

Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*'a Bağlı Hemodiyaliz Kateteri ile İlişkili Bakteriyeminin Daptomisin Kilit Yöntemiyle Tedavisi

Treatment of Hemodialysis Catheter-Associated Bacteremia due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* by Daptomycin Lock Method

Hava YILMAZ, Esmeray MUTLU YILMAZ, Şaban ESEN,
Mustafa SÜN BÜL, Hakan LEBLEBİCİ OĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun.
Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 20.09.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 06.01.2012

ÖZET

Biyofilm tabaka oluşturmaları ve virülansının yüksek olması nedeniyle *Staphylococcus aureus*'un etken olduğu kateterle ilişkili enfeksiyonları kateteri çıkarmadan tedavi etmek zordur. Bu raporda, 10 yıldır kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan ancak hemodiyaliz kateteri çıkarılmayan 51 yaşındaki kadın hastada gelişen metisiline dirençli *S.aureus*'un etken olduğu kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun tedavisinde, sistemik daptomisin (6 mg/kg/günaşırı IV) tedavisinin yanı sıra kilit tedavisi (3.5 mg/ml daptomisin ve 0.045 mg/ml kalsiyum ile birlikte tüm lümeni dolduracak şekilde) uygulanması sonucu elde edilen klinik ve mikrobiyolojik deneyim paylaşılmıştır.

Anahtar sözcükler: Daptomisin; antibiyotik kilit tedavisi; kateter enfeksiyonu; *S.aureus*; hemodiyaliz.

ABSTRACT

Treatment of catheter-associated infections caused by *Staphylococcus aureus* is difficult without catheter removal, because of the biofilm formation and its high virulence. In this report, we presented our clinical and microbiological experience with systemic daptomycin (6 mg/kg/on alternate days IV) as well as antibiotic lock therapy (filling of the catheter lumen with 3.5 mg/ml daptomycin together with 0.045

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Hava Yılmaz, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kurupelit, Samsun, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 362 457 6070, **E-posta (E-mail):** hyilmaz@omu.edu.tr

mg/ml calcium) in the treatment of a catheter-associated bloodstream infection caused by methicillin-resistant *S.aureus* in a patient with hemodialysis catheter which could not be removed.

Key words: *Daptomycin*; *antibiotic lock treatment*; *catheter infection*; *S.aureus*; *hemodialysis*.

GİRİŞ

Kateterle ilişkili enfeksiyonlar, modern sağlık uygulamalarında önemli bir sorundur. Bu enfeksiyonlarda etkenlerin çoğu gram-pozitif mikroorganizmalardır. Stafilokoklar biyomateriyallerden en sık izole edilen bakterilerdir^{1,2}. Özellikle hastanede yatan hastalarla hemodiyaliz hastaları *Staphylococcus aureus*'a bağlı kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu için en fazla riske sahip gruptur³. Ülkemizde kalıcı kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu insidansı 2.8-14 epizot/1000 kateter günüdür⁴. Ayrıca mortalite hızının %5-10 olduğu ve her yıl 5000-10.000 hemodiyaliz hastasının kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu nedeniyle öldüğü bildirilmiştir⁵. Biyofilm tabaka oluşturmaları nedeniyle *S.aureus*'un etken olduğu kateterle ilişkili enfeksiyonların tedavisi zordur. *S.aureus*'a bağlı bakteriyemilerin mortalitesi %20'lere ulaşmaktadır⁶.

Bu raporda, hemodiyaliz kateteri çıkarılamayan ve *S.aureus*'un etken olduğu kateterle ilişkili bakteriyemi gelişen bir olguda, antibiyotik kilit tedavisi ve sistemik daptomisin uygulamasıyla alınan başarılı sonuç paylaşılmaktadır.

