

MRSA – VRE

Enfeksiyonlarında Tedavi

Doç. Dr. Derya ÖZTÜRK ENGİN

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

EKMUD-2017



MRSA enfeksiyonları

Oksasilin $MİK \geq 4 \mu/mL$ üzerinde ise MRSA

MRSA in the Community



Toplum kaynaklı MRSA

MRSA in Healthcare Settings



Hastane kaynaklı MRSA

- Hastane başlangıçlı
- Toplum başlangıçlı

MRSA için risk faktörleri

- ❖ Geçirilmiş operasyon, hastane yatışı
- ❖ İnvaziv girişim
- ❖ MRSA enfeksiyonu veya kolonizasyonu
- ❖ Antibiyotik kullanımı
- ❖ Uzun süreli hastane yatışı
- ❖ Cerrahi alan enfeksiyonu
- ❖ YBÜ, yanık ünitesinde yatış
- ❖ Endotrakeal, trakeostomi, nazogastrik tüp yerleştirilmesi
- ❖ Parenteral nütrisyon, enteral beslenme

Paintsil E. Curr Opin Pediatr. 2007;19(1):75-82.

Gorwitz RJ. Pediatr Infect Dis J. 2008;27(1):1-7

Chambers HF. Emerg Infect Dis 2004;39:47

Davis KA et al. Clin Infect Dis 2004;39(6):776-82.

MRSA kaynaklı deri-yumuşak doku enfeksiyonları

Epidermis

İmpetigo

Dermis

Folikülit

Fronkül

Karbonkül

Hidroadenitis supurativa

Subkutan doku

Erizipel, sellülit

Nekrotizan fasiit

Kas dokusu



Folikülit



Lokal antiseptik

Fronkül



- Lokal tedavi
 - Tekrarlayan epizotlarda, nazal taşıcılığın eradikasyonu gerekebilir
 - Üst dudak ve burun bölgesindeki fronkül intrakraniyel venlerde tromboflebite neden olabilir
 - IV antibiyotik tedavisi önerilir
-
- Sistemik semptomları olan gençlerde, şiddetli hemorajik pnömoni veya nekrotizan fasiit hatırlanmalı

Karbonköl



- Bakteriyemi kaynağı olabilir parenteral antibiyotik gerekebilir

Mastit



- Süt verme tekniğinde değişiklikler, süt stazının engellenmesi
- Ateş, ağrı, sistemik semptomlar varsa antibiyotik
- Abse gelişirse aspirasyon veya cerrahi drenaj

Cerrahi alan enfeksiyonu



- Yüzeysel enfeksiyonda pansuman+ 7-10 gün tedavi
- Derin yapılar (osteomyelit) etkilenmişse, yabancı cisim varsa daha uzun süreli tedavi (4-6 hafta)

Pürülan sellülit

- Klindamisin
 - TMP-SMX
 - Doksisisiklin
 - Minosiklin
 - Linezolid
- 5-10 günlük tedavi

Pürülan olmayan selülit

- Klindamisin
 - TMP-SMX
 - Linezolid
- 5-10 günlük tedavi

Komplike deri yumuşak doku enfeksiyonu

- Vankomisin
 - Linezolid
 - Daptomisin
 - Klindamisin
- 14 günlük tedavi

Rifampisin tek başına veya kombinasyon tedavisinde kullanılmamalı

MRSA bakteremisi



Pozitif kan kültürü ve aşağıdakiler;

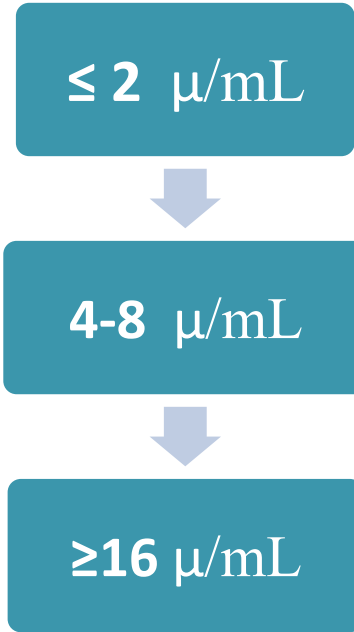
- ❖ İmplantе prostetik materyallerin çıkarılmış olması
- ❖ Endokarditin dışlanması
- ❖ Başlangıç kültüründen sonra 2-4 günlerde alınan kan kültürlerinde MRSA ürememesi
- ❖ Etkili tedavi başlangıcından 72. saat içerisinde ateşin düşmesi
- ❖ Metastatik odak olmaması

