



Sağlık bakımı ilişkili SSS infeksiyonlarında direnç: tedavide öneriler

Dr. Pınar Korkmaz

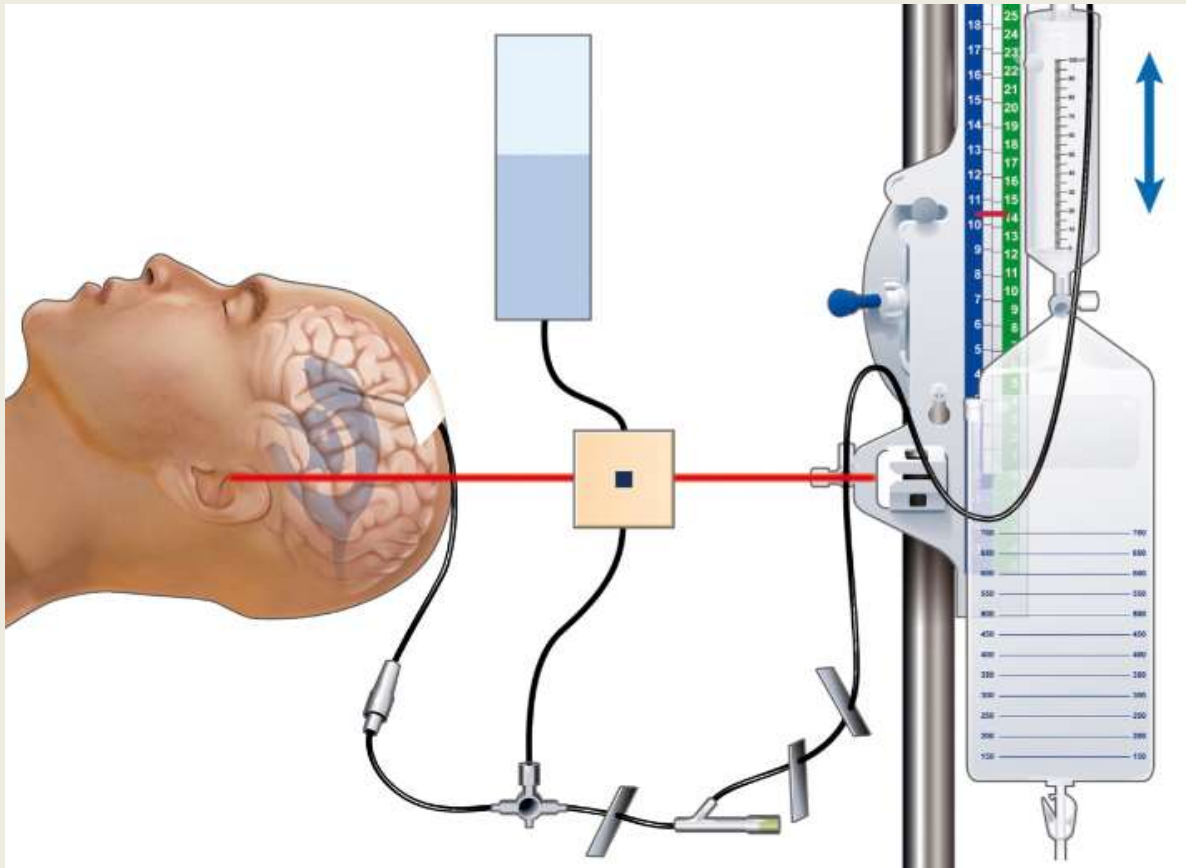
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları AD

28.09.2024, Diyarbakır.

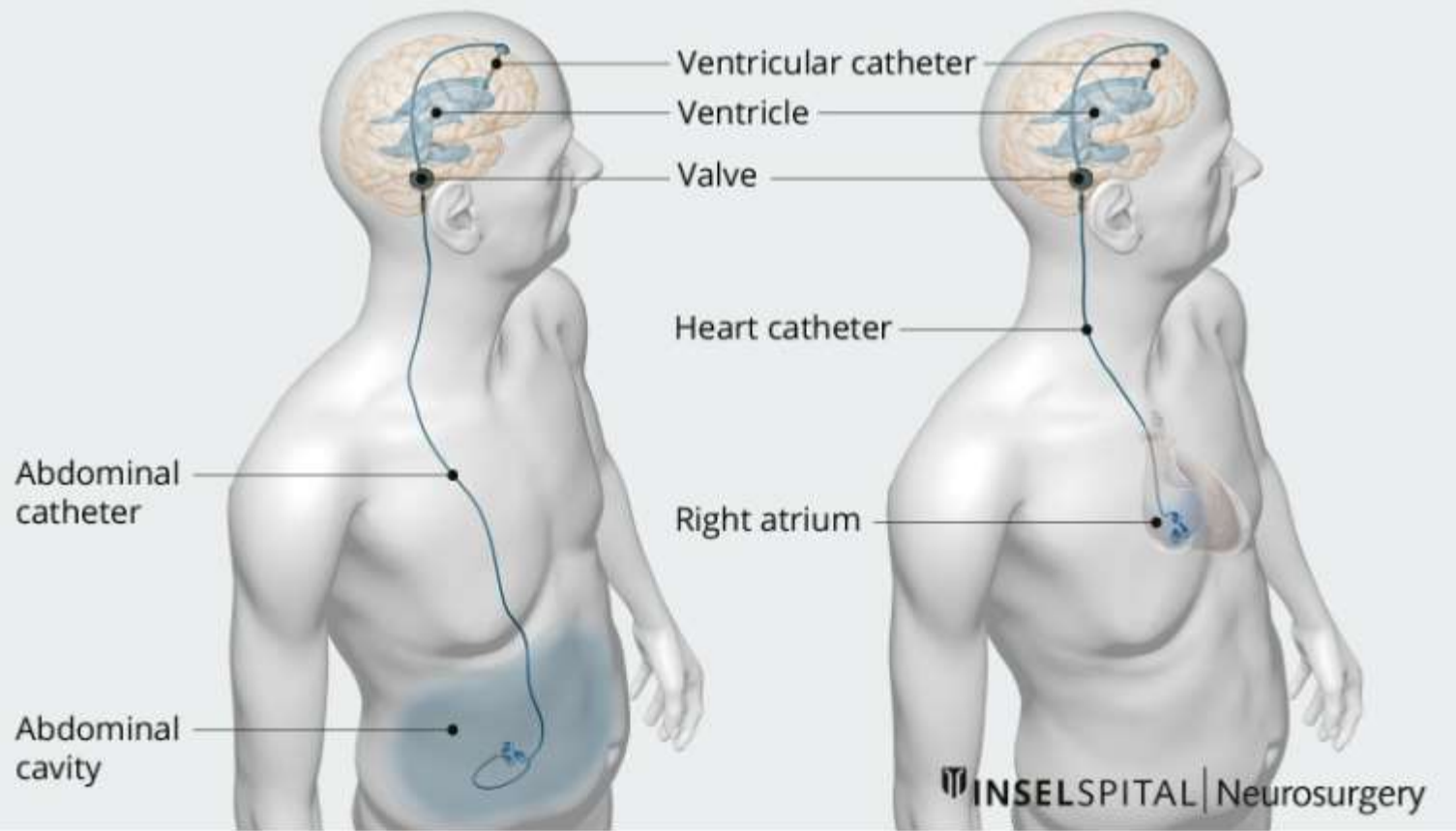
Sağlık bakımı ilişkili ventrikülit ve menenjit

