

FUNGAL İNFEKSİYONLARDA EORTC TANIMLARI

Hamdi AKAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, ANKARA
hamdiakan@gmail.com

ÖZET

İnvazif fungal infeksiyonlarla ilgili çok sayıda çalışma ve yayın olmasına karşın, bunların karşılaştırılması farklı tanımlar, farklı hasta seçim kriterleri ve farklı değerlendirme yaklaşımları nedeni ile güç olmaktadır. Bu sıkıntıyı gidermek amacı ile 2002 yılında dünyanın çeşitli bölgelerinden gelen araştırmacıların kurduğu 2 organizasyon; EORTC ve MSG bir araya gelerek ortak bir dil kullanılmasını sağlayacak EORTC/MSG fungal infeksiyon tanım kriterlerini ortaya koymuştur. Buna göre invazif fungal infeksiyonlar şüpheli (possible), olası (probable) ve kanıtlanmış (proven) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Daha sonra, özellikle serolojik olarak yeni çıkan bazı tanı yöntemlerinin yaklaşımları etkilemesi üzerine, 2008 yılında bu iki grup toplanmış, bu 3 grup değişmezken, bunları belirleyen alt tanımlarda bazı değişiklikleri içeren yeni kriterler 2008 yılında yayınlanmıştır. Her iki yayında da vurgulanan, bu kriterlerin günlük tıp pratiğinde değil, klinik araştırmalarda kullanılmasının uygun olacağıdır.

Anahtar sözcükler: aspergilloz, EORTC/MSG, invazif fungal infeksiyon, tanı

SUMMARY

EORTC Definitions in Fungal Infections

There are many clinical reports concerning invasive fungal infections, but to compare and assess them is very hard as there are different inclusion criterias, different evaluations and different definitions. To solve these problems two big study groups, EORTC and MSG published definitions on opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants in 2002. In the following period, new diagnostic methods are developed that may affect these definitions. Mainly because of that a revised guideline was published in 2008. In both reports, invasive fungal infections are divided into 3 groups: possible, probable and proven. Both consensus statements conclude that these definitions is to be used in clinical trials and not suitable for daily practice.

Keywords: aspergillosis, diagnosis, EORTC/MSG, invasive fungal infection

Fungal infeksiyonlarla uğraşan klinisyenlerin karşılaştıkları en önemli sorunlardan birisi ellerinde yeterli veri yokken, uzamış ateşi olan nötropenik bir hastada maliyeti yüksek olan ve yan etkileri fazla olabilen antifungal ilaçları başlama kararıdır. Özellikle hematolojik malignitesi olan ya da kök hücre nakli yapılan hastalarda invazif aspergilloz riskinin yüksek olması bu durumda karar vermenin önemini de ön plana çıkartmaktadır. Ancak tanıda gecikme invazif aspergillozda en önemli sorundur⁽¹⁵⁾. Bu etken kan kültürlerinde nadiren ürer ve kan kültürlerindeki üremeleri genellikle kontaminasyon olarak kabul edilir. Solunum yolu sekresyonlarından alınan kültürlerin duyarlılığı düşüktür.

İnvazif aspergillozlu hastaların balgam örneklerinin ancak % 8-34'ünde, BAL örneklerinin ise % 45-62'sinde üreme olur. Tanı için histopatoloji gereklidir ancak belirgin pansitopeni, solunum sıkıntısı ve kanama riski engelleyici faktörlerdir⁽¹³⁾. Gerçekten de klinik araştırmalara bakıldığında bu görülebilir. Bir çalışmada, çalışmaya alınan hastalarda gösterilen kanıtlanmış 7 invazif fungal infeksiyonunun (İFİ) 5 tanesinde sonuç otopsi sonrası elde edilmiştir⁽⁹⁾. Bu nedenle ampirik antifungal tedavi sık uygulanan bir yaklaşımdır. ABD'de ve Avrupa'da ampirik antifungal tedavi alanların ancak % 20-25'i gerçek anlamda İFİ'dir. Bilinen başka bir gerçek ise ampirik tedavi ile aspergilloz sıklığı % 2-10

civarında iken, ampirik tedavi yapılmayan ve nötropenisi uzun süren olgularda bu oranın % 30'lara yaklaştığıdır^(3,16).

