

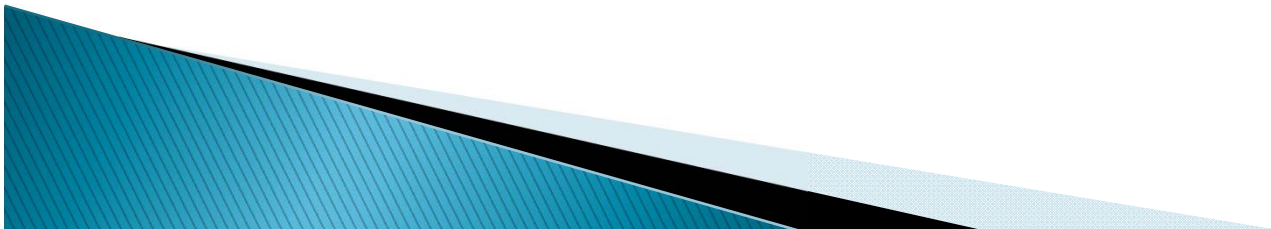


Sorun Yaşadığımız Dirençli Gram Pozitif Bakteri Enfeksiyonlarında Tedavi Yaklaşımları

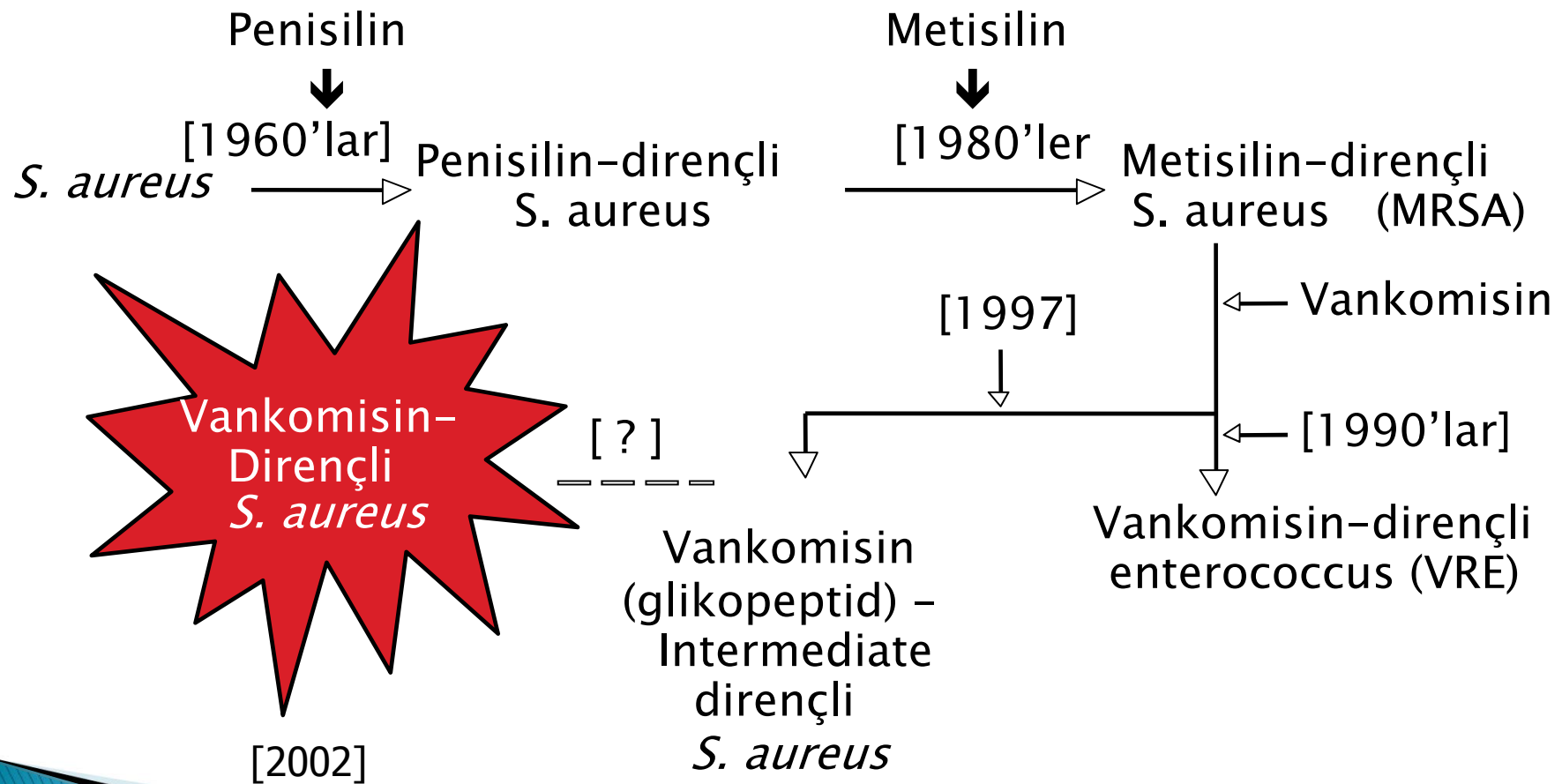
Dr Recep ÖZTÜRK
rozturk@istanbul.edu.tr,
drrozturk@gmail.com

Sorun Gram Pozitif Bakteriler

- ▶ Metisiline dirençli Stafilokoklar
 - MRSA (TK-MRSA, HK-MRSA)
 - MRKNS
- ▶ Vankomisine dirençli Enterokoklar
 - Enterococcus faecium
 - Enterococcus faecalis
- ▶ Penisiline dirençli Pnömonokoklar



Antibiyotikler ve Direnç Gelişimi

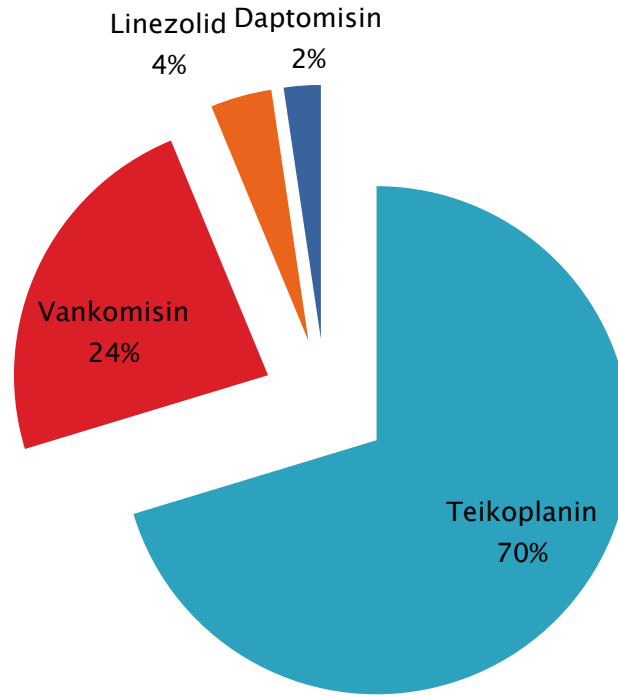


Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında antimikrobik tedavi seçenekleri

