

İnvazif Kandida İnfeksiyonlarında Antifungal Tedavinin Şifreleri

Dr. Zuhâl Avcı-Yeşilbağ
SBÜ Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
27.09.2024

Sunum planı

- Giriş (tanım, epidemiyoloji, rehberler)
- Antifungal tedavi (profilaksi, empirik, pre-emptif, hedefe yönelik)
- Doğru tedavi (etkin ve uygun antifungal seçimi, doz, tedavi süresi, de-eskalasyon)
- İzlem (kaynak kontrolü, ilaç düzeyi izlemi, breakthrough infeksiyonlar)
- Yeni antifungaller

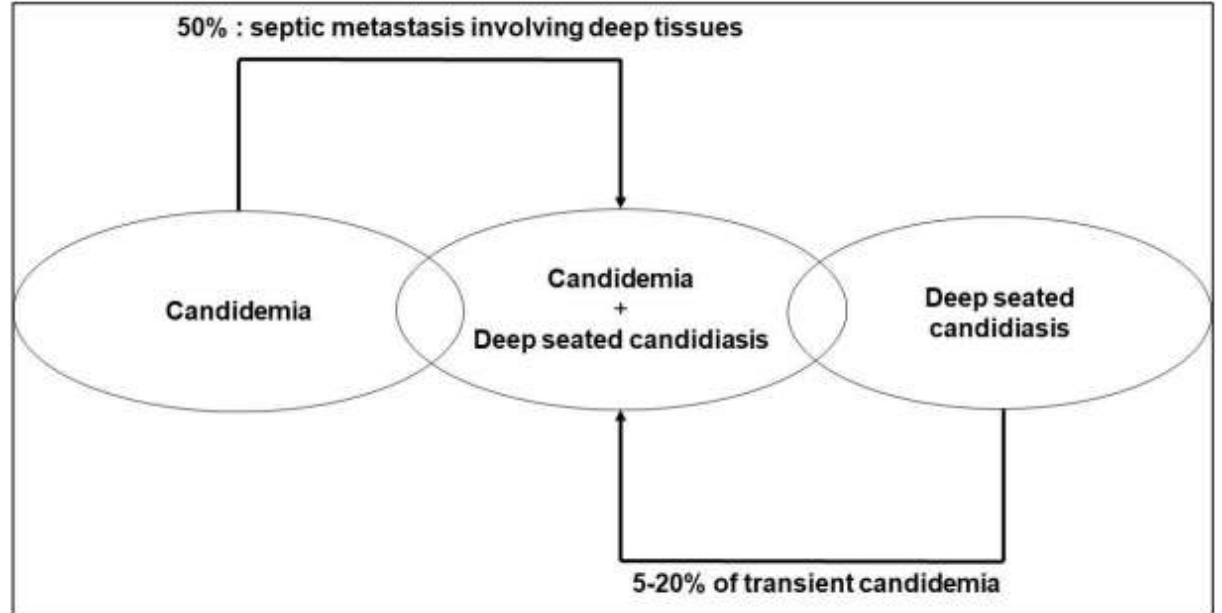


İnvazif kandida infeksiyonları

1. Kandidemi : EN SIK

- organ/doku tutulumu var
- organ/doku tutulumu yok

2. Kandidemi olmaksızın organ/doku tutulumu



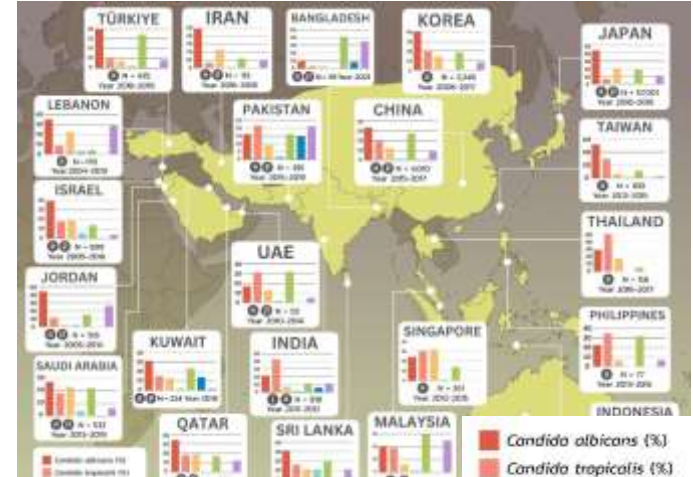
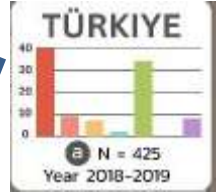
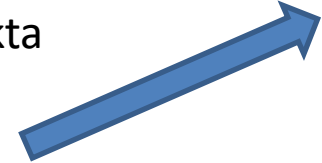
Epidemiyoloji



Dünya genelinde her yıl 750.000 kişi invazif kandidoz tanısı almakta

- İlk sırada *C.albicans*
- *C. glabrata*: Orta ve Kuzey Avrupa, Amerika Bileşik Devletleri, Avustralya
- C. parapsilosis*: Güney Avrupa ve Akdeniz ülkeleri, Latin Amerika, Asya ülkeleri

Mortalite %40-55



Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Jose A. Vazquez,⁶ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

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



ESCMID PUBLICATIONS

10.1111/1469-0691.12039

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients

INTERNAL MEDICINE JOURNAL

Internal Medicine Journal 44 (2014)

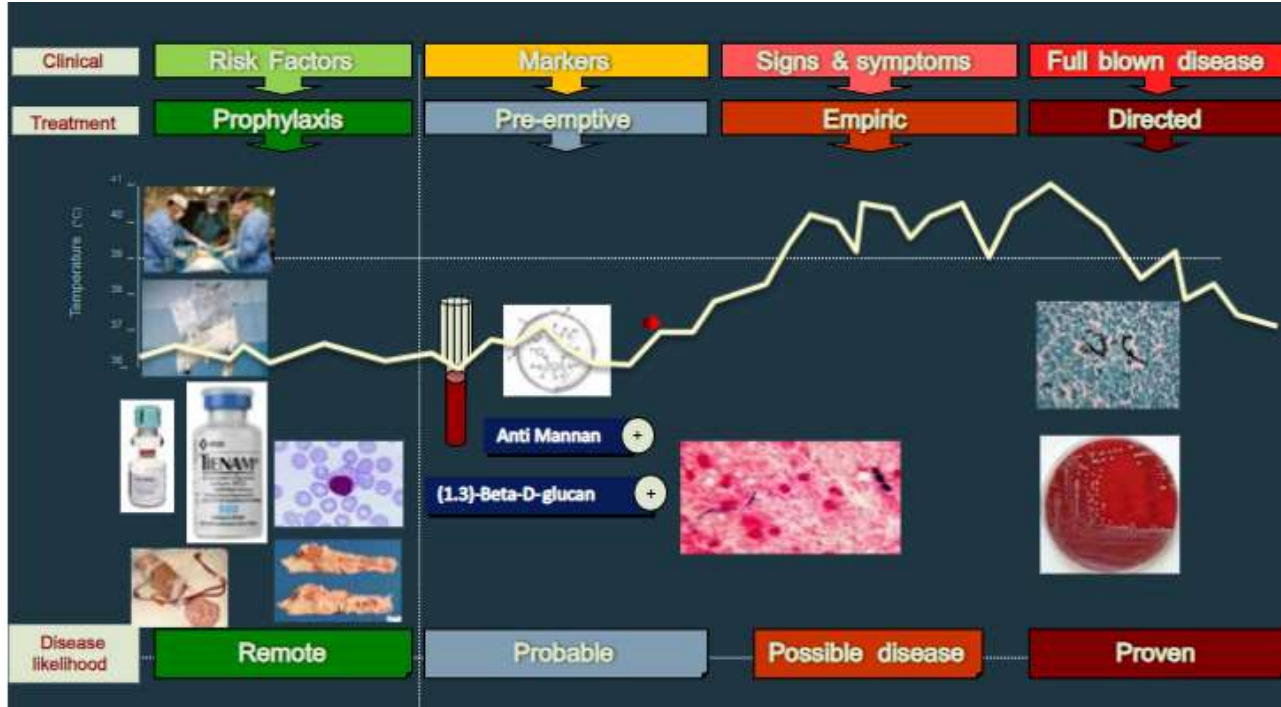
Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014



**Global Guideline for the Diagnosis and Management of Candidiasis:
An Initiative of the ECMM in Cooperation with ISHAM**

2024

Antifungal tedavi hangi hastada, ne zaman?



İnvazif kandida infeksiyonları için risk faktörleri

Ana risk grubu: İmmünosuprese hastalar ve yoğun bakımda yatan hastalar

- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Abdominal cerrahi
- YBÜ'de uzun süreli yatış
- TPN
- Santral venöz kateter varlığı
- Hemodiyaliz
- GIS perforasyonları ve anastomoz kaçakları
- Kandida kolonizasyonu
- Hematolojik malignite
- Solid organ ve hematopoetik kök hücre alıcıları
- Nötropeni

Yoğun bakım ünitesinde antifungal profilaksi

Clinical Infectious Diseases

IDS A GUIDELINE



Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

particularly those with recurrent gastrointestinal perforation, anastomotic leaks, or acute necrotizing pancreatitis may be at uniquely high risk for candidiasis [238, 240, 243, 244]. The most important combination of factors in an individual patient has not been established.

