



Çoğul Dirençli Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonları - Tedavi

Dr. Halis Akalın

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Sorunlar

- Hangi bakteriler?
- Çoklu direnç nedir?
- Direnç durumu? Mekanizmalar?
- Sulbaktam
 - Farmakokinetik
 - İn vitro sonuçlar
 - Doz, Monoterapi - Kombinasyon
 - Klinik sonuçlar
 - İnhalasyon tedavisi
- Tigesiklin
- Uzamış karbapenem infüzyonu

Dirençli Gram Negatif Basiller

- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Çoklu Direnç–Uzlaşma Toplantısı-2011

- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus* spp.
- *Enterobacteriaceae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter* spp.

Magiorakos AP et al. Clin Microbiol Infect 2011

Table 1e. *Acinetobacter* spp.; antimicrobial categories and agents used to define MDR, XDR and PDR

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Results of antimicrobial susceptibility testing (S or NS)
Aminoglycosides	Gentamicin	
	Tobramycin	
	Amikacin	
	Netilmicin	
Antipseudomonal carbapenems	Imipenem	
	Meropenem	
	Doripenem	
Antipseudomonal fluoroquinolones	Ciprofloxacin	
	Levofloxacin	
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Piperacillin-tazobactam	
	Ticarcillin-clavulanic acid	
Extended-spectrum cephalosporins	Cefotaxime	
	Ceftriaxone	
	Ceftazidime	
	Cefepime	
Folate pathway inhibitors	Trimethoprim-sulfamethoxazole	
Penicillins + β -lactamase inhibitors	Ampicillin-sulbactam	
Polymyxins	Colistin	
	Polymyxin B	
Tetracyclines	Tetracycline	
	Doxycycline	
	Minocycline	

Criteria for defining MDR, XDR and PDR in *Acinetobacter* spp.

MDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories

XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories,

PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed

HITIT-II-2007 Duyarlılık

- *Escherichia coli* - ESBL(+)-%42
- *Klebsiella pneumoniae* - ESBL(+)-%41
- *Pseudomonas aeruginosa*
 - İmipenem %70
 - Piperasilin/tazobaktam %82
- *Acinetobacter baumannii*
 - İmipenem %45
 - CFP/Sulb %48
- 2004-2005, CTX-M(%71.4), TEM (%49.4) ve SHV(%46.7)

Gür D et al. J Chemother 2009

Gür D et al. Mikrobiyol Bul 2008

Fosfomisin

- GSBL(+) *E.coli* %96.8(1604/1657)
- GSBL(+) *K.pneumoniae* %81.3(608/748)

Falagas ME et al. Lancet Infect Dis 2010

- GSBL(+) *E.coli* %95.9(231/241)-HK
%98.1(101/103)-TK

Pullukçu H et al. Turkish J Med Sci 2008

Fosfomisin

- 31 çalışmanın gözden geçirilmesi
- Günlük doz 2-24 g/gün, 6-8 saatte bir
- 5-21 gün
- Tek başına veya kombinasyon
- Klinik başarı %81.2

Falagas ME et al. Clin Infect Dis 2008

Klebsiella pneumoniae - Karbapenemaz(+)

- Metallo-beta-laktamaz(VIM, IMP)
- Oksasilinaz(OXA-48)
- KPC
 - 1996 yılında saptandı
 - Plazmid tarafından kodlanıyor
 - Tek başına direnç oluşturmaz, duyarlılığı azaltır
 - Direnç için dış membran permeabilitesinde azalma gerekir

Nordmann P et al. Lancet Infect Dis 2009

Klebsiella pneumoniae

■ OXA-48

Carrer A et al. Antimicrob Agents Chemother 2008

Aktaş Z et al. Chemother 2008

■ VIM-1

Yıldırım İ et al. J Chemother 2007

■ OXA-48 + CTX-M + Dış membran protein kaybı

Gülmez D et al. Int J Antimicrob Agents 2008

KPC(+) *K. pneumoniae* -Tedavi

- 41 bakteriyemi
- Ortanca yaş 62(25-90)
- KİKDE(%31.7), HKP(%24.4), ÜSE(%17.1)
- 28 günlük mortalite %39
- Kombinasyon tedavisi(kesin tedavi olarak) yaşamın devamı açısından bağımsız koruyucu faktör (OR 0.07, p=0.02)

Qureshi Z et al. Antimicrob Agents Chemother 2010

KPC(+) *K. pneumoniae* -Tedavi

- Kombinasyon – mortalite 2/15(%13.3)
- Monoterapi – mortalite 11/19(%57.8), $p=0.01$
- En sık kombinasyon
 - Karbapenem + Kolistin
 - Karbapenem + Tigesiklin

Qureshi Z et al. Antimicrob Agents Chemother 2010

KPC(+) *K. pneumoniae* - Fosfomisin

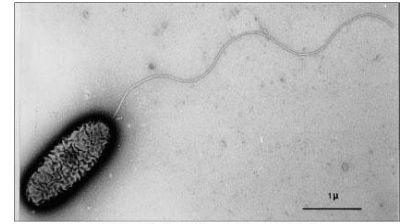
- 11 erişkin hasta
- Bakteriyemi, VIP, ÜSE, CAE
- Fosfomisin 4x4 g IV
- Renal yetm veya >70 yaş 4x2 g IV
- Kombinasyon(Kolistin 6, Genta 3, Pip/Tazo 1)
- Hastane içi mortalite %18.2

Michapoulos A et al. Clin Microbiol Infect 2010

Kolistine Dirençli *K.pneumoniae*

- Pnömoni + Sekonder bakteriyemi
- Tigesiklin(S), amikasin (I) ve fosfomisin(S)
- TİG+AMİK=I ve TİG+Kol=I
- Kolistin (350mg/gün IV + 75 mg inhalasyon)
- Tigesiklin(200 mg/gün IV)
- Amikasin(2x500mg IV)
- SVK çekilmiş
- Sonuç: Kür

