



MSSA Bakteriyemi ve Endokarditlerinde Hangi β -laktam? Fark Var mı?

Dr. Serap Şimşek-Yavuz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

serapsimsekyavuz@gmail.com



MSSA Bakteriyemi ve Endokarditlerinde Hangi β -laktam? Fark Var mı?

- **Sunum planı**
 - MSSA bakteriyemi ve endokarditlerinin tedavisinde
 - β -laktamların tercih edilme nedenleri
 - Sefazolin ve antistafilokoksik penisilinlerin karşılaştırması
 - Sefazolinle ilgili sorunlar
 - Ampisilin-sulbaktam, sefuroksim, seftriakson, sefotaksimnin etkinliği

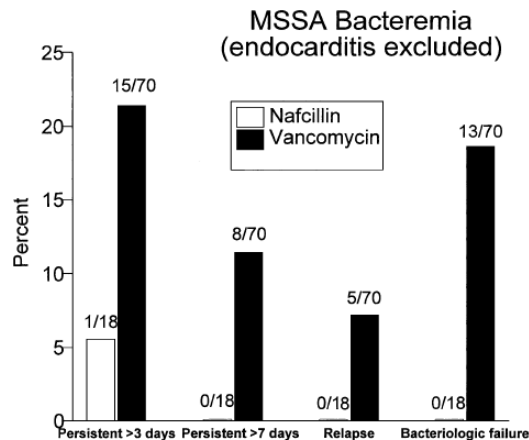
Metisiline Duyarlı *Staphylococcus aureus* Bakteriyemileri

- Tüm dünyada yaygın
- Toplumdan edinilmiş veya nozokomiyal bakteriyemilerin en önemli etkenlerinden
- Metastatik infeksiyon, endokardit sık
- Mortalite bakteriyemide %10-20, endokarditte %40!

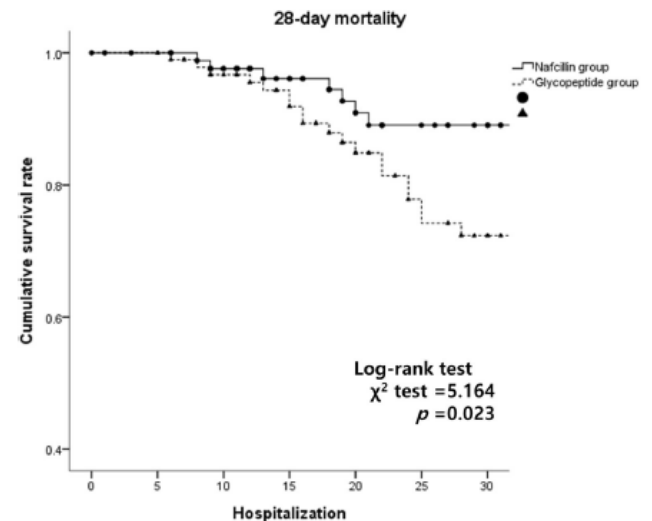
Tong SYC. Clin Microbiol Rev; 28:603-61
Sylvain A. Lother. Curr Infect Dis Rep 2017 19: 43

MSSA Bakteriyemilerinde Nafsilin X Vankomisin

- 88 MSSA bakteriyemisinde tedavi başarısızlığı
 - Vankomisinle %19
 - Nafsilinle %0
 - Vankomisin tedavisi yineleme için de bağımsız risk faktörü (OR 6.5, $p = .048$)

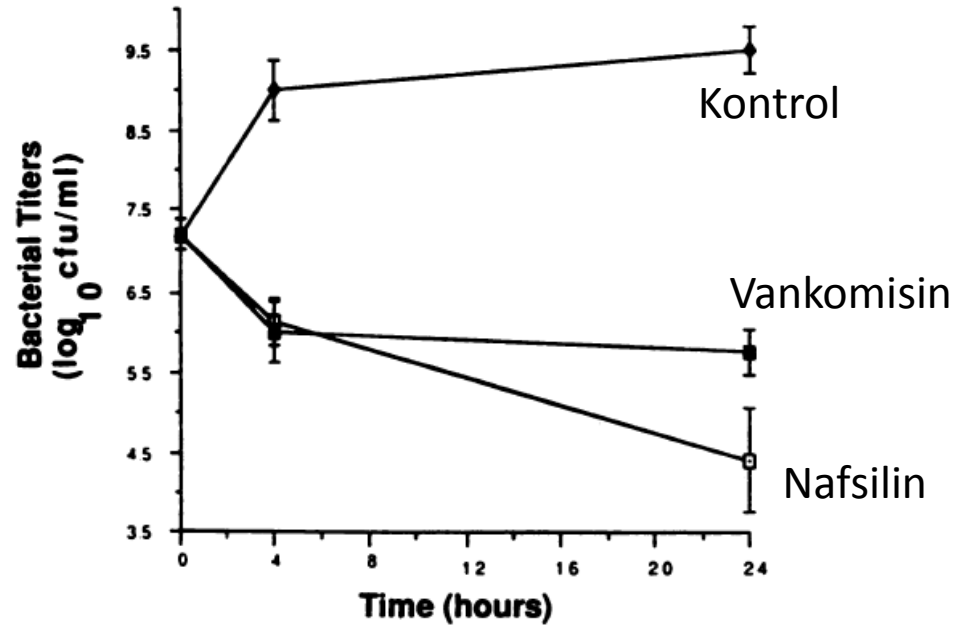


- 188 MSSA bakteriyemili hastada retrospektif kohort çalışma
- 28 günlük mortalite oranı glikopeptidlerle %21 nafsilinle %8 ($p = 0.013$)



MSSA Bakteriyemilerinde Nafsilin X Vankomisin Etkinliği

- 13 sağ taraflı MSSA İE'sinde tedavi başarısızlığı
 - Vankomisinle %38
 - Diğer ajanlarla yapılmış çalışmalarda ortalama oran %1.4



10 MSSA suşunda zaman lm eđrisi

MSSA Bakteriyemilerinde β -laktam X Vankomisin Etkinliği

Study	Year	Design	Study Size, No.	Outcome	Vancomycin vs β -Lactam	Result ^a
<u>Vancomycin therapy vs β-lactam therapy^b</u>						
Chang et al [19]	2003	Prospective cohort	505	Bacteriologic failure ^c	19% vs 0%	OR, 6.5 (1.0–53)
Khatib et al [20]	2006	Prospective cohort	120	Overall mortality	27% vs 12%	HR, 2.3 (1.1–4.9)
Stryjewski et al [21] ^d	2007	Prospective cohort	123	Treatment failure	31% vs 13%	OR, 3.5 (1.2–13)
Lodise et al [6] ^e	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	39% vs 11%	OR, 6.5 (1.4–29)
Kim et al [22]	2008	Retrospective case-control	27	Infection-related mortality	37% vs 11%	OR, 3.3 (1.2–9.5)
Schweizer et al [23]	2011	Retrospective	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 3%	HR, 4.8 (2.1–11) ^f
Chan et al [24]	2012	Retrospective cohort	293 094	Hospitalization rate	12.5 vs 7.2 ^g	HR, 1.6 (1.2–2.2) ^f

McConeghy KW. Clin Infect Dis 2013. 57(12): p. 1760-5.

MSSA Bakteriyemilerinde β -laktam X Vankomisin Etkinliği

- 2003-2010 ABD 122 merkezde 5624 MSSA bakteriyemisinde β -laktam (4689) (ASP-%44, sefazolin-%30, seftriakson-%14, TZP-%15 ve vankomisin (935) tedavisinin karşılaştırılması
- Mortalite oranları vankomisin alanlara göre
 - β -laktam alan grupta %35 (HR 0.65) daha düşük
 - ASP veya sefazolin alanlarda %43 (HR 0.57) daha düşük

MSSA Bakteriyemilerinde β -laktam X Vankomisin Etkinliği

- MSSA bakteriyeli hastalarda , oksasilin duyarlılık sonuçları çıkana (~3 gün) kadar empirik vankomisin başlanması hasta sonucuna olumsuz etkisi olabilir mi?

