

AMFOTERİSİN-B'YE DİRENÇLİ *C.KRUSEI*'DE KASPOFUNGİN KULLANIMI ÇÖZÜM OLABİLİR Mİ? OLGU EŞLİĞİNDE TARTIŞMA

M. Bülent ERTUĞRUL*, Berna GÜLTEKİN**, Güliz UYAR*, Serkan ÖNCÜ*, Serhan SAKARYA*

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

ÖZET

Ağız tabanında gelişen karsinom nedeniyle 2 kür kemoterapi alan ve sonrasında febril nötropenik atak nedeniyle geniş spektrumlu antibakteriyel kullanan ve ardından amfoterisin-B'ye dirençli *Candida krusei*'ye bağlı kandida özofajiti oluşan olgu literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: amfoterisin-B, *Candida krusei*, kaspofungin

SUMMARY

Can Caspofungin be a Solution for Amphotericin-B-resistant *C.krusei* Infections? Presentation of a Case

A patient with oral carcinoma was treated with chemotherapy and thereafter febrile neutropenia developed. Following the administration of broad spectrum antibiotics, the patient suffered from esophagitis caused by *Candida krusei* which was detected resistant to amphotericin-B. The patient was successfully treated with caspofungin.

Keywords: amphotericin-B, *Candida krusei*, caspofungin

GİRİŞ

Yeni antifungal ilaçların gelişmesi, profilakside daha agresif yaklaşımları kolaylaştırmış ve fungal infeksiyonların tedavisinde endişe duyulan dirençli organizmaların ortaya çıkışına neden olmuştur⁽⁴⁾. Yeni epidemiyolojik veriler, özellikle flukonazole dirençli *Candida* türleri gibi dirençli mantarlara bağlı infeksiyonların öneminin arttığını doğrulamaktadır. Bu ağır infeksiyonların, kolaylaştırıcı çevresel koşullar, selektif antifungal baskı ve immünsüprese hasta sayısındaki artış ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. *Non-albicans Candida* türlerinin (NACS), kolonize ve infekte hastaların orofaringeal izolatlarından anlamlı oranda elde edilmesinden sonra önemi artmaya başlamış ve bazı çalışmalarda en geniş oranın flukonazole dirençli izolatlar olduğu bildirilmiştir^(2, 3).

Bu makalede, ağız tabanında gelişen karsinom nedeniyle

2 kür kemoterapi alan ve sonrasında febril nötropenik atak nedeniyle geniş spektrumlu antibakteriyel kullanan ve ardından amfoterisin-B'ye dirençli *C.krusei*'ye bağlı kandida özofajiti gelişen bir olgu literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU

Kliniğimize başvurmadan yaklaşık 6 ay önce yakınmaları üzerine çekilen boyun spiral bilgisayarlı tomografisi “ağız tabanında ve boyun sol yanında kontür özelliği gösteren kitleler mevcut ve bu görünümü ile lezyonun malign olduğu düşünülmüştür” şeklinde rapor edilen hastanın o dönem kitle için Kulak Burun Boğaz bölümünce yapılan muayenesi sonucunda ağız tabanı karsinomu tanısı konulmuş ancak inoperabl olarak değerlendirilmiştir. Yine kliniğimize

Yazışma adresi: M.Bülent Ertuğrul, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

Tel.: (0256) 444 12 56

e-posta:bulentertugrul@hotmail.com

Alındığı tarih: 19.07.2005, revizyon kabulü: 26.10.2005

başvurmadan bir ay önce hasta 2. kemoterapi kürünü almak için Onkoloji Bölümüne başvurmuş, bu dönemde ağız içinde plakları görülen hastanın bu plaklarından alınan örneğinin Gram yaymasında maya hücreleri görülmesi üzerine mikostatin® gargara tedavisi düzenlenmiştir. İkinci kür kemoterapisi tamamlanan hasta taburcu edilmiştir. Kemoterapi sonlandırıldıktan 11 gün sonra nötropenik (lökosit: 500/mm³) olan ve ateşi 38.8°C bulunan hasta febril nötropeni tanısıyla İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümüne yatırılmıştır. Hastaya febril nötropeni protokolü doğrultusunda piperasilin/tazobaktam 3x4.5 g ve amikasin 1x1 g tedavisi başlanmıştır. Tedavinin 4. gününde nötropenisi düzelen hastanın antibiyoterapisi 10. günde sonlandırılmıştır. Ancak febril nötropeni atağından çıkan hastanın yutma güçlüğü yakınması olması üzerine yeniden yapılan fizik muayenesinde ağız içinde ve dil üzerinde plakları saptanmıştır. Dil üzerindeki plaklarından alınan sürüntü örneğinin Gram boyalı preparatında maya hücreleri görülmüştür. Alınan örnek aynı zamanda Sabouraud-dekstroz-agara ekilerek 35°C'de inkübe edilmiştir. Kültürde üreyen kolonilerin direkt mikroskopisinde de maya hücreleri görülmüş, kolonilerden yapılan germ tüp testi negatif sonuç vermiş, mısır unu-Tween 80'li agarda yalancı hifler ve uzun ağaca benzer blastosporlar oluşturan köken API 20C AUX® (Bio Mérioux) kiti ile *Candida krusei* olarak tanımlanmıştır. *C. krusei* flukonazole intrinsek olarak dirençli olduğundan bu antifungal ajana yönelik antifungal duyarlılık testi yapılmamıştır. Amfoterisin-B için antifungal duyarlılık testi E test ile yapılmış ve MİK değeri 3 µg/ml bulunmuştur. Kaspofungin ticari preparatından (Cancidas®-Merck Sharp and Dohme) dilüsyon yöntemi ile yapılan antifungal duyarlılık testinde MİK değeri 0.0625 µg/mL olarak belirlenmiştir. Çalışmada uygulanan testlerin kontrolünde *C. albicans* ATCC 90028 standart suşu kullanılmıştır. Bunun üzerine hastaya kandida özofajiti tanısı konulmuş ve ilk gün yükleme dozu olarak 70 mg/gün, sonrasında 50 mg/gün olmak üzere kaspofungin tedavisi başlanmıştır. Bu tedaviyi 14 gün alan hastanın ağız içi plakları ortadan kalkmış ve yutma güçlüğü yakınmaları geçmiştir.

