

# ***INFEZIONI DA CANDIDA NEL PAZIENTE ANZIANO: CHI, COME E QUANDO TRATTARE?***

- ✓ **La candidiasi invasiva in geriatria: un problema emergente**
- ✓ **Candidiasi invasiva: dal sospetto alla diagnosi**
- ✓ **Approccio ragionato alla terapia antimicotica**
- ✓ **Gli antimicotici nella politerapia dell'anziano fragile**



# **INFEZIONI DA CANDIDA NEL PAZIENTE ANZIANO: CHI, COME E QUANDO TRATTARE?**

**La candidiasi invasiva in geriatria:  
un problema emergente**

***Gianluigi Vendemiale***



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI FOGGIA**

**CONGRESSO NAZIONALE**

Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

Bologna 26-29 Novembre 2014





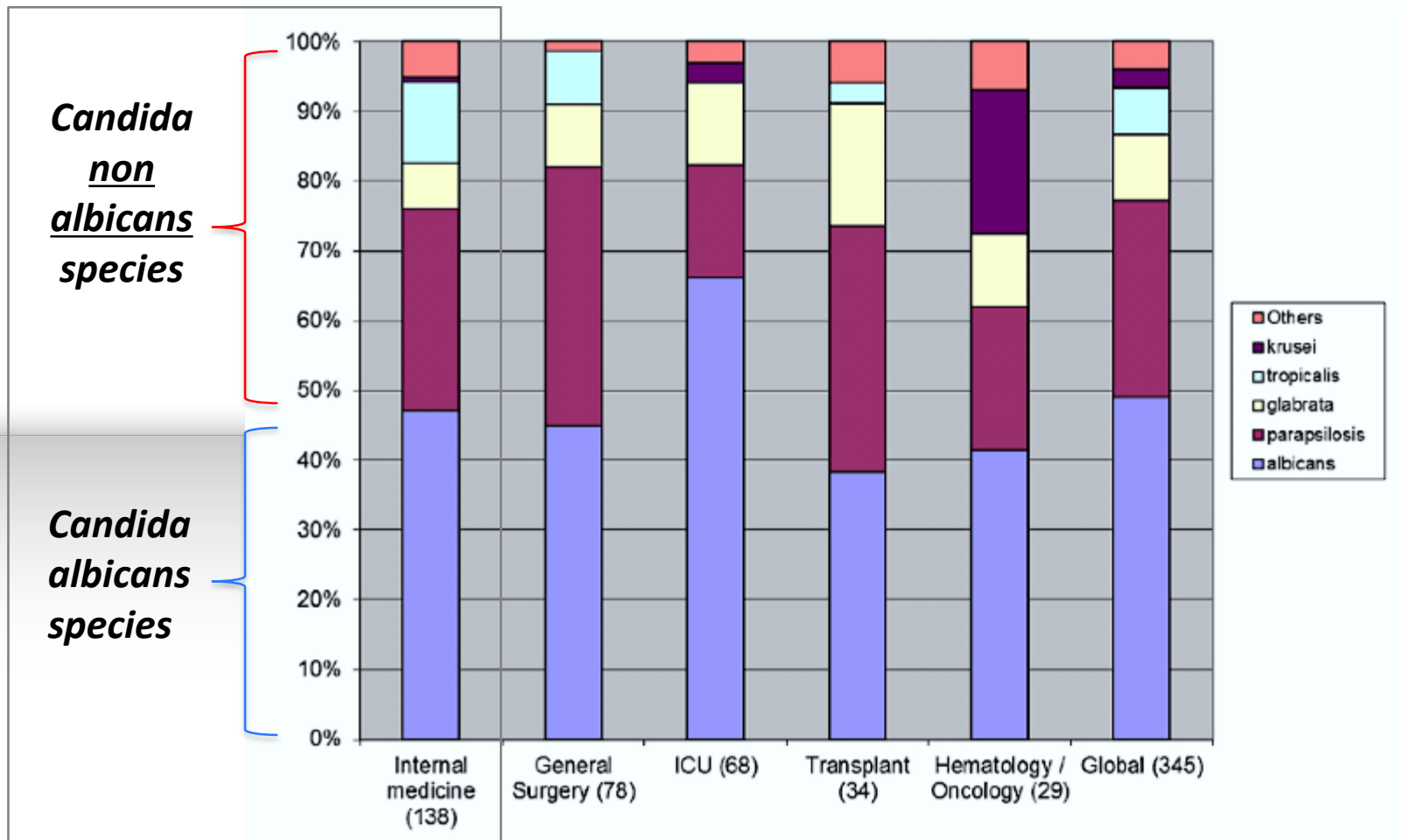
L'incidenza globale delle candidemie è aumentata di circa 5 volte negli ultimi 10 anni.