durumunda komplike olmayan baktariyemi olarak tanımlanır

MRSA bakteremisinde tedavi

- Komplike olmayan bakteremide daptomisin 6 mg/kg/gün veya vankomisin ile 2 haftalık tedavi
- Komplike bakteremide daptomisin 8-10 mg/kg/gün veya vankomisin ile 4-6 haftalık tedavi
- MRSA bakteremisi veya doğal kapak endokarditinde tedaviye gentamisin veya rifampisin ilavesi önerilmez

S.aureus'ta vankomisin direnci



- ❖ Bir meta analiz : Vankomisin MİK ≥ 1.5 mg/L olması yüksek mortalite ile ilişkili

van Hal SJ et al. Clin Infect Dis.2012;54(6):755-71.

- ❖ Heteroresistan MRSA suşlarında tedavi yetersizliği

Cosgrove SE et al. Clin Infect Dis 2008;46:S386-93.

Dirençli MRSA bakteremisinde tedavi

- Devam eden bakteremide kaynak belirlenmeli, kaynağın kontrolü sağlanmalı
- Yüksek doz daptomisin 10 mg/kg + gentamisin, rifampisin, linezolid, TMP-SMX veya diğer bir beta laktam
- Vankomisin veya daptomisin duyarlılığında azalma varsa kinupristin-dalfopristin, TMP-SMX, linezolid, televansin (tek başına veya kombine)

Dirençli MRSA bakteremisinde tedavi kombinasyonları

- Daptomisin +seftarolin veya diğer beta laktamlar
- Vankomisin+ seftarolin veya diğer beta laktamlar
- Daptomisin +trimetoprim-sulfametoksazol

Dhand A, et al. Clin Infect Dis 2011;53:158–163.

Barber KE et al. J Antimicrob Chemother. 2015 Feb;70(2):505-9.

Barber KE et al. J Antimicrob Chemother. 2015 Jan;70(1):311-3.

Claeys KC et al. Antimicrob Agents Chemother 2015 Apr;59(4):1969-76

MRSA bakteremisi

Antibiyotik	Doz	Özellik
Vankomisin	15-22.5 mg/kg 2x1	Yavaş bakterisidal. MİK duyarlı gelse bile tedavi yetersizliği
Daptomisin	6 mg/kg/gün Bazı vakalarda 8-12 mg/kg/gün	Bakterisidal. Tedavi sırasında ilaç direnci bildirilmiş
Linezolid	600 mg 2x1	Bakteriostatik. Oral formun biyoyararlanımı iyi. Tedavi yetersizliği bildirilmiş
TMP-SMX	10-15 mg/kg gün	Bakterisidal. Vankomisin, TMP-SMX karşılaştırıldığı çalışmada, vankomisin daha üstün
Klindamisin	600-900 mg, 3x1	Bakteriostatik. MSSA bakteremisinin tedavisinde yetersizlik, monoterapi önerilmez.
Tigesiklin	2x50 mg	Bakteriostatik. Baktereminin tedavisi için serum düzeyi yetersiz
Teikoplanin	400 mg /gün	Vankomisinden daha az nefrotoksisite

Cosgrove SE et al. Clin Infect Dis 2008;46:S386-93.

Deresinski S. Clin Infect Dis 2005;15;40(4):562-73.

Cavalcanti AB et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(6):CD007022.

MRSA endokarditinde tedavi

Doz Serum vankomisin düzeyi ≥ 20 mg/L.
Vankomisin için AUC/MİK > 400 **k**

- Vankomisin
 - Daptomisin
 - TMP-SMX + Klindamisin
- 4-6 hafta tedavi

- Vankomisin+
 - Rifampisin+
 - Gentamisin (2 hafta)
- Tedavi süresi en az 6 hafta

Vankomisin MİK değeri > 1 mg/L ise daptomisin daha üstün
Rifampisin, vankomisin ve gentamisinden 3-5 gün sonra başlanır

MRSA pnömonisinde tedavi

VANKOMİSİN

- Akciğer parankiminde düşük konsantrasyon
- Vankomisin MİK değerinde artış
- $AUC/MİK > 400$ ise klinik sonuçlar daha iyi

Moise-Broder PA et al. Clin Pharmacokinet.2004;43(13):925-42.

