

Candida Türlerinde Değişen Direnç Epidemiyolojisi

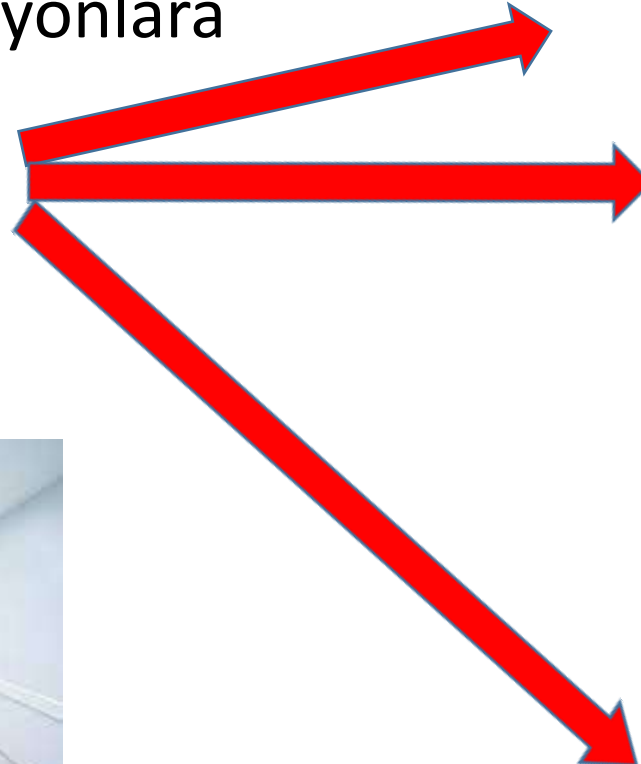
Dr Beyza Ener

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

07.03.2024

Candida türleri

- Dünya genelinde en sık infeksiyonlara sebep olan fungal etken
 - Non invaziv infeksiyonlar
 - Invaziv kandidoz/kandidemi



İnvaziv kandidoz/Kandidemi

- Dünya genelinde her yıl 750.000 kişide İK görülmekte
 - Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. J Fungi (Basel) 2017; 3(4).
- İK infeksiyonlarının çoğu endojen (GIS ve Deri)
- Görülme sıklığı (insidans)
 - Amerika'da popülasyona dayalı çalışmalarda: 1,9-14,1/100.000 popülasyon
 - Güney Amerika: 0,54-1,8/1000 hasta yatışı
 - Avrupa: 0,11-1,09/1000 hasta yatışı
 - Güney Afrika: 0,84/1000 hasta yatışı

Cornely,O. A. Global Guideline for the Diagnosis and Management of Candidiasis: An Initiative of the ECMM in Cooperation with ISHAM. 2024; Public Rewiev

• Samsun (OMU)	2009-2012	0,3
• Mersin (MÜ)	2004-2009	2,09
• İzmir (DEU)	2000-2003	0,56
• İstanbul (HNH)	2004-2007	0,42
• Bursa (BUU)	1996-2012	1,8

- Çiçek B et al. Mikrobiyol Bul 2015; 49: 423-431
- Horasan EŞ et la. Mycopathologia 2010; 170:263–268
- Yapar N et al. Mycoses 2006; 49:134–138
- Erdem İ et al. Med Princ Pract 2010;19:463–467
- Kazak E et al. Mycoses 2014; 57:623-629.

İnvaziv Kandidoz/Kandidemi Tür Dağılımı



Cornely, O. A. Global Guideline for the Diagnosis and Management of Candidiasis: An Initiative of the ECMM in Cooperation with ISHAM. 2024; Public Review

- *C. albicans* ilk sırada karşılaşılan patojen
- *C. glabrata* Orta ve Kuzey Avrupa, Amerika Bileşik Devletleri, Avustralya
 - Daha yaşlı popülasyon
- *C. parapsilosis* Güney Avrupa ve Akdeniz ülkeleri, Latin Amerika, Asya ülkeleri
 - Pediatrik yaş grubu ile yoğun bakımlarda

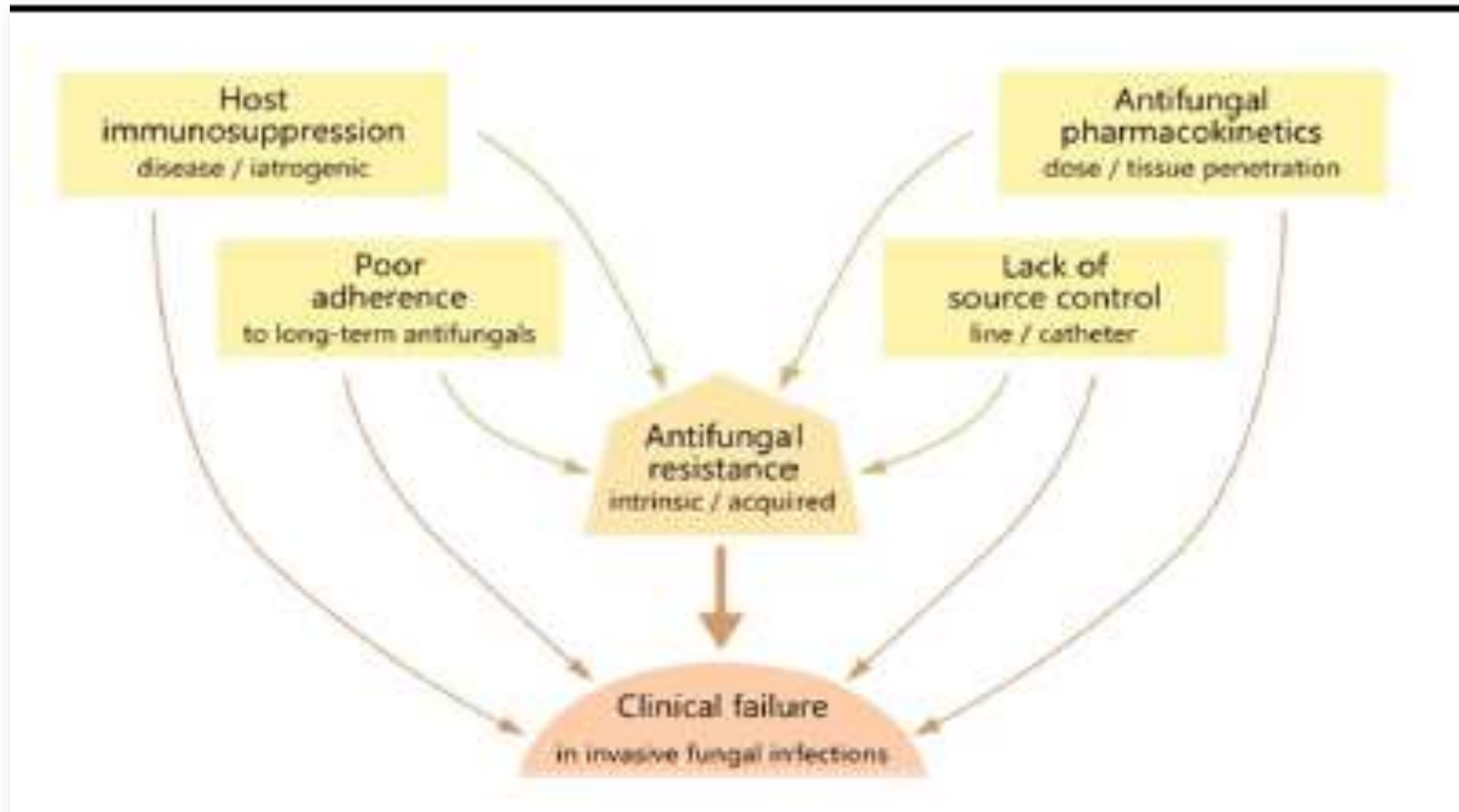
İnvaziv Kandidoz/Kandidemi Tanı

- Derin doku kandidozu **olmadan** sadece kandidemi (yaklaşık %39,5)
 - Katater ilişkili kandidemi iyi bir örnek
 - Derin doku kandidozu ile **beraber** kandidemi (yaklaşık %28,4)
 - Kandidemi **olmadan** derin doku kandidozu (%32,1)
 - Önceden belirlenmemiş bir kandidemi sonucu gelişir
 - İatrojenik olarak *Candida* türünün bölgeye inokülasyonu ile gelişir
 - Abdominal cerrahiden sonra intra abdominal kandidoz
- Kan kültürü
 - Kandidemilerdeki duyarlılığı %40 (20-70)
 - Derin doku kandidozunda <%5
 - Doku kültürü
 - Yüzeysel örneklerdeki üremeler (Balgam, BAL, Gaita, İdrar.vs) İK göstermez
 - B-D-Glukan testi
 - Mannan/Anti Mannan
 - PCR bazlı testler