- SSS operasyonu, travma veya cihaz uygulaması sonrası gelişebilir.
- Kraniyotomi, beyin tümörü rezeksiyonu, intraserebral hematoma boşaltımı, beyin travma cerrahisi, kraniyoplasti, mikrovasküler dekompresyon sonrası %2.2-19.8.
- EVD ilişkili ventrikülit ilişkili enfeksiyon oranı yaklaşık %10 (%0-22)
- Ventriküloperitoneal şant ilişkili enfeksiyon oranı %5-22
- Mortalite oranı %15-23

Eksternal ventriküler drenaj



VA-VP Şant



Risk faktörleri

- Kraniotomi (duranın açık olduğu prosedürün uzunluğu)
- EVD (Yabancı cisim, süre, BOS'a kan geçişi, BOS kaçağı, değişim, manipülasyon, örnek alma)
- EVD sonrası 10. günde pik yapar.
- VP şant (önceki enfeksiyon nedeniyle değişim, fonksiyonlarında bozulma, işlem sonrası kaçak)

Mikrobiyoloji

- Cilt florası (*Staphylococcus* spp, *Cutibacterium acnes*)
- Hastane ortamı (GP, GN)
- EVD yerleştirildikten 7 gün sonra biofilm (6 haftaya kadar immatür)
- Son dekad GN artışı
- DTR-GN (MDR-*P. aeruginosa*, CR *A. baumannii*, CR *K.pneumoniae*)

Tedavi genel prensipler

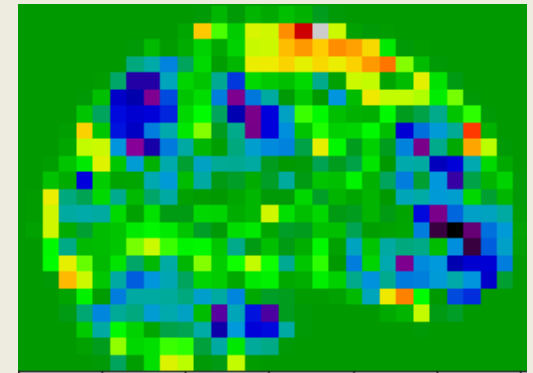
- Yükleme dozu ve yüksek doz kullanım (terapotik ilaç monitorizasyonu ile) gerekebilir.
- Antibiyotiğin BOS'a penetrasyonu hem hasta hem de ilacın fizikokimyasal faktörlerine bağlı
- İnflamasyon kan-beyin bariyerini açar ancak ciddi bir inflamasyonda antibiyotik ventriküllerde düzenli dağılım gösteremez.
- Farmakokinetik açıdan diğer vücut bölgelerine göre daha geç BOS'a ulaşım.
- BOS'a antibiyotik penetrasyonunu değerlendirmek için en iyi PK parametre, BOS'un antibiyotik konsantrasyon eğrisi altındaki alanın serumunkine oranıdır.

Karvouniaris M, [Current Perspectives on the Diagnosis and Management of Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis](#). [Infect Drug Resist.](#) 2022

Tunkel AR, [2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis](#). [Clin Infect Dis.](#) 2017

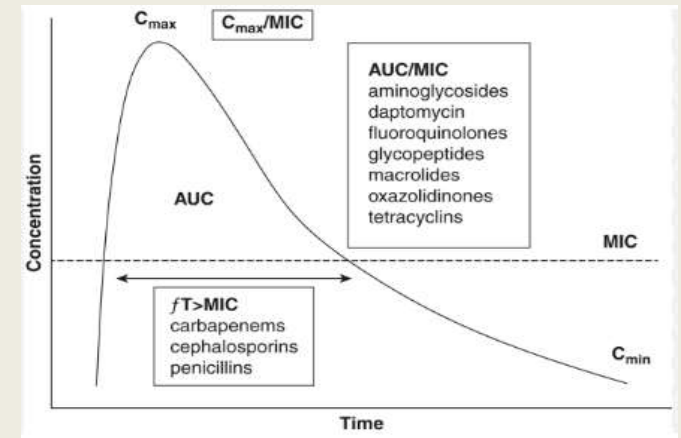
Genel prensipler-2

- BOS ilaç seviyeleri ile klinik tedavi veya mikrobiyal eradikasyon arasında tam bir korelasyon olmasa da
- **Hızlı bakteri öldürmeyi sağlamak için genellikle $>10-20 \times \text{MİK}$**
- BOS konsantrasyonları, kan-beyin bariyerinin ötesindeki aktif bağlanmamış antibiyotik konsantrasyonunun bir belirteci
- Hayvan çalışmaları, saptanamayan BOS seviyelerine rağmen, beyin dokusundaki seviyelerin serum seviyelerinin %10-20'sine ulaşıyor.



En sık kullanılan antibiyotikler ve BOS'a geçişi

- Vankomisin: hidrofilik, büyük molekül, BOS'a zayıf geçiş olabileceği düşünülürken; geçişi az değil ama değişken, tahmin edilemeyen)
- Beta-laktamlar: BOS yarı ömürleri, BOS üretim hızı ve BOS hacmi (ventrikül boyutu dahil), kan bariyerinin bütünlüğü ve drenaj durumunda EVD drenaj basınç ölçęi ve değişimleri gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak uzayabilir ve değişken olabilir.
- Fosfomisin BOS'a iyi penetre olur. (Dirençli GN)
- Kinolonlar ve rifampisin (inflamasyondan bağımsız geçiş)
- Aminoglikozidler
- Kolistin-polimiksin B



Ampirik tedavi

- Lokal epidemiyolojiyi de gözönünde bulundurarak en sık görülen mo kapsayacak şekilde
- Anti-pseudomonal penisilin ve vankomisin kombinasyonu
- Dirençli non-fermentatif GN tigesiklin, kolistin veya yeni beta-laktam beta laktamaz kombinasyonu
- Beta-laktam ab lerin yüksek dozda kullanımı
- DTR-GN (kombine tedavi, IVT gerekebilir)

Karvouniaris M, [Current Perspectives on the Diagnosis and Management of Healthcare-Associated **Ventriculitis** and Meningitis.](#) *Infect Drug Resist.* 2022

Tunkel AR, [2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for **Healthcare**-Associated Ventriculitis and **Meningitis**.](#) *Clin Infect Dis.* 2017

İnfüzyon stratejisi

- Beta laktam gibi zamana bağlı etki gösteren antibiyotiklerin uzun infüzyonu
- Sürekli infüzyon sırasında terapötik ilaç takibi (antibiyotik toksisitesini azaltır, daha yüksek serum ilaç konsantrasyonlarına ulaşılmasını kolaylaştırabilir.)
- Olgu örneklerinde ve çalışmalarda beta-laktamlar için uzun infüzyon tercih edilmiş.
- Yapılan bir çalışmada meropenemin BOS'a zayıf geçtiği, 24-48 saat sonrasında kararlı düzeye geldiği,
- Hastaların %54'ünde her 8 saatte bir uygulanan 2 gr meropenem ile 2 mg/L konsantrasyon elde edilebildiği ve yüksek oranda bireysel farklılıklar gözlemlendiği saptanmış.
- Her 8 saatte bir uzamış infüzyon borderline duyarlılığa sahip *P.aeruginosa* için istenen BOS düzeyine ulaşamamış.
- On bir hastada yapılan bir çalışmada TDM ile uzamış infüzyon toplam 8.8 gr meropenem, 4.4 gr vankomisin verilmesini sağlayarak BOS'a geçişi artırıyor. TDM'ye göre doz ayarlaması ile tedaviden sonraki 48 saat içinde tüm hastalarda yeterli BOS konsantrasyonu elde ediliyor.

