

# **Dirençli Gram-Negatif Bakteriyel Enfeksiyonlarda Tedavi Yaklaşımları**

## **Kolistin dirençli gram-negatif bakteriler**

Prof.Dr.Gürdal YILMAZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

TRABZON

# Polimiksinler

- Polipeptid antibiyotiklerden (A,B,C,D,E)
- Polimiksin B ve polimiksin E tedavi amacıyla kullanılmaktadır
- Gram negatif bakterilere etkilidir

# Etki Mekanizması

- Hedefi hücre membranıdır
  - Hücre permeabilitesini bozar
    - Katyonik peptid olan kolistin, bakteri dış membranındaki anyonik LPS ile elektrostatik olarak etkileşir
    - Hücre membranında düzensizlik
    - LPS'yi stabil tutan magnezyum ve kalsiyumun yerini değiştirir
    - Permeabilite bozukluğu sonucu ölüm
- Anti-endotoksin etki
- Konsantrasyona bağımlı etki

# Kolistin Tarihçe

- Polimiksin grubu antibiyotik
  - Polimiksin E
- İlk izolasyon 1949'da Japonya'da *Bacillus polymyxa var. colistinus*'tan
- 1959'da klinik kullanıma giriş

1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010

Discovery Void

Salvarsan

Penicillin

Sulfonamide

Streptomycin

Bacitracin

Nitrofurans

Chloramphenicol

Polymyxin

Chlortetracycline

Cephalosporin

Pleuromutilin

Erythromycin

Isoniazid

Vancomycin

Streptogramin

Nalidixic acid

Trimethoprim

Lincomycin

Fusidic acid

Fosfomycin

Metronidazole

Mupirocin

Rifamycin

Carbapenem

Novobiocin

Oxazolidinone

Cycloserine

Monobactam

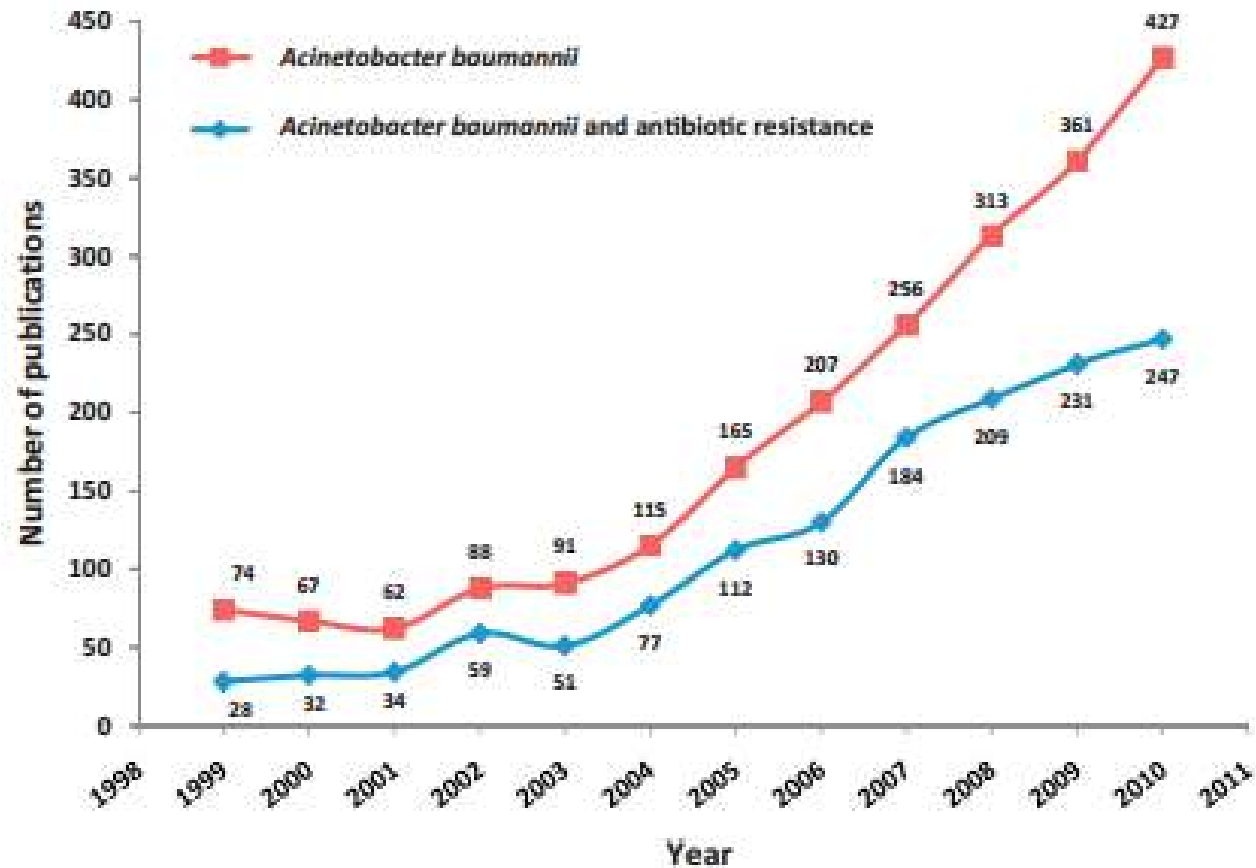
Daptomycin



# Kolistin (Polimiksin E) Tarihçe

- Ciddi yan etkiler
  - nefrotoksik (akut tübüler nekroz) ve nörotoksik
- Topikal kullanım
  - Gastrointestinal sistem dekontaminasyonu (terkedildi)
  - Kistik fibrozlu hastalarda aerosol kullanım
- 1970'lerde daha az toksik antibiyotikler
  - Daha çok rezerv konumunda tutulmaya başlanmış
  - Topikal ya da oral ajan olarak tercih edilmiştir.

# Dirençli Mikroorganizmalar



**Fig. 1.** Number of citations found in PubMed from 1999 to the end of 2010 using either '*Acinetobacter baumannii*' or '*Acinetobacter baumannii* and antibiotic resistance'.

# Kolistin

## Denize düşen yılanı sarılır



Günümüzde çoğul dirençli gram negatif infeksiyonların tedavisinde kullanılmakta



