



ZOR ENFEKSİYONLARDA ANTİBİYOTİK KOMBİNASYONLARI

Dr. Adalet Aypak

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

OLGU

- 56 Y, Erkek hasta
- DM ve KBH
- 5 yıldır diyalize giriyor. (Önce PD, şimdi HD)
- 4 ay önce kolon CA tanısı almış
- Mediastendeki patolojik LAP'den alınan biyopsi tüberküloz ile uyumlu
- Antitüberküloz tedavi başlanmış 3 aydır antitbc tedavi alıyor
- Tüberküloz nedeniyle kolon opere edilmemiş
- KT verilememiş



OLGU (27.12.2013)

- Operasyonu planlanarak yatırılmış
- Ancak 15-20 gündür 40 C'yi bulan ateşi olmuş
- Sistem Sorgusunda: İshal var
- **Fizik muayene**
 - Genel durum orta-iyi
 - Akciğerlerde ral, ronküs yok
 - Batın distandü, asit var, defans yok
 - Santral venöz kateter çevresi ve periton diyaliz kateteri çevresi temiz



LABORATUVAR

Beyaz Küre	8,82	10x3 / μ l	4,4-11,3
NE	65,3	%	45,5 - 73,1
PLT	328	10x3/ μ l	150 - 450
HGB	9,6	g/dL	13,2 - 17,2
Üre	82	mg/dl	10-50
Kreatinin	5,1	mg/dl	0,7-1,2
GFR	11,92		>60
AST	16	U/l	<50
CRP	143		



OLGU

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ÖNERİSİ

- Kan kültürü, idrar kültürü
- Mümkünse kateterlerinin çıkarılması
- Periton sıvı örneği alınması (biyokimya, ADA, ARB, tbc. kültürü, bakteriyel kültür-gram boyama-hücre sayımı)
- Diyaresinin kolon CA'ya bağlı olduğu düşünülmeyle beraber, gaita mikroskopi-kültür-modifiye EZN ile Cryptosporidium kistlerinin araştırılması
- CMV DNA PCR takibi
- **MEROPENEM ve TEİKOPLANİN** önerildi



OLGU

- Kan kültürü: Üreme yok
- İdrar kültürü: Üreme yok
- Gaita kültürü: *Salmonella* Spp, *Shigella* Spp,
Campylobacter Spp üremedi
- Gaita direk incelemesi: 3-4 lökosit görüldü



OLGU

- Ateşi kontrol altına alındı
- Antibiyotik tedavisinin 11. gününde hastaya total kolektomi yapıldı
- Operasyon sırasında karından boşaltılan mayisinin ve safra kesesi içeriğinin enfekte olduğu bildirildi

Operasyon sırasında alınan

- Periton sıvısı kültürü -Üreme yok
- Periton sıvısında ARB-
- Periton diyalizi kateteri kültürü - Üreme yok

OLGU (08.01.2014)

- Postop 1. gün Yoğun Bakımda Meropenem ve teikoplanin tedavisinin 13. gününde
- FM: Genel durumu kötü, entübe
- Ateş: 36,7°C TA: 63/36 mmHg, Dopamin tedavisi alıyor
- Batın distandü, operasyon hattı temiz
- Drenlerinden serohemorajik geleni var
- Laboratuvar değerleri:

BK:18800	AST:39
NE:% 88	ALT:7
HB:11,4	Üre: 105
PLT: 489 000	Kre:4,2
Sedim:64 CRP:287	



OLGU

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ÖNERİSİ

- ☯ Meropenem 2x1 gr iv şeklinde devamı
- ☯ Teikoplanin tedavisinin kesilmesi
- ☯ Linezolid 2x600 mg iv başlanması
- ☯ Tigesiklin başlanması, ilk gün 1x100 mg iv takiben 2x50 mg iv ile devam edilmesi



OLGU

YOĞUN BAKIMA GİRİŞ KÜLTÜRLERİ

- Burun Kültürü: PATOJEN BAKTERİ ÜREMEDİ
- Gaita Kültürü: SPESİFİK KÜLTÜRDE ÜREME OLMADI
- Kan kültürü: 2 KÜLTÜRDE ÜREME OLMADI
- Trakeal Aspirat Kültürü ve Mikroskobisi: PATOJEN BAKTERİ ÜREMEDİ

Mikroskobi : Nadir lökosit görüldü



OLGU (14.01.2014)

- Meropenem → 19. gün
- Linezolid → 6. gün
- Tigesiklin → 6. gün
- İNH, Rifampisin tedavileri altında
- Trombositopeni
- Ateş
- Lökositozu nedeni ile danışıldı



OLGU (14.01.2014)

- Fizik Muayene: Ateş:37,8° C
- Batın distandü
- Laboratuar BK:14990 PNL:%85
PLT:43000
- Abdominal USG: Batın orta hatta dilate anslar arasında içinde ince **septasyonlar** bulunan, belirgin duvar yapısı izlenmeyen sıvı kolleksiyonu mevcuttur, dilate aperistaltik anslardan net ayırımı yapılamamakla birlikte öncelikle **kolleksiyon** lehine yorumlanmıştır.



OLGU (14.01.2014)

ENFEKSIYON HASTALIKLARI ÖNERİSİ

- Meropenem tedavisinin devamı
- Linezolid tedavisinin kesilmesi
- Tigesiklin devamı
- Flukanazol başlanması



OLGU (16.01.2014)

- Batın açılıp koleksiyon boşaltıldı
- Tedavi altında ateşi ve lökositozu olan hasta tekrar danışıldı
- Fizik Muayene: Genel durumu kötü
 - Ateş:38.5, Dopamin desteği altında hipotansif seyrediyor
 - Akciğerlerde ral ve ronküs yok
 - Batın rahat
- Laboratuvar: BK:21.900 PNL:%80
CRP:190
GFR:18
- Yara kültüründe *E.coli* üredi (kolistin duyarlı)



Test : Yara Kültürü Otomatize Sistem

Materyal : Yara

Sonuç

Açıklama : Kolistin duyarlı.
~~Hastanemizde~~ kısıtlı antibiyotik bildirimi uygulanmaktadır.Hastada ilaca alerji, klinik yanıtızlık gibi durumlarda tüm antibiyotik duyarlılık sonuçlarına ulaşmak için 4477 nolu tel.arayınız.

Bakteri : Escherichia coli

Üreme Düzeyi :

Antibiyogram	Sonuç	Açıklama
Ampisilin	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 32]
Gentamisin	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 16]
Amikasin	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 64]
Amoksisilin/Klavulanik Asit	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 32]
Piperasilin/Tazobaktam	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 128]
Sefepim	Dirençli	
Sefoksitin	Dirençli	
Seftriakson	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 64]
Sefuroksim	Dirençli	
Siprofloksasin	Dirençli	
Imipenem	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 16]
Meropenem	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 16]
Ertapenem	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 8]
Trimetoprim/Sulfometaksazol	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 320]
Seftazidim	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 64]

OLGU (16.01.2014)

ENFEKSIYON HASTALIKLARI ÖNERİSİ

- Meropenem devamı
- Tigesiklin devamı
- Flukonazol kesilmesi
- Kolistin 2x75 mg iv başlanması



OLGU (20.01.2014)

- Meropenem (23. gün), Tigesiklin(12. gün), kolistin(4. gün), ikili anti tüberküloz tedavisi altında ateş ve lökositozu devam ediyor
- FM: Ateş:38.5°C, dopamin desteği altında hipotansif
 - Genel durumu kötü
 - Akciğerlerde ral ve ronküs yok
 - Batın rahat
- Laboratuar: BK:19110, PNL:%76
CRP:221
GFR:15
- Kan ve kateter kültürü: Üreme yok
- İdrar kültürü: Üreme yok



OLGU

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ÖNERİSİ

- Meropenem tedavisinin kesilmesi
- Tigesiklin 2x50 mg iv devamı
- Kolistin 2x75 mg iv şeklinde devamı
- Daptomisin 6 mg/kg/gün başlanması 48 saatte bir uygulanması



Num. Alma :

Num. Kabul : 20.01.2014 15:30:15

Onay Tar : 24.01.2014 09:32:48

Test : Periton Sıvısı Kültürü

Materyal : Peritoneal Sivi

Sonuç :

Açıklama : Kolistin:duyarlı
Hastanemizde kısıtlı antibiyotik bildirimi uygulanmaktadır.Hastada ilaca alerji, klinik yanıtızsılık gibi durumlarda tüm antibiyotik duyarlılık sonuçlarına ulaşmak için 4477 nolu tel.arayınız.

Bakteri : Escherichia coli

Üreme Düzeyi :

Antibiyogram	Sonuç	Açıklama
Ampisilin	Dirençli	
Gentamisin	Dirençli	
Amikasin	Duyarlı	
Amoksisilin/Klavulanik Asit	Dirençli	
Piperasilin/Tazobaktam	Dirençli	
Sefepim	Orta Hassas	
Sefoksitin	Dirençli	
Seftriakson	Dirençli	
Sefuroksim	Dirençli	
Siprofloksasin	Dirençli	
Imipenem	Dirençli	
Meropenem	Dirençli	
Ertapenem	Dirençli	
Trimetoprim/Sulfometaksazol	Duyarlı	
Seftazidim	Dirençli	

Tüberküloz Basili Aranması

AARB:Negatif

AARB (tüberküloz Basili)

AARB:Negatif

Num. Alma :

Num. Kabul : 20.01.2014 15:39:33

Onay Tar : 24.01.2014 12:53:09

Test : Abse kültürü ve mikroskopisi

Materyal : Abse

Sonuç :

Açıklama : Kolistin:duyarlı
Hastanemizde kısıtlı antibiyotik bildirimi uygulanmaktadır.Hastada ilaca alerji, klinik yanıtızsızlık gibi durumlarda tüm antibiyotik duyarlılık sonuçlarına ulaşmak için 4477 nolu tel.arayınız.

