



İNVAZİV KANDİDA TEDAVİSİ

Doç. Dr. Emine Parlak

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji



Kandidemi -mortalite

- Tedavi edilmeyen kandidemilerde %60'ın üzerinde mortalite oranı vardır.
- Tedavi ile kandideminin genel mortalitesi %30 - 40'tır.
- Tedavideki gecikme mortaliteyi arttırır.
- Septik şok olan kandidemik hastalarda sonuçlar daha kötüdür.
- Çok değişkenli analizde, **kaynak kontrolünün sağlanamaması, gecikmiş antifungal tedavi** hastane içi mortalite ile daha yakın ilişkilidir.

Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, et al. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992; 15:414.

Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. Clin Infect Dis 2012; 54:1110.

Kollef M, Micek S, Hampton N, et al. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. Clin Infect Dis 2012; 54:1739.



Kanıt dayalı rehberler



Empirical antibiotic and antifungal treatments in adults

Category	Empiric	Targeted	Alternative
Antibiotics	<p>Antibiotics should be given empirically to patients with suspected bacterial infection only if the clinical picture is consistent with bacterial infection and the patient is at high risk of mortality or morbidity. The use of antibiotics should be limited to the shortest possible duration and the narrowest spectrum of activity. The use of broad-spectrum antibiotics should be avoided. The use of antibiotics should be guided by local antibiograms and clinical judgement.</p>	<p>Antibiotics should be given empirically to patients with suspected bacterial infection only if the clinical picture is consistent with bacterial infection and the patient is at high risk of mortality or morbidity. The use of antibiotics should be limited to the shortest possible duration and the narrowest spectrum of activity. The use of broad-spectrum antibiotics should be avoided. The use of antibiotics should be guided by local antibiograms and clinical judgement.</p>	<p>Antibiotics should be given empirically to patients with suspected bacterial infection only if the clinical picture is consistent with bacterial infection and the patient is at high risk of mortality or morbidity. The use of antibiotics should be limited to the shortest possible duration and the narrowest spectrum of activity. The use of broad-spectrum antibiotics should be avoided. The use of antibiotics should be guided by local antibiograms and clinical judgement.</p>
Antifungals	<p>Antifungals should be given empirically to patients with suspected fungal infection only if the clinical picture is consistent with fungal infection and the patient is at high risk of mortality or morbidity. The use of antifungals should be limited to the shortest possible duration and the narrowest spectrum of activity. The use of broad-spectrum antifungals should be avoided. The use of antifungals should be guided by local antifungal susceptibility patterns and clinical judgement.</p>	<p>Antifungals should be given empirically to patients with suspected fungal infection only if the clinical picture is consistent with fungal infection and the patient is at high risk of mortality or morbidity. The use of antifungals should be limited to the shortest possible duration and the narrowest spectrum of activity. The use of broad-spectrum antifungals should be avoided. The use of antifungals should be guided by local antifungal susceptibility patterns and clinical judgement.</p>	<p>Antifungals should be given empirically to patients with suspected fungal infection only if the clinical picture is consistent with fungal infection and the patient is at high risk of mortality or morbidity. The use of antifungals should be limited to the shortest possible duration and the narrowest spectrum of activity. The use of broad-spectrum antifungals should be avoided. The use of antifungals should be guided by local antifungal susceptibility patterns and clinical judgement.</p>

(Note: The text in the table is highly repetitive and appears to be a placeholder or a scanning artifact. The actual content of the table is not legible.)

Clinical Infectious Diseases
IDSA GUIDELINE

AIDSA Infectious Diseases Society of America
hivma HIV Medicine Association

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

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kufner,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kioren A. Marr,⁵ Lois Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Roboli,⁷ Mindy G. Schechter,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²



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

IDSA 2016

Clinical Infectious Diseases
IDSA GUIDELINE

IDSA
Infectious Diseases Society of America

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

Peter S. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kiron A. Marr,⁵ Liza Ostroff-Zeichner,⁶ Annette C. Rice,⁷ Jose A. Vazquez,⁸ Thomas J. Walsh,⁹ Theodor E. Zaoutis,¹⁰ and Jack D. Sobel¹¹

- A-Kullanım ya da uygulanım için iyi kanıt
- B-orta dereceli kanıtlar
- C-Zayıf kanıt
- I-Bir ve ya daha fazla randomize kontrollü çalışma
- II-Bir ve ya daha fazla iyi dizayn edilmiş ancak randomizasyonu olmayan, kohort ya da vaka-kontrol analitik çalışma
- III-Otör görüşü, tanımlayıcı çalışmalar ya da uzman komite raporları

Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62:e1.