# Çoğul Dirençli Mikroorganizmalar

## Antimikrobiyal direnç

- Çoğul dirençli gram negatiflerde artış
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Acinetobacter baumannii*
  - *Klebsiella pneumoniae*
- Gram negatif bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar
  - İntraabdominal
  - Üriner sistem
  - Ventilasyon-ilişkili pnömoni
  - Bakteremi
- Çoğul dirençli gram negatiflerle salgınlar

# Tanımlamalar

- Çok ilaca dirençli mikroorganizma (Multiple drug resistant, MDR)
  - $\geq 3$  grup antibiyotiğe dirençli olan mikroorganizmalar:
    - Sefalosporin (sadece seftazidim veya sefepim), aminoglikozid, florokinolon, karbapenem ve piperasiline dirençli,
- Genişlemiş ilaç dirençli (Extensively “drug” resistant) (XDR) mikroorganizma;
  - kolistin ve tigesiklin hariç tüm antibiyotiklere dirençli,
- Pan “drug” rezistan (PDR) mikroorganizma;
  - kolistin ve tigesiklin dahil tüm antibiyotiklere dirençli

# Kolistin Etki Spektrumu

- Dar spektrumlu ve bakterisidal

- Primer kullanım alanı

- *P.aeruginosa*

- *A.baumannii*

- *K.pneumonia*  
infeksiyonları

- Özellikle de kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli

- Etkili olduğu diğer patojenler

- *Escherichia coli*

- Bazı *Enterobacter spp*

- *Klebsiella spp*

- *Haemophilus influenzae*

- *Bordetella pertussis*

- *Legionella pneumophila*

- *Salmonella spp*

- *Shigella spp*

- *Stenotrophomonas maltophilia*

# Kolistin Etki Spektrumu

- Kolistine dirençli patojenler
  - *Burkholderia cepacia*,
  - *Serratia marcescens*,
  - *Moraxella catarrhalis*,
  - *Proteus spp*,
  - *Providencia spp*,
  - *Morganella morganii*
- Doğal dirençli mikroorganizmalar
  - Gram pozitif bakterilerin ve gram negatif kokların tümü
- Değişken dirençli mikroorganizmalar
  - *Aeromonas*, *Vibrio*, *Prevotella* ve *Fusobacterium spp*

Kolistin ile ilgili çalıřmalarda  
neler var?

