

DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE KOMBİNASYON TEDAVİSİ

Uzm. Dr. Cumhuri ARTUK
GATF Enf. Hst. ve Kl. Mik. AD.
26 Kasım 2014

Dirençli Gram Negatif Bakteriler

- Global sorun
- Dirençli mikroorganizma ↗
- Yeni antibiyotik ???

E nterococcus faecium

S taphyococcus aureus

K lebsiella pneumoniae

A cinetobacter baumannii

P seudomonas aeruginosa

E nterobacter türleri

Dirençli Gram Negatif Bakteriler

Direnç	Mekanizma	Etkin Olmayan Antibiyotikler
ESBL	Beta-laktamaz	Penisilin Sefalosporin Monobaktam
KPC	Karbapenemaz	Penisilin Sefalosporin Monobaktam Standart doz Karbapenem
NDM	Metallo-Beta-laktamaz	Penisilin Sefalosporin Monobaktam Karbapenem

Tedavi Stratejileri

- Alternatif antibiyotik kullanımı
- Alternatif doz uygulama
- Alternatif formülasyon
- Kombinasyon tedavileri

Kombinasyon Tedavisi

- Sıklıkla kullanım alanı;
 - ↳ Şiddetli Gram negatif enfeksiyonlar
- Tartışmalı ???
- Klinik çalışma az, standartizasyon??
- Meta-analiz sonuçları farklı ve çelişkili

Kombinasyon Tedavisinin Etkileri

- Aditif etki (sumasyon) ($1+1=2$)
- Sinerjistik etki ($1+1=3$)
- Antagonist etki
- Aldırmazlık

Kombinasyon Tedavi Endikasyonları

- Antibakteriyel spektrumun genişletilmesi
- Karma enfeksiyonların tedavisi
- Antimikrobik etkinin güçlendirilmesi
- Direnç gelişiminin engellenmesi
- Toksisitenin azaltılması

Kombinasyon Tedavisinin Sakıncaları

- Antagonist etki
- Normal floranın baskılanması
- Süperenfeksiyonlar
- Toksisitenin artması
- Farmakolojik istenmeyen etkileşimler
- Mali yükün artışı

Tedavi Yaklaşımında Anahtar Noktalar





- Klinik durumun dikkatli değerlendirilmesi
- Komorbid durum
- Kolonizasyon veya enfeksiyon öyküsü
- Profilaksi hikayesi
- Kliniğin lokal direnç durumu, epidemiyolojisi

Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

- Hızlı, uygun ampirik tedaviye başlama
- Antibiyograma göre tekrar değerlendirme
- Uygun tedavinin devamı
- Enfeksiyon bölgesi ve tipi
- Dirençli patojen varlığı

Gram (-) Bakteriyemi



Mortalite Oranları

- 286 hasta, Gram (-) bakteriyemi
- Başlangıç tedavisi;
 - ↳ Uygunsuz  %38,4
 - ↳ Etkili en az 1 ajan  %27,4
- 760 hasta, Septik şok
 - ↳ Uygunsuz  %52
 - ↳ Uygun tedavi  %36

Kang CI, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:760.

Micek ST, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1742.

Gram (-) Bakteriyemi

- 44 YBÜ, 600 hasta, Almanya;
 - ↳ Monoterapi (Meropenem)
 - ↳ Kombinasyon (Meropenem + Moksifiloksasin)
- Etkinlik  BENZER
- Yan Etki  Kombinasyon Ted. ↗

Pseudomonas Enfeksiyonları

- Kombinasyon ?? **V** Monoterapi ??
- Güçlü veri yok
- Kombinasyon
 - ↳ Ciddi enfeksiyon varlığında
 - ↳ Bakteriyemik nütropenik hastalarda
 - ↳ Direnç riski yüksek durumlarda
- Beta-laktam + Aminoglikozid **V** Kinolon

Pseudomonas Enfeksiyonları

- Antibiyogram sonucu varlığında;
 - ↳ Genelde tek ajan yeterli
- Dirençli vakalarda;
 - ↳ Geniş spektrumla başlamak
 - ↳ De-eskalasyon






Pseudomonas Enfeksiyonları

- 64 çalışmanın meta-analizinde;
- 7500 hasta, Gram (-) sepsis
 - ↳ Beta-laktam
 - ↳ Beta-laktam + Aminoglikozid
- Mortalitede fark yok
- Toksikite ↗
- 426 *P.aeruginosa* olgusunda ek fayda yok

