

Yoğun Bakım Ünitesinde Candida Enfeksiyonları

Nonalbicans Candida Enfeksiyonlarının Yönetimi

PROF. DR. MURAT DİZBAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Sunum planı

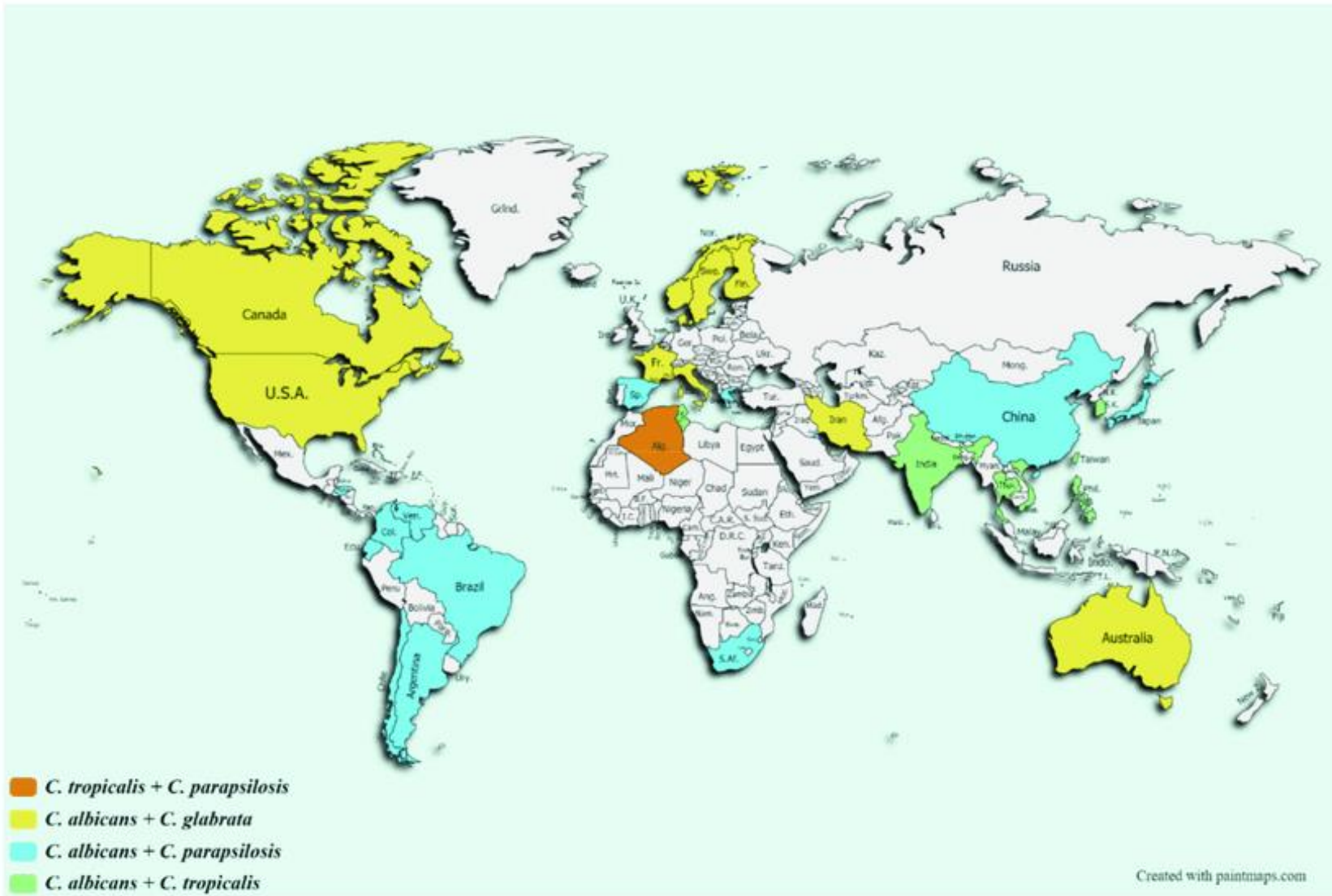
- Epidemiyoloji
 - Prevalans
 - Epidemiyolojide değişiklikler
 - Antifungal direnç
- Klinik değerlendirme
 - Kolonizasyon ve infeksiyon için risk faktörleri
- Tanı
- Tedavi
 - Kılavuzlar
 - Yeni antifungal ajanlar

Epidemiyoloji

- Prevalans
 - EUCANDICU Project: 2015-2016, 9 Avrupa ülkesi, 23 ICU – Bassetti M. Crit Care 2019)
 - 570 invaziv kandidiyaz olgusu
 - **İnsidans 7.07 / 1000 ICU yatış** – Medikal YBÜ’lerde daha yüksek
 - 30 günlük kaba mortalite %42
 - En sık izole edilen türler: *C. albicans* (%57), *C. glabrata* (%21) ve *C. parapsilosis* (%13)
- Prevalans – Almanya (2008-2017, 391 olgu – Schroeder M, Ann Int Care 2020)
 - **İnsidans 4.8 / 1000 ICU yatış**
 - 28 günlük mortalite %47.3
 - En sık izole edilen türler: *C. albicans* (%61), *C. glabrata* (%19.4) ve *C. parapsilosis* (%6.6)

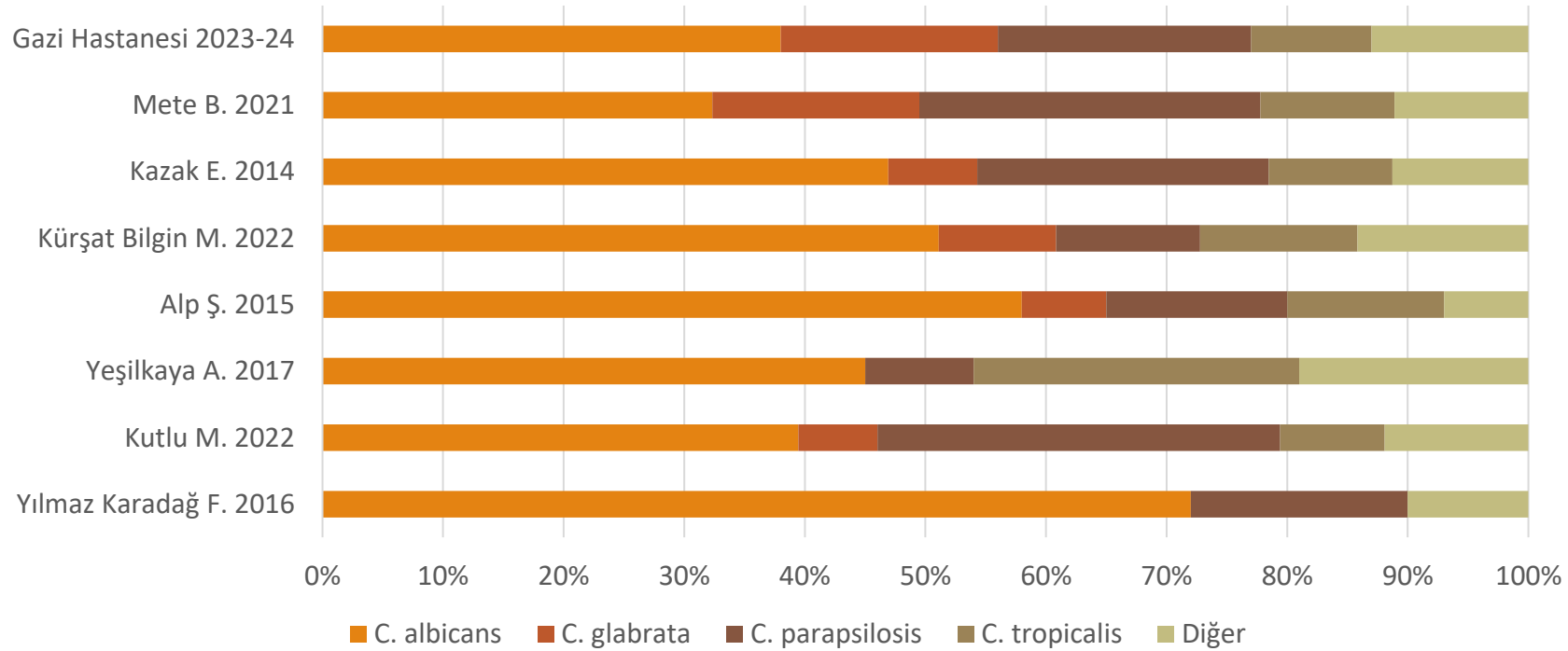
Epidemiyoloji

- İnvaziv kandidiyaz olgularının yaklaşık %40 - 70'i *C. albicans* ile gelişmektedir. Nonalbicans türler de artık YBÜ'lerde önemli patojenler olarak kabul edilmektedir
- YBÜ'lerde KDI'lerin en önemli etkenleri arasında yer almaktadırlar (%10-15). Bunun yanısıra invaziv organ tutulumları da yapmaktadır.
- Türlerin dağılımı coğrafik bölgelere, ülkelere ve hatta hastanelere göre farklılık göstermektedir. Ancak dünya genelinde ve ülkemizde *başlıca 4 tür izole edilmektedir:*
 - Kuzey Amerika ve Avrupa'da *Candida glabrata* hakimken, Asya – Pasifik ülkelerinde *Candida tropicalis* ve *Candida parapsilosis* daha sık izole edilmektedir. *C. parapsilosis* Avrupa genelinde düşük (%4.2) Güney Avrupa (İtalya, İspanya, Türkiye) ve Latin Amerika ülkelerinde daha sık. İspanya'da Almanya'dan 4 kat daha yüksek

