

## TOPLUMDAN KAZANILMIŞ METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Sercan ULUSOY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR  
sercan.ulusoym@ege.edu.tr

### ÖZET

*Toplumdan kazanılmış metisiline dirençli Staphylococcus aureus (TK-MRSA) infeksiyonlarının tedavisi çok iyi çalışılmamış ve netlik kazanmamış bir konudur. TK-MRSA ile oluşan infeksiyonlar non-komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonundan, ağır sepsis ve toksik şok sendromuna kadar değişebilen geniş bir spektruma sahiptir. TK-MRSA kökenleri beta-laktam dışı antibiyotiklerin çoğuna duyarlı olma eğiliminde olduklarından değişik tedavi seçeneklerinin var olduğu göze çarpar. Ancak bunların çoğu iyi klinik çalışmalarla desteklenmemiş olup, etkinlikleri de iyi bilinmemektedir. Klindamisin, trimetoprim-sulfametoksazol ve tetrasiklinler TK-MRSA kökenlerine karşı iyi etkinliğe sahiptir ve bir çok araştırmacı bu ajanları TK-MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanmaktadır. Hastanede yatmayı ve intravenöz tedaviyi gerektiren ciddi infeksiyonlarda linezolit, kinupristin/dalfopristin gibi yeni ajanlar olası seçenekler arasında yer alırlar.*

**Anahtar sözcükler:** tedavi, toplum kökenli *Staphylococcus aureus*

### SUMMARY

#### Treatment Options of Community-acquired *Staphylococcus aureus* Infections

*Therapeutic management of community-acquired Staphylococcus aureus (CA-MRSA) infections has not been well studied and is not well established. Infections caused by CA-MRSA fall into a broad spectrum, ranging from uncomplicated skin and soft tissue infections to severe sepsis and toxic shock syndrome.*

*Because CA-MRSA strains tend to be susceptible to a wide variety of non-beta-lactam antibiotics, it would seem that several treatment options are available. However, most potential treatments have not been tested clinically, and their efficacy is therefore unknown.*

*Clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole and tetracyclines generally have activity against CA-MRSA, and many authors use these agents in treating CA-MRSA infections. For severe infections requiring hospitalization together with intravenous antibiotics, vancomycin and newer agents, such as linezolid, quinupristin-dalfopristin and daptomycin, can be feasible options.*

**Keywords:** community-acquired *Staphylococcus aureus*, treatment

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) infeksiyonlarının büyük çoğunluğunun hastane kaynaklı olmasına karşın, son yıllarda antibiyotik duyarlılık profili açısından hastane kökenlerinden belirgin farklılıklar gösteren toplumda kazanılmış MRSA (TK-MRSA) infeksiyonlarında önemli artışlar gözlenmektedir<sup>(1)</sup>. (TK-MRSA) infeksiyonları Kuzey Amerika ve Avrupa dahil dünyada hemen her coğrafi bölgede saptanmaya başlamış olup bazı yerlerde sıklığının % 20'lere ulaştığı bildirilmektedir. TK-MRSA infeksiyonları büyük çoğunlukla deri ve deri ile ilişkili yapıların infeksiyonları olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>(1,7,9,13,14,16)</sup>. Ancak, bu

bakterilerin osteomyelitlerde de önemli bir etken olduğu bildirilmektedir<sup>(16)</sup>. TK-MRSA'ya bağlı osteomyelitlerde kronik osteomyelite dönüşme ve derin ven trombozu riskinin de daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, nekrotizan pnömoni veya ampiyemin eşlik ettiği pnömoni olgularında da TK-MRSA'nin önemli bir etken olduğunu bildiren yayınlar vardır<sup>(3,12)</sup>.

Oluşturdukları infeksiyonların ciddiyeti açısından da TK-MRSA ile oluşan infeksiyonlar, ayakta tedavi edilebilen basit bir non-komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonundan, hastanede yatmayı ve yoğun agresif tedavi gerektiren ağır

sepsis ve toksik şok sendromuna kadar değişebilen geniş bir spektruma sahiptir. Bu tür infeksiyonlar dünyanın hemen her bölgesinden bildirilmekte olup, ilginç olarak hastaların herhangi bir risk faktörü taşımadıkları dikkati çekmektedir (1,6,19).

