

Enfeksiyon Hastalıkları Tanısında Sendromik Yaklaşım; Avantaj- Dezavantajları

Dr. Aliye Baştuğ

SBÜ Ankara Numune SUAM
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Sunum Planı

- Sendromik panel bazlı testler?
 - Point of Care (POC) testler
- Kullanım alanları nelerdir?
 - Kan dolaşımı infeksiyonları
 - Solunum sistemi infeksiyonları
 - Gastrointestinal sistem ve SSS infeksiyonları
- Avantaj- dezavantajları?, Literatür ne diyor?

Sendromik Panel Bazlı Testler?

- FDA onaylı >5 hedef patojeni saptayabilen
 - moleküler temelli multipleks testler
- Kolay uygulanabilir, hızlı sonuç alınabilir
- Maliyet etkinlik?
- Test sonuçlarının değerlendirilmesi önemli
(kontaminasyon, kolonizasyon - gerçek etken ayrımı)



UNNECESSARY
ANTIBIOTICS OR
MEDICATIONS...



WAITING
FOR TEST
RESULTS...

BUT! WHAT IF
THIS COULD BE
AVOIDED? ?

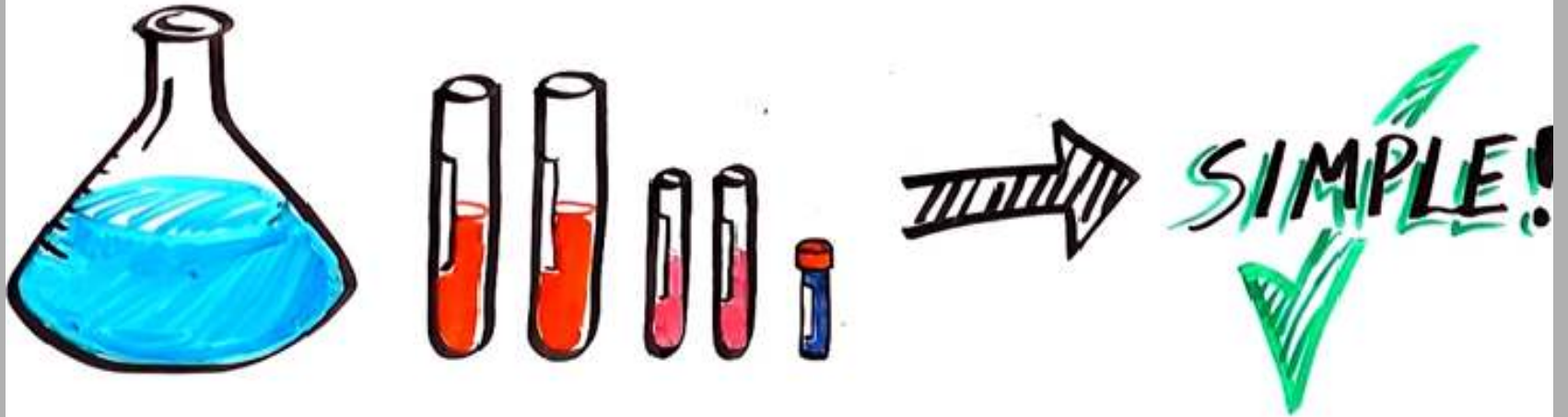
→ WHAT IF ONE
TEST COVERED:



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:






Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Poornima Ramanan,^a Alexandra L. Bryson,^a Matthew J. Binnicker,^a Bobbi S. Pritt,^{a,b} Robin Patel^{a,b}

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

Sepsis - Epidemiyoloji

- ✓ Sepsis ve septik şok hospitalize hastalarda önemli bir mortalite nedeni
- ✓ Son 10 yılda komorbiditesi olan yaşlı nüfusta ↗
- ✓ İmmünsüpresif hasta sayısındaki ↗

- ✓ Sepsis nedeniyle hastane yatışında ↗
- ✓ Artan antimikrobiyal dirençle birlikte uygun tedavinin erken başlanması kritik önem taşıyor

Sepsis Tanısında FDA Onaylı POC Testler

Parameter	FilmArray BCID	Verigene	
		Gram-positive blood culture	Gram-negative blood culture
Total no. of targets	27	15	14
Yeasts			
<i>Candida albicans</i>	✓		
<i>Candida glabrata</i>	✓		
<i>Candida krusei</i>	✓		
<i>Candida parapsilosis</i>	✓		
<i>Candida tropicalis</i>	✓		
Ability to detect presence of resistance gene			
<i>mecA</i>	✓	✓	
<i>vanA</i>	✓	✓	
<i>vanB</i>	✓	✓	
<i>bla_{KPC}</i>	✓		
<i>bla_{NDM}</i>			✓
<i>bla_{OXA}</i>			✓
<i>bla_{VIM}</i>			✓
<i>bla_{IMP}</i>			✓
<i>bla_{CTX-M}</i>			✓
Time to result (h)	~1	~2.5	~2

Film array multiplex PCR (Bio-Fire)

- ✓ Kapalı sistem, kontaminasyon riski↓, pahalı
- ✓ Mantarlar dahil 27 patojen, 1saat içinde saptanabilir
- ✓ Antibiyotik direnç genleri tespit edilebilir
- ✓ 200µl örnek pozitif kan kültür şişesinden eklenir
- ✓ Otomatize eş zamanlı örnek hazırlama, amplifikasyon ve analiz
- ✓ 2013'te FDA onayı
- ✓ Monomikrobiyal kültürlerde saptama duyarlılığı %95

Verigene GP ve GN Panel Testleri

- ✓ 14-15 patojen, 2 - 2.5 saat içinde saptanabilir, pahalı
- ✓ Antibiyotik direnç genleri tespit edilebilir
- ✓ 350µl örnek pozitif kan kültür şişesinden eklenir
- ✓ İşlemcide otomatik örnek hazırlama ve bakteri DNA'sının saptanmasından sonra test kartuşu okuyucuya yüklenir ve sonuç alınır
- ✓ 2014'te FDA onayı
- ✓ Monomikrobiyal kültürlerde saptama duyarlılığı %99

Jel elektrofiltrasyon ve FISH

- ✓ FISH; floresan in situ hibridizasyon yöntemi
- ✓ Pozitif kan kültürü şişesinden 90 dk' da bakteri ve mantar tespiti
- ✓ 7saat içinde pozitif kan kültürü şişesinden direkt fenotipik antimikrobiyal duyarlılık test sonucu (MİK) veren ilk FDA onaylı sistem

Sepsis Tanısında POC Test Avantajları

[Clin Infect Dis](#). 2017 Jan 1;64(1):15-23. Epub 2016 Sep 26.

The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis.

[Timbrook TT](#)^{1,2}, [Morton JB](#)^{1,2}, [McConeghy KW](#)³, [Caffrey AR](#)^{1,3,2}, [Mylonakis E](#)⁴, [LaPlante KL](#)^{1,3,2}.

- ✓ 31 çalışmanın metaanalizi; 5920 bakteriyemili hasta
- ✓ Antimikrobiyal stewardship programları ile birlikte kullanıldığında;
 - ✓ Bakteriyel enfeksiyonların mortalitesinde ↓
 - ✓ Uygun tedavinin erken başlanması
 - ✓ Yatış süresinde kısalma

care in patients with BSIs.



Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Poornima Ramanan,^a Alexandra L. Bryson,^a Matthew J. Binnicker,^a Bobbi S. Pritt,^{a,b} Robin Patel^{a,b}

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

Solunum Sistemi Enfeksiyonları- 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



**Respiratuvar
sinsityal
virus**

İnfluenza

Parainfluenza

Adenovirus

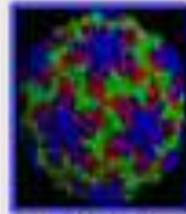
Rhinovirus

Coronavirus

Etiyoloji



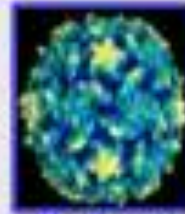
Rhino



Echo



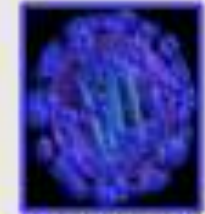
Paramyxo



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.

SYE

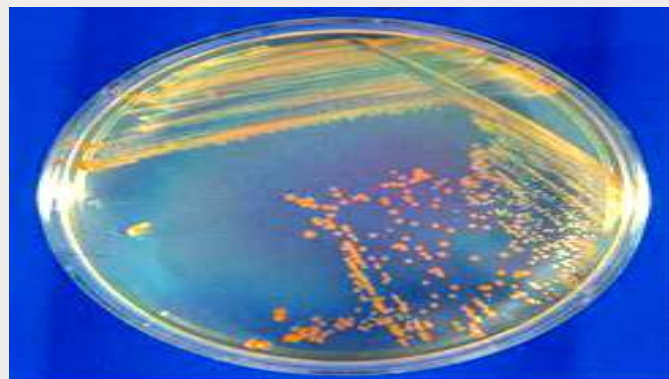


Etiyoloji

Viruses and Bacteria in the Etiology of the Common Cold

MIKA J. MÄKELÄ,^{1,2*} TUOMO PUHAKKA,¹ OLLI RUUSKANEN,¹ MAIJA LEINONEN,³
PEKKA SAIKKU,³ MARKO KIMPIMÄKI,⁴ SOILE BLOMQVIST,⁴
TIMO HYYPIÄ,^{5†} AND PERTTI ARSTILA⁵

Potansiyel bakteri = 7%



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

Safak Goktas,¹ and Mumtaz Cem Sirin^{2*}

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

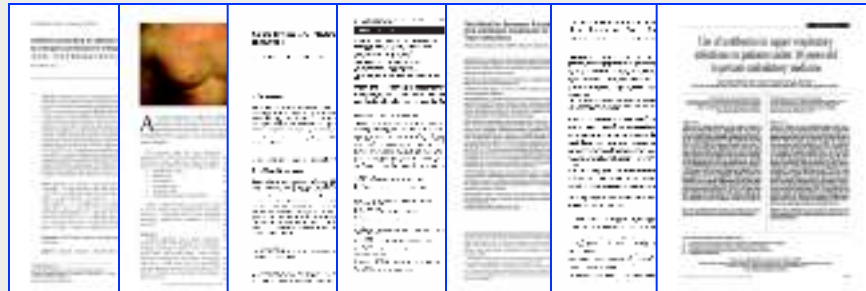
ere
rus
de-
ap-
ely.
va-
xi-
014
nd
ng

SYE

PROBLEM?



- ❑ Doktor viziti = antibiyotik



- ❑ 60% antibiyotik reçetesi

Mainous AG 3rd. Hueston WJ. Clark JR. Antibiotics and upper respiratory infection: Do some folks think there is a cure for the common cold? *J of Fam Pract.*;42(4):357-61.11111