Surrogate markers that have been evaluated in the ICU setting include β -D-glucan, mannan-antimannan antibodies, and PCR testing. β -D-glucan appears to be more sensitive than *Candida* colonization scores or indices, but appears to have low positive predictive value [245–248]. False-positive results are a problem, as noted in the Background section. The optimal timing and number of samples is unknown. In a recent prophylaxis trial of high-risk ICU patients, β -D-glucan testing performed twice weekly identified 87% of patients with proven candidiasis [249]. Small studies basing preemptive therapy on β -D-glucan testing suggest that the high negative predictive value of this test could be useful in excluding invasive candidiasis in the ICU setting [151, 248, 250–252].

Combined mannan-antimannan testing has variable sensitivity and specificity [142, 253]. Real-time PCR appears to have similar sensitivity to β -D-glucan for the diagnosis of candidemia, but may be more sensitive for the diagnosis of

should be given to an echinocandin in hemodynamically unstable patients, those previously exposed to an azole, and in those colonized with azole-resistant *Candida* species. Fluconazole may be considered in hemodynamically stable patients who are colonized with azole-susceptible *Candida* species or who have no prior exposure to azoles. There are no data guiding the appropriate duration of empiric antifungal therapy among patients who have a clinical response to therapy, but it is logical that it should not differ from the treatment of documented candidemia. Conversely, therapy can be stopped after several days in the absence of clinical response if cultures and surrogate markers are negative.

VI. Should Prophylaxis Be Used to Prevent Invasive Candidiasis in the ICU Setting?

Recommendations

34. Fluconazole, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily, could be used in high-risk patients in adult ICUs with a high rate (>5%) of invasive candidiasis (*weak recommendation; moderate-quality evidence*).

35. An alternative is to give an echinocandin (casposfungin: 70-mg loading dose, then 50 mg daily; anidulafungin: 200-mg

1. İK oranı yüksek olan YBÜ'lerde yüksek riskli hastalarda:

- Flukonazol 800 mg (12mg/kg) yükleme, 400 mg (6 mg/kg) idame (zayıf öneri, orta kanıt düzeyi)

-Alternatif ekinokandin

2. Günlük klorheksidin banyosu (zayıf öneri, orta kanıt düzeyi)

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients

TABLE 3. Recommendations on antifungal prophylaxis in ICU patients

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	References	Comment
Recent abdominal surgery AND recurrent gastrointestinal perforations or anastomotic leakages	To prevent intraabdominal <i>Candida</i> infection	Fluconazole 400 mg/day	B	I	[8]	Placebo N = 43
		Caspofungin 70/50 mg/day	C	II _u	[9]	Single arm N = 19
Critically ill surgical patients with an expected length of ICU stay ≥3 day	To delay the time to fungal infection	Fluconazole 400 mg/day	C	I	[10]	Placebo N = 260
Ventilated for 48 h and expected to be ventilated for another ≥72 h	To prevent invasive candidiasis/candidaemia	Fluconazole 100 mg/day	C	I	[162]	Placebo N = 204 SDD used
Ventilated, hospitalized for ≥3 day, received antibiotics, CVC, and ≥1 of: parenteral nutrition, dialysis, major surgery, pancreatitis, systemic steroids, immunosuppression	To prevent invasive candidiasis/candidaemia	Caspofungin 50 mg/day	C	II _a	[5]	Placebo N = 186 EORTC/MSG criteria used
Surgical ICU patients	To prevent invasive candidiasis/candidaemia	Ketoconazole 200 mg/day	D	I	[22]	Placebo N = 57
Critically ill patients with risk factors for invasive candidiasis/candidaemia	To prevent invasive candidiasis/candidaemia	Itraconazole 400 mg/day	D	I	[21]	Open N = 147
Surgical ICU with catabolism	To prevent invasive candidiasis/candidaemia	Nystatin 4 Mio IU/day	D	I	[20]	Placebo N = 46

Table 21. Recommendations on antifungal prophylaxis in abdominal surgery patients.

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Original Source	Annotation
Recent abdominal surgery AND recurrent GI perforations or anastomotic leakages	To prevent IC/C	FCZ 400 mg qd	B	I	Eggimann CCM 1999 ⁶⁸⁴	N=43
Recent abdominal surgery AND recurrent GI perforations or anastomotic leakages	To prevent IC/C	CASPO 70/50 mg qd	C	IIu	Senn ICM 2009 ⁶⁷⁷	N=19
Generalised or localised intraabdominal infection requiring surgery	To prevent IC/C	MICA 100 mg qd	C	I	Knitsch CID 2015 ⁶⁸⁶	N=241
Intra-abdominal perforation (not recurrent)	To reduce IC/C	FCZ 400 mg during surgery	D	I	Sandven CCM 2002 ⁶⁸⁵	N=109

Abdominal cerrahi sonrası tekrarlayan gastrointestinal perforasyon veya anastomoz kaçağı varsa :

Flukonazol 12 mg/kg yükleme sonrasında 6 mg/kg idame

Önceden azol kullanımı veya lokal epidemiyolojide azole dirençli *Candida* türleri baskın ise ekinokandin

Delaying the Empiric Treatment of *Candida* Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality

Matthew Morrell,¹ Victoria J. Fraser,² and Marin H. Kollef^{1*}

Pulmonary and Critical Care Division¹ and Division of Infectious Diseases,² Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110

Received 2 May 2005/Returned for modification 21 May 2005/Accepted 6 June 2005

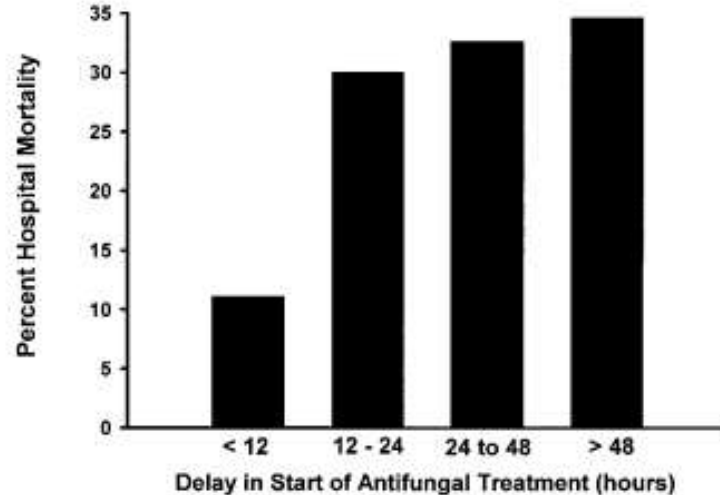


FIG. 1. Relationship between hospital mortality and the timing of antifungal treatment. The timing of antifungal therapy was determined to be from the time when the first blood sample for culture positive for fungi was drawn to the time when antifungal treatment was first administered to the patient.

Antifungal tedavide 12-24 saatlik gecikme mortaliteyi belirgin şekilde artırıyor

Empirik antifungal tedavi (fever-driven therapy)

Fluconazole improves survival in septic shock: A randomized double-blind prospective study

Sydney Jacobs, MB, ChB, FRCA; David A. Price Evans, MD, DSc, PhD, FRCP;
Mohammed Tariq, PhD, FRCPath; Nasser Fawzan Al Omar, MSc

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü
Erken **septik şok** tanısıyla YBÜ'ye alınan tüm hastalar
200 mg/gün flukonazol vs plasebo

- 30 günlük sağ kalım flukonazol alan grupta daha yüksek (%78 vs %46, $p=0.0083$)
- Flukonazol intraabdominal infeksiyonu olan hastalarda faydalıken ($p=0.0094$), nozokomiyal pnömonili hastalarda faydalı değil (0.28)

Annals of Internal Medicine

ARTICLE

Empirical Fluconazole versus Placebo for Intensive Care Unit Patients

A Randomized Trial

Mindy G. Schuster, MD; John E. Edwards Jr., MD; Jack D. Sobel, MD; Rabih O. Darouiche, MD; Adolf W. Karchmer, MD; Susan Hadley, MD; Gus Slotman, MD; Helene Panzer, PhD; Pinaki Biswas, PhD; and John H. Rex, MD

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü
≥4 gün geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen ateşi olan ≥96 saat YBÜ hastaları, ≥24 saat SVK, APACHE II >16
800 mg/gün flukonazol vs plasebo

Flukonazol grubunda %51, plasebo grubunda %57 hastada ateş yanıtı yok
Flukonazol grubunda %5, plasebo grubunda %9 İFİ gelişmiş

Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure

The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial

2012-2015

Randomize, çift kör plasebo kontrollü
(n= 131, n=129)

- ≥5 gün mekanik ventilasyon
- ≥1 organ disfonksiyonu
- ≥4 gün geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen gerilemeyen sepsis
- SVK veya arteriyel kateter
- Kandida kolonizasyonu

Empirik Mikafungin 100 mg
14 gün

Sonuç: Empirik mikafungin tedavisi İFİ'siz 28. günlük sağ kalımı artırmamış (%68 vs %60.2)
Mikafungin alan grupta yeni İFİ gelişimi daha az (3% vs 12%, p=0.008)

Empirik antifungal tedavi (fever-driven therapy)



TABLE 4. Recommendations on fever-driven and diagnosis-driven therapy of candidaemia and invasive candidiasis

Any patient with <i>Candida</i> isolated from a blood culture	To cure invasive candidiasis	Antifungal treatment	A	II
---	------------------------------	----------------------	---	----

Table 27. Recommendations on fever-driven, empirical treatment of invasive candidiasis/candidaemia.

