



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Daptomisin alan hastalarda gelişen ani solunum yetmezliği ve eozinofilik pnömoni: beş olgunun sunumu

Sudden respiratory failure and eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: a report of five cases

Süheyla Kömür¹, Aslıhan Ulu¹, Behice Kurtaran¹, Ayşe Seza İnal¹, Ferit Kuşçu¹, Deniz Tekin², Yeşim Taşova¹

¹Çukurova Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları, Adana, Turkey

²Çukurova Aşım Tüfekçi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):397-400.

Abstract

Daptomycin is the first member of cyclic lipopeptides came into use in the treatment of resistant gram-positive infections. It is shown to be a good option in the treatment of serious infections caused by gram-positive bacteria. Eosinophilic pneumonia may occur rarely during the use of daptomycin. In this paper we described 5 cases of daptomycin-associated eosinophilic pneumonia. Sudden onset of respiratory failure with tachypnea, tachycardia was observed, peripheral eosinophilia was detected in one patient. The symptoms usually resolved with supportive treatment and after discontinuation of the drug, but steroid treatment and mechanical ventilation was required in some patients. Eosinophilic pneumonia in the sudden onset of respiratory failure should be kept in mind during daptomycin treatment.

Key words: Daptomycin, eosinophilic pneumonia

Öz

Daptomisin, dirençli gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanıma giren siklik lipopeptidlerin ilk üyesidir. Gram pozitif bakteriler ile oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde iyi bir seçenek olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Eozinofilik pnömoni daptomisin kullanımı sırasında nadiren gelişebilir. Bu yazıda daptomisin ilişkili eozinofilik pnömoni düşünülen 5 olgu sunulmuştur. Hastalarda ani gelişen solunum yetmezliği, takipne, taşikardi görülmüş, bir olguda periferik eozinofili saptanmıştır. Destek tedavisi ve ilacın kesilmesiyle genellikle semptomlar kontrol altına alınmış, ancak bazı hastalarda steroid ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Daptomisin kullanımı esnasında ani gelişen solunum yetmezliğinde eozinofilik pnömoni akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Daptomisin, eozinofilik pnömoni

GİRİŞ

Daptomisin gram pozitif etkinliği olan siklik lipopeptid bir ajandır. Etki spektrumu dirençli mikroorganizmalar olan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* (VISA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), vankomisin dirençli *Staphylococcus aureus*'u (VRSA) içeren genişliğe sahiptir¹.

Daptomisin komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları olmak üzere *Staphylococcus*

aureus'un etken olduğu bakteriyemiler ve sağ kalp infektif endokarditi için onay almıştır. Pulmoner surfaktan tarafından inaktive edildiğinden pnömoni tedavisinde yeri yoktur. Doz ilişkili ve geri dönüşümlü miyalji ve kas güçsüzlüğü yapabilmekte, nadiren eozinofilik pnömoni nedeni olabilmektedir¹. Hastanemizde 2009-2012 yılları arasında daptomisin alan yaklaşık 250 olgu takip edilmiş ve 5 olguda daptomisin ilişkili solunumsal yan etki düşünülmüştür. Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir

Bu yazıda, daptomisinin ölümcül olarak da seyredabilen nadir bir yan etkisi olan eozinofilik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Süheyla Kömür, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: skomur@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 16.11.2015 Kabul tarihi/Accepted: 05.01.2016

pnömoni geliştirdiği düşünülen beş olgu sunulmuştur..

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Olgu	Cinsiyet	Yaş	Tanı	Eşlik eden hastalıklar	Eozinofilik pnömoni gelişimi (gün)	Eozinofili	Steroid kullanımı	Prognoz
1	Kadın	85	Septik artrit	KBY, AF	7	yok	var	Eksitus
2	Erkek	55	Spondilodiskit	DM, KBY	32	var	yok	Şifa
3	Kadın	80	Gluteal apse	DM, HT	2	yok	yok	Şifa
4	Kadın	64	Peritonit, selülit	DM, HT, Siroz	9	yok	yok	Şifa
5	Erkek	63	Spondilodiskit	DM, HT	6	yok	var	Şifa

