



İnvazif kandida infeksiyonlarında güncelden gerçekliğe

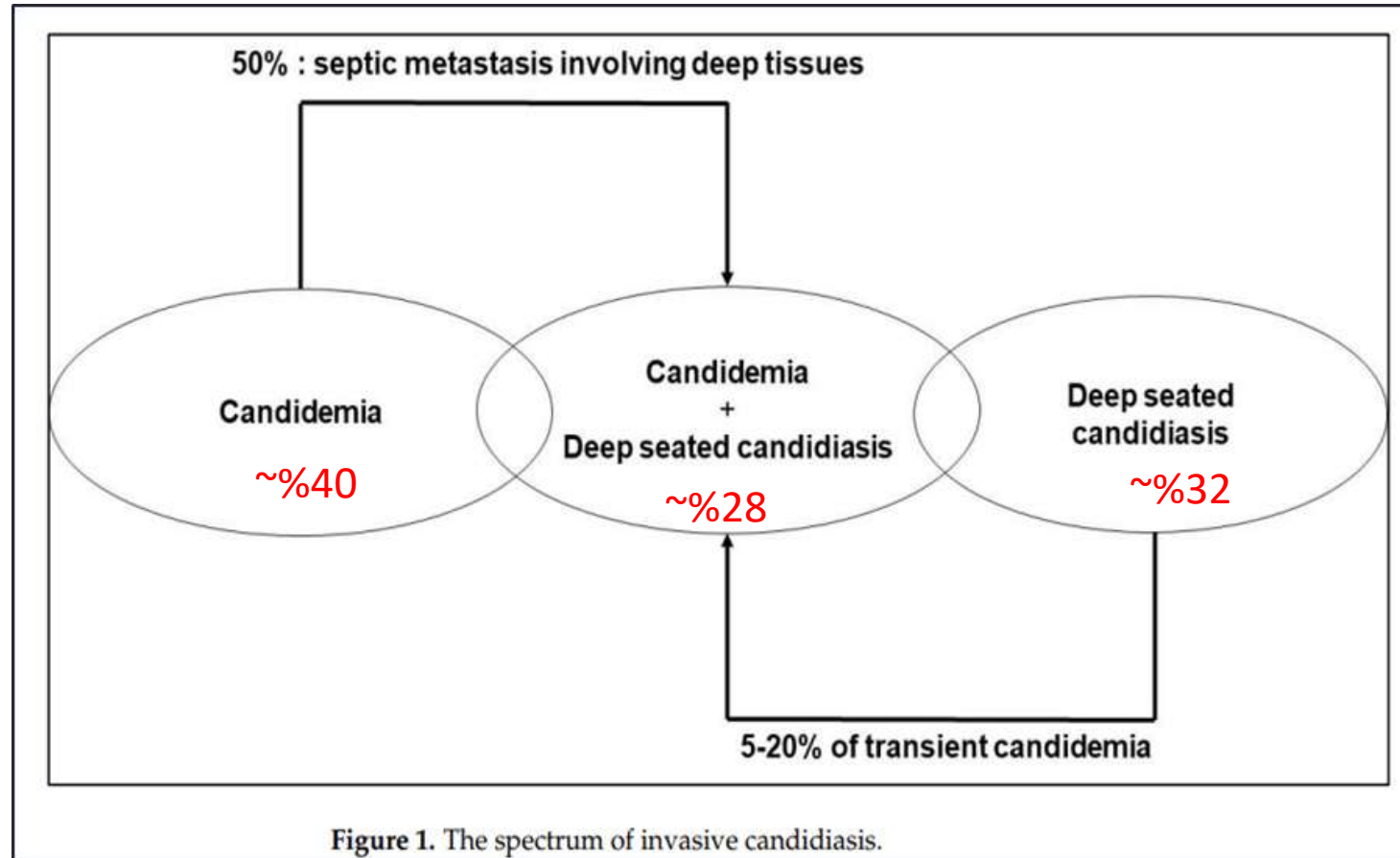
Organa özgü kandida infeksiyonlarında tanı ve tedavi

Doç. Dr. Zehra Çağla Karakoç
İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
27.09.2024

Sunum Planı

- *İnvazif kandidozun spektrumu, insidansı, mortalitesi, risk faktörleri, etkenler*
- *MSS, göz, kalp, intra-abdominal, hepatosplenik, üriner sistem, kemik eklem, akciğer*

İnvazif kandidozun spektrumu

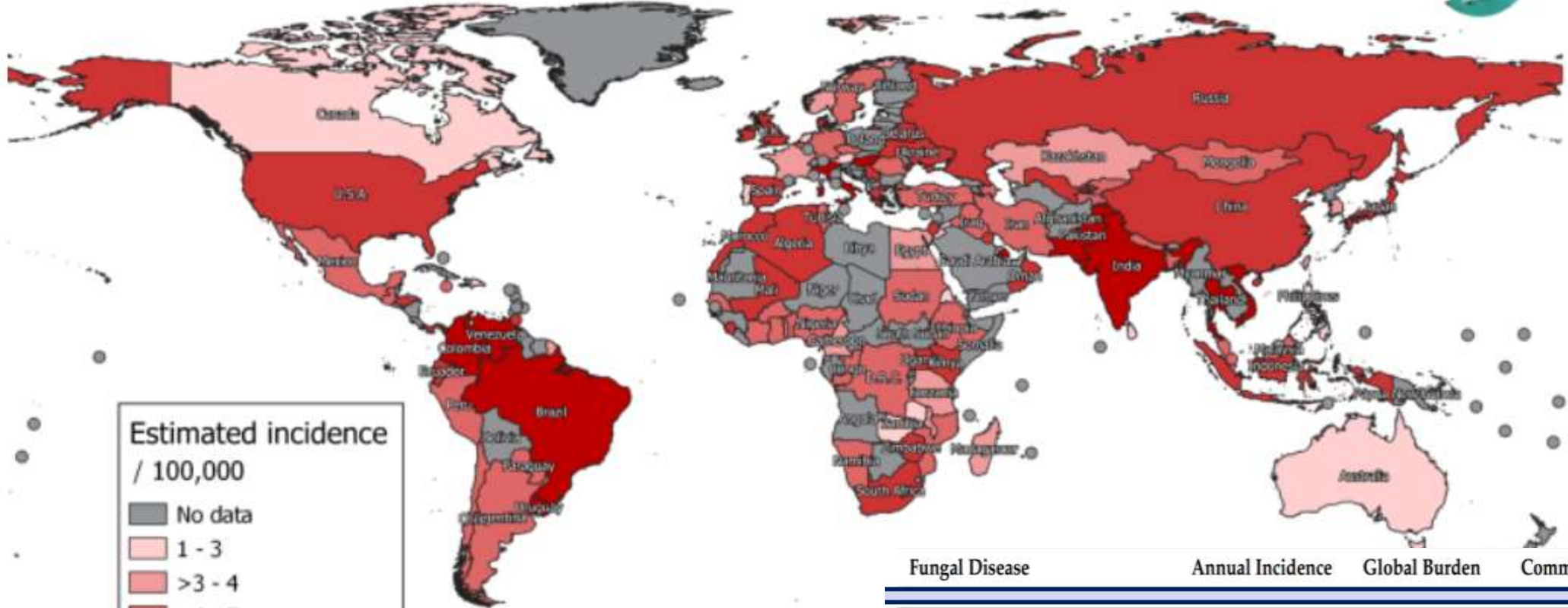


En sık kandidemi
Derin yerleşimli kandidoz; intra-abdominal, periton, kemik..

İnvazif kandidoz-insidansı

Candidaemia Incidence

November 2023



Estimated incidence
/ 100,000

- No data
- 1 - 3
- >3 - 4
- >4 - 5
- >5 - 10
- >10 - <25

Fungal Disease	Annual Incidence	Global Burden	Comments
Acute invasive			
Invasive candidiasis	~750,000		Includes 60,000–100,000 cases of intra-abdominal candidiasis

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

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

Hematolojik hasta, YBÜ yatan hasta, ileri yaş, yenidoğan

Mantar İnfeksiyonları için Küresel Eylem Fonu (GAFFI); kasım 2023

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 ¹

Affiliations + expand

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

2010-2023 yılları (influenza ve Covid olmadan) ,120 ülke 85 literatür, **insidans**, mortalite

İnvazif kandidoz ; 1,565,000 Mortalite; **995,000 (63.6%)**.