C. glabrata ve C. krusei

- C. glabrata ve C. krusei'ye bağlı kandideminin tedavisi için **ekinokandin** tercih edilir.
- **Candida krusei** genellikle ekinokandinlere ve vorikonazole karşı duyarlıdır. Ancak flukonazole karşı dirençlidir.
- Flukonazole karşı dirençli C. krusei için kurtarma tedavisi olarak vorikonazol önerilmektedir.
- Diğer Candida izolatları için vorikonazol, flukonazole kıyasla belirgin bir avantaj sunmamaktadır.
- C. krusei, intrensek olarak flukonazole ve flusitozine karşı dirençlidir. Bu direnç, daha yüksek ilaç dozlarının kullanılmasıyla aşılmaz.
- C. krusei izolatları genellikle posakonazole duyarlıdır.
- C. krusei tedavisinde Ekinokandin, Lipid formülasyonlu AmB , Vorikonazol önerilir

(güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt)

Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Candida krusei, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. J Clin Microbiol 2008; 46:515.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62:e1.

Jensen RH et al. Echinocandin failure case due to a yet unreported FKS1 mutation in Candida krusei. Antimicrob Agents Chemother. 2014

C.auris

- C. auris invazif sađlık hizmeti ile iliřkili enfeksiyonlara neden olur.
- yüksek mortalite oranları bildirilmiř.
- Çok ilaca dirençli kandida türleri ile ilgili uyarı (C. auris) yayınlandı.
- **Ekinokandin** ile başlangıç tedavisi öneriliyor.
- Hem tekrarlayan hem de kalıcı C. auris kan dolaşımı enfeksiyonunda klinik olarak bir ekinokandine cevap yoksa veya > 5 gün persistan kandidemiye sahipse, hasta 5 mg / kg/gün IV amphoteresin B lipid formülasyonuna geçilebilir.

Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, et al. Investigation of the First Seven Reported Cases of Candida auris, a Globally Emerging Invasive, Multidrug-Resistant Fungus - United States, May 2013-August 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65:1234.

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for treatment of Candida auris. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/c-auris-treatment.html> (Accessed on August 12, 2018).

C. tropicalis, C. lusitaniae, C. parapsilosis, C. glabrata

- C. tropicalis genellikle azoller, amfoterisin B ve ekinokandinlere duyarlıdır.
- C. lusitaniae, azoller ve ekinokandinler duyarlıdır. genellikle amfoterisin B'ye dirençli veya hızlı bir şekilde dirençli hale gelir.

IDSA

- C. parapsilosis – Kateterle çok güçlü ilişkilidir !!!!!!!
- **C. glabrata için yüksek riskli hasta**

İleri yaş, Malignite varlığı, Diabet mellitus varlığı

Ekinokandin; LAmB

Flukonazol ve Vorikonazol duyarlılığı gösterilmedikçe verilmez !!!!!!!

Tedavi yaklaşımları

- Profilaktik
Sadece risk faktörleri var
Uzak



- Preemptif
Markerlar (antimannan, 1,3 β -D gluklan)
Yüksek olası



- Ampirik
Bulgu ve semptomlar
Olası



- Kanıtlanmış
Hedefe yönelik



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

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	References
Adult ICU patients with fever despite broad-spectrum antibiotics and APACHE II >16	To resolve fever	Fluconazole 800 mg/day	D	I	[30]
ICU patients persistently febrile, but without microbiological evidence	To reduce overall mortality	Fluconazole or echinocandin	C	II _b	[28] [163] [164] [7] [27] [42]
ICU patients with candida isolated from respiratory secretions	To cure invasive candidiasis or candidaemia early	Any antifungal	D	II _b	[42]
ICU patients with positive (1,3)- β -D-glucan test ^a	To cure invasive candidiasis or candidaemia early	Any antifungal	C	II _b	[39] [31] [37] [35] [32] [36] [34] [33]
Any patient with <i>Candida</i> isolated from a blood culture	To cure invasive candidiasis	Antifungal treatment	A	II	[46] [47] [48] [49]

APACHE, acute physiology and chronic health evaluation.

^aThe (1,3)- β -D-glucan tests have low specificity and sensitivity with false-positive results in the presence of haemodialysis, other fungal or bacterial infection, wound gauze, albumin or immunoglobulin infusion.

Profilaksi

- Yoğun bakım ünitesinde rutin olarak profilaktik antifungal ajanlar kullanılması önerilmez.
- Profilaksi için sadece en yüksek invaziv hastalık riski olan hastalar seçilmelidir;
- İnvaziv kandidiazis oranının yüksek olduğu yoğun bakım ünitelerinde (>%5) seçilen hastalarda profilaktik tedavi önerilmektedir.
- Yoğun bakım hastalarının **Klorheksidin** içeren solüsyon ile günlük yıkanması düşünülebilir. Bu uygulama kandidemi dahil olmak üzere kan dolaşımı enfeksiyonlarının insidansını azaltmıştır.
- Yoğun bakım ünitesinde antifungal profilaksi konusunda birçok meta-analiz yayınlanmıştır.
- Bu meta-analizlerin hepsi **invaziv kandidiyaz**da azalma, ancak sadece biri mortalitede düşüş olduğunu gösterdi.

Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of Candida infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2005; 31:1479.

Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2016; :CD004920.