Bakteri : Escherichia coli

Üreme Düzeyi :

Antibiyogram	Sonuç	Açıklama
Ampisilin	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 32]
Gentamisin	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 16]
Amikasin	ORTA DUYARLI	I[8]
Amoksisilin/Klavulanik Asit	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 32]
Piperasilin/Tazobaktam	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 128]
Sefepim	Orta Hassas	
Sefoksitin	Dirençli	
Seftriakson	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 64]
Sefuroksim	Dirençli	
Siprofloksasin	Dirençli	
Imipenem	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 16]
Meropenem	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 16]
Ertapenem	DİRENÇLİ	R[$\geq$ 8]
Trimetoprim/Sulfometaksazol	DUYARLI	S[$\leq$ 20]
Seftazidim	DİRENÇLİ	R[4]

ÇOKLU ANTİBİYOTİK DİRENCİ (ÇAD) SORUN.....

- ☯ İnfeksiyon Hastalıklarının tedavilerinde kullanılacak antibiyotik seçenekleri kısıtlı/YOK
- ☯ Daha uzun, daha pahalı tıbbi tedavi
- ☯ Komplikasyon ve sekel riskleri yüksek
- ☯ Artmış mortalite ve morbidite...



Pan- resistan
Mikroorganizma



Dirençli Gram
Negatif
Mikroorganizma



Çok ve Uygunsuz
Geniş Spektrumlu
Antibiyotik



Çoklu
Antibiyotik
Dirençli Gram
Negatif
Mikroorganizma



Daha Geniş
Spektrumlu
Antibiyotik



Kısrır Döngü

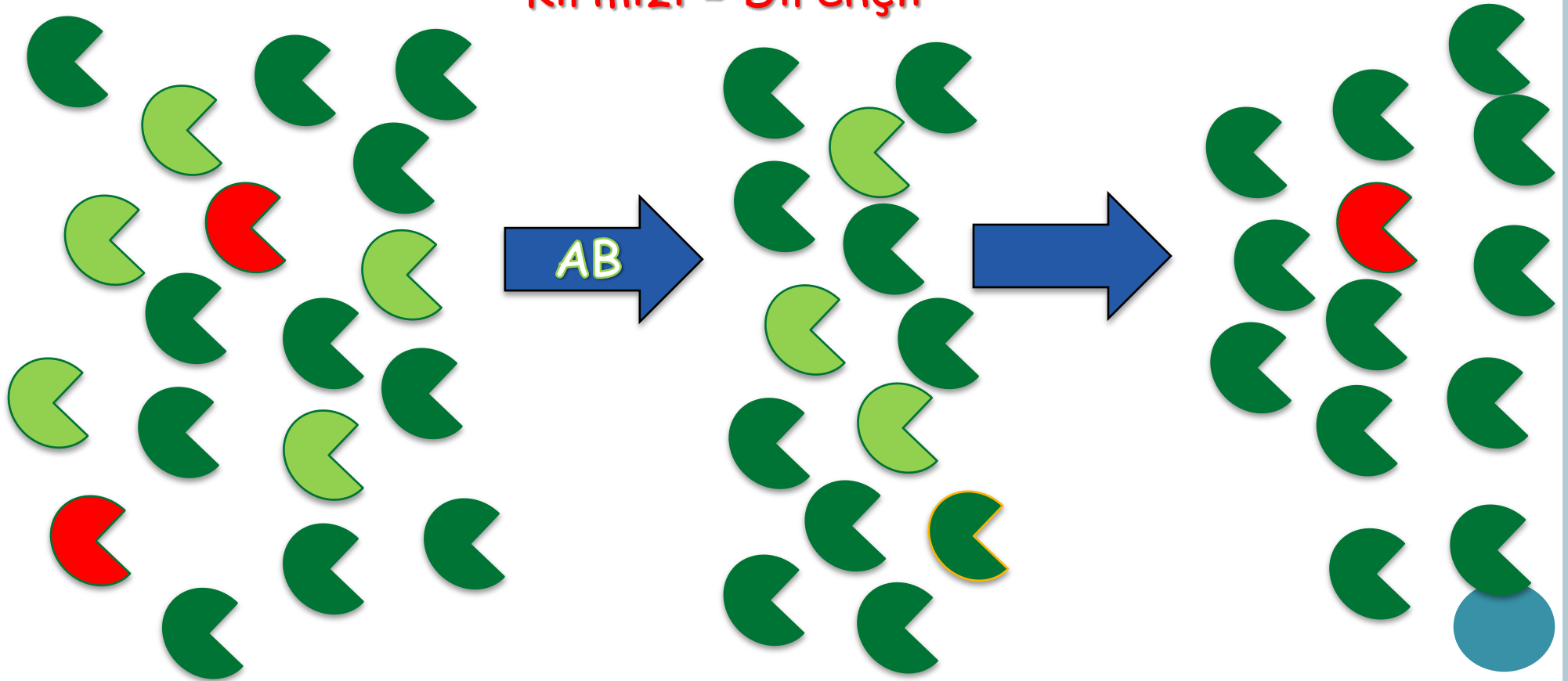


DAR SPEKTRUMLU ANTİBİYOTİKLERİN EKOSİSTEMLERE ETKİLERİ

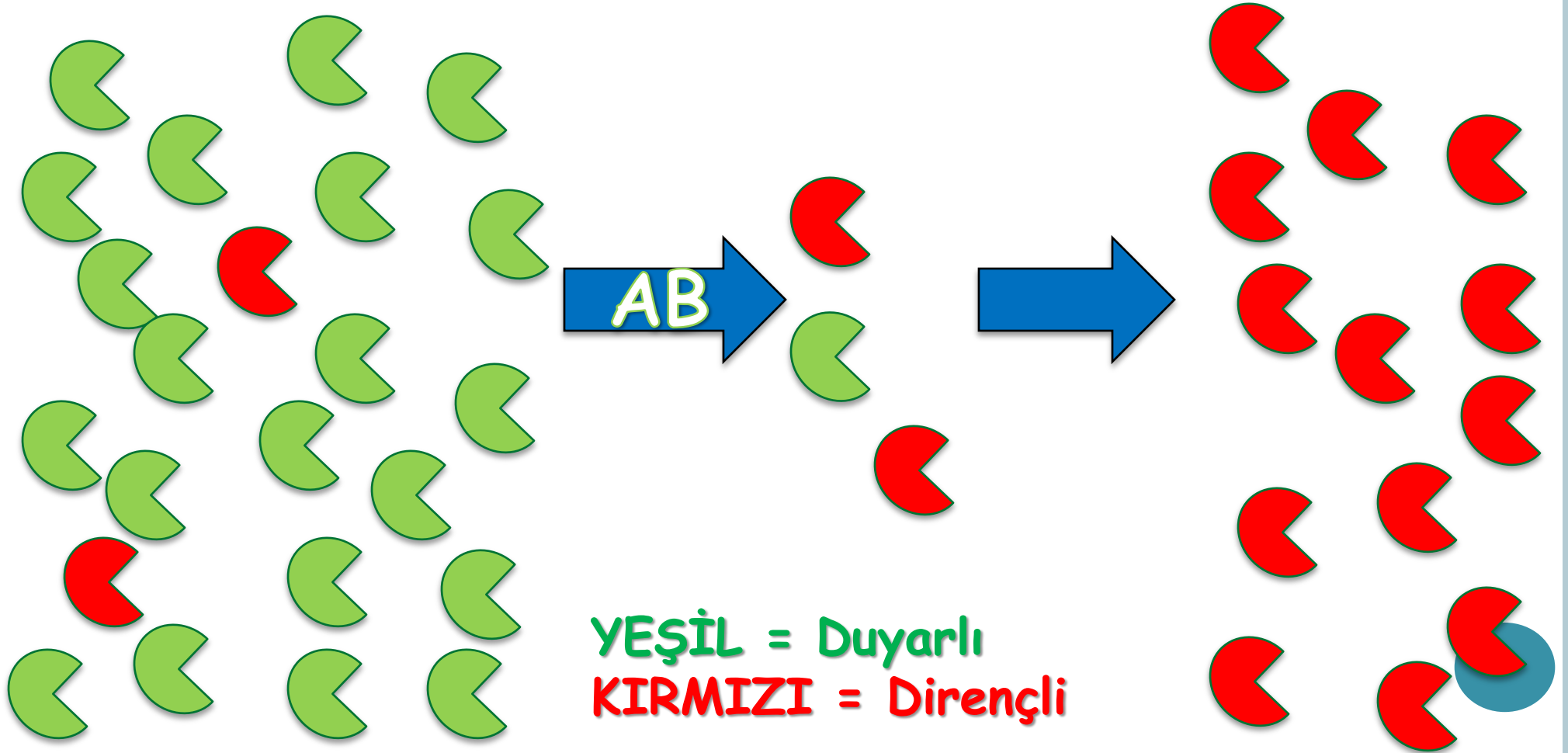
Açık Yeşil=Duyarlı

Yeşil = Duyarlı

Kırmızı = Dirençli



GENİŞ SPEKTRUMLU ANTİBİYOTİKLERİN EKOSİSTEMLERE ETKİLERİ



YÜZYILIMIZIN EN ÖNEMLİ TEHDİTLERİ

ESKAPE Patojenler

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter species*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter species*

ÇAD Gram (-)



ANEAH ÇAD GRAM (-) MİKROORGANİZMALAR

Table II Imipenem susceptibilities of Gram-negative bacteria isolated from intensive-care-unit-acquired infections

