

Dirençli Gram Pozitif İnfeksiyon Tedavisinde Vankomisin ve Linezolid Kombinasyonu: Vaka Sunumu

Sevliya ÖCAL DEMİR*[Ⓞ], Gürkan ATAY**[Ⓞ], Özge KANGALLI***[Ⓞ], Manolya KARA****[Ⓞ]
Özge KABA****[Ⓞ], Emel ÇAKAR*****[Ⓞ], Mehmet Akif DURMUŞ*****[Ⓞ],
Selda HANÇERLİ TÖRÜN****[Ⓞ], Gülden GÖKÇAY*****[Ⓞ], Nezahat GÜRLER*****[Ⓞ],
Ayper SOMER****[Ⓞ]

Dirençli Gram Pozitif İnfeksiyon Tedavisinde Vankomisin ve Linezolid Kombinasyonu: Vaka Sunumu

Linezolid ve vankomisin çok ilaca dirençli Gram pozitif bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde günümüzde başarıyla kullanılmaktadır. Etki spektrumlarının benzerliği nedeniyle klasik olarak birlikte kullanılmazlar. Bu makalede, ventilatör ilişkili pnömoni ve kateter ilişkili kan akımı infeksiyonu nedeniyle; vankomisin ve linezolid tedavilerinin beraber kullanıldığı ve tedaviye olumlu yanıt alınan bir hastayı sunduk. Edindiğimiz tecrübe, linezolid tedavisi almakta olan hastada dirençli Gram pozitif bakteriler ile bakteriyostatik tedavi verilemeyecek kadar ciddi yeni bir infeksiyon geliştiğinde, linezolid ve vankomisin tedavilerini beraber kullanabileceğimiz kanısı oluştu.

Anahtar kelimeler: Linezolid, vankomisin, pnömoni

Çocuk Dergisi 2018;18(2):93-96

Vancomycin and Linezolid Combination for the Treatment of Resistant Gram-Positive Infection: Case Report

Linezolid and vancomycin have been used successfully in the treatment of infections caused by multidrug resistant gram-positive bacteria. Due to the similarity of the antibacterial spectrum, they are not classically used in combination. Herein we present a patient who was successfully treated for catheter-related bloodstream infection and ventilator-associated pneumonia with linezolid and vancomycin combination. Our experience was that; linezolid and vancomycin combination can be used when either patient has a resistant Gram-positive bacterial infection or has a new onset severe infection that can not be treated with bacteriostatic agents.

Keywords: Linezolid, vancomycin, pneumonia

J Child 2018;18(2):93-96

GİRİŞ

Linezolid ve vankomisin, çok ilaca dirençli Gram pozitif bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde günümüzde başarıyla kullanılmaktadır⁽¹⁾. Linezolid; oksazolidinon grubundan yeni bir antibi-

yotik olup, vankomisin direnç şüphesi veya varlığı durumunda tercih edilmektedir. Vankomisine rezistan enterokok (VRE), vankomisine kısmen rezistan *Staphylococcus aureus* (VISA) ve vankomisine rezistan *Staphylococcus aureus* (VRSA) infeksiyonlarında ilk seçenek; metisiline rezistan *Stafilokok*

Alındığı tarih: 02.06.2018

Kabul tarihi: 18.10.2018

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İnfeksiyon Bilim Dalı, İstanbul

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul

***İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

****İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk İnfeksiyon Bilim Dalı, İstanbul

*****İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

*****İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sevliya Öcal Demir, Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Yenişehir Mah. Mimar Sinan Cad. 21090 Yenişehir/Diyarbakır / Türkiye

e-posta: sevlilyademir@gmail.com

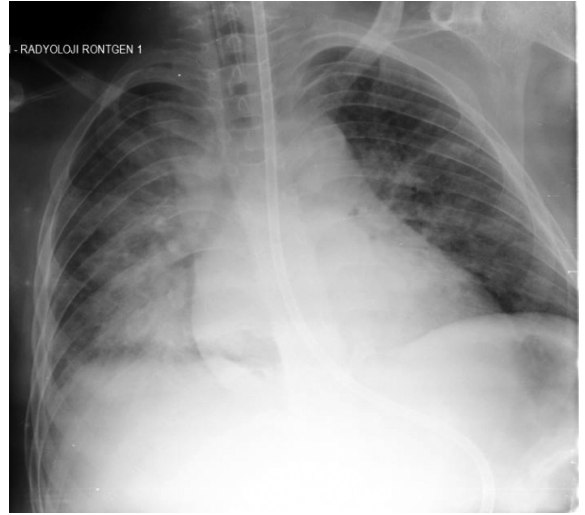
Yazarların ORCID bilgileri:

S. Ö. D. 0000-0002-7175-303X, G. A. 0000-0002-0317-5872, Ö. K. 0000-0003-3393-489X, M. K. 0000-0001-6234-7024, Ö. K. 0000-0002-8381-3255, E. Ç. 0000-0003-2036-4082, M. A. D. 0000-0002-3637-6461, S. H. T. 0000-0002-3216-2413, G. G. 0002-0003-3726-5726, N. G. 0000-0002-1134-658X, A. S. 0000-0002-7827-1113

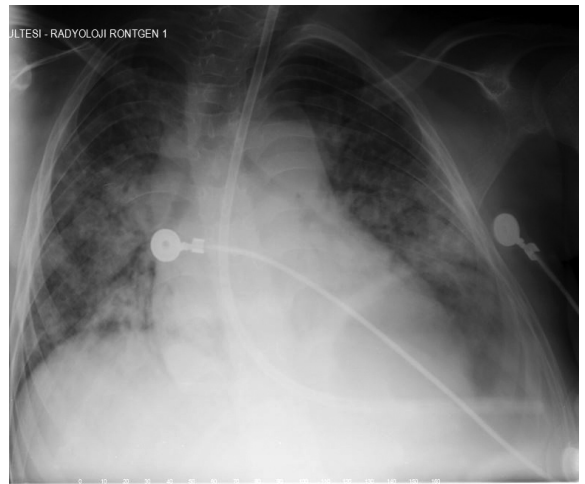
aureus (MRSA) infeksiyonlarında ise alternatif seçenektir. Onaylanmış kullanım alanları; MRSA pnömonisi, MRSA kaynaklı deri ve yumuşak doku infeksiyonları, MRSA ve VRE bakteriyemisi, penisiline rezistan *Streptococcus pneumoniae* pnömonisi ve sağlık hizmetleri ile ilişkili pnömonidir. Vankomisin ve linezolid, aynı etki spektrumunda yer aldığından beraber kullanımı alışıl gelmiş değildir. Genellikle in-vitro olarak birlikte kullanıldıkları çalışmalar mevcuttur⁽²⁾. Burada, dirençli çoklu Gram pozitif etken üremesi olan, tedavide vankomisin ile linezolid kombinasyonunu kullanıldığı bir vaka sunulmaktadır.

VAKA SUNUMU

Metilmalonik asidemi tanılı 14 yaşında kız hasta, 10 gün önce bilinç değişikliği nedeniyle çocuk acil servisimize başvurdu. Yapılan ilk fizik muayene ve değerlendirme sonucunda, ağır metabolik asidoz, akut böbrek yetmezliği ve pnömoni ön tanılarıyla entübe edilerek çocuk yoğun bakım servisimize nakil edildi. Yatışının 11. gününde ateş ile birlikte akut faz reaktanlarında yükselme de saptandığından tarafımıza konsülte edilen, entübe olarak ventilatör ile solunum desteği sağlanan hastanın, vücut ısısı 38,5°C, kan basıncı 110/70 mmHg, kalp tepe atımı 80/dk. idi. Dinlemekle bilateral akciğerlerinde yaygın krepitasyonları mevcuttu. Tetkiklerinde lökosit sayısı 9.040/mm³, polimorf nüveli lökosit sayısı 8.000/mm³, trombosit sayısı 69.000/mm³, hemoglobin 9 gr/dL, C-reaktif protein 89,5 mg/L (normal <5 mg/L) saptandı. Akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyonları vardı (Resim 1). Hasta meropenem ve teikoplanin antibiyoterapisi ile trakeal aspirat kültüründe *Candida parapsilosis* üremesi nedeniyle kaspofungin tedavisi almaktaydı. Hastadan perifer ve kateter hemokültürleri, tam idrar analizi, idrar kültürü, trakeal aspirat kültürü gönderildikten sonra antibiyoterapisinin, vankomisin ve siprofloksasin olarak değiştirilmesi, kaspofungine devam edilmesi planlandı. Kateterden gönderilmiş olan hemokültürlerinde, metisiline rezistan koagülaz-negatif stafilocok (MRKNS) ve vankomisin duyarlı *E. faecalis* üremesi saptandı. Kateteri çekilen hastaya infektif endokardit ekartasyonu amacıyla ekokardiyografi yapıldı ve normal saptandı. Düzenlenmiş olan antibiyoterapisine rağmen, klinik

