

# Dirençli Gram-Pozitif Bakteriyel İnfeksiyonların Tedavisinde Yenilikler

S. Sema Anak

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Nakli Ünitesi, İstanbul

Çocukluk çağı malign hastalıklarında sağlanan tedavi başarılarına rağmen infeksiyonlar halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Yapılan sürveyans çalışmalarında, infeksiyonların etyolojisinde gözlenen değişimler yanında direnç sorunu da hızla sorun oluşturmaktadır. Ayrıca etyoloji ve direnç ülkeler arasında da önemli farklılıklar göstermektedir. Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) ve streptokoklar viridans gibi gram-pozitif mikroorganizmalar en önemli etkenler olarak ortaya çıkarken bazı ülkelerde gram-negatif etkenler halen ön plandadır. Örneğin; bazı merkezlerde metisiline dirençli KNS'lerin oranı %75'leri bulmuştur.

Antimikrobiyal hassasiyetteki bu değişimler febril nötropenide etkin antibiyotik seçimini de etkilemiştir. Antibiyotiklere direnç nedeni olarak da profilaksi ve tedavide kullanım alışkanlıkları suçlanmaktadır. Geleneksel olarak febril nötropenik kanser hastalarında empirik antimikrobiyal ajanların seçimi esas olarak gram-negatifleri hedef almaktadır. Ancak son dönemdeki direnç değişimleri nedeniyle bu hastalar geniş spektrumlu sefalosporinler veya antipsödomonal penisilinlere dirençli gram-pozitif infeksiyonlarla infekte olabilirler. Örneğin; hem gram-pozitif, hem de gram-negatiflere etkin olan ve empirik rejimlerde tercih edilen sefepim ve imipenem gibi antibiyotikler bu dirençli gram-pozitif infeksiyonlarda etkisiz kalabilmektedir. Keza febril nötropenik hastalarda, gram-pozitif infeksiyonlar kanıtlanmadan empirik glikopeptid eklenmesi de etkisiz kalabilir. Bu nedenle febril nötropenik hastalarda empirik antibiyotik seçimi yöresel özellik ve hassasiyetlere göre ayarlanmalıdır.

## Etkenler ve Korunma Yaklaşımları

Gram-pozitif infeksiyonlara neden olan pek çok etken vardır. En sık görülenler arasında KNS'ler *Staphylococcus aureus*, enterokoklar, viridans grubu streptokoklar, *Bacillus* tipleri, korinobakteri tipleri, beta hemolitik streptokoklar ve *Streptococcus pneumoniae* sıralanabilir. Bunlar arasında streptokoklarda özellikle *S. pneumoniae*'da artan penisilin direnci ve multipl dirençler, stafilokoklarda özellikle *S. aureus*'da metisilin ve vankomisin direnci, enterokoklarda özellikle *Enterococcus faeci-*

um'da vankomisin direnci ve multipl dirençler ve çoğu gram-pozitif bakterilerde vankomisin toleransı günümüzün en önemli antibakteriyel tedavi sorunlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin; Çek Cumhuriyeti'nde 2005 yılında yapılan üç aylık bir çalışmada, saptanan 128 enterokok izolatınının 38'i (%30) vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)'di.

KNS'ler gram-pozitif infeksiyonların %40-45'ini oluşturur. Bu izolatların metisiline direnç oranı ise %70-90'dır. Birçok merkezde, *S. aureus* izolatları arasında metisilin direnci %150 oranında artmıştır; enterokoklar arasında ise vankomisin direnci %30'ları bulmuştur. *Streptococcus viridans* ve *S. pneumoniae*'lerin %50-60'ı penisiline hassas değildir. Vankomisin direnci bilinen gram-pozitif "*Leuconostoc* türleri, *Lactobacillus* türleri ve *Pediococcus* türleri" de daha sık izole edilmeye başlamıştır.