Isolates	Imipenem resistant (%)	Imipenem sensitive (%)	Total
<i>Acinetobacter</i> spp.	31 (67.4)	15 (32.6)	46
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (48.3)	15 (51.7)	29
<i>Enterobacter</i> spp.	3 (25)	9 (75)	12
<i>Klebsiella</i> spp.	2 (5.7)	33 (94.3)	35
<i>Escherichia coli</i>	1 (2.7)	36 (97.3)	37
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (7.1)	13 (92.9)	14

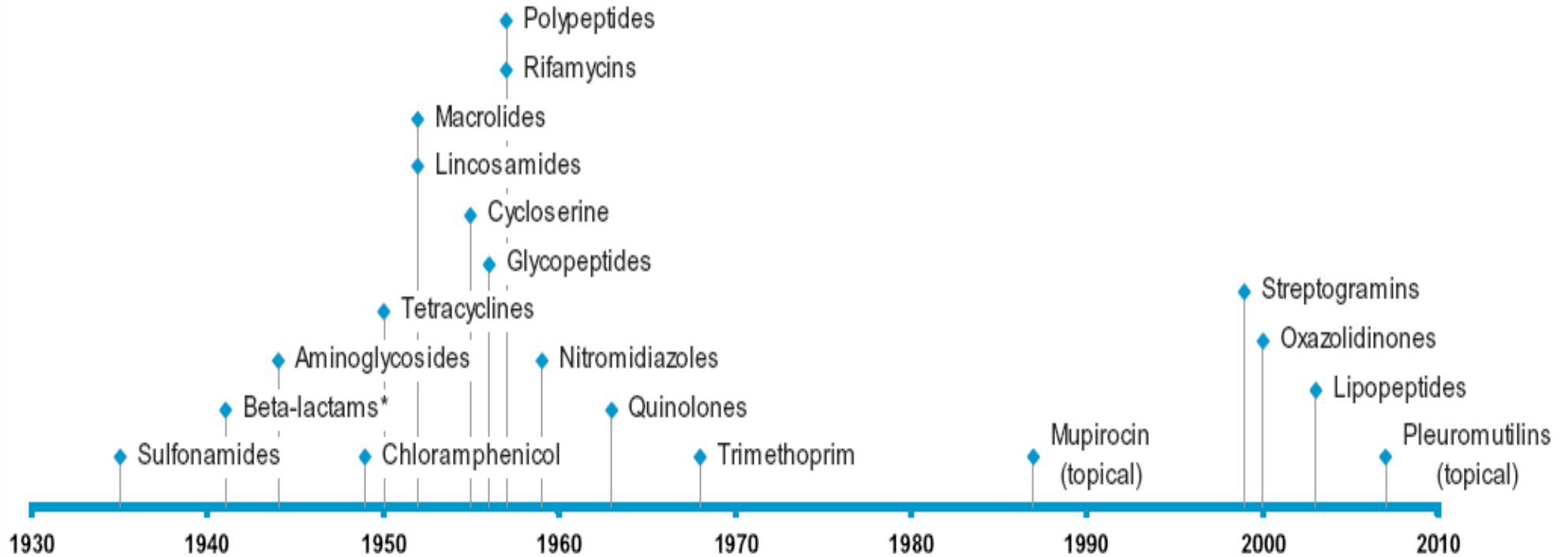
HASTANE ENFEKSİYONU ETKENİ GR (-) MİKROORGANİZMALARIN DİRENÇ DEĞİŞİMİ 2012-2013

<i>Acinetobacter</i> <i>spp.</i>	2012 (n= 230)	2013 (n= 217)
Seftriakson	100.0	100.0
Seftazidim	99.1	100.0
Sef-sulbaktan	90.3	80.0
Pip-tazo	99.5	100.0
Tigesiklin	32.1	17.0
Gentamisin	81.7	76.5
Amikasin	74.2	68.8
Netilmisin	37.5	55.7
Levofloksasin	99.5	98.0
İmipenem	99.5	100.0
Meropenem	98.6	100.0
Colistin	0.0	2.3



ANTİBİYOTİKSİZ DÖNEME DOĞRU.....

1935 -1968 arasında insanlar için 14 antibiyotik sınıfı varken, sonrasında 5 grup daha eklendi



*Beta laktamlar içinde bazen ayrı sınıf olarak nitelenen üç grup var: penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler

Yeni Bulunan Antibiyotiklere Direnç Gelişimi

Ajan	FDA Onay Yılı	İlk Direnç Bildirimi
Penisilin	1943	1940
Streptomisin	1947	1947
Tetrasiklin	1952	1956
Metisilin	1960	1961
Nalidiksik asit	1964	1966
Gentamisin	1967	1969
Vankomisin	1972	1987
Sefotaksim	1981	1981 (Amp C β -laktamaz) 1983 (ESBL)
Linezolid	2000	1999

DİRENÇ ARTIYOR UYGUN ANTİBİYOTİK AZALIYOR !!!!

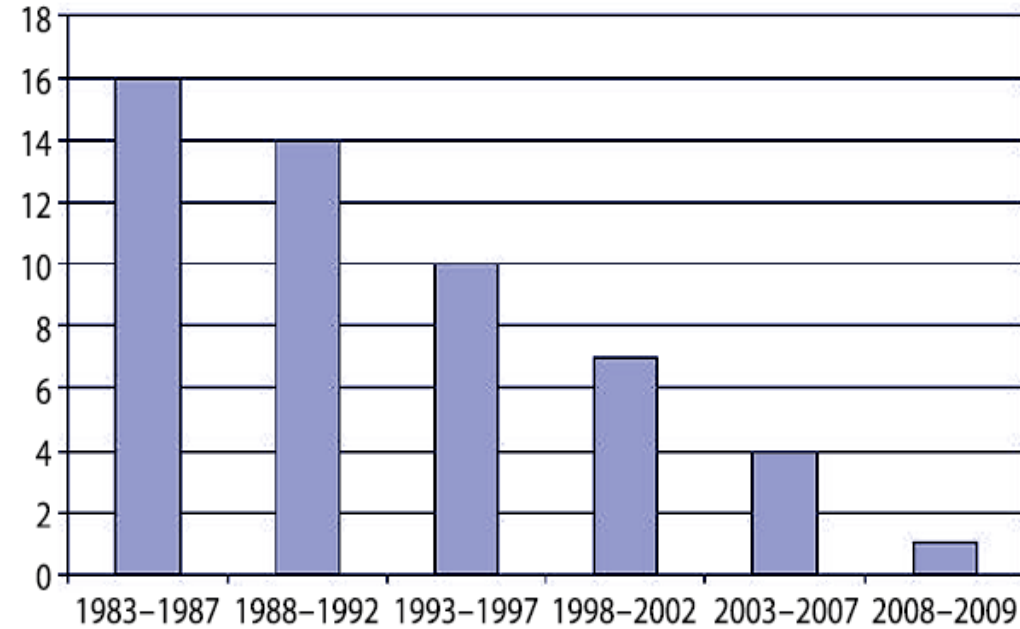
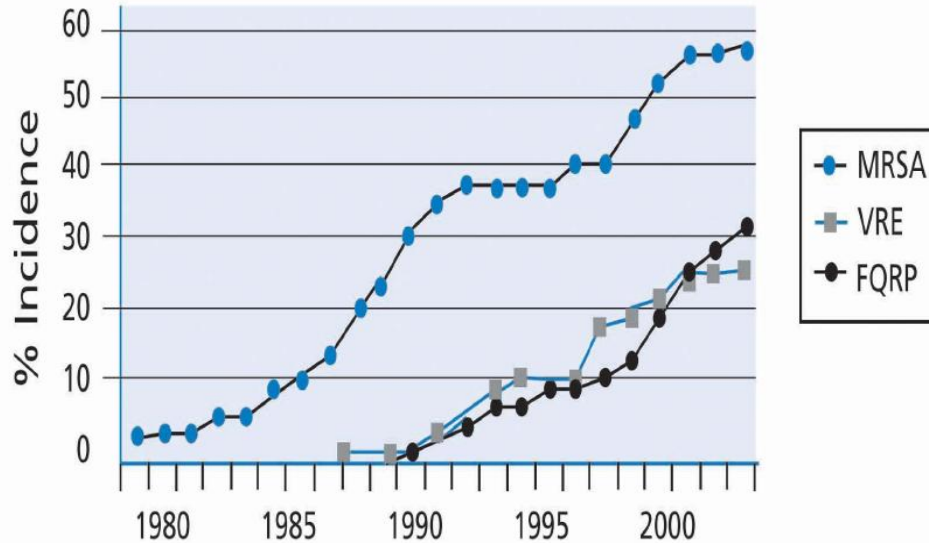


Figure1. New antibacterial agents approved in the United States, 1983-2009. From [3] with permission.

