

Olgu Sunumu

Daptomisin

Ayfer AÇIKGÖZ *, Bora AYKAÇ *, Kamil KARAOĞLU *

ÖZET

Biyofilm tabaka oluşturmada, virülansının yüksek olması ve sık gelişen direnç nedeniyle Staphylococcus aureus'un etken olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve stafilocok bakteriyemisini tedavi etmek zordur. Bu olgu sunumunda; sol atrial miksoma eksizyon ameliyatı geçirdikten sonra yoğun bakım ünitesinde gelişen oligüri nedeniyle yatışının dördüncü gününden başlayıp 5 gün devam eden hemofiltrasyon tedavisi alan hastada gelişen deri çatlaklarına neden olan yaygın ödem, stafilocok bakteriyemisi ve MRSA'nın neden olduğu vancomisine dirençli deri yumuşak doku infeksiyonu (haşlanmış deri sendromu), sistemik daptomisin (6 mg/kg/günaşırı i.v) tedavisine yanıt vermiş, 78 yaşındaki kadın hastanın tedavisinin literatür eşliğinde klinik ve mikrobiyolojik deneyimi paylaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: daptomisin, deri ve yumuşak doku infeksiyonu, MRSA

SUMMARY

Daptomycin

Due to formation of a biofilm layer, high virulence and often emerging resistance, it is very difficult to treat the skin and soft tissue infections and staphylococcus bacteremia caused by staphylococcus aureus. After excision of a left atrial myxoma, the patient received a hemofiltration treatment due to developing oliguria in the intensive care unit starting from the fourth day of the admission and continuing for five days. The patient responded to treatment of systemic daptomycin (6 mg/kg/alternate days) administered for evolving skin cracks caused by generalized edema, vancomycin resistant soft tissue infections caused by staphylococcus bacteremia and MRSA (scalded skin syndrome). In the light of the literature, treatment of a 78-year-old female patient with displayed clinical, and microbiological features was presented.

Key words: daptomycin, skin and soft tissue infections, MRSA

GİRİŞ

Biyofilm tabaka oluşturmada, virülansının yüksek olması ve sık gelişen direnç nedeniyle *Staphylococcus aureus*'un etken olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve stafilocok bakteriyemisini tedavi etmek zordur. Bu olgu sunumunda; sol atrial miksoma eksizyon ameliyatı geçirdikten sonra yoğun bakım ünitesinde gelişen oligüri nedeniyle yatışının 4. gününden başlayıp 5 gün devam eden hemofiltrasyon tedavisi alan hastadaki klinik gidişat anlatılmaktadır. Bu hasta, stafilocok bakteriyemisi ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA)'nın neden olduğu

vankomisine dirençli deri yumuşak doku infeksiyonu (haşlanmış deri sendromu) tanılarıyla takip edilmiştir. Sistemik daptomisin (6 mg/kg/günaşırı i.v) tedavisine yanıt vermiş, 78 yaşındaki kadın hastanın tedavisinin literatür eşliğinde klinik ve mikrobiyolojik deneyimi paylaşılmıştır.

OLGU SUNUMU

Bilinen herhangi bir ek hastalığı olmayan 78 yaşında kadın hasta sol atriyal miksoma eksizyon ameliyatı sonrası cerrahi yoğun bakım ünitesine (YBÜ) takip amaçlı yatırılmıştır. Postoperatif ikinci gün diüretik tedaviye rağmen, idrar çıkışının azalması, kreatinin değerinin yükselmesi ve hastanın ciddi karın ağrısı da tariflemesi üzerine hastaya genel cerrahi konsültasyonu istenmiştir. Genel cerrahi tarafından diyagnostik laparoskopi yapılmış ve durumu açıklayacak bir patoloji saptanmadığı bildirilmiştir. Hastanın genel durumu kötü, şuur sedasyon altında olmadan uykuya me-

