



Olgu eşliğinde kateter kaynaklı fungemi yönetimi

Dr.Aziz Öğütlü

Sakarya Üniversitesi Tıp fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik mikrobiyoloji

- F.B 84 yaş bayan
- Sağ MCA infarkt ve sol hemipleji tanısıyla nöroloji servisine yatırıldı
- HT, koroner hastalığı

Fizik Muayene

- GD:orta-kötü, ağrılı uyarılara fleksör yanıt
- TA:170/90 mmHg, Nabız: 95/dk
- SaO₂: % 89, Ateş: 36.7 °C
- Bilateral akciğer bazallerde raller (sıvı?)

Laboratuvar

- Kan glukoz: 224,
- Kreatinin 0.9 mg/dL,
- C-Reaktif Protein: 5 mg/L (0-5)
- Sedimantasyon: 14mm/saat,
- Beyaz küre sayısı 9.000/mm³.

Klinik progresyon

- Yatışının ikinci günü SaO₂ ↓
- Nöroloji yoğun bakıma yatış
- Ateş → Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu:
 - Ateş
 - sekresyon artışı
 - WBC:18.000/mm³
 - PA akciğer sağ orta lob opasite ve sağ Akc sıvı



- Toplum kaynaklı pnömoni
- Kan kültürleri alındı
- Seftriakson(1x1 gr İV) ve Moksifloksasin
(1 x 400 mg İV)
 - 10 güne tamamlanarak stoplandı.

Klinik progresyon

- Yatışının 17.gününde solunum sıkıntısı nedeni ile entübe edildi.
- Yoğun bakımda yatışının 20.günü;
 - İdrar kültürü: *Entrecoccus faecalis*
 - Üriner kateteri var
 - Ateş:37,5 °C
 - WBC:19900/mm³
 - CRP:277 mg/L
 - Prc:2.5 ng/ml
 - Laktat:1,0 mmol/L
 - Vankomisin (4x0.5 gr İV) tedavisi başlandı.

Klinik progresyon

- YB yatış 21.günü :
 - İshal
 - C.difficile Toksin A/B negatif
 - Gaita mikroskopisi; lökosit, eritrosit yok
 - GGK:negatif

Klinik progresyon

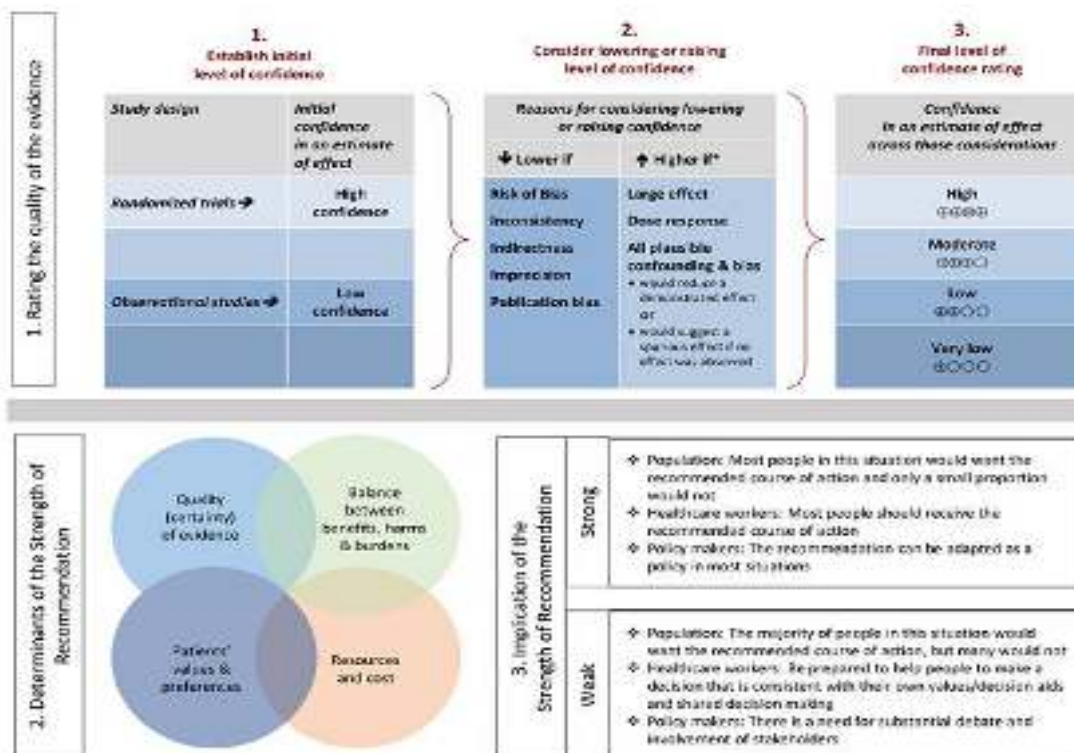
- Vankomisin tedavisi 14.gününde stoplandı.
 - (YB 34.gün)
- YB 36.gün Kan kültürü pozitif
 - Kateterden alınan kan kültürü 3 saat daha önce üredi
 - Gram boyama; mayalar görüldü. (Plakta maya)
 - WBC:9400/mm³
 - CRP:117 mg/L (0-5)
 - Prc:0.1 ng/ml
 - Laktat:1.2 mmol/L

