

Stenotrophomonas enfeksiyonları

Dr. Ayşegül Ulu Kılıç

Stenotrophomonas maltophilia

- Hastanede yatan hastalar
- Gram negatif fırsatçı bir patojen, çoklu ilaca dirençli
- *S. maltophilia* enfeksiyonları, ciddi şekilde bağışıklığı baskılanmış bireylerde
- Yüksek morbidite ve mortalite

S. maltophilia - Mikrobiyoloji

- **Stenotrophomonas** , yunanca stenos (dar), trophos (besleyen) ve monas (bir birim) köklerine dayanan
 - "Birkaç substrat üzerinde beslenen bir birim" anlamına gelir
- **Maltophilia** , yunanca maltum (malt) ve philia (afinite) köklerine dayanan
 - «Malta yakınlık" anlamına gelir
- *Pseudomonas* türleri ile yakından ilişkili, non-fermentatif

S. maltophilia - Mikrobiyoloji

- Laktozu fermente etmez, oksidaz negatif ve katalaz pozitiftir
- Standart biyokimyasal testler kullanılarak laboratuvarda güvenilir bir şekilde tanımlanabilir
- Ticari olarak mevcut otomatize tanımlama sistemleri tarafından doğru bir şekilde tanımlanır
- Matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon (MALDI) tanımlaması birçok mikrobiyoloji laboratuvarı için henüz standart değildir

S. maltophilia - Mikrobiyoloji

- Sıklıkla topraktan, sudan, hayvanlardan, bitkilerden ve hastane ekipmanlarından izole edilir
- Konak savunmasına ve antimikrobiyal ajanlara karşı direnç
 - Yabancı maddelere yapışma ve biyofilm oluşturma
 - Pozitif yüklü yüzeyi
 - Fimbrial adezyonları

S. maltophilia – Antibiyotik direnci

- İntrensek veya kazanılmış direnç mekanizmalarına sahiptir
- **Beta-laktamlara direnç**, iki indüklenebilir beta-laktamaz, çinko içeren penisilinaz (L1) ve bir sefalosporinaz (L2) tarafından sağlanır
- **Aminoglikozitlere direnç**,
 - Aminoglikozit asetil-transferaz ile
 - Dış membran lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki ısıya bağlı değişiklikler
- Birçok *S. maltophilia* suşu, çoklu antibakteriyel sınıflara karşı daha fazla direnç sağlayan efluks pompalarına sahiptir

S. maltophilia – İnvitro duyarlılık testleri

- Yöntemler arasında farklılıklar, in vitro duyarlılık testine optimal yaklaşım belirsiz ?
- CSLI, disk difüzyon MİK sınır değerlerini
 - Trimetoprim-sülfametoksazol, minosiklin ve levofloksasin için
- Broth dilüsyon MİK değerleri
 - Tikarsillin-klavulanik asid, seftazidim, minosiklin, levofloksasin, and kloramfenikol için
- Etest, seftazidim, minosiklin ve kloramfenikol duyarlılığının değerlendirilmesinde
- Tetrasiklin veya tigesiklin için MİK yok, ancak Enterobacteriaceae için kriterler kullanılarak tigesikline duyarlılığı yorumlanabilir

CSLI

Table 2B-4. *Stenotrophomonas maltophilia* (Continued)

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints, nearest whole mm			Interpretive Categories and MIC Breakpoints, µg/mL			Comments
			S	I	R	S	I	R	
β-LACTAM COMBINATION AGENTS									
O	Ticarcillin-clavulanate	-	-	-	-	≤16/2	32/2-64/2	≥128/2	
CEPHEMS (PARENTERAL) (Including cephalosporins I, II, III, and IV. Please refer to Glossary I.)									
B	Ceftazidime	-	-	-	-	≤8	16	≥32	
Inv.	Cefiderocol	30 µg	≥17	13-16	≤12	≤4	8	≥16	(2) Breakpoints are based on a dosage regimen of 2 g every 8 h administered over 3 h.
TETRACYCLINES									
A	Minocycline	30 µg	≥19	15-18	≤14	≤4	8	≥16	
FLUOROQUINOLONES									
A	Levofloxacin	5 µg	≥17	14-16	≤13	≤2	4	≥8	
FOLATE PATHWAY ANTAGONISTS									
A	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1.25/23.75 µg	≥16	11-15	≤10	≤2/38	-	≥4/76	
PHENICOLS									
C	Chloramphenicol	-	-	-	-	≤8	16	≥32	(3) Not routinely reported on isolates from the urinary tract.

Abbreviations: ATCC®, American Type Culture Collection; CAMHB, cation-adjusted Mueller-Hinton broth; I, intermediate; MHA, Mueller-Hinton agar; MIC, minimal inhibitory concentration; QC, quality control; R, resistant; S, susceptible.

EUCAST

Stenotrophomonas maltophilia
Expert Rules and Intrinsic Resistance Tables

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 12.0, valid from 2022-01-01

Trimethoprim-sulfamethoxazole is the only agent for which EUCAST breakpoints are currently available. For further information, see [EUCAST Guidance Document for *S. maltophilia*](#).

An MIC breakpoint of $S \leq 0.001$ mg/L is an arbitrary, "off scale" breakpoint (corresponding to a zone diameter breakpoint of " $S \geq 50$ mm") which categorises wild-type organisms (organisms without phenotypically detectable resistance mechanisms to the agent) as "Susceptible, increased exposure" (I). For these organism-agent combinations, never report "Susceptible, standard dosing regimen" (S).

