

Klinik Deneyim Paylaşımı



Dr.Denef Berzeg Deniz

Dr. Siyami Ersek GKDC Hastanesi

29.9.2018

Olgu sunumu

- 43 yaş, kadın
- Marfan sendromu
- 5 yıl önce C/S ile doğum
- Postpartum 2. günde aortta tip 1 diseksiyon
- Benthall operasyonu
(aort kapağı ve asendan aortaya greft)

Olgu sunumu

- 2018 Mayıs
- Göğüs, sırt, karın ağrısı
- Benthal greftin distalinden başlayan aort anevrizması
- Torakoabdominal aort replasmanı

Olgu sunumu

- Sol AC'de bası, atelektazi ve intraoperatif sol AC'e kanama
- Postop 4. günde heparin infüzyonu sonrası sağ AC'de de kanama
- Uzun entübasyon
- Postop 9. günde başlayan ve tekrarlayan VIP atakları ve uzun süreli antibiyotik kullanımı
- Sol renal arter oklüzyonu ve CRRT

Postop 43. gün

- Meropenem + kolistin
- Ateş: 38 C ve AFR'larında yükselme
- Kan kültürleri alınarak anidulafungin 1x200 mg iv yükleme, 1x100 mg iv idame

- Kültür alındıktan 1 gün sonra kan kültür şişesinde üreme sinyali
- Şişeden yapılan Gram boyamada maya hücreleri
- Anidulafungin tedavisine devam
- SVK değiştirildi



Ampirik Kandidemi Tedavisi: Rehberler mi? Veriler mi?

Mutlu Şeyda Öcalmaz¹, Denef Berzeg Deniz¹, Ayfer Eren Şensoy¹, Ayşe Ertürk², Deniz Turan³

¹*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.Siyami Ersek EAH Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*

²*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.Siyami Ersek EAH Mikrobiyoloji Laboratuvarı*

³*Kamu Hastaneleri Hizmetleri Başkanlığı-2 Hastanelerimiz Birlik Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı*

	2012-2014		2015-2017	
	Toplam sayı	Flukonazole direnç (sayı)	Toplam sayı	Flukonazole direnç (sayı)
C.albicans	16	0	33	0
Non-albicans candida	14	1 (%3)	26	12 (%54)
C.parapsilosis	6	0	18	11
C.tropicalis	1	0	5	0
C.glabrata	2	0	1	1
C.kefyr	1	0	1	0
C.lusitaniae	1	0	1	0
C.famata	1	0	0	0
C.krusei	1	1	0	0
Candida spp.	1	0	0	0
Tüm izolatlar	30	1 (%3)	59	12 (%21)

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

- I. What Is the Treatment for Candidemia in Nonneutropenic Patients?

Recommendations

1. **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; high-quality evidence)

ESCMID 2012 kandidemi rehberi

TABLE 5. Recommendations on initial targeted treatment of candidaemia and invasive candidiasis in adult patients

Intervention	SoR	QoE	References	Comment
Anidulafungin 200/100 mg	A	I	[64]	Consider local epidemiology (<i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida krusei</i>), less drug–drug interactions than caspofungin
Caspofungin 70/50 mg	A	I	[67] [55] [63]	Consider local epidemiology (<i>C. parapsilosis</i>)
Micafungin 100 mg	A	I	[61] [63]	Consider local epidemiology (<i>C. parapsilosis</i>), less drug–drug interactions than caspofungin, consider EMA warning label
Amphotericin B liposomal 3 mg/kg	B	I	[61] [62]	Similar efficacy as micafungin, higher renal toxicity than micafungin
Voriconazole 6/3 mg/kg/day ^{a,b}	B	I	[43] [78] [77]	Limited spectrum compared to echinocandins, drug–drug interactions, limitation of IV formulation in renal impairment, consider therapeutic drug monitoring
Fluconazole 400–800 mg ^a	C	I	[165] [53] [74] [54] [64] [76] [75] [73] [72]	Limited spectrum, inferiority to anidulafungin (especially in the subgroup with high APACHE scores), may be better than echinocandins against <i>C. parapsilosis</i>
Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg	C	II _a	[57] [58]	
Amphotericin B deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg	D	I	[50] [51] [165] [53] [54] [55]	Substantial renal and infusion-related toxicity
Amphotericin B deoxycholate plus fluconazole	D	I	[74]	Efficacious, but increased risk of toxicity in ICU patients No survival benefit
Amphotericin B deoxycholate plus 5-fluorocytosine	D	II	[75]	
Efungumab plus lipid-associated amphotericin B	D	II	[166]	
Amphotericin B colloidal dispersion	D	II _a	[60]	
Itraconazole	D	II _a	[76]	
Posaconazole	D	III	No reference found	

Treatment of candidemia and invasive candidiasis in adults

Condition or treatment group	
	Primary
Candidemia	
Nonneutropenic adults	An echinocandin (caspofungin 70 mg IV loading dose, then 50 mg IV daily; micafungin 100 mg IV daily; anidulafungin 200 mg IV loading dose, then 100 mg IV daily) is recommended as initial therapy. An alternative for patients who are not critically ill and who are considered unlikely to have fluconazole-resistant <i>Candida</i> spp* is fluconazole 800 mg (12 mg/kg) oral loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) orally[¶] daily. A lipid formulation of amphotericin B (3 to 5 mg/kg IV daily) is an alternative if there is intolerance, limited availability, or resistance to other antifungal agents.

Olgu-devam

Candida albicans

Amfoterisin B		Mik: 0.25
Anidulafungin	Duyarlı	Mik : 0.015
Flusitozin		Mik : 0.06
Flukonazol	Duyarlı	Mik : 0.5
İtrakonazol		Mik : 0.015
Kaspofungin	Duyarlı	Mik : 0.06
Mikafungin	Duyarlı	Mik : 0.008
Posakonazol		Mik : 0.008
Vorikonazol	Duyarlı	Mik : 0.008

Olgu-devam

Kandidemiden 3 gün sonra alınan kan kültürlerinde üreme olmadı.

Anidulafungin 1x100 mg iv tedaviye devam

Olgu-devam

İlk kandidemiden 1 hafta sonra

Kan kültüründe *Candida parapsilosis*

Breakthrough (BtC) kandidemi

Profilaksi veya tedavi amaçlı olarak verilen sistemik antifungal tedavi sırasında gelişen kandidemiler

Breakthrough candidemia in the era of broad-spectrum antifungal therapies

Cuervo G, et al. 2015 European Society of Clin Microbiol Infect.

- 3 ülke, 6 hastanede çok merkezli çalışma
- 409 kandidemi epizodunun %9'u BtC (breakthrough candidemia)
- Antifungal tedavinin %70'i profilaksi, %30'u tedavi
- Flukonazole dirençli BtC önceden flukonazol tedavisi alanlarda
- *C.parapsilosis* BtC, kateter ilişkili veya önceden ekinokandin tedavisi alanlarda

Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: A 5-year retrospective study

Giovanni L. Breda et al.
MedMyc 2017

- 2011-2016 yılları, retrospektif
- 148 kandidemi epizodu
- %18 BtC

BtC gelişimi öncesi kullanılan antifungal	%
Mikafungin	44
Flukonazol	26
Vorikonazol	22
Amfoterisin B	4
Mikafungin+vorikonazol	4

%59 hastada profilaksi, %41 hastada tedavi amaçlı kullanılmış

Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: A 5-year retrospective study

Giovanni L. Breda et al.
MedMyc 2017

- BtC gelişene kadar geçen ort süre 16 gün
- BtC gelişenlerde etkenler çoğunlukla non-albikans türler
- %26'sında kullanılan antifungal ajana rezistans

Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: A 5-year retrospective study

Giovanni L. Breda et al.
MedMyc 2017

Risk faktörleri:

- *Nötropeni*
- *Steroid kullanımı*
- *Mukozit*
- *Uzun süreli kateter kullanımı*

Olgu-devam

Candida parapsilosis

Amfoterisin B		Mik Değeri: 0.25
Anidulafungin	Duyarlı	Mik Değeri: 0.5
Flusitozin		Mik Değeri: 0.06
Flukonazol	Dirençli	Mik Değeri: 32.0
İtrakonazol		Mik Değeri: 0.06
Kaspofungin	Duyarlı	Mik Değeri: 0.5
Mikafungin	Duyarlı	Mik Değeri: 0.5
Posakonazol		Mik Değeri: 0.06

Candida spp.

EUCAST Antifungal Clinical Breakpoint Table v. 9.0 valid from 2018-02-12

MIC method (EUCAST standardised broth microdilution method)
Medium: RPMI1640-2% glucose, MOPS buffer
Inoculum: Final 0.5×10^5 – 2.5×10^5 cfu/mL
Incubation: 18-24h
Reading: Spectrophotometric complete (>90%) inhibition for amphotericin B but 50% growth inhibition for other compounds
Quality control: *C. parapsilosis* ATCC 22019 or *C. krusei* ATCC 6258

Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)															
	<i>C. albicans</i>		<i>C. dubliniensis</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. guilliermondii</i>		Non-species related breakpoints ¹	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Amphotericin B	1	1	IE	IE	1	1	1	1	1	1	1	1	IE	IE	IE	IE
Anidulafungin	0.032	0.032	IE	IE	0.064	0.064	0.064	0.064	0.002	4	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE	IE
Caspofungin	Note ³	Note ³	IE	IE	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	IE ²	IE ²	IE	IE
Fluconazole	2	4	IE	IE	0.002	32	-	-	2	4	2	4	IE ²	IE ²	2	4
Isavuconazole	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Itraconazole	0.064	0.064	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.125	0.125	0.125	0.125	IE ²	IE ²	IE	IE
Micafungin	0.016	0.016	IE	IE	0.032	0.032	IE ⁴	IE ⁴	0.002	2	IE ⁴	IE ⁴	IE ⁴	IE ⁴	IE	IE
Posaconazole	0.064	0.064	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.064	0.064	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE	IE
Voriconazole ⁶	0.064 ⁵	0.25 ⁵	0.064	0.25	IE	IE	IE	IE	0.125 ⁵	0.25 ⁵	0.125 ⁵	0.25 ⁵	IE ²	IE ²	IE	IE

C. parapsilosis için anidulafungin MİK değeri;

CLSI; < 2 duyarlı

EUCAST; < 0.002 duyarlı

Tedavi;

Lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg iv olarak
değiştirildi

C.parapsilosis

- Tüm kandidalar arasında 2. veya 3. en sık izole edilen etken
- İnvasküler kateterler, tıbbi cihazlar ve parenteral nütrisyon bilinen risk faktörleri
- Kolonizasyona ve biyofilm oluşumuna yol açar
- Düşük doğum ağırlıklı infantlarda sepsis riski yüksek
- Diğer kandida türlerine göre ekinokandinlere karşı yüksek MİK değerlerine sahiptir

C. parapsilosis

- Antifungal tedaviye rağmen breakthrough kandidemi
- Persistan kandidemi daha sık görülmektedir.

Olgu-devam

3 Temmuz
6 Temmuz
8 Temmuz
12 Temmuz
16 Temmuz
20 Temmuz
23 Temmuz
25 Temmuz
27 Temmuz
1 Ağustos
9 Ağustos
11 Ağustos
14 Ağustos
18 Ağustos



C.parapsilosis
(46 gün süreli kandidemi)

20 Ağustos kan kültüründe üreme yok

Kandidemilerde;

- İlk kan kültür negatifliği ikinci üçüncü günlerde ortaya çıkmaktadır.
- Kandidemili hastaların %80'inde beşinci günde, %85-90'ında yedinci günde kan kültürlerinin negatifleştiği bulunmuştur*

**Kullberg BJ, et al. Lancet 2005;366:1435–42*

Olgu-devam

C.parapsilosis kandidemisinin 3. gününde lipozomal amfoterisin B 5 mg/kg doza çıkarıldı

Olgu-devam

- 46 günlük kandidemi süresince birkaç kez yapılan TTE ve TEE'de **endokardit lehine bulgu yok.**
- Greft infeksiyonu ?