Vancomycin therapy de-escalated to β -lactam therapy vs β -lactam therapy

Khatib et al [25]	2006	Prospective cohort	168	Persistent bacteremia	56% vs 37%	P = .03
Lodise et al [6] ⁹	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	41% vs 11%	Not reported

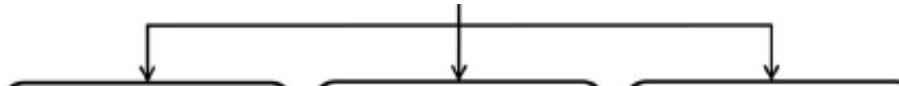
McConeghy KW. Clin Infect Dis 2013. 57(12): p. 1760-5.

MSSA Bakteriyemilerinde β -laktam X Vankomisin Etkinliği

- MSSA bakteriyemi ve İE'si olan hastalarda , oksasilin duyarlılık sonuçları çıkana kadar (3 gün) empirik vankomisin başlanmasının hasta sonucuna olumsuz etkisi olabilir mi?
 - 2 adet retrospektif kohort çalışmada fark bulunmadı

MSSA bakteriyemilerinde empirik β –laktam-vankomisin kombinasyonu yapmanın bir anlamı olabilir mi?

- 363 MSSA bakteriyemili hastada yapılmış retrospektif kohort çalışma



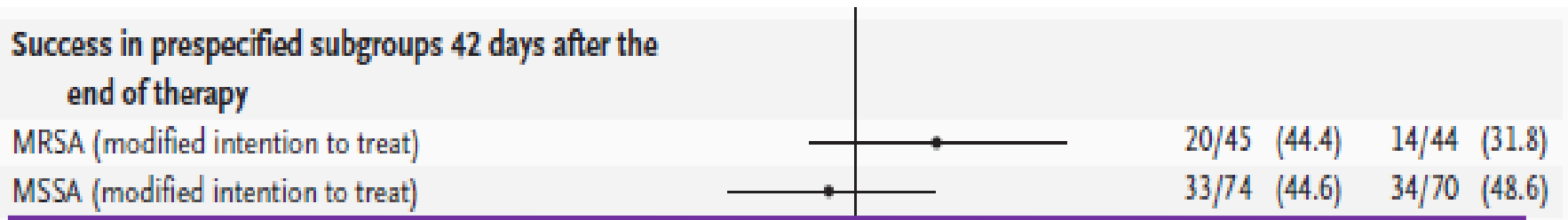
Veriler, empirik rutin kombinasyon tedavisi önermek için yetersiz, ama hemodinamisi bozuk olan ağır infeksiyonlarda eklenmesi düşünülebilir

	BL group 46 patients	VAN group 46 patients	BV group 46 patients	
Outcomes				
30-day all-cause mortality	2 (4.3%)	3 (6.5%)	4 (8.7%)	0.909
30-day attributable mortality	0 (0%)	2 (4.3%)	0 (0%)	0.328
Bacteremia duration, days	2.2 (1.6–4.3)	3.7 (2.5–5.1)	2.8 (1.6–4.9)	0.010

MSSA Bakteriyemilerinde β -laktam X Daptomisin

Randomize kontrollü çalışma

- MSSA bakteriyemi ve endokarditlerinin tedavisinde antistafilokoksik penisilinlerle daptomisin karşılaştırılmış
- Tedavi başarısı : ASP: %49, Daptomisin: %44



- 2/74 MSSA bakteriyemisinde, tedavi sırasında daptomisin direnci gelişmiş

MSSA Bakteriyemilerinde β -laktam X Daptomisin

Prospektif kohort çalışma

- MSSA sol kalp endokarditlerinde bakteriyemi klirensi daptomisinle 6 gün , antistafilokoksik penisilinlerle 2 gün

Sonuç

- MSSA endokarditlerinin tedavisinde daptomisin ilk seçenek olmamalı , rehberlerde de yer almaz
- Daptomisinin MSSA endokarditlerinde önerildiği durum: penisiline alerjisi olan hastalar
 - Stabil hastalarda öncelikle penisilin desensitizasyonu
 - Stabil olmayanlarda yüksek dozlar ve kombine daptomisin

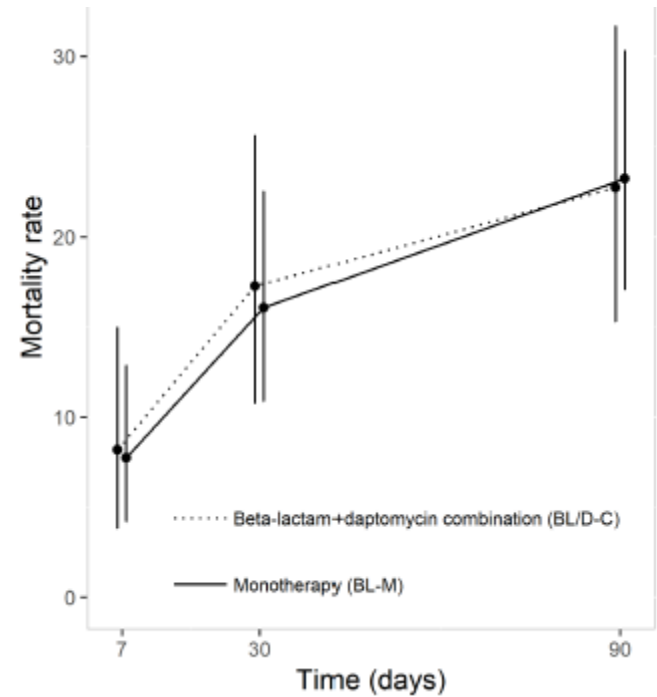
Carugati M. Agents Chemother, 2013. 57(12): 6213-22

Habib G. Eur Heart J, 2015. 36(44): p. 3075-3128.

Baddour LM. Circulation. 2015;132:1435-1486

MSSA'da β -laktam+Daptomisin Kombinasyonu

- 350 MSSA bakteriyemisi olan hastada retrospektif kohort çalışma
 - 136'sına β -laktam+Daptomisin
 - 214'ü β -laktam monoterapisi
 - Mortalite oranları benzer
 - 7.günde %8 vs. %7.74
 - 30. günde : %17 vs. %16
 - 90.gün de: %22 vs. %23

