confidence bounds were wide and did not exclude potentially important differences in outcomes between groups.

Conclusion: In critically ill adults with risk factors for invasive candidiasis, empirical fluconazole did not clearly improve a composite outcome more than placebo.

Θεραπεία Καντινταιμίας



EUROPEAN CONFERENCE
on **INFECTIONS** in **LEUKAEMIA**

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

¹University of Alabama at Birmingham; ²Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System and University of Michigan Medical School, Ann Arbor; ³University of Wisconsin, Madison; ⁴University of Pittsburgh, Pennsylvania; ⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁶University of Texas Health Science Center, Houston; ⁷Cooper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey; ⁸University of Pennsylvania, Philadelphia; ⁹Georgia Regents University, Augusta; ¹⁰Weill Cornell Medical Center and Cornell University, New York, New York; ¹¹Children's Hospital of Pennsylvania, Philadelphia; and ¹²Harper University Hospital and Wayne State University, Detroit, Michigan

It is important to realize that guidelines cannot always account for individual variation among patients. They are not intended to supplant physician judgment with respect to particular patients or special clinical situations. IDSA considers adherence to these guidelines to be voluntary, with the ultimate determination regarding their application to be made by the physician in the light of each patient's individual circumstances.

Keywords. candidemia; invasive candidiasis; fungal diagnostics; azoles; echinocandins.

ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2016

➤ **Εχινοκανδίνες (AI)**

- Caspofungin 70mg → 50mg
- Micafungin 100mg
- Anidulafungin 200mg → 100mg

ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2016

➤ Φλουκοναζόλη (AI)

- Λιγότερο βαρέως πάσχοντες
- Χωρίς προηγηθείσα έκθεση σε αζόλη
 - Fluconazole 12mg/kg → 6mg/kg

ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2016

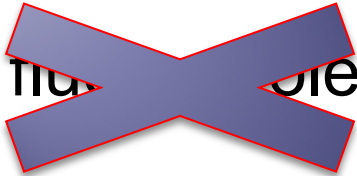
- ✓ **Μετάβαση από εχिनοκανδίνη σε φλουконаζόλη (All)**
 - Εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός
 - Η κάντιντα είναι ευαίσθητη στην φλουконаζόλη (πχ. *C.albicans*)
 - Έχουν αρνητικοποιηθεί οι αιμοκαλλιέργειες

ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2016

- Λοίμωξη από ***Candida glabrata*** ή ***C.krusei*** (AIII)
 - **Fluconazole** 12mg/kg
ή
 - **Voriconazole**
 - 400 mg (6 mg/kg) για 2 δόσεις
 - μετά 200 mg (3mg/kg) qd
- ✓ Προτιμάται ως 'step-down' από στόματος θεραπεία για λοίμωξη από *C.krusei*

ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2016

➤ Λοίμωξη από *Candida parapsilosis*

IDSA 2009:  ~~fluconazole~~ over echinocandins

IDSA 2016

- No clinical studies to show superiority of fluconazole vs echinocandins
- Recent observational data from Spain
 - 200 pts with candidemia due to *C.parapsilosis* showed no difference in outcome among pts who received echinocandin compared to other agents

ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2016

- **LFAmB** (3–5 mg/kg) (AI)
 - Δυσανεξία σε άλλα αντιμυκητιακά
 - Δεν υπάρχουν διαθέσιμα άλλα αντιμυκητιακά
 - Αποτυχία προηγθέντων AM ή ανθεκτικό στέλεχος

ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2016

- **Διάρκεια** θεραπείας για την καντινταιμία (All)
 - 2 εβδομάδες META την αποστείρωση των καλλιεργείων και αποδρομή των συμπτωμάτων

ΟΔΗΓΙΕΣ IDSA 2016

- **Καντινταιμία σχετιζόμενη με κεντρικό καθετήρα**
- ✓ Αφαίρεση του καθετήρα (A-II)

