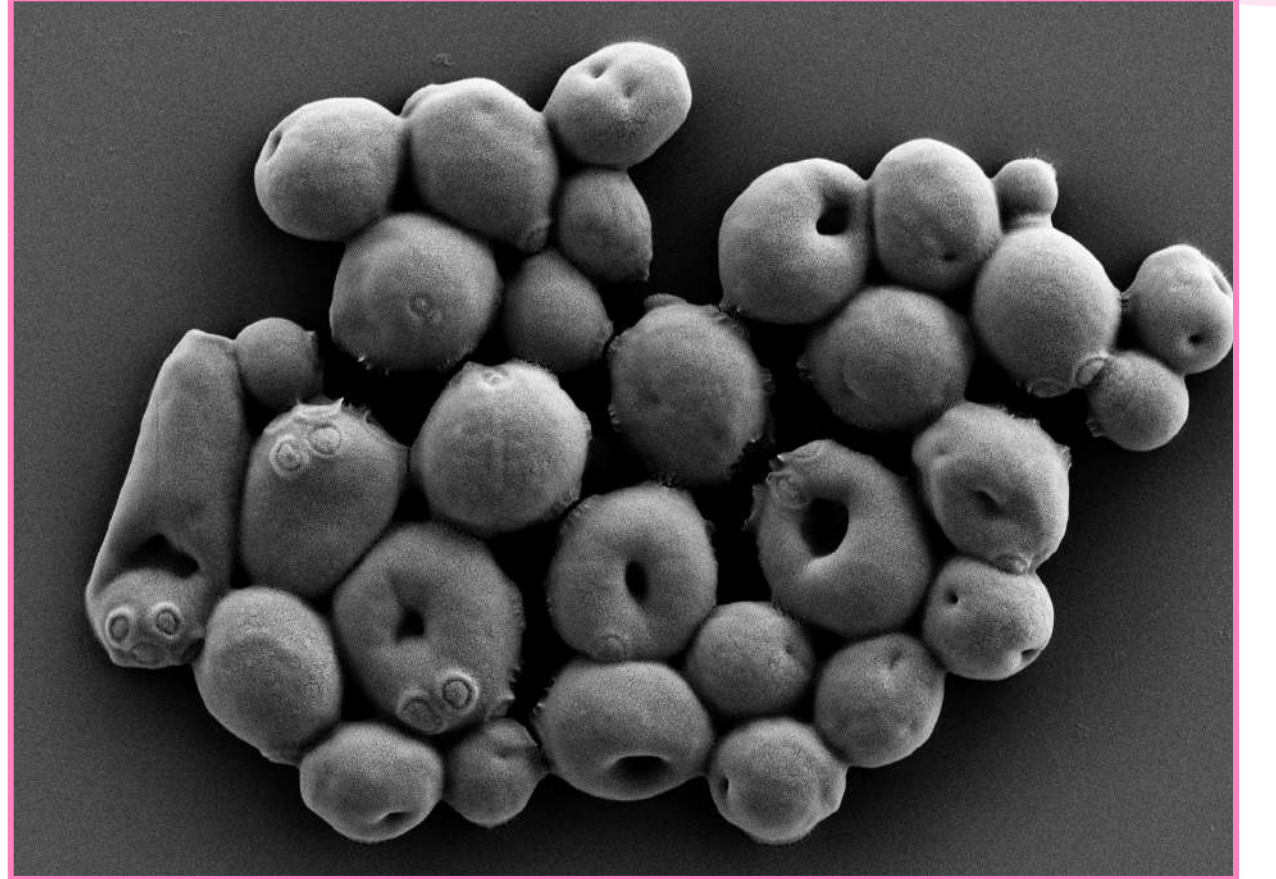



Kandidalarda Direnç ve Epidemiyoloji: Nasıl Yorumlanmalı?

