



Dirençli Gram-Negatif Bakteriyel İnfeksiyonların Tedavisinde Yenilikler

Prof.Dr.Volkan Hazar
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediyatrik Hematoloji/Onkoloji BD,
Pediyatrik KİT Ünitesi, Antalya



Kemoterapi / Nötropeni İnfeksiyon

■ KT/Nötropeni/Bakteriyel infeksiyon

■ Epidemiyoloji

■ İlaç duyarlılık/direnç yapısı

} Tüm dünyada değişim

- -Nötropenin derinliği ve süresi
- Kullanılan KT yoğunluğu ve içeriği
- Diğer konakçı faktörleri
- Kullanılan profilaktik ve ampirik antibiyotik
- Santral venöz katater ve diğer girişimler
- Çevresel ve coğrafi faktörler
- Hastanede kalış süresi



Bakteride Direnç

- Doğal seçilim yasalarına karşı savaşım
- Soyun sürmesi açısından yaşamsal bir sorun
- Antibiyotik (a.b) kullanımı, doğal seçilim koşullarını giderek ağırlaştırmakta
- Daha çok direnen bakteri yaşam şansı bulmakta



Bakteride Direnç

- Direnç kalıtımsal bir özellik
- “Ata bakteri”den yapısal bir özellik olarak kalıtılır
- Kalıtsal bir değişiklik sonucu da ortaya çıkabilir
 - Kromozomda mutasyonlar
 - Bir başka bakteriden aktarılan ya da ortamdan alınan bir plazmid (DNA çemberi)
 - Tropozon (plazmidler ve kromozom arasında “sıçrayabilen” DNA parçası)



Direnç ve Antibiyotik Kullanımı

■ Antibiyotik (a.b) kullanımı

– Hastane ve toplumun “mikro-biyolojik” çevresini bozarak, dirençli türlerin seçilimine yol açar

■ Hastane ortamında, yoğun a.b. kullanımının yarattığı seçilmeden ötürü dirençli bakteri daha fazla

■ a.b. direnci toplumdaki a.b.kullanımı ile ilişkili

■ Hastane $\xrightarrow{\text{DİRENÇ}}$ Toplum



Gram-Negatif Bakterilerde Direnç Mekanizmaları

- Beta laktamazlar
- Porin ve dış-atım (“efflux”) pompası dizgeleri



Gram-Negatif Bakterilerde Direnç Mekanizmaları

■ Beta laktamazlar

– Gram-negatiflerin en önemli direnç mekanizması

■ A, C, D beta-laktamaz kümesi: Serin ester aracılı hidroliz

– GSBL

- Özellikle A kümesi enzimleri
- TEM-1, TEM-2, SHV-1 gen mutasyonları
- Çoğu kez plazmid kaynaklı
- Temelde *E.coli* ve *K.pneumoniae*
- *Enterobacteriaceae* ve *P.aeruginosa*'da da var
- Gram-negatiflerde çok yaygın
- Penisilin, Ampisilin, bazen 1.kuşak sefalosporinleri etkisizleştirir
- C kümesinde AmpC gibi kromozomal kaynaklı beta-laktamazlar

■ B kümesi: Zn^{+2} iyonu kullanarak yıkan metalo-enzimler aracılı hidroliz

– Karbapenem yıkımı



Gram-Negatif Bakterilerde Direnç Mekanizmaları

- Porin ve dış-atım (“efflux”) pompası dizgeleri
 - İçeri proton, dışarı a.b., sitotoksikler, metabolizma ürünleri
 - Diğer direnç mekanizmalarıyla sinerji
 - Normalde denetim altında/mutasyon → direnç
 - Porin $\xrightarrow{\text{mutasyon}}$ azalma/kaybolma/yapı değişikliği
 - TEDAVİ SIRASINDA DİRENÇ GELİŞEBİLİR

