

Akut Lenfoblastik Lösemili Üç yaşında Bir Çocukta İnvaziv Mantar Enfeksiyonunun Posakonazol ile Başarılı Tedavisi

Nihal ÖZDEMİR*[©], Başak KOÇ*[©], Serda KANTARCIOĞLU**[©], Sebuğ KURUOĞLU***[©],
Tiraje CELKAN*[©]

Akut Lenfoblastik Lösemili Üç Yaşında Bir Çocukta İnvaziv Mantar Enfeksiyonunun Posakonazol ile Başarılı Tedavisi

İnvaziv mantar enfeksiyonları, özellikle *albicans* dışı *Candida* gibi mayalar, artan immün-baskılanmış hasta sayısı ve oluşan mantar direnci nedeniyle artış göstermektedir. Son on yılda bu enfeksiyonların tedavisi için yeni antifungal ilaçlar geliştirilmiştir. Bu yazıda akut lenfoblastik lösemili 3 yaşında bir kız çocukta *Candida albicans*'a bağlı gelişen invazif kandida enfeksiyonu bildirilmiştir. Lipozomal amfoterisin B, kaspofungin ve vorikonazolün tek başına ve bu ilaçların birlikte tedavisine rağmen hastanın ateşi ve klinik durumunda düzelme olmamış, tedaviye posakonazol eklenmesiyle düzelme görülmüştür. Devam tedavisi sırasında mantar enfeksiyonu kontrol altında kalmış ve posakonazol profilaksisi altında tekrarlamamıştır.

Anahtar kelimeler: *Candida albicans*, mantar enfeksiyonu, antifungal

Çocuk Dergisi 2018;18(3):144-149

Successful Treatment of Invasive Fungal Infection with Posaconazole in a 3 -Year- Old Child with Acute Lymphoblastic Leukemia

Invasive fungal infections, especially non-*Candida albicans*, are increasing because of the increasing number of immunocompromised patients and resistance to fungal infections. New drugs for the treatment of antifungal infections have been developed in the last decade. We report a 3-year-old girl with acute lymphoblastic leukemia who developed invasive *Candida* infection caused by *Candida albicans*. Despite single and combined therapy with liposomal amphotericin B, caspofungin and voriconazole, patient's fever and clinical condition were improved only after addition of posaconazole to the treatment. During maintenance therapy (BFM-95 ALL treatment for standard risk group) for ALL, fungal infection remained under control and did not recur under posaconazole prophylaxis.

Keywords: *Candida albicans*, fungal infection, anti-fungal

J Child 2018;18(3):144-149

GİRİŞ

İnvaziv mantar enfeksiyonları, özellikle *albicans* dışı *Candida* gibi mayalar, artan immün-baskılanmış hasta sayısı ve oluşan mantar direnci nedeniyle artış göstermektedir^(1,2). Son on yılda bu enfeksiyonların tedavisi için yeni antifungal ilaçlar geliştirilmiştir⁽³⁾. Ancak çocuklardaki invazif mantar enfeksiyonunun tedavisin-

de hâlâ yeterli veri bulunmamaktadır. Posakonazol yeni kuşak, geniş etkinlikli bir antifungal olup, klinik olarak önemli olan birçok mantar türüne (*candida*, *aspergillus*, *zigomiçes*, *fusarium*) in vitro olarak etki göstermektedir^(3,4). Bu ilaç, Amerika'da 2006 yılında mayalar ve küfler ile olan invaziv enfeksiyonların tedavisi için onaylanmış olmasına rağmen, çocuklar için yeterli etkinlik ve farmakokinetik çalışma bulunmamaktadır⁽⁴⁻⁷⁾.