Blassmann U, [Cerebrospinal fluid penetration of meropenem in neurocritical care patients with proven or suspected ventriculitis: a prospective observational study](#). Crit Care. 2016

Christoph Tiede [Cerebrospinal Fluid Concentrations of Meropenem and Vancomycin in Ventriculitis Patients Obtained by TDM-Guided Continuous Infusion](#) Antibiotics (Basel) 2021

Intraventriküler/intratekal tedavi

- Vankomisin, polimiksin B, kolistin, aminoglikozidler, daptomisin ve tigesiklin.
- DTR-GN(CR) VM hastalarında IVT-IV kombine/IV ile karşılaştırıldığında kombine kolda BOS sterilizasyonu ve klinik gidiş üzerine anlamlı etki.
- Gentamisin IVT olarak eklendiği hastalarda yalnız IV tedavi koluna göre başarılı.
- Polimiksin B IVT-IV/IV karşılaştırması BOS sterilizasyonu ve klinik gidiş üzerine anlamlı etki.
- Tigesiklin IVT olarak IV tedavilere (meropenem, TMP-SMZ-tigesiklin) eklendiğinde başarı artıyor.
- Kolistin-tigesiklin IVT kombinasyonu IV tedaviye ek olarak vaka serisinde başarılı.

IVT tedavide dozlama

- IVT dozajı ventrikül boyutuna ve BOS output'una göre değişir.
- Ancak önerilen ilaç dozlarında günde bir kez dozaj genellikle yeterlidir.
- İzolatın MİK değerinin 10-20 katı kadar ilaç BOS seviyeleri önermektedir.
- 5 mg **gentamisin/tobramisin** ve 30-50 mg amikasinin IVT uygulamasının, duyarlı patojenler için BOS Cmax/MIC >10'a ulaşır.
- **Kolistinin** IVT (MIC, 2 mg/L) tek doz veya bölünmüş dozda 10 mg
- **Tigesiklin**'in IVT uygulaması, vaka raporlarında veya küçük vaka serilerinde günde 8 mg'a kadar dozlarla bildirilmiştir, ancak PK/PD hedefine dayanmamaktadır.
- Antimikrobiyal BOS konsantrasyonları sonuç veya toksisite ile kesin olarak ilişkili değildir.

IVT tedavi-doizlar

Drug	Recommended Adult Daily Dose ^{#2}	Loading Dose Suggested	Adverse Events Reported ¹³⁶	Targeted Pathogens ^{2,136}
Amikacin	5–50mg	–	Transient hearing loss, seizures, chemical meningitis, radiculopathy (IT)	DTR Gram-negatives
Colistin	10mg	40mg	Chemical meningitis, seizures	DTR Gram-negatives
Daptomycin	5mg	–	Limited data available	Gram-positives non-responding to systemic treatment
Gentamycin	4–8mg	–	Equivalent to amikacin	DTR Gram-negatives
Polymyxin B	5mg	–	Equivalent to colistin	DTR Gram-negatives
Tigecycline ^{*176}	4–8mg	–	None attributed to the drug	DTR Gram-negatives, especially if colistin-resistant as well; potentially VRE ¹⁷⁷
Tobramycin	5–20mg	–	Equivalent to amikacin	DTR Gram-negatives
Vancomycin	5–20mg	–	CSF pleocytosis, headache	Gram-positives non-responding to systemic treatment

Notes: *Limited data available. [#]Apart from tigecycline, according to Infectious Disease Society of America recommendations.²

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; DTR, difficult-to-treat resistant; IT, intrathecal; VRE, vancomycin-resistant enterococci.

IVT süre-yan etkiler



- IVT süresi BOS sterilizasyonu sonrası 5-6 gün
- Ab verilmesi sonrası 15-60 dk drenin klemplenmesi
- 223 DTR GN-VM hastayı içeren bir metaanalizde IVT/IT uygulama sonrası %13 lokal yan etki (kimyasal menenjit %11, nöbet %7)

Etkene yönelik tedavi:CR-GN

- Ülkemizden yapılan bir çalışmada 2006-2018 yılları arasında 170 sağlık bakımı ilişkili menenjit (HCAM) toplamda üreme olan olguların %62'si GN (CR %38.4), %47 GP.
- *A. baumannii* tüm HCAM etkenleri arasında 1.sırada (%92'si CR).
- CR-GN etkenler içinde 2 *K. pneumoniae*, 1 *Citrobacter*, 20 *A. baumannii*
- CR-GN'lerin etken olduğu HCAM olgularında tedavi sonu başarı 0/23.
- Sistematik bir derlemede 2004-2013 yılları arasında 899 HCAM 1. sıradaki etken (%31) *A. baumannii* (CR %37.5).
- Mortalite *A.baumannii*'nin etken olduğu hastalarda MRSA'nın etken olduğu hastalara göre daha yüksek (%19, %12 sırasıyla)

CR-GN HCAM

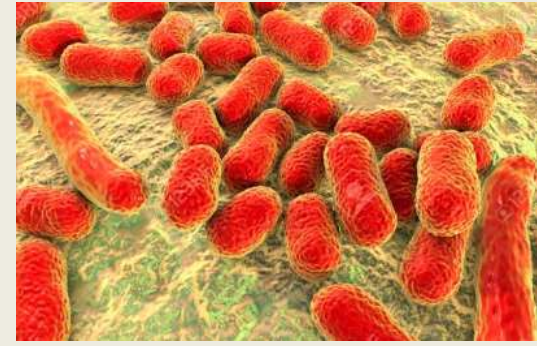
- 2005-2019 yılları arasında, 505 GN izolat, %88 GN.
- En sık *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, CR yıllar içinde artıyor.
- CR ve CS grup karşılaştırıldığında: MV, ICP monitorizasyonu, Ommaya, karbapenem kullanımı, PPI kullanımı, VP şant, devamlı lomber drenaj CR grupta daha fazla.
- Mortalite CR grupta yüksek, *A. baumannii* VM, *K. pneumoniae* VM'e göre daha yüksek mortalite.
- CR-Enterobacterales aminoglikozid bazlı tedaviler ile aminoglikozid bazlı olmayan tedaviler arasında klinik başarı aminoglikozid bazlı da yüksek (p=0.01).
- **Karbapenem tedavisine IV/IT olarak aminoglikozid eklenmesi klinik başarıyı anlamlı olarak arttırıyor (p=0.007).**
- Fosfomisin bazlı tedaviler ile klinik başarıya ek katkı yok (p=0.5).
- TMP-SMZ bazlı tedaviler ile klinik başarıya ek katkı mevcut (p=0.03).
- Lokal uygulama sadece aminoglikozid alan grupta.

