

---

# Flukonazole Dirençli Bir Rekürren Kandida Özefajiti Tedavisinde Kaspofungin

Çiğdem EROL\*, Nuran SARI\*, Dilek ARMAN\*, Fatma ULUTAN\*, Firdevs AKTAŞ\*

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Rekürren kandida özefajiti sıklıkla insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile infekte hastalarda gelişmektedir. HIV negatif hastalarda bazı risk faktörleri varlığında gelişen kandida özefajiti olguları da tanımlanmış olmakla birlikte sıklığı bilinmemektedir. Bu hasta popülasyonunda yapılmış az sayıdaki çalışmada da rekürren olgu tanımlanmamıştır. Diğer yandan flukonazole dirençli kandida özefajiti de yine yalnızca HIV ile infekte hastalarda bildirilmektedir. Bu yazıda, HIV ile infekte olmadığı gibi spesifik immünyetmezlik de saptanmayan hastada gelişen rekürren flukonazol dirençli kandida özefajiti olgusu sunulmaktadır. Her iki özefajit atağında da başlangıçta uygulanan flukonazol tedavisine yanıt alınamamış ve hasta kaspofungin ile tedavi edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Rekürren kandida özefajiti, Özefajit, Kandida, Direnç, Flukonazol, Kaspofungin

## SUMMARY

### Caspofungin in Recurrent Fluconazole Resistant Candida Esophagitis Treatment

Recurrent candida esophagitis are usually seen in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients. In HIV negative patients with some risk factors, candida esophagitis cases were also reported but its insidance is unknown. In small number of studies on this population, recurrent infection is not defined. Fluconazole resistant candida esophagitis is not reported in patients without HIV infection, either. In this case, a recurrent fluconazole resistant candida esophagitis in a patient, without HIV infection nor any specific immunodeficiency, is presented. As there was no response to fluconazole; both of the episodes described were treated with caspofungin.

Key Words: Esophagitis, Candida, Resistance, Fluconazole, Caspofungin

Kandida özefajiti, sıklıkla insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile infekte hastalarda görülür. HIV ile infekte olmayan hastalarda gelişme sıklığı bilinmediği gibi rekürren olgu da tanımlanmamıştır. Olgu serilerinde malignite, asit süpresyon tedavisi, geçirilmiş gastrik cerrahi, mukozal bariyer hasarı, inhaler ya da oral steroid kullanımı, özefageal motilite bozukluğu, romatolojik hastalık, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ya da diabetes mellitus (DM) gibi bir veya

birden fazla risk faktörü saptanmıştır; ancak bu hasta popülasyonunda flukonazol dirençli suş ile infeksiyon bildirilmemiştir.

Bu yazıda, HIV infeksiyonu ya da başka bir spesifik immünyetmezlik de saptanmayan hastada gelişen kandida özefajiti olgusu hem dirençli suş ile infeksiyon gelişimi hem de rekürren olma özelliği nedeniyle tartışılmaktadır. Her iki özefajit atağında da başlangıçta uygulanan oral ve/veya parenteral fluko-

nazol tedavisine yanıt alınamamış ve hasta kaspofungin ile tedavi edilmiştir.

### OLGU SUNUMU

Altmış yaşında kadın hasta Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvurdu. İki yıldır bronşiyal astım nedeniyle inhaler steroid (flutikazon propiyonat) kullanmaktaydı. Üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisinde özefagusta beyaz renkli lineer bantlar saptanan hastanın alınan sürüntü sitolojisinde maya hücreleri görülmesi üzerine 20 gün süreyle oral 2 x 200 mg flukonazol tedavisi başlandı; ancak yakınmalarında gerileme olmaması nedeniyle yeniden başvurdu.

Fizik muayenesinde kan basıncı 130/70 mmHg, nabız 86/dakika, solunum sayısı 16/dakika ve vücut ısısı 36.5°C olarak ölçüldü. Bilateral tonsiller hipertrofi; solunum seslerinin oskültasyonunda ekspiryumda uzama; karında distansiyon dışında fizik muayene bulguları normal olarak değerlendirildi. Flukonazol tedavisine yanıtız kandida özefajiti tanısıyla hastaya kaspofungin tedavisi (1 x 70 mg/gün yükleme, 1 x 50 mg/gün idame dozunda) başlandı. Ek olarak inhaler steroid tedavisi kesilerek solunum semptomlarına yönelik olarak inhaler beta agonist (salbutamol) tedavisine geçildi.

