

Zor Olgu Eşliğinde Dirençli Kandidal İnfeksiyon Tanısına Yaklaşım

Sibel Bolukçu

Kartal Dr. Lütü Kırdar Şehir Hastanesi

- 61 yaşında, siyahi erkek hasta
- Ateş, üşüme, titreme ve karın ağrısı şikayeti ile acile başvurdu
- DM olan ve kolon kanseri nedeniyle son 3 ay içinde tümör cerrahisi, KT ve RT öyküleri mevcut
- Operasyon sırasında bilateral üreterleri yaralanmış ve bilateral nefrostomi takılmış ve kolostomisi açılmış
- Portu mevcut

- FM'de ateş 38,2°C, nabız 28/dk, TA 90/50 mmHg
- Hasta letarjik fakat sesli uyarana yanıtı var hasta Türkçe bilmediği için ve ortak bir dilde anlaşılamadığı için oryantasyon ve kooperasyonu değerlendirilemedi
- Batında yaygın hassasiyet mevcut
- Nefrostomi giriş yerlerinde kızarıklık yok
- Nefrostomilerden gelen idrar bilateral pürülan görünümlü

Başvuru tetkikleri.....

- WBC: 23.470 10^3 /UL
- Hb: 7,1 g/dL
- Hct: 21,1%
- PLT: 399 10^3 /UL
- c-RP: 136,9 mg/dl
- Prokalsitonin: 12,39 mg/L
- AST:99 U/L
- ALT: 96 U/L
- BUN: 46 mg/dL
- Kreatinin: 1,85 mg/dL
- İdrar tahlili
 - Piüri+
 - Hematüri+
 - Nitrit -

- Kan ve bilateral nefrostomilerden idrar kültürü alındı
- Empirik olarak meropenem ve teikoplanin başlandı, tedavi altında 3. günde ateş yanıtı alındı
- Tedavinin 4. günü sol nefrostomiden alınan idrar kültüründe 1×10^6 /mL ***C.glabrata*** (flukanazole dirençli) ve 1×10^5 /mL ***P. aeruginosa*** (meropeneme duyarlı) üremesi oldu ve sağ nefrostomiden alınan idrar kültüründe 1×10^5 /mL ***C.glabrata*** (flukanazole dirençli) üremeleri saptandı
- Kan kültüründe üreme olmadı
- Tedavisine flukanazol 1x400 mg flk yükleme sonrasında 1x200 mg flk olacak şekilde eklendi ve teikoplanin tedavisi sonlandırıldı

Tedavinin 3.günü....

- WBC: 12.210 10^3 /UL
- Hb: 6,3 g/dL
- Hct: 19,1%
- PLT: 234 10^3 /UL
- c-RP: 52,1 mg/dl
- Prokalsitonin: 4,6 mg/L
- AST:39 U/L
- ALT: 42 U/L
- BUN: 35 mg/dL
- Kreatinin: 1,2 mg/dL

- Anti-fungal tedavinin 3. gününde bilateral nefrostomiler revize edildi
 - Kontrol idrar kültürü alındı
 - Her iki nefrostomiden alınan idrar kültüründe flukanazole dirençli *C.glabrata* üremesi devam ediyor
 - Anti-fungal tedavinin 7.gününde flukanazol kesildi
- Liposomal Amp B
- Meropenem tedavisine devam edildi



- Liposomal Amp B tedavisinin 7. gününde tek taraflı nefrostomisi çıktı
- Girişimsel radyoloji tarafından tekrar nefrostomi takıldı
- İşlem sonrası alınan idrar kültüründe flukanazol dirençli *C.glabrata* üremesinin devam ettiği görüldü

- Anti-fungal tedavinin 15.gününde, gaz-gaita çıkışı yok, bulantı-kusma ve kanlı dışkılaması mevcut
- Batın yaygın hassas, rebound pozitif
- Genel cerrahi görüşü alındı batın görüntüleme istendi
- Batında yaygın kitle lezyonlar olduğu görüldü, primer tm? Peritoneal metastas? şeklinde yorumlandı

- Toplam anti-fungal tedavinin 17. gününde ve anti-bakteriyel tedavinin 20.gününde hipotansif olan ve barsak lümenindeki kitle lezyondan masif kanayan hasta kaybedildi

General review/Revue générale

Candiduria: Evidence-based approach to management, are we there yet?

