

COVID İlişkili Pulmoner Aspergilloz (CAPA)

Prof Dr Nurettin ERBEN

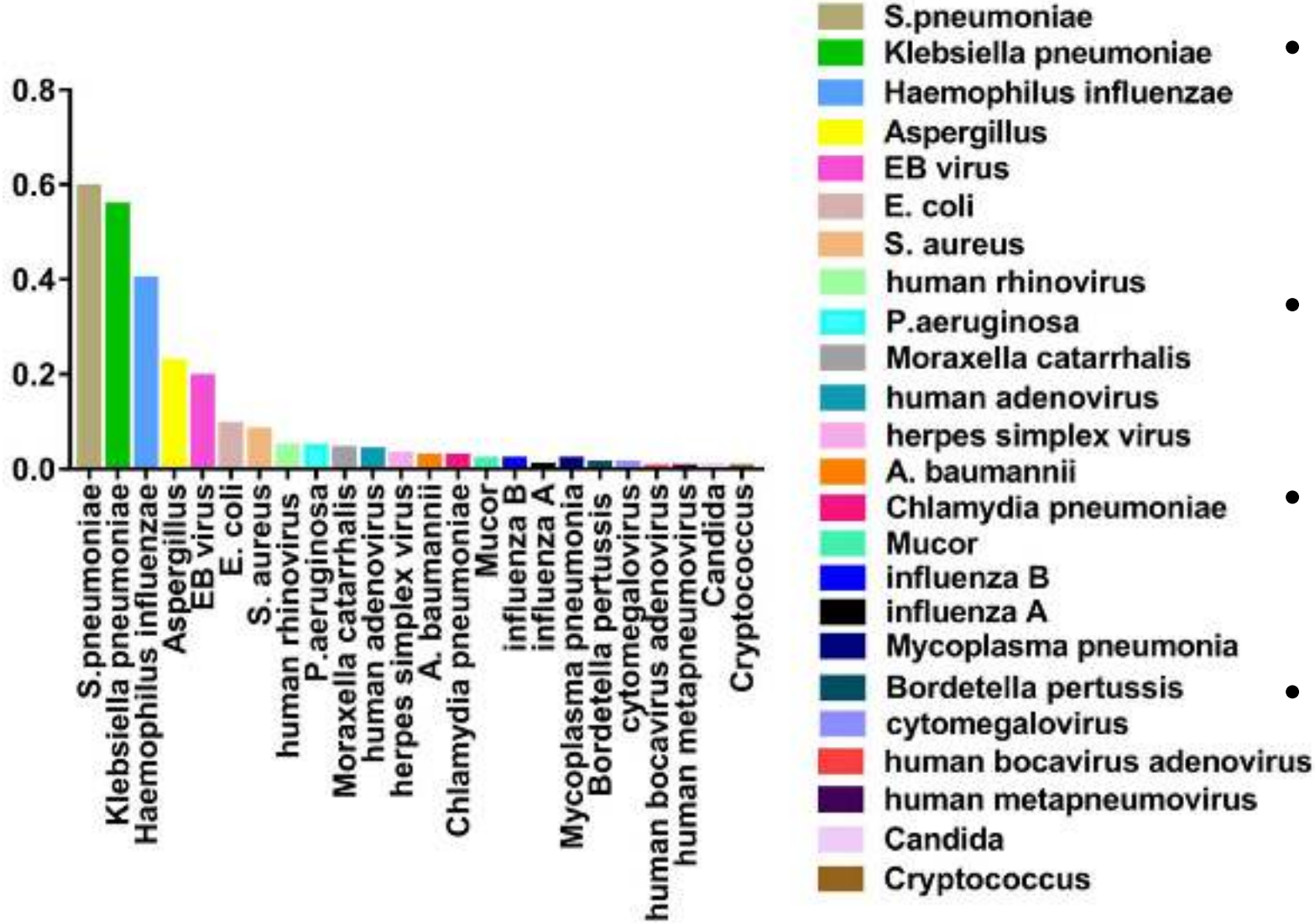
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

CAPA (Coronavirus-Associated Pulmonary Aspergillosis)

- COVID-19 hastalarındaki koenfeksiyonlarla ilgili az bilgi olması, çoğu çalışmanın retrospektif, düşük kaliteli veriler içermesi ve ek mikrobiyolojik çalışmalar için protokollerin genellikle olmaması nedeniyle yayınların bilimsel verileri sınırlıdır
- Ayrıca, çoğu sağlık kurumunda, personelin SARS-CoV-2'ye maruz kalmasını önlemek için bronkoskopiler, indüklenmiş balgam örneği alma, otopsi ve mikrobiyolojik testler gibi rutin tanı prosedürleri azaltılmıştır
- Tanımlanan CAPA epizotlarının çoğu tek vaka raporları veya küçük serilerdir

CAPA

- Bir CAPA olgusunu teşhis etmek klinisyenler için gerçekten zordur
 - Semptomlar spesifik değildir
 - BT taraması da dahil olmak üzere, immün sistemi baskılanmış hastalarda yararlı olan görüntüleme teknikleri yararlı değildir, çünkü bulgular COVID-19 ve ARDS hastalarında görülenlere benzerdir
 - GM ve 1,3- β -d-glukan gibi İPA biyobelirteçlerinin ve serumda veya solunum sekresyonlarında fungal DNA'sının saptanmasının, bildirilen CAPA epizotlarında sınırlı bir değere sahip olduğu gösterilmiştir



- Bu retrospektif çalışmada, Çinde, 257 COVID-19 hastasında gelişen enfeksiyonların etkenleri incelenmiş
- Toplam 243 (% 94,2) hastada viral, bakteriyel ve fungal koenfeksiyon saptanmıştır
- **Aspergillus türleri 60 (% 23,3)** hastada fungal ko-enfeksiyonu görülmüştür
- *Mucor* (6, %2.5), *Candida* (2, %0.8), *Cryptococcus* (1, 0.4 %)

