

DİRENÇLİ BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARA YAKLAŞIM

Gram Pozitif Etkenler

Doç. Dr. Adem Köse

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

KLİMİK NAKİL ENFEKSİYONLARI KURSU - 2026

07. 01. 2026 Ankara

Sunum planı

- Gram pozitif etkenlerin tedavisinde yaşanan temel zorluklar
- Dirençli gram pozitif mikroorganizmalar epidemiyoloji
- Stafilokoklarda direnç
- Dirençli stafilokok enfeksiyonlarının tedavi yönetimi
- Enterokoklarda direnç
- Dirençli enterokok enfeksiyonlarının tedavi yönetimi
- Pnömonoklarda direnç
- Dirençli pnömonokok enfeksiyonlarının tedavi yönetimi
- Dirençli gram pozitif tedavide kullanılan antibiyotikler
- Yeni seçenek antibiyotikler

Yararlanılan kaynaklar:

Mandell, Douglas, And Bennett's Principles And Practice Of Infectious Diseases, Tenth Edition,2025

LANGE Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji 16. Baskı

IDSA 2011 MRSA Tedavi Rehberi

Murray Temel Tıbbi Mikrobiyoloji Esaslar ve Klinik Olgular, 2. Baskı

BSAC 2021 MRSA Tedavi Rehberi

Akademik Literatür Taraması

EUCAST Klinik ve/veya epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları ve direnç özelliklerini saptama kılavuzu Versiyon 2.01, 2017

Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023-2021 data European Centre for Disease Prevention and Control Organization

Gram pozitif etkenlerin tedavisinde yaşanan temel zorluklar

- Mikrobiyolojik ve klinik tanıda yaşanan güçlükler
- Bölgesel direnç verilerinin yeterince bilinmemesi
- Kanıt düzeyi yüksek kılavuz önerilerinde yetersizlikler
- Empirik tedavi seçiminde yapılan hatalar
- Multidisipliner yaklaşım gerekliliği, ancak diğer kliniklerden yeterince destek alınamaması
- Antibiyotiklerin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri
- Uzun tedavi gerektiren enfeksiyonların süresindeki belirsizlikler

Dirençli gram pozitif mikroorganizmalar epidemiyoloji

Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022

- Antimikrobiyal direnç; en büyük 10 küresel sağlık tehdidi arasında yer almakta
- Her bölgeden, her yaştan ve herkesi etkileyebilecek çok ciddi bir tehdit
- Bu raporda kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan *MRSA* oranı %35
- 44 ülkeden 11'inde (%25) *MRSA* yüzdeleri < %5'in altında
- 13 (%30) ülkede $\geq$ %25 *MRSA* oranına sahip

Dirençli gram pozitif mikroorganizmalar epidemiyoloji

- Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) raporlarına göre 2016-2020 yılları arasında antimikrobiyal dirençli mikroorganizmaların neden olduğu sağlık yükü arasında ikinci sırayı almakta
- Bakteriyemi hastalarında mortalite oranı %30'lara yakın
- **Erkeklerde en yüksek ölüm oranı**
 - ≥85 yaş (100.000 nüfus başına 7,6 ölüm), vaka ölüm oranı %51,9
 - 75-84 yaş (100.000 nüfus başına 2,5 ölüm) vaka ölüm oranı %41,1
- **Kadınlarda en yüksek ölüm oranı**
 - ≥ 85 yaş 100.000 kişi başına 2,3 ölüm, vaka ölüm oranı %46,5
 - 75-84 yaş 100.000 kişi başına 1,0 ölüm ve vaka ölüm oranı %35,8

Journal of Infection and Chemotherapy 26.6 (2020)

BMC infectious diseases 20 (2020):

