

Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının imipenem, meropenem ve doripenem duyarlılıkları

Antibiotic susceptibility of nosocomial *Acinetobacter baumannii* isolates to imipenem, meropenem and doripenem

Yeşim Çekin¹, Davut Ertekin², Betil Özhak Baysan², Özge Turhan³, Duygu Dağlar¹, Gözde Öngüt², Dilara Ögünç², Dilek Çolak², Ata Nevzat Yalçın³

¹Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

³Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

Özet

Acinetobacter türleri son yıllarda hastanemiz yoğun bakım hastalarında en sık rastlanan etkenlerdendir. *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu infeksiyonların kısıtlı tedavi seçenekleri arasında karbapenemler ön sırada yer almaktadır. Bu çalışmada *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı doripenem, imipenem ve meropenem *in vitro* aktivitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'na 01 Ocak-31 Aralık 2009 tarihleri arasında yoğun bakımlardan gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 94 *Acinetobacter baumannii* suşu çalışmaya alınmıştır. İzolatlar konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistem (Phoenix, Becton Dickinson, ABD) ile tanımlanmış, imipenem, meropenem ve doripenem duyarlılıkları E-test yöntemi ile çalışılmış, *Acinetobacter baumannii* suşlarında imipenem, meropenem ve doripenem duyarlılık oranları sırasıyla %22.3, %17.0, %12.8 bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre *Acinetobacter baumannii* suşlarının doripenem MİK₅₀/MİK₉₀ değerlerinin imipenem ve meropeneme benzer olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter baumannii*; doripenem; imipenem; meropenem

Abstract

In the last few years *Acinetobacter* spp. are among the most common bacterial pathogens in the patients of our hospital intensive care unit. Carbapenems take an important role among the limited treatment options of infections caused by *Acinetobacter* species. The aim of this study was to determine the *in vitro* activities of doripenem, imipenem, and meropenem against clinical *Acinetobacter baumannii* isolates. Between 01 January-31 December 2009, a total of 94 *Acinetobacter* spp. strains from Intensive Care Units to Akdeniz University Microbiology laboratory isolated from different clinical specimens were included in the study. Species are identified by conventional assays and BD Phoenix automated system (Becton Dickinson, USA) and susceptibility to imipenem, meropenem, doripenem was studied by E-test. Imipenem, meropenem, doripenem susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolates were found to be 22.3%, 17.0%, 12.8%, respectively. As a result of our study, doripenem MİK₅₀/MİK₉₀ values of *Acinetobacter baumannii* isolates are similar with of imipenem and meropenem.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; doripenem; imipenem; meropenem

Giriş

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*), Gram-negatif, nonfermentatif bir bakteridir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ve immün sistemi baskılanmış hastalarda olmak üzere hastane infeksiyonlarının önemli bir nedenidir. Kan dolaşımı infeksiyonu, üriner sistem infeksiyonu, yara yeri infeksiyonu, ventilatörle ilişkili pnömoni, menenjit ve endokardit gibi değişik bölgelerin infeksiyonlarına neden olmaktadır (1). *Acinetobacter* türlerinin hastane ortamında özellikle nemli yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmesi dirençli suşların kolaylıkla yayılmasına sebep olmaktadır (2-4). Çoğul ilaç dirençli suşların izole edilme oranlarındaki artışla birlikte tedavide kullanılacak antibiyotik seçenekleri de giderek azalmaktadır. *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu infeksiyonların kısıtlı tedavi seçenekleri arasında karbapenemler ön sırada yer almaktadır. Doripenem, karbapenem grubunun yeni bir üyesi olup Gram negatif, Gram pozitif ve anaerob mikroorganizmalara etkili bir antibiyotiktir (5).