Kandidemi insidansı; 8/100 000 (avusturalya; 1.8, italya ve Pakistan;21)

Fungal infeksiyonlar 1-2 milyondan 3.75 milyon' a

İnvazif kandidoz-risk faktörleri

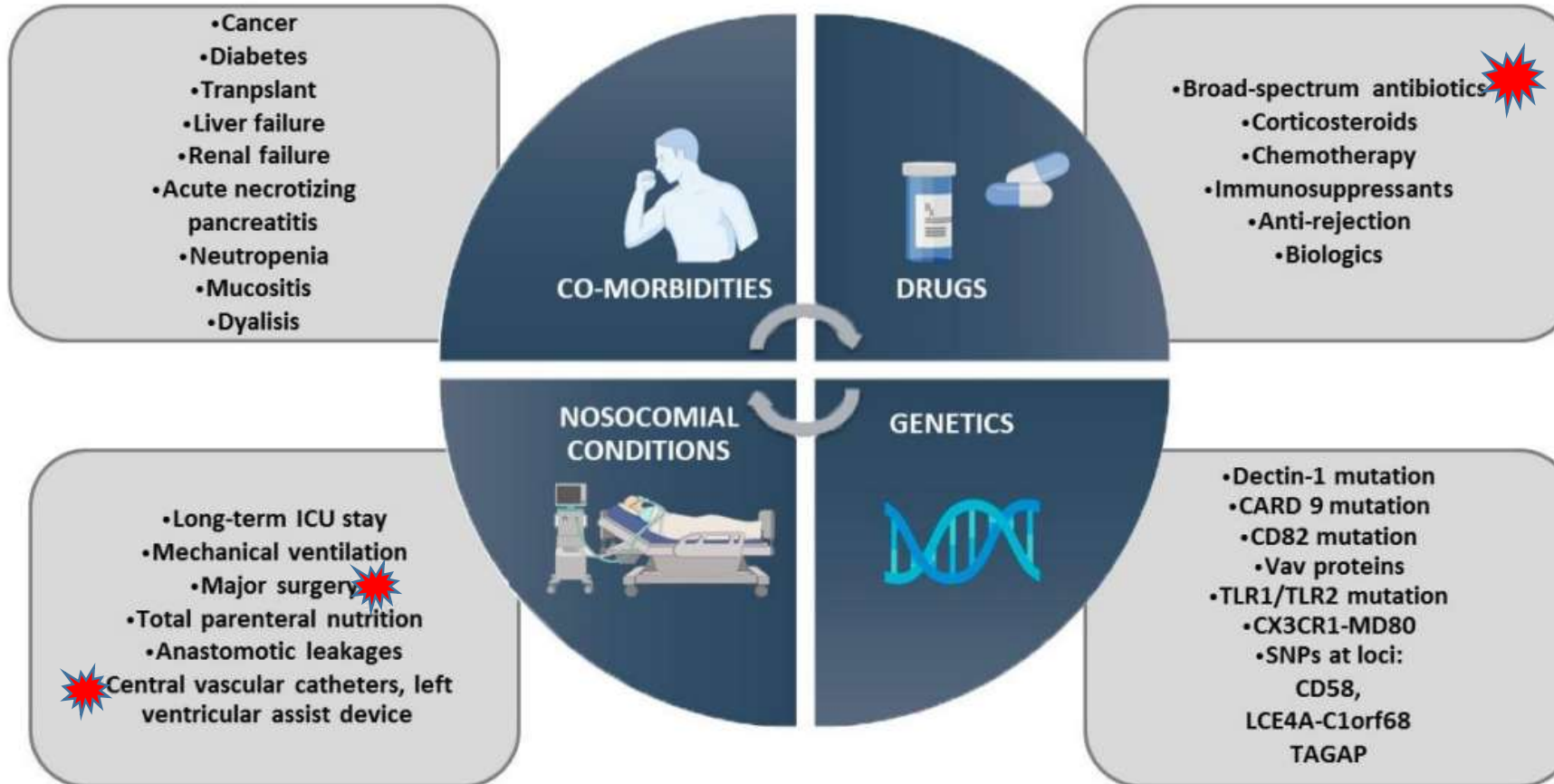


Figure 2. Risk Factors Predisposing to Invasive Candidiasis, categorized into four Groups: Co-Morbidities, Nosocomial Conditions, Drugs and Human Genetic Factors.

Kuzey Avrupa, Amerika, Avustalya, ; *C. albicans* ve *C. glabrata*
Güney Avrupa, Akdeniz, Latin Amerika ve Asya ; NAC ve *C. parapsilosis*
C. auris; Hindistan ve Afrika'da bazı bölgeler
Epidemiyolojik trend; *C. parapsilosis*te FLZ direnci, ekinokandinlerde MIC artışı

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

İnvazif kandidoz- konvansiyonel yöntemler

Kan kültürü- invazif kandidoz



➤ Altın standart

➤ Zaman alıcı

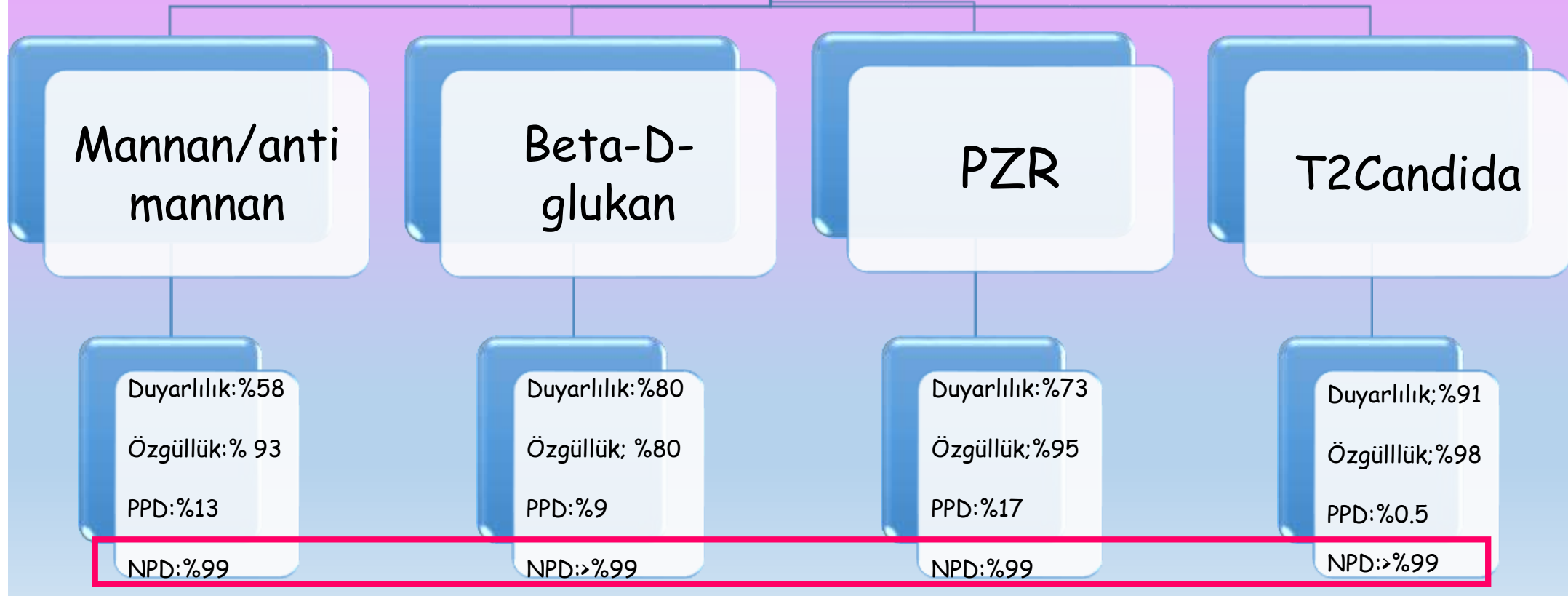
➤ Duyarlılığı düşük

➤ Klinikte karar verirken sınırlı etki

- Yeterli miktarda ; 40-60 ml
- İnkübasyon süresi ; 5 günden uzun olması rutin olarak önerilmiyor
- Ortalama pozitiflik; 2-3 gün
- Duyarlılığı düşüren durumlar; İntermittan kandidemi, derin yerleşimli kandidoz, kandida konsantrasyonunun düşük olması, önceden antifungal kullanımı
- Selektif kültür; verim ve maliyet etkinliği açısından kan kültürlerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır

Derin yerleşimli kandidoz tanısı zor; dokuda mikrobiyolojik ve histopatolojik inceleme, vücut eklem sıvısı incelenmesi..+FM

İnvazif kandidozda kültür dışı tanı



Kültür dışı tanı yöntemlerinin, konvansiyonel yöntemler de dahil olmak üzere diğer tanı yöntemleriyle birlikte kullanılmaları önerilir

Kandida risk tahmin modelleri

Kandida kolonizasyon indeksi ≥ 0.5

üreme olan örnek sayısı / alınan örnek sayısı

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

Kandida düzeltilmiş kolonizasyon indeksi ≥ 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 ≥ 3

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

Kandida skoru ≥ 3 invazif kandidoz riski yüksek

(duyarlılık;%61 özgüllük;%86)

Kandida skoru <3 ise; NPD;%97

Kandida skoru <3 ise invazif kandidoz <%5

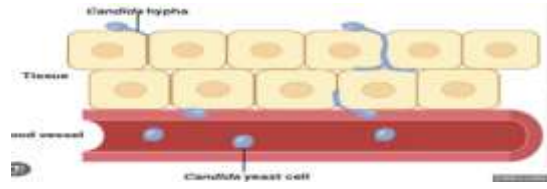
Merkezi sinir sistemi kandidozu tanı

meningoensefalit, beyin absesi, menenjit

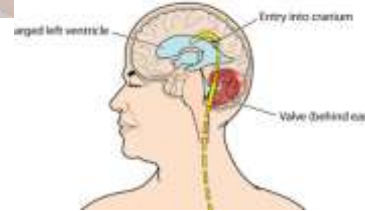


shutterstock.com · 177375947

- Klinik silik (risk faktörü olan hastada şüpheli)



Ventriculoperitoneal (VP) Shunt



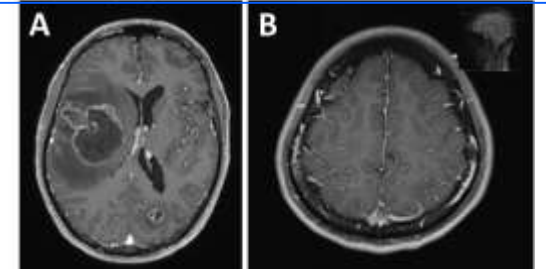
Risk faktörleri

Yenidoğanda KBB bağlı immatürite kaynaklı,

Erişkinde; nöroşirurjikal girişimler, ventrikül drenaj sistemleri

- ✓ Tekrarlayan BOS örneği kültürü (duyarlılık düşük, üreme zaman alıcı) AIII
- Kriptokok menenjit gibi yaygın kabul gören moleküler, antijen bazlı testleri yok (BDG (BIII), Mn/A-Mn(CIII) tanıya yardımcı ve tdv. yanıtını izleme)
- ✓ Kan kültürü (beyin absesi) AIII
- ✓ Histopatolojik tanı C

Figure 7. Cerebral candidiasis. A, Multiple cystic lesions with significant surrounding vasogenic edema in a patient with Candida brain abscesses. The walls of these cystic lesions are enhanced on T2 hypersignal. Courtesy of Özcan C. Vitr. B, MRI of a 20-year-old female with fever and headache showing meningeal enhancement. mNGS was positive for C. albicans. Courtesy of Liping Zhu.