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Original Source	Annotation
Patients with septic shock	To improve clinical outcome	MICA 100 mg qd	B	I	Timsit JAMA 2016 ⁷⁶³	N=260, placebo-controlled
		FCZ 200 mg qd	B	I	Jacobs CCM 2003 ⁷⁶⁴	N=71, placebo-controlled, best in intra-abdominal sepsis
ICU patients at high risk of IFD and fever	To improve clinical outcome	FCZ 800 mg qd	D	I	Schuster AIM 2008 ⁷⁶¹	N=249, placebo-controlled
Patients with suspected VAP	To improve clinical	ANID 100 mg qd,	D	I	Albert ICM 2014 ⁷⁶²	N=60, placebo-controlled

- Kan kültüründe *Candida* izole edilen hastalar (güçlü öneri)
- İK için risk faktörlerini taşıyan septik şok hastaları (orta öneri)
- İK için risk faktörlerini taşıyan, ateşi başka nedenlerle açıklanamayan YBÜ hastalarında risk faktörlerinin klinik olarak değerlendirilmesine, biyobelirteçlere ve/veya steril bölgelerden alınan kültürlerle dayandırılmalıdır (IDSA 2016)



Martin Albert
David Williamson
John Muscedere
Francois Lauzier
Coleman Rotstein
Salmaan Kanji
Xuran Jiang
Mark Hall
Daren Howard

***Candida* in the respiratory tract secretions of critically ill patients and the impact of antifungal treatment: a randomized placebo controlled pilot trial (CANTREAT study)**

Sonuç:

• **ViP hastalarında ETA kültürlerinde *Candida* spp ürettiğinde antifungal tedavinin faydasını gösteren herhangi bir kanıt yok**

Patient characteristics	Placebo arm	Intervention arm	<i>p</i> values (placebo versus intervention)	Observational
<i>n</i>	29	31		29
Maximum SOFA	5.9 ± 3.3	5.9 ± 3.6	0.95	6.1 ± 3.4
Delta SOFA	2.1 ± 2.0	2.1 ± 2.0	0.97	2.3 ± 1.9
MV-free days within the first 28 days	8.0 [6.0–11.0]	9.0 [4.0–10.0]	0.91	4.5 [2.0–10.0]
ICU-free days within the first 28 days	14.0 [0.0–17.0]	4.0 [0.0–17.0]	0.22	6.0 [0.0–19.0]
Antibiotics-free days within the first 28 days	16.0 [12.0–20.0]	10.0 [0.0–20.0]	0.32	15.0 [5.0–22.0]
ICU LOS (survivors)	11.5 [8.0–20.0]	13.0 [8.0–28.0]	0.35	11.0 [4.0–22.0]
Hospital LOS (survivors)	29.0 [17.0–38.0]	28.0 [18.0–46.0]	0.90	29.5 [16.0–53.0]
MV duration (survivors)	5.5 [2.0–13.0]	7.0 [4.0–19.0]	0.06	8.5 [1.0–18.0]
ICU acquired infection (>72 h from randomization)	13 (44.8 %)	11 (35.5 %)	0.46	12 (41.4 %)
28-day mortality	6 (20.7 %)	7 (22.6 %)	0.86	5 (17.2 %)
Hospital mortality	7 (24.1 %)	7 (22.6 %)	0.89	6 (20.7 %)
Mortality at day 90	7 (24.1 %)	10 (32.3 %)	0.49	6 (20.7 %)

Empirik antifungal tedavi (fever-driven therapy)

Empirik tedavide hangi antifungal?

- İlk seçenek ekinokandin
- Flukonazol: azol kullanım öyküsü olmayan ve azole-dirençli *Candida* spp. kolonizasyonu olmayan hastalarda 12 mg/kg yükleme, 6 mg/kg idame
- Diğer antifungallere intolerans varsa L-AmB 3-5 mg/kg/gün
- Tedavi süresi 2 hafta (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)

- 4-5 günlük antifungal tedaviye klinik olarak cevap yoksa
- Empirik tedaviyi başladıktan sonra İK için herhangi bir kanıt yoksa (kültürde üreme gibi) veya
- Negatif prediktif değeri yüksek olan kültür dışı bir tanısal test pozitifliği yoksa

Empirik antifungal tedavi sonlandırılmalıdır (güçlü öneri, düşük kanıt düzeyi)

Pre-emptif antifungal tedavi (diagnosis-driven therapy)

- Pre-emptif tedaviye başlamak için biyobelirteçlerin ve moleküler testlerin kullanımını destekleyen yeterli veri halihazırda yok
- BDG testinin risk tahmin modelleri ile birlikte optimal kullanımı için ileri çalışmalara ihtiyaç var
- **2024 rehberi önerisi: BDG testi empirik antifungal tedaviye başlamada değil, sonlandırılmasında kullanılmalıdır (orta öneri)**

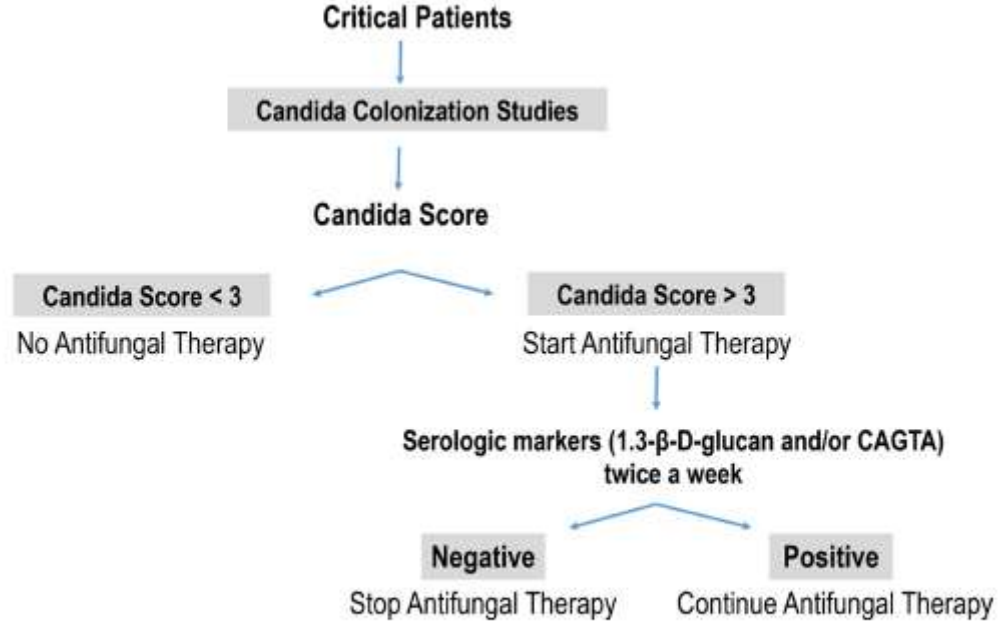


Figure 1 | Early diagnostic algorithm for invasive candidiasis in patients in critical care units to optimize antifungal treatment.

