



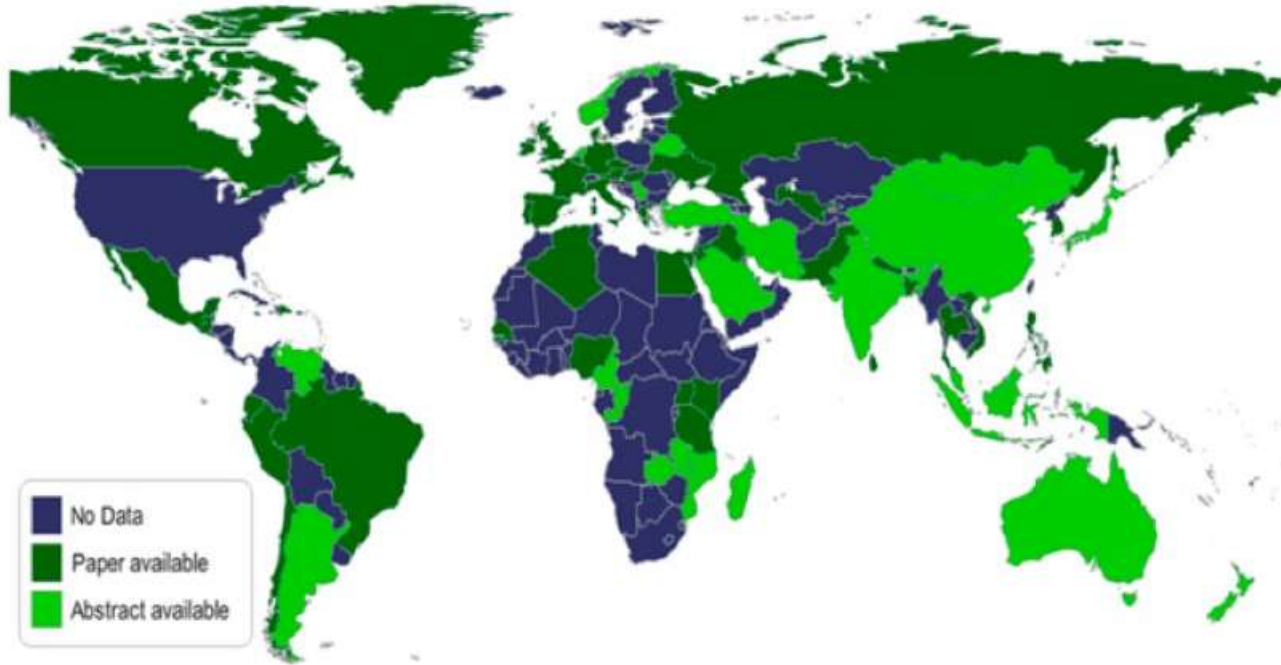
## KANDİDEMİ TANI VE TEDAVİSİNDE YENİLİKLER

Doç. Dr. Asuman İnan  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Haydarpaşa Numune EAH  
İnfeksiyon Hastalıkları ve klinik Mikrobiyoloji Kliniği  
30. 05. 2023

# Fungal İnfeksiyonlar

> 1 milyar kişiyi etkiler, > 1.5 milyon ölüme yol açar

## Country Estimates of Fungal Diseases by August 2017



- 3 milyon kronik pulmoner aspergillozis
- 223.100 kriptokokal menenjit (HIV ile infekte bireylerde)
- 700.000 invazif kandidiyazis
- 250.000 invazif aspergillozis
- 100 000 dissemine histoplazmoz
- >10 000 fungal astma
- 1 milyon fungal keratit

# İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tanımlanması



## Farklı testler

- Histopatoloji
- Direkt Mikroskopi
- Kültür
- PCR
- İndirekt testler  $\beta$ -D-glukan, galaktomannan



## Farklı Konakçılar

- Hematolojik ve diğer bağışıklık yetmezliği olan hastalar
- Pediyatrik hastalar
- YBÜ'deki hastalar



## Farklı patojenler

- Candida spp
- Aspergillus spp
- Cryptococcus spp
- Pneumocystis jirovecii
- Fusarium spp, Scedosporium spp, Mucorales
- Endemik mikozlar

# Kandidemi

- Kandidemi *Candida* türlerinin kanda saptanmasıdır
- Kanda *Candida* ürediğinde kesinlikle kontaminant olarak kabul edilmemeli, metastatik odak varlığı araştırılmalıdır

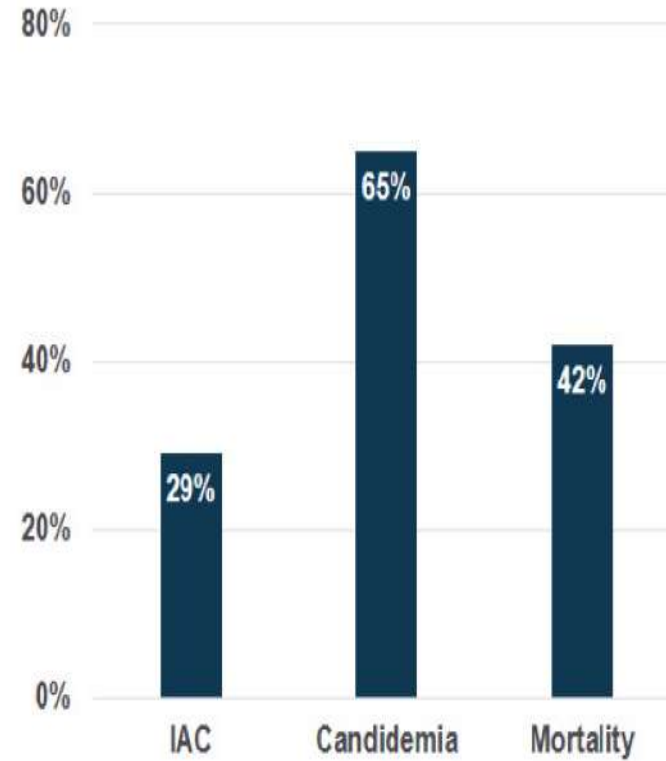
- En sık *C. albicans*
- *C. glabrata*
- *C. krusei*
- *C. tropicalis*
- *C. parapsilosis*



İnvazif infeksiyonların %90'undan sorumlu

# EUCANDICU Project: Avrupa'da İnvaziv Kandidiyazis

Type of ICU	Incidence of IC/1000 ICU Admissions
Medical (n = 5)	19.03
Surgical (n = 3)	1.75
Mixed, medical plus surgical (n = 15)	8.46

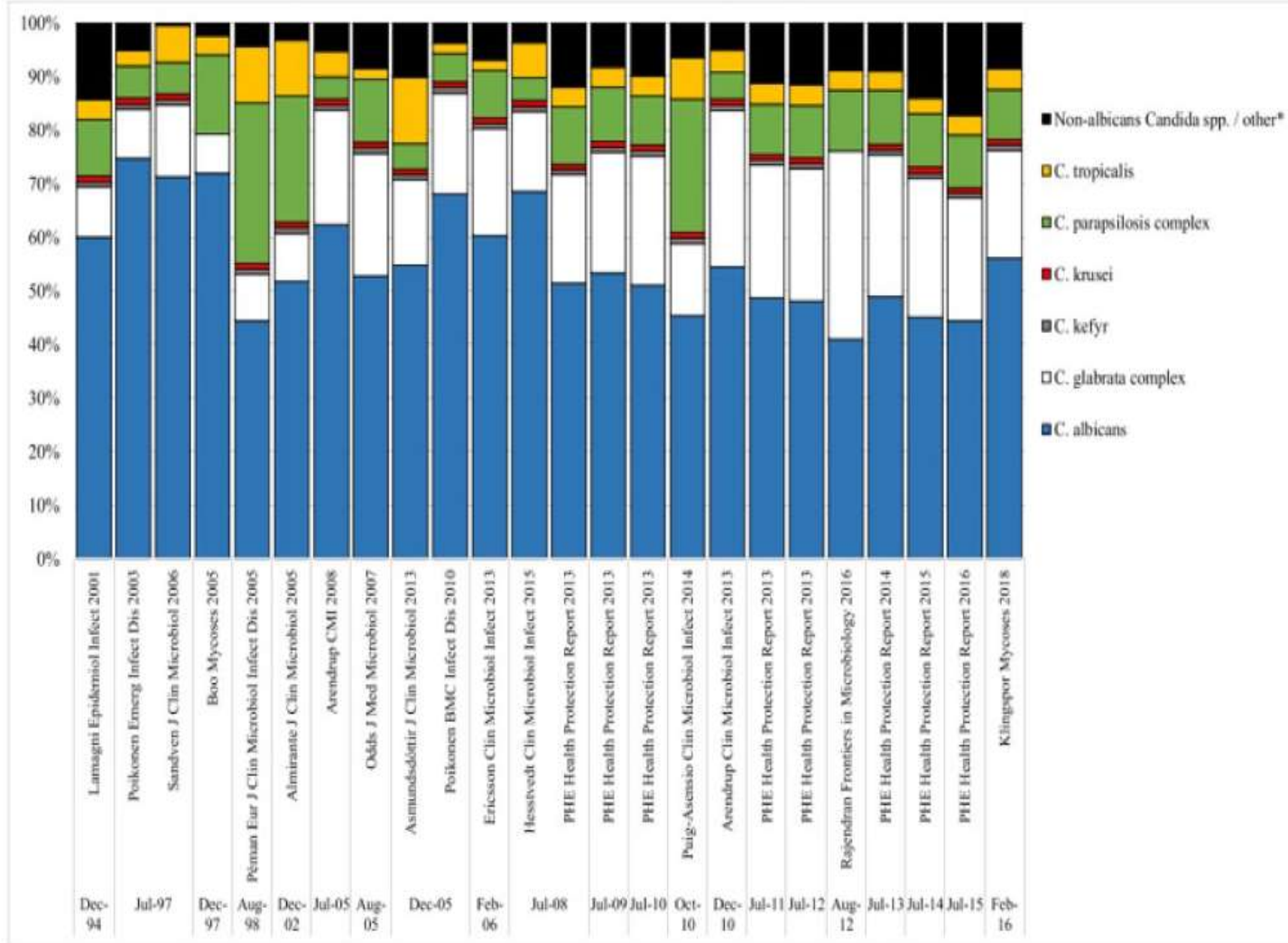


## Amaç: Avrupa'da İK riskini değerlendirmek

- Çok uluslu, çok merkezli, retrospektif çalışma
- 9 Avrupa ülkesi, 23 YBÜ
- YBÜ'de gelişmiş 570 İK atağı
- İnsidans: 7.07/1000 YBÜ başvurusu
- **YBÜ'de kalış süresi İK insidansını arttıran bağımsız risk faktörü**

# Avrupa'da kandidemi

## Candida Species Differentiation by Population-Based Studies



### Meta-analiz (Ocak 2000- Şubat 2019)

- **43.799 kandidemi**
- Toplam havuzlanmış insidans oranı: 3.88/100.000
- YBÜ'de: 5.5/1000 başvuru
  - 30 günlük mortalite %37
- 3. basamak merkezlerde 0.96/1000 başvuru,
  - mortalite %38

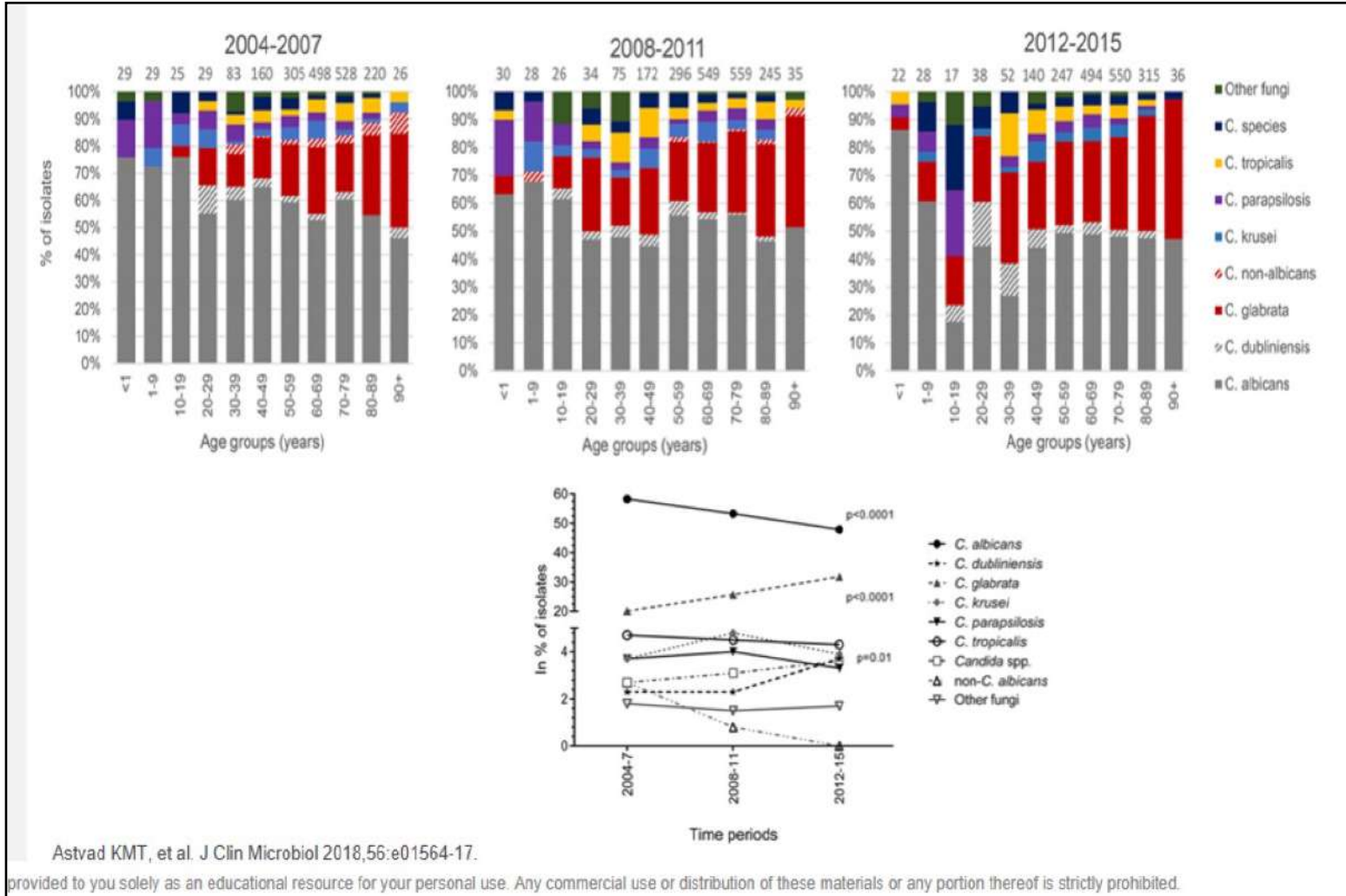
**Tahmini Avrupa insidans oranı:~79 vaka/g, bu 79 vakanın 29'u 30 gün içinde fatal sonlanabilir**

\**C. ciferrii*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. humicola*, *C. inconspicua*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. lusitanae*, *C. norvegensis*, *C. pelliculosa*, *C. rugosa*, *C. sake*, *C. utilis*, unidentified, declared as other or *Candida* species, or nonspecified *Candida* spp.