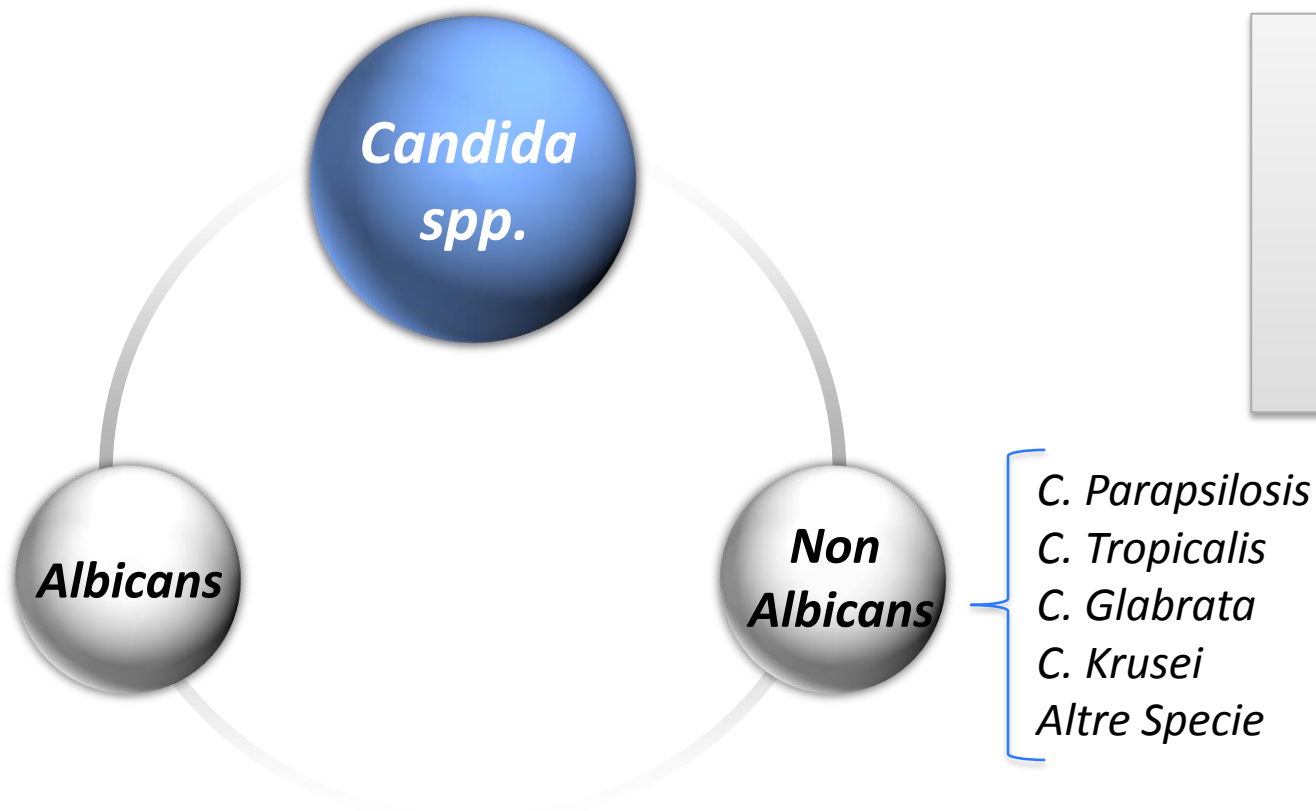
*Negli USA la Candida è il 4° microrganismo più frequentemente isolato nel sangue, in Italia si colloca al 10° posto.*

- **In aumento nei reparti internistici**
- **In riduzione nelle Unità di terapia intensiva e nei Centri trapianto di midollo**



# Distribution of the *Candida* species according to underlying pathology/medical care (n)





Sono in riduzione le infezioni da *C. albicans* a favore delle *Candida non albicans*, **fluconazolo insensibili** (*C. Krusei* e *C. Glabrata*)

## *Le forme cliniche*

**CANDIDOSI**

**CANDIDEMIA**

**CANDIDOSI  
DISSEMINATA**

**CANDIDOSI  
INVASIVA**

**Paziente  
immunocompromesso**

*Febbre*

*Shock*

**Segni  
E  
Sintomi**

*CID*

*Malessere  
generale*

*Insufficienza  
multiorgano*

# **CANDIDOSI INVASIVE**

*(coinvolgimento di organi)*

ENDOCARDITE

MENINGITE

SEPSI

LESIONI FOCALI (fegato,  
milza, reni, ossa,  
cute, retina, sottocute)

## **Candidemia: Clinical Spectrum**

Candidemia

Organ Involvement

**DEFINITIVE DIAGNOSIS IS NOT ALWAYS EASY**

Candidemia

Acute  
disseminated  
candidiasis

Chronic  
disseminated  
candidiasis

Deep organ  
candidiasis

**Un'emocoltura negativa non esclude con certezza  
una localizzazione profonda**

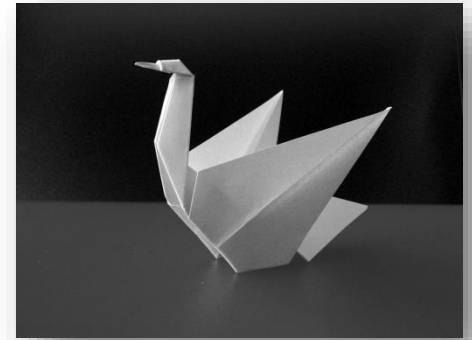
## **Fattori di rischio per la candidosi invasiva**

<b>Colonizzazione da Candida</b>	<b>Nutrizione parenterale</b>
<b>Antibiotici a largo spettro</b>	<b>Emodialisi</b>
<b>Immunosoppressione</b>	<b>APACHE II score &gt;20</b>
<b>Neutropenia</b>	<b>Catetere venoso centrale</b>
<b>Ustioni (&gt;50%)</b>	<b>Candiduria &gt; 10<sup>5</sup> cfu/ml</b>
<b>Alterazione delle barriere fisiologiche GI</b>	<b>Età estreme</b>
<b>Chirurgia addominale maggiore</b>	<b>Diabete</b>
<b>Chirurgia del tratto urinario con candiduria</b>	<b>Insufficienza renale</b>
<b>Traumatologia maggiore (ISS&gt;20)</b>	<b>Intervento chirurgico recente</b>
<b>Trasfusioni multiple</b>	<b>Catetere urinario</b>
<b>Tossicodipendente per via venosa</b>	<b>Cateteri vascolari</b>
	<b>Prolungata degenza in ICU (&gt;7gg)</b>

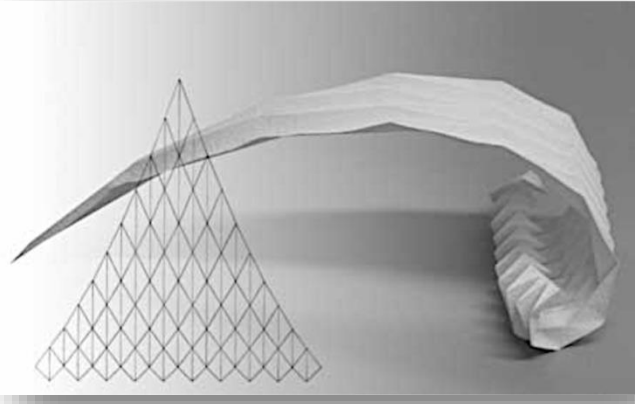
# **Fisiopatologia della candidosi invasiva**

