

Erken Tanı, Erken Tedavi Ama nasıl?

Dr. Gökhan Metan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

“Çıkar çatışması”*

- Kongre katılımları için destek;
 - Pfizer, Gilead
- Uydu sempozyum konuşmaları için “Honararium”
 - Pfizer, 3M
- Danışmanlık
 - Pfizer, MSD, Gilead
- Bilimsel araştırmalar için destek;
 - Abdi İbrahim İlaçları, Neutec
- Birleşmiş Milletler Türkiye Ofisi;
 - Danışmanlık

*2019-2022

Sunum planı

- Antifungal tedavi de tanımlar
- Tanısal testlere dayalı tedavide hangi yaklaşım daha etkin olabilir?
 - Galaktomannan mı? Radyoloji mi?
- Covid-19 ilişkili aspergilloz (CAPA)'da nasıl erken tedavi sağlayabiliriz?



Antifungal tedavide tanımlar



Profilaksi

Empirik
tedavi

Pre-emptif
Tanısal testlere
dayalı tedavi

Hedefe



Klinik ve radyolojik bulgularla beraberinde mikrobiyolojik kanıtlar (kültürü-biyobelirteçler)

histopatolojik bulgular

Pozitif Biyobelirteç

- Galaktomannan
- Beta-glucan
- PCR

Klinik bulgular

- Solunumsal semptomlar
- Septik şok

Radyolojik belirteçler

- Nodül± halo
- Kavitasyon
- Hava-hilal işareti
- İnfiltrasyon

Tanı testleri bize rehberlik etsin: Elimizde hangi testler var?

- I. Kültür, radyoloji, galaktomannan, PCR
- II. Kültür, radyoloji, galaktomannan
- III. Kültür, radyoloji, PCR
- IV. Kültür, radyoloji
- V. Kültür
- VI. Radyoloji



Erciyes ÜTF, Şubat 2012– Ocak 2013;

- Toplam 64 hematolojik malignite ve kök hücre nakil hastasında 75 FEN epizodu, prospektif, haftada iki serum örneği
- Olgulardan 3'ü “probable” İA, 9'u «possible» IFI
- Hiçbir hastada GM ile erken tanı yok, tedavi kararları Toraks BT ile (GM pozitifliği eş zamanlı)

	Galactomannan	1,3-beta-D-glucan	Aspergillus lateral flow device
Sensitivity	35.7 % (95 % CI 19.3–55.8)	53.5 % (95 % CI 34.2–71.9)	13.7 % (95 % CI 4.5–32.5)
Specificity	99.6 % (95 % CI 98–99.9)	76 % (95 % CI 70.8–80.9)	99.1 % (95 % CI, 97–99.7)
Positive predictive value	3.1 % (95 % CI 1.5–5.6)	26.3 % (95 % CI 21.8–31.4)	1.9 % (95 % CI 0.8–4.2)
Negative predictive value	96.8 % (95 % CI 94.3–98.3)	73.6 % (95 % CI 68.5–78.1)	98 % (95 % CI 95.7–99.9)

Haftada iki GM monitörizasyonu ile erken tanı: Etkinlik ve maliyet?

- İsviçre'den tek merkez 10 yıllık (2007-2017) retrospektif analiz
- Nötropeni süresi 14 günden uzun 268 hematolojik maligniteli hasta
- Küf aktif profilaksi rutin kullanılmamış
- Toplam 30 hastaya İA tanısı konulmuş (28'i pulmoner)
 - 10 hasta GM pozitif sonrasında toraks BT ve ..
 - 5 hastada önce toraks BT pozitif, sonrasında GM pozitif saptanmış
 - 15 hastada serum GM negatif, tanı toraks BT, BAL GM , PCR veya kültür ile İA
- GM taramasına dayalı olarak 1 hastaya İA tanısı koymak için 500 GM testi yapmak gerekiyor
- Yaklaşık maliyeti 15.000 \$

Tanı testlerine dayalı tedavide hangi testler?

- Galaktomannan ?
 - Kullanıcı dostu mu? Laboratuvarın alt yapısı ve tecrübesi çok önemli
 - Uygulandığı klinik örnek ve hasta popülasyonuna göre duyarlılık çok değişken
 - Küf aktif antifungal profilaksi tarama testi olarak kullanılmasını önemli oranda sınırlıyor
 - Yalancı pozitiflik?
 - Küf aktif profilaksiye bağlı yalancı negatiflik
 - Haftada iki? Üç? Maliyet-raporlanma
- Randomize kontrollü çalışmalarda (AmBiload ve Vorikonazol vs Amfoterisin B) galaktomannan negatif, fakat **radYOlojik bulguları pozitif** olan hastalarda çalışma ilacı (veya yüksek doz) **için tedavi etkinliği daha yüksek**. Neden?
 - Araştırmacıların yorumu **radYOloji ile daha erken tanı** konuluyor

Cornely OA, et al. Mycoses. 2011;54(5):e449-55.

