enfeksiy
09:32
21.11.2015
16:06:30
AYDIN
KARAARSLAN
3.Ulusal
Klinik Mikrobiyoloji
Kongresi-2015

Antifungal duyarlılık testlerinde doğrular ve yanlışlar

# Rutin test için izolat seçimi: hangi cins, hangi tür?

Dr. Aydın KARAARSLAN

# antifungal duyarlılık testlerini niçin yapıyoruz

- yeni antifungallerin in vitro etkilerini belirlemek
- direnç oranlarına ilişkin epidemiyolojik veri elde etmek
- klinik yanıta ilişkin öngörüde bulunabilmek
- tedaviyi düzenlemek
- **rutin** amaçlı uygulamalar

Pfaller MA Progress in Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* spp. by Use of Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution Methods, 2010 to 2012J Clin Microbiol. 2012 Sep; 50(9): 2846–2856.

- **rutin** amaçlı uygulama:
  - *Candida*-triazol ve *Candida*-ekinokandin

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures M. Cuenca-Estrella et al. CMI 2012; 18 (Suppl. 7): 9-18

| RUTİN | İZOLASYON YERİ |
|---|---|
| **Tüm izolatlar, özellikle:**<br>**1.Antifungal kullanmış olgulardan izole edilen suşlar**<br>**2.Klinik yanıtsızlık**<br>**3.Nadir ve yeni ortaya çıkan türler**<br>**4.Klinik kullanımdaki antifungal ilaç(lar)a dirençli ya da daha az duyarlı oldukları bilinen türler** | **Kan ve diğer steril bölgeler** |
| Tedaviye yanıt vermeyen veya tekrarlayan enfeksiyon<br>Antifungal ilaç kullanmış hastalardan sürveyans kültürleri | **Yüzeyel bölgeler** |

Pfaller MA Progress in Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* spp. by Use of Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution Methods, 2010 to 2012J Clin Microbiol. 2012 Sep; 50(9): 2846-2856.

| KLİNİK DURUM | ÖNERİLER |
|---|---|
| RUTİN | Derin bölgelerden izole edilen bütün Candida türleri (Kan, steril vücut sıvıları, dokular, abseler)<br>Derin bölgelerden izole edilmiş C. glabrata suşlarının flukonazol, (V) ve ekinokandin rutin antifungal duyarlılığı<br><br>Ekinokandin kullanmış hastadan izole edilen *Candida* suşları |

Pfaller MA Progress in Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* spp. by Use of Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution Methods, 2010 to 2012J Clin Microbiol. 2012 Sep; 50(9): 2846-2856.

| KLİNİK DURUM | ÖNERİLER |
|---|---|
| RUTİN | Klinik direnç sınır değerleri ve epidemiyolojik sınır değerlerinin belirlenmesi<br>C. glabrata için F ve diğer azoller arasında çapraz direnç düşünüldüğünde<br><br>Diğer Candida türlerinin flukonazol, V, Flusitozin ve ekinokandin rutin antifungal duyarlılığı yararlı olabilir (rutin önerilmez) |

Pfaller MA Progress in Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* spp. by Use of Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution Methods, 2010 to 2012J Clin Microbiol. 2012 Sep; 50(9): 2846–2856.

| KLİNİK DURUM | ÖNERİLER |
|---|---|
| İnvazif enf. tedaviye klinik yanıtsızlık | Amfoterisin B, flusitozin, flukonazol, vorikonazol ve bir ekinokandin için – AFDT |
| Mukozal kandidoz | Azol duyarlılığını belirlemek rutin olarak gerekli değildir<br>Tedaviye yanıt vermeyen olgularda azol duyarlılığı |

Pfaller MA Progress in Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* spp. by Use of Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution Methods, 2010 to 2012J Clin Microbiol. 2012 Sep; 50(9): 2846-2856.

| KLİNİK DURUM | ÖNERİLER |
| --- | --- |
| direnç oranlarının yüksek olduğu türlerle enfeksiyon | Bilinen intrensek direnç varlığında AFDT gereksiz<br>*C. lusitaniae* –AB<br>*C. krusei* - flukonazol, flusitozin<br>*C. guilliermondii* - ekinokandinler |

Pfaller MA Progress in Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* spp. by Use of Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution Methods, 2010 to 2012J Clin Microbiol. 2012 Sep; 50(9): 2846–2856.

| KLİNİK DURUM | ÖNERİLER |
| --- | --- |
| direnç oranlarının yüksek olduğu türlerle enfeksiyon | Kazanılmış direnç oranlarının yüksek olduğu durumlarda duyarlılık testi yapılır<br>*C. glabrata* - flukonazol, AB, ekinokandinler<br>*C. krusei* - AB<br>*C. guilliermondii* - AB<br>*C. rugosa* - AB, flukonazol, ekinokandinler<br>*Candida spp.* – Flusitozin (endokardit için kullanılıyorsa) (2015 UpToDate®) |