Pseudomonas aeruginosa



© Elsevier 2004. Infectious Diseases 2e - www.idreference.com

- Pseudomonadaceae ailesindeki en önemli tür
- Toprak, su ve bitkilerde bulunuyor
- Dış ortam koşullarına dayanıklı
- Sağlıklı insanlarda bulunabilir
- Nemli ortamı sever, su ve su sistemleri
- Nozokomiyal enfeksiyonlar, kistik fibroz
- YBÜ'de endojen-çapraz kontaminasyon



© Elsevier 2004. Infectious Diseases 2e - www.idreference.com

Direnç Mekanizmaları

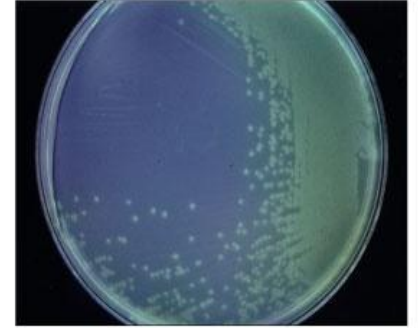
- Dış membran geçirgenliğinde azalma(Opr D kaybı)
- Beta-laktamazlar(OXA-11,14,16, VİM-5,PER-1,OXA-10)
- Aktif pompa sistemleri(MexAB-OprM)
- Hedef bölgenin değişimi

Livermore DM. JAC 2001

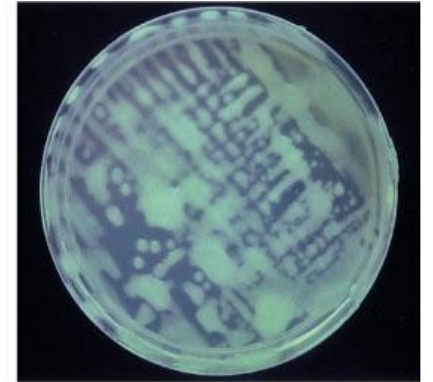
Gülay Z. ANKEM Derg 2005

Vahaboğlu H. AAC 1997

Aktaş Z. Clin Microbiol Infect 2005



© Elsevier 2004. Infectious Diseases 2e - www.idreference.com



© Elsevier 2004. Infectious Diseases 2e - www.idreference.com

Pseudomonas aeruginosa

- VIM, IMP-1

Özgümüş OB et al. Microb Drug Resist 2007

- VIM-2

Yakupoğulları Y et al. J Antimicrob Chemother 2007

- VIM-5

Bahar G et al. J Antimicrob Chemother 2004

P.aeruginosa Enfeksiyonlarında Tedavi

- Ciddi enfeksiyonlar
Beta-laktam + Aminoglikozid veya Kinolon
- Komplike Olmayan ÜSE
Monoterapi

Çoklu Dirençli *P.aeruginosa* Tedavisi

■ Kombinasyon(in vitro)

Tikarsilin + Tobramisin + Rifampin

Seftazidim veya sefepim + Kinolon

Seftazidim + Kolistin

Polimiksin B + Rifampin

Polimiksin B + İmipenem

Azitromisin + Tobramisin + Doksisisiklin + TMP veya Rifampin

■ Kombinasyon(klinik)

Sefepim + Amikasin

Polimiksin B + (karbapenem veya aminoglikozid veya kinolon veya beta-laktam)

Stenotrophomonas maltophilia

- 2000-2004, 153 hasta-190 izolat
- %67.9 enfeksiyon-%32 kolonizasyon
- Bakteriyemi(%36.5)-Pnömoni(%28.8)
- Mortalite %25
 - TMP-SMX %94
 - Tik/Klav %79
 - Siprofloksasin %53.3

Çaylan R et al. Mikrobiyoloji Bülteni 2005

Stenotrophomonas maltophilia

- 30 bakteriyemi-30 kontrol
- Hazırlayıcı faktörler: SVK, Aminoglikozid ted.
- Bakteriyemi kaynağı: SVK, Akciğerler, Yumuşak doku
- Mortalite %30(Atfedilen mortalite %26.7)
 - İmipenem-R
 - TMP-SMX %89.6
 - Siprofloksasin %86.2

Şenol E et al. Clin Infect Dis 2002

Stenotrophomonas maltophilia

- Direnç:İmipenem %98.5, Meropenem %98,
TMP-SMX %28.3, Siprofloksasin %92.2
Gülmez D et al. Clin Microbiol Infect 2005
- TMP-SMX + (seftazidim, siprofloksasin, gentamisin,
tobramisin) > TMP-SMX
Zelenitsky SA et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2005
- Tik/Klav + Siprofloksasin %44 sinerjik
TMP + Tik/Klav %47 sinerjik

Gabriel PS et al. Antimicrob Agents Chemother 2004

Stenotrophomonas maltophilia

- Kombinasyon tedavisi
- TMP/SMX(TMP $\geq$ 15 mg/kg/gün)

Safdar A. Clin Infect Dis 2007

- TMP/SMX(2x320/1600mg IV) veya Levofloksasin veya Moksifloksasin + Tik/Klav veya Seftazidim(3x2 g IV) veya Sefepim(2x2 g IV)

Muder RR. Semin Respir Crit Care Med 2007

Stenotrophomonas maltophilia

- TMP/SMX dışındaki seçeneklerde klinik başarı :
49 hastanın değerlendirilmesi
 - Siprofloksasin monoterapisi ya da kombinasyonu %90
 - Seftriakson ya da seftazidim kombinasyonu %75

Falagas ME et al. J Antimicrob Chemother 2008

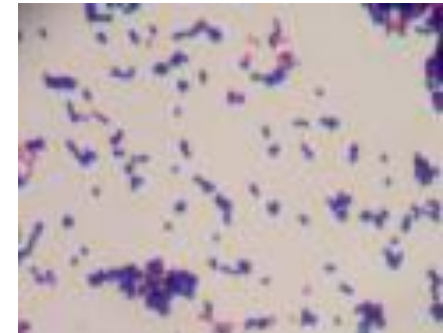
- Ciddi enfeksiyonlar
 - TMP/SMX + Tik/Klav, TMP/SMX + Florokinolon,
Polimiksin + Rifampin

Nyc O. Folia Microbiol 2010

- Menenjit
 - TMP/SMX + Sipro(2x400mg IV)
Yemişen M et al. Int J Infect Dis 2008

Acinetobacter spp.

