



Olgular Eşliğinde Dirençli Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonları

DTR *Pseudomonas aeruginosa* Enfeksiyonları

Dr. Öğretim Üyesi Rıdvan DUMLU
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Olgu Sunumu

48 yař/ Erkek

Kronik hastalık öyküsü yok

Nisan 2024 tarihinde dış merkezde AML tanısı

AML;

Nisan 2024; indüksiyon kemoterapisi, 7+3(Sitarabin/Daunurobisin) protokolü

İlk KT sonrası FEN atağı

14 gün Piperasilin Tazobaktam tedavisi ile klinik ve laboratuvar yanıt alınmış
Tedavisi sonrası yapılan yanıt değerlendirme; kemik iliğı biyopsi (KİB) tekrarı;
%10 blast; yanıtızsız

Hasta kendi isteğı üzerine; merkezimiz hematoloji servisine transfer ediliyor

AML yanıtı kabul edilerek 2. Seri kemoterapi; ,
FLAG-IDA(Fludarabin/Sitarabin/İdarubisin) uygulanıyor.
KT'den 7 gün sonra gelişen FEN atağı nedeni ile tarafımıza danışılıyor.

- Ateş: 39 C ve sepsis kliniği yok
- Nabız: 100-110/dak
- KB: 100/60 mmHg
- DSS: 18 Spo2 %97
- Febril nötropenik hastaya yönelik diğer muayene bulguları normaldi.

Lab Parametre	Değer
Lökosit	390
Nötrofil	330
Hgb	7.1
Trombosit	25.000
CRP/PCT	194/3.32
Kreatinin	0.79
Total Bilirubin	1.99

○ Ampirik

- Ateşin ilk bir saati içerisinde iki set hemokültür alınıp; ampirik Meropenem 3x1 gram tedavisi başlandı.
- 10. saatinde pozitif sinyal verdi.
- Gram boyalı mikroskopik incelemede Gram negatif basiller görüldü. (4 kan kültür şişesinde de üreme oldu.)

Kan Kültürü: *P. aeruginosa*

Antibiyotik	Sonuç
Piperasilin-tazobaktam	R
Seftazidim	R
Sefepim	R
Siprofloksasin	R
Levofloksasin	R
Aztreonam	R
Meropenem	R
İmipenem	R
Amikasin	S
Seftazidim-Avibaktam	R

→ Kolistin Broth mikrodilüsyon : 1, S

???

Antibiyogram sonuçları dikkate alındığında kan kültüründe üreyen *Pseudomonas aeruginosa* suşunun direnç paterni hangi seçenekte doğru adlandırılmıştır?

- A) MDR
- B) XDR
- C) PDR
- D) DTR

DTR-*Pseudomonas aeruginosa*

Anti-pseudomonal Penisilinler:

Piperasilin-tazobaktam

Anti-pseudomonal Sefalosporinler:

Seftazidim, Sefepim,

Anti-pseudomonal Karbapenemler:

İmipenem-silastatin, Meropenem, Doripenem

Anti-pseudomonal Monobaktam:

Aztreonam

Anti-pseudomonal Florokinolonlar

Siprofloksasin, Levofloksasin



???

Antibiyogram sonuçları dikkate alındığında kan kültüründe üreyen *Pseudomonas aeruginosa* suşunun direnç paterni hangi seçenekte doğru adlandırılmıştır?

A) MDR

B) XDR

C) PDR

D) DTR

- Tedavi etkene yönelik olarak;
- -Polimiksin B
 - 1.250.000 Ünite (25.000 Ünite/Kg) yükleme 12 saat sonra
 - 2x 750.000 (15.000 Ünite/Kg) Ünite idame
- -Fosfomisin (IV)
 - 4X4 gram/gün

- Tedavinin 3. gününde ateş yanıtı alındı.
- Vital bulgular stabil
- Ek şikayet yok

	5. Gün	7. Gün	10. Gün	14. Gün
Lökosit	900	1280	1460	3360
Nötrofil	810	1160	1310	2400
CRP	127	98	95	32
Prokalsitonin	1,25	0,9	0,5	0,02
Kreatinin	0,7	0,68	0,72	0,65
ALT	18	19	24	22

- Tedaviye klinik ve laboratuvar yanıt alınması nedeni ile tedavi 14 güne tamamlanarak kesildi.10 gün sonra
 - Haploidentik kök hücre nakli
- AHKN sonrası takibinde şikayeti olmadı.
 - Şifa ile taburcu

Pigment produced by *Pseudomonas aeruginosa*



Pseudomonas aeruginosae

The green pigment produced by *Pseudomonas aeruginosa* is easily seen on Mueller-Hinton agar plate used for disk antimicrobial susceptibility testing.

Courtesy of Harriet Provine.

UpToDate[®]



IDSA 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Published *Clinical Infectious Diseases*, 7/12/2024

P.aeruginosa'da antipsödomonal BL'lara direnci mekanizmaları?