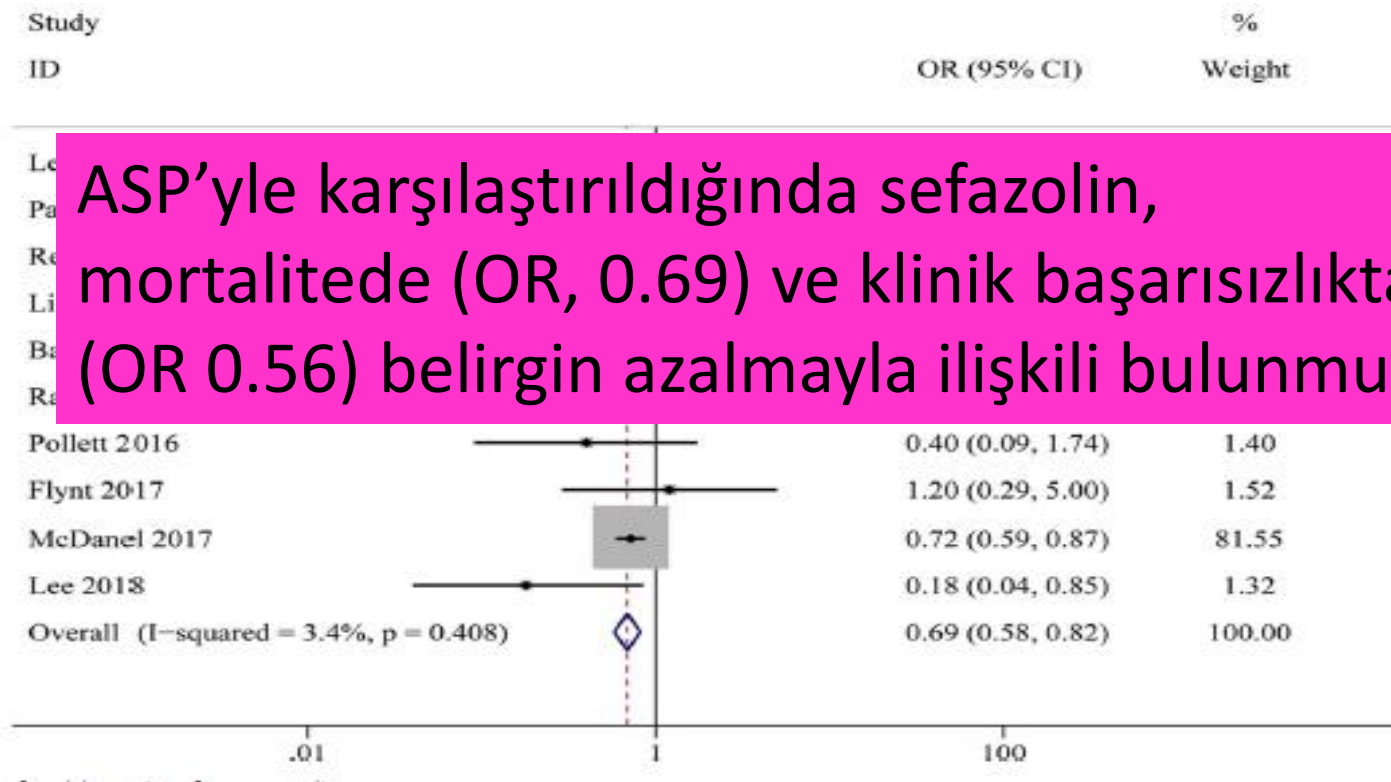


MSSA Bakteriyemilerinde β -laktam+Gentamisin veya β -laktam+Rifampisin Kombinasyonu

- β -laktam+Gentamisin : İlk 2-3 günde verildiğinde bile nefrotoksisite riski yüksek, önerilmiyor
- β -laktam+Rifampisin : RCT çalışmada tedavi başarısı monoterapiyle benzer, ancak istenmeyen etki ve ilaç etkileşimi rifampisinli grupta belirgin olarak daha yüksek
- *Gentamisinli veya rifampisinli kombinasyonlar, sadece yabancı cisim olan hastalarda öneriliyor*

Efficacy and safety of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a systematic review and meta-analysis

- *S.aureus* bakteriyemisinde sefazolin ve anti-stafilokoksik penisilin kullanan hastalarda mortalite



Efficacy and safety of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a systematic review and meta-analysis

- Sefazolin ve antistafilokoksik penisilin alan *S.aureus* bakteriyemisi olan hastalarda sekonder sonuçların

Outcome	No. of studies	No. of patients	OR (95% CI)
Clinical failure	5	778	0.56 (0.37–0.85)
Recurrence of bacteremia	8	4017	1.12 (0.94–1.34)
AEs			
Hep			
Nep			
Ana			
Hematotoxicity	4	511	0.56 (0.17–1.68)
Discontinuation due to AEs	3	468	0.24 (0.12–0.48)

ASP'yle karşılaştırıldığında sefazolin, anafilaksi, hematotoksisite açısından benzerken; daha düşük nefrotoksisite (OR 0.36), hepatotoksisite (OR 0.12) ve tedavi bırakmayla ilişkili bulunmuş (OR 0.24)

MSSA Bakteriyemili Hastalarda Sefazolin X Antistafilokoksik Penisilinlerin Etkinliği

	Study design	Mechanisms to control bias	Antibiotics (dosing)	Number of patients
Paul <i>et al.</i> , 2011 1988–1994 & 1999–2007 Petah Tikva, Israel	Single centre Retrospective cohort	Multivariate logistic regression	Cefazolin Cloxacillin	<i>n</i> = 72 <i>n</i> = 281
Lee <i>et al.</i> , 2011 2004–2009 Seoul, South Korea	Single centre Retrospective cohort	Propensity score	Cefazolin Nafcillin	<i>n</i> = 49 <i>n'</i> = 41 <i>n</i> = 84 <i>n'</i> = 41
Li <i>et al.</i> , 2011 2008–2010 San Antonio, TX, USA	Single centre Retrospective cohort	Propensity score	Cefazolin Nafcillin	<i>n</i> = 59 <i>n'</i> = 34
Bai <i>et al.</i> , 2011 2007–2010 Toronto, Canada	Retrospective cohort	Propensity score	Cloxacillin (12 g/day)	<i>n</i> = 105 <i>n'</i> = 90 <i>n</i> = 249 <i>n'</i> = 90
Rao <i>et al.</i> , 2015 2010–2013 Chicago, IL, USA	Multicentre Retrospective cohort	Multivariate Logistic regression	Cefazolin (4 g/day) Oxacillin (12 g/day)	<i>n</i> = 103 <i>n</i> = 58
Pollet <i>et al.</i> , 2016 2008–2013 San Francisco, Ca, USA	Single centre Retrospective cohort	Propensity score	Cefazolin Nafcillin	<i>n</i> = 70 <i>n</i> = 30
McDaniel <i>et al.</i> , 2017 2003 – 2010 USA	Multicentre Retrospective cohort	—	Cefazolin Nafcillin/Oxacillin	<i>n</i> = 1163 <i>n</i> = 2004

Prospektif, randomize kontrollü
çalışmalar gerekli!!!

Güncel Yayınlarda MSSA İE'de Sefazolin

Araştırmacı adı, Ülke	İE sayısı, KZ/ ASP	Sonuçlar KZ vs ASP
Davis JS, Avustralya-Yeni Zelenda,	571- 47/524	Mortalite : %10.6 (5/47) vs %15.6 (83/442) OR (KZ): %0.64 (0.25-1.67)
Lee S, Kore	12- 1/11	Veri yok
McDanel JS, ABD	197-52/145	Veri yok
Pollet S, ABD	15- 10/5	Veri yok
Rao SN, ABD	29- 17/12	İE, OM vb tedavi başarısızlığı 5/32 vs 4/20
Bai AD, Kanada	32- 2/30	Veri yok
Lİ J, ABD	17-14/3	Tedavi başarısızlığı: 3/14 vs 1/3 Mortalite: 0/14 vs 1/3
Lee S/ Kore	14-1/13	Veri yok
Toplam	912-144/743	Mortalite:5/61 vs 84/445 KZ ile % 8 vs ASP ile %19

MSSA Bakteriyemilerinde Sefazolinle Sorunlar

- **Sefazolin inokulum etkisi (CIE)**
 - Yüksek inokulumlu infeksiyonlarda sorun olabilir mi?
- **Sefazolinin MSS'ye geçmemesi**
 - MSSA İE olgularında %30'u semptomatik, >%50 MSS embolisi var
 - Sorun olabilir mi?

MSSA Bakteriyemilerinde Sefazolinle Sorunlar

- Sefazolin inokulum etkisi (CIE) : Yüksek inokulumda ortaya çıkabilen X4 katlık sefazolin MIC artışı veya direnci
 - 10^5 CFU/ml ve 10^7 CFU/ml inokulumda MIC belirleniyor
 - Düşük inokulumda sefazoline duyarlıyken, yüksek inokulumda
 - Sefazolin MICX4 katsa : CIE
 - Sefazolin ≥ 16 μ g/ml (dirençli): Belirgin CIE
 - İE gibi yüksek inokulumlu infeksiyonlarda sorun olabilir
 - Klindamisin (OR 3.55) ve eritromisin (OR 5.0) direnci, CIE pozitifliğinin en iyi öngördürücüleri , özgüllüğü (%93), negatif prediktif değeri %82

Nannini EC. Antimicrob Agents Chemother 2013. 57(9): 4276-81

Song KH. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36:285–94

Nannini EC. Clin Infect Dis 2003; 37: 1194–8.

MSSA Bakteriyemi Suşlarında CIE Epidemiyoloji

- MSSA suşlarının da %73-92'sinde *blaZ* geni pozitif
 - 4 tip β -laktamazı var: A, B, C, D
 - En sık Tip A β -laktamaz üretenlerde CIE görülüyor
- MSSA suşlarının % 27-57'sinde CIE
- MSSA suşlarının %4-55'inde belirgin CIE
- Bölgesel farklar olabilir

Lee S. Clin Microbiol Infect 2018; 24(2):152-158.