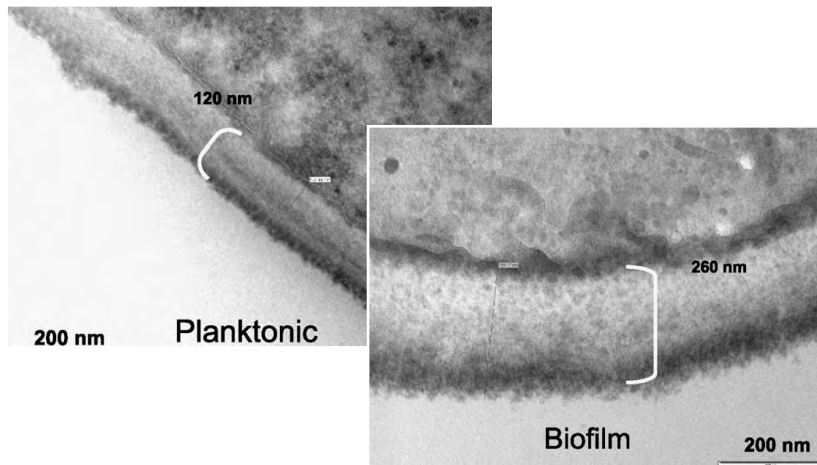
Βιομεμβράνες από *Candida*

Γενικές αρχές θεραπείας



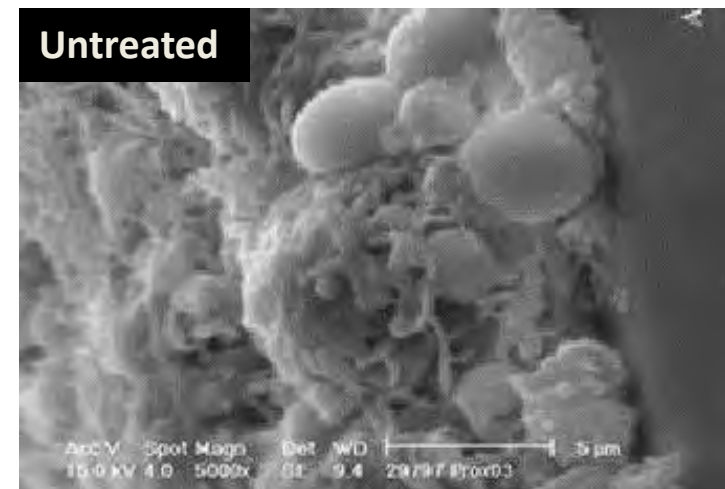
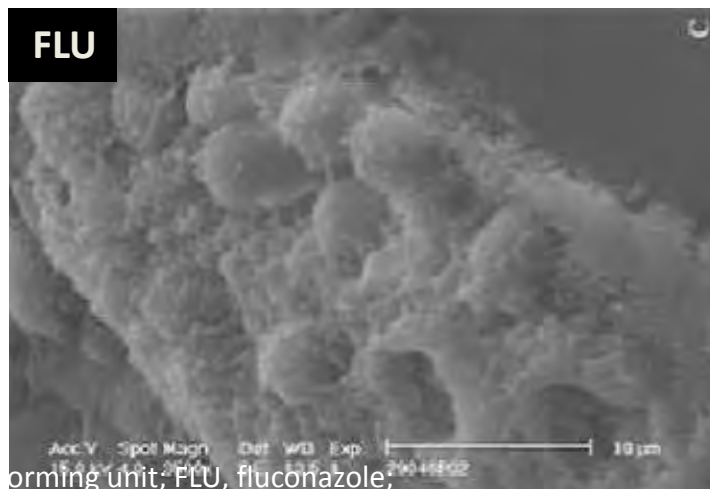
Το χαρακτηριστικό των λοιμώξεων των βιοϋμενίων: Αντοχή

