

Aspergillus Osteomyelitinde Lipozomal Amfoterisin B Kullanımı (*)

Müferet ERGÜVEN (**), Nurcan ÖZÜMÜZTOPRAK (***), Osman SAÇAR (****)

SUMMARY

Using Liposomal Amphotericin B at Aspergillus Osteomyelitis

Fungal organisms are increasingly recognized as serious and potentially fatal pathogens in the immunosuppressed host. There is a critical need for alternatives to amphotericin B as a treatment for such life-threatening fungal infections as invasive aspergillosis; because although amphotericin B is used to treat fungal infections that are resistant to other antifungal drugs, such as fluconazole and ketoconazole, there are severe toxic effects of amphotericin B include fever, chills, muscle pain, phlebitis, vomiting, potassium loss, kidney dysfunctions and anemia. Liposomal bounded amphotericin B also shows a distinctly lower toxic profile, even in higher concentrations in the plasma, than conventional amphotericin B. This report describes the successful treatment of an immunosuppressed host suffering from severe aspergillus osteomyelitis and tuberculosis co-infection, using liposomal amphotericin B.

Key words: Liposomal amphotericin B, invasive aspergillosis, chronic granulomatosis disease

Anahtar kelimeler: Lipozomal amphotericin B, invazif aspergilloz, kronik granülomatöz hastalık

İnvazif aspergillus enfeksiyonu hayatı tehdit eden bir fungal enfeksiyon olup, en çok immun yetersizlikli hastalarda görülür. Kronik granülomatöz hastalık (KGH) ve aspergillus enfeksiyonları arasındaki bağlantı iyi bilinmektedir. Dennig ve Stevens, kanıtlanmış aspergillus enfeksiyonu olan hastalarda % 90'ların üzerinde mortalite oranları bildirmişlerdir (1). Hayatı tehdit eden bu tür fungal enfeksiyonlarda amfoterisin B (AmB) tedavisine alternatif gereği doğmuştur; çünkü flukanazol ve ketokanazol dirençli enfeksiyonlarda kullanılmasına karşın ateş, titreme, kas ağrısı, flebit, kusma, potasyum kaybı, renal fonksiyon bozukluğu ve anemi gibi ağır yan etkileri olan bir ilaçtır (2). AmB'nin en önemli yan etkisi nefrotoksitesidir (3-5). Nefrotoksosite doza bağımlı ve

sıktır, hafif diabetes insipidus ve renal tubuler defektlerden akut renal yetersizliğe kadar değişen tablolarda olabilir (4). AmB bağımlı renal yetersizlik; dozun azaltılmasına, tedavinin geçici veya sürekli olarak kesilmesine neden olarak enfeksiyonun kötüleşmesine veya hastanede yatış süresinin uzamasına neden olur (5). Lipozomal amfoterisin B (L-AmB)'nin invazif aspergillozlu hastalarda % 77 oranında etkili olduğu gösterilmiştir (4). Konvansiyonel AmB'ye göre daha etkin ve güvenilir bir seçenektir ve yüksek plazma konsantrasyonlarında bile çok daha az toksisite oluşturduğu gösterilmiştir (6).

OLGU

Sağ uyluk bölgesinde ağrı ve ateş şikayeti ile kliniğimize başvuran 12 yaşındaki kız hastamıza iki yıl önce tüberküloz tanısı konmuş, ancak ilaçlarını düzenli kullanmamış. Yapılan tetkikler sonucu; kafatasında, sağ humerus proksimalinde, sağ skapulada, sağ femur 2/3 proksimalinde, sol tibia üst ucunda, sakrumda osteomyelit tespit edildi ve vücudunun çeşitli yerlerinde bulunan derialtı apselerinden etken olarak aspergillus üretilti. İmmun yetersizlik yönünden araştırılan hastada, tekrarlayan NBT (nitrobluetetrazolium) testi düşüklüğü bu enfeksiyonun KGH zeminine oluştuğunu gösterdi. Tedavide, L-AmB 1.7 mg/kg/gün dozunda 3 ay süre ile verildi. Tedavi süresince yan etki gözlenmedi ve serum transaminaz ve kreatinin değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı yükselme saptanmadı. Hastamız klinik ve laboratuvar düzelmeye ile taburcu edildi. Halen immün yetersizlik yönünden takibimiz altındadır.