Alındığı tarih: 15.05.2013

Kabul tarihi: 19.06.2013

* İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Dr. Ayfer Açıkgöz, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çapa / İstanbul

e-mail: ayferacikgoz@gmail.com

yilli, orotrakeal entübe halde SIMV modunda ventile olmaktaydı. Solunum sesleri bilateral eşit, kaba ve bazalarda azalmıştı. Posoperatif 4. gün kreatinin değerinin düşmeye başlamasına rağmen, deride yaygın ödem gelişmesi ve renal dozda dopamin alan, diüretiğe rağmen, açıklanamayan azalmış diürezisi nedeniyle istenen nefroloji konsültasyonu sonucu hemofiltrasyon başlanmış, 5 gün aralıksız devam edilmiştir. Hemofiltrasyonun 2. günü kreatinin değeri normale dönmeye başlamış ama deride büllü infeksiyöz alanlarının ve yaygın ödemin deride çatlaklar oluşturacak kadar artması dikkati çekmiştir. Hastanın bu hemofiltrasyon süresince de anlamlı diürezisi olmamıştır. Hasta 10. gün reanimasyon ünitemize transport edildi. Solunum seslerinin hâlâ kaba ve yaygın rallerinin olduğu dikkati çekmiştir. Klinik değerlendirme sonucu hastaya trakeostomi açıldı, arter ve santral venöz kateeterleri değiştirilip uçları kulture gönderildi. Hemokültür, idrar kültürü ve endotrakeal aspirasyon kültürü yine edildi. Hastanın kardiyoloji muayenesi sonucu KKY'sinin olmadığı, dahiliye konsültasyonu ve tetkikler sonucu yaygın ödemi açıklayabilecek karaciğer ve böbrek organ hastalığının olmadığı sonucuna varıldı. Hastanın hemofiltrasyon başladığı günden itibaren CRP yüksekliği (124 mg/L) ve lökositoz varlığı (22000 K/mm³) ve hipertermisinin olması sonucu hasta izole odaya alındı ve tek hemşirenin koruyucu gömlek, maske, bone ve eldivenle çalışması sağlanıp, infeksiyon hastalıkları konsültasyonu istendi. İnfeksiyon hastalıkları doktoruyla beraber hasta değerlendirilip üçlü kültür istendi. Gönderilen hemokültürlerden birinde MRSA üremesi oldu; ETA'da ve idrar kültüründe herhangi bir üreme olmadı. İmipenem 500 mg+silastatin 500 mg (Tienam®) 2x500 mg I.V (renal dozda) ve vankomisin (Vancomycin Hcl Dbl) başlandı. Hastanın genel durumunun hâlâ kötü olması ve ateşinin düşmemesi üzerine 3'lü kültür yinelenildi. Hemokültürde MRSA üremesinin yinelenmesi sonrası vankomisine karşı dirençli sayıldı ve vankomisin stoplandı. ETA'da kandida kolonizasyonu olması, ağız içi mantar infeksiyonu saptanması sonucu tedaviye flukanazol (Lümen) 400 mg 1x1 eklendi (12. günde stoplandı). Kreatinin değerinin normale dönmeye üzerine imipenem 500 mg+silastatin 500 mg (Tienam®) dozu 4x500 mg'a çıkarıldı. Yaygın ödeme bağlı deri çatlakları ve büllü yanık benzeri lezyon oluşumları infeksiyon ve dermatoloji doktorlarıyla beraber değerlendirilip, MRSA'ya bağlı deri ve yumuşak doku infeksiyonu tanısı konularak daptomisin 1x500

mg (Cubisin) tedaviye eklendi. Hastanın, hemofiltrasyona rağmen yaygın ödeminin artarak devam etmesi, 5 gün boyunca durumu açıklayacak ciddi organ yetersizliği olmaması, (YBÜ'de yatışının 4. gününde açıklanamayan karın ağrısı nedeniyle diyagnostik laparoskopi ameliyatı) bu süreçte bir defa genel cerrahi ameliyat geçirmesi, albümin ve total proteinin günlük takiplerde normal olması ve kültürlerle netleşen MRSA bakteriyemisi tanısı sonucu oluşan inflamasyonun neden olduğu yaygın ödem olarak değerlendirilmiştir. Tedaviye daptomisin eklenmesiyle, hastanın yaygın ödeminde azalma, deri lezyonlarında iyileşme, genel durumunda düzelme, uykuya meyilli halinin gerilediği, oryantasyon ve kooperasyon kriterlerinin net değerlendirilebilir hâle geldiği gözlemlendi. Hastanın yaygın ödemi, tedaviye daptomisin ilavesiyle net olarak 1 hafta içinde geriledi ve hasta eski kilosuna döndü. Ateşinin olmaması ve CRP değerlerinin düşmeye başlamasına rağmen, deri ve cilt lezyonlarının devam etmesi üzerine infeksiyon hastalıkları önerisiyle daptomisine devam edildi. Hasta daptomisin tedavisinin 7. gününden sonra önce PSV moduna sonra aralıklı EB moduna alınabilir hâle geldi. Ödeminin azalması sonucu mobilizasyonu rahatlamış; günde 3 defa komut sandalyesine alınabilmiş ve yürütme çalışmaları yapılabilmektedir. Tedavinin 23. gününde trakeostomi kanülü çekildi, hasta solunumla ilgili herhangi bir sorun yaşamadı. Yirmi 4. gün hasta oral alıma başladı. Daptomisin tedavisinin 25. gününde deri ve yumuşak doku lezyonlarının iyileşmesi, CRP değerinin normal seyretmesi, ateşinin olmaması ve daptomisin yan etkilerinden, dikkate alınması gereken ciddi kas yorgunluğunun gelişmesi üzerine daptomisin stoplandı. Hasta 2 gün daha yoğunbakımda izlendi. Hasta genel durumu iyi, şuur açık, koopere oryante, dinlemekle solunum sesleri doğal ve eşitti. Mobilizasyonda herhangi bir sıkıntı olmadan servise interne edildi.