- ▶ Vankomisin, teikoplanin,
- ▶ Doksisiklin, minosiklin,
- ▶ Klindamisin , Kloramfenikol,
- ▶ Kinupristin/dalfopristin,
- ▶ Kotrimoksazol , rifampisin, fusidik asit
- ▶ Linezolid,
- ▶ Tigesiklin,
- ▶ Daptomisin ,
- ▶ Televansin,
 - Oritavansin, dalbavansin
- ▶ Seftobiprol, seftarolin



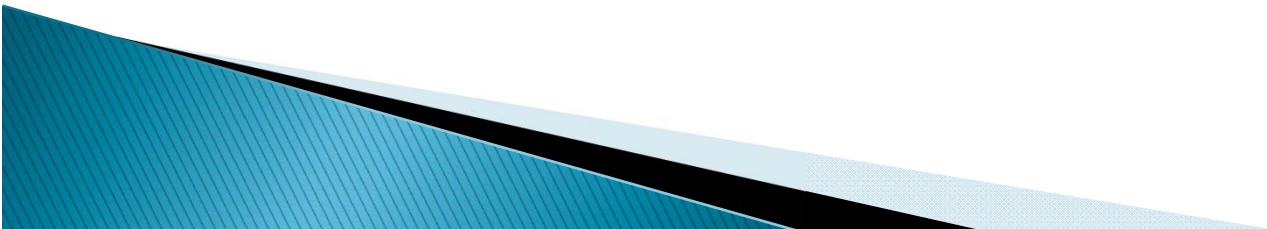
Dirençli GPK(n:1 28) Ampirik Tedavi*



*İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

MRSA-Direnç

- ▶ PBP2a, PBP2'
 - *mecA* geni (mobil genetik eleman)
 - 4 tipi vardır : Tip I, II, III, IV
 - Stafilokok kaset kromozomu üzerinde taşınır (SCC*mec*)
 - SCC*mec mecA* genini taşıyan mobil genetik parça
 - Transpozonlar ve plazmidler aracılığı ile ilave direnç genlerini kromozomal kasete entegre edebilir
- ▶ MODSA (Orta düzey dirençli SA)
 - PBP'lerde yapısal değişiklikler
- ▶ BORSA (oksasiline sınırda dirençli SA)
 - Yüksek miktarda penisilinaz yapımı
- ▶ **Tüm beta laktamlara direnç**



MRSA Epidemiyolojisi

Ülke	Oran (Yüzde)
A.B.D	55
Kanada	36
Latin Amerika	36
İtalya	38
Fransa	33
İspanya	23
İngiltere	44
Avustralya	30
Japonya	74
Türkiye	20-48

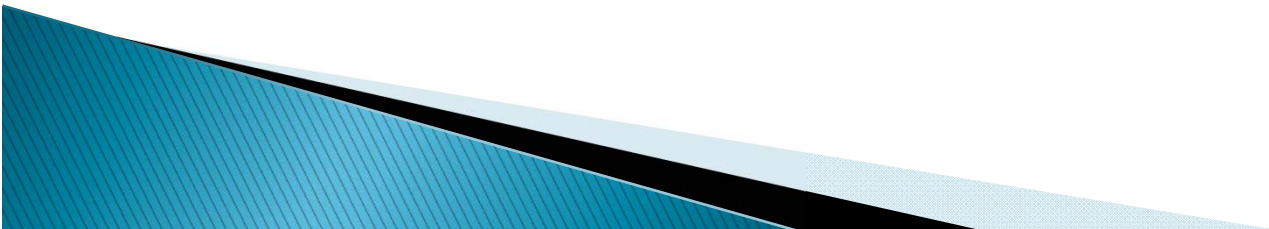
Glikopeptid Direnci

- ▶ Duyarlı: ≤ 2 mg/L
- ▶ Azalmış Vankomisin duyarlılığı (VISA)
 - 1997 yılında Japonya
 - MİK $\rightarrow$ 4- 8 mg/L
 - Mekanizma: kalınlaşmış hücre duvarı
- ▶ Teikoplanine de azalmış duyarlılık (GISA)
- ▶ Vankomisin MİK ≥ 16 mg/L (VRSA)
 - *vanA* gen kümesinden kazanılmakta (mobil Tn1546 aracılıklı)
 - Mekanizma tam aydınlatılamamış
 - Oluşan mutasyonlar VA moleküllerinin bakterinin stoplazmik membranındaki hedef bölgelere ulaşmasını engeller



MRSA

- ▶ Neden olduğu enfeksiyonlar
 - Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (DYDİ)
 - Bakteremi
 - Endokardit
 - Kemik ve eklem enfeksiyonları
 - Merkez sinir sistemi enfeksiyonu
 - Toksik şok sendromu
 - Sepsis



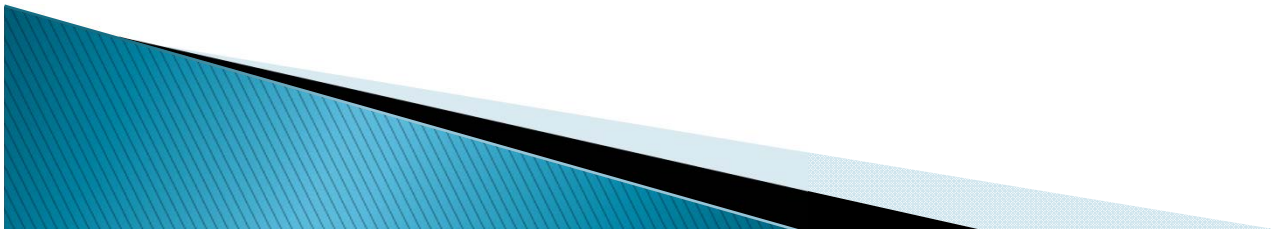
HK-MRSA için Risk Faktörleri

- ▶ Antibiyotik kullanımı
- ▶ Uzamış hospitalizasyon
- ▶ Cerrahi alan enfeksiyonu
- ▶ Yoğun bakımda yatış
- ▶ Hemodiyaliz
- ▶ MRSA kolonizasyonu
- ▶ MRSA ile kolonize veya enfekte hasta ile yakınlığı