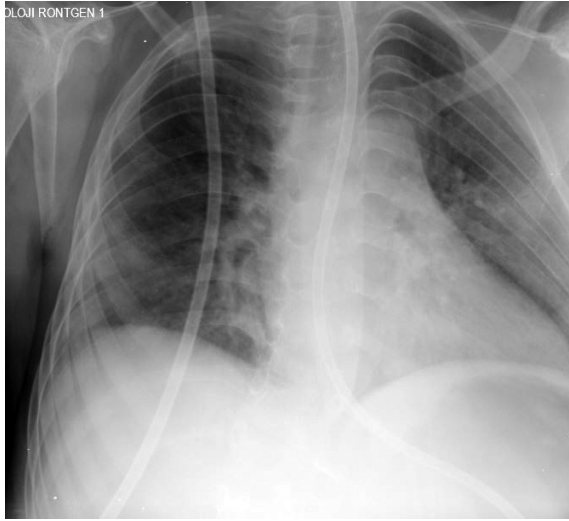


Resim 1. Hastanın ilk danışıldığındaki akciğer grafisi, teikoplanin, meropenem ve kaspofungin alıyordu.



Resim 2. Hastanın antibiyotik tedavisinin vankomisin, siprofloksasin, kaspofungin olarak düzenlenmesinden 4 gün sonra çekilen akciğer grafisi.

bulguları ve ateşi sebat eden hastanın, kontrol akut faz reaktanı (CRP 256 mg/L) ve akciğer grafisindeki infiltrasyonlarında artış saptandı (Resim 2). Klinik ve laboratuvar yanıt olmadığı düşünülen hastanın mevcut tedavisine linezolid eklendi. İzlemede tedaviye dramatik yanıt veren hasta, tedavinin 3. gününde ventilatörden ayrıldı. Akut faz reaktanları negatifleşen, kontrol hemokültürleri steril hâle gelen hastanın, 6. gününde çekilen akciğer grafisinde infiltrasyonları belirgin azaldı (Resim 3). Linezolid tedavisinin 12. gününde yoğun bakım servisinden genel çocuk servisine nakil edildi ve tedavisi komplikasyonsuz olarak 14 güne tamamlandı.



Resim 3. Hastanın tedavisinin linezolid eklenerek linezolid, vankomisin, siprofloksasin, kaspofungin olarak düzenlenmesinden 6 gün sonra çekilen akciğer grafisi.

TARTIŞMA

Günümüzde dirençli etkenlerle oluşan sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların sıklığı gittikçe artmaktadır. Ventilator ilişkili pnömoninin standart glikopeptid antibiyotiklerle tedavisinde beklenen yanıt gözlenememekte, bu da MRSA suşlarının glikopeptidlere azalmış duyarlılığını düşündürmektedir. Bu durum dirençli Gram pozitif enfeksiyonlar için yeni tedavi rejimleri ve tedavi kombinasyonları aranmasına neden olmaktadır. Hastamız, dirençli Gram negatif bakteriler ile fungal etkenlere etkili olabilecek ampirik tedavi ve glikopeptid almakta iken, yeni bir ventilator ilişkili pnömoni atağı geçirdi. Farmokokinetik çalışmalar, linezolidin akciğer dokusuna geçişinin oldukça iyi olduğunu, vankomisin'in ise akciğer epitelindeki konsantrasyonun serumdakinin ancak 2/5'si kadar olabildiğini ve bakterisidal etki için gereken minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerine ulaşamayabileceğini göstermektedir (3,4). Yine son çalışmalarda, sağlık hizmetleri ile ilişkili pnömonide linezolidin vankomisinden daha etkili olduğu raporlanmaya başlanmıştır (5-8). Reveles ve ark.'nın (7) yaptığı 65 yaş üstü 1211 hastanın alındığı retrospektif çalışmada, sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni tedavisinde vankomisin ve linezolid tedavileri karşılaştırılmış ve linezolid tedavisi alanlar hastalarda mortalite

