



Soru(n)larla İnvazif Fungal İnfeksiyonlar

İnvazif Kandidoz; Halen Sorun mu? Yönetimde Neler Değişti?

Doç. Dr. Zehra Çağla Karakoç
İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
14.03.2023

Sunum Planı

- İnvazif kandidozun değişen epidemiyolojisi

(*C. albicans*, *C. glabrata* (*Nacaseomyces glabrata*), *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* (*Pichia kudriavzeveii*))

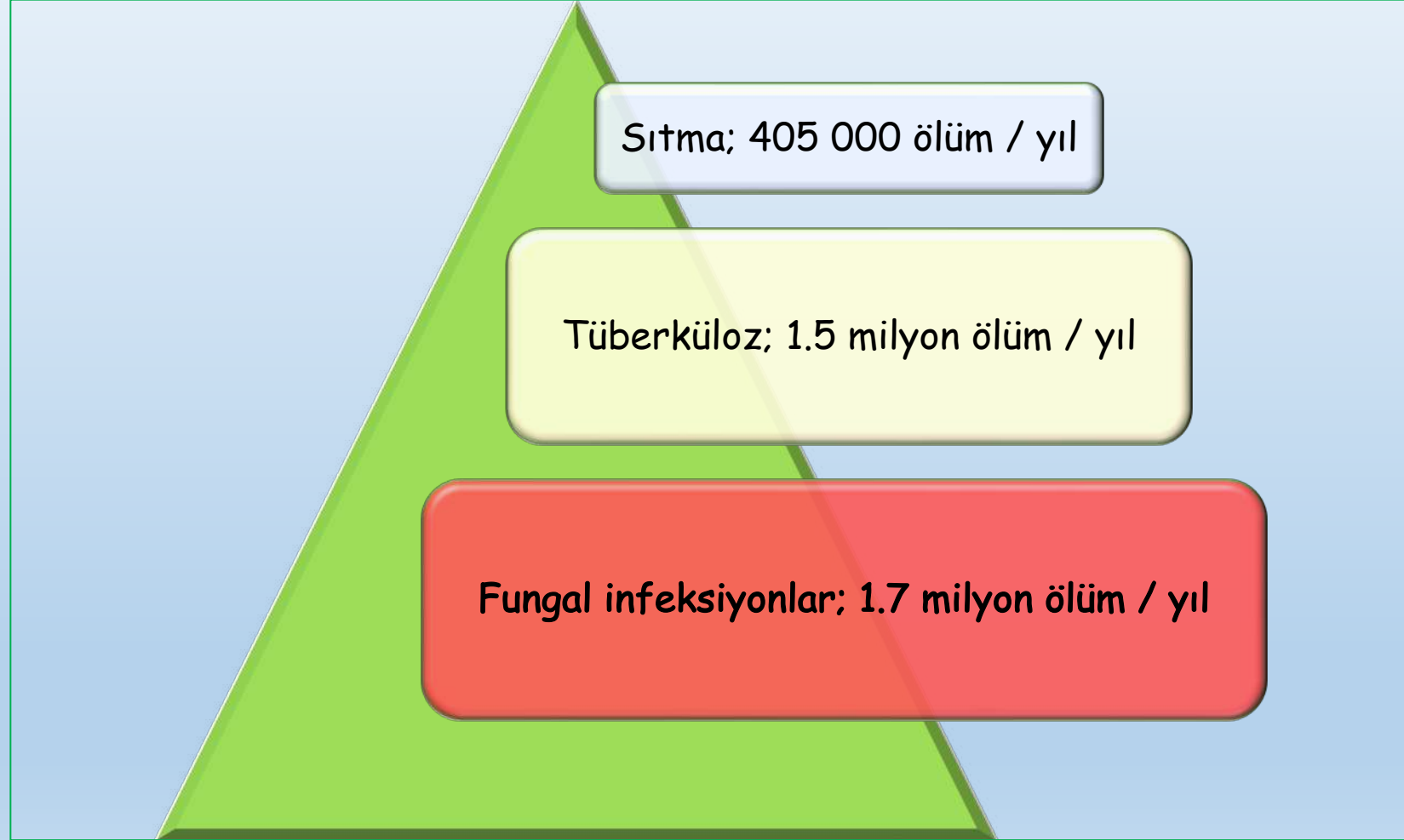
- *Küresel ısınma ve C. auris*

- *DSÖ ve öncelikli fungal patojenler*

- Nötropenik olmayan kritik hastada antifungal yönetimi ve yeni antifungallerin invazif kandidozdaki kullanımı (rezafungin, ibreksafungerp, fosmanogepiks)

Fungal infections in humans: the silent crisis

Katharina Kainz¹, Maria A. Bauer¹, Frank Madeo^{1-3,*} and Didac Carmona-Gutierrez^{1,*}



Fungal infeksiyonlar tüm dünyada ölümün önemli bir nedeni

IFI- insidans ve mortalitesi

TABLE II

Estimated incidence and mortality rates of the most frequent invasive fungal diseases affecting humans

Mycosis	Main aetiologic agent	Cases per year	Mortality rate (%)
Invasive candidiasis	<i>Candida albicans</i>	~ 750,000 ⁽⁶⁾	~ 40 ⁽⁷⁴⁾
Invasive aspergillosis	<i>Aspergillus fumigatus</i>	> 300,000 ⁽⁶⁾	30-70 ^(23,24)
<i>Pneumocystis pneumonia</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	> 400,000 ⁽¹⁰⁾	10-60 ⁽³⁸⁾
Cryptococcal meningitis	<i>Cryptococcus neoformans</i>	~ 225,000 ⁽⁴⁴⁾	15 -50 ⁽⁷⁴⁾
Disseminated histoplasmosis	<i>Histoplasma capsulatum</i>	~ 100,000 ⁽⁶⁾	10 -60 ⁽⁴²⁾
Mucormycosis	<i>Rhizopus oryzae</i>	> 10,000 ⁽⁶⁾	35-100 ⁽⁴⁹⁾

İnvazif kandidozun gerçek insidansı?? kan kültürlerinin duyarlılığı %50'lerde, tanıya yardımcı testlerin (β -D-glukan) dünyada yaygın olarak kullanılmaması... topluma dayalı çalışmada insidans paydasında kullanılan nüfus sayısı iken, daha küçük çalışmalarda hasta günü, yoğun bakım ünitesi yatışı günü gibi değerler dikkate alınması...

İnvazif kandidozun yaşa spesifik bir insidansı da var; uç yaşlarda maksimum oranlarda

Literatür; kandidemi insidansı 0.4-26.2/100 000 ve 0.3-6.2/1000 hasta günü

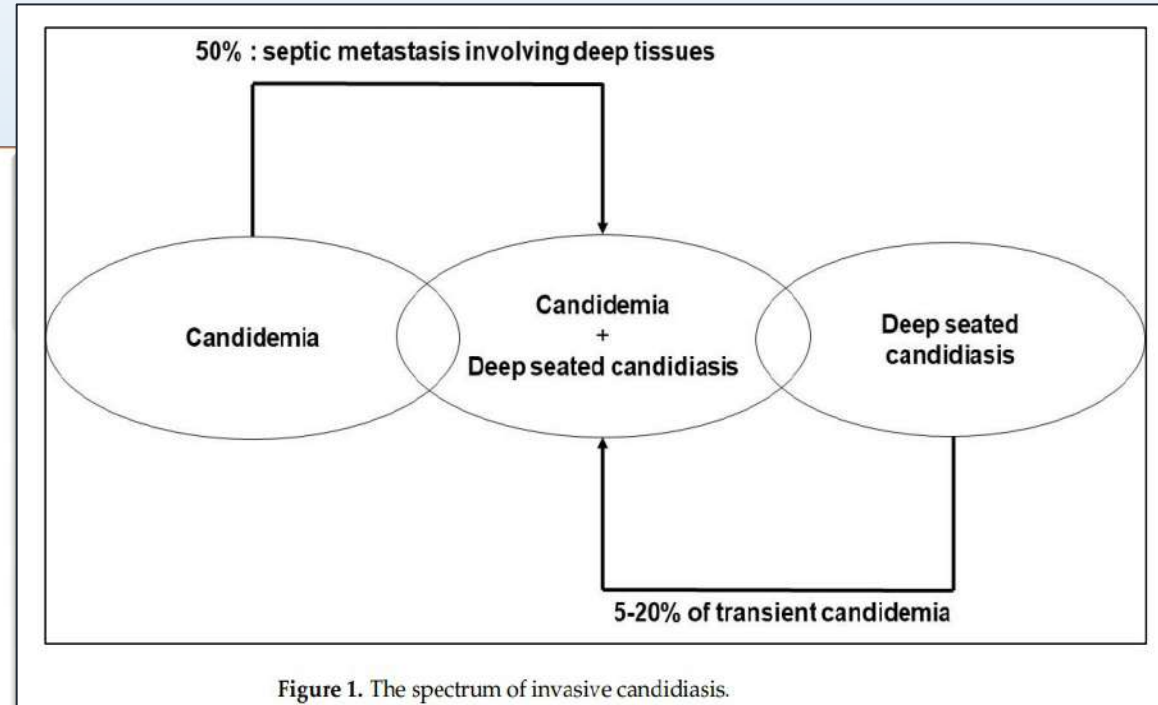
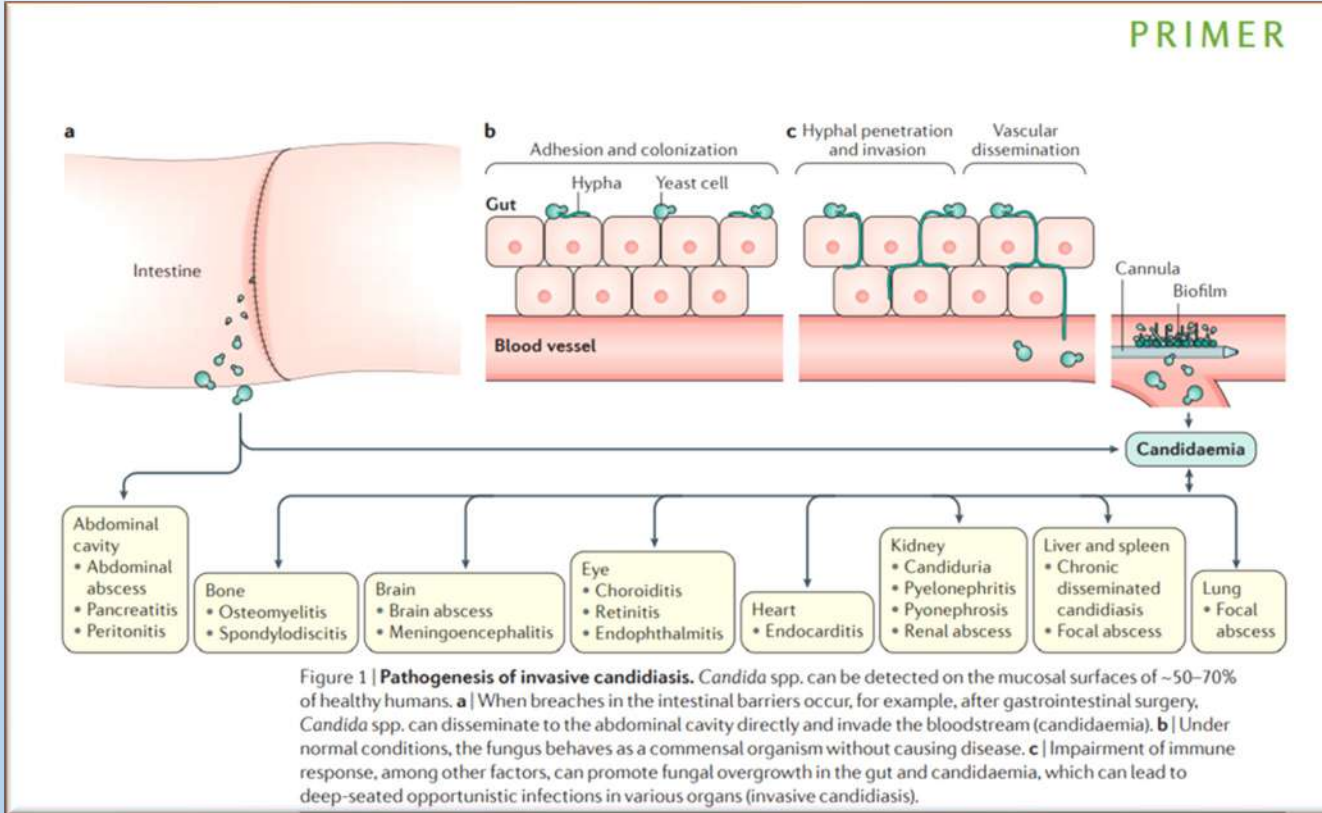
(koehler ve ark. 2019 meta-analiz Avrupa; 2000-2019 topluma dayalı; kandidemi 3.8/100 bin yıllar içinde artmış, güney Avrupa'da daha fazla, NAC artmış)

YBÜ kandidemi; KDİ etkenleri arasında dördüncü sırada; topluma dayalı çalışmalarda ise; 7-10. sırada

Ekinokandinlere rağmen mortalite azalmadı (%40-60)! değişen mortalite oranları var ; çalışma dizaynı, hasta popülasyonu, üniteler...

Mortaliteyi azaltan; "early and hit hard" "erken ve güçlü ajanla tedavi" , rehberlere uyum

İnvazif kandidozun patogenezi ve spektrumu



Kandidemi en sık formu;
çalışmalarda dahil edilen olguların çoğu

Mantarlar; kommensal mikroorganizmalar ancak immunosupresyon, kemoterapiler, antibiyotik tedavileri, vb. aşırı üreme ; GIS cerrahisi... endojen kolonizasyon invazif kandidozdan da sorumlu

İnvazif kandidoz-risk faktörleri

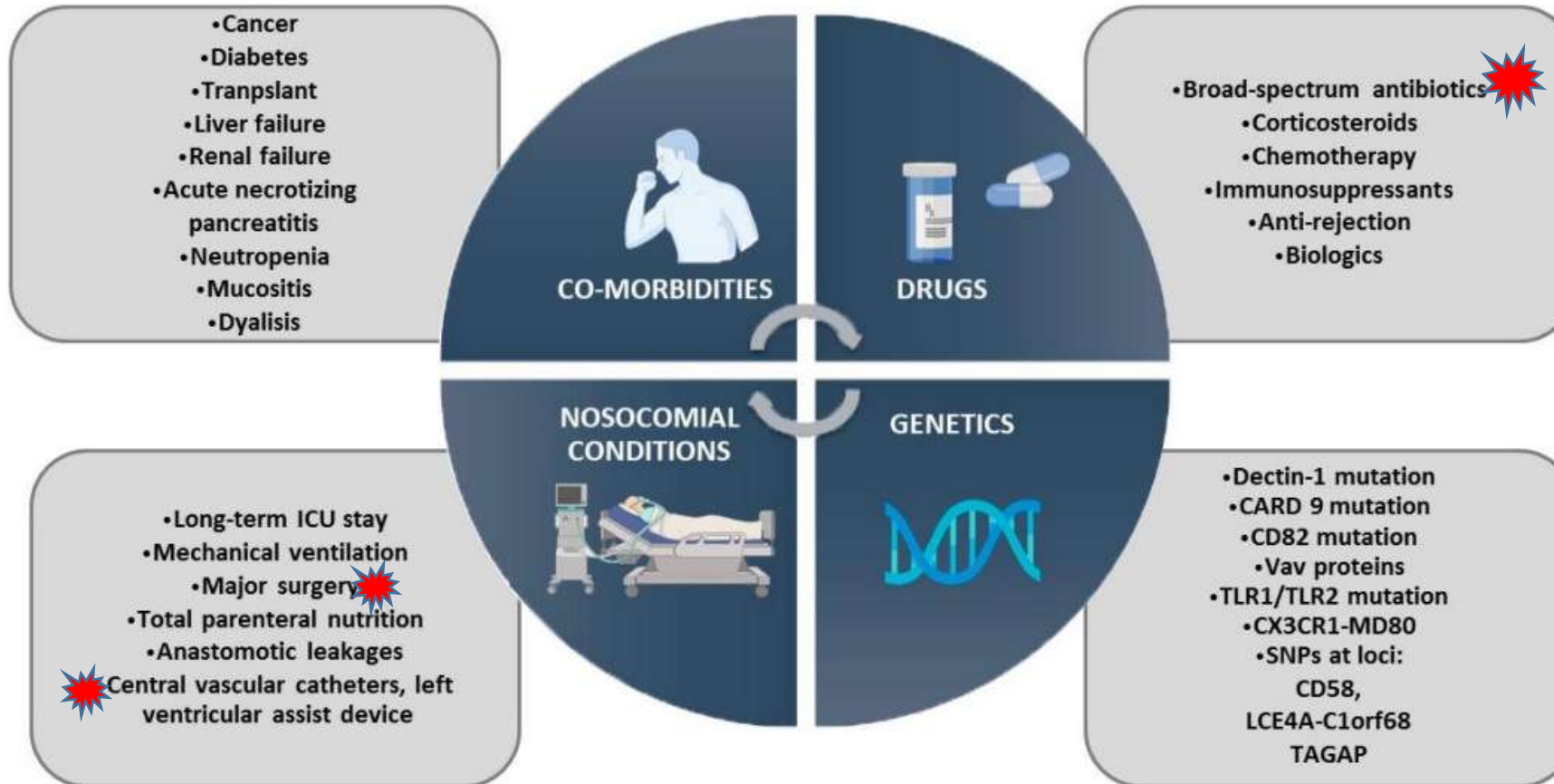


Figure 2. Risk Factors Predisposing to Invasive Candidiasis, categorized into four Groups: Co-Morbidities, Nosocomial Conditions, Drugs and Human Genetic Factors.

Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* Species From 1997–2016

Michael A. Pfaller,^{1,2} Daniel J. Diekema,² John D. Turnidge,³ Mariana Castanheira,¹ and Ronald N. Jones¹

¹JMI Laboratories, North Liberty, Iowa; ²University of Iowa College of Medicine, Iowa City, Iowa; ³Departments of Pathology and Molecular and Cellular Biology, University of Adelaide, Adelaide, SA, Australia

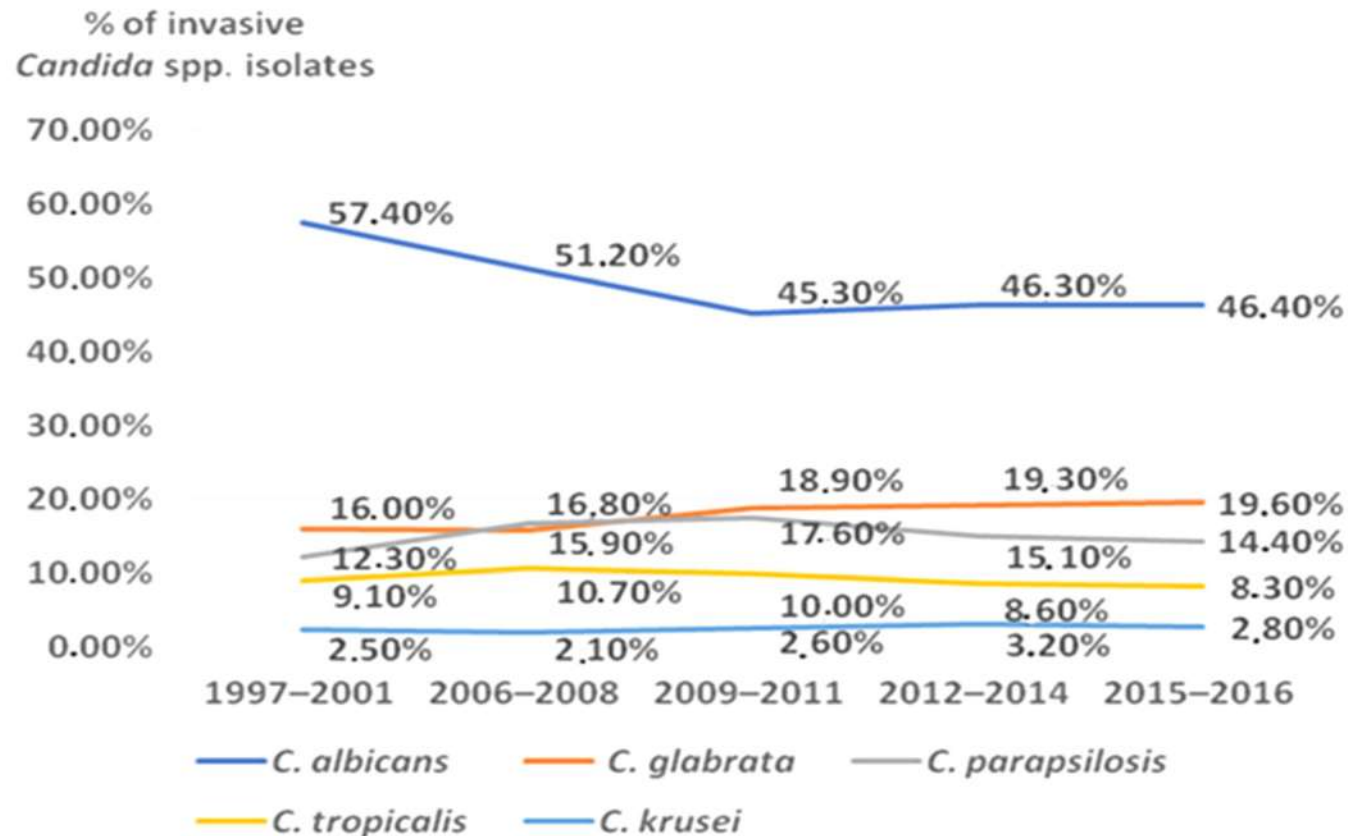


Figure 1. *Candida* species most frequently isolated in patients with invasive candidiasis during the SENTRY study.

İFİ-giderek artan bir tehdit

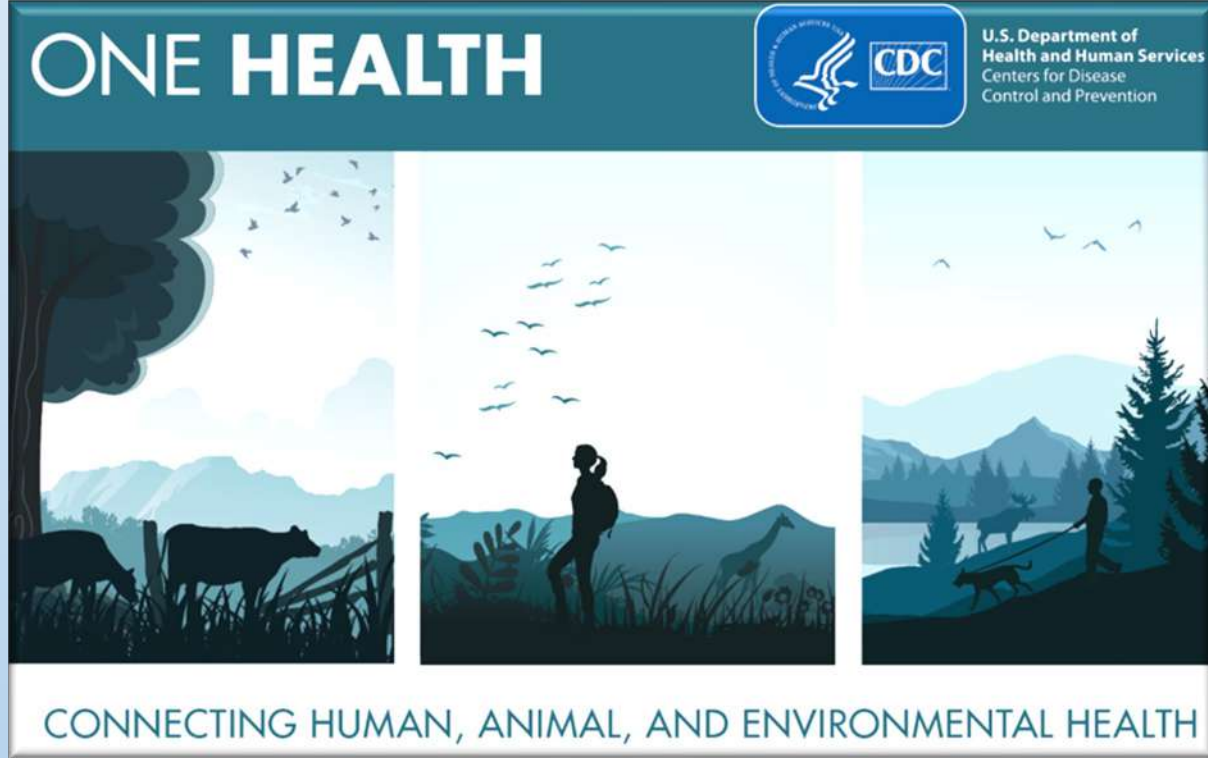
□ İFİ sıklığı son 20 yıldır artmakta

- ✓ Özel konaklara uygulanan agresif kemoterapiler
 - ✓ İnvazif araçların kullanımındaki artış
 - ✓ Artan immünosüprese hasta sayısı
- ✓ Antifungal/antimikrobik profilaksi veya tedavi uygulamaları
- ✓ Nadir etkenlerin identifikasyonunun artması, tanı yöntemlerinde yaşanan gelişmeler
- ✓ Tarım ve tıpta kullanılan antifungal ve antibakteriyel ilaçların global mikrobiyomu değiştirmesi

➤ **Küresel ısınma**

➤ **COVID-19**

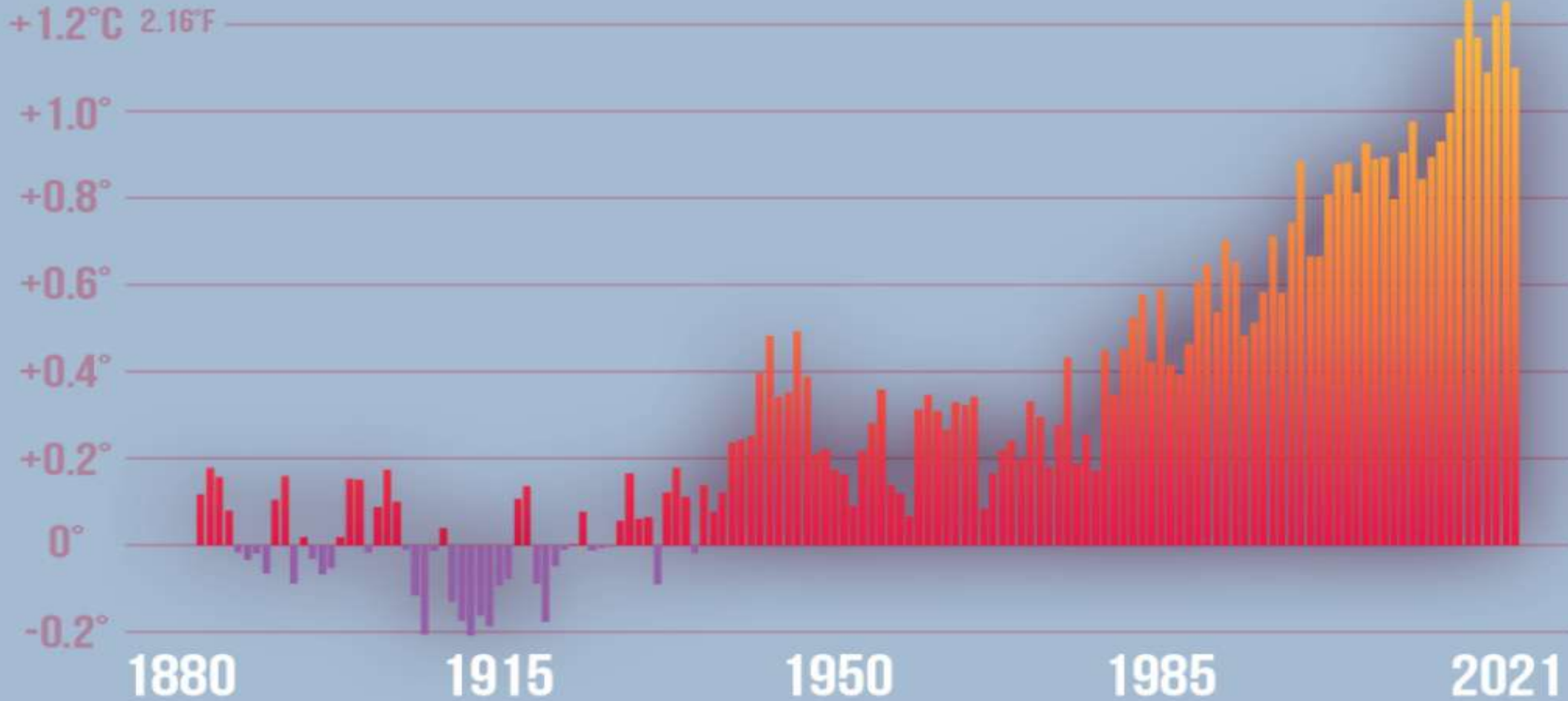
Tek sağlık ve fungal hastalıklar



Tek sağlık kavramı, insan sağlığının izole olmadığını, hayvanların, bitkilerin ve çevrenin sağlığına bağlı olduğunu vurgular

Fungal hastalıklar da bir Tek Sağlık sorunudur; insanda infeksiyonlara neden olan mantarlar çevrede yaşıar ve bazıları hayvanlar ile insanlar arasında yayılabilir.

Küresel ısınma



Source: NASA GISS & NOAA NCEI global temperature anomalies averaged and adjusted to early industrial baseline (1881-1910). Data as of 1/13/2022.

CLIMATE CENTRAL

Global Warming Will Bring New Fungal Diseases for Mammals

Monica A. Garcia-Solache, A
Albert Einstein College of Me
Bronx, New York, USA

PEARLS

Climate change and the emergence of fungal pathogens

Nnaemeka Emmanuel Nnadi¹, Dee A. Carter^{2*}

¹ Department of Microbiology, Faculty of Natural and Applied Sciences, Plateau State University, Bokkos, Nigeria, ² School of Life and Environmental Sciences, ARC Training Centre for Food Safety in the Fresh Produce Industry and the Marie Bashir Institute for Infectious Diseases and Biosecurity, The University of

Bazı mantar türleri küresel ısınmaya karşı termal tolerans geliştirebiliryeni ve tehlikeli türler ortaya çıkabilir!!!

1.5 milyon mantar, 700 bin tanımlı tür, ~200 tür insanda patojen
Mantarlar; +12 ve +30 °C'de ürer. -10 ve +65 derecede yaşayabilir.
İnsan ; immun sistem ve vücut ısısı ve ateş fungal infeksiyonlara karşı koruyucu
Termotolerans ; daha yüksek sıcaklıkta üreyebilme

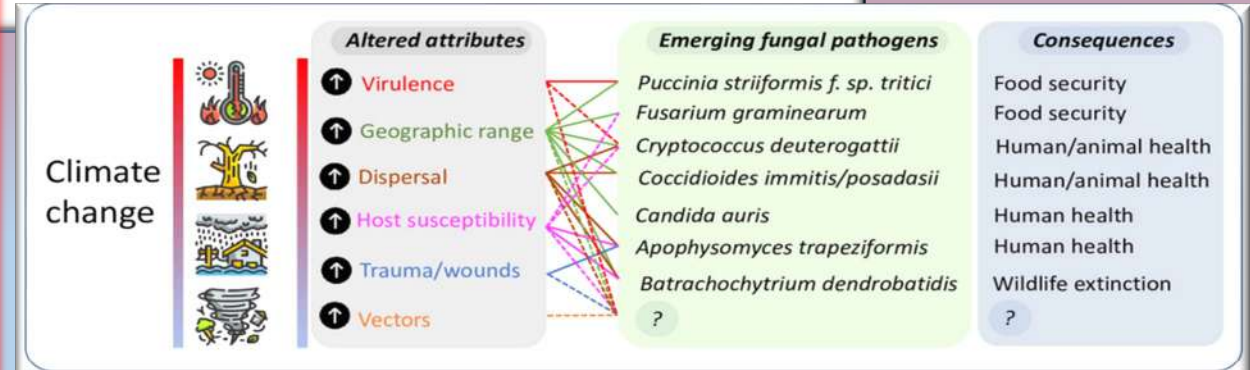


Fig 1. The effect of climate change on the emergence of fungal pathogens. Climate change alters attributes of the fungus, the environment, and the host, which can then drive the emergence of novel, uncommon, or adapted fungal species, with consequences for health, biodiversity, and food security. On this figure, solid lines between attributes and fungal species show links supported by published evidence; dashed lines show probable but unproven links. “?”



Candida auris; Emerging into the world of fungi

ECCMID 2023 sanat galerisi Agar Art
Ilvana Küçükkaya

Candida auris

> Microbiol Immunol. 2009 Jan;53(1):41-4. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x.

Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital

Kazuo Satoh¹, Koichi Makimura, Yayoi Hasumi, Yayoi Nishiyama, Katsuhisa Uchida, Hideyo Yamaguchi

The world's ten most feared fungi 2018

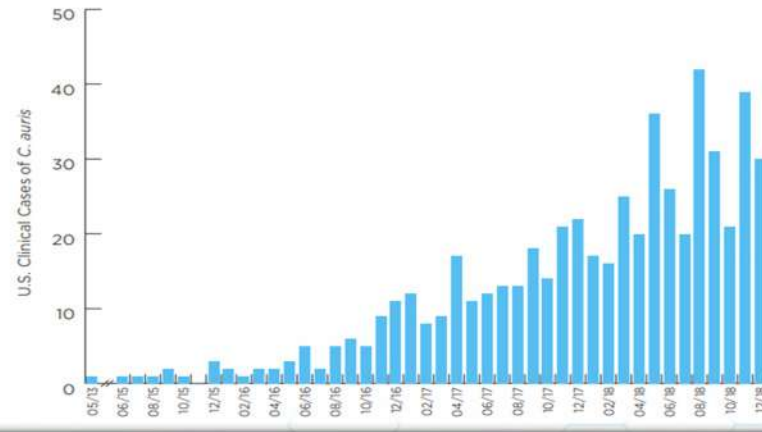
Kevin D. Hyde^{1,2} · Abdullah M. S. Al-Hatmi^{3,6} · Birgitte Andersen⁴ · Teu Thomas L. Dawson Jr.^{8,9} · Dan C. Eastwood¹⁰ · E. B. Gareth Jones¹² · S Yingqian Kang¹³ · Joyce E. Longcore¹⁴ · Eric H. C. McKenzie¹⁵ · Jacqu Achala R. Rathnayaka² · Florence Richard-Forget¹⁷ · Marc Stadler¹⁸ · Ba



Süper mantar

CASES OVER TIME

C. auris began spreading in the United States in 2015. Reported cases increased 318% in 2018 when compared to the average number of cases reported in 2015 to 2017.



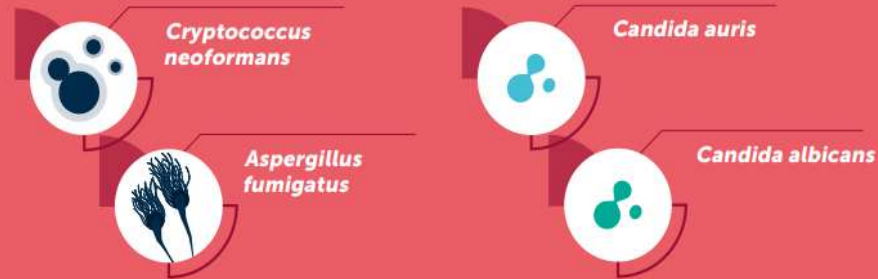
A GLOBAL THREAT

Investigators still do not know why four different strains of *C. auris* emerged around the same time across the globe. All four strains have been found in the United States, likely introduced through international travel and subsequent spread in U.S. healthcare facilities.



Fig. 1. WHO fungal priority pathogens list (WHO FPPL)

Critical Priority Group



Bir maya mantarından beklenmeyecek ölçüde yayılım!!

EDITORIAL

Candida auris is Coming

Ashit Hegde

Keywords: *C. auris*, Candidemia, Infection control practices.

Indian Journal of Critical Care Medicine (2022): 10.5005/jp-journals-10071-24223

ORIGINAL ARTICLE

The Dominance of *Candida auris*: A Single-center Experience of 79 Episodes of Candidemia from Western India 2022

Parikshit S Prayag¹, Sampada Patwardhan², Shweta Panchakshari³, Prasad A Rajhans⁴, Amrita Prayag⁵

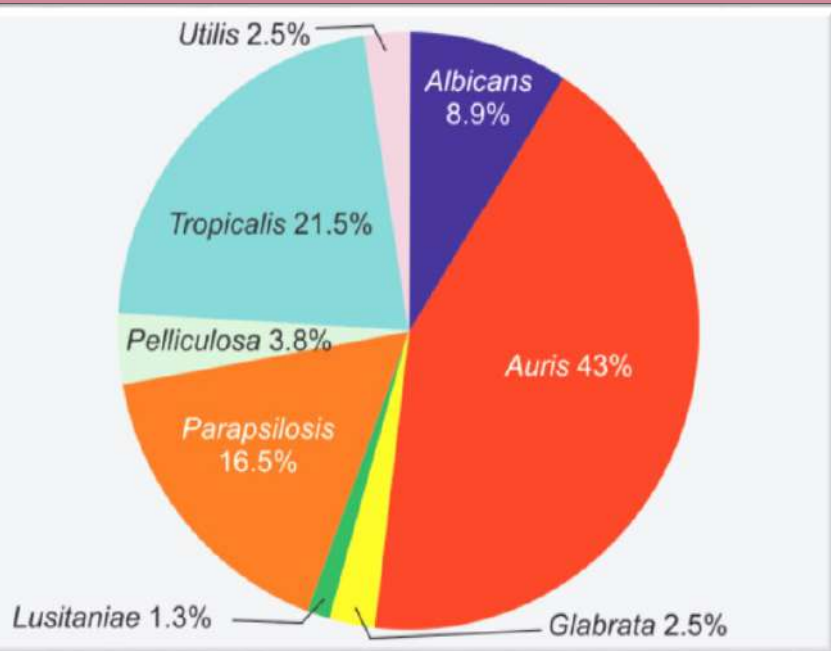


Table 4: Crude mortality for various species associated with candidemia

Species of candida	Day 28 mortality (%)
<i>C. auris</i>	11/34 (32.35)
<i>C. tropicalis</i>	5/17 (29.41)
<i>C. parapsilosis</i>	4/13 (30.76)
<i>C. albicans</i>	3/17 (17.64)
<i>C. glabrata</i>	1/2 (50)
<i>C. lusitaniae</i>	0/1 (0)
<i>C. utilis</i>	0/2 (0)
<i>C. pelliculosa</i>	0/3 (0)
All species	24/79 (30.38)
Non- <i>C. auris</i> species	13/45 (28.88)

- ❑ 2019-2021 yılları, üçüncü basamak YBÜ yapılan tek merkezli çalışma, 79 kandidemili hasta
- ❑ Hindistan'daki çoğu YBÜ durumu yansıtması muhtemel,
- ❑ *Candida auris* %43, 2. sık; *C. tropicalis* %21.5..
- ❑ Tamamı flukonazole dirençli, AmB R; %32
- ❑ Mortalite *C. albicans*'tan fazla %32.35
- ✓ Aktif sürveyans, infeksiyon kontrolü ve antimikrobiyal yönetimi çok önemli



On the Emergence of *Candida auris*: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds

Arturo Casadevall,^a Dimitrios P. Kontoyiannis,^b Vincent Robert^c

^aDepartment of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, USA

^bDivision of Internal Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

^cWesterdijk Fungal Biodiversity Institute, Utrecht, Netherlands

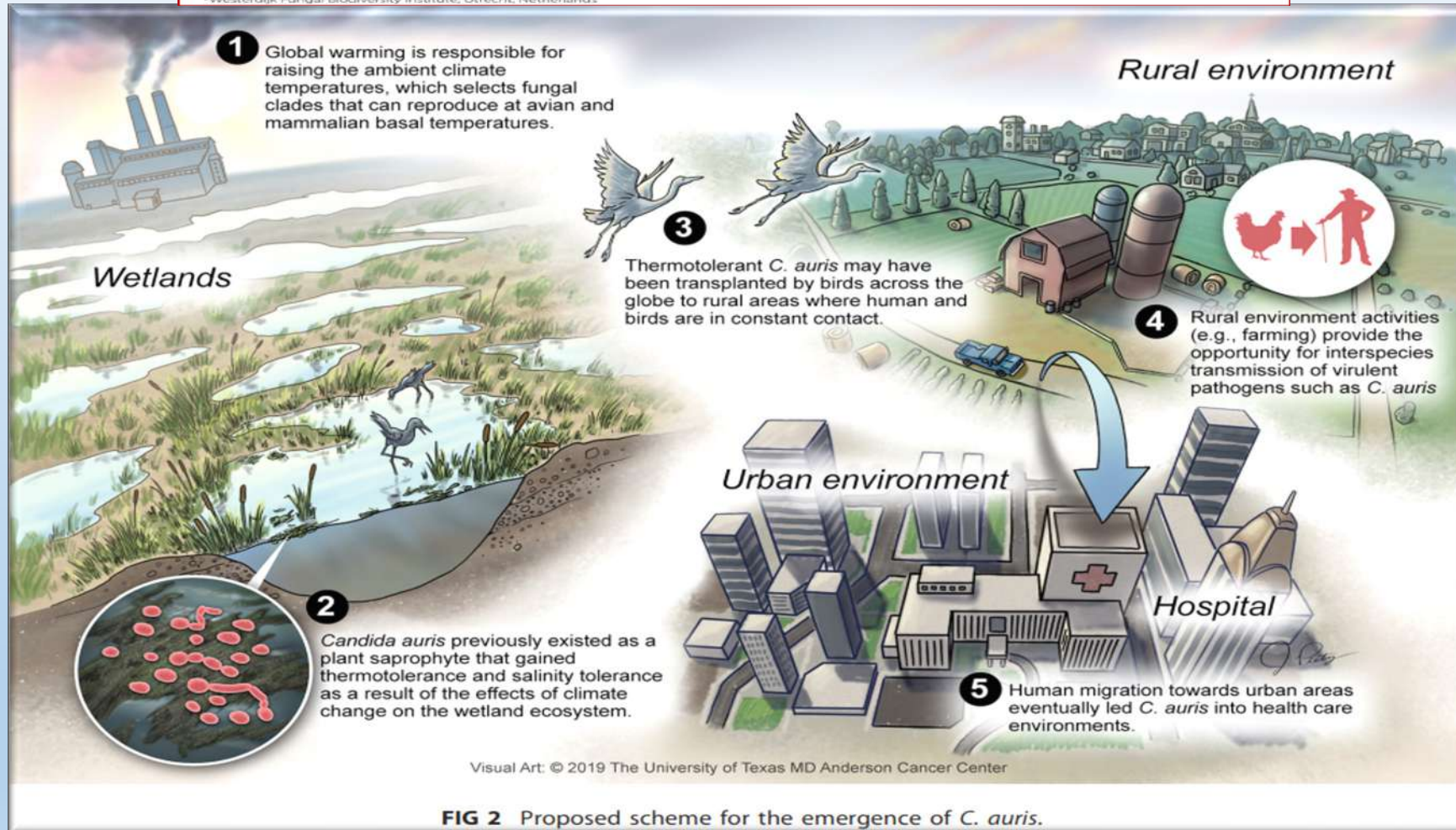


FIG 2 Proposed scheme for the emergence of *C. auris*.

üç kıtada genetik olarak farklı klonların aynı anda ortaya çıkması ile ilgili ; coğrafi olarak uzak bölgelerde bazı ortak tetikleyiciler? Küresel ısınma, kuşlar...

Environmental Isolation of *Candida auris* from the Coastal Wetlands of Andaman Islands, India

Parth Arora^{a,b}, Purna Singh^a, Yue Wang^c, Anamika Yadav^a, Kalpana Pawar^a, Ashutosh Singh^a, Gadi Padmavati^b, Jianping Xu^{ID c}, and Anuradha Chowdhary^{ID a}

^aDepartment of Medical Mycology, Vallabhbhai Patel Chest Institute, University of Delhi, New Delhi, India

^bDepartment of Ocean Studies and Marine Biology, Pondicherry University, Port Blair, Andaman & Nicobar Islands, India

^cDepartment of Biology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

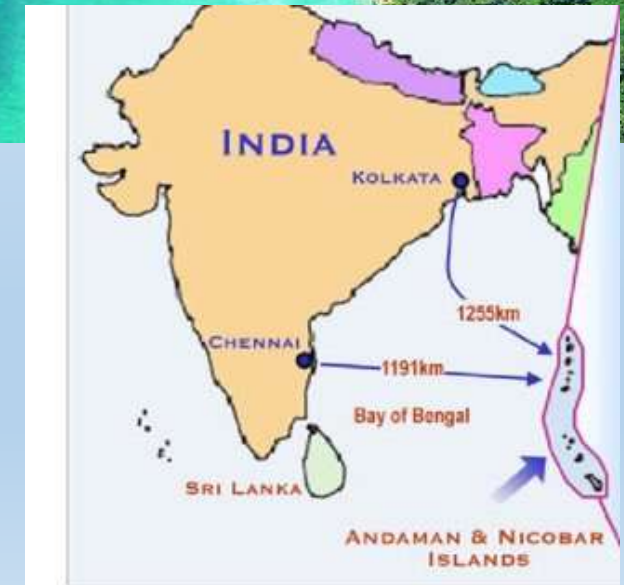


Commentary

Novel Environmental Niches for *Candida auris*: Isolation from a Coastal Habitat in Colombia

Patricia Escandón^{ID}

Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá 111321, Colombia; pescandon@ins.gov.co; Tel.: +57-1-2207700



Candida auris

- Standart yöntemlerde tanıda zorluk (otomatize sistem; *C. haemulonii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *Rhodotorula glutinis*, *Saccharomyces cerevisiae* yanlış tanımlama, CLSI ve eucast eşik değerler yok ; CDC CLSI mikrodilüsyon yönt.)
 - Direnç; flukonazol;%60-90, AmB; %10-30, Ekinokandin; %0-7, iki antifungal; %41, üç antifungal; %4
 - Biyofilm , termotolerans, ozmotolerans
 - İnatçı çevre ve yüzey kolonizasyonu
 - Dezenfektanlara direnç; quartener amonyuma dirençli
 - SBİİ salgınlar
 - İnsidans ve prevalansı artıyor
 - Tedavide zorluklar, mortalite yüksek

Candida blankii



Case Report

The Continuing Emergence of *Candida blankii* as a Pathogenic Fungus: A New Case of Fungemia in a Patient Infected with SARS-CoV-2

Ryan Mirchin¹, Jonathan M. Czeresnia², Erika P. Orner³, Sudha Chaturvedi⁴, Kerry Murphy² and Joshua D. Nosanchuk^{2,*}

- İnsan deri ve mukoza mikrobiyotasında var
- *C. blankii*'nin 2015 yılına kadar insanlar için patojen olmadığı düşünülüyor
- Şimdiye kadar dünyada *C. blankii* kaynaklı en az 12 invazif kandidoz vakası bildirildi ve dokuzu Hindistan'daki nozokomiyal salgın, (neonatoloji ünitesinde 7 ay sürdü ve dört yenidoğan, çoklu ilaca dirençli *C. blankii* bağlı kandidemi nedeniyle exitus)
- *C. blankii* kandidemi, kistik fibrozlu bir hastadan ve bağışıklığı baskılanmış başka bir hastadan, COVID-19 enfeksiyonu sonrası kritik bir hastada *C. blankii* KDİ olgusu
- *C. blankii*, çevreden izole edilmiş (Vietnam kıyı şeridi deniz ekosisteminden izole edilen baskın tür)
- AmB (duyarlı) ve ekinokandinlerin kombinasyonu ile tedaviler başarılı

NEW RESISTANT MICROBES IN HUMANS

Azole-resistant *Candida blankii* as a newly recognized cause of bloodstream infection

A. Al-Haqqaan¹, N. Al-Sweih^{1,2}, S. Ahmad², S. Khan¹, L. Joseph², S. Varghese² and Z. Khan²

1) Microbiology Department, Maternity Hospital, Shuwaikh and 2) Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Kuwait University, Safat, Kuwait

C. aurise benzeyen yanları;
Termotolerans ve ozmotolerans,
Otomatize sistemler yanlış tanımlanma
Azollere azalmış direnç,
SBIİ salgın..

Kandida türlerinin antifungal duyarlılığı ve değişenler

	flukonazol	itrakonazol	vorikonazol	posakonazol	AmB	ekinokandin	Değişen
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	Azollere artan direnç (%1-20)
<i>C. tropicalis</i> (Asya, Hindistan, Pakistan)	S	S	S	S	S	S	Azollere artan direnç (%1-20), bazı bölgelerde %40-80 R
<i>C. parapsilosis</i> (Güney Avrupa, Asya, güney Amerika)	S	S	S	S	S	S-R	Sık görülen bölg. azollere direnç %10 (çalışmamızda %13) ekinokandinlerde artmış MIC
<i>C. glabrata</i> (Avrupa, Amerika, Kanada)	S-DD,R	S-DD,R	S-DD,R	S-DD,R	S-I	S	İlk tedavide ekinokandin kullan diğer antifungalleri duyarlılığına göre (Avrupa'da ekinokandin direnci <%3), Amerika; %6-12 ekinokandin direnci, azol direnci %10-30 (ekinokandin direnci artıyor ve sorumlu önceden ekinokandin kullanımı ve FKS mutasyonu)
<i>C. krusei</i>	R	S-DD, R	S	S	S-I	S	Diğer azollere ve ekinokandinlere olan direnç oranı %0-5

C. auris flukonazol R; %87-100, AmB R; %8-35 ekinokandin R; %0-8, Pan-resistan

S: duyarlı I; orta duyarlı, R; dirençli S-DD; doza bağlı duyarlı

eguideline, idsa bundle, candidasis
WHO , fungal priority pathogens,2022




















WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action

Araştırma, geliştirme ve halk sağlığı eylemlerine rehberlik edecek öncelikli fungal patojenlerin listesi

- Fungal infeksiyonlar; mortalite yüksek.....buna rağmen tüm bulaşıcı hastalıklar arasında en çok ihmal edilen..... ve araştırma fonlarından en az yararlanan grup (<%1.5) gerçek hastalık yükü bilinmiyor???
- ✓ İFİ artıyor; COVID 19 pandemisinde; CAC, CAPA, CAM infeksiyonları arttı; 2021 Hindistan'da mukormikoz salgını ...>45 bin olgu DSÖ epidemiyolojik uyarı yaptı, Hindistan'da bildirim zorunlu hastalık...
- ✓ Küresel ısınma nedeniyle İFİ insidansı ve coğrafi dağılımı da değiştiği ile kanıtlar da her geçen gün artıyor
- **Ve artık küresel bir sorun!!!!** DSÖ ilk defa halk sağlığı açısından tehdit oluşturan mantarlardan oluşan öncelikli 19 patojeni Ekim 2022'de yayınladı.

WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action

Table 3. WHO fungal priority pathogens list

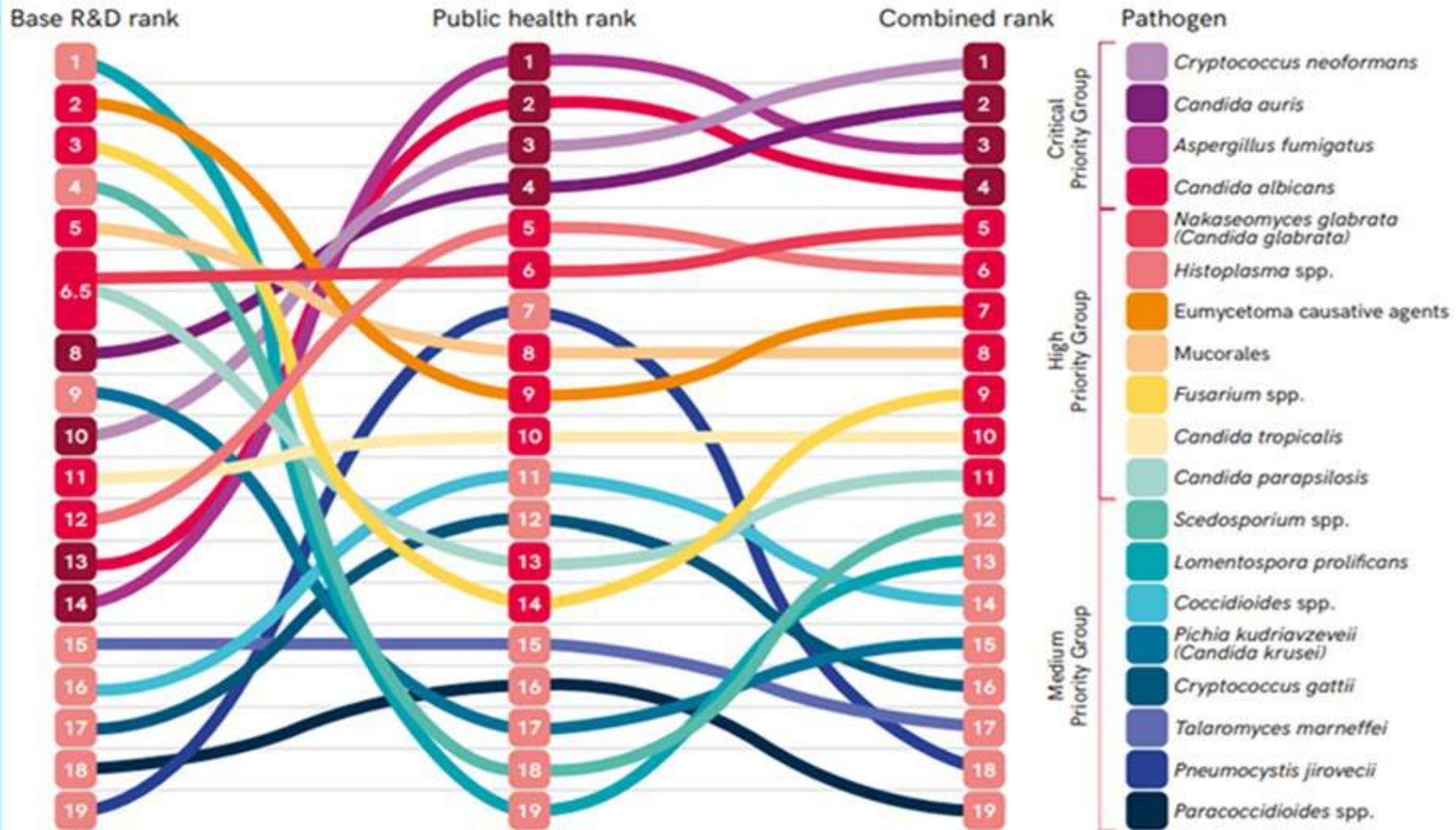
Critical group	High group	Medium group
 <i>Cryptococcus neoformans</i>	 <i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>Candida glabrata</i>)	 <i>Scedosporium</i> spp.
 <i>Candida auris</i>	 <i>Histoplasma</i> spp.	 <i>Lomentospora prolificans</i>
 <i>Aspergillus fumigatus</i>	 Eumycetoma causative agents	 <i>Coccidioides</i> spp.
 <i>Candida albicans</i>	 Mucorales	 <i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>)
	 <i>Fusarium</i> spp.	 <i>Cryptococcus gattii</i>
	 <i>Candida tropicalis</i>	 <i>Talaromyces marneffeii</i>
	 <i>Candida parapsilosis</i>	 <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		 <i>Paracoccidioides</i> spp.

Araştırma, geliştirme ve halk sağlığı eylemlerine rehberlik edecek öncelikli fungal patojenlerin listesi

- 2017'de DSÖ, (artan antibakteriyel direnç nedeniyle) ilk olarak öncelikli bakteriyel patojenler listesini geliştirdi
- Karşılanmamış Ar-Ge ihtiyaçları ve halk sağlığı açısından önemini dikkate alınarak sistematik olarak sınıflandırdı

Terminoloji; moleküler tabanlı teknolojiler ile değişiyor ve geçmişteki taksonomik hatalar düzeltiliyor

Overall pathogens ranking across the MCDA stages



Plot showing how pathogens were ranked across three stages of MCDA. From left to right: 1. pathogen ranking based on DCE survey for R&D priorities; 2. pathogen ranking based on BWS scaling survey for public health importance; 3. overall combined ranking. Respondents in the BWS applied the relative importance weights of 0.48 for R&D need and 0.52 for public health importance. These weights were used to determine the overall combined ranking. BWS: best-worst scenario; DCE: discrete choice experiment; MCDA: multicriteria decision analysis; R&D: research and development; spp.: species.

	Risk faktörleri	Mortalite	İnsidans/salgın	Önleme	Tanı	Direnç	Araştırılacaklar
<i>C. auris</i>	SBİİ İmmün düşük hasta KBY Uzun hastane yatışı SVK, MV, TPN, sepsis Önceden antifungal kullanımı	Yüksek mortalite %29-50	İnsidans? Son 10 yılda arttı Salgın Termoresistan Rutin dezenfektanlara dirençli	Orta dereceli önlenebilir Surveyans önemli	Konvansiyonel tetkiklerle tanı zor	Flukonazol direnci; %87-100 Amp-B; %8-35 Ekinokandinler; %0-8 Pan-resistans	Antifungaller arasında in vitro ve in vivo sinerji Surveyans Risk faktörü- alınacak önlemler
<i>C. albicans</i>	İnsan mikrobiyotası elemanı Kritik hasta grubu ve immün düşük hasta	%20-50	<u>Son 10 yılda sabit</u> Ancak hastane kaynaklı insidan ve tür dağılımı albicansa bağlı düşme eğiliminde , azol direnci artma eğiliminde	Önlenabilirliği düşük Kolonizasyon önlenmesi ve Candida infeksiyonu yönünden riskli hastanın surveyansı	Tanıya ulaşım yüksek oranda, kanıta dayalı tedaviye ulaşım bilinmiyor?batın içi kandidoz tanı kan kültürü pozitifliği <%15	Tedavide ekinokandin sonrası azol Antifungal direnç hala yaygın değil ancak steril olmayan bölgelerden izole edilen Candida'larda direnç oranları daha fazla sistematik surveyans ihtiyacı var	Topluma dayalı son 5 yıllık invazif kandidoz sıklığı ? komplikasyonlar , sekel ve mortalite ile ilgili güçlü veri ihtiyacı
<i>C. glabrata (Nakaseomyces glabrata)</i>	İmmün düşük	%20-50	Son 10 yılda arttı	Önlenabilirliği düşük	Tanıya erişim değişken, kanıta dayalı tedavi global olarak sorun	İnvazif kandidoz ekinokandinlerle tedavi edilmeli ancak in vitro duyarlılığa göre azoller de kullanılabilir Azollere artan MIC ve son yıllarda artan ekinokandin direnci bildirimi var	hastalığı önleme, orta ve düşük gelirli ülkelerden patojenin tüm yönleri mortalite, sekel, hastane yatışı ..
<i>C. tropicalis</i>	İnsan mikrobiyotası elemanı Kritik hasta grubu İmmün düşük hasta Yenidoğan ybü	%55-60 erişkin %26-40 pediyatrik	İnsidans? Son 10 yılda arttı	Önlenabilirliği düşük infeksiyon kontrol önlemleri ; SVK yönelik bakım demetleri,	Tanıya erişim değişken, kanıta dayalı tedavi global olarak sorun	Flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazole karşı direnç%0-20 ancak bazı çalışmalarda %40-80 Bu nedenle invazif hastalık; ekinokandin ile tedavi edilmeli	Risk faktörü, morbidite, komplikasyon ile ilgili veri Antifungaller arasında in vitro ve in vivo sinerji güncel tedaviler katkı sağlayabilir global surveyans çalışmaları
<i>C. parapsilosis</i>	İnsan mikrobiyotası elemanı İmmün düşük Yenidoğan ybü	%20-45	İnsidans? Son 10 yılda arttı Bazı bölgelerde albicans dışı kandideminin en sık etkeni	Önlenabilirliği düşük , SVK erken çekilmesi antifungal kullanımın (kanser veya TX hastalarında) azaltılması SVK ile ilgili bakım demetleri oluşturulması		Orta dereceli direnç var çok sayıda bölgeden >%10 azol direnci ekinokandin, flusitozin AmpB direnci nadir, ancak diğer Candida türlerine göre ekinokandinlere yüksek MIC Biyofilm- invazif araç	Düşük gelirli prevelansı ve mortalitesi araştırılımbölgelerde insidansının, kandidemi olgularındaki alı Komplikasyonları sistematik surveyans
<i>C. krusei (Pichia quadriaeveii)</i>	İnsan mikrobiyotası elemanı Kritik hasta grubu ve immün düşük hasta	%44-67	Yıllık insidans orta dereceli ancak global insidansı ? <u>son 10 yılda stabil</u>	Düşük derecede önlenebilir surveyans ve infeksiyon kontrol önlemleri	Tanı olanaklarına erişim orta , kanıta dayalı tedavi şans az	İntrinsik olarak flukonazol direnci var Diğer azoller ve ekinokandin direnci %0-5	Morbidite ve insidans surveyansı

Tanıda kültür dışı testler

Test	Ticari kit	Örnek tipi	saptama limiti	Duyarlılık/ özgüllük	Öneriler
Beta- D- Glukan	Assc. Cape Cod, Inc	Serum/plazma	80pg/ml...	%75/%85	Panfungal gösterge (aspergillus +), pahalı, her laboratuvarında yok
Mannan/antimannan	Platelia	serum	≥0,5 ng/ ml(mannan)	%83/%86	Kandidemide yeri? Hepatosplenik kandidiyaz tanı değeri daha iyi, her lab. yok
PCR	Quest diagn. Viracor IBT Sepsifast (roche)	Serum/ plazma/ tam kan	1-350CFU/ml ≤1CFU/ml 30-300CFU/ml	? %80/%70 %60/%99	Standardize değil
T2Candida	T2biosystems	Tam kan	1-3CFU/ml	%91-%99	(<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i>)
T2Cauris					(<i>C. auris</i> , <i>C. haemulonii</i> , <i>C. duobushaemulonii</i> , <i>C. lusitaniae</i>)

BDG, PCR, Mannan/antimannan NPD çok iyi

Kandida risk tahmin modelleri

Kandida kolonizasyon indeksi ≥ 0.5

üreme olan örnek sayısı / alınan örnek sayısı

duyarlılık;%100 özgüllük;%69, PPD; %66 NPD;%100

Kandida düzeltilmiş kolonizasyon indeksi ≥ 0.4

$\frac{\text{üreme olan örnek sayısı}}{\text{alınan örnek sayısı}}$



$\frac{\text{yoğun üremeli örnek sayısı}}{\text{üreme olan örnek sayısı}}$

duyarlılık;% 100 özgüllük;%100, PPD; %100 NPD;%100

Kritik hastada kolonizasyon; YBÜ birinci hafta sonunda %80, bunların sadece <%10 invazif kandidoz geliyor

Bu tahmin modelleri ile profilaksi; mortaliteye etki yok, direnç artıyor, YBÜ ekoloji değişiyor

Kandida Skoru ≥ 3

Nötropenik olmayan kritik hasta	Skor
Ağır sepsis	2
Cerrahi	1
TPN	1
Multifokal kandida kolonizasyonu	1

Kandida skoru ≥ 3 invazif kandidoz riski yüksek

(duyarlılık;%61 özgüllük;%86)

Kandida skoru < 3 ise; NPD;%97

Kandida skoru < 3 ise invazif kandidoz <%5

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

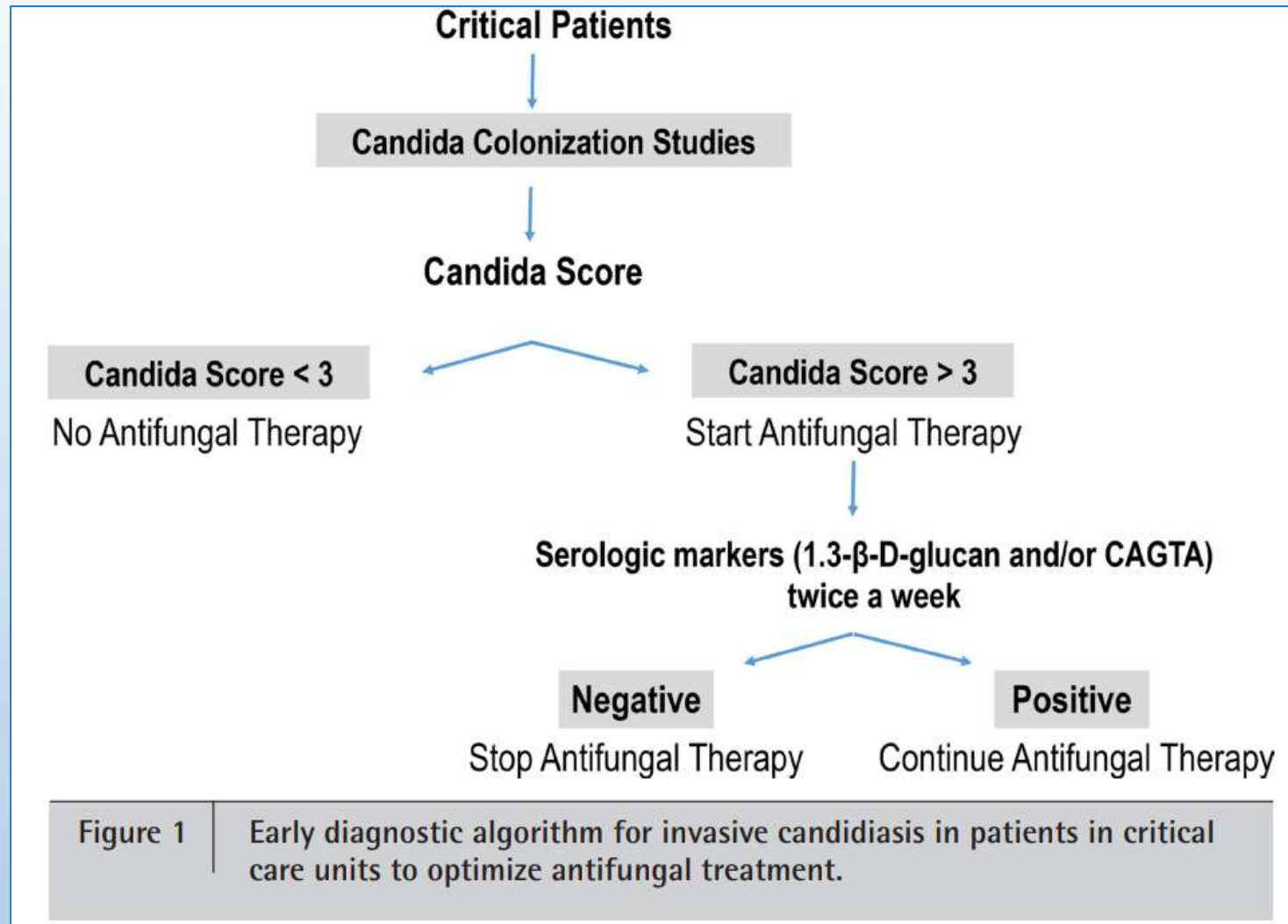
ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients



Ignacio Martin-Loeches^{1,2*}, Massimo Antonelli³, Manuel Cuenca-Estrella⁴, George Dimopoulos⁵, Sharon Einav⁶, Jan J. De Waele⁷, Jose Garnacho-Montero^{8,9}, Souha S. Kanj¹⁰, Flavia R. Machado¹¹, Philippe Montravers¹², Yasser Sakr¹³, Maurizio Sanguinetti¹⁴, Jean-Francois Timsit^{15,16} and Matteo Bassetti¹⁷

*Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin (ESICM) Sistemik İnflamasyon ve Sepsis Çalışma Grubu
Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (ESCMID) Kritik Hastalar Çalışma Grubu*

- **Günlük uygulamada risk tahmin modellerinin kullanılmasını önerebilir miyiz?**
- Risk tahmin modelleri, basit olmaları nedeniyle yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kullanılabilir (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- ✓ Daha çok yüksek NPD nedenli invazif kandidozu ekarte etmede kullanılabilir
- ✓ PPD arttırmak için; biyobelirteçler eklenmeli



1,3 beta D glukon; candida, aspergillus, pneumocystis (kriptokok ve ve zigomikoz hariç), %83 duyarlı ve %86 spesifik,
 1,3 beta D glukon cut off; 80 pg/mL, 120pg/mL, 158 pg/mL
 CAGTA; candida albicans germ tüp antikoru; %84 duyarlı, %95 spesifik

İnvazif kandidoz-rehberler

ESCMID PUBLICATIONS

10.1111/1469-0691.12039

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients

O. A. Cornely^{1†}, M. Bassetti^{2†}, T. Calandra^{3†}, J. Garbino^{4†}, B. J. Kullberg^{5†}, O. Lortholary^{6,7†}, W. Meersseman^{8†}, M. Akova⁹, M. C. Arendrup¹⁰, S. Arıkan-Akdaglı¹¹, J. Bille³, E. Castagnola¹², M. Cuenca-Estrella¹³, J. P. Donnelly⁵, A. H. Groll⁴, R. Herbrecht¹⁵, W. W. Hope¹⁶, H. E. Jensen¹⁷, C. Lass-Flörl¹⁸, G. Petrikos¹⁹, M. D. Richardson²⁰, E. Roilides²¹, P. E. Verweij⁵, C. Viscoli²² and A. J. Ullmann²³ for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)

Intensive Care Med
https://doi.org/10.1007/s00134-019-05599-w

2019

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients



Ignacio Martin-Loeches^{1,2*}, Massimo Antonelli³, Manuel Cuenca-Estrella⁴, George Dimopoulos⁵, Sharon Einav⁶, Jan J. De Waele⁷, Jose Garnacho-Montero^{8,9}, Souha S. Kanj¹⁰, Flavia R. Machado¹¹, Philippe Montravers¹², Yasser Sakr¹³, Maurizio Sanguinetti¹⁴, Jean-Francois Timsit^{15,16} and Matteo Bassetti¹⁷

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



OXFORD

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

INTERNAL MEDICINE JOURNAL



doi:10.1111/irnj.15589

SUPPLEMENT ARTICLE

Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings, 2021

Caitlin Keighley,^{1,2,3} Louise Cooley,^{4,5} Arthur J. Morris,⁶ David Ritchie,⁷ Julia E. Clark,^{8,9} Peter Boan^{10,11} and Leon J. Worth,^{12,13} the Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee

Antifungal tedavi

Profilaktik
Risk altındakiler

Pre-emptif
Biyobelirteçler +

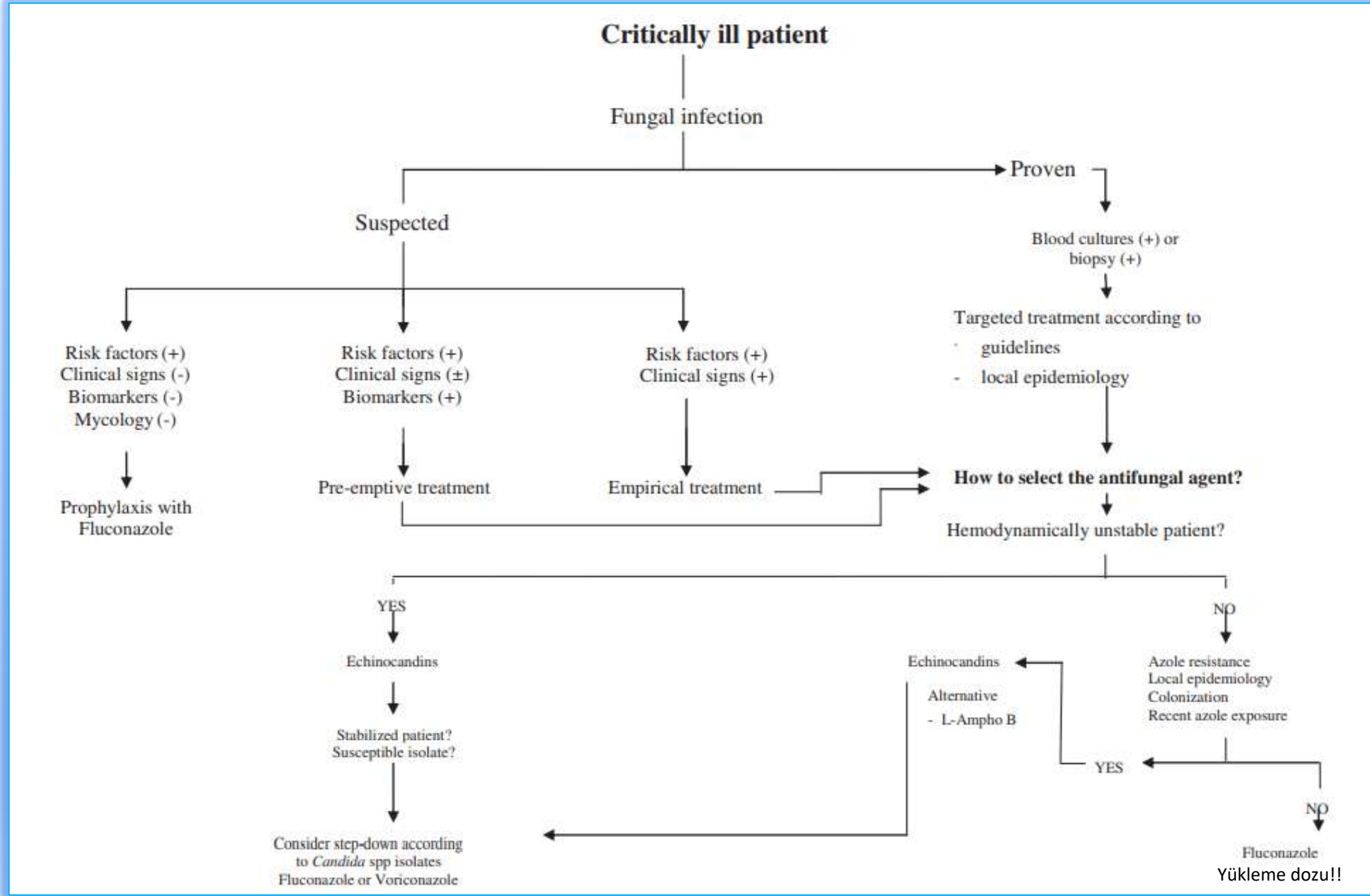
Empirik
Klinik bulgu

Hedefe
yönelik
Mikrobiyolojik kanıt

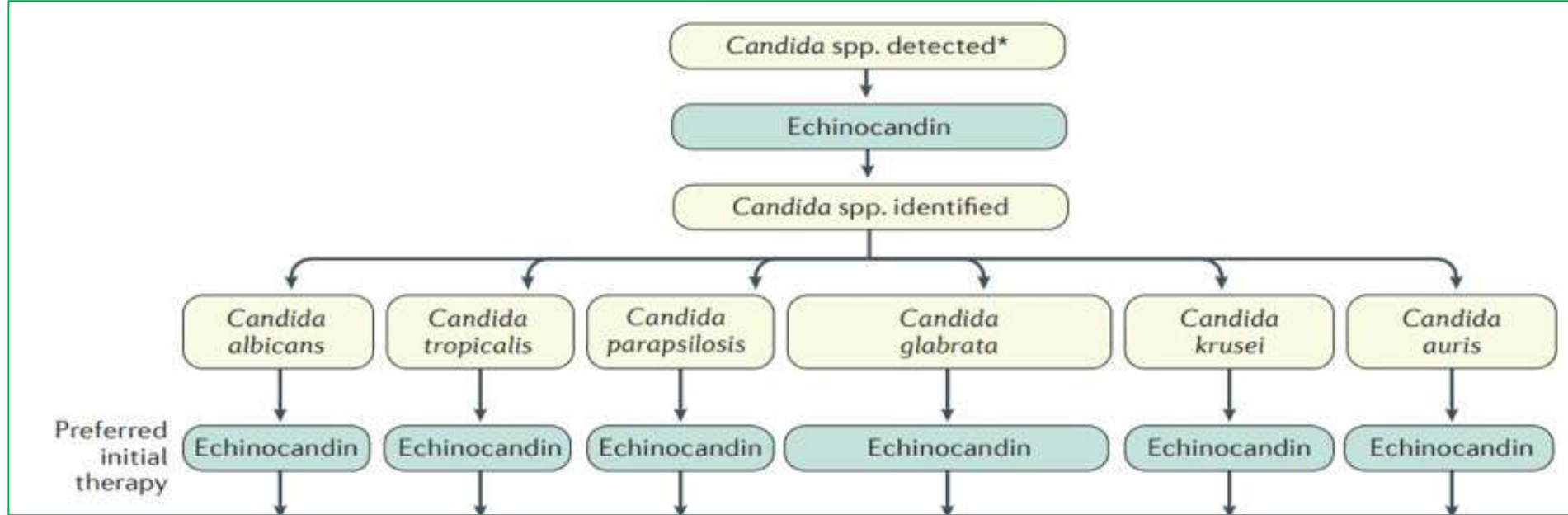
Profilaktik antifungal tedavi

- **ESCMID rehberi (2012);** Kritik hastada; abdominal cerrahi+tekrarlayan GIS perforasyonu veya anostomoz kaçakları varsa flukonazol 400 mg/ gün (IB), caspofungin 70/50 mg/gün (IIC)
- **IDSA rehberi (2016);** YBÜ invazif kandidoz oranı >%5 ise yüksek riskli hastaya verilebilir ancak hedef hasta ve süre belirtilmemiş flukonazol 800/400 mg /gün , caspofungin70/50 mg /gün, anidilafungin 200/100mg /gün, mikafungin 100mg7gün (zayıf öneri orta kanıt), kandidemi riskini azaltan günlük klorheksidin banyosu önerisi (zayıf öneri, orta kanıt)
- **ESICM/ESCMID (2019) task force;** Kritik hastada rutin ve yaygın kullanımına karşı (zayıf öneri, orta düzeyde kanıt)
- **Avustralya rehberi (2021);** Kritik hastada önerilmiyor (orta düzeyde öneri, kanıt derecesi III)
- **Çalışmalar ne göstermiş;** hangi risk grubuna, ne verelim, ne zaman başlayalım, hangi dozda verelim, süre ? invazif kandidozu azaltsa da mortalite azalmıyor, direnç artıyor, albicans dışı kandidalar artıyor

Sanford; peritonitte profilaksi önermiyor; sadece saf olarak batın içi kültürde üreme varsa, veya beraberinde nekrotizan pankreatit varsa veya antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastada fungal biyobelirteç pozitif ise (serum BDG gibi)



Hedefe yönelik antifungal tedavi



2014 yılından beri rehberlerde hedefe yönelik antifungal tedavi değişmedi

ESCMID rehberi(2012);, IDSA rehberi (2016);ESCIM/ESCMID (2019);Avustralya rehberi (2021);

Dikkat lokal epidemiyoloji; ekinokandin dirençli *C. parapsilosis*

İnvazif kandidoz tedavi - IDSA+ESCMID rehberi

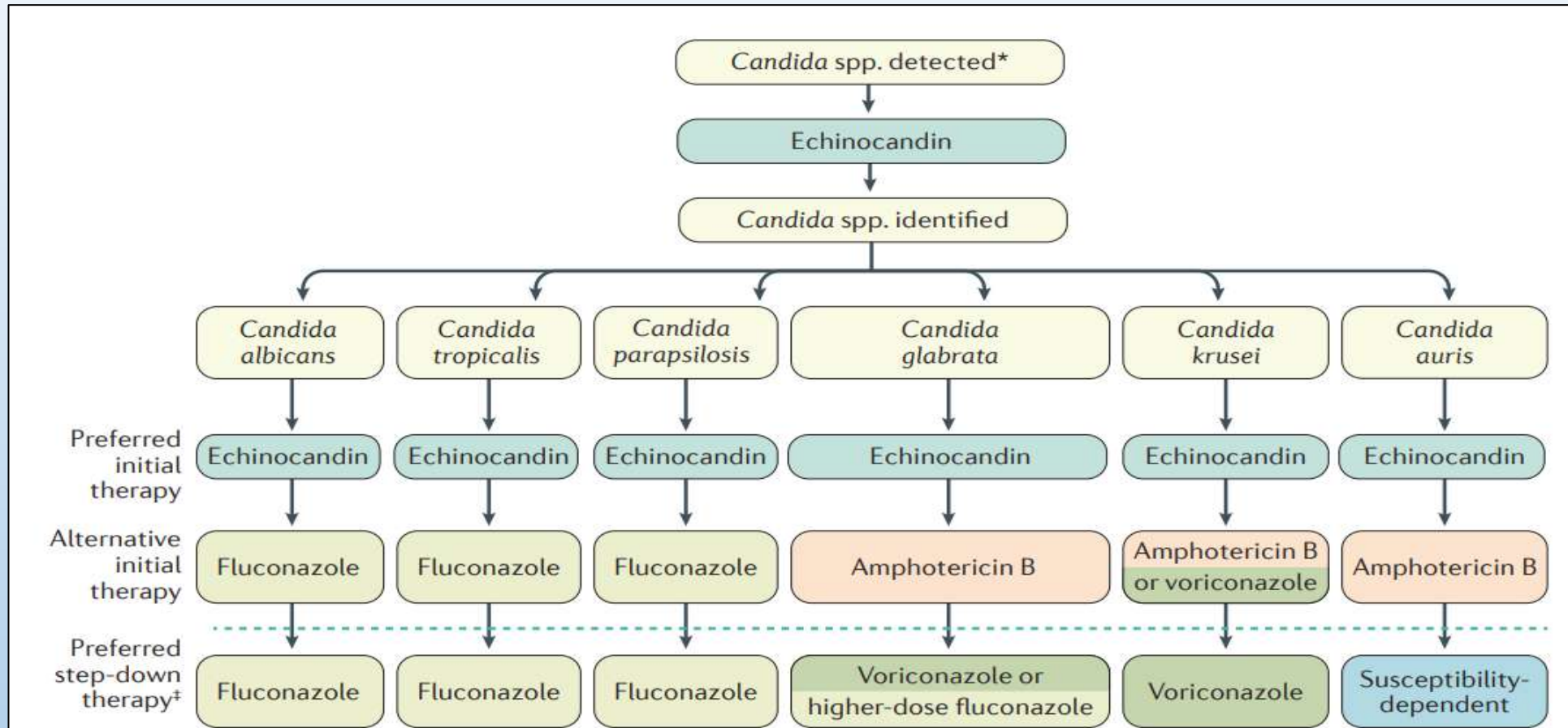


Figure 5 | **Algorithm for the management of invasive candidiasis.** For candidaemia, the total duration of therapy is 14 days from the first negative blood culture. *As yet unknown species. [‡]Step-down therapy to fluconazole is usually based on documented susceptible minimum inhibitory concentrations to fluconazole (<2 µg/ml for *C. albicans*, *C. parapsilosis* and *C. tropicalis* and <32 µg/ml for *C. glabrata*) and clinical stabilization of the patient. Higher-dose fluconazole consists of 12 mg/kg per day. The information in the presented figure is based in part on Infectious Diseases Society of America (IDSA) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines^{106,107}.

ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients

Ignacio Martin-Loeches^{1,2*}, Massimo Antonelli³, Manuel Cuenca-Estrella⁴, George Dimopoulos⁵, Sharon Elnav⁶, Jan J. De Waele⁷, Jose Garnacho-Montero^{8,9}, Souha S. Kanj¹⁰, Flavia R. Machado¹¹, Philippe Montravers¹², Yasser Sakr¹³, Maurizio Sanguinetti¹⁴, Jean-Francois Timsit^{15,16} and Matteo Bassetti¹⁷



- Soru: Kandidemi ve invaziv kandidoz hastalarında önerilen antifungal tedavi süresi ve ek öneriler nedir?
- Kandideminin ilk negatif kan kültüründen sonra en az 14 gün tedavi (*güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi*).
- Kan kültürleri pozitif olmayan invazif kandidozun 10-14 gün süreyle tedavi (*zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi*).
- Klinik olarak mümkünse, invazif kandidozlu her kritik hastada yeterli kaynak kontrolünün (kateter çıkarılması, uygun drenaj, cerrahi kontrol) erken yapılmasını önermekte (*güçlü öneri, orta düzeyde kanıt kalitesi*).
- İnvazif kandidozu ve yetersiz kaynak kontrolü olan kritik hastalarda, kandida türlerinin (endokardit dahil) neden olduğu derin yerleşimli infeksiyon için tedavi süresinin bireyselleştirilmesini ve multidisipliner bir yaklaşıma dayandırılması (*en iyi uygulama bildirimi*).
- İnvaziv kandidozu ve yetersiz kaynak kontrolü olan kritik hastalarda, kandida türlerinin (endokardit dahil) neden olduğu derin yerleşimli infeksiyon için tedavi süresinin bireyselleştirilmesini ve multidisipliner bir yaklaşıma dayandırılması (*en iyi uygulama bildirimi*).

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP)



Alexis Tabah^{1*}, Matteo Bassetti², Marin H. Kollef³, Jean-Ralph Zahar⁴, José-Artur Paiva⁵, Jean-Francois Timsit^{6,7}, Jason A. Roberts^{8,9,10}, Jeroen Schouten¹¹, Helen Giamarellou¹², Jordi Rello^{13,14}, Jan De Waele¹⁵, Andrew F. Shorr¹⁶, Marc Leone¹⁷, Garyphallia Poulakou¹⁸, Pieter Depuydt¹⁵ and Jose Garnacho-Montero¹⁹

- ❑ İnvazif kandidoz nedeniyle antifungal tedavi alan kritik hastada panel de-eskalasyon öneriyor mu?
- ✓ Evet; **beşinci günde**; klinik olarak stabilse, kan kültürleri negatif ise, etken belli ise oral tedaviye geçilebilir (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- ✓ *C. krusei*; flukonazol direnci nedeniyle vorikonazol, *C. glabrata*; vorikonazol veya yüksek doz flukonazol direnci
- ✓ Kritik hasta grubunda; antifungal tedavi dozları yetersiz kalabiliyor; flukonazol ile yapılan bir çalışma %33 doğru doz sağlanmış (herkese standart tedavi uygulanmış, yükleme dozu yok, kg göre uygulama yapılamamış)

Kandidemi saptandı ise:

- İnvasküler kateterler mümkün olan her durumda çıkartılmalı (mortalite ve süre, çıkartılamıyorsa ekinokandin ve L-AMB)
- Ekokardiyografi (insidans %1.9-11.5, prostetik kapak varsa prevalansı %33, risk faktörü yok ise %3, persistan kandidemde dikkat) TOE tercihen
- Gözdibi ?? (endoftalmit insidans <%1) otopsi örnekleri ve görüntülemeler çoğu; koroid tutulumu (en çok kanlanan) mevcut tedavi yeterli, kandidemili hastada komorbiditeler oküler bulguları açıklayabilir; roth lekesi, hemoraji, pamuk atığı eksüda, Amerikan oftalmoloji derneği; klinik şüphe durumunda gözdibi incelenmeli diyor, çünkü gereksiz girişim ve komp.
- Günlük kan kültürü alınması (üremesiz son kan kültüründen sonra en az 14 gün, organ tutulumları varsa süre uzuyor..) ESCIM/ESCMID task force her gün alınması konusunda fikir birliği ?
- İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonu (rehberlere uyum artıyor, mortalite azalıyor; kateter çekiliyor, kan kültürü alınması...)



AMERICAN ACADEMY
OF OPHTHALMOLOGY®

2021

American Academy of Ophthalmology Recommendations on Screening for Endogenous *Candida* Endophthalmitis

JAMA Ophthalmology | Review

Utility of Ophthalmologic Screening for Patients With *Candida* Bloodstream Infections A Systematic Review

>7000 hastanın dahil edildiği sistematik inceleme, tanımlar tutarsız, bildirim fazla,
Yeni çalışmalarda göz tutulum oranı az ve yeni tedavilerle sonuçlar iyi, rutin tarama önerilmiyor, belki risk grupları, zaten IDSA kanıt düzeyi düşük eski çalışmalar

Lancet Infect Dis. 2019 December ; 19(12): 1336–1344. doi:10.1016/S1473-3099(19)30405-0.

Impact of Infectious Diseases Consultation on Mortality and Treatment of Patients with *Candida* Bloodstream Infections: A Retrospective Cohort Study

173/776 (%22.3 mortalite) vs 434/915 (%47.1 mortalite) $p < 0.001$

Carlos Mejia-Chew, MD^a, Jane O'Halloran, MD^b, Prof Margaret A. Olsen, PhD^a, Dustin Stwalley, MA^a, Ryan Kronen, MD^b, Charlotte Lin, MD^b, Ana Salazar, MD^a, Lindsey Larson^a, Kevin Hsueh, MD^a, Prof William G. Powderly, MD^a, Andrej Spec, MD^a

EQUAL Kandida Skoru- kandidemi tedavisinin kalitesinin ölçülmesi

- Rehberlere uyumu denetleyen bir araç ?

Bu nedenle 2018 yılında Avrupa Tıbbi

Mikoloji Konfederasyonu (ECMM)

tarafından ESCMID + IDSA

rehberlerindeki en güçlü tedavi önerileri

dikkate alınarak bir skora

oluşturulmuş; tanı ve tedavi kalitesini

mortaliteyi öngörüyor

- ❑ Tanı için dahil edilen kriterler

- ❑ Takip kriterleri

- ❑ Anahtar tedavi parametreleri

TABLE 1 EQUAL Candida Score

Quality indicator	ESCMID/IDSA guidance		Score	
	Strength of recommendation	Level of evidence	Patients with CVC	Patients without CVC
Initial blood culture (40 mL) ^{6,28}	Essential	n/a	3	3
Species identification ^{6,28}	Essential	n/a	3	3
Susceptibility testing ^{6,28}	Recommended	I ²⁸ /III ⁶	2	2
Echocardiography ^{6,22}	B	II	1	1
Ophthalmoscopy ^{22,31}	B	II ²² /III ⁶	1	1
Echinocandin treatment ^{6,22}	A	I	3	3
Step down to fluconazole depending on susceptibility result ^{6,22}	B	II	2	2
Treatment for 14 days after first negative follow-up culture ^{6,22}	A ⁶ /B ²²	II	2	2
CVC removal ^{6,22,41}	A	II		n/a
≤24 hours from diagnosis			3	
>24 < 72 hours from diagnosis			2	
Follow-up blood culture (at least one per day until negative) ^{6,22}	B	III	2	2
Maximum score			22	19

A, Strong recommendation; B, Moderate recommendation; I, Evidence from at least 1 properly designed randomised controlled trial; II, Evidence from at least 1 well designed clinical trial, without randomisation, from cohort or case-control analytic studies, from multiple time series, or from dramatic results of uncontrolled experiments; III, Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies or reports of expert committees.

Guideline Adherence Predicts Survival of Candidemia in Europe: Results from the ECMM *Candida* III Multinational European Study

Hoeningl M et al.

- Avrupa çok merkezli , gözlemsel kohort çalışması, Temmuz 2018- Mart 2022, 632 kandidemi
 - Mortalite %46 (atfedilen mortalite %37)
 - İleri yaş, YBÜ yatışı ve nadir kandida türleri mortalitenin bağımsız belirteçleri
 - EQUAL kandida skorunun düşük olması (rehberlere uyum az!) yüksek mortalite ile ilişkili
- Ekinokandin tedavisi düşük mortalite (%42 vs %53) ilişkili iken, uzun yatışın da nedeni (her 7 hastadan biri) ;
 - rezafungin (uzun etkili), ibreksafungerp (oral biyoyararlanım)
- *C. albicans* (%44), *C. glabrata* (%20), *C. parapsilosis* (%13), *C. tropicalis* (%7), *C. krusei* (%3) ve diğerleri (%13),
 - *C. auris* (%2)

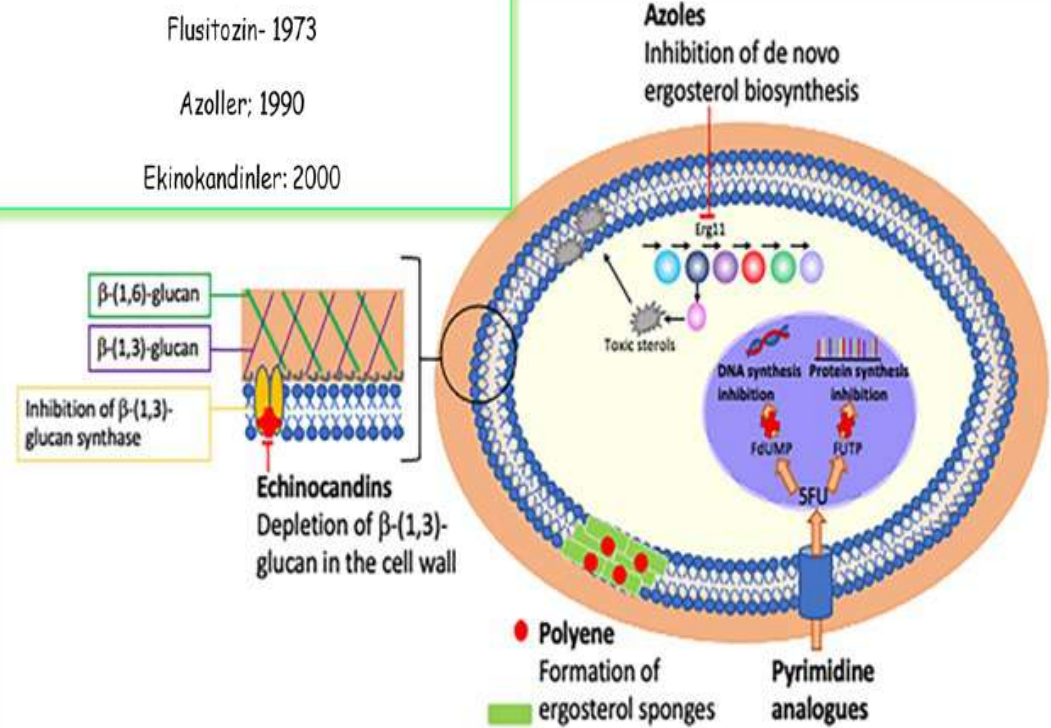
Mevcut antifungaller

Amfoterisin B deoksikolat-1958

Flusitozin- 1973

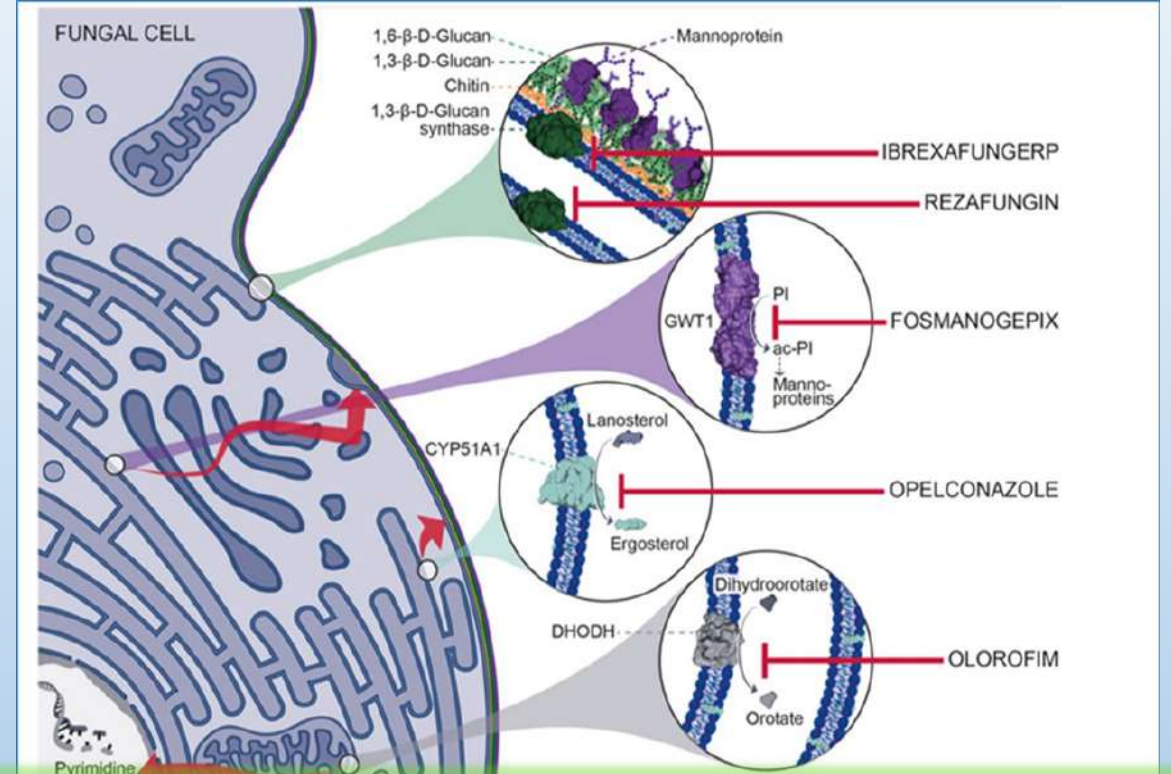
Azoller; 1990

Ekinokandinler: 2000



- ✓ Sınırlı antifungal tedavi seçeneği; ilaç ilaç etkileşimi, toksisite ve uygulama yolundaki kısıtlamalar

Yeni antifungaller

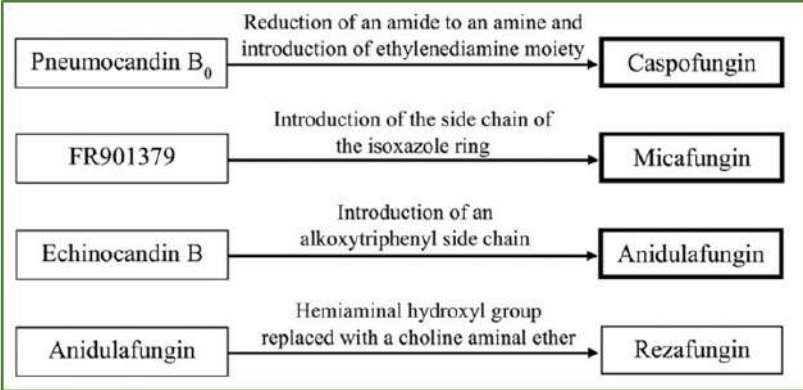


- ✓ İFİ epidemiyolojisi değişiyor
- risk altındaki yeni popülasyon
- Antifungallerin artan oranda profilaksi, empirik tedavi ve tarımda kullanımı ile seleksiyon ve direnç gelişmesi

Rezafungin

İbreksafungerp

Fosfamanogepiks /Manogepiks



- Ekinokandin sınıfı ilaç; **uzun yarılanma ömrü** haftalık kullanım; iv
- İnvazif kandidozda ayaktan yeni bir tedavi seçeneği (**erken taburculuk**)
 - 400 mg iv sonra 200 mg iv/ hafta

- Triterpenoid sınıfı ilaç; 1,3 beta gluklan sentaz inhibitörü (**farklı bölgelerden bağlanan**)
- Ekinokandinlerin invazif kandidozda standart tedavisinde iv formu var oral tedavi alternatifi yok,
- *C. auris* ve *C. glabrata* da içeren invazif kandidoz tedavisinde **geniş fungisidal etki**
- Yan etkisi az, ilaç etkileşimi kısıtlı, yüksek doku konsantrasyonu, **oral yoldan uygulanabilme**
- 1000-1500 mg po sonra 500-750 mg po

- ❑ Gwt1 inhibisyonu (mannoproteinlerin hücre duvarına ve zarına taşınmasını engeller)
- ❑ **geniş spektrumlu antifungal aktiviteye sahiptir** (*Aspergillus spp*, *Scedosporium spp*, *Fusarium spp*, *Mucorales*, *Cryptococcus spp*, *Coccidioidomycoses*)
- ❑ *C. krusei* hariç invazif **kandidoz tedv.**
- ❑ Ekinokandin dirençli *C. auris* dahil (yeni etki mekanizması nedenli çapraz direnç yok (*C. auris* için))
- ❑ Göz ve SSS penetrasyonu iyi
- ❑ **oral ve iv yoldan uygulanabiliyor**
2x1000 mg sonrası 4x600 mg iv veya 4x700-800 mg po/ gün

Yeni antifungallerin invazif kandidozda kullanım alanları

Olası Klinik tablo	Endikasyonlar	Rezafungin (iv/hafta)	İbreksafungerp (po)	Fosmanogepiks (iv veya po)
Çoklu direnç	FKS mutasyonu <i>C. glabrata</i> ve <i>C. auris</i>			
Uzun süreli tedavi ihtiyacı ve taburculuk	Komplike invazif kandidoz			
Kontrolsüz infeksiyon odağı	İntraabdominal kandidoz			
Organ tutulumları	Göz ve SSS			

Özet

- Ekinokandinlere rağmen mortalite
- Albicans dışı kandidalar ve direnç artıyor
- *C. auris* global bir tehdit
- Surveyans ve lokal epidemiyoloji
- Yeni tanı yöntemlerini, risk tahmin modellerini empirik ve hedefe yönelik tedavi arasındaki farkı azaltmak için uygulamalıyız
- Kritik hastada erken antifungal tedaviyi dikkate alınmalı
- Yeterli doz uygulanmalı
- Mümkün olan her durumda de-eskalasyon; 5 günde (klinik stabil, etken duyarlı, kültürlerde üreme yok ise)
- Rezafungin, İbreksafungerp ve Fosmanogepiks; dirençli infeksiyonlar ve ayaktan tedavide



MİÇG

KLİMİK DERNEĞİ MANTAR
İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

2021-2023 DÖNEMİ

Başkan: Süda TEKİN
E-posta: suda.tekin@gmail.com

Sekreter: Z. Çağla KARAKOÇ
E-posta: ckarakoc@gmail.com

Üyeler: İlkay KARAOĞLAN
Servet ALAN
Esra KAZAK
Özlem GÜLER
Özlem DOĞAN
Yasemin TEZER-TEKÇE