KARBAPENEMLER

Carmelli Y, et al. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1379-82

FEN-2008, Ankara



Gram-Negatif Patojenlerde İlaç Direnci

■ GSBL

– *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*

■ Dereprese AmpC beta-laktamaz

– *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp

■ Çoklu direnç genleri

– *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S.maltophilia*



Dirençli Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonları

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter spp*
- *Acinetobacter spp*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Burkholderia cepacia*



Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

■ *Pseudomonas aeruginosa*

– İçsel olarak bir çok beta-laktam a.b. dirençli

Eski kuşak kinolon kullanımı (norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin), dirençli, nonfermantatif basil (*Alcaligenes* spp, *Pseudomonas* spp) infeksiyonlarını arttırdı

Rolston KVI, Kontoyiannis DP, Raad II. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstrc.(E.148)

Siprofloksasin direnci %48.7

Mystic 2003 çalışması



Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

■ *Pseudomonas aeruginosa*

- Tedavi sırasında porin-dış atım pompası dizgesi aktifleşebilir
 - Beta-laktamla tedavi, dış-atım pompası düzenleyici genleri mutasyona uğramış bakteri seçimine yol açar
 - Başlangıçta duyarlı olan a.b.le tedaviye başlansa bile, tedavi sırasında direnç gelişip, tedavi başarısızlığı→mortalite
 - Bu direnç gelişimi KARBAPENEMlerde daha sık
 - Sadece karbapenem direnci şeklinde olabilir

McDonald LC. CID 2006; 42 (Suppl 2): 565-71

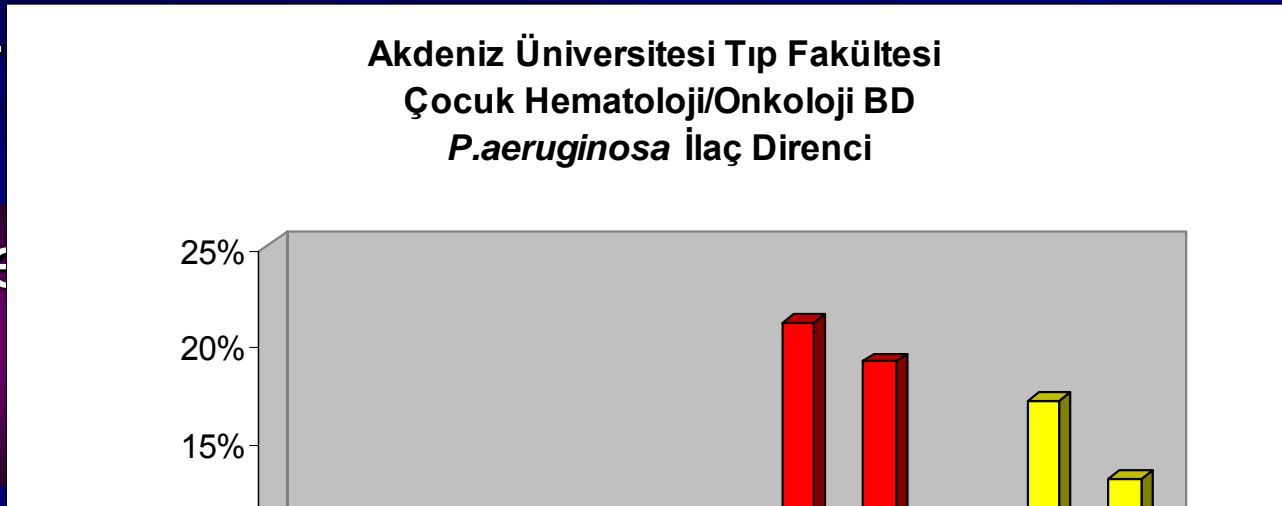
Akalın H. Hastane İnfeksiyonları 2003; 269-87

Carmelli Y, et al. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1379-82



Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

■ *Pseudomonas aeruginosa*



a %15-20

; 40: S2 46-52

enci %27

004 Çalışmaları
03; 47: 2859-63

Sefepim direnci %33, PIP/TAZO direnci %23

HİTİT 2004 çalışması

	PTZ-2006	PTZ-2007	SEF-2006	SEF-2007	IMI-2006	IMI-2007	MER-2006	MER-2007
■ Seri 1	5%	4%	7%	11%	21%	19%	17%	13%

4; 144: 1845-51

07; 51: 1905-11



Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

■ *Pseudomonas aeruginosa*

– Sonuç

- Yüksek riskli nütropenik hastalarda, yüksek ölüm oranları nedeniyle, başlangıç öngörüselsel tedavide psödomonas karşıtı bir a.b.'in yer alması gerekir.
- Psödomonasın neden olduğu infeksiyonlarda, tedavi sırasında, özellikle karbapenemlere karşı, direnç gelişebilir.



Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

■ *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*

GSBL (+) *Klebsiella* spp

-Avrupa yoğun bakım merkezleri %25

Babini GS, Livermore DM. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 183-9.

-Avrupa çalışması %32.8

Jones RN, Pfaller MA and MYSTIC Study Group (Europe)

Clin Microbiol Infect 2003; 9: 708-12

-Ülkemizde %26-48

Mystic 2003 Çalışması

■ Seri 1

17%

17%

3%

05 çalışması



Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

- *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*
 - Beta-laktam/beta-laktamaz engelleyici birlikteliği
 - Tedavide etkin

SENTRY Antimicrobial Surveillance Program

Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 54: 231-6

- Engelleyicilere direnç gelişebilir
- Tazobaktama duyarlılık daha fazla



Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

■ *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*

- GSBL (+) izolatların çoğu karbapenemlere ve bazı kinolonlara duyarlı
- Karbapenemler, GSBL (+) *K.pneumoniae* ve *E.coli* tedavisinde güvenli bir seçenek

■ Risk

- Metallo karbapenemaz sentezleyen *S.maltophilia*
- Serin proteaz salgılayan suşlar
- *K.pneumoniae*'da porin mutasyonu → Karbapenem direnci
- Karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp, *S.maltophilia* infeksiyonları



GSBL (+) Patojenlerle Oluşan İnfeksiyonlarda Tedavi Önerileri

İnfeksiyon tipi	İlk tedavi seçeneği	İkinci tedavi seçeneği
Üriner sis. infek.	Kinolon*	Amoks./Klovulo.
Bakteremi	Karbapenem	Kinolon*
Hastane kökenli pnömoni	Karbapenem	Kinolon*
İntraabdo. infek.	Karbapenem	Kinolon*(+metronid.)
Menenjit	Meropenem	IT polimiksin B

*Patojen, kinolona duyarlıysa

Paterson DL&Bnomo RA.Clin Microbiol Rew 2005; 18: 657-86



Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

■ *Enterobacter* spp

- Bakteremi
- Kolonizasyon olmaksızın konakçı barsak florası kökenli
- Ölüm oranı %20



Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

■ *Serratia* spp

- GIS kolonizasyonu (YD dışında) sık değil
- Solunum sistemi ve GÜS kolonizasyonu sık
- Kontamine İV solüsyonlarla infeksiyon



Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

- *Enterobacter* spp ve *Serratia* spp
 - “Dereprese mutantlar” beta-laktamaz direnci
 - Çoğunlukla 4.kuşak sefalosporin (Sefepim, Sefpirom), Karbapenem ve Kinolon duyarlı
 - Sonuç
 - Mümkünse sefalosporin kullanımından kaçınmak
 - Dirençli olgularda Karbapenem ya da Kinolon