Sunulan bu çalışmada karbapenemlerin en yeni üyesi olan ve ülkemizde son dönemde kullanıma giren doripenemin, meropenem ve imipenemle karşılaştırmalı olarak nozokomiyal *A. baumannii* izolatlarında *in vitro* etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler

01 Ocak-31 Aralık 2009 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda YBÜ hastalarından ardışık olarak izole edilen ve nozokomiyal enfeksiyon etkeni olduğu belirlenen 94 *A. baumannii* izolatı çalışmaya alınmıştır. Her hastadan sadece bir izolat çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatlar konvansiyonel yöntemler ve Phoenix otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile tanımlanmış, doripenem, imipenem ve meropenem duyarlılıkları E-test (AB Biodisk, İsveç) yöntemi ile belirlenmiştir. Bunun için 0.5 McFarland ayarında bakteri süspansiyonu hazırlandıktan sonra Mueller Hinton agar ekim yapılmış ve her bir antibiyotik için E-test stripleri besi yerinin yüzeyine yerleştirilmiştir. Otuz beş derecede 18-24 saatlik inkübasyondan sonra sonuçlar okunmuştur. Duyarlılık sınırlarının belirlenmesinde European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

İletişim/Correspondence to: Betil Özhak Baysan, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, TÜRKİYE
Tel: +90 533 2492002
betilozhak@yahoo.com

Geliş Tarihi:23.08.2013**Kabul Tarihi:**09.09.2013
Received:23.08.2013**Accepted:** 09.09.2013

DOI: 10.5455/GMJ-30-2013-163
http://gul6.bim.gantep.edu.tr/~tipdergi
ISSN 1300-0888

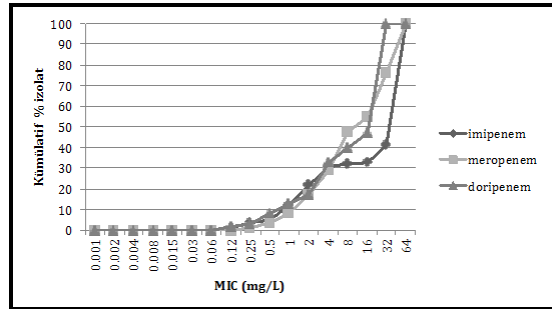
(EUCAST)'ın belirlediği minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri esas alınmıştır. Buna göre doripenem için duyarlı ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, orta duyarlı: 2-4 $\mu\text{g/ml}$, dirençli: >4 $\mu\text{g/ml}$; imipenem için duyarlı: ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, orta duyarlı: 4-8 $\mu\text{g/ml}$, dirençli >8 $\mu\text{g/ml}$; meropenem için duyarlı: ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, orta duyarlı: 4-8 $\mu\text{g/ml}$, dirençli >8 $\mu\text{g/ml}$ MİK değerleri kullanılmıştır. Kalite kontrol suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

Çalışmamızda tüm izolatların direnç durumu sayı ve yüzde ile ifade edilmiş; doripenem, imipenem ve meropenem MİK değerleri %50, %90, minimum ve maksimum olarak mg/l cinsinden verilmiştir. Doripenem, imipenem ve meropenem kümülatif MİK dağılım eğrileri karşılaştırmalı olarak çizilmiştir.

Tablo 1. *A. baumannii* suşunun (n=94) karbapenemler için MİK değerleri ve duyarlılık durumları.

| Antibiyotik | MİK(mg/l) | | | Duyarlılık n (%) | | |
|-------------|-------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------|-----------|
| | MİK aralığı | MİK ₅₀ | MİK ₉₀ | Duyarlı | Ortadayarlı | Dirençli |
| Doripenem | 0.19 - >32 | >32 | >32 | 12 (12.8) | 19 (20.2) | 63 (67.0) |
| İmipenem | 0.12 - >32 | >32 | >32 | 21 (22.3)* | 11 (11.7) | 62 (66.0) |
| Meropenem | 0.25 - >32 | 12 | >32 | 16 (17.0) | 20 (21.3) | 58 (61.7) |

*P=0.001 (Cochran's Q-test)



Şekil 1. Doripenem, imipenem ve meropenem *A. baumannii*'ye (n= 94) karşı MİK dağılım eğrileri.