Çoklu serebral mikro apseler gibi beyin parankim lezyonları sık görülen bulgular

Utility of (1→3)- β -D-Glucan Testing for Diagnostics and Monitoring Response to Treatment During the Multistate Outbreak of Fungal Meningitis and Other Infections

Anastasia P. Litvintseva,¹ Mark D. Lindsley,¹ Lalitha Gade,¹ Rachel Smith,¹ Tom Chiller,¹ Jennifer L. Lyons,² Kiran T. Thakur,³ Sean X. Zhang,⁴ Dale E. Grigorch,⁵ Thomas M. Kerkering,⁵ Mary E. Brandt,¹ and Benjamin J. Park¹

BDG; tedaviye yanıtı takipte kullanılabilir.

Emerging Roles of (1→3)- β -D-Glucan in Cerebrospinal Fluid for Detection and Therapeutic Monitoring of Invasive Fungal Diseases of the Central Nervous System

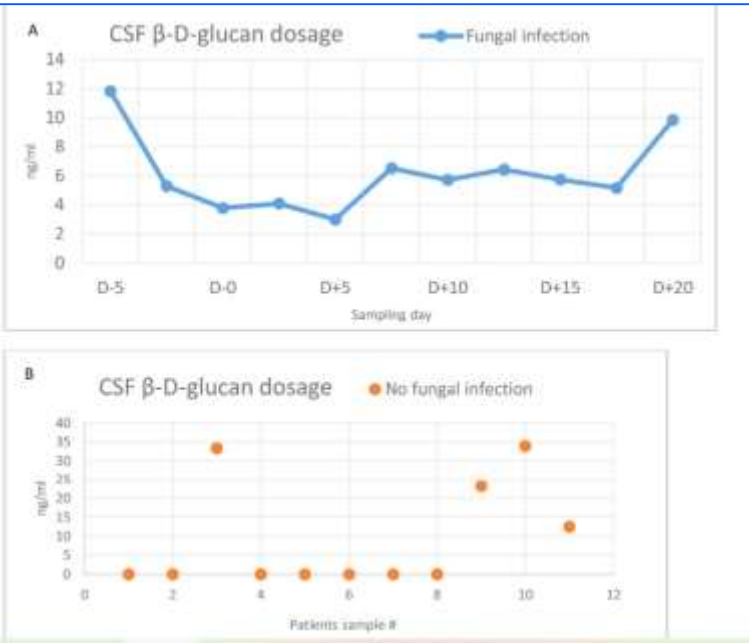
Get access >

Thomas J Walsh ✉, Sean X Zhang

Clinical Infectious Diseases, Volume 78, Issue 1, 15 January 2024, Pages 11–14;

<https://doi.org/10.1093/cid/ciad520>

Published: 31 August 2023 Article history ▾



Serum testi için geliştirilen BDG, BOS için uygulandığında tutarsız değerler göstermektedir ve BOS örneklerinde mevcut protokolle kullanımında **dikkatli** olmalı

International Journal of Infectious Diseases 122 (2022) 531–533

Contents lists available at ScienceDirect

ELSEVIER

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid

ISID INTERNATIONAL SOCIETY FOR INFECTIOUS DISEASES

Short Communication

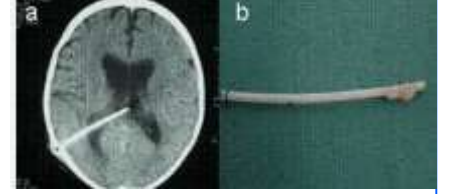
Caution when using 1,3, β -D-glucan in the CSF as a biomarker of *Candida albicans* meningitis

Laura Barbolini¹, Arnaud Riat^{2,*}, Christian Van Delden³, Jacques Schrenzel^{2,3}

Check for updates

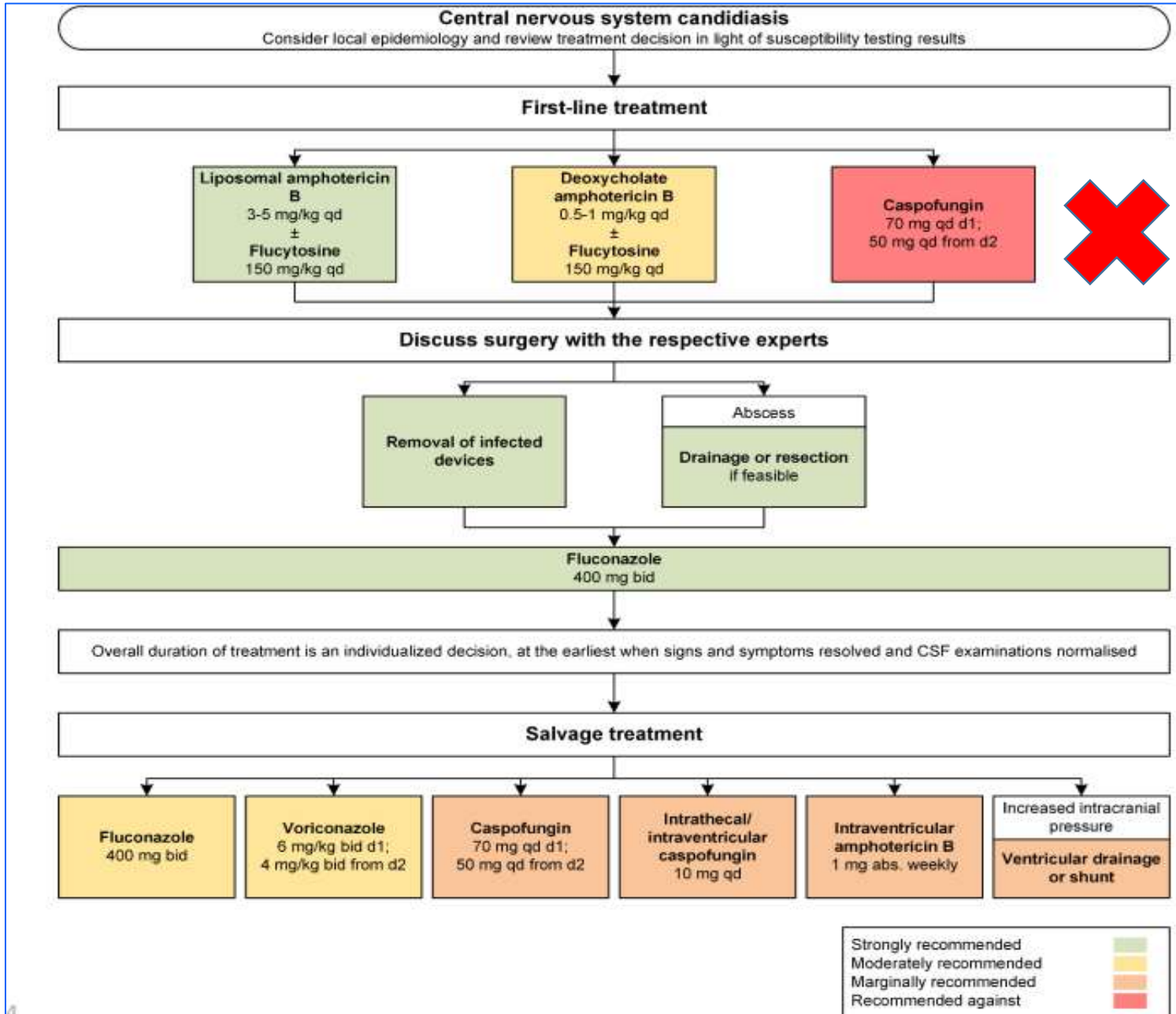
Merkezi sinir sistemi kandidozu tedavi

- İnvazif araçlar mutlaka çıkarılmalı (tekrar takmak için 1 ay bekle ve çok sayıda negatif kültür gör)



- Tedavide; L-AmB ± flusitozin
- Flukonazol oral idame (klinik düzleme ve duyarlılık sonucu ile) tedavide (6-12 mg/kg/gün)
- Ekinokandinlerin MSS geçişi kötü , posakonazol ve izovukonazol geçişi az
- **Vorikonazol** ; mükemmel BOS konsantrasyonlarına ulaşır, *C. krusei* veya *C. glabrata*'ya bağlı MSS infeksiyonu vakalarında başlangıç tedavisi olarak değil ancak basamak tedavisi olarak yararlı olabilir. *C. krusei* suşlarının çoğu vorikonazole duyarlıdır. Ancak, duyarlılık testi organizmanın duyarlı olduğunu doğrulamadığı sürece vorikonazol *C. glabrata* için kullanılamaz, çünkü bu tür sıklıkla tüm azollere dirençlidir veya dirençli hale gelebilir.

