

# YBÜ'de dirençli Gram-pozitif bakteriler epidemiyoloji ve tedavi

Dr H. Şener Barut

# Stafilokoklar

- Staphylococcus aureus (SA) gelişmiş ülkelerde Gram pozitif bakteriyeminin en önemli sebebidir
- Metisilin direnci hem SA hem de KNS'deki antibiyotik direncinin en önemlisidir ve çoklu direncin bir göstergesidir
- Son dekad boyunca dünyanın birçok bölgesinde nozokomiyal MRSA bakteriyemi oranları ya stabil kalmıştır ya da düşüş göstermiştir
- ECDC 2013 verilerine göre Avrupa'da MRSA'nın tüm SA kökenleri içindeki oranı
  - %50nin üzerinde sadece Romanyada
  - %25-50 arasında: 5 avrupa ülkesinde (Kıbrıs, Yunanistan, Macaristan, İtalya ve İspanya)
  - <%5 İskandinavya ve Hollanda'da.

# Avrupa'da ve Türkiye'de S. aureus suşlarında Metisilin direnç oranı



**Figure 1.** Data shown on the graph are obtained from the following sources: Australia: Australian Group on Antimicrobial Resistance (AGAR). Available at <http://www.agargroup.org>, France, Germany, Greece, UK: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS Net). Available at <http://www.ersnet.org>, Turkey: The data for the period of 2003–2008 are derived from EARSS European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) available at <http://www.rivm.nl>. For 2009–2010; personal communication with Dolunay Gulmez, M.D. For 2011–2013; from National Antimicrobial Resistance Surveillance System Yearly Reports 2011–2013. Turkish Public Health Institution. Available at <http://uamdds.thsk.gov.tr>, USA: Resistance Map-The Center for Disease Dynamics Economics & Policy (CDDEP) 2015. Available at: <http://resistancemap.cddep.org>.

# Ülkemizden veriler

- Hacettepeden bir çalışma'da
  - Hematolojik malignansisi ve kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalardan izole edilen S aureus kökenleri
  - MRSA oranı %25
- Akdeniz ülkelerinde yapılmış bir çalışmada yer alan Türkiye verileri, MRSA oranları
  - 2003, 749 izolat %43
  - 2004, 703 izolat %40
  - 2005, 760 izolat %35
- Alp ve ark'nın 2009'daki çalışmalarında değişik merkezlerde invaziv enfeksiyonlarda MRSA oranı %12-75 arasında

# Ülkemizde ve hastanemizde MRSA oranları

Dirençli patojen	Birim sayısı	Etken sayısı	Dirençli etken sayısı	Ağırlıklı genel ortalama		%10	%25	%50	%75	%90
Türkiye geneli										
MRSA (2013)	373	2688	1327	49,37		9,89	27,3	53,4	75	86,4
MRSA (2015)	397(85)	2879	1127	39.15		7	20,5	35	59,5	80,8
MRKNS	311	3641	2470	67,84		20,8	60	81	89	97,6

Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Birliği (Mikrobiyoloji)

- Gaziosmanpaşa Üniversitesi hastanesi 2016 yılında **MRSA oranı %50**
  - Toplam Nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak 14 SA izole edilmiş

**ULUSAL  
HASTANE ENFEKSİYONLARI  
SÜRVEYANS AĞI  
ÖZET RAPORU  
2015**

- MSSA suşları genellikle klindamisine duyarlıdır ama tedavi sırasında direnç seçilebilir.
  - Özellikle eritromisine dirençli ise
- TMP-SMX hem MSSA hem de MRSA suşlarına karşı oldukça etkindir.
  - MRSA suşları arasında duyarlılık ABDde %26-100 tüm dünyada ise %0-92 arasında değişmektedir.

# Türkiye’de MRSA tipleri

- Türkiyede 6 merkezden klinik örneklerden izole edilen MRSA kökenlerinin
  - Çoğu SCCmec type III (*spa* tip t030).
  - TK MRSA oranı düşük (tüm izolatların %0,7’si)
  - TMP-SMX’e direnç %1.1, kinolon direnci yüksek, rifampisin direnci %94, klindamisin %38.5
- ST239 Türkiyede’ki hastanelerde görülen başlıca MRSA tipi (Alp ve ark, J Infect 2009)



Yıldız et al. Antimicrobial susceptibility and resistance mechanisms of methicillin resistant Staphylococcus aureus isolated from 12 Hospitals in Turkey. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2014,

- Türkiye çapında 12 hastaneden klinik örneklerden izole edilen 397 MRSA kökeninin antibiyotik duyarlılıklarına bakılmış.

**Table 3 Prevalence of resistance rates of 397 MRSA isolates**

Antibiotics	Number of isolate (%)		
	Resistance rates	Intermediate resistance rates	Susceptibility rates
Erythromycin	225 (56.7)	64 (16.1)	108 (27.2)
Lincomycin	168 (42.3)	66 (16.6)	163 (41.1)
Tetracyclin	350 (88.2)	0	47 (11.8)
Ciprofloxacin	366 (92.2)	4 (1)	27 (6.8)
Kanamycin	363(91.4)	1 (0.3)	33 (8.3)
Gentamycin	358 (90.2)	5 (1.3)	34 (8.5)
Fusidic Acid	32 (8.1)	0	365 (91.9)
Linezolid	0	0	397 (100)
Vancomycin	0	0	397 (100)

# S. aureus'ta vankomisin duyarlılık azalması

- S aureusdaki vankomisin duyarlılık azalması fenotipleri
  - VISA/hVISA
  - VRSA
- İlk VISA suşu (MU80) 1996'da Japon bir çocukta izole edilmiştir, vanko MİK=8 mg/L idi, 1 sene sonra hVISA'lar farkedildi
- İlk VRSA suşu (MİK>32 mg/L) 2002de tanımlandı
- 2006da CLSI S aureus için Vankomisin MİK sınır değerlerini aşağıya çekmiştir
  - $\leq 2$  duyarlı
  - 4-8 mg/L orta duyarlı
  - $\geq 16$  mg/L dirençli
- Vanko MİK'i saptanmasında disk difüzyon önerilmiyor. Dilüsyon testleri (agar dilüsyon veya broth dilüsyon) veya E test önerilir

- hVISA (heterodirenç) suşları vankomisin varlığında üreyebilen altpopulasyonlar içeren fakat yine de duyarlı MİK sınırları içinde kalan suşlardır
  - h VISA VISA kökenlerinin prekürsörü olarak kabul edilmektedir.
- hVISA prevalansını ortaya koymak zordur. Tesbit için uygun teknik populasyon analizidir
- Vankomisine duyarlılık azalması mekanizması: Esas neden bakteri hücre duvarının kalınlaşması
  - Dala-D ala dipeptidlerinin artması ve vankomisinin bu kalın duvarda fazla miktardaki D ala-Dala dipeptidlerine tutunması
- VRSA: Enterokoklardaki gibi Van A geninin kazanılması

- VISA ve hVISA'lar tüm dünyadan bildirilmektedir.
- HVISA ile VISA'ya göre daha çok karşılaşılmaktadır
- VISA izolatları teikoplanine de azalmış duyarlılık gösterirler
- ABD'de 2009da yayınlanan bir rapora göre MRSA izolatları içindeki hVISA prevalansı %0,4 tür.
- Vankomisin MİK'i arttıkça hVISA'ya rastlanma olasılığı da artmaktadır.
  - Yüksek vankomisin MİK'i olan ama hala vankomisine duyarlı olan suşlar (1-2 mg/L) tedavi başarısızlığına yol açabilir.
- Zaman içinde vankomisin MİK'indeki artış MİK creep olarak adlandırılmıştır
  - Daha çok vankomisinin yoğun şekilde kullanıldığı merkezlerden bildirilmektedir.
  - Yeni bilgiler MİK creep mortaliteyi artırmıyor!?

# Türkiye'de VISA, hVISA

- Çocuk hastalardan izole edilen 94 MRSA izolatu
  - PAP analizi yapılmış
  - 28 (29.8%) izolatin vankomisin MİK'i 2 µg/ml.
  - Hiç VISA saptanmamış ama 21.3%'sinde hVISA tanımlanmış
  - Vankomisin MİK =2 µg/ml olan izolatların 53.6%'sı hVISA.
  - Tüm izolatlara karşı daptomisinin potent aktivitesi var
- Türkiyenin farklı yerlerindeki hastanelerden izole edilmiş 100 MRSA izolatının antibiyotik duyarlılıkları çalışılmış.
  - Tüm izolatlar vankomisin, teikoplanin, Q/D, ve linezolide duyarlı idi.
  - Tigesiklin direnci %11
  - MIC50/MIC90: vancomycin:1.5/2 µg/ml, teicoplanin: 2/4 µg/ml, Daptomisin:0.19/0.38 µg/ml
  - %2'si VISA, %5'i hVISA

# Toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonları

- Staphylococcus aureus toplum kaynaklı bakteriyemilerin E coliden sonra ikinci en sık nedenidir.
- **Toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonları** yeni global bir problem
- Başlıca 5 farklı klon dünya çapında görülen TK MRSA enfeksiyonlarının çoğundan sorumludur:
  - Multilokus sekans tip 1 (ST-1)/USA 400 ve ST-8/USA300 daha çok Kuzey Amerikada,
  - ST-80 Avrupada ve
  - ST-30 dünya çapında
- Daha çok deri yumuşak doku enfeksiyonları
- Son zamanlarda giderek artan oranlarda bakteriyemi veya invaziv enfeksiyonlar
  - bu kökenler hastanelere kayıyor
- Çoğu klindamisin, TMP SMX gibi beta-laktam olmayan antibiyotiklere duyarlıdır

# Türkiye'de TK MRSA

- 2009'da Ankara'dan bir çalışma: Hastaneye başvuru sırasında alınan burun kültürlerinde MRSA arandı. 900 hastanın 11'inde (%1.2) MRSA saptandı.