Hastane kaynaklı MRSA'ların aksine, TK-MRSA kökenlerinin beta-laktamlar dışında birçok antibiyotiğe duyarlı olma eğilimlerinden dolayı değişik tedavi seçenekleri mevcuttur<sup>(2,16)</sup> (Tablo 1). Buna karşın, bu seçeneklerin çoğu klinik olarak iyi çalışılmamıştır ve etkinlikleri çok iyi bilinmemektedir. Ayrıca direnç gelişimi konusunda önemli belirsizlikler bulunmaktadır. Bu konudaki çalışmalar daha çok klindamisin, tetrasiklinler ve trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) gibi TK-MRSA'ya etkinliği olan ajanlar ile yapılmıştır. Vankomisin, hastane kaynaklı MRSA'larda olduğu gibi bu kökenlere karşı diğer antibiyotiklere oranla daha fazla etkinliğe sahiptir. Hastanede yatış ve intravenöz tedavi gerektiren ciddi infeksiyonlarda vankomisin yanında linezolit, kinupristin/dalfopristin ve daptomisin gibi yeni ajanlar kullanılabilecek seçeneklerdir. Vankomisinden sonra bu tür kökenler en fazla klindamisin (% 92-100) ve TMP-SMX'e (% 88.9-98) duyarlılık göstermektedir<sup>(2,16,17)</sup>.

Klindamisin, TK-MRSA kökenlerinin çoğuna yüksek oranda in-vitro etkinlik gösteren ve bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda ilk seçenek gibi gözüken bir ajandır. Bununla birlikte *erm* geninin indüksiyonuna bağlı indüklenebilir direnç sorunu vardır ve tedavi başarısızlıkları bildirilmektedir<sup>(11)</sup>. D-test adı verilen bir disk difüzyon testi ile indüklenebilir makrolit-linkozamit-streptogramin B (iMLSb) direnci olan *S.aureus* kökenleri saptanabilir. Ancak, zahmetli bir test olduğundan birçok hastane laboratuvarı bu testi tüm *S.aureus* kökenlerine uygulamazlar. D-test ile pozitif saptanan indüklenebilir kökenler gerçekten önemli bir sorun kaynağıdır. Çünkü bu kökenler yüksek bir mutasyon oranına sahiptirler ve klindamisine tedavi esnasında direnç geliştirebilme yeteneğindedirler<sup>(10,17)</sup>. 150'den fazla eritromisine dirençli fakat klindamisine duyarlı görünen

*S.aureus* kökeninde indüklenebilir MLSb direncinin araştırıldığı bir çalışmada D-test ile kökenlerin % 56'sının iMLSb direnci gösterdiği belirlenmiştir<sup>(16)</sup>. Bu tür indüklenebilir direnç genlerini taşıyan TK-MRSA kökenlerinin oranı da çok iyi bilinmemektedir. Bu nedenle CLSI tarafından yayınlanan kılavuzlar D-test ile iMLSb direnci çalışılmadan MRSA infeksiyonlarının tedavisinde klindamisin kullanılmasını önermezler<sup>(16,18)</sup>.

TMP-SMX, TK-MRSA infeksiyonlarının tedavisinde diğer bir etkili antibiyotiktir. Bununla birlikte bu ajanın TK-MRSA infeksiyonlarının tedavisinde faydalı olduğunu bildiren kısıtlı çalışma ve olgu sunumları vardır. *S.aureus*'daki TMP-SMX direnç oranlarını bildiren çalışma sonuçları önemli farklılıklar göstermektedir, fakat TK-MRSA'ların çoğu bu ajana duyarlı gözükmemektedir. TMP-SMX'in sulfonamid komponenti bakteriyostatiktir, TMP-SMX kombinasyonu ise TK-MRSA kökenlerine genellikle bakterisidal etki gösterirler. TK-MRSA için de bölgesel direnç farklılıkları olabileceği bilinmelidir. Bu nedenle tedavi duyarlılık sonuçlarına göre belirlenmeli ve izlenmelidir<sup>(2,4,16)</sup>.

Damar içi ilaç bağımlılarında MRSA bakteremilerinde TMP-SMX kullanımı araştırılmıştır. Araştırmacılar, seçilmiş olgularda TMP-SMX'i vankomisine alternatif olarak bildirmişlerdir. Bununla birlikte tedavi başarısızlıkları da bildirilmiştir. Ayrıca % 10 civarında da alerjik reaksiyonlar olduğunun dikkate alınması gerekmektedir. MRSA infeksiyonlarının tedavisinde TMP-SMX kullanımı ve direnç gelişimi tam olarak netleşmemiştir. Bununla birlikte küçük bir retrospektif çalışmada TK-MRSA'nın neden olduğu deri infeksiyonlarında erken insizyon ve drenaj yapılmak kaydıyla 2-3 hafta süreyle TMP-SMX'in rifampin ile kombinasyonunun etkili bir tedavi seçeneği olduğu ileri sürülmüştür<sup>(16)</sup>.

