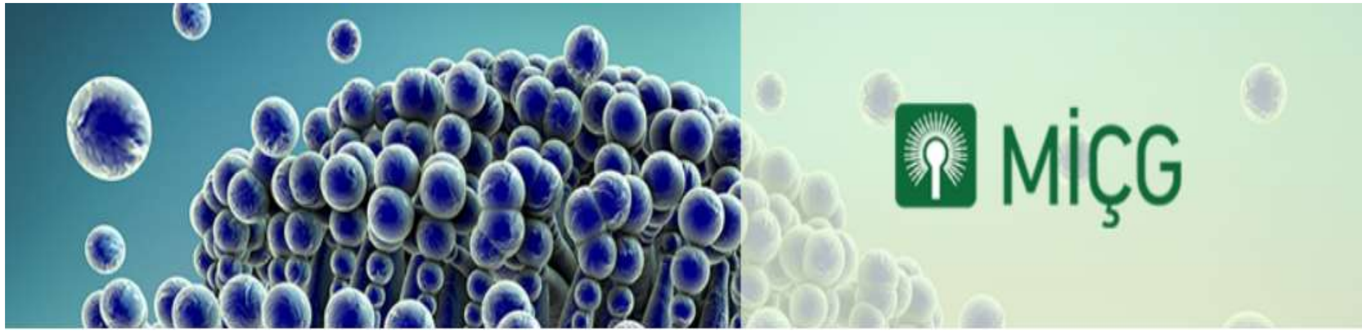


Yoğun Bakım Ünitelerinde Mantar İnfeksiyonları

Dr. Süda TEKİN
Koç Üniversitesi Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

Gaziantep 6 Aralık 2019

Özellikli Hastalarda Mantar İnfeksiyonları (Gaziantep)
Simpozyum
6 Aralık 2019
17.30-19.00

Divan Hotel Gaziantep
Mücahitler Mah.
Sani Konukoğlu Bulv. No: 92/A
Şehitkamil/Gaziantep

- Yöneten

Prof. Dr. Celal AYAZ
Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
HIV Pozitif Hastalarda Mantar İnfeksiyonları
Prof. Dr. İlkay KARAOĞLAN
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yoğun Bakım Ünitelerinde Mantar İnfeksiyonları
Doç. Dr. **Süda TEKİN**
Koç Üniversitesi Hastanesi
Hematolojik Maligniteli Hastalarda Mantar İnfeksiyonları
Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

MİÇG
KLİMİK DERNEĞİ MANTAR İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

Neler konuşulacak?

- Yoğun bakımda invazif fungal infeksiyon etkenleri
- İnvazif kandidoz risk faktörleri
- Tanı & tedavi
- Rehberler
- Soru & Yanıt

Klimik Dergisi 2019; 32 (Özel Sayı 2): 118-23

PUBLISHED: 25 JULY 2017 | VOLUME: 2 | ARTICLE NUMBER: 17120

editorial

MİÇG
KLİMİK DERNEĞİ MANTAR
İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

Stop neglecting fungi

Fungal pathogens are virtually ignored by the press, the public and funding bodies, despite posing a significant threat to public health, food biosecurity and biodiversity.

Experts agree that fungal pathogens are a serious threat to human health, food biosecurity and ecosystem resilience, yet lack of funding translates into inadequate surveillance systems to monitor fungal disease incidence and antifungal drug resistance, which often rely on not-for-profit initiatives, such as the Global Action Fund for Fungal Infections (GAFFI; http://www.gaffi.org/). As highlighted in the World Health Organization (WHO) Global Report on Antimicrobial Resistance Surveillance[8], which devotes fewer than 10% of its pages to fungi, resources allocated for monitoring and reducing antifungal drug resistance are limited. Indeed, the WHO has no funded programmes specifically targeting fungal diseases, fewer than 10 countries have national surveillance programs for fungal infections, and fewer than 20 have fungal reference diagnostic laboratories.

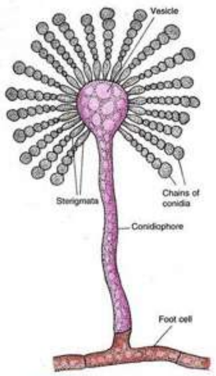
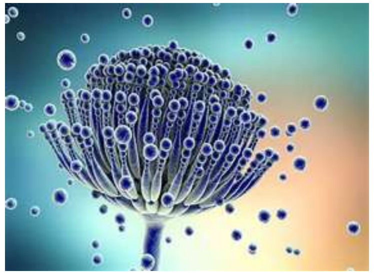


Fig. 10.3. Aspergillus. A mature conidiophore bearing sterigmata and chains of conidia.



İnvazif Fungal İnfeksiyon

- İFİ’lara bağlı mortaliye artmaktadır

✓**Yoğun bakım ünitelerinde** kan dolaşımı infeksiyonları arasında **kandidemi 3. sırada**

✓**Yoğun bakımda kandidemi** insidansı diğer yatan hastalara göre **5-10 kat** daha **fazla** görülmektedir.

✓Kandidemi vakalarının **yarısı YBÜ**’de oluşmaktadır.

Atfedilen mortalite

❖Erişkinlerde %15–35

❖Yenidoğanlarda %10–15

Bouza E, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: S87-1.
Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73(1): 45–8.

İnvazif fungal infeksiyonlar önemlidir!

Olumsuz konak koşulları

- **Düşük klinik yanıt oranları**
- **Yüksek mortalite**

Dirençli cins ve suşlar

Erken tanıda zorluklar

Antifungal tedaviye suboptimal yanıt

Richardson. *JAC.* 2005; 56: i5.
Bille et al. *Curr Opin Infect Dis.* 2005; 18: 314.

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

IDSA Infectious Diseases Society of America

hivma hiv medicine association

OXFORD

Epidemiology and Clinical Features of Invasive Fungal Infection in a US Health Care Network

Brandon J. Webb,[1,2] Jeffrey P. Ferraro,[3,4] Susan Rea,[3] Stephanie Kaufusi,[3,5] Bruce E. Goodman,[3,5] and James Spalding[6]

IFI in a US Health Network. 2018

- 3154 hastada 3374 IFI epizotu
- Ortalama insidans **27.2/100 000** olgu/hasta yılı
- Artış **0.24** olgu**/100 000** (*P* = .21).
- **Kandidoz** en sık, **%55**.

RESEARCH Open Access

Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project

Matteo Bassetti[1,2*], Daniele R. Giacobbe[2], Antonio Vena[1], Cecilia Trucchi[3,4], Filippo Ansaldi[2,3,4], Massin
Vaclava Adamkova[6,7], Cristiano Alicino[2,8], Maria-Panagiota Almyroudi[9], Enora Atchade[10], Anna M. Azzin
Novella Carannante[12], Alessia Carnelutti[1], Silvia Corcione[13], Andrea Cortegiani[14], George Dimopoulos[9],
Simon Dubler[15], José L. García-Garmendia[16], Massimo Girardis[17], Oliver A. Cornely[18], Stefano Ianniruber
Bart Jan Kullberg[20], Katrien Lagrou[21,22], Clement Le Bihan[23], Roberto Luzzati[24], Manu L. N. G. Malbrain[2
Ana J. Marques[26], Ignacio Martin-Loeches[27,28], Alessio Mesini[2], José-Artur Paiva[29], Maddalena Peghin[1],
Santi Maurizio Raineri[30], Riina Rautemaa-Richardson[31], Jeroen Schouten[20], Pierluigi Brugnaro[32], Herbert
Polychronis Tasioudis[34], Jean-François Timsit[35,36], Valentino Tisa[2], Mario Tumbarello[37],
Charlotte H. S. B. van den Berg[38], Benoit Veber[39], Mario Venditti[40], Guillaume Voiriot[41], Joost Wauters[42]
Philippe Montravers[10,43]

Center-level variables*	Number of IC episodes	Number of ICU admissions	Cumulative incidence (IC episodes/1000 ICU admi
Year of study			
2015	271	40,642	6.67
2016	299	40,003	7.47
Type of ICU			
Medical ($n = 5$)	149	7828	19.03
Surgical ($n = 3$)	51	29,087	1.75
Mixed (medical plus surgical, $n = 15$)	370	43,730	8.46

Abstract

Backgr ... ensive care un ...