## ECIL-4Update2011 AntifungalTherapyCandida

| KLİNİK DURUM | ÖNERİLER |
|---|---|
| hematolojik hastalarda kan veya steril vücut bölgelerinden izole edilen suşlarda AFDT | - klinik yanıtsızlık veya mikrobiyolojik eradikasyonun sağlanamaması durumunda olası nedenin değerlendirilmesi (A II)<br>- başlanan antifungal tedavide değişiklik kararının desteklenmesi (B II)<br>- antifungal (iv)'den oral azole geçiş kararının desteklenmesi (A II) |

Van der Linden et al. Prospective multicenter international surveillance of **azole resistance in Aspergillus fumigatus**. In: Emerging Infectious Diseases. June 2015, Vol. 21 Issue 6, p1041,-4 p.

Özmerdiven GE, Ak S, Ener B, Ağca H, Cilo BD, Tunca B, Akalın H. J Infect Chemother. First determination of **azole resistance in *Aspergillus fumigatus* strains carrying the TR34/L98H mutations in Turkey** 2015 Aug;21(8):581-6.

- *Aspergillus* suşlarında edinilmiş triazol direnç artışı
- triazol direnci ile ilişkili klinik yanıtsızlık

- günümüzde *Aspergillus* suşlarında in vitro triazol direncinin araştırılması gerekliliği;

- azol kullanmış olan hastalarda azol direnci gelişebildiği için özellikle tedavi sürecindeki bir hastadan izole edilen *Aspergillus* kökeninde antifungal duyarlılık testi yapılması gerekliliği vurgulanmaktadır

Antifungal susceptibility testing. Author. Michael A Pfaller, 2015 UpToDate

| KLİNİK DURUM | ÖNERİLER |
| --- | --- |
| Küf enfeksiyonları | Aspergillus; tür düzeyinde tanımlama<br><br>Rutin AFDT önerilmez<br><br>Aspergillus türleri arasında çapraz direnç saptanmasında AFDT yararlı (Itra, V, İsavu, P için) |

Antifungal susceptibility testing. Author. Michael A Pfaller, 2015 UpToDate,

| KLİNİK DURUM | ÖNERİLER |
| --- | --- |
| İntrensek dirençli türler | A. *terreus* — AB (AFDT gerekli değildir) |
| İnvazif enfeksiyonda-başlangıç tedaviye klinik yanıtsızlık | Aspergillus türleri-- AB, P, I, V (AFDT uygulanır) |

**Mukormikoz'a en sık neden olan**
***Rhizopus, Mucor, Lichtheimia* (önceki sınıflamada *Absidia*), *Cunninghamella, Rhizomucor, Apophysomyces, Saksenaea* cinsleri için**

- **AFDT** sonuçları
  - duyarlılıkta cins ve türe özgü farklılıklar
  - intrensek direnç (V ve E)

**ESCMID and ECMM guidelines for the management of rare and emerging fungal infections**
Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 3)
**Coordinated by the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)**
ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. A. Cornely et al. Pages 5-26

**Antifungal susceptibility testing. Author. Michael A Pfaller, 2015 UpToDate**

## *Rhizopus, Mucor, Lichtheimia* (önceki sınıflamada *Absidia*), *Cunninghamella, Rhizomucor, Apophysomyces* and *Saksenaea* cinsleri için

- Mukormikoz etkenlerinin tür düzeyinde tanımlanmaları ve **epidemiyolojik amaçlı** olarak da antifungal duyarlılık testi uygulaması **kuvvetle (AIII)** önerilmektedir.

- ESCMID and ECMM guidelines for the management of rare and emerging fungal infections
  Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 3)
  Coordinated by the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)

  ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013
  O. A. Cornely et al.
  Pages 5-26

## *Rhizopus, Mucor, Lichtheimia* (önceki sınıflamada *Absidia*), *Cunninghamella, Rhizomucor, Apophysomyces* and *Saksenaea* cinsleri

- **antifungal duyarlılık testi (tedaviyi yönlendirmek amacı ile)**
  - klinik direnç sınır değerleri belirlenmemiş
  - MİK ve klinik sonuçlar arasında açık bir birliktelik yok
    - **(marjinal öneri şeklinde) (CIIU)** tavsiye edilmektedir.