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

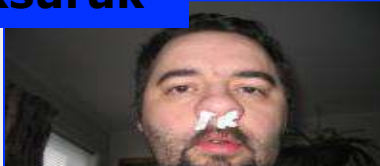


Öksürük

ÜSYE



Boğaz ağrısı



Burun akıntısı

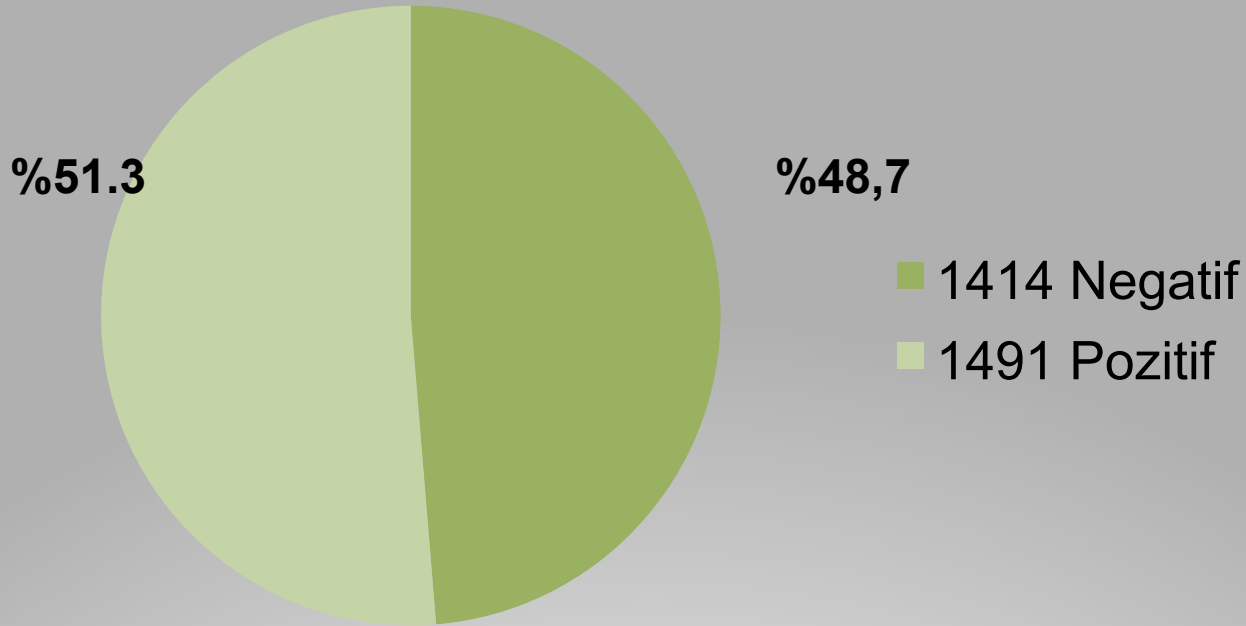


Sinüslerde baskı

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

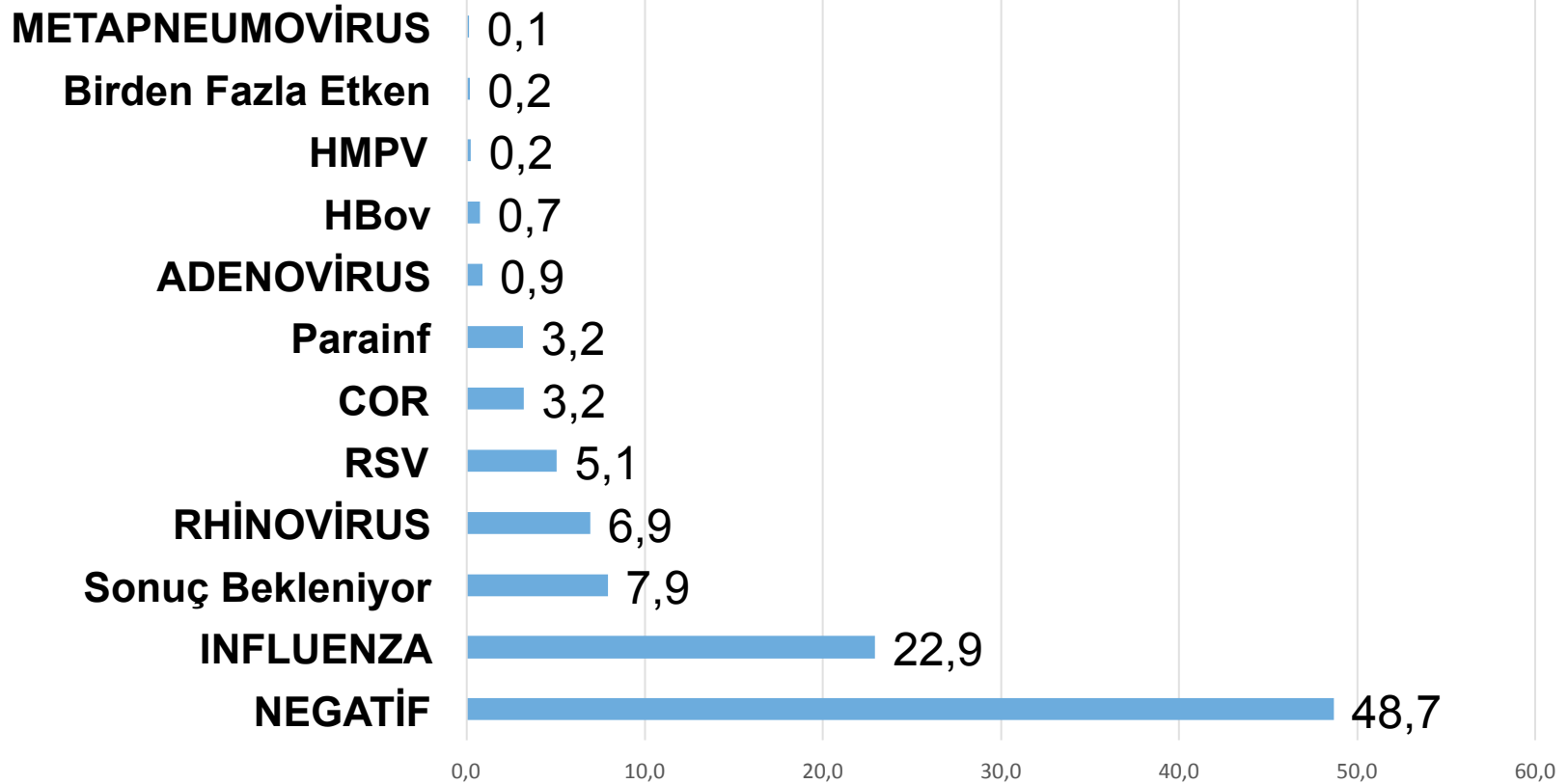
Türkiye'de 2015-2016 İnfluenza Sezonu

Gelen numunelerin sonuç dağılımı



Türkiye'de 2015-2016 İnfluenza Sezonu

Numune Sonuçlarının Etkene Göre Dağılımı



Sendromik yaklaşım?

Sendrom; non spesifik semptom + bulgular

Ateş yüksekliği

Baş ağrısı

Kas ağrısı

Öksürük

Burun akıntısı



Ateş 38C°

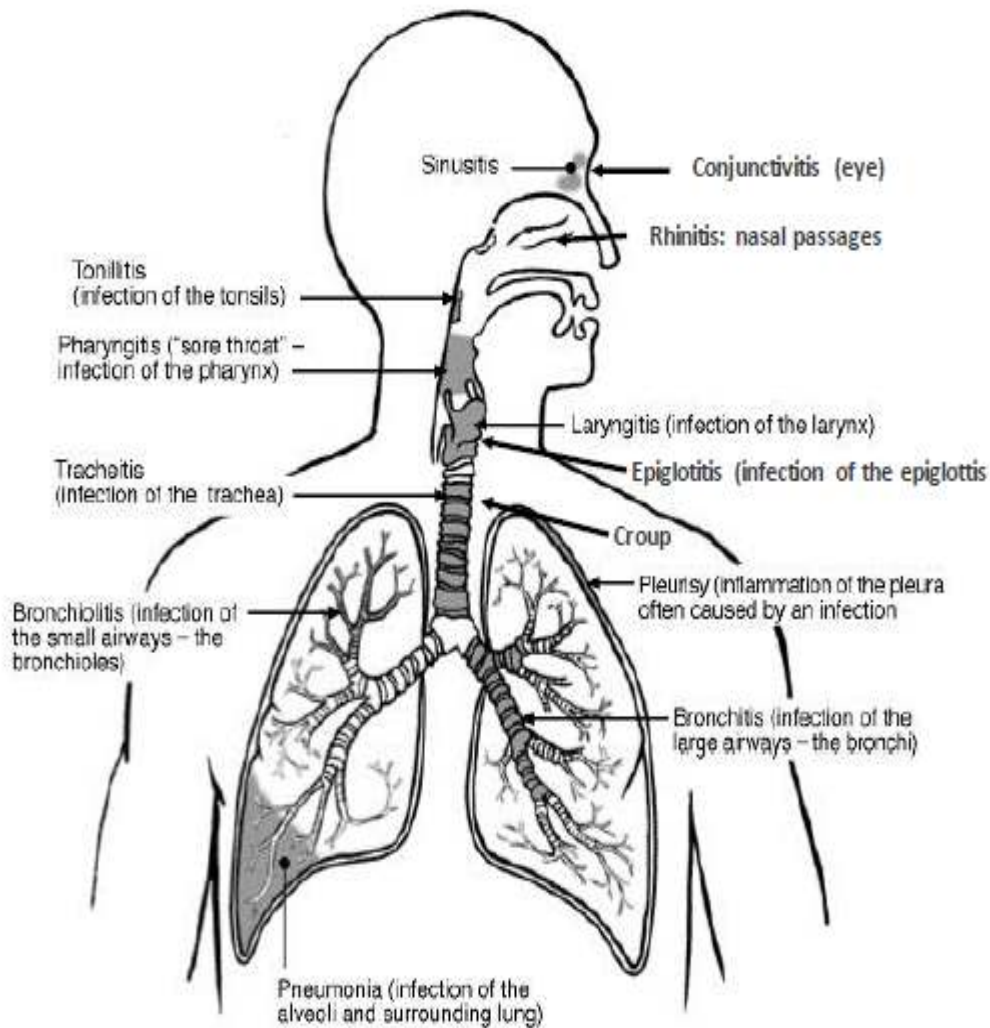
Lökositoz

S0₂ düşüklüğü

Wheezing, ral

Paag'de infiltrasyon



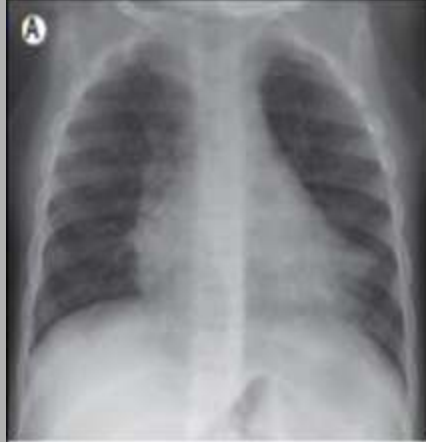


Infections of the respiratory tract

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



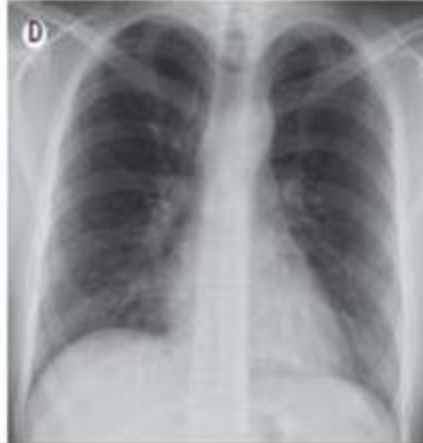
Alveolar
infiltrasyon
Metapneumovirus



Alveolar
infiltrasyon
Enterovirus D68



Alveolar ve
interstisyel
infiltrasyon
Adenovirus





Sol plevral
efüzyon
hMPV



İnterstisyel
infiltrasyon
hMPV



Bilateral alt
lob opasitesi
hMPV

Moleküler Yöntemlerin Yeri?

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

Olgu-1

69y, bayan hasta

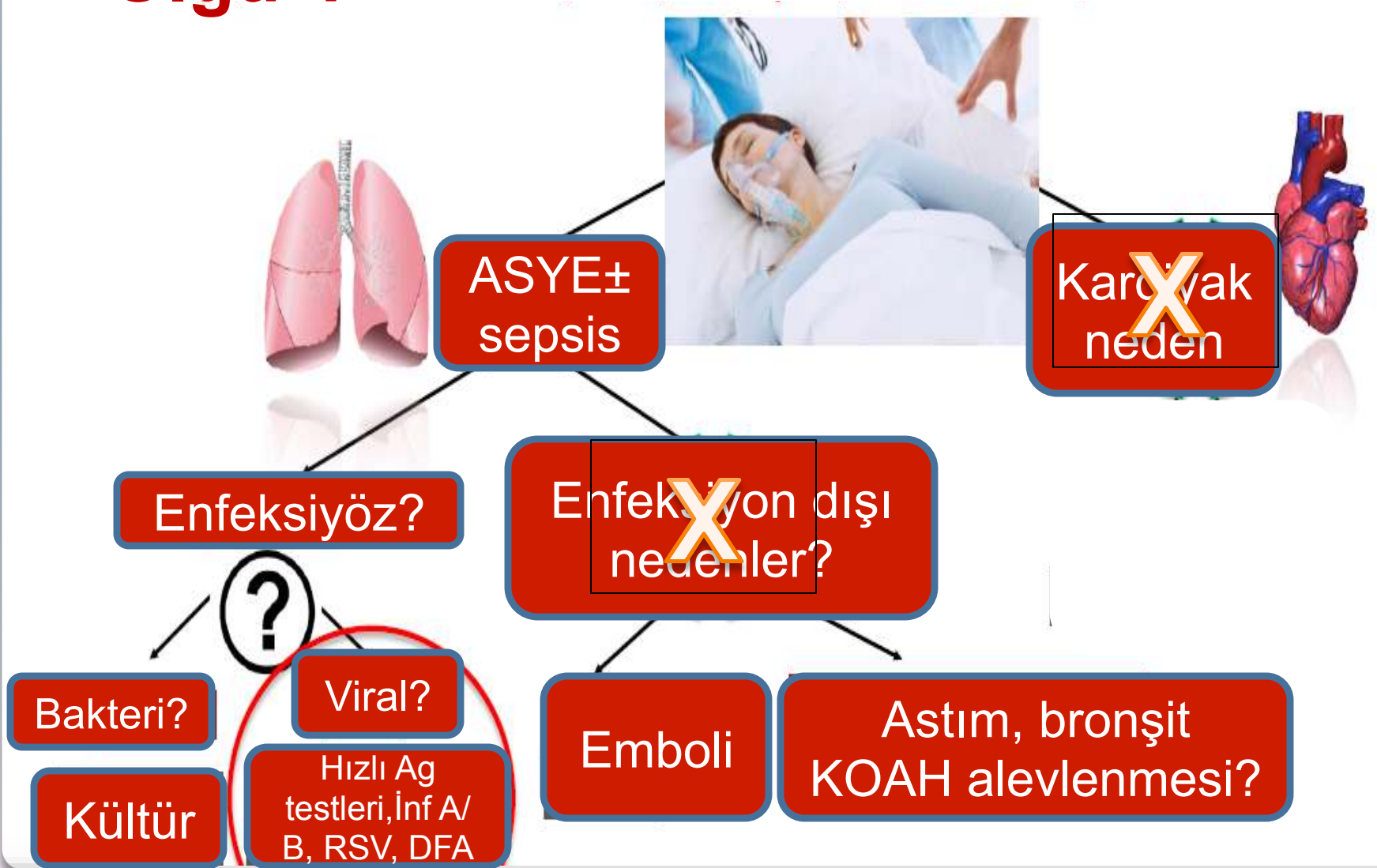
Son 1 yıl içinde pnömoni nedeniyle yatış öyküsü

Öksürük, balgam, ateş yüksekliği

Nefes darlığı, göğüs ağrısı

BK yüksekliği, hiperlaktatemi

Olgu-1



Hızlı Ag Testi

Inf A, inf B
RSV

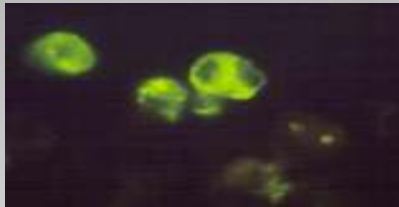
Sensitivite
%15-80



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





AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Clinical Microbiology
Reviews®

Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Poornima Ramanan,^a Alexandra L. Bryson,^a Matthew J. Binnicker,^a Bobbi S. Pritt,^{a,b} Robin Patel^{a,b}

SUMMARY	1
INTRODUCTION	1
RAPID TESTING OF POSITIVE BLOOD CULTURE BOTTLES	2
FDA-Approved/Cleared Assays	3
Assay Performance	3
Clinical and Economic Impacts	5
Advantages and Limitations	8
Detection of Pathogens Directly from Blood	9
MULTIPLEX DETECTION OF RESPIRATORY PATHOGENS	10
FDA-Approved/Cleared Assays	10
Assay Performance	20
Advantages and Limitations	22
MULTIPLEX DETECTION OF PATHOGENS FROM STERILE BODY FLUIDS	23
CONCLUSIONS	24
SUPPLEMENTAL MATERIAL	25
REFERENCES	25
AUTHOR BIOS	28

Sendromik Tanı testlerini Kullanalım mı?

TABLE 3 FDA-approved/cleared multiplex respiratory panels^a

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

^aThe 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
eSensor RVP	98.3	99.2
Luminex xTAG RVPv1	92.7	99.8
Luminex xTAG RVP Fast	84.4	99.9

Popowitch et al 2013. J Clin Microbiol 51:1528 –1533



Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Roornima Ramanan^a, Alexandra L. Bryson^a, Matthew J. Binnicker^a, Robbi S. Britt^{ab}, Robin Patel^{ab}

Multiplex PCR Avantaj- Kısıtlılıkları

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



Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Poornima Ramanan,^a Alexandra L. Bryson,^a Matthew J. Binnicker,^a Bobbi S. Pritt,^{a,b} Robin Patel^{a,b}

Multiplex PCR Avantaj- Kısıtlılıkları

- ✓ Antiviral (oseltamivir vs) tedavinin erken başlanması
- ✓ Klinik şüphe ve rutin test olanağının düşük olduğu mikoplazma enfeksiyonları için tanı ve tedavi olanağı sağlar



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Clinical Microbiology
Reviews®

Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Poornima Ramanan,^a Alexandra L. Bryson,^a Matthew J. Binnicker,^a Bobbi S. Pritt,^{a,b} Robin Patel^{a,b}

Multiplex PCR **Avantaj-** Kısıtlılıkları

- ✓ Özellikle immüno-kompromize hastalarda yararlı
- ✓ Sağlıklı kişilerde hedefe yönelik testler yeterli olabilir



Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Multiplex PCR Avantaj- Kısıtlılıkları

- ✓ Multiplex testler bazı patojenler için duyarlılık ⤵
 - ✓ Filmarray adenovirus duyarlılığı %57
 - ✓ İnfluenza A H1/2009 %73 ve İnfl B %77
- ✓ Bakteri, mantar ko-infeksiyonu gözden kaçabilir
- ✓ Pozitif sonuçlar aktif infeksiyon ve kolonizasyonu ayırt edemez
- ✓ Mikroorganizma saçılımı uzun sürebildiğinden test sonuçları klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir



Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Poornima Ramanan,^a Alexandra L. Bryson,^a Matthew J. Binnicker,^a Bobbi S. Pritt,^{a,b} Robin Patel^{a,b}

Multiplex PCR Avantaj- Kısıtlılıkları

- ✓ 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,^a Alexandra L. Bryson,^a Matthew J. Binnicker,^a Bobbi S. Pritt,^{a,b} Robin Patel^{a,b}

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

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

Denise Andrews¹, Yumela Chetty¹, Ben S. Cooper^{2,3}, Manjinder Virk⁴, Stephen K Glass⁵, Andrew Letters⁶, Philip A. Kelly¹, Malur Sudharva⁴ and Dakshika Jeyaratnam^{5*}

✓ 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 ^a	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

Nathan Dendukh, Akshay KM, Mahesh Kumar, Anurag Datta, Harekrishna Sankar, Aijaz Fathima, Nishikanta Sanyal, Srinivas Reddy, Ullas

- ✓ 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 Published online April 5, 2017

In the POC1 group received antibiotics compared with 294 (83.7%) of 354 controls (difference 0.07%, 95% CI -4.9 to 0.0,

	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
All antibiotics							
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	--	0.17*

	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
Neuraminidase inhibitor use						
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
Isolation facility use‡						
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,

Sonuç olarak;

- ✓ İngiltere’de astım / KOAH alevlenmesi nedeniyle yılda 200.000 yatış olduğu ve bunların 2/3’ünde antibiyotik kullanıldığı düşünülduğünde;
- ✓ 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,^a Alexander J. McAdam^b

Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA^a; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA^b

- ✓ Mikroarray 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,^a Alexander J. McAdam^b

Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA^a; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA^b

- ✓ Aralık 2013- Mart 2014; 1761 viral solunum testi
 - ✓ %13'ünde İnf A/ B (+)
- ✓ Influenza aktivitesinin ⬆️ olduğu dönemlerde FLUPCR
 - ⬇️ 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

Paul C. Schreckenberger,^a Alexander J. McAdam^b

Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA^a; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA^b

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,^a Alexander J. McAdam^b

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,^a Alexander J. McAdam^b

Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA^a; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA^b

- ✓ 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,^a Alexander J. McAdam^b

- ✓Pahalı testler
- ✓*C. pneumoniae* ilişkili toplum kaynaklı pnömoni rutin test önerilmeyecek kadar nadir
- ✓İmmüno Kompromize 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,^a Alexander J. McAdam^b

Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA^a; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA^b

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

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

- ✓ Ek hastalığı yok,
- ✓ Ciddi klinik tablo yok
- ✓ İnfluenza sezonu
- ✓ Öncelikle İnfluenza A / B PCR
- ✓ Grup A β -hemolitik streptokok (*S. pyogenes*) PCR 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

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)

Demographics	N (%)
Male (%)	177 (54.8)
Age, median (interquartile range) years	67, 51–78
Age ≥65 y (%)	182 (56.3)
Age ≥75 y (%)	111 (34.4)
Comorbidity	
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)
Pneumonia severity index class^c	
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) ^d	149.9 (43–246.5)
Antimicrobial administration	
Received antimicrobials in the 72 h prior to sputum sampling ^e	268 (84.8)

- ✓ Hastaların büyük çoğunluğunda komorbidite+
- ✓ %50' sinde CURB-65 skoru ≥ 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 (%)
Bacteria	
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>Chlamydia psittaci</i>	2 (0.6)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0 (0)
Virus	
Any virus	98 (30.3)
Rhinovirus	41 (12.7)
Influenza	23 (7.1)
A	16 (5.0)
B	7 (2.2)
Parainfluenza virus	11 (3.4)
PIV-1	3 (0.9)
PIV-2	6 (1.9)
PIV-3	2 (0.6)
Coronavirus	9 (2.8)
HCoV-OC43	6 (1.9)
HCoV-NL63	2 (0.6)
HCoV-229E	1 (0.3)
HCoV-UKU13	0 (0)

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 ^a		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 ^a	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,¹ Clark D. Russell,^{1,2} Martin P. McHugh,¹ Harriet Mark,¹ Andrew Conway Morris,³ Ian F. Laurenson,¹ Adam T. Hill,⁴ and Kate E. Templeton¹

- ✓ PCR ile etken saptanma oranı kültüre göre 2 kat fazla
 - ✓ %86.7 vs %39.3
- ✓ Örnek alımı öncesi antibiyotik kullanım öyküsü %84.8
 - ✓ Bu grupta kültür pozitifliği %32.1
 - ✓ PCR pozitifliği 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,¹ Clark D. Russell,^{1,2} Martin P. McHugh,¹ Harriet Mark,¹ Andrew Conway Morris,³ Ian F. Laurenson,¹ Adam T. Hill,⁴ and Kate E. Templeton¹

- ✓ 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?



Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Poornima Ramanan,^a Alexandra L. Bryson,^a Matthew J. Binnicker,^a Bobbi S. Pritt,^{a,b} Robin Patel^{a,b}

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

Enfeksiyöz İshal- Epidemiyoloji / Tanı

- ✓ WGO yılda 2 milyar ishal olgusu
 - ✓ 1,9 milyon <5yaş çocuk ölümü
 - ✓ USA' de yılda ~1000, <5yaş çocuk ölümü
- ✓ Yakın temas, kontamine su-gıda kaynaklı bulaş riski
- ✓ Erken tanı ve tedavi ile sekonder bulaş azaltılabilir
- ✓ Konvansiyonel tanıda;
 - ✓ Mikroskopi / kültür
 - ✓ Ag testleri ve PCR

FDA Onaylı Multiplex Gastrointestinal Panel

Parameter	Verigene EP	Luminex GPP	BioFire GIP
Analysis platform	Verigene system	Magpix or Luminex 100/200 system	FilmArray system or FilmArray Torch
Acceptable specimen type	Stool in Cary-Blair medium	Fresh stool or stool in Cary-Blair medium	Stool in Cary-Blair medium
No. of targets	9	14	22
Viruses			
Norovirus GI/GII	✓	✓	✓
Rotavirus A	✓	✓	✓
Astrovirus			
Adenovirus 4			
Sapovirus			
Parasites			
Cryptosporidium			
Entamoeba histolytica			
Giardia lamblia			
Cyclospora cayentensis			
No. of samples (th)			2
Time to result (h)	<2	~5	~1

✓ **Luminex GPP**; açık amplifikasyon platformu

✓ 24 örnek için test süresi 5 saat

✓ Nükleik asit ekstraktının transferi sözkonusu

✓ Kontaminasyon riski mevcut

FDA Onaylı Multiplex Gastrointestinal Panel

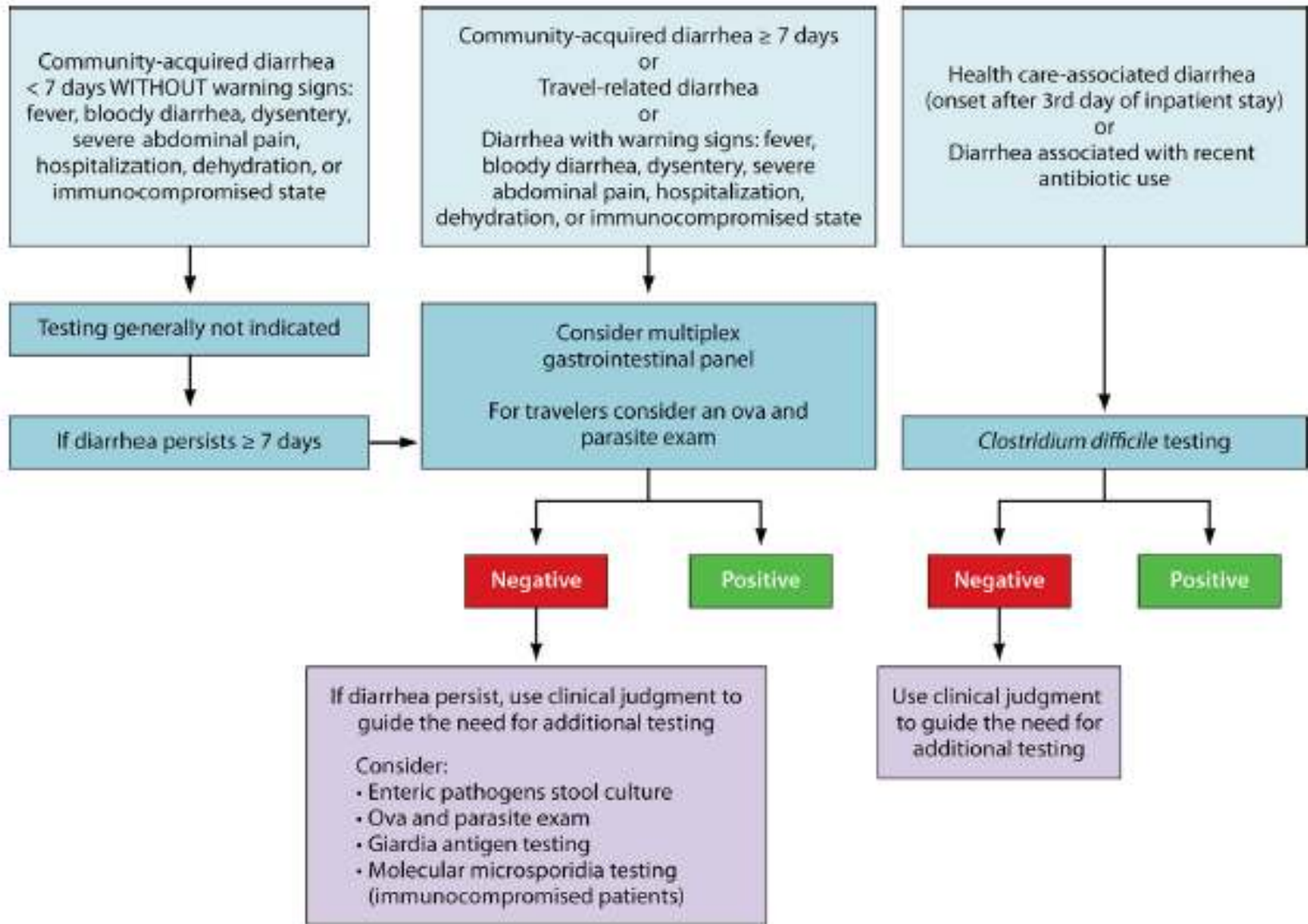
- ✓ Konvansiyonel testlere göre sensitivite ve spesifitesi ⬆
- ✓ 10 Avrupa ülkesi, 709 örnek
 - ✓ Konvansiyonel yöntemlerle %18
- ✓ Luminex GPP'de *Salmonella spp.* için suboptimal sonuç
- ✓ *Yersinia enterocolitica* için sensitivitesi ⬇
- ✓ Multiplex GIS panel testlerde ≥ 2 etken saptama oranı ⬆
- ✓ Asemptomatik bireylerde *C.difficile* kolonizasyonda saptanabilir

Spina A, et al Clin Microbiol Infect 2015. Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI Panel in a multicentre study of community-acquired gastroenteritis.

ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults

Mark S. Riddle, MD, DrPH¹, Herbert L. DuPont, MD² and Bradley A. Connor, MD³

- 1) Gaita tanısal incelemesi önerilen durumlar (güçlü öneri, düşük kanıt);
 - ✓ >7 gün semptomları devam edenlerde
 - ✓ Dizanteri varlığında
 - ✓ Orta- ciddi hastalık bulguları varlığında
- 2) Konvansiyonel tanı yöntemleri etkenlerin çoğunu saptamada yetersiz
Mümkünse FDA onaylı kültür bağımsız metodlar kullanılmalı (güçlü öneri, düşük kanıt)
- 3) Akut diyarede antibiyotik duyarlılık testleri önerilmemekte (güçlü öneri, düşük kanıt)



Multiplex Gastrointestinal Panel

Avantaj ve Kısıtlılıkları

- ✓ Çok sayıda etken ve koinfeksiyonlar saptanabilir
- ✓ Kısa sürede sonuç (1-5 saat vs 2-3 gün)
- ✓ Cary-Blair transport by ile örnek transferi kolay
- ✓ Tek tek birden fazla test istenmesine göre maliyet-etkin
- ✓ **Konvansiyonel metodlar ile;**
 - ✓ Panelde yer almayan etkenler tespit edilebilir
 - ✓ Antibiyotik duyarlılık testi mümkün



Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology

Poornima Ramanan,^a Alexandra L. Bryson,^a Matthew J. Binnicker,^a Bobbi S. Pritt,^{a,b} Robin Patel^{a,b}

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

Menenjit- Ensefalit

- ✓ Morbidite ve mortalite ⬆
- ✓ Ampirik tedavi başlansa da etkin tedavinin hızla başlanması çok önemli
- ✓ Klinik bulgular nonspesifik
- ✓ BOS bulguları ayırıcı tanıda yardımcı

Menenjit / Ensefalit Konvansiyonel yöntemler BOS Bulguları

Cerebrospinal fluid parameter	Normal	Viral infection	Bacterial infection	Tuberculous/fungal infection
Opening blood pressure (mm H ₂ O)	100-180	Normal to elevated	200-500	150-340
Total white blood count (cells/ μ l)	0-5	5-1,000	100->1,000	5-1,000
Protein level (mg/dl)	\leq 30	30-300	60-500	>60
Glucose level (% of blood glucose)	\geq 60	\geq 60	\leq 45	\leq 45
CSF appearance	Clear	Clear	Turbid	Clear or fibrin web

- ✓ Gram boyama ve kültür
- ✓ HSV-1 /2 ve enterovirus PCR

FDA Onaylı Film-Array Menenjit / Ensefalit Paneli

Parameter	FilmArray Meningitis/Encephalitis panel
Pathogen detected	
Viruses	Cytomegalovirus, enterovirus, herpes simplex virus 1, herpes simplex virus 2, human herpesvirus 6, human parechovirus, varicella-zoster virus
Bacteria	<i>Escherichia coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Fungi	<i>Cryptococcus neoformans</i> - <i>C. gattii</i>
Analysis platform	FilmArray system or FilmArray Torch
Acceptable specimen type	CSF (200µl)
Time to results (h)	~1

Menenjit / Ensefalit Paneli

✓ Sensitivite ve spesifite >%90

✓ CMV için sensitivite %95.7, spesifite %100

✓ *Enterovirus* için sensitivite %95.7

✓ İmmünsüpresiflerde *C. neoformans* için sensitivite ve spesifite %100

✓ Kriptokok Ag testi de kolay, ucuz ve sensitif

Avantajları/ Dezavantajları

- ✓ Antibiyotik kullanan hastalarda etken saptanabilmesi
- ✓ EV saptandığında antibiyoterapinin erken kesilmesi
- ✓ HSV için erken antiviral başlanması
 - ✓ Tekli PCR ile de mümkün

Avantaj/ Dezavantajları

- ✓ Antibiyotik duyarlılık testleri eksik
- ✓ Yanlış pozitiflik, etken/ kontaminasyon?
- ✓ Panelde yer almayan etkenler saptanamaz
 - ✓ Post-operatif SSS enfeksiyon etkenleri
 - ✓ *Stapylococcus spp.*, Gram (-) basiller
- ✓ Hızlı, kolay uygulanabilir
- ✓ Konvansiyonel yöntemlerin yerini alması zor!!

Eve Götürülecek Mesaj

- ✓ Multiplex PCR sendromik testler henüz rutin kullanımda değil, 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

TEŞEKKÜRLER