Candida Türleri ve Antifungal Duyarlılık Testleri

- Kültürün, tür tanımlaması ve antifungal duyarlılık paterni belirlemek açısından önemlidir
- Antifungal direncin fiziksel tek ölçümü «**in vitro antifungal duyarlılık**» testleridir
 - Referans sıvı mikrodilüsyon yöntemleri (CLSI ve EUCAST)
 - Disk diffüzyon yöntemi (CLSI)
 - Ticari sistemler

In Vitro Direnç ve Klinik Yanıtsızlık



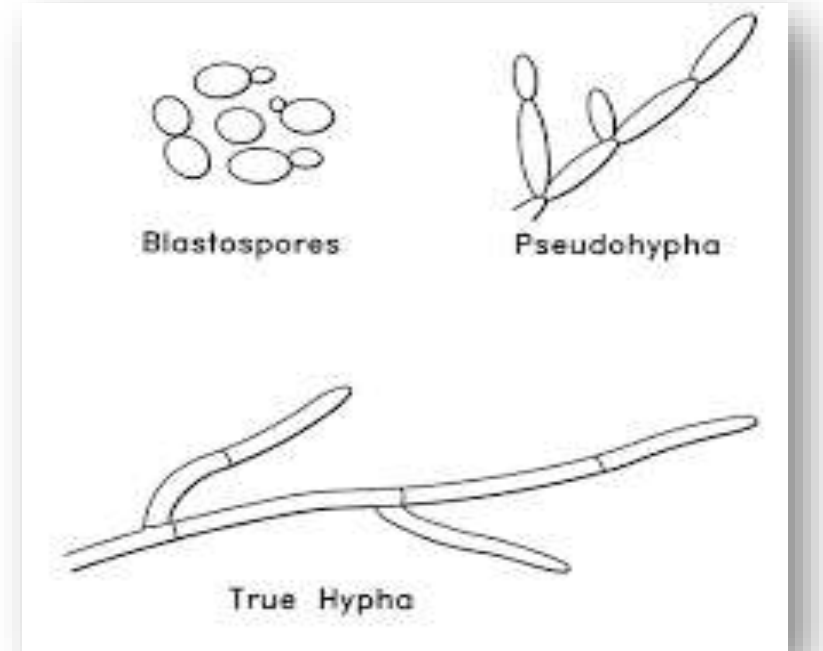
Candida Türleri

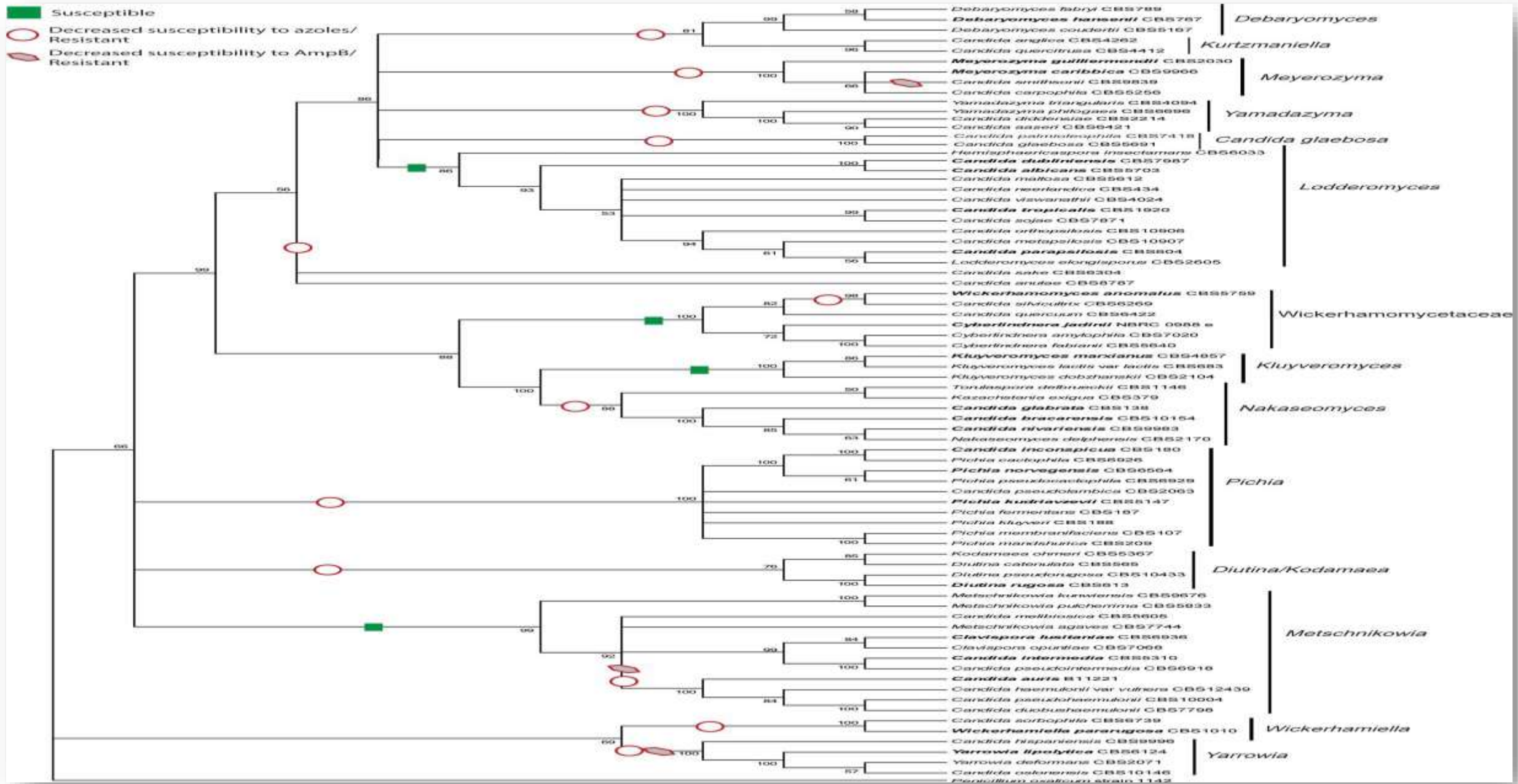
Candida türleri memelilerin mukozalarında ve doğada/çevre yaygın olarak bulunan mantarlardır

- Koloni morfolojisi: Yumuşak krem rengi



- Mikroskopik morfoloji:
 - 2-5 mikron çapında oval-yuvarlak tomurcuklanan sporlar
 - Gerçek/Yalancı hifler

