

# **Solunum Yolu Enfeksiyonları Tanısında Sendromik Yaklaşım**

Dr. Aliye Bařtuđ  
SBÜ ANEAH Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

# Sunum Planı

- Epidemiyoloji
- Etkenler
- Klinik ve Radyolojinin Ayırıcı Tanıda yeri?
- Sendromik testler?, Avantaj- dezavantajları?
- Literatür ne diyor?

# Epidemiyoloji

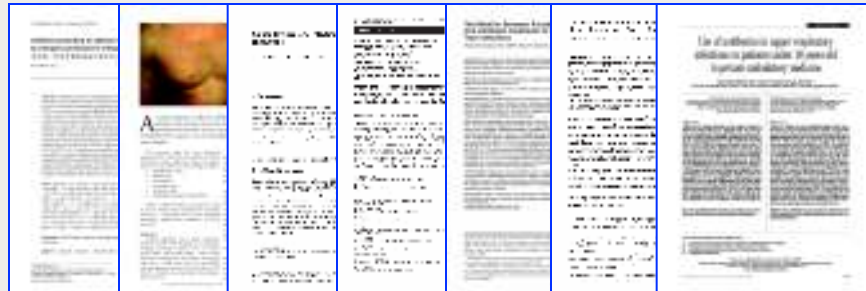
- ✓ WHO, 450 milyon pnömoni/yıl
  - ✓ 4 milyon ölüm
- ✓ İngiltere' de 2014-2015; Akut SYE nedeniyle 700.000 acil başvurusu
  - ✓ 50.000 ölüm
- ✓ Gelişmekte olan ülkelerde erişkinlerde toplum kaynaklı pnömoni insidansı 2-11 olgu/1000
  - ✓ Mortalite hızı %2-14

# SYE

## PROBLEM?



- ❑ Doktor viziti = antibiyotik



- ❑ 60% antibiyotik reçetesi

# SYE

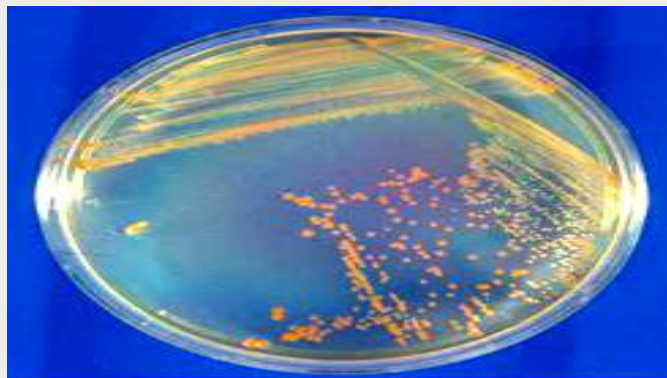


## Etiyoloji

Viruses and Bacteria in the Etiology of the Common Cold

MIKA J. MÄKELÄ,<sup>1,2\*</sup> TUOMO PUHAKKA,<sup>1</sup> OLLI RUUSKANEN,<sup>1</sup> MAIJA LEINONEN,<sup>3</sup>  
PEKKA SAIKKU,<sup>3</sup> MARKO KIMPIMÄKI,<sup>4</sup> SOILE BLOMQVIST,<sup>4</sup>  
TIMO HYYPIÄ,<sup>5†</sup> AND PERTTI ARSTILA<sup>5</sup>

Potansiyel bakteri = 7%





# SYE



**Respiratuvar  
sinsityal  
virus**

**İnfluenza**

**Parainfluenza**

**Adenovirus**

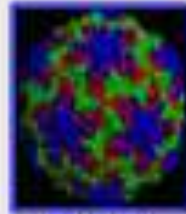
**Rhinovirus**

**Coronavirus**

## Etiyoloji



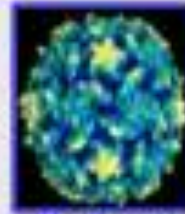
Rhino



Echo



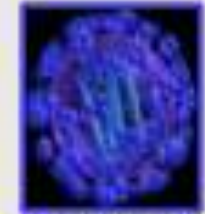
Paramyxo



Entero



Adeno



Coxsackie

Soğuk algınlığı = neredeyse tamamı viral

Sexton DJ, McClain MT. The common cold in adults: Diagnosis and clinical features. *UpToDate*. Accessed 9/24/2012.

# Viral Solunum Yolu Enfeksiyonları

<b>Sendrom</b>	<b>Sıklıkla ilişkili Viruslar</b>	<b>Nadiren ilişkili viruslar</b>
<b>Nezle</b>	Rhinovirus, Coronavirus	Influenza ve parainfluenza viruslar, enterovirus, adenovirus
<b>Influenza</b>	Influenza virus	Parainfluenza virus, adenovirus
<b>Krup</b>	Parainfluenza virus	Influenza virus, RSV, adenovirus
<b>Bronşiyolit</b>	RSV	Influenza ve parainfluenza virus, adenovirus
<b>Bronko pnömoni</b>	Influenza virus, RSV, Adenovirus	Parainfluenza virus, kızamık, VZV, CMV

# Mevsimsel Karakteristikleri

Seasonal variation of selected upper respiratory tract infection pathogens. PIV is parainfluenza virus, RSV is respiratory syncytial virus, MPV is metapneumovirus, and Group A Strept is group A streptococcal disease.

JAN	FEB	MAR	APR	MAY	JUN	JUL	AUG	SEP	OCT	NOV	DEC
		RHINOVIRUS									
CORONAVIRUS					ENTEROVIRUS						
ADENOVIRUS											
		PIV-3					PIV2,3				
RSV										RSV	
INFLUENZA											
MPV											
GROUP A STREPT											



# ÜSYE

## Semptomlar



Kulak ağrısı



Nazal  
konjesyon



Ateş / Titreme



Öksürük

## ÜSYE



Boğaz ağrısı



Burun akıntısı



Sinüslerde baskı

	<b>Soğuk algınlığı</b>	<b>İnfluenza</b>
Ateş	Nadir	<b>Yüksek ateş</b>
Başağrısı	Nadir	<b>Şiddetli</b>
Genel vücut ağrısı	<b>Az</b>	<b>Genellikle</b>
Yorgunluk	<b>Hafif</b>	<b>2-3 hafta</b>
Burun tıkanıklığı	Genellikle	<b>Bazen</b>
Hapşırma	Genellikle	<b>Bazen</b>
Boğaz ağrısı	Genellikle	<b>Bazen</b>
Öksürük	Nadir	<b>Genellikle</b>
Komplikasyonlar	<b>Kulak ağrısı-sinüzit</b>	<b>Akciğer enfeksiyonu</b>
Korunma	<b>Genel tedbirler</b>	<b>Aşı</b>
Tedavi	<b>Semptomatik</b>	<b>İlk 48 saatte antiviral tedavi</b>