Ne yapalım?

- A. Flukonazol IV
- B. Flukonazol oral
- C. Ekinokandin
- D. Klasik amfoterisin B
- E. Lipozomal amfoterisin B

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. Sobel¹²



IDSA 2016 Kandida rehberi

- 2016 Kandida rehberi nötropenik olmayan hastada kandidemi;
 - 1.tercih Ekinokandin
 - caspofungin 70mg yükleme, sonra 50mg/gün
 - Micafungin 100mg/gün
 - Anidulafungin 200mg yükleme, sonra 100mg/gün
- (strong recommendation; high-quality evidence).

2016 Kandida rehberi

- Flukonazol; ekinokandine **alternatif** ve seçilmiş hastalarda;
 - Kritik olmayan hasta
 - Flukonazole dirençli kandida suşu olmayacak
- Azol duyarlılığı → Tüm fungemilerde
- Ekinokandin duyarlılığı;
 - Önceden ekinokandin kullanımı
 - C.glabrata veya C.parapsilosis

2016 Kandida rehberi

- Ekinokandin → Flukonazol
 - 5-7 gün içinde
 - Klinik olarak stabil
 - Flukonazole duyarlı suş
 - Kan kültürü negatifleşmiş

2016 Kandida rehberi

- Amfoterisin B (Lipid formülasyonu)
 - İntolerans
 - Ekinokandin bulunamazsa
 - Diğer antifungallere direnç varsa
- Bir hafta içinde göz muayenesi
- Her gün ya da iki günde bir kan kültürü
- Negatif olduktan sonra 14 gün tedavi süresi

Kandidemi için doğru antifungal ilaç ve uygun tedavi süresi ?

ECIL-5 2013

Antifungal	Hematol	Diğer	
Micafungin	AII	AI	100 mg/G, iv.
Kaspofungin	AII	AI	70 mg/G yükleme dozu G1, G2 den sonra 50 mg/G, iv.
Anidulafungin	AIII	AI	200 mg/G yükleme dozu G1, G2 den sonra 100 mg/G, iv.
Vorikonazol	BII	AI	2x6 mg/kg/G yükleme dozu G1, G2 den sonra 2x4 mg/kg/G, iv.
Flukonazol*	CIII	AI	Çift doz/G yükleme dozu G1 G2 den sonra 400-800 mg/G iv.
Lipozomal AMB	AII	AI	3 mg/kg/G, iv.
AMB-D	CII	CI	0.5-1.0 mg/kg/G, iv.

SUT 18.01.2016

4.2.23 - Amfoterisin-B, kaspofungin, anidilofungin, vorikonazol, posakonazol, itrakonazol (infüzyon ve solüsyon) kullanım ilkeleri

