

# LOCUL CASPOFUNGIN (CANCIDAS) ÎN TERAPIA INFECȚIILOR FUNGICE LA BOLNAVALUL DIN TERAPIE INTENSIVĂ

*Elena Copaciu\*, Elena Ursache\*, Marilena Lache\**

## REZUMAT

Ultimul deceniu a adus modificări semnificative în statistica infecțiilor nosocomiale la bolnavul critic nonneutropenic. Apariția pe locul 4 în Statele Unite a infecțiilor nosocomiale fungice invazive a fost un foarte serios semnal de alarmă pentru comunitatea medicală în vederea elucidării mecanismelor de producere, diagnosticul clinic și de laborator, dar și a modului de instalare a rezistenței antifungice. Progresele înregistrate au permis elaborarea de ghiduri de abordare a infecțiilor fungice la bolnavul critic nonneutropenic, ghiduri care vor fi trecute în revistă în cele de urmează. Pe de altă parte și intensiviiștii români pot vorbi în acest moment de experiența lor în domeniul epidemiologiei, diagnosticului și terapiei infecțiilor fungice la bolnavul critic, datorită studiului demarat în 2005 de Societatea Română de Terapie Intensivă, ale cărui date vor fi prezentate în mai 2006. Am ales să prezentăm în acest articol datele parțiale referitoare la experiența Clinicii ATI SUUB în acest domeniu, ilustrarea pe scurt cu datele a câtorva cazuri clinice relevante.

**Cuvinte cheie:** Caspofungin (Cancidas), infecții fungice, terapie intensivă

## ABSTRACT

### The place of Caspofungin (Cancidas) in the treatment of fungal infection to the Intensive Care patient

Last decade brought the significant modifications in the statistic of nosocomial infections to the critical non-neutropenic patients. The appearance on the 4-th place in the United States of the nosocomial fungal infections was a very serious warning signal for the medical community to elucidate the mechanisms of production, the clinical and laboratory diagnosis, but also the installation possibility of the antifungal resistance. The recorded progresses allowed elaborating the therapeutic guidelines of fungal infections to critical nonneutropenic patients, guides which will be followed review. On the another part, the Romanian intensive care specialists can speak in this moment of their experience in the epidemiological area, diagnoses and therapies of fungal infections to the critical patients, through the study started in 2005 by the Romanian Society of Intensive Therapy which results will be presented in the may 2006. In this article will be presented the partial results recorded by the ICU Clinic of the Bucharest University Hospital and a brief illustration with some relevant clinical cases

**Key words:** Caspofungin (Cancidas), fungal infections, intensive care.

## Particularitățile infecției fungice la bolnavul critic

Ultimul deceniu a confirmat faptul că infecțiile fungice invazive devin o problemă de sănătate publică, prin creșterea constantă a incidenței infecțiilor nosocomiale cu tulpini de candida albicans (după unele statistici de la 6% în 1980, la peste 20% în 2002!) și creșterea ratei mortalității pe care o presupune infecția cu fungi la bolnavul critic (peste 50%, iar mortalitatea direct atribuibilă infecției fungice este de cca. 38%). Pentru bolnavul internat în STI (care nu este sub terapie imunosupresoare posttransplant sau pacient de hematooncologie), factorii de risc pentru infecția fungică sunt: antibioterapia cu spectru larg, staționare prelungită în STI, hemodializă, cateterizări multiple, prezența cateterului venos central, gravitatea bolii, nutriție parenterală totală, perforații gastrointestinale sau chirurgie abdominală recentă, colonizare, diabet zaharat, profilaxia antifungică prelungită etc.

Ca localizare, practic infecția fungică poate atinge orice organ, inclusiv globul ocular sau sistemul nervos central. În mod paradoxal atingerea pulmonară este rară și face parte din tabloul clinic al candidozelor diseminate, iar afectarea

hepatosplenică este o entitate nosologică în sine; alte localizări pot fi: la nivel urinar, osos, articulații, cavitatea peritoneală, determinarea esofagiană sau gastrointestinală, endocardul etc. Wey și colab au demonstrat că la bolnavii cu candidemie incorect tratată rata complicațiilor, inclusiv endoftalmită, endocardită, artrită septică sau candidoză renală poate ajunge până la 15%! La bolnavul neutropenic candidemia se poate complica prin instalarea candidozei cronice diseminate, iar la nou născutul prematur cu meningoencefalită.

Diagnosticul infecției fungice la bolnavul critic continuă să rămână o mare provocare: dacă numai la 50% din bolnavii cu infecții fungice invazive sunt surprinse hemoculturi pozitive, în acest moment rata de succes poate atinge până la 70%; biopsiile din focar sunt de multe ori greu de efectuat la bolnavul aflat în Terapie Intensivă, iar culturile prezintă un risc mare de contaminare. Progresele tehnologice în acest domeniu au deteminat renunțarea la determinarea de anticorpi datorită ineficienței metodei, metaboliți de tip D-arabinol sunt dificil de măsurat. Tehnologiile cele mai promițătoare sunt cele care determină componentele peretelui fungic sau PCR fungic. Studii de mici dimensiuni susțin ideea că determinarea de  $\beta$ glucan în ser (testul Glucall) atinge o sensibilitate de până la 100%.