Direnç problemini azaltmak için antibiyotik profilaksisinin azaltılması, hedefli tedaviler, empirik rejimlerin azaltılması, antibiyotik kısıtlaması, antibiyotiklerin değiştirilerek (siklik) kullanımı, heterojen antibiyotik kullanımı, infeksiyon kontrol politikalarına kesin uyum ve yeni ilaçların geliştirilmesi gibi stratejiler önerilmektedir. Kullanılan stratejilerden biri de ilk empirik kapsamı çok yüksek tutup sonra kademeleli olarak azaltmaktır. Örneğin; "Infectious Diseases Society of America (IDSA) rehberinde empirik kullanılan vankomisin, klinik ve mikrobiyolojik sonuçlara göre 72. saatte kesilebilmektedir. Diğer bir strateji de çok ilaçlı direnci uyarabilecek antibiyotik gruplarının kısıtlanmasıdır. Örneğin; geniş spektrumlu (üçüncü kuşak) sefalosporinlerin yaygın kullanımının sonrasında VRE gibi gram-pozitif organizmaların izolasyonları artmıştır. Bu grupların kullanımının kısıtlanması ve bazı çalışmalara göre "piperasilin-tazobaktam" gibi antibiyotiklerin kullanımı VRE infeksiyonunu engelleyebilir. Antibiyotiklerin değiştirilmesi ve siklik kullanımı gram-negatif infeksiyonlarda denenmektedir. İnfeksiyon kontrol programlarına (el hijyeni, bariyer izolasyon tedbirleri, özel patojenlerin [VRE, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)] taranması ve izolasyonu vb.) kesin uyum dirençli organizmaların hastadan hastaya geçişini engelleyebilir.

İlaç direncinin hızla artmasına karşın yeni ilaç gelişimi çok alt düzeydedir. Ayrıca dirençli mikroorganizmalara (MRSA, VRE, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* vb.) karşı hedefli ilaç geliştirme konusu, kapsamı sınırlı ve ilaç firmaları için geliri az bir alandır.

### Tedavi Uygulamaları

Dirençli gram-pozitif infeksiyonların tedavisi de zorluklar taşımaktadır. Kateterlerin sık kullanımı, mukozitler bu grup infeksiyonları arttıran önemli nedenlerdendir. Mukozitlere neden olan kemoterapi rejimlerinin sık kullanımı ile özellikle *Strepto-*

*coccus viridans* ve KNS'ler artmıştır. Bu durum vankomisin kullanımını da arttırmıştır. Metisilin dirençli tüm infeksiyonlarda da vankomisin kullanılmaktadır. Bunun sonucunda VRE'lerin ortaya çıkışı 1980'li yılların sonlarındadır. VRE infeksiyonları son yıllarda önemli bir sorun oluşturmaktadır. Aynı dönemlerde vankomisin dirençli stafilocoklar (VRS) da bildirilmeye başlamıştır. Vankomisin çok yaygın kullanımı yanında gastrointestinal sistemde yoğunlaşarak anaerob mikroorganizmaları eradike eden ve enterokok etkinliği az olduğundan VRE kolonizasyonunu arttıran “geniş spektrumlu sefalosporinler”in kullanımının da etken olduğu düşünülmektedir. “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” raporlarına göre, VRE insidansı 1989-1997 yılları arasında %0.3'ten 15.4'e yükselmiştir.

Çocuk hastalarda ise 1996 yılında Henning ve arkadaşlarının bildirdiği salgın çarpıcı özellikler taşımaktadır. VRE kolonizasyonu kaybolmuyordu ve %43 olgu sürekli taşıyıcıydı ve yıllık klinik infeksiyon oranı %8.2'ydi. Dışkı kolonizasyonu ve nötropeni klinik olarak ciddi infeksiyonlar için risk faktörleriydi, engellenmesi için de vankomisin az kullanımı önerilmektedir.