Miscellaneous agents	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (μ g)	Zone diameter breakpoints (mm)			Notes
	S \leq	R >	ATU		S \geq	R <	ATU	
Trimethoprim-sulfamethoxazole ¹	0.001	4		1.25-23.75	50 ^A	16 ^{A,B}		<p>1. Trimethoprim:sulfamethoxazole in the ratio 1:19. Breakpoints are expressed as the trimethoprim concentration.</p> <p>A. There may be growth within the inhibition zone. The density of growth may vary from a fine haze to substantial growth (see pictures below). If any zone edge can be seen, ignore growth within the inhibition zone and read the zone diameter.</p> <p>B. Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in <i>S. maltophilia</i> is rare and should be confirmed with an MIC test.</p>

EUCAST sadece trimetoprim-sülfametoksazol için sınır ölçütlerini yayınlamıştır

Epidemiyoloji

- *S. maltophilia* enfeksiyonlarının rapor edilen insidansı, 10.000 taburculuk başına 7.1 ila 37.7 olgu
- Risk altındaki hasta popülasyonu arttıkça insidans artıyor
 - Malignite tedavisindeki gelişmeler,
 - İnvaziv cihazların artan kullanımı
 - Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı

S. maltophilia enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri

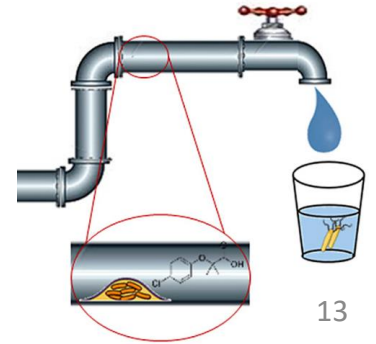
- YBÜ yatışı
- HIV enfeksiyonu
- Malignite
- Kistik fibroz
- Nötropeni
- Mekanik ventilasyon
- Santral venöz kateterler
- Yakın zamanda ameliyat
- Travma
- Geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi

S. maltophilia enfeksiyonları

- Tipik olarak hastane kaynaklıdır
- Toplum kökenli enfeksiyonlarda bile, etkilenen bireylerin çoğu önemli sağlık hizmeti maruziyetine veya predispozan komorbiditelere sahiptir
 - Travma, bağışıklığı baskılayan durum, kalıcı cihazlar

Salgınlar

- Yetişkin YBÜ hastalarını , hematolojik malignite ve kemik iliği nakli alıcılarını, hemodiyaliz hastalarını ve yenidoğanları içeren bir dizi salgın tanımlanmıştır
- Bir dizi salgın ve 'pseudo' salgın, endoskopun yeniden işlenmesindeki başarısızlıklarla ilişkilendirilmiştir
- Hastaların kontamine musluk suyuna maruz kalması birçok salgında şüpheli etiyoloji olmuştur



Klinik

- Pnömoni ve bakteriyemi enfeksiyonun en yaygın belirtileridir

Risk factors influencing mortality related to *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematology–oncology patients

Table 1 Overall characteristics of patients with *Stenotrophomonas maltophilia* infection

Characteristics	Total, <i>n</i> = 38 (%)	Survived, <i>n</i> = 19 (%)	Death, <i>n</i> = 19 (%)	<i>p</i>
Age (years), mean ± SD	49.6 ± 16.7	48.5 ± 19.2	50.4 ± 15.4	0.740
Gender				
Male	25 (65.8)	13 (68.4)	12 (63.2)	0.732
Female	13 (34.2)	6 (31.6)	7 (36.8)	
Underlying disease				
Leukemia	23 (60.5)	9 (39.1)	14 (60.9)	
AML	18 (47.4)	8 (44.4)	10 (55.6)	
Lymphoma	6 (15.8)	4 (66.7)	2 (33.3)	
Solid tumors	6 (15.8)	4 (66.7)	2 (33.3)	0.431
Aplastic anemia	3 (7.9)	2 (66.7)	1 (33.3)	
HSCT	7 (18.4)	3 (42.9)	4 (57.1)	0.676
Source of infections				
Primary bacteremia	10 (26.3)	6 (60.0)	4 (40.0)	0.422
Pneumonia	14 (36.8)	8 (57.1)	6 (42.9)	
Urinary infection	6 (15.8)	1 (16.7)	5 (83.3)	
Catheter infection	5 (13.2)	2 (40.0)	3 (60.0)	
Abscess	3 (7.9)	2 (66.7)	1 (33.3)	
Charlson' co-morbidity index (mean ± SD)	3.55 ± 2.50	3.89 ± 2.92	3.21 ± 2.01	0.406
Present of neutropenia	27 (71.1)	12 (63.2)	15 (78.9)	0.283
Mean day of neutropenia (mean ± SD)	19.7 ± 15.0	24.7 ± 17.2	15.6 ± 12.1	0.118
Presence of central venous catheter	32 (84.2)	14 (73.7)	18 (94.7)	0.075
Mucositis	12 (31.6)	5 (26.3)	7 (36.8)	0.485
Mean length of hospitalization (days)	26 ± 29	23 ± 16	29 ± 38	0.537
Prior carbapenem usage	34 (89.5)	17 (89.5)	17 (89.5)	1.000
Bacteraemia	17 (44.7)	8 (47.1)	9 (52.9)	0.744
Admission to ICU	11 (28.9)	5 (26.3)	6 (31.6)	0.721
Concurrent infections	21 (55.3)	11 (52.9)	10 (47.1)	0.744
IFI	12 (31.6)	6 (50.0)	6 (50.0)	
CMV	3 (7.9)	2 (33.3)	1 (66.7)	0.942
Gram-negative bacteria	6 (15.8)	3 (50.0)	3 (50.0)	
Presence of severe sepsis	19 (50.0)	4 (21.1)	15 (78.9)	0.001
Appropriate definitive antibacterial therapy	27 (71.1)	18 (94.7)	9 (47.4)	0.001
Mean duration of therapy (days)	10.7 ± 4.4	12.5 ± 3.3	7.3 ± 4.4	0.002

Bold values are statistically significant (*p* < 0.05)

AML acute myeloid leukemia, HSCT hematopoietic stem cell transplantation, ICU intensive care unit, SD standard deviation

Pulmoner enfeksiyon

- *S. maltophilia* pnömonisi genellikle hastanede edinilir, en sık mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda
- Klinik ve radyografik bulgular genellikle hastane kökenli pnömoniler ile benzer
- Kistik fibroz hastaları için bilinen bir patojendir
- Yetişkin ve pediatrik kistik fibroz hastalarında akciğer fonksiyonundaki azalma ile ilişkilidir; ancak nedeni?

Stenotrophomonas maltophilia in the respiratory tract of medical intensive care unit patients

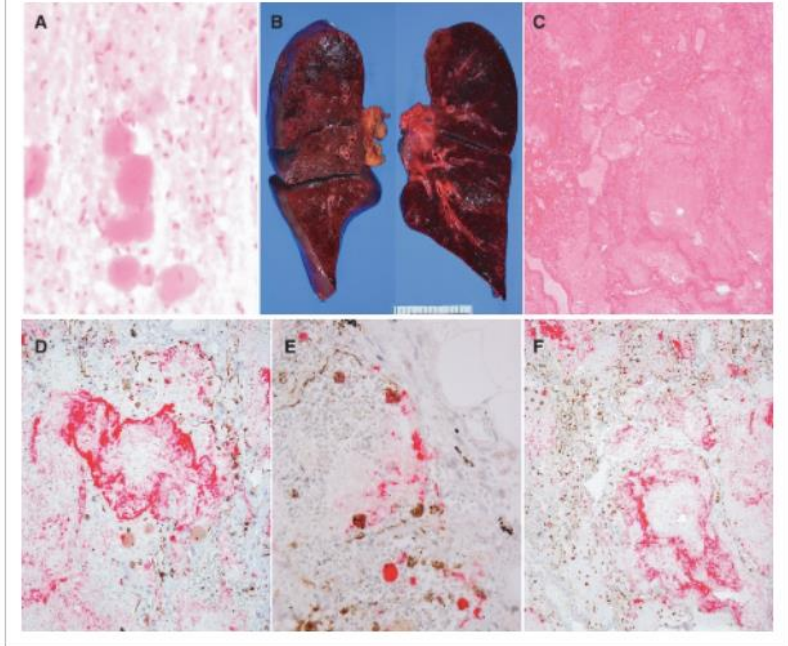
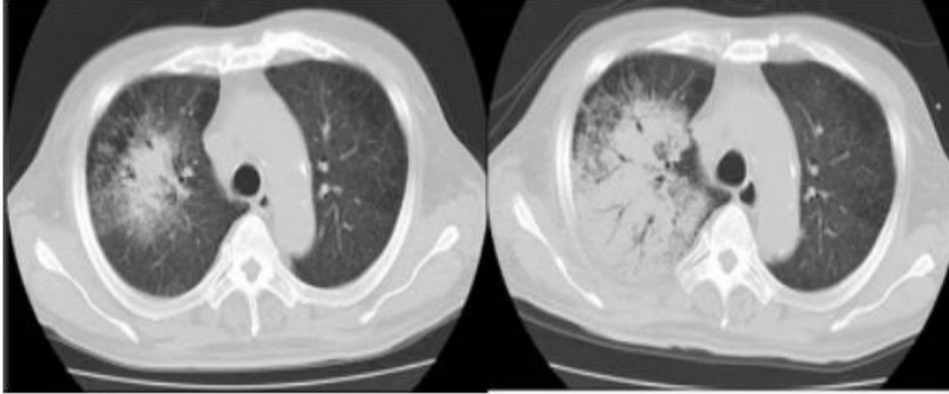
Table 1 Demographic data and patients' characteristics

Characteristics	All patients (n=64)	<i>S. maltophilia</i> colonization (n=28)	<i>S. maltophilia</i> infection (n=36)	p-value
Demographic data				
Gender, n (%)	42 male (66%), 22 female (34%)	20 male (71%), 8 female (29%)	22 male (61%), 14 female (39%)	p=0.389
Age, years	66.0; 19–91; 57.5–72.0	68.5; 19–91; 58.0–76.0	64.0; 26–86; 57.5–68.5	p=0.088
Height, cm	170; 143–189; 165–180	173; 143–187; 165–180	170; 160–189; 165–180	p=0.450
Weight, kg	74.5; 45–145; 62.3–80.0	75.0; 51–145; 65.0–85.0	74.0; 45–110; 60.0–80.0	p=0.280
Scores				
APACHE II score	26.5; 9–46; 21.5–31.5	26.5; 9–42; 18.0–31.0	27.0; 13–46; 23.5–32.5	p=0.436
SAPS II score on ICU admission	55.5; 29–97; 45.5–69.5	54.0; 29–87; 44.5–67.0	56.0; 37–97; 49.0–72.0	p=0.258
SOFA score on ICU admission	11.0; 2–19; 7.0–13.0	10.0; 3–19; 6.5–12.0	11.5; 2–18; 7.5–13.5	p=0.110
SAPS II score (day of <i>S. maltophilia</i> isolation)	56.0; 27–106; 46.5–67.0	49.0; 28–85; 43.0–59.5	60.5; 27–106; 50.0–70.5	p=0.020*
SOFA score (day of <i>S. maltophilia</i> isolation)	10.0; 1–21; 6.0–12.5	8.0; 1–19; 5.5–11.0	12.0; 1–21; 9.0–14.5	p=0.002*
Pre-existing medical conditions				
Neutropenia, n (%)	12 (19%)	1 (4%)	11 (31%)	p=0.006*
Immunosuppression, n (%)	24 (38%)	5 (18%)	19 (53%)	p=0.004*
COPD, n (%)	18 (28%)	9 (32%)	9 (25%)	p=0.528
Diabetes mellitus, n (%)	13 (20%)	6 (21%)	7 (19%)	p=0.845
Nicotine abuse, n (%)	18 (28%)	11 (39%)	7 (19%)	p=0.080
Alcohol abuse, n (%)	14 (22%)	8 (29%)	6 (17%)	p=0.253

Hemorajik pnömoni

Transplant Infectious Disease, ISSN 1398-2273

Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy



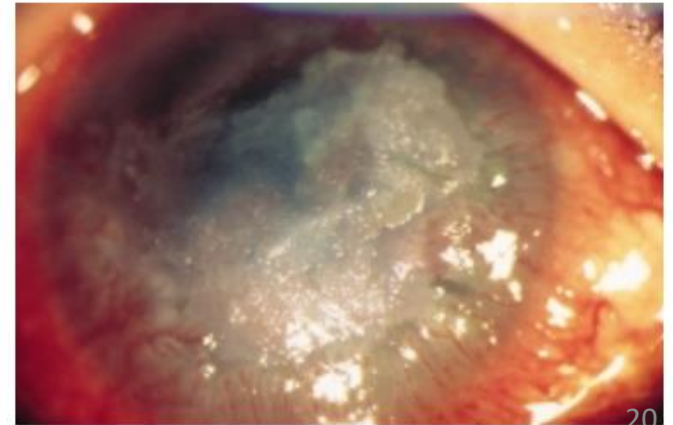
Hematolojik maligniteleri olan hastalarda, *S. maltophilia* enfeksiyonu ile ilişkili hızla ilerleyen ve sıklıkla ölümcül hemorajik pnömoni sendromu giderek daha fazla bildirilmiştir

