

ÇOK İLACA DİRENÇLİ BAKTERİYEL SEPSİSTE OLGU YÖNETİMİ KURSU

13 - 14 Haziran
2015



Çok ilaca dirençli gram pozitif bakteri sepsisinde antimikrobiyal tedavi seçenekleri

Dr. A. Çağrı BÜKE

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İçerik

- Çok ilaca dirençli mikroorganizma enfeksiyonları ve sonuçları
- Dirençli *Streptococcus pneumoniae*'de tedavi seçenekleri
- Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'ta tedavi seçenekleri
- Vankomisine dirençli *Enterococcus* spp.'de tedavi seçenekleri

DSÖ (Global Rapor 2014)

ABD'de (300 milyon)

- ÇİD enfeksiyonundan >2 milyon/yıl etkilenmekte
- >23.000 kişi/yıl ölmekte
- 20 milyar \$ doğrudan maliyet

Avrupa'da (500 milyon)

- 25.000 kişi/yıl ölmekte

MRSA enfeksiyonunda mortalite
MSSA enfeksiyonuna göre
%64 daha fazla

Dirençli

Streptococcus pneumoniae'de

tedavi seçenekleri

Dirençli *S.pneumoniae*'de tedavi seçenekleri

Penisilin duyarlılığı azalmış ($\text{MİK} \leq 0.06 \text{mcg/mL} - > 2 \text{mcg/mL}$)
pnömokok pnömonisi tedavisinde

- Penisilin dozu artırılır
- Sefuroksim önerilmez (mortalite artmıştır)

Dirençli *S.pneumoniae*'de tedavi seçenekleri

Dirençli (penisilin MİK ≥ 4.0 mcg/mL) pnömokok pnömonisi tedavisinde

- Seftriakson
- Linezolid

Linezolid Seftriakson kadar etkili

1701 *Streptococcus pneumoniae*'ya bağlı TKP olgusu

- Grup 1- **Linezolid** IV → Linezolid PO
- Grup 2 –Seftriakson IV → Sefpodoksim PO

Cammarata SK et al. Abstracts of ESCMID 2000

Bakteremi gelişmeyen olgular

Grup 1

Grup 2

Klinik kür (Duyarlı kökenler)

%91

%91

Bakteremi gelişen olgular

Grup 1

Grup 2

• Klinik kür (Duyarlı kökenler)

%92

%69

Seftarolin

- *S.pneumoniae*'da dahil TKP; hastaneye yatırılan (YBÜ dışı) olgular
- Grup-1 (n:614) **Seftarolin** 600 mg 12 saat ara ile 5-7 g
- Grup-2 (n:614) Seftriakson 1 g 24 saatte bir 5-7 g

Klinik kür;
Grup-1'de %82.6
Grup-2'de %76.6

Seftarolin'in klinik etkinliği
Seftriakson'dan daha az
değil

File TM et al. Clin Infect Dis. 2010; 51(12); 1395-1405.

Seftobiprol

S.pneumoniae'da dahil TKP; hastaneye yatırılan (YBÜ dışı) toplam 638 olgu

- Grup 1 **Seftobiprol** 500 mg 8 saat ara ile $\pm$ Placebo 7-14 g
- Grup 2 Seftriakson 2 g 24 saat ara ile $\pm$ Linezolid 7-14 g

Klinik kür;

Grup 1 %76.4

Grup 2 %79.3

Seftobiprol'ün klinik etkinliği
Seftriakson'dan daha az değil

Dirençli pnömokoksik menenjit

Menenjit etkeni *S.pneumoniae*

- Penisilin MİK ≥ 2 mcg/mL
- 3. KŞ sefalosporin > 1 mcg/ml



- Vankomisin + seftriakson ya da sefotaksim

Penisilin allerjisi varlığında

- Vankomisin $\pm$ moksifloksasin

Telvansin

S.pneumoniae MİK 4 mg/Lt suşu ile deneysel tavşan menenjitinde

- **Televansin X Seftriakson+Vankomisin**
- Televansin çok daha etkili bulunmuş
- MSSA menenjiti için bu etki görülmemiş