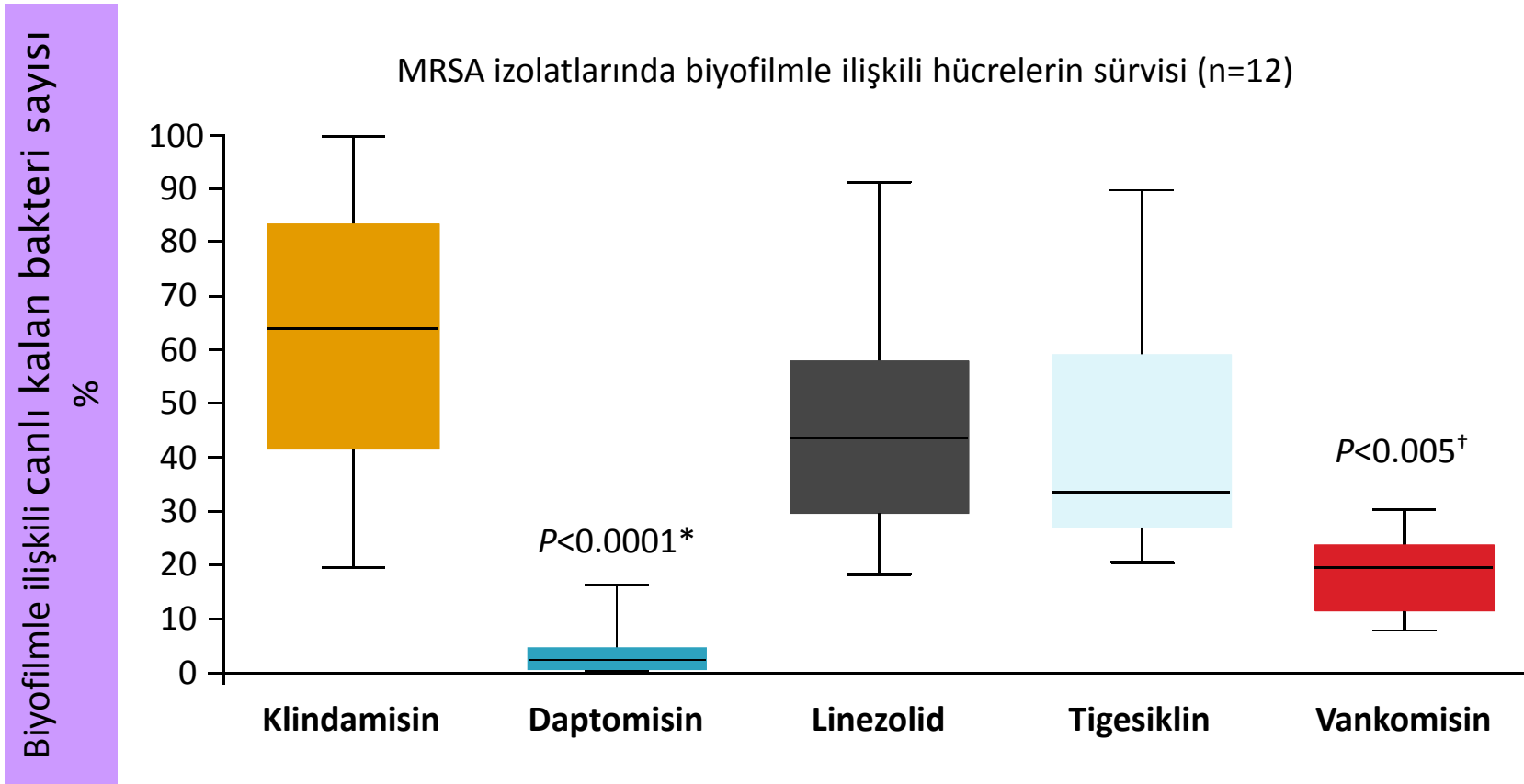


MRSA

- ▶ Vankomisin
- ▶ Teikoplanin
- ▶ Daptomisin
- ▶ Rifampisin
- ▶ Fusidik asit
- ▶ Fosfomisin
- ▶ Florokinolonlar
- ▶ Aminoglikozidler
- ▶ TMP-SMX
- ▶ Klindamisin
- ▶ Kloramfenikol
- ▶ Tetrasiklin
- ▶ Tigesiklin
- ▶ Kinopristin/dalfopristin
- ▶ Linezolid



MRSA biyofilminde antimikrobiyal etkinlik



*tüm antibiyotikler, [†] klindamisin, linezolid ve tigesiklin

Smith K et al. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:374.

MRSA- Tedavi

Klinik	Antibiyotik	Süre (gün)	Yorum
DYDİ	Klindamisin	5-10	C difficile enfeksiyonu ↑
	TMP-SMX	“	Gebelik kategori C/D
	Doksisiklin	“	Çocuklarda ve gebelerde kontrendike
	Minosiklin	“	
	Linezolid	“	Pahalı
KDYDİ	Vankomisin	7-14	
	Linezolid	“	Gebelik kategori C
	Daptomisin	“	Gebelik kategori B
	Televansin	“	Gebelik kategori C
	Klindamisin	“	Gebelik kategori B

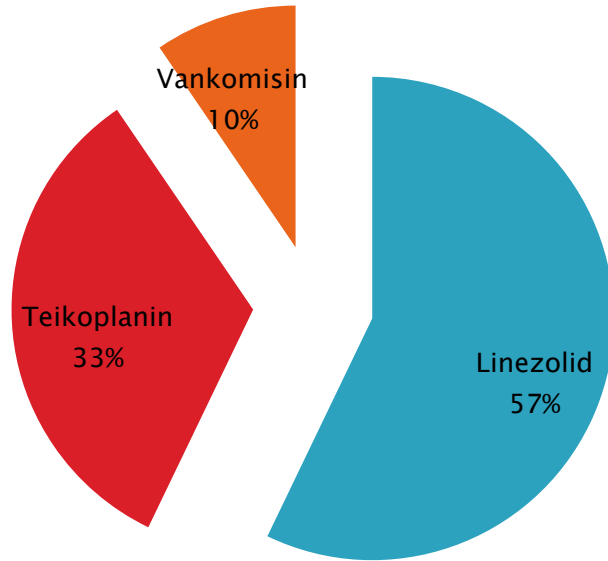
MRSA- Tedavi

Klinik	Antibiyotik	Süre (gün)	Yorum
Pnömoni	Vankomisin	7-21	
	Linezolid		
	Klindamisin		
Bakteremi	Vankomisin	14-42	Gentamisin eklenmesi rutin değildir
	Daptomisin		
İE-Doğal kapak	Bakteremi ile aynı → 6 hafta		
İE-Protez kapak	Vankomisin +	6 ≥ hafta	
	Gentamisin+		
	Rifampisin		

MRSA- Tedavi

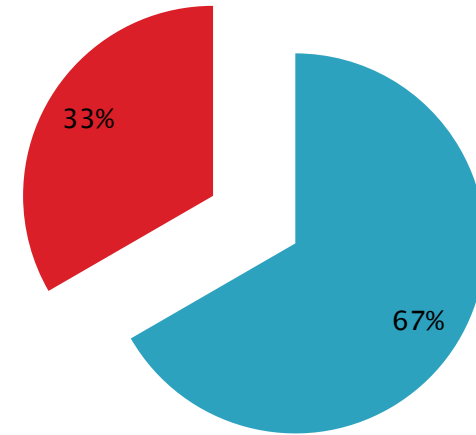
Klinik	Antibiyotik	Süre (hafta)	Yorum
Menenjit	Vankomisin Linezolid TMP-SMX	2	VA'e RMP eklenmesini önerenler var
Beyin apsesi, subdural ampiyem	Vankomisin Linezolid TMP-SMX	4-6	VA'e RMP eklenmesini önerenler var
Osteomyelit	Vankomisin, Daptomisin Linezolid, Klindamisin TMP-SMX + RMP	≥ 8	Bazı uzmanlar VA'e RMP eklenmesini tavsiye etmektedir
Septik artrit	Vankomisin, Daptomisin Linezolid, Klindamisin	3-4	

MRSA(n:21)



MRKNS(n:9)

