



KLİMİK DERNEĞİ MANTAR  
İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU



## Dirençli fungal infeksiyonların tedavisinde kritik kararlar

# Sistemik mantar infeksiyonları

Doç. Dr. Zehra Çağla Karakoç  
İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
30.01.2024

# Sunum Planı

✓ *İnvazif kandidozun epidemiyolojisi, **Candida auris***

✓ *İnvazif kandidozun tedavisinde kritik noktalar*

✓ *Erken ve güçlü ajanla tedavi, odak kontrolü, rehberlere uyum, ilaç düzeyi izlemi, breakthrough kandidemi*

✓ *YBÜ'deki hastada invazif kandidoz, intra-abdominal kandidoz, organ ve kemik-eklem tutulumlarının tedavisi*

✓ *Yeni antifungaller*

# İnvazif Fungal İnfeksiyonlar



HADES, ölüm tanrısı



Mortalite yüksek,  
buna rağmen en çok ihmal edilen  
araştırma fonlarından en az destek alan  
gerçek hastalık yükü ??



# İFİ-sıklığı artıyor neden?

- ✓ 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** (insidansı ve coğrafi dağılımının da değiştiğine ait artan kanıtlar )

➤ **COVID-19** (CAC, CAPA, CAM)

# 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

✓ DSÖ ilk defa halk sağlığı açısından tehdit oluşturan 19 fungal patojeni Ekim 2022'de yayınladı

✓ Karşılanmamış Ar-Ge ihtiyaçları ve halk sağlığı açısından önemini dikkate alınarak sistematik olarak sınıflandırdı

# 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 marneffei</i>
	 <i>Candida parapsilosis</i>	 <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		 <i>Paracoccidioides</i> spp.

ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS IN THE UNITED STATES 2019



**Urgent Threats**

- Carbapenem-resistant *Acinetobacter*
- Candida auris* (*C. auris*)
- Clostridioides difficile* (*C. difficile*)
- Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)
- Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*)

**Serious Threats**

- Drug-resistant *Campylobacter*
- Drug-resistant *Candida*
- Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae
- Vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE)
- Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)
- Drug-resistant nontyphoidal *Salmonella*
- Drug-resistant *Salmonella* serotype Typhi
- Drug-resistant *Shigella*
- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*)
- Drug-resistant Tuberculosis (TB)

**Concerning Threats**

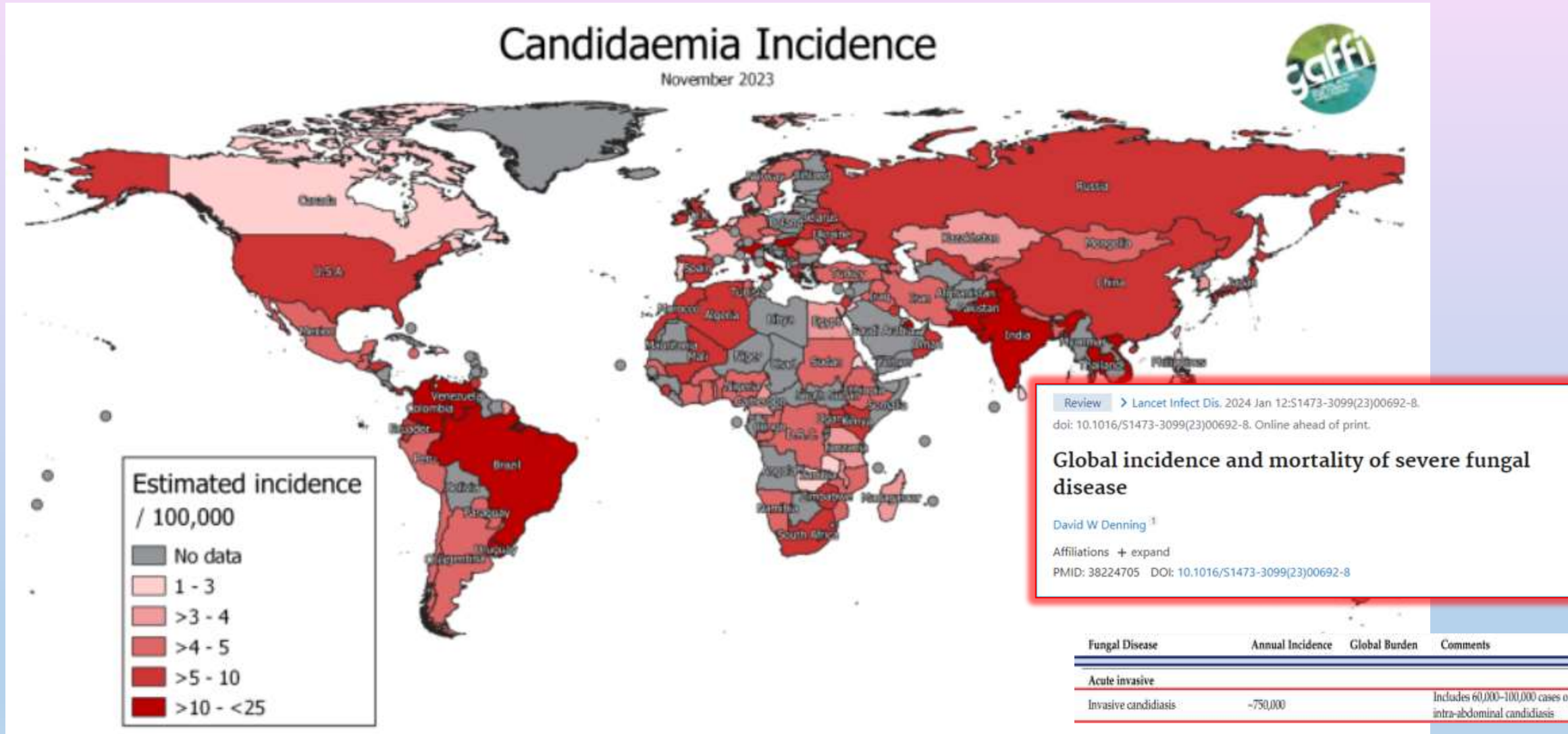
- Erythromycin-resistant group A *Streptococcus*
- Clindamycin-resistant group B *Streptococcus*

**Watch List**

- Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*)
- Drug-resistant *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*)
- Drug-resistant *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*)

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

# İnvazif kandidoz insidansı



İnvazif kandidoz için insidans hızı; 2-14 / 100 000

J. Fungi 2017, 3, 57; doi:10.3390/jof3040057

# İnvazif kandidoz mortalite

- Sağlık sistemi ve YBÜ iyileştirme, tanı yönteminde gelişmeler, tedavide yeni ajanlara rağmen mortalite yüksek (%40-%55)
- Tanıda gecikme (erken ve güçlü ajanla tedavi)
  - Tedavide; heterojen faktörler, tür dağılımı ve coğrafi farklılıklar, direnç
    - **Sonuç**, ekonomik yük, uzayan hastane yatışı

Review > Lancet Infect Dis. 2024 Jan 12;S1473-3099(23)00692-8.

doi: 10.1016/S1473-3099(23)00692-8. Online ahead of print.

## Global incidence and mortality of severe fungal disease

David W Denning<sup>1</sup>

Affiliations + expand

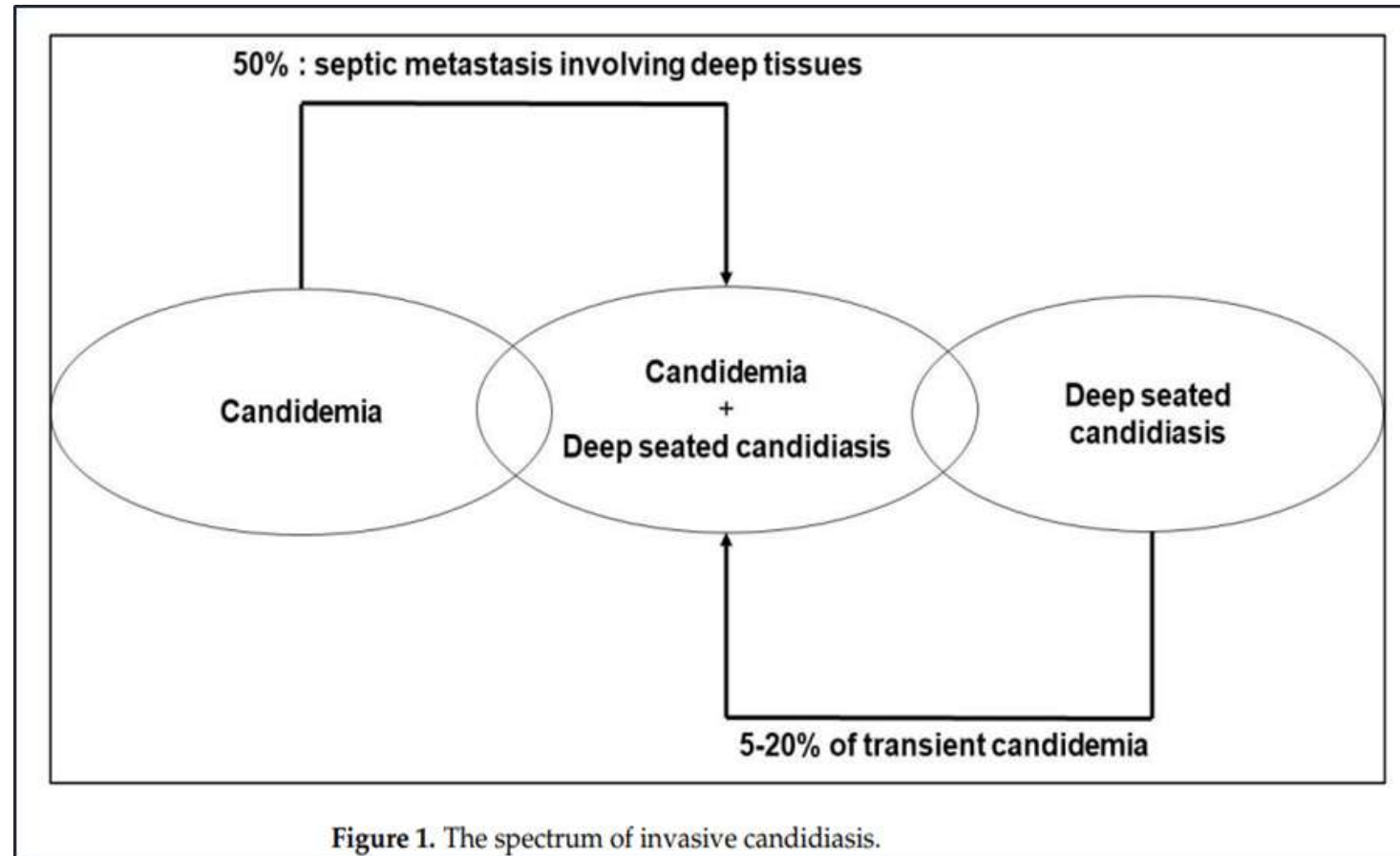
PMID: 38224705 DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00692-8

İnvazif kandidoz ; 1,433,000 Mortalite: 911,000 (63.6%)

Fungal infeksiyonlar 1-2 milyondan 3.75 milyon' a  
2010-2023 yılları (influenza ve Covid-19 dahil edilmeden)

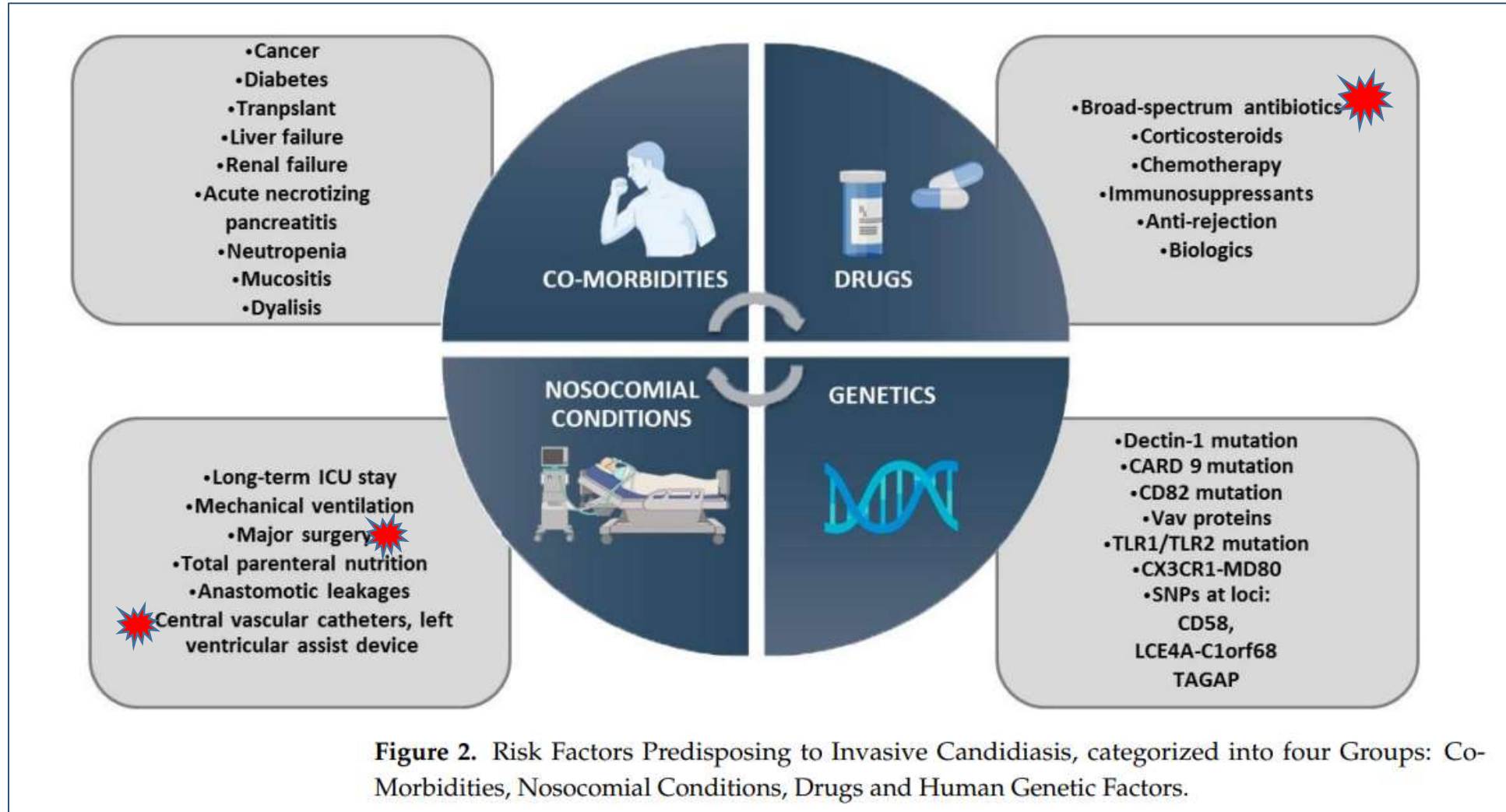


# İnvazif kandidozun spektrumu



En sık kandidemi  
Derin yerleşimli kandidoz; intra-abdominal, periton, kemik

# İnvazif kandidoz-risk faktörleri



En sık rastlanan *Candida* spp (>%90)

