

# Hematolojik Malignansili Hastalarda Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Etkeni Koagülaz-Negatif Stafilokok Türlerinde Teikoplanin ve Daptomisin Duyarlılıkları

## Susceptibility to Teicoplanin and Daptomycin among Coagulase-Negative Staphylococci Isolated from Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies

Özlem GÜZEL TUNÇCAN<sup>1</sup>, Derya TOZLU KETEN<sup>1</sup>, Murat DİZBAY<sup>1</sup>, Esin ŞENOL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Giriş:** Hematolojik maligniteli hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) arasında teikoplanine duyarlılığı azalmış izolatlar gözlenmektedir. Bu çalışmada ampirik tedavi seçiminde sık kullanılan ajan olan teikoplanin ile yeni kullanıma giren daptomisin'in kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni KNS'lerdeki minimum inhibitör konsantrasyonu (MLK) düzeylerinin saptanması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışma 2009-2011 yılları arasında hematolojik malignitesi olan ve kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı konulan hastaların kateter içi veya periferik kan örneklerinde üreyen KNS izolatları ile gerçekleştirilmiştir. Oksasilin duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle, teikoplanin ve daptomisin MLK düzeyleri ise E-test yöntemiyle belirlenmiştir.

**Bulgular:** Kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olarak izole edilmiş 179 KNS izolatı çalışmaya alınmıştır. Çalışmada en sık izole edilen KNS türü *Staphylococcus epidermidis* (%36.3) olup, bunu *Staphylococcus haemolyticus* (%35.2) izlemiştir. Oksasilin direnci *S. epidermidis* suşlarının %32'sinde, *S. haemolyticus* suşlarının ise %61'inde görülmüş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Çalışılan suşlarda teikoplanin ve daptomisin direnci saptanmamış olup, sadece 2 (%1.1) *S. haemolyticus* suşu teikoplanine orta derecede duyarlı olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Hematolojik maligniteli hasta grubunda *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus*'un başlıca kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olarak izole edildikleri, *S. haemolyticus* suşlarında oksasilin direncinin daha yaygın olduğu görülmüştür. Teikoplanin direnci saptanmamış olup, iki suşta orta düzey MLK yükselmesi olması nedeniyle direncin monitörizasyonu gerekmektedir. Daptomisin ise hem oksasiline dirençli suşlara hem de teikoplanine orta derecede duyarlı suşlara etkin bir antibiyotik olarak saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kan dolaşımı enfeksiyonu, Koagülaz-negatif stafilokok, Teikoplanin, Daptomisin

### SUMMARY

## Susceptibility to Teicoplanin and Daptomycin among Coagulase-Negative Staphylococci Isolated from Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies

Özlem GÜZEL TUNÇCAN<sup>1</sup>, Derya TOZLU KETEN<sup>1</sup>, Murat DİZBAY<sup>1</sup>, Esin ŞENOL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey

**Introduction:** Recently, a decreased susceptibility to teicoplanin has been observed among coagulase-negative staphylococci (CNS) isolated from bloodstream infections in patients with hematological malignancies. In this study, we aimed to determine the minimum inhibitory concentrations (MIC) of teicoplanin, which is frequently used in the empirical treatment, and of a new agent, daptomycin, against CNS isolated from bloodstream infections.

**Materials and Methods:** The study was performed on CNS strains isolated from bloodstream infections of patients with hematological malignancies during the period 2009-2011. Susceptibility to oxacillin was tested by disk diffusion method. Daptomycin and teicoplanin MIC were determined using the E-test method.

**Results:** A total of 179 CNS strains causing bloodstream infections were studied. Among them, *S. epidermidis* (36.3%) and *S. haemolyticus* (35.2%) were the most frequent CNS species. The oxacillin resistance rate was found statistically higher among *S. haemolyticus* (61%) strains than among *S. epidermidis* (32%) ( $p=0.001$ ). Although teicoplanin and daptomycin resistance was not detected among the CNS isolates, two (1.1%) of the isolates demonstrated intermediate susceptibility to teicoplanin.

**Conclusions:** *S. haemolyticus* and *S. epidermidis* were the major causes of bloodstream infections in patients with hematological malignancies. Oxacillin resistance was more frequent among *S. haemolyticus* isolates. Teicoplanin resistance was not detected among the CNS isolates. However, because two of the isolates demonstrated decreased susceptibility to teicoplanin, resistance rates to teicoplanin should be closely monitored. Daptomycin was found to be effective against both oxacillin-resistant and teicoplanin-intermediate CNS isolates.