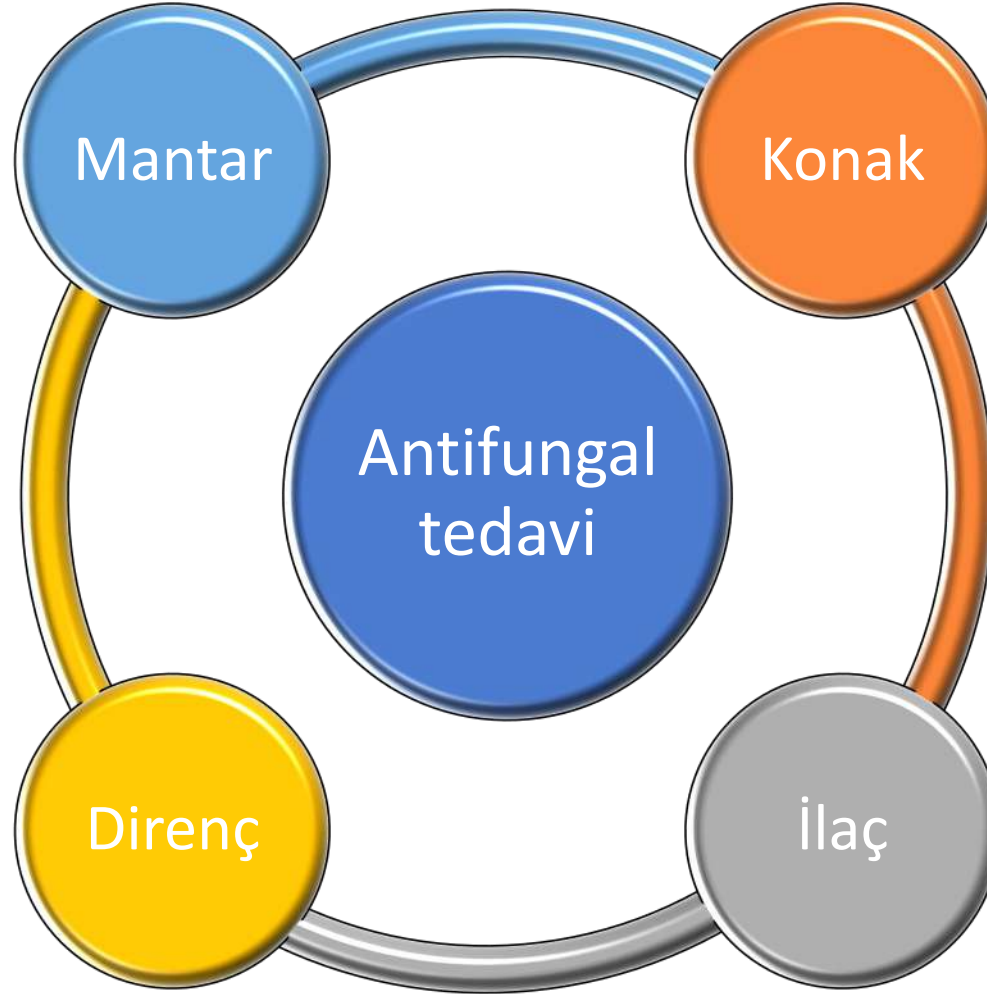
DR. ÖĞR. ÜYESİ. ÖZLEM DOĞAN


KOÇ ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ AD.

KOÇ ÜNİVERSİTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI
ARAŞTIRMA MERKEZİ (KUISCID)



 The picture can't be displayed.



 The picture can't be displayed.



Antifungal direnç- Konak faktörleri

Yaş

Cinsiyet

İmmünosupresyon


Kaynak kontrolü (YB)

Kateterizasyon

Komorbiditeler (DM, Kanser)

Enfeksiyon bölgesi

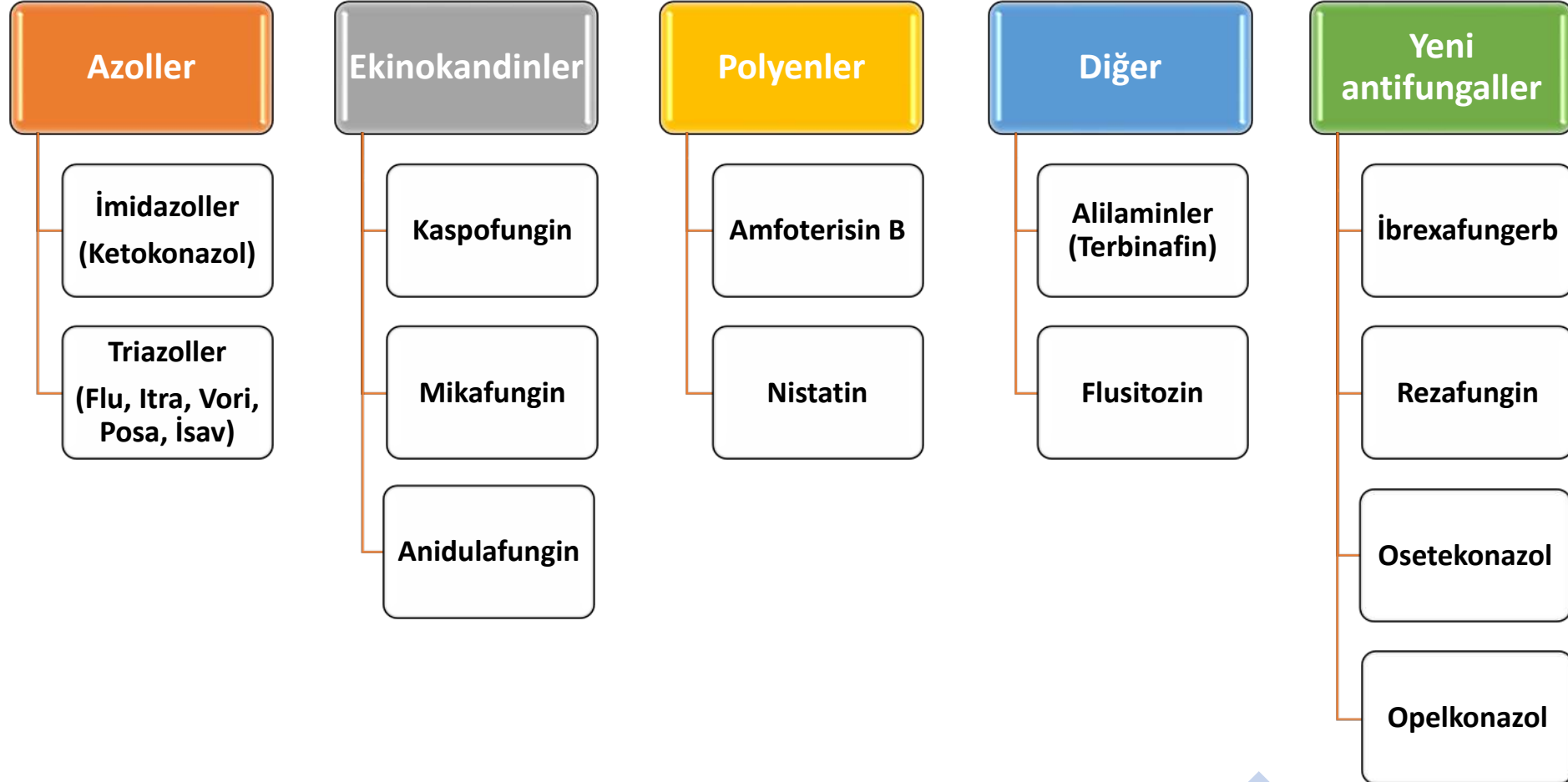
Önceden maruziyet

 The picture can't be displayed.


İlaca bağlı faktörler

- Azoller, Ekinokandinler, Amfoterisin B (Lipozomal formlar)
- PK/PD değerleri
- Fungistatik/ Fungisidal
- Terapötik ilaç izlemi
- Biyoyararlanım
- Oral/iv kullanım
- Yeni antifungaller


Antifungal ilaçlar



Antifungal ilaçlar

 The picture can't be displayed.


Antifungal direnç

 The picture can't be displayed.

- Hedef enzimde deęişiklik
(nokta mutasyonları)
- Hedef enzim miktarında değişiklik
(mRNA ekspresyonu)
- İlaç miktarında değişiklik
(efluks pompaları)
- Kromozomal deęişiklikler
- Hedef üründe deęişiklik
(konfigürasyonda deęişiklik)
- Hücre geçirgenliğinde değişiklik

Türe özgü direnç

- *C.albicans*
- *C.glabrata*
(*Nakaseomyces glabrata*)
- *C.parapsilosis*
- *C.auris*
- *C.krusei*
(*Pichia kudriavzevii*)
- *C.tropicalis*

 The picture can't be displayed.

Antifungal direnç- *C.glabrata* kompleks

Flukonazol

- Amerika ve Kuzey Avrupa'da en sık izole edilen 2. tür
- Direnç %10-15
 - Amerika ve Kuzey Avrupa
- Çin'de direnç oranı %12.2
 - ERG11 nokta mutasyonları
 - Efluks pompaları

Ekinokandinler

- FKS1-2 genleri («Hot spot» bölge)
- Amerika ve Kuzey Avrupa için "emerging resistance"
- Amerika direnç oranı % 4-15
- MDR oranı % 10- SENTRY projesi

Antifungal direnç- *C.glabrata* kompleks


- Türkiye' de en sık izole edilen 3. /4. tür
- Tek merkez (Hacettepe Üniversitesi)
- (2008-2013)- (2014-2019)
- Kan kültürü
 - *C.albicans* % 47.3 -> % 42.2 (p= 0.059)
 - *C.glabrata* % 9.5 -> 15.5% (**p≤ 0.001**)
- **Ekinokandin direnci?**


- Tek merkez, olgu bildirimi
- Ekinokandin R
- 1 kandidemi, 2 üriner sistem enfeksiyonu
- FKS2- HS1 mutasyonu

- **Çoklu ilaca direnç?**
- Çok merkezli çalışma
- 6 izolat yüksek MIK (ekinokandin ve azol)
- PDR ve FKS2 mutasyonları


- 1991 *Candida spp.* izolati
- 12 merkez
- 1997–2017
- *C.glabrata*, FLU- R oranı %0,9

Antifungal direnç- *C.glabrata* kompleks

 The picture can't be displayed.

 The picture can't be displayed.

Antifungal direnç- *C.parapsilosis* kompleks

 The picture can't be displayed.


71 çalışma-> flukonazol R: 15.2% (95% CI: 9.2–21.2)


2016 öncesi : %11.6

2016-2022: %36.7


Antifungal direnç- *C.parapsilosis* kompleks

Dünyada azol dirençli tüm *C.parapsilosis* izolatlarında 31%–57% oranında **Y132F** mutasyonu var, duyarlı izolatların hiçbirinde yok.


 The picture can't be displayed.


 The picture can't be displayed.

 The picture can't be displayed.

 The picture can't be displayed.

Antifungal direnç- *C.parapsilosis* kompleks

 The picture can't be displayed.

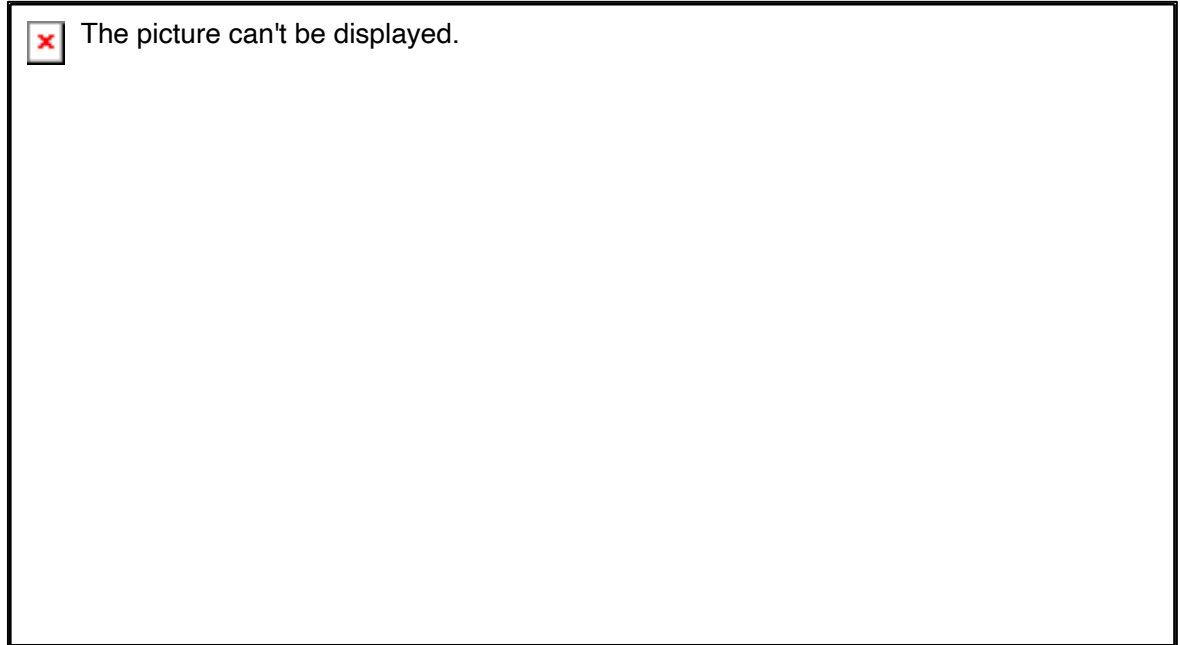
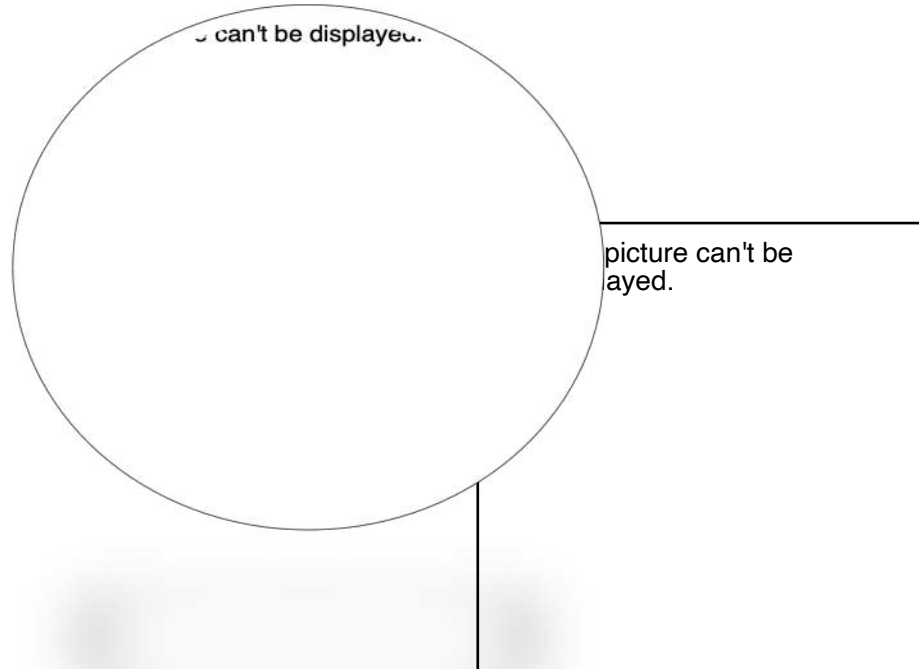
 The picture can't be displayed.

- 2015-2018 (9 merkez)
- 342 kandidemi hastası
- *C.parapsilosis* izolatlarında flukonazol direnç 13% (n:20)
- Direncin mortaliteye etkisi gösterilemedi.
- Vaka ölüm hızı (CFR) % 32

- 2007-2019 : Ege Üniversitesi
- Flukonazol R: % 27 (n: 60/225)
- Y132F (+) : 24/60
- Y132F+ K143R (+): 19/60
- Yenidoğan ünitesinde klonal yayılım
- Y132F (+): ↑ mortalite ve klonalite

C. parapsilosis izolatlarında ERG11 geninde Y132F mutasyonunun virülansa etkisi: C.elegans modeli


20 flukonazole duyarlı *olmayan* C. parapsilosis
ERG11 Sanger sekanslama
9 izolat Y132F(+)




Babuscu et al.

| C. elegans Virulence Score | | | |
|----------------------------|---------------|------------------------|------------------------|
| CEV 1 | nematode>50 | allow multiplication | low virulence |
| CEV 2 | nematode=50-5 | | |
| CEV 3 | nematode=5 | inhibit multiplication | intermediate virulence |
| CEV 4 | nematode=1-4 | kill nematode | high virulence |
| CEV 5 | nematode=0 | | |


C.parapsilosis izolatlarında Y132F mutasyonun T-ARMS-PCR ile hızlı tayini

 The picture can't be displayed.

C.parapsilosis izolatlarında Y132F mutasyonun T-ARMS-PCR ile hızlı tayini


 The picture can't be displayed.

Antifungal direnç- *C.parapsilosis* kompleks

 The picture can't be displayed.

Yunanistan
uzamış ekinokandin
tedavisi altında pan-
kandin dirençli
C.parapsilosis

İran
Ekinokandin
dirençli
C.parapsilosis%
2.9 (3/105)

 The picture can't be displayed.

Antifungal direnç- *C.parapsilosis* kompleks Koç Üniversitesi Hastanesi deneyimi

Koç Üniversitesi Hastanesi (farklı servisler)

32 kan *C.parapsilosis* izolatu

VITEK 2 AFDT sonuçları:

- Tüm izolatlar flukonazol ve vorikonazole dirençli
- Tüm izolatlar kaspofungine dirençli
- Amfoterisin B duyarlı

Konfirmasyon: Sensi-titre (Sonuçlar aynı)

Konfirmasyon Standart Mikrodilüsyon (Sonuçlar aynı)


Antifungal direnç- *C.parapsilosis* kompleks Koç Üniversitesi Hastanesi deneyimi


Tür düzeyinde tanımlama
C.parapsilosis olarak konfirme
edildi.

Antifungal duyarlılık test
sonuçları konfirme edildi

ERG11 sekanslama sonucu:
Y132F mutasyonu saptandı

FKS1 sekanslama sonucu: HS1
bölgesinde Ser656Pro değişimi
saptandı.


 The picture can't be displayed.

 The picture can't be displayed.

Antifungal direnç- *C.parapsilosis* kompleks


- 32 klinik/ 22 çevresel örnek
- PFGE (Malatya Üniversitesi)
- 54 örnek aynı genotip (A-A1)
- Kaynak: iv pompa




 The picture can't be displayed.

Antifungal direnç- *C.parapsilosis* kompleks

- Mantar infeksiyonları çalışma grubu
- Çok merkezli gözlemsel çalışma
- Bu çalışmanın amacı ülke genelinde farklı merkezden toplanan kandidemi etkeni *C.parapsilosis* izotlarında,
- Antifungal direnç ile klinik başarısızlık arasındaki ilişkiyi göstermek
- Ön-veriler-> Klimik 2023 Sözel bildiri

 The picture can't be displayed.

 The picture can't be displayed.

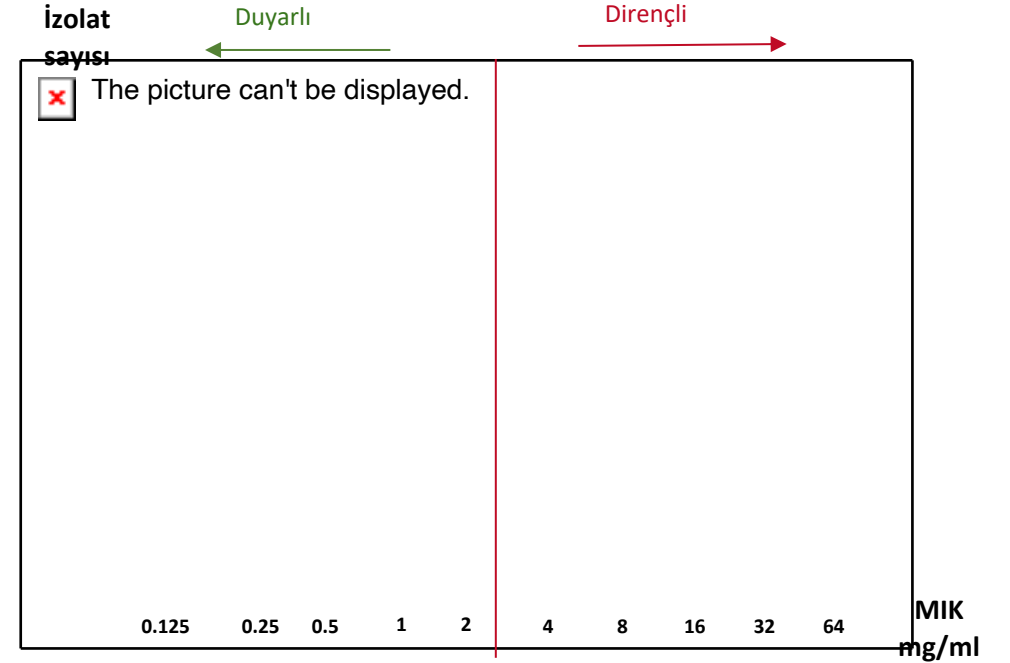
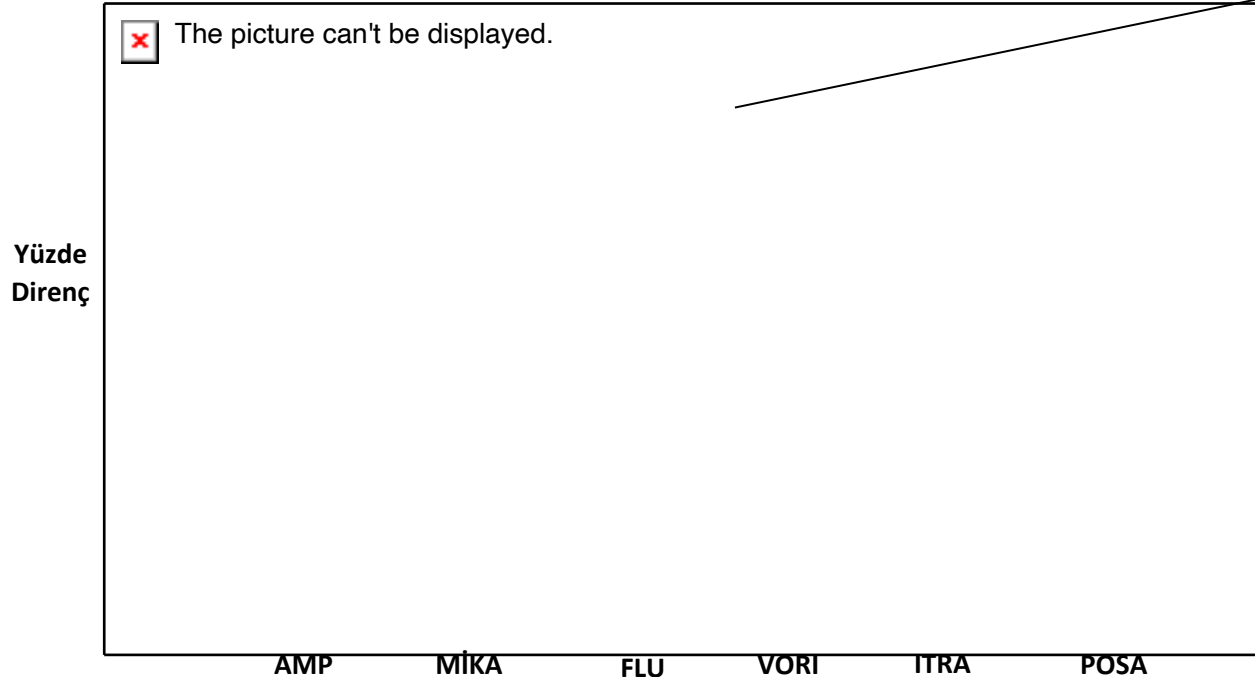
Antifungal direnç- *C.parapsilosis* kompleks

- Çok merkezli gözlemsel çalışma
- Haziran 2022- Mayıs 2023
- Toplam 148 hasta değerlendirildi
- 4 merkez eklenecek

| Merkez No | Merkez adı | İzolat sayısı |
|-----------|------------|---------------|
| 1 | MÜ | 23 |
| 2 | KÜ | 21 |
| 3 | MÜTF | 20 |
| 4 | BŞH | 20 |
| 5 | OH | 16 |
| 6 | DEAH | 16 |
| 7 | AŞH | 14 |
| 8 | KSBÜ | 12 |
| 9 | UÜH | 6 |
| TOTAL | | 148 |

Candida Parapsilosis'de Yükselen Azol Direnci, KLİMİK MIÇG Çok Merkezli Gözlemsel Araştırma Ön Sonuçları

| Antifungal | Direnç (%) |
|-------------|------------|
| Flukonazol | 84 (57) |
| Vorikonazol | 65 (44) |
| Itrakonazol | 17 (12) |
| Posakonazol | 4 (3) |
| Mikafungin | 3 (2) |
| Ampho B | 0 |



AFDT: Hastane verileri ile karşılaştırma (n:128)

- hata oranı: % 11.7
- çok büyük hata: %5.5

Candida Parapsilosis'de Yükselen Azol Direnci, KLİMİK MIÇG Çok Merkezli Gözlemsel Araştırma Ön Sonuçları

| | Antifungal Duyarlı | Antifungal Dirençli | p value (Univariate Analysis) | p value (Multivariate Analysis) | Odd's Ratio |
|---------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Cerrahi Servisleri | 4 (6.3%) | 27 (32.1%) | 0.001 | 0.001 | 6.95 |
| PEG/PEJ | 3 (4.7%) | 15 (17.9%) | 0.024 | 0.009 | 5.93 |
| Abdominal Cerrahi | 7 (10.9%) | 30 (35.7%) | 0.001 | 0.047 | 2.76 |
| Azole Profilaksi | 1 (1.6%) | 12 (14.3%) | 0.026 | 0.032 | 10.22 |

Antifungal direnç ile ilişkili faktörler

Candida Parapsilosis'de Yükselen Azol Direnci, KLİMİK MIÇG Çok Merkezli Gözlemsel Araştırma Ön Sonuçları

- Mortalite;
 - Kaba ölüm hızı : % 58,8
 - Atfedilen ölüm hızı: %26,4
 - Mortalite ile antifungal direnç arasında anlamlı ilişki bulunmuyor (%95 CI: 0.09-1.49, P:0.165)

Bursa Uludağ Üniversitesi'nde yürütülmüş bir tez çalışmasında (2022), 88 flukonazol dirençli *C.parapsilosis*

kandidemi olgusunda 30 günlük mortalite hızı % **21.5** (n:19) olarak saptanmış,

Mete ve ark, 31 *C.parapsilosis* kandidemi hastasında 30 günlük mortalite hızını %**58** olarak saptamıştır (EJCMID 2022).

Candida Parapsilosis'de Yükselen Azol Direnci, KLİMİK MIÇG Çok Merkezli Gözlemsel Araştırma Ön Sonuçları


MIÇG çok merkezli gözlemsel çalışma (2020), *C.parapsilosis* en sık 2. tür, mortalite % **21.8** bulunmuş.

