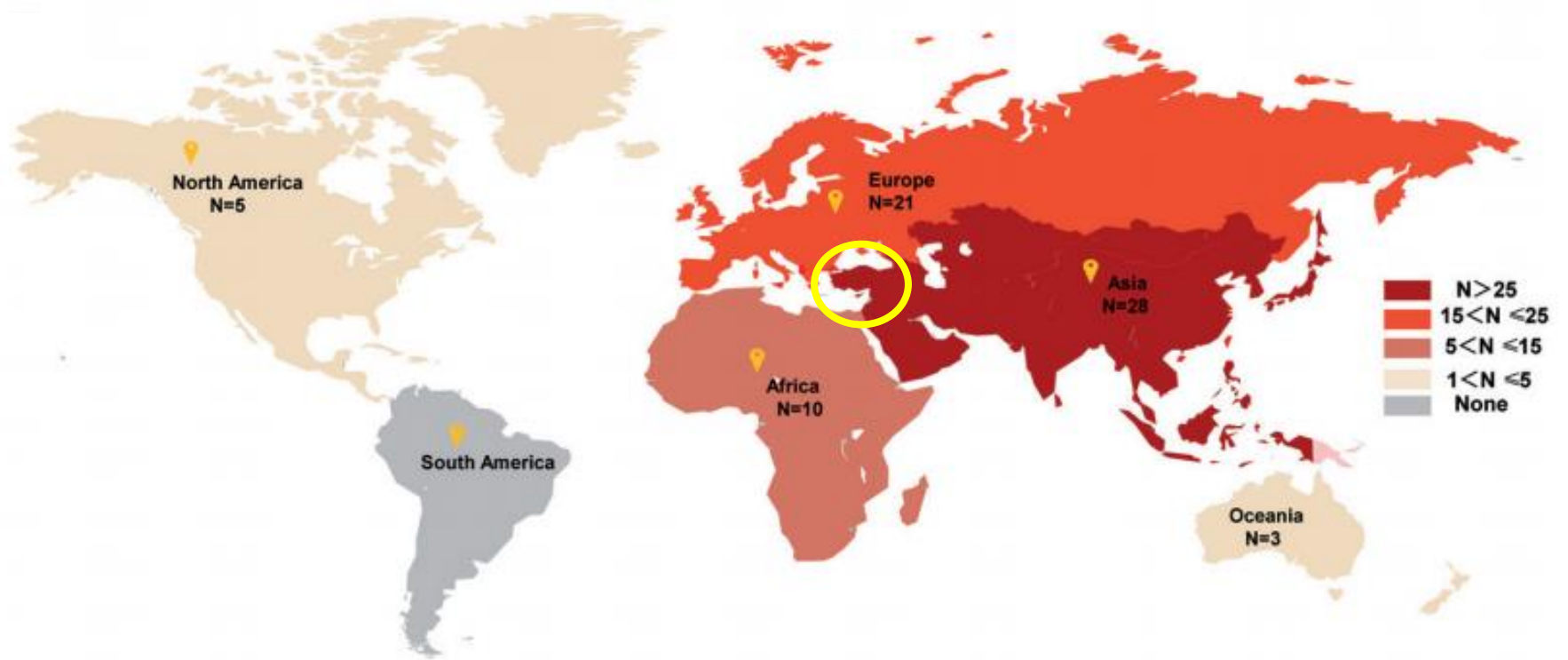


TOPIKAL ANTİMİKROBİKLER



Dr. Şua Sümer
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
04 Mayıs 2018

Genel Bakış...



- Dünyada; ~ 415 milyon erişkin DM (2040 ~ 640 milyon)
- Diyabetik ayak enfeksiyonları; morbidite
mortalite
maliyet
hayat kalitesinde bozulma