Kolonizasyon indeksleri

Kolonizasyon indeksi : ≥ 0.5

üreme olan örnek sayısı / alınan
örnek sayısı

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

Düzeltilmiş Kolonizasyon indeksi : ≥ 0.4

Yoğun üreme olan örnek sayısı /
Üreme olan örnek sayısı

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

Risk tahmin modelleri

Ostrosky-Zeichnerformülü

3 majör kriter

Mekanik ventilasyon, geniş
spektrumlu antibiyotik, santral
venöz kateter varlığı

+

1 minör kriter

TPN, diyaliz, majör cerrahi,
pankreatit, immünosüpresif
tedavi

duyarlılık; %90 özgüllük; %48, **NPD; %99**

Kandida Skoru ≥ 3


Sepsis 2 puan

TPN 1 puan

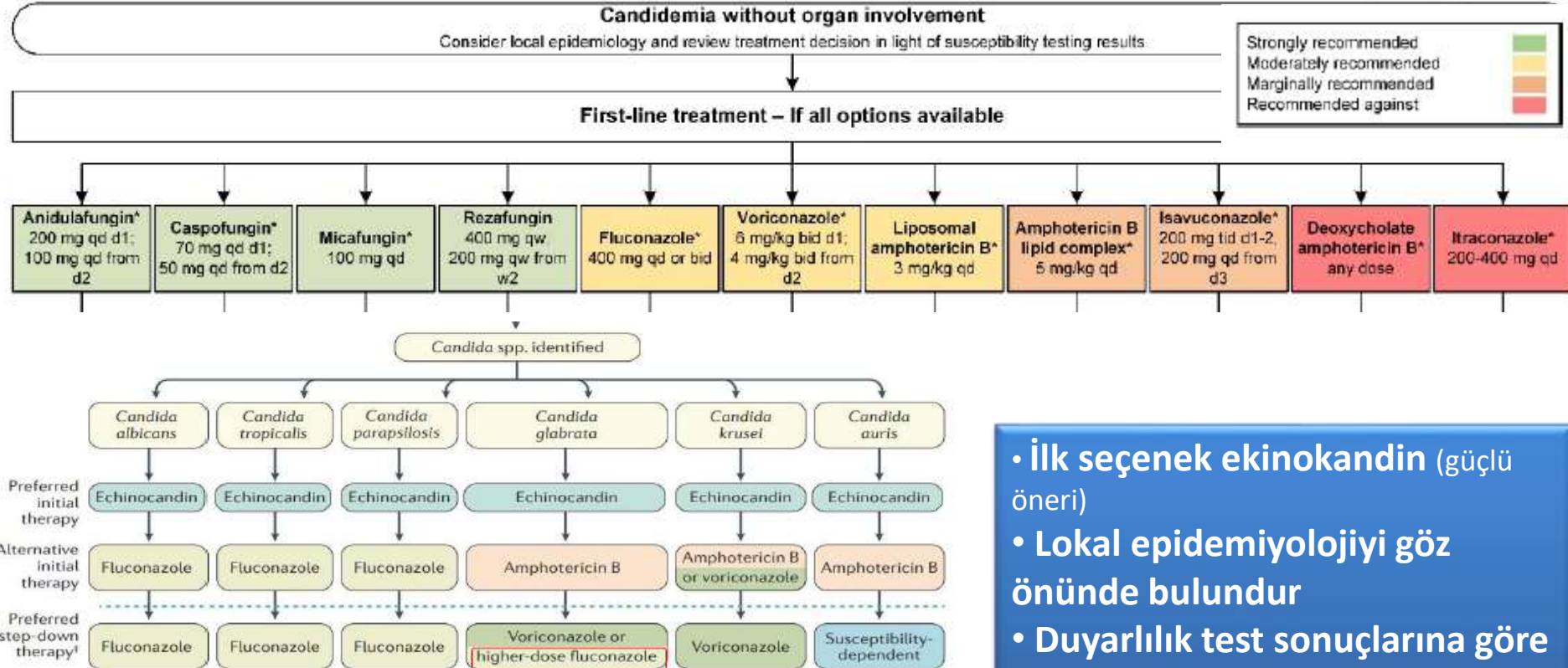
Cerrahi 1 puan

Çoklu kolonizasyon 1 puan

duyarlılık; %81 özgüllük; %74, **NPD; %98**

- **Negatif öngörü değerleri yüksek**
- İK riski düşük hastaların belirlenmesi  gereksiz pre-emptif/ profilaktik antifungal kullanımının önlenmesi
- Direnç gelişimi önlenmesi
- Maliyetin azalması

Hedefe yönelik antifungal tedavi



- İlk seçenek ekinokandin (güçlü öneri)
- Lokal epidemiyolojiyi göz önünde bulundur
- Duyarlılık test sonuçlarına göre tedaviyi değerlendir

Figure 5 | Algorithm for the management of invasive candidiasis. For candidaemia, the total duration of therapy is 14 days from the first negative blood culture. *As yet unknown species. †Step-down therapy to fluconazole is usually based on documented susceptible minimum inhibitory concentrations to fluconazole (<2 µg/ml for *C. albicans*, *C. parapsilosis* and *C. tropicalis* and <32 µg/ml for *C. glabrata*) and clinical stabilization of the patient. Higher-dose fluconazole consists of 12 mg/kg per day. The information in the presented figure is based in part on Infectious Diseases Society of America (IDSA) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines.^{106,107}

Ekinokandinler

- Fungisid etkili
- Biyofilme etkisi var
- İlaç-ilaç etkileşimi az
- Direnç gelişimi daha az
- Göz, SSS, idrar, endokard ve peritonda etkili konsantrasyonlara ulaşamıyor

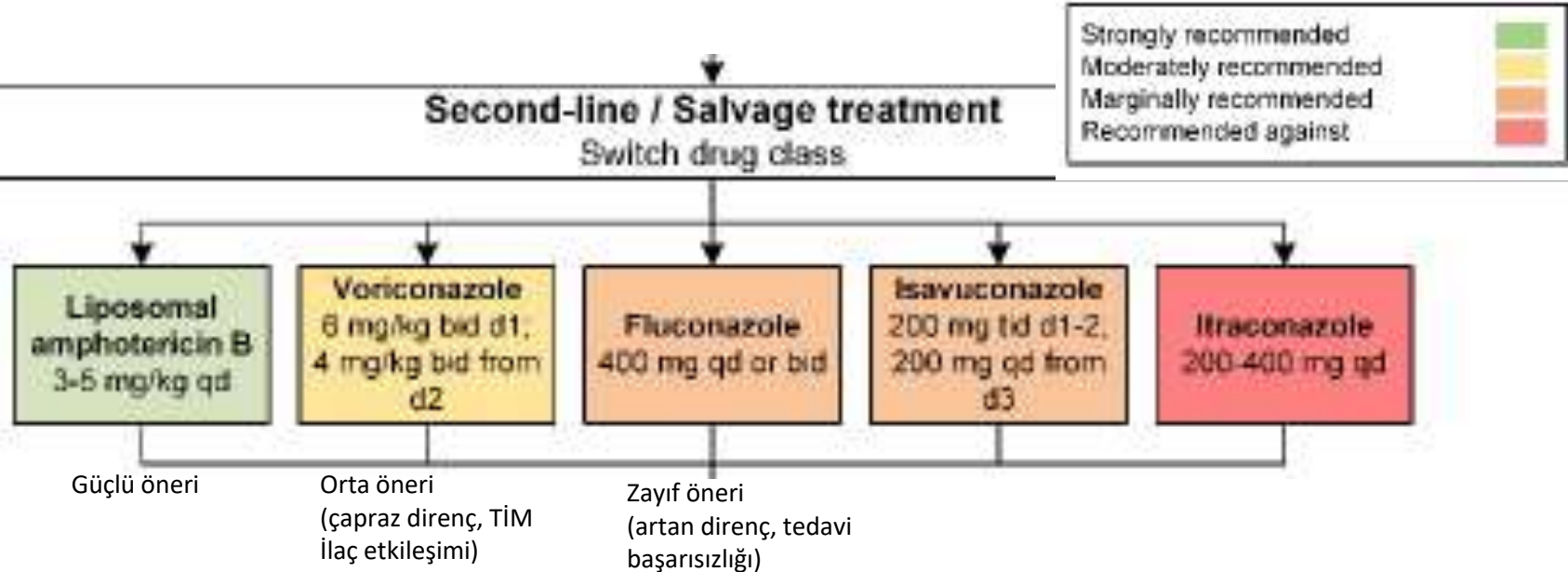
Anidulafungin 200 mg iv yükleme, 100 mg iv idame

Kasporfungin 70 mg iv yükleme, 50 mg iv idame

Mikafungin 100 mg iv

Kandidemi-ikinci seçenek tedavi

- Ekinokandinlere dirençli bir *Candida* türü ile infeksiyon (şüpheli veya kanıtlanmış)
- Ekinokandinlere intolerans
- Ekinokandinlerin zor penetre olduğu bölgelerin infeksiyonu (SSS, göz, üriner inf)
- Ekinokandinlere ulaşamıyorsa



L-AmB

- Geniş spektrumlu duyarlılık, ekinokandinlere benzer etkinlik
- Önemli yan etkileri var: **nefrotoksisite**, elektrolit anormallikleri, infüzyon reaksiyonları. Yakın monitorizasyon gerektiriyor
- Nefrotoksisite: kümülatif doz ile ilişkili ve beraberinde kullanılan nefrotoksik ilaçlarla artabiliyor (ör: siklosporin)

Kültürler negatifleştiyse, hasta stabil ise ve duyarlı ise oral flukonazole geçmek

- **SSS infeksiyonlarında ve oküler infeksiyonlarda** tercih edilmeli (göz ve SSS'ye geçişi ekinokandinlere göre daha iyi)

Flukonazol

- Giderek artan **direnç** oranları
- *C.glabrata* infeksiyonlarında yüksek MIC düzeyleri ve flukonazole tolerans sonucunda tedavi sırasında hızlıca direnç
- **Fungistatik** aktivite

Vorikonazol

- Flukonazole göre daha geniş spektruma sahip (öz. *C.krusei*)
- Ancak flukonazole dirençli kesin/şüpheli bir kandidemide kullanılması önerilmez (**çapraz direnç** oranı yüksek)
- **Terapötik ilaç monitorizasyonu** gerektirir
- **İlaç-ilaç etkileşimleri**

Selecting Antifungal Agent

Recent
azole
exposure



History of
intolerance
to an
antifungal
agent



The dominant
Candida species
and current
susceptibility data
in a particular
unit



Severity of
Illness



Relevant
comorbidities



Evidence of
involvement
of the CNS,
eye, cardiac
valves.



