

# DİRENÇLİ NON-FERMENTATİF GRAM NEGATİF BAKTERİ İNFEKSİYONLARININ TEDAVİ VE YÖNETİMİ

Bilgin ARDA

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

## ÖZET

Son on yıl içinde non-fermentatif Gram-negatif bakteri enfeksiyonları giderek artmıştır. Bu enfeksiyonlar özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve altta yatan immünsüpresif hastalığı olan grupta önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Yeni geliştirilen antimikrobiyaller de dahil olmak üzere klinik kullanımda olan tüm antibiyotiklere direnç geliştirebilme potansiyelleri tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır. Non-fermentatif Gram-negatif bakteriler içinde *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas spp.* ve *Burkholderia spp.* en önemli türler olup enfeksiyon odağı olarak pnömoni ve kan dolşımı enfeksiyonları en önemli klinik tablolardır. Çok ilaca dirençli (ÇİD) kökenlerin oluşturduğu enfeksiyonlarda tedavi antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenir. Bazı durumlarda dirençli antibiyotikleri de kapsayan kombinasyon rejimleri kullanmak gerekebilir. Bu yazıda en sık saptanan non-fermentatif etkenlerden *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* enfeksiyonlarının tedavisi özetlenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** *Acinetobacter* enfeksiyonları, çok ilaca dirençli non-fermentatif Gram-negatif bakteri, kolistin, *Pseudomonas* enfeksiyonları

## SUMMARY

### Treatment and Management of Infections Caused by Resistant Non-fermentative Gram-negative Bacteria

In the last decade, non-fermentative gram-negative bacterial infections have increased gradually. These infections cause significant morbidity and mortality especially in intensive care unit patients. Their capability to develop resistance to all antimicrobials including the recently developed ones, confines the treatment options. *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas spp.* and *Burkholderia spp.* are the most important species whereas pneumonia and bacteremia are the most important infectious focuses. Treatment of multiple drug resistant infections are tailored according to antibiotic susceptibility tests. Sometimes there may be obligations to use combination regimens including resistant antibiotics. In this paper, treatment of the most common two non-fermentative bacteria *Acinetobacter spp.* and *Pseudomonas spp.* is reviewed.

**Keywords:** *Acinetobacter* infection, colistin, multidrug-resistant non-fermentative gram-negative bacteria, *Pseudomonas* infections

### ***Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarında tedavi**

Hastane enfeksiyon etkenleri arasında *Acinetobacter* spp.'nin sıklığı giderek artmaktadır. Özellikle ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ve bakteremilerde sık saptanan etkenlerdendir. *Acinetobacter* enfeksiyonları için yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatma, mekanik ventilasyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı en önemli risk faktörleridir. Karbapenemler dahil olmak üzere birçok antibiyotiğe direnç geliştirebilmesi tedavide önemli sorunlara yol açmaktadır<sup>(1)</sup>.

*Acinetobacter* türleri beta-laktam, tetrasiklin, aminoglikozit ve florokinolon gibi farklı antibiyotik gruplarına karşı hızla direnç geliştirebilmektedir. Çok ilaca dirençli (ÇİD) *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları 1980'li yıllardan bu yana artmaktadır ve bazen panrezistan kökenler ciddi sorunlar oluşturmaktadır<sup>(10,14)</sup>.

**Karbapenemler:** Karbapenemler duyarlı kökenlerle oluşan enfeksiyonların 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>(9)</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>(7)</sup>.

**Sulbaktam ve klavulanat:** Beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktam, karbapenemlere dirençli kökenlerin de dahil olduğu *Acinetobacter* türlerine karşı in-vitro etkilidir. Sulbaktam, ampicilin veya sefoperazon ile kombine olarak bulunmaktadır. Gözlemsel bir çalışmada ampicilin-sulbaktam kombinasyonunun imipenemle karşılaştırılabilir olduğu vurgulanmaktadır. Ancak ampicilin-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>(4)</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>(12)</sup>.

**Kolistin:** Kolistin, ÇİD mikroorganizmalarının 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 yan etkidir. Kolistin kullanımı direnç gelişiminin engellenmesi amacıyla sadece ÇİD etkenlerle gelişen infeksiyonların tedavisi için sınırlan-

dırılmalıdır<sup>(2)</sup>.

**Rifampisin:** Rifampisin, hızlı direnç gelişimi nedeniyle tedavide tek başına kullanılmamalıdır. ÇİD *Acinetobacter* infeksiyonlarında kolistin ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir<sup>(6)</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 sefalosporinlerle 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 imipenem, 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>(13)</sup>.

