

KLİMİK 2016

30.YIL KURULTAYI



ADÇG

Dirençli Pnömonokok Meningiti

Dr. Okan Derin

VM Medical Park Hastanesi

Kocaeli

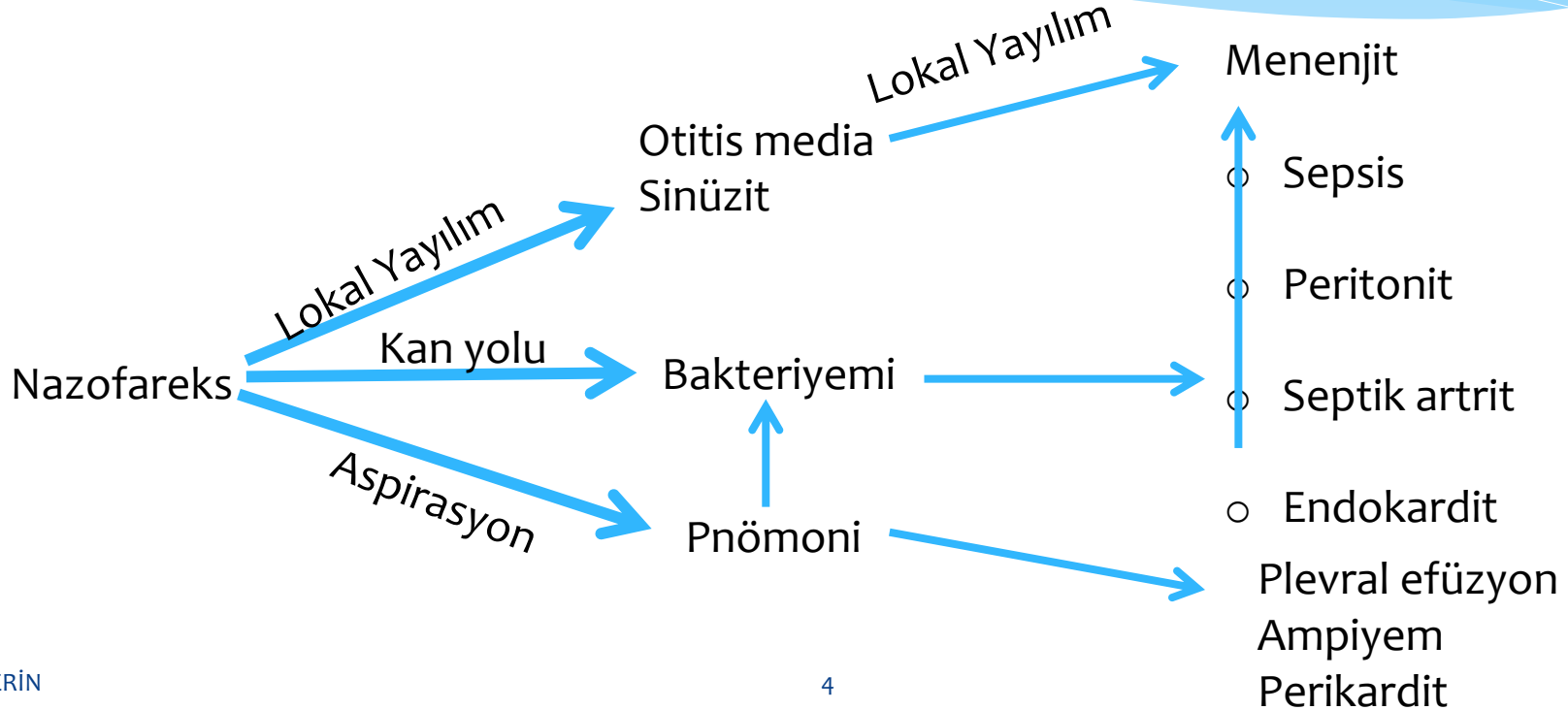
Sunum Planı

- * Mikrobiyoloji
- * Patogenez
- * Tanı
- * Olgu
- * PDSP
- * Epidemiyoloji
- * Tedavi Seçenekleri

