

Candida auris Fungemisinin Yönetimi:

Uluslararası ve Prospektif ID-IRI

Çalışması

Dr. Sena ŞAKİR YILDIRIM

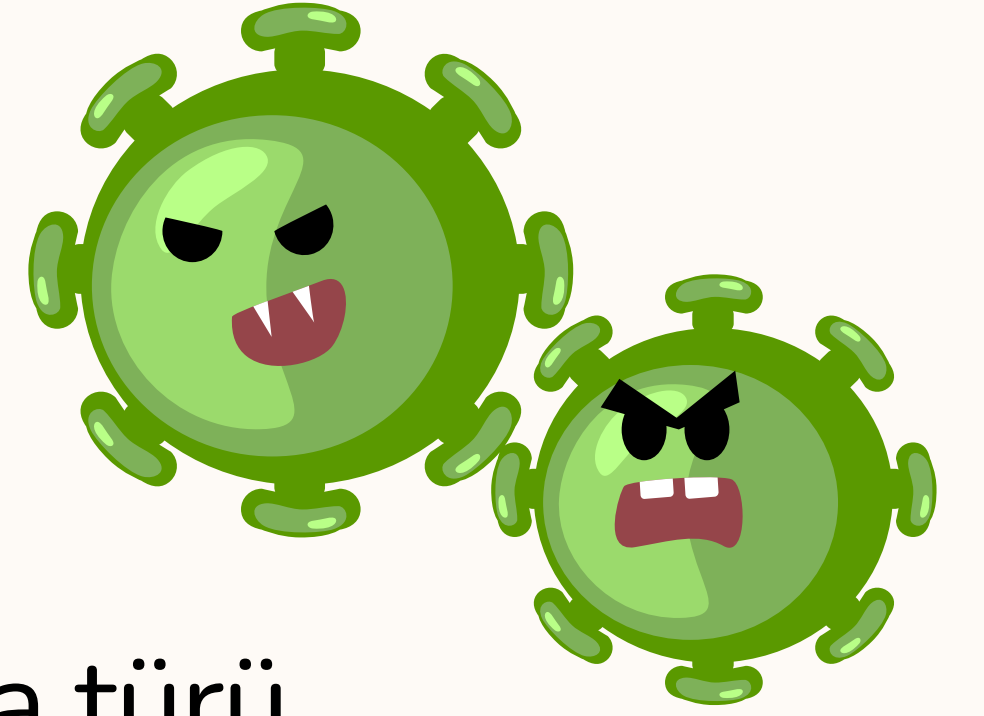
SBU Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Managing *Candida auris* fungemias: the results of a prospective and international study

Hakan Erdem,¹ Sena Şakir-Yildirim,¹ Handan Ankarali,² Ayse Batirel,³ Gulnur Kul,⁴ Gonca Fidan,¹ Amani El-Kholy,⁵ Abdullah Umut Pekok,⁶ Omnia Mohamed Elnabawy Ahmed Taher,⁷ Fatma Bozkurt,⁸ Yasemin Cag,⁹ Hande Berk-Cam,¹⁰ Hulya Caskurlu,⁹ Esmâ Eryilmaz-Eren,¹¹ Lutfiye Nilsun Altunal,¹² Maha Ali Gad,⁵ Gulay Okay,¹³ Fatma Amer,¹⁴ Ahmet Dogan,¹⁵ Mehmet Emirhan Isik,¹⁶ Buket Erturk Sengel,¹⁷ Fahad Almajid,¹⁸ Kumar Angamuthu,¹⁹ Jehan ElKholy,²⁰ Abu Hena Mostafa Kamal,²¹ Nilgun Karabicak,²² Nefise Oztoprak-Cuvalci,²³ Souha Kanj,²⁴ Pinar Yuruk-Atasoy,²⁵ Berfin Cirkin-Doruk,²⁶ Nagwa Mostafa El-Sayed,²⁷ Nirav Pandya,²⁸ Bilal Ahmad Rahimi,²⁹ Elif Tukenmez-Tigen,¹⁷ Mustafa Uguz,²⁶ Seniha Senbayrak,³⁰ Canan Ağalar,³¹ Meliha Cagla-Sonmezer,³² Yeliz Cicek,³³ Umran Elbahr,³⁴ Ilknur Erdem,³⁵ Tuba Kuruoğlu,³⁶ Sibel Kuyugoz-Gulbudak,²⁶ Aruna Poojary,³⁷ Ertugrul Yazıcı,¹ Tugrul Hosbul,³⁸ Aysun Yalci,¹ Hanefi Cem Gul¹

GİRİŞ



01

C.auris 2009'da tanımlanan yeni bir maya türü

02

Hastane kaynaklı salgınlar yapıyor

03

Çoklu ilaç direnci → küresel tehdit

04

Çevrede uzun süre canlı kalabiliyor

KÜRESEL ÖNEMİ



05

DSÖ 2022’de *C. auris*’i “kritik öncelikli araştırması gereken patojenik mantar” ilan etti

06

Hızlı yayılım, yüksek mortalite ve direnç nedeniyle salgın riski yüksek

07

Özellikle yoğun bakım hastaları risk altında



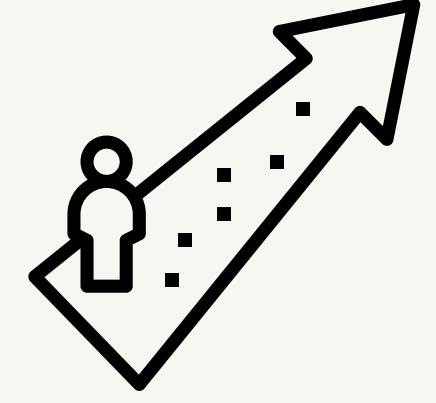
Klinik Önemi ve Sorunlar

- Kan dolaşımı enfeksiyonları giderek artıyor.
- Uzamış enfeksiyonlar
- Sık nüksler
- Gecikmiş tanı
- Antifungal direnç
- Literatür küçük retrospektif vaka serileri ile sınırlı