Tartışma

Acinetobacter türleri nemli yüzeylerde ve hastalarda kolonize olabilmeleri, birçok antibiyotige intrinsek dirençli olmaları ve yeni direnç geliştirebilme potansiyelleri nedeniyle özellikle yoğun bakım servislerinde giderek artan oranda nozokomiyal patojen olarak saptanmaktadır. Ülkemizde *A. baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları merkezlere göre farklılıklar göstermekle birlikte çoğul dirençli kökenler yüksek oranlarda bildirilmektedir (6-8). Hastane ortamında gözlenen antibiyotik direnci için en önemli risk faktörlerinden biri yetersiz, uygunsuz ya da uzamış antibiyotik tedavisidir (9). Buna engel olmak için etkene yönelik akılcı bir antibiyotik politikası izlenmesi, mevcut ajanların duyarlılık profillerine uygun olarak yeterli doz ve sürede kullanılması gereklidir. Bu nedenle antibiyotik duyarlılık çalışmalarına ait veriler, dirençli mikroorganizmaların kontrol altına alınması için önemli kaynak oluşturmaktadır (10). Bu çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda ampirik antibiyotik tedavisinin doğru planlanması mümkün olmaktadır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen *A. baumannii* suşları trakeal aspirat (44), balgam (2) kan (33), katater (5), yara (2), idrar (5), pü (2), plevral mayı (1) örneklerinden izole edilmiştir. Doksan dört *A. baumannii* suşunun 66'sı (%70.2) en az bir karbapeneme dirençli bulunmuştur. İmipenem, meropenem ve doripenem için MİK değerleri ve duyarlılık oranları Tablo 1'de sunulmaktadır. Doripenem, imipenem ve meropenem *A. baumannii*'ye karşı MİK dağılım eğrileri Şekil 1'de görülmektedir. *A. baumannii* türlerine karşı doripenem için MİK₅₀ değerleri imipeneme benzer olarak >32 mg/l bulunurken, meropenem MİK₅₀ değeri ise 12 mg/l'dir.

Karbapenemler, geniş spektrumlu aktiviteye sahip beta-laktam antibiyotiklerdir (11-13). Bu nedenle, tedavi zor patojenler tarafından oluşturulan ciddi enfeksiyonların ampirik tedavisinde tercih edilmektedirler. Son yıllarda farklı antimikrobiyal aktiviteye sahip çok sayıda karbapenem geliştirilmiştir (11,12). Yeni bir karbapenem olan doripenem, etki spektrumu imipenem ve meropenem ile benzer olması yanında iyi bir antipsödomonal antibiyotik olması nedeniyle ciddi enfeksiyonların ampirik seçiminde önerilmektedir (14,15). Klinik çalışmalarda meropenemle benzer olarak komplike intraabdominal ve idrar yolu enfeksiyonları ile nozokomiyal pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoni tedavisinde etkili bir ajandır (15-18). Ayrıca, imipeneme göre santral sinir sistemi yan etkilerinin daha düşük olması ve uzun süreli infüzyon ile yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşabilmesi nedeniyle hastane kaynaklı komplike bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ümit veren bir antibiyotiktir (18).

Ülkemizden bildirilen farklı hastanelerin duyarlılık sonuçlarına paralel olarak hastanemizde *A. baumannii* izolatları arasında karbapenem direncinin önemli bir problem olduğu görülmektedir (14,15,19). Çalışmamızda, imipenem, meropenem ve doripenem için duyarlılık oranları sırasıyla %22.3, %17.0, %12.8 bulunmuştur. Kümülatif MİK dağılım eğrileri karşılaştırıldığında doripenem *A. baumannii*'ye karşı meropenem ve imipenem ile benzer aktivite göstermektedir. Çalışmamızda nozokomiyal *A. baumannii* izolatlarında doripenem ve imipenem MİK₅₀ düzeyleri meropenemden daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda *Acinetobacter* türlerine karşı meropenem diğer karbapenemlerden daha aktif bulunmuştur. Ancak *in vitro* olarak saptanan bu farklılığın klinik yansımaları araştırılması gereken bir

konudur. Çalışmamızda karbapenem direnç oranlarının yıllar içindeki değişimi araştırılmamıştır. Ayrıca suş sayısının az olması ve sadece hastanemize ait suşlarda çalışılmış olması kısıtlayıcı noktalardır.