Stafilokok türleri ve sınıflandırması

- ***Staphylococcus*** cinsi bakteriler 40'a yakın tür içerir ve bunların 16 tanesi insanlarda yaygın olarak bulunur. Sadece birkaçı, immünsüpresyon veya implante yabancı cisim olmadığında patojeniktir.
- İnsanlarda en virülan olanları ***S. aureus*, *S. lugdunensis* ve *S. schleiferi***'dir.
- ***S. epidermidis*, *S. haemolyticus* ve *S. saprophyticus*** genellikle cihazla ilişkili ve idrar yolu enfeksiyonlarından sorumlu olsa da, *S. aureus*'tan önemli ölçüde daha az yıkıcı hastalık tablolarına neden olurlar.
- **Tanımlama testleri:**
 - **katalaz:** stafilokokları (+) strep ve enterokoklardan (-) ayırır
 - **koagülaz:** *S. aerus*'u (+), diğer staphlardan ayırır (-)
 - **protein A:** *S. aerus*'u (+), diğer staphlardan ayırır (-)

S. aureus virölans faktörleri

Virölans faktörü	Biyolojik etki
Kapsül	Kemotaksis ve fagositoz inhibisyonu
Slime tabakası	Biyofilm/yabancı cisimlere yapışmayı kolaylaştırır
Peptidoglikan	Osmotik stabilite, Abse formasyonu, Endojen pirojen üretimi
Teikoik asit	Fibonektine bağlanma
Protein A	IgG 1-2-4 Fc bölgesine bağlanarak Ab ilişkili immüniteden korur
Sitotoksinler (alfa, Beta)	Eritrosit, fibroblast, lökosit ve trombositlere toksik etki
Eksfoliyatif toksin A-B	Süperantijen
Enterotoksin (ısıya dirençli)	Süperantijen, bulantı-kusma, mast hücre degranülasyonu
TŞST - 1	Süperantijen, endotel hücrelerine toksik etki
Koagülaz	Fibrinojeni fibrine dönüştürür
Hiyyalürodinaz	Bağ dokudaki hyalüronik asiti parçalar, bakterinin yayılımını kolaylaştırır
Fibrinolizin	Fibrini parçalar
Lipaz	Lipidleri parçalar
Nükleaz	DNA'yı parçalar

S. aureus'un neden olduğu klinik tablolar

- Bakteriyemi
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (Selülit, impetigo, folikülit, erizipel, piyomiyozit, mastit, karbonkül, abse...)
- Cerrahi alan enfeksiyonları
- İnfektif endokardit
- Kardiyak cihaz enfeksiyonları
- Kateter enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları (osteomyelit, prostetik eklem enfeksiyonları)
- Septik artrit ve bursit
- Pulmoner enfeksiyonlar
- Menenjit
- Gıda ilişkili zehirlenme

S. aureus direnç tarihçesi

- 1944 yılında ilk penisilin direnci tanımlandı
- 1960 yılında Metisilin direnci ile MRSA
- 1970'lerin başında MRSA'nın hastane klonları
- 1988 yılında VRE
- 1997 yılında VISA (vankomisin intermediate dirençli *S. aureus*)
- 2002 yılında VRSA

- **Dirençli gram pozitif bakteriler:**

- Metisilin dirençli stafilokoklar
- Glikopeptid dirençli enterokoklar
- Penisilin dirençli pnömokoklar

Direncin önemi:

- Mortalite ve morbiditede artış
- Tedavide başarısızlık
- Maliyette artış
- Komplikasyonlarda artış
- Antibiyotiklerin erken tüketilmesi

Risk faktörleri

- Önceden hastanede yatış öyküsü olması
- Kronik akciğer hastalığı olması
- Girişim öyküsü olması (SVK takılması, enteral beslenme, cerrahi)
- Yakın zamanda antibiyotik kullanımı öyküsü
- İmmun yetmezlik
- Yabancı cisim varlığı (kardiyak cihazlar, kateter, şant vs.)