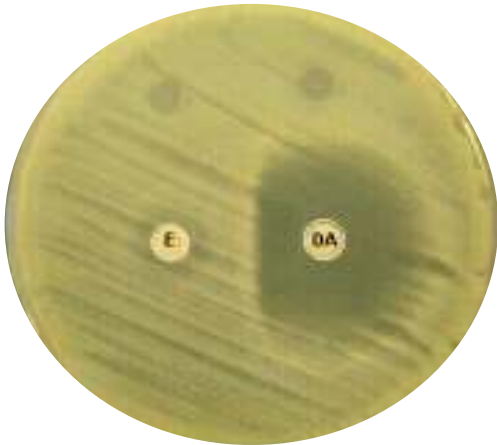
LINEZOLID

- Akciğer parankiminde yüksek konsantrasyon
- Daha iyi farmakokinetik profil
- Düşük nefrotoksisite

Carballo N Farm Hosp. 2017 Mar 1;41(2):187-203.

MRSA pnömonisinde tedavi

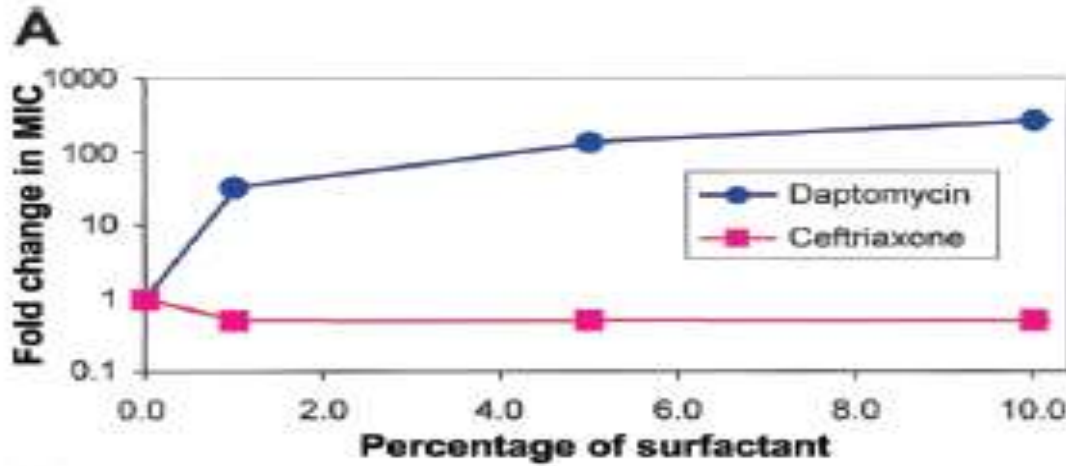
- Daha invaziv seyirli nekrotizan pnömoni tablosu
- Panton- valentine lökosidin (+)
- Toksin inhibe edici etkisi nedeniyle tedavi, klindamisin veya linezolid önerilir



Micek ST et al. Chest 2005;128(4):2732-8.

Woodhead M et al. Clin Microbiol Infect 2011; 6:1-24.

MRSA pnömonisinde tedavi



- Daptomisin akciğerde surfaktan tarafından inhibe edilir
- MRSA pnömonisinde kullanılması önerilmez

Silverman JA. J Infect Dis 2005;191(12):2149-52.

Table 4. Recommended Initial Empiric Antibiotic Therapy for Hospital-Acquired Pneumonia (Non-Ventilator-Associated Pneumonia)