W.A. Alfouzan ^{a b}  , R. Dhar ^b

Kolonizasyon???

Kandidüri

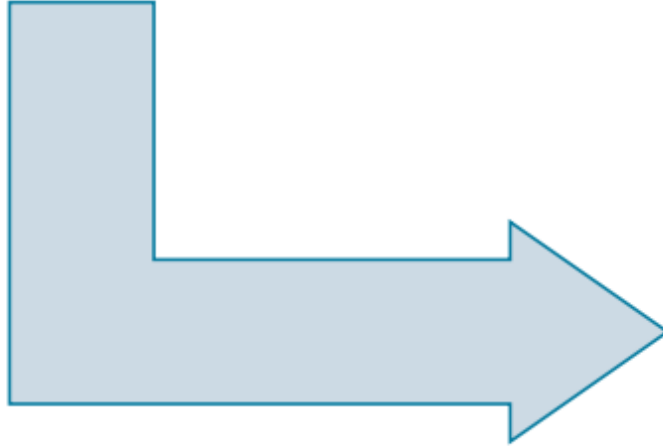
İnfeksiyon???

Kandidüri için risk faktörleri

- **Diyabetes mellitus**
- **Kalıcı üriner kateter**
- **Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı**
- Obstriksiyon ya da mesanenin tam boşalmasını engelleyen üriner anormallikleri
- YBÜ kabulü
- **Üriner cerrahi**
- Obstriktif uropatoloji/litiazis
- **Üriner enstrumantasyon**
- İleri yaş (>65 yaş)
- Kadın cinsiyet
- **Major abdominal cerrahi**
- **TPN**
- Mekanik ventilasyon
- **İmmünosüpresyon**
- **Malignite varlığı**
- **Radyoterapi**
- Üriner tüberküloz
- Renal transplantasyon
- Uzamış hastane yatışı

Kandidüri tespit edildiğinde... ikinci idrar kültürü alınmalı

Kandidüri negatif



Antifungal tedavi
yok



Candida urinary tract infections in adults

Zekaver Odabasi¹ · Ali Mert²



Kandidüri tespit edildiğinde...



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

Asemptomatik kandidüri+ kimleri tedavi edelim?

- Düşük doğum ağırlığına sahip yenidoğanlar
- Nötropenik hastalar
- Üriner prosedür/enstrümantasyon uygulanacak hastalar

*** Kandidüri genellikle asemptomatik kandidüriyi temsil eder ve kolonizasyonla ilişkilidir ve üriner kateter gibi kandidüri risk faktörlerinin ortadan kaldırılması çözüm için yeterli

- Kandidürili hastalar genellikle asemptomatiktir çünkü çoğunda gerçek üriner sistem infeksiyonu yoktur
- Prospektif gözlemsel çok merkezli bir çalışmada üriner sistem infeksiyonu olan kandidürili hastaların yalnızca %2-4'ünde dizüri, sık idrara çıkma, urgency, yan ağrısı veya hematüri vardı

Candida piyelonefriti



- Alt üriner sistemden asendan yolla
- Hematojen yolla (kandidemisi olan hastalarda)

iki yol

- ❖ Asendan yolla olan piyelonefritlerde alt üriner sistemden semptom ve bulguları olabilir
- ❖ Hematojen yolla olan piyelonefritlerde üriner semptomlar olmaz kandidemi semptom ve bulguları olur ve tedavi kandidemi gibi yapılır

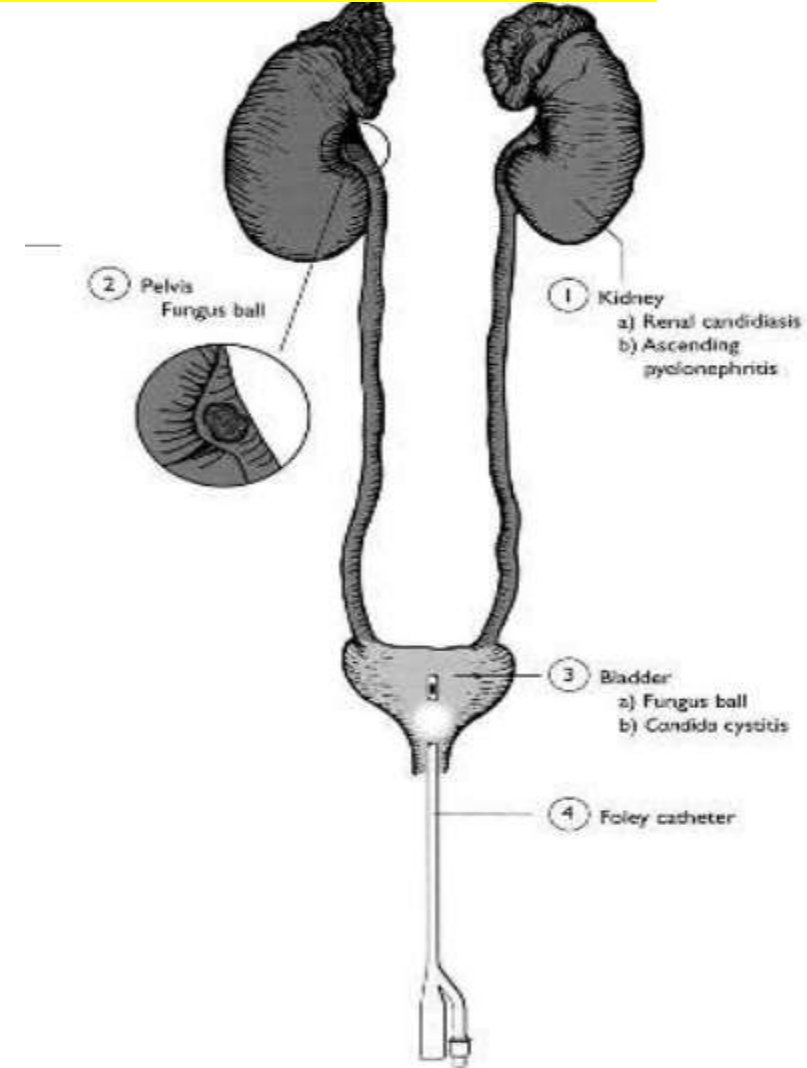
İdrarda candida koloni sayısı ile üriner kateter varlığında kolonizasyon-infeksiyon ayrımı yapılamaz

Hematojen yolla gelişen piyelonefritte, ekinokandinler yeterli idrar konsantrasyonlarına ulaşmasa bile doku konsantrasyonları yeterli olduğu için tedavide kullanılan çalışmalar mevcut

Candida piyelonefriti

Asendan yol ile.....

Obstruksiyon
DM
Üriner reflü
Hastanede yatma
Kateterizasyon
Vaginal kandidiyazis



Global Guideline for the Diagnosis and Management of Candidiasis: An Initiative of the ECMN

✓ Kandidürisi olan asemptomatik ve minimal semptomu olan hastalara tedavi önerisi yok

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Reference	Notes
Any	To cure UTI+ candidaemia	Echinocandin	C	III	Cuervo CID 2017 ⁹⁸³	N=35 echinocandin, n=88 FCZ, results comparable (candidaemia of UT source)
		MICA	C	III	Multani TID 2019 ⁹⁵	N=1, liver transplant recipient, <i>C. krusei</i>
Any	To cure candiduria	FCZ 200 mg po qd for 14d	D	I	So	
<65 years	To cure UTI	D-AMB bladder irrigation	C	III	Tu	
≥65 years	To cure UTI	D-AMB bladder irrigation	D	I	Ja	
					ECCMID	N=7, N=5 with <i>C. auris</i>
					CMI 2003	N=11
FCZ resistant	To cure cystitis	CASPO irrigation	C	III	Garcia MM ⁹⁸⁹	
Kidney transplant	To clear candiduria	Antifungals	D	III	Denis Mycoses 2017 ⁹⁹⁰	120 episodes, no impact on clearance, risk of severe complications or death

- ✓ Semptomatik sistit ve piyelonefrit olgularında flukanazole duyarlı suşlar için 200 mg flukanazol önerisi+
- ✓ Üriner kaynaklı kandidemilerde ekinokandinler veya flukanazol önerisi+
- ✓ Obstruktif bir patoloji varsa çözümlenmeli
- ✓ ≥ 65 yaş üzerinde olgularında D-AMB mesane irrigasyonu önerisi yok

✓ Kandidürisi olan nütropenik hastalarda ve ürolojik prosedür uygulanacak hastalarda kandidemi riski mevcut

✓ Flukanazole duyarlı suşlar için tedavide flukanazol 1x200 mg güçlü önerisi mevcut

✓ Kandidürisi olan böbrek nakil alıcılarında tedavinin etkinliği olmayacağı için tedavi yerine kateter ya da stentin hızla uzaklaştırılması önerilir

Üriner sistemde kandida infeksiyonlarının tanısında.....

- Direkt idrar örneklerinin incelenmesinde tomurcuklanan maya, hif veya psödo-hiflerin saptanması kandiduri için ipucu olabilir ancak hasta yaklaşımını değiştirmez
- Çalışmalarda asemptomatik kandidürük hastaların direkt idrar incelemesinde yaklaşık %55 oranında piyüri olduğu gösterilmiş

- İdrar tetkikinde fungal elementlerin varlığı+piyüri → Kandidal infeksiyon tanısı için yeterli değil

Piyüri +üriner kateteri olmayan kişilerde kandidüri infeksiyon lehine düşünülebilirken kateteri olan bir kişide kandidüri olması durumunda infeksiyon lehine düşünülmeyebilir

Tanı-görüntüleme

Üriner görüntüleme USG veya BT :


- Yapısal anormali varlığında
- Hidronefroz
- Apse
- Amfizematöz piyelonefrit
- Mantar topu oluşumunu tanımlamada
- Prostat, epididim ya da testislerin lokal infeksiyonlarında
- Antifungal tedaviye yanıtızsız hastaların değerlendirilmesi

Tanı-görüntüleme

- CT-Üst üriner sistem mantar topları (kandida bezoarları), düşük yoğunluklu dolum defekti
- Görüntüleme çalışmaları ayrıca antifungal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda komplike faktörleri değerlendirmek için de endikedir
- Kalıcı kandidürisi olan hastalar, miksiyon sonrası rezidüel test ile idrar retansiyonu açısından değerlendirilmelidir



Tedavi.....

- Flukanazolün oral ya da intravenöz olarak %100 biyoyararlanımı mevcut
- İlacın yaklaşık %80'i idrarla değişmeden böbreklerden atılır
- Plazmadaki konsantrasyonları idrardakilerle karşılaştırıldığında, idrar seviyeleri plazmadan  10 kat
- Flukonazol ayrıca böbrek dokusuna da nüfuz ederek piyelonefrit vakalarında daha da optimal hale gelir

Tedavi.....

- Candida glabrata üriner sistem enfeksiyonlarında, flukanazol MİK $<8 \mu\text{g/mL}$ olduğunda her zaman flukanazol ilk seçenek
- İdrar ilaç konsantrasyonları kan seviyelerinden önemli ölçüde daha yüksek olduğu için günde 200-400 mg oral doz yeterli
- MİK 64 $\mu\text{g/mL}$ 'ye kadar olsa bile, flukonazol tedavisi düşünülmelidir
- Çünkü ilacın idrar konsantrasyonu, idrara kolayca nüfuz etme kabiliyeti göz önüne alındığında, $>100 \mu\text{g/mL}$ seviyeleri ile sonuçlanacaktır. Bundan daha yüksek bir MİK ile, klinisyen diğer terapötik seçenekleri araştırmalıdır

Tedavi.....

- Çalışmalar kaspofunginin, aktif ilacın sadece %2-3'ünün idrara ulaşmasına rağmen etkili bir kullanımının mevcut olduğunu göstermektedir
- Bununla birlikte, randomize çift kör bir çalışmadan elde edilen veriler, mikafunginin kaspofungin kadar etkili olduğunu ve invazif enfeksiyonlar için benzer bir yan etki profiline sahip olduğunu kanıtlamıştır

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

¹University of Alabama at Birmingham; ²Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System and University of Michigan Medical School, Ann Arbor; ³University of Wisconsin, Madison; ⁴University of Pittsburgh, Pennsylvania; ⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁶University of Texas Health Science Center, Houston; ⁷Cooper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey; ⁸University of Pennsylvania, Philadelphia; ⁹Georgia Regents University, Augusta; ¹⁰Weill Cornell Medical Center and Cornell University, New York, New York; ¹¹Children's Hospital of Pennsylvania, Philadelphia; and ¹²Harper University Hospital and Wayne State University, Detroit, Michigan

