

Antimikrobiyal Uygulamasında Sorunlar, Çözümler

Eski Antibiyotikler - Yeni Dozlar

KLİMİK 2017, Antalya

Doç. Dr. Çiğdem Ataman Hatipoğlu



Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

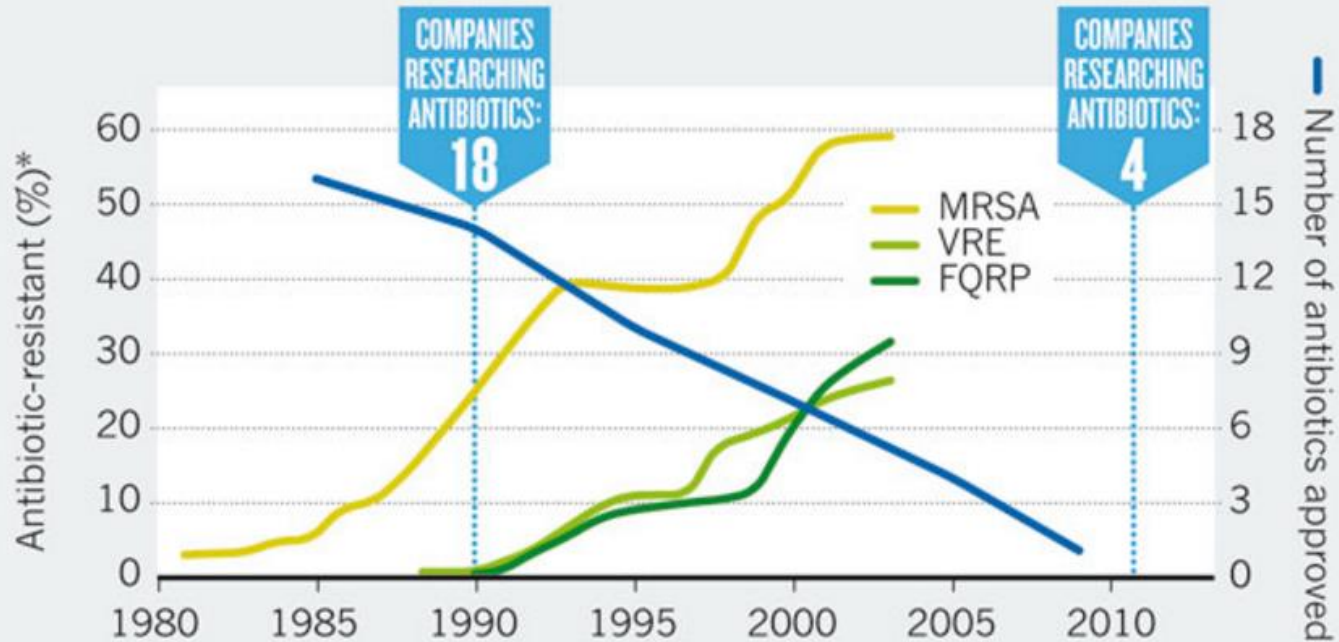


Sunum planı

- Giriş
- Kolistin
- Vankomisin
- Diğer eski antibiyotikler

A PERFECT STORM

As bacterial infections grow more resistant to antibiotics, companies are pulling out of antibiotics research and fewer new antibiotics are being approved.



*Proportion of clinical isolates that are resistant to antibiotic. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*. FQRP, fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

- Kullanımı bırakılmış olan eski antibiyotiklerin yeniden kullanımı gündemde

Spellberg B. Clin Infect Dis 2011

Bergen PJ. Curr Opin Infect Dis 2012

Antibiyotik	İlk yayın yılı
Kolistin	1947
Nitrofurantoin	1954
Minosiklin	1966
Fosfomisin	1969
Mesilinam	1975
Temosilin	1981

Daha iyi tolere edilen, etkinliği daha yüksek ve daha kolay kullanım yolu olan yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile bu antibiyotikler gözden düşmüştü

Theuretzbacher U. J Antimicrob Chemother 2015

Antibiyotiklere direnç arttıkça, MDR ve XDR patojenlere hala etkili olan bazı eski antibiyotiklerin kullanımı tekrar gündeme geldi

Cassir N. Front Microbiol 2014

Kolistin

- Kolistin (Polimiksin E), 1950'li yıllarda klinik kullanıma girmiş
- Nefrotoksisite ve nörotoksisite nedeniyle 1970'lerde kullanımı bırakılmış
- 1980'lerin sonunda kistik fibrozisli hastalarda gelişen *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde tekrar kullanılmaya başlanmıştır
- Günümüzde Gram negatif dirençli mikroorganizmalara etkisinin devam etmesi nedeniyle özellikle ciddi enfeksiyonu olan hastalarda son seçenek tedavi