Çalışmanın Amacı

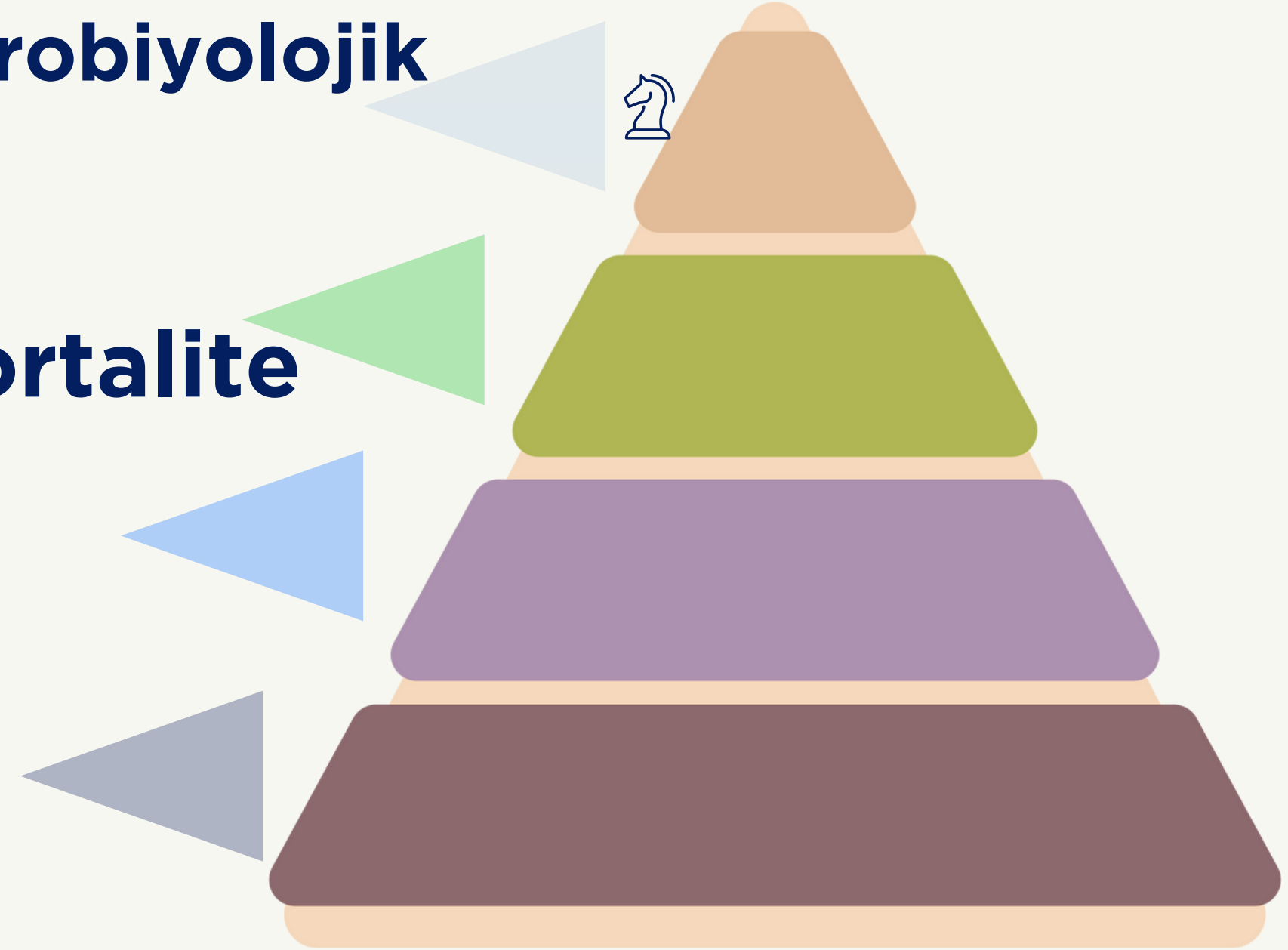
C. auris fungemili hastalarda



Demografik, klinik ve mikrobiyolojik özellikleri tanımlamak

Tedavi yaklaşımlarını ve mortalite nedenlerini analiz etmek

Literatüre geniş prospektif uluslararası veri seti ile katkıda bulunmak



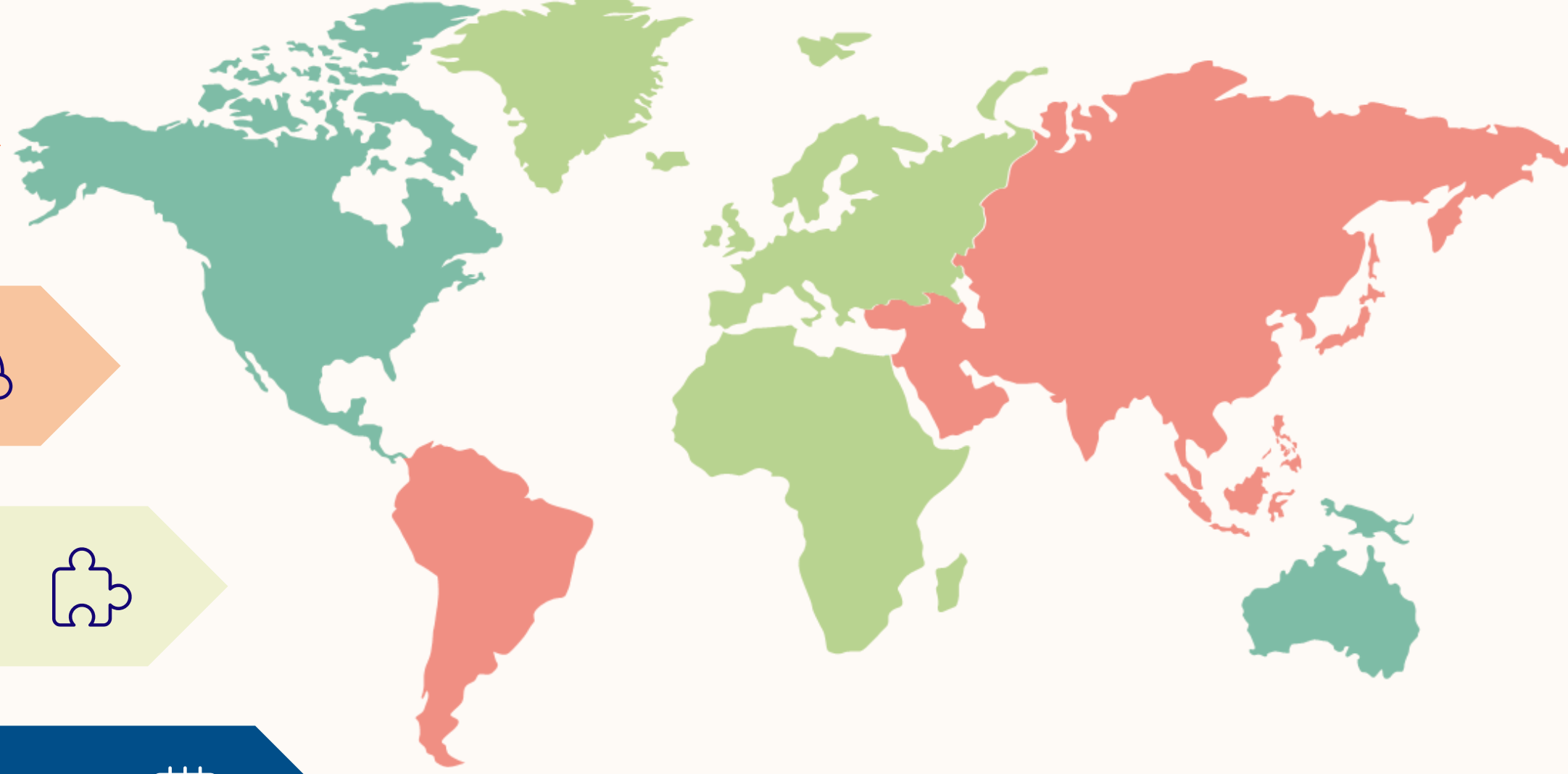
Çalışma Tasarımı



Infectious Diseases – International Research Initiative (ID-IRI)

ID-IRI serves as a clinical research platform on infectious diseases and a network for clinicians

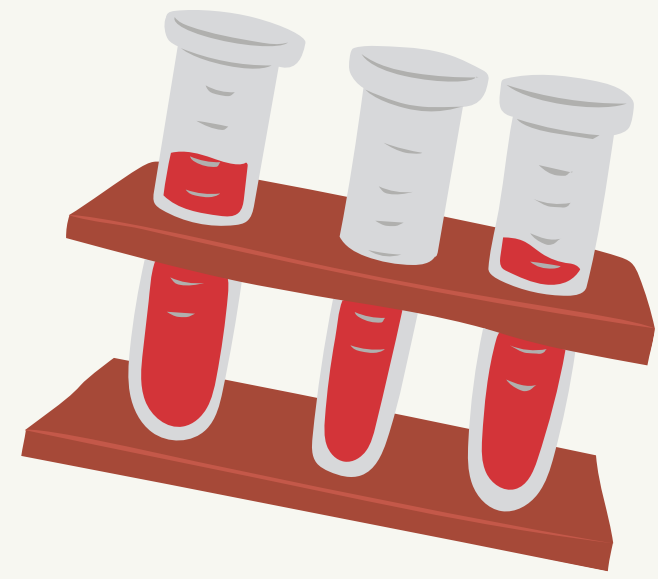
Çalışma Tasarımı



Infectious Diseases – International Research Initiative (ID-IRI)

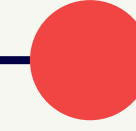
ID-IRI supports clinical research platform on infectious diseases and a network for clinicians

Çalışma Tasarımı



DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

VERİLER



16 yaş ve üzeri, kan kültürlerinde *Candida auris* üretilen ve klinik bulguları kan dolaşımı enfeksiyonlarıyla uyumlu olan hastalar



Formda demografik, klinik ve laboratuvar verileri, eşlik eden hastalıklar, antifungal duyarlılık profilleri, tedavi detayları ve 30 günlük mortalite sonuçları

Tanı ve Laboratuvar Yöntemleri

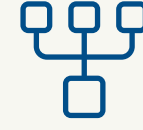
Antifungal duyarlılık testleri



CLSI broth
mikrodilüsyon

VITEK®2 AFST sistemi

CDC tarafından belirlenen
geçici eşik değerleri referans
alındı



Tanı araçları

MALDI-TOF kütle
spektrometrisi

