

Febril Nötropenik Hastada Antimikrobiyal Direnç Sorunu: Klinik yansımalar

Dr Beyza Ener
Uludağ Üniversitesi Tıp
Fakültesi

OLGU

- 55 yaşında bayan hasta
- 2003 yılında diffüz büyük B hücreli NHL tanısı
- 4 kez CHOP tedavisi ve radyoterapi
- 15/10/2004 - 15/01/2007'ye kadar remisyonda kalmış
- 13.03.2007 PET CT ile nodal ve ektranodal yaygın tutulum
 - Kemik iliği ve böbrek tutulumu
- 2 kür daha CHOP tedavisi
- Son tedavisinden sonra nefes alamama ve yutma güçlüğü ile acile başvuruyor
- Yaygın NHL ve santral sinir sistemi tutulumu ön tanısı ile hematoloji kliniğine yatışı yapılıyor

İZLEM

- Toraks BT: Normal
- Kontrastlı kraniyal MR: Normal
- Batın BT:
 - Böbrek tutulumu
 - Mide antrum çevresinde nodüller görünümü
- IV steroid tedavisi başlanıyor
- İntratekal MTX yapılıyor
- Alınan BOS'da malign hücre infiltrasyonu: SS tutulumu
- MTX tedavisi planlanıyor

İZLEM

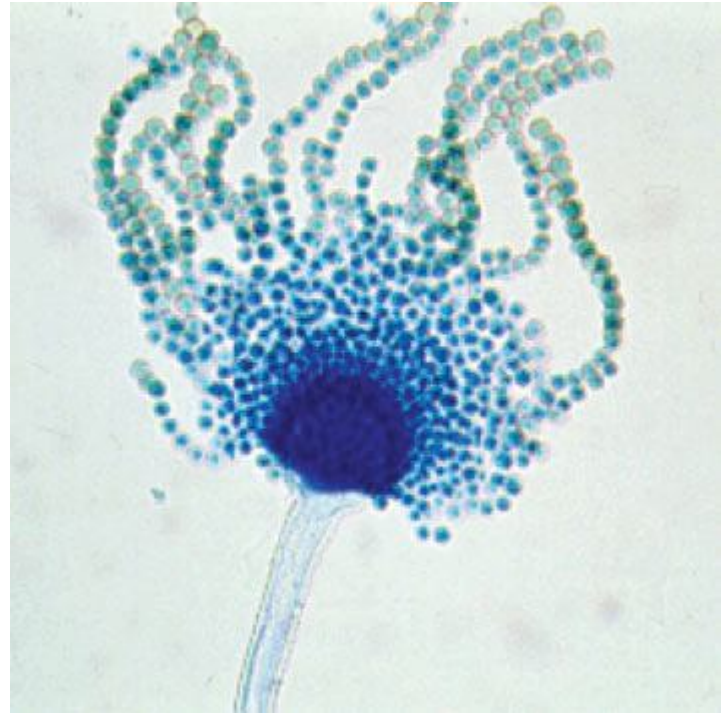
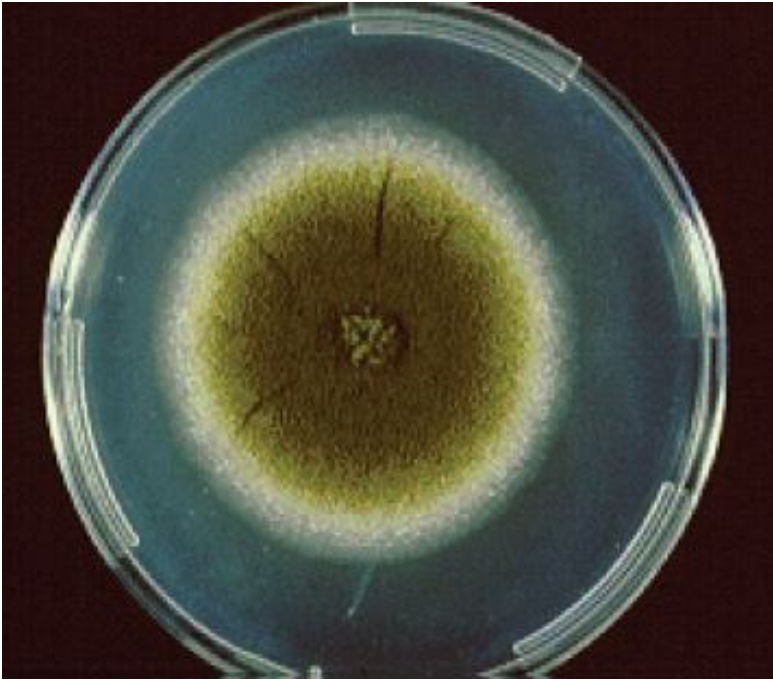
- Hastanın yatışınının 5. günü ateşi yükseliyor
- Ampirik olarak tazosin ve amikasin başlanıyor
- Alınan idrar ve iki kanda kültürlerinde ESBL (+) *E coli* üremesi saptanıyor
- Tedavi imipenem olarak değiştiriliyor
- Ateş yanıtı alınıyor
- Primer hastalığına yönelik MTX tedavisi düşünülen hastaya bu tedavi uygulanamıyor
- Tekrar CHOP kürü veriliyor