Geniş spektrumlu bir direnç yelpazesi gösteren gram-pozitif bakterilerin artan prevalansı bunlara karşı geniş aktivite gösteren antimikrobik ilaçların geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Özellikle penisilin, metisilin (oksasilin) ve vankomisine dirençli etkenler bu gereksinimi arttırdı. İlk denenen kloranfenikol gibi bakteriyostatik ilaçlar yetersiz kalmıştır. 1994-1996 yıllarında yapılan bir çalışmada VRE ile infekte 56 onkolojik hastada kinupristin-dalfopristin (Q-D) + minosiklin (MIN) kullanılmış ve %68 başarı sağlanmıştır. Ancak Q-D *Enterococcus faecalis*'e etkisiz kalmıştır, sinerjistik etki için MIN ile birlikte kullanılmıştır.

İlk geliştirilen antibiyotik grubu “oksazolidinon”lardır. Bu grup, penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*, MRSA ve VRE'lere etkilidir. Bu grubun etki mekanizması, bakterinin 50S ribozomal alt bölümünü bağlayarak protein sentezini durdurmak yoluyla ve bu nedenle diğer antibiyotiklerle çapraz reaksiyon göstermezler. İlk kez Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde onaylanan linezolid çeşitli çalışmalarda özellikle MRSA'da başarıyla kullanıldı. ABD'de yapılan bir çalışmada, febril nötropeni ve ciddi gram-pozitif infeksiyonu olan ve bilinen antibiyotiklere dirençli 103 hastada %79 klinik, %86 mikrobiyolojik şifa sağlandı.

Son yıllarda diğer önemli bir tartışma alanı da linezolidin empirik tedavideki kullanımındadır. Kateter infeksiyonlarında ve MRSA da vankomisin kullanılmaktadır. Ancak *S. viridans* dışında mortaliteye direkt etkisi gösterilmemiştir ve vankomisin direnci de hızla artmaktadır. Linezolidin empirik kullanımı da gündeme gelmiştir. Febril nötropeni kanser hastalarında, şüpheli veya kanıtlanmış gram-pozitif infeksiyonlarda linezolid vankomisinle karşılaştırılmış, klinik başarı linezolidde %87.3, vankomisinde %85.2 olarak bulunmuştur ve fark anlamsızdır.

1975-1995 yılları arasında ABD’de ve Batı Avrupa’da yıllık vankomisin kullanımı, birkaç gramdan 14.000 kg’a artmıştır, ancak dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışı vankomisin etkinliğini tartışmaya açmıştır. Daha önce de bahsedildiği gibi, bu dirençli infeksiyonlarda kullanımı ilk onaylanan ilaç Q-D’dir. Özellikle VRE’de de etkin olduğu düşünülmüştür, ancak birçok izolat dirençli bulunmuştur. Bunu oksazolidinon grubundan linezolid izlemiştir. Bunları izleyerek, 2003 yılında siklik lipopeptidler grubundan daptomisin piyasaya sürülmüştür. Bu ilaca karşı direnç henüz bildirilmemiştir. Etkinliği vankomisine benzer oranlardadır. Telitromsin de 2004 yılında onaylanan bir makroliddir, pek çok gram-pozitif etkene, özellikle de *S. pneumoniae*’ye çok etkilidir, MRSA’da ise etkisizdir. Tigesiklin, yeni semi-sentetik glisilsiklidir. Bakteriyostatik bir ajan olmasına karşın çok geniş bir gram-pozitif etkinliği vardır.

Sonuç olarak, özellikle VRE infeksiyonları önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Normal floranın bir parçası olan enterokoklar hem direnç kazanmakta, hem de kolayca hastadan hastaya veya eller ve kontamine yüzeylerden bulaşmaktadır. Vankomisin kullanımı ile de VRE yanında VRSA ve VRSE çoğalma riski de artmaktadır. Korunmada izolasyon, eldiven, önlük, maske kullanımı, el bakımı, kullanılan yatak çarşafı gibi eşyaların uygun temizliği, çevre temizliği, oda yerleşimlerinin ayarı, eğitim önerilmektedir. VRE kolonizasyonunun sürekli kalması ve ara ara ortaya çıkması, enterokokların normal bağırsak florasında olması, VRE kolonizasyonunun eradikasyonunun tam belirlenmemiş olması, tarama kültürlerinin VRE varlığını göstermede yetersizliği, sık kültürlerin pahalı olması izolasyon tedbirlerinin süresini ve kaldırılma kriterlerini kesin belirleyememize yol açmaktadır. Bu nedenle her merkez kendi korunma kurallarını ve salgında yapılacakları kendi şartlarına göre belirlemeli ve uygulamalıdır.