Not at High Risk of Mortality ^a and no Factors Increasing the Likelihood of MRSA ^{b,c}	Not at High Risk of Mortality ^a but With Factors Increasing the Likelihood of MRSA ^{b,c}	High Risk of Mortality or Receipt of Intravenous Antibiotics During the Prior 90 d ^{a,c}
One of the following:	One of the following:	Two of the following, avoid 2 β -lactams:
Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h	Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h	Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h
OR	OR	OR
Cefepime ^d 2 g IV q8h	Cefepime ^d or ceftazidime ^d 2 g IV q8h	Cefepime ^d or ceftazidime ^d 2 g IV q8h
OR	OR	OR
Levofloxacin 750 mg IV daily	Levofloxacin 750 mg IV daily Ciprofloxacin 400 mg IV q8h	Levofloxacin 750 mg IV daily Ciprofloxacin 400 mg IV q8h
	OR	OR
Imipenem ^d 500 mg IV q6h	Imipenem ^d 500 mg IV q6h	Imipenem ^d 500 mg IV q6h
Meropenem ^d 1 g IV q8h	Meropenem ^d 1 g IV q8h	Meropenem ^d 1 g IV q8h
	OR	OR
	Aztreonam 2 g IV q8h	Amikacin 15–20 mg/kg IV daily Gentamicin 5–7 mg/kg IV daily Tobramycin 5–7 mg/kg IV daily
		OR
		Aztreonam ^e 2 g IV q8h
	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg \times 1 for severe illness)	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg IV \times 1 for severe illness)
	OR	OR
	Linezolid 600 mg IV q12h	Linezolid 600 mg IV q12h
		If MRSA coverage is not going to be used, include coverage for MSSA. Options include: Piperacillin-tazobactam, cefepime, levofloxacin, imipenem, meropenem. Oxacillin, nafcillin, and cefazolin are preferred for the treatment of proven MSSA, but would ordinarily not be used in an empiric regimen for HAP.
		If patient has severe penicillin allergy and aztreonam is going to be used instead of any β -lactam-based antibiotic, include coverage for MSSA.

MRSA menenjitinde tedavi

- Vankomisin 2 hafta, bazı uzmanlar rifampisinin ilavesini önermekte
- Alternatif tedavi; linezolid veya TMP-SMX

Liu C et al. Clin Infect Dis. 2011;52:e18-55

- Vankomisin ve linezolid tedavisi alan 12 olgu
- Linezolid, vankomisinden daha başarılı

Naesens R, et al. J Med Microbiol 2009; 58(9):1247-51

Hastane kaynaklı MRSA menenjit/ventrikülit

- Vankomisin ilk seçenek
- Vankomisin MİK değeri $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ise linezolid, daptomisin, TMP-SMX
- Özellikle şant veya dren varsa ve duyarlı ise rifampisin
- İntraventriküler tedavi, intravenöz tedaviye yetersiz cevap alındığında uygulanmalı

Tunkel AR et al. Clin Infect Dis. 2017 Feb 14.

- Vankomisinin intravenöz + intraventriküler uygulaması yan etki olmaksızın vankomisinin BOS konsantrasyonunu artırır

Chen K et al. J Crit Care 2015;30(1):218.e1-5.

İntraventriküler Tedavi

Antibiyotik	İntraventriküler Doz	BOS geçişi (%)
Vankomisin	5-20 mg	1-5
Daptomisin	2-5 mg	2-6
Gentamisin	4-8 mg	minimal
Amikasin	5-50 mg	minimal

Vankomisin ve gentamisin için

- Ventrikül hacmi /volümü
- 24 saatlik eksternal ventrikül drenajına göre doz ayarı

Menenjit/ventrikülitte tedavi süresi

- Tekrarlayan kültürlerde üreme varsa tedavi süresi son kültürden itibaren 14 gün
- İnfekte ise şant/EVD/derin beyin uyarı araçları/intratekal infüzyon pompaları çıkarılmalı
- Yeni şant son negatif kültürden 10 gün sonra yerleştirilebilir

MRSA osteomyelitinde tedavi

- **Vankomisin**
- **Daptomisin**
- TMP-SMX + rifampisin
- Linezolid
- Klindamisin

Alternatif Tedavi

Rifampisin +

- Doksisisiklin/
- Klindamisin/
- Florokinolon

- Cerrahi debritleme, eşlik eden yumuşak doku absesinin drenajı gerekli
- Tedavi süresi 8 hafta, debritleme yapılmadıysa veya kronik enfeksiyon varsa ek 1-3 ay daha

MRSA osteomyelitinde tedavi

- Debritman yetersizse ve parenteral tedavi tamamladıktan sonra akut faz reaktanları düşmediyse oral olarak TMP-SMX +rifampisin, linezolid, klindamisin ile konsolidasyon tedavisi
- Tedavi süresi en sonra debritlemeden sonra en az 6 hafta
- İnfekte ortopedik cihazın kaldığı durumda akut enfeksiyon bulguları kaybolana kadar parenteral, sonrasında oral tedavi. Süre kesin değil