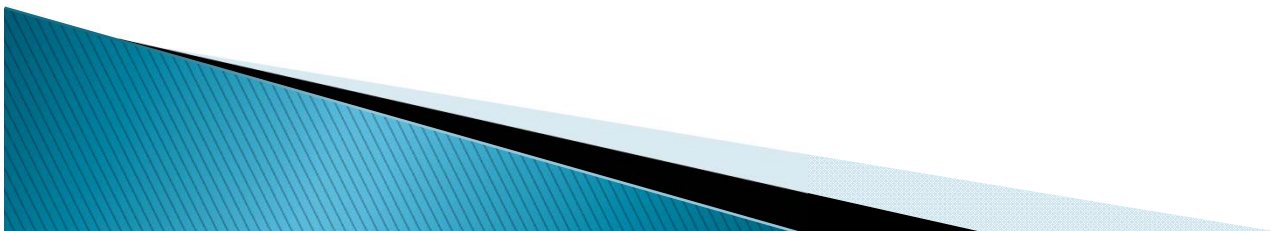
■ Teikoplanin ■ Vankomisin



İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Enterokoklar

- ▶ Enterococcus faecium (direnç ↑)
- ▶ Enterococcus faecalis
- ▶ Enterococcus casseliflavus
- ▶ Enterococcus avium
- ▶ Enterococcus raffinosus
- ▶ Enterococcus durans
- ▶ Enterococcus gallinarum
- ▶ Enterococcus canis



VRE Riski

► Kolonizasyon

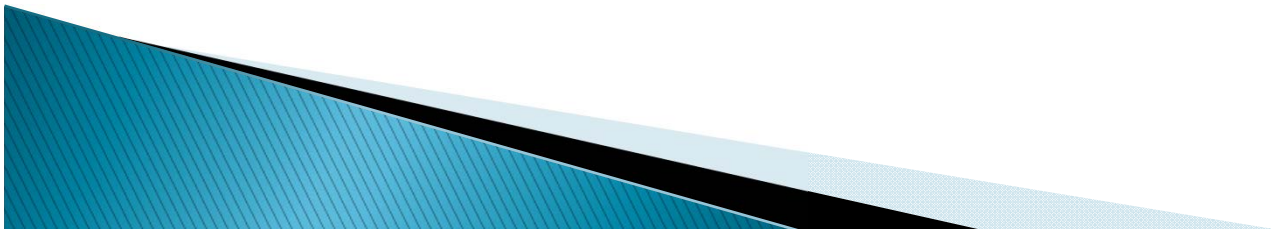
- Uzun süreli hastanede yatış *
- Uzun süreli yoğun bakımda yatış *
- Enteral tüp kullanımı *
- Sukralfat kullanımı *
- Transplantasyon sonrası tekrar cerrahi *

► Enfeksiyon

- Çoklu antibiyotik kullanımı
- Vankomisin kullanımı *
- APACHE II score *
- Hematolojik malignite *
- * **Multivaryans analiz**

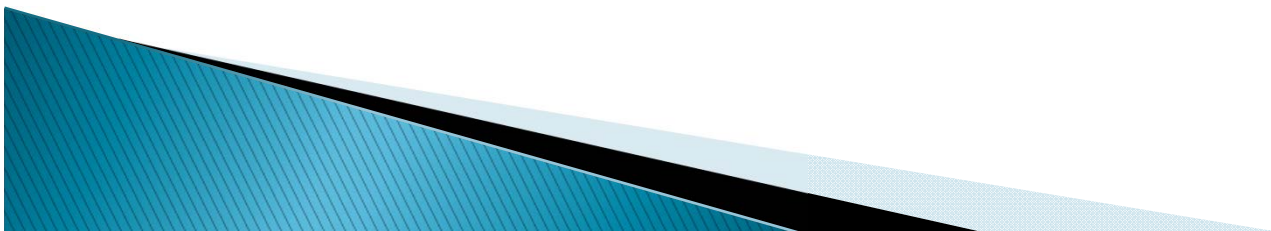
VRE Bulaş Kaynakları

- ▶ Elleriyle bulaş (direkt)
- ▶ Kontamine yüzeylerle temas
 - Tezgah üstünde 5–7 gün
 - Yatak kenarlarında 24 saat (yoğunluğu azalmaksızın)
 - Telefon aparatında 1 saat
 - Steteskop diaframında 30 dakika
- ▶ YBÜ'nde yayılımından rektal termometreler sorumlu
- ▶ Dışkının gramında 4 log ve üzerinde ise
 - Yüzey kültürlerinde pozitiflik oranı ↑
- ▶ Sağlık çalışanlarında GIS kolonizasyonu olabilir, ancak bulaş kaynağı olduklarına dair kanıt yoktur



Enterokoklar ve Direnç

- ▶ Doğal direnç
 - Aminoglikozidler
 - Düşük düzey intrinsik direnç
 - Sefalosporinler
 - Makrolit, Linkozamidler, Streptogramin (MLS)
 - TMP-SMX
 - Kinopristin/dalfopristin (*E faecalis*)



Enterokoklar ve Direnç

▶ Beta laktam direnci

- Duyarlılığı azalmış PBP'lerin yapımının artması
- PBP5'de yapısal değişiklikler

▶ Aminoglikozid direnci

- Aminoglikozid modifiye edici enzimler
 - Fosfotransferazlar
 - Nükleotidil transferazlar
 - Asetiltransferazlar
- Gentamisine dirençli → Tüm aminoglikozidlere direnç (SM hariç)



Enterokoklar ve Direnç

► Glikopeptid direnci

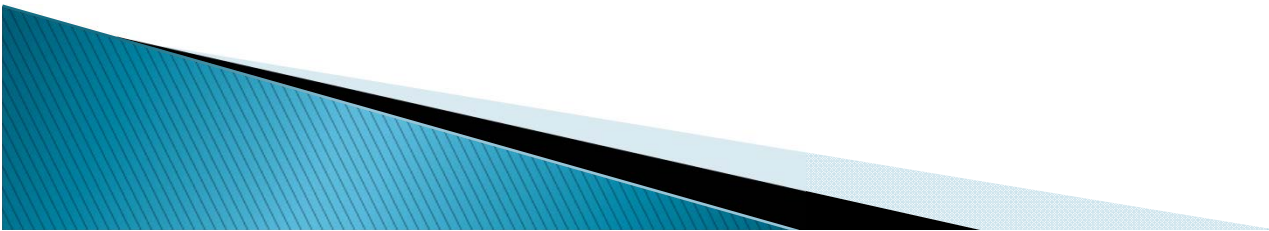
- 1986 → Avrupa
- 2000 → Türkiye
- Glikopeptidlerin bağlanmasına dirençli peptidoglikan prekürsörler

Enterokok türlerinde direnç genotipleri

Genotip	Vankomisin	Teikoplanin	Yer	Ekspresyon
VanA	R	R	P, K	İndüklenebilir
VanB	Orta R	S	P, K	İndüklenebilir
VanC	R	S	K	" " " / yapısal
VanD	R	R	K	Yapısal
VanE	Orta-düşük R	S	?	İndüklenebilir
VanG	Orta-düşük R	S	?	?