**Key Words:** Bloodstream infection, Coagulase-negative staphylococci, Teicoplanin, Daptomycin

## GİRİŞ

Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE)'nden en sık izole edilen etkenler gram-pozitif mikroorganizmalardır. Son yıllarda bu mikroorganizmalar arasında görülen direnç nedeniyle tedavilerinde problemler yaşanmaktadır. İmmünsüpresyonu ve kateteri olan hematolojik malignansili hastalarda KDE'lerin en sık nedeni koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) olup, genellikle tedavi ampirik olarak başlanmaktadır. Glikopeptid antibiyotikler bu enfeksiyonların tedavisinde en yaygın kullanılan antibiyotiklerdir. Günümüzde KNS izolatları özellikle de *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus haemolyticus* suşları arasında teikoplanin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) düzeylerinde artış bildirilmektedir<sup>[1-4]</sup>. Gram-pozitiflerle gelişen KDE'lerin tedavisinde bakterisidal etkinliği ve biyofilme etkili olması nedeniyle daptomisin de yeni bir seçenek olarak kullanıma girmiştir.

Çalışmamızda hematolojik malignitesi olan hastalarda KDE'lerden elde edilen KNS izolatlarının teikoplanin ve daptomisin için MİK düzeylerinin saptanması amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Aralık 2009-Şubat 2011 tarihleri arasında hematolojik malignitesi olan ve KDE tanısı konulan hastaların kateter içi ve/veya periferik kan örneklerinde üreyen KNS izolatları çalışmaya alınmıştır. Hem kateter hem de perifer kanında üreme olan hastaların sadece

kateter kan kültüründen üreyen izolatları çalışmaya alınmıştır. Her hastadan her bir atak için yalnızca bir suş çalışmaya dahil edilmiştir. KDE tanısı "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" kriterlerine göre konulmuştur<sup>[5]</sup>.

Mikroorganizmaların identifikasyonu için BBL Crystal Gram-Positive ID Kit kullanılmıştır. İzolatların oksasilin duyarlılığı, sefoksitin (30 µg, Oxoid) diski kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterleri dikkate alınarak yapılmıştır<sup>[6]</sup>. İzolatların teikoplanin ve daptomisin için MİK düzeyleri E-test (AB Biodisk, İsveç) yöntemiyle belirlenmiştir. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda 0.5 McFarland bulanıklığında hazırlanan inokulum Mueller-Hinton agar plaklara ekilerek, teikoplanin ve daptomisin E-test şeridi yerleştirilmiş ve 24 saat 35°C'de inkübe edilmiştir. Üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon MİK olarak kabul edilmiştir. Teikoplanin MİK düzeyleri ≤ 8 µg/mL duyarlı, ≥ 32 µg/mL dirençli; daptomisin MİK düzeyleri ise ≤ 1 µg/mL duyarlı olarak kabul edilmiştir<sup>[6]</sup>.

İstatistiksel değerlendirme için ki-kare testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Aralık 2009-Şubat 2011 tarihleri arasında hematolojik malignitesi olan 122 hastanın kan kültürlerinden 226 KNS izole edilmiş olup, bu izolatların 179

**Tablo 1. İzole edilen 179 KNS'nin tür dağılımı ve oksasiline direnç durumu**

KNS türü	Sayı	%	OX direnci	
			Sayı	%*
<i>S. epidermidis</i>	65	36.3	21	32.3
<i>S. haemolyticus</i>	63	35.2	39	62
<i>S. simulans</i>	12	6.7	3	25
<i>S. saprophyticus</i>	11	6.2	9	81.8
<i>S. hominis</i>	9	5	5	
<i>S. capitis</i>	9	5	7	
<i>S. saccharolyticus</i>	6	3.4	3	
<i>S. cohnii</i>	3	1.7	1	
<i>S. intermedius</i>	1	0.5	1	
Toplam	179	100	84	47

\* 10'un altındaki sayılarda yüzde verilmemiştir.  
KNS: Koagülaz-negatif stafilokok, OX: Oksasilin.