Vitek®2 Compact
(Biomerieux, Fransa), PCR
testi

BD Phoenix™ Sistemi (ABD)

TANIMLAMALAR

- 01** *ÇİD, flukonazol (azole), amfoterisin B (polyen), ve anidulafungin veya mikafungin (ekinokandin) gibi üç sınıftan en az ikisine direnç olarak tanımlanmıştır.*
- 02** AFDT sonuçlarına göre in vitro duyarlılık gösteren en az bir antifungal ajan içeren rejimler “uygun tedavi” olarak tanımlanmıştır.
- 03** Pan-direnç (PDR), bu üç sınıfın tümüne direnç olarak kabul edilmiştir
- 04** Primer sonuç: *C. auris*’e ait ilk pozitif kan kültüründen sonraki 30 gün içerisinde meydana gelen tüm nedenlere bağlı ölüm olarak tanımlanmıştır.



BULGULAR

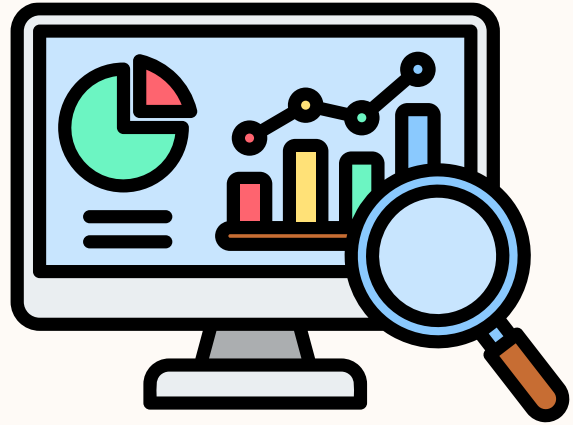
	Outcome at day		Percentiles			P*
	30	N	25th	Median	75th	
Age	Survived	71	52.00	63.00	72.0	0.047
	Died	91	58.00	68.00	75.0	
Charlson Comorbidity Index	Survived	71	2.00	4.00	6.0	0.136
	Died	91	3.00	4.00	6.0	
Highest body temperature (C°)	Survived	71	37.00	37.80	38.4	0.471
	Died	91	37.00	38.00	38.5	
MAP	Survived	71	80.00	89.50	100.0	0.298
	Died	91	75.00	85.00	100.0	
SOFA Score	Survived	71	2.00	5.00	8.0	0.001
	Died	91	5.00	8.00	10.0	
WBC	Survived	71	6910.0	11150.0	16670.0	0.617
	Died	91	6200.0	11600.0	16000.0	
Platelet	Survived	71	115000.0	179000.0	321000.0	0.001
	Died	91	64000.0	120000.0	200000.0	
CRP level (mg/dL)	Survived	71	12.10	60.00	168.0	0.256
	Died	91	18.00	75.00	180.0	
PCT	Survived	62	.23	.59	3.6	0.013
	Died	81	.50	1.36	4.8	

