

# Sepsis'te Sendromik Test Yaklaşımıyla Hasta Yönetimi

Dr. A. Arzu Sayiner  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji AD  
İzmir

# Nükleik Asid Saptama

Hızlı ve doğru tanı

Tek patojen

Çok patojen  
(Sendromik paneller)

Belli bir sendrom için, önceden belirlenmiş patojenlerin taranmasına yönelik testler

# Sendromik Nükleik Asit Testleri

- Üst solunum yolu enfeksiyonları paneli
- Menenjit / ensefalit paneli
- Gastroenterit paneli
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar paneli
- Seyahat ile ilişkili enfeksiyonlar paneli
- Viral veziküler panel
- Pnömoni paneli
- Kan dolaşımı enfeksiyonları (sepsis) paneli
- Eklem enfeksiyonları paneli
- .....

Etken Tarama +  
Antibiyotik direnç genleri

## Panel Testler



## Hızlı Sendromik Testler



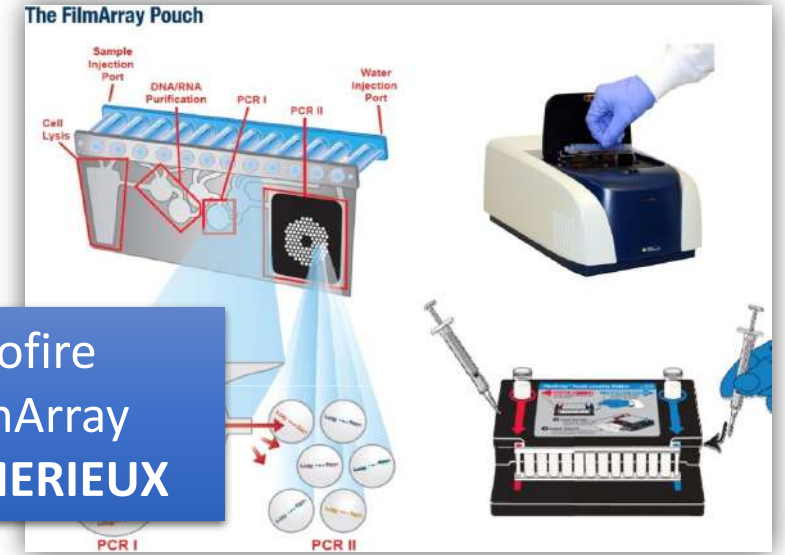
# Sepsiste Hızlı Paneller

- $\leq 1-2$  saat
- Çok sayıda patojen ve AMR
- Örnekten sonuca
- Kullanımı kolay (7x24)
- Birim zamanda çalışılabilecek örnek sayısı sınırlı !
- Maliyet !

ePLex-GenMark  
ROCHE



Biofire  
FilmArray  
BIOMERIEUX



# Sepsis

- Tanı → Kan kültürü
  - Patojen yoğunluğu düşük  
1-100 CFU/ml kan
- Hızlı tanı önemli
  - Ölüm riskinde her saat ~%8 artış
  - Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı → Direnç sorunu ↑ + yan etkiler
- Kan kültürü
  - 24 saat – 5 gün
- Etken tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri
  - 24 saat – 3 gün



Review

## Diagnosis of Bloodstream Infections: An Evolution of Technologies towards Accurate and Rapid Identification and Antibiotic Susceptibility Testing

Üretici	Sistem	Yöntem	Süre
GenMarkDx	ePlex BCID	Multiplex PCR	1,5 sa
BioFire BioMerieux	FilmArray	Nested PCR	1 sa
Luminex	Verigene	Microarray	2.5 sa
SeeGene	Magicplex Sepsis	Realtime PCR	3-6 sa
T2Biosystems	T2Bacteria/Candida panel	Manyetik rezonans	3-5 sa

Kan  
kültürü

Direkt  
kan

### Yerli üreticiler

- Bioeksen
- Anatolia Genetworks

## FARKLAR

- Patojen listesi
- Tek seferde çalışılabilen örnek sayısı
- Süre
- Yöntem
- Her bir patojen için analitik duyarlılık
- Zorluk derecesi
- AMR genleri

# GenMark ePlex® BCID Panelleri (Roche)

3 panelli tasarım → Geniş kapsayıcılık



- Pozitif kan kültüründen çalışılır
- Gram boyama → 3 kaset
- **Kan dolaşımı enfeksiyonu etkenlerinin ~%95'ni (56 etken) kapsar**
  - Gram (+): 20 etken + 4 R
  - Gram (-): 21 etken + 6 R
  - Mantar: 15 etken
- **Kontaminant etkenler**  
*Bacillus subtilis group, Corynebacterium, Cutibacterium acnes, Lactobacillus, Micrococcus*
- Polimikrobiyal enfeksiyonlar için **pan hedefler**
  - Gram boyama hataları
  - Gram değişken etkenler

Gram Pozitif Paneli	Gram Negatif Paneli	Mantar Patojen Paneli
<i>Bacillus cereus</i> grubu	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Bacillus subtilis</i> grubu	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Candida auris</i>
<i>Corynebacterium</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Candida dubliniensis</i>
<i>Cutibacterium acnes</i>	<i>Cronobacter sakazakii</i>	<i>Candida famata</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Enterobacter cloacae</i> kompleksi	<i>Candida glabrata</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterobacter</i> (non-cloacae) kompleksi	<i>Candida guilliermondii</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida kefyr</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>Listeria</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Candida lusitanae</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Micrococcus</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Candida tropicalis</i>
<i>Staphylococcus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> group	<i>Cryptococcus gattii</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Fusarium</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Proteus</i>	<i>Rhodotorula</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Streptococcus anginosus</i> grubu	<i>Salmonella</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Serratia</i>	
<i>Streptococcus pirojenleri</i> (GAS)	<i>Serratia marcescens</i>	
<b>Direnç Genleri</b>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<i>mecA</i>	<b>Direnç Genleri</b>	
<i>mecC</i>	CTX-M	
<i>vanA</i>	IMP	
<i>vanB</i>	KPC	
<b>Pan Hedefleri</b>	NDM	
Pan Gram - Negatif	OXA (Gruplar 23 ve 48)	
Pan <i>Candida</i>	VIM	
	<b>Pan Hedefleri</b>	
	Pan Gram - Pozitif	
	Pan <i>Candida</i>	



# BioFire FilmArray BCID2 Paneli (BioMerieux)



## BioFire FilmArray Blood Culture Identification 2 (BCID2) Panel

- Pozitif kan kültüründen çalışılır.
- Tek kaset
- **33 patojen ve 10 antimikrobiyal direnç geni**
  - **Karbapenemazlar**  
IMP, KPC, OXA-48 like, NDM, VIM
  - **Kolistin direnci: mcr-1**
  - **ESBL: CTX-M**
  - **Metisilin direnci: mecA/C ve MREJ**
  - **Vankomisin direnci: vanA/B**

### Gram-negative Bacteria

*Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex  
*Bacteroides fragilis*  
Enteric Bacteria  
*Enterobacter cloacae* complex  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella aerogenes*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae* group  
*Proteus* spp.  
*Salmonella* spp.  
*Serratia marcescens*  
*Haemophilus influenzae*  
*Neisseria meningitidis*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

### Yeast

*Candida albicans*  
*Candida auris*  
*Candida glabrata*  
*Candida krusei*  
*Candida parapsilosis*  
*Candida tropicalis*  
*Cryptococcus neoformans/gattii*

### Gram-positive Bacteria

*Enterococcus faecalis*  
*Enterococcus faecium*  
*Listeria monocytogenes*  
*Staphylococcus* spp.  
*Staphylococcus aureus*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Staphylococcus lugdunensis*  
*Streptococcus* spp.  
*Streptococcus agalactiae* (Group B)  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes* (Group A)

### Antimicrobial Resistance Genes

*bla*<sub>CTX-M</sub>  
*bla*<sub>IMP</sub>  
*bla*<sub>KPC</sub>  
*mcr-1*  
*mecA/C* and MREJ  
*bla*<sub>NDM</sub>  
*bla*<sub>OXA-48-like</sub>  
*bla*<sub>VIM</sub>  
*vanA/B*



## Clinical Performance of the Novel GenMark Dx ePlex Blood Culture ID Gram-Positive Panel

Karen C. Carroll,<sup>a</sup> Jennifer L. Reid,<sup>b</sup> Adam Thornberg,<sup>b</sup>  Natalie N. Whitfield,<sup>b</sup> Deirdre Trainor,<sup>b</sup> Shawna Lewis,<sup>a</sup> Teresa Wakefield,<sup>a</sup> Thomas E. Davis,<sup>c</sup> Keisha G. Church,<sup>d</sup> Linoj Samuel,<sup>e</sup> Ray Mills,<sup>f</sup> Patricia Jim,<sup>f</sup> Stephen Young,<sup>f</sup> Frederick S. Nolte<sup>d</sup>

### Duyarlılık – Özgüllük

- %91.2-100 ve %97.9–100
- Pozitif uyum %93.1-100
- Negatif uyum % 98.8-100

## A Multicenter Clinical Study To Demonstrate the Diagnostic Accuracy of the GenMark Dx ePlex Blood Culture Identification Gram-Negative Panel

 Donna M. Wolk,<sup>a</sup> Stephen Young,<sup>b</sup>  Natalie N. Whitfield,<sup>c</sup> Jennifer L. Reid,<sup>c</sup> Adam Thornberg,<sup>c</sup> Karen C. Carroll,<sup>d</sup>  Blake W. Buchan,<sup>e</sup> Thomas E. Davis,<sup>f</sup> Hossein Salimnia<sup>g</sup>

### Duyarlılık – Özgüllük

- %95.5–100 ve %99-100
- Pozitif uyum %94.9
- Negatif uyum: %99.9
- LoD:  $10^{4-7}$  CFU/ml

## Multicenter Evaluation of a PCR-Based Digital Microfluidics and Electrochemical Detection System for the Rapid Identification of 15 Fungal Pathogens Directly from Positive Blood Cultures

[Sean X. Zhang](#),<sup>a,b</sup> [Karen C. Carroll](#),<sup>a,b</sup> [Shawna Lewis](#),<sup>a</sup> [Marissa Totten](#),<sup>a</sup> [Peter Mead](#),<sup>c</sup> [Linoj Samuel](#),<sup>d</sup> [Lisa L. Steed](#),<sup>e</sup> [Frederick S. Nolte](#),<sup>e</sup> [Adam Thornberg](#),<sup>f</sup> [Jennifer L. Reid](#),<sup>f</sup> [Natalie N. Whitfield](#),<sup>f</sup> and [N. Esther Babady](#)<sup>g</sup>

### Duyarlılık – Özgüllük

- *Candidalar*: %97.1-100 ve %99.8-100
- *C. neoformans* ve *C. gattii*: %100 - %100
- *Fusarium spp.*: %98.6-%100
- *Rhodotorula spp*: %96.2 - %99.9

## Evaluation of Microbiological Performance and the Potential Clinical Impact of the **ePlex<sup>®</sup> Blood Culture Identification Panels** for the Rapid Diagnosis of Bacteremia and Fungemia

*Sabrina Bryant<sup>1</sup>, Iyad Almahmoud<sup>2</sup>, Isabelle Pierre<sup>3</sup>, Julie Bardet<sup>3</sup>, Saber Touati<sup>3</sup>,*

- Gram (+) → %100 (84/84)
- Gram (-) → %96 (103/107)
- Mantar → %100 (14/14)
- Polimikrobiyal → %88 (15/17)
- AMR - %100
  - 17 blaCTX-M, 1 vanA, 17 mecA
- **Tedaviyi deęiřtirme potansiyeli %45**

187 pozitif kan kültürü - sepsis olgusu

- ePlex ile → 166/187 (%89) tanımlama başarılı
- Saptanan etkenlerden 15/209 (%7) panele dahil deęil

# A Closer Look at the Laboratory Impact of Utilizing ePlex Blood Culture Identification Panels: a Workflow Analysis Using Rapid Molecular Detection for Positive Blood Cultures



Giannoula S. Tansarli,<sup>a,b</sup> Kimberle C. Chapin<sup>a,b</sup>

- 313 pozitif kan kültürü
  - 98 Gram negatif basil
  - 90 Gram pozitif kok – küme
  - 62 Gram pozitif – zincir
  - 21 Gram pozitif basil
  - 20 mantar
  - 22 panel dışı mikroorganizma

- Pozitif ve negatif uyum >%98

## *Uyumsuzluklar*

*3 yalancı negatif*

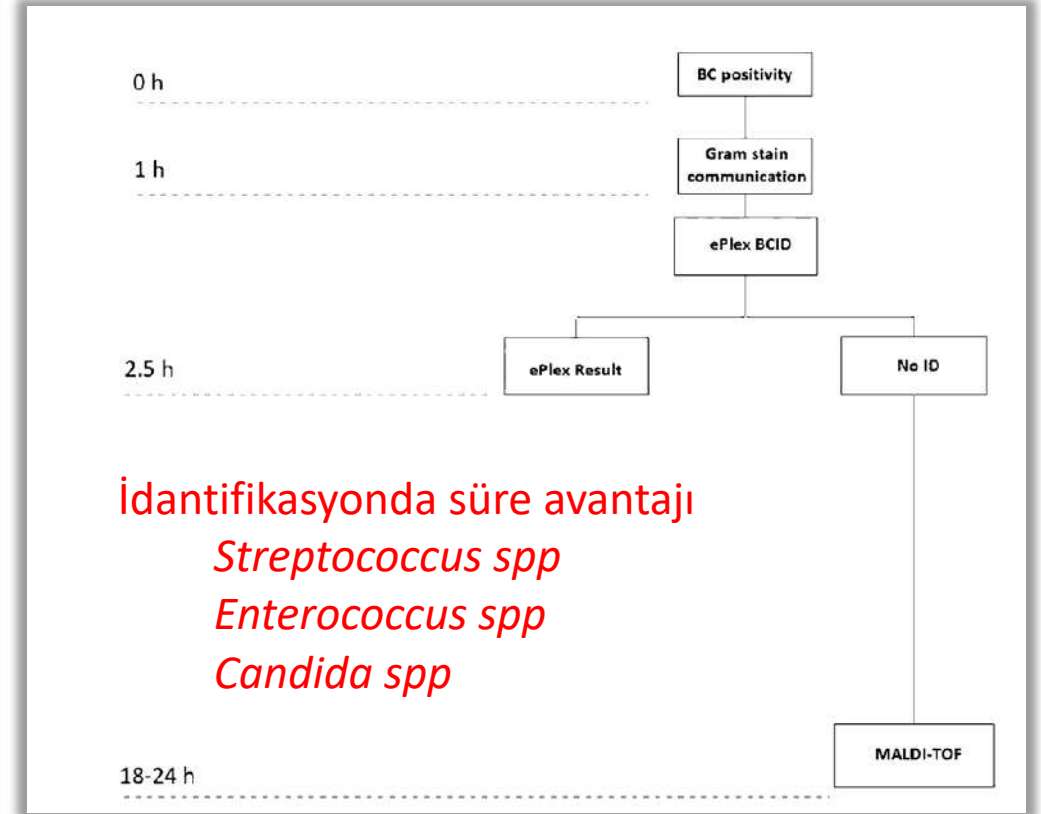
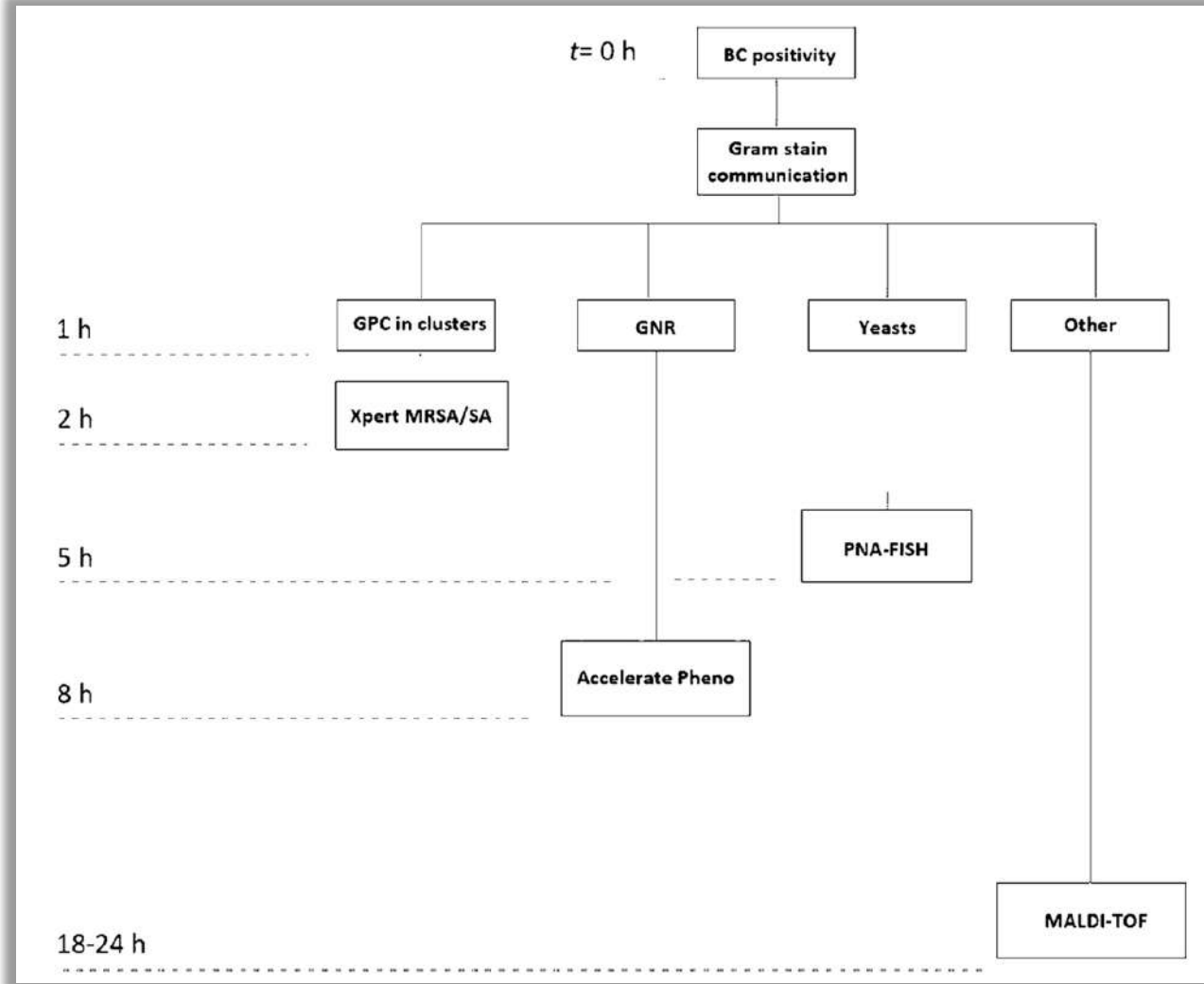
*Bacillus, Lactobacillus, Moraxella*

*1 yalancı pozitif*

*Corynebacterium spp*

- 42 antimikrobiyal direnç geni
  - 2 uyumsuzluk
    - 1 *E.coli* → blaCTX-M dışı ESBL
    - 1 *Enterobacter cloacae* → eksprese edilmeyen karbapenemaz direnç geni

# İş akışı



İdentifikasyonda süre avantajı  
*Streptococcus spp*  
*Enterococcus spp*  
*Candida spp*

Standart yöntemler: 2.5 – 29 saat  
E-plex: 1.5 saat

## Usefulness of BioFire FilmArray BCID2 for Blood Culture Processing in Clinical Practice

Benjamin Berinson,<sup>a</sup> Anna Both,<sup>a</sup> Laura Berneking,<sup>a</sup> Martin Christner,<sup>a</sup> Marc Lütgehetmann,<sup>a</sup> Martin Aepfelbacher,<sup>a</sup> Holger Rohde<sup>a</sup>

- 180 pozitif kan kültürü şişesi
  - Katı by ekim, MALDI-TOF
  - FilmArray BCID2
- Panel → 159 örnekte uyum (%88.3)
  - Gram (-) tekli üremede uyum → %96
  - Gram (+) tekli üremede uyum → %91.9
  - Çoklu üremede uyum → %61.3 →
- AMR
  - 4 Gram (-) örnekte → beta-laktam direncini saptamada sorun

## Uyumsuzlar (n:21)

BCID2 ile ek bakteri saptanması (n: 5)

Uyumsuz bakteri tanımlanması, eksik tanımlama (n: 15)

*S. haemolyticus* - *S. epidermidis*

Yalancı negatiflik (n:1)

TABLE 1 Overview on discordant species identification by SOC analytics and the BCID2 assay system

Study no.	SOC identification	BCID2 identification
<b>Monomicrobial Gram positive</b>		
6	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>Staphylococcus</i> spp.
47	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. epidermidis</i>
54	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>S. epidermidis</i>
62	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. epidermidis</i>
97	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. epidermidis</i>
118	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. epidermidis</i>
<b>Monomicrobial Gram negative</b>		
17	<i>K. pneumoniae</i>	None
28	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> , <i>S. epidermidis</i>
70	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> , <i>S. epidermidis</i>
<b>Polymicrobial culture</b>		
5	<i>K. pneumoniae</i> , <i>S. capitis</i>	<i>K. pneumoniae</i> group
14	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i>	<i>P. aeruginosa</i>
20	<i>E. faecium</i> , <i>S. haemolyticus</i>	<i>E. faecium</i> , <i>S. epidermidis</i>
51	<i>E. faecium</i> , <i>S. epidermidis</i>	<i>E. faecium</i>
58	<i>E. coli</i> , <i>A. veronii</i>	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> group
73	<i>E. coli</i> , <i>S. epidermidis</i>	<i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus</i> spp.
75	<i>S. haemolyticus</i> , <i>C. krusei</i>	<i>S. epidermidis</i> , <i>C. krusei</i>
82	<i>E. coli</i> , <i>S. anginosus</i> group	<i>E. coli</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>Streptococcus</i> spp.
123	<i>C. perfringens</i> , <i>S. epidermidis</i>	None
127	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Candida albicans</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>
129	<i>K. oxytoca</i> , <i>E. faecium</i>	<i>K. oxytoca</i>
178	<i>P. agglomerans</i> , <i>S. haemolyticus</i>	Enterobacterales, <i>S. epidermidis</i>

ORIGINAL ARTICLE

## Evaluation of two rapid molecular test systems to establish an algorithm for fast identification of bacterial pathogens from positive blood cultures

Philipp Oberhettinger<sup>1,2</sup> · Jan Zieger<sup>1,2</sup> · Ingo Autenrieth<sup>1,2</sup> · Matthias Marschal<sup>1,2</sup> · Silke Peter<sup>1,2</sup>

- Biofire FilmArray – Genmark ePlex (RUO)
- 137 pozitif kan kültürü
  - 98 Gram (+) → 21 farklı bakteri
  - 33 Gram (-) → 14 farklı bakteri
  - 6 Mantar
  - 8 polimikrobiyal

### FilmArray → 119/137

- Gram (+) (11 bakteri panel dışı)
  - Duyarlılık %98.9, özgüllük %100
- Gram (-) (6 bakteri panel dışı)
  - Duyarlılık ve özgüllük %100
- Mantar → duyarlılık ve özgüllük %100

### ePlex → 128/137

- Gram (+) (4 bakteri panel dışı)
  - Duyarlılık %94.7, özgüllük %90.7 (tür)
  - Duyarlılık %98.9 (cins düzeyinde)
- Gram (-) (4 bakteri panel dışı)
  - Duyarlılık ve özgüllük %100
- Mantar → duyarlılık ve özgüllük %100

# The impact of a rapid molecular identification test on positive blood cultures from critically ill with bacteremia: A pre-post intervention study

Alexia Verroken<sup>1\*</sup>, Noémie Despas<sup>1</sup>, Hector Rodriguez-Villalobos<sup>1</sup>, Pierre-François Laterre<sup>2</sup>

YBÜ hastalarında

Kan kültürü pozitifliği → optimum tedaviye kadar geçen zaman

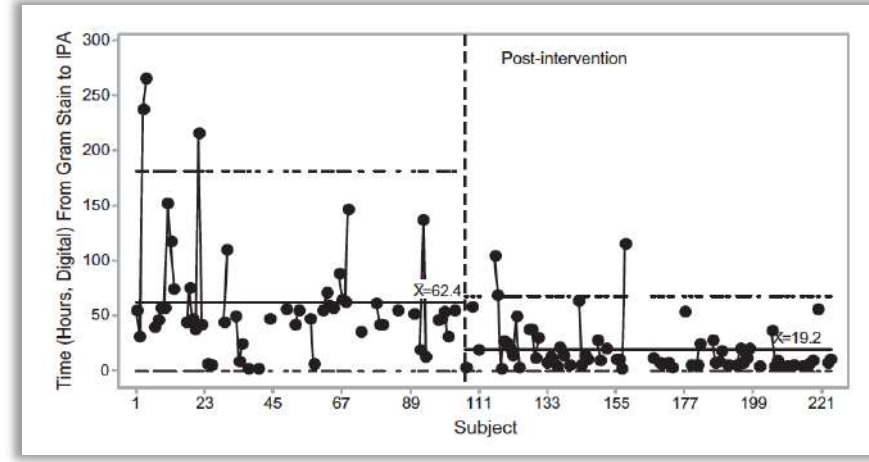
- FilmArray BCID

- **8 aylık pre-sendromik panel dönemi**
  - Normal mesai düzeni
  - n: 163 örnek → ~14 saat
- **10 aylık sendromik panel dönemi**
  - 7/24 kullanım
  - n: 166 → ~ 4,5 saat
  - **Tedavi değişikliği %31.8**
    - Antimikrobiyal ekleme veya çıkarma
  - **AMR → klasik yöntem ile uyumlu**



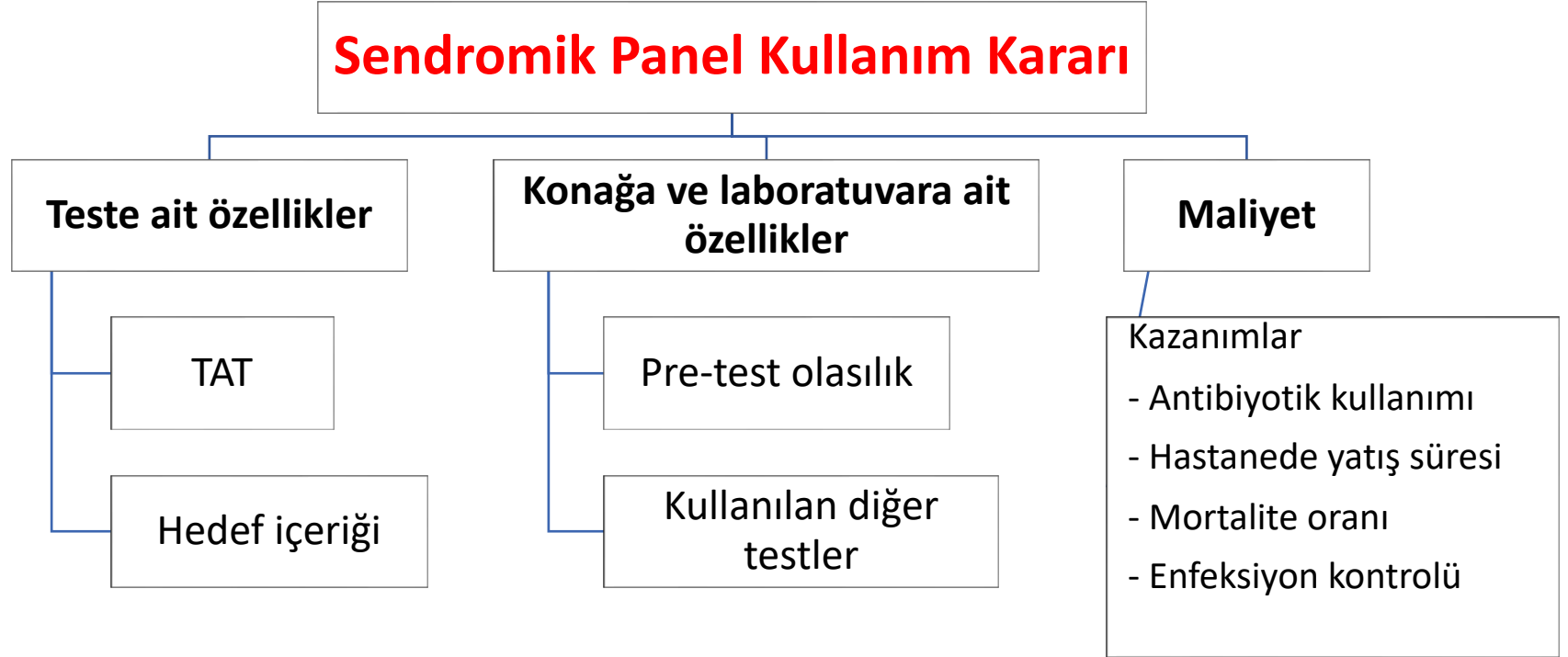
# A Healthcare Improvement Intervention Combining Nucleic Acid Microarray Testing With Direct Physician Response for Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Joshua C. Eby,<sup>1</sup> Morgan M. Richey,<sup>2</sup> James A. Platts-Mills,<sup>1</sup> Amy J. Mathers,<sup>1,3</sup> Wendy M. Novicoff,<sup>2</sup> and Heather L. Cox<sup>1,4</sup>



- 106 olgu → panel öncesi
- 120 olgu → panel sonrası
  - Verigene Gram (+) paneli
  - *S.aureus* bakteriyemisi saptanınca
    - Tlf ile enfeksiyon hst uzmanına bildirim
    - Antimikrobiyal yönetim

- **Enfeksiyon uzmanının olguya ulaşma süresi** → 26 sa kısalma ( $p < 0.01$ )
- **Uygun antibiyotik tedavisinin başlaması** → 21 sa kısalma ( $p < 0.01$ )
- Hastanede yatış süresince **mortalitede azalma** (%13.2 vs %5.8,  $p = 0.47$ )
- 30-günlük **mortalitede azalma** (%17.9 vs %8.3,  $p = 0.25$ )



Hızlı sonuç üretme → Klinisyene hızlı ve yorumlu iletme → Hızlı eylem

# Özet - Sepsis tanısında hızlı panel kullanımı

## AVANTAJLAR

- Kısa sürede **çok sayıda etkenin** taranabilmesi
- Tanı algoritmasının sadeleşmesi  
**Hızlı sonuç → Erken** tanı
- Etken ve direnç genlerinin saptanması → Antimikrobiyallerin **doğru kullanımı**
  - Gereksiz kullanımı önleme
  - Doğru antimikrobiyal seçimi

## KISITLILIKLAR

- Panel içeriği ile kısıtlı saptama
  - Hasta ile uyumsuzluk
  - Klinik ve kültür önemli
- Kültüre bağımlı yöntemler
  - Kontaminasyon
  - Antimikrobiyal kullanımı → Yalancı negatiflik
- Fenotipik direnç / MIC belirlenememesi
- Çoklu etken pozitifliğinde - sorunlar olası
- Fiyat



**14 MART**

TIP BAYRAMI

*Kutlu Olsun*



Teşekkür ederim