S. pneumoniae

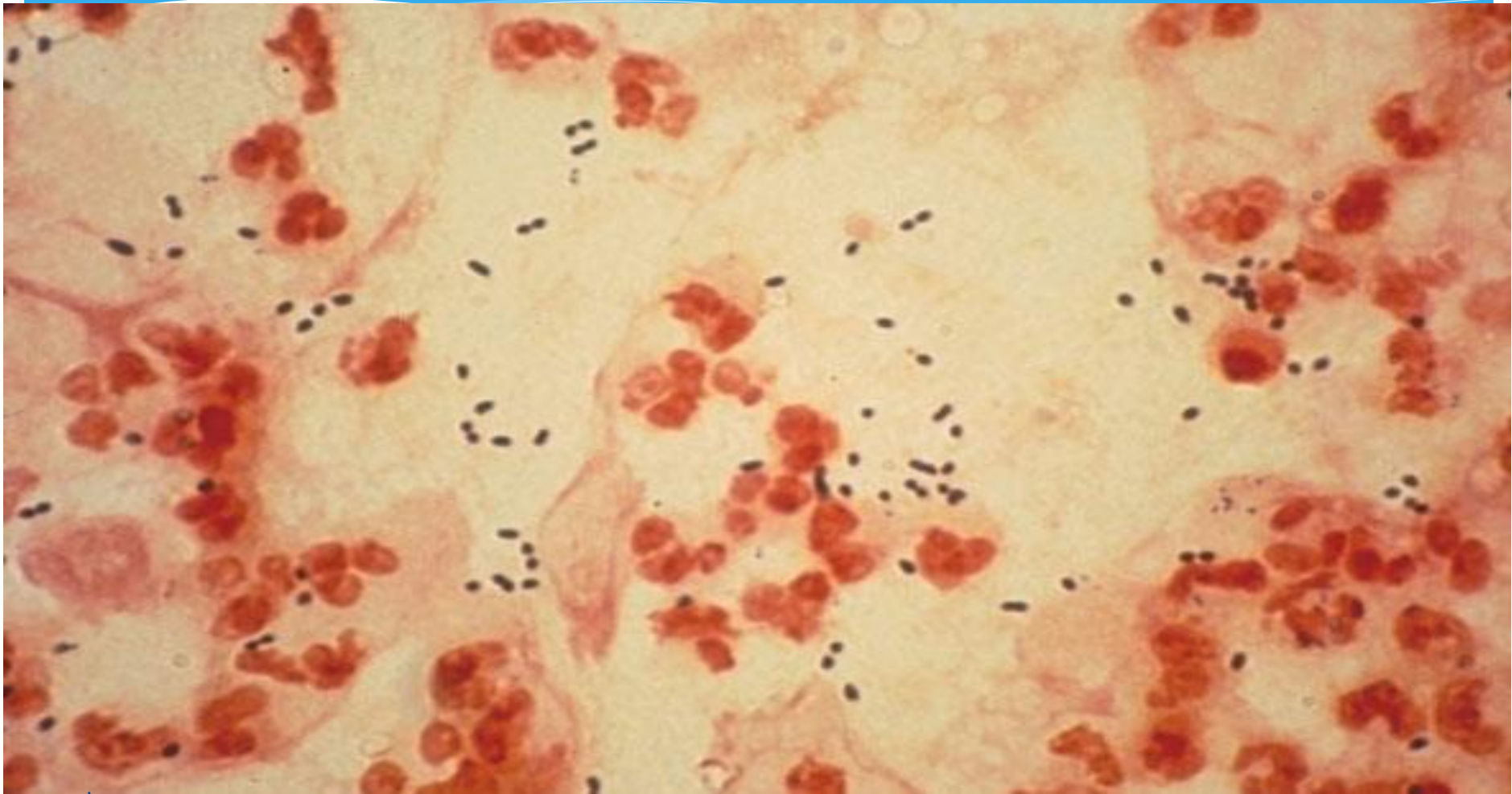
- * Gram pozitif
- * Fakültatif anaerop
- * Kapnofilik
- * Katalaz negatif
- * Hareketsiz
- * Sporsuz
- * Kapsüllü
- * Kapsüler antijene göre serotipler
- * Katalaz negatifliği
- * Alfa hemoliz
- * Optokine duyarlılık*
- * Safra tuzlarında erime

Patogeneze



TANI

- * Gram boyama
- * Lateks aglütinasyon
- * PCR
- * Kültür
- * İdrarda antijen aranması



Olgu

74 yaşında erkek
Öykü (2 gün)

- * Ateş
- * Baş ağrısı
- * Bulantı-Kusma

Özgeçmiş

- * B hücreli lenfoma
- * 2 kere kemoterapi
- * Splenektomi (ADTK)
- * Esansiyel hipertansiyon

Fizik Bakı

- * Genel durum orta kötü
- * Bilinç somnole
- * Ateş:39 C, N:112/da TA: 130/85
- * Ense sertliği +++
- * Diğer sistemlerin muayenesi doğal

Laboratuvar

Kan 18.01.2015

WBC 21.000
Plt 140.000
CRP 289 mg/L
Prokalsitonin 23 ng/mL
Üre 181 mg/dL
Kreatinin 1,9 mg/dL
Glukoz 150 mg/dL

