



MRSA ve VRE İNFeksiyonlarının Tedavisi

Dr. Özlem Tünger

CBÜ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children

Catherine Liu,¹ Arnold Bayer,^{3,5} Sara E. Cosgrove,⁶ Robert S. Daum,⁷ Scott K. Fridkin,⁸ Rachel J. Gorwitz,⁹ Sheldon L. Kaplan,¹⁰ Adolf W. Karchmer,¹¹ Donald P. Levine,¹² Barbara E. Murray,¹⁴ Michael J. Rybak,^{12,13} David A. Talan,^{4,5} and Henry F. Chambers^{1,2}

¹Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California-San Francisco, San Francisco, California; ²Division of Infectious Diseases, San Francisco General Hospital, San Francisco, CA; ³Division of Infectious Diseases, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA; ⁴Divisions of Emergency Medicine and Infectious Diseases, Olive View-UCLA Medical Center, Sylmar, CA; ⁵Department of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles; ⁶Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland; ⁷Department of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, University of Chicago, Chicago, Illinois; ⁸⁻⁹Division of Healthcare Quality Promotion, Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ¹⁰Department of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ¹¹Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medicine Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ¹² Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Wayne State University, Detroit Receiving Hospital and University Health Center, Detroit, Michigan; ¹³Department of Pharmacy Practice, Wayne State University, Detroit Michigan; and ¹⁴Division of Infectious Diseases and Center for the Study of Emerging and Re-emerging Pathogens, University of Texas Medical School, Houston, Texas

Evidence-based guidelines for the management of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections were prepared by an Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). The guidelines are intended for use by health care providers who care for adult and pediatric patients with MRSA infections. The guidelines discuss the management of a variety of clinical syndromes associated with MRSA disease, including skin and soft tissue infections (SSTI), bacteremia and endocarditis, pneumonia, bone and joint infections, and central nervous system (CNS) infections. Recommendations are provided regarding vancomycin dosing and monitoring, management of infections due to MRSA strains with reduced susceptibility to vancomycin, and vancomycin treatment failures.

Deri yumuşak doku infeksiyonları

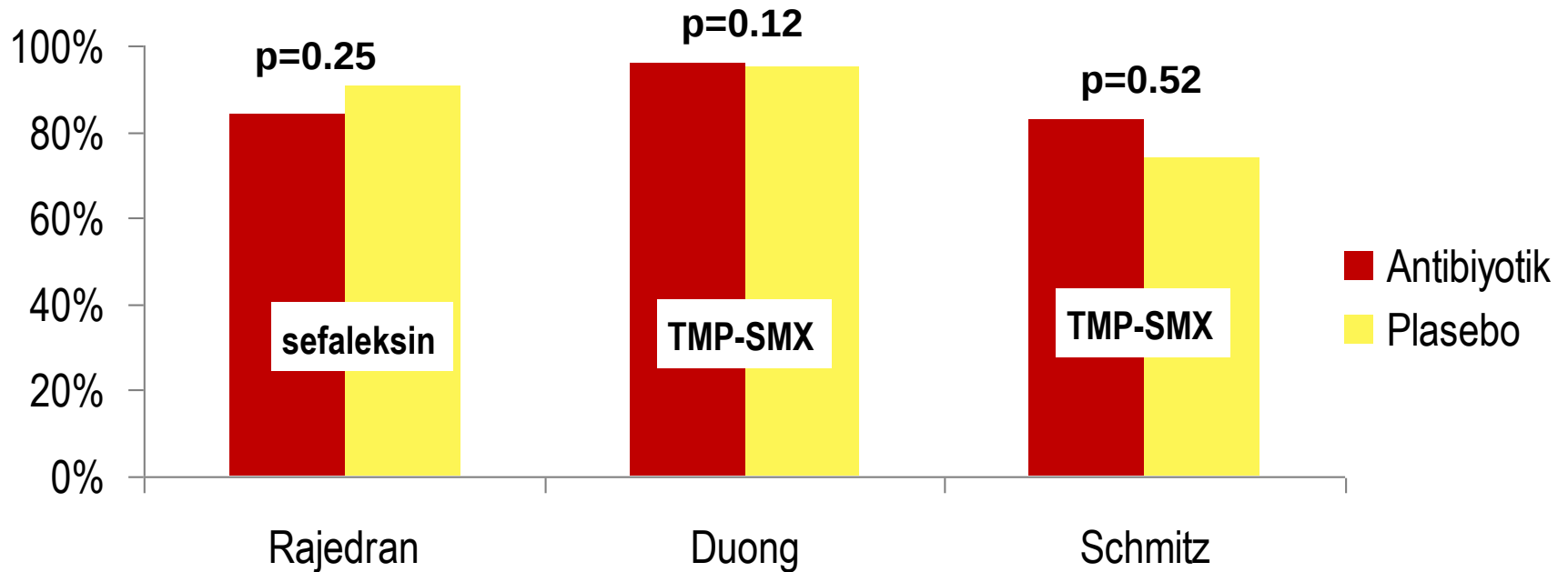
Apse



İnsizyon ve drenaj

Alt

Antibiyotik ekleyelim mi?



