

COVID-19 İlişkili Pulmoner Aspergillozun Tanımlanması ve Yönetimi: Araştırma ve Klinik Rehberlik İçin 2020 ECMM/ISHAM Konsensüs Kriterleri



Philipp Koehler, Matteo Bassetti, Arunaloake Chakrabarti, Sharon C A Chen, Arnaldo Lopes Colombo, Martin Hoenigl, Nikolay Klimko, Cornelia Lass-Flörl, Rita O Oladele, Donald C Vinh, Li-Ping Zhu, Boris Böll, Roger Brüggemann, Jean-Pierre Gangneux, John R Perfect, Thomas F Patterson, Thorsten Persigehl, Jacques F Meis, Luis Ostrosky-Zeichner, P Lewis White, Paul E Verweij, Oliver A Cornely, on behalf of the European Confederation of Medical Mycology, the International Society for Human and Animal Mycology, the Asia Fungal Working Group, the INFOCUS LATAM/ISHAM Working Group, the ISHAM Pan Africa Mycology Working Group, the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group, the ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients, the Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, the Medical Mycology Society of Nigeria, the Medical Mycology Society of China Medicine Education Association, Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology, and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada

Çeviri: Dr. Nazan ERBAŞ KANAT

ÖZET

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-COV2) hava yolu epitelinde doğrudan hasara neden olarak aspergillus invazyonunu kolaylaştırır. COVID-19 ilişkili pulmoner aspergilloz raporları, bunun COVID-19'un hastalık seyrini kötüleştirilmesi ve mortaliteyi artırmasıyla ilgili endişeleri artırmıştır. Ek olarak, azole dirençli aspergillusun neden olduğu ilk COVID-19 ilişkili pulmoner aspergilloz vakaları bildirilmiştir. Bu makale, uzmanlar tarafından hazırlanan ve tıbbi mikoloji dernekleri tarafından onaylanan, COVID-19 ile ilişkili pulmoner aspergillozun tanımlanması ve yönetimi hakkında bir fikir birliği beyanını içermektedir. COVID-19 ile ilişkili pulmoner aspergillozun örnek geçerliliğine göre ve dolayısıyla tanınabilirlik temelinde; mümkün(possible), olası (probable) veya kanıtlanmış(proven) olarak tanımlanması önerilmektedir. Önerilen birinci basamak tedavi, vorikonazol veya isavuconazoldür. Azol direnci endişesi olan hastalarda lipozomal amfoterisin B tercih edilen ilaçtır. Amacımız, COVID-19 ile ilişkili pulmoner aspergillozun tanı, tedavisi ve klinik yönetimi için klinik araştırmalar ve güncel önerilerde kullanılmak üzere tanımlar sağlamaktır.

GİRİŞ

Viral pnömoni, hastaların invaziv pulmoner aspergilloz (IPA) dahil olmak üzere bakteriyel ve fungal süper enfeksiyonlara duyarlılığını artırır. İnfluenza ilişkili pulmoner aspergillozis(IAPA) akut solunum sıkıntısı sendromu olan birçok kritik hastanın klinik seyrini komplike hale getirmiştir^{1,2}. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü ile Mikoz Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu'nun invaziv mantar hastalığı (IFD) tanımlarını kullanarak; IAPA'lı birçok hastanın sınıflandırılmadığı bulundu. Bu durum tanıların atlanmasına yol açmakta ve IFD için mevcut tanımların tüm hasta popülasyonlarını yeterince ele almadığı sorunu gündeme getirmektedir³. Aralık 2019'da COVID-19, Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıktı ve bir pandemi haline geldi⁴. COVID-19 ilişkili pulmoner aspergilloz (CAPA) ile ilgili birkaç rapor bulunmakta olup, bu durum bu süperenfeksiyonun mortaliteye katkıda bulunan ek bir faktör olduğuna dair endişeleri artırmaktadır⁵⁻¹⁰. Gerçekten de, ARDS'li kritik durumdaki 108 hastadan oluşan prospektif bir kohortta, CAPA'lı hastalarda 30 günlük mortalite, aspergilloz olmayan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (%44'e karşı %19) ve COVID-19 ilişkili mantar hastalığının

mortalite ile ilişkisi başka bir çalışma tarafından da desteklenmiştir^{11,12}. CAPA'lı hasta popülasyonu, sağ kalım üzerinde olumsuz etkileri olan birçok temel prognostik faktörü barındırır¹³ ve azole dirençli CAPA'da risk daha fazladır, literatürde bildirilen hasta sayısı ise giderek artmaktadır¹⁴⁻¹⁶.

Solunum virüsleri hava yolu epitelinde doğrudan hasara neden olarak aspergillus invazyonunu kolaylaştırır¹⁷. Ayrıca viral enfeksiyon, siliyer klirensi bozar ve lokal veya sistemik immün fonksiyon bozukluğuna ve/veya düzensizliğine yol açar¹⁸. ARDS ilişkili disregülasyonun kapsamı henüz tam olarak anlaşılammıştır, ancak bazı hastalarda belirgin bir immünosupresyona neden olarak bakteriyel ve fungal süperenfeksiyonu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, T hücre popülasyonlarının azalması özellikle ciddi hastalığı olan COVID-19 hastalarında gözlenen belirgin bir immün hücre olayıdır¹⁹. Lenfosit sayılarındaki düşüşe fonksiyon defekti eşlik edebilir. Şiddetli lenfopeni, hematolojik malignitesi olan hastalarda invaziv küf hastalığı riskini öngören bir faktör olarak belirlenmiştir²⁰.

CAPA varsayılan hastaların erken vaka serileri, tanı almanın zor olabileceğini göstermektedir. Konak faktörleri, klinik faktörler (radyoloji dahil) ve mikolojik kanıtlar, IFD'li hastaları teşhis etmek ve sınıflandırmak için sıklıkla kullanılsa da, CAPA'lı hastalarda konak faktörleri ve tipik radyolojik özellikler olmayabilir⁵⁻¹¹. COVID-19'lu hastalarda hava yolu invaziv aspergillozun mikolojik kanıtlarının elde edilmesi, sağlık çalışanlarını aerosol maruziyetinden korumak için gerekli olan tanısal bronkoskopi kullanımının azalması^{21,22} ve serumda dolaşan galaktomannan saptamanın düşük duyarlılığı nedeniyle karmaşıktır¹¹. Ayrıca, balgam veya trakeal aspirat gibi üst solunum yolu örneklerinde aspergillus tespiti, genellikle aspergillus kolonizasyonu ve invaziv hastalık arasında ayırım yapmaz.

CAPA'lı hastaların teşhisi ve yönetimi ile ilgili zorluklar göz önüne alındığında, bu ikincil enfeksiyonun epidemiyolojisi ve özelliklerini araştırmaya acil bir ihtiyaç vardır. Bu nedenle Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu ve Uluslararası İnsan ve Hayvan Mikolojisi Derneği, CAPA vaka tanımı için fikir birliği kriterleri önermek ve CAPA'lı hastaların tanı ve tedavisi için güncel yönetim önerileri sağlamak üzere bir uzman grubu kurdu.

Anahtar Mesajlar

- Artan sayıda COVID-19 ilişkili invaziv pulmoner aspergillozis (CAPA), mortaliteye katkıda bulunan ek bir faktör olarak bu süperenfeksiyonla ilgili endişeleri artırmaktadır.
- Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu ve Uluslararası İnsan ve Hayvan Mikolojisi Derneği, CAPA vaka tanımı için fikir birliği kriterleri önermek ve CAPA'lı hastaların tanı ve tedavisi için güncel yönetim önerileri sağlamak üzere bir uzman grubu kurdu.
- Araştırmacıların hastaları kayıtlarda ve girişimsel klinik çalışmalarda homojen bir şekilde sınıflandırmasını sağlamak için üç farklı derece önerilmiştir (mümkün(possible), olası (probable) veya kanıtlanmış(proven) CAPA).
- Vorikonazol veya isavukonazol, mümkün, olası ve kanıtlanmış CAPA için birinci basamak tedavi olarak önerilir.
- Zamanla, tanımları ve yönetim algoritmalarını daha da geliştirmek için yeni bilgiler kullanılacaktır.

YÖNTEMLER

Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu, Uluslararası İnsan ve Hayvan Mikolojisi Derneği, INFOCUS Latin Amerika Uluslararası İnsan ve Hayvan Mikolojisi Derneği ile ilişkili Çalışma Grubu, Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Mantar Enfeksiyonu Çalışma Grubu ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu, Kritik Hastalarda Enfeksiyonlar için Çalışma Grubu, PK ve OAC, Mayıs 2020'de uzmanları bu özel klinik önerilere katılmaya davet etmekle görevlendirildi. Uzmanların seçimi, CAPA ile ilgili yayın faaliyeti, hasta yönetimine kişisel katılımları ve katılımcı bilimsel topluluklara üyelikleri ile belirlendi. Grup, altı kıta ve 14 ülkeden 22 uzmandan oluşuyordu. Küçük gruplar, belirli konularda literatür taraması yapmak ve bir taslak yazıda alt bölümlere katkıda bulunmakla görevlendirildi. Tüm uzmanlar, fikir birliğine varılana kadar makaleyi birkaç turda gözden geçirdi ve yorumladı ve onay için bir final versiyon dağıtıldı.

CAPA Özellikleri ve Konak Faktörleri

IPA, COVID-19 ve ARDS hastalarında ciddi bir ikincil enfeksiyon olarak ortaya çıkmaktadır ve iki çalışma, aspergilloz kanıtı olmayan hastalara kıyasla %16 ve %25'lik aşırı ölüm oranları bildirmiştir^{11,12}. Bu aşırı ölüm oranları, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) sağkalım oranının bu ikincil enfeksiyonu olmayan hastalardan %24 daha düşük olduğu IAPA'lı hastalarda bulunanlara benzerdir¹. Bir lojistik regresyon modelinde, CAPA tanısı, yoğun bakım ünitesine kabulde yaş, renal replasman tedavisi ihtiyacı ve sıralı organ yetmezliği değerlendirme skoru için düzeltme yapıldıktan sonra bile YBÜ mortalitesi ile ilişkilendirildi¹. IAPA ve CAPA arasında; yüksek prevalans, invaziv mantar enfeksiyonu için klasik konak faktörlerinin yokluğu, yoğun bakım ünitesine kabulden sonra hastalık tanısında benzer zamanlama ve lenfopeni varlığı gibi belirgin benzerlikler vardır. Bununla birlikte, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun kendisinin CAPA için ana risk

faktörü olup olmadığı veya kortikosteroid tedavisi gibi ek risk faktörlerinin hastalığın ilerleme riskini daha da artırıp artırmadığı belirsizdir. Bartoletti ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, çoğu hasta kortikosteroidlerin yanı sıra tocilizumab ile anti-interlökin (IL)-6 tedavisi aldı¹¹. Gerçekten de, CAPA'lı hastalarda kronik kortikosteroid tedavisi önemli ölçüde daha sıkı ve hayatta kalmayan hastalarda kortikosteroid kullanımını daha sıkı^{11,12}. Ayrıca, RECOVERY çalışmasında gösterildiği gibi, şiddetli COVID-19 hastalarının deksametazon tedavisinin yakın gelecekte artması ve birçok hayat kurtarması da muhtemeldir²³. Bununla birlikte, deksametazon tedavisi ve anti-IL-6'ya yönelik stratejiler, şiddetli COVID-19'lu hastalarda IPA dahil olmak üzere süper enfeksiyonlara karşı artan bir duyarlılıkla sonuçlanabilir ve rehberlik ihtiyacını vurgulayarak CAPA insidansında artışlara yol açabilir²³⁻²⁵.