OLGU SUNUMU

On yıldır kronik böbrek yetmezliği nedeniyle haftada üç kez hemodiyaliz uygulanan 51 yaşında kadın hasta, hemodiyaliz sonrası gelişen ateş, bulantı ve halsizlik şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenesinde ateşi 38°C, nabızı 120/dakika, TA 180/100 mmHg olarak ölçüldü. Sağ subklavyen kateterin giriş yerinde pürülan akıntı vardı. Mitral odakta 2/6 sistolik üfürüm duyuldu. Periferik kanda lökosit 12.900/mm³, nötrofil 11.500/mm³, trombosit 177.000/mm³, hemoglobin 11.3 g/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 140 mm/saat, C-reaktif protein 206 mg/L olarak saptandı. Kateter giriş yerindeki eksüdatif akıntının Gram boyamasında bol lökosit ve gram-pozitif koklar görüldü. Periferik ven ve kateter lümeninden kan kültürü alındıktan sonra ampirik olarak intravenöz (IV) vankomisin (dört günde bir 1 g) başlandı. Eksüda ve kan (periferik ven ve kateter hub'undan alınan) kültürlerinde metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) üredi. Transtorasik ekokardiyografi (TTE)'de vejetasyon ve trombus saptanmadı. Batın ultrasonografide (USG) hepatosplenomegali görüldü. Tedavinin üçüncü gününde ateşi düştü. Vankomisinin 10. gününde kateter lümeni ve periferik venden alınan kültürlerde MRSA üremeye devam ediyordu. Vankomisin kesilerek daptomisin (günaşırı 6 mg/kg IV) başlandı. Daptomisin tedavisinin üçüncü gününde kateterin bir lümeninde *S.aureus* üremeye devam ediyordu, diğer lümen ve periferik venden alınan kültürde üreme olmadı. Tedavinin 14. gününde, hasta kendi isteği ile taburcu edildi. İki hafta sonra üşüme, titreme ve ateşin eşlik ettiği bakteriyemik epizotla tekrar başvurdu. Kan (periferik ven ve kateter lümeninden alınan) kültürlerinde yine MRSA üredi. Daptomisin IV ve antibiyotik kilit tedavisi (3.5 mg/ml dap-

tomisin ve 0.045 mg/ml kalsiyum ile birlikte tüm lümeni dolduracak şekilde) kombine uygulanmaya başlandı⁷. Yinelenen TTE'de vejetasyon ve trombüs görülmedi. Sistemik tedavi 14 gün uygulandıktan sonra kesildi. Antibiyotik kilit tedavisine her diyaliz sonrası devam edildi. Hasta sadece antibiyotik kilit tedavisi alırken 12 gün sonra tekrar ateşi 38.4°C'ye yükseldi. Periferik ven ve kateterden alınan kan kültürlerinde MRSA üredi. TTE tekrarlandı, vejetasyon ve trombüs görülmedi. Daptomisin 6 mg/kg/günaşırı IV başlandı ve her hemodiyaliz sonrası kilit tedavisi uygulandı. Kombine tedavi bu şekilde altı haftaya tamamlandıktan sonra oral siprofloksasin ve rifampisin ile tedaviye devam edildi. Üç aydır bu süpresyon tedavisini kullanan hastanın kliniği stabil seyretmekteydi.

TARTIŞMA

Uzun süreli kalıcı kateter kullanımının en önemli komplikasyonları trombüs oluşumu ve enfeksiyondur⁸. Kateter ile ilişkili bakteriyemi, hemodiyaliz hastalarında sık görülen ve korkulan bir komplikasyondur. Özellikle *S.aureus* gibi biyofilm oluşturma potansiyeline sahip bakterilerin osteomyelit ve endokardit gibi sistemik enfeksiyon yapma ve erken rekürrens sıklığı daha yüksektir^{3,9}. Sadece sistemik antibiyotik tedavisiyle kateterle ilişkili bakteriyemi epizotlarının ancak %35'i temizlenebilir⁹. Bu uygulama ile bakteriyemi kontrol altına alınabilse de kateter tamamen steril edilemez; bu durumda komplikasyon ve rekürrens riski devam eder. Nitekim hastamızda ilk sistemik daptomisin tedavisinden 15 gün sonra enfeksiyonun tekrarladığı görülmüştür.