BOS 18.01.2015

WBC 389/mm³
%Ne 80
Protein 377 mg/dL
Glukoz 0
Gram Boyama

Ampirik Tedavi Prensipleri

- * PK/PD (Minimum bakterisidal konsantrasyon, parenteral uygulama)
- * Hastanın yaşı
- * Komorbiditeleri
- * Gram boyama bulguları
- * Bölgesel direnç hızları
 - * *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae* ve *Escherichia coli*

Risk Faktörlerine Göre Ampirik Tedavi

Kolaylaştırıcı durum	Sık görülen patojenler	Antimikrobiyal tedavi
Age		
<1 ay	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin artı cefotaxime; ya da ampicillin artı bir aminoglycoside
1 ila 23 ay	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i>	Vancomycin artı bir üçüncü kuşak ss
2 ila 50 yaş	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Vancomycin artı bir üçüncü kuşak ss
>50 yaş	>50 yaş <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , aerobik Gram negatif basil	Vancomycin artı bir üçüncü kuşak ss
Kafa Travması		Vancomycin artı ampicillin artı bir üçüncü kuşak ss
Kafa tabanı kırığı		Vancomycin artı ampicillin artı bir üçüncü kuşak ss
Penetran travma	<i>Staphylococcus aureus</i> , koagülaz-negatif staphylococci (özellikle <i>Staphylococcus epidermidis</i>), aerobik gram negatif basil (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> dahil)	Vancomycin artı cefepime; ya da vancomycin artı ceftazidime; ya da vancomycin artı meropenem
Nöroşirurji sonrası	Aerobik gram negatif basil (<i>P. Aeruginosa dahil</i>), <i>S. aureus</i> , koagülaz-negative staphylococci (özellikle <i>S. epidermidis</i>)	Vancomycin artı cefepime; ya da vancomycin artı ceftazidime; ya da vancomycin artı meropenem
İmmünokompromize hasta	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , aerobik gram-negative bacilli (<i>P. Aeruginosa dahil</i>)	Vancomycin artı ampicillin artı cefepime; ya da vancomycin artı ampicillin artı meropenem

van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in the treatment of bacterial meningitis. Lancet 2012; 380:1693.

Tedavi

- * Hasta akut bakteriyel menenjit tanısı ile yatırıldı
 - * Ampisilin 6x2 gram*
 - * Vankomisin 4x 500 mg
 - * Seftriakson 2x2 gram
 - * Dekametazon 1x8 mg yükleme ardından 4x4 mg

Pnömonokta Direnç Mekanizmaları

- * PBP mutasyonları
- * ParC ve/veya GyrA mutasyonları
- * erm ya da mef(E) genlerinin kazanılması

Pnömonokta Penisilin Direnci

- * 1945: Lab kökeni
- * 1967: Hastalık etkeni kökenlerde direnç
- * 1977: Çoğul dirençli pnömokok
- * 1980 ve sonrası 3. kuşak SS klinik başarısızlıklar

Fitoussi, F., C. et al (1998). *Antimicrob Agents Chemother* 42(4): 942-944.

PDSP Risk Faktörleri

- * Önceki antibiyotik kullanımı
- * Kreş /Bakımevinde kalma
- * Ağır tıbbi komorbiditeler
- * İmmünosupresyon
- * Ağır alkol tüketimi

Pnömonokok Penisilin Direnci

- * Oxacillin tarama testi
- * Penisilin ve üçüncü kuşak sefalosporin MİK tespiti
- * Otomatize yöntemler

Direnç Tanımları

S. Pneumoniae infeksiyonları için CLSI Duyarlılığı (2008 öncesi)

	MİK mcg/mL		
	Duyarlı	Orta	Dirençli
Ocak 2008 öncesi, tüm pnömokok sendromları	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2



Antibiyotik		Duyarlı		Orta Düzey Dirençli		Dirençli	
		CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST
Penisilin G							
	Menenjit	≤0.06	0.06	-		≥0.12	0.06
	Menenjit Dışı	≤2	0.06	4		≥8	2
Seftriakson/Sefotaksim							
	Menenjit	≤0.5	0.5	1		≥2	2
	Menenjit Dışı	≤1	0.5	2		≥4	2

Çapraz Direnç

ANTIMICROBIAL RESISTANCE INVITED ARTICLE

George M. Eliopoulos, Section Editor

Rationale for Revised Penicillin Susceptibility Breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: Coping with Antimicrobial Susceptibility in an Era of Resistance

Melvin P. Weinstein,^{1,2} Keith P. Klugman,^{3,4} and Ronald N. Jones⁵

Percentage of isolates with listed response to penicillin, by penicillin MIC

Isolates with listed response to ceftriaxone (ceftriaxone MIC) ^a	Percentage of isolates with listed response to penicillin, by penicillin MIC			
	≤0.06 μg/mL	0.12–2 μg/mL	4 μg/mL	≥8 μg/mL
Resistant (≥4 μg/mL)	<0.1	0.1	0.5	0.2 ^b
Intermediate (2 μg/mL)	<0.1	0.8	1.8 ^b	0.2
Susceptible (≤1 μg/mL)	67.5 ^b	25.1 ^b	3.7	<0.1