CR-*A. baumannii*

- *A. baumannii* için sulbaktam bazlı tedaviler ile sulbaktam bazlı olmayan tedaviler arasında ($p=0.065$),
- Karbapenem bazlı tedaviler ile sulbaktam bazlı tedaviler, karbapenem-sulbaktam bazlı tedaviler arasında klinik başarı farkı yok. ($p=0.409$).
- Tetrasiklin bazlı tedaviler tetrasiklin bazlı olmayanlar ile karşılaştırıldığında klinik başarı anlamlı olarak artıyor($p=0.044$).
- *A. baumannii* için tetrasiklin bazlı tedaviler survival için bağımsız değişken değil.
- *Enterobacterales* için aminoglikozid bazlı tedaviler survival için bağımsız değişken.



Ülkemizden yapılan bir çalışmada



- HCAM
- *A. baumannii*, *K. pneumoniae* %76 CR.
- Kotrimoksazol direnci %100
- **Kolistin direnci %23**
- Amikasin direnci %7
- IV tedaviye ek olarak 13 hastada 8 hastada kolistin, 4 hastada amikasin, 1 hastada hem kolistin hem de amikasin IT olarak kullanılıyor.
- 11/13 hastada kür.

[Muge Ayhan](#). Intrathecal and Intraventricular Administration of Antibiotics in Gram-Negative Nosocomial Meningitis in a Research Hospital in Turkey [Turk Neurosurg](#) 2021;31(3):348-354

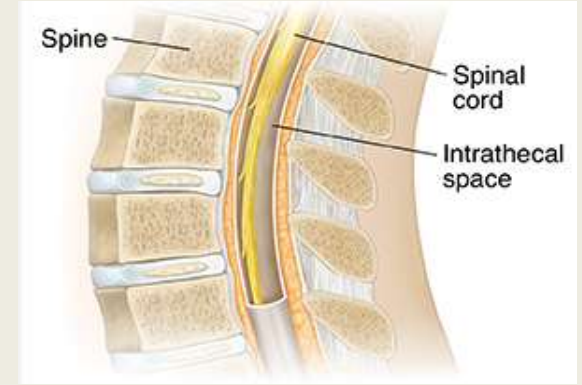
Pan rezistan *A.baumannii* tedavi seçenekleri

- Pan rezistan *A. baumannii* 3 olguda kolistin ve tigesiklin iv tedavi kombinasyonuna ek olarak kolistin ve tigesiklin IT yoldan veriliyor.
- Tüm hastalar IT 250.000 IU günde 4 kez, 9 milyon yükleme sonrası 4.5 milyon IU IV günde 2 kez kolistin
- 10 mg günde 2 kez IT, 200 mg yükleme sonrasında 2x100 mg IV tigesiklin
- Tüm olgularda klinik-mikrobiyolojik başarı elde ediliyor.
- Yüksek doz ampicilin-sulbaktam (6/3 gr her 8 saatte bir) meropenem ve kolistin ile kombine veya yüksek doz SAM ek olarak tigesiklin-kolistin / kolistin-fosfomisin önerilen kombinasyonlar.
- Tigesiklin, aminoglikozid ve polimiksinler için intratekal uygulama seçeneği mevcut.

Polimiksin B

- 2013-2017 yılları arasında yapılan bir çalışma, MDR/XDR *A. baumannii*'ye bağlı 61 hasta
- %50 MDR, %29 XDR, %100 CR.
- 38 IV tedavi grubu, 23 IV+IT polimiksin B
- IT 50.000 IU/ml günde 2 kez, 450.000 IU/ml günde 2 kez IV
- Tigesiklin+ sef-sulbaktam, meropenem+tigesiklin, meropenem veya sef-sulbaktam kullanılan IV tedaviler
- IT grupta mikrobiyolojik klirens oranı yüksek ($p<0.01$)
- IT grupta 28 günlük mortalite oranı anlamlı olarak düşük ($p=0.01$)
- **Rutin IV tedavilere oranla polimiksin B IV+IT kullanımı üstün bulunmuş.**
- Yan etki yönünden izlem yok!

Tigesiklin



- CR-*K. pneumoniae* ve *A.baumannii* (MDR-XDR-PDR) VM'de
- IV/IT kombine olarak diğer tedavilere ek olarak kullanıldığında klinik başarının arttığını gösteren olgular mevcut.

Li Zhong..Sequential intraventricular injection of tigecycline and polymyxin B in the treatment of intracranial *Acinetobacter baumannii* infection after trauma: a case report and review of the literatureMil Med Res. 2020

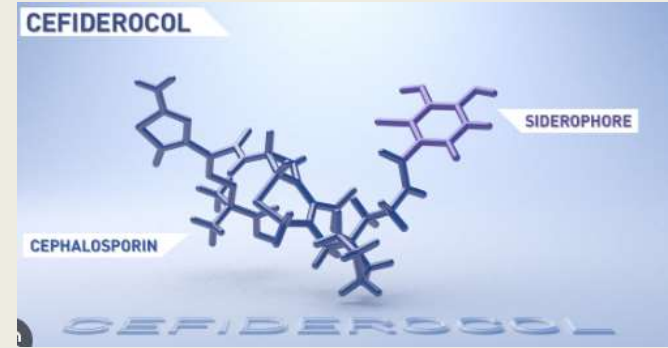
Jiyao Li,Intravenous plus intraventricular tigecycline-amikacin therapy for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ventriculitis: A case reportMedicine (Baltimore) 2022

Ning DuIntrathecal or Intraventricular Tigecycline Therapy for Central Nervous System Infection Associated with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*Infect Drug Resist. 2022

Haiyan XingSuccessful Treatment With Intrathecal and Intravenous Polymyxin B-Based Combination Against MDR *Acinetobacter baumannii* Meningitis in Pediatric Patient: A Case ReportFront Pediatr. 2021;

Mohammad AbdallahIntraventricular Tigecycline as a Last Resort Therapy in a Patient with Difficult-to-Treat Healthcare-Associated *Acinetobacter baumannii* Ventriculitis: a Case ReportSN Compr Clin Med. 2020

Sefiderokol



- NDM-1 üreten *P.aeruginosa* HCAM
- Tüm beta-laktamlara, aminoglikozid ve kinolonlara dirençli
- Kolistin (broth mikrodilüsyon)ve sefiderokol duyarlı (broth mikrodilüsyon)
- Sefiderokol 3x1.5 gr IV, kolistin IT ve IV kombine
- BOS sefiderokol düzeyleri bir başka merkezde sonrasında ölçülüyor.
- **PD olarak sınır değere yakın miktarlar. TDM ile daha yüksek dozlar hedeflenmeli.**
- Olguda klinik ve mikrobiyolojik kür.