1-*bla*'lar: AmpC (**sık**) > ESBL (PER ve GES) (az) > Karbapenemaz (MBL > Serin karbapenemaz (OXA-10))

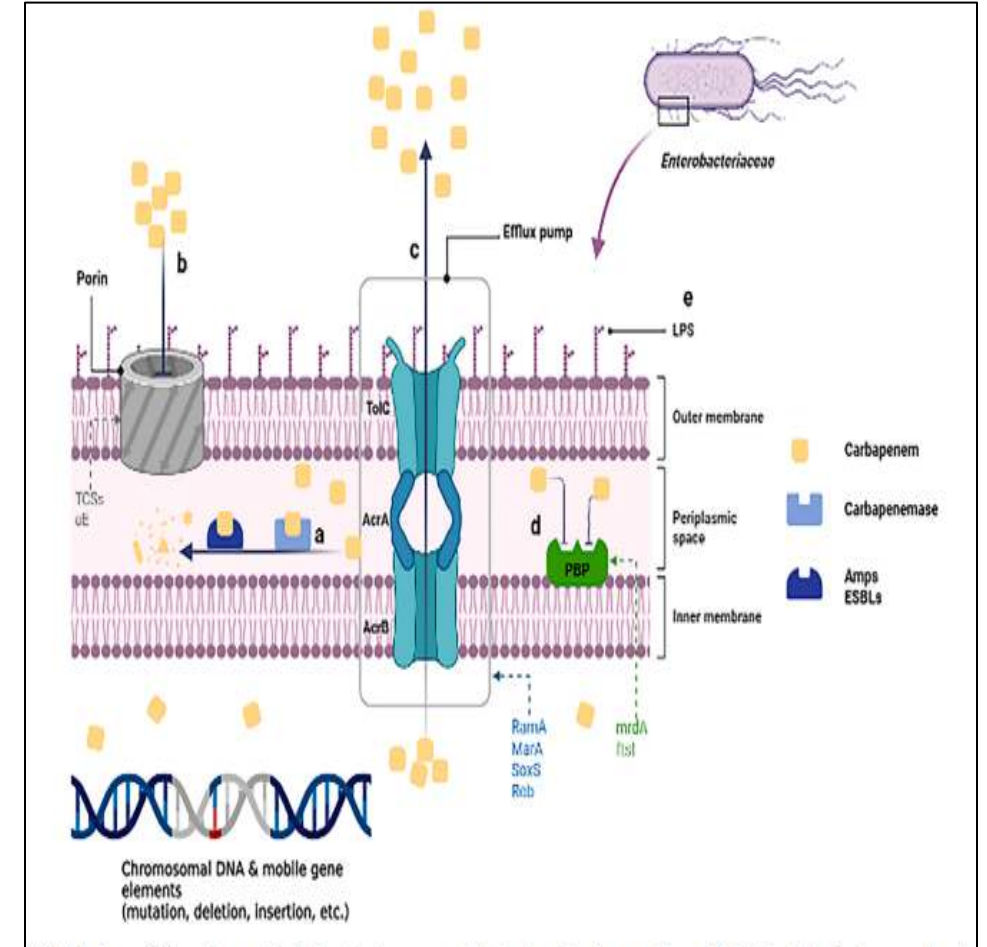
2-Porin kaybı (OprD)

3-Efluks pompası (aşırı üretimi) (MexAB-OprM)

4-PBP'lerde mutasyonlar

5-Biyofilm oluşturması

Sanford 2024



Anti-psödomonal BL duyarlı, karbapenemlere dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarında tedavi ?

Bu sık karşılaşılan bir durumdur (CR-PA %20-60*)

- Yüksek doz ve uzun infüzyon anti-psödomonal BL 'lar (PİP-TZ, seftazidim, sefepim) önerilmektedir
- Seftolozan-Tazobaktam veya Seftazidim-Avibaktam ise rezerve edilmelidir
- Septik şokta olan veya kaynak kontrolü yapılamayanlarda;
Seftolozan-Tazobaktam veya Seftazidim-Avibaktam önerilmesi doğru bir yaklaşım olur

*Karruli A, et al. Antibiotics (Basel) 2023

IDSA 2024 Guidance

- Anti-pseudomonal BL dirençli karbapenem duyarlı :
- Anti-pseudomonal bir Karbapenem

Prof. Dr. Ali Mert Hocanın izniyle

Difficult-to-treat resistance *P.aeruginosa* (DTR-*P.aeruginosa*)

- Anti-pseudomonal BL'ların ve Anti-pseudomonal FQ'ların tümüne dirençli *P.aeruginosa*'ya verilen isimdir
PIP-TZ / Seftazidim / Sefepim / Aztreonam / Meropenem / İmipenem-silastin / Siprofloksasin / Levofloksasin
- Bu sayılan AB'lerin tümüne dirençli olacak

Geriye hangi AB'ler kaldı ? : 4 yeni BL + Polimiksin-B/Kolistin, Amikasin(Tobramisin), Fosfomisin IV (fosA).

