

HEMATOLOJİ HASTALARINDA İNVAZİV ASPERGİLLOZ ERKEN TANISINDA ANLIK TANI TESTİ OLARAK ASPERGİLLUS GALAKTOMANNAN LATERAL AKIŞ TESTİNİN PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Özlem Alhan¹, Rabin Saba², Emin Halis Akalin³, Beyza Ener⁴, Zeynep Türe Yüce⁵, Burak Deveci⁶,
Mehmet M. Güncü⁷, Hüseyin N. Kahveci⁸, A. Fergün Yılmaz⁹, Zekaver Odabaşı¹⁰



¹Enfeksiyon Hastalıkları, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (Kars Harakani DH)

²Enfeksiyon Hastalıkları, Medstar Antalya Hastanesi, Antalya

³Enfeksiyon Hastalıkları, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa

⁴Tıbbi Mikrobiyoloji, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa

⁵Enfeksiyon Hastalıkları, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri

⁶Hematoloji, Medstar Antalya Hastanesi, Antalya

⁷Tıbbi Mikrobiyoloji, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri, İstanbul

⁸Enfeksiyon Hastalıkları, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri

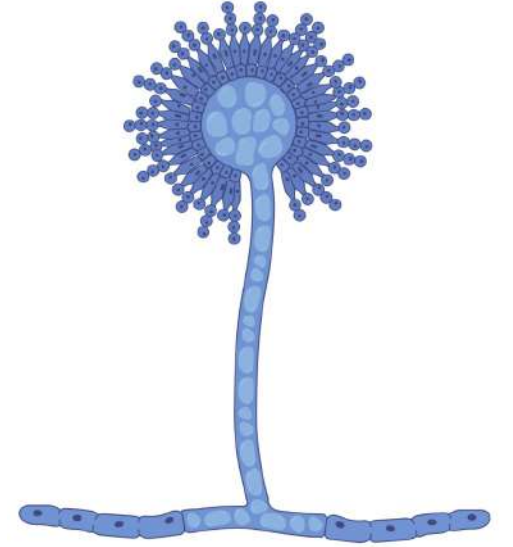
⁹Hematoloji, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

¹⁰Enfeksiyon Hastalıkları, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Uzmanlık Tezi, 2022
Dr. Özlem Alhan
Danışman: Prof. Dr. Zekaver Odabaşı

SUNUM PLANI

1. Genel bilgiler ve araştırmanın amacı
2. Yöntem
3. Bulgular
4. Tartışma
5. Sonuçlar



Hematolojik Malignite Tanılı Hastalarda İnvaziv Aspergilloz

- İnvaziv Aspergilloz (İA), hematolojik maligniteli hastalarda önemli bir morbite ve mortalite nedeni

Tablo-1. Hematolojik malignite tanılı hastalarda invaziv aspergilloz insidansı ve mortalite oranları

İA İnsidansı ve Mortalitesi ^{1,2,3,4,5}	İnsidans	Mortalite
Hematolojik malignite	% 2.6 - 3.1	% 42
AML	% 4.4 - 8	% 38 - 64
ALL	% 2.2 - 6.3	% 53 - 56
Lenfoma	% 0.6	% 53
MM	% 2	% 75
Allojenik KİT	% 6.3 - 11 (ort: %7)	% 40 - 77.2
Otolog KİT	% 0.03 - 1	%14.3 - 50

AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, KİT: Kemik iliği nakli, MM: Multipl miyelom



İnvaziv Aspergilloz Risk Faktörleri

- **Uzun süreli ve derin nötropeni*****

- PMNL $<0.5 \times 10^3$ (özellikle PMNL $<0.1 \times 10^3$) ve >12 ile 15 gün süren nötropeni İA gelişimi açısından **yüksek** riskli¹

- Allojenik kemik iliği transplantasyonu

- Erken dönemde (<40 gün) nötropeni,
- Geç dönemde (>100 gün) GVHD²

- Solid organ transplantasyonu

- Kortikosteroid kullanımı

- Tirozin kinaz inhibitörleri alan lenfoid orijinli malignitesi olanlar³

- Tümör nekroz faktörü- α antagonistleri alan hastalar⁴

- Ciddi influenza ile yoğun bakım yatışı yapılan hastalar⁵

- Ciddi enfeksiyonu olan ve/veya yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastaları (CAPA)⁶

¹Latgé, J P. *Clinical microbiology reviews* vol. 12,2 (1999): 310-50. ²Kontoyiannis, Dimitrios P et al. *Clinical infectious diseases* vol. 50,8 (2010): 1091-100. ³Latgé, Jean-Paul, and Georgios Chamilos. *Clinical microbiology reviews* vol. 33,1 e00140-18. ⁴Tsiodras, Sotirios et al. *Mayo Clinic proceedings* vol. 83,2 (2008): 181-94. ⁵Schauvlieghe, Alexander F A D et al. *The Lancet. Respiratory medicine* vol. 6,10 (2018): 782-792. ⁶Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(6):e149-e162.



İA Tanısında Kullanılan Yöntemler

Tablo-2. İnvaziv aspergilloz tanısında kullanılan mikrobiyolojik yöntemler

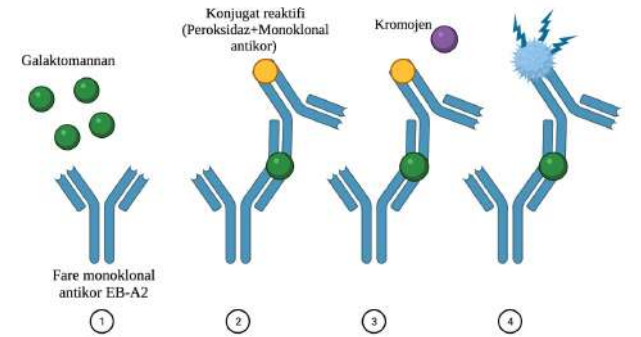
Test ^{1,2,3,4,5}	Örnek Yeri	Çalışılma süresi	Dezavantajları	Duyarlılık	Özgüllük
Kültür + Direk bakı	Balgam, BAL, Kan?	21 gün	Uzun sürede sonuç	BAL %15 - %69	BAL %92 - %97
GM-EIA	Serum, BAL, CSF	4-6 saat (8-96 örnek)	Çapraz reaksiyon Yanlış poz sık	Serum: %61-79 BAL: %58-90	Serum: %81-95 BAL: %84-96
BDG	Serum	40-60 dk	Panfungal Pahalı Çapraz reaksiyon Yanlış poz sık	%33-100	%36-94
PCR	Serum, BAL	12-24 saat	Standardizasyonu devam ediyor	Serum: %60-79 BAL: %77	Serum: %80-95 BAL: %94

BAL: Bronkoalveolar lavaj, BDG: 1,3-β-D-glukan, CSF: Serebrospinal sıvı, GM-EIA: Galaktomannan Enzim immünoassay, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

- En sık kullanılan serolojik yöntem

Dezavantajları:

- Çalışma süresinin uzun (~6 saat)
- Kitin tek örneğin çalışılması için dizayn edilmemiş olması
- Tecrübeli laboratuvar teknisyeni
- Yanlış pozitif sonuç^{6,7}
- Yanlış negatif sonuç⁸



Şekil-1. Platelia *Aspergillus* EIA Tekniği



Lateral Flow Testi (IMMY sōna) ile GM Tespiti

NUMUNE HAZIRLAMA

Her bir numune için 2 tūp gerekmektedir : 1 vidalı kapaklı ısıya dayanıklı santrifūj tūpü, dilūsyon için (Tūp1)
Testi çalışmak için 1 dūz tabanlı tūp (tūp 2)

TESTİN ÇALIŞILMASI



Şekil-2a. IMMY sona *Aspergillus* GM-LFA çalışma prosedürü

- *Aspergillus* galaktomannanı tespit eden **sandviç immünokromatografik test**
- İA hızlı tanısı için geliştirilmiş, anlık tanı testleridir (*point of care*)
- GM tespitinde iki monoklonal antikor karışımı kullanır

Numune: Serum veya BAL

Çalışma Süresi: 15 dk. manuel işlemler (ısıtma + santrifūjleme) + 30dk. inkübasyon

Sonuç şekli: Kantitatif ve semi kantitatif



Şekil-2b. GM-LFA Kūp Okuyucu



İnvaziv Aspergilloz Vaka Tanımı - EORTC/MSGERC 2019 Rehberi



Şekil-3. European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/MSG-2019) invaziv aspergilloz vaka tanımı



Tablo-3. Probable invaziv pulmoner aspergilloz için tanı kriterleri

Konak Faktörü

- Nötropeni (>10 gün, <500 PMNL/ mm³)
- Hematolojik malignite
- Allojenik KİT alıcısı
- SOT alıcısı
- Son 60 günde steroid kullanımı (≥ 0.3 mg/kg, ≥ 3 hafta)
- Son 90 günde T hücre immünsupresanları ile tedavi
- B hücre immünsupresanları ile tedavi
- Ciddi kombine immün yetmezlik, CGD
- Steroid tedavisine dirençli akut GVHD evre 3-4

Klinik (Radyoloji)

- İyi sınırlı nodül(ler) \mp halo
- Hava hilal işareti
- Kavite
- Kama şeklinde ve segmental/lober konsolidasyon

Mikrobiyoloji

- **Balgam, BAL, bronşiyal fırça / aspirat**
⇒ Kültürde Aspergillus üremesi
⇒ Mikroskopide küf yapılarının görülmesi
- **Galaktomannan antijeni**
⇒ Tek serum / plasma ≥ 1.0
⇒ BAL sıvısı ≥ 1.0
⇒ Serum ≥ 0.7 + BAL sıvısı ≥ 0.8
- **Aspergillus PCR**
⇒ Plazma, serum, tam kanda ≥ 2 ardışık PCR testi (+)
⇒ BAL sıvısı ≥ 2 PCR testi (+)
⇒ Plazma, serum, tam kanda en az 1 PCR testi ve BAL sıvısında 1 PCR testi (+)

Araştırmanın Amacı

- Hemotolojik malignite tanılı hastalar ve KİT alıcılarında İA tanısında;
 - Erken tanı ile tedaviye başlamak
 - Gereksiz ampirik antifungal tedaviyi azaltmak için
- Hızlı, ucuz ve güvenilir bir tanı testine ihtiyaç var !

- *Aspergillus* GM Lateral Flow Assay (GM-LFA)'in İA tanısına yönelik etkinliğini
- GM-EIA ile korelasyonu değerlendirmeyi amaçladık



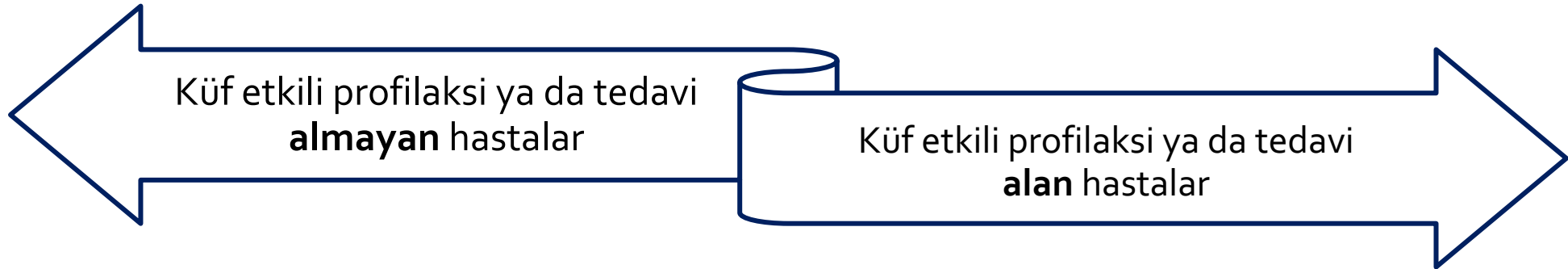
Hasta Seçimi ve Veri Toplama

- Prospektif, çok merkezli bir validasyon araştırması
- Eylül 2019 – Aralık 2021
- 4 merkez
 - Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
 - Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
 - Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
 - Medstar Antalya Hastanesi
- Hematoloji servislerinde yatan
- 18 yaş ve üstü
- **İA risk faktörü olan** (EORTC/MSGERC kriterlerinde tanımlanan konak faktörler) **hematolojik maligniteli veya allojenik/otolog KİT alıcısı olan hastalar**
- Araştırmanın etik onayı Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan alındı (13.09.2019 tarihli, 09.2019.796 protokol numaralı)



Hasta Seçimi ve Veri Toplama - 2

- KT protokolünde **AF profilaksi** alması önerilen hastalara küf etkisiz (flukonazol) ya da küf etkili profilaksi (posakonazol, vorikonazol veya mikafungin) verildi
- **Ampirik küf etkili tedavi başlanan, *possible* IFI ya da kandidemi** nedeni ile tedavi alan hastalar da İA gelişimi açısından takip edildi



- Yatışları boyunca rutin olarak **haftada 2 kere GM-EIA**

- Rutin GM-EIA takibi yapılmadı
- İA şüphesi durumunda GM testleri



Hasta Seçimi ve Veri Toplama - 3

- Hastalar yatışları boyunca enfeksiyon ve ateş açısından takip edildi
- İA enfeksiyonu düşündüren kliniği olan hastaların toraks ve/veya sinüs bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi
 - Geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen 96 saati aşan nötropenik ateş, solunum yolu semptom/belirtileri veya sinüzit

VAKA GRUBU

İA enfeksiyonu düşündüren klinik ve
Toraks BT'sinde nodül, kavite, konsolidasyon ve hava-hilal işareti
(diğer etiyolojik faktörler ile açıklanamayan)