Ampirik tedavi

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

Peter S. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Robil,⁷ Wendy G. Scheper,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theodor S. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

- Geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlara rağmen persistan ateş ve/veya açıklanamayan hipotansiyona sahip olan non-nötropenik hastalara antifungal ajanla ampirik tedavi yararlı olabilir.
- Genel olarak, non-nötropenik hastalarda ampirik tedavi için antifungal ajanların kullanımına yaklaşım, kandidemi tedavisi ile aynıdır.
- Yoğun bakım hastalarında ampirik tedavi için bir ekinokandini önerilmektedir. Flukonazol, daha önce flukonazol almayan ve flukonazole duyarlı türlerle kolonize olan hastalarda bir alternatif olarak kullanılabilir.
- **IDSA kılavuzu, invaziv kandidiyaz riski taşıyan ve ateşi olan ve ateşi bilinen başka bir nedene sahip olmayan, hastalarda ampirik antifungal tedavinin düşünülmesini önermektedir;**

Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62:e

Ampirik tedavi

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE

IDSA
Infectious Diseases Society of America

hivma
HEALTHCARE INFECTION CONTROL SOCIETY


WORLDWIDE
ANTIFUNGAL RESISTANCE ALLIANCE

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

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kibbler,² David R. Andes,³ Cereselia J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schemm,⁴ Jose A. Vazquez,⁸ Thomas J. Walsh,⁹ Theodor E. Zaoutis,¹⁰ and Jack D. Sobel¹¹

- Ampirik tedaviye ilişkin karar, risk faktörlerinin klinik değerlendirmesine, invaziv kandidiyaz için belirteçler (örn., beta-D-glukan) ve / veya steril olmayan bölgelerden alınan kültürler anlamlıdır.
- İnvaziv kandidiyaz risk faktörleri ve septik şok bulguları olan hastalarda yüksek mortalite nedeniyle mümkün olan en kısa zamanda ampirik tedaviye başlanmalıdır.
- 4-5 gün sonra tedaviye klinik yanıtı olmayan,
- İnvaziv kandidiyazis kanıtı olmayan veya
- NPD yüksek bir (kültür hariç) laboratuvar testi ile negatif sonucu olan hastalarda anti-fungal tedavi sonlandırma kararı verilebilir

(güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt)

- 
- Non-nötropenik, çoklu Candida kolonizasyonu, multiorgan yetmezliği ve yoğun bakım ünitesinde sepsis olan; 260 hastayı içeren, çok merkezli randomize bir çalışma (EMPIRICUS)
 - 14 gün boyunca micafungin ile ampirik tedavi,
 - Bu ampirik yaklaşım yeni mantar enfeksiyonlarının oranını düşürmüştü

Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. 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. JAMA 2016; 316:1555.

Yenidoğanlarda ampirik kullanım

51. Yüksek oranlı (>% 10) bakım alanlarında doğum ağırlıkları <1000 g olan yenidoğanlarda invaziv kandidiyaz için intravenöz veya oral flukonazol 3-6(mg / kg/gün) profilaksisi, haftada iki kez 6 hafta boyunca tavsiye edilir.

(güçlü öneri; yüksek kaliteli kanıt).

52. Oral nistatin (100000 U) günde 3 kez, 6 hafta boyunca 1500 g altında Doğum ağırlıkları olan yenidoğanlarda Flukonazol direnci gibi kullanılabilirliği engelleyen durumlarda flukonazole alternatif olarak kullanılabilir

(zayıf öneri; orta -kalite kanıtı).

53. <1500 g yenidoğanlarda Oral sığır laktoferrin (100 mg / gün) etkili olabilir, ancak şu anda ABD hastanelerinde mevcut değildir

(zayıf tavsiye; orta kalitede kanıt).

VII. Merkezi Sinir Sistemi Dahil Neonatal Kandidiyaz Enfeksiyonu Tedavisi Nedir?

İnvazif Kandidiyaz ve Kandidemi Tedavisi Nedir?

AmB deoksikolat 1 mg / kg gün tavsiye edilir

(güçlü öneri; orta kaliteli kanıt)

Flukonazol 12 mg /kg/gün intravenöz veya oral uygun bir alternatiftir

(güçlü öneri; orta kaliteli kanıt)

LAmB bir alternatiftir ancak özellikle idrar yolu tutulumu varlığında dikkatli kullanılması gerekir

(zayıf öneri; düşük kaliteli kanıt)

Yenidoğanlarda tedavi

41. Kan ve /veya idrardan Candida için pozitif olan kùltùrlerde yeni doğanlarda, Lomber ponksiyon ve retina muayenesi önerilir

(güçlü öneri, Düşük kaliteli kanıt)

42. Kan kùltùrleri Candida türleri için sürekli olarak pozitif ise genito üriner, karaciğer ve dalak açısından bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi yapılmalıdır

(güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt).

Oküler tutulum

- Kandidemi olan tüm hastalar, oküler semptomları olup olmadıklarına bakılmaksızın, IDSA kılavuzlarında, bir oftalmolog tarafından bir oftalmoloji muayenesi önerilir.
- Nonnötropenik hastalarda **tedavinin ilk haftasında kandidemili tüm hastalara göz dibi** incelemesi yapılmalıdır.
- Nötropenik hastalarda bu muayenenin nötropeni düzelene kadar geciktirilmesi tavsiye edilir.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62:e1.