İZLEM

- Hastada bir süre sonra derin nütropeni: < 100 hücre/mm³)
- İmipenem tedavisinin 14. günü hastanın ateşi tekrar yükseliyor
- TMP/SXT ve siprofloksasin tedavisine geçiliyor
- Tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle ampirik olarak k-AmB (1 mg/kg/gün) başlanıyor

İZLEM

- Çekilen toraks CT IPA ile uyumlu bulunuyor (kavite ve buzlu cam görünümleri)
- Kan galaktomannan pozitif olarak geliyor
 - Cut-off: 7.03
- Aynı dönemde üç kez alınan balgam kültürlerinde *A flavus* üremesi tespit ediliyor



Soru

- Balgamda *A flavus* üremesi anlamlı olarak kabul edilmeli midir?
 - 1- Evet
 - 2- Hayır

YORUM

- Evet
 - Düşmeyen ateş
 - Toraks CT bulguları pozitif
 - GM pozitif
 - Üremenin üç kez olması
 - *A flavus* daha az kontaminasyon yapan bir tür

Alt Solunum Yolu Örneklerinde *Aspergillus* Türlerinin Üremesinin Anlamlılığı

- Nötropenik hastalarda %65-70 anlamlı
- Nötropenik olmayan hastalarda etken olma ihtimali düşük
 - Direkt mikroskopinin pozitif olması (kolonizasyonu dışlamaz)
 - Birden fazla örnekte üreme olması
 - Birden fazla ekim plağından üreme olması
- İnvazif pulmoner aspergillozlu hastaların çok az bir kısmında pozitif bulunur
- BAL daha duyarlıdır. Ancak yapılan çalışmalarda %30-60 civarında duyarlılığı bulunmuştur.

Olgu - İzlem

- K-AmB tedavisine devam edilen hasta
 - Ateş yanıtı gelmedi
 - Çekilen akciğer CT'de ilerleme saptandı
 - GM düzeyleri
 - 7,03
 - 7,36
 - 6,45
 - 6,70

