

Çoklu İlaça Dirençli Sepsisin Antimikrobiyal Tedavisi

Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları AD,
SB Atatürk EAH Enfeksiyon Kliniği



Tanımlama

- CDC, ECDC 2008'de
- **ÇİD(MDR)**: 3 ya da daha fazla ilaç kategorisi içerisinde herbirinden 1'den fazlasına ilaca direnç
- **XDR(Extensively)**: 2 kategoride tüm ilaçlara direnç
- **PDR**: Tüm kategorideki ilaçlara direnç

Sepsiste Ab Tedavisi Önemi

- Çalışmalara ve önerilere, kampanyalara rağmen sepsis mortalitesi %30-75
- Yıllar içerisinde sepsis artıyor
- --2 milyon hasta, 1997-2007 arasında hastaneye kabul edilenlerde şiddetli sepsis ,%0.3'den %0.9'a çıkmış



Bateman SP, et al. *Anesthesiology*, 2010; 112:917-925

Sepsiste Ab Tedavisi Önemi

- Hastanelerde postoperatif dönemde şiddetli sepsiste dikkat çekici artış
- Bir çalışmada
 - --İntraabdominal enf (Yaklaşık %50)
 - --Pnömoniler (Yaklaşık %30)
 - --Kan dolaşımı enf (yaklaşık %10)



Sepsiste Ab Tedavisi Önemi

- Avrupa sepsis (SOAP) çalışmasında ise;
- Çok merkezli çalışma
- 3500 civarında hasta
- %50 oranında pnömoni ilk sırada
- İntraabdominal kaynak %30

Antibiyotik Tedavisi

- Sepsis tedavisinin temel bileşeni
- Yaşam oranını yükselmede zorunlu
- Ancak;
- Tüm dünyada artan direnç oranları
- Yanlış ampirik ab tedavisi
- Çoklu ilaca dirençli türlerin çıkışını kolaylaştırmakta

Antibiyotik Tedavisi

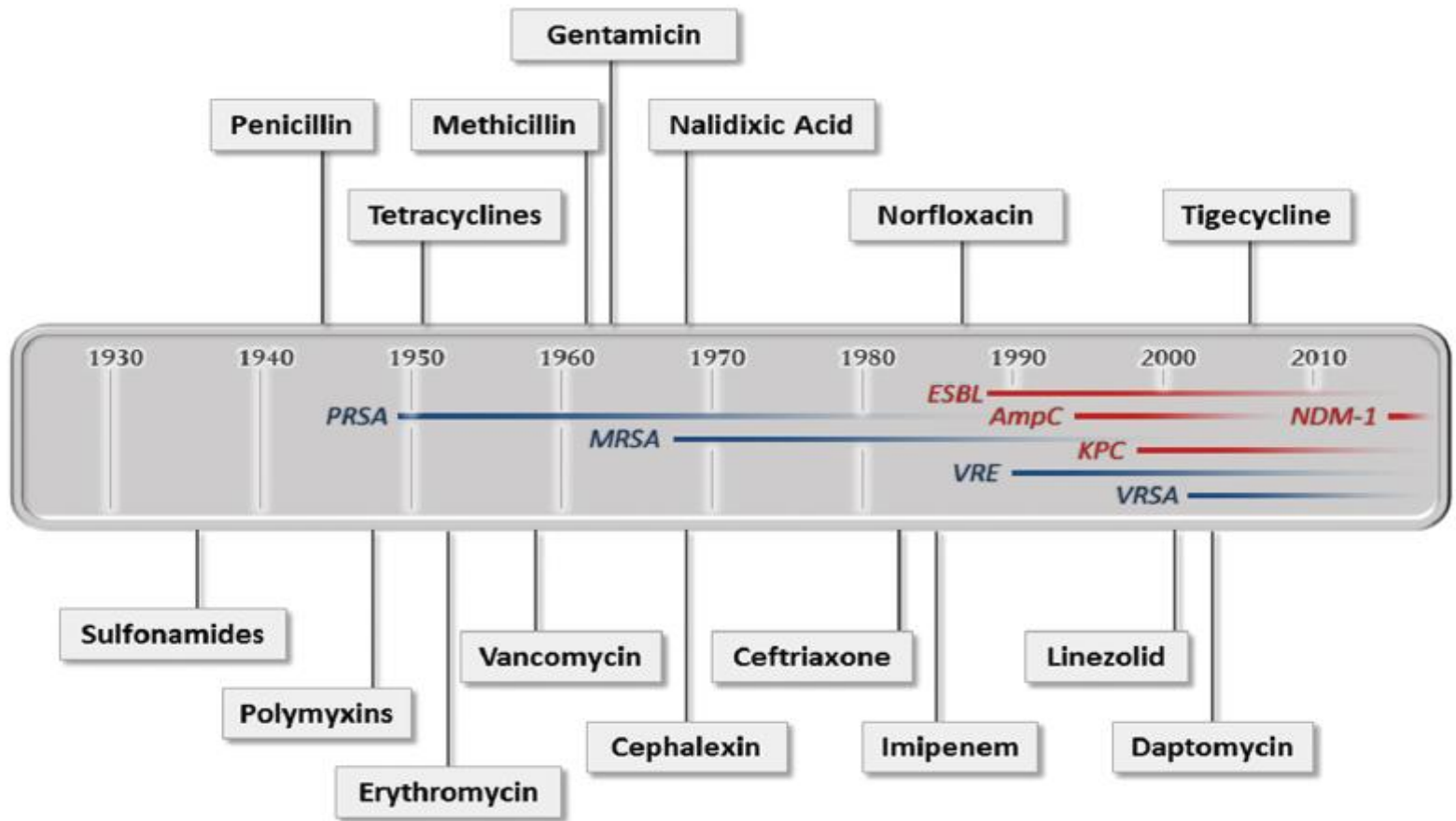
- Tüm dünyayı tehdit emekte
- Yeni ilaçların bulunması direnç artışına paralel gitmemekte
- Daha da kötüsü ilaç firmaları ab. araştırmalarından çekilmekte
- --Araştırmaların ekonomik yükü
- --Düzenli bir kazanç sağlamaması