Miller WR. Open Forum Infect Dis. 2018 ;5(6):ofy123

Lee S. Microbial Drug Resistance 2014; 20 (6). 568-74

Chong YP. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34:349–55

Song KH. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36:285–94

Sefazolin İnokulum Etkisinin Klinik Yansıması

- Sefazolinle tedavi edilmiş MSSA bakteriyemilerinde yapılmış 2 retrospektif, gözlemsel çalışma
 - Her ikisinde de CIE etkisi olumsuz sonuçlarla ilişkili değil
 - Birinde CIE pozitif grupta persistan bakteriyemi (%9 vs. %0, $p = 0.04$) ve tedavi başarısızlığı (%48 vs. %25, $p = 0.13$) daha sık
 - Tedavi başarısızlığı için bağımsız risk faktörleri endokardit, osteoartiküler infeksiyonlar, CIE değil
 - Yüksek inokulumlu infeksiyonların sonucunda, odak kontrolü, CIE etkisinden daha önemli

Lee S. Microbial Drug Resistance 2014; 20 (6). 568-74

Chong YP. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34:349–55

Sefazolin İnokulum Etkisinin Klinik Yansıması

- Prospektif gözlemsel çalışma
- 242 MSSA bakteriyemisi olgusundan izole edilmiş suşların yaklaşık %22'sinde belirgin CIE belirlenmiş
- CIE olan suşlarda sefazolin tedavi başarısızlığının, CIE olmayan suşlara göre oldukça yüksek olduğu saptanmıştır (%61'e karşılık %29)

	Total				Nafcillin				Cefazolin			
	CIE-P (n=24)	CIE-N (n=86)	OR (95% CI)	p	CIE-P (n=11)	CIE-N (n=41)	OR (95% CI)	p	CIE-P (n=13)	CIE-N (n=45)	OR (95% CI)	p
Treatment failure	12 (50.0%)	33 (38.4%)	1.61 (0.65–3.99)	0.306	4 (36.4%)	20 (48.8%)	0.60 (0.15–2.37)	0.46	8 (61.5%)	13 (28.9%)	3.94 (1.08–14.31)	
PDA from adverse effects	4 (16.7%)	21 (24.4%)	0.62 (0.19–2.02)	0.423	2 (18.2%)	13 (31.7%)	0.48 (0.09–2.54)	0.47	2 (15.4%)	8 (17.8%)	0.84 (0.16–4.55)	>0.999
Antibiotics change because of clinical failure	7 (29.2%)	10 (11.6%)	3.12 (1.04–9.40)	0.053	2 (18.2%)	5 (12.2%)	1.60 (0.27–9.63)	0.60	5 (38.5%)	5 (11.1%)	5.00 (1.17–21.39)	0.036
Death within 1 month ^a	3 (12.5%)	2 (2.3%)	6.00 (0.94–38.24)	0.068	1 (9.1%)	2 (4.9%)	1.95 (0.16–23.73)	0.51	2 (15.4%)	0 (0%)	NC	0.047
Recurrence	2 (8.3%)	1 (1.2%)	7.73 (0.67–89.17)	0.119	1 (9.1%)	0 (0%)	NC	0.212	1 (7.7%)	1 (2.2%)	3.67 (0.21–63.03)	0.401
Persistent bacteraemia	4 (16.7%)	7 (8.1%)	2.26 (0.60–8.47)	0.251	2 (18.2%)	5 (12.2%)	1.60 (0.27–9.63)	0.630	2 (15.4%)	2 (4.4%)	3.91 (0.49–30.94)	0.214
Death within 3 months ^b	3 (15.4%)	5 (5.8%)	2.31 (0.51–10.47)	0.369	1 (9.1%)	5 (12.2%)	0.72 (0.08–6.89)	>0.999	2 (15.4%)	0 (0%)	NC	0.047

Sefazolin İnokulum Etkisinin Klinik Yansıması

- Arjantin'de yapılmış, prospektif, gözlemsel çalışma
- 77 hastadan bakteriyemi etkeni olarak izole edilmiş MSSA suşunda belirgin CIE sıklığı %54.5
- CIE olan hastalarda mortalite daha yüksek (risk oranı 2.65, $p = 0.03$)

Sefazolin İnokulum Etkisi

- Var olan veriler tartışmalı, mortalite dahil direkt klinik etkisi olabileceğine dair veriler var
- CIE'yi saptayan rutin, standard bir laboratuvar testi yok
- CLSI, standard bir yöntem olmadığı için laboratuvarların, gelen istekleri geri çevirmesini öneriyor
- Hızlı bir tanı testine acilen gereksinim var

Sefazolin İnokulum Etkisi Olanlarda Ampisilin-Sulbaktam

- 302+52 MSSA bakteriyemi suşunda, en sık ve en ciddi inokulum etkisi görülenler
- Piperasilin /tazobaktam %43 (HI: 48 vs SI: 2, $p < 0.001$)
- Ampisilin/sulbaktam %66 (HI: 24 vs SI: 2.79 $p < 0.001$)

Sefazolin İnokulum Etkisi Olanlarda Ampisilin-Sulbaktam

- β -laktam/ β -laktamaz inhibitörlerinin etkinliğinin ampisilin-sulbaktam inokulum etkisi (ASB InE) pozitif ve negatif olan gruplar arasında karşılaştırılması

Outcomes	ASB InE Positive (%) [*]	ASB InE Negative (%) [*]	Odds ratio (95%CI)	P value
Empirical use (Positive, <i>n</i> = 39 vs. Negative, <i>n</i> = 25)				
7-day mortality	6 (15.4)	1 (4.0)	4.36 (0.49–38.65)	0.23
1-month mortality [†]	12 (32.4)	1 (5.6)	8.16 (0.97–68.74)	0.04
3-month mortality [†]	14 (50.0%)	1 (7.7)	12.00 (1.37–105.139)	0.01
Definitive use (Positive, <i>n</i> = 28 vs. Negative, <i>n</i> = 14)				
7-day mortality	2 (7.1)	1 (7.1)	1.00 (0.08–12.07)	>0.99
1-month mortality [†]	6 (26.1)	1 (8.3)	3.88 (0.41–36.79)	0.38
3-month mortality [†]	6 (31.6)	1 (8.3)	5.08 (0.53–48.86)	0.20

MSSA Tedavisinde β -laktamların Karşılaştırılması

- Retrospektif-kohort çalışma (İsrail)
- 541 MSSA bakteriyemisinde kloksasilin (281) ve sefazolinin (72); diğer beta-laktamlarla (145) (seftriakson/ sefotaksim = 42 +sefuroksim = 42 + beta-laktam-beta-laktamaz inhibitörü = 34) karşılaştırılması

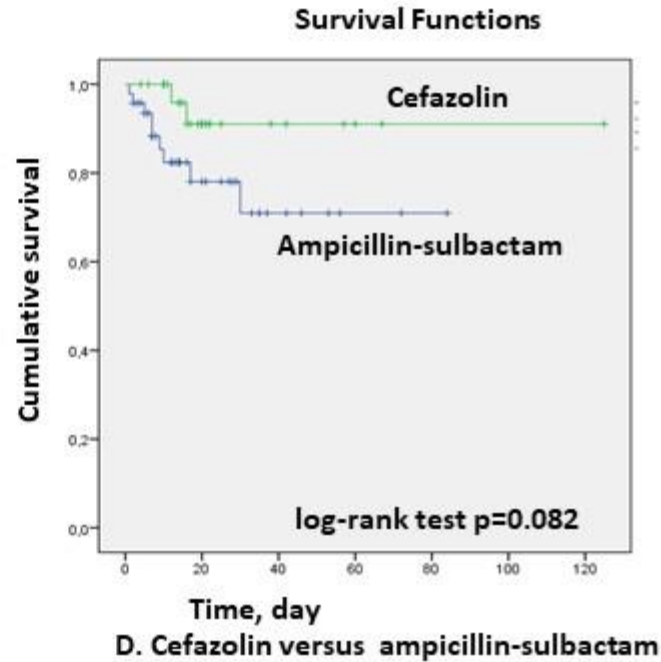
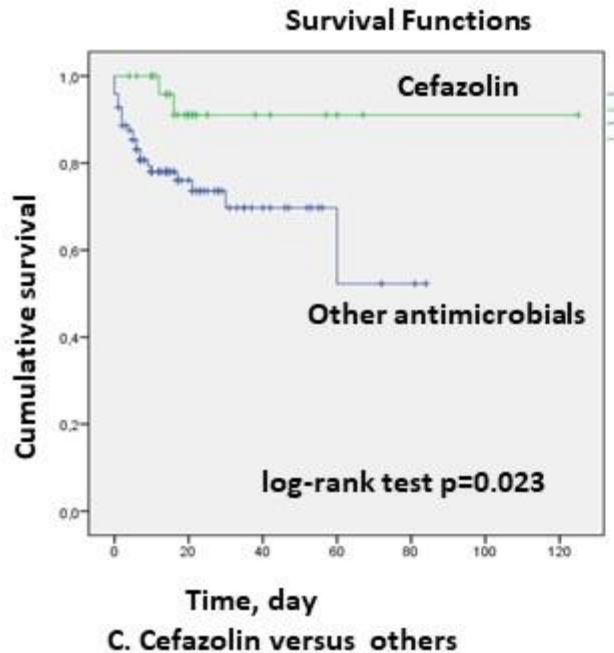
30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörü analizi