Koehler P, et al. Clin Microbiol Infect. 2019;25:1200-1212.

Koehler P, Clin Microbiol Infect.2019;25:1200-1212

# Epidemiyolojinin Değişimi



## Danimarka Ulusal Fungemi Sürveysans Verileri

- 2004-2015 arasında ***C. albicans*** izolatları %64.4- %42.2'ye ↓
- ***C. glabrata*** izolatları %16.5- %34.6 (p=.001) ↑

# SENTRY Antifungal Sürveyans Programı

135 merkez, Danimarka Ulusal Fungemi Sürveyans Verileri

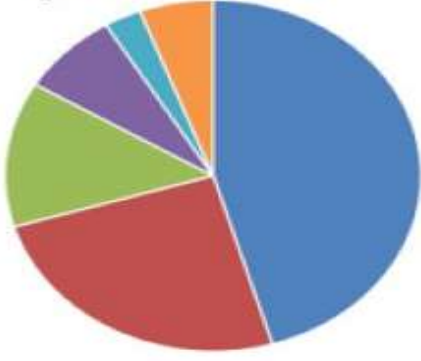
- 39 ülke, 135 merkezden toplanan 20.778 suş incelenmiş

Year	No. Tested	% by Species				
		<i>C albicans</i>	<i>C glabrata</i>	<i>C parapsilosis</i>	<i>C tropicalis</i>	<i>C krusei</i>
1997-2001	5067	57.4	16.0	12.3	9.1	2.5
2006-2008	2647	51.2	15.9	16.8	10.7	2.1
2009-2011	4080	45.3	18.9	17.6	10.0	2.6
2012-2014	4928	46.3	19.3	15.1	8.6	3.2
2015-2016	3653	46.4	19.6	14.4	8.3	2.8



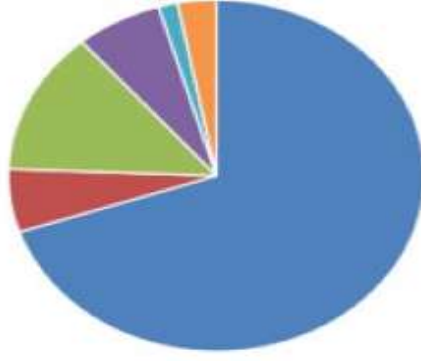
# Epidemiyolojinin Değişimi

Spain



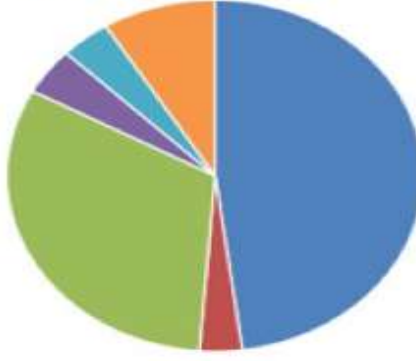
■ *Candida albicans* ■ *Candida parapsilosis*  
■ *Candida glabrata* ■ *Candida tropicalis*  
■ *Candida krusei* ■ Other

Norway



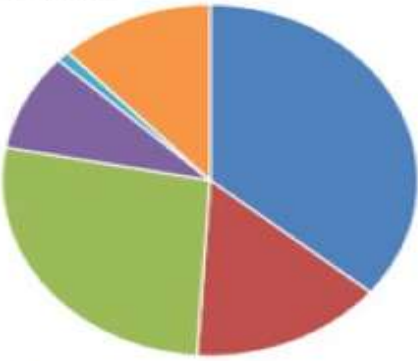
■ *Candida albicans* ■ *Candida parapsilosis*  
■ *Candida glabrata* ■ *Candida tropicalis*  
■ *Candida krusei* ■ Other

Denmark



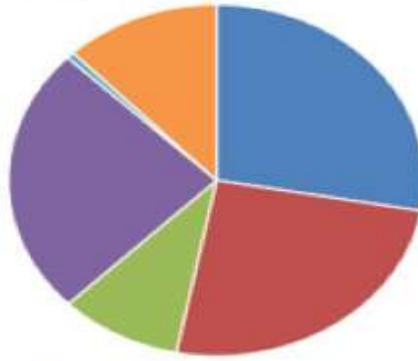
■ *Candida albicans* ■ *Candida parapsilosis*  
■ *Candida glabrata* ■ *Candida tropicalis*  
■ *Candida krusei* ■ Other

USA



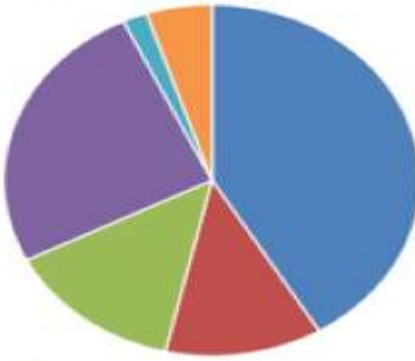
■ *Candida albicans* ■ *Candida parapsilosis*  
■ *Candida glabrata* ■ *Candida tropicalis*  
■ *Candida krusei* ■ Other

Peru



■ *Candida albicans* ■ *Candida parapsilosis*  
■ *Candida glabrata* ■ *Candida tropicalis*  
■ *Candida krusei* ■ Other

Asia



■ *Candida albicans* ■ *Candida parapsilosis*  
■ *Candida glabrata* ■ *Candida tropicalis*  
■ *Candida krusei* ■ Other

## Portekiz ve İspanya'da

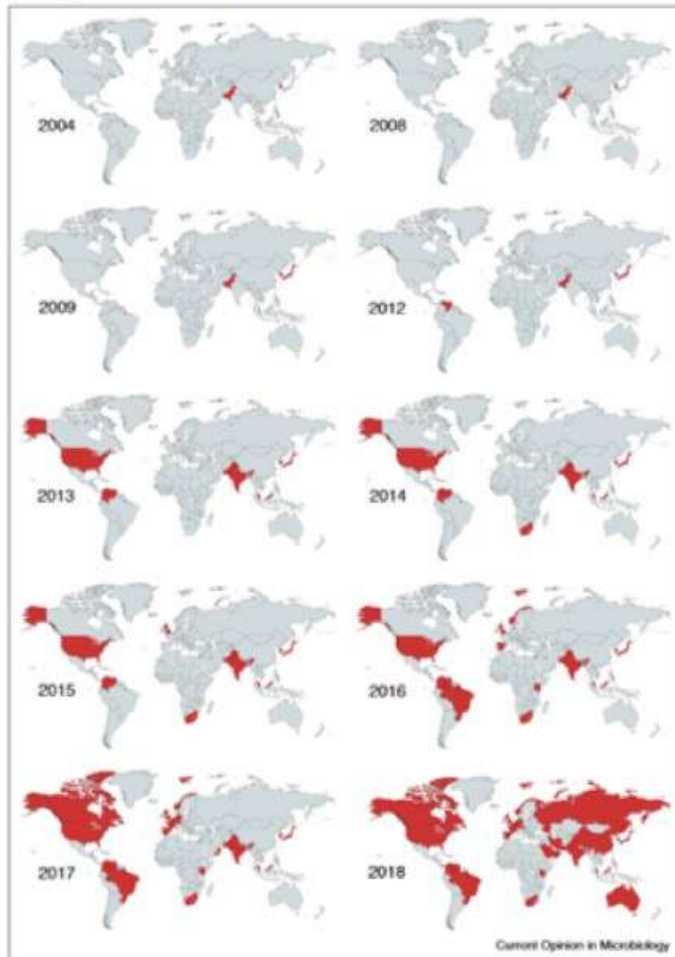
*C. albicans* invazif infeksiyonların  $\leq$ %50

*C. parapsilosis* tüm kandidemilerin %25-40'ında etken

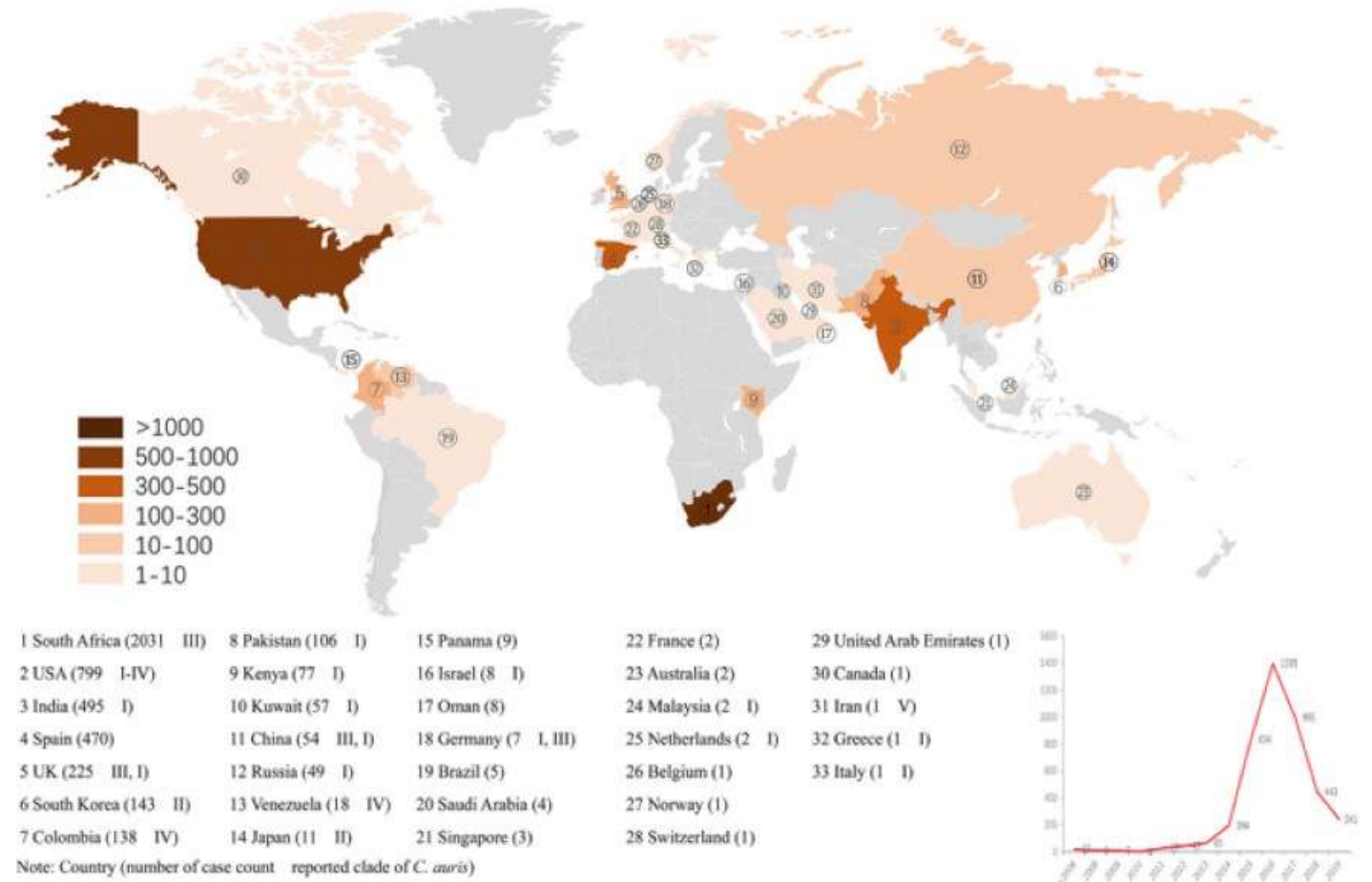
*C. glabrata*, tüm kan izolatlarının %11-15'inde etken