Herbrecht R, et al. Clin Infect Dis 2015; 60 (5): 713-720.

Radyolojik tanı etkin: Peki ne kadar zaman içinde ulaşabiliyoruz?

- I. Aynı gün çekilir, en geç 24 saatte rapor edilir
- II. Aynı gün çekilir, 24-72 saat içinde çekilir
- III. Aynı gün çekilir, 72 saat- 1 hafta içinde rapor edilir
- IV. Radyoloji Kliniği randevu verebildiğinde çekilir, rapor edilme önceliği yoktur

Nötropenik hastalarda invaziv mantar enfeksiyonu yönetimi



Küf aktif profilaksi alıyor veya
Beklenen nötropeni süresi < 7 gün
Galaktomannan taraması yapılmaz

72 saaten uzun süreli FEN
ve/veya
Solunum sistemi bulguları

Akciğerde
• Nodül± halo
• Kavite
• Hava hilal görüntüsü
• İnfiltrasyon

Bronkoskopi
TEDAVİ

TORAKS BT
+
Galaktomannan

Toraks BT NORMAL
(GM>0.5 ise Paranasal
BT iste)

Sonuçlar ve klinik
izlem ile tedavi
süresini belirle

Tek bulgu ateş ,Vital bulgular stabil
İZLEM
Profilaksi için kullandığı ajanın
biyoyarlanımını değerlendir

Septik şok
CRP ↑

Antibakteriyel tedavide
revizyon ve/veya
ANTİFUNGAL TEDAVİ



72 saatten uzun süreli FEN
Kan kültüründe üreme yok
Belirlenebilen enfeksiyon odağı yok
Küf aktif profilaksi almıyor

TORAKS BT
Haftada iki Galaktomannan
GM>0.5 ise beraberinde paranazal BT

Hasta iyi: İZLE

Empirik tedavi için değerlendir:

- Genel durumu
- Nötropeni süresi ve derinliği
- İklim, inşaat, Yaşanan yer, Tütün ve kenevir kullanımı
- Tarım veya bahçe işleri ile uğraşmak
- HEPA filtresi olmayan ortamda tedavi

Akciğerde
• Nodül± halo
• Kavite
• Hava hilal görüntüsü
• İnfiltrasyon

**Bronkoskopi
TEDAVİ**

Sonuçlar ve klinik izlem
ile tedavi süresini belirle

NORMAL

**Ağır sepsis
Septik şok
CRP artışı**

Antibakteriyel tedavide
revizyon ve/veya
**ANTİFUNGAL
TEDAVİ**

Guidance on Imaging for Invasive Pulmonary Aspergillosis and Mucormycosis: From the Imaging Working Group for the Revision and Update of the Consensus Definitions of Fungal Disease from the EORTC/MSGERC

İmmünsüpresyon veya konak türü	İnvaziv küf hastalığı	Tanı sırasında en sık radyolojik bulgu	Tanıdan bir hafta sonra en sık karşılaşılan radyolojik bulgu	Tanıdan ≥ 2 hafta sonrası
Hematolojik kanser (Nötropenik hasta)	İnvaziv pulmoner aspergilloz	Nodül \pm Halo	Nodüller	Hava hilal işareti, kavitasyon
	Pulmoner mukormukozis	Nodül \pm Halo Ters halo	Konsolidasyon içinde hipodensite, çok sayıda nodül	Plevral efüzyon ve kavitasyon
Nötropenik olmayan hastalar (Solid organ nakli, Yoğun bakım ünitesindeki hastalar, ...)	İnvaziv pulmoner aspergilloz Pulmoner mukormukozis	Konsolidasyon Kitle, nodül, Budanmış ağaç görüntüsü	Konsolidasyon içinde hipodensite	Kavitasyon

Hacettepe'de CAPA

- Yoğun bakım ünitesinde yatan 213 Covid-19 hastasında PCR pozitifliğini takip eden 7.günden itibaren
 - Serumdan haftada iki galaktomannan antijeni (GM)
 - Entübe hastalardan haftada bir derin trakeal aspirattan galaktomannan ve mantar kültürü
- Toplam 43 (%20.1) hastada CAPA (ISHAM kriterlerine göre %12.2 «probable», %7.9 «possible»)
- Radyoloji: 3 hasta kavite diğer tüm hastalarda non-spesifik
- Mikoloji tanı testleri
 - DTA'da *Aspergillus* spp üremesi olan 20 (%46.5)
 - Serumda GM >0.5 olan 27 (%62.8) hasta
 - DTA'da GM>4.5 olan 11 (%25.6) hasta

17 hasta sadece serum galaktomannan pozitifliği ile tanı alabilmiş

Galaktomannan antijen testi ne kadar süre içinde rapor ediliyor?