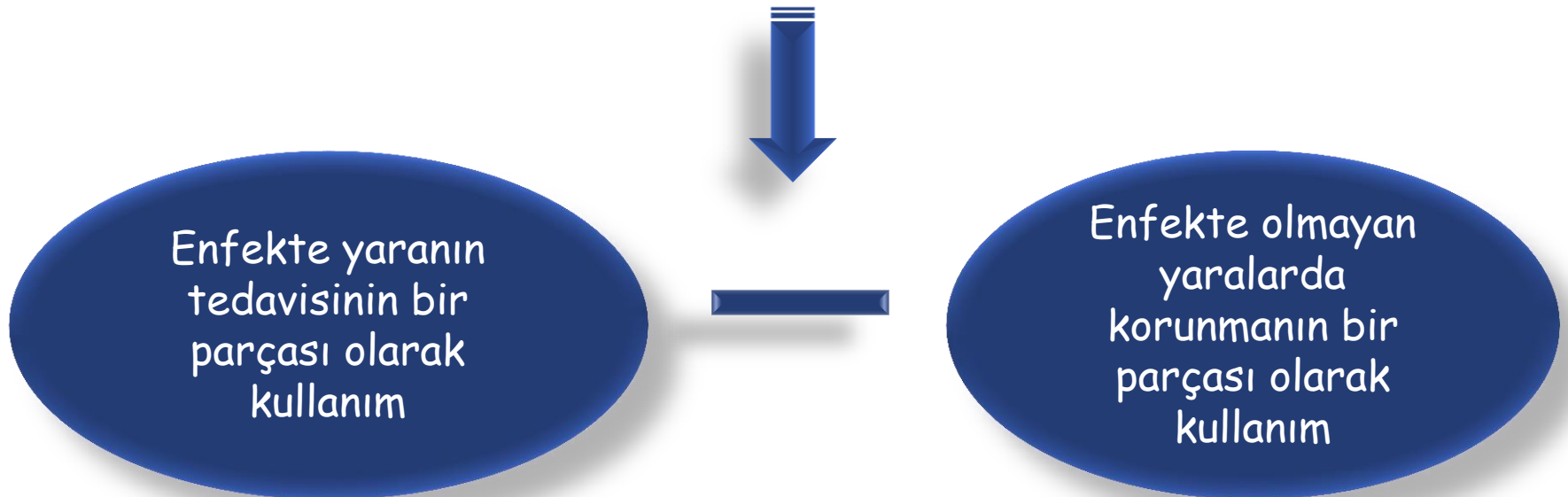
Temel Sorunlar...

- Açık yara var mı?
- Yara enfekte mi?
- Nasıl bir enfeksiyon?
- Komorbiditeler var mı?
- Sistemik antibiyotikler....
- Topikal antimikrobikler...
- Topikal antiseptikler...
- Alternatif tedavi yaklaşımları...



Topikal Yaklaşım...

- Topikal tedavi;
 - Antiseptikler (heksaklorofen, iodin, klorheksidin, povidon iyot, süperoksit su....)
 - Antimikrobikler (basitrasin, mupirosin, retapamulin, neomisin, klindamisin, gentamisin, metronidazol...)
 - Antimikrobiyal örtüler (gümüş, iyot...)



Topikal Antimikrobikler

- Topikal antimikrobiklerin diğer topikal tedavilerden farkı;
 - Spesifik hücreler üzerine etkili
 - Daha dar spektrumlu
 - Nispeten toksisite az
 - Florada direnç gelişimi daha az

Çoğu gram (+) etkili

- Basitrasin
- Mupirosin
- Retapamulin

Az bir kısmı gram (-) etkili

- Neomisin
- Gümüş sülfadiazin

Sistemik antb.'lerin topikal formülasyonları

- Gentamisin
- Metronidazol
- Klindamisin

Topikal Tedavilerin Tercih Nedenleri...

- Klinisyenlerin;
 - Sistemik antibiyotik kullanmak istememesi
 - Hafif ve enfeksiyon bulgularının yaygın olmadığı lezyonların varlığı
 - Sistemik ajanların yan etkilerinden kaçınma isteği
 - Sadece enfekte alanda yüksek ilaç düzeyi sağlanma isteği

Dumville JC, et al. Cochrane Syst Rev 2017;6:CD011038.

Lipsky BA, et al. OFID 2016;4(1):255.

Best Practice Guidelines: Wound Management In Diabetic Foot Ulcers, UK 2013.

Lipsky BA, et al. CID 2009;49:1541-9.