Variable ^b	OR, 95% CI n = 541 patients, deaths = 202	p-value
Empirical antibiotic treatment		
Oxacillin/cefazolin	Reference	
Cefuroxime	1.98 (0.98–4.01)	0.058
Ceftriaxone/cefotaxime	2.24 (1.23–4.08)	0.008
Beta-lactam-beta-lactamase	2.68 (1.23–5.85)	0.013

MSSA Bakteriyemilerinde Ampisilin- Sulbaktam

2009- 2014 arasında İTF'de izlenmiş 127 MSSA bakteriyemisinde sefazolin ve ampisilin-sulbaktam karşılaştırılması

- Cox regresyon analizinde sefazolin kullanımı mortalite açısından koruyucu bulundu (HR 0.178 , %95 CI 0.035-0.904)



Sefazolinle Sorun-2

- *S. aureus* İE olgularının %35'inde semptomatik MSS embolisi
- Sefazolin MSS'ye geçmez ve MSS septik emboli varsa önerilmez
- Yeni sınır değer tablolarında bir stafilokok suşu oksasiline veya sefoksitine duyarlıysa seftazidim, sefiksim ve seftolozan dışında tüm sefalosporinlere duyarlı olarak değerlendirilmekte
- MSS Septik embolisi olanlarda sefuroksimi sefotaksim, seftriakson alternatif olabilir mi?
- Seftriakson, sefotaksim ve sefuroksimin stafilokoksik bakteriyemilerde FDA onayı var

Sonneville R. Crit Care Med, 2011. 39(6): 1474-81

Dien Bard J. Clin Infect Dis 2014. 58(9): 1287-96.

Inoculum effect of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* against broad-spectrum beta-lactam antibiotics

- **302+52 MSSA bakteriyemi suşunda inokulum etkisi görülme oranları**
 - Meropenem : %0
 - İmipenem: %0
 - Sefotaksim: %0
 - Sefepim: %0.3
 - Seftriakson: %0-2.3

Agent	Inoculum	Value (µg/ml) for:			
		Bla-positive strains (n = 85)		Bla-negative strains (n = 13)	
		GM MIC	MIC ₉₀	GM MIC	MIC ₉₀
Nafcillin	SI	0.4	0.5	0.4	0.5
	HI	0.7 ^a	1	0.7 ^a	1
Cephalexin	SI	3.9	4	2.5	4
	HI	10.7 ^b	32	3.1 ^b	4
Cephalothin	SI	0.5	1	0.3	0.5
	HI	1.9 ^b	8	0.3 ^b	0.5
Ceftobiprole	SI	0.4	0.5	0.3	0.5
	HI	0.7 ^b	1	0.3 ^b	0.5
Ceftriaxone	SI	2.9	4	3.1	4
	HI	3.4 ^a	4	3.1 ^a	4
Cefuroxime	HI	1 ^a	1	1 ^a	1

Nannini EC. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010. 54(5): 2206-8

Saeki M. *J Infect Chemother* 2018; 24:212-215

Song K. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2019) 38:67–74

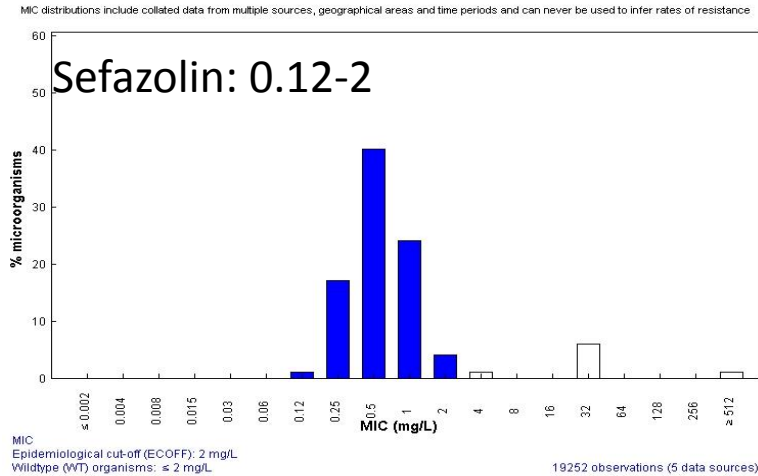
DeneySEL MSSA İE Modelinde β -laktamların Etkinlikleri

Treatment	No. surviving/ no. treated	No. with sterile vege- tations/no. surviving	Log ₁₀ CFU of staphylococci/ g of vegetation (mean $\pm$ SD)	Rank	
				In vivo	In vitro ^a
None		0/9	9.8 $\pm$ 2.2		
Ceftizoxime	15/15	0/15	7.2 $\pm$ 2.9 ^b	9	8
Cefotaxime	12/12	1/12	6.7 $\pm$ 3.7 ^c	8	6
Ceftriaxone	15/17	1/15	5.8 $\pm$ 3.0 ^c	7	7
Cefoperazone	14/17	1/14	4.9 $\pm$ 3.3 ^d	6	5
Cefuroxime	16/18	0/16	4.9 $\pm$ 3.5 ^d	5	4
Cefazolin	15/15	0/15	4.0 $\pm$ 2.6 ^{b,d}	4	2
Cefpirome	16/17	3/16	3.6 $\pm$ 2.3 ^{b,c}	3	3
Ceftazidime	9/12	2/9	3.3 $\pm$ 3.0 ^{b,c}	2	9
Nafcillin	14/15	2/14	2.3 $\pm$ 1.6 ^{b,c,d}	1	1

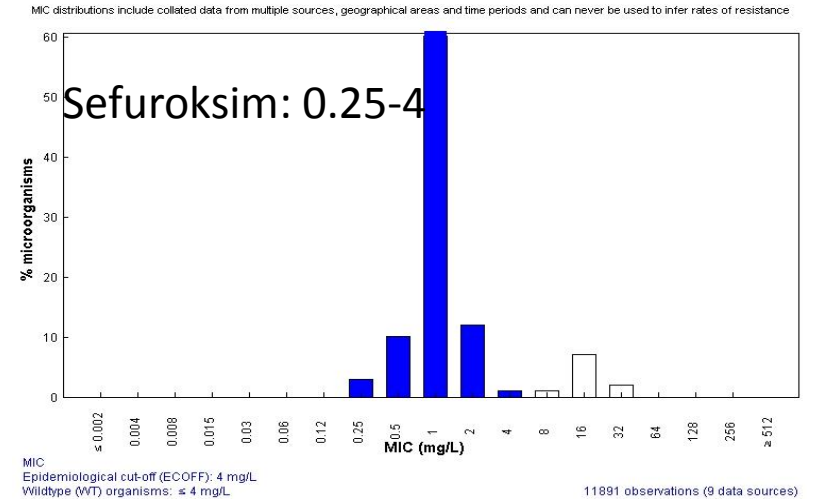
Sefazolin-Sefuroksim-Sefotaksim ve Seftriakson MSSA

