

# **Sistemik Mantar Enfeksiyonları**

## **Yoğun Bakım ve İnvazif Kandidiyazis**

Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fak.  
Enfeksiyon Hast. Ve Klinik Mikrobiol. AD, ADANA

# Olgu 1

- 23 yaşında kadın hasta
- **SSS vaskülit** nedeni ile KST alıyor. - **7 aydır.**
- Hasta genel durum bozukluğu ve nöbet geçirme nedeni ile NYB yatırıldı.
- Trakeostomi, SVK takıldı.
- BK: 11.000 mm<sup>3</sup>
- CRP: 4,15 mg / dl
- ESR: 40 mm / st
- ALT: 78 IU, AST:106 IU
  
- FM: A: 39 °C, SS:23/dk
- Akc filmi: sağda hacim kaybı ?
- Akc osk: bilateral ral ve ronküs



# OLGU 1

- Hastaya **pip-tazo** başlandı – asp pn ?
- Ateş düştü.
- Tedavisinin **10. gününde ateş tekrar başladı.**
- Akc FM bulguları devam ediyor.
- Kan kültür + Derin Trakeal aspirat kültürü: **MRSA ( 30 000 koloni)**
- **Vankomisin** eklendi
- Kateter ? Görünüm iyi
  - Çekilmesi önerildi ama ....
- Kültürler alındı.
- Eko istendi - TTE - Normal

# Olgu 1

- Tedavinin 4. gününde idrar kültürü **GSBL (+) *E.coli***
- Tedavi **meropenem + vankomisin** olarak düzenlendi ( 15. gün).
- Tedavinin 3. günü ateş düştü.
- Hastanın ateşi tekrar çıktı – tedavinin 20. gün
- **Kolistin eklendi .**
- **Flukonazol eklendi.**
- Kültür sonuçları bekleniyor.

# Olgu

- **İdrar kültüründe Non-albikan kandida üredi**
  - İdrar kateteri değiştirildi kültür yenilendi ve sedimentinde maya görüldü
- **Bir gün sonra**
  - **Kan kültürü maya üredi.**
- İdentifikasyon bekleniyor.
- Kateter çıkmadı. Çıkartın artık dendi .... **ÇIKTI.**
- IV Kateter görünümü iyi ama ...

**Bu arada hastadan haftada iki kez galaktomannan istendi**

# Olgu

- Kan kültürü ***C.tropicalis*** geldi
  - Flukonazol duyarlı
- Periferik ve kateter kan ve kateter ucu kültürü yine ***C.tropicalis***
  - Flukonazol duyarlı
- İkinci idrar kültürü Non albikan kandida
- Tedaviye devam edildi

- TT EKO : Normal ( kez
- Akc tomografi sonucu )
  - Nodüler görünüm
- Galaktomannan sonuçları toplu olarak geldi. ( iki kez , bir kez
- **3. kan kültürü tekrar *C.tropicalis***
- **Ekinokandine geçildi**



KalbimCity.com

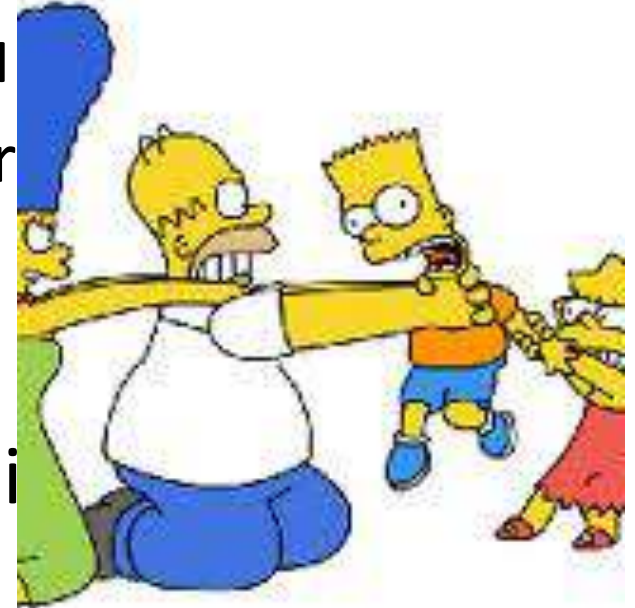
# İngu

devam ediyor.

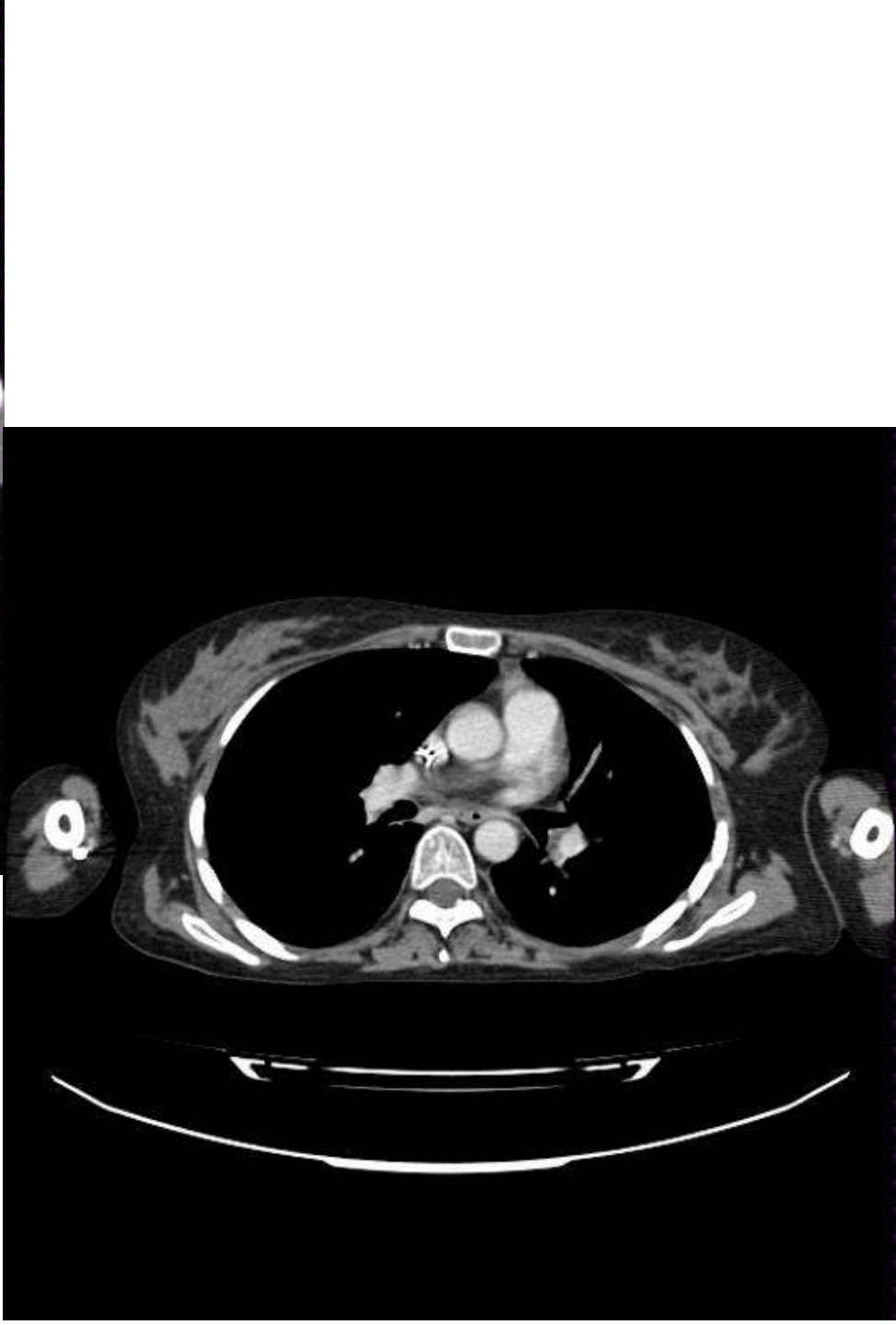
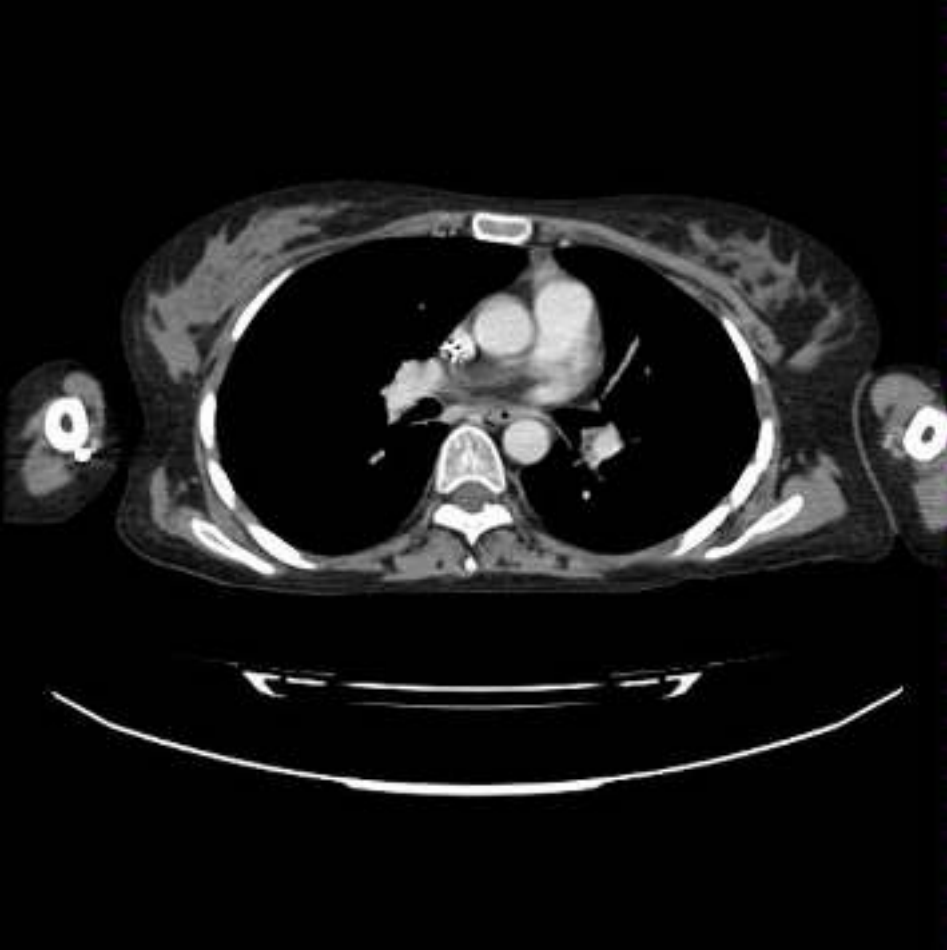
nu düzeldi ama ateşi var.  
ildi.

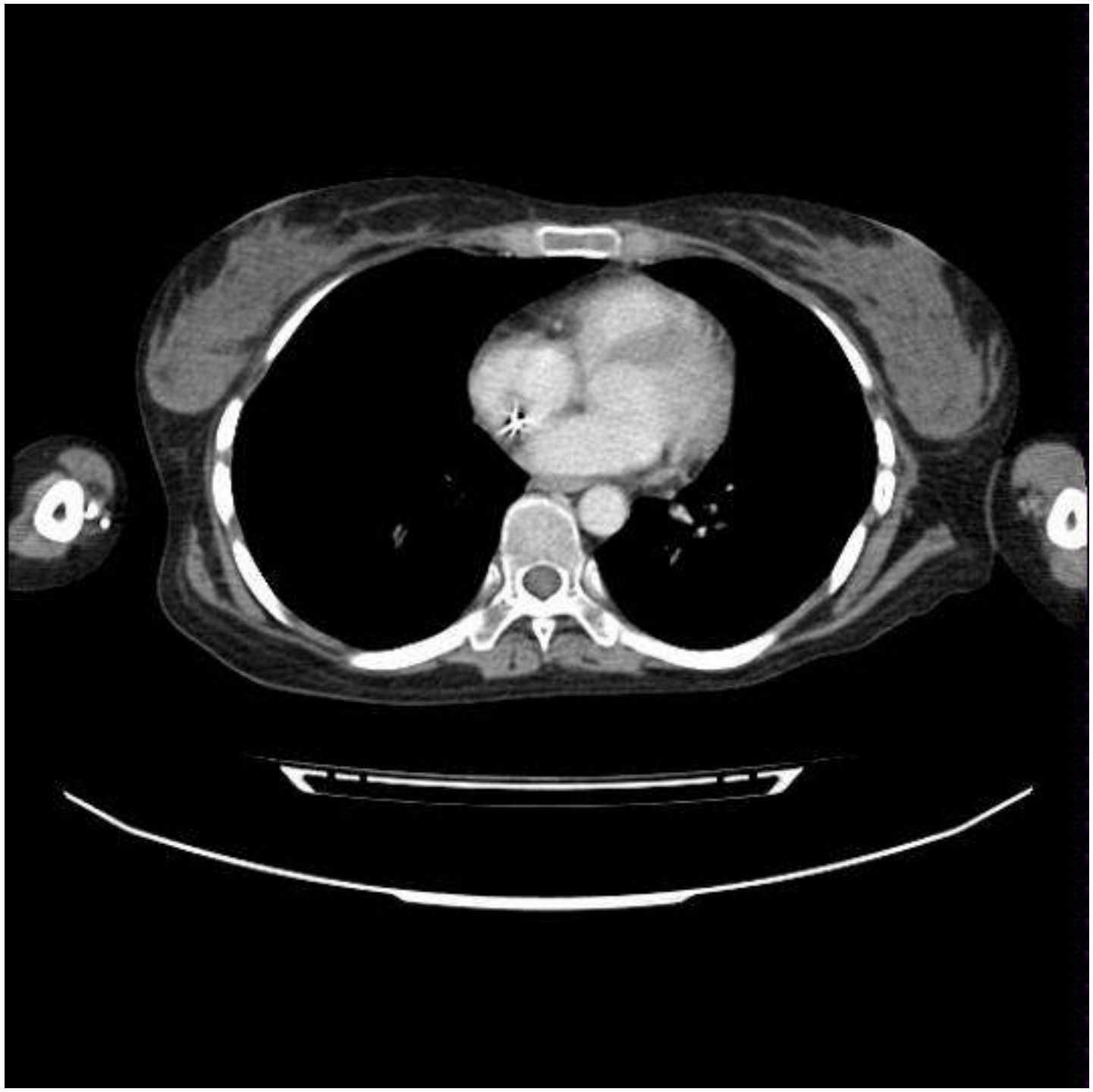
L5. günü  
üründe ür

- Tüm vücut tomografisi istendi

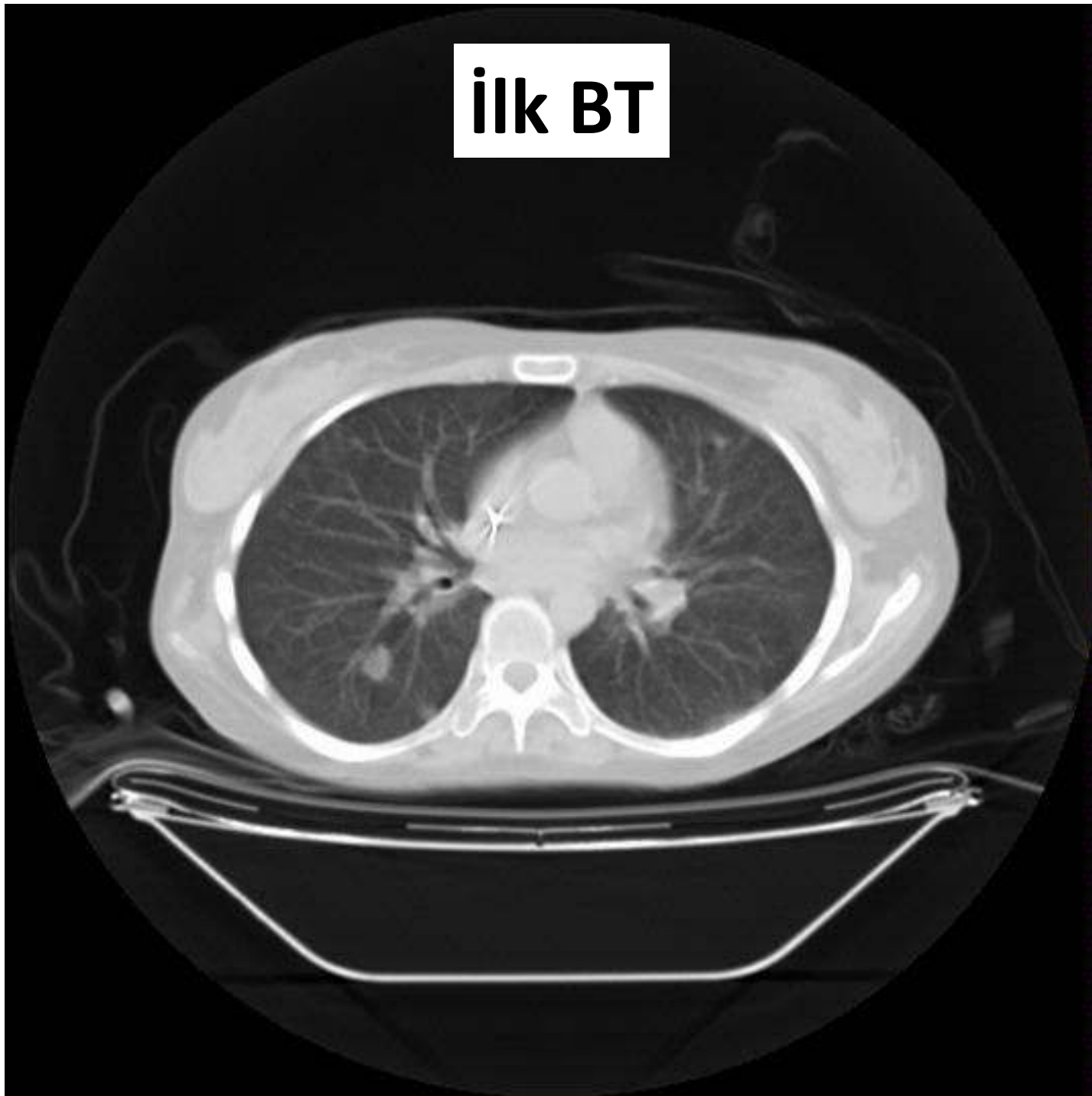








**ilk BT**



## **Bakımda Mantar Enfeksiyonları**

- **Heterojen hasta grupları vardır.**
  - **İnvazif fungal enfeksiyonlar şiddetli enfeksiyonların % 30 - 40 sorumludur.**
- 
- **Kan akımı enfeksiyonlarının 3. sırasında ( %17)**
    - ABD 3. ve 4. sırasında
    - Avrupa 6- 10 sırada
- 
- **Aspergillus - % 0,3- 19**
  - **Diğerleri - milyonda bir**
    - Mukor, trikosporonosis vb

# Enfeksiyona

<sup>2</sup>Leon C et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28:233

kabul edilen hastaların % 5-15 kolonize <sup>1,2</sup>

- YB kaldığı süre ile ilişkili - *bir hafta sonra % 50-80*
- Bu hastaların sadece % 5-30 *invazif kandidiyazis* gelişir.
- Multifokal kolonizasyon YB'da > 7 gün kalanlarda gelişir. <sup>1,2</sup>
- En sık kolonizasyon alanları <sup>1,2</sup>
  - Mide % 45,6, orofarengeal % 34,3, trakea % 23,4, perirektal % 21,2, sistem % 18,7

# İnvaziv Kandidiyazis

✓ Kandidemilerin **1/3 - 1/2'si** yoğun bakımda gelişir.