# C.auris

Expanding Worldwide Detection of *C. auris*<sup>[a]</sup>

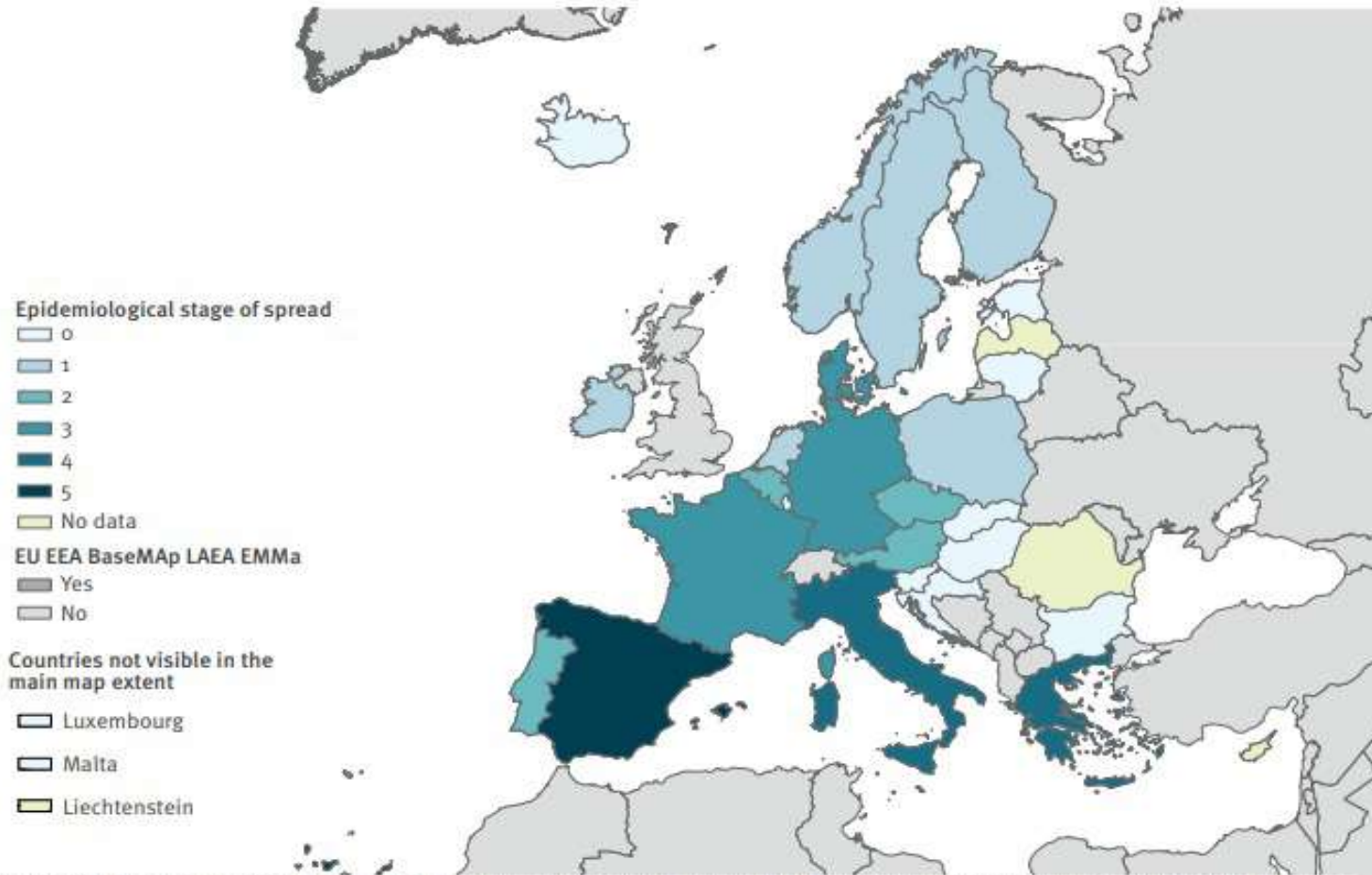


Global Reported Cases of *C. auris* by Country<sup>[b]</sup>

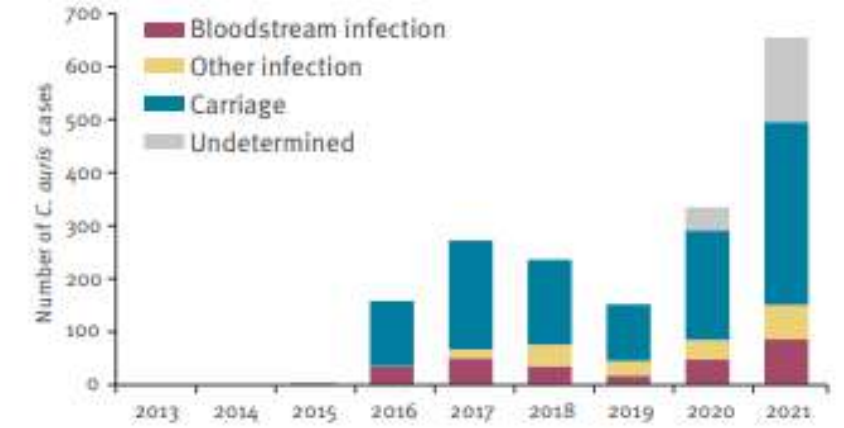


a. Rhodes J, et al. Curr Opin Microbiol. 2019;52:84-89; b. Chen J, et al. BMC Infect Dis. 2020;20:827.

# Avrupa'da C.auris



Reported cases of *Candida auris* infection or carriage, EU/EEA, 2013–2021 (n = 1,812)<sup>a</sup>



**Avrupa'da 2013-2021 yılları arasında toplam 1812 C. auris**



## Original Research Article

### *Candida auris* Fungemia and a local spread taken under control with infection control measures: First report from Turkey



Ahmet Furkan Kurt<sup>a</sup>, Mert Ahmet Kuskucu<sup>b</sup>, Ilker Inanc Balkan<sup>a</sup>, Ayse Baris<sup>c</sup>, Zeynep Yazgan<sup>b</sup>, Ayşe Serife Oz<sup>b</sup>, Ayse Istanbulu Tosun<sup>d</sup>, Bilgul Mete<sup>a,\*</sup>, Fehmi Tabak<sup>a</sup>, Gokhan Aygun<sup>b</sup>

#### ABSTRACT

*Candida auris*, draws attention as a new emerging antifungal resistant pathogen, leading to healthcare-associated infections and outbreaks. This is the first report of *C. auris* fungemia in a 81-year-old patient, confirmed by sequential analysis, from Turkey. Although the source of the isolate could not be identified, its spread in the hospital has been taken under control by effective infection control measures.

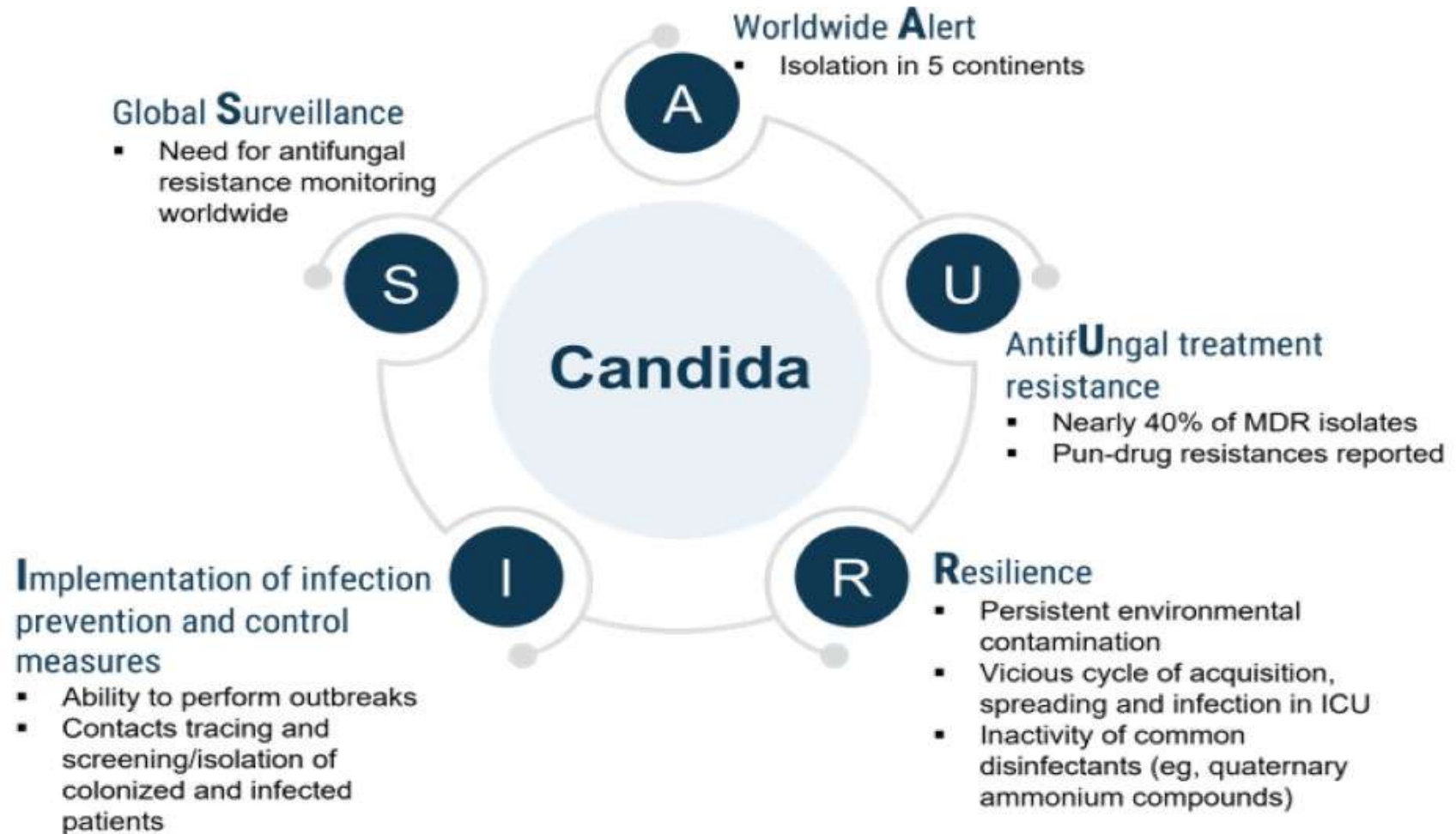
**Table 1**

MIC levels of *C. auris* (microg/mL) with different methods.

	CLSI	E-test	Sensitre
Amphotericin-B	1		2
Fluconazole	>32	>256	>256
Voriconazole	0.25	0.19	>8
Posaconazole	0.03	0.064	>8
Anidulafungin	0.06		0.12

MIC: Minimal inhibitory concentration, CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute.

# C.auris



# Kandidemi risk faktörleri

## Yoğun bakım ünitesi

- İleri yaş
- Travma
- Yanık
- Santral venöz kateter
- Total [parenteral beslenme](#)
- Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi
- Yüksek APACHE skoru
- Akut böbrek yetmezliği, özellikle hemodiyaliz gereksinimi
- Geçirilmiş cerrahi, özellikle abdominal cerrahi
- Gastrointestinal bölgede perforasyonlar ve anastomoz kaçağı
- Pankreatit

## Bağışıklık yetersizliği olanlar

- Hematolojik malignite
- Solid organ ve hematopoetik kemik iliği alıcıları
- Kemoterapötik ilaç kullananlar, (özellikle Gİ mukoza hasarı yapanları)
- İv ilaç kullanımı

# Candidemia Among Coronavirus Disease 2019 Patients in Turkey Admitted to Intensive Care Units: A Retrospective Multicenter Study

Amir Arastehfar,<sup>1,a</sup> Nevzat Ünal,<sup>2,a</sup> Tuğrul Hoşbul,<sup>3</sup> Muhammed Alper Özarslan,<sup>4</sup> Ayşe Sultan Karakoyun,<sup>5</sup> Furkan Polat,<sup>4</sup> Diego Fuentes,<sup>6,7</sup> Ramazan Gümrak,<sup>3</sup> Tuba Turunc,<sup>8</sup> Farnaz Daneshnia,<sup>1</sup> David S. Perlin,<sup>1</sup> Cornelia Lass-Flörl,<sup>9</sup> Toni Gabaldón,<sup>6,7,10,11</sup> Macit Ilkit,<sup>5</sup> and M. Hong Nguyen<sup>12</sup>


 Yeni

Characteristics	Adana City Hospital	Ege University Medical Faculty Hospital, Izmir	Gulhane Training and Research Hospital, Ankara
Number of hospital beds	1550	1800	1350
Number of ICU beds	310	322	140
Number of candidemia cases before and after COVID-19 periods <sup>a</sup>	135 and 246	131 and 148	75 and 90
Rate of candidemia before and after COVID-19 periods <sup>a</sup>	3.4% and 19.2%	1.1% and 16.7%	1.5% and 17.9%
Mortality rates of patients with candidemia before and after COVID-19 periods <sup>a</sup>	59% and 95%	42% and 50%	49% and 80%

Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; ICU, intensive care unit.

<sup>a</sup>The timeline before COVID-19 period was between January 1, 2019 and December 31, 2019, and during COVID-19 the period was between April 1, 2020 and March 31, 2021.


 Covid-19 kandidemi için risk faktörü

# The Landscape of Candidemia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic

Emma E. Seagle,<sup>1,2,\*</sup> Brendan R. Jackson,<sup>2</sup> Shawn R. Lockhart,<sup>2</sup> Durania Georgacopoulos,<sup>2</sup> Natalie S. Nunnally,<sup>2</sup> Jeremy Roland,<sup>3</sup> Devra M. Barter,<sup>4</sup> Helen L. Johnston,<sup>4</sup> Christopher A. Czaja,<sup>4</sup> Hazal Kayalioglu,<sup>5</sup> Paula Clogher,<sup>5</sup> Andrew Revis,<sup>6,7,8</sup> Monica M. Farley,<sup>6,9</sup> Lee H. Harrison,<sup>10</sup> Sarah Shrum Davis,<sup>11</sup> Erin C. Phipps,<sup>11</sup> Brenda L. Tesini,<sup>12</sup> William Schaffner,<sup>13</sup> Tiffanie M. Markus,<sup>13</sup> and Meghan M. Lyman<sup>2</sup>

**Background.** The COVID-19 pandemic has resulted in unprecedented healthcare challenges, and COVID-19 has been linked to secondary infections. Candidemia, a fungal healthcare-associated infection, has been described in patients hospitalized with severe COVID-19. However, studies of candidemia and COVID-19 coinfection have been limited in sample size and geographic scope. We assessed differences in patients with candidemia with and without a COVID-19 diagnosis.

