



LİTERATÜR SAATI SON YILDA ÖNE ÇIKANLAR (MANTAR LİTERATÜRLERİ)

Dr Sabahat Çeken

Revision and Update of the Consensus Definitions of
Invasive Fungal Disease From the European Organization
for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses
Study Group Education and Research Consortium

**Avrupa Kanser Arařtırma ve Tedavi
Organizasyonu ve Mikoz alıřma Grubu Eğitim
ve Arařtırma Konsorsiyumu'ndan
(EORTC/MSGERC) İnvaziv Fungal
Hastalıkların Tanı Kriterlerinin Revizyonu ve
Güncellenmesi**

Giriş

- İnvaziv fungal hastalıklar (IFH) önemli morbidite ve mortalite nedenleri olmaya devam etmektedir.
- EORTC/MSGERC'nin IFH tanı kriterleri fungal enfeksiyonların epidemiyolojisi, tanı testleri ve antifungal tedavi ile ilgili klinik çalışma yapan araştırmacılar için çok değerli olmuştur.

- EORTC/MSGERC IFH konsensüs tanımları en son 2008'de güncellenmişti.
- Bu tanımların amacı kanser hastaları ve hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) veya solid organ nakli (SOT) alıcıları ile ilgili araştırmalardaki bulguların karşılaştırılabilir olmasını sağlamak ve araştırmacıların iletişimini teşvik etmektir.
- Bu tanımlar tanı testlerini ve antifungal ilaçları değerlendirmek ve epidemiyolojik çalışmalar yürütmek için kullanılmıştı,
 - hasta bakımını yönlendirmek için tasarlanmamıştı.

- Tanımların eksiklikleri vardı;
- ✓ Yoğun bakım ünitesindeki hastalar ve çocuk hastalar için kullanılamıyordu.
- ✓ Galaktomannan (GM)için uygun eşik değeri belirlenmemiştir
- ✓ Tanıda (1,3)-beta-D glucanın (BDG) rolüyle ilgili net bir veri yoktu
- ✓ Nükleer asit amplifikasyon testleri, standardize ve valide edilmediği için, dışlanmıştı
- ✓ Kriptokokkoz ve endemik mikoz tanımlarının da netleştirilmesi gerekiyordu ve *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi (PCP) için tanım yoktu.

Yöntemler

- On farklı çalışma grubu görüntüleme, laboratuvar tanı ve IFH riski taşıyan özel popülasyonları inceledi.

Gruplar

- Grup 1: Pediatri
- Grup 2: Görüntüleme
- Grup 3: Galaktomannan
- Grup 4: BDG ve *T2 Candida Testleri*
- Grup 5: *Aspergillus PCR*
- Grup 6: Doku tanısı
- Grup 7: PCP
- Grup 8: Kriptokokkoz
- Grup 9: Endemik mikozlar
- Grup 10: Yoğun bakım hastalarında IFH tanımları

Yöntemler

- Grupların bulguları bilimsel bir sempozyumda sunuldu ve 3 aylık bir süre kamuoyu yorumuna açıldı.
- Makalenin son hali yayınlanmadan önce birkaç defa tartışıldı ve üyelerin onayına sunuldu

Sonuçlar

- IFH sınıflandırılmasında değişiklik yapılmadı
 - *Proven, probable, possible*
- Kanıtlanmış IFH kategorisi, hastanın immün yetmezliği olup olmadığına bakılmaksızın, herhangi bir hastaya uygulanabilir.
- *Probable* ve *possible* kategorileri, endemik mikozlar hariç, sadece bağışıklığı baskılanmış hastalar için önerilmekte,