MRSA'da tedavi seçenekleri



Vankomisin

S. aureus oksasilin MİK ≥ 4 mcg/mL → MRSA

Vankomisin

- İnvazif MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde
- 4x500 mg, 2x1000 mg, 15-20 mg/kg 8-12 saatte bir
- Bakteremi, endokardit, pnömoni, osteomyelit, menenjit
- Sık kullanım sonucu MRSA kökenlerinde MİK'te artış
- 532 *S.aureus* bakteremi'de mortaliteye etkili faktörler
- Yaş
- Hastanede başlayan bakteremi
- **Vankomisin MİK değeri (>1.5 $\mu\text{g/ml}$)**

30 günlük
mortalite ile ilişkili

Teikoplanin

- Vankomisin kadar yaygın kullanımı vardır
- MRSA ve MRKNS'lara da etkilidir
- Yarı ömrü uzundur. Bu nedenle tek doz kullanılır
- Proteine yüksek oranda bağlanır
- Kemiğe penetrasyonu yüksektir
- Vankomisine göre daha az nefrotoksiktir, red-man düşük
- İntramüsküler kullanılır (ayaktan hastalar)
- **Klinik yanıtsızlık ilaç dozu (düşük) ile ilişkilidir**

Linezolid

- Bakteriyostatik bir sentetik antibiyotik
- Protein sentezini baskılayarak etkili
- Diğer protein sentez inhibitörleri ile çapraz direnç geliştirmez
- Nozokomiyal pnömonisi ve Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu için FDA onayı mevcut
- Parenteral ve oral formları mevcut

Linezolid

- Panton-Valentine l kosidin, alfa hemolizin ve toksik  ok sendrom toksin-1 toksinlerine karşı artmış bir etkinliğe sahip
- Linezolide dirençli MRSA izolatı ilk defa 2001'de bildirildi
- Daha sonraları dirençli suçlar bildirilmeye ba landı

Linezolid (KDYDE)

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2005, p. 2260–2266
0066-4804/05/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.49.6.2260-2266.2005
Copyright © 2005, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 49, No. 6

Linezolid versus Vancomycin in Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections

John Weigelt,^{1*} Kamal Itani,² Dennis Stevens,³ William Lau,⁴ Matthew Dryden,⁵
Charles Knirsch,^{6*} and the Linezolid CSSTI Study Group

Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin¹; Boston VA Health Care System and Boston University, Boston, Massachusetts²; Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho³; St. Francis Medical Center West, Honolulu, Hawaii⁴; Royal Hampshire County Hospital, Winchester, Hampshire, United Kingdom⁵; and Pfizer World Wide Medical, New York, New York⁶

- Çok uluslu çok merkezli randomize kontrollu çalışma
- MRSA'ya bağlı KDYDE'da **Linezolid** X **Vankomisin**
- Linezolid (n:140) 600 mg 12 saat ara ile IV /PO 7-14 gün
- Vankomisin (n:145) 1 g 12 saat ara ile IV 7-14 gün
- Tedavi bittikten 7 gün sonra (TOC) klinik kür;
- Linezolid %88.6; Vankomisin %66.9 p<0.001

Linezolid vankomisinden daha etkili

Linezolid (pnömoni)

Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study

Clinical Infectious Diseases 2012;54(5):621-9

Richard G. Wunderink,¹ Michael S. Niederman,² Marin H. Kollef,³ Andrew F. Shorr,⁴ Mark J. Kunkel,⁵ Alice Baruch,^{5,a} William T. McGee,⁶ Arlene Reisman,⁵ and Jean Chastre⁷

- Prospektif, kontrollu çok merkezli çalışma
- Nozokomiyal MRSA pnömonisi
- Linezolid (n:172) 600 mg 12 saat ara ile IV 7-14 gün
- Vankomisin (n: 176) 1 g 12 saat ara ile IV 7-14 gün

Klinik yanıt; Linezolid: %57.6; Vankomisin: %46.6 p:0.042
60 günlük mortalite; arada fark yok

Linezolid yan etkileri

- Trombositopeni
- Anemi
- Periferal nöropati (irreversibl)
- Serotonin toksisitesi
- Oküler toksisite

Daptomisin

- Siklik lipopeptid, bakterisidal bir antibiyotik (bakteri hücre membranında depolarizasyona yol açmakta)

