

***Bir Olgu Eşliğinde Yoğun Bakım Ünitesindeki
Hastada Biyobelirteçler, Skorlama ve/veya
Ateşe Dayalı Antifungal Tedavi***

ADÇG-MİÇG SİMPOZYUM 2024

Olgularla Dirençli Bakteri ve Mantar İnfeksiyonlarının Yönetimi

Dr. Handan ALAY

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI, ERZURUM**

Olgu

- 63 Y, E
- Bilinen kronik hastalık yok

ACİL SERVİS BAŞVURUSU (15.01.2024)

- Skrotum ve çevresinde şişlik, kızarıklık, nekroze görünüm

15.01.2024

- Üroloji tarafından acil debritleme
- Meropenem + Vankomisin+ Klindamisin başlandı.

WBC: 9930/ μ L, **NEU:** %91,8

CRP: 120 mg/L

16.01.2024

- **Post-op 1. gün**, genel cerrahi tarafından perianal bölge normal olarak değerlendirildi.
- Vital bulgular stabil, ateş yok.
- **WBC:** 7880/ μ L, **NEU:** %95,8
CRP: 107,9 mg/L
- **HgbA1c değeri 6,7** olarak saptanan hastaya dahiliye önerisi ile uygun diyet ve diyabet tedavisi başlandı.

20.01.2024

- **Post-op 5. gün**, şuur geriliği ve uykuya meyil görüldü.
- **Beyin Difüzyon MR:** Akut-subakut enfekt ile uyumlu alanlar
- **EKO'da** trombüs-vejetasyon izlenmedi.
- **WBC:** 10960/ μ L, **NEU:** %94,8
CRP: 125,9 mg/L

22.01.2024

- **Post-op 7. gün**, hastada genel durum bozukluğu, ateş, karın ağrısı ve karında distandü gelişti.
- **Batın BT:** İntestinal anslarda 3 cm ye varan çap artışı ve hava sıvı seviyeleri izlendi (**İleus**). Karaciğer anteriorunda daha belirgin olmak üzere batında yaygın **serbest hava dansiteleri** izlendi (**Operasyona sekonder? Perforasyon?**)
- Genel cerrahi önerisi ile oral kapatıldı, enema uygulandı.

22.01.2024 ; YBÜ devir

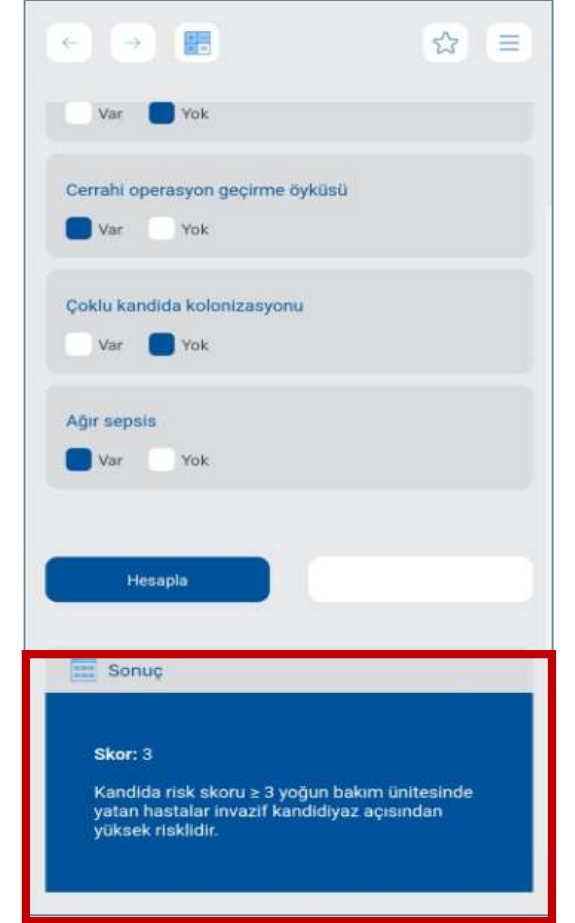
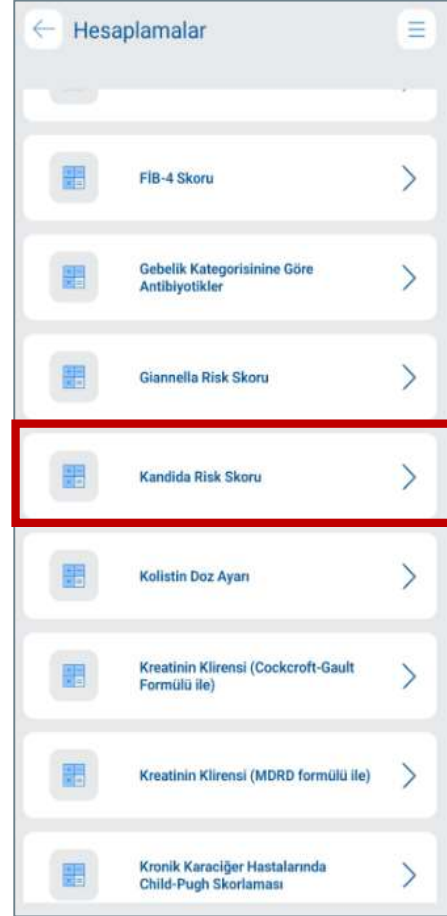
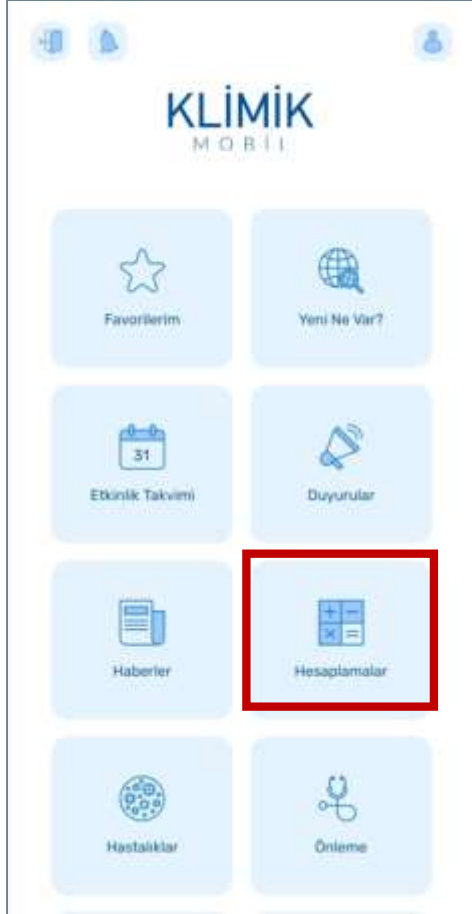
- Batın içi eksplorasyon önerildi ve hasta yakınları düşünmek istediklerini söyledi.
- Kaynak kontrolü sağlanamamış.
- **Kan kültürü** alındı.