- ✓ Οι αζόλες ΔΕΝ είναι δραστικές έναντι των biofilms
- ✓ Οι εχينوκανδίνες κατά κύριο λόγο και οι λιποσωμιακές μορφές της αμφοτερικίνης είναι δραστικές



Drug	Planktonic MIC ₅₀ (μg/mL)	Biofilm MIC ₅₀ (μg/mL)
Amphotericin B	0.25	4
Nystatin	1	16
Chlorhexidine	8	8
Terbinafine	32	128
Fluconazole	0.25	>256
Voriconazole	8	>256
Liposomal amphotericin B	0.06	0.25
Lipid complex nystatin	0.06	16
Amphotericin B lipid complex	0.06	0.25
Caspofungin	0.125	0.5
Micafungin	0.001	0.5
Anidulafungin*	≤0.03	≤0.03

Αντιμυκητιακή δράση λιποσωματικής αμφοτερικίνης και φλουконаζόλης σε *in vivo* βιοϋμένιο



Θεραπεία καντινταιμίας

❖ Αιματολογικοί ασθενείς

III. What Is the Treatment for Candidemia in Neutropenic Patients?

Recommendations

14. An echinocandin (caspofungin: loading dose 70 mg, then 50 mg daily; micafungin: 100 mg daily; anidulafungin: loading dose 200 mg, then 100 mg daily) is recommended as initial therapy (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
15. Lipid formulation AmB, 3–5 mg/kg daily, is an effective but less attractive alternative because of the potential for toxicity (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).
16. Fluconazole, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily, is an alternative for patients who are not critically ill and have had no prior azole exposure (*weak recommendation; low-quality evidence*).
17. Fluconazole, 400 mg (6 mg/kg) daily, can be used for step-down therapy during persistent neutropenia in clinically stable patients who have susceptible isolates and documented bloodstream clearance (*weak recommendation; low-quality evidence*).
18. Voriconazole, 400 mg (6 mg/kg) twice daily for 2 doses, then 200–300 mg (3–4 mg/kg) twice daily, can be used in situations in which additional mold coverage is desired (*weak recommendation; low-quality evidence*). Voriconazole can also be used as step-down therapy during neutropenia in clinically stable patients who have had documented bloodstream clearance and isolates that are susceptible to voriconazole (*weak recommendation; low-quality evidence*).
19. For infections due to *C. krusei*, an echinocandin, lipid formulation AmB, or voriconazole is recommended (*strong recommendation; low-quality evidence*).



IDS[®]A

Infectious Diseases Society of America

ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

➤ **Εχينوκανδίνες (AII)**

ή

➤ **LFAmB (A-II)**

ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

✓ **Voriconazole** (CIII)

- όταν θέλω κάλυψη και υφών

ή

✓ **Fluconazole** (CIII)

- όταν δεν έχω προηγούμενη έκθεση σε αζόλες

ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

➤ Λοίμωξη από *Candida krusei* (AIII)

- Echinocandins

ή

- LFAmB

ή

- Voriconazole

- ✓ ‘step-down’ από στόματος θεραπεία για λοίμωξη από *C.krusei*

ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- **Καντινταιμία σχετιζόμενη με κεντρικό καθετήρα**
- ✓ Αφαίρεση του καθετήρα εφόσον είναι εφικτό (A-III)

ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- **Διάρκεια** θεραπείας για την καντινταιμία (AIII)
 - 2 εβδομάδες ΜΕΤΑ την αποστείρωση των καλλιιεργειών και αποδρομή των συμπτωμάτων

Candidemia in hematologic patients before species identification (Changes in ECIL-5 compared to ECIL-1 to 3)

	Overall population	Hematological pts
Micafungin ¹	A I	B II A II
Anidulafungin	A I	B II A III
Caspofungin	A I	B II A II
AmBisome	A I	B II A II
ABLC, ABCD	B II	B II
AmB deoxycholate ²	A I C I	C III C II
Fluconazole ^{3,4}	A I	C III
Voriconazole ⁴	A I	B II