Topikal Antimikrobik Tedavi

AVANTAJLARI

- Enf bölgesinde sürekli ve yüksek antimikrobiyal konsantrasyon
- Antimikrobiyal etkinin sadece enf bölgesinde olması
- Sistemik tedavi ilişkili toksisite olmaması
- Sistemik kullanımı bulunmayan ajanların da kullanılabilmesi
- Uygulama kolaylığı
- Tedaviye hasta uyumunda artış
- MDR mikroorganizmaların tedavilerine yardımcı yaklaşım

DEZAVANTAJLARI

- Etkinliği kanıtlanmış sınırlı sayıda ajan var
- Yumuşak doku penetrasyonu ve derin doku geçişi kötü
- Lokal hipersensitivite ve kontakt dermatit
- Bazılarında normal doku iyileşmesinde gecikme
- Flora değişikliği ve direnç
- Doğru dozda vermede zorluk, kontaminasyon
- Sık başvuru, yakın takip

Veriliř Şekli

- Topikal antimikrobikler;
 1. Merhem: oklüziv yapıda, **kuru lezyonlar** ve petrolatum için kullanılır.
 2. Krem; daha az oklüziv yapıda, su ile yıkanır, daha az dağılır, **nemli lezyonlarda** tercih edilir.
 3. Örtüler; yeni teknolojiler ile üretilen maddeler (alginat, köpük, kollagen, süngerler...), **yara yüzeyinden kontrollü salınım**

Topikal Antimikrobikler...

- Topikal antimikrobikler yüzyıllardır şifacılar tarafından kullanılıyor.
- Topikal antimikrobikler;
 - Hangi ülserlerde etkili?
 - Hangi ajan tercih edilmeli?
 - Yan etkileri var mı?
 - Tek başına ve/veya sistemik tedaviyle mi verilmeli?



Topikal Antimikrobikler...

Table 3. Topical antibiotic products available for treating chronic wounds

Dumville JC, et al. Cochrane Syst Rev. 2017;6:CD011038.

Product and formulations	Formulations	Bacterial spectrum	Advantages	Disadvantages	Cost ^a	Indications ^b and comments
Bacitracin c	<u>Ointment, 500 units/g; and powder combinations with neomycin, polymyxin B, and zinc</u>	<u>Many gram-positive organisms, including aerobic staphylococci and streptococci, corynebacteria, anaerobic cocci, and clostridia; inactive against most gram-negative organisms</u>	<u>Activity not impaired by blood, pus, necrotic tissue, or large bacterial inocula; resistance is rare but increasing among staphylococci; no cross-resistance with other antibiotics; minimal absorption</u>	<u>May cause allergic reactions, contact dermatitis, and (rarely) anaphylactic reactions; may lead to overgrowth of drug-resistant organisms, including fungi</u>	\$	Widely used for many years; <u>indicated for prevention of infection in minor skin wounds</u> Thiocilline pomad (basitrasin+neomisin)
Fusidic acid	<u>Cream, 2%; ointment, 2%; and gel, 2%</u>	<u>Staphylococcus aureus, streptococci (in topical concentrations), corynebacteria, and clostridia</u>	<u>Penetrates intact and damaged skin as well as crust and cellular debris</u>	<u>Occasional hypersensitive reactions; resistance among staphylococci is emerging; must apply 3 times daily</u>	\$\$	Fucidin krem/pomad Stafine krem/pomad

Table 3. Topical antibiotic products available for treating chronic wounds

Dumville JC, et al. Cochrane Syst Rev. 2017;6:CD011038.

Gentamicin	<u>Cream, 0.1%; and ointment, 0.1%</u>	<u>Strep-tococci, staphylococci, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Enterobacter aerogenes</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus vulgaris</i>, and <i>Klebsiella pneumoniae</i></u>	<u>Broad spectrum; inexpensive</u>	<u>Must be applied 3 to 4 times daily; may drive resistance to an agent used systemically</u>	\$	<u>Indicated for primary skin infections (pyodermas) and secondary skin infections, including infected excoriations, and for bacterial superinfections</u> Gentaderm krem Belagent krem/merhem
Mafenide acetate	<u>Solution, 5%; and cream, 85 mg/g</u>	<u>A sulfonamide that is bacteriostatic against many gram-negative organisms, including <i>Paeruginosa</i>, and some gram-positive organisms, but minimal activity against staphylococci and some obligate anaerobes</u>	<u>Remains active in the presence of pus and serum, and its activity is not affected by acidity of environment</u>	<u>Systemic absorption may occur; drug and metabolites may inhibit carbonic anhydrase, potentially causing metabolic acidosis; use cautiously in patients with renal impairment; pain on application; hypersensitive reactions</u>	\$\$\$	<u>Indicated as adjunctive therapy in second- and third-degree burns; may be used in rapidly progressing bacterial necrotising fasciitis; limited use in other wounds</u> Ülkemizde yok

Table 3. Topical antibiotic products available for treating chronic wounds

Dumville JC, et al. Cochrane Syst Rev. 2017;6:CD011038.