S. aureus antibiyotik direnci

- **Penisilin direnci:** Penisilinaz salınımı ile gelişir
- **Metisilin direnci:** mecA geni PBP2' (PBP2a) oluşumuna olanak sağlar. Beta laktamların afinitesi düşüktür. Hücre duvar sentezi baskılanamaz. PBP2a oluşumu arttıkça MİK değeri yükselmekte
- **Rifampisin direnci:** Rifampisin tek başına kullanımına bağlı ortaya çıkar. rpoB'de mutasyon sonucu RNA polimeraz değişikliği olur, rifampisin bağlanamaz.
- **Florokinolon direnci:** Topoizomerazların değişikliğe uğratılması (parC ve/veya gyrA ile) ve aktif efflux pompası ile.

Penisilin direnci

- **Penisilinaz** (en yaygın)
 - *bla* gen (plazmid)
 - İndüklenebilir
 - Gen *blaR1* ve *blaI* determinantlarından önde gelir
 - İzolatların %80'i dirençli
- **Duyarlı *Staphylococcus aureus***
 - Penisilin G MİK: 0,01 mg/L
 - Nafsilin ve sefalosporinler: MİK 10 kat fazla

Metisilin direnci

- *mecA* geni stafilokoksik kaset kromozomu (SCC) üzerinde taşınır.
- *mecA* gen varlığına bağlı olarak, beta laktam antibiyotiklere karşı düşük afinite olan PBP2a'nın sentezlenememesi sonucu gelişir.
- **Beş farklı SCC mec tipi mevcuttur:**
- Hastane kökenli *MRSA* suşlarında **Tip 1, 2 ve 3** bulunur.
- Toplum kökenli *MRSA* suşlarında **Tip 4 ve 5** bulunur.
- **Homojen direnç:** bakterilerin tümünde, yüksek düzey direnç
- **Heterojen direnç:** ek kromozomal mutasyon vardır. Bakterilerin belirli kısmında bulunur.
- Direncin düzeyi genetik faktörlere bağlı olarak değişir.
- KNS direnç mekanizması benzer.

Glikopeptid direnci

- *Glikopeptidler MSSA'ya* beta-laktamlara göre daha az bakterisidaldir
- Vankomisin MİK
- **Duyarlı** $\leq 2 \mu\text{g/mL}$
- **Intermediate** $4-8 \mu\text{g/mL}$
- **Yüksek düzey direnç** $\geq 16 \mu\text{g/mL}$
- Kanda vankomisin seviyesi $15-20 \mu\text{g/mL}$ olmalı
- Yükleme dozu $25-30 \text{ mg/kg}$

Orta düzey direnç

• **Mu50**

Japonya ve ABD ilk izolat

Dört aylık bebekte kardiyak cerrahi sonrası sternal yara enfeksiyonu

Vankomisine yanıtızsız MİK 8 mg/L (GISA)

• **Mu3**

Erişkin hastada vankomisine yanıtızsız pnömoni
MİK 4 mg/L ($5-9 \text{ mg/L}$ suşlar var)

Heterorezistan GISA (hGISA)

Tam düzeyde direnç

Yaklaşık 15 yıldır enterokoklarda bilinen direnç

Oksazolidinonlara direnç

- En sık sınıf spesifik direnç
 - 23S rRNA alt birim G2576T/U mutasyonu
- İkinci sıklıkta plazmid aracılı *cfr* gen mutasyonu
 - 23S rRNA metiltransferaz aktivitesinde değişim
 - Panrezistan fenotip (Kloramfenikol, klindamisin, linezolid)
- *optrA* taşınabilir transporter gen (**panrezistan**)
- Stafilokoklar ve enterokoklarda yine de direnç oranları düşük

Bozdogan B and Appelbaum PC. Int J Antimicrob Agents 2004;23(2):113–119.
Morales et al. Clin Infect Dis 2010;50(6):821–825.

S. aureus'ta van geni olmadan Vankomisin'e duyarlılık azalmasının nedenleri

- Peptidoglikan duvarında kalınlaşma
- Artmış hücre duvarı yapım-yıkımı (artmış turnover)
- Azalmış otolitik aktivite
- Hücre duvarında pozitif yükün artması
- Aksesuar gen regulator (Agr) işlev kaybı

Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 2020, 2393-2431
Lowy, F. D. (2019). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in adults: Treatment of bacteremia. Waltham, MA: UpToDate.