Xu Ze-Qi et al, Expert Opin Drugs 2014; 23: 163-82

Problemler

- 1929- Fleming, penisilin bulundu
- Ab'lerin altın çağı başladı
- 1962'ye kadar 20 yeni sınıf ab bulundu
- O zamandan sonra Gr(-) için yok!
- Gr(+) için ise yalnızca iki sınıf:
 - --oksazolidinonlar (linezolid),
 - --Lipopeptit (daptomisin)

Antibiyotikler-Direnç Süreci



Etkenler

• “ESKAPE” 6 önemli patojen sorun

• *Enterococcus faecium*

• *Staphylococcus aureus*

• *Klebsiella pneumoniae*

• *Acinetobacter baumannii*

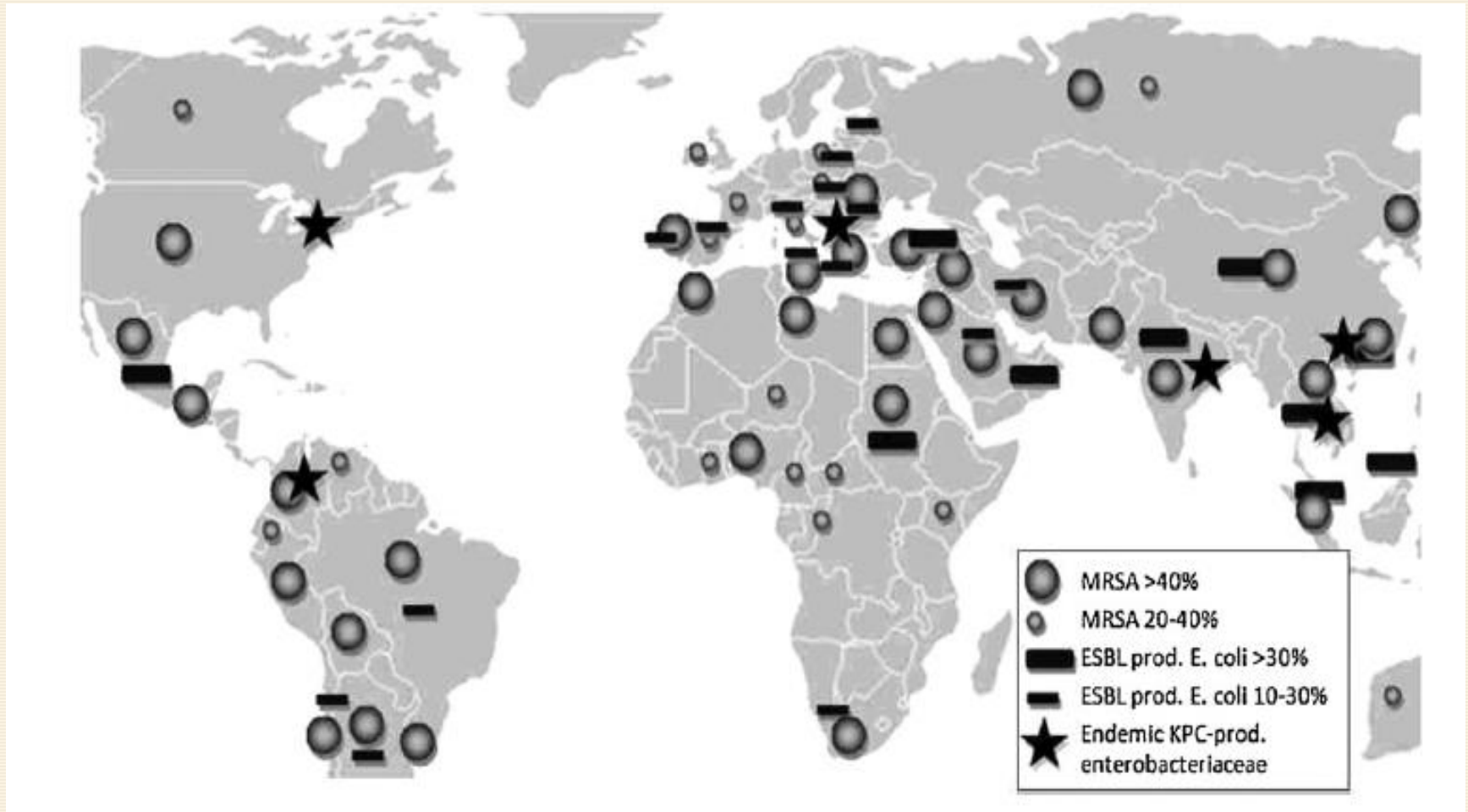
• *Pseudomonas aeruginosa*

• *Enterobacter species*

Gr(+)

Gr(-)

Ab direncinin sorunlu alanları



Gr(-) Sepsisde Sorunlar

- Üç grup önemli;
- 1. GSBL üreten *Enterobacteriaceae*
- --*E.coli*
- --*K.pneumoniae*
- --*Proteus mirabilis*
- --*Citrobacter freundii*

Gr(-) Sepsisde Sorunlar

- 2. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*
 - -- *K.pneumoniae* (en önemlisi)
 - -- *Serratia marcescens*
 - -- *E. coli*
 - -- *Proteus mirabilis*
 - -- *C.freundii*

Gr(-) Sepsisde Sorunlar

- 3. ÇİD non-fermentatif basiller

- -- *P.aeruginosa*

- -- *A.baumannii*

Beta laktamaz enzimleri

β -Lactamases

Class A	TEM, SHV, ESBLs CTX-M and ESBLs PER, VEB, GES, IBC KPC
Class B	IMP, VIM, SPM, GIM, NDM
Class C	Chromosomal Enterobacteriaceae AmpC Chromosomal <i>Pseudomonas</i> AmpC Plasmidic ACC, DHA, FOX, LAT, MIX, MIR, ACT
Class D	Penicillinase types OXA-1, -31, -10, -13 Carbapenemase types OXA-23, -40, -48, -58