Non-Nötropenik Hastalarda Candidemi Tedavisi

1. Bir ekinokandin

micafungin: günlük 100 mg;

caspofungin: yükleme dozu 70 mg, sonra 50 mg/gün;

anidulafungin: başlangıçta 200 mg yükleme, daha sonra 100 mg doz önerilir.

(güçlü öneri; yüksek kaliteli kanıt).

2. Flukonazol, kritik olmayan hastalar ve flukonazole dirençli türler dışında tedavide başlangıç olarak bir ekinokandine kabul edilebilir bir alternatiftir. intravenöz veya oral, 800 mg/gün (12 mg / kg) yükleme doz, daha sonra 400 mg/gün (6 mg / kg)

(güçlü öneri; yüksek kaliteli kanıt).

3. Tüm kan akımı ve ilgili diğer klinik candida izolatları için azol duyarlılık testi yapılması önerilir.

- *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* ile enfekte olanlar arasında
- bir ekinokandin ile önceden tedavi görmüş olan hastalarda ekinokandin duyarlılığı göz önüne alınmalıdır

(güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt).

4. Flukonazole duyarlı izolat varsa(örneğin, *C. albicans*); klinik olarak stabil hastalar; tekrar eden kan kültürleri negatif olanlarda 5-7 gün içinde bir ekinokandinden flukonazole geçiş önerilir.

(güçlü öneri;orta-kaliteli kanıt).

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

Peter H. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Jonathan J. Clancy,⁴ Kieran A. Marr,⁵ Lori Pittet,⁶ Douglas B. White,⁷ Kenneth C. Schell,⁸ Wendy S. Schuster,⁹ Jose A. Vazquez,¹⁰ Thomas J. Walsh,¹¹ Theodor C. Zaoutis,¹² and Jack D. Sobel¹³

5. *C. glabrata*'ya bağlı enfeksiyonlar için flukonazole veya vorikonazol duyarlı izolatlarda günde iki kez 800 mg (12 mg / kg) ya da günde iki kez vorikonazol 200–300 (3–4 mg / kg) 'ye geçiş, sadece bu hastalarda düşünölmelidir

(güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt).

6. Lipit formölasyonlu amfoterisin B'ye (AmB) (3–5 mg/kg/gün) geçiş intolerans, sınırlı kullanılabilirlik veya diğer antifungal ajanlara direnç varsa makul bir alternatiftir.

(güçlü öneri; yüksek kaliteli kanıt)

9. Voriconazole 2 doz, 400 mg (6 mg / kg/gün) günde iki kez, daha sonra günde iki kez 200 mg (3 mg / kg) kandidemi için etkilidir, ancak başlangıç tedavisi olarak flukonazole göre çok az avantaj sağlar

(güçlü öneri; orta kalitede kanıt).

Vorikonazol, C. krusei nedeniyle seçilmiş kandidemi vakaları için step down oral tedavi olarak önerilmektedir.

(güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt)

10. Kandidemisi olan tüm non-nötropenik hastalar, tanıdan sonraki ilk hafta içinde, tercihen bir oftalmolog tarafından, dilate oftalmolojik muayene yapılmalıdır

(güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt).

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

Peter B. Pappas,¹ Carol A. Knudsen,² David R. Andes,³ Gerardo J. Clancy,⁴ Karen A. Marr,⁵ Sara Patricia Gordon,⁶ Rosette C. Sabo,⁷ Wendy S. Scheraga,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theodor E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

11. Takip kan kültürleri, kandideminin temizlendiği zaman noktasını belirlemek için her gün veya gün aşırı yapılmalıdır.

(güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt).

12. Kandidemi için önerilen tedavi süresi, metastatik komplikasyonları olmayan, Candida türlerinin kan dolaşımından belgelenmiş klirensi ve kandidemiye atfedilebilecek semptomların çözülmesinden sonra 2 hafta olmalıdır.

(güçlü öneri; orta kalitede kanıt).

Tedavi süresi

- Kandidemi için uygun tedavi süresi net değildir. IDSA kılavuzlarında kan kültürlerindeki negatifleşmeden sonra en az iki haftalık bir tedavi klinik çalışmaların çoğunda kullanılan ve önerilen süredir.
- Kan kültürlerinin her gün yada gün aşırı alınması önerilir.
- Kan kültürleri pozitif kalırsa **apse, endokardit, kateter gibi bir metastatik odak** için araştırma yapılmalıdır.
- **Endoftalmi veya endokardit** gibi metastatik enfeksiyon odakları olan hastalarda daha uzun süreli tedavi gereklidir.
- Kombine tedavi genelde önerilmez.

II. Santral Venöz Kateterlerin Kandidemi Olan Non-Nötropenik Hastalarda Çıkarılması Gerekir mi?

13. Kandidemi sırasında kaynağın Santral venöz kateterler (SVK) olduğu ve kateterin güvenli bir şekilde çıkarılabileceği durumlarda SVK mümkün olduğunca erken çıkarılması gerekir; Bu karar her hasta için bireyselleştirilmelidir.

