



VRE ile Gelişen Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Olgusunda Tedavi

Dr. Sabri ATALAY
SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

KLİMİK 2017 Kongresi - 23 Mart 2017

- T. U.
- 45 yaşında, Erkek
- Yakınma
 - Ateş
 - Baş ağrısı
 - Nöbet geçirme

Öykü

- Bir yıl önce beyin tümörü operasyonu
- Operasyondan bir ay sonra bulantı, kusma, ateş yüksekliği
 - Menenjit ön tanısı ile seftriakson + vankomisin
- Üç ay önce ventrikülo-peritoneyal şant uygulaması
 - İki kez batın içi apse nedeniyle operasyon
 - Meropenem + vankomisin

İzlem

- Şant operasyonu sonrası ateş nedeniyle konsültasyon
- Ateş: 36.7°C, TA: 90/60 mm Hg, Nb: 82/dk
- Bilinç açık, koopere ve oryante
- Ense sertliği ve MİK olumsuz
- Operasyon yeri temiz görünümde
- Diğer sistem bakıları olağan

İzlem - Laboratuvar

- Lökosit: 17.900 /uL (%82 PNL, %10 lenfosit, %8 monosit)
- Hb:12.9 gr/dL
- Htc: %38.5
- Plt: 330.000/uL
- Sedim: 24 /saat, CRP: 1.63 mg/dL, prokalsitonin: <0.01 ng/mL
- TİT: lökosit negatif

İzlem

- Belirgin bir enfeksiyon odağı saptanamıyor
- Kültür alınması (periferik ve santral venöz kateter, idrar)
- Akciğer grafisi
- Sefazolin kesilerek, yerine seftriakson tedavisi
- Tedavi ile lökositozu geriliyor (17.900  7.900 /uL)

İzlem

- Genel durumda bozulma ve oksijen satürasyonunda düşme nedeniyle entübe ediliyor
 - Alt solunum yolu enfeksiyonu?
- GD kötü, bilinç kapalı
- 5 gün önce şant re-operasyonu
- EVD kateteri uygulanmış

İzlem

- Ateş subfebril
- Lökosit: 8.3 k/uL (%80 PNL)
- CRP: 1.63  28.9 mg/dL
- Prokalsitonin: <0.01  0.26 ng/mL
- Akciğer grafisinde sol orta ve alt zonlarda heterojen dansite artışı (Pnömoni?)
- İdrar, periferik ve kateter kan kültürlerinde Gram (+) kok
- Seftriakson kesilerek, yerine vankomisin + sefoperazon/sulbaktam + amikasin

İzlem

- İdrar kültürü: **VRE**
- Kateter kanı kültürü: *Staphylococcus* spp.
- **2 adet kan kültüründe MR KNS + VRE** üremesi
- Vankomisin kesilerek, **Linezolid 600 mg 2x1** başlanıyor
- İzolasyon, eğitim
- Sürveyans kültürleri

İzlem

- Genel durumu kötüleşen hastanın tedavisinde meropeneme geçildi
- **3 BOS kültüründe VRE (+)**, hücre negatif, biyokimya olağan
- 14 günlük linezolid tedavisi ile klinik ve laboratuvar yanıt
- Rektal sürüntü kültürleri 6 hafta boyunca pozitif
- Hasta, *P. aeruginosa*'ya bağlı menenjit nedeniyle kaybediliyor

VRE risk faktörleri

- Malignite
- Uzun süre hastanede yatış
- YBÜ'de yatış
- Kardiyotorasik veya intraabdominal cerrahi
- Üriner veya santral venöz kateter varlığı
- İmmün yetmezlik ve nötropeni
- Hastane içinde transfer
- Üçüncü kuşak sefalosporin, vankomisin ve anti anaerop kullanımı
- Enteral beslenme veya sükralfat kullanımı

VRE risk faktörleri

- **Malignite**
- **Uzun süre hastanede yatış**
- **YBÜ'de yatış**
- **Kardiyotorasik veya intraabdominal cerrahi**
- **Üriner veya santral venöz kateter varlığı**
- **İmmün yetmezlik ve nötropeni**
- **Hastane içinde transfer**
- **Üçüncü kuşak sefalosporin, vankomisin ve anti anaerop kullanımı**
- **Enteral beslenme veya sükralfat kullanımı**

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOK SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Ayşe Gül ÖZSEVEN¹, Emel SESLİ ÇETİN¹, Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN¹, Esra ÇİFTÇİ¹,
Levent ÖZSEVEN²

Tablo 4. Türü belirlenen 166 enterokok suşunun antibiyotik direnç oranları [n (%)].