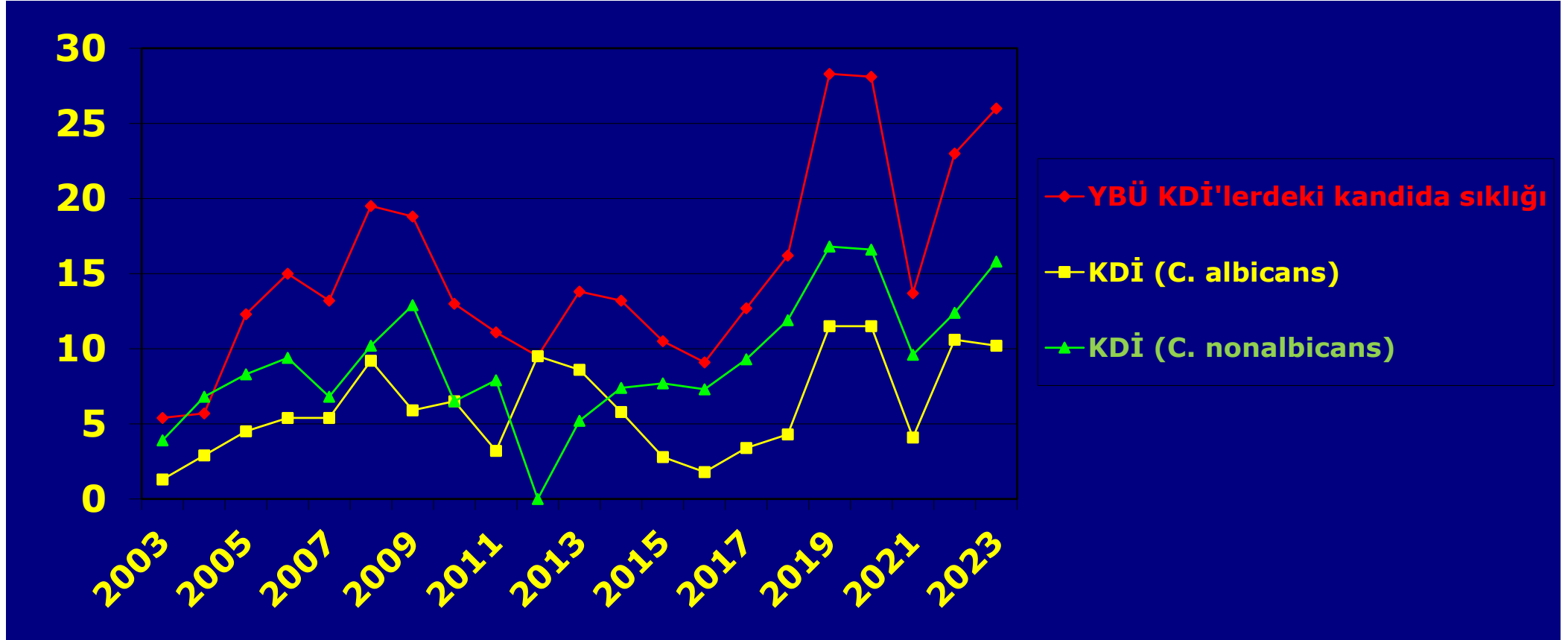


Epide miyoloji

- Ülkemizde çeşitli merkezlerde / YBÜ'lerde *Candida* türlerinin dağılımı
- USHİESA raporlarında 2019-2022 yıllarında SKİ-KDİ'lerde sıklığı %12-17 (2 ila 4. sırada)



GÜTF yoğun bakım ünitelerinde kandidemi sıklığı



Tür dağılımını etkileyen faktörler

- Coğrafi lokalizasyon, yaş, altta yatan komorbiditeler, hastanede kalış süresi, lokal epidemiyoloji tür dağılımını etkiler:
 - *C. glabrata* yaşlılarda daha fazla, *C. parapsilosis* ise yenidoğan ve infantlarda daha sık, *C. albicans* genç erişkinlerde predominant ve sıklığı yaşla giderek azalmakta
 - *C. glabrata*, solid organ nakli yapılmış ve daha önce hastaneye yatış öyküsü olan ve antifungal tedavi almış hastalarda
 - *C. parapsilosis* yakın zamanda operasyon geçiren hastalarda, intravasküler kateter, parenteral nutrisyon (biyofilm oluşturması nedeniyle kateterlere özel bir afinitesi var)
 - *C. tropicalis* ve *C. krusei* esas olarak hematolojik maligniteli hastalarda
 - *C. dubliniensis* Hemodiyaliz ve HIV hastalarında
 - *C. guilliermondii* daha önce antifungal kullanımı olanlarda
 - *C. lusitaniae* solid tümör öyküsü ve yakın zamanda ameliyat olanlarda
 - *C. auris* cerrahi öyküsü, intravasküler kateter, önden antifungal kullanımı olanlarda

Epidemiyoloji

- Tür dağılımına global düzeyde bakıldığında son 10 yılda bazı dalgalanmalar var ama çok belirgin bir değişiklik yok
- Merkezlerde zaman içinde varyasyonlar olabilir. Bu nedenle lokal sürveys önemli
 - Almanya'da *C. glabrata* 2 yıl içinde %14
 - Michigan, 3 yıllık periyotta *C. glabrata* insidansı %0'dan %30'a ulaşmış
 - Bazı merkezlerde *C. dubliniensis* dikkate değer sıklıkta
 - Danimarka'da *C. guilliermondii* ve *C. famata*'da artış
 - Kore ve Hindistan'da *C. haemulonii* ile neonatal YBÜ'lerde salgınlar

C. auris'in ortaya çıkışı

- İlk kez 2009'da Japonya'da tanımlandı. Daha eski veriler mevcut
- 2016'da ABD'de yeni ortaya çıkan MDR *Candida* türü olarak uyarı yapıldı. >30 ülkede salgınlar bildirilmiştir ve giderek sayısı artmaktadır. Suşların çoğunun flukonazole, 1/3'nün amfoterisin B'ye, %5'nin ise ekinokandinlere dirençli olduğu bildirilmektedir.
- Yüzeylede uzun süre kalması hastane içinde temas yoluyla yayılımını kolaylaştırmaktadır
- Kandideminin yanısıra yüksek mortalite ile ilişkili invaziv nozokomiyal infeksiyonlara yol açmaktadır (%30-72)
- Farklı kıtalarda farklı suşlar olmakla birlikte ülke içinde genellikle klonal ilişki mevcut
- **Risk faktörleri** – Bilinen risk faktörleri. Diyare ve tetrasiklin / tigesiklin kullanımı
- Türkiye'de İstanbul, İzmir, Ankara gibi çeşitli bölgelerden bildirimler yapılmaktadır

YBÜ hastalarında tür dağılımını bilmek empirik tedaviyi yönlendirmek açısından önemli. Çünkü bazı türler daha yüksek mortalite ile ilişkili

- YBÜ hastalarında gelişen kandidemilerin irdelendiği bir çalışmada multivariate analizde nonalbicans türlerle gelişen infeksiyonlardaki mortalite 6.7 kat daha fazla (özellikle *C. glabrata* ve *C. tropicalis*)
- ABD'deki bir çalışmada: *C. glabrata* ve *C. krusei*, *C. albicans*'a göre daha yüksek, *C. parapsilosis* ise daha düşük mortaliteye sahip. Ancak Brezilya'dan yapılan başka bir çalışmada ise *C. parapsilosis* varlığı daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiş.

Dimopoulos G. Anesth Analg 2008
Wisplinghoff H. Clin Infect Dis 2004
Alves PGV. Rev Soc Bras Med Trop 2020

Epidemiyoloji

- Önemli değişikliklerden birisi tedavisi zor suşların (difficult-to-treat) ortaya çıkmasıdır: *Candida auris*, *C. haemolunii* SC gibi
- Bilinen suşlarda ise antifungal direnç sorununun ortaya çıkması önemli bir problem olarak görünmektedir (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*)

Antifungal direnç

İntrinsik veya kazanılmış direnç

◦ Azol direnci → *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. Tropicalis*, *C. parapsilosis*

◦ Amfoterisin B direnci → *C. lusitaniae*, *C. glabrata*

◦ Ekinokandin direnci? → *C. parapsilosis*, *C. glabrata*

Steril örneklerden izole edilen non-albicans suşlarda mutlaka AFDT yapılmalıdır. Bu durum ayrıca de-eskalasyon stratejilerinin uygulanması açısından önemli (Ekinokandinden flukonazole geçiş)

Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009)

Michael A. Pfaller^{a,b}, Shawn A. Messer^a, Gary J. Moet^a, Ronald N. Jones^{a,c}, Mariana Castanheira^{a,*}

Species	Antifungal agent	% of isolates resistant to each antifungal ^a			
		ICU		Non-ICU	
		N ^b	%R	N ^b	%R
<i>C. albicans</i>	Anidulafungin	393	0.3	461	0.0
	Caspofungin	393	0.3	461	0.2
	Micafungin	393	0.3	431	0.0
	Fluconazole	393	0.0	461	0.0
	Posaconazole	393	0.0	461	0.0
	Voriconazole	393	0.0	461	0.0
<i>C. glabrata</i>	Anidulafungin	136	2.2	176	3.4
	Caspofungin	136	2.2	176	3.4
	Micafungin	136	2.2	176	1.7
	Fluconazole	136	5.9	176	6.3
	Posaconazole	136	4.4	176	4.1
	Voriconazole	136	5.9	176	2.3
<i>C. parapsilosis</i>	Anidulafungin	118	0.0	184	0.0
	Caspofungin	118	0.0	184	0.0
	Micafungin	118	0.0	184	0.0
	Fluconazole	118	6.8	184	4.3
	Posaconazole	118	0.0	184	0.0
	Voriconazole	118	0.0	184	0.0
<i>C. tropicalis</i>	Anidulafungin	82	0.0	93	0.0
	Caspofungin	82	0.0	93	0.0
	Micafungin	82	0.0	93	0.0
	Fluconazole	82	4.9	93	2.2
	Posaconazole	82	1.2	93	1.1
	Voriconazole	82	4.9	93	1.1
<i>C. krusei</i>	Anidulafungin	16	0.0	20	0.0
	Caspofungin	16	6.3	20	5.0
	Micafungin	16	0.0	20	0.0
	Posaconazole	16	0.0	20	0.0
	Voriconazole	16	0.0	20	0.0

Association of Fluconazole Pharmacodynamics with Mortality in Patients with Candidemia[∇]

John W. Baddley,^{1,3*} Mukesh Patel,^{1,3} Sujata M. Bhavnani,⁴ Stephen A. Moser,² and David R. Andes⁵

- Flukonazol konsantrasyon/MİK:<11.5 veya MİK>32 mg/L ise mortalite artıyor

TABLE 3. Analysis of factors related to mortality

Variable	Univariate analysis ^a			Multivariate analysis ^a		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Age of >63 ^b	4.4	1.7–11.7	0.003	8.9	2.0–38.9	0.004
Male sex	0.7	0.3–1.6	0.35			
White race	1.1	0.4–2.6	0.90			
APACHE II ^c	1.2	1.08–1.3	0.0002	1.2	1.03–1.3	0.01
Malignancy	0.3	0.09–1.2	0.10			
Neutropenia ^d	0.2	0.03–1.9	0.17			
Intubated	3.5	1.4–9.0	0.008			
<i>Candida</i> colonization	3.8	1.5–9.6	0.006			
ICU location ^e	3.8	1.5–9.6	0.006			
Time to fluconazole ^f	1.2	0.8–1.8	0.31			
Fluconazole resistant (MIC4850) ^g	4.7	1.2–18.4	0.03	5.3	0.8–33.4	0.08

Flukonazol Mik düzeylerinin sonuca etkisi

Table 2. Clinical studies correlating fluconazole minimal inhibitory concentrations (MIC) and outcome of invasive candidiasis (IC).