Klinik-Bakteriyemi

- Çoğu kalıcı kateterlerle ilişkilidir
- Örnek olarak, santral venöz kateteri ve *S. maltophilia* kan dolaşımı enfeksiyonu olan 207 onkoloji hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, enfeksiyonların % 73'ünün kateterle ilişkili, % 22'sinin ikincil (esas olarak bir pulmoner kaynaktan) ve % 5'inin de primer ve kateterle ilişkili olmadığı düşünüldü
- Kateterle ilgili birçok kan dolaşımı enfeksiyonları polimikrobiyaldir
- İlk enfeksiyonun tedavisinden 200 gün sonra bile kateterle ilişkili bakteriyeminin nüksetmesi de tarif edilmiştir ve uzamış nütropeni ve kateter retansiyonu ile ilişkilendirilmiştir
- Diğer bakteriyemi kaynakları arasında, derin nütropenisi olan hastalarda GİS veya şiddetli mukozit yer alır

Klinik- Diğer

- Daha az görülen belirtileri arasında
 - Endokardit
 - Mastoidit
 - Peritonit
 - Menejit
 - Yumuşak doku enfeksiyonu
 - Yara enfeksiyonu
 - İdrar yolu enfeksiyonu
 - Oküler enfeksiyon



- Kutanöz belirtiler
 - Metastatik enfeksiyonu veya lokal infiltrasyonu yansıtabilen kutanöz belirtiler
 - Selülit, enfekte ülserler ve ektima gangrenozum

Ann Dermatol Vol. 21, No. 4, 2009

CASE REPORT

Ecthyma Gangrenosum: A Rare Cutaneous Manifestation Caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in a Leukemic Patient



Fig. 1. Severe edematous erythematous necrotic plaques with perioral bullae formation.

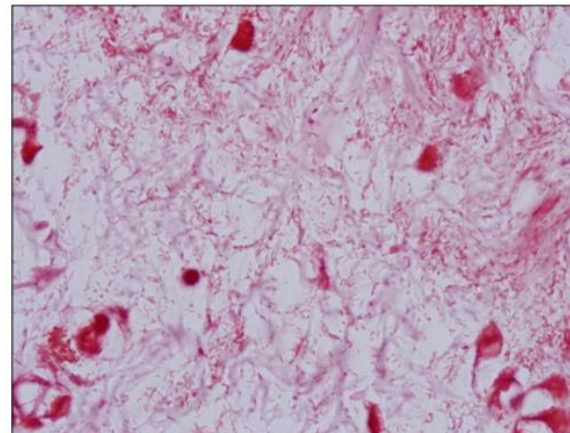
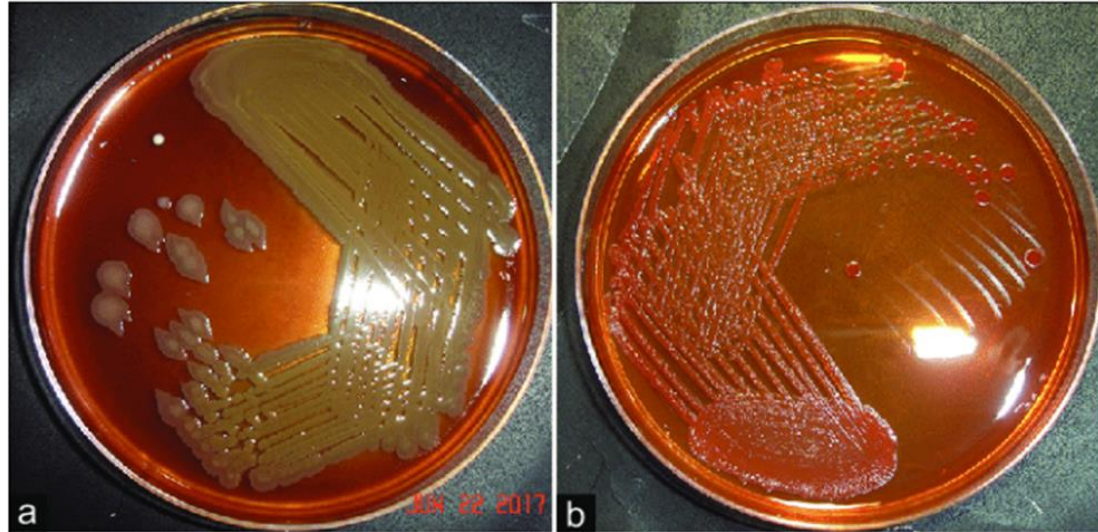


Fig. 3. Numerous gram-negative bacilli surround papillary dermal vessels and infiltrate the tissue (Gram stain, $\times 1,000$).

Tanı

- Klinik örneklerin kültüründe kolaylıkla tanımlanabilir
- Normalde steril bölgelerden (kan, plevral sıvı veya periton sıvısı gibi) üremesi gerçek enfeksiyon şeklinde yorumlanmalıdır



Enfeksiyon? Kolonizasyon?