TARTIŞMA

Karşılaşılan dirençli mantarlara bağlı problemlerden kaçınmak ve etkili profilaktik ve terapötik stratejilerin geliştirilmesi için antifungal ilaç direncinin anlaşılması esastır. Klinisyenin, sadece in-vitro mikrobiyal direnç olmadığını, çünkü tedavi başarısızlığına neden olan klinik direncin antifungal ilacın sadece MİK değerine değil, aynı zamanda ilacın penetrasyon ve dağılımına ve konak immunitésinin durumu gibi birçok diğer faktörlere bağlı olduğunu göz önünde tutması gereklidir⁽⁴⁾.

Moleküler düzeyde azol direncinin kazanılması için farklı mekanizmalar tanımlanmıştır, bunlar arasında ilacın eflüksununun artması ile birikiminin azalması, hedef enzimi olan lanosterol 14 α-demetilaz aktivitesinin engellenmesi, ergosterolün biyosentetik yolundaki diğer enzimlerin değişmesi ve ilacın fungal membrana permeabilitesinin azalması sayılabilir^(11,15). *C.krusei* kökenlerinde flukonazole karşı dirençten birinci derecede sorumlu mekanizma ilacın hücre dışına pompalanmasıdır. Polien antifungal ajanların hedefi, fungal membrandır. Poliene direncin potansiyel moleküler mekanizmaları; hücrenin total ergosterol içeriğinin azalması, bazı veya tüm polien bağlayan sterollerin ergosterol varlığının maskelenmesi veya yeniden düzenlenmesini içerir⁽⁴⁾. Hücre membranındaki sterollerin kalitatif ve kantitatif değişikliklerinin her ikisine bağlı poliene dirençli mantarların ortaya çıktığı bildirilmiştir⁽¹³⁾. *C.krusei* genellikle amfoterisin-B'ye duyarlı kabul edilmesine karşın *C.albicans*'a göre polienlerin MİK değerleri daha yüksektir ve çok sayıda yeni bilgi bu türün de önemli orandaki izolatlarının amfoterisin-B'ye dirençli olduğunu bildirmektedir⁽¹⁰⁾. Özellikle maya infeksiyonları olan kanserli hastalarda, kazanılmış amfoterisin-B direnci olan izole olgular tanımlanmıştır⁽⁸⁾. Bundan başka miyelosupresif kemoterapi altında olan veya kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalardan izole edilen mayalar için amfoterisin-B MİK değeri, bağışıklık sistemi bozulmamış hastalardaki kolonize izolatlarla oranla daha yüksektir⁽⁹⁾. Olgumuz solid tümörü bulunan ve bu amaçla kemoterapi alan bir hastayı ve özellikle tümörün bulunduğu yerin ağız içi olması maya infeksiyonunun ağız içinde yerleşmesini kolaylaştırmıştı. Hastamızın öyküsü ve genel durumu dikkate alındığında dirençli *Candida* infeksiyonu gelişmesi için açıklanan risk faktörleri hastamızda vardı.