TARTIŞMA

İnvazif aspergilloz, hematolojik bozuklukları olan nötropenik hastalarda ölümün önde gelen nedenlerinden biridir (1-3). Azole grubu antifungallerin piyasaya sunulmasına rağmen AmB geniş aktivite spektrumu nedeni ile antifungal tedavinin köşe taşı olmayı sürdürmektedir (7). Hayvan modellerinden ve insan çalışmalarından elde edilen veriler, konvansiyonel AmB'nin mortaliteyi

24. Pediatri Günleri'nde poster olarak sunulmuştur*; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği, Klinik Şef Yard.**; Asist. Dr.***; Uz. Dr.****

azaltmakta açıkça etkili olduğunu göstermiştir (8). Kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkisi, 1.25-1.5 mg/kg/gün dozların üzerinde daha belirgin olan renal toksisitesidir (3). AmB kullanan hastaların % 80'inden fazlasında çeşitli derecelerde renal fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir (11). Dahası, hemodiyalize gidişle sonuçlanan ağır renal toksisitenin, immün yetersizlikli hastalar içinde kemik iliği transplantasyonu olanlarda olmayanlara göre daha fazla ve aspergillus infeksiyonu olanlarda diğer mantar infeksiyonu olanlara göre daha sık oluştuğu gösterilmiştir (7). Lipozomal amfoterisinler ise konvansiyonel ilaca göre 5 mg/kg/gün dozunda bile daha kolay tolere edilir (4). Febril nötropenili hastaların ampirik tedavisinde konvansiyonel ilaç kadar etkili olduğu, fungal infeksiyonlarda azalma, daha az infüzyona bağımlı toksisite (titreme, ağrı, hipo-, hipertansiyon, hipoksi) ve daha az nefrotoksisite olduğu gösterilmiştir (9). L-AmB'nin neden daha az nefrotoksisite oluşturduğu konusunda çeşitli açıklamalar getirilmiştir. İlk mekanizma Mehta ve ark.'nın gözlemlerine göre (12) konvansiyonel AmB'nin hem *Candida albicans* hem insan eritrositlerine sitotoksik etkisi olmasına rağmen, lipozomal formun fungal hücre membranlarına lipid aracılıklı seçici transferi *C albicans*'a sitotoksik etki yaparken insan eritrositlerini etkilememektedir. Bir diğer mekanizma, L-AmB'nin böbrekte göreceli daha az konsantrasyonda, retikuloendotelial sistemde ise daha yüksek konsantrasyonda biriktiği yönündedir (13). Üçüncü mekanizma, lipid kompleksin fungal kaynaklı fosfolipaz ve lipazlarla yıkılarak AmB'nin direkt mantar hücresine salınmasıdır (14). Bu tür lipazlar ve fosfolipazlar normalde glomerüller hücrelerden veya renal tubul epitel hücrelerinden salınmazlar. Dördüncü mekanizma ise lipid kompleksli AmB'nin periferde düşük dansiteli lipoproteinlere bağlanan amfoterisin'e karşı yüksek dansiteli proteinlere bağlanmasıdır (15).