(güçlü öneri; orta kalitede kanıt).

Santral venöz kateter

- Non-nötropenik hastalar için santral venöz kateter (SVK) çoğu durumda çıkarılmalıdır.
- Kaynak SVK ise mümkün olduğu kadar erken çıkarılmalıdır.
- Nötropenik hastalar için çıkarılma riskini göz önünde bulundurarak bireysel olarak karar verilmelidir.
- SVK çıkarılırsa kandidemilerin temizlenmesi daha hızlı olur.
- Kateter kalırsa ölüm oranının arttığı kanıtlanmıştır.
- Kateter çıkarılsa bile ek olarak antifungal ajan ile tedavi gereklidir.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62:e

Asmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Improving survival of patients with candidaemia: analysis of prognostic factors from a long-term, nationwide study in Iceland. Scand J Infect Dis 2005; 37:111.

Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. Clin Infect Dis 2012; 54:1110.

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

TABLE 7. Recommendations on catheter management in candidaemia

Population	Intervention	SoR	QoE	References
Central venous catheter can be removed	Remove indwelling lines (not over a guidewire)	A	II _r	[98]
Central venous catheter cannot be removed	Echinocandin, liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex	B	II _r	[98] [90] [89] [91] [93] [92]
	Azole or amphotericin B deoxycholate	D	II _r	[95] [98] [73] [97] [96] [94]

Interventions are intended to clear candidaemia and to improve survival.

IV. Kronik Yaygın (Hepatosplenik) Kandidiyaz Tedavisi Nedir? öneriler

24. Lipit formülasyonu AmB 3–5 mg/kg/gün ile veya bir ekinokandin (mikafungin: günlük 100 mg; kaspofungin: 70 mg yükleme dozu, daha sonra günde 50 mg veya anidulafungin: 200 mg yükleme dozu, daha sonra 100 mg günlük), birkaç hafta süre ile olan başlangıç tedavisini takiben, flukonazole dirençli bir izolatın olması muhtemel olmayan hastalar için, günde 400 mg (6 mg / kg) oral flukonazol ile devamı önerilir.

(güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt)

25. Lezyonlar birkaç ay sonra yapılan görüntülemelerde çözülene kadar tedavi devam etmelidir. Antifungal tedavinin erken kesilmesi nüksetmeye neden olabilir

(güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt)

26. Kemoterapi veya hematopoetik hücre transplantasyonu gerekiyorsa, kronik dissemine kandidiyazisin varlığından dolayı ertelenmemeli ve antifungal tedavi yüksek riskli dönem boyunca relapsı önlemek için devam edilmelidir

(güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt).

İntraabdominal Kandidiasiz Tedavisi

54. Karın içi enfeksiyonun klinik kanıtı olan ve yakın zamanda abdominal cerrahi yapılan, anastomoz kaçağı olan veya nekrotizan pankreatit dahil olmak üzere kandidiyaz için önemli risk faktörleri bulunan hastalarda ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir

(güçlü öneri; orta kalitede kanıt).

55. İntra-abdominal kandidiyazis tedavisi ile birlikte uygun drenaj ve/veya debridman ile kaynak kontrolü sağlanmalıdır

(güçlü öneri; orta kalitede kanıt).

56. Antifungal tedavi seçimi nonnötropenik (kandidemi veya yoğun bakımda) hastanın ampirik tedavisi ile aynıdır.

(güçlü öneri; orta kalitede kanıt).

57. Kaynak kontrolü ve klinik cevaba göre tedavi süresi belirlenmelidir.

(güçlü öneri;Düşük kaliteli kanıt).

IDSA 2016

Solunum Örneklerinde Kandida

58. Genellikle respiratuar sekresyonlardan Candida üremesi kolonizasyonu gösterir ve nadiren antifungal tedavi gerektirir.

(güçlü öneri; orta kalite kanıt).

IDSA

Solunum yollarında kandida hemen her zaman enfeksiyonu değil, hava yollarının kolonizasyonunu gösterir.

Candida pnömoni ve akciğer apsesi çok nadirdir.

Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, et al. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. Clin Infect Dis 2002; 34:400–3.

İntravasküler kandida infeksiyonları

59. **LAmB** 3-5 mg / gün tek başına ya da, flusitozinle 25 mg/kg/günde 4 kez veya

Yüksek doz **Ekinokandin** (Mikafungin 150 mg/gün, Kaspofungin 150 mg gün, Anidulafungin 200 mg/gün)

(güçlü tavsiye;Düşük kaliteli kanıt).

60. Flukanozol ile uygun hastalarda basamak azaltma tedavisi yapılabilir.

(güçlü tavsiye;Düşük kaliteli kanıt).

61. Flukonazole hassas olmayan fakat vorikonazol ve posakonazole hassas olanlar için oral vorikonazol 300-200 mg (3-4 mg/kg) günde 2 kez ya da posakonazol 300 mg/gün kullanılabilir

(zayıf tavsiye; çok Düşük kaliteli kanıt).