Metronidazole	<u>Cream, 0.75%; gel, 1%; lotion, 0.75%</u>	Many clinically important <u>anaerobic bacteria</u>	May reduce odour associated with anaerobic infections; application <u>only 1 to 2 times daily</u>	<u>Relatively expensive;</u> systemic formulations available; could drive resistance to these	\$-\$\$	Indicated for <u>inflammatory papules and pustules of rosacea</u> Roza krem/jel
Mupirocin and mupirocin calcium	<u>Ointment, 2%; for mupirocin calcium, cream, 2.15%; and nasal ointment, 2.15% (equivalent to 2% mupirocin)</u>	<u>Gram-positive aerobes</u> , including <i>S aureus</i> (most MRSA), <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , and streptococci (groups A, B, C, and G) <u>but not enterococci, some gram-negative aerobes (not <i>P aeruginosa</i>)</u> , corynebacteria, and obligate anaerobes	<u>Minimal potential for allergic reactions</u>	Rare local burning and irritation; applying ointment to large wounds in azotaemic patients can cause accumulation of polyethylene glycol; <u>long-term use can lead to resistance among staphylococci</u> , which is increasing	\$\$	Indicated for topical treatment of <u>impetigo and eradication of nasal colonisation with <i>S aureus</i></u> Bactroban krem/pomad Mupiderm krem/pomad

Table 3. Topical antibiotic products available for treating chronic wounds

Dumville JC, et al. Cochrane Syst Rev. 2017;6:CD011038.

Neomycin sulfate ^c	<u>Powder; cream, 0.5%; combinations with polymyxin B and pramoxine, and ointment, 0.5%; combinations with bacitracin, polymyxin B, lidocaine, and pramoxine</u>	<u>Good for gram-negative organisms but not <i>P aeruginosa</i>; active against some gram-positive bacteria, including <i>S aureus</i>, but streptococci are generally resistant; inactive against obligate anaerobes</u>	<u>Low cost; applied only 1 to 3 times daily; may enhance re-epithelialisation</u>	<u>Topical powder in wound irrigating solution may cause systemic toxicity (FDA banned); use other formulations cautiously on large wounds, especially with azotaemia; hypersensitive reaction in 1% to 6%, often with chronic use or history of allergies</u>	\$	<u>Use of topical powder alone or in solution is not recommended; cream and ointment, in combination with other agents, are indicated for prevention of infection in minor skin injuries</u> Ülkemizde preparatı yok
Nitrofurazone	<u>Solution, 0.2%; ointment, 0.2%; and cream, 0.2%</u>	<u>Broad gram-positive and gram-negative activity, including <i>S aureus</i> and streptococci, but not <i>P aeruginosa</i></u>	<u>Used mainly for burn wounds</u>	<u>Hypersensitive reactions; polyethylene glycols (in some formulations) may be absorbed and can cause problems in azotaemic patients</u>	\$\$	<u>Indicated as adjunctive to prevent infections in people with second- and third-degree burns</u> Furacin krem/pomad

Table 3. Topical antibiotic products available for treating chronic wounds

Polymyxin B ^c	<u>Cream, 5000 units/g or 10,000 units/g, in combination with other agents</u>	<u>Bactericidal against many gram-negative organisms, including <i>P aeruginosa</i>; minimal activity against gram-positive bacteria; activity may be neutralised by divalent cations</u>	<u>Inexpensive</u>	<u>Some hypersensitive and neurological or renal adverse reactions reported; may show cross-reaction with bacitracin</u>	\$	Only available in combination with other agents, including bacitracin and neomycin; <u>indicated for prevention</u> Polimisin merhem Terramycin merhem/pomad
Retapamulin	<u>Ointment, 1%</u>	<u>Active against staphylococci (but uncertain for MRSA) and streptococci and some obligate anaerobes</u>	<u>May be active against some mupirocin-resistant <i>S aureus</i> strains; broader activity than mupirocin</u>	<u>Not evaluated for use on mucosal surfaces; may cause local irritation</u>	\$\$\$	<u>Indicated for impetigo due to <i>S aureus</i> (methicillin-susceptible only) or <i>Streptococcus pyogenes</i></u> Altagro merhem

