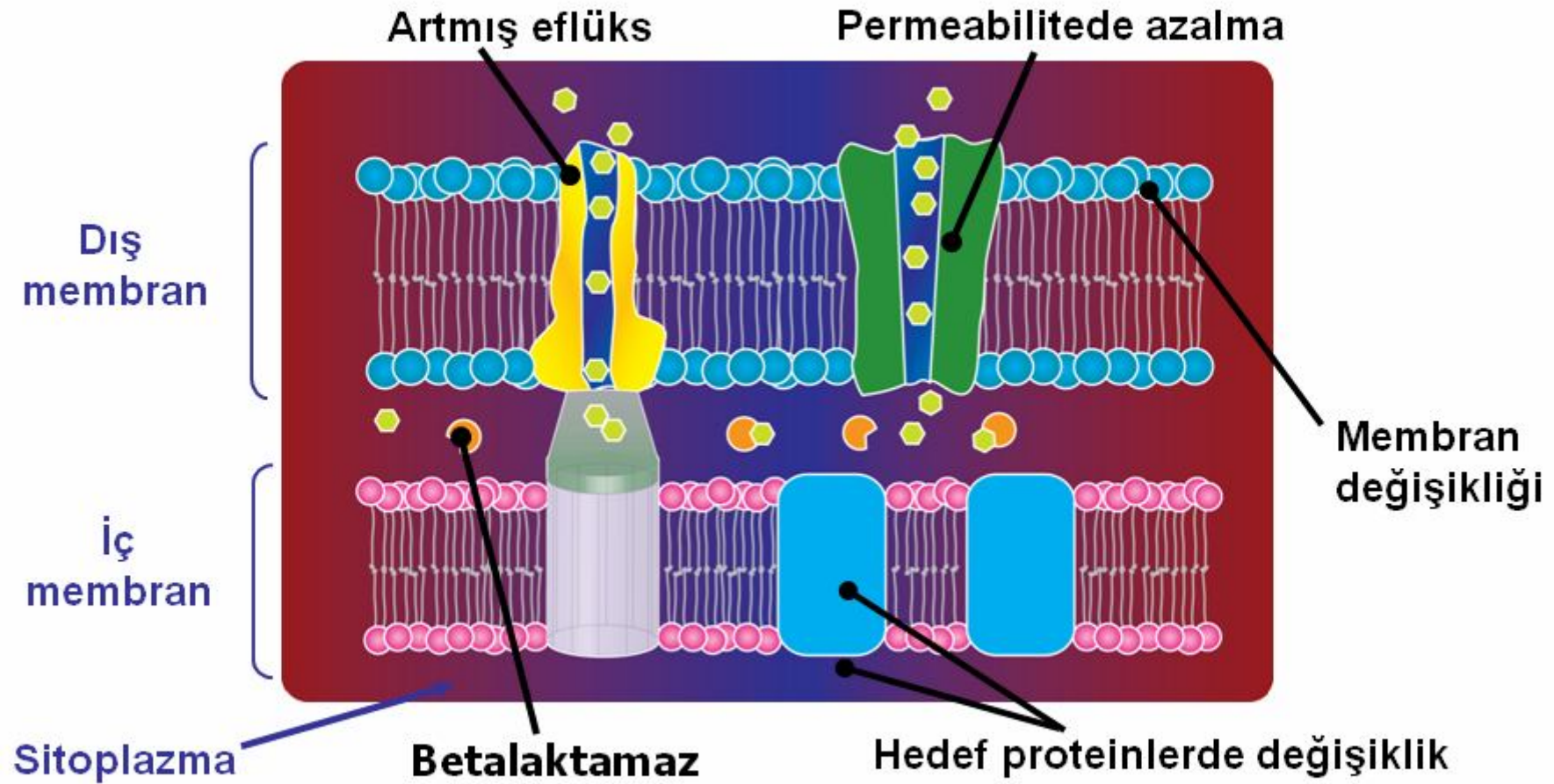




Dirençli Mikroorganizmalar ve Yeni Tedavi Alternatifleri Doripenem

Prof. Dr. Hakan Leblebiciođlu

Gram Negatif Patojenlerde Direnç



Direnç: Sorunlu Mikroorganizmalar

- Enterobacteriaceae
 - E. coli
 - Klebsiella spp.
 - Enterobacter spp.
 - Serratia spp.
 - Proteus spp.
- Pseudomonas aeruginosa
- Acinetobacter spp.

Çoğul Direnç

■ MDR

■ En az iki gruba direnç

- AP sefalosporin
- AP karbapenem
- Bla/Bla inh
- AP kinolon
- AP aminogilikozyd

■ Panrezistan

- Tümüne dirençli
 - Aminoglikozid hariç

■ XDR

- Tümüne dirençli
- Kolistin, polimiksin, tigesiklin dirençli

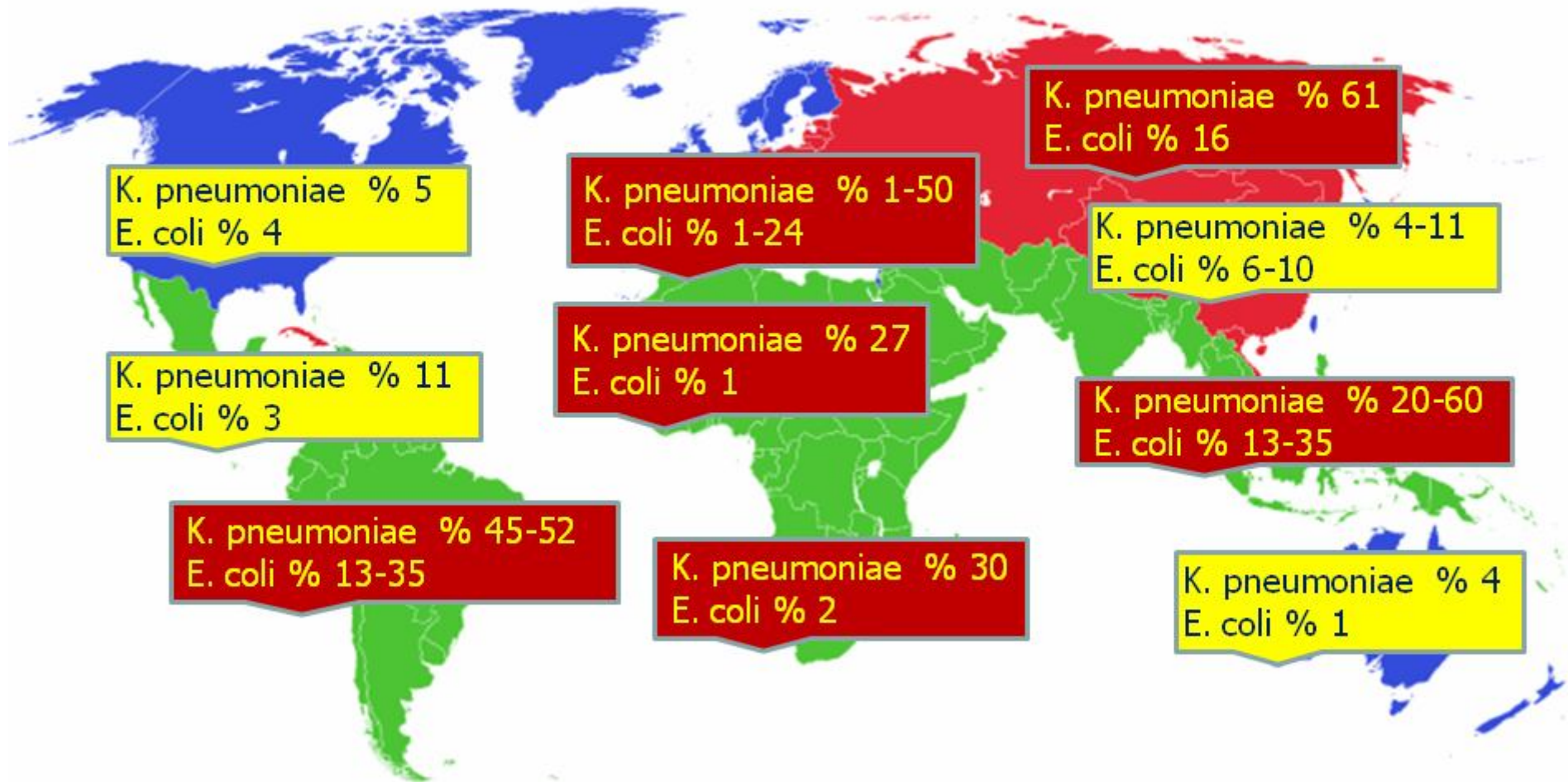
ESBL

Penisilin	İyi hidroliz
Sefazolin	İyi hidroliz
Sefamisin	Hidroliz yok
3. Kuşak sefalosporin	İyi hidroliz
4. Kuşak sefalosporin	İyi hidroliz
Monobaktam	İyi hidroliz
Karbapenem	Hidroliz yok

İyi hidroliz

Hidroliz yok

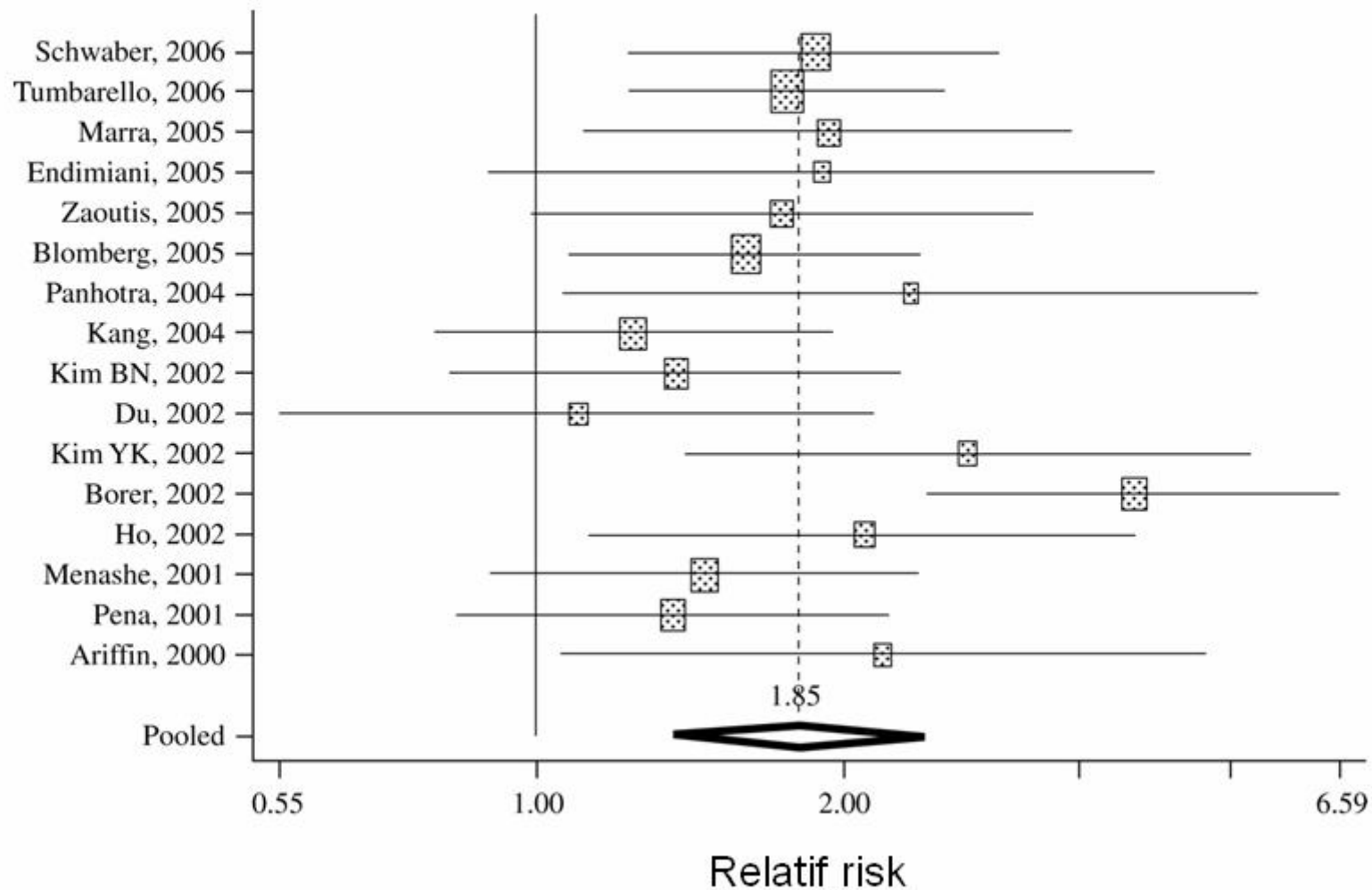
ESBL: Dünya Sorunu



ESBL: Artan Sorun



Meta Analiz: ESBL (+) Enterobacteriaceae Bakteriyemisi



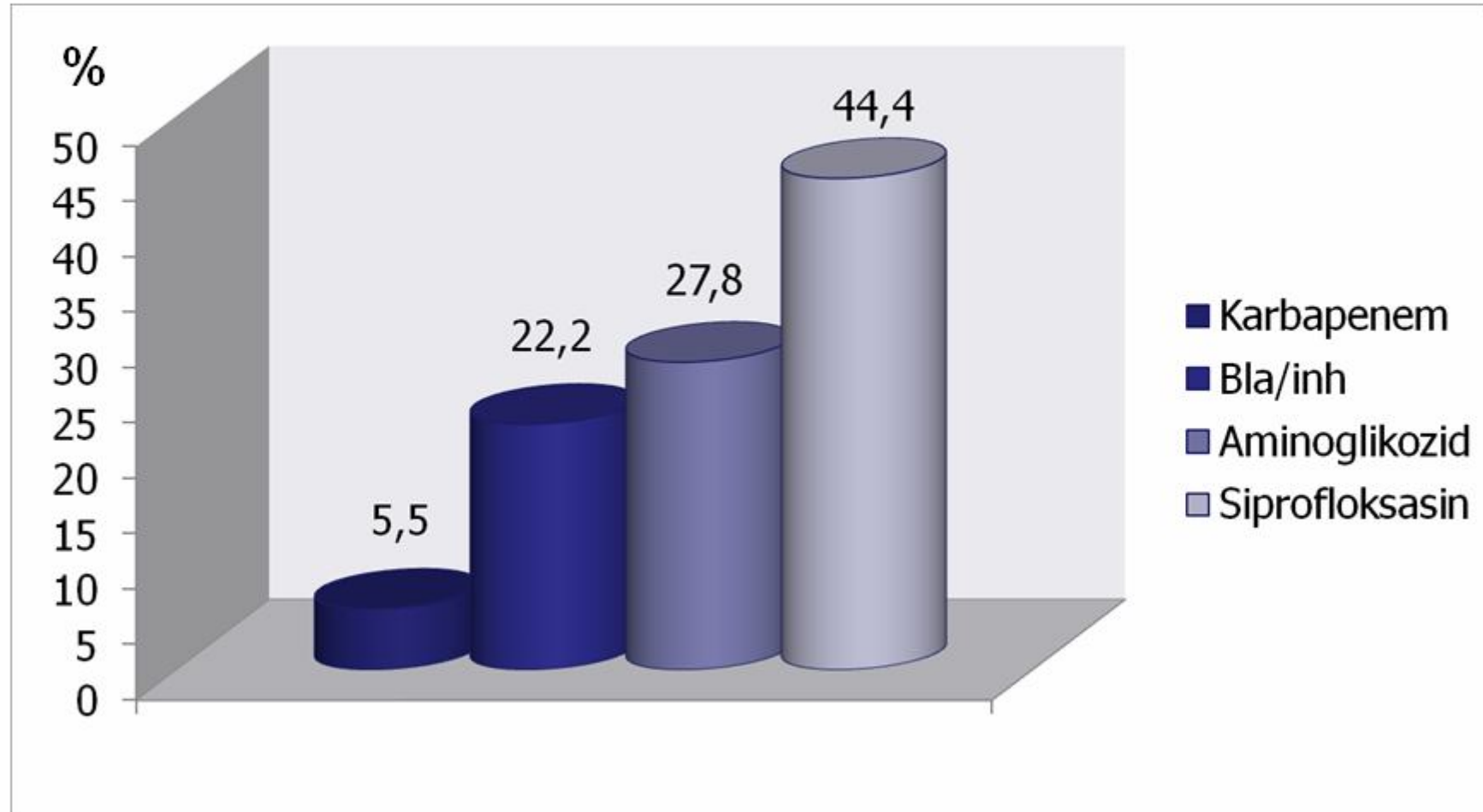
1.85 (% 95 CI 1.39–2.47, $P < 0.001$).

Schwaber MJ. et al. JAC 2007;60:913-920

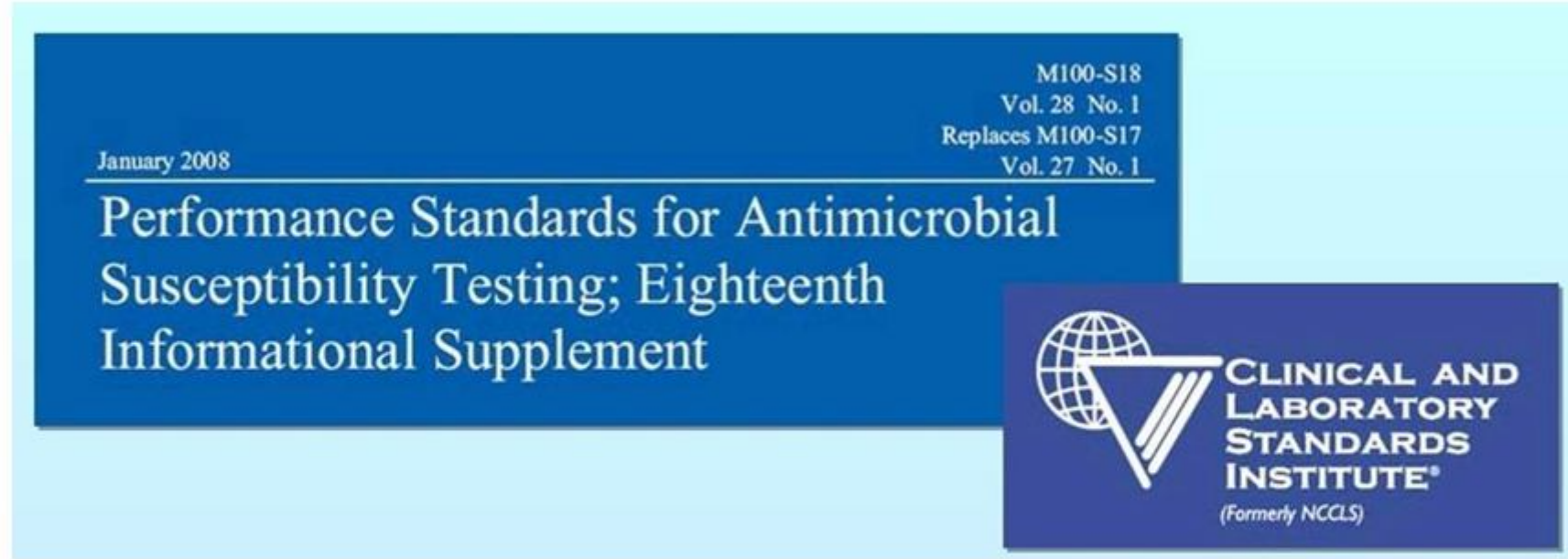
Kan Yayımı İnfeksiyonu ve 21 Gün Mortalitesi

- Enterobacteriaceae
- Başlangıçta yetersiz tedavi
 - OR = 6.28; % 95 CI = 3.18 to 12.42; P < 0.001

ESBL (+) ve 21 Gün Mortalitesi



ESBL ve Antibiyotik Duyarlılığı



Tüm ESBL pozitif suşlar MİK'i ne olursa olsun penisilin, sefalosporin ve aztreonama dirençli rapor edilmelidir

ESBL Hangi Antibiyotik

- Kinolon
- Aminoglikozid
- Tigesiklin
- Betalaktam/Betalaktamaz inhibitörü
- Karbapenem
 - Ertapenem
 - İmipenem
 - Meropenem
 - Doripenem

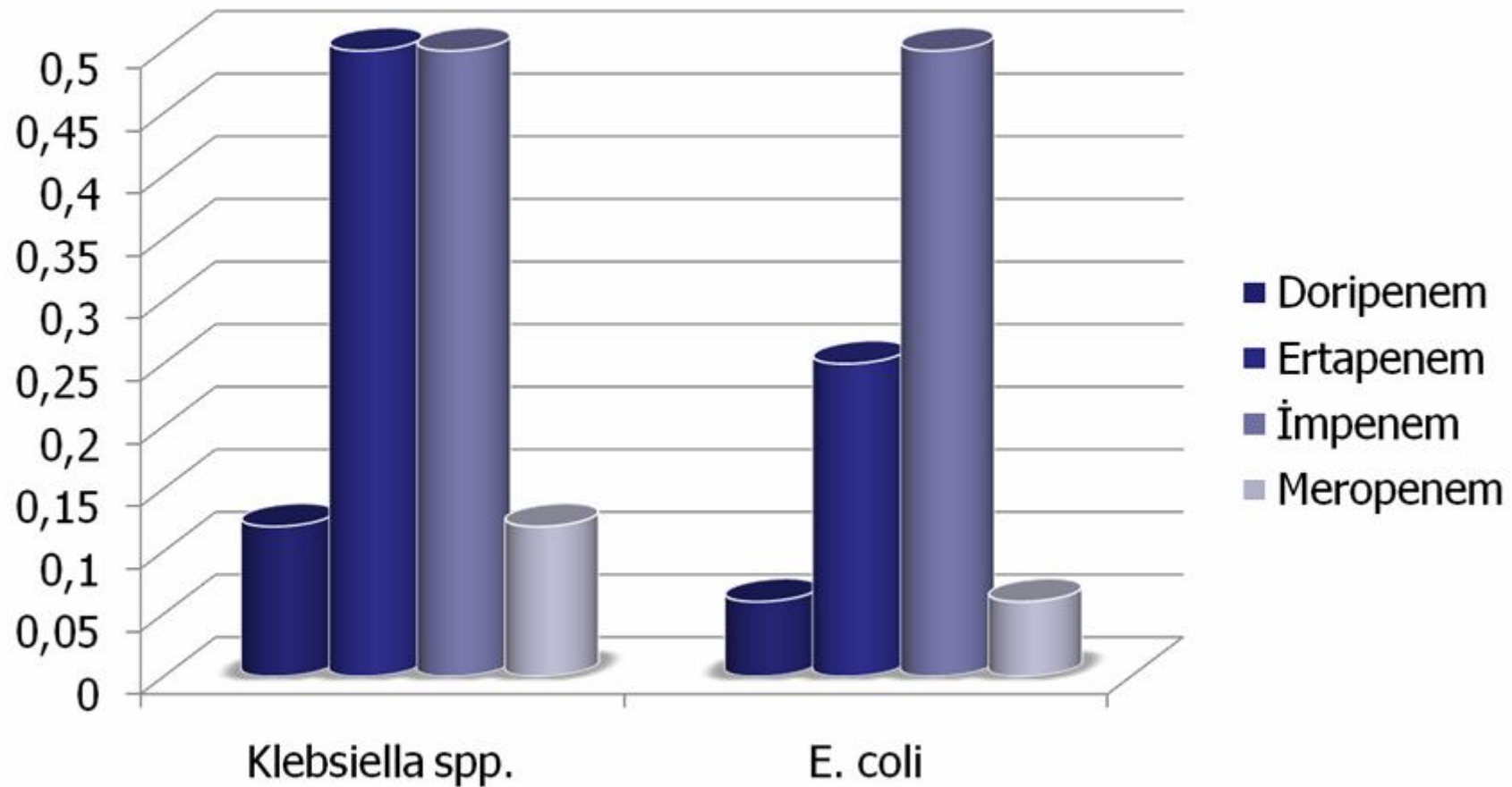
ESBL (+) Bakteri İnfeksiyonlarında Beta laktamaz İnhibitörleri

- Direnç artıyor
 - Beta laktamazların aşırı üretimi
 - AmpC ile birlikte
 - Porin defekti
- Ciddi infeksiyonlarda ampirik olarak ilk seçenek değil
- Mortalite > % 50

ESBL (+) Bakteri İnfeksiyonlarında Kinolonlar

- ESBL yapan kökenlerde direnç oranları fazla
 - Duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre kullanılmalı
 - Ciddi infeksiyonlarda ampirik tedavide kullanımı ?
- TEM 52 ESBL yapan 28 K.pneumoniae infeksiyonu (21'i kinolon duyarlı)
- İmipenemle 10 olgunun 8'inde tam cevap
- Siprofloksasin ile 7 hastanın 2'sinde kısmı cevap, 5'inde yetersizlik
- İki grup arasındaki fark anlamlı ($P = 0.03$)
- Kinolon MİK değerleri duyarlılık ayırım sınırına (breakpoint) yakın

ESBL (+) Mikroorganizmalara Etki



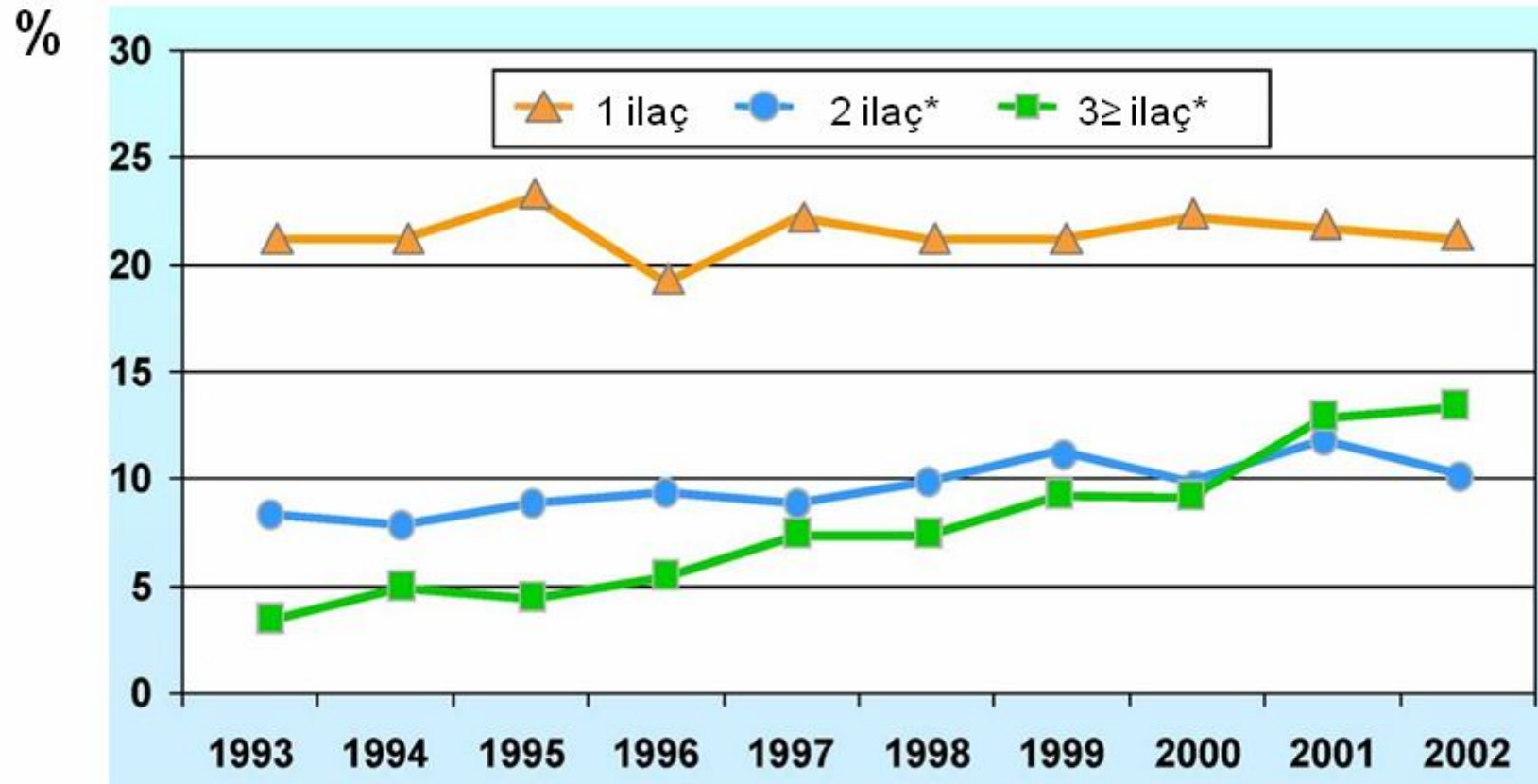
Enterobacter spp. ve Serratia spp. de direnç sorunu

- Yoğun bakım birimlerinde önemli bir sorun
 - 242 YBÜ'nün 200' ünde sınıf I betalaktamaz (+) Enterobacteriaceae sorunu var
 - Seftazidim direnci % 20' den fazla
 - Itokazu GS et al. Clin Infect Dis 1996;23 (4): 779-84.
- Almanya' da 10 YBÜ'den izole edilen İBL + gram negatif bakteri arasında seftazidim direnci % 8-47
 - Drusano GL. Clin Infect Dis 1998;27 (Suppl 1): S111-S6
- ABD'de 10 YBÜ'de Enterobacter, Serratia ve Citrobacter suşlarının % 24-48'i seftazidime dirençli
 - Snyderman DR. Scand J Infect Dis 1991; 78 (suppl 1): 54-63
- Ülkemizde 7 YBÜ'den izole edilen Enterobacter'lerin % 78' i seftazidime dirençli
 - Gunseren F et al. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 373-8.

Ülkemizde *P. aeruginosa*'da direnç

- Hemokültürden izole edilen *Psödomonas*
 - Seftazidim direnci % 50
 - Sefepim direnci % 63
 - Piperasilin direnci % 50
 - Aztreonam direnci % 50
 - İmipenem direnci % 45
 - Meropenem direnci % 47

P. aeruginosa Artan MDR



Amerika Yoğun Bakım İzolatları 1993-2002

* $p < 0.05$

Obritsch MD, et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4606-4610

Psödomonas: Karbapenem Direnci

Karbapenem	Direnç Mekanizması
Doripenem	Eflüks + OprD porin kaybı
Meropenem	Eflüks + OprD porin kaybı
İmipenem	OprD porin kaybı

Mushtaq S et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3086-3092
Sakyo S et al. J Antibiotics (Tokyo). 2006;59:220-228
Livermore DM. JAC 2001;47:247-250

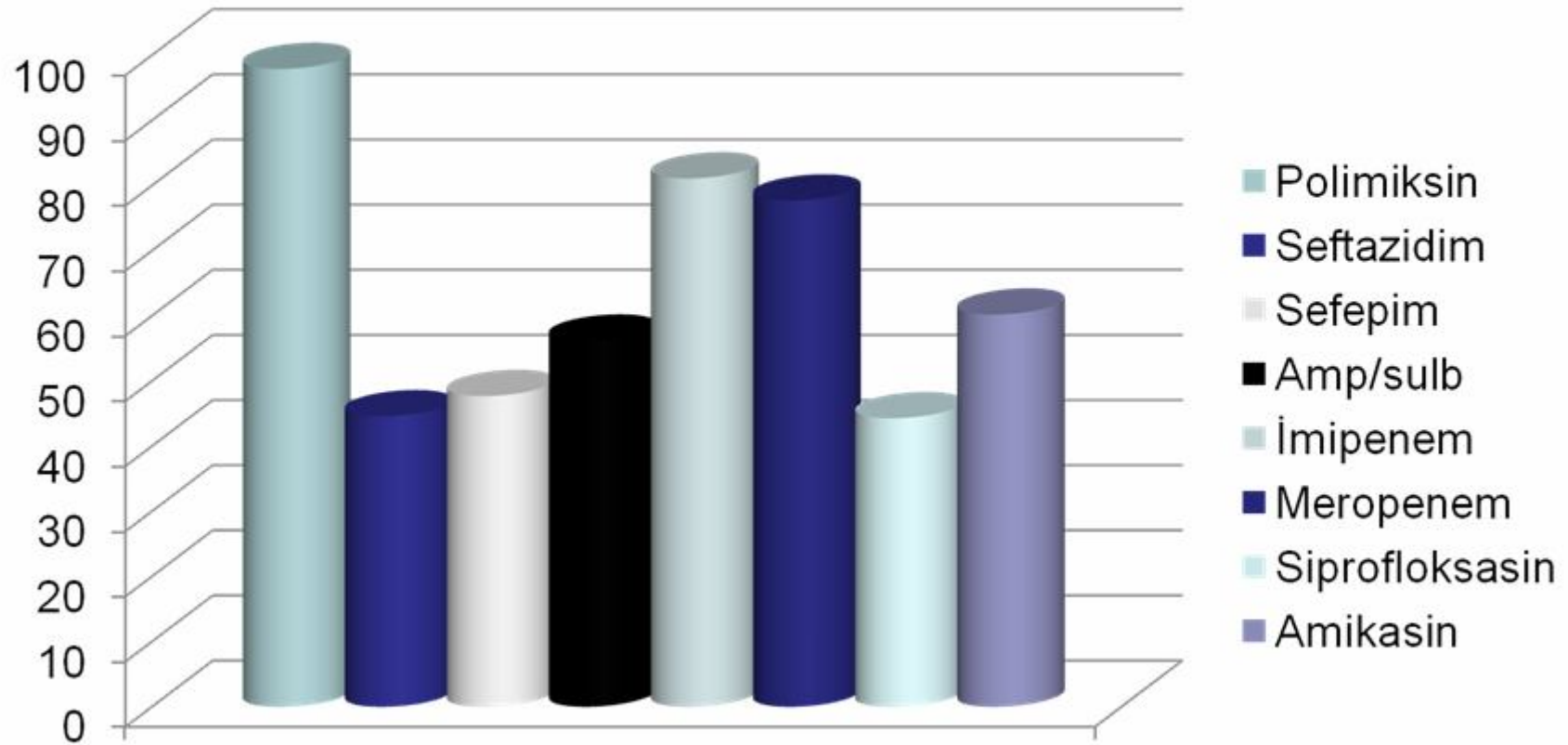
Karbapenemlerin Psödomonas spp.'ye Etkisi

Antibiyotik	MİK Aralığı	MİK ₉₀	Duyarlılık %
İmipenem	0.25 - >32	32	76
Meropenem	0.03 - >32	16	85
Doripenem	0.03 - >32	4	88

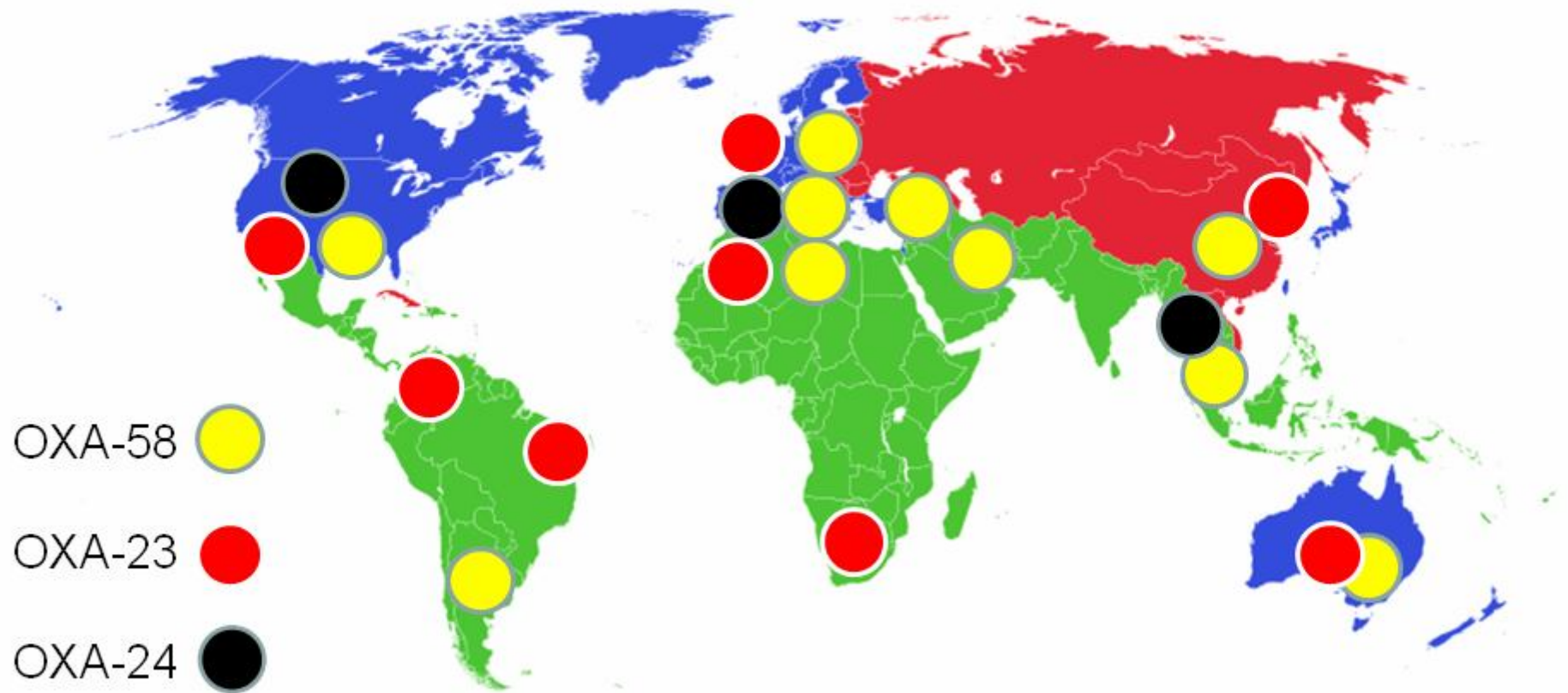
Panrezistan Asinetobakter

- MDR genelde bir dünya sorunudur
- Pan rezistan kökenler sorun oluşturmaya başlamıştır
 - Tayvan:1998:% 0, 2000 :% 6.5
 - Hsueh P-R, et al. Emerg Infect Dis 2002;8
- 52 rezistan gen tek bir 86 kB genomda "direnç adası"
- % 44'ü Pseudomonas spp.'den aktarım diğerleri E. coli, Salmonella spp.
- Direnç gen transferi yaygın
 - Fournier PE et al. PLoS Genet. 2006;2:e7.

Asinetobakter Duyarlılığı: Global Veri



Karbapenem Dirençli Asinetobakter



Karbapenemlerin Asinetobaktere Etkisi

İzolat	Antibiyotik	% MİK > 8 µg/ml	MİK₉₀
OXA-58	Doripenem	33	4
	İmipenem	100	16
	Meropenem	100	16
OXA-24	Doripenem	100	256
	İmipenem	100	128
	Meropenem	100	64

Asinetobakter Tedavi

- Karbapenemler
- Duyarlı diğer beta-laktamlar
 - Ampisilin sulbaktam, sefoperazon sulbaktam, sulbaktam
- Kinolonlar
- Aminoglikozidler
- Kolistin
- Doksisisiklin+amikasin kombinasyonu hayvan deneylerinde başarılı bulunmuştur

Direnç: Özet

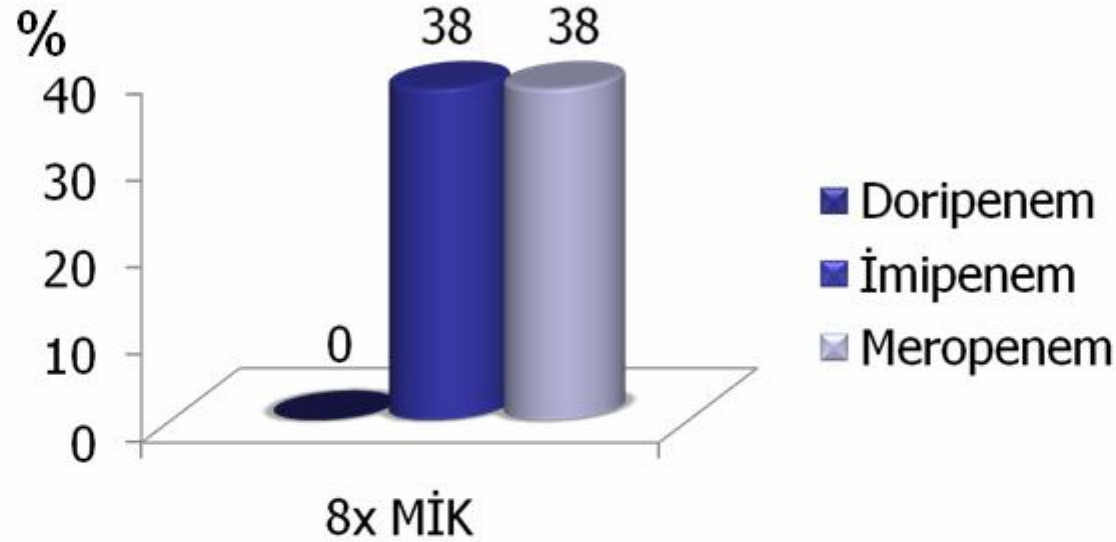
- ESBL pozitif suşlarda artış
- Asinetobakter direnci tüm dünyada artıyor
 - Pan-R Asinetobakter'de OXA tipi direnç yaygın
- *P. aeruginosa*
 - Direnç artıyor, ülkelere göre direnç oranı farklı
 - Karbapenem direnci pompa + hücre duvar permeabilitesi sonucu artıyor

Doripenem Etkinlik (MIK₉₀ (μg/mL))

Mikroorganizma	Doripenem	Ertapenem	Meropenem	Imipenem
Metisilin duyarlı <i>S aureus</i>	0.06	0.5	0.12	0.03
<i>Klebsiella</i> spp. ESBL (+)	0.06	0.25	0.12	0.25
<i>Enterobacter</i> spp., Seftazidim dirençli	0.12	4	0.25	1
<i>P. aeruginosa</i>	4	>8	16	32
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	>8	8	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0.5	0.5	0.5
<i>Bacteroides fragilis</i> group	1 – 2	1 - 2	0.5	0.5 – 1

Pillar CM, et al. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:4388-4399, Jones ME et al. Presented at: 46th IC Antimicrob Agents Chemother 27-30, 2006; San Francisco, CA. Poster E-0220, Jones RN et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3136-3140, Wexler HM et al. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4413-4417, Fritsche TR, et al. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 974–984

P. aeruginosa: Mutant Seleksiyonu



Antibiyotik	Mutant Sayısı				İncelenen Mutant Sayısı
	2x	4x	8x	16x	
Doripenem	3	1	0	0	30
İmipenem	6	2	3	0	58
Meropenem	7	7	3	0	42
Ertapenem	6	3	3	1	40

P. aeruginosa: Mutant Seleksiyonu

- 144 P. aeruginosa
- Doripenem MİK₉₀ düzeyi meropeneme göre bir dilüsyon, imipeneme göre 8 dilüsyon az
- MİK'in 16 katına kadar konsantrasyonda mutant seleksiyonu yok

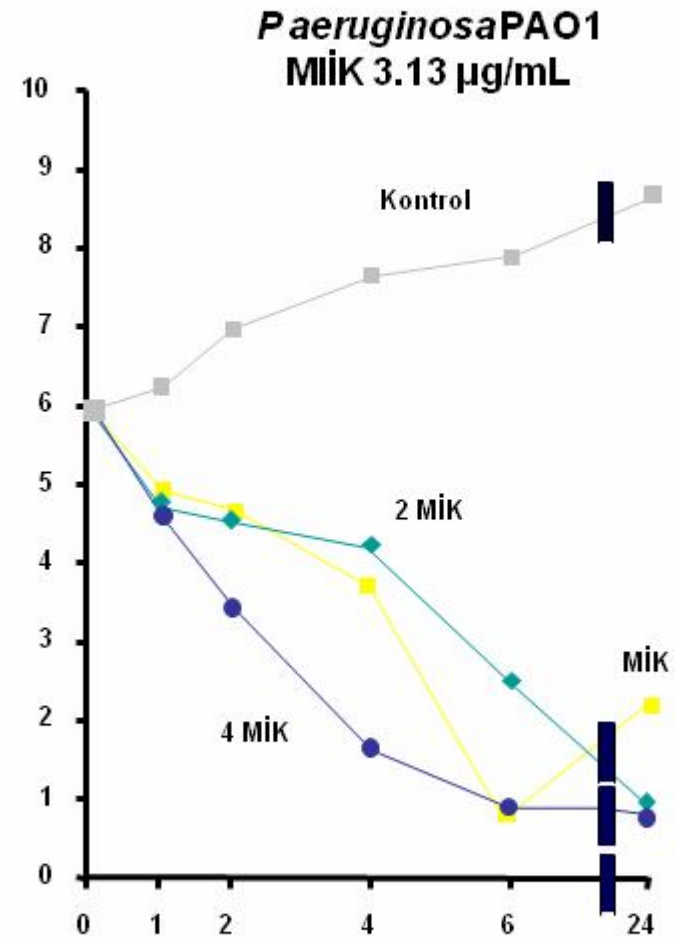
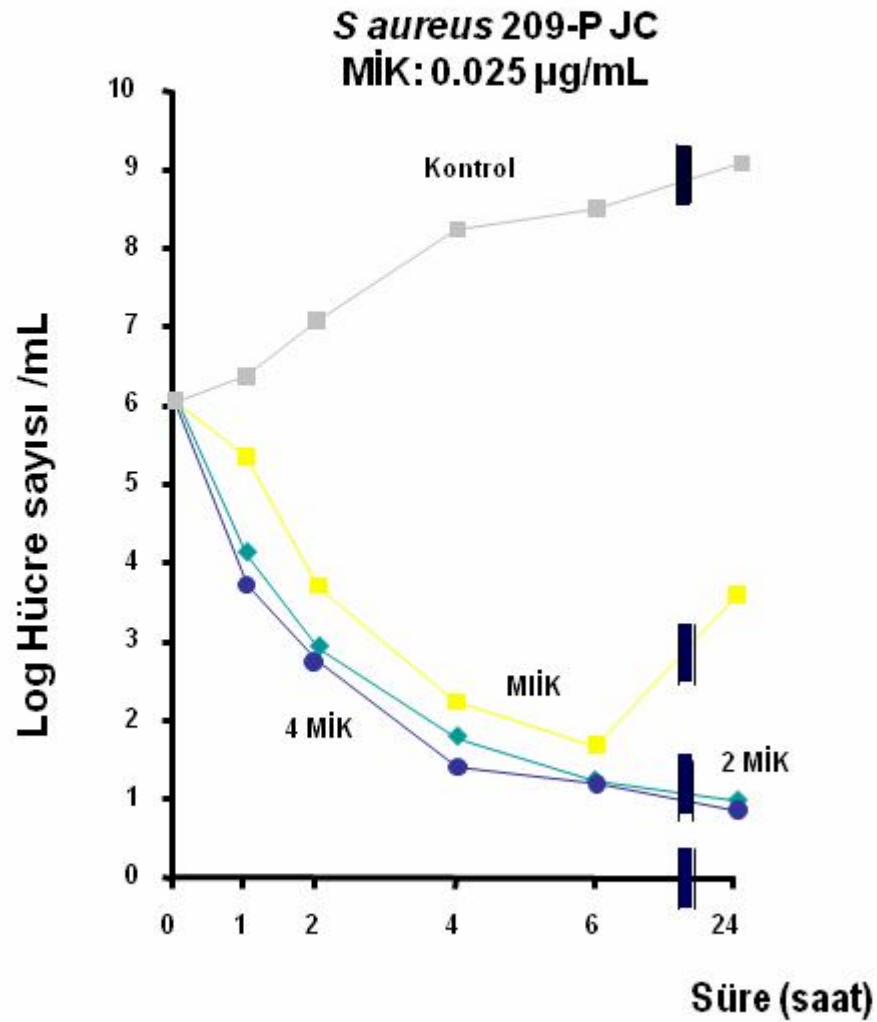
Çok Basamaklı Direnç

- 1-Basamak
 - OprD kaybı genellikle imipenem direncine neden olur
- 2-Basamak
 - Birden fazla mekanizma (eflüks + OprD kaybı) ile doripenem ve meropenem direnci

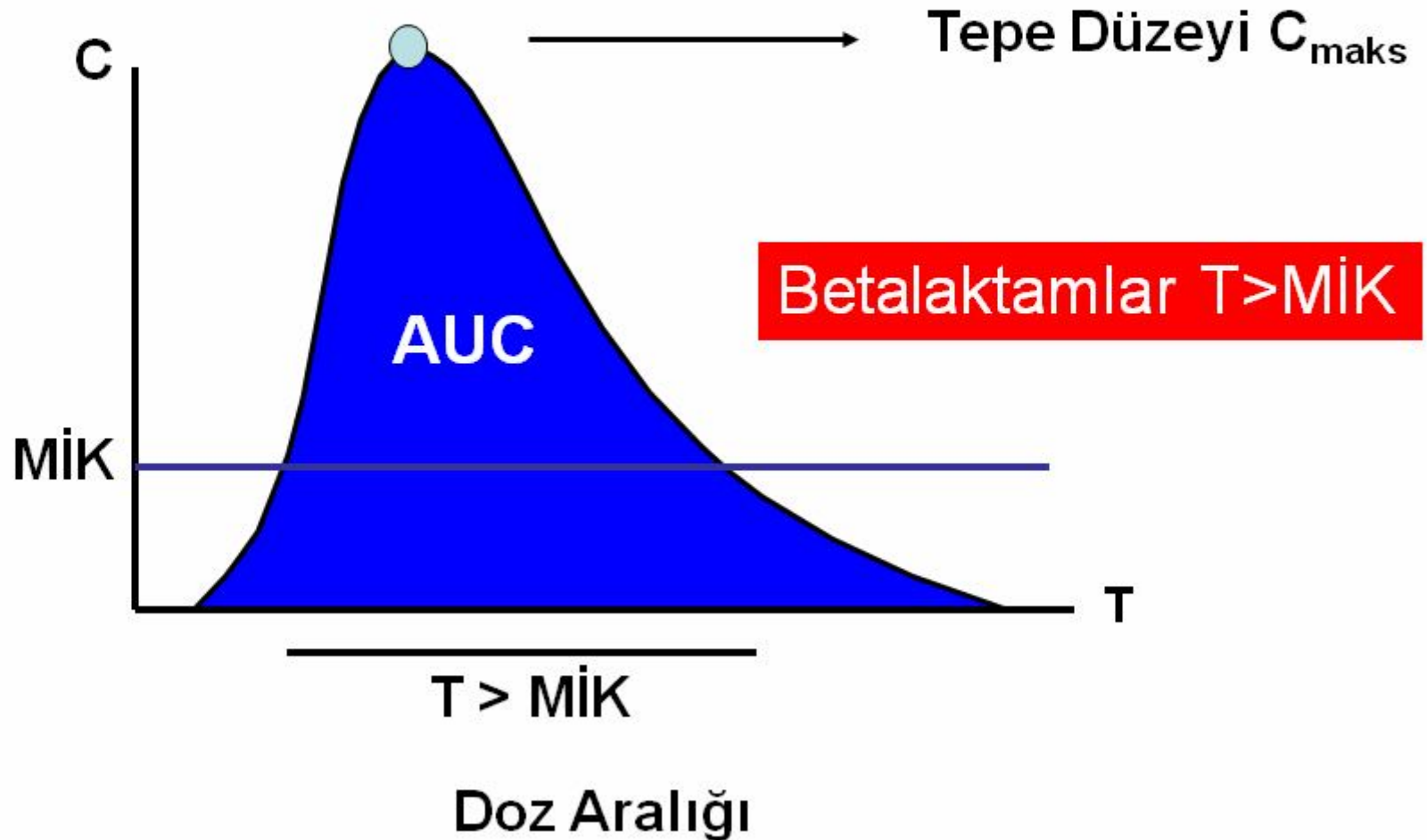
Doripenem Farmakoloji

- Yarı ömrü 1 saat
- Proteine düşük bağlanma \sim % 8
- Sitokrom p450 indüksiyonu yok
- Dihidropeptidaza karşı stabil
- Böbrek yolu ile atılım
 - % 85'i 24 saat içinde idrarla atılır
 - Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması
- Safra yolu ile düşük atılım

Doripenem Bakterisidal Etki



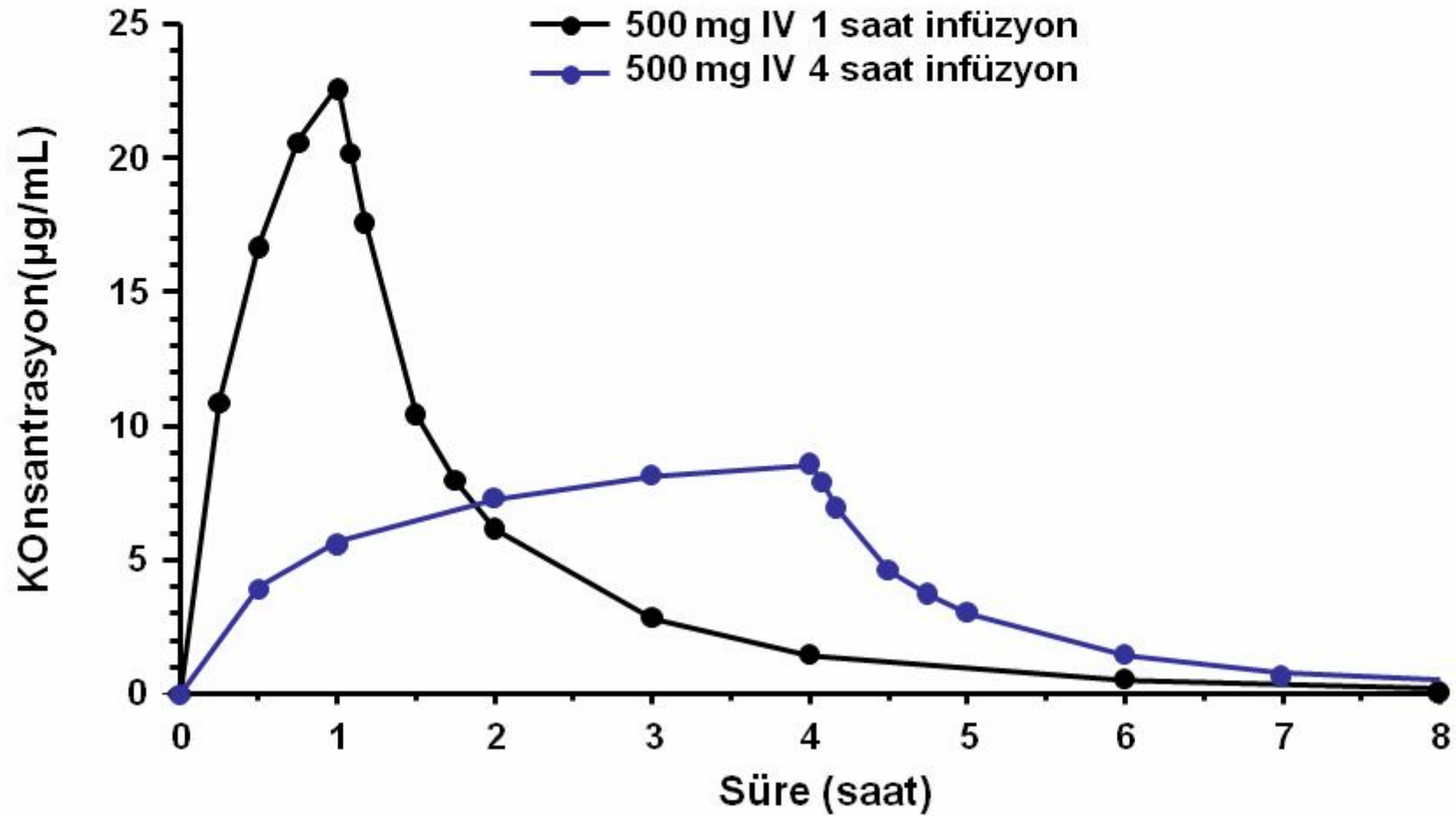
Antibakteriyel Etki Tipleri



Karbapenemlerin Farmakodinamiđi

Antibiyotikler	% Zaman >MİK	
	Bakteriostatik	Bakterisidal
Sefalosporinler	35-40	60-70
Penisilinler	30	50
Karbapenemler	20	40

Doripenem Uygulama



Doripenem PK/PD Analiz

- PK/PD hedefe ulaşma analizi (PTA)
- Monte Carlo Simülasyon
- 18 infekte olgu
 - 115 plazma, 61 idrar örneği
- *E. faecalis*, *P. aeruginosa* veya $MİK \geq 8 \mu\text{g/mL}$ ise infüzyon süresinin uzatılması ve/veya doz artımı gereklidir
- Doripenem ile infüzyon süresinin uzatılması, doz artımına göre daha etkilidir

Doripenem Kullanım

- Endikasyon
 - Komplike karın içi infeksiyonlar
 - Komplike üriner sistem infeksiyonu
 - Nozokomiyal pnömoni
- Potansiyel kullanım
 - Çoğul dirençli infeksiyonların tedavisi

Çalışmalar ve Klinik Etkinlik

- **Komplike karın içi infeksiyonlar**
 - Doripenem % 86 Meropenem % 85
 - Doripenem % 83 Meropenem % 83
- **Ventilatör ilişkili pnömoni**
 - Doripenem % 68 İmipenem % 65
 - Doripenem % 81 Pip/tazo % 80
- **Komplike üriner sistem infeksiyonu**
 - Doripenem % 95 İmipenem % 89
 - Doripenem % 96 Levofloksasin % 90

Doripenem

- Zaman bağımlı bakterisidal aktivite
- 4 saat infüzyonda etkinlikte artış ($T > MİK$)
- Geniş antibakteriyel spektrum
- ESBL (+) mikroorganizmalara etkili
- *P. aeruginosa*
 - Artmış aktivite
 - Düşük mutant seçim riski
- Uygun PK/PD profil
- Komplike infeksiyonların tedavisinde etkili

Bassetti M, et al. Curr Medicin a Chemistry 2009

Craig WA. Clin Infect Dis 1998;26:1-12

Jones RN, et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3136-3140

Mushtaq S, et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3086-3092