- *A.baumannii*-
A.calcoaceticus-3-13TU
- *A.baumannii* en sık etken
- Toprak, su ve çevrede bulunur
- Sağlıklı insanlarda bulunabilir
- Kuruluğa oldukça dayanıklıdır



A.baumannii - Direnç Mekanizmaları

- Beta-laktamazlar
 - Kromozomal sefalosporinazlar(AmpC)
 - PER-1, VEB-1
- Karbapenem direnci
 - Dış membran proteinlerinde azalma
 - PBP'lerde değişme
 - A,B ve D sınıfı karbapenemazlar
 - IMP, VIM
 - OXA-23,24,25,26,27,40

Van Looveren M et al. Clin Microbiol Infect 2004

Vahaboğlu H et al. Antimicrob Agents Chemother 1997

Acinetobacter baumannii

- OXA-58, OXA-23

Gür D et al. J Med Microbiol 2008

- OXA-51, OXA-58

Vahaboğlu H et al. J Antimicrob Chemother 2006

A.baumannii - VIP

- 81 VIP(41 *A.baumannii*)
- *A.baumannii* için bağımsız risk faktörü
 - Pnömoni öncesinde antibiyotik kullanımı
- İmipenem dirençli *A.baumannii*(26 olgu)
 - Pnömoni öncesinde imipenem kullanımıbağımsız risk faktörü
- Hastane içi mortalite
 - Acinetobacter baumannii* 27/41=%65.9
 - Diğer bakteriler 25/40=%62.5

A.baumannii - Bakteriyemi

- 233 YBÜ hastasında bakteriyemi
- 42 *A.baumannii* - 35 diğer GNB
- *A.baumannii* bakteriyemisi
Mortalite
 $22/42 = \%52^*$
- Diğer GNB bakteriyemisi
Mortalite
 $17/35 = \%49^*$
- Tüm bakteriyemiler
(*A.baumannii* dışında)
Mortalite
 $78/191 = \%41^*$
*Fark anlamlı değil

Bağımsız risk faktörleri

- İmmün sist. bask.
- Yatışta solunum yetmezliği
- Öncesinde antibiyotik kullanımı
- Öncesinde sepsis atağı
- Günlük invazif işlem sayısı

Garcia Garmendia JL et al.
Clin Infect Dis 2001

A.baumannii - Bakteriyemi

- *A.baumannii* bakteriyemisi olan 45 hastada mortalite %42.2
- Kontrol grubu 90 hastada mortalite %34.4
- Atfedilen mortalite %7.8
- ABD
- 49 Merkez
- 166 *A.baumannii* bakteriyemisi
- Mortalite %32

Blot S et al. Intensive Care Med
2003

Wisplinghoff H et al. Clin Infect Dis
2000

A.baumannii - Tedavi

- Etkili antibiyotikler
 - Karbapenemler
 - Ampisilin/sulbaktam
 - Sefoperazon/sulbaktam
 - Polimiksin B
 - Polimiksin E(KOLİSTİN)
 - Amikasin, tobramisin
 - Seftazidim
 - Siprofloksasin, Levofloksasin, Ofloksasin

Urban C et al. Clin Infect Dis 2003

Van Looveren M et al. Clin Microbiol Infect 2004

A.baumannii - Tedavi

- Monoterapi ile kombinasyonu karşılaştıran klinik çalışma yok

Cisneros JM et al. Clin Microbiol Infect 2002

- Ciddi enfeksiyonlarda ve/veya altta yatan hastalığı olan hastada kombinasyon tedavisi öneriliyor

Urban C et al. Clin Infect Dis 2003

ATS Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2005

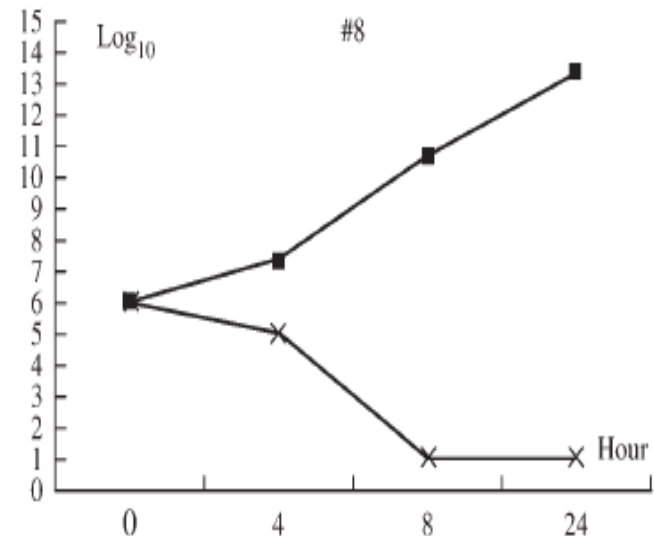
Murray CK et al. Curr Opin Infect Dis 2005

SULBAKTAM

- Serum yarı ömrü 1.1-1.3 saattir.
- Cmax:1000 mg infüzyonu takiben 43 µg/ml olarak belirlenmiştir.
- Aynı dozda intramusküler (IM) uygulaması sonrası ise 28 µg/ml'dir.