- (1) Hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal ise ilk tercih klasik amfoterisin-B veya flukonazoldür.
- (2) Klasik amfoterisin-B'ye alerjik reaksiyon gösterdiğinin uzman hekim raporu ile belgelenmesi ya da hastanın karaciğer veya böbrek fonksiyon testlerinin laboratuvar verileri ile bozuk olduğunun belgelenmesi halinde lipozomal veya lipid kompleks veya kolloidal dispersiyon amfoterisin-B veya kaspofungin veya anidilofungin veya posakonazol veya vorikanazol veya itrakonazol (infüzyon) kullanılabilir.
- (3) Itrakonazol solüsyon;
 - a) HIV pozitif veya bağışıklığı bozulan hastalardaki flukonazole dirençli özofajiyal kandidozun tedavisinde kullanılır.
 - b) Hematolojik malignitesi olan veya kemik iliği transplantasyonu yapılan ve nötropeni geliştirmesi beklenen (<500 hücre/ml) hastalardaki derin fungal (mantar) enfeksiyonlarının profilaksisinde kullanılır.
 - c) Itrakonazol'un oral formları (Solüsyon formları hariç), SUT eki "Sistemik Antimikrobik ve Diğer İlaçların Reçeteleme Kuralları Listesi" nin (EK-4/E) 10.5 maddesinde belirtildiği şekilde reçetelenebilecektir.
- (4) Posakonazol;
 - a) Aşağıda tanımlanan hastalardaki invazif mantar enfeksiyonlarının profilaksisinde kullanılır. (Yukarıda yer alan birinci ve ikinci fıkra hükümleri aranmaz.)
 - 1) İnvazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan ve uzun süreli nötropeni oluşabileceği düşünülen akut miyeloid lösemi (AML) veya miyelodisplastik sendrom (MDS) nedeniyle remisyon-indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda.
 - 2) İnvazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan ve Graft versus host hastalığına yönelik olarak yüksek doz immünsupresif tedavi alan allojenik hematopoetik kök hücre transplantı (HSCT) alıcısı olan hastalarda.
 - b) Tedavi amaçlı olarak aşağıda tanımlanan durumlarda kullanılır.
 - 1) İmmün yetmezliği olan flukonazole dirençli orofarengeal kandidiyazis tedavisinde.
 - 2) Amfoterisin B, lipozomal amfoterisin B veya vorikonazol tedavilerine refrakter invazif aspergillozis tedavisinde.
 - 3) Amfoterisin B ile tedaviye refrakter ya da amfoterisin B'yi tolere edemeyen fusariozis hastalığı olan hastalarda.
 - 4) Itrakonazol ile tedaviye refrakter ya da itrakonazol'u tolere edemeyen kromoblastomikoz ve micetoma hastalığı olan hastalarda.
 - 5) Amfoterisin B ya da itrakonazol veya flukonazol ile tedaviye refrakter ya da bu tıbbi ürünleri tolere edemeyen koksidiomikoz hastalığı olan hastalarda.
 - (5) Anidulofungin, nötropenik olmayan (Mutlak nötrofil sayısı $\geq 500/\text{mm}^3$ olacak ve laboratuvar sonucu aranacaktır.) erişkin hastalarda, invazif kandidiyazis vakalarında reçetelendirilebilir.
 - (6) **(Değişik: RG-30/08/2014-29104 / 17 md. Yürürlük: 06/09/2014)** ~~Lipozomal amfoterisin B, lipid kompleks veya kolloidal dispersiyon amfoterisin B'nin parenteral formları, kaspofungin, anidilofungin, vorikonazol, posakonazol veya itrakonazol (infüzyon) yukarıdaki şartları sağlayan uzman hekim raporu ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı onayı ile yatarak tedavide kullanılır. Bu ilaçların oral formları ise yine uzman hekim raporu ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı onayı ile ayakta tedavide de kullanılabilir.~~ **Lipozomal amfoterisin-B, lipid kompleks veya kolloidal dispersiyon amfoterisin-B'nin parenteral formları, kaspofungin, anidilofungin, vorikonazol, posakonazol veya itrakonazol (infüzyon) yukarıdaki şartları sağlayan uzman hekim raporu ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı onayı ile yatarak tedavide kullanılır. Bu ilaçların oral formları ise enfeksiyon hastalıkları uzmanınca düzenlenecek uzman hekim raporuna dayanılarak tüm uzman hekimlerce reçetelenmesi halinde ayakta tedavide de kullanılabilir.**

SUT



- (1) Hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal ise ilk tercih **klasik amfoterisin-B veya flukonazoldür.**
- (2) Klasik amfoterisin-B'ye alerjik reaksiyon gösterdiğinin uzman hekim raporu ile belgelenmesi ya da hastanın karaciğer veya böbrek fonksiyon testlerinin laboratuvar verileri ile bozuk olduğunun belgelenmesi halinde lipozomal veya lipid kompleks veya kolloidal dispersiyon amfoterisin-B veya kaspofungin veya anidilofungin veya posakonazol veya vorikanazol veya itrakonazol (infüzyon) kullanılabilir.

SUT

- (5) Anidulofungin;
 - nütropenik olmayan erişkin hastalarda
(Mutlak nütrofil sayısı $\geq 500/\text{mm}^3$ olacak ve laboratuvar sonucu aranacaktır.)
 - İnvazif kandidiyazis vakalarında reçetelendirilebilir.