Merkezi sinir sistemi kandidozu tedavi

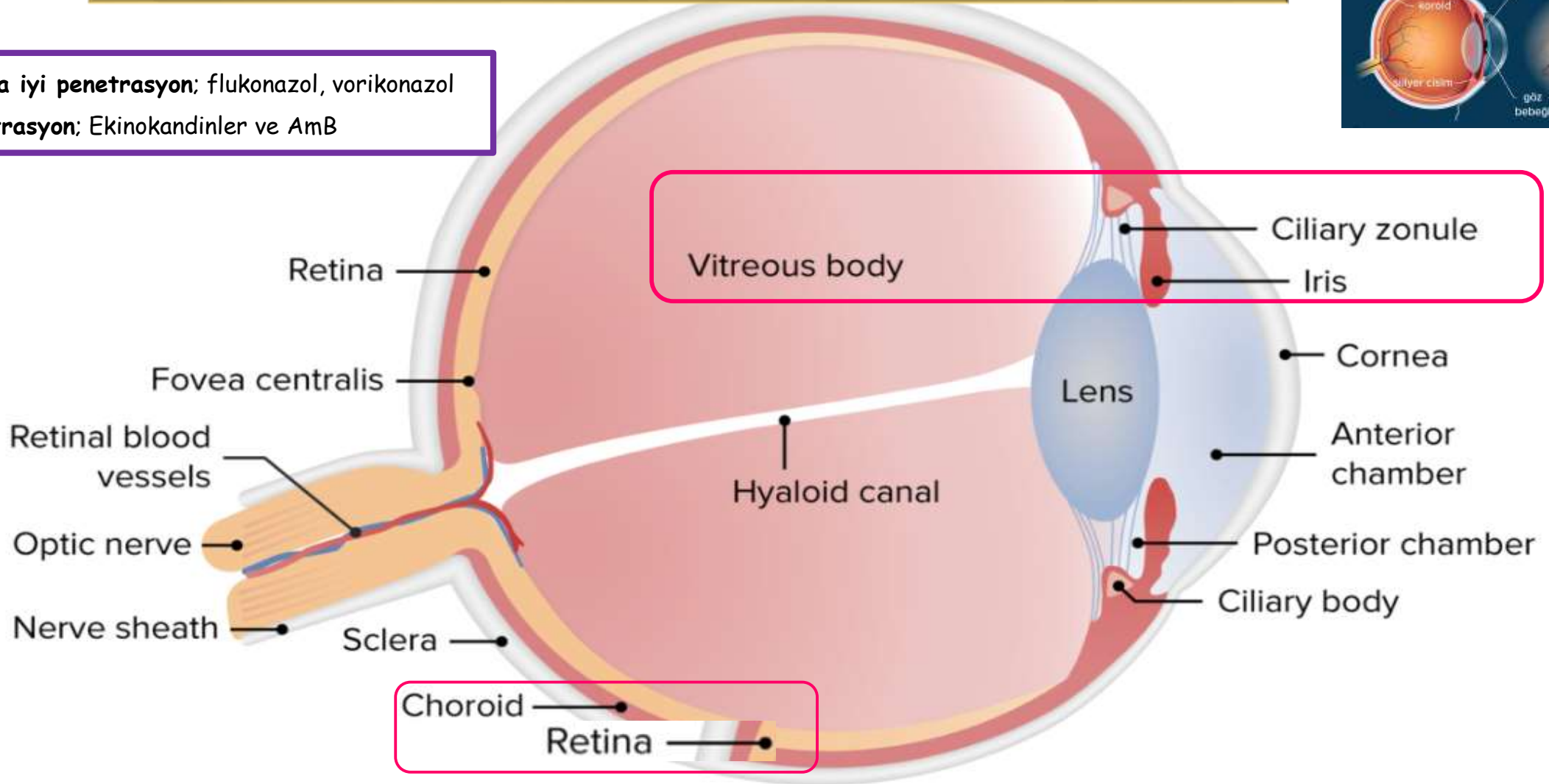


Tdv süresi; klinik+BOS bulguları+ radyolojik iyileşme ile kesilmeli

Parenteral tdv yanıt olmuyor ve şant da çekilemiyor ise; intravent AMB kullanılabilir
İntravent AMB; başağrısı, kusma, toksisite bulguları olabilir
C. auris; caspofungin intravent.

Kandida endoftalmiti ve koryoretiniti

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



Koroid; gözün retina ve sklera arasında kalan vasküler tabakası

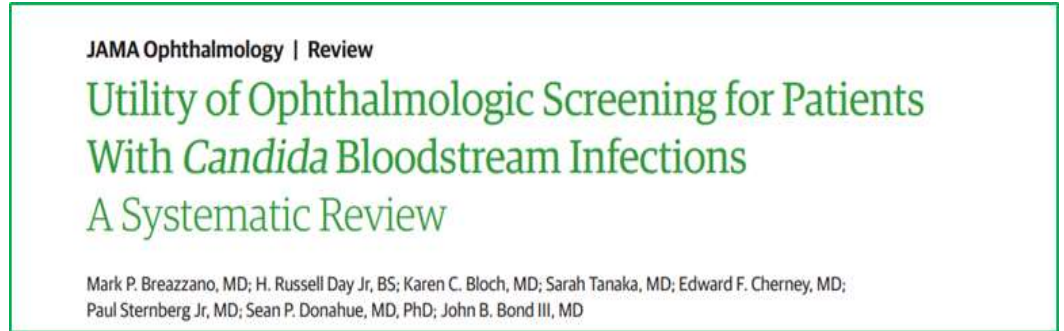
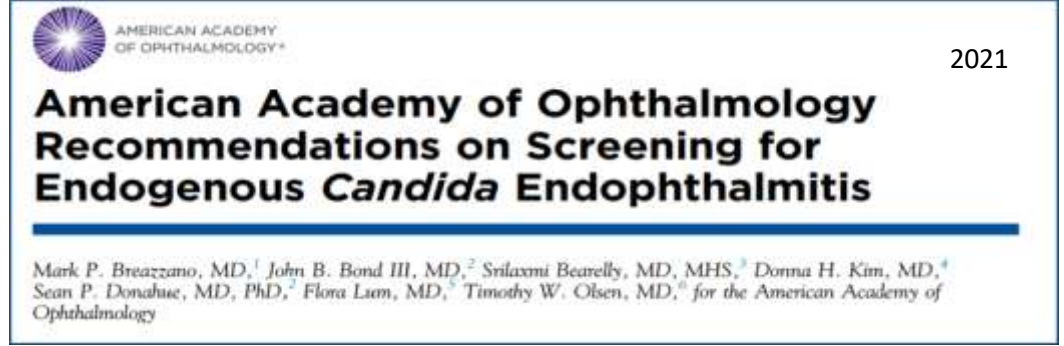
Koryoretinit; koroid+retina (tdv kolay kanlanma iyi)

Endoftalmit; vitreus+ retina+üvea inflamasyonu

Kandida endoftalmiti ve koryoretiniti

- Kaynak; hematogen yolla ulaşır
- Risk; persistan kandidemi, endokardit olması, iv ilaç bağımlısı olma, kronik KC hastalığı, bağışıklığın baskılandığı durumlar
- **Tanı;** indirekt funduskopi, doku tanısı invazif, komp diski var!
- **Avrupa ve Amerika rehberleri;** invazif kandidozda rutin funduskopi öneriyor amaç endoftalmitte gidişi ve görme kaybını engellemek
- **Amerikan Oftalmoloji Derneği (position statement);** oküler bulguların nonspesifik olması gereksiz girişim ve komplikasyonlara yol açabilir
- Yakın zamanda yapılan gözlemsel çalışmalarda; endoftalmi prevalansı çok düşük

1994 yılından beri; endoftalmit (<%2) ve koryoretinit %2-26 (doğru zamanda inceleme ?, sistematik inceleme?, YBÜ hastalarda nonspesifik bulgular?..