ABD'nde ruhsat almış Antibiyotik sayısı

ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention



ABD DE ANTİBİYOTİK DİRENÇ TEHDİDİ 2013-GRUP 1

- Urgent Threats (Acil tehdit)
 - *Clostridium difficile*
 - Karbapenem-dirençli Enterobacteriaceae (KRE)
 - İlaç-dirençli *Neisseria gonorrhoeae*



ABD DE ANTİBİYOTİK DİRENÇ TEHDİDİ 2013-GRUP 1

- Urgent Threats (Acil tehdit)
 - *Clostridium difficile*
 - Karbapenem-dirençli Enterobacteriaceae (KRE)
 - İlaç-dirençli *Neisseria gonorrhoeae*



ABD DE ANTİBİYOTİK DİRENÇ TEHDİDİ 2013

SERIOUS THREATS (CİDDİ TEHDİTLER)-GRUP 2

- Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* spp.
- İlaç dirençli *Campylobacter* spp.
- Flukonazol dirençli *Candida* spp.
- Extended spectrum β -laktamaz üreten Enterobacteriaceae (ESBL)
- Vankomisin dirençli *Enterococcus* spp.(VRE)
- Çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa*
- İlaç dirençli Non-tifoid *Salmonella* spp.
- İlaç dirençli *Salmonella typhi*
- İlaç dirençli *Shigella*
- Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- İlaç dirençli *Streptococcus pneumoniae*
- İlaç dirençli tüberküloz



ABD DE ANTİBİYOTİK DİRENÇ TEHDİDİ 2013

SERIOUS THREATS (CİDDİ TEHDİTLER)-GRUP 2

- Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* spp.
- İlaç dirençli *Campylobacter* spp.
- Flukonazol dirençli *Candida* spp.
- Extended spectrum β -laktamaz üreten Enterobacteriaceae (ESBL)
- Vankomisin dirençli *Enterococcus* spp.(VRE)
- Çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa*
- İlaç dirençli Non-tifoid *Salmonella* spp.
- İlaç dirençli *Salmonella typhi*
- İlaç dirençli *Shigella*
- Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- İlaç dirençli *Streptococcus pneumoniae*
- İlaç dirençli tüberküloz



ABD DE ANTİBİYOTİK DİRENÇ TEHDİDİ 2013 -GRUP 3

- ABD'de endişe oluşturan mikroorganizmalar
- Vankomisin dirençli *Staphylococcus aureus* (VRSA)
- Eritromisin dirençli Grup A *Streptococcus* spp.
- Klindamisin dirençli Grup B *Streptococcus* spp.



ANTİBİYOTİK DİRENÇLİ MİKROORGANİZMALARA BAĞLI MORTALİTE VE MORBİDİTE

Ab Dirençli Mikroorganizma	İnfeksiyon	Yıllık vaka sayısı	Yıllık ölüm sayısı
Karbapenem Dirençli Entrobacteriaceae (<i>E.coli</i> ve <i>Klebsiella</i> spp)	Hastane enfeksiyonu	9300	610
Multidrug resistan <i>Acinetobacter</i> (≥3 grup)	Hastane enfeksiyonu	7300	500
İlaç dirençli <i>Candida</i>	Hastane enfeksiyonu	3400	220
ESBL+ Enterobacteriaceae (<i>E.coli</i> ve <i>Klebsiella</i> spp)	Hastane enfeksiyonu	26000	1700
Vankomsin Dirençli <i>Enterococcus</i> (VRE)	Hastane enfeksiyonu	20000	1300
Multidrug resistan <i>Pseudomonas</i> (≥3 grup))	Hastane enfeksiyonu	6700	440
Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	İnvaziv infeksiyon	80000	11000
Vankomisin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (VRSA)	Bütün infeksiyonlar	<5	<5

TANIMLAR

- 🌀 Hastalık koruma ve kontrol merkezi (CDC)
- 🌀 GN patojenler için ortak çoklu ilaç direnci tanımlaması
 - *Enterobacteriaceae*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Acinetobacter baumannii*
 - Penisilinler
 - Sefalosporinler
 - Karbapenemler
 - Florokinolonlar

Sadece birine duyarlılık $\Rightarrow$ Çoklu ilaca dirençli



TANIMLAR

- 🌀 **Multi Drug Resistant-MDR** (Çoklu ilaca dirençli):
Üç ve daha fazla grup antibiyotiğe dirençli
- 🌀 **Extensively Drug Resistant-XDR** (Yaygın-çok ilaç dirençli): Bir veya iki grup antibiyotik dışında hepsine dirençli
- 🌀 **Pan-Resistan-PDR** (Hepsine dirençli): Polimiksin dahil tüm antibiyotiklere dirençli

Falagas ME, Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin. Infect. Dis.* 46(7), 1121-1122 (2008).



Mevcut antibiyotiklerden daha nasıl faydalanabiliriz???

- Geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı direnç ↑
- Etkili yeni antibiyotiklerin gelişmemesi



- * Kombinasyon tedavisi
- * Antibiyotiklerin uzun süreli infüzyonu



KOMBİNASYON TEDAVİLERİNDE AMAÇ

- Spektrumu genişletmek
- Sinerji
- Yeni direnç gelişimini önlemek
- Uygun tedavi şansını artırmak

EORTC İnter Antimic Theraphy Group.1987.NEJM.317:1692-1698
Bliziotis IA et al. 2005. CID. 41;149-158.
Paul M et al. 2004.BMJ. 328;666-672



KOMBİNE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

- Bakteriyemi
 - Cerrahi Alan Enfeksiyonu
 - Pnömoni
 - Septik şok
- } %25-50
- } > % 50



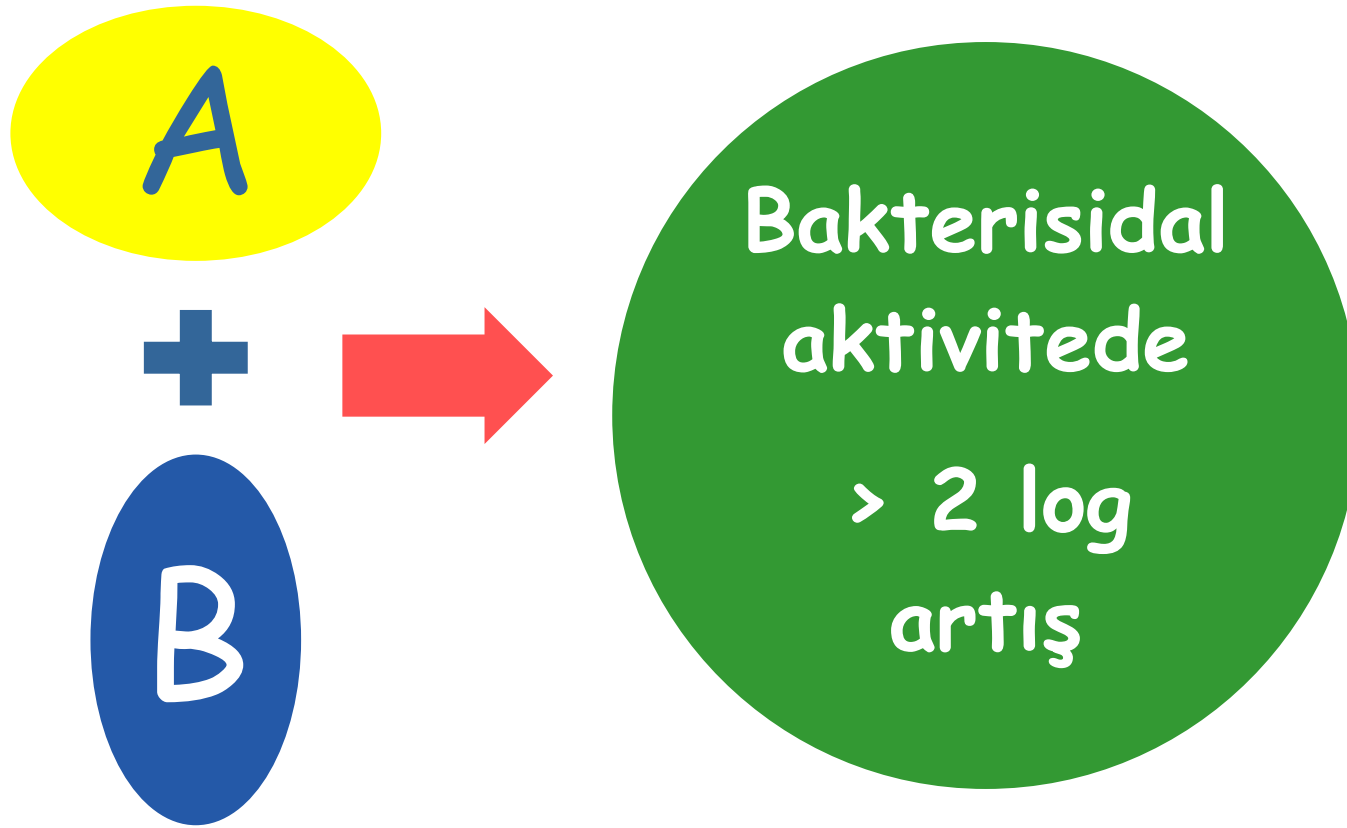
Yoğun bakımda **kombine antibiyotik** alıyor

KOMBİNASYON TEDAVİSİ FAYDALIDIR

- Lokal antimikrobial epidemiyolojisi bilinmeli
- Hasta bazında değerlendirme yapılmalı
 - Hastalığın ciddiyeti
 - Enfeksiyon bölgesi
 - Hastaneye yatış
 - Antibiyotik kullanımı
 - Kolonizasyon...
- Duyarlılık sonuçları çıkınca deeskalasyon yapılmalı

Tamma PD, et al. Combi therphy for treat of Infect Gram Neg Bacteria. Clin Microb Reviews, 2012. 25(3):450-470

SİNERJİ



KOMBİNASYON TEDAVİSİ İLE İLİŞKİLİ YAN ETKİLER

- Nefrotoksisite
- Ototoksisite
- *Clostridium difficile* enfeksiyonu
- Fungal enfeksiyonlarda artış
- Sık kateter uygulama ihtiyacı

Tamma PD, et al. Combi therphy for treat of Infect Gram Neg Bacteria. Clin Microb Reviews, 2012. 25(3):450-470