- ESCMID and ECMM guidelines for the management of rare and emerging fungal infections
  Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 3)
  Coordinated by the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)
  ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013
  O. A. Cornely et al.
  Pages 5-26

ESCMID and ECMM guidelines for the management of rare and emerging fungal infections
Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 3)
Coordinated by the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)
ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013
O. A. Cornely et al.
Pages 5-26

| Amaç | Öneri derecesi | Kanıt derecesi |
|---|---|---|
| tedaviyi yönlendirmek amacı ile | C (marjinal olarak önerilir) | II U (II: iyi tasarlanmış klinik çalışma kanıtları) (u: kontrolsüz çalışma) |
| Epidemiyolojik amaçlı | A (kuvvetle önerilir) | III (Klinik deneyim, tanımlayıcı vaka çalışmaları veya uzman komitelerin raporlarına dayanarak elde edilen kanıtlar) |

# *Fusarium, Scedosporium, Acremonium, Paecilomyces, Scopulariopsis* cinslerinin neden olduğu hiyalohifomikoz

| | AMB | Flucy. | E | F | I | V | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Fusarium solani* | I-R | R | R | R | R | S-I-R | S-I-R |
| *Scedosporium apiospermum* | I-R | R | S | I-R | S-R | S | S |
| *Scedosporium boydii* | I-R | R | S | I-R | S-R | S | S |
| *Scedosporium aurantiacum* | R | NT | R | NT | R | S | S-R |
| *Scedosporium prolificans* | R | R | S-I-R | R | R | R | R |
| *Paecilomyces* species | S | I | R | R | S | I-S | S |
| *Purpureocillium liliacinum* | R | R | R | R | S | S | S |
| *Acremonium* species | S-R | R | R | R | S-R | S-R | S-R |
| *Scopulariopsis* species | I-R | R | NT | R | R | R | I-R |

**Table 1. Overview of possible *in vitro* antifungal susceptibility patterns for selected hyalohyphomycetes** ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others Clin Microbiol Infect A. M. Tortorano et al. 2014; 20 (Suppl. 3) :27–46.

- **antifungal duyarlılık testi**
  - klinik direnç sınır değerleri belirlenmemiş
  - in vivo in vitro korelasyon belirlenmemiş
    - epidemiyolojik amaçlı ve tedavi rehberliği amacıyla sadece (marjinal öneri şeklinde) **(CIII)** tavsiye edilmektedir.

ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of **systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi**

A. Chowdhary et al.

Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 3) Pages 47-75

# Esmer mantar enfeksiyon etkenleri

Çok geniş bir grup

- *Alternaria*
- *Curvularia*
- *Eksophiala*
- *Cladophialophora*

ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi
A. Chowdhary et al.
Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 3) Pages 47-75

| Klinik durum | Amaç | Öneri/Kanıt derecesi |
|---|---|---|
| Derin enfeksiyonu olan tüm olgular | **Tedaviyi yönlendirmek** | **A III (kuvvetle öneriliyor)** |
| Tüm olgular | **Yerel direnci tespit etmek Epidemiyolojik** | **A III (kuvvetle öneriliyor)** |

ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 3) M. C. Arendrup et al. Pages 76-98

- *Cryptococcus adeliensis, C. albidus, C. curvatus, C. flavescens, C.. laurentii and C. uniguttulatus*
- ***Malassezia furfur, M. globosa, M. pachydermatis and M. restricta,***
- *Pseudozyma spp.,*
- *Rhodotorula glutinis, R. minuta and R. mucilaginosa,*
- *Sporobolomyces spp.,*
- *Trichosporon asahii, T. asteroides, T. dermatis, T. inkin, T. jirovecii, T. loubieri, T. mucoides and T. mycotoxinivorans*
- *Geotrichum candidum,*
- ***Kodamaea ohmeri,***
- ***Saccharomyces cerevisiae***
- *Saprochaete capitatae (Blastoschizomyces) capitatus*

**ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections**
**Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 3) M. C. Arendrup et al.**
Pages 76-98

- **nadir mayalarla** olan invazif mantar enfeksiyonlarında ölüm……. **yüksek**
  - hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda **yatkınlık fazla**
  - intrensek direnç nedeni ile uygun antifungal **tedavide gecikme**
    - *Saccharomyces* spp. and *Kodamaea ohmeri*, dışındaki türlerde **intrensek ekinokandin** direnci

**ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections**
**Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 3) M. C. Arendrup et al.**
Pages 76-98

- **Duyarlılık testleri**
  - **Derin bölgelerden izole edilmiş nadir mayalar için F duyarlılığı rutin önerilir**

  - **tedaviyi yönlendirmek**
- MIK-klinik sonuç ilişkilerini belirlemek
- gelecekte uygun tedavi önerileri için veri sağlamak amaçlı olarak **tavsiye edilir.**