Ambler Class	Bush-Jacoby-Medeiros Group	Active Site	Enzyme Type	Host Organisms	Substrates
A	2a	Serine	PC1	Enterobacteriaceae and non-fermenters	Ampicillin; cephalotin; penicillins; 3rd-generation cephalosporins
A	2b	Serine	TEM-1; TEM-2; SHV-1		
A	2be	Serine	TEM-3; SHV-2; CTX-M 15; PER-1; VEB-1		
A	2br	Serine	TEM-30; SHV-10		
A	2ber	Serine	TEM-50		
A	2c	Serine	PSE-1; CARB-3		
A	2ce	Serine	RTG-4		
A	2e	Serine	Cep-A	Enterobacteriaceae and non-fermenters	Extended-spectrum cephalosporins
A	2f	Serine	KPC-2; IMI-1; SME-1, GES		Carbapenems
B(1)	3a	Zinc-binding thiol group	IMP-1; VIM-1; CcrA; IND-1	Enterobacteriaceae and non-fermenters	All beta-lactams
B(3)	3a	Zinc-binding thiol group	L1; CAU-1; GOB-1; FEZ-1		
B(2)	3b	Zinc-binding thiol group	CphA, Sfh-1		
C	1	Serine	AmpC cephamycinases (AmpC)	<i>Enterobacter</i> spp.; <i>Citrobacter</i> spp.	Cephameycins; 3rd-generation cephalosporins
D	2d	Serine	OXA-1; OXA-10	Enterobacteriaceae and non-fermenters	Cloxacillin
D	2de	Serine	OXA-11; OXA-15		Extended-spectrum cephalosporins
D	2df	Serine	OXA-23; OXA-48		Carbapenems

Klinik anlamları

- GSBL (+) ise; (En sık *E.coli*)
- --Tüm penisilinler
- --Dar spektrumlu sefalosporinler
- --Aztreonam kullanılamaz !
- **Tedavi seçeneği:** Karbapenemler

Klinik anlamları

- Karbapenemaz (+) ise, (En sık *K.pneumonia*);
- --Tüm penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler kullanılamaz!
- **Tedavi seçeneği:** Kolistin, tigesiklin

Klinik anlamları

- Karbapenemaz (+) ise;
- Non-fermentatifler için kullanılabilen ajanlar sınırlı
- --*P. aeruginosa*: Kolistin
- --*A. baumannii*: Kolistin, tigesiklin

Gr(+) Sepsisde Sorunlar

- Enterococcus (özellikle *E.faecium*'da)
- --Ampisilin, yüksek düzey aminoglikozid
- -- Ampisilin, yüksek düzey aminoglikozid ve glikopeptit

Gr(+) Sepsisde Sorunlar

- S.aureus'da
- --Tüm beta-laktamlar (Yeni anti-MRSA sefalosporinler hariç)
- --Makrolidler
- --Florokinolonlar
- --Aminoglikozidler

Sepsiste tedavinin ana ilkeleri

- Etkin bir tedavi için; sepsis tanımlanmalı ve ilk bir saat içerisinde tedavi başlamalı
- Tedavi parenteral uygulanmalı
- Olası patojene göre, uygun dozda ampirik olarak verilmeli
- Tedavi günlük olarak değerlendirilmeli, gerekirse daraltılmalı

Sepsiste tedavinin ana ilkeleri

- -Tedavinin kesilmesine prokalsitonin/CRP gibi belirteçler eşliğine karar verilmeli
- -Tedavi süresi genelde 7-10 gün ob, ancak staf bakteriyemisi, nütropeni, drene edilemeyen kaynak kontrolünde uzayabilir
- -Zor enfeksiyonlarda (MDR) kombinasyon gerekebilir

ÇİD Gr(-) Sepsis Tedavisinde Seçenekler

- Dikkat edilmeli;
- Dirençle ilgili genetik materyallerin horizontal olarak geçemeyeceği,
- Permeabilite, eflüks pompası gibi değişiklikler olduğunda aynı anda bunlardan etkilenmeyecek farklı kombinasyonlar düşünülmeli

Doripenem

- İmipenem ve meropenem'den daha yeni karbapenem
- Düşük IMP/MER direncinde DOR duyarlı kalabilmekte
- Permeabilite, eflüks nedenli dirençte
- Özellikle *P.aeruginosa*'da
- Karbapenemaz (+) ise *K.pneumoniae* ve *Acinetobacter* için avantajı yok