Olgu

- Flukonazol
 - 1X800mg yükleme dozunu takiben, 1X400mg
 - Göz dibi ve EKO bulguları kandida açısından negatif
 - Santral venöz kateter çekildi

Olgu

- YB 42.gün, Flukonazol 6.günü;
 - CRP değeri 72 mg/L'den → 270 mg/L
 - Beyaz küre sayısı 8000 mm³ → 14.200 mm³
 - Procalcitonin 0.06 → 11
 - Maya idantifikasyonu devam ediyor

Ne yapalım?

- A. Ekinokandine geçelim
- B. Amfoterisin B'ye geçelim
- C. Piperasilin-Tazobaktama geçelim
- D. Pip-Tazo + Vankomisine geçelim
- E. Flukonazole devam edelim

Maya antibiyogramları güvenilir mi?



Multicenter Evaluation of the New Vitek 2 Yeast Susceptibility Test Using New CLSI Clinical Breakpoints for Fluconazole

M. A. Pfaller,^a D. J. Diekema,^a G. W. Procop,^b N. P. Wiederhold^c

University of Iowa College of Medicine, Iowa City, Iowa, USA^a; Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA^b; University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA^c

- 702 Candida izolatu
- VITEK 2 Yeast? X Referans broth mikrodilüsyon

TABLE 1 Fluconazole susceptibilities of 702 isolates of *Candida* species as determined by the Vitek 2 AF03 IUO yeast susceptibility test and the CLSI BMD method^a

Species (no. of isolates tested) and test method	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			EA (%)
	Range	50% of strains	90% of strains	
<i>C. albicans</i> (215)				
Vitek 2	≤ 0.5 – ≥ 64	≤ 0.5	1	95.8
BMD	≤ 0.25 – ≥ 256	≤ 0.25	1	
<i>C. glabrata</i> (181)				
Vitek 2	1– ≥ 64	8	≥ 64	88.4
BMD	0.5– ≥ 256	4	64	
<i>C. parapsilosis</i> (109)				
Vitek 2	0.5– ≥ 64	≤ 0.5	8	99.1
BMD	≤ 0.25 –64	0.5	8	
<i>C. tropicalis</i> (107)				
Vitek 2	≤ 0.5 – ≥ 64	1	8	94.4
BMD	≤ 0.25 – ≥ 256	≤ 0.25	4	
<i>C. krusei</i> (30)				
Vitek 2	4– ≥ 64	16	32	93.3
BMD	2– ≥ 256	16	32	
<i>C. lusitaniae</i> (28)				
Vitek 2	≤ 0.5 – ≥ 64	≤ 0.5	2	92.9
BMD	≤ 0.25 –128	≤ 0.25	1	
<i>C. dubliniensis</i> (13)				
Vitek 2	≤ 0.5 –1	≤ 0.5	1	100
BMD	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25	

MIC method (EUCAST standardised broth microdilution method)
 Medium: RPM1300+3% glucose, MOPS buffer
 Inoculum: Final 0.5×10^7 – 2.0×10^7 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)														Notes	
	<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. lussei</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 >		
Amphotericin B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	IE	IE	IE	IE	<p>1. Non-species related breakpoints have been determined mainly on the basis of PK/PD data and are independent of MIC distributions of specific species. They are for use only for organisms that do not have specific breakpoints.</p> <p>2. The ECOFFs for these species are in general higher than for <i>C. albicans</i>.</p> <p>3. Isolates that are susceptible to anidulafungin as well as micafungin should be considered susceptible to caspofungin, until caspofungin breakpoints have been established. Similarly, <i>C. parapsilosis</i> isolates intermediate to anidulafungin and micafungin can be regarded intermediate to caspofungin. EUCAST breakpoints have not yet been established for caspofungin, due to significant inter-laboratory variation in MIC ranges for caspofungin.</p> <p>4. MICs for <i>C. tropicalis</i> are 1-2 two-fold dilution steps higher than for <i>C. albicans</i> and <i>C. glabrata</i>. In the clinical study successful outcome was numerically slightly lower for <i>C. tropicalis</i> than for <i>C. albicans</i> at both dosages (100 and 150 mg daily). However, the difference was not significant and whether it translates into a relevant clinical difference is unknown. MICs for <i>C. lussei</i> are approximately three two-fold dilution steps higher than those for <i>C. albicans</i> and, similarly, those for <i>C. guilliermondii</i> are approximately eight two-fold dilutions higher. In addition, only a small number of cases involved these species in the clinical trials. This means there is insufficient evidence to indicate whether the wild-type population of these pathogens can be considered susceptible to micafungin.</p> <p>5. Strains with MIC values above the S/I breakpoint are rare or not yet reported. The identification and antifungal susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory. Until there is evidence regarding clinical response for confirmed isolates with MIC above the current resistant breakpoint they should be reported resistant.</p>
Anidulafungin	0.03	0.03	0.06	0.05	0.06	0.05	0.002	4	0.06	0.06	IE ²	IE ³	IE	IE		
Caspofungin	Note ³	Note ³	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	0.002	32	-	-	2	4	2	4	IE ²	IE ³	2	4		
Iavuconazole	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE		
Itraconazole	0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE ³	IE ²	0.12	0.12	0.12	0.12	IE ²	IE ²	IE	IE		
Micafungin	0.016	0.016	0.03	0.03	IE ⁴	IE ⁵	0.002	2	IE ¹	IE ¹	IE ¹	IE ¹	IE	IE		
Posaconazole	0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.06	0.06	0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE	IE		
Voriconazole	0.12 ⁴	0.12 ⁴	IE	IE	IE	IE	0.12 ⁴	0.12 ⁴	0.12 ⁴	0.12 ⁴	IE ²	IE ²	IE	IE		

