Hematolojik Maligniteli Nötropenik Hastalarda Daptomisin Tedavisinin Etkinliği

Effectiveness of Daptomycin Therapy in Neutropenic Patients with Haematological Malignancies

Meliha Meriç-Koç[1], Aynur Aynıoğlu[1], Pınar Tarkun[2]

[1]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[2]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda daptomisin (DAP)'in etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Haziran 2011-Nisan 2013 tarihleri arasında yetişkin hematoloji ünitesinde DAP alan nötropenik hastalar incelendi. Nötropeni, ciddi (<100 mm^3), orta (101-499/mm^3) ve hafif (500-1000/mm^3) olarak sınıflandırıldı. DAP tedavisi sonrası klinik sonuçlar, kür, kısmi düzelme, tedavi başarısızlığı ve tedavi yanıtının değerlendirilememesi olarak dört grupta kategorize edildi. Klinik başarı ise kür ve kısmi düzelme olan hastaların toplamı olarak tanımlandı.

Bulgular: DAP kullanan 43 nötropenik hasta saptandı. Hepsinde hematolojik malignite vardı ve 21 (%48.8) hastada ciddi nötropeni mevcuttu. DAP öncesinde hastaların 40 (%93)'ının başka bir antibiyotik kullandığı tespit edildi. Hastalardaki en sık tanı, deri ve yumuşak doku infeksiyonu (n=32)'ydu. Hastaların 12 (%27.9)'sinde bir Gram-pozitif patojen izole edildi. En sık Gram-pozitif mikroorganizma *Enterococcus faecium* (n=7)'du. DAP'ın başlangıç dozu tüm hastalarda 6 mg/kg ve ortalama tedavi süresi 15.5 gün (min.=2, maks.=45 gün)'dü. DAP'ın genel klinik başarı hızı %82.5 (33/40) olarak bulundu. Ciddi, orta ve hafif nötropeni varlığında DAP'ın klinik başarı hızları sırasıyla %84, %72 ve %90'dı. Birinci basamakta DAP kullanılan hastalarda başarı hızı %100 (12/12) iken, ikinci basamakta tedavi olarak DAP'a geçilenlerdeki başarı hızı %75 (21/28)'ti. Tedavi başarısı bakteriyemilerde %83, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında %81'di. DAP ile ilişkilendirilen bir yan etki saptanmadı.

Sonuçlar: Verilerimiz, nötropenik hematolojik maligniteli hastalarda, Gram-pozitif infeksiyonların, birinci ve ikinci basamak tedavilerinde DAP'ın etkin olduğuna işaret etmektedir.

Klimik Dergisi 2015; 28(2): 72-5.

Anahtar Sözcükler: Daptomisin, nötropeni, hematolojik neoplazmalar, Gram-pozitif bakteriyel infeksiyonlar.

Abstract

Objective: The aim of this study is to evaluate the effectiveness of daptomycin (DAP) in neutropenic patients with haematological malignancies.

Methods: We evaluated data of neutropenic patients treated with DAP in adult haematology unit of our hospital between January 2011 and April 2013. Neutropenia was classified as severe (<100/mm^3), moderate (101-499/mm^3), and mild (500-1000/mm^3). Clinical outcomes included cure, improved, failed and nonevaluable response. Clinical success described patients with an outcome of cure or improved.

Results: 43 neutropenic patients who used DAP were identified. All had haematological malignancies and 21 (48.8%) had severe neutropenia. 40 (93%) patients received antibiotics prior to DAP. Skin and soft tissue infections (75%) were the most common diagnosis. Gram-positive organisms were identified only in 12 (27.9%) patients. *Enterococcus faecium* was the most common Gram-positive pathogen (n=7). The initial dose of DAP was 6 mg/kg in all patients and the median duration of therapy was 15.5 days (range 2-45). Overall clinical success was 82.5% (33/40). Clinical success rates were 84%, 72% and 90% in severe, moderate and mild neutropenic patients, respectively. The success rate in patients receiving DAP as first-line therapy was 100% (12/12) compared with 75% (21/28) success rate in patients who received DAP as second-line therapy. Success rates were 83% for bacteremia and 81% for skin and soft tissue infections. No adverse event related to DAP was reported.

Conclusions: Our data indicate that DAP is effective as first- and second-line therapy in the treatment of neutropenic patients with haematological malignancies.