Kateter enfeksiyonları kateter yüzeyinde oluşan biyofilm tabaka ile ilişkilidir. Kateter yerleştirildikten sonra üç gün içinde kolonizasyon ve biyofilm oluşur. On günden kısa süreli kateterlerde biyofilm tabakası kateterin dış yüzünde oluşurken, 30 günden uzun süreli kateterlerin iç yüzeyinde de oluştuğu gösterilmiştir¹⁰. Ayrıca, heparinli kapama solüsyonlarının *S.aureus*'un biyofilm oluşturmalarını stimüle ettiği bilinmektedir¹¹. Biyofilm tabaka içindeki bakterileri öldürmek için gereken antibiyotik konsantrasyonu, dolaşımdaki bakterileri öldürmek için gereken konsantrasyondan 100-1000 kat fazla olmalıdır⁹. İlk kez 1988 yılında Messing¹², yüksek konsantrasyonda antibiyotiği kateter içine uygulamış ve antibiyotik kilit tedavisini tanımlamıştır. Antibiyotik kilit tedavisinde yüksek konsantrasyonda antibiyotik antikoagülan ile birlikte kateter içine uygulanır, sistemik dolaşıma verilmez⁹. Antibiyotik kilit tedavisinin avantajları, enfeksiyon bölgesinde yüksek antibiyotik konsantrasyonu elde edilmesi ve sistemik toksisitesinin azaltılmasıdır¹⁰. Bakteri eradikasyonu oranlarını artırmak için antibiyotik kilit tedavisi uygulaması "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" ve "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından da etkili bulunmuştur². Antibiyotik kilit tedavisinin başarısı etken mikroorganizmaya göre değişir. Gram-negatif çomak ve *Staphylococcus epidermidis* bakteriyemilerinde başarı oranı yüksekken, *S.aureus* enfeksiyonlarında daha düşüktür (%40-55). Bu durum, biyofilm içindeki *S.aureus*'un plazma konsantrasyonundan 100-1000 kat fazla antibiyotik konsantrasyonlarına bile dirençli olabileceği veya kateterin dış düzeyindeki *S.aureus*'un biyofilm tabakasına antibiyotiğin yeterince etki etmemesiyle açıklanabilir¹⁰. Bu nedenle *S.aureus*'un etken olduğu durumlarda en güvenilir çözüm kateterin çekilmesi-dir^{8,10,13}. Sadece seçilmiş olgularda başka bir damar yolu seçeneği olmadığında, nötro-

penik olmayan, hemodinamik olarak stabil hastalarda, transözefageal ekokardiyografi ile enfektif endokarditin ekarte edildiği durumlarda çok yakın takiple antibiyotik kilit tedavisi uygulanabilir^{6,8}.

IDSa rehberi yüksek riskli hastalarda kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında santral venöz kateteri kurtarmak için antibiyotik kilit tedavisi uygulamasını onaylamaktadır¹⁴. Ancak literatürde hangi antibiyotiğin ne kadar süreyle uygulanacağına dair net bilgi yoktur. Bu amaçla birçok antibiyotik denenmiştir. Vankomisin ve teikoplaninin antibiyotik kilit tedavisiyle uygulandığı ülkemizden de bildirilen çalışmalar vardır¹⁵. Daptomisin, minosiklin ve tigesiklin 24 saatin sonunda biyofilmdeki MRSA'yı inhibe etmede linezolid ve vankomisinden daha üstün bulunmuştur. Özellikle zaman öldürme eğrisi, daptomisin MRSA'ya en hızlı etki eden antibiyotik olduğunu, günde dört saatlik uygulama ile üçüncü günde MRSA kolonizasyonunu anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir¹⁴. Daptomisin gibi lipopeptidler stafilokoklar üzerinde üreme fazı ne olursa olsun hızlı bakterisidal aktivite gösterir. İn vitro kateter modelinde antibiyotik kilit tedavisinde farklı daptomisin konsantrasyonları denenmiş, sadece 5 mg/ml'lik daptomisin ve kalsiyum uygulaması *S.aureus*'u eradike edebilmiş, vankomisin ise başarısız bulunmuştur³. Antibiyotik kilit tedavisinin sistemik tedaviyle birlikte uygulanmasının başarıyı artırdığı ve ayrıca toplam tedavi süresinin başarıyı belirlediği gösterilmiştir^{8,16}. Bizim olgumuzda, daptomisin kilit tedavisi 3.5 mg/ml dozunda ve sistemik tedavi (6 mg/kg) ile birlikte toplam altı hafta kombine uygulanarak başarılı olunabilmiştir. Sonuç olarak *S.aureus*'un etken olduğu kateter enfeksiyonlarında kateterin çekilmesi en güvenli çözümdür. Kateteri çekilemeyen seçilmiş hastalarda antibiyotik kilit tedavisi ve sistemik olarak daptomisin tedavisinin uzun süre uygulanması, kateter çekilinceye kadar iyi bir kurtarma seçeneği olabilir.