Alındığı tarih: 19.07.2018

Kabul tarihi: 13.12.2018

*İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

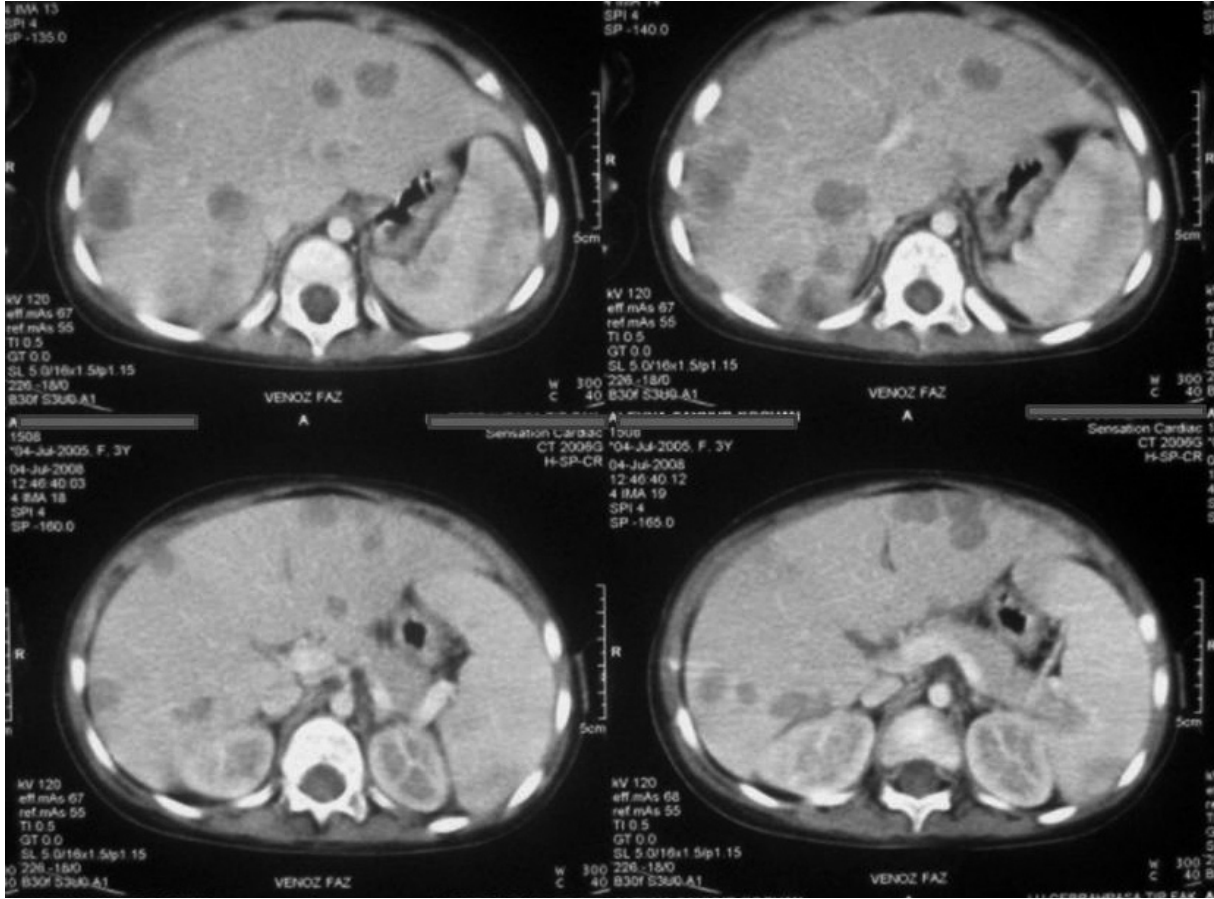
**İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

***İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, İstanbul

Yazışma adresi: Doç. Dr. Nihal Özdemir, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul / Türkiye
e-posta: gnozdemir@hotmail.com

Yazarların ORCID bilgileri:

N. Ö. 0000-0002-3204-4353, B. K. 0000-0002-0978-7992, T. C. 0000-0001-7287-1276



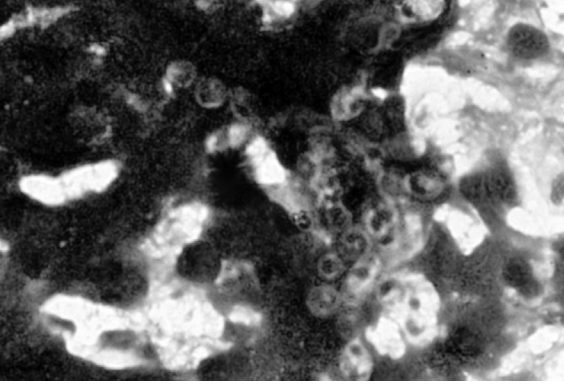
Resim 1. Hepatosplenik kandidiyazisi gösteren bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

Bu makalede, akut lenfoblastik lösemili (ALL) 3 yaşında bir kız çocukta *Candida albicans*'a bağlı gelişen invaziv kandida enfeksiyonunun oral posakonazolle başarılı tedavisini bildirmek istedik. Bu vaka ayrıca, posakonazolün kanserli küçük çocuklardaki invaziv dirençli mantar enfeksiyonlarının tedavisi için yararlı bir antifungal ilaç olabileceğini göstermektedir.