Kanıtlanmış IFH

Table 1. Criteria for Proven Invasive Fungal Disease

Fungus	Microscopic Analysis: Sterile Material	Culture: Sterile Material	Blood	Serology	Tissue Nucleic Acid Diagnosis
Molds ^a	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination ^b of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy in which hyphae or melanized yeast-like forms are seen accompanied by evidence of associated tissue damage	Recovery of a hyaline or pigmented mold by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding BAL fluid, a paranasal or mastoid sinus cavity specimen, and urine	Blood culture that yields a mold ^c (eg, <i>Fusarium</i> species) in the context of a compatible infectious disease process	Not applicable	Amplification of fungal DNA by PCR combined with DNA sequencing when molds are seen in formalin-fixed paraffin-embedded tissue
Yeasts ^a	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy from a normally sterile site (other than mucous membranes) showing yeast cells, for example, <i>Cryptococcus</i> species indicating encapsulated budding yeasts or <i>Candida</i> species showing pseudohyphae or true hyphae ^d	Recovery of a yeast by culture of a sample obtained by a sterile procedure (including a freshly placed [<24 hours ago] drain) from a normally sterile site showing a clinical or radiological abnormality consistent with an infectious disease process	Blood culture that yields yeast (eg, <i>Cryptococcus</i> or <i>Candida</i> species) or yeast-like fungi (eg, <i>Trichosporon</i> species)	Cryptococcal antigen in cerebrospinal fluid or blood confirms cryptococcosis	Amplification of fungal DNA by PCR combined with DNA sequencing when yeasts are seen in formalin-fixed paraffin-embedded tissue

Kanıtlanmış IFH

Table 1. Criteria for Proven Invasive Fungal Disease

Fungus	Microscopic Analysis: Sterile Material	Culture: Sterile Material	Blood	Serology	Tissue Nucleic Acid Diagnosis
Pneumocystis	Detection of the organism microscopically in tissue, BAL fluid, expectorated sputum using conventional or immunofluorescence staining	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Endemic mycoses	Histopathology or direct microscopy of specimens obtained from an affected site showing the distinctive form of the fungus	Recovery by culture of the fungus from specimens from an affected site	Blood culture that yields the fungus	Not applicable	Not applicable

Abbreviations: BAL, bronchoalveolar lavage; PCR, polymerase chain reaction.

^aIf culture is available, append the identification at the genus or species level from the culture results.

^bTissue and cells submitted for histopathologic or cytopathologic studies should be stained using Grocott-Gomori methenamine silver stain or periodic acid Schiff stain to facilitate inspection of fungal structures. Whenever possible, wet mounts of specimens from foci related to invasive fungal disease should be stained with a fluorescent dye (eg, calcofluor or blankophor).

^cRecovery of *Aspergillus* species from blood cultures rarely indicates endovascular disease and almost always represents contamination.

^d*Trichosporon* and yeast-like *Geotrichum* species and *Blastoschizomyces capitatus* may also form pseudohyphae or true hyphae.

Table 2. Probable Invasive Pulmonary Mold Diseases

Host factors

Recent history of neutropenia ($<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L [<500 neutrophils/ mm^3] for >10 days) temporally related to the onset of invasive fungal disease

Hematologic malignancy^a

Receipt of an allogeneic stem cell transplant

Receipt of a solid organ transplant

Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a therapeutic dose of ≥ 0.3 mg/kg corticosteroids for ≥ 3 weeks in the past 60 days

Treatment with other recognized T-cell immunosuppressants, such as calcineurin inhibitors, tumor necrosis factor- α blockers, lymphocyte-specific monoclonal antibodies, immunosuppressive nucleoside analogues during the past 90 days

Treatment with recognized B-cell immunosuppressants, such as Bruton's tyrosine kinase inhibitors, eg, ibrutinib

Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease, STAT 3 deficiency, or severe combined immunodeficiency)

Acute graft-versus-host disease grade III or IV involving the gut, lungs, or liver that is refractory to first-line treatment with steroids

Table 2. Probable Invasive Pulmonary Mold Diseases

Clinical features

Pulmonary aspergillosis

The presence of 1 of the following 4 patterns on CT:

Dense, well-circumscribed lesions(s) with or without a halo sign

Air crescent sign

Cavity

Wedge-shaped and segmental or lobar consolidation

Other pulmonary mold diseases

As for pulmonary aspergillosis but also including a reverse halo sign

Tracheobronchitis

Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis

Sino-nasal diseases

Acute localized pain (including pain radiating to the eye)

Nasal ulcer with black eschar

Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit

Central nervous system infection

1 of the following 2 signs:

Focal lesions on imaging

Meningeal enhancement on magnetic resonance imaging or CT

Table 2. Probable Invasive Pulmonary Mold Diseases

Mycological evidence

Any mold, for example, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* species or Mucorales recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

Microscopical detection of fungal elements in sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate indicating a mold

Tracheobronchitis

Aspergillus recovered by culture of BAL or bronchial brush

Microscopic detection of fungal elements in BAL or bronchial brush indicating a mold

