



DİRENÇLİ PSEUDOMONAS AERUGINOSA İNFEKSİYONLARINDA TEDAVİ

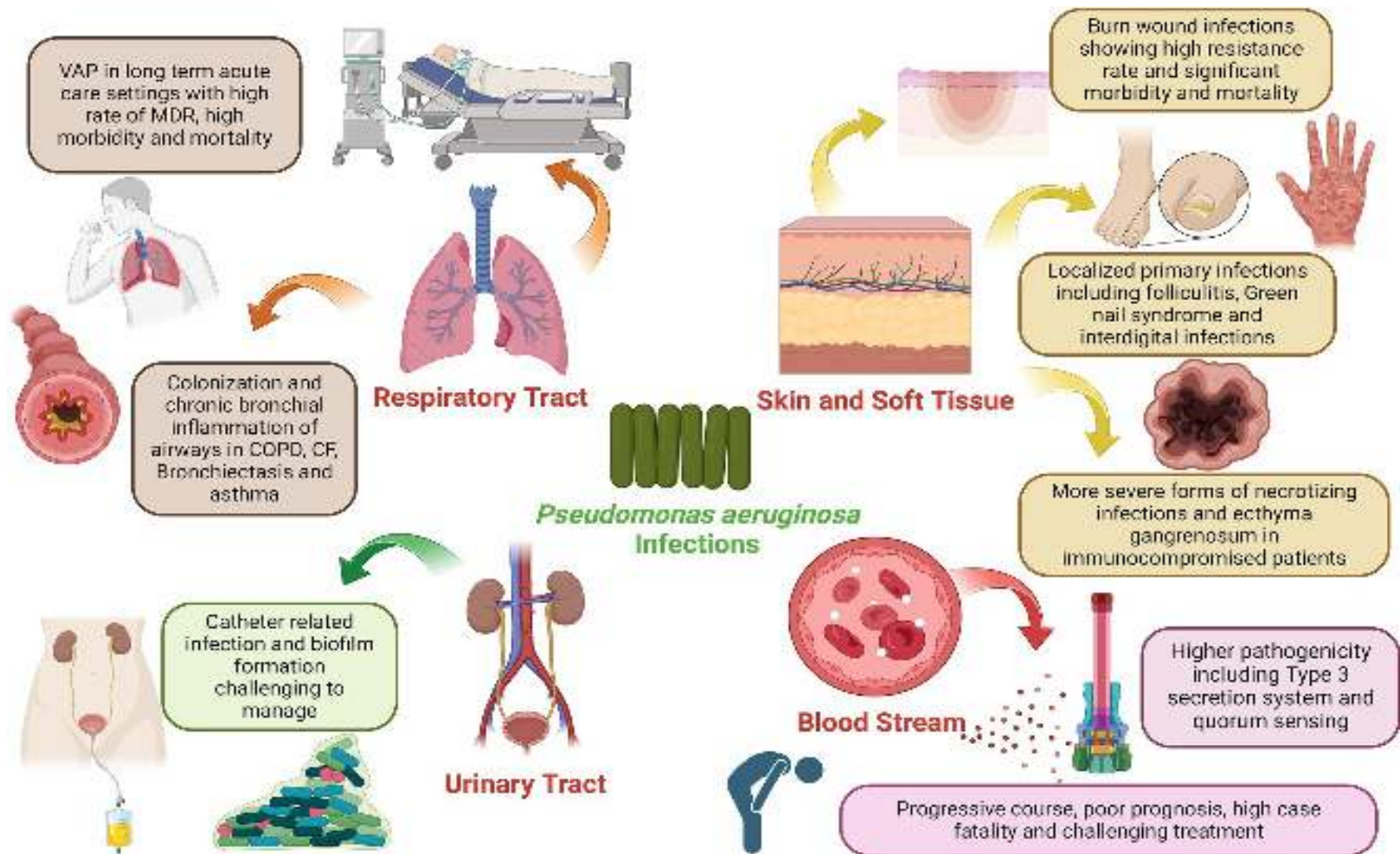
PROF.DR.SALİH CESUR

**Sađlık Bilimleri Üniversitesi , Ankara Eđitim ve
Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi**

EKMUD Ankara Günleri 8 Ocak 2025

SUNUM PLANI

- *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarının önemi
- Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* için tanımlar
- ***Pseudomonas aeruginosa*'da antibiyotik direnç mekanizmaları**
- Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında tedavi seçenekleri
- **Kombine tedavi Vs Monoterapi**
- Gelecekteki tedavi seçenekleri