KONTROL GRUBU

İA enfeksiyonu düşündürecek klinik ve BT bulgusu **olmayan** hastalar



Hasta Seçimi ve Veri Toplama - 4

- Vaka ve kontrol gruplarından
 - Serum **GM-LFA** (IMMY®) ve **GM-EIA** (Platelia Aspergillus EIA, Bio-Rad®) [aynı serum örneğinden]
 - Produktif öksürüğü olan hastalardan balgam mantar kültürü
 - Bronkoskopi yapılabilen hastalardan
 - **BAL GM-EIA ve GM-LFA**
 - Mantar kültürü
 - Aspergillus PCR (merkezde mevcut ise) çalışıldı
- Hastalardan **serum GM-LFA testi alındığı gün o.gün** olarak kabul edildi
- EORTC/MSG vaka tanımlama kriterlerine göre
 - '**Proven**', '**Probable**', '**Possible**' **İA** ve '**Kontrol**' olarak sınıflandırıldı



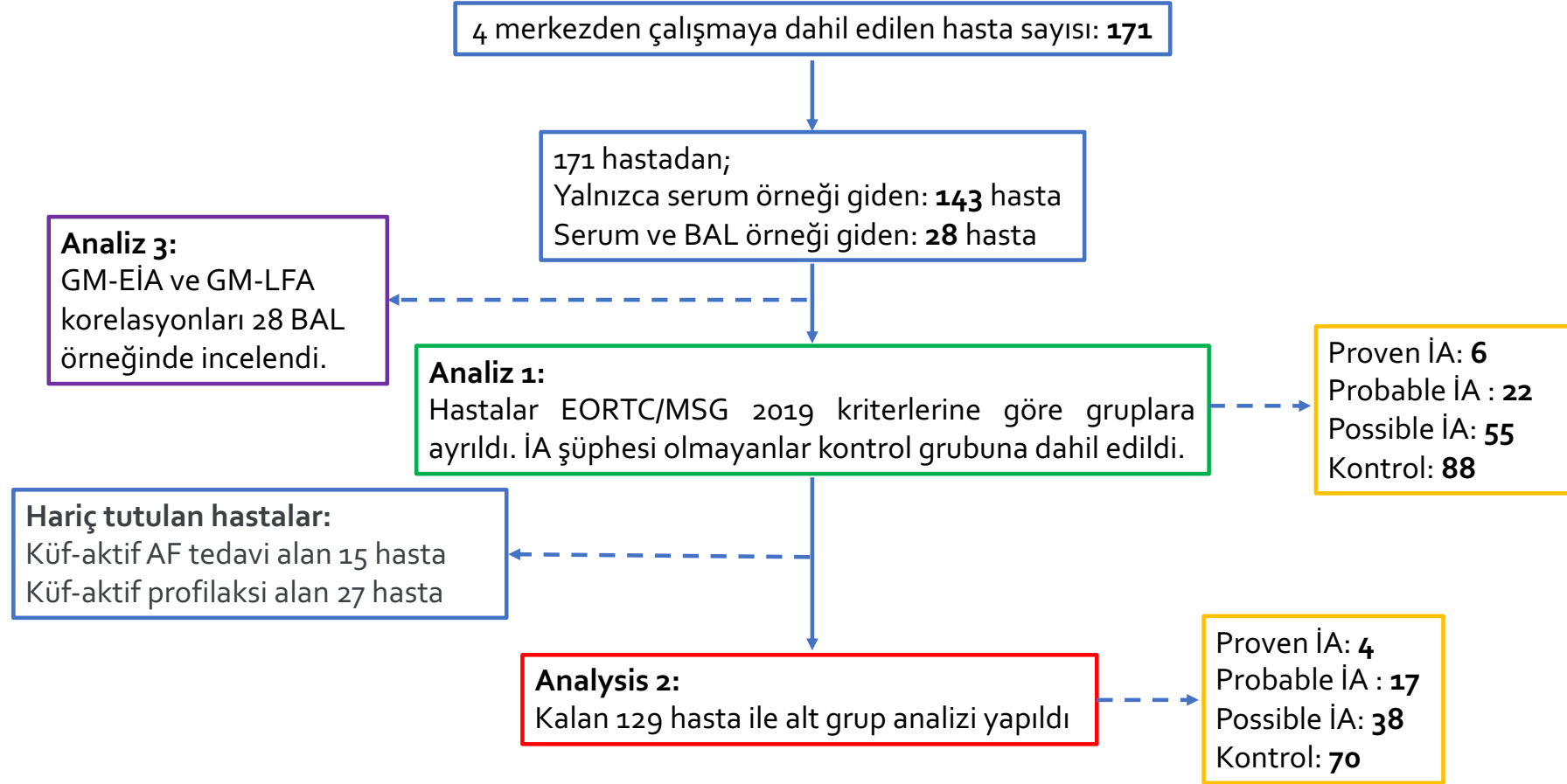
İstatistik

- IBM SPSS İstatistik 26.0 paket programı
- Serum örneklerinde GM-LFA'nın İA tanısında performansını değerlendirmek için proven/probable İA ve kontrol grupları karşılaştırılarak
 - **0.5 ODI cut-off** → **Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değer (PPV-NPV), tanısal doğruluk**
 - **ROC eğrisi analizi** ve %95 güven aralığında eğri altında kalan (**AUC**) değerleri
- En yüksek tanısal doğruluk veren cut-off belirlemek için **Youden indeksi** ($\text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$)
- Serum ve BAL örneklerinde GM-LFA ve GM-EIA arasındaki ilişkiyi belirlemek için
 - Sürekli nicel değişkenlerde **Spearman korelasyon analizi** yapılarak korelasyon katsayısı (ρ)
 - Kategorik değişkenlerde (0.5 ODI'ye göre test pozitifliği) **Kappa uyum testi** yapılarak Cohen kappa katsayısı (κ) ve standart hata (SE)



Bulgular

Tablo-4. Çalışmaya alınan hasta profili



- Proven İA (n=6)
 - 5'inde sinonasal,
 - 1'inde akciğer biyopsisi doku kültüründe *Aspergillus* spp. üremesi +histopatolojide doku hasarı ve küf yapıları
- Probable İA
 - 6 'sının solunum örneklerinde *Aspergillus* spp. üremesi



Tablo-5. Hastaların demografik özellikleri

		Toplam		Proven + Probable İA		Possible İA		Kontrol	
Yaş [Ortanca (min-max, IQR)]		54 (18-91, 27)		51 (19-73, 24)		57 (18-77, 27)		54 (18-91, 27)	
		N=171	%	N=28	%	N=55	%	N=88	%
Cinsiyet	Erkek	100	58.5	18	64.3	28	50.9	54	61.4
	Kadın	71	41.5	10	35.7	27	49.1	34	38.6
Hematolojik Malignite	AML	62	36.3	10	35.7	30	54.5	22	25.0
	NHL	35	20.5	6	21.4	4	7.3	25	28.4
	ALL	25	14.6	4	14.3	7	12.7	14	15.9
	MM	20	11.7	2	7.1	4	7.3	14	15.9
	HL	13	7.6	1	3.6	4	7.3	8	9.1
	MDS	4	2.3	0.0	0.0	3	5.5	1	1.1
	Diğer	12	7.0	5	17.9	3	5.5	4	4.5
	HSCT	29	17.0	3	10.7	13	23.6	13	14.8
KİT	Otolog	17	9.9	2	7.1	8	14.5	7	8.0
	Allojenik	12	7.0	1	3.6	5	9.0	6	6.8
	GVHD	4	2.3	0.0	0.0	1	1.8	3	3.4

AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, GVHD: Greft versus host hastalığı, HL: Hodgkin lenfoma, HSCT: Hematopoietik kök hücre nakli, IQR: Çeyrekler arası aralık, İA: İnvaziv aspergilloz, MDS: Miyelodisplastik Sendrom, MM: Multipl miyelom, NHL: Non-Hodgkin lenfoma

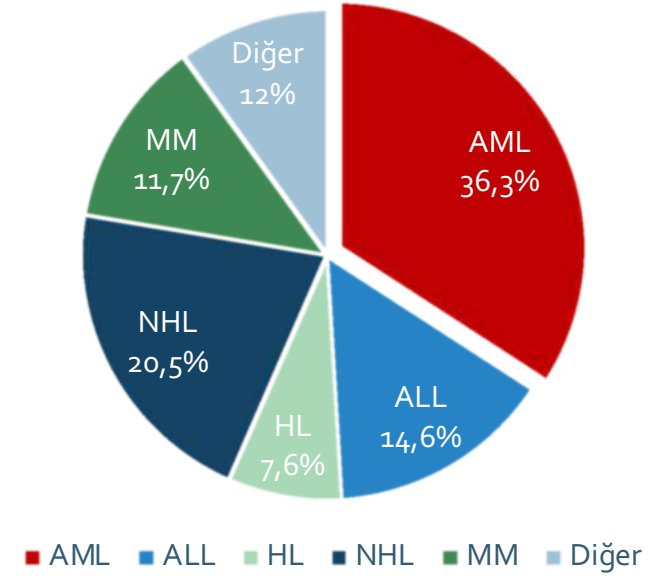
Proven İA (n=6):

- NHL (n=2),
- AML (n=1), ALL (n=1), KLL (n=1), HL (n=1)

Probable İA (n=22)

- AML (n=9), NHL (n=4), ALL (n=3), MM (n=2),
- Malign histiyositoz (n=2), KML (n=1) ve Aplastik anemi (n=1)

Hematolojik Malignite



Şekil-4. Hastaların malignite tipleri



Tablo-6: Hastaların invaziv aspergilloz için konak faktörleri

	Toplam		Proven ve Probable İA		Possible İA		Kontrol		P*
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Monoklonal Antikor / Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanımı	19	11.1	4	14.3	3	5.5	12	13.6	.26
Kortikosteroid Kullanımı	30	17.5	11	39.3	9	16.4	10	11.4	.003
T hücre İmmünsüpresanı Kullanımı	8	4.6	1	3.6	2	3.6	5	5.7	
Son 6 ayda IFI Öyküsü	14	8.1	5	17.9	7	12.7	2	2.3	
Fungemi	4	2.3	2	7.1	1	1.8	1	1.1	
Possible IFI	10	5.8	3	10.7	6	10.9	1	1.1	

IFI: İnvaziv fungal enfeksiyon, İA: İnvaziv aspergilloz

*Çok gözlü düzenlerde Ki-Kare testi (Hücrelerin %20'den fazlasında beşten az beklenen frekans var ise test uygulanmadı.)

- Kortikosteroid kullanımı*:
 - **Proven/Probable İA > Possible İA, Kontrol** ($P=0.042$, $P=0.002$)
- Son 6 ayda invaziv fungal enfeksiyon gelişimi:
 - **Proven/Probable İA > Kontrol** ($P=0.029$)
 - **Possible İA > Kontrol** ($P=0.027$)

*Son 2 ayda ≥ 3 hafta süre ile ≥ 0.3 mg/kg dozunda



Tablo-7: Hastaların çalışmaya dahil edildikleri gün kaydedilen klinik özellikleri

	Toplam		Proven + Probable		Possible		Kontrol		P*
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Profilaktik AF Kullanımı	86	50.3	10	35.7	29	52.7	47	53.4	.24
Küf Etkili	27	15.8	1	3.5	9	16.3	17	19.3	
Maya Etkili	59	34.5	9	32.1	20	36.3	30	34.0	
Terapötik AF Kullanımı	19	11.1	7	25.0	9	16.4	3	3.4	.002
Küf Etkili	15	8.7	6	21.4	8	14.5	1	1.1	
Maya Etkili	4	2.3	1	3.5	1	1.8	2	2.2	

AF: Antifungal,

*Çok gözlü düzenlerde Ki-Kare testi (Hücrelerin %20'den fazlasında beşten az beklenen frekans var ise test uygulanmadı.)

Profilaksi: MDS'ye sekonder AML tanılı bir hastada posakonazol profilaksisi başlanmasından 12 gün sonra probable İA tanısı konuldu



Tablo-8: Vaka grubundaki hastaların Toraks BT bulguları

	Toplam		Proven/Probable İA		Possible İA		P
	N = 83	%	N=28	%	N=55	%	
Nodül	60	72.3	22	78.6	38	69.1	.514*
Konsolidasyon	58	69.9	16	57.1	42	76.4	.12*
Buzlu Cam	51	61.4	18	64.3	33	60.0	0.88*
Plevral Efüzyon	31	37.3	6	21.4	25	45.5	.058*
Atelektazi	22	26.5	7	25.0	15	27.2	1.0*
Tree-in-bud	10	12.0	4	14.3	6	10.9	.72**
Kavite	5	6.0	3	10.7	2	3.6	.33**
Hava-Hilal Bulgusu	2	2.4	1	3.6	1	1.8	1.0**

*Yates ki-kare, ** Fisher kesin olasılık testi

- İki grup arasında Toraks BT bulguları arasında anlamlı fark görülmedi.