Sefiderokol

- VIM karbanemepaz üreten *P.aeruginosa* HCAM
- Kolistin ve aztreonam duyarlı
- Aztreonam 2 gr günde 4 kez IV, IT kolistin
- Takipte BOS aztreonam dirençli gelmesi üzerine
- Sefiderokol (2 gr günde 4 kez 3 saatlik infüzyon) ve kolistin IV tedavisine geçiliyor.
- Kolistin 11 gün sonra kesiliyor.
- Sefiderokol steril örnek sonrası 3 haftaya tamamlanıyor.
- **4 BOS örneğinin 2'sinde konsantrasyon MIC üzerinde**
- Hastada klinik ve mikrobiyolojik kür sağlanıyor.

Sefiderokol

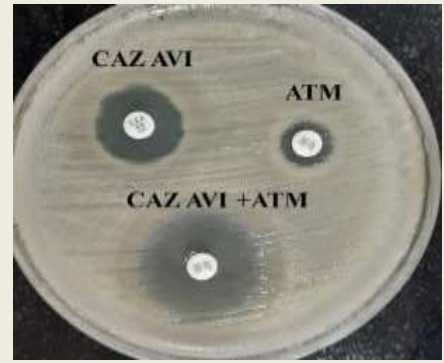
- CR- *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*, CR- *A. baumannii*, NDM- *P.aeruginosa* olgularında klinik ve mikrobiyolojik kür bildirilmiş.
- BOS için konsantrasyon-zaman eğrisi yayınlanmamıştır.
- Proteinlere bağlanma oranı %58 ve küçük bir molekül (<600 g/mol)
- CR-*A.baumannii* ile gelişen HCAM (sefepim, minosiklin ve AG duyarlı)
- Sefiderokol duyarlı geldikten sonra 13 gün 2 gr 6 saatte bir veriliyor, sonrasında böbrek yan etkisi nedeniyle 8 saatte bire geçiliyor.
- Her 2 dozlama intervalinin %100'ünde plasma ve BOS konsantrasyonu MIK değerinin üzerinde ve duyarlı (4 mg/L).
- AUC metodu ile güçlü bir BOS geçişi sağlanabiliyor.

Yeni beta-laktam-beta laktamaz inhibitörleri

- Benzer farmakokinetik özellikler (hidrofilik, plazma proteinlerine düşük bağlanma, düşük moleküler ağırlık, küçük bir dağılım hacmi ve ağırlıklı olarak böbreklerden klirens).
- Kan-BOS ve kan-beyin bariyerlerinde hafif veya hiç bozulma olmaksızın BOS'a orta düzeyde giriş.
- **İn vitro MİK belirlemeleri için kullanılan β -laktamaz inhibitör konsantrasyonları, BOS'ta ulaşılan β -laktamaz inhibitör konsantrasyonlarından daha yüksektir.**
- BOS ve plazmadaki AUC oranları olarak ifade edilen penetrasyon, β -laktamlara kıyasla β -laktamaz inhibitörleri için yalnızca orta düzeyde arttığından, inhibitörlerin BOS'a geçişi β -laktamlara göre daha azdır.

Seftazidim-avibaktam

- **KPC üreten *Enterobacterales* ve DTR *P.aeruginosa* HCAM**
2.5 gr CAZ-AVI günde 3 kez 3 saatlik infüzyon
IT amikasin 30 mg/gün, IVT CMS 125.000 IU/ml günde 2 kez
- **DTR *P. aeruginosa* IV CMS+IVT CMS ve CAZ-AVI veriliyor.**
- TDM uygulanıyor.
- Tüm hastalarda klinik-mikrobiyolojik kür sağlanıyor.
- CAZ-AVI doz aralıklarında beklenenden uzun bir süre MIC değerinin üzerinde kalıyor.
- Önerilen CAZ-AVI dozlarının SSS için de geçerli olabileceği/uygulanabileceği yazarlar tarafından belirtiliyor.
- CAZ-AVI IV/IVT aminoglikozid/ CMS kombine olgu sonuçları başarılı.



Yasmin M. [Utilizing Ceftazidime/Avibactam Therapeutic Drug Monitoring in the Treatment of Neurosurgical Meningitis Caused by Difficult-to-Treat Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and KPC-Producing Enterobacterales.](#) Open Forum Infect Dis. 2023

Holyk A. Ceftazidime/avibactam use for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* meningitis: a case report. J Antimicrob Chemother. 2018

Seftolozan tazobaktam

- MDR-*P. aeruginosa* menenjit
- Seftolozan/tazobaktam (2 g + 1 g) ile sürekli tedavisi sırasında, seftolozan BOS konsantrasyonları 4,13 ve 6,98 mg/L ve tazobaktam BOS konsantrasyonları < 0,4 ve 0,82 mg/L olarak ölçülüyor.
- Tazobaktam BOS konsantrasyonu rutin in vitro MİK testi için kullanılan sabit 4 mg/L konsantrasyonunun altında seyrediyor.
- 4 mg/L sabit tazobaktam konsantrasyonu ile duyarlılık testinin güvenilir olmadığını göstermektedir.

Meropenem-vaborbaktam



- Karbapenemaz üreten *K.pneumoniae* (CPKP) HCAM
- IV MEV 2+2 gr 8 saatte bir 3 saatlik infüzyon ve gentamisin 320 mg IV
- 5 gün sonra IT gentamisin (8 mg/gün) eklenip, sistemik gentamisin kesiliyor
- IV ve IT olan uygulamalarda tüm ab ler için terapötik ilaç monitorizasyonu yapılıyor ve terapötik seviyede oldukları görülüyor.
- 5 gün sonra IT gentamisin kesiliyor.
- Toplamda 21 gün MEV alan hastada kür sağlanıyor.
- **MEV SSS için öneri yok.PK çalışması BOS için yok.**
- **Başarılı olan birkaç olgu sunumu.**

Rezzonico LF **Meropenem-Vaborbactam** for the Treatment of Post-Neurosurgical **Meningitis** Caused by KPC Producer *Klebsiella Pneumoniae*: A [Case Report](#) and Review of the Literature.

Rubino RA [Difficult Case of Ventriculitis in a 40-Year-Old Woman with Acute Myeloid Leukemia](#). *Antibiotics* (Basel). 2024

Sulbaktam-durlobaktam

- OXA-23 üreten *A.baumannii* HCAM
- İlk olarak hastaya sefiderokol, minosiklin ve polimiksin B veriliyor.
- Polimiksin B nefrotoksisite nedeniyle kesiliyor ve SUL-DUR 2 gr her 6 saatte bir IV olarak başlanıyor (MIK =4 mg/L).
- Minosiklin 4 hafta sonunda hepatotoksisite nedeniyle kesiliyor.
- SUL-DUR 6 haftaya tamamlanıyor.
- Hastada klinik ve mikrobiyolojik kür.



Jacob W Snowdin. Case report: Successful treatment of OXA-23 *Acinetobacter baumannii* neurosurgical infection and meningitis with sulbactam-durlobactam combination therapy. *Front Med (Lausanne)* 2024.