- Özellikle solunum yolu izolatlarından ayırt etmek önemlidir
 - Üst solunum yolu ve büyük bronşların mukozal yüzeylerine yapışabilir ve enfeksiyona neden olmadan kolonize edebilir
- Klinik pnömoni kanıtı olan hastalarda (örn., yeni pulmoner infiltrat, azalmış oksijenasyon ve ateş ve/veya lökositöz), enfeksiyon (eşzamanlı diğer solunum patojenleri olsun veya olmasın)
- Akciğer grafisinde konsolidasyon ve pulmoner enfeksiyonun diğer klinik belirtilerinin yoksa, invaziv hastalıktan ziyade kolonizasyon

Significance of positive *Stenotrophomonas maltophilia* culture in acute respiratory tract infection

TABLE 1 Summary of cases by the presence or absence of radiological pneumonia

	Present	Absent	p-value
Subjects n	28	64	
Age yrs	56.9 ± 17.7	62.4 ± 17.7	NS
Females	10 (35.7)	25 (45.3)	NS
Deceased	8 (28.6)	13 (20.3)	NS
Nosocomially acquired	17 (60.7)	21 (32.8)	0.02
Mechanical ventilation	15 (53.6)	19 (29.7)	0.04
COPD	8 (28.6)	32 (50.0)	NS
Cardiac failure	6 (21.4)	17 (26.6)	NS
Malignancy	7 (25.0)	15 (23.4)	NS
Bronchiectasis	0 (0.0)	7 (10.9)	NS
Current smoker	4 (14.3)	16 (25.0)	NS
Ex-smoker	16 (57.1)	31 (48.4)	NS
Oral corticosteroids	16 (57.1)	35 (54.7)	NS
Antibiotics in past 30 days	21 (75.0)	45 (70.3)	NS
Antibiotics in past 90 days	25 (89.3)	59 (92.2)	NS
Polymicrobial infection	18 (64.3)	31 (48.4)	NS
APACHE II score	16.4 ± 7.3	15.7 ± 7.1	NS

Data are presented as mean ± SD and n (%), unless otherwise stated. COPD: chronic obstructive pulmonary disease; APACHE: Applied Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation; NS: nonsignificant.

Akut solunum semptomları ile başvuran ve daha sonra solunum kültürlerinin *S. maltophilia* üreyen 92 hasta, retrospektif bir incelemesinde
%70 konsolidasyon yok
Öncesinde kullanılan antibiyotikler (sefalosporin, karbapenem, makrolid)

Akciğer grafisi konsolidasyon yokluğunda antibiyotik tedavisinin ölçülebilir bir etkisinin olmadığı raporlanmıştır

Enfeksiyon? Kolonizasyon?

- Yabancı maddeleri kolonize etme eğilimi
 - Kalıcı üriner kateterler, cerrahi drenler gibi steril olmayan bölgelerden elde edilen kültür verilerini yorumlarken dikkatli olmalı
 - Enfeksiyonun klinik kanıtının (örn. ateş, lökositoz, lokalize ağrı) değerlendirilmesi kritiktir
- Diğer steril bölgelerde (plevra, periton sıvısı gibi) bakteriyemi veya enfeksiyon kanıtı yoksa, bu tür kültür bulgularının enfeksiyondan ziyade kolonizasyonu yansıttığı varsayılabilir

Tedavi

- Erken tedavi
 - Uygun tedavide gecikmenin mortalitede ↑
- Kolonizasyon mu? Gerçek enfeksiyon mu?
- *Önceden S. maltophilia* kolonizasyonu kanıtı olmayan kritik hastalarda veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni veya sepsis için ampirik tedavide *S. maltophilia*'nın kapsanması önerilmez
- Çoklu ilaca dirençli bir organizmadır, bu nedenle antibiyotik seçenekleri sınırlıdır ve optimal tedaviye ilişkin klinik veriler sınırlı

Antibiyotik seçeneklerinin etkinliği

- Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX)
- Florokinolonlar (özellikle levofloksasin)
- Minosiklin ve tigesiklin
- Sefiderokol
- Tikarsilin-klavulanik asit
- Seftazidim, seftazidim/avibaktam

TMP-SMX

- *S. maltophilia*'ya karşı en güvenilir in vitro aktiviteye sahip olduğu için tercih edilen tedavidir
- Gözlemsel çalışmalar ve vaka serileri, TMP-SMX kullanıldığında olumlu klinik sonuçlar bildirmektedir

Muder RR, Clin Infect Dis. 1996 Mar;22(3):508-12

Wang YL, Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(1):176-82



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>

Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009–2012



Frequency of occurrence of organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia (2009–2012) in the USA and Europe and the Mediterranean region (EMR).

Rank	USA		EMR	
	Organism	n (%)	Organism	n (%)
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	2392 (34.8)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1250 (20.9)
2	<i>P. aeruginosa</i>	1439 (20.9)	<i>S. aureus</i>	1187 (19.9)
3	<i>Klebsiella</i> spp.	666 (9.7)	<i>Escherichia coli</i>	705 (11.8)
4	<i>Enterobacter</i> spp.	407 (5.9)	<i>Klebsiella</i> spp.	695 (11.6)
5	<i>E. coli</i>	375 (5.5)	<i>Acinetobacter</i> spp.	449 (7.5)
6	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	302 (4.4)	<i>Enterobacter</i> spp.	330 (5.5)
7	<i>Serratia</i> spp.	260 (3.8)	<i>Haemophilus influenzae</i>	251 (4.2)
8	<i>Acinetobacter</i> spp.	251 (3.7)	<i>Serratia</i> spp.	239 (4.0)
9	<i>H. influenzae</i>	189 (2.7)	<i>S. maltophilia</i>	192 (3.2)
10	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	144 (2.1)	<i>Proteus mirabilis</i>	124 (2.1)
11	<i>P. mirabilis</i>	77 (1.1)	<i>S. pneumoniae</i>	119 (2.0)



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>

Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009–2012



<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	(302)	(192)
Ceftazidime	36.8/48.0	30.5/54.7
Levofloxacin	75.1/15.3	83.8/8.4
Minocycline	99.5/0.0	99.2/0.0
SXT	96.3/3.7	97.7/2.3
Colistin	(47.9/52.1) ^e	(38.7/61.3) ^e

ABD hastanelerindeki 302 *S. maltophilia* izolatının yüzde 96'sı ve Avrupa için % 98 TMP-SMX'e duyarlılık

TMP-SMX

- Bazı hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonu, ilaç toksisitesi veya diğer advers reaksiyonlar nedeniyle TMP-SMX'i tolere edemezler
- Ayrıca, özellikle kistik fibrozlu hastalarda *S. maltophilia* izolatları arasında TMP-SMX'e karşı in vitro direnç giderek daha fazla rapor edilmiştir

Wang CH, J Microbiol Immunol Infect. 2016;49(3):378-86.
Tsiodras S, Scand J Infect Dis. 2000;32(6):651-6.