Tür	E.faecalis n:89	E.faecium n:77	p
Vankomisin	0	0	>0.05
Teikoplanin	0	0	>0.05
Eritromisin	43 (48)	73 (95)	<0.001
Penisilin	10 (11)	69 (90)	<0.001
Gentamisin (yüksek düzey)	24 (27)	54 (70)	<0.001
Siprofloksasin	64 (72)	71 (92)	<0.01
Rifampin	74 (83)	74 (96)	<0.02
Linezolid	3 (3)	1 (1)	>0.05
Kloramfenikol	23 (26)	23 (30)	>0.05
Tetrasiklin	74 (83)	14 (18)	<0.001

Daptomisinin VRE ve MRSA Suşlarına İn Vitro Etkinliği*

Tablo I. VRE ve MRSA Suşlarına Karşı Daptomisinin İn Vitro Duyarlılık Sonuçları

Suşlar (Sayı)	MİK (µg/ml)			Duyarlılık (%)
	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK aralığı	
VRE (118)	1	2	0.125-2	100
MRSA (111)	0.12	0.5	≤ 0.032-1	100

Tablo II. VRE ve MRSA Suşlarında Daptomisin MİK Değerlerinin Dağılımı

Suşlar (Sayı)	MİK (µg/ml) (%)						
	≤ 0.032	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2
VRE (118)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	43 (36.4)	53 (45)	20 (17)
MRSA (111)	10 (9)	13 (11.7)	43 (38.7)	29 (26)	15 (13.5)	1 (0.9)	0

2 izolat linezolide dirençli, MİK: 8-16 mcg/mL

The evaluation of antimicrobial susceptibility of urine enterococci with the Vitek 2 automated system in eastern Turkey.

- İdrardan izole edilen 118 enterokok
- *E. faecalis* (%74.5) / *E. faecium* (%18.6)
- 5 VRE
- **Linezolid direnci %10.2 / %9.1**

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Vankomisine dirençli enterokoklarda linezolid, tigesiklin ve daptomisin duyarlılığının E-Test yöntemiyle araştırılması

Tablo 1. VRE suşlarında elde edilen MİK değerleri (µg/ml)

Antibiyotik	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK aralığı
Linezolid	0.75	1.5	0.047-2
Daptomisin	1	2	19-3
Tigesiklin	0.064	0.125	0.016-0.19

İzolatların tümü duyarlı

YOĞUN BAKIM BİRİMLERİNDEN İZOLE EDİLEN GRAM POZİTİF KOKLARDA DAPTOMİSİN DUYARLILIĞI*

Pınar ŞAMLIOĞLU, Gülfem ECE, Sabri ATALAY, Şükran KÖSE

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

Tablo 3. Çalışmaya alınan suşlarda antibiyotiklere duyarlılık [n (%)].

Suşlar	DAP	VAN	TEİ	LİN
MSKNS (n:28)	28 (100)	28 (100)	28 (100)	28 (100)
MRKNS (n:72)	72 (100)	72 (100)	72 (100)	72 (100)
MSSA (n:12)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
MRSA (n:8)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
E.faecalis (n:17)	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)
E.faecium (n:14)	14 (100)	10 (71)	10 (71)	14 (100)

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ ORANLARI

Tablo 25 . Antimikrobiyal Direnç Oranları* ve Dağılımları.2015.