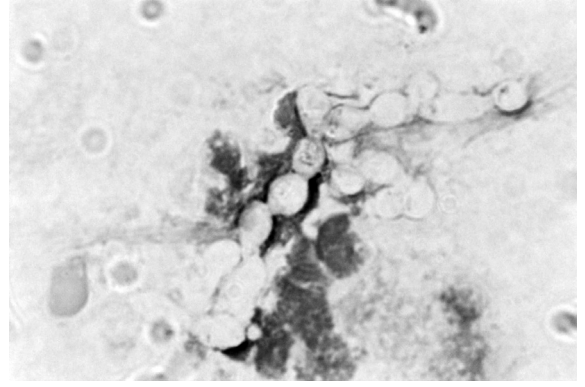
VAKA

Daha önceden sağlıklı olduğu bilinen 3 yaşında kız çocuk Mart 2008'de pre-B ALL tanısı aldı. Hastada birincil immün yetmezlik veya ailede malignite öyküsü yoktu. Kemik iliğinde %75 oranında FAB (Fransız-Amerikan-İngiliz) L1 morfolojisinde malign hücre saptandı, santral sinir sistemi tutulumu yoktu. Tedavisinde prednizolon, vinkristin, daunorubisin, L-asparaginaz ve intratekal metotreksat içeren standart risk Akut Lenfoblastik Lösemi-Berlin Frankfurt-

Münster-95 (ALL-BFM 95) protokolü tedavisi başlandı. Hastamız kemoterapiye iyi yanıt verdi ve 15. gün kemik iliği incelemesinde %4 blast görüldü, 33. günde yinelenen kemik iliği incelemesinde blast görülmedi. Kemoterapinin ikinci ayında hastanın nötropenik olduğu dönemden ateşi oldu. Tüm kültürleri alınarak ateşli nötropeni tedavisi için sefoperazon-sulbaktam ve amikasin başlandı ancak idrar kültüründe *Klebsiella* spp. üremesi ve *Klebsiella*'nın sefoperazon-sulbaktam ile amikasinle dirençli olması nedeniyle antibiyoterapisi imipenem-silastatin olarak ertesi gün değiştirildi. Hastanın ateşi uygun antibakteriyel tedaviye rağmen 72. saatte düşmediğinden ateşli nötropeni rehberlerine uygun olarak tedaviye lipozomal amfoterisin B (L-AMB) eklendi. İnvazif mantar enfeksiyonu için yapılan değerlendirmede; galaktomannan üç kez negatif, karın ultrasonografisi (USG), düz akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) normal bulundu. Kan kültürleri



Resim 2. Hastanın drene edilmiş abse örneğinde gösterilen büyük ovoid mantar hücreleri (Gram boyama, x100).



Resim 3. Karaciğerden aspire edilen pü materyalinde gösterilen yalancı hif hücreleri (Giemsa boyası, x100)

negatifti, ancak nazofarenks sürüntü kültüründe *Candida albicans* üremesi oldu. Takipte hastanın genel durumu bozuldu, ateşsiz olduğu dönemde de olan taşipnesi, taşikardisi gelişti. Kalp yetersizliği bulguları geliştiğinden dijitalize edildi. Hastanın genel durumu kötüleştiğinden ve nötropeni devam ettiğinden 3 gün granülosit süspansiyonu verildi. Granülosit süspansiyonu transfüzyonu sonrası fizik bakıda sağ submandibuler sert, hareketsiz ve sıcaklık artışına neden olan lenfadenopati tespit edildi. Boyun ve submandibular bölge ultrasonografisinde bilateral kalın zarla çevrili abse ile uyumlu iki ayrı koleksiyon saptandı. Bu dönemde hasta 14 gündür L-AMB tedavisi almakta idi. Submandibular bölgedeki abse cerrahi olarak drene edildi ve abse kültüründe *C. albicans* (*C. albicans* antifungal duyarlılığı mikoloji kısmında detaylı olarak verilecektir.) üredi. Hastanın toraks BT'sinde akciğerde mantar ve batın BT'sinde hepatosplenik kandidiyazis ile uyumlu (Resim 1) tutulum saptandı. Tedavinin 14. gününde kaspofungin antifungal tedaviye eklendi. Lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin tedavilerinin 10 gün süreyle birlikte kullanılmasına rağmen, hastada klinik ve radyolojik düzelleme sağlanamadı. Ağır nötropeni ($<100/\text{mm}^3$) devam etmekteydi, ultrasonografi takiplerinde karaciğer ve dalakta izlenen fungal abselerin sayısı ve boyutlarında artış vardı. Abse kültüründe üreyen *Candida* türü posakonazole hassas idi ancak posakonazol temin edilemediğinden ve ikinci bir tür mantar enfeksiyonu şüphesi olması nedeniyle tedaviye vorikonazol eklendi. Ultrasonografi eşliğinde yapılan karaciğer biyopsi-