Florokinolonlar

International Journal of Antimicrobial Agents 43 (2014) 328–334



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009–2012



<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	(302)	(192)
Ceftazidime	36.8/48.0	30.5/54.7
Levofloxacin	75.1/15.3	83.8/8.4
Minocycline	99.5/0.0	99.2/0.0
SXT	96.3/3.7	97.7/2.3
Colistin	(47.9/52.1) ^e	(38.7/61.3) ^e

Florokinolonlar

- İn vitro çalışmalar, florokinolonlarla tedavi sırasında dirençli mutantların potansiyel seçimi hakkında endişe uyandırmaktadır
- Hafif enfeksiyonlarda Levofloksasin monoterapisi,
- Orta ila şiddetli ise ikinci bir aktif ajanla (TMP-SMX, minosiklin, tigesiklin, sefiderokol) birlikte
- Veriler moksifloksasinin *S. maltophilia*'ya karşı levofloksasin ile benzer in vitro aktiviteye sahip olabilir, moksifloksasin için CLSI tarafından tanımlanmış sınır değerleri yok

Monotherapy with Fluoroquinolone or Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* Infections

Yu Lin Wang, Marco R. Scipione, Yanina Dubrovskaya, John Papadopoulos

Department of Pharmacy, NYU Langone Medical Center, New York, New York, USA

Microbiological cure at EOT	56/57 (63)	18/50 (60)	5/7 (71)	0.69	23/57 (62)	15/20 (63)	0.85
Urine	8/8 (100)	5/5 (100)	1/1 (100)		6/6 (100)	2/2 (100)	
Skin/skin structure	6/7 (86)	2/3 (67)	1/1 (100)	1.0	3/4 (75)	3/3 (100)	1.00
Intra-abdominal	4/5 (80)	0/0 (0)	2/2 (100)		2/2 (100)	2/3 (67)	1.00
Pulmonary	16/32 (50)	10/19 (53)	0/2 (0)	0.48	10/21 (48)	6/11 (55)	0.71
Bacteremia	2/5 (40)	1/3 (33)	1/1 (100)	1.0	2/4 (50)	0/1 (0)	1.00
In-hospital mortality	23 (24)	15/48 (31)	1/15 (7)	0.09	16 (25)	7 (20)	0.55
Bacteremia	2/6 (33)	2/4 (50)	0/1 (0)	1.0	0/1 (0)	2/5 (40)	1.00
Pulmonary	17/55 (31)	11/32 (34)	1/6 (17)	0.64	12/38 (32)	5/17 (29)	0.87
Urine	2/9 (22)	1/5 (20)	0/1 (0)	1.0	1/6 (17)	1/3 (33)	1.00
Intra-abdominal	1/9 (11)	1/2 (50)	0/3 (0)	0.40	1/5 (20)	0/4 (0)	1.00
Skin/skin structure	1/19 (5)	0/5 (0)	0/4 (0)		0/9 (0)	1/10 (10)	1.00
30-day mortality	22/79 (28)	14/39 (36)	2/13 (15)	0.30	16/52 (31)	6/27 (22)	0.42
Pulmonary	18/45 (40)	11/27 (41)	2/5 (40)	1.0	13/32 (41)	5/13 (39)	0.89
Urine	2/7 (29)	1/4 (25)	0/1 (0)	1.0	1/5 (20)	1/2 (50)	1.00
Bacteremia	1/5 (20)	1/4 (25)	0/1 (0)	1.0	1/5 (20)		
Intra-abdominal	1/6 (17)	1/1 (100)	0/2 (0)	0.33	1/3 (33)	0/3 (0)	1.00
Skin/skin structure	0/16 (0)	0/3 (0)	0/4 (0)		0/7 (0)	0/9 (0)	
Clinical success at EOT	44/80 (55)	20/42 (48)	7/10 (70)	0.30	27/52 (52)	17/28 (61)	0.45
Urine	7/9 (78)	4/5 (80)	1/1 (100)	1.0	5/6 (83)	2/3 (67)	1.00
Skin/skin structure	9/14 (64)	1/2 (50)	3/3 (100)	0.40	4/5 (80)	5/9 (56)	0.58
Intra-abdominal	4/7 (57)	0/2 (0)	0/1 (0)		0/3 (0)	4/4 (100)	0.03
Pulmonary	22/44 (50)	14/29 (48)	2/4 (50)	1.0	16/33 (49)	6/11 (55)	0.73
Bacteremia							

Nonsusceptible isolate within 30 days

- EOT
- Bacteremia
- Pulmonary
- Skin/skin structure
- Urine
- Intra-abdominal

TMP-SMX monoterapisine karşı florokinolon ile *benzer klinik sonuçlar*

Mikrobiyolojik kür

Klinik başarı

Hastane mortalitesi

Minosiklin ve tigesiklin

- *S. maltophilia* izolatları arasında düşük MİK'e sahiptir
- Küçük retrospektif çalışmalarda TMP-SMX ile karşılaştırılabilir klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir
- Minosiklin ile biraz daha olumlu *in vitro* veriler, CLSI sınır değerlerinin olması, oral formülasyon ve minosiklinin tigesikline göre muhtemelen geliştirilmiş tolere edilebilirliği avantajları
- Kan dolaşımı enfeksiyonları için kullanımını sınırlayan tigesiklinin düşük serum ilaç seviyeleri ve pnömoni tedavisi için diğer ajanlarla karşılaştırıldığında tigesiklin ile ilişkili daha yüksek ölüm oranlarına ilişkin endişeler, bu ajana yönelik beklentiyi azaltmaktadır

Tekçe YJT Chemother. 2012 Jun;24(3):150-4.

Hand E, SOJ Antimicrob Chemother. 2016;71(4):1071.