WBC: 10450/ μ L, NEU %96,3

CRP: 187 mg/L, **progrese**

Prokalsitonin: 3,07 (kre normal sınırlarda)

Kandida Risk Skoru



Ostrosky Klinik Tahmin Skoru

Hesaplamalar

Modifiye Centor Kriterleri >

Morisky Skoru >

NOVA ve DeNOVA >

Ostrosky Zeichner Kandida Risk Skoru >

Padit Skor >

Page B Skoru >

SCORE2 >

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) Skoru >

7 gün içerisinde pankreatit geçirme öyküsü
 Var Yok

3-7 gün önce steroid kullanım öyküsü
 Var Yok

7 gün içerisinde steroid dışı immünosüpresif ajan kullanım öyküsü
 Var Yok

Hesapla

Sonuç

Skor: 1

Zorunlu kriterler dışında ostrosky zeichner kandida risk skoru ≥ 2 olan hastalar arasında invazif kandidiyaz oranı %9.9'dur. Bu skorun duyarlılığı %34, özgüllüğü %90, negatif prediktif değeri ise % 97'dir (1).

Olgu

Ateş yüksekliği olan hastanın mevcut antibiyoterapisine **mikafungin** eklendi.

24.01.2024

- Hasta genel cerrahi tarafından opere edildi.
- **Perforasyon** olduğu görüldü ve **kolostomi** açıldı.

WBC: 4720/ μ L, NEU %93,8

CRP: 177,3 mg/L

Prokalsitonin: 3,07

Kreatinin: 1,27 mg/dL

26.01.2024

- Post-op 2. gün, genel durumu kötü, entübe, hipotansif (vazopressör destekli)

WBC: 8460/ μ L, NEU %93,7

CRP: 201 mg/L, **progrese**

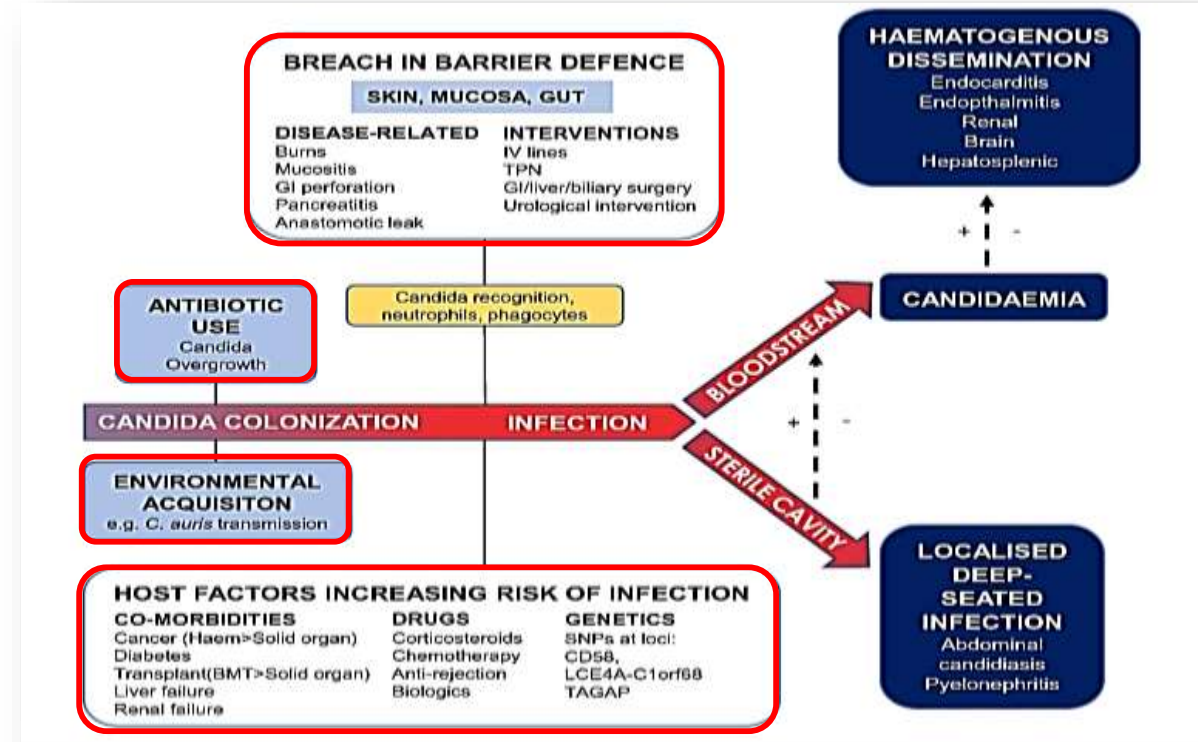
Prokalsitonin: 7,59 **progrese** (kre 1,77)

- Aynı günün akşamında **ex** oldu.
- 22.01.2024 tarihinde alınan kan kültürü: **Candida dubliniensis**

Yoğun Bakımda İnvaziv Kandidiazis

- *İnvaziv kandidiyazis (İK)*, *Candida* türlerinin neden olduğu hem kan dolaşımı hem de derin yerleşmiş invaziv enfeksiyonları tanımlamaktadır.
- Son birkaç on yılda, İK insidansı dünyanın çoğu bölgesinde giderek artmaktadır:
 - Daha yüksek enfeksiyon riski taşıyan hasta popülasyonlarının (şiddetli akut fizyolojik bozukluklar ve daha fazla komorbidite yükü) artması,
 - Cerrahi prosedürlerin artan karmaşıklığı,
 - Çoklu ilaca dirençli organizmaların artan yaygınlığı,

Martín-Loeches I, et al. Intensive Care Med. 2019;45(6):789-805.