Study (First Author, Year, Reference)	N Cases	Type of IC (Patients)	<i>Candida</i> spp.	AST Method	Outcome Indicator	Correlation MIC/Outcome ¹	MIC Cut-Off for Success
Rex (1995)	232	Candidemia (non-neutropenic)	<i>C. albicans</i> 56% NAC 44%	NCCLS (M27-P)	Clinical response ²	No	-
Lee (2000) [39]	32	All IC (mainly non-neutropenic)	<i>C. albicans</i> 53% NAC 47%	NCCLS (M27-A)	Clinical response ²	Trend	MIC ≤ 8 mg/L
Kovacicova (2000) [40]	161	Candidemia (mixed)	<i>C. albicans</i> and NAC (NS)	Disk diffusion (some E-test)	Attributable mortality	Yes	"susceptible"
Clancy (2005) [41]	32	Candidemia (mixed)	<i>C. albicans</i> 37% NAC 63%	NCCLS (M27-A)	Clinical response ²	Yes	MIC ≤ 8 mg/L Dose/MIC > 50
Pai (2007) [42]	77	Candidemia (non-neutropenic)	<i>C. albicans</i> 64% NAC 36%	CLSI (M27-A2)	Overall mortality (hospital discharge)	Trend (MIC alone) Yes (ratios)	MIC ≤ 8 mg/L Dose _{wn} /MIC > 12 AUC/MIC > 55
Rodriguez-Tudela (2007) [34]	126	Candidemia (mainly non-neutropenic)	<i>C. albicans</i> 58% NAC 42%	EUCAST	Clinical response ²	Yes	MIC ≤ 2 mg/L Dose/MIC ≥ 33.5
Baddley (2008) [43]	84	Candidemia (mainly non-neutropenic)	<i>C. albicans</i> 44% NAC 56%	CLSI (M27-A2)	Overall mortality (week 6)	Yes	MIC ≤ 32 mg/L AUC/MIC ≥ 11.5 Dose/MIC ≥ 12.5
Eschenauer (2013) [38]	122	Candidemia (mainly non-neutropenic)	<i>C. glabrata</i>	CLSI (M27-A3)	Clinical response (day 14)	Yes	Dose/MIC > 12.5
Van Hal (2014) [35]	217	Candidemia (mainly non-neutropenic)	<i>C. albicans</i>	SYO	Attributable mortality (day 30)	Yes	MIC ≤ 1 mg/L
Brosh-Nissimov (2015) [33]	75	Candidemia (mainly non-neutropenic)	<i>C. albicans</i> 48% NAC 52%	E-test	Overall mortality (day 30)	Yes (<i>C. albicans</i>) No (NAC)	MIC ≤ 2 mg/L Dose/MIC > 400 AUC/MIC > 400
Fernandez-Ruiz (2017) [36]	257	Candidemia (mainly non-neutropenic)	<i>C. albicans</i> 54% NAC 46%	CLSI (M27-A3) EUCAST	Clinical response ²	Trend	MIC ≤ 0.25 mg/L (CLSI)
Ghanem-Zoubi (2019) [37]	158	Candidemia (mainly non-neutropenic)	<i>C. albicans</i> 42% NAC 58%	E-test Vitek-2	Overall mortality (day 30) Clinical response (day 14)	No (all species) Trend (<i>C. glabrata</i>) No	- AUC/MIC ≥ 400

Ekinokandin direnci

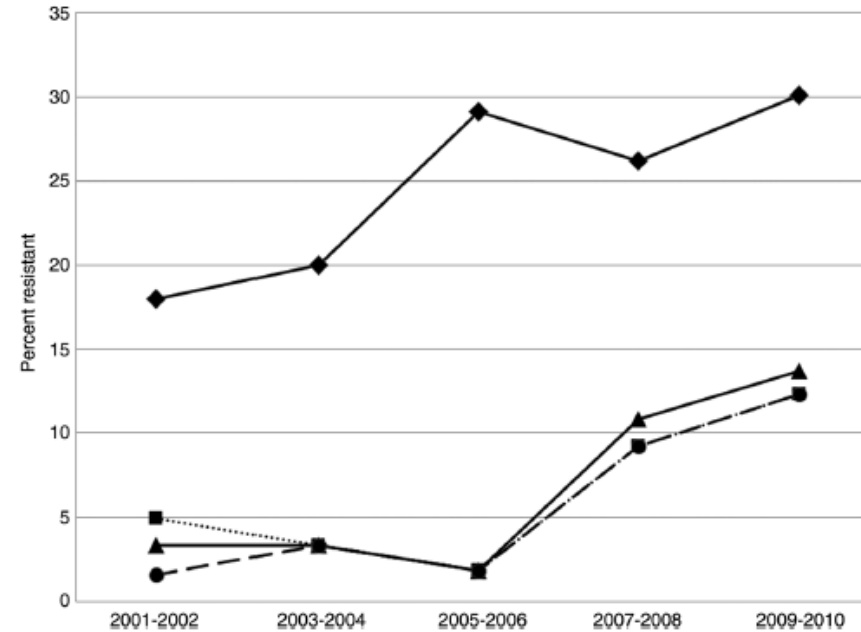
- Giderek artan sıklıkta kazanılmış direnç var.
- Bütün *Candida* türlerinde tanımlanmış (FKS mutasyonu)
- *C. glabrata*'da en yüksek (%8-15)
- *C. krusei* (<%7), *C. tropicalis* (<%5), *C. parapsilosis*, *C. albicans* (<%1).

Increasing Echinocandin Resistance in *Candida glabrata*: Clinical Failure Correlates With Presence of *FKS* Mutations and Elevated Minimum Inhibitory Concentrations

Barbara D. Alexander,¹ Melissa D. Johnson,¹ Christopher D. Pfeiffer,^{1,a} Cristina Jiménez-Ortigosa,³ Jelena Catania,¹ Rachel Booker,² Mariana Castanheira,⁴ Shawn A. Messer,⁴ David S. Perlin,³ and Michael A. Pfaller⁴

2001-2010 yılları arasında izole edilen 313 *C. glabrata* izolatu

- Ekinokandin direnci %4.9'dan %12.3'e
- Flukonazol direnci %18'den %30'a yükselmiş



Önceden bir ekinokandin kullanımı *FKS* mutasyonu için en önemli risk faktörü

Ülkemizde antifungal direnç










- 12 merkez, 1997-2017 arasında toplanan 1991 *Candida* izolatu. Düşük direnç oranları: Flukonazol direnci – *C. parapsilosis* %7, *C. glabrata* %0.9. Ekinokandin direnci saptanmamış (**Arıkan S**)

[Journal of Global Antimicrobial Resistance 18 \(2019\) 230–234](#)

- 7 merkezden 161 KDİ etkeni *C. tropicalis* izolatında ekinokandinlere ve AmB'ye direnç saptanmazken azol direnci %18.6, Flukonazole yüksek tolerans %32.2 bulunmuş. Bu durumlarda flukonazolle tedavi başarısızlığı sırasıyla %80 ve %66. Direncin 2017'den sonra ortaya çıkması izolatların monitorizasyonu gerekliliğini ortaya koyuyor. (**Arastehfar A**)

[Front Microbiol. 2020](#)

Low level of antifungal resistance of *Candida glabrata* blood isolates in Turkey: Fluconazole minimum inhibitory concentration and *FKS* mutations can predict therapeutic failure




Amir Arastehfar^{1,2}  | Farnaz Daneshnia¹  | Mohammadreza Salehi³ |
Melike Yaşar⁴  | Tuğrul Hoşbul⁵  | Macit Ilkit⁶  | Weihua Pan¹  |
Ferry Hagen^{2,7,8}  | Nazlı Arslan⁹  | Hatice Türk-Dağı¹⁰  |

- 5 merkezden 107 KDI etkeni *C. glabrata* izolatının 6'sında Flukonazol direnci ($\geq 32 \mu\text{g/mL}$) saptanmış. Ekinokandinlere direnç saptanmamakla birlikte 3 izolatta *FKS* mutasyonu bulunmuş. *FKS* mutasyonu + FLU $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ olması tedavi başarısızlığıyla ilişkili saptanmış (**Arastehfar A**)

Mycoses. 2020;63:911–920.