Kandida osteomyeliti tedavisi

74. Flukonazol, günlük 400 mg (6 mg / kg) 6–12 ay veya bir ekinokandin ile en az 2 hafta (günde 50-70 mg caspofungin, micafungin 100 mg/gün veya günde 100 mg/gün anidulafungin) sonra flukonazol, günde 400 mg (6 mg / kg), 6-12 ay önerilir

(güçlü öneri; Düşük kaliteli kanıt).

75. LAmB en az 2 hafta ve Flukonazol 6-12 ay alternatif bir öneri

(zayıf öneri; Düşük kaliteli kanıt).

76. Cerrahi debridman seçilmiş vakalarda önerilir.

(güçlü öneri; Düşük kaliteli kanıt).

Kandida Septik Artrit Tedavisi

77. Flukonazol günde 400mg (6 mg / kg) 6 hafta veya Ekinokandinler (Standart dozlarda) en az 2 hafta verilir ve Flukonazol 4 hafta önerilir

(güçlü öneri; Düşük kaliteli kanıt).

78. L AmB en az 2 hafta ve Flukonazol 4 hafta daha az tercih edilen alternatif bir öneri

(zayıf öneri; Düşük kaliteli kanıt).

79. Cerrahi drenaj tüm septik artrit olgularında gereklidir.

(güçlü öneri; orta kalitede kanıt).

80. Protez çıkarılması önerilir

(güçlü öneri; Düşük kaliteli kanıt).

81. Eğer protez çıkarılamıyorsa ve etken hassas ise flukonazol ile baskılama tedavisi önerilir.

(güçlü tavsiye;Düşük kaliteli kanıt).

SSS kandida infeksiyonu

92. Başlangıç tedavisi **lipozomal AmB** tek başına ya da oral **flusitosin** ile birlikte önerilir
(güçlü öneri; düşük kalite kanıt).
93. Kriterleri karşılayanlara flukonazol basamak azaltma tedavisi düşünülmelidir
(güçlü öneri; düşük kalite kanıt).
94. Tedavi tüm semptom ve bulgular, BOS ve radyolojik bulgular düzelene kadar devam edilmelidir
(güçlü öneri; düşük kalite kanıt).
95. Enfekte SSS cihazları mümkün olur olmaz çıkarılmalıdır
(güçlü öneri; düşük kalite kanıt).
96. Ventriküler cihazı çıkarılamayan bir hasta var ise AmB deoxycholate 0.01-0.5 mg 2 mL %5 dekstroz içinde ventrikul içine o cihaz aracılığıyla verilmeli
(zayıf öneri; düşük kalite kanıt).

TABLE 10. Recommendations on *Candida* meningitis

Intervention	SoR	QoE	References
Liposomal amphotericin B 3 mg/kg for 10 weeks + flucytosine 150 mg/kg for 10 weeks, followed by fluconazole 3 mg/kg for 5 weeks	B	III	[132]
Liposomal amphotericin B 3 mg/kg for 4 weeks + fluconazole 6 mg/kg for 4 weeks	B	III	[133]
Voriconazole 12/6 mg/kg ^a	C	III	[137] [138] [43]
Fluconazole 800 mg	C	III	[136] [169]
Amphotericin B deoxycholate 0.5–1.0 mg/kg for >2 weeks +/- flucytosine 30–120 mg/kg for >2 weeks	D	II _u	[131] [134] [133] [135]
Caspofungin 70/50 mg for 4 weeks, followed by fluconazole 400 mg for 2 weeks	D	III	[139] [170]

Interventions are intended to cure *Candida* meningitis.
^aTherapeutic drug monitoring recommended.

Ekinokandinlerin BOS, idrar, kemik ve göze zayıf geçişleri vardır.
L AmB+Flucytosine kombinasyonu 10 hafta önerilir (BIII)
L AmB+Flukonazol kombinasyonu da kullanılabilir

Ösefagial Kandidiyasiz Tedavisi

131. Sistemik antifungal tedavi her zaman gereklidir. Endoskopi öncesi antifungal tedavi denemesi uygundur.

(Güçlü bir öneri, yüksek-kaliteli kanıt).

132. Oral fluconazol 400-200mg (6-3mg/kg) günlük, 14– 21 gün önerilir

(Güçlü bir öneri, yüksek-kaliteli kanıt).

133. Oral tedaviyi tolere edemeyen hastalar için, intravenöz flukonazol 400 mg(6 mg/kg/gün ya da bir bir ekinokandin (micafungin 100 mg/gün, caspofungin 70 mg yükleme sonra 50 mg/gün ya da anidulafungin 200 mg/gün önerilir

(Güçlü bir öneri, yüksek-kaliteli kanıt).

IDSA 2016

Ösefajial Kandidiyasiz Tedavisi

135. Flukonazol

137. Flukonazol R ise alternatifler; bir ekinokandin (caspofungin 70 mg yükleme sonra 50 mg/gün, micafungin 150 mg/gün, ya da anidulafungin 200 mg gün 14-21 gün ya da intravenöz AmB deoxycholate, 0.3-0.7 mg/kg günlük, 21 gün önerilir

(Güçlü bir öneri, yüksek-kaliteli kanıt).