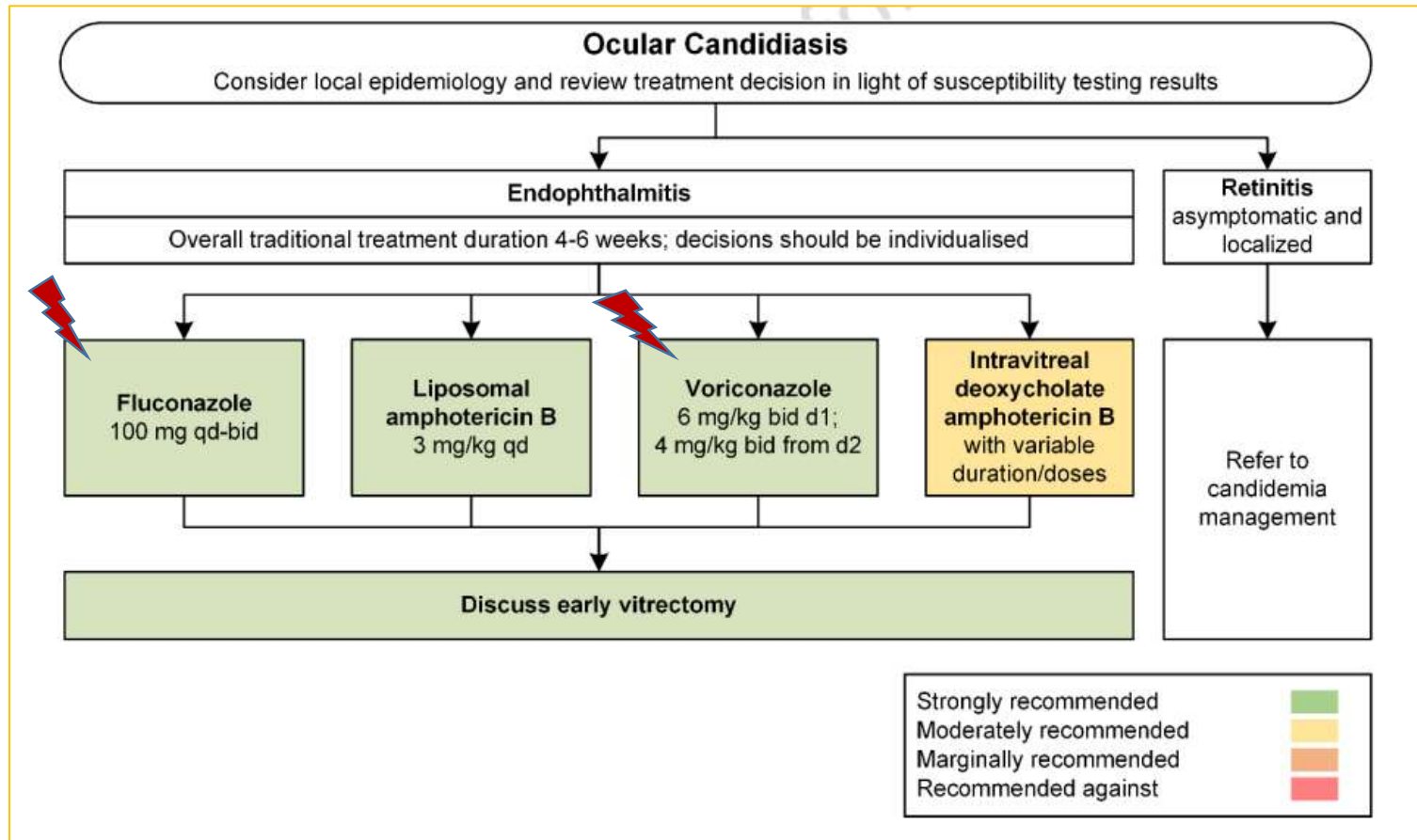


>7000 hastanın dahil edildiği sistematik inceleme, tanımlar tutarsız, bildirim fazla,
Yeni çalışmalarda göz tutulum oranı az ve yeni tedavilerle sonuçlar iyi, zaten IDSA kanıt düzeyi düşük eski çalışmalar
rutin tarama önerilmiyor, **belli risk grupları,**

Fundoskopi endikasyonları



- Oküler bulgular
- Şikayetlerini sözlü ifade edemeyenler
- Bağışıklığı baskılanmış hastalar
- Persistan kandidemi
- **Rutin fundoskopi yapılacak ise; doğru zaman ??** En az 1 hafta sonra, nötropeni varsa düzeldikten sonra (kandidemi sonrası ilk 1 haftada bakılanların %15 atlanmış) IDSA ilk bir haftada öneriyor



Vitroz sıvıya iyi penetrasyon; FLZ, VCZ
Zayıf penetrasyon; Ekinokandinler ve AmB
Sandford, rehberler; flz; 12mg kg/ gün yükleme 6-
12 mg /kg/ gün

Tedavi rejimlerini değerlendiren RKÇ YOK ; uygun tdv, tdv süresi, intravitreal tdv, ...??

FLZ; koroid, retina, vitröz sıvı penetrasyonu mükemmel

VCZ; intra-okuler PK flukonazole göre daha değişken, **C. krusei ve C. glabrata daha güvenilir**

Ekinokandinler; tartışmalı ; vitröz sıvıya penetrasyonu yetersiz ancak koroid ve retina gibi iyi kanlanan bölgelere iyi ulaşıyor ve terapotik düzeye erişiyor

Kandida endokarditi

- Tüm persistan veya relaps yapan kandidemilerde akla gelmeli, tüm endokarditlerin <%2
- Prognoz kötü ve 1 yıllık mortalite >%50
- Vejetasyonlar; bakteriyel göre daha büyük, daha fragil ve metabolik komp, oftalmik komp. ve deri lezyonu daha fazla
- Risk fakt; önceden İE geçirmiş olmak, yapay kapak varlığı, damar içi ilaç bağımlılığı ve bağışıklığın baskılanmış olması, *Aspergillus* spp. de genellikle intraoperatif kontaminasyonun söz konusu olduğu yapay kapak İE'si olarak karşımıza çıkar
- EKO, FDG PET/CT AII; duyarlılık %50-60, TEE; >%90
- Tanı; Kan kültürü, üreme yoksa sayısı artır
- BDG, PZR kültür dışı tanı yöntemleri; duyarlılık %82

Kandida endokarditi- tedavi

- İlk seçenek, sidal/biyofilm etkinliği olan **L-AmB** veya **ekinokandinler (yüksek dozda)+erken cerrahi**
- **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**

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.
	Lipozomal 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	
	Kaspofungin veya Mikafungin veya Anidulafungin	150 mg, tek dozda, İV 150 mg, tek dozda, İV 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)

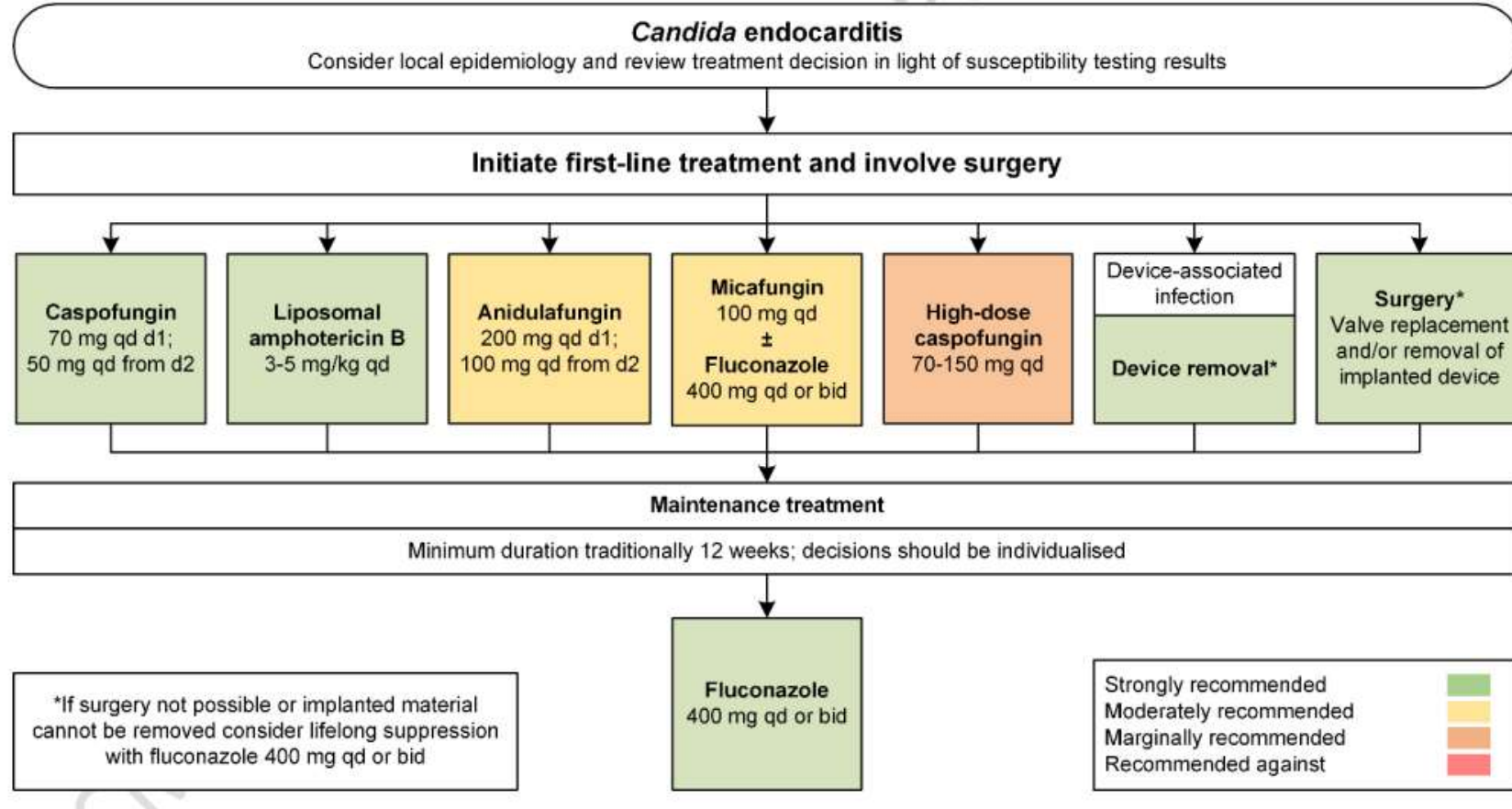
Ameliyat İndikasyonları	Öneri Sınıfı	Kanıt Düzeyi
Sınıf I Kalp yetmezliğine neden olan kapak disfonksiyonu yaratmış İE'de, antibiyotik tedavisinin tamamlanıp tamamlanmamasından bağımsız olarak hastaya ilk yatışta ameliyat yapılmalıdır.	I	B
<i>Staphylococcus aureus</i> , fungal ya da yüksek dirençli diğer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

Kandida endokarditi- tedavi

- Tedavide ekinokandin veya AMB +erken cerrahi (rehberlerde güçlü öneri), başlangıç tdv azol yok
- **Kombinasyon; AMB+ekinokandin veya ekinokandin+ azol (orta dereceli öneri)**
- Oral tedaviye geçiş ; FLZ duyarlı ise (güçlü öneri)
- Cerrahi sonrası tdv süresi minimum 6 hafta , komplikasyonda (paravalvuler abse..) süre uzun
- Tedavi süresi; 4 hafta- 2 yıl, protez kapakta ömür boyu
- Valvular endokarditte; minimum 6 hafta + cerrahi
- *C glabrata*; tedavi altında ekinokandin direnci gelişebilir dikkat!! (*c. parapsilosis* MIC yüksek ..)