*C. albicans*

*C. glabrata*  
(*Nacaseomyces glabrata*)

*C. parapsilosis*

*C. tropicalis*

*C. krusei*  
(*Pichia kudriavzevii*)

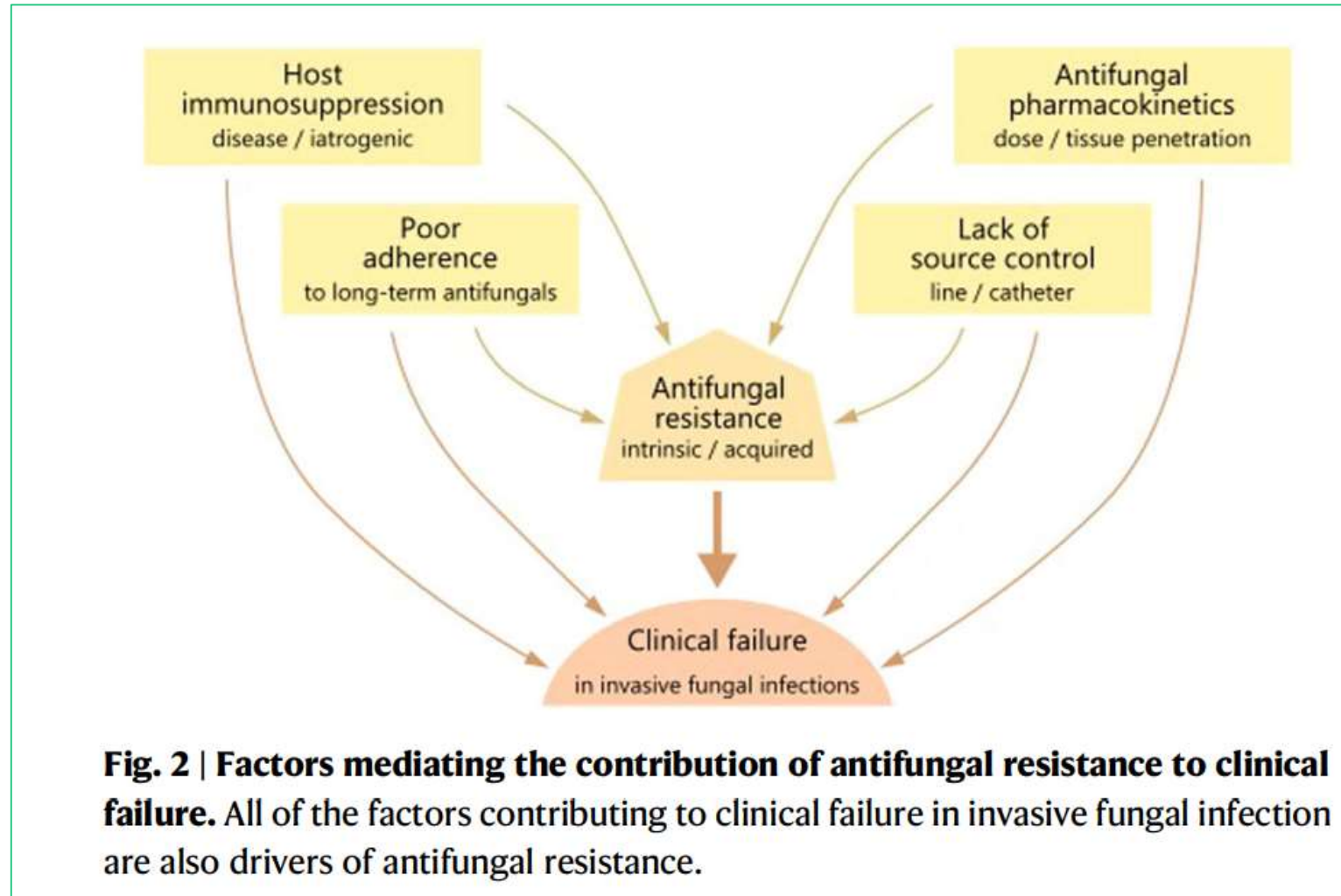
*Candida auris*



İnvazif kandidoz epidemiyolojisi; antifungal profilaksi ve tedavi ile değişiyor  
*C. albicans* en sık rastlanan tür ancak, albicans dışı kandidalar artıyor

# Antifungal direnç

Önceden antifungal kullanımı en büyük neden; Kandidalarda azol direnci %3-21 arasında



# Kandida türlerinin antifungal duyarlılığı ve değişenler

	flukonazol	itrakonazol	vorikonazol	posakonazol	Amp-B	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	(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; %60-90, AmB R; %10-30 ekinokandin R; %0-7, üçlü antifungal R;%4

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

E-guideline, idsa bundle, candidasis  
WHO , fungal priority pathogens,2022

## 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 Nnadi<sup>1</sup>, Dee A. Carter<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Microbiology, Faculty of Natural and Applied Sciences, Plateau State University, Bokoos, Nigeria. <sup>2</sup> 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 Sydney, Sydney, Australia

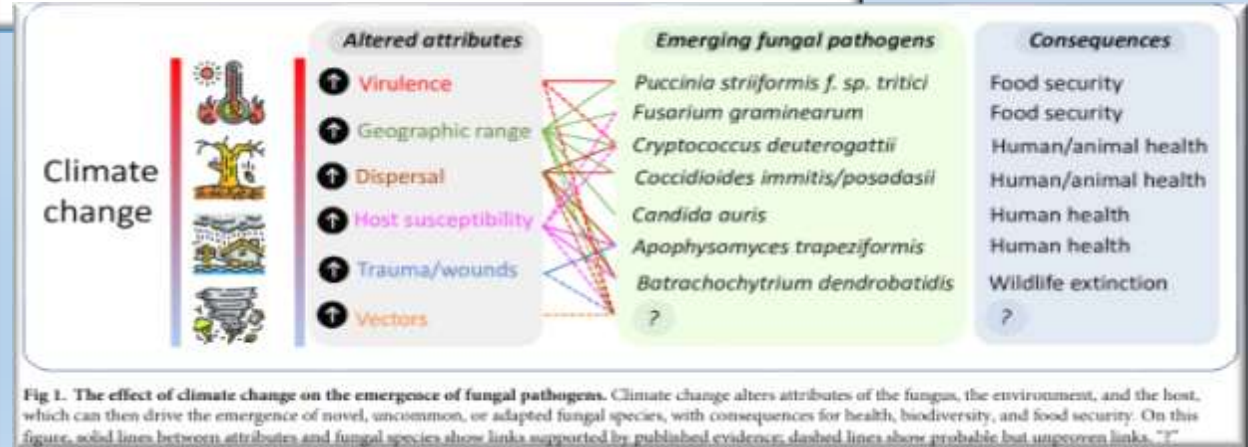
Bazı mantar türleri küresel ısınmaya karşı termal tolerans geliştirebilir  
...yeni ve tehlikeli türler ortaya çıkabilir!!!

1.5 milyon mantar, 700 bin tanımlı tür, ~200 tür insanda patojen

Mantarlar; +12 ve +30°C'de ürer. -10 ve +65 derecede yaşayabilir.

İnsanda immun sistem ve vücut ısısı/ateş, fungal infeksiyonlara karşı koruyucu

Termotolerans ; daha yüksek sıcaklıkta üreyebilme



# Candida auris

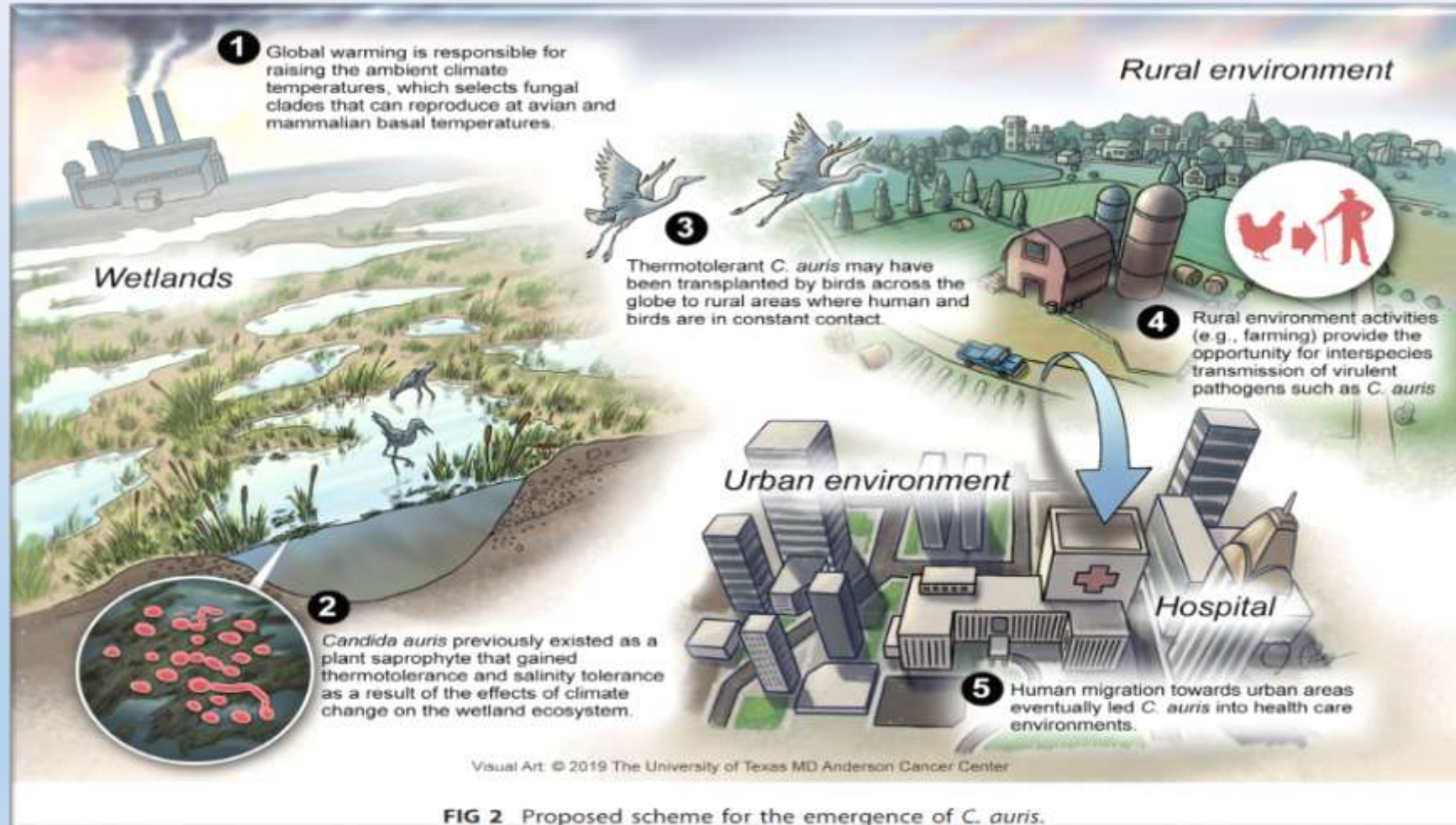
## On the Emergence of *Candida auris*: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds

Arturo Casadevall,<sup>1</sup> Dimitrios P. Kontoyannis,<sup>2</sup> Vincent Robert<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, USA

<sup>2</sup>Division of Internal Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

<sup>3</sup>Wetland Fungal Biodiversity Institute, Utrecht, Netherlands

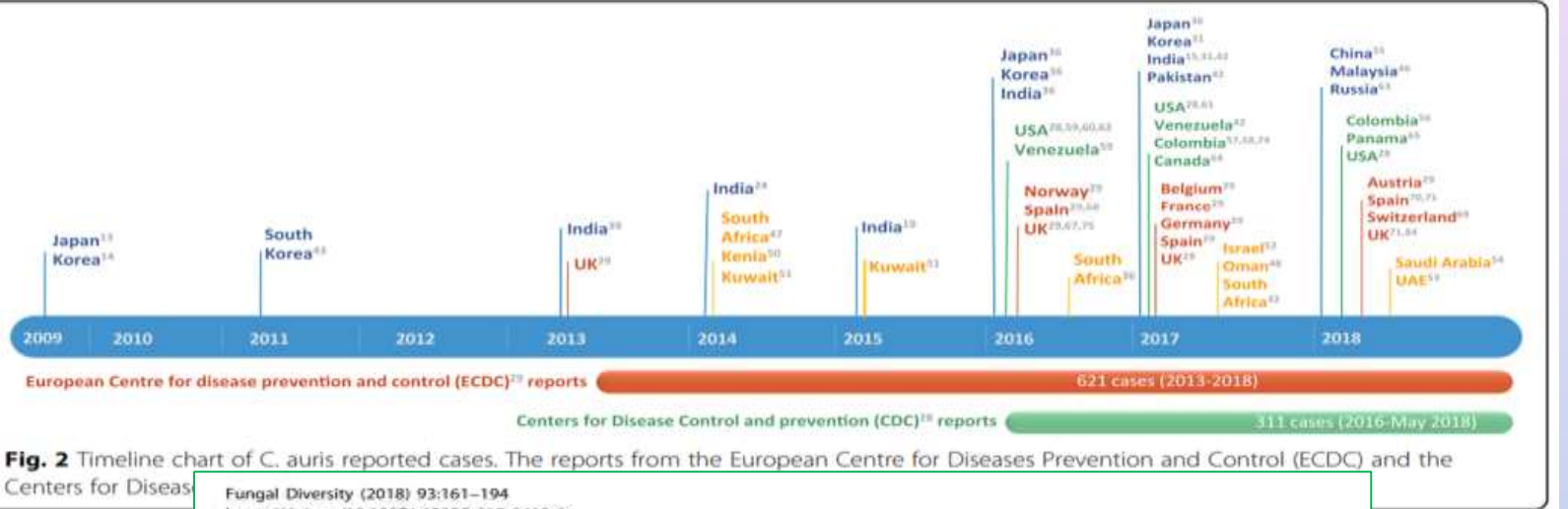
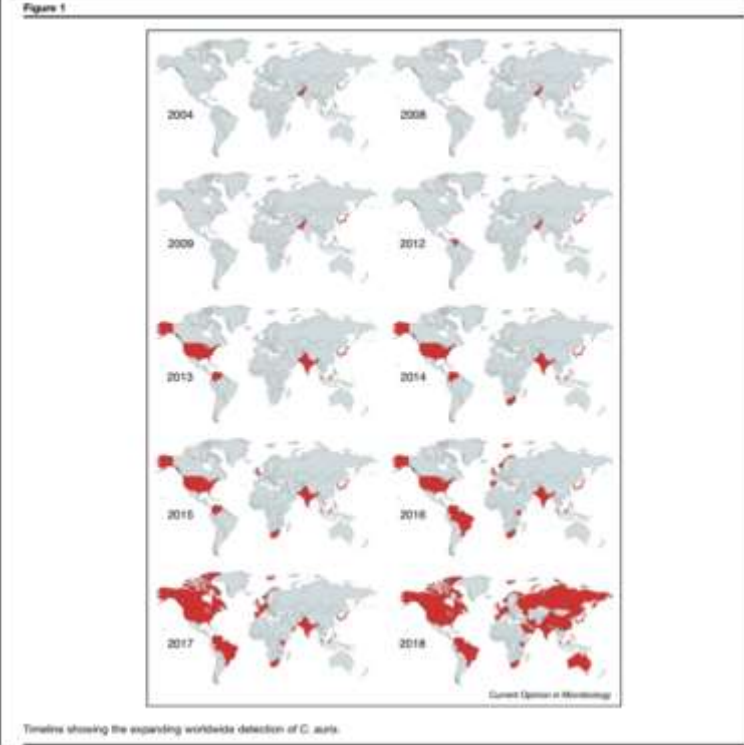


**FIG 2** Proposed scheme for the emergence of *C. auris*.

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

# Candida auris

## Süper mantar



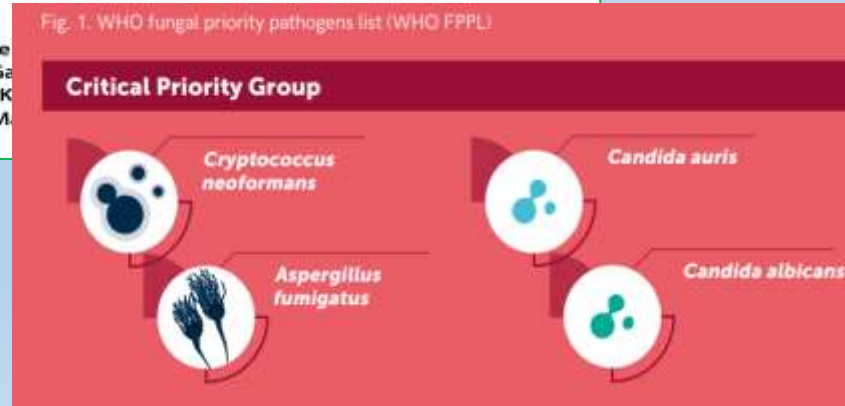
**Fig. 2** Timeline chart of *C. auris* reported cases. The reports from the European Centre for Diseases Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Diseases

Fungal Diversity (2018) 93:161–194  
<https://doi.org/10.1007/s13225-018-0413-9>

**Bir maya mantarından beklenmeyecek ölçüde yayılım!!**

### The world's ten most feared fungi

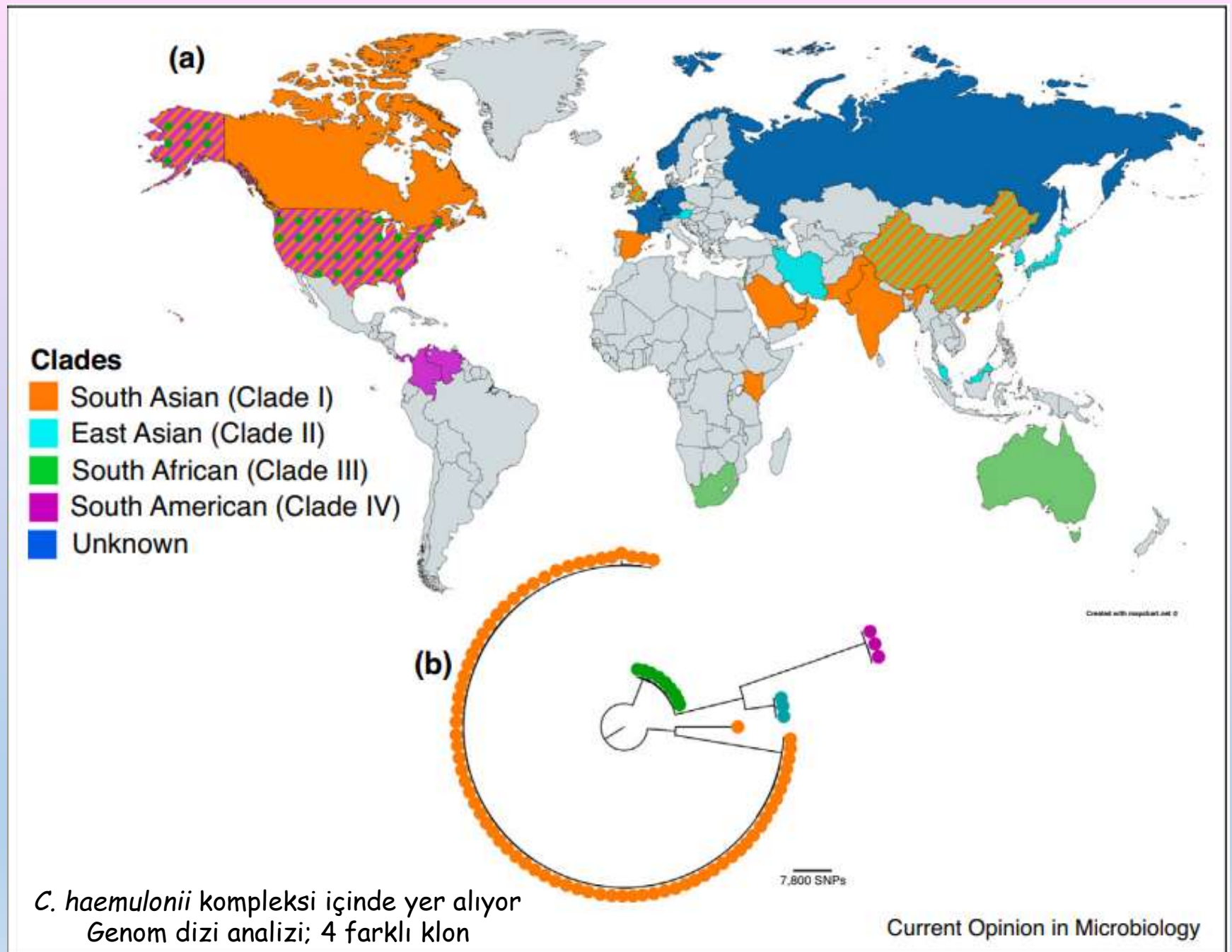
Kevin D. Hyde<sup>1,2</sup> · Abdullah M. S. Al-Hatmi<sup>3,6</sup> · Birgitte Thomas L. Dawson Jr.<sup>8,9</sup> · Dan C. Eastwood<sup>10</sup> · E. B. G Yingqian Kang<sup>13</sup> · Joyce E. Longcore<sup>14</sup> · Eric H. C. McK Achala R. Rathnayaka<sup>2</sup> · Florence Richard-Forget<sup>17</sup> · M Clement K. M. Tsui<sup>19,20</sup>



- 2009 yılı Japonya'da bir hastanın kulak kanalında saptandı,
- Altı kıta ve >47 ülke (global bir sorun)
- 2016 yılından sonra bildirim arttı



# Candida auris



# 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.)
  - Biyofilm , termotolerans, ozmotolerans
  - İnاتçı çevre ve yüzey kolonizasyonu
    - Ciltte kolonizasyon
  - Dezenfektanlara direnç; kuaterner amonyuma dirençli
    - SBİİ salgınlar
- Virülansı; biyofilm, germine olmaması, fosfolipaz ve proteinaz yapması, (*C. auris* < *C. albicans*) doku invazyonu yapan pseudohif ve hif oluşturmuyor
  - Direnç nedeni tedavide zorluklar
  - Mortalite yüksek (%30-60)

# Candida auris izolatları MIC - direnç

Antifungaller	MIC direnç
Flukonazol	$\geq 32$
Diğer azoller	N/A
Amfoterisin B	$\geq 2$
Kaspofungin	$\geq 2$
Mikafungin	$\geq 4$
Anidulafungin	$\geq 4$

CLSI göre, *C. auris*'e özgü belirlenmiş bir duyarlılık sınırı bulunmamakta, duyarlılık sınırları yakın akraba *Candida* türleri için belirlenmiş olanlara ve uzman görüşüne dayalı olarak tanımlanmış

# Candida auris- antifungal direnç

## AZOLLER

%60-90 direnç

ERG11 mut; 14 alfa demetilaz enzimi  
Lanosterolden ergosterol sentezi  
Hücre memb



## POLIENLER

%10-30 direnç

FKS mut ; 1,3 BDG sentaz enzimi



## EKINOKANDİNLER

%0-7 direnç

Sitoplazmik mebrandaki ergosterole  
bağlanarak memb porlar açar



İzolatların %90'ı en az 1 antifungale dirençli  
İzolatların >%30'u en az 2 antifungale dirençli  
İzolatların % 4'ü tümüne dirençli

# Candida auris risk faktörleri

## Individual



İleri yaş

Dirençli mo kolonizasyon

ESBL

MRSA

VRE

## Comorbid Conditions



Bağışıklığın bask.

Kronik AC hastalığı

Diyabet

KBY

Kalp damar hast.

Kanser

## Wounds



Kronik yara

Cerrahi yara

## Antibiotics Antifungal



Antibiyotik ve

antifungal

kullanımı

## Indwelling Devices



Mekanik vent.

Trakeostomi

SVK

Üriner sonda

## Multiple Healthcare Exposures



Yatağa bağımlı hasta

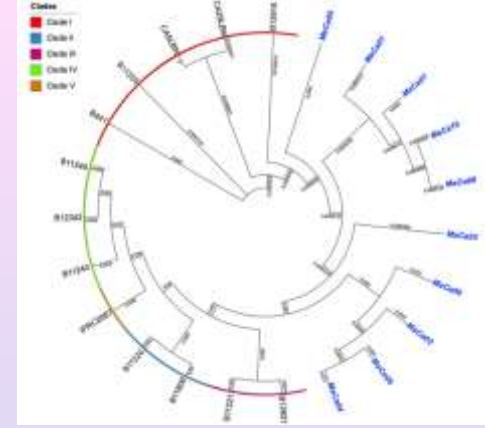
# Candida auris- tarama, izolasyon, temizlik

- Kolonizasyon, ilk 4 saatte... dekolonizasyon; hafta, ay yıl
- Yatan hastada saptanırsa taburculuğa kadar izolasyonda kalmalı (İki negatif kültür sonrası bile 3. kültür %50 pozitif )
- Tarama bölge; deri ve mukozalar, yara varsa önemli, sondalı ise...
- Pozitif vaka sonrası; YBÜ tamamı, klinik o bankoda yatanlar, aynı hemşirenin bakımında olanlar gibi.. taranmalı
- İndex vaka ? İse, tüm vakalar 48 saat önce yatışlar dahil izole edilmeli, yakın temaslıların 3 negatif kültür (24 saat ara) sonrası izolasyonu kalkmalı
- Rutin dekolonizasyon yapılması önerilmiyor; yüksek riskli gruplarda klorheksidin gargara, deri temizliği...
- Temizlik; sıklığı artmalı, terminal dezenfeksiyon, klor 1000 ppm yapılmalı, Quertener amonyum bileşikleri dirençli

## Nosocomial infection of *C. auris* in COVID-19 Intensive Care Unit in Türkiye and Phylogenetic Analysis of Isolates

Buket Erturk Sengel  · Berkay Yekta Ekren · Elvan Sayin · Elif Tukenmez Tigen ·  
Aytan Seydaliyeva · Nilgun Cerikcioglu · Ismail Cinel · Volkan Korten ·  
Ugur Sezerman · Zekaver Odabasi

Received: 5 May 2023 / Accepted: 25 July 2023



- COVID-19'lu 10 hastada (2021 yılı) *C. auris* kandidemisi, klinik ve filogenetik özellikleri, antifungal duyarlılıkları
- Tür seviyesi tanımlama MALDI-TOF MS
- Antifungal duyarlılıklar Sensititre YeastOne YO10 paneli
- İzolatlar genetik akrabalığı değerlendirmek için dizilenmiş ve *C. auris*'leri içeren bir filogenetik ağaç çizilmiş
- Hepsi anidulafungin ve mikafungine duyarlı iken flukonazol ve amfoterisin B'ye dirençli, sadece üç izolat kaspofungine dirençli
- İzolatlar Güney Asya klonuna (Klon I) en yakın benzerliği göstermiş
- Mortalite yüksek

# Candida blankii

Clinical Microbiology and Infection 26 (2020) 648.e5–648.e8

Contents lists available at ScienceDirect



Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



Research note

**Candida blankii: an emerging yeast in an outbreak of fungaemia in neonates in Delhi, India**

A. Chowdhary<sup>1,\*</sup>, J.B. Stielow<sup>2,3</sup>, G. Upadhyaya<sup>1</sup>, P.K. Singh<sup>1</sup>, A. Singh<sup>1</sup>, J.F. Meis<sup>3,4</sup>

- İnsan hasarlı deri ve mukozalarında kolonizasyon
- Şimdiye kadar dünyada *C. blankii* kaynaklı en az 12 invazif kandidoz vakası bildirildi
- 9'u 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* KDI olgusu

NEW RESISTANT MICROBES IN HUMANS

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

A. Al-H  
L. Josep  
1) Micro  
Shuwaik  
Universit

Iran J Public Health, Vol. 12, No. 1, Jan 2022, pp.208-209



Letter to the Editor

***Candida Blankii* Candidemia an Emerging Threat**

Fardin Ahmadkhani<sup>1</sup>, Miaad Banay Golrizi<sup>2</sup>, Sadegh Khodavaissy<sup>1</sup>, \*Roshanak Daie Ghazvini<sup>1</sup>

1. Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Public Health, Tebran University of Medical Sciences, Tebran, Iran  
2. Department of Medical Mycology, School of Medicine, Maragheh University of Medical Sciences, Sari, Iran

\*Corresponding Author: Email: [rdgie@tums.ac.ir](mailto:rdgie@tums.ac.ir)

***C. aurise* benzeyen yönleri;**

Termotolerans ve ozmotolerans

Otomatize sistemler yanlış tanımlanma

Azollere yüksek direnç

SBIİ salgın..



# Kandida risk tahmin modelleri

**Kandida kolonizasyon indeksi  $\geq 0.5$**

üreme olan örnek sayısı / alınan örnek sayısı

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

**Kandida düzeltilmiş kolonizasyon indeksi  $\geq 0.4$**

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



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

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

YBÜ birinci hafta sonunda %80, bunların sadece <%10 invazif kandidoz geliyor  
Risk tahmin modelleriyle profilaksi; mortaliteye etki yok, direnç artıyor, YBÜ ekoloji değişiyor

**Kandida Skoru  $\geq 3$**

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

Kandida skoru  $\geq 3$  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

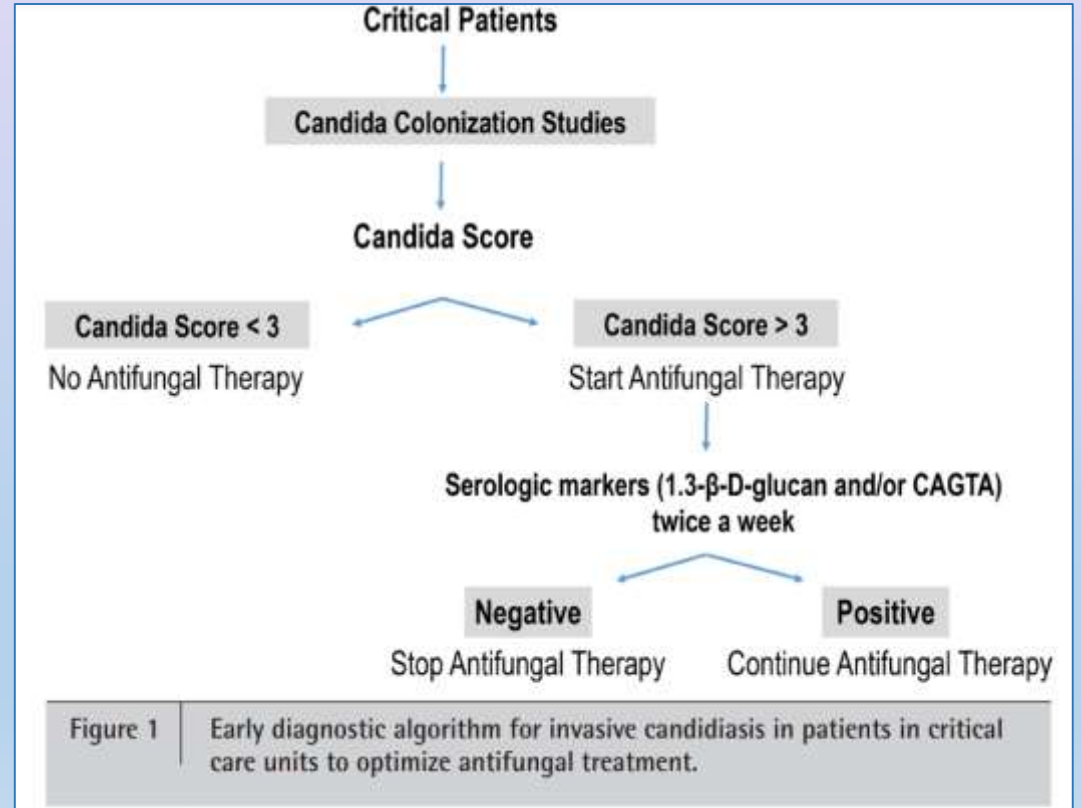
# ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients



Avrupa Yoğun Bakım Derneği(ESICM)

Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği(ESCMID)

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



# Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021

Downloaded

## Antifungal Therapy

### Recommendations

22. For adults with sepsis or septic shock at high risk of fungal infection, we **suggest** using empiric antifungal therapy over no antifungal therapy.

*Weak recommendation, low quality of evidence.*

23. For adults with sepsis or septic shock at low risk of fungal infection, we **suggest against** empiric use of antifungal therapy.

*Weak recommendation, low quality of evidence.*

## Examples of Risk Factors for Fungal Infection

### Risk Factors for Candida Sepsis

Candida Colonization at Multiple Sites (177–179)

Surrogate Markers Such as Serum Beta-D-Glucan Assay (177)

Neutropenia (180, 181)

Immunosuppression (173, 180, 181)

Severity of Illness (High APACHE score) (182, 183)

Longer ICU Length of Stay (183)

Central Venous Catheters and Other Intravascular Devices (168, 180, 181, 184)

Persons Who Inject Drugs (185)

Total Parenteral Nutrition (186)

Broad Spectrum Antibiotics (178, 187)

Gastrointestinal Tract Perforations and Anastomotic Leaks (186, 188–190)

Emergency Gastrointestinal or Hepatobiliary Surgery (190)

Acute Renal Failure and Hemodialysis (186, 188)

Severe Thermal Injury (191–193)

Prior Surgery (186)

Bazı gözlemsel çalışmalar, uygun empirik antifungal tedavini erken başlamasının mortalitede bir azalma ile ilişkili olabileceği

# Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** Multicenter double-blind placebo-controlled study of 260 nonneutropenic, nontransplanted, critically ill patients with ICU-acquired sepsis, multiple *Candida* colonization, multiple organ failure, exposed to broad-spectrum antibacterial agents, and enrolled between July 2012 and February 2015 in 19 French ICUs.

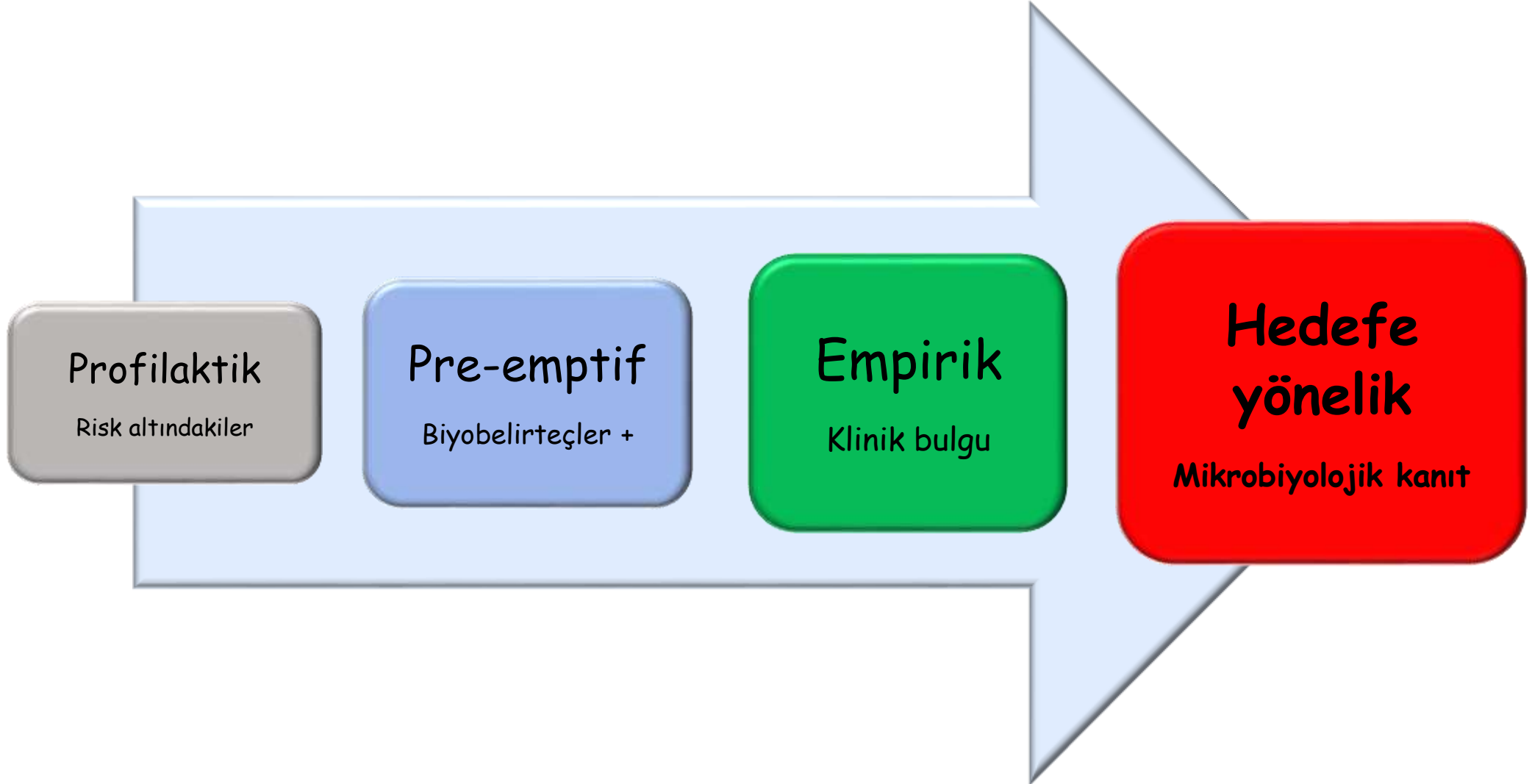
1. en az 5 gün mekanik ventilasyon
2. en az 1 organ disfonksiyonu
3. en az 4 gün süre ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
4. SVK veya arteriyel kateteter varlığı
5. YBÜ gelişen sebebi bilinmeyen sepsis

**EMPRICUS;** YBÜ'de gelişen sepsiste, birden fazla bölgede kandida kolonizasyonu ve çoklu organ yetmezliği olan nütropenik olmayan kritik hastalar arasında, mikafungin ile empirik tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında, 28. günde sağ kalımı artırmamış

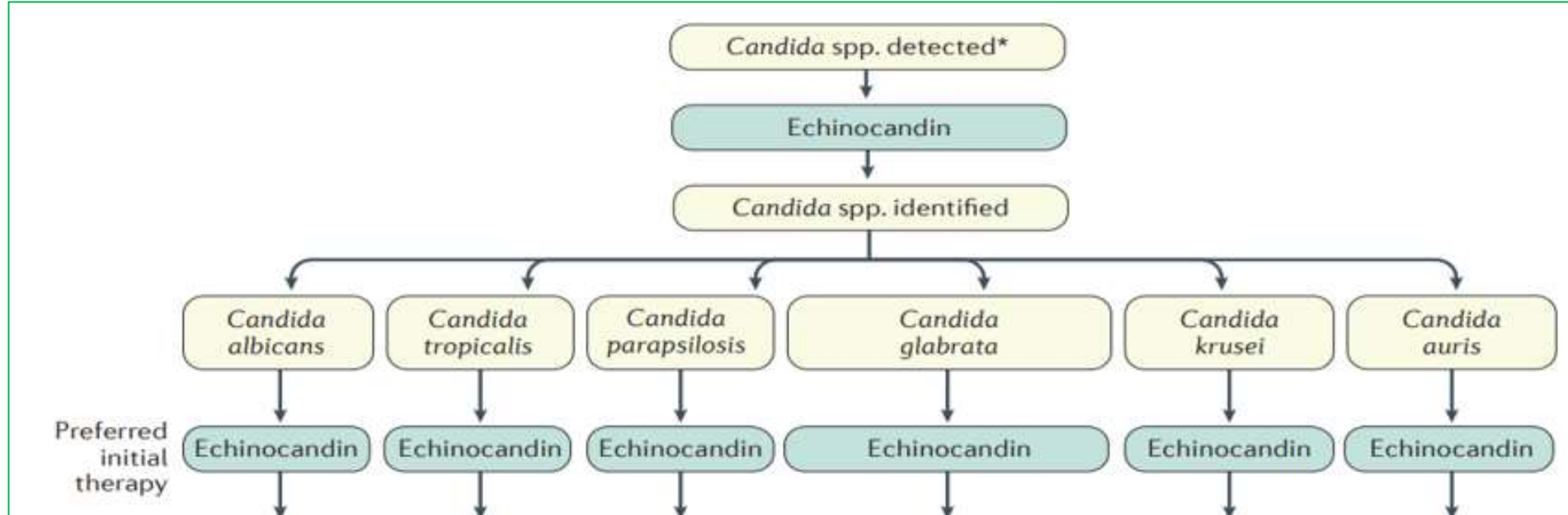
➤ Nütropenik, HCCT, SOT, immunosupresyon, önceden antifungal tedavi alanlar çalışma dışı

Empirik antifungal tedavi kararı, mantar infeksiyonlarının yerel epidemiyolojisi ile birlikte risk faktörlerinin türüne ve sayısına bağlı

# Antifungal tedavi- tanımlar



# Hedefe yönelik antifungal tedavi



2014 yılından beri rehberlerde hedefe yönelik antifungal tedavi değişmedi

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

**Dikkat lokal epidemiyoloji;** ekinokandin dirençli *C. parapsilosis*

# İnvazif kandidoz tedavi: de-eskalasyon

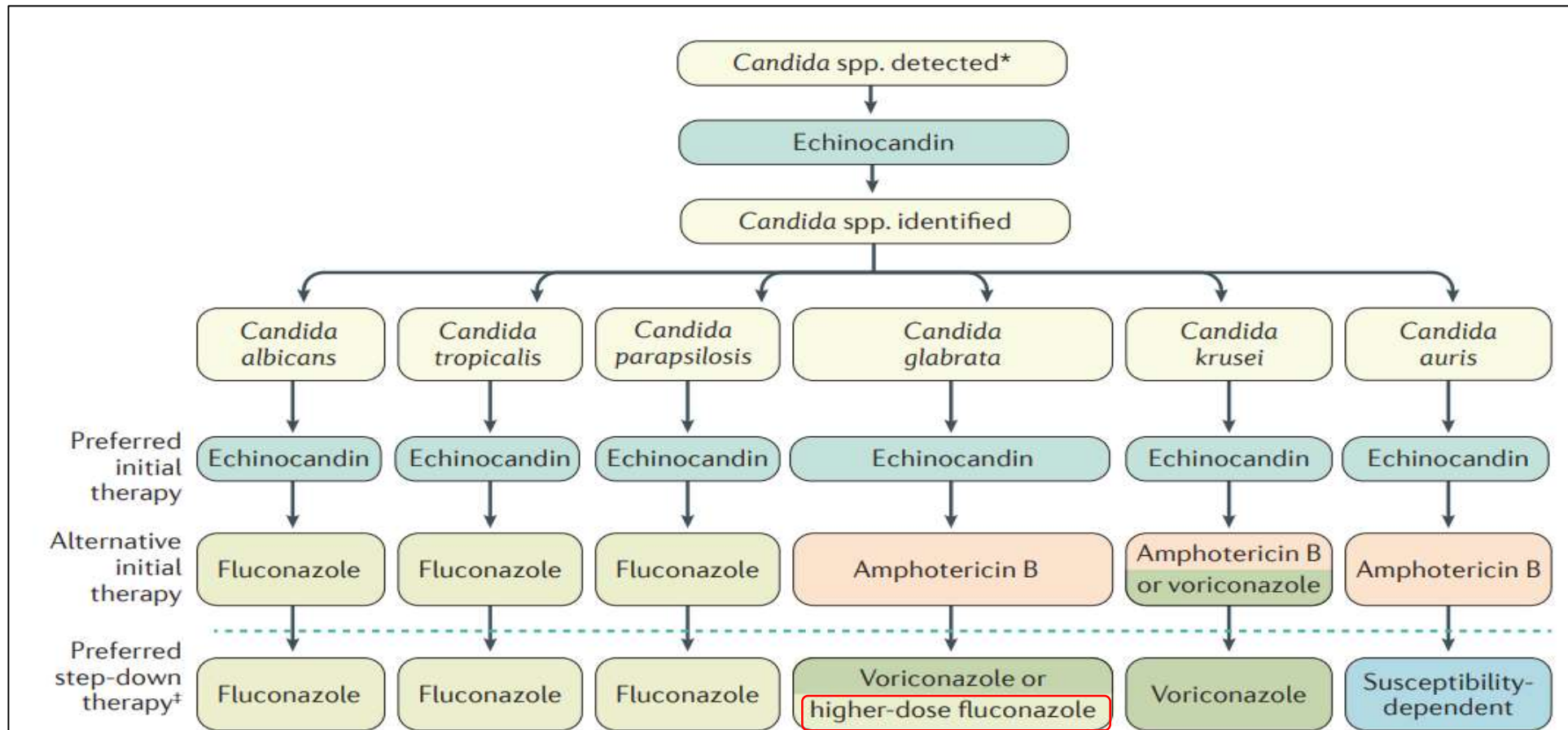


Figure 5 | **Algorithm for the management of invasive candidiasis.** For candidaemia, the total duration of therapy is 14 days from the first negative blood culture. \*As yet unknown species. <sup>‡</sup>Step-down therapy to fluconazole is usually based on documented susceptible minimum inhibitory concentrations 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<sup>106,107</sup>.

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<sup>1\*</sup>, Matteo Bassetti<sup>2</sup>, Marin H. Kollef<sup>3</sup>, Jean-Ralph Zahar<sup>4</sup>, José-Artur Paiva<sup>5</sup>, Jean-Francois Timsit<sup>6,7</sup>, Jason A. Roberts<sup>8,9,10</sup>, Jeroen Schouten<sup>11</sup>, Helen Giamarellou<sup>12</sup>, Jordi Rello<sup>13,14</sup>, Jan De Waele<sup>15</sup>, Andrew F. Shorr<sup>16</sup>, Marc Leone<sup>17</sup>, Garyphallia Poulakou<sup>18</sup>, Pieter Depuydt<sup>15</sup> and Jose Garnacho-Montero<sup>19</sup>

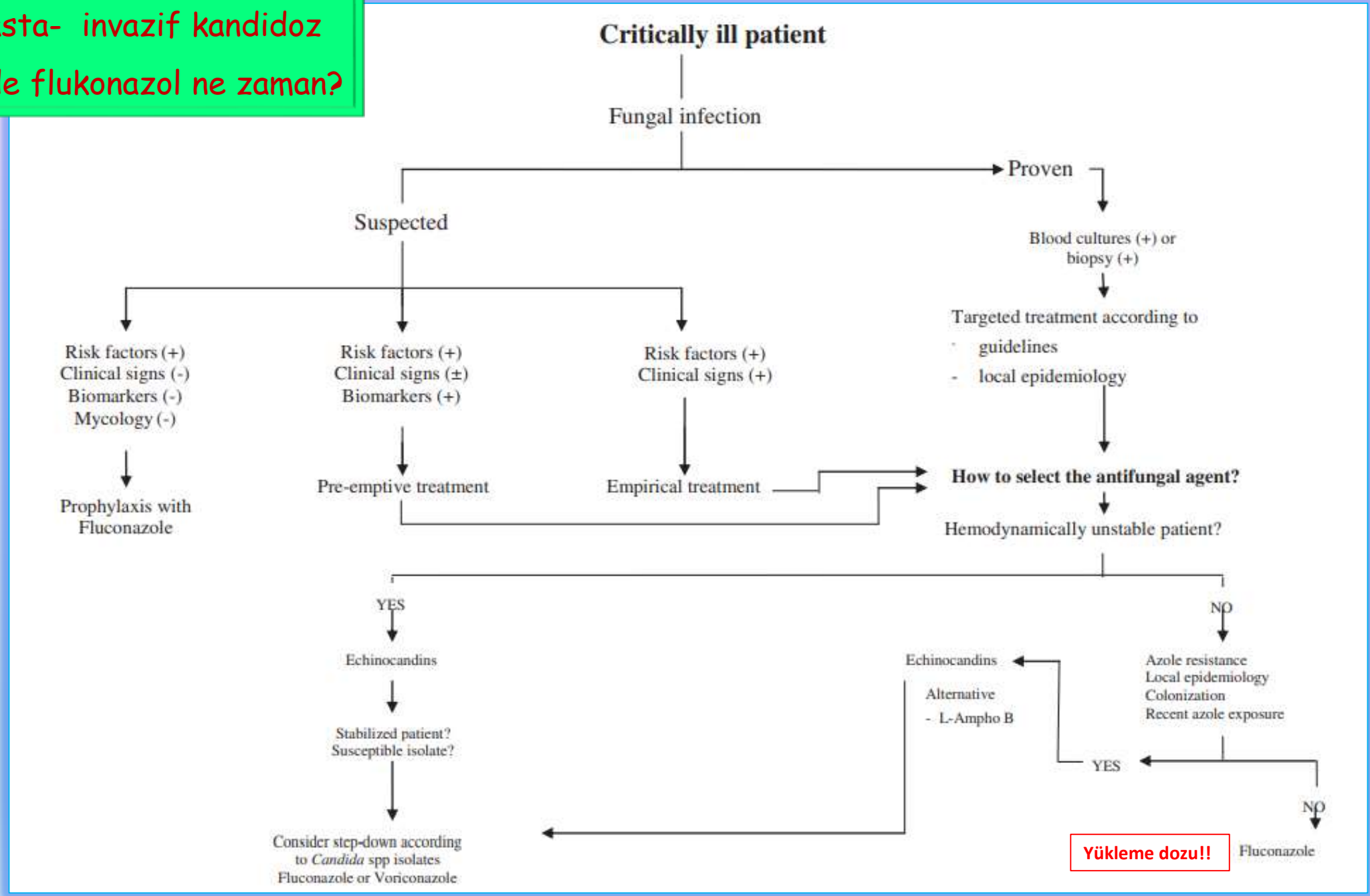
*Avrupa Yoğun Bakım Derneği(ESICM)*

*Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği(ESCMID)*

- ❑ 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



**Kritik hasta- invazif kandidoz tedavisinde flukonazol ne zaman?**



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

Ignacio Martin-Loeches<sup>1,2\*</sup>, Massimo Antonelli<sup>3</sup>, Manuel Cuenca-Estrella<sup>4</sup>, George Dimopoulos<sup>5</sup>, Sharon Elnav<sup>6</sup>, Jan J. De Waele<sup>7</sup>, Jose Garnacho-Montero<sup>8,9</sup>, Souha S. Kanj<sup>10</sup>, Flavia R. Machado<sup>11</sup>, Philippe Montravers<sup>12</sup>, Yasser Sakr<sup>13</sup>, Maurizio Sanguinetti<sup>14</sup>, Jean-Francois Timsit<sup>15,16</sup> and Matteo Bassetti<sup>17</sup>

- Soru: Kandidemi ve invazif 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 bir kateterin veya yabancı cismin çıkarılmadığı durumlarda, ekinokandinler (biyofilm etkisi) bir azole değiştirilmemeli (*en iyi uygulama bildirimi*).

# Kandidemi saptandı ise:

- İnvasküler kateterler mümkün olan her durumda, en kısa sürede çıkartılmalı (mortalite, çıkartılmıyorsa ekinokandin/L-AMB)
- EKO (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 göz dibi incelenmeli çünkü gereksiz girişim ve komp.
- Günlük kan kültürü alınması (üremesiz son kan kültüründen sonra en az 14 gün, organ tutulumları varsa süre uzuyor..) ESICM/ESCMID task force her gün alınması konusunda fikir birliği ?
- İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonu (rehberlere uyum artıyor, mortalite azalıyor; kateter çekiliyor, kan kültürü alınması...)

Bir çalışma; YBÜ gözdibi; %19 patolojik değişiklik



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<sup>a</sup>, Jane O'Halloran, MD<sup>b</sup>, Prof Margaret A. Olsen, PhD<sup>a</sup>, Dustin Stwalley, MA<sup>a</sup>, Ryan Kronen, MD<sup>b</sup>, Charlotte Lin, MD<sup>b</sup>, Ana Salazar, MD<sup>a</sup>, Lindsey Larson<sup>a</sup>, Kevin Hsueh, MD<sup>a</sup>, Prof William G. Powderly, MD<sup>a</sup>, Andrej Spec, MD<sup>a</sup>

# 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 skorlama 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) <sup>6,28</sup>	Essential	n/a	3	3
Species identification <sup>6,28</sup>	Essential	n/a	3	3
Susceptibility testing <sup>6,28</sup>	Recommended	I <sup>28</sup> /III <sup>6</sup>	2	2
Echocardiography <sup>6,22</sup>	B	II	1	1
Ophthalmoscopy <sup>22,31</sup>	B	II <sup>22</sup> /III <sup>6</sup>	1	1
Echinocandin treatment <sup>6,22</sup>	A	I	3	3
Step down to fluconazole depending on susceptibility result <sup>6,22</sup>	B	II	2	2
Treatment for 14 days after first negative follow-up culture <sup>6,22</sup>	A <sup>6</sup> /B <sup>22</sup>	II	2	2
CVC removal <sup>6,22,41</sup>	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) <sup>6,22</sup>	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, VRÜ yatışı ve nadir kandida türleri mortalitenin bağımsız belirteçleri

**COVID-19 sonrası dönemde gelişen kandidemilerin epidemiyolojik verileri**

- EQUAL ve EQUAL kandida skoruna uyumun değerlendirilmesi: çok merkezli ile ilişkili

- Ekinokandin retrospektif gözlemsel çalışma (MİÇG) 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)

# İnvazif kandidoz- antifungal ilaç düzeyi izleme

Antifungal direnci , toksisiteyi önler ve tedaviye yanıtı iyileştirir

- Triazoller (ittrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) ve flusitozin
- Flukonazol için rutin değil (örn. hemofiltrasyondaki kritik hastalar)
- IDSA; vorikonazol, ESCMID; vorikonazol, posakonazol, flusitozin

- Ne zaman bakalım?
- Emilim veya atılımda bozulma (nazogastrik sonda, gastrostomi, CRRT..)
- Tedavi başarısızlığı
- Breakthrough kandidemi
- Ciddi toksisite
- MİC yüksek olan kandida türlerinin tedavisinde
- Kötü prognoz beklenen invazif infeksiyonlar

CONFERENCE REPORT AND EXPERT PANEL

# Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#



Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM)

Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID)

Antifungals	Suggested sampling scheme/strategy	Target
Echinocandins	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
Fluconazole	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
Flucytosine	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
	$C_{max}$ monitoring One sample 2 h post-dose Sampling should occur 48 h post-initiation of therapy	$C_{max} < 100$ mg/L
	$C_{min}$ monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur 72 h post-initiation of therapy	$C_{min} \geq 25$ mg/L <sup>d</sup>
Isavuconazole	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
Itraconazole	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	$C_{min} > 0.5$ –1 mg/L
	$C_{min}$ monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur within 5–7 days post-initiation of therapy	
Posaconazole	TDM recommendation by Panel: "NEITHER RECOMMEND NOR DISCOURAGE"	
	$C_{min}$ monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur after 7 days of initiation of therapy	$C_{min} > 0.5$ –0.7 mg/L (prophylaxis) $C_{min} > 1$ mg/L (treatment)
Voriconazole	TDM recommendation by Panel: "YES" $C_{min}$ monitoring One sample 30 min or just before the next dosing Sampling should occur between 2 and 5 days of initiation of therapy	$C_{min}$ : 2–6 mg/L (prophylaxis or treatment)

# Breakthrough kandidemi

- Sistemik antifungal tedavi (profilaksi, pre-emptif tedavi, empirik tedavi, hedefe yönelik tedavi) sırasında gelişen kandidemi ~%10
- Yapılan çalışmalarda çoğunlukla etkenler albicans dışı kandidalar
- Dirençli kandidalar (ekinokandin; *C. parapsilosis*)
- Risk faktörleri; Nötropeni, GIS mukozit, immünosupresyon, TPN, GVHD, antibiyotik kullanımı, SVK

## Predisposing Factors for Breakthrough Invasive Fungal Infections

<b>Host Factors</b>	Host immunosuppression [94–98], including presence and duration of neutropenia, receipt of corticosteroid therapy, and other immunosuppressive medications
	Intensive care unit stay [95, 97, 98]
	Exposure $\geq 2$ antibiotics for at least 14 days [96]
	Failure of source control (e.g., undrained abscesses), and “sanctuary” sites allowing for suboptimal antifungal pharmacokinetics [99–101]
	Single nucleotide polymorphisms within genes encoding for proteins involved in innate and adaptive immune responses (e.g., dectin-1 and DC-SIGN, TLR4 and others) [102–106]
<b>Fungal factors</b>	Fungal virulence traits facilitating target adherence, host defense evasion, tissue-damage, thermotolerance and adaptation to unfavorable microenvironments including hypoxia and iron-poor conditions [107, 108]. Traits may be induced by antifungal drugs [109–112]
	Antifungal drug resistance or tolerance [110, 113–115]
	Outside the spectrum of activity
	Biofilm formation (often incorporating bacterial communities) [116–118]
	Antifungal exposure can select resistant pathogens causing breakthrough IFI (e.g., Mucormycosis in patients receiving voriconazole or echinocandins) [119–123]
	Mixed infection by bacterial or fungal co-pathogen
<b>Iatrogenic factors</b>	Inappropriate selection of antifungals and dosing [124, 125]
	Insufficient plasma and tissue drug levels despite correct dosing because of unpredictable pharmacokinetics with high inter- and inpatient variability [126, 127]
	Absence of therapeutic drug monitoring (TDM) where recommended (e.g., intravenous and oral voriconazole, and posaconazole oral suspension [128][129] [130])
	Incorrect intake procedures [131, 132]
	Incorrect handling or antifungal therapy of fungal biofilms on vascular devices or foreign bodies [133, 134] [135] [133, 136–139], including incomplete source control, for example catheter management
	Incorrect interpretation of imaging studies: Assessment without comparison to previous baseline and follow-up studies



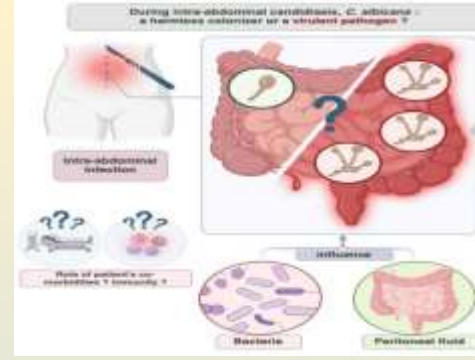
# İnvazif kandidoz- YBÜ

- İnvazif kandidozun %50 YBÜ (Antibiyotikler, immunsupresif ilaçlar, invazif işlemler ve araçlar, TPN, intra-abdominal cerrahi..) süre uzadıkça risk artıyor
- YBÜ gelişen kandidemilerde mortalite X2 kat , ancak *Candida* türleri ile farklılık olabilir
- YBÜ komorbidite, hemodinami, karaciğer ve böbrek yetmezliği, CRRT, ECMO... antifungal ilacın FK/FD değiştirebilir
- ESICM/ESCMID task force Panel, **flukonazol** ile tedavi edilen kritik hastalara yükleme dozu ve kiloya dayalı bir doz şeması önerilmektedir (yükleme dozu 12 mg/kg; idame dozu 6 mg/kg) (güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi)

## YBÜ; CRRT, obezite, ECMO'da antifungal doz değişimi örnekleri

	CRRT	ECMO	Obezite
Flukonazol	200-400 mg 2x600 mg	Yükleme dozu kullanmayı düşün	12mg/kg/gün yükleme sonrası 6 mg/kg/gün idame
Vorikonazol	Kullanmaktan kaçınmalı	Veriler belirsiz	İdeal kiloya göre hesapla ancak ilaç düzeyi takibi yapılmalı
Posakanozol	300 mg	Doz değişimi önerilmiyor	Oral tedavide veri yok İv tedavi; >140 kg 400 mg iv /gün
Kaspofungin	50 mg	veriler belirsiz	BMI >40 ; 140 mg >80 kg; 70 mg 2 mg /kg/gün yükleme 1,25 mg/kg/gün idame
Mikafungin	150-200 mg	Veriler belirsiz	<i>C. albicans</i> için <115 kg 150 mg >115 kg ;200 mg <i>C. glabrata</i> için; <115 kg 200 mg
Anidulafungin	50-100mg 200 mg yükleme 150 mg	Veriler belirsiz	>140 kg üzeri %25 doz artırımı
Lip. amfoterisin B	3-5 mg/kg/gün	Veriler belirsiz	Kritik hastada mevcut kiloya göre hesaplanmalı

# İntra-abdominal kandidoz-tedavi



- Peritonitli hastaların %80 kandida ile kolonize
- Kolonizasyon mu ? Derin yerleşimli kandidoz mu? (BDG>259 ve CAGTA +)
- **Peritonit; rüptür;** empirik tedavi; perforate barsak polimikrobiyal üreme tedavi önerilmiyor, RKÇ invazif kandidozu önlemek için intra-abdominal cerrahi yapılan yüksek riskli hastalarda preemptif ekinokandin tedavisi önermiyor
- **Sadece;** abdominal kültürde saf kandida üredi ise, beraberinde akut nekrotizan pankreatit varsa, veya antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen kültür sonuçları beklenen hastada pozitif bir fungal biyobelirteç (BDG+ ...) tedavi öneriyor

İAK Kanıta dayalı invazif kandidoz yok ise; antifungal tedavinin mortalite üzerine etkisi yok  
İAK; antifungal profilaksi yararının daha açık olduğu spesifik subgruplarda uygulanmalı

# Intra-abdominal kandidoz- tedavi süresi

Intensive Care Med (2019) 45:789–805  
<https://doi.org/10.1007/s00134-019-05599-w>

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

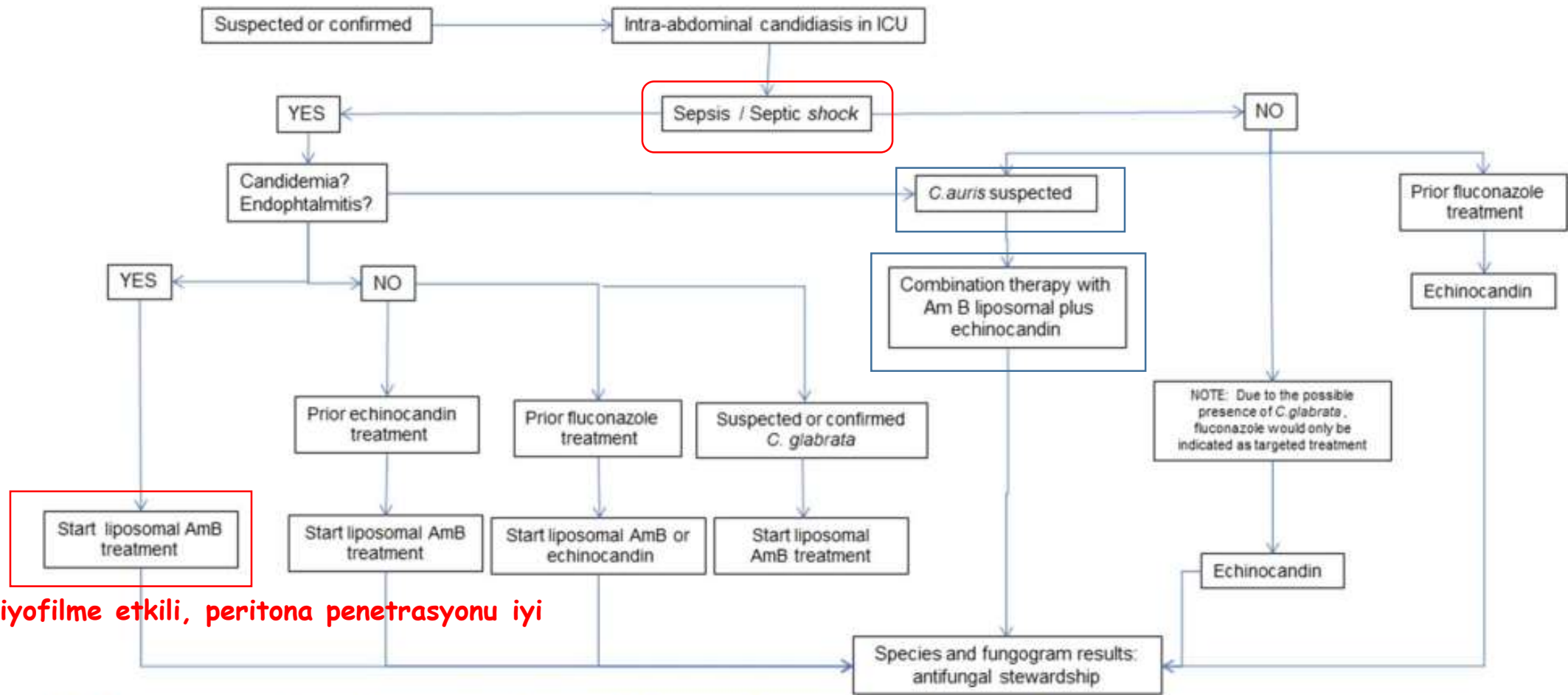
ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients



*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*

- Panel, invazif kandidoz ve yetersiz kaynak kontrolü olan kritik hastalarda, kandida türlerine (endokardit dahil) bağlı derin yerleşimli infeksiyon için tedavi süresinin bireyselleştirilmesini ve multidisipliner bir yaklaşıma dayanmasını önermekte (en iyi uygulama bildirimi)
- Endokardit haricinde, derin yerleşimli invazif kandidoz enfeksiyonlarında tedavi süresi mutlaka 2 haftadan uzun olmak zorunda değildir; intra-abdominal kandidoz uzun süreli tedavi gerektirmez ve tedavi süresi infeksiyon bölgesine ve kaynak kontrolünün kalitesine bağlı

# Intra-abdominal kandidoz



Biyofilme etkili, peritona penetrasyonu iyi

Fig. 1 Proposed algorithm on the use of antifungals in ICU patients with intraabdominal candidiasis

# Merkezi sinir sistemi kandidozu tedavisi

- Nadir fakat ağır infeksiyon ve etken çoğunlukla *C. albicans* , akut veya kronik menenjit
- Tedavide; L-AmB+flusitozin
- İnvazif araçlar mutlaka çıkarılmalı ( tekrar takmak için 1 ay bekle ve çok sayıda negatif kültür gör)
- Flukonazol oral idame tedavide (6-12 mg/kg/gün)
- Ekinokandinlerin MSS geçişi kötü , posakonazol ve izovukonazol geçişi az
- **Vorikonazol** ; mükemmel BOS konsantrasyonlarına ulaşır, *C. krusei* (S) veya *C. glabrata*'ya (R, S-DD) bağlı MSS infeksiyonunda başlangıç tedavisi olarak değil ancak basamak tedavisi olarak (veya AmB tolere edemiyorsa) yararlı olabilir
- *C. krusei* suşlarının çoğu vorikonazole duyarlı
- *C. glabrata*'da vorikonazole duyarlı olduğu doğrulanmadığı sürece tedavide kullanılamaz (sıklıkla tüm azollere dirençli veya dirençli hale gelebilir)
- Tedavi süresi; BOS bulguları düzelineye, radyolojik ve klinik düzelme oluncaya kadar

# Asemptomatik kandidüri- tedavi

- İnvazif araçlar çıkartılmalı (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- Disseminasyon riski yüksek olan (nötropenik hasta, düşük doğum ağırlığı, ürolojik girişim yapılacaklar) dışında tedavi önerilmez ( güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- Üroloji girişim yapılacaklar 400 mg (6 mg/kg) oral flukonazol veya AmB deoksikolat 0.3-0.6 mg/kg/gün işlem öncesi başlanıp sonrasında devam

## Semptomatik kandida sistitinde tedavi

- Oral flukonazol 200 mg (3mg/kg/ gün) (güçlü öneri orta düzeyde kanıt)
- Flukonazole dirençli *C. glabrata*; AmB deoksikolat 0.3-0.6 mg/kg/ gün (1-7 gün) veya oral flusitozin 25mg/kg günde 4 defa 7-10 gün (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- *Candida krusei* için AmB deoksikolat 0.3-0.6 mg/kg/ gün (1-7 gün) (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- Üriner kateterin çekilmesi önemli (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- *C. glabrata* ve *C. krusei* gibi flukonazol dirençli türlerde AmB deoksikolat mesane irrigasyonu 50 mg /litre steril su günlük ve 5 gün süre ile (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)

## Kandida pyelonefritinde tedavi

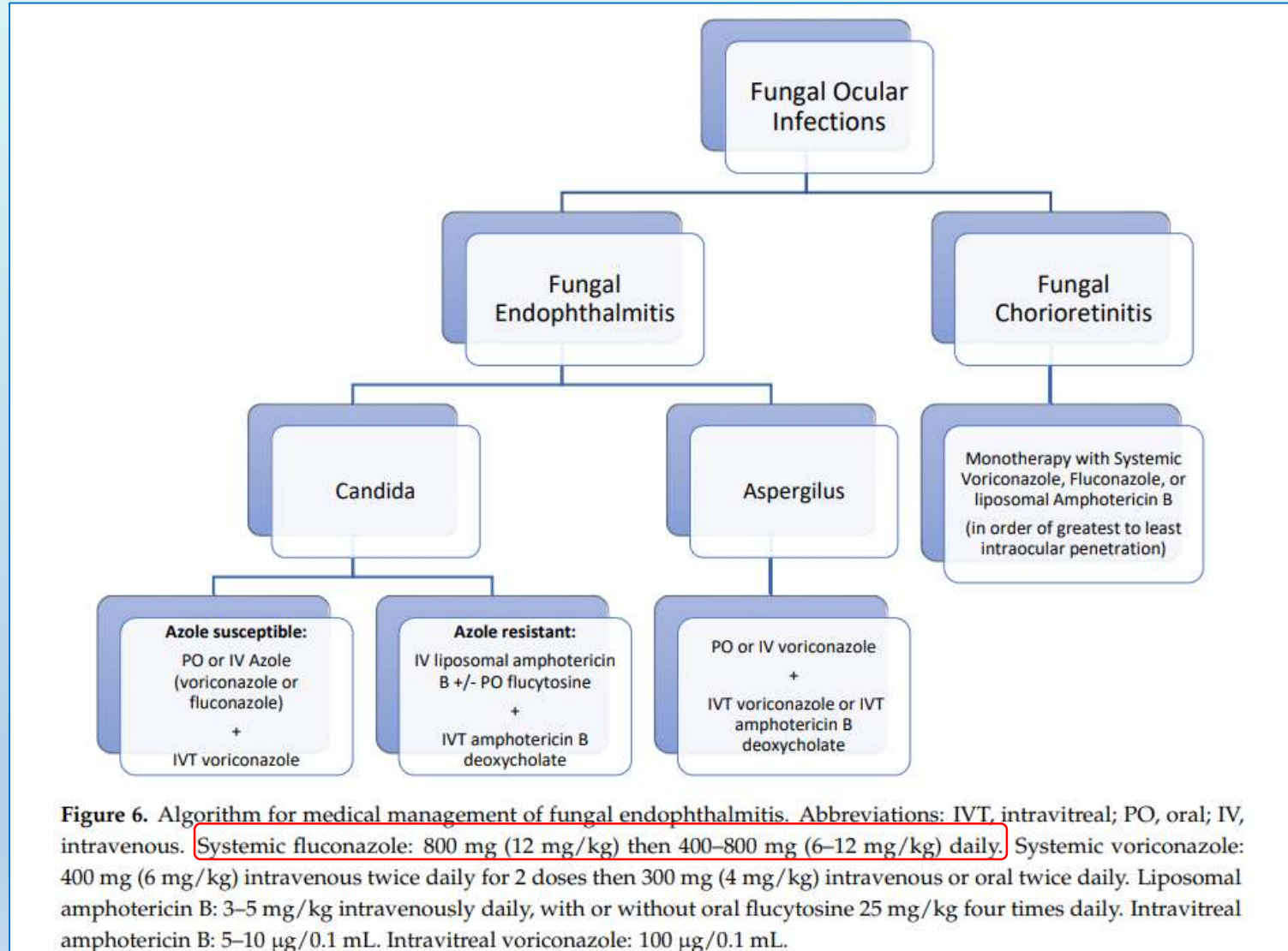
- Flukonazole duyarlı ise 200-400 mg oral flukonazol (3-6 mg/kg) (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- Flukonazole dirençli *Candida glabrata* için AmB deoksikolat 0.3-0.6 mg/kg / gün 1-7 gün +- flusitozin (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- *Candida krusei* için AmB deoksikolat 0.3-0.6 mg/kg / gün 1-7 gün +- flusitozin (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- Üriner tıkanıklığın mutlaka düzeltilmesi (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- Nefrostomi veya stenti olan hastalarda değişim veya çıkartılması (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)



# Kandida bağlı İYE fungus topu varsa

- İmmunosupresif hasta persistan kandiduri üriner USG yapılmalı
- Cerrahi değerlendirme mutlaka önerilir (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- Sistit veya pyelonefritteki gibi tedavi önerilir (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- Eğer nefrostomi tüpü varsa AmB deoksikolat 25-50 mg/200-500 ml steril su irrigasyonu önerilir (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)

# Kandida endoftalmiti ve koryoretiniti tedavisi



En sık *C. albicans*  
En az *C. parapsilosis* virulansı düşük  
Kritik hastada; nonspesifik retinal  
lezyonlar fazla ; HT, diyabet..  
Ted süresi;4-6 hafta

Vitroz sıvıya; iyi;flukonazol, vorikonazol  
Zayıf; Ekinokandinler ve AmB

# Kandida endokarditi

- İlk seçenek, sidal etkinliği olan **L-AmB** veya **ekinokandinler** (**yüksek dozda**).
- C. parapsilosis** olduğu durumlarda, böyle türlerdeki yüksek ekinokandin MIC değerleri nedeniyle, **AmB içeren rejimler** tercih edilmeli
- Fungal yapay kapak İE'sinin tedavisinde **indüksiyon tedavisini** izleyerek **uzun süreli süpresyon** tedavisi uygulanır, **bu hastalarda antimikrobik tedavi İE ekibi tarafından kişiselleştirilerek yapılmalıdır**
- Am B ve anidulafungin B grubu, diğerleri C ya da D grubu

Tablo 26. Mantar İnfektif Endokarditlerinin Antimikrobik Tedavisi

Mikroorganizma	Antimikrobik	Günlük Doz, Doz Aralığı, Uygulama Yolu	Süre (Hafta)		Yorum
			Doğal Kapak	Yapay Kapak	
Aspergillus spp.	Vorikonazol	12 mg/kg, 2 dozda 1 günlük yükleme), sonra 8 mg/kg, 2 dozda, İV	8-12	8-12	Kapak ameliyatı mutlaka yapılmalıdır. İV tedaviyi izleyerek, oral vorikonazol veya posakonazol, uzun süreli (bazen yaşam boyu) oral süpresyon tedavisi olarak uygulanmalıdır.
	Liposomal amfoterisin B*	3-5 mg/kg, tek dozda, İV	8-12	8-12	
Candida spp.	Liposomal amfoterisin B*	3-5 mg/kg/gün, tek dozda, İV			İlk 1 hafta içinde olmak üzere kısa süre içinde kapak ameliyatı yapılmalıdır. İV flukonazol tedavisini izleyerek, cerrahi girişim yapılamayan hastalarda yaşam boyu, yapılanlarda 6 ay süreyle oral flukonazol 400 mg/gün süpresyon tedavisi olarak uygulanmalıdır.
	+ Flusitozin	100 mg/kg, 4 dozda, oral	6-8	6-8	
	Kasofungin veya Mikafungin veya Anidulafungin	150 mg, tek dozda, İV	6-8	6-8	
		200 mg, tek dozda, İV	6-8	6-8	

\*Candida yapay kapak İE'lerinde yapılmış 46 olguluk gözlemsel bir çalışmada, amfoterisin B, ekinokandinlerden daha etkili bulunmuştur (364).

Tablo 29. Amerikan Göğüs Cerrahisi Birliği İnfektif Endokardit Kılavuzunun İnfektif Endokarditli Hastalarda Kalp Ameliyatı İndikasyonu Önerileri (386)

Ameliyat İndikasyonları	Öneri Sınıfı	Kant Düzeyi
<b>Sınıf I</b> Kalp yetmezliğine neden olan kapak disfonksiyonu yaratmış İE'de, antibiyotik tedavisinin tamamlanıp tamamlanmamasından bağımsız olarak hastaya ilk yatışta ameliyat yapılmalıdır.	I	B
<i>Staphylococcus aureus</i> , <b>fungus</b> ya da yüksek dirençli diğer patojenlere bağlı sol kalp endokarditinde, antibiyotik tedavisinin tamamlanıp tamamlanmamasında bağımsız olarak hastaya ilk yatışta ameliyat yapılmalıdır.	I	B

# Kandida kemik eklem tutulumu

- Osteomyelit/spondilodiskit, artrit, protez infeksiyonu; RKÇ yok , en iyi tedavi ??
- **Osteomyelit;** L-AmB veya ekinokandinlerle indüksiyon (2-6 hafta) sonrası flukonazol (6-12 ay) ile tedavi (PET CT)
- **Septik** *Kandida Türlerinin Neden Olduğu Kemik ve Eklem İnfeksiyonu Olgularının Retrospektif Analizi: Çok Merkezli Türkiye verileri (MİÇG)* *ezin çıkarılması*
- *mümkün değilse; L-AmB veya ekinokandinle indüksiyon sonrası ömür boyu flukonazol tedavisi)*
- **Reimplantasyon varsa;** öncesinde en az 12 hafta tedavi ve sonrasında 6 hafta tedavi
- Azol dirençli albicans dışı kandida; bakteriel koinfeksiyonda ?

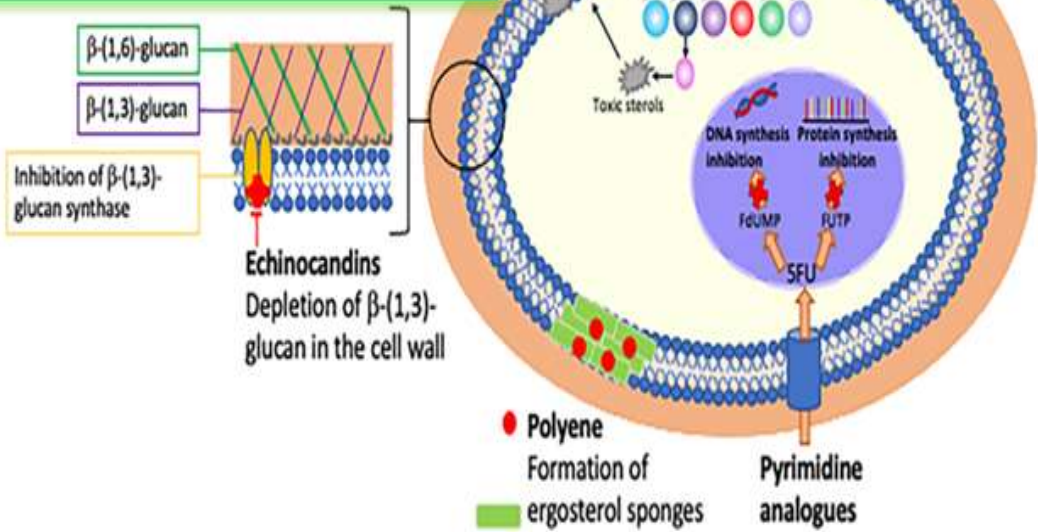
# Mevcut antifungaller

Amfoterisin B deoksikolat- 1958

Flusitozin- 1973

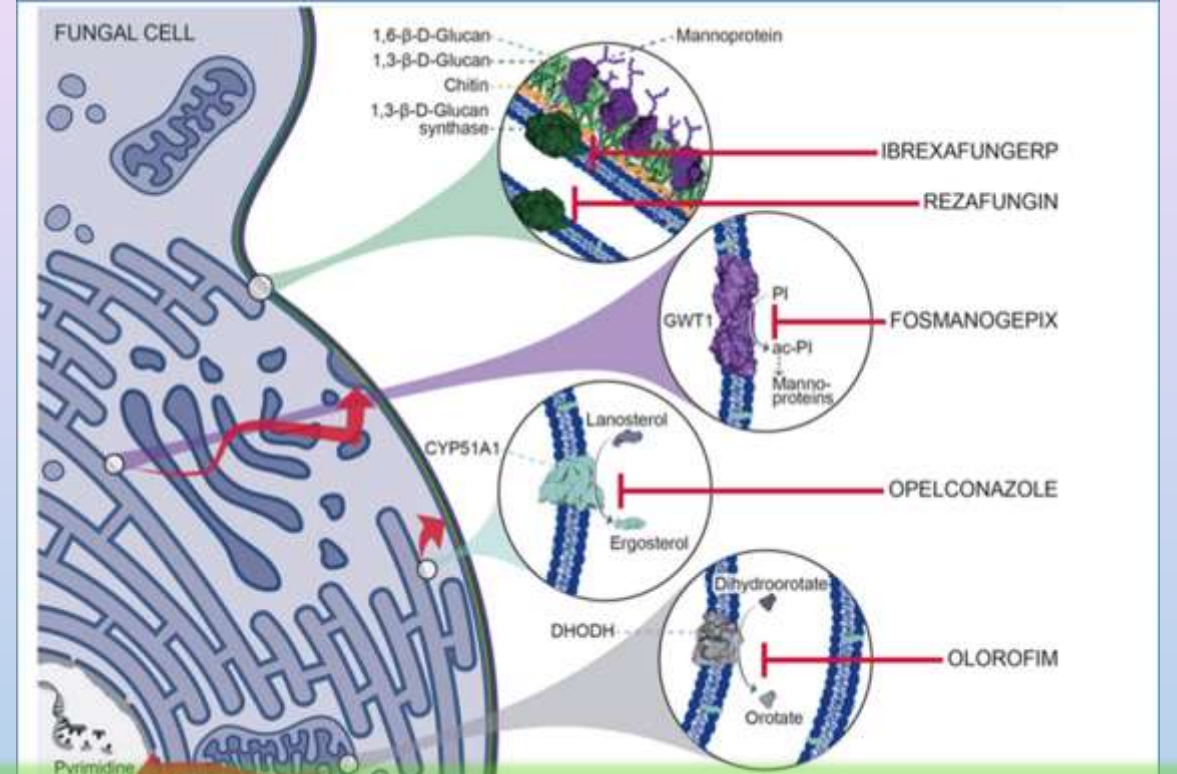
Azoller; 1990

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

Agent	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Types of Fungal Infections for Enrollment in Clinical Trials
Olorofim (F901318)		NCT05101187		Invasive aspergillosis
		NCT03583164		Invasive infections due to <i>Lomentospora prolificans</i> , <i>Scedosporium</i> spp., <i>Aspergillus</i> , and other resistant fungi
Rezafungin (CD101)		NCT03667690		Candidemia and/or invasive candidiasis (Completed)
		NCT04368559 (ReSPECT)		Antifungal prophylaxis in adults with allogeneic blood or bone marrow transplant
Oteseconazole (VT-1161)		NCT03562156 & NCT03561701 (VIOLET)		Recurrent vulvovaginal candidiasis (Completed)
Fosmanogepix (APX001)		NCT05421858		Candidemia and/or invasive candidiasis
		NCT04240886		Invasive infections due to <i>Aspergillus</i> or rare molds
Opelconazole (PC945)		NCT05037851		Antifungal prophylaxis or pre-emptive therapy against pulmonary aspergillosis in lung transplant
Enochleate Amphotericin B (MAT2203 or CAMB)		NCT02971007		Moderate to severe vulvovaginal candidiasis (Completed)
		NCT04031833 (EnACT)		Cryptococcal meningitis in HIV+ patients
		NCT02629419		Mucocutaneous candidiasis in patients who are refractory or intolerant to standard non-intravenous therapies
Ibexafungerp (SCY-078) *approved for vulvovaginal candidiasis in U.S.		NCT05399641		Complicated vulvovaginal candidiasis
		NCT03672292 (SCYNERGIA)		Invasive pulmonary aspergillosis combined with voriconazole
		NCT03363841 (CARES)		Candidiasis caused by <i>Candida auris</i>
		NCT03059992 (FURI)		Invasive fungal infections in patients who are refractory or intolerant to standard therapies



Tetrazol  
14 alfa demetilaz inb (CYP51)  
azol dirençli kandidalar  
Oral tedavi seçeneği  
RVVK (FDA 2021)

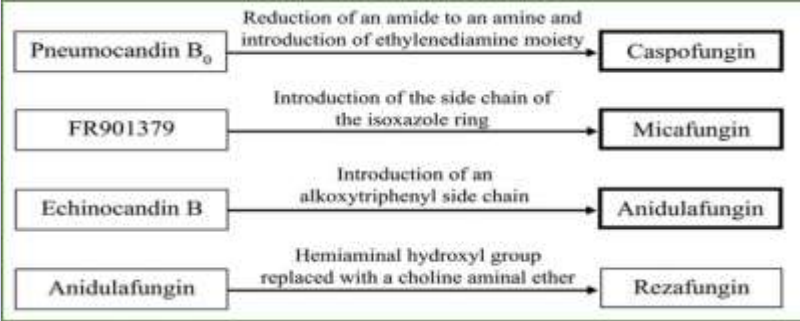


# Rezafungin

# İbreksafungerp



# Fosfamanogepiks /Manogepiks



- FDA Mart 2023; kandidemi ve İnvazif kandidozda  $\geq 18$  yaş
- Ekinokandin sınıfı ilaç; **uzun yarılanma ömrü** haftalık kullanım; iv
- İnvazif kandidozda ayaktan yeni bir tedavi seçeneği (**erken taburculuk**)
  - *C. auris* in vitro etkili
- 400 mg iv sonra 200 mg iv/hafta

- Ekinokandinlerin, invazif kandidozun standart tedavisinde iv formu var oral tedavi alternatifi yok,
- Triterpenoid sınıfı ilaç; 1,3 beta gluklan sentaz inhibitörü (**farklı bölgelerden bağlanan**)
- *C. auris* ve *C. glabrata* da içeren invazif kandidoz tedavisinde **geniş fungisidal etki** (**CARES ve FURI çalış**)
- VVK, RVVK FDA endikasyonlu (2x300 mg)
- 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 çapraz direnç yok)
- ❑ Göz ve SSS penetrasyonu iyi
- ❑ **oral ve iv yoldan uygulanabiliyor**  
2x1000 mg sonrası 4x600 mg iv veya 4x700-800 mg po/ gün



# MİÇG

KLİMİK DERNEĞİ MANTAR  
İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

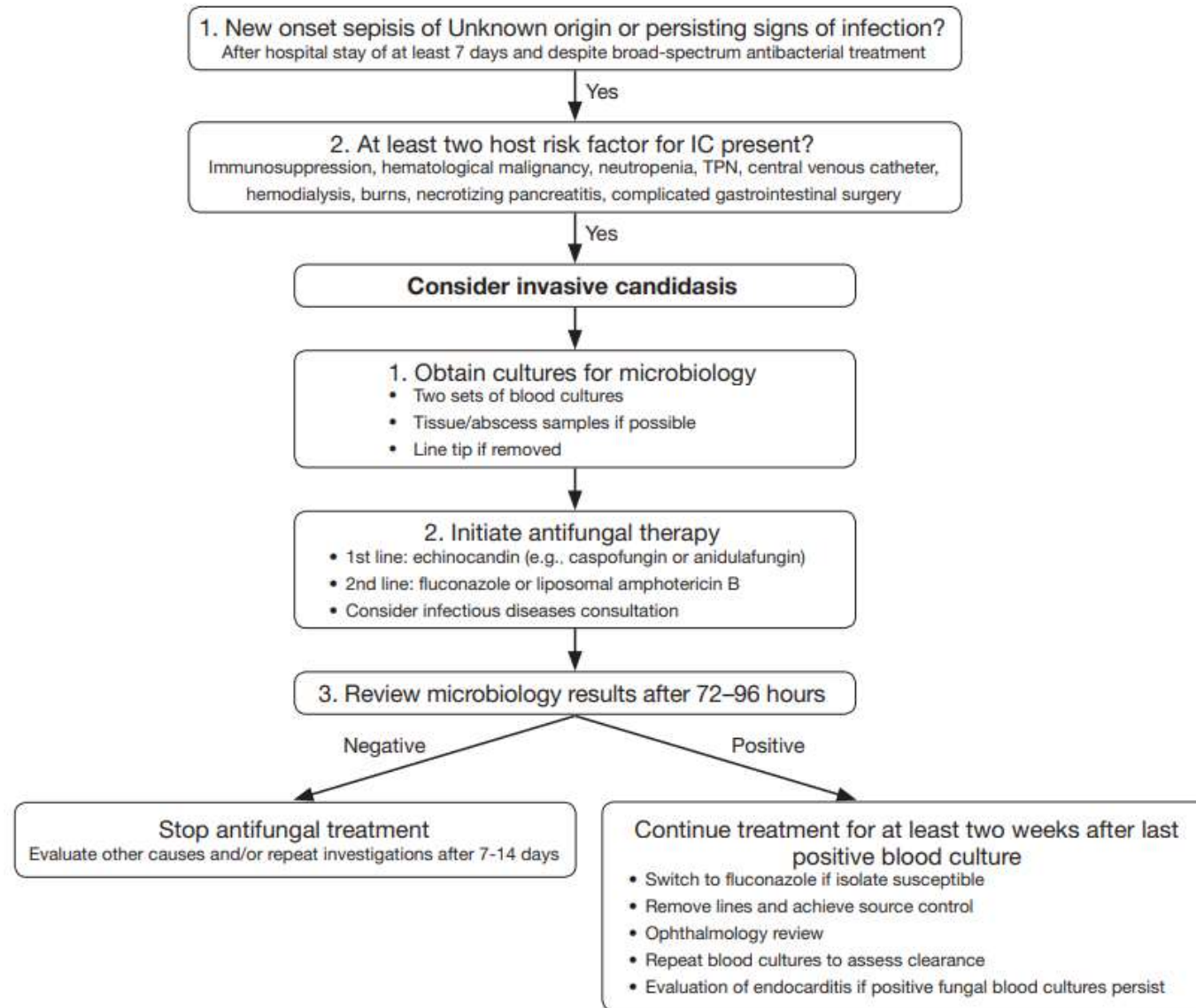
## 2023-2025 DÖNEMİ

**Başkan:** Zehra Çağla KARAKOÇ  
E-posta: ckarakoc@gmail.com

**Sekreter:** Recep TEKİN

**Üyeler:** Servet ALAN  
Özlem DOĞAN  
Oğuz EVLİCE  
Özlem GÜLER  
İlkay KARAOĞLAN  
Esra KAZAK  
Süheyla SERİN-SENGER  
Yasemin TEZER-TEKÇE





**Figure 1** Algorithm for empirical antifungal treatment in critically ill patients at risk for invasive candidiasis in the intensive care unit