Endikasyonları

- MRSA'ya bağlı komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (4 mg/kg IV tek doz)
- MRSA'ya bağlı bakteremi ve sağ kalp endokarditi (6 mg/kg IV tek doz)

Daptomisin

The Safety and Efficacy of Daptomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections

Clinical Infectious Diseases 2004;38:1673–81

Robert D. Arbeit,^{1,*} Dennis Maki,² Francis P. Tally,¹ Edward Campanaro,¹ Barry I. Eisenstein,¹ and the Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators

¹Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Massachusetts; and ²University of Wisconsin Medical School, Madison

Investigator diagnosis	Daptomycin group		Comparator group ^a		95% CI ^b
	No. of patients	Success rate, %	No. of patients	Success rate, %	
Wound infection	169	84	180	87	−4.8 to 10.1
Major abscess	102	92	92	88	−12.6 to 4.3
Infected ulcer, diabetic	47	66	56	70	−14.4 to 21.8
Infected ulcer, nondiabetic	47	79	58	83	−11.2 to 19.3

Komplike DYDE

Daptomisin X Vankomisin

Klinik başarı aynı

Daptomisin

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 17, 2006

VOL. 355 NO. 7

Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*

Criteria	Daptomycin no. of patients/total no. (%)	Standard Therapy no. of patients/total no. (%)
Overall success (intention to treat)	53/124 (42.7)	48/122 (39.3)
Overall success (modified intention to treat)	53/120 (44.2)	48/115 (41.7) [†]
Success according to methicillin susceptibility of <i>Staphylococcus aureus</i> ‡		
MSSA	33/74 (44.6)	34/70 (48.6)
MRSA	20/45 (44.4)	14/44 (31.8)
Success according to final diagnosis		
Uncomplicated bacteremia	18/32 (56.2)	16/29 (55.2)
Complicated bacteremia	26/60 (43.3)	23/61 (37.7)
Uncomplicated right-sided endocarditis	3/6 (50.0)	1/4 (25.0)
Complicated right-sided endocarditis§	5/13 (38.5)	6/12 (50.0)
Left-sided endocarditis¶	1/9 (11.1)	2/9 (22.2)
Success in predefined strata		

Bakteremi+Endokardit

Daptomisin X

Vankomisin+Gentamisin

Daptomisin standart
tedaviye alternatif
olabilir

ADÇG

ERNEĞİ
TİK DİRENÇİ ÇALIŞMA GRUBU

Daptomisin

Early Use of Daptomycin Versus Vancomycin for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia With Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration >1 mg/L: A Matched Cohort Study
Clinical Infectious Diseases 2013;56(11):1562–9

- MRSA bakteremili olgular
- Vankomisin MİK > 1 mcg/mL

	Daptomisin	Vankomisin	p
Bakteremi persistansı	%18.8	%42.4	.001
30 gün mortalite	%3.5	%12.9	.047

Daptomisin

- Pnömoni'de kullanılmaz (klinik başarısızlık saptanmıştır, daha sonra pulmoner sürfaktan tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir)
 - *S.aureus*'a bağlı KDE tedavisi sırasında bazı olgularda direnç geliştiği saptanmıştır
 - Kas ağrısı
 - Güçsüzlük
 - Kreatinin kinaz artışı (5-10 kat)
- } Tedavi sonlandırılır

Tigesiklin

- Glisilsiklin grubu bir antibiyotiktir
- Minosiklinin bir türevidir
- Protein sentezini baskılayarak etkili olur
- Dokuda konsantrasyonu yüksek olmasına karşın serum konsantrasyonu hızla düşer
- MRSA'ya bağlı KDYDE ve MSSA'ya bağlı intraabdominal enfeksiyon tedavisi için FDA onayı vardır
- Tigesiklin kullananlarda mortalite yüksektir. Bu nedenle FDA diğer etkili ilaçlar mevcut iken kullanılmamasını önermektedir

Seftarolin

- 5. kuşak sefalosporin
- MRSA'ya spesifik PBP 2a'ya yüksek bir afiniteye sahiptir
- Bakterisidal etkilidir
- Vankomisin, linezolid, daptomisin'e karşı duyarlılığı azalmış *S.aureus* izolatlarına karşı in-vitro etkili bulunmuştur

FDA onayı 2010'da;

- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu
- Toplum kökenli pnömoni

Kullanım şekli

12 saat ara ile 600 mg IV
12 saat ara ile 400 mg IV
(Hafif BY'de)

Telavansin

- Semisentetik lipoglikopeptid
- Hücre duvar sentezini baskılar ve hücre membran permeabilitesini bozar
- Hızlı bakterisidal etkilidir (**MRSA, VISA, VRSA'ya karşı**)
- Yarılanma ömrü 7-9 saattir. Günde tek doz kullanılır
- Günlük kullanım dozu 7.5-10 mg/kg IV tek doz
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir
- Yan etkiler vankomisinden fazladır (bulantı, kusma, BY)

Televansin

- MRSA dahil Gr(+) bakteriler ile gelişen KDYDE tedavisi için 2009'da FDA onayı almıştır

Clinical Infectious Diseases 2008;46:1683-93

Randomize, çift-kör, faz 3 KDYDE çalışması

- 1867 olgudan 579'u MRSA'ya bağlı KDYDE
- Grup-1 Televansin 10 mg/kg IV tek doz 7-14 gün
- Grup-2 Vankomisin 1g 12 saatte bir IV 7-14 gün

Klinik kür;
Grup-1: %91 ; Grup-2: %86

Mikrobiyolojik kür;
Grup-1: %90 ; Grup-2: %85

Televansin

1503 Gr(+) nozokomiyal pnömoni olgusu

- Bir bölümü MRSA pnömonisi
- 654 klinik olarak değerlendirilebilir olgu
- Televansin 10 mg/kg tek doz IV; 7-21 gün; klinik kür: %82.4
- Vankomisin 12 saat ara ile 1 g IV; 7-21 gün; klinik kür: %80.7

Clinical Infectious Diseases 2011;52(1):31–40

Televansin vankomisin kadar etkili

Televansin'in bakteremi, pnömoni ve endokardit'teki etkisi henüz tam olarak bilinmiyor

Dalbavansin

- Semisentetik bir lipoglikopeptid
- Hücre duvar sentezini baskılayarak etki gösterir
- **Yarı ömrü 6-12 gün. Haftada 1 kez uygulanır**
- Uygulama dozu: başlangıç 1000 mg IV, 1 hafta sonra 500 mg IV
- FDA 2014 yılında MRSA dahil akut Gram pozitif bakteriyel DYDE tedavisi için onay verdi

Dalbavansin

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 5, 2014

VOL. 370 NO. 23

Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection

	Dalbavansin	Vankomisin-Linezolid
	(n:652)	(651)
Klinik etkinlik	%88.6	%88.1
MRSA eradikasyonu	%97.3	%98



KLİMİK



ADÇG
KLİMİK DERNEĞİ
ANTİBİYOTİK DİRENÇİ ÇALIŞMA GRUBU

Dalbavansin

Efficacy and Safety of Weekly Dalbavancin Therapy for Catheter-Related Bloodstream Infection Caused by Gram-Positive Pathogens

Clinical Infectious Diseases 2005; 40:374–80

Issam Raad,¹ Rabih Darouiche,² Jose Vazquez,³ Arnold Lentnek,⁴ Ray Hachem,¹ Hend Hanna,¹ Beth Goldstein,⁵ Tim Henkel,⁵ and Elyse Seltzer⁵

Type of isolate	No. (%) of isolates	
	Dalbavancin group ^a (n = 26)	Vancomycin group (n = 28)
<i>Staphylococcus aureus</i>		
All	11 (42.3)	12 (42.9)
MRSA ^b	5 (19.2)	9 (32.1)
CoNS	13 (50.0)	13 (46.4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (7.7)	3 (10.7)

- Dalbavansin Gram pozitif KİKDE tedavisinde etkili

Dalbavansin

Yan etkiler

- Kusma
- İshal
- Konstipasyon
- Hipokalemi
- Hipotansiyon

Oritavansin

- Semisentetik bir glikopeptid
- Hücre duvar sentezini baskılayarak etkili olmakta
- VRSA'ya etkili
- FDA 2014'de akut bakteriyel KDYDE tedavisi için onay aldı
- **Yarılama ömrü 100 saat. Tedavi için tek doz 1200 mg IV yeterli**
- Selülit, erizipel, deri absesi 1000 olgu
- **Oritavansin** X Vankomisin Klinik yanıt aynı (%82 X %79)