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, ampicilin-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 VIP olgularında karbapenem, rifampisin kombinasyonu ile başarısız sonuçlar alınmıştır. ÇİD *Acinetobacter* infeksiyonlarının (bakteremi, osteomyelit, ortopedik protez infeksiyonları ve santral sinir sistemi infeksiyonları) tedavisinde kolistin etkinliği ile ilgili retrospektif olgu sunuları mevcuttur. Sistemik kolistin tedavisinde antibiyotik 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>(13)</sup>.

Minosiklin ve doksisisiklin ÇİD *Acinetobacter* kökenlerine bağlı VIP olgularında kullanılmıştır. Tigesiklin bu infeksiyonların tedavisinde akciğer doku penetrasyonunun 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>(13)</sup>.

Ege Üniversitesi Göğüs Hastalıklarında izlenen 19'u VIP 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 sefoperazon-sulbaktam, altı olguda netilmisin ve üç olguda amikasin ile kombine edilmiştir. Mikrobiyolojik eradikasyon sağlanan 21 olgunun 9'u kaybedilirken, eradikasyon sağlanamayan 13 olguda mortalite % 100 olmuştur. Kombinasyon ve monoterapi uygulanan olgular arasında mikrobiyolojik eradikasyon ve mortalite oranları arasında fark saptanmamıştır<sup>(18)</sup>.

Sonuç olarak tedavide 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.

dirilmelidir. Metallo-beta-laktamaz pozitif karbapenem dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında ise kolistin ile rifampisin ve/veya tigesiklin kombinasyonu düşünülmelidir. Eğer VIP varsa nebülize kolistin tedavisi kombinasyona eklenebilir. Kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılık sonuçları ve MİK düzeyleri dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

### ***Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında tedavi**

*Pseudomonas* infeksiyonlarının mortalite ve morbiditesi yüksektir. Bu nedenle uygun tedavi hayati önem taşır. *Pseudomonas* infeksiyonundan kuşkulanıldığında kültür sonuçları beklenmeden tedaviye antipsödomonal etkinliği olan antibiyotiklerle başlanmalıdır. Tedavinin gecikmesi mortalite artışı ile ilişkilidir. İnfekte kateterlerin çıkarılması tedavi başarısı açısından gereklidir. Florokinolonlar içinde siprofloksasin en etkili kinolondur. Direnç mutasyona bağlıysa tobramisin ve meropenem etkili olabilir. Çünkü bu iki antibiyotik *Pseudomonas*'a karşı en etkili aminoglikozit ve beta-laktamdır. Dışa atım pompaları ile ilişkili meropenem, penisilin, sefalosporinlere karşı gelişen dirençte imipenem etkinliğini koruyabilir. PER ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten kökenlere karşı karbapenemler etkilidir. Monobaktamlara bazı IMP ve VIM enzimi olan kökenler duyarlılıklarını koruyabilir<sup>(8)</sup>.

*Pseudomonas*'lar, aztreonam dışında tüm beta-laktam antibiyotikleri hidrolize edebilen metallo-beta-laktamaz üretimi veya tüm antibiyotikleri dışa atım pompaları ile etkisizleştirebilen direnç mekanizmaları sayesinde tedavide ciddi sorunlar oluşturmaktadır.

*Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde kombinasyon ve monoterapi etkinliğini karşılaştıran çalışmaların sonuçları net değildir. Bu konuda 2004 yılında yapılan 64 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan metaanalizde ciddi infeksiyonu olan 7500 hastada beta-laktam ve beta-laktamla aminoglikozit kombinasyonunun etkinliği karşılaştırılmıştır. *P.aeruginosa* infeksiyonu olan 426 hastada kombinasyon tedavisinin sağkalım üzerine olumlu etkisi bulunmamıştır. Ayrıca kombinasyon grubunda yan etki oranları daha yüksek saptanmıştır<sup>(11)</sup>.

Gram-negatif bakteremilerde kombinasyon tedavisinin etkinliği, ikisi randomize kontrollü olmak üzere toplam 17 çalışmanın meta-analizinde değerlendirilmiştir. Kombinasyon tedavisinin mortalite üzerine etkisi saptanmıştır. Ancak *P.aeruginosa* bakteremileri incelendiğinde kombinasyon grubunda mortalite anlamlı olarak düşük bulunmuştur<sup>(16)</sup>.

ÇİD *P.aeruginosa* antibiyogram duyarlılık sonuçlarında bazen kolistin dışında tüm antibiyotiklere direnç saptanabilmektedir. Ototoksikite ve nefrotoksikite yan etkileri iyi bilinmesine karşın tek tedavi seçeneği kolistin olabilmektedir.