Vasküler greft infeksiyonları tanısı

➤ **BT** : En önemli tanı yöntemi

BT de tespit edilebilen infeksiyon göstergeleri

- Graft çevresinde sıvı varlığı ve yumuşak doku artışı
- Ektopik gaz
- Pseudoanevrizma
- Trombüs

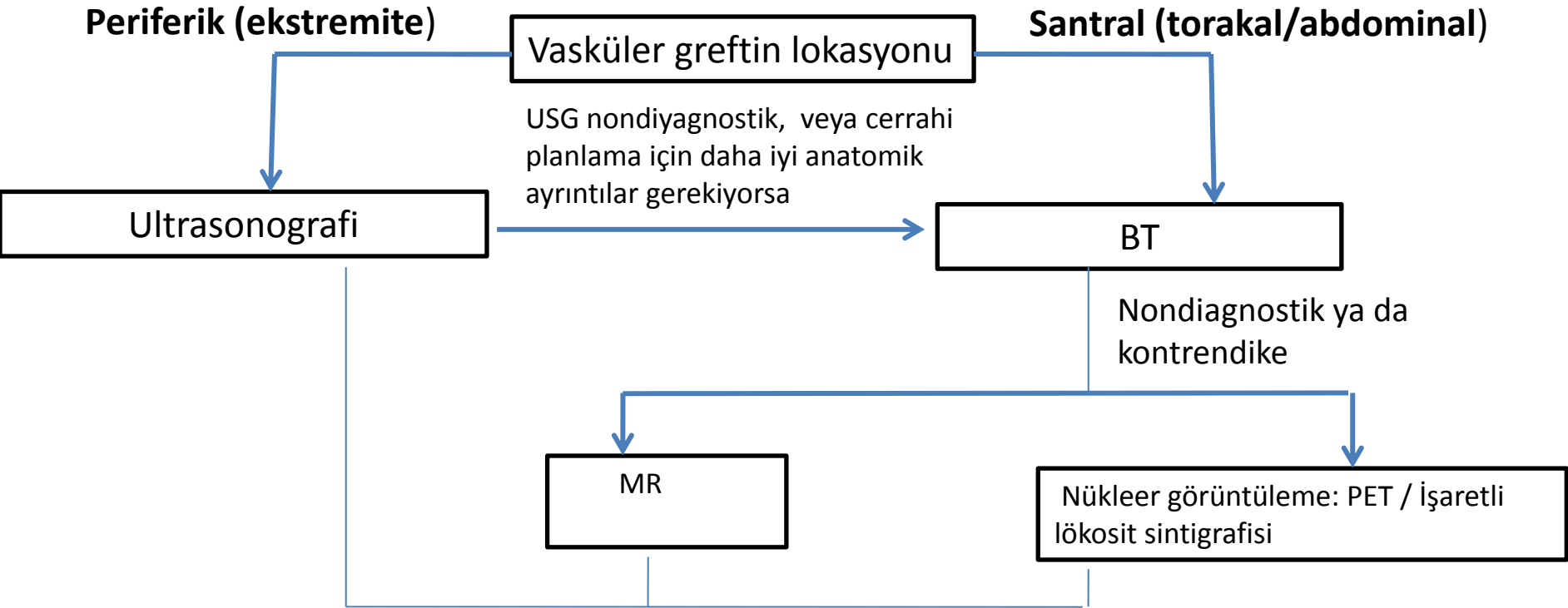
İlk üç ay içinde yapılan BT, postoperatif inflamatuvar değişiklikleri, infeksiyondan ayırt edemez

Olgu-devam

Postoperatif 4. ayda

Torakoabdominal BT'de; Arkus aorta distalinden başlayarak torakal ve abdominal aort greft çevresinde, greft seyri boyunca, kalınlığı en geniş yerinde 2,5 cm'ye ulaşan kalın duvarlı koleksiyon alanı izlenmiştir (organize hematoma?)

Vasküler greft infeksiyonları tanısında görüntüleme



Olgu-sürvi

- Düne kadar entübe,
- Sol AC'e kronik bası ve tekrarlayan VIP atakları nedeniyle ARDS
- 40 gündür kandidemi yok
- Lipozomal amfoterisin B iv tedavisi devam
- Dün ex

Aklımızdaki sorular

- Greft çıkartılabilir miydi ?
- Grefti çıkartılamadığı takdirde tedavi süresi ?
- Kombinasyon tedavisi yapılmalı mı?
- EUCAST mı ? CLSI mı?
- «Breakthrough candidemia» Türkçe karşılığı ?