Rajendran AAC 2007; 51:4044-8

Duong Ann Emerg Med 2009;55:401-7

Schmitz Ann Emerg Med 2010; 56:283-7

Antibiyotik tedavisi

Ağır klinik tablo

Sellülit veya flebite hızlı ilerleyiş

Sistemik hastalık belirtilerinin varlığı

Altta yatan hastalık

Uç yaşlar

Drenajın zor olduğu bölge

Önceki insizyon/drenajda başarısızlık

AIII

Deri yumuşak doku infeksiyonları

Sellülit

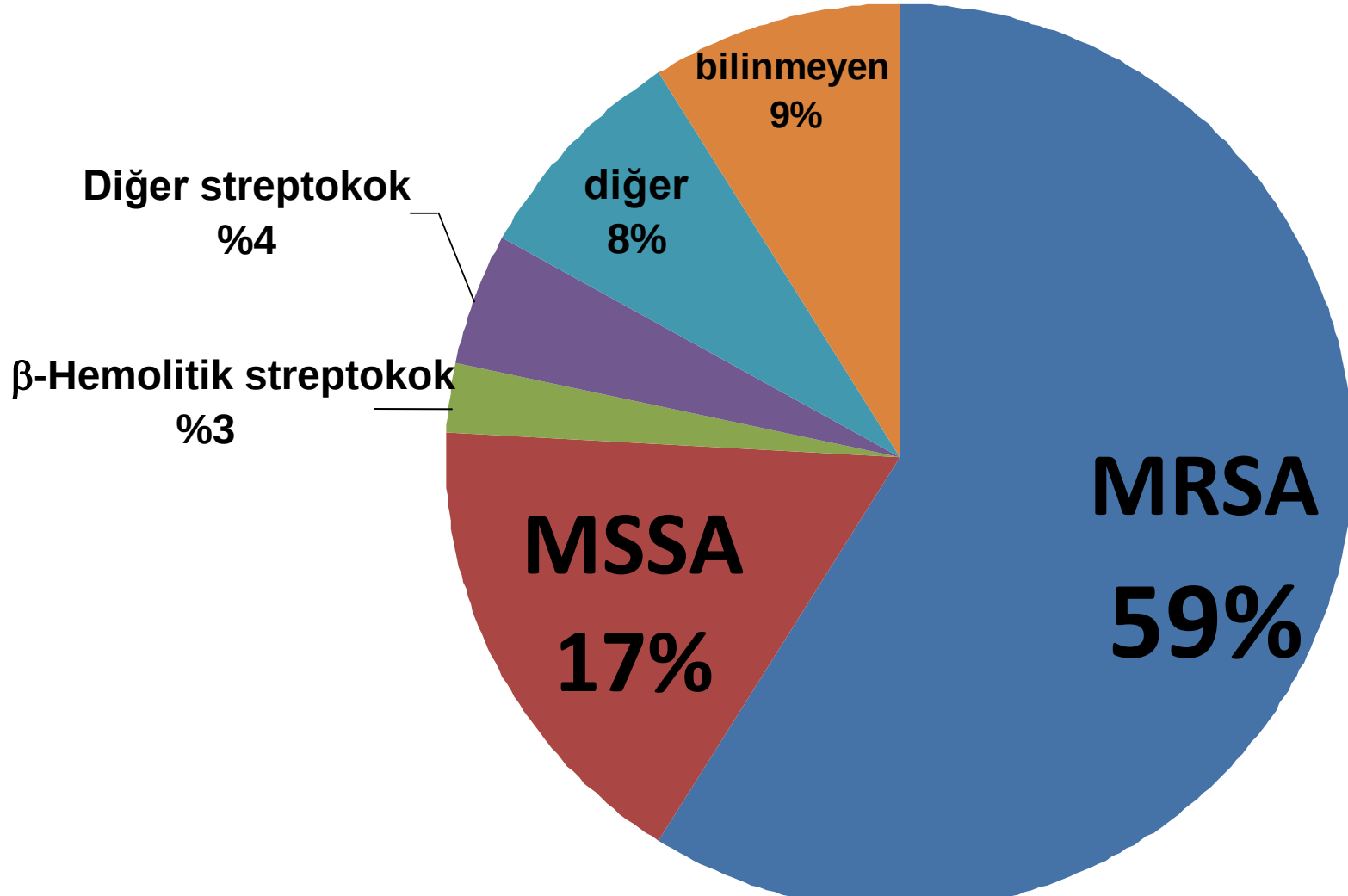


Pürülan

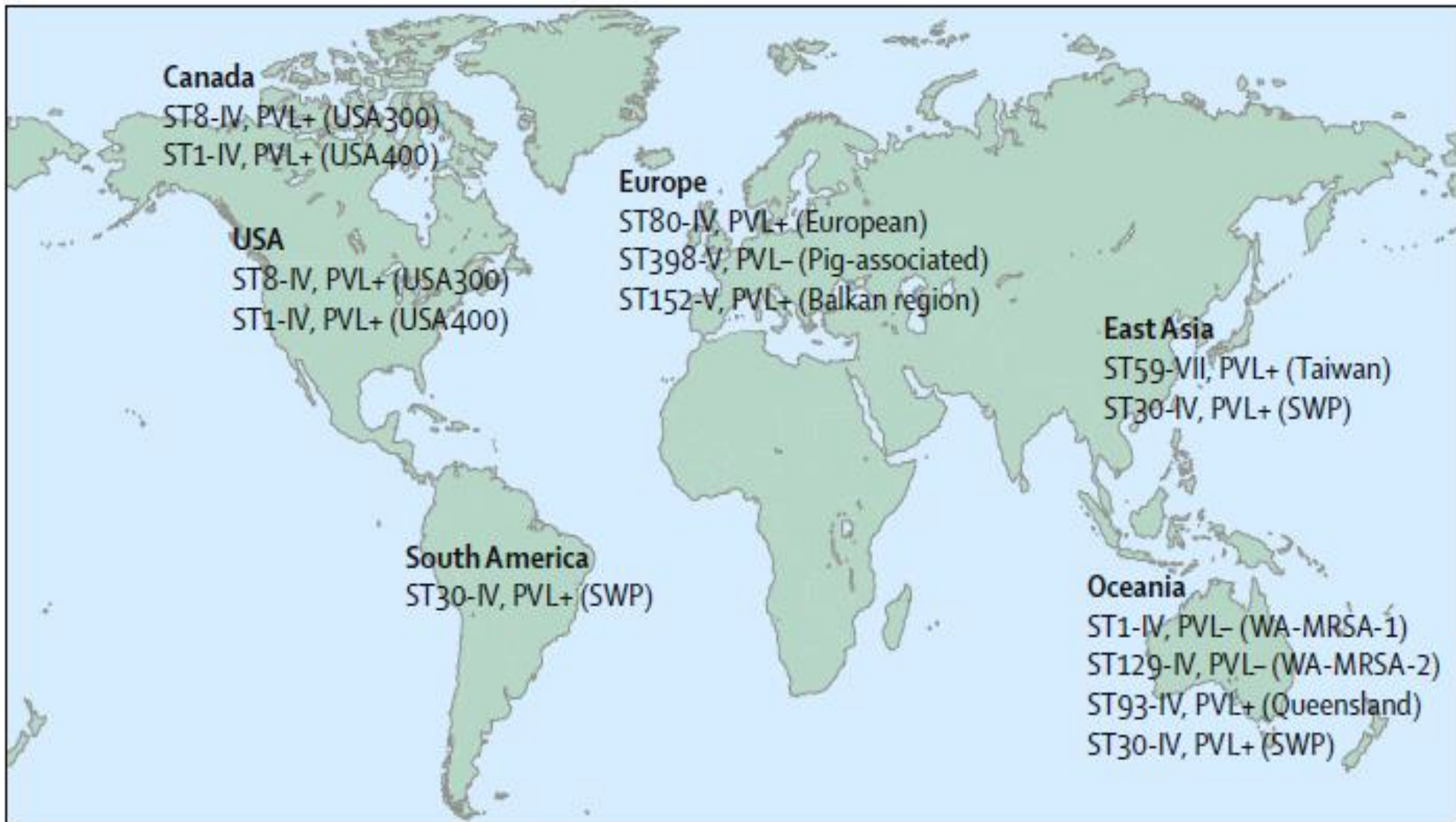


Nonpürülan

Pürülan DYDİ



TK-MRSA Klonlarının Dağılımı



Pürülan sellülit - TK-MRSA (AII)