sinde *C. albicans* üredi. Yinelenen kan, idrar ve gaita kültüründe başka üreme olmadı. Yinelenen galaktomannan antijeni negatif bulundu. Hastanın L-AMB'nin 75, kaspofunginin 61 ve vorikonazolün 50. gününde ateşleri devam ediyordu. Bu dönemde posakonazol sağlandı ve vorikonazol kesilerek tedaviye posakonazol 15 mg/kg/gün olarak eklendi. Posakonazolün 4. gününde hastanın ateşi düştü, 10. gününde yapılan kontrol USG'de hepatosplenik abselerde küçülme gözlemlendi. Posakonazol 20. gününde L-AMB ve kaspofungin kesildi ve tedavi 1 aya tamamlandı. Toraks ve batın BT takiplerinde akciğer ve karaciğerdeki mantar odaklarının sayısı ve boyutlarında belirgin azalma gözlemlendi. Lösemi tedavisinin kalan kısmı 10 mg/kg/gün posakonazol koruyucu tedavisi altında sorunsuz tamamlandı. Tedavi bitiminde yapılan toraks ve batın görüntülemelerinde herhangi bir odağa rastlanmadı. Tedavi süresince herhangi bir yan etki gözlenmedi, hasta hâlen remisyonda izlenmektedir.

Mikolojik çalışma

Örnek: Hastadan submandibuler abseden drene edilen ve karaciğer absesinden elde edilen örnekler detaylı inceleme için gönderildi.

Yöntem: Abse örneğinin direk mikroskopik incelemesi Gram, Ehrlich-Ziehl-Nielsen, Giemsa ve metilen mavisi boyaları kullanılarak yapıldı. Örnekler, Sabouraud dekstroz agar, beyin kalp infüzyon agar, çikolata agar plakalarına ekildi. Maya izolatlarının

tür tanımı çeşitli sıcaklıklarda üreme, karbonhidratların fermantasyon ve asimilasyonu da dâhil olmak üzere klasik morfolojik ve fizyolojik testleri ile yapıldı. Amfoterisin B, flukanazol, vorikanazol ve posakonazole karşı antifungal duyarlılık testleri hem E test (AB Biodisk, İsveç) hem de doğrulama için "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" M27-A2 referans sıvı makrodilüsyon yöntemi ile çalışıldı.

Sonuçlar: Elde edilen örneklerin direkt mikroskopik incelemesinde çok sayıda geniş maya hücreleri ve lökositler saptandı (Resim 2, 3). Kültürlerde üretilen mantarlar fenotipik olarak *C. albicans* olarak tanımlandı ve hepsinde aynı antifungal duyarlılığı saptandı. CLSI M27-A2 metoduyla yapılan in vitro antifungal duyarlılık testlerinde MİK'ler (micgr/ml) amfoterisin B için 1, flukanazol için >64, vorikanazol için >16 ve posakonazol için 1 olarak belirlendi. E-test ile elde edilen MİK'ler de referans CLSI metoduyla elde edilenlerle uyumlu bulundu.

TARTIŞMA

Lösemi tedavisi için kemoterapi alan nötropenik hastalarda invazif mantar enfeksiyonu riski yüksektir ve önemli bir morbidite, mortalite nedenidir ^(1,8). Merkezimizde de kullanılan BFM-95 tedavi protokolü ile tedavi edilen 2021 ALL tanılı hasta grubunda yapılan bir çalışmada, 1995-2000 yılları arasında 43 çocuk hasta enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir ve 43 hastanın 9'unda (%21) ölüm nedeni invazif mantar enfeksiyonları olmuştur ⁽⁸⁾. Yaptığımız bir çalışmada ise, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında Ocak 1995-Aralık 2010 yılları arasında kemoterapi uygulanan 103 ALL'li çocuğun 4'ü (3%) mantar enfeksiyonu nedeniyle kaybedilmiştir ⁽⁹⁾.