Antimikrobiyal Direnç Hızları				
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİ PATOJEN	Birim sayısı	Etken sayısı (toplam)	Dirençli etken sayısı	Ağırlıklı genel ortalama
TÜRKİYE GENELİ				
VRE	399(93)	2909	408	14.03

- Üniversite hastanelerinde %16
 - Özel hastanelerde %20

VRE'ye bağlı bakteremi

- En sık kaynaklar; GİS, üriner sistem, SVK, yara
- En az 2 kan kültürü pozitifliği
- Tek kan kültürü ve sepsis bulguları veya başka steril bir odakta VRE saptanması

VRE bakteremi tedavisi

- Optimal tedavi? Randomize-kontrollü çalışma yok
- **Linezolid** FDA tarafından bakteremi tedavisinde onaylı tek ilaç (2000)
- **Daptomisin**
- Kinupristin/dalfopristin'in *E.faecium* için 1999'da verilen onayı kaldırıldı
- Tigesiklin
- Telavansin,oritavansin
- Tedizolid

Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid?

Mave V¹, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R.

- Retrospektif, 2003- 2007
- 98 VRE bakteremisi (68 linezolid, 30 daptomisin)
- Hastaların demografik, klinik özellikleri, hastalıklarının ağırlığı ve ek hastalıkları benzer
- **Daptomisin;**
 - **Daha yüksek mortalite** (26.7% vs 20.6%)
 - **Uzun bakteremi süresi** (3 gün/2 gün)
 - **Yüksek relaps oranları ile ilişkili** (6.7% vs 2.9%) **p:0.2**
 - Mikrobiyolojik kür %90 vs %88.2, p:0.92

Observational study of the epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteraemia treated with newer antimicrobial agents.

McKinnell JA¹, Patel M, Shirley RM, Kunz DF, Moser SA, Baddley JW.

- 235 bakteremi olgusu (%96 *E. faecium*)
- 104 (%44) hasta linezolid, 86 (%37) daptomisin
- **Daptomisin;**
 - **Mikrobiyolojik başarısızlık 18 (%17) vs 25 (%29), p>0.05**
 - **Daha yüksek mortalite ile ilişkili (%37 vs %27, p>0.05**
- **Nötropenik hastalarda daptomisin daha sık, %29 vs %7.7, p<0.001**

Vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia: an evaluation of treatment with linezolid or daptomycin.

Twilla JD¹, Finch CK, Usery JB, Gelfand MS, Hudson JQ, Broyles JE.

- Retrospektif, 201 VRE bakteremi olgusu, 2004-2009
- 138 linezolid, 63 daptomisin
- Klinik kür (%74 vs %75)
- Mikrobiyolojik kür (%94 vs %94)
- Yatış süresi 37 vs 40
- **Mortalite** %20, linezolid 25/138 (**%18.1**), daptomisin 15/63 (**%23.8**) $p>0.05$
- **Rekürrens** (**%3 vs %12**) $p:0.0321$
- **Hematolojik malignite** (%33 vs %14, $p:0.002$) veya **karaciğer nakli** uygulanan (%13 vs %4, $p:0.02$) hastalar **daptomisin grubunda** daha sık

Systematic Review and Meta-Analysis of Linezolid and Daptomycin for Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infections

Donald W. Whang,^a Loren G. Miller,^a Neil M. Partain,^c James A. McKinnell^{a,b,d}

- **Meta-analiz, 1966 - 2012**
- 4243 yayın, 9 retrospektif, non-randomize çalışma
- Mikrobiyolojik ve klinik yanıt benzer
- **Linezolid tedavisi ile sağ kalımda artış p:0.054**
- **Çalışmalarda hasta sayısı az, çalışmaya alınma kriterleri farklı, çalışma hedefleri standart değil**

Systematic Review and Meta-Analysis of Linezolid versus Daptomycin for Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia

Eleni P. Balli,^a Chris A. Venetis,^b Spiros Miyakis^{a,c}

- 2012 yılında kadar yayımlanan mortalite oranı bildiren 10 karşılaştırmalı retrospektif çalışmanın **meta-analizi**
- 967 hastada linezolid ve daptomisini karşılaştırmak
- Primer hedef 30 günlük mortalite
- **Daptomisin** (1 çalışmada 5.5 mg/kg, 6 çalışmada 6 mg/kg, diğerlerinde belirsiz) ile tedavi edilen grupta;
 - **30 günlük mortalite**
 - **Enfeksiyon ile ilişkili mortalite yüksek, $p < 0.05$**
 - Relaps oranı daha yüksek, $p > 0.05$

