

Daptomisinin Kan Kültürlerinden İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarına İn Vitro Etkinliği

In Vitro Activity of Daptomycin Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Blood Cultures

İlhan AFŞAR, Serdar GÜNGÖR, Aslı Gamze ŞENER, Mustafa DEMİRCİ

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir.
Izmir Ataturk Training and Research Hospital, Clinical Microbiology Laboratory, Izmir, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 12.04.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 07.07.2011

ABSTRACT

The aim of this study was to detect the in vitro activity of daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from blood cultures at Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey between 2006-2010. A total of 64 MRSA clinical isolates were included in the study, and daptomycin susceptibility were investigated by E-test (AB bioMerieux, Sweden). The identification of the MRSA isolates was based on conventional microbiological methods and an additional automated identification system (Phoenix 100, BD Diagnostic Systems, USA). E-test strips were applied to the surface of Mueller-Hinton agar plates and incubated at 35°C in ambient air for 18 to 24 hours. Strains with a MIC value of ≤ 1 µg/ml were accepted as susceptible to daptomycin. In our study all of the 64 MRSA isolates were found susceptible to daptomycin (MIC ≤ 1 µg/ml). The MIC₅₀, MIC₉₀ and MIC ranges were detected as 0.125, 0.5 and 0.125-0.5 µg/ml, respectively. Only a single isolate yielded MIC value of 1 µg/ml. As a result daptomycin was found to be very active against MRSA strains in vitro. Our findings suggested that daptomycin might be a suitable alternative agent for treating bacteremia caused by MRSA. However, further large-scaled studies and clinical trials are necessary to support these in vitro data.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; blood culture; daptomycin; susceptibility; E-test.

İletişim (Correspondence): Dr. İlhan Afşar, 2040 Sokak No: 122/50 35540 Mavişehir, Karşıyaka, İzmir, Türkiye.
Tel (Phone): +90 532 605 6770, E-posta (E-mail): iafsar@yahoo.com

Sayın Editör,

Günümüzde pek çok nedene bağlı olarak gram-pozitif koklarda antibiyotik direnci artmakta ve buna bağlı olarak daha etkili yeni antibiyotik ve kombinasyonlara gereksinim duyulmaktadır¹. Bu bağlamda ülkemizde yeni kullanıma giren daptomisin araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Siklik bir lipopeptid olan daptomisin, gram-pozitif bakteri duvarında bol miktarda bulunan lipoteikoik asidin içinde transmembran kanallar oluşturarak bakteri membranı sentezini bloke etmekte ve hızlı şekilde depolarizasyon oluşturmaktadır. Bunun sonucunda da RNA, DNA ve protein sentezi inhibisyonu ve bakteri ölümü gerçekleşmektedir². Daptomisin, önemli bir nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) üzerindeki etkinliği umut vadetmektedir¹⁻⁵. Bu çalışmanın amacı, kan kültürlerinden izole edilen MRSA suşlarının in vitro daptomisin duyarlılığının araştırılmasıdır.

Hastanemizde 2006-2010 tarihleri arasında kan kültürlerinden izole edilen 64 MRSA suşu çalışmaya alınmıştır. MRSA tanımlaması, geleneksel yöntemler (koyun kanlı agar da koloni görünümü, Gram boyama, katalaz ve koagülaz testi, sefoksitin duyarlılığı) ve otomatik sistem (Phoenix 100, BD Diagnostic Systems, ABD) ile yapılmıştır⁶. Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) E-test (AB bioMerieux, sonla, Sweden) yöntemiyle saptanmıştır. Suşlar 0.5 McFarland bulanıklığında Mueller-Hinton agara ekilmiş ve E-test şeritleri uygulandıktan sonra 35°C'de bir gün inkübe edilmiştir. Standart suş olarak *S.aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır. Daptomisin MİK değeri ≤ 1 µg/ml olan suşlar duyarlı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda 64 MRSA suşunun tümü daptomisine duyarlı bulunmuştur (MİK ≤ 1 µg/ml). MİK aralığı, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri sırasıyla 0.125, 0.5 ve 0.125-1 µg/ml olarak saptanmıştır. Sadece bir suşta daptomisin MİK değeri 1 µg/ml olarak belirlenmiştir.

Yapılan in vitro çalışmalar, daptomisin MRSA suşlarına karşı oldukça etkin olduğunu göstermekte olup, İspanya ve Fransa'da yapılan çalışmalarda yalnızca birer MRSA suşunda daptomisin direnci saptanmıştır^{5,7}. İn vitro olarak elde edilen sonuçların in vivo sonuçlarla da uyumlu olduğu belirtilmektedir⁸. Yapılan bir çalışmada, kateterle ilişkili bakteriyemisi olan kanser hastalarında daptomisin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmış; daptomisin uygulanan hastaların %76'sında 48 saat içinde klinik düzelme, %78'inde ise mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmıştır⁸. Buna karşın vankomisin alan hastalarda bu oranlar sırasıyla %53 ve %34 olmuş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur⁸. Bu klinik çalışmanın sonunda daptomisin alan grupta tedavi başarısı %68, vankomisin alan grupta %32 olarak belirlenmiştir⁸. Buna karşın bazı araştırmacılar da, tedavi başarısının yükselmesi için özellikle daptomisin ve rifampisin kombinasyonunun tercih edilmesi gerektiğini ifade etmektedir^{4,9}.