Sino-nasal diseases

Mold recovered by culture of sinus aspirate samples

Microscopic detection of fungal elements in sinus aspirate samples indicating a mold

Table 2. Probable Invasive Pulmonary Mold Diseases

Mycological evidence

Aspergillus only

Galactomannan antigen

Antigen detected in plasma, serum, BAL, or CSF

Any 1 of the following:

Single serum or plasma: ≥ 1.0

BAL fluid: ≥ 1.0

Single serum or plasma: ≥ 0.7 and BAL fluid ≥ 0.8

CSF: ≥ 1.0

Aspergillus PCR

Any 1 of the following:

Plasma, serum, or whole blood 2 or more consecutive PCR tests positive

BAL fluid 2 or more duplicate PCR tests positive

At least 1 PCR test positive in plasma, serum, or whole blood and 1 PCR test positive in BAL fluid

Aspergillus species recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

Table 3. Other Probable Invasive Diseases

Candidiasis

Host factors

Recent history of neutropenia $<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L (<500 neutrophils/ mm^3 for >10 days) temporally related to the onset of invasive fungal disease

Hematologic malignancy

Receipt of an allogeneic stem cell transplant

Solid organ transplant recipient

Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a therapeutic dose of ≥ 0.3 mg/kg corticosteroids for ≥ 3 weeks in the past 60 days

Treatment with calcineurin inhibitors (tacrolimus, cyclosporine) or sirolimus

Clinical features

Specific during At least 1 of the following 2 entities after an episode of candidemia within the previous 2 weeks:

Inherited severe Acute liver failure Small, target-like abscesses in liver or spleen (bull's-eye lesions) or in the brain, or, meningeal enhancement

Acute liver failure Progressive retinal exudates or vitreal opacities on ophthalmologic examination

Mycological evidence

β -D-glucan (Fungitell) ≥ 80 ng/L (pg/mL) detected in at least 2 consecutive serum samples provided that other etiologies have been excluded

Positive T2Candida^a

Table 3. Other Probable Invasive Diseases

Pneumocystosis^c

Host factors

Low CD4 lymphocyte counts <200 cells/mm³ (200×10^6 cells/L) for any reason

Exposure to medication (antineoplastic therapy, antiinflammatory, or immunosuppressive treatment) associated with T-cell dysfunction

Use of therapeutic doses of ≥ 0.3 mg/kg prednisone equivalent for ≥ 2 weeks in the past 60 days

Solid organ transplant

Clinical features

Any consistent radiographic features particularly bilateral ground glass opacities, consolidations, small nodules or unilateral infiltrates lobar infiltrate, nodular infiltrate with or without cavitation, multifocal infiltrates, miliary pattern^d

Respiratory symptoms with cough, dyspnea, and hypoxemia accompanying radiographic abnormalities including consolidations, small nodules, unilateral infiltrates, pleural effusions, or cystic lesions on chest X-ray or computed tomography scan

Mycological evidence

β -D-glucan (Fungitell) ≥ 80 ng/L (pg/mL) detection in ≥ 2 consecutive serum samples provided other etiologies have been excluded

Detection of *Pneumocystis jirovecii* DNA by quantitative real-time polymerase chain reaction in a respiratory tract specimen

Table 3. Other Probable Invasive Diseases

Cryptococcosis

Host factors^b

Human immunodeficiency virus infection

Solid organ or stem cell transplant recipient

Hematologic malignancy

Antibody deficiency (eg, common variable immunoglobulin deficiency)

Immunosuppressive therapy (including monoclonal antibodies)

End-stage liver or renal disease

Idiopathic CD4 lymphocytopenia

Clinical features

Meningeal inflammation

Radiological lesion consistent with cryptococcal disease

Mycological

Recovery site

Endemic mycoses

Host factors

Not applicable as these diseases affect both healthy and less healthy hosts

Clinical features

Evidence for geographical or occupational exposure (including remote) to the fungus and compatible clinical illness

Mycological evidence

Histoplasma or *Blastomyces* antigen in urine, serum, or body fluid

Antibody to *Coccidioides* in cerebrospinal fluid or 2-fold rise in 2 consecutive serum samples