MRSA protez enfeksiyonlarında tedavi

Debridman İmplant Retansiyonu

- Protez fikse-iyi
- Dışa açılan sinüs yok
- Duyarlı mikroorganizmalar etken
- Enfeksiyon semptomları 3 haftadan
- Operasyon süresi 4 haftadan kısa

Vankomisin/
Daptomisin/
Linezolid +
Rifampisin
2-6 hafta IV
Toplam 3/6 ay

Tek aşamalı replasman artroplastisi

- Totak kalça artroplastisi
- Operasyon bölgesindeki yumuşak doku iyi
- Elde edilen mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılık yüksek
- Kemik rezervi iyi
- Kemik greft gerekli değil

Vankomisin/
Daptomisin/
Linezolid +
Rifampisin
2-6 hafta IV
Toplam 3 ay

Siprofloksasin/levofloksasin/doksisiklin/TMP-SMX oral tedavide kullanılabilir

MRSA protez enfeksiyonlarında tedavi

İki aşamalı replasman artroplastisi

- Operasyon bölgesindeki yumuşak doku iyi değil
- Tedavisi güç mikroorganizma
- İyi fonksiyonel sonuç bekleniyorsa
- Reimplantasyon teknik olarak gecikecekse

Vankomisin/
Daptomisin/
Linezolid +
Rifampisin
6 hafta IV

Amputasyon sonrası

- Tüm infekte doku- yumuşak doku alınmış ise 24-48 saat
- Sepsis/bakteriyemi varsa daha uzun

MRSA üriner enfeksiyonlarında tedavi

- Tedavide antimikrobiyal duyarlılık sonuçları ve antibiyotiğin üriner sistemdeki konsantrasyonu önemli
- Tetrasiklin (renal yetmezlik varsa doksisiklin), TMP-SMX, nitrofurantoin uygun seçenekler
- Kinolon kullanımında direnç gelişebilir
- Dirençli olgularda glikopeptid tedavi

VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOKLAR

$\leq 4 \mu/\text{mL}$



8-16 μ/mL

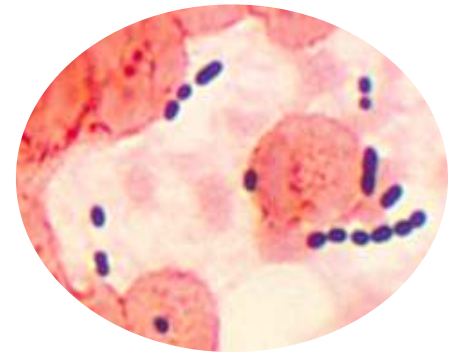


$\geq 32 \mu/\text{mL}$



**Vankomisin
önerilmez**

VRE BAKTEREMİSİ



- Hastane kaynaklı baktereminin en yaygın kaynağı intravasküler veya üriner kateterler
- İntra-abdominal, pelvik, safra yolları, yara ve kemik de kaynak oluşturabilir
- İleri yaş, altta yatan hastalık, daha önce antibiyotik kullanımı risk faktörü

❖ VRE bakteriyemilerinden kaynaklanan mortalite oranı %37-76

Garbutt JM, et al. Clin Infect Dis.2000; 30:466-72

VRE BAKTEREMİSİ

- İki veya daha fazla pozitif kan kültürü
- Tek kan kültürü + sepsis bulguları
- Tek kan kültürü+ diğer steril bir alanda üreme

- Endokardit şüphesi olmayan ve kritik olmayan hastalarda enterokokkal bakteriyemi monoterapi ile tedavi edilebilir

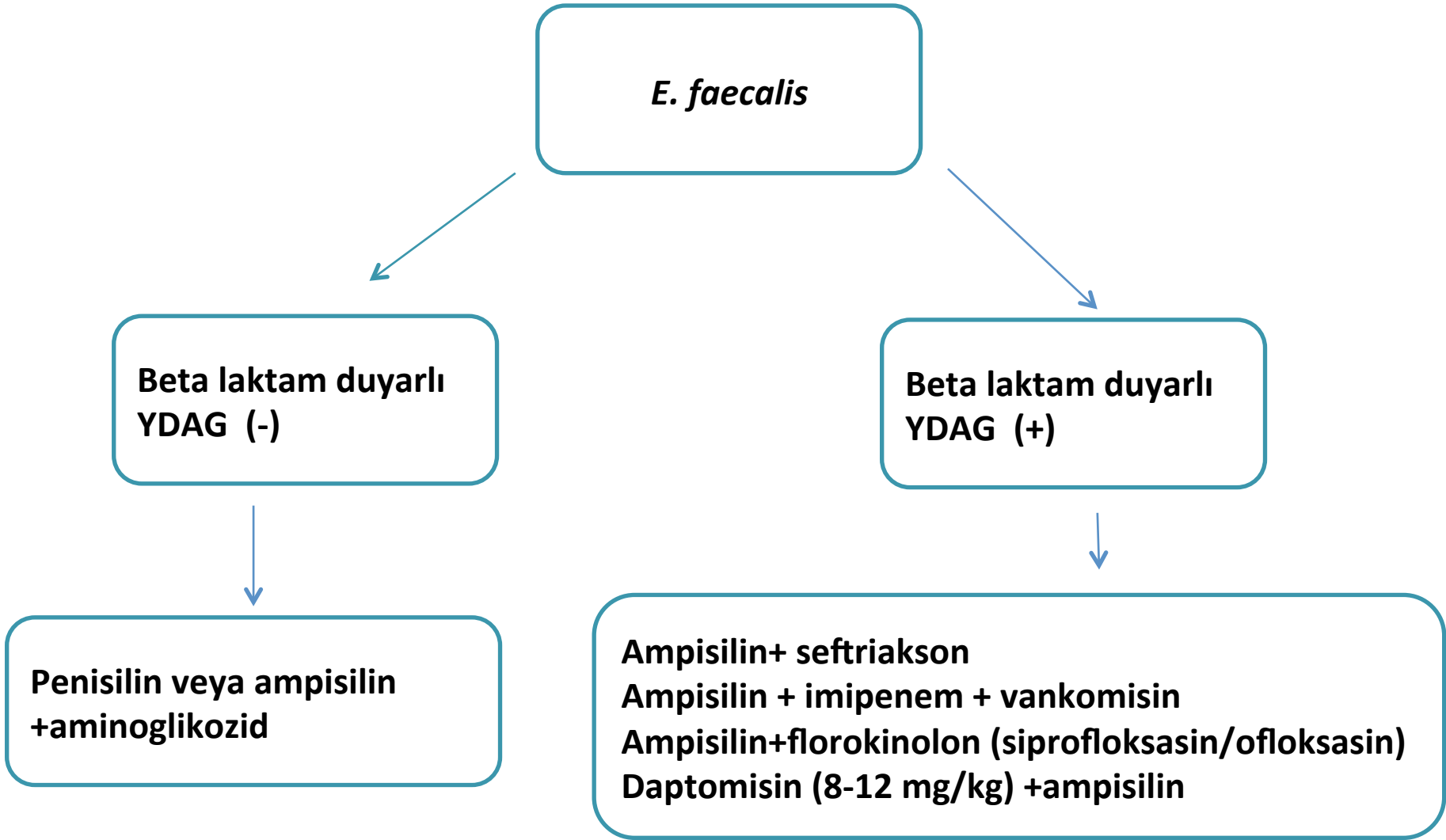
Graninger W et al. Clin Infect Dis.1992;15(1):49-57.

Gullberg RM et al. Rev Infect Dis.1989;11(1):74-85.

Watanakunakorn C et al. Clin Infect Dis. 1993; 17(1):74-8.