Görüntüleme

COVID-19'un tipik görünümü şunları içermektedir: Erken evrede; konsolidasyon ya da interlobüler çizgilerde belirginleşme (kaldırım taşı) ile birlikte olan veya olmayan periferik, bilateral buzlu cam opasiteleri;pik evrede; konsolidasyon ya da interlobüler çizgilerde belirginleşme (kaldırım taşı) ile birlikte olan veya olmayan yuvarlak morfolojiye sahip çok odaklı buzlu cam opasiteleri; geç evrede; ters halo işareti veya organize pnömoninin diğer bulguları²⁶. Ek olarak, belirsiz ve atipik görünüm de meydana gelebilir.

COVID-19 hastalarında özellikle geç evrelerde BT paternlerinin spesifitesi önemli bir zorluktur. Örneğin; nonspesifik belirtiler ve yuvarlak olmayan opasitelerle birlikte tipik yaygın buzlu cam opasiteleri ilaç toksisitesinden kaynaklanan akut akciğer hasarıyla da ilişkilendirilebilir veya pneumocystis pnömonisi olarak yanlış yorumlanabilir. COVID-19'un atipik özellikleri diğer hastalıkları;örneğin lobar ya da segmental konsolidasyon varlığında bakteriyel pnömoniye, kavitasyon varlığında nekrotizan pnömoniye, sentrilobüler nodüller içeren tomurcuklanmış ağaç paterni varlığında diğer enfeksiyonları düşündürülebilir. Bu bağlamda, COVID-19 pnömonisinin birçok atipik belirtisi IPA'yı taklit edebilir ve bunun tersi de olabilir ve radyoloji tek başına CAPA'lı hastaları tanımlamak için yeterli değildir. Mikst enfeksiyonlar veya ilaç toksisitesi gibi çoklu süreçlerle ortaya çıkabilen ARDS'li hastalarda durum daha komplekstir. Gerçekten de, şiddetli COVID-19 hastalarında akciğer tutulumu IPA'yı gizleyebilir veya taklit edilebilir. Bununla birlikte, benzer özelliklere COVID-19 neden olabileceğinden, CAPA vaka tanımı için güvenilir bir kriter olarak görüntülemenin tek başına kullanılması tartışmalıdır(ek s 3). Daha önce verilen tüm sınırlamalara rağmen COVID-19'lu kritik hastalar için aşağıdaki açıklama yapılabilir: Çoklu pulmoner nodüller veya akciğer kavitasyonu, tek başına COVID-19'da nadir görülür ve bugüne kadar CAPA'lı hastaların küçük bir bölümünde tanımlanmıştır. Bu nedenle bu hastalarda IPA için kapsamlı bir araştırma yapılması gereklidir¹². Halo işareti gibi IPA'da sık gözlemlenen radyolojik özellikler, mikolojik kanıt olmadan CAPA'yı tanımlamak için yeterli değildir. Halo işareti lokal enfarktüs ve şiddetli COVID-19'un intrinsik bir parçası olan endotelioyopatiye bağlı in-situ tromboz düşündürülebileceğinden yetersiz bir bulgudur.

Mikolojik Kanıt

Mantar teşhisi için tercih edilen örnekler solunum yolu örnekleridir. Şimdiye kadar COVID-19 hastalarında tanınan bronkoskopi, aerosol oluşturma doğası ve yüksek viral bulaşma riski nedeniyle küçük bir role sahipti²⁷. Bununla birlikte, bronkoskopi, aspergillus trakeobronşitli hastaları belirlemek için trakea ve bronşların doğrudan incelenmesine izin verir²⁸. Bronkoskopi öncelikle sekonder enfeksiyon şüphesi olan hastalarda, özellikle de hasta SARS-CoV-2 için negatif teste sahipse endikedir.

IPA tanısı için bronkoalveolar lavaj sıvısı ve akciğer biyopsi örnekleri tercih edilen örneklerdir. Öncelikle steril örneklerin doku mikroskopisi ve kültüründe, septalı mantar hiflerinin invaziv büyümesinin gösterilmesi enfeksiyonun kanıtlanmasında tanınan altın standarttır. Bununla birlikte, biyopsiler bu hasta popülasyonunda yüksek riskli prosedürlerdir ve bu nedenle birçok klinisyen tarafından uygulanmasından kaçınılır (**tablo 1**).

TABLO 1: COVID-19'lu hastalarda tanı prosedürlerinin ve örneklerinin avantaj ve dezavantajları

	Avantajları	Dezavantajları	CAPA ile ilgili yorumlar
Akciğer biyopsisi	IPA için kanıt sağlar	Hatalı örnekleme riski,yüksek komplikasyonu riski nedeniyle nadir kullanılır	Otopsiye alternatif olarak postmortem BT kılavuzluğunda biyopsiler yapılmıştır ²⁹ .
Bronkoskopi-BAL	-Lezyonların (örneğin plakların) görselleştirilmesine izin verir -BAL IPA ve IAPA tanısı için iyi valide edilmiştir - Aspergillus antijen testi (örn., enzim immünolojik testi ve yanak akış testi) ve PCR için onaylanmış örnek alma	Aerosol üretimi ve yüzeylerin kirlenmesi	Bazı merkezlerde, sağlık çalışanlarının nazokomiyal bulaşma ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski nedeniyle kullanım azaltılmıştır ^{22,30} . SARS-CoV-2 bulaşıcılığı, bronkoskopi yapmanın ne zaman güvenli olduğu

	imkanı - Hedefli örnekleme mümkün		konusunda kılavuz olarak kullanılabilecek PCR sinyal gücü ile ilişkilidir ³¹⁻³³ .
Non-bronkoskopik lavaj	-Alt solunum yollarından örnek alınır -Ventilatör ilişkili pnömoni tanısında validasyonu yapılmıştır -Kapalı sistem örnekleme imkanı	-IPA teşhisi, aspergillus antijeni ve PCR tespiti için tam olarak valide edilmemiştir. -hedeflenmemiş örnekleme	CAPA tanısı için bronkoalveolar lavaja alternatif olarak önerilir; az sayıda doğrulama çalışması ^{12,34}
Trakeal aspirat	Entübe hastalarda elde edilmesi kolay	-Alt solunum yollarını BAL'a göre daha az temsil eder -Biyobelirteç tespiti için validasyonu yok	Kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında genellikle pozitifdir, ancak üst solunum yolu kolonizasyonunu temsil edebilir
Balgam	Çoğu hastada elde edilmesi kolay	-Alt solunum yollarını BAL'a göre daha az temsil eder -Biyobelirteç tespiti için validasyonu yok	Kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında genellikle pozitifdir, ancak üst solunum yolu kolonizasyonunu temsil edebilir
Serum	-IPA için yüksek düzeyde gösterge (galaktomannan, lateral akış testi ve PCR) -Galaktomannan, lateral akış testi, (1-3)-β-D-glukan ve PCR için onaylanmış örnek -Elde edilmesi kolay	-Nötropenik olmayan hastalarda değişken performans -(1-3)-β-D-glukan patojene özgü değil	Kanıtlanmış vakalar da dahil olmak üzere CAPA'da genellikle negatif ¹¹

CAPA=COVID-19 ile ilişkili invaziv pulmoner aspergilloz. IAPA=Influenza ile ilişkili pulmoner aspergilloz. IPA=invaziv pulmoner aspergilloz.

Bronkoalveolar lavaj sıvısında galaktomannanın saptanması, aktif mantar büyümesi sırasında salındığından, IPA'nın yüksek oranda göstergesidir. Bugüne kadar, bronkoalveolar lavajda galaktomannan, şiddetli viral enfeksiyonu olan hastalarda sekonder IPA'yı teşhis etmek için ana tanı testi olmuştur, ancak histolojik olarak doğrulanmış COVID-19'lu hastalarda doğrulama hala çok azdır^{35,36}. Bronkoalveolar lavajda galaktomannan saptanması doku invazyonu kanıtlamaz, dolaşımda galaktomannan saptanırsa enfeksiyon olasılığı artar. Ne yazık ki, CAPA'da serum galaktomannanın tanısız verimi düşüktür, çünkü en iyi ihtimalle hastaların %20'si pozitif sonuçlar göstermiştir ve negatif serum galaktomannan ile kanıtlanmış CAPA vakaları rapor edilmiştir^{9,12}. Bu düşük duyarlılık, yoğun bakım ünitelerindeki nötropenik olmayan hastalarda yayınlanmış serum galaktomannan saptama performansıyla uyumludur, ancak IAPA'lı hastalarda serum galaktomannan varlığında duyarlılık %65'ten azdır. Genel olarak, serum galaktomannanın, CAPA'yı dışlamak için değeri azalmıştır³⁷.

Serum taraması için sadece galaktomannan değil, aynı zamanda (1-3)-β-D-glukan gibi başka bir biyobelirteç kullanımı da faydalı olabilir. COVID-19 ile ilgisi olmayan, yoğun bakım ünitesindeki kanıtlanmış veya olası IFD'li hastaları mantar kolonizasyonu olan ve IFD'si olmayan hastalarla karşılaştıran bir çalışma, serum (1-3)-β-D-glukan için ardışık iki pozitif test sonucunun %90 özgüllük oluşturduğunu göstermiştir³⁸. Serum (1-3)-β-D-glukan için ardışık iki sonuç, invaziv aspergilloz şüphesini artırabilir, (1-3)-β-D-glukan aspergilloz için spesifik olmasa da (1-3)-β-D-glukanın yüksek serum konsantrasyonunun diğer nedenlerinin dışlanması gerekir¹². IPA tanısı için lateral akış testleri (LFA'lar) veya lateral akış cihazları (LFD'ler) kavramı on yıldan fazla bir süre önce önerildi, kan ve bronkoalveolar lavajın başarılı bir şekilde test edilmesi için kullanıldı³⁹⁻⁴¹. Ticari olarak üretilen iki LFD (AspLFD, OLM Diagnostics, Newcastle upon Tyne, UK) ve LFA (IMMY sona Aspergillus Galactomannan Lateral Flow Assay, IMMY, Norman, OK, USA) testi, yarı niceliksel bir okuma sağlayan ve sonuçları yorumlarken özneliği ortadan kaldıran görsel bir okuyucu ile kullanılabilir⁴¹. Serum üzerinde bronkoalveolar lavaj test edilirken IPA'nın saptanması için performans optimumu gibi görünmektedir ve LFA potansiyel olarak LFD'ye göre üstün hassasiyet sağlar^{40,42,43}. IPA için bronkoalveolar lavajın lateral akış testi güvenilir görünse de, CAPA tanısı için spesifik veriler azdır. Varsayılan CAPA'lı 23 hastadan LFA kullanılarak bronkoskopik olmayan lavaj veya bronkoalveolar lavaj test edilirken, galaktomannan için enzim immünolojik testi ile uyum mükemmeldi ($\kappa=0.702$). 1-0'luk bir galaktomannan indeks eşiği optimal birleşik performans sağlasa da (duyarlılık=%83; özgüllük=%87), 1,5'ten büyük eşiklerin kullanılması, %90'ın üzerinde özgüllükler ve pozitif olabilirlik oranları (yani >10) üretti. Bu oranlar CAPA'yı doğrulamak için yeterliydi⁴⁴. CAPA için yanak akış testinin daha fazla çok merkezli değerlendirmesi gereklidir, ancak veriler, sonuçların galaktomannan için enzim immün testi ile benzer olduğunu göstermektedir¹². Yanak akış testi basittir, bronkoalveolar lavaj ve serumun galaktomannan testine eşdeğer pozitiflik eşikleri ile hem koruma seviyesi-3 tesislerde hem de diğer uzman mikoloji merkezlerinde yapılabilir.

2020'de aspergillus PCR, bir tanıyı doğrulamak için yeterli özgüllük sağlayan iki pozitif sonucun gerekliliği ile IFD'yi tanımlamak için fikir birliği kılavuzlarına dahil edildi³. APA ile ilgili performans henüz bilinmemekle birlikte diğer hematolojik olmayan popülasyonlara benzer olması muhtemeldir. Sonuç olarak, bronkoalveolar lavaj testi tercih edilir ve PCR'nin artan duyarlılığı, hava yollarını kolonize eden veya kontamine eden *Aspergillus spp*'yi

tespit edebileceği anlamına gelse de, bronkoalveolar lavajın PCR testi, en azından galaktomannan testine benzer bir özgüllük sağlar⁴⁵. IPA'ya özgü klinik veya radyolojik kanıtların varlığında, enfekte lobdan alınan tek bir pozitif bronkoalveolar lavaj sonucunun IPA'nın göstergesi olması muhtemeldir ve galaktomannan testi genellikle uygundur. Diğer biyobelirteçlerde olduğu gibi, hematolojik olmayan popülasyonların kan dolaşımında aspergillus DNA tespiti muhtemelen düşük olacaktır, ancak çoklu kan pozitiflikleri özgüllüğü artırır da (yani >%95'e kadar) PCR pozitifliği IPA'nın göstergesidir⁴⁶. CAPA olan ve olmayan hastalarda bronkoskopik olmayan lavaj testi için (entübe edilmiş bir hastada kapalı bir aspirasyon sistemi aracılığıyla aspirasyonla geri kazanılan 10-20 mL salinin kör uygulaması olarak kabul edilir) kanıt azdır. Ticari PCR tahlilleri, antifungal dirençle ilişkili genetik belirteçleri tanımlama potansiyeli ile kalite kontrol ve metodolojik tutarlılık sağlarken çabalar metodolojik standardizasyonu iyileştirdi.

İnvaziv Aspergilloz için Güncel Kılavuzlar ve CAPA'yı Tanımlamayla İlgili Endişeler

2002'den beri, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü ile Mikoz Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu tarafından bağışıklığı baskılanmış hastalarda invaziv mikozları sınıflandırmak için konsensus tanımları yayınlanmıştır (**tablo 2**). Bu sınıflandırma konakçı faktörlere, klinik faktörlere (görüntüleme dahil) ve mikolojik kanıtlara dayanır³. Tanımlar, bağışıklığı baskılanmış hastalarda, özellikle hematolojik maligniteleri olan hastalarda IPA'yı sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılmıştır, kritik durumdaki pek çok hastanın, çoğunlukla gerekli konakçı faktörlerin yokluğu nedeniyle, kriterler kullanılarak sınıflandırılmadığı ortaya çıkmıştır. 2020 güncellemesinde fikir birliğine varılamadığı için yoğun bakımdaki hastalar dahil edilmedi³. Tanımlar, mikolojik kanıt olarak aspergillus PCR ve (1-3)-β-D-glukanı içermesine rağmen, (1-3)-β-D-glukan'ın klinik çalışmalarda veya IPA'yı tanımlamada kullanılması önerilmez³. Ayrıca, aspergillus PCR verileri en kapsamlı olarak hematolojik malignitesi olan ve kök hücre transplantasyonu olan erişkinlerde değerlendirilmiş olup sonuçlar yoğun bakım ünitesindeki hastalar için geçerli olmayabilir³. 2012 yılında, YBÜ'lerdeki hastalarda aspergillus kolonizasyonunu olası veya varsayılan IPA'dan ayırt etmeye yardımcı olmak için bir klinik algoritma (Asp ICU) yayınlandı⁴⁷. Bu klinik algoritma konakçı faktörlerini ve klinik faktörleri hesaba katarak giriş kriteri olarak alt solunum yolu örneklerinden alınan aspergillus kültürüne dayanır(**tablo 2**). Galaktomannan, aspergillus teşhisi için önemli bir biyobelirteç haline geldiğinden, galaktomannan tespitinin AspICU kriterlerine mikolojik kanıt olarak dahil edilmesi önerilmiştir^{38,48}. Ancak, IAPA'nın ortaya çıkmasıyla birlikte, IAPA'lı hastaların önemli bir kısmı Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu ile Mikoz Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu tanımları veya Asp ICU algoritması kullanılarak sınıflandırılmadı. Her iki kriter grubu da hastaların sınıflandırılması için IAPA gelişen hastalarda bulunamayabilecek tanımlanmış konak faktörlerine dayanmaktadır¹. Ayrıca, IAPA'lı hastalar, örneğin invaziv trakeobronşitli hastalarda, sınıflandırmayı engelleyen atipik pulmoner lezyonlarla başvurabilirler. Bu nedenle, bir uzman grubu, invaziv aspergillus trakeobronşiti ile IPA'nın diğer pulmoner belirtileri arasında ayırım yaparak IAPA için tanımlar önerdi (**tablo 2**)⁴⁹. IAPA için vaka tanımları, hastaları sınıflandırmak için geçici olarak ilişkili pozitif influenza testi ve başta serum ve bronkoalveolar lavaj galaktomannan olmak üzere mikolojik kanıtlarla solunum sıkıntısı için YBÜ kabulü gerektiren bir hastanın giriş kriterlerine dayanmaktadır. Şu anda, CAPA'lı hastalar için genel kabul görmüş bir vaka tanımı bulunmamaktadır. Bugüne kadar vaka serileri klinik, radyolojik ve mikolojik kriterlere (serum ve bronkoalveolar lavaj galaktomannan dahil) dayanan modifiye AspICU kriterlerini kullanmıştır, ancak konakçı faktörleri tanımlanamamaktadır. Bu medoifiye edilmiş kriter seti daha önce IAPA'lı hastaları sınıflandırmak için kullanıldı¹. IAPA ve CAPA arasında tanımlanmış konak faktörlerinin yokluğu gibi benzerlikler vardır. Bununla birlikte, IAPA ve CAPA arasında muhtemelen tropizm ve virüsün patofizyolojisi ile ilişkili olan ve IPA'ya karşı değişen konak duyarlılığına ve hastalığın klinik tezahürüne neden olabilecek farklılıklar da vardır. Her ne kadar yoğun bakım ünitesindeki influenza hastalarında herhangi bir aspergillus belirtisi IAPA'nın yüksek göstergesi olsa da, erken vaka serileri şiddetli COVID-19 hastalarında aspergillus hastalığının belirtilerinin heterojen olduğunu göstermektedir.

Tablo 2: Algoritma veya grup bazında mümkün (possible), olası(probable), varsayılan(putative) veya kanıtlanmış(proven) IPA'sı olan hastalar için vaka tanımlarının karşılaştırması

	Konak Faktörler	Klinik Faktörler	Mikolojik Kanıt	Yorumlar
EORTC ve MSGERC ³				
Olası (probable) invaziv aspergilloz	Aşağıdakilerden biri: - invaziv mantar hastalığının başlangıcı ile ilgili yakın tarihli nötropeni öyküsü (>10 gün ve < 0,5x10 ⁹ /L nötrofil) - hematolojik malignite -allojenik kök hücre transplantı -solid organ transplantı -ABPA tanısı olan hastalar haricinde terapötik olarak kortikosteroidlerin(KS)uzun süreli kullanımı:son 60günde	- Pulmoner aspergilloz (bt'de aşağıdaki dört modelden biri: yoğun, halo sign ile birlikte olan olmayan iyi sınırlanmış lezyonlar,hava hilal işareti,kavite ya da kama şeklinde segmental ya da lobar konsolidasyon) veya	Aşağıdakilerden biri: - balgamda, bronkoalveolar lavajda, bronş fırçasında veya aspiratta küf gösteren mantar elementlerinin mikroskopik tespiti; - bronkoalveolar lavaj ve bronşiyal fırça kültürüyle elde	Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda invaziv mantar hastalığı tanımları hariç tutulmuştur; konak faktörlerinin ve radyolojik özellikleriN olmaması, IAPA ve CAPA'lı hastaların sınıflandırılması için kullanılmasını

	<p>3hafta 0,3mg/kg KS -son 90gün boyunca diğer T-hücre immünsupresörlerinin kullanımı (Kalsinörin inh., TNF blokörler, lenfosit spesifik monoklonal antikorlar,immünsupresif nükleosid analogları -bilinen B hc inhibitörleri ile tedavi (ör: ibrutinib), muhtemel BCL-2 inh.(ör:venetoclax) - kalıtsal ciddi immün yetmezlik (kr. Granüloomtöz hastalık, STAT3 eks., ciddi kombine immünyetmezlik) - steroidlerle birinci basamak tedaviye dirençli olan bağırsak, akciğer veya karaciğer tutulumu içeren grade 3-4 akut graft versus host hastalığı</p>	<p>-Trakeobronşit (aşağıdakilerden biri: bronkoskopik analizde görülen trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya eskar)</p>	<p>edilen aspergillus (yani trakeobronşit); - plazma, serum, bronkoalveolar lavaj veya beyin omurilik sıvısında galaktomannan tespiti (aşağıdakilerden biri: tek serum veya plazma galaktomannan $\geq 1 \cdot 0$, bronkoalveolar lavaj sıvı galaktomannan $\geq 1 \cdot 0$, tek serum veya plazma galaktomannan $\geq 0 \cdot 7$ ve bronkoalveolar lavaj sıvı galaktomannan $\geq 0 \cdot 8$ ya da serebrospinal sıvı $\geq 1 \cdot 0$) -aspergillus PCR (aşağıdakilerden biri: plazma, serum veya tam kan üzerinde iki veya daha fazla pozitif ardışık PCR testi; veya bronkoalveolar lavaj sıvısı üzerinde iki veya daha fazla pozitif PCR testi)</p>	<p>engellemektedir.</p>
Asp ICU⁴⁷				
Varsayılan IPA	<p>Konakçı risk faktörleri (aşağıdakilerden biri: nötropeni [mutlak nötrofil sayısı 500 / mm³] yoğun bakım ünitesine giriş öncesinde veya sırasında, sitotoksik ajanlarla tedavi edilen altta yatan hematolojik veya onkolojik malignite, glukokortikoid tedavisi [prednizon eşdeğeri, 20 mg / gün] veya doğuştan veya edinilmiş immün yetmezlik);* veya mikolojik kriter (bkz. mikolojik kanıtlar)</p>	<p>Uyumlu belirti ve bulgular (aşağıdakilerden biri: en az 3 günlük uygun antibiyotik tedavisine refrakter ateş, hala antibiyotik kullanırken ve diğer belirgin bir neden olmaksızın en az 48 saatlik bir gecikme döneminden sonra tekrarlayan ateş, plöritik göğüs ağrısı,plevra sürtünmesi, dispne, hemoptizi uygun antibiyotik tedavisine ve solunum desteğine rağmen kötüleşen solunum yetmezliği); ve akciğerlerin göğüs röntgeni veya BT taraması ile anormal tıbbi görüntülemesi</p>	<p>Alt solunum yolu örneğinden Aspergillus pozitif kültür (giriş kriteri); ve bakteriyel büyüme olmadan bronkoalveolar lavaj sıvısının yarı-kantitatif aspergillus-pozitif kültürü, dallanmış hifleri gösteren pozitif bir sitolojik yayma ile birlikte*</p>	<p>Varsayılan IPA sınıflandırması için, bir konak risk faktörü, uyumlu bir bulgu veya semptom, anormal tıbbi görüntüleme ve aspergillus için pozitif alt solunum yolu örneği gereklidir (≥ 1 kriteri karşılanmazsa, hasta aspergillus kolonizasyonu olarak sınıflandırılır); AspICU kriterleri, konakçı faktörün yokluğunda bile (IAPA'lı hastaları sınıflandırmak için) eşik değerinin üzerinde galaktomannan içerir.</p>
IAPA için uzman vaka tanımları⁴⁸				
Olası (probable) trakeobronşitis	<p>İnfluenza benzeri hastalık, pozitif influenza PCR veya antijeni ve zamansal ilişki (giriş kriteri)</p>	<p>Solunum yolunda plak, psödomembran veya ülser</p>	<p>Aşağıdakilerden en az biri: serum galaktomannan indeksi > 0.5, bronkoalveolar lavaj galaktomannan indeksi $\geq 1 \cdot 0$,pozitif bronkoalveolar lavaj kültürü, pozitif non-bronkoskopik lavaj kültürü, pozitif</p>	-

			balgam kültürü, <i>Aspergillus spp</i> ile tutarlı direkt mikroskopide hifler	
Olası (probable) diğer pulmoner formlar	Influenza benzeri hastalık, pozitif influenza PCR veya antijeni ve zamansal ilişki (giriş kriteri)	Pulmoner infiltrat (başka bir nedene bağlı olmayan)	Aşağıdakilerden en az biri: serum galaktomannan indeksi >0.5, bronkoalveolar lavaj galaktomannan indeksi ≥ 1.0 , pozitif bronkoalveolar lavaj kültürü	-
Olası (probable) diğer pulmoner formlar	Influenza benzeri hastalık, pozitif influenza PCR veya antijeni ve zamansal ilişki (giriş kriteri)	Kaviter infiltrasyon (başka bir nedene bağlı olmayan)	Aşağıdakilerden biri: pozitif balgam kültürü veya pozitif trakeal aspirat kültürü	-
CAPA için önerilen vaka tanımı (EORTC ve MSGERC ³ , Asp ICU ⁴⁷ , IAPA için uzman vaka tanımları'ndan ⁴⁸ uyarlanmıştır)				
Kanıtlanmış (proven) trakeaobronşit ya da diğer pulmoner formlar	Yoğun bakımda takip ihtiyacı olan COVID-19 hastası ve zamansal ilişki (giriş kriteri)	-	Aşağıdakilerden en az biri: ilişkili doku hasarı ile invaziv büyüme gösteren mantar hiflerinin histopatolojik veya doğrudan mikroskopik tespiti; kültür veya mikroskopi ya da histoloji veya PCR ile elde edilen, steril bir aspirasyon veya akciğer bölgesinden biyopsi ile elde edilen, bulaşıcı bir hastalık sürecini gösteren aspergillus	-
Olası (probable) trakeobronşitis	Yoğun bakımda takip ihtiyacı olan COVID-19 hastası ve zamansal ilişki (giriş kriteri)	Bronkoskopik analizde görülen trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya eskar ile belirtilen trakeobronşit	Aşağıdakilerden en az biri: bronkoalveolar lavajda küfe işaret eden mantar elementlerinin mikroskopik tespiti; pozitif bronkoalveolar lavaj kültürü veya PCR; [†] serum galaktomannan indeksi >0.5 veya serum LFA indeksi >0.5; [‡] veya bronkoalveolar lavaj galaktomannan indeksi ≥ 1.0 veya bronkoalveolar lavaj LFA indeksi ≥ 1.0 [†]	-
Olası (probable) diğer pulmoner formlar	Yoğun bakımda takip ihtiyacı olan COVID-19 hastası ve zamansal ilişki (giriş kriteri)	Tercihen göğüs BT ile belgelenen pulmoner infiltrat veya kavite (başka bir nedene bağlı olmayan)	Aşağıdakilerden en az biri: bronkoalveolar lavajda küfe işaret eden mantar elementlerinin mikroskopik tespiti; pozitif bronkoalveolar lavaj kültürü; [†] serum galaktomannan	-

			<p>indeksi >0.5 veya serum LFA indeksi >0.5;[‡] bronkoalveolar lavaj galaktomannan indeksi ≥ 1.0 veya bronkoalveolar lavaj LFA indeksi ≥ 1.0;[‡] plazma, serum veya tam kanda iki veya daha fazla pozitif aspergillus PCR testi;[†] bronkoalveolar lavaj sıvısında tek bir pozitif aspergillus PCR (<36 döngü);[†] veya plazma, serum veya tam kanda tek bir pozitif aspergillus PCR ve bronkoalveolar lavaj sıvısında tek bir pozitif (herhangi bir eşik döngüsüne izin verilir)[†]</p>	
Mümkün (possible) diğer pulmoner formlar¹² §	Yoğun bakımda takip ihtiyacı olan COVID-19 hastası ve zamansal ilişki (giriş kriteri)	Tercihen göğüs BT ile belgelenen pulmoner infiltrat veya kavitasyon (başka bir nedene bağlı olmayan)	<p>Aşağıdakilerden en az biri: bir küfü gösteren non-bronkoskopik lavajda mantar elementlerinin mikroskopik tespiti; pozitif non-bronkoskopik lavaj kültürü;[†] tek non-bronkoskopik lavaj galaktomannan indeksi >4.5; iki veya daha fazla non-bronkoskopik lavaj galaktomannan indeksi >1.2; veya non-bronkoskopik lavaj galaktomannan indeksi >1.2 artı başka bir non-bronkoskopik lavaj mikolojisi testi pozitifliği (non-bronkoskopik lavaj PCR veya LFA)</p>	-

CAPA=COVID-19 ile ilişkili invaziv pulmoner aspergilloz. EORTC= Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü. IAPA=Influenza ile ilişkili pulmoner aspergilloz. ICU(YBÜ)=yoğun bakım ünitesi. IPA=invaziv pulmoner aspergilloz. LFA=yanal akış tahlili. MSGERC=Mikoz Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu.

* Tanı için bu kriterlerden sadece biri gereklidir.

† Kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya kronik solunum hastalığı olan hastalarda, kolonizasyon veya kronik aspergillozun ekarte edilmesi için PCR veya kültür sonuçları galaktomannan testi ile doğrulanmalıdır. Galaktomannan indeksi mevcut olmalıdır; galaktomannan indeksi eşığı hem enzim immünoassay hem de LFA için geçerlidir.

‡ Birincil sonuç için görsel okuyucu kullanılmalı ve doğrulayıcı galaktomannan testi aranmalıdır.

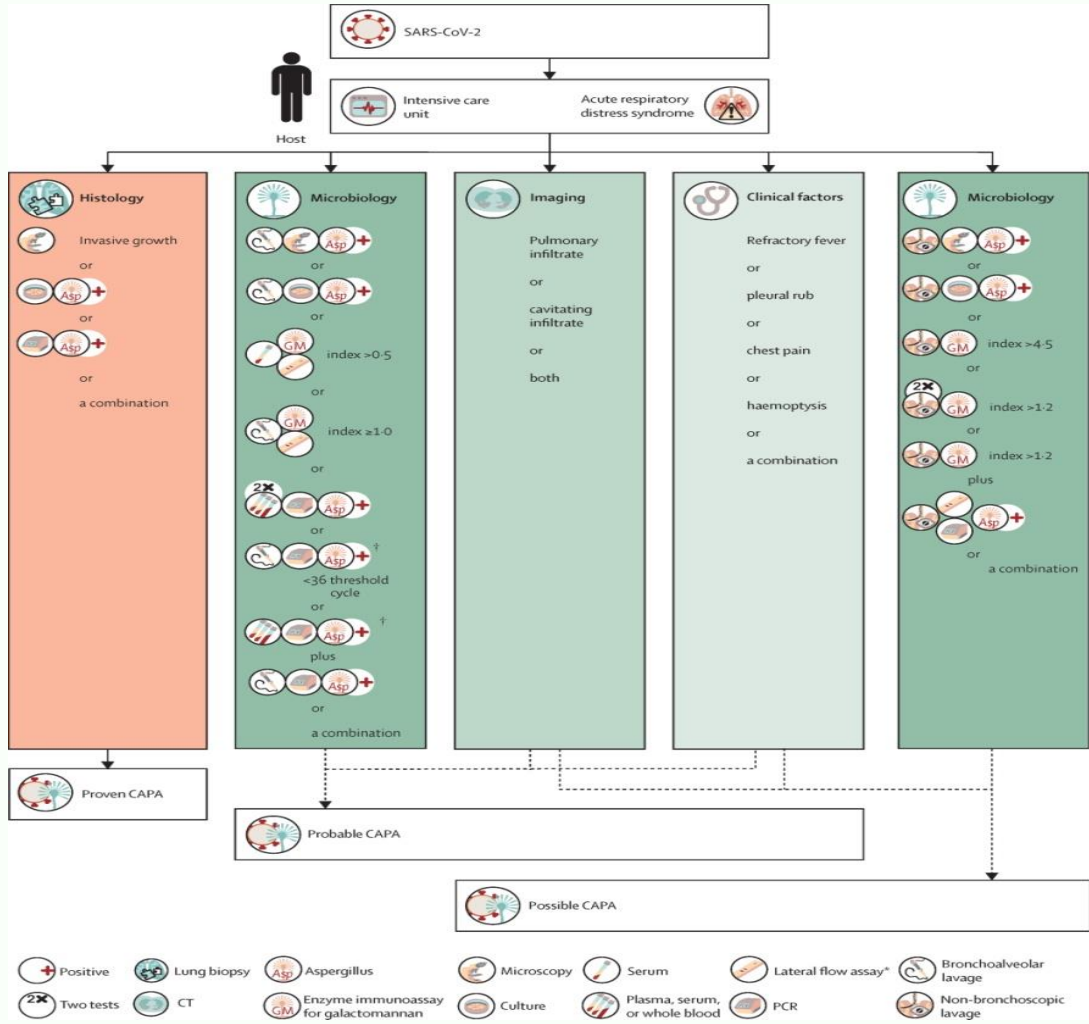
§ Mümkün (possible) CAPA'nın sınıflandırılması, büyük olasılıkla klinikte antifungal tedaviyi başlatmak için yeterli olacaktır, ancak diğer fikir birliği ifadelerine göre, hastaların klinik araştırmalara kaydedilmesi önerilmez. Mümkün (possible) CAPA, randomize bir profilaksi çalışmasında sekonder sonlanım noktası olarak kullanılabilir. Non-bronkoskopik lavaj testinin özgüllüğünü desteklemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Non-bronkoskopik lavaj, entübe bir hastada kapalı aspirasyon sistemi aracılığıyla aspirasyonla geri kazanılan 10-20 mL salinin kör uygulaması olarak kabul edilir. Bronkoalveolar lavaj ve non-bronkoskopik lavaj günümüzde CAPA tanısında eşit kabul edilmemektedir.

Klinik Çalışmalar için CAPA'nın Tanımı

CAPA, önceki bir SARS-CoV-2 enfeksiyonuna zamansal yakınlıkta IPA olarak tanımlanır. Özellikle, pozitif RT-PCR testi ile doğrulanan COVID-19 ile uyumlu klinik semptomları olan ve yoğun bakım gerektiren solunum yetmezliği gelişen hastaların, CAPA için yüksek risk altında oldukları kabul edilmelidir. Aşağıdaki giriş kriterlerini öneriyoruz: pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR hastaneye yatışı ile YBÜ yatışı arasındaki 2 hafta boyunca herhangi bir zamanda veya YBÜ kabulünden sonraki 72-96 saat içinde pozitif RT-PCR. CAPA daha sonra genellikle takip eden haftalarda gelişebilir ve süperenfeksiyon riski, COVID-19 için anti-IL-6 reseptör tedavisi veya altta yatan durumlar için kortikosteroid tedavisi ile daha da arttırılabilir. CAPA'nın patofizyolojisi hakkında daha fazla bilgi edinene kadar üç farklı sınıf öneriyoruz: mümkün (possible), olası (probable) ve kanıtlanmış (proven) (tablo 2; şekil 1, 2).

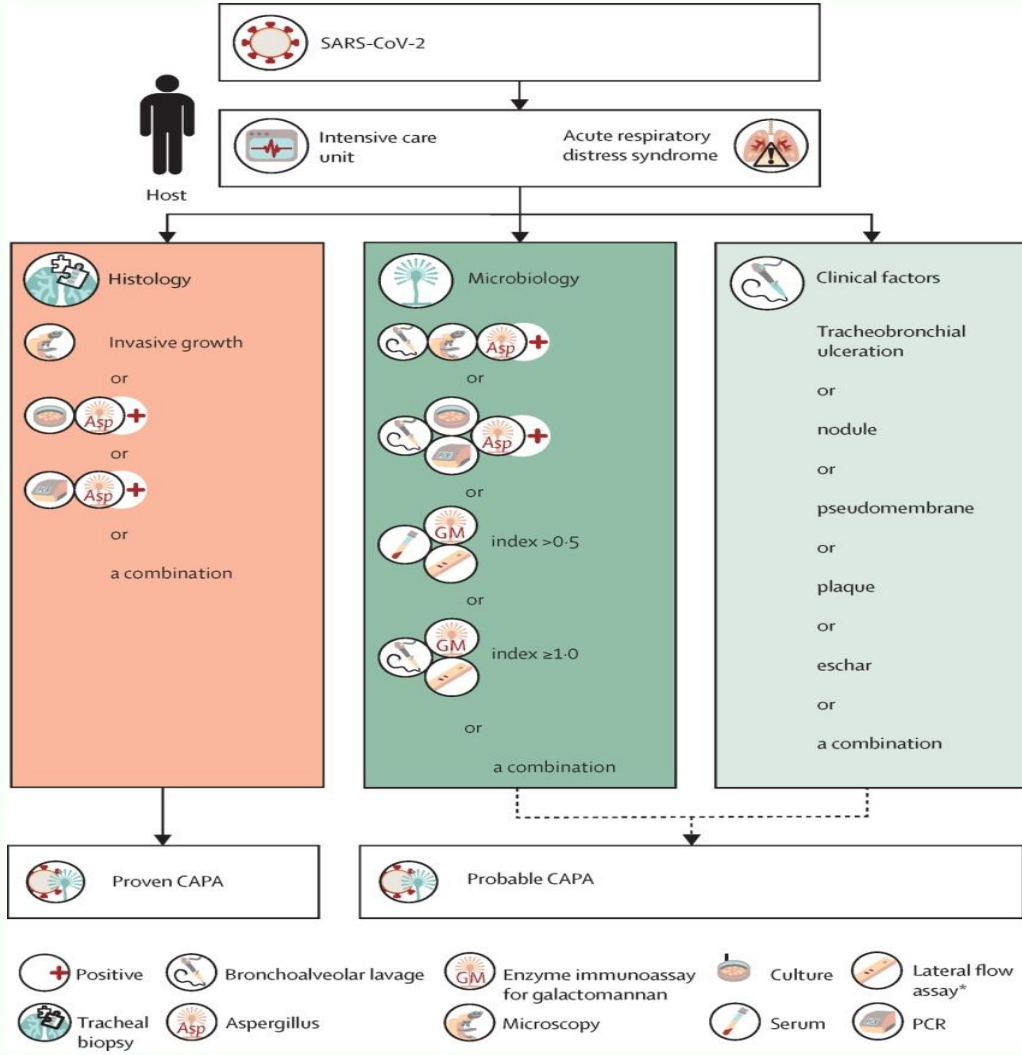
• Kanıtlanmış CAPA

Kanıtlanmış CAPA, pulmoner (şekil 1) veya trakeobronşiyal enfeksiyon (şekil 2) olarak tanımlanır. *Aspergillus spp* ile ilişkili doku hasarı ile dokularda invaziv büyüme gösteren morfolojik olarak tutarlı mantar elementlerinin histolojik veya doğrudan mikroskopik tespiti ya da histoloji çalışmalarında veya enfeksiyöz bir hastalığı gösteren akciğer bölgesinden steril aspirasyon veya biyopsi ile elde edilen materyalden PCR ile kültür veya mikroskopi ile tespit edilen aspergillus (ile veya aspergillus olmadan) ile kanıtlanmıştır (tablo 2).



Şekil 1: CAPA'nın (pulmoner form) tanımlanması ve teşhisi

Muhtemel CAPA'nın sınıflandırılması, büyük olasılıkla klinikte antifungal tedaviyi başlatmak için yeterli olacaktır, ancak diğer konsensüs ifadeleriyle uyumlu olarak, hastaların klinik araştırmalara kaydedilmesi önerilmez. Non-bronkoskopik lavaj testinin özgüllüğünü doğrulamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bronkoalveolar lavaj ve non-bronkoskopik lavaj şu anda CAPA teşhisi için eşit kabul edilmemektedir. CAPA=COVID-19 ile ilişkili aspergilloz. SARS-CoV-2=şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2. *Birincil sonuç için görsel okuyucu kullanılmalı ve doğrulayıcı galaktomannan testi aranmalıdır. † Kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya kronik solunum hastalığı olan hastalarda, kolonizasyon veya kronik aspergillozun ekarte edilmesi için PCR veya kültür sonuçları galaktomannan testi ile doğrulanmalıdır. Galaktomannan indeksi mevcut olmalıdır; galaktomannan indeksi eşliği hem enzim immünassay testi hem de yanak akış testi(LFA) için geçerlidir.



Şekil 2: CAPA'nın (trakeobronşiyal form) tanımlanması ve teşhisi

CAPA=COVID-19 ile ilişkili aspergilloz. SARS-CoV-2=şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2. *Birincil sonuç için görsel okuyucu kullanılmalı ve doğrulayıcı galaktomannan testi aranmalıdır. † Kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya kronik solunum hastalığı olan hastalarda, kolonizasyon veya kronik aspergillozun ekarte edilmesi için PCR veya kültür sonuçları galaktomannan testi ile doğrulanmalıdır. Galaktomannan indeksi mevcut olmalıdır; galaktomannan indeksi eşiği hem enzim immünassay testi hem de yanıl akış testi (LFA) için geçerlidir.

Kanıtlanmamış CAPA'lı hastalarda sınıflandırma, solunum yolundan alınan aspergillus kültürüne veya biyobelirteçlerin saptanmasına dayanır. CAPA'lı hastaları sınıflandırmanın zorluklarından bazıları; hava yolu kolonizasyonu ile invaziv enfeksiyon arasında ayırım yapılması, aerosol oluşturan tanısal prosedürleri uygulama konusundaki isteksizlik, klinik örneklerde aspergillus biyobelirteçlerinin sınırlı validasyon çalışmaları ve COVID-19'lu hastalarda aspergillus test performansına ilişkin az sayıda veri bulunmasıdır.

• Olası(Probable) CAPA

İnvaziv aspergillus trakeobronşit, farklı bir tanısal yaklaşım gerektirdiği için diğer pulmoner belirtilerden ayrı olarak sınıflandırılır (**şekil 2**). Muhtemel CAPA trakeobronşit teşhisi, bronkoskopik analiz ve mikolojik kanıtlar üzerinde tek başına veya kombinasyon halinde trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödömembran, plak veya eskarın gözlemlenmesini gerektirir (**tablo 2**).Trakeobronşit ancak trakea sisteminin bronkoskopi ile görüntülenmesi ile tanımlanabilir.

Olası CAPA tanısı için; mikolojik kanıtlarla birlikte tercihen toraks BT ile belgelenmiş pulmoner nodül ya da infiltrasyon ve/veya başka bir nedene bağlı olmayan kaviter infiltrasyon gereklidir (**şekil1, tablo 2**).

Mikolojik testler ve cut-off değerleri için mümkünse diğer IPA vaka tanımlarına uyulması amaçlanmıştır.

• Mümkün (Possible) CAPA

Kanıtlanmış ve olası (probable) hastalık tanımlarının araştırmalarda güvenilir olduğu gösterilmiş olsa da IPA'nın bulunma olasılığının düşük olması ve fikir birliğinin olmaması nedeniyle çoğu tanımda mümkün (possible) kategorisi terk edilmiřtir³. Bununla birlikte, COVID-19 ortamında ve CAPA teşhisiyle ilgili zorluklar göz önüne alındığında, klinisyenlerin test validasyonu tamamlanmamış numunelerde pozitif çıkan hastaları derecelendirmesine olanak tanıyan mümkün (possible) bir CAPA kategorisi öneriyoruz ve bu kategori büyük olasılıkla ampirik antifungal tedaviye göre bir gelişmeyi temsil eder (**tablo 2**)⁵⁰. Mümkün CAPA tanısı için; non-bronkoskopik lavaj ile elde edilen mikolojik kanıtlarla (tek başına veya kombinasyon halinde; mikroskopi, kültür veya galaktomannan) birlikte tercihen toraks BT ile belgelenmiş pulmoner nodül ya da infiltrasyon ve/veya başka bir nedene bağlı olmayan kaviter infiltrasyon gereklidir (**şekil1, tablo 2**)¹². Non-bronkoskopik lavajda galaktomannan tespiti, CAPA için kanıt olarak kabul edilir, ancak önerilen cut-off değerleri tek bir çalışmaya dayanmaktadır ve daha fazla doğrulama gereklidir¹². Mümkün CAPA'nın sınıflandırılması, klinik ortamda antifungal tedaviyi başlatmak için büyük olasılıkla yeterli olacak olsa da, diğer konsensus ifadeleriyle uyumlu olarak, hastaların klinik araştırmalara kaydedilmesi önerilmektedir. Bu kategoriden, daha fazla kanıt ortaya çıktııkça bazı tanı prosedürleri geliştirilebilir.

CAPA'nın Klinik Yönetimine İlişkin Kılavuz

Aşağıdaki klinik bulgulardan herhangi biri:

Başka belirgin bir neden olmaksızın 3 günden uzun süren refrakter ateş ya da uygun antibiyotik tedavisi sırasında 48saaten daha uzun ateş düşmesi ardından yeni ateş periyodu; kötüleşen solunum durumu (örn.takipne veya artan oksijen ihtiyacı); hemoptizi; plevral frotman ya da göğüs ağrısı, kritik hastalığı olan COVID-19 hastaları için önerilen tüm desteği almasına rağmen 5-14 günden fazla refrakter solunum yetmezliği olan hastalarda CAPA için tanısal araştırmalara başlamayı gerektirir¹. Bununla birlikte, klinik özelliklerin başlangıcı değişken olabilir ve hastalarda YBÜ'ye kabul sırasında CAPA ile başvurabilir veya YBÜ'ye kabul sonrasında CAPA ortaya çıkabilir. Bu varyasyon, dahil etme kriterlerini karşılayan hastaların düzenli ve kalıcı olarak test edilmesi ihtiyacını göstermektedir. Tanısal araştırmalar, klinik kötüleşmenin, venöz tromboembolik olaylar ve kalp hastalığı gibi diğer faktörlerin aksine IPA ile uyumlu olabilecek bir pnömonik sürecin ilerlemesinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını gösterecek olan BT'yi (veya muhtemelen tekrar eden BT'yi) içerebilir. Akciğer görüntüleme bulguları, enfeksiyon kontrolü için uygun önlemler altında alt solunum yolundan örnekleme ile desteklenmelidir⁵¹. Klinik yanıt vermeyen veya ilerleyici nodüler infiltratları olan hastalarda, yararlar hasta için risklerden veya bulaşma riskinden ağır basıyorsa, BT kılavuzluğunda biyopsi veya bronkoskopi düşünölmelidir Ventilasyon uygulanan hastalarda önemli bir komplikasyon riski olduğu ve CAPA'nın yoğun bakım ünitesine kabul sırasında uzun bir süre boyunca (yani birkaç hafta) ortaya çıktığının gösterildiği göz önüne alındığında, bu prosedürler için en uygun zaman noktası bilinmemektedir¹². Entübe hastalarda düzenli olarak trakeal aspirat ve non-bronkoskopik lavaj yapılabilir non-bronkoskopik lavaj kapalı aspirasyon kateteri kullanılarak enfeksiyon riskini azaltır³⁴. Solunum numuneleri, doğrudan mikroskopi, yüksek hacimli kültür, bakterilere ve *Aspergillus spp*'ye özđu PCR ile kapsamlı mikrobiyolojik değerlendirme, bronkoalveolar lavaj veya non-bronkoskopik lavaj sıvısında galaktomannan için testi ve varsa aspergillus LFA ile (yani, IMMY sona Aspergillus Galactomannan Lateral Flow Assay) veya LFD (yani, AspLFD) testlerine tabii tutulmalıdır⁴⁰. PCR, galaktomannan ve LFA veya LFD testi ayrıca, hastalığı esas olarak hava yollarıyla sınırlı olan, CAPA'lı hastalar da dahil olmak üzere nötropenik olmayan hastalarda duyarlılığın düşük, ancak özgülüğü yüksek olan serum numunelerinde de yapılabilir. Azol direnci olan bölgelerde (hem ölkeler içinde hem de ölkeler arasında) veya azol tedavisine yanıt vermeyen hastalarda aspergillus izolatları, ađar taraması(VIPcheck, Mediaproducts, Groningen, Netherlands) ve ardından SensiTitre (Thermo Fisher Scientific, USA), broth mikrodilüsyon testi veya gradyan konsantrasyon şeritleri (E-test, bioMérieux, Nürtingen, Germany) ile azol direnci açısından test edilmelidir. Bir enfeksiyon sırasında solunum kültürleri hem azole duyarlı hem de azole dirençli izolatlar içerebileceğinden, en az beř koloni test edilmelidir⁵³. SARS-CoV-2 için PCR pozitif olan hastalarda YBÜ'den taburcu olana kadar ya da iyileşmiş akciğer fonksiyonu ile birlikte 7 günden uzun süre ateşsiz dönem olana kadar serum galaktomannan enzim immünassay ile ya da enzim immünassay testi mevcut değilse ve eđer bölgesel olarak mevcutsa LFA ya da LFD ⁵⁴ ile haftada üç kez tarama düşünölmelidir. İdeal olarak, bu tip taramaya, bir CAPA araştırmasını tetikleyen pozitif testlerle birlikte kültür, PCR, galaktomannan (Platelia Aspergillus Ag Kit, Bio-Rad, Hercules, California, USA) veya LFA ya da LFD ile solunum örneklerinin (non-bronkoskopik lavaj, trakeal aspirat, balgam) düzenli (haftada bir) olarak taranması eşlik edebilir (**şekil 1 ve 2**).Biyobelirteçlerin genellikle bronkoalveolar lavaj ve serum için doğrulanması, ancak trakeal aspirat, balgam ve non- bronkoskopik lavaj dahil olmak üzere diğer numuneler için geçerli olmaması bir problemdir (**tablo 1**). Bu testler bu numuneler için doğrulanmadığından ve eşik değerleri belirlenmediğinden, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır ve daha fazla bilimsel kanıt elde edilene kadar hasta sınıflandırmasındaki değerleri belirsizdir. COVID-19 hastaları aynı zamanda yüksek IPA riskine sebep olan ek komorbiditelere sahipse, sağlanan konsensüs kriterlerinin, CAPA tanısında anahtar testler için doğrulanmamış örneklerin zorluklarına karşı özel olarak geliştirildiği için kullanılmasını öneriyoruz.

Antifungal Tedavi

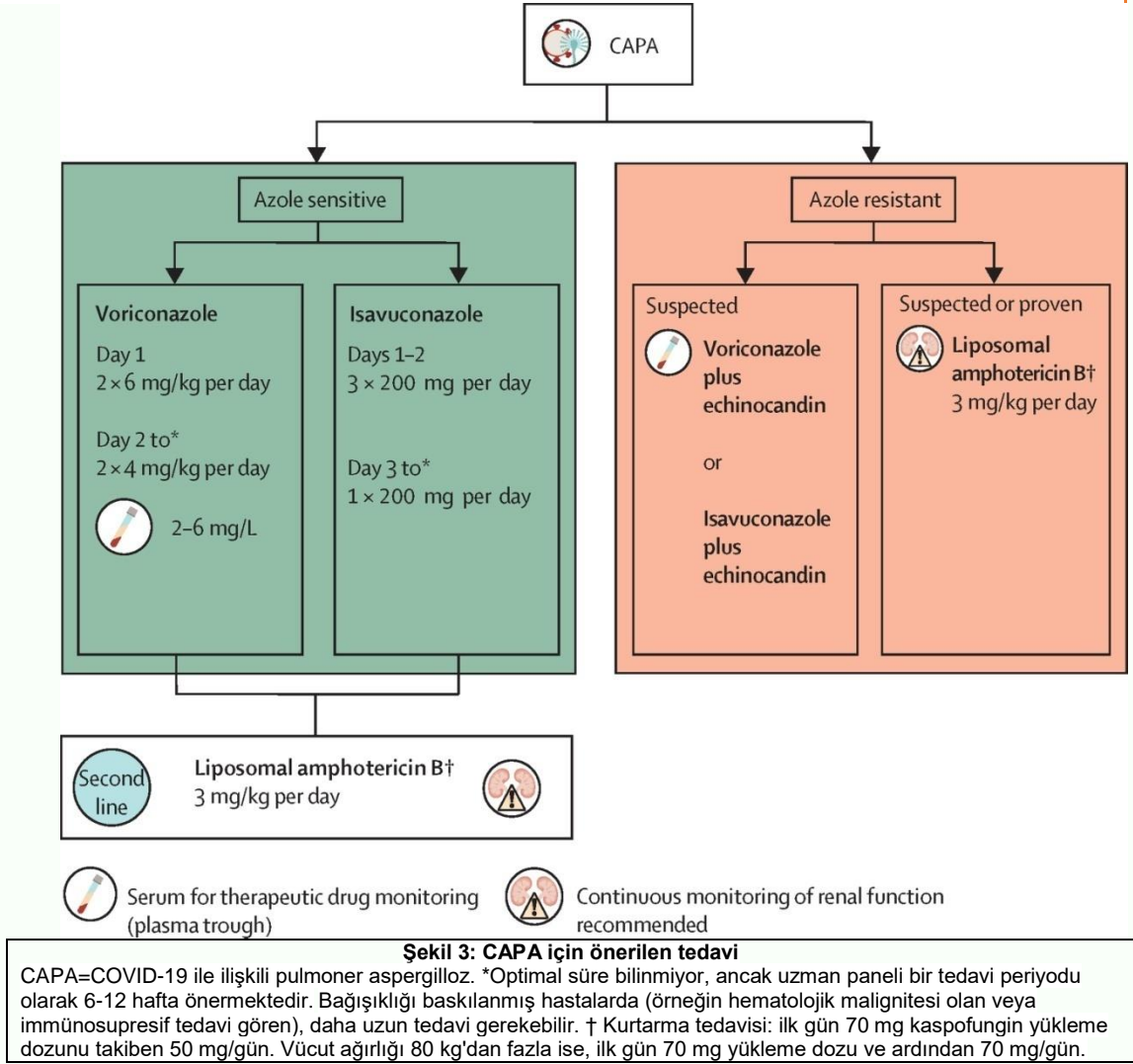
Mümkün (possible), olası (probable) ve kanıtlanmış CAPA için birinci basamak tedavi olarak vorikonazol veya isavukonazolü öneriyoruz⁵³. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında IPA tedavisinin birincil odak noktası akciğer enfeksiyonunun yönetimidir. 2002'deki dönüm noktası niteliğindeki çalışmadan bu yana, vorikonazol, invaziv aspergilloz tedavisi için temel ilaç olmuştur⁵⁵.

Antifungal tedavilerin etkinliğini karşılaştırmak için hala çok az belgelenmiş CAPA vakası olmasına rağmen, tedavinin COVID-19'u olmayan hastalardakinden farklı olacağını gösteren hiçbir veri yoktur. Bununla birlikte, CAPA için bu tedavi önerilerine ilişkin birden fazla özel uyarı vardır (**panel**). Genel olarak, hematolojik malignite ortamının dışında, IPA için önerilen birinci basamak tedavi vorikonazol^{53,67} olmasına rağmen, şiddetli COVID-19 hastalarında vorikonazol kullanımının alternatif birinci basamak tedavi seçeneklerini garanti edebilecek birkaç dezavantajı vardır. Dar terapötik penceresinin⁶⁸ yanı sıra, özellikle ilaç-ilaç etkileşimleri, yoğun bakımda vorikonazol kullanımını azaltabilir, ancak tüm triazoller diğer birçok ilaçla etkileşime girme eğilimindedir⁶⁹ CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 yoluyla metabolize olan vorikonazol, yoğun bakım ortamında başlıca ilaç-ilaç etkileşimleriyle en sık ilişkilendirilen ilaçlar arasındadır⁷⁰ ve aynı zamanda CYP3A4 için bir substrat olan remdesivir gibi COVID-19 tedavileri ile etkileşimler gösterebilir, metabolizmasına öncelikle hidrolaz aktivitesi aracılık etse de genel etki henüz tam olarak anlaşılammıştır⁷¹ Hematolojik malignite ortamı dışında isavukonazol için çok az veri olmasına rağmen, isavukonazol - vorikonazol ile karşılaştırıldığında olumlu bir farmakokinetik profil ve daha az toksisite göstermiştir⁵⁷. İzavukonazol çekici bir birinci basamak tedavi seçeneği olarak görülebilse de, isavukonazolün CYP3A4 yoluyla metabolize edildiğini ve bu nedenle sorunlu olabileceğini düşünmek önemlidir; bununla birlikte, ilaç-ilaç etkileşimleri genellikle isavukonazol ile vorikonazole göre daha az belirgindir^{72,73}. Lipozomal amfoterisin B, YBÜ'de IPA tedavisi için birincil alternatif seçenek ilaçtır⁶⁷; ancak nefrotoksiktir ve özellikle halihazırda akut böbrek hasarı olan hastalarda böbrek fonksiyonunun daha da bozulmasına neden olabilir⁷⁴. Renal toksisite ile ilgili endişe, renal tropizm gösteren ve böbrek hasarının sık görülen bir nedeni olan SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalar için özellikle önemlidir⁷⁵. Alternatif ikinci basamak seçenekler, posakonazol veya ekinokandinlerdir. Ekinokandinler, diğer seçenekler bırakılmışsa monoterapi olarak kullanılmamalıdır, ancak gerçekten ihtiyaç varsa kurtarma tedavisi için kullanılabilirler⁷⁶. Geliştirilmekte olan yeni antifungaller (yani, fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim ve rezafungin) gelecekteki seçenekler olabilir⁷⁷. Önerilen bir tedavi yolu **şekil 3'te** verilmiştir. CAPA vakalarının yüksek prevalansı ile birlikte tanılmal zorluklar ve bildirilen aşırı mortalite, IAPA'lı hastalar için önerilenlere benzer şekilde antifungal profilaksi denemelerini haklı çıkarabilir⁴⁹; triazoller dışında geliştirilmekte olan bazı yeni antifungaller uygun alternatifler haline gelebilir. Bununla birlikte, şu anda, yoğun bakım ünitesinde *Aspergillus spp'*ye karşı etkin hiçbir antifungal ilaç profilaktik kullanım için ruhsatlandırılmamıştır. Zorunlu destekleyici önlemler için eke bakınız (**Ek s 1**).