- **Özetle;**
- Bu tanımlar, (IFH için dışlanma kriterlerinin belirlenmesi dahil) bazı kısıtlamaları olmasına rağmen, eldeki en iyi kanıtlara dayalı uzman görüşünü temsil eder.
- Bu nedenle, yararları ve uygunlukları açısından düzenli olarak gözden geçirilmeleri ve mümkünse IFHlerden etkilenen diğer popülasyonları da kapsayacak şekilde genişletilmesi gerekir



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Journal of
Clinical Microbiology®

MYCOLOGY



Laboratory Analysis of an Outbreak of *Candida auris* in New York from 2016 to 2018: Impact and Lessons Learned

YanChun Zhu,^a Brittany O'Brien,^a Lynn Leach,^a Alexandra Clarke,^a Marian Bates,^a Eleanor Adams,^b Belinda Ostrowsky,^c

- New York'ta 2016'dan- 2018'e kadar süren Bir *Candida auris* Salgınının Laboratuvar Analizi: Etki ve Öğrenilen Dersler

Giriş

- Çoklu ilaca dirençli patojenik bir maya olan *Candida auris*, (*C. auris*) ilk olarak 2009 yılında Japonya'da hastanede yatan bir hastanın kulak akıntısından üretilmiş ve yeni bir tür olarak tanımlanmıştır
- Son on yılda, beş kıtada 35'ten fazla ülkede *C. auris* vakaları bildirilmiştir
- *C. auris*'in neden olduğu fungemi tedavi başarısızlığı ve yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir

- *C. auris*' in tanımlanması, Vitek 2 ve API gibi biyokimyasal tabanlı tanımlama sistemlerinin veri tabanında bulunmadığı için, zor olmuştur
- Tanımlama için (MALDI-TOF MS) veya 18S ribozomal gen sekanslama gerekmektedir

- Bu çalışmada;
 - ✓ Ağustos 2016'dan 2018'e kadar New York'ta (NY) devam eden *bir C. auris* salgınının laboratuvar bulguları sunuldu.
 - ✓ 151 merkezden alınan
 - ✓ 540 klinik izolat,
 - ✓ 11.035 hasta sürveyans örneği,
 - ✓ 3.672 çevresel sürveyans örneği analiz edildi.

- Laboratuvar yöntemleri arasında;
 - ✓ MALDI-TOF mass spektrometrisi
 - ✓ Sürveyans örneklerinin hızlı değerlendirilmesi için gerçek zamanlı PCR,
 - ✓ *C. auris* ve diğer mantarları üretmek için seçici / seçici olmayan besiyerlerinde yapılan kültür,
 - ✓ *C. auris*'in direnç profilini belirlemek için antifungal duyarlılık testi
 - ✓ *C. auris*'in genotiplendirilmesi için yapılan Sanger sekanslama yer alıyordu



SONUÇLAR

- *C. auris*
 - 413 klinik materyal
 - 931 hasta sürveyans örneęinde izole edilmiş ve doęrulanmıř,
- 277 klinik vaka, 350 kolonizasyon tespit edilmiş
- Hasta ve çevresel sürveyans örneklerinin hızlı taranması için geliştirilmiş bir *C. auris* real-time PCR testi başarılı bir şekilde kullanılmış
- *C. auris*'in burun deliklerinde, aksilla / kasıkta olduğundan, 2 log daha yoğun kolonizasyonu gsterilmiř

TABLE 1 Source of first *C. auris* isolate to define a clinical case

Source	No. of samples culture positive	% of total first-positive isolates
Blood	140	51
Urine	64	23
Wound	37	13
Lung	23	8
Bile	4	1.5
Corneal/eye	2	<1.0
Ear	1	<1.0
Bone	1	<1.0
Stool	1	<1.0
Unspecified	4	1.5
Total	277	

TABLE 2 Testing of various surveillance samples for recovery of *C. auris* in culture from August 2016 to October 2018

Source	No. of samples culture positive/no. of samples tested (%)
Axilla/groin	231/3,928 (6.0)
Nares	275/4,058 (6.8)
Nares/axilla/groin	121/1,846 (6.6)
Axilla	68/340 (20.0)
Groin	70/311 (22.5)
Rectal	37/165 (22.4)
Wound	69/187 (36.9)
Urine	20/57 (35.1)
Respiratory	18/51 (35.3)
Ear	6/15 (40.0)
Skin	5/47 (8.8)
Unspecified	11/30 (36.7)
Total	931/11,035 (8.4)