SORU

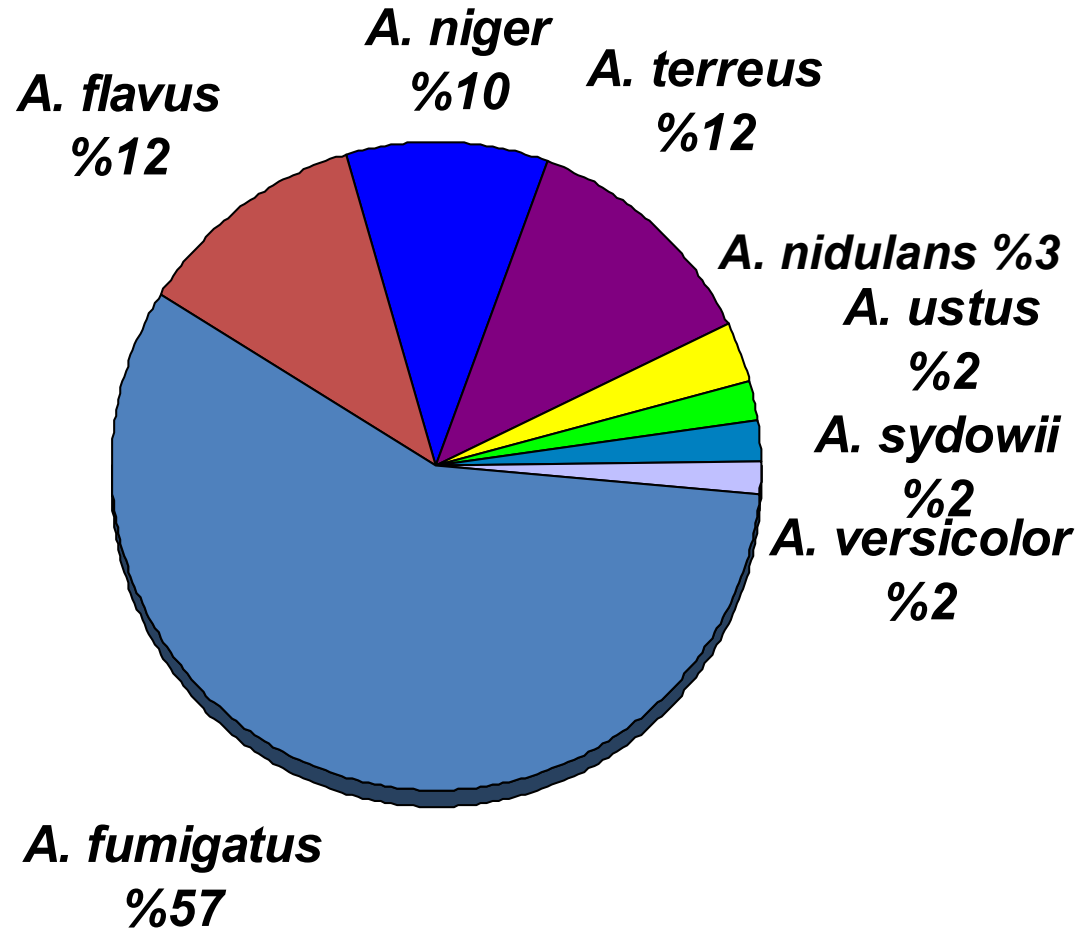
- Neden tedaviye klinik yanıt gelmemiş olabilir?
 - 1- İzole edilen suş amfoterisin B'ye dirençlidir
 - 2- Hastanın genel durumu bozuk olduğundan yanıt alınamamıştır
 - 3- Her ikisi de olabilir

Yorum

- *A flavus* suşlarında amfotericin B direnci var mı?
 - Odds et al., 1998; Antimicrob Agents Chemother 42, 282–288
 - Lass-Flörl et al., 1998; J Antimicrob Chemother 42, 497–502
 - Seo et al., 1999; Microbiol Immunol 43, 1017–1025
 - Mosquera et al., 2001; Antimicrob Agents Chemother 45, 1456–1462
 - Gomez-Lopez et al., 2003; Antimicrob Agents Chemother 47, 3085–3088
 - Sutton et al., 2004; Med Mycol 43 (Suppl. 1), S1–S319
 - Hsueh et al., 2005 Antimicrob Agents Chemother 49, 512–517
- Özellikle $\geq 2 \mu\text{g/ml}$