Kandida endokarditi

Figure 14. Optimal treatment pathway for *Candida* endocarditis in adults when all treatment modalities and antifungal drugs are available.



Ekinokandin dozu normal-güçlü öneri??

İbreksafungerb; *C. auris*, dirençli *C. glabrata* için kullanılabilir (zayıf öneri)
Posakonazol izovukonazol; tecrübe az..

İntra-abdominal kandidoz

Mortalite yüksek, (abse, nekrotizan pankreatit, perforasyon, anostomoz kaçağı)

Tanı

Kolonizasyon mu ? Derin yerleşimli kandidoz mu?
Klinik non-spesifik
Standardize bir tanım yok
Peritonitli hastalar;%80 kolonize
(BDG >259 ve CAGTA +)
T2 Candida ve BDG; BIII (ECMM,İSHAM)

Tedavi

gözlemsel/kontrolsüz/spesifik
gruplardaki çalışmalara dayalı (nadir görülen
bir durum olması yeterli sayıda hasta yok, İAK
hastalarda kompleks komorbiditeleri var ve bu durum
spesifik antifungalın sonuçlar üzerindeki etkisini
belirsizleştiriyor, etik olarak plasebo kontrollü çalışma
yapmak zor..)

Table 6. Recommendations on imaging modalities in different types of suspected IC.

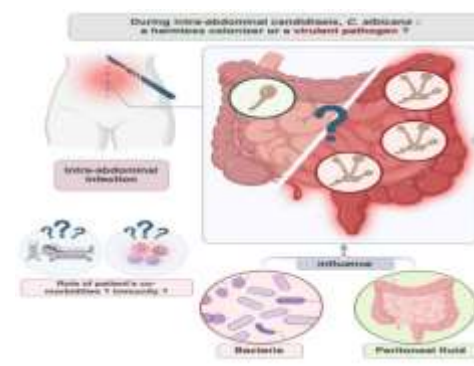
Population	Intention	Intervention	Soft	QoI	Original Source	Annotation
Abdominal IC	To diagnose	Abdominal CT scan	A	III	Ylstra et al 2018 doi	N=1, AML, spleen lesions
		Endoscopy	B	III	Sarin BMCU 2018 doi	N=1, renal lesions
		MRI & CECT	B	III	Satagra et al 2018 doi	N=1, Candida colitis
					Seong KIR 2015 doi	N=1, pancreatic candidiasis

Patients with	To predict	Serum BDG	B	QoI	Original Source	Annotation
Abdominal surgery	outcome				Giacobbe CMI 2005 doi	N=104
					Estevan Mycoses 2021 doi	N=71
					Forster Mycoses 2022 doi	N=10, 20% sensitivity

Odak kontrolü!!

2015 yılı; Basetti ve ark; 481 hasta retrospektif international kohort ; konkomitan kandidemi nadir,mortalite yüksek, odak kontrolü mortaliteyi azaltıyor,

İntra-abdominal kandidoz



- **Peritonit; rüptür; empirik tedavi; perfore barsak mixed üreme tedavi önerilmiyor, RKÇ invazif kandidozu** önlemek için intra-abdominal cerrahi yapılan yüksek riskli hastalarda preemtif 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

İntra-abdominal kandidoz tedavisi- IDSA 2016

- Klinik bulguları olan ve yakın zamanda geçirilmiş batın ameliyatı, anastomoz kaçağı veya nekrotizan pankreatit gibi invazif kandidoz için önemli risk faktörleri bulunan hastalar için ampirik antifungal tedavi düşünülmeli (güçlü öneri; orta kalitede kanıt).
- Tedavi ; uygun drenaj ve/veya debridman ile odak kontrolünü içermeli (güçlü öneri; orta kalitede kanıt).
- Tedavi seçimi, kandidemi ile aynı veya YBÜ'deki nötroopenik olmayan hastalar için kandidemi tedavisi gibi(güçlü öneri; orta kalitede kanıt).
- Tedavi süresi, kaynak kontrolünün yeterliliği ve klinik yanıtı göre belirlenmeli (güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt).

Intra-abdominal kandidoz- tedavi süresi

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

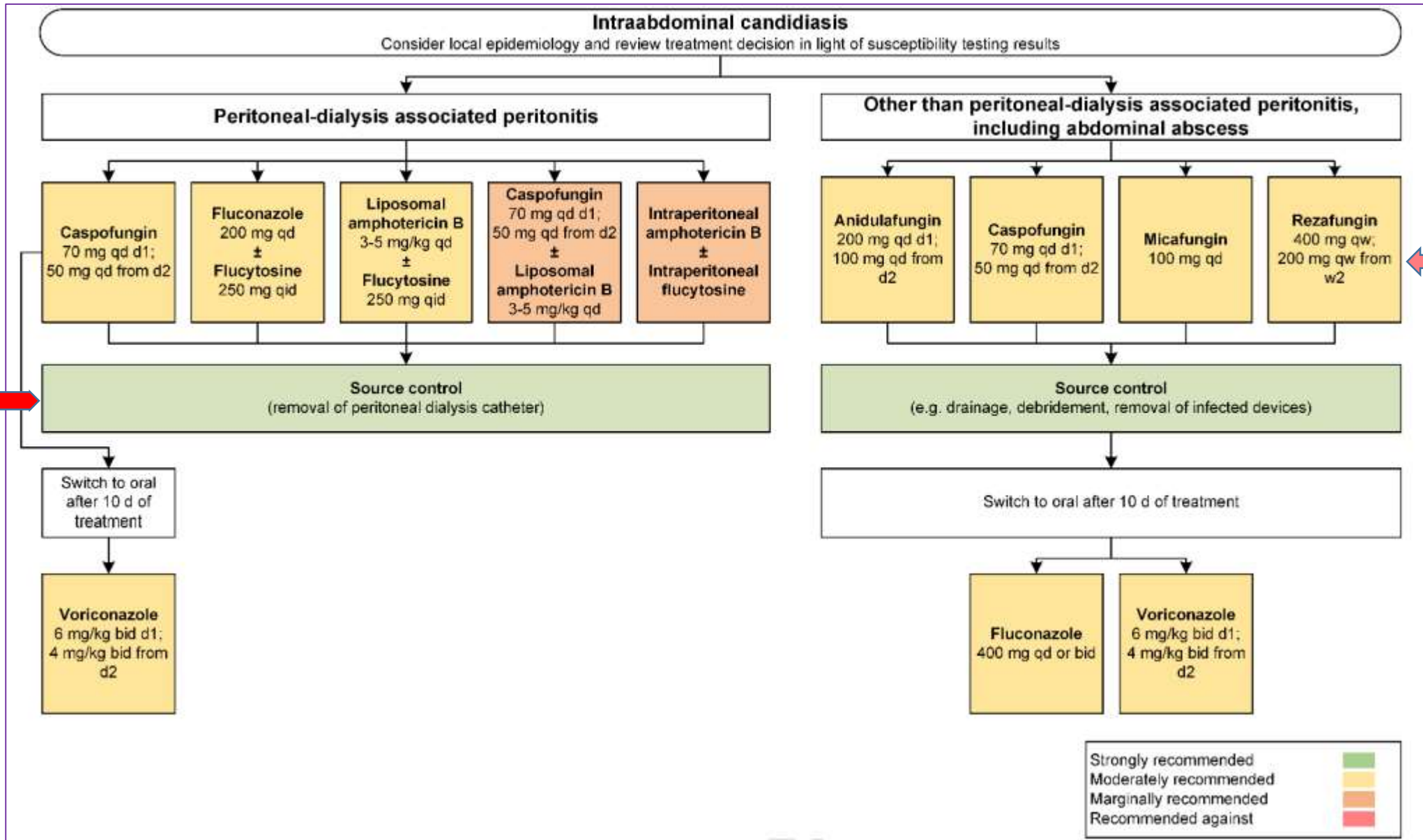
SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

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



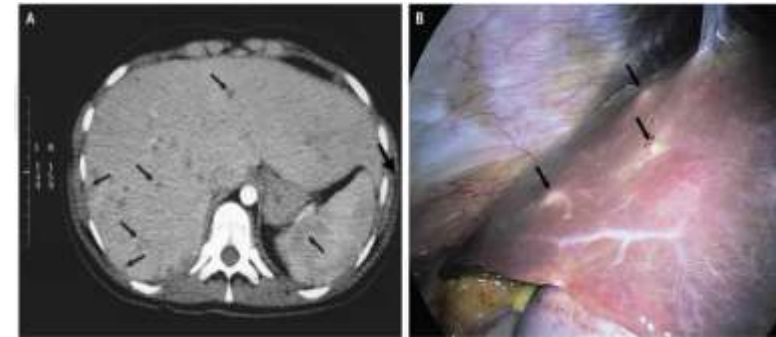
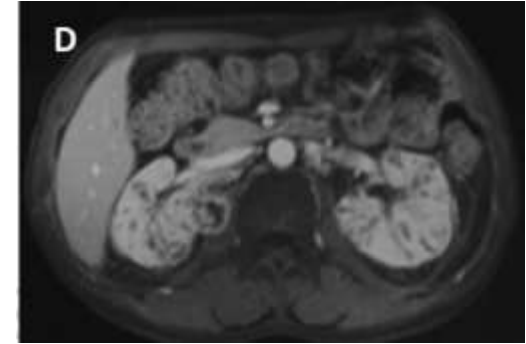
Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin (ESICM) Sistemik İnflamasyon ve Sepsis Çalışma Grubu
Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (ESCMID) Kritik Hastalar Çalışma Grubu