TABLE 3 Source of first *C. auris* isolate to define a colonized case

Source	No. of samples positive/no. of samples tested	% of total first-positive samples
Axilla/groin (bilateral)	178/222	80
Nares (bilateral)	125/215	58
Nares/axilla/groin (bilateral)	106/106	100
Axilla (unilateral)	10/20	50
Groin (unilateral)	10/20	50
Nares (unilateral)	6/14	43
Wound	4/11	36
Rectal	4/7	57
Ear	4/6	67
Skin	1/1	100
Not specified	2/2	100
Total	450/624	72

- Cilt ve mukozası *C. auris* ile yoğun şekilde kolonize olan kişilerin ertaflarındaki cansız objeleri de kontamine ettiği gösterilmiş; bunun sağlık tesislerinde etkenin yayılmasına neden olduğunu düşündürmüŝ
- Bunu önlemek için *C. auris*' in hızlıca tanımlanması ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması gerektiği bildirilmiş
- Flukonazole intrensek dirençli ve vorikonazol (% 81), amfoterisin B (% 61), MiKi yüksek olan Güney Asya sınıf I'in baskın suŝ olduğu gösterildi
- Sonuç olarak; iyi tespit araçları kullanıldığında *C. auris* salgınının bölgesel yaygınlığının ve insidansının gösterilebildiğini belirtilmiş

How can we optimise antifungal use in a solid organ transplant centre? Local epidemiology and antifungal stewardship implementation: A single-centre study

Alessandra Mularoni¹ | Lucia Adamoli¹  | Piera Polidori² | Barbara Ragonese³ |

Solid organ nakil merkezinde antifungal kullanımı nasıl optimize edebiliriz? Yerel epidemiyoloji ve antifungal yönetim programı: Tek merkezli bir çalışma

- Amaç:

- ✓ Bir solid organ nakil (SOT) merkezinde, antifungal yönetim programının (AFYp) antifungal reçete uygunluğu, kandidemi hastalarının tedavisi ve sonuçları ile antifungal tüketimi ve maliyetleri üzerindeki etkisini değerlendirmek

Yöntemler

- AFY Ekibi
 - Enfeksiyon Hastalıkları uzmanı (EHU),
 - Veri yöneticisi,
 - Enfeksiyon kontrol hemşiresi,
 - Eczacı
 - Hastane yönetiminden bir üye
- Hastanede 2009-2017 yılları arasında tüm hastalarda ve SOT olan hastalarda görülen IFİler kaydedilmiş, bu iki hasta grubundaki insidans hızı hesaplanarak yerel rehberler hazırlanmış

- Rehberler hazırlanırken IDSA kandida rehberi(2016), IDSA ve ESCMID aspergillus rehberleri) (2016 ve 2018) ve Gavalda ve arkının derlemesinden yararlanılmış, kendi merkezlerinin epidemiyolojik verilerine göre düzenlenmiş
- Yerel rehberler online eğitim programları ile tanıtılmış
- Epidemiyolojik çalışma ve maliyet analizi 2016-2017 arasındaki müdahalesiz dönem ve 2018'deki rehber sonrası dönem karşılaştırılarak yapılmış

Müdahaleler (Ocak 2018'de başlamış)

- Ampirik olarak reçete edilmiş antifungal ilaçlar 72 saat eczane tarafından verilmesi durduruldu (önceki dönemde kısıtlama yoktu)
- EHU antifungal tedavinin gerekliliğini belirlemek için her hastanın klinik ve mikrobiyolojik verilerini değerlendirdi
- Her yeni antifungal ilaç reçetelendiğinde AFY ekibi ve EHUya mesaj ulaştı, EHU konsültasyonu istendi

- IFI olan hastalara EHU tarafından vizit yapıldı ve hastalar takip edildi
- IFI için şüphelenilen herhangi bir mantar izolasyonu, mikrobiyolog tarafından, EHU'na telefonla bildirildi ve AFY ekibine mail olarak gönderildi
- Mümkün olduğunda, bir EHU tarafından, intravenözden oral flukonazole geçiş önerildi