- ✓ **TMP-SMX** **2x1 (160 mg, TMP)**
- ✓ **Doksisiklin** **2x100 mg**
- ✓ **Klindamisin** **3X300-450 mg**
- ✓ **Linezolid** **2x600 mg**

Tedavi süresi 5-10 gün

Nonpürülan sellülit - β -hemolitik streptokok (All)

- ✓ Sefalekssin 4x500 mg
- ✓ Dikloksasilin 4x500 mg
- ✓ Klindamisin* 3X300-450 mg
- ✓ Linezolid* 2x600 mg

Jeng et al Medicine 2010; 89:217-26
Elliott et al Pediatrics 2009; 123:e959-66

Komplike deri yumuşak doku infeksiyonları



Komplike Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları

✓ Vankomisin	2-3x15-20 mg/kg, IV	AI
✓ Linezolid	2x600 mg, PO/IV	AI
✓ Daptomisin	4 mg/kg/gün, IV	AI
✓ Telavansin	10 mg/kg/gün, IV	AI
✓ Klindamisin	3x600 mg, PO/IV	AIII

* Tigesiklinin komplike DYDİ'da mortalite oranı yüksek

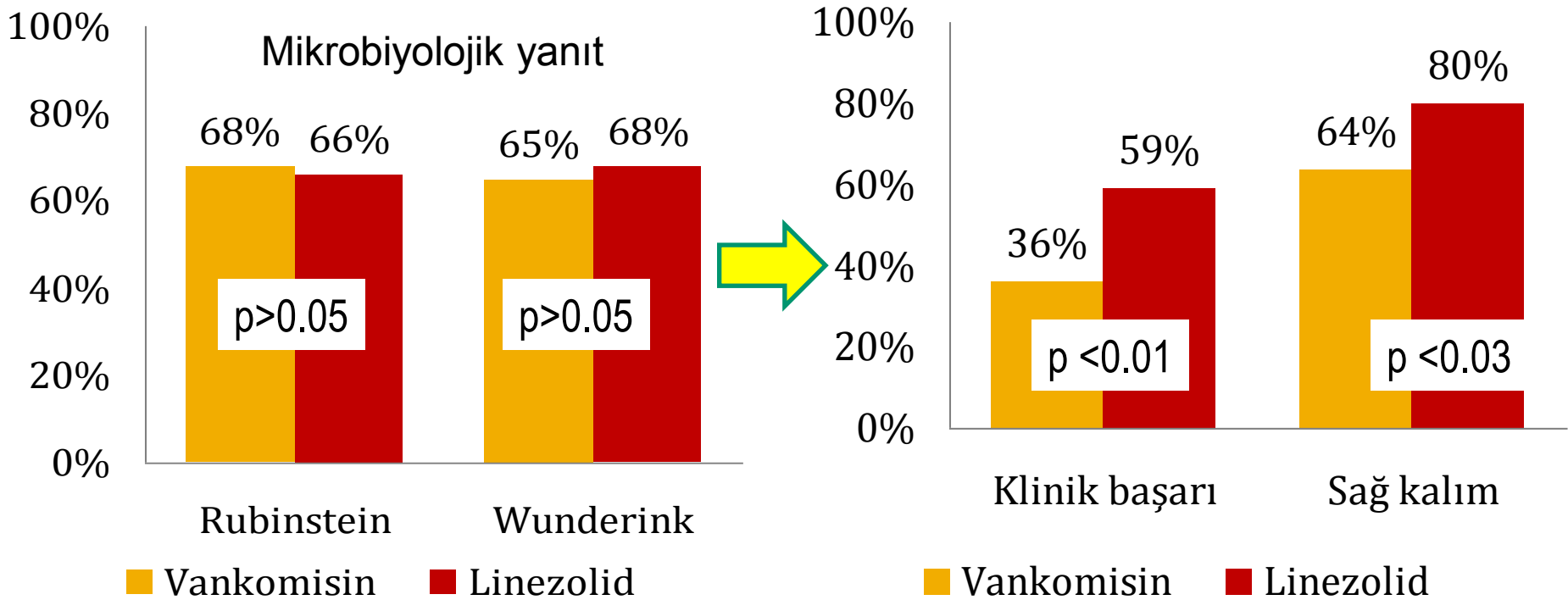
* Seftarolin de kullanılabilir

MRSA Pnömonisi

- | | | |
|---------------|---------------------|-------------|
| ✓ Vankomisin | 2-3x15-20 mg/kg, IV | AII |
| ✓ Linezolid | 2x600 mg, PO/IV | AII |
| ✓ Klindamisin | 3x600 mg, IV | BIII |



Vankomisin-Linezolid Karşılaştırılması



Rubinstein CID 2001;32:402-12

Wunderink Clin Therap 2003;25:980-92

Wunderink Chest 2003;124:1789-1797

- ✓ **Daptomisin kullanılmamalıdır (hematojen olarak gelişen septik pulmoner embolide kullanılabilir)**
- ✓ **Ciddi TKP'de ampirik tedavi MRSA'yı içermelidir**
 - **Yoğun bakım gereksinimi**
 - **Nekrotizan veya kaviter infiltratlar**
 - **Ampiyem**
- ✓ **Tedavi süresi 7-21 gün**

Rehm JAC 2008;62:1413-21

Silverman JID 2005; 191:2149-52

MRSA Bakteriyemi ve Endokarditi

✓ Vankomisin	2-3x15-20 mg/kg, IV	AI
✓ Daptomisin	6 mg/kg/gün, IV	AI

Rifampisin veya gentamisin eklenmesi ??