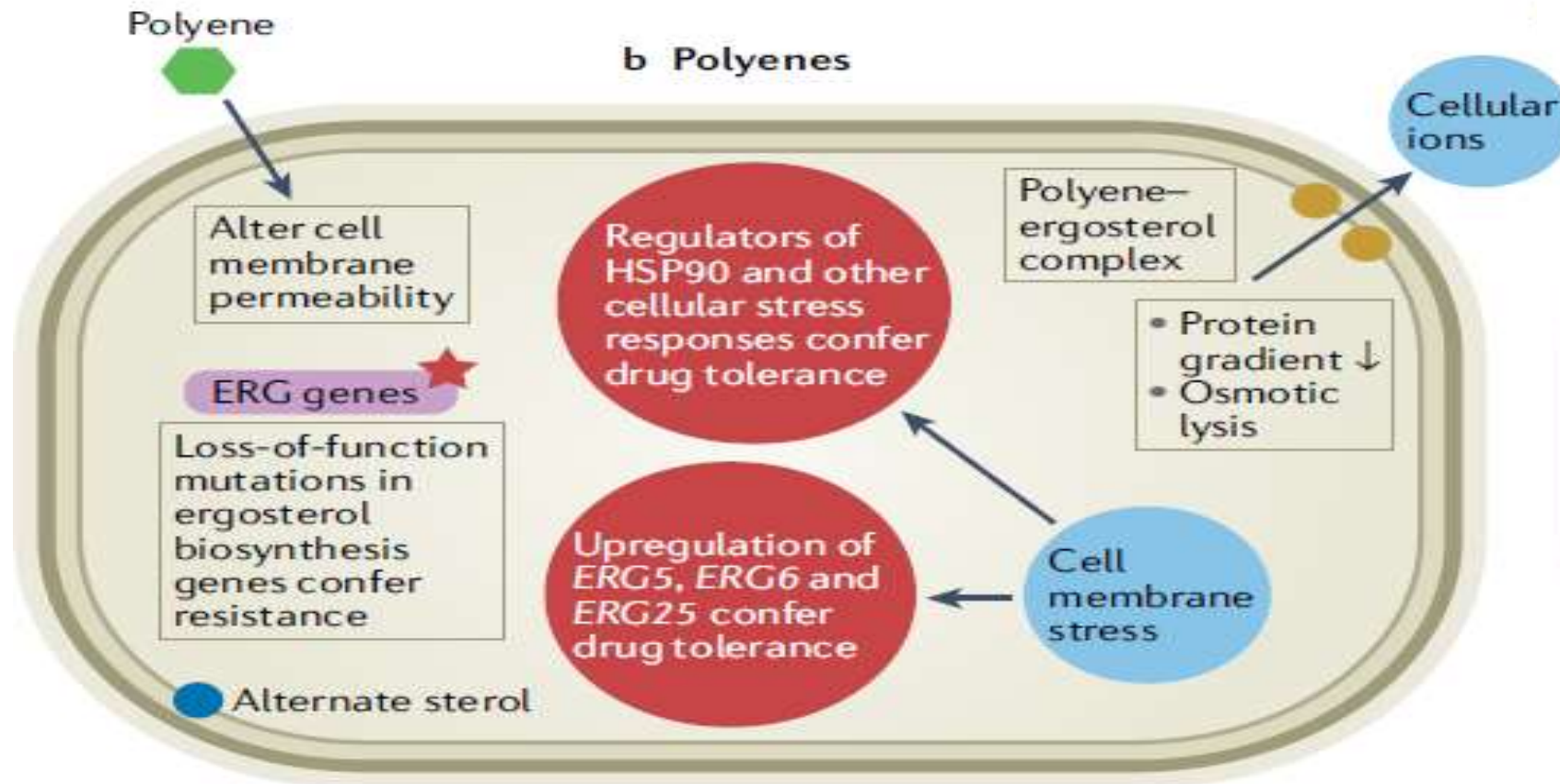




Klasik isim / yeni ve kullanılması önerilen isim	Primer Direnç / Azalmış Duyarlılık
<i>Candida glabrata</i> tür kompleksi (<i>Nakaseomyces glabratus</i>)	Flukonazole azalmış duyarlılık
<i>Candida krusei</i> (<i>Pichia kudriavzevii</i>)	Flukonazole intrinsik direnç
<i>Candida norvegensis</i> (<i>Pichia norvegensis</i>)	Flukonazole intrinsik direnç
<i>Candida inconspicua</i>	Flukonazole intrinsik direnç
<i>Candida rugosa</i> (<i>Diutina rugosa</i>)	Flukonazol ve Amfoterisin B'e intrinsik direnç
<i>Candida auris</i>	Çoklu ilaca azalmış duyarlılık
<i>Candida blankii</i>	Çoklu ilaca azalmış duyarlılık

Antifungal ilaçlar – Kazanılmış Direnç

Amfoterisin B

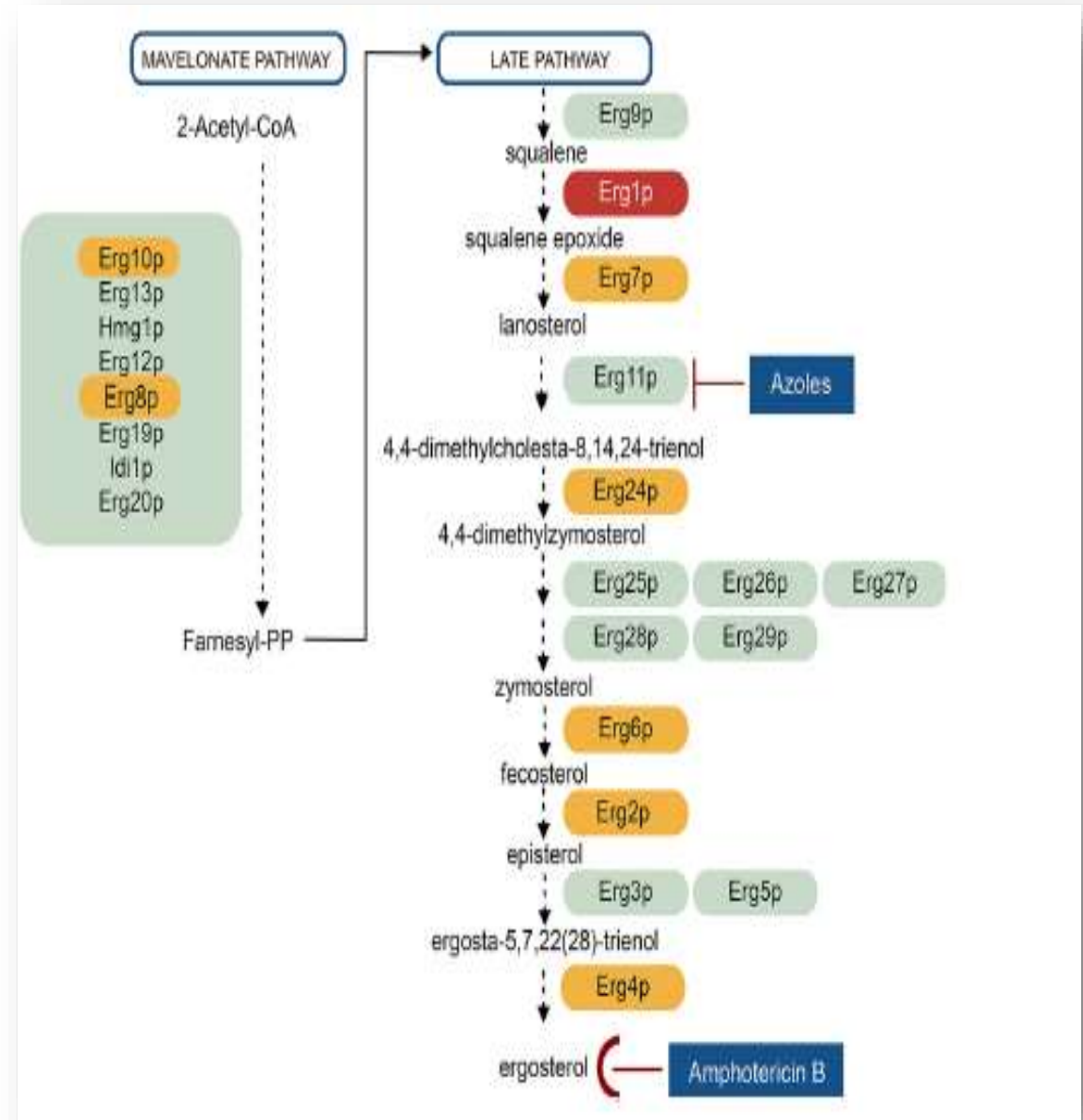
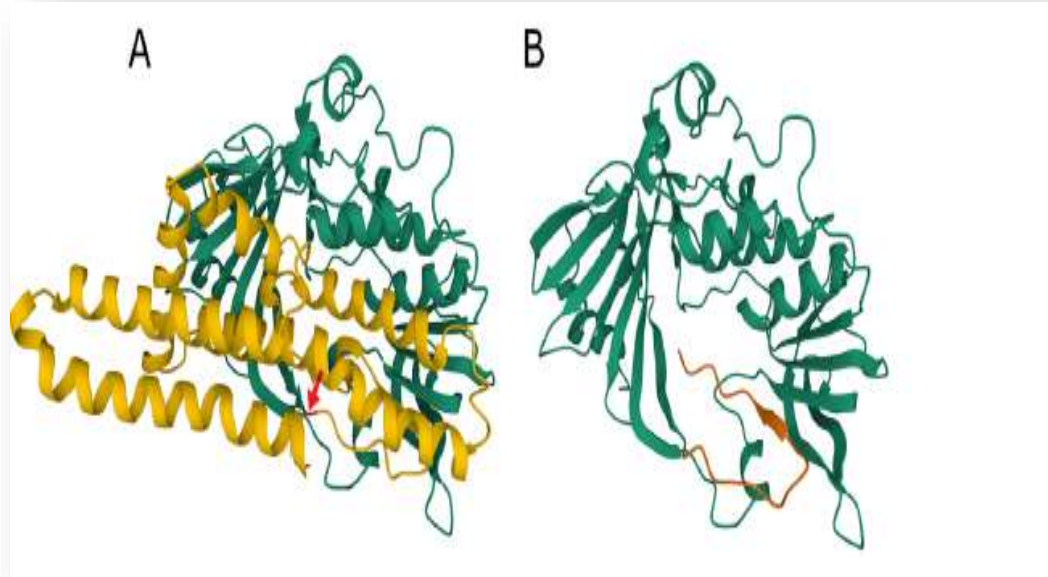