- AFY müdahale sonuçlarının analizi
 - ✓ Bir müdahalenin antifungal kullanımı üzerindeki etkisini değerlendiren ölçümler
 - ✓ Bir müdahalenin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendiren ölçümler
- Tüm IFI için reçete uygunluğunu iyileştirmek amaçlansa da, kılavuz uyumu ve sonuçlar ölçüldüğünde kohortta en yaygın IFI olan kandidemi üzerinde odaklanıldı

Antifungal Tedavi Uygunluğunun Değerlendirilmesi

TABLE 1 Score for evaluating appropriateness of antifungal therapy adapted from Valerio M, et al Clin Microbiol Infect. 2015¹⁶

Feature	Question	Answer	Points
Indication	Did the patient need an antifungal?	Yes	2
		No	0
Selection	Did the antifungal cover the suspected fungi, and was it the first option recommended by the guidelines?	It covered the suspected fungi and was the first option	2
		It covered the suspected fungi, but was the alternative option	1
		It did not cover the suspected fungi	0
Dosage	Was the dosage correct according to the body weight, hepatic and renal function, and potential interactions with other drugs?	Yes	1
		No	0
Microbiological adjustment	Was the antifungal adjusted after microbiological results (identification of microorganism, antifungal susceptibility test, indirect tests) became available?	Yes	2
		No	0
Administration route	Was the intravenous route switched to the oral route when possible?	Yes	1
		No	0
Duration	Was the duration of therapy correct according to the guidelines?	Yes	2
		No	0

Total score from 0 to 10

AFY Ekibi Müdahalesi Öncesi ve Sonrasında Valerio Skorunu İçeren Özelliklerin Karşılaştırılması

TABLE 2 Comparison of single features comprising the Valerio score between pre- and post-AFS intervention and corresponding P-value

	PRE (tot.84 prescriptions) N (%)	POST (tot.84 prescriptions) N (%)	P-value
Correct indication	79 (94.0)	82 (97.6)	.2467
Selection of correct antifungal	34 (40.5)	66 (78.6)	<.0001
Correct dosing	43 (51.2)	67 (79.8)	<.0001
Adequacy after microbiological laboratory results	54 (64.3)	58 (69.0)	.5127
Switch to oral route, if possible	4/41(9.8)	8/33 (24.2)	.0929
Correct duration of treatment	47 (55.9)	63 (75.0)	.0094

- AFY, uygun antifungal seçiminde doğru dozlama ve doğru tedavi süresi
- kandidemili hastaların daha iyi yönetimini sağladı
- Ampirik antifungal kullanımı analizi
 - ✓ 100 hasta günü başına tanımlanan dozların (DDD'ler) 2018'de AFY öncesi döneme kıyasla %36,7 azaldığını ve günlük maliyetlerde önemli tasarruf sağladığını ortaya koydu

- Sonuç olarak,
- Bir SOT merkezinde AFYp uygulanması zordur, ancak potansiyel olarak hem klinik hem ekonomik açıdan faydalıdır
- Bu AFYp, hastalarda uygunluk ve tüketim açısından antifungal ilaçların daha iyi kullanılmasına ve hastalarda olumlu klinik ve mikrobiyolojik sonuçlara yol açtı.
- Ampirik antifungal tedavinin 72. saatte yeniden değerlendirilmesinin AFY programının en faydalı aracı olduğu görüldü
- Merkezler arasında organizasyon ve altyapıdaki değişkenlik nedeniyle, her merkezin kendi sistemini kurması ve kendi kılavuzlarını oluşturması uygun olacaktır



COVID-19-Associated Invasive Aspergillosis: Data from the UK National Mycology Reference Laboratory

 Andrew M. Borman,^{a,b} Michael D. Palmer,^a Mark Fraser,^a Zoe Patterson,^a Ciara Mann,^a Debra Oliver,^a

- COVID-19 ile İlişkili İnvazif Aspergilloz: Birleşik Krallık Ulusal Mikoloji Referans Laboratuvarından Veriler

Giriş

- COVID-19 ile ilişkili pulmoner aspergilloz (CAPA), son zamanlarda şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunu takiben akut solunum sıkıntısı sendromlu kritik hastalığı olan hastaları etkileyen potansiyel bir enfektif komplikasyon olarak bildirilmiştir.
- CAPA insidansı farklı çalışmalarda % 8- 33 olarak raporlanmıştır.
- CAPA'nın kesin teşhisi zordur, standartlaştırılmış tanı algoritma ve tanımları yoktur