Communication



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,*} 

J Fungi 2021;7:691




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}  Ferry Hagen,^{b,h} Markus Kostrzewa,ⁱ David S. Perlin,^a Cornelia Lass-Flörl,^j  Teun Boekhout^{b,k}

- Ege Üniversitesi hastanesinde Flukonazol dirençli *C. parapsilosis*'in klonal yayılımı ile gelişen bir salgın. 225 *C. parapsilosis* izolatının %26.4'ü FLU-R.
- Dirençle ilişkili Erg11p, G307A, Y132F, K143R mutasyonları saptanmış
- Özellikle pediatrik ünitelerde ve Y132F mutasyonu olanlarda mortalite daha yüksek saptanmış



Change in species distribution and antifungal susceptibility of candidemias in an intensive care unit of a university hospital (10-year experience)

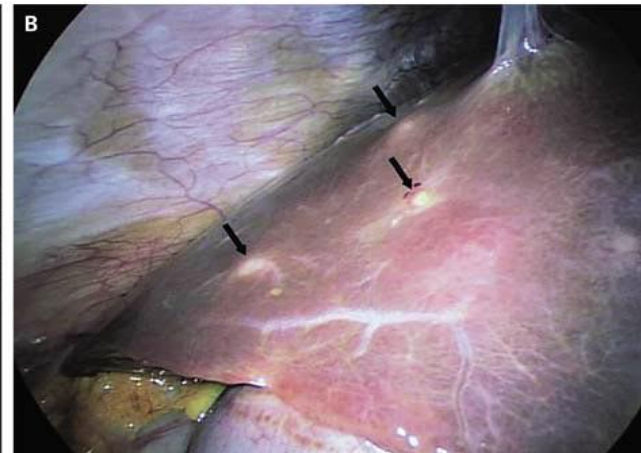
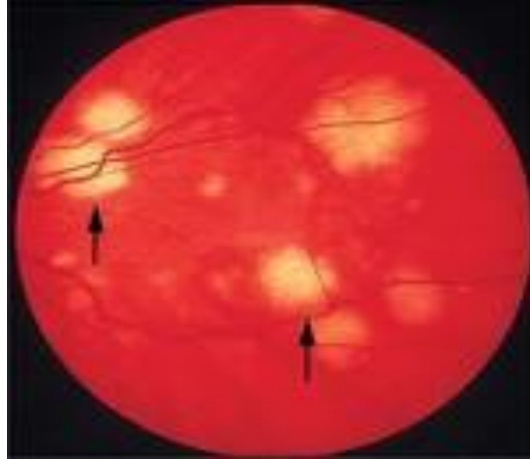
Bilgul Mete¹  · Esra Yerlikaya Zerdali² · Gokhan Aygun³ · Nese Saltoglu¹ · Ilker Inanc Balkan¹ · Ridvan Karaali¹ · Sibel Yildiz Kaya⁴ · Berna Karaismailoglu¹ · Abdurrahman Kaya⁵ · Seval Urkmez⁶ · Gunay Can⁷ · Fehmi Tabak¹ · Recep Ozturk⁸

- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 2004-2008 ve 2013-2017 iki dönem
 - *C. parapsilosis*'de FLU duyarlılığı %94'den %49'a
 - *C. tropicalis*'de FLU duyarlılığı %100'den %92'ye düşmüş
 - *C. parapsilosis*'de yüksek düzey ekinokandin direnci (%44 vs %73)
 - *C. tropicalis*'de ve *C. glabrata*'da %15 ekinokandin direnci (ikinci dönemde)
 - *C. parapsilosis* ve *C. glabrata*'da ikinci dönemde >%20 AMB direnci

Tanı

- Erken ve doğru tedavi hayat kurtarıcı, bu nedenle tanının hızlı konulması çok önemli
- Risk faktörleri olan hastalarda klinik ve radyolojik değerlendirmenin yanısıra çeşitli tanı yöntemleri (kan kültürleri, moleküler testler, biyomarkerlar, histopatoloji)

Klinik değerlendirme



Klinik değerlendirme

- **Klinik sinsidir.** Hafif ateşten ciddi sepsise kadar değişen tablo. İnvaziv kandidiasis; hematojen yayılım sonucu bir çok organın tutulumudur (kalp, göz, böbrek, beyin, vb). FM'de olası hematojen yayılımı gösterebilecek göz lezyonları (koryoretinit ± vitritis), cilt lezyonları, daha az olarak da kas apselerinin varlığına bakılır. Osteomyelit ve diskrit olabilir.
- Göz tutulumu olguların %2-20'sinde vardır, Erken dönemde sadece koryoretinit olabilir. Vitritis ileri evrede ortaya çıkar
- Cilt lezyonları ağrısız küçük püstüler lezyonlardan, büyük, ortası nekrotik nodüler lezyonlara kadar değişebilir. Kan kültürleri negatif olsa bile lezyonlarda *Candida* gösterilmesi tanı koydurur
- *Candida* mikroapsesi varlığında kaslarda hassasiyet, şişlik ve ısı artışı görülür

Tanı

Tanısal yöntem	Avantajları	Kısıtlılıkları
Kültür	<ul style="list-style-type: none">Altın standartAFST yapılması gerekir (farklı yöntemler mevcut)	<ul style="list-style-type: none">Sonuçların çıkması zaman alırBazı türler üremez / geç ürerDuyarlılığı düşük, İK'lı olguların ancak %50'si. En az üç set alınmalı
Histopatoloji	<ul style="list-style-type: none">Altın standartPotansiyel patojenlerin çoğu saptanabilir	<ul style="list-style-type: none">İnvaziv prosedürDuyarlılığı uygun örneğin alınmasına bağlıTür ve cins düzeyinde tanımlamada kısıtlı
Antijen saptama: BDG	<ul style="list-style-type: none">Risk altındaki hastalarda seri ölçüm yapılarak İK'nın erken tanınması ve preemtif tedavinin başlanması.Kültürden 3 gün önce pozitifleşebiliyor. Kültür negatif olgularda faydalıTedaviye yanıtın izlenmesiNPV yüksek (%94-99)	<ul style="list-style-type: none">Nonspesifik, panfungal tarama testi (<i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Pneumocystis</i>, vb)Tek bir sonucun tanıdaki değeri kısıtlıdır. Tekrarlanan pozitif test sonuçları gereklidir (>80)Bazı hemodiyaliz membranları, IVIG, gazlı bez, beta-laktam antibiyotik kullanımında olası yanlış pozitiflikHemoliz ve yüksek cut-off değerlerinde yalancı negatiflik

Tanı

Tanısal yöntem	Avantajları	Kısıtlılıkları
Antikor saptama: CAGTA	<ul style="list-style-type: none">• Önceki temasları ve riskli hastaları tanımlar. IS tedavi öncesi profilaksi kararı• Kandida kolonizasyonu veya antifungal tedaviden etkilenmez	<ul style="list-style-type: none">• Aktif / önceki enfeksiyon ayırımını yapamaz• Antikor üretiminin sorun olduğu durumlarda, immünsupreselerde duyarlılık düşük
Nükleik asit saptama	<ul style="list-style-type: none">• Hızlı sonuç alınır, erken tanıda önemli• Bazı örneklerde duyarlılık ve özgüllük yüksek• BDG ile birlikte kullanımı duyarlılığı artırıyor	<ul style="list-style-type: none">• Metotlarda standardizasyon yoktur• İnfeksiyon, kolonizasyon veya kontaminasyonu ayırt edemez• Uygulanması özel ekipman ve uzmanlık gerektirir• Pahalı olabilir
Diğer testler (Prokalsitonin, CRP)	<ul style="list-style-type: none">• Hızlı ve kolay ulaşılabilirlik	<ul style="list-style-type: none">• Spesifik değil. Cut-off değerleri ? Diğer testlerle birlikte değerlendirilmeli

YBÜ hastaları için

Yüksek riskli hastaları tanımlamada klinik risk faktörlerinin kullanılması önerilmekte

- Uygun klinik durumlarda risk faktörlerinin varlığı →
 - empirik tedavi

Risk Faktörleri

■ Majör risk faktörleri

- YBÜ'de yatış >7 gün
- Geniş spektrumlu antibiyotik
- Gastrointestinal cerrahi / perforasyon
- Vasküler kateter (SVK)
- İmmünsupresif tedavi (steroid, KT)
- Hematolojik malignansi
- Diabetes mellitus

■ Diğer Risk faktörleri

- Total parenteral nutrisyon
- Böbrek yetmezliği / hemodiyaliz
- Nötropeni
- Mekanik ventilasyon
- Üriner kateterizasyon
- Önceden kandida kolonizasyonu / infeksiyonu
- Eşlik eden bakteriyel infeksiyon
- HIV ilişkili CD4 ↓

Risk Faktörleri

Candida kolonizasyonu !!!

Kolonizasyonu
tedavi etme!
Gereksiz
antifungal
kullanma !



Erken tedavi
başlamazsan
hasta ölür !!

YBÜ'de invaziv kandidoz için risk bazlı değerlendirme

İK'nın kritik hastalarda erken tanısı için laboratuvar yöntemleri geliştirilmeye devam etse de henüz standardizasyonlarının olmayışı ve yaygın olarak kullanılmayışları nedeniyle risk bazlı değerlendirmeler geliştirilmiştir:



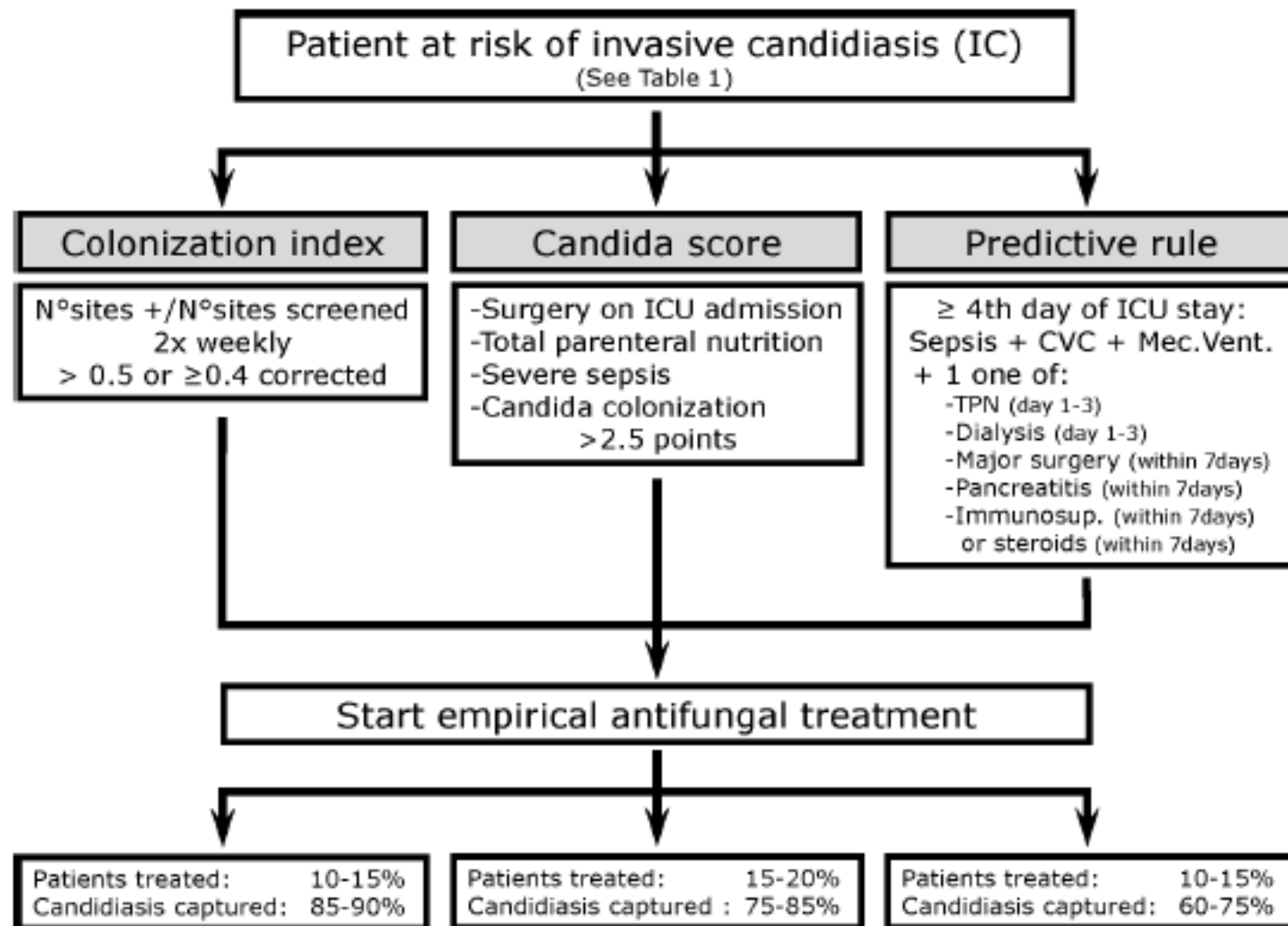


Figure 3 Practical approach of patient at risk of invasive candidiasis. Suggested algorithm to be applied in patients at risk of invasive candidiasis after having check that they are among those susceptible to benefit from prophylaxis (see Table 3) or evaluated to be at a risk level too low to justify antifungal prophylaxis, such as early after extended abdominal surgery or secondary peritonitis.

Kandidüri

- İzole kandidürde kontaminasyon / kolonizasyon / infeksiyon ayırımını yapmak zor. Piüri varlığı veya koloni sayısının yüksekliği ayırım yapmada yeterli değil
- Özellikle diyabetik hastalarda persistan kandidüri dikkate alınmalı. Sistemik belirti ve bulgular varlığında dissemine infeksiyon varlığı düşünölmeli
- YBÜ hastalarında kandidüri önemli olabilir. Bir çok çalışmada invaziv hastalık için risk faktörü olarak bildirilmiş. Kolonizasyon indeksinin bir parametresi olarak kullanılabilir

Tedavi

- Tedavi planımız nasıl olacak?
 - Empirik tedavi
 - Preemptif tedavi?
 - Hedefe yönelik tedavi
- YBÜ'de hasta özelinde seçimi nasıl yapacağız?
- Hasta özellikleri, ilaç-ilaç etkileşimi, vb.
- Rehberler ne diyor?

Tedavi

- Yoğun bakım ünitelerinde Kandidemi tedavisi hala çeşitli zorluklar içermektedir.
- YBÜ'de yatan hastaların yaklaşık %8'ine sistemik antifungal tedavi başlanmaktadır ancak gerçek şudur ki bu hastaların yaklaşık 2/3'ünde bir invaziv kandidiyazın kanıtı bulunmamaktadır.
- Profilaktik ve empirik yaklaşımlar antifungal ajanların daha yoğun kullanımına neden olmakta, direncin ortaya çıkmasına katkıda bulunmakta ancak bir taraftan da tedavinin gecikmesi mortalitede artışa neden olmakta.
- Erken empirik tedavi veya hedefe yönelik tedavi arasında bir denge bulunmalıdır.

Tedavi

Kandidemi şüphesi varsa kan kültürleri hemen alınmalı. Hasta unstabil ise kültür sonuçlarını beklemeden tedavi başlanmalı. Tedavi seçiminde:

- Hastanın klinik tablosu / altta yatan hastalık
- İnfekte eden etkenin olası türü
- Lokal epidemiyoloji / antifungal duyarlılık
- İlaç toksisitesi
- Organ disfonksiyonunun varlığı
- İlaç etkileşimleri
- Yan etkiler
- Hastanın daha önce antifungal alıp almadığı
- Farmakokinetik/farmakodinamik özellikler

Hemodinamik instabilite


Tedavi – yeni kılavuzlar

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



Ignacio Martin-Loeches^{1,2*} , Massimiliano
Sharon Einav⁶, Jan J. De Waele⁷, Jose L. Rodriguez-Cadenas⁸,
Philippe Montravers¹², Yasser Sakr¹³, M. Luisa Merino⁹,
Giovanna Piccini¹⁰, and the ESCMID/ESICM Task Force on Invasive
Candidiasis

INTERNAL MEDICINE JOURNAL



doi:10.1111/imj.15589

SUPPLEMENT ARTICLE

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

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

Tedavi

- Antifungal profilaksi önerelim mi?
- IDSA 2016: Sadece İK insidansının yüksek olduğu ünitelerdeki yüksek riskli hastalarda önerilmekte. Flukonazol veya bir ekinokandin ile profilaksi için kanıt düzeyi orta, öneri düzeyi zayıf
- Bir Cochrane analizinde NNT yüksek riskli hastalarda 1:9, düşük riskli hastalarda 1:188 olarak bulunmuş. Son kılavuzlarda önerilmiyor

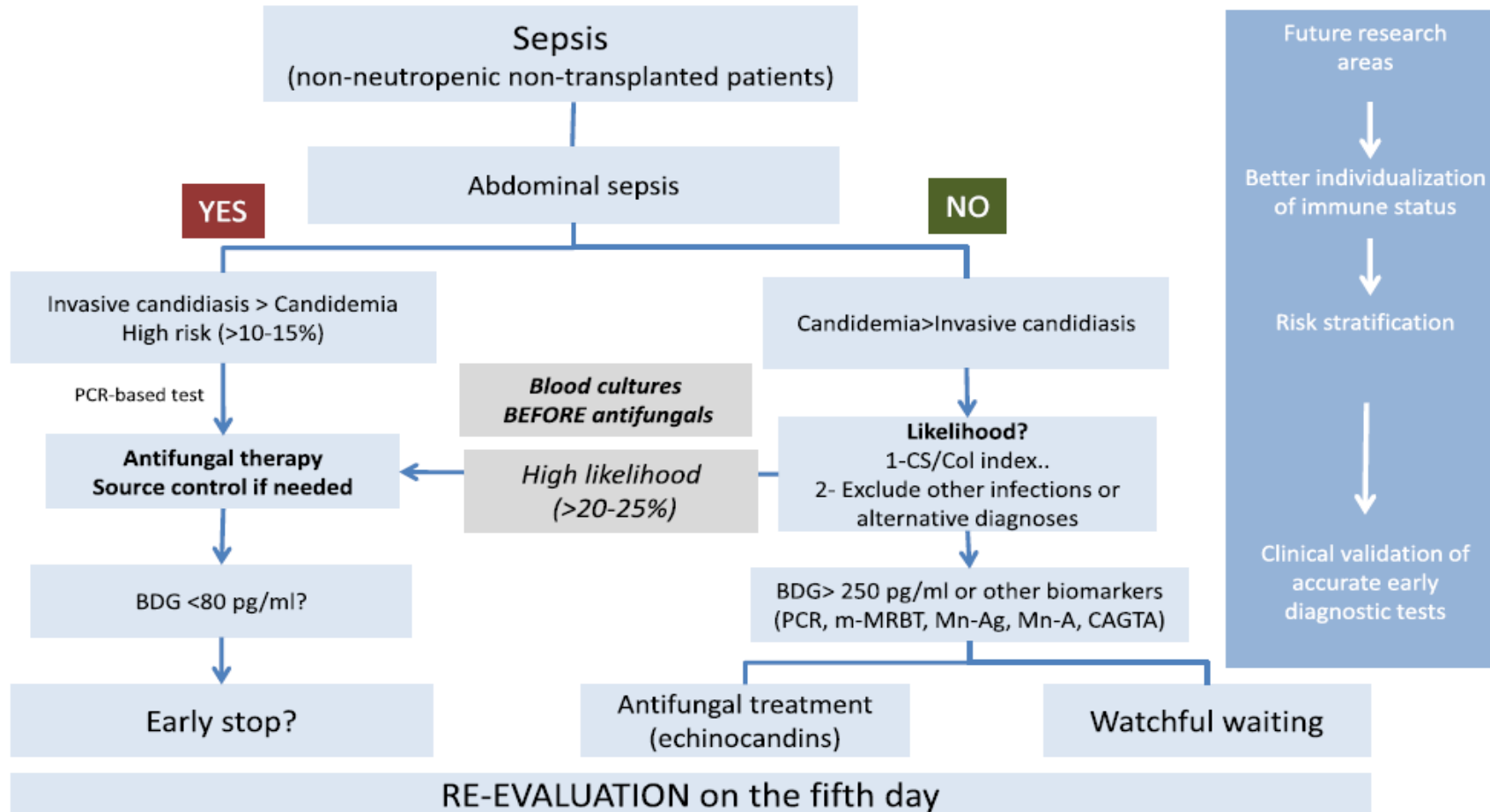
Tedavi

	IDSA 2016	ESICM/ESCMID task force 2019	AUSTRALASIAN guidelines 2021
Profilaksi	<p>İK oranı >%5 olan erişkin YBÜ'lerde yüksek riskli hastalarda</p> <ul style="list-style-type: none">• Flukonazol• Ekinokandin• Günlük klorheksidin banyosu	Önerilmez	Önerilmez
Pre-emptive	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez
Empirik tedavi	<ul style="list-style-type: none">• Ateşi ve risk faktörleri olan hastada ilk seçenek Ekinokandinlerdir.• Flukonazol ve Amfoterisin B alternatif• 2 hafta süreyle uygulanır• Kandidemi kanıtlanamazsa veya klinik cevap yoksa 4-5 gün sonra kesilir	<ul style="list-style-type: none">• Septik şok ve multiorgan yetmezliğinde GIS dışı kolonizasyon varsa Ekinokandinler• Düşük şiddette hastalık varsa Flukonazol• Alternatif tedavi L-AmB• Empirik tedavinin kullanılmasını en aza indirmek için AFYP teşvik edilir	<ul style="list-style-type: none">• Septik şok ve multiorgan yetmezliğinde GIS dışı kolonizasyon varsa tedaviyi düşün