# Sendromik yaklaşım?

**Sendrom;** non spesifik semptom + bulgular

Ateş yüksekliği

Baş ağrısı

Kas ağrısı

Öksürük

Burun akıntısı



Ateş 38C°

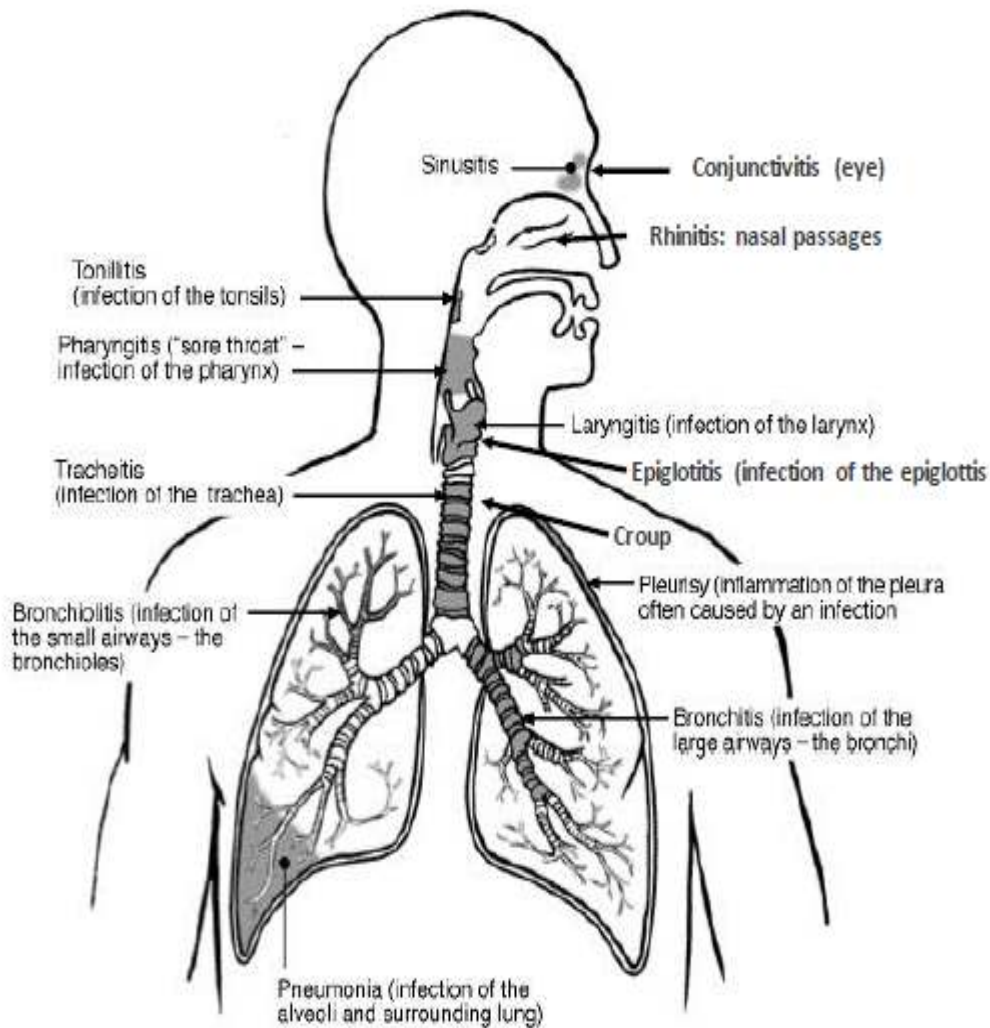
Lökositoz

S0<sub>2</sub> düşüklüğü

Wheezing, ral

Paag'de infiltrasyon





**Infections of the respiratory tract**

Site	Infectious Agents
Nasopharynx	rhino, corona, entero, RSV, parainflu, influ A, B
Oropharynx	GAS, <i>C. diphtheriae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , EBV, adeno, rhino, corona, entero, RSV, parainflu, influ A, B, entero, hMPV, HSV, CMV
Middle ear and paranasal sinuses	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. catarrhalis</i> , GAS, rhino, corona, entero
Eye	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Moraxella sp.</i> , adeno
Epiglottitis	<i>H. influenzae</i>
Larynx-trachea	<i>S. aureus</i> , adeno, rhino, corona, entero, RSV, parainflu, influ A, B, hMPV
Bronchi	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , adeno, rhino, corona, entero, RSV, parainflu, influ A, B, hMPV, measles
Bronchioles	adeno, rhino, corona, entero, RSV, parainflu, influ A, B, hMPV, measles
Lung (alveoli)	Bacterial, viral, mycobacterial, fungal, parasitic

# Radyografi - Ayırıcı Tanı

Alveolar  
infiltrasyon  
*Rhinovirus*



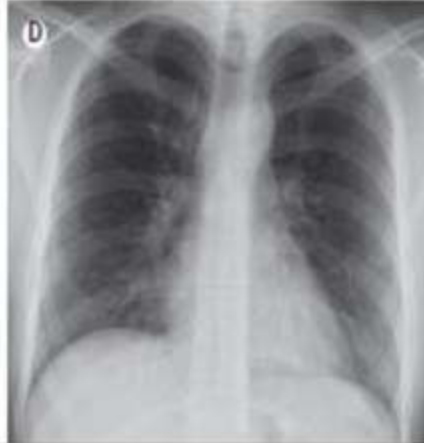
Alveolar  
infiltrasyon  
*Metapneumovirus*



Alveolar  
infiltrasyon  
*Enterovirus D68*



Alveolar ve  
interstisyel  
infiltrasyon  
*Adenovirus*







Sol plevral  
efüzyon  
*hMPV*



İnterstisyel  
infiltrasyon  
*hMPV*



Bilateral alt  
lob opasitesi  
*hMPV*

# Geleneksel Yöntemler

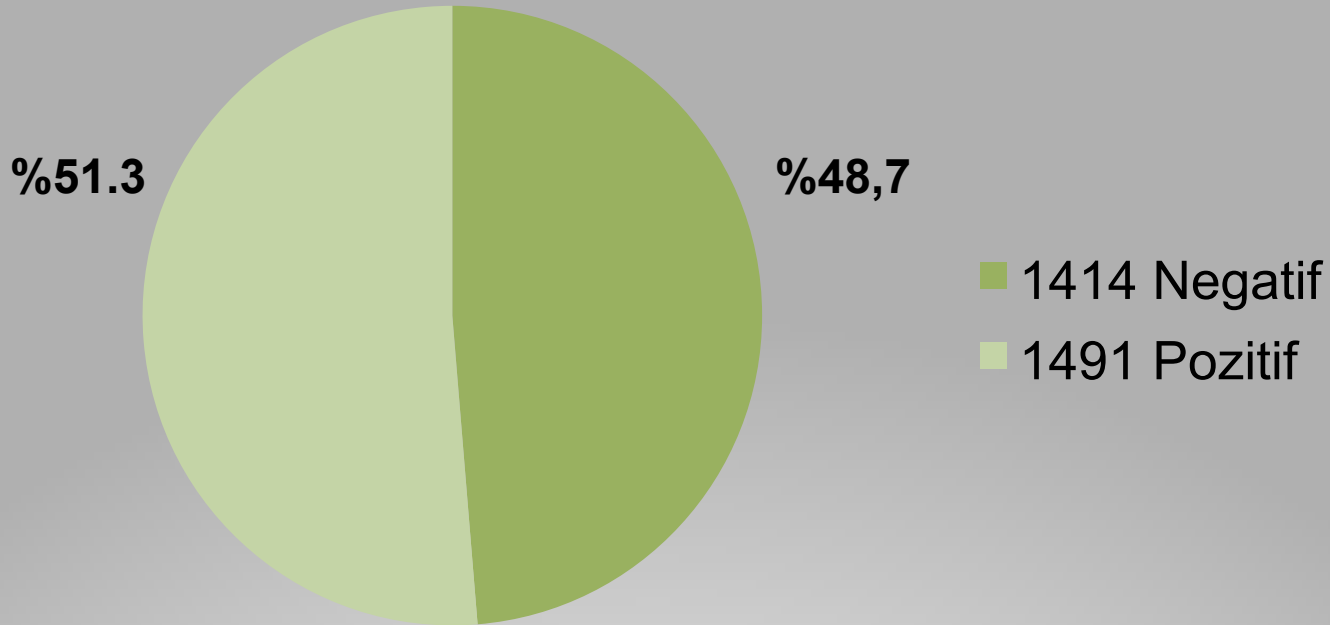
- ✓ Direk mikroskopi, bakteriyel kültür, Gram boyama, hızlı Ag testleri
- ✓ Viral etken?
  - ✓ Hızlı Ag testleri, DFA, viral kültür

# Moleküler Yöntemlerin Yeri?

- ✓ Epidemiyolojik veri sağlaması!!
- ✓ Bununla mı sınırlı?

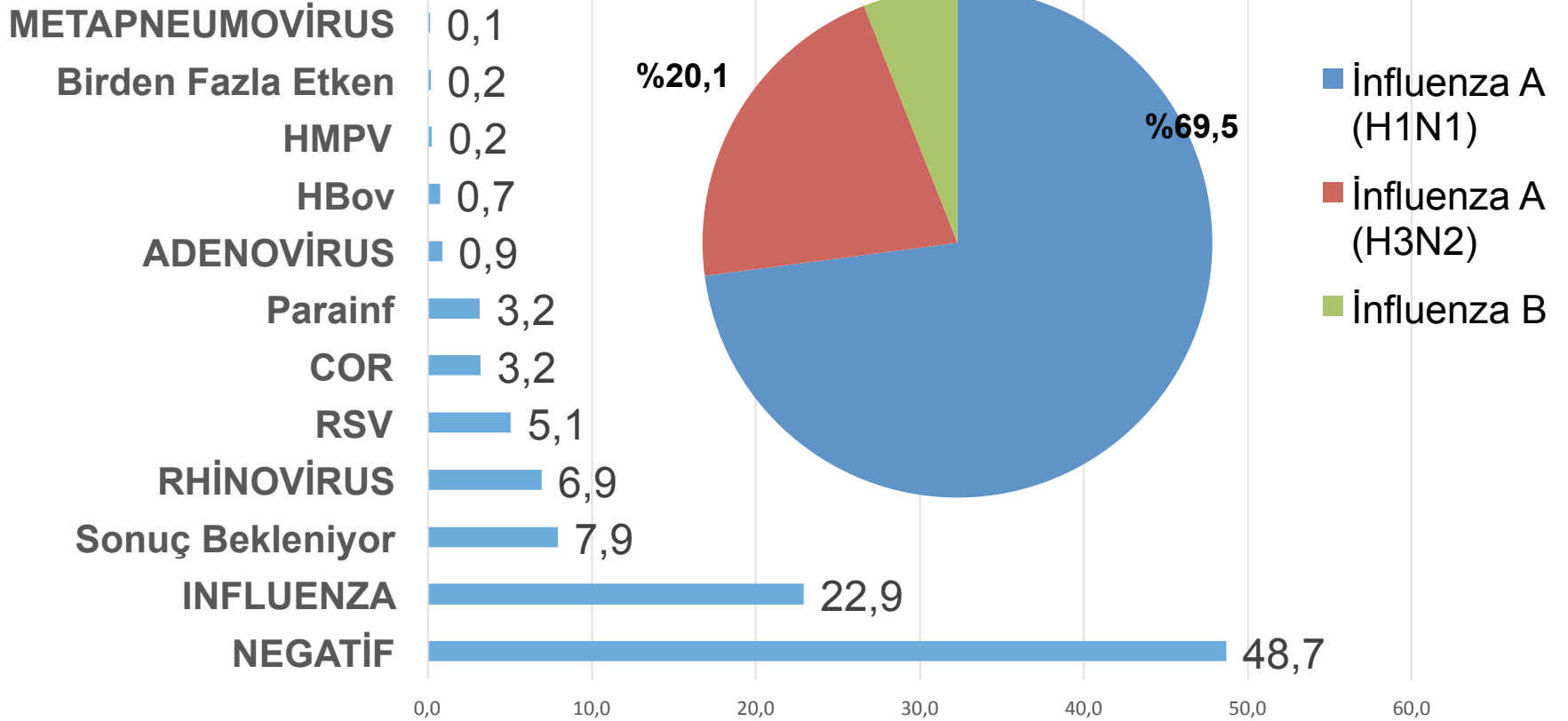
# Türkiye'de 2015-2016 İnfluenza Sezonu

## Gelen Numunelerin Sonuç Dağılımı



# Türkiye'de 2015-2016 İnfluenza Sezonu

Numune Sonuçlarının Etkene Göre Dağılımı





## Prevalence and Seasonal Distribution of Respiratory Viruses During the 2014 - 2015 Season in Istanbul

Safak Goktas,<sup>1</sup> and Mumtaz Cem Sirin<sup>2\*</sup>

### Abstract

**Background:** Acute respiratory tract infection (ARTI) is one of the most common infections worldwide, causing significant morbidity and mortality.