Tam kan sayımında beyaz küre (BK) sayısı 3350/mm<sup>3</sup> (mutlak nötrofil sayısı: 1730/mm<sup>3</sup>) olarak bulundu. Lökopenisini açıklayacak herhangi bir neden saptanmadığı gibi iki gün sonraki tetkikinde BK sayısı 4550/mm<sup>3</sup>'e yükseldi ve sonraki tetkiklerinde de normal sınırlarda devam etti. Hb:13.4 g/dL ve trombosit sayısı 201000/mm<sup>3</sup> saptandı; böbrek fonksiyon testleri ve transaminaz düzeyleri normal sınırlardaydı. Anti-HIV testi negatifti. Boğaz kültüründe *Candida albicans* üremesi oldu. Tedavisi kaspofungin ile yeniden düzenlenen ve yakınmaları gerileyen hasta, 14 günün sonunda tedavisi kesilerek taburcu edildi. Kontrol üst GİS endoskopisinde lezyonlarının kaybolduğu görüldü. Endoskopi sırasında saptanan antral gastrite yönelik olarak proton pompa inhibitörü (PPI) (omeprazol) ve astım tedavisi amacıyla da farklı bir inhaler steroid (budesonid) tedavisi başlandı.

İki ay sonra retrosternal yanma, öksürük ve odinofaji şikayetleri tekrarlayan hasta yeniden hastaneye yatırılarak üst GİS endoskopisi tekrarlandı. Özefagusta birkaç alanda beyaz renkli lineer bantlara rastlandı ve bu lezyonlardan patolojik ve mikrobiyolojik inceleme için örnek alınarak 2 x 200 mg oral flukonazol tedavisine başlandı. Patolojik incelemede

keratin tabakasının içinde kandida kolonileri izlendi, lezyonların ve safra örneğinin kültüründe 48 saatlik inkübasyon sonunda *C. albicans* üremesi oldu. Dilüzyon yöntemiyle antifungal duyarlılıkları çalışıldı; suş flukonazol ve vorikonazole dirençli, amfoterisin B ve kaspofungine [minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)= 1µg/mL] duyarlı bulundu. Flukonazol tedavisi kesilerek kaspofungin tedavisi başlandı.

Yapılan araştırmalarda spesifik immünyetmezlik lehine bulgu saptanmayan hastanın ilk atak sırasında açlık kan şekeri de normal sınırlarda idi. İkinci atağı sırasında kan şekeri yüksekliği (açlık kan şekeri: 295 mg/dL) saptanan hasta yapılan ileri tetkikler sonrası tip 2 DM tanısı aldı.

Yirmi bir gün süreyle kaspofungin tedavisi alan hasta, tedavi sonrası yapılan üst GİS endoskopisinde lezyonlarının kaybolması ve yakınmalarının düzelmesi üzerine taburcu edildi. Bu tedaviden sonra yaklaşık 18 aydır izlemi süren hastanın yakınmaları tekrarlamadı.

### TARTIŞMA

Kandida özefajiti, HIV ile infekte hastalar dışında seyrek görülen bir tablodur. HIV negatif hasta popülasyonu ile ilgili veriler sınırlıdır. Underwood ve arkadaşları HIV ile infekte olmayan hastalarda yaptıkları araştırmada, endoskobik olarak tanımlanmış ve sitolojik olarak tanı konmuş 18 hastada malignite, asit süpresyon tedavisi, geçirilmiş gastrik cerrahi, mukozal bariyer hasarı, inhaler ya da oral steroid kullanımı, özefageal motilite bozukluğu, romatolojik hastalık, daha önce antibiyotik kullanımı ve DM gibi birden fazla risk faktörü saptanmıştır<sup>[1]</sup>. Cortes ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da en sık rastlanan risk faktörlerinin DM, oral ya da inhaler steroid tedavisi, malignite, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve siroz olarak saptanmış; hastaların %29'unda da hiçbir risk faktörü bulunamamıştır<sup>[2]</sup>. Ancak HIV negatif hastalarda kandida özefajit gelişme sıklığı bilinmemektedir ve yine bu popülasyonda rekürren olgu bildirilmemiştir.