*: Mann-Whitney U test, MAP: Mean arterial pressure, WBC: White blood cell count, CRP: C-reactive protein, PCT: Procalcitonin

Outcome at day			Percentiles			P*
30	N		25th	Median	75th	
Age	Survived	71	52.00	63.00	72.0	0.047
	Died	91	58.00	68.00	75.0	
Charlson	Survived	71	2.00	4.00	6.0	0.136
Comorbidity Index	Died	91	3.00	4.00	6.0	
Highest body temperature (C°)	Survived	71	37.00	37.80	38.4	0.471
	Died	91	37.00	38.00	38.5	
MAP	Survived	71	80.00	89.50	100.0	0.298
	Died	91	75.00	85.00	100.0	
SOFA Score	Survived	71	2.00	5.00	8.0	0.001
	Died	91	5.00	8.00	10.0	

Bulgular, pozitif kan kültürü alındığı gün...

162 *C. auris* fungemili hasta



Demografik Veriler



- 73'ü (%45,1) kadın
- Medyan yaş 66 (dağılım: 16–96)

Klinik Veriler



- En yüksek vücut sıcaklığı $37,7^{\circ}\text{C} \pm 0,93$
- Ortalama arteriyel basınç $89 \pm 15,8 \text{ mmHg}$

Skorlar



- SOFA skoru $7,2 \pm 4,9$
- Charlson Komorbidite İndeksi $4,1 \pm 2,2$

Mortalite



- 30 günlük takip; 91 (%56,2) hasta yaşamını yitirdi

Outcome at day			Percentiles			P*
	30	N	25th	Median	75th	
Age	Survived	71	52.00	63.00	72.0	0.047
	Died	91	58.00	68.00	75.0	
Charlson	Survived	71	2.00	4.00	6.0	0.136
Comorbidity Index	Died	91	3.00	4.00	6.0	
Highest body temperature (C°)	Survived	71	37.00	37.80	38.4	0.471
	Died	91	37.00	38.00	38.5	
MAP	Survived	71	80.00	89.50	100.0	0.298
	Died	91	75.00	85.00	100.0	
SOFA Score	Survived	71	2.00	5.00	8.0	0.001
	Died	91	5.00	8.00	10.0	
WBC	Survived	71	6910.0	11150.0	16670.0	0.617
	Died	91	6200.0	11600.0	16000.0	
Platelet	Survived	71	115000.0	179000.0	321000.0	0.001
	Died	91	64000.0	120000.0	200000.0	
CRP level (mg/dL)	Survived	71	12.10	60.00	168.0	0.256
	Died	91	18.00	75.00	180.0	
PCT	Survived	62	.23	.59	3.6	0.013
	Died	81	.50	1.36	4.8	

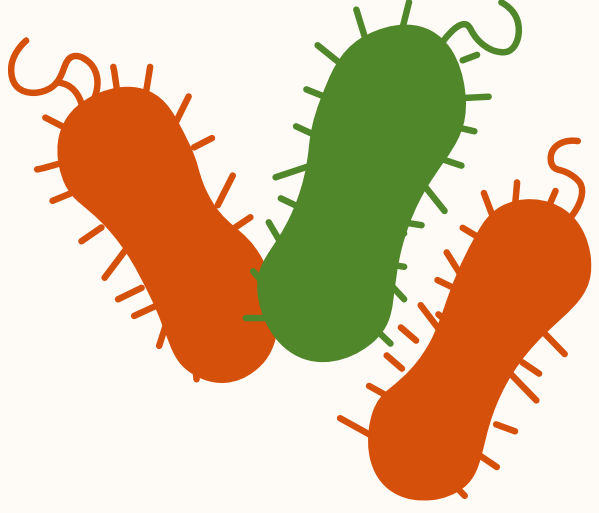
*: Mann-Whitney U test, MAP: Mean arterial pressure, WBC: White blood cell count, CRP: C-reactive protein, PCT: Procalcitonin

Outcome at day		N	Percentiles			P*
30			25th	Median	75th	
WBC	Survived	71	6910.0	11150.0	16670.0	0.617
	Died	91	6200.0	11600.0	16000.0	
Platelet	Survived	71	115000.0	179000.0	321000.0	0.001
	Died	91	64000.0	120000.0	200000.0	
CRP level (mg/dL)	Survived	71	12.10	60.00	168.0	0.256
	Died	91	18.00	75.00	180.0	
PCT	Survived	62	.23	.59	3.6	0.013
	Died	81	.50	1.36	4.8	

*: Mann-Whitney U test, MAP: Mean arterial pressure, WBC: White blood cell count, CRP: C-reactive protein, PCT: Procalcitonin

		30 günlük sonlanım				
		Yaşayan (n=71)		Ölüm (n=91)		
		n	%	n	%	p*
	Toplam sayı, yüzde					
Santral Venöz Kateter	143, %88,3	56	39,2	87	60,8	0.001
Total Parenteral Beslenme	69, %42,6	25	36,2	44	63,8	0.093
Yoğun Bakım Ünitesinde Kalış	136, %84	51	37,5	85	62,5	0.001
Hemodiyaliz	25, %15,4	6	24,0	19	76,0	0.030
Geçirilmiş Abdominal Cerrahi	20, %12,3	4	20,0	16	80,0	0.022
İmmünyetmezlik	41, %25,3	15	36,6	26	63,4	0.280
Diabetes mellitus	61, %37,7	29	47,5	32	52,5	0.459
Eşlik Eden Bakteriyel Enfeksiyon	96, %59,3	39	40,6	57	59,4	0.322
İnvazif Kandidal	13, %8	4	30,8	9	69,2	0.322
Komplikasyonlar						
Antibiyotik Kullanımı	136, %84	59	43,4	77	56,6	0.794

Bulgular



01

Kan kültür negatifliği



Kan kültürlerinin negatife dönme süresinin ortalanca değeri 7 gün (IQR: 4–14)

02

Enfeksiyonlar



Toplam 96 (%59,2) hastada 106 eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon tespit edildi.