Logan C, et al. Intensive Care Med. 2020;46:2001-2014.

Yoğun Bakımda İnvaziv Kandidiazis

- Tüm kan dolaşımı infeksiyonların **%8-15'i** kandidalar,
- Nozokomiyal kan dolaşım infeksiyonları arasında **4. sırada**,
- Yoğun bakım ünitelerinde kan dolaşımı infeksiyonları arasında **3. sırada**,
- Yoğun bakımda kandidemi insidansı diğer yatan hastalara göre 5-10 kat daha fazla görülmektedir.
- Kandidemi vakalarının yarısı YBÜ'de oluşmaktadır.

Vincent J, et al. JAMA 2009;302:2323-2329.

Leroy O, et al. Crit Care Med 2009;37:1612-18.

Kullberg BJ, et al. Clin Microbiol Infect 2011;17:1-12.

Yoğun bakımda invaziv kandidiazis neden önemli?

- İK'nin belirti ve semptomlarının spesifik olmaması
- Diğer enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan etiyolojilerle örtüşmesi
- Kan kültürü duyarlılığı suboptimaldir (kan dolaşımı enfeksiyonunda ~%75, abdominal kandidiyaziste ~%5-20)
- Steril bölgeden örnekleme zor olması
- Kültür pozitifliğine kadar geçen sürenin uzun olması (2-3 gün)

Clancy CJ, et al. Clin Infect Dis. 2013;56:1284–92.

Clancy CJ, et al. J Fungi. 2018;4:27.

Antifungal Tedaviye Ne Zaman Başlanmalı?

- İK'de etkili antifungal tedavinin zamanında verilmesi hayati önem taşır, çünkü gecikmeler artan mortalite ile ilişkilidir.

Kollef M, et al. Clin Infect Dis. 2012;54:1739–1746.

- Gereksiz reçete edilen antifungal tedaviler **ilaç toksisitelerine ve direnç gelişimine** neden olabilir.

Logan C, et al. Intensive Care Med. 2020;46:2001-2014.



Antifungal Tedavi Stratejileri

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

«Kültür pozitif olanlar»



PRE-EMPİTİVE TEDAVİ

«Testi pozitif olanlara»

MANTAR BİYOBELİRTEÇLERİ



AMPİRİK TEDAVİ

«Risk altındaki ateşi olan hastalar»



PROFİLAKSİ

«Risk» altındaki herkese



Antifungal Tedavi Stratejileri

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

«Kültür pozitif olanlar»



PRE-EMPİTİVE TEDAVİ

«Testi pozitif olanlara»

MANTAR BİYOBELİRTEÇLERİ



AMPİRİK TEDAVİ

«Risk altındaki ateşi olan hastalar»



PROFİLAKSİ

«Risk» altındaki herkese



ERKEN TANI STRATEJİLERİNE YÖNELİK TANI ARAÇLARI

Kandida Kolonizasyon İndeksi

Klinik Tahmin Skorları

- Kandida skoru
- Ostrosky-Zeichner Klinik Tahmin Kuralı

Kültür dayalı olmayan testler

- 1, 3 β -d-glukan (BDG)
- Mannan antijeni ve anti-mannan
- *Candida albicans* germ tüp antikoru (CAGTA)
- Multipleks *Candida* real-time PCR
- T2- magnetic rezonans *Candida* assay (T2-Candida)

Tool	Description	Performance
Candida Colonization Index		
Candida Colonization Index	Ratio of the number of (non-blood) sites colonized with <i>Candida</i> spp /total number of sites cultured Threshold = 0.5	PPV = 66% NPV = 100%
Clinical prediction scores		
Candida Score	Candida Score = TPN (1 point), surgery (1 point), severe sepsis (2 points), Multifocal <i>Candida</i> colonization (1 point). Threshold = 2.5	Sensitivity = 81% Specificity = 74% PPV = 16% NPV = 98%
Ostrosky-Zeichner Clinical Prediction Rule	Mechanical ventilation \geq 48hours AND Systemic antibiotic AND CVP (on any of day 1-3 of ICU admission) plus \geq 1 of: any major surgery (days 7-0), pancreatitis (days 7-0), use of steroids/other immunosuppressive agents (days 7-0), use of TPN (days 1-3), or dialysis (days 1-3)	Sensitivity = 50%, Specificity= 83% PPV = 10% NPV = 97%
Non-culture-based tests		
1,3- β -d-glucan (BDG)*	detection of (1-3)-beta-d-Glucan (BDG), a pan-fungal (incl <i>Candida</i> and <i>Aspergillus</i>) cell wall marker, in serum	Sensitivity ~ 75-80% Specificity ~ 60-85%
<i>Candida</i> mannan and anti-mannan*	Detection of mannan antigen (MAg) (a cell wall component) and anti-mannan IgG antibodies (Anti-Mn) in serum	Combined MAg and Anti-Mn Sensitivity ~ 79-87% Specificity ~ 80-90%
<i>Candida albicans</i> germ tube antibody (CAGTA)*	Detects antibodies to antigens located on the cell wall of <i>Candida albicans</i>	Sensitivity ~ 59-73% Specificity ~ 58-88%
Multiplex <i>Candida</i> real time polymerase chain reaction (PCR)*	Detection of <i>Candida</i> DNA by polymerase chain reaction	Sensitivity ~61-95% Specificity ~92-99%
T2-magnetic resonance <i>Candida</i> assay (T2Candida)*	Miniaturized magnetic resonance technology to identify and speciate whole <i>Candida</i> cells of the five most common <i>Candida</i> : <i>albicans</i> , <i>glabrata</i> , <i>parapsilosis</i> , <i>tropicalis</i> and <i>krusei</i>	Sensitivity ~88-94% Specificity ~93-95%

KANDİDA KOLONİZASYON İNDEKSİ

$$\text{KKİ} = \frac{\text{Kültür pozitif bölge sayısı}}{\text{Kültür yapılan bölge sayısı}}$$

KKİ ≥ 0.20 Fungal kolonizasyon, KKİ ≥ 0.50 Yoğun kolonizasyon

- Daha yüksek Kandida Kolonizasyon İndeksi (KKİ) olanlar daha büyük risk altındadır.
- *Candida* ile kolonize olmuş yoğun bakım hastalarının oranı zamanla artmasına rağmen (~ %50-80), yalnızca %5-30'u İK geliştirebilir.