(Tedavi başarısı, bakteriyemi süresi, ateş süresi,
mortalite açısından fark yok, toksisite yüksek)

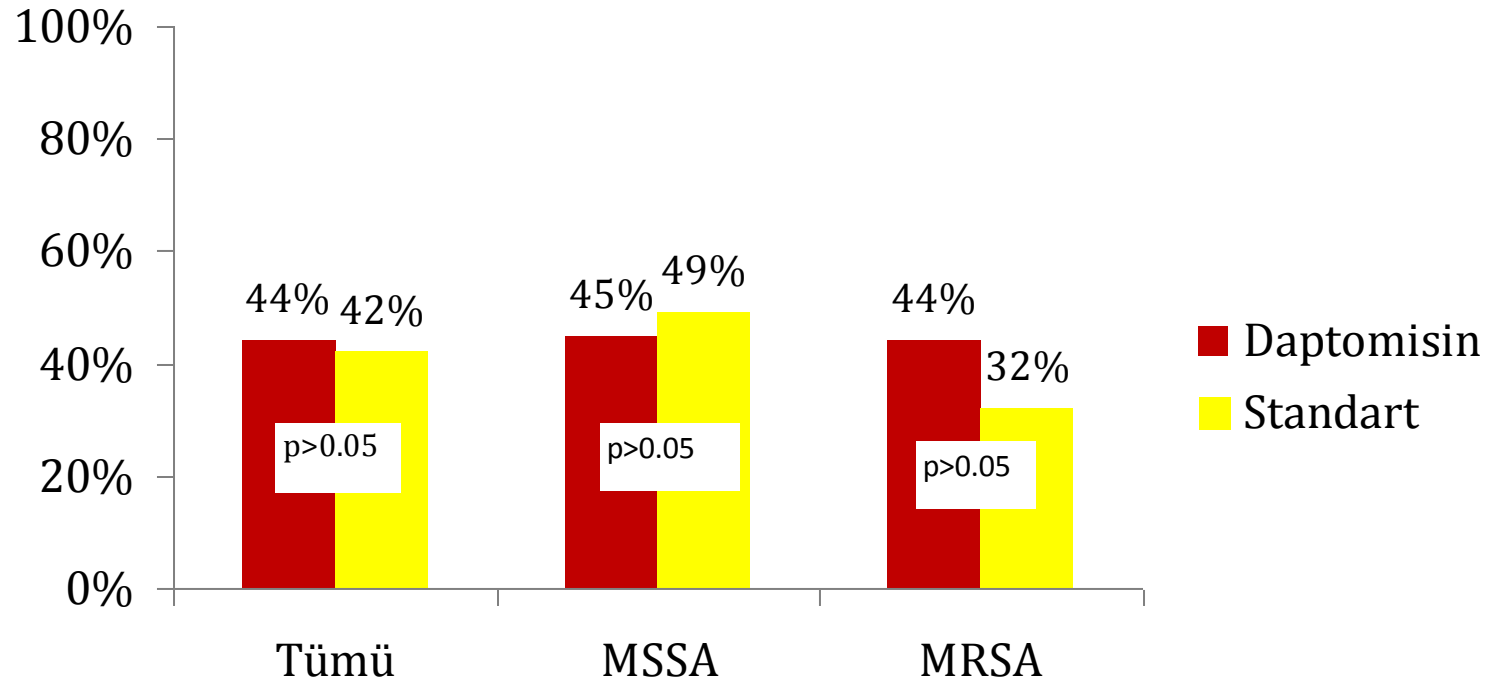
Fowler NEJM 2006;355:653-65

Cosgrove S CID 2009;48:713-21

Riedel D AAC 2008;52:2463-7

236 hasta, randomize kontrollü çalışma

Daptomisin X vankomisin veya nafsilin + gentamisin



- ✓ **Enfeksiyon kaynağı belirlenip, mümkünse ortadan kaldırılmalı (AII)**
- ✓ **İlk pozitif kan kültüründen sonra 2-4 gün daha kan kültürleri alınmalı (AII)**
- ✓ **Tüm bakteriyemili hastalara ekokardiyografi yapılmalı (TEE daha üstün) (AII)**

✓ **Cerrahi tedavi**

>10 mm vejetasyon

≥1 septik emboli

ciddi valvüler yetmezlik

valvüler perforasyon

dekompanze kalp yetmezliği

perivalvüler/miyokardiyal apse

yeni gelişen kalp bloğu

Tedavi süresi

- ✓ **Komplike olmayan bakteriyemide en az 2 hafta**
- ✓ **Komplike bakteriyemide 4-6 hafta**
 - ✓ **Endokardit**
 - ✓ **İmplante protez**
 - ✓ **2-4 günde kan kültür pozitifliği**
 - ✓ **72 saatte kliniğin düzelmemesi**
 - ✓ **Metastatik infeksiyon varlığı**

Vankomisin

- ✓ 8-12 saatte bir 15-20 mg/kg, her doz 2 g'ı aşmamalı (**BIII**)
- ✓ Kliniği ağır olanlarda 25-30 mg/kg yükleme (**CIII**)
(2 saat infüzyon, premedikasyon)
- ✓ Aralıklı doz uygulaması (**AII**)

Vankomisin

- ✓ Serum pik düzeyi izlemi önerilmiyor (**BII**)
- ✓ Ciddi infeksiyonlarda (bakteriyemi, endokardit, osteomyelit, komplike DYDİ) hedeflenen bazal düzey 15-20 µg/ml (4. veya 5. dozda) (**BII**)
- ✓ Normal böbrek fonksiyonu olan, obez olmayan DYDİ'da 12 saatte bir 1g uygulama yeterli, bazal serum düzeyi izlemi önerilmez (**BII**)

Weigelt AAC 2005; 49:2260-6

Stryjewski CID 2008;46:1683-93

Lipsky JAC 2005;55:240-5

Vankomisin bazal değerlerinin yüksek olması

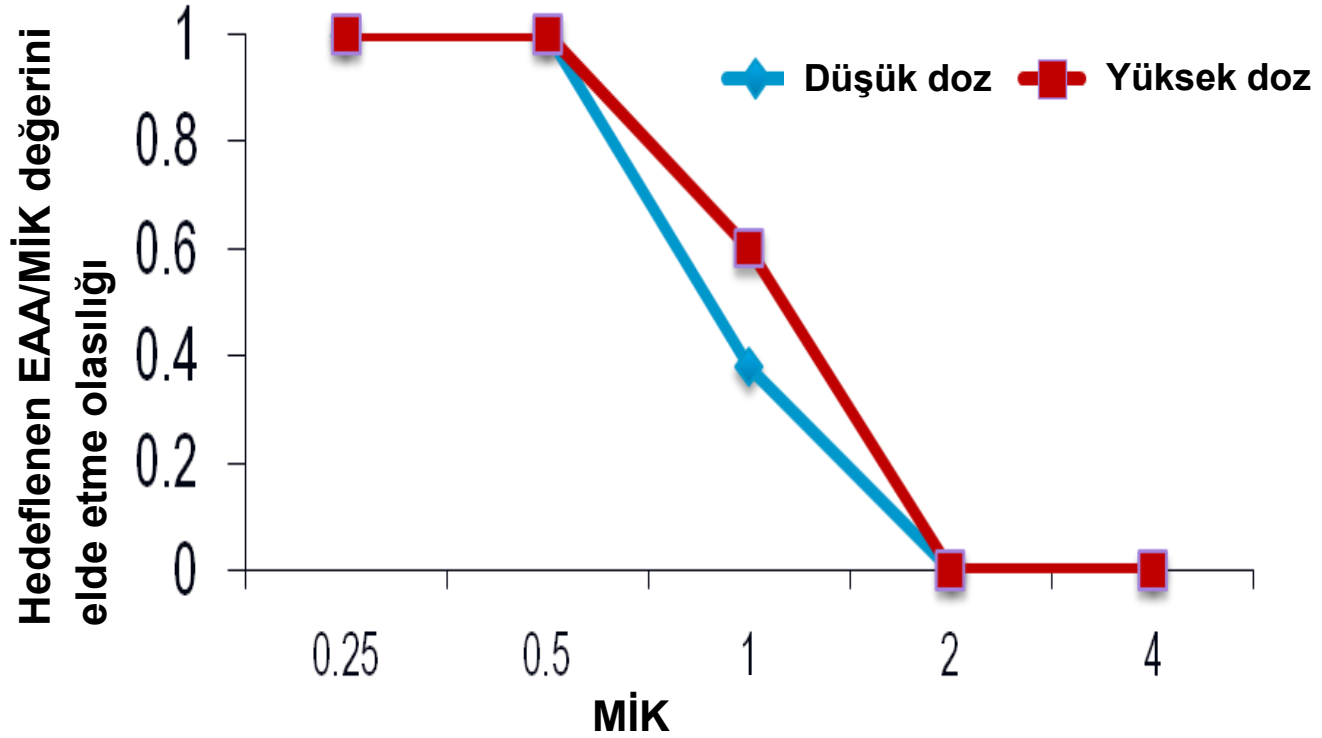
- ✓ **EAA/MİK daha yüksek**
- ✓ **Klinik ve mikrobiyolojik yanıt daha iyi**
- ✓ **Dirençli bakteri (hVISA) seleksiyonunu önler**
- ✓ **Toksisite riski yüksek**
- ✓ **Daha fazla klinik çalışma gerekli**

Charles CID 2004;38:448-51

Jeffres Chest 2006; 130:947-55

Lodise AAC 2008;52:3315-20

Maor JID 2009;199:619-24



Sakoulas JCM 2004;42:2398-402

Hidayat Arch Intern Med 2006;166:2138-44

Lodise AAC 2008;52:3315-20

Vankomisin MİK değeri

- ✓ Vankomisin MİK $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ise;
 - Klinik ve mikrobiyolojik yanıt açısından yakın izlem
 - Debridman ve infeksiyon odağının kaldırılmasına rağmen yanıtsızlık varsa MİK değeri ne olursa olsun antibiyotik değiştirilmeli (AIII)
- ✓ Vankomisin MİK $> 2 \mu\text{g/ml}$ (VISA, VRSA) diğer antibiyotikler kullanılmalı (AIII)

Charles CID 2004;38:448-51

Jeffres Chest 2006; 130:947-55

Lodise AAC 2008;52:3315-20

Maor JID 2009;199:619-24

Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration and Outcome in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Pearl or Pellet?

Thomas L. Holland and Vance G. Fowler Jr

Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

(See the article by Holmes et al, on pages 340–7.)

JID 2011; 204: 329-31

Study	Year	MIC comparison (All Units ug/mL)	MIC test method	Infection type	Study design	Clinical outcome
<i>Studies that have shown a worse outcome with higher vancomycin MIC</i>						
Moise-Broder et al [11]	2004	0.5 vs 1.0 vs 2.0	BMD	All MRSA infections	Retrospective cohort	Higher rate of treatment failure with increasing MIC
Sakoulas et al [12]	2004	0.5 vs ≥ 1	BMD	MRSA bacteremia	Prospective cohort	Higher treatment failure with higher MIC
Hidayat et al [13]	2006	<2 vs ≥ 2	Etest	MRSA from any site	Prospective cohort	Lower end-of-treatment response and higher infection-related mortality in high-MIC group
MacClayton et al [14]	2006	≤ 0.5 vs 2	BD	MRSA bacteremia in hemodialysis patients	Retrospective case-control study	Higher mortality in high-MIC group
Neoh et al [15]	2007	1.0 vs 2.0	BMD	MRSA bacteremia	Retrospective cohort	Poor outcome associated with higher MIC
Lodise et al [8]	2008	<1.5 vs ≥ 1.5	Etest	MRSA bacteremia	Retrospective cohort	Higher rate of failure in high-MIC group
Soriano et al [16]	2008	1.0 vs 1.5 vs 2.0	Etest	MRSA bacteremia	Prospective cohort	Higher mortality with MIC = 2 $\mu\text{g/mL}$
Musta et al [17]	2009	1.0 vs 1.5 vs 2.0	Etest	MRSA bacteremia	Retrospective cohort	Higher mortality with MIC ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$
Haque et al [9]	2010	0.75 vs 3	Etest	MRSA nosocomial pneumonia	Prospective cohort	Increasing 28-d mortality with increasing MIC
Wang et al [18]	2010	<2.0 vs 2.0	BMD	MRSA bacteremia	Prospective cohort	Higher mortality in high-MIC group
Yoon et al [10]	2010	<2.0 vs 2.0	Vitek card	MRSA bacteremia	Retrospective case-control study	MIC = 2 $\mu\text{g/mL}$ was a risk factor for persistent MRSA bacteremia
Choi et al [19]	2011	≤ 1 vs ≥ 1.5	Etest	MRSA nosocomial pneumonia	Retrospective cohort	Slower clinical response and higher relapse rate in high-MIC group
Kullar et al [2]	2011	<1 vs ≥ 1	Etest and BMD	MRSA bacteremia	Retrospective cohort	Higher rate of vancomycin failure with higher MIC

Studies that have not showed an association between vancomycin MIC and clinical outcome

Crompton et al [20]	2010	<2 vs $\geq$ 2	Not specified	MRSA SSTI, bacteremia, IE	Retrospective registry	No significant difference in clinical failure rates
Honda et al	2011	$\leq$ 1 vs $\geq$ 2	BMD	MRSA bacteremia	Prospective cohort	Higher MIC not associated with mortality

Studies that have shown a better outcome with higher vancomycin MIC

Price et al [21]	2009	<1 vs >1.5	Etest	<i>S. aureus</i> bacteremia	Prospective cohort	Lower 3-mo mortality with higher MIC
------------------	------	------------	-------	-----------------------------	--------------------	--------------------------------------