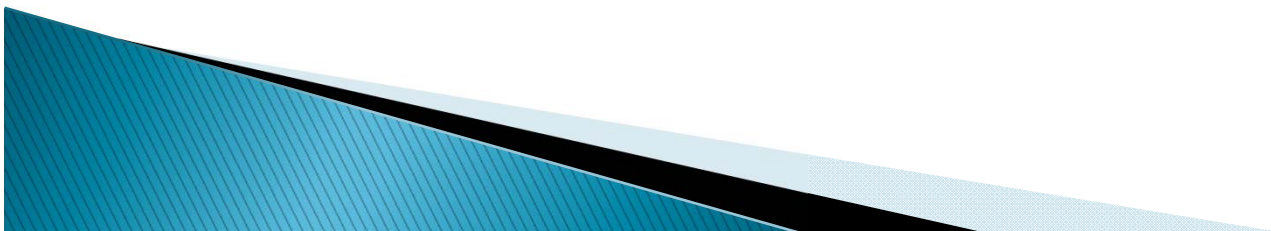
Enterokoklar

- ▶ Üriner sistem enfeksiyonları
- ▶ Bakteremi ve endokardit
- ▶ Batıniçi ve pelvik enfeksiyonlar
- ▶ Kemik ve eklem enfeksiyonları
- ▶ Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları
- ▶ Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları
- ▶ Solunum sistemi enfeksiyonları



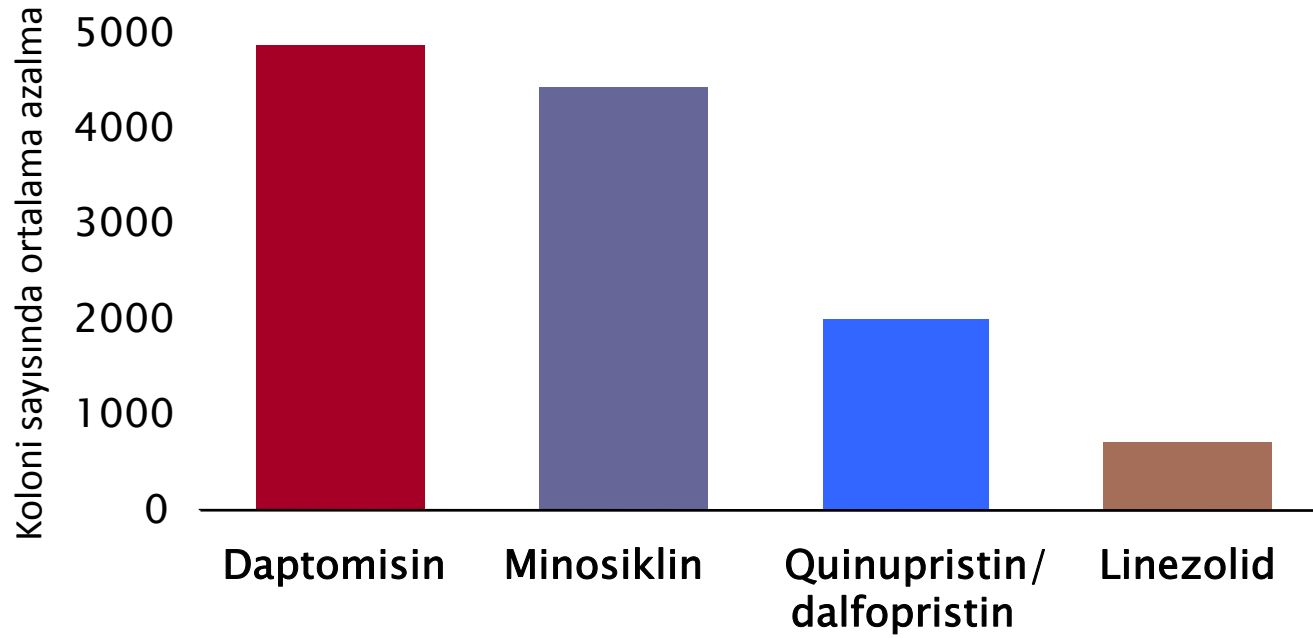
Enterok İnfeksiyonları ve Tedavi

- ▶ Beta laktamlar
 - Penisilinler
 - Doğal penisilin
 - Aminopenisilinler
 - Piperasilin
 - Mezlosilin
 - Karbapenemler
- ▶ Aminoglikozidler
- ▶ Glikopeptidler



Enterokok biyofilmi üzerine antimikrobiyallerin etkinliđi

Vankomisine dirençli *E. faecium* (n=22): silikon disk biyofilm modeli



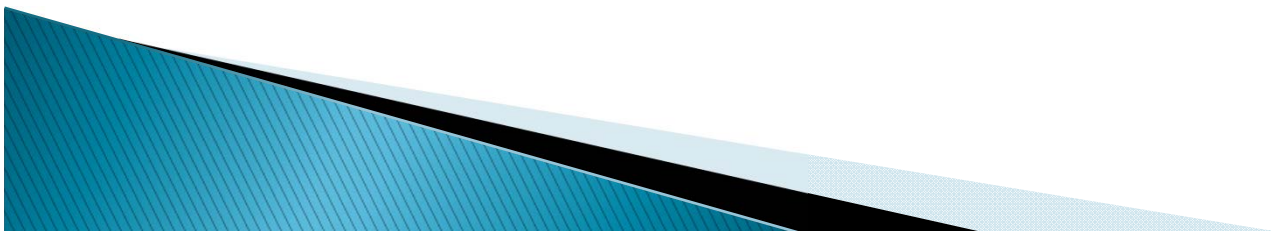
Antibiyotik	MİK aralığı, µg/ml
Daptomisin	2–8
Minosiklin	≤0.06–8
Quinupristin/dalfopristin	≤0.06–2
Linezolid	0.5–2

VRE Enfeksiyonlarında Tedavi

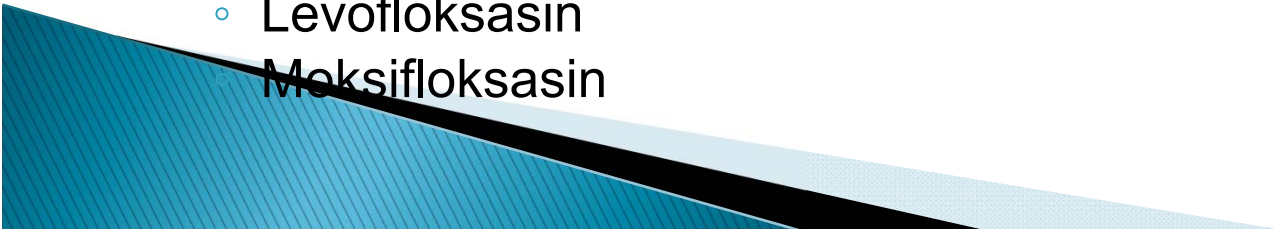
Ampisilin-S	
Gentamisin- S	Ampisilin/amoksisilin + gentamisin
Gentamisin- R	Ampisilin/amoksisilin + streptomisin (duyarlı ise)
Ampisilin-R	
Van E fenotipi	Vankomisin/teikoplanin + gentamisin
Van B fenotipi	Teikoplanin + gentamisin veya streptomisin
Van A fenotipi	E. faecium → Kinopristin/dalfopristin
	E. faecium/ E. faecalis → Oksazolidinonlar (Linezolid)
	E. faecium/ E. faecalis → Glisilsiklinler (Daptomisin)
	E. faecium/ E. faecalis → Minosiklin (Tigesiklin)
	VR E. faecium (Linezolid, Daptomisine dirençli) → Yeni glikopeptidler (Oritavansin) + gentamisin