# Kolistin

- 2000'li yıllarda Kolistin ile ilişkili çok sayıda toksik etki bildirilmesine rağmen iyileştirilmiş farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine bağlı olarak kolistinin etkili ve relatif olarak güvenli olduğu bildirilmiştir

# Kolistin

- 2000-2007, Atina
  - 258 MDR gram negatif,
    - 170 *A. baumannii* -68 *P. aeruginosa* -18 *K. pneumoniae* -1 *S. maltophilia* -1 *E. cloacae*
  - 135 izolat sadece kolistine duyarlı
  - Tedavi başarısı
    - Kolistin + Meropenem %83.3
    - Kolistin + Pip/Tazo %64.7
    - Kolistin + Amp/Sulb %75
    - Kolistin + Diğer %61.3

# Kolistin

- Türkiye, 2009 –2012, 27 merkez (III. basamak), retrospektif XDR- *A.baumannii* kan dolaşımı enfeksiyonu
  - 36 Kolistin ve 214 Kolistin + ikinci antibiyotik
    - 102 kolistin + karbapenem
    - 69 kolistin + sulbaktam
    - 43 kolistin + diğer
  - Kolistin monoterapi ve kombinasyon tedavileri benzer
  - Kombinasyonlar arasında fark yok



# Kolistin

- Yoğun bakımda randomize (1:1), açık etiketli 210 XDR-A.baumannii,
  - Kolistin ve Kolistin +Rifampisin
    - Kolistin + rifampisin: mikrobiyolojik eradikasyon anlamlı yüksek ( $p=0.034$ )
    - İnfeksiyon ilişkili ölüm, hastanede kalış süresi benzer
    - Kolistin + rifampisin: 30 günlük mortaliteyi azaltmıyor

Kolistin direnci ile ilgili çalıřmalarda  
neler var?

# Kolistine Direnç

- Pitt ve ark. İngiltere'deki 17 hastaneden 417 *P.aeruginosa* izolatının
  - %3.1'inde Kolistin MIC değerinin 4 mg/L'den yüksek
- *Almanya'da P.aeruginosa* suşlarında kolistin direnci
  - mukoid izolatlarda %3.2,
  - non-mukoid izolatlarda %15.3

# Kolistine Direnç

- Yoğun bakım ünitesinde klinik örneklerde karbapenem dirençli *K.pneumoniae* izolatlarında
  - Kontopidou ve ark. %20 kolistin direnci,
  - Capone ve ark.da %36.1 kolistin direnci
- *A.baumannii*'de kolistin kullanım- direnç ilişkisi (Gilad et al)

## In vitro activity of colistin against nonfermentative gram-negative bacilli

Kolistinin non-fermentatif gram-negatif bakterilere in-vitro etkinliğinin değerlendirilmesi

**Giriş:** Çoklu ilaç direnci olan gram-negatif bakterilerdeki direnç problemi, yoğun bakım ünitelerinde hemen her gün karşılaşılan önemli bir sorundur. Kolistin, gram-negatif bakterilerin tedavisinde kullanılmış ancak nefrotoksisite nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Gram-negatif basillerde kolistin duyarlılığı saptanarak, kolistin duyarlılığı için bir sınır değer belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Yüz otuz iki çoklu ilaç direnci olan gram negatif bakteri test edildi. Minimum inhibitör konsantrasyon değerleri agar dilüsyon yöntemi ile belirlendi.

**Bulgular:** Duyarlılık sınırı  $\leq 4$  mg/L olarak kabul edildiğinde 55 *P. aeruginosa* suşunun 52'si (%94.1), 48 *A. baumannii* suşunun 46'sı (%95.8), 21 *S. maltophilia* suşunun 15'i (%71.4) ve 8 *B. cepacia* suşunun 1'i (%8.4) kolisitine duyarlı bulundu. Duyarlılık sınırı  $\leq 2$  mg/L olarak alındığında ise 55 *P. aeruginosa* suşunun 33'ü (%60), 48 *A. baumannii* suşunun 41'i (%85.4) kolisitine duyarlı bulunurken, *S. maltophilia* ve *B. cepacia* suşlarında duyarlılık saptanmadı.

**Sonuç:** Duyarlılık sınırı  $\leq 4$  mg/L olarak kabul edildiğinde kolistin in vitro koşullarda *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarına etkilidir. Kolistinin gram-negatif bakteriler için duyarlılık sınır değerinin belirlenebilmesi, daha çok sayıda klinik çalışma ile sağlanabilecektir.

Anahtar kelimeler: *Kolistin, Duyarlılık sınırı, Nonfermentatif bakteri*

## KTÜ, 5 yıllık Acinetobacter sonuçlarımız ANKEM 2011

Antibiyotik	2006 n:52 (%)	2007 n:55 (%)	2008 n:71 (%)	2009 n:67 (%)	2010 n:71 (%)	p
Sefepim	12/50 (24)	12/55 (22)	7/71 (10)	11/65 (17)	10/71 (14)	0.223
Sefotaksim	6/51 (12)	5/53 (9)	3/61 (5)	2/10 (20)	2/71 (3)	0.144
<b>Seftazidim</b>	<b>12/50 (24)</b>	<b>12/55 (22)</b>	<b>7/71 (10)</b>	<b>5/66 (8)</b>	<b>11/71 (15)</b>	<b>0.0495</b>
Amikasin	28/51 (55)	24/54 (44)	28/71 (39)	29/66 (44)	28/71 (39)	0.454
Gentamisin	16/51 (31)	14/55 (25)	10/71 (14)	17/66 (26)	19/71 (27)	0.216
<b>Siprofloksasin</b>	<b>29/52 (56)</b>	<b>30/55 (55)</b>	<b>15/66 (23)</b>	<b>9/43 (21)</b>	<b>15/71 (21)</b>	<b>0.00001</b>
<b>Levofloksasin</b>	<b>35/51 (67)</b>	<b>34/53 (64)</b>	<b>17/70 (24)</b>	<b>17/66 (26)</b>	<b>20/71 (28)</b>	<b>0.00001</b>
<b>İmipenem</b>	<b>48/49 (98)</b>	<b>53/55 (96)</b>	<b>41/71 (58)</b>	<b>21/66 (32)</b>	<b>21/71 (30)</b>	<b>0.00001</b>
<b>Meropenem</b>	<b>51/51 (100)</b>	<b>53/54 (98)</b>	<b>41/67 (61)</b>	<b>21/66 (32)</b>	<b>21/71 (30)</b>	<b>0.0001</b>
<b>Sefoperazon/ sulbaktam</b>	<b>20/20 (100)</b>	<b>25/39 (64)</b>	<b>25/56 (45)</b>	<b>10/22 (45)</b>	<b>23/38 (61)</b>	<b>0.0004</b>
Piperasilin/sulbaktam	4/25 (16)	12/53 (23)	6/65 (9)	8/65 (12)	10/71 (14)	0.327
Ampisilin/sulbaktam	-	1/16 (6)	3/38 (8)	8/35 (23)	16/45 (36)	0.008
<b>Kolistin</b>	<b>-</b>	<b>1/1 (100)</b>	<b>8/8 (100)</b>	<b>40/40 (100)</b>	<b>71/71 (100)</b>	<b>1</b>
Tigesiklin	-	-	6/8 (75)	54/57 (95)	15/16 (94)	0.134

# KTÜ, 2011-2016 Acinetobacter Kolistin direnci

<u>Tarih</u>	<u>dirençli suş/toplam</u>	<u>direnç (%)</u>
• 2011	0/88	0
• 2012	0/95	0
• 2013	2/107	1.87
• 2014	9/116	<b>7.76</b>
• 2015	2/104	1.92
• 2016	3/104	2.88

# KTÜ, 2011-2016 Acinetobacter Kolistin direnci

- 2013,2015 ve 2016 yılındaki kolistin dirençli hastaların hepsi öncesinde kolistin kullanmıştı.
- 2014'de 5 hasta öncesinde kolistin kullanmışken, 4 hastanın kolistin kullanma öyküsü yoktu.



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu  
Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı

ULUSAL  
HASTANE ENFEKSİYONLARI  
SÜRVEYANS AĞI  
ÖZET RAPORU  
2015

# ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ ORANLARI

Tablo 25 . Antimikrobiyal Direnç Oranları\* ve Dağılımları.2015.

Antimikrobiyal Direnç Hızları				
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİ PATOJEN	Birim sayısı	Etken	Yüksek	Düşük
TÜRKİYE GENELİ				
VRE		2909	408	14.03
	397(85)	2879	1127	39.15
	311(103)	3641	2470	67.84
	467(169)	7224	3236	44.80
<i>Streptococcus pneumoniae</i> suşlarında ESBL	374(170)	7105	3153	44.38
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	351(203)	9979	6825	68.39
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	418(143)	5750	1740	30.26
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	351(203)	9979	442	4.43

Ülkemiz genelinde Kolistin dirençli *A.baumannii* oranı %4.43

## ÜNİVERSİTE HASTANELERİ

VRE	105(51)	1458	240	16.46
MRSA	36(31)	948	353	37.24
MRKNS	63(36)	1476	1089	73.78
E.Coli suşlarında ESBL	69(44)	2735	1228	
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> suşlarında ESBL	64(51)	2891		
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	63(54)			
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>				34.05
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>			125	3.25
<b>ÖZEL HASTANELER</b>				
	74(3)	217	44	20.28
	141(12)	604	185	30.63
	81(19)	536	215	40.11
	161(28)	1121	313	27.92
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> suşlarında ESBL	122(29)	958	278	29.02
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	105(37)	1132	362	31.98
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	145(24)	887	143	16.12
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	105(37)	1132	135	11.93

Özel hastanelerde Kolistin dirençli *A.baumannii* oranı %11.93

# Direnç mekanizması

- Adaptif / mutasyonel mekanizmalar

(Kolistin ve diğer polimiksinler arasında çapraz direnç mevcut)

- 1. Bakteri (-) yüklü yüzey LPS'lerini +Lipid A yapısını değiştirir
  - PmrA-PmrB regulatuar sistem PmrE ve PmrHFIJKLM gen ekspresyonunu sağlar LPS 'in fosfat gruplarına etanolamin ekler ve lipid A'ya aminoarabinoz ilişirir, böylece **katyonik polimiksinlerin bağlanma affinitesi azalır**
  - Gen ekspresyonunu uyaran çevresel faktörler;
    - Düşük PH
    - Yüksek demir konsantrasyonu
    - Düşük magnezyum konsantrasyonu

# Direnç mekanizması

- 2. Bakterilerin dış membran proteini OprH aşırı sentezlenir, membrandaki Mg yerlerine geçer ve kolistinlerin bağlanmasını engeller
  - PhoP-PhoQ regulatuar sistem OprH gen ekspresyonunu sağlar.
  - OprH proteinleri sentezlenir
  - eksojen poliaminler ve düşük magnezyum konsantrasyonu regulatuar sistemi uyarır

# Direnç mekanizması

- Kolistin direnci kazanmış bakterinin morfolojisi değişir
- Küresel bir şekil alır
- Pililerinin sayısı ve uzunluğu azalır
- Biyofilm oluşturamazlar

# Kolistin Direnci

- Duyarlılık testleri güvenilir mi?

# Duyarlılık Testleri

- Standardize edilmiş bir yöntem yok
- Tercih edilen yöntem;
  - Broth mikrodilüsyon
  - E test
- Disk diffüzyon metodu kullanılmamalı
  - Disk diffüzyon testi düşük düzey direnci atladığı için önerilmiyor.
- Agar dilüsyon ve Vitek2 kullanılabilir
  - Güvenirliği kanıtlanmamış





# Kolistin\* için MIK Breakpoints

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Enterobacteriaceae</i>	
	(mg/L)			(mg/L)		(mg/L)	
	H	O	D	H	D	H	D
<b>CLSI*</b>	≤ 2	4	≥8	≤ 2	≥4	-	-
<b>SFM</b>	≤ 2	-	>2	≤ 2	>2	≤ 2	>2
<b>EUCAST</b>	≤ 4	-	>4	≤ 2	>2	≤ 2	>2
<b>BSAC</b>	≤ 4	-	≥8	-	-	≤ 4	≥8

\*Landman D, Polymyxins revisited. Clin Mikr. Rev. 2008; 449-465

\* CLSI'a göre Kolistin disk 10 µg SFM'ye göre 50 µg içerir.

# Duyarlılık Testleri

- Çoklu antibiyotik direnci olan Gram (-) basillerde
  - sıvı mikrodilüsyon,
  - P-80 ekli sıvı mikrodilüsyon,
  - sıvı makrodilüsyon,
  - agar dilüsyon
  - E test (farklı markalara ait MHA ile)
  - TREK sensititre-(RUO)
- P-80 ekli sıvı mikrodilüsyon (yakın gelecekte referans yöntem)

# Kolistin Direnci

## Risk Faktörleri

- Kolistin kullanımı
  - Kolistin dirençli bakteri ile kolonizasyon veya infeksiyon
    - Kontopidou F. ve ark., Clin Microbiol Infec 2009
    - Matthaïou DK ve ark. , Crit Care Med 2000
- Sub-optimal doz veya uzamış monoterapi tedavi
  - Poudyal A ve ark., JAC 2008
- Kolistin heterodirenci varlığı
- Digestive sistem selektif dekontaminasyonu
  - Ah YM, Int J Antimicrobial Agents, 2014

# Kolistin direnci

- Kolistin heterodirenci
  - MİK 2 mg/L olan kolistin duyarlı izolatta kolistin varlığı devam ederse subpopulasyonlar ;
  - Kolistin tedavisi almışlarda
  - Suboptimal dozlarda kolistin kullananlarda
- Duyarlı popülasyonda  $10^{-7}$  ve  $10^{-8}$  sıklıkta

# Kolistin direnci

## Acinetobacter baumannii

- İspanya:
  - %19.1 direnç (Arroyo ve ark. 2005)
  - %40.6 direnç (Arroyo ve ark 2009)
- Avustralya:
  - Çalışılan izolatların %93.8 heterodirençli (Lie ve ark.)
- Kore:
  - 214 izolatın %27.9 dirençli (Yun Cai et al. 2012)

# Kolistin

- Kolistinin tek başına kullanımını kolistin direnci için önemli bir risktir
- Kombinasyon tedavisi önerilmektedir
- Kombinasyon tedavisi amaçları
  - Heterorezistan populasyonları engellemek
  - Sinerjistik etki

# Kolistin direnci

Multivariate analysis of risk factors for in-hospital mortality in patients with infection due carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP), adjusted for appropriate antibiotic treatment, combination therapy and removal of the infectious source

	OR (95% CI)	p
Charlson comorbidity score	1.42 (1.15–1.76)	0.001
Hospitalization in intensive-care unit	18.05 (3.90–83.51)	0.001
Bloodstream infection	4.92 (1.35–17.28)	0.01
Infection due to a colistin-resistant strain	4.15 (1.17–14.74)	0.02

- Kolistin dirençli *K.pneumoniae* %20-%100 mortalite
- İnfeksiyona bağlı ölüm oranı: %25-%71
- Kolistin direnci ölümü belirleyen bağımsız risk faktörüdür

# Kolistin Direnci

- Direncin nedeni kolistin kullanımı ve kromozomal mutasyon
  - Mutasyon engellenebilir mi?
    - Mutant engelleyici konsantrasyon (MEK) çalışmaları var
      - günlük dozlar ile bu düzeye çıkılamaz
    - Düşük doz kolistin, dirençli mutant subpopülasyonlarını çoğaltıyor.



# Kolistin Direncine karşı Antimikrobiyal Stratejiler

- Kolistin MİK > 0.5 mg/L ise yükleme dozu ile birlikte etkin bir ilaçla kombine olarak verilmelidir
  - Yükleme dozu ilk 48-72 saat için yetersiz dozu önüyor
  - Yükleme dozu ilk 48-72 saat için direnç indüksiyonunu önüyor

# Kolistin Direncine karşı Antimikrobiyal Stratejiler

- Kolistin kombinasyon tedavisi
  - Birçok çalışma var
    - İn vitro sinerjistik etkili kombinasyonlar
    - Kolistin direnç gelişimini önleyen kombinasyonlar
    - Kolistin direnç gelişimini önleyen inhaler veya intratekal uygulamalar
    - Vaka sunumları
    - İnfeksiyon kontrol uygulamaları

# KOMBİNE KULLANILDIĞI ANTİBİYOTİKLER

- Kombine kullanımında sinerji görülen antibiyotikler: <sup>1</sup>
    - Rifampisin
    - Beta laktamlar
    - Amikasin
    - Trimethoprim/STX
    - Siprofloksasin
    - İmipenem
    - Meropenem <sup>2</sup>
    - Tigesiklin
- MDR Gram Negatif bakterilere karşı

1. Falagas E M. Combination Therapy with IV Colistin for Management of Infections Due to MDR Gneg Bac in Patients without Cystic Fibrosis, 2005. Antimicrob Agents and Chem.

2. Prospektüs, Li Jian, Colistin in the 21st century; 2009; 536-543

# KOMBİNE KULLANILDIĞI ANTİBİYOTİKLER

- Birlikte kullanıldığı diğer antibiyotikler;
  - Piperasilin
  - Kotrimaksazol,
  - Doksisisiklin,
  - Gentamicin<sup>2</sup>

1. Falagas E M. Combination Therapy with IV Colistin for Management of Infections Due to MDR Gneg Bac in Patients without Cystic Fibrosis, 2005. Antimicrob Agents and Chem.

2. Prospektüs, Li Jian, Colistin in the 21st century; 2009; 536-543

Kolistin direnci varlığında tedavi seçenekleri nelerdir?

# Kolistin Direnci tedavi seçenekleri

Birçok alışma var. Ancak vaka sayıları yetersiz. Çoėunluk vaka sunumları veya birkaç olgu içeriyor

- Kolistin+karbapenem
- Kolistin+tigecycline
- Kolistin+rifampisin
- Kolistin+aztreonam
- kolistin+seftazidim
- Kolistin+ampicillin-sulbactam
- Kolistin+Sefoperazon/sulbactam
- Kolistin+karbapenem+tigecycline
- Karbapenem+tigecycline+rifampisin
- Karbapenem+ amikasin
- Sefoperazon/sulbactam + amikasin
- Kolistin+fosfomisin
- Kolistin+glikopeptid
- Kolistin+azithromycin
- Kolistin+trimethoprim-sulfamethoxazole

# Kolistin Direnci tedavi seçenekleri

- 6 imipenem dirençli *A.baumannii*-kan kültürü
  - 2 kolistin ve tigesiklin duyarlı
  - 2 kolistin dirençli, tigesiklin duyarlı
  - 2 kolistin duyarlı, tigesiklin dirençli
- Kolistin ve tigesiklin sinerjistik etkili
- Kolistin dirençli suşlarda kombine tedavi sinerjistik ve bakterisidal etkili

# Kolistin Direnci tedavi seçenekleri

- 14 MDR *A.baumannii*
  - 1 izolat kolistin dirençli
    - İmipenem+kolistin sinerjistik etkili, kolistin bakteriostatik
  - 6 izolat kolistin heterodirençli
    - Kolistin+rifampisin, kolistin+imipenem sinerjistik etkili, kolistin bakterisidal
    - Kolistin direnç mutasyonunu engellemekte



# Kolistin Direnci tedavi seçenekleri

- 337 *A. Baumannii* infeksiyonu
  - Duyarlı suş (DS) 33 (9.8%), MDR 72 (21.4%), XDR 220 (65.3%), ve PDR *A.baumannii* **12 (3.6%)**
    - Kolistin (%45.7), Karbapenem (35.3%), florokinolon (22.0%), and Sefoperazon/sulbaktam (18.1%)
    - Kolistin+karbapenem (%18.8), Kolistin+vankomisin (%13.1), karbapenem+florokinolon (%11.3)
  - 30 günlük mortalite oranı DS 21.2%, MDR 31.9%, XDR 56.8% ve PDR 66.7%
  - Seçilen antibiyotikler arasında mortalitede fark yok

# Kolistin Direnci tedavi seçenekleri

**Table 4 Prognostic factors of mortality in patients with VAP caused by *A. baumannii*, univariable Cox's proportional hazards regression analysis**

Predictors	HR	95% CI	P value
<i>Groups of A. baumannii</i>			
DS	1		
MDR	1.75	0.74–4.16	0.119
XDR	3.38	1.58–7.25	0.002
PDR	4.42	1.60–12.20	0.004

# Kolistin Direnci tedavi seçenekleri

- 9 kolistin dirençli *A.baumannii* (8 kan kültürü, 1 balgam)
  - Kolistin+rifampisin tüm suşlar için sinerjistik
  - Kolistin+glikopeptid parsiyel sinerjistik
  - Kolistin+aztreonam, kolistin+seftazidim, kolistin+meropenem parsiyel sinerjistik
  - Kolistin+ampicillin-sulbactam, Kolistin+tigecycline, Kolistin+azithromycin ve Kolistin+trimethoprim-sulfamethoxazole yalnız 1 suшта sinerjistik etkili
- 3 hasta kolistin bazlı tedaviler ile mikrobiyolojik eradikasyon
- 6 (%66.7) hasta öldü

# Kolistin Direnci tedavi seçenekleri

- PDR *A.baumannii* (n=19), PDR *K.pneumonia*(n=7), PDR *P.aeruginosa* (n=6)
  - %80 Pulmonary infection and urinary system infection
- Monoterapi: Başarı: **%78.9**
  - Rejim A (n=9): cefoperazone/sulbactam 3 g q8 h
  - Rejim B (n=7): imipenem/cystatin 1 g q8 h
  - Rejim C (n=3): amikacin 0.4 g qd
- Kombinasyon tedavisi: **%90.0**
  - Rejim D (n=5): cefoperazone/sulbactam 3 g q8 h+amikacin 0.4 g qd
  - Rejim E(n=2): imipenem/cystatin 1 g q8 h+ amikacin 0.4 g qd
  - Rejim F (n=2): cefoperazone/sulbactam 3 g q8 h + doxycycline 0.2 g q12 h +

# Kolistin Direnci tedavi seçenekleri

- Fosfomisin
  - 68 K.pneumonia izolatu, in vitro çalışma
  - 23 izolat kolistin ve/veya tigesiklin dirençli
  - 6 suş XDR
  - Fosfomisin genel duyarlılık %92.6
  - Kombinasyon tedavisinde kullanılabilir

Kolistin direnci durumunda yeni  
tedavi seçenekleri

# Kolistin direnci durumunda yeni tedavi seçenekleri

- Plazomicin
  - Yeni jenerasyon aminoglikozid
  - Faz 3 çalışmalar
  - Kolistin, Meropenem ve Fosfomisin ile sinerjik etki, bakterisidal etkide artış
- Apramisin
  - Yeni jenerasyon aminoglikozid
  - Yüksek oranda dirençli patojenlere karşı umut verici in vitro aktivite sunmaktadır.
- Eravacycline
  - sentetik tetrasiklin türevi,
  - faz 3 çalışma devam ediyor
- Peptidler
  - Cecropin A–melittin hybrid, Mastoparan

# Kolistin direnci durumunda alternatif tedavi seçenekleri



# Kolistin direnci durumunda alternatif tedavi seçenekleri

- Monoklonal antikor tedavileri
- Photodynamic therapy

# Monoklonal antikor tedavileri

- Mikroorganizmalar “siderofor” adı verilen düşük molekül ağırlıklı yüksek afiniteli demir şelatörleri ve bunların özgül yüzey reseptörlerini salgılar.
- Bu proteinlere karşı geliştirilen monoklonal antikorlar, siderofor aracılı demir alımını bloke ederek bakteriyostatik hatta bakterisidal etki oluşturur.
- *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *Escherichia coli* gibi mikroorganizma tedavilerinde kullanılır

# Photodynamic therapy

- Photodynamic therapy (PDT): Toksik olmayan fotosensitörlerin (PS) ve reaktif oksijen türlerini (ROS) üreten zararsız görünür ışığın bir kombinasyonudur.
- Boluki et al. Yanık hastalarında PDR A. baumannii infeksiyonlarında fototerapinin etkinliğini araştırmışlar.
- PDT, fotosensitizer ve radyasyon kaynağı olarak toluidin mavi O (TBO) ve LED kullanılarak gerçekleştirilmiş.

# Photodynamic therapy

- PDT, yanık hastalarından izole edilen *A. baumannii*'nin pandrug dirençli suşlar üzerinde pozitif etkiye sahiptir.
- Bu suşla enfekte olan hastalar, antibiyotik tedavisine yanıt vermezken, PDT in vitro bakteri oranını neredeyse ortadan kaldırabilmekte
- Bu yöntem, dirençli olsun veya olmasın bakterileri ortadan kaldırabilecek yararlı bir yaklaşım
- *A. baumannii*'ye karşı PDT'nin önemli parametreleri TBO konsantrasyonu ve radyasyon zamanıdır.
  - radyasyon süresi 60 ila 90 s arasında değiştiğinde, antimikrobiyal etki artar.

# Photodynamic therapy



Fig. 1. (a) Result of Drug susceptibility test (DST) for control group

CAZ: Ceftazidime, Co: Colistin, PRL: Piperacillin, DO: Doripenem

# Photodynamic therapy



(b) Result of DST for TBO group;

(c) Result of DST for LED group

CAZ: Ceftazidime, Co: Colistin, PRL: Piperacillin, DO: Doripenem

# Photodynamic therapy



(d) Result of DST for LED + TBO1 group;



(e) Result of DST for LED + TBO2 group

CAZ: Ceftazidime, Co: Colistin, PRL: Piperacillin, DO: Doripenem

# Photodynamic therapy

- Dünyada aşırı dirençli mikroorganizmalar yaygınlaşmakta
  - Tek başına antibiyotik tedavisi bu durumu kontrol edememekte
- Dirençli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için yeni yöntemler ve yaklaşımlar gerekli
- PDT antibiyotiklerle kombinasyon tedavisinde kullanılabilen yanık enfeksiyonları gibi lokal enfeksiyonun tedavisinde en iyi yaklaşımlardan biridir.



# Sonuç;

- Direnç önemli bir sorun ve giderek artıyor!
- Denemedik kombinasyon kalmadı!
- Hangi kombinasyon daha iyi???????
- Kombinasyonları seçerken dikkat edilecek hususlar????
- Yeni ilaçlar?????



Şimdi ne yab(p)ayırız?