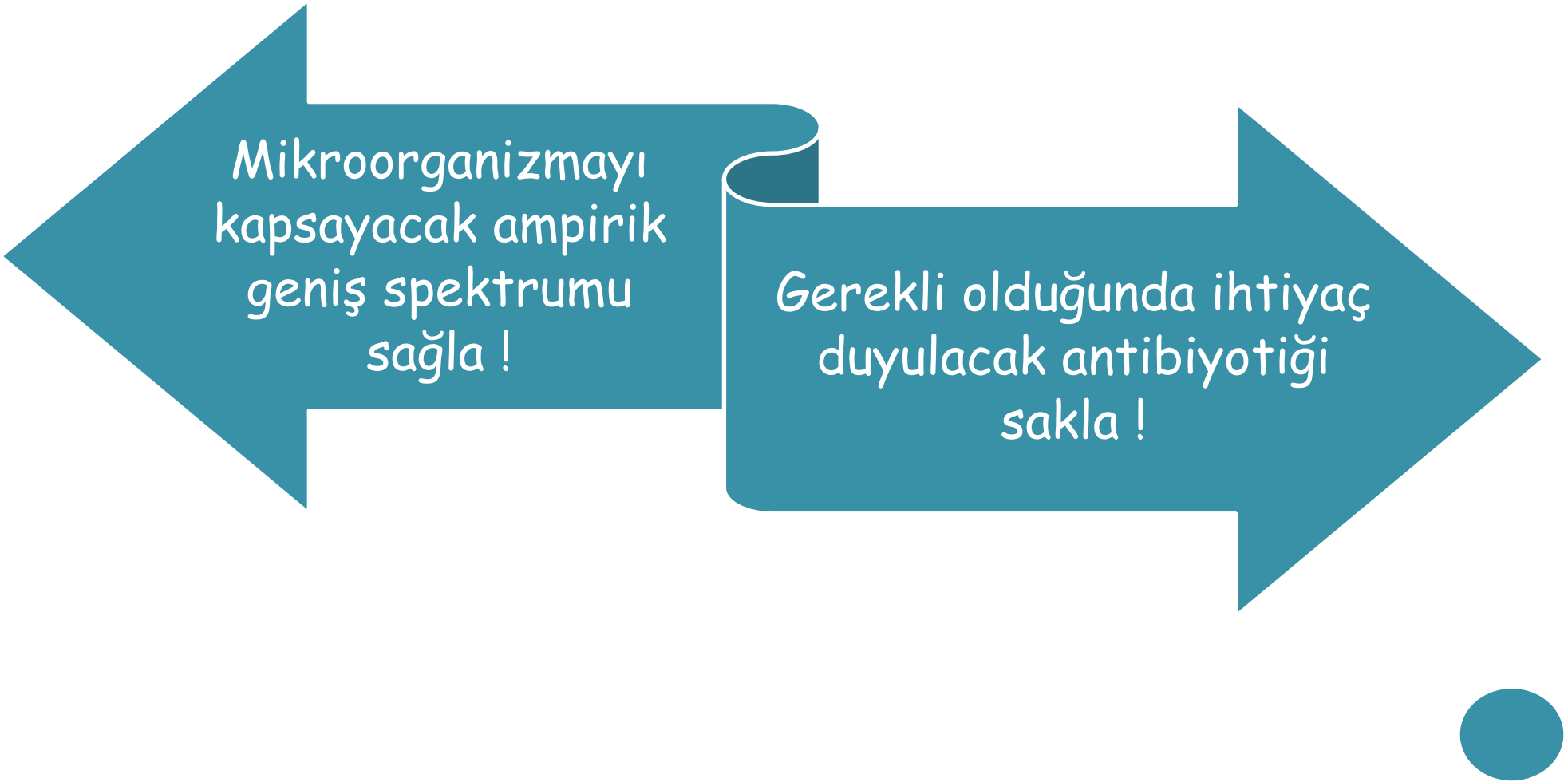
KOMBİNASYON TEDAVİSİ İLE İLİŞKİLİ YAN ETKİLER

- Takip eden yeni enfeksiyonlar
- Çoklu medikasyon ve karışık tedavi şeması
- İlaç etkileşimleri
- Ek toksisiteler...
- Maliyet

Tamma PD, et al. Combi therphy for treat of Infect Gram Neg Bacteria. Clin Microb Reviews, 2012. 25(3):450-470



KOMBINASYON YAPARKEN



Mikroorganizmayı
kapsayacak ampirik
geniş spektrumu
sağla !

Gerekli olduğunda ihtiyaç
duyulacak antibiyotiği
sakla !



DİRENÇLİ MİKROORGANİZMALARDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

- ESBL üreten Enterobacteriaceae
- Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae
- MDR *P.aeruginosa*
- ÇAD *Acinetobacter baumannii*



ESBL ÜRETEN ENTEROBACTERICEAE

RİSK FAKTÖRLERİ

- Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almak
- >60 yaş
- Komorbid hastalıklar
- Hastane ve YBÜ'de kalış
- İnvaziv alet girişimi



ESBL ÜRETEN ENTEROBACTERICEAE

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

• Karbapenemler

- Doripenem
- Biapenem
- Faropenem

• Tigesiklin

• B-laktam/B-laktamaz inhibitör kombinasyonları

- Kolistin
- Fosfomisin
- Temosilin

ESBL ÜRETEN ENTEROBACTERICEAE

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

• Karbapenemler

- Doripenem
- Biapenem
- Faropenem

• Tigesiklin

• B-laktam/B-laktamaz inhibitör kombinasyonları

• Kolistin

• Fosfomisin

• Temosilin

KARBAPENEMLER

- Doripenem, Biapenem, Faropenem

- İlk seçenek ilaçlar
- Azalmış mortalite

Endimiani A et al. *CID*. 2004;38:243-251

Paterson DL, et al. *CID*. 2004;39:31-37

- Yüksel inokulum etkisi

- Ertapenem ve doripenemde etkili

Lye DC et al. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37:831-834

Paterson DL et al. *CID*. 2009;49:291-298



ESBL ÜRETEN ENTEROBACTERICEAE

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

• Karbapenemler

- Doripenem
- Biapenem
- Faropenem

• Tigesiklin

• B-laktam/B-laktamaz inhibitör kombinasyonları

- Kolistin
- Fosfomisin
- Temosilin

TİGESİKLİN

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Komplike intraabdominal enfeksiyonlar
- Toplum kökenli pnömoniler

TİGESİKLİN

- ESBL üreten izolatlar dahil enterobactericea'ya invitro etkili
- Üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılmamalı/?
- Primer kan dolaşımı enfeksiyonlarında ?

Kelesidis T et al. *J AntimicChemoth.* 2008;62:895-904.

Falagas ME et al. *Curr Drug Metab.* 2009;10:13-21.

- İmipenem ile karşılaştırıldığında VIP'de başarısız

Freire AT et al. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;68:140-151

- MDR organizmalar (*Pseudomonas* spp.dışı) ile gelişen VIP'de tigesiklini tek başına kullanma

Kanj SS, et al. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(3):250-259.

ESBL ÜRETEN ENTEROBACTERICEAE

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

• Karbapenemler

- Doripenem
- Biapenem
- Faropenem

• Tigesiklin

• B-laktam/B-laktamaz inhibitör kombinasyonları

- Kolistin
- Fosfomisin
- Temosilin

β -LAKTAM/ β -LAKTAMAZ İNHİBİTÖRÜ KOMBİNASYONU

- Sulbaktam, klavulanat, tazobaktam
- Karbapenemlerden daha etkisiz
- Amoksisilin klavulonik asit basit sistit tedavisinde kullanılabilir
- Piperasilin-tazobaktam üriner sistemde yüksek konsantrasyonlara ulaşmasından dolayı tercih edilmeli
- Piperasilin-tazobaktam, duyarlı izolatlarında ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyemi) kullanıldığında iyi sonuçlar alınıyor

Rodriguez BJ, et al. *Arch Intern Med.* 2008;168:1897-1902
Gavin PJ, et al. *Ant Agent Chemo.* 2006;50:2244-2247
Thomson KS, et al. *Ant Agent Chemo.* 2001;45:3548-3554



ESBL ÜRETEN ENTEROBACTERICEAE

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

• Karbapenemler

- Doripenem
- Biapenem
- Faropenem

• Tigesiklin

• B-laktam/B-laktamaz inhibitör kombinasyonları

• Kolistin

• Fosfomisin

• Temosilin

KOLİSTİN

- ESBL üreten mikroorganizmalarda başarılı sonuçlar var
- CLSI'da duyarlılık sınırları kesin belli değil

Parchuri S, et al. Heart Lung. 2005;34:360-363
Segal MS, et al. Clin Infect Dis. 1999;28:1134-1138



ESBL ÜRETEN ENTEROBACTERICEAE

ÖNERİLMİYENLER

- ☯ Sefalosporinler
- ☯ Aminoglikozidler
- ☯ Florokinolonlar
- ☯ Trimetoprim sülfametaksozol



KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERICEAE

- Karbapenem MIC değerlerinde artış
- Aminoglikozidler, florokinolon ve kotrimaksazole karşı çoklu direnç mekanizmalarına sahip

Bratu S. JAC. 2005;56:128-132



KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERICEAE

TEDAVİ-TİGESİKLİN

- İnvitro duyarlılık görülse de klinik deneyimler sınırlı
- KPC ilişkili enfeksiyonu olan 55 hasta tedavi edilmiş
 - 5/7 hasta tigesiklin ile tedavi edilmiş
- KPC üreten izolatlarda birinci basamakta seçilecek ilaçlardan biri olmasına rağmen klinik başarısızlıklar görülmüş
 - Klinik/mikrobiyolojik başarısızlık
 - Primer kan dolaşımı enfeksiyonu?
 - Üriner sistem enfeksiyonu ?

Hirsch EB, et al. *JAC*. 2010;65:1119-1125
Anthony KB, et al. *CID*. 2008;46:567-570



KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERICEAE

TEDAVİ-KOLİSTİN

- KPC'de Kolistin direnci ortaya çıktı
- Buna bağlı salgın var
- Kombinasyon tedavilerinde iyi sonuçlar alınıyor

FOSFOMİSİN-RİFAMPİSİN

- Fosfomisin: Duyarlılıkları var
- Rifampisin: Kombinasyon tedavilerinde kullanılabilir

Hirsch EB, et al. *JAC*. 2010;65:1119-1125
Anthony KB, et al. *CID*. 2008;46:567-570



Karbapenemaz Üreten Enterobacteriaceae Kombinasyon Tedavisi

- Etkinliđi arttırmak ve direnç gelişimini önlemek için kombinasyon önerilebilir
- İn vitro dirençli bile olsa kombinasyon tedavisinin etkinliği araştırılmakta ama çok az klinik veri ve karşılaştırılmalı çalışma var

Peleg AY. N Engl J Med 2010;362:1804-13
Bratu S, et al. J Antimicrob Chemother 2005;56:128-32.
Kumarasamy KK, et al. Lancet Infect Dis 2010;10:597-602



Karbapenemaz Üreten Enterobacteriaceae Kombinasyon Tedavisi

Kolistin- Tigesiklin

- Kolistin monoterapisinde direnç gelişimi görülürken kombine tedavide (Tigesiklin+Kolistin) görülmemiş (0/4 olgu)

Peleg AY. N Engl J Med 2010;362:1804-13
Bratu S, et al. J Antimicrob Chemother 2005;56:128-32.
Kumarasamy KK, et al. Lancet Infect Dis 2010;10:597-602



Karbapenemaz Üreten Enterobacteriaceae Kombinasyon Tedavisi

Kolistin/Rifampisin

- Yunanistandaki KPC-2 salgınında olguların %88'ine kombine tedavi verildi ve %22 başarısızlık oldu
- Sonuçlara göre kombinasyon tedavisinin monoterapiye üstünlüğü yok

ÇAD *P.AERUGINOSA*

- İki veya daha fazla sınıf antibiyotiğe dirençli
- Başlangıçta tedavi gecikmesi → Mortalite
- Ciddi *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında tedavi



EMİRİK



ÇAD *P.AERUGINOSA*

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

• Antipseudomonal penisilinler

- Tikarsilin 6x3 gr İV
- Piperasilin 6x4 gr İV

• β -laktam/ β -laktamaz inhibitör kombinasyonları

- Tikarsilin klavulanat 6x3,1g İV
- Piperasilin tazobaktam 4x4,5g İV

• Sefalosporinler

- Seftazidim 3x2g İV
- Sefepim 3x2g İV

• Monobaktam

- Aztreonam 3x2g İV



ÇAD *P.AERUGINOSA*

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

👁️ KARBAPENEMLER

- 👁️ İmipenem 4x500 mg İV
 - 👁️ Meropenem 3x1 g İV
 - 👁️ Doripenem 3x500 mg İV
-
- 👁️ MIC değerleri doripenem < meropenem < imipenem
 - 👁️ Metallo β -laktamaz üreten *P.aeruginosa* suşlarına karşı minimal aktivite
 - 👁️ İnvitro farklılığın klinik sonuçları henüz tesbit edilmemiş
 - 👁️ Pseudomonas ve polimikrobial enfeksiyon düşünüldüğünde ampirik tedavide kullanılır
 - 👁️ MDR mikroorganizmaların seçilmesine neden olur
- 

ÇAD *P.AERUGINOSA*

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

• Florokinolonlar

- Siprofloksasin

- Levofloksasin $\Rightarrow$ Kinolon dirençli *P. aeruginosa* seçilmesi için daha riskli

• Kolistin

- 2,5-5 mg/k İM/İV 2-4 doz



ÇAD P.AERUGINOSA KOMBİNASYON TEDAVİLERİ



- ✓ Sinerjik etki
- ✓ Direnç ortaya çıkışını azaltmak
- ✓ Etki/dirençte farklı mekanizmalar

- × Maliyet
- × Yan etki

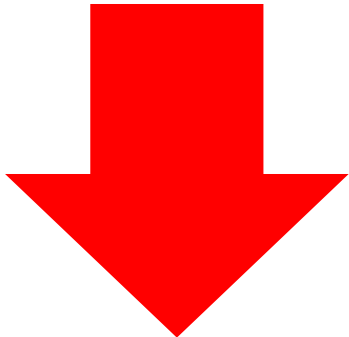


ÇAD *P.AERUGINOSA* KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

P. aeruginosa bakteriyemili hastalarda



- ♠ Kombinasyon tedavileri efektif
- ♠ Mortalite oranlarını azaltır



- ◆ Sağ kalım açısından avantajı yok
- ◆ Yan etkiler

Hilf M, et al. *Am J Med.* 1989; 87:540-546
Chamot E, et al. *AAC.* 2003; 47:2756-2764



ÇAD *P.AERUGINOSA* KOMBİNASYON TEDAVİLERİ FAYDALI MI?

1. Metaanaliz

Paul M et al. *BMJ*.
2004;328:668

64 randomize çalışma

B-laktam/B-laktam+Aminoglikozid

7500 immunkompetan ciddi enfeksiyonlu hasta

426 *P. aeruginosa* ile enfekte

Survival avantajı yok
Nefrotoksisite riski yüksek

2. Metaanaliz

Safdar N et al. *Lancet Infect Dis*.
2004;4:519-527

17 çalışma, 2 tanesi randomize

GN bakteremili hastalar

P. aeruginosa ile enfekte grupta mortalite oranları düşük

Bütün grupta mortalite değişmemiş

ÇAD *P.AERUGINOSA*

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

DİRENÇ GELİŞİMİNE ETKİSİ VAR MI?

P. aeruginosa'da kombinasyon tedavilerinin direnç gelişimini önlediğine dair klinik ve invitro çalışmalar sınırlı ve yetersiz

İmipenem +levofloksasin $\Rightarrow$ Direnç gelişimini önleyebilir

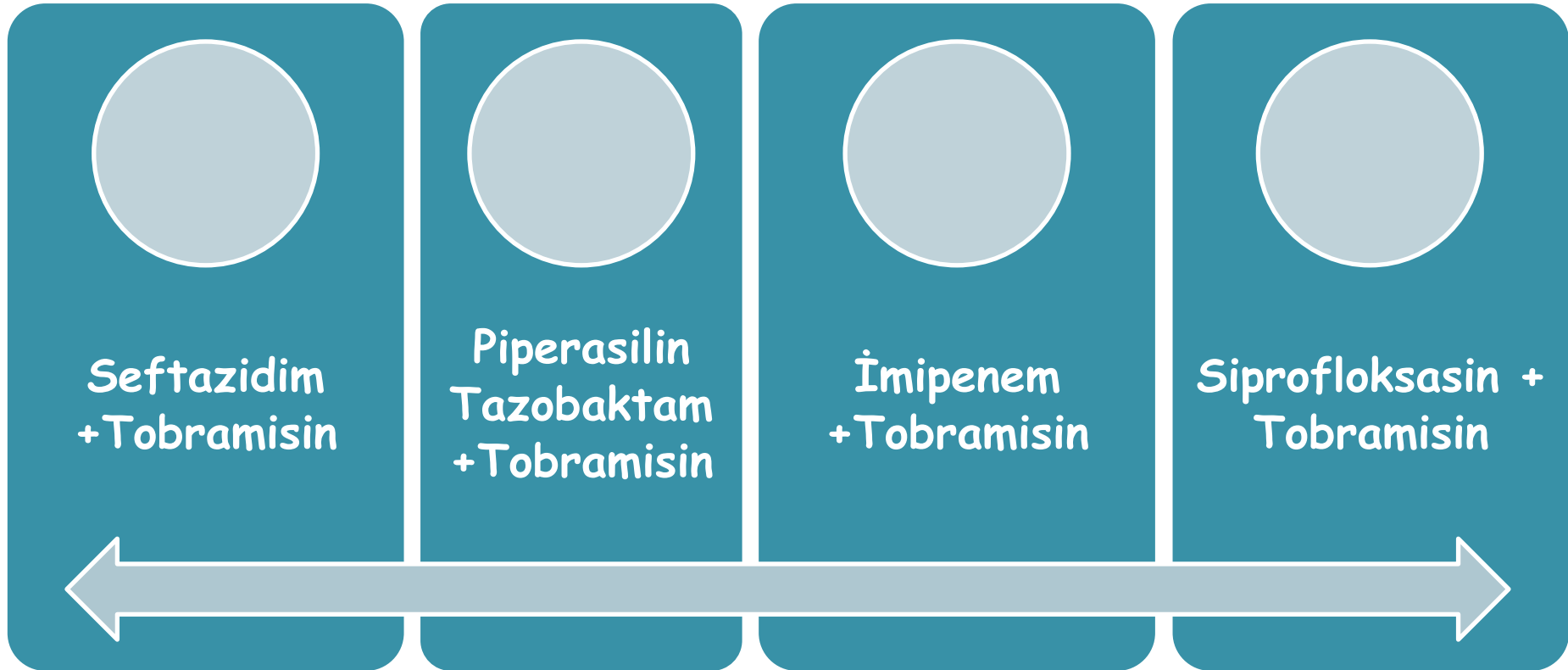
B-laktam + Aminoglikozid $\Rightarrow$ Direnç gelişimini etkilemez