Etkene yönelik tedavi-GP

- MRSA
- MRKNS
- VRE

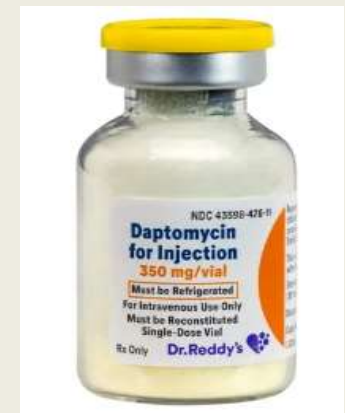


Dirençli GP oranı

- 132 HCAM
- Etkenlerin %34.8'i GP
- %21'i MRSA
- %0.8 VRE
- MRSA'nın etken olduğu HCAM'de ampirik vankomisin kullanılmış
- Tedavi sonu başarı oranı %68
- Vankomisin MİK > 1mg/l olan iki hastada tedavi başarısızlığı
- Vankomisin MİK ≤ 1mg/l olan 10 hastanın 9'unda tedavi başarılı (p = 0,007).

Tedavi seçenekleri

- Vankomisin
- Daptomisin
- Linezolid
- Tigesiklin
- Tedizolid
- Oritavansin
- Quinopristin-dalfopristin
- Rifampisin



Vankomisin

- En eski antibakteriyellerden biri
- MRSA'ya bağlı sağlık bakımı ilişkili SSS enfeksiyonlarda ilk seçenek.
- Önceki öneri vankomisin konsantrasyonu 15-20 µg/mL.
- Özellikle, şiddetli MRSA enfeksiyonlarında vankomisinin terapötik ilaç takibi, geleneksel yaklaşımdan, 400-600 bir AUC/MIK rehberliğindeki stratejiye geçiş önerilir.

Vankomisin TDM yapıldığında

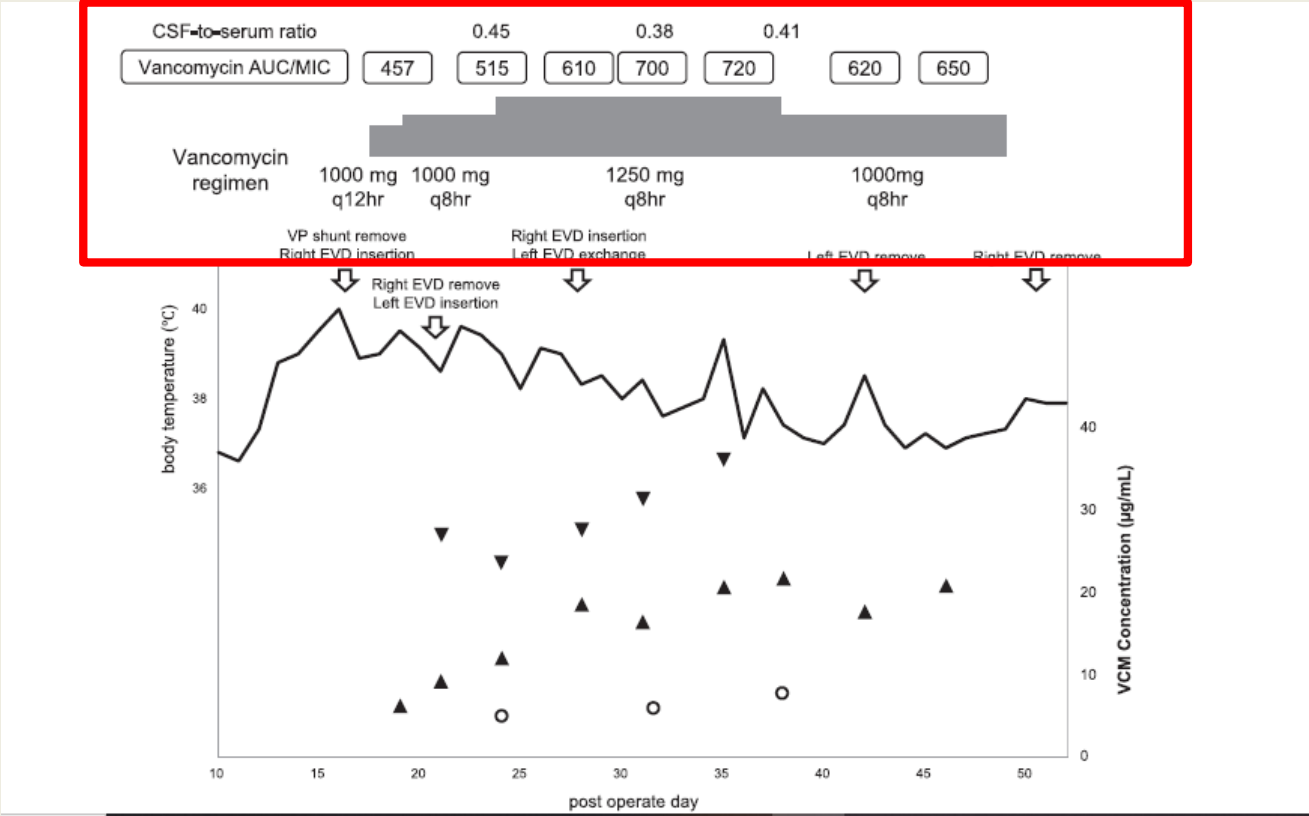
- 99 hasta, nöroşirurjik operasyon sonrası,
- MRSA üreyen 155 örnek
- TDM yapılan ve yapılmayan grup karşılaştırılmış.
- İki grubun vankomisin elde etme oranı, müdahalesiz grupta 10 ile 20 mg/L arasında bir konsantrasyon ve müdahale grubunda 400 ile 600 mg saat/L AUC olarak tanımlanıyor.
- TDM yapılan grupta %52,3'ü hedeflenen konsantrasyona ulaşabilmiş.
- TDM yapılmayan grupta hastaların %36,7'si hedeflenen konsantrasyona ulaşabilmiş.
- Doz azaltılması TDM grubunda daha az.
- Renal yan etkiler her 2 grupta benzer.
- Hastane yatış süresi TDM yapılan grupta daha az, negatif kültür elde etme süresi daha kısa ($p<0,001$).

[Yue Chen](#), Therapeutic drug monitoring of vancomycin in neurosurgery patients, from trough concentration to area under the curve: a retrospective single center cohort study in a tertiary hospital. [J Int Med Res.](#) 2022

Vankomisin için daha yüksek bir AUC/MİK değeri hedeflendiğinde

- VP şant sonrası menenjit post op 13. gün, ampirik pip-tazobaktam başlanıyor.
- Post op 17. BOS kültürü MRSA/SA mecA ve spa genleri mevcut.
- Vankomisin günde 2 kez 1000 mg (25 mg/kg) IV
- BOS-kan MİK = 1 µg/ml
- Post-op 22. gün Vankomisin parametreleri - çukur konsantrasyon, tepe konsantrasyon, BOS konsantrasyonu ve AUC/MIC sırasıyla 12,0 µg/mL, 23,7 µg/mL, 5,4 µg/mL ve **515** (vankomisin 1000 mgx3). BOS-serum oranı 0,45.
- 24. gün BOS kültür pozitifliği nedeni vankomisin dozu her 8 saatte bir 1250 mg'a (30 mg/kg) çıkarılıyor.
- Vankomisin çukur konsantrasyonu ve AUC/MIC sırasıyla 18,6 µg/mL ve **610**.
- 30. gün Vankomisin çukur konsantrasyonu ve AUC/MIC sırasıyla 16,4 µg/mL ve **700**.
- 38. günde, vankomisin dozu, artan vankomisin çukur konsantrasyonu (21,7 µg/mL) ve AUC/MIC (**720**) nedeniyle her 8 saatte bir 1000 mg'a düşürülüyor.
- 47.günde ilaç döküntüsü nedeniyle kesiliyor.