Vankomisine yanıtsızlık

- ✓ **MRSA bakteriyemisinde vankomisin için bakteriyemi eradikasyonu 7-9. gün**
- ✓ **Yüksek doz daptomisin 10 mg/kg/gün + aşağıdaki antibiyotiklerden biri (duyarlı ise) (BIII):**
 - ✓ **Gentamisin 3x1 mg/kg, IV**
 - ✓ **Rifampisin 1x600 mg veya 2x300-450 mg, PO/IV**
 - ✓ **Linezolid 2x600 mg, PO/IV**
 - ✓ **TMP-SMX 2x5 mg/kg, IV**
 - ✓ **β -laktam antibiyotik**

LaPlante AAC 2004;48:4665-72

Credito AAC 2007;51:1504-7

Steed AAC 2010;54:5187-92

Yang AAC 2010; 54:3161-9

Vankomisine ve daptomisine azalmış duyarlılık

- ✓ **Quinupristin-dalfopristin 3x7.5 mg/kg, IV (CIII)**
- ✓ **TMP-SMX 2x5 mg/kg, IV (CIII)**
- ✓ **Linezolid 2x600 mg, PO/IV (CIII)**
- ✓ **Telavansin 10 mg/kg/gün, IV (CIII)**

Sander Int Care Med 2002;28:1157-60

Steed AAC 2010;54:5187-92

Falagas ME JAC 2006;58:273-80

Nace JAC 2010;65:1315-6.

MRSA Kemik-Eklem İnfeksiyonları





✓	Cerrahi tedavi esas		AII
✓	Vankomisin	2-3x15-20 mg/kg, IV	BII
✓	Daptomisin	6 mg/kg/gün, IV	BII
✓	Linezolid	2x600 mg, PO/IV	BII
✓	TMP-SMX	2x4 mg/kg/gün (TMP)	BII
	+RİF	1x600 mg	
✓	Klindamisin	3x600 mg, PO/IV	BIII

Perlroth Arch Intern Med 2008;168:805-19

Dombrowski J Infect 2008;57:110-5

Livorsi J Infect 2008;57:128-31

✓ **En iyi antibiyotik uygulama yolu tam belirlenmemiş (AII)**

Retrospektif bir kohort çalışmada

6 hafta IV + 3 hafta PO = klinik başarı %65

2 hafta IV + 6 hafta PO = klinik başarı %65

Daver J Infect 2007;54:539-44

✓ **Tedavi süresi kesin değil: En az 8 hafta (AII)**

Ek olarak 1-3 ay oral rifampisinli kombinasyon (CIII)

(kronik infeksiyonda ve debridman yapılamamışsa daha uzun)

Priest S Med J 2005;98:854-62

MRSA SSS İnfeksiyonları

- | | | |
|------------------------|---------------------|------|
| ✓ Vankomisin | 2-3x15-20 mg/kg, IV | BII |
| (ek olarak rifampisin) | | BIII |
| ✓ Linezolid | 2x600 mg, PO/IV | BII |

Von Specht EJCMID 2006;25:267-9

Dylewski CJIDMM 2004;15:336-8

Pintado EJCMID 2002;21:864-8

Ntziora Ann Pharm 2007;41:296-308

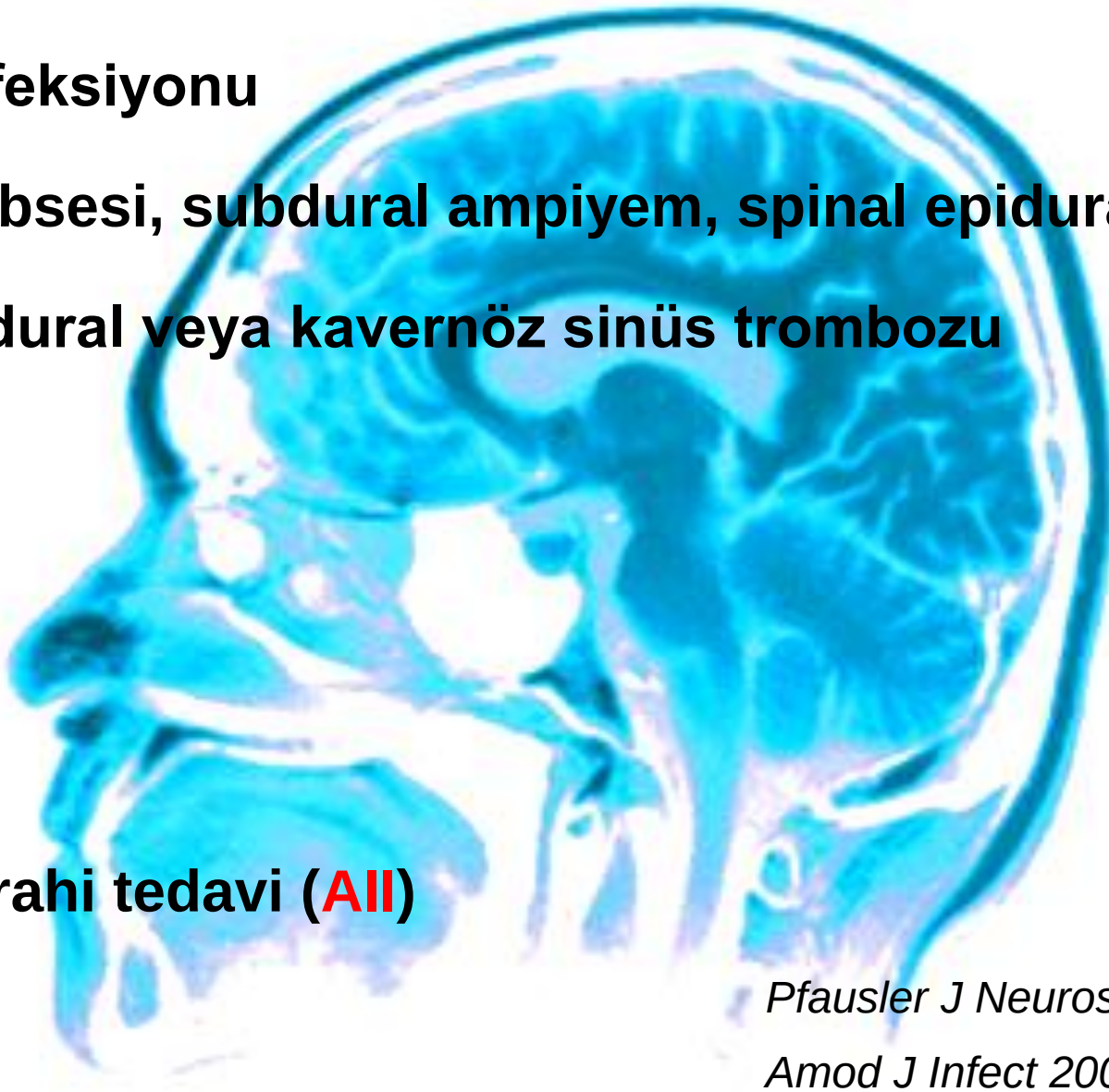
Gallagher J Infect 2008;57-410-3

Şant infeksiyonu

Beyin absesi, subdural ampiyem, spinal epidural abse

Septik dural veya kavernöz sinüs trombozu

Cerrahi tedavi (AII)