(%79.2)'u etken olarak kabul edilmiştir. Yetmiş dört hastada tek atak, 39 hastada iki atak, dokuz hastada ise üç ataktan etkenler elde edilmiştir. İzole edilen etkenlerin %75.8'i kateter içi kan kültürlerinden, %24.2'si ise periferik kan kültürlerinden izole edilmiştir. En sık izole edilen türler *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus* olup, etken dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

İzolatlardan %47'si oksasiline dirençli olarak saptanmıştır. Oksasilin direnci *S. epidermidis* suşlarının %32'sinde, *S. haemolyticus* suşlarının ise %61'inde görülmüş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Diğer türler için sayı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır. Diğer KNS türleri arasındaki oksasilin direnç durumu Tablo 1'de verilmiştir. Bu türler arasında teikoplanin ve daptomisine direnç saptanmamıştır.

Suşların teikoplanin için  $MİK_{50}$  ve  $MİK_{90}$  değerleri  $2 \mu\text{g/mL}$  ve  $4 \mu\text{g/mL}$  olarak saptanmıştır.  $MİK_{50}$  ve  $MİK_{90}$  değerleri oksasiline duyarlı suşlarda  $1.5 \mu\text{g/mL}$  ve  $3 \mu\text{g/mL}$ , oksasiline dirençli suşlarda  $2 \mu\text{g/mL}$  ve  $4 \mu\text{g/mL}$  olarak saptanmıştır, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p>0.05$ ). Daptomisin  $MİK_{50}$  ve  $MİK_{90}$  değerleri, suşların oksasiline dirençli olup olmadığına bakmaksızın  $0.25 \mu\text{g/mL}$  ve  $0.75 \mu\text{g/mL}$  olarak bulunmuştur. Çalışmada daptomisin ve teikoplanine dirençli suş saptanmamıştır. Ancak *S. haemolyticus* suşlarının iki tanesinin

$MİK$  düzeyi  $16 \mu\text{g/mL}$  saptanmış ve bu suşlar teikoplanine orta derecede duyarlı olarak kabul edilmiştir.

## TARTIŞMA

KNS'ler özellikle hematolojik maligniteli hastalarda gelişen nozokomiyal KDI'lerin en sık nedeni olmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kanserli hastalarda KDI'nin %70-81'ini gram-pozitif kokların oluşturduğu gösterilmiştir<sup>[7]</sup>. Literatürde KDI etkeni KNS'ler arasında oksasilin direncinin yüksek olduğu bildirilmekle birlikte oksasilin direnci açısından KNS türlerine göre farklılıkları gösteren bir çalışma bulunmamaktadır<sup>[8,9]</sup>. Ayrıca, son yıllarda KDI etkeni KNS'ler arasında, özellikle *S. haemolyticus* ve arkasından *S. epidermidis* suşları olmak üzere, ampirik tedavide yaygın olarak kullanılan glikopeptid antibiyotiklere dirençli suşların ortaya çıkışı endişe verici olmaktadır<sup>[2,3,10,11]</sup>. KDI'lerden etken olarak izole edilen KNS'lerin tür düzeyinde tanımlanması, özellikle *S. haemolyticus* ve *S. epidermidis* suşlarında oksasilin direncinin yanı sıra glikopeptid antibiyotikler için  $MİK$  düzeylerinin bakılması uygun bir yaklaşım olarak görünmektedir. Çalışmamızdaki *S. epidermidis* suşlarının %32'sinde, *S. haemolyticus* suşlarının ise %61'inde oksasilin direnci saptanmıştır. Oksasilin direncinin özellikle *S. haemolyticus* suşlarında sorun olduğu gözlenmektedir. Teikoplanine ise direnç saptanmamakla birlikte orta derecede duyarlı olarak saptanan iki suşun da *S. haemolyticus* olduğu görülmüştür. Özellikle hematolojik maligniteli hastalarda vankomisine duyarlı, ancak teikoplanine azalmış duyarlılık gösteren suşlara giderek artan sıklıkta rastlanmaktadır<sup>[10]</sup>. Bir çalışmada 807 nozokomiyal KNS izolatının yaklaşık %30'unda teikoplanine azalmış duyarlılık saptanmış ve bu suşların hepsi vankomisine duyarlı bulunmuştur. KDI'lerden izole edilen suşların daha yüksek oranda teikoplanine azalmış duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir<sup>[1]</sup>. Glikopeptid direnci ile ilgili olarak 2003-2004 yılı yayınlarını içeren bir derlemede, ülkemizde izole edilen stafilokok suşlarında, metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok (MRKNS) suşlarında %1.3 oranında teikoplanine azalmış duyarlılık saptanmıştır<sup>[8]</sup>. Öksüz ve arkadaşlarının çalışmasında ise 59 MRKNS suşunun %5'i teikoplanine dirençli bulunmuştur. Aynı çalışmada test edilen daptomisine ise direnç saptanmamıştır<sup>[12]</sup>. Bu direncin nedeni olarak özellikle *S. haemolyticus* ve *S. epidermidis* türlerinde glikopeptid kullanımı ile teikoplanin duyarlılığının azalması arasında ilişki saptanmıştır<sup>[1,4,10]</sup>.