**Objectives:** This study was conducted to determine the prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses in our region, in children and adults with a pre-diagnosis of ARTI.

**Methods:** A total of 845 nasopharyngeal swab specimens were analyzed with the RespiFinder Smart 22 kit (PathoFinder BV, Netherlands) and t

**Results:** At

viruses and

(IFV-B) (n=15

novirus (n =

neumovirus

Among the 2

lent agent it

mately two

**Conclusion**

- 2015 season

early detect

the develop

**Keywords:** R

- 845 NF swab, rTPCR %72.4 pozitiflik
- Toplam 905 patojen tespiti
  - ✓ %91 virus, %9 bakteri
- En sık inf A, 2. sıklıkta inf B saptanmış
- %25 koinfeksiyon

ere  
rus  
de-  
ap-  
ely.  
va-  
xi-  
014  
nd  
ng

## Solunum Virusları ve İnfluenza A Virus Alt Tiplerinin Multipleks PCR Yöntemi ile Aynı Anda Saptanması\*

Tablo 1. Grip Semptomları Olan Hastalarda Saptanan Solunum Virusları

Grup	Virus(lar)	Çocuk (n= 557) n (%)*	Erişkin (n= 143) n (%)*	Toplam (n= 700) n (%)*
Tek etken enfeksiyonu	RSV	134 (24.1)	14 (9.8)	148 (21.1)
	HRV	46 (8.3)	12 (8.4)	58 (8.3)
	INF-A	45 (8.1)	20 (14.0)	65 (9.3)
	INF-B	6 (1.1)	0	6 (0.9)
	PIV-1	7 (1.3)	0	7 (1.0)
	PIV-3	4 (0.7)	2 (1.4)	6 (0.9)
	HCoV (OC43, NL63)	2 (0.4)	3 (2.1)	5 (0.7)
	HMPV	12 (2.2)	0	12 (1.7)
	HBoV	6 (1.1)	1 (0.7)	7 (1.0)
	AdV	2 (0.4)	0	2 (0.3)
	İkili etken enfeksiyonu	RSV + HRV	18 (3.2)	3 (2.1)
RSV + AdV		3 (0.5)	0	3 (0.4)
RSV + PIV-1		1 (0.2)	0	1 (0.1)
RSV + PIV-3		3 (0.5)	0	3 (0.4)
RSV + HCoV OC43		1 (0.2)	0	1 (0.1)
RSV + INF-B		0	1 (0.7)	1 (0.1)
INF-A + RSV		7 (1.3)	3 (2.1)	10 (1.4)
INF-A + HCoV OC43		1 (0.2)	0	1 (0.1)
INF-A (hH3 + sH1)		0	1 (0.7)	1 (0.1)
INF-A + HRV		6 (1.1)	0	6 (0.9)
HRV + HCoV OC43		2 (0.4)	0	2 (0.3)
HRV + PIV-2		1 (0.2)	0	1 (0.1)

# Olgu-1

69y, bayan hasta

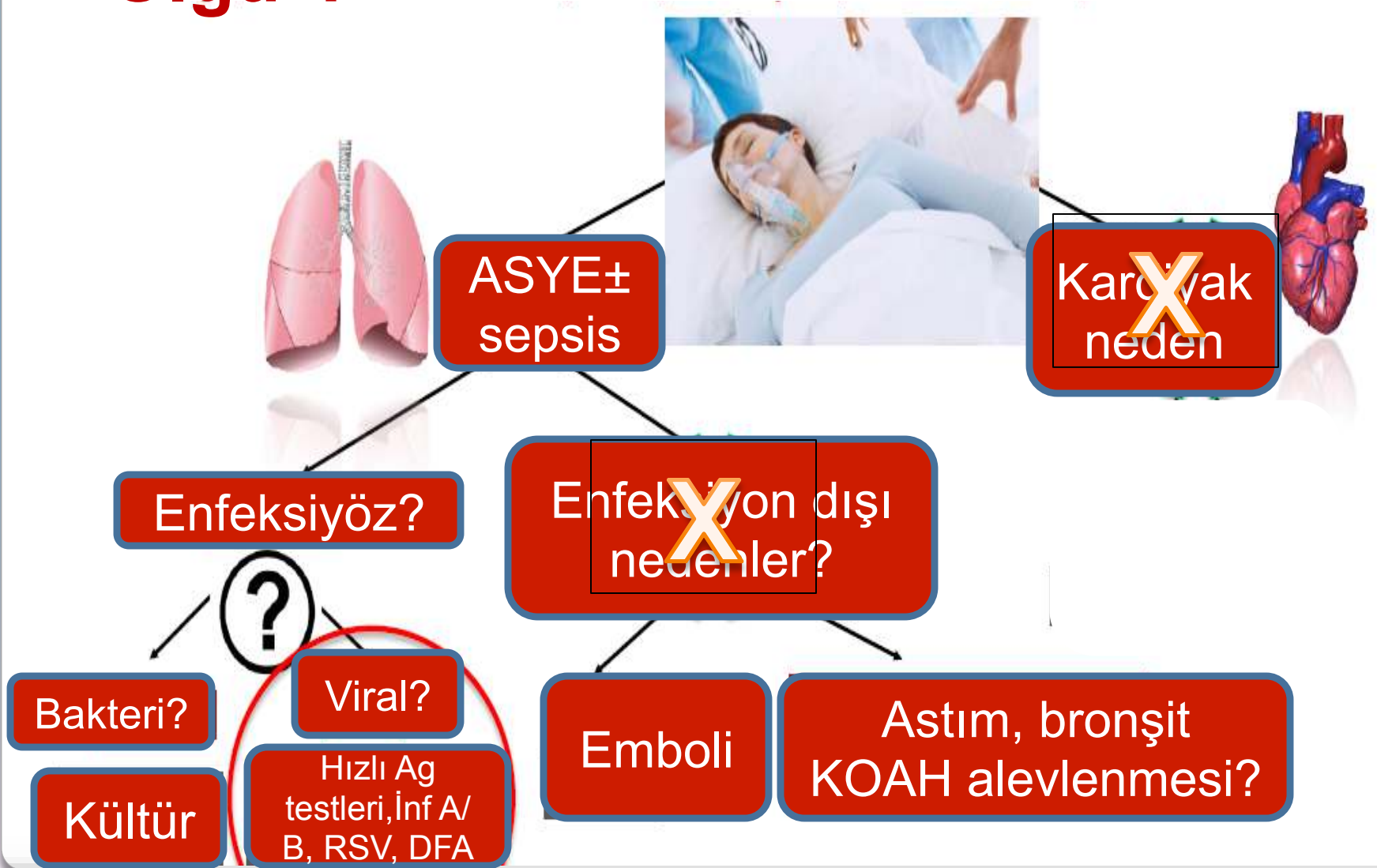
Son 1 yıl içinde pnömoni nedeniyle yatış öyküsü

Öksürük, balgam, ateş yüksekliği

Nefes darlığı, göğüs ağrısı

BK yüksekliği, hiperlaktatemi

# Olgu-1



## Hızlı Ag Testi

Inf A, inf B  
RSV

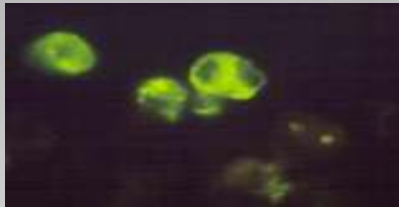
Sensitivite  
%15-80



## DFA

Inf A, inf B, RSV  
hAdV, hMPV  
PIV 1-2-3

Sensitivite  
%35-85



## Kültür

Inf A, inf B, RSV

hAdV, hMPV

PIV 1-2-3 CMV,  
HSV, EV

Sensitivite  
%50-85






**Sendromik Tanı Testlerini Kullanalım mı?**



**UNNECESSARY**  
ANTIBIOTICS OR  
MEDICATIONS...



WAITING  
FOR TEST  
RESULTS...

**BUT!** WHAT IF  
THIS COULD BE AVOIDED? 

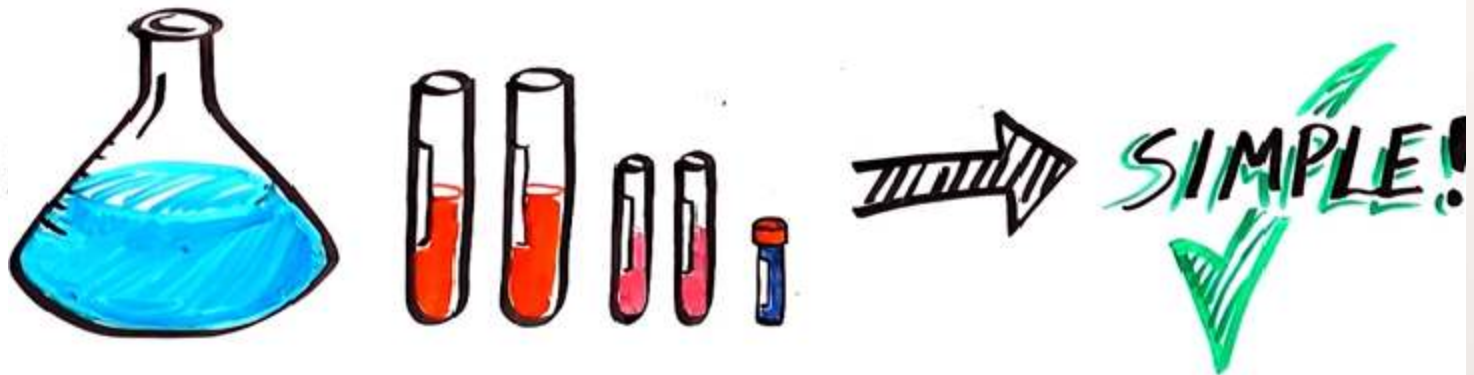
→ WHAT IF ONE  
TEST COVERED:



THIS IS **SYNDROMIC**  
Real-Time PCR  
MULTIPLEXING!!!

Fast-track diagnostics - Syndromic Real-Time Multiplex PCR

SO, WHAT'S THE PROTOCOL?



AND IT'S THE SAME FOR ALL  
OF OUR KITS!

WHAT DOES THIS MEAN?

→ WITH FTD'S RT-PCR KITS:



~ 2.5 HRS



GOOD NEWS FOR THE PATIENT!





# Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Poornima Ramanan,<sup>a</sup> Alexandra L. Bryson,<sup>a</sup> Matthew J. Binnicker,<sup>a</sup> Bobbi S. Pritt,<sup>a,b</sup> Robin Patel<sup>a,b</sup>

<b>SUMMARY</b> .....	1
<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>RAPID TESTING OF POSITIVE BLOOD CULTURE BOTTLES</b> .....	2
FDA-Approved/Cleared Assays .....	3
Assay Performance .....	3
Clinical and Economic Impacts .....	5
Advantages and Limitations .....	8
<i>Detection of Pathogens Directly from Blood</i> .....	9
<b>MULTIPLEX DETECTION OF RESPIRATORY PATHOGENS</b> .....	10
FDA-Approved/Cleared Assays .....	10
Assay Performance .....	11
Clinical and Economic Impacts .....	12
Advantages and Limitations .....	13
<b>MULTIPLEX DETECTION OF GASTROINTESTINAL PATHOGENS</b> .....	14
FDA-Approved/Cleared Assays .....	15
Assay Performance .....	16
Clinical and Economic Impacts .....	17
Advantages and Limitations .....	18
<b>MULTIPLEX DETECTION OF PATHOGENS ASSOCIATED WITH CENTRAL NERVOUS     SYSTEM INFECTION</b> .....	19
FDA-Approved/Cleared Assays .....	20
Assay Performance .....	20
Advantages and Limitations .....	22
<b>MULTIPLEX DETECTION OF PATHOGENS FROM STERILE BODY FLUIDS</b> .....	23
<b>CONCLUSIONS</b> .....	24
<b>SUPPLEMENTAL MATERIAL</b> .....	25
<b>REFERENCES</b> .....	25
<b>AUTHOR BIOS</b> .....	28



**TABLE 3** FDA-approved/cleared multiplex respiratory panels<sup>a</sup>

Parameter	FilmArray	Verigene	x-TAG RVP	x-TAG RVP Fast	NxTAG-RPP	eSensor RVP	ePlex
Analysis platform	FilmArray system or FilmArray Torch	Verigene system	Luminex 100/200	Luminex 100/200	Luminex Magpix	eSensor	ePlex system
No. of targets	20	16	12	8	20	14	17
Ability to detect pathogen							
Viruses							
Adenovirus	✓	✓	✓	✓	✓	✓ (differentiates subgroup B/E from C)	✓
Coronavirus							✓
Coronavirus HKU1	✓				✓		
Coronavirus NL63	✓				✓		
Coronavirus 229E	✓				✓		
Coronavirus OC43	✓				✓		
Human bocavirus					✓		
Human metapneumovirus	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Influenza A virus	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Subtype H1N1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

- ✓ Multiplex paneller ile eş zamanlı çok sayıda etken
- ✓ Basit test algoritması, uygulama kolaylığı
- ✓ Sensitivite ve spesifitesinin yüksek olması
- ✓ Hızlı sonuç alınabilmesi

Time to result (h)

~1

~2-3

~8

~6

~4

~6

~1.5

<sup>a</sup>The acceptable specimen type for all panels is nasopharyngeal swab. RVP, respiratory virus panel; RPP, respiratory pathogen panel.

	Sensitivite %	Spesifite%
Film array-RP	84.5	100
<a href="https://www.youtube.com/watch?v=9y9QI4LLDGI">https://www.youtube.com/watch?v=9y9QI4LLDGI</a> luminex <a href="https://www.youtube.com/watch?v=7Vq4S9_EHHg">https://www.youtube.com/watch?v=7Vq4S9_EHHg</a> film array		
Luminex xTAG RVPv1	92.7	99.8
Luminex xTAG RVP Fast	84.4	99.9



## Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Roornima Ramanan<sup>a</sup>, Alexandra J. Bryson<sup>a</sup>, Matthew J. Binnicker<sup>a</sup>, Robbi S. Britt<sup>ab</sup>, Robin Patel<sup>ab</sup>

### Multiplex PCR Avantaj- Kısıtlılıkları

- ✓ Viral patojen saptandığında antibiyotik de-eskalasyonu
- ✓ İnvaziv örneklem gereksiniminde ⬇
- ✓ Enfeksiyon kontrol önlemlerinin ve salgın önlenmesi ile ilgili kararların zamanında alınmasını sağlar
- ✓ 2014' te *Enterovirus* salgını multipleks PCR testleri ile hızla saptanmış



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Clinical Microbiology  
Reviews®

## Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Roornima Ramanan<sup>a</sup>, Alexandra L. Bryson<sup>a</sup>, Matthew J. Binnicker<sup>a</sup>, Robbi S. Britt<sup>ab</sup>, Robin Patel<sup>ab</sup>

### Multiplex PCR Avantaj- Kısıtlılıkları

- ✓ Antiviral (oseltamivir vs) tedavinin erken başlanması
- ✓ Klinik olarak viral enfeksiyon tanısı konması yeterli olmakla birlikte hasta ve doktorun tatmini ve ileri testlerin önlenmesi açısından yararlı
- ✓ Klinik şüphe ve rutin test olanağının düşük olduğu mikoplazma enfeksiyonları için tanı ve tedavi olanağı sağlar



## Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Poornima Ramanan,<sup>a</sup> Alexandra L. Bryson,<sup>a</sup> Matthew J. Binnicker,<sup>a</sup> Bobbi S. Pritt,<sup>a,b</sup> Robin Patel<sup>a,b</sup>

### Multiplex PCR Avantaj- Kısıtlılıkları

- ✓ Özellikle immüno-kompromize hastalarda yararlı
- ✓ Sağlıklı kişilerde hedefe yönelik testler yeterli olabilir
- ✓ Mikroorganizma saçılımı uzun sürebildiğinden test sonuçları klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir



## Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

### Multiplex PCR Avantaj- Kısıtlılıkları

- ✓ Multiplex testler bazı patojenler için düşük duyarlılığa sahip olabilir;
  - ✓ Örneğin; Filmarray adenovirus duyarlılığı %57
  - ✓ İnfluenza A H1/2009 %73 ve İnfl B %77
- ✓ Pozitif sonuçlar aktif infeksiyon ve kolonizasyonu ayırt edemez
- ✓ Bakteri, mantar ko-infeksiyonu gözden kaçabilir





## Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Poornima Ramanan,<sup>a</sup> Alexandra L. Bryson,<sup>a</sup> Matthew J. Binnicker,<sup>a</sup> Bobbi S. Pritt,<sup>a,b</sup> Robin Patel<sup>a,b</sup>

### Multiplex PCR Avantaj- **Kısıtlılıkları**

- ✓ NF örnek alımı hastalar için rahatsız edici olabilir
- ✓ Kritik hastalarda NF örnekleme ile ASYE gözden kaçabilir
  - ✓ Ek olarak BAL gerekebilir
- ✓ CMV, MERS-CoV, SARS-CoV ve Hantavirus saptanamaz



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Clinical Microbiology  
Reviews®

## Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Poornima Ramanan,<sup>a</sup> Alexandra L. Bryson,<sup>a</sup> Matthew J. Binnicker,<sup>a</sup> Bobbi S. Pritt,<sup>a,b</sup> Robin Patel<sup>a,b</sup>

### **Multiplex testlerin maliyeti?**

- ✓ Viral solunum yolu hastalığı prevalansı >%11 ise multiplex PCR en uygun yaklaşım
- ✓ Bir çalışmada, konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında multiplex PCR 291\$ daha maliyet etkin

## Impact of Early Detection of Respiratory Viruses by Multiplex PCR Assay on Clinical Outcomes in Adult Patients

### 3. Basamak Hastane' de;

✓ Ardışık 2 kış sezonu; 2010-2011 ve 2012 solunum virusu saptanan hastalarda sonuçlar karşılaştırılmış

✓ Retrospektif, non-randomize çalışma

1. sezonda konvansiyonel yöntemler

2. sezonda multiplex PCR (Film Array)

TABLE 1 Available diagnostic tests for respiratory viruses in seasons 1 and 2

Se  
1 (

## 1. Sezon Konvansiyonel Yöntemler

- **Hızlı Ag testi;** İnf A, İnf B, RSV; (sensitivitesi ⬇, 15-60 dk)
- **PCR;** 8-24 saat
- **Luminex PCR;** 12 virus, az sayıda hastada
- **DFA;** İnf A, İnf B, RSV, 2-4 saat
- **Viral kültür;** 8 virus, 2-10 gün

## 2. Sezon Multiplex PCR

- **Film array PCR**
- 15 virus
- 1-2 saat

2 (

TABLE 5 Univariate and multivariate linear regressions for outcomes using FilmArray PCR compared to conventional testing<sup>d</sup>

Outcome	Patients positive for influenza virus (n = 212)				Patients positive for non-influenza viruses (n = 125)			
	Unadjusted coefficient (95% CI)	P value	Adjusted coefficient (95% CI)	P value	Unadjusted coefficient (95% CI)	P value	Adjusted Coefficient (95% CI)	P value
Length of stay	-0.12 (-0.62, 0.37)	0.63	-0.37 (-0.73, -0.018)	0.040	-0.57 (-1.11, -0.016)	0.044	-0.091 (-0.52, 0.34)	0.68
Duration of antimicrobial use <sup>b</sup>	-0.61 (-1.28, 0.061)	0.074	-0.68 (-1.29, -0.060)	0.032	-0.091 (-0.69, 0.51)	0.76	0.12 (-0.43, 0.67)	0.66
No. of chest radiographs <sup>c</sup>	-0.43 (-0.80, -0.067)	0.020	-0.42 (-0.72, -0.13)	0.005	-0.32 (-0.78, 0.13)	0.16	0.022 (-0.33, 0.38)	0.90
Time to anti-influenza	-0.18 (-0.69, -0.33)	0.48	-0.20 (-0.65, 0.25)	0.37	NA <sup>e</sup>			

FA-RP kullanılan dönemde;

✓ İnfluenza tanısı konanlarda yatış daha az (p=0,046)

✓ İnfluenza ve influenza dışı virusların tanısı için gereken süre daha kısa (1.7 vs 7.7 saat, p=0.015, 1.5 vs 13.5 saat, p<0.0001)

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Multiplex PCR point of care testing versus routine, laboratory-based testing in the treatment of adults with respiratory tract infections: a quasi-randomised study assessing impact on length of stay and antimicrobial use

✓ Ocak-Temmuz 2015, influenza benzeri şikayetleri olan ÜSYE ± ASYE hastalar

✓ 3. Basamak hastane, 545 erişkin hasta

✓ Tek gün- çift gün başvuru • kontrol grubu, müdahale grubu

✓ 545 hasta (211 vs 334), burun+boğaz sürüntüsü

**Kontrol grubunda;** 4 ayrı in- house multiplex PCR (atipik etkenler için klinisyen gerekli görürse kompleman fiksasyon testi)

**Müdahale grubunda;** Film array (POC test) (14 solunum sistemi virusu+ mycoplasma+ clamidya+bordatella)



**Table 3** Summary of respiratory pathogen testing results

Result	Routine PCR /serology/ culture (Control)	FilmArray® (Intervention)
Total	211	334
Invalid or Inhibitory	3 (1.4)	4 (1.2)
Negative (%)	165 (78.2)	249 (74.6)
Positive (%)	43 (20.4)	81 (24.3)
Positive for a virus (%)	43 (20.4)	76 (22.8)
Positive for a bacterium (%)	0 (0)	5 (1.5)
Influenza A	6	13 (2 dual)
Influenza B	15	18 (1 dual)
Adenovirus	2	3
Parainfluenza virus 1	0	0
Parainfluenza virus 2	0	0
Parainfluenza virus 3	5	8 (1 dual)
Parainfluenza virus 4	Not tested	0
Human metapneumovirus	2	2
Rhinovirus (enterovirus)	12	16
Respiratory syncytial virus	1	6 (1 dual)
Coronavirus 229E	Not tested	3 (2 dual)
Coronavirus HKU1	Not tested	4 (2 dual)
Coronavirus NL63	Not tested	5
Coronavirus OC43	Not tested	3 (1 dual)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0	5
<i>Bordetella pertussis</i>	0	0
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0	0

Dual infections: Coronavirus HKU1 & Influenza A, Coronavirus 229E & HKU1, Parainfluenza 3 & Coronavirus 229E, Coronavirus OC43 & RSV and Influenza A & Influenza B

**Table 4** Summary of secondary outcome measures

Outcome		Control	Intervention	Estimated intervention effect	Adjusted p value
Antibiotic use at any time during the hospital stay post-enrolment <sup>a</sup>	Percentage	77% (152/198)	75% (243/324)	aOR (95% CI) 1.0 (0.6, 1.5)	0.99

- ✓ Hastane kabulünden sonuçların alınmasına kadar geçen median süre; **39.5 vs 19 saat,  $p < 0,001$**  (müdahale grubunda test süresi 65 dk, ancak pratikte test uygulayıcılarındaki gecikmeden kaynaklı sürede artış)
- ✓ **Hastanede yatış süresinde anlamlı fark yok**
- ✓ **İnfluenza için antiviral başlanma süresi daha hızlı (24 vs 60.4 saat)**
- ✓ **Mikoplazma enfeksiyonlarının erken teşhis ve tedavisini sağlıyor**

# Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial

- ✓ Açık etiketli, 1:1 randomize kontrollü çalışma (720 hasta;360 vs 354)
- ✓ 2014-15 ve 2015-16 kış sezonları
- ✓ Üniversite hastanesi acil servis / akut bakım kliniğine <7 gündür, >37.5C° ateş / akut solunum sistemi hastalığı bulguları ile yatırılan erişkin hastalar, burun- boğaz sürüntüsü
- ✓ **Primer sonuç**; yatış süresince antibiyotik kullanan hastaların oranı
- ✓ **Sekonder sonuçlar**; antibiyotik kullanım süresi
- ✓ Tek doz /<48 saat antibiyotik kullanımı
- ✓ Yatış süresi, antiviral kullanımı, izolasyon ünitesinin kullanımı

[www.thelancet.com/respiratory](http://www.thelancet.com/respiratory) **Published online April 5, 2017**

in the POCT group received antibiotics compared with 294 (83%) of 354 controls (difference 0.6%, 95% CI -4.9 to 6.0;

	POCT (n=360)	Control (n=354)	Difference (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	Number needed to test (95% CI)	p value
Patients tested for viruses	360 (100%)	158 (45%)	55.4% (50.1 to 60.0)	..	..	<0.0001
Patients with any virus detected	161 (45%)	52 (15%)	30.0% (23.3 to 36.8)	4.70 (3.28 to 6.74)	4 (2.8 to 4.2)	<0.0001
Influenza A or B	61 (17%)	37 (10%)	6.5% (1.5 to 11.5)	1.75 (1.13 to 2.71)	16 (9 to 68)	0.0124
Rhinovirus or enterovirus (unspecified)*	55 (15%)	..	..	..	..	..
Coronavirus*	18 (5%)	..	..	..	..	..
Human metapneumovirus	14 (4%)	5 (1%)	2.5% (0.1 to 4.8)	..	..	0.060
Parainfluenza	11 (3%)	2 (<1%)	2.5% (0.6 to 4.4)	..	..	0.0214
RSV	9 (3%)	6 (2%)	0.8% (-1.3 to 2.9)	..	..	0.60
Adenovirus	1 (<1%)	2 (<1%)	-0.3% (-1.2 to 0.7)	..	..	0.62
Viral co-detection	8 (2%)	0	2.2% (0.7 to 3.7)	..	..	0.0075
Turnaround time (h)	2.3 (1.4)†	37.1 (21.5)	-34.7 (-38.1 to -31.4)			<0.0001

Data are n (%) or mean (SD). Medians are presented in the appendix for completeness. POCT=point-of-care testing. RSV=respiratory syncytial virus. \*Not tested for by laboratory PCR. †Assessed in 356 patients.

Table 2: Patients tested for viruses, rate of detection, and turnaround time



	POCT (n=360)	Control (n=354)	Risk difference (95% CI)	Unadjusted odds ratio (95% CI)	Adjusted odds ratio (95% CI)	Number needed to test (95% CI)	p value
<b>All antibiotics</b>							
Antibiotics given	301 (84%)	294 (83%)	0.6% (-4.9 to 6.0)	1.04 (0.70 to 1.54)	0.99 (0.57 to 1.70)	--	0.96*
Single dose only	31/301 (10%)	10/294 (3%)	6.9% (2.9 to 11.0)	3.26 (1.59 to 6.68)	--	15 (9 to 35)†	0.0010
Given for <48 h	50/301 (17%)	26/294 (9%)	7.8% (2.5 to 13.1)	2.05 (1.40 to 3.39)	--	13 (8 to 41)‡	0.0047
Duration (days)	7.2 (5.1)	7.7 (4.9)	-0.4 (-1.2 to 0.4)§	0.95 (0.85 to 1.05)¶	0.91 (0.80 to 1.04)	--	0.17*

	POCT (n=360)	Control (n=354)	Difference (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	p value
Admitted	332 (92%)	327 (92%)	-0.2% (-4.1 to 3.8)	0.98 (0.56 to 1.70)	0.94
Length of hospital stay (days)*	5.7 (6.3)	6.8 (7.7)	-1.1 (-2.2 to -0.3)	--	0.0443
Prolonged inpatient stay†	81/327 (25%)	86/311 (28%)	-2.9% (-9.7 to 3.9)	0.86 (0.61 to 1.23)	0.42

Data are n (%) or mean (SD). POCT=point-of-care testing. \*Adjusted for in-hospital mortality. †Defined as ≥7 days (adjusted for in-hospital mortality).

**Table 4: Length of hospital stay**

	POCT (n=360)	Control (n=354)	Difference (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	p value
Asthma	62 (17%)	57 (16%)	-	-	-
Antibiotics given	43/62 (69%)	36/57 (63%)	6.2% (-10.5 to 22.6)	1.32 (0.62 to 2.83)	0.56
Single dose only	14/43 (33%)	3/36 (8%)	24.2% (6.1 to 40.1)	5.31 (1.38 to 20.41)	0.0125
Given for <48 h	18/43 (42%)	4/36 (11%)	30.8% (11.2 to 47.0)	5.76 (1.73 to 19.20)	0.0026
Duration of antibiotics (days)	3.9 (3.4)	5.3 (2.3)	-1.4 (-2.7 to -0.1)	-	0.0382
Length of hospital stay (days)	3.4 (3.3)	3.9 (3.5)	-0.5 (-1.8 to 0.9)	-	0.49
IECOPD	81 (23%)	83 (23%)	-	-	-
Antibiotics given	75/81 (93%)	75/83 (90%)	2.2% (-6.9 to 11.4)	1.33 (0.44 to 4.03)	0.78
Single dose only	7/75 (9%)	3/75 (4%)	5.3% (-3.2 to 14.4)	2.47 (0.61 to 9.95)	0.33
Given for <48 h	11/75 (15%)	3/75 (4%)	10.7% (1.2 to 20.7)	4.13 (1.10 to 15.50)	0.0462
Duration of antibiotics (days)	6.1 (3.2)	8.0 (5.0)	-1.9 (-3.2 to -0.5)	-	0.0078
Length of hospital stay (days)	4.5 (3.6)	6.3 (6.2)	-1.8 (-3.4 to -0.2)	-	0.0276
Asthma or IECOPD	143 (40%)	140 (40%)	-	-	-
Antibiotics given	118/143 (83%)	111/140 (79%)	3.2% (-6.0 to 12.4)	1.23 (0.68 to 2.24)	0.55
Single dose only	21/118 (18%)	6/111 (5%)	12.4% (4.1 to 20.8)	3.79 (1.47 to 9.78)	0.0041
Given for <48 h	29/118 (25%)	7/111 (6%)	18.3% (9.0 to 27.4)	4.84 (2.02 to 11.59)	0.0002
Duration of antibiotics (days)	5.3 (3.4)	7.1 (4.5)	-1.8 (-2.8 to -0.8)	-	0.0008
Length of hospital stay (days)	4.0 (3.5)	5.4 (5.5)	-1.4 (-2.5 to -0.2)	-	0.0186

Data are n/N (%) or mean (SD). Medians and data on other subgroups are reproduced in the appendix (pp 7-8). POCT=point-of-care testing. IECOPD=infective exacerbation of COPD.

Table 5: Antibiotic use and length of stay for asthma and IECOPD clinical subgroups



	POCT (n=360)	Control (n=354)	Difference (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	Number needed to test (95% CI)	p value
<b>Neuraminidase inhibitor use</b>						
Neuraminidase inhibitor used (total)	66 (18%)	51 (14%)	3.9% (-1.5 to 9.4)	1.33 (0.89 to 1.99)	--	0.16
Used in influenza-positive patients	54/66 (82%)	24/51 (47%)	34.7% (17.5 to 52.0)	5.06 (2.20 to 11.65)	3 (1.9 to 5.5)	0.0001
Used in influenza-negative patients	12/66 (18%)	27/51 (53%)	--	--	--	--
Influenza-positive patients treated with neuraminidase inhibitor*	52/57 (91%)	24/37 (65%)	26.4% (9.6 to 43.2)	5.63 (1.80 to 17.60)	4 (2.3 to 10.7)	0.0026
Duration of neuraminidase inhibitor use in influenza-negative patients (doses)†	2.0 (2.6)	6.1 (4.1)	-4.1 (-6.3 to -1.9)	--	--	0.0006
Time to first dose of neuraminidase inhibitor (h)*	8.8 (15.3)	21.0 (28.7)	-12.2 (-24.9 to 0.5)	--	--	0.0597
<b>Isolation facility use‡</b>						
All patients isolated	63/191 (33%)	49/194 (25%)	7.7% (-1.3 to 16.8)	1.45 (0.94 to 2.27)	--	0.12
Isolated with confirmed respiratory virus infection§	32/191 (17%)	17/194 (9%)	8.0% (1.3 to 14.7)	2.10 (1.12 to 3.92)	13 (6.8 to 73.2)	0.0217
Influenza-positive patients isolated*	20/27 (74%)	13/23 (57%)	17.6% (-8.8 to 43.9)	2.20 (0.67 to 7.24)	--	0.24
Time to isolation (days)¶	0.5 (0.5)	1.0 (0.4)	-0.5 (-0.9 to -0.2)	--	--	0.0071
Time to de-isolation (days)	1.0 (0.0)	3.1 (2.2)	-2.1 (-3.6 to -0.7)	--	--	0.0057

Data are n (%) or mean (SD). Medians are reported in the appendix for completeness. POCT=point-of-care testing. \*For hospitalised influenza-positive patients only. †Oseltamivir is given twice daily. ‡Side room data only available for the second season of the study (PCOT n=191; control n=194). §Includes influenza and respiratory syncytial virus. ¶For patients not empirically isolated at admission, but subsequently found to be influenza positive. ||For patients isolated empirically on admission for suspected influenza infection, but subsequently found to be influenza negative.

**Table 6: Neuraminidase inhibitor use and hospital isolation facility use**

# Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial

*Nathan J Brendish, Ahalya K Malachira, Lawrence Armstrong, Rebecca Houghton, Sandra Aitken, Esther Nyimbili, Sean Ewings, Patrick J Lillie, Tristan W Clark*

## **Sonuç olarak;**

- ✓ İngiltere' de astım / KOAH alevlenmesi nedeniyle yılda 200.000 yatış olduğu ve bunların 2/3' ünde antibiyotik kullanıldığı düşünülündüğünde;
- ✓ Antibiyotik kullanımı her hasta için 1 gün azalsa yılda 150.000 antibiyotik günü ↘ dolayısıyla direnç riskinde de ↘
- ✓ Yatış süresinde hasta başına 1 gün ↘, yılda 200.000 yatak günü dolayısıyla da 80 milyon\$ kazanca yol açar

# Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial

*Nathan J Brendish, Ahalya K Malachira, Lawrence Armstrong, Rebecca Houghton, Sandra Aitken, Esther Nyimbili, Sean Ewings, Patrick J Lillie, Tristan W Clark*

- ✓ Influenza tanısı konan hasta sayısında artış, nozokomiyal yayılımın önlenmesi ve antivirallerin optimal kullanımını sağlamakta
- ✓ Erken izolasyon / izolasyonun erken sonlandırılması ile izolasyon odalarının etkin kullanımı
- ✓ Sonuçlar kış dönemi için geçerli olup tüm yıl için genellenemez

# Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial

*Nathan J Brendish, Ahalya K Malachira, Lawrence Armstrong, Rebecca Houghton, Sandra Aitken, Esther Nyimbili, Sean Ewings, Patrick J Lillie, Tristan W Clark*

✓ Testler çalışma grubu tarafından yapılmış olup rutin uygulamada aynı sonuçlar alınabilir mi?

✓ Tüm bu yararlı etkiler başka çalışmalar ile de desteklenirse kış döneminde rutin kullanımı önerilebilir

# Point-Counterpoint: Large Multiplex PCR Panels Should Be First-Line Tests for Detection of Respiratory and Intestinal Pathogens

Paul C. Schreckenberger,<sup>a</sup> Alexander J. McAdam<sup>b</sup>

Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA<sup>a</sup>; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA<sup>b</sup>

- ✓ FDA onaylı ilk respiratuvar panel multiplex PCR -2008
- ✓ Bu test panelleri ile 12-20 patojen tespiti mümkün
- ✓ Panel içeriğindeki testleri hastaya göre seçme şansı sınırlı / yok
- ✓ İmmüno Kompromize hasta grubunda önerenler, tüm hastalarda önerenler var

## POINT

**W**ith very few exceptions, infectious diseases present as a constellation of symptoms that collectively indicate or characterize a disease. Patients present with diarrhea or difficulty breath-

tory, our physicians could test for the 20 most common (17 viral and 3 bacterial) agents causing acute respiratory infection, with results available in about 1 h at a total cost that was less than the cost of a single send-out PCR test. The test result



# Point-Counterpoint: Large Multiplex PCR Panels Should Be First-Line Tests for Detection of Respiratory and Intestinal Pathogens

Paul C. Schreckenberger,<sup>a</sup> Alexander J. McAdam<sup>b</sup>

Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA<sup>a</sup>; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA<sup>b</sup>

- ✓ Micro-array respiratuvar panel (RESPAN);
- ✓ 17 viral+ 3 bakteriyel etken, 1 saat
- ✓ Toplam maliyet tekli PCR toplam maliyetinden ⬇
- ✓ Etken viralse antibiyotiklerin kesilmesi
- ✓ Kendini sınırlayan etkenlerde ayaktan takip planı
  - ✓ Yatış maliyetinin önlenmesi mümkün

terize a disease. Patients present with diarrhea or difficulty breath- than the cost of a single send-out PCR test. The test result