Epidemiological and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Turkey: A multicentre study

Devrim Dündar<sup>1\*</sup>, Ayşe Willke<sup>2</sup>, Murat Sayan<sup>3,4</sup>, Meliha Meric Koc<sup>5</sup>, Ozay Arkan Akan<sup>6</sup>, Bulent Sumerkan<sup>7</sup>, Nese Saltoglu<sup>8</sup>, Akgun Yaman<sup>9</sup>, Celal Ayaz<sup>2</sup>, İftihar Koksak<sup>10</sup>

# Koagülez negatif stafilokoklar

- Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının en sık nedenidir ve nozokomiyal bakteriyemilerin yaklaşık üçte birinden sorumludurlar.
- İnsidansın yüksek olduğu gruplar
  - kanser ve nötropenisi olan hastalar
  - kateteri veya prostetik aleti olan hastalar
- Metisilin direnci ve çoklu antibiyotik direnci hastane izolatlarında oldukça sık görülür.
- ABD'den rakamlar
  - %90a varan metisilin direnci,
  - %78.6 levofloksasin,
  - %68 siprofloksasin, ve
  - %50'ye varan klindamisin direnci
- KNSlerdeki çoklu ilaç direnci levofloksasin reçeteleme paterni ile ilişki göstermektedir.



# Koagülaz negatif stafilokoklar

- Vankomisine direnç çok seyrekdir ancak İngiltereden **S haemolyticus kökenlerinde teikoplanin direnci** %20 oranında bildirilmiştir.
- Bildirilen **linezolid** direnç oranları **%1,5 altında** olmasına karşın KNSler için gelecekte önemli bir sorun haline gelebilir.
- Şu an daptomisin, tigesiklin ve televansin oritavansin ve dalbavansin gibi yeni antibiyotiklere direnç ihmal edilebilir düzeydedir

# Yoğun bakımlarda MRSA kan dolaşımı enfeksiyonları

- Yoğun bakımlarda MRSA prevalansı artmaktadır.
- **Eurobact** çalışması
  - Hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalar ileriye dönük 28 gün izlenmiştir
  - yoğun bakımda gelişen KDI'si olan hastalar veya hastanenin diğer birimlerinde KDI gelişip yoğun bakım ihtiyacı gösteren 1159 hasta dahil edilmiştir.
- Bu çalışmada MRSA prevalansı %50 civarında bulunmuştur.

# MDR patojenlere bağlı Kan dolaşımı enfeksiyonları için risk faktörleri

- Lokal MDR salgınları ve lokal epidemiyoloji (kökenlerin %20den fazlasında direnç varsa yüksek risk vardır)
- MDR patojenlerle önceden kolonizasyon
- Son 30 gün içinde geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlara maruziyet (özellikle florokinolonlar ve/veya 3. kuşak sefalosporinler ve/veya karbapenemler)
- YBÜne yatış
- Mekanik ventilasyon
- İnvaziv alet yerleştirilmiş olma (SVK veya diğer intravasküler aletler, üriner kateter)
- sağlık bakımı ilişkili veya hastaneden kazanılmış enfeksiyonlar
- Son 30 gün içinde cerrahi veya başka invaziv bir girişim geçirme
- Altta yatan ciddi hastalık (Charlston index  $\geq 3$ )
- Nötropeni (PMN<500)

# IDSA MRSA enfeksiyonları tedavi klavuzu 2011

Bacteremia and infective endocarditis					
Bacteremia	Vancomycin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 6 h	All	The addition of gentamicin (All) or rifampin (All) to vancomycin is not routinely recommended.
	Daptomycin	6 mg/kg/dose IV QD	6–10 mg/kg/dose IV QD	AI/CIII	For adult patients, some experts recommend higher dosages of 8–10 mg/kg/dose IV QD (BIII). Pregnancy category B.
Infective endocarditis, native valve	Same as for bacteremia				
Infective endocarditis, prosthetic valve	Vancomycin and gentamicin and rifampin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 6 h	BIII	
		1 mg/kg/dose IV every 8 h	1 mg/kg/dose IV every 8 h		
		300 mg PO/IV every 8 h	5 mg/kg/dose PO/IV every 8 h		
Persistent bacteremia	Please see text				
Pneumonia					
	Vancomycin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 6 h	All	
	Linezolid	600 mg PO/IV BID	10 mg/kg/dose PO/IV every 8 h, not to exceed 600 mg/dose	All	For children >12 years, 600 mg PO/IV BID. Pregnancy category C.
	Clindamycin	600 mg PO/IV TID	10–13 mg/kg/dose PO/IV every 6–8 h, not to exceed 40 mg/kg/day	BIII/All	Pregnancy category B.

# IDSA MRSA enfeksiyonları tedavi klavuzu 2011- Bakteriyemi

- SA bakteriyemisi veya doğal kapak endokarditinde
  - Vankomisin All
  - Daptomisin Al
  - Vankomisine gentamisin veya rifampisin eklenmesi önerilmiyor.
- Bazı uzmanlar daptomisin dozunun 8-10 mg/kgdan verilmesini öneriyor.
- Prostetik kapak endokardirinde önerilen tedavi eskisi gibi vanko+genta+ rifampisin (BIII kanıt düzeyinde).
- SA izolatının vankomisin MİK'i 2den büyükse alternatif bir ajana geçilmelidir.

# IDSA: MRSA bakteriyemisinin vankomisinle tedavisinde başarısızlık olursa ne yapılır:

1. Başka infeksiyon odağı araştırılır saptanırsa odağın giderilmesi için gereken yapılır
2. Yüksek doz daptomisin (10 mg/kg, izolat duyarlı ise) başka bir antibiyotikle kombine verilir
  - Gentamicin 1 mg/kg IV every 8 h,
  - rifampin 600 mg PO/IV daily or 300-450 mg PO/IV twice daily,
  - linezolid 600 mg PO/IV BID,
  - TMP-SMX 5 mg/kg IV twice daily, or
  - Bir beta-laktam antibiotik (BIII).
3. Hem vankomisin hem de daptomisine azalmış duyarlılık varsa tedavi seçenekleri şunlar olabilir (bunlar ya tek başlarına verilir ya da diğer bir antibiyotikle kombine verilir):
  1. Quinupristindalfopristin 7.5 mg/kg/dose IV every 8 h,
  2. TMP-SMX 5 mg/kg/ dose IV twice daily,
  3. Linezolid 600 mg PO/IV twice daily,
  4. Telavancin 10 mg/kg/dose IV once daily.

# AHA/IDSA İE tedavi klavuzu 2015

## Stafilokoklara bağlı doğal kapak İE

Table 10. Therapy for NVE Caused by Staphylococci

Regimen	Dose* and Route	Duration, wk	Strength of Recommendation	Comments
Oxacillin-susceptible strains				
Nafcillin or oxacillin	12 g/24 h IV in 4–6 equally divided doses	6	<i>Class I; Level of Evidence C</i>	For complicated right-sided IE and for left-sided IE; for uncomplicated right-sided IE, 2 wk (see text).
For penicillin-allergic (nonanaphylactoid type) patients				Consider skin testing for oxacillin-susceptible staphylococci and questionable history of immediate-type hypersensitivity to penicillin.
Cefazolin*	6 g/24 h IV in 3 equally divided doses	6	<i>Class I; Level of Evidence B</i>	Cephalosporins should be avoided in patients with anaphylactoid-type hypersensitivity to $\beta$ -lactams; vancomycin should be used in these cases.
Oxacillin-resistant strains				
Vancomycin§	30 mg/kg per 24 h IV in 2 equally divided doses	6	<i>Class I; Level of Evidence C</i>	Adjust vancomycin dose to achieve trough concentration of 10–20 $\mu$ g/mL (see text for vancomycin alternatives).
Daptomycin	$\geq 8$ mg/kg/dose	6	<i>Class IIb; Level of Evidence B</i>	Await additional study data to define optimal dosing.

IE indicates infective endocarditis; IV, intravenous; and NVE, native valve infective endocarditis.

- MRSA'larda tedavi:
  - Vankomisin: kanıt I,C, 30 mg/kg 2 doza bölerek, vankomisin dozunu vadi düzeyi 10-20 mg/L olacak şekilde ayarla
  - Daptomisin: IIb, B,

# ESC iE klavuzu 2015

**Table 17** Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Staphylococcus* spp.

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class <sup>i</sup>	Level <sup>j</sup>	Ref. <sup>k</sup>	Comments
<b>Native valves</b>						
<b>Methicillin-susceptible staphylococci</b>						
(Flu)cloxacillin or oxacillin	12 g/day i.v. in 4–6 doses  <b>Paediatric doses:<sup>z</sup></b> 200–300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses	4–6	I	B	68, 128, 135, 136, 158	Gentamicin addition is not recommended because clinical benefit has not been demonstrated and there is increased renal toxicity
<b>Alternative therapy*</b> Cotrimoxazole <sup>a</sup>  <b>with</b> Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)  1800mg/day i.v. in 3 doses  <b>Paediatric doses:<sup>z</sup></b> Sulfamethoxazole 60 mg/kg/day and Trimethoprim 12 mg/kg/day (i.v. in 2 doses) Clindamycin 40 mg/kg/day (i.v. in 3 doses)	1 i.v. + 5 oral intake  1	IIb  IIb	C  C		*for <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Penicillin-allergic patients<sup>h</sup> or methicillin-resistant staphylococci</b>						
Vancomycin <sup>b, **</sup>	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses  <b>Paediatric doses:<sup>z</sup></b> 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses	4–6	I	B	68, 135, 136	<b>Cephalosporins</b> (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis
<b>Alternative therapy<sup>z,†</sup>:</b> Daptomycin <sup>c,d</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily  <b>Paediatric doses:<sup>z</sup></b> 10 mg/kg/day i.v. once daily	4–6	IIa	C		<b>Daptomycin</b> is superior to vancomycin for MSSA and MRSA bacteraemia with vancomycin MIC > 1 mg/L
<b>Alternative therapy*</b> Cotrimoxazole <sup>a</sup>  <b>with</b> Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)  1800mg/day IV in 3 doses	1 i.v. + 5 oral intake  1	IIb  IIb	C  C		*for <i>Staphylococcus aureus</i>