daha düşük bulunmuştur. Takada ve ark.'nın (8) yaptıkları retrospektif kohort analizinde de yaşlılarda, MRSA ilişkili pnömonide, linezolid vankomisinden daha etkili bulunmuştur. Biz de bu bilgiler ışığında, hastanın tedavisine linezolid ekledik. Hastada MRKNS ve *E. faecalis*'in etken olduğu kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu vardı, bu endokardit için risk faktörü olarak değerlendirildi. Linezolidin bakteriyostatik bir ajan olması ve endokarditte kullanımı menenjit, kemik-eklem tutulumundaki kullanımında olduğu gibi vaka serileri ile sınırlı olduğundan hastanın tedavisine linezolid eklememize karşın, vankomisin kesilmedi. Literatürde bu iki ajanın birlikte kullanımı ile yapılan ilgili in-vitro çalışmalardan, bazıları biraz sinerjik olduklarını, bazıları antagonist etki gösterdiklerini, bazıları ise birbirlerini etkilemediklerini raporlamıştır (2). İn-vitro çalışmalarda, in-vivo antibiyotik etkileşimine giren mekanizmalar deneysel ortamda sağlanamadığından, antibiyotik seçiminde in-vivo çalışma sonuçlarının dikkate alınması uygun olacaktır.

Yakın zamanda Ribes ve ark. (9), linezolidin, vankomisin ve imipenemle kombinasyonlarını in-vitro ve in-vivo çalışmış, in-vitro ortamda linezolid, vankomisin'in bakterisidal etkisini azaltırken, in-vivo ortamda bu etki görülmemiş ve linezolid kanın sterilizasyonunu daha iyi sağlamıştır. Özellikle VISA enfeksiyonlarında, linezolid kombinasyon tedavileri önerilmiştir. Diğer bir çalışma, tek başına kullanıldığında MRSA'ya etkili olmayan beta laktamların, linezolid veya vankomisin ile kullanıldığında sinerjik etki sağladığını raporlamıştır (10).

SONUÇ

Ventilator ilişkili pnömonide vankomisin yerine linezolid tercih edilebilir. Hastada aynı zamanda, bakterisidal tedavi gerektiren dirençli Gram pozitif bakterilerle ciddi enfeksiyon varsa, tedavi linezolid ve vankomisin kombinasyonu ile yapılabilir. Ancak bu önerimizi güçlendirmek için daha çok vaka veya vaka serilerine gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Donowitz GR, Cox HL. Linezolid and other oxazolidinones. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 471-4. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06839-3.00033-3>
2. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miegerville AF, Donnio PY, Bugnon D, et al. In vitro activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-killcurve methods. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Apr; 51:857-64. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg160>
3. Georges H, Leroy O, Alfandari S, Guery B, Roussel-Delvallez M, Dhennain C, et al. Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16:385-8. <https://doi.org/10.1007/BF01726369>
4. Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:281-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.37.2.281>
5. Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, Sumiyama Y, Odagiri S, Aoki N, et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1361-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm369>
6. Wunderik RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;54:621-9. <https://doi.org/10.1093/cid/cir895>
7. Reveles KR, Mortensen EM, Attridge RT, Frei CR. Comparative-effectiveness of vancomycin and linezolid as part of guideline-recommended empiric therapy for healthcare-associated pneumonia. *BMC Res Notes.* 2015;8:450. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1396-1>
8. Takada H, Hifumi T, Nishimoto N, Kanemura T, Okada I, Kiriu N, et al. Linezolid versus vancomycin for nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the elderly: A retrospective cohort analysis: Effectiveness of linezolid in the elderly. *Am J Emerg Med.* 2017;35:245-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.10.058>
9. Ribes S, Pachon-Ibanez ME, Dominquez MA, Fernandez R, Tubau F, Ariza J, et al. In vitro and in vivo activities of linezolid alone and combined with vancomycin and imipenem against *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1361-7. <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1007-y>
10. Davis JS, Van Hal S, Tong SY. Combination antibiotic treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36:3-16. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396906>