Tedavi

	IDSA 2016	ESICM/ESCMID task force 2019	AUSTRALASIAN guidelines 2021
Hedefe yönelik (kandidemi)	<ul style="list-style-type: none">Başlangıç tedavisi olarak bir EkinokandinHasta kritik değilse Flukonazol. <i>C. glabrata</i> varsa yüksek dozUygun hastalarda 5-7 gün sonra Ekinokandinden Flukonazole geçilirVorikonazolün Flukonazole üstünlüğü yok. <i>C. krusei</i>'de oral tedavideMetastatik komplikasyonları olmayan hastalarda kandidemi temizlendikten sonra 2 hafta daha tedaviye devam	<ul style="list-style-type: none">Seçilecek ajan empirik tedavideki gibiTedavi süresi ilk negatif kan kültüründen sonra 14 günKaynak kontrolü mutlaka yapılmalı, yetersiz olan hastalarda hastaya göre yaklaşımKateter veya yabancı cisim (kalp pili) çıkarılmamışsa ekinokandinleri deeskale etme!	<ul style="list-style-type: none">Başlangıç tedavisi olarak bir Ekinokandin (kritik hastada yüksek doz)Flukonazol ve Amfoterisin B alternatifVorikonazol SADECE klinik olarak stabil olan hastadaTedavi süresi ilk negatif kan kültüründen sonra minimum 14 gün

ESCMID – Önerilen tedavi algoritması



Tedavi – Fokal kandida infeksiyonları

- Kandidemisi olan hastalarda fokal infeksiyon / organ tutulumu açısından gerekli incelemeler yapılmalıdır (EKO, gözdibi incelemesi, USG, vb)
- Bu durumlarda tedavi önerileri kullanılan antifungalın infeksiyon bölgesine penetrasyonuna, fungusidal/fungostatik olmasına, etkenin antifungal duyarlılığına ve biyofilm üretme kapasitesine göre farklılıklar göstermektedir. Bazı durumlarda cerrahi tedavi önerilmektedir.
- Randomize kontrollü çalışmalardan ziyade gözlemsel çalışmalara dayanarak öneriler yapılmıştır. Avustralasian kılavuzunda antifungallerin farmakolojik özellikleri, doz ayarlamaları daha kapsamlı.

Klinik	Önerilen	Alternatif ajanlar	Öneriler
Hepatosplenik kandidiyazis	L-AMB veya ekinokandin ≥ 2 hafta, ardından oral azol (duyarlı izolatlar için flukonazol)		<ul style="list-style-type: none">İmmünsüpresyon alırken ve hepatosplenik görüntüleme anormallikleri düzelene kadar (genellikle en az 6 ay) antifungal tedaviye devam edinKohort çalışmaları, etkili antifungal tedaviye ve negatif mikrobiyolojik çalışmalara rağmen ateş 1 hf fazla devam ederse kortikosteroid kullanımını destekler
SSS kandidiyazis (menenjit veya apse)	L-AMB 5 mg/kg gün \pm flusitozin ≥ 2 hf, takiben flukonazol 400–800 mg (6–12 mg/kg) gün	Flukonazol 800 mg gün (12 mg/kg) \pm flusitozin	<ul style="list-style-type: none">BOS anormalliği ve klinik radyolojik belirti ve bulguların düzelinceye kadar devamlı tedaviİntraventriküler aletin çıkarılmasıVorikonazol SSS penetrasyonu iyi ancak klinik deneyim sınırlıİntratekal Amfoterisin B dirençli vakalarda kullanılabilir. Günlük dozu 0.01 mg to 1 mg in 2 mL of 5% dekstroz
Oküler kandidiyazis	Flukonazol 400–800 mg (6–12 mg/kg) gün veya vorikonazol	L-AMB 3–5 mg/kg gün +flusitozin flukonazol/vorikonazol dirençli izolatlar	<ul style="list-style-type: none">Göz lezyonları düzelinceye 4-6 hf tedaviİntravitreal antifungal tedavi makulayı içeren vitrit tedavisinde düşünülmeli (D-AMB 5–10 μg içine 0.1 mL steril su veya vorikonazol 100 μg in 0.1 mL steril su)Vitritis durumunda vitrektomi

Klinik	Önerilen	Alternatif ajanlar	Öneriler
Kandida osteoartikuler infeksiyon	Flukonazol ± Ekinokandin ≥2 hf	LF-AMB ≥2 hf takiben Flukonazol dirençli infeksiyon için eğer izolat duyarlı ise, vorikonazol, posakonazol veya itrakonazol kullanılabilir	<ul style="list-style-type: none"> Eklem protezi için ≥6 hf Protez infeksiyonu için iki aşamalı revizyon aşamalar arasında antifungal süre ≥12 hf, ikinci aşama sonrasında ≥6 hf Osteomyelit tedavi süresi 6–12 ay (ek olarak cerrahi gerekebilir)
Torasik infeksiyon (ampiyem, mediastinit, perikardit)	Duyarlı şuşlar için Flukonazol	Ekinokandinler ampirik tedavi dirençli veya intolerans durumunda önerilir Flukonazol-dirençli infeksiyon için duyarlı şuşlarda vorikonazol veya posakonazol basamak tedavide kullanılabilir	<ul style="list-style-type: none"> Alt solunum yolundan izole edilen <i>Candida</i> türleri için, dissemine bir enfeksiyon olmadığı sürece tedavi önerilmemektedir (primer <i>Candida</i> pneumonia çok nadir) Drenaj veya debritleme tedavinin en önemli kaynak kontrolü bileşenidir
Candida endokardit ve implante kardiyak cihaz infeksiyonu	LF-AMB 3–5 mg/kg/gün ± flusitozin veya ekinokandin ≥2 hf takiben flukonazol 400–800 mg (6–12 mg/kg) gün	Flukonazol-dirençli infeksiyon için duyarlı şuşlarda vorikonazol veya posakonazol basamak tedavide kullanılabilir	<ul style="list-style-type: none"> valvular infeksiyon için valv cerrahisi düşünülmelidir ve implante kardiyak cihaz enfeksiyonlarında cihaz çıkarılmalıdır Valvüler endokardit için tedavi ≥6 hf, implante kardiyak cihaz enfeksiyonlarında ≥4 Cerrahiye uygun olmayan hastalar için uzun süre supresyon tedavisi yapılmalıdır. Artan ekinokandin dozları yaygın olarak kullanılmaktadır

Klinik	Önerilen	Alternatif ajanlar	Öneriler
Semptomatik <i>Candida</i> sistiti veya piyelonefrit veya mantar topu	<ul style="list-style-type: none"> Flukonazol 200 mg/gün (sistit) Fluconazole 400/gün (pyelonefrit) Flukonazole dirençli türler için D-AMB 0,3–0,7 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> Flusitozin, D-AMB'nin kontrendike olduğu flukonazol dirençli hassas türler için bir seçenektir, ancak direnç genellikle gelişir Dirençli ise ekinokandinler 	<ul style="list-style-type: none"> Tedaviye 14gün devam edin; D-AMB'nin toksisiteyi sınırlaması için 7 güne kadar daha kısa düşünülebilir Flukonazole dirençli mantar topu enfeksiyonu için nefrostomi tüpü yoluyla 200–500 mL steril suda 25–50 mg D-AMB mesane irrigasyonu düşünülebilir Mantar topları için genellikle ameliyat gerekir Kalıcı kateterler çıkarılmalı veya değiştirilmelidir; ayrıca stentlerin ve nefrostomi tüplerinin çıkarılmasını veya değiştirilmesini düşünün
Periton diyalizi enfeksiyonu dahil intra abdominal kandidiyazis	Duyarlı izolatlar için flukonazol	<ul style="list-style-type: none"> Ampirik tedavi, direnç veya intolerans için ekinokandinler Flukonazol-rezistan infeksiyon için duyarlı suşlarda vorikonazol veya posakonazol basamak tedavide kullanılabilir 	<ul style="list-style-type: none"> Girişimsel veya cerrahi olarak elde edilen periton sıvısından <i>Candida</i> türleri izole edilirse tedavi edin Drenaj ve/veya debridman ile kaynak kontrolü tedavinin önemli bir bileşenidir <i>Candida</i> peritoneal diyaliz peritonitinde peritoneal kateter çıkarılmalıdır Ampirik <i>Candida</i> tedavisi, yüksek intraabdominal kandidiyazis riski (örn. nekrotizan pankreatit, üst GI perforasyonu, tekrarlayan barsak kaçağı) olan ve antibakteriyel tedavi ile düzelmeyen bir hastada düşünülebilir.

