

# Διαγνωστικά διλήμματα στον ασθενή με ανοσοκαταστολή

Γιώργος Χαμηλός, MD  
[hamilos@imbb.forth.gr](mailto:hamilos@imbb.forth.gr)



# Προβληματισμοί

- I. Θέση **νέων μοριακών διαγνωστικών** μεθόδων στον ανοσοκατασταλμένο ασθενή?
- II. Πως προσδιορίζεται ο **κίνδυνος λοιμώξεων σε νέες ομάδες** ανοσοκατασταλμένων ασθενών?

# Ορισμοί

- **Disease**-a pathological condition of body parts or tissues characterized by an identifiable group of signs and symptoms
- **Infectious Diseases**-disease caused by an infectious agent
- **Infection**-occurs when an infection agent enters the body and **begins to reproduce**-may not lead to disease
  
- **Pathogen**: A microbe capable of causing host damage
- **Opportunistic pathogen**: Pathogen able to cause disease **only in those with impaired defense mechanisms**

# Φάσμα λοιμώξεων σε ανοσοκαταστολή

- **Classical** pathogens
  - **Acute** infections/sepsis (e.g., febrile neutropenia)
  - **High mortality** in the immunocompromised host
- **Opportunistic** pathogens
  - Fungi, viruses (e.g., CMV), bacteria, parasites
  - **Sub-acute** clinical course
  - **Atypical** clinical and radiographic manifestations
- **Mixed** infections
  - Concomitant or sequential infection (e.g., **post-influenza aspergillosis**)

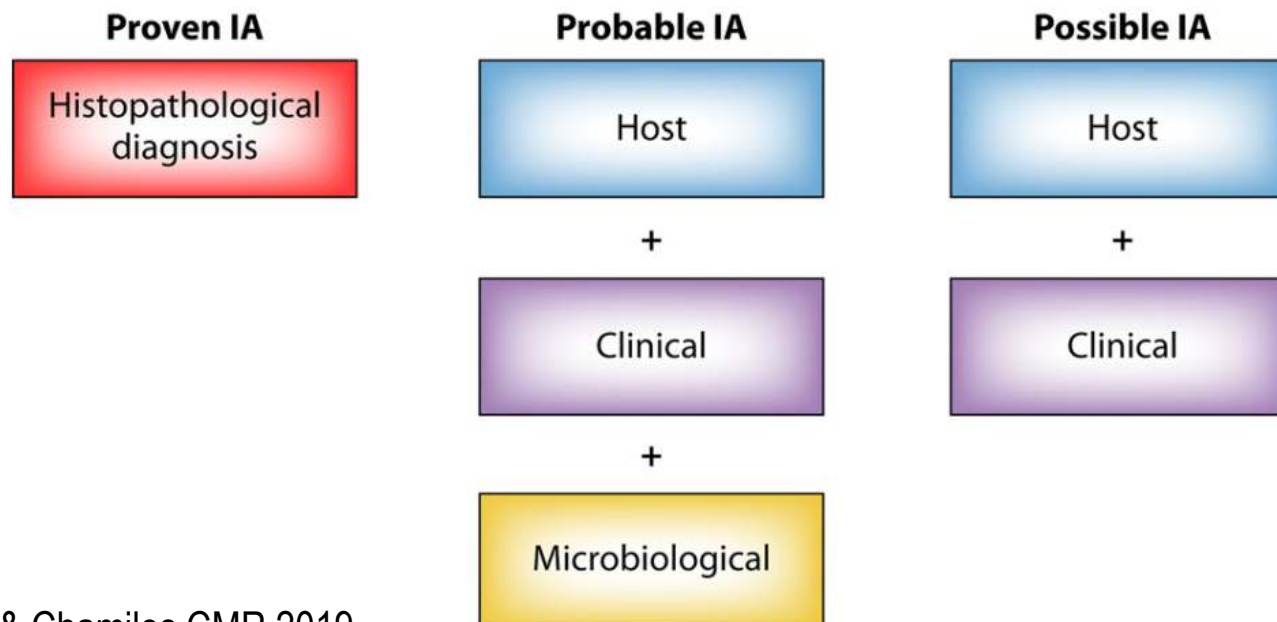
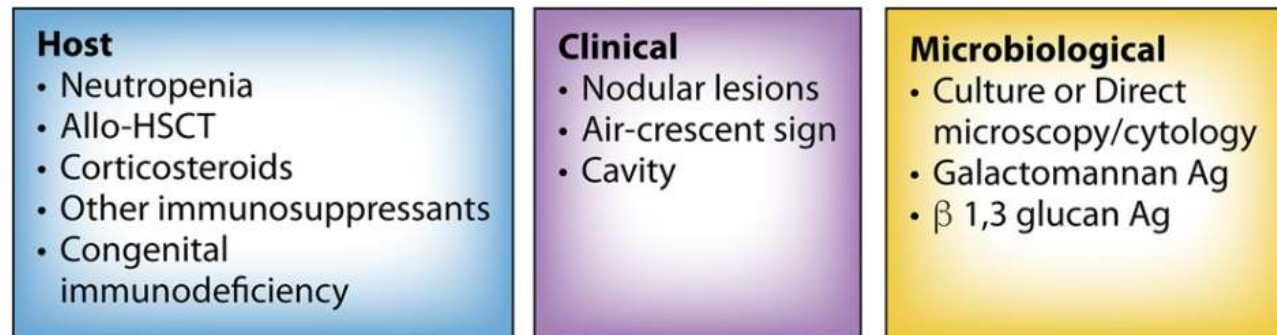
# Γενικότερα προβλήματα μικροβιολογικής διάγνωσης

- Αδυναμία διάκρισης **λοίμωξης** από **λοιμώδη νόσο**
- **Η άμεση έναρξης εμπειρικής** αγωγής καθορίζει την **έκβαση** της λοίμωξης
- **Η μικροβιολογική ταυτοποίηση** βοηθά κυρίως στην **αποκλιμάκωση** των αντιβιοτικών

# Ιδιαιτερότητες μικροβιολογικής διάγνωσης στον ανοσοκατασταλμένο ασθενή

- Υποκλινικές εκδηλώσεις σοβαρών λοιμώξεων
- Προφυλακτική/εμπειρική αγωγή ↓ την ευαισθησία όλων των μεθόδων
- Το διαγνωστικό **gold standard** (biopsy, autopsy) σπάνια πραγματοποιείται
- Η απόδοση (**Sens/Spec**) των μικροβιολογικών μεθόδων επηρεάζεται από το είδος της ανοσοκαταστολής

# Η μικροβιολογική εξέταση δεν επαρκεί για τη διάγνωση της λοίμωξης



# I. **Host:** το φάσμα των ανοσοκατασταλμένων ασθενών διαρκώς διευρύνεται

**Ο κίνδυνος ευκαριακών λοιμώξεων σε νέες ομάδες ασθενών δεν είναι εύκολο να προσδιορισθεί**

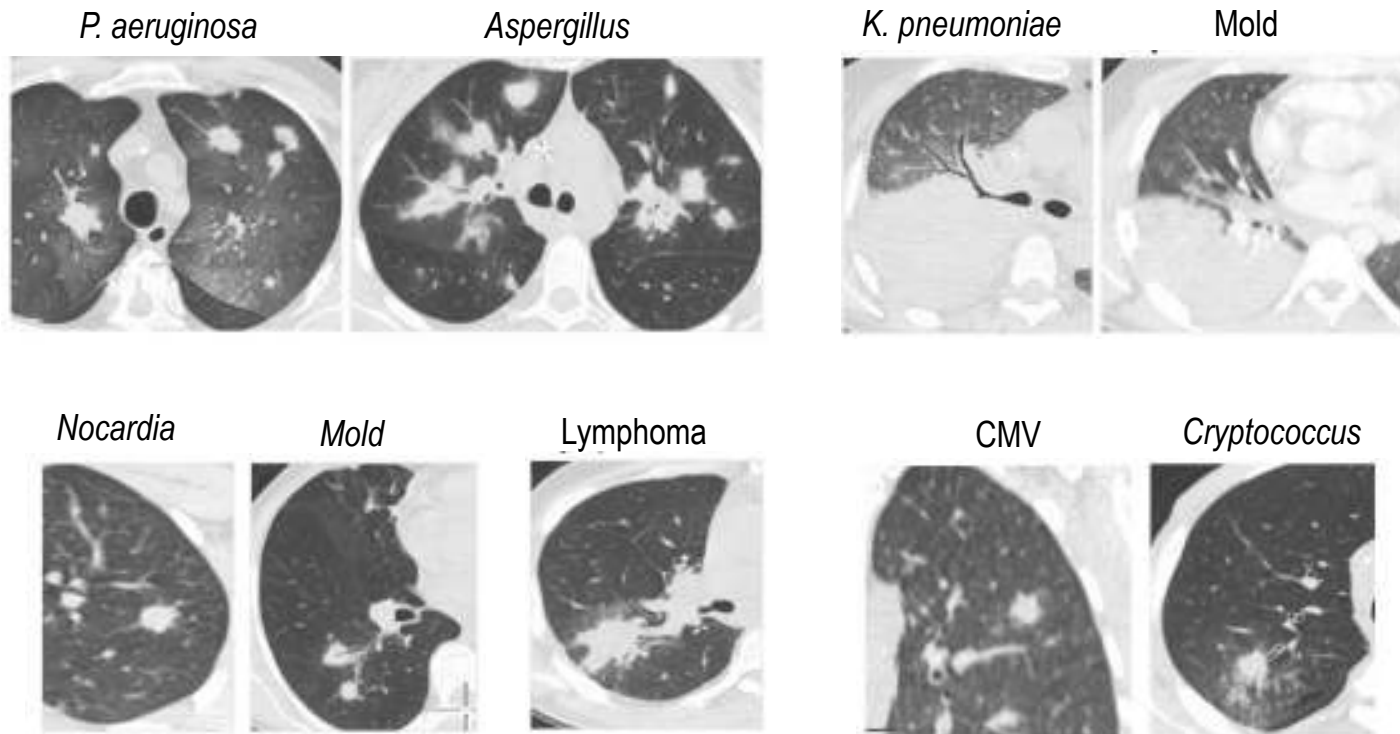
- Έλλειψη κατανόησης **μηχανισμών** ανοσοκαταστολής (e.g., **ibrutinib associated aspergillosis**)
- Απουσία **επιδημιολογικών** δεδομένων
- Ετερογενείς **υποκείμενοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες** (e.g., disease related, other immunosuppressive therapies, previous sepsis episodes, genetic predisposition?)



# I. Host: the expanding list of SMKIs associated with opportunistic infections

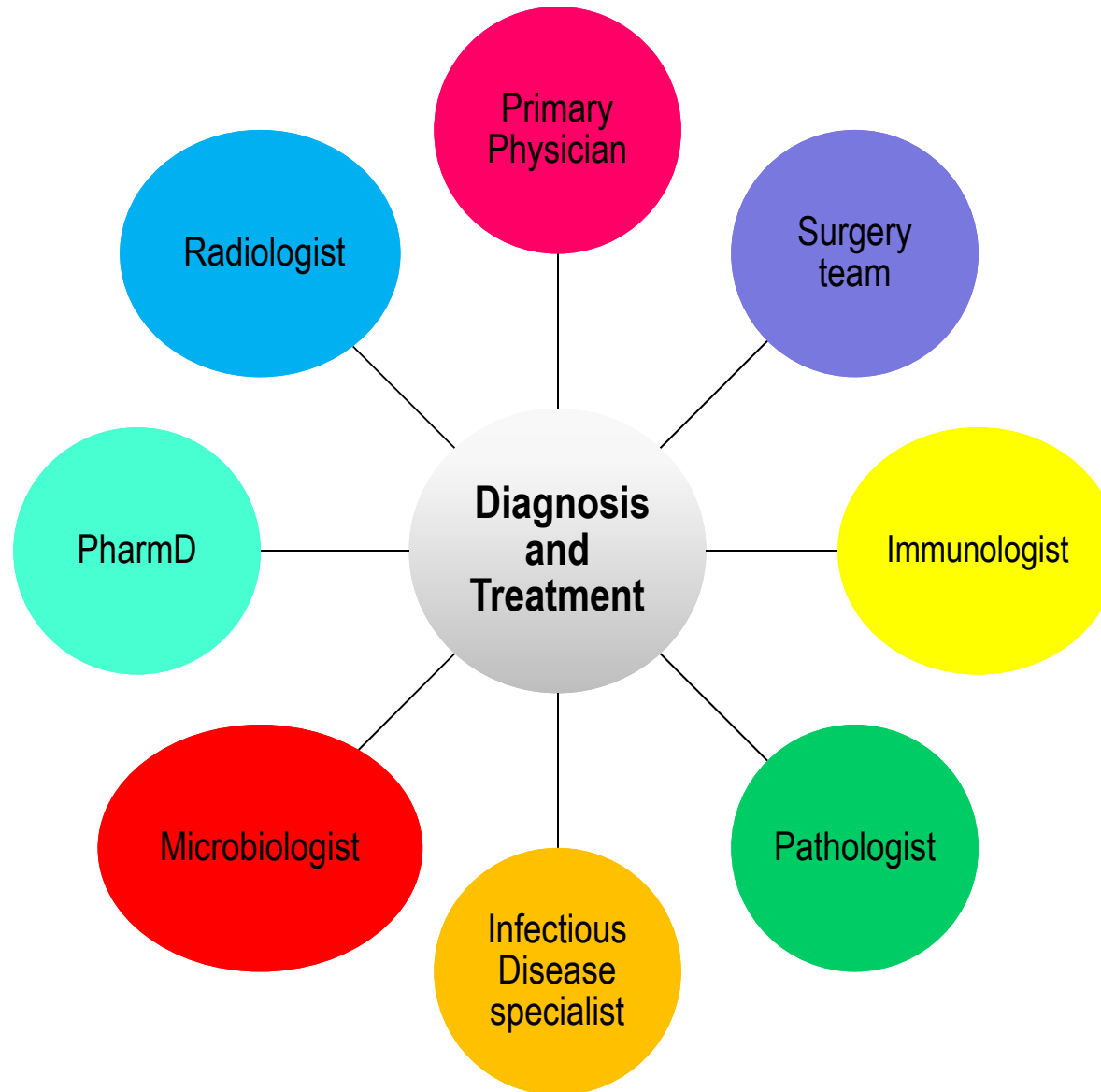
Drug	Molecular Target	Cases	Type of IFI	Malignancy
Ibrutinib	BTK inhibitor	124	IA, PCP, <i>Cryptococcus</i>	CLL
Ruxolitinib	JAK1/2 inhibitor	16	<i>Cryptococcus</i> , IA	MF
Tofacitinib	JAK3 inhibitor	3	IFI warning	Rhematological
Sorefanib	ERK1/2 and multi-kinase	6	<i>Aspergillus</i>	Solid
Cobimetinib	ERK1/2	2	<i>Candida</i>	Solid
Fostamatinib	Syk inhibitors	2	<i>Candida</i>	HD
Dasatinib	Src (multi-kinase)	7	PCP, <i>Candida</i>	CML, ALL
Imatinib	Bcr/Alb, Kit, PDGFR	2	Mucormycosis, IA	CML, ALL
Idelalizib	PI3K $\delta$	2	PCP	CLL

## II. Clinical: Η απεικόνιση δεν έχει ειδικότητα



*Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP, Clin Infect Dis 2018*

# Multidisciplinary approach



# Diagnostic steps

## Primary Physician

- Clinical Syndrome
- Epidemiology-Exposures
- Underlying immunodeficiency

## Radiologist

- X-ray, CT scan, MRI

## Microbiologist

- Smear, culture, molecular diagnostics

## Pathologist

- Biopsy (Direct exam, Immunohistochemistry)

## Diagnosis not reached

- New molecular diagnostics, Repeat Biopsy?



# Σημαντικές εξελίξεις στην Μικροβιολογική Διάγνωση με άμεση κλινική εφαρμογή

## Μοριακή διάγνωση με multiplex PCR

- «Συνδρομική» προσέγγιση
- Αυτοματοποιημένη διάγνωση (κλειστό σύστημα)
- Ταχύτητα (< 2 ώρες)
- Ευκολία χειρισμού
- Δυνατότητα εφαρμογής σε μη εξειδικευμένα εργαστήρια

# Διαγνωστική Προσέγγιση Λοιμώξεων

Εμπειρική Θεραπεία

0h

- Κλινική Υποψία Λοίμωξης
- Λήψη καλλιιεργειών

18-24h

- **Απομόνωση** υπεύθυνου μικροβίου
- **Ταυτοποίηση** μικροβίου

18-24h

- Έλεγχος **ευαισθησίας**

Στοχευμένη Θεραπεία

- Αποκλιμάκωση αντιβιοτικών

Περιορισμός ανθεκτικών μικροβίων

- Βελτίωση έκβασης και κόστους νοσηλείας

# Διαγνωστική Προσέγγιση Λοιμώξεων

Π

Κλινική Υπερώια Λοιμώξεων

## Πλεονεκτήματα-Δυνατότητες Μοριακή Διάγνωσης

- Ταχεία και αξιόπιστη ταυτοποίηση και έλεγχος ευαισθησίας (ώρες)
- Διάγνωση λοιμώξεων από μη καλλιεργούμενα παθογόνα (PCR)
- Ταυτόχρονος έλεγχος μεγάλου φάσματος παθογόνων (multiplex PCR)

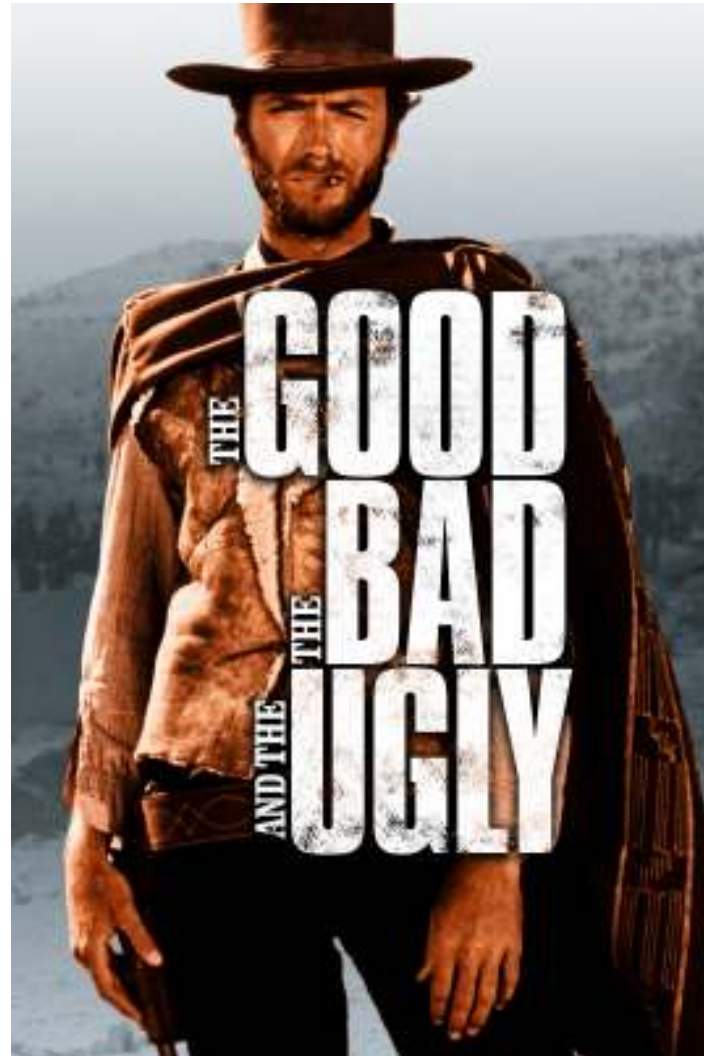
### Στοχευμένη Θεραπεία

- Αποκλιμάκωση αντιβιοτικών

### Περιορισμός ανθεκτικών μικροβίων

- Βελτίωση έκβασης και κόστους νοσηλείας

# Multiplex PCR

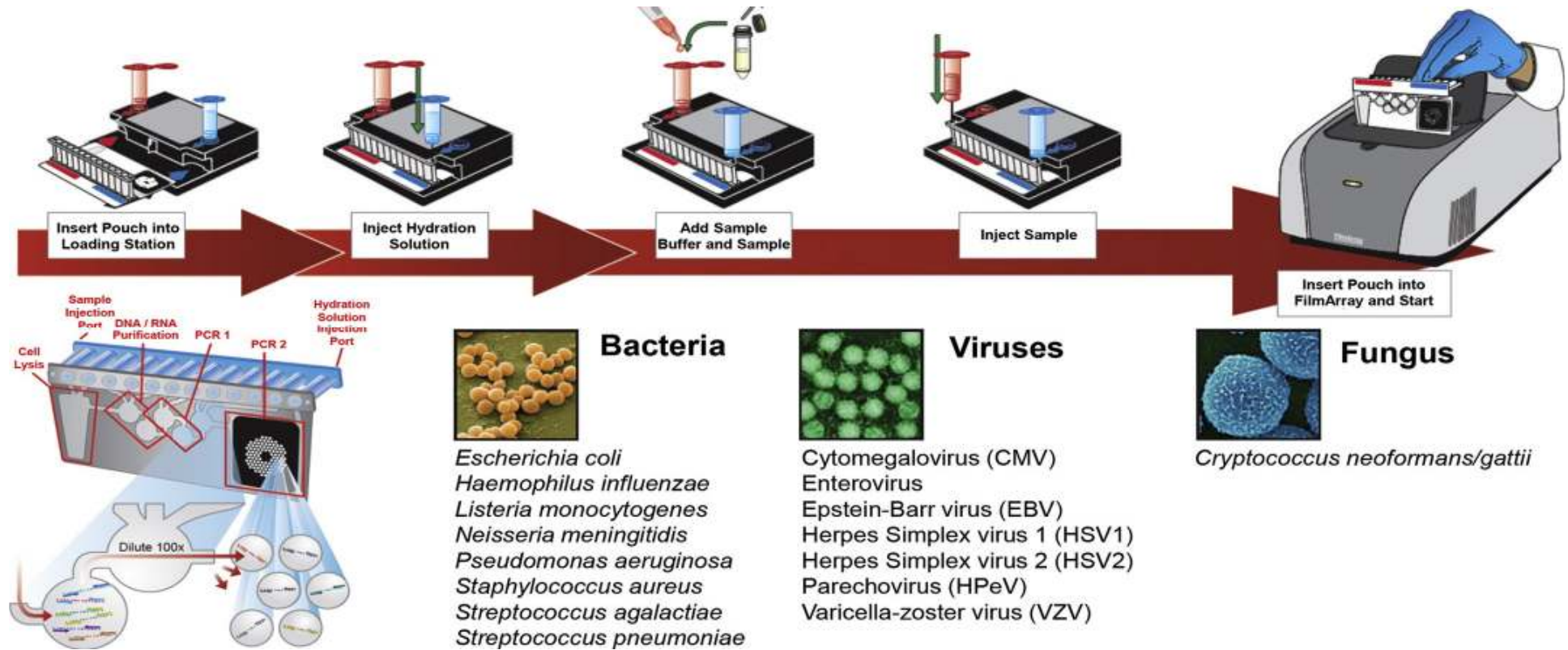


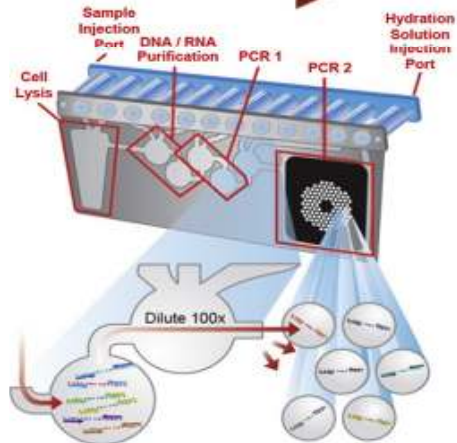
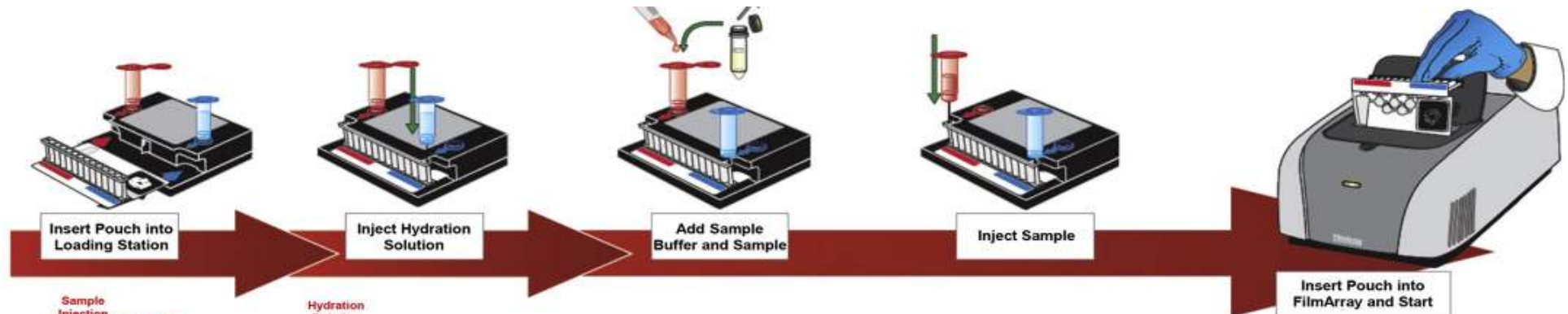


# Κλινικό Περιστατικό

- Ασθενής 76 ετών με καταγωγή από Ασία (Vietnam)
- ιστορικό οζώδους λεμφώματος (NHL) προ έτους σε πλήρη ύφεση υπο 6 κύκλους Rituximab/Fludara, τελευταίος κύκλος προ τριμήνου
- Άπό 10ημέρου, εμφανίζει εμπύρετο, κεφαλαλγία, και διαταραχές επιπέδου συνείδησης (δυσχέρεια ομιλίας και σύγχυση)
- Στην ΟΝΠ λευκοκυττάρωση, αιματηρό ΕΝΥ, λεμφοκυτταρικός τύπος, φυσιολογική γλυκόζη, αρκετά αυξημένο λεύκωμα.
- **MRI χωρίς ιδιαίτερη παθολογία**
- Έναρξη αγωγής με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και acyclovir
- **Multiplex PCR: ++ HSV1**

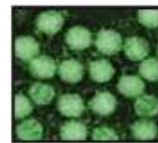
# CNS Infections (Meningitis-Encephalitis)





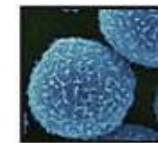
### Bacteria

*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Listeria monocytogenes*  
*Neisseria meningitidis*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*



### Viruses

Cytomegalovirus (CMV)  
 Enterovirus  
 Epstein-Barr virus (EBV)  
 Herpes Simplex virus 2 (HSV2)  
 Parechovirus (HPEV)  
 Varicella-zoster virus (VZV)



### Fungus

*Cryptococcus neoformans/gattii*

# Κλινικό Περιστατικό

- Εγκατάσταση κώματος τις επόμενες ημέρες
- MRI: Υδροκέφαλος, λεπτομηνιγγική προσβολή

Delayed Diagnosis of Tuberculous Meningitis Misdiagnosed as Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis With the FilmArray Syndromic Polymerase Chain Reaction Panel


**Carlos A. Gomez,<sup>1,2</sup> Benjamin A. Pinsky,<sup>1,2</sup> Anne Liu,<sup>1,3</sup> and Niaz Banaei<sup>1,2,4</sup>**

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Department of Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology, and <sup>3</sup>Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, California; <sup>4</sup>Clinical Microbiology Laboratory, Stanford University Medical Center, Palo Alto, California

Brief Report

*Medical Mycology*, 2019, 0, 1–3

## False negative diagnostic errors with polymerase chain reaction for the detection of cryptococcal meningoencephalitis

Paul O. Lewis <sup>1,\*</sup>, Cameron G. Lanier<sup>2</sup>, Paras D. Patel<sup>3</sup>, Whitney D. Krolikowski<sup>3</sup> and Matthew A. Krolikowski<sup>3</sup>

### Abstract

The accuracy of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) panel for the identification of *Cryptococcus* has recently been called into question. The primary objective of this study was to assess the agreement between the BioFire ME polymerase chain reaction (PCR) and other markers of cryptococcal infection. This retrospective review identified **five patients with cryptococcal meningoencephalitis, 4 of whom had a negative ME panel for *Cryptococcus*. All five cases had positive serum cryptococcal antigens, and three of five had a positive cerebrospinal fluid (CSF) culture for *Cryptococcus*.** The BioFire ME panel does not appear to be reliable for ruling out *Cryptococcus* meningoencephalitis; multiple testing methods are recommended.



# Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens

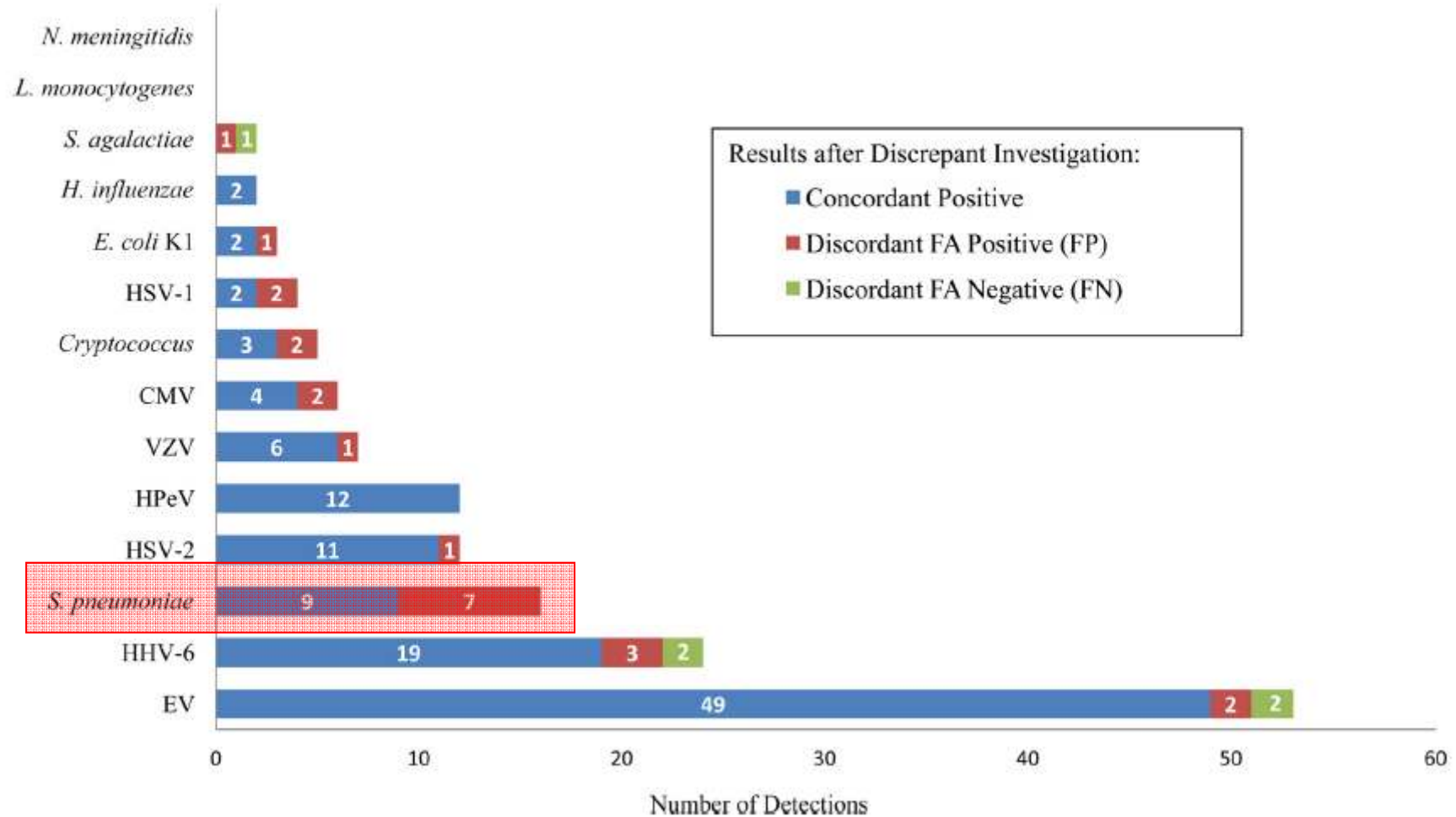
September 2016 Volume 54 Number 9

Amy L. Leber,<sup>a</sup> Kathy Everhart,<sup>a</sup> Joan-Miquel Balada-Llasat,<sup>b</sup> Jillian Cullison,<sup>b</sup> Judy Daly,<sup>c</sup> Sarah Holt,<sup>c</sup> Paul Lephart,<sup>d</sup> Hossein Salimnia,<sup>d</sup> Paul C. Schreckenberger,<sup>e</sup> Sharon DesJarlais,<sup>e</sup> Sharon L. Reed,<sup>f</sup> Kimberle C. Chapin,<sup>g</sup> Lindsay LeBlanc,<sup>g</sup> J. Kristie Johnson,<sup>h</sup> Nicole L. Soliven,<sup>h</sup> Karen C. Carroll,<sup>i</sup> Jo-Anne Miller,<sup>j</sup> Jennifer Dien Bard,<sup>k</sup> Javier Mestas,<sup>k</sup> Matthew Bankowski,<sup>l,m</sup> Tori Enomoto,<sup>l</sup> Andrew C. Hemmert,<sup>n</sup> Kevin M. Bourzac<sup>n</sup>

Rapid diagnosis and treatment of infectious meningitis and encephalitis are critical to minimize morbidity and mortality. Comprehensive testing of cerebrospinal fluid (CSF) often includes Gram stain, culture, antigen detection, and molecular methods, paired with chemical and cellular analyses. These methods may lack sensitivity or specificity, can take several days, and require significant volume for complete analysis. The FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel is a multiplexed *in vitro* diagnostic test for the simultaneous, rapid (~1-h) detection of 14 pathogens directly from CSF specimens: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, cytomegalovirus, enterovirus, herpes simplex virus 1 and 2, human herpesvirus 6, human parechovirus, varicella-zoster virus, and *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii*. We describe a multicenter evaluation of 1,560 prospectively collected CSF specimens with performance compared to culture (bacterial analytes) and PCR (all other analytes). The FilmArray ME Panel demonstrated a sensitivity or positive percentage of agreement of 100% for 9 of 14 analytes. Enterovirus and human herpesvirus type 6 had agreements of 95.7% and 85.7%, and *L. monocytogenes* and *N. meningitidis* were not observed in the study. For *S. agalactiae*, there was a single false-positive and false-negative result each, for a sensitivity and specificity of 0 and 99.9%, respectively. The specificity or negative percentage of agreement was 99.2% or greater for all other analytes. The FilmArray ME Panel is a sensitive and specific test to aid in diagnosis of ME. With use of this comprehensive and rapid test, improved patient outcomes and antimicrobial stewardship are anticipated.

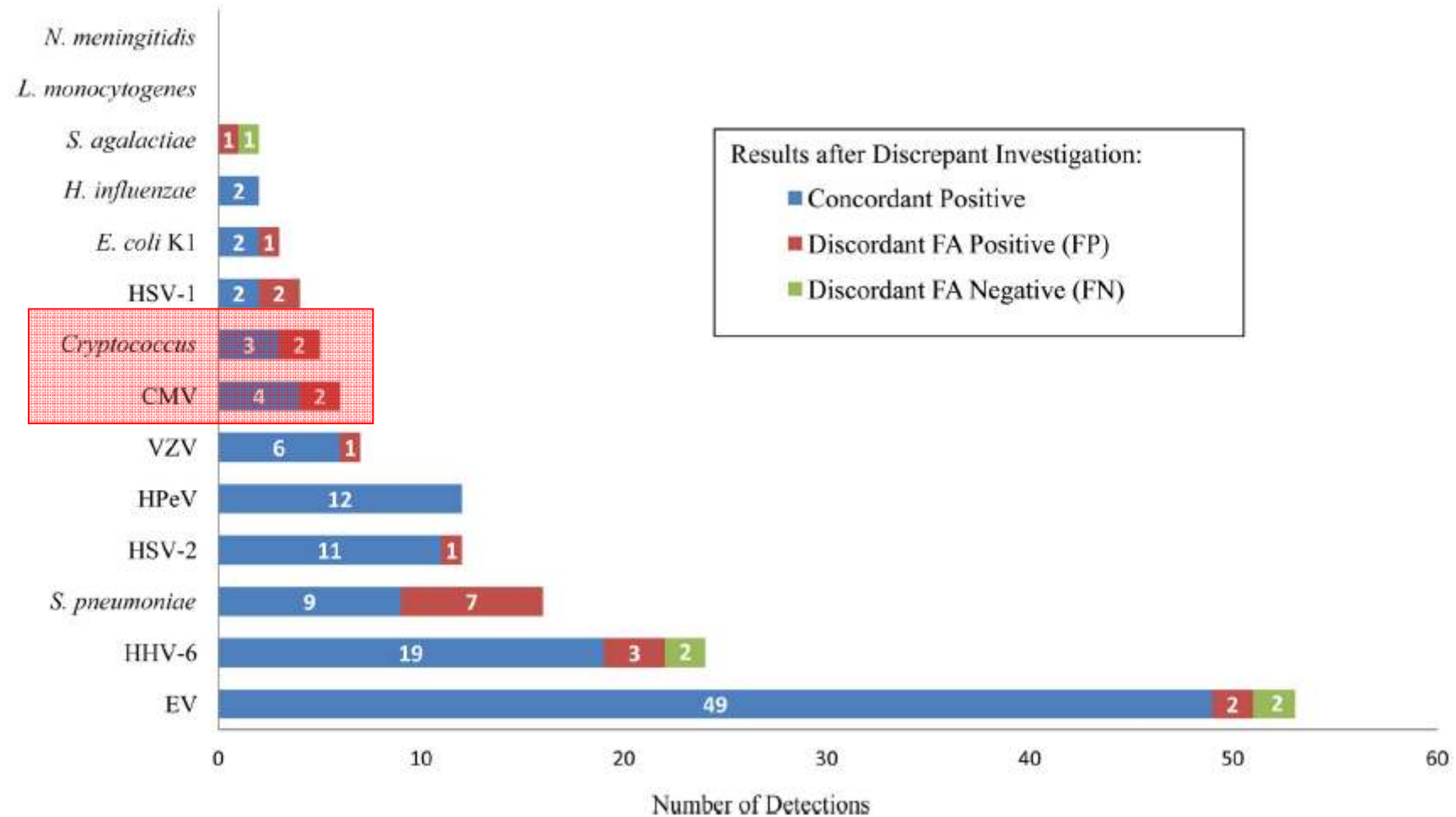
This study was designed and funded by BioFire Diagnostics. All authors (excluding A.C.H. and K.M.B.) have received research funding from BioFire for this study. Additionally, A.L.L. and P.C.S. have served on a BioFire Advisory panel.

# Discrepancies in diagnosis of common pathogens-False positives?



J Clin Microbiol 2016; 54:2251-61.

# Lack of quantitative information! Need for use of reference test for Cryptococcus-CMV



J Clin Microbiol 2016; 54:2251-61.



Ανάγκη εφαρμογής  
πρωτοκόλλων  
αξιολόγησης των  
αποτελεσμάτων από  
εξειδικευμένα  
εργαστήρια για την  
ελαχιστοποίηση των  
ψευδώς αρνητικών  
αποτελεσμάτων της  
εξέτασης multiplex PCR

**Table 2. Clinical and Laboratory Measures to Mitigate False-Positive FilmArray ME Panel Results**

Category	Measures
Preanalytical	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inform clinician during electronic order entry about the intended patient population (ie, community-acquired acute meningitis/encephalitis), assay performance characteristics, limitations, and need for confirmatory testing with positive results</li><li>• Inform clinician to use a face shield and proper CSF handling when performing lumbar puncture</li><li>• Enforce testing criteria based on abnormal CSF indices (cell count, glucose, and protein)</li><li>• Exclude patients with postsurgical meningitis (eg, status postcraniotomy, external ventricular devices, VP shunts)</li></ul>
Analytical	<ul style="list-style-type: none"><li>• Use dedicated biosafety cabinet for sample processing and pouch loading</li><li>• Clean working area with bleach or equivalent before sample processing and between sample testing</li><li>• Change gloves before handling each sample</li><li>• Process one CSF sample and handle one pouch at a time</li></ul>
Postanalytical	<ul style="list-style-type: none"><li>• Correlate positive results with CSF Gram stain, and CSF indices (cell count, glucose, and protein)</li><li>• Laboratories should hold results with discrepant findings until further investigation/confirmation</li><li>• Confirm positive results with routine culture, targeted viral PCR assays, and <i>Cryptococcus</i> antigen testing; bacterial or fungal PCR amplicon sequencing may be indicated for culture-negative ME cases</li><li>• Discuss discordant results with ordering clinician</li><li>• Inform clinician electronically about assay performance characteristics, limitations, and need for confirmatory testing of positive results</li></ul>

# Που οφείλεται το λάθος στη διάγνωση του προηγούμενου περιστατικού?

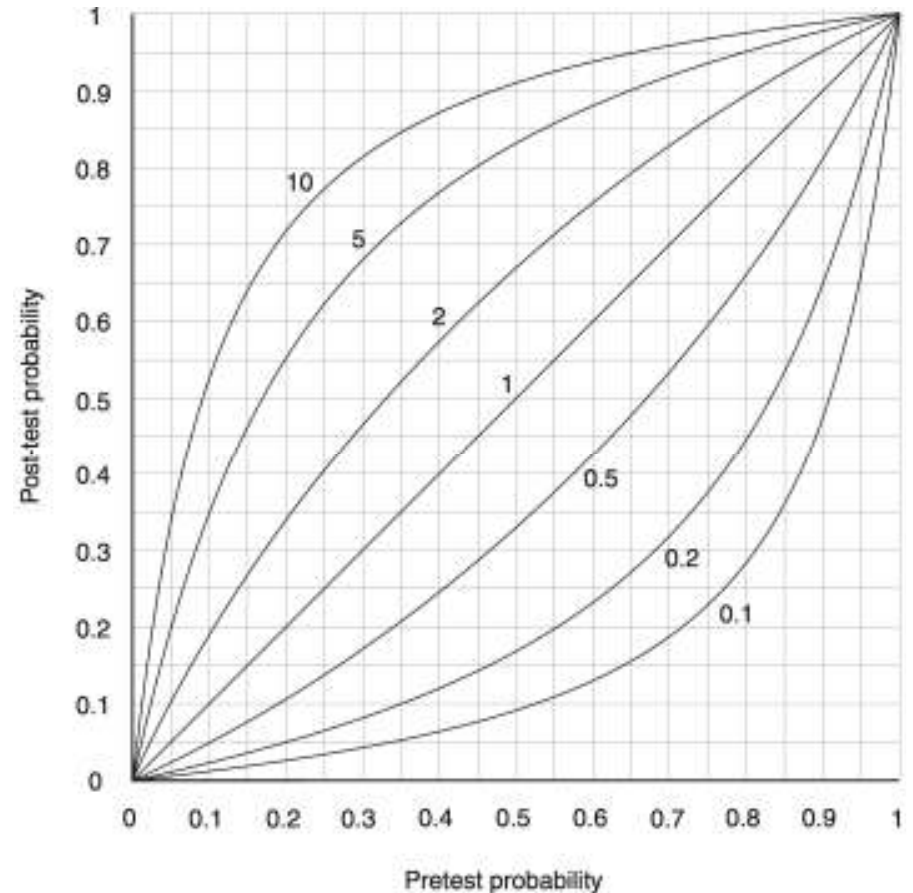
- What is the pre-test probability for HSV encephalitis on the patient?
  - Is the clinical syndrome consistent with the PCR result?
  - Typical MRI findings (negative)?
  - Typical CSF results (↑↑ protein)?

# Assessment of the performance of a test: Likelihood Ratio(LR)

LR+ = true positive/false positive

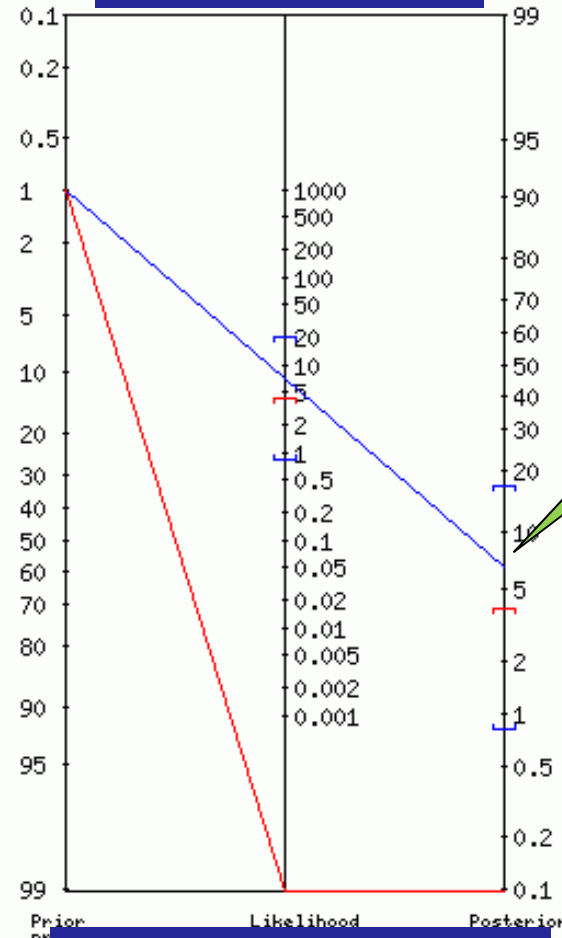
**LR+ = sensitivity/1-specificity**

- A LR+ > 10 indicates that the test result has a large effect on increasing the probability of disease presence
- LR+ 5-10 indicates the test has a moderate effect on increasing the probability of disease
- LR+ <5 indicates a small effect on increasing the probability of disease



**Low Risk 1%**

**Positive LR 7**



**7% (PPV)**

**0.1%**

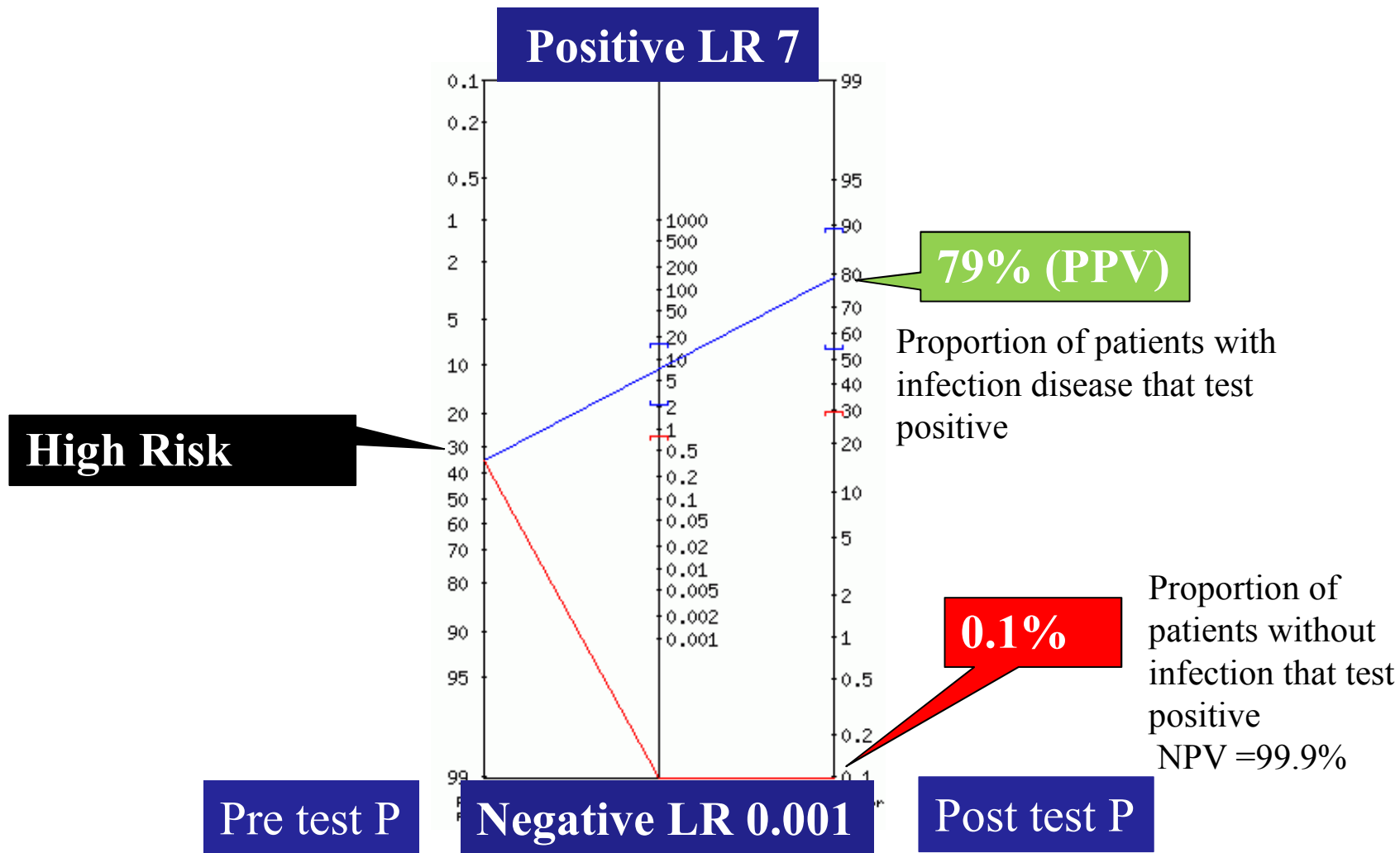
**Pre test P**

**Negative LR 0.001**

**Post test P**

Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Positive LR	Negative LR	DOR
100 (62.91–100)	85.71 (57.16–97.80)	80 (44.43–96.89)	100 (73.35–100)	7.00	0.00	NA

<http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>



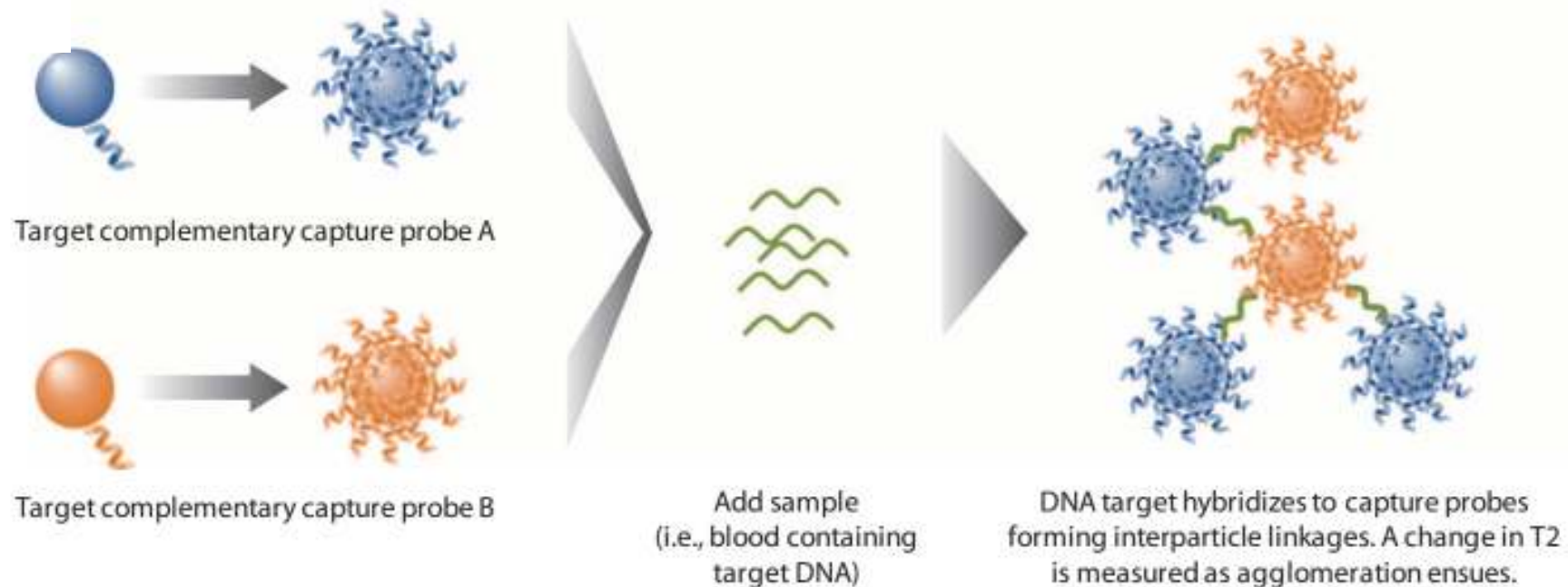
Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Positive LR	Negative LR	DOR
100 (62.91–100)	85.71 (57.16–97.80)	80 (44.43–96.89)	100 (73.35–100)	7.00	0.00	NA

<http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>

# T2 Magnetic Resonance Enables Nanoparticle-Mediated Rapid Detection of Candidemia in Whole Blood

Lori A. Neely,<sup>1</sup> Mark Audeh,<sup>1</sup> Nu Ai Phung,<sup>1</sup> Michael Min,<sup>1</sup> Adam Suchocki,<sup>1</sup> Daniella Plourde,<sup>1</sup> Matthew Blanco,<sup>1</sup> Vasiliki Demas,<sup>1</sup> Lynell R. Skewis,<sup>1</sup> Theodora Anagnostou,<sup>2</sup> Jeffrey J. Coleman,<sup>2,3</sup> Parris Wellman,<sup>1</sup> Eleftherios Mylonakis,<sup>2,3</sup> Thomas J. Lowery<sup>1\*</sup>

T2MR detection device, we were able to rapidly, accurately, and reproducibly detect five *Candida* species within human whole blood with a limit of detection of 1 colony-forming unit/ml and a time to result of <3 hours. Spiked blood samples showed 98% positive agreement and 100% negative agreement between T2MR and blood culture. Additionally, performance of the assay was evaluated on 21 blinded clinical specimens collected serially.





# Performance of Candida T2MR on patients with candidemia

Prevalence	Representative patient	PPV	NPV
0.4%	Any hospitalized patient in whom blood Cx is collected	15%	> 99.9%
1%	Patients admitted to the ICU	31%	99.9%
2%	Febrile neutropenia, baseline rate of Candidemia prior to empirical antifungal therapy	47%	99.8%
3%	Sepsis, shock or > 3-7 days stay in the ICU	67%	99.7%
10%	Patients at increased risk of candidemia based on clinical prediction models	82%	99%
20%	Neutropenic allo-SHCT or leukemia patient not on antifungals	92%	98%
Assuming that performance of T2MR is Sensitivity of 90% and specificity 98%			

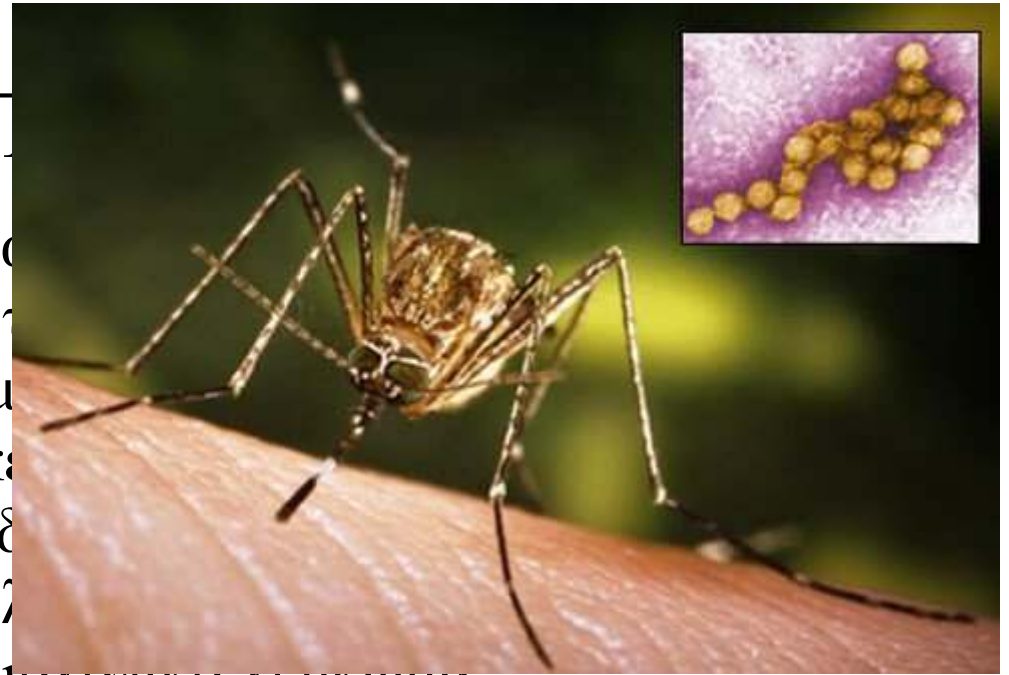
# Κλινικό Περιστατικό

- Ασθενής 60 ετών με καταγωγή από Ρέθυμνο, Ιστορικό **λευχαιμίας από τριχωτά κύτταρα**, πρόσφατη έναρξη χ/θεραπείας για σάρκωμα μ. μορίων εμφανίζει **ουδετεροπενία, εμπύρετο**, κεφαλαλγία, εμέτους και διαταραχές επιπέδου συνείδησης (αφασία εκπομπής). Στην ΟΝΠ λευκοκυττάρωση με λεμφοκυτταρικό τύπο, φυσιολογική γλυκόζη, φυσιολογικό λεύκωμα.
- Έναρξη αγωγής με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και acyclovir
- **MRI χωρίς παθολογία**
- **Multiplex PCR: αρνητική**
- **Τι κάνουμε?**
- **Σταματάμε αντιβιοτικά? Συνεχίζουμε τη διερεύνηση?**



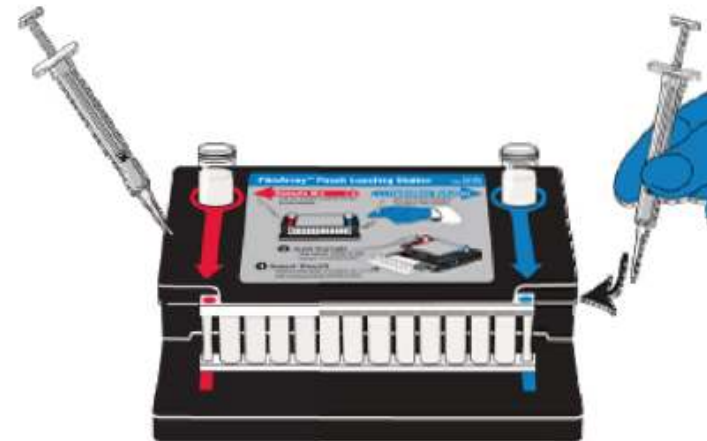
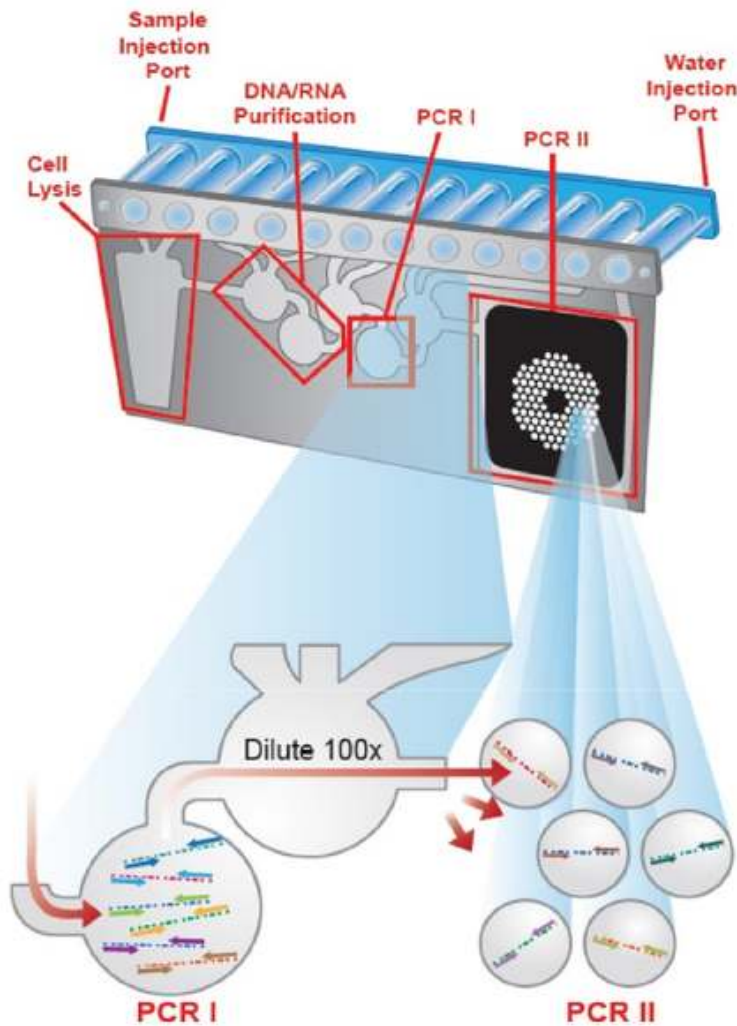
## Κλινικό Ιστορικό

- Ασθενής 60 ετών με καταγεγραμμένη ιστορία λευχαιμίας από τριχωτά κύτταρα. Αποτυχημένη χ/θεραπείας για σάρκωμα με φάρμακα: ουδετεροπεωία, εμπύρετο, και σημαντικές διαταραχές επιπέδου συνείδησης. Λαμβάνει ONPI λευκοκυττάρωση με λήψη φαρμάκων: φυσιολογική γλυκόζη, φυσιολογικό λευκωμα.
- Έναρξη αγωγής με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και acyclovir
- MRI χωρίς παθολογία
- **Multiplex PCR: αρνητική**
- **Τι κάνουμε?**
- **Σταματάμε αντιβιοτικά? Συνεχίζουμε τη διερεύνηση?**



# 21 Respiratory Pathogens-1h turnaround time

## The FilmArray Pouch



# Κλινική περίπτωση

Ασθενής γυναίκα 50 ετών με **πρόσφατα διαγνωσθείσα AML** υπό αγωγή εφόδου (3+7). κατά την περίοδο της ουδετεροπενίας εμφανίζει χαμηλή πυρετική κίνηση έως 38,3 C, με έντονη καταρροή, κυνάγχη, μυαλγίες και αρθραλγίες υπό 5μερη αγωγή με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και αντιμυκητικά. Τα επόμενα 24ωρα εμφανίζεται **δύσπνοια και υποξυγοναιμία**.

- Ποιο είναι το πιθανότερο κλινικό σενάριο?
  - ✓ Ιογενής ή μικτή λοίμωξη?
- Ποια είναι η ενδεδειγμένη διαγνωστική πράξη?
  - ✓ Εξέταση φαρυγγικού για ιούς ή BAL?
- Ποια είναι η πιο κατάλληλη εξέταση για τεκμηρίωση ιογενούς λοίμωξης?
  - ✓ Multiplex PCR, κ/α για ιούς, DFA?
- Θα ζητήσετε **επιπλέον διαγνωστικές εξετάσεις** για ευκαιριακά παθογόνα?
- Σε περίπτωση διάγνωσης ιογενούς λοίμωξης:
  - ✓ Θα προτείνετε διακοπή των αντιμικροβιακών που λαμβάνει?

# Polymerase Chain Reaction Is More Sensitive than Viral Culture and Antigen Testing for the Detection of Respiratory Viruses in Adults with Hematological Cancer and Pneumonia

Clinical Infectious Diseases 2002;34:177–83

Leontine J. R. van Elden,<sup>1</sup> Marian G. J. van Kraaij,<sup>2</sup> Monique Nijhuis,<sup>1</sup> Karin A. W. Hendriksen,<sup>1</sup> Ad W. Dekker,<sup>2</sup> Maja Rozenberg-Arska,<sup>1</sup> and Anton M. van Loon<sup>1</sup>

We retrospectively analyzed the value of polymerase chain reaction (PCR) for the detection of respiratory viral infections in 43 patients with hematological cancer whose bronchoalveolar lavage (BAL) samples had been stored. In addition, 17 nose-throat (NT) swabs and 29 blood samples had been obtained. PCR was performed to detect parainfluenza viruses 1–3, respiratory syncytial virus, rhinovirus, influenza viruses A and B, enteroviruses, and coronaviruses. Viral cultures or antigen testing of BAL samples revealed 9 respiratory viruses in 8 patients. **By use of PCR, 8 more respiratory viruses were detected in another 7 patients, increasing the rate of identification from 19% to 35% ( $P < .0005$ ).** Available NT swabs yielded the same results with PCR as did BAL samples. We conclude that PCR is more sensitive than viral culture or antigen or serologic testing for detection of respiratory viruses in patients with hematological malignancies, and that it offers the possibility for early, more rapid diagnosis.



## Respiratory Virus Detection in Immunocompromised Patients with FilmArray Respiratory Panel Compared to Conventional Methods

### STUDY DESIGN

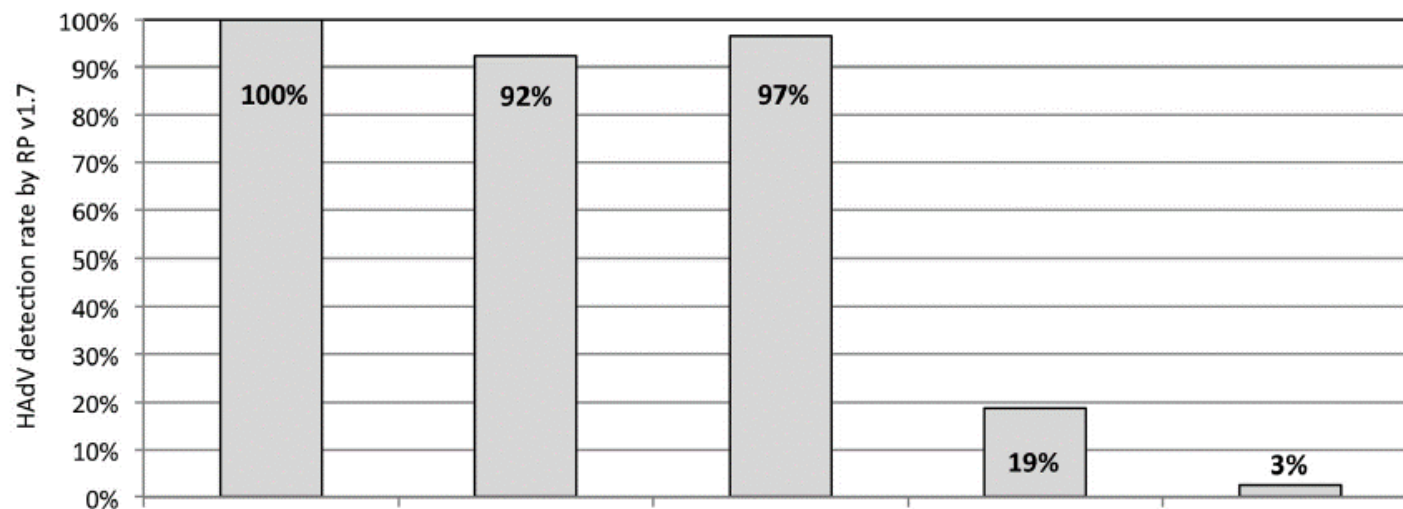
- Retrospective analysis of 90 respiratory samples (56 BAL)
- Dana-Farber Cancer Institute (2009-2010)
- Symptomatic patients (URI or LRI) with HSCT or SOT (38%)
- 22 (24%) samples for surveillance of other conditions
- Standard testing: DFA, Culture, PRC
- Verification PCR for discordant results

## Respiratory Virus Detection in Immunocompromised Patients with FilmArray Respiratory Panel Compared to Conventional Methods

No. of samples <sup>b</sup>	Clinical result	FilmArray RP result	Verification result
58	Negative	Negative	— <sup>c</sup>
1	PIV2	Negative	— <sup>d</sup>
1	PIV3	Negative	— <sup>d</sup>
2	Negative	Rhinovirus/enterovirus	Negative
1	Negative	HMPV; rhinovirus/enterovirus	Negative
1	Negative	Bocavirus	Negative

		PPV	NPV
All <sup>c</sup>	DFCI/BWH	1.00 (0.79, 1.00)	0.84 (0.74, 0.91)
	FilmArray RP	0.86 (0.68, 0.96)	1.00 (0.95, 1.00)
BAL <sup>c</sup>	DFCI/BWH	1.00 (0.37, 1.00)	0.90 (0.78, 0.97)
	FilmArray RP	0.89 (0.52, 1.00)	1.00 (0.93, 1.00)
NPA	DFCI/BWH	1.00 (0.74, 1.00)	0.71 (0.49, 0.87)
	FilmArray RP	0.85 (0.62, 0.97)	1.00 (0.81, 1.00)

# Performance Characteristics of FilmArray Respiratory Panel v1.7 for Detection of Adenovirus in a Large Cohort of Pediatric Nasopharyngeal Samples: One Test May Not Fit All



HAdV C <sub>t</sub> by LD-PCR (N=262)	< 20 (n=9)		20 to <25 (n=26)		25 to <30 (n=29)		30 to <35 (n=43)		35 to <40 (n=155)	
HAdV species in each group	RP (+)	RP (-) LD-PCR (+)	RP (+)	RP (-) LD-PCR (+)	RP (+)	RP (-) LD-PCR (+)	RP (+)	RP (-) LD-PCR (+)	RP (+)	RP (-) LD-PCR (+)

## Κλινική περίπτωση

Ασθενής γυναίκα 50 ετών με πρόσφατα διαγνωσθείσα ΑΜΛ υπό αγωγή εφόδου (3+7). κατά την περίοδο της ουδετεροπενίας εμφανίζει χαμηλή πυρετική κίνηση έως 38,3 C, με έντονη καταρροή, κυνάγχη, μυαλγίες και αρθραλγίες υπό 5μερη αγωγή με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και αντιμυκητικά. Τα επόμενα 24ωρα εμφανίζεται δύσπνοια και υποξυγοναιμία.

- Ποιο είναι το πιθανότερο κλινικό σενάριο?
  - ✓ **Ιογενής** ή μικτή λοίμωξη
- Ποια είναι η ενδεδειγμένη διαγνωστική πράξη?
  - ✓ Εξέταση φαρυγγικού για ιούς ή **BAL**
- Ποια είναι η πιο κατάλληλη εξέταση για τεκμηρίωση ιογενούς λοίμωξης?
  - ✓ **Multiplex PCR**, κ/α για ιούς, DFA?
- Θα ζητήσετε επιπλέον διαγνωστικές εξετάσεις για ευκαιριακά παθογόνα?
  - **YES**
- Σε περίπτωση διάγνωσης ιογενούς λοίμωξης:
  - ✓ Θα προτείνετε διακοπή των αντιμικροβιακών που λαμβάνει? **No**

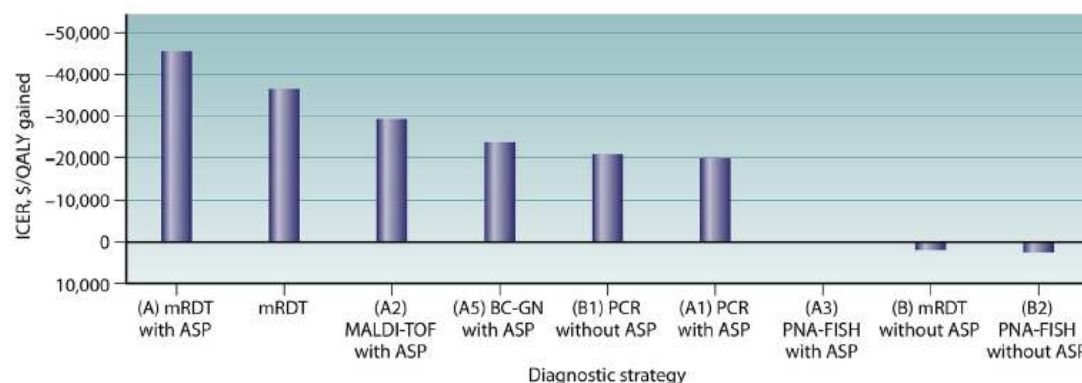
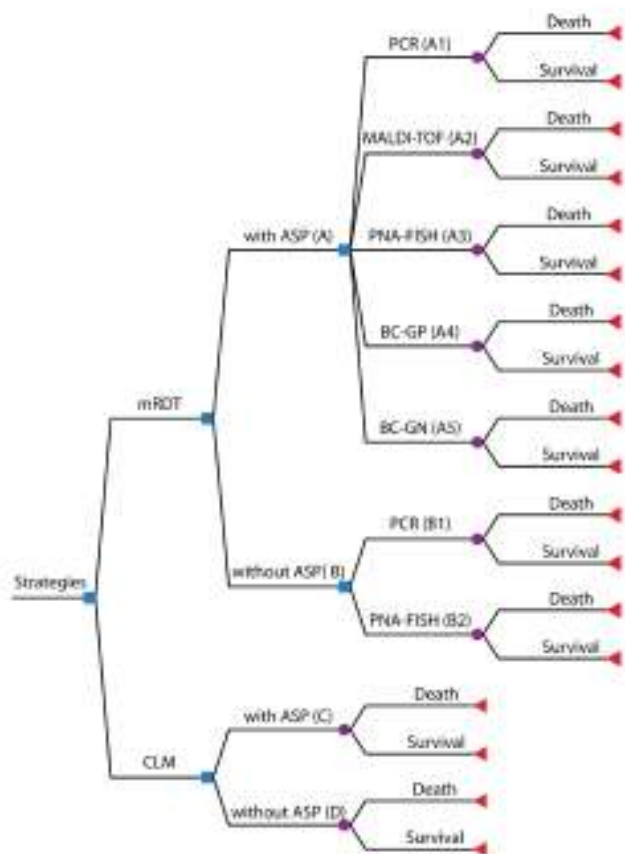


# The Cost-Effectiveness of Rapid Diagnostic Testing for the Diagnosis of Bloodstream Infections with or without Antimicrobial Stewardship

July 2018 Volume 31 Issue 3 e00095-17

Clinical Microbiology Reviews

Elina Eleftheria Pliakos,<sup>a</sup> Nikolaos Andreatos,<sup>a</sup> Fadi Shehadeh,<sup>a</sup> Panayiotis D. Ziakas,<sup>a</sup> Eleftherios Mylonakis<sup>a</sup>



abilistic analysis, mRDT was dominant and cost-effective in 85.1% of simulations. **Importantly, mRDT with an ASP had an 80.0% chance of being cost-effective, while mRDT without an ASP had only a 41.1% chance. In conclusion, our findings suggest that mRDTs are cost-effective for the diagnosis of patients with suspected bloodstream infection and can reduce health care expenditures.** Notably, the combination of mRDT and an ASP can result in substantial health care savings.

# I. Συμπεράσματα

- Αξιολόγηση του ασθενή με βάση **ανοσοκαταστολή/κλινικό σύνδρομο!**
- Urgent need for **host biomarkers of immunodeficiency**
- Αιτιολογική διάγνωση με μοριακή μέθοδος:
  - Γνώση των **πλεονεκτημάτων** και **περιορισμών** της μοριακής διάγνωσης **ανά παθογόνο**
  - Ανάγκη για **επιβεβαίωση θετικών ευρημάτων** με βάση διαγνωστικό τεστ αναφοράς (**gold standard**)
- Εφαρμογή επιπλέον διαγνωστικών δοκιμασιών και **βιοψίας** για ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ., *Molds*, *Toxoplasma*)

## II. Συμπεράσματα: **Multiplex PCR**

- Προσοχή για **πιθανή επιμόλυνση του δείγματος**  
(dedicated section in the lab)
- **Ιδιαίτερα χρήσιμο** σε
  - ανοσοκατασταλμένους ασθενείς
  - προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών
- Συμπληρωματικό με κλασσικές μεθόδους μικροβιολογίας  
(καλλιέργεια, χρώσεις)
- Γνώση “Gold standard” ανά παθογόνο (π.χ. Crypto Ag)
- Ανάγκη για συμβουλευτική από εργαστήριο



*Ευχαριστώ πολύ!*