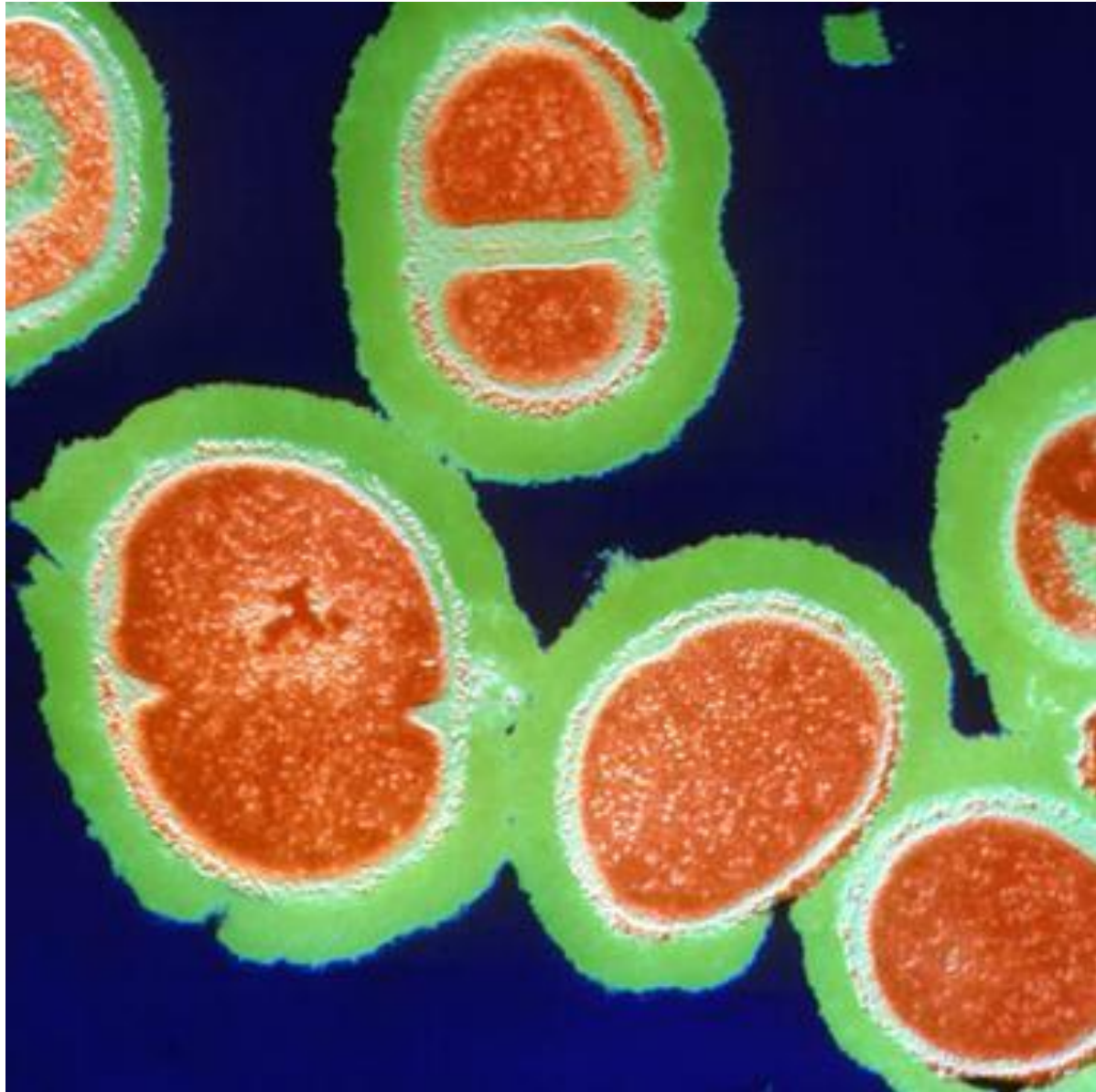


Pfausler J Neurosurg 2003;98:1040

Amod J Infect 2005; 50:252-7

Elvy JAC 2008;61:46102

VRE



VRE'de antibiyotik dışı tedavi seçenekleri

Kan dolaşımı

Kateterin çıkarılması

Endovasküler enfeksiyon !!!

(endokardit, endovasküler materyel)

Kapalı boşluk

Perkütanöz veya cerrahi drenaj

(kolanjiopankreatografi, stent)

Üriner sistem

Sondanın çıkarılması

Yüzeyel yara

İnsizyon, drenaj, debridman

Yabancı cisim

Yabancı cisimin çıkarılması, debridman

Eski seçenekler

Ampisilin / penisilin
Aminoglikozidler
Kloramfenikol
Fosfomisin
Nitrofurantoin
Tetrasiklin - doksisisiklin
Novobiyosin
Basitrasin
Florokinolonlar

Yeni seçenekler

Quinupristin-dalfopristin
Linezolid
Daptomisin
Tigesiklin
Oritavansin
Dalbavansin
Telavansin
Seftobiprol
Seftarolin

Beta-laktam Direnci

***E.faecalis*: Beta-laktamaz üretimi**

PBP4 geninde mutasyon

***E. faecium*: PBP5'de mutasyon veya aşırı yapım**

1. Beta-laktamaz (+) *E. faecalis* ampisilin-sulbaktam + AG

**2. Ampisilin MİK ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$ olan *E. faecium* suşlarında
yüksek doz ampisilin (18-30 g/gün) + AG**

Aminoglikozidler

Yüksek düzey direnç

1. Modifiye edici enzim mekanizmaları

AAC(6)-Ie-APH(2)-Ia tüm AG direnç (S hariç)