Kritik hastada
flukonazol ne
zaman?

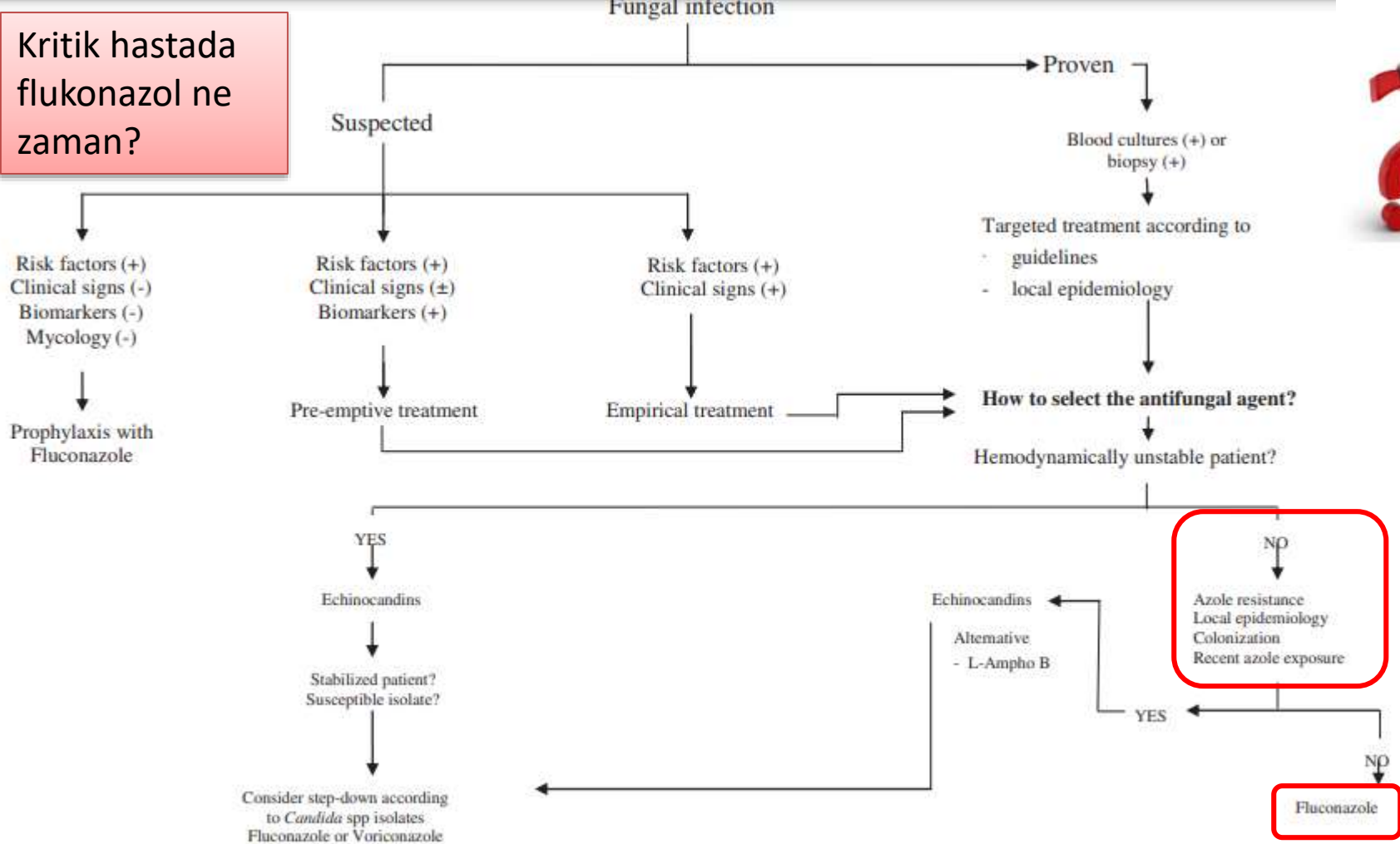


Fig. 1 Suggested algorithm for the management of candidiasis in the ICU patient. *Journal of Critical Care* (2013) **28**, 717–727



Brief Report

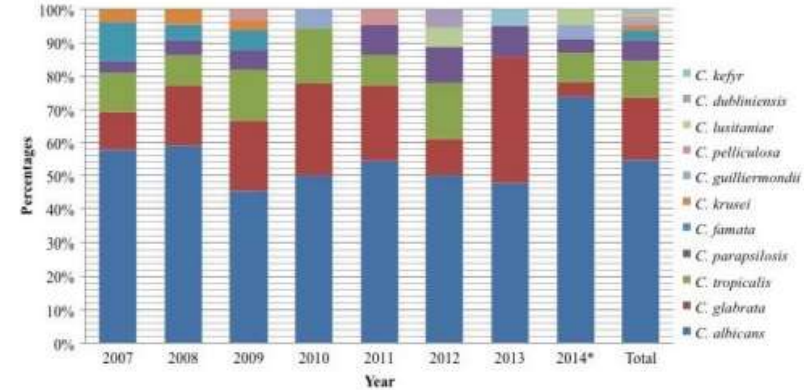
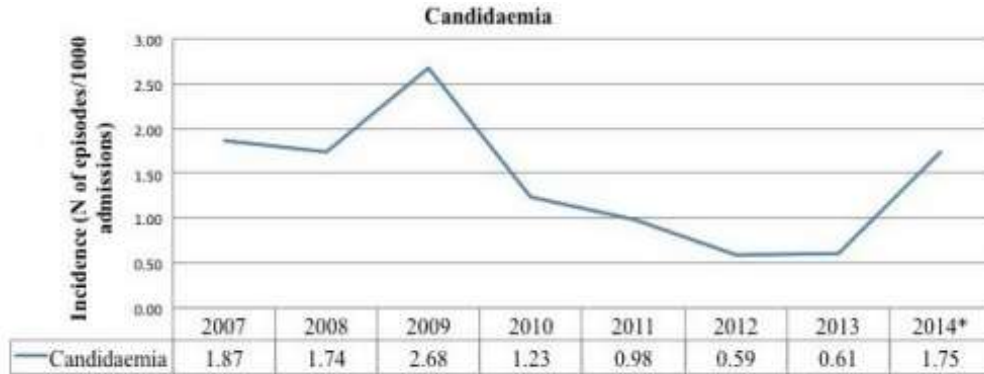
Risk factors, characteristics, and outcomes of candidemia in an adult intensive care unit in Turkey

Elif Tukenmez Tigen MD ^{a,*}, Huseyin Bilgin MD ^a, Hande Perk Gurun MD ^b,
Arzu Dogru MD ^c, Beste Ozben MD ^d, Nilgun Cerikcioglu MD ^e, Volkan Korten MD ^a

- 2011-2013
- En sık *C.albicans* (%75)
- Kandidemi insidansı 1.76/1000 yatış günü
- SVK, TPN, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, eş zamanlı bakteriyemi, renal replasman tedavisi yapılan KBY, son 2 ay içinde hastanede yatış öyküsü risk faktörleri

Epidemiology, species distribution, clinical characteristics and mortality of candidaemia in a tertiary care university hospital in Turkey, 2007-2014

Ayşegül Yeşilkaya¹ | Özlem Azap¹ | Mehtap Aydın¹ | Mehtap Akçil Ok²



- İnsidans 1.23/1000 yatış günü
- *C. albicans* daha sık (%54.6)
- Hastanede kalış süresi non-*albicans* kandidemilerde daha fazla

Changing epidemiology and risk factors for candidemia in critically ill patients

Zuhal Yeşilbağ¹, Yasemin Tekdöş-Şeker², Kübra Dilan Avcı¹, Sevtap Şenoğlu¹, Zafer Çukurova², Gülsüm Oya Hergünel²

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Anesthesiology and Reanimation, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ORCID ID of the author(s)

ZY: 0000-0002-7210-1084
YTS: 0000-0001-6924-9814
KDA: 0000-0003-2225-7272
SS: 0000-0003-4796-9583
ZÇ: 0000-0002-8893-3977
GOH: 0000-0003-3218-0029

Abstract

Background/Aim: Candidemia is a common cause of bloodstream infections in critically ill patients, resulting in high mortality and morbidity. This retrospective case-control study was designed to identify epidemiological characteristics and risk factors for candidemia in an intensive care unit.