Bu nedenlerden dolayı dissemine aspergillus osteomyeliti saptadığımız hastamızda tedavide L-AmB seçildi. KGH ve aspergillus infeksiyonları arasındaki ilişki iyi bilindiğinden (1), hastamıza NBT testi uygulandı ve bozuk sonuçlar tekrar edilerek KGH kanıtlandı. İnfeksiyonun yaygınlığı, immün yetersizliği ve iyileşmeyen tüberküloz koenfeksiyonunun olması hastamızın kliniğini ağırlaştırdı ve tedavide etkin, güvenilir, kolay tolere edilebilen bir antifungal ajanın seçilmesi gereğini doğurdu. Antibiyotiğe dirençli nötropenik ateşi olan veya mikoz düşünülen hastalarda L-AmB'nin 1 mg/kg/gün ve 3 mg/kg/gün kullanımı arasında etki farkı göster-

ilmemiştir (10). İnvazif aspergilloz tedavisinde 1 mg/kg/gün dozunun 4 mg/kg/gün dozu kadar etkili olduğu ve yüksek doz kullanımının avantajı olmadığı bildirilmektedir (3). Hastamıza kullanılan doz 1.7 mg/kg/gün idi ve tedavi üç ay süresince verildi. Hastamız antitüberküloz tedavi de almasına rağmen serum transaminazları ve üre, kreatinin değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı fark saptanmadı. Klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri ile de hastanın infeksiyonunda düzelme tespit edildi.

Seyrek görülmesine rağmen, özellikle immün yetersizlikli hastalarda hayatı tehdit edici özellik taşıyan invazif mantar infeksiyonlarının tedavisinde L-AmB'nin etkin ve güvenilir bir alternatif olduğu akıld tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Denning DW, Stevens DA: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis; review of 2121 published cases. Rev. of Inf. Diseases 12:1147-1201, 1990.
2. Smart T: Liposomal Amphotericin B enters U.S. trials. Gay Men's Health Crisis; Treatment Issues, Vol. 8, No. 3, May 1994.
3. Ellis M, Spence D, et al: An EORTC International Multicenter Randomized Trial (EORTC Number 19923) comparing two dosages of Liposomal Amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. Clin. Inf. Diseases 27:1406-12, 1998.
4. Mills W, Chopra R, Linch DC, Goldstone AH: Liposomal Amphotericin B in the treatment of fungal infections in neurogenic patients: A single center experience of 133 episodes in 116 cases. Br J Haematology 86:754-760, 1994.
5. Walsh TJ, Fohn W, Hiemenz JW, et al: Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 566 cases. Clin Inf Diseases 26:1383-96, 1998.
6. Sievers R, Neubauer AP, Natzschka J: Therapie mit lipozomalem Amphotericin B bei neonataler Pilzsepsis mit enzephalitischer und osteoartritischer Beteiligung. Monatssch Kinderheilkunde 142:266-68, 1994.
7. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Lee G, et al: Clinical significance of nephrotoxicity in patients with Amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. Clin Inf Dis 29:1402-1407, 1999.
8. Patterson TF, Minitzer F, Ryan JL, Andriole VT: Effect of immunosuppression and Amphotericin B on aspergillosis antigenemia in an experimental model. J Inf Dis 158:415-22, 1998.
9. Walsh TJ, Finberg RW, et al: Liposomal Amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. The England Journal of Medicine 340:764-77, 1999.
10. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al: A randomized comparison of Liposomal versus conventional Amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. Br J Haematol 98:711-8, 1998.
11. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW: Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Inf Dis 12:308-29, 1990.
12. Mehta T, Lopez-Bernstein G, Hopfer R, et al: Liposomal Amphotericin B is toxic to fungal cells but not to mammalian cells. Biochemia et Biophysica Acta 770:230-234, 1984.
13. Olsen SJ, Swerdel MR, Blue B, et al: Tissue distribution of Amphotericin B lipid complex in laboratory animals. J Pharm 43:831-5, 1991.
14. Janoff AS, Bom LT, et al: Unusual lipid structures selectively reduce the toxicity of Amphotericin B. Proc Natl Acad Sci USA 85:6122-6, 1998.
15. Wasan KM, Rosenblum MG, Cheung L, Lopez-Bernstein G: Influence of lipoproteins on renal cytotoxicity and antifungal activity of Amphotericin B. Chemoter 38:223-7, 1994.