Investigation of the Defective Growth Pattern and Multidrug Resistance in a Clinical Isolate of *Candida glabrata* Using Whole-Genome Sequencing and Computational Biology Applications

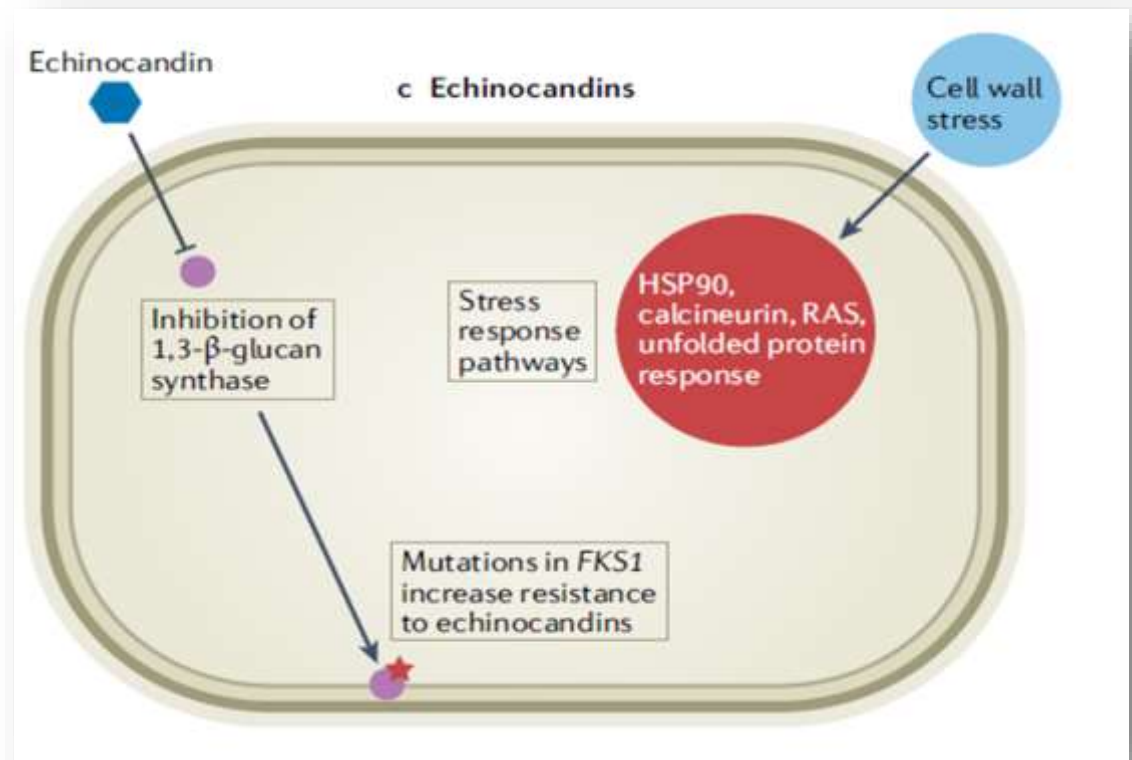
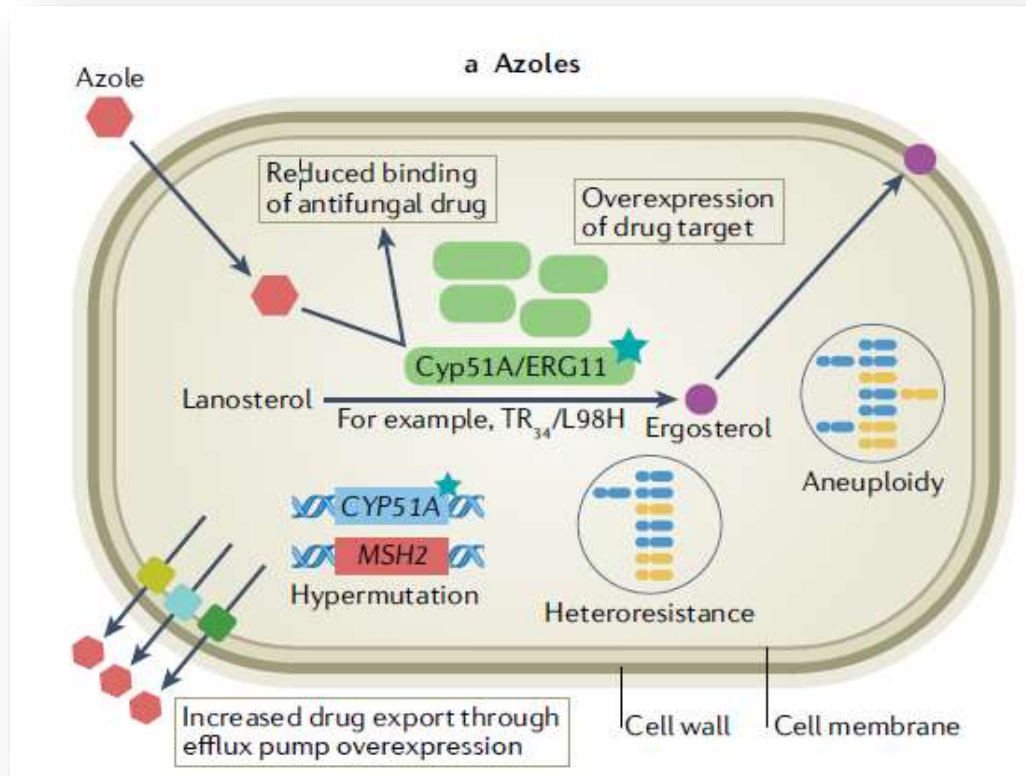
Osman Merdan,^a Ayşe Sena Şişman,^b Seçil Ak Aksoy,^c Samet Kızıl,^a Nazmiye Ülkü Tüzemen,^a Emel Yılmaz,^b Beyza Ener^a