TARTIŞMA

Stafilokoklar hem toplum kaynaklı hem de sağlık hizmeti ile ilişkili infeksiyonlarda önemli infeksiyon etkenleridir. MRSA infeksiyonları; hastane kaynaklı infeksiyonlarda özellikle YBÜ ile ilişkili infeksiyonlarda yaygın etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonları metisiline duyarlı suşlara göre daha virülan değildir ve infeksiyon spektrumları benzerdir, buna rağmen metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarında mortalite oran-

ları duyarlı suşlarla gelişen infeksiyonlara göre yaklaşık 3 kat fazladır. Bunun nedeni metisiline dirençli suşlarında metisiline direncin yanı sıra diğer antibiyotiklere de direnç oranlarının yüksek olmasıdır. Ayrıca metisiline dirençli stafilocok infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan glikopeptid grubu antibiyotiklerin bakterisidal etkilerinin betalaktam antibiyotiklere göre daha yavaş olmasının tedavi sonuçlarını etkilemesidir. Dolayısıyla tedavisi zor olan bu infeksiyonla karşılaşıldığında klinisyenin dikkatli karar vermesi gerekmektedir. Bu infeksiyonun tedavisinde antimikrobiyal ajan seçerken yalnızca invitro etkinliğe göre karar vermemeli, in vivo etkinliğe de bakılmalıdır. İn vivo etkinliği gösterilmiş yalnızca 5 ilaç vardır. Bunlar: glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin), quinopristin/dalfopristin, minosiklin, daptomisin ve linezolidir ⁽¹⁾.

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları da metisilin dirençli stafilocok infeksiyonlarının genelde hafif ve orta şiddetli olmalarına rağmen, oldukça yaygın görülen çeşididir. Hastane kökenli ve toplum kökenli MRSA infeksiyonlarının artan oranlarıyla birlikte yumuşak doku infeksiyonları da önem kazanmaktadır. Bu infeksiyonların tedavisinde kullanılacak tedavi olanakları direnç ve yan etki nedenleriyle azalmaktadır. Glikopeptidlere artmış direnç oranları yanı sıra duyarlı sınırlarda kalsa dahi MİK sürüklenmesi olarak tanımlanan etkililik azalması nedeniyle güvenle tercih edilememektedir. Linezolidin hemotolojik yan etkiler, kinupristin-dalfopristin atralji, miyalji gibi kas-iskelet sistemi yan etkileri veya venöz yetmezlik ve vankomisine karşı gelişen artan direnç bizi daptomisin tedavisine yönlendirmiştir. Tedavi başarısızlığı klinik tablonun kötüleşmesine, bunun sonucu olarak da hastanede kalış süresinin ve maliyetin artmasına neden olur. Bunun yanında yumuşak doku infeksiyonlarında yalnızca metisiline dirençli stafilocoklar değil, metisiline duyarlı stafilocokların da etken olabileceği unutulmamalıdır. Hem MSSA hem de MRSA'ya etkili antibiyotikle tedavinin başlanması bir avantaj olacaktır. MRSA oranlarının yüksek olduğu yerlerde komplike yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde antistafilocokal bir antibiyotik kullanıldığı zaman hastaların iyileşme süresinin kısaldığı, hastanede kalış sürelerinin ve maliyetin azaldığı gösterilmiştir. Bu anlamda hızlı progresyon gösteren ve MRSA infeksiyonlarının dışlanmadığı durumlarda in vivo bakterisidal etki gösteren, hızlı klinik yanıt alınan bir ilaç

seçeneği olarak daptomisin uygun olacaktır. 4 mg/kg daptomisin tedavisiyle yumuşak doku infeksiyonlarında klinik yanıt oldukça iyidir.