Daptomisin gram-pozitif koklara in vitro etkisi en güçlü olan lipopeptid yapıda bir ilaçtır. Hızlı bakterisidal aktivite göstermektedir<sup>[13]</sup>. Bakterisidal etkili olması bu sorunlu infeksiyonların yanı sıra nötropenik hasta grubunda önemli tercih nedeni olabilir. Özellikle kateter ilişkili KDI'lerden izole edilen KNS'ler arasında glikopeptidlere karşı gözlenen MİK yükselmeleri yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Kalıcı kateteri bulunan hematolojik maligniteli hastalarda gelişen KDI'lerde biyofilme penetrasyonu iyi olan ve hızlı eradikasyon sağlayan daptomisin tedavide uygun seçenek olabilmektedir<sup>[10,14]</sup>. Çalışmamızda daptomisinin MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri, suşların oksasiline dirençli olup olmadığına bakmaksızın 0.25 µg/mL ve 0.75 µg/mL olarak bulunmuştur. Yukarıda belirtilen çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da teikoplanine orta derecede duyarlı suşlar dahil KNS izolatları arasında daptomisin MİK düzeyleri düşük olarak bulunmuştur. Bu sonuç da bize, kateter ilişkili olanlar dahil, KDI'lerin ampirik tedavisinde daptomisin bir alternatif tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen KDI'lerin tedavisi sıklıkla ampirik olarak başlanmaktadır. Bu nedenle ampirik tedavi seçiminde lokal epidemiyolojik veriler önem kazanmaktadır. Çalışmamızda bu hasta grubunda *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus*'un başlıca KDI etkeni olarak izole edildikleri, *S. haemolyticus* suşlarında oksasiline direncinin daha yaygın olduğu görülmüştür. Teikoplanin direnci saptanmamış olup, iki suşta orta derecede duyarlılık saptanması nedeniyle direncin monitörizasyonu gerekmektedir. Daptomisin ise hem oksasiline dirençli suşlara hem de teikoplanine orta düzeyde dirençli suşlara etkin bir antibiyotik olarak saptanmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Bertin M, Muller A, Bertrand X, Cornette C, Thouverez M, Talon D. Relationship between glycopeptide use and decreased susceptibility to teicoplanin in isolates of coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:375-9.
2. Biavasco F, Vignaroli C, Valardo PE. Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:403-17.
3. Biavasco F, Vignaroli C, Lazzarini R, Valardo PE. Glycopeptide susceptibility profiles of *Staphylococcus haemolyticus* bloodstream isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3122-6.
4. Blans M, Troelstra A. Glycopeptide resistance in *Staphylococcus haemolyticus* during treatment with teicoplanin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:263-4.
5. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twentieth informational supplement. CLSI Document M100-S20. Wayne, PA: CLSI, 2010.
7. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Frequency of occurrence and daptomycin susceptibility rates of gram-positive organisms causing bloodstream infections in cancer patients. *J Chemother* 2008;20:570-6.
8. Derbentli Ş. Stafilokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. *ANKEM* 2005;19(ek 2):53-77.
9. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberrry C, Sahn DF, Volturo GA. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;10:1-7.
10. Natoli S, Fontana C, Favaro M, Bergamini A, Testore GP, Minelli S, et al. Characterization of coagulase-negative staphylococcal isolates from blood with reduced susceptibility to glycopeptides and therapeutic options. *BMC Infect Dis* 2009;9:83.
11. Hope R, Livermore DM, Brick G, Lillie M, Reynolds R; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl 2):65-74.
12. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları. *ANKEM* 2009;23:71-7.
13. Vergidis PI, Falagas ME. New antibiotic agents for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:60-5.
14. García I, Conejo Mdel C, Ojeda A, Rodríguez-Baño J, Pascual A. A dynamic in vitro model for evaluating antimicrobial activity against bacterial biofilms using a new device and clinical-used catheters. *J Microbiol Methods* 2010;83:307-11.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Özlem GÜZEL TUNÇCAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
06500 Beşevler, Ankara-Türkiye

E-posta: oguzel@gazi.edu.tr