SARS-CoV-2 ile koenfeksiyon saptanan hastalarda solunum patojenlerinin dağılımı

Avrupa ülkelerinde COVID-19 hastalarında CAPA gelişme sıklığı, gelişme süresi ve ölüm oranı

Ülke	CAPA/Hasta sayısı	CAPA öncesi YB kalış süresi-gün	Sonuç
Bartoletti M. (İtalya)	30/108 YBÜ hastası (%27.7)	4 (2–8)	% 44 30 günlük ölüm oranı
Alanio A. (Fransa)	9/27 YBÜ hastası (%33.3)	Belirtilmemiş	3/9 Ölüm (% 33.3)
Machado M. (İspanya)	8/239 YBÜ hastası (%3.3)	15 (9.7–19.0)	8/8 Ölüm (% 100)
Gangneux JP. (Fransa)	7/45 MV destekli hasta (%15.5)	Belirtilmemiş	2/7 Ölüm (% 28,5)
Rutsaert L. (Belçika)	7/34 YBÜ hastası (%20.6)	8 (5–13)	4/7 Ölüm (% 57.1)
Van Arkel A. (Hollanda)	6/31 YBÜ hastası (%19.3)	5 (3–14)	3/6 Ölüm (% 50)
Koehler P. (Almanya)	5/19 YBÜ hastası (%26.3)	Belirtilmemiş	3/5 Ölüm (% 60)
Lamoth F. (İsviçre)	3/80 MV hastası (%3.8)	7 (3–8)	1/3 Ölüm (% 33)
Delliere S (Fransa)	21/108 YBÜ hastası (% 19.4)	10.3 ± 6.3	15/21 Ölüm (%71.4)

- MV desteği alan COVID-19 hastalarında prospektif, çok merkezli, İtalya'da yapılan bir çalışmaya ardışık 108 hasta alınıyor
- Tüm hastalara YBÜ yatışında BAL yapılarak galaktomannan testi ve kültür yapılıyor. Sonrasın da klinik kötüleşme olursa hemen, olmaz ise 7. günde BAL yapılarak GM ve kültürler tekrarlanıyor
- Probable CAPA insidansı; 30/108 (% 27.7) olarak saptanmıştır
- CAPA kriterlerine göre olası aspergillozis, entübasyondan ortalama 4 (2-8) gün sonra ve COVID-19 semptom başlangıcından itibaren ortalama 14 (11-22) gün teşhis edilmiş

COVID-19 hastaları hidroklorokin, lopinavir-ritonavir veya darunavir-kobisistat, intravenöz tosilizumab (1 veya 2 dozda 6 mg / kg) veya 162 mg'lık iki doz uygulanan subkutan tosilizumab, metilprednizolon 1 mg / vücut ağırlığına göre günlük 60-100 mg dozunda 5-7 gün ve DMAH almış

CAPA Olan CAPA Olmayan Hastalarla Karşılaştırılması

	CAPA (n = 30)	No CAPA (n = 73)	P
Demografik bilgiler			
Yaş, yıl	63 (57–70)	63 (57–70)	.86
Erkek	24 (80)	83 (77)	.80
Altta yatan hastalıklar			
Obezite	10 (37)	34 (49)	.36
BMI, kg / m ²	28 (26–31)	29 (26–31)	.92
Hipertansiyon	16 (59)	49 (65)	.64
DM	5 (17)	13 (17)	.99
Koroner hastalık	3 (10)	9 (11)	.99
Serebrovasküler hastalık	3 (10)	1 (1.4)	.06
Kronik böbrek yetmezliği	6 (20)	6 (8)	.08
KOAH	4 (13)	13 (17.8)	.10
Maligniteler	2 (7)	5 (6)	.99
Solid organ nakli	1 (3)	4 (5)	.99
Kronik steroid tedavisi	5 (17)	2 (3)	.02
Hemodiyaliz	3 (12)	3 (5)	.36

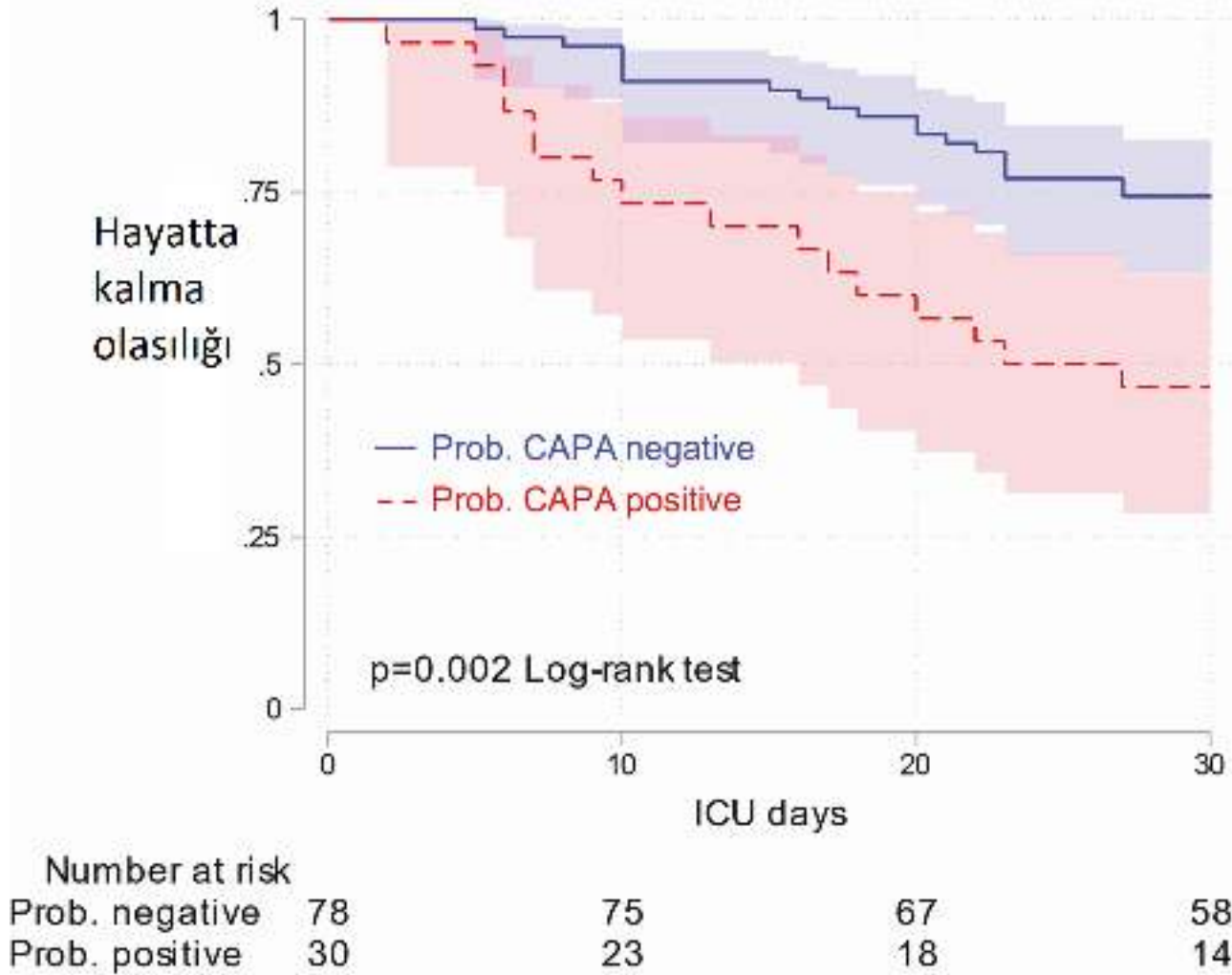
CAPA Olan CAPA Olmayan Hastalarla Karşılaştırılması

	CAPA (n = 30)	No CAPA (n = 73)	P
Hidroksiklorokin	28 (93)	73 (94)	.99
Azitromisin	9 (30)	31 (40)	.38
Lopinavir	12 (40)	27 (35)	.61
Darunavir	2 (7)	6 (8)	.99
Remdesivir	3 (10)	5 (6)	.68
Tocilizumab	22 (73)	57 (78)	.80
Kortikosteroidler	18 (60)	34 (46.6)	.29
Prednizon eşdeğerleri, mg	100 (89–129)	107 (70–133)	.89

CAPA Olan CAPA Olmayan Hastalarla Karşılaştırılması

	CAPA (n = 30)	No CAPA (n = 73)	P
YBÜ'ye kabul			
Semptom başlangıcından yoğun bakım ünitesine yatışa kadar geçen süre, günler	8 (4–13)	9 (7–11)	.73
YBÜ'ye hastaneye girişten itibaren geçen süre, günler	3 (0–6)	3 (1–4)	.68
Entübasyondan sonra PaO₂/FiO₂	153 (102–232)	153 (98.7–200)	.50
Prone pozisyon	22 (76)	56 (83)	.22
Renal replasman tedavisi	11 (37)	20 (26)	.34
İnotropik destek	19 (63)	50 (72)	.47
MV günü	13 (7–23)	16 (10–16)	.09
YBÜ kalış süresi, gün	16 (9–27)	21 (13–31)	.08

CAPA Mortalite



YBÜ'ye girişten itibaren 30 günlük mortalite için Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

1 Mart - 31 Ağustos 2020 tarihleri arasında CAPA tanısı alan dünya genelindeki hastaların klinik verilerini kullanarak geriye dönük bir analiz edilmiş. Toplam 59 yayındaki CAPA ve FungiScope çalışması ile 128 vaka eklenerek veri havuzu oluşturulmuş

Toplam 186 CAPA hastası değerlendirilmiştir

182 YBÜ

180 ARDS

175 MV

CAPA tanısı COVID19 tanısından ortalama 10 gün sonra teşhis konulmuş

İnsidans

Toplamda, 39 kurumdan 19'u, çalışma süresi boyunca kümülatif insidans için payda sağlamıştır

- Tüm COVID-19 hastaları arasında CAPA insidansı % 0.1-% 9.7 arasında değişmiştir
- YBÜ'ye kabul edilen COVID-19 hastaları arasında kümülatif insidanslar % 1.0 -% 39.1 arasında değişmiştir
- MV desteği alan hastalar arasında kümülatif insidans% 1.1-% 47.4 arasında değişmektedir

Mortalite

Toplamda 97 (% 52,2) hasta ölmüş. 32 (% 17,2) hastada ölüm *Aspergillus*'a atfedilmiştir
186 CAPA hastasından 49'u (% 26,3) küf aktif antifungal tedavi almadan ölmüştür

Alta Yatan Hastalıklar	N (%)
Kronik kardiyovasküler hastalık	94 (50.5)
Böbrek yetmezliği	74 (39.8)
DM	64 (34.4)
Obezite	47 (25.3)
Kronik akciğer hastalığı	40 (21.5)
Hematolojik veya onkolojik hastalık	21 (11.3)
• Hematolojik malignite	10 (5.4)
• Solid tümör	9 (4.8)
• Hematolojik hastalık	2 (1.1)
Solid organ nakli	4 (2.2)
Nötropeni	2 (1.1)

CAPA 186 hastada etkenlerin dağılımı, Mart-
Ağustos 2020

ETKENLER	No. (%)
Aspergillus fumigatus	122 (65.6)
A. niger	13 (7.0)
A. flavus	10 (5.4)
A. terreus	6 (3.2)
A. calidoustus	1 (0.5)
A. lentulus	1 (0.5)
A. nidulans	1 (0.5)
A. penicillioides	1 (0.5)
A. versicolor	1 (0.5)
A. tubingensis	1 (0.5)
Aspergillus spp. (kültür)	1 (0.5)
Aspergillus spp. (serolojik)	34 (18.3)
Diğer patojenler	40 (21.5)

Mikolojik kanıt	N (%)
Kültür	152 (81.7)
Mikroskopi	3 (1.6)
Histolojik teknikler	7 (3.8)
PCR	43 (23.1)
Galaktomannan testi	113 (60.8)

EORTC/MSG kriterleri	
Proven	7 (3.8)
Probable	10 (5.4)
Sınıflandırılmayan	169 (90.9)
AspICU algoritması	
Proven	7 (3.8)
Putative	142 (76.3)
Colonization	34 (18.3)
Sınıflandırılmayan	3 (1.6)
Konsensus tanımları	
Proven	7 (3.8)
Probable	82 (44.1)
Possible	19 (10.2)
Sınıflandırılmayan	78 (41.9)

EORTC - MSG Probable invaziv aspergilloz tanı kriterleri

Konak faktörleri

Aşağıdakilerden biri;

- Nötropeni öyküsü (500 mm³/ nötrofil, >10 gün)
- Hematolojik malignite
- Allojenik bir kök hücre nakli
- Solid organ nakli
- 0,3mg/kg kortikosteroid son 60 gün içinde ≥ 3 hafta süre
- T hücresi immünsüpresifler ile tedavi; son 90 gün içinde
 - Kalsinörin inhibitörleri
 - TNF blokerleri
 - Lenfosit özgül monoklonal antikorlar
 - İmmünsüpresif nükleozit analogları
- B lenfosit reseptör inhibitörleri
- Kalıtsal şiddetli immün yetmezlik
- Akut graft-versus-host hastalığı evre III veya IV

Klinik faktörler

BT'de aşağıdaki dört paternden biri

- Nodül (halo işareti olan veya olmayan)
- Hava- hilal belirtisi
- Kavite
- Kama şeklinde ve segmental veya lobar konsolidasyon

Veya

- Trakeobronşit (bronkoskopide trakeobronşiyal ülser, nodül, psödomembran, plak veya eskar)

Mikolojik kanıt

Aşağıdakilerden biri:

Mikroskopide fungus tespiti (balgam, BAL, bronşiyal fırça veya aspiratta)

Kültürde aspergillos üremesi (BAL veya bronşiyal)

Galaktomannan plazma, serum, bronkoalveolar lavaj veya serebrospinal sıvıda tespit edilmesi. Aşağıdakilerden biri:

- Tekli serum veya plazma GM $\geq 1,0$
- BAL GM $\geq 1,0$
- Tek serum veya plazma GM $\geq 0,7$ ve BAL GM $\geq 0,8$
- Beyin omurilik sıvısı $\geq 1,0$

Aspergillus PCR

Aşağıdakilerden biri:

- Plazma, serum veya tam kanda iki veya daha fazla pozitif ardışık PCR testi
- BAL'da iki veya daha fazla pozitif PCR testi

EORTC- MSG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Mycoses Study Group) YBÜ hastaları hariç tutulmuştur. Konak faktörlerinin ve radyolojik özelliklerin olmaması İAPA ve CAPA olan hastaların tanınmasını engeller

Asp ICU Putative İPA tanı kriterleri

Konak risk faktörleri

Aşağıdakilerden biri:

- Nötropeni (ANS 500/mm³)
- YBÜ'e başvurmadan önce veya sırasında, sitotoksik ajanlarla tedavi edilen alta yatan hematolojik veya onkolojik malignite glukokortikoid tedavisi (prednizon eşdeğeri, 20 mg/gün)
- Doğuştan veya sonradan edinilmiş immün yetmezlik
- Mikolojik kriter (mikolojik kanıtlara bakınız)

Klinik faktörler

Aşağıdakilerden biri:

- En az 3 gün uygun antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateş
- Antibiyotik kullanırken en az 48 saatlik bir defervesans döneminden sonra tekrarlayan ateş
- Başka görünür bir neden olmaksızın, plöritik göğüs ağrısı, plöritik sürtünme (frotman), dispne, hemoptizi, uygun antibiyotik tedavisine ve solunum desteğine rağmen solunum yetmezliğinin kötüleşmesi

ve

PA grafi veya AC BT taraması ile anormal tıbbi görüntüleme

Mikolojik kanıt

- Aspergillus pozitif alt solunum yolu örnek kültürü (= giriş kriteri)
- Bakteri üremesi olmaksızın, dallanma hiphalarını gösteren pozitif bir sitolojik smear ile birlikte yarı kantitatif aspergillus-pozitif BAL sıvısı kültürü

Putative İPA sınıflandırması için, bir konak risk faktörü, klinik faktörler, anormal tıbbi görüntüleme ve aspergillus için pozitif olan alt solunum yolu numunesi gereklidir. ≥ 1 kriteri karşılanmazsa, hasta aspergillus kolonizasyonu olarak değerlendirilir

Probable İAPA için uzman vaka tanımları

Konak risk faktörleri

İnfluenza benzeri hastalık tablosu, pozitif influenza PCR veya antijen ve zamansal ilişki (giriş kriteri)

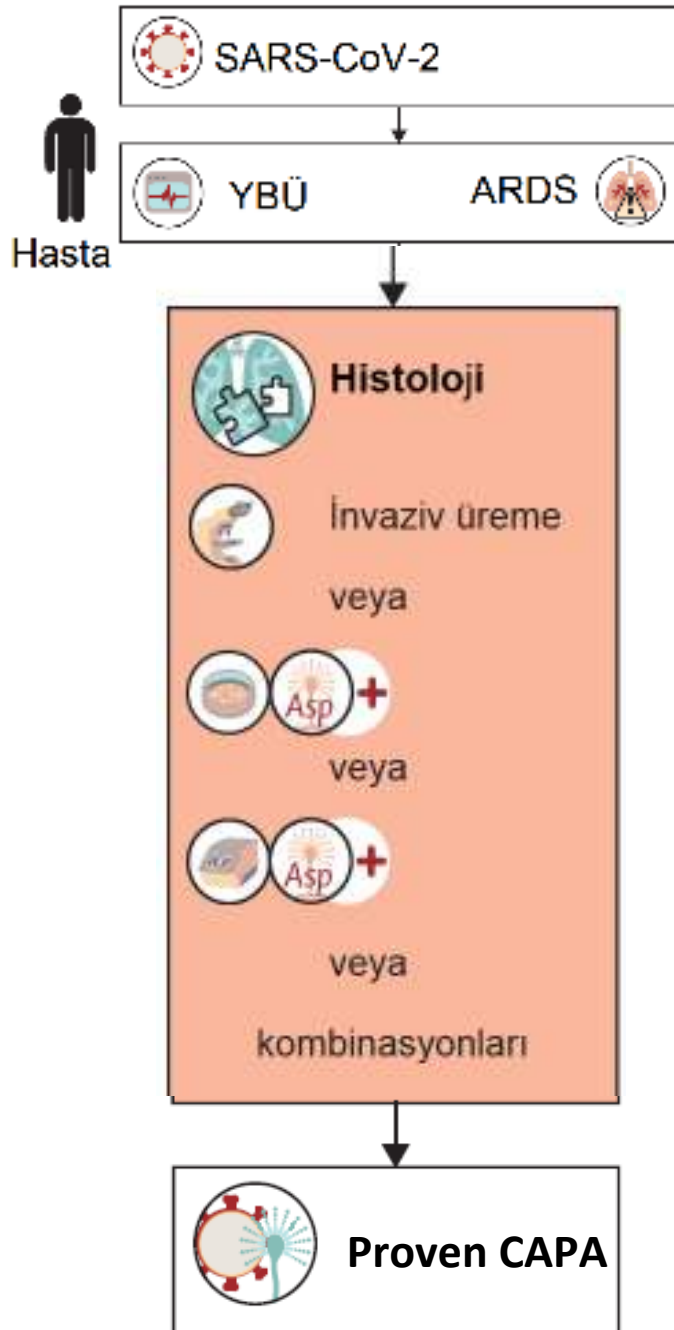
Klinik faktörler

- Trakeobronşit (Plak, psödomembran veya ülser)
- Pulmoner infiltrasyon (başka bir nedene atfedilmemiş)
- Kavitasyon ve infiltrasyon (başka bir nedene atfedilmemiş)

Mikolojik kanıt

Aşağıdakilerden en az biri

- Serum galaktomannan indeksi 0,5
- BAL GM indeksi $\geq 1,0$,
- Pozitif BAL kültürü, pozitif bronkoskopik olmayan lavaj kültürü, pozitif balgam kültürü veya Aspergillus spp ile tutarlı doğrudan mikroskopide hif görülmesi

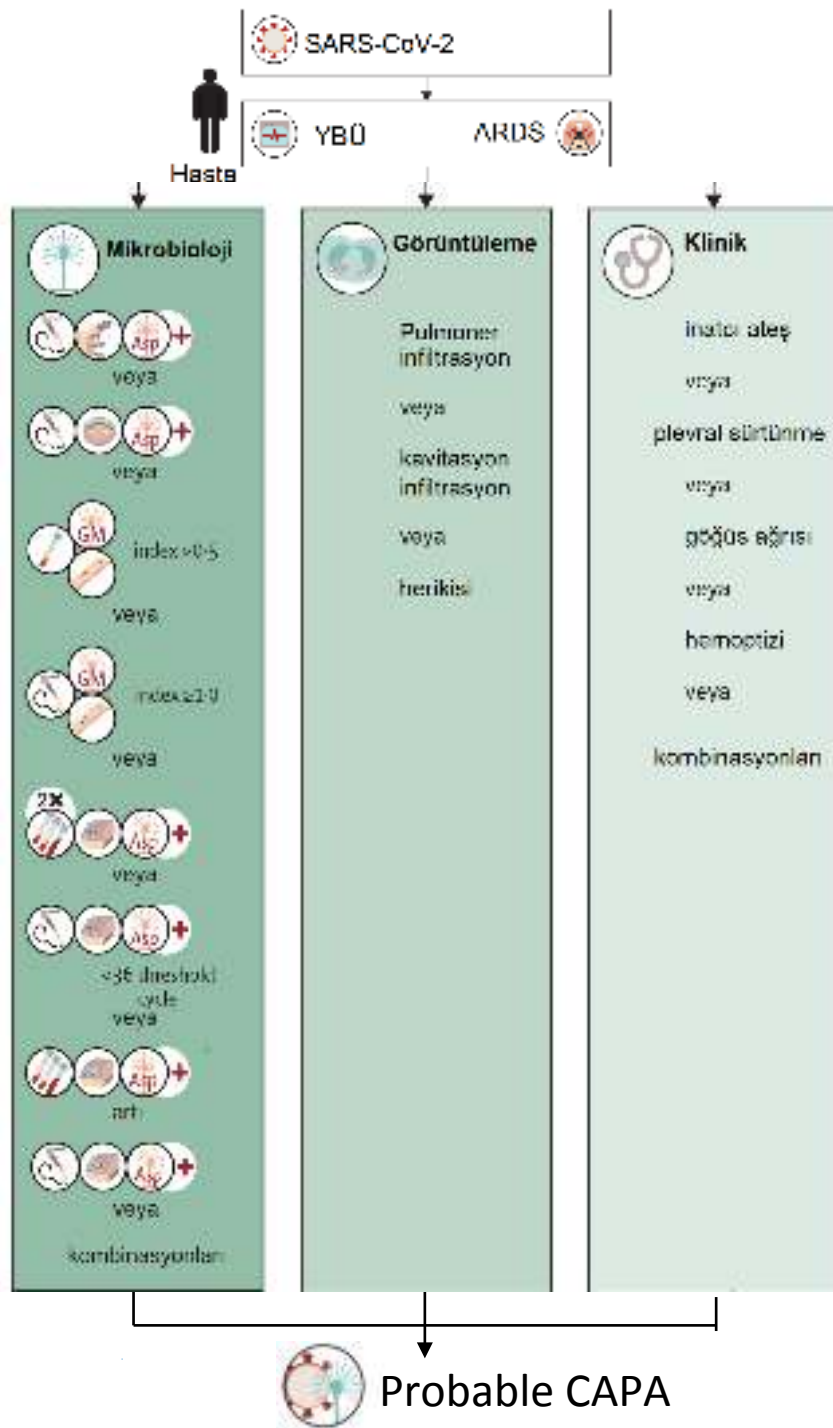


CAPA için 2020 ECMM / ISHAM konsensüs kriterleri (EORTC -MSG, AspICU ve IAPA'in uzman vaka tanımlarından uyarlanmıştır)

-  AC biyopsisi
-  Mikroskopi
-  Kültür
-  PCR
-  Pozitif

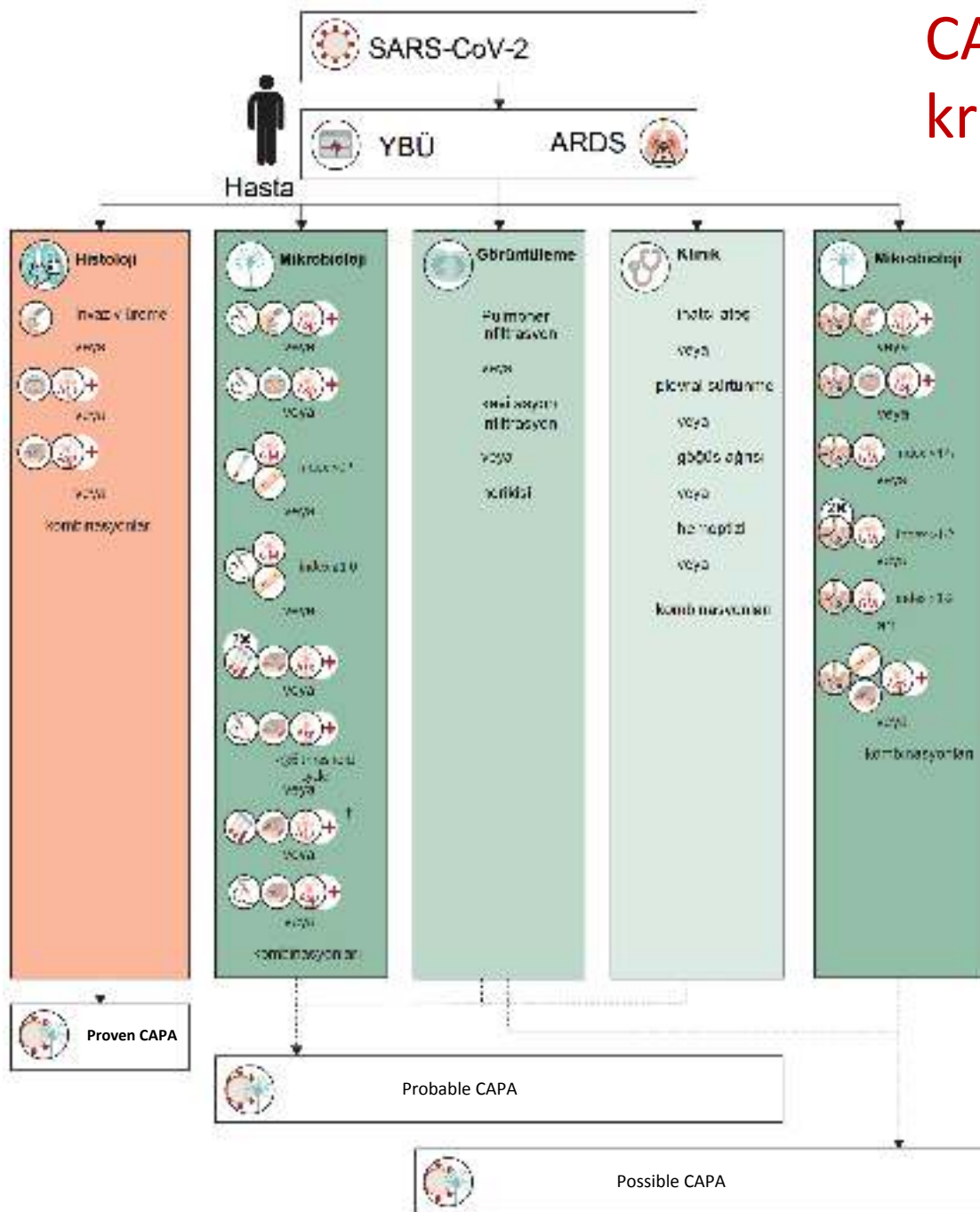


CAPA için ECMM / ISHAM konsensüs kriterleri



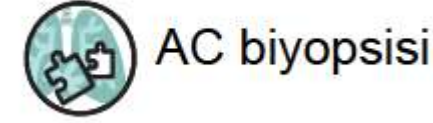
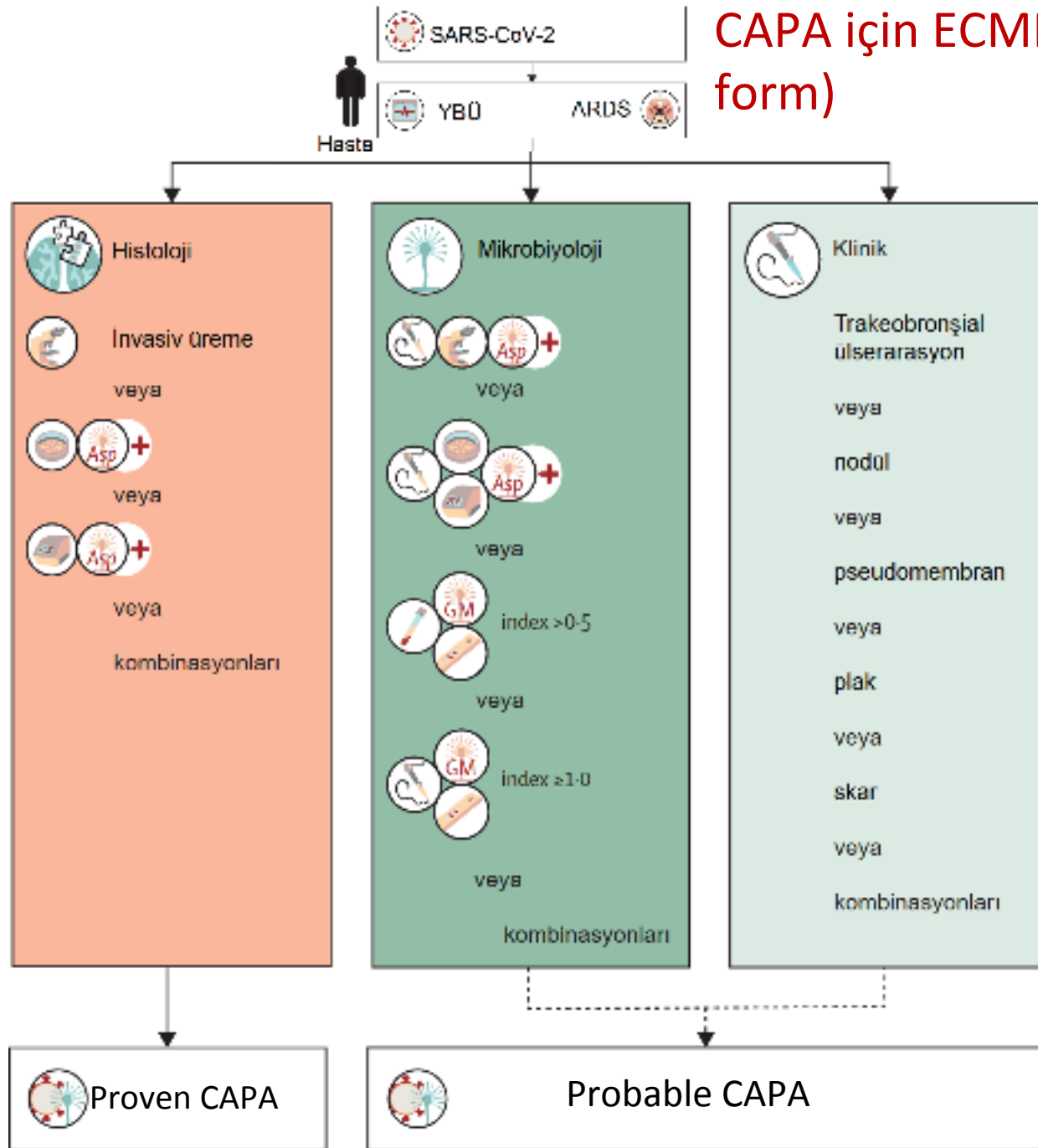
- + Pozitif
- 2x İki test
- AC biyopsisi
- BT
- Aspergillus
- ELISA galaktomannan
- Mikroskopi
- Kültür
- Serum
- Plasma, serum, veya tam kan
- Lateral flow assay
- PCR
- Bronkoalveolar lavaj
- Non-bronkoskopik lavaj

CAPA için ECMM / ISHAM konsensüs kriterleri

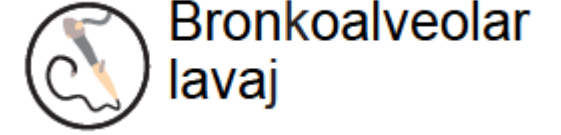


2020 ECMM/ISHAM consensus criteria. The Lancet Infectious Diseases. 2020.

CAPA için ECMM / ISHAM konsensüs kriterleri (transbronşiyal form)