Sefiderokol



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY
Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

EXPERIMENTAL THERAPEUTICS



In Vitro Activity and *In Vivo* Efficacy of Cefiderocol against *Stenotrophomonas maltophilia*

TABLE 1 MIC of experimental *S. maltophilia* strains isolated from patients with respiratory tract infections

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) for:		
	<i>S. maltophilia</i> SR200614	<i>S. maltophilia</i> SR201934	<i>S. maltophilia</i> SR202006
Cefiderocol	0.063	0.5	0.125
Cefepime	32	64	32
Ceftazidime	128	128	64
Meropenem	64	>64	>32
Ciprofloxacin	2	2	32
Levofloxacin	2	1	16
Minocycline	0.125	0.25	2
Tigecycline	0.5	0.5	4
Trimethoprim-sulfamethoxazole	0.125/2.375	0.125/2.375	16/304
Colistin	>8	8	>32

- Klinik öncesi veriler, *S. maltophilia*'ya karşı güvenilir in vitro aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir, ancak klinik veriler sınırlıdır

Designing A Pathogen-Focused Study To Address The High Unmet Medical Need Represented By Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens – The International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 CREDIBLE-CR Study

This article was published in the following Dove Press journal:
Infection and Drug Resistance

- Çoklu ilaca dirençli gram-negatif basil enfeksiyonlarının tedavisine yönelik bir sefiderokol çalışması
- *S. maltophilia* enfeksiyonu (pnömoni) olan sadece 5 hasta dahil edilmiş ve *S. maltophilia*'ya özgü sonuçlar bildirilmemiştir
- Hafif enfeksiyonlarda ? Orta ve şiddetli enfeksiyonlarda kombinasyon?

Seftazidim

- Seftazidime direnç oranları da nispeten yüksektir
 - Bir çalışmada TMP-SMX ve levofloksasine dirençli izolatların sadece % 20'si seftazidim -avibaktama duyarlıydı (seftazidim için CLSI sınır değerleri kullanılarak)
- Enfeksiyonun şiddetine bakılmaksızın *S. maltophilia*'nın tedavisi için seftazidim **önerilmemektedir**
- Orta ila şiddetli *S. maltophilia* enfeksiyonları için seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyonu (diğer ilaçların yokluğunda)

Tikarsilin-klavulanik asit

- İn vitro direnç oranlarının % 55 kadar yüksek olduğu rapor edilmiştir ve ilaç çoğu ülkede (ABD ve Kanada dahil) mevcut değil

Diğer

- Polimiksinler (örneğin kolistin sülfat), *S. maltophilia*'ya karşı değişken in vitro aktivite oranlarına sahip
- Diğer beta-laktamlar, aztreonam , aminoglikozitler, fosfomisin ve karbapenemlere karşı ya intrensek ya da edinilmiş mekanizmalar yoluyla yüksek direnç oranlarına sahip
- Duyarlılık testi sonuçlarına bakılmaksızın karbapenemlere dirençli varsayılmalı

Kombinasyon tedavisi?

- Birçok antibiyotik sınıfına karşı yüksek direnç oranları nedeniyle, kombinasyon rejimleri ile sinerjistik aktivite potansiyeli?
- Kombinasyon tedavisinin yararına ilişkin klinik veriler sınırlıdır
- *S. maltophilia* bakteriyemisi olan hastaların prospektif bir çalışmasında,
 - TMP-SMX, bir üçüncü kuşak sefalosporin ve geniş spektrumlu bir penisilin antibiyotiklerinden ≥ 2 alınması, sadece birinin alınmasına kıyasla daha düşük ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir

Kombinasyon tedavisi?

- Kombinasyon tedavisi için kanıtlar ağırlıklı olarak in vitro çalışmalarda bulunur
- TMP-SMX artı seftazidim dahil olmak üzere çeşitli antibiyotik kombinasyonları için in vitro sinerji
 - TMP-SMX+ tikarsilin-klavulanik asit
 - Tikarsilin-klavulanik asit + siprofloksasin

Antibiyotik seçimine yaklaşım

- TMP-SMX (TMP bileşeninden 15 mg/kg/gün olarak, böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmış, üç veya dört bölünmüş dozda uygulanır)
 - Tercih edilen tedavi (ampirik veya hedeflenmiş)
- **Ağır hastalarda, nütropeni veya bağışıklık sistemi baskılayıcı durumları olanlarda, uygun tedaviye rağmen kalıcı belirti ve semptomları olan hastalarda**
 - *S. maltophilia* enfeksiyonlarının ampirik tedavisi için , ikinci bir aktif ajanın (örn., levofloksasin veya seftazidim) eklenmesi önerilebilir
 - Duyarlılık sonuçları gelene kadar lokal duyarlılık ve alerji gibi hasta faktörleri dikkate alınır

Tedavi önerileri

Hafif enfeksiyonlar için

- **TMP-SMX, minosiklin**, tigesiklin, levofloksasin veya sefiderokol monoterapisi

Orta ila şiddetli enfeksiyonlar için, üç yaklaşımdan biri

- TMP-SMX ve minosiklin ile kombinasyon tedavisi
- TMP-SMX monoterapisinin başlatılması ve eğer klinik iyileşmede bir gecikme varsa ikinci ajan eklenmesi (minosiklin [tercih edilen], tigesiklin, levofloksasin veya sefiderokol)
- Diğer ajanların intoleransı veya etkisizliği bekleniyorsa; seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyonu

İzolat TMP-SMX'e duyarlıysa ancak florokinolonlara veya herhangi bir beta-laktama karşı duyarlı değilse, TMP-SMX'e karşı immünoglobulin E aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastalar için **hızlı desensitizasyon**

Solution	Dilution	TMP/SMX (mg)	DW (mL)	Preparation protocol	Concentration (mg/mL)
A	1:1	480	100	480 mg + DW 100 mL	4.8
B	1:10	48	200	A solution 22 mL in DW 200 mL	0.47568
C	1:100	4.8	200	B solution 22 mL in DW 200 mL	0.04714
D	1:1,000	0.48	200	C solution 22 mL in DW 200 mL	0.00467

Hızlı desensitizasyon protokolünde kullanılan 4 şişe on kat artan solüsyonların (A, B, C ve D) hazırlanması

Solution	Concentration (mg/mL)	Infusion Rate (mL/hr)	Duration (min)	Dose (mg)	Volume (mL)
1:1,000	0.00467	100	20.0	0.156	33.3
		250	15.0	0.292	62.5
		500	15.1	0.589	126.2
1:100	0.04714	100	20.0	1.571	33.3
		250	15.0	2.946	62.5
		500	12.5	4.910	104.2
1:10	0.47568	100	20.0	15.856	33.3
		250	15.0	29.730	62.5
		500	12.5	49.550	104.2
1:1	4.80000	100	20.0	160.0	33.3
		250	10.7	214.4	44.7
Total			175.9	480.0	700.0