Pnömonoklar

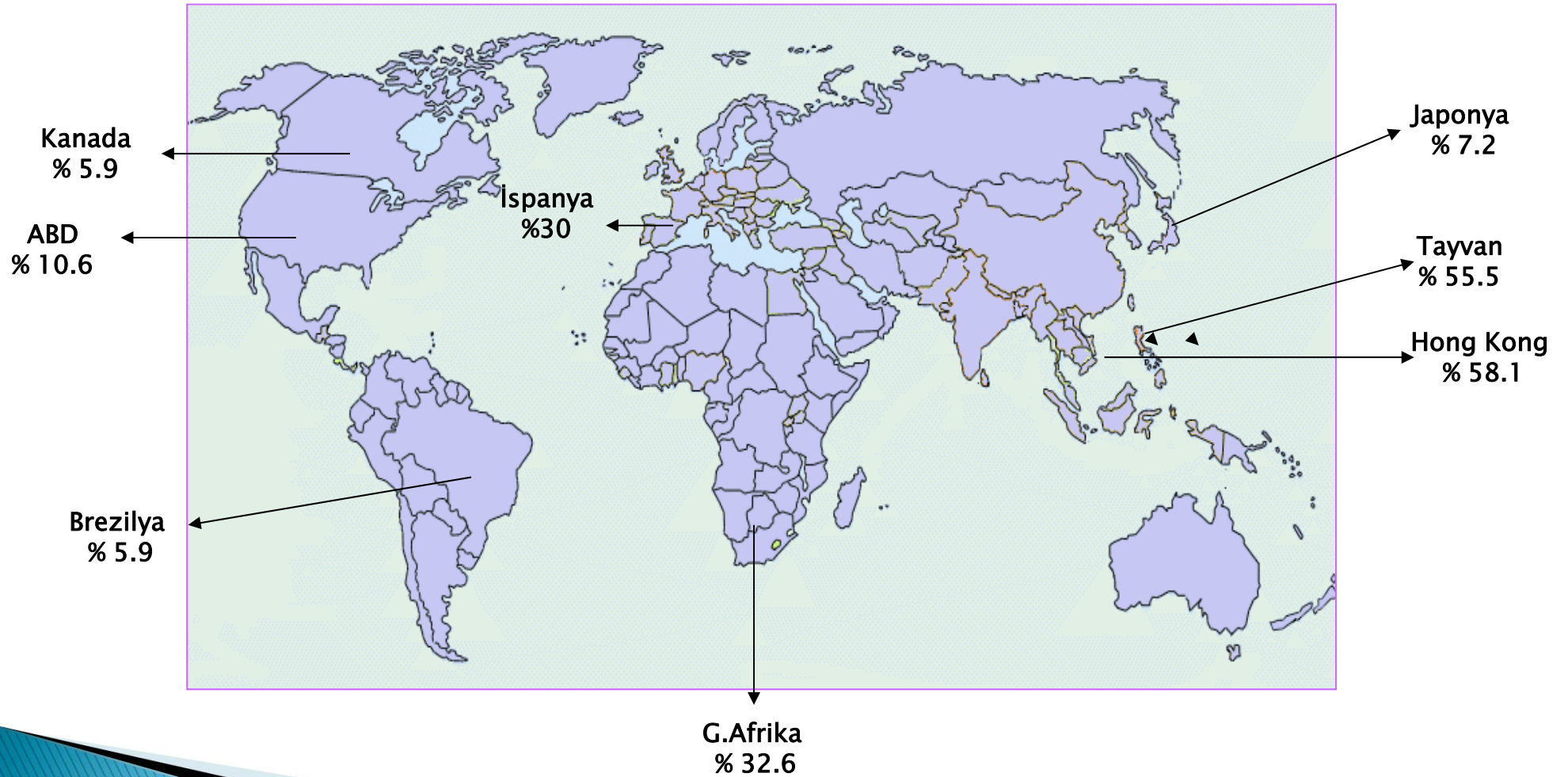
- ▶ Otitis media
- ▶ Akut pürülan rinosinuzit
- ▶ Pnömoni
- ▶ Bakteremi
- ▶ Menenjit



S. pneumoniae Çoklu İlaç Direnci

- ▶ Beta laktam antibiyotikler
 - Penisilinler
 - Sefalosporinler
 - Karbapenemler
 - ▶ Makrolidler
 - Eritromisin
 - Azitromisin
 - Klaritromisin
 - ▶ Linkozamidler
 - Klindamisin
 - ▶ Tetrasiklin ve folat inhibitörleri
 - ▶ Florokinolonlar
 - Siprofloksasin
 - Levofloksasin
 - Moksifloksasin
- 

S. pneumoniae/ Çoklu İlaç Direnci



S. pneumoniae ve Direnç

- ▶ Penisilin bağlayıcı proteinlerde değişiklik
 - PBP → 1a, 2a, 2b, 2x, 2x, 3

Duyarlı ≤ 0.06 mg/ml

Orta düzey direnç 0.12–1 mg/ml

Yüksek düzey direnç ≥ 2 mg/ml

Oksasilin (1 mg) ≤ 19 mm

S.pneumoniae duyarlılık kategorileri (eski ve 2008 CLSI kriterlerine göre)

Duyarlılık kategorisi MİK (µg/ml)			
Standart	Duyarlı	ODD	Dirençli
Eski/Tüm klinik durumlar ve penisilin uygulama yolları için	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2
2008 (Klinik durum ve penisilin uygulama yoluna göre)			
Menenjit, iv penisilin	≤ 0.06	-	≥ 0.12
Menenjit dışı, iv penisilin	≤ 2	4	≥ 8
Menenjit dışı, oral penisilin	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2

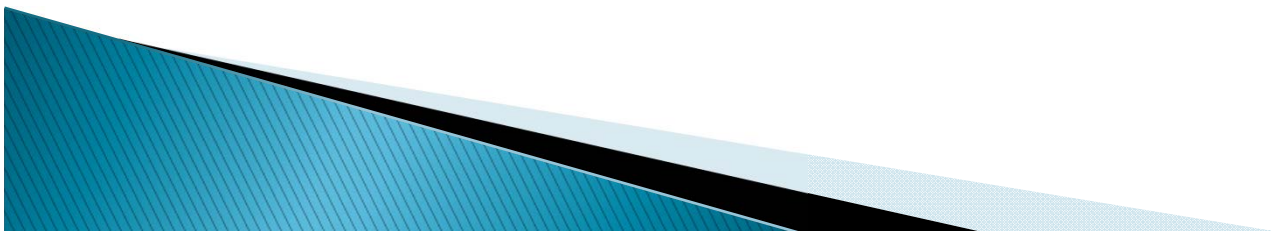
S. pneumoniae ve Direnç

▶ Makrolid direnci

- Hedef bölge değişikliği (erm geni)
- Pompa mekanizması (mef geni)