Posakonazol sınırlı pediatrik deneyime sahip yeni bir antifungal ilaçtır. Yetişkin hastalarda sıkça kullanılmasına rağmen çocukluk çağı yaş grubundaki posakonazol dozu farmokinetik çalışma olmadığından henüz tam olarak belirlenmemiştir. İnvazif mantar enfeksiyonlarının koruyucu tedavisi için yapılan bir

çalışmada 13-17 yaşlarında 12 çocuğa 600 mg/gün (200 mg günde üç kez) posakonazol verilerek; itrakonazol ve flukanazol koruyucu tedavisi ile karşılaştırma yapılmıştır ⁽¹⁰⁾. İstatiksel olarak anlamlı olarak posakonazol koruyucu tedavisi alan hastalarda daha az invazif aspergillus enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada ise 8 ile 17 yaş arasındaki 12 çocuk 800 mg/gün posakonazolle tedavi edilmiş (iki kez 400 mg veya dört kez günde 200 mg) ve büyük çocuklarda ilacın yetişkinlerle benzer serum düzeyleri gösterilmiştir ⁽⁵⁾. Geriye dönük, çok merkezli bir çalışmada ise kanıtlanmış ve olası mantar enfeksiyonu olan yaşları 3,5-17,5 arasında değişen 15 çocuk hastada ortalama 21 mg/kg/gün (4,8-33,3 mg/kg/gün) dozunda posakonazol kullanılmıştır ⁽¹¹⁾. Tüm hastalar posakonazol tedavisi öncesi başka antifungal ilaçlar ile tedavi olmuşlar, posakonazol çoğu hastada en az iki antifungal ajan birlikte veya ardışık olarak kullanılmıştır. Altı hastada tek başına posakonazol, 9 hasta ise diğer antifungal tedavilerle birlikte (3 hastada amfoterisin B, 1 hastada kaspofungin ve 5 hastada hem amfoterisin B hem kaspofungin bir arada) verilmiştir. İlaç düzeyleri bakılamamıştır ancak hastaların %60'ında tedaviye yanıt alınmıştır. Yine geriye dönük başka bir çalışmada Cesaro ve ark. ⁽⁶⁾ 15 aylık bir sürede posakonazol kullanılan 15 çocuk (3-17 yaş) hastanın verilerini yayınlamışlardır. Hastaların 12'sinde akciğerdeki mantar enfeksiyonu için posakonazol tedavisi verilmiş, kalan 3 hastada birincil veya ikincil profilaksi verilmiştir. Tedavi verilen 12 hastada doz 3 x 200 mg/gün'dür; profilaksi verilen hastalarda ise 2 hastada 2 x 400 mg/gün, 1 hastada 100 mg/gün'dür. Hastalarda ilaç düzeyi takibi yapılamamıştır, ancak 12 hastanın 9'u posakonazolle başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Posakonazole başlanmadan önce ve posakonazolle birlikte kullanılan diğer ilaçlar 11 hastada lipozomal amfoterisin B, 6 hastada vorikonazol ve 4 hastada kaspofungindir. Posakonazol tedavisi ardından 9 hastada da klinik ve radyolojik düzelme görülmüştür. Biz hastamızda tedaviyi 15 mg/kg/gün 2 dozda, profilaksiyi ise 200 mg/gün olarak verdik. Hastamızda diğer antifungal tedavilerle elde edemediğimiz klinik ve radyolojik başarıyı posakonazol ile elde ettik.