138. Flukonazole R Posakonazol süspansiyon 400 mg günde iki kez ya da uzatılmış salınımlı tabletler 300 mg günde bir kez

(Zayıf bir öneri, düşük-kaliteli kanıt).

139. Tekrarlayan ösefajitli hastalar için flukonazol 200-100 mg haftada 3 kez ile kronik supresyon tedavisi önerilir

(Güçlü bir öneri, yüksek-kaliteli kanıt).

IDSA 2016

TABLE 5. Recommendations on initial targeted treatment of candidaemia and invasive candidiasis in adult patients

Intervention	SoR	QoE	References	Comment
Anidulafungin 200/100 mg	A	I	[64]	Consider local epidemiology (<i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida krusei</i>), less drug–drug interactions than caspofungin
Caspofungin 70/50 mg	A	I	[67] [55] [63]	Consider local epidemiology (<i>C. parapsilosis</i>)
Micafungin 100 mg	A	I	[61] [63]	Consider local epidemiology (<i>C. parapsilosis</i>), less drug–drug interactions than caspofungin, consider EMA warning label
Amphotericin B liposomal 3 mg/kg	B	I	[61] [62]	Similar efficacy as micafungin, higher renal toxicity than micafungin
Voriconazole 6/3 mg/kg/day ^{a,b}	B	I	[43] [78] [77]	Limited spectrum compared to echinocandins, drug–drug interactions, limitation of IV formulation in renal impairment, consider therapeutic drug monitoring
Fluconazole 400–800 mg ^a	C	I	[165] [53] [74] [54] [64] [76] [75] [73] [72]	Limited spectrum, inferiority to anidulafungin (especially in the subgroup with high APACHE scores), may be better than echinocandins against <i>C. parapsilosis</i>
Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg	C	II _a	[57] [58]	
Amphotericin B deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg	D	I	[50] [51] [165] [53] [54] [55]	Substantial renal and infusion-related toxicity
Amphotericin B deoxycholate plus fluconazole	D	I	[74]	Efficacious, but increased risk of toxicity in ICU patients No survival benefit
Amphotericin B deoxycholate plus 5-fluorocytosine	D	II	[75]	
Efungumab plus lipid-associated amphotericin B	D	II	[166]	
Amphotericin B colloidal dispersion	D	II _a	[60]	
Itraconazole	D	II _a	[76]	
Posaconazole	D	III	No reference found	

EMA, European Medicines Agency.

Comparative clinical trials did not prove a survival benefit of one treatment over another. Primary intention of treating candidaemia is clearing the blood stream.

^aNot all experts agreed, SoR results from a majority vote.

^bThe licensed maintenance dosing is 4 mg/kg/day.

Üriner sistem kandida infeksiyonları

TABLE 8. Recommendations on *Candida* urinary tract infections

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	References
Asymptomatic	To clear candiduria	None ^a	A	II _u	[100]
		Fluconazole 200 mg for 14 days ^b	C	I	[99]
		Removal of urinary catheter	B	I	[101]
		Amphotericin B deoxycholate bladder irrigation	C	II _{r,u}	[100]
Cystitis	To cure	Fluconazole ^b	A	III	[102]
		Amphotericin B deoxycholate +/- flucytosine	B	III	[100]
Fungus balls	To cure	Surgical intervention	A	III	[104]
Pyelonephritis	To cure	Caspofungin 70/50 mg for 9–28 days	C	III	[105]
		Fluconazole +/- flucytosine ^b	A	III	[106]
		Lipid-based amphotericin B +/- flucytosine	A	III	No reference found

^aIn pre-operative patients, treatment is indicated to suppress candiduria.
^bIf species is susceptible.

Katetere bağlı günler geçtikçe kolonizasyon artmaktadır.
Sadece kateter değişikliği ile %15-35 oranında kandidüri kaybolur.

Asemptomatik kandidüri: yüksek riskli hastalar dışında tedavi önerilmemektedir (AIII)

- Nötropenik hasta
- Ürolojik işlem yapılacak hasta
- Düşük Doğum Ağırlıklı Yeni doğan

Organ tutulumu

- Batın ultrasonografisi,
- EKO
- Göz dibi
- Kandidemi vakalarının %8.3'ünde endokardit

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

Gebelik ve kandidiazis

	Kategori
Amfoterisin	B
Vorikonazol	D
Flusitosin	D
Ekinokandinler	C

Flukonazol, itrakonazol, posokanazol doğumsal defektlere neden olurlar

Ampirik tedavi

- İnvaziv kandidiyazis risk faktörleri olan
- Destekleyici marker ve mikrobiyoloji varlığı bulunan
- Septik şok klinik belirtileri taşıyan
- Ateşin diğer bilinen bir nedeninin olmadığı kritik hastalarda düşünülmelidir,
- Tercih edilen ampirik tedavi bir Ekinokandindir

(güçlü öneri; düşük kaliteli kanıt)

İnvaziv kandidiazisde olumsuz sonucu belirleyenler

- Antifungal seçimi ve zamanı
- İleri yaş
- APACHE II skorunun yüksek olması
- C.parapsilosis infeksiyonu
- İmmünsupresif ajanlar
- Böbrek fonksiyonlarında bozukluk
- Venöz kateterizasyon

Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. Clin Infect Dis 2012; 54:1110–22.