▶ Kinolon direnci

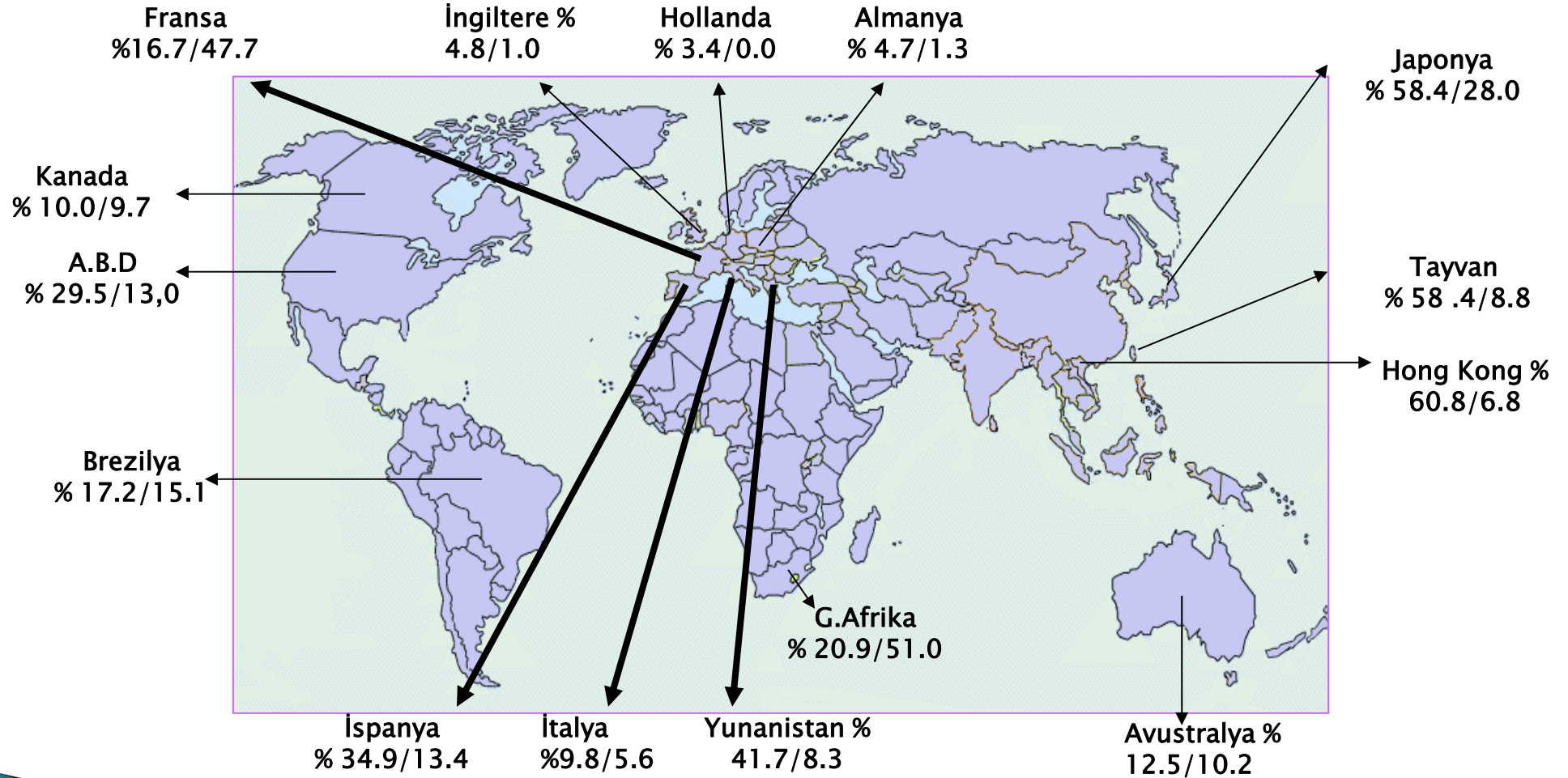
- Mutasyon
- Pompa mekanizması



Pnömonok Duyarlılığı

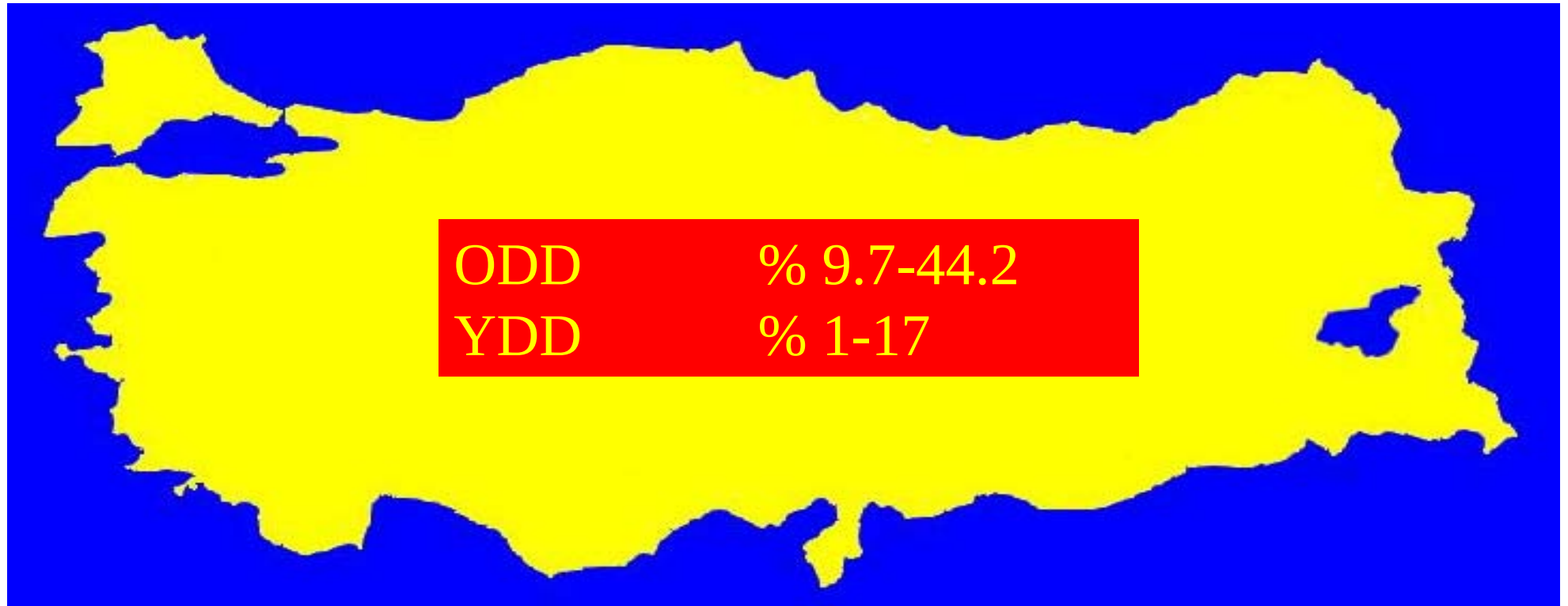
	Duyarlı	Orta	Dirençli
Penisilin	≤ 0.06	0.12-1.0	≥ 2.0
Amoksisilin	≤ 2	4.0	≥ 8.0
Sefuroksim po	≤ 1	2.0	≥ 4.0
Seftriakson			
■ Meninks	≤ 0.5	1.0	≥ 2.0
■ Meninks dışı	≤ 1.0	2.0	≥ 4.0

Dünyada ODPD ve YDPD'li S.pneumoniae suşlarının oranı



Fleming D: Comparative antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens. Chemotherapy, 50 Suppl 1:3-10, 2004. Harding I and Fleming D: PROTEKT Years 1-3 (1999-2002): Study design and methodology. J Chemother, 16:9-18,2004.