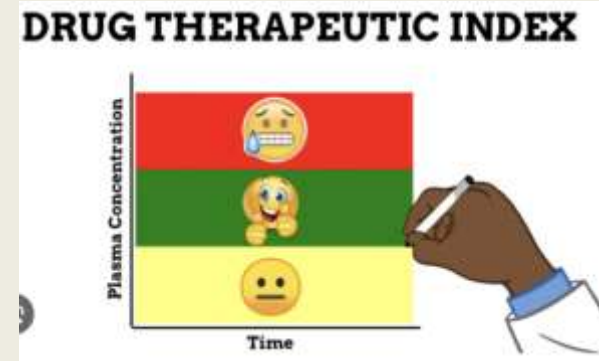
Vankomisin AUC/MIK



Kenichi Nakazono. A higher area under the concentration-time curve/minimum inhibitory concentration target as a potential prognostic factor for vancomycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis: A case report.

- Bu olgudaki önemli noktalardan biri: AUC/MİK değeri 400'ün üzerinde olmasına rağmen vankomisin SSS için istenen etkiyi gösterememesi.
- Kan kültür negatifliğinin 400 değerinin üzerinde erken dönemde elde edilmiş.
- Ancak, negatif BOS kültürleri yalnızca terapötik pencerenin üst sınırına yakın bir AUC/MIC değerine ulaşıldıktan sonra elde edilebilmiştir.
- İE gibi ciddi enfeksiyonlarda da AUC/MİK < 600 tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir.
- Üst sınırdaki bir AUC/MİK MRSA menenjit hastaları için en uygun olabileceğini düşündürmektedir.
- Meta-analizler, vankomisin AUC rehberliğindeki stratejilerin vankomisin kaynaklı böbrek hasarı riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.

- Bu olguda MRSA pozitif ve MRSA negatif kültür noktalarında, BOS'taki vankomisin konsantrasyonları sırasıyla 5,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ve 6,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$.
- BOS vankomisin konsantrasyonlarındaki küçük dalgalanmaların terapötik etkinlik üzerindeki etkisi belirsizliğini korumakta.
- **Menenjit için etkili bir BOS vankomisin konsantrasyon aralığı belirlenmemiştir.**

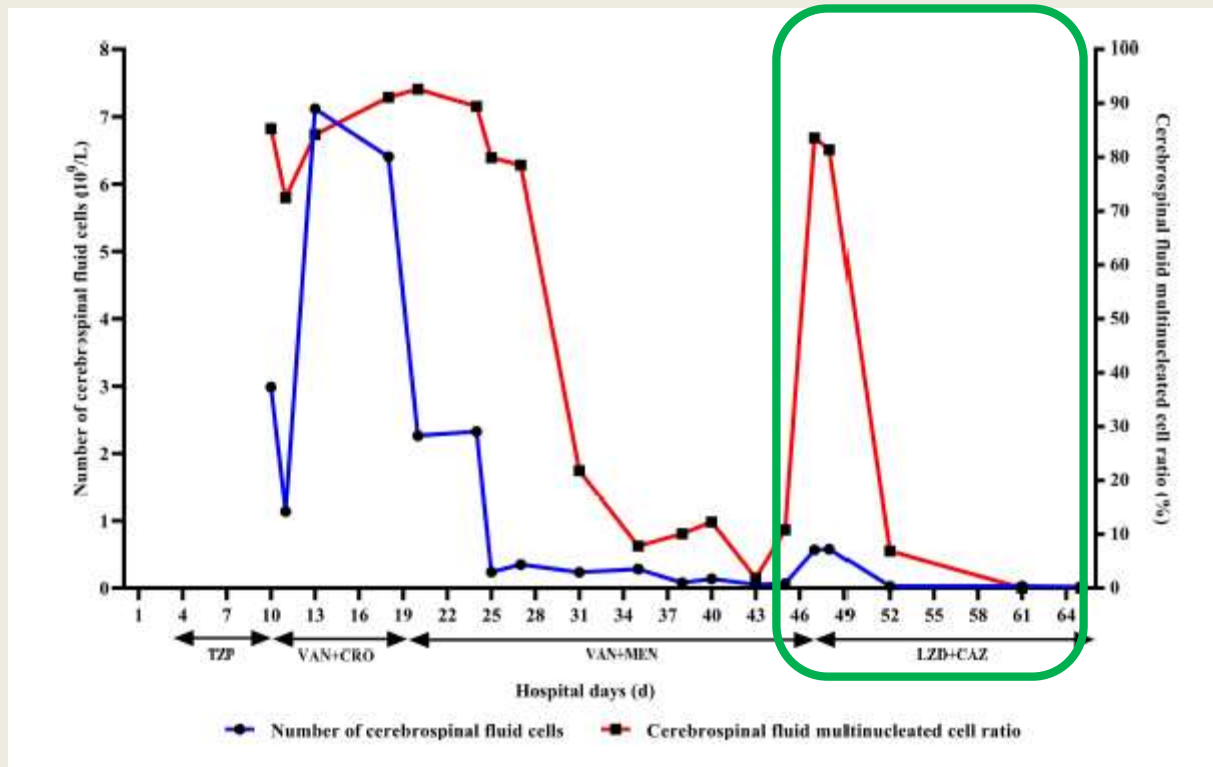


Linezolid

- Kraniyotomi ve ventriküler drenaj sonrası 10. günde gelişen HCAM
- Seftriakson 2x2 gr ve vankomisin 2x1 gr IV başlanıyor.
- 19. gün ateşin devamı üzerine seftriakson kesiliyor, meropenem 3x2 gr IV ekleniyor.
- BOS kültüründe MRSE (**vankomisin MIC=2 µg/mL**, linezolid MIC=4 µg/mL broth mikrodilüsyon ile).
- 38. gün kültürde üreme devam ediyor.(BOS diğer parametrelerde düzelme)
- 47. gün tekrar ateş, BOS lökosit sayısı artış ve diğer parametrelerde bozulma)

- Seftazidim 3x2 gr ve linezolide 2x600 mg IV başlanıyor.
- Klinik düzelme sağlanıyor.
- Bu olguda, vankomisin serum konsantrasyonu 18,3 µg/mL (15–20 µg/mL) ve BOS konsantrasyonu 5,0 µg/mL .
- AUC/MİK oranı 125 (MİK = 2 µg/mL), hedef AUC/MİK'e ulaşılamamıştır.
- Sonuçlar AUC/MİK'in vankomisinin etkinliğini değerlendirmede daha önemli bir PK/PD parametresi olduğunu doğrulamaktadır.
- Vankomisin MİK değeri >1 µg/mL olduğunda linezolide önerilen tedaviler arasındadır.