# ESC İE klavuzu 2015

- MRSA için birinci tercih vankomisin
  - 30-60 mg/kg/gün 2-3 doza bölerek
  - $C_{min} \geq 20$  mg/L olmalı,  $AUC/MİK > 400$  olmalı
- Alternatif tedavi seçenekleri
  - Daptomisin:
    - MSSA için veya vanko  $MİK > 1$  mg/L olan MRSA'lar için vanko'dan daha etkin
    - En azından haftada bir CPK düzeyi ölç,
    - Bazı uzmanlar daptomisine kloksasilin veya fosfomisin eklenmesini öneriyorlar
  - TMP-SMX+klindamisin
    - haftada bir Böbrek fonksiyonu ve kotrimoksazol kan düzeyi ölçülmeli

# MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ajanlar

Table 1

Pharmacokinetic/pharmacodynamics profile of anti-infective agents for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Agent	MIC Breakpoint for <i>S aureus</i> ( $\mu\text{g/mL}$ )	PK-PD Indices Associated with Efficacy	Activity Against <i>S aureus</i>	% Protein Bound	Half-Life (h)	Excretion
Vancomycin	$\leq 2$	AUC/MIC	Bactericidal	50	5–11	80%–90% renal
Daptomycin	$\leq 1$	AUC/MIC	Bactericidal	90	8–9	89% renal, 6% feces
Ceftaroline	$\leq 1$	T > MIC	Bactericidal	20	2.7	88% renal, 6% feces
Dalbavancin	$\leq 0.12$	AUC/MIC	Bactericidal	93	346	33% renal, 20% feces
Oritavancin	$\leq 0.12$	AUC/MIC	Bactericidal	85	245	<5% renal, <1% feces
Telavancin	$\leq 0.12$	AUC/MIC	Bactericidal	90	6.6–9.6	76% renal, <1% feces
Tedizolid	$\leq 0.5$	AUC/MIC	Bacteriostatic	70–90	12	20% renal, 80% feces
Linezolid	$\leq 4$	AUC/MIC	Bacteriostatic	31	4–5	30% renal, 9% feces
Tigecycline	$\leq 0.25$	AUC/MIC	Bacteriostatic	71–89	42	33% renal, 59% feces

# Vankomisin

- hVISA izolatlarının vanko ile tedavisi sonrası klinik sonuçlar (çalışmaların hepsinde olmasa bile çoğunda) daha kötü
- Vanko MİK'i ile MRSA enfeksiyonlarının sonucu arasındaki ilişkiyi araştıran 22 çalışmayı ele alan bir derlemeye göre vanko  $MİK \geq 1,5$  mg/L ise mortalite ve tedavi başarısızlığı artıyor.
  - Bu özellikle bakteriyemide ve  $MİK=2$  veya 2'nin üzerindeyse daha belirgin.
- Yüksek ama duyarlılık sınırı içinde olan Vanko MİK'inin gerçek anlamı tartışma konusu.
- IDSA MRSA tedavi klavuzu: Vanko  $MİK \leq 2$  olan yani duyarlılık sınırının altındaki MRSA suşları için vanko tedavisinin devamı MİK'den ziyade klinik yanıtı bağlı olmalıdır.

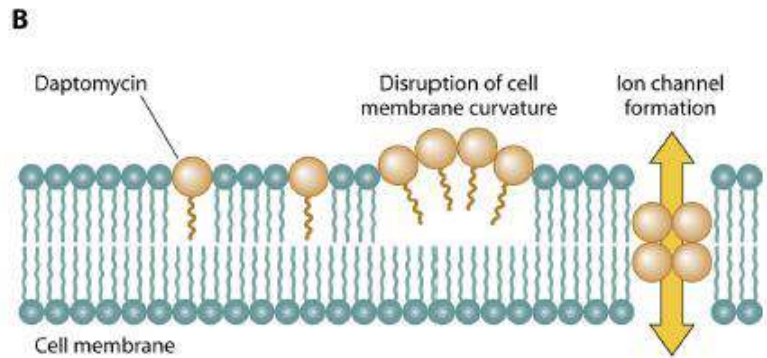
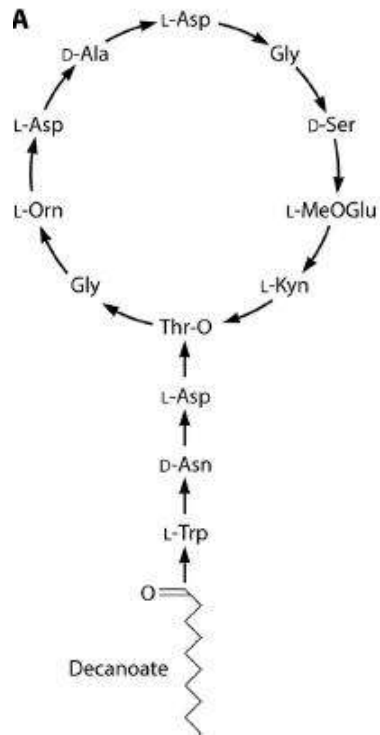
# Vankomisin dozu, uygulanması ve takibi ile ilgili öneriler (IDSA klavuzu)

- Vankomisin dozu (Böbrek fonksiyonu normal): 15–20 mg/kg/doz 8–12 saatte bir (bir doz 2 g'ı geçmemeli)
- **Kliniği ciddi olan hastada 25–30 mg/kg yükleme dozu önerilir** (sepsis, menenjit, pnömoni veya infektif endokardit)
  - İnfüzyon zamanı 2 saat olabilir.
- Vankomisin serum vadi konsantrasyonu ölçümü vankomisin dozunu ayarlama da kullanılacak en doğru ve pratik yöntemdir.
  - Vadi konsantrasyonu ölçümü için 4. -5. doz öncesi kan alınmalıdır.
  - Vanko vadi konsantrasyonu 15–20 µg/mL olmalıdır.
- **Ciddi enfeksiyonlarda, böbrek fonk bozukluğu nda**, değişken dağılım hacmi olan hastalarda veya **morbid obez** hastalarda vankomisin vadi düzeylerinin takibi önerilir.
  - Bakteriyemi, infektif endokardit, osteomyelit, meninjit, pnömoni vs
- Yumuşak doku enfeksiyonlarının çoğu için hastanın böbrek fonksiyonu normal ve obez değilse klasik 2x1 gr doz yeterlidir

- Vanko MİK= 2 olan Staf aureus suşlarının Vankomisin ile tedavisindeki başarısızlık vankomisin doz ayarlaması iyi yapıldığında azalmaktadır.
- Vankomisinin etkili olması için AUC/MİK 400 ün üzerinde olmalıdır.
- Nefrotoksisite için kritik sınır eskiden belirlendiği gibi AUC >700 değil AUC>900dür.
- yeterli vankomisin serum düzeylerine erişmek için yükleme dozu verilmeli ve sonrasında kiloya göre doz belirlenmeli ve uygulanmalıdır.
- En iyisi serum vanko konsantrasyonlarını kullanarak Bayesian analizi yapmak böylece AUC kestirimi yapmaktır

# Daptomisin

- Siklik lipopeptid bir antibiyotik. Büyük bir moleküldür.
- Kalsiyuma bağlanarak bakteri hücre membranına girer ve membran integrite ve fonksiyonunu bozar.
- **MRSA, hVISA, VISA ve VRSA dahil** Gram pozitif bakterilerin çoğuna karşı **hızlı konsantrasyon bağımlı** bakterisidal aktivitesi var.
- Duyarlı MİK ≤ 1 mg/L Direnç?
- Klinik örneklerden soyutlanan 10 000 S aureus kökeninde daptomisin MİK 2 veya üzerinde olanların oranı %0.04
- Daptomisin duyarlılık azalması vankomisine duyarlılığı azalan kökenlerde daha çok görülmekte



# Daptomisin

FIG 1 Daptomycin structure (A) and interaction with the cytoplasmic membrane (B)

TABLE 1 Daptomycin MIC breakpoints established by the CLSI, FDA, and EUCAST

Organism	MIC breakpoint ( $\mu\text{g/ml}$ ) established by <sup>a</sup> :					
	CLSI		FDA		EUCAST	
	S	R	S	R	S	R
<i>Staphylococcus</i>	$\leq 1$		$\leq 1$		$\leq 1$	$> 1$
<i>Enterococcus</i>	$\leq 4$		$\leq 4^b$			
Beta-hemolytic <i>Streptococcus</i>	$\leq 1$		$\leq 1$		$\leq 1$	$> 1$
Viridans group <i>Streptococcus</i> , excluding <i>S. pneumoniae</i>	$\leq 1$					
<i>Corynebacterium</i>	$\leq 1$					
<i>Lactobacillus</i>	$\leq 4$					

<sup>a</sup> S, susceptible; R, resistant; CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; FDA, Food and Drug Administration; EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

<sup>b</sup> Due to the lack of clinical data, the FDA clinical breakpoint is approved for vancomycin-susceptible *E. faecalis* alone.