Treatment of candidemia and invasive candidiasis in adults

Condition or treatment group	Therapy		
	Primary	Step-down	Comments
<p>Candidemia</p> <p>Nonneutropenic adults</p>	<p>An echinocandin (caspofungin 70 mg IV loading dose, then 50 mg IV daily; micafungin 100 mg IV daily; anidulafungin 200 mg IV loading dose, then 100 mg IV daily) is recommended as initial therapy.</p> <p>An alternative for patients who are not critically ill and who are considered unlikely to have fluconazole-resistant <i>Candida</i> spp[†] is fluconazole 800 mg (12 mg/kg) oral loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) orally[†] daily.</p> <p>A lipid formulation of amphotericin B (3 to 5 mg/kg IV daily) is an alternative if there is intolerance, limited availability, or resistance to other antifungal agents.</p>	<p>For patients who are clinically stable, have isolates that are susceptible to fluconazole, and have negative repeat blood cultures following initiation of antifungal therapy, transition from an echinocandin or lipid formulation amphotericin B to fluconazole is appropriate (usually within five to seven days).</p> <p>For <i>C. glabrata</i> infection, transition to higher-dose fluconazole 800 mg (12 mg/kg) orally daily or voriconazole^Δ 200 to 300 mg (3 to 4 mg/kg) orally twice daily should only be considered for patients with fluconazole-susceptible or voriconazole-susceptible isolates.</p>	<p>When the source is presumed to be the CVC, remove it as early as possible. For candidemia without obvious metastatic complications, treat for 14 days after first negative blood culture result and resolution of signs and symptoms associated with candidemia. Dilated funduscopic examination within a week of diagnosis is recommended for all patients.</p>
<p>Neutropenic patients</p>	<p>An echinocandin (caspofungin 70 mg IV loading dose, then 50 mg IV daily; micafungin 100 mg IV daily; anidulafungin 200 mg IV loading dose, then 100 mg IV daily) is recommended as initial therapy.</p> <p>A lipid formulation of amphotericin B (3 to 5 mg/kg IV daily) is an attractive alternative because of the potential for toxicity.</p> <p>For patients who are not critically ill and who have had no prior antifungal exposure, an alternative is fluconazole 800 mg (12 mg/kg) oral loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) orally[†] daily.</p> <p>In situations in which additional mold coverage is desired, voriconazole^Δ 400 mg orally (or 6 mg/kg IV twice daily) features</p>	<p>and documented bloodstream clearance</p>	<p>be considered on a case-by-case basis. CVCs can be removed if persistent candidemia is not resolved.</p>

Micafungin: 100 mg/gün IV

Anidulafungin: 200 mg yükleme, sonra 100 mg/gün idame (IV)

Caspofungin: 70 mg yükleme , 50 mg/gün idame IV

Flukanazol için renal yetmezlikte dozu ayarlanmalı. Kaspofungin ve vorikanazol karaciğer yetersizliğinde dozu ayarlanmalı

Flukanazol (800 mg [12 mg / kg] yükleme dozu, daha sonra 400 mg [6 mg / kg] oral veya IV günlük) kritik hasta olmayan hastada alternatifidir.

C. glabrata veya *C. krusei* gibi flukanazole dirençli olma ihtimali olan hastalar dışında alternatif bir ajan olarak kullanılabilir.

Lipit formülasyonlu amfoterisin B (günde 3 ila 5 mg / kg IV), diğer antifungal ajanlara direnç varsa veya intolerans bir alternatiftir.

EKİNOKANDİN SEÇİMİ

Ösefagial ve invaziv kandidiasis tedavisinde kullanılır.

Tüm Candida türlerinde fungisidal aktiviteye sahiptir.

- Orta-ağır hastalık,
 - Azol kullanım öyküsü (tedavi veya profilaksi) (AIII), veya
 - Etken *C. glabrata* veya *C. krusei* (BIII)
- IDSA 2016
- Mikafunginde; Kronik böbrek yetmezliği ve dializde doz ayarı gerekmez
 - Micafungin; ilaç etkileşimi yoktur.
 - Caspofungin, orta derecede karaciğer yetmezliği olan erişkinlerde doz ayarlanması gerekir
 - Micafungin, Anidulofungin de doz ayarı gerekmez.

Ekinokandinler hücre duvarındaki $\beta(1,3)$ D-glukan sentezini inhibe eder

Ekinokandinlerin yan etkileri

- Ekinokandinler güvenlik profilleri iyi, Kandidaya aktivitesi iyi, kandidiyazın primer tedavisinde önerilir.
- Tüm ekinokandinlerin yan etkileri genellikle hafiftir.
- Ateş, tromboflebit, baş ağrısı ve yüksek aminotransferazları içerir.

Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2007; 45:883.

Teşekkürler