Minosiklin ve doksisisiklin geçmişte MRSA tedavisinde kullanılmışlardır. Bununla birlikte kullanımları ile ilgili oldukça kısıtlı bilgi vardır ve etkinlikleri net değildir.

Florokinolonların MRSA infeksiyonlarında kullanımı konusunda çok dikkatli olmak gerekir. Çünkü, bu ajanların

**Tablo 1:** TK-MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek ajanlar.

Antibiyotik	Tedavi rejimi	Yorumlar
Klindamisin	300-450 mg, p.o. q6h 600-900 mg, i.v. q8h	İndüklenebilir MLSb direnci açısından dikkatli olmak gerekir
Daptomisine <sup>a</sup>	4 mg/kg, i.v. q24h	Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında onaylı
Doksisisiklin	100 mg, i.v. veya p.o. q12h	MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kısıtlı bilgi
Linezolit	600 mg, i.v. veya p.o. q12h	Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında onaylı, oral formunun yaygın kullanımı nedeniyle direnç gelişme tehlikesi
Kinupristin/dalfopristin	7.5 mg/kg, i.v. q12h	İndüklenebilir MLSb direnci açısından dikkatli olmak gerekir, tolerans sorunu
TMP-SMX <sup>a</sup>	160 mg, p.o. q12h 2.5 mg/kg, i.v. q12h	Sulfonamid alerjisi sorunu
Vankomisin <sup>a</sup>	1 g, i.v. q12h	Hedeflenen konsantrasyonu tartışmalı

<sup>a</sup>Doz böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalı.

yaygın kullanımının MRSA'ların seleksiyonuna neden olduğu iyi bilinmektedir. Ayrıca, MRSA infeksiyonlarının tedavisinde florokinolon kullanımı, hızla florokinolonlara dirençli MRSA gelişimine neden olmaktadır<sup>(5)</sup>. Yeni florokinolonların, özellikle penisiline alerjik hastalar söz konusu olduğunda, komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde rolleri olabilir. Ama kesin bir öneri yapılabilmesi için daha fazla klinik çalışmalara gereksinim vardır<sup>(5,16)</sup>.

Günümüzde yeni ajanlar kullanıma girene kadar, birçok klinisyen ciddi MRSA infeksiyonlarının tedavisinde seçilecek ajanın glikopeptitler olduğu konusunda hemfikir olmuşlardır. Ancak, GISA ve heteroresistan GISA'ların ardından az sayıda da olsa glikopeptit dirençli MRSA'ların ortaya çıkması nedeniyle bu ajanlarla da sorunlar yaşanmaya başlamıştır. Bu nedenle yeni ajanlara gereksinim ortaya çıkmıştır. TK-MRSA ile hetroresistan GISA'lar arasında henüz bir ilişki tanımlanmamıştır<sup>(16)</sup>.

Yeni ajanlardan linezolit deri ve yumuşak dokulara penetrasyonu çok iyi olup, oral formu da bulunmaktadır. Bakteriyostatik bir ajan olmasına karşın, Gram pozitif bakterilerle oluşan deri ve yumuşak doku infeksiyonları, bakteremi ve pnömoni olgularında etkinliği kanıtlanmıştır<sup>(16,19)</sup>.

Kinupristin/dalfopristin (Q/D) FDA tarafından henüz MRSA infeksiyonlarında onaylanmamış olmasına karşın komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında onay almıştır. Hastalar tarafından iyi tolere edilememesi nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Ayrıca, *S.aureus*'da indüklenbilir veya yapısal MLSB direnci gösterilmiştir. İndüklenbilir direnç söz konusu olduğunda Q/D için çok büyük sorun oluşturmaz; çünkü, kendisi iyi bir indükleyici değildir. Ancak, yapısal direnç varsa kinupristin etkisiz kalır. Q/D kombinasyonu ise bakterisidal yerine bakteriyostatik etki gösterir<sup>(15)</sup>.