Karbapenem R - *A. baumannii*

Antibiotics	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)
Imipenem ^a	32	32
Colistin ^b	1	1
Tigecycline ^c	2	4
Sulbactam ^d	16	32
Rifampicin ^e	4	4



■ IMP + Sulbaktam
7/8 sinerji

Song JY et al. J Antimicrob Chemother 2007

- Karbapenem + Sulbaktam in vitro etkili
fakat klinik olarak yeterli yanıt yok(%17)

Lee CM et al. Scand J Infect Dis 2005

Kolistin ve Tigesiklin dışında tüm Ab'lere dirençli *Acinetobacter* n:16

Sinerji veya aditif etki

- A/S + DOR veya IMP (44%)
- IMP + COL (38%)
- DOR + COL (31%)
- RIF + A/S (44%)

- COL + TGC ve COL + RIF sinerjistik değil

A.baumannii - Tedavi

- Bakteriyemilerde imipenem veya ampisilin/sulbaktam monoterapisi etkili

Jellison TK et al. Pharmacotherapy 2001

- HKP'de imipenem veya meropenem monoterapisi ile *A.baumannii* eradikasyon oranı düşük

Verwaest C et al. Clin Microbiol Infect 2000

Lerma FA et al. J Chemother 2001

Sulbaktam - Tedavi

- İmipenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonu
-Ampisilin/Sulbaktam %67.5 klinik yanıt

Levin AS et al. Int J Antimicrob Agents 2003

- Yüksek doz Ampisilin/Sulbaktam, Kolistin kadar etkili

Betrosian AP et al. J Infection 2008

Sulbaktam + Kolistin

- Meropenem ve sulbaktam dirençli *A. baumannii* menenjitinde tedaviye kolistin eklenmesi serum ve BOS bakterisidal aktivitesini artırmış
- *A. baumannii* : Sulbaktam ve Meropenem dirençli
- Kolistin + Sulbaktam, tek başına kolistine ve diğer kombinasyonlara göre daha etkili

KOLİSTİN

- *Bacillus polymyxa subspecies colistinus*
- Polimiksin A-E, 1947
- Polimiksin B ve Polimiksin E(Kolistin)
- 1950-1980 yılları arasında yoğun kullanım
- Nefrotoksisite
- Kistik fibroz

Etki Mekanizması

- Hedefi hücre membranıdır
 1. Katyonik peptid olan kolistin, bakteri dış membranındaki anyonik LPS ile elektrostatik olarak etkileşir
 2. Hücre membranında düzensizlik
 3. LPS'yi stabil tutan magnezyum ve kalsiyumun yerini değiştirir
 4. Permeabilite bozukluğu sonucu ölüm
- Anti-endotoksin etki
- Konsantrasyona bağımlı etki

Spektrum

- *Acinetobacter* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella* spp.
- *Enterobacter* spp.
- *Escherichia coli*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Kolistine Dirençli Bakteriler

- *Serratia* spp.
- *Proteus* spp.
- *Providencia* spp.
- *Burkholderia cepacia*
- *Morganella* spp.
- *Moraxella catarrhalis*

- Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
100 *A.baumannii*-E test-Direnç yok

Sınırtaş M et al. Int J Infect Dis 2009

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
66 MDR *A. baumannii* – E test- Direnç yok

Dizbay M et al. Int J Antimicrob Agents 2008

- MDR *A. baumannii* – Kolistin direnci %27.5(n=51)

Eser OK ve ark. Mikrobiyol Bul 2009

- *A.baumannii*'de kolistine karşı heterorezistans

Li J et al. Antimicrob Agents Chemother 2006

Kombinasyon-In vitro Sonuçlar

➤ *A.baumannii*

- Kolistin + rifampisin
- Kolistin + amikasin
- Kolistin + imipenem
- Kolistin + doksisisiklin

Giamarellos-Bourboulis E et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2001

Timurkaynak F et al. Int J Antimicrob Agents 2006

Haddad FA et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005

Bratu S et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005

Kolistin(Polimiksin E)

- Kolistin + rifampisin in vitro sinerjik

Giamarellos-Bourboulis EJ et al. Diagnostic Microbiol Infect Dis 2001

Hogg GM et al. J Antimicrob Chemother 1998

Timurkaynak F et al. Int J Antimicrob Agents 2006

Kolistin Dirençli

Acinetobacter baumannii

- Kolistin + sulbaktam sinerjik
- Direnç mekanizması: Lipid A modifikasyonu

Kempf M et al. Int J Antimicrobial Agents 2012

KOLİSTİN – KOLİSTİMETAT SODYUM

1 mg Kolistin baz = yaklaşık 2,4 mg Kolistimetat sodyum

COLİMYCIN / KOÇAK'ta: 384 mg Kolistimetat sodyum var

1 mg Kolistin baz = 30.000 IU

1 mg Kolistimetat sodyum = 12.500 IU

1.000.000 IU
sodyum = 80 mg Kolistimetat

1.000.000 IU = 33.3 mg Kolistin Baz

150 mg Kolistin = 4.500.000 IU

Kolistin

- Cmax 2-14 µg/ml
- Proteine bağlanma %90
- Serum yarılanma ömrü 13.6 saat
- 9 mü/gün : Cmax 2.3 µg/ml

Zavascki AP et al. Expert Rev Anti Infect Ther 2010

Kolistin (Sanford, Aralık 2012)

- Konsantrasyona bağımlı etki
- Bakterisidal
- Tek doz sonrası(150 mg baz IV) Cmax 5-7.5 µg/ml
- Proteine bağlanma %50
- Serum yarılanma ömrü 2-3 saat
- Vd 0.34 L/kg
- Gebelikte C grubu
- Aminoglikozidler, AmB-d, Vankomisin ile birlikte nefrotoksisite artışı

Kolistin

- Kararlı düzeylere 2.günde ulaşıyor
- Yükleme dozu gerekli
- CMS ve kolistin renal yoldan atılıyor
- CMS ve kolistin hemodiyalizle atılıyor
- Sürekli hemofiltrasyonda 6 MU/gün

Couet W et al. Clin Pharmacol Ther 2011

Plachouras D et al. Antimicrob Agents Chemother 2009

Garonzik SM et al. Antimicrob Agents Chemother 2011

Kolistin - Doz Ne Olmalı ?