ANT(6)-Ia streptomisine direnç

APH(2)-Ic gentamisine direnç

2. Ribozomal mutasyon

VRE İdrar Yolu Enfeksiyonları

Fosfomisin %90, nitrofurantoin >%80 etkinlik

Fosfomisin 3 g tek doz, nitrofurantoin 2x100 mg, 5 gün

Klinik çalışmalar sınırlı

Komplike olmamış idrar yolu enfeksiyonlarında kullanım

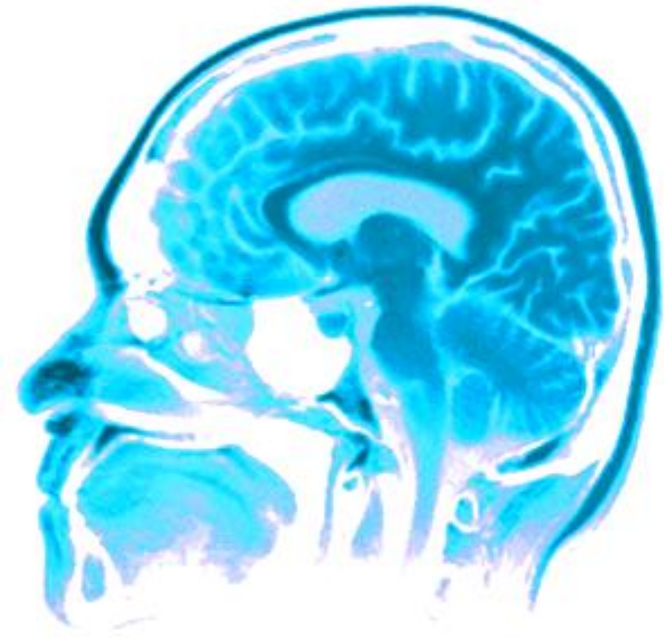
direnç gelişim riski daha az

diğer antibiyotiklerin rezerv olarak saklanması

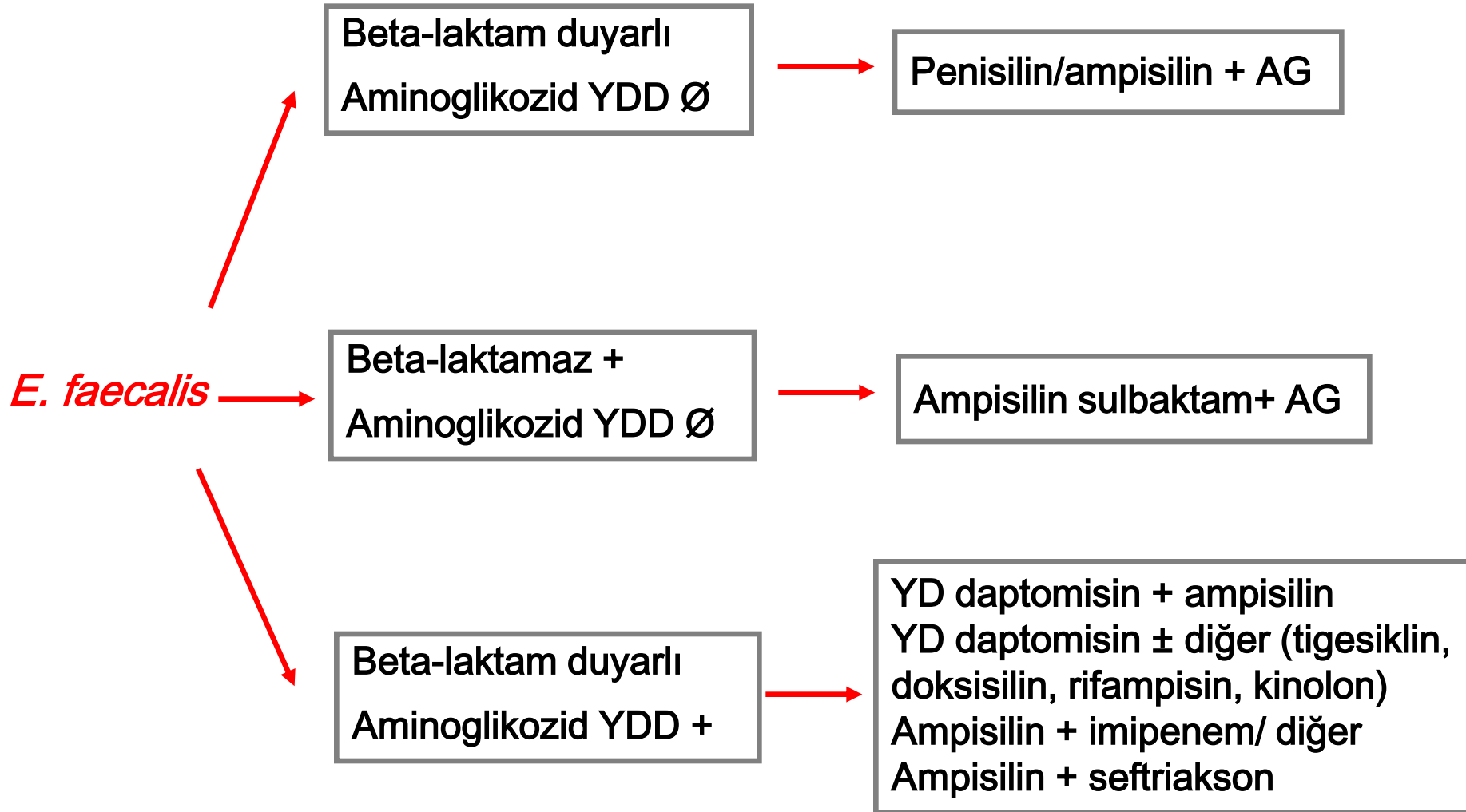
Amoksisilin-klavulanat 2x875 mg, 5 gün

Shrestha Scand J Infect Dis 2003;35:12-4

VRE Menenjit



SSS de farmakokinetik etkisi iyi olduğundan özellikle vankomisine dirençli *E.faecium* menenjitinde **linezolid** iyi bir seçenek
İntratekal Q/D veya rifampisin ile kombinasyon



Ampisilin 12-24 g

YD daptomisin 8-12 mg/kg/gün

E. faecium

Ampisilin MİK ≤64µg/ml
Aminoglikozid YDD Ø

YD ampisilin + AG

Ampisilin MİK ≤64µg/ml
Aminoglikozid YDD +

YD ampisilin + YD daptomisin
YD Ampisilin + imipenem
YD ampisilin + Q/D
Q/D + doksisiklin + rifampisin
Linezolid ± diğer (tigesiklin, doksisilin,
rifampisin, kinolon)

Ampisilin MİK >64µg/ml
Aminoglikozid YDD Ø

YD daptomisin + AG
Q/D ± diğer
Linezolid ± diğer

Ampisilin MİK >64µg/ml
Aminoglikozid YDD +

YD daptomisin ± diğer
Q/D ± diğer
Linezolid ± diğer

Ampisilin 30 g
YD daptomisin 8-12 mg/kg/gün