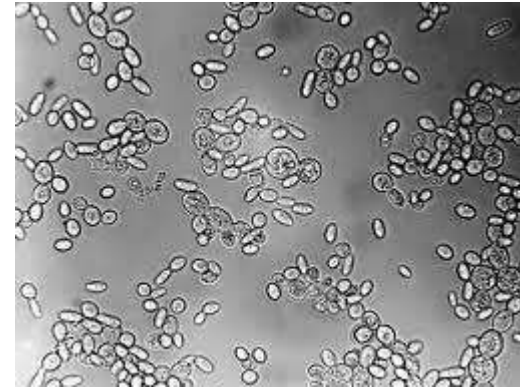
Olgu

- Tedavi
 - Flukonazol stop
 - Amfoterisin B 1X50 mg IV

Olgu

- Kan kültürü sonucu;
 - *Saccaromyces cerevisiae*
- Hastaya Reflor saşe kullanılmış.
 - *Saccaromyces boulardii*

Saccharomyces cerevisiae



- Bira mayası ya da ekmekek mayası
- Saccharomyces boulardii'nin alttipi, probiotik
- C.difficile'ye bağlı diyare ve diğer diyarelerde kullanılıyor
- Candida glabrata'ya filogenetik benzer

ESCMID[†] and ECMM[‡] joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections

M. C. Arendrup¹, T. Boekhout^{2,3,4}, M. Akova⁵, J. F.Meis^{6,7}, O. A. Cornely⁸, O. Lortholary^{9,10} and on behalf of the ESCMID EFISG study group and ECMM*

TABLE 6. Targeted antifungal treatment of emerging invasive yeast infections. Note: intention is to cure manifest infection

	Population/ manifestation	Antifungal	Strength of recommendation – quality of evidence	Comments	References
<i>Saccharomyces</i>	Any	Amphotericin ^a	B-III	Most clinical experience; toxicity risk higher than for echinocandins	[178,182,183]
	Any	Echinocandins	C-III	Two successful cases in the literature (± neutropenic), no emergence of <i>S. cerevisiae</i> after intro of echinocandins as first line agents for candidaemia, two recent failure cases neutropenic (Arendrup MC unpublished data)	[27,182,183]
	Any	Amphotericin B ^a + Flucytosine ^b	B-III	Excellent <i>in vitro</i> susceptibility. May be used in severe cases or when penetration into an infected focus is challenging.	[70,170,181,184,185]
	Any	Fluconazole	D-III	Increased occurrence in patients exposed to fluconazole; high fluconazole MICs (similar to those for <i>C. glabrata</i>)	[26,178]
	Any	Discontinuation of probiotics	A-III	Probiotic containing <i>S. boulardii</i> has been documented to be the origin of systemic infections.	[175,176]

Saccharomyces cerevisiae

- Tedavi başarısı;
 - Flukonazol % 60
 - Amfoterisin %77
- Ekinokandinlerde yetersiz tecrübe;
 - Dört vaka (iki başarı, iki başarısız)
- Öneri;
 - Amfoterisin B \pm Flusitozin

Problemler

- İnvaziv kandidiyazis tanısında kan kültürü¹
 - %50 duyarlı
- Kandida skorlaması
 - Aşırı antifungal kullanımı
 - Yeni sepsis tanımında ciddi sepsis tanımı yok
- Hızlı tanımlama yöntemi?
 - PCR
 - Rutinde kullanımı?

TEŞEKKÜR EDERİM