03

Klinik Bulgular



İnvazif kandidal komplikasyonlar (%8):

- Endokardit (n=9)
- Septik emboli (n=7)
- Endoftalmit (n=3)
- Mikotik anevrizma (n=3)
- Vertebral osteomyelit (n=1)

Ampirik Antifungal Seçimleri

Antifungaller	Uygulanan Hasta Sayısı (n), %
FCZ	7, %4.3
AMB	3, %1.9
CAS	59, %36.4
ANID	24, %14.8
MCFG	62, %38.3
POS	-
VOR	4, %2.5
ITZ	-
5-FC	-

Bulgular

Mantar tanısı alan
hastaların

MALDI-TOF



%67,3'ünde (n=109)

Vitek®2 Compact



%25,9'unda (n=42)

Vitek®2 + PCR kombinasyonu

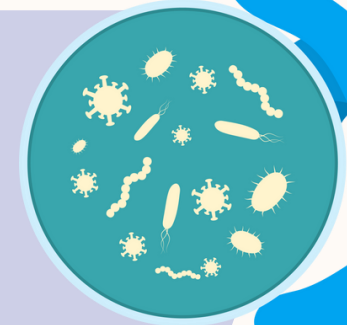


%2,5'inde (n=4)

BD Phoenix™



%4,3'ünde (n=7)



Bulgular

Broth mikrodilüsyon yöntemi 49 (%30,2) izolat için, Vitek®2 Compact ise 85 (%52,5) izolat için kullanıldı. 28 (%17,3) izolat için AFDT yapılmamıştı

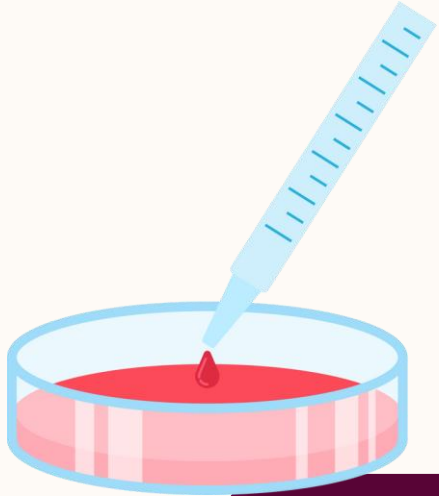
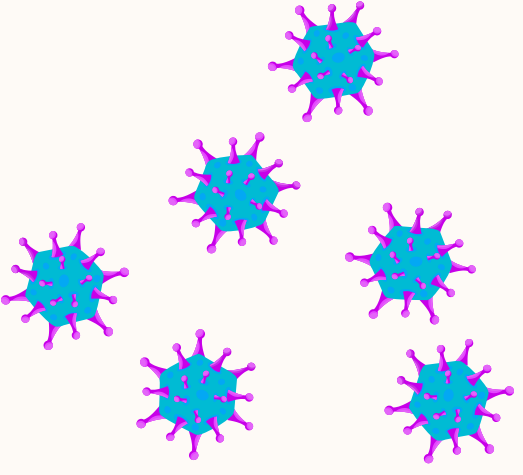
01

Üç antifungal sınıfa (flukonazol, amfoterisin-B, anidulafungin veya mikafungin) ait AFDT verisi 125 (%77,2) izolat için mevcuttu.

02

MDR 73 hastada (%58,4), PDR ise sadece 1 (%0,8) hastada (Türkiye/Tekirdağ) saptandı.

03



Antifungal Duyarlılık Profilleri

Antifungaller	%, S	MIC90, µg/mL	CDC, µg/mL
FCZ	9%	256	32
AMB	37%	32	2
CAS	91%	2	2
ANID	97%	2	4
MCFG	99%	2	4
POS		4	?
VOR		16	?
ITZ		16	?
5-FC		64	?