Urban C, et al. Antimicrob Chemother Agent 2010; 2732-4

Tigesiklin

- KD- *Enterobacteriaceae* ve
- KD- *Acinetobacter spp* için
- Standart dozlarda kan dolaşımı ve üriner enfeksiyon için zayıf bir ajan
- KD- *Acinetobacter spp* tedavisinde yaygın kullanılmıştır

Wang YF et al. Microb Infect Dis 2010; 73-9

Fosfomisin

- Eski bir ajan
- ÇİD *Klebsiella spp* ve *E.coli* için
- *P.aeruginosa* bazen etkin
- *Acinetobacter spp* için uygun değil
- Oral formu daha çok sistit için ayaktan hastalarda kullanılmakta

Falagas ME, et al. Lancet 2010; 43-50

Minosiklin

- Eski bir tetrasiklin
- KD-Acinetocater spp için etkin ob
- Ülkemizde yok!
- VIP'de kullanılmıştır
- Genelde çalışmaları az, ama alternatif
- Avrupa ve Amerika'da Parenteral formu var

Sulbaktam

- *KD-Acinetobacter baumannii* tedavisinde etkin
- Eskiden ampisilinle kombinasyonu bu amaç için kullanıldı
- Tek başına preparatı var
- Karbapenemlerle, kolistinle kombine kullanım tecrübesi var

Temosilin

- Tikarsilin derivativesi
- Ülkemizde yok
- İngiltere'de yaygın kullanımda
- Özellikle KD-*K.pneumoniae* için
- Diğer *Enterobacteriaceae*'ye etkisi sınırlı

Van Duin D et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2013; 15-20

Kolistin

- KD-Non-fermentatifler için
- Aslında eski ilaç
- Nefrotoksik
- Geri dönüşümlü yan etki
- Nörotoksisitesi de var (ataksi, parestezi)

Van Duin D et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2013; 15-20

Japonya kökenli ilaçlar

- Karbapenem grubu ilaçlardır
- --Biapenem
- --Panipenem/betamipron
- 10 yılı aşkın süredir kullanılıyorlar
- Zaman içerisinde alternatif olabilirler

Kombinasyon önerileri

- **ÇİD- *Acinetobacter spp.*'de**
- --Kolistin, amp/Sulb, karbapenem, aminoglikozid, rifampisin, tigesiklin
- **KD-*P.aeruginosa*'da**
- --Tedavi seçeneği sınırlı,
- --Geniş spek beta-laktam bir aminoglikozid veya florokinolonla kombine

Kombinasyon önerileri

- *KD-Enterobacteriaceae*'da
- Kolistin/tigesiklin;
- --aminoglikozid,
- --karbapenem,
- --fosfomisin,
- --rifampisin ile kombine edilebilir

ÇİD Gr(+) Sepsis Tedavisinde Seçenekler

- VRE'de
- Linezolid
- Daptomisin
- Tigesiklin
- Tedizolid (sivextro)
- Telavancin (vibativ)
- Teikoplanin

ÇİD Gr(+) Sepsis Tedavisinde Seçenekler

- MRSA

- MİK değerlerine göre

- MİK:<1----- duyarlı (MRSA)

- MİK :1-2----- hetero VISA

- MİK :4-8----- VISA

- MİK :>32----- VRSA

ÇİD Gr(+) Sepsis Tedavisinde Seçenekler

- MRSA
- Linezolid
- Tedizolid
- Tigesiklin
- Daptomisin
- Telavancin
- Seftarolin
- Seftobiprol

Sonuçlar

- ÇİD bakteri etkenli sepsislerde tedavi seçenekleri sınırlıdır
- Tedavi uygulamaları kompleksdir
- Hastanın yakınlarından ve hastane kayıtlarından geçmiş tedavi öyküsü
- Ampirik tedaviyle hızla başlanmalıdır

Sonuçlar

- Uygunsuz ab başlanması mortalite artışı ile birlikte dir
- Antibiyotik yönetimi başarısı için klinikler arası işbirliği zorunludur
- Tedavi verirken yeni ab gruplarının artık bulunmadığını hatırlamalı, sorumluluk bilinci ile tedavi başlamalıdır

Teşekkür ederim...

THINK
TREAT
STOP!
sepsis