

# ÇOK İLACA DİRENÇLİ ACINETOBACTER BAUMANNII OLGUSU

Bilgin ARDA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İZMİR  
bilgin.arda@ege.edu.tr

## ÖZET

*Acinetobacter* infeksiyonları özellikle yoğun bakım ünitesi hastalarında daha sık görülmektedir. Ventilator ilişkili pnömoni ve bakteremi en sık görülen infeksiyonlardır. Çok ilaca dirençli *Acinetobacter* kökenleri ile oluşan infeksiyonlarda tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır.

**Anahtar sözcükler:** çok ilaca dirençli *Acinetobacter* infeksiyonları, kolistin, ventilatör ilişkili pnömoni

## SUMMARY

### Case of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

*Acinetobacter* infections are more common in intensive-care unit patients. Ventilator-associated pneumonia and bacteraemia are among the most common infections. Treatment choices are limited in multiple-drug resistant *Acinetobacter* infections.

**Keywords:** colistin, multidrug-resistant *Acinetobacter* infections, ventilator-associated pneumonia

*Acinetobacter* türleri Gram negatif, nonfermentatif, oksidaz negatif kokobasillerdir. Dış ortamda günlerce canlı kalabilir, kuruluğa dirençlidir. *Acinetobacter* infeksiyonları için yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatma, mekanik ventilasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı en önemli risk faktörleridir. Hastane infeksiyon etkenleri arasında sıklığı giderek artmaktadır. Özellikle ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ve bakteremilerde sık saptanan etkenlerdendir. Karbapenemler dahil olmak üzere birçok antibiyotiğe direnç geliştirebilmesi tedavide önemli sorunlara yol açmaktadır<sup>(1)</sup>. Bu yazıda çok ilaca dirençli (ÇİD) *Acinetobacter baumannii* pnömoni olgusu nedeniyle tedavi seçenekleri gözden geçirilmiştir.

**OLGU:** Refrakter multiple miyelom tanısıyla otolog kemik iliği transplantasyonu uygulanan 53 yaşında kadın hastada kemoterapinin 6. günü febril nötropeni gelişmiştir. Fizik bakıda belirgin bir infeksiyon odağı saptanamayan hastadan kan ve kateter kültürleri alınarak sefoperazon sulbaktam (3x2 g iv) tedavisi ampirik olarak başlanmıştır. Antimikrobiyal tedavinin 3.

günü genel durumu bozulan hastada hipotansiyonun da eklenmesi nedeniyle olası Gram pozitif etkenlere yönelik teikoplanin tedavisi eklenmiştir. Tedavinin 4. günü öksürük, balgam çıkarma, solunum muayenesinde bilateral raller saptanması ve hipoksi bulgularının da eklenmesi nedeniyle hasta yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Balgam kültürü, kanda galaktomannan antijen testleri için örnek gönderildi. Akciğer grafisinde sağ orta alt lob pnömonik konsolidasyon saptandı. Genel durumu kötü olan hastanın tedavisi imipenem, trimetoprim-sulfametoksazol, klasik amfoterisin B olarak değiştirildi. Yüksek çözünürlüklü akciğer bilgisayarlı tomografisindeki yaygın dağınık opasiteler ve fokal konsolidasyon alanlarının olası fungal infeksiyon olarak yorumlanması ve galaktomannan antijeninin pozitif gelmesi nedeniyle antifungal tedavi vorikonazol olarak değiştirildi. Nötropeni ve ateşi devam eden hastanın iki balgam kültüründe ÇİD *A.baumannii* üremesi üzerine tedavide sefoperazon/sulbaktam, amikasin, tigesiklin kombinasyonuna geçildi. Bu tedavinin birinci haftasında hâlâ ateşleri devam eden hastaya bronkoskopi yapıldı. Bronkoalveoler lavaj kül-

türünde aynı antibiyotik duyarlılığına sahip *A.baumannii* tekrar üredi ve hastaya endikasyon dışı ilaç kullanım formu doldurularak sağlık bakanlığından sağlanan kolistin tedavisi iv ve inhaler olarak başlandı. İki haftalık tedavi sonunda klinik ve mikrobiyolojik başarı sağlandı.

*Acinetobacter* türleri beta-laktam, tetrasiklin, aminoglikozit ve florokinolon gibi farklı antibiyotik gruplarına karşı hızla direnç geliştirebilmektedir. ÇİD *Acinetobacter* spp. infeksiyonları 1980'li yıllardan bu yana artmaktadır ve bazen panrezistan kökenler ciddi sorunlar oluşturmaktadır<sup>(7,10)</sup>.

### Karbapenemler

Karbapenemler duyarlı kökenlerle oluşan infeksiyonların tedavisinde seçilebilecek antibiyotiklerdir. Ancak tedavi sırasında direnç gelişebileceği unutulmamalıdır. Yapılan bir olgu sunumunda meropenem tedavisi sırasında meropenem minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) <1'den >32 µg/L'ye kadar değişmiş olup imipenem MİK değeri çok az artış göstermiştir<sup>(6)</sup>. Karbapenemlerin kullanımının artması OXA beta-laktamaz taşıyan *Acinetobacter* kökenlerinin hakimiyetini artırarak direnç gelişimine katkıda bulunur. Doripenem, *Acinetobacter* türlerine aktivitesi olan yeni bir karbapenem olmasına karşın dirençli kökenlerin oluşturduğu metallo-beta-laktamaz veya OXA karbapenamazlar tarafından inaktive edilir<sup>(5)</sup>.

### Sulbaktam ve klavulanat

Beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktam, karbapenemlere dirençli kökenlerin de dahil olduğu *Acinetobacter* türlerine karşı in-vitro etkilidir. Sulbaktam, ampisilin veya sefoperazon ile kombine olarak bulunmaktadır. Gözlemsel bir çalışmada ampisilin-sulbaktam kombinasyonunun imipenemle karşılaştırılabilir olduğu vurgulanmaktadır. Ancak ampisilin-sulbaktam tek başına kullanıldığında hızlı direnç gelişme olasılığı unutulmamalıdır. Klavulanat bazı *Acinetobacter* türlerine karşı düşük MİK düzeylerine sahip olmakla birlikte klinik kullanımı ile ilgili veri sınırlıdır<sup>(3)</sup>.

### Tigesiklin

Tigesiklin, karbapenem ve polimiksine dirençli kökenlerin de dahil olduğu *Acinetobacter* türlerine karşı in-vitro etkilidir. Tedavide kullanılması düşünülüyorsa MİK düzeyleri çalışılmalıdır. Bir çalışmada karbapeneme dirençli *Acinetobacter* spp. salgınlarının kontrolünde tigesiklin kullanılan grupta kullanılmayan gruba göre daha hızlı bakteriyel eradikasyon sağlandığı gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda tigesikline karşı duyarlılık sonuçlarının azalmaya başladığı ve tedavi altında direnç geliştiği bildirilmiştir<sup>(8)</sup>.

### Kolistin

Kolistin, ÇİD mikroorganizmaların tedavisinde yeniden önem kazanan eski bir antibiyotiktir. Yapılan bir çalışmada *Acinetobacter* kökenlerinin % 98'i in-vitro olarak kolistine duyarlı bulunmuştur. Tedavi amacıyla kullanılacağı zaman MİK düzeyleri belirlenmelidir. Bakteremi, pnömoni ve menenjit olgularında kullanımını destekleyen çalışmalar vardır. Nefrotoksisite kullanımını sınırlayan en önemli etkidir. Kolistin kullanımı direnç gelişiminin engellenmesi amacıyla sadece ÇİD etkenlerle gelişen infeksiyonların tedavisi için sınırlandırılmalıdır<sup>(2)</sup>.

### Rifampisin

Rifampisin, hızlı direnç gelişimi nedeniyle tedavide tek başına kullanılmamalıdır. ÇİD *Acinetobacter* infeksiyonlarında kolistin ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir<sup>(4)</sup>.

### Kombinasyon tedavileri

Kombinasyon tedavileri özellikle ÇİD kökenlerin oluşturduğu infeksiyonlarda önem kazanmaktadır. İn-vitro çalışmalarda sulbaktamın aminoglikozit, rifampisin veya azitromisin ile kombinasyonlarının imipeneme duyarlı *Acinetobacter* kökenlerine karşı sinerjik aktivite gösterdiği saptanmıştır. Ancak sulbaktamın sefolosporinlerle veya diğer beta-laktamlarla kombinasyonu etkinlik artışı sağlamamıştır. Kinolonlar ile beta-laktam antibiyotikler veya imipenem ile azitromisin kombinasyonları da imipeneme duyarlı *Acinetobacter* kökenlerine karşı sinerjik bulunmuştur. Polimiksin ile imipe-

nem, imipenem ile rifampisin ve polimiksin, imipenem, rifampisin üçlü kombinasyonlarının metallo-beta-laktamaz negatif imipeneme dirençli *Acinetobacter* türleri için sinerjik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada tigesiklinin çeşitli antibiyotiklerle (amikasin, meropenem, imipenem, kinolon, sulbaktam veya rifampisin) yapılan kombinasyonlarının karbapeneme dirençli *Acinetobacter* türleri için etkinlik artışı sağlamadığı bildirilmiştir<sup>(9)</sup>.

Hayvan deneylerinde in-vitro testlerin aksine imipenem ile amikasin kombinasyonunun her iki ilacın tek tek kullanımından daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak levofloksasin, amikasin ve levofloksasin, imipenem kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada bakterisidal aktivite ve mortalite değişmemiştir. Pnömoni modelinde doksisisiklin-amikasin kombinasyonunda sinerjik aktivite saptanmasına rağmen imipenem-amikasin kombinasyonunda sinerji gösterilememiştir. Rifampisinin diğer antibiyotiklerle kombine olarak kullanıldığı birçok hayvan çalışmasında oldukça iyi aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir<sup>(9)</sup>.

In-vitro ve hayvan çalışmaları tedavi açısından önemli veriler sağlamakla beraber klinik uygulamada her zaman aynı sonuçlar elde edilemeyebilir. Sulbaktam ve imipeneme duyarlı *Acinetobacter* kökenlerinin neden olduğu VİP olgularında sağkalım, yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ve ventilatör günü açısından sulbaktam ve imipenemin etkinlikleri benzer bulunmuştur. Sulbaktam, ÇİD *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu menenjit, pnömoni, peritonit, idrar yolu ve cerrahi alan infeksiyonu gibi değişik klinik tablolarda % 67.5'e ulaşan klinik başarı sağlamıştır. Kolistinin diğer antibiyotiklerle (meropenem, imipenem, ampisilin-sulbaktam, sefepim, aztreonam, piperasilin-tazobaktam, kinolonlar ve aminoglikozitler) kombinasyonu ile ÇİD *Acinetobacter* infeksiyonlarında özellikle VİP'de % 76'ya ulaşan başarı elde edilmiştir. Retrospektif, kontrollü olmayan küçük bir çalışmada ÇİD *Acinetobacter* kökenlerinin neden olduğu VİP olgularında rifampisin ile kolistin kombinasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir. Karbapenemlere dirençli kökenlerle oluşan VİP olgularında karbapenem, rifampisin kombinas-

yonu ile başarısız sonuçlar alınmıştır. ÇİD *Acinetobacter* infeksiyonlarının (bakteremi, osteomyelit, ortopedik protez infeksiyonları ve santral sinir sistemi infeksiyonları) tedavisinde kolistinin etkinliği ile ilgili retrospektif olgu sunuları mevcuttur. Sistemik kolistin tedavisinde antibiyotiğin akciğer dokusuna geçişinin sınırlı olması ve nefrotoksisite riski nedeniyle nebülize kolistin retrospektif bir çalışmada pnömoni olgularında başarılı bulunmuştur. Bronkospazm, nebülize kolistin kullanımını sınırlandıran en önemli yan etkidir<sup>(9)</sup>.

Minosiklin ve doksisisiklin ÇİD *Acinetobacter* kökenlerine bağlı VİP olgularında kullanılmıştır. Tigesiklin bu infeksiyonların tedavisinde akciğer doku penetrasyonun iyi olması nedeniyle önemli role sahiptir. Panrezistan *Acinetobacter* kökenine bağlı gelişen bir septik şok olgusunda meropenem ile kolistin kombinasyonuna yanıt vermeyen hastada tigesiklin eklenmesiyle başarılı sonuç alınmıştır. Bakteremilerin tedavisinde tigesiklinin başarısı *Acinetobacter* kökeninin MİK düzeyinin (2 µg/ml) üzerinde serum pik konsantrasyonu elde edilmesine bağlıdır. Bu durum bakteremilerde tigesiklin kullanımını sınırlandırmaktadır<sup>(9)</sup>.

Ege Üniversitesi Göğüs Hastalıklarında izlenen 19'u VİP olmak üzere toplam 34 pnömoni olgusunda tigesiklin etkinliğini karşılaştıran retrospektif çalışmada mikrobiyolojik eradikasyon 21 olguda (% 68) gözlenmiştir. Onüç olguda tigesiklin tek başına kullanılırken, 12 olguda sefaperazon-sulbaktam, 6 olguda netilmisin ve 3 olguda amikasin ile kombine edilmiştir. Mikrobiyolojik eradikasyonu olan 21 olgunun 9'u kaybedilirken, diğer 13 olguda mortalite oranı % 100 olmuştur. Kombinasyon ve monoterapi uygulanan olgular arasında mikrobiyolojik eradikasyon ve mortalite oranları arasında fark saptanmamıştır<sup>(11)</sup>.

Özet olarak karbapenem veya ampisilin-sulbaktam duyarlı kökenlerin tedavisinde bu ilaçların monoterapi olarak kullanılması uygundur. Metallo-beta-laktamaz negatif karbapenem direnci olan *Acinetobacter* kökenlerine bağlı infeksiyonlarda kolistin ile rifampisin veya kolistin ile imipenem kombinasyonu değerlendirilmelidir. Metallo-beta-laktamaz pozitif kar-

bapenem dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında ise kolistin ile rifampisin ve/veya tigesiklin kombinasyonu düşünülmelidir. Eğer VİP varsa nebulize kolistin tedavisi kombinasyona eklenebilir. Kültür sonuçları, antibiyotik duyarlılık sonuçları ve MİK düzeyleri dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Aktaş F: Gram-negatif bakterilerin hastane infeksiyonlarındaki rolü ve epidemiyolojisi, "Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D: Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları" kitabında s.183-206, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).
2. Dueñas Díez AI, Bratos Pérez MA, Eiros Bouza JM et al: Susceptibility of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*A.baumannii* complex to imipenem, meropenem, sulbactam and colistin, *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(5):487-93.
3. Jellison TK, McKinnon PS, Rybak MJ: Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam, *Pharmacotherapy* 2001;21(2):142-8.
4. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A et al: Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*, *J Infect* 2006;53(4):274-8.
5. Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM: Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of Enterobacteriaceae and *Acinetobacter* spp. with characterized beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(4):1313-9.
6. Nuñez ML, Martinez-Toldos MC, Bru M et al: Appearance of resistance to meropenem during the treatment of a patient with meningitis by *Acinetobacter*, *Scand J Infect Dis* 1998;30(4):421-3.
7. Paterson DL: The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species, *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):43-8.
8. Peleg AY, Potoski BA, Rea R et al: *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report, *J Antimicrob Chemother* 2007;59(1):128-31.
9. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA: Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10):3471-84.
10. Pimentel JD, Low J, Styles K et al: Control of an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit and a surgical ward, *J Hosp Infect* 2005;59(3):249-53.
11. Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi OR, Taşbakan MI, Aydemir Ş, Bacakoğlu F: Tigecycline in the treatment of multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* pneumonia, 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Vienna 2010.