KBY: Kronik böbrek yetmezliği, AF: Atriyal fibrilasyon, DM: Diabetes mellitus

OLGU 1

Seksen beş yaşında kadın hastanın atrial fibrilasyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon (HT), kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve sol nefrektomi öyküsü mevcuttu. Septik artrit nedeniyle kliniğimize yatırılan hastanın yapılan diz ponksiyon mayisinde bol polimorfonükleer lökosit (PMNL) mevcuttu, kültürde üreme olmadı. Ateş, C reaktif protein (CRP) yüksekliği (19.3) ve lökositozu olan hastaya daptomisin (5mg/kg/gün) ve siprofloksasin tedavisi başlandı. Tedavinin 3. gününde hastanın ateşi düştü, lökositozu ve CRP yüksekliği geriledi. Hasta aynı zamanda kardiyojinin önerdiği antiaritmik ve antihipertansif tedavisini kullanmaya devam etti. Tedavinin 7. gününde ani solunum sıkıntısı gelişti. Beraberinde subfebril ateş, CRP artışı, lökositozu ve akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyonu mevcuttu. Periferik eozinofilisi yoktu. Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), eozinofilik pnömoni ön tanısıyla 4-8 lt/dk oksijen, diüretik ve metilprednisolon (1mg/kg) yapıldı. Daptomisin ve siprofloksasin kesilerek meropenem ve linezolid başlandı. Solunum sıkıntısı artan hastanın saturasyonları düştü, mekanik ventilatör ihtiyacı gelişti ve yoğun bakıma devredildi. Yoğun bakımda takip edilen hasta yatışını 6. gününde nozokomiyal pnömoni, akciğer ödemi, eozinofilik pnömoni ön tanılarıyla hasta kaybedildi.

OLGU 2

Elli beş yaşında erkek hastanın diabetes mellitus (DM), HT ve 3,5 yıldır KBY'ne bağlı hemodiyalize girme öyküsü mevcuttu ve spondilodiskit tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Daptomisin (5mg/kg/günaşırı)

ve piperasilin tazobaktam tedavisi başlandı. Tedavinin 32. gününde ani solunum sıkıntısı gelişti. Subfebril ateşi, lökositozu, CRP yüksekliği ve periferik eozinofilisi (%26) mevcuttu. Akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyon saptandı. Solunum arresti nedeniyle entübe edilerek yoğun bakıma devri yapıldı. Daptomisin kesildi. Takiplerinde ekstübe edildi. Kliniği düzelen hasta servise devir alınarak tedavisine devam edildi.

OLGU 3

Seksen yaşında kadın hastanın HT, opere meme kanseri, opere endometrium kanseri, kronik hepatit C öyküsü mevcuttu. Sterkoral fistül ve gluteal apse nedeniyle hasta kliniğimize yatırıldı. Tekrarlayan yatış öyküsü bulunan hastaya daptomisin, doripenem, siprofloksasin, flukonazol tedavisi başlandı. Tedavinin 2. gününde solunum sıkıntısı gelişti. Beraberinde lökositozu CRP, prokalsitonin yüksekliği mevcuttu. Akciğer grafisinde sağda belirgin olmak üzere yaygın dansite artışı mevcuttu. Daptomisin 7. günde kesilerek tişesiklin başlandı. Takiplerinde solunum sıkıntısı düzeldi.

OLGU 4

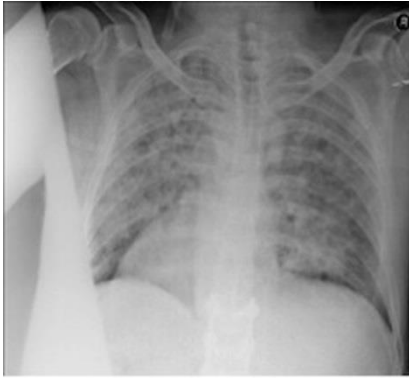
Altmış dört yaşında kadın hastanın DM, HT, astım, siroz öyküsü mevcuttu. Peritonit ve sol bacadaki selülit nedeniyle konsülte edildi. Hastaya daptomisin (5mg/kg/gün) ve meropenem tedavisi başlandı. Tedavinin 9. gününde solunum sıkıntısı gelişti. Akciğer grafisinde sağda belirgin olmak üzere dansite artışı, CRP yüksekliği ve lökositozu mevcuttu.