# Daptomisin

- S aureus'ta daptomisin direnci kendisinin kullanımı sonucu seçici baskı sonucu oluşur, ama daptomisin kullanımı olmadan da oluşabilir.
- En çok mprF genindeki mutasyonlar dirence yola açar.
  - Fosfolipid sentezinde önemli bir membran proteindir, mutasyonla tekrar fonksiyon kazanır, negatif yüklü bakteriyel hücre membranında parsiyel nötralizasyon olur
- SAB veya endokarditi olgularını içine alan geniş çaplı bir klinik çalışmada hastaların %6sında daptomisin MİK'i 2 veya 2'nin üzerindeydi, mikrobiyolojik başarısızlık yaşandı
- Vankomisin MİK'i 1-2 arasında olan kökenlerin daha yüksek daptomisin MİK'ine sahip oldukları görüldü
  - Vanko MİK'i yüksekse daptomisin tedavisine erken geçilmelidir ve daptomisin MİK'ine dikkat edilmelidir



- Yüksek doz Daptomisin kullanımı: Laboratuvar verileri etkinliği artırdığı ve direnç gelişimini azalttığı yönünde ama
  - henüz daha klinik veriler yetersiz
- ESC klavuzu (MRSA endokarditi için):
  - Daptomisini İE'de kullanırken uygun dozlarda ve diğer antibiyotiklerle birlikte verilmesi gerekir
  - Daptomisin >10 mg/kg verilmelidir ve birçok otör **beta-laktamlar veya fosfomisinle kombine** verilmesini önermektedir

# Daptomisine duyarlı olmayan S aureus kökenleri

- Staflarda ve enterokoklarda daptomisin duyarlılığı azalırken belli beta laktamlara duyarlılık artmaktadır (see saw-tahteravalli etkisi)

## Daptomisine duyarlı olmayan kökenler için:

1. Daptomisine duyarlı olmayan S aureus'un etken olduğu deneysel endokardit modelinde **daptomisin+oksasilin** kombinasyonu vejetasyondaki bakteri yükünü tek başına daptomisine göre daha belirgin azaltmakta
2. Daptomisinin diğer beta laktamlarla kombinasyonu artmış in vitro ve in vivo aktivite gösterir
  - nafcillin, imipenem, amoxicillin-clavulanate, cefotaxime, and ceftaroline
  - Özellikle **seftarolin ve kloksasinle** yapılmış güzel çalışmalar var
  - Beta laktamlar membrandaki net pozitif basıncı azaltırlar yani negatif yük artar

# Daptomisin+TMP-SMX

- TMP-SMX tek başına, ciddi MRSA enfeksiyonlarında vankomisin kadar etkin bulunmadı
- İn vitro endokardit modelinde daptomisin duyarlı ve dirençli MRSAya karşı dapto+TMP-SMX kombinasyonu bakterisidal bulunmuştur
- Önce vankomisine sonra daptomisin monoterapisine rağmen inatçı MRSA bakteriyemisi olan 20 hastada kurtarma tedavisinde kullanılmış ve başarı sağlanmıştır
  - Daptomisine dirençli olanlarda 6.5 gün duyarlı olanlarda 2,5 gün içinde kan kültürü negatifleşmiştir
- Daptomisin+fosfomisin

# 5. Kuşak sefalosporinler: Seftarolin

- ABD'de 2009-2013 döneminde KDI'larından toplanan 2013 MRSA kökeninin hiçbirinde seftaroline direnç görülmemiştir
  - %95,4'i duyarlı (MİK≤1mg/L)
  - %4,6 sı MİK=2 mg/L (CLSI'ya göre orta, EUCAST dirençli)
- **hVISA, VISA ve dapto dirençli S aureus kökenlerine** oldukça etkilidir, vanko MİK'i arttıkça seftarolininki düşer
- **MRSAYA bağlı TKP ve DYDElarında kullanım onayı almıştır**
- Zaman bağımlı öldürme, T>MİK >%50 olmalı
- Daptomisin MİK >2 olan hVISA ve VISA enfeksiyonlarına karşı yüksek doz daptomisinden daha iyidir (in vitro çalışma)
- MRSA endokarditi kurtarma tedavisinde etkin olduğunu bildiren klinik çalışmalar vardır
- Daptomisin+seftarolin kombinasyonu ümit verici

# Seftobiprol

- Avrupa'da 2013'de **MRSA ilişkili TKP ve HKPde** onay aldı
- TK MRSA ve VRSAYA karşı bakterisidal aktivitesi vardır
- Hem MSSA hem de tüm major MRSA klonlarına (MIK $\leq$ 4)etkilidir
- 2 KDYDE klinik çalışmasında: 170 MRSA izolatu etken; vankomisine benzer sonuçlar alınmıştır
- MSSA pnömonisinde seftriaksona eşittir, MRSA pnömonisinde sistematik olarak çalışılmadı
- Seftabiprol ve diğer beta-laktamların GISA ve VRSAYA karşı vankomisinele sinerjistik oldukları gösterilmiştir
- Bir prostetik kapak endokarditinin kurtarma tedavisinde dapto+seftobiprol başarılı olmuş

# Linezolid

BAKTERİ	MIC <sup>90</sup> (µg/mL)	DUYARLI (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Methicillin-susceptible	2	100 <sub>-</sub> *
Methicillin-resistant	1-2	99.8-100
Coagulase-negative staphylococci		
Oxacillin-susceptible	1	99.6-100
Oxacillin-resistant	1	98.3-98.4
β-Hemolytic streptococci	1	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	100 <sub>-</sub> *
Viridans group and other streptococci	1	99.8-100
Enterococci <sup>†</sup>	1-2	99.6-99.7

# Linezolid direnç

- 23s ribozomal RNA'ya bağlanır
- Protein sentezi inhibitörüdür, bakteriostatiktir
- Çok yüksek oral biyoyararlanımı vardır
- Doku penetrasyonu iyidir, DYDE'leri için iyi bir seçenektir
- Onay aldığı endikasyonlar:
  - TKP (duyarlı Gram poz bakterilere bağlı)
  - HKP
  - Komplike DYDE
- MRSaya bağlı HKPde sekonder bakteriyemi bile olsa birincil alternatif ajan kabul edilir
- ZEPHYR çalışması MRSaya bağlı nozokomiyal pnömoni tedavisinde linezolidin vankomisine üstün olduğunu göstermiştir

# Linezolid

- SA Bakteriyemi ve endokardit tedavisinde kullanımı önerilmiyor
  - Serum düzeyleri düşüktür
- Linezolide direnç nadirdir
  - Daha çok uzun süre kullanıldıktan sonra ortaya çıkıyor
  - 23S ribosomal RNA (rRNA) domain V'de mutasyon sonucu hedefte değişiklik olması
  - *cfr*(chloramphenicol-florfenicol rezistans) kazanarak rRNA metiltransferaz ifadesi
    - Linezolid-resistant *S. aureus* and *S. epidermidis* salgınlarında saptanmış bir direnç türüdür, tedizolid bunların çoğuna etkindir
- Menenjitte kullanımı öneriliyor



# Lipoglikopeptidler

- Telavansin
- Dalbavansin
- Oritavansin

- **Telavansin:** MSSA, daptomisin dirençli olanlar dahil MRSA ve VISA kökenlerine karşı bakterisidaldir
  - MİK duyarlılık sınırı  $\leq 1$
  - 13 VRSA kökeninin telavancin MİK'leri 2-8 arasında çıkmış
  - **DYDE'leri ve nozokomiyal pnömonide onayı** var
  - MRSA bakteriyemi tedavisinde başarılı olduğunu gösteren 2 vaka serisi var
  - SAB ve sağ kalp İE'te standart tedavilerle karşılaştırmalı faz 3 çalışması sonuçlanmadı
  - **Renal yan etki insidansı %8.8**
- **Dalbavansin:** bir teikoplanin derivesidir
  - 250 saat gibi uzun bir yarı ömrü vardır, haftada bir kullanılır
  - MRSA, hVISA, VISA'ya karşı vankomisine kıyasla 8-16 kat daha potent aktivite gösterir
  - VRSAya aktivitesi yoktur
  - 2014de ABDde 2015de Avrupa birliğinde **DYDElarında** kullanım onayı aldı

# Oritavansin

- Hızlı bakterisidal etkili geniş doku yayılımı olan bir antibiyotiktir
  - Makrofajlar içine de iyi geçer
- Yarı ömrü 8 gündür, **DYDE'lerinde** tek doz kullanım onayı almıştır
- Renal ya da hepatik yetmezlikte doz ayarlamasına gerek yok
- MRSA'ya aktivitesi çok iyidir, hVISA, VISA ve **VRSA** kökenlerine de etkilidir (VRE aktivitesi iyidir)
  - 9000 MRSA izolatının %95'i oritavansin ile inhibe olmuştur (MİK90=0,06 mg/L)
  - FDA onayı şu Gram poz bakteriler içindir: *S. aureus* (MRSA dahil), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. anginosus group*, and *E. faecalis* (sadece vancomycin-duyarlı izolatlar)
- Komplike olmamış SAB'de (55 hasta) %85 mikrobiyolojik başarı