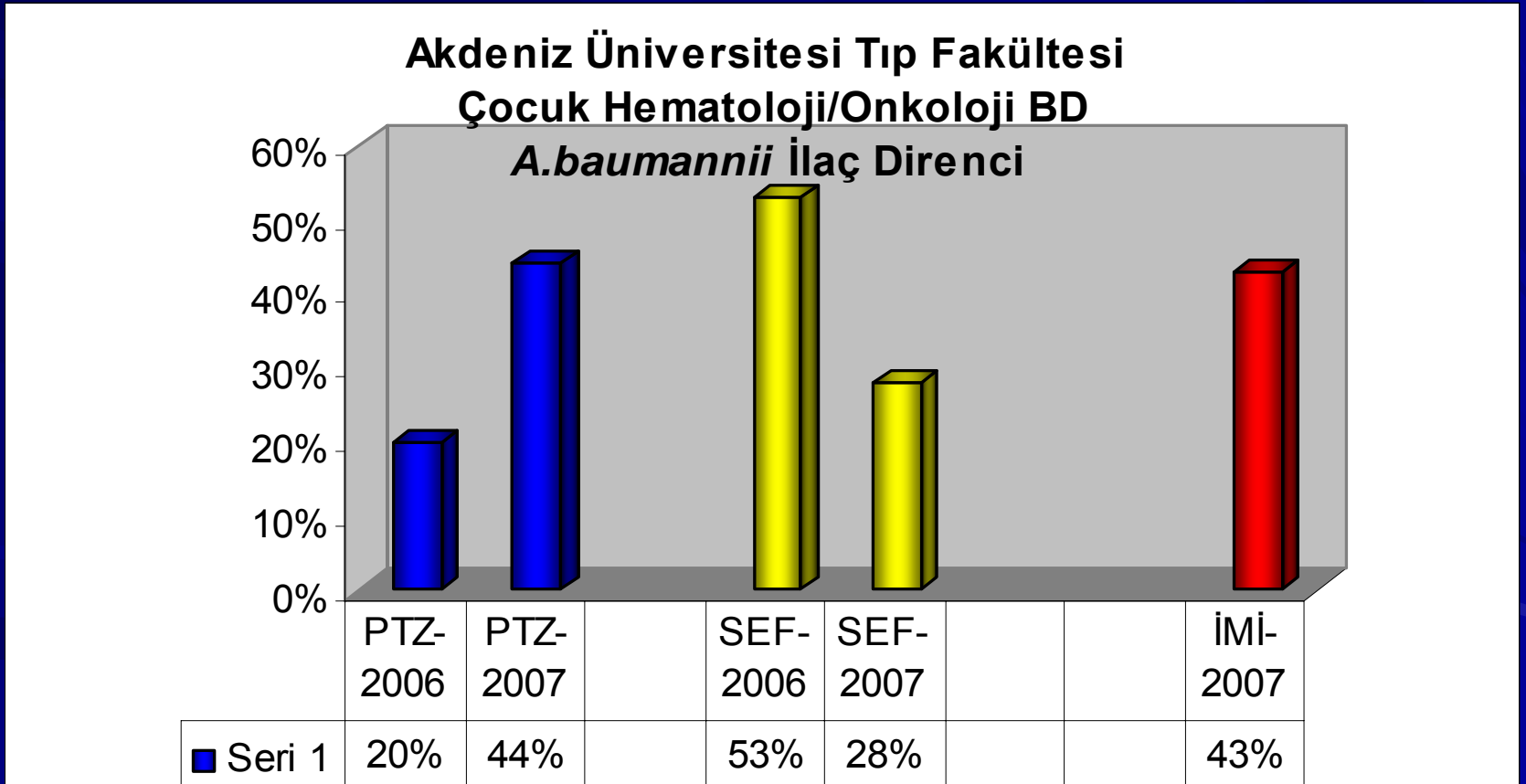
Akalın H. Hastane İnfeksiyonları 2003; 269-87

Livermore DM. CID 2003; 36 (Suppl 1): S11-23



Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

■ *Acinetobacter* spp





Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

■ *Stenotrophomonas maltophilia*

– Risk faktörleri

- Uzamış nütropeni
- Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi
- Mekanik ventilasyon

– İnfeksiyon

- Bakteremi
- Kateter infeksiyonu
- Pnömoni
- Biliyer ve üriner sistem infeksiyonu
- Deri ve katları infeksiyonu