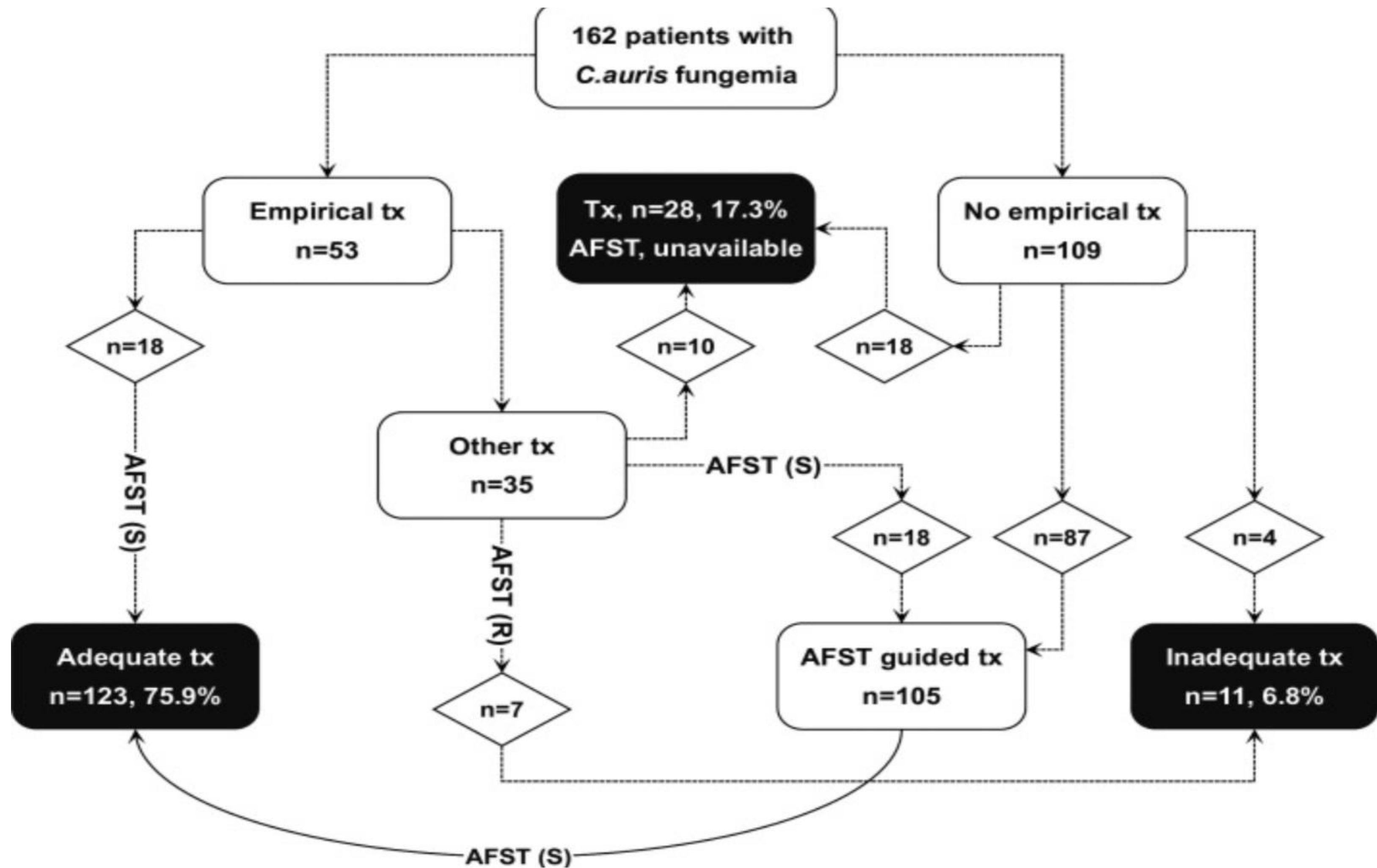
Antifungal Duyarlılık Profilleri

MIC90, µg/ml

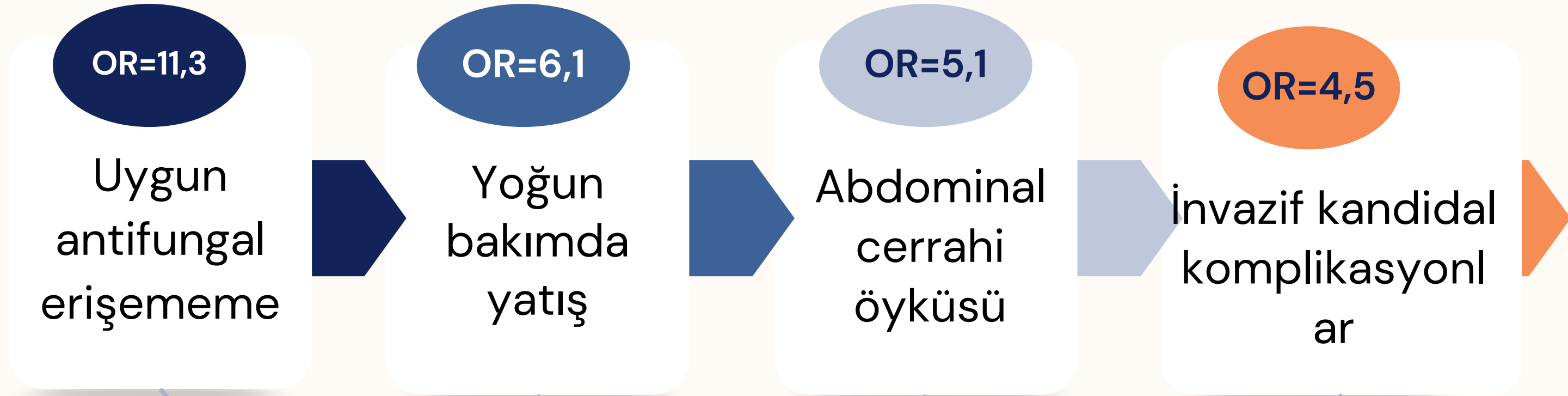
- Flukonazol: 13/135 (%9,3) duyarlı; MIC₅₀: 32 µg/ml, **MIC₉₀: 256 µg/ml**
- Kaspofungin: 121/133 (%91) duyarlı; MIC₅₀: 0.25 µg/ml, **MIC₉₀: 4 µg/ml**
- Mikafungin: 125/126 (%99,2) duyarlı; MIC₅₀: 0.12 µg/ml, **MIC₉₀: 2 µg/ml**
- Anidulafungin: 74/76 (%97,4) duyarlı; MIC₅₀: 0.12 µg/ml, **MIC₉₀: 2 µg/ml**
- Amfoterisin-B: 50/134 (%37,3) duyarlı; MIC₅₀: 4 µg/ml, **MIC₉₀: 32 µg/ml**
- Vorikonazol, itrakonazol, posakonazol ve flusitozin için yüksek MIC₉₀ değerleri göstermiştir; sadece posakonazol nispeten daha düşük bir MIC₉₀ (4 µg/ml) değeri ile öne çıkmıştır.

Antifungal Duyarlılık Profilleri

Antifungaller	%, S	MIC90, µg/mL	CDC, µg/mL
FCZ	9%	256	32
AMB	37%	32	2
CAS	91%	2	2
ANID	97%	2	4
MCFG	99%	2	4
POS		4	?
VOR		16	?
ITZ		16	?
5-FC		64	?