KAYNAKLAR

1. Fernandez-Hidalgo N, Gavalda J, Almirante B, et al. Evaluation of linezolid, vancomycin, gentamicin and ciprofloxacin in a rabbit model of antibiotic-lock technique for *Staphylococcus aureus* catheter-related infection. J Antimicrob Chemother 2010; 65(3): 525-30.
2. Lee JY, Ko KS, Peck KR, Oh WS, Song JH. In vitro evaluation of the antibiotic lock technique (ALT) for the treatment of catheter-related infections caused by staphylococci. J Antimicrob Chemother 2006; 57(6): 1110-5.
3. LaPlante KL, Mermel LA. In vitro activity of daptomycin and vancomycin lock solutions on staphylococcal biofilms in a central venous catheter model. Nephrol Dial Transplant 2007; 22(8): 2239-46.
4. Çolak H. Damar içi kateter enfeksiyonları, s: 329-44. Köksal İ, Çakar N, Arman D (ed), Yoğun Bakım Enfeksiyonları. 2005. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
5. Steczko J, Ash SR, Nivens DE, Brewer L, Winger RK. Microbial inactivation properties of a new antimicrobial/antithrombotic catheter lock solution (citrate/methylene blue/parabens). Nephrol Dial Transplant 2009; 24(6): 1937-45.
6. Kim J, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: association with 30-day mortality. J Infect 2010; 61(3): 197-204.
7. Grau S, Gil MJ, Mateu-de AJ, Pera M, Marin-Casino M. Antibiotic-lock technique using daptomycin for subcutaneous injection ports in a patient on home parenteral nutrition. J Infect 2009; 59(4): 298-9.

8. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, et al. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(6): 1172-80.
9. Onder AM, Billings A, Chandar J, et al. PREFABL: predictors of failure of antibiotic locks for the treatment of catheter-related bacteraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(11): 3686-93.
10. Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, et al. Comparative efficacies of quinupristin-dalfopristin, linezolid, vancomycin, and ciprofloxacin in treatment, using the antibiotic-lock technique, of experimental catheter-related infection due to *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(10): 4042-45.
11. Shanks RM, Donegan NP, Graber ML, et al. Heparin stimulates *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Infect Immun* 2005; 73(8): 4596-606.
12. Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, Beliah M, Bernier JJ. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12(2): 185-9.
13. Maya ID, Carlton D, Estrada E, Allon M. Treatment of dialysis catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteraemia with an antibiotic lock: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(2): 289-95.
14. Raad I, Hanna H, Jiang Y, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(5): 1656-60.
15. Oncu S, Oncu S, Ozturk B, Kurt I, Sakarya S. Elimination of intraluminal colonization by antibiotic lock in catheters. *Tohoku J Exp Med* 2004; 203(1): 1-8.
16. Wu CY, Lee PI. Antibiotic-lock therapy and erythromycin for treatment of catheter-related *Candida parapsilosis* and *Staphylococcus aureus* infections. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(3): 706-7.