• 10 000 hasta günü için

• **1/3 - 1/2'si** yoğun bakımda gelişir.

Luzzati  
et al

✓ Yoğun bakımda kandidemi sıklığı diğer kliniklere göre

**7-10 kat** fazladır

✓ Yoğun bakımda **kalış süresi** önemli bir risk faktörüdür

✓ Yoğun bakımda 12,7 gün

✓ Hastane yatış 15,5 gün

✓ **7-10 gün** sonra enfeksiyon oranı artar

# YB'da Kandidiyazis Mortalite

Kandidemi mortalitesi

1

- Katkıda bulunduğu mortalite % 15
- ABD'de YB % 47 vs Servis % 29<sup>3</sup>
  - YB yatan hastalarda 5-10 kat fazla
- Çok merkezli YB – Fransa – 2005-2006<sup>4</sup>
  - Mortalite % 45,9
- ***“European Confederation of Medical Mycology” (ECMM)***<sup>5</sup>
  - Prospektif çok merkezli ve uluslu – 7 avrupa ülkesi
  - Kandidemi oranı 0,20- 0,38 / 1000 hastaneye kabul
  - Kandidemilerin % 40 YB tedavisi gerekiyor.<sup>6</sup>

# Yoğun Bakımda İnvazif Candida Enfeksiyon Riski

Dimopoulos G, et al. J Clin  
Paramythiotou E et al. Molecules

Infect Dis. 2007

**Sepsis  
Antibiyotikler**

**Cerrahi girişim  
Öz. GIS**

**Multipl  
kolonizasyon  
%50 yanık  
Major travma**

**APACHE II  
APACHE II**

**Yoğun bakımda hasta  
Kalış hasta**

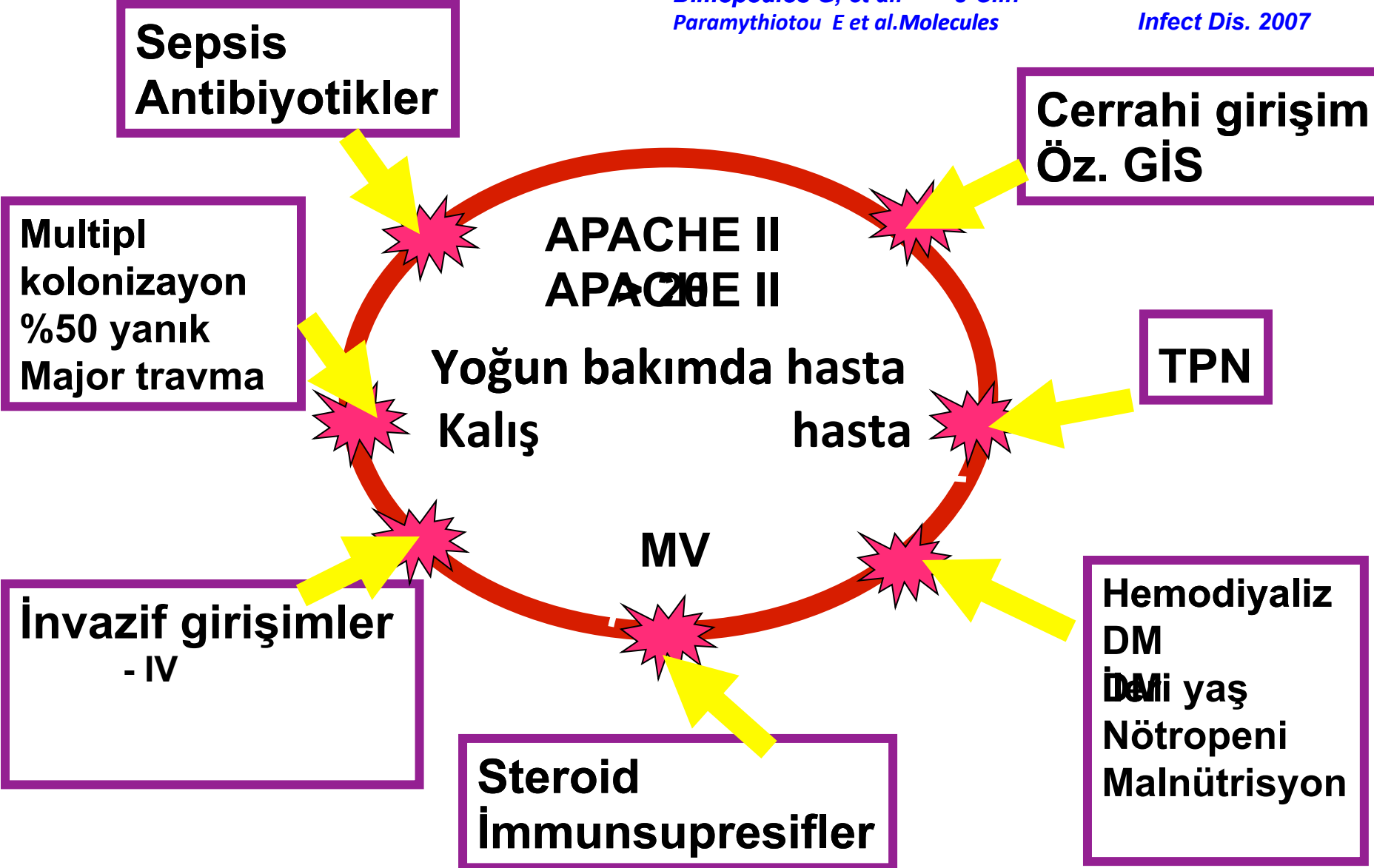
**TPN**

**İnvazif girişimler  
- IV**

**MV**

**Hemodiyaliz  
DM  
Eti yaş  
Nötropeni  
Malnütrisyon**

**Steroid  
İmmüsupresifler**





# Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia

J. Guinea<sup>1,2,3,4</sup>

1) Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain, 2) Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain, 3) CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBER RES CB06/06/0058), Madrid, Spain and 4) Medicine Department, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 6): 5–10

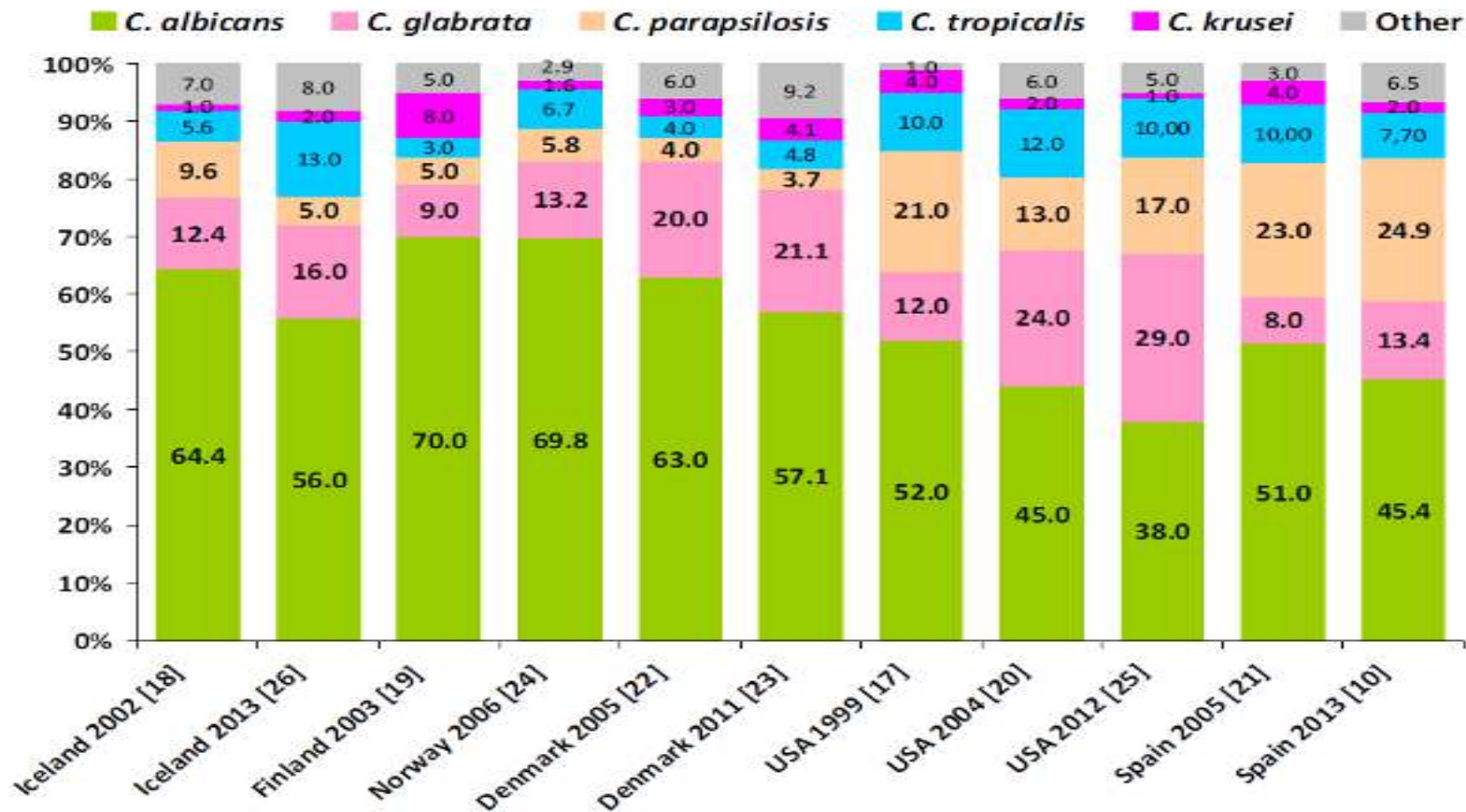


FIG. 1. Proportion of the most relevant *Candida* species from population-based studies reporting on candidemia in different countries.

# Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized

CID 2012;54(8):1110-22

David R. Andes,<sup>1</sup> Nasia Safdar,<sup>1</sup> John W. Bartlett,<sup>2</sup> Geoffrey Playford,<sup>3</sup> Peter G. Pappas,<sup>2</sup> and

**Mortalitenin göstergesi**

**APACHE II**

**İeri yaş**

***C.tropicalis***

**Immunsupresif tedavi**

**Sağkalım ve klinik başarı**

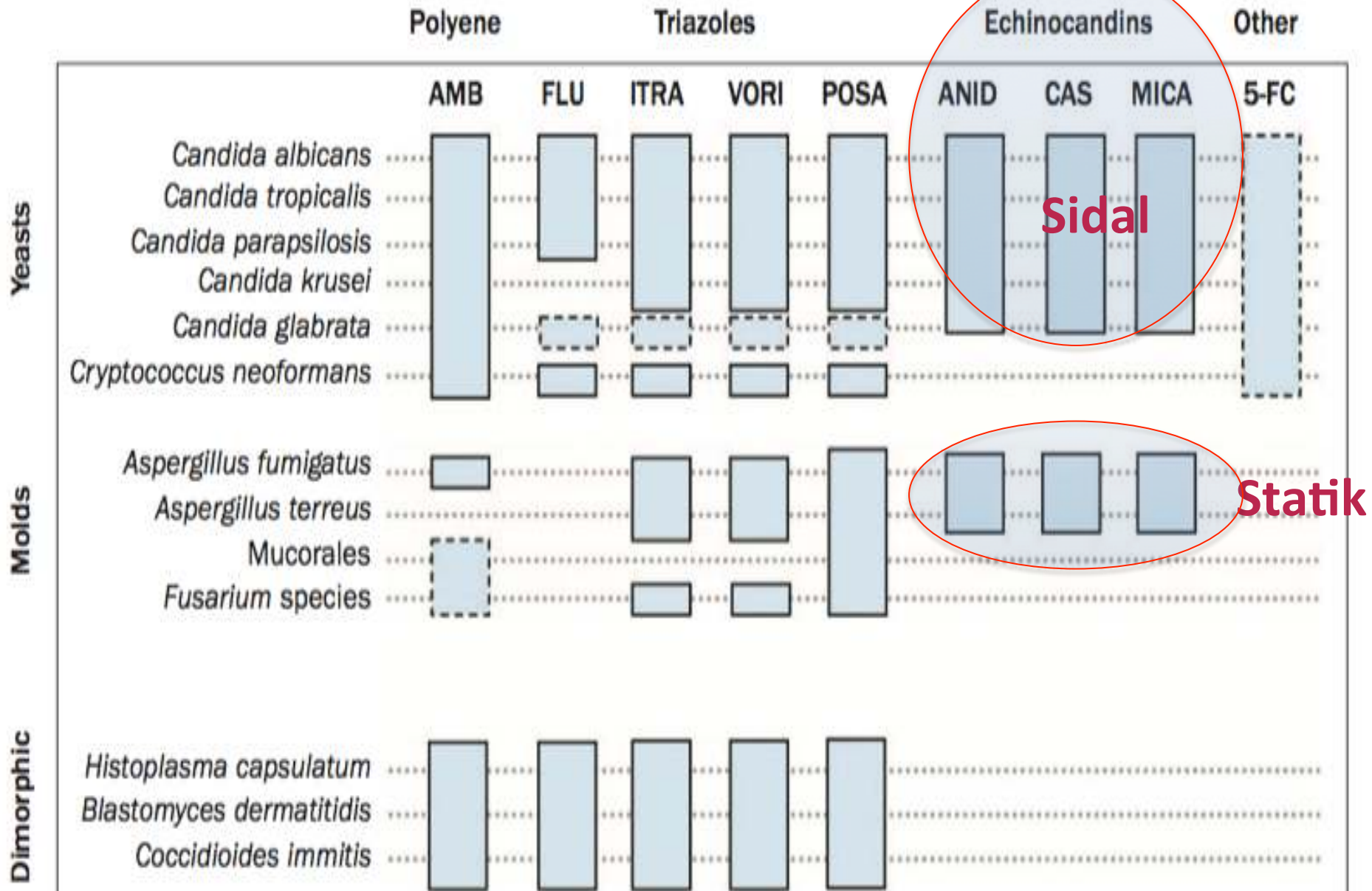
**Ekinokandin tedavisi**

**SVK çıkarılması**

**mortaliteyi azaltır.**

Table 4. Mortality and Success in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis by Treatment Factors and Outcome in Patients with Invasive Candidiasis

Organisms <sup>a</sup>	Factor	Mortality			Success			
		P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	
All organisms (n = 978)	Age	.02	1.01	1.00-1.02	APACHE II	.0001	0.94	.93-.96
	APACHE II score	.0001	1.11	1.08-1.14	Echinocandin	.01	2.33	1.27-4.35
	Immunosuppressive therapy	.001	1.69	1.18-2.44	CVC removed	.001	1.69	1.23-2.33
	<i>Candida tropicalis</i>	.01	1.64	1.11-2.39	Study	NS		
	Echinocandin	.02	0.65	.45-.94				
	CVC removed	.0001	0.50	.35-.72				
	Study		NS					



Sidal

Statik



# Kritik hastalarda antifungal tedavi

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



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

Peter G. Pappas,<sup>1</sup> Carol A. Kauffman,<sup>2</sup> David R. Andon,<sup>3</sup> Cornelius J. Clancy,<sup>4</sup> Kierne A. Marr,<sup>5</sup> Luis DeBorja-Zelkover,<sup>6</sup> Annette C. Rebola,<sup>7</sup> Mindy E. Schuster,<sup>8</sup> Jesse A. Vazquez,<sup>9</sup> Thomas J. Walsh,<sup>10</sup> Theodor E. Zaoutis,<sup>11</sup> and Josh D. Sobel<sup>12</sup>

<sup>1</sup>University of Alabama at Birmingham, <sup>2</sup>Western Illinois University School of Medicine, <sup>3</sup>University of Michigan Medical School, Ann Arbor, <sup>4</sup>University of Arkansas, Medical, <sup>5</sup>University of Pittsburgh, <sup>6</sup>Pennsylvania State University, <sup>7</sup>University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, <sup>8</sup>University of Texas Health Science Center, Houston, <sup>9</sup>Cropper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey, <sup>10</sup>University of Massachusetts, Philadelphia, <sup>11</sup>George Washington University, Arlington, <sup>12</sup>Robert Wood Johnson Clinical and General University, New York, New York, <sup>13</sup>Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, and <sup>14</sup>Temple University Hospital and Lehigh Valley Health Network, Allentown, Pennsylvania

It is important to realize that guidelines cannot always account for individual variation among patients. They are not intended to supplant physician judgment with respect to particular patients or special clinical situations. IDSA considers adherence to these guidelines to be voluntary, with the ultimate determination regarding their application to be made by the physician in the light of each patient's individual circumstances.

**Keywords.** candidemia; invasive candidiasis; fungal diagnostic; azoles; echinocandins.

### EXECUTIVE SUMMARY

#### Background

Invasive infection due to *Candida* species is largely a condition associated with medical progress, and is widely recognized as a major cause of morbidity and mortality in the healthcare environment. There are at least 15 distinct *Candida* species that cause human disease, but >90% of invasive disease is caused by the 5 most common pathogens, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, and *C. lusitana*. Each of these organisms has unique virulence potential, antifungal susceptibility, and epidemiology, but taken as a whole, significant infections due to these organisms are generally referred to as invasive candidiasis. Mucosal *Candida* infections—especially those involving the oropharynx, esophagus, and vagina—are not considered to be classically invasive disease, but they are included in these guidelines. Since the last iteration of these guidelines in 2009 [1], there have been new data pertaining to diagnosis, prevention, and treatment for proven or suspected invasive candidiasis, leading to significant modifications in our treatment recommendations.