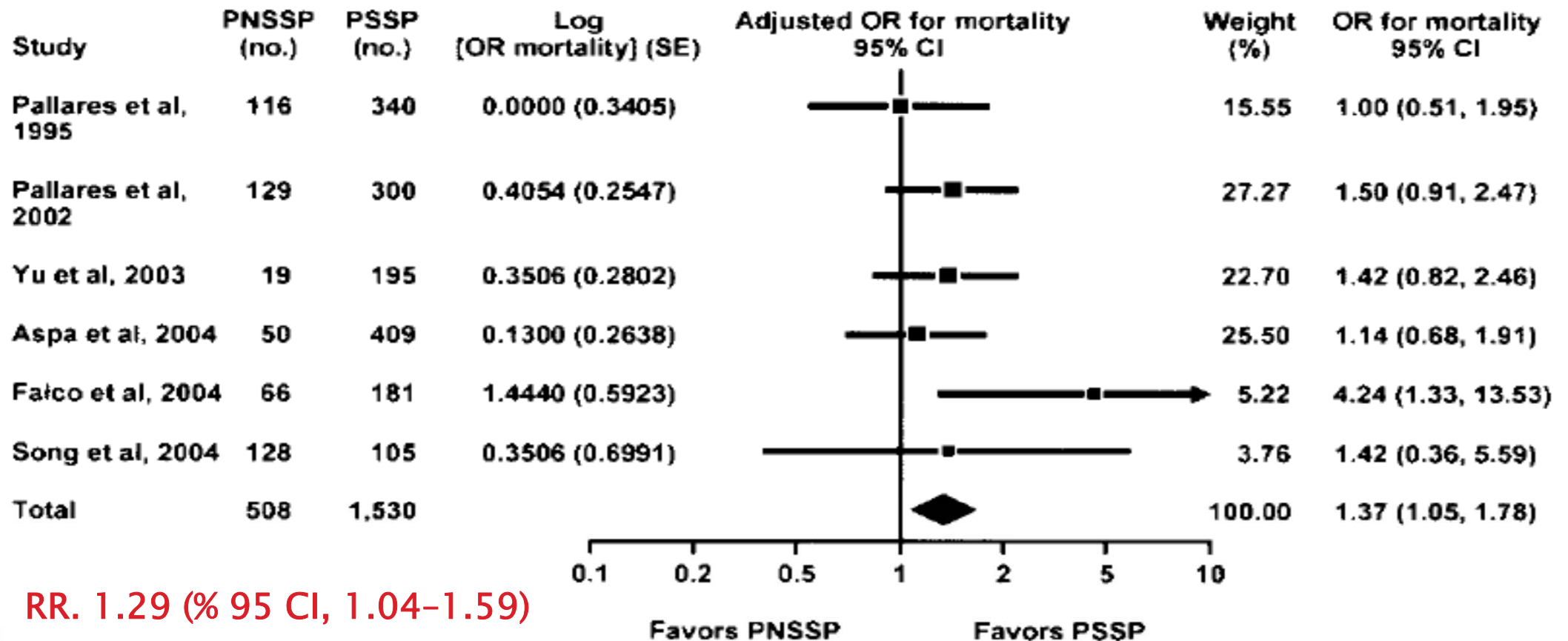
Türkiye'de *S. pneumoniae* Direnci



S. pneumoniae: Menenjit Tedavisi

Penisilin (MİK $\mu\text{g/ml}$)	İlk seçenek	Alternatif
< 0.1	Penisilin G, Ampisilin	3. k. Sefalosporin, Kloramfenikol
0.1-1.0	3. k. Sefalosporin	Sefepim, Meropenem
≥ 2	Vankomisin + 3. k. Sefalosporin	Kinolon (gatifloksasin, moksifloksasin)
Sefalosporin (MİK $\mu\text{g/ml}$)		
≥ 1	Vankomisin + 3. k. Sefalosporin	Kinolon (gatifloksasin, moksifloksasin)

Mortalite



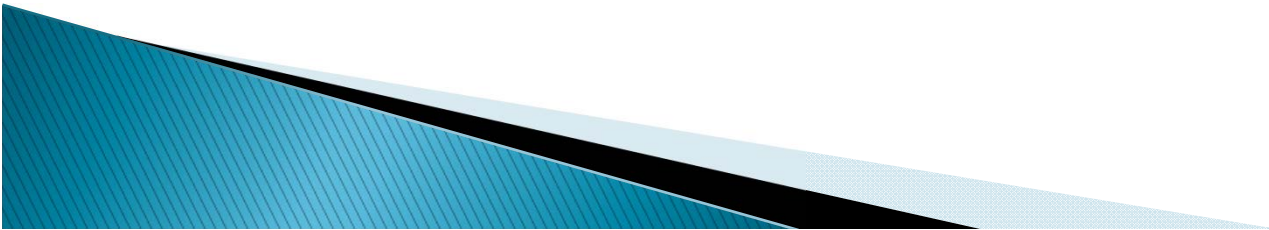
RR. 1.29 (% 95 CI, 1.04-1.59)

Test for heterogeneity: $\chi^2 = 5.12$, $df = 5$ ($P = .40$), $I^2 = 2.4\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.29$ ($P = .02$)

Tleyjeh IM et al. CID 2006;42:778-97

Sonuç

- ▶ Hızlı tanı
- ▶ Bakterisidal
- ▶ Uygun antibiyotik
- ▶ Enfeksiyon bölgesine ulaşabilen
- ▶ Etkili dozda
- ▶ Yan etkileri tolere edilebilen



Sonuç

- ▶ Enfeksiyon Kontrol Önlemlerine Uyum
 - Bütünleşik önlemlerin yaygınlaştırılması
- ▶ Laboratuvar–klinik işbirliği
 - Direncin doğru tanısı
 - Antibiyotik duyarlılık paterninin izlenmesi
 - Moleküler biyolojik izlem
- ▶ Antimikrobiyal dirençle ulusal/küresel mücadele
 - Korunma, kontrol, rehberlik,
 - Yeni stratejiler



A scenic view of a mountain valley. In the foreground, a small, simple house with a grey roof sits on a green grassy slope. The middle ground is filled with dense, dark green forest covering the valley floor and the lower slopes of the mountains. The background shows steep, forested mountain slopes rising towards a cloudy sky. The overall color palette is dominated by various shades of green, from vibrant grass to deep forest greens, with some grey from the house and sky.

Teşekkür ederim

Sunusundan yararlandığım
Prof Dr Mustafa Sünbül'e teşekkür ederim