Methods: A total of 166 patients hospitalized in the intensive care unit between January 2013 and December 2017 were included in this case-control study. Candidemia was defined as at least one positive blood culture for *Candida* spp. with fever or other clinical findings consistent with infection. Patients who

group (n=83). Control

- 2013-2017 yılları arası
- Kandidemi insidansı 2.88/1000 hasta yatış günü
- *C.albicans* %57.8, *C.glabrata* %13.3, *C.parapsilosis* %12
- 5 yıllık çalışma süresince *C.albicans* oranı %69 → %50

Changing epidemiology and risk factors for candidemia in critically ill patients

Zuhâl Yeşilbağ¹, Yasetin Tekdöğ-Şeker², Kübra Dilan Avcı¹, Sevtap Şenoğlu¹, Zafer Çukurova², Gülşüm Oya Hergünel²

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Anesthesiology and Reanimation, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ORCID ID of the author(s)

ZY: 0000-0002-7210-1084
 YTS: 0000-0001-6924-9814
 KDA: 0000-0003-2225-7272
 SS: 0000-0003-4796-9583
 ZÇ: 0000-0002-8893-3977
 GOH: 0000-0003-3218-0029

Abstract

Background/Aim: Candidemia is a common cause of bloodstream infections in critically ill patients, resulting in high mortality and morbidity. This retrospective case-control study was designed to identify epidemiological characteristics and risk factors for candidemia in an intensive care unit.

Methods: A total of 166 patients hospitalized in the intensive care unit between January 2013 and December 2017 were included in this case-control study. Candidemia was defined as at least one positive blood culture for *Candida* spp. with fever or other clinical findings consistent with infection. Patients who acquired candidemia more than 48 hours after admission represented the case group (n=83). Control group (n=83) consisted of case-matching patients who were hospitalized during the same period and did not develop candidemia.

Figure 2: Overall distribution of *Candida* species isolates during the study period

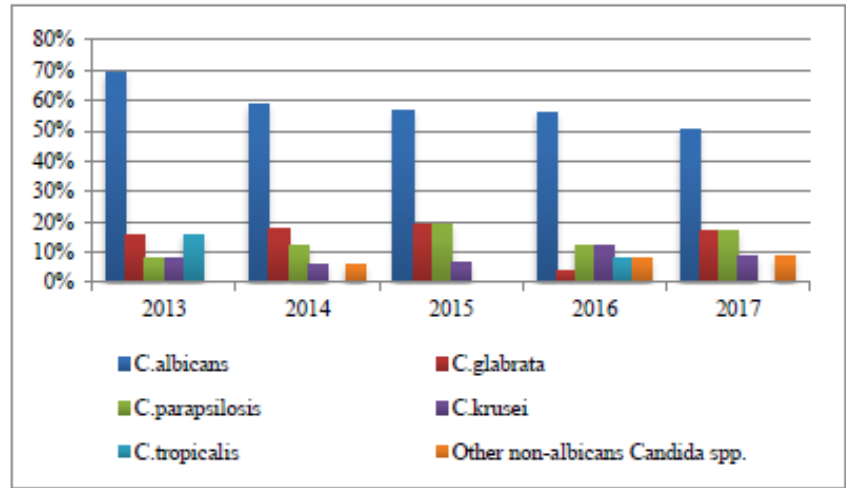


Table 3: Multivariate analysis of risk factors for candidemia in ICU

	Patients with candidemia (n=83)	Patients without candidemia (n=83)	P-value	OR	95% CI
<i>Candida</i> score ≥ 3 , n (%)	33 (39.8)	20 (24.1)	0.26	1.69	0.66-4.29
Blood transfusion, n (%)	57 (68.7)	41 (49.4)	0.44	1.36	0.61-3.03
<u>Central venous catheter, n(%)</u>	68 (81.9)	57 (68.7)	0.04*	2.62	1.05-6.57
<u>GIS surgery, n (%)</u>	39 (47)	21 (25.3)	0.03*	2.60	1.10-6.12
Intubation, n (%)	77 (92.8)	68 (81.9)	0.97	0.97	0.28-3.39
<u>Total parenteral nutrition, n (%)</u>	57 (68.7)	44 (53)	0.02*	2.61	1.12-6.06
<u>Enteral feeding, n (%)</u>	73 (88)	64 (77.1)	0.02*	0.27	0.09-0.80
<u>SOFA, median (IQR)</u>	12 (10-18)	8 (6-11)	<0.001*	1.25	1.15-1.37

C. albicans:
 azol direnci %8
 ekinokandin direnci yok

Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH verileri



COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİNDE VE PANDEMİ SÜRESİNDE YOĞUN BAKIM
ÜNİTESİNDE YATAN VE KANDİDEMİ GELİŞEN HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK
VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Burak Kızılcay

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zuhal Yeşilbağ

Kandidemi insidansı:

2018-2022: 4.3/1000 hasta yatış günü
2020-2022: 3.1/1000 hasta yatış günü

	<i>C.albicans</i>	<i>Non-albicans candida</i>
2018-2020	%45	%55
2020-2022	%40	%60

	<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.tropicalis</i>
Azol direnci	%7.7	%47.2	%14.7	%21.4
Ekinokandin direnci	%1.1	%13.9	%5.9	-

Kandidemi-tedavi süresi



Table 30. Recommendations on treatment duration.

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Original Source	Annotation
Any	To cure IC/C	Treatment for 14d after last positive blood culture	A	III	Rex NEJM 1994 ⁷⁹⁶	N=237, Study set the standard all studies thereafter adhered to it
Any	To cure C	Treatment for 10-14d after last positive blood culture	B	IIt	Oude Lashof EJCMI 2003 ⁸¹⁴	N=81 patients with candidaemia only who completed treatment, 20 (25%) received <14d antifungals, and none of these had delayed complications
Any	To cure C	Treatment for 5-11 days	C	IIt	Vena OFID 2023 ⁸¹⁵	N=35 patients treated for 7-11 days (median 9 days) compared to N=79 patients treated for 12-24 days for with uncomplicated candidaemia (without deep-seated or metastatic foci)

C, candidaemia; d, days; IC, invasive candidiasis; N, number of subjects investigated; 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.

Kan kültürü negatifleştikten sonra 14 gün
Günlük kan kültürü alınması önerilmekte

Ekinokandinlerden oral tedaviye geçebilir miyiz?



Table 31. Strategies for switch-to-oral.

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Original Source	Annotation
Any	To cure IC/C	Step down to azole po after 5-10d of iv treatment in clinically stable patient and susceptible isolate	B	I	Mora-Duarte NEJM 2002 ⁸²⁰	N=224, CASPO or AMB to FCZ
					Pappas CID 2007 ⁷⁸⁷	N=595, MICA to FLUC
				Reboli NEJM 2007 ⁷⁷⁰	N=245, ANID to FCZ	
				IIh	Nucci Mycoses 2013 ⁸²¹	N=54, ANID to VCZ
IIu	Vazquez BMCID 2014 ⁸¹⁹	N=282, ANID to FCZ or VCZ. Response rate similar in early switch				
ICU patients	To cure IC/C	Step down to azole po after 5-10d of iv treatment in clinically stable patient and susceptible isolate	B	IIa	Bailly ICM 2015 ⁸¹⁸	N=647, Echinocandin to azole. In some treatment stop after 5d
			B	IIu	Garnacho-Montero CCM 2018 ⁸¹⁷	N=119; retrospective multicentre study

Beşinci günde;

- klinik olarak stabil,
 - kan kültürleri negatif,
 - nötropeni yok,
 - kaynak kontrolü var
 - duyarlı ise
- oral tedaviye geçilebilir

Beşinci günde kan kültürleri hala pozitif ise intravasküler kateter? başka bir kaynak? Açısından tekrar değerlendirilmelidir

Antifungal ilaç dozları? CRRT, ECMO ve obezitede doz değişim önerileri?

Flukonazol

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	References	Annotation
Any, treated with FCZ	To ensure adequate exposure to FCZ	Loading dose weight-based (12 mg/kg day 1), maintenance dose (6 mg/kg qd) adjusted for renal function	A	II	Rex CID 2003 ⁶²⁷ Sinnollareddy2015 ⁶²⁸ Sinnollareddy EODM 2011 ⁶²⁹ Muhl Eur J Clin Pharmacol 2000 ⁶³⁰ Chayakulkeeree JMAT 2015 ⁶³¹ Boonstra AAC 2021 ⁶⁰⁴ Milwijk AAC 2020 ⁶³²	FCZ TDM target is AUC/MIC >100; AUC 400 mg*h/L; or trough of >10-15 mg/L Lower doses required in renal impairment; higher doses needed in sepsis and during CVVH
BMI >30 or >120 kg, treated with FCZ	To ensure adequate exposure to FCZ	Total body weight-based dosing	A	IIu	Alobaid AAC 2016 ⁶³³	
Recipients of CRRT or ECMO, treated with FCZ	To ensure adequate exposure to FCZ	TDM to guide dosing	B	IIu	Sinnollareddy IJAA 2015 ⁶⁰¹	

Only

Antifungal ilaç dozları? CRRT, ECMO ve obezitede doz değişim önerileri?