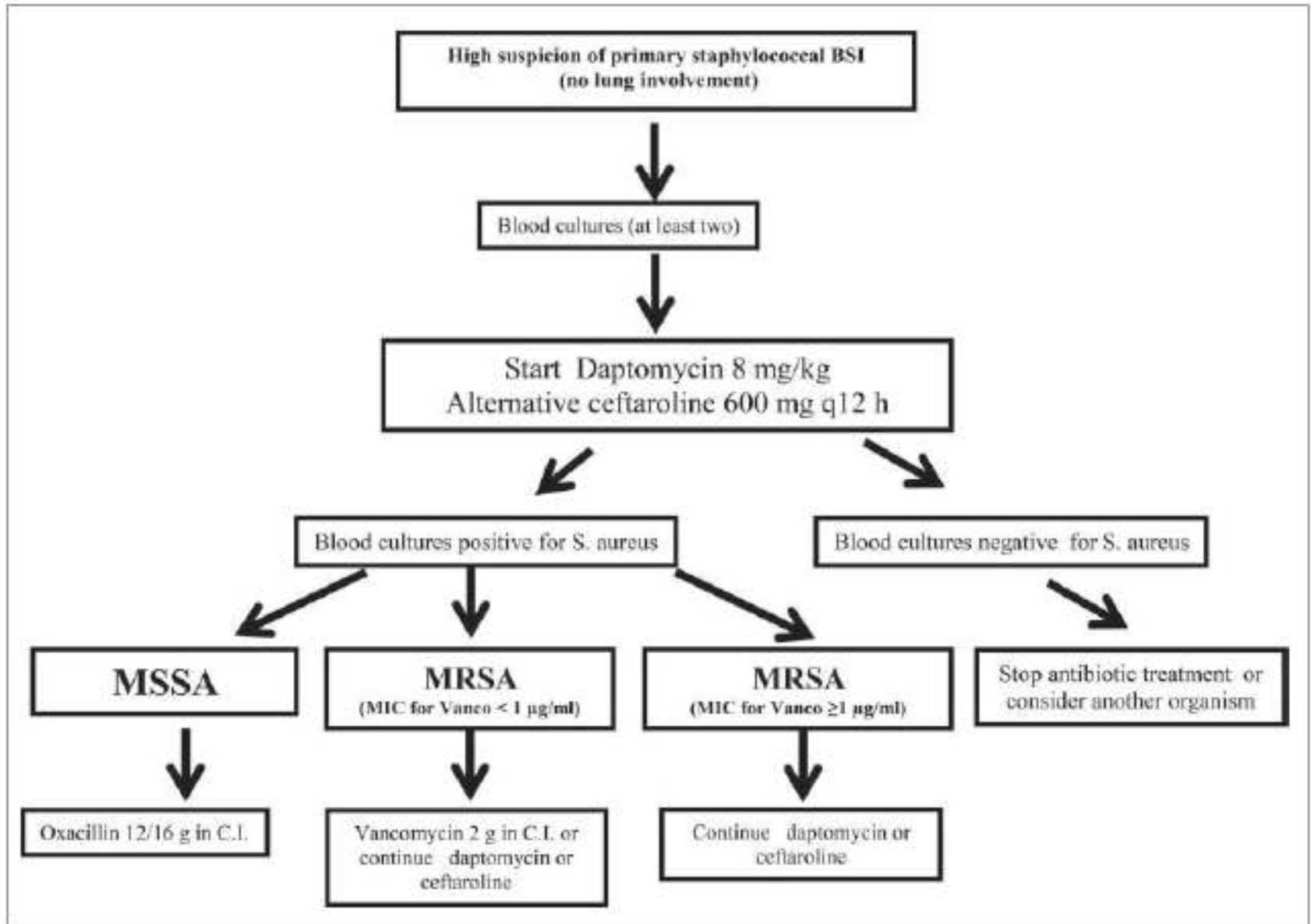
# Mrsa bakteriyemi tedavisi sonuç

- **Vankomisin** uygun dozlamaya dikkat edilmek kaydıyla ilk tercih ab olmaya devam etmektedir
- **Daptomisin** ise biraz daha pahalı ama etkili bir alternatiftir
- Laboratuvar verileri **yüksek doz daptomisin** kullanımı, etkinlik ve direnç seçilimini azaltması açısından daha iyi diyor
  - Buna karşın klinik veriler henüz yetersizdir
- **Seftarolin**: Yüksek vanko MİK'i olan MRSA suşları veya önceki tedavilere yanıt vermeyen MRSA bakteriyemileri kurtarma tedavisinde kullanılabilir
  - Geniş spektrumlu olması dezavantaj

# MRSA bakteriyemi tedavisi sonuç

- **Kombinasyonlar:** Özellikle kurtarma tedavilerinde
  - Vankomisin veya daptomisin'in bir beta laktam ajanla kombinasyonu veya
  - Daptomisin+TMP-SMX
  - Daptomisin+seftarolin kombinasyonunu irdeleyen bir in vitro model çalışmasına göre tek kullanıma üstün olsa bile 4 gün kombine kullanımdan sonra herhangi biri kesilerek devam edilirse etkinlik değişmiyor
    - Daptomisine dirençli 2 MRSA kökeninde yapılmış
- Telavansin ve oritavansin

# Stafilokokal KDi ampirik tedavi algoritması



# MRSA pnömonisi

- TK pnömonide aşağıdakilerden 3'ü varsa kültürler çıkıncaya kadar ampirik tedavide MRSA kapsanmalıdır
  - Yoğun bakıma yatış ihtiyacı
  - nekrotizan ya da kaviter infiltratlar
  - Ampiyem
- HK-MRSA veya TK-MRSA pneumoni'de enfeksiyonun yaygınlığına göre 7-21 gün süreyle
  - IV vankomisin(A-II) veya
  - Linezolid 600 mg PO/IV twice daily (A-II) veya
  - Klindamisin 600 mg PO/IV three times daily (B-III)

Enterokoklar



- Enterokoklar insan ve hayvanların gastrointestinal sistemlerinin üyeleridir
- Dış ortama dayanıklıdırlar
- Hastane gereç malzemeleriyle veya sağlık personelinin elleriyle taşınarak **nozokomiyal salgınlara** neden olur.
- Klinik örneklerden daha çok E faecalis daha az oranda ise E faecium izole edilir.

# Enterokokların sık yol açtığı enfeksiyonlar

- 1. sırada ÜSi'dur.
  - Tüm üriner sistem enfeksiyonlarının %10undan
  - Hastane kökenli ÜSi'lerin ise %16sından sorumlu
- 2. sırada intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlar
- 3. sırada endokardit
  - Doğal kapak endokarditlerinin %20sinin
  - Prostetik kapak endokarditlerinin ise %6-7sinin nedeni
- ABD'de enterokoklar **kateter ilişkili KDi** etkenleri arasında 2. sırada yer alırlar.

# Enterokoklar ve hastane enfeksiyonu

- ABD'de hastane enfeksiyonları etkenleri arasında stafilokoklardan sonra 2. en sık izole edilen bakteri
- Hastane enfeksiyonlarından izole edilme sıklığında artış var
- Birçok hastane enfeksiyonunda etken olarak 2. veya 3. sırada yer almaktadır
  - Hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonu
  - Yara enfeksiyonu (çoğunluğu cerrahi, dekübit ve yanık yara
  - **Kan akımı enfeksiyonu**
- Enterokoklar hematolojik kanser veya kök hücre nakli hastalarında **bakteriyemi** etkenleri arasında 3. sırada yer alır ve KİT hastalarının %12sini etkiler
  - Bu hastalarda E faecalisden E faeciuma doğru bir kayış

# Enterokok Tedavisinde Sorunlar

- Direnç ve tedavide sorunlar:
  - Ampisilin direnci
  - Vankomisin direnci
  - Yüksek düzey AG direnci
- Endokardit tedavisi sorunlu
  - Endokardite en çok E faecalis neden olur (%95)

- 10 civarında olan E faecalis/E faecium oranı son yıllarda değişme eğiliminde
- ABDdeki hastanelerde
  - 90lı yılların ortalarında E faecalis predominant iken
  - 2008 yılında E faecalis/E faecium oranı 1.5/1 olmuştur
  - Amerikan hastanelerinden izole edilen **E faecium** suşlarında
    - Ampisiline direnç %90
    - Vankomisine direnç %80,
  - E faecalis suşlarında
    - Ampisilin direnci %1-4'tür. (ABD'de %4). Bazı bölgelerde en çok %25e kadar çıkar.
    - Vanko direnci nadirdir

# VRE

- ABD'de: Vankomisine direnç ilk olarak hastanelerde ortaya çıkmıştır ve halen de VRElerin büyük çoğunluğu hastanelerden izole edilmektedir
- Barsakları VRE ile kolonize hastaların büyük bir kısmı uzunca bir süre (>1 yıl) kolonize kalırlar, antibiyotik duyarlı suşlara göre bunların enfeksiyon geliştirme ihtimalleri daha fazladır
- VRE kolonizasyonu ve barsakta devamı ile ilgili faktörler
  - Uzamış yatış
  - Uzun süre antibiyotik tedavisi alma
  - Uzun süreli bakım servislerinde, cerrahi servisleri veya yoğun bakımda yatma
  - Organ tx
  - Böbrek yetm ve/veya diyabet
  - Yüksek APACHE skoru
  - VRE ile kolonize ya da infekte hastalara fiziksel olarak yakın bulunma

# VRE

- VRE dış ortam koşullarına ve belli dezenfektanlara dirençlidir.
- Sağlık çalışanları hastadan hastaya bulaşmada önemlidir.
- Enfeksiyon kontrol önlemleri bulaşmayı önlemede önemlidir
- İki metaanalize göre VRE enfeksiyonu ölüm riskini artırmaktadır

# Avrupa'da VRE

- Avrupa'da VRE yatan hastalardan çok hayvanlardan ve sağlıklı kişilerden izole edilmektedir.
  - Hayvanlarda avoparcin kullanımı
- Avrupa'da VRE prevalansında bölgesel farklılıklar vardır. Klinik örneklerden izole edilen **E faecium izolatları arasında VRE oranı**
  - Yunanistan, Portekiz ve İngiltere'de en yüksektir (%10-30)
  - İskandinav ülkeleri ve Hollandada <%1
  - Agresif infeksiyon kontrol politikalarına bağlı olabilir
- Ama yine de Avrupa'da ABD'ye göre oran daha düşüktür
  - Nedeni tam bilinmiyor
  - ABD'de insanlarda antibiyotik kullanımı daha çoktur



# VRE epidemiyoloji

- Asya, ABD hastanelerine benziyor
- VRE'lerin genetik analizi şunu gösteriyor:
  - Belli klonlar diğerlerinden üstün, hastanede ortaya çıktıktan sonra yayılma kapasitelerine sahip
  - Bunlarda önce ampisilin direnci görülüyor sonra vankomisin direnç genlerini kazanıyorlar

# Dünyada VRE

**Table 2** Surveillance of vancomycin-resistant enterococci around the world

Species	Percent of <i>Enterococcus</i> isolates resistant to vancomycin by region (no of isolates)					
	Europe <sup>8</sup> 2013	US <sup>11</sup> 2009–2010	Worldwide <sup>115</sup> 2007–2012	Canada <sup>50</sup> 2007–2011	Asia-Pacific <sup>118</sup> 2007–2008	Latin America <sup>118</sup> 2007–2008
<i>E. faecium</i>	8.8 (729)	79.4 (2,572)	–	22.4 (60)	14.1 (270)	48.1 (54)
<i>E. faecalis</i>	1.0 (126)	8.5 (444)	10.3 (27)	0.1 (1)	0.01 (440)	3.1 (195)
All enterococci	4.0 (855)	35.5 (3,016)	–	6.0 (61)	11.9 (710)	12.9 (249)

Note: Adapted by permission of Oxford University Press from Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(4):731–742.<sup>14</sup>

Abbreviations: VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*; US, United States.