Çalışmalardaki eksiklikler

- Retrospektif
- Hasta sayısı az
- Vaka tanımları net değil
- Çalışmaya alınma - çalışmadan çıkarılma kriterleri belirsiz
- Daptomisin grubunda hematolojik malignite, nötropeni, şok, SOT daha sık
- Hedef tanımları farklı
- Daptomisin dozu düşük veya belirsiz

Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients

Nicholas S. Britt,^{1,2,3} Emily M. Potter,³ Nimish Patel,⁴ and Molly E. Steed¹

- Ulusal, retrospektif kohort, 2004-2013
- VRE'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında linezolid ve daptomisini karşılaştırmak
- Primer hedef tedavi başarısızlığını belirlemek

- 644 hasta (linezolid, n = 319; daptomisin, n = 325)
- Tedavi başarısızlığı %60.9 (n = 392/644)
- 30 günlük mortalite %38.2 (n = 246/644)
- **Linezolid, daptomisine göre;**
 - **Tedavi başarısızlığı (P = .001)**
 - **30 günlük mortalite (42.9% vs 33.5%; P = .014)**
 - **Mikrobiyolojik başarısızlık ile ilişkili (P = .011)**
- 60 günlük rekürrens oranlarında fark yok
- Mikrobiyolojik yanıt %90

- Daptomisin + beta laktam alan hastalarda tedavi başarısızlığı daha sık (%56.3 vs %50.6, p: 0.367)
- Daptomisin + aminoglikozit alanlarda da başarısızlık sık (%57.8 vs %54.3, p:0.662)
- Hematolojik malignite ve nötroopenik hastalarda daptomisin daha sık kullanılmış, rekürrenste artış saptanmamış
- **Daptomisin** hastaların büyük bölümünde **6 mg/kg** dozunda, %4.3 hastada >8 mg/kg
- **Linezolid** tedavisi alan hastalarda **YB yatışı, APACHE II skoru ve MV oranı daha yüksek**
- **Bağımsız değişkenler düzeltildikten sonra da linezolid başarısız, p:0.026**

Onkoloji hastaları

- Tek merkez, retrospektif, 65 olgu
- 33 linezolid, 32 daptomisin tedavisi
- Mikrobiyolojik kür 26 (76.5) / 22 (%71) p: 0.61
- Yatış süresi (30 / 42) p: 0.07
- Mortalite oranları benzer 7/32 (20.6), 8/33 (25.8) p: 0.62

Daptomisin standart (6 mg/kg), orta (8 mg/kg) ve yüksek doz (10 mg/kg) tedavisinin karşılaştırılması

- Retrospektif
- 911 hasta; 709 standart, 142 orta, 60 yüksek doz
- **Standart ve orta doz kötü sağ kalım ile ilişkili p: 0.004**
- **30 günlük mortalite yüksek dozda daha düşük p: 0.015**
- **Mikrobiyolojik kür, orta ve yüksek doz ile daha yüksek p: 0.012**
- CK yüksekliği benzer

Farklı daptomisin dozlarının linezolid ile karşılaştırılması

- Çok merkezli, **prospektif**, 212 hasta
- Birincil hedef 14 günlük mortaliteyi belirlemek
- Daptomisin 6 - 9 mg/kg
- Daptomisin >9 mg/kg
- Linezolid
- **Düşük doz mortalite ile ilişkili p: 0.01**
- **Linezolid ve yüksek doz daptomisin etkinliği benzer**

İzmir'de Üçüncü Basamak Bir Hastanede Görülen Vankomisine Dirençli Enterokok Olgularının Değerlendirilmesi

Sabri ATALAY¹, Gülfem ECE¹, Pınar ŞAMLIOĞLU¹, Gül MARAŞ¹, Işıl KÖSE², Şükran KÖSE¹

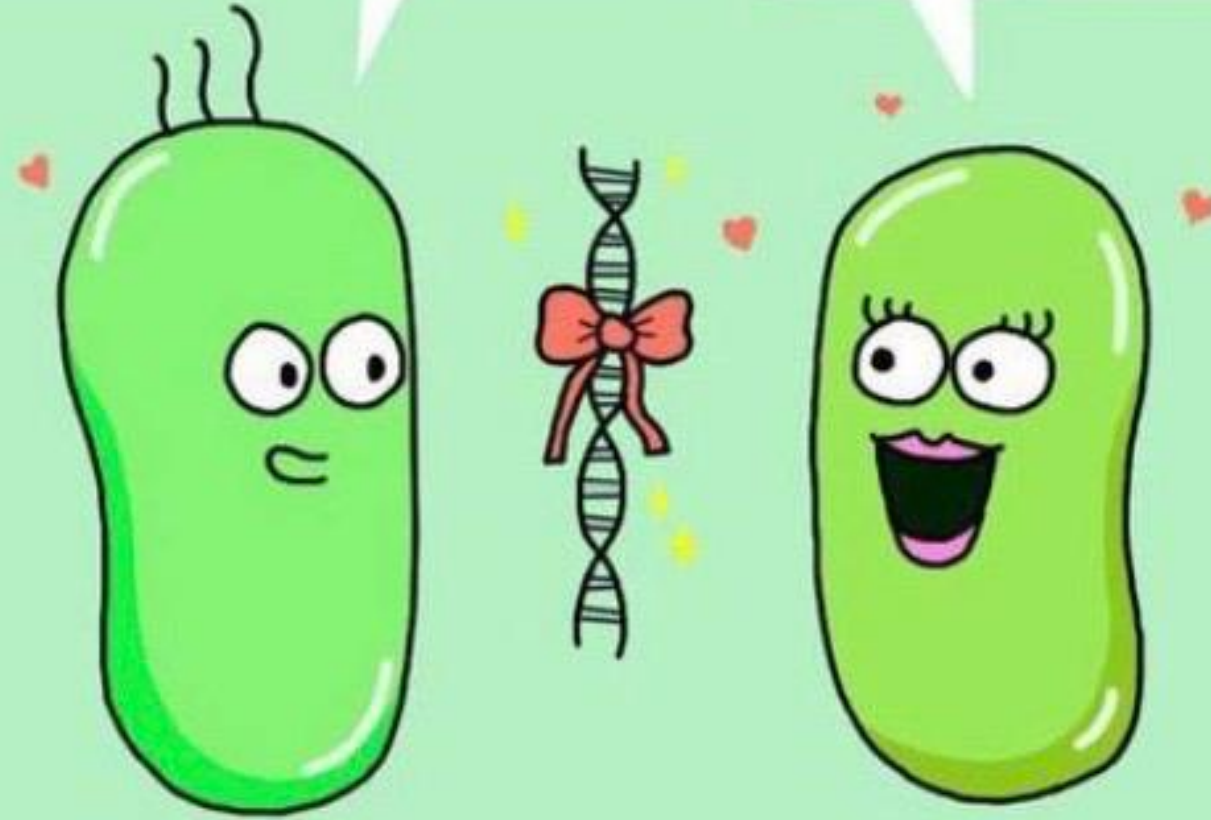
- 19 olgu (11 erkek)
- Ortalama yaş: 60 (18-96) yıl
- 10 olgu kolonizasyon (rektal, üriner)
- 9 olgu enfeksiyon (5 bakteremi, 3 kateter enfeksiyonu, 1 ÜSE)
- 8 olgu daptomisin (6 mg/kg, 1 olguda 12 mg/kg), 1 olgu linezolid ile tedavi edildi
- 5 olgu (%55.6) hayatını kaybetmiştir

Sonuç

- Meta-analiz çalışmaları linezolid tedavisi lehine
- Daptomisin standart doz kullanımı ile direnç gelişimi ve tedavi başarısızlığı
- Daptomisin yüksek doz kullanımı daha etkili, yan etkiler benzer, optimal doz?
- Daptomisin + kombinasyonunun etkinliği?
- Linezolid direnci ve daptomisin MİK
- Prospektif çalışmalar yapılmalı

**Sevgililer Günün Kutlu
Olsun Aşkı! Bu Sana!**

**Aaaa...İnanamıyorum.
Antibiyotik Direnç
Geni!
SENİ SEVİYORUM**



***“Hasta oluyordum ve sen hemen geldin
Yanında yüz öğrenciyle, oh Simmakus
Yüz soğuk el bana dokundu
Hiç ateşim yoktu, oh Simmakus, şimdi var”***

Üçüncü yüzyılda yazılmış hastane enfeksiyonunu anlatan en eski şiir?