Klimik Dergisi 2015; 28(2): 72-5.

Key Words: Daptomycin, neutropenia, haematologic neoplasms, Gram-positive bacterial infections.

16th International Congress on Infectious Diseases (2-5 Nisan 2014, Cape Town, Güney Afrika)'de bildirilmiştir.
Presented at the 16th International Congress on Infectious Diseases (2-5 April 2014, Cape Town, South Africa).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Meliha Meriç-Koç, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmit, Kocaeli, Türkiye
E-posta/E-mail: drmelihameric@gmail.com

(Geliş / Received: 9 Nisan / April 2015; Kabul / Accepted: 16 Mayıs / May 2015)
DOI: 10.5152/kd.2015.13

Giriş

İnfeksiyonlar nötropenik hastalarda en önemli mortalite ve morbidite sebepleri arasındadır (1). Bu hastalarda fatal infeksiyonların yarıdan çoğu bakteriyel kökenlidir. Nötropenik hastalarda Gram-pozitif mikroorganizmaların infeksiyon etkeni olma sıklığı artmaktadır. Bu artış kalıcı intravenöz kateterlerin kullanımının giderek artması, başlangıçtaki ampirik antibiyotik seçimlerinde Gram-pozitif mikroorganizmalara karşı zayıf etkili ajanların seçilmesi, kinolon grubu antibiyotiklerin proflaktik kullanımı, ciddi oral mukozit ve ishale yol açan kemoterapotik ilaçların kullanılmasına bağlıdır (2,3).

Nötropenik hastalarda görülen Gram-pozitif infeksiyonlardaki antibiyotik direnç hızları giderek artmaktadır. Özellikle koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS), *Staphylococcus aureus* ve enterokoklar ampirik tedavi rejimlerinde kullanılan ajanlara dirençli olabilmektedirler (4).

Daptomisin (DAP) *Streptomyces roseosporus* tarafından üretilen doğal bir üründür. Gram-pozitif patojenlere karşı hızlı bakterisid etkiye sahip siklik lipopeptiddir. DAP, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'a etkili diğer antibiyotiklere (vankomisin, teikoplanin, linezolid ve tigesiklin) göre Gram-pozitif patojenlere karşı *in vitro* ve bakterisid aktivitesi en güçlü olandır. Literatürde nötropenik hastalarda DAP'ın etkinliğiyle ilgili klinik verileri oldukça sınırlıdır (5). Bu çalışmada nötropenik hastalarda DAP etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2011-Nisan 2013 tarihleri arasında hastanemizin erişkin hematoloji kliniğinde yatarak tedavi gören febril nötropenik hastaların günlük izlem ve laboratuvar kayıtları incelendi ve DAP kullanılan hastaların verileri değerlendirildi. Hematolojik malignitesi (lösemi, lenfoma, multipl myelom, myelodisplastik sendrom) olup, mutlak nötrofil sayısı (MNS) 1000/mm^3'ün altında olan ve tedavisi sırasında DAP kullanılan hastalar değerlendirmeye alındı. Nötropeni, hastaların nötrofil sayılarına göre, ciddi (<100/mm^3), orta (101-499/mm^3) ve hafif (500-1000/mm^3) olarak sınıflandırıldı (5). Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, malignite, komorbid durumlar), başlangıç nötrofil sayıları, böbrek fonksiyon testleri, kültürlerde üreyen mikroorganizmalar, DAP dışında eşzamanlı tedavide kullanılan diğer antibiyotikler, DAP başlama nedenleri, DAP kullanım süresi, dozu ve yan etkileri incelenerek kaydedildi. DAP tedavisi sonrası klinik sonuçlar, kür, kısmi düzelme, tedavi başarısızlığı ve tedavi yanıtının değerlendirilememesi olarak dört grupta kategorize edildi (5). Klinik başarı, kür ve kısmi düzelme olan hastaların toplamı olarak tanımlandı.

Bulgular

Çalışma dönemi içerisinde DAP tedavisi alan 43 nötropenik hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların %55.8'i erkek, %44.2'si kadındı. Ortalama yaş 50.8±13.7 (min.=19, maks.=75) idi. Hastaların tamamının hematolojik malignitesi olup, yaklaşık yarısında (%48.8) ciddi nötropeni mevcuttu. Hastaların altta yatan primer maligniteleri arasında akut myeloblastik lösemi (AML) (%62.7) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%20.9) en sık gözlenen malignitelerdi. Hastaların %60'ında primer maligniteleri dışında ek bir hastalığa rastlanmazken, en sık görülen eşlik eden hastalık hipertansiyon (%68.7) idi.

DAP tedavisi öncesi hastaların 40 (%93)'ının başka bir antibiyotik kullandığı tespit edildi. Bunlardan sıklık sırasına göre teikoplanin 28 (%63), imipenem 21 (%49), piperasilin-tazobaktam 17 (%40) hastada kullanılırken, birer hastada da seftazidim, sefoperazon-sulbaktam, metronidazol ve trimetoprim-sülfametoksazol kullanılmıştı.

DAP tedavisi başlanan hastaların 32 (%75)'sine deri ve yumuşak doku infeksiyonu, 7 (%16)'sine bakteriyemi tanısı konulmuştu. Bakteriyemilerin ikisi kateterle ilişkiliydi. Dört hastada ise ateş odağı bulunamayıp ampirik olarak DAP başlanmıştı.

DAP tüm hastalarda infeksiyon tipi ve mikroorganizmaya bakılmaksızın, 6 mg/kg/gün dozunda başlanmıştı. Ortalama DAP kullanım süresi 15.5±8.61 (min.=2, maks.=45) gün olarak bulundu.

Hastaların sadece 12 (%28)'inde Gram-pozitif bir mikroorganizma idantifiye edildi. En sık idantifiye edilen Gram-pozitif mikroorganizma *Enterococcus faecium* (n=7) idi.

Tedavi sonuçları değerlendirildiğinde DAP tedavisiyle hastaların 31 (%72)'inde kür, 2 (%5)'sinde kısmi düzelme, 7 (%16)'sinde tedavi başarısızlığı saptandı. Üç hastada ise tedavi yanıtı değerlendirilemedi. Nötrofil sayılarına göre klinik başarı hızı incelendiğinde, ciddi nötropenisi olan hastalardaki tedavi başarısının (kür+kısmi yanıt) %84 seviyesinde olduğu gözlendi.

Öncesinde Gram-pozitif mikroorganizmalara etkili bir başka ajanla tedavi almayan, birinci basamak tedavi olarak DAP kullanılan 12 hasta vardı ve bunlardaki başarı hızı %100'dü. Diğer antibiyotiklere yanıt alınamaması nedeniyle ikinci basamak tedavi olarak DAP'a geçilen 28 hasta vardı ve bunların 21 (%75)'inde tedavi başarısı sağlandı.

İnfeksiyon tipine göre DAP başarı hızları, bakteriyemi gelişen hastalarda %83, yumuşak doku infeksiyonlarında %81, ampirik tedavi başlanan hastalarda ise %100 olarak bulundu.

Gram-pozitif bir etken üretilen hastaların tümü değerlendirildiğinde, hastalarda DAP'ın başarı hızı %83 (10/12) iken, *E. faecium* infeksiyonlarında başarı hızı %71 (5/7) olarak bulundu.

Hasta gözlemlerinde DAP'ın kesilmesine neden olan bir yan etkiye rastlanmadı.

İrdeleme

Ateşli nötropenik hastalarda Gram-pozitif mikroorganizmalar, bakteriyel infeksiyonların yarıdan fazlasında etken olabilmektedir. Bu hasta grubunda görülen infeksiyonlarda etkinliği fazla olan geniş spektrumlu antibiyotikler tedavide önerilmektedir. DAP, nötropenik veya nötropenik olmayan kanser hastalarında, Gram-pozitif mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen bakteriyel infeksiyonların tedavisinde güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (6).

Galloway ve arkadaşları (7)'nın 259 nötropenik hastada DAP'ın etkinliğinin araştırıldığı çalışmasında, en sık bakteriyemi, deri ve yumuşak doku infeksiyonu, endokardit ve osteomyelit tanılarıyla DAP tedavisi başlanmış ve DAP tedavisi başlanan hastaların %61'inde Gram-pozitif mikroorganizma idantifiye edildiği bildirilmiştir. Rolston ve arkadaşları (5)'nın yaptığı çalışmada ise en sık bakteriyemi tanısıyla DAP başlanmış olup, mikrobiyolojik dökümante edilmiş infeksiyonlarda

Gram-pozitif mikroorganizmalar hastaların %86'sında idantifiye edilmiştir (5). Bizim çalışmamızda, DAP tedavisi başlanan 43 hastanın %75'inde deri ve yumuşak doku infeksiyonu tanısı konulmuş olup, DAP başlanan hastaların %28'inde Gram-pozitif mikroorganizmalar idantifiye edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunu (%49) ciddi nötropenisi olan hastalar oluşturmaktaydı, klinik ve mikrobiyolojik dökümante edilmiş infeksiyonlar literatürle uyumlu olarak en sık bu grupta görülmüştür (8,9).

Febril nötropenik hastalarda görülen Gram-pozitif infeksiyonların büyük çoğunluğuna KNS, viridans streptokoklar, *S. aureus* ve enterokoklar neden olmaktadır. Kalan %15-20'lik kısımdan *Streptococcus pneumoniae, Corynebacterium* türleri ve bazı anaerop bakteriler sorumludur. Bu bakterilerin ortak özelliği metisiline ve diğer β-laktam antibiyotiklere dirençli olmalarıdır (10,11). Çalışmamızda en sık idantifiye edilen Gram-pozitif mikroorganizmalar literatürle benzer şekilde *E. faecium* ve KNS idi.

Ateşli nötropenik hastalarda görülen dirençli Gram-pozitif mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlarda, vankomisin genellikle ilk tedavi seçeneğidir. Ancak vankomisin, günümüzde nötropenik hastalarda santral venöz kateter kullanım hızının artması ve buna bağlı olarak artan kateter kaynaklı bakteriyemilerde biyofilm içinde yerleşen mikroorganizmaların eradikasyonunda yetersiz kalmaktadır (12). Yapılan çalışmalarda DAP'ın vankomisine göre biyofilm içerisindeki Gram-pozitif mikroorganizmalara karşı daha etkin olduğu gösterilmiştir (12,13). Kanser hastalarından izole edilen Gram-pozitif bakteriler üzerinde DAP, linezolid ve kinupristin-dalfopristinin *in vitro* aktivitesini değerlendiren bir çalışmada, DAP'ın tüm izolatlara karşı bakterisid; kinupristin-dalfopristinin stafilokoklara karşı bakterisid, enterokoklara karşı bakteriyostatik; linezolidin tüm izolatlara karşı bakteriyostatik etki gösterdiği saptanmıştır (1,14). DAP'ın bakterisid etkinliği febril nötropenik hastaların tedavisinde avantaj sağlamaktadır.

Literatürde nötropenik hastalarda DAP'ın etkinliğini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Galloway ve arkadaşları (7) nötropenik hastalarda saptanan Gram-pozitif infeksiyonlar sırasında uygulanan DAP'ın kür ve kısmi düzelme hızlarını sırasıyla %76 ve %12 olarak bildirmiştir. Benzer bir diğer çalışmada, kür ve kısmi düzelme hızları sırasıyla %80 ve %10 olarak saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde nötropenik hastalarda DAP tedavisinin kür ve kısmi yanıt hızlarının yüksek olduğu saptanmıştır (%72 ve %5).

Nötropeninin düzeyiyle ilişkili olarak tedavi yanıtları değişebilmektedir. Çalışmamızda nötrofil sayılarına göre klinik başarı hızı, ciddi nötropenisi olan hastalarda %84, orta düzeyde nötropenisi olanlarda %72, hafif nötropenisi olanlarda %90 olarak bulundu. Bu hızlar bizim çalışmamızdakine benzer şekilde Rolston ve arkadaşları (5)'nın çalışmasında sırasıyla %85, %93 ve %100, Keil ve arkadaşları (15)'nın çalışmasındaysa sırasıyla %79, %76 ve %69 olarak bildirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızın sonuçları da DAP'ın ciddi nötropenik hastaların tedavisinde dahi başarılı olduğunu göstermektedir.

DAP'ın başarı hızları infeksiyon bölgesine göre değişkenlik göstermektedir. Nötropenik hastalarda DAP'ın başarı hızlarını değerlendiren bir çalışmada bakteriyemilerde DAP'ın başarı hızı %75, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarındaysa %74 olarak bildirilmiştir (7). Nötropenik hastalarda yapılan bir başka çalışmada bakteriyemilerde DAP etkinliğinin %100 olduğu bildirilmiştir (15). Çalışmamızdaki başarı hızı ise literatürle uyumlu olarak bakteriyemide %83.3, yumuşak doku infeksiyonlarında %80.6, ampirik başlanan hastalarda ise %100 olarak bulundu.

Yapılan çalışmalar enterokoklara karşı DAP'ın başarı hızlarının diğer Gram-pozitif etkenlere oranla daha düşük olduğunu göstermiştir. Poutsiaka ve arkadaşları (16) kan kültüründe vankomisine dirençli enterokok üreyen nötropenik hastalarda DAP'ın etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, DAP tedavisinin başarı hızını %44 olarak saptamıştır. Benzer şekilde Galloway ve arkadaşları (7) da enterokoklarda DAP'ın başarı hızının daha düşük (%63) olduğunu bildirmişlerdir. Rolston ve arkadaşları (5) ise Gram-pozitif etkenlerde DAP'ın genel başarı hızı %91 iken, *E. faecium* infeksiyonlarında başarı hızının %83 olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da Gram-pozitif etken üretilen hastalarda başarı hızı %83, enterokoklarda ise %71 olarak bulundu.

Hasta sayısının azlığı gibi kısıtlılıklara rağmen, çalışmamızın verileri, DAP'ın daha önce tedavi başarısızlığı düşünülerek ikinci basamakta başlandığı hastalarda bile oldukça yüksek başarı hızları gösterdiğini ortaya koymaktadır. DAP'ın ciddi nötropenik hastalarda, hafif nötropenik hastalardakine benzer şekilde etkin olduğunun gösterilmesi, bu antibiyotiğin hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalardaki Gram-pozitif infeksiyonların tedavisinde güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(4): e56-93. [CrossRef]
2. Viscoli C, Costagnola E. Prophylaxis and empirical therapy of infection in cancer patients. *In:* Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 3793-807. [CrossRef]
3. Safdar A, Bodey G, Armstrong D. Infections in patients with cancer: overview. *In:* Safdar A, ed. *Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases*. New York: Humana Press, 2011: 3-15. [CrossRef]
4. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(9): 1103-10.[CrossRef]
5. Rolston KV, McConnell SA, Brown J, Lamp KC. Daptomycin use in patients with cancer and neutropenia: data from a retrospective registry. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2010; 8(4): 249-56, 90.
6. Salavert M, Calabuig E. Role of daptomycin in the treatment of infections in patients with hematological malignancies. *Med Clin (Barc).* 2010; 135(Suppl. 3): 36-47. [CrossRef]
7. Galloway A, Kroger N, Keil F, *et al.* Results from European Cubicin Outcomes Registry and Experience: daptomycin is effective and well-tolerated in patients with neutropenia and Gram-positive

infections [Abstract]. *In: Abstracts of 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (Milan, Italy, May 7-10, 2011). Basel, Switzerland: European Society of Clinical Microbriology and Infectious Diseases: P2091.

8. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, *et al.* Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30(1): 51-9. **[CrossRef]**
9. Ellis M. Febrile neutropenia. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1138: 329-50. **[CrossRef]**
10. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, *et al.* Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(2): 149-58. **[CrossRef]**
11. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, Frisbee-Hume S, Rolston KV. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer.* 2005; 104(2): 422-6. **[CrossRef]**
12. 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. **[CrossRef]**
13. Weiss EC, Zielinska A, Beenken KE, Spencer HJ, Daily SJ, Smeltzer MS. Impact of sarA on daptomycin susceptibility of Staphylococcus aureus biofilms in vivo. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(10): 4096-102. **[CrossRef]**
14. Smith PF, Booker BM, Ogundele AB, Kelchin P. Comparative in vitro activities of daptomycin, linezolid, and quinupristin/dalfopristin against Gram-positive bacterial isolates from a large cancer center. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005; 52(3): 255-9. **[CrossRef]**
15. Keil F, Trostmann U, Robb A, *et al.* European Cubicin® Outcomes Registry and Experience (EU-CORESM): Daptomycin (DAP) is effective as first-line treatment for Gram-positive (G+) infections in patients with haematological malignancies [Abstract]. *In: Abstracts of 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (London, United Kingdom, March 31– April 3 2012). Basel, Switzerland: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: P2109.
16. Poutsiaka DD, Skiffington S, Miller KB, Hadley S, Snydman DR. Daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia in neutropenic patients. *J Infect.* 2007; 54(6): 567-71. **[CrossRef]**