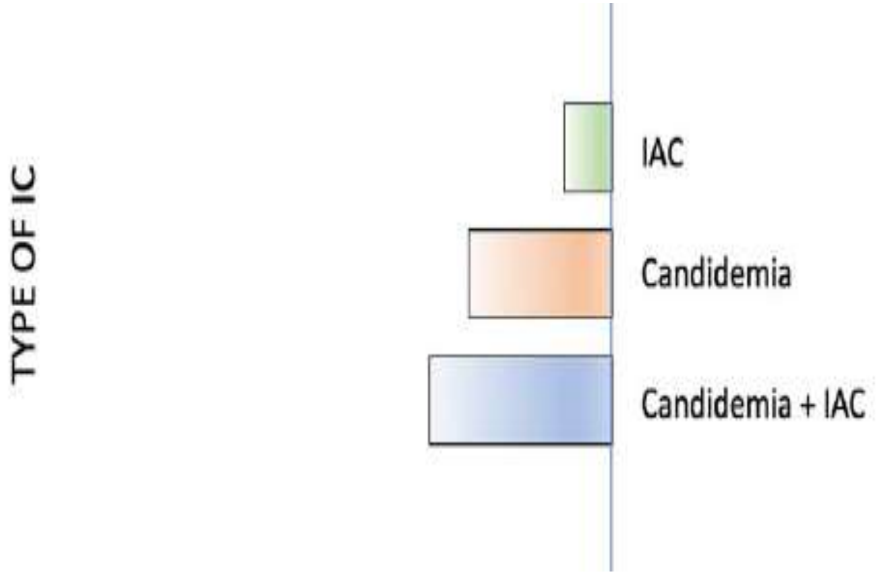
30 günlük mortalite %42

Methods: A multinational, multicenter, retrospective study was conducted in 23 ICUs in 9 European countries, representing the first phase of the candidemia/intra-abdominal candidiasis in European ICU project (EUCANDICU).

Results: During the study period, 570 episodes of ICU-acquired IC were observed, with a cumulative incidence of 7.07 episodes per 1000 ICU admissions, with important between-center variability. Separated, non-mutually exclusive cumulative incidences of candidemia and IAC were 5.52 and 1.84 episodes per 1000 ICU admissions, respectively. Crude 30-day mortality was 42%. Age (odds ratio [OR] 1.04 per year, 95% CI 1.02–1.06, $p < 0.001$), severe hepatic failure (OR 3.25, 95% CI 1.31–8.08, p 0.011), SOFA score at the onset of IC (OR 1.11 per point, 95% CI 1.04–1.17, p 0.001), and septic shock (OR 2.12, 95% CI 1.24–3.63, p 0.006) were associated with increased 30-day mortality in a secondary, exploratory analysis.

Conclusions: The cumulative incidence of IC in 23 European ICUs was 7.07 episodes per 1000 ICU admissions. Future in-depth analyses will allow explaining part of the observed between-center variability, with the ultimate aim of helping to improve local infection control and antifungal stewardship projects and interventions.

Keywords: ICU, Candidemia, Candidiasis, *Candida*, Abdominal candidiasis, Incidence



Bassetti M, *Crit Care* 2019

Mycopathologia
https://doi.org/10.1007/s11046-018-0293-2

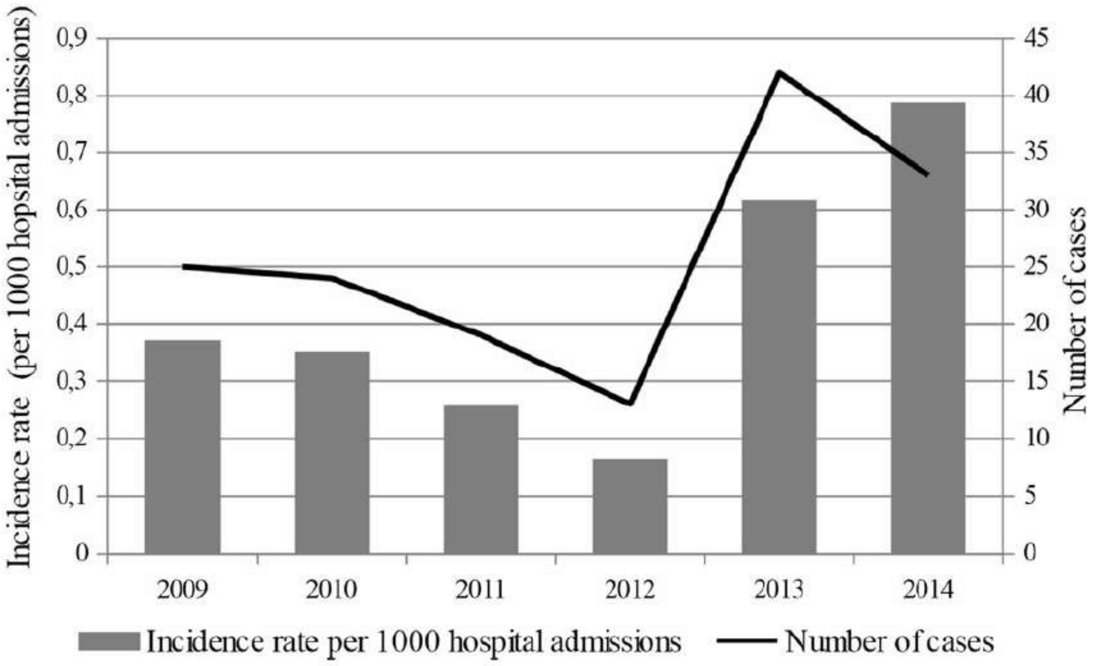
ORIGINAL PAPER

Mycopathologia. 2018.

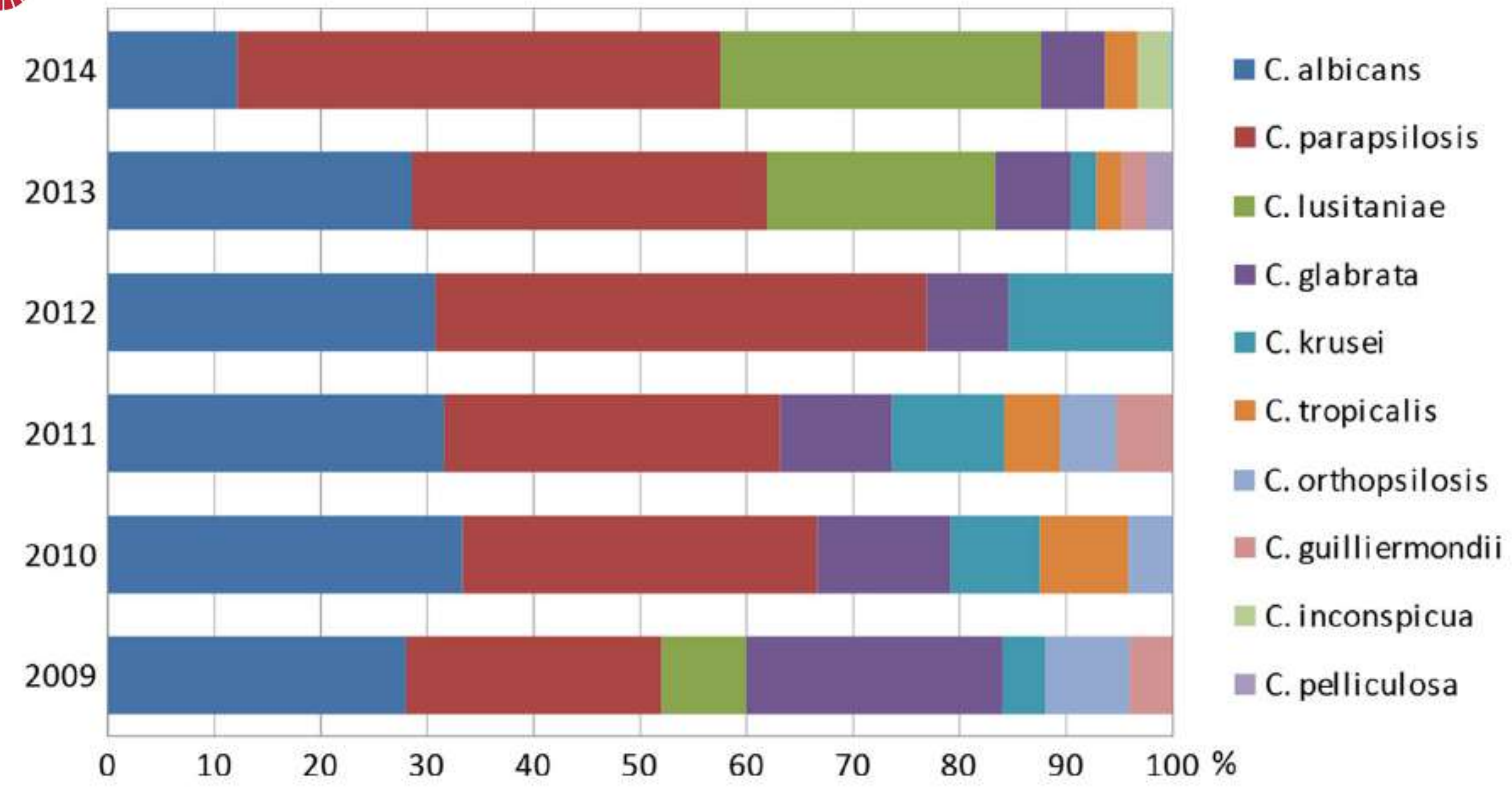
Invasive Fungal Infection in Romania: Changing Incidence and Epidemiology During Six Years of Surveillance in a Tertiary Hospital

Floredana-Laura Şular · Edit Szekely · Violeta Corina Cristea · Minodora Dobreanu

Fig. 1 Patients with Candida IFI and incidence rate observed during a 6-year period



- ✓ Romanya, çok merkezli çalışma 2009-2014
- ✓ Kandidemili hastalar, 175 *Candida* spp.
- ✓ Antifungal duyarlılık; MALDI-TOF MS



Mycopathologia. 2018.

Table 1 *Candida* spp. isolates presenting both resistant and non-wild-type phenotypes according to applied CLSI BPs and ECVs

Strain code	Year	Species identification	FL MIC (mg/L)	VOR MIC (mg/L)	PZ MIC (mg/L)	IZ MIC (mg/L)	CAS MIC (mg/L)	MCF MIC (mg/L)
1835	2009	*Candida ortho[illegible]*	32	0.25				
1729	2009	*Cand[illegible]*						
1719	2009	*Cand[illegible]*						
2362	2009	*Cand[illegible]*						
2419	2009	*Cand[illegible]*					0.25	
591	2010	*Cand[illegible] ort[illegible]*						
1064	2014	*Candi[illegible]*						0.25

BP break point; *ECV* epidemiological cut-off value; *CLSI* Clinical and Laboratory Standards Institute; *FL* fluconazole; *MF* micafungin; *VOR* voriconazole; *PZ* posaconazole; *IZ* itraconazole; *CAS* caspofungin; *MCF* micafungin

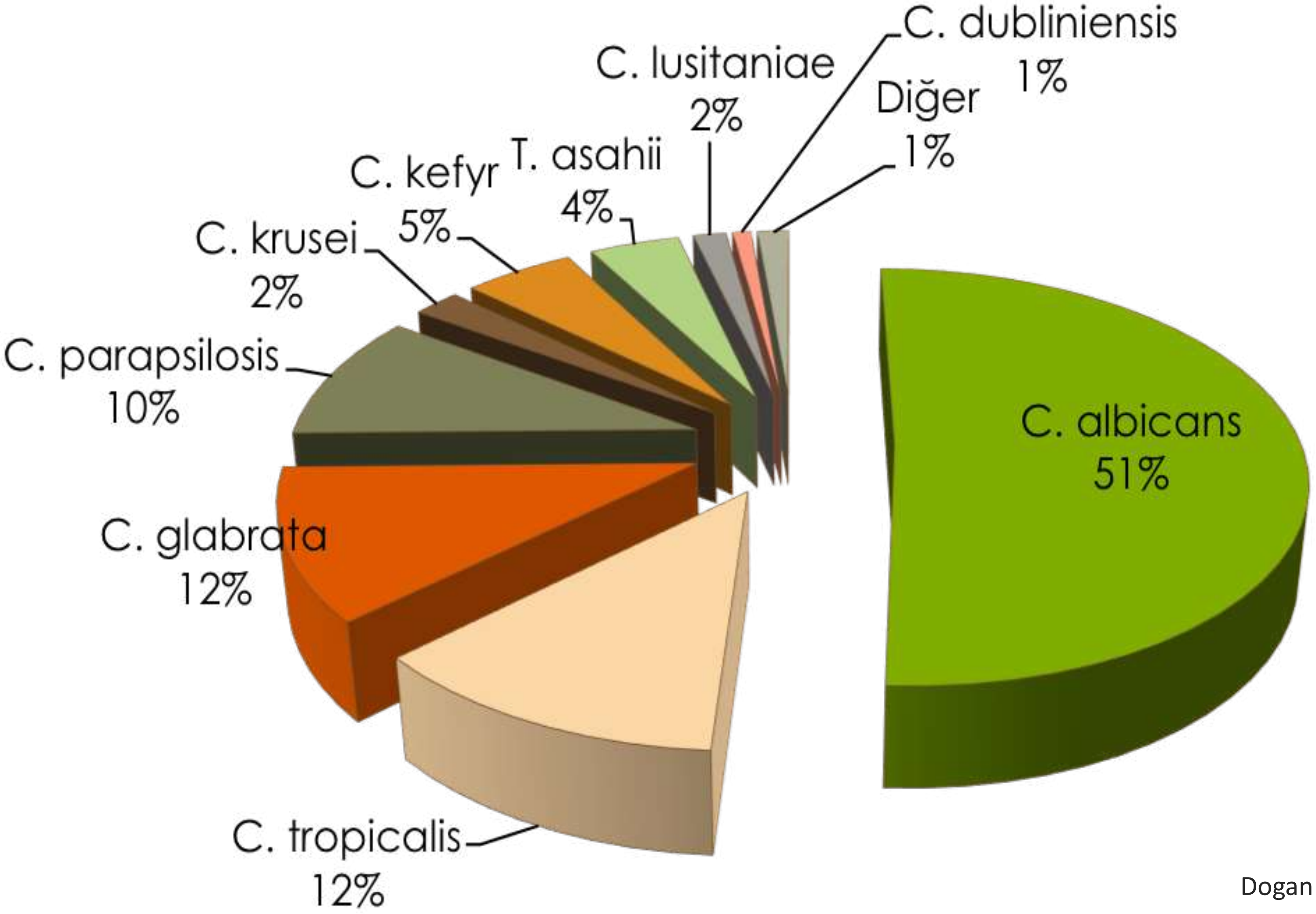
Kendi ünitenizin lokal verilerini bilin ve tedavi yönetimini buna göre karar verin.

Sonuç:

C. glabrata **%23.5'i flukonazole dirençli**,
C. parapsilosis %**5.08** flukonazole dirençli
C. albicans, C. tropicalis and *C.lusitaniae* isolatlarında flukonazole direnci saptanmamış
C. glabrata **1(%5.8)** isolatı ekinokandin dirençli

Mycopathologia. 2018.

Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği, Merkez Mikoloji Laboratuvarı, 2014-2016 Yılları Arasında İzole Edilen **Maya Türlerinin** Dağılımı- 2654 izolat (tüm örnekler)



Dogan O, et al 10th Balkan Congress Of Microbiology
16-18 November 2017 Sofia, Bulgaria.

Frequency of echinocandin and azole resistance (SENTRY)

Percentage of antifungal resistance among clinical isolates of *Candida* spp. in the 2010–2011 **SENTRY** Antimicrobial Surveillance Program[1]

	***C. albicans* (n=1,405)**	***C. glabrata* (n=571)**	***C. parapsilosis* (n=565)**	***C. tropicalis* (n=318)**	***C. krusei* (n=79)**
Anidulafungin	0.0	1.8	0.5	0.0	0.0
Caspofungin	0.2	1.6	0.0	0.0	0.0
Micafungin	0.1	1.2	0.0	0.0	0.0
Fluconazole	0.4	8.8	2.1	1.3	Not reported
Posaconazole	4.4	3.5	2.3	5.3	15.2
Voriconazole	0.4	10.5	0.2	0.3	1.3

Authors' conclusions

"Overall, **echinocandin and triazole** resistance rates were low; however, the fluconazole and echinocandin **co-resistance** among ***C. glabrata*** strains warrants continued close surveillance." [1]

Pfaller MA, et al. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 2571–81.

Antifungal Direnç- *Candida* türleri

Flukonazol

- *C. krusei* (doğal)
- C.glabrata (≅%15)
- *C.dubliniensis*
- *C.tropicalis*
- *C.norvegensis*
- *C.parapsilosis**
- *C.auris*

Amphoterisin B

- *C. lusitaniae*
- *C. guilliermondii*
- *C. rugosa*
- *C. auris*

Ekinokandin

- *C.glabrata*
- *C.auris*

Yoğun bakımda sık görülen invazif fungal infeksiyon etkenleri

- *Candida* türleri (%70-90)
- *Aspergillus* türleri (%5-10)

- *Pneumocystis jirovecii*
- *Cryptococcus* spp.