Epidemiyoloji

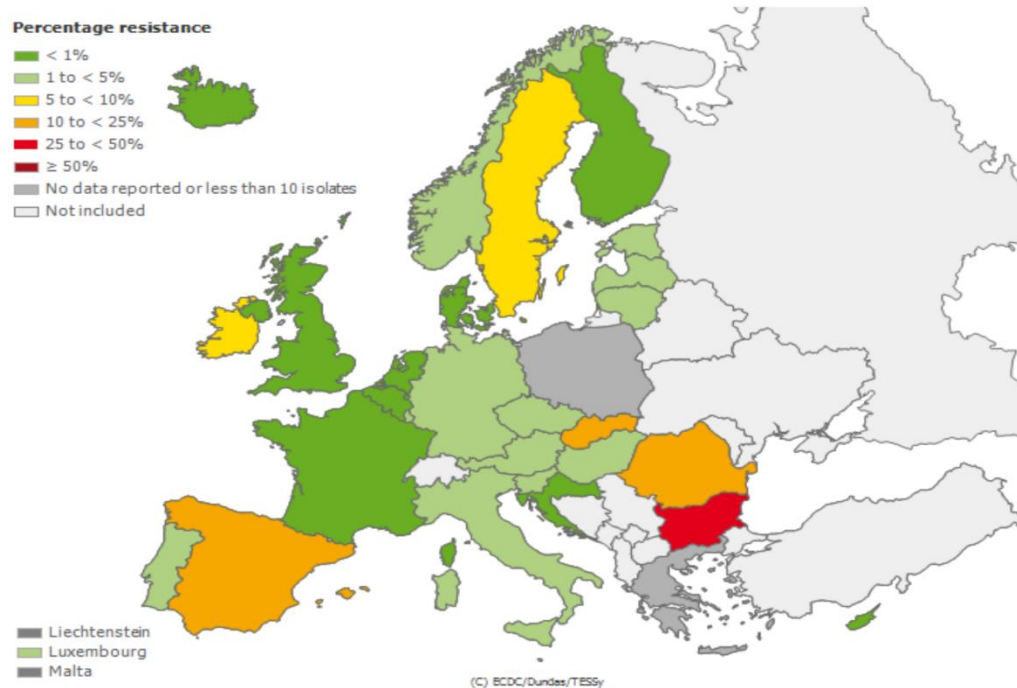
* ABD verilerinde

Penisilin G	Duyarlı	Orta Düzey Dirençli	Dirençli
Menenjit	%65		%35
Menenjit Dışı	%66	%17	%17

Menenjit etkeni kökenlerde 3. Kuşak SS direnci %12

Musher D. <http://www.uptodate.com/contents/resistance-of-streptococcus-pneumoniae-to-the-macrolides-azalides-lincosamines-and-ketolides2015>.
Lund BC, et al. AJHP. 1998;55(19):1987-94.
Hsu HE, et al. NEJM. 2009;360(3):244-56.

Avrupa'da PDSP -2014



Türkiye PDSP verileri

- * İlk yayın 1982'de
- * 1992-2005 arası 20 yayında
 - * Orta düzey direnç %9.7-%45 arası
 - * Yüksek düzey direnç: %0-15
- * 2008 sonrasındaki yayınlarda % 0-15 arasında penisilin direnci

UAMDSS

Tablo 9. UAMDSS 2013 *S.pneumoniae* izolatlarında (n=191) antibiyotik duyarlılık sonuçları

Antibiyotik Adı	Enfeksiyon Bölgesi	Sayı	Dirençli (%)	Duyarlı (%)	Direnç-GA %95
Penisilin G	Menenjit Dışı	79	17.20	82.80	10.90-27.60
Penisilin G	Menenjit	79	54.40	45.60	43.50-65.00
Seftriakson	Menenjit Dışı	34	9.10	90.90	3.00-23.00
Seftriakson	Menenjit	34	26.40	73.60	14.60-43.10
Sefotaksim	Menenjit Dışı	27	3.70	96.30	0.70-18.00
Sefotaksim	Menenjit	27	25.60	74.40	13.20-44.70
Levofloksasin		72	0.00	100.00	0.00-5.10
Eritromisin		100	45.00	55.00	35.60-54.80



