



# YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE MANTAR İNFEKSİYONLARINDA TEDAVİ

Dr.İbrahim ERAYMAN  
NEÜ Meram Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik. Mik.  
AD.



# İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLAR

- Artan farkındalık ve tanısal gelişmeler
- Antimikrobiyallerin yaygın kullanımı
- Solid organ ve ki tranplantasyonunda artış
- Agresif antineoplastik kemoterapi
- Daha ağır immunsupresyon oluşturan transplantasyon prosedürleri
- Tıbbi uygulamalardaki ilerlemeler
- İnvaziv girişim uygulanan hasta sayısında artış

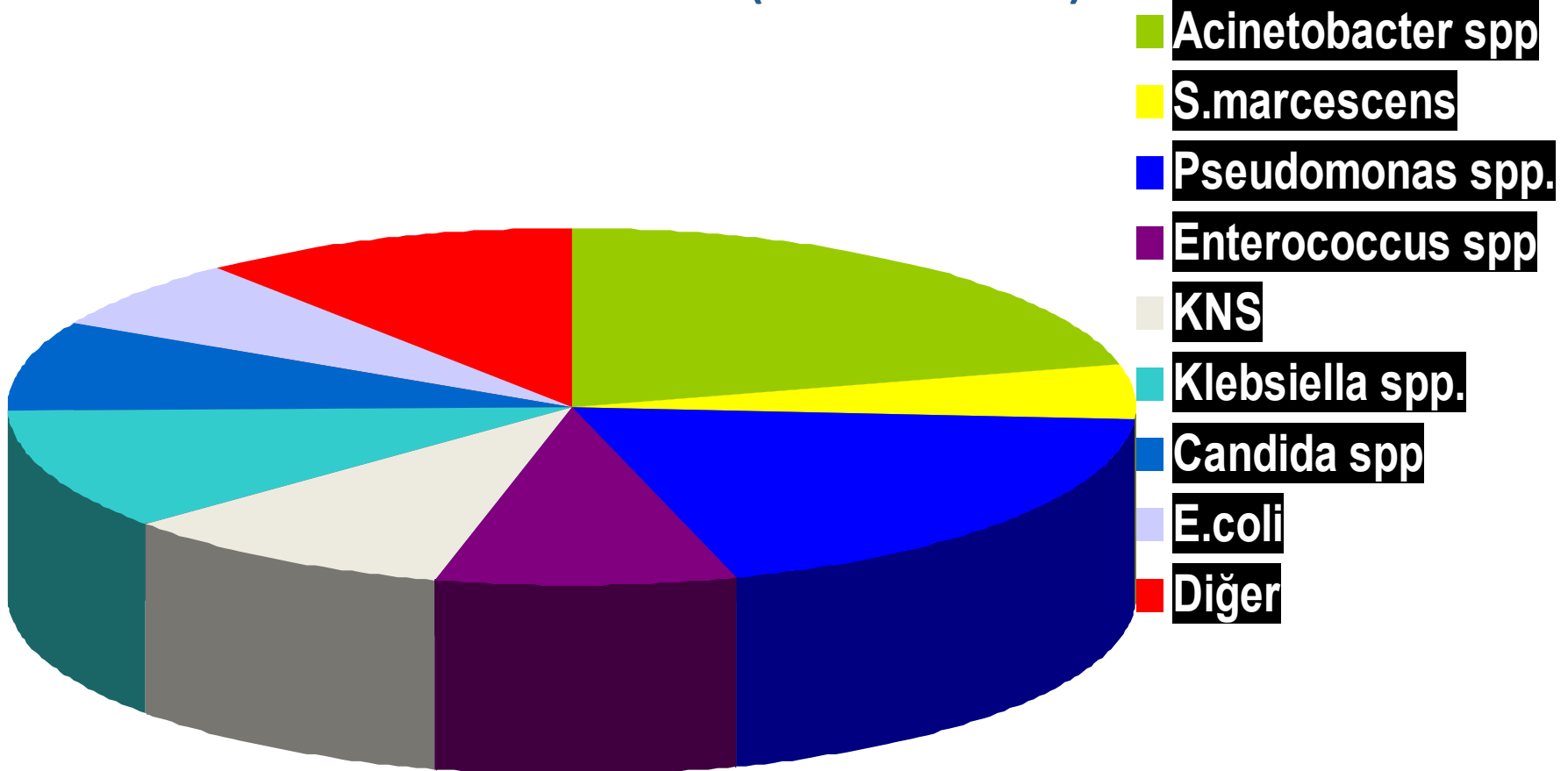
# İNVAZİV KANDİDİYAZİS

- YBÜ'lerinde hastanenin diğer alanlarına göre 5-10 kat, toplum kaynaklı olanlara göre 100 kat fazla sıklıkla görülmektedir.
- Yaklaşık %50'sinden *C.albicans* sorumludur.
- *C.tropicalis*, *C.glabrata* ve *C.parapsilosis* diğer sık görülen türlerdir.
- 4 tür %90' dan fazlasını oluştururlar.
- Mortalite %35-60 oranında saptanmıştır.
- Septik şoklu hastalarda ortalama antibakteriyal tedavi başlama süresi 5,5 saat iken, antifungal başlama süresi 35,1 saat olarak saptanmış.
- 48 saatten fazla gecikmede mortalite %30 oranında saptanmıştır

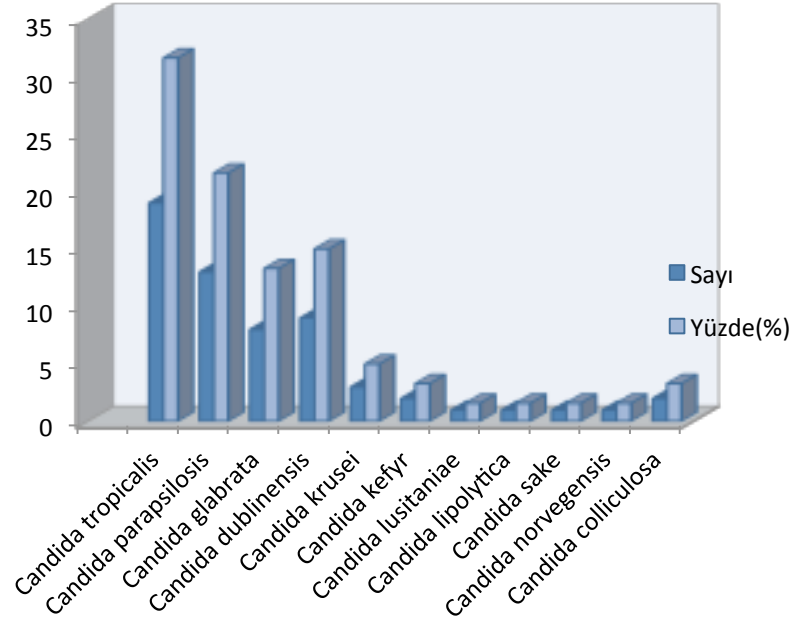
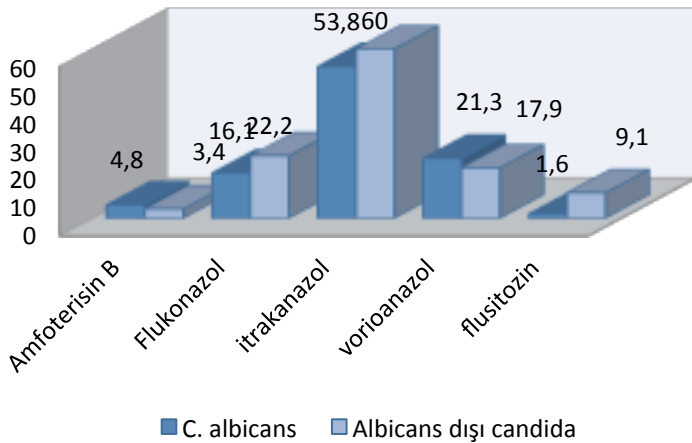
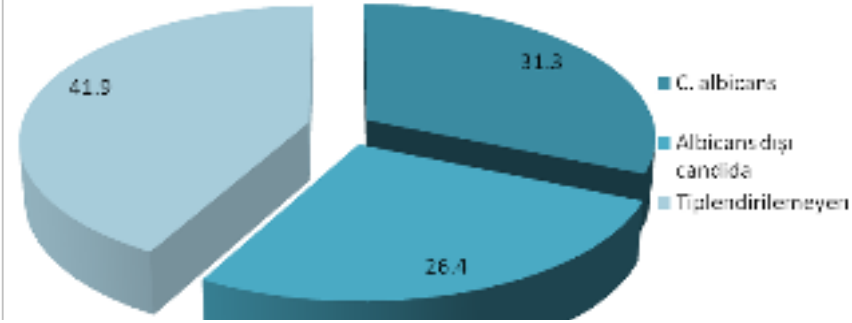
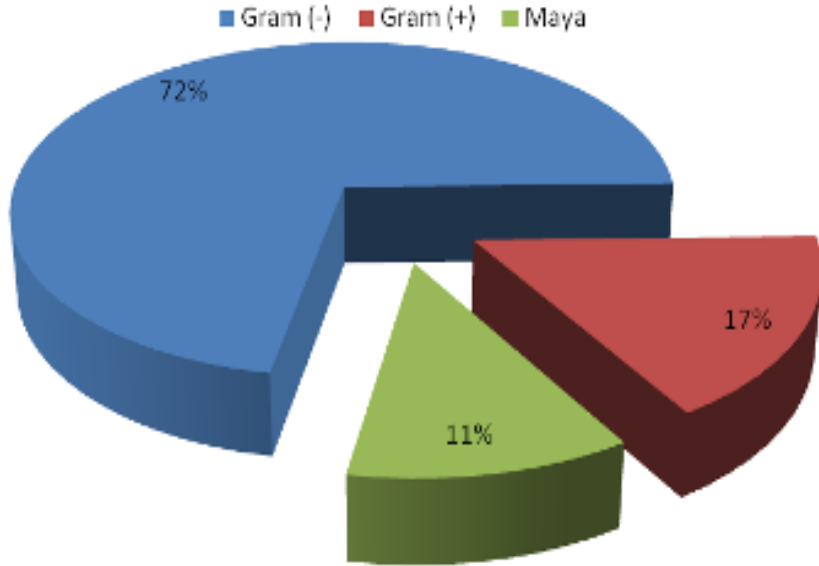
# NHSN 2009-2010

- S.aureus % 16
- Enterococcus spp. % 14
- E.coli % 12
- KNS % 11
- Candida spp. % 9
- *P.aeruginosa* % 8
- Klebsiella spp. % 8

# Nozokomiyal İnfeksiyonlarda Etkenler (YBÜ-2008)



# NEÜ Meram Tıp Fak.(Yayınlanmamış veri,İ.Erayman)



# İnvaziv fungal infeksiyonlar

1990'lı  
yıllar

maligniteli ve  
nötropenik  
hastalar

2000'li  
yıllar

yoğun bakım  
ünitesi  
hastaları

%70-90

Candida  
türleri

%10-20

Aspergillus  
türleri

- Kuzey Amerikada 25 3.düzyey YBÜ'de İnvazif Fungal infeksiyonların prospektif sürveyansı (PATH Alliance),
- 2004-2008 yıllarında,
- 6807 hastada saptanan 7256 invazif fungal infeksiyon izolatu,
- %73,4 Candida spp.(%48 C.albicans)
- %13,3 Aspergillus spp.
- %1,6 mukormikozlar
- %12,7 diğer



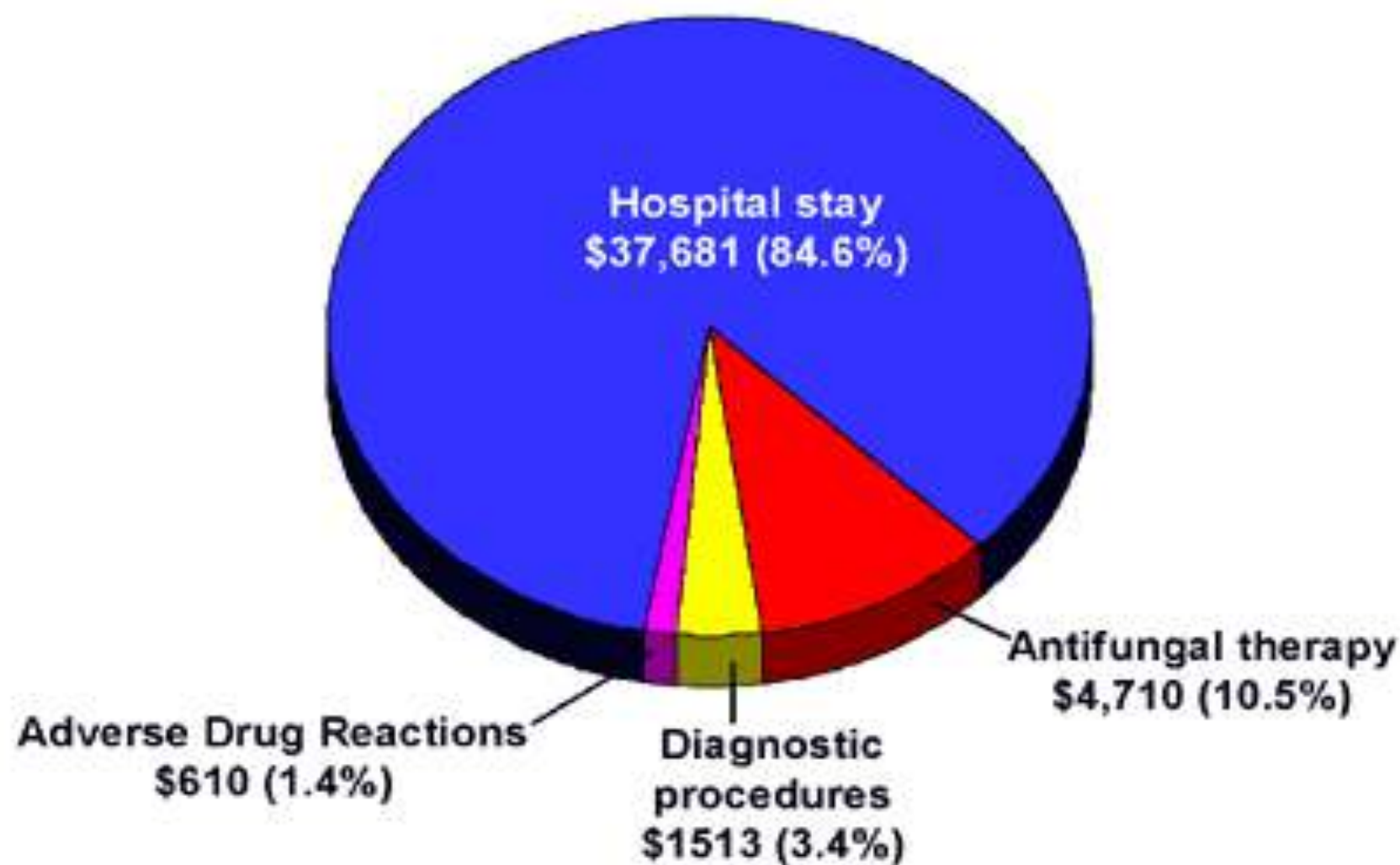
# İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLAR

- Artmış mortalite
- Artmış morbidite
- Yoğun bakımda kalış süresinde artış
- Hastanede kalış süresinde artış
- Maliyette artış

# YBÜ'de İnvaziv Kandidiyazis

- İleri yaş
- APACHE II
- İmmünsüpressif tedavi
- C.tropicalis
- Gecikmiş tedavi
- Yetersiz kaynak kontrolü **mortalite artıyor**
  - SVK çıkartılması
  - Ekinokandin kullanımı **mortalite azalıyor**

CID 2012; 54:1110-1122.



# İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLAR

- *Candida* spp.
- *Aspergillus* spp.
- Zygomycetes (*Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia*)
- *Fusarium* spp.
- *Trichosporon* spp.
- *Cryptococcus* spp.

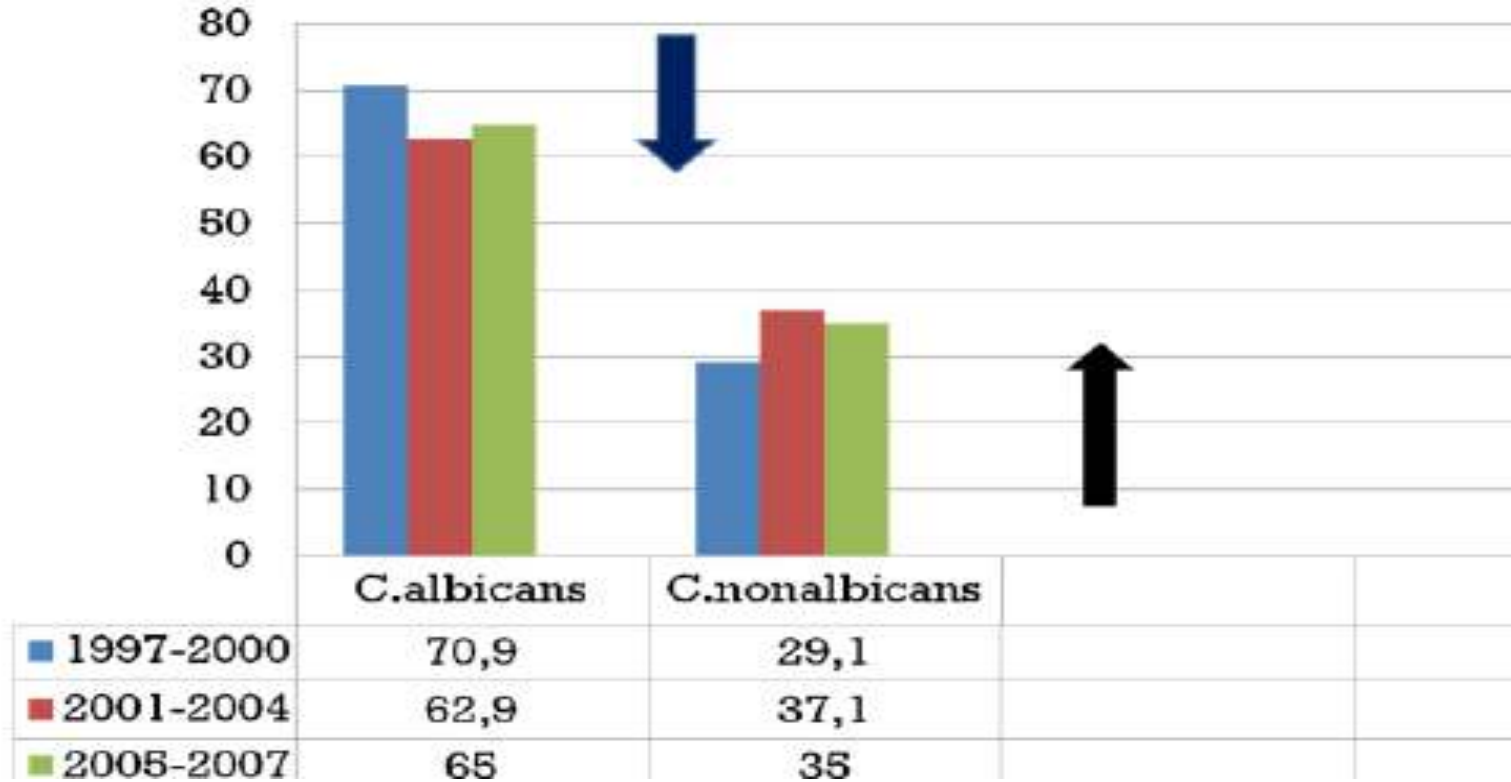
# İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLAR

- Mukozal ve cilt bariyerinin bozulması  
Candida spp.  
Aspergillus spp.
- Nötrofil disfonksiyonu  
Candida spp  
Aspergillus spp
- Hücresel immünite sorunları  
Cryptococcus spp.
- Metabolik sendromlar  
Zygomycetes  
Candida Spp
- Maruziyet , İleri yaş > 70  
Aspergillus spp  
Candida Spp

# İnvaziv Kandidiyazis

- Primer Kandidemi
- İntraabdominal Kandidiyoz
- Miks tip Kandida infeksiyonu (KDi +İntraabd.inf)
- Diğer infeksiyonlar
  - Plevral
  - Oküler
  - Menenjit
  - Endokardit

# KANDIDA TÜRLERİNİN DEĞİŞİMİ



Phaller MA, JCM 2010; 48(4):1366

- 256882 *Candida* spp.
- 142 bölge, 41 ülke

**Antifungal use influences *Candida* species distribution  
and susceptibility in the intensive care unit**

Pierre Fournier<sup>1\*</sup>, Carole Schwebel<sup>2</sup>, Danièle Maubon<sup>1</sup>, Aurélien Vesin<sup>3</sup>, Bernadette Lebeau<sup>1</sup>, Luc Feroni<sup>4</sup>,  
Rebecca Hamidfar-Roy<sup>2</sup>, Muriel Cornet<sup>3</sup>, Jean-François Timsit<sup>2,3</sup> and Hervé Pelloux<sup>1</sup>

- 2004-2009 yılları arasında 3391 YB hastasından farklı klinik örneklerden izole edilen 1511 *candida spp.* dağılımı

Table 3. Global *Candida* spp. distribution from 2004 to 2009

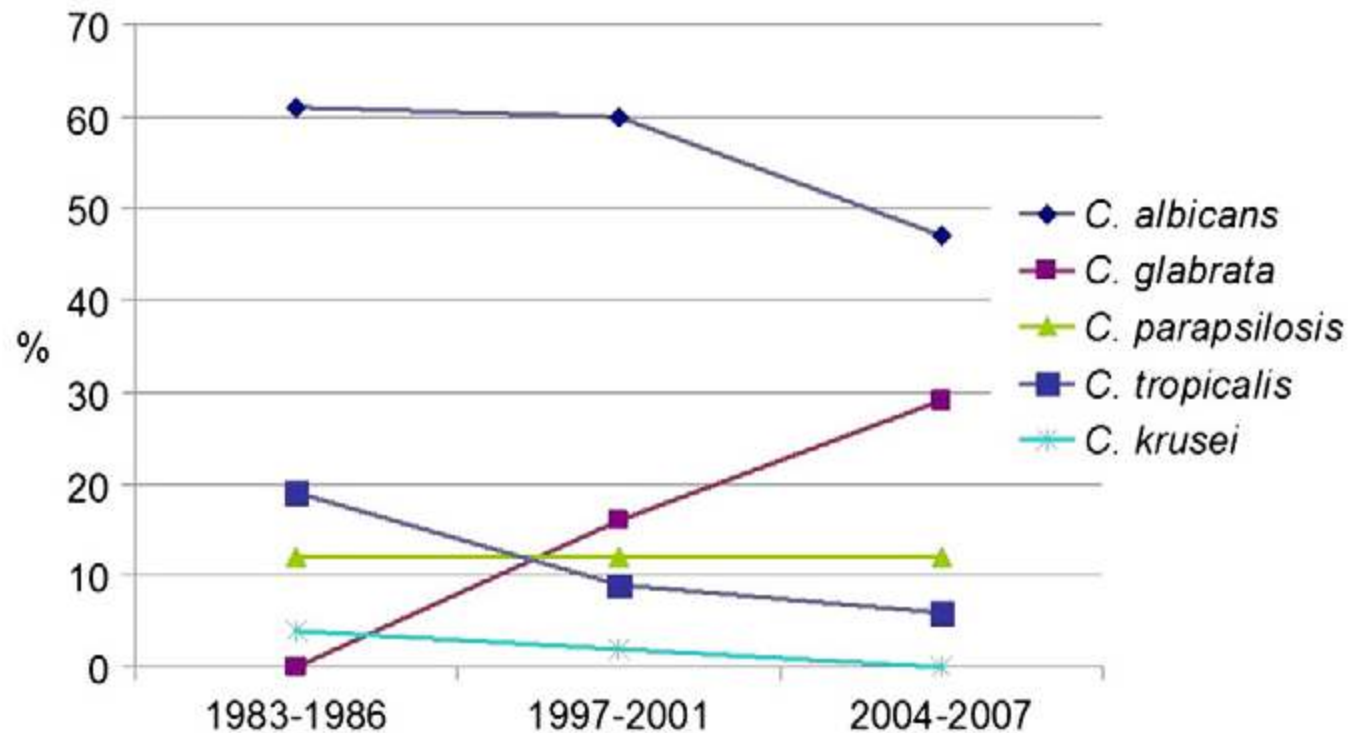
Organism	Number of isolates (%)						Total	P value <sup>a</sup>
	2004	2005	2006	2007	2008	2009		
<i>C. albicans</i>	100 (57.5)	147 (54.0)	144 (50.9)	136 (49.5)	126 (50.2)	141 (55.1)	794 (52.5)	0.57
<i>C. glabrata</i>	26 (14.9)	57 (20.9)	56 (19.8)	42 (15.3)	35 (13.9)	35 (13.7)	251 (16.6)	0.16
<i>C. parapsilosis</i>	10 (5.7)	10 (3.7)	16 (5.6)	24 (8.7)	22 (8.8)	32 (12.5)	114 (7.5)	0.0005
<i>C. tropicalis</i>	13 (7.8)	16 (5.9)	23 (8.1)	22 (8)	15 (6.0)	22 (8.6)	111 (7.3)	0.41
<i>C. kefyr</i>	10 (5.7)	14 (5.1)	15 (5.3)	14 (5.1)	20 (8.0)	9 (3.5)	82 (5.4)	0.16
<i>C. krusei</i>	6 (3.4)	13 (4.8)	14 (4.9)	13 (4.7)	19 (7.7)	5 (1.9)	70 (4.6)	0.98
Other <i>Candida</i> spp.	9 (5)	15 (5.6)	15 (5.4)	24 (8.7)	14 (5.4)	12 (4.7)	89 (6.1)	
All <i>Candida</i> spp.	174 (100)	272 (100)	283 (100)	275 (100)	251 (100)	256 (100)	1511 (100)	

<sup>a</sup>P value of the autocorrelated error model.



# The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades ☆

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 73 (2012) 45–48



# KANDIDA İNFEKSİYONU RİSK FAKTÖRLERİ

- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Gastrointestinal cerrahi-perforasyon veya kardiyak cerrahi
- Yanık (>%50)
- Santral venöz kateter
- Total parenteral beslenme
- YBÜ'de > 3-7 gün yatış
- Böbrek yetmezliği/hemodiyaliz
- Kolonizasyon
- Nötropeni
- Kemik iliği nakli
- Solid organ nakli
- Steroid kullanımı
- HIV pozitifliği
- Diabetes mellitus
- Yüksek APACHE II skoru
- Kanser, kemoterapi
- Ağır akut pankreatit
- Transplantasyon

Vazquez JA, Semin Respir Crit Care Med 2010; 31:79-86.  
Rex JH, CID 2001; 33:95-106  
Guery Intensive Care 2009

# NON-ALBICANS KANDIDA İNF. RİSK FAKTÖRLERİ

- İki farklı vücut bölgesinde kolonizasyon
- Böbrek yetmezliği
- Hematolojik kanser
- Nötropeni
- Flukonazol kullanımı (*C. krusei*, *C. glabrata*)
- Amp B kullanımı (*C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*)
- Kateter varlığı (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*)
- Cerrahi işlem (*C. glabrata*)
- Yanık (*C. rugosa*)

# *Nonalbicans Candida* türlerinin artışı

- Önceden flukonazol kullanımı
- Önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- GIS cerrahisi
- SVK kullanımı

Holley A et al. Int J Antimicrob Agents 2009; 33:554.e1-7.

Chow JK et al. Crit Care Med 2008; 36:1993-98.

# İNVAZİV KANDİDA İNFEKSİYONLARINDA TANI ZORLUĞU

- Tanı zorluğu özellikle YBÜ'lerinde sık
- Spesifik klinik bulgular ve duyarlı testler yok
- Candida spp. izolasyonunun klinik anlamı (endotrakeal aspirat, BAL, idrar, yara)
- Kolonizasyon - İnfeksiyon ??

Kan kültüründe üreme kandidemi tanısı için yeterli  
Tanıda gecikme ve başlangıç tedavisinin uygun olmaması yüksek mortalite ile ilişkili

# İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLAR

- TANI

Klinik

Kültür / histopatoloji

Radyoloji

Serolojik /moleküler yöntemler

# KLİNİK ÖRNEKLERDEN KANDİDA İZOLASYONU

- İntraabdominal örnekler
- Kan
- Plevra
- Diğer steril örnekler : İnvaziv infeksiyon

# KANDİDA KOLONİZASYONU, İNFEKSİYONU

## **Kolonizasyon**

- Asemptomatik kolonizasyon  
cilt, ağız, trakeal aspirat, gaita, idrar, vajen, mide, yara
- YBÜ'de %20-80

## **İnfeksiyon**

- Moleküler çalışmalarda kolonizan suşlarla, infeksiyon oluşturan suşların identik olduğu gösterilmiştir.
- Kolonize hastaların %5-30'unda invaziv kandidiyazis gelişir



# KANDIDA KOLONİZASYON İNDEKSİ

- $KKI = \frac{\text{Kültür pozitif bölge sayısı}}{\text{Kültür yapılan bölge sayısı}}$
- $KKI > 0.20$  Fungal kolonizasyon
- $KKI > 0.50$  Yoğun kolonizasyon
  
- $\geq 0.5$  indeks ile 6 gün erken tedavi başlanabilir:  
preemptif tedavi

# KANDİDA SKORU

- Lojistik regresyon analizinde bağımsız risk faktörleri olarak belirlenen

Sepsis : 2 puan

Multifokal kandida kolonizasyonu: 1 puan

Cerrahi: 1 puan

TPN: 1 puan

- İki ardışık değerlendirilmenin ortalaması

Sınır değeri: 2.5 (%81 duyarlı, %74 özgül)

Eğer bir hastanın Candida skoru  $\geq 2.5$  ise invaziv

kandidiyaz riski 7.75 kat fazla

Erken tedavi başlamada ve antifungallerin aşırı kullanımını önlemede değerli

# ÖNGÖRÜ KURALLARI(PREDICTION RULES)

3 günden fazla yatan hastalarda: Antibiyotik kullanımı veya santral kateter varlığı ve aşağıdakilerden en az 2 tanesi

- TPN
- Dializ (periton veya hemodiyaliz)
- Majör cerrahi
- Pankreatit
- Steroid veya immünsupresif ilaç kullanıyor olmak

Bunların varlığı ile kandidiyaz riski %10

Sensitivite: %34

# YOGUN BAKIM ÜNİTESİNDE İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ

## Yüksek risk grubundaki hastalar

- Nötropeni (nötrofil  $<500$ )
- Hematolojik kanser
- Allojenik kök hücre transplantasyonu

# YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ

## Orta riskli hastalar

- YBU öncesi uzun süreli steroid tedavisi
- Otolog HKHT
- KOAH
- Siroz (YBÜ > 7 gün)
- Solid organ tümörü
- HIV enfeksiyonu
- Akciğer transplantasyonu
- İmmünosüpresif tedavi gerektiren sistemik hastalık

# YOGUN BAKIM ÜNİTESİNDE İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ

Düşük riskli hastalar

- Ciddi yanıklar
- Akciğer dışı SOT
- Steroid kullanımı < 8 gün
- YBÜ'de yatış > 21 gün
- Malnutrisyon
- Kardiyak cerrahi

# IPA RISK FAKTÖRLERİ

## Çevresel risk faktörleri (iatrojenik)

- Ünite içerisindeki havanın fungal kontaminasyonu:  
Hastane ve çevresinde yapım-onarım çalışmaları

# YBÜ'DE IPA TANI

- Solunum örneğinde direkt mikroskopik inceleme veya kültür pozitifliği YBÜ'de olguların sadece yarısında,
- Kültür: Duyarlılık %5-75, özgüllük düşük
- Galaktomannan
- Beta D Glukan: Yalancı pozitiflik yüksek
- PCR: Duyarlılık yüksek, özgüllük düşük



# IPA tanisinda BAL galaktomannan

- YBÜ hastalarında serum galaktomannanın değeri düşük.
- BAL galaktomannan değeri
- Nötropenik ve nötropenik olmayan hastalarda sonuçlar benzer
- Eşik değeri  $\geq 0.5$
- BAL galaktomannan: duyarlılık %88, özgüllük %87
- Serum galaktomannan duyarlılık %42, özgüllük 96
- Fungal kültür ve/veya BAL direkt inceleme duyarlılık %58

# YOĞUN BAKIMDA İNVAZİV KANDİDA İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

**Profilaksi:** İnfeksiyon kanıtı olmaksızın risk faktörlerine dayanarak antifungal tedavi verilmesi.

**Preemptif tedavi:** Risk faktörlerine ve kandida kolonizasyonuna veya B-D-Glukan pozitifliğine veya Mannan-antimannan pozitifliğine dayanarak antifungal tedavi verilmesi.

**Ampirik tedavi:** İnfeksiyonun mikrobiyolojik kanıtı olmayan ateşli hastaya, invaziv kandidoz için risk faktörlerinin olması durumunda antifungal tedavi verilmesi.

**Hedeflenmiş tedavi:** Enfeksiyon etkeninin dokümanite edilmesi ve buna göre antifungal tedavi verilmesi.

# ANTİFUNGAL TEDAVİ

- Son dönemde azol kullanımı
- Lokal epidemiyoloji : yaygın kandida türü, duyarlılık verileri
- Kolonize olan kandida türü
- Antifungal ilaca intolerans öyküsü
- Hastalığın ciddiyeti
- Eşlik eden hastalıklar
- Santral sinir sistemi, kardiyak kapak ve/veya visseral organ tutulumunun kanıtı

# YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KANDİDEMI TEDAVİ BASAMAKLARI

- Risk değerlendirilmeli
- Tanı
- Tedavi
- Klinik ve mikrobiyolojik olarak oral tedaviye geçişin değerlendirilmesi
- Tedavi süresi
- Kan kültürlerinin takibi
- Santral venöz kateterin çıkarılması
- İnfeksiyon odağı ve metastatik komplikasyonların taranması

# İZOLE EDİLEN KANDİDA TÜRÜ

## 1- Direncin belirlenmesi

- Azol direnci: *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*
- Amfoterisin B direnci: *C. lusitaniae*
- Ekinokandin direnci?: *C. parapsilosis*

## 2- Kolonizasyon-infeksiyon ayrımı

- *C. tropicalis* ile kolonize olan hastaların %80-100'ünde invaziv infeksiyon

## 3- Mortalite tahmini

- *C.krusei* mortalite yüksek
- *C.glabrata* > *C.tropicalis* > *C.albicans* > *C. parapsilosis*

Munoz P. Int J Antimicrob Agents 2000

Tortorano A, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004

# Antifungal tedavi zamanlaması ve mortalite

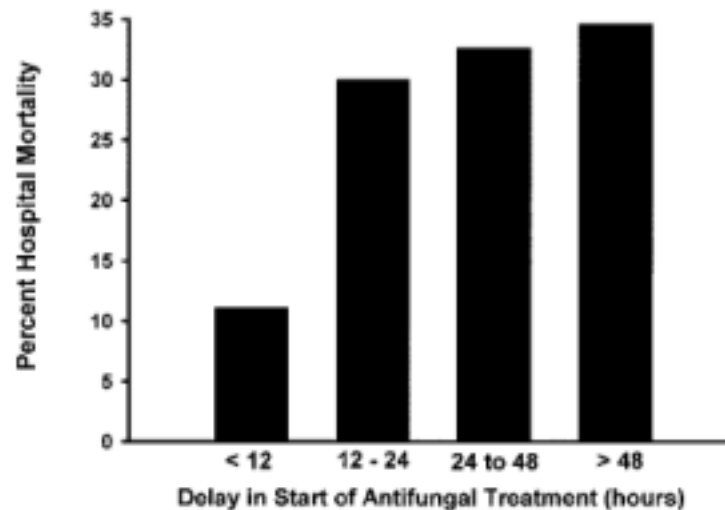
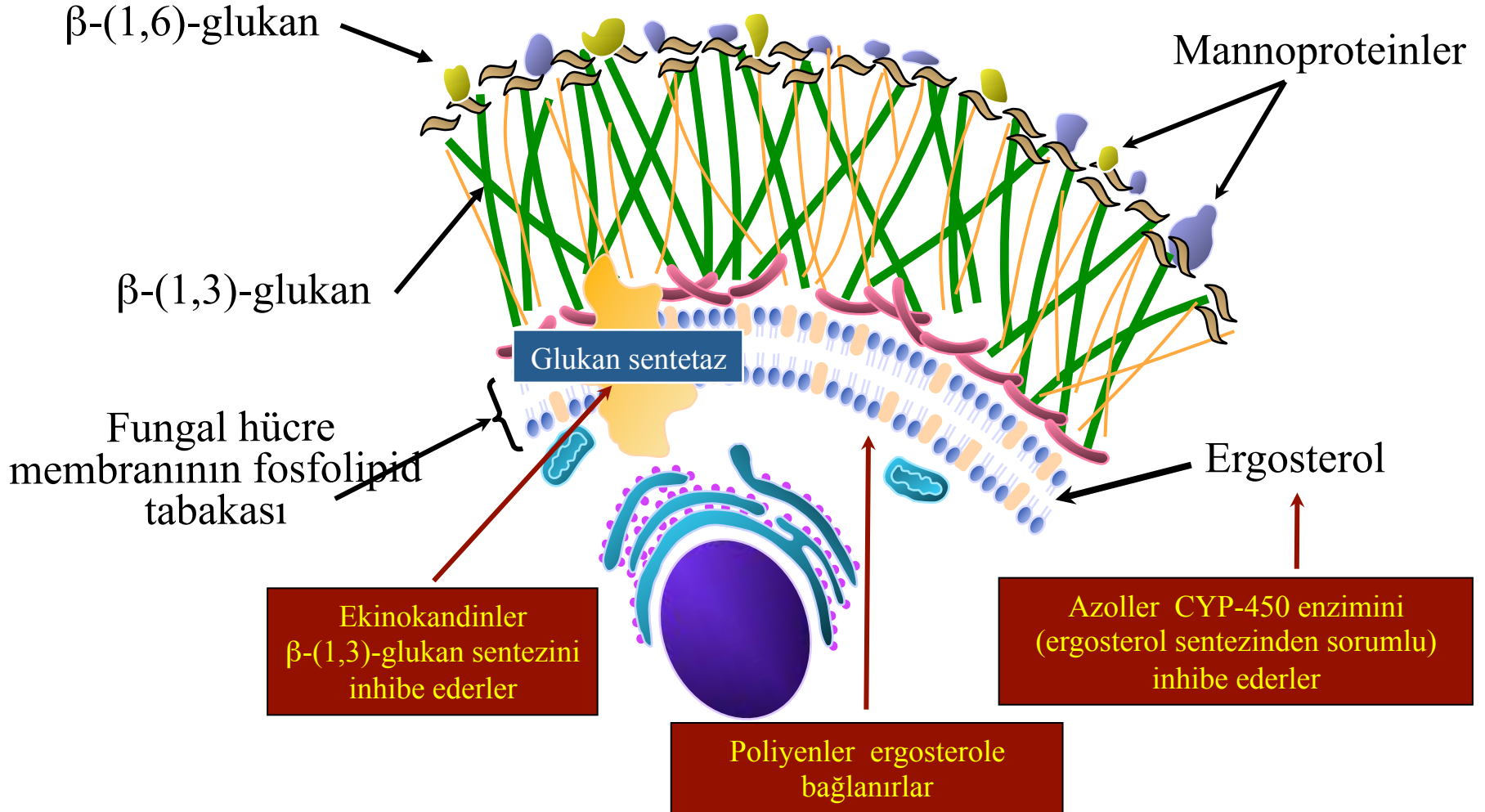


FIG. 1. Relationship between hospital mortality and the timing of antifungal treatment. The timing of antifungal therapy was determined to be from the time when the first blood sample for culture positive for fungi was drawn to the time when antifungal treatment was first administered to the patient.

# Antifungal İlaçlar

Sınıf	Etki mekanizması
<b>Poliyenler (Nistatin, amfoterisin B)</b>	<b>Ergosterol</b>
<b>Azoller (Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ravukonazol)</b>	Lanosterol 14 $\alpha$ demetilaz inhibisyonu, **24 metilen dihidro lanosterol demetilaz inhibisyonu
Allilamin ve tiyokarbamatlar (naltifin, terbinafin, tolnaftat)	Oksidoskualen siklaz inhibisyonu
Morfolin, amorolfin	Sterol 14 redüktaz ve 7- 8 izomeraz inhibisyonu
Pirimidin (Flusitozin)	5 florourasile dönüşerek RNA, timine dönüşerek DNA yapısını bozar.
<b>Ekinokandinler (kaspofungin, anidulafungin, mikafungin)</b>	<b>1- 3 <math>\beta</math>- D-glukan sentetaz inhibitörü</b>

# Antifungal İlaçlar: Etki Mekanizmaları





**Table 3. General patterns of susceptibility of *Candida* species.**

Species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Flucytosine	Amphotericin B	Candins
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S to R <sup>a</sup>
<i>Candida glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

# ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ

- ESCMID, 2012: Yakın zamanda abdominal cerrahi geçiren ve tekrarlayan gastrointestinal perforasyonları olan veya anastomoz kaçağı olan hastalara, flukonazol 400 mg/gün (BI)
- IDSA, 2009: İnvaziv kandidiyazis için yüksek insidans saptanan ünitelerde, yüksek riskli erişkin hastalara, flukonazol 400 mg /gün (BI)

# AMPIİRİK ANTİFUNGAL TEDAVİ

## IDSA

- İnvaziv kandidiyazis için risk faktörü taşıyan
- Ateşin nedeni açıklanamayan olgulara
- Risk faktörlerinin, serolojik belirteç ve kültür sonuçlarının klinik olarak değerlendirilmesi ile
- Flukonazol veya ekinokandin (BIII) : primer seçenek
- L F A m B , A m B - d (BIII):alternatif

## ESCMID

- Erişkin YBÜ
- Geniş spektrumlu AB
- Ateş devam ediyor ve
- APACHE II > 16 :  
ateşi düşürmek için flukonazol ile (DI)
- Persistan ateş,  
mikrobiyolojik kanıt yok,  
mortaliteyi azaltmak için ekinokandin (CIII)

# KANDİDIYAZİS AMPIRİK TEDAVİ, ECSMID

**TABLE 4.** Recommendations on fever-driven and diagnosis-driven therapy of candidaemia and invasive candidiasis

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE
Adult ICU patients with fever despite broad-spectrum antibiotics and APACHE II >16	To resolve fever	Fluconazole 800 mg/day	D	I
ICU patients persistently febrile, but without microbiological evidence	To reduce overall mortality	Fluconazole or echinocandin	C	II <sub>u</sub>
ICU patients with candida isolated from respiratory secretions	To cure invasive candidiasis or candidaemia early	Any antifungal	D	II <sub>u</sub>
ICU patients with positive (1,3)- $\beta$ -D-glucan test <sup>2</sup>	To cure invasive candidiasis or candidaemia early	Any antifungal	C	II <sub>u</sub>
Any patient with <i>Candida</i> isolated from a blood culture	To cure invasive candidiasis	Antifungal treatment	A	II

# Rehberler

**TABLE 3.** Recommendations for nongranulocytopenic adults with IC/C in three different guidelines: (i) joint recommendations of the German Speaking Mycological Society (DMykG)/Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (PEG), (ii) Infectious Disease Society of America (IDSA) and (iii) European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

Antifungal drug	Dosage <sup>a</sup>	Evidence		
		DMyKG <sup>b</sup>	IDSA <sup>b</sup>	ESCMID
<b>Monotherapy</b>				
<b>Polyenes<sup>c</sup></b>				
Amphotericin B deoxycholate (D-AMB)	0.7–1.0 mg/kg/day	C-I	A-I	D-I
Liposomal amphotericin B (L-AMB)	3 mg/kg/day	A-I	A-I	B-I
Amphotericin lipid complex (ALC)	5 mg/kg/day	C-II	A-I	C-II
<b>Echinocandins</b>				
Anidulafungin	Day 1, loading 200 mg/day From day 2, 100 mg/day	A-I	A-I	A-I
Caspofungin <sup>d</sup>	Day 1, loading 70 mg/day From day 2, 1 × 50 mg/day	A-I	A-I	A-I
Micafungin <sup>e</sup>	1 × 100 mg/day (without loading on day 1)	A-I	A-I	A-I
<b>Azoles</b>				
Fluconazole	Day 1 loading (double dose) From day 2 400–800 mg/day	A-I	A-I	C-I
Voriconazole	Day 1, 2 × 6 mg/kg/day loading From day 2, 2 × 3 mg/kg/day	A-I	A-I	B-I
<b>Combination therapy</b>				
Amphotericin B deoxycholate + fluconazole	0.7 mg/kg/day 800 mg/day	B-II	B-III for endophthalmitis	D-I
Amphotericin B deoxycholate + flucytosine	0.7–1.0 mg/kg/day 4 × 25 mg/kg/day	C-III	A-III for endophthalmitis; generally recommended for endocarditis, meningitis)	D-II
Lipid Amphotericin B + flucytosine		No data	B-III (CNS)	No data

<sup>a</sup>All dosages are indicated for intravenous application.

<sup>b</sup>Evidence according to IDSA criteria [15].

<sup>c</sup>ABCD is not listed here, because it is not licensed in many European countries.

<sup>d</sup>Dose modification in patients with more than 80 kg and with liver failure.

<sup>e</sup>(i) Dose modifications in patients <40 kg; (ii) optional dose increase to 200 mg/day (i.v.) or 4 mg/kg/day in patients ≤40 kg when insufficient clinical response.

# ESCMID/IDSA Rehberleri

**Table 2 Treatment of documented invasive candidiasis**

	<b>First line</b>	<b>Alternatives</b>
ESCMID (2012)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anidulafungin 200 mg loading dose, then 100 mg/day</li> <li>- Caspofungin 70 mg loading dose, then 50 mg/day</li> <li>- Micafungin 100 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liposomal amphotericin B 3 mg/kg</li> <li>- Voriconazole 3–6 mg/kg/day</li> <li>- Fluconazole 400–800 mg</li> <li>- Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg</li> </ul>
IDSA (2009)	<p><i>Stable patients</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluconazole 800 mg loading dose, then 400 mg</li> </ul> <p><i>Unstable patients or recent use of fluconazole</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anidulafungin 200 mg loading dose, then 100 mg/day</li> <li>- Caspofungin 70 mg loading dose, then 50 mg/day</li> <li>- Micafungin 100 mg/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lipid formulations of amphotericin B 3–5 mg/kg daily - Amphotericin B deoxycholate 0.5-1 mg/kg daily</li> <li>- Voriconazole 400 mg twice daily for 2 doses, then 200 mg twice daily</li> </ul>

# Non-nötropenik hastalarda kandidemi rehberi- IDSA-2009

Durum	Kanıt düzeyi
Başlangıç tedavisi	Flukonazol, Ekinokandin A I
Orta düzeyde ciddi infeksiyon	Ekinokandin A III
Önceden azol kullanımı	Ekinokandin A III
Hafif infeksiyon	Flukonazol A III
C.glabrata, C.krusei	Ekinokandin B III
C.parapsilosis	Flukonazol B III
Step-down tedavi	Ekinokandin→Flukonazol A II
<b>Tedavi süresi</b>	<b>İlk negatif kültürden 2 hafta daha tedavi A III</b>

Pappas PG, et al. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35  
Cornely OA, et al. *Clin Microbiol Infect* 2012;18: 19-37

# IDSA-Rehber (Ampirik tedavi)

- Orta-şiddetli infeksiyonlarda
- Azol deneyimli olgularda
- C.glabrata ve C.krusei riski varsa

EKİNOKANDİN BAŞLAMA TEDAVİSİ



# IDSA-rehber (Kandidemi)

- Orta ciddi veya ağır olgularda ekinokandin, daha az ciddi olgularda flukonazol ile başlama; izolat flukonazol duyarlı ve klinik olarak iyi hastada flukonazole geçiş,
- *C.glabrata* ise ekinokandin tedavisi; azol ile başlanmış, klinik yarar sağlanmış ve kültür negatif ise azol ile devam,
- *C.parapsilosis* flukonazol ile başlama tedavisi; ancak ekinokandin ile başlanmış, klinik yarar sağlanmış ve kültür negatif ise ekinokandin ile devam
- *C.krusei* veya vorikonazol duyarlı *C.glabrata* da oral step-down tedavide tercih edilir

# IDSA-rehber (Kandidemi)

- Orta ciddi veya ağır olgularda ekinokandin, daha az ciddi olgularda flukonazol ile başlama; izolat flukonazol duyarlı ve klinik olarak iyi hastada flukonazole geçiş,
- *C.glabrata* ise ekinokandin tedavisi; azol ile başlanmış, klinik yarar sağlanmış ve kültür negatif ise azol ile devam,
- *C.parapsilosis* flukonazol ile başlama tedavisi; ancak ekinokandin ile başlanmış, klinik yarar sağlanmış ve kültür negatif ise ekinokandin ile devam
- *C.krusei* veya vorikonazol duyarlı *C.glabrata* da oral step-down tedavide tercih edilir

# IDSA-tedavi

- Metastatik kandida infeksiyonu yoksa (menenjit,osteomyelit...) kanda kandida klirensinden sonra 14 gün ve klinik iyileşme
- SVK'in çıkarılması
- Fundoskopik veTEE incelemesi

# İnvaziv kandidiyasis ve kandidemi rehberi- ESCMID-EFISG 2012

<b>Antifungal</b>	<b>Kanıt düzeyi</b>
<b>Anidulafungin</b>	<b>A I</b>
<b>Kaspofungin</b>	<b>A I</b>
<b>Mikafungin</b>	<b>A I</b>
<b>L-AMB</b>	<b>B I</b>
<b>Vorikonazol</b>	<b>B I</b>
<b>Flukonazol</b>	<b>C I</b>
<b>AMB-lipid kompleks</b>	<b>C II</b>
<b>AMB-deoksikolat</b>	<b>D I</b>

# ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients

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

Intervention	SoR	QoE	Reference	Comment
Anidulafungin 200/100 mg	A	I	[64]	Consider local epidemiology ( <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida lusitana</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] [67]	Similar efficacy as micafungin. Higher renal toxicity than micafungin
Voriconazole 4/1 mg/kg/day <sup>†</sup>	B	I	[63] [78] [77]	Limited spectrum compared to echinocandins, drug-drug interactions, toxicity of IV formulation is real requirement, consider therapeutic drug monitoring
Fluconazole 400–800 mg <sup>‡</sup>	C	I	[165] [53] [74] [64] [69] [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	[57] [68]	
Amphotericin B deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg	D	I	[60] [61] [63] [64] [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-fluorouracil	D	II	[75]	
Efungumab plus lipid-associated amphotericin B	D	II	[166]	
Amphotericin B colloidal dispersion	D	II	[60]	
Isoconazole	D	II	[76]	
Posaconazole	D	II	No reference found	

EMA, European Medicines Agency.  
 Comparative clinical trials did not prove a survival benefit of one treatment over another. Primary intention of treating candidaemia is clearing the blood stream.  
<sup>†</sup>Use all experts agreed, SoR results from a majority vote.  
<sup>‡</sup>The limited maintenance dosing is 4 mg/kg/day.

# Consensus statement on the management of invasive candidiasis in Intensive Care Units in the Asia-Pacific Region

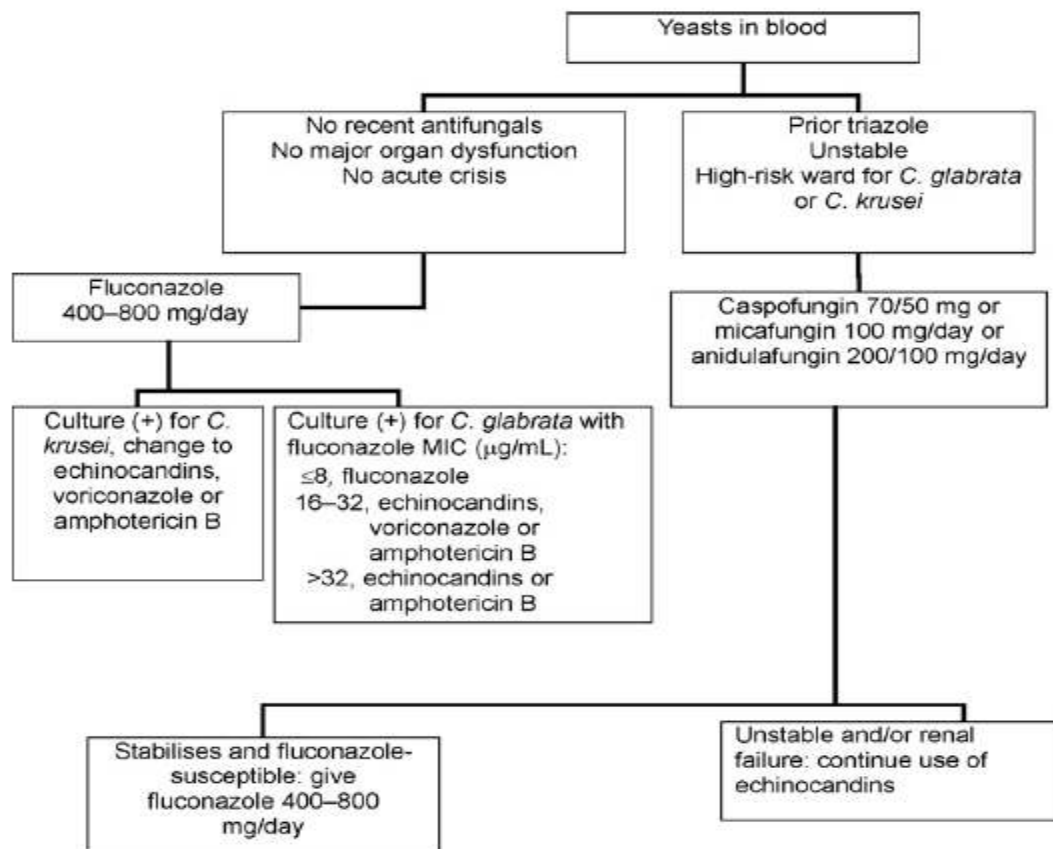


Fig. 2. Summarised approach to candidaemia treatment in Intensive Care Unit patients.

# Clinical practice guidelines for the management of invasive *Candida* infections in adults in the Middle East region: Expert panel recommendations

**Table 4** Summary of recommendations for proven invasive *Candida* infections.

Condition	Primary	Alternative
Proven <i>Candida</i> infection Non-neutropenic patients	Micafungin (A) Anidulafungin (A) Caspofungin (A)	LFAmB (A) Voriconazole (A) Fluconazole (A) AmB-d (A)
Neutropenic patients	Micafungin (B) Caspofungin (B) Anidulafungin (B)	LFAmB (B) Voriconazole (B) AmB-d (B) Fluconazole (B) <sup>a</sup>
Suspected <i>Candida</i> infection Non-neutropenic patients	Micafungin (C) Anidulafungin (C) Caspofungin (C)	LFAmB (B) Voriconazole (B) Fluconazole (B) <sup>a</sup> AmB-d (B)
Neutropenic patients	Caspofungin (A) LFAmB (A)	Voriconazole (B) Itraconazole (B) <sup>a</sup> IV/PO solution AmB-d (B) Fluconazole (B) <sup>a</sup> Micafungin (C) Anidulafungin (C)

AmB-d: amphotericin B-deoxycholate; LFAmB: lipid formulation of amphotericin B.  
<sup>a</sup> Use in stable patient with no prior azole use.

**Table 5** Species-specific recommendations.

Species	Primary therapy	Alternative therapy
<i>Candida glabrata</i>	Echinocandin (B)	LFAmB (C) AmB-d (C)
<i>Candida parapsilosis</i>	Fluconazole (B) LFAmB (B) [in neutropenic patients]	AmB-d (B)
<i>Candida krusei</i>	Echinocandin (B)	LFAmB (B) Voriconazole (B)

AmB-d: amphotericin B-deoxycholate; LFAmB: lipid formulation of amphotericin B.

# De-eskalasyon

- Hasta oral tedaviyi tolere edebiliyorsa
- En az 24 saattir ateşi yoksa
- Kan kültürleri negatifleştiiyse
- Klinik iyileşme varsa
- Diyare, kusma veya ileus yoksa
- İzole edilen kandida *C. glabrata* veya *C. krusei* değilse ve flukonazole duyarlı ise



# ORAL TEDAVİ

- Hasta stabil ve oral ilaca duyarlı ise;
- ESCMID: 10 gün tedavi sonrası
- IDSA: 3-5 gün tedavi sonrası

# YBÜ'DE KANDİDEMİLİ HASTALARDA SANTRAL VENÖZ KATETER ÇEKİLMELİ Mİ?

- Kateter çekilmeli (ESCMID AII, IDSA AII)

Colombo AL, Braz J Infect Dis 2013;17:283-312

Ciddi sepsis, 72 saatlik tedaviye rağmen üremenin devam etmesi, antifungal tedavi sırasında breakthrough enfeksiyon gelişmesi durumunda SVK çekilir. (Brezilya rehberi)

ESCMID 2012: Kateter çıkarılması mümkün değilse, lipid formülasyonlu Amfoterisin B preparatları veya bir ekinokandin tercih edilmesi önerilir (BII)

Cornely OA. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37

# KANDİDÜRİ-ÜRİNER KATETER

- Üriner kateter çıkarılır, mümkün değilse değiştirilir
- Asemptomatik kandidürisi olan hastalarda üriner kateterin çıkartılması %41, değiştirilmesi %20 etkili
- Asemptomatik kandidüride kandidemi risk faktörleri değerlendirilir.
- İdrar kültürü tekrar edilerek kontaminasyon dışlanır
- Düşük doğum ağırlıklı yenidoğan, nötroopenik ve ürolojik cerrahi uygulanacak hastalar tedavi edilir.

# KANDİDÜRİ TEDAVİ

- Duyarlı suşlar flukonazol ile tedavi edilir.
- Alternatif olarak amfoterisin B deoksikolat

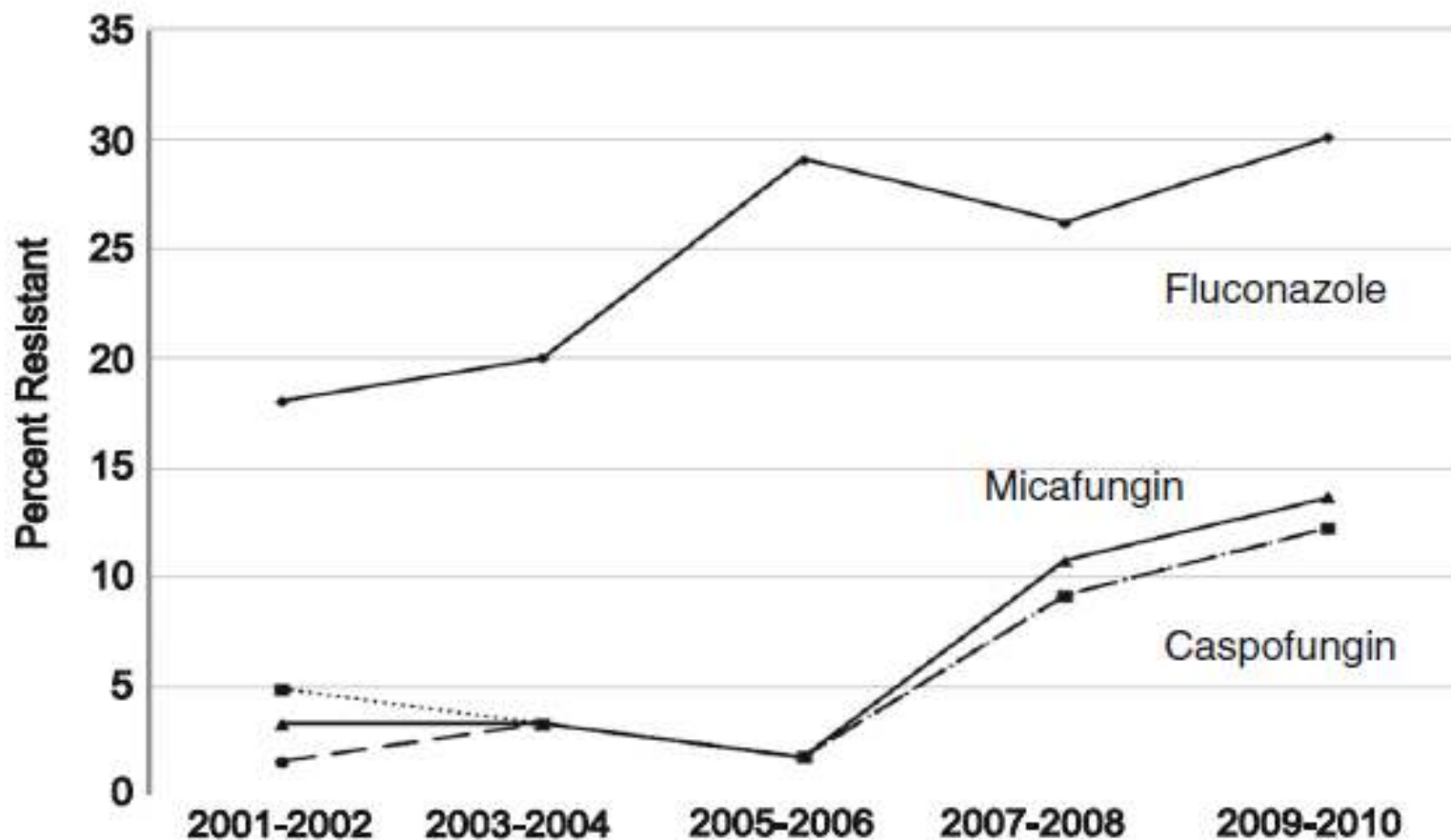
IDSA

# IDSA-2008

- **Invazif Pulmoner Aspergilloz**
- Primer tedavi  
Vorikonazol A-I
- Alternatif tedavi  
L-AmB 3 mg/kg A-I
- Kurtarma tedavisi  
L-AmB A-II  
Posakonazol B-II  
Itrakonazol B-II  
Kaspofungin ve Mikafungin B-II

## Echinocandin Resistance, Susceptibility Testing and Prophylaxis: Implications for Patient Management

David S. Perlin



# SONUÇ

- YBÜ' lerinde artan bir sorun
- Değişen epidemiyoloji, lokal sürveyans verileri
- İnfeksiyonun hızlı tanısı (IPA??)
- Azol direnci (Albicans ve nonalbicans türlerde)
- Yüksek mortalite
- Farmakoekonomik yük
- Optimal tedavi süresi
- Ekinokandinler için olgular iyi seçilmeli



**TEŞEKKÜRLER**