Kasprofungin

Critically ill, treated with CASPO	To ensure adequate exposure to CASPO	Loading dose CASPO 70 mg, maintenance dose CASPO 50 mg qd	A	Ilu	Sinnollareddy CC 2015 ⁶²⁸	
					Mainas JAC 2020 ⁶³⁹	
					Muilwijk JAC 2014 ⁶⁴⁴	
					Roger CP 2017 ⁶⁴⁵	
Recipients of CVVHD and/or ECMO, treated with CASPO	To ensure adequate exposure to CASPO	Loading dose CASPO 70 mg, maintenance dose CASPO 50 mg qd	A	Ilu	Roger CP 2017 ⁶⁴⁵	Some studies suggest higher loading dose (100 mg) to attain PK/PD targets; other studies reported no sequestration in ECMO circuit
					Spriet JAC 2009 ⁶⁴⁶	
					Ruiz ICM 2009 ⁶⁴⁷	
BMI >30 or >120 kg, treated with CASPO	To ensure adequate exposure to CASPO	Loading dose CASPO 2 mg/kg day 1, maintenance dose 1.25 mg/kg qd	A	Ilu	Hall AAC 2013 ⁶⁴⁸	
					Märtson AAC 2020 ⁶⁴⁹	
Acute liver dysfunction, treated with CASPO	To ensure adequate exposure to CASPO	Loading dose CASPO 70 mg, maintenance dose CASPO 50 mg qd	A	Ilu	Kurland AAC 2019 ⁶⁵⁰	N=46, open-label, phase IV, multiple-dose, single-centre observational study

Antifungal ilaç dozları? CRRT, ECMO ve obezitede doz değişim önerileri?

Mikafungin

Recipients of concomitant CRRT and ECMO	To ensure adequate exposure to MICA	MICA 150-200 mg qd	A	IIu	Honore CC 2018 ⁶⁵⁶	Recommended ECMO dose 200 mg qd
ICU patients, receiving MICA	To ensure adequate exposure to MICA	Loading dose MICA 300 mg day 1, maintenance dose 200 mg qd	A	IIu	Kapralos JPP 2020 ⁶⁵⁷	Multiple-dose PK study, more rapid target attainment
Critically ill, treated with MICA	To ensure adequate exposure to MICA	MICA 100 mg qd	B	IIu	Boonstra AAC 2017 ⁶⁵⁸	N=19, >100 kg at risk of being underdosed
					Lempers AAC 2015 ⁶⁵⁹	N=20

obezite

***C. albicans* için <115kg 150 mg >115kg 200 mg**

***C. glabrata* için; <115 kg 200 mg**

Antifungal ilaç dozları? CRRT, ECMO ve obezitede doz değişim önerileri?

Anidulafungin

(dozu %25 artır)

>140 kg, receiving ANID	To ensure adequate exposure to ANID	Loading dose ANID 250 mg day 1, maintenance 125 mg qd	A	llu	Wasmann AAC 2018 ⁶⁶⁴	Obese patients have higher Vd and clearance of ANID
Receiving ECMO, treated with ANID	To ensure adequate exposure to ANID	Loading dose ANID 200 mg day 1, maintenance 100 mg qd	A	llu	Aguilar CC 2016 ⁶⁶⁵	Limited data suggest ANID not sequestered by ECMO circuits
<i>Candida</i> peritonitis, treated with ANID	To ensure adequate exposure to ANID	Loading dose ANID 200 mg day 1, maintenance 100 mg qd	D	llu	Welte AAC 2018 ⁶⁶⁶	N=10
Critically ill, treated with ANID	To ensure adequate exposure to ANID	ANID 200 mg loading dose then 100 mg qd	C	llu	Maines JAC 2020 ⁶³⁹	N=23, lower exposure than in healthy volunteers N=13, 46% attained median SmPC AUC0-24
					Brüggemann AAC 2017 ⁶⁶⁷	
					Kapralos CP 2021 ⁶⁶⁸	

Antifungal ilaç dozları? CCRT, ECMO ve obezitede doz değişim önerileri?

Vorikonazol/Posakonazol

	CRRT	ECMO	Obezite
Vorikonazol	Kullanmaktan kaçınılmalı	Veriler belirsiz	İdeal kiloya göre hesapla ancak ilaç düzeyi takibi yapılmalı
Posakonazol	300 mg	Doz deęişimi önerilmiyor	Oral tedavide veri yok İv tedavi: >140 kg 400 mg iv/gün

L - AmB

CRRT	ECMO	Obezite
3-5 mg/kg/gün	Veriler belirsiz	Kritik hastada mevcut kiloya göre hesaplanmalı



Kimlerde yapılmalı?

- Prematüre yenidoğanlarda
- Dağılım hacmi değişkenliği olan veya ekstrakorporeal dolaşım uygulanan kritik hastalar
- Proteine bağlanma oranlarında değişiklik olan hastalar (ciddi hipoalbuminemi, gastrointestinal emilim sorunu olanlar)
- İlaç-ilaç etkileşimi beklenen ilaçlar
- Morbid obezler
- Tedavi başarısızlığı

- Triazololler (itrakonazol, **vorikonazol**, posakonazol, flukonazol)
- Flusitozin
- Ekinokandinler ? (Değişik kandida türlerindeki FD varyasyonlar nedeniyle veriler kısıtlı, ancak genel olarak kabul edilebilir ilaç maruziyeti olarak Cmin>1 mg/L üzeri hedeflenebilir)

İzlemde önemli noktalar



- **Günlük kan kültürü** alma
- **İntravasküler kateterler** mümkün olan her durumda, **en kısa sürede** çıkartılmalı (<48-72 saat)
- İntravasküler kateterin veya yabancı cismin **çıkarılmadığı durumlarda**, ekinokandinler (biyofilm etkisi) **bir azole değiştirilmemeli**
- Klinik olarak mümkünse, invazif kandidozlu her kritik hastada **yeterli kaynak kontrolü** (kateter çıkarılması, uygun drenaj, cerrahi kontrol) **erken** yapılmalı
- Kandidemide **tedavi süresi** üreme olmayan son kan kültürünün alındığı günden sonra **14 gün**
- İnvazif kandidozu ve yetersiz kaynak kontrolü olan kritik hastalarda, kandida türlerinin (endokardit dahil) neden olduğu derin yerleşimli infeksiyon için tedavi süresi bireyselleştirilmeli ve multidisipliner bir yaklaşıma dayandırılmalı

Breakthrough infeksiyonlar



- Sistemik antifungal tedavi sırasında gelişen kandidemi (~%10)
- Yapılan çalışmalarda çoğunlukla etkenler *albicans* dışı kandidalar
- Dirençli kandidalar (ekinokandin; *C.parapsilosis*)

Risk faktörleri; Nötropeni, GIS mukozit, immünosupresyon, TPN, GVHD, antibiyotik kullanımı, SVK, **plazma veya dokuda yetersiz ilaç düzeyi,** **yetersiz kaynak kontrolü, uygun olmayan ilaç seçimi ve dozlama,** daha önce antifungal ilaç kullanımı (dirençli suşların seçilmesine neden olabilir)

C.auris - tedavi

Direnç
oranları

Flukonazol % 60-90
AmB % 10-30
Ekinokandin % 0-7
Üçlü antifungal %4

- İlk seçenek **ekinokandin**
- Kombinasyon tedavileri? in-vitro çalışmalarda sinerjistik etkilere bakılmış