Ampirik yaklaşımdan kurtulmanın tek yolu doku tanısı ya da kültür sonucu ile fungal infeksiyonun gösterilmesidir. Bunun çok sınırlı sayıda hastada gerçekleşmesi nedeni ile, bu hasta grubunda fungal infeksiyonların tanısı için 'surrogate marker' adı verilen ve doğrudan infeksiyon etkenini göstermese de, bunun varlığına işaret eden veriler kullanılır. Bunlar arasında en sık kullanılanları radyolojik görüntüleme ve serolojik testlerdir.

Hematolojik maligniteli hastalarda en sık yapılan radyolojik görüntüleme akciğere yöneliktir ve Yüksek Rezolusyonlu Akciğer Tomografisi (YRAT) en sık kullanılan yöntemdir⁽²⁾. Akciğerin hedef organ olarak seçilmesinin nedeni ateşli nötropenik hastalarda akciğer tutulumunun % 75, otopsilerde % 60-90 arasında saptanmasıdır⁽⁶⁾. Ayrıca nötropeni varlığında öksürük ve balgam, akciğer infiltrasyonu, kaviteasyon ve ampiyem gelişimi belirgin azalır, bu nedenle konvansiyonel akciğer grafilerinde patoloji saptanamayabilir. Yine sistematik çekilen YRAT'ın sağkalıma olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir^(2,5). YRAT'de görülen halo bulgusu, hava-hilâl belirtisi ve kaviteasyon genellikle pulmoner aspergilloz için tipik bulgular olarak kabul edilir. Ancak bunların patognomonik olmadığı ve halo bulgusunun *Zygomycetes*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Nocardia* infeksiyonları ve solid tümörlerde de görülebileceği bilinmelidir⁽⁷⁾. Serolojik testler de tanıya yardımcı olmaktadır. Özellikle galaktomannan testi 2003 yılında FDA tarafından onaylandıktan sonra klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır^(8,14). *Aspergillus*'a özgü olan bu testin olumsuz tarafı yalancı pozitifliğinin olabilmesidir. Bu nedenle çocuklarda önerilmektedir⁽¹²⁾. Galaktomannan ve YRAT'nin birlikte tanı kriteri olarak kullanımı, invazif aspergillozun erken tanısı ve gereksiz antifungal kullanımının önlenmesi açısından yararlı bulunmuştur⁽⁹⁾. Beta-glukan testi de yararlı olabilmekle birlikte *Aspergillus*'a özgü olmayan pan-fungal bir test olması kullanımını sınırlayabilmektedir^(10,11). Tüm bu sorunlar klinik çalışmalara da

yansımaktadır. Bu alanda yapılan klinik araştırmaları değerlendirmek güç olmaktadır. Bunun nedeni hastaların komplike olması tanılarının aynı şekilde karmaşık olması ve çoğu olguda fungal infeksiyonun doğrulanmasının zor olmasıdır. Çalışmalara değişik hasta grupları alınmakta ve bu nedenlerle verilerin toplanması, karşılaştırılması zor olmaktadır.