\*Elena Copaciu, Elena Ursache, Marilena Lache - Clinica ATI, Spital Universitar de Urgență București, Laborator Clinic, SUUB

## Particularități de farmacocinetică/ farmacodinamie la bolnavul critic, nonneutropenic

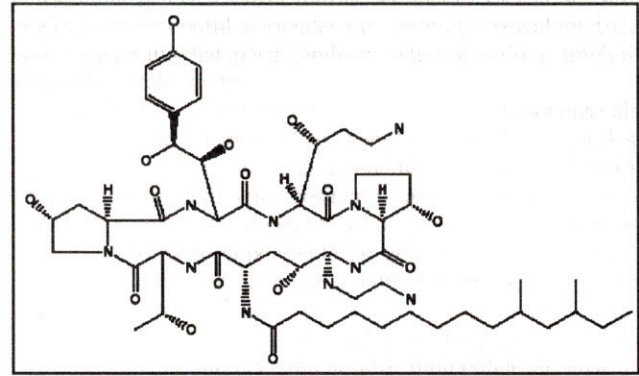
Bolnavul critic este expus riscului de a dezvolta o infecție fungică agresivă, iar factorii de risc pentru aceasta au fost deja amintiți. Administrarea terapiei antifungice ridică multe probleme. Calea enterală este rareori disponibilă la bolnavul critic. Acești bolnavi nu pot înghiți, au un grad de ileus și întârziere a pasajului transpiloric și, posibil, prin afectarea mucoasei intestinale, un deficit de transfer în circulația sistemică. Biodisponibilitatea antifungicului după administrare orală devine imprezvizibilă la bolnavul critic, astfel încât se preferă administrarea parenterală. Pe de altă parte, administrarea concomitentă a unor medicamente de tip: sedative, analgetice, antibiotice, antifungice, diuretice, antiaritmice etc., ce necesită sistemul citocromului CYP3A4 pentru metabolizare parțială sau totală, modifică semnificativ farmacocinetica majorității antifungicelor. Administrarea continuă de opiacee (uneori pe durata a multe zile- săptămâni la bolnavul critic) crește  $T_{1/2}$  al acestora proporțional cu durata administrării („context sensitive half life”); de exemplu pentru fentanyl, administrarea continuă poate crește  $T_{1/2}$  de la cca. 30 min., la câteva ore, după o administrare continuă de numai 8 ore! Administrarea concomitentă de inductori enzimatici de tip fenitoin, macrolide, barbiturice, glucocorticoizi etc. va duce la modificări imprezvizibile de farmacocinetică și farmacodinamie pentru fiecare din aceste droguri în parte. Comunicarea dificilă, și uneori imposibilă, cu bolnavul critic face greu de semnalat reacțiile adverse induse de medicația administrată. În aceste condiții, medicația care nu interferează cu activitatea citocromului P450 sau sistemul izoenzimelor CYP3A4, cum este cazul echinocandinelor, pare un avantaj în plus.

## Locul terapiei cu echinocandine la bolnavul critic nonneutropenic

Terapia fungemiei la bolnavul critic a beneficiat până acum câțiva ani de terapie parenterală cu Amfotericina B sau fluconazole. Nefrotoxicitatea a limitat utilizarea AmB, iar forma lipozomală care reduce acest risc nu este disponibilă în țara noastră. Fluconazole, utilizat pe scară largă în profilaxia infecției fungice diseminate la bolnavul critic și la noi în țară, tinde să nu mai acopere spectrul infecțiilor diseminate cu *C. Glabrata*, *C. krusei* și în general poate avea răspuns inconsecvent în infecțiile cu specii nonalbicans. Despre dimensiunea epidemiologică a acestei probleme (respectiv despre proporția de specii nonalbicans izolate la bolnavii din Clinica ATI a Spitalului Universitar București și sensibilitatea lor la azoli vom discuta în partea a doua a acestui material). Pe de altă parte, dacă fluconazole pare să rămână antifungic de elecție pentru infecțiile cu *C. Albicans*, micozele severe la bolnavul critic ar putea impune opțiunea pentru un agent fungicid, cu toxicitate redusă și profil minim de rezistență.

Dezvoltarea de noi molecule de antifungice nu a fost ușoară în primul rând datorită similarității celulelor de fungi și cele ale mamiferelor (în ambele cazuri celule eucariote); extinderea fungemiei la bolnavul critic a impus utilizarea de noi azoli (voriconazole, posaconazole, ravuconazole), dar și a unei noi clase de antifungice, echinocandinele (casprofungin, micafungin, anidulafungin). Dintre acestea, voriconazole și casprofungin se utilizează și la noi în țară.

Descoperite cu cca. 20 de ani în urmă, echinocandinele sunt hexapeptide ciclice cu catenă laterală de tip N-alil alifatic sau aril, radicali care permit extinderea spectrului antifungic la specii de *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis carinii*, dar nu și *Cryptococcus neoformans*. Fiind vorba de molecule cu greutate mare nu pot fi administrate decât parenteral. Inhibă biosinteza 1,3-betaglucanilor, componente esențiale ale peretelui celular al fungilor (complexul enzimatic de sinteză al 1,3-betaglucan nu există la celelalte celule de mamifere, fapt care asigură o bună tolerabilitate produsului). Casprofungin (fig.1) împiedică multiplicarea fungilor prin două mecanisme: prin împiedicarea sintezei componentelor peretelui celular, fapt care afectează stabilitatea sa. În felul acesta peretele celulei nu mai poate face față presiunii osmotice intracelulare. Acest blocaj al sintezei peretelui celular are atât efect fungistatic, cât și efect fungicid. În acest moment casprofungin este recomandat pentru terapia candidozelor invazive, în peritonite, candidemie la bolnavul nonneutropenic (cel mai adesea acest bolnav este bolnavul critic din secțiile de Terapie Intensivă), infecții abdominale și ale cavității pleurale. Este aprobat pentru utilizare la adult în Uniunea Europeană. În Statele Unite ale Americii este aprobat de FDA în candidoza esofagiană, în aspergiloza invazivă la bolnavi refractari la alte terapii sau care nu pot tolera terapia primară antifungică.



**Fig. 1 Structura chimică a casprofungin**

Studii semnificative statistic au validat eficacitatea casprofungin pentru terapia candidozelor invazive la bolnavul neutropenic (validat cu eficacitate similară amfotericinei B, dar cu tolerabilitate net superioară acesteia); în baza unui studiu recent FDA și EMEA (European Evaluation of Medicinal Products) au aprobat administrarea de casprofungin la adultul neutropenic febril dacă există un nivel ridicat de suspiciune de infecție fungică (de tip *Candida* sau *Aspergillus*).