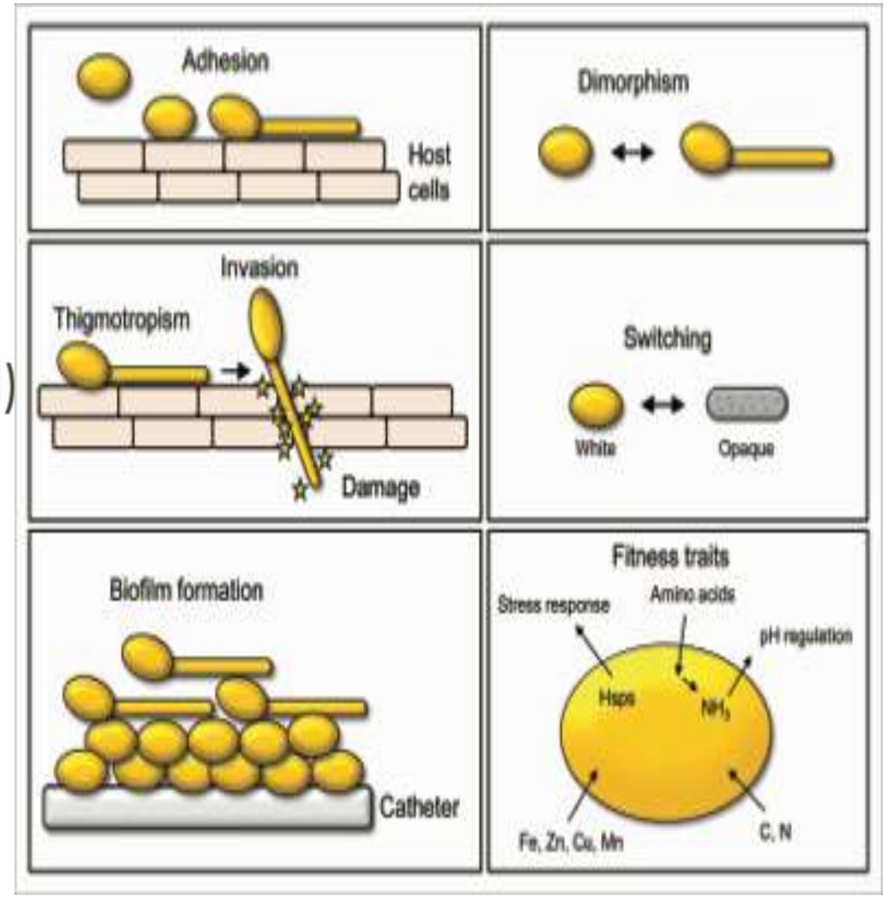
- *Mucorales* spp.
- *Scedosporium* spp.
- *Fusarium* spp.

İnvazif Kandidoz

Risk Faktörleri

- Yoğun bakım ünitesinde yatış ($> 7 gün$)
- Abdominal cerrahi
- Akut nekrotizan pankreatit
- Hematolojik maligniteler
- Solid organ transplantasyonu
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Santral venöz kateter
- Hemodiyaliz
- Diyabet
- Glukokortikoid kullanımı
- Kemoterapi
- Kandida kolonizasyonu (multifokal)
- Mekanik ventilasyon

- **Mantar türü**
- **Virulans faktörleri**
  - Biyofilm oluşturma
  - Adezinler ve hidrolitik enzimler
  - Maya-hif dönüşümü



Kullberg BJ, Invasive candidiasis. N Engl J Med 2015; 373: 1445–56.

American Journal of Infection Control 45 (2017) e61-e63

Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org

Brief Report

Risk factors, characteristics, and outcomes of candidemia in an adult intensive care unit in Turkey

Elif Tukenmez Tigen MD [a,*], Huseyin Bilgin MD [a], Hande Perk Gurun MD [b], Arzu Dogru MD [c], Beste Ozben MD [d], Nilgun Cerikcioglu MD [e], Volkan Korten MD [a]

- 2011-2013 arası YBÜ yatan hastalar
- Kandidemi gelişen hastalar değerlendirilmiş
- Kan kültüründe üreme
- MIC, EUCAST

MİÇG
KLİMİK DERNEĞİ MANTAR İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

Table 1
Characteristics of the candidemia and noncandidemia groups

		Candidemia group (n = 36)	Noncandidemia group (n = 37)	*P* value
Age, y		65 (52-73)	62 (48-72)	**.046**
Male sex		19 (52.8)	18 (48.6)	.724
Abdominal surgery		8 (22.2)	3 (8.1)	.112
Central venous catheter		32 (88.9)	9 (24.3)	**<.001**
Mechanical ventilation		32 (88.9)	26 (70.3)	.081
Total parenteral nutrition		27 (75)	13 (35.1)	**.001**
Concomitant bacteremia		22 (61.1)	4 (10.8)	**<.001**
Trauma		1 (2.8)	5 (13.5)	.199
Previous hospitalization		28 (77.)	14 (37.8)	**.001**
Steroid therapy		17 (47.2)	11 (29.7)	.124
Intensive care unit (internal medicine)		23 (63.9)	8 (21.6)	**<.001**
Solid organ malignancy		8 (22.2)	12 (32.4)	.328
Chronic renal failure with replacement therapy		14 (38.9)	4 (10.8)	**.007**
Diabetes		10 (27.8)	13 (35.1)	.499
Chronic obstructive pulmonary disease		8 (22.2)	10 (27)	.634
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score > 20		11 (30.6)	18 (48.6)	.114
Use of broad antibiotic		36 (100)	22 (59.5)	**<.001**
Course	Discharge	6 (16.7)	20 (54.1)	**.001**
	Exitus	30 (83.3)	17 (45.9)	
Sequential Organ Failure Assessment score		9 (7-15)	6 (3.5-10)	**.009**
Total length of intensive care unit stay (days)		22 (18-30)	5.5 (2.25-15.75)	**.004**

E. Tukenmez Tigen et al. *AJIC.* 2017; 45: e61-3.

Kandidemilerde, *Candida* Türlerinin Prevelansı Antifungal Direncin Mortalite ve Klinik Seyire Etkisi

- Kasım 2015- Ekim 2018

- Çok merkezli (>6 merkez)
- Tür düzeyinde tanımlama MALDI-TOF MS
- Antifungal duyarlılık testleri
- Referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi (CLSI)
- Hasta bilgileri
- Demografik bilgiler, risk faktörleri, komorbiditeler, bulgular(CRP,ateş,PCT) tedavi (antibiyotik, antifungal)

KLİMİK, MİÇG, 2019

Candida türlerinin mortalite oranları

Tür	Hasta n	Ex (+) n (%)	Ex (-) n (%)	p
C.albicans	108	56 (51,8)	52 (48,2)	0.683
C.parapsilosis	49	21 (42,9)	28 (57,1)	0.225
C.tropicalis	21	9 (42,9)	12 (57.1)	0.246
C.glabrata	19	12 (63,2)	7 (36,8)	0.463
C.krusei	5	3	2	
C.kefyr	4	2	2	
Diğer	8	5	3	
TOPLAM	214	106 (49,5)	108 (50,5)	

KLİMİK, MİÇG, 2019

Klinik bulguların mortalite üzerine etkisi

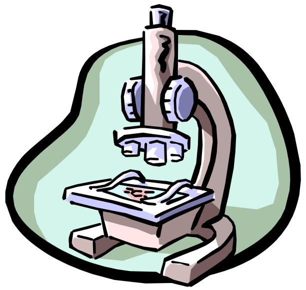
	OR	Güven aralığı	p
SVK	2.8	1.06-7.73	**0.036**
TPN	2	1.01-4.15	**0.046**
C.glabrata	1.2	0.39-3.55	0.755
Yaş	1	0.98-1.03	0.414
VIP	3.4	0.68-16.9	0.135
Steroid kullanımı	1.4	0.61-3.39	0.393
Böbrek yetmezliği	1.3	0.68-2.59	0.402
Son 1 ay antibiyotik	0.9	0.28-2.85	0.061

Non-albicans *Candida* türleri

Tür	Klinik Önem
C. parapsilosis	Nozokomiyal salgınlar Biyofilm SVK TPN Neonatal
C.glabrata	yaşlı hastalarda ↑ malignite piperasilin/tazobaktam ve vankomisin tedavisi Azol maruziyeti yüksek mortalite
C.tropicalis	Hematolojik malignite Nötropeni
C.krusei	piperasilin/tazobaktam ve vankomisin tedavisi Flukonazole doğal direnç Hematolojik malignite Azol maruziyeti Yüksek mortalite

Paramythiotou E, et al. Molecules. 2014; 19: 1085-119.