Tablo-9. 30. gün mortalite

30 Günlük Mortalite	Toplam		Proven İA		Probable İA		Possible İA		Kontrol	
	N=171	%	N=6	%	N=22	%	N=55	%	N=88	%
Mortalite	34	19,9	3	50	7	31,8	15	27,3	9	10,2

■ 30 günlük mortalite:

- Proven/probable İA vs Kontrol grubu ($P=0.003$)
- Possible İA vs Kontrol grubu ($P=0.015$)
- Proven/probable İA vs Possible İA ($P=0.59$)



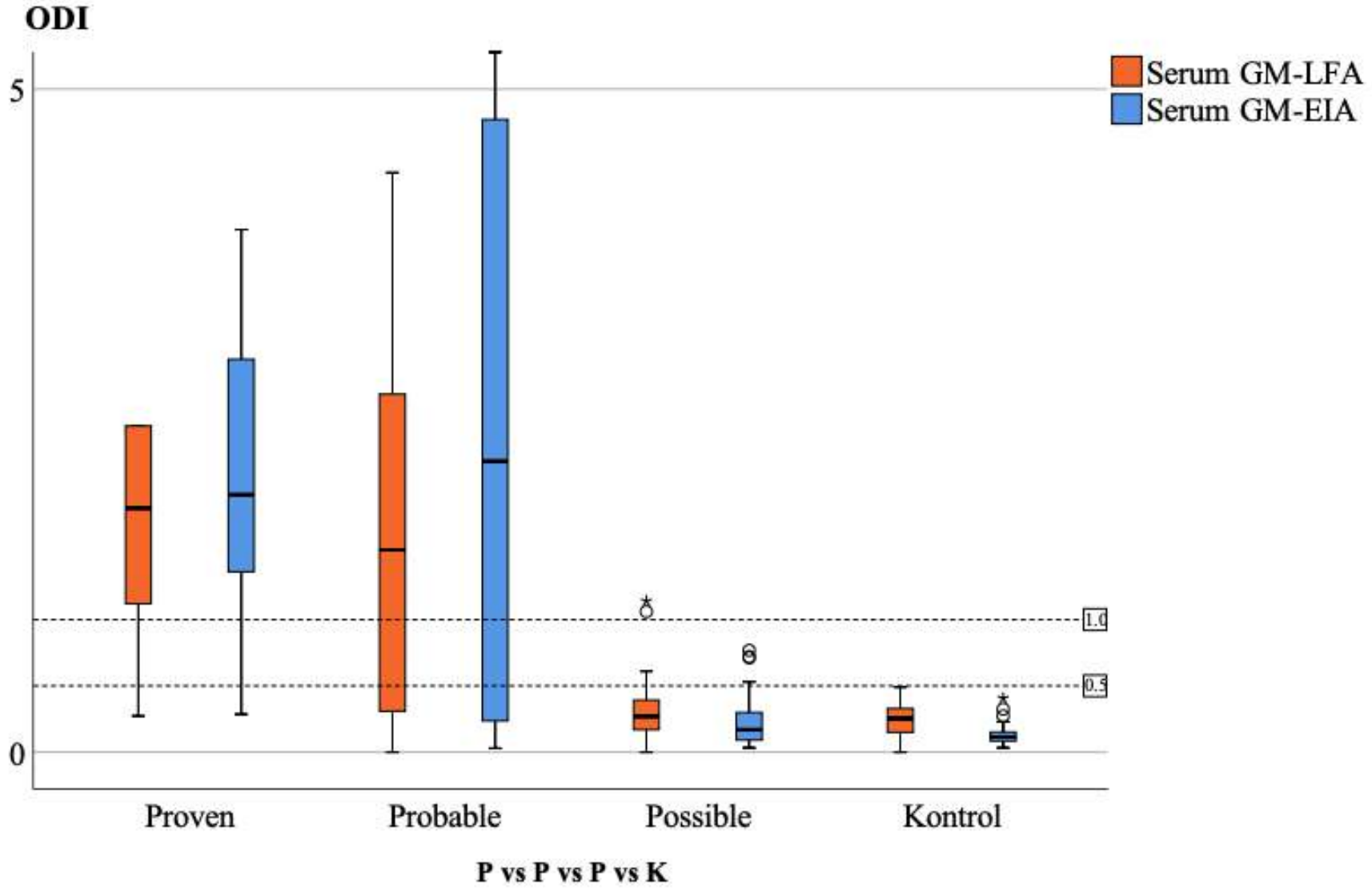
Analiz – 1. GM-LFA'nın Klinik Performansı

Tablo-10: Vaka ve kontrol gruplarında serum GM-LFA ve GM-EIA indeks değerleri

GM ODI	Proven İA		Probable İA		Possible İA		Kontrol	
	LFA	EIA	LFA	EIA	LFA	EIA	LFA	EIA
Min.	0.27	0.28	0.0	0.03	0.0	0.03	0.0	0.03
25. yüzdelerik	0.90	1.09	0.28	0.23	0.17	0.086	0.15	0.083
Ortanca	1.84	1.94	1.52	2.19	0.27	0.16	0.25	0.115
75. yüzdelerik	5.6	3.2	2.78	4.87	0.4	0.30	0.33	0.15
Max.	15.03	3.94	15.2	22.4	1.14	0.76	0.49	0.40
IQR	4.69	2.1	2.49	4.6	0.23	0.21	0.18	0.069

- Proven, probable İA vakalarında serumdan çalışılan GM-LFA ve GM-EIA optik yoğunluk indeksleri hem possible İA ve hem kontrol vakalarına göre anlamlı ölçüde daha yüksekti ($P<0.001$)





Şekil-4. Vaka ve kontrol gruplarında serum GM-LFA ve GM-EIA indeks değerlerinin kümelenmiş kutu grafiği



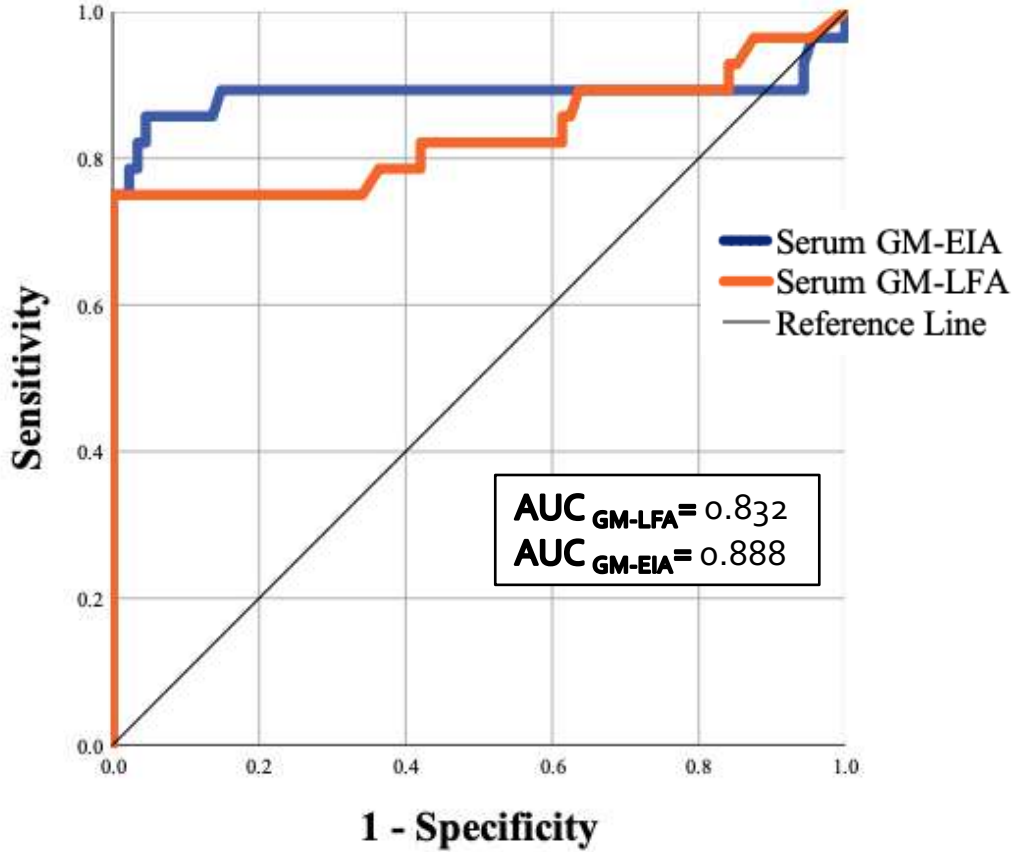
Tablo-11: 0.5 ve 1.0 kesim noktalarında GM-LFA testinin performansı