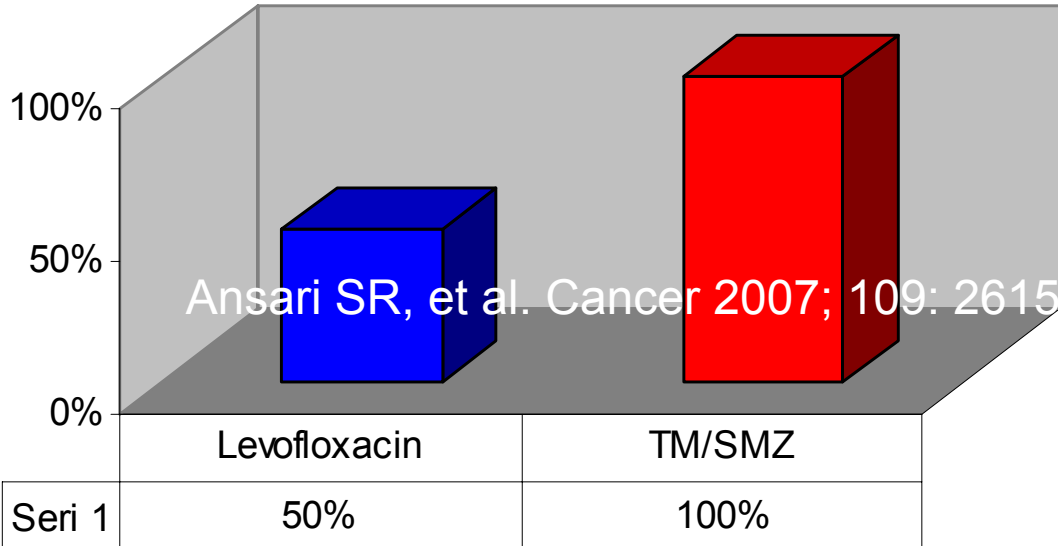
Safdar A, Rolston KV. Clin Infect Dis 2007; 45: 1602-9



Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

■ *Stenotrophomonas maltophilia*

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji/Onkoloji
S.maltophilia İlaç Duyarlılığı





Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

■ *Burkholderia cepacia*

- Yoğun bakım ve kanser tedavi üniteleri
- Antiseptik ve dezenfektanların kontaminasyonu
- TM/SMZ ve bazı 3. kuşak sefalosporinlere duyarlı



Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi

- İlaç direncini azaltma yaklaşımları
 - Antibakteriyel profilakside kısıtlama
 - Yeri gelince hedefe yönelik tedavi
 - Basamak tedavisi
 - Antibiyotik kısıtlaması
 - Değişimli a.b. kullanımı
 - İnfeksiyon kontrol/önleme önerilerine sıkı uyum
 - Yeni ilaçların geliştirilmesi



Gelecekte Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonların Tedavisi

■ Yeni a.b.ler

– Ertapenem (karbapenem)

Keating GM & Perry CM. Drugs 2005; 65: 2151-78

– Tigesiklin (glisilsiklin)

Townsend ML, Pound MW, Drew RH. Int J Clin pract 2006; 60: 1662-72

■ GSBL üreten ajanlara etkin

■ *P.aeruginosa*'ya etkisiz



Gelecekte Dirençli Gram-Negatif İnfeksiyonların Tedavisi

■ Dış-atım pompası engelleyiciler

Hoshino H, et al. The 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, San Diego, Abstr F-728

Lee A, et al. The 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, San Diego, Abstr C1-433



SONUÇ

- Bakterilerde a.b. direnci giderek artmaktadır.
- Bu durum a.b. kullanımıyla ilgilidir.
- Akılcı ve kısıtlı a.b. kullanımına özen gösterilmeli, a.b. seçiminde o birim ya da hastanedeki “bakteri çevresi”nin direnç özellikleri dikkate alınmalıdır.