TANI



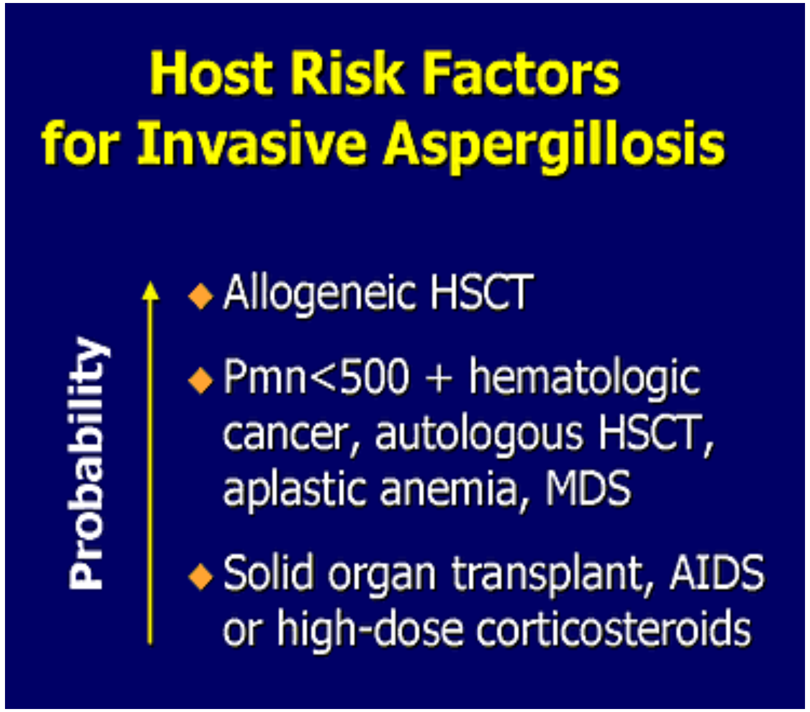
Tanıyabiliyor muyuz?

- **Konak faktörleri**- Yüksek risk?
- **Görüntüleme** - Patojen hangisi?
- **Laboratuvar testleri**
  - Kan kültürü
  - Diğer kültürler/mikroskopi
  - Biyobelirteçler

İFİ Yönetim-Tanı

Tanıyabiliyor muyuz?

- **Konak faktörleri**- Yüksek risk?



- **Görüntüleme** – Patojen hangis

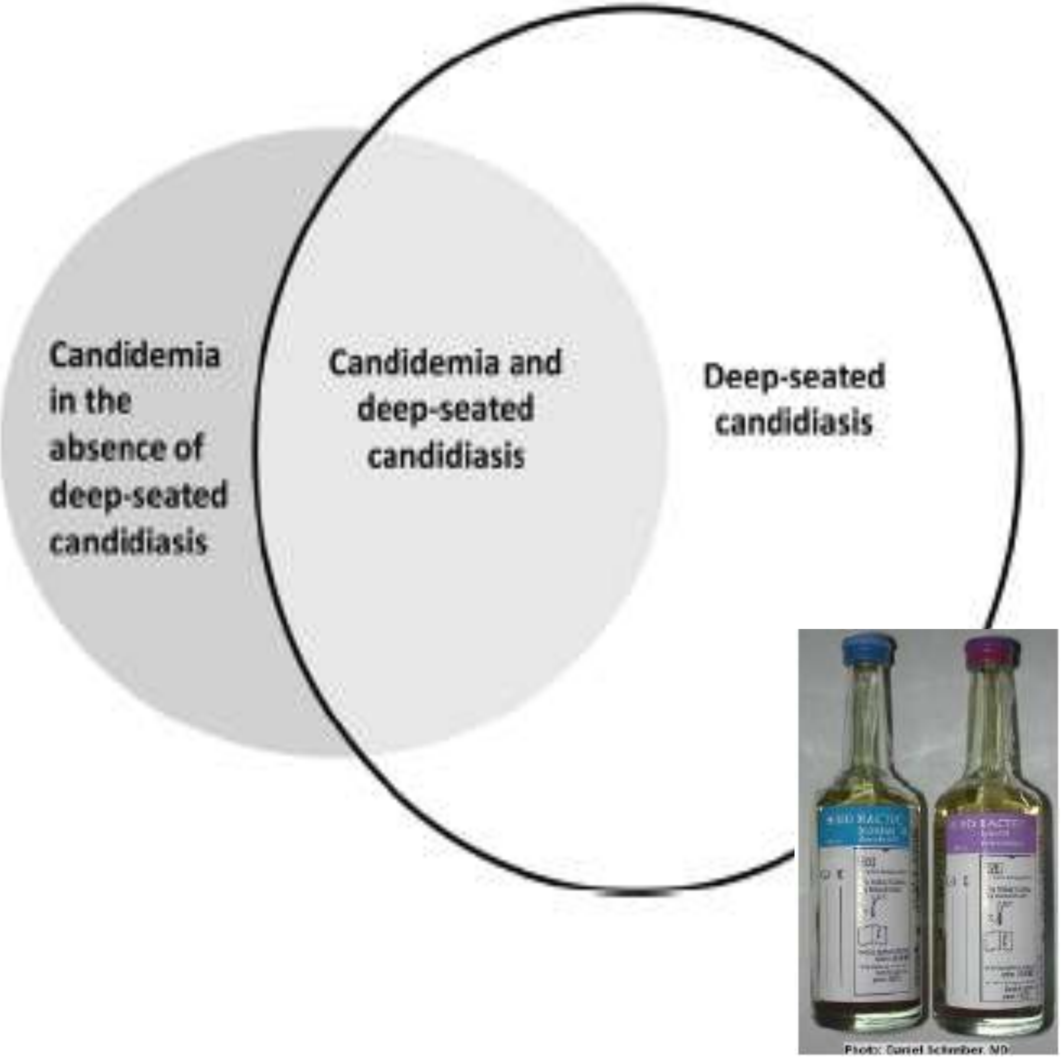
stleri

kültürü

er kültürler/mikrosko

obelirteçler

İFİ tanısında **kültür**



Avantajları

- Altın standart yöntem
- Kesin tanı
- Tür düzeyinde tanımlama
- Antifungal duyarlılık testleri

Dezavantajları

- Zaman alıcı
- Deneyimli personel gerektirir
- Üremelerin değerlendirilmesinde zorluklar
- Kontaminasyon/Kolonizasyon?

Kan kültürü-Kandidemi

ECCMID- Fungal Infection Study Group (EFISG)

- 3 set (her set 1 aerobik 1 anaerobik şişe)
- Ardışık 3 gün- otomatize sistemlerde en az 5 gün inkübasyon
- Bu yöntem ile ***Candida*** izolasyonu duyarlılığı **%50-75**
- Sistemik kandidiyaz→Hastaların **1/3**'ünde kan kültürü negatif
- Nötropenik hastalarda, antifungal tedavi altında duyarlılık ↓
- Tür düzeyinde tanımlama önemli ➔*Candida* dışı maya etkenleri %5
- *C.glabrata* aerop ve anaerop kan kültürü şişelerinde daha geç üremekte

Cuenca-Estrella M et al. CMI 2012

İnvazif Fungal İnfeksiyonların Tanısı

	Candida	*Aspergillus*	Mucorales	*Fusarium*	*Cryptococc*
Kültür	✓	✓	✓	✓	✓
Histopatoloji	✓	✓	✓	✓	✓
Galaktomannan		✓		✓	
Beta glukan	✓	✓		✓	
Lateral Flow test	✓	✓			✓
T2 Manyetik Rezonans	✓				
PCR	✓	✓	✓	✓	✓
Mannan Anti-Mannan	✓				

Odabaşı Z, *Türkiye Klin Der.* 2019

Skorlama

A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization*

Leon, et al. *Crit Care Med*. 2006.

Cristóbal León, MD; Sergio Ruiz-Santana, MD, PhD; Pedro Saavedra, PhD; Benito Almirante, MD, PhD; Juan Nolla-Salas, MD, PhD; Francisco Álvarez-Lerma, MD, PhD; José Garnacho-Montero, MD; María Ángeles León, MD, PhD; EPCAN Study Group

Cut-off 2.5: duyarlılık 81% ve özgüllük 74%

***sepsis & 3** risk faktöründen biri varsa

hastaya **ampirik antifungal** başlanmalı

kolonizasyonu		
YBÜ yatışta cerrahi öykü	**0.997**	**1**
Sepsis	**2.038**	**2**
TPN	**0.908**	**1**

Rehberler

Endüstrinin etkisi

Yönetim

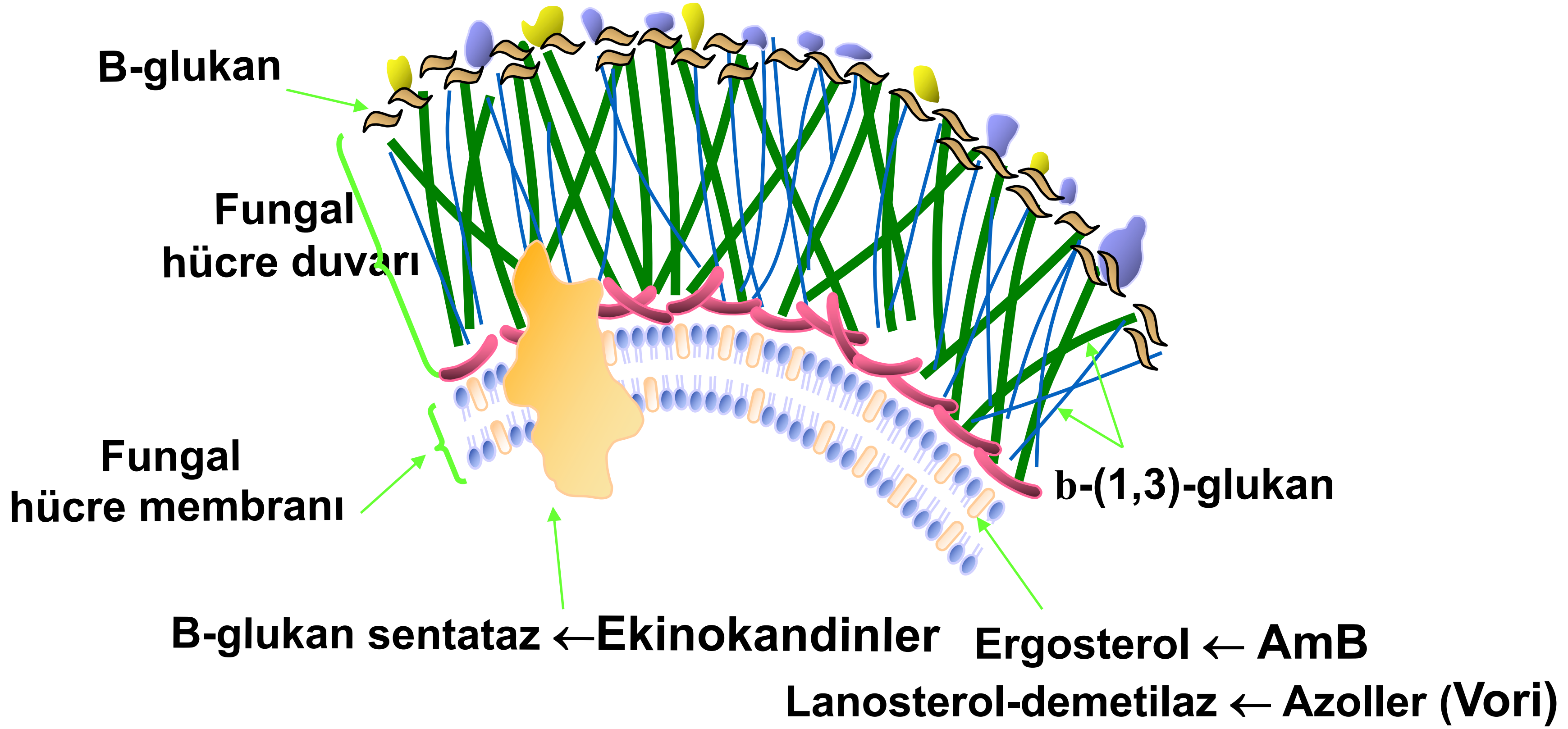
Liderler

Tedavi

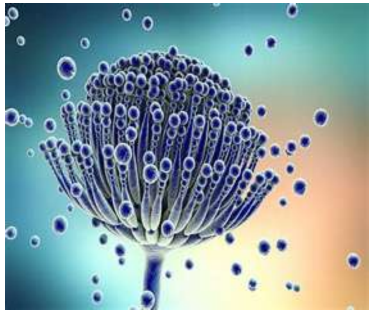
Yerel veriler

Antifungallerin mantarda etki yerlerine göre sınıflaması

1. Mantar duvar sentezini bozanlar→ **Ekinokandinler**
2. Mantar sitoplazmik membranını bozanlar→ **Polienler / Triazoller**
3. Mantar DNA sentezini bozanlar→ **Pirimidin analoğu**



Ekinokandinlerle azoller arasında çapraz direnç oluşmaz



İnvazif Kandidoz Rehberler

I. 2016 IDSA

II. 2017 ECIL-6

III. ESCMID (Küfler 2018)

IV. Yeni çalışmalar

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE

IDSA Infectious Diseases Society of America | hivma hiv medicine association | OXFORD

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. Sobel[12]

II. Tissot. F, et al. *Haematologica* 2017;102:433-44.

Clinical syndrome	IDSA 2016 [82]
Candidemia, non-neutropenic patient	Echinocandin (Caspofungin 70/50 mg, Micafungin 100 mg, Anidulafungin 200/100 mg): *strongly recommended; high-quality evidence* Fluconazole 800 mg (12 mg/kg) then 400 mg/d: *strongly recommended; high-quality evidence*[a] Lipid formulation AMB (3–5 mg/kg/d): *strongly recommended; high-quality of evidence*[b]
Candidemia, neutropenic patient	Echinocandin (Caspofungin 70/50 mg, Micafungin 100 mg, Anidulafungin 200/100 mg): *strongly recommended; moderate-quality evidence* Fluconazole 800 mg (12 mg/kg) then 400 mg/d: *weakly recommended; low-quality evidence*
Chronic disseminated candidiasis (hepatosplenic)	Lipid formulation AMB (3–5 mg/kg/d) or an echinocandin for several weeks followed by oral fluconazole 400 mg/d: *strongly recommended; low-quality evidence*
Candida endocarditis: native valve	Lipid formulation AMB (3–5 mg/kg/d) ± flucytosine 25 mg/kg 4 times/d or high dose echinocandin (Caspofungin 150 mg/d; Micafungin 150 mg/d; Anidulafungin 200 mg/d): *strongly recommended; low-quality evidence*
Candida endocarditis: prosthetic valve	Same anti-fungal regimens: *strongly recommended; low-quality evidence* Chronic suppressive anti-fungal therapy with fluconazole (400–800 mg daily): *strongly recommended; low-quality evidence*
Candida osteomyelitis	Fluconazole 400 mg/d for 6–12 months or an echinocandin for at least 2 weeks followed by fluconazole 400 mg/d for 6–12 months: *strongly recommended; low-quality evidence*
Candida chorioretinitis without vitritis	Fluconazolo 800 mg/d then 400–800 mg/d or voriconazole 400 mg × 2/d then 300 mg × 2/d for 4–6 weeks: *strongly recommended; low-quality evidence*
Candida chorioretinitis with vitritis	Same as above plus intravitreal injection (AMB deoxycholate 5–10 µg/0.1 mL sterile water or voriconazole 100 µg/0.1 mL sterile water): *strongly recommended; low-quality evidence*
Central nervous system candidiasis	Liposomal AMB 5 mg/kg) ± flucytosine 25 mg/kg 4 times/d followed by fluconazole 400–800 mg/kg/d: *strongly recommended; low-quality evidence*

IDSA Management of Candidiasis. *CID.* 2016: 62.

Infect Dis Ther
https://doi.org/10.1007/s40121-019-0236-3

Published online: 14 February 2019

ORIGINAL RESEARCH

Effectiveness and Safety of Micafungin in Managing Invasive Fungal Infections among Patients in Greece with Hematologic Disorders: The ASPIRE Study

Maria Kotsopoulou · Christina Papadaki · Konstantinos Anargyrou ·

Table 3 Clinical outcome based on clinical presentation

	EORTC/MSG criteria				Total	
	No signs of IFI* (n = 74)	Possible IFI (n = 52)	Probable IFI (n = 12)	Proven IFI (n = 5)	n (%) n = 143	95% CI
Success, n (%)	67 (90.5)	50 (96.2)	9 (75.0)	5 (100)	131 (91.6)	(85.80%–95.59%)

Sonuç;

Mikafungin hematolojik maligniteli veya kök hücre nakilli hastaların **profilaksi** ve **tedavilerinde güvenle** kullanılabilir.

ECIL-6; İnvazif kandidozda antifungal tedavi

Kandida türleri	Genel popülasyon	ÖG/KK	Hematoloji hastaları	ÖG/KK
C. albicans	Ekinokandinler	**AI**	Ekinokandinler	AII
	Flukonazol	AI	Flukonazol	CII
	Lipozomal AmB	**AI**	Lipozomal AmB	BII
	AmB lipid kompleksi	AII	AmB lipid kompleksi	BII
C. glabrata	Ekinokandinler	**AI**	Ekinokandinler	AII
	Lipozomal AmB	BI	Lipozomal AmB	BII
	AmB lipid kompleksi	BII	AmB lipid kompleksi	BII
C. krusei	Ekinokandinler	AII	Ekinokandinler	AIII
	Lipozomal AmB	**BI**	Lipozomal AmB	BII
	AmB lipid kompleksi	BII	AmB lipid kompleksi	BII
Oral devamı	Vorikonazol	BI	Vorikonazol	CII
C.parapsilosis	Flukonazol	AII	Flukonazol	AIII
	Ekinokandinler	BII	Ekinokandinler	BIII

Tissot F, *et al*. ECIL 6. *Haematologica.* 2017; 102: 433-44.

IDSA & ESCMID Rehberleri;

❖Ampirik olarak başka bir antifungal başlanmışsa bile hasta

- Nötropenik değilse,
- Stabilse
- Kan kültüründe üreme olmamış
- Üreyen kandida suşu flukonazole duyarlıysa
- 10 gün içinde **flukonazole** geçilebilir (‘’step down strateji’’)
- Dökümante edilmiş kandidemide toplam tedavi süresi ilk alınan negatif kan kültüründen sonra **14 gün**

European J Int Med 34 (2016) 21–28

Oftalmik İnceleme Gerekli mi?

Oude Lashof AM, et al. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 262–8.
Nagao M, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:149-52.

Oftalmik İnceleme Ne Zaman Yapılmalı?

- **IDSA**; nötropenik olmayan hastalarda tanı sonrası **ilk hafta içinde**, nötropenik hastalarda nötrofil sayısının düzelmesinden sonra
- **ESCMID**; zaman belirtilmemiş
- **Brezilya**; tedavi başlangıcından **bir hafta sonra**
- **Almanya**; antifungal **tedavi kesilmesinden önce**

Ruhnke M, et al. Mycoses 2011;54: 279–310.

Kandida Göz Tutulumu Tedavisi

- Flukonazol / vorikonazol
- Lipozomal amfoterisin B ± flusitozin: Flukonazol/vorikonazol dirençli ise
- Makula tutulumu varsa; ± intravitreal amfoterisin B deoksikolat veya vorikonazol enjeksiyonu
- Vitrektomi?
- Süre: En az **4-6 hafta**

Pappas PG, et al.IDSA. *Clin Infect Dis* 2016 ;62:e1-e50.

Ekokardiyografi Gerekli mi?

Fernández-Cruz A, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 1543–9.

Ekokardiyografi Gerekli mi?

- **TTE** % **2.9** (5/172) & **TÖE** % **11.5** (10/87)
- **ESCMID**; Kandidemili hastalarda **TÖE**'yi rutin olarak önermektedir.
- **Alman** kılavuzu=> **persistan** ve relaps gösteren kandidemi varsa EKO
- **İngiliz** endokardit kılavuzunda kandidemili hastalarda tedavinin **ilk haftasında** veya **infektif endokarditin diğer bulguları varsa 24 saat içinde** EKO yapılması önerilmektedir.

Fernández-Cruz A, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 1543–9.

Kandida Endokarditi Tedavisi

- Doğal kapak;
  - Cerrahi**
  - Ekinokandinler yüksek doz ± flusitozin
  - Lipozomal amfoterisin B ± flusitozin
  - Kapak replasmanı sonrası en az 6 hafta
  - Oral tedaviye geçiş flukonazol / vorikonazol / posakonazol
- Prostetik kapak; Doğal kapak gibi tedavi*
  - Uzun süreli süpresyon tedavisi

IDSA, ESCMID

European Society of Cardiology (ESC). *European Heart J*. 2015; 36: 3075-123.

İntraabdominal Kandidoz (İAK)

- İAK, ikincil ve üçüncül peritonitlerde; cerrahi veya perforasyon gibi GİS bariyerinin bozulduğu durumlarda meydana gelmektedir
- Mortalite oranı **%25-60**
- İntraabdominal infeksiyonlarda *Candida* spp. saptanması, mortalite risk faktörü

- ✓ Cerrahi veya perkütan aspirasyonla elde edilen pürülan veya nekrotik örneklerde, mikroskobik inceleme veya kültürle *Candida* spp. varlığı
- ✓ Safra, safra yolu cihazları ve intraabdominal organ biyopsi örneklerinde *Candida* spp. üremesi
- ✓ Yerleştirilmesinin üzerinden 24 saatten daha az süre geçen drenaj kateteri örneklerinde *Candida* spp. üremesi

İntraabdominal Kandidoz

Yönetim

- Kaynak kontrolü
- Drenaj/±debridman
- Kandidemi tedavisinde olduğu gibi antifungal tedavi
- Tedavi süresi kaynak kontrolü ve klinik yanıta göre değişir.

IDSA, 2016

Solunum Sekresyonlarında Kandida Üremesi

Orofarengeal aspirasyon

Çok nadir

Lokal veya difüz bronkopnömoni

Hematojen yayılım

Ciddi immün baskılanma

Nodüler, difüz infiltrasyon

Yoğun bakım hastasında solunum sisteminde maya kolonizasyonu yüksek oranda olduğu için, radyografik bulgular ve **solunum yolu sekresyonlarında *Candida* üremesine göre tanı konulamaz.**

İdrar Kültüründe Kandida Üremesi

- Üriner kateter kolonizasyonu (asemptomatik kandidüri)
- Sistit
- Piyelonefrit
- Mantar topu
- Prostatit
- Epididomoorşit
- İnvazif kandidoz bulgus

Asemptomatik kandidüri;

❖ Üriner kateterin çıkartılması **%41**,

❖ Üriner kateterin değişimi **%20** kandidürinin kaybolmasını sağlar.

✓ Üriner kateteri çıkar.

✓ Çıkarmak mümkün değilse değiştir.

✓ Asemptomatik kandidüriyi tedavi etme ama kandidemi olasılığını gözden geçir.

İdrar Kültüründe Kandida Ürem

- Üriner kateter kolonizasyonu (aser
- Sistit
- Piyelonefrit
- Mantar topu
- Prostatit
- Epididomoorşit
- İnvazif kandido

✓ Nötropenik, düşük doğum ağırlıklı infant (<1500 g) kandidemi gibi tedavi

✓ Ürolojik girişim oral flukonazol veya amfoterisin B deoksikolat (Güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)

Asemptomatik kandidüri;

❖ Üriner kateterin çıkartılması **%41**,

❖ Üriner kateterin değişimi **%20** kandidürinin lmasını sağlar.

✓ Üriner kateteri çıkar.

✓ Çıkarmak mümkün değilse değiştir.

✓ Asemptomatik kandidüriyi tedavi etme ama kandidemi olasılığını gözden geçir.

Semptomatik Kandida Sistiti

- Flukonazol duyarlı; 200 mg/gün tb 14 gün
- Flukonazol dirençli *C. glabrata*; amf B deoksikolat 0,3-0,6 mg/kg 1-7 gün veya flusitozin oral 25 mg/kg 7–10 days gün
- *C. krusei*, amfoterisin B deoksikolat 0,3-0,6 mg/kg 1-7 gün
- Üriner kateteri çıkar.
- amfoterisin B deoksikolat mesane irrigasyonu 50 mg/L 5 gün

Kandida Pyelonefriti

Flukonazol duyarlıysa oral 200-400 mg/gün 14 gün

Flukonazol dirençli C. glabrata; amfoterisin B deoksikolat 0,3-0,6 mg/kg 1-7 gün +/- flusitozin oral 25 mg/kg

C. krusei, amfoterisin B deoksikolat 0,3-0,6 mg/kg 1-7 gün

Üriner tıkanıklık varsa düzeltilmeli

Nefrostomi, stent çekilmeli veya değiştirilmeli

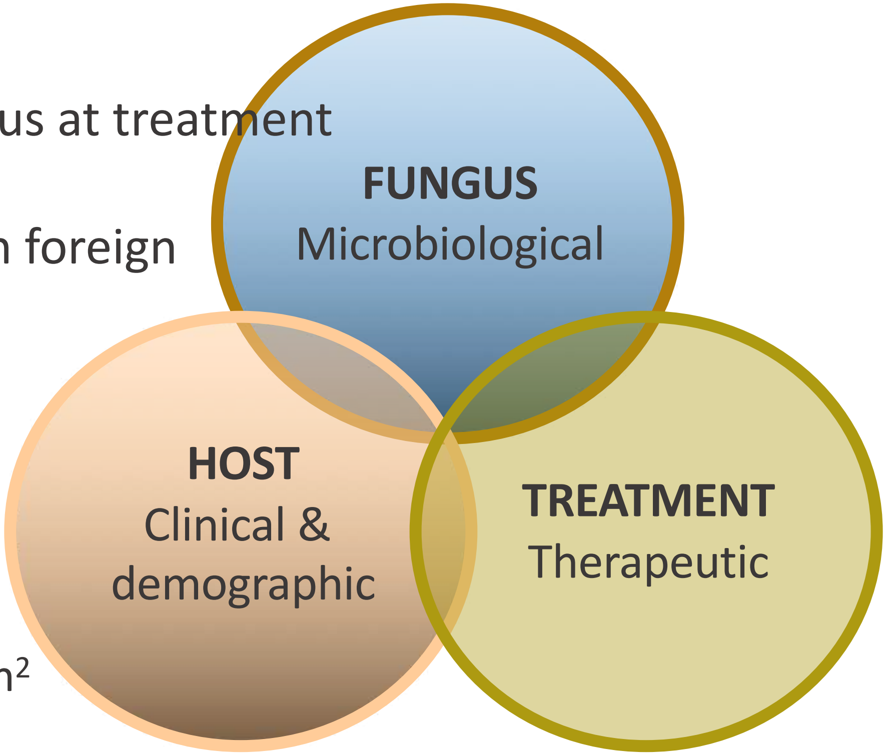
Which factors might influence the development of clinical antifungal resistance?

Fungus[1–4]

- Genetic mutations[1–4]
- Virulence[1,2]
- Intrinsic resistance[1,4]
- Extrinsic resistance[1]
- High burden of fungus at treatment initiation[1]
- Biofilm formation on foreign bodies[1]

Host[1,2,7]

- Increasing age[7]
- Male gender[7]
- Incorrect diagnosis[1]
- Underlying disease[1]
- Severe immunosuppression[2]
- Site of infection[1]
- Tissue necrosis[1]



Antifungal therapy[1,2,5,6]

- Subtherapeutic dosing[5]
- Secondary prophylaxis[6]
- Prior antifungal therapy exposure[2]
- **Drug toxicity**[1]
- **Drug–drug interactions**[1]
- **Drug penetration**[1]
- Drug metabolism[1]
- Suboptimal treatment duration[1]
- Inadequate treatment compliance[1]

1. Kanafani ZA, Perfect JR. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (1): 120–8; 2. Alexander BD, et al. *Clin Infect Dis* 2013; 56 (12): 1724–32; 3. Pham CD, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (8): 4690–6; 4. Castanheira M, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44 (4): 320–6;
5. Lestner JM, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59 (2): 782–9; 6. Gedik H, et al. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 305–12;
7. Arendrup MC, et al. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19 (8): E343–53.

International guidelines for antifungal susceptibility testing

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

- Standardised recommendations across Europe for susceptibility testing
- Minimum inhibitory concentrations assessed spectrophotometrically[1]
  - **Amphotericin B: ≥90% inhibition of growth** vs. control[1]
  - Azoles and echinocandins: ≥50% inhibition of growth vs. control[1]
- Version 7.0 (August 2014) presents breakpoints between susceptibility and resistance MICs for *Candida* and *Aspergillus* spp.[2]
- EUCAST technical note (January 2016) presents breakpoints on *Aspergillus* spp and isavuconazole and *Candida* and itrazonazole[3]
- Azole, echinocandin and polyene antifungal agents – allows comparison across agents and classes

CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute)[4]

- Recommendations across the USA
- MICs assessed visually
  - **Amphotericin B: endpoints are typically well defined and MIC is easily read**
  - Echinocandins: prominent decrease

MIC=minimum inhibitory concentration

1. EUCAST. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (4): 398–405; 2. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antifungal agents. Breakpoint tables for the interpretation of MICs: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Antifungal_breakpoints_v_7.0.pdf (Accessed September 2015); 3. Arendrup MC, et al. *Clin Microb and Inf* 2016 DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.017; 4. Clinical Laboratory Standards Institute. CLSI document M27-A3. 2008.

İlaç Düzeyi Takibi & İlaç Etkileşimleri

- Herhangi bir ilacın standard dozunun, öngörülemeyen plazma ilaç düzeylerine yol açtığı ve plazma ilaç düzeyiyle **etkinlik** veya *toksisite* arasında bir ilişkinin söz konusu olduğu durumlarda gereklidir.

- **Azol** grubu antifungallerin sitokrom p450 enzimleriyle yoğun şekilde metabolize edildiği göz önüne alındığında, bu ilaçların serum konsantrasyonlarını değiştirebilen **çok sayıda ilaç-ilaç etkileşimi** söz konusudur

Sonuç Olarak

- Risk faktörlerine sahip hastalarda İK akla gelmeli ve ampirik tedavi değerlendirilmeli
- Hedefe yönelik antifungal tedaviyi en kısa sürede başla
- Uygun antifungal ilacı ve doz seçimi
- Santral venöz kateterin çıkartılması (Kaynak kontrolü)
- Tedavinin 2. veya 3. ve 5 günlerinde kan kültürleri
- Göz muayenesi, EKO yapılması
- Azol tedavisine (oral veya parenteral) geçiş açısından değerlendir

İnvazif Aspergilloz

- İnsidans; % 0.33-6.9
- Mortalite; % 59-95
- Risk faktörleri

- Nötropeni
- Hematolojik maligniteler
- Kök hücre nakli
- Steroid kullanımı
- Hastanede konstrüksyon çalışması
- Solunum yolu virusları ile enfeksiyon
- Yanık
- Solid organ maligniteleri
- Uzamış YB yatış ($> 21\ gün$)

Meersseman W, et al. Invasive Aspergillosis in ICU. *CID*, 2007
Baddley J. IA. *Medical Mycology*, 2011

Articles

Lancet Respir Med 2018

Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study

Alexander F A D Schauwvlieghe, Bart J A Rijnders*, Nele Philips, Rosanne Verwijs, Lore Vanderbeke, Carla Van Tienen, Katrien Lagrou, Paul E Verweij, Frank L Van de Veerdonk, Diederik Gommers, Peter Spronk, Dennis C J J Bergmans, Astrid Hoedemaekers, Eleni-Rosalina Andrinopoulou, Charlotte H S B van den Berg, Nicole P Juffermans, Casper J Hodiamont, Alieke G Vonk, Pieter Depuydt, Jerina Boelens, Joost Wauters, on behalf of the Dutch-Belgian Mycosis study group*

- YB yatan hastalarda 2009-2016
- 432 influenza vakası / 83 İnvazif Pulmoner Aspergilloz (**%19**)
- 315 non-Influenza kontrol grup/ 16 İnvazif Pulmoner Aspergilloz (**%5**)
- OR: 5·19; 95% CI 2·63–10·26; p<0·0001
- 90 gün **mortalite**: Influenza (+), IPA (+)=%51
  Influenza (+), IPA (-)= %28

p=0·0001

Tedavi başarısızlığı

- Klinik bulguların kötüleştiği veya klinik iyileşmenin olmadığı hastalarda **tedavi başlangıcından üç günden sonra** kan kültürlerinde üremenin devam etmesi

MİÇG
KLİMİK DERNEĞİ MANTAR İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

Kurtarma Tedavisi

- **Tedaviye yanıtsız / ilerleyici İPA**
- Yeni bir patojen?
- Terapötik doz düzeyi, ilaç - ilaç etkileşmesi, uyum sorunu, direnç problemi ?
- **Antifungal ilaç sınıfını değiştirmeli**
- Mümkünse immünosüpresyonu azaltmalı
- Nekrotik lezyonların cerrahi rezeksiyonu
- Monoterapiye cevap yoksa **kombinasyon tedavisi**:

Vorikonazol (2B)
veya
İzavukonazol (2C)
veya
Lipozomal Amfo B (2C)

+

Kaspofungin
veya
Mikafungin
veya
Anidulafungin

Ullmann AJ, et al. ESCMID Guide. *CMI*. 2018. e1ee38

MİÇG
KLİMİK DERNEĞİ MANTAR
İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

Konakta değil
doğada hayatımıza renk katsınlar

MİÇG'ye bekliyoruz…