Drago L et al. *JAC*. 2005;56:353-359

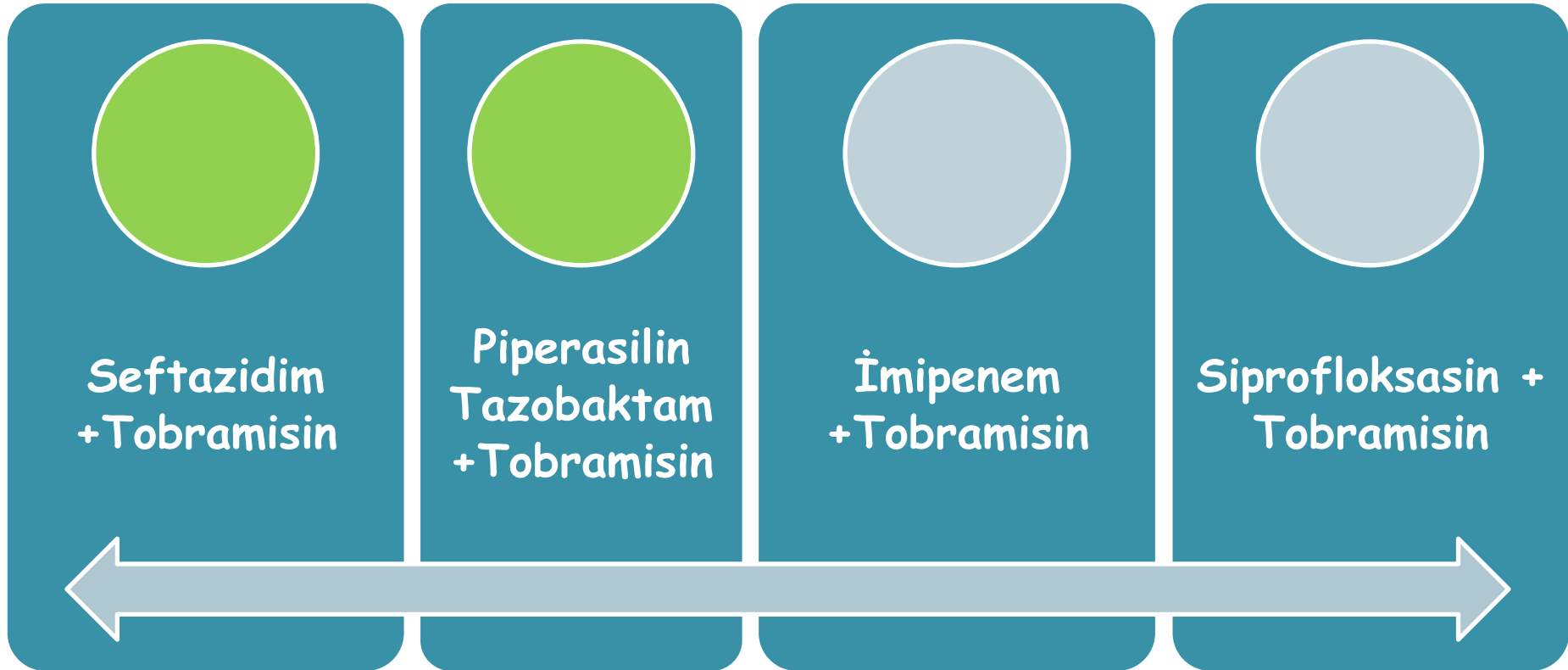
Lister PD, et al. *CID*. 2005;40(supl 29: S105-S114

Carmeli Y, et al: *AAC*. 1999,43.1379-1382.

ÇAD *P.AERUGINOSA*
KOMBİNASYON TEDAVİLERİ
HANGİLERİ SİNERJİK ?



ÇAD *P.AERUGINOSA*
KOMBİNASYON TEDAVİLERİ
HANGİLERİ SİNERJİK ?



MDR *P.AERUGINOSA*

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Florokinolon+Seftazidim/Sefepim

Tikarsilin+ Tobramisin /Rifampisin

PolimiksinB + Rifampisin

Seftazidim + Kolistin

Klaritromisin+Tobramisin

Kolistin+Rifampisin

Fish DN, et al. *JAC*. 2002; 50: 1045-1049.

Zuravleff JJ, et al. *J lab Clin Med*. 1983;101:896-902.

Urena MT, et al. *Chemotherapy*. 1975; 21:82-89.

Gunderson BW, et al. *AAC*. 2003;47:905-909.

Saiman L, et al. *AAC*. 2002;46:1105-1107.

Tİmurkaynak F, et al. *Int J Antimic Agents*. 2006;27:224-228.



ÇAD *P.AERUGINOSA* KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

- Kombinasyonlar rutin kullanılmamalı
- MDR izolatların tedavisi için kısıtlanmalı
- Bu rejimleri destekleyen klinik veriler sınırlı



ÇAD *P.AERUGINOSA*

İKİ ANTİPSEUDOMANAL AJAN İLE KOMBİNASYON TEDAVİSİ

- Nötropenik ateş
- Ciddi sepsis ve septik şok
- Pnömoni, endokardit ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlarda
- Duyarlılık sonucu alındıktan sonra tek ajan ile devam edilmeli



TABLE 1 Summary of meta-analyses comparing monotherapy with combination therapy for the definitive treatment of presumed or proven infections with Gram-negative bacteria

Reference	Trials included	Clinical outcome(s)	Clinical outcome summary statistics					Conclusion(s)
			Overall	<i>Pseudomonas</i> infections	Neutropenia	Resistance and superinfections	Acute renal injury	
80	29 RCTs; 4,795 febrile and neutropenic episodes	Clinical failure ^a	OR, 0.87; 95% CI, 0.75-1.01	Not evaluated	OR, 0.91; 95% CI, 0.77-1.09 (<500 cells/ μ l)	Not evaluated	Not evaluated	Monotherapy as effective as combination therapy
198	68 RCTs; 7,524 febrile and neutropenic episodes	Mortality, treatment failure ^b	RR, 0.87; 95% CI, 0.75-1.02 (mortality); RR, 1.11; 95% CI, 1.02-1.21 (treatment failure)	RR, 0.87; 95% CI, 0.34-2.24 (mortality); RR, 1.41; 95% CI, 0.90-2.22 (treatment failure)	RR, 0.68; 95% CI, 0.37-1.24 (mortality); RR, 1.48; 95% CI, 1.12-1.96 (<100 cells/ μ l) (treatment failure)	RR, 1.00; 95% CI, 0.86-1.18 (bacterial superinfections) ^c RR, 0.70; 95% CI, 0.49-1.00 (fungal infections)	RR, 0.45; 95% CI, 0.35-0.57	Monotherapy as effective as combination therapy; increased nephrotoxicity with combination therapy
199	47 RCTs; 8,803 febrile and neutropenic episodes	Mortality, treatment failure ^d	RR, 0.85; 95% CI, 0.72-1.02 (mortality); RR, 0.92; 95% CI, 0.85-0.99 (treatment failure)	RR, 0.78; 95% CI, 0.24-2.56 (mortality); RR, 1.46; 95% CI, 0.23-9.41 (treatment failure)	RR, 0.66; 95% CI, 0.35-1.26 (mortality); RR, 1.49; 95% CI, 1.13-1.97 (<100 cells/ μ l) (treatment failure)	RR, 0.97; 95% CI, 0.82-1.14 (bacterial superinfections) RR, 0.75; 95% CI, 0.51-1.10 (fungal infections)	RR, 0.49; 95% CI, 0.36-0.65	Monotherapy as effective as combination therapy; increased nephrotoxicity with combination therapy
194	64 RCTs; 7,586 patients	Mortality, clinical failure ^e	RR, 0.90; 95% CI, 0.77-1.06 (mortality); RR, 0.87; 95% CI, 0.78-0.97 (clinical failure)	RR, 1.50; 95% CI, 0.07-32.84 (mortality); RR, 1.01; 95% CI, 0.68-1.49 (clinical failure)	Not evaluated	RR, 0.79; 95% CI, 0.59-1.06 (bacterial superinfections); RR, 0.78; 95% CI, 0.38-1.58 (fungal infections)	RR, 0.36; 95% CI, 0.28-0.47	Monotherapy as effective as combination therapy; increased nephrotoxicity with combination therapy
212	17 studies (15 retrospective or prospective cohort, 2 RCTs); 3,077 patients	Mortality	OR, 0.96; 95% CI, 0.70-1.32	OR, 0.50; 95% CI, 0.30-0.79	Not evaluated	Not evaluated	Not evaluated	Monotherapy as effective as combination therapy; combination therapy beneficial for <i>Pseudomonas</i> bacteremia ^f
23	8 RCTs; 1,394 patients	Mortality, treatment failure ^g	OR, 0.70; 95% CI, 0.40-1.25 (mortality); OR, 0.62; 95% CI, 0.38-1.01 (treatment failure)	Not evaluated	Not evaluated	OR, 0.90; 95% CI, 0.56-1.47 (resistance) ^h OR, 0.62; 95% CI, 0.42-0.93	Not evaluated	Monotherapy as effective as combination therapy; fewer superinfections with monotherapy