# Point-Counterpoint: Large Multiplex PCR Panels Should Be First-Line Tests for Detection of Respiratory and Intestinal Pathogens

Paul C. Schreckenberger,<sup>a</sup> Alexander J. McAdam<sup>b</sup>

Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA<sup>a</sup>; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA<sup>b</sup>

- ✓ Aralık 2013- Mart 2014; 1761 viral solunum testi
  - ✓ %13' ünde İnfl A/ B (+)
- ✓ İnfluenza aktivitesinin ↗ olduğu dönemlerde FLUPCR
- ✓ İnfluenza aktivitesinin ↘ olduğu dönemlerde RESPAN;
  - ✓ %35 acil hastalarından, %49 yatan hastalardan
  - ✓ Pozitiflik oranı %39 (28-48)

## Point-Counterpoint: Large Multiplex PCR Panels Should Be First-Line Tests for Detection of Respiratory and Intestinal Pathogens

✓ Ekim 2013- Eylül 2014; 1528

(+) örnek;

✓ %15.8' inde (242 örnek)

İnf A (+)

✓ Geri kalan 1286 örnek

RESPAN ile diğer etkenler

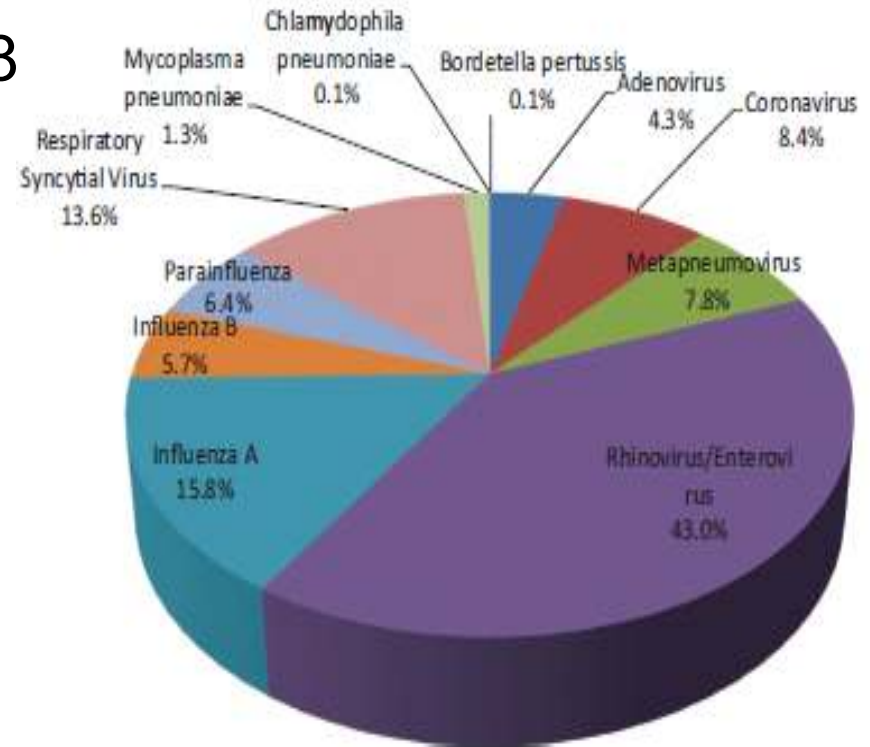


FIG 1 Incidence of viruses present in respiratory specimens at Loyola University Medical Center, 1 October 2013 to 27 September 2014. Note that the percentage total exceeds 100% because some samples contained multiple viruses.

# Point-Counterpoint: Large Multiplex PCR Panels Should Be First-Line Tests for Detection of Respiratory and Intestinal Pathogens

Paul C. Schreckenberger,<sup>a</sup> Alexander J. McAdam<sup>b</sup>

Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA<sup>a</sup>; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA<sup>b</sup>

## **Moleküler Multiplex PCR Maliyeti?**

- ✓ Toplam maliyet ele alınmalı
- ✓ ABD' de akut SYE nedeniyle acil başvurusu;
- ✓ 1996 -2000 arasında; 219/10.000 acil servis başvurusu
- ✓ 2002-2010 arasında; 1550/10.000 poliklinik başvurusu
- ✓ Toplamda 150 milyon gün iş gücü kaybı ve 10 milyar tıbbi bakım maliyeti

terize a disease. Patients present with diarrhea or difficulty breath- than the cost of a single send-out PCR test. The test result

Journal of Clinical Microbiology October 2015 Vol 53:10

# Point-Counterpoint: Large Multiplex PCR Panels Should Be First-Line Tests for Detection of Respiratory and Intestinal Pathogens

Paul C. Schreckenberger,<sup>a</sup> Alexander J. McAdam<sup>b</sup>

## **Moleküler Multiplex PCR Maliyeti?**

- ✓ CDC, 2012-13 influenza sezonunda 380.000 influenza ilişkili yatış olduğunu ⇒ özellikle influenza gibi tdv edilebilir etkenlerin hızlı tanısı önemli
- ✓ FLUPCR maliyeti 21\$ (pozitiflik oranı %28)
- ✓ Sendromik panel maliyeti 94\$ (pozitiflik oranı %39)
- ✓ Influenza prevalansının ↻ olduğu aylarda sendromik panel istenmeli

# Point-Counterpoint: Large Multiplex PCR Panels Should Be First-Line Tests for Detection of Respiratory and Intestinal Pathogens

Paul C. Schreckenberger,<sup>a</sup> Alexander J. McAdam<sup>b</sup>

Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA<sup>a</sup>; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA<sup>b</sup>

- ✓ Hasta memnuniyeti, ilgili merkezi tercih sebebi
- ✓ Lokal, bölgesel, ulusal salgınların erken tespiti
  - ✓ 2014 enterovirus D68 salgınının tespiti
- ✓ Epidemiyolojik verilerin sağlanması
- ✓ Uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması
  - ✓ Kohortlama, izolasyon, damlacık önlemleri

terize a disease. Patients present with diarrhea or difficulty breath- than the cost of a single send-out PCR test. The test result

Journal of Clinical Microbiology October 2015 Vol 53:10

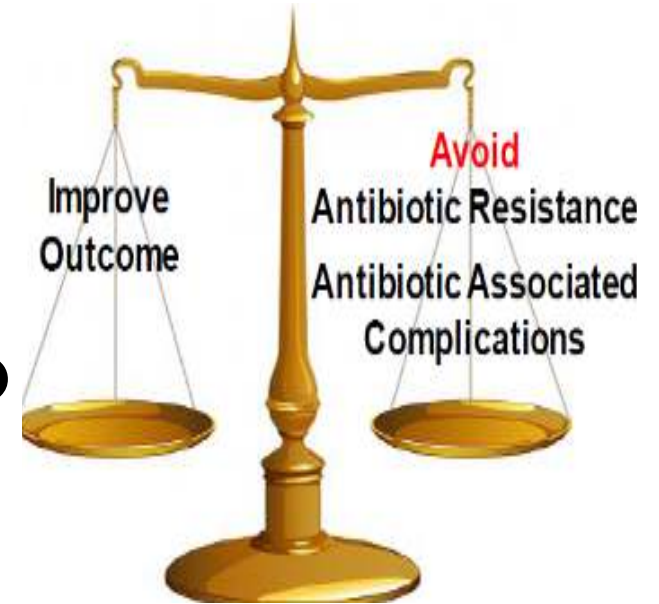


# Point-Counterpoint: Large Multiplex PCR Panels Should Be First-Line Tests for Detection of Respiratory and Intestinal Pathogens

Paul C. Schreckenberger,<sup>a</sup> Alexander J. McAdam<sup>b</sup>

Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA<sup>a</sup>; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA<sup>b</sup>

- ✓ İş gücü kaybında ⬇
- ✓ Acil servis triyajını hızlandırma
- ✓ Yatış süresinde kısalma
- ✓ Antibiyotik kullanımında ⬇
- ✓ Antibiyotik ilişkili kollateral hasarda ⬇
  - ✓ İlaç yan etkisi, *C.difficile* enf.,
- ✓ Total tıbbi bakım maliyetinde ⬇



terize a disease. Patients present with diarrhea or difficulty breath- than the cost of a single send-out PCR test. The test result



## Point-Counterpoint: Large Multiplex PCR Panels Should Be First-Line Tests for Detection of Respiratory and Intestinal Pathogens

Paul C. Schreckenberger,<sup>a</sup> Alexander J. McAdam<sup>b</sup>

- ✓Pahalı testler
- ✓*C. pneumoniae* ilişkili toplum kaynaklı pnömoni rutin test önerilmeyecek kadar nadir
- ✓İmmünkompromize hastalarda nadir etkenler araştırılabilir
- ✓Diğer grupta sık görülen etkenler (-) ise nadir etkenler araştırılmalı
- ✓Multiplex PCR sensitivitesi bazı patojenler için düşük
- ✓İnf A için %85, adenovirus için %57
- ✓Testin PPD /NPD etken prevalansından etkilenecektir

# Point-Counterpoint: Large Multiplex PCR Panels Should Be First-Line Tests for Detection of Respiratory and Intestinal Pathogens

Paul C. Schreckenberger,<sup>a</sup> Alexander J. McAdam<sup>b</sup>

Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA<sup>a</sup>; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA<sup>b</sup>