Pseudomonas Enfeksiyonları

- 2 randomize, 15 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde;
- Çoğu immüno Kompromize
- Kombinasyon tedavisi
 - ↳ Toplam mortaliteye katkısı yok
 - ↳ Pseudomonas bakteriyemisinde mortalite ↘
(OR 0.50, %95 CI 0.30-0.79)

Pseudomonas Enfeksiyonları

- 20 yıl öncesi çalışmalarda;
 - ↳ Kombine Tedavi  Mortalite 
 - ↳ Metodolojilerinde aksaklık var
- Kistik fibrozisli ve pulmoner enf.lu hastalar;
 - ↳ Kombine **V** Monoterapi  Klinikte fark yok
 - ↳ Balgamdaki bakteri yükü 
 - ↳ Enfeksiyona yakalanma süresi 

Bodey GP, et al. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 1985; 145:1621.

Smith AL, et al. Comparison of a beta-lactam alone versus beta-lactam and an aminoglycoside for pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. J Pediatr 1999; 134:413.







Pseudomonas Enfeksiyonları

- MDR *P.aeruginosa* tedavisinde
- Kolistin kombinasyonda ilk seçenek
- Nefrotoksisite, Ototoksisite riski ↗
- Kullanım oranı ↗
- 23 hasta, septik şok
 - ↳ Kurtarma tedavisinde ✎ Kolistin başarılı %61
 - ↳ 2 hastanın 1'de ✎ Diyaliz ihtiyacı gelişti

Sabuda DM, et al. Utilization of colistin for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.
Can J Infect Dis Med Microbiol 2008; 19:413.

Linden PK, et al. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to
antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2003; 37:e154.

Pseudomonas Enfeksiyonları

- Kolistin, serum kreatinine göre;
 - 1,6-2,5mg/dl  5 mg/kg, 2 doz halinde
 - 2,6-4,0mg/dl  2,5 mg/kg, tek doz halinde
 - 4 mg/dl ve   1 mg/kg, tek doz halinde
- Tedavi süresi  7-36 gün
- Kombinasyon tedavisinde diğer ajanın permeabilitesini 

Linden PK, et al. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2003; 37:e154.

Pseudomonas Enfeksiyonları

- MIC değerine göre inaktif olan ilaçlar
- İnvitro sinerjistik etki
- 64 nosokomiyal pnömoni, MDR izolat
 - ↳ Sefepim + Amikasin → %69 başarı
- Diğer kombinasyonlarda invitro etkili
- İn vivo verileri nadir

Kmeid JG, et al. Combination therapy for Gram-negative bacteria: what is the evidence?
Expert Rev Anti Infect Ther 2013; 11:1355.

Dubois V, et al. Nosocomial outbreak due to a multiresistant strain of Pseudomonas aeruginosa P12: efficacy of cefepime-amikacin therapy and analysis of beta-lactam resistance. J Clin Microbiol 2001; 39:2072.

Pseudomonas Enfeksiyonları

Diğer Kombinasyonlar

- Tikarsilin + Tobramisin + Rifampin
- Polimiksin B + Rifampin
- Kinolon + Seftazidim **V** Sefepim
- Seftazidim + Kolistin
- Kolistin + Rifampin
- Fosfomisin + Karbapenem
- Klaritromisin + Tobramisin

Acinetobacter Enfeksiyonları

- Polimiksinler (Kolistin, Polimiksin B) ve Tigesiklin (Serum,BOS,üriner sist. yeterli seviyeye Ø)
- 210 hasta, sadece kolistin duyarlı
- Kolistin **V** Kolistin + Rifampisin

	Monoterapi	Kombine Tedavi
30. Gün mortalite	%42,9	%43,3
Enfeksiyon ilişkili mortalite	%26,6	%21,5
Mikrobiyolojik kür şansı	%44,8	%60,6

Durante-Mangoni E, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. Clin Infect Dis 2013; 57:349.

Acinetobacter Enfeksiyonları

- 55 hasta, MDR izolatlar, KDE







Tedavi	Hasta Sayısı	Ölüm
Karbapenem + Amp/Sulb	26	8
Karbapenem + Aminoglikozid	10	5
Karbapenem	12	7

- Diğer çalışmada;
 - ↳ Karbapenem + Kolistin
 - ↳ Tigesiklin + Kolistin

Kuo LC, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:196.

Cai Y, et al. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:1607.