¹ See warning box in European label

² Close monitoring for adverse event is required

³ Not in severely ill patients

⁴ Not in patients with previous azole exposure



Candidemia after species identification (ECIL-5 update)

ECIL-5 (2013)

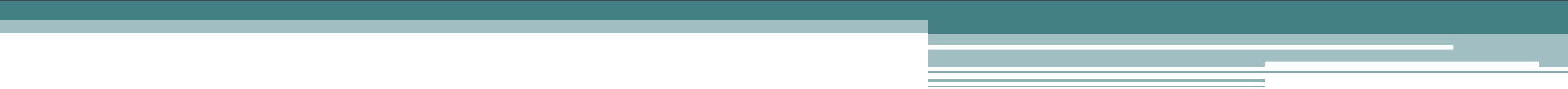
<i>Candida</i> species	Overall population	Hematological patients
<i>C. albicans</i>	Echinocandins (A I) Fluconazole (A I) ¹ Voriconazole (A I) L-AmB (A I) / ABCD (A II) / ABLC (A II) / d-AmB (C I)	Echinocandins (A II) ² Fluconazole (C III) Voriconazole (C III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C II)
<i>C. glabrata</i>	Echinocandins (A I) L-AmB (B I) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C I)	Echinocandins (A II) ² L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C II)
<i>C. krusei</i>	Echinocandins (A II) L-AmB (B I) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C I) Voriconazole (B I)	Echinocandins (A III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C II) Voriconazole (C III)
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole (A II) Voriconazole (B I) Echinocandins (B II) L-AmB (B I) / ABCD (B I) / ABLC (B II) / d-AmB (C I)	Fluconazole (A III) Voriconazole (C III) Echinocandins (B III) L-AmB (B II) / ABCD (B II) / ABLC (B II) / d-AmB (C II)

¹C I in severely ill patients

²A III for anidulafungin

Μέλλον... Ρόλος ανοσοθεραπείας ?

- 27 patients with Candidemia vs. 16 control patients
 - **Decreased cellular immunity (↓ expression of co-stimulatory molecule CD28)**
 - These findings may help explain why patients with *Candida* sepsis have a high mortality despite appropriate antifungal therapy
- Development of immunoadjuvants that **reverse T cell 'exhaustion'** and boost host immunity may improve outcome



Ευχαριστώ πολύ



Back-up slide

CLSI M27-A3 AND EUCAST NEW BREAKPOINTS

Candida Organism	Antifungal Agent	Clinical Breakpoint, $\mu\text{g/mL}^a$			
		S	SDD	I	R
<i>C. albicans</i>	Fluconazole	≤ 2	4		≥ 8
	Itraconazole	≤ 0.12	0.25–0.5		≥ 1
	Voriconazole	≤ 0.12		0.25–0.5	≥ 1
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
	Caspofungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
	Micafungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
<i>C. glabrata</i>	Fluconazole		32		≥ 64
	Itraconazole				
	Voriconazole				
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤ 0.12		0.25	≥ 0.5
	Caspofungin	≤ 0.12		0.25	≥ 0.5
	Micafungin	≤ 0.06		0.12	≥ 0.25
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	≤ 2	4		≥ 8
	Itraconazole				
	Voriconazole	≤ 0.12		0.25–0.5	≥ 1
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤ 2		4	≥ 8
	Caspofungin	≤ 2		4	≥ 8
	Micafungin	≤ 2		4	≥ 8
<i>C. tropicalis</i>	Fluconazole	≤ 2	4		≥ 8
	Itraconazole				
	Voriconazole	≤ 0.12		0.25–0.5	≥ 1
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
	Caspofungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
	Micafungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
<i>C. krusei</i>	Fluconazole				
	Itraconazole				
	Voriconazole	≤ 0.5		1	≥ 2
	Posaconazole				
	Anidulafungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
	Caspofungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1
	Micafungin	≤ 0.25		0.5	≥ 1