**Methods.** We conducted a case-level analysis using population-based candidemia surveillance data collected through the Centers for Disease Control and Prevention's Emerging Infections Program during April–August 2020 to compare characteristics of candidemia patients with and without a positive test for COVID-19 in the 30 days before their *Candida* culture using chi-square or Fisher's exact tests.

**Results.** Of the 251 candidemia patients included, 64 (25.5%) were positive for SARS-CoV-2. Liver disease, solid-organ malignancies, and prior surgeries were each >3 times more common in patients without COVID-19 coinfection, whereas intensive care unit-level care, mechanical ventilation, having a central venous catheter, and receipt of corticosteroids and immunosuppressants were each >1.3 times more common in patients with COVID-19. All-cause in-hospital fatality was 2 times higher among those with COVID-19 (62.5%) than without (32.1%).

**Conclusions.** One-quarter of candidemia patients had COVID-19. These patients were less likely to have certain underlying conditions and recent surgery commonly associated with candidemia and more likely to have acute risk factors linked to COVID-19 care, including immunosuppressive medications. Given the high mortality, it is important for clinicians to remain vigilant and take proactive measures to prevent candidemia in patients with COVID-19.

Covid-19 kandidemi  
için risk faktörü

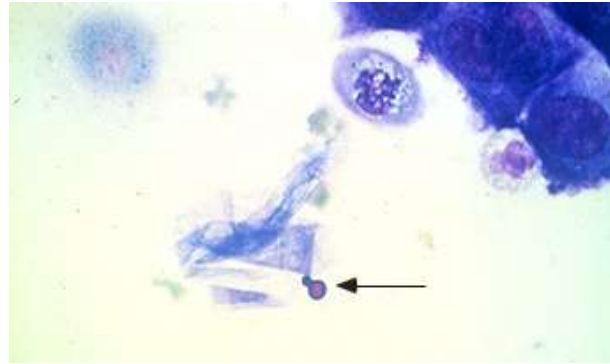


# Kandidemi, klinik

- Kandideminin klinik belirtileri: minimal ateş - tam bir sepsis sendromu
- İnvaziv kandidiyazis: çok sayıda iç organa (göz, böbrek, kalp kapakçıkları, beyin) hematojen yayılım
- İK ipuçları göz tutulumu (korioretinit+- vitrit), deri lezyonlarını ve çok daha az sıklıkla kas apseleri



deri lezyonları



deri lezyonlarından Gram boyama



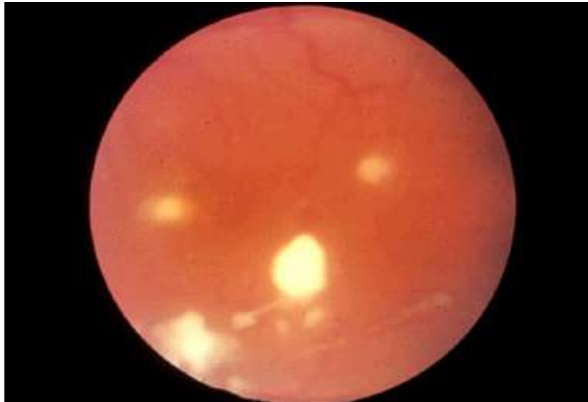
kas apseleri

# Kandidemi klinik Göz tutulumu

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE

- Kandidemili **tüm olgulara** rutin göz muayenesi önerilir
- Korioretinit, vitrit
- Nötropenik hastalarda nötrofil sayısının düzelmesinden 1hf sonrasında ertelenmelidir <sup>1</sup>.



- 38 çalışma, göz dibi muayenesi yapılmış 7472 kandidemili hastanın analiz edildiği bir derlemede
- Endoftalmi oranı <%1, rutin muayene sıklığı arttıkça fazla bildirim artmış= invazif yaklaşımlar ve zarar <sup>3</sup>



- Amerikan Oftalmoloji Akademisi " Kandidemili hastalarda, **sadece göz yakınmaları varsa** ya da hasta semptom bildiremeyecek ise göz dibi muayenesi yapılmalıdır" <sup>2</sup>

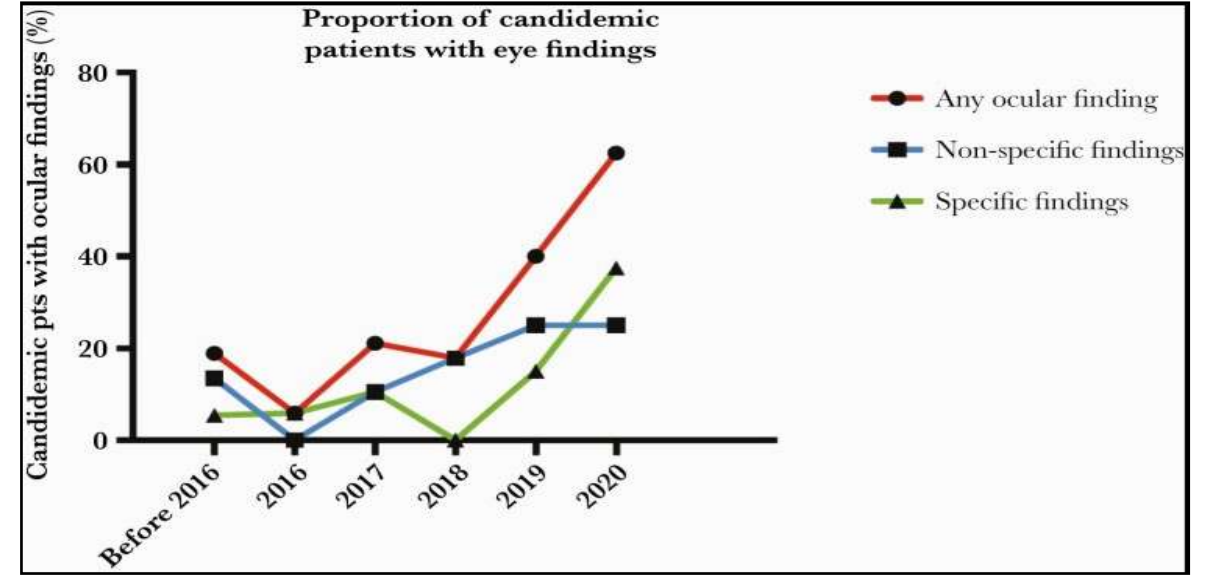
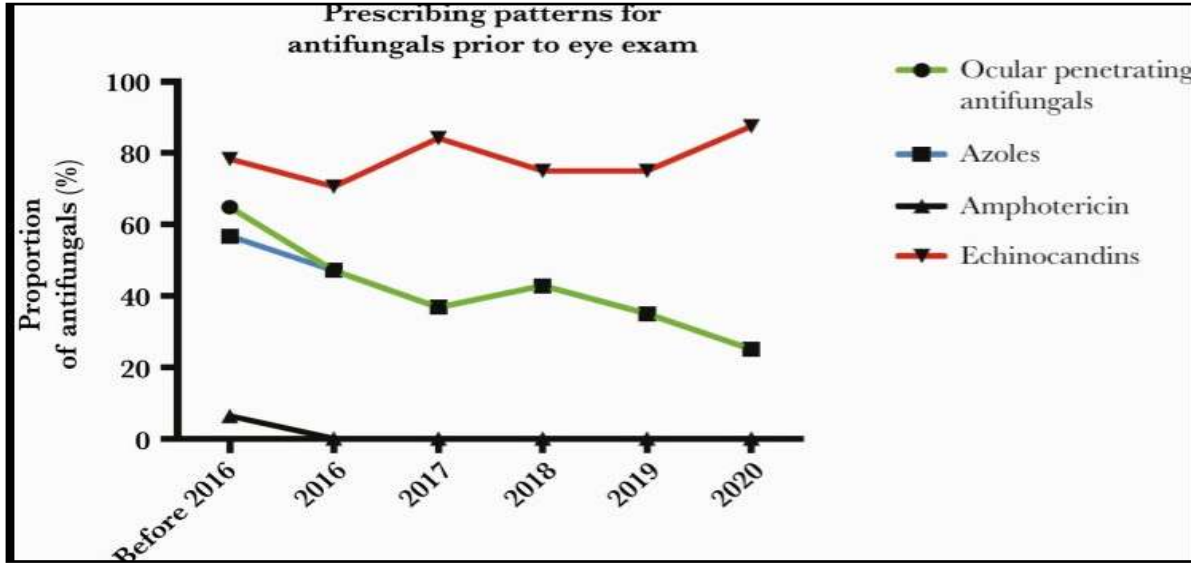


1.Pappas PG, Clin Infect Dis. 2016 (IDSA Candida Guideline )

2. Breazzano MP, JAMA Ophthalmol 2019

3. Breazzano MP, Ophthalmoloji 2022 (American Academy of Ophthalmology Statement)

## The Incidence of Ocular Complications in Candidemic Patients and Implications for the Practice of Routine Eye Exams



- Ocak 2014- Haziran 2020, 226 kandidemi, 129'una göz dibi muayenesi
- **30'unda (%23.3)** anormal göz bulguları (7'si 2016'dan önce, 23'ü 2016'dan sonra, artış trendi(+) p=. 008)
- 9 hastada ekinokandinlerden göze penetre olan antifungale geçince düzelme
- Ekinokandin kullanımı anormal göz bulguları ile ilişkili

# Kandidemi Klinik Deęerlendirme

## Ekokardiyografinin rolü

- **Nötropenik olmayan hastalarda** kan kültürlerinde üreme devam ediyor ise, özellikle İV ilaç kullananlarda ve önceden İE geçirenlerde **endokardit bulguları olmasa da İE dışlanmalıdır.**

- 197 kandidemi, rutin ekokardiyografi :%5.9'u İE

- Nötropenik olgularda İE nadir görülür, devam eden bakteriyeminin kaynağı genelde GI sistemdir ve rölatif trombositopeni nedeni ile İE açısından risk genellikle düşüktür.

# Kandidemi Klinik Deęerlendirme

## Abdominal Görüntüleme

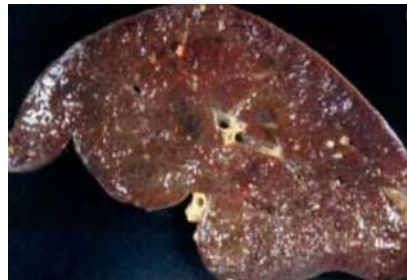
- Abdominal semptomlar
- Krc enzim yükseklięi
- İnatçı ateş



- Krc , dalak abseleri
- (tipik, küçük, hedef benzeri ( bull's eyes ) abseler)
- 



- Batın Usg
- Batın BT
- Batın MR



Donnelly PJ, Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium, CID; 2020

# İnvazif kandidiyazis tanı

- Kesin tanı *Candida* türlerinin normalde steril olan vücut sıvıları, bölgeleri veya doku örneklerinden izole edilmesi ile

## Kültüre dayalı teknikler

- Geleneksel kültürler
- MALDI-TOF ile hızlı tanımlama
- Duyarlılık testleri
- Moleküler yöntemler
  - İzolatların ve yeni ortaya çıkan türlerin identifikasyonu
  - Salgın izolatlarının genotiplerinin belirlenmesi
  - Direncin belirlenmesi

## Kültür dışında tanı yöntemleri

- Biyomarkerlar (BDG, *C. albicans* germ tüp antikoru)
- Fungal DNA'nın moleküler identifikasyonu (PZR gibi)

# İnvaziv kandidiyazis tanı

Normalde steril olan bölgelerden, ii aspirasyon veya biyopsi ile alınan örneklerde, *Candida* hifa, psöдохifalarının , histopatoloji, sitopatoloji veya direkt mikroskopi ile gösterilmesi

Kültürde üreme: normalde steril olan bölgelerden, steril prosedürler ile elde edilen örneklerde klinik ve radyolojik infeksiyon bulguları ile uyumlu olarak

Kandida türlerinin PZR ile saptanması

Kandida türleri için kan kültür pozitifliği

# Kandidemi tanı

## Tanıda altın standart kültür

- Otopsi çalışması kan kültürü olguların %21-71 'inde (+)



- Kan volümünü , kültür alma sıklığını arttırmak
- Lizis-santrifüleme yöntemi (izolatör tüp)
- BACTEC ve BactiAlert