Posakonazolün şu an için sadece oral süspansiyonu mevcut olup, kemik, merkezi sinir sistemi ve göz gibi çeşitli organlara geçişi iyidir. Değişmeden bağırsaklardan atıldığı için böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir. Posakonazolün geniş yelpazede birçok mantar türüne karşı in vitro ve in vivo aktivitesi gösterilmiştir^(12,13). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda posakonazol çok sayıda erişkin hastada kullanılarak güvenliği test edilmiştir. En sık gözlenen yakınmalar gastrointestinal bulgulardır (bulantı ve ishal). Diğer yaygın yan etkiler kusma, baş ağrısı ve karaciğer enzimlerinde yükselmedir⁽¹⁴⁾. Hastamız posakonazolü belirgin yan etki olmadan iyi tolere etti. Takibinde karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselme gözlendi ancak tedavi kesildikten sonra normale döndü. Ayrıca devam tedavisindeki uzun süreli koruyucu kullanım sırasında da tedaviye bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Hastamızda izole edilen *C. albicans* amfoterisin, flukanazol ve vorikonazole in vitro olarak dirençli bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan çok merkezli mantar epidemiyolojisindeki değişimi araştıran bir çalışmada üç *C. albicans* izolatu tüm azollere karşı dirençli bulunmuş, iki izolatu ise amfoterisin B için MIC değeri 1 bulunmuştur⁽¹⁵⁾. Merkezimizde izlediğimiz hematoloji onkoloji hastalarında son 10 yıl içinde bu vaka da dahil olmak üzere ikisinde amfoterisin ve azol direnci görülmüştür. Biz vakamızda tedaviye posakonazol ekledikten sonra klinik ve radyolojik bir iyileşme elde ettik. Bu düzelmeyen posakonazolün tek başına veya diğer antifungallerle sinerjistik etkisi olup olmadığını bilmiyoruz. Yine yakın zamanda yayınlanan yaygın *C. albicans* enfeksiyonu olan bir vakada, amfoterisin B'nin yanına posakonazol eklenmesiyle tedavide hızlı bir başarı sağlanmıştır⁽¹⁶⁾. Posakonazolün kaspofunginle sinerjik etkisi ve dirençli *C. albicans* enfeksiyonlarında etkinliğiyle ilgili çalışmalar da mevcuttur⁽¹⁷⁾. Bu tedavi birlikteliği ekinokandin dirençli suşlar için bir tedavi seçeneği olabilir.

Sonuç olarak, önce tekli ve sonra farklı antifungallerin birlikte tedavisi, granülosit transfüzyonu ve

Candida lenfadenitinin cerrahi debridmanı bizim vakamızda invaziv fungal enfeksiyonun tedavisinde etkisiz kalmıştır. Posakonazolün 15 mg/kg olarak tedaviye eklenmesi hepatosplenik kandidiyazisinin ve akciğer muhtemel mantar enfeksiyonunun gerilemesini ve klinik iyileşmeyi sağlamıştır. Posakonazolün diğer antifungallere yanıtız dirençli mantar enfeksiyonlarında kurtarma tedavisinde uygun bir ilaç olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM- 2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068-75.
2. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. 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. *Clin Infect Dis*. 2002;34:7-14.
3. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:484-9.
4. Dvorak CC, Fisher BT, Sung L, et al. Antifungal prophylaxis in pediatric hematology/oncology: new choices & new data. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:21-6.
5. Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, Kantesaria B, Pedicone L. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:812-8.
6. Cesaro S, Milano GM, Aversa F. Retrospective survey on the off-label use of posaconazole in pediatric hematology patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:595-6.
7. Groll AH, Lehrmbecher T. Posaconazole for paediatric patients: status of development and future perspectives. *Mycoses* 2008;51 (Suppl. 2):5-11.
8. Grigull L, Beier R, Schrauder A, et al. Invasive fungal infections are responsible for one-fifth of the infectious deaths in children with ALL. *Mycoses* 2003;46:441-6.
9. Özdemir N, Tüysüz G, Çelik N, et al. Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience. *Turkish Archives of Pediatrics/ Türk Pediatri Arşivi* 2016;51(2):79-86.
10. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients

- with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;25:356:348-59.
11. Lehnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, et al. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:1043-5.
 12. Rachwalski EJ, Wieczorkiewicz JT, Scheetz MH. Posaconazole: an oral triazole with an extended spectrum of activity. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1429-38.
 13. Schiller DS, Fung HB. Posaconazole: an extended-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Ther.* 2007;29:1862-86.
 14. Raad II, Graybill JR, Bustamante AB et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1726-34.
 15. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:E343-53.
 16. Firinu D, Massidda O, Lorrai MM, et al. Successful treatment of chronic mucocutaneous candidiasis caused by azole-resistant *Candida albicans* with posaconazole. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:283239.
 17. Chen YL, Lehman VN, Averette AF, Perfect JR, Heitman J. Posaconazole exhibits in vitro and in vivo synergistic antifungal activity with caspofungin or FK506 against *Candida albicans*. *PLoS One* 2013;8:e57672.