Elfadadny A, Ragab RF, AlHarbi M, et al. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. *Front. Microbiol.* 2024; 15:1374466

PSEUDOMONAS AERUGINOSA İNFEKSİYONLARININ ÖNEMİ

- Ortama kolay uyum sağlar, önce kolonizasyon sonra infeksiyona yol açar
- Kan dolaşımı infeksiyonları ve VİP’de morbidite ve mortalite oranı yüksektir (%30-37)
- Tüm dünyada belirli bölgelerde ÇİD, XDR, Panrezistan ilaç direnci önemli bir sorundur
- Dirençli kökenler epidemiyolojik yayılma kanıtına sahip sınırlı klonal türlerde (**ST175, ST111, ve ST235 dirençle ilişkili klonlar**) görülebilir
- Dirençli infeksiyonlarda tedavi seçenekleri de sınırlıdır
- Antibiyotik infüzyonları, kombinasyon veya inhalasyon tedavileri , gelecekte ise yeni antibiyotikler, bakteriyofaj ve antimikrobiyal peptid tedavileri gündemde
- Günümüzde Gram negatif direnç, küresel bir acil durumdur

Elfadadny A, Ragab RF, AlHarbi M, et al. Antimicrobial resistance of Pseudomonas aeruginosa: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. Front. Microbiol. 2024; 15:1374466

M. Pina-Sánchez, et al Present and future of resistance in Pseudomonas aeruginosa: implications for treatment. Rev Esp Quimioter 2023; 36 (Suppl. 1): 54-58