- Serum biyobelirteçlerinin tanısal duyarlılığı sınırlıdır
- Nötropenik olmayan hastalarda COVID-19 ve IA ile ilgili radyolojik bulgular spesifik değildir ve önemli ölçüde örtüşür
- Galaktomannan (GM) testi , mikroskopik inceleme ve kültür amaçlı yapılması gereken bronkoalveolar lavaj, aerosol oluşturan bir işlem olduğundan, klinisyenler çekinmektedir
- Bu nedenle BAL sıvılarının GM testi genellikle mevcut değildir

Yöntemler

- 11 Mart ve 14 Temmuz 2020 tarihleri arasında, Birleşik Krallık Ulusal Mikoloji Referans Laboratuvarı'na COVID-19 ve şüpheli pulmoner aspergilloz ön tanısı olan 719 kritik hastanın 1.267 serum ve solunum örneği ulaştı
- Serum örneklerine;
 - 1.000 (1-3)Beta - D-glukan (BDG)
 - 516 galaktomannan testini de içeren tanı testleri uygulandı.

- 61 hastadan oluşan bir alt grup için,
 - ✓ serum örneklerine ek olarak solunum örnekleri (bronkoalveolar lavaj örnekleri, trakeal aspiratlar ve balgam örnekleri) gönderilmiş
 - ✓ galaktomannan testi,
 - ✓ *Aspergillus* PCR,
 - ✓ mikroskopi ve
 - ✓ kültür yapıldı



BULGULAR

- Serum örneklerinde GM negatifliği %98,4 (<0,5)
- BDG pozitifliği % 18,2 (>80 pg/ml),
- Hastaların çoğunda (BDG için 230/340 [% 67.6]; serum GM için 209/295 [% 70.8]; BAL GM için 40/54 [% 74.1]) invaziv mantar enfeksiyonu kanıtı yoktu (pozitif biyobelirteç yok).
- Tek bir mantar pozitif biyobelirteci olan hastalarda, bu biyobelirteç büyük olasılıkla BDG antijeni (83/97; % 85.6)

TABLE 2 BDG and GM antigen testing of serum samples and GM testing of BAL fluids for patients for which samples were submitted for ≥ 2 different diagnostic tests^a

No evidence of IFI (no positive biomarkers)		1 positive biomarker	2 positive biomarkers	>3 positive biomarkers
Serum BDG				
Patients (n = 340)	230	97	9	4
BDG neg	230	14	1	1
BDG pos		83 ^b	8	3
Serum GM				
Patients (n = 295)	209	71	11	4
GM neg	209	71 ^b	7	1
GM pos		0	4	3
BAL GM				
Patients (n = 54)	40	10	3	1
GM neg	40	7	2	0
GM pos		3	1	1

^aIFI, Invasive fungal infection; BDG, serum (1-3)- β -D-glucan antigen testing; GM, *Aspergillus* antigen (galactomannan) testing; neg, negative; pos, positive.

^bIncludes 3 cases of blood-culture-proven candidemia.

- Alt grup analizi yapılan 61 hastanın;
 - ✓ 13'ünde (%21.3) en az bir pozitif fungal biomarker (possible CAPA),
 - ✓ ikisinde (3.3%) 2 veya daha fazla pozitif fungal biomarker (probable CAPA)
 - ✓ Birinde (%1.6) çok sayıda pozitif fungal biomarker ve BAL kültüründe *Aspergillus spp* üremesi (probable CAPA)
 - ✓ Bu verilere göre bu hasta alt kümesinde *probable* ve *possible* CAPA insidansı sırasıyla % 5 ve % 15 idi.

TABLE 3 Summary of biomarker testing and mycological examination of respiratory secretions for 15 patients with possible or probable CAPA^a