San Antonio Mantar Laboratuvarına Gönderilen *Aspergillus* spp. İzolatları

918 İzolat; Ocak 2001-Temmuz 2004



AmB MIC >16

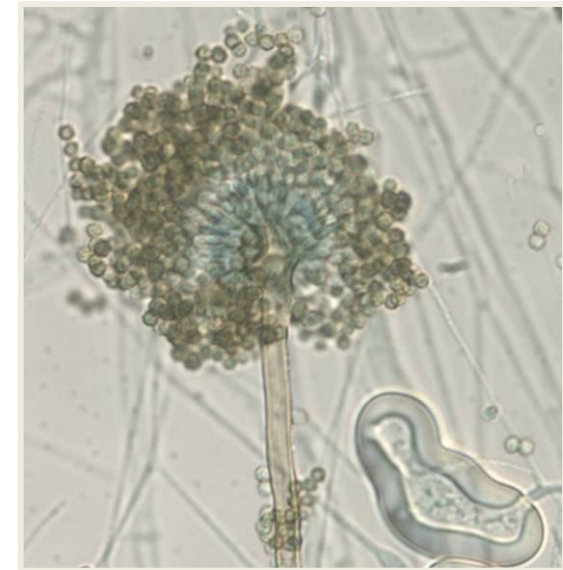
■ *A. fumigatus* %24

AmB MIC_≥2

■ *A. terreus* %90

■ *A. flavus* %51

■ *A. ustus* %50



Aspergillus Türlerinde Azol Direnci

- İlk kez 1997 yılında
 - *A fumigatus* -ittrakonazol direnci
 - İtrakonazol direncinin oranı ?
 - %0,3-2
- Direnç mekanizması ?
 - Nokta mutasyonu / hedef enzimin değişmesi
 - Lanosterol 14 α -demetilaz (ERG 11 gen bölgesi, CYP51A ve CYP51B gen bölgeleri)
 - M220I, **L98H**
 - CYP51A genin fazla çalışması (Genin promotor bölgesine 35bp'lik iki kopyanın eklenmesi)
 - Eflüks pompası

Aspergillus Türlerinde Poliyen Direnci

- *A. terreus*'un AmB'ye dirençli
- Nokta mutasyonu / hedef enzimin değişmesi
 - 5-C sterol desaturaz (ERG3 / ERG3A, ERG3B, ERG3C)
- Am-B'nin oksidatif özelliğinin nötralize edilmesi
 - Katalaz, süperoksit dismutaz

SORU

- İn vitro duyarlılık testleri küf mantarlarında dirençli suşları ayırt edebilir mi?
 - 1- Evet
 - 2- Hayır

Yorum

- CLSI'in M38-A mikrodilüsyon yöntemi, E test
- Azoller için kullanılabilir bir yöntem
- Am-B için sorunlu
- Break-point değerleri küf mantarları için tam bilinmiyor
 - $\geq 2 \mu\text{g/ml}$

Olgu-antifungal duyarlılık

- CLSI M38-A mikrodilüsyon
 - Am-B: $>16 \mu\text{g/ml}$
 - ITR: $0,25 \mu\text{g/ml}$
 - VOR: $0,125 \mu\text{g/ml}$
 - Kas: $0,064 \mu\text{g/ml}$

In-vitro antifungal duyarlılık sonuçları

	Geometrik ortalama
<i>A fumigatus</i> (126 suş)	1,21
<i>A flavus</i> (52 suş)	2,42
<i>A niger</i> (21 suş)	1,04
<i>A terreus</i> (10 suş)	3,67

Olgu-Devam

- Yanıt alınmayınca hastaya vorikonazol başlandı
- Vorikonazol tedavisinin ikinci gününde
 - GM cut-off: 1,5 (önceki değerler 6 civarında)
- Ancak primer hastalığının progresyonu nedeniyle kaybedildi
 - Nefes darlığı
 - Bradikardi
 - Hipotansiyon ile

Sonuç

- *Aspergillus* türlerinde hem azol, hem de poliyen direnci nadir
- Klinik yanıtızsızlık izolatın direncine de bağlı olabilir. Unutulmamalı !!!!
- In-vitro duyarlılık testleri geç çıkmakta
- Ancak fikir vermesi ve direnç patternlerini görmek için değerli
- AmB kullanırken *A terreus* dışında *A flavus*'a da dikkat!!!!