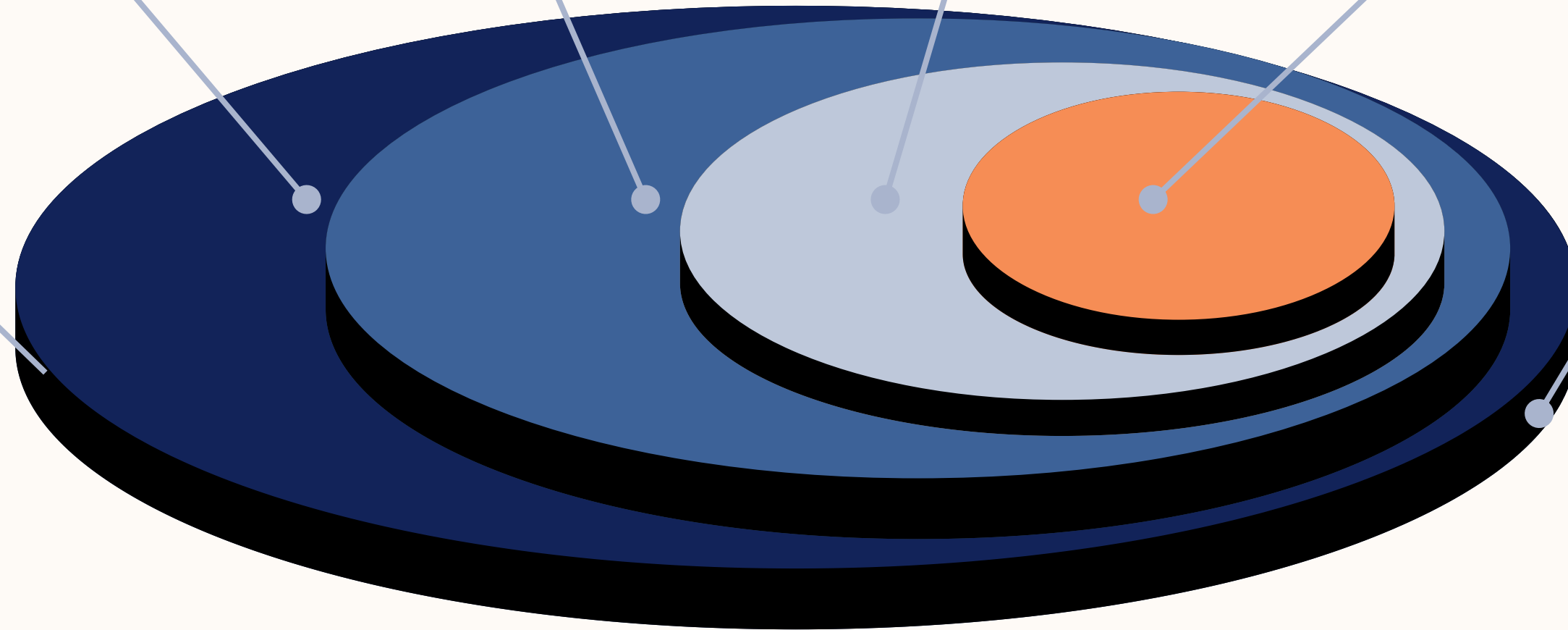


Mortalite ile İlişkili Faktörler



OR=3,6

Santral venöz kateter varlığı



p=0,006

Trombosit Düşüklüğü



TARTIŞMA

Tartışma

STEP 01 *C. auris* fungemisi yüksek mortaliteli ve dirençli

STEP 02 Erken tanı, ekinokandin tedavisi ve kateter kontrolü önemli

STEP 03 Flukonazol ve amfoterisin-B çoğunlukla etkisiz

STEP 04 AFDT'ye erişim eksikliği tedavi başarısını sınırlıyor.



Tartışma

- Çalışmamızda hastaların üçte ikisi ampirik antifungal tedavi almadı.
- Çünkü hekimler sıklıkla kandidal enfeksiyondan şüphelenmedi.
- Buna karşın %84 oranında antibakteriyel tedavi verilmiş olması, kandida fungemisinin bakteriyel enfeksiyonlara kıyasla göz ardı edildiğini göstermektedir.



Neden Anlamalı Fark Saptanmamış Olabilir?

Bu çalışmada tedavide en sık kullanılan ajanlar ekinokandinlerdi (%90'a yakın). Uygun antifungal tedaviye erişememe mortalite ile anlamlı ilişkili bulunmuş olsa da, ampirik ve kültürle yönlendirilmiş tedavi arasında belirgin bir fark saptanmadı. Aynı şekilde, AFDT verisi olmayan hastalarda da mortalitenin artmadığı gözlemlendi.

Antifungal Seçimi

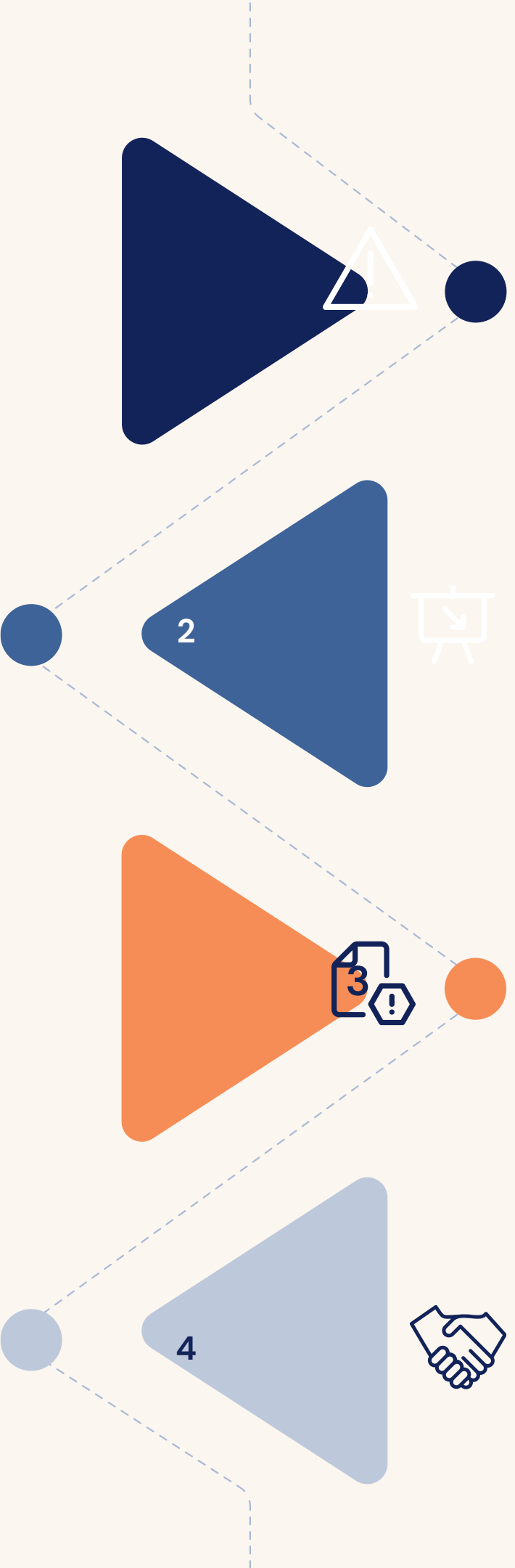
Kandidemi tanısı konur konmaz ya da sadece kanda maya raporlandığında bile hızlı şekilde ekinokandin başlanmış olabilir.

