

Yoğun Bakım Ünitesinde Antifungal Tedavi Yönetimi

Yasemin Ersoy

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Sunu Planı

- Yoğun bakımda mantar enfeksiyonları sıklığı ve mortalite
- Kandida enfeksiyonlarında tedavi yaklaşımları
- Tedavinin takibi ve diğer yaklaşımlar
- Korunma


Yoğun Bakımlarda Mantar

- Yoğun bakımlarda en sık izole edilen 3. etken
- Mantar enfeksiyonlarınınin %90'ı kandida türlerine bağlı
- Sağlık Hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları arasında en sık saptanan etken (%22)

Vincent JL. et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. JAMA 2009

Magill SS et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. New England Journal of Medicine 2014

Yoğun bakımlarda EPIC Sürveyansı

- 75 ülkeden 14414 hastada kandidemi prevalans %17
- Kan dolaşımı enfeksiyonlarının 3-4. sıradaki etkeni
- 1970  2000 kandida sepsisleri 3 kat arttı.
- Mortalitesi değişken ancak yüksek, %47

Yanık Ünitesinde Kandida

- Yanık hastalarında bakteriyel etkenler azalırken mantarlar artıyor
- Yanık ünitelerinde enfeksiyonların %20-25'inde sebep mantarlar
- *C. parapsilosis* yanık hastalarında önemli bir etken,
 - Sağlık çalışanlarının ellerinde,
 - Yapışma ve biyofilm oluşturma kabiliyetleri
- Yanık yarısından %19.4 *Candida* spp. saptanmış
 - %57'si *C. parapsilosis*
- *C. parapsilosis* aselüler dermal matrikse penetre olabiliyor

Okuno E. et al. *Candida parapsilosis* isolates from burn wounds can penetrate an acellular dermal matrix *Microbial Pathogenesis* 118 (2018)

Zhou J. et al. Candidemia in major burn patients and its possible risk factors...*Burns*; 45: 2019

Mortalite

- Yoğun bakımda invaziv kandidiyazis için atfedilebilen mortalite %5-71 arasında
- Klinik bulgular ve tedaviyi başlama zamanına göre değişiyor

Management of invasive candidiasis and candidaemia in critically ill adults: expert opinion of the European Society of Anaesthesia Intensive Care Scientific Subcommittee Journal of Hospital Infection (2018)

- Albicans dışı kandidalarda mortalite daha düşük
- *C. albicans* da 14 ve 30 günlük mortalite %40 ve %54
- *C. parapsilosis* de %13 ve %21

Risk factors and outcomes of candidemia caused by *Candida parapsilosis* complex in a medical center in northern Taiwan. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2018

Hastanemiz Verisi

- 2016-2019 yılları arası 11 yoğun bakım ünitesinde 4 yıllık dönemde
- Toplam 148 kandida enfeksiyonu
- 66 (%46) *C. parapsilosis*
- 29 (%20) *C. albicans*

Kandida Enfeksiyonları Neden Artıyor?

- Karmaşık medikal ve cerrahi problemlerin varlığı
- Doğal bariyerlerin hasarlanması
- Çoklu girişimsel işlevler
- Alet kullanımındaki artış
- Uzamış antibakteriyel tedaviler

Mortalite Neden Yüksek?

- Yetersiz antifungal tedavi
- Yetersiz kaynak kontrolü

İnvaziv Kandidiyazis Başlıca Risk Faktörleri

- Yüksek APACHE II skoru
- Diabetes mellitus
- Nötropeni
- Böbrek yetmezliği
- Cerrahi, başlıca abdominal cerrahi
- Pankreatit
- Geniş spektrumlu antibiyotikler
- Parenteral beslenme
- Hemodiyaliz
- Mekanik ventilasyon
- Santral venöz kateter
- İmmün süpresif kullanımı

İnvaziv Kandidiyasiz Tedavisine Başlarken

- Yakın zamanda azol grubu antifungal kullandı mı?
- Ünitenin mantar profili nasıl?
- Ünitenin antifungal duyarlılık durumu nasıl?
- Alt veya yan hastalık var mı?
- Hemodinamik açıdan stabil mi?
- Organ tutulumu var mı?
- İlaç intoleransı var mı?
- Antifungalın farmakokinetiğini etkileyecek organ yetmezliği var mı?
- İlaç etkileşimi sorunu var mı?