Daptomisin, FDA tarafından 2003 yılında MRSA dahil, komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde onay almış yeni bir lipopeptit antibiyotiktir. İn-vitro ve hayvan farmakodinami çalışmaları MRSA'ya karşı çok hızlı

bakterisidal etki göstermesi çok ilgi çekmiştir. TK-MRSA infeksiyonlarının tedavisinde iyi bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesine karşın, henüz bu konudaki rolü tam olarak netleşmemiştir<sup>(8)</sup>.

Görüldüğü gibi, TK-MRSA infeksiyonlarının tedavisinde çok sayıda tedavi seçeneği mevcuttur. Ancak, çoğunun bu konudaki etkinliklerinin klinik olarak kanıtlanmasını sağlayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

TK-MRSA'ya bağlı infeksiyonların başlangıç tedavisinde antibiyotik tedavisi yanında drenaj da son derece önemlidir. Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine sonradan dirençli olduğu belirlenen hastalarda bile iyi insizyon ve drenaj uygulanması halinde tedaviye iyi yanıt alınabilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda mikrobiyolojik incelemeler (kültür ve duyarlılık testleri) ve püü drenajı mümkün olduğunca yapılmalıdır<sup>(4)</sup>.

Sellülit olgularında başlangıç antibiyotigi olarak non-MRSA bir antibiyotik kullanılması hâlâ geçerli olan bir görüştür. Ancak, 48 saat içinde bir düzelleme olmadığı takdirde TK-MRSA düşünülerek tedavi değişikliği önerilmektedir. Ancak, bu öneri lokal TK-MRSA deri infeksiyonları prevalansının yüksek olmadığı bölgeler için geçerlidir. Aksi takdirde başlangıçta etkenin TK-MRSA olduğu kabul edilerek tedaviye başlanması önerilir<sup>(4)</sup>.

TK-MRSA infeksiyonlarının gündeme gelmesiyle kanıtlanmış veya kuşku TK-MRSA infeksiyonlarının tedavisinde, özellikle de ampirik antimikrobiyal ajan seçiminde izlenecek yol şöyle özetlenebilir (Tablo 2). Başlangıç antibiyotik rejiminde üç nokta göz önüne alınmalıdır<sup>(19)</sup>:

- Toplumdaki MRSA prevalansı,
- Sağlık bakımı ile ilgili risk faktörlerinin bulunup bulunmaması (son bir yıl içinde hastanede yatış, bakım evine kabul edilme ve antibiyotik kullanımı, hemodiyaliz, kronik hastalık, İV ilaç bağımlılığı gibi),
- Klinik tablonun tipi ve ağırlığı.

TK-MRSA'nın var olduğu bilinen bölgelerde, ciddi ve

**Tablo 2:** TK-MRSA infeksiyonu düşünülen olgularda ampirik tedavi yaklaşımları.

	Ciddi infeksiyonlar		Ciddi olmayan infeksiyonlar	
	İlk seçenek	Alternatif	İlk seçenek	Alternatif
Sağlık bakımı ile ilişkili risk faktörü bulunan hastalar	vankomisin	linezolit, kinupristin/dalfopristin, daptomisin	PDP <sup>d</sup> , birinci kuşak sefalosporin <sup>d</sup> , vankomisin	linezolit, TMP/SMX, klindamisin, tetrasiklin
Sağlık bakımı ile ilişkili risk faktörü bulunmayan hastalar	vankomisin	linezolit, kinupristin/dalfopristin, daptomisin <sup>a</sup> , PDP <sup>b</sup> + aşağıdakilerden biri: TMP-SMX, klindamisin, tetrasiklin <sup>c</sup>		TMP/SMK, klindamisin, tetrasiklin

<sup>a</sup>MRSA pnömonisinde kullanımından kaçınılmalı,

<sup>b</sup> Penisilinaze dayanlı penisilin (oksasilin, naftilin, dikloksasilin),

<sup>c</sup>Minosiklin veya doksisisiklin tercih edilir,

<sup>d</sup>TK-MRSA prevalansının yüksek olduğu bölgelerde kullanımından kaçınılmalı.

hayatı tehdit eden infeksiyonlarda kültür sonuçları gelene kadar glikopeptit başlanması önerilir. Glikopeptitler ayrıca, MRSA kolonizasyonu öyküsü veren, damar içi ilaç bağımlısı olan ve sağlık bakımı ile ilişkili risk faktörü taşıyan ciddi infeksiyonlu hastaların ampirik tedavisinde de önerilir.