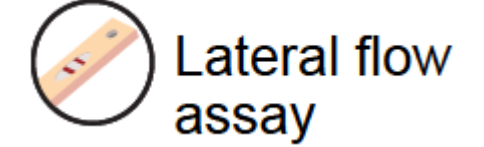
AC biyopsisi



Bronkoalveolar lavaj



Mikroskopi



Lateral flow assay



Kültür



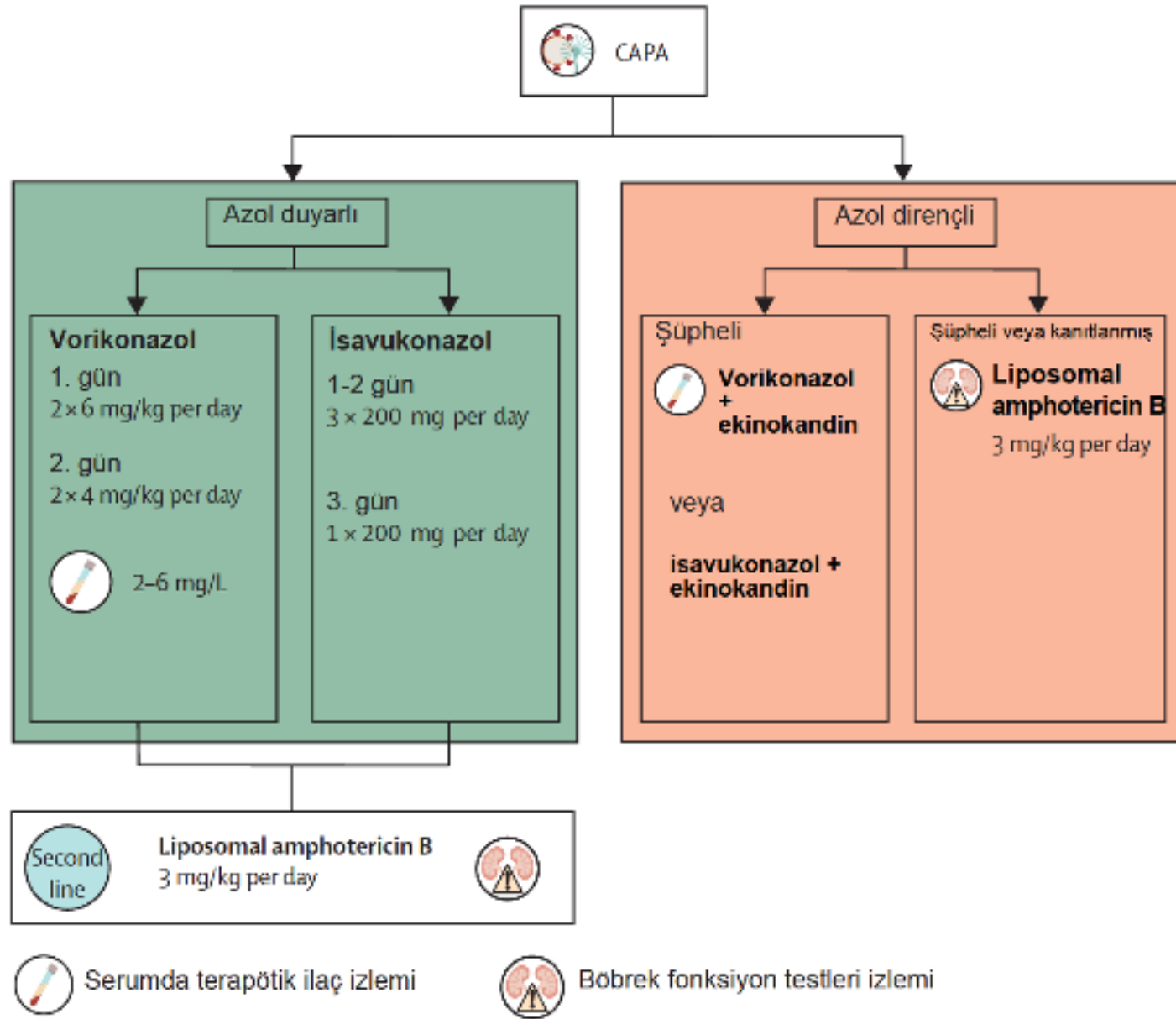
PCR



Pozitif



Serum



ECIL-6 İnvaziv aspergillozis başlangıç tedavisi önerileri

Antifungaller	Öneri düzeyi	Yorumlar
Vorikonazol	A I	Günlük doz: 2x6 mg / kg gün 1 sonra 2x4 mg / kg Serum düzeyi takibi
İsavukonazol	A I	Vorikonazol kadar etkilidir ve daha iyi tolere edilir
Lipozomal amfoterisin B	B I	Günlük doz: 3 mg / kg
Amfoterisin B lipid kompleksi	B II	Günlük doz: 5 mg / kg
Amfoterisin B kolloidal dispersiyon	C I	D-AmB'den daha etkili değil fakat daha az nefrotoksik
Kaspofungin	C II	
İtrakonazol	C III	
Vorikonazol + anidulafungin kombinasyonu	C I	
Diğer kombinasyonlar	C III	
Kullanıma karşı tavsiye Amfoterisin B deoksikolat	A I	Daha az etkili ve daha toksik

Aspergillus Tedavi

Hastalık	Primer	Alternatif	Yorumlar
İnvaziv pulmoner aspergilloz (IPA)	Vorikonazol (Yükleme:12 saatte bir 6 mg / kg IV 1 gün, bunu takiben her 12 saatte 4 mg / kg IV; Oral tedavi her 12 saatte bir 200-300 mg)	Başlangıç: Lipozomal AmB (3-5 mg / kg / gün IV), İsavukonazol 200 mg her 8 saatte 6 doz, daha sonra günde 200 mg Kurtarma: ABL C (5 mg / kg / gün IV), Kaspo fungin (70 mg / gün IV 1 gün sonra 50 mg / gün IV), Mika fungin (100-150 mg / gün IV), Posa konazol (oral süspansiyon: 200 mg TID, tablet: günde 300 mg BID, daha sonra günde 300 mg, IV: 300 mg BID, günde 1, daha sonra günde 300 mg, İtra konazol süspansiyonu (her 12 saatte 200 mg PO)	Başlangıç kombinasyon tedavisi rutin olarak önerilmemektedir; kurtarma tedavisi için başka bir ilacın eklenmesi veya başka bir ilaç sınıfına geçilmesi, bireysel hastalarda düşünülebilir Pediatrik hastalarda vorikonazol ve kaspofungin için dozaj yetişkinlerden farklıdır; Anidulafungin ile sınırlı klinik deneyim bildirilmiştir; Pediatrik hastalarda posakonazol dozajı tanımlanmamıştır
Trakeobronşial aspergilloz	IPA'ya benzer	Yardımcı inhale AmB yararlı olabilir	IPA'ya benzer

Sonuç

- CAPA, YBÜ yatan ARDS gelişen hastalarda ciddi bir sorun olabilir
- CAPA tanısı koyabilmek için mikrobiyolojik inceleme gerekli
- CAPA ilişkili mortaliteyi riskini azaltmak için hastaların tanı alıp tedavi almaları gerekmektedir