## ***Normal physiological alterations in elderly***

- 1. Diminished immunological response expressed by decreased phagocytosis**
  - Lack of antigen presenting cells (dendritic, naïve T-cells)
  - Decreased memory capacity of mature T-cells
  - Decreased cytokine production
  - Decreased number of B-cells and immunoglobulin production
- 2. Decreased hepatic function due to decreased liver mass and blood flow, declining phase I metabolism, and decreased bile secretion**
- 3. Decreased renal function (glomerular filtration rate declines on average 1% per year)**
- 4. Hyposalivation**
- 5. *Candida* colonization of dental prostheses**
- 6. *Candida* colonization of the urinary tract, especially after broad spectrum antibiotic use**



# Candidemia e comorbidità



Presenza di comorbidità nei pazienti con candidemia (344 pz).  
 Studio effettuato dal 2004-2007 (381 emocolture positive per *Candida spp* su 144.435 ricoverati). Ospedale s. Giovanni Battista - Molinette di Torino.

Patologia	N	%
Comorbidità totali	340	98,8
Malattie cardiovascolari	287	83,4
Malattie respiratorie	192	55,8
Malattie psichiatriche	166	48,3
Neoplasie	148	43,0
Malattie renali	141	41,0
Malattie ematologiche	74	21,5
Diabete mellito tipo 2	41	12,0
Diabete mellito tipo 1	38	11,0
Leucemia/linfoma	31	9,0
Cirrosi	30	8,7
Pancreatite (acuta o cronica)	15	4,3

# Epidemiologia internistica e mortalità

Number of death and 30 days/mortality for various *Candida* spp. and in the different hospital wards.



Hospital Ward	<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>		Others		All	
	Death/N of episodes	Mortality (%)	Death/N of episodes	Mortality (%)	Death/N of episodes	Mortality (%)	Death/N of episodes	Mortality (%)	Death/N of episodes	Mortality (%)	Death/N of episodes	Mortality (%)	Death/N of episodes (%)	Mortality N. (%)
Internal Medicine	31/62	(50)	5/8	(62,5)	1	(0)	19/39	(48,7)	8/16	(50)	4/7	(57,1)	133 (41)	68 (51,1)
Hematology/ Oncology	4/8	(50)	0	(0)	6	(50)	2/5	(40)	0	(0)	2/2	(100)	21 (6,5)	10(47,6)
Transplant	4/12	(33,3)	2/5	(40)	0	(0)	4/12	(33,3)	1	(0)	1/2	(50)	32 (9,9)	11 (34,4)
Intensive Care Unit	19/42	(45,2)	5/6	(83,3)	2	(100)	4/11	(36,4)	0	(0)	2	(0)	63 (19,4)	30 (47,6)
General Surgery	12/34	(35,2)	1/7	(14,3)	0	(0)	5/27	(18,5)	3/6	(50)	1/1	(100)	75 (23)	22 (29,3)
<b>Global</b>	<b>70/158</b>	<b>(44,3)</b>	<b>13/26</b>	<b>(50)</b>	<b>5/9</b>	<b>(55,5)</b>	<b>34/94</b>	<b>(36,2)</b>	<b>11/23</b>	<b>(47,8)</b>	<b>8/14</b>	<b>(57,1)</b>	<b>324 (100)</b>	<b>141 (43,5)</b>

Bassetti M et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One*. 2011

## Il Nostro contributo

### SURVEY EPIDEMIOLOGICA RETROSPETTIVA ESEGUITA PRESSO GLI OO. RR. DI FOGGIA



Periodo di osservazione di circa 6 anni:

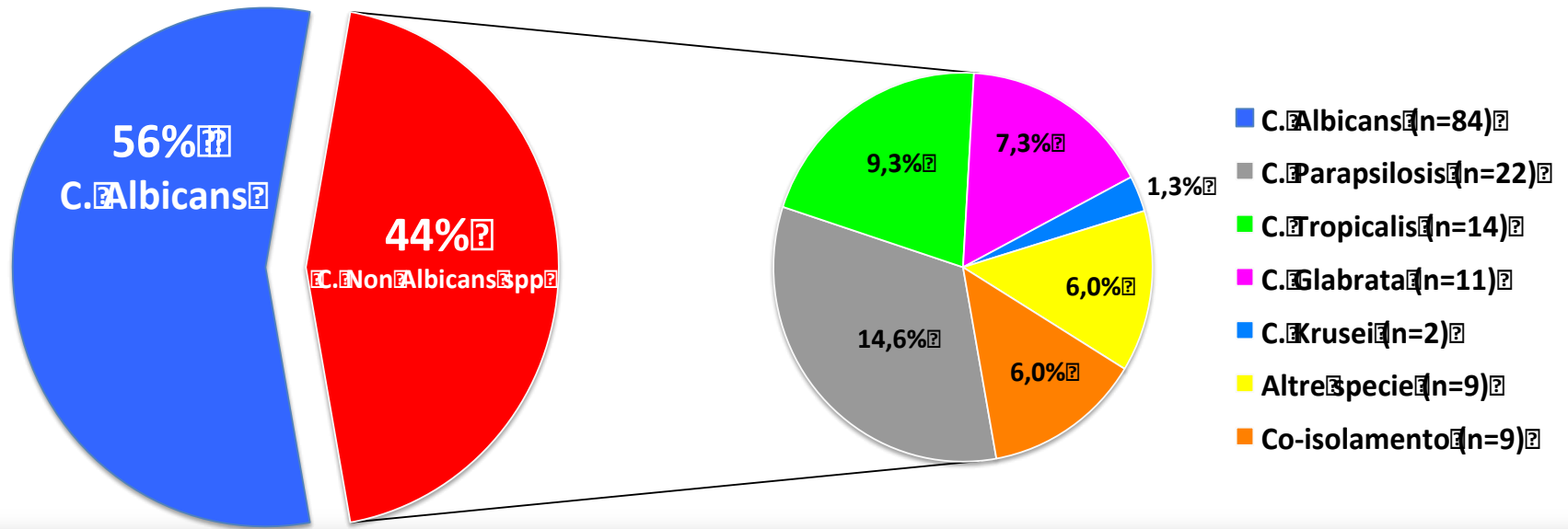
- dal 1 gennaio 2008 al 30 Giugno 2014

**Individuazione di tutte la emocolture positive  
per CANDIDA SPP**

**Riscontro di 113 casi nel periodo esaminato**

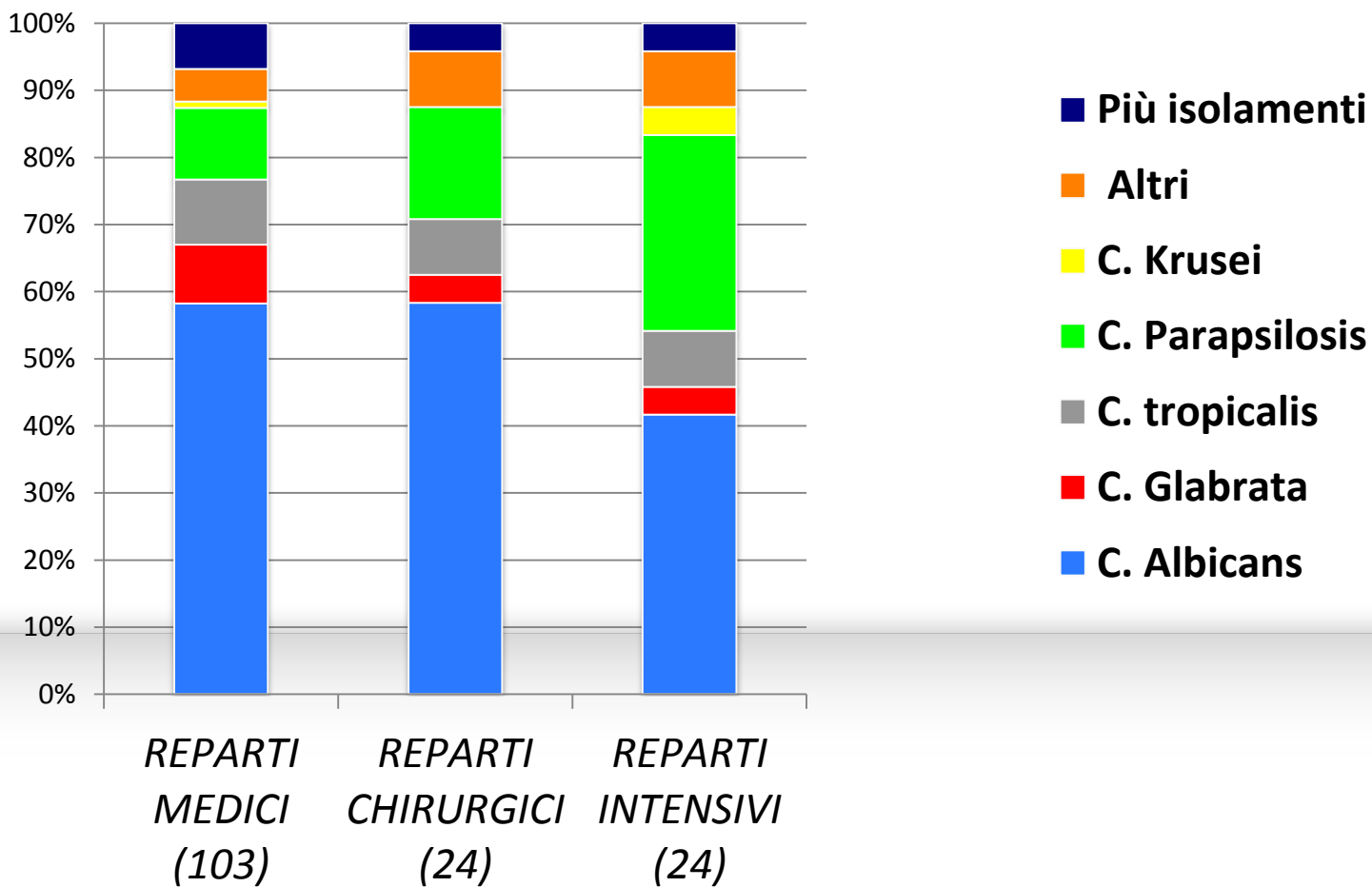
# EPIDEMIOLOGIA DELLE CANDIDEMIE NEGLI OO.RR. DI FOGGIA

## *Distribuzione delle SPECIE di Candida isolate*



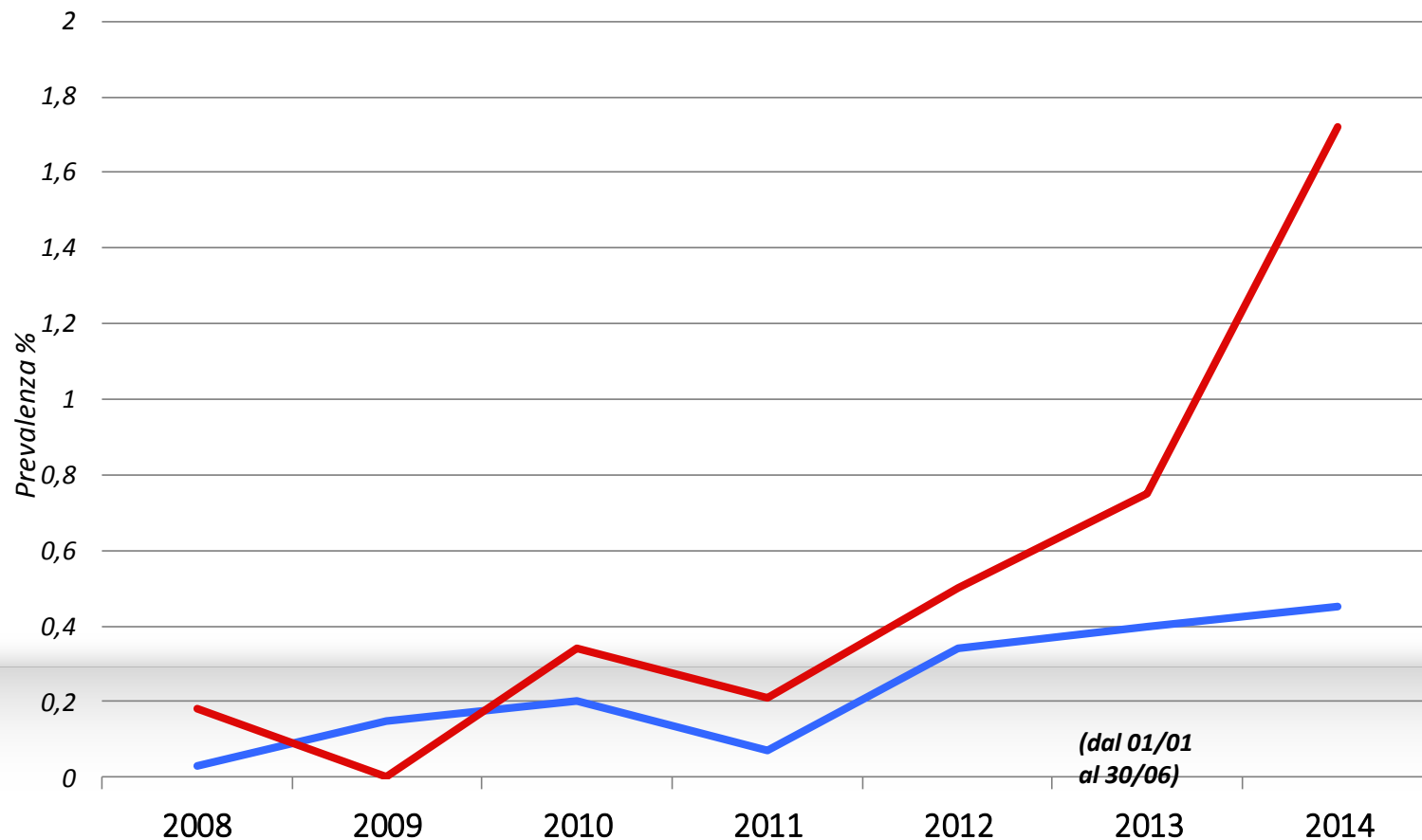
# EPIDEMIOLOGIA DELLE CANDIDEMIE NEGLI OO.RR. DI FOGGIA

## *Distribuzione delle Candida spp. per reparto (n)*



# EPIDEMIOLOGIA DELLE CANDIDEMIE NEGLI OO.RR. DI FOGGIA

## *Prevalenza delle Candidemie nei reparti di Medicina Interna e Geriatria*



— **Prevalenza in Medicina Interna (%)**

— **Prevalenza in Geriatria (%)**

## ***Fattori predittivi di mortalità nei pazienti con candidemia***

<b><u>Fattori predittivi di mortalità</u></b>	<b>Domicilio (n=59)</b>	<b>Deceduti (n=38)</b>	<b>p value</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>	
<b><i>Degenza nelle UTI</i></b>	40.9	59.1	<b>0.03</b>
<b><i>APACHE II &gt; 15</i></b>	43.4	56.6	<b>0.002</b>
<b><i>C. non albicans spp</i></b>	65.2	34.8	0.4
<b><i>C. Albicans</i></b>	57	43	0.4
<b><i>Provenienza nosocomiale</i></b>	48.4	51.6	0.069
<b><i>Nutrizione parenterale totale</i></b>	56.1	43.9	0.345
<b><i>≥ 3 Fattori di rischio</i></b>	58	42	<b>≤ 0.05</b>
<b><i>Comorbidità cardiaca</i></b>	38.1	61.9	<b>0.00</b>
<b><i>IRC</i></b>	37	63	<b>0.003</b>
<b><i>Ventilazione meccanica</i></b>	22.2	77.8	<b>0.00</b>

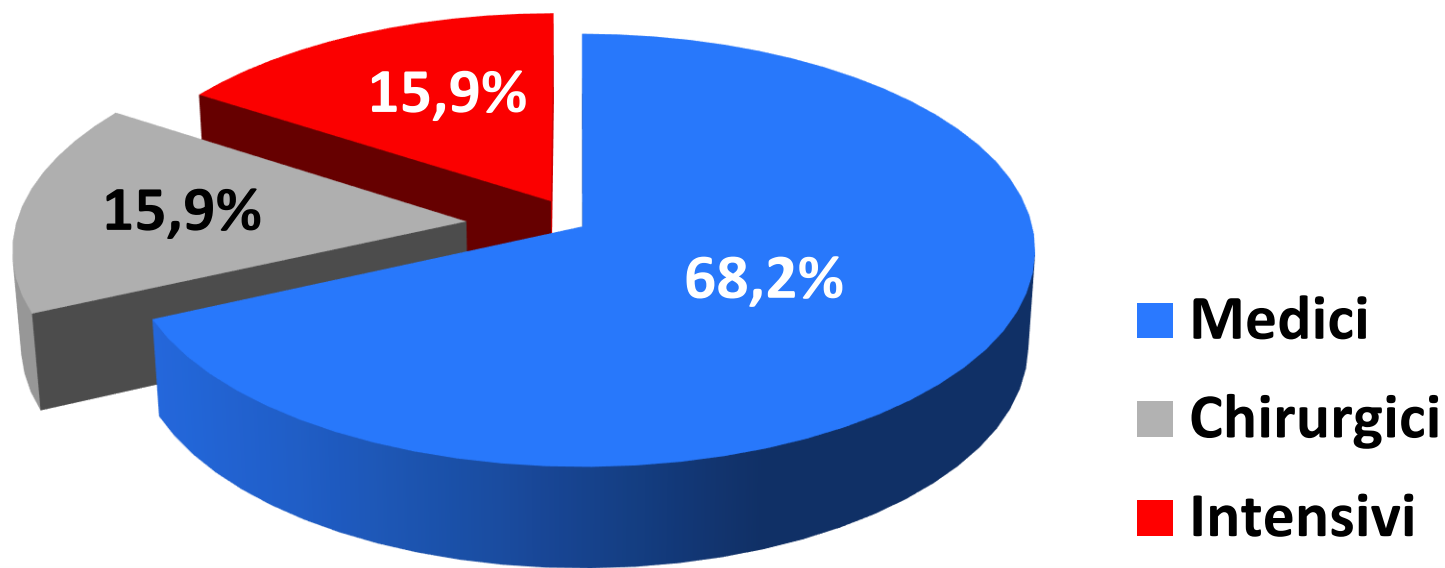
***Analisi della prevalenza dei fattori di rischio noti per Candidosi Invasiva nel totale dei pazienti esaminati (n =113)***

<u>Fattori di rischio</u>	n	%
Degenza nelle UTI	27	23.5
APACHE II score > 15	63	<b>56.5</b>
Degenza prima dell'isolamento >10 gg	76	<b>50</b>
Trasfusioni multiple	53	47
Calo ponderale recente	18	16
Interventi chirurgici addominali recenti	21	18.5
Terapia steroidea > 7gg	28	25
Terapia antibiotica	97	<b>86</b>
Terapia antibiotica > 7 gg	63	71
Neutropenia	5	3.5

<u>Fattori di rischio</u>	n	%
Cateterismo Vescicale	96	<b>86.5</b>
Nutrizione parenterale totale	78	<b>72.5</b>
Sindrome da ipomobilità	67	<b>61</b>
Ventilazione meccanica	23	20.5
Cateterismo vascolare	97	<b>86</b>
Cateterismo vascolare > 5 gg	50	<b>82</b>
Comorbidità cardiaca	48	44.5
Comorbidità polmonare	44	41
IRC	31	28
DM 2	34	30.5
≥ 3 Fattori di rischio	103	91

# EPIDEMIOLOGIA DELLE CANDIDEMIE NEGLI OO.RR. DI FOGGIA

## *Distribuzione delle Candidemie nei reparti*



## Candidemie nei reparti internistici

COMORBIDITÀ

VULNERABILITÀ GENERICA DEL PAZIENTE

PROCEDURE INVASIVE

CATETERIZZAZIONI

TERAPIE ANTIBIOTICHE

> 10 GIORNI DI RICOVERO

**SOSPETTARE  
POSSIBILE SVILUPPO  
DI CANDIDEMIA**



**CRITICITA'**

**Rapidità di diagnosi**

**Rapidità di terapia**



### EMOCOLTURA : Gold standard per dx di candidemia/ candidosi invasiva

➤  $\geq 2$  campioni ematici da due diversi siti  
SE CVC: almeno 1 campione dal catetere

- Sensibilità diagnostica:  $\sim 50\%$  (max 70% nuove metodiche)
- Tempo minimo per risultati: **24-72 h**
- Precedente tx preventiva con Azoli (**↑rischio falsi negativi**)

## ***NUOVI TEST DIAGNOSTICI***

### **$\beta$ -D-Glucano**

#### **Polisaccaride della membrana cell della Candida**

- Sensibilità 77%, specificità 85%
- **Falsi positivi**
- Alto valore predittivo negativo (> 90%)

### **Mannano (Ag-Ab Candida correlato)**

#### **Polisaccaride altamente immunogeno della parete.**

- Sensibilità 83%, Specificità 86%
- **Non affidabile in pz immunocompromessi**
- **Passaggio in circolo intermittente**  
(eseguire test 2,3 volte /settimana!)

# BIOFILM

Colonie di funghi e ife avvolte da una matrice glicoproteica che aderisce a superfici di dispositivi bioprotetici (cateteri, protesi valvolari, pacemaker..)

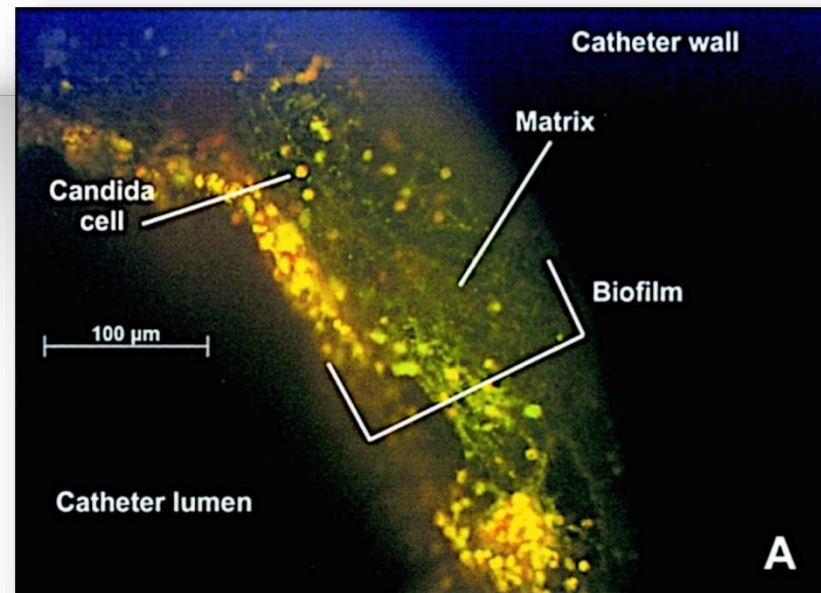
## CANDIDE PRODUTTRICI DI BIOFILM

*ALBICANS* (~ 57%)

*PARAPSILOSIS* (~ 22%)

*TROPICALIS* (~ 10%)

*GLABRATA* (~ 9%)



Fluorescence image of in vivo *C. Albicans* biofilm.

# **BIOFILM**

## **AUMENTO DELLA RESISTENZA ALLA Tx ANTIFUNGINA**

- ***Difficoltà degli antifungini a penetrare il BIOFILM***
- ***Presenza nella matrice del BIOFILM di enzimi che bloccano/idrolizzano gli antifungini***
- ***scarsa efficacia degli azoli su candide produttrici di BIOFILM***

***La produzione di BIOFILM da parte di Candida Spp è stata associata ad un incremento statisticamente significativo della mortalità.***

**La Tx con farmaci ad elevata attività anti-BIOFILM (echinocandine, AmB) piuttosto che con azoli era associata in modo statisticamente significativo a:**

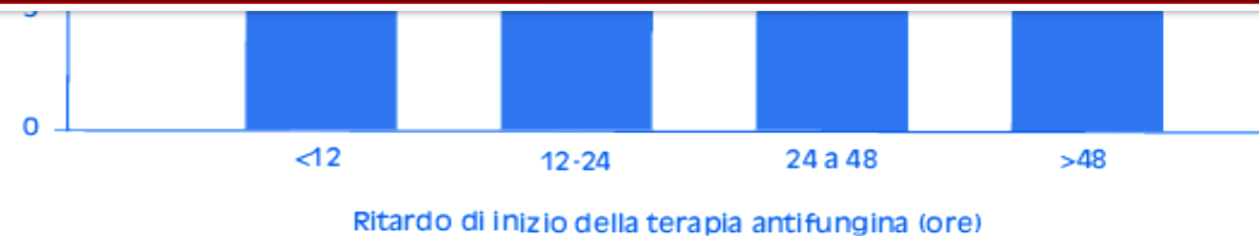
- 1. Minor durata dei ricoveri ( 15gg vs 32 gg)**
- 2. Maggior sopravvivenza dei pazienti**

**Fattori predittivi di produzione di BIOFILM erano:  
presenza di CVC o catetere urinario,  
diabete mellito, nutrizione parenterale**

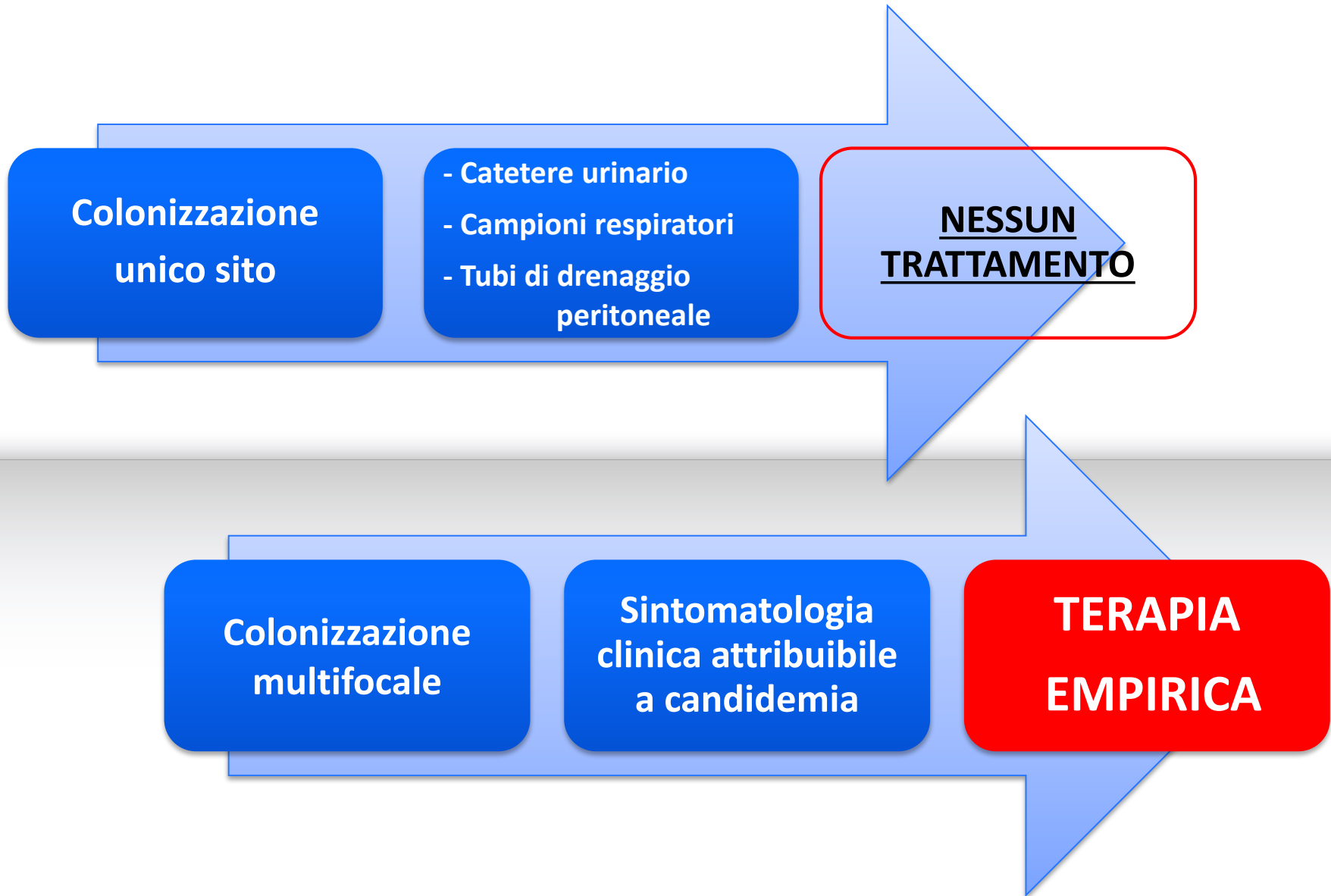
## Correlazione tra mortalità intraospedaliera e ritardo di inizio della terapia antifungina

La somministrazione di una terapia efficace entro 24h in pz con shock settico è associata ad una mortalità del 53% che aumenta sino al 97% senza un'adeguata bonifica del focolaio infettivo e senza terapia antifungina appropriata entro 24h

*Koffel M et al. Clin Infect Dis 2012*



# Scegliere se e quando trattare: una decisione difficile...



# Un caso particolare...

Paziente di 82 anni ricoverata per dispnea

*In anamnesi:*

*Ictus cerebrale ischemico*

*Ipertensione arteriosa*

*Insufficienza respiratoria cronica*

*Degente presso RSSA*

*Portatrice di CVC e catetere vescicale*

*Sdr da allettamento*

*Piaga da decubito sacrale IV stadio*

**Procalcitonina 2.9 ng/ml**

**Leucocitosi neutrofila**

**VES**

**PCR**

**Apiretica**

**ESAMI  
CULTURALI**



MICROBIOLOGIA

**URINOCOLTURA**  
Mat. Biologico: URINA DA PRELIEVO DA CATETERE  
Risultato **POSITIVO**

Nome Organismo 1 *Candida tropicalis*  
Carica Batterica: > 100.000 CFU / ml

**COLTURALE TAMPONE CUTANEO**  
Mat. Biologico: TAMPONE CUTANEO  
Risultato **POSITIVO**

Nome Organismo 1 *Acinetobacter baumannii*

**Antibiogramma secondo EUCAST**

ANTIBIOTICI	Organismo 1 MIC
Amikacina	>16 R
Ciprofloxacina	>1 R
Colistina	<=1 S
Gentamicina	>4 R
Imipenem	>8 R
Levofloxacina	>2 R
Meropenem	>8 R
Tobramicina	2 S
Trimetoprima/sulfametoxazolo	<=1/19 S

Legenda: S = Sensibile; R = Resistente; I = intermedio;

**TAMPONE BOCCA**  
Mat. Biologico: TAMPONE BOCCA  
Risultato **POSITIVO**

Nome Organismo 1 *Candida glabrata*

**QUALE RISCHIO DI  
CANDIDOSI INVASIVA?**

*In questo caso noi abbiamo  
scelto di non effettuare  
trattamento antifungino*

**Referto Emocoltura: POSITIVITÀ PER S. AUREUS**  
*(pervenuta dopo 2 gg dal referto precedente)*



*Terapia antibiotica  
specifica*

# Strategie terapeutiche

## PROFILASSI

**PRESENZA DI FATTORI DI RISCHIO PER CI**

**ASSENZA DI SEGNI E SINTOMI DI INFEZIONE**

Prevista per pazienti oncologici, oncoematologi e sottoposti a trapianto

Possibile trattamento per pz sottoposti a terapie con farmaci biologici

**Non indicata nei pazienti internistici non immunodepressi**

## TERAPIA PRE-EMPTIVE/EMPIRICA/PRESUNTIVA

**PRESENZA DI FATTORI DI RISCHIO PER CI**

**QUADRO CLINICO COMPATIBILE CON CI E/O POSITIVITÀ DEI BIOMARKERS (Beta-D-Glucano o mannano/anti-mannano)**

**Non disponibili dati microbiologici**



### **ECHINOCANDINE:**

Instabilità emodinamica, infezione severa  
precedente esposizione ad azoli

### **FLUCONAZOLO:**

paziente stabile,  
assenza di fattori di rischio per fluconazolo-resistenza

## TERAPIA MIRATA

**DIAGNOSI ACCERTATA DALLE INDAGINI MICROBIOLOGICHE**

- **ECHINOCANDINE**
- **AMFOTERICINA B (formulazione lipidica)**
- **FLUCONAZOLO**

***L'incidenza delle Candidemie è in crescita specie nei reparti internistici***

- **Incremento del numero di pazienti anziani**
- **Aumento dei pazienti fragili**
- **Aumento dei ricoveri complessi / alta comorbidità**

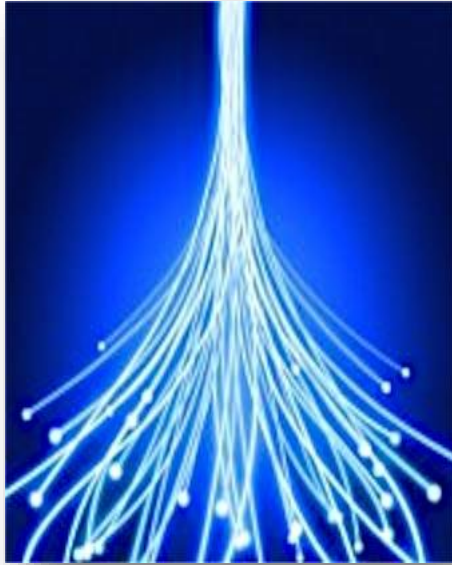
***Le Candidemie sono gravate da percentuali inaccettabili di mortalità globale***

***Determinano aumento dei costi per la complessità delle cure e l'allungamento dei tempi di degenza***



***Necessità di cambiare l'approccio ai pazienti con alto rischio di Candidemia***

## ***“ONE STEP FORWARD”***



***Comprendere appieno la suscettibilità di un ospite nei confronti di una malattia***

***Porre la Candidemia nel diagnostico differenziale di un numero sempre maggiore di pazienti internistici con segni/sintomi aspecifici di infezione***

***Non considerare il parametro microbiologico come criterio fondamentale***

***Prevedere tempestivamente «febrile driven» in caso di febbre***

**I nostri pazienti stanno cambiando, dunque il nostro pensiero dovrà essere più rapido e la nostra azione più efficace**