Ülkemizde yeni kullanıma giren daptomisin her antibiyotikte olduğu gibi kullanım endikasyonlarına tam olarak uyulması gerekmektedir. Direnç gelişimi, her zaman beklenebilecek bir durumdur. Daha önceki çalışmalarda da tedavi sırasında direnç gelişen olgular bildirilmiş; özellikle vankomisin kullanımı sonrası daha sık olmak üzere direnç geliştiği ve bu durumun hücre duvarı kalınlaşması ve genetik mutasyonlar sonucu olduğu bulunmuştur^{10,11}. Kaatz ve arkadaşları¹², daptomisine dirençli *S.aureus* suşlarında daptomisin hücre membranına bağlanmasının azaldığını ve vankomisine orta duyarlı *S.aureus* (VISA)'da azalmış daptomisin duyarlılığı ile vankomisin direnci arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Hücre duvarının kalınlaşması ile daptomisine duyarlılığın azalması arasında da bir korelasyon mevcuttur ve bunun hücre duvarı aracılığıyla daptomisin hücre içine geçişini engelleyebileceği ve bu şekilde bakteriyel hücre membranına daptomisin erişimini azaltabileceğinden kuşulanılmıştır¹³.

MRSA prevalansı ülkelere, bölgelere, hastanelere ve hatta aynı hastane içindeki servislere göre değişiklik göstermektedir. Ülkemizde 2003-2004 yıllarında çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda MRSA oranları %37-58 arasında bildirilmektedir¹⁴. Sunulan bu çalışmada, hastanemizdeki klinik MRSA izolatlarının hepsi daptomisine in vitro olarak duyarlı bulunmuş ve daptomisin MRSA izolatlarına karşı oldukça etkili olduğu izlenmiştir. Bu veriler, ülkemizde klinik kullanıma yeni giren daptomisin MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde iyi bir alternatif olacağını düşündürmekle birlikte, daha geniş sayıda suşların çalış-

şıldığı, klinik kullanım sonuçlarının değerlendirildiği ve direnç durumunun izlendiği çok merkezli araştırmalara gereksinim vardır.

TEŞEKKÜR

Daptomisin E-test şeritlerini temin etmelerindeki katkılarından dolayı Novartis Türkiye'ye teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Cilli F, Aydemir S, Tunger A. In vitro activity of daptomycin alone and in combination with various antimicrobials against gram-positive cocci. *J Chemother* 2006; 18(1): 27-32.
2. Sanches-Porto A, Casanova-Roman M, Casas-Ciria J, Santaella MJ, Sanchez-Morenila I, Eiros-Bouza JM. In vitro activity of daptomycin and comparator agents against *Staphylococcus aureus* isolates from intravenous drug users with right endocarditis. *Infez Med* 2010; 18(2): 108-12.
3. Diederer BM, van Duijn I, Willemse P, Kluytmans JA. In vitro activity of daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, including heterogeneously glycopeptide-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(9): 3189-91.
4. Burns CA. Daptomycin-rifampin for recurrent MRSA joint infection unresponsive to vancomycin-based therapy. *Scand J Infect Dis* 2006; 38(2): 133-6.
5. Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, et al. Comparative activity of daptomycin against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(1): 13-6.
6. Bannerman TL, Peacock SJ. *Staphylococcus*, *Micrococcus*, and other catalase-positive cocci that grow aerobically, pp: 390-411. In: Murray RM, Barron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds), *Manual of Clinical Microbiology*. 2007, 9th ed. ASM Press, Washington, D.C.
7. Sotto A, Laouini D, Bouziges N, Jourdan N, Richard JL, Lavigne JP. In vitro activity of daptomycin against strains isolated from diabetic foot ulcers. *Pathol Biol (Paris)* 2010; 58(1): 73-7.
8. Chaftari AM, Hachem R, Mulanovich V, et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36(2): 182-6.
9. Ahmad NM, Rojzman AD. Successful treatment of daptomycin-nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with the addition of rifampin to daptomycin. *Ann Pharmacother* 2010; 44(5): 918-21.
10. Cunha BA, Perez FM. Daptomycin resistance and treatment failure following vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) mitral valve acute bacterial endocarditis (ABE). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28(7): 831-3.
11. Murthy MH, Olson ME, Wickert RW, Fey PD, Jalali Z. Daptomycin non-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 isolate. *J Med Microbiol* 2008; 57(Pt 8): 1036-8.
12. Kaatz GW, Lundstrom TS, Seo SM. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28(4): 280-7.
13. Cui L, Tominaga E, Neoh HM, Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(3): 1079-82.
14. Derbentli Ş. Stafilkoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. *ANKEM* 2005; 19(Ek 2): 54-60.