SUPPLEMENT ARTICLE

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

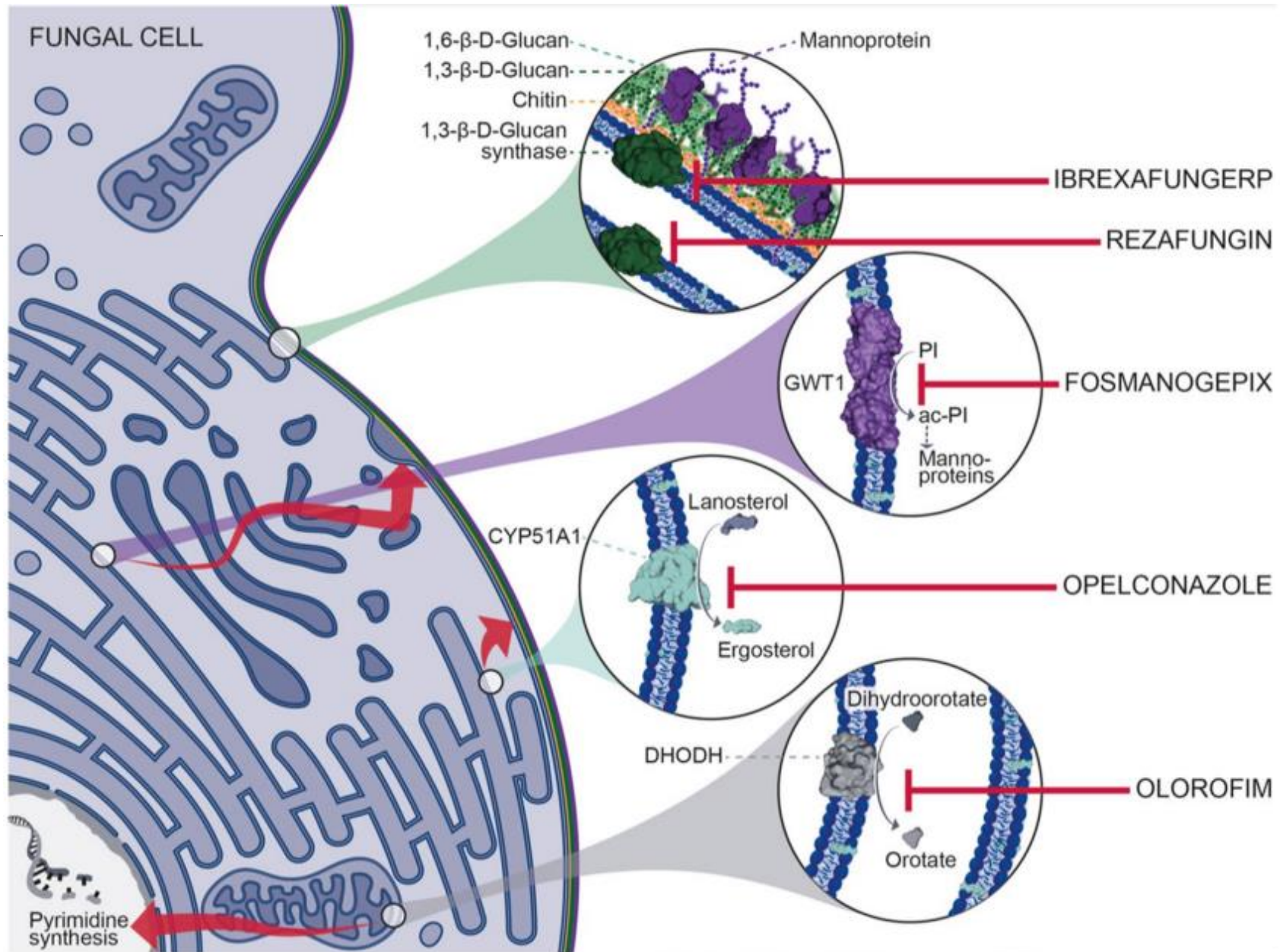
Caitlin Keighley,^{1,2,3} Louise Cooley,^{4,5} Arthur J. Morris,⁶ David Ritchie,⁷ Julia E. Clark,^{8,9} Peter Boan^{10,11} and Leon J. Worth,^{12,13} the Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee







- Antifungal tedavi önerilerinde hepatik yetmezlik, renal yetmezlik, CRRT ve obezite durumlarına göre doz önerileri mevcut
- Doku – organ konsantrasyonları belirtilmiş
- Non-farmakolojik öneriler arasında kateter çekilmesi, EKO, oftalmolojik inceleme, Sağlık kurumlarında **bundle uygulamaları ve AFYP'nin uygulamaya konulması** önerilmekte

Yeni antifungal ilaçlar


- Antifungal direnç, özellikle *C. auris*, küresel olarak büyüyen bir endişe kaynağıdır
- Klinik geliştirme aşamasında olan bu antifungal ilaçlar klinisyenlere zor enfeksiyonları tedavi etmek için büyük umut vaat etmektedir.

- **Rezafungin (CD101),**
- **İbrexafungerp (SCY-078),**
- **Fosmanogepix (APX001),**
- Olorofim (F901318),
- oteseconazole (VT-1161),
- enochleated amphotericin B (MAT2203),
- nikkomisin Z (NikZ) ve
- ATI-2307



Antifungal agents		Fosmanogepix	Ibrexafungerp	Olorofim	Opelconazole	Rezafungin
Pathogens						
	<i>Aspergillus calidoustus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
	Azole-resistant <i>A. fumigatus</i>	Green	Green	Green	Red	Green
	<i>Aspergillus flavus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
	<i>Aspergillus lentulus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
	<i>Aspergillus nidulans</i>	Green	Green	Green	Green	Green
	<i>Aspergillus niger</i>	Green	Green	Green	Red	Green
	<i>Aspergillus terreus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
	<i>Scedosporium spp.</i>	Green	Orange	Green	Green	Green
	<i>Lomentospora prolificans</i>	Green	Orange	Green	Green	Green
	<i>Candida albicans</i>	Green	Green	Red	Green	Green
	<i>Candida auris</i>	Green	Green	Red	Green	Green
	<i>Candida dubliniensis</i>	Green	Green	Red	Green	Green
	<i>Candida glabrata</i>	Green	Green	Red	Green	Green
	<i>Candida krusei</i>	Red	Green	Red	Green	Green
	<i>Candida lusitanae</i>	Green	Green	Red	Green	Green
	<i>Candida parapsilosis</i>	Green	Green	Red	Green	Green
	<i>Candida tropicalis</i>	Green	Green	Red	Green	Green
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Green	Green	Red	Green	Green
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Green	Green	Red	Green	Red
	<i>Trichosporon asahii</i>	Green	Green	Red	Green	Green
	<i>Exophiala dermatitidis</i>	Green	Green	Red	Green	Green
	<i>Malassezia furfur</i>	Green	Green	Red	Green	Green
	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Green	Green	Red	Green	Green

Novel Therapeutic Approaches to Invasive Candidiasis: Considerations for the Clinician

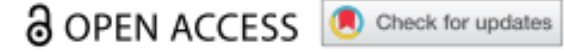
Frederic Lamoth ^{1,2}

¹Infectious Diseases Service, Department of Medicine, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ²Institute of Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland




Correspondence: Frederic Lamoth, Service of Infectious Diseases and Institute of Microbiology, CHUV | Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Rue du Bugnon 48, Lausanne, 1011, Switzerland, Tel +41 21 314 10 10, Email frederic.lamoth@chuv.ch

Scenarios	Indications	Rezafungin	Ibrexafungerp	Fosmanogepix
Multiple resistance	<i>FKS</i> -mutant <i>C. glabrata</i> and <i>C. auris</i>	X	O	O
Need of prolonged therapy and project of hospital discharge	Complicated IC	O	O	O
Uncontrolled source of infection	Intra-abdominal candidiasis	O	O	O
Sanctuary sites of infection	CNS or eye infection	X	X	O

REVIEW



Invasive *Candida* infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin

Alessandra Oliva ^a, Francesco Giuseppe De Rosa^b, Malgorzata Mikulska^c, Federico Pea ^{d,e}, Maurizio Sanguinetti^f, Carlo Tascini^g and Mario Venditti ^a

- Rezafungin; anidulafunginden derive edilmiş bir ekinokandin. Etki spektrumu diğerleriyle aynı.
- *C. parapsilosis* ve *C. glabrata*'da direnç olabilir. Azol dirençli suşlara etkili
- Avantajı **yarılanma ömrünün uzun olması**. Haftada bir uygulama. Dışkı yoluyla atılır. İlaç-ilaç etkileşimi yoktur. Uzun süre kullanımlarda güvenilir. APAT için uygun. BOS ve göz geçişi yok
- 400 mg yükleme, takiben haftalık 200 mg idame (STRIVE Faz II çalışması), 5. gün mikrobiyolojik eradikasyon açısından Caspofunginden daha etkili bulunmuş. Ancak 30-gün mortalite açısından benzer. Anlamlı yan etki saptanmamış.

Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial



Lancet 2023; 401: 49-59

George R Thompson III, Alex Soriano, Oliver A Cornely, Bart Jan Kullberg, Marin Kollef, Jose Vazquez, Patrick M Honore, Matteo Bassetti, John Pullman, Methee Chayakulkeeree, Ivan Poromanski, Cecilia Dignani, Anita F Das, Taylor Sandison, Peter G Pappas, on behalf of the ReSTORE trial investigators

- ReSTORE, 15 ülkede 66 üçüncü basamakta 2018 -2021 yılları arasında 222 hasta
- Çok merkezli, çift kör, randomize bir faz 3 çalışma
- Kandidemi veya invaziv kandidozlu yetişkinlerde Rezafungin 400 / 200 mg ve kaspofungin 70/50 mg 4 hafta karşılaştırılmış
- Rezafungin grubundaki hastaların %59'u ve kaspofungin grubundaki hastaların %61'inde birincil sonlanım noktaları olan 14. gün iyileşme var. 30 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm kaspofunginden düşük değil
- Tedavide ortaya çıkan veya ciddi advers olaylar endişe verici değil
- Bu faz 3 çalışma ile rezafunginin etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş



Safety and Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Fosmanogepix, a First-in-Class Antifungal Agent, in Healthy Volunteers

Michael R. Hodges,^a Eric Ople,^a Pamela Wedel,^a Karen J. Shaw,^b Abhijeet Jakate,^c William G. Kramer,^d Sjoerd van Marle,^e Ewoud-Jan van Hoogdalem,^e Margaret Tawadrous^c

Review

Fosmanogepix: A Review of the First-in-Class Broad-Spectrum Agent for the Treatment of Invasive Fungal Infections

Karen Joy Shaw^{1,*} and Ashraf S. Ibrahim^{2,3,*}

- Fosmanogepix (FMGX, APX001), intravenöz (iv) ve oral (po) bir antifungal ön ilaç adayı 'gepix' sınıfının ilk üyesi ve küçük molekülü suda çözünür bir fosfat ön ilacıdır
- FMGX'in aktif kısmı olan Manogepix (MGX, APX001A), mantar glikosilfosfatidilinositol (GPI) bağlantılı hücre duvarı transfer proteini 1'i (mannoproteinlerinin β -1,6-glukan ile çapraz bağlanmasına aracılık etmekte) hedefleyerek **hücre duvarı sentezini bozuyor** ve böylece hücre canlılığının kaybediyor
- Mantarın yüzeylere yapışmasındaki değişiklikler, biyofilm ve germ tüp oluşumunun inhibisyonu dahil olmak üzere mantar hücresi üzerinde pleiotropik etkilere neden oluyor
- *C. auris* dahil kandidalara (*C. krusei*'de **MİK'de yükseklik**), saccharomyces, aspergillus, fusarium, mucor, scedosporium türlerine etkili
- Sağlıklı gönüllülerde yapılan iki adet Faz 1 çalışmasında **yüksek oral biyoyararlanım** (%90,6 ila %101,2) gözlenmiş, iv ve oral kullanımlarda ciddi advers olaylar ortaya çıkmamış ve iyi tolere edilmiş