Kandidemik Hastaya ilk Tedavi Yaklaşımı

- Ekinokandinler başlangıç tedavisi için ilk tercih
 - micafungin: 100 mg gün;
 - Kaspofungin: 70-mg yükleme, 50 mg/gün idame;
 - anidulafungin: 200 mg yükleme, 100 mg/gün idame
- Flukonazol başlangıç tedavisi için iyi bir alternatif
 - Kritik olmayan ve dirençli kandida riski yüksek olmayanlar için
- Klinik olarak iyi ve azol duyarlı kandida ve tekrarlayan kültürlerde negatiflik sağlanmış ise 5-7 günde flukonazole geçilmeli

- Azol duyarlılığı tüm kan izolatlarında ve klinik önemi olan kandidalar için yapılmalı
- Ekinokandin duyarlılığına bakılması daha önce ekinokandin kullanan ve *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* türlerinde düşünülmeli

- *C. glabrata* enfeksiyonları için, flukonazol duyarlı ve vorikonazol duyarlı olduğunda yüksek doz flukonazol 800 mg (12 mg/kg) veya vorikonazol (200–300 (3–4 mg/kg) günde iki kez tedavisine geçiş düşünülmeli
- Lipozomal amfoterisin B (3–5 mg/kg/gün) uygun bir alternatif olabilir.
 - Klinik olarak iyi ve azol duyarlı kandida ve tekrarlayan kültürlerde negatiflik sağlanmış ise 5-7 günde flukonazole geçilebilir
- Azol ve ekinokandin direnç şüphesinde Lipozomal amfoterisin B (3–5 mg/kg/gün) önerilir

- Kandidemide vorikonazol 400 mg (6 mg/kg) günde iki kez, sonrasında 200 mg (3 mg/kg) günde iki kez etkili bir tedavi
 - ancak flukonazole üstünlüğü az.
- Vorikonazol uygun vakalarda *C. krusei* de ağızdan tedaviye geçişte önerilir

Amprik Antifungal Tedavi

- Kritik hastalarda, invaziv kandidiyazis riski olan, başka nedenle açıklanamayan ateşlerde amprik tedavi düşünülmeli
 - Klinik risk faktörlerine, biyomarkerlara, non steril bölge kültürlerine göre başlanmalı
- Septik şoktaki ve risk taşıyan hastalara en kısa sürede başlanmalı
- Tercih edilen bir ekinokandin,
- Flukonazol, 800-mg (12 mg/kg) yükleme ve 400 mg (6 mg/kg) gün idame alternatif bir yaklaşım
 - Azol kullanımı olmayan, azol dirençli kolonizasyonu olmayan

- Lipid formulasyon AmB, 3–5 mg/kg gün, diğer antifungalleri tolere edemeyenlerde alternatif
- Klinik yanıt alınanlarda önerilen tedavi süresi 2 hafta
- Amprik antifungale klinik yanıt olmayanlarda ve kandida enfeksiyonu gösterilemeyenlerde 4-5 günde sonlandırılmalı

Diğer Azoller

- Oral İtrakonazol kandidemi tedavisinde yeri minimal
 - Flukonazolün benzer spektruma sahip olması, daha iyi tolere edilmesi ve daha iyi farmakokinetiğe sahip olmasından dolayı
- Posakonazol çok iyi invitro aktiviteye rağmen kandidemide yeri yok.

Tedavi Başlandıktan Sonra

Göz Dibi Muayenesi

- Tanıdan sonraki ilk haftada dilate göz dibi muayenesi
 - Endoftalmit, koryoretinit veya üveit gelişebilir, vakaların %13-20'sinde
- Son yıllarda endoftalmit sıklığı azalmakta

Günlük veya gün aşırı kan kültürleri

Kandidemi sonlandıktan sonra tedavinin 2 hafta sürdürülmesi

İlaç düzeyi izlemi

«Therapeutic Drug Monitoring»

- itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, and flusitozin için etkinliğin arttırılması ve toksisiteden kaçınmak için faydalı
- Temel düşünce hastalar arası konsantrasyonun değişken olması, konsantrasyon etkinlik ve toksisite ilişkisinin güçlü olması
 - Örn: itrakonazol için ≥ 1 mg/L tedavi başarısını etkilerken, ≥ 5 mg/L olması toksisiteye neden olmakta
- Vorikonazol için ilaç düzeyi izlemi faydalı,
 - genetik ve metabolizma farklılıkları ile hastadan hastaya veya aynı hastada farklı günlerde serum konsantrasyonu değişmekte (tedavi edici pencere 1–5.5 mg/L)
- Posakonazol için spesifik optimize konsantrasyonu destekleyen az sayıda çalışma var
- Flusitozin için özellikle toksik etkiden korunmak için
 - Karaciğer ve kemik iliği toksisitesinden korunmak için zirve konsantrasyon < 100 mg/L