Coğrafi olarak TK-MRSA'nın düşük oranlarda görüldüğü bölgelerde infeksiyonu ciddi olmayan ve sağlık bakımı ile ilgili risk faktörlerini taşımayan hastalarda kültür sonuçları gelene kadar penisilinaza dayanıklı penisilin veya birinci kuşak sefalosporin tedavisi uygulanabilir.

Sağlık bakımı ile ilişkili risk faktörleri bulunmayan hastalardan elde edilen TK-MRSA izolatları genellikle non-beta-laktam antibiyotiklerin çoğuna duyarlıdır. Klindamisin, TMP-SMX, linezolit ve minosiklin gibi ajanlar, deri ve yumuşak doku infeksiyonu ve seçilmiş hastalardaki nekrotizan pnömoni olgularında alternatif tedaviler arasındadır. Daptomisin de bunlara etkili ajanlar arasındadır. Ancak 18 yaş altı hastalarda kullanımı hakkında bilgiler yetersizdir. TMP-SMX'in yeni doğanlarda, minosiklininse 8 yaşın altında kontrendike olması nedeniyle pediyatrik TK-MRSA infeksiyonlarında kullanımları kontrendikedir.

Sağlık bakımı ile ilişkili risk faktörleri taşıyan hastalardan izole edilen TK-MRSA kökenleri daha yüksek oranlarda antibiyotiklere direnç gösterirler. Bu nedenle birçok klinik bu antibiyotiklerin kültür sonuçları gelene kadar kullanımından kaçınır. İndüklenebilir klindamisin direnci rutin testlerle saptanamaz ve tedavi başarısızlıklarına yol açar<sup>(19)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Abudu L, Blair I, Fraise A, Cheng KK: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): a community-based prevalence survey, *Epidemiol Infect* 2001;126(3):351-6.
2. Akins RL, Haase KK: Gram-positive resistance: Pathogens, implications, and treatment options, *Pharmacotherapy* 2005;25(7):1001-10.
3. Al-Tawfiq JA, Aldaabil RA: Community-acquired MRSA bacteremic necrotizing pneumonia in a patient with scrotal ulceration, *J Infect* 2005;51(4):241-3.
4. Basco WT: Community-acquired MRSA: Evolving pathogens, <http://www.medscape.com/viewarticle/507689?src=sr>
5. Blumberg HM, Rimland D, Carroll DJ, Terry P, Wachsmuth IK: Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and -resistant Staphylococcus aureus, *J Infect Dis* 1991;163(6):1279-85.
6. Bukharie HA, Abdelhadi MS, Saeed IA, Rubaish AM, Larbi EB: Emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a community pathogen, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40(1-2):1-4.
7. Centers for Disease Control and Prevention: Public health dispatch: outbreaks of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin infections-Los Angeles County, California, 2002-2003, *JAMA* 2003;289(11):1377.
8. Cha R, Grucz JR Jr, Rybak MJ: Daptomycin dose-effect relationship against resistant gram-positive organisms, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(5):1598-603.
9. Cohen PR, Kurzrock R: Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin infection: an emerging clinical problem, *J Am Acad Dermatol* 2004;50(2):277-80.
10. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH: Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci, *J Clin Microbiol* 2003;41(10):4740-4.
11. Frank AL, Marcinek JF, Mangat PD et al: Clindamycin treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in children, *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(6):530-4.
12. Frazee BW, Salz TO, Lambert L et al: Fatal community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia in an immunocompetent young adult, *Ann Emerg Med* 2005;46(5):401-4.
13. Iyer S, Jones DH: Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin infection: A retrospective analysis of clinical presentation and treatment of a local outbreak, *J Am Acad Dermatol* 2004;50(6):854-8.
14. Lee MC, Rios AM, Aten MF et al: Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(2):123-7.
15. Rubinstein E, Prokocimer P, Talbot GH: Safety and tolerability of quinupristin/dalfopristin: administration guidelines, *J Antimicrob Chemother* 1999;44 (Suppl A):37-46.
16. Rybak MJ, LaPlante KL: Community associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: A review, *Pharmacotherapy* 2005;25(1):74-85.
17. Salmenlinna S, Lyytikäinen O, Vuopio-Varkila J: Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Finland, *Emerg Infect Dis* 2002;8(6):602-7.
18. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J: Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus expressing inducible clindamycin resistance in vitro, *Clin Infect Dis* 2003;37(9):1257-60.
19. Zetola N, Francis JS, Nuernberger EI, Bishai WR: Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an emerging threat, *Lancet Infect Dis* 2005;5(5):275-86.