Çalışmamızda doripeneme orta duyarlı ve dirençli olan izolatların 5'i (5/82; %6.1) imipeneme duyarlı; biri (1/82; %1.2) meropeneme duyarlı olarak saptanmıştır. *Acinetobacter* türleri için zaten kısıtlı olan tedavi alternatiflerini görmek açısından duyarlılık testlerinde her bir karbapenemin MİK değerleri çalışılarak ayrı ayrı test edilmesi uygun bir yaklaşım olur. Sonuç olarak, hastanemizde, *Acinetobacter* suşlarında karbapenem direnci oldukça yaygındır. Yeni bir karbapenem olan doripenem iyi bir antipseudomonal olarak nozokomiyal enfeksiyonların ampirik tedavisinde önerilen bir karbapenem olmakla birlikte *Acinetobacter* enfeksiyonlarında etkinliği diğer karbapenemlerden farklı bulunmamıştır.

Kaynaklar

1. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clin Infect Dis 2008;46(8):1254-63.
2. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. Euro Surveill 2008;13(47). pii:19045.
3. Arman D. Yoğun bakımda gram negative bakteri sorunu, ANKEM Derg 2009;23(Ek 2):148-56.
4. Başustaoğlu A, Özyurt M. Nozokomiyal patojen olarak *Acinetobacter*'lerin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri. Hastane Enfeksiyon Derg 1998;2(2):88-93.
5. Fujimura T, Anan N, Sugimori G, Watanabe T, Jinushi Y, Yoshida I, et al. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan to doripenem and other antipseudomonal agents. Int J Antimicrob Agents 2009;34(6):523-8.
6. Aral M, Doğan S, Paköz NİE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. ANKEM Derg 2010;24(4):215-9.
7. Gül Yurtsever S, Altner NN, El S, Çetin FL, Pişmişoğlu E, Uzun S. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2008;22(3):148-52.
8. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2009;23(4):177-81.
9. Siegel RE. Emerging gram-negative antibiotic resistance: daunting challenges, declining sensitivities, and dire consequences. Respir Care 2008;53(4):471-9.
10. Paterson DL. Impact of antibiotic resistance in gram-negative bacilli on empirical and definitive antibiotic therapy. Clin Infect Dis 2008;47(Suppl 1):14-20.
11. Nicolau DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics. Expert Opin Pharmacother 2008;9(1):23-37.
12. Shah PM. Parenteral carbapenems. Clin Microbiol Infect 2008;14(Suppl 1):175-80.
13. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. Drugs 2007;67(7):1027-52.
14. Hammond ML. Ertapenem: a group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties. J Antimicrob Chemother 2004;53(2):7-9.
15. Keam SJ. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. Drugs 2008;68(14):2021-57.
16. Matthews SJ, Lancaster JW. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic. Clin Ther 2009;31(1):42-63.
17. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. Clin Ther 2008;30(5):868-83.
18. Dedhia HV, McKnight R. Doripenem: position in clinical practice. Expert Rev Anti Infect Ther 2009;7(5):507-14.
19. Korten V, Söyletir G, Yalçın AN, Oğünç D, Dokuzoğuz B, Esener H, et al. Comparative evaluation of in vitro activities of carbapenems against gram-negative pathogens: Turkish data of COMPACT study. Mikrobiyol Bul 2011;45(2):197-209.