Avantajele recurgerii la casprofungin pentru bolnavul critic sunt și de ordin farmacocinetic; legarea de proteine se face în proporție ridicată. Frația liberă din plasmă (2-3,5%) se distribuie în țesuturi și se acumulează cu precădere în ficat, rinichi, plămâni și splină. După administrarea iv a unei doze de până la 100mg casprofungin are o farmacocinetică lineară de ordinul I. Concentrația sa plasmatică se reduce în câteva trepte. După a fază scurtă de distribuție,  $\alpha$ -(60-90 min.) urmează o fază dominantă,  $\beta$ -(9-11 ore) care va determina acumularea în țesuturi timp de cca. 14 zile după o doză de 50-70mg. La doze terapeutice se mai produce o acumulare adițională, faza  $\gamma$ , la 2-3 zile de la administrare, cu  $T_{1/2}$  de cca. 40-50 de ore. Produsul este metabolizat hepatic, prin reacții independente de citocromul P450 (acest aspect farmacocinetic îi conferă risc minim de interferențe cu medicația concomitentă a bolnavului și poate constitui un

avantaj față de terapia cu azoli la bolnavul critic, azolii având metabolizare în proporție semnificativă pe calea citocromului P450). Singura interferență medicamentoasă descrisă relativ recent (Stone, 2004) impune ajustarea dozelor în cazul terapiei concomitente și prelungite caspofungin-rifampicină. Produsul este degradat prin hidroliza peptidelor, care sunt eliminate prin urină și fecale. Eliminarea urinară este lentă (clearance de 10-12 ml/min); după o doză unică de 50 mg caspofungin, la 27 de zile 75% din produs este eliminat (41% prin urină și 34% în fecale, Stone, 2004).

Datele acumulate în toate etapele de cercetare clinică și expunerea ulterioară a unui număr mare de bolnavi la terapie de diverse durate cu caspofungin au arătat un bun profil de siguranță și tolerabilitate a produsului. Cele mai frecvente reacții adverse au fost de tip febră (12-26%), flebită la locul injectării (12-18%), cefalee (8-15%). Reacții de tip greață, diaree, rash cutanat sau prurit au fost semnalate la 1-9% din bolnavi. Modificări tranzitorii de teste hepatice au fost: creșterea AST (11-27%), ALT (11-24%), fosfataza alcalină (8-24%), cu reducere de hematocrit: 3-12%. La numai 2% din bolnavii care au primit caspofungin a fost nevoie de oprirea terapiei datorită reacțiilor adverse, fără însă să se semnaleze reacții adverse severe. Un avantaj este și faptul că nu este nevoie de ajustarea dozelor în insuficiența renală, iar în cea hepatică doar în formele severe (scor Child Pugh (7-9)).

În continuare, în încercarea de a poziționa cât mai corect terapia cu echinocandine pentru profilaxia și tratamentul infecțiilor fungice severe la bolnavul critic nonneutropenic vom prezenta o trecere în revistă a ghidurilor actuale de terapie antifungică la această categorie de bolnavi.

## Candidemia și candidiaza acută diseminată hematogen (ghid IDSA-Pappas, 2004)

- Îndepărtarea tuturor cateterelor venoase centrale; pentru populația de bolnavi nonneutropenici această intervenție a redus rata mortalității atât la adult, cât și la nou născut. La bolnavul neutropenic este greu de diferențiat dacă fungemia este dată

de prezența cateterului sau de tractul gastro-intestinal; o particularitate o constituie fungemia dată de *C. parapsilosis* care este frecvent asociată cu prezența catererului venos central (Anaisie, 1998). Acolo unde îndepărtarea unor asemenea dispozitive infectate (proteze valvulare, articulare, laringiene, dispozitive intrauterine) ar fi dificilă, activitatea dovedită in vitro de caspofungin asupra germeilor din biofilmele candidozice, ar putea face din acesta o alternativă terapeutică de elecție. (Bachman, 2002).

- Terapia inițială va fi constituită de terapie intravenoasă cu caspofungin, fluconazole sau amfotericina B (Pappas, 2004). Selecția terapiei antifungice va ține cont de starea bolnavului, sensibilitatea tulpinii determinată în laborator și prezența disfuncției de organe, care poate interfera cu farmacocinetica drogului. Expunerea anterioară la antifungic poate influența de asemenea alegerea antifungicului.
- Recomandările actuale (ghidul IDSA- Pappas, 2004) pentru bolnavii stabili din punct de vedere hemodinamic și care nu au primit recent terapie cu azoli sugerează Fluconazole cca. 800mg iv (> 6 mg/kg/zi iv)- grad AI. Pentru bolnavul instabil alternativele ar putea fi Caspofungin (care beneficiază și de un profil de siguranță remarcabil prin rata redusă de reacții adverse)- grad AI- sau fluconazole (800 mg/zi) în monoterapie sau asociat cu amfotericina B (> 0,7 mg/kg/zi)- grad AI.
- După izolarea tulpinii alegerea antifungicului ar putea fi ghidată și pe criterii epidemiologice; astfel, infecțiile cu *C. albicans*, *C. tropicalis* sau *C. parapsilosis* ar putea fi tratate cu AmB sau fluconazole (6 mg/kg/zi) sau Caspofungin (doza de încărcare de 70 mg și cea de menținere de 50 mg/zi). -grad AI. Pentru *C. krusei* și *C. glabrata* părerile rămân împărțite. Ambele specii sunt sensibile la Caspofungin- grad AI; pentru bolnavii cu stare nu foarte gravă putem recurge la fluconazole 800 mg/zi sau AmB. AmB este preferată și pentru fungemia cu *C. krusei*. În

Species (n)	AMB	5FC	FLU	ITR	VOR	POS	CFG	MFG	AFG
<i>C. albicans</i> (733)	0.25	1	2	0.5	0.06	0.13	0.5	0.03	0.03
<i>C. glabrata</i> (458)	0.5	0.13	32	4	1	2	1	0.06	0.13
<i>C. krusei</i> (50)	0.5	32	>64	1	1	0.5	2	0.25	0.13
<i>C. lusitaniae</i> (20)	0.5	0.13	2	0.25	0.06	0.13	2	2	0.25
<i>C. parapsilosis</i> (391)	0.5	0.13	2	0.25	0.06	0.13	2	2	2
<i>C. tropicalis</i> (307)	0.5	0.5	16	1	2	1	1	0.06	0.13

MSG 33-34 survey; Rex JH, et al. IDSA. Abstract 642. 2001.