Daptomisin, *Streptomyces Roseosporus*'dan izole edilen bir fermentasyon ürünüdür. Siklik lipopeptid sınıfının ilk ve tek üyesidir. Bakteri membranı depolarizasyonuna yol açan farklı bir etki mekanizmasına sahiptir ⁽²⁾. Etki mekanizması: Kalsiyuma bağlanarak gram-pozitif bakterilerin sitoplazmik hücre membranına girer (Bu nedenle kalsiyum ve potasyum seviyeleri sıklıkla kontrol edilmeli ve gerekli durumlarda takviyesi yapılmalıdır.). Membranda potasyum kanalı oluşumu tetikler. Hücre membranını hızla depolarize eder. Potasyum iyonlarının hücre dışına akışı sonrası depolarizasyon ve DNA, RNA ve protein sentezi inhibisyonuna neden olur ^(3,4).

Daptomisin; komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları (2003), metisiline duyarlı ve metisiline dirençli *S.aureus* izolatlarının neden olduğu sağ kalp enfektif endokarditi ve *S.aureus* bakteriyemisi (2006) için FDA onayı almıştır.

kDYDİ faz III adlı çalışmasında; (KDYDİ: Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları) Gram-pozitif bakterilere bağlı kDYDİ'lerin tedavisinde i.v daptomisin ile i.v. vankomisinin güvenlik açısından karşılaştırılması ve eşdeğer etkililiğin ortaya konması hedeflenmiş, belirti ve semptomların başka antibiyotik tedavisi gerekmeyecek şekilde ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Çalışma tamamlandıktan 20-28 gün sonraki çalışma sonrası hasta vizitinde klinik nüks ya da yeni infeksiyon açısından herhangi bir durumun saptanmadığı görülmüş. Dört-7 gün içinde daptomisinle daha hızlı bir sonuç elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada; aşırı duyarlılık, hematopoetik, gastrointestinal (karaciğer dâhil), renal, nörolojik ve kardiyopulmoner yan etkiler açısından anlamlı ya da klinik olarak önemli farklılıklar gözlenmemiştir. Tedavi grupları arasında laboratuvar sonuçları ve vital belirtiler açısından klinik olarak önemli farklılıklar bildirilmemiştir. İyi güvenlik ve tolerabilite profiline sahip bir ilaç olarak değerlendirilmiştir ⁽⁵⁾.

Sanford Guideline 2009'da vankomisin ve linezolid yanıtız ise daptomisin denenebileceği önerilmektedir. Daptomisinin in vitro olarak vankomisin ve linezolide karşı hızlı bakterisidal etkinliğinin olduğu

gösterilmiştir ⁽⁶⁾.

Bizim hastamızda da olduğu gibi ciddi oranda mortal seyredabilen deri ve yumuşak doku lezyonlarına ve deri çatlaklarına neden olan yaygın ödeme yol açmış MRSA infeksiyonlarında daptomisin güvenilir bir ilaç olarak kullanılabilir düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. **Bakır M.** Antibiyotik kullanımının temel ilkeleri, *Klinik Dergisi* 2001;14(3):95-101.
2. **Kern M.** Daptomycin: first in a new class of antibiotics for complicated skin and soft-tissue infections. *Int J Clin Pract* 2006;60:370-378.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00885.x>
PMid:16494659
3. **Canepari P, Boaretti M, Lleó MM, Satta G.** Lipoteichoic acid as a new target for activity of antibiotics: mode of action of daptomycin (LY146032). *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1220-1226.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.34.6.1220>
PMid:2168145 PMCID:PMC171788
4. **Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP.** Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:283-288.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh546>
PMid:15705644
5. **Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI et al.** The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-1681.
<http://dx.doi.org/10.1086/420818>
PMid:15227611
6. **LaPlante KL, Rybak MJ.** Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4665-4672.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.12.4665-4672.2004>
PMid:15561842 PMCID:PMC529225