## Kaynaklar

1. Akova M. The management of neutropenic patients with fever undergoing chemotherapy for the treatment of haematological malignancies. Emerging problem pathogens: A review of resistance patterns over time. Int J Inf Dis 2006; 10:3-8.
2. Al-Tatari H, Abdel-Haq N, Chearskul P, et al. Antibiotics for treatment of resistant gram-positive coccal infections. Indian J Ped 2006; 73:323-34.
3. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin resistant Enterococcus. Emerg Infect Dis 2002; 8:802-7.
4. Chavers LS, Moser SA, Funkhouser E, et al. Association between antecedent intravenous antimicrobial exposure and isolation of vancomycin-resistant enterococci. Microb Drug Resist 2003; 9:69-77.
5. Clemett D, Markham A. Linezolid. Drugs 2000; 59:815-28.

6. Diekema DJ, Coffman SL, Marshall SA, et al. Comparison of activities of broad-spectrum b-lactam compounds against 1,128 gram-positive cocci recently isolated in cancer treatment centers. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:940-3.
7. Henning KJ, Delencastre H, Eagan J, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on a pediatric oncology ward: Duration of stool shedding and incidence of clinical infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:848-54.
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.
9. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and safety of Linezolid compared with Vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42:597-607.
10. Kline RM, Baorto EP. Treatment of pediatric febrile neutropenia in the era of vancomycin-resistant microbes. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:207-14.
11. Matar MJ, Tarrand J, Raad II, et al. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) in cancer patients: Rates of colonization, infections sites, species differentiation and antibiotic susceptibilities [abstract 59]. In: Program and abstracts of the 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (San Francisco). Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 2001:49.
12. Norris AH, Reilly JP, Edelstein PH, et al. Chloramphenicol for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1137-44.
13. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Cohen M, Leibovici L. Additional anti-gram-positive antibiotic treatment for febrile neutropenic cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 3.
14. Raad I, Hachem R, Hanna H, et al. Treatment of vancomycin-resistant Enterococcal infections in the immunocompromised host: Quinupristin-Dalfopristin in Combination with Minocycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 3202-4.
15. Rolston KVI. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *CID* 2005; 40(Suppl 4):246-52.
16. Saurina G, Quale JM, Manikal VM, et al. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: Epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:895-8.
17. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med* 1987; 316:927-31.
18. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, et al. Mechanism of action of oxazolidinones: Effects of linezolid and eperzolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2132-6.
19. Smith PF, Birmingham MC, Noskin GA, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. *Annals of Oncology* 2003; 14:795-801.
20. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, et al. Trends in antimicrobial drug development: Implications for the future. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1279-86.
21. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1481-90.

22. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3408-13.
23. Uttley AH, George RC, Naidoo J, et al. High-level vancomycin resistant enterococci causing hospital infections. *Epidemiol Infect* 1989; 103:173-81.
24. Vagnerova I, Sauer P, Kolar M, et al. Sources and pathways of spread of vancomycin-resistant enterococci in hemato-oncological patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006; 150:117-20.
25. Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) infection control guidelines for long-term care facilities Massachusetts department of Public Health Division of Epidemiology and Immunization (617) 983-6800, 2001.
26. Williamson R, Al-Obi S, Shlaes JH, et al. Inducible resistance to vancomycin in *Enterococcus faecium* D366. *J Infect Dis* 1989; 159:1095-104.
27. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1103-10.
28. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: Emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29:490-4.