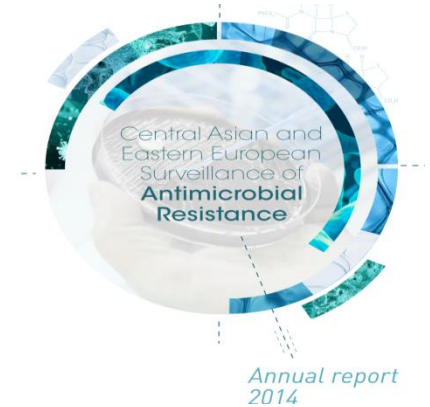
Ulusal Sürveyans Ağı 2013 Verileri

<http://uamdss.thsk.gov.tr/>

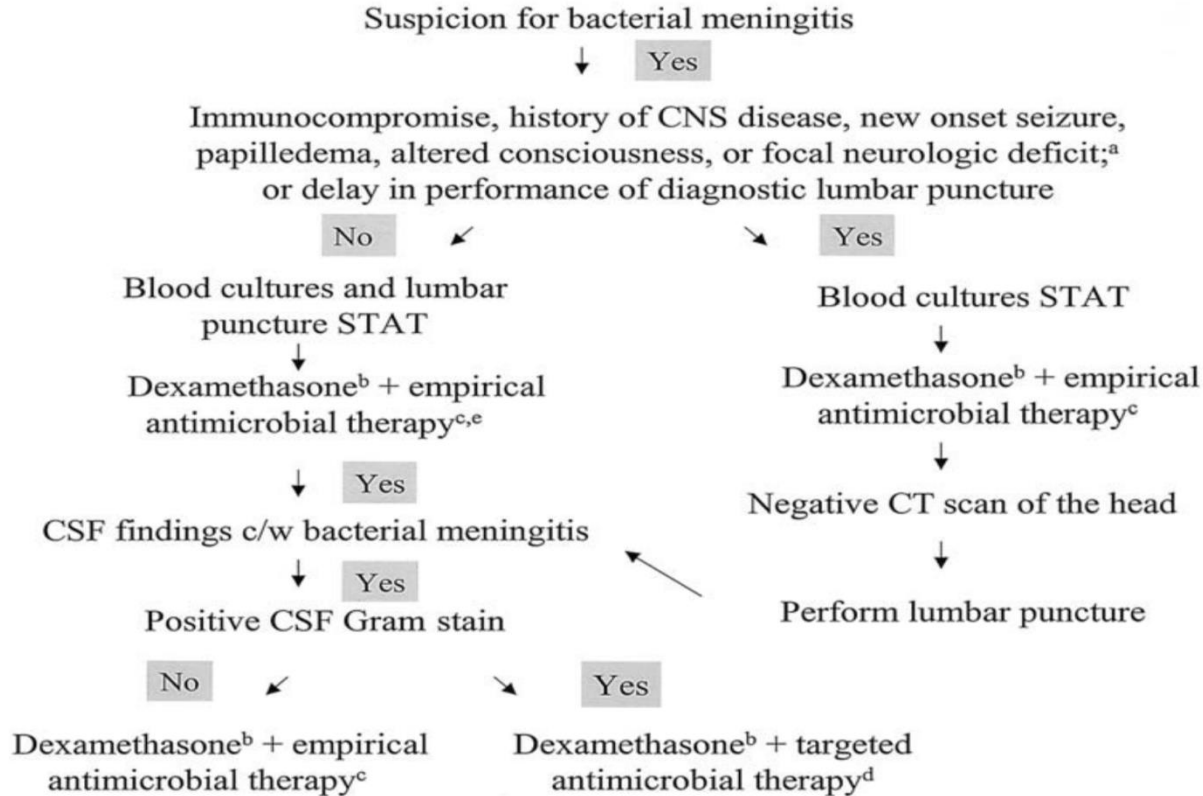
- * Menenjit etkeni pnömokok kökenlerinde
 - * Penisilin direnci %54 (%43-65)
 - * Seftriakson direnci %26.40 (%14-43)

CAESAR-Türkiye Verileri-2014

- * Kandan ve BOS'tan izole edilen kökenlerde
 - * Penisilin direnci %54
 - * Üçüncü Kuşak SS direnci % 19



Kılavuzlar



Laboratuvar

Kan	18.01.2015
WBC	21.000
Plt	140.000
CRP	289 mg/L
Prokalsitonin	23 ng/mL
Üre	181 mg/dL
Kreatinin	1,9 mg/dL
Glukoz	150 mg/dL

BOS	18.01.2015
WBC	389/mm ³
%Ne	80
Protein	377 mg/dL
Glukoz	0
Gram Boyama	Bol lökositler ve Gram pozitif diplokoklar görüldü*

Pozitif Gram Sonucuna Göre

Antibiyotik tedavi	Gram pozitif diplokoklar	Vancomycin artı bir üçüncü kuşak sefalosporin (cefotaxime ya da ceftriaxone)
Gram pozitif diplokoklar		
Gram-negatif diplokoklar		
Gram-pozitif basil		
Gram-pozitif zincir yapmış koklar	Amoksisilin/ampisilin ya da penisilin G	
Gram-negatif basil	Üçüncü kuşak sefalosporin*	

van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in the treatment of bacterial meningitis. Lancet 2012; 380:1693.