- İnvasküler kateter kaynak olduğunda tek başına kateteri çıkarmak yeterli olabilir

VRE- Şiddetli Enfeksiyonlarda Tedavi



VRE- Şiddetli Enfeksiyonlarda Tedavi

E. faecium

Ampisilin $MiK \leq 64$ g/ml
YDAG (-)

Yüksek doz (YD) ampisilin +aminoglikozid

Ampisilin $MiK \leq 64$ µg/ml
YDAG (+)

YD ampisilin+ YD daptomisin
YD ampisilin + kinupristin/dalfopristin
YD ampisilin + imipenem ($MiK < 32$)

Ampisilin $MiK > 64$ g/ml
YDAG (-)

YD daptomisin+ aminoglikozid+diğer aktif ab
Kinupristin/dalfopristin+ diğér aktif ab
Linezolid diğér ± aktif ab

Ampisilin $MiK > 64$ g/ml
YDAG (+)

YD daptomisin+ diğér aktif ab
Kinupristin/dalfopristin+ diğér aktif ab
Linezolid diğér ± aktif ab

VRE Endokarditi



- Daptomisin 10 mg/kg + ampicilin 200 mg/kg/gün
- Linezolid 2x600 mg İV/PO \geq 8 hafta
- Kinupristin-dalfopristin \geq 8 hafta (*E. faecalis*'te inaktif)
- Daptomisin + ertapenem/seftarolin



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehv319

VRE menenjitinde tedavi

Ventrikulostomiye eşlik eden menenjitte kinupristin-dalfopristin
İV +intratekal başarılı

Williamson JC et al. Clin Neurol Neurosurg. 2002 Jan;104(1):54-6.

Linezolid ile başarılı tedavi

Milstone AM et al. Pediatr Neurosurg. 2007;43(5):406-9.

Maranich AM et al. Mil Med. 2008 Sep;173(9):927-9.

Yılmaz A et al. J Neurosurg Pediatr. 2010 May;5(5):443-8



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Central nervous system infections due to vancomycin-resistant enterococci: case series and review of the literature



Jeffrey S. Wang^{a,*}, Katie Muzevich^b, Michael B. Edmond^c, Gonzalo Bearman^c,
Michael P. Stevens^c

- 37 VRE menenjitisi
- Linezolid (24), kloramfenikol (12), kinupristin-dalfopristin (9), daptomisin (9) en sık kullanılan antibiyotikler
- Gentamisin ve rifampisin (8 hastada) en sık kombinasyonda tercih edilen antibiyotik
- Kombinasyon tedavisinde %68 klinik ve mikrobiyolojik kür
- İntraventriküler uygulama yapılan hastalarda %83 klinik-mikrobiyolojik kür

VRE üriiner enfeksiyon

- Üriiner sistem kolonizasyonu, komplike olmayan sistit, piyelonefrit, perinefritik apse ve prostatit
- Kolonizasyon - enfeksiyon ayırımını yapmak zor
- Sadece kateteri çıkarmak bakteri eradikasyonu için yeterli olabilir.



VRE - üriner enfeksiyon

Sistit

Ampisilin duyarlı
(MIK ≤ 8 mg/L)

(-)

Nitrofurantoin veya doksisiklin
Fosfomisin, linezolid veya
daptomisin

(+)

*Ampisilin veya amoksisilin
Alternatif
*Nitrofurantoin veya
doksisiklin
*Fosfomisin, linezolid veya
daptomisin

(+)

*Ampisilin+ gentamisin
veya streptomisin
Alternatif
*Daptomisin
*Linezolid veya kinopristin/
dalfopristin

Piyelonefrit, bakteremi,
ürosepsis

Ampisilin duyarlı
(MIK ≤ 8 mg/L)

(-)

*Daptomisin
Alternatif
Linezolid veya
kinopristin/dalfopristin

Kombinasyon tedavileri

- Daptomisin+ gentamisin ±ampisilin veya seftarolin
- Daptomisin + tigesiklin
- Daptomisin+ gentamisin + rifampisin
- Ampisilin+florokinolon

Arias CA et al. Clin Infect Dis.2007 Nov 15;45(10):1343-6.

Sakoulas G et al.Antimicrob Agents Chemother 2014;58(3):1494-500

Jenkins I et al. J Hosp Med 2007 Sep;2(5):343-4.

Stevens MP et al. Clin Infect Dis. 2005 Oct 15;41(8):1134-42.

Tripodi MF et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998 Oct;17(10):734-6.

SONUÇ

- Dirençli gram pozitif enfeksiyonlarda mortalite oranları yüksek
- Direnç oranlarındaki artış devam etmekte
- Enfeksiyon alanı, enfeksiyonun şiddeti , mikroorganizmanın ve kullanılacak antimikrobiyalin özellikleri tedavi seçiminde etkili olmalı



İlginiz için teşekkürler