- Yükleme dozu (Kolistin baz)
 $3.5 \times 2 \times \text{Vücut ağırlığı}$ (ideal veya gerçek-düşük olanı kullanılır)
- İdame doz (yükleme dozundan 12 saat sonra geçilmesi ve 8-12 saatte bir verilmesi önerilmektedir)
 $3.5 \times [(1.5 \times \text{CrCl}) + 30]$
- $\text{CrCl} = \text{CrCl} \times \text{vücut yüzeyi} / 1.73 \text{ m}^2$
- İdame günlük maksimum doz < 475 mg

Colimycine - Prospektüs

■ Yükleme dozu

- 5 mg/kg (300 mg'ı geçmeyecek şekilde)
- Kreatinin klirensinden bağımsız bir şekilde
- Diyalize girmeyen tüm hastalar için

Acinetobacter baumannii

- Nozokomiyal pnömoni(16)
Kolistin(inhalasyon, 3x1 MU) +
Rifampisin(intravenöz 2x10mg/kg)
Tüm hastalarda iyileşme
- Bakteriyemi(9)
Kolistin(intravenöz, 3x2 MU) +
Rifampisin(intravenöz 2x10 mg/kg)
Tüm hastalarda iyileşme

Acinetobacter baumannii

- Nozokomiyal pnömoni(14)
Kolistin(IV, 3x2 MU) + Rifampisin(IV, 600 mg)
Ortalama 12 gün(2-24 gün)
Mortalite 7/14

Petrosillo N et al. Clin Microbiol Infect 2005

Kolistin + Meropenem

	Kolistin(%)	Kolistin+Meropenem(%)	
Klinik Yanıt	12/14(85.7)	39/57(68.4)	p=0.32
Mortalite	0/14	4/57(36.8)	p=0.007
<i>P.aeruginosa</i>	9/17	16/58	
<i>A.baumannii</i>	5/17	32/58	

Falagas ME et al. Clin Microbiol Infect 2006

Kolistin: Monoterapi-Kombinasyon

■ Klinik çalışmalar

- Kolistin monoterapisinde kolistin + meropenem kombinasyonuna göre mortalite daha düşük

- Kolistin(kür veya iyileşme) %57-78

- Kombinasyon(kür veya iyileşme) %67-74

Petrosillo N et al. Clin Microbiol Infect 2008

Kolistin Tedavisi

- 2000-2007, Atina
- MDR gram negatif, 258(222'si YBÜ)
 - 170 *A. baumannii*
 - 68 *P. aeruginosa*
 - 18 *K. pneumoniae*
 - 1 *S. maltophilia*
 - 1 *E. cloacae*
- 135 izolat sadece kolistine duyarlı
- 155 pnömoni, 33 bakteriyemi, 22 abdominal enfeksiyon

Falagas ME et al. Int J Antimicrob Agents 2010

Kolistin Tedavisi

- Ortalama kolistin süresi 17.9 gün
- Tedavi başarısı
 - Kolistin, Kolistin + Meropenem %83.3
 - Kolistin + Pip/Tazo %64.7
 - Kolistin + Amp/Sulb %75
 - Kolistin + Diğer %61.3
 - Kolistin = Kolistin + Meropenem
- Yüksek doz – Düşük mortalite

Yükleme ve Yüksek Doz: Klinik Sonuç

- 300 mg yükleme – 2x150 mg idame
- 28 atak, 18 KDE ve 10 VIP
- *A.baumannii*(13), *K.pneumoniae*(13),
P.aeruginosa(2)
- 14 monoterapi, 14 kombinasyon(AG veya Karbapenem)
- Klinik kür: %82.1
- Akut böbrek hasarı %17.8

Pnömoni ve Kolistin İnhalasyon

- Hayvan pnömoni çalışmasında intravenöz uygulama sonrası akciğer dokusunda kolistin saptanamamış
- Nebulizasyon uygulaması sonrası akciğer dokusunda kolistin saptanmış

Lu Q et al. Intensive Care Med 2010

Niçin Kolistin Saptanamıyor?

- Sadece serbest form ölçülmesi nedeniyle dokuya bağlı form ölçülememiş olabilir
- Yapılan tavşan çalışmalarında intravenöz uygulama sonrası bağlı formda kolistin saptanmış

Imberti R et al. Intensive Care Med 2010
Ziv G et al. J Vet Pharmacol Therapy 1982
Kunin CM et al. J Infect Dis 1971

BAL Sıvısında Kolistin

- 13 erişkin VİP
- Kolistin 3x2 MIU IV
- 2 günlük tedavi sonrası BAL sıvısında kolistin saptanamamış

Imberti R et al. CHEST 2010

- 2 hasta içeren bir çalışmada ise, 3x 225 mg IV uygulama sonrası ALF'de serumdan daha yüksek seviyelerde saptanmış
- Farklı sonucun nedenleri: BAL'ın dilüe olması ve ölçüm yöntemi alt sınırı

Markou N et al. CHEST 2011

Kolistin - İnhalasyon Tedavisi

- 2005-2008, ÇİD VİP tedavisi
- Retrospektif, vaka-kontrol
- Kolistin(43) ile kolistin + inhale kolistin(43) karşılaştırılması
- Sadece kolistine duyarlı *A.baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*
- E test, ≤ 2 mg/L duyarlı
- Kolistin 3x3 MIU intravenöz
- Aerosol 2x1 MIU

Kolistin - İnhalasyon Tedavisi

- 66/86 *A. baumannii*
- Kolistin (IV) ortalama süresi 10(4-36) gün
- Kolistin(Aerosol + IV) ortalama süresi 13 (5-56) gün
- Bakteriyolojik eradikasyon oranları arasında fark yok
- Klinik başarı ve mortalite açısından anlamlı fark yok

Kolistin - İnhalasyon Tedavisi

- 2005-2007, Atina
- 121 VİP (92 olguda etken *A. baumannii*)
- 78 hasta(İV + inhalasyon), 18'inde etkili 3.antibiyotik
- 43 hasta sadece İV almış
- Klinik iyileşme
 - İV + inhalasyon 62/78(%79.5)
 - İV 26/43(%60.5),p=0.025

Kolistin - İnhalasyon Tedavisi

- Aynı anda başka bir antibiyotik almayan grup
 - İV + inhalasyon 46/60(%76.7)
 - İV 22/38(%57.9),p=0.049
- Hastane içi mortalite
 - İV + inhalasyon 31/78(%39.7)
 - İV 19/43(%44.2),p=0.69
- Çok değişkenli analizde mortalite için risk fak.
 - Yüksek APACHE II skoru
 - Malignite
 - Düşük İV kolistin/gün