DİRENÇLİ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* TANIMLAR

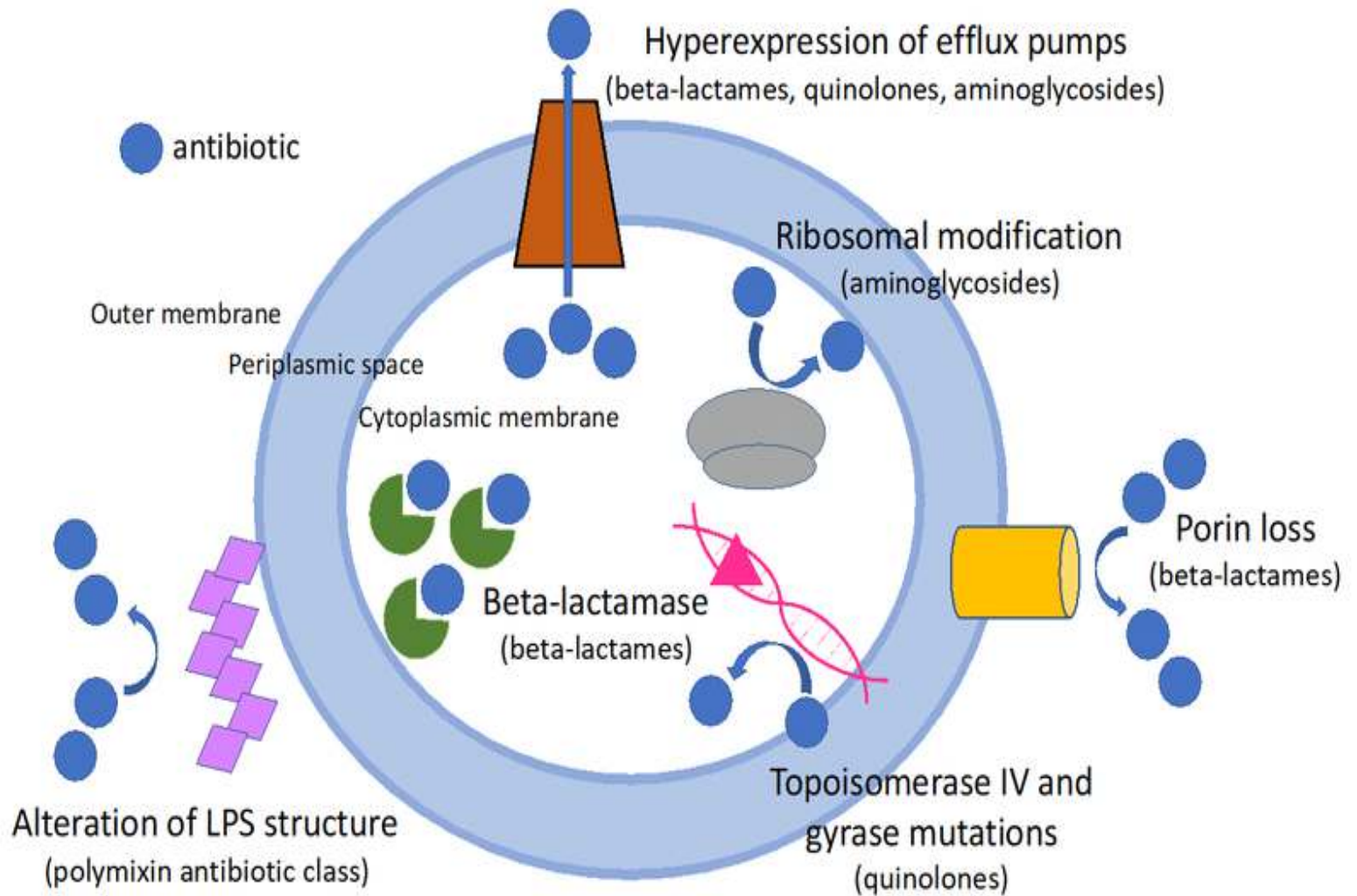
- **Çoğul ilaca dirençli (ÇİD, MDR)** *P. aeruginosa*, **en az 3 farklı antibiyotik** sınıfından **en az 1** antibiyotiğe **dirençli** *P. aeruginosa* olarak tanımlanır .
- **Yaygın ilaca dirençli (XDR)** *P. aeruginosa* izolatları, **iki veya daha az antibiyotik sınıfı hariç** tüm antibiyotik gruplarından en az birine direnç
- **Pandrug rezistan (PDR)** ise tüm antibiyotiklere karşı direnç olmasıdır
- **2018 yılında CDC** tarafından MDR, XDR, Pan rezistan *P.aeruginosa* yerine **Tedavisi zor dirençli** *P. aeruginosa* (**Difficult treatment Resistance; DTR**) tanımı önerildi
- **Tedavisi zor dirençli (DTR)** *Pseudomonas aeruginosa* aşağıdaki antibiyotiklerden tümüne **dirençli** *P. aeruginosa* olarak tanımlanır
 - ❖ Piperasilin-tazobaktam
 - ❖ Seftazidim, sefepim
 - ❖ Aztreonam
 - ❖ Meropenem, imipenem-silastatin
 - ❖ Siprofloksasin ve levofloksasin

1.van den Bogaart, L.; Manuel,O. Antibiotic Therapy for Difficult-to-Treat Infections in Lung Transplant Recipients: A Practical Approach. Antibiotics 2022, 11, 612.

2.Kunz Coyne AJ, El Ghali A, Holger D,et al. Therapeutic Strategies for Emerging Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Infect Dis Ther. 2022 Apr;11(2): 661-682.

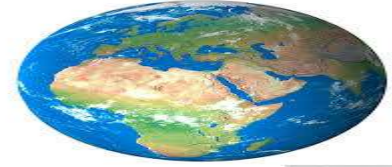
***P.AERUGINOSA* DİRENÇ MEKANİZMALARI**

- **Çoğul ilaca dirençli *P. aeruginosa* veya Tedavisi zor dirençli (DTR)-*P. aeruginosa* birden fazla kompleks etkileşim sonucu gelişir.**
- Başlıcaları;
- ❖ **Dış membran porin kanallarının (OprD) ekspresyonunda azalma**
- ❖ **AmpC beta-laktamaz (indüklenebilir beta-laktamaz, sınıf C) enzimlerinin aşırı üretimi**
- ❖ **Efflüks pompalarında aşırı artış (Beta-laktam, aminoglikozit, kinolon grubu)**
- ❖ **Ribozomal modifikasyon (Aminoglikozid)**
- ❖ **Penisilin bağlayan protein hedeflerindeki mutasyonlar**
- ✓ **Karbapenemaz üretimi *P. aeruginosa*'da karbapenem direncinin nadir bir nedenidir**



van den Bogaart, L.; Manuel, O. Antibiotic Therapy for Difficult-to-Treat Infections in Lung Transplant Recipients: A Practical Approach. *Antibiotics* 2022, 11, 612.