RESEARCH

Open Access

Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: Data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients Study

Mahipal G Sinnollareddy^{1,2,3}, Jason A Roberts^{1,4*}, Jeffrey Lipman^{1,4}, Murat Akova⁵, Matteo Bassetti⁶, Jan J De Waele⁷,

- Flukonazol %33 vakada tedavi için yeterli serum düzeyine ulaşamamış
- Anidulafungin ve kaspofungin için doz optimizasyonu gerekli
- Kilogram bazlı dozlama daha iyi serum düzeyi sağlamış

Kateterin Çekilmesi

- Nötropenik olmayan kandidemik vakaların %70 inde SVK var
- Kaynak SVK mi ayırt etmek güç
- SVK kaynak ise mümkün olduğunca erken çekilmeli, güvenli şekilde çekilmesi, hastanın özelliklerine göre karar verilmeli
- *C. parapsilosis* ise sıklıkla kateter ilişkili

Tanıda Altın Standart Kan Kültürü

- İnvaziv kandida enfeksiyonlarının %50 sini saptıyor
- Oysa kan dolaşımı enfeksiyonlarında çoğu vakada pozitif olması beklenir
 - Düşük kandida düzeyi
 - İntermitant kandidemi
 - Kan steril olmasına rağmen derin dokuda yerleşmiş enfeksiyon
 - Kandidemi olmadan derin yerleşimli kandida enfeksiyonları

Kandida Skoru

Table 4. Calculation of the Candida score: Variables selected in the logistic regression model

Variable	Coefficient (β)	Standard Error	Wald χ^2	<i>p</i> Value
Multifocal <i>Candida</i> species colonization	1.112	.379	8.625	.003
Surgery on ICU admission	.997	.319	9.761	.002
Severe sepsis	2.038	.314	42.014	.000
Total parenteral nutrition	.908	.389	5.451	.020
Constant	-4.916	.485	102.732	.000

ICU, intensive care unit.

Candida score = $.908 \times$ (total parenteral nutrition) + $.997 \times$ (surgery) + 1.112 (multifocal *Candida* species colonization) + 2.038 (severe sepsis). Candida score (rounded) = $1 \times$ (total parenteral nutrition) + $1 \times$ (surgery) + 1 (multifocal *Candida* species colonization) + $2 \times$ (severe sepsis). All variables coded as follows: absent, 0; present, 1.

- Parenteral beslenme:1 puan
 - Yakın dönemde cerrahi: 1 puan
 - Çok odakta kandida kolonizasyonu: 1 puan
 - Sepsis: 2 puan
-
- Kandida skoru >2.5 olanlarda invaziv kandida enfeksiyonu ihtimal 8 kat fazla.

Kolonizasyon İndeksi

Her hasta için günlük hesaplanmış,
Kan kültürleri dışlanmış

Kültüründe kandida üretilen bölge sayısı
Kültür alınan bölge sayısı

= >0.5



Kandida enfeksiyon
riski yüksek

Pittet D, Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994

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, MD; Sergio Ruiz-Santana, MD, PhD; Pedro Saavedra, PhD; Beatriz Galván, MD;

	<i>Candida</i> score ≥ 3 (95% CI)	Colonization index ≥ 0.5 (95% CI)
Area under ROC curve	0.774 (0.715-0.832)	0.633 (0.557-0.709)
Sensitivity	77.6 (66.9-88.3)	72.4 (60.0-83.9)
Specificity	66.2 (63.0-69.4)	47.4 (44.0-50.8)
Positive predictive value	13.8 (10.0-17.5)	8.7 (6.2-11.3)
Negative predictive value	97.7 (96.4-98.9)	96.1 (94.2-98.0)
Relative risk for invasive candidiasis	5.98 (3.28-10.92)	2.24 (1.28-3.93)