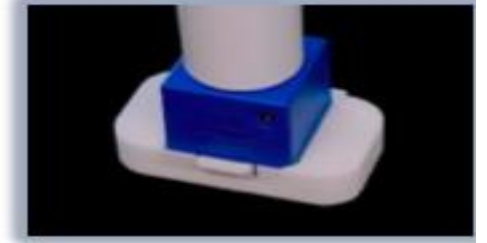
- I. 24 saat
- II. 48 saat
- III. 72 saat
- IV. >72 saat



söna *Aspergillus Galactomannan* LFA

For the Detection of *Aspergillus Galactomannan* – REF AF2003

- Aynı gün sonuç
- Bio-rad tarafından geliştirilen ELISA Galaktomannan ile hem bronkolalveolar lavaj sıvısı hem de serumda sonuçlar uyumlu
- Derin trakeal aspirat sıvısında kullanıma uygun, fakat pozitiflik için kullanılacak sınır değer için ek çalışmalar faydalı olur
- Euroimmun tarafından geliştirilen ELISA *Aspergillus*-spesifik galactomannoprotein ile karşılaştırma sınırlı



tube A at
1,000 x g
minutes

COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): Risk factors and development of a predictive score for critically ill COVID-19 patients

Calderón-Parra J, et al. Mycoses 2022 Epublication

- Yirmi sekiz CAPA hastası CAPA gelişmeyen 56 kontrol hastası ile eşleştirilmiş
- Çoklu değişken analizinde anlamlı bulunan değişkenler ile bir skor

Cut-off point	S (%)	E (%)	+LR	-LR	PPV	VPN
Score \geq 5 points	100%	48.2%	1.96	0	11.0%	100%
Score \geq 6 points	96.4%	55.4%	2.16	0.06	12.2%	99.6%
Score \geq 10 points	64.3%	89.3%	6.01	0.40	27.9%	97.5%
Score \geq 12 points	46.4%	94.6%	8.67	0.57	35.6%	96.5%

Skor < 6 Düşük risk
Skor 6-9 Orta risk
Skor >10 Yüksek risk

Note: Abbreviations: +LR, positive likelihood ratio; E, specificity; -LR, negative likelihood ratio; PPV, positive predictive value; PV, negative predictive value; S, sensitivity.

Implementation of Pharmacist-Driven Antifungal Stewardship Program in a Tertiary Care Hospital

Emre Kara ¹, Gokhan Metan ², Aygin Bayraktar-Ekincioglu ¹, Dolunay Gulmez ³,
Sevtap Arıkan-Akdagli ³, Figen Demirkazık ⁴, Murat Akova ², Serhat Unal ², Omrum Uzun ²

Affiliations
PM

Abstract

Antifungal
this
incl

	Gözlem (n=105)	Geri bildirim ve eğitim (n= 109)	AFY (n=204)	p-değeri
Toplam (tam) uygunluk	32 (30,5)	32 (29,4)	142 (69,6)	<0,001
Endikasyon	102 (97,1)	108 (99,1)	204 (100)	0,050
İlaç seçimi	96 (91,4)	99 (90,8)	200 (98,0)	0,022
Dozaj	62 (59,0)	81 (74,3)	192 (94,1)	0,001
Mümkünse, mikrobiyolojik düzenleme (N=47; 50; 95)	43 (91,5)	43 (86,0)	92 (96,8)	0,054
Uygulama yolu (N=29; 35; 46)	10 (34,5)	18 (51,4)	23 (50,0)	0,324
Tedavi süresi (N=89; 97; 153)	57 (64,0)	56 (57,7)	115 (75,2)	0,013

Fizik muayene: Hekimliğin temel yaklaşımları önemini hep koruyacak



"Bazı testler yapmamız gerekiyor, fakat kesinlikle mantar enfeksiyonundan şüpheleniyorum"



ALL/AKHN

Saprochaete capitata mukoziti

Teşekkür ederim