Flukonazol direnci % 13 bulunurken, direncin mortalite ile ilişkisi gözlemlenmemiş(IJAA. 2020)

Arastehfar ve ark. (Ege Üniversitesi), Y132F mutasyonu olan flukonazol dirençli *C.parapsilosis* izolatlarında mortalite hızı (%**50**) diğer *C.parapsilosis* (%**16.1**) kandidemilerinden daha yüksek saptanmış (P=0.012)(Frontiers in mic, 2022).


Direnç mekanizmaları moleküler yöntemlerle ortaya çıkarılmalı,

Antifungal direnç- *C.auris*


 The picture can't be displayed.

- 2009 Japonya-ilk izolasyon
- Tüm dünyadan bildirim
- Tanımlamada zorluklar
- MALDI-TOF önerilen yöntem


Antifungal direnç- *C.auris*

 The picture can't be displayed.


- 5 Clade
- Clade I,III ve IV invazif enfeksiyonlar ve salgınlar
- Clade II cilt kolonizasyonu
- Clade V çok nadir

 The picture can't be displayed.

Antifungal direnç- *C.auris*

 The picture can't be displayed.


- Mortalite %30-60
- CDC'nin belirlediği sınır değerler
- Bu sınır değerlere göre;
 - %85-> FLU MIK >64
 - %33-> Amfo B >1
 - % 1-3 Ekinokandin R (FKS mutasyonu)
- MIK değerleri ile tedavi başarısındaki uyum bilinmiyor

 The picture can't be displayed.

Antifungal direnç- *C.auris*


- Çeşitli hastanelerden olgu sunumları
 - Salgın bildirimleri
 - Çok merkezli çalışma

 The picture can't be displayed.

 The picture can't be displayed.


Antifungal duyarlılık testleri


- ✓ Hangi durumlarda yapalım?
- ✓ Nasıl yapalım?
- ✓ Nasıl yorumlayalım?

 The picture can't be displayed.

AFDT: Hangi durumda yapalım?


- Tüm kan ve invazif örneklere
- Beklenmeyen tedavi başarısızlığı durumunda
- Nadir görülen türlerde
- Hastanın özel durumuna göre (klinik istem)
- Direnç beklenen türlerde

 The picture can't be displayed.

 The picture can't be displayed.

AFDT-Nasıl yapalım?

- Standart Mikrodillüsyon
 - EUCAST
 - CLSI
- Diğer yöntemler
 - Kolorimetrik testler
 - Gradient testleri (E-test)
 - Disk difüzyon
 - Otomatize sistemler (Vitek, Pheonix)

 The picture can't be displayed.

 The picture can't be displayed.

AFDT- Nasıl yorumlayalım?

Türe özgü klinik
sınır değerler
(Clinical
breakpoints-CBP)

Epidemiyolojik
eşik-değerler
(Epidemiological
cut-off values-ECV)

CDC sınır değerler
(*C.auris* için)

AFDT-Yorumlamadaki sorunlar

Mikrodilüsyon testleri


- Okuma zamanı (*C.parapsilosis* geç üreyen türler)
- Eagle fenomeni
- Trailing fenomeni
- Nadir türlerde klinik eşik değerler yok

Diğer yöntemler

- Belirlenmiş eşik değerler yok
- Kolorimetrik yöntemler (Uzman uygulama)
- Gradient testleri (zon içi üreme- fungistatik ilaçların inhibisyon zonunu belirlemek zor)


Antifungal yönetim


- Merkeze özel, ulusal, global
- En güncel kılavuzların takibi
- Ekip çalışması
- Doğru antifungal seçimi (profilaktik, pre-emptif)
- Laboratuvar
 - Tür düzeyinde tanımlama
 - Hızlı testlerin etkin kullanımı (B-glukan, mannan/anti-mannan)
 - Antifungal duyarlılık testleri
 - Terapötik ilaç izlemi
 - Sürveyans çalışmaları


 The picture can't be displayed.

Eve götüreceğimiz mesajlar

- Antifungal direnç çok odaklı bir sorun
- Ülkemiz için *C.glabrata*, *C.parapsilosis* ve *C.auris* sorun oluşturuyor
- Çok ilaca dirençli *Candida* türleri yayılıyor
- Yeni antifungallerin doğru kullanımı çok önemli
- Çok merkezli çalışmalar değerli, ulusal direnç epidemiyolojimizi takip etmemiz gerekiyor
- Antifungal yönetim ekip işi

 The picture can't be displayed.

 The picture can't be displayed.

 The picture can't be displayed.