Kolistin – VIP- İnhalasyon

- <40 kg 2 x 0.5 milyon ünite
- >40 kg 2 x 1 milyon ünite
- Ciddi veya tekrarlayan enfeksiyonlarda 3 x 2 milyon ünite'ye çıkılabileceği destekleniyor
- Spontan solunumu olan hastalarda 1 milyon ünite
- Kolistin 4 ml SF'e eklenir ve solüsyon 8 l/dk oksijen ile nebulize edilir
- FDA onayı yok

Acinetobacter Menenjitisi

- İntravenöz uygulama sonrası BOS konsantrasyonları çok iyi çalışılmamış
- Sadece intravenöz yol ile tedavi edilen olgular var(3 x 3 MIU veya 4 x 1.25 mg/kg)
- İntravenöz tedavi ile başarısız olgular da var (2 x 2.5 MIU veya 4 x 2 MIU)

Kim Baek-Namet al. Lancet Infect Dis 2009

MSS Enfeksiyonları

- 31 çalışma, 60 hasta, 64 atak
- Sadece polimiksin tedavisi
 - İntraventriküler/intratekal 11 atak
 - Kombinasyon(+IV) 25 atak
- İntraventriküler/intratekal doz
 - Polimiksin B ve kolistin
 - 20000-250000 IU
 - 5000-120000 IU(bebek-çocuk)
- Süre 1-9 hafta

Falagas ME et al. Int J Antimicrob Agents 2007

MSS Enfeksiyonları

■ İyileşme	51/64(%80)
Erişkin	27/34(%79)
Çocuk	24/30(%80)

<i>P.aeruginosa</i>	27/31(%87)
<i>A.baumannii</i>	10/11(%91)
<i>K.pneumoniae</i>	5/8(%63)

■ Toksisite	17/60
-------------	-------

En yaygın meninks irritasyonu: 12 hasta

Acinetobacter Menenjitisi

- 1990-2009, 18 makale
- 30 hastada 32 atak (27 erişkin hasta)
- Son tedavi rejimi olarak kolistin
 - Sadece topikal olarak 8 hastada
 - Sistemik + topikal 13 hastada
- Erişkinde 1.6 mg-20 mg/gün, 3-42 gün
- Çocuklarda 1-4 mg/gün
- Topikal tedavi alan tüm hastalarda BOS'ta bakteri eradike edilmiş

Acinetobacter Menenjitisi

- Eradikasyon için ortalama süre 4.1 gün(1-15)
- %75 olguda 5.günden önce eradikasyon
- 5 hastada topikal uygulama ile ilişkili yan etki
 - 3 hastada kültür negatif pleositoz
 - 1 hastada nonspesifik nörolojik belirtiler
 - 1 hastada konvülsiyon(IT 8 mg)
- İntraventriküler yolda intratekal yola göre daha az yan etki
- Gecikmeden topikal uygulama

IDS A Önerileri

- 10 mg/gün (intraventrüküler)
- V-P şant öncesi 10-14 gün negatif kültür

Nefrotoksisite

- Eski çalışmalar(1962-1977)
Genellikle IM verilmiş
Yüksek dozlar
%10.5-50(%20.2-%36)
- Yeni çalışmalar
Nefrotoksisite tanımında farklılıklar
Kolistin %14-18.6
Polimiksin B %10-14
- Doza bağımlı, membran permeabilite artışı,
akut tübüler nekroz

Nörotoksisite

- Eski çalışmalar
 - Parestezi %7.3-27
 - Apne
 - Nöromuskuler blok
- Yeni çalışmalar
 - Nörotoksisite yok

Falagas ME et al. Critical Care 2006

Diğer Yan Etkiler-İlaç Etkileşimleri

- Allerjik reaksiyonlar %2
- İnhalasyon
 - Boğaz ağrısı
 - Öksürük
 - Bronkospazm
 - Göğüste sıkışma
- İlaç Etkileşimleri
 - Nöromuskuler blok yapan ilaçlar
 - Aminoglikozid