Linezolidde sonrası BOS lökosit sayısı



- Vankomisin ve teikoplanine göre daha küçük bir molekül, protein bağlanma oranı %31.
- İntrakraniyal enfeksiyona neden olan en sık GP için MIK değerinin üzerine çıkmakta
- Bakteriyostatik.
- **MIK <1 µg/mL. olan olgularda linezolide monoterapi olarak başarılı.**
- Linezolid MIK ≤2 µg/mL olduğunda, iyi bir terapötik etki sağlayabilir.
- Linezolide 4 µg/mL olguda daptomisin ve rifampisin ile kombine
- Linezolide ve vankomisin kombine in vitro olarak sinerjistik

Xinyang Fu. Treatment of Intracranial Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* with Linezolid Following Poor Outcome of Vancomycin Therapy: A Case Report and Literature Review. *Infection and Drug Resistance* 2021;14.

[Oguz Resat Sipahi](#). Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013

[Oguz Resat Sipahi](#). Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases. *Scand J Infect Dis*. 2011

Linezolide

- Literatürde 14'ü MRSA, 8'i MRKNS ve 1'i VISA kaynaklı menenjit
- Tüm hastalarda vankomisin $MIK > 1 \mu g/mL$
- Linezolide ile tedavi edildiğinde 19 hastada klinik düzelme, 3 hastada mikrobiyolojik yanıt, 1 hastada tedavi başarısızlığı (komorbiditelere bağlı ölüm) elde edilmiştir.
- Bir başka çalışmada 17 MRSA/MRKNS kaynaklı menenjit
- 5. günde mikrobiyolojik başarı %88.
- 17 hasta, 8 hasta vankomisin alıyor, 9 hasta linezolide alıyor.
- 5. günde 2/8 vankomisin, 7/9 linezolide kolunda mikrobiyolojik eradikasyon.
- Vankomisin alan ve tedavi başarısızlığı olan 6 hastanın 5'inde vankomisin $MIK > 2 \mu g/mL$.

Xinyang Fu. Treatment of Intracranial Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* with Linezolid Following Poor Outcome of Vancomycin Therapy: A Case Report and Literature Review. Infection and Drug Resistance 2021:14 .

[Oguz Resat Sipahi](#). Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis. Surg Infect (Larchmt). 2013

[Oguz Resat Sipahi](#) Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases. Scand J Infect Dis. 2011

Daptomisin

- HCAM olgularında daptomisin etkinliği ile az sayıda veri mevcut.
- 10 mg/kg IV uygulama sonrası BOS penetrasyonunun irdelendiği bir çalışmada, ventriküler drenajı olan 9 hastada
- AUC değeri ve yüksek tepe plasma konsantrasyonu bireysel değişkenlik gösteriyor.
- BOS tmax değerleri bireyler arası değişkenlik yüksek değil ve öngörülen BOS konsantrasyon dalgalanmaları minimum.
- **Klinik etkinlik için öngörülen BOS konsantrasyonlarına ulaşamıyor.**
- IT uygulama IV ile kombine edildiğinde klinik ve mikrobiyolojik kür sağlanan bir olgu (vankomisin MIK >8 µg/mL) bildirilmiş.

[S Piva](#). Daptomycin Plasma and CSF Levels in Patients with Healthcare-Associated Meningitis. Neurocrit Care 2019.

[Tina Harrach Denetclaw](#). Successful treatment of ventriculostomy-associated meningitis caused by multidrug resistant coagulase-negative Staphylococcus epidermidis using low-volume intrathecal daptomycin and loading strategy. Ann Pharmacother 2014

VRE

- AML hastası, KT sonrası remisyonda, 9 ay önce kraniyotomi.
- Tekrarlayan VRE bakteriyemi epizodları nedeni yatış.
- İlk epizod VRE bakteriyemisi daptomisin (MIK= 4 mg/L E test, doz bağımlı duyarlı). Daptomisin başlanıyor.
- Ateş tekrarı üzerine alınan son kan kültürde izolat linezolide duyarlı (MIK = 2 mg/L) linezolide 2x600 mg başlanıyor.
- Ateş tekrarı kan kültürde üreyen VRE linezolide ve daptomisin dirençli, tigesiklin duyarlı.

- Tigesiklin başlanıyor. Santral kateter çekiliyor, EKO, abdomen BT normal.
- Akut afazi gelişmesi üzerine LP yapılıyor.
- 33. günde BOS kültürde VRE.
- Tedizolid 2x200 mg, quinopristin-dalfopristin 3x750 mg ve gentamisin 5 mg/kg IV tigesikline ekleniyor.
- 6 gün sonra kan kültür pozitifliği devamı üzerine oritavansin 1200 mg IV ekleniyor.
- Kan kültür negatifliği sağlanınca quinopristin-dalfopristin ve genta kesiliyor.



- Ek enfeksiyon odağı araştırılıyor (Indium 111-işaretli lökosit taraması)
- Akciğer ve beyinde tutulum.
- 52. günde tekrar ateş kan kültürde VRE.
- 57. günde tekrar LP BOS VRE üremesi mevcut
- Quinopristin-dalfopristin ve gentamisin tekrar başlanıyor.
- Oral basitrasin ekleniyor.
- Tüm kombinasyonlar devam ederken 10 gün sonra kan kültür pozitifliği, IT tigesiklin 10 mg ve gentamisin 10 mg ekleniyor.
- Bakteriyemi 12 gün daha devam ediyor, 79-83. günler arasında negatif.
- Kan ve balgam kültüründe MDR-*P.aeruginosa*
- Hasta 83. günde kaybediliyor (otopside akc, gis, güs GN enfeksiyon, VRE için persiste eden odak yok).

Duyarlılık

- VRE Van A 4 izolat
- 4 izolatın hepsi daptomisin ve linezolidde dirençli
- Oritavansin, tedizolid duyarlı değil
- Tigesiklin her 4 izolat için de duyarlı.
- Eravasiklin 57. günde alınan izolatlarda duyarlı öncekilerde çalışılmamış.
- Tedizolid %50 BOS/plasma penetrasyonu (insan çalışması yok), tigesiklin için %65.
- Qinopristin-dalfopristin BOS geçişi yok.

33. Günde elde edilen BOS'daki izolatta yapılan zaman-öldürme analizinde

- Hiçbir tedavi tek başına/kombine bakterisidal etkiye ulaşamıyor.
- BOS konsantrasyonu/MIC oranı ile test edildiğinde, tigesiklin bakteriyel inokulumu azaltabilen tek ajan.
- Oritavansin ikinci en aktif ajan.
- Gentamisin veya tedizolid ile tek başına tedavi, başlangıç aşısına kıyasla >1 log₁₀ CFU/mL bakteri büyümesi.
- Bu dört ajan, ölçülen ilgili CSF konsantrasyonlarında birleştirildiğinde, başlangıç aşısına kıyasla 24 saat boyunca $>1,5$ log₁₀ CFU/mL'lik bakteri büyümesi.
- İlaçların tahmini maksimum BOS konsantrasyonlarında birleştirildiğinde, dörtlü ilaç kombinasyonu en büyük antibakteriyel aktiviteyi göstererek, 24 saatte 1,62 log₁₀ CFU/mL'lik bir azalmayla sonuçlanıyor.

Teşekkür ederim.