2022; 10.1128/spectrum.00776-22



Antifungal ilaçlar – Kazanılmış Direnç

Azoller ve Ekinokandinler



First multicentre report of in vitro resistance rates in candidaemia isolates in Turkey



Sevtap Arikan-Akdagli^{a,*}, Dolunay Gülmez^a, Özlem Doğan^a, Nilgün Çerikçioğlu^b, Mine Doluca Dereli^c, Asuman Birinci^d, Şinasi Taner Yıldırım^e, Beyza Ener^f, Yasemin Öz^g, Dilek Yeşim Metin^h, Süleyha Hilmioglu-Polat^h, Ayşe Kalkancıⁱ, Nedret Koç^j, Zayre Erturan^k, Duygu Fındık^l

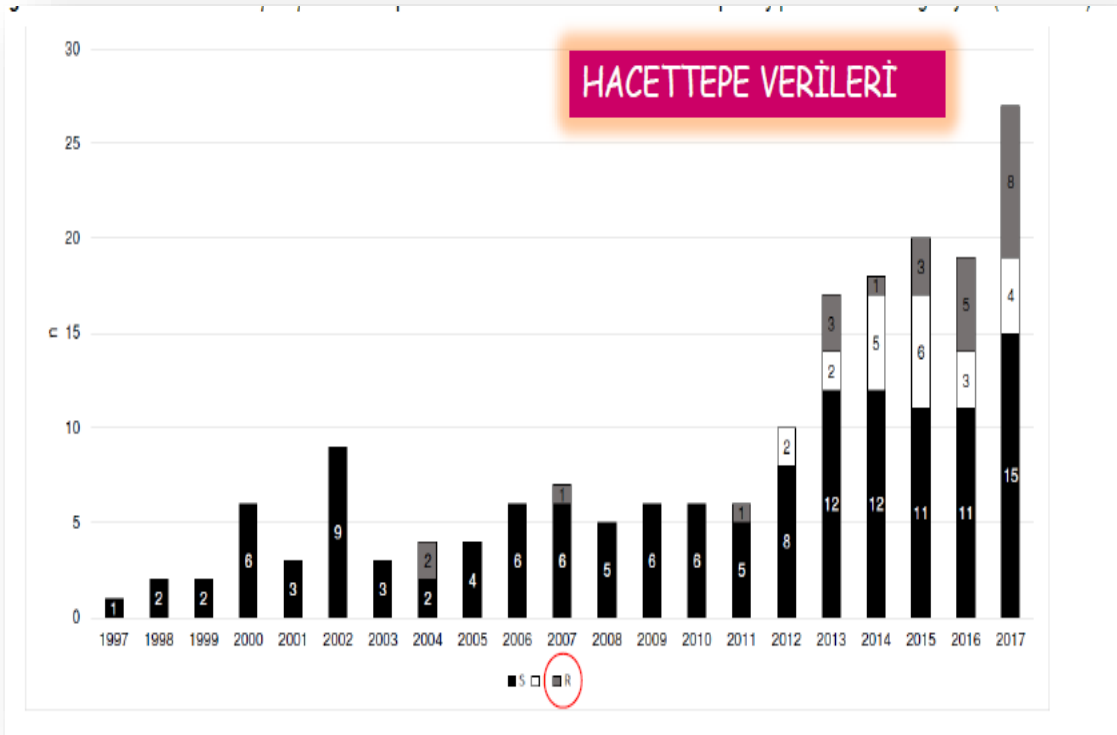
Journal of Global Antimicrobial Resistance 18 (2019) 230–234

12 merkez
1991 izolat
Retrospektif
1997-2017

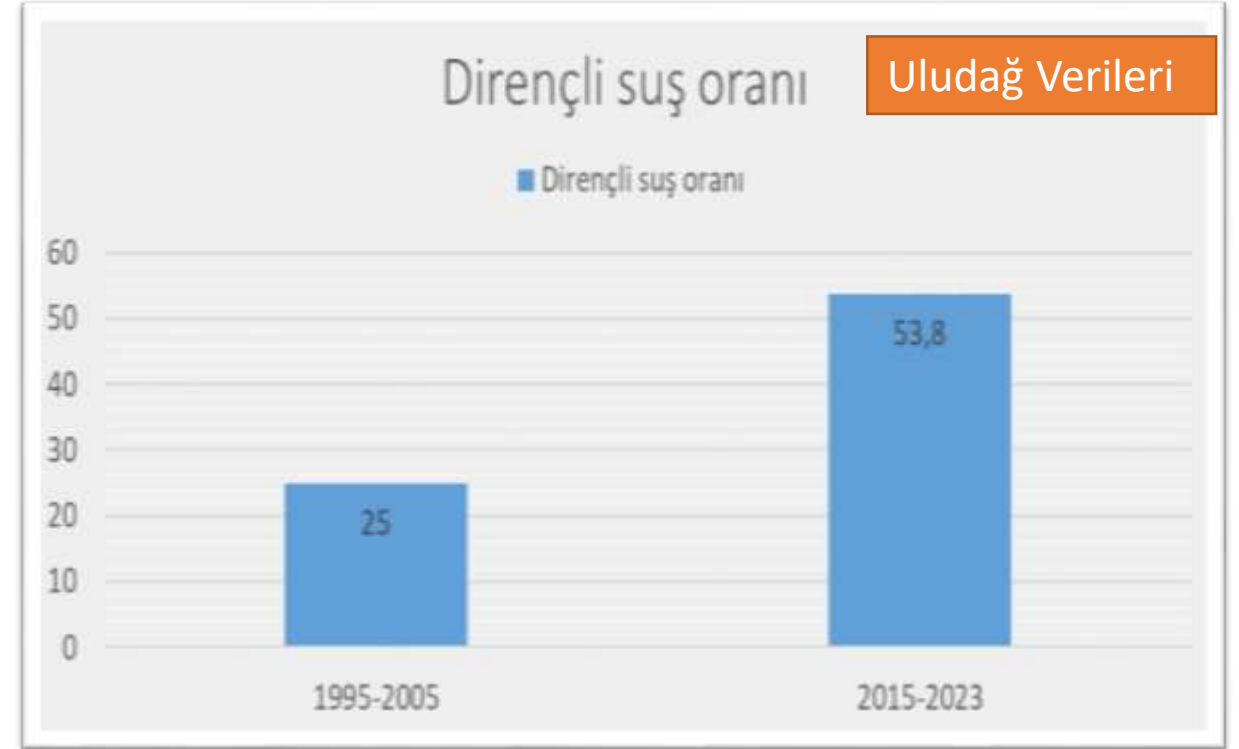
CLSI M27-A2

- *C. albicans* izolatlarında flukonazol direnci saptanmadı
- *C. parapsilosis* tür kompleksinde %7,7 flukonazol direnci saptandı
- *C. glabrata* tür kompleksinde %0,9 flukonazol direnci saptandı
- Ekinokandin direnci saptanmadı

Candida parapsilosis Tür kompleksi – Flukonazol Direnci



Mycoses. 2021;64:823–830.