Tedizolid

- Oksazolidinon bir antibiyotik
- Oral ve parenteral formu mevcut
- 2014'de FDA akut bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonu için onay verdi
- Linezolid'den farklı olarak günde bir defa kullanılabilmekte

Kinupristin - dalfopristin

- Streptogramin bir antibiyotik
- MRSA ve VISA'ya karşı etkinliği mevcut
- MRSA'ya bağlı kemik-eklem ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, vankomisin ile yanıt alınamadığı ya da intoleran durumda kullanılır
- **90 olgu** MRSA'ya bağlı YDE + osteoartiküler enfeksiyon
- 12 saat ara ile 7.5 mg/kg IV kullanılmış
- Klinik yanıt oranı %71 bulunmuş

Kinupristin - dalfopristin

Yan etkiler

- Hiperbilirubinemi
- Miyalji
- Artralji
- Kusma

VRE'de tedavi seçenekleri



Enterokok türlerinde direnç

1. Yüksek düzey penisilin direnci

- Penisilin/ampisilin MİK ≥ 16 mcg/mL; *E.faecium*'da görülür
- PBP 5'de değişikliğe bağlı gelişir
- Tedavide; Vankomisin, teikoplanin, daptomisin kullanılır

2. Yüksek düzey aminoglikozid direnci

- Gentamisin MİK ≥ 500 mcg/mL, streptomisin MİK ≥ 2000 mcg/mL
- Tedavide (*E.faecalis* enfeksif endokarditi); ampisilin+seftriakson deneysel olarak etkili olduğu gösterilmiş

Enterokok türlerinde direnç

3. Vankomisin direnci

Tedavide

- Linezolid ve Kinupristin-dalfopristin
- VR E.faecium aynı zamanda yüksek düzeyde beta laktam ve aminoglikozid direnci de vardır
- Tedavide Kinupristin-dalfopristin etkilidir
- VR E. faecalis genellikle beta laktamlara duyarlıdır
- Tedavide; Linezolid, daptomisin, tigesiklin etkilidir

Linezolid

- VRE'ye karşı in-vivo ve in-vitro etkili bir antibiyotik
- Endokardit için onayı bulunmamaktadır

796 VRE endokarditli olguda

- Vankomisin intoleransı
- Kinupristin-dalfopristine yanıt alınamayan olgularda
- Linezolis ile VR E.faecium'a **linik yanıt %81.4**

Babcock PK et al. Clin Infect Dis. 2001;32:1373-75.

Daptomisin

- VRE dahil pek çok gram(+) bakteriye karşı bakterisidal etki gösterir
- $MİK \leq 4\mu\text{g/ml}$ ise duyarlı kabul edilir
- VRE'ye bağlı komplike DYDE'da 4 mg/kg dozda IV kullanılmaktadır
- VRE'ye bağlı bakteremi, SSS, göz enfeksiyonlarında etkili olduğuna ilişkin hayvan model çalışmaları ve olgu sunumları mevcuttur

Kinupristin - dalfopristin

- *E. faecalis*'e etkisi zayıftır
- *E. faecium*'a in vitro etkisi yüksektir
- 396 hasta VRE;
 - Bakteremi
 - İntraabdominal enfeksiyon
 - KDYDE
- Klinik yanıt %65.6

Linden PK et al. Clin Infect Dis. 2001;33:1816-23.

Tigesiklin

- VRE için FDA onayı yoktur
- İn-vitro ve hayvan çalışmalarında VRE'ye karşı etkili olduğu saptanmıştır
- FDA onayı vankomisine duyarlı Enterococcus spp. içindir

Oritavansin

- Semisentetik glikopeptid
- Hücre duvar sentezini baskılamakta
- İn vitro VR Enterokok türlerine etkili
- VRE klinik kullanımına ilişkin veri yok
- FDA 2014'de VD enterokoklara bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi için onay verdi

Telavansin

- Lipoglikopeptid bir antibiyotik
- Enterokok türlerine karşı vankomisinden 4 kat daha fazla etkili
- Van A ve Van B salgılayan enterokok türlerine karşı in-vitro etkili
- Klinik veri henüz mevcut değil

İlginiz için teşekkür ederim

