



COVID-19 HASTALARINDA NOSOKOMİYAL İNFEKSİYON SORUNU **MANTAR İNFEKSİYONLARI**



Doç. Dr. Esra KAZAK
10.03.2022

eskazak@uludag.edu.tr



COVID-19





Health Topics

Countries

Newsroom

Emergencies

Data

About Us

Emergencies preparedness, response

Home

Alert and response operations

Diseases

Biorisk reduction

Disease outbreak news

Pneumonia of unknown cause – China

Disease outbreak news
5 January 2020

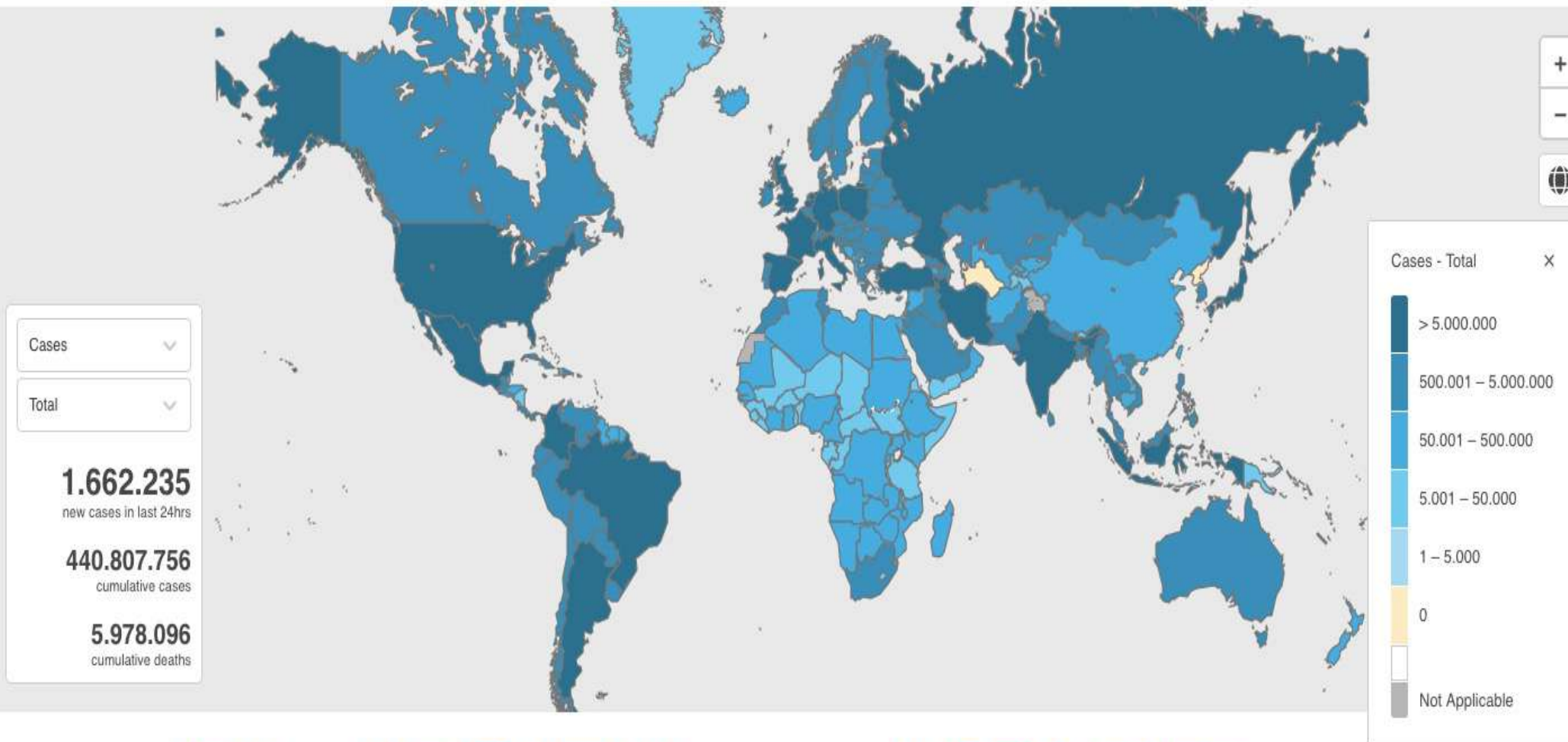
On 31 December 2019, the WHO China Country Office was informed of cases of pneumonia of unknown etiology (unknown cause) detected in Wuhan City, Hubei Province of China. As of 3 January 2020, a total of 44 patients with pneumonia of unknown etiology have been reported to WHO by the national authorities in China. Of the 44 cases reported, 11 are severely ill, while the remaining 33 patients are in stable condition. According to media reports, the concerned market in Wuhan was closed on 1 January 2020 for environmental sanitation and disinfection.

The causal agent has not yet been identified or confirmed. On 1 January 2020, WHO requested further information from national authorities to assess the risk.

National authorities report that all patients are isolated and receiving treatment in Wuhan medical institutions. The clinical signs and symptoms are mainly fever, with a few patients having difficulty in breathing, and chest radiographs showing invasive lesions of both lungs.



WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard

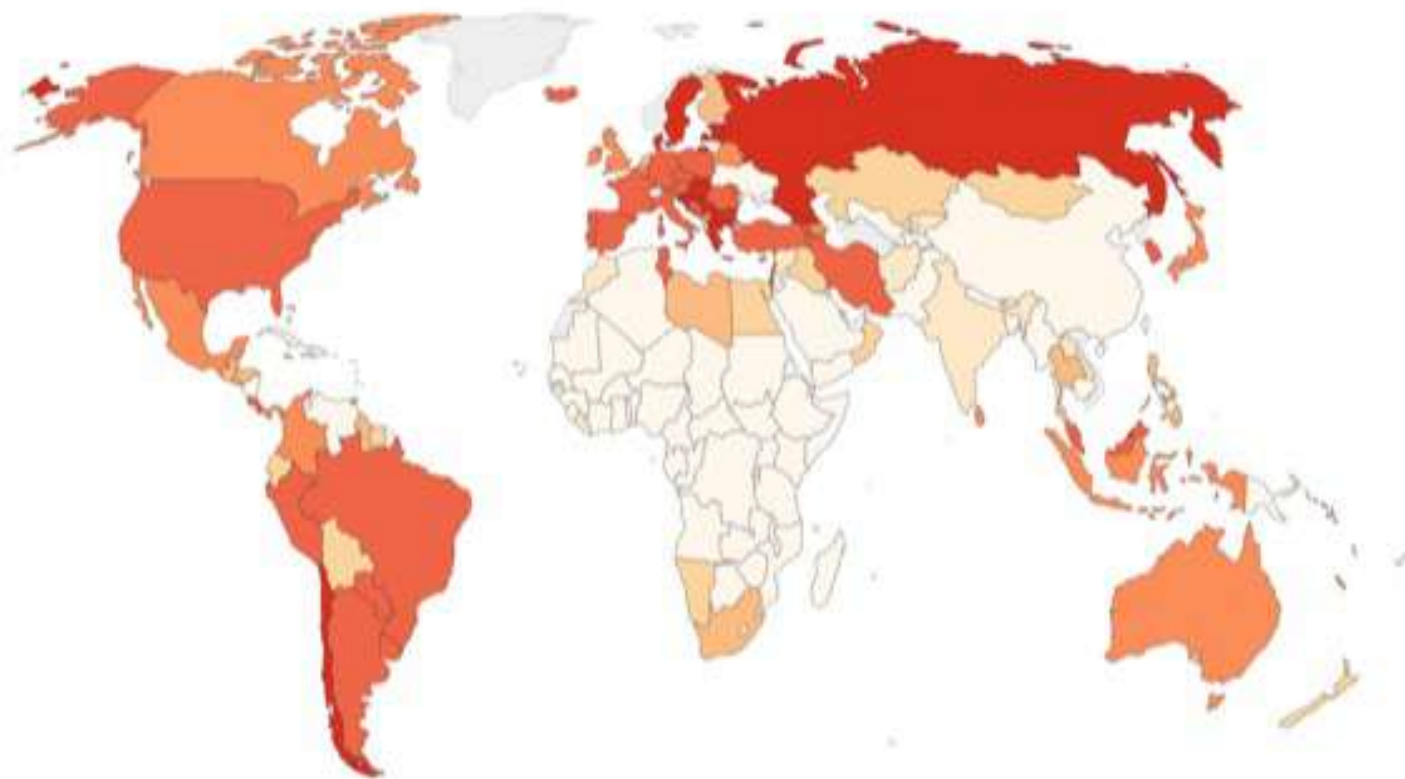
[Overview](#)[Measures](#)[Data Table](#)[Explore](#)

Globally, as of **5:18pm CET, 4 March 2022**, there have been **440.807.756 confirmed cases** of COVID-19, including **5.978.096 deaths**, reported to WHO. As of **26 February 2022**, a total of **10.585.766.316 vaccine**

Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people, Mar 5, 2022

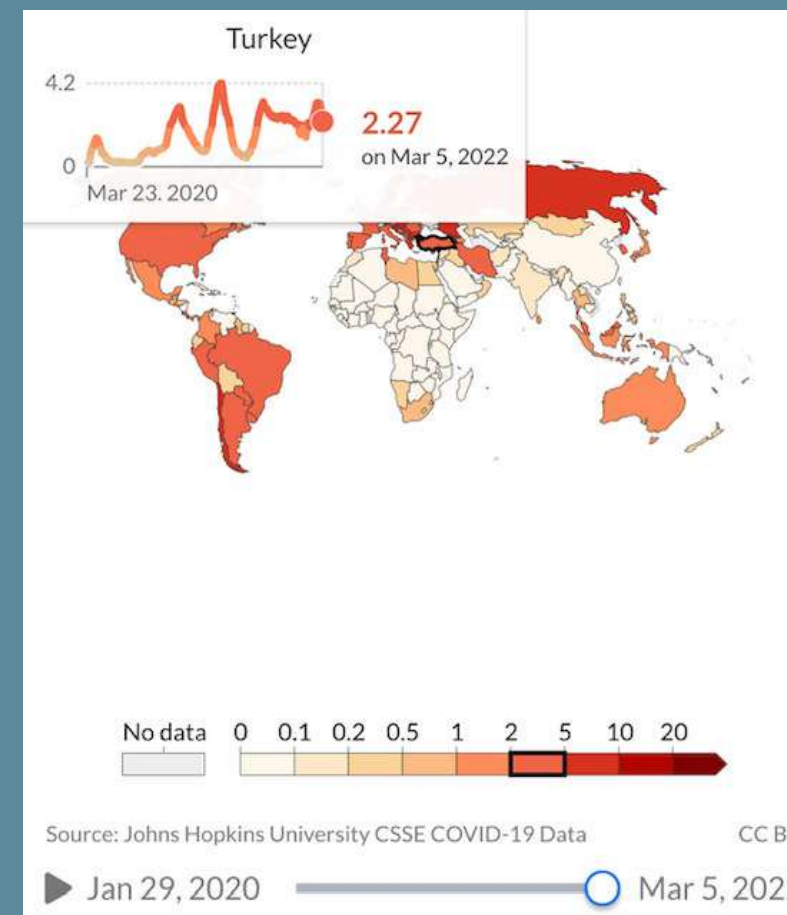
7-day rolling average. For some countries the number of confirmed deaths is much lower than the true number of deaths. This is because of limited testing and challenges in the attribution of the cause of death.

Our World
in Data



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY





A ward for coronavirus patients in Brooklyn this week. Victor J. Blue for The New York



NIH Public Access

Author Manuscript

J Infect Dis. Author manuscript; available in PMC 2009 October 1.

Published in final edited form as:

J Infect Dis. 2008 October 1; 198(7): 962–970. doi:10.1086/591708.

Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness

David M. Morens, Jeffery K. Taubenberger, and Anthony S. Fauci

*National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda,
Maryland*

1918'de İspanyol gribi nedeni ile hayatlarını kaybetmiş 58 kişinin otopsilerinden elde edilmiş, akciğer doku örnekleri ve ayrıca 8398 otopsinin araştırıldığı 109 yayın gözden geçirilmiş. Ölüm nedeni: Bakteriyel pnömoni



Original article

Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study

Carolina Garcia-Vidal ^{1,*}, Gemma Sanjuan ^{1,†}, Estela Moreno-García ¹, Pedro Puerta-Alcalde ¹, Nicole Garcia-Pouton ¹, Mariana Chumbita ¹, Mariana Fernandez-Pittol ², Cristina Pitart ², Alexy Inciarte ¹, Marta Bodro ¹, Laura Morata ¹, Juan Ambrosioni ¹, Ignacio Grafia ¹, Fernanda Meira ¹, Irene Celia Cardozo ¹, Climent Casals ², Adrian Tellez ³, Pedro Castro ³, Francesc Felipe Garcia ¹, Josep Mensa ¹, José Antonio Martínez ¹, Alex Soriano ¹ for the Researchers Group[§]

¹ Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain

² Department of Microbiology, Hospital Clinic, University of Barcelona, ESCUBAL, Barcelona, Spain

³ Medical Intensive Care Unit, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 June 2020

Received in revised form

24 July 2020

Accepted 26 July 2020

Available online 31 July 2020

ABSTRACT

Objectives: To describe the burden, epidemiology and outcomes of co-infections and superinfections occurring in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Methods: We performed an observational cohort study of all consecutive patients admitted for >48 hours to the Hospital Clinic of Barcelona for COVID-19 (28 February to 22 April 2020) who were discharged or dead. We describe demographic, epidemiologic, laboratory and microbiologic results, as

Aspergillus enfeksiyonu
Influenza'dakinden farklı
İmmunolojik farklılık?

- 989 COVID-19 hastası 72 (% 7,2) hastada 74 bakteriyel, 7 fungal, 7 viral enfeksiyon izlenmiştir
- Kısa süreli takipli hastalar
- Toplumdan kazanılmış enfeksiyon oranı % 3,1 (31/989) nadir
- Hastanede kazanılmış enfeksiyonlar
- Çoğu retrospektif çalışma
- Mikrobiyolojik tetkiklerin yapılmasında yetersizlik
- COVID-19 ile benzer semptomların görülmesi
- Mantar enfeksiyonu olan 7 hastadan, 3'ü daha önce akciğer patolojisi olup, *A.fumigatus*
- İki durumun birarada görülmesi
- trakeobronşiti tanısı aldı, mekanik ventilasyonda, yüksek doz steroid almış, ortalama 75 yaş, 1
- kişi öldü
- C. albicans* enfeksiyonları 2 kandidemi, 1 nozokomiyal İYE, 1 intraabdominal enfeksiyon , 2
- kişi öldü, parenteral nütrisyon ve üriner sistem kateteri ilişkilidir

Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study

Marco Falcone^{1*}, Glusy Tiseo¹, Cesira Giordano², Alessandro Leonildi¹, Melissa Menichini², Alessandra Vecchione³, Mauro Pistello³, Fabio Guarracino⁴, Lorenzo Ghiadoni⁵, Francesco Forfori⁶, Simona Barnini² and Francesco Menichetti¹ on behalf of the Pisa COVID-19 Study Group[†]

¹Infectious Disease Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy; ²Microbiology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy; ³Virology Unit, Department of Laboratory Medicine Pisa University Hospital and Retrovirus Center, Department of Translational Research, University of Pisa, Pisa, Italy; ⁴Department of Anaesthesia and Critical Care Medicine, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy; ⁵Emergency Medicine Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy; ⁶Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology and Critical Care Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy

*Corresponding author. E-mail: marco.falcone@unipi.it
†Members are listed in the Acknowledgements section.

Received 22 August 2020; accepted 28 November 2020

- 315 Hasta, 69 (% 21,9) süperenfeksiyon, % 5.5 etken mantar. Ortalama 19. gün (11-29)

Süperenfeksiyonlar için risk faktörleri ;

- Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ile bağırsak kolonizasyonu
- İnvazif mekanik ventilasyon
- İmmünomodulator ajan kullanımı (tocilizumab/baricitinib)
- Başvuruda C-reactive protein değeri >7 mg/dl
- Piperacillin/tazobactam tedavisi almış olmak
- Hastanede yatış süresi bu hastalarda daha uzun (30 – 11 gün)

Ancak mortalite oranları benzerdir

Table 4. Multivariate analysis of predictors independently associated with superinfection episodes in hospitalized patients with COVID-19

Predictor	OR (95% CI)	P value
Intestinal colonization by CRE	16.03 (6.5–39.3)	<0.001
Invasive mechanical ventilation	5.58 (2.4–13.1)	<0.001
IL-6 or JAK inhibitors	5.09 (2.2–11.8)	<0.001
CRP on admission >7 mg/dl	3.59 (1.7–7.7)	0.001
Piperacillin/tazobactam	2.85 (1.1–7.2)	0.028

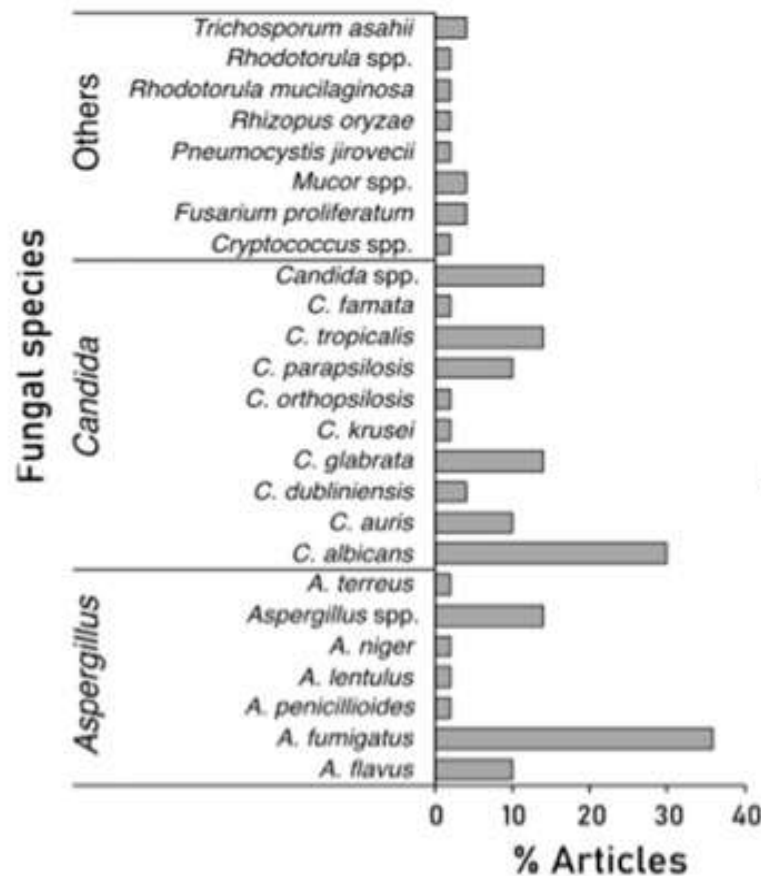
P values in bold are statistically significant (P < 0.05).

Review

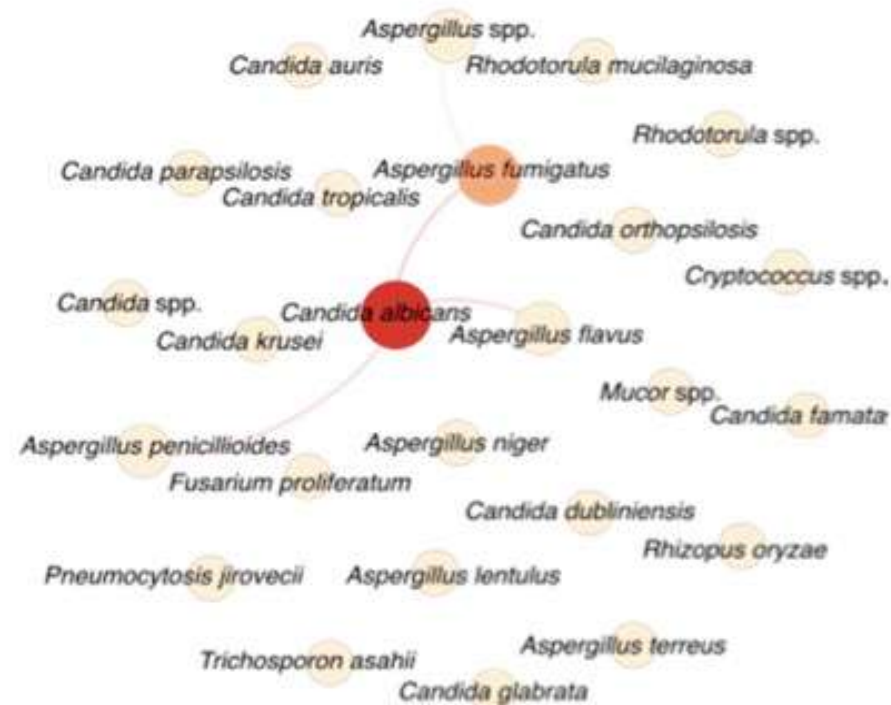
Risk Factors for Fungal Co-Infections in Critically Ill COVID-19 Patients, with a Focus on Immunosuppressants

Obinna T. Ezeokoli , Onele Gcilitshana and Carolina H. Pohl *

Yeast Research Group, Department of Microbiology and Biochemistry, University of the Free State, Bloemfontein 9300, South Africa; 2019875893@ufs4life.ac.za or ezeokoliobinna@gmail.com (O.T.E.); GcilitshanaOMN@ufs.ac.za (O.G.)



(a)



(b)

Fungal Infections in COVID-19 Intensive Care Patients

AYŞENUR SÜMER COŞKUN* and ŞENAY ÖZTÜRK DURMAZ

Antalya Kepez State Hospital, Antalya, Turkey

Submitted 24 June 2021, revised 5 August 2021, accepted 9 August 2021

YBÜ'de, 01.03.2020-01.02.2021, **627** hasta

Nötropenik hastalar dahil edilmemiş

Steroid kullanımı, DM, KVS hastalığı risk faktörü

Kolonizasyon dahil edilmemiş, enfeksiyon tanısı alanlar kabul edilmiş

32 hasta (% 5.1) fırsatçı mantar enfeksiyonu , 25 hasta (% 78.12) eksitus

16 hastanın kan kültüründe *Candida* üremesi mevcut.

Candida parapsilosis (% 43,7) kan kültüründe en sık izole edilen fırsatçı mantar

- Kandidemili hastaların ölüm oranı % 80 idi
- Trakeal aspiratında mantar üreyen üç hastadan ikisi (% 66,6) ölmüştü

A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019–Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit

P. Lewis White,¹ Rishi Dhillon,¹ Alan Cordey,¹ Harriet Hughes,¹ Federica Faggian,¹ Shuchita Soni,¹ Manish Pandey,² Harriet Whitaker,³ Alex May,¹ Matt Morgan,² Matthew P. Wise,² Brendan Healy,⁴ Ian Blyth,⁴ Jessica S. Price,¹ Lorna Vale,¹ Raquel Posso,¹ Joanna Kronda,¹ Adam Blackwood,¹ Hannah Rafferty,¹ Amy Moffitt,¹ Alexandra Tsitsopoulou,² Soma Gaur,² Tom Holmes,² and Matthijs Backx¹

- 135 Hasta , ortalama yaş 57, mortalite % 38

- IFI insidansı % 26.7

Aspergilloz % 14,1, maya enfeksiyonları % 12,6

Steroid kullanımı (P: 0.007)

Kronik akciğer hastalığı (P: 0.05)

Aspergilloz Riski Artar

	Mortalite		Mortalite
Fungal Enfeksiyonu Olanlarda	% 53	Antifungal Alanlarda	% 38,5
Fungal Enfeksiyonu Olmayanlarda	% 31	Antifungal Almayanlarda	% 90
	P=0,0387		P=0.008

- COVID-19 nedeni ile YBÜ'e yatışı uzayan hastalarda invazif mikroorganizmalar ile koenfeksiyon ve dolayısı ile mortalite daha fazladır
- CAPA veya invazif pulmoner aspergilloz olan grupta daha yüksek mortalite oranı saptanmıştır
- COVID-19 ile ilişkili Kandidoz (CAC) insidansı CAPA'ya göre daha düşük olsa da, mortalite oranı benzerdir
- Eşlik eden fungal enfeksiyonlar hastalığın ciddiyetini ve mortalitesini artırmaktadır

Yoğun Bakım Hastalarında Mantar Enfeksiyonu Risk Faktörleri

- Yüksek APACHE II skoru
- Diabetes mellitus (DM)
- Nötropeni
- Böbrek yetmezliği
- Abdominal cerrahi
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Total parenteral beslenme
- Hemodiyaliz
- Mekanik ventilasyon
- Santral venöz kateter varlığı
- İmmünsüpresif tedaviler

COVID-19 Hastalarında Fungal Enfeksiyonlar İçin Risk Faktörleri

- Entübasyon gibi invazif prosedürler akciğer dokusunun mantar ile kolonizasyonuna neden olur
- Kronik pulmoner hastalık öyküsü
- Uzun süreli kortikosteroid alımı
- Antimikrobiyal tedavi
- Hastalarda immünolojik bozulma
- İnvazif oksijen desteği gereksinimi antifungal dirençli mikroorganizmalar ile koenfeksiyon için esas belirleyicidir

İmmünsupressif Kullanımı

- 299 Hasta
- Deksametazon alan grupta, ilk 28 gün içinde
- Ventilatörsüz gün 6.6 (5.0-8.2), standart grupta 4.0 gün (2.9-5.4) $P = .04$

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 The CoDEX Randomized Clinical Trial

Bruno M. Tomazini, MD; Israel S. Maia, MD, MSc; Alexandre B. Cavalcanti, MD, PhD; Otavio Berwanger, MD, PhD; Regis G. Rosa, MD, PhD; Viviane C. Veiga, MD, PhD; Alvaro Avezum, MD, PhD; Renato D. Lopes, MD, PhD; Flavia R. Bueno, MSc; Maria Vitoria A. O. Silva; Franca P. Baldassare; Eduardo L. V. Costa, MD, PhD; Ricardo A. B. Moura, MD; Michele O. Honorato, MD; Andre N. Costa, MD, PhD; Lucas P. Damiani, MSc; Thiago Lisboa, MD, PhD; Leticia Kawano-Dourado, MD, PhD; Fernando G. Zampieri, MD, PhD; Guilherme B. Olivato, MD; Cassia Righy, MD, PhD; Cristina P. Amendola, MD; Roberta M. L. Roepke, MD; Daniela H. M. Freitas, MD; Daniel N. Forte, MD, PhD; Flávio G. R. Freitas, MD, PhD; Caio C. F. Fernandes, MD; Livia M. G. Melro, MD; Gedealvares F. S. Junior, MD; Douglas Costa Moraes; Stevin Zung, MD, PhD; Flávia R. Machado, MD, PhD; Luciano C. P. Azevedo, MD, PhD; for the COALITION COVID-19 Brazil III Investigators

	Deksametazon Alan	Kontrol
Sekonder enfeksiyon	33 (% 21.9)	43 (% 29.1)
İnsülin ihtiyacı	47 (% 31.1)	42 (% 28.3)
Ciddi yan etki	5 (% 3.3)	9 (% 6.1)

Table 3. Adverse Events

	No. (%) of patients		
	Dexamethasone (n = 151)	Standard care (n = 148)	Absolute difference (95% CI)
Serious adverse events ^a	5 (3.3)	9 (6.1)	2.8 (-2.7 to 8.2)
New diagnosis of infection until day 28 ^b	33 (21.9)	43 (29.1)	7.2 (-3.3 to 17.7)
Ventilator-associated pneumonia	19 (12.6)	29 (19.6)	7.0 (-2.0 to 16.0)
Catheter-related bloodstream infection	10 (6.6)	8 (5.4)	-1.2 (-7.3 to 4.8)
Catheter-associated urinary tract infections	1 (0.7)	0	
Other	6 (4)	7 (4.7)	0.7 (-2.5 to 4.2)
Bacteremia ^c	12 (7.9)	14 (9.5)	1.5 (-5.5 to 8.6)
Insulin use for hyperglycemia ^d	47 (31.1)	42 (28.4)	-2.7 (-13.8 to 8.3)

Is the Frequency of Candidemia Increasing in COVID-19 Patients Receiving Corticosteroids?Cezar V. W. Riche ^{1,3}, Renato Cassol ² and Alessandro C. Pasqualotto ^{3,4,*}¹ Hospital Ernesto Dornelles, Porto Alegre 90160-092, Brazil; cezar.riche@gmail.com² Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre 91350-200, Brazil; renato.cassol@gmail.com³ School of Medicine, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre 90050-170, Brazil⁴ Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre 90020-090, Brazil

* Correspondence: pasqualotto@santacasa.org.br

Received: 22 September 2020; Accepted: 9 November 2020; Published: 13 November 2020



11 Hasta ile yapılmış bir çalışma

Kandidemi insidansı 1.43-1.5/1000 hasta günü

COVID-19 hastalarında kandidemi insidansı 11.83-10.23/ 1000 hasta günü

Yüksek doz steroid almış hastalarda kandidemi insidansı 10 kat artmış

Ortalama YBÜ'e başvurudan 7 gün sonra kandidemi gelişmiş

Steroid sonrası kandidemi mortalitesi % **72.7** (8/11)

Kandidemi gelişmeyen hastalarda mortalite % 17,7-22

İmmünsupressif Kullanımı

- Hastaneye yatan 226 COVID-19 hastasında steroid kullanımı araştırılmış
- Steroid alanlarda hastanede mortalitede azalma izlenmemiş
- Steroid alanlarda daha fazla bakteriyel enfeksiyon (% 25 - % 13.1, $P = 0.041$) ve mantar enfeksiyonu izlenmiştir (% 12.7- versus % 0,7 , $P < 0.001$)
- Steroid alan hastaların bir kısmı tocilizumab almış, sekonder enfeksiyon açısından tocilizumab açısından fark yok



IL-6 Inhibition in Critically Ill COVID-19 Patients Is Associated With Increased Secondary Infections

Lucas M. Kimmig^{1,2†}, David Wu^{1,2†}, Matthew Gold¹, Natasha N. Pettit^{1,3}, David Pitrak^{1,3}, Jeffrey Mueller⁴, Aliya N. Husain⁴, Ece A. Mutlu² and Gökhan M. Mutlu^{1,2*}

111 Hasta, 54'ü Tocilizumab almış

Tocilizumab fungal enfeksiyon için risk faktörü

(% 5,6 vs % 0; p=0.112)

Tocilizumab alanlarda mortalite yüksek

(% 35,2 vs % 19,3; p=0.020)

İmmünsupressanlar

- İmmünsupressanlar doğal ve adaptif immün yanıtını bozarak invazif fungal enfeksiyon yatkınlığını artırır

Steroid tedavisi monosit, PMNL, T lenfosit ve makrofajların fonksiyon kaybına yol açarak koruyucu immüniteyi bozar

Pulmoner aspergilloz için risk faktörüdür

Impact of corticosteroids in hospitalised COVID-19 patients

Kam Sing Ho,¹ Bharat Narasimhan,¹ Larry Difabrizio,² Linda Rogers,² Sonali Bose,² Li Li,³ Roger Chen,³ Jacqueline Sheehan,¹ Maan Ajwad El-Halabi,¹ Kimberly Sarosky,⁴ Zichen Wang,³ Elliot Eisenberg,² Charles Powell,² David Steiger²

- 4313 Hasta , mortalite % 29,4
- Erken dönemde (7 gün içinde) kortikosteroid uygulanan grupta, mortalite ve yoğun bakım ünitesine geçme oranı azalmış
- Steroid alımı ile bakteriyel ve fungal enfeksiyonların oranında değişiklik saptanmamıştır

Düşük doz, kısa süreli steroid

COVID-19 HASTALARINDA FUNGAL
ENFEKSİYONLAR YÜKSEK MORTALİTE İLE
İLİŞKİLİDİR
ERKEN TANI VE TEDAVİ ÇOK ÖNEMLİDİR

- COVID-19 Hastalarında hücresel immün baskılanma
- Antibiyotiklerin yaygın kullanımı
- Steroid tedavisi
- **Bozulmuş glukoz toleransı** mantar enfeksiyonlarına zemin hazırlar
- Araya giren mantar enfeksiyonları yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ve mortaliteyi artırır

Mantar enfeksiyonlarında

Klinik bulguların COVID-19'dan ayırımındaki zorluk

COVID-19 Nedeni ile invazif işlemlerden kaçınılması

Tanısal test ulaşımı ve duyarlılığının sınırlı olması

Klasik risk grubu hasta olmaması, bu hastalarda tanısal testlerin değerlendirme zorluğu

Kolonizasyon ve etken ayırımında zorluk

Tablolar

COVID-19 hastalarında çok ilaca dirençli *Aspergillus fumigatus*, *Candida auris*, ekinokandin dirençli *C. glabrata* suş sayısında artış

1. Kandidemi (CAC)

Dirençli *Candida* enfeksiyonları
(*C. auris*, Ekinokandin dirençli *C. glabrata*)

2. CAPA (COVID-19 ile ilişkili pulmoner aspergilloz)

3. Mukormikoz

4. *Saccharomyces cerevisiae* fungemisi

5. Fusaryoz

COVID-19 İle İlişkili Kandidemi (CAC)

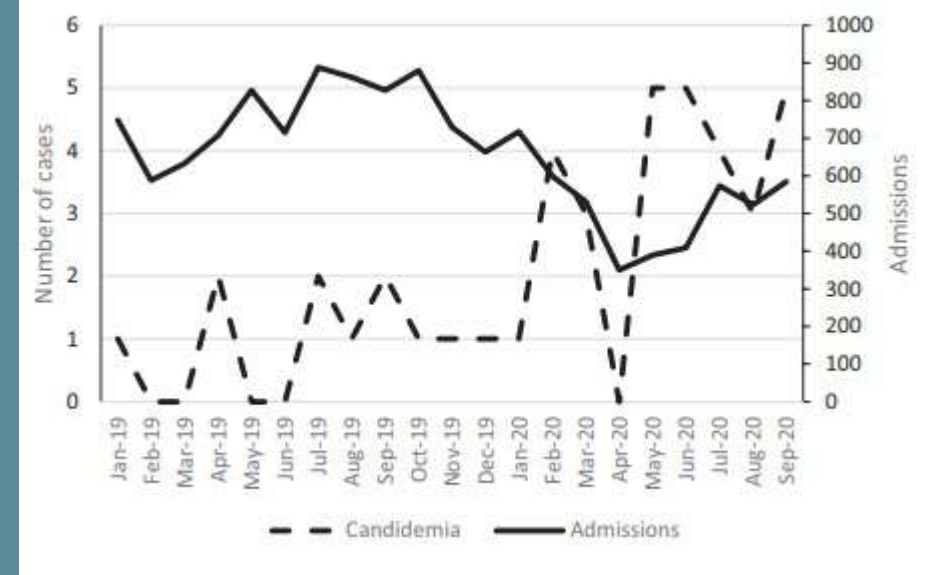
- Nucci ve arkadaşları kandidemi insidansını karşılaştırmışlar

COVID-19 öncesi 7 yıllık dönemde 1.3 atak/1000 başvuru

Ocak 2019-Şubat 2020 insidans 1.54 atak/1000 başvuru

Mart 2020-Eylül 2020 insidans **7.44 atak/1000 başvuru**

COVID-19 olmayan hastalarda 4,76 atak/1000 başvuru



- Kandidemi izlenen COVID-19 olmayan hastalar ile karşılaştırılınca COVID-19 hastaları daha çok ventilatör ihtiyacı duymakta idi (% 100 vs. % 34)

COVID-19 (+) 21 hasta /

COVID-19 olmayan 51 hasta

YBÜ'de kandidemi insidansı

COVID-19 (+) hastalarında daha
fazladır

Steroid kullanan hastaların oranı
farklı değildir

Table 1. Characteristics of the 2 Cohorts of Patients With Candidemia

Characteristic	Overall n = 72	COVID-19 n = 21	Non-COVID-19 n = 51	P Value
Demographics				
Age, y	71 (61–77)	71 (57–75)	72 (61–80)	.197
Sex, male	49 (68.1%)	16 (76.2%)	33 (64.7%)	.342
Risk factors for candidemia				
Diabetes	15 (21.1%) n = 71	2 (10.0%) n = 20	13 (25.5%) n = 51	.150
Active hematological malignancy ^a	2 (2.8%) n = 71	0 (0%) n = 20	2 (3.9%) n = 51	.369
Active solid malignancy ^a	23 (32.4%) n = 71	0 (0%)	23 (45.1%)	<.001
Recent chemotherapy ^a	9 (12.7%) n = 71	0 (0%)	9 (17.6%)	.044
Human immunodeficiency virus infection	1 (1.4%) n = 71	0 (0%)	1 (2.0%)	.528
Charlson comorbidity index	5 (3–6) n = 71	3 (1–3) n = 20	5 (4–7) n = 51	<.001
Hemodialysis	9 (12.9%) n = 70	4 (21.1%) n = 19	5 (9.8%) n = 51	.211
Intensive care unit stay	29 (40.3%)	14 (66.7%)	15 (29.4%)	.003
Prior use of broad-spectrum antibiotics ^c	61 (87.1%) n = 70	19 (100%) n = 19	42 (82.4%) n = 42	.050
Prior use of antifungal agents ^c	12 (17.1%) n = 70	2 (10.5%)	10 (19.6%)	.370
Central venous catheters	53 (73.6%)	17 (81.0%)	36 (70.6%)	.364
Parenteral nutrition	37 (53.6%) n = 69	8 (44.4%) n = 18	29 (56.9%) n = 51	.364
Immunosuppressive agents ^d	27 (40.3%) n = 67	11 (61.1%) n = 18	16 (32.7%) n = 49	.035
Steroid treatment ^e	23 (34.3%) n = 67	8 (44.4%) n = 18	15 (30.6%) n = 49	.291
Candida colonization ^f	35 (48.6%)	8 (38.1%)	27 (52.9%)	.252
Recent surgery ^g	25 (35.2%) n = 71	5 (25.0%) n = 20	20 (39.2%) n = 51	.259
Laboratory examinations				
White blood cells, cells × 10 ⁹ /mL	9.9 (6.6–14.1)	9.1 (7.0–12.8)	10.3 (6.1–15.4)	.838
Neutrophils, cells × 10 ⁹ /mL	6.9 (4.4–11.3) n = 59	6.9 (4.2–11.2) n = 17	7.7 (4.6–12.0) n = 42	.795
Lymphocytes, cells × 10 ⁹ /mL	0.7 (0.5–1.0) n = 59	0.7 (0.7–1.0) n = 17	0.6 (0.4–1.0) n = 42	.199
Creatinine, mg/dL	1.1 (0.7–1.7)	1.0 (0.7–1.6)	1.2 (0.8–1.8)	.620
Clinical course and outcomes				
Days to candidemia since hospital admission	20 (8–33)	24 (12–38)	18 (7–30)	.187
Fungemia clearance ^h	52 (72.2%)	15 (71.4%)	37 (72.5%)	.923
Days to candidemia clearance	8 (5–12) n = 52	6 (5–17) n = 15	8 (5–12) n = 37	.662
Non-albicans candidemia	31 (43.1%)	7 (33.3%)	24 (47.1%)	.285
Endocarditis	5 (12.5%) n = 40	2 (13.3%) n = 15	3 (12.0%) n = 25	.902
Endophthalmitis	2 (11.1%) n = 18	2 (25.0%) n = 8	0 (0%) n = 10	.094
Death	42 (58.3%)	12 (57.1%)	30 (58.8%)	.895
Incidence rate, per 10 000 person-days of follow-up	1.98 (1.55–2.49)	10.97 (6.79–16.76)	1.48 (1.10–1.95)	<.001

Values are reported as median, interquartile range, or frequency (%).
P-values <0.05 are presented in bold.

Fungal Infections in COVID-19 Intensive Care Patients

AYŞENUR SÜMER COŞKUN* and ŞENAY ÖZTÜRK DURMAZ

Antalya Kepez State Hospital, Antalya, Turkey

Submitted 24 June 2021, revised 5 August 2021, accepted 9 August 2021

Table VI
Distribution of fungal species in blood, tracheal aspirate, and urine cultures.

Fungus types	Fungal isolate N (%)	Blood N (%)	Tracheal aspirate N (%)	Urine N (%)
		Total: 16	Total: 12	Total: 29
<i>Candida tropicalis</i>	20 (35.08)	5 (31.25)	4 (33.33)	11 (37.93)
<i>Candida albicans</i>	18 (31.58)	4 (25.00)	0 (0.00)	14 (48.27)
<i>Candida parapsilosis</i>	14 (24.56)	7 (43.75)	3 (25)	4 (13.79)
<i>Aspergillus spp.</i>	3 (5.28)	0 (0.00)	3 (25)	0 (0.00)
<i>Candida lusitaniae</i>	1 (1.75)	0 (0.00)	1 (8.34)	0 (0.00)
<i>Trichosporon mucoides</i>	1 (1.75)	0 (0.00)	1 (8.34)	0 (0.00)

Kandidemi olguları 30.günden sonra görülmüş

Table III
Distribution of candidemia cases by hospitalization days.

Mean ± SD 7.56 ± 25.62 (min-max: 1–136)	N	N (%)
1–30days	4	25
> 30 days	12	75

COVID-19 İlişkili Kandidemi

“COVID-19 hastalarında kan kültürü veya dokuda *Candida* spp tespiti”

• Risk Faktörleri

Uzamış hastane yatış öyküsü

Mekanik ventilasyon

SVK

Cerrahi uygulanmış olması

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı

İmmün sistemde COVID-19
nedeni ile

baskılanma?

GIS translokasyonu

**Antibiyotik altında bağırsak
mikrobiyotasında
bozulma**

Candida kolonizasyonunda artış

Article

Candidemia among Iranian Patients with Severe COVID-19 Admitted to ICUs

Amir Arastehfar ¹, Tahmineh Shaban ², Hossein Zarrinfar ³ , Maryam Roudbary ⁴, Mona Ghazanfari ^{5,6} ,
Mohammad-Taghi Hedayati ^{5,6}, Alireza Sedaghat ⁷, Macit Ilkit ⁸ , Mohammad Javad Najafzadeh ^{2,*}
and David S. Perlin ^{1,*}

- 1988 COVID-19, YBU, 7 (% 0.03) fungemi, (6 kandidemi)
- *C. albicans* 5
- *C. glabrata* 3
- *Rhodotorula mucilaginosa* 1
- Kandidemi olanlarda mortalite kandidemi olmayanlara göre yüksek (% 100% (6/6) vs. % 22.7 (452/1988))

HIZLI TANI
EN KISA SÜREDE TEDAVİ

Alejandro Suarez-de-la-Rica¹
Patricia Serrano²
Rodrigo de-la-Oliva²
Pedro Sánchez-Díaz²
Pilar Molinero²
Iker Falces-Romero²
Carlos Ferrando⁴
Jordi Rello⁵
Emilio Maseda¹

Secondary infections in mechanically ventilated patients with COVID-19: An overlooked matter?

¹Department of Anesthesiology and Surgical Critical Care. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Spain.

²Department of Anesthesiology and Surgical Critical Care. Hospital Universitario La Paz. Madrid, Spain.

³Department of Microbiology and Parasitology. Hospital Universitario La Paz. Madrid, Spain.

⁴Department of Anesthesiology and Surgical Critical Care. Hospital Clínic. Barcelona, Spain.

⁵Centro de Investigación Biomedica en Red (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR), Barcelona, Spain. Scientific Research, CHU Nîmes, Nîmes, France.

Article history

Received: 25 February 2021; Accepted: 8 March 2021; Published: 23 March 2021

Suarez ve ark.

107 COVID-19 Hastası , 90 günlük mortalite: 74 hasta (% 69,2)

Sekonder enfeksiyon: 46 hasta (% 43) (% 24,4 Candida)

65 yaş üstü olmak ve sekonder enfeksiyonlar mortaliteyi artırır

(OR=2.692, 1.068-6.782, p<0.036 - OR=3.658, CI 1.385-9.660, p=0.009)

Dirençli mikroorganizma ile enfekte olmak mortaliteyi artırmaktadır

(1.023- 3.122; p= 0.036)

Bu çalışmada steroid ve tocilizumab ile enfeksiyon gelişimi ve mortalite arasında bağlantı bulunmamıştır

Dirençli Candida?

79 Yaşında erkek hasta, DM, KAH, Diyabetik ayak öyküsü, COVID-19 tanısı (+)

Darunavir/ritonavir ve klorokin tedavisi

5. Gün: Ateş, öksürük, pürülan balgam, ekstremiteler iltihaplı. Bakteriyel enfeksiyon mu?

Piperasilin- tazobaktam IV

8. Gün: Ateş devamı, kan kültürü

25. Gün: Teikoplanin kesildi, alt

27. Gün: Ateş, kan kültürü *Morganella morganii*

35. Gün: Ateş, kan kültürü *C. glabrata*... Ekinokandin

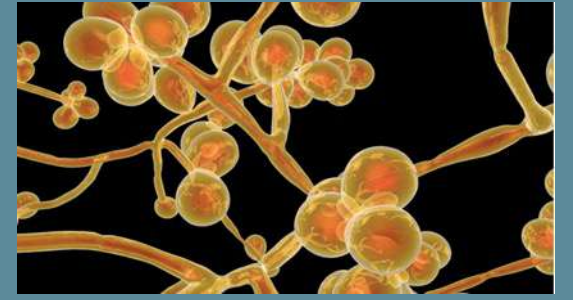
48. Gün: Ateş, kan kültürü *C. glabrata* ve *Acinetobacter baumannii*.. Kaspofungin devam, Kolistin başlandı.... *C. glabrata* izolatlarından biri ekinokandin dirençli

52. Gün: Amputasyon, Liposomal amfoterisin B başlandı, Kaspofungin kesildi

53. Gün : Septik şok ve Eksitus

Antifungal direnç akılda bulunmalı ve yakın takip edilmelidir
YBÜ'lerinde antifungal seçiminde dinamik davranılmalıdır

C. auris



- Uzun süreli yoğun bakım ünitesi yatış
- İnvazif işlem uygulanmış olmak
- C. auris*'in biyolojik ve plastik gibi biyolojik olmayan yüzeylere yerleşme kapasitesi
- Biofilm oluşturma
- NaCl dayanıklılığı
- Katetere yerleşmesi

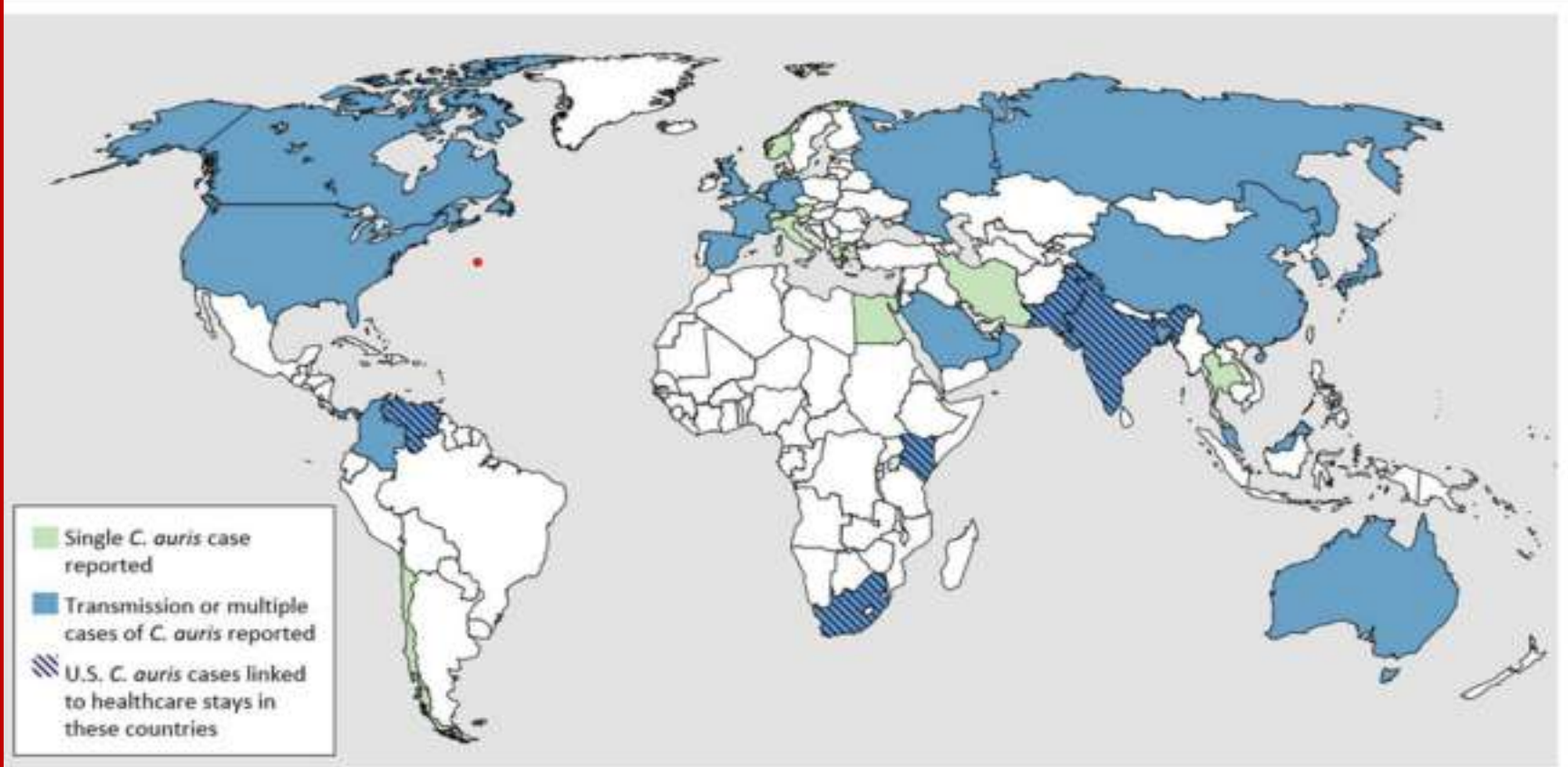


Figure 1. Countries from which *Candida auris* cases have been reported, as of December 31, 2019.

COVID-19 Salgını Sırasında *Candida auris*'in Artan Yayılımı

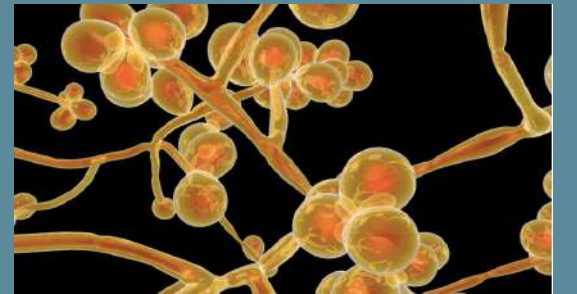
COVID-19 Hastalarının bakıldığı merkezlerde *C. auris* salgınları bildirilmiştir

Başlangıçta eldiven ve önlük sıkıntısı, yeniden kullanımı

Hasta sayısı ani artışı ile enfeksiyon kontrol önlemlerindeki zaafılar

Bilinmeyen neden?

Taramalar COVID-19 hastalığına kaynak ve kontrol aktarılması nedeni ile sınırlı olmuştur



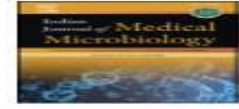
C. auris Neden Önemli?

- Hindistan'da 596 COVID-19 hastası, 420 hasta mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı+
- Kandidemi % 2.5 (15 / 596) .. 8 Hasta hayatını kaybetmiştir
- *C. auris* 10 hastada (6 hasta eksitus) Fatalite % 60.....

Uzamış yatış süresi, yaşlı hasta, ventilasyon altındaki hastalar

- *C. albicans* 3 hasta,
- *C. tropicalis* 1 hasta,
- *C. krusei* 1 hasta

Farklı yayınlarda mortalite oranı % 30-72



Original Research Article

Candida auris* Fungemia and a local spread taken under control with infection control measures: First report from Turkey**Ahmet Furkan Kurt^a, Mert Ahmet Kuskucu^b, Ilker Inanc Balkan^a, Ayse Baris^c, Zeynep Yazgan^b, Ayşe Serife Öz^b, Ayşe Istanbulu Tosun^d, Bilgul Mete^{a,*}, Fehmi Tabak^a, Gokhan Aygun^b^a Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey^b Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey^c Health Sciences University, Hamidiye Sisi Etil Efal Educating and Training Hospital, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey^d Istanbul Medipol University, Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey**Olgu Sunumu/Case Report*Mikrobiyol Bul 2021;55(3):452-460/doi: 10.5578/mb.20219814**

Geliş Tarihi (Received): 14.03.2021 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 26.06.2021

[First Case of COVID-19 Positive *Candida auris* Fungemia in Turkey]. / Türkiye'de İlk COVID-19 Pozitif *Candida auris* Fungemi Olgusu.

Bölükbaşı, Yasemin; Erköse Genç, Gonca; Orhun, Günseli; Kuskucu, Mert Ahmet; Çagatay, Atahan; Önel, Mustafa; Öngen, Betigül; Agaçfidan, Ali; Esen, Figen; Erturan, Zayre. ▼

Mikrobiyol Bul ; 55(4): 648-655, 2021 Oct.

Article in Turkish | MEDLINE | ID: covidwho-1478368

• 81 yaş erkek hasta

• Amfoterisin B

EKK Y

Hasta

Tema

Ünited

alınm

Çevresel örneklerden (hasta yatağı, telefon, ventilatör yüzeyi vs) kültür alınmış

C. auris sadece diğer hastanın koltuk altında üremiş

El hijyeni için alkol bazlı el antiseptikleri kullanılmış

Çevresel temizlik 1000 ppm klor ile sağlanmış

EKK ekibi, 3 ay süre ile takip etmiş

Çay bardağından *C.auris* fungemisi görülmüş
Amfoterisin B ve kaspofungin ile tedavi edilmiş

***Candida auris*: A drug-resistant fungus that spreads in healthcare facilities**

A CDC message to infection preventionists

Tek kişilik odaya yerleştirilir

Önlük ve eldivenlere kolay ulaşım sağlanıp, uygun şekilde kullanılmalıdır

El hijyeni uyumu artırılmalıdır

Çevresel temizlik kurallarına uyum artırılmalıdır, uzun süre çevrede kalabilir, kuaterner amonyum bileşikleri [QAC'ler] *C. auris*'e karşı etkili olmayabilir, klor ve hidrojenperoksit etkilidir

Temaslılar aranmalı, kolonize hastalar için aynı EKK önlemleri alınmalıdır

Transfer edilecek ise karşı taraf bilgilendirilmelidir

Mantar Pnömonileri

Klinik olarak COVID-19 ve bakteriyel pnömonilere benzer şekilde ateş, öksürük ve nefes darlığı görülebilir
COVID-19 ile birlikte aynı zamanda görülebileceği akılda tutulmalıdır

İnvazif Pulmoner Aspergilloz (İPA)

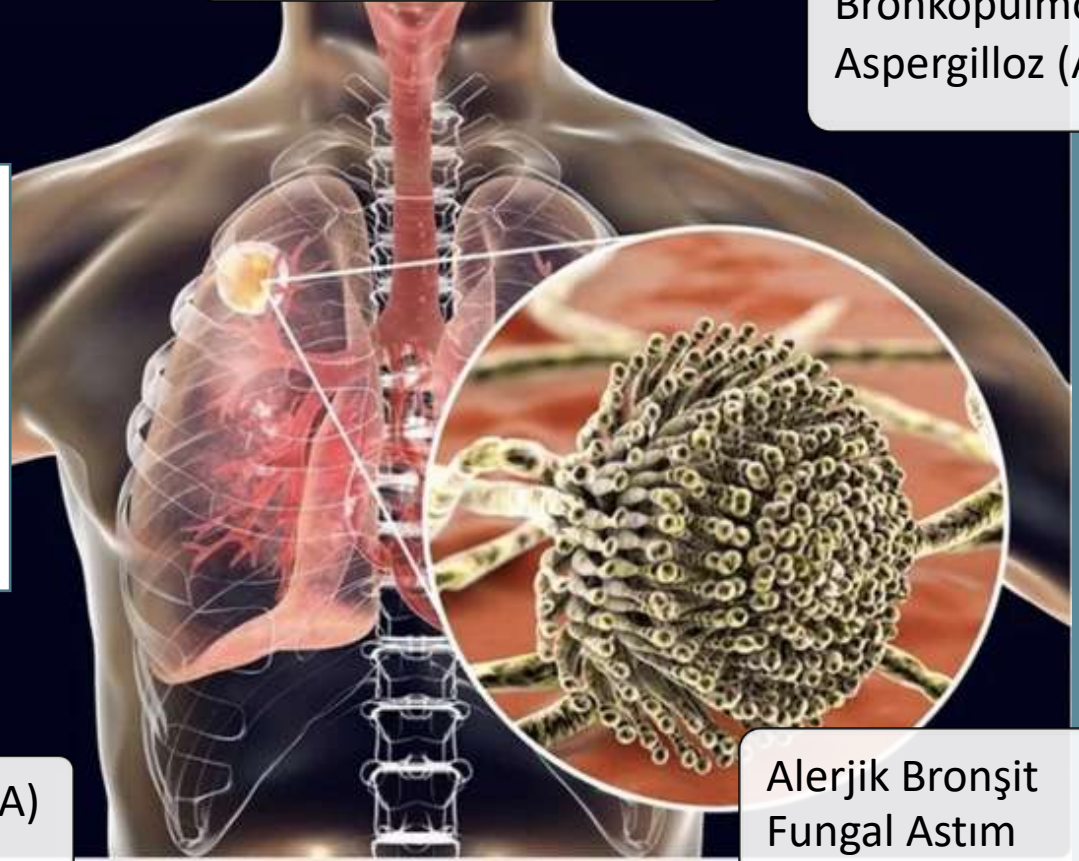
Kronik Rinosinüzit

Alerjik
Bronkopulmoner
Aspergilloz (ABPA)

- ✓ Nötropenik hastada **IPA**
- ✓ Influenza ilişkili IPA (**IAPA**)
(Influenza –Associated Pulmonary Aspergillosis)
- ✓ COVID 19 ilişkili IPA (**CAPA**)
(COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis)

Kronik Pulmoner Aspergilloz (CPA)

Alerjik Bronşit
Fungal Astım



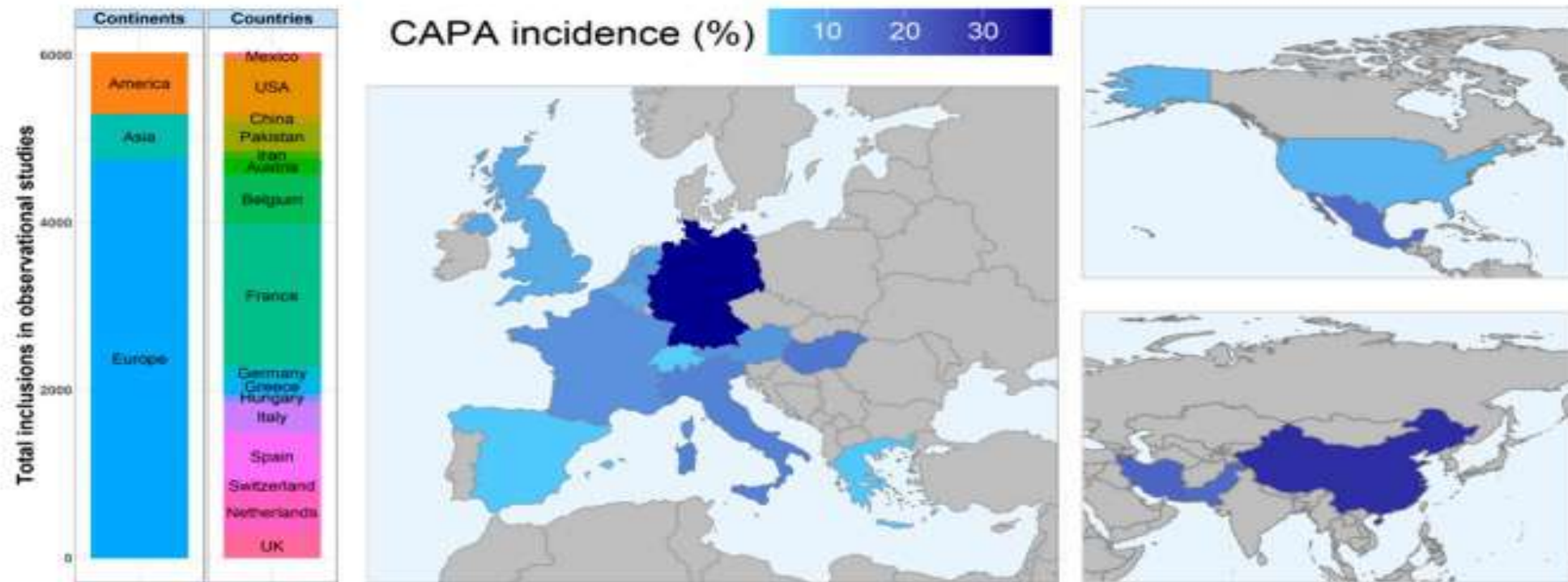


Figure 2. Regional variation in number of inclusions and CAPA incidence in studies with observational data. Bar chart on the left shows the number of patients included in studies with observational data on CAPA, either per continent or per country. The maps on the right show the pooled CAPA incidence per country in studies with observational data. Only studies with exact information on the countries where patients were recruited were included in this figure [2,9,15,16,18,20–33,35–38,40,41,43–45,47–49,51–59]. CAPA incidence is calculated per study for the combination of proven, probable, putative and possible CAPA cases.

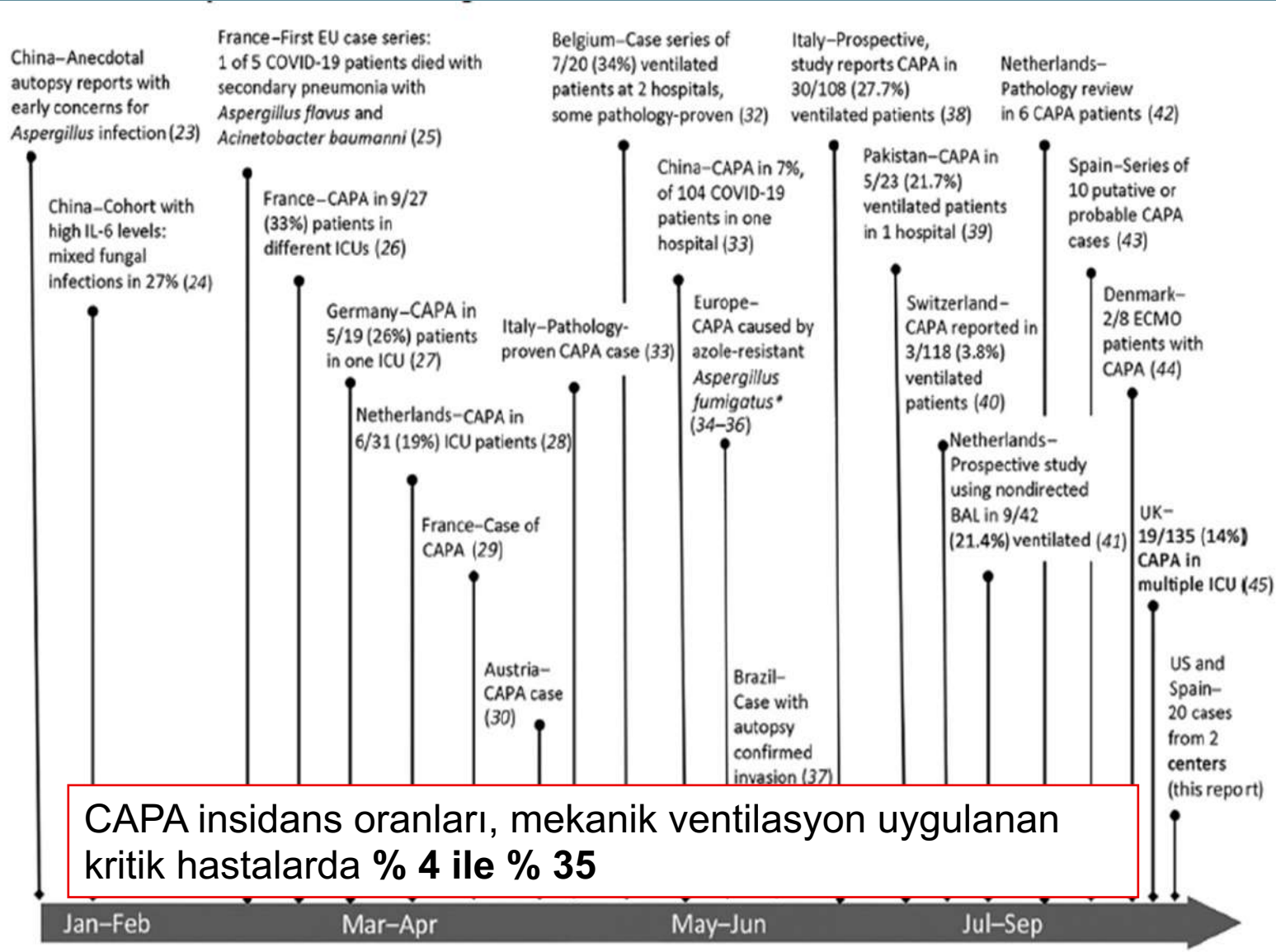
- Salmanton-Garcia ve arkadaşları COVID-19 nedeni ile YBÜ'de yatan hastalarda CAPA insidansını % 1- 39,1 arasında saptamıştır

Salmanton-García et al. March–August 2020. Emerg. Infect. Dis. 2021

- Chong ve arkadaşları insidans % 13,5 (% 2,5 - 35)
- Bartoletti ve ark. 108 COVID-19 hastasında CAPA gelişiminde mortaliteyi % 27,7 olarak tespit etmiştir

Bartoletti et al CID 2021

COVID-19 İlişkili Pulmoner Aspergilloz-CAPA



• Farklı insidansın sebepleri:

1. Mantar hastalıklarının ve özellikle CAPA'nın teşhis edilmesi zordur

CAPA'nın klinik tablosu ve radyolojik bulgularının şiddetli COVID-19'unakilere benzemektedir

2. Nötropenik olmayan hastalarda *Aspergillus*'un esas olarak hava yolunda invazif büyümesi nedeniyle kan testleri duyarlılıktan yoksundur

3. SARS-CoV2 nin bulaş riski nedeni ile, tanı amacı ile bronkoskopi ve otopsi, postmortem ince iğne biyopsi yapılma oranı düşüktür

COVID-19 İlişkili Pulmoner Aspergilloz (CAPA)

Genellikle ventilatör desteğine ihtiyaç duyan şiddetli COVID-19 hastalarında görülür

Semptomlar spesifik olmadığından ve tanı için derin doku örnekleri gerektiğinden tanısını koymak zordur

Tanı genellikle alt solunum yolu örneklerinden *Aspergillus galaktomannan* antijeni ve mantar kültürü yapılarak doğrulanır

Ciddi tablo ile seyredemediğinden, solunum fonksiyonu bozulan veya sepsiste olan hastalarda, risk faktörleri tipik olmasa da CAPA akılda bulundurulmalıdır

IAPA

CAPA

- YBÜ hast
- Klasik kor
- Mortalite
- (IAPA olma
- %20)
- Erken dön
- Yüksek se
- pozitifliği %

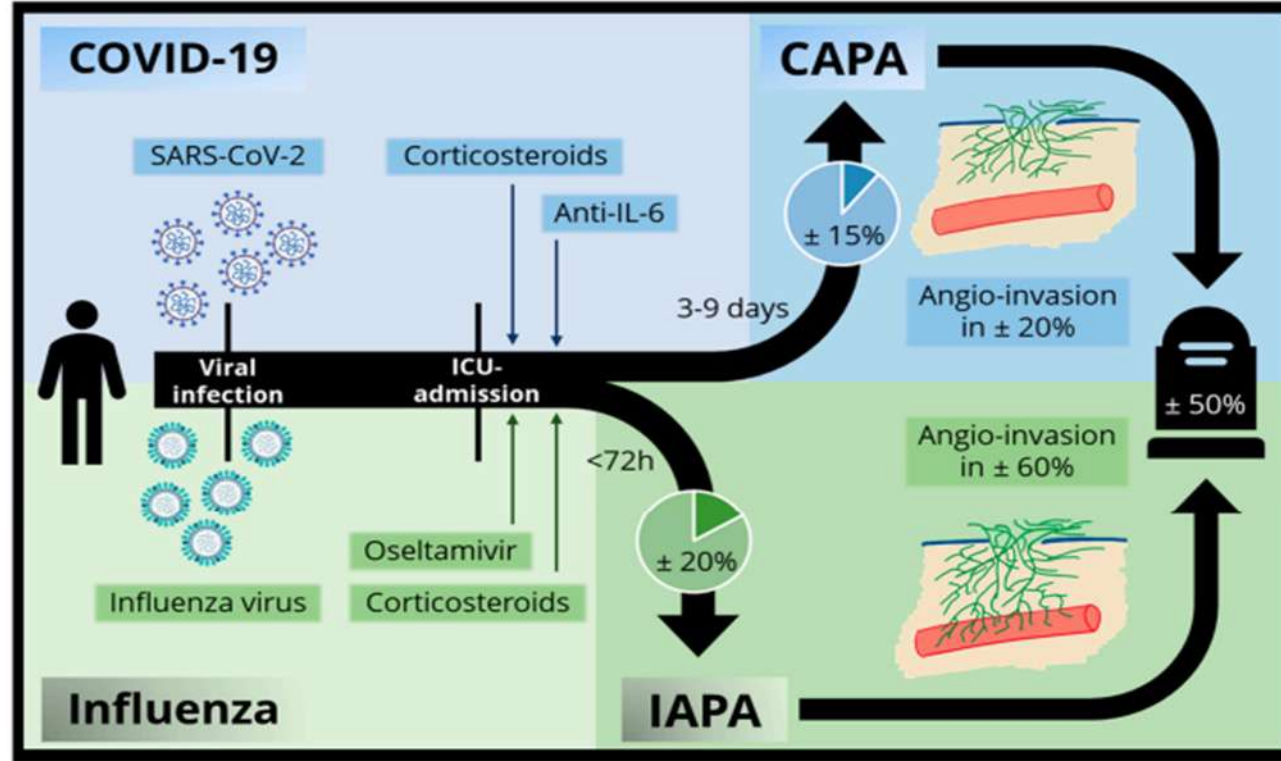


Figure 4. Comparison between IAPA and CAPA. Infograph on the similarities and differences between CAPA and IAPA. Both co-infections occur in ICU-admitted patients. Corticosteroids and anti-IL-6 therapy have been implicated in CAPA pathophysiology, while this is the case for corticosteroids and oseltamivir in IAPA. IAPA tends to occur earlier, more frequently and with more frequent angioinvasion than CAPA. Both lead to an increased mortality. Created with the aid of [BioRender.com](https://www.biorender.com).

eri genellikle yok

ID-19 YB

(7-8 gün)

nan pozitifliği

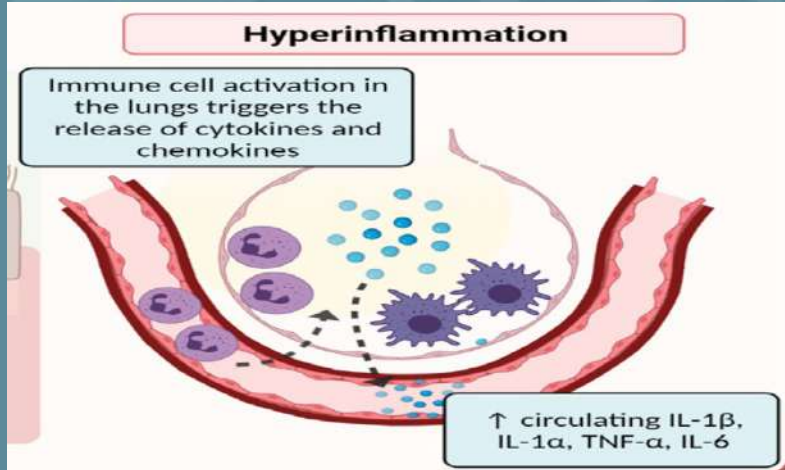
Neden CAPA?

- SARS-CoV-2 virüsünün vücuda girişi akciğer hasarına yol açan bağışıklık ve enflamatuvar yanıtı şiddetlendiren, endojen sinyaller olarak hareket eden tehlikeyle ilişkili moleküler modeller (DAMP'ler) salınmasıyla sonuçlanır
- DAMP'lerin mantar hastalıklarının patogenezinde rol oynar
- Bozulmuş lokal immün yanıt, mukosilier aktivitede bozulma mantar enfeksiyonu patogenezinini destekleyebilir
- Enflamasyon ve ARDS tablosu ventilasyon desteği gerektirir, Ventilasyon CAPA için risk faktörüdür

Neden CAPA?

İAPA

- Epitel hasarı
- Lenfopeni
- Hiperinflamasyon



CAPA

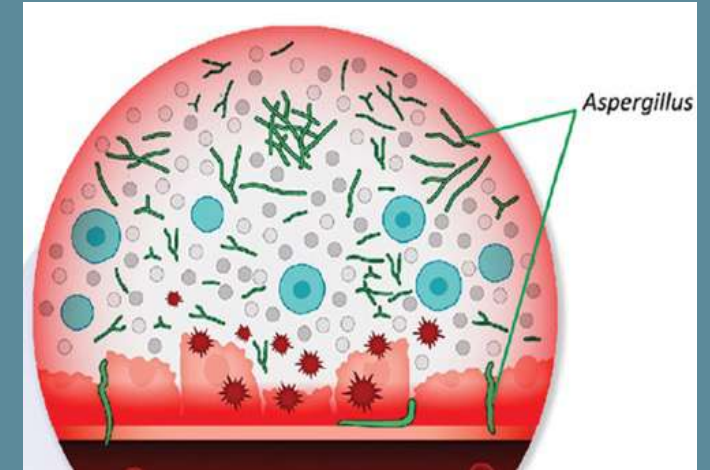
- Epitel hasarı
- Lenfopeni
- Hiperinflamasyon

Epitel hücre bağlantılarının bozulması

Siliyer aktivitenin bozulması

Hücre fonksiyon kaybı

Antimikrobiyal-protein salınımının bozulması



Neden CAPA?

İAPA

- Alveoler makrofaj apoptozunu uyarma
- Makrofaj ve nötrofil NADPH bağımlı reaktif oksijen radikallerinin oluşmasının inhibisyonu
- Defektif LC3-associated phagocytosis (LAP) formasyonu
- Steroid tedavisi
- Nöraminidaz inhibitörü tedavisi

CAPA

- Tip I ve III interferon supresyonu
- Tip I interferon otoantikorları
- Tip III interferon oluşumunun yetersiz olması, Aspergillus'a karşı nötrofil yanıtının bozulması
- Steroid tedavisi,
- Tocilizumab tedavisi

Risk Faktörleri



Review

A Visual and Comprehensive Review on COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)

Simon Feys ^{1,2,*}, Maria Panagiota Almyroudi ^{3,†}, Reinout Braspenning ¹, Katrien Lagrou ^{2,4}, Isabel Spriet ^{5,6}, George Dimopoulos ^{7,†} and Joost Wauters ^{1,2,*}

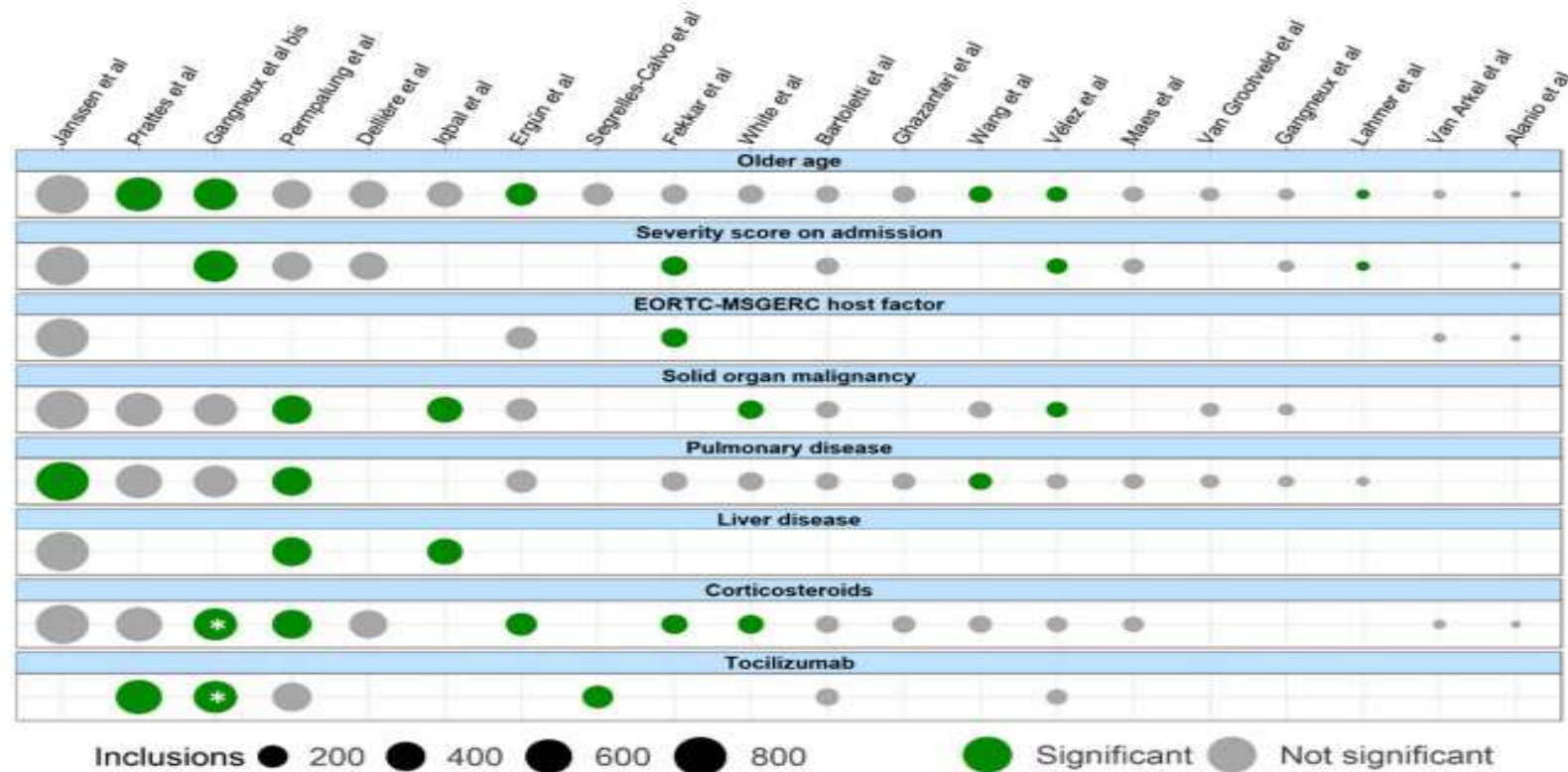


Figure 3. Selected risk factors among the studies in which these data were available. References of cited studies are: [9,16–18,21,23,26,31–33,37,38,41,44,47,51,54,56,57,59]. Only risk factors that were assessed by multiple studies with observational data are displayed, and only studies with assessments of at least two displayed risk factors are shown. The color indicates whether a significant association was found between CAPA and the risk factor in the study. Size of the dot indicates the number of inclusions in the study. Remarks: * For the study by Gangneux et al. [9], corticosteroids and tocilizumab were only significantly associated with the development of CAPA when combined. For those studies reporting a significant relationship between pulmonary disease and CAPA, this was COPD for Janssen et al. (only in the discovery cohort consisting of 519 patients) [16] and Wang et al. [57], pulmonary vascular diseases for Permpalung et al. [32], and chronic respiratory illness (not specified) for White et al. [47].

Risk factors for invasive aspergillosis in ICU patients with COVID-19: current insights and new key elements

G. Montrucchio^{1,2*} , T. Lupia³, D. Lombardo¹, G. Stroffolini⁴, S. Corcione^{4,5}, F. G. De Rosa^{3,4} and L. Brazzi^{1,2}

- **Risk faktörleri**
- Yaşlı hastalar
- Komorbiditeler
- Mekanik ventilasyon- invazif ventilasyon
- Steroid
- Tocilizumab

Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients—a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology

Juergen Prattes ^{1, §}, Joost Wauters ^{2, **, §}, Daniele Roberto Giacobbe ^{3, 4, §},

Table 2

Univariable and multivariable Cox regression models for development of CAPA within 90 days

Variable	Univariable hazard ratio	95% CI	p value
Demographic variables			
Age (per 5 years)	1.18	1.08–1.28	<0.001
Female gender	0.68	0.42–1.09	0.117
Study centre	1.02	0.99–1.05	0.071
Coexisting conditions			
Number of coexisting conditions	0.92	0.76–1.10	0.380
Obesity	0.89	0.54–1.44	0.638
Active malignant disease	1.56	0.81–3.00	0.181
Solid organ transplantation	2.20	0.90–5.42	0.084
Cardiovascular disease	1.20	0.81–1.78	0.348
Pulmonary disease	1.42	0.89–2.24	0.133
Diabetes	1.12	0.73–1.73	0.605
History of smoking	1.36	0.76–2.44	0.293
Maximum ventilation			
vvECMO (included in any invasive respiratory support)	0.80	0.37–1.70	0.547
Invasive ventilation (included in any invasive respiratory support)	2.53	1.53–4.17	<0.001
Non-invasive ventilation	0.08	0.02–0.33	<0.001
Any invasive respiratory support	2.93	1.60–5.35	<0.001
Specific medication			
Glucocorticoids	1.01	0.68–1.50	0.962
Tocilizumab	2.34	1.35–4.06	0.002
Azithromycin	0.63	0.33–1.21	0.167
Variable	Multivariable hazard ratio	95% CI	p value
Age per year	1.04	1.02–1.06	<0.001
Any invasive respiratory support	3.40	1.84–6.25	<0.001
Tocilizumab	2.45	1.41–4.25	<0.001

Abbreviations: CAPA, COVID-19-associated pulmonary aspergillosis; vvECMO, veno-venous extracorporeal membrane oxygenation.

Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance

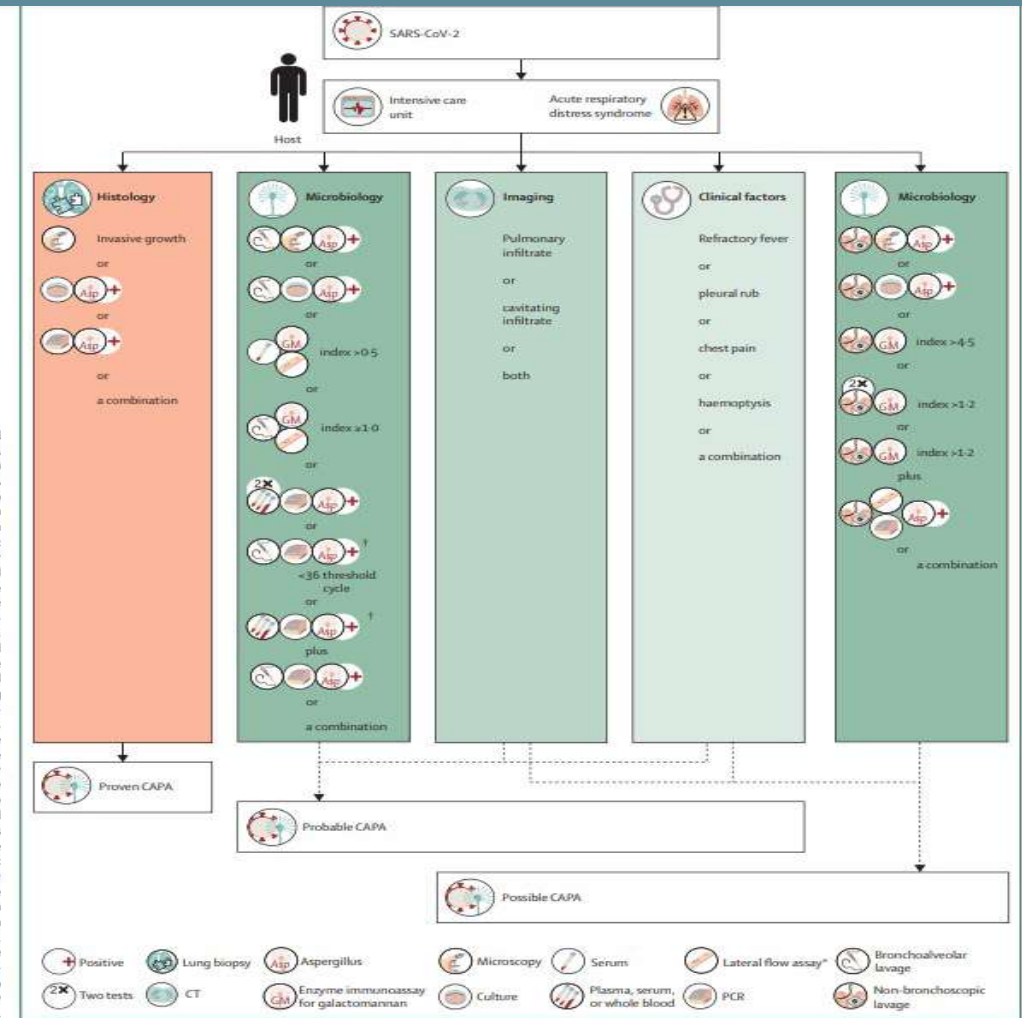
Philipp Koehler, Matteo Bassetti, Arunaloake Chakrabarti, Sharon C A Chen, Arnaldo Lopes Colombo, Martin Hoenigl, Nikolay Klimko,



Review A Visual and Comprehensive Review on COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)

Simon Feys^{1,2,*}, Maria Panagiota Almyroudi^{3,*}, Reinout Braspenning¹, Katrien Lagrou^{2,4}, Isabel Spriet^{5,6}, George Dimopoulos^{7,*} and Joost Wauters^{1,2,*}

Figure 1: Defining and diagnosing CAPA (pulmonary form)
Classification of possible CAPA will most likely be sufficient to initiate antifungal therapy in the clinic but, in line with other consensus statements, it is not recommended for enrolling patients into clinical trials. Additional studies are needed to confirm the specificity of non-bronchoscopic lavage testing. Bronchoalveolar lavage and non-bronchoscopic lavage are currently not considered equal for diagnosing CAPA. CAPA=COVID-19-associated aspergillosis. SARS-CoV-2-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Visual reader must be used for primary result and confirmatory galactomannan testing should be sought. †In case of patients with chronic obstructive pulmonary disease or chronic respiratory disease, the PCR or culture results should be confirmed by galactomannan testing to rule out colonisation or chronic aspergillosis. Galactomannan index must be available; galactomannan-index threshold applies to both enzyme immunoassay and lateral flow assay.



YB ihtiyacı olan COVID-19 hastası

Proven/kesin CAPA

Aşağıdakilerden en az biri:

- 1-Histopatolojik veya direkt mikroskopi ile ilişkili doku hasarı ile birlikte invazif büyümeyi gösteren mantar hiflerinin saptanması
- 2-Kültür veya mikroskopi veya histoloji veya PCR ile, steril elde edilen aspirasyon veya akciğer biyopsisinde *Aspergillus* infeksiyonu bulgusu (üreme, pozitiflik)

Görüntüleme: İnfiltrat veya kaviteleşen infiltrat veya her ikisi (başka bir nedene bağlı olmayan)

Probable/yüksek olası

Aşağıdakilerden en az biri:

- 1- **BAL** bir küfü gösteren mantar elementlerinin mikroskopik tespiti;
- 2- Pozitif **BAL** kültürü
- 3- **Serum GM** indeksi >0.5 veya **serum LFA** indeksi >0.5 ;
- 4- **BAL** galaktomannan indeksi ≥ 1.0 veya **BAL LFA** indeksi ≥ 1.0
- 5- **Plazma, serum veya tam kan:** iki veya daha fazla pozitif *Aspergillus* PCR testi
- 6- **BAL** tek bir pozitif *Aspergillus* PCR <36 döngü;
- 7- **Plazmada, serum veya tam kan:** Tek bir pozitif aspergillus PCR ile **BAL'da** tek pozitif PCR (herhangi bir döngü)

Klinik faktörler: Refrakter ateş/plevral frotman/göğüs ağrısı/hemoptizi

Possible/düşük olası

Aşağıdakilerden en az biri:

- 1- **NBL** bir küfü gösteren mantar elementlerinin mikroskopik tespiti;
- 2- Pozitif **NBL** kültürü
- 3- Tek **NBL** GM indeksi >4.5 ;
- 4-İki veya daha fazla **NBL** GM indeksi >1.2 ;
- 5- Tek **NBL** GM indeksi >1.2 ile **NBL** başka bir mikolojik test (PCR veya LFA) pozitifliği

KOAH ve kronik respiratuvar hastalığı olanlarda PCR ve kültür pozitiflikleri –kolonizasyon ve kronik aspergillozu dışlamak için galaktomannan ile doğrulanmalıdır

Invasive aspergillosis in coronavirus disease 2019: a practical approach for clinicians

Frederic Lamothe^{a,b}

Table 1. Proposed diagnostic approach for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in ICU mechanically-ventilated patients

Serum samples	Respiratory samples	
	Non-bronchoscopic ^a	Bronchoscopic (BAL)
GM screening (e.g. 2/week) if: high local CAPA incidence (>10%) OR EORTC-MSG host criteria present Punctual GM testing if: clinical suspicion or positive fungal marker in respiratory sample	Fungal culture and/or Af PCR screening (e.g. 2/week) (GM possible in non-directed BAL samples, but lack of reliable interpretive criteria)	Bronchoscopy with fungal culture, Af PCR and GM in BAL if: Deteriorating respiratory conditions OR In case of positive fungal marker in a non-bronchoscopic sample or serum

^aTracheal aspirates or non-directed BAL samples.

Af PCR: *Aspergillus fumigatus* specific polymerase chain reaction, BAL, bronchoalveolar lavage fluid; CAPA, coronavirus disease 2019-associated pulmonary aspergillosis; EORTC-MSG, European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group; GM, galactomannan.

Hastanın klinik durumunda bozulma
Görüntüleme bulgularında kötüleşme

Etyoloji?

Bronkoscopi, BAL, TA veya balgam
örneği

Bakteriyel?

Ampirik antibakteriyel tedavi

Görüntüleme: infiltrat veya kaviteleşen
infiltrat veya her ikisi (başka bir nedene
bağlı olmayan)

Çoklu nodül ve kaviteleşme-
kavite; İPA için araştırılmalı

Klinik Olarak?

ECMM/ISHAM klinik yönetim önerileri;

En az üç günlük uygun antibakteriyel tedaviye rağmen

refrakter ateş

Ateşin tekrarlaması; antibiyotik kullanırken ve başka görünür

bir neden olmaksızın en az 48 saatlik bir düzelme

döneminden sonra

Plevral ağrı/ Plevral frotman /Hemoptizi

Solunum yetmezliğinde artma veya düzelme olmaması;

uygun antibiyotik ve ventilasyon desteğine rağmen

İPA araştırılmalı

CAPA

MV Covid-19 hastalarında başlıca antibiyoterapiye rağmen kötüleşme durumunda akla gelmektedir

How to manage aspergillosis in non-neutropenic intensive care unit patients

Matteo Bassetti^{1*}, Elda Righi¹, Gennaro De Pascale², Raffaele De Gaudio³, Antonino Giarratano⁴, Tereesita Mazzei⁵, Giulia Morace⁶, Nicola Petrosillo⁷, Stefania Stefani⁸ and Massimo Antonelli²

Table 2 Treatment of invasive aspergillosis in non-neutropenic ICU patients [48]

Setting	First choice	Alternatives
Primary therapy	Voriconazole (6 mg/kg every 12 hours intravenously on day 1, then 4 mg/kg every 12 hours intravenously)	Liposomal amphotericin B (3–5 mg/kg/day intravenously) or Echinocandins (usual dosage)
Salvage therapy	Combination of voriconazole plus amphotericin B/echinocandins	

Volume 27, Number 4—April 2021

Research

COVID-19–Associated Pulmonary Aspergillosis, March–August 2020

Jon Salmanton-García[✉], Rosanne Sprute, Jannik Stemler, Michele Bartoletti, Damien Dupont, Maricela Valerio, Carolina Garcia-Vidal, Iker Falces-Romero, Marina Machado, Sofía de la Villa, Maria Schroeder, Irma Hoyo, Frank Hanses, Kennio Ferreira-Paim, Daniele Roberto Giacobbe, Jacques F. Meis, Jean-Pierre Gangneux, Azucena Rodríguez-Guardado, Spinello Antinori, Ertan Sal, Xhorxha Malaj, Danila Seidel, Oliver A. Cornely¹, Philipp Koehler¹, and The FungiScope European Confederation of Medical Mycology/The International Society for Human and Animal Mycology Working Group²

186 CAPA Mortalite % 33 (Genel mortalite %52,2)

% 26,3 Tedavi Almamış

En sık % 62,9 Triazol

% 52,7 Vorikonazol - 79/98 birinci basamak

% 12,4 İsavukonazol n=23

% 19,4 Amfoterisin B n=34 (23 Lipozomal AmpB 15/34 birinci basamak)

Tedavi ortalama 16 gün sonra başlanmıştır

Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance



Philipp Koehler, Matteo Bassetti, Arunabha Chakrabarti, Sharon C.A. Chen, Arnaldo Lopes Colombo, Martin Hoenigl, Nikolay Klimko, Cornelia Lass-Flörl, Rita O. Oladele, Donald C. Vinh, Li-Ping Zhu, Boris Böll, Roger Brüggemann, Jean-Pierre Gangneux, John R. Perfect, Thomas F. Patterson, Thorsten Persigehl, Jacques F. Meis, Luis Ostrosky-Zeichner, P. Lewis White, Paul E. Verweij, Oliver A. Cornely, on behalf of the European Confederation of Medical Mycology, the International Society for Human and Animal Mycology, the Asia Fungal Working Group, the INFOCUS LATAM/ISHAM Working Group, the ISHAM Pan Africa Mycology Working Group, the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group, the ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients, the Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, the Medical Mycology Society of Nigeria, the Medical Mycology Society of China Medicine Education Association, Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology, and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada

Etki Spektrumu?

İlaç Etkileşimi?

İlaç Düzeyi Takibi

Böbrek Yetmezliği?
Karaciğer Yetmezliği?

ECMM/ISHAM The European Confederation For Medical Mycology/ The International Society For Human and Animal Mycology Associated Working Group
22 Uzman, 14 Ülke

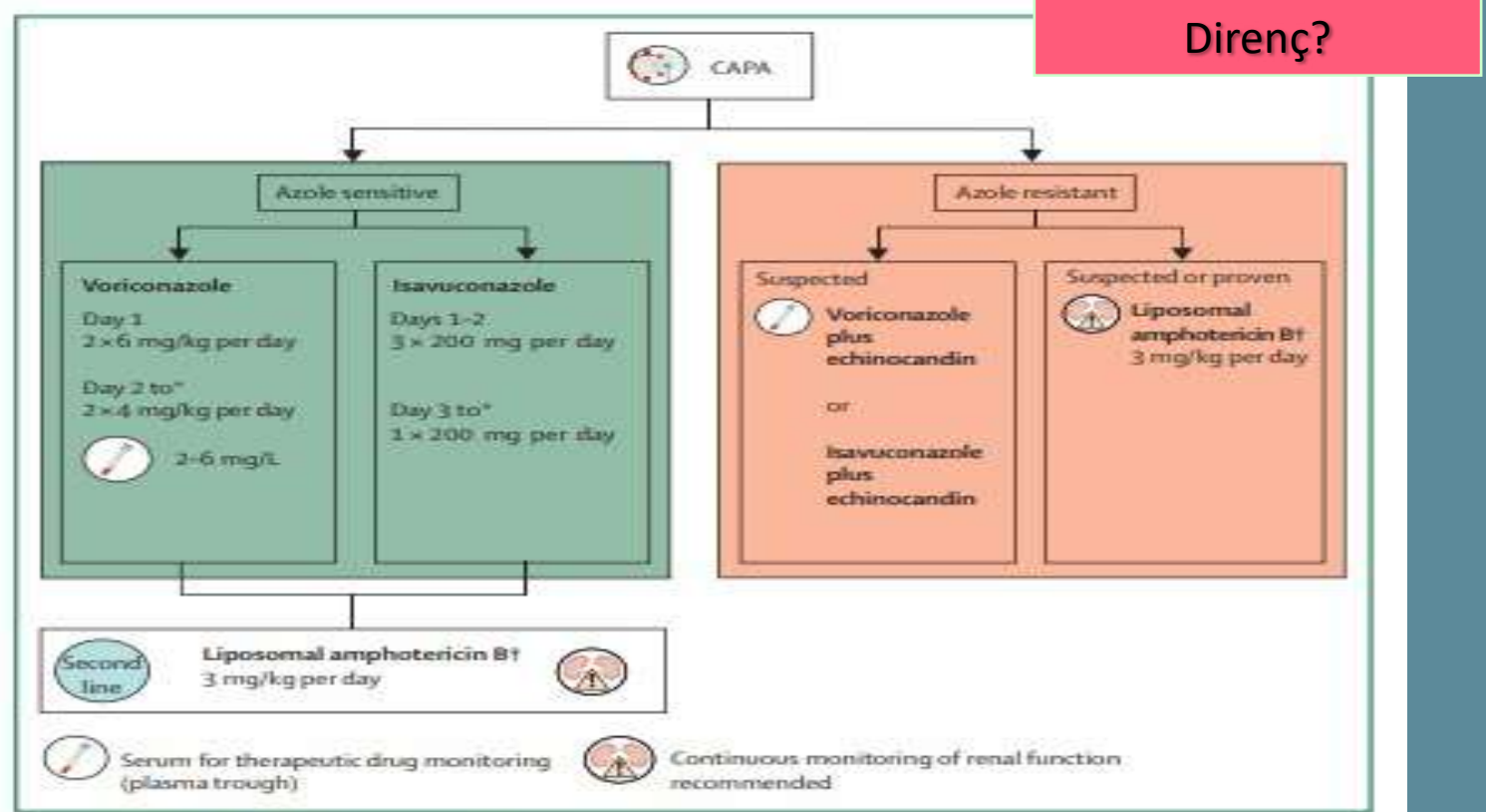


Figure 3: Recommended treatment for CAPA

CAPA=COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *The optimal duration is unknown, but the expert panel suggests 6–12 weeks as a treatment course. In immunocompromised patients (eg, with haematological malignancy or receiving immunosuppressive therapy), longer treatment might be necessary. †Salvage therapy: caspofungin 70 mg loading dose on the first day followed by 50 mg/day. If body weight is more than 80 kg, then 70 mg loading dose on the first day followed by 70 mg/day.

İtrakonazol dirençli
Antiviral etkinlik?

Isavukonazol henüz kullanım izni almadı
Rezafungin, Fosmanogepix,
İbrexafungerp ruhsatlı değildir



Rezafungin
Fosmogepix
İbrexafungerp

Isavukonazol

Mikafungin
Anidulafungin
Posakonazol

Vorikonazol 2002

Kaspofungin 2001

ABCD 1996

ABLC 1995

Flukonazol 1990

L-AmB 1990

Ketokonazol 1981

Flusitozin 1970

Amphotericin B Deoxycholate 1958

Nistatin 1954

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2020

ANTİFUNGAL SEÇİMİ

1. Fungal Etkenin Tipi
2. Hastanın Özellikleri, Risk Faktörleri, Yandaş Hastalıklar
3. Beklenen Yan Etkiler
4. İlaç İlaç Etkileşimleri

Ampirik

- Epidemiyoloji
- Klinik deneyim
- İlacın aktivite tipi (fungistatik, fungisidal)
- Profilaksi öyküsü
- Antifungal spektrum

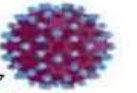
Etki Spektrumu

Antifungal Ajanların Etki Spektrumu

	Ampirik	Disemine Kandidoz	Aspergilloz	Mukormikoz	Aktivite	Kriptokokkoz	Etkinlik		
							Küf	Aspergillus	Mukormikoz
Lipozomal AmB ¹	✓	✓	✓	✓		✓	Fungisidal	+++	+
Vorikonazol ²	-	✓	✓	-		-	Fungisidal	+++	-
Posakonazol ³		-	2. basamak	-		-	Fungistatik	++	+
Kaspofungin ⁴	✓	✓	2. basamak	-		-			
Mikafungin ⁵	-	✓	2. basamak	-		-			
Anidulafungin ⁶	-	✓	-	-		-			
Flukonazol ⁷	-	✓	-	-		✓			
Itrakonazol ⁸	-	✓	✓	-		2. basamak			

asyonlar dahil

Verweij PE ve ark. Drug Res Updates 2009;141-7
Pfaller MA ve ark. J Clin Microbiol 2010;48:1366-77
Dodds Ashley ES ve ark. Clin Infect Dis 2006;43:S28-39



Antifungallerde Direnç

İntrensek Direnç

✓ Polien direnci

Aspergillus terreus

Aspergillus flavus değişken

Tedavi sırasında edinilmiş direnç nadir

✓ Vorikonazol Direnci

Aspergillus calidoustus

Aspergillus lentulus (*A.fumigatus*'a çok benzer) artmış MIC

•Ekstrensek Direnç

✓ Hastalarda yaygın ve uzun kullanımı

✓ Tarım ve endüstride yaygın antifungal kullanımı
(azol dirençli *Aspergillus* türlerinin ortaya çıkışı)

✓ Çevresel faktörler

Table 1. Inherited and acquired resistance reported among pathogenic fungi infecting patients with hematological malignancies.

Fungus	Inherent resistance	Acquired resistance
	Yeasts	
<i>Candida</i> spp.		
<i>C. albicans</i>	None	Fluconazole, echinocandins
<i>C. parapsilosis</i>	Echinocandins (?)	Fluconazole
<i>C. tropicalis</i>	None	Fluconazole, echinocandins
<i>C. glabrata</i>	Triazoles	Echinocandins
<i>C. krusei</i>	Triazoles	Echinocandins
<i>C. lusitanae</i>	Amphotericin B	Fluconazole, echinocandins
<i>C. guilliermondii</i>	Fluconazole, echinocandins	
<i>C. auris</i>	Azoles, amphotericin B	Echinocandins
Non- <i>Candida</i> yeasts		
<i>Trichosporon</i> spp.	Echinocandins amphotericin B	Fluconazole
	None	
<i>Saccharomyces Malassezia</i> spp.	Echinocandins	Fluconazole
<i>Geotrichum</i>	Echinocandins	
<i>Rhodotorula</i>	Triazoles	
<i>Pichia</i>	Fluconazole	
	Molds	
<i>Aspergillus</i> spp.		
<i>A. fumigatus</i>	Fluconazole	Voriconazole, isavuconazole
<i>A. terreus</i>	Fluconazole, amphotericin B	Voriconazole, isavuconazole
<i>A. flavus</i>	Fluconazole, amphotericin B	Voriconazole, isavuconazole
<i>A. nidulans</i>	Fluconazole, amphotericin B	Voriconazole, isavuconazole
Mucorales	Fluconazole, voriconazole	
Hyalohyphomycetes		
<i>Fusarium solani</i>	Echinocandins and variably resistant to amphotericin B and triazoles	
<i>Scedosporium</i> spp.		
<i>Lomentospora prolificans</i>	Panresistant*	

*Panresistant: Consistently resistant to all 4 major classes of systemic antifungal agents: triazoles, polyenes, echinocandins, and fluoropyrimidines.

First determination of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* strains carrying the TR34/L98H mutations in Turkey

Gülşah Ece Özmerdiven • Seçil Ak • Beyza Ener • ... Burcu Dalyan Cilo • Berrin Tunca • Halls Akalin •

Show all authors

- 1999-2012 Klinik örnek
- 419 hasta 746 *A fumigatus* 76/746 itrakonazol dirençli
- PCR ile Cyp51 A gen sekanslaması yapılmış
- Amfoterisin B tüm suşlara duyarlı
- 66 izolatta TR34/L98H mutasyonu tespit edilmiş

Table 3

Resistant ratio of isolates According to wards.

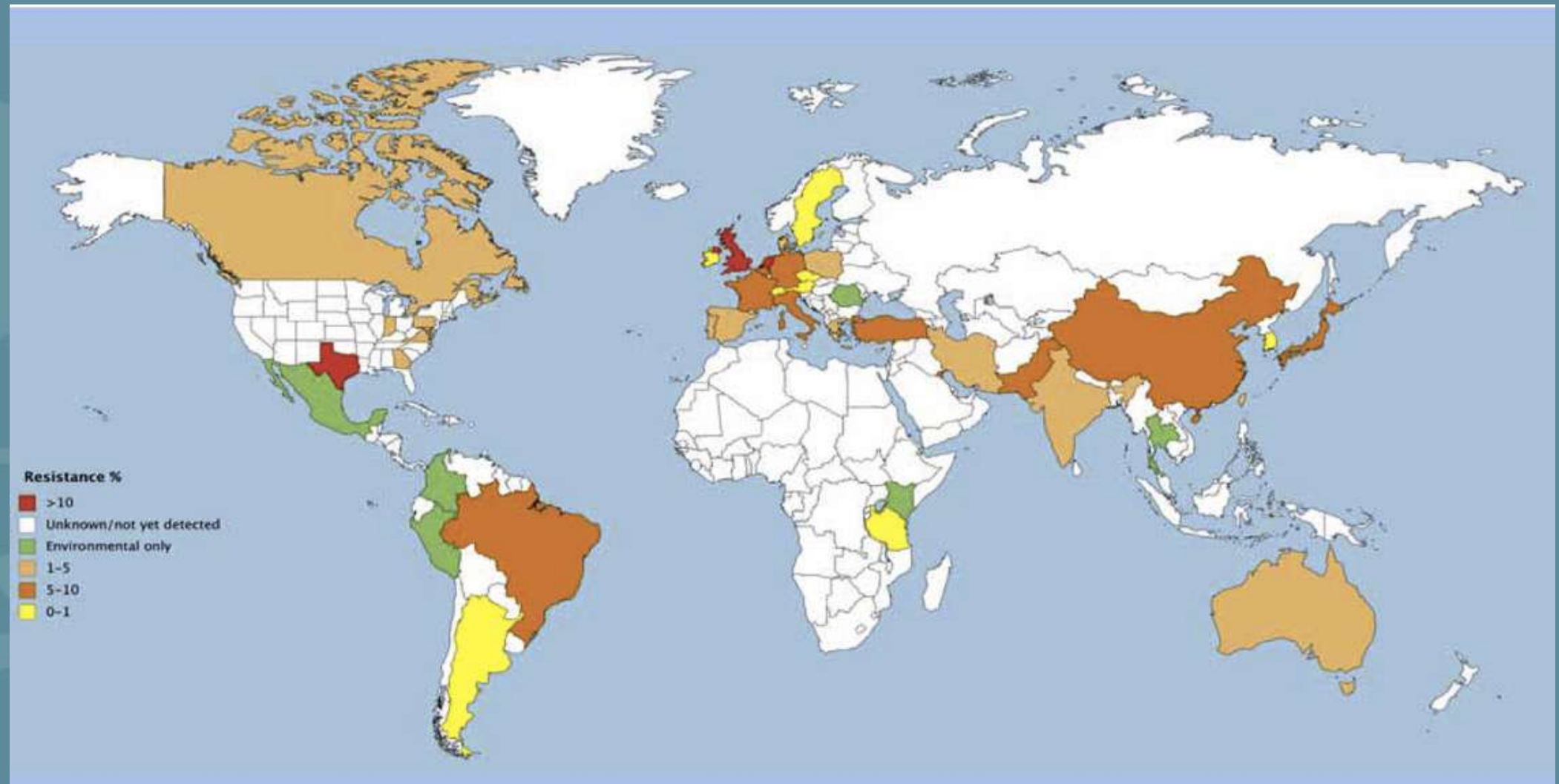
Wards	Total isolates	Resistant isolates (%)	Total number of patients	Patients harbouring resistant isolates (%)
Chest diseases	278	29 (10,4)	143	22 (15,4)
Haematology	211	16 (7,6)	109	13 (11,9)
Oncology	59	3 (5,1)	36	3 (8,3)
Nephrology	46	11 (23,9)	23	8 (34,8)
Paediatrics	35	5 (14,3)	22	4 (18,2)
Reanimation	24	2 (8,3)	18	2 (11,1)
Rheumatology	16	1 (6,25)	9	1 (11,1)
Infection	11	3 (27,3)	10	3 (30)
Others	66	6 (9,1)	49	6 (12,2)
TOTAL	746	76 (10,2)	419	62 (14,8)

Table 4

In vitro susceptibility results of itraconazole resistant isolates.

	MIC ranges (mg/L)	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)
Itraconazole	>16	>16	>16
Voriconazole	2–8	8	8
Posaconazole	0.064–4	2	4
Amphotericin B	0.5–2	0.5	1

MIC: Minimal inhibitory concentration.



Case Report

Azole-Resistant COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in an Immunocompetent Host: A Case Report

Eelco F. J. Meijer ^{1,2,3} , Anton S. M. Dofferhoff ^{3,4}, Oscar Hoiting ⁵, Jochem B. Buil ^{1,2} 
and Jacques F. Meis ^{1,2,3,6,*} 

- 74 Yaş, kadın, pantoprazol, etoricoxib (NSAID), dispne
- 11 gün önce ateş, kuru öksürük, 8 gün önce ishal
- 5.gün YBÜ'e alınıyor
- YBÜ'deki ilk gün TAS *A.fumigatus* , TAS GM >3,
Serum β -D-glukan 1590 pg/ml Serum GM (-) 3 defa CAPA?
- Vorikonazol + Kaspofungin başlanıyor, duyarlı suş
- 2.gün alınan kültürde, 7 gün sonra *A.fumigatus* üüyor
- *A. fumigatus* Cyp51A geni TR34/L98H mutasyonu saptandı Miks suş?
- Lipozomal Amfoterisin B başlanıyor.. Eksitus

Voriconazole Resistance and Mortality in Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study

Pieter P. Lestrade,^{1,2,a,b} Robbert G. Bentvelsen,^{3,a} Alexander F. A. D. Schauwvlieghe,^{4,a} Steven Schalekamp,⁵ Walter J. F. M. van der Velden,^{2,6} Ed J. Kuiper,³ Judith van Paassen,⁷ Ben van der Hoven,⁸ Henrich A. van der Lee,^{1,2} Willem J. G. Melchers,^{1,2} Anton F. de Haan,⁹ Hans L. van der Hoeven,^{2,10} Bart J. A. Rijnders,⁴ Martha T. van der Beek,³ and Paul E. Verweij^{1,2,*}

2011-2015 Yılları arasında 196 hasta

103 (%53) Hastada hematolojik malignite 154 (%79) Vorikonazol başlanmış

37 (%19) Vorikonazol dirençli olgu

- Vorikonazol dirençli olgularda, duyarlı olgulara göre 42.günde mortalitede %21 artış (49% vs 28%; $P = .017$)
90.günde mortalitede %25 artış (62% vs 37%; $P = .0038$)
- YBÜ'de olmayan hastalarda dirençli olgularda 42.günde yaşam oranı %19 daha düşüktür
- Uygun antifungalde mortalite %24, uygun başlanmamışlarda %47



International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant *Aspergillus fumigatus*



Paul E. Verweij^{a,*}, Michelle Ananda-Rajah^b, David Andes^c, Maiken C. Arendrup^d,

- Kültür pozitif ise antifungal tedavi öncesi in vitro duyarlılık testi önerilir
- ✓ İFA azole dirençli *Aspergillus*'a bağlı ise vorikonazolden lipozomal amfoterisin B'ye değişim
- ✓ Eğer çevresel direnç **%10'dan fazla** ise vorikonazol +ekinokandin veya L-AmB başlangıç tedavisi
- ✓ SSS Aspergillozunda L-AmB ana tedavi olarak belirlenmiştir, ikincil ajan flusitozin eklenmesi
- ✓ Kronik pulmoner aspergillozda ise mikafungin veya L-AmB intermitan veya sürekli tedavi için önerilir

#Mikafungin küf mantar tedavisi için ülkemizde ruhsatlı değildir

İlaç İlaç Etkileşimi

Table 3. Commonly Encountered Drug-Drug Interactions During Treatment of Aspergillosis

Agent/Class	Interaction	Comment
Calcineurin inhibitors (CNI) and mammalian target of rapamycin inhibitors (mTOR) immunosuppressive agents	Significant increase in CNI levels by azole	- CNI and mTOR agents should be reduced (~30–50% for CNI and more for rapamycin) at the time of initiating azole therapy, and serum levels for both agents monitored until steady state is reached. - Stopping of CNI or mTOR may provoke graft rejection.
Corticosteroids	Levels are increased by azoles	- May exacerbate immune suppression favorable for fungal growth. - Prolonged co-administration may elicit signs of excessive steroid exposure.
Antiretroviral agents for HIV	Variable effects	- Frequently used in combination with other classes of agents. - Monitoring of azole levels recommended, and bidirectional drug-drug interactions are common.
Rifampin/rifabutin	Decreased levels of azole agents while rifampin/rifabutin levels are increased	- Combined use of voriconazole, posaconazole, isavuconazole, or itraconazole with rifampin/rifabutin should generally be avoided. - Some combinations are considered contraindicated; others may be managed by TDM and dose adjustment.

Table 3. Commonly Encountered Drug-Drug Interactions During Treatment of Aspergillosis (cont'd)

Agent/Class	Interaction	Comment
Agents which cause QTc interval prolongation (fluoroquinolone and macrolide antimicrobials, quinine, quinidine, digoxin, amiodarone and other antiarrhythmic drugs, calcium channel blockers, psychiatric drugs, antihistamines, cocaine and other agents)	QT interval prolongation, torsades de pointes and other cardiac arrhythmias have been observed with azoles in combination with other agents or preexisting conditions that have these effects.	Assess risk benefit and administer with caution to patients with cardiac disorders that increase the risk of arrhythmias.
Vincristine and other vinca alkaloid agents	Neurotoxicity including peripheral neuropathy and seizures in combination with azoles. - Azole levels also increased.	- Given the potential for serious toxicity, vincristine and other vinca alkaloids should generally not be co-administered with mold-active azoles. - Alternative antifungal therapy (e.g., amphotericin B formulation or echinocandin) should be used.
Cyclophosphamide	Increased levels with co-administration of some azoles.	Increased renal, hepatic or GU dysfunction.

İlaç İlaç Etkileşimi

Voriconazole		
Contents >		
MAJOR INTERACTIONS		
Drug	Effect on concentration (or other)	Suggested management
Alfentanil	↑ alfentanil	Monitor, adjust dosage
Alprazolam	↑ alprazolam	Monitor, adjust dosage
Calcium channel blockers (dihydropyridines)	↑ calcium channel blocker	Monitor, adjust dosage
Carbamazepine	↓ voriconazole	Contraindicated
Corticosteroids	↑ corticosteroid	Monitor
Cyclosporine	↑ cyclosporine	Monitor, adjust dosage
Efavirenz	↓ voriconazole, ↑ efavirenz	Adjust dosage or avoid
Eplerenone	↑ eplerenone	Contraindicated
Ergot alkaloids	↑ ergot alkaloid	Contraindicated
Everolimus	↑ everolimus	Avoid co-administration
Fentanyl	↑ fentanyl	Monitor, adjust dosage
Fluconazole	↑ voriconazole	Avoid co-administration
Ivacaftor	↑ ivacaftor	Monitor, adjust dosage
Letermovir	↓ voriconazole (Antimicrob Chemother 2020;75:775)	Monitor, adjust dosage
Lovastatin	↑ lovastatin	Monitor, adjust dosage
Methadone	↑ methadone	Monitor, adjust dosage
Methotrexate	Enhanced phototoxicity (Pediatr Blood Cancer 2020;67:e28246)	Monitor or avoid
Midazolam	↑ midazolam	Monitor, adjust dosage
Naloxegol	↑ naloxegol	Contraindicated
NNRTIs (not efavirenz)	↑ or ↓ voriconazole	Monitor or avoid
NSAIDs	↑ NSAID	Monitor, adjust dosage
Omeprazole	↑ omeprazole	Monitor, adjust dosage
Oral contraceptives (containing EE and norethindrone)	↑ voriconazole, ↑ EE/norethindrone	Monitor or avoid
Oral hypoglycemics (metabolized by 2C9)	↑ oral hypoglycemic	Monitor, adjust dosage
Oxycodone	↑ oxycodone	Monitor, adjust dosage
Phenobarbital	↓ voriconazole	Contraindicated
Phenytoin	↑ phenytoin, ↓ voriconazole	Monitor, adjust dosage
Pimozide	↑ pimozide	Contraindicated
Protease inhibitors (not RTV)	↑ protease inhibitor, ↑ voriconazole	Monitor, adjust dosage
Quinidine	↑ quinidine	Contraindicated
Rifabutin	↑ rifabutin, ↓ voriconazole	Contraindicated
Rifampin	↓ voriconazole	Contraindicated
Ritonavir	↓ ritonavir, ↓ voriconazole	Avoid co-administration
Simvastatin	↑ simvastatin	Monitor, adjust dosage
Sirolimus	↑ sirolimus	Contraindicated
St. John's wort	↓ voriconazole	Contraindicated
Tacrolimus	↑ tacrolimus	Monitor, adjust dosage
Tolvaptan	↑ tolvaptan	Contraindicated
Triazolam	↑ triazolam	Monitor, adjust dosage
Vinca alkaloids	↑ vinca alkaloid	Monitor, adjust dosage

İlaç İlaç Etkileşimi

Amfoterisin B

MAJOR INTERACTIONS

Drug	Effect on concentration (or other)	Suggested management
Digoxin	↑ digoxin toxicity if patient hypokalemic	Monitor
Nephrotoxic drugs (e.g. aminoglycosides, cidofovir, cyclosporine, foscarnet, pentamidine)	↑ nephrotoxicity	Avoid co-administration



COVID-19 Drug Interactions

Potential Interaction		Administer		Potential Interaction	Potential Weak Interaction	No Interaction Expected	Results Key			
Dexamethasone		Anakinra	Aspirin (Anti-platelet, Covid-19 Adjunct Therapy)	Colchicine	Dexamethasone	Enoxaparin (Covid-19 Adjunct Therapy)	Favipiravir	Methylprednisolone (oral or IV)	Remdesivir	
Amphotericin B										
Quality of Evidence: Very Low ⓘ Summary: Coadministration has not been studied but based on metabolism and clearance a pharmacokinetic interaction is unlikely. Amphotericin is not appreciably metabolized and is eliminated to a large extent in the bile. However, close monitoring is advised as dexamethasone and amphotericin may cause hypokalaemia which increases the risk of torsade de pointes. Before the start of corticosteroid treatment, hypokalemia should be corrected and patients should be monitored clinically, for electrolytes and by ECG.	in B	◆	◆	◆	■	◆	◆	■	◆	
	i-vid-19 rapy)	◆	◆	◆	■	■	◆	■	◆	
		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	
		◆	◆	◆	Do Not Coadminister					◆
	Dexamethasone	◆	■	■	Colchicine					◆
	Enoxaparin (Covid-19 Adjunct Therapy)	◆	■	◆	Voriconazole					◆
	Favipiravir	◆	◆	◆						◆
	Methylprednisolone (oral or IV)	◆	■	◆						◆
	Remdesivir	◆	◆	◆						◆
	Tocilizumab	●	◆	◆						◆
	Voriconazole	◆	◆	●						◆
Quality of Evidence: Very Low ⓘ Summary: Coadministration has not been studied. Colchicine is a CYP3A4 and P-gp substrate. Coadministration with voriconazole (a potent CYP3A4/P-gp inhibitor) may increase colchicine concentrations. In addition, there is the potential effect of inflammation to increase colchicine exposure so extreme caution is necessary. Unless there is a compelling reason to administer (with dose reduction) coadministration is not recommended. Note, coadministration of colchicine and P-gp inhibitors or strong CYP3A4 inhibitors is contraindicated in patients with renal or hepatic impairment.										

Remdesivir de öncelikli olmamakla birlikte CYP3A4 için substrat olmasından dolayı etkileşebilir

Remdesivir de öncelikli olmamakla birlikte CYP3A4 için substrat olmasından dolayı etkileşebilir



COVID-19 Drug Interactions



UNIVERSITY OF
LIVERPOOL

	Anakinra	Dexamethasone (low dose)	Hydrocortisone (oral or IV)	Molnupiravir
Amphotericin B	◆	■	■	◆
Anakinra		◆	◆	◆
Caspofungin	◆	◆	◆	◆
Dexamethasone (low dose)	◆		◆	◆
Hydrocortisone (oral or IV)	◆	◆		◆
Molnupiravir	◆	◆	◆	
Voriconazole	◆	◆	◆	◆

Böbrek ve Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu

- COVID-19'a bağlı?
 - ARDS?
 - Amfoterisin B
- Hipokalemi ve Böbrek Yetmezliği
- Vorikonazol IV... GFR 50 ↑

Voriconazole	
Contents >	
Half-life (Normal/ESRD)/hr	Non-linear kinetics
Reference Dose Normal Renal Function	6 mg/kg IV q12h x 2, then 4 mg/kg q12h
CrCl > 50-90	Normal Dose
CrCl < 50	Accumulation of IV vehicle (cyclodextrin) results Switch to oral drug (normal dose) or discontinue (see comments)
Hemodialysis	No data but prefer oral route to avoid accumulation of IV cyclodextrin vehicle
CAPD	No data but prefer oral route to avoid accumulation of IV cyclodextrin vehicle
CRRT	4 mg/kg po q12h

■ CrCl = Creatinine clearance level (mL/min)
■ CAPD = Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
■ CRRT = Continuous Renal Replacement

İlaç Düzeyi Takibi

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE

IDSAA
Infectious Diseases Society of America

hivma
hiv medicine association

OSFORD

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Thomas F. Patterson,^{1,a} George R. Thompson III,² David W. Denning,³ Jay A. Fishman,⁴ Susan Hadley,^{5,b} Raoul Herbrecht,⁶ Dimitrios P. Kontoyiannis,⁷ Kieren A. Marr,⁸ Vicki A. Morrison,⁹ M. Hong Nguyen,¹⁰ Brahm H. Segal,¹¹ William J. Steinbach,¹² David A. Stevens,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁴ John R. Wingard,¹⁵ Jo-Anne H. Young,¹⁶ and John E. Bennett^{17,c}

Table 1. Summary of Recommendations for the Treatment of Aspergillosis

Condition	21. For patients receiving triazole-based therapy for IA, prolonged azole prophylaxis, or other therapies for which drug interactions with azoles are anticipated, the committee recommends therapeutic drug monitoring (TDM) once the steady state has been reached. A moderate amount of data for itraconazole, voriconazole, and posaconazole suspension suggests this approach may be valuable in enhancing therapeutic efficacy, in evaluating therapeutic failures attributable to suboptimal drug exposures, and to minimize toxicities potentially attributable to the azoles (<i>strong recommendation; moderate-quality evidence</i>). Further studies are needed to ad-		
Invasive syndromes of <i>Aspergillus</i>			
IPA	Voriconazole IV every 12 h; 200–300 mg every 12 h on a basis		recommended; other drug class for individual patients; dosage or caspofungin is experience is reported in pediatric patients
Invasive sinus aspergillosis	Similar to IPA		al therapy
Tracheobronchial aspergillosis	Similar to IPA		
Aspergillosis of the CNS	Similar to IPA		mortality among all of us with anticonvulsant
<i>Aspergillus</i> infections of the heart (endocarditis, pericarditis, and myocarditis)	Similar to IPA		ecies require surgical equires
<i>Aspergillus</i> osteomyelitis and septic arthritis	Similar to IPA		tillage is important for
<i>Aspergillus</i> infections of the eye (endophthalmitis and keratitis)	Systemic voriconazole		gement of <i>Aspergillus</i> on and management ection; topical therapy
Cutaneous aspergillosis	Similar to IPA		
<i>Aspergillus</i> peritonitis	Similar to IPA		ential
Empiric and preemptive antifungal therapy	For empiric antifungal therapy, Liposomal AmB (3 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), micafungin (100 mg day), voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral therapy can be used at 200–300 mg every 12 h or 3–4 mg/kg q 12 h)		Preemptive therapy is a logical extension of empiric antifungal therapy in defining a high-risk population with evidence of invasive fungal infection (eg, pulmonary infiltrate or positive GM assay result)
Prophylaxis against IA	Posaconazole: Oral suspension: 200 mg TID Tablet: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily IV: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily	Voriconazole (200 mg PO BID), itraconazole suspension (200 mg PO every 12 h); micafungin (50–100 mg/day), caspofungin (50 mg/day)	Efficacy of posaconazole prophylaxis demonstrated in high-risk patients (patients with GVHD and neutropenic patients with AML or MDS)

İlaç Düzeyi Takibi

Table 3. Clinical Scenarios Where Therapeutic Drug Monitoring Is Useful in Treatment of Aspergillosis

Clinical Scenarios Where Antifungal Therapeutic Drug Monitoring Is Useful	Examples, Comment
Populations with increased pharmacokinetic variability	Impaired gastrointestinal function; hepatic (voriconazole, posaconazole, itraconazole); pediatric patients, elderly patients, obese patients, critically ill patients
Changing pharmacokinetics	Intravenous-to-oral switch, changing GI function, changing hepatic or renal function, physiological instability
Interacting medications	Patient receiving medication that induces CYP3A4, antacids, proton pump inhibitors (itraconazole capsules, posaconazole suspension), antiretroviral medications Possibly corticosteroids (voriconazole)
Severe disease	Extensive infection, lesions contiguous with critical structures, CNS infection, multifocal or disseminated infection
Compliance	Important issue with longer-term consolidation therapy or secondary prophylaxis
Suspected breakthrough infection	TDM can help to establish whether fungal disease progression occurred in the setting of inadequate antifungal exposure
Suspected drug toxicity, especially neurotoxicity (voriconazole)	Although exposure-response relationships are described for other toxicities (eg, hepatotoxicity, bone disease), the utility of TDM to prevent their occurrence is less well established

Table developed from Andes et al [283], Ashbee et al [284]. Additional studies are needed to assess role of TDM for isavuconazole and for posaconazole extended-release tablet and intravenous formulations.

Abbreviations: CNS, central nervous system; CYP, cytochrome P450; GI, gastrointestinal; TDM, therapeutic drug monitoring.

Renal replasman tedavisi
İlaç emilimi? dağılımı?
Azollerde proteine bağlanma
İlaç ilaç etkileşimi

■ Obesity:

■ Use **Ideal BW**. Check trough concentrations (underdosing is common with Voriconazole).

■ Dosing using actual body weight may result in supratherapeutic concentrations, but published data are insufficient to recommend adjusted BW vs. ideal BW. Best approach for now is to use ideal BW and check serum concentrations. Refs: [Antimicrob Agents Chemother 55:2601, 2011](#); [Clin Infect Dis 53:745, 2011](#); [Clin Infect Dis 63:286, 2016](#).

■ For further information, see [Dosing Adjustments in Obesity](#).

■ ECMO:

■ Significant circuit sequestration is expected, thus **increased dosing** will likely be required. Use TDM-guided dosing.

■ For further information, see [ECMO Drug Dosing Adjustment](#).

İlaç Düzeyi Takibi

- Özellikle Vorikonazol ve Posakonazol için duyarlı *Aspergillus* suşlarında haftada 2 defa ilaç düzeyi takibi
Vorikonazol 2-6 mg/L
Posakonazol ise 1-3.75 mg/L
- Isavukonazol hedef konsantrasyon henüz tanımlanmamıştır. Ancak renal replasman tedavisi, obez kişilerde doz takibi gerekli olacaktır
- Amfoterisin B için buna gerek yoktur
- Ekinokandinlerde dexametazon tedavisi süresince veya obezlerde gerekebilir

NEWS

[Home](#) | [War in Ukraine](#) | [Coronavirus](#) | [Climate](#) | [Video](#) | [World](#) | [UK](#) | [Business](#) |[Asia](#) | [China](#) | [India](#)

The Essential List

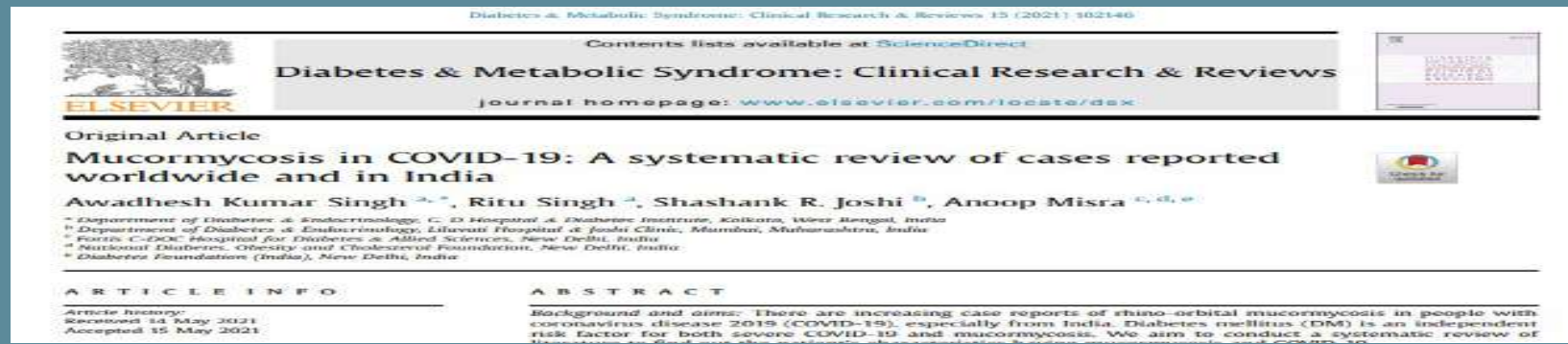
The best stories from across the BBC, delivered to your inbox every

Mucormycosis: The 'black fungus' maiming Covid patients in India



Soutik Biswas
India correspondent

🕒 9 May 2021



- 101 (82 Hindistan) Mukormikoz olgusu
- % 78,9 Erkek
- % 59,4 Aktif COVID-19, %40,6 iyileşmiş COVID-19
- % 80 Daha önceden DM, % 14,9 DKA tablosu içinde
- % 76,3 COVID-19 nedeni ile steroid öyküsü +
- % 20,6 remdesivir, % 4,1 tocilizumab
- % 88,9 Burun ve sinüs tutulumu
- % 56,7 Rino-orbital

Mortalite % 30,7

Mukormikoz

- *Rhizopus arrhizus* en sık CAM nedeni
- *Rhizopus microsporus*
- *Rhizopus homothallicus*
- *Mucor irregularis*
- *Saksenaea erythrospora*
- *Apophysomyces variabilis* bazı olgularda görülmüştür

Prakash H ve Chakrabarti A. Microroganisms.2021

- Rino-orbital-serebral mukormikoz sık
- Kontrolsüz DM en sık risk faktörü

COVID-19 ile İlişkili Mukormikoz

- Yüksek doz kortikosteroidler ve tocilizumab vb ilaçlar COVID-19 hastalarını mukormikoza yatkın hale getirebilir
- Mukormikoz diyabet, bağışıklık sistemini zayıflatan durumlar veya ilaçlar ve kanser gibi diğer klasik mukormikoz risk faktörlerinden yoksun, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda bildirilmiştir.
- Erken tanı ve tedavi önemlidir

- **DM , DKA ile veya olmadan mukormikoz riskini artırır**
- **DM COVID-19 ciddiyetini de artırır**
- KS alımı nedeni ile kontrolsüz hiperglisemi ve DKA tablosuna yatkınlık görülebilir. Asidoz nedeni ile düşük pH, ortamdaki mükor sporlarının açılması için ortam sağlar
- Steroid alımı lökositlerin fagositik aktivitesini azaltır, bronkoalveolar makrofajların göçü, fagolizozom füzyonunda bozulma diyabetik hastanın mukormikoza yatkınlığı artırır
- COVID-19'e bağlı endotelit, endotelyal hasar, lenfopeni, tromboz, CD4(+) ve CD8(+) T hücre sayısında azalma, sekonder veya fırsatçı mantar enfeksiyonlarına yatkınlık sağlar

- masını
serbest
eyerek
tesi ile
fungal
; doku





ckarakoc@gmail.com

eskazak@uludag.edu.tr





- Enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum azalmıştır
- Aşırı kalabalık koşullar
- Aynı ekipmanın giyildiği uzun vardiyalar ve belirli ekipmanların kıtlığı
- Çapraz kontaminasyondan ziyade kendini korumaya odaklanmak
- Enfeksiyon kontrol prosedürlerinde uygun eğitime sahip profesyonellerin eksikliği
- Laboratuvarların dirençli mikroorganizmaların tespiti, taranması gibi konuları ertelemesi





- Hastanelerde bulunması gereken havalandırma sistemlerinin sahra hastaneleri veya geçici tesislerde bulunmaması
- İnşaat faaliyetleri gibi diğer çevresel faktörler de mantar maruziyetini hastanelerde ve/veya yoğun bakım ünitelerinde normalde karşılaşılanların ötesinde artırabilir

FUNGAL Enfeksiyonlar Nasıl Önlenir?

Mekanik ventilasyon süresi

İmmünsupressif kullanımı

Kateter günleri gibi faktörler

Hastanedeki COVID-19 olguların sayısı

Personel sayısı

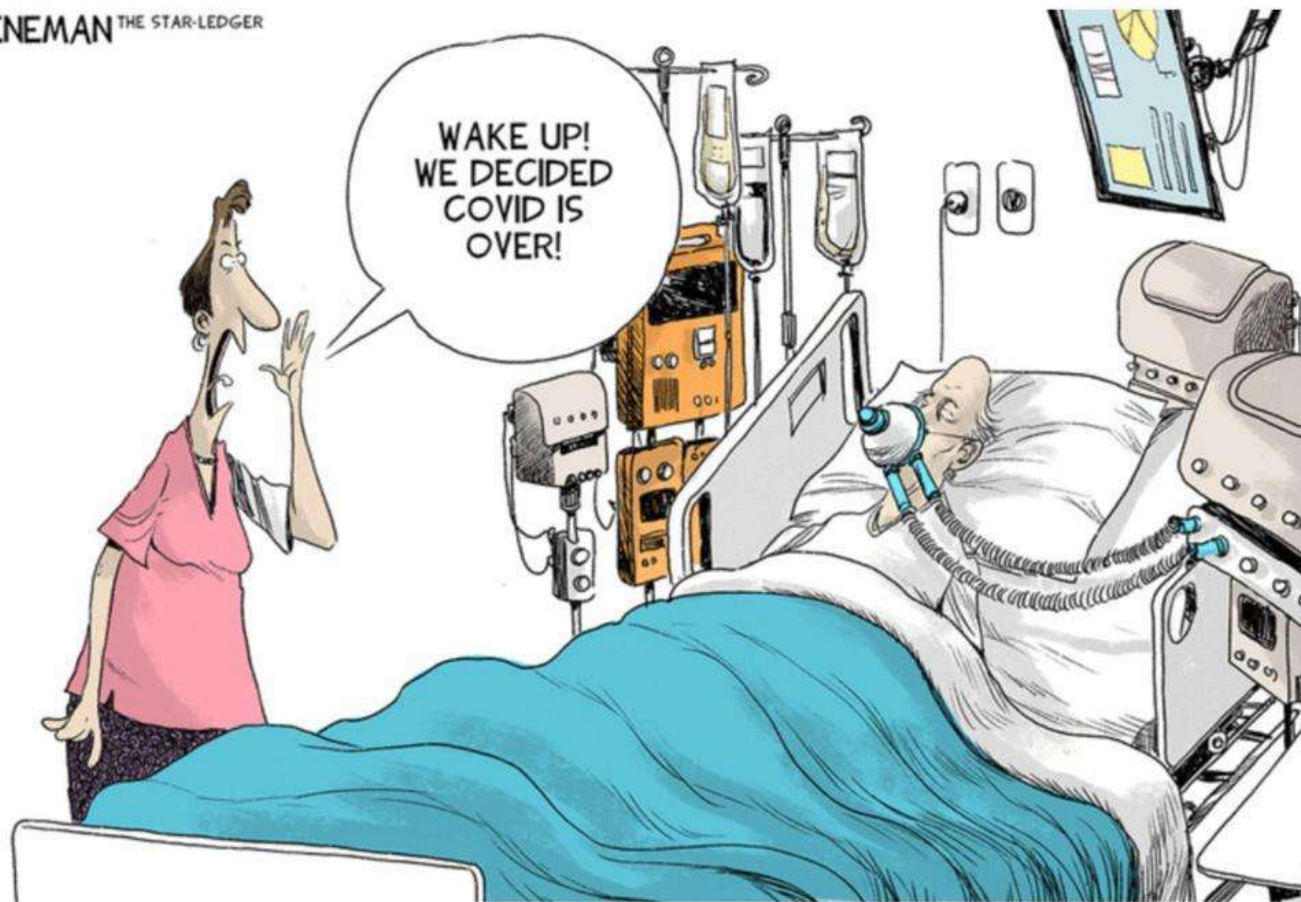
Rutin enfeksiyon önleme tedbirlerine uyum

Bakteriyel/mantar enfeksiyonu ile COVID-19 arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması, hedef antimikrobiyal yönetimi ve antimikrobiyal direnç üzerindeki potansiyel etkinin daha iyi anlaşılmasını sağlar

Nasıl Önlenir?

- Antimikrobiyal tedavi kararları, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak
- Enfeksiyon kontrol ve önleme programlarına uyum
- El hijyeni uyumu, uygun eldiven kullanımı
- Aseptik tekniklere uyum
- Sürveyans
- İnvazif işlemlerden kaçınmak
- **Kan şekeri regülasyonu**
- İmmünsupressif tedavinin gözden geçirilmesi önemlidir

SHENEMAN THE STAR-LEDGER



December 2020

PERSON OF THE YEAR TIME



Dr. Li Wenliang



Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu

THE
MEDICAL
WORKERS





COVID-19



Teşekkür Ederim