# Ülkemizde VRE

Dirençli patojen	Birim sayısı	Etken sayısı	Dirençli etken sayısı	Ağırlıklı genel ortalama		%10	%25	%50	%75	%90
<b>Türkiye geneli</b>										
VRE (2013)		2906	617	21,23		0	2,93	16,2	38,3	53,6
VRE (2015)	399 (93)	2909	408	14.03		0	0	8	20,5	30

- Hastanemizde 2016'da VRE oranı 2/35 (%5,7)

1.1.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu  
Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Birim Başkanlığı

ULUSAL  
HASTANE ENFEKSİYONLARI  
SÜRVEYANS AĞI  
ÖZET RAPORU  
2015

# Tedavi

- Enterokoklar intrinsik olarak birçok antibiyotiğe dirençlidir ya da tolerandır, aynı zamanda direnç kazanma potansiyelleri de yüksektir
- Birçok enterokok beta laktamlara tolerans gösterir (beta laktamlara rölatif direnç)
  - Bu yüzden endokarditte tek başlarına kullanılırlarsa bakterisidal etki oluşmaz ve başarısızlık olur
- Hücre duvarı etkin ajan (beta laktam veya GP)+ aminoglikozid:
  - Sinerjiktir, bu kombinasyon artık bakterisidaldir
  - Tedavi başarı oranını arttırır
- E faecalis ve faecium tedavileri farklılık gösterir
  - Ampisilin ve vankomisine direnç E faecaliste nadirdir
  - E faeciumda ise bu antibiyotiklere direnç çok daha sık görülür
  - Vankomisin dirençli E faecalis kökenleri genellikle ampisiline duyarlıdır

# Tedavi

- En aktif olanları aminopenisilinler (ampisilin ve amoksisilin) ve üreidopenisilinlerdir (piperasilin)
- Bunları pen G ve imipenem izler
- E faecium ampisilin  $MİK \leq 64$  ise yüksek doz ampisilin tedavisi etkilidir
- Sinerjistik etki için önerilen aminoglikozidler sadece gentamisin ve streptomisindir
- Hem gentamisin hem de streptomisine YDD varsa sinerjistik etki kaybolur
  - YDD'den AG modifiye edici enzimler sorumludur
- Yüksek düzey aminoglikozid direnci son 30 yıl boyunca artmaktadır. Avrupa rakamları şöyledir:
  - E faecalis'de %5->50
  - E faecium'da %25->50

# AMPİSİLİN VE GLİKOPEPTİDLERE DUYARLI ENTEROKOKLARDA TEDAVİ

HASTALIK	ÖNERİLEN REJİM	DOZ VE SÜRE (BÖBREK VE KARACİĞER FONKSİYONLARI NORMAL)
Bakteriyemi (Endovasküler değil)	Ampicillin <sup>b</sup> <i>veya</i>	9-12 g daily IV in divided doses q4-6h for 14 days <sup>c</sup>
	Penicillin G <i>veya</i>	18-30 million units IV daily divided q4-6h for 14 days <sup>c</sup>
	Vancomycin	30 mg/kg daily IV in divided doses for 14 days <sup>c</sup>
Meningit <sup>d</sup>	Ampicillin <sup>e</sup> <i>veya</i>	2 g q4h IV for 14 days
	Penicillin G <sup>e</sup> <i>artı</i>	4 million units q4h IV for 14 days
	Gentamicin <i>veya</i>	2 mg/kg loading dose, followed by 1.7 mg/kg IV q8h
	Streptomycin	7.5 mg/kg body weight q12h (evaluation of drug levels is strongly recommended) for 14 days
Üriner sistem enfeksiyonu	Nitrofurantoin	100 mg PO q6h for 5 days
	Fosfomicin	3 g PO (single dose)
	Amoxicillin <sup>f</sup>	875 mg-1 g PO q12h for 5 days

**Table 18** Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Enterococcus* spp.

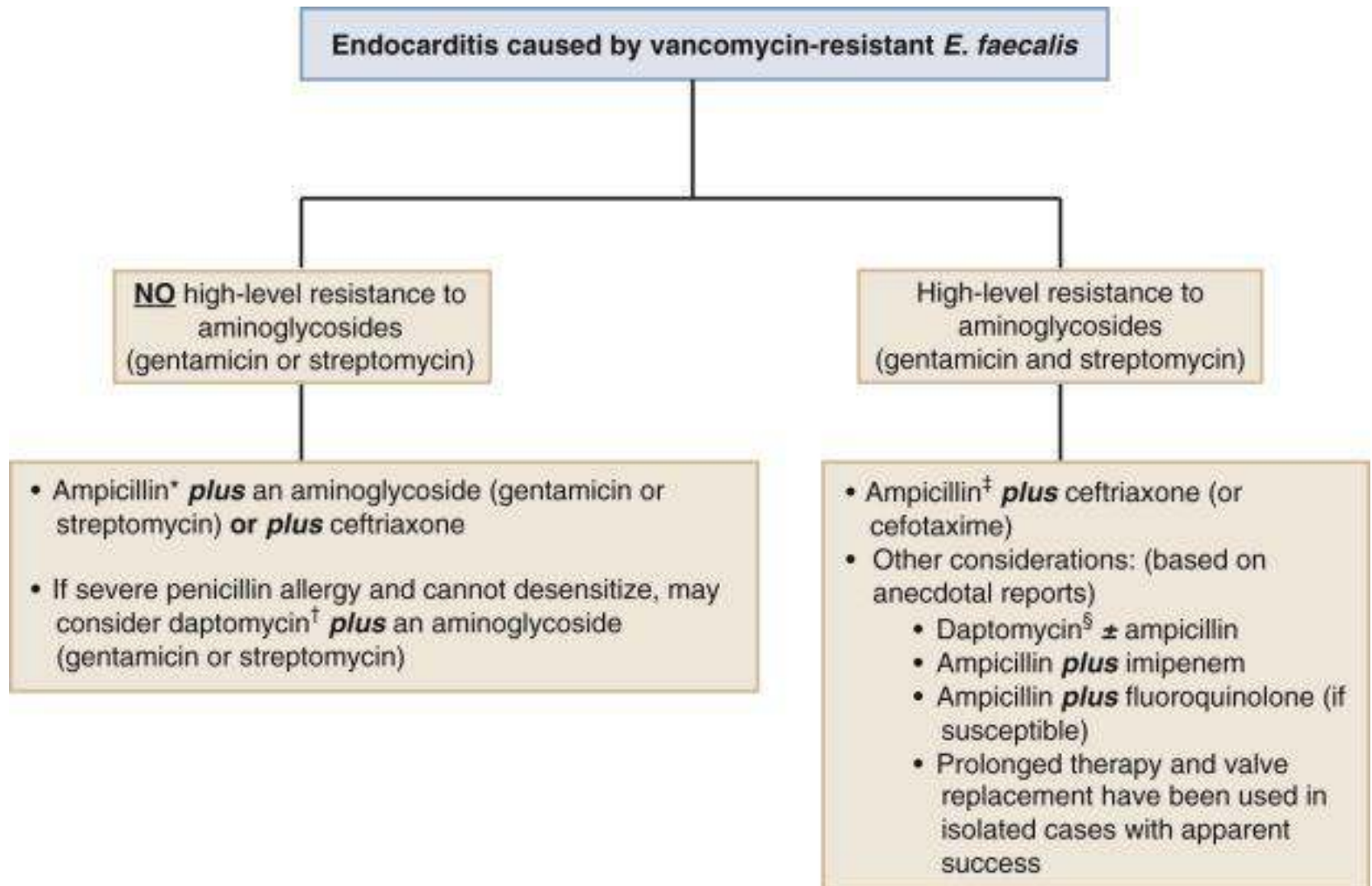
Antibiotic	Dosage and route	Duration, weeks	Class <sup>e</sup>	Level <sup>h</sup>	Ref. <sup>i</sup>	Comments
<b>Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see <sup>a,b,c</sup>)</b>						
Amoxicillin* with Gentamicin <sup>d</sup>	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I	B	6,8, 129, 135, 136, 186	6-week therapy recommended for patients with >3 months symptoms or PVE
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2–6**	I	B		
<b>Paediatric doses:<sup>e</sup></b> Ampicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 3 equally divided doses						
Ampicillin with Ceftriaxone	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	6	I	B	183– 185	This combination is active against <i>Enterococcus faecalis</i> strains with and without HLAR, being the combination of choice in patients with HLAR <i>E. faecalis</i> endocarditis.
	4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses	6	I	B		
<b>Paediatric doses:<sup>e</sup></b> Amoxicillin as above Ceftriaxone 100 mg/kg/12 h i.v. or i.m.						
Vancomycin <sup>f</sup> with Gentamicin <sup>d</sup>	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	6	I	C		
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	6	I	C		
<b>Paediatric doses:<sup>e</sup></b> Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses. Gentamicin as above						
		This combination is not active against <i>E. faecium</i>				