(1,3)-Beta-D-glukan testi

- Kandida ve diğ er mantarların hücre duvar elementi
- Karıştırıcı faktörler mevcut
 - Hemodiyaliz
 - Diğ er mantar enfeksiyonları
 - Bakteriyel enfeksiyonlar,
 - Yara-gazlı bez,
 - Albumin, plazma, koagulasyon faktörü veya immunoglobulin infüzyonu,
 - Yoğun bakımda yatış

Kandida Endokarditi

- Sıklığı yoğun bakımlarda artıyor
 - Persistan ateş ve kandidemi, kötüleşen kardiyak fonksiyonlar, yeni kardiyak üfürüm ve embolik fenomenler ile karakterize
 - Kardiyak cerrahi
 - Uzamış SVK
 - Kemoterapi
 - İntravenöz ilaç bağımlılığı
- } ile ilişkili

Management of invasive candidiasis and candidaemia in critically ill adults: expert opinion of the European Society of Anaesthesia Intensive Care Scientific Subcommittee Journal of Hospital Infection 98 (2018) 382e390

Endokardit Tedavisi

- Fungisidal bir antifungal seçilmeli,
 - Amf B
 - Ekinokandin; endokardial kandidiyazis, yüksek doz, Kaspofungin 150 mg/gün, mikafungin 150 mg/gün, veya anidulafungin 200 mg/gün
- Klinik olarak düzelen hastada basmak tedavisiyle flukanazole (duyarlı kandida türleri) geçilebilir.
- Doğal kapakta 1. hafta içinde cerrahi
- Postetik kapakta, en kısa sürede cerrahi
- Cerrahi sonrası en az 6 hafta antifungal tedavi devam etmeli

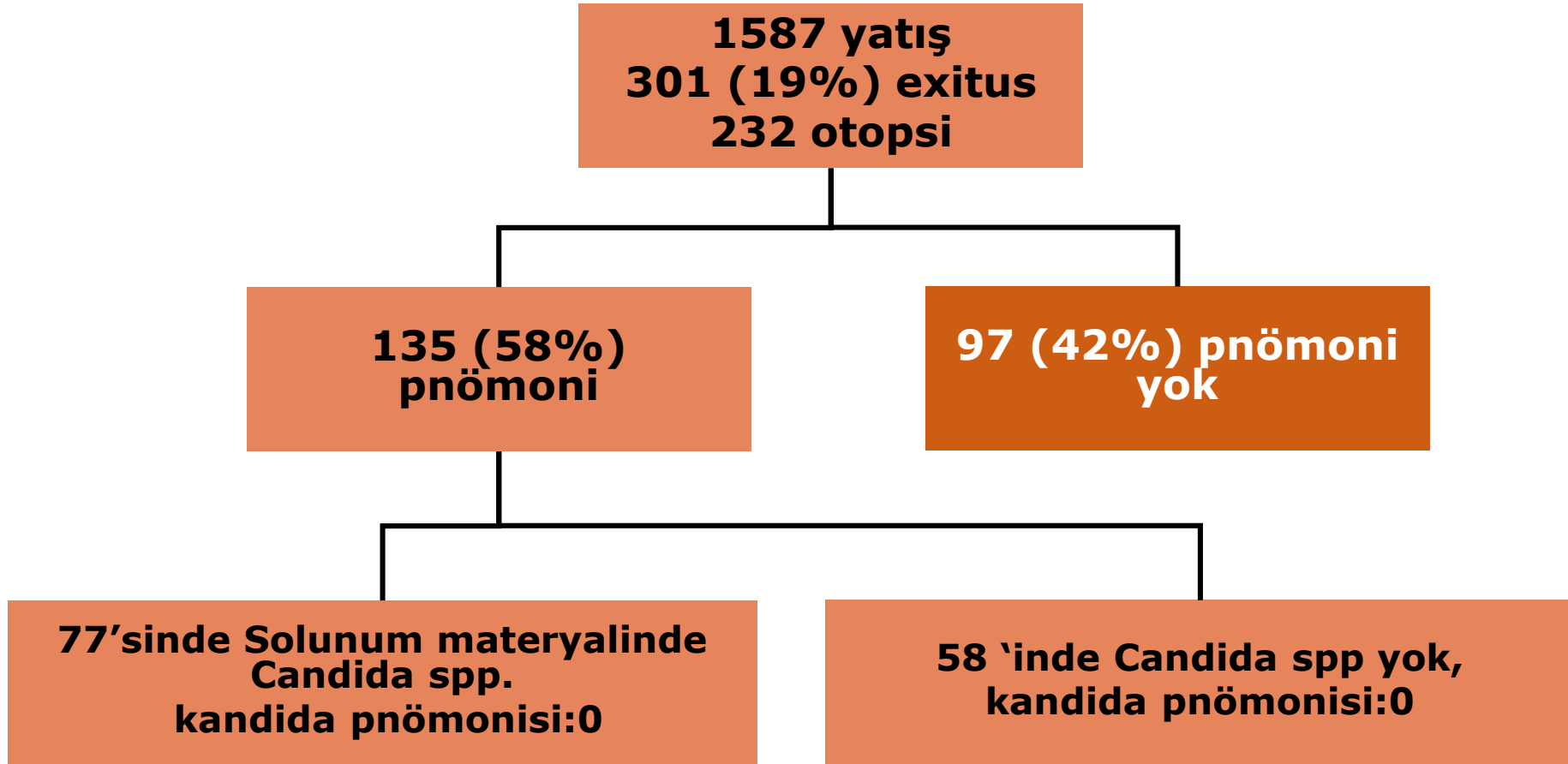
Kronik Dissemine (Hepatosplenik) Kandidiyazis

- Başlangıç tedavisi
 - lipid formülasyonlu AmB, 3–5 mg/kg gün
 - bir ekinokandin (micafungin: 100 mg gün; caspofungin: 70-mg yükleme, 50 mg/gün idame; veya anidulafungin: 200 mg yükleme, 100 mg/gün idame)
- Birkaç hafta süreyle devam edilmesi
- Flukonazol dirençli izolat/şüphesi yok ise oral flukonazol 400 mg (6 mg/kg) ile tedavi devamı,
- Tekrarlayan görüntülemelerde lezyonlara kaybolana kadar tedavi devamı
- Ateşin devamı halinde kısa süreli non-steroid antiinflamatuar

Üriner Sistem Enfeksiyonu

- Asemptomatik kandidüri tedavi edilmemeli,
 - Üriner girişim
 - Nötropenik hasta
 - Yenidoğan
- } Hariç
- Semptomatik sistit; duyarlı ise 200 mg flukonazol, kateterin çıkarılması
 - Asendan gelişen Pyelonefrit; duyarlı ise flukonazol 200-400 mg 2 hafta
 - Dirençli ise AMF B deoksikolat (flusitozin veya değil) 1-7 gün
 - Veya flusitozin 2 hafta
 - Obstrüksüyonon ortadan kaldırılması
 - Nefrostomi veya stent varsa çekilmeli veya değiştirilmeli

Solunum yollarından izole edilen kandida önemli mi?
prospektif, otopsi çalışması



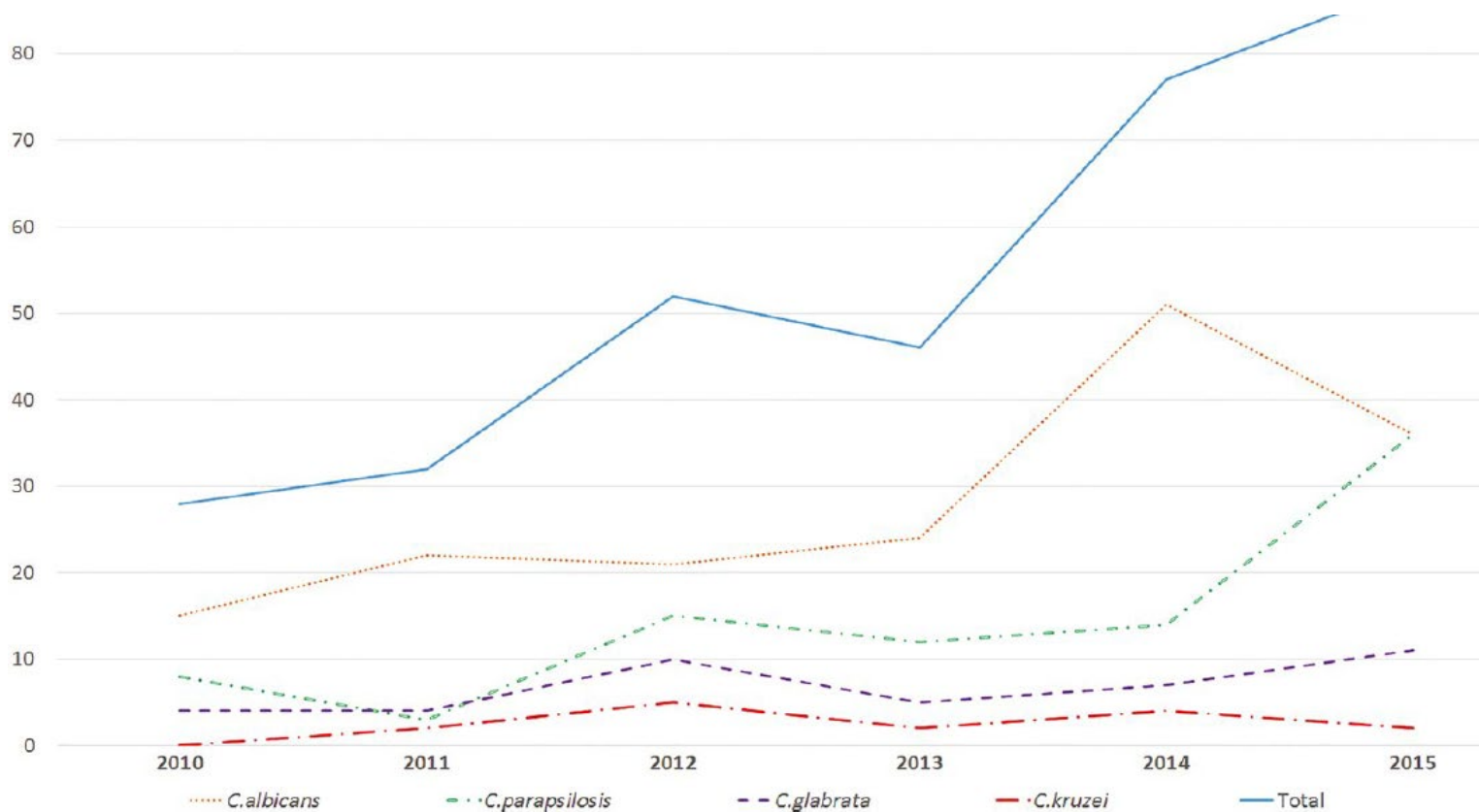
Maliyet

- Kandididemi tedavisi oldukça pahalı, erken tanı ve ampirik tedavi maliyet etkin,

	Ekinokandin	X Flukonazol	P
• APACHE IV skoru	114	95	0,001
• Sağ kalım	%56	%52	0,4
• 1 yıllık sağ kalım	%44	%34	0,5
• YB maliyet (€)	20 bin	12 bin	0,1
• Tedavi maliyeti	37 bin	22 bin	0.001
• Günlük maliyet (€)	1.115	918	0,001

Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country

Aysegul Ulu Kilic¹ | Emine Alp¹ | Fatma Cevahir² | Zeynep Ture³ | Nuran Yozgat⁴



- Flukonazol için toplam 20 308 dolar
- Sadece 2015 yılında kaspofungin için bunun 10 katı

Antifungal Kullanım Artıyor

- Uygun olmayan kullanım %40
- Uygun kullanım sadece %34
- 12. haftada sağ kalım oranları
 - Uygun olanlarda %81
 - Tartışmalı grupta %72
 - Uygun olmayan grupta %68

Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, Moulin J, Pang KP, Leve D, et al. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. J Antimicrob Chemother 2012

Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

- El hijyeni
- Santral kateterlerin, üriner kateterlerin aseptik takılması
- Endikasyon bitince en kısa sürede çekilmesi
- Aseptik işlem öncesi el hijyeninin vurgulanması
- Günlük Klorheksidinli banyo/silme
- Ünite bazlı risk faktörlerini saptamak ve üzerine gitmek, düzeltmek
- Diğer yoğun bakım enfeksiyonlarının önlenmesi
- Hastane idarelerinin işin içine çekilmesi
- Antifungal maliyetleri izlemek

Sonuç Olarak

- Kandida enfeksiyonlarında son yıllarda ciddi artış var
- Türlerin dağılımı ünite özelliklerine göre hastanelere göre değişmekte
- Kılavuzlar eşliğinde tedaviler planlanmalı
- Mortalite yüksek ancak *C. parapsilosis* de daha düşük
- Antifungal yönetim programlarına ihtiyaç var
- Ciddi ekonomik kayıp
- Önlemek azaltmak mümkün