Falagas ME et al. Critical Care 2006

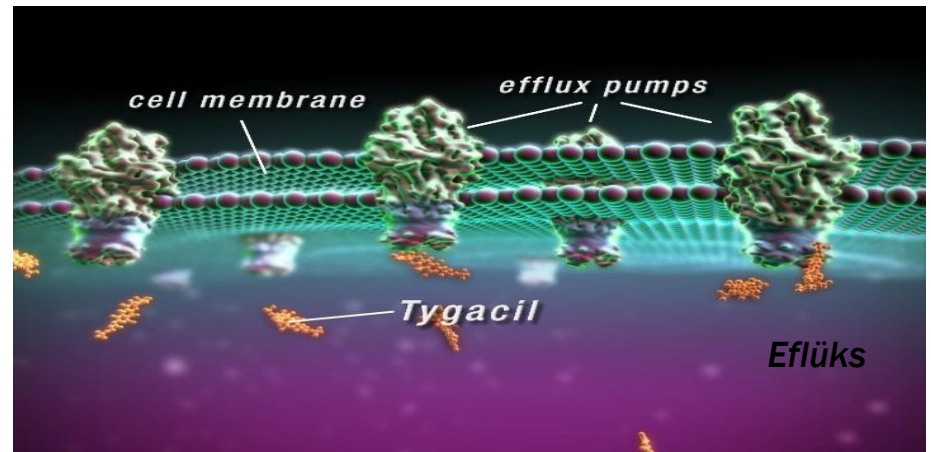
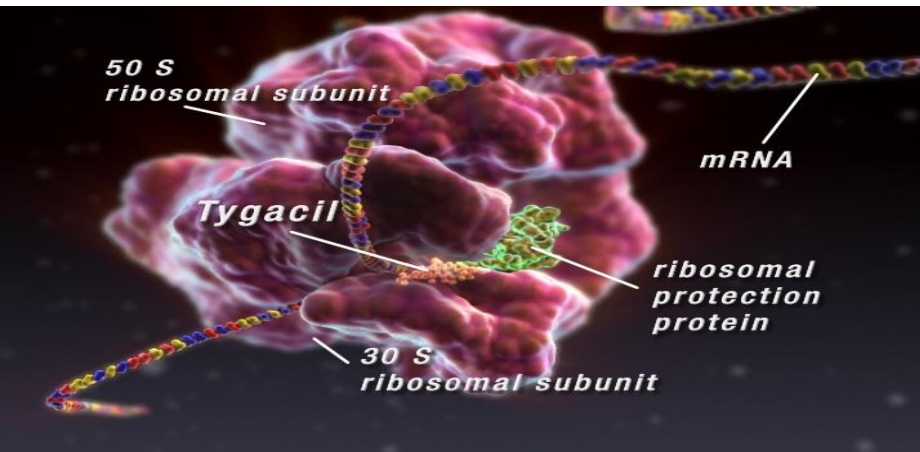
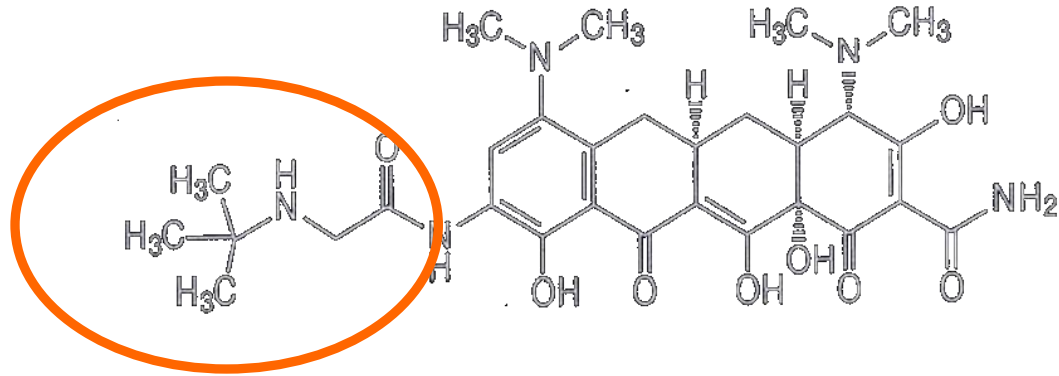
Acinetobacter baumannii, VIP(67) ve Kan Dolaşımı Enfeksiyonu(27)

	Toplam (n=94)	Yaşayanlar (n=65)	Ölenler (n=29)	P değeri
Yaş (yıl)	51,5±17.70	51,2±19,44	51,2±17,0	>0.05
Cinsiyet (K/E)	33/61	22/43	11/18	>0.05
APACHE II skoru	20.17±7.99	20,82±8.08	18.67±7.71	>0.05
GCS	7.71±4.54	7.52±4.59	8.13±4.48	>0.05
APACHE II≥20 (n,%)	49 (53,26)	38 (77,6)	11 (22,4)	
SOFA_tedavi başlangıç günü	8.27±3.57	7,80±3,44	9,34±3,69	0.023*
SOFA_tedavi sonu/ 10. gün	8.51±4.21	7.27±3.82	11.15±3.83	0.001*

Kolistin dozu (MÜ) (ort/gün)	3.66±1.83	3,81±1,89	3,31±1,69	>0.05
Kolistin süresi (gün)	12 (1-49)	7,71±3,98	15,50±8,13	0.001*
Renal toksisite (n)	12	5	7	0.05*
Doz modifikasyonu gereksinimi (n)	11	4	7	0.05*
Enfeksiyonun gidişi (n)				
Kür tedavi	39	37	2	
İyileşme	11	11	0	
Rekürrens	1	1	0	
İndetermine	11	4	7	
Başarısız	32	12	20	
Bakteriyel eradikasyon (n)	40	38	2	0.001*
Bakteriyel persistens (n)	43	24	19	0.001*
28. gün mortalitesi (n)	29 (%30,9)			

TİGESİKLİN

Yeni Bir Antibiyotik
Sınıfının İlk Üyesi (Glisilsiklin)



İn Vitro Etkinlik; Gram Negatif Bakteriler

% Duyarlılık

Antibiyotik	<i>E. coli</i> ^{*†}	<i>Klebsiella pneumoniae</i> [*]	<i>Enterobacter cloacae</i> [*]	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Amikasin	99	99	99	100	78
Amoks/Klav	79	87	4	1	NA
Sefepim	99	98	95	97	40
Seftriakson	97	97	77	92	28
Imipenem	100	99	99	99	81
Levofloksasin	79	94	93	95	43
Minosiklin	84	84	85	91	87
Pip/Tazo	96	94	82	95	68
Tigesiklin‡	100	94	94	97	NA

‡ Enterobacteriaceae için sınır değeri: duyarlı ≤2 µg/mL, orta derecede dirençli 4 µg/mL, dirençli >8 µg/mL NA= Veri yok

Tygacil® (tigecycline) Prescribing Information. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc. 2005. Hoban DJ, et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2005;52:215-227. Data on File, Wyeth Pharmaceuticals Inc.