# Sefalosporinler

- Sefalosporinlerin tüm enterokoklara zayıf aktivitesi vardır
- Aglere YDD gösteren E faecalis suşlarına karşı Ampisilin+ seftiakson (veya sefotaksim) önerilir.
- Ampisilin PBP 4 ve 5i kapatırken PBP2 ve 3'ü etkilemez ama seftriakson PBP2 ve 3ü kapatarak sinerjistik etki sağlar
- Yeni sefalosporinler seftarolin ve seftobiprolün aminopenisilin duyarlı E faecalis izolatlarına aktivitesi ve AG'lerle sinerjistik aktivitesi vardır



# Vankomisin dirençli *E. faecalis* ile gelişen endokarditte tedavi seçenekleri



# Vankomisine dirençli *E. faecium* enfeksiyonlarında tedavi

Preferences for vancomycin-resistant *E. faecium* infections

Nonendocarditis

Endocarditis

- Linezolid<sup>a</sup>
- Q/D<sup>a</sup>
- HD ampicillin<sup>b,c</sup> ± an aminoglycoside<sup>d</sup>
- Daptomycin<sup>e</sup> ± an aminoglycoside<sup>d</sup> or other active agent<sup>f</sup>
- Tigecycline<sup>g</sup>
- Nitrofurantoin<sup>h</sup>
- Fosfomycin<sup>h</sup>

- HD ampicillin<sup>b</sup> + an aminoglycoside<sup>d</sup>
- Daptomycin<sup>e</sup> **with at least one** of an aminoglycoside<sup>d</sup> or another agent<sup>f</sup>
- Q/D<sup>i</sup> ± HD ampicillin<sup>b</sup> **or** doxycycline with rifampin<sup>j</sup>
- Linezolid<sup>l,k</sup> ± another active agent
- HD ampicillin<sup>b</sup> **plus** imipenem<sup>l</sup>

- Yüksek doz ampisilin (günde 30 g'a kadar)  $MIC \leq 64$  ise düşünülebilir, ama AHA klavuzunda yok ve güvenliği henüz belli değil
- Yüksek doz daptomisin 8-12 mg/kg
- Ampisilin tedavisiyle yüksek idrar konsantrasyonlarına ulaşıldığı için  $MIC \geq 128$  olan bakterilerle olan alt üriner sistem enfeksiyonlarında bile kullanılabilir

# Glikopeptidler

- Vankomisin veya teikoplanin beta laktam dirençli enterokokların tedavisinde kullanılmakta, VRE'lerin tedavisinde kullanılmıyor
  - Vankomisin direnç sınırı MİK >4 mg/L
  - Teikoplanin MİK'i ≤4 mg/L ise vankomisin yerine günde tek doz 10 mg/kg teikoplanin tercih edilebilir
- Enterokoklar arasında 9 tip glikopeptid direnci saptanmıştır
  - Van A, B,C,D,E,G,L,M,N
  - Ortak nokta glikopeptidlere afinitesi azalmış olan peptidoglikan prekürsörlerinin (D-Ala-D-Ala) üretimidir
    - D-Ala-D-Laktat üreten direnç tipleri Van A,B,D,M
  - Daha çok Van A direnci görülür
  - Van A direnci hem vankomisin hem teikoplanine dirence neden olur
  - Van B varsa teikoplanine duyarlılık vardır

# Daptomisin

- Aslında VRE için veya E faecium suşları için onayı yoktur
- İn vitro enterokoklara karşı hızlı konsantrasyon bağımlı öldürme etkisi vardır ama
  - Albumine yüksek oranda bağlanır
  - Enterokokların stafilokoklara göre daptomisin MİKleri ve sınır MİK değerleri daha yüksektir
- Daptomisin MDR enterokoklar ve VRE tedavisinde başarılıdır
  - VRE bakteriyemilerinde kurtarma tedavisinde başarı oranı %50-59
  - VRE bakteriyemisinde birinci seçenek kullanıldığında %87-93
  - VRE'ye bağlı ÜSİ'de %80in üzerinde başarı

- Yüksek dozda (8-12 mg/kg) kullanım veya kombine kullanım
  - 30 hastalık bir çalışmaya göre daptomisin  $\geq 6$  mg/kg verildiğinde klinik sonuçlar daha iyi
  - Yüksek doz daptomisin alan 173'ü kan kültürü pozitif yani KDi olan hasta, mortalite %24
- Daptomisinli kombinasyonlar inatçı enterokokal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

# Daptomisin

- Halen seyrek olmasına rağmen enterokoklarda daptomisine direnç ( $> 4$  mg/L) görülmektedir
  - Uzamış tedavi sırasında direnç gelişen olgular vardır
  - Daha önce daptomisinle karşılaşmamış hastalarda da
- *S aureus*'ta daptomisin direnci MprF geninde mutasyon sonucu oluşur, enterokoklarda bundan farklıdır ve tam anlaşılamamıştır
  - Direnç genlerinin anaeroblardan geçtiği düşünülüyor
- Global surveyans verilerine göre enterokoklarda daptomisin direnci  $< \%1$ 
  - New Yorkta bir hastanede VREler arasında  $\%15$

# Linezolid

- FDA bakteriyemiler dahil VRE enfeksiyonlarının tedavisi için onay vermiştir
- Bakteriyostatiktir, 23s rRNA'ya bağlanır, peptid zincirlerinin oluşumunu ve uzamasını engeller
- Oral biyoyararlanımı %100'e yakın
- AUC/MİK 80-120 arasında olmalı
- Onay aldıktan sonra VRE enfeksiyonları tedavisinde ilk seçenek olarak yaygın şekilde kullanılmıştır
  - Klinik başarı oranı enfeksiyon yerine göre değişmek üzere %50-80 arasında
  - Bakteriyemi veya kaynağı bilinmeyen enfeksiyonlarda yanıt oranı biraz daha düşüktür

# Linezolid

- Vanko dirençli E faeciuma bağlı IE’te kullanım: Bu konuda daha çok vaka serileri var.
  - Kür oranı Birmingham’ın çalışmasında %77
- AHA/IDSA IE klavuzunda beta-laktamlara, glikopeptidlere ve aminoglikozidlere dirençli E faecium kökenlerine bağlı IE olgularında linezolid veya daptomisin kullanımı öneriliyor
- Bazı yazarlar linezolidi IE’te beta-laktam+AG kombinasyonu, yüksek doz daptomisin veya daptomisinin diğer ajanlarla kombinasyonu kullanılmadığında öneriyor
- Linezolid enterokok menenjitisi tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır

**Table 15. Therapy for Endocarditis Involving a Native or Prosthetic Valve or Other Prosthetic Material Resulting From *Enterococcus* Species Caused by Strains Resistant to Penicillin, Aminoglycosides, and Vancomycin**

Regimen	Dose* and Route	Duration, wk	Strength of Recommendation	Comments
Linezolid Or Daptomycin	600 mg IV or orally every 12 h  10–12 mg/kg per dose	>6  >6	<i>Class IIb; Level of Evidence C</i>  <i>Class IIb; Level of Evidence C</i>	Linezolid use may be associated with potentially severe bone marrow suppression, neuropathy, and numerous drug interactions. Patients with IE caused by these strains should be treated by a care team including specialists in infectious diseases, cardiology, cardiac surgery, clinical pharmacy, and, in children, pediatrics. Cardiac valve replacement may be necessary for cure.



# Linezolid direnç

- $MiK \leq 2$  ise duyarlı,  $MiK \geq 8$  mg/L ise dirençli. Linezolide direnç artmakta ancak yavaş gelişmektedir, önemli bir sorun değildir
  - Tedavi sırasında direnç gelişebilir
  - ABD’de 2012de hastaneden izole edilen enterokokların %99,5’i linezolide duyarlıdır
  - rRNA’yı kodlayan DNA’da mutasyon sonucu direnç gelişir

# VRE bakteriyemisinde daptomisin mi linezolid mi

- VRE bakteriyemilerinde linezolid alan hastalarda daptomisine göre sağkalım biraz daha iyi görünmekte ama istatistiksel olarak kanıtlandığı bir çalışma yok
- Metaanalizler var:
  - 1. metaanaliz: iki ajan arasında klinik ve mikrobiyolojik kür açısından fark yok
    - Hayatta kalım açısından linezolid lehine iyilik görülsede  $p=0.054$
  - 2. metaanaliz: 30 gün mortalite oranları karşılaştırılmıştır, daptomisinin linezolide göre önemli düzeyde OR'sinin yüksek olduğu saptandı
    - Yani daptomisin alanlarda mortalite daha yüksek



Review

Similar efficacy and safety of daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis

Ming Zhao <sup>a,\*</sup>, Liang Liang <sup>a</sup>, Liwei Ji <sup>a</sup>, Di Chen <sup>a</sup>, Yatong Zhang <sup>a</sup>, Yuanchao Zhu <sup>a</sup>,  
Khilna Patel <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, No. 1 Dahua Road, Dong Dan, Beijing 100730, China

<sup>b</sup> Department of Pharmacy, New York Presbyterian Hospital, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA

- 2016'da Zhao ve ark'nın yayınladıkları bu metaanalize göre VRE bakteriyemi tedavisinde **linik kür, mikrobiyolojik kür, relaps oranı ve total kaba mortalite açısından** linezolid ve daptomisinle tedavi edilen gruplar arasında **fark bulunamadı**