Kültür

- * BOS ve Kan Kültürü
 - * *S. pneumoniae* izole edildi
- * Antibiyogram
 - * Penisilin: Dirençli (MİK: 2 µg/mL)
 - * Seftriakson: Duyarlı (0.064 µg/mL)

Kültür/Antibiyogram Sonucuna Göre Tedavi

Mikroorganizma, duyarlılık	Standard tedavi	Alternatif tedaviler
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicillin MIC		
≤0.06 mcg/mL	Penicillin G ya da ampicillin	Üçüncü kuşak sefalosporin, klaramfenikol
≥0.12 mcg/mL	Üçüncü kuşak sefalosporin MIC <1 mcg/mL	Cefepime, meropenem
Üçüncü kuşak sefalosporin <1 mcg/mL	Üçüncü kuşak sefalosporin	Cefepime, meropenem
Üçüncü kuşak sefalosporin MIC ≥1 mcg/mL	Vancomycin artı üçüncü kuşak bir sefalosporin	Fluoroquinolone



Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications

Hakan Erdem^a,  , Nazif Elaldi^b, Nefise Öztoprak^c, Gonul Sengoz^d, Oznur Ak^e, Selcuk Kaya^f, Asuman Inan^g, Saygin Nayman-Alpat^h, Ayşegül Ulu-Kilic^j, Abdullah Umut Pekok^k, Alper Gunduz^k, Mustafa G. Gozel^b, Filiz Pehlivanodlu^d, Kadriye Yasar^l, Hava Yilmaz^m, Mustafa Hatipoğlu^a, Gonul Cicek-Senturkⁿ

- * Çok merkezli, Retrospektif, 15 yıl, 306 kültür pozitif olgu
- * Penisilin direnci %12.2*
- * %80 Sadece üçüncü kuşak sefalosporin, %20 vankomisin + 3. kuşak sefalosporin
- * Kaba mortalite hızı %13.7
- * Vankomisinli rejim mortaliteyi azaltmada etkili değil
- * Sorunlu olgularda linezolid tek başına veya kombinasyon ile kullanılabilir mi?

Üçüncü gün

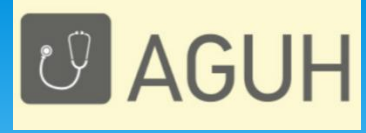
Kan	18.01.2015	21.01.2015
WBC	21.000	14.750
Plt	140.000	145.000
CRP	289 mg/L	179
Prokalsitonin	23 ng/mL	
Üre	181 mg/dL	
Kreatinin	1,9 mg/dL	1.2
Glukoz	150 mg/dL	

- * Vankomisin kesilerek tedaviye seftriakson 2x2 gram ile devam edildi. Deksametazon tedavisi sonlandırıldı

Ondördüncü gün

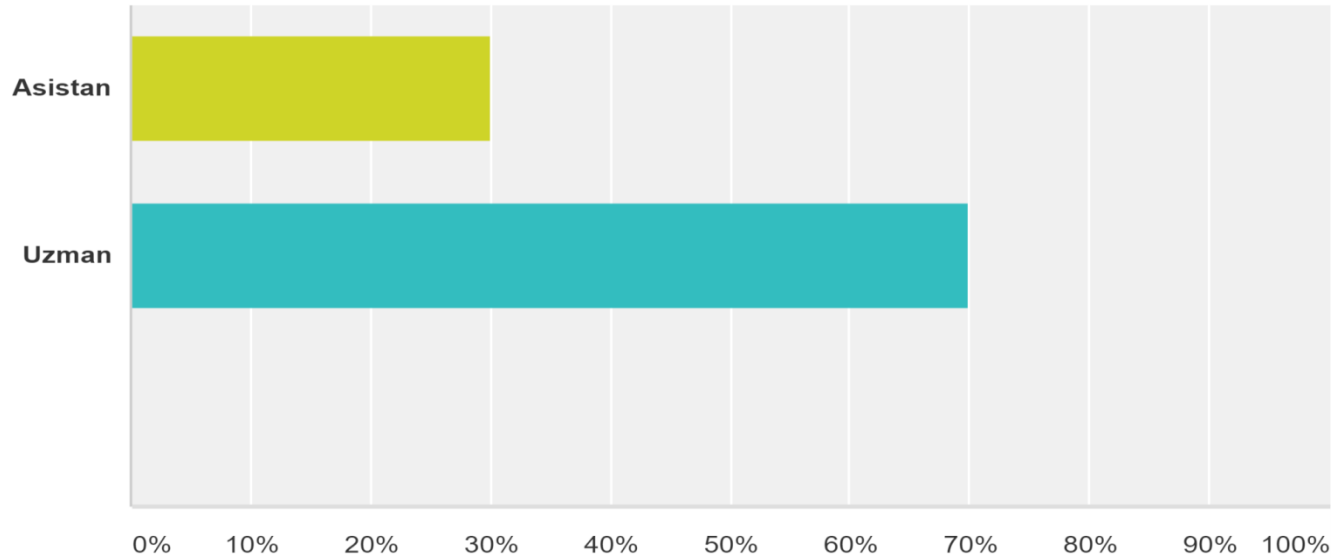
- * Seftriakson tedavisi 14 güne tamamlanarak hasta şifa ile taburcu edildi

55 AGUH'a sorduk

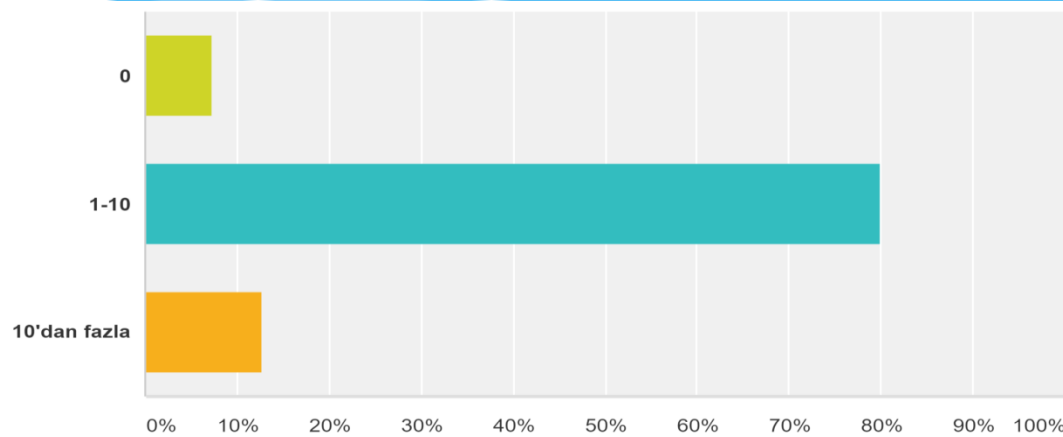


- * Bir yılda kaç akut bakteriyel menenjit olgusu ile karşılaşıyorsunuz?
- * Ampirik tedavi seçiminde sizi en çok yönlendiren bulgu nedir?
- * Gram pozitif diplokoklar gördüğünüz, komorbiditesi olmayan, 50 yaş altı erişkin bir akut bakteriyel menenjitte en sık hangi rejimi seçersiniz?
- * Pnömonokok menenjitte konusunda yerli bir kılavuza ihtiyaç var mı?

Göreviniz nedir?

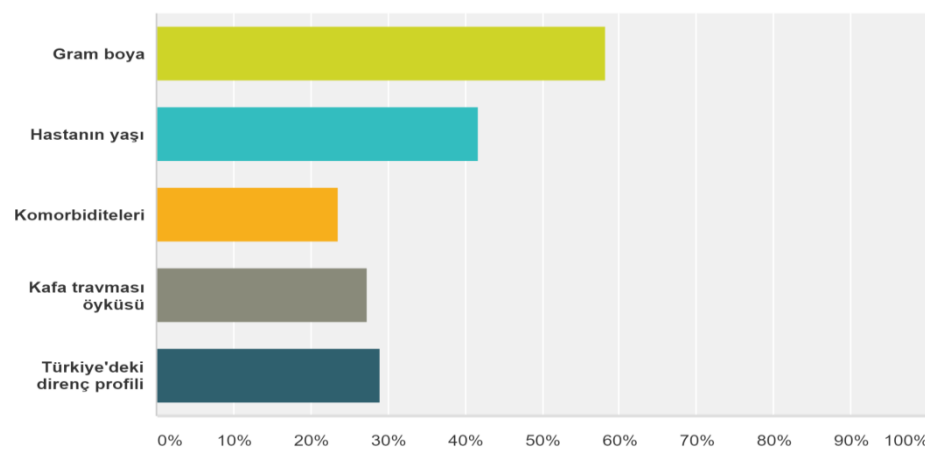


Bir yılda kaç akut bakteriyel menenjit olgusu ile karşılaşıyorsunuz?



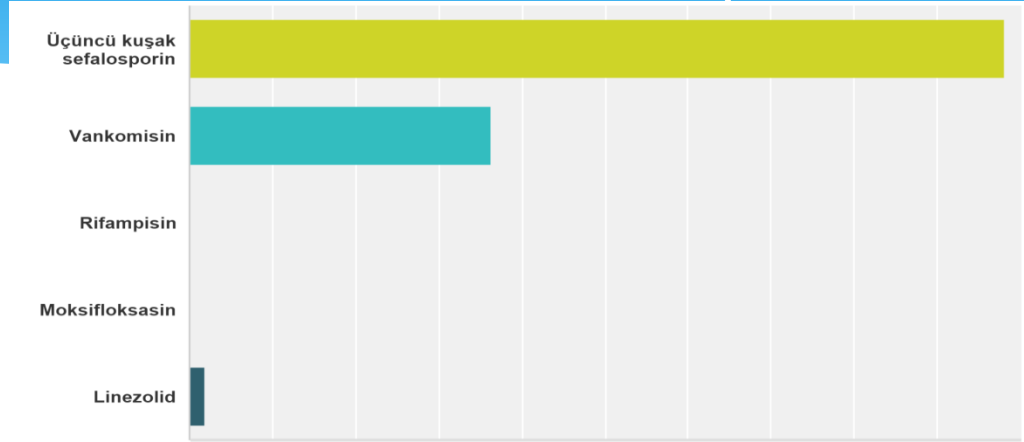
Answer Choices	Responses
0	7.27% 4
1-10	80.00% 44
10'dan fazla	12.73% 7
Total	55

Ampirik tedavi seçiminde sizi en çok yönlendiren bulgu nedir?



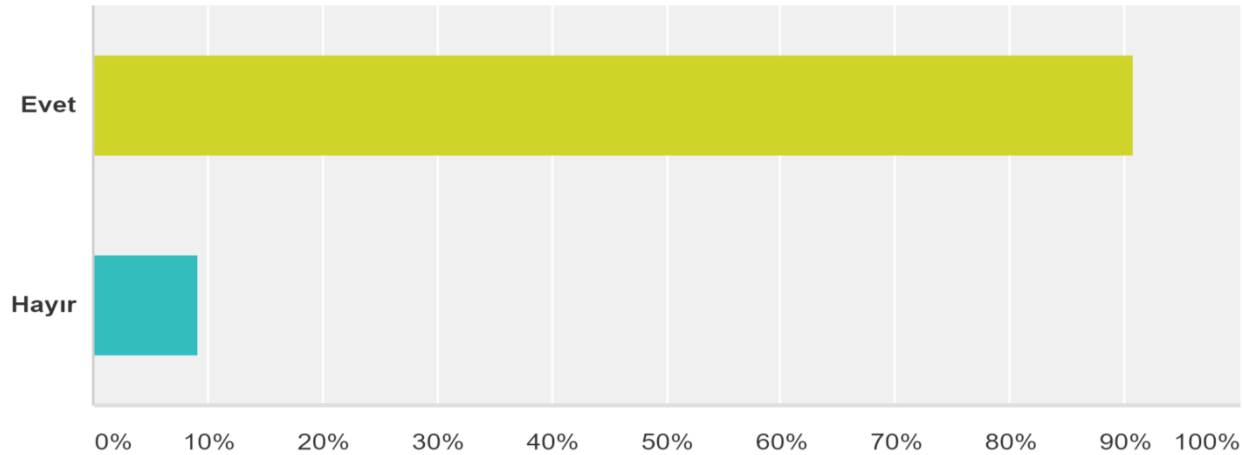
Answer Choices	Responses
▼ Gram boya	58.18% 32
▼ Hastanın yaşı	41.82% 23
▼ Komorbiditeleri	23.64% 13
▼ Kafa travması öyküsü	27.27% 15
▼ Türkiye'deki direnç profili	29.09% 16
Total Respondents: 55	

Gram pozitif diplokoklar gördüğünüz, komorbiditesi olmayan, 50 yaş altı erişkin bir akut bakteriyel menenjitte en sık hangi



Answer Choices	Responses
Üçüncü kuşak sefalosporin	98.18% 54
Vankomisin	36.36% 20
Rifampisin	0.00% 0
Moksifloksasin	0.00% 0
Linezolid	1.82% 1
Total Respondents: 55	

Pnömonokok menenjitisi konusunda yerli bir kılavuza ihtiyaç var mı?



Answer Choices	Responses	
▼ Evet	90.74%	49
▼ Hayır	9.26%	5
Total		54

Ne yapalım?

- * Risk faktörü olmayan bireylerde ampirik tedavide vankomisin kullanımı?
- * Direnç sürveyansı ve ulusal bir kılavuz ihtiyacı?
- * Akılcı antibiyotik kullanım politikaları?

Teşekkürler