Kadri SS, et all. Clin Infect Dis 2018; 67(12): 1803-14.

Anti-Pseudomonal Yeni Antibiyotikler (Novel BL'lar)

1-Seftolozan-Tazobaktam

2-Seftazidim-Avibaktam

3-İmipenem-Silastin-Relebaktam (Meropenem-Vaborbaktam: CLSI eşik değeri ve FDA onayı yok)

4-Sefiderokol

DTR-*P.aeruginosa* enfeksiyonlarında tedavi

Seftolozan-Tazobaktam; DTR-*P.aeruginosa* KDE'de ilk tercih (Seftolozan PBC hidrolizine daha dirençli)(Türkiyede geri ödemedede değil)

Eğer DTR-*P.aeruginosa* KDE'de CAZ-AVI (duyarlı ise) önerilmektedir

Enfeksiyon kaynağı	İlk tercih AB	Alternatif AB (ilk tercih AB yoksa)
Sistit (non-komplike)	Seftolozan-Tazobaktam, CAZ-AVI, İmipenem-silastin-relebaktam, Sefiderokol	Tobramisin veya Amikasin (Tek doz) Kolistin
PN ve kÜSE	Seftolozan-Tazobaktam, CAZ-AVI, İmipenem-silastin-relebaktam, Sefiderokol	Tobramisin veya Amikasin (günde tek doz)
Üriner sistem dışı enfeksiyonlar	Seftolozan-Tazobaktam, CAZ-AVI, İmipenem-silastin-relebaktam,	Sefiderokol

Metalo-beta laktamaz üreten DTR-*P.aeruginosa*: Sefiderokol

DTR-*P.aeruginosa* : CAZ-AVI tedavisi altında direnç gelişebilir

DTR-*P.aeruginosa* enfeksiyonlarında kombinasyon terapisi: Seftolozan-Tazobaktam, CAZ-AVI, İmipenem-silastin-relebaktam, Sefiderokol : Duyarlı ise kombinasyon önerilmez

DTR-*P.aeruginosa* pnömonilerinde; ek nebulize antibiyotik kullanılmasını önerilmemektedir.

IDSA 2024 Guidance

Registry-Based Retrospective Cohort Study of Mortality among Adults Admitted to Intensive Care Units in Istanbul with Hospital Acquired *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream-Infection between 2014–2021

by Okan Derin ^{1,2,*}  , Meyha Şahin ³  , Ridvan Dumlu ⁴ , Sedef Başgönül ⁵ , Ahmet Doğukan Bayrak ^{2,6}  , Şevval Arduç ^{6,7}  , Sümeyye Bayram ^{4,6}  , Nurlana Mikaliyova ³ , Arzu Kantürk ⁴ , Ahsen Öncül ² , Dilek Yıldız Sevgi ^{2,6}  , Serap Gençer ⁵  , Banu Bayraktar ^{6,7} , İlyas Dökmetaş ^{2,6}  and Ali Mert ^{8,*} 



- 2014-2021 yılları arasında
- İstanbul / 4 Merkez YBÜ/ 157 *P. aeruginosa* KDE/ %52 (n:81) DTR-*P.aeruginosa*
- 30 günlük ölüm oranı %44,6 (70/157)
- Yüksek Charlson Eşlik Eden Hastalık İndeksi (CCI) skoru, şiddetli sepsis, primer kan dolaşımı enfeksiyonu, COVID-19 pandemi döneminde olmak ve MDR suşunun neden olduğu enfeksiyon mortalite ile ilişkili risk faktörleri
- MDR ve DTR *P. aeruginosa* kan dolaşımı enfeksiyonları olan hastalarda kombinasyon tedavisi ile iyileştirilmiş 30 günlük sağkalım oranları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koymuş.

Tedavi İçin Güncel Sorunlar

- *P. aeruginosa* dirençli izolatların görülme sıklığı artmakta ☹️
- DTR-*P. aeruginosa* görülme oranları yüksek☹️
- *Seftolozan Tazobaktam Türkiye'de ruhsat aldı ancak geri ödemedede değil* ☹️
- *Seftazidim Avibaktam sınırlı durumlarda kullanıma imkan vermekte* ☹️
- *Polimiksinler ve novel BL'ları karşılaştıran çalışmalarda polimiksinler artmış mortalite ile ilişkilendirilmiş ve rehberde sistit dışında önerilmemekte*☹️
- *IV Fosfomisin (Antibiyogram önerisi eksikliği EUCAST/CLSI), tedavi sırasında direnç riski (fosA)☹️*

Teşekkür ederim.