Acinetobacter Enfeksiyonları

- Uzatılmış infüzyon  Güvenli, Maliyet-etkin
- Dirençli izolat, HKP, 30 hasta;
- Meropenem uzatılmış infüzyon (3-4 saat)
 - ↳ Klinik etki ve Relaps oranı  AYNI
 - ↳ Uzatılmış infüzyonda etkin antibiyotik konstrasyon süresi   %75 - %54
 - ↳ Uzatılmış infüzyonda  Maliyet 
- Yaşlı hasta ve ciddi enfeksiyonlarda

Wang D. Experience with extended-infusion meropenem in the management of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Int J Antimicrob Agents 2009; 33:290.

Karbapenemaz Üreten Suşlar

- KPC, Metallo-enzim karbapenemaz;
Kolistin
Polimiksin B
Aztreonam
Tigesiklin
Fosfomisin (Üriner Sistem izolatlarında)
- Duyarlılık araştırılmalı

Livermore DM, et al. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. Int J Antimicrob Agents 2011; 37:415.

Karbapenemaz Üreten Enterobactericea



- Polimiksin + Tigesiklin + Karbapenem
- Polimiksin dirençli ise;
Tigesiklin + Karbapenem
- Tigesiklin dirençli ise;
Polimiksin + Karbapenem **V** Rifampisin
- *K.pneumoniae* karbapenem dirençli 11 hasta
IV Fosfomisin ile başarılı tedavi

Michalopoulos A, et al. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. Clin Microbiol Infect 2010; 16:184.

Karbapenemaz Üreten Enterobactericea

- 125 hasta, KPC *K.pneumoniae* bakteriyemisi
 - ↳ 30.gün toplam mortalite 📍 %42
 - ↳ Monoterapi 📍 %54 (25/46)
 - ↳ Kombine Tedavide 📍 %34 (27/79)
 - ↳ Kolistin + Tigesiklin 📍 %30 (7/23)
 - ↳ Kolistin+ Tigesiklin+ Uzatılmış inf Meropenem 📍 %12,5 (2/16)

Karbapenemaz Üreten Enterobactericea

- KPC *K.pneumoniae* izolatlarında
- Ertapenem + Doripenem
 - ↳ Beta-laktamlar sadece dış membrana penetre
 - ↳ Ertapenem periplazmik aralıkta  Yarışmalı karbapenemaz inhibitörü gibi davranır
 - ↳ Sinerjistik etki  Doripenem'in etkinliği ↗

Cecceralli G, et al. Successful ertapenem-doripenem combination treatment of bacteremic ventilator-associated pneumoniae due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:2900-1.

Karbapenemaz Üreten Enterobactericea

- 41 hasta, KPC *K.pneumoniae* bakteriyemisi
Monoterapi ➡ %58 (11/19)
Kolistin **V** Tigesiklin + Karbapenem ➡ %13 (2/15)
- Polimiksin **V** Tigesiklin dirençli izolatlar
Mortalite için bağımsız risk faktörü






Qureshi ZA, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2108.

Capone A, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:E23





Karbapenemaz Üreten Acinetobacter ve Pseudomonas

- Sulbaktam, dirençli izolatlarda duyarlılığı ∇
- Üriner sistemde 📍 Aminoglikozid
- Tigesiklin 📍 *P.aeruginosa* intrensik direnç
- Polimiksinler köşe taşı
- Kolistin + Karbapenem 📍 *P.aeruginosa*
- Kolistin + Tigesiklin √ Rifampisin 📍
Acinetobacter

ESBL Üreten Suşlar

- İkili ilaç kullanımı  Yeterli veri yok
- Ciddi vakalarda kanıtlanmış tek tedavi seçeneği  Karbapenem
- TEM ve SHV-tip ESBL üreten suşlar;
 Sefepim ve Pip-Tazo  Genelde duyarlı,
Bakteri miktarı \nearrow , duyarlık \searrow
- CTX-M ve OXA-tip ESBL suşlar;
 Sefepim dirençli (Düşük bakteri yükünde)

ESBL Üreten Suşlar

- Sefepim  ↗ dozda etkili
- Pip-Tazo  Üriner ve Safra kanalı Enf.
- Fosfomisin  ÜSE
- Tigesiklin  Beta-laktam allerjisi olanlarda

Zanetti G, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3442.

Rodríguez-Baño J, et al. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012; 54:167.

Neuner EA, et al. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:5744.

Kelesidis T, et al. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:895.

TEŞEKKÜRLER