İn-vitro antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi, esas olarak laboratuvarlar arası çeşitliliklere ve duyarlılık testlerinde standardizasyon yokluğuna bağlı olarak antibakteriyel ajanların gerisinde kalmıştır. Buna karşılık son zamanlarda anlamlı ilerlemeler kaydedilmiştir. *Candida* spp. ve *Cryptococcus neoformans* için duyarlılık testleri NCCLS tarafından standardize edilmiş (M27-A) ve sonrasında bir kez daha revize edilmiştir (M27-A2)^(6,7). Uyguladığımız E test yönteminin NCCLS tarafından belirlenen bir uygulama rehberi bulunmamaktadır. Ancak ticari olarak bulunmamaktadır ve iyi standardize edilmiştir. Kaspofunginin MİK değerini belirlemek için ise bu şekilde standardize edilmiş ticari bir ürün bulunmamaktadır. Ayrıca NCCLS tarafından kaspofungin için direnç ve duyarlılık sınırları da henüz belirlenmemiştir. Ürettiğimiz etkenin MİK değeri kaspofunginin ticari preparatı ile yaptığımız dilüsyon yöntemi sonucu 0.0625 µg/mL olarak belirlenmiştir. Bu değer duyarlılık sınırları içinde olabileceği düşünülmüştür.

Ekinokandinler fungal duvarın sentezini (1,3)-β-D glukon

sentetaz enziminin nonkompetitif blokajı ile inhibe eden ve fungal hücre duvarının esansiyel komponenti olan (1,3)- β -D glukon formasyonunu önleyen siklik aminosit heksamerleridir. Bu, zayıflamış duvar formasyonuna ve bunu takip eden lizise yol açar^(4,12). Kaspofungin, oral emilimi zayıf, suda çözünen, semi-sentetik bir ekinokandindir⁽⁴⁾. İki randomize, çift kör, çoğu HIV seropozitif olan özofageal veya orofaringeal kandidiazisli hastalarda, amfoterisin-B deoksikolat ile IV kaspofunginin karşılaştırıldığı faz iki çalışmada kaspofungin mukozal kandidiazisde amfoterisin-B kadar etkili bulunmuş ve daha iyi tolere edilmiştir^(1,14). İnvaziv *Candida* infeksiyonu olan hastalarda yapılan çok merkezli karşılaştırma çalışmasında da kaspofungin amfoterisin-B kadar etkin bulunmuştur⁽⁵⁾. Başka bir çalışmada da kaspofungin, refrakter orofaringeal ve özofageal kandidiyaziste % 80'in üzerinde etkili bulunmuştur⁽¹⁴⁾.

Son 10 yıldır fungemilerde *C.albicans* izolatlarının sıklığı sabit kalmıştır. Beraberinde azol duyarlılığında da bir farklılık olmamıştır. Bunun yanında azollere azalmış duyarlılığı olan dirençli mantarlarda, özellikle de NACS'inde artış mevcuttur⁽⁴⁾. *C.krusei*'ye bağlı kandideminin önceki flukonazol kullanımı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak hastamızda topikal uygulanan mikostatin dışında öncesinde uygulanan bir antifungal tedavi yoktu. Ancak hastamızda *Candida* infeksiyonu gelişimi için diğer risk faktörleri vardı.

Sonuç olarak dirençli NACS'ne bağlı infeksiyonlar özellikle altta yatan ve bağışıklık sistemi düşükün hastalarda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu infeksiyonlarda yeni antifungal ajan olan kaspofungin tedavide iyi bir seçenek oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, Dinubile MJ, Sable CA: Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(2):451-7.
2. Maenza JR, Merz WG, Romagnoli MJ, Keruly JC, Moore RD, Gallant JE: Infection due to fluconazole-resistant *Candida* in patients with AIDS: prevalence and microbiology, *Clin Infect Dis* 1997;24(1):28-34.
3. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH: Point prevalence of oropharyngeal carriage of fluconazole-resistant *Candida* in human immunodeficiency virus-infected patients, *Clin Infect Dis* 1997;25(4):843-6.
4. Masia Canuto M, Gutierrez Rodero F: Antifungal drug resistance to azoles and polyenes, *Lancet Infect Dis* 2002;2(9):550-63.
5. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis, *N Engl J Med* 2002;347(25):2020-9.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA (1997).
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA (2002).
8. Nolte FS, Parkinson T, Falconer DJ et al: Isolation and characterization of fluconazole- and amphotericin B-resistant *Candida albicans* from blood of two patients with leukemia, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(1):196-9.
9. Powderly WG, Kobayashi GS, Herzig GP, Medoff G: Amphotericin B-resistant yeast infection in severely immunocompromised patients, *Am J Med* 1988;84(5):826-32.
10. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al: Practice guidelines for the treatment of candidiasis, *Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis* 2000;30(4):662-78.
11. Sanglard D, Odds FC: Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences, *Lancet Infect Dis* 2002;2(2):73-85.
12. Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL: Caspofungin: an echinocandin antifungal agent, *Clin Ther* 2002;24(3):351-77; discussion 29.
13. Vanden Bossche H, Marichal P, Odds FC: Molecular mechanisms of drug resistance in fungi, *Trends Microbiol* 1994;2(10):393-400.
14. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, Dinubile MJ, Sable CA: A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of candidal esophagitis, *Clin Infect Dis* 2001;33(9):1529-35.
15. White TC, Marr KA, Bowden RA: Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance, *Clin Microbiol Rev* 1998;11(2):382-402.