Koch-Weser J. Ann Intern Med. 1970

Nation RL. Colistin in the 21st century. Curr Opin Infect Dis. 2009

Bergen PJ. Curr Opin Infect Dis 2014

5. BALLS, K. F. et al.: *J. Clin. Endocr.*, **19**: 1134, 1959.
6. BARTER, F. C. AND FOURMAN, F.: *J. Clin. Invest.*, **36**: 872, 1957 (abstract).
7. BLACK, D. A. K. AND MILNE, M. D.: *Chin. Sci.*, **11**: 397, 1952.
8. BROOKS, R. V. et al.: *Amer. J. Med.*, **23**: 391, 1957.
9. CHRISTY, N. P. AND LARAUGH, J. H.: *New Eng. J. Med.*, **265**: 1083, 1961.
10. CROOKS, A. C.: *J. Path. Bact.*, **58**: 667, 1946.
11. DEL CASTILLO, E. H., TRUCCO, E. AND MANUOLI, J.: *Presse Méd.*, **56**: 783, 1956.
12. DOE, R. F., VINKER, J. A. AND FLINK, E. B.: *J. Clin. Endocr.*, **20**: 253, 1960.
13. DREKTER, I. J. et al.: *Ibid.*, **12**: 55, 1952.
14. FARRANT, P. C. AND INGLE, J.: *Lancet*, **2**: 434, 1960.
15. HALLENBECK, G. A., COLE, C. P. AND KENNEDY, J. C.: *Gastroenterology*, **44**: 631, 1963.
16. HOLUB, D. A. AND KATZ, F. H.: *Chin. Res.*, **9**: 194, 1961 (abstract).
17. KRYE, J. D., JR.: *Circulation*, **5**: 766, 1952.
18. KILBY, R. A., EBNENET, W. A. AND SPRAGUE, R. G.: *Amer. J. Path.*, **33**: 155, 1957.
19. LIDDLE, G. W. et al.: *Arch. Intern. Med.*, (Chicago), **111**: 471, 1963.
20. LOCKWOOD, C. H.: *Canad. Med. Ass. J.*, **79**: 728, 1958.
21. MACPHER, I. W.: *Brit. J. Surg.*, **46**: 456, 1959.
22. MARKS, L. J., ANDERSON, A. E. AND LIBERMAN, H.: *Ann. Intern. Med.*, **54**: 1243, 1961.
23. MASON, C. K. et al.: *J. Clin. Endocr.*, **22**: 693, 1962.
24. MURPHY, R. T. et al.: *Amer. J. Surg.*, **100**: 764, 1960.
25. NICHOLS, J., WARREN, J. C. AND MANTZ, F. A.: *J. A. M. A.*, **182**: 713, 1962.
26. PARKER, T. G. AND SOMMER, S. C.: *A.M.A. Arch. Surg.*, **72**: 495, 1956.
27. PARKINS, R. A.: *Brit. Med. J.*, **2**: 356, 1961.
28. PETERSON, E. E., KARRER, A. AND GUERRA, S. L.: *Anal. Chem.*, **29**: 144, 1957.
29. ROSENBERG, A. A.: *J. Clin. Endocr.*, **16**: 1384, 1956.
30. SHOLTON, L. J., INCE, J. S. AND WEBB, E. E., JR.: *Cancer*, **14**: 105, 1961.
31. SPRAGUE, R. G. et al.: *A.M.A. Arch. Intern. Med.*, **98**: 259, 1964.
32. WALLACE, E. Z. et al.: *New Eng. J. Med.*, **265**: 1088, 1961.
33. WEBSTER, G. D., JR., TOUCHSTONE, J. C. AND SUZUKI, M.: *J. Clin. Endocr.*, **19**: 967, 1959.
34. WILSON, S. L. AND FLAIR, C. M.: *Amer. J. Path.*, **41**: 225, 1962.
35. ZOLLINGER, R. M. et al.: *Ann. Surg.*, **156**: 570, 1962.

Treatment of Infections with Colistimethate Sodium (Coly-Mycin)

K. C. RODGER, M.D., M. NIXON, M.D. and H. O. TONNING, M.D.,
Lancaster, N.B.

ABSTRACT

Colistimethate sodium (Coly-Mycin) was used in the treatment of 17 patients: 13 had urinary tract infections (two of these had positive blood cultures), three had respiratory tract infections, and one patient had both urinary and respiratory tract infections. In nine of the 17 a foreign body—either a carcinoma, a catheter, or a stone—complicated the infection.

The dosage used was 1.1-2.3 mg./lb./day with a maximum in one case of 2.4 g. given over an eight-day period. The organisms so treated included *Pseudomonas*, six; *Aerobacter*, six and *E. coli*, two. Both *Pseudomonas* and *Aerobacter* were encountered in three cases.

On bacteriological grounds, six patients were cured, eight relapsed, and in three the infecting agent was replaced by another organism. The best responses were obtained in those patients with *Pseudomonas* infection. Side effects included nausea, vomiting, vertigo, paresthesias, and pain at the site of injection.

Colistimethate sodium has a place in the treatment of Gram-negative infections excluding *Proteus* organisms.

SOMMAIRE

Le colistiméthate de sodium (Coly-Mycine) a été employé pour traiter 17 malades: 13 cas d'infections des voies urinaires (deux d'entre eux avaient des hémocultures positives), trois cas d'infections des voies respiratoires et un malade souffrait des deux formes d'infections. Chez neuf des 17 malades, un corps étranger, soit un cancer, soit une sonde, soit un calcul, venait compliquer l'infection.

La posologie appliquée a été de 1.1 à 2.3 mg./lb./jour, avec un maximum, dans un cas, de 2.4 g. donné pendant une période de huit jours.

Le germe pathogène comprenait du *Pseudomonas* dans six cas, l'*Aerobacter* dans six cas et de l'*E. coli* dans deux cas. Dans trois cas, on constatait la présence simultanée de *Pseudomonas* et d'*Aerobacter*.

Sur le plan bactériologique, six malades ont été guéris, huit ont eu des rechutes et, dans trois cas, l'agent infectieux fut remplacé par un autre germe pathogène. Les meilleurs résultats ont été obtenus chez les porteurs d'infection au *Pseudomonas*.

Parmi les réactions secondaires figuraient nausée, vomissement, paresthésies et douleur au point de piqûre.

Le colistiméthate sodique a une place dans le traitement des infections dues aux germes à Gram-négatif, à l'exclusion des *Proteus*.