İntravenöz kolistin ve polimiksin B ÇİD *P.aeruginosa* infeksiyonlarında etkili alternatif tedavilerdir. Metallo-beta-laktamaz üreten 22 *Pseudomonas* spp. infeksiyonunun değerlendirildiği bir çalışmada olguların 12'si kolistin tedavisi almış olup tedavi yanıtı % 67 olarak bulunmuştur. Olguların 2/3'ünde orta düzeyde böbrek yetmezliği gelişmiştir<sup>(15)</sup>.

Randomize olmayan 23 hastayı içeren olgu serisinde 14 septik şok, 18 *P.aeruginosa* pnömonisini içeren çalışmada tüm kökenler kolistine duyarlı, 12 köken amikasin orta duyarlı olarak saptanmıştır. Tedavi süresi yedi ile 36 gün arasında değişen çalışmada % 61 oranında tedavi başarısı sağlanmıştır. Tedavi başarısızlığında bakteremi belirleyici faktör olarak saptanmıştır<sup>(5)</sup>.

Polimiksin B ile kombinasyon tedavisi dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde iyi bir alternatiftir. *P.aeruginosa*'ya bağlı 20 solunum yolu infeksiyonunun değerlendirildiği bir çalışmada kökenlerin hepsi polimiksine duyarlı olarak saptanmış olup tedavide duyarlı bulunan antipsödomonal antibiyotiklerle kombine olarak kullanılmıştır. Tedavi süresince mortalite saptanmamış olup sadece üç olguda tedavi kesilmesine neden olmayan nefrotoksikite gelişmiştir<sup>(17)</sup>.

ÇİD *Pseudomonas* infeksiyonlarında tedavi seçenekleri sınırlı olduğu için dirençli antibiyotikleri de içeren in-vitro kombinasyon rejimleri denenmiştir. Kombinasyon tedavilerini destekleyen yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Kombinasyon tedavileri içinde tikarsilin-tobramisin-rifampin; polimiksin-rifampin;

florokinolon-seftazidim/sefepim; seftazidim-kolistin; klaritromisin-tobramisin; kolistin-rifampin yer almaktadır.

Tikarsilin ve tobramisinden bir veya ikisine de dirençli 33 *P.aeruginosa* kökeni üzerinde yapılan in-vitro sinerji çalışmasında tikarsilin, tobramis, rifampin kombinasyonu tüm kökenler üzerinde etkili bulunmuştur<sup>(19)</sup>.

Sefalosporinler ve florokinolonların *P.aeruginosa*'ya sinerjik aktivitelerinin değerlendirildiği in-vitro bir çalışmada dirençli kökenlere karşı sinerjik aktivite saptanmasına karşın duyarlı kökenlerde sinerji elde edilememiştir<sup>(3)</sup>.

İn-vitro sinerji çalışmalarının sonuçlarını destekleyecek yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu verilerin klinik yansımalarını değerlendirmek güçtür. Sonuç olarak ÇİD Gram-negatif non-fermentatif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre varsa duyarlı olan antibiyotikler seçilmelidir. Günümüzde bu infeksiyonların tedavisinde en çok kullanılan antibiyotik kolistindir. Kolistin tek başına veya rifampisin, aminoglikozitler, kinolonlar ve karbapenemler gibi diğer antibiyotik grupları ile kombine edilerek kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Aktaş F. Gram-negatif bakterilerin hastane infeksiyonlarındaki rolü ve epidemiyolojisi,"Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (eds). Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları" kitabında s.183-206, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2004).
2. Duenas 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. Fish DN, Choi MK, Jung R. Synergic activity of cephalosporins plus fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* with resistance to one or both drugs, *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(6):1045-9.
4. 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.

5. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Infect Dis* 2003;37(11):154-60.
6. 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.
7. 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.
8. Nemli SA, Usluer G. Dirençli *Pseudomonas* infeksiyonlarına yaklaşım, "Arman D, Vahapoğlu H (eds). Dirençli Mikroorganizma İnfeksiyonlarına Yaklaşım" kitabında s.121-32, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2009).
9. 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.
10. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species, *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):43-8.
11. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials, *Brit Med J* 2004;328(7441):668.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Sabuda DM, Laupland K, Pitout J et al. Utilization of colistin for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19(6):413-8.
16. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 2004;4(8):519-27.
17. Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM et al. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections, *J Antimicrob Chemother* 2004;54(2):566-9.
18. 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).
19. Zuravleff JJ, Yu VL, Yee RB. Ticarcillin-tobramycin-rifampin: in vitro synergy of the triplet combination against *Pseudomonas aeruginosa*, *J Lab Clin Med* 1983;101(6):896-902.