Samet C. Uzmanlık tezi 2021



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

MECHANISMS OF RESISTANCE



First Report of Candidemia Clonal Outbreak Caused by Emerging Fluconazole-Resistant *Candida parapsilosis* Isolates Harboring Y132F and/or Y132F+K143R in Turkey

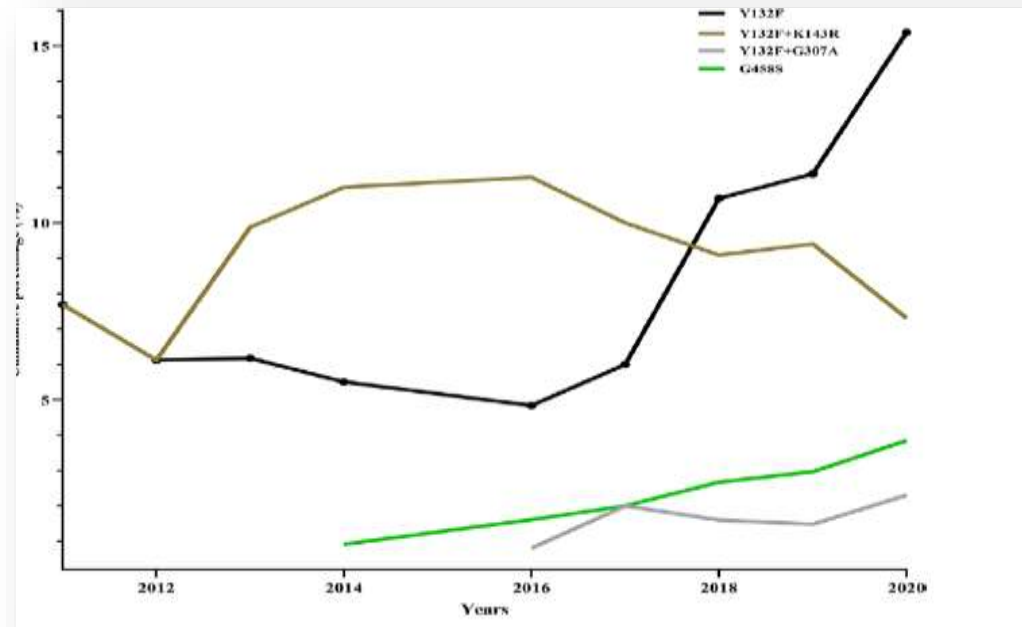
Amir Arastehfar,^a Farnaz Daneshnia,^b Suleyha Hilmioğlu-Polat,^c Wenjie Fang,^{d,e} Melike Yaşar,^c Furkan Polat,^c Dilek Yeşim Metin,^c Petra Rigole,^f Tom Coenye,^f Macit Ilkit,^g Weihua Pan,^{d,e} Wanqing Liao,^{d,e} Ferry Hagen,^{b,h} Markus Kostrzewa,ⁱ David S. Perlin,^a Cornelia Lass-Flörl,^j Teun Boekhout^{b,k}

- 2007-2019 arası Ege Üniversitesi'nde kan kültüründen izole edilen 225 klinik izolatlar kullanılmış
- İzolatların %27'sinde (60 izolat) flukonazol direnci, %90 (54/60) *ERG11* geninde nokta mutasyonu
 - Y132F %44
 - Y132F + K143R %35,1

Clonal Candidemia Outbreak by *Candida parapsilosis* Carrying Y132F in Turkey: Evolution of a Persisting Challenge

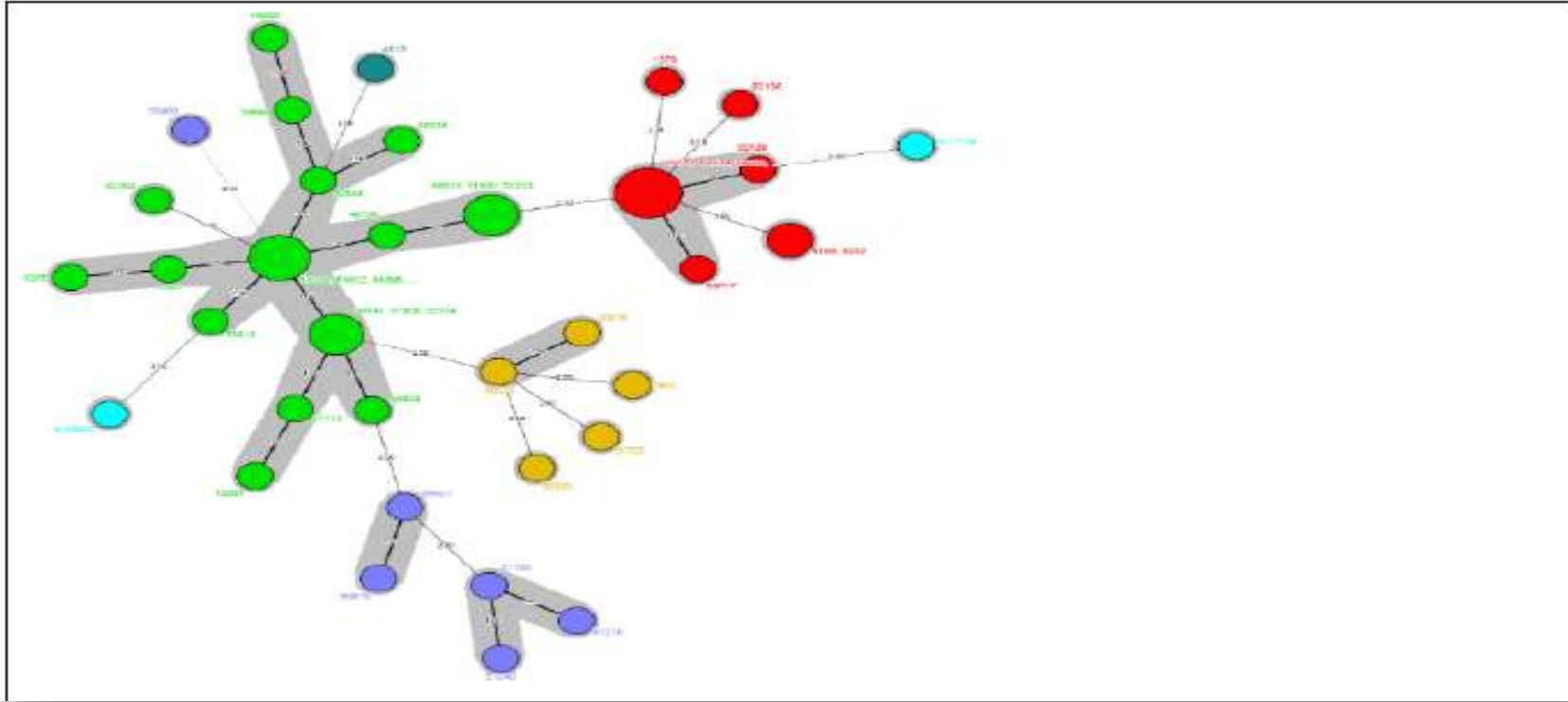
Amir Arastehfar^{1†‡}, Suleyha Hilmioğlu-Polat^{2†‡}, Farnaz Daneshnia^{1†}, Weihua Pan^{3*}, Ahmed Hafez⁴, Wenjie Fang^{3†}, Wanqing Liao³, Zümrüt Şahbudak-Bal^{5†}, Dilek Yeşim Metin^{2†}, João N. de Almeida Júnior^{6,7†}, Macit Ilkit^{8†}, David S. Perlin^{1*†} and Cornelia Lass-Flörl^{9†}

- Y132F mutantlarında klonal dağılım gösterilmiş



Kan Kùltùrlerinden İzole Edilen Flukonazol Dirençli *Candida parapsilosis* suşlarında, Klonal ve Klinik İlişki

Figure-1: Phylogenetic tree and Dendrogram



European candidaemia is characterised by notable differential epidemiology and susceptibility pattern: Results from the ECMM *Candida* III study



Journal of Infection 87 (2023) 428–437

Species (N)	Fluconazole					
	S	% S	I	%I	R	%R
<i>C. albicans</i> (188)	188	100%	0	0%	0	0%
<i>C. glabrata</i> (89)	0	0%	78	88%	11	12%
<i>C. parapsilosis</i> (60)	50	83%	0	0%	10	17%
<i>C. tropicalis</i> (25)	24	96%	0	0%	1	4%
<i>C. dubliniensis</i> (9)	9	100%	0	0%	0	0%
<i>C. krusei</i> (9)	0	0%	0	0%	9	100%
Other <i>Candida</i> (19) ^b	10	53%	1	5%	8	42%