**Fig. 2 CMI 90 pentru principalele antifungice folosite în terapia infecțiilor cu *Candida* după Mycoses Study Group, 2001 (AMB- amfotericina B, 5FC- 5 flucitozina, FLU- fluconazole, ITR- itraconazole, VOR- voriconazole, POS- posaconazole, CFG- caspofungin, MFG- micafungin, AFG- anidulafungin)**

Europa este validată și indicația de Voriconazole pentru terapia infecțiilor invazive cu tulpini de *Candida* rezistente la azoli. (fig.2)

- Durata recomandată a terapiei antifungice este de cca 14 zile după ultima hemocultură pozitivă și rezoluția semnelor și simptomelor clinice; se recomandă renunțarea la terapia imunosupresoare pe durata terapiei infecției fungice.
- Persistența candidemiei sub terapie antifungică sau o recurență infecțioasă impun schimbarea clasei de antifungic, testarea tulpinii, retragerea cateterelor endovasculare și ameliorarea imunosupresiei.
- Toți bolnavii cu candidemie vor avea o examinare oftalmologică pentru a exclude endoftalmita candidozică.

## Terapia empirică a suspiciunii de infecție fungică diseminată la bolnavul nonneutropenic

Dat fiind riscul vital pe care îl implică o infecție fungică invazivă la bolnavul critic, terapia antifungică adecvată precoc pare să fie o condiție esențială pentru supraviețuirea bolnavului. Date fiind dificultatea diagnosticului de laborator și riscul ca la numai 50% din bolnavi să putem surprinde pasaj fungic hematogen, o terapie empirică adecvată poate să reprezinte cheia pentru salvarea bolnavului. Dacă diagnosticul este greu de stabilit, criteriile de selecție a unei asemenea terapii sau conturat foarte greu în ultimii ani și continuă să genereze controverse între specialiști.

Absența colonizării la bolnavul critic indică un risc redus de infecție fungică invazivă și nu impune terapie antifungică empirică. Asocierea unor factori de risc de tip: colonizare cu *Candida* (localizări multiple), absența altor cauze de febră persistentă sau factori de risc din categoria celor enumerați la începutul acestui material impun terapie empirică. (Buchner, 2002). Pentru serviciile de Terapie Intensivă adulți cu risc ridicat de infecții fungice invazive se justifică profilaxia cu Fluconazole, după ce se asigură un program riguros de combatere a infecțiilor nosocomiale și protocoale de manevre invazive. (grad A).

Practic, terapia antifungică empirică la bolnavul cu risc crescut poate fi inițiată la bolnavul cu febră persistentă sub antibioterapie, cu hemoculturi negative, la bolnavul cu fungurie masivă în absența cateterului urinar sau care persistă după îndepărtarea acestuia, la cei cu fungi izolați din cel puțin două situsuri sau cu leziuni viscerale confirmate. Ghidurile actuale recomandă Fluconazole iv sau per os la bolnavii stabili, iar la cei instabili, Caspofungin sau amfotericina B (aceasta din urmă sub rezerva unei nefrotoxicități redutabile, chiar dacă mai redusă în cazul formei liposomale). Pentru pacientul român rămâne doar opțiunea de caspofungin în caz de stare generală gravă și suspiciune de candidoză invazivă.

Dacă am încerca să sistematizăm datele de mai sus putem spune că în materie de terapie antifungică empirică la bolnavul din STI febril, cu colonizare cu tulpini de *Candida* a > 2 situsuri și > 2 factori de risc majori (antibioterapie prelungită, imunosupresie, neutropenie, arsuri întinse, perforații intestinale, chirurgie abdominală majoră, diaree, ileus, nutriție parenterală totală, epurare extrarenală etc.) sau > 3 factori de risc minori (vârsta > 40 ani, insuficiență renală, internare STI > 10 zile, cateter urinar, cateter venos central multilumen, diabet zaharat, candidurie etc.). La bolnavul hemodinamic stabil se poate

începe terapia empirică de tip fluconazole iv. Ne gândim la altă moleculă- amfotericina B sau Caspofungin- dacă bolnavul cu profilul descris mai sus este instabil hemodinamic (PA sistolică < 90 mmHg sau o scădere cu > 40 mmHg față de valorile uzuale în ciuda unei repleții hidrice corecte) sau există criterii epidemiologice de risc ridicat de rezistență la azoli (anamneză sau colonizare cu tulpini de *C. glabrata*, *C. krusei* sau tulpini cunoscute ca rezistente la azoli, > 2 săptămâni de profilaxie cu azoli în ultimele 90 de zile, bolnav cu boală hematologică malignă sau seropozitiv pentru infecția HIV).

O asemenea abordare este susținută și de studiul de cost eficiență a terapiei antifungice empirice la bolnavul din STI publicat de echipa lui Golan, 2005. Analizând costurile/an de viață salvată, autorii concluzionează că terapia empirică antifungică de tip fluconazole iv este cost/eficiență pentru majoritatea bolnavilor din STI, dar pentru cei cu risc crescut, cheia eficacității este asigurată de Caspofungin, dar cu costuri evident mai ridicate.

## Candidoza hepatosplenică (candidoza cronică diseminată)

Pentru bolnavul stabil se preferă fluconazole în cure prelungite, în timp ce pentru bolnavul instabil sau în formele refractare se recomandă AmB, de preferat forma lipozomală. Terapia se continuă până la calcificarea leziunilor, mai ales dacă bolnavul continuă chimioterapia sau imunosupresia. Oprirea prematură a terapiei antifungice poate determina recurențe infecțioase.

## Candidoza urinară

Semnificația clinică a candiduriei poate rămâne imprecisă. De cele mai multe ori este vorba de colonizarea căilor urinare. Candiduria asimptomatică rareori are nevoie de terapie, dar candiduria poate fi uneori singura documentare microbiologică a candidozei diseminate. Candiduria va fi tratată la toți bolnavii simptomatici, cu neutropenie, cei care vor suferi instrumentări urologice etc. Durata recomandată a terapiei antifungice este de 7-14 zile. Se recomandă de asemenea renunțarea la dispozitivele de pe traiectul căilor urinare, iar acolo unde nu este posibil se recomandă înlocuirea lor cu dispozitive noi. Persistența candiduriei impune investigații imagistice (CT de aparat urinar). Pentru candiduria persistentă după îndepărtarea cateterului urinar se recomandă fluconazole (voriconazole și caspofungin nu ating concentrații eficiente în urină și nu se recomandă în candidozele urinare necomPLICATE).

## Candidoza cu alte localizări

Atunci când pneumonia este o manifestare de candidoză sistemică terapia este aceeași ca și în cazul formelor diseminate hematogen. Recent (Wong, 2005) a fost demonstrată eficiența administrării de Caspofungin sub formă de aerosoli în soluție de NaCl 0,9% pentru a preveni apariția aspergilozei invazive la bolnavul cu imunodepresie severă. Cum administrarea de antibiotice nebulizate pare să fie o promisiune pentru bolnavul cu pneumonie asociată ventilației mecanice, este posibil ca terapia cu antifungice-aerosoli, inclusiv Caspofungin să își găsească un loc în terapia micozelor pulmonare la bolnavul critic.

Endoftalmita fungică va fi diagnosticată de oftalmolog (cu determinări făcute în vitros). Candidoza laringiană poate fi tratată cu fluconazole. Pentru esofagita cu Candida este omologată indicația de terapie cu Caspofungin (dovedită ca având eficacitate similară amfotericinei B).

## Experiența clinicii ATI a Spitalului Universitar de Urgență București în tratamentul infecțiilor fungice severe la bolnavul critic

Date fiind dificultățile de diagnostic și monitorizare a infecțiilor fungice, cât și posibilitățile reduse de intervenție terapeutică au făcut ca până nu demult să facem profilaxie sau terapie empirică antifungică, respectiv Fluconazole iv, la bolnavii critici cu factori de risc majori sau minori din categoria celor enumerați mai sus. Apariția voriconazole pe piața medicamentelor din România nu a putut modifica semnificativ deciziile noastre terapeutice, pentru că greu puteam prognoza cu diagnosticul de certitudine.

În februarie 2005 Societatea Română de Anestezie Terapie Intensivă, cu sprijinul companiei Merck Sharp and Dohme, a demarat un program de monitorizare a sensibilității tulpinilor de fungi izolate de la bolnavii internați în 8 centre de terapie intensivă din toată țara, inclusiv, Clinica ATI a Spitalului Universitar de Urgență București (SUUB). Datele preliminare ale acestui studiu au fost prezentate cu ocazia Simpozionului Anual al SRATI 2005, urmând ca în luna mai 2006 să se prezinte datele definitive. Studiul a avut ca rațiune determinarea posibilității rezistenței la antifungice a tulpinilor de candida izolate la bolnavul critic în cele 8 centre.

În mai 2005, cele 84 de tulpini recoltate de la bolnavii din cele 8 centre de studiu și izolate pe medii de cultură de tip Sabourraud au fost testate cu trusele Api-candida pentru CMI la amfotericina B, 5 flucitozină, fluconazole și itraconazole. Pentru Caspofungin determinarea CMI s-a făcut cu ajutorul E-testelor.

Datele preliminare au arătat la nivelul celor 8 centre (84 de tulpini) o proporție de 58% tulpini de Candida albicans și cca. 41,6% C. Nonalbicans; la tulpinile de Candida albicans nivelul de rezistență la azoli a fost de cca 37%, iar la cele nonalbicans de cca. 67%. Pentru bolnavii din Clinica ATI a

SUUB, cca. 77% au fost tulpini de C. Albicans și 23% nonalbicans. Rezistența la azoli a tulpinilor de C. Albicans a fost de 42%, iar a tulpinilor nonalbicans de 96%! (vezi fig.3 și 4). Cum numărul de bolnavi nu este foarte mare, iar din aceste determinări numai câteva sunt hemoculturi pozitive, nu putem vorbi de o interpretare statistică a datelor. Surprinde nivelul relativ ridicat de tulpini de C. Nonalbicans. Dacă rezistența la azoli devine o problemă semnificativă vom vedea după prelucrarea definitivă a datelor, dar semnalul de alarmă este tras. Prezentăm în continuare câteva cazuri clinice din cazuistica personală, cazuri la care, posibilitatea completării investigațiilor prin identificarea tulpinii de candida și a sensibilității acesteia a permis o terapie ținută și o abordare corectă și la timp a patologiei fungice asociate evoluției bolii grave de bază pentru care bolnavul a fost internat în STI.

### Caz clinic 1

Am avut surpriza ca prima determinare cu trusele din studiu să fie la o bolnavă de 26 de ani, gravidă 20 de săptămâni, cu traumatism craniocerebral sever după un accident casnic și la care examenul sumar de urină efectuat de rutină la internare a arătat prezența de levuri. S-a început terapia cu Fluconazole iv 400 mg/zi. După două zile, repetând examenul sumar de urină sunt descrise levuri înmugurite. Se identifică prin intermediul trusei API Candida o tulpină de Candida tropicalis rezistentă la azoli.(fig.4) Nu am avut timp să inițiem o terapie cu Caspofungin pentru că starea neurologică a pacientei s-a degradat rapid cu moarte cerebrală. Nu am identificat factori de risc în anamneza luată de la familie pentru candiduria cu o tulpină rezistentă la azoli. Aspectul neobișnuit pentru clinician l-a constituit candiduria la internare la o gravidă venită de acasă, fără internări și terapie antibiotică în antecedente, aspect care poate semnala circulația de tulpini multirezistente de Candida în populația generală.

### Caz clinic 2

Bolnav de 37 de ani, victima unui accident rutier cu traumatism craniocerebral sever, fracturi multiple, contuzie pulmonară și hepatică, șoc hemoragic și coagulare intravasculară diseminată la internare. După o spitalizare de 45 de zile, timp în care a primit antibioterapie cu spectru larg, transfuzii multiple, nutriție parenterală și enterală, bolnavul se transferă într-un serviciu de Recuperare neuromotorie.

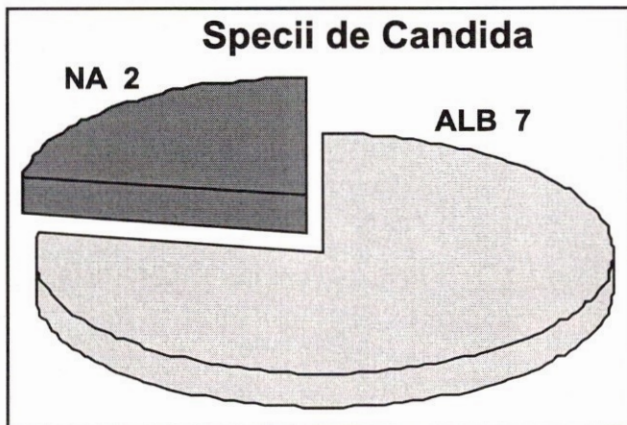


Fig. 3a. Proporția de specii de candida albicans/nonalbicans izolate la bolnavii din Clinica ATI SUUB

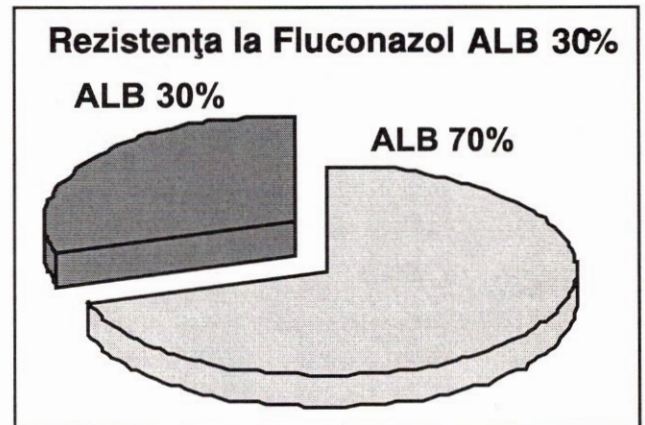


Fig. 3b. Incidența rezistenței la flucoanzole a speciilor de Candida albicans și nonalbicans izolate la bolnavii din Clinica ATI SUUB

**ATB® FUNGUS 2 14 201** 211

Origine / Source / Herkunft / Origen / Origen / Προέλευση / Pochodzenie:  
*Candida tropicalis*

	c	0/1/2/3/4	C	CMi/MiC/MHK mg/l	S/I/R
	0	●	0		
5FC	0.5	X	8	$< 0,5$	S
5FC	1		16		
5FC	2		32		
5FC	4		64		
AMB	0.5	X	4	$< 0,5$	S
AMB	1		8		
AMB	2		16		
FCA	0.25		8	$= 64$	R
FCA	0.5		16		
FCA	1		32		
FCA	2	X	64		
FCA	4		128		
ITR	0.125		1	$>$	R
ITR	0.25		2		
ITR	0.5	X	4		

Note / Anmerkung / Nota / Σημείωση / Uwagi :



**api® Candida**

Origine / Source / Herkunft / Origen / Origen / Προέλευση / Ursprung / Oprindelse / Pochodzenie: *C. tropicalis*

+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-
1	2	4	1	2	4	1	2	4	1	2	4
GLU	GAL	SAC	TRE	RAF	B MAL	α AMY	B XYL	B GUR	URE	B NAG	B GAL
7			5			1			0		

Autres tests / Other tests / Andere Tests / Otras pruebas / Altri test / Outros testes / Άλλες εξετάσεις / Andra tester / Andre tests / Inne testy :

Fig. 4. Tulpina de candida tropicalis izolată cu trusa API Candida la cazul clinic nr 1

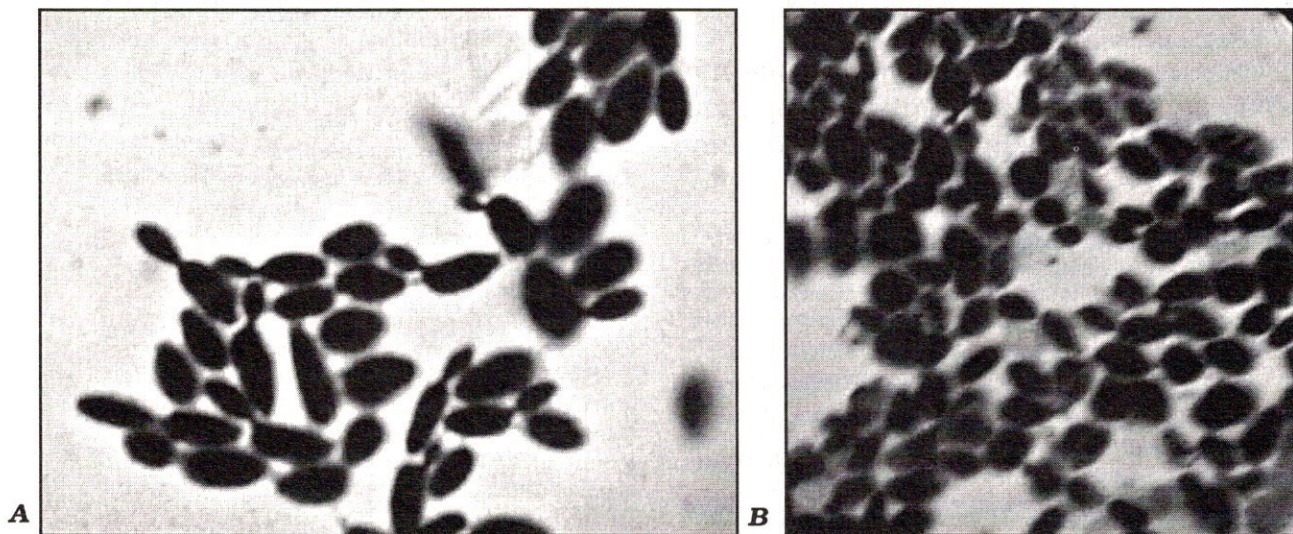
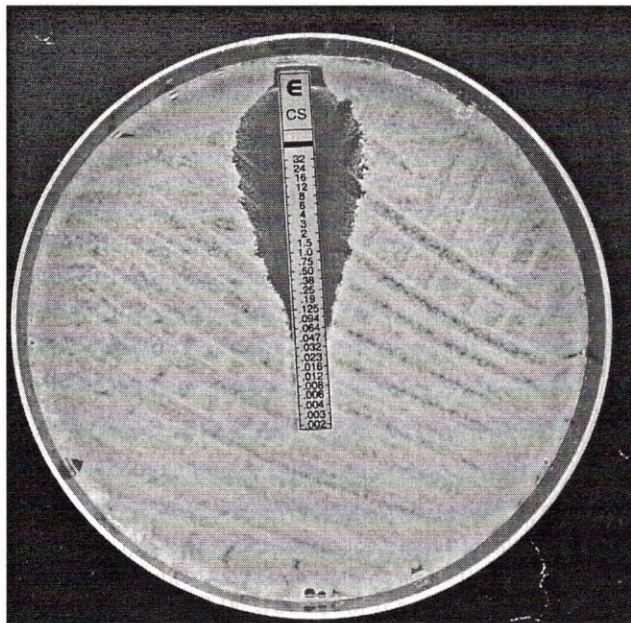


Fig. 5. Candida famata (imagine de microscopie optică - A) cu caractere morfologice modificate sub terapie cu caspofungin (B - imagine de microscopie optică; se remarcă aporpierea morfologică de C. albicans). Se pare că am surprins o dovadă a morfogenezei tulpinilor de fungi de care vorbeam în materialul precedent.

La plecare s-a efectuat un screening microbial care a fost negativ pentru bacterii și fungi. Se reinternează la 10 zile, febril, instabil hemodinamic. La screeningul efectuat la admisie se izolează din esofag și faringe o tulpină de *C. famata* (fig.5 A) rezistentă la azoli, dar sensibilă la Caspofungin (fig.6); sub tratament am surprins un aspect interesant- modificarea morfologiei microscopice a *C.famata* către caracterele morfologice de *C. Albicans* (fig.5B). Focarul s-a sterilizat după 8 zile de terapie parenterală. Evoluția ulterioară a bolnavului a fost favorabilă, fără recăderi la peste un an de la acest episod. Particularitatea acestui caz o constituie surprinderea pe imaginea de microscopie optică a transformării morfologice a tulpinii de *Candida* (ne-am convins că transformarea morfogenetică a candidiei nu este o noțiune livrească!), cu trecerea către caractere morfologice de *C. Albicans* forma saprofită. Focarul a fost însă sterilizat clinic și micologic, nu a trecut în starea de purtător.



**Fig. 6** Determinarea CMI la caspofungin cu ajutorul unui E-test pentru tulpina de *C. famata* din fig. 5

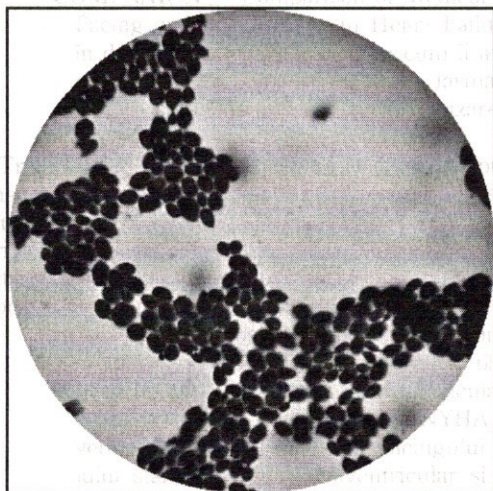
### Caz clinic 3

Bolnav în vârstă de 56 de ani, cu TCC sever după accident rutier vechi de 2 luni este internat în clinica noastră pentru deteriorare neurologică bruscă. Se diagnostichează prin examinare CT cerebrală un abces în patul leziunilor posttraumatice de dilacerare frontoparietală. Se intervine neurochirurgical și se evacuează abcesul, iar din secreția trimisă pentru analiză Laboratorului Microbiologie se izolează *C. Albicans*, rezistentă la azoli (fig.7). Sub terapie cu Caspofungin se reușește sterilizarea focarului, dar deteriorarea neurologică s-a dovedit ireversibilă; bolnavul s-a transferat cu sechele mari invalidante într-un serviciu de recuperare neuromotorie, dar a decedat la două luni prin infecții repetate pe fond de imunodepresie severă.