Tartışılan olguda ilk atağı sırasında tek risk faktörü bronşiyal astım nedeniyle iki yıldır kullanmakta olduğu inhaler flutikazon tedavisi iken, ikinci atakta ek olarak ilk yatışı sırasında saptanan antral gastrit nedeniyle kullandığı asit süpresyon tedavisi ve daha önce tanımlanmamış DM idi.

Inhaler steroid tedavisinin özellikle yatmadan önce kullanıldığında, ilacın özefagusta birikimine bağlı olarak kandida kolonizasyonuna neden olduğu bildirilmiştir<sup>[3]</sup>. Asit süpresyon tedavisinin tam olarak

hangi mekanizmayla kandida özefajitine neden olduğu bilinmemekle birlikte asiditenin azalmasına bağlı olarak mide suyunda mikroorganizmaların kolonizasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. PPI kullanan hastalarda en sık *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *C. albicans*'ın kolonize olduğu saptanmıştır<sup>[4]</sup>. DM'ye bağlı immünyetmezlik ve diyabetik nöropatiye bağlı olarak gelişen gastroparezi de infeksiyöz özefajitlere zemin hazırlamaktadır<sup>[5]</sup>.

Hastayı ilginç kılan durum, ilk tedavi atağında etken olan *C. albicans*'ın eradike edildiği tedavi sonunda endoskopik ve mikrobiyolojik olarak gösterilmesine rağmen rekürrens görülmesidir. Literatürde rekürren özefajit olguları sadece HIV ile infekte hastalarda bildirilmektedir<sup>[6]</sup>. Ancak HIV ile infekte olmamasının yanında, hastada immünyetmezlik de saptanmamıştır. Ancak rekürren özefajit gelişimine DM, inhaler steroid kullanımı ve asit süpresyon tedavisi gibi birden fazla risk faktörü varlığının neden olduğu düşünülmüştür.

Olgudaki bir diğer önemli özellik ise her iki atağın da toplumda gelişmesine rağmen flukonazol tedavisine yanıtız olması ve ikinci atak sırasında izole edilen *C. albicans* suşunun in vitro olarak da azollere dirençli olduğunun gösterilmesiydi. Flukonazole dirençli kandida suşları hastane infeksiyonu etkeni olarak giderek artan sıklıkta raporlanmaktadır, ancak toplum kökenli izolatlarda bu durumla neredeyse sadece HIV ile infekte hastalarda karşılaşmaktadır. Pfaller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 7837 kandida izolatının 351'i flukonazole dirençli (MİK > 64 µg/mL) olarak saptanmış, ancak tüm suşlar kaspofungine duyarlı (%90'ı MİK ≤ 1 µg/mL, %99'u MİK ≤ 2 µg/mL) olarak bulunmuştur<sup>[7]</sup>. Pfaller ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada da 3959 kandida izolatının flukonazol, itrakonazol ve kaspofungin duyarlılıkları çalışılmıştır<sup>[8]</sup>. Toplam 155 izolat flukonazole, bunların %71'i de aynı zamanda itrakonazole dirençli olarak saptanmış; tüm bu dirençli izolatların %99'u kaspofungine duyarlı bulunmuştur.

Kandida özefajiti tedavisinde ilk seçenek olarak azoller yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda oral plakların varlığı ve disfaji, odinofaji gibi özefajit semptomları bulunan hastalarda endoskopi yapılmadan direkt, minimum 200 mg/gün olacak şekilde flukonazol tedavisi başlanmasının daha maliyet-yararlı olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle olguda her iki ataktaki ilk başvurusunda flukonazol 2 x 200 mg/gün ile tedavi başlanmıştır. Azollere yanıt vermeyen olgularda ikinci seçenek olarak intravenöz