Periferik eozinofilisi yoktu. Daptomisin kesilerek linezolid başlandı. Meropeneme devam edildi.

Takiplerinde hastanın solunum sıkıntısı düzeldi, CRP değerleri geriledi. Tedavinin 15. gününde kliniği düzelen hasta taburcu edildi.

OLGU 5

Altmış üç yaşında erkek hastanın DM ve HT öyküsü mevcuttu ve spondilodiskit tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Önceden uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü nedeniyle daptomisin (5mg/kg/gün) ve imipenem tedavisi başlandı. Tedavinin 6. gününde hastada ani solunum sıkıntısı gelişti. Beraberinde subfebril ateşi, CRP yüksekliği, lökositozu ve akciğer grafisinde yaygın bilateral infiltrasyonu mevcuttu (Şekil 1). Periferik eozinofili saptanmadı. Eş zamanlı çekilen toraks tomografisinde; her iki akciğerde akut interstisyel tutulum ve bilateral plevral effüzyon, hipersensitivite pnömonisi ile uyumlu bulgular tespit edildi (Şekil 2). Hastaya oksijen başlandı, metilprednisolon (1mg/kg) verildi. Daptomisin kesilerek linezolid başlandı. Takiplerinde solunum sıkıntısı düzeldi. Hastanın spondilodiskit için cerrahi girişim yapıldı ve antibiyoterapi devam etti.



Şekil 1. Olgu 5 Akciğer grafisi

TARTIŞMA

Akut eozinofilik pnömoni ilk kez 1989'da akciğerlerde eozinofil infiltrasyonu, akut solunum yetmezliği, kortikosteroidlere hızlı cevap ve relaps görülmemesi ile karakterize bir tablo olarak tanımlanmıştır. Genellikle akut başlangıçlıdır, bazen mekanik ventilasyon gerektiren hipoksemik solunum yetmezliği mevcuttur. Takipne, taşikardi, wheezing ve ronküsler sık rastlanan muayene bulgularıdır. Hastaların yaklaşık %20'sinde hiç bir dinleme bulgusu yoktur. AEP nedeni olan pek çok ajan

olmakla birlikte antibiyotikler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar en yaygın olanlarıdır². AEP, siklik lipopeptidler olarak adlandırılan yeni bir antibiyotik grubunun ilk ve tek üyesi olan daptomisin kullanımına bağlı nadiren bildirilmiştir. Bu yan etkinin daha sık görüldüğü bir hasta grubu tanımlanmamıştır ve ilaç prospektüsünde bu konu ile ilgili uyarı mevcuttur. Daptomisin başlandıktan günler veya haftalar sonra ortaya çıkabilir^{1,3}. Olgularımızda da solunum sıkıntısı daptomisin kullanımının 2-32. günlerinde ortaya çıkmıştı. Phillips ve arkadaşlarının literatürdeki kesin tanı 24 olguyu içeren derlemesinde semptomlar daptomisin tedavisinin ortalama 2.7 ± 1.1 'inci haftasında görülmüştür. Aynı çalışmada üç olguda AEP, daptomisin tedavisinin 4. haftasından sonra ortaya çıkmıştır⁴. Bizim 5. olgumuzda da tedavinin 32. gününde AEP gelişmişti. Görüldüğü gibi AEP genellikle ilk haftalarda olmak üzere geç dönemde de gelişebilir.



Şekil 2. Olgu 5 Toraks tomografisi

Daptomisin ilişkili AEP daha çok erkeklerde bildirilmiştir. Akciğer hastalıklarının insidans ve ağırlığını inceleyen hayvan çalışmaları da bu sonucu desteklemektedir. Yeni bir hayvan çalışmasında da kadın seks hormonlarının akciğer hastalıklarına karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir^{4,5}.

Olgularımızın ikisi erkekti. Olgu sayısı az olduğu için literatürle karşılaştırma yapılamadı. Olgularımızın çoğu ileri yaşta olup literatür ile uyumlu idi. Bu durumun eşlik eden hastalıklara veya senil akciğer parankim değişikliklerine bağlanabileceği bildirilmiştir^{2,4}.