MIC ve ECOFF Değerleri

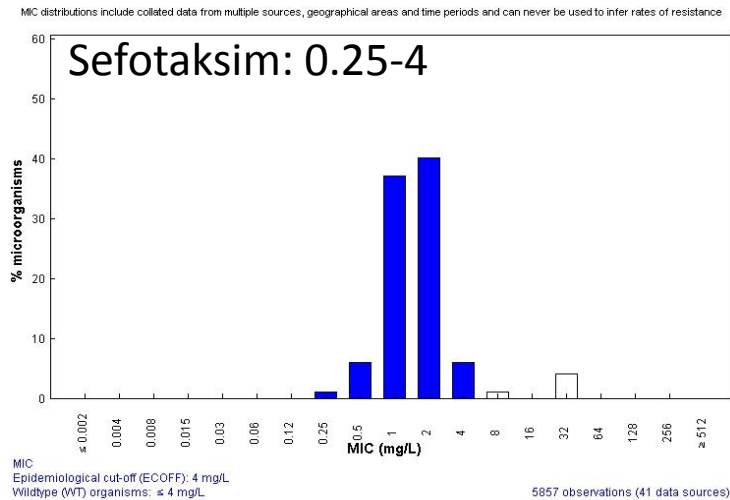
Cefazolin / *Staphylococcus aureus*
International MIC Distribution - Reference Database 2019-03-11



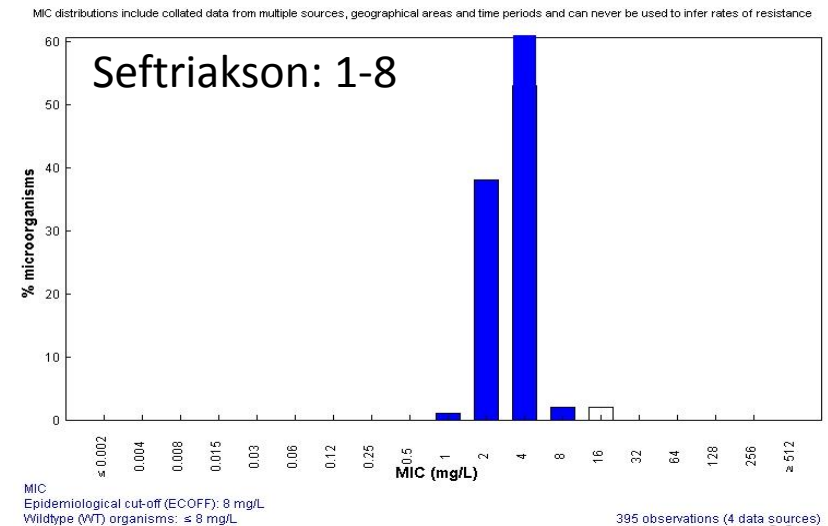
Cefuroxime / *Staphylococcus aureus*
International MIC Distribution - Reference Database 2019-03-11



Cefotaxime / *Staphylococcus aureus*
International MIC Distribution - Reference Database 2019-03-11



Ceftriaxone / *Staphylococcus aureus*
International MIC Distribution - Reference Database 2019-03-11



MSSA Bakteriyemilerinde Sefazolin Alternatifleri

Sefuroksim

- Deneysel İE'de sefazolinle benzer etkinlikte
- Tip A β -laktamaz üreten MSSA'da sefazolinden daha etkili saptanmış, 98 MSSA suşuyla yapılan bir çalışmada MIC değerleri inokulumdan etkilenmemiş
- İsveç İE rehberinde MSSA İE'nin alternatif tedavisinde önerilmekte

Steckelberg JM. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 554-8.

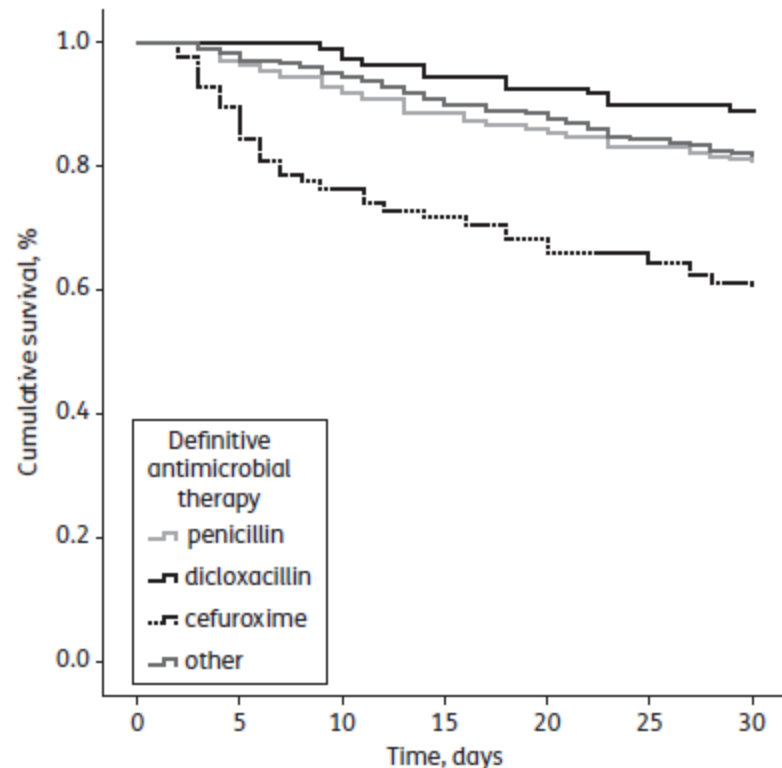
Nannini EC. Antimicrob Agents Chemother, 2010. 54(5): 2206-8

Westling K. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2007; 39: 929-46.

MSSA Bakteriyemilerinde Sefazolin Alternatifleri

Sefuroksim

- Retrospektif kohort çalışma (Danimarka)
- 588 MSSA bakteriyemisinde penisilin (165), dikloksasilin (109) ve sefuroksim (95) alanların karşılaştırılması



Sefuroksim alanlarda 30 günlük mortalite riski (penisilin alanlara göre)

	HR (95% CI)	P
Crude	2.41 (1.49–3.89)	0.0001
Multivariate	2.00 (1.16–3.15)	0.013
Propensity-score adjusted	2.68 (1.50–4.78)	0.001

Nissen JL. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1894–1900

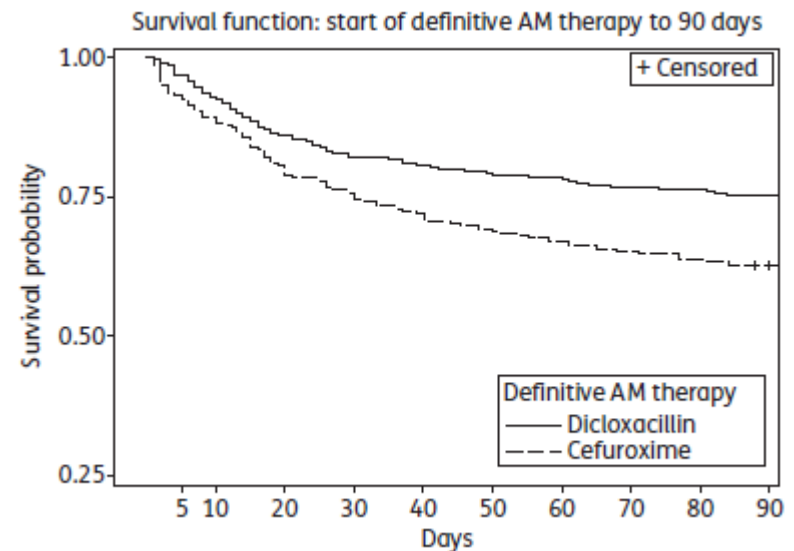
MSSA Bakteriyemilerinde Sefazolin Alternatifleri

Sefuroksim

- Retrospektif kohort çalışma (Danimarka)
- 691 MSSA bakteriyemisinde dikloksasilin (368) ve sefuroksim (323) alanların karşılaştırılması

Sefuroksim alanlarda 90 günlük mortalite riski (dikloksasilin alanlara göre)

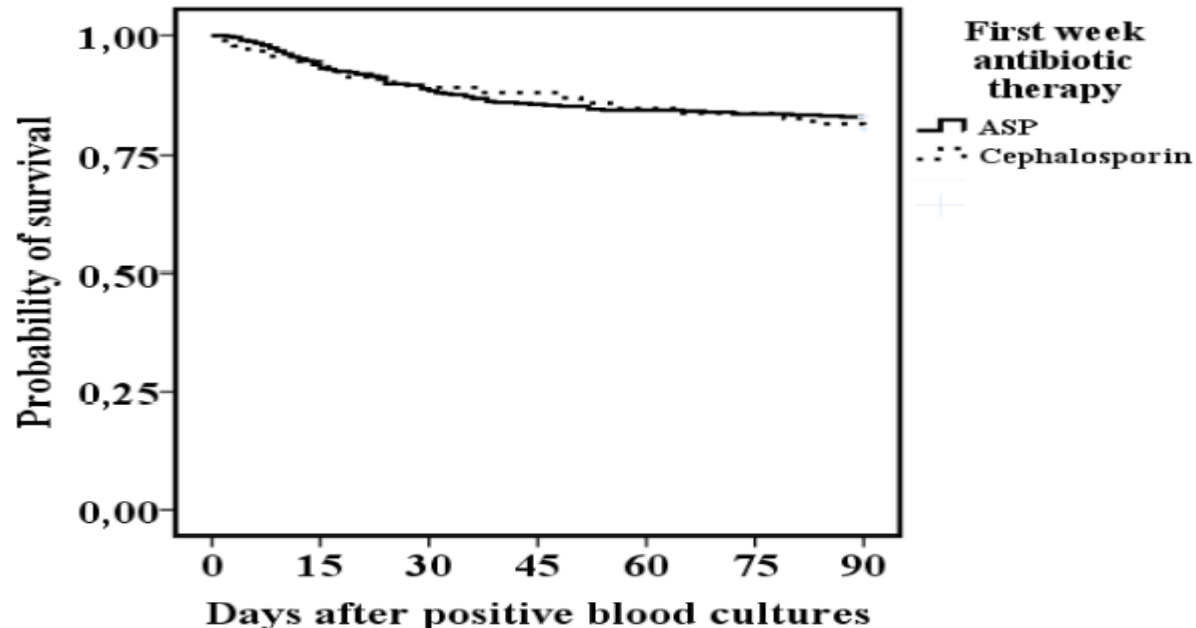
	30 day mortality, HR (95% CI)	P value	90 day mortality, HR (95% CI)	P value
Crude	1.40 (1.00–1.96)	0.051	1.63 (1.25–2.14)	0.0004
Multivariate	1.04 (0.72–1.49)	0.85	1.39 (1.03–1.86)	0.03
PS-adjusted multivariate	1.02 (0.68–1.52)	0.93	1.43 (1.03–1.98)	0.034



MSSA Bakteriyemilerinde Sefazolin Alternatifleri

Sefuroksim

- Retrospektif kohort çalışma (2000-2002 Finlandiya)
- 580 MSSA bakteriyemisinde kloksasilin (488) ve sefuroksim veya seftriakson (92) alanların karşılaştırılması

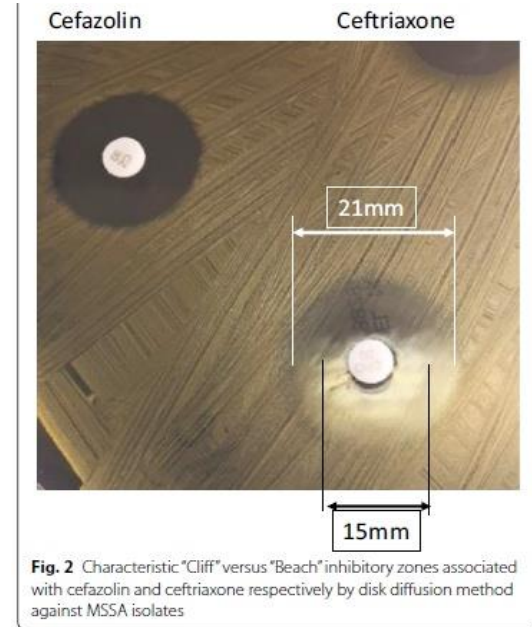
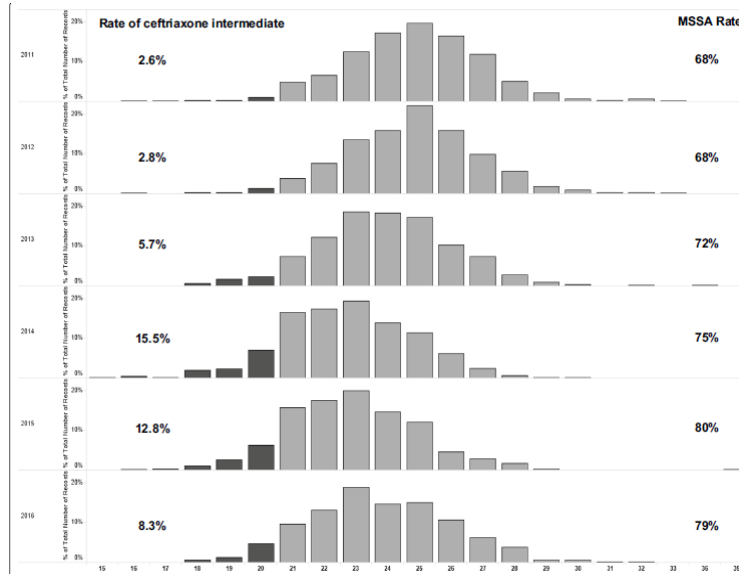


Rasmussen JB. Antimicrob Chemother 2014; 69: 506–514

MSSA Bakteriyemilerinde Sefazolin Alternatifleri

Seftriakson

- Seftriakson proteinlere daha fazla bağlanması, serumdaki serbest ilaç konsantrasyonunun düşüklüğüne ve tedavi başarısızlığına yol açabilir
- İn-vitro olarak *S.aureus* PBP'ne daha az afinite gösterir
- Seftriakson MIC değerleri sefazolinden daha yüksek



Gern BH. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018; 17:5

Palmer SM. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995. 39(8): p. 1764.

Thwaites GE. *Lancet Infect Dis*, 2011. 11(3): 208-22.

MSSA'da Sefazolin-Seftriakson-İn-vitro Çalışmalar

1328 MSSA suşunda MIC değerleri değerleri

Drug regimen	Susceptibility breakpoint (µg/mL)	MIC (µg/mL)	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀
MSSA (n = 1238)			
Ceftaroline	≤1	0.25	0.25
Cefazolin	≤16	0.5	1
Ceftriaxone	≤4	4	4

I MIC değerlerine göre tedavi yanıtı olasılığı (%)

	MSSA
Ceftaroline 600 mg i.v. q12h	100
Cefazolin 1000 mg q8h	100
Cefazolin 2000 mg q8h	100
Ceftriaxone 1000 mg i.v. q24h	11
Ceftriaxone 2000 mg i.v. q24h	55
Ceftriaxone 2000 mg i.v. q12h	90

MSSA Bakteriyemilerinde Sefazolin Alternatifleri

Seftriakson

- Farklı kaynaklı 15 MSSA bakteriyemisinde, yaklaşık 1 haftalık standard tedaviyi takiben başarıyla kullanılmış
- 2 retrospektif gözlemsel çalışmada, özellikle kemik-eklem kaynaklı MSSA bakteriyemilerinde sefazolin veya ASP'lerle benzer etkinlikte bulunmuş
- Bir retrospektif gözlemsel klinik çalışmada sefazolinden daha az etkili bulunmuş
- İE gibi komplike bakteriyemilerdeki etkinliği konusunda sınırlı veri var
- MSSA bakteriyemi ve İE'lerinde kullanımı önerilmemekte

Lowe RA,. J Pharmacol Pharmacother 2017;8:140-4.

Lothar SA. Curr Infect Dis Rep, 2017. 19(11): 43.

Patel UC. Int J Clin Pharm, 2014. 36(6): 1282-9

Winns SA. Infection 2013; 41:769–774.

Carr D. Open Forum Infect Dis. 2015;2(1):620.

A Comparison of Cefazolin Versus Ceftriaxone for the Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia in a Tertiary Care VA Medical Center

- 2009-2014 yılları arasında, en az 14 gün sefazolin veya seftriaksonla tedavi edilmiş MSSA bakteriyemili hastalarda yapılmış retrospektif kohort çalışma
- Tedavi başarısızlığı
 - 38 sefazolin alan hastada: %29
 - 33 seftriakson alan hastada: %55 ($P = 0.029$)

	Cefazolin (n = 38), n (%)	Ceftriaxone (n = 33), n (%)	P Value ^a
Treatment failure	11 (29)	18 (55)	.029
Extension of parenteral therapy	0 (0)	7 (21)	.003
Incomplete course	5 (13)	0 (0)	.031
Relapse after treatment	2 (5)	4 (12)	NS
Readmission	5 (13)	6 (18)	NS
Unplanned surgical intervention	1 (3)	5 (15)	NS
Unplanned oral antimicrobials	2 (5)	4 (12)	NS
Lost to follow-up	2 (5)	4 (12)	NS
Mortality	4 (11)	1 (3)	NS
<i>Clostridium difficile</i> infection	2 (5)	1 (3)	NS
Adverse events	2 (5)	1 (3)	NS
Change of therapy due to adverse event	2 (5)	0 (0)	NS

MSSA Bakteriyemilerinde Sefazolin Alternatifleri

Sefotaksim

- MIC değerleri sefazolinden daha yüksek
- 16 erişkin MSSA bakteriyemisi etkili bir şekilde tedavi edilmiş
- 90 adet ciddi MSSA infeksiyonunda %97 kür elde edilmiş
- Avrupa İE Rehberi'nde MSS embolisi olan MSSA İE'lerde alternatif olarak öneriliyor

Habib G. Eur Heart J, 2015. 36(44): p. 3075-3128.

Fujii R.Infection 1985; 13 (suppl 1): S9–13.

Shah PM.Infection 1985; 13 (suppl 1): S34–36.

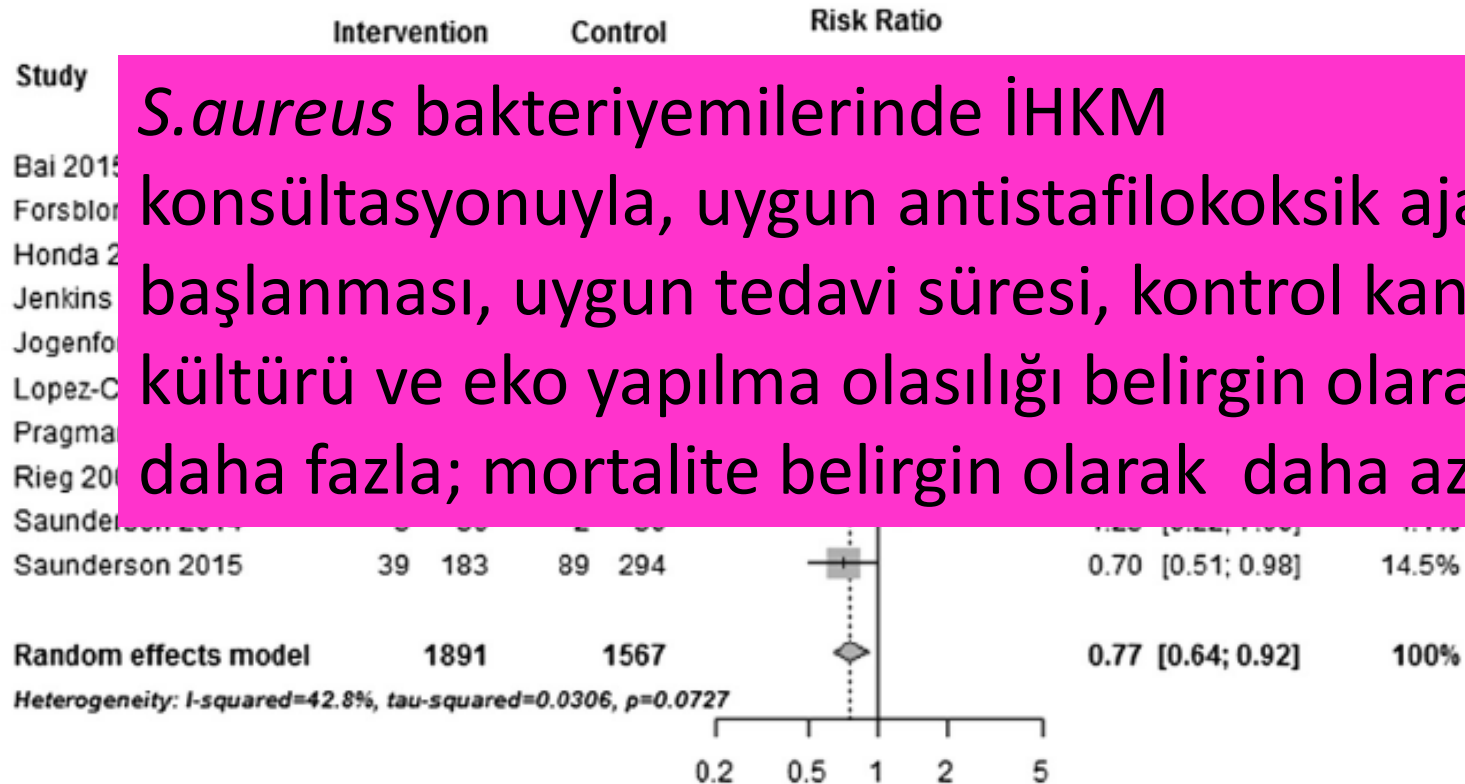
Aldridge KE. Diagn Microbiol Infect Dis. 1995; 22(1-2):195-201.

Adjunctive Clavulanic Acid Abolishes the Cefazolin Inoculum Effect in an Experimental Rat Model of Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Endocarditis

- İnokulum etkisi gösteren *S.aureus* suşlarına karşı sefazolinin etkinliği, klavunat eklendiğinde düzeltilebilir mi?
- *S . aureus* TX0117 (CzIE+) ile oluşturulan sıçan endokarditi modelinde yüksek inokulumda
 - Sefazolin+klavunatla bakteri sayısındaki azalma ($7.1 \pm 0.5 \log_{10}$ CFU/g)
 - Sefazolinle bakteri sayısındaki azalma ($2 \pm 0.6 \log_{10}$ CFU/g)
 $p<0.0001$)

Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia – A systematic review and meta-analysis

90-day mortality



90 günlük mortalite: %18.62 vs %26.10



İEÇĞ

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği İnfektif Endokardit ve Diğer Kardiyovasküler Enfeksiyonlar Çalışma Grubu, Türk Kardiyoloji Derneği, Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği, Türk Radyoloji Derneği, Türkiye Nükleer Tıp Derneği, Türk Patoloji Federasyonu-Kardiyovasküler Patoloji Çalışma Grubu ve Türk Diş Hekimleri Birliği'nin ortak katkılarıyla hazırlanmıştır.



İEÇĞ

Serap Şimşek-Yavuz, Ahmet Rüçhan Akar, Sinan Aydoğdu, Denef Berzeg-Deniz, Hakan Demir, Tuncay Hazırolan, Necla Özer, Murat Sargın, Emine Nursen Topcuoğlu, Nesrin Turhan, Mehmet Birhan Yılmaz, Özlem Azap, Seniha Başaran, Yasemin Çağ, Atahan Çağatay, Güle Çınar-Aydın, Sibel Doğan-Kaya, Lokman Hızmalı, Mehmet Emirhan Işık, Nilgün Kılıçaslan, Şirin Menekşe, Meliha Meriç-Koç, Serpil Öztürk, Ayfer Şensoy, Yasemin Tezer-Tekçe, Elif Tigen-Tükenmez, Yeşim Uygun-Kızmaz, Mutlu Şeyda Velioglu-Öcalmaz, Mehmet Ali Özatık, Ayşegül Yeşilkaya, Emel Yılmaz, Fatma Yılmaz-Karadağ, Neziha Yılmaz.



İEÇĞ

MSSA İE tedavisi önerileri

- İlk seçenek, 6gr/gün sefazolin: Suştta CIE değerlendirilmeli, CIE varsa daha yüksek doz sefazolin düşünülebilir, tedavi yanıtı yakından izlenmeli, kaynak kontrolü iyi yapılmalı
- Ampirik vankomisin başlanmışsa mutlaka sefazoline geçilmeli: Empirik tedavide, ağır hastalarda vanko+ sefazolin düşünülebilir
- Septik MSS embolisi olan hastalarda sefazolin+vankomisin veya tek başına sefotaksim
- β -laktamlara anafilaksi şeklinde aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren hastalarda daptomisin