COLISTIMETHATE sodium (Coly-Mycin), isolated in Japan, is a relatively new polypeptide antibiotic which is bactericidal *in vitro* for species of Gram-negative bacilli

including *E. coli*, *Aerobacter aerogenes* and especially *Pseudomonas*.^{1, 2, 4} It is not effective against *Proteus*.^{4, 5}

Kolistin

- Katyonik bir peptit
 - Kolistin sülfat (Kolistin)
 - Kolistimetat sodyum (CMS)
- CMS kolistinden daha az toksik
- Parenteral formülasyonda ve inhaler formların çoğunda CMS kullanılıyor
- Invivo ve invitro olarak CMS içeren solusyonlar sulfometil derivesi ve kolistine dönüşüyor

CMS içeriđi

Avrupa'da	IU
Amerika, Avustralya ve Dođu Asya'da	kolistin baz aktivitesi (CBA)

- 1 MIU kolistimetat =30 mg kolistin baz =80 mg kolistimetat
- Bir flakon içinde 150 mg kolistin baz var (4.5 MIU)
- Kritik hastada yükleme dozu 9 milyon ünite (300 mg kolistin baz)
- Günlük doz 9 milyon ünite (300 mg kolistin baz) iki veya üç doza bölünebilir (2 x 150 mg)
- İnhalasyon için günde 2 veya 3 kez 1-2 MIU (34-68 mg kolistin baz, yaklaşık 75 mg CMS)

Colimycin İ.M./İ.V., İnhalasyon	Her flakonda 150 mg kolistin bazına eşdeğer miktarda kolistimetat sodyum
Kolisod İ.M./İ.V., İnhalasyon	Her flakonda 150 mg kolistin bazına eşdeğer miktarda 384,615 mg kolistimetat sodyum
Lixicol İ.M./İ.V., İnhalasyon	Her flakonda 4.5 MIU kolistimetat sodyum

- Uygun dozda kullanılmadığında giderek artan direnç geliştirmekte ve etkinlik azalmakta
- Uygunsuz kolistin kullanımı ile polimiksin direnci gelişmiş
- XDR ve pandrug resisten gram negatif bakteriler ortaya çıkmış

Monaco M. Euro Surveille 2014

Ah YM. Int J Antimicrob Agents 2014

Qureshi C. Clin Infect Dis 2015



Table 1. Recently Updated European Medicines Agency– and US Food and Drug Administration–Approved Daily Maintenance Dose Suggestions for Colistimethate in Patients With Various Degrees of Renal Function

Creatinine Clearance (mL/min)	<u>European</u> Medicines Agency–Approved	<u>US</u> Food and Drug Administration–Approved
	Daily Dose ^a	Daily Dose ^b
≥80	9 MIU ^c (approximately 300 mg CBA)	2.5–5 mg CBA/kg
50 to <80	9 MIU ^c (approximately 300 mg CBA)	2.5–3.8 mg CBA/kg
30 to <50	5.5–7.5 MIU (approximately 183–250 mg CBA)	2.5 mg CBA/kg
10 to <30	4.5–5.5 MIU (approximately 150–183 mg CBA)	1 mg CBA/kg ^d
<10	3.5 MIU (approximately 117 mg CBA)	Not stated

Abbreviations: CBA, colistin base activity; MIU, million international units.

^a The European Medicines Agency (EMA) expressed doses in terms of MIU. The EMA doses have been converted to approximately equivalent doses expressed as milligrams of CBA, and these are shown in parentheses.

^b The US Food and Drug Administration (FDA)–approved product label indicates that in obese individuals, the dosage should be based on ideal body weight.

^c The EMA-approved product label indicates that daily doses up to 12 MIU (approximately 400 mg CBA) may be required in patients with good renal function in some cases.

^d The FDA-approved product label states 1.5 mg CBA/kg every 36 hours, which has been converted in the table to the corresponding daily rate.

Colistin: Revival of an Old Polymyxin Antibiotic.

İV kolistin

>60 kg, 8 saatte bir, 1-2 MIU (3-6 MIU/gün)

<60 kg, 8 saatte bir, 16.000-25.000 IU/kg

Ağır enfeksiyonlarda 9 MIU yükleme dozu, 12 saatte bir 4.5 MIU idame

Renal klirensi azalmış hastalarda doz kreatin klirensine göre ayarlanır

Kreatin klirensi 20-50 ml/dk ise 24 saatte bir, 4.5 MIU

<20 ml/dk ise 48 saatte bir, 4.5 MIU

Aerolize kolistin

Kistik fibrozlu hastalarda

-*P. aeruginosa* ile kronik kolonizasyonu azaltmak ve enfeksiyonu önleme tedavisi

Nebulizer ile günde 2 defa, 1-2 MIU CMS inhalasyonu

-*P. aeruginosa* enfeksiyonunun alevlenmesinin tedavisi

3 ay boyunca, günde 3 defa, 1-2 MIU CMS inhalasyonu

Ağır enfeksiyonlarda inhalasyon ve iv tedavi birlikte veriliyor

- MDR etkenlerle gelişen nozokomiyal menenjit ve ventrikülit olgularında **intraventriküler/intratekal kolistin** öneriliyor
- MIC değeri >2 mg/L olan MDR mikroorganizmalarda iv kolistin tek başına BOS'ta yeterli konsantrasyona ulaşamıyor.
- İv ve intratekal kolistin beraber verilen hastalarda kür oranı, sadece iv kolistin verilenlere göre daha yüksek

Fotakopoulos G. Acta Neurochir 2016;158: 603-10

De Bonis P. Eur J Neurol 2016;23:68-75

Bargiacchi O. Infez Med 2016;24(1):3-11

- Önerilen doz 10 mg/gün (125.000 IU) 10-14 günlük intratekal/intraventriküler uygulama

Tunkel A.R. Clin. Infect. Dis. 2004; 39, 1267-1284.

- İntratekal dozu 3.2-10 mg/gün (40.000-125.000 IU),
- İntraventriküler dozu 10-20 mg/gün (125.000-250.000 IU)

Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill.

Mohamed AF¹, Karaikos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Giamarellou H, Armaganidis A, Cars O, Friberg LE.

 **Author information**

Abstract

Kolistin 240 mg (8 saatte bir 3 MIU) dozunda kullanıldığında ilk 12-48 saat etkin konsantrasyona ulaşamıyor

CMS'un aktif form olan kolistine dönüşümü yavaş

Kolistinin yarı ömrü uzun

6 MIU (480 mg) yükleme dozu önerilir

The Effectiveness and Safety of High-Dose Colistin: Prospective Cohort Study.

[Benattar YD](#)^{1,2}, [Omar M](#)^{3,4}, [Zusman O](#)^{3,5}, [Yahav D](#)^{3,6}, [Zak-Doron Y](#)^{1,7}, [Altunin S](#)⁷, [Elbaz M](#)⁵, [Daitch V](#)⁵, [Granot M](#)², [Leibovici L](#)^{3,5}, [Paul M](#)^{1,7}.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Optimizing colistin dosing should translate to improved patient outcomes.

METHODS: We used data from 2 prospective cohort studies performed between 2006 and 2009 and between 2012 and 2015. In the latter period, a new policy of high-dose colistin (9 million international units [MIU] loading dose followed by 9 MIU daily for normal renal function) was introduced in 2 participating hospitals. We included adult inpatients with invasive infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria treated with colistin. Our primary exposure variable was colistin dose, dichotomized to high-dose vs other regimens. The primary outcome was 28-day mortality. We generated a propensity score for high-dose colistin and conducted propensity-adjusted

Karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin neden olduğu invazif enfeksiyonlar
144 hasta, yüksek kolistin dozu (9 MIU/gün)
385 hasta, düşük kolistin dozu, (4 MIU/gün)

Mortalite açısından fark yok

Yüksek doz grubunda nefrotoksisite ve nöbetler daha fazla

High-dose colistin for microbiologically documented serious respiratory infections associated with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill cancer patients: a retrospective cohort study.

[Nazer LH](#)¹, [Rihani S](#), [Hawari FI](#), [Le J](#).

 Author information

Abstract

Ağır kanser hastaları, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, solunum yolu enfeksiyonları

Yüksek doz kolistin (9 MIU)

2/3 hastada mikrobiyolojik klirens sağlanmış

Mortalite yüksek (%64)

Önemli bir kısmında nefrotoksisite gelişmiş (%39)

Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*.

[Lu Q¹](#), [Luo R](#), [Bodin L](#), [Yang J](#), [Zahr N](#), [Aubry A](#), [Golmard JL](#), [Rouby JJ](#); [Nebulized Antibiotics Study Group](#).

 Collaborators (16)

 Author information

Abstract

165 VAP, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*,

-Duyarlı etkeni olan 122 hastaya betalaktam, aminoglikozid veya kinolon tedavisi, 14 gün

-MDR etkeni olan 45 hastaya **8 saatte bir 5 MIU** nebulize kolistin monoterapi veya 3 gün aminoglikozid ile kombine, 7-19 gün

Klinik kür oranı duyarlı grupta %66, MDR grupta %67

Mortalite oranları benzer

MDR *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* tedavisinde yüksek doz nebulizer kolistin tedavisi etkindir

Nefrotoksisite için risk faktörleri

- Kolistin dozu, süresi
- Hipoalbuminemi varlığı
- Birlikte vankomisin, NSAİD vb nefrotoksik ajanlar kullanımı
- Vücut kitle indeksinin yüksek olması
- Serumda etkin kolistin düzeyine erişilmiş olması

Pogue JM. Clin Infect Dis. 2011;53:879–884

Gauthier TP. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2392–2396

Sorli L. BMC Infect Dis. 2013;13:380

Kombine tedavi

- Çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlarda kolistini diğer antibiyotiklerle kombine vermek gerek.
- Karbapenemler, rifampisin gibi sinerjistik ikinci bir antibiyotik eklemek antibakteriyel aktiviteyi artırıyor

Dijlmans AC. Ther Drug Monit 2015;37:419-26

Rao GG. Antimicrob Agents Chemother 2014;58(3):1381-8

Zusman O. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:5104–5111.

Lee HJ. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:3738–3745.

- Kolistin;
 - karbapenem, tigesiklin, rifampisin, amikasin, fosfomisin, vankomisin ve teikoplanin gibi başka bir ajanla birlikte kullanıldığında dirençli varyantların seçilme riski azalıyor, direnç gelişimi önleniyor

Cai Y. J Antimicrob Chemother. 2012;67:1607–1615.

Vankomisin

- 1958'de klinik kullanıma girmiş
- 1960'larda beta-laktamaza dayanıklı penisilinler ve sefalosporinlerin çıkmasıyla gözden düşmüş
- 1990'larda dirençli *S. aureus*, KNS ve enterokok izolatlarının ortaya çıkması ile yeniden gündeme gelmiş
- Günümüzde MRSA, MRSE ve ampisilin dirençli enterokokların tedavisinde primer seçenek olarak kullanılıyor

unaltered or became worse. The aggravation of the pain may have been due to the treatment, for two patients who had no abdominal pain or discomfort prior to penicillin therapy developed it while taking the drug.

Enuresis was noted in nine children. The response of this condition to penicillin was recorded: only one gained normal bladder control, in seven control of the bladder improved, and in one it remained unchanged. It would therefore seem that both abdominal pain and enuresis, when associated with either lenteric diarrhoea or encopresis, are likely to be alleviated by this treatment.

COMMENT

This paper does not describe a scientifically controlled investigation. Neither the methods of diagnosis of the conditions nor those of assessing the results of treatment fulfil the necessary conditions. Nevertheless, from a clinical point of view it is apparent that treatment of lenteric diarrhoea and faecal incontinence with penicillin leads to a marked improvement in most cases. The drug appears to be more effective than older methods of treatment, and when used alone or in conjunction with other remedies constitutes a definite advance in the treatment of these conditions.

R. A. MILLER, M.D., Ph.D., F.R.C.P.Ed.,
Assistant Physician, Royal Hospital for Sick
Children, Edinburgh.

REFERENCE

Ingram, A. P. (1956). *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 58, 463.

ADDENDUM.—Since this memorandum was submitted for publication three further cases of encopresis and diarrhoea have been treated with penicillin methobromide. In one the encopresis was abolished and in the other two it was greatly improved. The diarrhoea subsided in each case.

Resistant Staphylococcal Puerperal Septicaemia Susceptible to Vancomycin

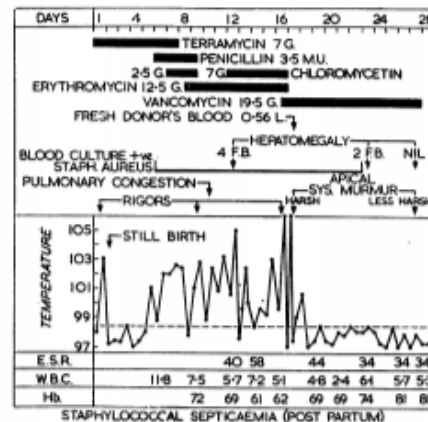
The resistant staphylococcus has for some time been a commonplace in the hospital nursery, and has lately invaded the general surgical wards, causing severe, sometimes fatal, damage. Its spread to the parturient mother, though not yet generally publicized, is obviously only a matter of time, and with this in mind we have thought it might be useful to record our recent experience with such a case.

CASE REPORT

The patient, a 10-para aged 40, was admitted to hospital with ruptured membranes on February 3, 1958, 11 weeks before the expected date of delivery. She continued to drain clear liquor, but as labour did not begin spontaneously antibiotic therapy was instituted after two days with "crystamycin," 1 g. twice daily. There was no change until nine days later, when the patient suddenly complained of severe malaise, and had a rigor with a temperature of 104° F. (40° C.). As the symptoms pointed to an infection of the urinary tract treatment was changed to "sulphatriad" and potassium citrate in high dosage, but, despite the persistence of pyrexia, this was discontinued when the result of urine examination proved negative. Labour began the same evening. The foetal heart sounds had disappeared four hours previously. She was delivered five hours later of a stillborn foetus of 4 lb. 15 oz. (2,210 g.) showing early maceration. The delivery was spontaneous, with a normal and complete third stage. Oxytetracycline ("terramycin"), 250 mg., was given six-hourly, together with vitamin-B complex in high dosage, and the temperature remained normal over the next two days. It then suddenly shot up again, rapidly becoming established as a high fever ranging between 103 and 106° F. (38.9 and 41.1° C.) with subnormal intermissions. The clinical picture was that of a typical septicaemia with recurrent rigors, physical deterioration, liver enlargement, and anaemia. A vaginal swab and repeated blood cultures yielded a profuse growth of *Staphylococcus aureus* resistant to penicillin but sensitive to chloramphenicol and erythromycin. Appropriate combined chemotherapy, details of which are shown in the accompanying chart, failed to produce any improvement; the septicaemic condition continued unchecked and there

was clinical evidence of localization in the liver and on the heart valves as shown by hepatomegaly, and a harsh apical systolic murmur conducted into the axilla. The general condition of the patient rapidly deteriorated, with increasing hepatomegaly and incipient endocarditis, the E.S.R. remained high between 35 and 40 mm. (Westergren), the Hb percentage diminished from 84 to 57, and the cells showed marked toxic granulation.

At this stage it was decided to try the effect of the new antibiotic vancomycin, and, though not yet commercially available, a supply was obtained from the makers. The



result was immediate and dramatic. After the second eight-hourly intravenous injection of 500 mg., the temperature fell to normal, and, except for a small peak the following day, remained permanently subnormal. Blood cultures became sterile after three days, and the blood picture returned to normal. All the clinical signs and symptoms regressed rapidly and completely, and there was no remission when the drug was discontinued after 10 days, the patient leaving hospital very fit and well after a further 10 days.

COMMENT

Vancomycin is a new antibiotic produced from *Streptomyces orientalis*, an organism found in some Indonesian soils. Fairbrother and Williams (1956) have shown that it is lethal *in vitro* to most strains of *Staph. aureus* resistant to other antibiotics. More important, bacterial resistance to it is apparently unknown (Garrod and Waterworth, 1956). Only a small number of clinical cases have so far been treated (Kirby and Divilbiss, 1957; Griffith and Peck, 1956), but its value, though still largely undocumented, appears to be established, and it would seem the ideal counter to the increasing bugbear of the resistant staphylococcus. It unfortunately has one grave disadvantage—that it can be administered only by the intravenous route.

Vancomycin is manufactured under the trade name of "Vancocin" by Eli Lilly and Co. Ltd., and we are much indebted to Mr. Cooke, of this firm, for a generous supply of the drug. We also thank Mr. A. Dickson Wright and Dr. Geoffrey Konstam for clinical advice and help.

ALBERT DAVIS, M.D., Ch.M., F.R.C.S., M.R.C.O.G.,
Consultant Obstetrician, Bearded Memorial Hospital.

A. MELVIN RAMSAY, M.A., M.D.,
Consultant Physician for Infectious Diseases, Royal Free Hospital.

A. J. MANN, M.B., B.S.,
Senior House Officer, Bearded Memorial Hospital.

REFERENCES

- Fairbrother, R. W., and Williams, B. L. (1956). *Lancet*, 2, 1177.
Garrod, L. P., and Waterworth, P. M. (1956). *Brit. med. J.*, 2, 61.
Griffith, R. S., and Peck, P. B. (1956). *Antibiotics Annual*, 1955-56, p. 619.
Med. Encyclopedia Inc., N.Y.
Kirby, W. M. M., and Divilbiss, C. L. (1957). *Ibid.*, 1956-57, p. 107.

- Uzun yıllardır kullanılmasına rağmen terapötik konsantrasyona hızla ulaşmak için optimal doz????
 - MRSA enfeksiyonu olan hastalarda standart vankomisin rejimi
 - 15 mg/kg yüklemeyi takiben 30 mg/kg/gün (12 saatte bir 15 mg/kg)
 - Tedavinin başlangıcından 36 saat sonra hedef serum düzeyine (15-20 mg/L) ulaşıyor
- Wysocki M. Antimicrob Agents Chemother 2001
- Ancak kritik hastaların çoğunda, gerekli serum düzeyine hızla erişmek için bu dozlar yeterli değil

Öneriler

- Vankomisin düzeyinin hızla terapötik düzeye ulaşması için özellikle kritik hastalarda 25-30 mg/kg yükleme dozu verilmesi öneriliyor

Rybak M, et al. Am J Health Syst Pharm 2009;1:82–98

- Yükleme dozunu takiben vankomisin dozlarının intermittan uygulama yerine sürekli infüzyon ile verilmesi öneriliyor

James JK. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:696-700

- Etkin konsantrasyon için $AUC/MIC > 400$ olmalı

Guiliano C. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8:95-106



New Regimen for Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill

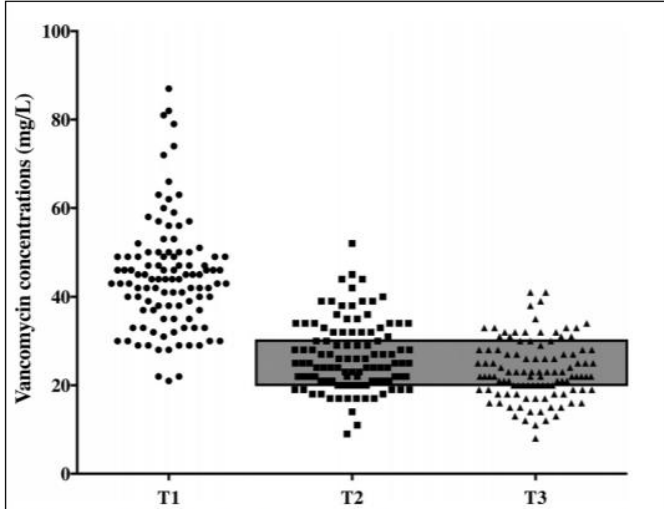


FIG 1 Distribution of vancomycin concentrations at the end of the loading dose (T1), at 12 h (T2), and at 24 h after the onset of therapy (T3). The shaded zone indicates target drug concentrations, assessed at T2 and T3.

TABLE 1 Initial daily doses of vancomycin according to estimated creatinine clearance

CG-CrCL ^a (ml/min)	Daily dose (mg/kg)
>150	45
120–150	40
80–119	30
50–69	25
25–50	14
<25 (anuria)	7

^a Creatinine clearance, estimated using the Cockcroft-Gault formula.

Sü
Va

Yü
so
Se

rilan 107 Y
dozu 4 sa
klirensine

in başlangıcından 12 ve 24 saat sonra ve daha
üzeyi ölçülmüş
şekilde doz eklenmiş ya da tedaviye ara verilmiş

12 . saatte hastaların %16'sında, 24. saatte ise %28'inde vankomisin düzeyi düşük
Bu hastalara 24. saatte ek doz verdikten sonra, hastaların %90'ı 48. saatte gerekli
serum düzeyine ulaşabiliyor

Vankomisin MIC değeri ≤ 1 mg/L olanlarda $AUC/MIC \geq 400$ değerini sağlamak için
24. saatte serum düzeyinin 15 mg/L olması yeterli
 ≥ 1.5 mg/L olanlarda ≥ 25 mg/L düzeyine ulaşması gerekli

High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections

Efficacy and Toxicity

Nozokomiyal MRSA enfeksiyonu saptanan 95 hasta

- Vankomisin MIC değeri 1,5 ve 2 µg/mL olanlar yüksek MIC grubu
0.5, 0,75 ve 1 µg/mL olanlar düşük MIC grubu

MIC değerinin en az 4-5 katına ulaşacak şekilde vankomisin dozları verilmiş
%54 vankomisin MIC yüksek (pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonu)

Yüksek MIC olanlarda klinik cevap daha az ($p=0.02$), yatış süresi daha uzun,
enfeksiyonla ilişkili mortalite daha yüksek

- Vankomisin serum düzeyi ≥ 15 µg/mL olanlar serum düzeyi yüksek
<15 µg/mL olanlar serum düzeyi düşük

Vankomisin serum düzeyi düşük olanlarda nefrotoksisite görülmezken, serum
düzeyi yüksek olanların %12'sinde nefrotoksisite görülmüş, çoğunda (11/12 hasta)
eşzamanlı diğer nefrotoksik ajanların da kullanıldığı görülmüş

Vankomisin MIC değeri göreceli olarak yüksek (2 µg/mL) olan MRSA suşlarında 15
µg/mL serum değerine ulaşmak için daha yüksek vankomisin dozlarına ihtiyaç var

Continuous high-dose vancomycin combination therapy for methicillin-resistant staphylococcal prosthetic hip infection: a prospective cohort study.

[Dub  e V¹](#), [Zeller V](#), [Lhotellier L](#), [Kitzis MD](#), [Ziza JM](#), [Mamoudy P](#), [Desplaces N](#).

 **Author information**

Abstract

MR stafilokokların etken olduğu, kalça protez enfeksiyonu olan 60 hasta

Vankomisin:

- 1 saatten uzun 15 mg/kg yükleme dozu,
- hemen ardından 40-60 mg/kg/gün 12 saatlik sürekli infüzyon ile günde 2 doz şeklinde veriliyor (Serum konsantrasyonu 30-40 mg/L olacak şekilde)

Sürekli yüksek doz vankomisin tedavisi etkin ve güvenli bulunuyor

2 hastada relaps

%32 hafif ve geri dönüşümlü nefrotoksisite

Conventional- versus high-dose vancomycin regimen in patients with acute bacterial meningitis: a randomized clinical trial.

[Elyasi S¹](#), [Khalili H](#), [Dashti-Khavidaki S](#), [Emadi-Koochak H](#).

⊕ Author information

Abstract

Akut bakteriyel menenjitli 44 hasta
Konvansiyonel doz: 15 mg/kg, 12 saatte bir,
Yüksek doz: 15 mg/kg, 8 saatte bir
1 saatten uzun intermittan infüzyon

Yüksek doz verilenlerde serumda etkin vankomisin düzeyine erişim daha hızlı,
klinik cevap daha hızlı, hastanede yatış daha kısa
Vankomisin ile ilişkili nefrotoksisite gözlenmemiş

Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis

Sürekli infüzyon yapılan hastalarda aralıklı uygulama yapılan hastalara göre nefrotoksisite riski daha düşük ($p:0.02$)

Mortalite açısından fark yok

Methods: MEDLINE, EMBASE and Cochrane databases were searched. Randomized clinical trials (RCTs) and observational studies that comparatively assessed CoI and InI of vancomycin in terms of mortality, clinical cure, toxicity rates and serum drug exposure [trough concentration (C_{min}) for InI and steady-state concentration (C_{ss}) for CoI; area under the curve at 24 h (AUC_{24}) for both] were included. Meta-analysis was conducted combining and analysing the relative risk (RR) and computing a summary RR of the effects with 95% confidence interval (CI). The standardized mean difference was calculated for continuous outcomes. The I^2 test was calculated to assess heterogeneity across studies.

Results: One RCT and five observational studies were included in the analysis. Compared with InI, CoI of vancomycin was associated with a significantly lower risk of nephrotoxicity (RR 0.6, 95% CI 0.4–0.9, $P=0.02$; $I^2=0$). Overall mortality was not different between the two groups (RR 1.03, 95% CI 0.7–1.6, $P=0.9$; $I^2=0$).

Conclusions: Our meta-analysis suggests that administration of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections by CoI is associated with a significantly lower risk of nephrotoxicity when compared with InI of the drug. RCTs are needed to define the impact on mortality rate and on the pharmacodynamic activity in terms of AUC/MIC ratio.

BRIEF REPORT

High Single-dose Vancomycin Loading Is Not Associated With Increased Nephrotoxicity in Emergency Department Sepsis Patients

Jamie M. Rosini, PharmD, Joshua J. Davis, BA, Jeffrey Muenzer, MD, Brian J. Levine, MD, Mia A. Papas, PhD, Dominique Comer, PharmD, MS, and Ryan Arnold, MD

Yüksek doz (>20 mg/kg) vankomisin yükleme dozu sepsis hastalarında nefrotoksisite riskini artırmamış

>20 mg/kg yükleme dozu verilen sepsis hastalarında nefrotoksiste oranı (%5.8), <20 mg/kg verilenlere göre (%11.2) daha düşük bulunmuş (p<0.05).

Aynı değerlendirme >25 mg/kg yükleme dozu için de tekrarlanmış, nefrotoksisite riski yine yüksek bulunmamış

Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society

İlaç düzeyi takibi

-Beraberinde nefrotoksik ilaç kullanan hastalar, YBÜ hastaları, obez hastalar, yanığı olan hastalar, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar, yaşlı hastalar

İlaç düzeyi takibi vankomisin'in etkinliği ve güvenliği açısından önemli

Serum konsantrasyonu 10-15 mg/L arasında tutulmalı, ağır MRSA enfeksiyonu olan hastalarda 15-20 mg/L olmalı

Vankomisin dozuna ve veriliş şekline hastaya göre karar verilmeli, farmakokinetik özellikler göz önüne alınmalı

Ağır MRSA enfeksiyonu olan hastalara yükleme dozu verilmeli

Fosfomisin

- 1969'da bulunmuş
- Geniş spektrumlu bakterisidal
- Hücre duvarı sentezinin ilk basamağında etkili
- Çapraz direnç olası değil
 - Pek çok antibiyotik ile kombine kullanılabilir
- MDR olanlar da dahil pek çok Gram negatif bakteriye
- MRSA, VRE ve diğer Gram pozitif bakterilere etkili

- **Fosfomisin trometamin** (oral form)
 - Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında
 - Tek doz 3 gram
- Hızla emilerek 3 saat sonra idrarda çok yüksek konsantrasyona erişir
- Birkaç gün boyunca idrarda yüksek konsantrasyonda kalır
 - Prostatit: 2-3 günde bir 3 gr, toplam 21 gün

Shrestha NK. Infect Dis Clin Prac 2001

Uptodate 2011

- **Fosfomisin disodyum** (intravenöz)
 - Sistemik enfeksiyonlarda, sepsiste
 - 4 gr
- Sistemik enfeksiyonlarda oral formdan kaçınmak gerek
- Sistemik enfeksiyonlarda iv formun diğer antibiyotiklerle kombine tedavisi öneriliyor

Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation.

[Michalopoulos A¹](#), [Virtzili S](#), [Rafailidis P](#), [Chalevelakis G](#), [Damala M](#), [Falagas ME](#).

 Author information

Abstract

Nozokomiyal karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonu
11 YBÜ hastası

6 saatte bir 4-6 g fosfomisin iv: 16-24 g , ortalama 14 gün
(kolistin, gentamisin veya piperasilin tazobaktam ile kombine)

Güvenli ve etkin
Hiçbir hastada YE yok

Int J Cardiol. 2016 Apr 15;209:131-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.037. Epub 2016 Feb 3.

Monitoring of high-dose fosfomycin guided by NT-proBNP.

Candel FJ¹, Matesanz M², Martín-Sánchez FJ³, González Del Castillo JM³.

Author information

İntravenöz fosfomisin kullanımı sırasında istenmeyen YE: tuz yüklenmesi
Her 1 g fosfomisinde 0.33 g (14.4 meq) sodyum var
12-24 g/gün fosfomisin tedavisi ile 4-8 g tuz alınır

Sıvı retansiyonu, kalp yetmezliği
Volumun artması sonucu kalp duvarında atriyal peptitler artıyor

Fusidik asit

- Avrupa ve Avustralya'da 1960'lardan beri kullanılıyor
 - komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi
- 1998, Türkiye
- 8 veya 12 saatte bir 500 mg
- Dokulara iyi geçer, konsantrasyona bağlı etkili
- MRSA üzerine etkisi nedeniyle son zamanlarda tekrar çalışmalar yapılmış

- 12 saatte bir 500 mg doz verildiğinde kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmak için 3 hafta gerekli
- Etkin konsantrasyona ulaşmak yavaş olduğu için direnç gelişme riski
- Yükleme dozu gerekli
- İlk gün 12 saatte bir 1500 mg yükleme, sonraki günler 12 saatte bir 600 mg doz ile 24 saatte etkin doza ulaşılır

Bulitta, JB. et al. Population pharmacokinetics of CEM-102 in healthy subjects (abstract A1-1932); Abstracts of the 49th ICAAC, San Francisco. 2009

Clin Infect Dis. 2011 Jun;52 Suppl 7:S513-9. doi: 10.1093/cid/cir166.

Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and the justification of a novel fusidic acid dosing regimen: raising Lazarus from the dead.

Tsuji BT¹, Okusanya OO, Bulitta JB, Forrest A, Bhavnani SM, Fernandez PB, Ambrose PG.

 **Author information**

Abstract

MRSA, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları,

Fusidik asit, ilk gün 12 saatte bir 1500 mg, sonraki günler 2x600 mg, 10-14 gün tedavinin etkili olduğu ve direnç gelişimini engellediği gösterilmiş

Linezolid tedavisi kadar etkin bulunmuş

Population pharmacokinetics of fusidic acid: rationale for front-loaded dosing regimens due to autoinhibition of clearance.

Fusidik asidin farmakokinetik etkileri araştırılmış

- Yüksek doz ilaç içeren rejimler ile
Yükleme dozu içeren rejimler ile tedavinin daha erken döneminde, daha hızlı etkili konsantrasyona ulaşıyor

500 mg 12 saatte bir 3 hafta dozu ile karşılaştırıldığında

8 günden uzun

-750 mg 12 saatte bir,

-1. gün 1500 mg 12 saatte bir, sonra 600 mg 12 saatte bir rejimleri daha iyi

Nitrofurantoin

- 1950'lerde klinik kullanıma girmiş (alt ÜSİ tedavisi)
- 1970'lerde TMP-SXT ve beta-laktamların kullanımı ile popüleritesini kaybetmiş
- 2000'lerin sonunda ESBL üreten ve karbapenem dirençli bakterilerin ortaya çıkması ile tekrar gündeme gelmiş

- Sadece alt üriner sistemde terapötik düzeye erişebiliyor
- Üst üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmiyor
- Erkeklerde prostatitin eşlik ettiği ÜSİ tedavisinde önerilmiyor
- Doz: 6 saatte bir, 50-100 mg

Üriner izolatların nitrofurantoin duyarlılığı

- *E. coli* ve *Citrobacter* >%90 duyarlı
Klebsiella spp. %45 duyarlı
Enterobacter %20 duyarlı
Proteus, *Morganella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* dirençli
Hooper D. Principles and Practice of Infectious Diseases 2005;473-8
- ESBL üreten *E. coli* %71 duyarlı
Puerto AS. Diagn Microbiol Infect Dis 2006;54:135-139
- Nitrofurantoin dirençli *E. coli* oranı Latin Amerika'da %13, İtalya'da %20
Gales AC. SENTRY Surveillance Program (1997-2000)
Fadda G. J Chemother 2005;17:251-257
- Üriner ESBL üreten mikroorganizmalarda nitrofurantoin duyarlılığı %46
Fernando MM. BMC Infect Dis 2017;17:138

- “Kreatin klirensi <60 mg/dk olan hastalarda nitrofurantoin kullanımından kaçınmak gerekli” (2012)
- “Kreatin klirensi <30 mg/dk olan hastalarda nitrofurantoin kullanımından kaçınmak gerekli” (2015)

American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc 2015;8:1-20.

Nitrofurantoin safety and effectiveness in treating acute uncomplicated cystitis (AUC) in hospitalized adults with renal insufficiency: antibiotic stewardship implications.

Cunha BA^{1,2}, Cunha CB^{3,4}, Lam B⁵, Giuga J⁵, Chin J⁵, Zafonte VF⁵, Gerson S⁵.

Author information

Abstract

Nitrofurantoin remains a key oral antibiotic stewardship program (ASP) option in the treatment of acute uncomplicated cystitis (AUC) due to multi-drug resistant (MDR) Gram negative bacilli (GNB). However, there have been concerns regarding decreased nitrofurantoin efficacy with

Kreatin klirensi <60 ml/dk olan, komplike olmayan akut sistitli hastalar
Nitrofurantoin tedavisi 5-7 gün

Kreatin klirensi 30-60 ml/dk olan hastalarda nitrofurantoin etkili (%69
mikrobiyolojik eradikasyon)

Sonuç olarak....

- Giderek artan direnç sorunu nedeniyle eski antibiyotiklerin tekrar kullanımı gündemde...
- **Akılcı antibiyotik kullanımı!!!**



Teşekkürler...