TEDAVİ SEÇENEKLERİ



- Polimiksinler (Polimiksin B ve Kolistin)
- Seftazidim/avibaktam
- **İmipenem/relabaktam (IMP R *P.aeruginosa*)**
- **Seftolozon-tazobaktam**
- **Sefepim/zidebaktam (WCK 5222)**
- **Sefiderokol** (Fe⁺² transport sistemi üzerinden)
- **Murepavadin** (Dış membrana etkili, '**potent patojen spesifik**' antibiyotik)

TEDAVİ SEÇENEKLERİ



- Polimiksinler (Polimiksin B veya Kolistin)
- Seftazidim/avibaktam
- Aminoglikozid+Beta-laktam kombinasyonu (Lokal verilere göre)
- Karbapenem dışı beta-laktamlar*, ** (sefepim, piperasilin-tazobaktam vb.) **yüksek dozda ve uzun infüzyonla**
(Örn: Sefepim 2 gr i.v, 8 saatte bir, 3 saatten uzun infüzyon)

* OprD eksikliği veya sınırlı üretiminde karbapeneme direnç, diğer beta-laktamlara duyarlılık şeklinde fenotipik değişiklik görülebilir

** Karbapenemlere **direnç** , karbapenem dışı beta-laktamlara **duyarlılık** rapor edilmişse duyarlılık testi tekrarlanmalı ve antibiyotiklerin MİK değerleri doğrulanmalıdır.

KOMBİNE TEDAVİ VS MONOTERAPİ-1

- Tedavisi zor dirençli *P.aeruginosa*'da CAZ/AVİ yüksek duyarlılık oranları ile hedefe yönelik ve uygun tedavi seçeneğidir

Ancak; sürekli renal replasman tedavisi alan böbrek yetmezliği ve pnömonisi olan hastalarda tedavi sırasında CAZ/AVİ direnci bildirilmiş

- **RESTORE IMI- 1 çalışması** (IMP/Relabactam ile IMP/Kolistin, IMP R *P.aeruginosa* infeksiyonunda;

- 28 günlük mortalite; IMP/Relabactam %9.5
IMP/Kolistin kombinasyonu %30

- **Sefiderokol monoterapisinin MBL üreten CR *Paeruginosa* izolatlarında karşılaştırmalara göre daha yüksek klinik yanıt ve mikrobiyolojik eradikasyon sağladığı bildirilmiş**