Yunanistan, İtalya ve Türkiye

Worldwide emergence of fluconazole-resistant Candida parapsilosis: current framework and future research roadmap

Farnaz Daneshnia*, João N de Almeida Júnior*, Macit Ilkit*, Lisa Lombardi, Austin M Perry, Marilyn Gao, Clarissa J Nobile, Matthias Egger, David S Perlin, Bing Zhai, Tobias M Hohl, Toni Gabaldón, Arnaldo Lopes Colombo, Martin Hoenigl*, Amir Arastehfar*

- İtalya
- Brezilya
- İspanya
- Yunanistan
- Türkiye

Lancet Microbe 2023; [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00067-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00067-8)

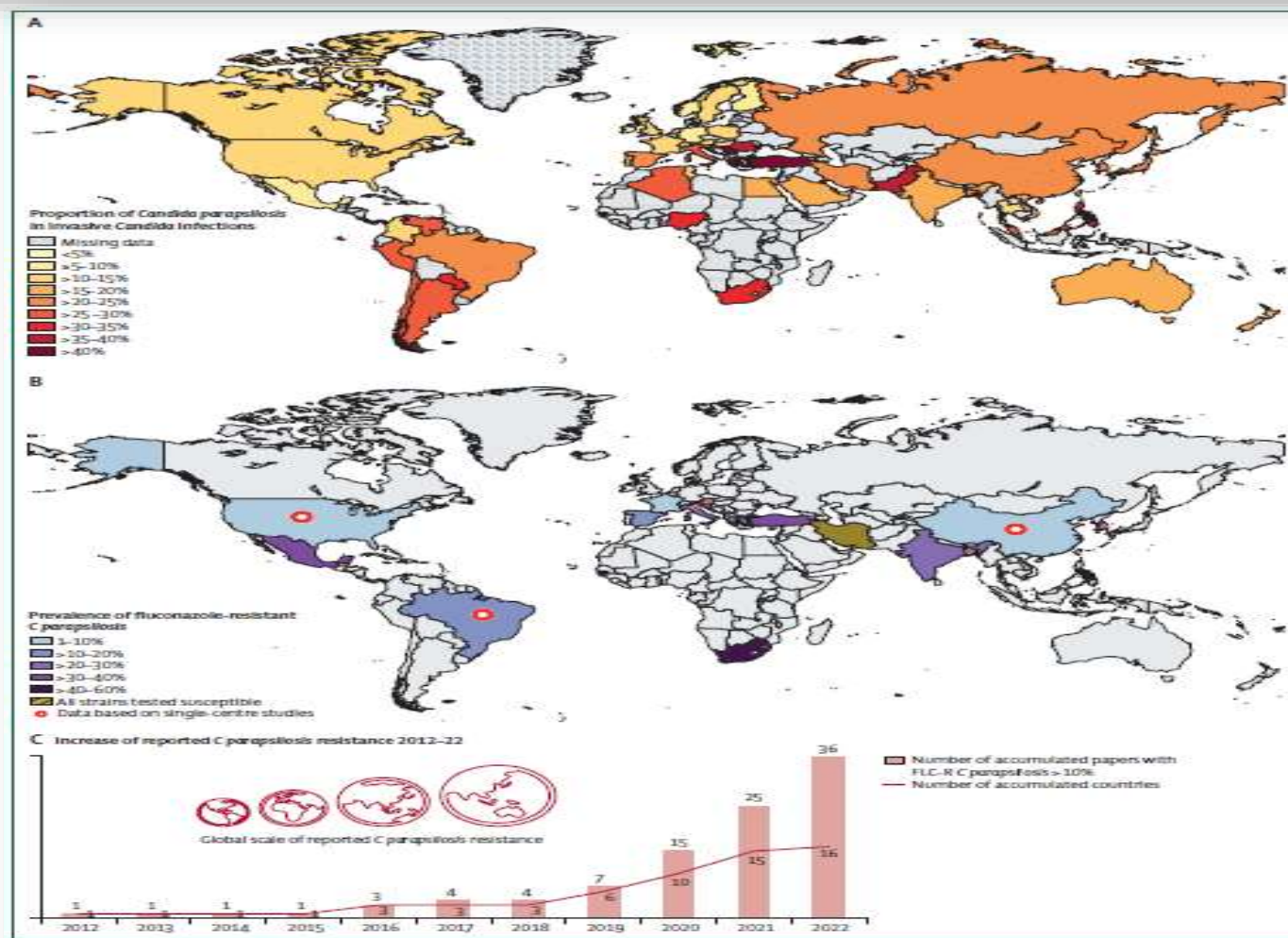


Figure 1: Burden and epidemiology of *C. parapsilosis* worldwide. (A) The worldwide epidemiology of *C. parapsilosis*. (B) The burden of fluconazole resistant isolates. More details available in the appendix (pp 33–43). (C) Countries reporting *C. parapsilosis* bloodstream isolates with fluconazole resistance more than 10% sharply increased during the COVID-19 pandemic, including some outbreaks with clonal dissemination of resistant isolates (appendix pp 39–43).

Candida glabrata Tür kompleksi - Flukonazol

- *C. glabrata* azollere *C. albicans*'dan daha az duyarlıdır (İntrinsik özellik)
 - Epidemiyolojik eşik değer:
 - *C. glabrata* = 32 µg/ml
 - *C. albicans* = 0,5 µg/ml
- Flukonazol yüksek dozda verildiği zaman (>400 mg/gün) bu sorun aşılabiliyor
- Bu nedenle duyarlı kategorisi kaldırılmıştır
 - *C. glabrata* MİK ≤ 32 µg/ml doza bağlı duyarlı
 - *C. glabrata* MİK > 32 µg/ml dirençli olarak rapor edilir

Candida glabrata Tür kompleksi - Flukonazol

- SENTRY surveillance program:1997-2016 (çok uluslu çalışma)
 - %8,1 (%5,6-10,1)
- Belçika: 2004-2015 (tek merkezli çalışma)
 - %10,7
- Danimarka: 2011-2018 arası üç ulusal çok merkezli çalışma
 - %13,9, %9,1, %10,6

European candidaemia is characterised by notable differential epidemiology and susceptibility pattern: Results from the ECMM *Candida* III study



Journal of Infection 87 (2023) 428–437

Species (N)	Fluconazole					
	S	% S	I	%I	R	%R
<i>C. albicans</i> (188)	188	100%	0	0%	0	0%
<i>C. glabrata</i> (89)	0	0%	78	88%	11	12%
<i>C. parapsilosis</i> (60)	50	83%	0	0%	10	17%
<i>C. tropicalis</i> (25)	24	96%	0	0%	1	4%
<i>C. dubliniensis</i> (9)	9	100%	0	0%	0	0%
<i>C. krusei</i> (9)	0	0%	0	0%	9	100%
Other <i>Candida</i> (19) ^b	10	53%	1	5%	8	42%

Belçika, Çek Cumhuriyeti, İtalya, İsveç, Türkiye ve İngiltere

Kazanılmış Flukonazol Direnci

European candidaemia is characterised by notable differential epidemiology and susceptibility pattern: Results from the ECMM *Candida* III study



Journal of Infection 87 (2023) 428–437

	<i>C. glabrata</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>Candida</i>
	R	total	R	total	total
Sweden	1	3	0	2	11
UK	1	14	0	11	56
Belgium	2	6	0	0	10
Czech Republic	3	5	0	1	20
Italy	1	6	1	8	31
Greece	0	0	1	2	4
Turkey	3	14	8	17	70
Combined	11	48	10	41	202

First multicentre report of in vitro resistance rates in candidaemia isolates in Turkey



Sevtap Arıkan-Akdaglı^{a,*}, Dolunay Gülmez^a, Özlem Doğan^a, Nilgün Çerikçioğlu^b, Mine Doluca Dereli^c, Asuman Birinci^d, Şinasi Taner Yıldırım^e, Beyza Ener^f, Yasemin Öz^g, Dilek Yeşim Metin^h, Süleyha Hilmioglu-Polat^h, Ayşe Kalkancıⁱ, Nedret Koç^j, Zayre Erturan^k, Duygu Fındık^l