27 RCTs; 356 cystic fibrosis patients	Clinical improvement, ^j bacteriologic improvement ^k	No difference in clinical or bacteriologic improvement (no overall summary statistic)	OR, 5.63; 95% CI, 2.12-14.94 (eradication of <i>Pseudomonas</i> infections)	Not evaluated	OR, 0.44; 95% CI, 0.17-1.14 (resistant strains at 2-8 wk)	OR, 1.54; 95% CI, 0.15-15.56	Monotherapy as effective as combination therapy; no conclusive results
64 RCTs and quasi-RCTs; 7,586 patients	Mortality, clinical failure ^j	RR, 1.01; 95% CI, 0.75-1.35 (mortality); RR, 1.11; 95% CI, 0.95-1.29 (clinical failure)	Not detailed but "no significant disparities" (mortality); RR, 1.02; 95% CI, 0.68-1.51 (clinical failure)	Not evaluated	RR, 0.76; 95% CI, 0.57-1.01 (bacterial superinfections) ^m RR, 0.79; 95% CI, 0.42-1.48 (fungal infections); RR, 0.88; 95% CI, 0.54-1.45 (bacterial resistance)	RR, 0.30; 95% CI, 0.23-0.39	Monotherapy as effective as combination therapy; increased nephrotoxicity with combination therapy
50 studies (37 retrospective or prospective cohort, 13 RCTs); 8,504 pts	Mortality/clinical response (aggregate outcome)	OR, 0.86; 95% CI, 0.71-1.03 OR, 0.49; 95% CI, 0.35-0.70 (severely ill)	Not evaluated	Not evaluated	Not evaluated	Not evaluated	Combination therapy improves survival in patients with septic shock
52 RCTs; >6,643 episodes	Mortality, clinical failure ⁿ	RR, 0.96; 95% CI, 0.78-1.18 (mortality); RR, 0.88; 95% CI, 0.74-1.05 (clinical failure)	RR, 3.18; 95% CI, 0.49-20.65 (mortality); RR, 1.55; 95% CI, 1.24-1.93 (clinical failure)	RR, 0.84; 95% CI, 0.61-1.14 (mortality); 1.16; 95% CI, 1.07-1.26 (clinical failure) (neutropenia not defined)	RR, 1.15; 95% CI, 0.89-1.50 (bacterial superinfections); RR, 0.67; 95% CI, 0.41-1.10 (fungal infections)	RR, 0.77; 95% CI, 0.67-0.87 (adverse effects)	Monotherapy as effective as combination therapy; increased adverse effects with combination therapy; further studies needed for <i>Pseudomonas</i> infections



ÇAD *ACINETOBACTER BAUMANII* TEDAVİ SORUNLARI

- Direnç nedeni ile tedavi edecek ajan çok az!
- Mevcut etkin ajanların kullanımı sorunlu..
- Kombinasyon? Monoterapi?
- İn vitro/ İn vivo çalışmalar tutarsız..
- Klinik çalışmaların gücü az!



ÇAD ACİNETOBACTER BAUMANİİ TEDAVİDE KULLANILACAK AJANLAR

- ☯ Karbapenemler
- ☯ Sulbaktam ve kombinasyonları
- ☯ Tigesiklin
- ☯ Polimiksinler
- ☯ Florokinolonlar
- ☯ Aminoglikozidler



ÇAD ACINETOBACTER BAUMANII TEDAVİDE KULLANILACAK AJANLAR

- ☯ Karbapenemler
- ☯ Sulbaktam ve kombinasyonları
- ☯ Tigesiklin
- ☯ Polimiksinler
- ☯ Florokinolonlar
- ☯ Aminoglikozidler



ÇİD ACINETOBACTER BAUMANİİ

KARBAPENEMLER

(İMİPENEM, MEROPENEM, DORİPENEM)

- ÇAD *A. baumannii* enfeksiyonlarında en önemli tedavi ajanı
- Artan karbapenem direnci tedaviyi zorlaştırıyor

Fishbain J, et al. CID. 2010;51(1):79-84

Falagas ME, et al. Clin Microbiol Infect. 2007; 13(8):816-19

Jones RN, et al. Diagn Microbiol Infect Dis:2005; 52:71-4



ÇAD *ACINETOBACTER BAUMANII* TEDAVİDE KULLANILACAK AJANLAR

- ☯ Karbapenemler
- ☯ Sulbaktam ve kombinasyonları
- ☯ Tigesiklin
- ☯ Polimiksinler
- ☯ Florokinolonlar
- ☯ Aminoglikozidler



ÇAD *ACINETOBACTER BAUMANNII* SULBAKTAM VE KOMBİNASYONLARI

- Asinetobakterlere in vitro %90 duyarlı
- Orta düzeyde imipeneme dirençli *A. baumannii* izolatlarına karşı etkin
- Beraberinde beta laktam bulunması aktivitesini arttırmamaktadır

Henwood CJ: Antimicrob Chemother 2002;49:479
Frank U, et al. Infection 1989;17(4):272-4



ÇAD ACINETOBACTER BAUMANII TEDAVİDE KULLANILACAK AJANLAR

- ☯ Karbapenemler
- ☯ Sulbaktam ve kombinasyonları
- ☯ Tigesiklin
- ☯ Polimiksinler
- ☯ Florokinolonlar
- ☯ Aminoglikozidler



ÇAD ACINETOBACTER BAUMANII TIGESİKLİN

- ☯ Minosiklin ve imipeneme dirençli izolatlar dahil bir çok *A. baumannii* klinik suşlarına in vitro aktivite iyi
- ☯ Ancak, tigesikline dirençli asinetobakter izolatlarını bildiren çalışmalar da mevcut
- ☯ Öncelikle asinetobakterin duyarlı olduğu diğer ajanlarla birlikte kombine olarak kullanılması gerektiği düşünülmektedir (Tigesiklinin endike olduğu durumlarda)

Jones RN, et al. J Clin Microbiol 2007;45:227-30

Waites KB, et al. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:3479-84



ÇAD ACINETOBACTER BAUMANİİ TEDAVİDE KULLANILACAK AJANLAR

- ☯ Karbapenemler
- ☯ Sulbaktam ve kombinasyonları
- ☯ Tigesiklin
- ☯ Polimiksinler
- ☯ Florokinolonlar
- ☯ Aminoglikozidler



ÇAD ACINETOBACTER BAUMANİİ KOLİSTİN (POLİMİKSİN E)

- ÇAD *A. baumannii* izolatları büyük oranda polimiksinlere duyarlı
- ÇAD *A. baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmakta



KOLİSTİN TEDAVİSİ İLE İLGİLİ PROBLEMLER

- ☯ Uygulama yolu?
- ☯ Doz?
- ☯ Yan Etkiler?
- ☯ İn vitro sonuçların kliniğe yansımaları nasıl?
- ☯ Direnç gelişiyor mu?
- ☯ Direnci doğru değerlendirebiliyor muyuz?
- ☯ Monoterapi mi kombinasyon mu?
- ☯ Ciddi hastalarda tedavi cevabını doğru değerlendirebiliyor muyuz?



KOLİSTİN-YAN ETKİ

- ☯ Nefrotoksisite (%20-25)
- ☯ Nörotoksisite (%7-29)
 - ☯ İlacın serum düzeyi 1-2 $\mu\text{g/ml}$ 'ye ulaştığında
 - ☯ Yüzde kızarmayla birlikte parestezi, vertigo, ataksi, anlamsız konuşma, uyku hali veya mental konfüzyon
- ☯ Kürar benzeri etki ile nöromusküler blokaj
 - ☯ 100 mg/L > seviyelerde
- ☯ Ateş ve cilt döküntüleri gibi allerjik reaksiyonlar nadir



KOLİSTİN-KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Karbapenemler
Rifampisin

Tigesiklin
Sulbaktam

+

+

Kolistin

+

+

Amikasin
Fosfomisin
Azitromisin

Vankomisin
Teikoplanin

ÇAD ACINETOBACTER BAUMANİİ TİGESİKLİN İLE İN VİTRO KOMBİNASYONLAR

ÇAD *A. Baumannii* izolatlarına karşı çeşitli antibiyotiklerle kombinasyonunun in vitro etkinliğini test etmek



% 5.9 sinerji (levofloxacin, amikacin, imipenem, ve kolistin)
% 85.7 fark yok
% 8.3 antagonizm (piperasilin/tazobaktam)



ÇAD *A. baumannii* infeksiyonlarında
Tigesiklinin kombine kullanımı sinerji yaratabilir

KOLİSTİN-RİFAMPİSİN KOMBİNASYONU

- Med
- infek
- Kolis
- APA
- 16 n

SONUÇ

Bütün hastalar iyi seyretti
Sadece 3 hastada orta düzeyde
hepatotoksisite gelişti

- 9 bakter

KOLİSTİN+RİFAMPİSİN KOMBİNASYONU ÜMIT VERİCİ

- 1 menenjit: İntratekal Kolistin+IV Rifampisin

KOLISTIN-RIFAMPİSİN KOMBİNASYONU

• Me

A. b

• Kol

cev

• AP

• 19 no

SONUÇ

Mortalite:6/29 (%21)

Renal toksisite: 3/29 (%10)

Nörotoksisite yok

Kolistin+Rifampisin kombinasyonu
ÇAD *A. baumannii* Enfeksiyonlarında
ETKİN ve GÜVENLİ

IV Rifampisin (EX-10mg/kg)

KOLİSTİN

MONOTERAPİ ? KOMBİNASYON ?

258 hasta,
Pnömoni %60
Bakteriyemi %13
Abdominal Enfeksiyon %13
SVK ilişkili enfeksiyon %13

Acinetobacter baumannii %65.9
Pseudomonas aeruginosa %26.4
Klebsiella pneumoniae %7
Staphylococcus aureus %0,4
Clostridium cloacae %0.4

Kombinasyon tedavisinin
sağkalım açısından
avantajı yok

Kolistin	
Kolistin + Meropenem	%85.3
Kolistin + Pip/Tazo	%64.7
Kolistin + Amp/Sulb	%75
Kolistin + Diğer	%61.3

Ortalama kolistin süresi 17.9 gün
İnfeksiyon iyileşmesi: %79.1
Nefrotoksisite: %10

SONUÇ

- ÇAD patojenlerin tedavisi zor
- Tedavi seçenekleri sınırlı
- Kombinasyon tedavilerinin etkinliğini göstermek için kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç var





TEŞEKKÜRLER