Clinical safety and efficacy of novel antifungal, fosmanogepix, for the treatment of candidaemia: results from a Phase 2 trial

Peter G. Pappas¹, Jose A. Vazquez², Ilana Oren^{3†}, Galia Rahav ^{4,5}, Mickael Aoun⁶, Pierre Bulpa⁷, Ronen Ben-Ami^{5,8}, Ricard Ferrer⁹, Todd Mccarty¹, George R. Thompson III ¹⁰, Haran Schlamm¹¹, Paul A. Bien¹², Sara H. Barbat¹¹, Pamela Wedel¹¹, Iwona Oborska¹¹, Margaret Tawadrous ^{12*} and Michael R. Hodges¹¹

- Nötropenik olmayan erişkinlerde kandidemi tedavisindeki etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirildiği çok merkezli bir çalışma
- İlk gün 12 saat arayla 1000 mg yüklemeyi takiben 600 mg / gün dozda 14 gün tedavi uygulanmış. Uygun hastalarda 4. günden sonra 700 mg/gün oral fosmanogepix tedavisine geçilmiş (%48).
- Başka bir antifungal kullanılmadan tedavinin tamamlanması ve kandidaların kandan temizlenmesi çalışmanın primer sonlanım noktaları
- Tedavi başarısı %80, 30 günlük survival %85 (ölümler başka nedenlerden). Ciddi bir yan etki veya tedavi kesilmesi bildirilmemiş. Kan kültürünün negatifleşmesi Ort. 2.4 gün



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

EXPERIMENTAL THERAPEUTICS





Clinical Efficacy and Safety of a Novel Antifungal, Fosmanogepix, in Patients with Candidemia Caused by *Candida auris*: Results from a Phase 2 Trial

Jose A. Vazquez,^a Peter G. Pappas,^b Kenneth Boffard,^c Fathima Paruk,^d Paul A. Bien,^e  Margaret Tawadrous,^f Eric Ople,^e Pamela Wedel,^e Iwona Oborska,^e Michael R. Hodges^e

- *C. auris*'e bağlı kandidemisi ve İK'ı olan erişkin hastalarda fosmanogepix'in etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirildiği çok merkezli bir alışma
- İlk gün 12 saat arayla 1000 mg yüklemeyi takiben 600 mg / gün dozda 14 gün tedavi uygulanmış. Uygun hastalarda 4. günden sonra 800 mg/gün oral fosmanogepix tedavisine geçilmiş.
- Başka bir antifungal kullanılmadan tedavinin tamamlanması ve kandidaların kandan temizlenmesi çalışmanın primer sonlanım noktaları
- İzolatların hepsi FLU-R. MİK seviyeleri en düşük FMGX için saptanmış
- Tedavi verilen 8/9 hastada tedavi başarısı elde edilmiş. 1 hasta gram negatif sepsis nedeniyle ex. Anlamlı yan etki saptanmamış.

Ibrexafungerp: A First-in-Class Oral Triterpenoid Glucan Synthase Inhibitor

Sabelle Jallow^{1,*}  and Nelesh P. Govender^{1,2} 

- İlk oral **BDG sentaz inhibitörü**. *Candida*'lara fungusidal, *Aspergillus*'a fungostatik etkili
- Ekinokandinlerle aynı enzimi inhibe ederler ancak bağlanma yeri farklıdır. Hayvan deneylerinde FKS mutasyonu olan *C. glabrata*'ya etkili olsa da bazı FKS mutasyonlarında IBX MİK seviyelerinde artış var
- Klinik çalışmalar (DOVE, VANISH, CANDLE) daha çok vulvovajinal kandidiyazdaki etkinliği üzerine. FDA tarafından tek günlük oral tedavide onay almış
- *C. auris* ile gelişen kandidiyaz, invaziv kandidemide etkinliğini inceleyen CARES çalışması sonuçları henüz yayınlanmadı
- *Candida* spp ile gelişen Spondilodiskit olgularında başarılı sonuçlar
- FURI çalışmasında standart tedaviye yanıt vermeyen çeşitli İK ve özofageal kandidiyaz olgularında 2x750 mg iki gün süreyle, takiben 750 mg/gün. %56 hastada yanıt.

MSG-10: a Phase 2 study of oral ibrexafungerp (SCY-078) following initial echinocandin therapy in non-neutropenic patients with invasive candidiasis

Andrej Spec^{1*}, John Pullman², George R. Thompson III³, William G. Powderly¹, Ellis H. Tobin⁴, Jose Vazquez⁵, Stephen A. Wring⁶, David Angulo⁶, Silvia Helou⁶ and Peter G. Pappas⁷ on behalf of the Mycoses Study Group†

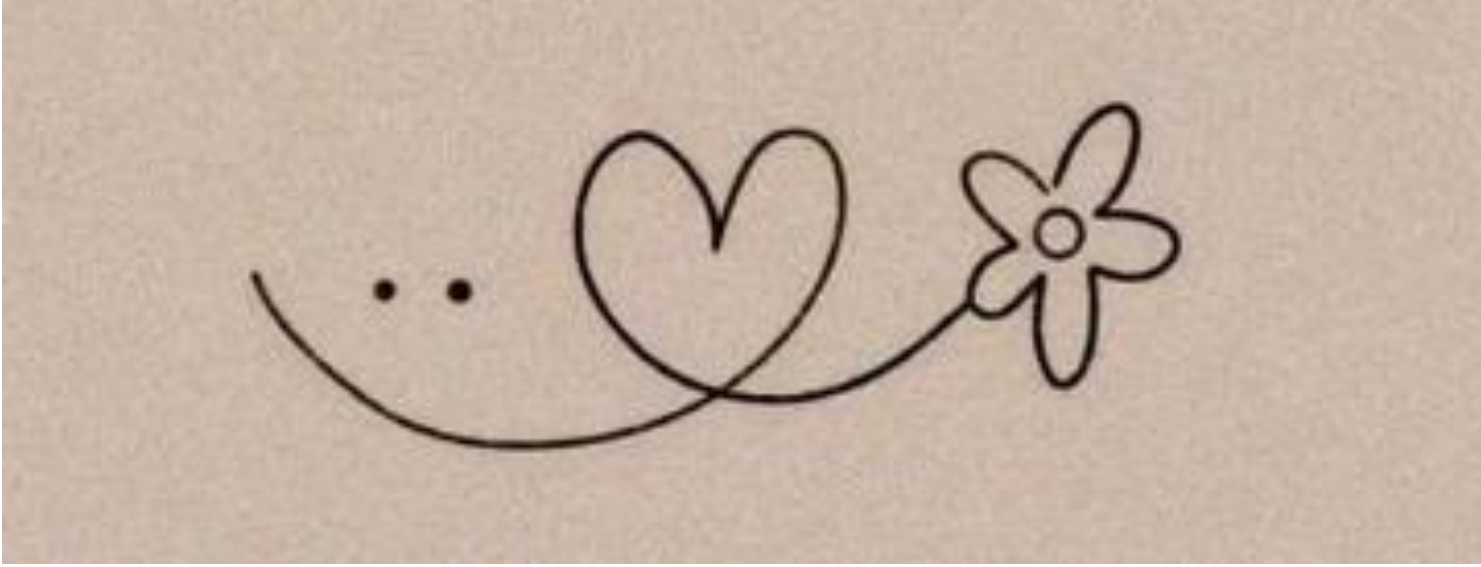
- İnvaziv kandidiyazlı hastalarda bir ekinokandini takiben iki farklı dozda oral IBX rejiminin standart tedaviyle karşılaştırılması
- 22 hasta çalışmaya alınmış. 7 hastada IBX 750 mg oral, 7 hastada IBX 500 mg oral, 8 hasta standart tedavi (FLU veya MICA) almış
- IBX 750 mg kullanan 6/7 hastada istenen yanıt alınmış. FLU ve IBX 500mg'da 5/7 hastada yanıt
- İyi tolere edilmiş ve yan etkiler FLU ile benzer. Bulantı, karın ağrısı, ishal gibi GIS rahatsızlıkları

Antifungal Stewardship (yönetişim)

- Dünya genelinde İFi'lerde artış ve peşisıra gelen direnç sorunu AF yönetim programlarını gündeme getirmiştir
- Antifungal yönetimden kastedilen direnç gelişmesini minimuma indirmek ve gereksiz ilaç kullanımını önlemek için antifungalleri **sorumlu bir şekilde** kullanmaktır ve girişimlerde bulunmaktır. Genel olarak Antimikrobiyal yönetim programlarının bir parçası olmalıdır.
 - Tanının erken ve doğru konması (MALDI-TOF, PNA-FISH, PCR, T2Candida),
 - Antifungal duyarlılık testlerine dayanarak uygun antifungallerin başlanması,
 - PCR veya biomarker'ların negatif olduğu hastalarda tedavinin kesilmesi başlıca basamaklarıdır
- Risk faktörlerinin varlığında empirik olarak başlanan antifungallerin gereksiz kullanımının azaltılması açısından tanısal testler önemlidir ve AFYP'nin içinde yer almalıdır. Rautemaa-Richardson ve ark. BDG testini antifungal tedaviyi kesmede değerlendirmişler ve bu strateji ile ekinokandin tüketiminde %39 azalma sağlamışlar.

Sonuç

- YBÜ'de non-albicans candida türleri sorun olmaya devam etmekte. Yeni ortaya çıkan türlerin yanı sıra giderek artmakta olan antifungal direnç endişe verici. Tür düzeyinde tanımlama ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması
- Klinik, mikrobiyolojik, serolojik, moleküler, radyolojik yöntemlerin birlikte kullanımı erken tanı ve tedaviye imkan vererek mortalitenin önlenmesinde önemli
- Tedavide kılavuz önerilerinin dikkate alınması ve gerektiğinde tedavinin bireyselleştirilmesi
- Antifungal yönetim programlarının ülke çapında / kurumsal bazda implementasyonu
- Yeni antifungallerin gelmesi sevindirici. Kullanım kolaylığı sağlamaktalar ancak uygunsuz kullanımda çabuk direnç gelişebilir



Teşekkür
ederim