Journal of Global Antimicrobial Resistance 18 (2019) 230–234

- *C. parapsilosis* tür kompleksinde %7,7 flukonazol direnci saptandı
- *C. glabrata* tür kompleksinde %0,9 flukonazol direnci saptandı

Candida tropicalis - Flukonazol

- Asya pasifik ülkelerinden direnç bildirilmiştir
- ECMM *Candida* III çalışmasında %4 direnç bildirilmiştir

Recent Increase in the Prevalence of Fluconazole-Non-susceptible *Candida tropicalis* Blood Isolates in Turkey: Clinical Implication of Azole-Non-susceptible and Fluconazole Tolerant Phenotypes and Genotyping

Amir Arastehfar^{1†}, *Süleyha Hilmioğlu-Polat*^{2†}, *Farnaz Daneshnia*³, *Ahmed Hafez*⁴, *Mohammadreza Salehi*⁵, *Furkan Polat*², *Melike Yaşar*², *Nazlı Arslan*⁶, *Tuğrul Hoşbul*⁷, *Nevzat Ünal*^{8,9}, *Dilek Yeşim Metin*², *Şaban Gürcan*¹⁰, *Asuman Birinci*¹¹, *Ayşe Nedret Koç*¹², *Weihua Pan*^{13*}, *Macit Ilkit*^{8*}, *David S. Perlin*¹ and *Cornelia Lass-Flörl*¹⁴

161 izolatta %7 (9 izolat)
flukonazol direnci
saptanmış

Candida tropicalis - Flukonazol

Yıl	izolat sayısı
2018	11
2019	7
2020	16
2021	4
2022	8
2023	7
	54 izolat

2023 yılında 1 hastada 8
(%1,8) direnç görüldü

Candida glabrata – Ekinokandin Direnci

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

Open Forum Infectious Diseases[®] 2019;6(S1):S79–94

<i>C. glabrata</i>	APAC	234	0.4 (1)
	EUR	898	0.6 (5)
	LATAM	102	0.0 (0)
	NA	1420	2.8 (40)

Elderly versus nonelderly patients with invasive fungal infections: species distribution and antifungal resistance, SENTRY antifungal surveillance program 2017-2019

Michael A. Pfaller^{a,b}, Cecilia G. Carvalhaes^a, Sean DeVries^a, Michael D. Huband^a, Mariana Castanheira^{a,*}

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 102 (2022) 115627

<u>C. glabrata</u>	(373)						(341)					
Anidulafungin	0.06	0.12	96	1.9	98.1	19	0.06	0.12	95	3.8	96.2	3.8
Caspofungin	0.03	0.06	98.1	1.3			0.03	0.06	95.3	3.5		
Micafungin	0.015	0.03	98.1	1.3	95.7	43	0.015	0.03	96.2	3.8	94.7	5.3

Candida glabrata – Ekinokandin direnci

First multicentre report of in vitro resistance rates in candidaemia isolates in Turkey






Sevtap Arikan-Akdagli^{a,*}, Dolunay Gülmez^a, Özlem Doğan^a, Nilgün Çerikçioğlu^b, Mine Doluca Dereli^c, Asuman Birinci^d, Şinasi Taner Yıldırım^e, Beyza Ener^f, Yasemin Öz^g, Dilek Yeşim Metin^h, Süleyha Hilmioglu-Polat^h, Ayşe Kalkancıⁱ, Nedret Koç^j, Zayre Erturan^k, Duygu Fındık^l



Ekinokandin direncine rastlanmadı

The Emergence of Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* Exhibiting High MICs and Related FKS Mutations in Turkey

Ali Korhan Sig¹, Meliha Cagla Sonmezer², Dolunay Gülmez¹, Serhat Duyan¹, Ömrüm Uzun² and Sevtap Arikan-Akdagli^{1,*}

Anidulafungin	0.5	0.064	0.064	R	0.5	0.25	0.125	R
Micafungin	0.125	0.032	0.032	R	0.25	0.032	0.064	R



FKS2 / HS1
D666V

Candida parapsilosis – Ekinokandin Direnci

- *C. parapsilosis* suşlarında flukonazol direncinin artması ekinokandinlerin önemini arttırıyor
- *C. parapsilosis* Fks1 proteininde 660 bölgesinde alenin bulunması doğal olarak bu türün ekinokandin MİK değerlerini yükseltmiştir
- *C. parapsilosis*'de ekinokandin direnci %0-0,1 arasında bulunmuştur
(PfallerMA, Diekema DJ, Turnidge JD et al. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for Candida species from 1997–2016. Open Forum Infect Dis 2019; 6 Suppl 1: S79–94.)

Genetically related micafungin-resistant Candida parapsilosis blood isolates harbouring novel mutation R658G in hotspot 1 of Fks1p: a new challenge?

J Antimicrob Chemother 2021; 76: 418–422

- 213 *C. parapsilosis* izolatı
- Dört tanesinde (%1,9) mikofungin direnci
- Aynı zamanda flukonazol direnci var
- Fks1 p / HS1 R658G mutasyonu tespit ediliyor
- Klonal dağılım gösteriyor

Candida parapsilosis - Ekinokandin

- am K, et al. Emerging echinocandin resistance in *Candida parapsilosis* triggered by a novel mutation (S656P) in FKS1 Hot Spot 1 region, ECCMID 2023, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) 14-17 April, Copenhagen, Denmark
- ECMM Candida III alışmasında merkezimizden izole edilen dirençli bir *C. parapsilosis* suşunda fks1 p HS1'de L657W mutasyonu saptandı

Candida spp.	Patients at Risk/Risk Factors	Rate of Resistance
<i>C. albicans</i>	All patients	Fluconazole: 0.1–0.4% Echinocandins: 0–0.1% Amphotericin B: rare
<i>C. parapsilosis</i>	ICU patients Neonates Vascular catheter	Fluconazole: <u>0.6 up to 53%</u> Echinocandins: 0–0.1% Amphotericin B: rare
<i>C. glabrata</i>	Older age Diabetes Cancer Hematological malignancies Stem cell transplantation Azole prophylaxis	Fluconazole: 2.6–10.6% Echinocandins: 0%–2.8% Amphotericin B: rare
<i>C. tropicalis</i>	Corticosteroid therapy Hematological malignancies Stem cell transplantation	Fluconazole: <u>1.1–37.8%</u> Echinocandins: 0–1.3% Amphotericin B: rare
<i>C. krusei</i>	Corticosteroid therapy Hematological malignancies Stem cell transplantation Azole prophylaxis	Fluconazole: innately Echinocandins: 0–0.7% Amphotericin B: rare
<i>C. auris</i>	Diabetes Cancer Hematological malignancies ICU patients Invasive procedures	Fluconazole: 15.4–90% Voriconazole: 50% Echinocandins: 2–8% Amphotericin B: 15–30%

SONUÇ

- In vitro direnci gösteren en önemli yol antifungal duyarlılık testleri
 - Referans yöntem (CLSI veya EUCAST)
- *Candida albicans* için dirençle ilgili problem yok
- *Candida glabrata*'a azol ve ekinokandin direnci var (Çok ilaca dirençli suşlar var)
- *Candida parapsilosis*'de flukonazol direnci ülkemizde en önemli direnç sorunu. Ekinokandin dirençli suşların da görülmesi ile sorun büyüyor (Çoklu ilaca dirençli suşlar). Klonal yayılım var. Dirençli hastane enfeksiyonu etkeni haline geliyor.
- *Candida tropicalis*'de flukonazol direnci görülmeye başlandı ve ülkemizde var
- *Candida auris* ülkemizde hızla artmakta ve çok ilaca dirençli hastane enfeksiyonu etkeni