- Agar plakta üreme: 1-3 gün
- Organizmanın tanımlanması için ek 1-2 gün



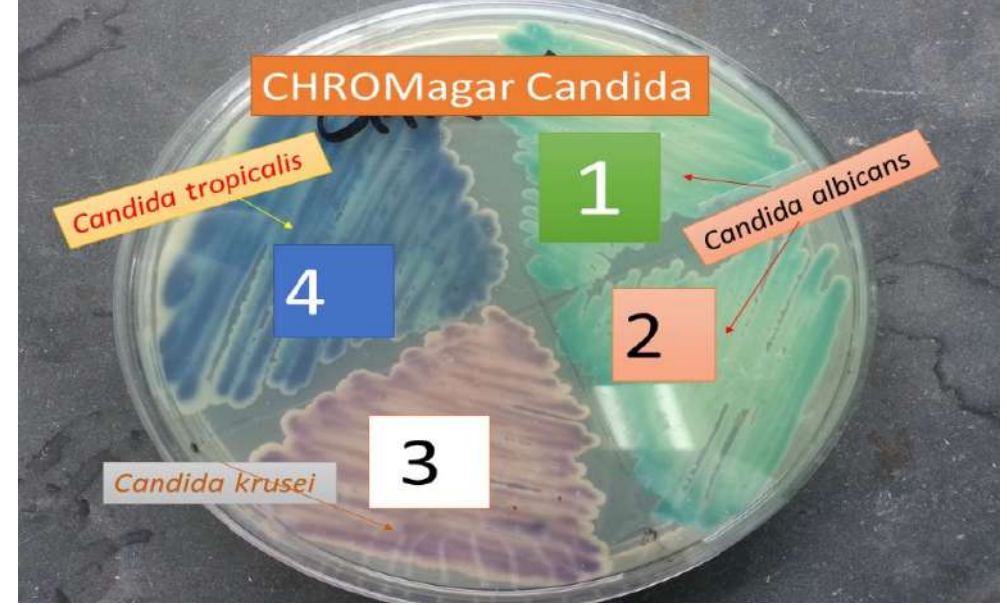
- Peptid nükleik asit floresan in situ hibridizasyon (PNA-FISH) ile *C. albicans* ve *C. glabrata* kan kültürü (+)'liğinden sonra saatler içerisinde tanımlanabilir
- MALDI-TOF MS ile 15-30 dakikada tanımlanabilir



# Kandida identifikasyonu

- MALDI-TOF ile *Candida* identifikasyonu

- Kromojen agar, özellikle mikst kültürlerde yararlı



- Biyokimyasal metodların kullanıldığı otomatik identifikasyon sistemleri her zaman güvenilir değil
- VITEK2 system *C.guilliermondii* 'yi %15.2 oranında doğru tanımlıyor
- *C. auris* biyokimyasal testler ile çoğu vakada yanlış tanımlanıyor

# Kültür dışı yöntemler

## Beta-D-glukan

İnvaziv kandidiyazis tanısında yararlı, 80 ng/L cutoff ile en az 2 serum örneğinde <sup>1</sup>

Kan kültürü (-), derin yerleşimli İK (örn batın içi) tanısında yararlı olabilir

Kandidaya özgün değil, iv IgG ve albümin, gazlı bez varlığı, KT sonrası mukozit ile barsak bütünlüğünün bozulması ile yanlış pozitiflik

Yüksek duyarlılık, düşük özgüllük, **yüksek NPD: YBÜ'de ampirik antifungal tedavinin kesilmesinde yararlı**

10 çalışmayı içeren sistematik derleme duyarlılık %81, özgüllük %60

İK 41 hasta otopsi serisi PPD: %70, NPD: %98 (cut off: 60 pg/ml)

Kan kültürü + beta-D-glukan tahlili veya PCR: daha yüksek tanı duyarlılığı

# T2Candida

- FDA 2014 yılında *C. albicans* , *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* / *C. krusei'nin* neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının tanısı için T2Candida panelini ve T2Dx aletini (T2Candida) onayladı .
- T2Candida testi, kan örneğinden 3-5 saatte 1 ila 3 koloni oluşturan birim/mL kadar az kandidayı saptayabilir
- Maya hücreleri parçalara ayrılır, DNA salınır, hedef DNA kopyalanır, MR teknolojisi ile çoğaltılmış olan DNA saptanır
- 1801 hasta, duyarlılık %91, NPD: %100

# İnvaziv kandidiyazis tanısında kullanılan testler

Tests approved for the diagnosis of invasive candidiasis.

Test	Turnaround Time	Diagnostic Value	Sensitivity	Specificity	Notes
Culture	2–4 days	Positive	21–71%	N/A	Allows susceptibility testing
T2Candida	3–5 h	Positive	91%	99%	Approved for the detection of <i>C. albicans</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , and <i>C. glabrata</i> in whole blood.
$\beta$ -D-glucan (Fungitell)	1 h	$\geq 80$ ng/L	92%	81%	Can be positive in other fungal infections
$\beta$ -D-glucan + procalcitonin	1 h	$\geq 80$ ng/L <0.2 ng/mL	96%	98%	Can be positive in other fungal infections

# PZR

- PZR : sensitivite kan kültürüne benzer, standart değil, rutin kullanımda değil

55 İK (33 derin yerleşimli kandidiyazis, 17 kandidemi, 5 her ikisi de olan), 73 kontrol,

## İK için:

- **Duyarlılık** RT-PZR %80, B-D glukon: %56
  - Her ikisi de kan kültürlerinden daha duyarlı
  - Duyarlılık :PZR +kan kültürü : %98, B-glukan +kan kültürü:%79
- **Özgüllük** : RT-PZR %70, B-D glukon : %73

**Kandidemi için:** duyarlılık her iki testte benzer

**Derin yerleşimli kandidiyazis için** duyarlılık : RT-PCR: %89, B-D glukon %53

- **İK için PCR ve B glukon kan kültürü ile birlikte** olduğunda duyarlılığı arttırıyor

# Tanı kapasitesi, gerçek yaşam verileri

Almanya , Akademik Mikoloji Merkezi anket çalışması, 24 merkez, 2019 yılı

Hastanede var mı?	Pozitif yanıt (%)
Fungal identifikasyon ve direnç testleri	100
İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonu	67
Multidisipliner grup	54
BDG testi	36
Vorikonazol TDM (24 saat)	42

# Kandida biyobelirteçleri kandidemi kaynağının saptanmasında yararlı mı?

Serum örneklerinde CAGTA saptanması

CAGTA pozitif kandidemiler

%69 derin yerleşimli  
Kİ-kandidemi :  $p < .001$

CAGTA pozitif ise  
kateterden ötesini araştır

%4.7 derin yerleşimli olmayan  
Kİ kandidemi  $p < .001$

# Pozitif kan kültürü sayısı Kİ kandidemi tanısında yararlı mı?

DTTP veya MTTP için optimal cutoff yok

MTTP Kİ- kandidemide belirgin olarak düşük

Kandidemili bir olguda <2 KK pozitif ise, SVK'in kaynak olma olasılığı düşük  
Diğer odaklar araştırılmalı

Sens	Spec	PPV	NPV	Accuracy
100%	62.5%	83.3%	100%	87.0%

Tüm KK'leri pozitif değil ise kateterden ötesini araştır



## **Candida biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia**

**M. Carmen Martínez-Jiménez<sup>1,2</sup>, Patricia Muñoz<sup>1–4\*</sup>, Maricela Valerio<sup>1,2</sup>, Roberto Alonso<sup>1,2</sup>, Carmen Martos<sup>1</sup>, Jesús Guinea<sup>1–3</sup> and Emilio Bouza<sup>1–4</sup>**

**Objectives:** Microbiological strategies are necessary to help clinicians discontinue empirical antifungal therapy in patients with suspected invasive candidiasis. Culture methods and biomarkers each show low sensitivity. We analysed the value of combining different biomarkers as a decision-making tool for discontinuing empirical antifungal treatment.

**Methods:** We studied stored serum samples from 31 patients with candidaemia (*Candida albicans* 40%, *Candida tropicalis* 20%, *Candida parapsilosis* 18%, *Candida glabrata* 12% and other 10%) and 50 patients with bacteraemia at Gregorio Marañón Hospital, Madrid, Spain. *C. albicans* germ tube antibody (CAGTA), mannan antigens (MN), antimannan antibodies (AMN) and (1→3)- $\beta$ -D-glucan (BDG) were assayed using the manufacturer's and alternative cut-offs to improve the accuracy of the tests.

**Results:** The sensitivity of the biomarkers when used alone was low (58%–84%), but specificity was high (65.8%–92.0%). The best combinations were CAGTA and BDG using cut-offs of 1/80 and 80 pg/mL, respectively (sensitivity 96.8% and specificity 84%), and CAGTA and MN using cut-offs of 1/80 and 75 pg/mL, respectively (sensitivity 93.5% and specificity 86.0%). The sensitivity of both combinations was 100% for *C. albicans*, *C. tropicalis* and *C. parapsilosis*, but only combinations including BDG detected *Candida krusei*. The negative predictive values (NPVs) of both combinations were, respectively, 97.7% and 95.6% (prevalence of candidaemia, 23.6%). For a prevalence of candidaemia of 5% and 10%, the NPV reached 99.8% and 99.6%.

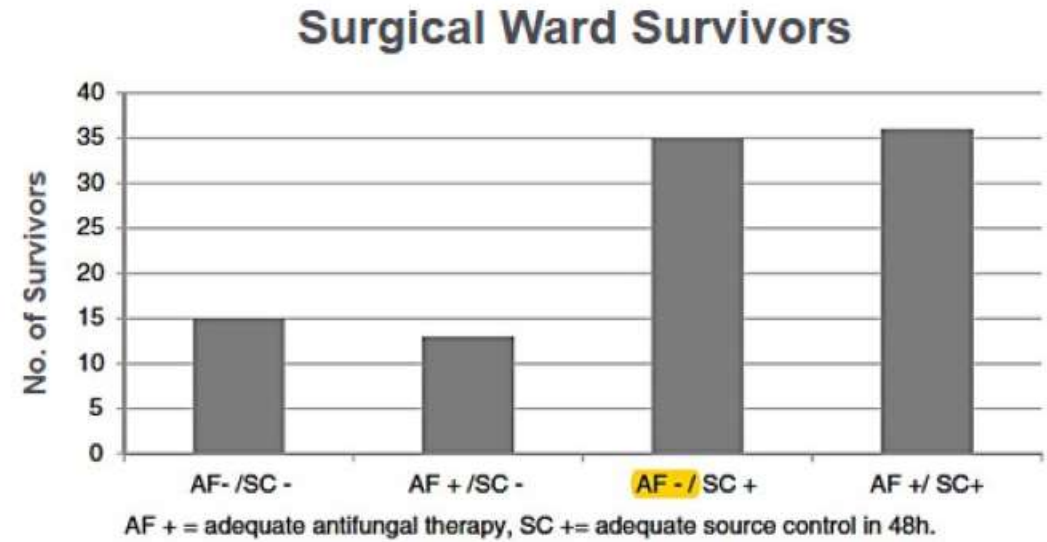
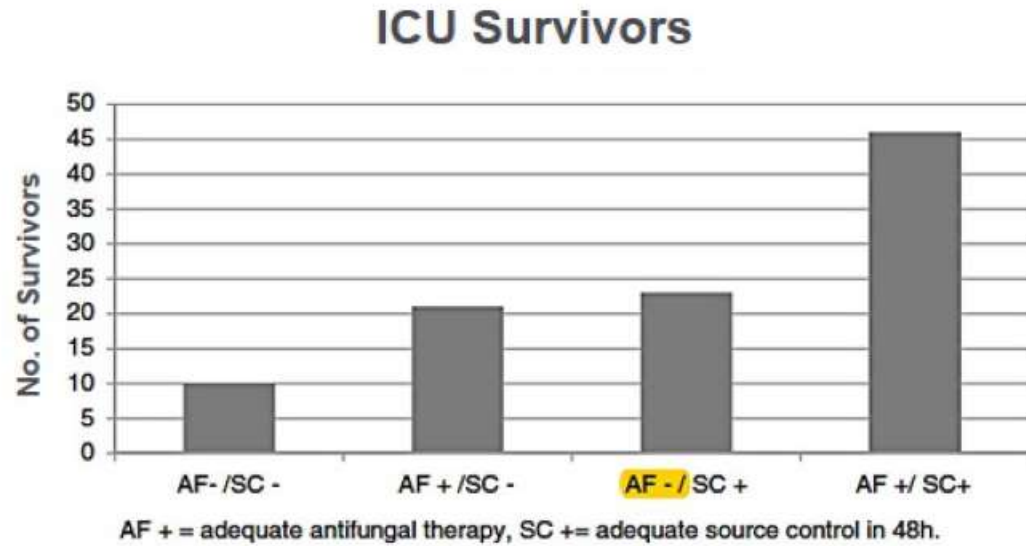
**Conclusions:** The combinations of CAGTA and BDG or CAGTA and MN had a very high NPV at the alternative cut-offs and could be used in antifungal stewardship programmes as a decision-making tool for discontinuing unnecessary empirical therapy in patients with suspected candidaemia.

- İki biyogösterge (CAGTA+BDG)
- CAGTA cutoff: 1/80 pg/mL+ BDG:80 pg/mL
  - NPV %97 (YBÜ'deki hastaların %100'ünde)

Tedavi kesilmesi için kullanılabilir

# Tedavi

İspanya, retrospektif çalışma, 258 IAK



AF tedavide >24 saat gecikme, YBÜ'de mortaliteyi 5 kat artırıyor

# Tedavi Prensipleri

- **Erken tanı**
- risk faktörleri ve klinik bulguların belirlenmesi,
- kültür ve diğer tanı yöntemlerinin kullanılması

- **Kaynak kontrolü**
- kan,üriner kateter, varsa ve mümkünse prostetik materyalin çıkarılması,
- cerrahi debridman, abse drenajı
- 

- **Erken etkin sistemik antifungal tedavi**
-

# Tedavi

- Hedef: erken ve uygun antifungal tedavi, kaynak kontrolü, varsa SVK'in (bireysel olarak değerlendirilerek) çıkarılmasıdır
- Kandidemi klirensini belirlemek için her gün veya gün aşırı kan kültürleri alınmalı
- AF tedavi başlanması ve kateterin çıkarılmasından sonra kan kültürleri birkaç gün daha pozitif saptanır ise İE veya abse gibi metastatik bir odak araştırılmalıdır

# Antifungal Tedavi

- Tedavi hemen başlatılmalıdır
- AF ajanlar, ekinokandinler, azoller ve amfoterisin B
- Azoller ve ekinokandinler için AF duyarlılık testleri yapılmalıdır
- Monoterapi
- Üreme olmayan kan kültüründen sonra tedaviye en az 2 hafta daha devam edilmelidir

# Nötropenik olmayan hastalar

- [Anidulafungin](#) : 200 mg yükleme dozu, ardından 100 mg iv /gün
- [Kaspofungin](#) : 70 mg yükleme dozu, ardından 50 mg iv /gün
- [Mikafungin](#) : 100 mg iv /gün

[Flukonazol](#) :Klinik hafif-orta seyirli,etken *C. glabrata* ya da *C.cruzei* gibi dirençli bir etken değilse alternatif ajan

(1. gün 800 mg [12 mg/kg] yükleme dozu, ardından 400 mg [6 mg/kg] oral veya IV günlük) alternatif bir ajan olarak kullanılabilir.