%95 CI	ODI	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
Proven İA (n=6) VS Kontrol (n=88)					
	0.5 ODI	% 83.3	% 100	% 100	% 98.9
	1.0 ODI	% 83.3	% 100	% 100	% 98.9
Proven İA (n=6) + Probable İA (n=22) VS Kontrol (n=88)					
	0.5 ODI	% 75	% 100	% 100	% 92.6
	1.0 ODI	% 71.4	% 100	% 100	% 91.7

GM-LFA **tanısal doğruluk** değerleri (0.5 ODI cut-off)

- Proven İA vs Kontrol: %98.9
- Proven/Probable vs Kontrol: %93.9





- Proven vs kontrol grubu:

- AUC 0.930 (%95CI 0.802-1.000)

- Proven/probable vs kontrol grubu:

- AUC 0.832 (%95CI 0.716-0.949)

- GM-LFA için Youden indeksten elde edilen optimal cut-off değeri 0,725

- SEN ve SPE bu cut-off değerinde %75 ve %100

- SEN ve SPE eşiğın 0,5'e düşürülmesiyle değişmedi

Şekil-5. Hastaların serum örneklerinden çalışılan GM-EIA ve GM-LFA'nın birlikte sunulan ROC eğrileri

AUC yorumu:

.90-1.00 = mükemmel

.80-.90 = iyi

.70-.80 = orta

.60-.70 = zayıf

.50-.60 = başarısız



Tablo-12: Vaka ve kontrol gruplarında GM-LFA ve GM-EIA arasındaki kategorik uyum

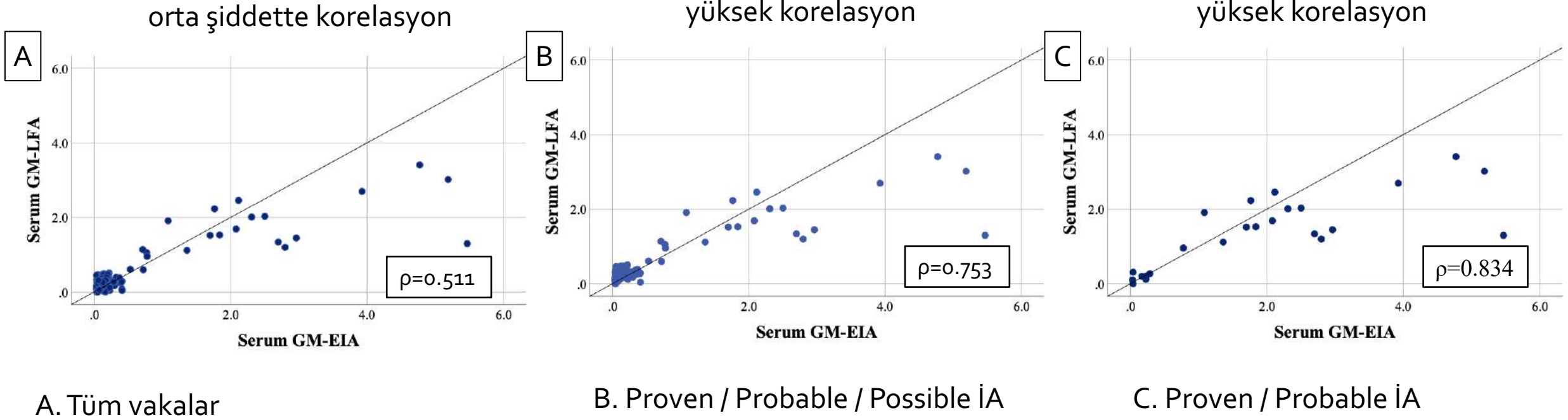
A		GM LFA ≥ 0.5 ODI							
		Toplam Vaka N=171 (%)		Proven/Probable İA N=28 (%)		Possible İA N=55(%)		Kontrol N=88 (%)	
		Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
GM- EIA ≥ 0.5 ODI	Pozitif	25/26 (%96.1)	0/145 (%0)	21/21 (%100)	0/7 (%0)	4/5 (%80)	0/50 (%0)	0/0 (%0)	0/88 (%0)
	Negatif	1/26 (%3.8)	145/145 (%100)	0/21 (%0)	7/7 (%100)	1/5 (%20)	50/50 (%100)	0/0 (%0)	88/88 (%100)
Toplam		26	145	21	7	5	50	0	88

GM-LFA ile GM-EIA arasındaki 0.5 optik yoğunluk indeksinde gözlenen nitel uyum

- Tüm vakalar için uyum oranı = **%99.4** ($\kappa = 0.977$, çok iyi düzeyde uyum)
- Proven/Probable İA vakaları arası uyum = **%100** ($\kappa = 1.0 \pm 0.0$, çok iyi düzeyde uyum)

* Cohen'in kappa katsayısı (κ), ($P < 0.001$)





Şekil-6. Serum numunelerinde çalışılan GM-LFA ve GM-EIA testlerinin GM değerleri arasındaki (nicel) lineer korelasyon



Tablo-13. Küf etkili antifungal tedavi alan hastaların GM-LFA ve GM-EIA sonuçları

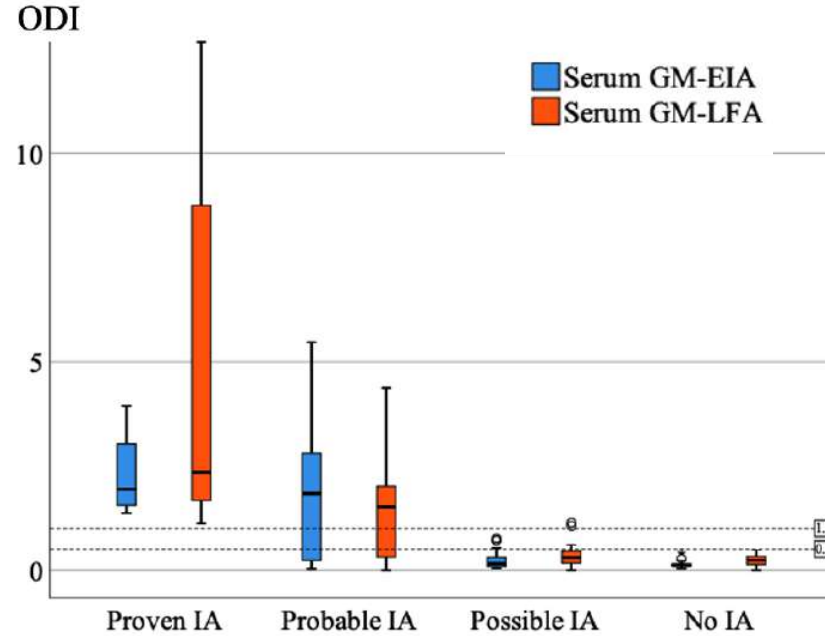
o.günde AF tedavi alan hastalar	Endikasyon	Antifungal	Hasta sayısı	GM-LFA ve GM-EIA sonuçları
Proven İA	Ampirik	L-AmB	2	(n=1) Serum GM-LFA/EIA>1.0; paranasal sinüs kx: Asp spp. (n=1) Serum GM-LFA/EIA<0.5; BAL GM-LFA/EIA>1.0; akc biyopsi kx: A.flavus
Probable İA	Kandidemi	Kaspofungin	1	(n=3) Serum GM-LFA/EIA>1.0
	Possible IFI	L-AmB	1	(n=1) Serum GM-LFA/EIA<0.5; BAL GM-LFA/EIA<0.5 ; balgamda <i>Aspergillus</i> spp.
		L-AmB	1	
	Ampirik	Kaspofungin + vorikonazol	1	
Possible İA	Ampirik	L-AmB	4	
		L-AmB	2	(n=4) Serum GM-LFA/EIA<0.5; BAL GM-LFA/EIA<0.5
	Possible IFI	Posakonazol	1	(n=4) Serum GM-LFA/EIA<0.5
		Vorikonazol	1	
Kontrol	Kandidemi	Anidulafungin	1	(n=1) Serum GM-LFA/EIA<0.5



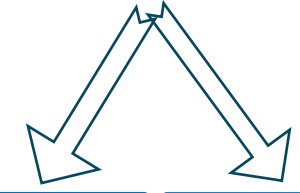
Analiz – 2. Küf Aktif Antifungal Profilaksi veya Tedavi Almayan Hastalarda GM-LFA'nın Performansı

Tablo-14: Vaka ve kontrol gruplarında serum GM-LFA ve GM-EIA indeks değerleri

GM ODI	Proven İA		Probable İA		Possible İA		Kontrol	
	LFA	EIA	LFA	EIA	LFA	EIA	LFA	EIA
Min.	1.12	1.36	0.0	0.03	0.0	0.04	0.0	0.03
25. yüzdelerik	1.39	1.46	0.26	0.20	0.16	0.07	0.13	0.086
Ortanca	2.34	1.94	1.52	1.83	0.3	0.15	0.24	0.11
75. yüzdelerik	11.88	3.48	2.02	3.36	0.46	0.31	0.33	0.15
Max.	15.03	3.94	4.37	20.0	1.14	0.76	0.48	0.4
IQR	10.4	2.02	1.75	3.16	0.29	0.23	0.19	0.06



Tüm probable İA vakaları içinde
6 hastanın
LFA ve EIA'sı <0.5 ODI



BAL LFA ve
EIA pozitif
(n=3)

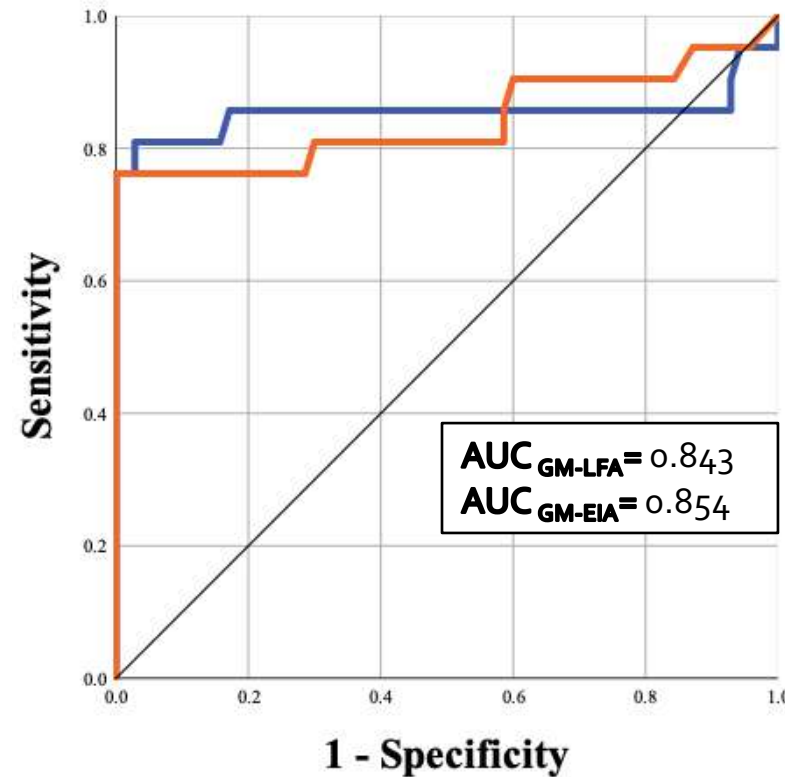
Solunum
örneklerinde
Aspergillus spp.
üremesi
(n=3)

Şekil 7. Hastaların o. günde serum GM-LFA ve GM-EIA indeks değerlerinin kümelenmiş kutu grafiği



Tablo 15. Küf Aktif Antifungal Profilaksi veya Tedavi Almayan Hastalarda GM-LFA testinin performansı

%95 CI	ODI	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
Proven İA (n=4) VS Kontrol (n=70)					
	0.5 ODI	% 100	% 100	% 100	% 100
	1.0 ODI	% 100	% 100	% 100	% 100
Proven İA (n=4) + Probable İA (n=17) VS Kontrol (n=70)					
	0.5 ODI	% 76.2	% 100	% 100	% 93.3
	1.0 ODI	% 71.4	% 100	% 100	% 92.1

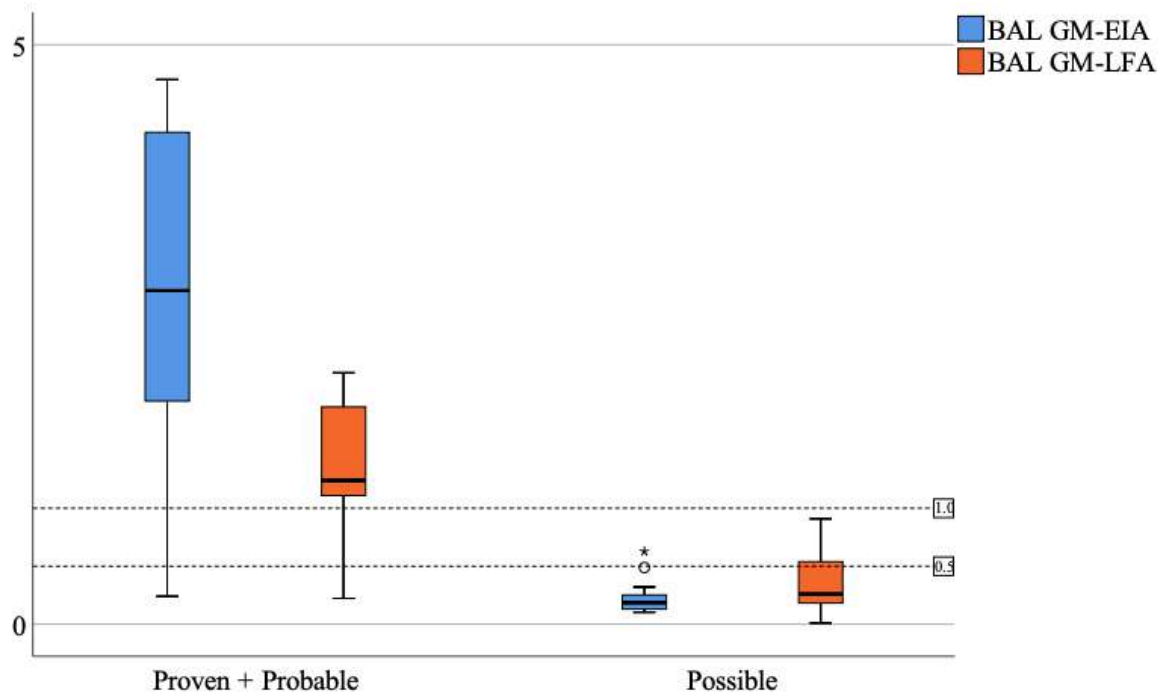


Şekil-8. Hastaların serum örneklerinden çalışılan GM-EIA ve GM-LFA'nın birlikte sunulan ROC eğrileri



Bronkoalveolar Lavaj Örneklerinde GM-LFA ile GM-EIA

- 28 hematolojik malignite tanılı hastanın BAL örneklerinde GM-EIA ve GM-LFA çalışıldı
- 2'si (%7.1) proven İA, 9'u (%32.1) probable İA ve 17'si (%60.7) possible İA



GM-LFA ile GM-EIA arasındaki 0.5 ODI gözlenen nitel uyum;

- Tüm vakalar için uyum oranı = **%99.4**
($\kappa = 0.977$, çok iyi düzeyde uyum)
- Proven/Probable İA vakaları arası uyum = **%100**
($\kappa = 1.0 \pm 0.0$, çok iyi düzeyde uyum)

Şekil-8. Hastaların BAL örneklerinde çalışılan LFA ve EIA testlerinin kümelenmiş kutu grafiği

* Cohen'in kappa katsayısı (κ), ($P < 0.001$)



TARTIŞMA

Table 3 Main characteristics of studies evaluating GM-LFA performance for the diagnosis of IA in patients with hematological malignancies

Study	Patients	Diagnostic standard	Sample source	Sample processing	Sample size	Proven and Probable IA	Sensitivity	Specificity	Antifungal prophylaxis/therapy
Jenks et al.[8]	HM	2008 modified EORTC/MSG	BAL	Retrospective	24	9	89%	88%	Yes, mold-active (42% of patients)
Jenks et al.[9]	HM, SOT, ICU	2019 EORTC/MSG	BAL	Retrospective	295 (HM:104)	58 (HM:35)	Overall: 89% HM: 89%	Overall: 44% HM: 54%	Yes, mold active (29% of patients with HM)
Hoenigl et al.[11]	HM, CPD, SOT, various underlying diseases	2019 EORTC/MSG and 2020 ECMM/ISHAM (CAPA)	Serum	Retrospective	122 (HM:55)	28* (HM:20*)	Overall: 79% HM: 85%	Overall: 80% HM: 72%	Yes, mold active (38% of all patients)
Mercier et al.[6]	HD	2019 EORTC/MSG	Serum	Prospective	239	41	49%	95%	Yes, fluconazole (all patients)
Mercier et al.[10]	HD	2008 modified EORTC/MSG	BAL	Retrospective	235	75	83%	87%	Yes, mold-active (6.4% of patients)
Serin et al.[7]	HM	2019 EORTC/MSG	Serum	Prospective	87	65	90.9%	90.8%	NA for prophylaxis; no therapy
Arkell et al.[12]	HM, RT, various underlying diseases	2019 EORTC/MSG	BAL	Prospective	92 (HM:49)	15 (HM:10)	Overall: 67% HM: 70%	Overall: 82% HM: 70%	Yes, mold active (47% of all patients)
White et al.[5]	HM, various underlying diseases	2019 EORTC/MSG	Serum	Retrospective	135 cases, 179 samples (HM:82.2% of patients)	27 cases	Overall: 96.9%	Overall: 98%	NA
Linder et al.[19]	HM, SOT, various underlying diseases	2019 EORTC/MSG	BAL	Retrospective	40 (HM:9)	20 (HM:5)	Overall: 40%	Overall: 80%	Yes, mold active (only one patient)

BAL: bronchoalveolar lavage, CAPA: COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, CPD: chronic pulmonary diseases, ECMM/ISHAM: European Confederation of Medical Mycology/International Society for Human and Animal Mycoses, EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group, HD: hematological diseases, HM: hematological malignancy, IA: invasive aspergillosis, ICU: intensive care unit, RT: renal transplantation, SOT: solid organ transplant.

*Proven or probable IA/CAPA



SONUÇLAR

- GM-LFA'nın serum örneklerinde yüksek duyarlılık ve özgüllük yanında yüksek NPV, PPV'ye sahip olduğu,
- Proven/probable İA grubunun ROC eğrisi analizinde LFA testinin İA ayırım gücünün yüksek olduğu görüldü
- Tüm vakaların serum GM-LFA ile GM-EIA arasındaki nitel korelasyona bakıldığında çok iyi düzeyde uyum, nicel korelasyona bakıldığında ise orta şiddette korelasyon bulunmuştur



T E Ş E K K Ü R L E R

Mycopathologia

<https://doi.org/10.1007/s11046-023-00749-7>



ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic Efficacy of *Aspergillus* Galactomannan Lateral Flow Assay in Patients with Hematological Malignancies: A Prospective Multicenter Study

Ozlem Alhan  · Rabin Saba · Emin Halis Akalin · Beyza Ener ·
Zeynep Ture Yuce · Burak Deveci · Mehmet Mucahit Guncu · Huseyin Nadir Kahveci ·
Asu Fergun Yilmaz · Zekaver Odabasi

Received: 5 April 2023 / Accepted: 17 May 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature B.V. 2023

ozlemalhan@gmail.com