amfoterisin B (0.3-0.7 mg/kg/gün) tedavisi önerilmektedir<sup>[9]</sup>. Ancak konvansiyonel amfoterisin B'nin yan etkileri, lipozomal amfoterisin B'nin yüksek maliyeti gibi dezavantajlarının varlığı kandida özefajitli olgularda fungisidal aktiviteye sahip geniş spektrumlu bir ekinokandin olan kaspofungin tedavisini gündeme getirmiştir<sup>[10]</sup>. Yapılan bir çalışmada 128 olguda kaspofungin ve amfoterisin B'ye klinik yanıtları ve yan etkileri karşılaştırılmış; klinik cevap oranı 50-70 mg/gün kaspofungin asetatta (%85) 0.5 mg/kg/gün amfoterisin B'den (%67) daha yüksek bulunmuştur. Yan etkiye bağlı tedavi bırakma oranı kaspofunginde %4, amfoterisin B'de %22 olarak saptanmıştır. Tedaviye bağlı kreatinin yüksekliği kaspofunginde %1.4, amfoterisin B'de %15 oranında gelişmiştir<sup>[11]</sup>. Tüm çalışmaların sonucunda flukonazole refrakter kandida özefajitli olgularda, amfoterisin B'ye göre daha az yan etkisi olması ve daha iyi tolere edilebilmesi nedeniyle kaspofungin tedavisinin iyi bir seçenek olduğu görülmüştür.

Kaspofungin için minimum fungisidal konsantrasyon net olarak tanımlanmamıştır<sup>[11,12]</sup>. MİK ile klinik yanıt korelasyonunu gösteren veriler de kısıtlıdır<sup>[6]</sup>. Bu nedenle kaspofunginin olgudan izole edilen suş için MİK değeri araştırılmış (1 µ/mL), ancak etkinliğinin değerlendirilmesinde esas olarak klinik yanıt ve tedavi sonrası endoskopik kontrol verileri dikkate alınmıştır. Ancak etken kandida suşlarının %90'nın ≤ 1 µ/mL konsantrasyonda inhibe edildiği Arathoon ve arkadaşlarının araştırmasında elde edilen %85 klinik yanıt oranı yönlendirici olmuştur<sup>[10]</sup>.

Literatür verileri ve olgudan elde edilen tecrübeler ışığında ampirik kaspofungin kullanımının, güvenli bir seçim olduğu söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Underwood JA, Williams JW, Keate RF. Clinical findings and risk factors for candida esophagitis in outpatients. *Dis Esophagus* 2003;16:66-9.
2. Ortuna Cortes JA, Tovar Martinez A. Esophageal candidiasis in HIV negative patients. *Rev Esp Enferm Dig* 1997;89:503-10.
3. Simon MR, Houser WL. Esophageal candidiasis as a complication of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:333-8.
4. Goscinski A, Matras J, Wallner G. Microflora of gastric juice in patients after eradication of *Helicobacter pylori* and treatment with a proton pump inhibitor. *Wiad Lek* 2002;55:19-28.
5. Parkman HP, Schwartz SS. Esophagitis and gastroduodenal disorders associated with diabetic gastroparesis. *Arch Intern Med* 1987;147:1477-80.

6. Hernandez S, López-Ribot JL, Najuar LK. Caspofungin resistance in *Candida albicans*; correlating clinical outcome with laboratory susceptibility testing of three isogenic isolates serially obtained from a patient with progressive candida esophagitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1382-3.
7. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L. Caspofungin activity against clinical isolates of fluconazole-resistant candida. *J Clin Microbiol* 2003;41:5729-31.
8. Pfaller MA, Diekema DJ. In vitro activities of caspofungin compared with those of fluconazole and itraconazole against 3959 clinical isolates of *Candida* spp., including 157 fluconazole-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1068-71.
9. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
10. Arathoon EG, Gotuzzo E, Norigea LM, Berman RS. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:451-7.
11. Hoang AT. Caspofungin asetat: An antifungal agent. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:1206-14.
12. Kartsonis N, DiNubile MJ, Bartizal K, et al. Efficacy of caspofungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2002;31:183-7.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Çiğdem EROL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Bakteriyoloji ve

İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

06500 Beşevler-ANKARA

e-mail: ccatalyurekli@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 14.03.2006

Kabul Tarihi: 03.05.2007