# Türkiye’de VRE duyarlılık çalışmaları

- Türkiye’de hakim olan Van A geni
- Gözalan’ın çalışmasında 55 VRE izolatu
  - VREfm isolatlarının tümünde penicillin G, ampisilin direnci ve yüksek düzey gentamisin direnci var
  - Tüm isolatlar Q/D ve linezolide duyarlı
- Aktaş’ın çalışmasında VRE’lerin tümü rektal sürüntüden
  - 118 VRE ve 111 MRSA olmak üzere toplam 229 suş çalışılmış
  - VRE suşlarının ikisi linezolide dirençli, daptomisin tüm MRSA ve VRE’ye etkili

*Tablo I. VRE ve MRSA Suşlarına Karşı Daptomisin In Vitro Duyarlılık Sonuçları*

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

# Tigesiklin

- FDA tarafından Vanko duyarlı E faecalis dahil duyarlı bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde onay almıştır
  - KDYDE'leri ve
  - İntraabdominal
- Tigesiklin
  - bakteriostatiktir
  - VRE dahil MDR patojenlere aktivitesi vardır
- Serum düzeyi düşük olduğu için bakteriyemilerde kullanımı önerilmiyor
- Daptomisin+tigesiklin: 3 İE vakasında başarılı

- Q/D:
  - Sadece E faecium kökenlerine etkilidir
  - VRE Bakteriyemisinde kullanılır
  - Ama yan etkileri çoktur (inatçı kas ağrısı) ve ülkemizde yok
- Kloramfenikol:
  - VRE bakteriyemilerinde kullanıldığında
    - hastaların %61inde tam ya da parsiyel klinik yanıt
    - %79unda kesin ya da olası mikrobiyolojik yanıt
  - MDR enterokoklarda son çare
- Kinolonlar (başta siprofloksasin ve moksifloksasin)
  - Kombinasyon tedavilerinin bir parçası
  - Monoterapi olarak kullanımını direnç neden olur
  - Uzun süreli supresif tedavide etken kinolon duyarlı ise amoksisilinle kombine

# Kombinasyon tedavileri

- Daha çok daptomisin'in diğer antibiyotiklerle kombinasyonu denenmekte
  - Beta laktamlar, fosfomisin ve tigesiklin
- İn vitro deneylerde daptomisin'in sinerjik olduğu gösterilen beta laktamlar
  - Ampisilin
  - Seftarolin, Seftobiprol
  - Seftriakson
  - Sinerji beta laktamlara direnç varlığında bile olmaktadır

# Daptomisin+beta-laktamlar

- S aureus'takine benzer şekilde beta laktam varlığında daptomisinin bağlanması artmaktadır
- Daptomisin+ampisilin
  - Literatürde bakteriyemi/endokarditte başarılı olduğuna dair 2 vaka raporu var
- Daptomisin+seftarolin
  - Bu kombinasyon diğer tedavilere yanıt vermeyen E faecalis endokarditi olan 63 yaşında erkek bir hastaya verilmiş 6 hafta sonunda kür sağlanmıştır
- Daptomisin+seftriakson kombinasyonu
  - İn vitro başarısına rağmen kullanıldığı bir endokardit vakasında başarılı olmamıştır



- Daptomisin+fosfomisin
  - İn vitro sinerjiktir
  - İv fosfomisin ABDde ve Türkiye’de yok
- Daptomisin+tigesiklin
  - Literatürde en çok yazısı olan kombinasyon
  - 62 yaşında ampisillin, chloramphenicol, linezolid, vancomycin, quinupristin/dalfopristine dirençli ve YDAD’li bir E. faecium kökenininin neden olduğu bir İE vakası dapto+tigesiklin ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir
  - Bir diğeri yine bir bakteriyemi/endokardit (linezolid ve vankomisine dirençli enterokok) vakası
  - BOS’ta linezolid dirençli VRE üreyen bir çocuk. Burda dapto hem iv hem de intraventriküler verilmiştir

# Yeni ajanlar

## Tedizolid

- Yeni oksazolidinon, etki mekanizması linezolid gibidir
- Linezolidde göre hedef bölgeye afinitesi daha iyidir, hedef değişikliğine bağlı linezolid direnci durumunda bile etkinliğini korur
- MRSA ve VRE dahil birçok gram poz mo'ya aktivite gösterir
  - Linezolidde göre daha potenttir yani MİK değerleri 1-2 dilüsyon daha düşüktür
  - Cfr mutasyonu olanlara etkilidir ama diğer linezolid dirençli olanlara etkili değildir
- Oral biyoyararlanımı %90ın üzerinde
- Sistemik VRE enfeksiyonlarında kullanımı ile klinik veri yoktur
- **DYDElarında FDA onayı** vardır
- Mitokondriyal protein sentezinin bozucu etkisi çok daha az yan etkileri linezolidten daha az

# Telavansin

- İlk lipoglikopeptid antibiyotik ve vankomisinin semisentetik derivesidir
- Belli Gram poz mo'larda vanko duyarlılığı azalsa bile telavansin etki gösterebilir
  - Vanko duyarlı enterokoklara karşı da etkisi iyidir
- **Van A direnci varsa etkisizdir** ama van B fenotipi olanlara etkilidir
- **KDYDE'lerinde ve pnömonide** (VIP ve hastane kaynaklı) onay aldı
- Günde 1 kez kullanılabilir
- Vanko'dan daha çok nefrotoksik etkisi vardır
- Sistemik VRE enfeksiyonlarındaki rolü minimaldir

# Dalbavansin

- Semisentetik lipoglikopeptid, 2013de DYDE'lerinde onay almıştır
- Yarı ömrü uzun olduğu için **haftada bir** uygulanabilir
- Telavansine benzer şekilde vanko duyarlı enterokoklara etkinliği iyidir, sadece van B fenotipine etkilidir
- Gram pozitif bakterilerin etken olduğu KDİlerinde kullanımı değerlendirilmiş
  - etkinliği %87 bulunmuş,(vanko etkinliği %50)
  - Enterokoklar etkenlerin %10unu oluşturmaktaydı
- Telavansine benzer şekilde VRE kan dolaşımı enfeksiyonlarında kullanımı sınırlıdır

# Oritavansin

- En yeni lipoglikopeptiddir, **DYDE**'lerinde kullanım onayı vardır
- Van A fenotipinde olanlar dahil vanko duyarlı ve dirençli enterokoklara etkili bir moleküldür
- İn vitro olarak 101'i VRE olmak üzere 866 gram poz izolatin hepsini inhibe etmiştir
- Yarı ömrü uzundur, tek doz kullanılabilir
  - Bakteriyemide doz rejimi belirlenmemiştir

- VRE bakteriyemi riski şöyle azaltılabilir
  - Kaynağın uygun şekilde uzaklaştırılması
  - Doğru ve etkin enfeksiyon kontrolü
  - Uygun rasyonel antibiyotik kullanımı
- VRE bakteriyemilerinin tedavisinde birinci seçenek ajanlara (Daptomisin ve linezolid) direnç varsa veya klinik başarısızlık varsa
  - Yeni onaylanan ajanlar (VRE için en etkili olanlar tedizolid ve oritavansindir) veya
  - Daptomisinli kombinasyon rejimleri

# Yoğun bakım hastalarında önerilen dozlar ve uygulama şekilleri

**Table 2.** suggested dosages of the most common antimicrobials used for the treatment of BSIs in critically ill patients.

Antimicrobial	Dose
Ceftazidime	15 mg/kg loading dose, then 6-8 g every 24 h c.i.
Cefepime	15 mg/kg loading dose, then 2 g every 8 h c.i.
Piperacillin/tazobactam	4.5 g (loading dose), then 18 g every 24 h c.i.
Meropenem	1-2 g every 8 h e.i.
Ertapenem	1 g every 12 h
Amikacin	25-30 mg/kg every 24 h
Gentamicin	7 mg/kg every 24 h
Vancomycin	1 g loading dose, then 30 mg/kg every 24 h c.i.
Daptomycin	8-10 mg/kg every 24 h
Tigecycline	100-200 mg (loading dose), then 50-100 mg every 12 h
Colistin	9 MU loading dose, 4.5 MU every 12 h
Rifampin/Fosfomycin	600-900 mg every 24 h/4-6 g every 6 h c.i.
Caspofungin	70 mg, then 50 mg every 24 h
Anidulafungin	200 mg, then 100 mg every 24 h
Micafungin	100 mg every 24 h

Notes. c.i.: continuous infusion  
e.i.: extended infusion (6-8 hours)

Tablo 3. Enterokok antibiyogramı

Grup	Antibiyotik	Disk içeriği	Disk difüzyon zon çapı (mm)			MİK (µg/mL)		
			Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
A	Penisilin	10 U	≥ 15		≤ 14	≤ 8		≥ 16
A	Ampisilin	10 µg	≥ 17		≤ 16	≤ 8		≥ 16
B	Vankomisin	30 µg	≥ 17	15-16	≤ 14	≤ 4	8-16	≥ 32
B	Teikoplanin	30 µg	≥ 14	11-13	≤ 10	≤ 8	16	≥ 32
B	Daptomisin	-	-	-	-	≤ 4	-	-
B	Linezolid	30 µg	≥ 23	21-22	≤ 20	≤ 2	4	≥ 8
B	Kinupristin -dalfopristin	15 µg	≥ 19	16-18	≤ 15	≤ 1	2	≥ 4
U (İdrar)	Tetrasiklin	30 µg	≥ 19	15-18	≤ 14	≤ 4	8	≥ 16
	Siprofloksasin	5 µg	≥ 21	16-20	≤ 15	≤ 1	2	≥ 4
	Nitrofurantoin	300 µg	≥ 17	15-16	≤ 14	≤ 32	64	≥ 128

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu.