

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

Yeni Antibakteriyeller

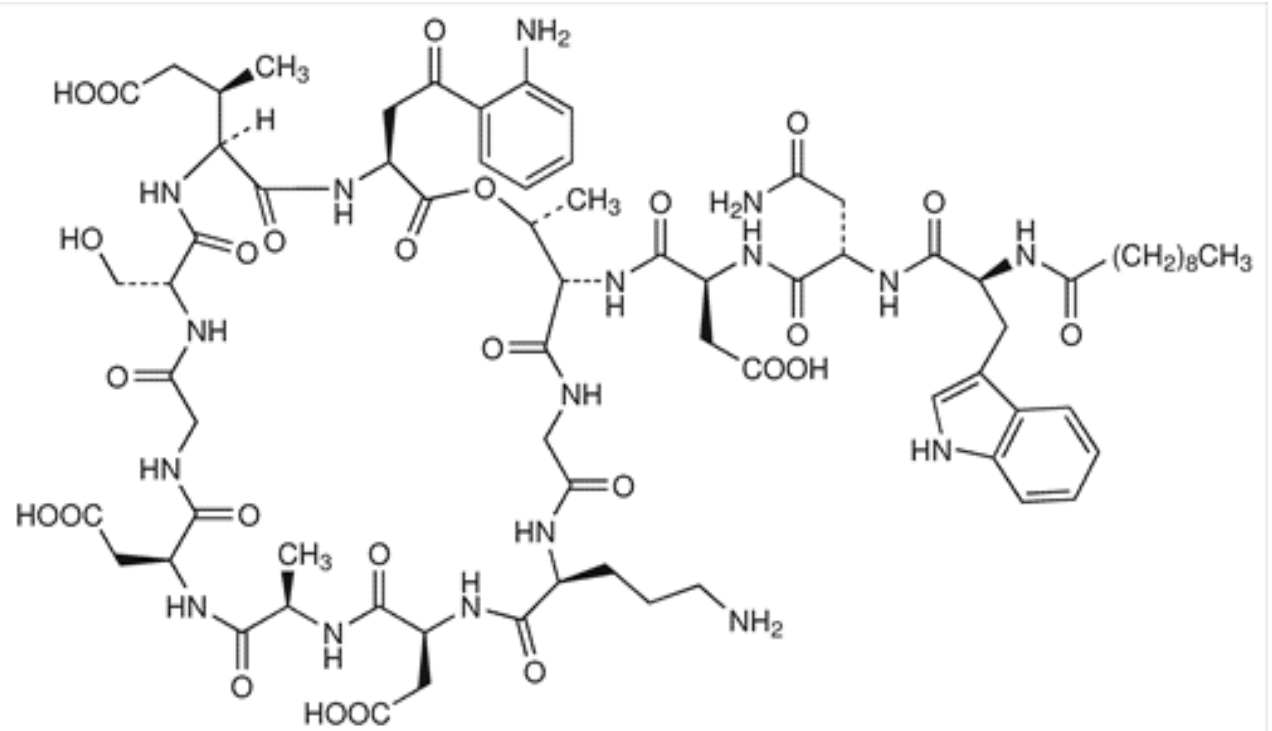
Prof. Dr. Neşe Saltoğlu
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

DAPTOMİSİN

Dr.Neşe Saltoğlu 1 Kasım 2012

- *Streptomyces roseoporus*'dan elde edilen siklik lipopeptid antibiyotik
- 10 karbonlu lipid yan zincire dekanolik asit eklenmiş 13 a.a. içerir.



- 1980’de keşfedildi.
- 1991’de faz II çalışmada günde iki doz kullanımla iskelet kasına toksisitesi nedeni ile kullanımı sınırlandırıldı.
- Günde tek doz kullanımı ile kas toksisitesi azaldığı için 2003 yılında yeniden kullanım

Etki mekanizması

- Etki mekanizması iyi bilinmiyor.
 - Gram pozitif bakterilerin sitoplazmik membranına bağlanır.
 - Bakteri hücre membranını etkiler ve membranda kaçağa, hücre içi potasyum iyonlarının atılmasına neden olur.
 - Membran potansiyeli bozulur,
 - Membran depolarizasyonu m.g,
 - Hücre büzülür, hücrenin ölümü mg.

- Antibakteriyel aktivitesi
 - büyük oranda doz bağımlı,
 - serbest **kalsiyum iyonlarına bağımlı** (Ca konsantrasyonu 1.25mM iken etkisi optimal düzeyde)
- Hızlı bakterisidal etki
 - 13 saatte %99'unu öldürme
- Hem durağan hem çoğalan bakterilere etkili
- **Biyofilm üzerine penetrasyonu yüksek**
 - İn vitro çalışmada vankomisin, linezolid, rifampisine kıyasla yüksek oranda etkili

lenmesi

- Duyarlılık testi Broth dilüsyonla yapılıyorsa ortama kalsiyum eklenmesi ilacın aktivitesini arttırmakta.
- E -test sonuçları broth dilüsyonla korele
- Disk diffüzyon testi önerilmemekte

Farmakodinamik özellikler

Konsantrasyona bağımlı etkili

- Etkinlik C_{maks} veya konsantrasyon/zaman ilişkili
- Post antibiyotik etkili (stafilokoklara karşı 1.1-6.2 saat)
- *S. aureus*'a karşı Daptomisin+aminoglikozid kombinasyonu sinerjik, additif etkili
- Daptomisin+rifampisin additif etkili

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

- Enterokoklara karşı
 - Daptomisin+rifampisin+oksasilin ya da fosfomisin sinerjik etkili
- MRSA'ya karşı
 - Daptomisin+oksasilin/tikarsilin-klavulanik asit/ampisilin-sulbaktam/piperasilin-tazobaktam kombinasyonu sinerjik etkili
 - Daptomisinin PBP-2 gibi prekürsörleri değiştirmesi ya da metisilin direnci için etkili faktörlerin fonksiyonlarını etkileme

Farmakokinetik özellikler

- Yarılanma ömrü 9 saat, günde tek doz kullanılır
- Dağılım hacmi düşük
- Serum proteinlerine bağlanma yüksek (87-94)
 - Ancak doku proteinlerine bağlanma düşük
 - BOS geçişi sınırlı
- %78'i renal yolla, 2/3ü değişmeden atılır.
- İlaç etkileşmesi yok
- Ancak kas toksisitesi nedeni ile statinlerle kullanıma dikkat et!

Antibakteriyel etki spektrumu

- Gram pozitiflere etkili
- Pnömonokok, Streptokoklar
- MSSA,MRSA,KNS
- vankomisin intermediet *S. aureus*
- enterokok, VRE 'ye karşı in- vitro hızlı konsantrasyona bağımlı etki

- Gram pozitif anaeroplara,
- *Peptostreptococcus*,
- *C. perfringens* ve *C. difficile*'ye ,
- *Propionibacterium*'a etkili
-
- Actinomyces, Lactobacillus'a sınırlı etkili
- Direnç
 - Nokta mutasyonu, membran proteini kaybı

- Kan beyin bariyerini menenjit dışında az geçmekte
- MRSA menenjitinde daptomisin+rifampisin
- Akciğer surfaktanı ile etkileşir , etkisi azalır.
- Hayvanlarda bronkoalveolar pnömonide etkisi düşük
- Hayvan deneyinde S. aureus **hematojen pnömonisinde ve şarbonda etkisi iyi**

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

Çocuklarda onayı yok

- Gebelik kategorisi B
- Anne sütüne geçer, zorunlu durumlarda kullanılmalı

Endikasyonları

- ABD’de
- Deri-yumuşak doku enfeksiyonları
- Kan dolaşımı enfeksiyonları ve endokardit tedavisi
- Avrupa’da
- Deri-yumuşak doku
- Sağ taraf endokarditi
- *S. aureus*’un neden olduğu bakteremi

- Klinik kullanımı
- **Deri ve yumuşak doku infeksiyonu**, diyabetik ayak dahil
- **Doz 4mg/kg/gün** 24 saatte bir
 - *E. faecalis* sadece duyarlı suşlar
 - *S. aureus* duyarlı-dirençli
 - Streptokoklar
 - İnfekte diyabetik ayak ülserleri

- **S. aureus bakteriyemi ve endokarditi**
- Sağ taraf endokarditi **6mg/kg/gün**
 - MRSA ve MSSA infeksiyonları arasında fark yok
 - MIC > 2ve üzerinde ise mikrobiyolojik yetersizlik bildirilmiş.
- KNS için 4mg/kg/gün
 - Kateter ilişkili olanda kür %87 ve
 - Kİ olmayan bakteriyemide %100

- Stafilokokal kemik eklem infeksiyonları
- Kronik osteomyelitte vankomisine benzer sonuçlar
- Başarı oranı %82
- %82'si ortopedik cihaz ilişkili
- Septik artrit, vertebral osteomyelitte etkili
 - Kemikte yüksek dozlara ulaşmadığı için, direnç oluşabileceği için bazı araştırmacılar kombinasyon tedavi önermekte!!

- Komplike deri -yumuşak doku infeksiyonlarında vankomisin duyarlı suşlarda karşılaştırma ajanlarla benzer sonuçlar
- VRE bakteremisinde nütropenik olan-olmayan hastalarda klinik kür %45
- Kateter ilişkili olan-olmayan bakteriyemide kür %90

- **Şiddetli enterokok infeksiyonlarında** daptomisin 8mg/kg +bir başka etkili ajanla kombine
 - VRE prostetik kapak endokarditinde
daptomisin+rifampisin +gentamisin
 - VRE nativ kapak endokarditinde
 - **daptomisin+yüksek doz ampisilin+gentamisin**

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

- %0.9 Na içerisinde i.v günde bir kez kısa süreli infüzyon
- Hızlı parenteral uygulanabilir.
- Dekstroz içeren solusyonlarla uyumlu değil
- Kreatinin klirensi $<30\text{ml/dak}$ altında ise, hemodiyaliz ve periton diyalizinde doz ayarlanmalı
- Orta derecede karaciğer yetmezliğinde doz azaltılmalı

İstenmeyen etkiler

Sık yan etkiler

- İshal, döküntü, baş dönmesi, bulantı, kusma,
- baş ağrısı, hipotansiyon

Nadir yan etkiler

- CPK seviyesinde yükselme
- Haftada bir CPK takip edilmeli
- *Total günlük dozdan çok ilacın sıklığı ile ilişkili reversibl iskelet kas toksisitesi, 12 saatte bir 6mg/kg'dan sonra daha sık*
- %2.5 hastada tedavi sonlandırılmış
 - Kaslarda hücre lizisi ya da fibrozis yoktur. CK düzeyleri ile yakından izlenmeli
 - Hayvan deneylerinde Kalp kaslarının etkilenmediği bildirilmiştir.

Diğer yan etkiler (Parestezi, dizestezi, periferik nöropati)

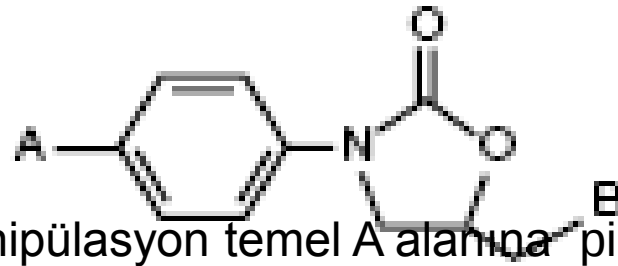
KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

LİNEZOLİD

Dr.Neşe Saltoğlu 1 Kasım 2012

Linezolid ve diğer oksazolidinonlar

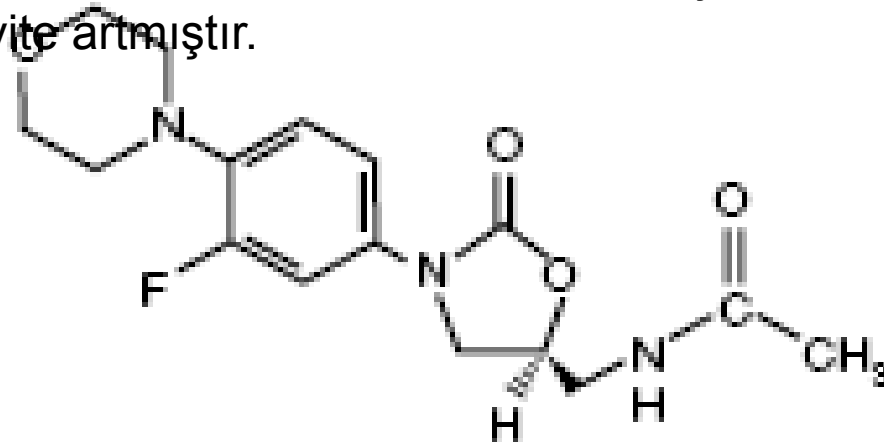
- Sentetik antibiyotikler
- Sadece Linezolid insanlarda kullanımda
- Fenil 3 pozisyonunda florin yerleşmesi antibakteriyel aktiviteyi artırır.



Basic oxazolidinone structure

Başlangıç kimyasal manipülasyon temel A alanına piperazin parçasının ilişkisi ile **Basic oxazolidinone structure**

Hidroksiasetil grubun B alanındaki heterosiklik nitrojene eklenmesi ile antibakteriyel aktivite artmıştır.



Linezolid

Figure 33-1 Top, The basic molecular structure of the oxazolidinones. Bottom, The molecular structure of linezolid.

- Protein sentez inhibitörü
- Bakteriostatik etkili
- Bakteriyel protein sentezinin erken dönemini inhibe eder.
- 50 S ribosomal RNA ya bağlanır.
- 30 S le ilişkili olarak 70 S başlangıç kompleksin oluşumunu inhibe eder.
- Bağlanma kloramfenikol ve linkomisinle kompetitif olarak inhibe olur.

Antimikrobiyal etkinlik

- Gram pozitif mikroorganizmalara etkili
- *S. aureus* (metisiline duyarlı-dirençli)
- KNS
- *E. faecium* ve *E. faecalis* (vankomisin duyarlı-dirençli)
- Streptokoklar ,
- *S. pneumoniae* penisiline dirençli dahil (Linezolid bakterisid etkili)
- *Corynebacterium*
- *Listeria monocytogenes*

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

- *Bacillus*
- *Micrococcus*
- *Erysipelothrix* , *Leuconostoc*, *Rhodococcus*,
- *Neisseria*
- *B. fragilis*,
- *Clostridium*,
- *Fusobacterium*
- Anaerobik kok
- *M. pneumoniae*, *M. hominis*
- *Ureoplasma ureolyticum*
- *Nocardia*
- *M. tuberculosis*, MAC, *M. marinum*

TABLE
33-1In Vitro Susceptibility to Linezolid of Common
Aerobic Gram-Positive Organisms

Organism	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	Susceptible (% of Strains)
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Methicillin-susceptible	2-4	100*
Methicillin-resistant	1-4	99.9-100
Coagulase-negative staphylococci		
Oxacillin-susceptible	0.5-4	99.3-100
Oxacillin-resistant	0.5-4	97.8-100
β -Hemolytic streptococci		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	100
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	100
Other species	1-4	100
α -Hemolytic streptococci		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-2	100
Penicillin-susceptible	1	100
Penicillin-resistant	1	100
Other species	1-2	100
<i>Enterococcus faecium</i>		
Vancomycin-susceptible	1-4	96.5
Vancomycin-resistant	2-4	95.6-97
<i>Enterococcus faecalis</i>		
Vancomycin-susceptible	2-4	96.5
Vancomycin-resistant	2-4	95.6

*A resistant strain has been reported.

MIC₉₀, minimal concentration at which 90% of strains are inhibited.

Farmakoloji

- Absorbsiyonu hızlı
- $T > MIC$ değerleri önemli (MIC üzerinde kalan zaman)
- 1-2 saatte pik yapar
- Biyoyararlanım %100
- Proteine bağlanma %31
- Eliminasyon yarı ömrü 5.5 saat
- Oksidasyonla metabolize olur.
- Sitokrom p450 sistemi üzerinden etkileşmez.
- Alveolar epitelyal sıvıda, pankreatik sekresyon, kemikte uygun düzeyde
- BOS'a geçer

- Atılımı
- %85'i üriner yolla atılır, %30'u değişmeden atılır.
- Diyalizle uzaklaştırılır.
- Fekal atılım geri atılım yolu
- Renal hepatik yetmezlikte doz ayarlanması gerekmez.

Linezolid kullanım yolu ve dozu

- Erişkinde şiddetli infeksiyonda 600mg günde 2 kez, i.v ya da oral
- Komplike olmayan deri yumuşak dokuda günde 2 kez 400mg önerilir.
- Streptokoklara karşı aminoglikozidle kombine edildiğinde daha etkin ancak stafilokoklarda değil

Klinik kullanım

- Nisan 2000 FDA onayı
- Gram pozitif duyarlı ve dirençli m.o.
- Bakteriyemi
- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu
- Kemik-eklem enfeksiyonu
- Renal allograftın enfeksiyonu
- Parotit
- Ventrikülit, menenjit, epidural apse
- Çeşitli lokalize enfeksiyonlar
- Tüberküloz dışı mikobakteriler
- Nokardiyoz

**TABLE
33-2**

**Linezolid: FDA-Approved Indications for
Clinical Use (2008)**

Infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*
including those with associated bacteremia

Nosocomial pneumonia caused by

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible and -resistant strains)

Streptococcus pneumoniae (including multidrug-resistant strains)

Uncomplicated skin and skin structure infections caused by

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible strains only)

Streptococcus pyogenes

Complicated skin and skin structure infections, including diabetic foot
infections (without osteomyelitis) caused by

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible and -resistant strains)

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Community-acquired pneumonia caused by

Streptococcus pneumoniae (including multidrug-resistant strains and cases
with concurrent bacteremia)

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible strains)

FDA, U.S. Food and Drug Administration.

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu
- MRSA'da vankomisinle benzer sonuçlar
- Çift kör çalışmada MRSA Pnömonisinde vankomisine üstün
- Ancak VİP de vankomisine karşı linezolidde mikrobiyolojik yanıtta fark bulunmamış.
- Single Open-label çalışmada
 - Komplike deri-yumuşak dokuda vankomisinden iyi ancak yan etki daha fazla

- Vankomisin dirençli enterokok
- VRE bakteremisi
- Endokardit
- Osteomyelit
- Menenjit
- İntraabdominal infeksiyon

- *S. pneumoniae*
- Yatan hastada TKP
- *S. pneumoniae* menenjiti

- Bir çalışmada MRSA endovasküler infeksiyonunda tedavi yetersizliği bildirilmiş (**doz düzeyi izlenmesi önemli**)
- **Linezolide direnç**
- VRE ve MRSA için direnç bildirilmiştir.
- MRSA ve VRE'de 23 S ribozomal RNA domain V bölgesinde mutasyon
- Direnç önceki kullanım ve uzun tedavi süresi ile ilişkili
- Horizontal de olabilir.

Istenmeyen etkiler

- Hematolojik etkiler
 - Myelosupresyon (reversibl)
 - Trombositopeni, aplazi, pansitopeni
 - Anemi eritropoezin supresyonu
 - Trombositopeni immün ilişkili
 - Tedavi süresi 2 hafta üzerinde
- MAO inhibisyonu
- Serotonerjik ilaç alanlarda Serotonin sendrom gelişmesi
- Tansiyon yükselmesini önlemek için diyet kısıtlaması önerilir
 - Adrenerjik ajan alanlarda kan basıncı izlenmeli

Diğer istenmeyen etkiler

- Periferik nöropati (ellerde dizestezi)
- Optik nöropati **erken dönemde reversibl**
- Laktik asidoz,
- İshal, bulantı, kusma
- Baş ağrısı, hipertansiyon
- Uykusuzluk
- Konstipasyon
- Döküntü

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

TİGESİKLİN

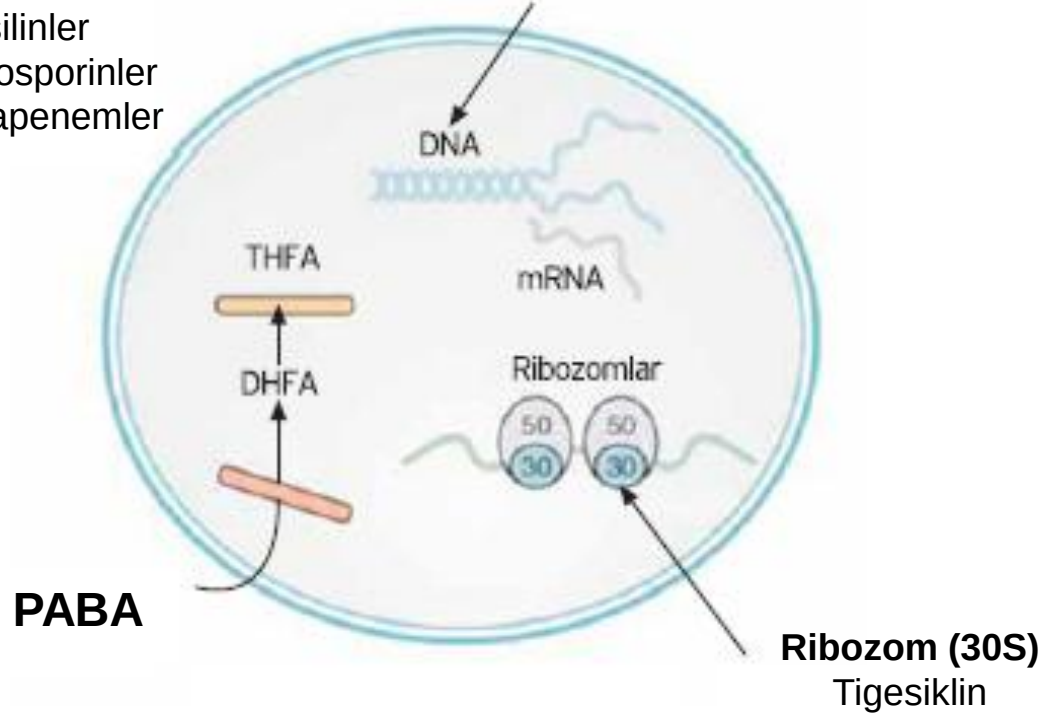
Dr.Neşe Saltoğlu 1 Kasım 2012

Tigesiklin

- Tetrasiklinin yarı sentetik analogu
- Glisilsiklinlerin ilk üyesi
- Protein sentezini ribozomal düzeyde inhibe eder.
- Bakteriostatik
- (30 S birimine) Ribozomlara tetrasiklinlerden 5 kat güçlü bağlanır,

Hücre duvarı
Penisilinler
Sefalosporinler
Karbapenemler

DNA Giraz
Kinolonlar



Antibiyotiklerin etki mekanizması²

- Tigesiklin ilk glisilsiklin antibiyotığıdır.³
- Tigesiklin yeni bir etki mekanizmasına sahiptir.³

1. Tygacil Kısa Ürün Bilgisi
2. Neu HC. Science 1992;257(5073):1064-73
3. Zıglam H. Expert Opin Pharmacother 2007;8(14):2279-92.

Minosiklinin 9. poz. C atomuna glisilamido grubu eklenmiştir.

Alkilaminogrup sayesinde ribozomal korunmaya dirençli ve efflux pompasına karşı korunma sağlanır.
Direnç nokta mutasyonu ile meydana gelebilir.

● Antibakteriyel Etkinlik

- Gram pozitif mikroorganizmalar
(Streptokok, stafilokok, pnömokok, enterokok)
 - Dirençli MRSA, MRSE; PDSP, VRE,
- Gram negatif m.o lar,
 - GSBL üreten *E. coli*, *K. pneumoniae*
- Atipik m.o.
- Anaerop

- Gram negatif bakterilere etkinlik
 - *H. influenzae*, *M. catarrhalis*'e etkili
 - Enterik ve non-fermentatif gram negatif m.o
 - *S. maltophilia*'ya etkili
- *Pseudomonas*, *Burkholderia cepacia* türlerine düşük etkinlik
- *Morganella* ve *Proteus* türlerine karşı sınırlı etkili

- Anaeroplara karşı etkinlik
 - Gram pozitif ve negatif anaeroplara etkili
- Atipik bakterilere karşı etkinlik
 - *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*
 - Atipik mikobakteriler (*M. avium*, *M. lentiflavum* hariç)

Duyarlılık testleri

- Disk difüzyon
- Agar dilüsyon
- E- test
 - Tigesiklin aktivitesi oksijenden etkilenir

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

	Dirençli Gram pozitif	Dirençli Gram negatif	Anaerop	Gram pozitif	Gram negatif	<i>P. aeruginosa</i>
Tigesiklin	✓	✓	✓	✓	✓	
3.-4. kuşak Sefalosporin				✓	✓	±
Fluorokinolon	±		±	✓	✓	±
Piperasilin- Tazobaktam			✓	✓	✓	✓
Karbapenem		✓	✓	✓	✓	±

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

	Gram (+)	Dirençli Gram (+)		Gram (-)*	Anaerob
		MRSA	VRE		
TİGESİKLİN	✓	✓	✓	✓	✓
Vankomisin³	✓	✓	—	—	—
Daptomisin⁴	✓	✓	✓	—	—
Linezolid⁵	✓	✓	✓	—	±
Ertapenem⁶	✓ Enterokoklar —	—	—	✓	✓

**Pseudomonas aeruginosa* hariç

± *Clostridium perfringens* ve *Peptostreptococcus* suşları linezolide duyarlıdır.

MRSA: Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*

VRE: Vankomisine Dirençli Enterokoklar

1. Slover CM et al. Ann Pharmacother. 2007;41(6):965-72. 2. Tygacil® Kısa Ürün Bilgisi
3. Vankomisin Prospektüsü 4. Daptomisin Kısa Ürün Bilgisi 5. Linezolid Kısa Ürün Bilgisi
6. Ertapenem Kısa Ürün Bilgisi

Farmakokinetik ve Farmakodinamik özellikler

- Proteinlere orta düzeyde bağlanır
- Doku ve vücut sıvılarına penetrasyonu iyi
- Yarılanma ömrü uzun
- Zamana bağlı öldürme
- PAE
- Klirens $0.2 / \text{L} / \text{saat} / \text{kg}$
- Eliminasyon önemli oranda safra yolu ile
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmez
- Ağır karaciğer yetmezliğinde doz azaltılmalı

Tigesiklin Kullanım Endikasyonu

- Komplike intraabdominal infeksiyonlar
- Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları (MRSA dahil)
- Toplum kökenli pnömoni

Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America

Joseph S. Solomkin,¹ John E. Mazuski,² John S. Bradley,³ Keith A. Rodvold,^{1,8} Ellie J. C. Goldstein,⁴ Ellen J. Baron,⁵ Patrick J. O'Neill,² Anthony W. Chow,¹⁰ E. Patchen Dellinger,¹¹ Soumitra R. Eachempati,¹¹ Sherwood Gorbach,¹² Mary Hilfiker,⁴ Addison K. May,¹³ Avery B. Nathens,¹⁴ Robert G. Sawyer,¹⁴ and John G. Bartlett¹⁵

¹Department of Surgery, the University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio; ²Department of Surgery, Washington University School of Medicine, Saint Louis, Missouri; ³Departments of ⁴Pediatric Infectious Diseases and ⁵Surgery, Rady Children's Hospital of San Diego, San Diego, ⁶R. M. Alden Research Laboratory, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, ⁷Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California; ⁸Department of ⁹Pharmacy Practice and ¹⁰Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago; ¹¹Department of Surgery, The Trauma Center at Maricopa Medical Center, Phoenix, Arizona; ¹²Department of Surgery, University of Washington, Seattle; ¹³Department of Surgery, Cornell Medical Center, New York, New York; ¹⁴Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts; ¹⁵Department of Surgery, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee; ¹⁶Department of Surgery, University of Virginia, Charlottesville; ¹⁷Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; and ¹⁸Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, and ¹⁹St Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada

Evidence-based guidelines for managing patients with intra-abdominal infection were prepared by an Expert Panel of the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. These updated guidelines replace those previously published in 2002 and 2003. The guidelines are intended for treating patients who either have these infections or may be at risk for them. New information, based on publications from the period 2003–2008, is incorporated into this guideline document. The panel has also added recommendations for managing intra-abdominal infection in children, particularly where such management differs from that of adults; for appendicitis in patients of all ages; and for necrotizing enterocolitis in neonates.

EXECUTIVE SUMMARY

The 2009 update of the guidelines contains evidence-based recommendations for the initial diagnosis and subsequent management of adult and pediatric patients with complicated and uncomplicated intra-abdominal infection. The multifaceted nature of these infections has led to collaboration and endorsement of these recommendations by the following organizations: American Society for Microbiology, American Society of Health-System

Pharmacists, Pediatric Infectious Diseases Society, and Society of Infectious Diseases Pharmacists.

These guidelines make therapeutic recommendations on the basis of the severity of infection, which is defined for these guidelines as a composite of patient age, physiologic derangements, and background medical conditions. These values are captured by severity scoring systems, but for the individual patient, clinical judgment is at least as accurate as a numerical score (1–4). “High risk” is intended to describe patients with a range

Received 7 October 2008; accepted 9 October 2008; electronically published 23 December 2008.

Reprints or correspondence: Dr. Joseph S. Solomkin, Dept of Surgery, University of Cincinnati College of Medicine, 231 Albert B. Sabin Way, Cincinnati OH 45267-0558 (joseph.solomkin@uc.edu).

Clinical Infectious Diseases 2010;50:133–44

© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4638/2010/5002-0001\$15.00

DOI: 10.1093/cid/cin554

This guideline might be updated periodically. To be sure you have the most recent version, check the Web site of the journal (<http://www.journals.uchicago.edu/page/cid/IDSAguidelines.html>).

It is important to realize that guidelines cannot always account for individual variation among patients. They are not intended to supplant physician judgment with respect to particular patients or special clinical situations. The Infectious Diseases Society of America considers adherence to these guidelines to be voluntary, with the ultimate determination regarding their application to be made by the physician in the light of each patient's individual circumstances.

Hafif ve Orta Şiddette

Perfore ya da apse gelişmiş apandisitler
ve diğer hafif ve orta şiddetteki
enfeksiyonlar

Yüksek Riskli ya da Ağır

Ağır fizyolojik bozukluk, ileri yaş
ya da bağışıklığı baskılayan
durum

Monoterapi

Tikarsilin-klavulanik asid
Sefoksitin
Ertapenem
Moksifloksasin
Tigesiklin

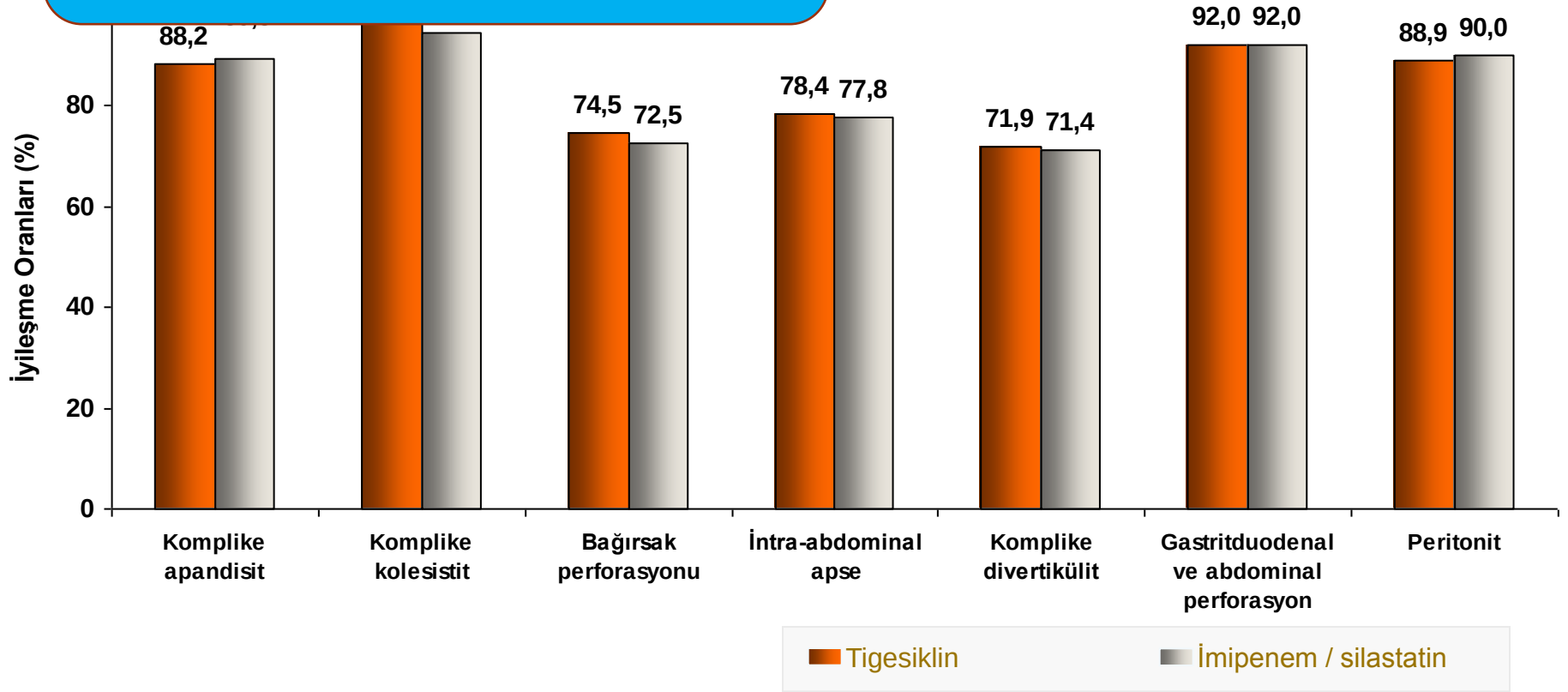
Piperasilin-tazobaktam
İmipenem
Meropenem
Doripenem

Kombinasyon Tedavisi

Sefazolin, Sefuroksim,
Seftriakson, Sefotaksim
ya da
Siprofloksasin, Levofloksasin
+
Metronidazol

Sefepim,
Seftazidim
ya da
Siprofloksasin, Levofloksasin
+
Metronidazol

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR



- Tygacil® başlangıç dozu 100 mg ardından 5-14 gün süreyle 12 saatte bir 50 mg
- İmipenem / silastatin 500/500 mg 5-14 gün süreyle 6 saatte bir
- 1642 hastayı içeren iki randomize, çift kör, aktif kontrolü, çok uluslu, çok merkezli çalışmanın verileridir.

Komplike İntraabdominal Enfeksiyonların Tedavisinde Tigesiklinle İmipenemin Etkinliğinin Karşılaştırılması

Babılınçak T, et al. CID 2005;41 (Suppl 5):S354-S367.

Tigesiklin doz ve uygulama yolu

- 100mg yükleme dozunu takiben 12 saat ara ile 50mg/gün
- 30-60 dakika damar içi infüzyon
- Amp-B, metilprednizon ve vorikonazol ile aynı setten verilmemeli!!!
- Tigesiklin D kategorisinde, Gebelikte kullanılmamalı
- Laktasyonda ve Çocuklarda kullanımı yok

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

- İlaç etkileşimleri
 - P450 enzim sistemini indüklemeyiz. İlaç etkileşimi düşük
 - Warfarin alanlarda INR kontrolü önerilir.
- İstenmeyen Etkiler
 - ALT, AST artışı
 - aPTT, PT'de uzama
 - Gastrik irritasyon, bulantı, kusma, ishal
 - Döküntü
 - Baş dönmesi, ataksi

Özel Hasta Gruplarında Tigesiklin

- **Böbrek Yetmezliği**

Herhangi bir düzeyinde doz ayarı gerekmez.

- **Diyaliz Hastaları**

Tigesiklin diyalizden etkilenmez; önce veya sonra kullanılabilir.

- **Karaciğer Yetmezliği**

Hafif ve orta derece yetmezliklerde doz ayarı gerekmez.

İleri yetmezlikte 100 mg'lık yükleme dozu sonrası idame dozu 50 mg'dan 25 mg'a düşürülür.

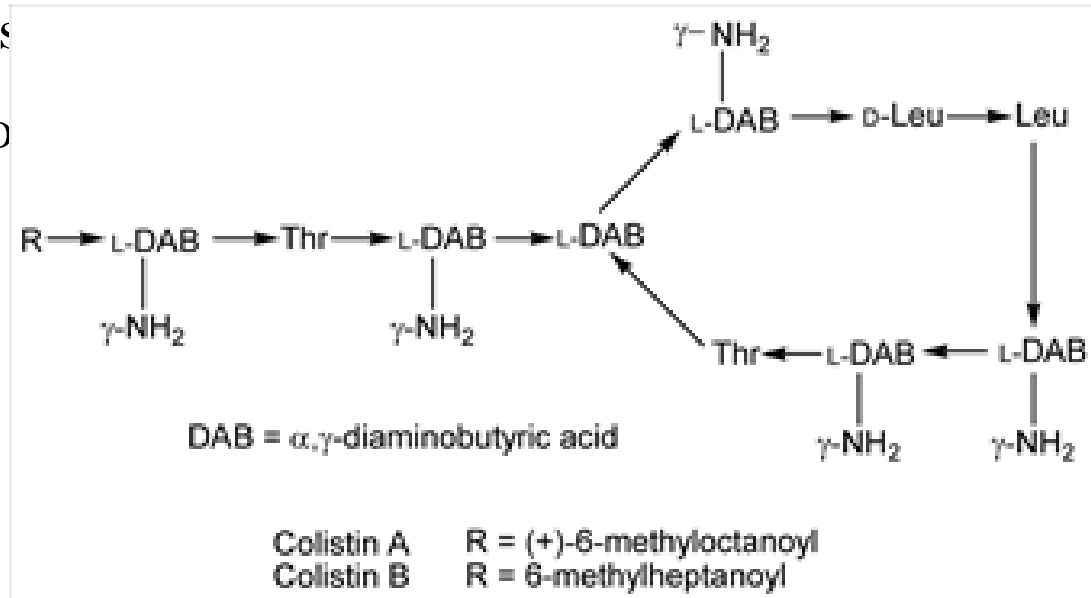
KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

Kolistin

Dr.Neşe Saltoğlu 1 Kasım 2012

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

- Polimiksinler 1947 yılında bulundu
 - *Bacillus polymyca* 'dan elde edildi
- polimiksin E (kolistin)
- Oral, topikal Kolis
 - i.v, i.m, inhaler ko



Etki mekanizması

- Sadece gram negatif bakterilere etkili
- Gram negatif bakteri dış hücre duvarında lipopolisakkarit ve fosfolipidlere bağlanır.
- Hücre membranının parçalanmasına neden olur.
- Lipopolisakkaritleri nötralize eder, dolaşımdaki endotoksinlerin fagositik etkisini önler.

Etki spektrumu

- Bakterisidal etkili
- Dar spektrumlu
- *P. aeruginosa*
- *Acinetobacter* türleri
- *Klebsiella* türleri
 - *Burkholderia cepacia*, *S. maltophilia*, *M. catarrhalis*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, gram pozitifler, gram negatif koklar kolistine dirençli

Duyarlılık belirlenmesi

- Duyarlılık için Broth mikrodilüsyon önerilir.
- E test? (Yüksek MİK seviyelerinde güvenli değil)
- Disk diffüzyon uygun değil!
- Agar dilüsyon!
- VİTEK !

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

- Direnç nadir (%3)
- Oprh dış membran proteinlerinin aşırı üretimi
- A. baumannii kökenlerinde heterorezistans saptanmıştır.
 - Kolistin monoterapisinde tedavi başarısızlığı sorununa yol açabilir, kombine kullanım önerisi

Kolistin ilaç etkileşimi

- MDR *Acinetobacter baumannii* için sinerjik etkili
 - Kolistin+İmipenem+Rifampisin
 - Kolistin+İmipenem
 - Kolistin+rifampisin
 - Kolistin+doksisiklin
-
- *K. pneumoniae* için kombinasyonların etkisi değişken

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

Tarmakokinetik

- GİS 'ten absorpsiyonu yok.
- Yarılanma zamanı 251 dakika
- Dağılım hacmi 0.34L/kg
- Atılım yolu idrar
- BOS, kemik, plevra, akciğer parankimine geçişi zayıf
- İntratekal verilebilir.
- İn hale +i.v kullanım VAP tedavisinde faydalı olabilir.
- İn hale kullanım ülkemizde onaylı

DOZ

- 2.5-5mg/kg/gün (75.00-150.00İÜ/kg/gün)
- Günlük doz 2-4 'e bölünerek verilir.
- Günde 2 defa 75mg normal böbrek fonksiyonu olanlarda
- i.v 30 dakikalık infüzyon önerilir. ,
- İntratekal 10mg/gün
- Renal yetmezlikte kreatinin klirensine göre doz ayarlanmalıdır.
- İn hale kullanım 50-75mg , günde 2-3 kez, 3-4 mL izotonikle karıştırılır.
- K. ciğer yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yok!
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmalı

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

- Kullanım yolu
- Kolistin metanosülfonat şiddetli gram negatif bakteri inf.da parenteral yolla
- Kolistin sülfat oral yolla intestinal infeksiyonda
- ORAL –TOPİKAL formu ülkemizde bulunmamakta

Yan etkiler

- Nefrotoksik
 - Akut tübüler nekroz, reversibl akut böbrek yetmezliği
- Nörotoksik
 - (parestezi, vertigo, görme bozukluğu, konfüzyon, ataksi, nöromusküler blok)
- Hipersensitivite reaksiyonları
 - Döküntü, kaşıntı, ürtiker, ateş
- İnhalasyon kullanımda bronkospazma dikkat et!)
- Hamilelikte C grubu

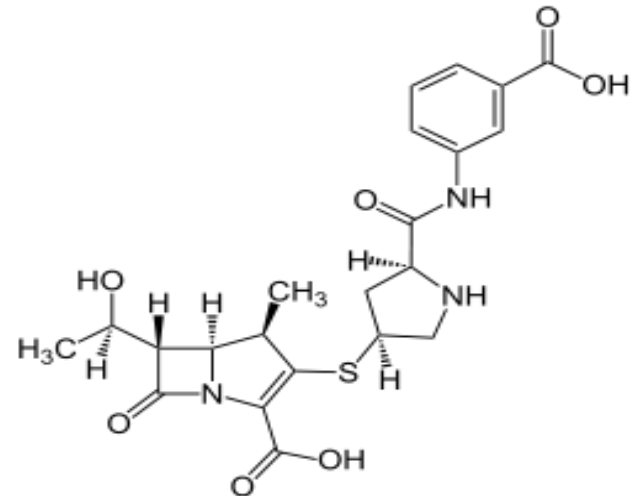
KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

ERTAPENEM

Dr.Neşe Saltoğlu 1 Kasım 2012

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

- Ertapenem, Karbapenem grubu bir antibiyotik
- Yapısında trans 1 hidroksietil kısmı bulunur. Trans pozisyonu beta laktamaz üreten bakterilere dayanıklılığı sağlar.
- Diğer karbapenemlerden farkı benzoik asid kısmıdır.
- Farmakolojik ve mikrobiyolojik açıdan fark oluşturur.
- Lipofilik ve yüksek moleküler ağırlıkta Opr D'yi kullanamaz



Etki mekanizması

- Hücre duvarında PBPleri inhibe eder
- Bakterisidal
- Gram pozitif, gram negatif, anaeroplara etkili
- ESBL üreten mikroorganizmalara etkili
- Amp C üreten mikroorganizmalara etkili
- Diğer karbapenemlerin aksine Amp-C tipi betalaktamaz gelişimini indüklememekte
- H. influenzae, M. catarrhalis
- MSSA, MSSE, S. pneumoniae, Streptococcus spp.
- Post antibiyotik etkili
- Pseudomonas ve Acinetobactere etkisi yok/düşük
- MRSA etkisi yok, enterokok etkisi yok

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

Farmakokinetik- farmakodinamik özellikler

- Plazma yarılanma ömrü uzun, Günde tek doz kullanım olanağı
- Zamana bağımlı bakterisidal aktivite ($T > MİK$)
- i.v, i.m uygulama sonrası biyoyararlanım %90
- C_{max} : 2 saat
- Akciğer dokusuna geçişi, BOS'a, vezikül sıvısına geçişi iyi
- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanma
- Renal yolla atılır

- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmalı
- K.ciğer yet. de doz ayarlanmasına gerek yok

Klinik kullanım

- Komplike intraabdominal infeksiyon
- Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonu
 - Diyabetik ayak infeksiyonu
- Toplum kökenli pnömoni
- Komplike üriner sistem infeksiyonu
- Jinekolojik infeksiyonlar

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

- Kullanım dozu: 1g/gün tek doz
- Kreatinin klirensi $<30\text{mL/dakika}$ ise 0.5g/gün
- i.v, i.m yolla kullanım
 - i.v 30 dakikalık infüzyon (sulandırmada Dekstroz kullanılmamalı)
 - Ağır şok, kalp bloğu olan hastada, amid türü lokal anesteziğe duyarlı kişilerde i.m kullanılmamalı
- Hemodiyaliz sonrası 150mg ek doz
- Gebelik kategorisi B

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

- Yan etkiler
- İshal
- Bulantı, kusma
- Baş ağrısı
- i.m infüzyona bağlı lokal etki
- nadiren nöbet
- ALT, AST; ALP yüksekliği

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

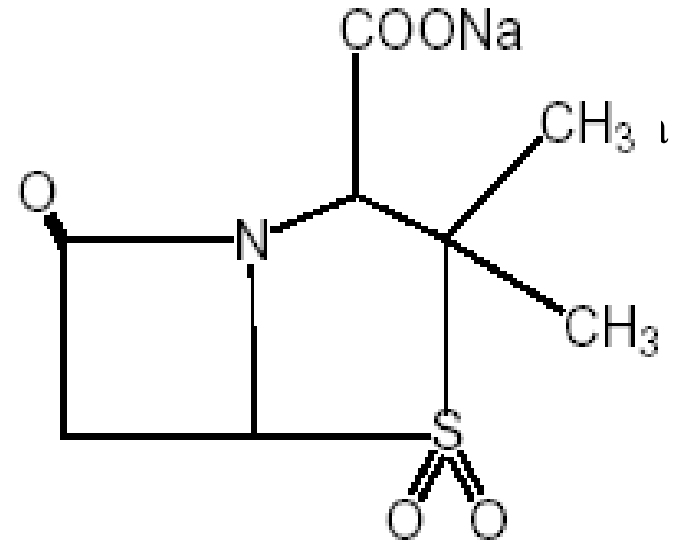
SULBAKTAM

Dr.Neşe Saltoğlu 1 Kasım 2012

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

- SULBAKTAM

- Stabil ve yarı sentetik bir betalaktamaz inhibitörü
- Sulbaktam sodyum penisilanik asid s
- Sulbaktam gram negatif bakterilerde yol açar
- Beta-laktam antibiyotiklerin etkisini arttırır.



- Etki spektrumu
 - Betalaktamazları inhibe eder.
 - Tip 1 beta-laktamazların indüksiyonuna neden olmaz.
 - Kromozomal beta-laktamazlar üzerine etkisizdir.

- Etki spektrumu
- *S. aureus*, *S. epidermidis*,
- *H. influenzae*,
- *Klebsiella* türleri, *Proteus*, *Citrobacter*
- *Bacteroides fragilis*,
- *Acinetobacter* türlerine etkili

SULBAKTAM

Farmakokinetik özellikler

- Dağılım hacmi yüksek
- Eliminasyon yarı ömrü 1 saat
- BOS'a geçişi azdır.
- Renal yolla atılır
- %70 oranında aktif olarak atılır.
- Gebelerde çalışma yoktur.

- DOZU
- Günlük maksimum doz 4 g i.v
- Kreatinin klirensine göre doz azaltılmalı

KLİMİK GÜZ OKULU 2012
YETERLİK SINAVINA HAZIRLIK
31 EKİM-3 KASIM 2012, İZMİR

saltoglu.nese@gmail.com