- Panel, invazif kandidoz ve yetersiz kaynak kontrolü olan kritik hastalarda, kandida türlerine (endokardit dahil) bağlı derin yerleşimli enfeksiyon 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 enfeksiyon bölgesine ve kaynak kontrolünün kalitesine bağlı



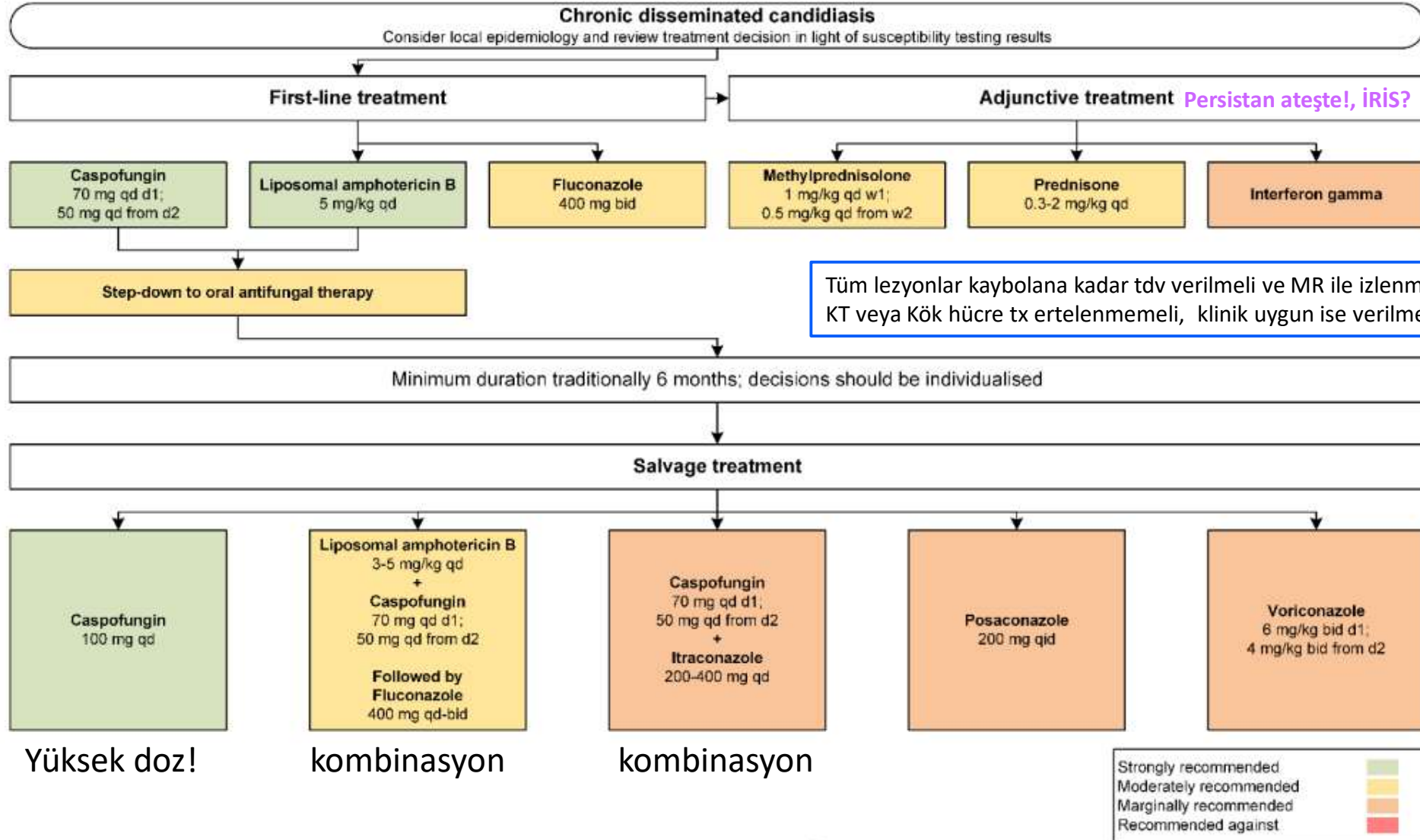
Kronik dissemine kandidoz (hepatosplenik kandidoz)

- Nadir ancak **mortalite yüksek**, dalak ve KC dışında böbrek, akciğer kemik..
- Sıklıkla derin ve uzamış nütropeniden yeni çıkmış hematolojik hastada (antifungal profilaksiler ile azaldı),
- Nütropeni düzelmesine ve antibiyotiklere rağmen devam eden ateş, karın ağrısı, HSM!!!!
- USG < BT < MR
- Multipl hipodens lezyonlar (erken <1 cm arası multipl yuvarlak)
- Kültür çoğunlukla üremesiz
- doku biyopsisi (histopatolojik tanı; granülamatöz lezyon, hif/maya, nekroz, inf rxn)
- ALP ↑ kan kültürü, serum BDG , PZR (dokuda)



Kronik dissemine kandidoz- hepatosplenik kandidoz tedavi

5 **Figure 17.** Optimal treatment pathway for chronic disseminated candidiasis in adults when all treatment modalities and antifungal drugs are available.
5



Asemptomatik kandidüri- tedavi

- Tipik olarak; antibiyotik kullanmış veya kullanan üriner kateteri olan hastada üreme var ; Kolonizasyon? İnfeksiyon?
- İnvazif araçları çıkartılmalı (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- Disseminasyon riski yüksek olan (nötropenik hasta, düşük doğum ağırlığı, ürolojik girişim) dışında tedavi önerilmez (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)
- Nötropenik ve düşük doğum ağırlıklı bebekte kandidemi gibi tedavi
- 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) 2 haft(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 bir etken için 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 mümkün ise değişim veya çıkartılması (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)

Kandida bağlı İYE fungus topu varsa

- Genellikle yenidoğanda görülür
- **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 irrigasyon (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)

Table 41. Recommendations on the management of *Candida* urinary tract infection.

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	References	Annotation
Any	To cure UTI + candidaemia	Echinocandin	C	IIu	Cuervo CID 2017 ⁹⁸¹	N=35 echinocandin, n=88 FCZ, results comparable (candidaemia of UT source)
		MICA	C	III	Multani TID 2019 ⁹⁸²	N=1, liver transplant recipient, <i>C. krusei</i>
Any	To cure candiduria	FCZ 200 mg po qd for 14d	D	I	Sobel CID 2000 ⁹⁷⁹	n=159 FCZ vs n=157 placebo, higher short-term clearance, low long-term eradication
<65 years	To cure UTI	D-AMB bladder irrigation	C	IIu	Tuon IID 2009 ⁹⁸⁴	Higher clearance after 24h than with FCZ
				IIu	Kauffman 2000 ⁹⁷⁸	Eradication: FCZ 45.5%, D-AMB 54.4%
≥65 years	To cure UTI	D-AMB bladder irrigation	D	I	Jacobs CID 1996 ⁹⁸⁰	N=50 FCZ, n=59 AMB, eradication higher but also all-cause mortality
<i>Candida</i> UTI with fungal ball	To cure	FCZ 300 mg to renal pelvis through nephrostomy, 400 mg po	C		Liu IDR 2022 ⁹⁸⁵	N=1, DM type 2, <i>C. tropicalis</i> , combine with surgery
Difficult-to-treat <i>Candida</i> UTI	To cure UTI	IBX	C	IIa	Siebert ECCMID 2023 ⁹⁸⁶	N=7, N=5 with <i>C. auris</i>
FCZ resistant	To cure UTI	D-AMB iv	C	III	Fischer CMI 2003 ⁹⁸⁷	N=11
FCZ resistant	To cure UTI	Antifungal + 5-FU	C	III	Wise Urology 1974 ⁹⁸⁸	N=30
FCZ-resistant	To cure UTI	Echinocandins iv	C	IIu	Cuervo CID 2017 ⁹⁸¹	
FCZ resistant	To cure cystitis	CASPO irrigation	C	III	Garcia MM 2015 ⁹⁸⁹	N=1
Kidney transplant	To clear candiduria	Antifungals	D	III	Denis Mycoses 2017 ⁹⁹⁰	120 episodes, no impact on clearance, risk of severe complications or death

CASPO, caspofungin; d, days; D-AMB, amphotericin deoxycholate; FCZ, fluconazole; 5-FU, flucytosine; h, hours; IBX, ibrexafungerp; MICA, micafungin; N, number of subjects investigated; po, orally; qd, daily; QoE, quality of evidence; SoR, strength of recommendation; UT, urinary tract; UTI, urinary tract infection; iv, intravenous.

When dosage is not specified, the standard dosing (including potential loading doses) according to the label is recommended.

Üriner sistemden kaynaklı kandidemi ekinokandin veya FLZ ile tedavi edilebilir

>65 yaş D-AMB ile mesane irrigasyonu önerilmiyor.

Bb tx ; kandidüri tdtv edilmemeli

Kandida kemik eklem tutulumu-tedavi

- Osteomyelit/spondilodiskit, artrit, protez infeksiyonu
- **Özet; kandida kemik eklem inf; cerrahi tedavi+ protez varsa çıkartılmalı+ indüksiyon L-AMB/ekinokandin ve uzun süreli tdv ,FLZ sadece duyarlı olduğu gösterilirse tercih edilmeli**
- **Osteomyelit;**Öncelikle AmB veya ekinokandinlerle indüksiyon (2-6 hafta) sonrası flukonazol (6-12 ay) ile tedavi devamı biyofilm nedeniyle önerilir.
- **Septik artritte;** cerrahi+ protezin çıkarılması (Protezin çıkarılması mümkün değilse; ömür boyu flukonazol tedavisi, AmB veya ekinokandinle indüksiyon(2 hafta) sonrası flukonazol tedavisi (4 hafta)
- **Reimplantasyon varsa;** protez çıkarıldıktan sonra en az 12 hafta tedavi ve protez takıldıktan sonra 6 hafta tedavi
- Lokal tedaviler; olgu düzeyinde değerlendirilmeli
- Antifungal sement; zayıf öneri olgu düzeyinde (C. auris)

Kandida; solunum yolu sekresyonlarından izolasyon

Solunum sekresyonlarından *Candida* spp. izolasyonu, kolonizasyonu temsil eder.