Tedavinin süresi

- Enfeksiyonun bulunduğu bölgeye bağlıdır; klinik iyileşme kanıtı olduğu sürece, bağışıklığı yeterli bir konakta
 - Bakteriyemi için 14 günlük
 - Hastanede edinilmiş pnömoni için 7 günlük tedavi uygun
 - Daha uzun tedaviler(10-14 gün) genellikle bağışıklığı baskılanmış konaklarda
- Komplike olmayan gram-negatif bakteriyemi için yedi günlük bir antibiyotik kürünün uygun olduğunu öne sürse de, bu çalışmalarda *S. maltophilia* enfeksiyonları iyi temsil edilmemiştir

Antimikrobiyal tedaviye ek olarak

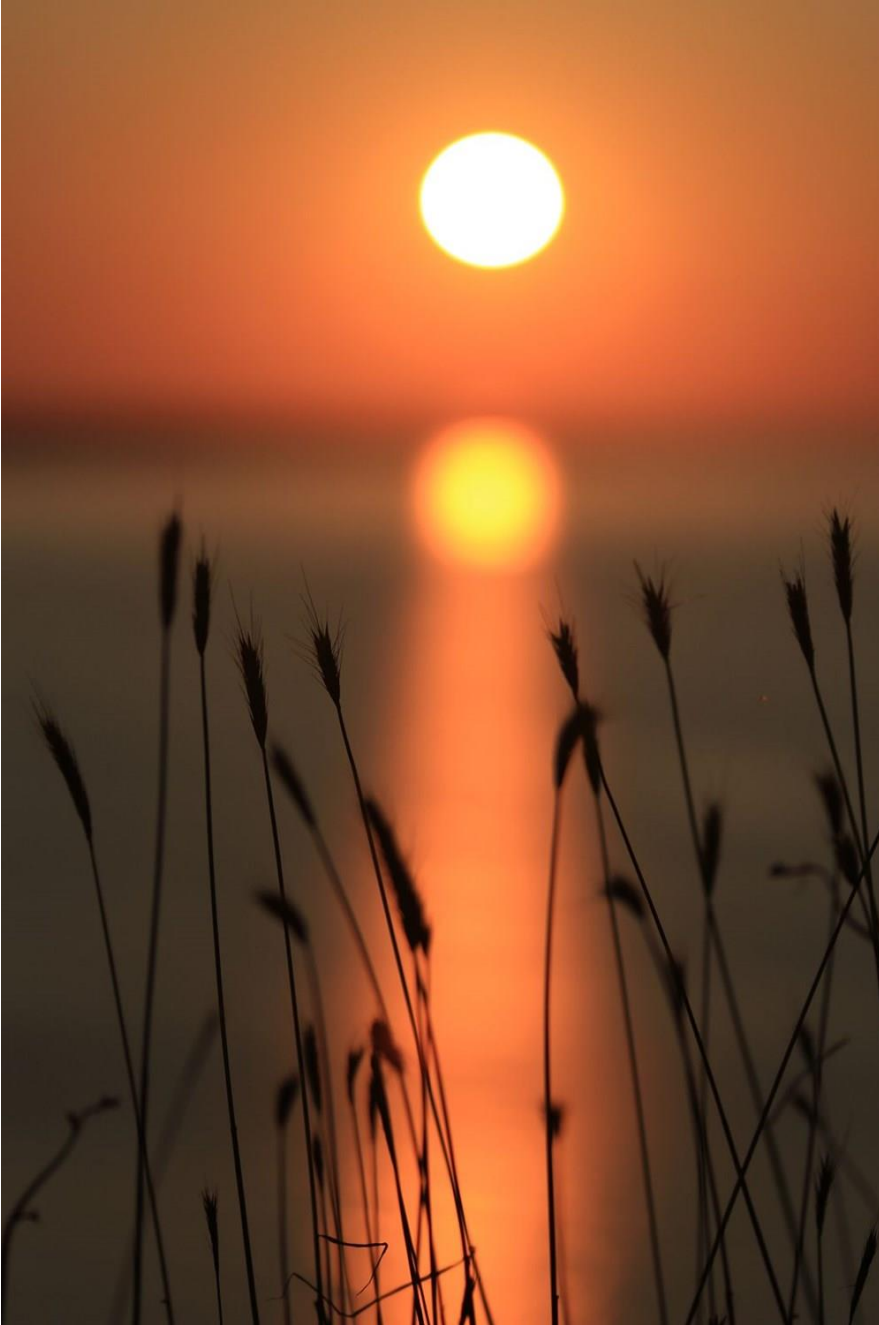
- Kateterin çıkarılması
 - Kateterle ilişkili kan akımı enfeksiyonları için, kateterin çıkarılması, nüks oranını azaltmada önemlidir
- Yara debridmanı

Prognoz

- *S. maltophilia* enfeksiyonları, ciddi şekilde bağışıklığı baskılanmış bireylerde yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir
- Genel olarak, ölüm oranı tahminleri % 21 ila 69 arasında
- Diğer değişkenler kontrol edildiğinde bu enfeksiyonlara atfedilen gerçek ölüm belirsizdir
- Geriye dönük analizler, *S. maltophilia* ile enfekte hastalarda mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini belirlemeye çalışmıştır
- Bir retrospektif kohort çalışmasında, YBÜ'ne yatış ve etkili tedavide gecikmenin mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu

Enfeksiyon kontrolü

- Enfeksiyon kontrolü ve antibiyotik yönetim önlemleri, *S. maltophilia* enfeksiyonlarının insidansını en aza indirmek ve dirençli suşların ortaya çıkmasını azaltmak için önemli
- Uygun antibiyotik kullanımı, invaziv girişimlerin uzun süreli veya gereksiz kullanımından kaçınılması
- YBÜ ortamında klonal yayılmayı azaltmak için sıkı el hijyeni ve temas izolasyon prosedürleri kullanılmıştır



Teşekkürler...