Yukarda açıklamaya çalıştığımız nedenlerle 2000 yılında Avrupa'dan bir grup ve ABD'den bir grup bir araya gelerek klinik araştırmalarda ortak bir dil konuşulmasını sağlamak için bir uzlaşma metni oluşturmaya karar verdiler. Avrupa tarafını EORTC (Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu), ABD tarafını ise MSG (Mikoz Çalışma Grubu) oluşturmaktaydı. Çeşitli toplantıların ardından 2002 yılında EORTC/MSG İnvazif Fungal İnfeksiyonlar Tanımları yayınlandı⁽¹⁾. Bu tanımlar ya da bu kılavuz 2008 yılında yenilendi⁽⁴⁾. Bu tanımların başında yapılan vurgulama çok önemlidir. Buna göre bu tanımlar yalnız klinik ve epidemiyolojik araştırmalar için yapılmaktadır ve günlük tıp pratiğinde kullanılamazlar. Gerçekten de, tanımlar yayımlandıktan sonra Antifungal etkinlik ölçen temel klinik çalışmalar, Strateji çalışmalar, Klinik pratik kılavuzlar, Tanı testlerinin validasyonu ve Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmıştır. İlk kılavuz ile son kılavuz arasında en önemli farkları ilk kılavuz hematolojik kanser ve kök hücre nakli ile ilgili iken, son kılavuzda buna solid tümör ve immunsupresse hastalar da eklenmiştir. Son kılavuzda, daha sonra ayrıntılarına ineceğimiz şüpheli fungal infeksiyon tanımı daraltılırken, olası fungal infeksiyon tanımı genişletilmiştir. Ateş bir host faktörü olmaktan çıkmış, radyolojik bulgular genişletilmiştir. Bu uzlaşma metnine göre invazif fungal infeksiyon olasılığını arttıran durumlar 3 alt başlıkta incelenmektedir:

1. Host (konakçı) faktörleri
2. Klinik faktörler
3. Mikrobiyolojik faktörler.

Host faktörleri

Kök hücre alıcıları, 10 gün ya da daha uzun nötropenisi olanlar (<500/mm³), 3 haftadan fazla 0.3 mg/kg üstü prednizon kullanımı,

son 90 günde T hücre baskılayıcılarının kullanımı (siklosporin, TNF- α blokörleri, monoklonal antikorlar-alemtuzumab gibi) veya nukleozid analogları kullanımı, herediter ciddi immünyetmezlik (kronik granülomatoz hastalık veya SCID) gibi faktörler olarak tanımlanmaktadır. Burada dikkati çeken en önemli özellik daha önce host faktörü olarak tanımlanan ateşin burada yer almamasıdır (Tablo 1).

Tablo 1. EORTC host (konakçı) tanımları.

- Kök hücre alıcıları 10 gün ya da daha uzun nötropeni $<500/\text{mm}^3$ 3 haftadan fazla 0.3 mg/kg üstü prednizon kullanımı - Son 90 günde T hücre baskılayıcılarının kullanımı (cyclosporine, TNF-α blokörleri, monoklonal antikorlar (alemtuzumab gibi) veya nukleozid analogları kullanımı - Herediter ciddi immünyetmezlik (kronik granülomatoz hastalık veya SCID)

Klinik faktörler

Klinik faktörlerde de değişiklikler vardır. Daha önceki tanımlarda olan major ve minör kriterler ayırımı kalkmıştır. Burada en önemli değişiklik radyolojik görüntüleme ile ilgilidir. Daha önce halo, hava-hilâl ve kavitasyon olarak kabul edilen akciğer bulgularına halonun eşlik etmediği nodül, kama lezyonlar ve koyu konsolidasyon gibi bulgular eklenmiştir. Ayrıca trakeobronşit, sinonazal infeksiyon, SSS infeksiyonu ve dissemine kandidiyaz tanımları yer almaktadır.

Mikrobiyolojik faktörler

Burada ayırım kullanılan yöntemle göre değil, tanıma göre yapılmaktadır. Ayrıca endemik mikozlar için de ayrı tanımlar vardır.

Kanıtlanmış invazif fungal infeksiyon diyebilmek için etkenin görülmesi şarttır (Tablo 2). Buna göre doku faktörleri olarak da tanımlayabileceğimiz:

- Histopatolojik, sitopatolojik veya doğrudan mikroskopik inceleme ile iğne aspirasyonunda veya biyopsi örneğinde hifa oluşumuna eşlik eden doku hasarı (mikroskopik veya görüntüleme ile infiltrat ya da lezyon),
- Normalde steril olan, ancak klinik veya radyolojik olarak infeksiyon ile uyumlu anormal bir bölgeden alınan kültürden küf üretilmesi (BAL, sinüs kavitesi ve idrar hariç) varsa buna kanıtlanmış İFİ demek mümkündür. Kan kültürü ise *Aspergillus* için geçerli değilken, *Fusarium* için geçerlidir.

Mayalarda ise,

- Maya veya psödohif gösteren mukoza dışı alanların biyopsi/iğne aspirasyonu,
- Normalde steril olan, ancak klinik veya radyolojik olarak infeksiyon ile uyumlu anormal bir bölgeden alınan kültürden maya üretilmesi,
- Uyumlu klinik bulgu ve belirti olanlarda kan kültüründen *Candida* ve diğer mayaların üretilmesi kanıtlanmış İFİ tanısı için geçerlidir.

Bunlar olmadığı zaman, doğrudan (sitoloji, mikroskopi veya kültür) balgamda, BAL'da, bronş fırçalama örneğinde veya sinüs aspiratında küf örneği, yani küf mantarına işaret eden fungal yapı ya da kültür ile küf mantarı (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes* veya *Scedosporium* spp.) gösterilmesi veya dolaylı testlerle (antijen ya da hücre duvarı yapısı saptanması)

Tablo 2. Kanıtlanmış invazif fungal infeksiyon tanısında doku kriterleri.

KÜF	MAYA
Histopatolojik, sitopatolojik, veya doğrudan mikroskopik inceleme ile iğne aspirasyonunda veya biyopsi örneğinde hifa oluşumuna eşlik eden doku hasarı (mikroskopik veya görüntüleme ile infiltrat ya da lezyon)	Maya veya psödohif gösteren mukoza dışı alanların biyopsi/iğne aspirasyonu
Normalde steril olan, ancak klinik veya radyolojik olarak infeksiyon ile uyumlu anormal bir bölgeden alınan kültürden küf üretilmesi (BAL, sinüs kavitesi ve idrar hariç)	Normalde steril olan, ancak klinik veya radyolojik olarak infeksiyon ile uyumlu anormal bir bölgeden alınan kültürden maya üretilmesi
Uyumlu klinik bulgu ve belirti olanlarda kan kültüründen <i>Fusarium</i> gibi küf mantarları üretilmesi*	Uyumlu klinik bulgu ve belirti olanlarda kan kültüründen <i>Candida</i> ve diğer mayaların üretilmesi

* Kan kültüründe *Aspergillus* kontaminasyon bulgusu (*Penicillium* hariç)

plazma, serum, BAL veya BOS'ta galaktomannan ile aspergilloz tanısı, serumda beta-D-glukan ile kriptokok ve zigomikoz dışı İFİ tanısı konabilir. Ancak bu testlerin hiçbiri kanıtlanmış İFİ tanısı koymak için yeterli olmayıp, olası İFİ hastalarının tanımı için geçerlidir.

Burada dikkat çekici nokta moleküler yöntemlerin bu tanımlar arasında olmamasıdır. Bu alandaki sorunlar, bu aşamada bu testlerin tanı kriterleri arasına girmesini önlemektedir.

TANIMLAR

Yukarıdan da anlaşılabileceği gibi klinik araştırmalarda İFİ'lar 3 grupta tanımlanmaktadır: Kanıtlanmış, olası ve şüpheli.

Bu tanımların gerçekleştirilmesi için 3 grup faktör kullanılmakta: Host (konakçı), Klinik ve Mikrobiyolojik faktörler ya da bulgular.

Kanıtlanmış İFİ

Mikrobiyolojik faktörler arasında yer alan ve daha önce sıraladığımız doku faktörlerinin varlığı kanıtlanmış İFİ tanımı için yeterlidir. Tanım gereği buna eşlik eden host ve klinik faktörlerin varlığı beklenir.

Olası İFİ

Bu tanımda host faktörü, klinik faktör ve ayrıca doku faktörü içermeyen mikolojik faktör birlikte olmalıdır. Örneğin nötropenisi olan, akciğerinde nodülü olan ve galaktomannan pozitif olan bir hasta bu gruba girer.

Şüpheli İFİ

Bu tanımda host (konakçı) faktörüne eşlik eden ya klinik bulgular ya da mikoloji vardır. Nötropenik, akciğer lezyonlu bir hasta veya uzun süredir kortikosteroid alan ve galaktomannan pozitif olan hasta bu gruba girer.

Sonuç olarak, 2002'de başlayan 2008'de yenilenerek devam eden EORTC tanımları, invazif fungal infeksiyonları tanımlamada somut kriterlere dayandığı için özellikle klinik araştırmalarda çok yararlı olmuştur. Ancak, unutulmaması gereken bu tanımların günlük tıp pratiğine her zaman uygulanamayabileceğidir. Ayrıca özellikle nötropenik olmayan hastalarda *Aspergillus*'un farklı klinik tabloları olabileceği unutulmamalıdır (Tablo 3).

Tablo 3. İnvazif fungal infeksiyonlarda diğer klinik tablolar.

Tablo	Tedavi	Alternatif	Yorum
Kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz	IPA tedavisi gibi	IPA tedavisi gibi	Uzun süreli tedavi; oral triazol parenteral tedaviye tercih edilir.
Aspergilloma	Tedavisiz ya da cerrahi rezeksiyon	Itrakonazol veya vorikonazol	Tıbbi tedavinin rolü tartışmalı
Kronik kaviter pulmoner aspergilloz	Itrakonazol veya vorikonazol	IPA tedavisi gibi	Uzun süreli tedavi gerekebilir. Cerrahi girişim komplikasyonlara yol açabilir.
Allerjik bronkopulmoner aspergilloz	Itrakonazol	Vorikonazol veya posakonazol	
Allerjik Aspergillus sinüziti	Yok ya da itrakonazol	Veri az	

KAYNAKLAR

1. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B et al: Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus, Clin Infect Dis 2002;34(1):7-14.
2. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A et al: Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia, J Clin Oncol 2001;19(1):253-9.
3. De Pauw B, Deresinski SC, Feld R, Lane-Altman EF, Donnelly JP, for the Intercontinental Antimicrobial Study Group: Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients

- with cancer. A multicenter randomized trial, *Ann Intern Med* 1994;120(10):834-44.
4. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group, *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
 5. Dignan FL, Evans SO, Ethell ME et al: An early CT-diagnosis-based treatment strategy for invasive fungal infection in allogeneic transplant recipients using caspofungin first line: an effective strategy with low mortality, *Bone Marrow Transplant* 2009(baskida).
 6. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA: Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia, *Ann Intern Med* 1984;100(3):345-51.
 7. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW et al: Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign, *Clin Infect Dis* 2007;44(3):373-9.
 8. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C et al: Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients, *J Clin Oncol* 2002;20(7):1898-906.
 9. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G et al: Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study, *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1242-5.
 10. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E et al: Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome, *Clin Infect Dis* 2004;39(2):199-205.
 11. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH et al: Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans, *Clin Infect Dis* 2005;41(5):654-9.
 12. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N: Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1417-27.
 13. Reichenberger F, Habicht J, Matt P et al: Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis, *Bone Marrow Transplant* 1999;24(11):1195-9.
 14. Swanink CM, Meis JF, Rijs AJ, Donnelly JP, Verweij PE: Specificity of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting Aspergillus galactomannan, *J Clin Microbiol* 1997;35(1):257-60.
 15. von Eiff M, Roos N, Schulten R et al: Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival, *Respiration* 1995;62(6):341-7.
 16. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB: Current trends in epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States, *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1103-10.

Genel Oturum 5 sunuları

YOĞUN BAKIMDA DİRENÇ SORUNU VE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Yöneten: **Ali Reşat MORAL**

- Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç sorununa genel bakış
Ata Nevzat YALÇIN
- Yoğun bakımda Gram pozitif bakteri sorunu
İftihar KÖKSAL
- Yoğun bakımda Gram negatif bakteri sorunu
Dilek ARMAN
- Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik direncini azaltma ve önleme
Halis AKALIN