Panel: CAPA tedavi önerileri için spesifik uyarılar

- Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda gastropareziye bağlı olası emilim bozukluğu nedeniyle uygulama yolu tercihen intravenöz olmalıdır.
- Vorikonazol tedavisi (yükleme dozu: günde iki kez 6mg/kg; idame dozu: günde iki kez 4mg/kg) özellikle bilinen ciddi toksisite ile amfoterisin B deoksikolat ile tedaviden daha iyi sonuçlara sahiptir⁵⁵. Bununla birlikte, vorikonazol için duyarlılık testinin sonuçları gelmeden önce, epidemiyolojik olarak ilaca dirençli modeller bu tedaviyi destekliyorsa, lipozomal amfoterisin B başlangıç tedavisi için düşünülebilir. Lipozomal amfoterisin B'nin önerilen başlangıç dozu, günde 3 mg/kg'dır⁵⁶.
- Günlük isavukonazol (yükleme dozu: günde üç kez 6 doz için 200mg, son yüklem dozunda 12/24saat sonra idame dozu: günde 1 kez 200mg) tedavisi, vorikonazole benzer klinik aktiviteye sahiptir, ancak hepatotoksisite ve nörotoksisite daha azdır ve düzeltilmiş QT aralığı uzaması riskini de azaltır^{57,58}.
- Ekinokandinlerin primer invaziv aspergillozda monoterapi olarak kullanılması önerilmez⁵⁹; ancak, bir azol ile kombinasyon halinde, kritik hastalarda ve azol direnci prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, bazı terapötik avantajlara sahip olabilir⁶⁰, çünkü kombinasyon tedavisi, minimal inhibitör konsantrasyonlar elde edilene kadar kapsamı genişletebilir⁶¹.
- Posakonazol, mükemmel in vitro aspergillus aktivitesine sahiptir ve COVID-19'u olmayan hastalarda kurtarma tedavisi olarak başarıyla kullanılmıştır⁶².
- Itrakonazol, mükemmel in vitro aspergillus aktivitesi gösterir ancak varolan rejimlerle güçlü karşılaştırmalı verilere sahip değildir⁶³.
- Azole dirençli suşlar için polien tedavisi önerilmektedir, ancak özellikle azole dirençli hastalık belgeleniyorsa, ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nin çıkarıp açan tedavi tanımına sahip **olorofim** gibi yeni sınıf ajanlar alternatif olarak düşünülmelidir⁶⁴. İnositol asilaz inhibitörü fosmanogepix, invaziv aspergilloz için klinik deney aşamasındadır⁶⁵, oral triterpenoid betaglukan inhibitörü ibrexafungerp de invaziv aspergilloz ve invaziv kandidiyaz için klinik deney aşamasındadır⁶⁶. Bu ilaçlardan bazılarında seçilmiş hasta bazında erişilebilir.

- Optimal tedavi süresi bilinmemektedir ve radyolojik akciğer görüntülemesi yardımcı bir gösterge olmayabilir, ancak uzman paneli bir tedavi periyodunu 6-12 hafta olarak önermektedir. Bununla birlikte, tedavi sonlandırılmadan önce infiltratların rezolüsyonunu belgelemek için takip akciğer BT görüntülemesinin uygulanması makul görünmektedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda (örn. hematolojik malignitesi olan veya immünosupresif tedavi gören), diğer hastalara göre daha uzun süre tedavi gerekebilir. Terapötik yanıtın bir ölçüsü olarak serumdaki galaktomannan indeksinin takip edilmesi, nötropenik olmayan hastalarda zayıf duyarlılığı nedeniyle sınırlı olabilir, ancak galaktomannan testi için takip solunum örneklerinin alınması, galaktomannan pozitif olan hastalarda etkinliği belirlemek için yararlı olabilir ve bu da tedavi süresinin belirlenmesine yardımcı olabilir.



Teröpatik İlaç Monitörizasyonu

Terapötik ilaç takibi, CAPA'lı hastaların tedavisinde başka bir anahtar bileşendir. Bozulmuş böbrek veya karaciğer fonksiyonu, sürekli renal replasman tedavisi veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, ilaç konsantrasyonlarını tahmin etmeyi zorlaştırır ve bu nedenle etkili ve güvenli ilaca maruz kalma için terapötik ilaç monitörizasyonu önerilir. İlaç maruziyetini etkileyen diğer önemli unsurlar; özellikle isavukonazol ve posakonazol için protein bağlanması, değişken ilaç absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve klirensidir. Ayrıca, bu popülasyon sıklıkla birden fazla ilaç alır ve bu nedenle ilaç-ilac etkileşimleri açısından yüksek risk altındadır.

Özellikle vorikonazol ve posakonazol için tamamen duyarlı *Aspergillus* türlerinin bulunduğu durumlarda, CAPA'lı hastalarda haftalık terapötik ilaç monitörizasyonunu (ilk hafta iki kez) öneriyoruz. Vorikonazol için önerilen plazma çukur konsantrasyonu 2-6 mg/L'dir⁵³. Posakonazol için alt sınır 1 mg/L'dir. Faz 3 çalışmalarında posakonazol için güvenli görünen üst sınır 3,75 mg/L'dir^{78,79}. Azole dirençli enfeksiyonlarda yüksek doz posakonazol kullanımına ilişkin daha fazla veri ortaya çıkmaktadır⁸⁰. Buna karşılık, isavukonazol için hiçbir hedef konsantrasyonu tanımlanmamıştır, ancak renal replasman tedavisi veya diğer ekstrakorporeal tedavileri gören ya

da obezitesi olan hastalarda terapötik ilaç monitörizasyonu garanti uygun dozu garanti edebilir⁸¹. Lipozomal amfoterisin B'nin terapötik ilaç monitörizasyonu garanti edilmez⁵³. Obezitesi olan hastalarda veya deksametazon tedavisi sırasında, dozların minimum etkili konsantrasyonun üzerinde kalmasını sağlamak için ekinokandinlerin terapötik ilaç monitörizasyonuna ihtiyacı olabilir^{82,83}

SONUÇ

CAPA için önerilen konsensüs tanımları, araştırmacıların hastaları kayıtlarda ve girişimsel klinik çalışmalarda homojen bir şekilde sınıflandırmasını sağlar. Ayrıca tanımlar günlük uygulamada CAPA'lı hastaları yönetmek için kullanılabilir. Önerilen tanımlar, gelecekteki çalışmaların kalitesini artırmak ve hava yolu kolonizasyonu olan hastaları invaziv enfeksiyonlu hastalardan ayırt etmek için IPA için doğrulanmış testlere dayanmaktadır, ancak aynı zamanda klinik pragmatizm ihtiyacını da kabul etmektedirler. Rehberimiz, CAPA'nın anlaşılmasını daha da geliştirmek için hem klinik deneyleri hem de klinik yönetimi kolaylaştırmayı amaçlamaktadır. Zamanla, tanımları ve yönetim algoritmalarını daha da geliştirmek için yeni bilgiler kullanılacaktır. Konak faktörlerinin ve immünojenik savunmanın rolünü aydınlatmak, pulmoner ve trakeobronşial aspergilloz fenotiplerini ayırt etmek ve bir dizi tanı ve tedavi endişesini ele almak için CAPA ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırma stratejisi ve seçim kriterleri

Bu çalışmaya ilişkin veriler, MEDLINE, Current Contents, PubMed, Embase aramalarıyla ve aşağıdaki arama dizesi kullanılarak ilgili makalelerden alınan referanslarla belirlenmiştir.

"(Aspergill*)" AND ('invasive' OR 'infection' OR 'case' OR 'patient' OR 'report') AND ('COVID*' OR 'corona*'), AND ('SARS CoV 2') AND ('Aspergill*'), and "(Aspergill*)" AND (guideline OR treatment OR therapy OR diagnosis OR therapeutic drug monitoring)."

Yalnızca 1 Ocak 2000 ile 31 Ağustos 2020 arasında İngilizce olarak yayınlanan makaleler dahil edildi.

Katkıda Bulunanlar

PK ve OAC, yazarların çalışmalarını koordine etti ve makalenin geliştirilmesine rehberlik etti. Tüm yazarlar, ilk taslağa, literatür taramasına, veri tablolarının derlenmesine ve önerilerin yorumlanması ve değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur. Tüm yazarlar gözden geçirme ve revizyonlara katılmış, nihai makaleyi onaylamıştır ve çalışmanın herhangi bir bölümünün doğruluğu veya bütünlüğü ile ilgili soruların uygun şekilde soruşturulmasını ve çözülmesini sağlamak için çalışmanın tüm yönlerinden sorumludur.

Çıkar Beyanı

PK has received non-financial scientific grants from Miltenyi Biotec and the Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases; and lecture honoraria from, or is advisor to, Akademie für Infektionsmedizin, Astellas Pharma, European Confederation of Medical Mycology, Gilead Sciences, Gesundheits- und Pflegezentrum Ruesselsheim Academy Ruesselsheim, Merck Sharp and Dohme, Noxxon, and University Hospital of Munich, outside the submitted work. MB has participated in advisory boards or received speaker honoraria from Achaogen, Angelini, Astellas, Bayer, Basilea, BioMérieux, Cidara, Gilead Sciences, Menarini, Merck Sharp and Dohme, Nabriva, Paratek, Pfizer, Roche, Melinta, Shionogi, Tetrphase, VenatoRx, and Vifor; and has received study grants from Angelini, Basilea, Astellas, Shionogi, Cidara, Melinta, Gilead Sciences, Pfizer, and Merck Sharp and Dohme, outside the submitted work. SCAC has participated in advisory boards or received speaker honoraria from Merck Sharp and Dohme Australia and Gilead Sciences; and has received untied educational grants from Merck Sharp and Dohme Australia and grants from F2G, outside the submitted work. ALC reports grants from Pfizer and Astellas; personal fees from Pfizer, Astellas, and Gilead Sciences; and personal fees and non-financial support from Eurofarma, United Medical-Biotoscana, and Merck Sharp and Dohme, outside the submitted work. MH reports grants from Gilead Sciences and Pfizer, outside the submitted work. NK reports grants from Pfizer and personal fees from Astellas, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, and Pfizer, outside the submitted work. CL-F reports grants from Gilead Sciences and Astellas Pharma; personal fees from Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, Basilea, and Angelini; and other from Gilead Sciences, Astellas Pharma, Merck Sharp and Dohme, and Basilea, outside the submitted work. ROO reports grants from Pfizer and Gilead Sciences, outside the submitted work. DCV is supported by the Fonds de la recherche en sante du Quebec clinician-scientist scholar program (Junior 2); has received research grants from Canadian Institutes of Health Research, CSL Behring Canada, La Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie, and US Department of Defense; has received clinical trials funding from Cidara Therapeutics, CSL Behring, and Janssen Pharmaceuticals; and is an advisor to, or has received speaker honoraria from, CSL Behring, Novartis Canada, and UCB Biosciences. L-PZ reports grants from Merck Sharp and Dohme and Pfizer, outside the submitted work. BB reports personal fees from Baxalta, Celgene, Merck Sharp and Dohme, Mundipharma, Johnson and Johnson, Roche, and Takeda; and grants from Celgene, Merck Sharp and Dohme, Roche, Sanofi, Takeda, and AstraZeneca, outside the submitted work. RB has served as a consultant to Astellas Pharma, F2G, Amlyx, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, and Pfizer; and has received unrestricted and research grants from Astellas Pharma, Gilead Sciences, Merck Sharp and Dohme, and Pfizer, outside the submitted work, for which contracts were through Radboudumc and all payments were invoiced by Radboudumc. J-PG has participated in advisory boards or received speaker honoraria from Pfizer and Gilead Sciences, outside the submitted work. JRP reports grants from Merck Sharp and Dohme, Astellas, Pfizer, Amlyx, Ampili, and Minnetronix; and other from F2G, Scynexis, and Matinas, outside the submitted work. TFP reports grants to UT Health San Antonio from Cidara and F2G; and consulting fees from Basilea, Mayne, Merck, Pfizer, and Scynexis, outside the submitted work. JFM reports grants from F2G and Pulmocide; consultancy fees from Scynexis; and speaker fees from Gilead Sciences, United Medical, and TEVA, outside the submitted work. LO-Z reports grants from Gilead Sciences, Astellas, Pfizer, Cidara, Scynexis; and personal fees from Gilead Sciences, Astellas, Pfizer, Cidara, F2G, Viracor, and Stendhal, outside the submitted work. PLW reports speaker fees from Gilead Sciences, F2G, Merck Sharp and Dohme, and Pfizer; expert advice fees from Gilead Sciences and F2G; and meeting sponsorship from Bruker, Dynamiker, Launch Diagnostics, and Gilead Sciences. PLW did diagnostic evaluations for Bruker, Dynamiker, and Launch Diagnostics and is a founding member of the European Aspergillus PCR Initiative. PEV reports grants from Mundipharma, F2G, Pfizer, Thermofisher, Cidara, and Gilead Sciences; and non-financial support from IMMY, outside the submitted work. OAC is supported by the German Federal Ministry of Research and Education; is funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft under Germany's Excellence Strategy (CECAD, EXC 2030— 390661388); and has received research grants from, is an advisor to, or received lecture honoraria from Actelion, Allegra Therapeutics, Al-Jazeera Pharmaceuticals, Amlyx, Astellas, Basilea, Biosys, Cidara, Da Volterra, Entasis, F2G, Gilead Sciences, Grupo Biotoscana, IQVIA, Janssen, Matinas, Medicines Company, MedPace, Melinta Therapeutics, Menarini, Merck Sharp and Dohme, Mylan, Nabriva, Noxxon, Octapharma, Paratek, Pfizer, PSI, Roche Diagnostics, Scynexis, and Shionogi. AC and TP declare no competing interests.

Teşekkür

Susann Blossfeld' teknik destekleri için, Ullrich Bette'ye makaleyi eleştirel olarak gözden geçirdiği için teşekkür ederiz. Tıbbi ressam olan Matteo Oliverio'ya şekilleri yarattığı için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6:782–792. [PubMed] [Google Scholar]
2. Vehreschild JJ, Bröckelmann PJ, Bangard C. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection coinciding with invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Epidemiol Infect.* 2012;140:18–52. [PubMed] [Google Scholar]
3. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71:1367–1376. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2020;63:528–534. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Alanio A, Dellière S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8:e48–e49. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:132–135. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Nasir N, Farooqi J, Mahmood SF, Jabeen K. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: an observational study from Pakistan. *Mycoses.* 2020;63:766–770. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)—from immunology to treatment. *J Fungi (Basel)* 2020;6:91. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Gangneux JP, Reizine F, Guegan H. Is the COVID-19 pandemic a good time to include aspergillus molecular detection to categorize aspergillosis in ICU patients? A monocentric experience. *J Fungi (Basel)* 2020;10:105. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1065. published online July 28. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. White PL, Dhillon R, Cordey A. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin Infect Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1298. published online Aug 29. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Koehler P, Salmanton-García J, Gräfe SK. Baseline predictors influencing the prognosis of invasive aspergillosis in adults. *Mycoses.* 2019;62:651–658. [PubMed] [Google Scholar]
14. Mohamed A, Hassan T, Trzos-Grzybowska M. Multi-triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* and SARS-CoV-2 co-infection: a lethal combination. *Med Mycol Case Rep.* 2020 doi: 10.1016/j.mmcr.2020.06.005. published online June 26. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Meijer EFJ, Dofferhoff ASM, Hoiting O, Buil JB, Meis JF. Azole-resistant COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in an immunocompetent host: a case report. *J Fungi (Basel)* 2020;6:79. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Ghelfenstein-Ferreira T, Saade A, Alanio A. Recovery of a triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* in respiratory specimen of COVID-19 patient in ICU—a case report. *Med Mycol Case Rep.* 2020 doi: 10.1016/j.mmcr.2020.06.006. published online July 2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Short KR, Kasper J, van der Aa S. Influenza virus damages the alveolar barrier by disrupting epithelial cell tight junctions. *Eur Respir J.* 2016;47:954–966. [PubMed] [Google Scholar]
18. Herold S, Becker C, Ridge KM, Buding GR. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J.* 2015;45:1463–1478. [PubMed] [Google Scholar]
19. Qin C, Zhou L, Hu Z. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71:762–768. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
20. Stanzani M, Vianelli N, Cavo M, Kontoyiannis DP, Lewis RE. Development and internal validation of a model for predicting 60-day risk of invasive mould disease in patients with haematological malignancies. *J Infect.* 2019;78:484–490. [PubMed] [Google Scholar]
21. Wahidi MM, Shojaee S, Lamb CR. The use of bronchoscopy during the coronavirus disease 2019 pandemic: CHEST/AABIP guideline and expert panel report. *Chest.* 2020;158:1268–1281. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Houlihan CF, Vora N, Byrne T. Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers. *Lancet.* 2020;396:e6–e7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Horby P, Lim WS, Emberson JR. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2021436. published online July 17. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa954. published online July 11. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients. *Med Mycol.* 2009;47(suppl 1):S271–S281. [PubMed] [Google Scholar]
26. Lang M, Som A, Mendoza DP. Detection of unsuspected coronavirus disease 2019 cases by computed tomography and retrospective implementation of the Radiological Society of North America/Society of Thoracic Radiology/American College of Radiology consensus guidelines. *J Thorac Imaging.* 2020;35:346–353. [PubMed] [Google Scholar]
27. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2020;27:e52–e54. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
28. Koehler P, Bassetti M, Kochanek M, Shimabukuro-Vornhagen A, Cornely OA. Intensive care management of influenza-associated pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:1501–1509. [PubMed] [Google Scholar]

29. Zhang H, Zhou P, Wei Y. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172:629–632. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
30. Torrego A, Pajares V, Fernández-Arias C, Vera P, Mancebo J. Bronchoscopy in patients with COVID-19 with invasive mechanical ventilation: a single-center experience. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:284–287. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
31. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581:465–469. [PubMed] [Google Scholar]
32. Bullard J, Dust K, Funk D. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa638. published online May 22. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:1059–1061. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
34. Van Biesen S, Kwa D, Bosman RJ, Juffermans NP. Detection of invasive pulmonary aspergillosis in COVID-19 with non-directed BAL. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:1171–1173. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
35. Rutsaert L, Steinfors N, Van Hunsel T. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Intensive Care.* 2020;10:71. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
36. Antinori S, Rech R, Galimberti L. Invasive pulmonary aspergillosis complicating SARS-CoV-2 pneumonia: a diagnostic challenge. *Travel Med Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101752. published online May 26. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Verweij PE, Gangneux J-P, Bassetti M. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe.* 2020;1:e53–e55. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
38. Talento AF, Dunne K, Joyce EA. A prospective study of fungal biomarkers to improve management of invasive fungal diseases in a mixed specialty critical care unit. *J Crit Care.* 2017;40:119–127. [PubMed] [Google Scholar]
39. Thornton CR. Development of an immunochromatographic lateral-flow device for rapid serodiagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:1095–1105. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
40. Pan Z, Fu M, Zhang J, Zhou H, Fu Y, Zhou J. Diagnostic accuracy of a novel lateral-flow device in invasive aspergillosis: a meta-analysis. *J Med Microbiol.* 2015;64:702–707. [PubMed] [Google Scholar]
41. Jenks JD, Prattes J, Frank J. Performance of the bronchoalveolar lavage fluid aspergillus galactomannan lateral flow assay with cube reader for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1281. published online Aug 31. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Mercier T, Dunbar A, de Kort E. Lateral flow assays for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in adult hematology patients: a comparative multicenter study. *Med Mycol.* 2020;58:444–452. [PubMed] [Google Scholar]
43. Lass-Flörl C, Lo Cascio G, Nucci M. Respiratory specimens and the diagnostic accuracy of aspergillus lateral flow assays (LFA-IMMY): real-life data from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:1563.e1–1563.e3. [PubMed] [Google Scholar]
44. White PL. ECMM webinar on COVID-19 associated aspergillosis: point of care diagnosis—soon reality? Oct 1, 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=xY595itDbVo>
45. White PL, Wingard JR, Bretagne S. Aspergillus polymerase chain reaction: systematic review of evidence for clinical use in comparison with antigen testing. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1293–1303. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
46. Cruciani M, Mengoli C, Loeffler J. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
47. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:56–64. [PubMed] [Google Scholar]
48. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:27–34. [PubMed] [Google Scholar]
49. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med.* 2020;46:1524–1535. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
50. Heard KL, Hughes S, Mughal N, Moore LSP. COVID-19 and fungal superinfection. *Lancet Microbe.* 2020;1:e107. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
51. Koehler P, Cornely OA, Kochanek M. Bronchoscopy safety precautions for diagnosing COVID-19 associated pulmonary aspergillosis—a simulation study. *Mycoses.* 2020;63:528–534. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
52. Marr KA, Datta K, Mehta S. Urine antigen detection as an aid to diagnose invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2018;67:1705–1711. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
53. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S. Diagnosis and management of aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(suppl 1):e1–38. [PubMed] [Google Scholar]
54. Mercier T, Guldentops E, Lagrou K, Maertens J. Prospective evaluation of the turbidimetric β -D-glucan assay and two lateral flow assays on serum in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa295. published online March 19. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347:408–415. [PubMed] [Google Scholar]
56. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial) *Clin Infect Dis.* 2007;44:1289–1297. [PubMed] [Google Scholar]
57. Maertens JA, Raad II, Marr KA. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387:760–769. [PubMed] [Google Scholar]
58. Mellinghoff SC, Bassetti M, Dörfel D. Isavuconazole shortens the QTc interval. *Mycoses.* 2018;61:256–260. [PubMed] [Google Scholar]
59. Hiemenz JW, Raad II, Maertens JA. Efficacy of caspofungin as salvage therapy for invasive aspergillosis compared to standard therapy in a historical cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:1387–1394. [PubMed] [Google Scholar]

60. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;162:81–89. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Lestrade PPA, Meis JF, Melchers WJG, Verweij PE. Triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*: recent insights and challenges for patient management. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:799–806. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2007;44:2–12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med.* 1989;86:791–800. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. du Pré S, Beckmann N, Almeida MC. Effect of the novel antifungal drug f901318 (olorofim) on growth and viability of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e00231–e00238. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Zhao M, Lepak AJ, Marchillo K. APX001 pharmacokinetic/pharmacodynamic target determination against *Aspergillus fumigatus* in an in vivo model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e02372–e02378. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Davis MR, Donnelly MA, Thompson GR, 3rd. Ibrexafungerp: a novel oral glucan synthase inhibitor. *Med Mycol.* 2020;58:579–592. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e1–60. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Hoenigl M, Duetmann W, Raggam RB. Potential factors for inadequate voriconazole plasma concentrations in intensive care unit patients and patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:3262–3267. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Jenks JD, Mehta SR, Hoenigl M. Broad spectrum triazoles for invasive mould infections in adults: which drug and when? *Med Mycol.* 2019;57(suppl 2):S168–S178. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Baniyadi S, Farzanegan B, Alehashem M. Important drug classes associated with potential drug–drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists. *Ann Intensive Care.* 2015;5:44. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus disease 2019 treatment: a review of early and emerging options. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:a105. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Jenks JD, Salzer HJ, Prattes J, Krause R, Buchheidt D, Hoenigl M. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1033–1044. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Hoenigl M, Prattes J, Neumeister P, Wölfler A, Krause R. Real-world challenges and unmet needs in the diagnosis and treatment of suspected invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological diseases: an illustrative case study. *Mycoses.* 2018;61:201–205. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Armstrong-James D, Koh M, Ostermann M, Cockwell P. Optimal management of acute kidney injury in critically ill patients with invasive fungal infections being treated with liposomal amphotericin B. *BMJ Case Rep.* 2020;13 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383:590–592. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Heinz WJ, Buchheidt D, Ullmann AJ. Clinical evidence for caspofungin monotherapy in the first-line and salvage therapy of invasive aspergillus infections. *Mycoses.* 2016;59:480–493. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Kupferschmidt K. New drugs target growing threat of fatal fungi. *Science.* 2019;366:407. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Cornely OA, Duarte RF, Haider S. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:718–726. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Cornely OA, Robertson MN, Haider S. Pharmacokinetics and safety results from the phase 3 randomized, open-label, study of intravenous posaconazole in patients at risk of invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:3406–3413. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Schauwvlieghe AFAD, Buil JB, Verweij PE. High-dose posaconazole for azole-resistant aspergillosis and other difficult-to-treat mould infections. *Mycoses.* 2020;63:122–130. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Zurl C, Waller M, Schwameis F. Isavuconazole treatment in a mixed patient cohort with invasive fungal infections: outcome, tolerability and clinical implications of isavuconazole plasma concentrations. *J Fungi (Basel)* 2020;6:90. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Mulwijk EW, Lempers VJ, Burger DM. Impact of special patient populations on the pharmacokinetics of echinocandins. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:799–815. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Kofla G, Ruhnke M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis: review of the literature. *Eur J Med Res.* 2011;16:159–166. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]