- **SMART Avrupa sürveyans çalışması ;**

P. aeruginosa izolatlarında IMP / relabaktam duyarlılığı ;

-İntraabdominal infeksiyonlarda %94

-Üriner sistem infeksiyonlarında %93 etkili

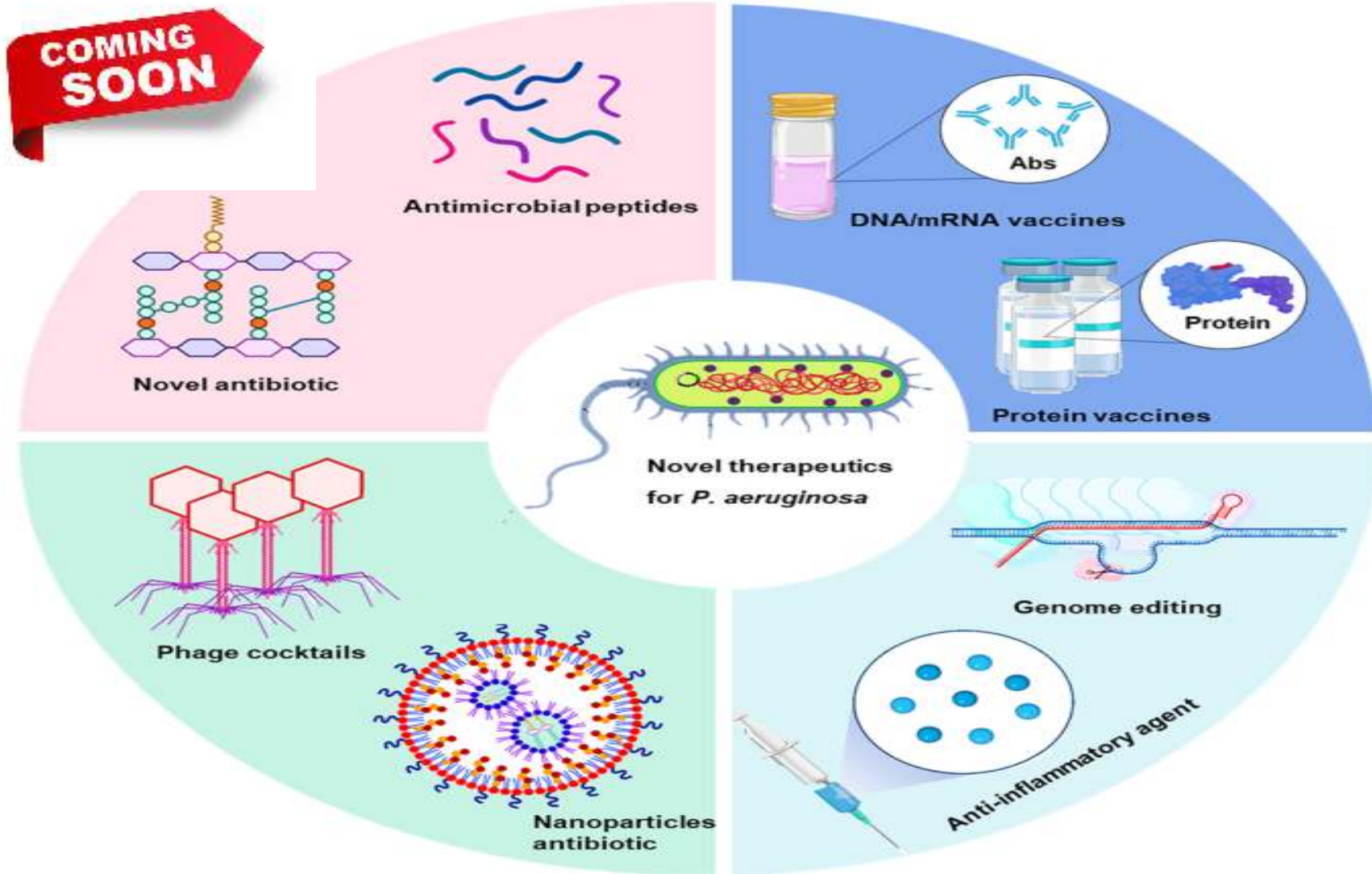
Corona, A.; De Santis, V.;Agarossi, A.;et al. . Antibiotic Therapy Strategies for Treating Gram-Negative Severe Infections in the Critically Ill: A Narrative Review.Antibiotics 2023, 12, 1262.

KOMBİNE TEDAVİ VS MONOTERAPİ-2

- **Uzman görüşü:** Son yıllarda çok sayıda *in vitro* ve prelinik *in vivo* klinik Retrospektif çalışmalar , özellikle kolistin + meropenem ve kolistin + rifampisin'in MDR, XDR ve DTR *P. aeruginosa*'ya karşı sinerjistik öldürme ile klinik fayda sağladığı göstermiş
- Ancak, bu konuda **büyük Randomize kontrollü çalışmalardan** elde edilen **yüksek kesinliğe sahip kanıtlara** ihtiyaç var
- Bu klinik araştırmalarda;
 - ❖ Hastanın örneklem büyüklüğü
 - ❖ Hasta gruplarının özellikleri
 - ❖ FK/PD ilişkileri
 - ❖ Uygulama dozu
 - ❖ Direncin hızlı tespiti
 - ❖ MİK değerleri
 - ❖ Terapötik ilaç izleme konularına dikkat edilmelidir

Ardebili A, Izanloo A, Rastegar M. Polymyxin combination therapy for multidrug-resistant, extensively-drug resistant, and difficult-to-treat drug-resistant gram-negative infections: is it superior to polymyxin monotherapy? Expert Rev Anti Infect Ther. 2023 Apr;21(4):387-429

GELECEKTEKİ TEDAVİLER



Qin S, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 25;7(1):199.



DİNLEDİĞİNİZ İÇİN TEŐEKKRLER