[Amfoterisin B lipid formülasyon](#): Diğer ilaçlarla YE veya direnç varsa, alternatif ajan 3-5mg/kg iv alternatif

## Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial

İK, 531 hasta (%12'si nütropenikti),

- [Mikafungin](#) veya [lipozomal amfoterisin B](#) ile klinik ve mikrobiyolojik iyileşme için başarı oranları benzer (%89,6 ve %89,5)
- Böbrek fonksiyon bozukluğu, lipozomal AB ile daha sık (% 29.9- % 10.3),

Kuse ER, Lancet 2007

## Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis

Kandidemili 245 hasta (yüzde 3'ü nütropenik olan), randomize çift-kör,

- [Anidulafungin](#) veya [flukonazol](#) ile tedavi,
- [Anidulafungin](#) ile **tedavi başarı oranı daha yüksek** (%75.6 - % 60.2; fark %15.4, %95 CI 3,9-27,0)

Reboli CA, N Engl J Med, 2007

## Treatment of Invasive Candidal Infections: Systematic Review and Meta-analysis

İK tedavisi için antifungal ajanları karşılaştıran 15 randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde,

- [Flukonazol](#) ve [amfoterisin B](#) arasında **mortalite açısından fark yok** (%30- %33; RR 0.92; %95 CI, 0.72-1.17)
- Flukonazol alan hastalarda mikrobiyolojik başarısızlık daha fazla (%27.4-%17.8; RR 1.52, %95 CI1.12-2.07)

Gafer-Gvili A, Mayo Clin Proc 2008

# Nötropenik hastalar

- [Anidulafungin](#) : 200 mg/100 mg /g iv
- [Kaspofungin](#) : 70/50 mg /g iv
- [Mikafungin](#) : 100 mg/giv

[Amfoterisin B lipid formülasyon](#) (3-5mg/kg iv ) alternatif

[Flukonazol](#) : proflakside yaygın olarak kullanıldığı için başlangıç tedavisi olarak kullanılmamalıdır.

Diğer antifungal ajanlarla tedavi edilemeyen ve mutlak nötrofil sayısı  $500 > \mu\text{l}$  olan ve yükselen hastalar için alternatif ajan



# Ardışık azaltma tedavisi

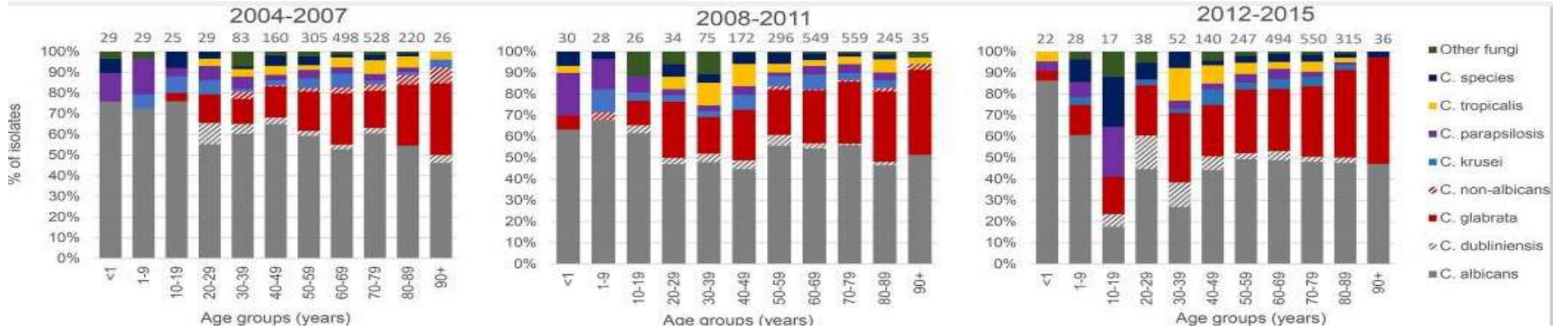
- Nötropenik olmayan ve nötropenik hastalarda
- İzolat flukonazole duyarlı
- Klinik stabil
- GİS stabil
- Tekrarlayan kan kültürleri (-)



AF tedavinin 5-7. gününde  
oral flukonazol tedavisine  
geçilebilir

Flukonazol 400 mg/g oral

# Antifungal Direnç



Danimarka, 1.900 (%98) fungal kan dolaşımı izolatu, ortalama insidans 8.4/100,000 kişi 2015,  
(10.1/100,000 kişi 2011, artıştan sonra stabilizasyon )

## Flukonazol duyarlılığı azaldı

- 2004-2007 : %68.5
- 2008-2011: %65.2
- 2012-2015: %60.6, (p<0.0001)

## Ekinokandin direnci ortaya çıktı

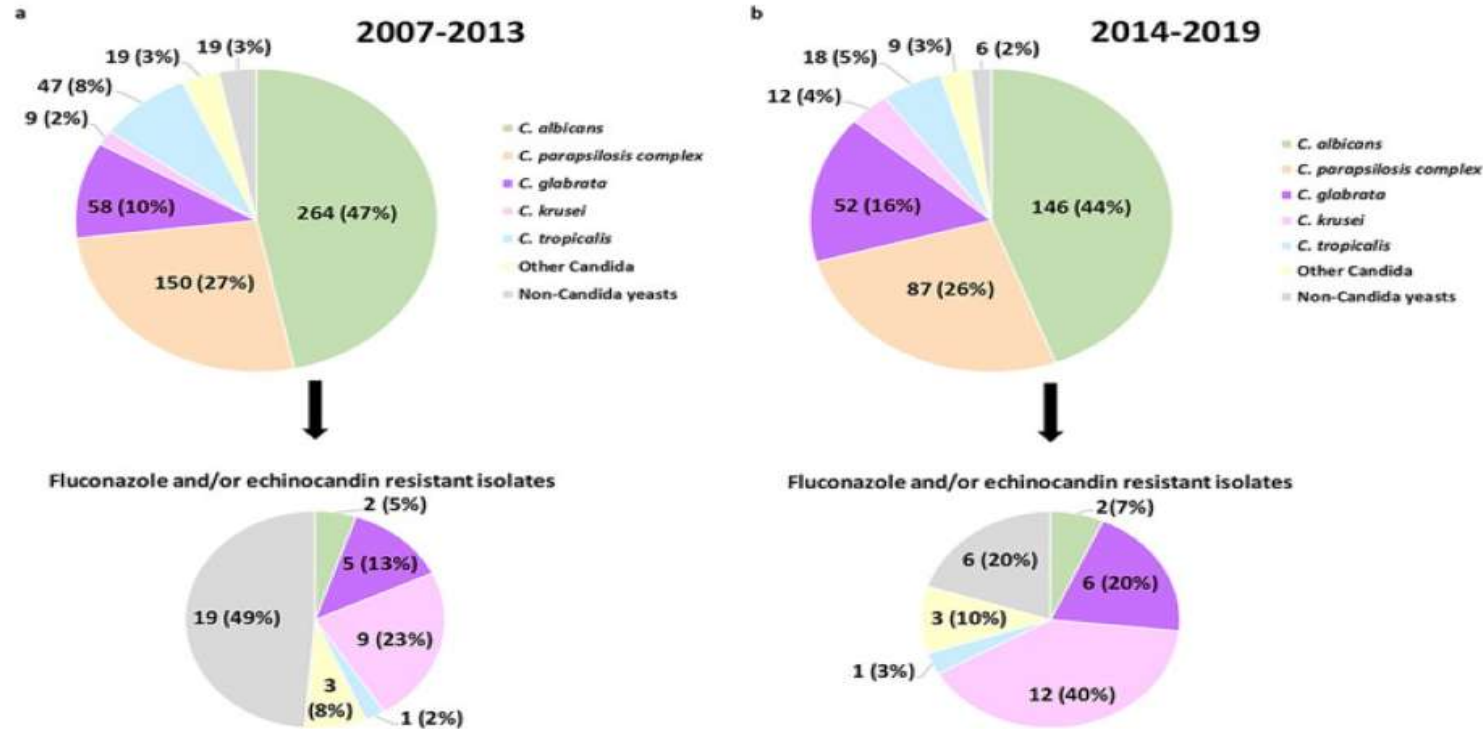
- 2004-2007 : % 0
- 2008-2011: %0.6
- 2012-2015: %1.7 (p<0.001)

## Amfoterisin B duyarlılığı hala yüksek

- %98.7

16 (2.7%) ekinokandin- dirençli *C. glabrata* izolatından (2012 to 2015)  
13'ünde FKS mutasyonu saptandı ve 5 (%31)'i MDR idi.

# Antifungal Direnç



2007-2019, 896 izolat

- Candida türlerinde flukonazol direnci 2. dönemde daha yüksek (%3.5 -%6.8; P=0.05),
- Ekinokandin direnci stabil (3.5% - 2.4%; P= 0.05).

## Merkez Mikoloji Laboratuvarının Bir Yıllık *Candida* Verileri: Hangi Örnek, Hangi Tür, Ne Kadar Dirençli?

### One-Year *Candida* Data of the Central Mycology Laboratory: Which Sample, Which Species, How Resistant?

Deniz TURAN<sup>1,2</sup>(ID), Sebahat AKSARAY<sup>1,2</sup>(ID)

**Tablo I. *Candida* Türlerinin Yaşa ve Klinik Örneklerle göre Dağılımı (n)**

<i>Candida</i> türleri	Ca	Cp	Ct	Cg	Cd	Cl	Ck	Cu	Ckru	Diğer <sup>a</sup>	Toplam
Yaş											
0-18	59	36	6	5	7	6	3	3	3	5	133
19-64	99	89	35	24	12	6	11	3	7	12	298
≥ 65	154	77	51	42	9	14	8	11	4	12	382
Klinik											
YBÜ <sup>a</sup>	166	123	34	36	12	13	15	17	5	9	430
Diğer <sup>b</sup>	146	79	58	35	16	13	7	-	9	20	383
Toplam	312	202	92	71	28	26	22	17	14	29	813

Ca: *C. albicans*, Cp: *C. parapsilosis*, Ct: *C. tropicalis*, Cg: *C. glabrata* tür kompleksi, Cd: *C. dubliniensis*, Cl: *C. lusitanae*, Ck: *C. kefyr*, Cu: *C. utilis*, Ckru: *C. krusei*. YBÜ: Yoğun bakım ünitesi Diğer<sup>a</sup>: *C. orthopsilosis*, *C. inconspicua*/*C. norvegensis*, *C. guilliermondii* tür kompleksi, *C. metapsilosis*, *C. lambica*, *C. lipolytica*. Diğer<sup>b</sup>: Servis- poliklinik.

- 2019 yılında birlik hastanelerinden merkez laboratuvarına gönderilen örneklerdeki üremeler değerlendirilmiş
- 813 suş
- MALTIDOF- MS ve konvansiyonel yöntemler kullanılmış
- Antifungal duyarlılık CLSI M27 A3 referans sıvı mikrodilüsyon ile çalışılmış

*C. parapsilosis* % 29.7 flukonazol direnci

# C. albicans

- 1997 - 2005 yılları, 40 ülkeden toplam 90.000 *C. albicans* izolatu: flukonazol direnci %1.5
- Daha yeni çalışmalarda : flukonazol direnci %0.3- %2
- Dirençli olgu bildirimleri ve serileri var: genellikle kronik flukonazol profilaksisi alan, bağışıklığı baskılanmış olgular
  
- *C. albicans* izolatlarının çoğu ekinokandinlere duyarlıdır, direnç nadir
- *C. albicans* izolatlarının büyük çoğunluğu amfoterisin B'ye duyarlıdır

# C. auris

- Tedavide ilk seçenek [ekinokandinler](#)
- Ekinokandine yanıt yoksa amfoterisin B lipid formül 5 mg/kg/g İv
- *C.auris* için duyarlılık testi şart
- [Flukonazole intrinsek dirençli](#) kabul ediliyor
- Vorikonazol direnci değişken % 3-73
- [Posakonazol](#), [itrakonazol](#) ve [izavukonazol](#) duyarlılıkları daha yüksek
- Amfoterisin B direnci %13-35
- [Kesin olmayan MİK direnci sınır değerleri \(yakın kandida türlerine ve uzman görüşlerine dayalı\)](#)
- [Flukonazol için  \$\geq 32\$  mcg/mL,](#)
- [Amfoterisin B için  \$\geq 2\$  mcg/mL,](#)
- [Kaspofungin için  \$\geq 2\$  mcg/mL ve](#)
- [Anidulafungin ve mikafungin için  \$\geq 4\$  mcg/mL'dir](#)
- Bazı izolatlar azoller, ekinokandinler ve polyenler için yüksek MİK'lere sahip

# C. glabrata

- Tedavide ilk seçenek [ekinokandinler](#)
- Ciddi enfeksiyonu olan hastalarda tedaviye devam da ekinokandin ile olmalıdır.
- Ekinokandin veya amfoterisin B ile tedavi edilen, klinik olarak stabil olan ve kan kültürleri negatif olan hastalar, 5-7 günlük antifungal tedaviden sonra oral [flukonazole](#) geçebilir

- Flukonazol ile vorikonazol arasında çapraz direnç olabilir
- Ekinokandinlere direnç oranlarında artış gösteren çalışmalar var
- Yakın geçmişte ekinokandin almış, profilaksi-ampirik tedavi için ekinokandin alırken kandidemi gelişmiş ise: ekinokandin direnci??, duyarlılık test sonuçları çıkana kadar amfoterisin B kullanılmalı

- Amfoterisin B, in vitro olarak *C. glabrata*'ya karşı gecikmiş öldürme kinetiği : tedavide daha yüksek amfoterisin B dozları önerilir ([amfoterisin B deoksikolat](#) 1 mg/kg/g veya lipid bazlı formülasyonlar 5 mg/kg/g)

# Survival in Patients with *Candida glabrata* Bloodstream Infection Is Associated with Fluconazole Dose

Gregory A. Eschenauer,<sup>a,b</sup> Peggy L. Carver,<sup>a,b</sup> Twisha S. Patel,<sup>b</sup> Shu-Wen Lin,<sup>c</sup> Kenneth P. Klinker,<sup>d</sup> Manjunath P. Pai,<sup>a</sup> Simon W. Lam<sup>e</sup>



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

June 2018

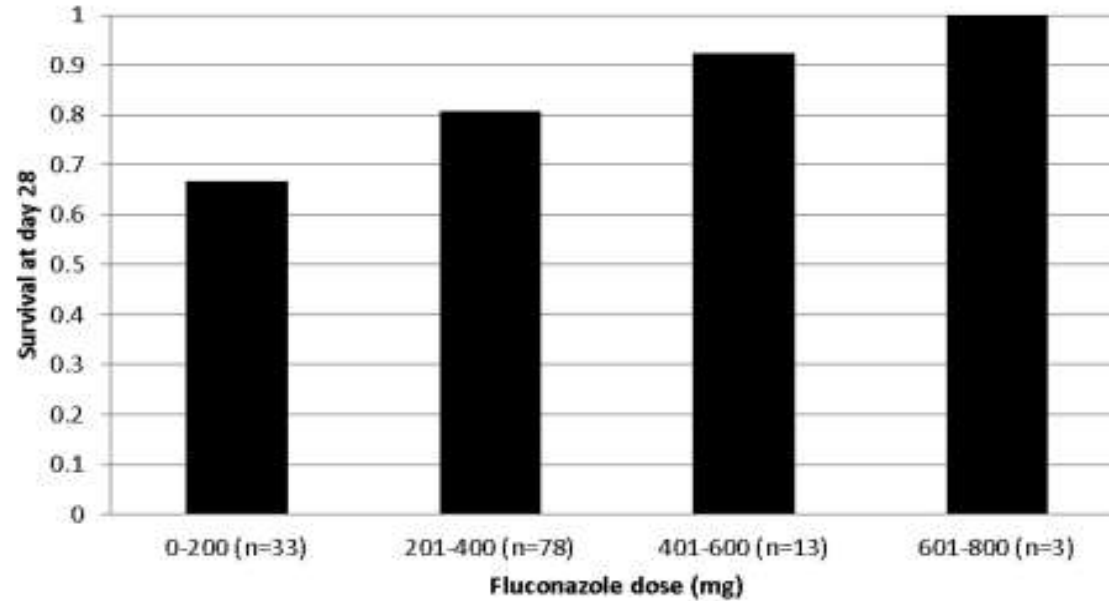
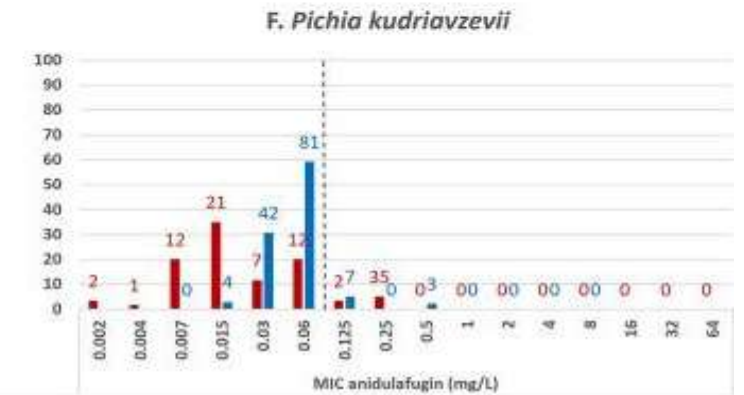
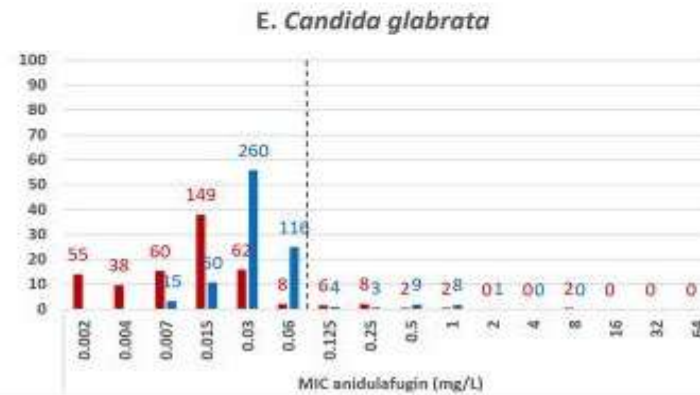
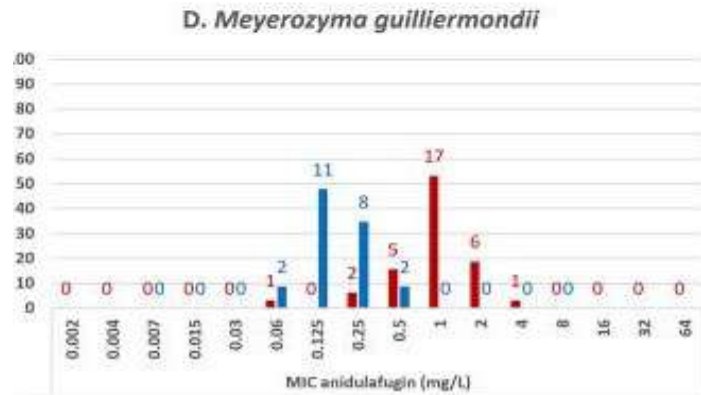
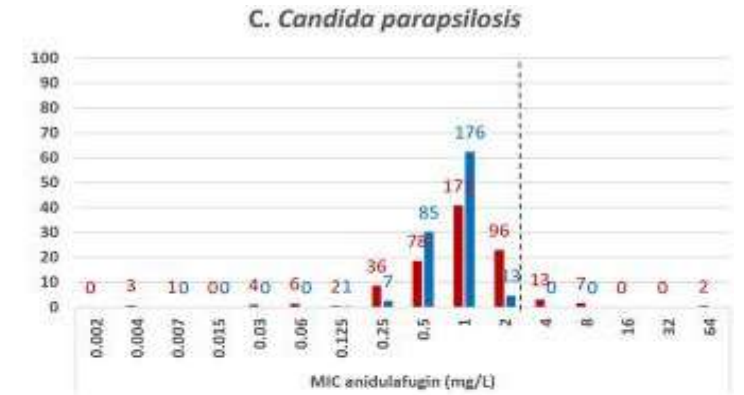
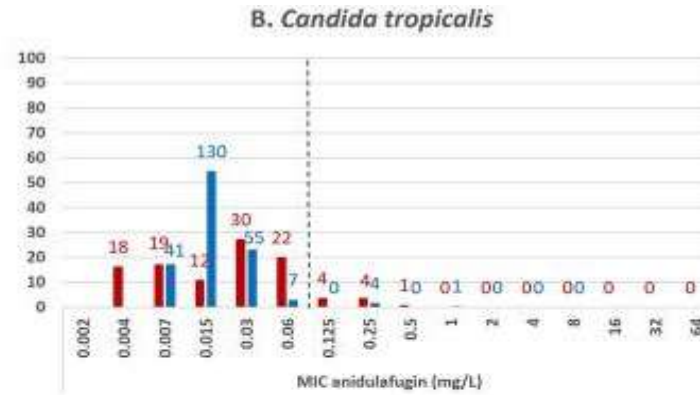
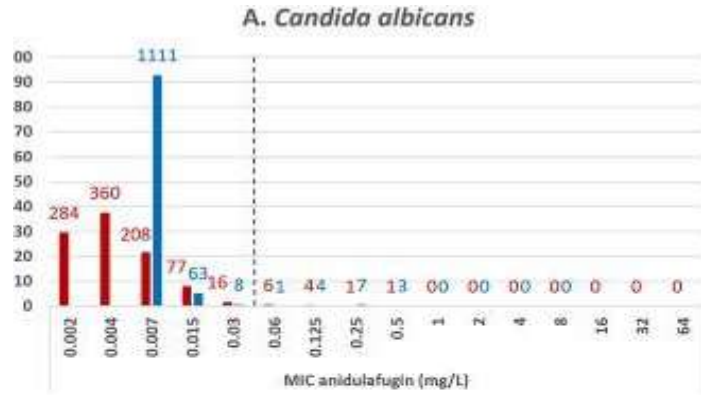


FIG 1 Survival at day 28, stratified by fluconazole dose.

- *C. glabrata*'ya bağlı kandidemili, 127 hasta, retrospektif alışma ,
- Yüksek flukonazol dozları hayatta kalmanın bağımsız bir göstergesi ( odds ratio[OR] 3.96, %95 GA 1.52-10.42)
- *C. glabrata* kan dolaşımı infeksiyonlarında duyarlı izolatlarda flukonazol 800 mg veya 12 mg/kg/g kullanılmalı



# Ekinokandin Direnci



- 2,787 klinik örnek, 64 izolatta anidulafugin ve kaspofugin direnci (EUCAST ve AM3MIC  $\geq$  0.5 mg/L ile)
- 64 izolatin 50'sinde 21 farklı FKS mutasyonu saptanmış

# C. parapsilosis

- *Yapılan çalışmalarda C. parapsilosis* çoğu antifungale duyarlı
- Ekinokandin MIK'leri diğer kandidalara göre yüksek olabilir, ancak klinik etkisi belirgin değil

- **104 *C. parapsilosis* izolatı,**
- İspanya,
- Nisan 2019- Kasım 2020

- **Flukonazol direnci %84**
  - **Vorikonazol direnci %29**
- Tüm izolatlar ekinokandin ve amfoterisin B'ye duyarlı
- Flukonazol dirençli tüm suşlar
  - ERG 11 geninde Y132 F

- *C. parapsilosis* izolatlarında flukonazol direnci
- Önceden azol kullanımına bağlanamaz
- Bir grup flukonazol dirençli *C. parapsilosis* genotipi endemik olmaya başlamış

## C. kruzei

- Flukonazole intrensek direnç

## C. lusitania

- Polyenlere, özellikle **amfoterisin B'ye** hızlı direnç geliştirir
- Azoller ve ekinokandinlere duyarlıdır.

## C. tropicalis

- Azollere, amfoterisin B ve ekinokandinlere genellikle duyarlı
- Hematolojik maliniteli hastalarda kaspofungin direnci bildirilmiş

# Tedavi süresi

- Metastatik komplikasyonları olmayan kandidemili hastalar için, kan kültürleri negatif olduktan sonra en az 2 hafta
- Ayrıca antifungal tedavinin kesilmesinden önce kandidemiye atfedilebilen semptomların **ve** nütropeninin düzelmesi (örn. mutlak nütrofil sayısı  $>500$  h/ $\mu$ L ve tutarlı bir artış eğilimi) gerekir
- Kandidemi+ metastatik odak (endoftalmit veya endokardit gibi) olan hastalar için daha uzun süreli bir tedavi ve ilgili disiplinlerden konsültasyon gereklidir

# Santral venöz kateterin çıkarılması

- Kaynağının bir SVK olduğu varsayılan, **nötropenik olmayan kandidemili** hastalarda SVK mümkün olduğu kadar erken çıkarılmalıdır
  - Kateterin çıkarılması yeterli değil, AF tedavi gerekli
- Kandidemili nötropenik hastalar için, SVK'nin çıkarılmasının risk-fayda oranı daha az belirgin
    - Olası kandidemi kaynağı ( katetere veya gastrointestinal kaynak) ve kateterin çıkarılma riski (örn. kanama) dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir:
  - Hematolojik maligniteye bağlı nötropenisi olan hastalar arasında, kemoterapinin neden olduğu mukozit yaygındır ve gastrointestinal bir kandidemi kaynağı olması olasıdır;
    - Rutin kateter çıkarılması gerekli olmayabilir.
  - Nötropenik hastalarda Gİ mukozit yokluğunda kateterle ilişkili enfeksiyon olasılığı daha fazladır ve kateterin çıkarılması daha önemlidir.

## Improving survival of patients with candidaemia: Analysis of prognostic factors from a long-term, nationwide study in Iceland

Table II. Univariate analysis for 30-day mortality in adult patients with candidaemia. Parameters significantly associated with outcome are shown.