Hematojen yolla meydana gelen böbrekte lokalize enfeksiyon ekinokandinler ile tedavi edilebilir
Bu ajanlar yeterli idrar konsantrasyona ulaşmasa da doku konsantrasyonu yeterli

Flusitozine C.kruzei hariç birçok kandida türüne etkili aktif ilaç idrar ile atılmakta, toksisite riski yüksek ve tek başına kullanımlarda hızla direnç gelişme riski yüksek

Flukanazol oral formülasyonu da bulunan aktif formu idrar ile atılır ve çoğu kandida izolatu için
MIC değerini aşan idrar seviyelerine kolaylıkla ulaşır

	FLUCONAZOLE	ITRACONAZOLE	AMBISOME (LIPOSOMAL AMPHOTHERICIN B)	VORICONAZOLE	ANIDULAFUNGIN	FLUCYTOSINE
Formulary status	General use	Restricted antifungal - Microbiology approval required	Restricted antifungal - Microbiology approval required	Restricted antifungal - Microbiology approval required	Restricted antifungal - Microbiology approval required	Restricted antifungal - Microbiology approval required
Preparation	IV / PO	IV / PO	IV	IV / PO	IV	IV
Oral bioavailability	> 90%	55% (capsule) 80% (oral solution)	N/A	> 90%	N/A	N/A
Activity	Fungistatic	Fungistatic	Fungicidal	Fungicidal against <i>Aspergillus</i> spp. Fungistatic against <i>Candida</i> spp.	Fungicidal against <i>Candida</i> spp. Fungistatic against <i>Aspergillus fumigatus</i>	Fungicidal
CSF penetration	Good (~ 80%)	Poor (< 10%)	Poor (< 2.5%)	Good (40 – 60%)	Poor (< 10%)	Good (71 – 85%)
Ocular penetration	Good (70 – 79%)	Not detectable (if inflamed, aqueous levels can reach 45%)	Not detectable (if inflamed, aqueous levels can reach 40%)	Good (38 – 53% or if inflamed up to 90%)	Not detectable	Good (20%)
Urinary concentration (% of unchanged active drug)	High (66 – 76%)	Low (< 2%)	Better urinary drug level attainment with non- liposomal Fungizone [®] (~20.6%)	Low (< 1.5%)	Low (< 1%)	High (80%)
Pregnancy	Avoid. Multiple congenital abnormalities reported	Only in life-threatening cases (toxicity at high doses in animal study)	Only if benefit outweighs risk - but not known to be harmful.	Avoid unless benefit outweighs risk. Toxicity in animal studies.	Avoid unless benefit outweighs risk. Toxicity in animal studies.	Only in life-threatening cases (toxicity in animal study)
Breast feeding	Not recommended. Concentration in milk 85% of plasma level.	Avoid. Small amount excreted in milk-may accumulate	Avoid. No safety information.	Avoid. No safety information.	Avoid unless benefit outweighs risk. Present in milk in animal studies.	Avoid. No safety information.
Dosing in Obesity	Higher end of dosing	Corrected body weight*	Actual body weight*	Corrected body weight	No dose change	Ideal body weight

Anti-fungal	Aktif ilacın alt üriner sistemdeki konsantrasyonu	Renal parankimal konsantrasyonu
Klasik Amp B	İyi-öneri var	İyi-kandida piyelonefritinde öneri var
Liposomal Amp B	Kötü-öneri yok	İyi*
Flukanazol	İyi-öneri var	İyi-kandida piyelonefritinde öneri var
Diğer azoller: vorikonazol, posikonazol, isovukonazol, itrakonazol	Kötü-öneri yok	İyi *
Ekinokandinler: caspofungin anidulafungin, mikofungin	Kötü-öneri yok	İyi*
Flusitozin	İyi-öneri var	İyi-kandida piyelonefritinde öneri var

Kandidemiye takiben renal parankimal kandida infeksiyonlarının tedavisinde başarılı-vaka raporları mevcut

Aseptomatik kandidüri



Ürolojik işlemden önce ve sonra birkaç gün flukanazol 400 mg/gün

yada

D-AMB 0,3-0,6 mg/kg/gün (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)

Table 3 Summary of the treatment approaches in patients with asymptomatic candiduria