The first FDA-approved multiplex PCR panel for a large number of respiratory pathogens was introduced in 2008. Since then,

- ✓ Laboratuvar maliyeti ve toplam maliyet henüz net değil
- ✓ Toplam maliyet ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar var
- ✓ Testin kısa sürede sonuçlanması toplam maliyeti azaltabilir ancak daha fazla veriye ihtiyaç var
- ✓ Hasta bakımında oldukça yararlı olabilir ancak akılcı kullanımı önemli

W with results available in about 1 h at a total cost that was less than the cost of a single send-out PCR test. The test result

W with results available in about 1 h at a total cost that was less than the cost of a single send-out PCR test. The test result

# Olgu- 1

- ✓ 7vas. alt hastalığı olmayan erkek hasta
- ✓ Ek hastalığı yok,
- ✓ Ciddi klinik tablo yok
- ✓ İnfluenza sezonu
- ✓ Öncelikle İnfluenza A/B PCR
- ✓ Grup A  $\beta$ -hemolitik streptokok (*S. pyogenes*) hızlı Ag testi öncelikle istenmeli

## Olgu- 2

✓35 yaş kadın hasta

- ✓Evet, multiplex PCR sendromik solunum paneli istenmeli
  - ✓Hızlı tanı ile izolasyon gibi enfeksiyon kontrol önlemlerinin erken alınması / sonlandırılması
  - ✓Erken dönemde antiviral/ antibiyotik tedavisi başlanma/ kesme kararının verilebilmesi



**Table 1.** List of bacterial pathogens used in this study.

Number	Species	Strain ID and Description
1	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619
2	<i>Haemophilus influenzae</i>	L3 (clinical isolates from China)
3	<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 25238
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	A915 (clinical isolates from China)
6	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923
7	<i>Legionella pneumophila</i>	ATCC 33152
8	<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 19615
9	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	ATCC 29342
10	<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922
11	<i>Bordetella pertussis</i>	ATCC 9797
12	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	CMCC 38106
13	<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> *	H37R

\* *Mycobacterium tuberculosis complex* (20.1 ng/ $\mu$ L) and *M. pneumoniae* (15.5 ng/ $\mu$ L) were supplied as DNA extracts by the Chinese Center for Disease Control and Prevention.



*Article*

## **Simultaneous Detection of Nine Key Bacterial Respiratory Pathogens Using LumineX**

- ✓ Çin’ de 2 hastanede 2014-2016,
- ✓ Pnömoni, akut bronşit vb ASYE kliniği olan (ateş, lökositoz, nefes darlığı, öksürük,pürülan balgam ) hastalardan,86 BAL örneği
- ✓ Sensitivite ve spesifitesi yüksek ve tekli PCR ile %97.7 uyumlu sonuçlar
- ✓ Hızlı (3 saat), kolay ve verimli bir test olduğu gösterilmiş
- ✓ Pahalı olması dezavantajı



## Comprehensive Molecular Testing for Respiratory

- ✓ İngiltere' de 2 ayrı 3. basamak hastanede 2012-2014,
- ✓ Klinik ve radyolojik olarak konfirme toplum kaynaklı pnömonisi olan 323 erişkin hasta
- ✓ Yatışın ilk 2 günü içinde alınan balgam(%96), aspirat (%4) örnekleri
- ✓ Rutin kültür ve multiplex PCR ile değerlendirilip karşılaştırılmış
- ✓ Multiplex PCR (26 solunum sistemi etkeni, viral +tipik + atipik bakteri)

**Table 1. Characteristics of Included Patients With Community-Acquired Pneumonia (n = 323)**

	N (%)
<b>Demographics</b>	
Male (%)	177 (54.8)
Age, median (interquartile range) years	67, 51–78
Age ≥65 y (%)	182 (56.3)
Age ≥75 y (%)	111 (34.4)
<b>Comorbidity</b>	
Chronic obstructive pulmonary disease	128 (39.6)
	28.2)
	13.3)
	11.1)
	9.6)
	8.8)
	6.8)
	1.9)
	23.1)
	26.3)
	26.6)
	17.7)
	8.0)
	0.3)
<b>Pneumonia severity index class<sup>c</sup></b>	
1	46 (21.2)
2	9 (4.2)
3	18 (8.3)
4	78 (35.9)
5	66 (30.4)
Admission C-reactive protein, mg/L (interquartile range) <sup>d</sup>	149.9 (43–246.5)
<b>Antimicrobial administration</b>	
Received antimicrobials in the 72 h prior to sputum sampling <sup>b</sup>	268 (84.8)

- ✓ Hastaların büyük çoğunluğunda komorbidite+
- ✓ %50' sinde CURB-65 skoru  $\geq 2$
- ✓ %85' i örnek alımından önceki 72 saat içinde antibiyotik kullanma öyküsü(+)

**Table 2. Pathogen Detection in Patients With Community-Acquired Pneumonia Using Molecular Methods (n = 323)**

Pathogen	N (%)	
<b>Bacteria</b>		
Any bacteria	262	(81.1)
With $\geq 10^5$ CFU/mL cutoff where quantified	231	(71.5)
<i>Haemophilus influenzae</i>	130	(40.2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	115	(35.6)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	44	(13.6)
<i>Escherichia coli</i>	37	(11.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	33	(10.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	(4.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	(2.8)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	6	(1.9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	(0.9)
<i>Legionella pneumophila</i>	3	(0.9)
Non-pneumophila <i>Legionella</i> spp.	3	(0.9)
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	2	(0.6)
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	0	(0)
<b>Virus</b>		
Any virus	98	(30.3)
Rhinovirus	41	(12.7)
Influenza	23	(7.1)
A	16	(5.0)
B	7	(2.2)
Parainfluenza	11	(3.4)
Adenovirus	3	(0.9)
Human coronavirus NL63	6	(1.9)
Human coronavirus 229E	2	(0.6)
Human coronavirus HKU1	9	(2.8)
Human coronavirus NL63	6	(1.9)
Human coronavirus 229E	2	(0.6)
Human coronavirus HKU1	1	(0.3)
Human coronavirus NL63	0	(0)
<b>Any pathogen<sup>a</sup></b>	<b>280</b>	<b>(86.7)</b>
With $\geq 10^5$ CFU/mL cutoff for bacteria where quantified	263	(81.1)

**Table 3. Estimated Potential Impact of Comprehensive Molecular Testing on Antimicrobial Prescribing in Patients With Community-Acquired Pneumonia (n = 320)**

Potential Modification	Antibiotic Agent	N (%)
De-escalation		247 (77.2)
Remove 1 agent		113
	CLR	108
	AMC	2
		3
		12
		6
		6
		12
		8
		2
		2
		110
		61
		22
		12
		5
		4
	AMC + CLR to LEV	2
Other <sup>a</sup>		4
Escalation		19 (5.9)
Add 1 agent		2
	CIP	1
	DOX	1
Increase spectrum of agent		15
	CLR to DOX	6
	CLR to CIP	3
	DOX to AMC	3
	Other <sup>a</sup>	3
Increase number and spectrum		2

✓TKP' de moleküler yöntem kullanılmasının antibiyotik kullanımı üzerine potansiyel etkisi



✓%77.2 hastada **de-eskalasyon**

## Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia

Naomi J. Gadsby,<sup>1</sup> Clark D. Russell,<sup>1,2</sup> Martin P. McHugh,<sup>1</sup> Harriet Mark,<sup>1</sup> Andrew Conway Morris,<sup>3</sup> Ian F. Laurenson,<sup>1</sup> Adam T. Hill,<sup>4</sup> and Kate E. Templeton<sup>1</sup>

- ✓ PCR ile etken saptanma oranı kùltùre göre 2 kat fazla
  - ✓ %86.7 vs %39.3
- ✓ Òrnek alımı öncesi antibiyotik kullanım öyküsü %84.8
- ✓ Bu grupta kùltür pozitifliđi %32.1
- ✓ PCR pozitifliđi ve viral yük saptanma oranı %77.6  
( $p < 0.0001$ , OR:9.1)

spectrum empirical antimicrobials to pathogen-directed therapy.

**Keywords.** community-acquired pneumonia; bacterial load; viral; molecular testing; PCR.



## Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia

Naomi J. Gadsby,<sup>1</sup> Clark D. Russell,<sup>1,2</sup> Martin P. McHugh,<sup>1</sup> Harriet Mark,<sup>1</sup> Andrew Conway Morris,<sup>3</sup> Ian F. Laurenson,<sup>1</sup> Adam T. Hill,<sup>4</sup> and Kate E. Templeton<sup>1</sup>

✓ GAPDH (Glyceraldehyde-3-Phosphate

Dehydrogenase) geni hücre içeriğinin kantitasyonu /

kaliteli balgam tespiti amacıyla kullanılmış

✓ Bakteriyel yük için  $\geq 10^5$  CFU/mL anlamlı kabul edilmiş

✓ PCR ile ölü/canlı bakteriler saptanabildiğinden

antibiyotik sonrası bakteri yükünün ne kadar sürede

düşeceği?, takipte yararı?



# Eve Götürülecek Mesaj

- ✓ Multiplex PCR sendromik testleri,rutin pratikte çok sık kullanmıyoruz, gelecek vadediyor!!
- ✓ Randomize çalışmalar ile toplam maliyet- etkinlik gösterildikten sonra rutin kullanım düşünülebilir
- ✓ Epidemiyolojik veri sağlanması
- ✓ Kümelenmelerin erken teşhisi
- ✓ Uygun izolasyon
- ✓ Antibiyotik ve antiviral tedavi optimizasyonu