Table 42. Recommendations on the management of *Candida* detection from pulmonary specimens or suspected fungal pneumonia.

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	References	Annotation
Suspected pneumonia	To diagnose	Biopsy	A	IIh	Schnabel OFID 2014 ⁹⁹⁵	832 samples, 5 likely <i>Candida</i>
					Haron Med (Baltimore) 1993 ⁹⁹⁸	
					Wakayama Mycoses 2002 ⁹⁹⁹	
					Jackson ACR 2023 ¹⁰⁰⁰	N=1
					El-Ebiary AJRCCM 1997 ¹⁰⁰¹	
		Culture + PCR (lung tissue)	C	III	Dermawan Medicine 2018 ¹⁰⁰²	N=1 with bilateral lung infiltrates & granulomas
VAP & <i>Candida</i> in airway secretion	To treat	Antifungal treatment	D	IIu	Albert ICM 2014 ⁷⁶²	N=6 intervention (ANID or FCZ), N=29 placebo, hospital mortality, ICU & hospital time were similar
		Pre-emptive strategy	D	III	Ferreira ICM 2015 ⁹⁹⁷	Increased <i>C. glabrata</i> colonisation



VAP şüphesi olan ve solunum yolundan *Candida* spp. izole edilen YBÜ hastalarında FCZ veya ekinokandinlerle tedavi önerilmiyor.

YBÜ BAL; 77 hasta kandida üremesi ancak otopside; pnömoni yok

Kandida-akciğer ampiyemi

- Nadir fakat mortalitesi yüksek
- Tedavi süresi, anti fungal?
- Ekinokandinler azollere göre plevral sıvıya (aynı zamanda periton sıvısı..) daha az ulaşıyor bu durum tedavi başarısızlığı ve direnç gelişimine yol açabilir dikkat!

Table 43. Recommendations on the management of *Candida empyema thoracis*.

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	References	Annotation
Any	To treat	FCZ	B	III	Lin JMII 2014 ¹⁰⁰³	n=63
Cancer patients	To treat	Azoles	B	III	Nigo J Infect 2016 ¹⁰⁰⁴	n=97

FCZ, fluconazole; QoE, quality of evidence; SoR, strength of recommendation.

When dosage is not specified, the standard dosing (including potential loading doses) according to the label is recommended.

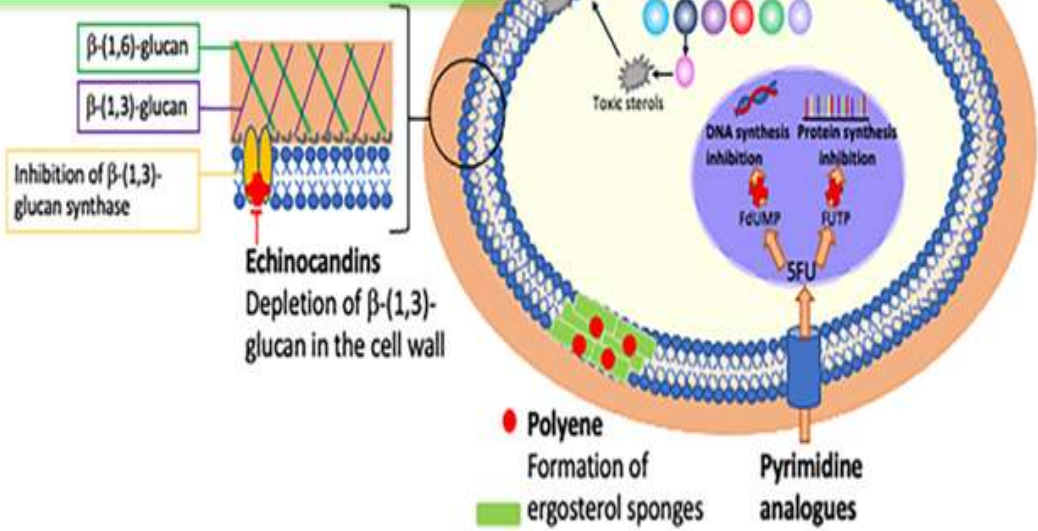
Mevcut antifungaller

Amfoterisin B deoksikolat- 1958

Flusitozin- 1973

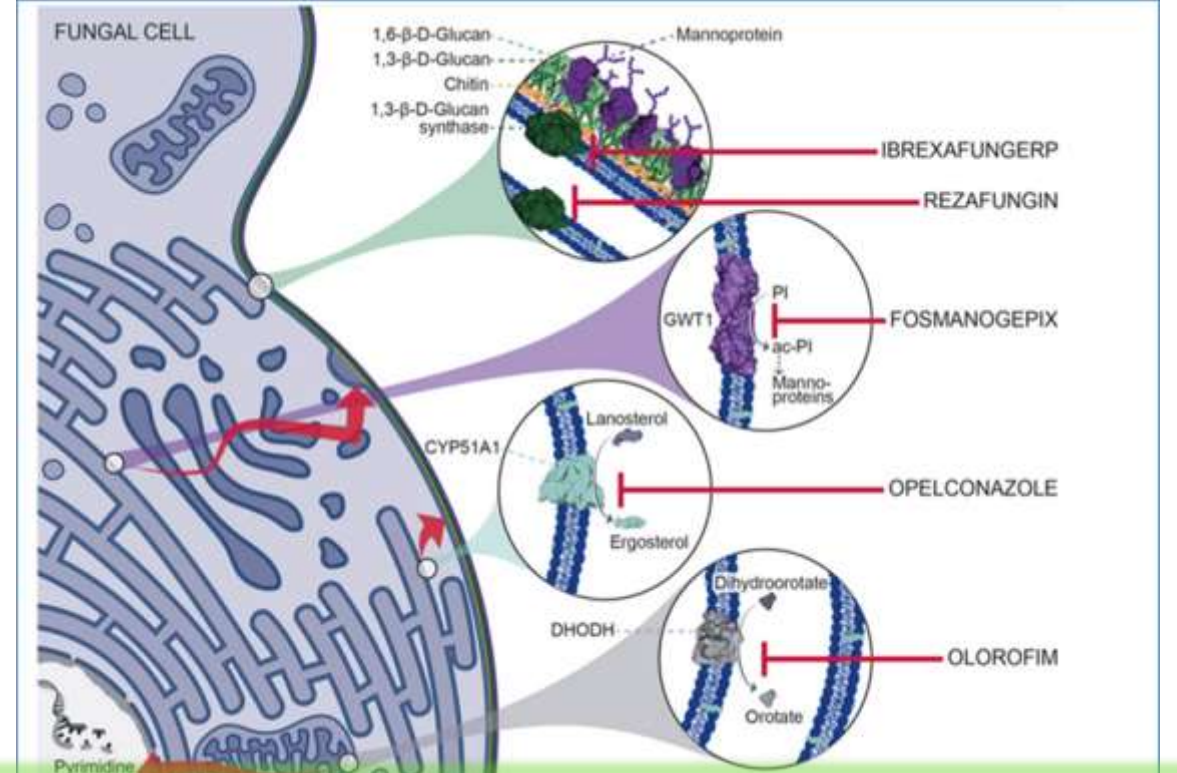
Azoller; 1990

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

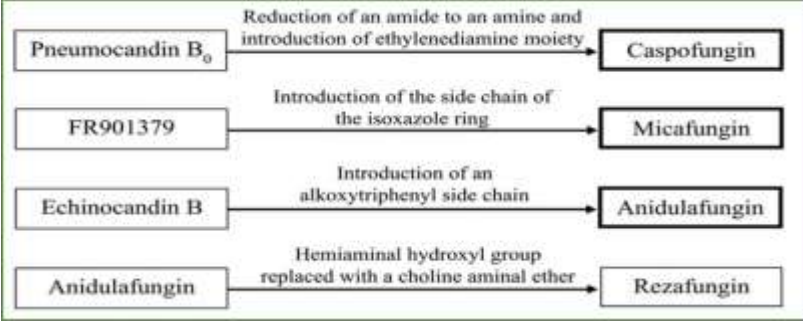


Rezafungin

İbreksafungerp



Fosfamanogepiks /Manogepiks



- FDA Mart 2023; kandidemi ve İnvazif kandidozda ≥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 **İAK; orta öneri**

- Triterpenoid sınıfı ilaç; 1,3 beta glukon sentaz inhibitörü (**farklı bölgelerden bağlanan**)
- Ekinokandinlerin invazif kandidozda standart tedavisinde iv formu var oral tedavi alternatifi yok,
- *C. auris* ve *C. glabrata* da içeren invazif kandidoz tedavisinde **geniş fungisidal etki**
- VVK, RVVK endikasyonlu(2x300 mg)
- Yan etkisi az, ilaç etkileşimi kısıtlı, yüksek doku konsantrasyonu, **oral yoldan uygulanabilme**
- 1000-1500 mg po sonra 500-750 mg po
- *C.auris* endokarditi, **zor İYE; zayıf öneri**

- ❑ 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 nedeniyle çapraz direnç yok (*C. auris* için))
- ❑ **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