Conditions	Antifungal treatment	Recommendations
Detection of candiduria in an asymptomatic non-catheterized patient	No	Repeating urine culture 1–2 days later to rule out contamination
Asymptomatic patients with candiduria and urinary indwelling catheters	No	Change catheter Repeat urine culture on next day
Persistence of candiduria after changing catheter in an asymptomatic patient	No	Evaluate and remove predisposing factors: Remove catheter if possible Control blood sugar Treat obstruction Stop antibiotics Urinary system imaging may be considered
Asymptomatic candiduria patients without any known risk factors	No	Follow with urine cultures Most of them resolve within weeks to months
Asymptomatic candiduria in renal transplant recipients	No	Try to remove predisposing factors Antifungal treatment is not recommended
Asymptomatic candiduria patients with high risk of developing candidemia	Yes	Neutropenic patients Patients exposed to urological manipulations Very low-birth-weight infants (< 1500 g)
Asymptomatic candiduria in patients undergoing urological manipulations	Yes	Fluconazole 400 mg daily, or 6 mg/kg or desoxycholate Amphotericin B 0.3–0.6 mg/kg daily, several days before and after the procedure

Candida urinary tract infections in adults. Odabasi and Mert

Table 4 Summary of the treatment approaches in patients with symptomatic urinary tract infections caused by *Candida* species

Conditions	Treatment recommendations
Symptomatic urinary tract infections	Fluconazole is usually the drug of choice Deoxycholate Amphotericin B is recommended in fluconazole resistance Flucytosine is an alternative, not available in many countries Removal of indwelling catheters is recommended if possible Amphotericin B irrigation in selected patients
<i>Candida</i> cystitis	Oral fluconazole, 400 mg loading, 200 mg (3 mg/kg) daily for 14 days In case of fluconazole resistance: Deoxycholate Amphotericin B, 0.3–0.6 mg/kg daily for 1–7 days Oral flucytosine, 25 mg/kg 4 times daily for 7–10 days Amphotericin B bladder irrigation (the procedure is described in the text)
Ascending <i>Candida</i> pyelonephritis	Fluconazole 400–800 mg loading, then 200–400 mg daily (3–6 mg/kg), for 14 days In case of fluconazole resistance: Deoxycholate Amphotericin B 0.3–0.6 mg/kg daily for 1–7 days ± flucytosine
<i>Candida</i> fungus ball	Surgery Systemic antifungal agents like in cystitis or pyelonephritis Amphotericin B irrigation from nephrostomy tubes, as described in the text
<i>Candida</i> prostatitis	Surgery and systemic antifungals Deoxycholate Amphotericin B is mostly used in case reports Fluconazole can also be used
<i>Candida</i> epididymo-orchitis	Surgery and systemic antifungals; Fluconazole or Amphotericin B (see text for details based on case reports)
Symptomatic <i>Candida</i> urinary tract infections in pregnancy	Deoxycholate Amphotericin B is the drug of choice Fluconazole may cause congenital anomalies and spontaneous abortion, it is not recommended Flucytosine was shown to be teratogenic in rats

Candida urinary tract infections in adults. Odabasi and Mert

Semptomatik Kandida sistiti

- Flukanazole duyarlı suşlarda 200 mg/gün (zaferan kanıt)
- Flukanazole dirençli (C.glabrata) D-AMB 0,3-0,6 mg/kg/gün (günde 4 defa 7-10 gün) ya da flusitozin 25 mg/kg günde 4 defa 7-10 gün
- C.krusei için D-AMB 0,3-0,6 mg/kg/gün (günde 4 defa 7-10 gün)
- Mümkünse üriner kateterin uzaklaştırılma düzeyi)
- Flukanazole dirençli C.glabrata ya da C.kruzei için D-AMB 50 mg/L ile mesane irrigasyonu (zaferan kanıt)

Organism	Azoles			Echinocandins	Polyenes	Others
	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Anidulafungin	Ambisome	Flucytosine
Yeasts						
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>Candida glabrata</i>				S		S
<i>Candida krusei</i>			S	S		
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S		S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S		S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>Cryptococcus neoformans</i>			S		S	S
Dimorphic fungi						
<i>Histoplasma capsulatum</i>		S	S		S	
Moulds						
<i>Aspergillus spp.</i>			S	S	S	
<i>Scedosporium apiospermum</i>			S			
<i>Fusarium spp.</i>						
Zygomycetes						
<i>Absidia, Apophysomyces</i>					S	
<i>Mucor</i>					S	
<i>Rhizomucor, Rhizopus</i>					S	