Variables	n/N (%)		P	OR (95% CI)
	Lived n = 103	Died n = 57		
Clinical characteristics				
Recent or ongoing pneumonia	19/97 (20)	24/52 (46)	0.001	3.52 (1.68–7.38)
Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	97/97 (100)	47/51 (92)	0.013	1.09 (1.00–1.18)
Hypotension/shock	7/97 (7)	16/51 (31)	<0.001	5.88 (2.23–15.51)
Change of mental status	9/97 (9)	12/51 (24)	0.035	3.01 (1.17–7.72)
Use of corticosteroids	13/97 (13)	20/50 (40)	0.001	4.31 (1.91–9.72)
Duration of symptoms preceding diagnosis	NA	NA	0.030	1.24 (1.02–1.51) <sup>a</sup>
Serum-sodium ( $\text{Na}^+$ )	NA	NA	0.004	1.09 (1.03–1.15) <sup>b</sup>
Treatment-related factors				
CVC promptly removed	70/85 (82)	22/45 (49)	<0.001	0.21 (0.09–0.46)
Any-antifungal therapy	75/97 (77)	29/52 (56)	0.011	0.37 (0.18–0.76)

SVK'ler çıkarıldığında kandidemi klirensi daha hızlı ve SVK'leri yerinde bırakmanın artmış mortalite ile ilişkili

Systematic Review

# Antifungal Combinations against *Candida* Species: From Bench to Bedside

Simona Fioriti <sup>1</sup>, Lucia Brescini <sup>1,2</sup>, Francesco Pallotta <sup>1,2</sup>, Benedetta Canovari <sup>3</sup>, Gianluca Morrone <sup>1,\*</sup> and Francesco Barchiesi <sup>1,3</sup>

Table 2. Reports of antifungals combinations in experimental animal model of infections.

Reference	Isolates and Species	Combinations	Methods	Results
Kalkanci et al., 2018 [35]	12 corneas were inoculated with <i>C. albicans</i>	VRC + AMB	Corneal Infection Rabbit model	Two Log reduction in colony numbers compared to single treatment
Alvarez et al., 2017 [48]	<i>C. albicans</i> *	AMB + 5-FC	Systemic Infection Neutropenic Mouse model	No differences compared to monotherapy
Chen et al., 2013 [19]	Three <i>C. albicans</i> *	POS + CAS	Systemic Infection Mouse model	SYN in 1 isolate, NO SYN in drug resistant isolates
Olson et al., 2005 [25]	<i>C. glabrata</i>	AMB + CAS or AMB + MICA	Systemic Infection Neutropenic Mouse model	Improved activity of combination therapy
Barchiesi et al., 2005 [30]	<i>C. glabrata</i> *	CAS + AMB	Systemic Infection Neutropenic Mouse model	>100 fold CFU difference
Graybill et al., 2003 [18]	<i>C. albicans</i>	CAS + FLU	Systemic Infection Mouse model	No differences compared to monotherapy
Hossain et al., 2003 [26]	<i>C. albicans</i> *	CAS + AMB	Systemic Infection Mouse model	CAS + AMB prolonged survival compared with untreated control. Treatment of MICA with AMB + CAS, even at low dosage also tended to prolong survival
Louie et al., 2001 [31]	<i>C. albicans</i>	FLU + AMB	Rabbit model of endocarditis and pyelonephritis	No differences compared to monotherapy

\* The study used isolates resistant to at least one antifungal drug. Abbreviations: CAS, caspofungin; MICA, micafungin; AMB, amphotericin; 5-FC, 5-fluorocytosine; POS, posaconazole; VRC, voriconazole; FLU, fluconazole.

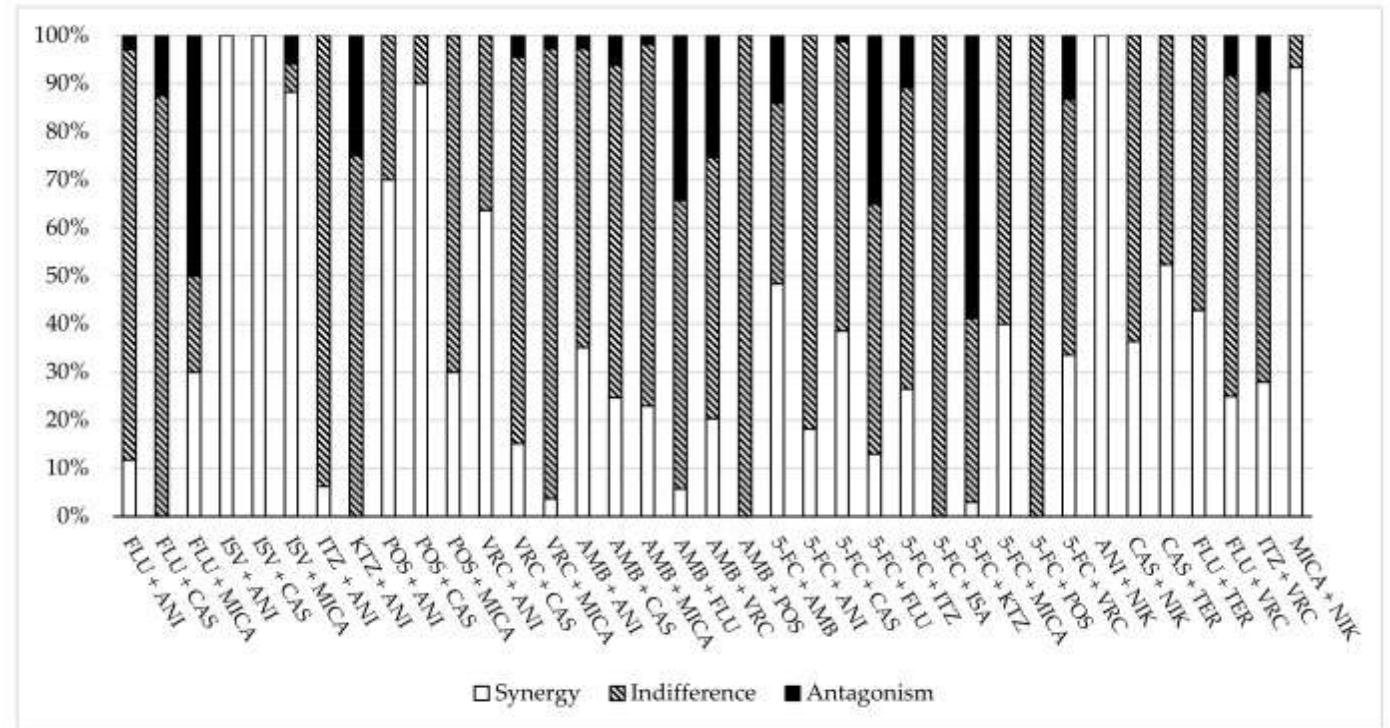



Figure 2. Percentage of synergy, indifference and antagonism of the antifungal combinations in in vitro experiments.

# Kandidemi Tedavi

	<i>C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis</i>	<i>C. krusei, C. glabrata</i>	<i>C. auris</i>
First-line therapy *	Echinocandin	Echinocandin	Echinocandin
Alternative first-line therapy	Fluconazole	Amphotericin B lipid formulations	Amphotericin B lipid formulations
Step-down therapy **	Fluconazole	Voriconazole	Susceptibility data required



# Tedavide yeni seçenekler

Antifungal agents	Fosmanogepix	Ibrexafungerp	Olorofim	Opelconazole	Rezafungin
 <i>Candida albicans</i>	Potent activity	Potent activity	No activity	Potent activity	Potent activity
<i>Candida auris</i>	Potent activity	Potent activity	No activity	Potent activity	Potent activity
<i>Candida dubliniensis</i>	Potent activity	Potent activity	No activity	Unknown / currently investigated	Potent activity
<i>Candida glabrata</i>	Potent activity	Potent activity	No activity	Potent activity	Potent activity
<i>Candida krusei</i>	No activity	Potent activity	No activity	Potent activity	Potent activity
<i>Candida lusitanae</i>	Potent activity	Potent activity	No activity	Unknown / currently investigated	Potent activity
<i>Candida parapsilosis</i>	Potent activity	Potent activity	No activity	Unknown / currently investigated	Potent activity
<i>Candida tropicalis</i>	Potent activity	Potent activity	No activity	Unknown / currently investigated	Potent activity

Legend

-  Potent activity
-  Variable activity
-  No activity
-  Unknow / currently investigated

# Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study

*Martin Hoenigl, Jon Salmanton-García, Matthias Egger, Jean-Pierre Gangneux, Tihana Bicanic, Sevtap Arian-Akdagli, Ana Alastruey-Izquierdo, Nikolai Klimko, Aleksandra Barac, Volkan Özenci, Eelco F J Meijer, Nina Khanna, Matteo Bassetti, Riina Rautemaa-Richardson, Katrien Lagrou, Kai-Manuel Adam, Emin Halis Akalin, Murat Akova, Valentina Arsic Arsenijevic, Avinash Aujayeb, Ola Blennow, Stéphane Bretagne, François Danion, Blandine Denis, Nick Alexander de Jonge, Guillaume Desoubeaux, Lubos Drgona, Nurettin Erben, Andrea Gori, Julio García Rodríguez, Carolina Garcia-Vidal, Daniele Roberto Giacobbe, Anna L Goodman, Petr Hamal, Helena Hammarström, Cristina Toscano, Fanny Lanternier, Cornelia Lass-Flörl, Deborah E A Lockhart, Thomas Longval, Laura Loughlin, Tadeja Matos, Malgorzata Mikulska, Manjusha Narayanan, Sonia Martín-Pérez, Juergen Prattes, Benedict Rogers, Laman Rahimli, Maite Ruiz, Emmanuel Roilides, Michael Samarkos, Ulrike Scharmman, Uluhan Sili, Oguz Resat Sipahi, Alena Sivakova, Joerg Steinmann, Janina Trauth, Ozge Turhan, Jens Van Praet, Antonio Vena, P Lewis White, Birgit Willinger, Anna Maria Tortorano, Maiken C Arendrup, Philipp Koehler\*, Oliver A Cornely\*, on behalf of the ECMM Candida III Study Group†*



# Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study

## Findings

632 patients with candidaemia were included from 64 institutions. Overall 90-day mortality was 43% (265/617), and increasing age, intensive care unit admission, point increases in the Charlson comorbidity index score, and *Candida tropicalis* as causative pathogen were independent baseline predictors of mortality in Cox regression analysis. EQUAL *Candida* score remained an independent predictor of mortality in the multivariable Cox regression analyses after adjusting for the baseline predictors, even after restricting the analysis to patients who survived for more than 7 days after diagnosis (adjusted hazard ratio 1.08 [95% CI 1.04–1.11;  $p < 0.0001$ ] in patients with a central venous catheter and 1.09 [1.05–1.13;  $p < 0.0001$ ] in those without one, per one score decrease). Median duration of hospital stay was 15 days (IQR 4–30) after diagnosis of candidaemia and was extended completion of parenteral therapy in 100 (16%) of 621 patients. Initial echinocandin treatment was associated with low mortality and longer duration of hospital stay among survivors than treatment with other antifungals.

- 64 merkez, 632 kandidemi
- Toplam 90 gün mortalite %43
- Flukonazole intrensek direnç

- Klinik rehber önerilerine uyum mortaliteyi azaltıyor

## EQUAL Candida Score 2018: An ECMM Score Derived From Current Guidelines to Measure **QUALITY** of Clinical Candidemia Management

### EQUAL Candida Score 2018 <sup>1,2</sup>

Category	Item	Score	
Diagnosis	Initial blood culture (40mL) <sup>3,4</sup>	3	
	Species identification <sup>3,4</sup>	3	
	Susceptibility testing <sup>3,4</sup>	2	
	Echocardiography <sup>3,5</sup>	1	
	Ophthalmoscopy <sup>5,6</sup>	1	
Treatment	Echinocandin treatment <sup>3,5</sup>	3	
	Step down to fluconazole depending on susceptibility result <sup>3,5</sup>	2	
	Treatment for 14 days after first negative follow-up culture <sup>3,5</sup>	2	
	CVC carriers*: CVC removal <sup>3,5,7</sup>	≤ 24 hours from diagnosis	3
		> 24 < 72 h hours from diagnosis	2
Follow-Up	Follow-up blood culture (at least one per day until negative) <sup>3,5</sup>	3	

\* CVC carriers receive extra points, total score thus differs in Non-CVC vs. CVC carriers

Mellinghoff SC<sup>1,2</sup>, Rutz J<sup>2</sup>, Cornely OA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department I for Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), University of Cologne, Germany, <sup>2</sup> CECAD Cluster of Excellence, University of Cologne, Germany

DOI: 10.4126/FRL01-006406345

### Background

The EQUAL Candida Score weighs and aggregates factors recommended for the ideal management of candidemia and provides a tool for antifungal stewardship as well as for measuring guideline adherence. Current guidelines provided by the *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*<sup>4,5</sup> and by the *Infectious Diseases Society of America*<sup>5</sup> were reviewed and the strongest recommendations for management quality selected as basis for this scoring tool.

### Maximum Score

	Non-CVC carriers	CVC carriers
Diagnosis	10	10
Treatment	7	10
Follow-up	2	2
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>22</b>

### References

1. Mellinghoff et al. *Mycoses* 2018; 2. Koehler et al. *Mycoses* 2014; 3. Pappas et al. *Clin Infect Dis* 2016; 4. Cuenca-Estrella et al. *Clin Infect Dis* 2012; 5. Cornely et al. *Clin Microbiol Infect* 2012; 6. Munoz et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017; 7. Andes et al. *Clin Infect Dis* 2012.



UNIKLINIK  
KÖLN

European Confederation of Medical Mycology



Center of Excellence in Clinical and Laboratory Mycology and Clinical Studies



Teşekkür ederim