Case	Age (yrs), sex	BDG concn (pg/ml)	Serum GM index	BAL GM index	MICR/CULT/Site	AspLFD ^d	AspPCR ^d	CAPA
1	64, F	44	0.06	>6.0, 4.62	FF seen/A. fumigatus/BALx2^b	Pos +++ (B)	Pos (B)	Probable
2	55, M	>500	4.34	NA	A. fumigatus/BAL^c	Pos ++ (S)	Pos (S)	Probable
3	54, M	278, >500	0.37	NA	A. fumigatus/ETT^c	Pos + (S)	Neg (S)	Probable
4	80, M	>500, >500	1.64/1.70	NA	A. fumigatus/TA x2^c	Pos ++ (S)	Neg (S)	Probable
5	64, M	<30, 197, <30	0.04	5.13	Yeast/ETT	ND	Neg (S)	Probable
6	66, M	261	4.6	NA	NA	ND	NA	Probable
7	57, M	42, 84	0.57	1.57	ND	Neg (B)	ND	Probable
8	31, F	>500, 389, 314	0.17, 0.21	NA	A. fumigatus/SPU^c	Neg (S)	Neg (S)	Probable
9	38, F	<30	0.65	NA	NA	Pos + (S)	Neg (S)	Probable
10	76, M	>500, >500	0.05, 0.43	NA	NA	Pos + (S)	Neg (S)	Probable
11	47, F	<30, >500, >500	0.09, 0.21, 0.34, 0.26	NA	NA	Pos + (S)	Neg (S)	Probable
12	67, F	222	0.44, 0.40	NA	NA	Pos + (S)	ND	Probable
13	48, F	283	0.46	NA	NA	Pos + (S)	ND	Probable
14	57, M	137	0.04, 0.06	0.08	Yeast/BAL	ND	Pos (B)	Probable
15	52, M	<30	0.06, 0.04	1.69/5.21	Yeast x2/BAL	Neg (B)	Neg (B)	Possible

^aSerum (1-3)- β -D-glucan antigen concentration (BDG; pg/ml) and galactomannan (GM) index values in serum or BAL fluid are shown together with the results of mycological examination of respiratory secretions (MICR/CULT/Site) and the results of *Aspergillus*-specific LFD and PCR (AspLFD and AspPCR, respectively).

^bFilamentous fungus (FF) was observed and *A. fumigatus* recovered in two consecutive BAL fluids processed at the MRL.

^cResults of cultures performed by the referring laboratory and included in the clinical details that accompanied samples submitted to the MRL.

^dPositive (Pos) or negative (Neg) results obtained with the *Aspergillus*-specific LFD and PCR (AspLFD and AspPCR, respectively) using either BAL fluids (B) or serum (S) samples. M, male; F, female; ETT, endotracheal tube; TA, tracheal aspirate; SPU, sputum sample; NA, sample not available; ND, test not done. Positive results for each patient/test are highlighted in bold text.

- COVID-19 hastalarından 46 *Aspergillus fumigatus* izolatu üretildi
 - ✓ 3'ünde çevresel maruziyet kaynaklı triazol direnci AsperGenius testi ile gösterildi
- CAPA'ya ek olarak, kandidemi, şiddetli COVID'nin bir başka potansiyel komplikasyonudur;
 - ✓ COVID-19 tanılı 25 yoğun bakım hastasının kan kültüründe kandida üremiştir

- Çalışmanın kısıtlamaları;

- ✓ Bu çalışma, tek bir kuruma başvuran ardışık hastaları tanımlayan bir vaka serisi değildir; vaka serisi CAPA insidansını belirlemek için daha uygun olurdu
- ✓ Örnekler, klinisyenlerin IA düşündükleri hastalardan gönderilse de, özellikle haftada bir BDG örneği gönderilenler, muhtemelen süveyans için yapılmış testlerdir
- ✓ Örnekler dış merkezlerden geldiği için eksik veriler mevcuttur, bazı örnekler uygun şekilde ve sıklıkta alınmamıştır ve klinik izlem ve antifungal tedavi kaydedilmemiştir

- Sonuç olarak bu çalışmanın sonuçlarından solunum fonksiyonu kötüleşen YBÜ hastalarında radyolojik görüntülemeye ek olarak CAPA için seri taramanın;
 - ✓ serum örneklerinin düzenli (en az haftada bir) *Aspergillus* antijen testini içermesi gerektiğine dair yeni öneri
 - ✓ düzenli (en azından haftalık) serum örneklerinin BDG testi,
 - ✓ BAL sıvıları (mevcutsa) veya trakeal aspiratlar için *Aspergillus* antijen testi,
 - ✓ varsa solunum salgılarının geleneksel mikolojik tetkiki (mikroskopi ve kültür) ile birlikte *Aspergillus* PCR yapılması gerektiği çıkarılmaktadır

TEŞEKKÜRLER...