Düşük Ekinokandin Direnci

Bu hasta grubunda ekinokandin direncinin düşük olması, tedaviyi yönlendirme gereğini azaltmış olabilir.

Antifungal Test Sonuçları

Fungal duyarlılık testlerinin yavaşlığı, zaten kültür sonucu beklenmeden etkili ajanların başlanmasına yol açmış olabilir.



Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yönleri

Ölümün doğrudan *C. auris*'e atfedilebilirliğini net şekilde belirlemek zor olmuştur; çünkü hastalarda sıklıkla eşlik eden ciddi komorbiditeler mevcut. Bu nedenle kaba mortalite değerlendirilmiştir.

Ölüm atfedilebilirliği



Fenotipik tanı sistemleri (örneğin Vitek®2) zaman zaman *C. auris*'i yanlış tanımlayabilmektedir. Ancak MALDI-TOF yoksa, Vitek 2 alternatif olarak önerilmektedir. Bu çalışmada izolatların üçte ikisi MALDI-TOF ile tanımlanmıştır.

Tanı Testleri



Duyarlılık Testleri



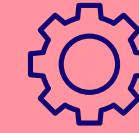
AFDT'de referans yöntem olan broth mikrodilüsyon, bu çalışmada yalnızca %30 kadar izolat için kullanılmıştır; izolatların çoğu Vitek®2 ile test edilmiştir.

Bu çalışma, prospektif tasarımı sayesinde hem laboratuvar hem de klinik verileri hasta takibiyle entegre etmiştir.



Prospektif

Şu ana kadar bildirilen en büyük vaka serisi



Vaka Sayısı

Nihai modelin %83,5'lik tahmin gücü vardır, bu da güçlü bir modelleme performansını göstermektedir.

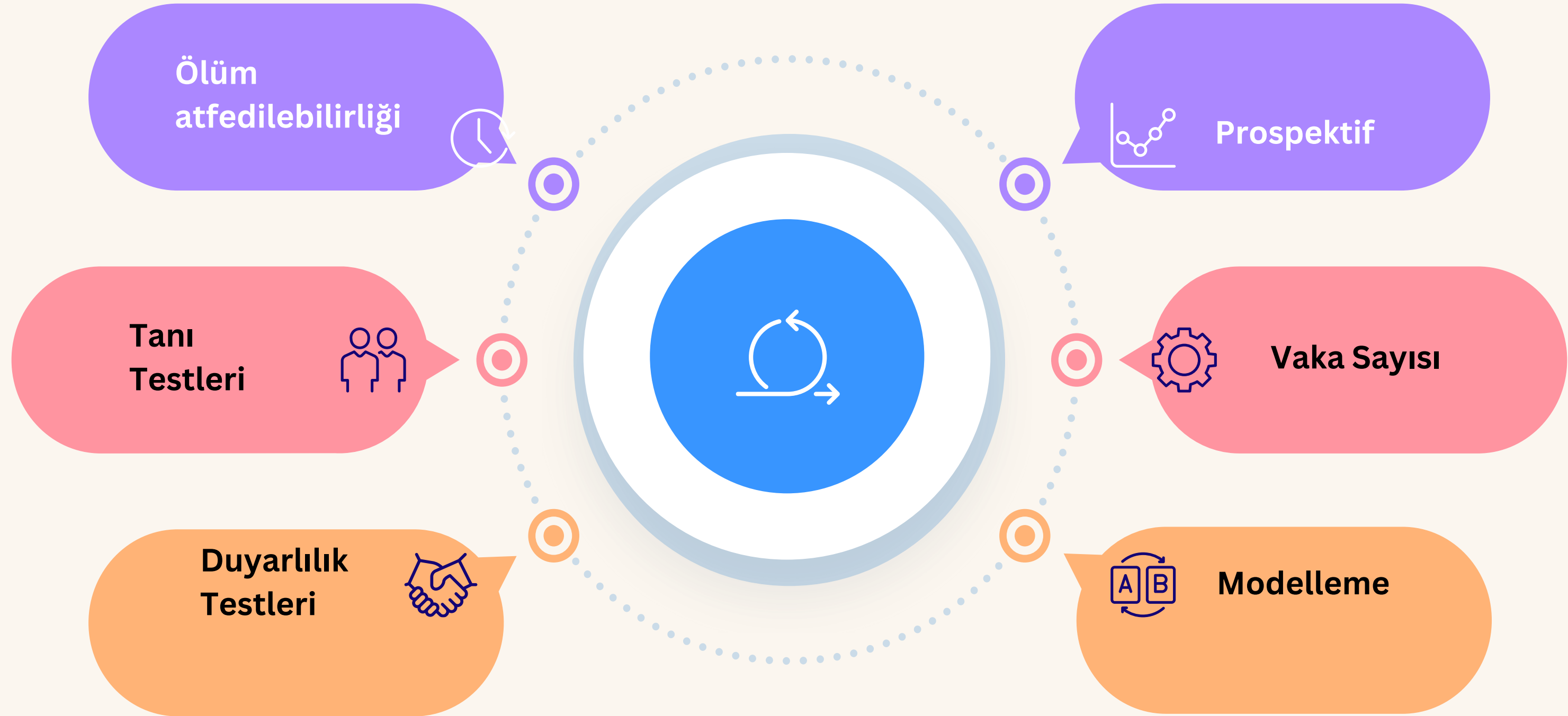


Modelleme

PROS

CONS

Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yönleri



Dünya genelinde hastane kaynaklı salgınlara neden olan bir patojen olan *Candida auris*'e bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde aşağıdaki noktalar hayati önem taşımaktadır:

- Erken tanı
- Zamanında ekinokandin tedavisi
- Santral venöz kateterlerin uygun şekilde yönetimi
- Abdominal cerrahi geçirmiş hastalarda etkili odak kontrolü
- İnvazif kandida komplikasyonlarının yakından takibi
- Trombositopeninin erken uyarıcı belirteç olarak tanınması
- Antifungal duyarlılık paternlerinin sürekli izlenmesi



Teşekkürler...





Soru ve Katkı?