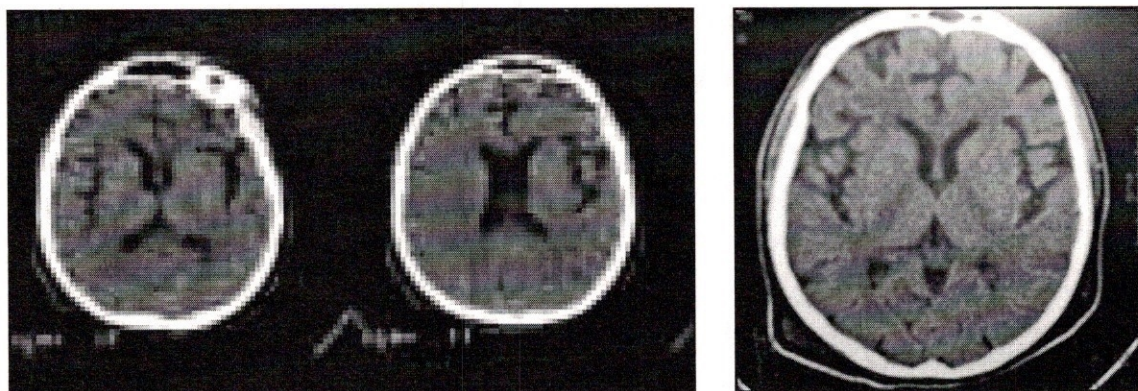
### Caz clinic 4

Bolnava de 19 ani, victima unui accident rutier, cu leziuni traumatiche cerebrale extrem de severe, leziuni axonale difuze, cauză de evoluție neurologică nefavorabilă. Practic la cca 45 de zile de la admisia în STI bolnava a prezentat pierdere masivă de masă neuronală, cu hidrocefalie și atrofie corticală (fig. 8). Pe fondul evoluției neurologice constant nefavorabile, bolnava a făcut infecții repetate pentru care a primit antibioterapie cu spectru larg, a fost multiplu cateterizată, ventilată mecanic etc. A primit profilaxie antifungică (Fluconazole 400 mg/zi) începând cu ziua 22 de internare. Face sub ventilație mecanică o candidoză pulmonară cu *C. Albicans* rezistentă la azoli (fig. 9). Focarul pulmonar a răspuns favorabil la terapia cu Caspofungin, dar a continuat să facă infecții bacteriene care au condus la deces la 3 luni de la admisie în STI. Apreciem că prognosticul nefavorabil al acestei bolnave a fost dictat de la internare de gravitatea leziunilor axonale difuze cerebrale posttraumatice. Faptul că nu a putut fi transferată într-o clinică de recuperare neuromotorie a forțat prelungirea staționării sale în STI, fapt care a favorizat inițial colonizarea apoi infecția cu germeni rezistenți de spital. Infecția fungică pulmonară a fost doar un nou episod infecțios pe fondul unei evoluții constant nefavorabile.

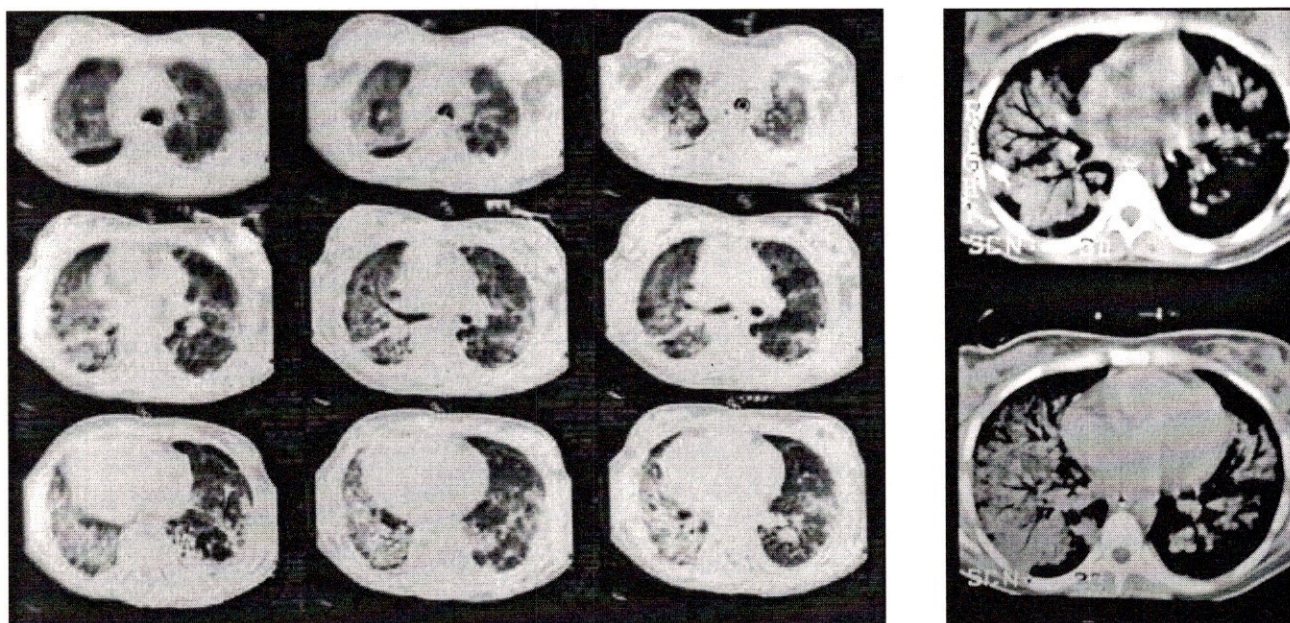
Putem spune în final, că pentru un număr redus, dar semnificativ de bolnavi internați în STI, diagnosticul și tratamentul infecțiilor fungice continuă să rămână o mare provocare pentru clinician. Monitorizarea atentă a evoluției



**Fig. 7** Tulpina de *Candida albicans* (imagine de microscopie optică - A și colonii pe mediu de cultură - B)



**Fig. 8 Aspect CT cerebral- suferință cerebrală severă post TCC sever cu leziuni axonale difuze și pierdere masivă de masă neuronală la cca. 2 luni postimpact**



**Fig. 9**

**Aspect CT toracopulmonar la bolnava de mai sus; candidoză pulmonară cu *c. albicans* rezistentă la azoli**

clinice a bolnavului, legătura permanentă cu laboratorul de microbiologie și specialiștii în Boli Infecțioase trebuie să rămână o constantă a activității în clinicile de Terapie Intensivă. Apreciem că este de dorit continuarea monitorizării tendinței epidemiologice a infecțiilor fungice la bolnavul critic pentru a putea elabora în viitor ghiduri sau recomandări naționale de terapie antifungică la bolnavul nonneuropenic din secțiile de Terapie Intensivă.

#### BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004 Jan 15;38(2):161-89.
2. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, MaertensJA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, de-Pauw BE: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004; 351: 1391-402.
3. V. Kulleman et al- safety and potential of drug interactions of caspofungin and voriconazole in the multimorbid patient. Pharmacology 2005; 75:165-178
4. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002;347:2020-2029.
5. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of Candida other than Candida albicans: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;30:121-129.
6. A. Wong- Behringer et al- Suitability of caspofungin for aerosol delivery: physicochemical profiling and nebuliser choice. Chest, 2005; vol.128, iss 5, pg.3711- 3717.
7. Y.Golan, M.Wolf- Empirical anti-candida therapy among selected patients in the intensive care unit. Ann Int Med 2005, 143, 12.
8. S. Bachmann, K.VandeWalle- In vitro activity of caspofungin against candida albicans biofilms. Antimicrob Ag and Chemotheray, 2002, vol.46, p. 3591-3596