Table 3. Topical antibiotic products available for treating chronic wounds

Silver sulphadiazine	<u>Cream, 1%</u>	A sulfonamide; the released silver ions are the primary active ingredient; <u>active against many gram-positive and gram-negative organisms, including <i>P. aeruginosa</i></u> .	Applied <u>only once or twice daily</u> ; soothing application; <u>low rate of hypersensitive reaction</u>	Potential <u>cross-reaction with other sulphonamides</u> ; <u>may rarely cause skin staining</u>	\$	<u>Indicated as adjunctive treatment to prevent infections in people with second- and third-degree burns</u> Silverdin krem Derisiv krem
Sulfacetamide Na+	<u>Lotion, 10%</u>	<u>Bacteriostatic against many gram-positive and gram-negative pathogens</u>	<u>Broad spectrum</u> ; can be combined with sulphur	<u>Systemic absorption and rarely severe side effects</u> occur with application to large, denuded areas; <u>hypersensitive reactions</u> may occur.	\$\$\$	<u>Indicated for secondary bacterial skin infections</u> due to susceptible organisms and for <u>acne vulgaris</u> in adults Sivex losyon

Topikal Antimikrobikler...

- En önemli problemler;
 - Rehberlerde yol gösterici önerilerin sınırlı olması
 - Uluslar arası düzeyde hiçbir resmi gözetim kurumunun bulunmaması
 - Bu ajanlarla ilgili etkinlik ve güvenilirliğin belirlendiği standardize ve onaylanmış veri bulunmaması
- Topikal antimikrobiklerle yapılan iyi tasarlanmış az sayıda çalışma var
- Çalışmaların sonuçlarında net bilgiler yok
- Bazı topikal antimikrobiklerle ilgili bu konuda yapılan çalışma yok

Topikal Antimikrobiklerle İlgili Çalışmalar...



Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes (Review)

Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fison M, Xia J

- 22 çalışma ➡ 2.310'dan fazla katılımcı (4 - 317 katılımcı arası)
- Çalışma alt grupları; 6 çalışma ➡ enfekte
 - 1 çalışma ➡ enfekte + nonenfekte
 - 2 çalışma ➡ nonenfekte
 - 13 çalışma ➡ enfeksiyon durumu bilinmiyor
- 4 - 24 haftalık takip

- Çalışmaların bir çoğu önemli verileri rapor etmemiş - Sonuçların güvenilirliği belirsiz

Yapılan bu geniş derlemede;

KANIT DÜZEYLERİ DÜŞÜK OLDUĞU İÇİN

topikal antimikrobiyallerin diyabetik ayak ülseri olan hastalarda
YARAR/ZARAR ORANLARI İLE İLGİLİ YORUM YAPILAMADI.

- Sistemik (iv, oral) ve topikal antimikrobiyaller karşılaştırılmış
- İyileşme ve/veya enfeksiyon durumu sonucu net bildirilmemiş
- Yan etki açısından istatistiksel fark saptanmamış
- ORTA DÜZEY KANIT

A Proposed New Classification of Skin and Soft Tissue Infections Modeled on the Subset of Diabetic Foot Infection

Benjamin A. Lipsky,¹ Michael H. Silverman,² and Warren S. Joseph³

¹University of Oxford, United Kingdom; ²BioStrategies Consulting Ltd, Marblehead, Massachusetts; ³Roxborough Memorial Hospital, Philadelphia, Pennsylvania

Table 1. Concordance of IDSA Classification Schemes for Severity of SSTIs (COCLASSTI) and Infected DFUs (Adapted From 3 and 4)^a

Skin and Soft Tissue Infections			Infected Diabetic Foot Ulcers			
Category	Clinical Features	Current Management	IDSA Infection Severity	Clinical Features	Current Management	Amenable to Topical Therapy?
Class 1	Superficial skin infections • Impetigo • Ecthyma • Superficial, limited wound infections	Drainage (if required) and oral antibiotics in the outpatient setting. Occasionally topical antibiotics	Mild	Local infection involving only the skin and the subcutaneous tissue (without involvement of deeper tissues and without systemic signs as described below). If erythema, must be >0.5 cm to ≤2 cm around the ulcer. Exclude other causes of an inflammatory response of the skin (eg, trauma, gout, fracture).	Usually treated with oral antibiotics in the outpatient setting	Yes
Class 2A	Systemically well Erysipelas & cellulitis Purulent skin and soft infections • Abscess • Furuncle, carbuncle Traumatic wounds • Surgical site infections • Animal bites • Other trauma (eg, pressure, thermal, puncture, crush)	Oral or intravenous (often outpatient) antibiotic therapy; may require short period of hospital observation	Moderate - Class A	Local infection (as described above), but with erythema extending >2 cm from rim of ulcer	May be treated with oral, or initial parenteral with rapid switch to oral, antibiotics	Potentially, but as adjunctive to systemic antibiotic therapy

Topical Application of a Gentamicin-Collagen Sponge Combined with Systemic Antibiotic Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Infections of Moderate Severity

A Randomized, Controlled, Multicenter Clinical Trial

- Nisan 2008 - Mayıs 2009

Topikal gentamisin-kollajen sünger kullanımı orta düzey enfekte diyabetik ayak enfeksiyonlarında güvenli ve standart koruma ile önerilebilir bir tedavidir.

Bu pilot bir çalışma olup daha büyük verilere ihtiyaç vardır

- Gentamisin grubunda klinik kür oranları diğer gruba göre yüksek ($p=0.02$)
- Gentamisin grubunda bazale göre MO eradikasyon oranları yüksek ($p<0.001$)

Application of gentamicin-collagen sponge shortened wound healing time after minor amputations in diabetic patients – a prospective, randomised trial

Arch Med Sci 2014; 10, 2: 283–287

Martin Varga¹, Bedrich Sixta¹, Robert Bem², Ivan Matia³, Alexandra Jirkovska², Milos Adamec¹

- 2009 – Prag; minör amputasyon uygulanan diyabetik hasta
- 1. grup; op. sırasında gentamisin-kollajen sünger uygulanan (50 hasta)
- 2.grup; op. sırasında ek uygulama yapılmayan (45 hasta)
- Tüm hastalara antibiyogram sonucuna göre sistemik antb. verilmiş.
- Hastaların yaralarının iyileşme süreleri karşılaştırıldığında;
- Gentamisin-kollajen grubunda iyileşme süresi yaklaşık 2 hf daha kısa ($p<0.05$)

Ek olarak osteomyelit gelişme riski daha az ve hastanede kalış süresi daha kısa tespit edilmiş

Topikal Antimikrobiklerle İlgili Öneriler...

- Süperfisiyel enfeksiyonlarda (impetigo, hafif selülit, fungal dermatit gibi) birinci tercih tek başına ya da nöropati ve/veya arteriyel hastalık gibi enf.'nu kolaylaştıran ikincil belirteçler varlığında

Dumville JC, et al. *Cochrane Syst Rev.* 2017;6:CD011038.

- Hafif enfekte staz ülseri, düşük dereceli basınç ülseri, sıyrıklar, sınırlı termal veya cerrahi yaralarda kullanım

Lipsky BA, et al. *OFID* 2016;4(1):255.

- Özellikle vaskülarizasyonun bozuk olduğu ve/veya sistemik yan etkilerden kaçınılan yüzeyel açık yaralarda

Abbas M, et al. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(6):821-32.

Topikal Antimikrobiklerle İlgili Öneriler...

- Vasküler hasar ve/veya yetmezlik varlığında klasik enf. bulguları olmayan ancak artmış bakteri yükü bulunan iyileşmeyen kronik yaralarda tek başına ve/veya sistemik tedavi ile birlikte
- Kronik açık yaralarda erken dönemde kontaminasyonun engellenmesi ve erken dönem enf.'larının derin dokulara yayılımının engellenmesi
- Hafif enfekte veya ciddi kolonize yaralarda ilk 2 haftalık periyotta kullanımı ve sonra tekrar değerlendirme

Best Practice Guidelines: Wound Management In Diabetic Foot Ulcers, UK 2013.

Sonuç olarak...

- Topikal antimikrobiklerin kullanım endikasyonları;
 - Hafif enfekte yüzeysel yaralar
 - Vasküler hasar/nöropati zemininde gelişen yüzeysel yaralar
 - Sistemik toksisiteden kaçınılması gerekli yüzeysel yaralar
 - Kronik yaralar

Ancak belirgin enfekte, sistemik bulguların eşlik ettiği
ciddi ve komplike durumlarda

ENDİKE DEĞİL !!!!!!!



İlginiz için teşekkürler...