Pittet D, et al. Ann Surg. 1994;220:751-758.
Eggimann P, et al. Ann Intensive Care. 2011;1:37.

Kandida Kolonizasyon İndeksi

- İş yükü
- Pahalı
- Yatak başında rutin uygulanması güçtür
 - Cerrahi dışı hastalarda sınırlı bilgi var

Aşırı antifungal kullanımına yol açabileceğinden ne uygun ne de maliyet etkindir.

KLİNİK TAHMİN SKORLARI

- Yoğun bakım ünitesinde İK insidansı ve mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmiştir.

Kandida Skoru

- TPN: 1 puan
- Cerrahi: 1 puan
- Çoklu kandida kolonizasyonu: 1 puan
- Ağır sepsis: 2 puan

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

Eğer bir hastanın Candida skoru >2.5 ise invaziv kandidiyaz riski 7.75 kat fazla

Leon C. Crit Care Med 2006; 34:730–737

Ostrosky Klinik Tahmin Kuralı

Sistemik antibiyotik kullanımı 1-3 gün/Santral venöz kateter olması 1-3 gün ve aşağıdakilerden en az 2 si:

- TPN 1-3 gün
- Diyaliz 1-3 gün
- Major cerrahi 1-7 gün
- Pankreatit 1-7 gün
- Steroid kullanımı 3-7 gün/diğer immunsupresif kullanımı 0-7 gün

NPD:%97, PPD:%1

Ostrosky ZL, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007;26(4):271-6.

Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study

Cristóbal León ¹, Sergio Ruiz-Santana, Pedro Saavedra, Beatriz Galván, Armando Blanco, Carmen Castro, Carina Balasini, Aránzazu Utande-Vázquez, Francisco J González de Molina, Miguel A Blasco-Navalproto, María J López, Pierre Emmanuel Charles, Estrella Martín, María Adela Hernández-Viera; Cava Study Group

Kandida Skoru

- Avrupa'da 36 YBÜ 1107 **non-nötropenik hasta**
- **Kandida skoru ≥ 3** ise İnvaziv kandidiazis için yüksek risk
- Kandida skoru < 3 ise İnvaziv kandidiazis oranı: %2.3 ($p \leq 0.001$)
- Ayrıca (1–3)-Beta-d-glucan İK için bağımsız belirleyici

Klinik Tahmin Skorları

	Sen	Spec	PPV	NPV
CS>3 Abdominal surgery Sepsis,septic shock Total parenteral nutrition Multifocal <i>Candida</i> colonization	77.6	66.2	57.1	97.7
Pittet score Candida colonization (CI>0,5; CCI>0,4)	64.3	69.6	27.3	91.7
Ostrosky-Zeichner Central venous catheter plus >2: Total parenteral nutrition Hemodialysis Pancreatitis Corticosteroids Immunosuppression	73.9	60.6	4.2	99.0
NMC Total parenteral nutrition Central venous catheter Broad spectrum antibiotics Steroids Abdominal surgery	84.1	60.2	4.7	99.4

Candidemia → Invasive candidiasis

Fig. 1. Examples of the predictive rules proposed to improve the diagnosis of candidemia and invasive candidiasis. *Candida* score (CS) (reference [75]); *Candida* colonization index (Pittet Score, reference [74]); Ostrosky-Zeichner score (reference [77]); Nebraska Medical Score (NMC) (reference [76]). Sen: sensitivity; Spec: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

Klinik Tahmin Skorları

- ✓ Uygun şekilde kullanıldığında, İK'li veya İK riski taşıyan hastaların tanımlanmasına ve tedavisine yardımcı olabilir.
- ✓ İK ilişkili ölüm oranlarını azaltabilir.
- ✓ Genellikle yüksek negatif öngörü değerlerine sahip.
- Orta veya düşük pozitif öngörü değerleri
- Tedavinin süresini kısaltmak amacıyla antifungal tedaviye verilen yanıtı izlemek için tasarlanmamışlardır.

Belirli yüksek riskli hastalarda İK varlığını dışlamak ve gereksiz antifungal kullanımını önlemek için kullanılabilirler.

KÜLTÜR TABANLI OLMAYAN TESTLER

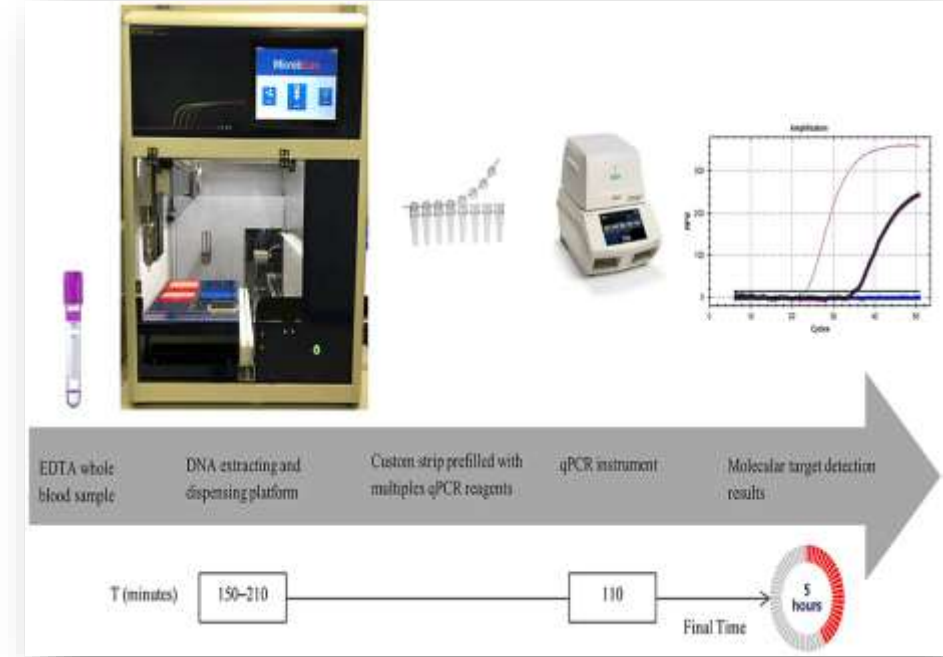
- **1, 3 β -d-glukan (BDG)**
- **Mannan antijeni ve anti-mannan**
- **Candida albicans germ tüp antikoru (CAGTA)**
- **Multipleks Candida real-time PCR**
- **T2- magnetic rezonans Candida assay (T2-Candida)**



Kültür tabanlı olmayan testlerin rolü

PCR tabanlı testler

- PCR ile DNA tespiti, mayaların hızlı tespiti için alternatif bir yaklaşımdır.
- Meta-analizler, çoğunun mükemmel performans gösterdiğini ve kanda *Candida* türlerinin doğrudan tespitine olanak tanıdığını göstermektedir.
- Standardizasyon eksikliği bu yöntemin önemli bir sınırlaması olarak söylenebilir.
- Büyük ölçekli doğrulama eksikliği, yardımcı testler olmadan klinik kullanımlarını engellemektedir.



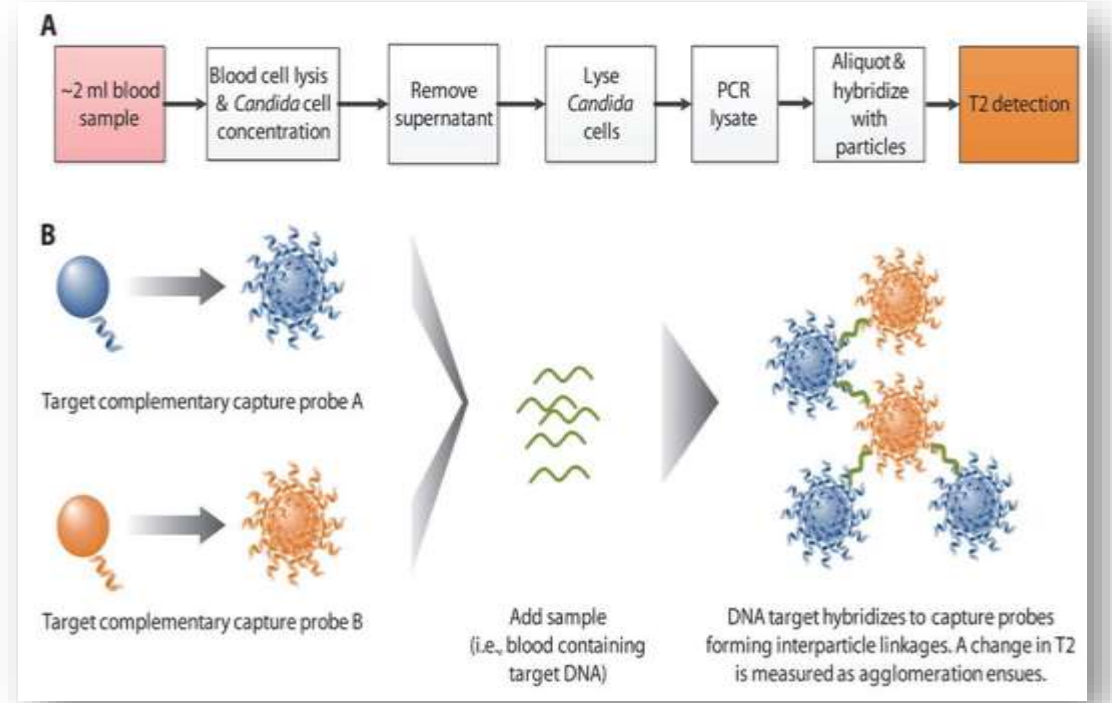
Kültür tabanlı olmayan testlerin rolü

Minyatürleştirilmiş - manyetik rezonans tabanlı teknoloji

- Tam otomatik, FDA onaylı teknik, PCR teknolojisini nanopartikül tabanlı hibridizasyonla birleştirir.
- Patojen DNA'sı çoğaltılır ve daha sonra süper manyetik parçacıkların aglomerasyonu ile tanımlanır. Böylece, patojenlerin varlığı düşük mantar yüküne sahip hastalarda bile (ml başına 1–3 CFU) tespit edilebilir.
- Platform, beş baskın *Candida* türünün (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. glabrata*) 3–5 saat içinde ve önceden inkübasyona gerek kalmadan tanımlanmasına olanak tanır.
- Kan kültürleriyle karşılaştırıldığında, bu tekniğin duyarlılığı ve özgüllüğünün test edilen tüm türler için her birinin neredeyse %100 olduğu gösterilmiştir.

Beyda ND, et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;77:324–326.

Mylonakis E, et al. Clin Infect Dis. 2015;60:892–899.



Kültür tabanlı olmayan testlerin rolü

1, 3 β -d-glukan (BDG)

- Kritik hastalarda mantarları tespit etmek için en sık kullanılan biyobelirteçtir.
- *Candida* türlerinin sebep olduğu invaziv enfeksiyon riski taşıyan hastaların belirlenmesinde,
- Antifungal tedaviye başlama kararını vermede yardımcı olur.
- Kan kültürü negatif İK'yı tahmin etmek için risk tahmin modelleri ve kolonizasyon endekslerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir.
- İnvaziv fungal enfeksiyonlar için EORTC/MSG (Avrupa Kanser/Mikozis Araştırma ve Tedavi Örgütü) tanı kriterleri arasında yer almaktadır.
- ESCMID, enfeksiyon riski taşıyan yetişkin hastalarda kandidemi veya İK'yı dışlamak için BDG testini önermektedir.

Tissot F, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:1100–1109.

De Pauw B, et al. C. Clin Infect Dis. 2008;46:1813–1821.

Cornely OA, et al. Clin Microbiol Infect. 2012;18(7):19–37.

(1,3)- β -d-glukan

Abundant cell wall polysaccharide, found in most fungi, except *Cryptococci*, *Zygomycetes* (*Mucor*, *Rhizopus*) and *Blastomyces*.

Sensitivity 64% - 93% Specificity 87% - 100%


HISTOPLASMA
DERMATOPHYTES
-
G
L
FUSARIUM
CANDIDA
ASPERGILLUS/ACREMONIUM
PNEUMOCYSTIS

FALSE NEGATIVE

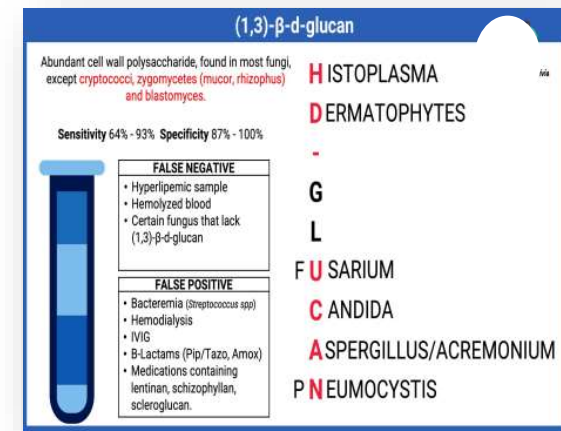
- Hyperlipemic sample
- Hemolyzed blood
- Certain fungus that lack (1,3)- β -d-glukan

FALSE POSITIVE

- Bacteremia (*Streptococcus* spp)
- Hemodialysis
- IVIG
- B-Lactams (Pip/Tazo, Amox)
- Medications containing lentinan, schizophyllan, scleroglucan.



Kültür tabanlı olmayan testlerin rolü



1, 3 β-d-glukan (BDG)

- Altta yatan koşullar,
- Risk faktörleri,
- İK tipi (kandidemi veya derin yerleşmiş *Candida* türü enfeksiyonları) ve
- Pozitifliği belirlemek için kullanılan cut-off değeri açısından oldukça heterojendir.
- Bu test muhtemelen **yüksek riskli hasta popülasyonlarında** kullanıldığında en iyi performansı göstermektedir; duyarlılığı: %70-80 özgüllüğü: %55-60

Persat F, et al. *J Clin Microbiol.* 2008;46:1009–1013.

- Testin özgüllüğü, **daha yüksek cut-off değerleri** (80 pg/ml yerine 200 pg/ml veya daha yüksek) kullanılarak veya kesin tanı için iki ardışık pozitif test gerektirilerek orta düzeyde duyarlılık kaybıyla daha da artırılabilir.

Tissot F, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:1100–1109.

Mükemmel bir negatif öngörü değerine sahip olduğu ve bu nedenle İK'yı dışlamak için kullanılması önerilmektedir.



Narrative Review

Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review

Spinello Antinori ^{a,b,*}, Laura Milazzo ^b, Salvatore Sollima ^b, Massimo Galli ^{a,b}, Mario Corbellino ^b^a Department of Clinical and Biomedical Sciences "Luigi Sacco", University of Milano, Milano, Italy^b III Division of Infectious Diseases, ASST Fatebenefratelli Sacco, Luigi Sacco Hospital, Milano, Italy

Table 3

Diagnostic tests available and their efficiency in diagnosing candidemia and invasive candidiasis.

Diagnostic test	Candidemia	Invasive candidiasis	Comment
Blood culture 1,3-β-D-Glucan	Positive in 70–80% of patients Sensitivity 68%	Rarely positive Sensitivity 56%; specificity 73% [29]; sensitivity 65%, specificity 78%; PPV 68%, NPV 77% ^a [58]	Considered the gold standard A pan-fungal marker (except for cryptococcosis and zygomycosis) Recommended cut-off level ≥80 pg/mL in 2 determinations May anticipate a diagnosis of intra-abdominal candidiasis by 5 days
Mannan Ag/anti-mannan antibodies	Sensitivity 59%; specificity 97%	Sensitivity 83%, specificity 86%	Sensitivity of mannan Ag higher for <i>C. glabrata</i> and <i>C. tropicalis</i> Recommended cut-off for Ag ≥125 pg/mL; antibody cut-off ≥10 AU/mL
T2 MR <i>Candida</i>	Sensitivity 91.1%; specificity 99.4% [64] Sensitivity 92.3% <i>C. albicans</i> / <i>C. tropicalis</i> ; 94.2% <i>C. parapsilosis</i> ; 88.1% <i>C. glabrata</i> / <i>C. krusei</i>	Very few data; it seems to detect 100% of cases	Very rapid (mean time for <i>Candida</i> detection and species identification 4.4 ± 1 h)
Polymerase chain reaction	Sensitivity 59% [29]	Sensitivity 80%; specificity 70% ^b Sensitivity 89% ^c [29]	Precedes a diagnosis of candidemia by a median of 3 days. Persistently positive results associated with death.

MR = magnetic resonance.

^a Intra-abdominal candidiasis.^b Invasive candidiasis.^c Deep-seated candidiasis.

Antifungal Tedavi Stratejileri

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ

«Kültür pozitif olanlar»



PRE-EMPİTİVE TEDAVİ

«Testi pozitif olanlara»

MANTAR BİYOBELİRTEÇLERİ



EMPIİRİK TEDAVİ

«Risk altındaki **ateşi** olan hastalar»



PROFİLAKSİ

«Risk» altındaki herkese



Ateşe Dayalı Antifungal Tedavi

Yüksek Risk

- Tekrarlayan gastrointestinal perforasyon
- Anastomoz sızıntıları
- Akut nekrotizan pankreatit

Septik şok klinik belirtileri

Ve

Ateşin bilinen nedeni olmayan hasta

Ampirik antifungal tedavi

Ampirik antifungal tedaviyi başlatma stratejileri arasında **risk faktörlerinin** değerlendirilmesi ile birlikte **kültür dışı diğer tanı belirteçlerinin** kullanımı da önerilmektedir.

Yoğun Bakım Hastası İçin En Uygun Antifungal İlacın Seçilmesi

Flukonazole kıyasla daha geniş spektrumları,
Fungisidal aktiviteleri,
Mükemmel tolere edilebilirlikleri
Minimal ilaç etkileşimleri

• EKİNOKANDİNLER

- Septik şok ve çoklu organ yetmezliği olan, İK'li nötropenik olmayan kritik hastalarda, İK'nin birinci basamak tedavisi olarak önerilir.

Yoğun Bakım Hastası İçin En Uygun Antifungal İlacın Seçilmesi

Düşük flukonazol direncine sahip ortamlarda,

Düşük hastalık şiddetine sahip (yani septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olmayan) kritik hastalarda

- **FLUKANAZOL**

- Yükleme dozu 12 mg/kg; idame dozu 6 mg/kg

Martin-Loeches I, et al. Intensive Care Med. 2019;45(6):789-805.

Pappas PG, et al. Clin Infect Dis. 2015;62:e1–e50 94.

• POLİENLER

Daha önce ekinokandinler ve azollerle yapılan tedavinin başarısız veya direnç olduğu durumlarda

Amfoterisin B deoksikolat (AmB-d):

- Geniş spektrumlu kapsam,
- Hızlı zaman öldürme oranı ve
- Konsantrasyonla doğrudan ilişkili olan (yani paralel artış) post-antifungal etkisi ve etkinliği
- İnfüzyonla ilişkili yan etkiler (titreme ve ateş) ve diğer olumsuz olaylar ve toksisite (çoğunlukla böbreklere)

Amfoterisin B'nin lipid formülasyonları (LF-AmB):

- AmB-d ile aynı etkinliğe sahiptir.
- Daha kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahiptir.
- Maliyeti rutin kullanımına yönelik önemli bir sınırlama oluşturmaktadır.

Antifungal Seçiminde Dikkate Alınması Gereken Faktörler

Faktör	Gerekçe
Hastanın klinik stabilitesi	Klinik olarak stabil değilse mantar öldürücü ilaç (örneğin ekinokandin) tercih edilir
Önceki antifungal maruziyeti	Azol ve ekinokandinlerin daha önce veya uzun süre kullanılması direnç riskinin artmasıyla ilişkilidir
Mantar kolonizasyonu	Daha az duyarlı/dirençli Candida ile enfeksiyon riskini değerlendirin
Yerel epidemiyoloji	Daha az duyarlı/dirençli Candida ile enfeksiyon riskini değerlendirin örneğin C. auris salgınları, ekinokandin dirençli C. glabrata
Enfeksiyon ve yayılma yeri	Ekinokandinler: sulu bölgelere (BOS, sinovyal sıvı, gözün ön odası, beyin dokusu ve idrar) zayıf penetrasyon Amfoterisin B: AmBd'nin renal penetrasyonu L-AMB'den daha fazladır
Eş zamanlı ilaçlar	Triazoller: çeşitli sitokrom P450 (CYP) izoenzimlerini inhibe eder; çoklu ilaç-ilaç etkileşimleri. Diğer hepatotoksik ve kardiyotoksik ilaçlarla dikkatli olunmalıdır Amfoterisin: Diğer nefrotoksik ilaçlar ve elektrolitleri etkileyen ilaçlarla birlikte dikkatli olunmalıdır
Organ yetmezliği	İlacın ve dozun böbrek veya karaciğer yetmezliğinde uygun olup olmadığını değerlendirin
Organ desteği	İlacın ve dozun RRT veya ECMO'da uygun olup olmadığını değerlendirin
Terapötik ilaç izleme (TDM) gereksinimi	Vorikonazol ve flusitozin için etkinliğin sağlanması ve toksisitenin önlenmesi açısından önemlidir

Antifungal de-eskalasyon

Klinik olarak stabil

**IDSA 5-7 gün sonra
ESCMID 10 gün
içinde**

**Flukonazole duyarlı izolatlar (örn. *C. albicans*) ve
Antifungal tedavi sırasında tekrarlanan **kan kültürlerinde
negatif** sonuç alınan hastalar**

Ekinokandin tedavisinden flukonazole geçiş

Antifungal de-eskalasyon

Klinik olarak stabil

**IDSA 5-7 gün sonra
ESCMID 10 gün
içinde**

**Flukonazole duyarlı izolatlar ve
Antifungal tedavi sırasında tekrarlanan **kan kültürlerinde**
negatif sonuç alınan hastalar**

AmB'den flukonazole geçiş

Antifungal de-eskalasyon

Çıkarılmayan intravasküler kateter bulunan veya intravasküler bir cihazın (örneğin kalp pili) yerinde bırakılması gereken vakalar



Ekinokandinler azaltılmamalıdır.

Kandidemi ve İK hastalarında antifungal tedavinin önerilen süresi nedir?

- Tedavi süresi organ tutulumunun derecesine, enfeksiyon bölgesine ve kaynak kontrolünün kalitesine bağlıdır.
- Komplike olmayan kandidemi için, tedavi ilk negatif kan kültüründen sonra 14 gün daha devam etmelidir.
 - Kısa tedavi süresi yalnızca yaygın hastalık, apse veya uç organ hastalığı varlığının dışlandığı hastalar için geçerlidir.
 - Kandidemisi olan tüm hastalar organ tutulumunu tespit etmek için bir değerlendirmeden geçmelidir.
 - Ekokardiyografi, fundoskopi ve trombüs bölgelerinin kapsamlı bir şekilde aranmasını içermelidir.
 - Klinik olarak mümkünse, yeterli kaynak kontrolünün (kateter çıkarılması, uygun drenaj, cerrahi kontrol) erken dönemde yapılmalıdır.
- *Doğal kapak Candida* türü endokarditi: 6-8 hafta boyunca LF-AmB/kaspofungin+flusitozin/flukonazol+Cerrahi tedavi



Ampirik Tedavi Süresi

- Düzelme gösteren hastalarda, belgelenmiş kandidemi tedavisiyle aynı olan 2 haftadır.

Ampirik antifungal tedaviye 4-5 gün içinde klinik yanıt **YOK**

İnvaziv kandidiyazise dair kanıtlara sahip olmayan veya yüksek negatif öngörü değeri olan kültür dışı negatif tanı testleri varsa

Ampirik antifungal tedavi kesilmesi düşünülebilir



Sonuç Olarak

- Risk faktörlerine sahip hastalarda kandidemi ve İK açısından değerlendirilmelidir.
- Antifungal tedavi stratejisi için skorlama sistemleri, mantar biyobelirteçleri ve ateş yol göstericidir.
- Antifungal tedavide ekinokandinler ilk tercih olarak önerilmektedir.
- Antifungal seçimini etkileyebilecek multifaktöriyel sebepleri de ayrıca değerlendirmek gerekir.



POOR GOOD





Teşekkürler...



MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting

Luis Ostrosky-Zeichner¹, Shmuel Shoham, Jose Vazquez, Annette Reboli, Robert Betts, Michelle A Barron, Mindy Schuster, Marc A Judson, Sanjay G Revankar, Juan Pablo Caeiro, Julie E Mangino, David Mushatt, Roger Bedimo, Alison Freifeld, Minh Hong Nguyen, Carol A Kauffman, William E Dismukes, Andrew O Westfall, Jeanna Beth Deerman, Craig Wood, Jack D Sobel, Peter G Pappas

Ostrosky-Zeichner Klinik Tahmin Kuralı

Table 3. Study Endpoints and Outcomes

Variable	Prophylaxis/MITT Population		P Value
	Caspofungin (n = 102)	Placebo (n = 84)	
Incidence of proven or probable IC by DRC, %	9.8	16.7	.14
Incidence of proven IC by DRC, %	1.0	4.8	.11
Use of antifungals within 7 d EOT, %	13.7	17.9	.35
All-cause mortality within 7 d EOT, %	16.7	14.3	.78

Abbreviations: DRC, data review committee; EOT, end of therapy; IC, invasive candidiasis; MITT, modified intention to treat.

Klinik Tahmin Skorları

- Klinik değişkenleri ve bazı durumlarda kolonizasyon durumuyla ilgili mikrobiyolojik bilgileri birleştiren ve *Candida* türü kolonizasyonunu İK'den ayıran kesme değerini belirlemek için matematiksel bir yaklaşım kullanan puanlama sistemleri önerilmiştir.
- Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol.* 2005;43:235–243
 - Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C et al. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med.* 2003;31:752–757.
 - Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest.* 2003;124:2244–2255 32.
 - Guillamet CV, Vazquez R, Micek ST et al. Development and validation of a clinical prediction rule for candidemia in hospitalized patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care;*2015;30:715–720.



ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients

Ignacio Martin-Loeches^{1,2*}, Massimo Antonelli³, Manuel Cuenca-Estrella⁴, George Dimopoulos⁵, Sharon Einav⁶, Jan J. De Waele⁷, Jose Garnacho-Montero^{8,9}, Souha S. Kanj¹⁰, Flavia R. Machado¹¹, Philippe Montravers¹², Yasser Sakr¹³, Maurizio Sanguinetti¹⁴, Jean-Francois Timsit^{15,16} and Matteo Bassetti¹⁷

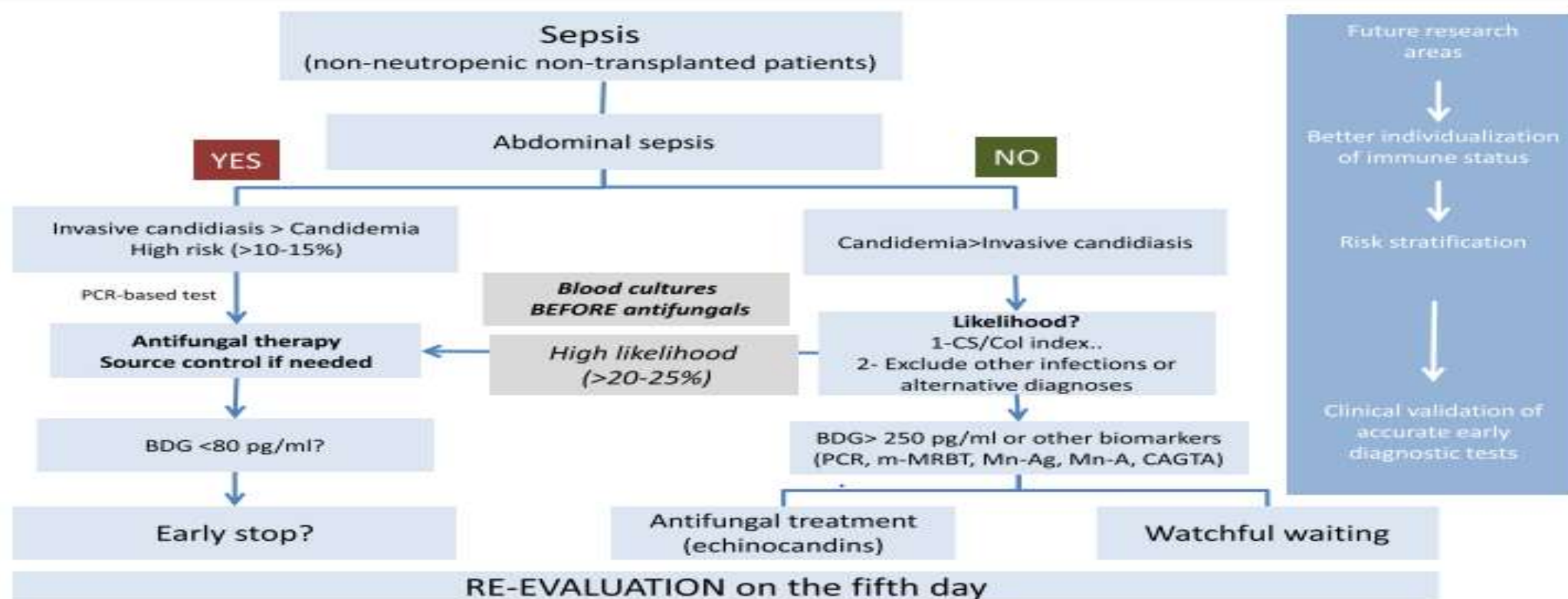


Fig. 1 Proposed algorithm for sepsis in non neutropenic non transplanted ICU patients at risk for Candidemia and/or IC. BDG, 1-3 β -D-glucan; CS, Candida score; m-MRBT, miniaturized-magnetic resonance-based technology; Mn-Ag, mannan antigen; Mn-Ab, anti-mannan antibody; CAGTA, *Candida* species germ tube antibody; Col index, colonization index; PCR, polymerase chain reaction; Abdominal sepsis: refers to anastomosis leak, postoperative abscess, repeated surgery for recurrent abdominal sepsis or infected pancreatitis