Summarized below are the 2016 revised recommendations for the management of candidiasis. Due to the guideline's relevance to pediatrics, the guideline has been reviewed and

endorsed by the American Academy of Pediatrics (AAP) and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). The Mycoses Study Group (MSG) has also endorsed these guidelines. The panel followed a guideline development process that has been adopted by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), which includes a systematic method of grading both the quality of evidence (very low, low, moderate, and high) and the strength of the recommendation (weak or strong) [2] (Figure 1). [3] The guidelines are not intended to replace clinical judgment in the management of individual patients. A detailed description of the methods, background, and evidence summaries that support each recommendation can be found in the full text of the guideline.

#### 1. What Is the Treatment for Candidemia in Nonneutropenic Patients?

##### Recommendation

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).
2. Fluconazole, intravenous or oral, 800 mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily is an acceptable alternative to an echinocandin as initial therapy in selected patients, including those who are not critically ill and who are considered unlikely to have a fluconazole-resistant *Candida* species (strong recommendation; high-quality evidence).
3. Testing for azole susceptibility is recommended for all bloodstream and other clinically relevant *Candida* isolates. Testing for echinocandin susceptibility should be considered in patients who have had prior treatment with an echinocandin and among those who have infection with *C. glabrata* or *C. parapsilosis* (strong recommendation; low-quality evidence).

Başlangıç tedavisi olarak bir ekinokandin önerilir

(Güçlü öneri; yüksek nitelikli kanıt)

Mikafungin

Anidulafungin

200/100 mg

Kaspofungin

70/50 mg

Received 28 October 2015; accepted 7 November 2015.

Correspondence: P. G. Pappas, University of Alabama at Birmingham, Division of Infectious Diseases, 220 Turkey Hill East, Suite 1000, University Blvd, Birmingham, AL 35294-0001 (pappas@uab.edu).

Clinical Infectious Diseases®

© 2016 by Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@idsa.org. DOI: 10.1093/cid/civ948

# Kateteri Değiştir

- **Veri çok**

- **Kateter çıkarılmaz ise % 82 olguda enfeksiyon ısrar eder.**

*Lecciones, Clin Infect Dis 1992;14:875-883*

- **Çıkarılırsa fungemi süresi kısalır (5.6 -2.6 gün ) P < 0.001**

*(Rex, Clin Infect Dis 1995;21:994-996)*

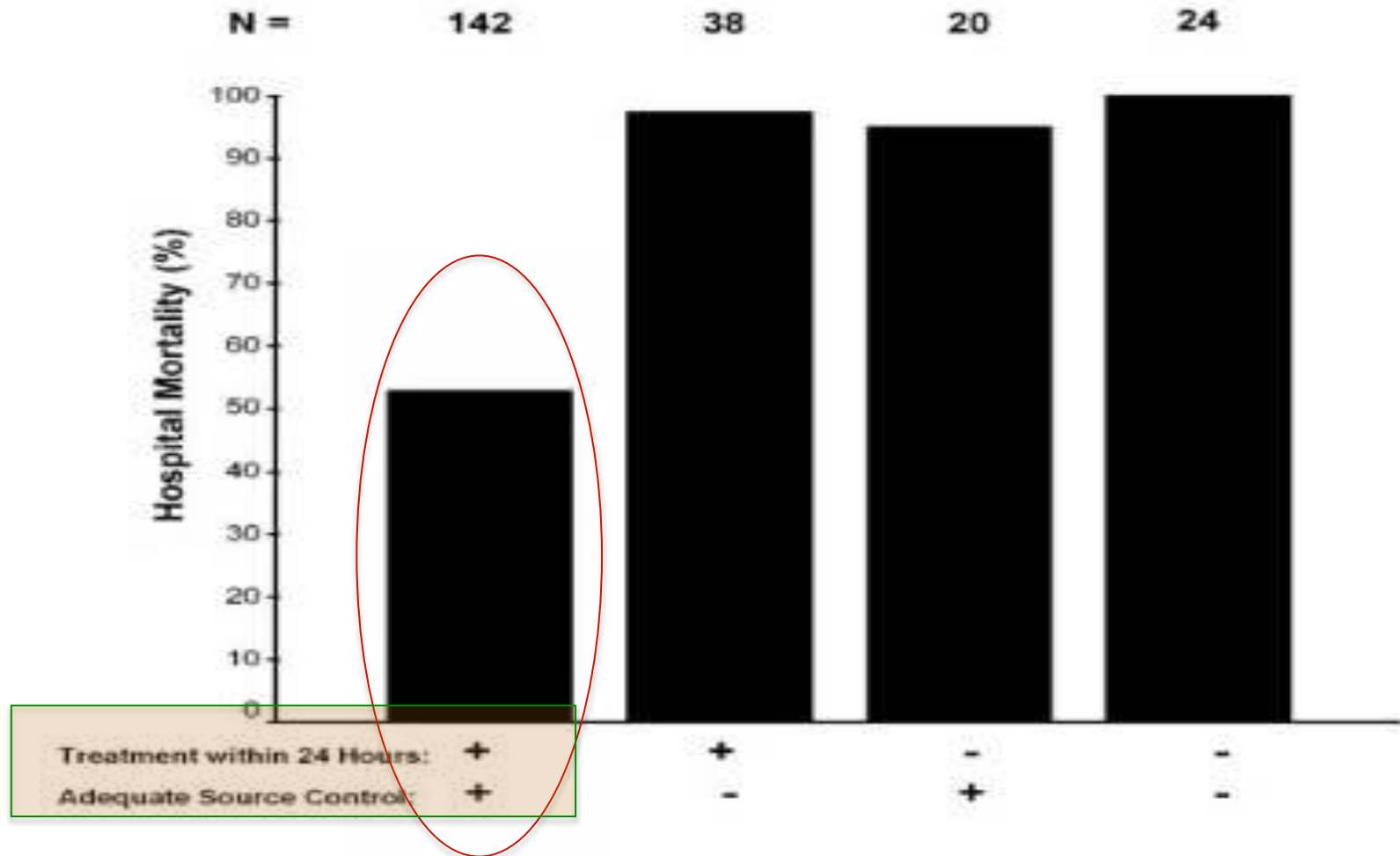
- **Kateter çıkarılırsa mortalite düşer ( % 41 - % 21% ) P < 0.001**

*(Nguyen, Arch Intern Med 1995;155:2429-2435)*

- **Özellikle etken *C. parapsilosis* ise kesin çıkarılmalıdır.**

- **Kateter ile bu etken arasındaki ilişki sıkı**


*Kojic, Clin Microbiol Rev 2004;17:255-267*



**Figure 3.** Hospital mortality according to whether or not patients received antifungal therapy and adequate source control within 24 hours of the onset of septic shock. ( $P < .001$  for the comparison of patients receiving both antifungal therapy and adequate source control within 24 hours of the onset of shock to the other 3 groups.)

# Santral Venöz Kateteri çıkart

## IDSA

- SVK mümkün olan en erken sürede çıkarılmalı
  - Şüphe yeterli
- Kateter  kaynak, persistans nedeni
- Kateter kan kültürü
- *C. parapsilosis* (Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

**Tüm *Candida spp* planktonik hücreler üç ekinokandine duyarlıdır.**

**MICs of  $\leq 1$ mg/litre**

TABLE 1 MICs of echinocandins for planktonically grown cells and biofilms of different bloodstream *Candida* isolates determined by the XTT assay

Mean (range) MIC (mg/liter)

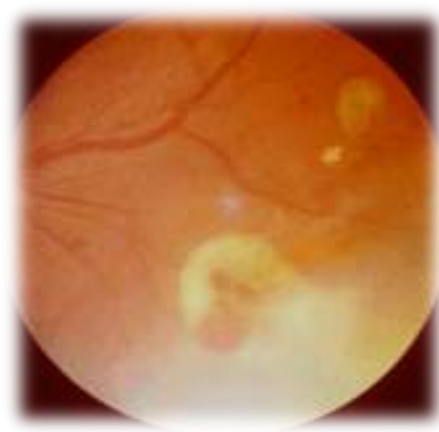
Species (n = 54)	ANID		CAS		MFG	
	Planktonic cells	Biofilms	Planktonic cells	Biofilms	Planktonic cells	Biofilms
<i>C. albicans</i> (n = 15)	$\leq 0.007$	0.06 <sup>a</sup> (0.015–0.06)	0.5 (0.25–0.5)	0.5 (0.25–4)	$\leq 0.06$	0.25 <sup>a</sup> (0.06–2)
<i>C. parapsilosis</i> (n = 6)	0.06 (0.03–0.125)	32 <sup>a,b</sup> (2–64)	1 (0.25–1)	64 <sup>a,b</sup> (2–128)	0.5 (0.06–0.5)	4 <sup>a,b</sup> (2–8)
<i>C. krusei</i> (n = 12)	0.125 (0.06–0.125)	0.125 <sup>b</sup> (0.06–0.125)	1 (0.5–1)	1 <sup>b</sup> (0.5–1)	$\leq 0.06$	0.125 <sup>a,b</sup> (0.06–0.25)
<i>C. lusitanae</i> (n = 16)	0.125 (0.03–0.125)	>256 <sup>a</sup>	1 (0.25–1)	64 <sup>a</sup> (16–64)	$\leq 0.06$	>256 <sup>a</sup>
<i>C. guilliermondii</i> (n = 5)	1 (0.5–1)	32 <sup>a</sup> (8–128)	1 (0.5–1)	64 <sup>a</sup> (32–64)	0.125 (0.06–0.125)	>256 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Significant differences between MICs of echinocandins against planktonic cells versus biofilms of *Candida* spp. ( $P < 0.01$ ). These values have been derived from data presented in detail in fig. 1 to 5.

<sup>b</sup> Significant differences between MICs of echinocandins against biofilms within the same species.



# Göz dibi muayenesi



**Antifungal tedavi başlangıcından sonra bir hafta içinde dilate funduskopi**

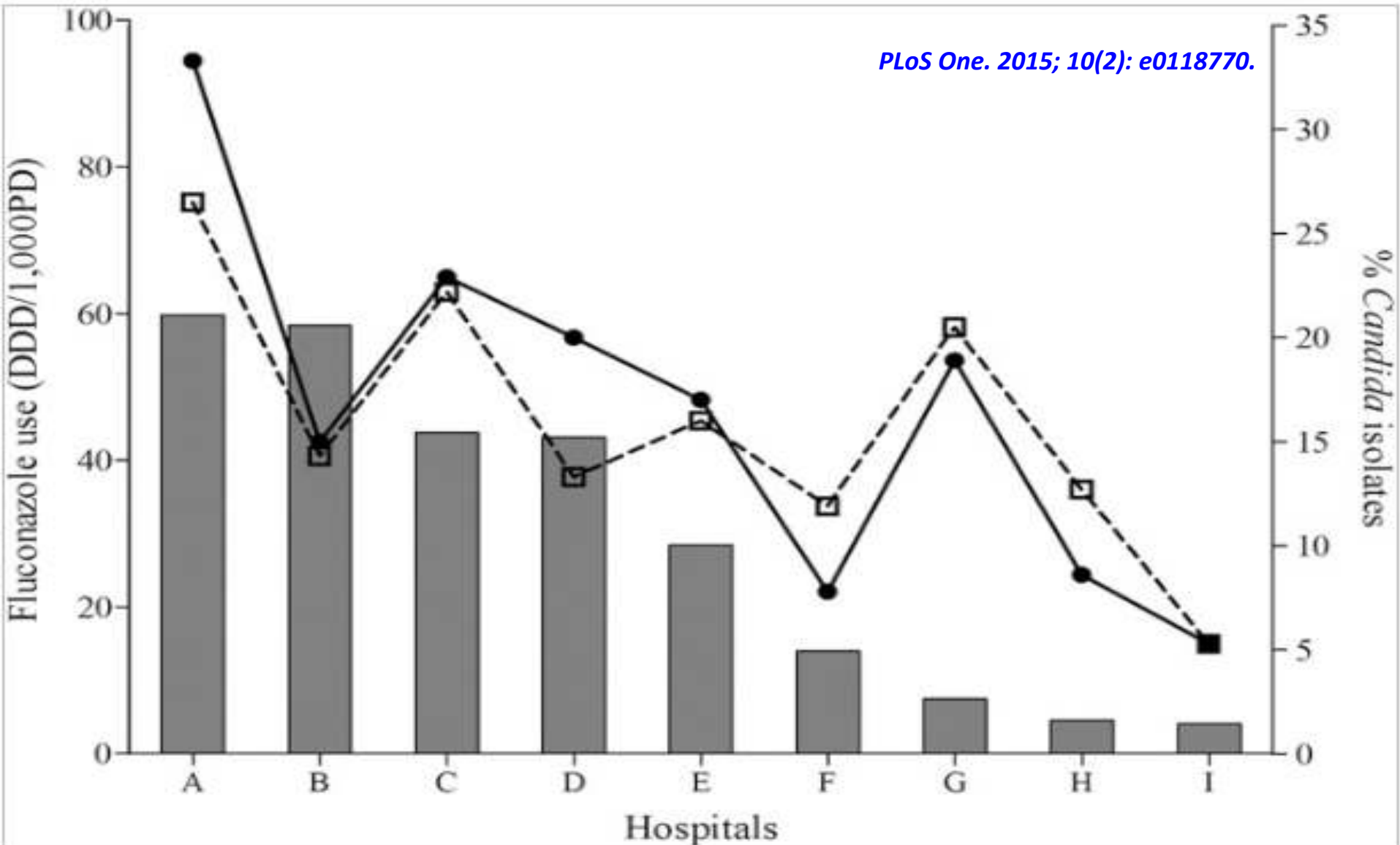
(Güçlü öneri, düşük düzey kanıt)

%16 göz tutulumu

**Korioretinit varsa tedavi göz dibi muayenesi normalleşinceye kadar devam ettirilmelidir**

# Flukonazol kullanımı flukonazol dirençli izolatların artışına neden oldu.

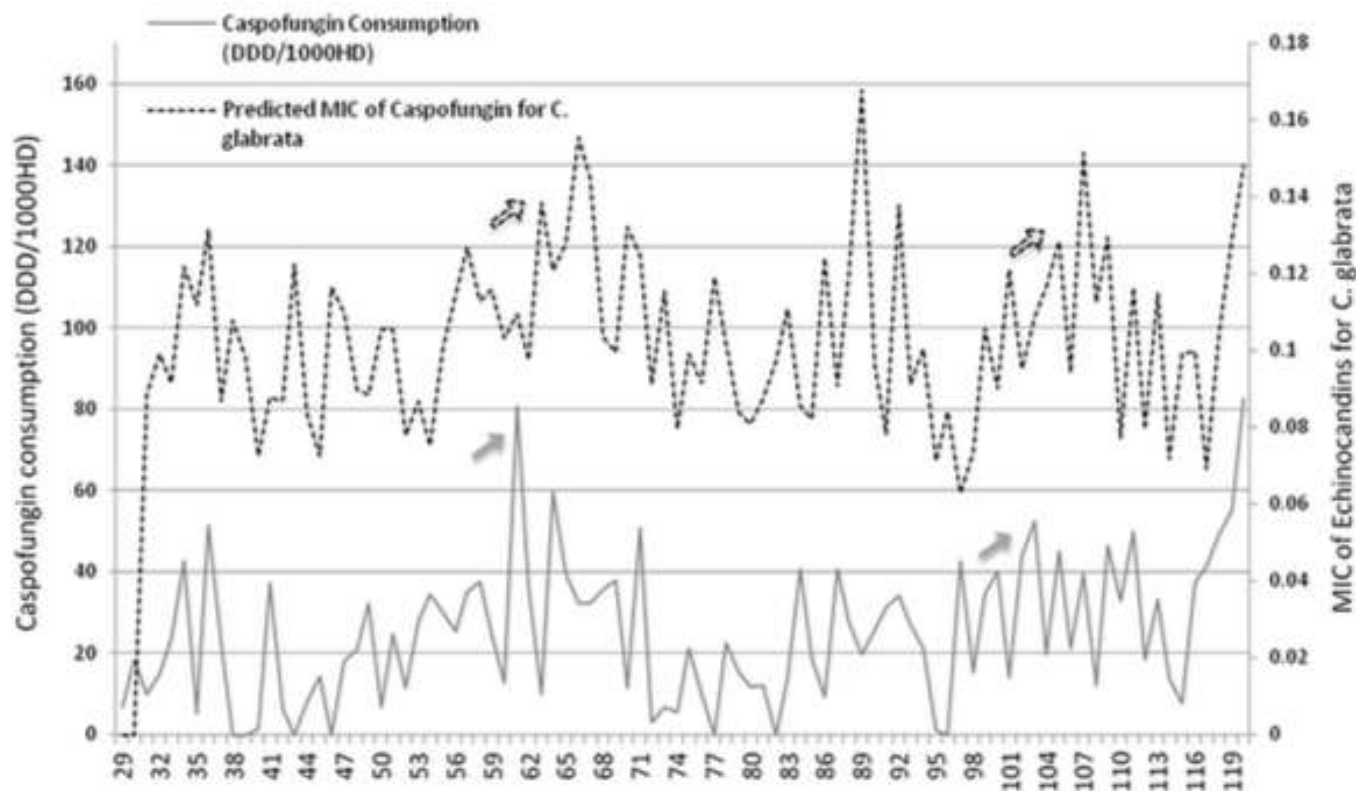
*PLoS One. 2015; 10(2): e0118770.*



# Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. – Trends over 10 years<sup>☆</sup>

Sébastien Bailly<sup>a,b,c</sup>, Danièle Maubon<sup>b,d</sup>, Pierre Fournier<sup>b</sup>,  
Hervé Pelloux<sup>b,e</sup>, Carole Schwebel<sup>f</sup>, Claire Chapuis<sup>g</sup>,  
Luc Foroni<sup>g</sup>, Muriel Cornet<sup>b,d</sup>, Jean-François Timsit<sup>c,h,\*</sup>

*Journal of Infection* (2016) 72, 103e111



**Figure 1** Monthly caspofungin consumption and predicted MICs of caspofungin for *C. glabrata*. The predicted MICs of caspofungin for *C. glabrata* were obtained from an ARIMA (1,0,3) model for caspofungin consumption with a 3-month lag as an input variable (see statistical methods for details). The number on the x-axis are months (from 2007 to December 2013). The gray arrows underline periods of high caspofungin consumption, and the dotted-line arrows underline their impact on predicted *C. glabrata* caspofungin MIC.

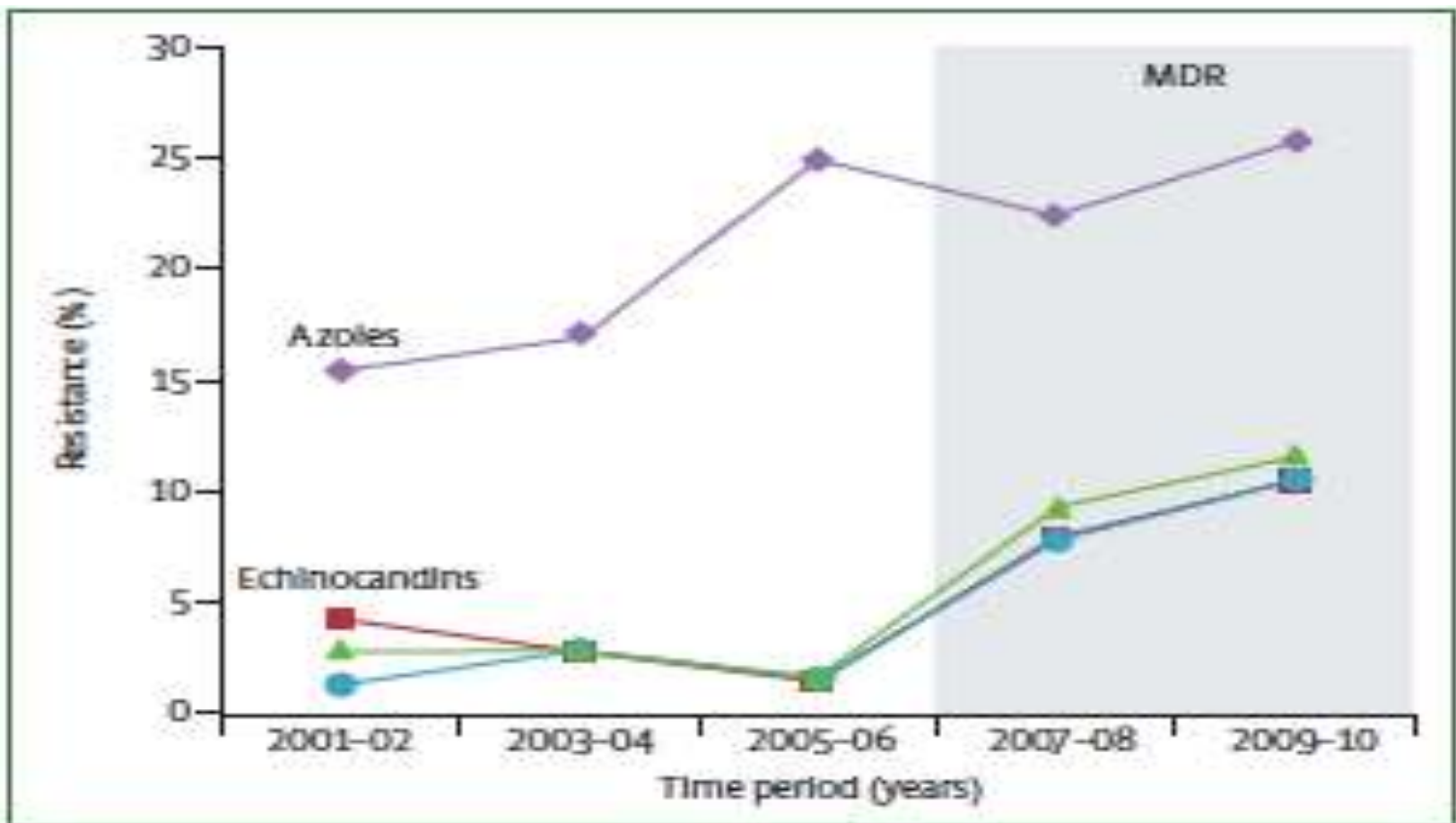
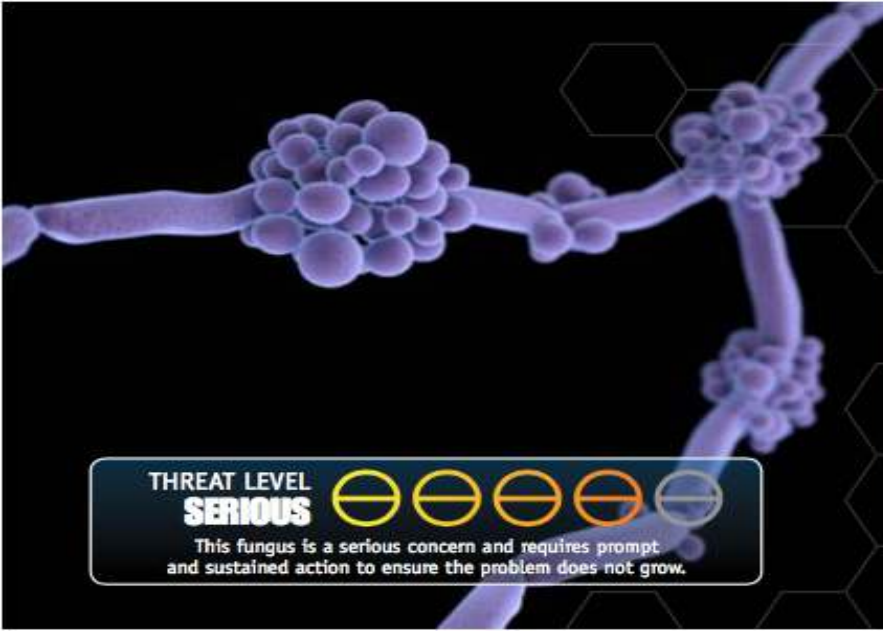


Figure 3: Parallel rise in azole and echinocandin resistance in *Candida glabrata* bloodstream isolates over a 10-year period, showing emergence of multidrug-resistant strains

**Ekinokandin dirençli suşların % 36'sı flukonazole de dirençli – *C.glabrata***

# Ekinokandin Direnci

- **Artmakla birlikte hala düşük**
- *C. albicans* ve çoğu kandida için **% 2-3**
- *Candida glabrata* - - bazı merkezlerde yüksektir - **% 3-13** .( %20,5)
- Coğrafik ve konak özelliklerine göre değişebilir.



# FLUCONAZOLE-RESISTANT CANDIDA



THREAT LEVEL  
**SERIOUS**



This fungus is a serious concern and requires prompt and sustained action to ensure the problem does not grow.



**3,400**

FLUCONAZOLE-RESISTANT  
CANDIDA INFECTIONS



**220**

DEATHS



**46,000**

CANDIDA INFECTIONS  
PER YEAR

## 2013 raporu

	Percentage of Candida bloodstream isolates testing resistant	Estimated number of infections per year	Estimated number of deaths
Fluconazole-resistant <i>Candida</i> species	7%	3,400	220

## ABD

46 000 / yıl sağlık bakımı ile ilişkili Candida enfeksiyonu

**% 30 dirençli Candida spp ile gelişen kandidemi**

3-13 gün fazladan yatış

6000-29 000 dolar fazladan maliyet



# Antifungal Duyarlılık

Flukonazol

Kan kültürü

Klinik ilişkili rnekler

Ekinokandin duyarlılığı

ncesinde ekinokandin kullanımı

***C. glabrata / C.parapsilosis varsa yapılmalıdır.***

(Güçlü neri, düşük düzey kanıt)

# Kontrol Kan Kùltürleri

- ESCMID; Günde en az bir tane
- IDSA; Her gün veya gün aşırı

(Güçlü öneri, düşük düzey kanıt)

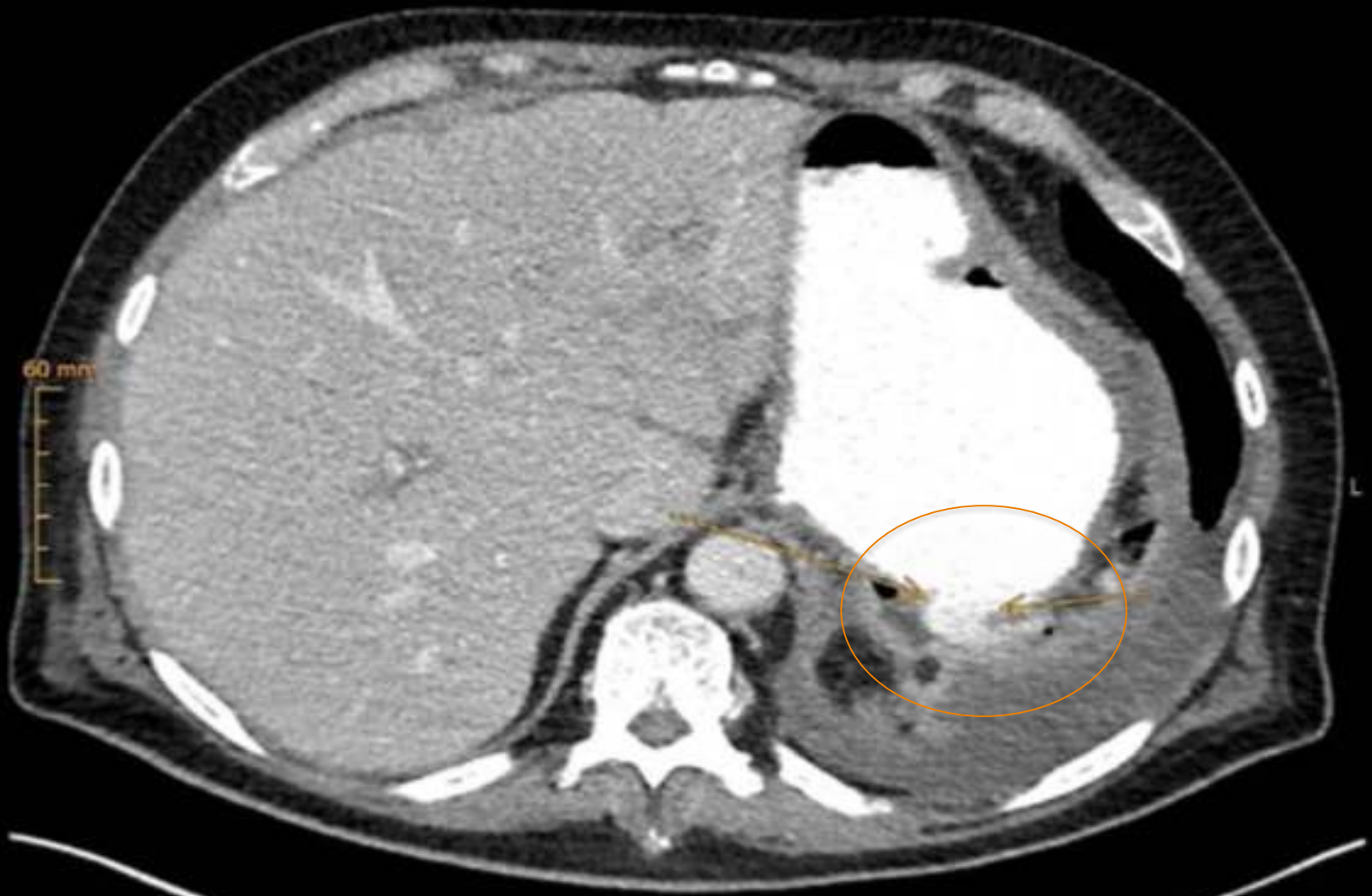


# Tedavi Süresi

- Semptomların düzelmesi ve metastatik enfeksiyon olmaması durumunda
- Son negatif kan kültüründen 2 hafta sonra

**(Güçlü öneri, orta düzey kanıt)**

# OLGU 2



## OLGU 2

- Açılıyor onarım yapıyor ve dren yerleştiriliyor – sıvıdan kültür alınıyor.
- Hipotansif olması nedeni ile sıvı ve inotrop başlandı.
- Hastanın >72 saatten hastanede yatması
- 2 ay önce hastane ve antibiyotik öyküsü
- Meropenem 3 X 1 g başlandı.
- Kan kültürü sonucu geldi.
- İdrar kültüründe *Candida spp* geldi ( 2000 cfu/ml)
- Kateter değiştirildi ve kültür tekrarlandı.
- Trakea: yok
- Perine: *Candida spp*
- Aksilla: yok

GRAM BOYAMA		Numune : KAN	Onay Tarihi : 24.10.2016 10:58	
KAN KÜLTÜRÜ: BAKTERİ ÜREMESİ OLDU. 28 saat 34 dakika sonra cihazdan sonuç alınmıştır...				
GRAM BOYADA GRAM NEGATIF BAKTERİ GÖRÜLDÜ				
KÜLTÜR VE ANTİBİYOGRAFİ TETKİKLERİ				
BAKTERİ TANIMLANMASI VE DUYARLILIK TESTİ (OT)		Numune : KAN	Onay Tarihi : 24.10.2016 10:58	
GENİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ (ESBL) POZİTİF (KLEB. PNEUMONIAE)				
GRAM BOYADA GRAM NEGATIF BAKTERİ GÖRÜLDÜ				
KAN KÜLTÜRÜ TETKİKLERİ				
KAN KÜLTÜRÜ (AEROB)		Numune : KAN	Onay Tarihi : 24.10.2016 10:58	
Cihaz Tarihi : 24.10.2016 09:1				
ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR				
1 - KLEBSIELLA PNEUMONIAE SSP PNEUMONIAE				
Antibiyotik Adı	1	MIC-1	MIC-2	MIC-3
AMİKASİN	H	<=2		
AMPİSİLİN	D	>=32		
SEFEPİM	D	>=32		
SEFTAZİDİM	D	32		
SEFTRİAKSON	D	>=64		
SEFUROXİM	D	>=64		
SEFUROXİM ASETİL	D	>=64		
SİPROFLOKASİN	H	0,5		
KOLİSTİN	H	<=0,5		
ERTAPENEM	H	<=0,12		
GENTAMİSİN	H	<=1		
MEROPENEM	H	<=0,25		
PIPERASİLİN/TAZOBACTAM	H	<=4		
TİGESİKLİN	H	1		
TRİMETOPRİM / SÜLPAMETOKSAZOL	D	>=320		
AMOKSİSİLİN/KLAVULANİK ASİT (DİĞER)	H	8		

\*\*\* Hassasiyet: H=Hassas OH=Orta Derece Hassas D=Direnç

GENİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ (ESBL) POZİTİF (KLEB. PNEUMONIAE)  
GRAM BOYADA GRAM NEGATIF BAKTERİ GÖRÜLDÜ.

Antibiyogram sonuç bildirimlerinde CLSI/NCCLS tarafından önerilen "kısıtlı bildirim" standartları uygulanmaktadır. Bakteriyojoloji laboratuvarımız Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı (CAESAR) ağına dahildir.

- **Operasyon sonrası hastanın genel durumu ??? - KB 110/75**
- **Ateş düşme eğiliminde ( 37,5-38,3 C ) iken postop 2. gün tekrar 39,5 C çıkıyor ve yine hipotansif – sıvı ve inotrop desteği devam.**
- **Tüm kültürler tekrarlanıyor, SVK değiştiriliyor.**
- **Anidulofungin ekleniyor.**
- **Hastanın KB 110/60 mmHg NB: 85/dk – genel durum orta**
- **Operasyondan 5 gün sonra kan ve operasyon sırasında alınan kültür kültürleri çıkıyor.**

Test Grupları : BOTALİT REFAN...

Örnek Numarası : 06787372

**KAN KÜLTÜRÜ TETKİKLERİ**

**KAN KÜLTÜRÜ (ANAEROB)**

Numune : KAN

Onay Tarihi 23.11.2016 10:40

Cihaz Tarihi 23.11.2016 08:3

**ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR**

**1 - CANDIDA PARAPSILOSIS**

Antibiyotik Adı	1	MIC-1	MIC-2	MIC-3
AMPHOTERICIN B	H	1		
CASPOFUNGİN		2		
FLUCONAZOLE	D	32		
VORICONAZOLE	D	1		
MICAFUNGİN	OH	1		

\*\*\* Hassasiyet: H=Hassas OH=Orta Derece Hassas D=Direnç

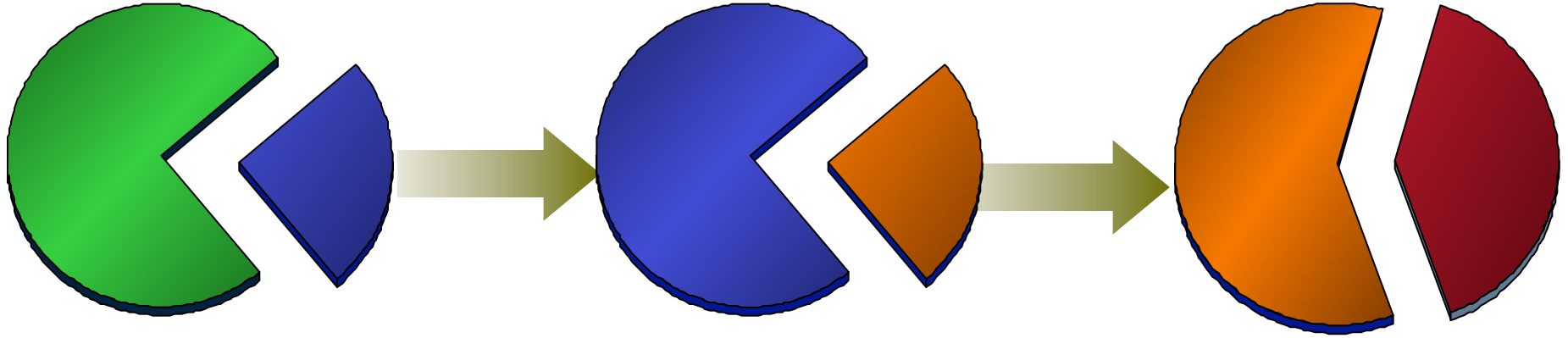
GRAM BOYADA CANDIDA GÖRÜLDÜ  
(UYUMLU)Gram boyama için identifikasyon uyumlu

*Antibiyogram sonuç bildirimlerinde CLSI/NCCLS tarafından önerilen "kısıtlı bildirim" standartları uygulanmaktadır.  
Bakteriyoloji laboratuvarımız Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı (CAESAR) ağına dahildir.*

**Tedavi Lipozomal AMB değiştirildi.**

- **İnvazif kandidiyazis**
  - Kandidemi
  - Derin doku kandidiyazisi
    - Submukozal ve organ enfeksiyonları
- **Primer kandidemilerin %50'si sekonder derin doku kandidiyazisi ile sonuçlanır.**
- **Primer derin doku kandidiyazisi**
  - Steril alana non-hematojen yolla gelen *Candida spp.*
  - En sık abdominal kavite
- **Primer derin doku kandidiyazislerinin < %20 sekonder kandidemiye eşlik eder.**

# Kandidemi / İnvazif Kandidiyazis Riski Devamlıdır



Yüksek riskli hasta



YB Hastalarına özgü



Cerrahi YB

- **Cerrahi** (abdominal)

- YB  $\geq 7$  gün

- Şiddetli akut/nekrotizan pankreatit
- Rekürren cerrahi
- Anastomoz kaçağı

IDSA - İA enfeksiyon bulgusu ve önemli risk faktörü varsa tedaviye başla

- TPN
- SVK
- Nötropeni, TX
- İmmunosupresif, KST

- Özellikle multifokal
- Yüksek APACHE II

# Çeşitli Populasyonlarda İK İnsidansı

Clancy CJ, Shields RK, Nguyen MHJ. Fungi 2016; 2 (10 ):1

İK Riski	Hasta özelliği	İK tipi	İnsidansı
Düşük	<ul style="list-style-type: none"><li>Kan kültür alınan hospitalize herhangi bir hasta</li><li>Risk faktörü olmayan YB hasta</li><li>Post-kardiyak cerrahi YB kalma</li></ul>	Kandidemi	< %1
Düşük-orta	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Periton diyalizi olan HS peritonit</b></li></ul>	<b>Intraabdominal kandidiyazis</b>	≈ %3-6
	<ul style="list-style-type: none"><li>Septik şok olması</li><li>≥ 4 gün YB kalma</li></ul>	Kandidemi	≈ %3-7
Orta	<ul style="list-style-type: none"><li>İK için ek risk faktörleri ile ≥ 4 gün YB kalma</li></ul>	Kandidemi	≈ %10-15
Yüksek	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Şiddetli akut/ nekrotizan pankreatit</b></li><li><b>Cerrahi gerektiren rekürren GİS sızıntısı</b></li></ul>	<b>Intraabdominal kandidiyazis</b>	≈ %20-40



# Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome

De Waele et al. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:420

Jan De Waele<sup>1\*</sup>, Jeffrey Lipman<sup>2</sup>, Yasser Sakr<sup>3</sup>, John C Marshall<sup>4</sup>, Philippe Vanhems<sup>5</sup>, Casiano Barrera Groba<sup>6</sup>, Marc Leone<sup>7</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>8</sup> and for the EPIC II Investigators

**931 hasta 1298 mikroorganizma**

Etken	NO	%
Gram negatif	691	48
Sekonder peritonitlerin % 28,9 Candida spp.		
<i>Steinbach CL et al. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2015; 14:48.</i>		
Virusler	12	0,9
Diğer	16	1,2

# İntraabdominal Kandidiyazis

\*de Ruiter J et al. 2009; Infection 37(6):522–527

\*\*Lee SC et al. 2002; Diagn Microbiol Infect Dis 44(1):23

\*\*\*Bassetti M et al. Intensive Care Med. 2015;41:1601

# Dupont H et al. 2002 Arch Surg 137:1341

- ***Candida spp*** \*,\*\*

- Üst gastrointestinal (Gİ) alanların % 41'inde,

İntraabdominal Kandidiyazis

- İA enfeksiyonda ***Candida*** türlerinin epidemiyolojik önemi hala tam olarak tanımlanmamıştır.

Sartelli et al. World Journal of Emergency Surgery (2016) 11:33

bildirilmiştir

***abrata***

- Bazı çalışmalarda non-albikan artış ( % 42 vs % 26 )

+ Montravers P et al. Clin Microbiol Infect 17:1061

+, ++ Bassetti M et al. Intensive Care Med 2013; 39:2092

- ***C.glabrata* enfeksiyonu**

- Abdominal cerrahi
- Yaşlılarda
  - GIS kolonizasyonu yaş ile artar.

*Arendrup MC et al. J Clin Microbiol 2011;49:325*  
*Ericsson J et al. Clin Microbiol Infect 2013;19:E218*  
*Malani AN et al. Mycoses 2012;54:531*  
*Klingspor L et al. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 87.e1–87.e10*

- ***C.parapsilosis* enfeksiyonu**

- Abdominal cerrahide daha azdır ( %12,4)
- Nöro-cerrahi % 40,3
- Multipl travma %35.1
- Hastaların derisi, sağlık çalışanın elleri , hastane çevresinde bulunur.
- Kateterleri kolonize eder.
- ≤ 1 yaş sık ( %38,5)\*

• *Klingspor L et al. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 87.e1–87.e10*  
*Steinbach WJ et al. Pediatr Infect Dis J 2012;31:1252*

# Intra-Abdominal Candidiasis: The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment

PLoS ONE 11(4): e0153247.

Pascalis Vergidis<sup>1\*</sup>, Cornelius J. Clancy<sup>1,2</sup>, Ryan K. Shields<sup>1</sup>, Seo Young Park<sup>3</sup>, Brett N. Wildfeuer<sup>1</sup>, Richard L. Simmons<sup>4</sup>, M. Hong Nguyen<sup>1</sup>

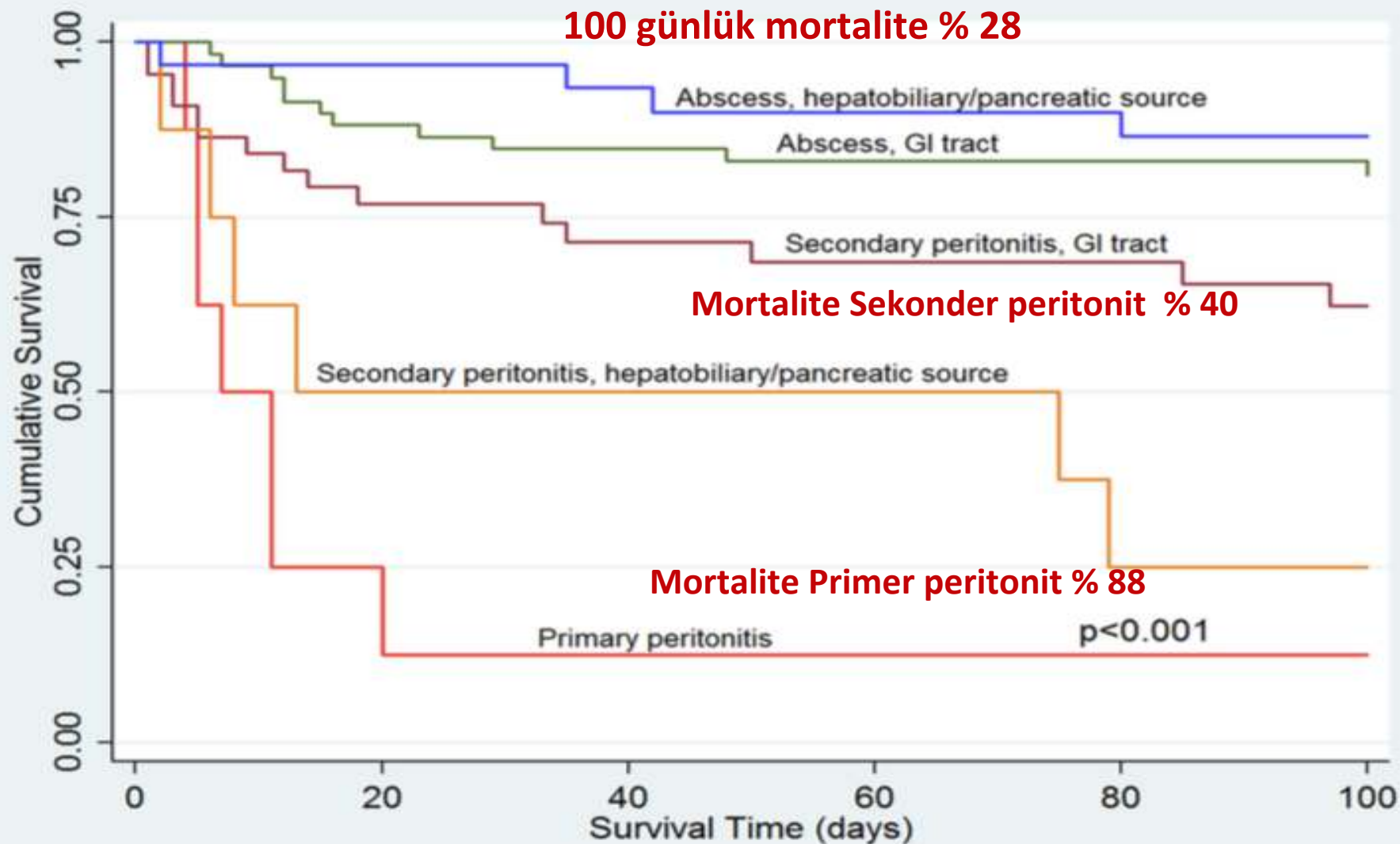


Fig 1. Survival analysis by type of intra-abdominal candidiasis.

# İntraabdominal Kandidiyazis

- Kandidemiden sonra en sık invazif kandidiyazis tipidir.
- Mortalite % 25 -60

- C
- 

**Septik şok % 23-38**

**( > %50 olan çalışmalar var.)**

*Bassetti M et al. . Intensive Care Med 2014; 40:839*

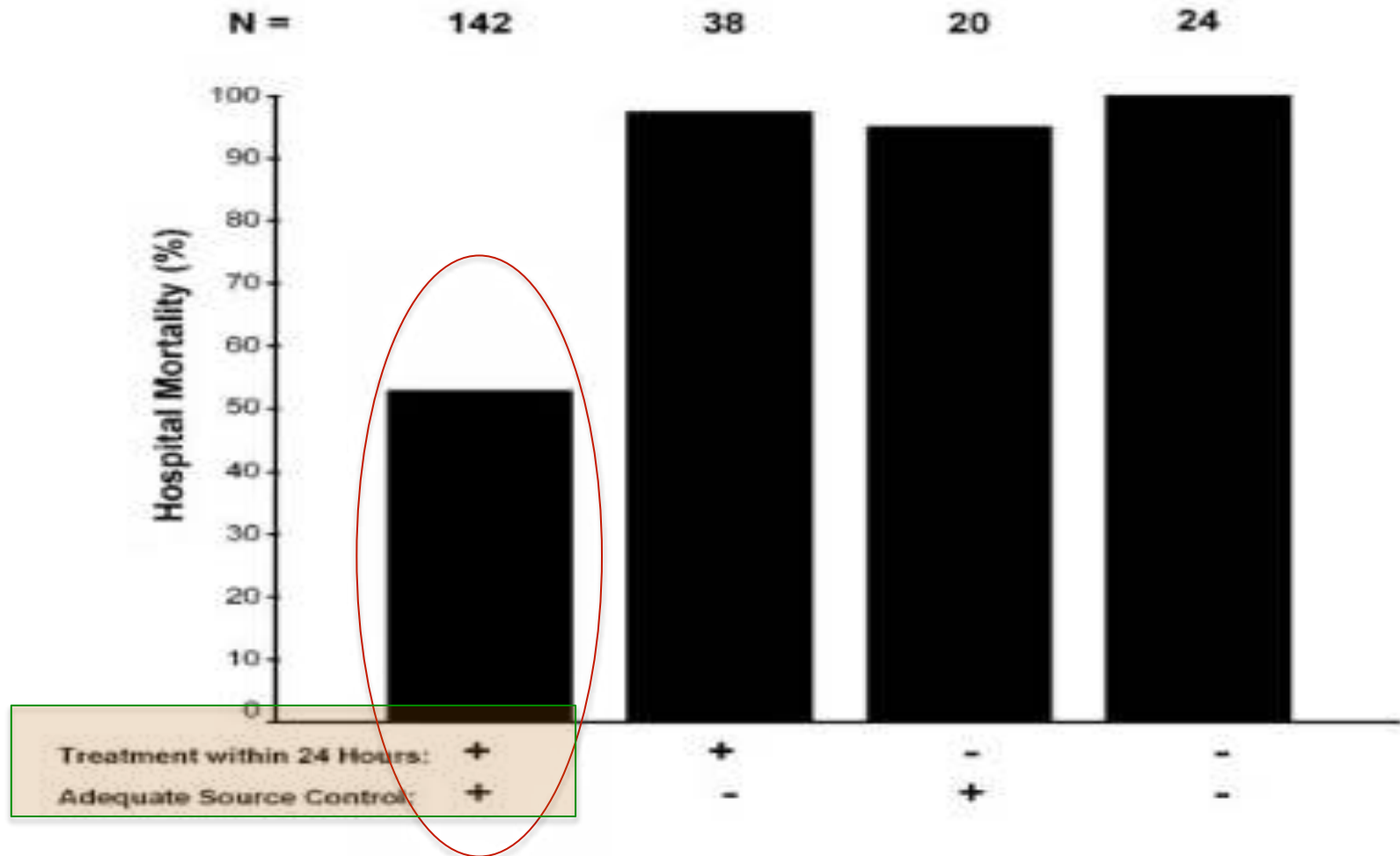
*Guzman Ja te al. J Clin Med Res 2011; 3:65*

*Gutiérrez SM et al. Crit Care Med 2013; 41:e385.*

– Hastaların % 40 tekrarlayan GIS cerrahisi, GIS perforasyon veya nekrotizan pankreatit takiben görülür.

*\*Masetti M et al. Intensive Care Med. 2015;41:1601–10.*

*\*\*de Ruiter J et al. 2009; Infection 37(6):522–527*



**Figure 3.** Hospital mortality according to whether or not patients received antifungal therapy and adequate source control within 24 hours of the onset of septic shock. ( $P < .001$  for the comparison of patients receiving both antifungal therapy and adequate source control within 24 hours of the onset of shock to the other 3 groups.)

# Yoğun Bakımda Erken Tanı -Uygun Antifungal Tedavi

- Derin yerleşimli( abdominal )  
kandidiyazisde *kan kültürleri nadiren*  
*pozitifdir ( % 14- 22 kandidemi )*



- Periton sıvısının direkt incelemesinde *Candida spp.* saptanması mortaliteyi artırır (OR = 4.7; 95% CI 1.2–19.7; P = 0.002)

*Dupont H et al Arch Surg 2002;137:1341*

- İA enfeksiyon örneklerinde *Candida spp* izolasyonu kötü prognoz belirtisidir.

*Zappella N et al.Clin Microbiol Infect. 2015;21:853.e1-3.*

- Nozokomiyal peritonit hastalarında *Candida* izolasyonu mortalite için bağımsız risk faktörüdür (odds ratio, 3; 95 % confidence interval, 1.3-6.7, p < 0.001)

*Montravers P et al. Clin Microbiol Infect. 2011;17:1061–7.*

- BT/ USG eşliğinde aspirasyon
- Operasyon sırasında örnek
- Abse / periton sıvıda *Candida spp* ürerse İAK
- Drenden kültür alınması durumunda *Candida spp* üremesi kolonizasyon anlamına gelir.
  - Kültür öncesi < 24 saat dren yerleştirildi ve *Candida spp* üredi ise \*

## Öneri

- Septik şok ve/veya toplum kökenli immün sistemi deprese hastalarda ve nozokomiyal ( TX, inflamatuvar hast) – TK enfeksiyonlarda şiddetli belirtiler yoksa ampirik Af başlama
- Kan kültürü ve **periton sıvısının direkt incelenmesi** ile maya taraması yapılmalıdır. – kültür alınmalı

## Öngörü

*Dupont H et al Crit Care Med 2003;31:752*

- **Ciddi peritonitte AF başla;**( Dupont 3'ü olmalı
  - Hemodinamik yetersizlik
  - Kadın
  - Üst GIS cerrahisi
  - Peritonit başlamasından > 48 st ar

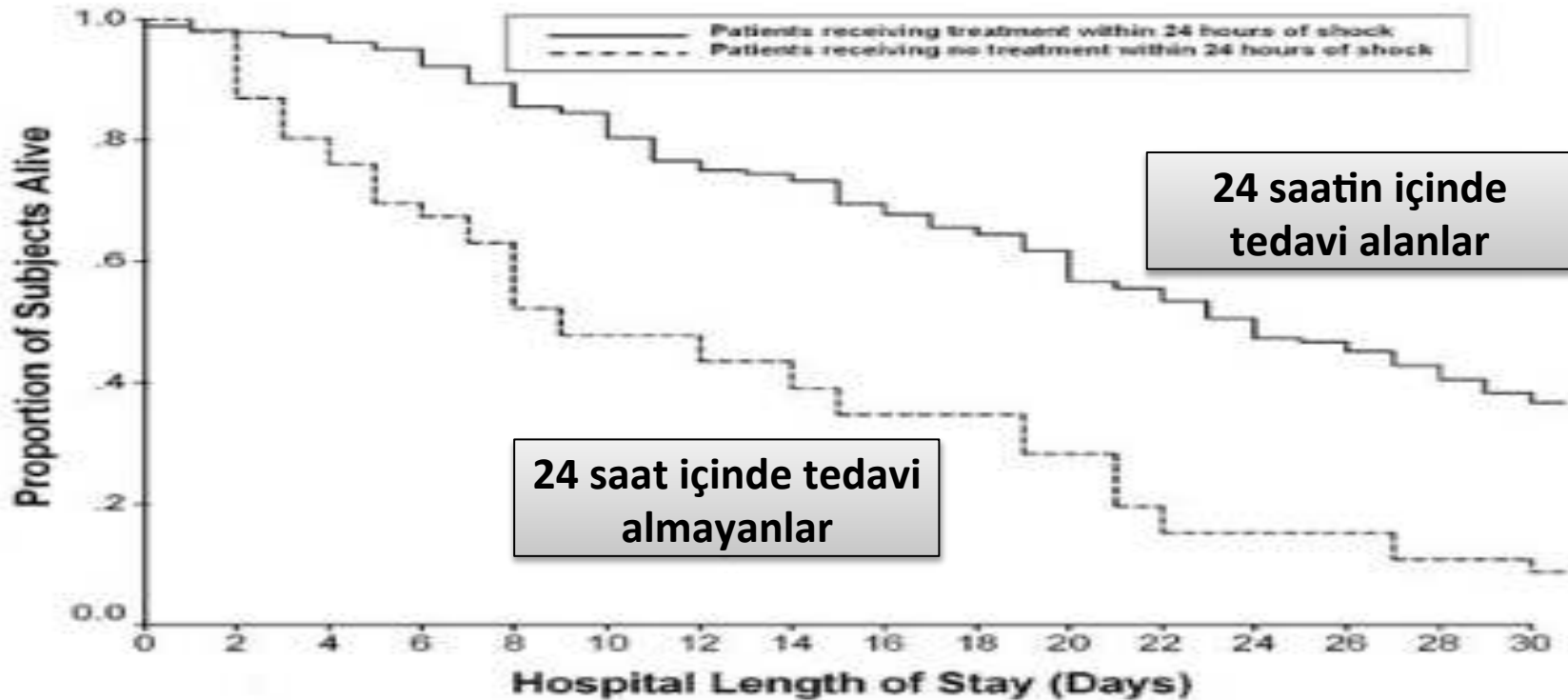
**En az 3 kriter varsa periton sıvısından Candida izolasyonu % 71**

# Septic Shock Attributed to *Candida* Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control

CID 2012;54(12):1739-46

Marin Kollef,<sup>1</sup> Scott Micek,<sup>2</sup> Nicholas H. <sup>3</sup> and Anand Kumar<sup>4</sup>

ŞOK BAŞLANGIÇI



**Figure 1.** Kaplan-Meier curves comparing patients who received anti-fungal therapy within 24 hours of the onset of septic shock and those who received no antifungal therapy within 24 hours of the onset of septic shock ( $P < .001$ ; log-rank test).

## **İnvazif Kandidiyazis**

- **Klinik öngörme kuralları ile yüksek riskli hastaları saptanmalı**
  - Kandida skoru veya MSG-01 kuralları
- **Serum biyobelirteçlerini izle ( BDG, PZR vb )**
  - Biyobelirtçlere dayalı pre-emptif tedavi için

## **VEYA**

- Sadece klinik öngörme kuralları ile ampirik tedaviyi başla

# Tedaviye Başlama Zamanlaması ve Tanı

- **Antifungal başlanması için biyobelirteçler ne kadar çalışıyor?**
  - En yaygın kullanılanların bazıları yüksek NPD kullanılır ve sadece kandidemide validasyonu vardır.
    - Mannan-antimannan, beta glukan
  - İnvazif kandidiyazisi ekarte etmek için tarama testi olarak güzel ( **yüksek NPD** )
  - Tedaviye başlama kararını vermek için kullanımları ?
    - Özellikle kan kültür (-) olan invazif kandidiyazis örn: intraabdominal kandidiyazis.
  - Tedaviyi sonlandırmada ?

**Kan kültürü**

**KOMBİNASYON**

**Kültür dışı**

**Hücre duvar ve diğer komponentleri**

**İmmunoassay – Mannan , beta-D-glukan**

**PZR - DNA**

**Antikor – serolojik**

**T2candida vb....**



# İnvazif Kandidiyazis Tanısında Kültür Dışı Testler

- İdentifikasyon ve duyarlılık sonuçlarından önce

önce

– Ca

Derin Doku

Kandidiyazislerinde

duyarlılık ve özgüllük henüz

oturmadı.

Kombinasyon öneriliyor.

– T2MR

- İdentifikasyon ve duyarlılık sonuçlarından önce yapılan testler

– MALDI-TOF

## **$\beta$ -D-glukan duyarlık - özgüllük**

**Kandidemi % 80 -80**

**İntraabdominal kandidiyazis % 60 - 75**

### **Kandidemi olasılığı %1-10 ise**

**$\beta$ -D-glukan PPD  $\approx$ % 4-31, NPD  $\geq$  %97**

### **İntraabdominal kandidiyazis risk % 3-30**

**$\beta$ -D-glukan PPD  $\approx$ % 7-51, NPD  $\geq \approx$ % 78-98**

### **$\beta$ -D-glukan AF tedaviye başlama için kılavuzluk etmekte yararlı**

**Kandidemi riski  $\approx$  % 5-40**

**İntraabdominal kandidiyazis riski  $\approx$  % 7-20**

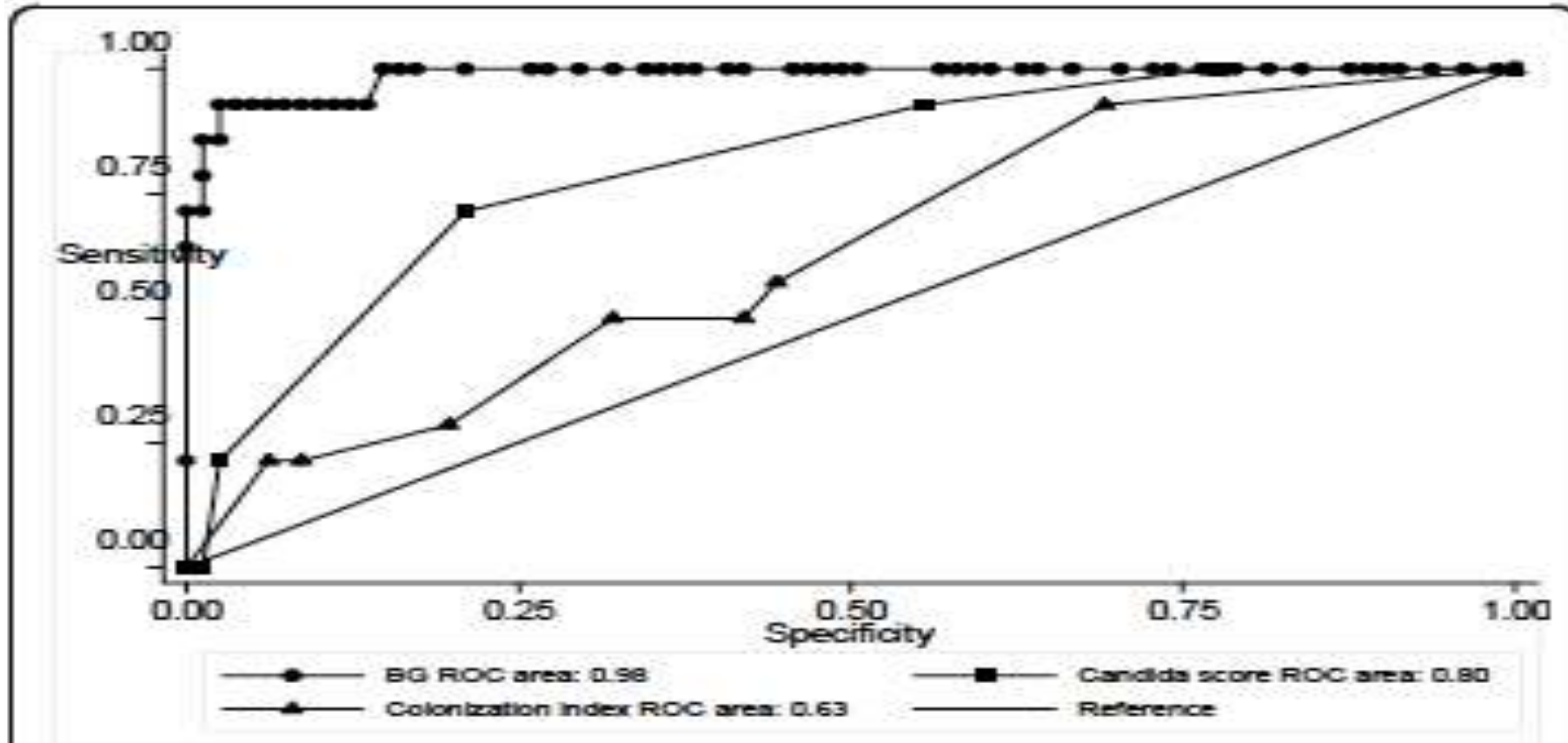
### **PZR**

**Kandidemi riskli ( $\approx$  % 2 )**

**İntra-abdominal kandidiyazis (% 40' a kadar)**

## BDG

Kandida Klonizasyon İndeksi ve Kandida Skorundan İK Erken Tanısında Daha İyidir.



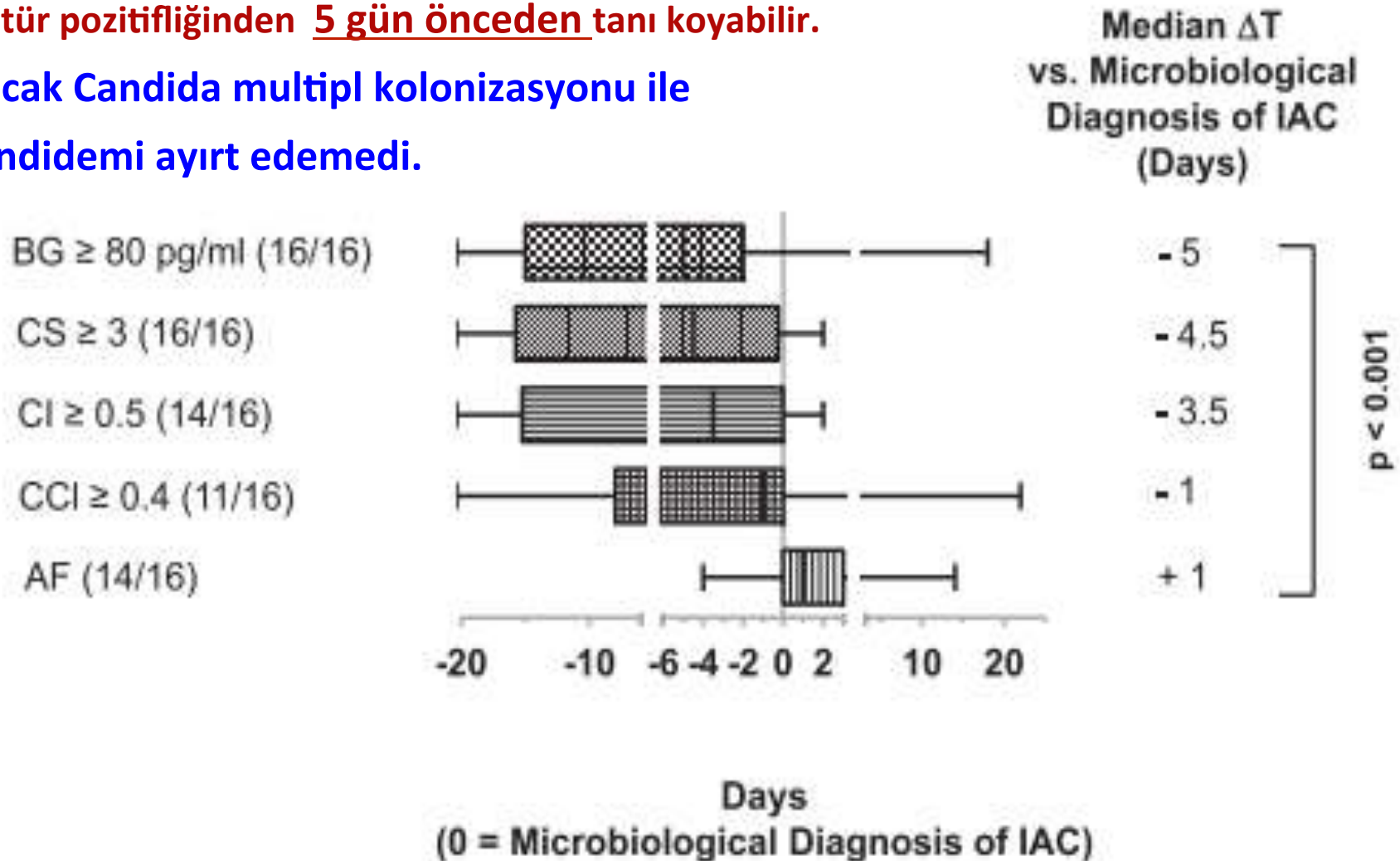
**Figure 3** ROC AUC curves of BG, CS, and colonization index for proven IC cases. [The AUC of BG was significantly higher than those of CS ( $P < 0.001$ ) and colonization index ( $P < 0.001$ ), please edit this sentence as a footnote].

# $\beta$ -Glucan Antigenemia Anticipates Diagnosis of Blood Culture–Negative Intraabdominal Candidiasis

Tissot F et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 188, Iss. 9, pp 1100

BG testi kültür negatif intraabdominal kandidiyazis olgularında kültür pozitifliğinden 5 gün önceden tanı koyabilir.

Ancak Candida multipl kolonizasyonu ile kandidemi ayırt edemedi.



RESEARCH

Open Access

## Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)- $\beta$ -D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index

Brunella Posteraro<sup>1</sup>, Gennaro De Pascale<sup>2</sup>, Mario Tumbarello<sup>3\*</sup>, Riccardo Torelli<sup>1</sup>, Mariano Alberto Pennisi<sup>2</sup>, Giuseppe Bello<sup>2</sup>, Riccardo Maviglia<sup>2</sup>, Giovanni Fadda<sup>1</sup>, Maurizio Sanguinetti<sup>1</sup> and Massimo Antonelli<sup>2</sup>

	Duyarlılık %	Özgüllük %	PPD %	NPD %
BG eşik değeri 80 pg/ml	92.9	93.7	72.2	98.7
Kandida skoru $\geq 3$	85.7	88.6	57.1	97.2
Kolonizasyon indeksi $\geq 0.5$	64.3	69.6	27.3	91.7
BG + kandida skoru	100	83.5	51.8	100

# Combination of *Candida* biomarkers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: a potential role in reducing the duration of treatment

M. Carmen Martínez-Jiménez<sup>1,2</sup>, Patricia Muñoz<sup>1-4\*</sup>, Maricela Valerio<sup>1,2</sup>, Antonio Vena<sup>1,2</sup>, Jesús Guinea<sup>1-3</sup> and Emilio Bouza<sup>1-4</sup>

*J Antimicrob Chemother* 2015; **70**: 3107–3115

**BDG > 80 pg/ml    CAGTA > 1/160**

**Table 2.** Analysis of biomarker results alone or in combination and requesting only one positive result (model 1) or at least two consecutive positive results (model 2) for the total days (days 0, 3 and 5 from starting empirical antifungal treatment) in patients with proven IC

	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)
Model 1 CAGTA	60.0 (40.7–76.8)	85.7 (74.8–92.6)	64.3 (44.1–80.7)	83.3 (72.3–90.7)
Model 2 CAGTA	60.0 (40.7–76.8)	87.1 (76.5–93.6)	66.7 (46.0–82.8)	83.6 (72.6–90.9)
Model 1 BDG	86.7 (68.4–95.6)	52.9 (40.6–64.8)	44.1 (31.4–57.5)	90.2 (75.9–96.8)
Model 2 BDG	73.3 (53.8–87.0)	70.0 (57.1–80.1)	51.2 (35.7–66.4)	86.0 (73.6–93.3)
Model 1 CAGTA/BDG	96.7 (80.9–99.8)	47.1 (35.4–59.4)	43.9 (31.9–56.6)	97.1 (82.9–99.8)
Model 2 CAGTA/BDG	83.3 (64.5–93.7)	64.3 (51.9–75.1)	50.0 (35.7–64.3)	90.0 (77.4–96.3)

**Kombine kullanım + seri ölçüm duyarlılık ve NPD yüksek.**

**5. Gün % 31 hastanın tedavisi kesildi.**



İFE tanısı konduğunda  
Kandidemi - % 36'sında  
İA - % 48'de  
BD NEGATİF

Takipde hastaların % 70  
BDG negatifleşmesi  
Kandidemi > 1 ay  
İA > 3 ay

- Yüksek şüphe durumunda serum BDG saptanmaması erken İFE ekarte ettirmez.
- IFD tanısından sonra serum BG'nin kinetiğinin klinik sonuçla ilişkilendirilmesi zordur.

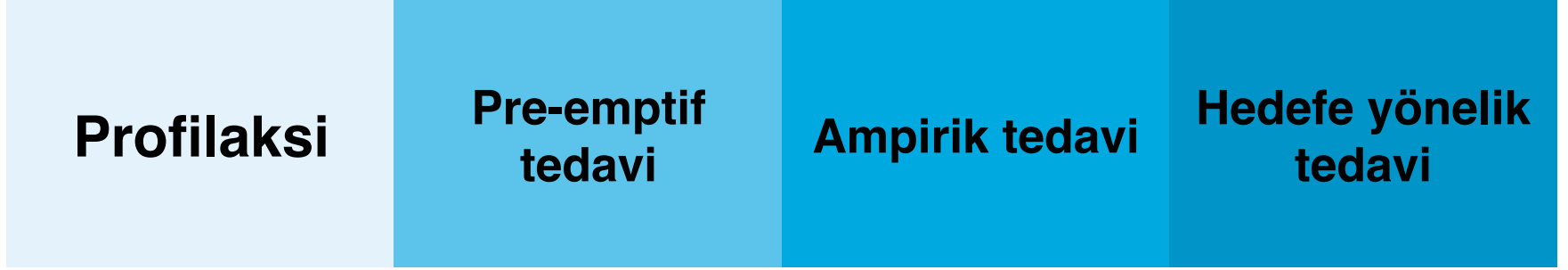
*Methods.* We included 143 patients with proven or probable IFD (rare IFD) and analyzed serum BG (Fungitell) at TOD and during treatment. *Results.* (1-3)- $\beta$ -D-glucan was undetectable at TOD in 36% and

...sive fungal diseases (IFD) is be-  
...nce has been  
...e. Whether i  
...re was  
...ngal use.  
...OD (odds ratio = 25.4,  
...ow-up, BG negativation occurred in >1  
...ients with candidemia was associated with deep-seated  
undetectable BG at TOD; nonetheless, all patients with

...hen the clinical suspicion is high. After IFD diagnostic,  
...kinetics.



# Yoğun Bakımda Antifungal Tedavi



# Profilaktif, Preemptif ve Empirik tedavi

*Bassetti M J Antimicrob Chemother 2018; 73 Suppl 1: i14–i25*

- Herşey erken önlemek / tedavi için
- Profilaktik
  - Kime ?
  - Hangi Af ?
  - Ne zaman başlanmalı ?
  - Doz ?
  - Ne kadar kullanılmalı ?
  - Nasıl izlenmeli ?

## **IDSA 2016**

**İK riski > % 5 ise**

**FLU / ekinokandin**

**Hedef populasyon ?**

**Profilaksi süresi ?**

## • Pre-emptif tedavi - YB

- 10 yıllık geçmiş\*
- Kafa karışıklığı var\*
- Çalışmalarda aynı tanımlamaya empirik tedavi / per-emptif tedavi denmiş.
- Hedef popülasyonun tanımlaması açık değil ( biyobelirteçler kılavuzluk etmesine rağmen )
- IDSA'da pre-emptif tedavi ile ilgili öneri yok #.
- Çalışmalarda pre-emptif tedavi tanımı yerine profilaksi / empirik tedavi kullanımı daha tercih edilir.
- Pre-emptif tedavi yararlı değil – YB 'da ekinokandin \*\*,\*\*\*
  - Yüksek riskli hastalar - KVC ve GIS cerrahi

Pre-emptif tedavi	Risk faktörleri (+) Klinik bulgu (-) Biyomarker (+) Mikoloji (-)
-------------------	---

# AMPIİRİK TEDAVİ

- Retrosp bir çalışmada erken ampirik tedavi daha iyi klinik stabilite
- Kandidemilerde kateter çıkarılmak koşulu ile daha iyi prognoz.
- Candida peritonit yarar gösterilmemiştir.

*Hsu DI et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1765*

*Puig-AsensioM et al. Crit Care Med 2014; 42: 1423*

*Montravers P et al. Clin Microbiol Infect 2016; 23: 117*

- **Ampirik Tedavi – YB**

- Ancak ampirik tedaviye başlama kriterleri non-nötropenik hastalarda daha iyi standartize edilmelidir.

- Ampirik tedavi genelde

- İK için risk faktörü olan hasta klinik değerlendirmeye dayalı
- İK için biyolojik belirteçler ve/veya steril alandan alınan kültürlerle dayalı olarak
- Ateş başka nedenle açıklanamıyorsa

# Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference

*Sartelli et al. World Journal of Emergency Surgery (2017) 12:22*

## **Ampirik AF tedavi iki durumda haklı görülür.**

- Toplum kökenli septik şoklu hasta
    - Rutin kullanma, üst GIS kaynaklı kritik hasta
  - Postoperatif enfeksiyonu olan hasta (**Öneri 2 C**)
- 
- **Candida peritonitte özellikle kandidemi durumunda erken dönemde yeterli sistemik AF tedaviye ihtiyaç vardır.**
  - **Ancak kandida peritonitinde geçikmiş sistemik AF tedaviye başlanmasının zararlı etkisi gösterilmemiştir.**

*Lortholary O et al. Intensive Care Med. 2014;40:1303*

*Kollef M et al. Clin Infect Dis. 2012;54:1739*

*Garey KW et al. Clin Infect Dis. 2006;43:25*

## YB Hangi AF ?

### ESCMID 2012 ve IDSA-2016 ekinokandinleri önceliyor.

*Reboli AC et al (2007) Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med 356(24):2472–2482*

- Anidulofungin % 76 > flukonazol % 60 (  $p < 0,01$  )

*Reboli AC t al. (2011) Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by Candida albicans: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. BMC Infect Dis 11:261*

- Özellikle ağır hastalarda flukonazol yanıtı düşük kaldı.

*Ruhnke M et al Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 680–7.*

*Kett DH et al. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. Crit Care 2011; 15: R253.*

- Ekinokandinler özellikle ciddi invazif kanididiyazisde başarılıdır.



## YB Hangi AF ?

ESCMID 2012 ve IDSA-2016 ekinokandinleri önceliyor.

- **7 çalışma - 1915 hasta içeren çalışmada ekinokandin tedavisi – YB**
  - **Mortaliteyi azaltır.**
  - **Başarıyı arttırır.**

## YB Hangi AF ?

ESCMID 2012 ve IDSA-2016 ekinokandinleri önceliyor.

**Randomize iki çalışmada AF tedavi prognoz arasında  
ilişki yok.**

MontraversP et al. Clin Microbiol Infect 2016; 23: 117 e1–e8.  
Murri R et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016; 35: 187–93.

**Mortalitede istatiksels anlamlı fark yok.**

# The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection

*Mazuski JE et al. Surgical Infections 2017;18(1): 1-76*

## Toplum ve Hastane Kökenli İntraabdominal Enfeksiyonlar

### Antifungal ajanlar

- **Ciddi hastalara ampirik ekinokandinler – kritik hastalar (Grade 1-B).**
- **Daha az ciddi olan hastalarda ampirik flukonazol (Grade 2-B).**
- **Flukonazole direnç varsa ekinokandin ve vorikonazol (Grade 2-B).**

# Failure of Empirical Systemic Antifungal Therapy in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients

Bailly S et al. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:1139-46.

Sébastien Bailly<sup>1,2</sup>, Lila Bouadma<sup>3</sup>, Elie Azoulay<sup>4</sup>, Maité Garrouste Orgeas<sup>5</sup>, Christophe Adrie<sup>6,7</sup>, Bertrand Souweine<sup>8</sup>, Carole Schwebel<sup>9</sup>, Danièle Maubon<sup>10,11</sup>, Rebecca Hamidfar-Roy<sup>9</sup>, Michael Darmon<sup>12</sup>, Michel Wolff<sup>3</sup>, Muriel Cornet<sup>10,11</sup>, and Jean-François Timsit<sup>2,3</sup>

- 1491 hasta / 100
- Risk % 6,7 ( 100 hasta ) fungal enfeksiyon şüphesi ile tedavi aldı.

## – Risk faktörlerine göre

Risk faktörlerine dayalı sistemik erken tedavi çok ağır hastalarda , non-nötropenik ve non-transplante hastalarda yararlı olmadı.

TEDAVİYE BAŞLAMAK İÇİN GEÇ KALINDI.

# Empirical and targeted therapy of candidemia with fluconazole versus echinocandins: a propensity score-derived analysis of a population-based, multicentre prospective cohort

*López-Cortés LE et al. Clin Microbiol Infect 2016 22:733*

- **CANDIPOP çalışması – prospektif**
  - Kandidemide ekinokandin ve flukonazolun ampirik ve hedeflenmiş tedavide 30 günlük mortaliteye etkisi
- **AAF ( n: 316) ve HAF ( n: 421 ) mortalite**
  - AAF flukonazol % 18,7 vs ekinokandin % 33,9 ( p 0.02)
  - HAF flukonazol % 19,8 vs ekinokandin % 27,7 ( p 0,06)

2A.

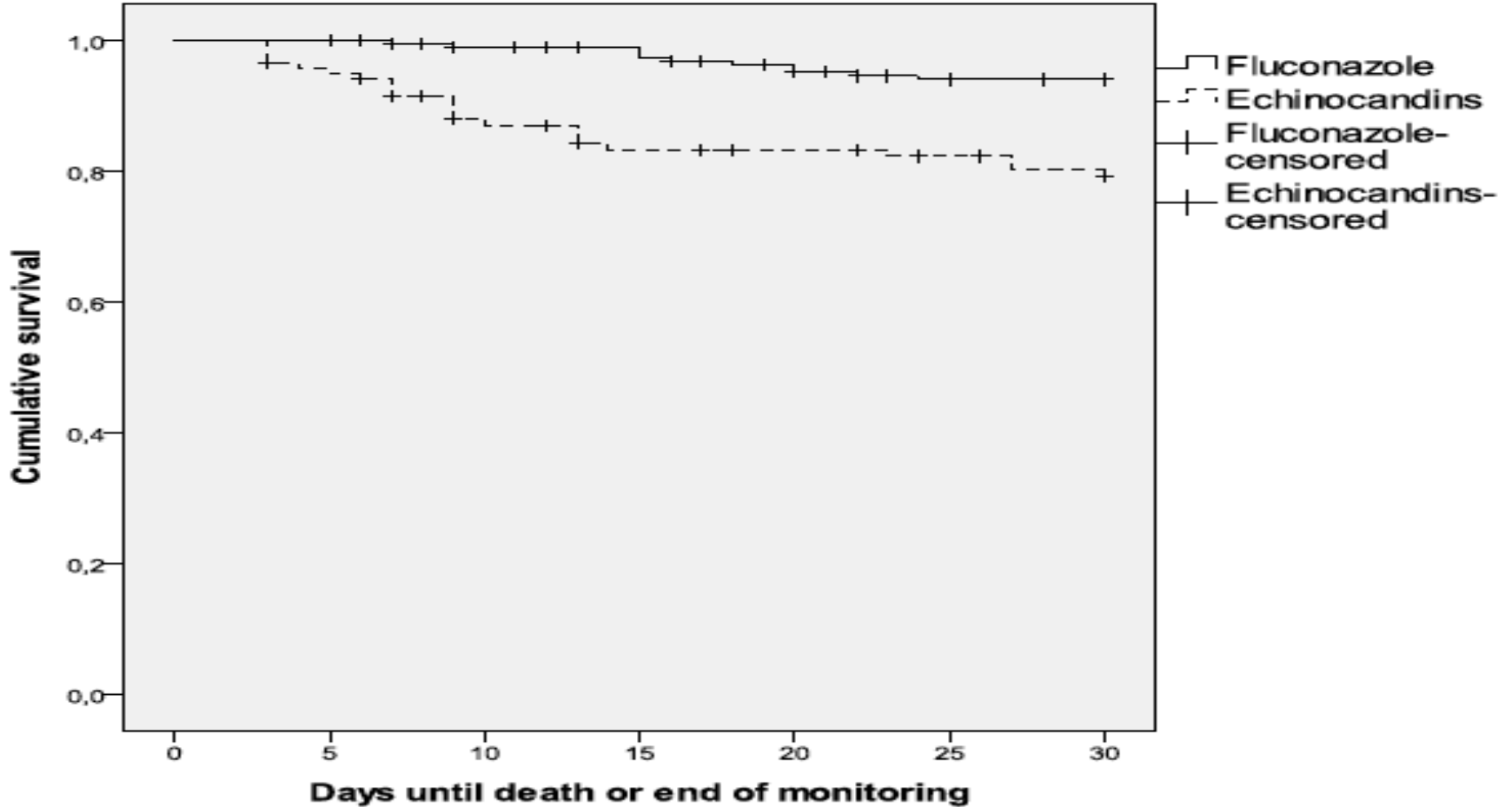


Figure 2. Kaplan-Meier curves for 30-day mortality according to therapy in the empirical (2A) and targeted (2B) therapy cohorts.

**Flukonazol ile ampirik tedavi daha iyi prognoz**

(adjusted hazard ratio [aHR] 0.38; 95% CI 0.17-0.81; p 0.01)

2B.

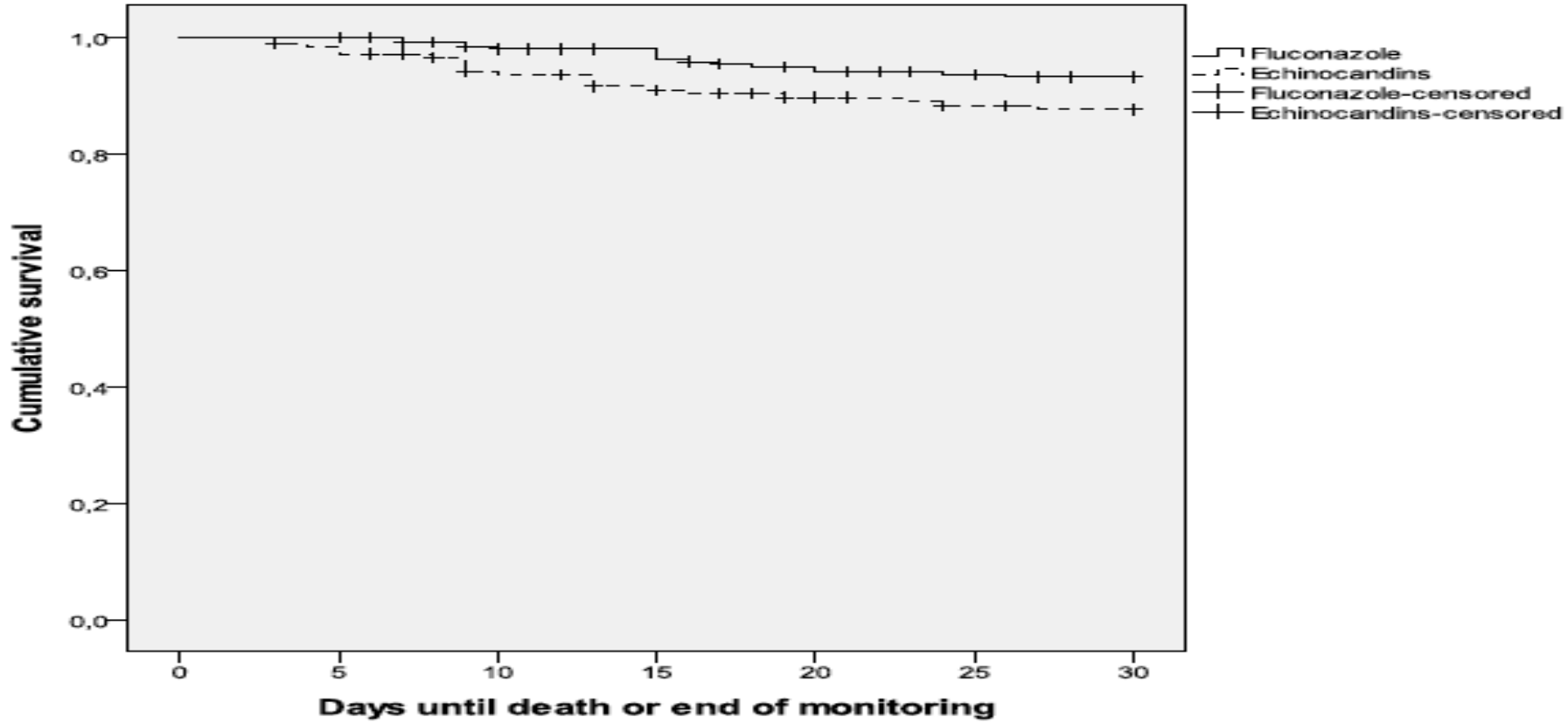


Figure 2. Kaplan-Meier curves for 30-day mortality according to therapy in the empirical (2A) and targeted (2B) therapy cohorts.

**Hedeflenmiş AF 'de flukonazol mortalite ile önemli bir birlikteliği yok.**

(aHR 0.77; 95%, CI: 0.41–1.46; p 0.63)

**Sepsis ve septik şok olan hastlarda dahil.**

# Impact of echinocandin on prognosis of proven invasive candidiasis in ICU: A post-hoc causal inference model using the AmarCAND2 study

- 397 Hasta YB kanıtlanmış İnvazif kandidiyazis

- Azol / ekinokandin
- Ekinokandinler daha ciddi hastalara verildi.
  - SAPS II ekinokandinler 48 vs azol 43 ,  $p=0,01$
- Düzeltmeden sonra ekinokandin 28 günlük prognozu düzeltmedi.
- Ekinokandinlerin en belirgin yararı eşlik eden septik şokta gösterdi.
  - (HR: 0.46 [0.19; 1.07];  $p = 0.07$ ).





- **28 günlük sağkalım**

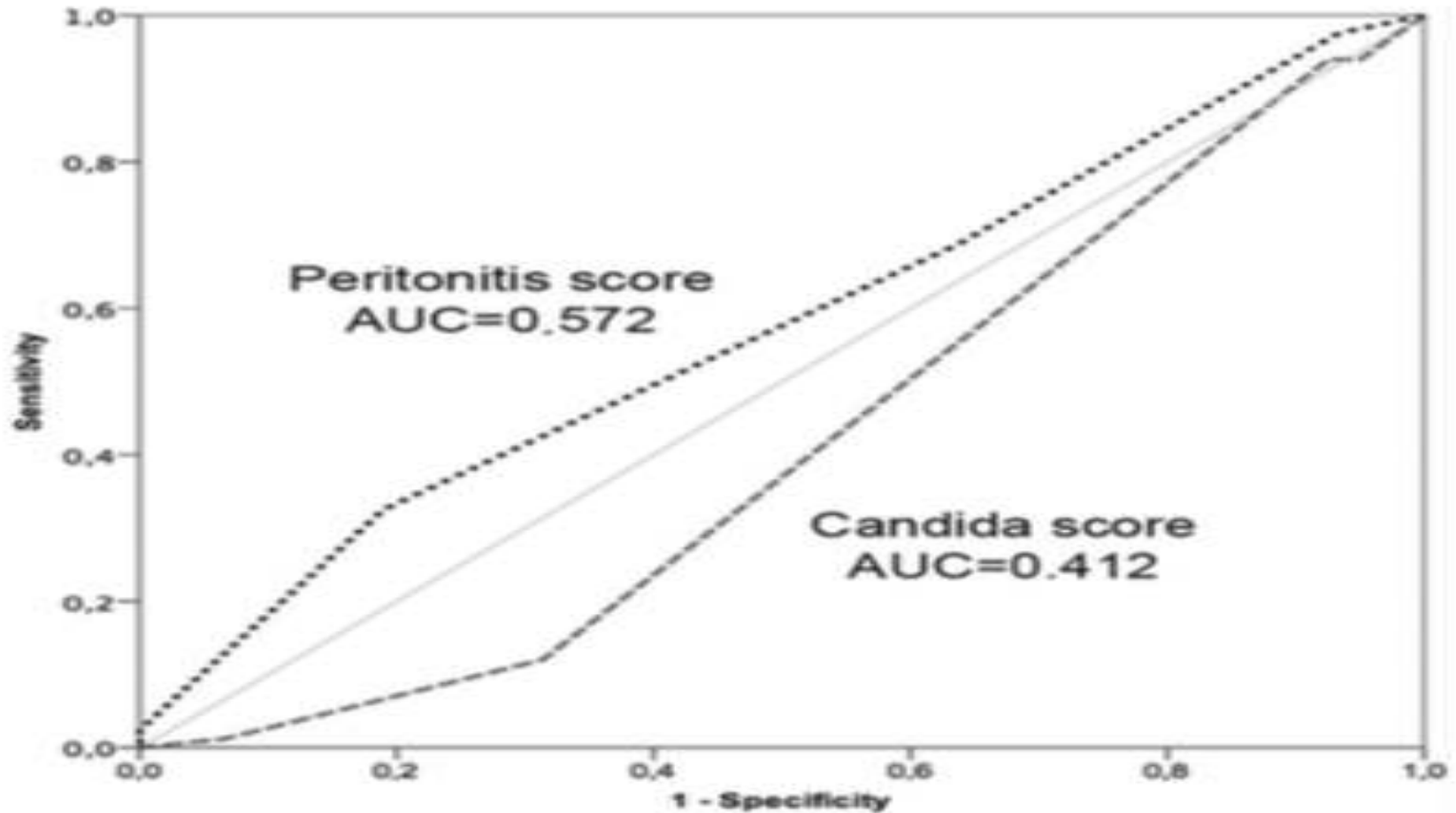
- **Sistemik AF verilen YB hastalarının % 56,6 CP vardı.**
- **Çoğu etken AF duyarlı idi.**

- **28 günlük mortalite**

**Daha az şiddetli CP'li hastalarda sistemik AF geçikirse prognoz önemli olarak olumsuz etkiler.**

1.04e12.67; p 0.001)

**AAF/non-CP ve AAF/CP ayırmada her iki skorda yetersiz kaldı  
(p 0.17)**

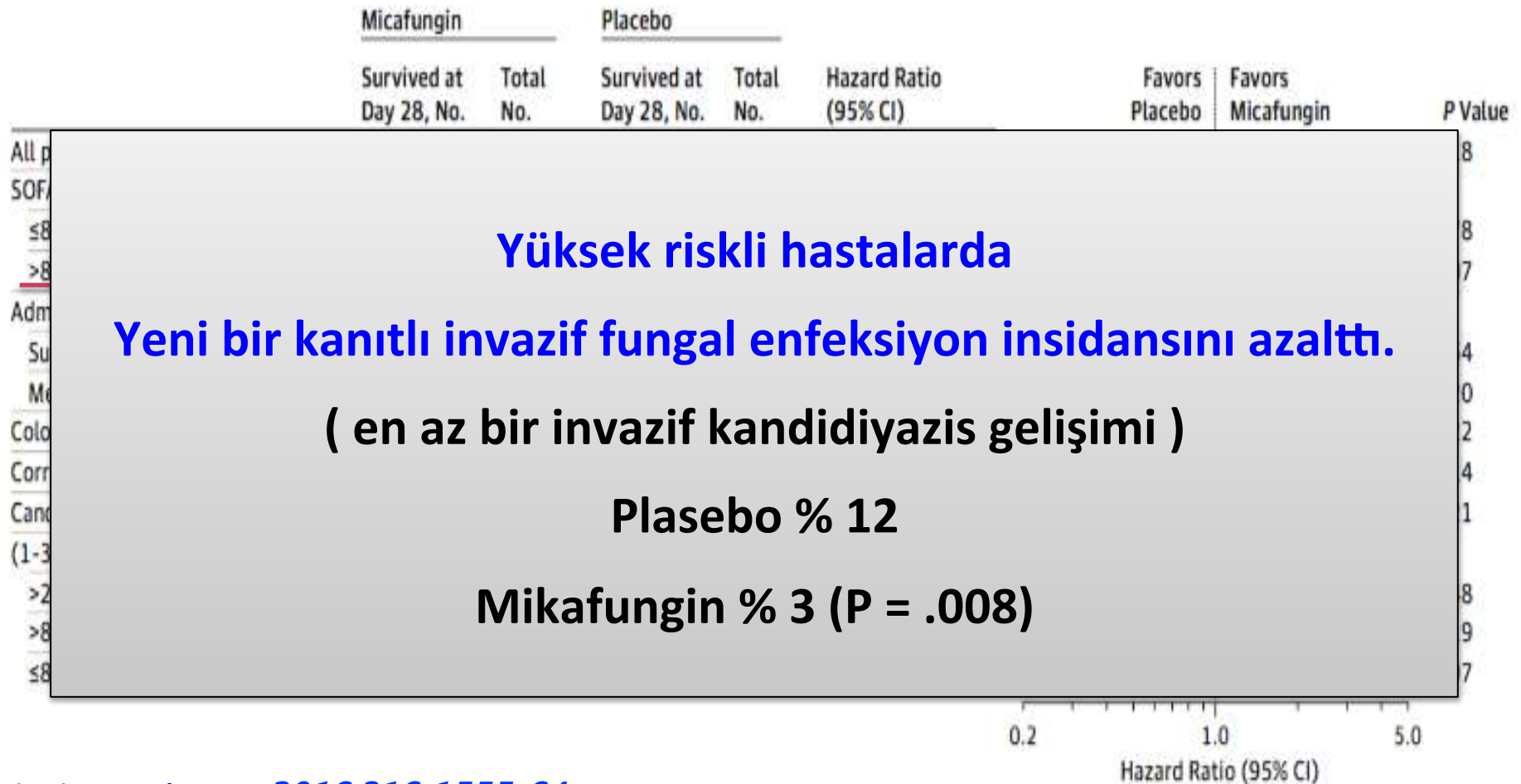


**Fig. 1.** Receiver operating characteristic curve of the area under the curve of the predictive performance of each score, *Candida* score and peritonitis score, according to the confirmed diagnosis of *Candida* peritonitis.

# Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial

## Çift kör plasebo kontrollü randomize çalışma

Figure 2. Comparison of Fungal Infection-Free Survival at Day 28 in the Modified Intent-to-Treat Population and in Predefined Subgroups

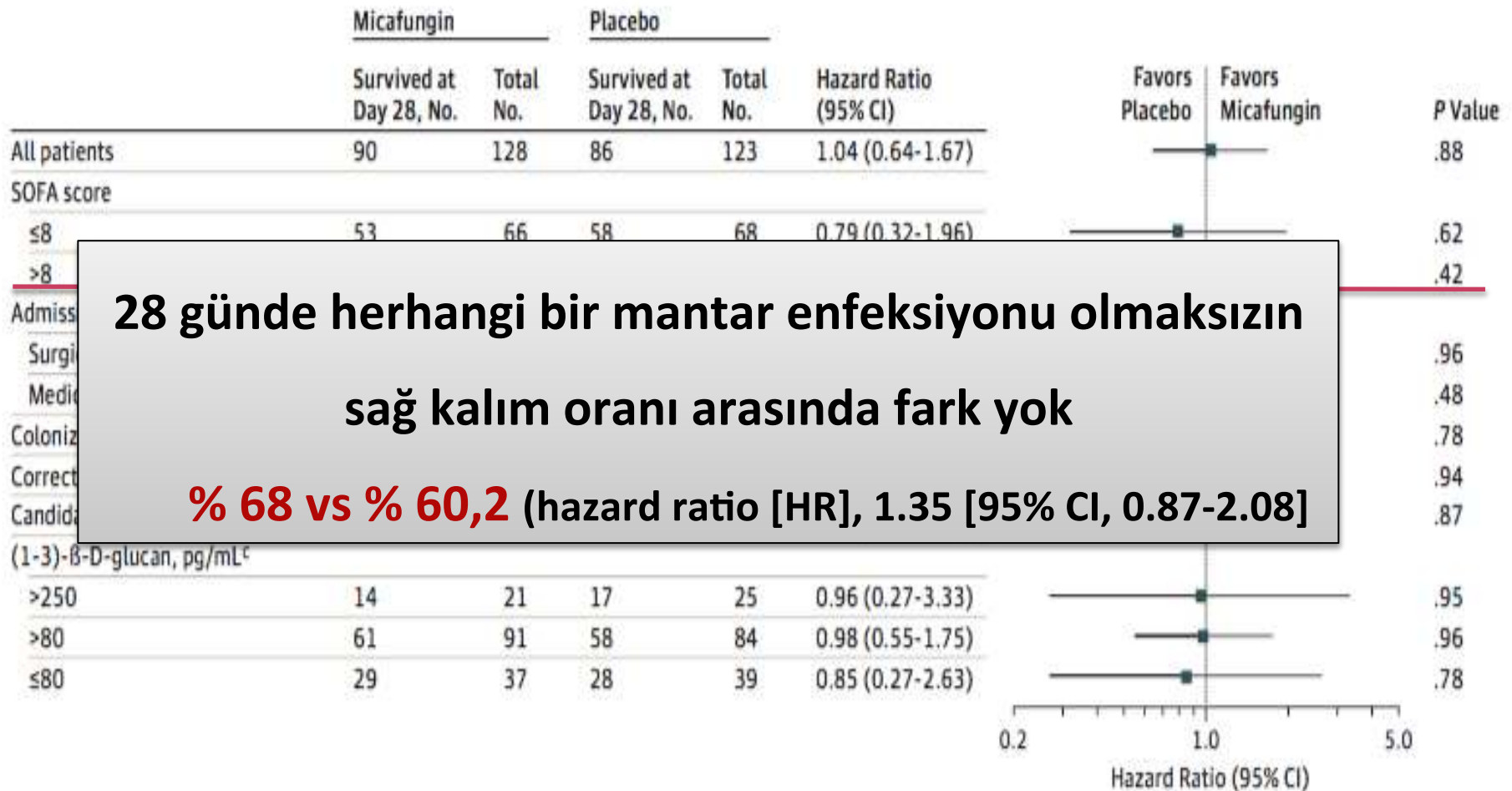


# Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure

## The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial

Timsit JF et al. JAMA 2016;316: 1555-64.

Figure 3. Comparison of Survival at Day 28 in the Modified Intent-to-Treat Population and in Predefined Subgroups



- Ağır hastalarda eşlik eden durumlar nedeni ile FK/FD göstergeler kritik olmayan hastalara göre değişkenlik gösterebilir.
- Yükleme dozunun uygulanması , idame dozunun belirlenmesi önemlidir.
  - İlaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır.
- Terapötik ilaç düzeylerinin takibi de özellikle azol grubunda önemlidir.

**Table 1** Summary guidance for antifungal dosing in different critically ill patient subpopulations

	ARC	AKI	RRT	ALF
Amphotericin	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Unchanged
Fluconazole	Increase	Decrease	Increase	? Unchanged
Voriconazole	TDM	TDM	TDM	TDM
Itraconazole	TDM	TDM	TDM	TDM
Posaconazole	TDM	TDM	TDM	TDM
Caspofungin	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Decrease
Micafungin	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Unchanged
Anidulafungin	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Unchanged
Flucytosine	TDM	TDM	TDM	TDM

*AKI* acute kidney injury, *ALF* acute liver failure, *ARC* augmented renal clearance, *RRT* renal replacement therapy, *TDM* therapeutic drug monitoring

# Ekinokandinler ve İlaç etkileşimleri

<b>Mikafungin</b>	<b>Anidulofungin</b>	<b>Kaspofungin</b>
<b>İtrakonazol, sirolimus, Nifedipin K-AMB</b>	<b>Bilinen hiçbir ilaç etkileşimi yok</b>	<b>Siklosporin A, takrolimus ve rifampisin. Efavirenz, deksametazon, fenitoin, nevirapin ve karbamazepin gibi diğer metabolik enzim indüktörleriyle potansiyel etkileşim..</b>



# Yoğun Bakımdaki Hasta

- Ciddi patofizyolojik değişiklikler Af'lerin FK değişikliğe yol açabilir.
  - Flukonazol ve ekinokandinlerin plazma ve periton seviyesi değişkendir.
  - Flukonazol dozunun > 200 mg/gün olmalı

*Sinnollareddy MG et al Crit Care 2015;19:33.*

*Grau S et al.J Antimicrob Chemother 2015;70:2854e61.*

- Sağlıklı kişilere göre yoğun bakım hastalarının ekinokandinlere maruziyeti düşük.
  - Olasılıkla geniş dağılım hacmi
  - Kiloya bağlı dozlama
- **Suboptimal konsantrasyon sorunu ????**

*Yang Q, et al J Antimicrob Chemother 72(1):181*

*Brüggemann RJ et al Antimicrob Agents Chemother. doi:10.1128/AAC.01894*

# Ekinokandinlerde FK/FD Hedefler

Table 1.	Ekinokandin etkinliği		
Antifung	MIC ve 24 saatlik AUC/ MIC ile yakın ilişkili		
Polyenes DAmB		AUC/MIC >100 (varies depending on tissue infection site)	Andes et al., 2006 <sup>36</sup>
L Tri fl it vo po isavuconazole	Bu FK/FD hedefler genelde önerilen ekinokandin dozlarında MIC < 0,5 olan izolatların > % 90 inhibe eder.		
Echinocandins anidulafungin caspofungin micafungin	fungicidal	fAUC/MIC >20 ( <i>C. albicans</i> )  fAUC/MIC >7 ( <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> )	Lepak et al., 2015 <sup>51</sup> Andes et al., 2003 <sup>37</sup> Andes et al., 2008 <sup>40</sup> and 2011 <sup>48</sup> Andes et al., 2010 <sup>38</sup>  Gumbo et al., 2007 <sup>45</sup> Andes et al., 2008 <sup>39</sup> Hope et al., 2007 <sup>123</sup> Detraitiene et al., 2015 <sup>43</sup> Andes and van Ogtrop, 2000 <sup>61</sup> Hope et al., 2007 <sup>62</sup>

**Maksimal fungisidal etki için Cmax/MIC 10 olmalıdır.**



# Pharmacokinetics of caspofungin in ICU patients

Muilwijk EW et al J Antimicrob Chemother 2014; 69: 3294

- 21 hasta
- Orta hep
- **YB hasta**
  - Ama
  - kliren

- Duyarlı suşları tedavisinde sorun yok.
- MİK kırılma noktasına yakın veya yüksek olanlarda doz ayarlamasını

TDM göre yapmalı

- Dağılım hacmindeki artış ?

- 36 hasta

- **Kritik hastalarda FK veriler sağlıklı ve diğer hastalardan daha düşük.**

2017; 61: pii"e01894

# Pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy of echinocandins against *Candida* spp. in intensive care unit patients and general patient populations

Qianting Yang, Taotao Wang, Jiao Xie, Yan Wang, Xiaowei Zheng, Lu Chen, Ying Li, Ti Meng, Yalin Dong\*

**Table 2**

Cumulative fraction of response (CFR) of echinocandins against *Candida* spp. in different patient populations.

Antifungal agent	Dosing regim (mg)	<i>C. albicans</i>					<i>C. glabrata</i>					<i>C. parapsilosis</i>				
		GPPs	HVs	Mild HI	Moderate HI	ICU	GPPs	HVs	Mild HI	Moderate HI	ICU	GPPs	HVs	Mild HI	Moderate HI	
CAS	70/35 <sup>a</sup>	-	-	-	-	97.2	-	-	-	-	99.5	-	-	-	-	-
	70	-	98.7	-	-	-	-	99.7	-	-	-	-	85.7	-	-	-
	100	-	99.4	-	-	-	-	99.7	-	-	-	-	92.0	-	-	-
MCF	100	13.5	42.4	46.0	-	-	90.6	97.1	97.8	-	-	<5	<5	<5	-	-
ANF	200/100	50.5	61.6	61.9	-	-	44.6	59.8	60.9	-	-	<5	<5	<5	-	-

**Mikafungin ve anidulofungin hedefe ulaşmak için uzun doz intervalleri ile daha yüksek doz gerekli**

ICU, intensive care unit; GPPs, general patient populations; HVs, healthy volunteers; HI, hepatic impairment; CAS, caspofungin; MCF, micafungin; ANF, anidulafungin.

<sup>a</sup> 70 mg loading dose on Day 1 followed by 50 mg daily

# Population Pharmacokinetic Model and Pharmacokinetic Target Attainment of Micafungin in Intensive Care Unit Patients

Martiall LC et al. Clin Pharmacokinet. 2017. doi:10.1007/s40262-017-0509-5

Hastaların **sadece % 62'si**  
MIC/AUC hedefine  
ulaşmaktadır.

Mikafungin önerilen dozu  
*Candida* MİK 0.016 mg/L ise  
yeterlidir.

Ancak MİK  $\geq 0.032$  mg/L ise  
200 mg/gün kadar  
artırılmalıdır.

Türlerin duyarlılığına  
bakmaksızın yükleme dozu  
yararlı olabilir.  
(MİK geç saptanabilir)

# Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference

*Sartelli et al. World Journal of Emergency Surgery (2017) 12:22*

- Kandida İA enfeksiyonlarında rekürrens ve relaps oranı yüksek olduğu için daha uzun süreli tedavi önerilir ( uzman görüşü ) ( 2-3 hafta ) \*
  - Non-mantar enfeksiyonlarda 5-7 gün tedavi

**Tedavi süresi derin doku kandidiya enfeksiyonları ve İE'de uzatılmalıdır ( ESCMID 2012 )**

*\* Bassetti M et al. Intensive Care Med. 2015;41:1601*

# De-eskalasyon

Ekinokandin

Flukonazol

- Nötropenik olmayan hastalarda (5-7 günlük tedavi)
- Klinik durum stabil
- *C. albicans* veya flukonazole duyarlı Candida türü
- Tekrarlanan kan kültürlerinde üreme olmaması

(Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

**ORAL PRESENTATION**

**Open Access**

Antifungal de-escalation is safe in critically ill patients treated for suspected or documented invasive candidiasis. data from the amarcand2 study

Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial

*Vazquez et al. BMC Infectious Diseases 2014, 14:97*

Echinocandin to fluconazole step-down therapy in critically ill patients with invasive, susceptible *Candida albicans* infections

*van der Geest P, et al Mycoses 2016;59:179–85.*

**Beş gün** IV ekinokandin sonrasında oral flukonazol ile tedavinin devam edilmesi güvenlidir.

# Kandidüri

- Kandidüri kandidemi ile ilişkili olabilir
- Kandidemik hastaların %46-68'inde kandidüri saptanmış.

Bross J, et al. Am J Med 1989;87:614-620

Charles PE, et al. Intensive Care Med 2003;29:2162-2169

- Kandidürili hastaların %4.3'ünde kandidemi saptanmış.

Jain M, Dogra V, et al. Indian J Pathol Microbiol. 2011 Jul-Sep;54(3):552-5.

- Üriner tıkanıklık kandidemi riskini artırır

Toya SP, et al. *Journal of Hospital Infection* 2007; 66: 201-206



# Asemptomatik Kandidüri

- Üriner kateteri çıkar.
- Çıkarmak mümkün değilse değiştir.
- **Asemptomatik kandidürisi**
  - üriner kateterin çıkartılması %41
  - üriner kateterin değişimi %20kandidürinin kaybolur.



# Asemptomatik Kandidüri

- **Asemptomatik kandidüri**
  - Yüksek riskli değil ise tedavi etme ( AIII)
  - Predispozan durumu düzelt – kateteri çıkar. (BIII).
- **Yüksek risk**
  - Ürolojik girişim (BIII)
    - Kısa süreli flukonazol / AMB kullan
  - Nötropenik ve düşük doğum tartılı bebek ( < 1500 g) ,
    - İnvazif kandidiyazis gibi tedavi et.
- **Üriner sistemi görüntüleme yöntemleri ile tetkik et.**

**TEŞEKKÜRLER**