Tigesiklin – Direnç Durumu

- TEST Çalışması
- 994 izolat – 2006 yılı – 10 Merkez
- MRSA, MSSA, *Enterococcus* spp., *S. pneumoniae* ve *E. coli*'de direnç yok
- *K. pneumoniae* %3 direnç
- *Acinetobacter* spp.(MİK 2 mg/L)
-MİK₉₀ 2 mg/L

Tigesiklin - Kolistin - Direnç Durumu

- 2004-2010, Ankara
- 100 *A. baumannii* (kan izolatu), E-test
- Antibiyotik duyarlılık oranları
 - Kolistin %98
 - Tigesiklin %94
 - İmipenem %17
 - Meropenem %17
 - Doripenem %18
- OXA-23(%31) artıyor
- OXA-58(%23) azalıyor

Tigesiklin Kombinasyonları

- Tig – CO > Tig – Rif, Tig – CO > CO – Rif

Dizbay M ve ark. J Antibio 2010

- Tig – CO = Sinerji yok

Arroyo LA et al. Antimicrob Agents Chemother 2009

- Tig – CO sinerji %10, Tig – SUL sinerji %8
Meropenem R varsa Tigesiklin MİK'leri
yüksek

Özbek B, Ötük G. Int J Antimicrob Agents 2010

ÇİD *A.baumannii* ve Tigesiklin

- ❖ 22 çalışma - Tigesiklin duyarlılığı %90
- ❖ 8 çalışma - 42 hasta(31 VİP)
- ❖ Tigesiklin - Kombinasyon (%66.7)
- ❖ Klinik başarı %76

Karageorgopoulos DE et al. J Antimicrob Chemother 2008

Tigesiklin - VIP

- ❖ Latin Amerika, 2006-2009
- ❖ VIP, 117 hasta
- ❖ 60 (%51) hastada etiyoloji belirlenmiş
- ❖ *Acinetobacter* spp. %59(%84 karba-direnç)
- ❖ MRSA %22
- ❖ Klinik başarı %63(74/117)
- ❖ Mortalite %33(39/117)

Tigesiklin - HGP

- ❖ Faz III, randomize çift kör
- ❖ HGP, İmipenem ve Tigesiklin
- ❖ VIP'te imipenem > Tigesiklin
- ❖ VIP – *A. baumannii*
 - İmipenem 18/19(%94.7)
 - Tigesiklin 12/21/%57.1)

Freire A et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2010

Tigesiklin – *A.baumannii* - NP

- 72 NP(47 VIP)
- Tüm izolatlar tigesikline duyarlı
- 23 hastada monoterapi
- Mikrobiyolojik eradikasyon %65.3
- Mortalite %53.9
- VIP mortalitesi 30/47

Tigesiklin – *A. baumannii* - NP

- 112 hastada 116 nozokomiyal pnömoni atağı
- Ortalama yaş 70.8
- Ortalama APACHE II 21.8
- %74.1 VIP
- Sulbaktam direnci %88.8
- Tigesiklin direnci %8.8
- Kolistin direnci %2.4
- %62.1 kombinasyon tedavisi(sefalosporin, kolistin, FQ)

Tigesiklin – *A. baumannii* - NP

- Tedavi sırasında tigesikline direnç gelişimi %24.6
- Klinik yanıt %60.3
- MDRAB tek etken – klinik yanıt -%45.2
- Mortalite %36.2
- 6 atakta MDRAB bakteriyemisi
 - 2 hastada MİK $\leq$ 1 mg/L - klinik yanıt
 - 4 hastada MİK $>$ 1 mg/L - mortalite

Karbapenem - Uzamış İnfüzyon

Wang D et al. Int J Antimicrob Agents 2009

Table 1. Patient characteristics and clinical data in the two groups.

Characteristic	Conventional bolus dosing group	Extended-infusion group	<i>P</i> -value
Age	39.67 ± 21.62	44.33 ± 21.02	>0.05
Sex (M:F)	9:6	10:5	
APACHE II score	17.33 ± 5.82	20.33 ± 4.29	>0.05
% success			
Day 3	40% (6/15)	33.33% (5/15)	>0.05
Day 5	86.67% (13/15)	93.33% (14/15)	>0.05
Day 7	100% (15/15)	100% (15/15)	>0.05
Relapse ratio	6.67% (1/15)	0	>0.05
Days of treatment ^a	5.27 ± 1.95	4.80 ± 1.36	>0.05
Meropenem cost (\$)	1038.83 ± 51.08	684.06 ± 36.25	<0.01

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Mean ± 1 standard deviation.

Doripenem

- Ventilatörle ilişkili pnömoni
- Doripenem 3x500 mg(4 saatlik IV infüzyon)
- İmipenem 4x500 mg(30 dk IV infüzyon) veya
 3x1000 mg(1 saatlik IV infüzyon)
- Klinik başarı
 - Doripenem %68.3
 - İmipenem %64.2
- *Pseudomonas aeruginosa*
 - Doripenem %80
 - İmipenem %42.9

Doripenem

- *Acinetobacter baumannii*
- OXA-58(+) suşlara imipenem ve meropenemden daha etkili

Marti S et al. Int J Antimicrob Agents 2009

Özet-1 (Kolistin)

- Sadece kolistine duyarlı bakteriler için iyi bir seçenek
- Klinik olarak başarılı
- Nefrotoksisite
- Pnömonilerde inhalasyon tedavisi(Kurtarma)?
- Menenjitlerde intraventriküler/intratekal tedavi
- Kistik fibroz
- Gebelikte kullanım: C grubu
- İlaç etkileşimine dikkat
- Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yok
- Böbrek yetmezliğinde dozu ayarla
- Yenidoğan ve çocuklarda kullanılabilir

Özet-2(Kolistin İle Kombinasyon)

- Heterorezistans nedeniyle monoterapiden kaçınmak gerekir
- 3 dozda verilmesi direnç gelişmesi açısından daha az riskli
- Kolistin + Karbapenem(en sık kullanılan)
- Kolistin + Sulbaktam
- Kolistin + Sefepim veya Beta-laktam
- Kolistin + Rifampisin
 - Nefrotoksisite
- Kolistin + Aminoglikozid
 - AG: Akciğerlere geçişi zayıf?
 - Nefrotoksisite

Özet-3(Tigesiklin)

- Endikasyonlarında kullanalım
- Kolistin + Tigesiklin kombinasyonları genellikle sinerjik değil
- Tigesikline direnç gelişimi hızlı

Özet-4

- Karbapenemler
- Sulbaktam
- Kolistin
- Tigesiklin
- Fosfomisin
- Doripenem
- Kloramfenikol
- Temosilin
- İn vitro sinerji testleri
- Daha önce kullanılan antibiyotiği seçme
- Kombinasyon
- Antibiyotik yönetimi - Kollateral hasar