AEP'nin tanısında akciğerde infiltrasyon artışı ve periferik eozinofili iyi bir gösterge olmasına rağmen kesin tanı bronkoalveoler lavaj sıvısında eozinofil artışı ile konulur. Periferik eozinofili olmadan da

eozinofilik pnömoni görülebilir. Başlangıçta sıklıkla periferik eozinofili olmayabilir, ancak AEP'nin ilerleyen seyrinde gelişir. Sadece bir olgumuzda periferik eozinofili mevcuttu. Literatürde de olguların yarısında periferik eozinofilinin olmadığı bildirilmiştir⁴.

Akciğer grafisinde plevral efüzyonlar veya sıklıkla retiküler, retikülonodüler ve/veya alveoler infiltratlar görülür. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde heterojen buzlu cam görünümü, alveoler konsolidasyon, interlobüler septal kalınlaşma ve plevral efüzyonlar görülür^{2,4,6,7}. Olgularımızın akciğer grafilerinde de yaygın infiltrasyonlar mevcuttu. Beşinci olgunun akciğer tomografisi de AEP ile uyumluydu.

Daptomisin ilişkili AEP'de başlangıçta hastanın durumu kritik olmasına rağmen yüksek doz kortikosteroid tedavisiyle saatler içinde hızla iyileşme görülür. Hatta bazı hastalarda sadece ilacın kesilmesi ve destek tedaviyle tablonun düzeldiği bildirilmiştir^{3,7}. Üç hastamızda steroid tedavisi kullanılmadan tek başına daptomisinin kesilmesinin akciğer bulgularında düzelmeye için yeterli olabileceği görülmüştür.

Sonuç olarak hastanemizde 2009-2012 yılları arasında daptomisin alan yaklaşık 250 olgu takip edilmiş ve 5 olguda daptomisin ilişkili solunumsal yan etki düşünülmüştür. Hastaların ileri yaş, altta yatan ek hastalıkları olması ve 4 olguda periferik eozinofili olmaması dikkat çekicidir. Hastalarımızda; iki hastada ise steroid tedavisi kullanılmış, sonrasında sürekli steroid ihtiyaçları olmamıştır. Daptomisin kullanan hastalarda gelişen solunum sıkıntısında eozinofilik pnömoniden erken dönemde şüphelenilmesi bu hastalarda tedavinin kesilerek

iyileşmeyi sağlayabilir. Daptomisinin akciğer enfeksiyonlarında kullanılmıyor olması da akciğer infiltrasyonları olan hastalarda tedavinin enfeksiyon düşünülerek değiştirilmesine imkan sağlayarak daptomisinin erken kesilmesini sağlayabilir.

Bu olgular EKMUD 2013 Sempozyumunda 20-24 Mart 2013'te Antalya'da bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Kosmidis C, Levine DP. Daptomycin: pharmacology and clinical use. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:615-25.
2. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guerin C, Robert D, Cordler JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1235-9.
3. Lal Y, Assimacopoulos AP. Two cases of daptomycin-induced eosinophilic pneumonia and chronic pneumonitis. *Clin Infect Dis*. 2010;50:737-40.
4. Phillips J, Cardile AP, Patterson TF, Lewis II JS. Daptomycin-induced acute eosinophilic pneumoniae: Analysis of the current data and illustrative case reports. *Scand J Infect Dis*. 2013;45:804-8.
5. Mikerov AN, Gan X, Umstead TM, Miller L, Chinchilli VM, Phelps DS et al. Sex differences in the impact of ozone on survival and alveolar macrophage function of mice after *Klebsiella pneumoniae* infection. *Respir Res*. 2008;9:24.
6. Miller BA, Gray A, LeBlanc TW, Sexton DJ. Acute eosinophilic pneumonia secondary to daptomycin: a report of three cases. *Clin Infect Dis*. 2010;50:e63-e68.
7. Hayes D Jr, Anstead MI, Kuhn RJ. Eosinophilic pneumonia induced by daptomycin. *J Infect*. 2007;54:e211-3