anidulafungin/mikafungin + isavukonazol → Sinerji

anidulafungin + vorikonazol ✗

mikafungin + vorikonazol → Sinerji

kaspofungin + vorikonazol ✗

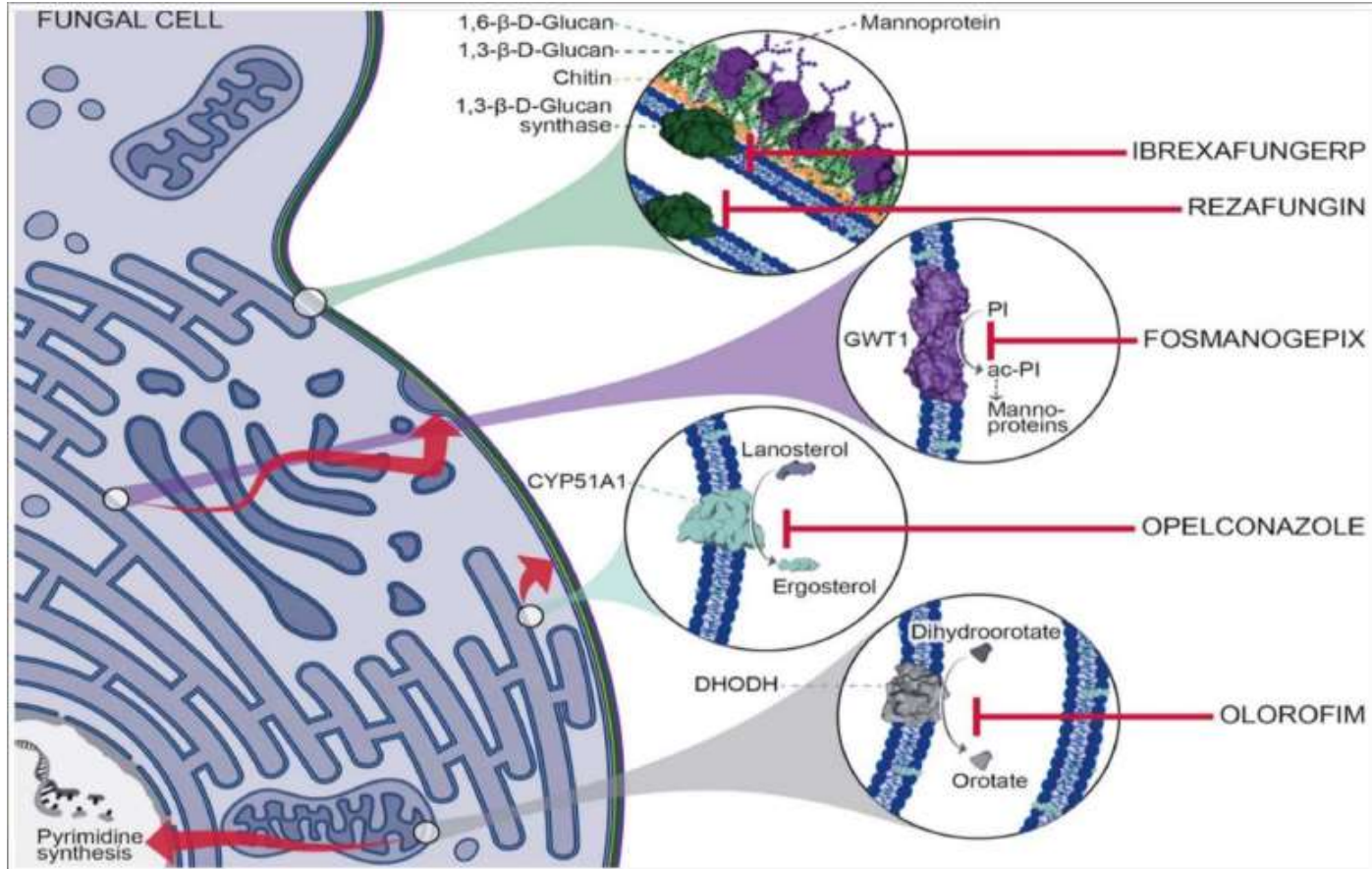
mikafungin + AmB → Sinerji

- Yeni gelecek olan antifungaller



Antibiotics (Basel) 10 (4), 355.
Antimicrob. Agents Chemother. 61 (11).
Lancet Microbe 1 (8), e314–e315
[Front Fungal Biol.](#) 2023; 4: 1061150.

Yeni antifungaller umut vaad ediyor mu?



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

inhaled
antifungal

Rezafungin

- Geliştirilmiş ikinci nesil ekinokandinlerin ilk üyesi
- **Anidulafunginin yapısal bir analogu**, C5 ornitin pozisyonunda bir kolin parçası ile farklılaştırılarak **artan stabilite ve çözünürlük** sağlanmış
- Mart 2023'te 18 yaşında ve üstü hastalarda **kandidemi ve invaziv kandidoz** FDA onayı, 400 mg iv sonra 200 mg iv /hf
- Yarı ömrü uzun, **haftada bir doz avantajı**
- Konsantrasyona bağlı bir **fungisidal aktivite**
- Azole dirençli *Candida* türleri, *Aspergillus* türleri, ***C. auris*** (invitro etkili)
- ***C. parapsilosis*'e karşı daha yüksek MIC'lere sahip**
- MIC'leri > 8 µg/mL olan *Aspergillus* olmayan küflere, *Cryptococcus*, *Trichosporon* ve *Rhodotorula* izolatlarına karşı etkisizdir

Fosfmanogepix

- Ön ilaç, aktif ilaç formu manogepix
- Gwt1 inhibisyonu (yeni bir etki mekanizması)
- **Geniş spektrumlu** (*Aspergillus spp*, *Scedosporium spp*, *Fusarium spp*, *Mucorales*-değişken, *Cryptococcus spp*, *Coccidioidomycoses*)
- ***C.krusei* dışında** diğer kandidalara etkili (***C.auris* dahil**)
- Biyoyararlanım %90, iv ve oral formu var
- Geçici baş ağrısı en sık bildirilen yan etki
- Etki mekanizması nedeniyle, diğer ilaç sınıflarıyla (azoller, ekinokandinler, polienler) hedefe dayalı **çapraz direnç gözlenmez**
- **SSS ve göze iyi penetrasyonu** ile ekinokandinlerden ayırt edilir
- **Önemli bir CYP3A4 inhibisyonu olmayan uygun bir ilaç-ilaç etkileşimi profili, geniş doku dağılımı, oral kullanım seçeneği, çapraz direnç olmaması, geniş etki spektrumu avantajları**
- **Lipozomal amfoterisin B ile sinerji**, tedavisi en zor enfeksiyonlarda manogepix'in kombinasyon halinde kullanılmasının çekiciliğini artırabilir

İbrexafungerp

- Triterpenoid sınıfının ilk üyesi
- Farklı bir bölgeden bağlanarak (1→3)-β-D-glukan sentaz inhibisyonu
- ***C. glabrata* ve *C. auris* dahil** fungusid etki
- Yüksek ekinokandin MIC'lerine sahip kandidalarda etkili
- Mucorales ve *Fusarium* spp.'ye karşı etkinliği yok
- **Oral biyoyaralanımı iyi, geniş dağılım hacmi**
- **Karaciğer, dalak, akciğerler, kemik iliği, böbrek ve cilt** dahil olmak üzere dokulardaki konsantrasyon, plazmanınkinden fazladır (SSS dağılımı düşük)
- En yaygın yan etkiler hafif ila orta derecede mide bulantısı, ishal, karın ağrısı ve kusma
- **VVK ve tekrarlayan VVK'da FDA onaylı**
- **Yüksek doku penetrasyonu ile özellikle *C. auris* dahil mayalara karşı geniş ve fungusidal aktivitesi olan bir oral antifungal ilaç olma boşluğunu dolduracaktır**



Antifungal agents

Fosmanogepix

Ibrexafungerp

Olorofim

Opelconazole

Rezafungin

Candida albicans

Candida auris

Candida dubliniensis

Candida glabrata

Candida krusei

Candida lusitaniae

Candida parapsilosis

Candida tropicalis

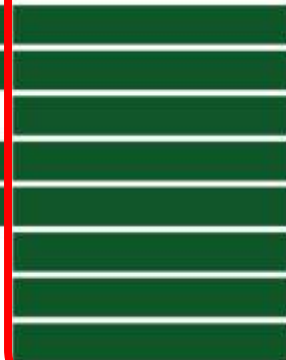


TABLE 1 EQUAL Candida Score

Quality indicator	ESCMID/IDSA guidance		Score	
	Strength of recommendation	Level of evidence	Patients with CVC	Patients without CVC
Initial blood culture (40 mL) ^{6,28}	Essential	n/a	3	3
Species identification ^{6,28}	Essential	n/a	3	3
Susceptibility testing ^{6,28}	Recommended	I ²⁸ /III ⁶	2	2
Echocardiography ^{6,22}	B	II	1	1
Ophthalmoscopy ^{22,31}	B	II ²² /III ⁶	1	1
Echinocandin treatment ^{6,22}	A	I	3	3
Step down to fluconazole depending on susceptibility result ^{6,22}	B	II	2	2
Treatment for 14 days after first negative follow-up culture ^{6,22}	A ⁶ /B ²²	II	2	2
CVC removal ^{6,22,41}	A	II		n/a
≤24 hours from diagnosis			3	
>24 < 72 hours from diagnosis			2	
Follow-up blood culture (at least one per day until negative) ^{6,22}	B	III	2	2
Maximum score			22	19

A, Strong recommendation; B, Moderate recommendation; I, Evidence from at least 1 properly designed randomised controlled trial; II, Evidence from at least 1 well designed clinical trial, without randomisation, from cohort or case-control analytic studies, from multiple time series, or from dramatic results of uncontrolled experiments; III, Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies or reports of expert committees.

Özet

- Antifungal profilaksiyi sınırlandır
- Risk faktörlerine dayalı erken antifungal tedavi başla
- İzolatın duyarlı olduğu ajanı seç
- Yeterli kaynak kontrolünü sağla
- Antifungalleri uygun dozda kullan
- Uygun olmayan tedaviyi erken kes
- Mümkün olan her durumda de-eskale et
- Tedavi süresini kontrol et





*Teşekkür
ederim*