S. aureus enfeksiyonlarının yönetimi

- Bakteriyemi
- Deri yumuşak doku enfeksiyonları
- Üriner sistem enfeksiyonları
- Kemik eklem enfeksiyonları
- Endokardit
- Nozokomiyal pnömoni
- Santral sinir sistemi enfeksiyonları

S. aureus bakteriyemilerinin tedavisi: Güncel Öneriler

- Komplike olmayan *MRSA* bakteriyemilerinde **vankomisin** (güçlü öneri)
- Vankomisin kontrendike ise, alternatif ilk basamak tedavi **linezolid** (güçlü öneri)
- İlk basamak tedaviler kontrendike ise, **daptomisin** veya **teikoplanin** (zayıf öneri)
- İlk basamak tedavide **kotrimoksazol kullanmayın**, ancak *MRSA* kotrimoksazol duyarlı ise oral tedaviye geçişte değerlendir (zayıf öneri)
- Tedavi süresi (zayıf öneri): Komplike olmayan bakteriyemi için minimum 14 gündür. Komplike bakteriyemi için minimum 28 gün

S. aureus bakteriyemisi güncel öneriler

- Vankomisin nefrotoksisite etkisi ve terapötik doz aralığının takip edilmesi önemi nedeniyle bakterisidal **daptomisin** ön plana çıkmaktadır. Daptomisin'in bakteriyemide 6 mg/kg FDA onaylı ile 8-12 mg/kg.a kadar dozu artırılabilir
- *S. aureus*'un kan kültüründe saptanması her zaman klinik olarak anlamlı (tek kan kültüründe olsa bile) kabul edilmelidir.
- Pozitif kan kültürlerinin tanımlanması, ileri klinik değerlendirmenin yanı sıra ampirik tedavinin başlatılmasını da hızlandırır.
- *MRSA* bakteriyemisi için antibiyotik tedavisinin başlatılmasının ardından kan kültürleri tekrarlanmalı ve daha ileri değerlendirme yapılmalı
- Mutlaka kaynak kontrolü
- Enfekte vasküler kateterlerin çıkarılması
- Varsa abselerin drenajı
- Uygun antimikrobiyal tedavinin zamanında başlanması

S. aureus bakteriyemisi güncel öneriler

- Uygun antibiyotik tedavisine rağmen kalıcı *S. aureus* bakteriyemisi prognostik açıdan önemli.
- Takip kan kültürleri Kan kültürleri negatifleşene kadar her 24 - 48 saatte bir alınmalıdır.
- 48-72 saatten uzun süren kalıcı bakteriyemi varsa; kalıcı enfeksiyon odakları, derin kemik enfeksiyonu, abse varlığı, protez cihazı veya endovasküler enfeksiyon kaynağı gibi mümkünse ortadan kaldırılmalı

S. aureus bakteriyemisinin (SAB) yönetiminde tedavi süresini belirlemek için

- Geleneksel sınıflandırma

- ▶ **Komplike Olmayan SAB**

- Endokarditin dışlanması
- İmplant protez yokluğu
- 2-4 günde kan kültür negatifliği
- Antibiyoterapinin 72. Saat içinde ateşin düşmesi
- Metastatik enfeksiyona ilişkin kanıt olmaması

- ▶ **Komplike SAB**

- Komplike olmayan SAB kriterlerini karşılamıyorsa

Risk faktörlerine göre değerlendirme ve tedavi

- ▶ **Predispozan Konak Faktörleri**

- ✓ İmplant protezler
- ✓ IV madde kullanımı
- ✓ Endokardit Öyküsü

- ▶ **Bakteriyeminin Özellikleri**

- ✓ Süre
- ✓ Toplum kaynaklı
- ✓ Pozitiflik zamanı
- ✓ Tedavide gecikme

Klinik Seyir

- ✓ Dirençli ateş
- ✓ Enfeksiyon odağının bulunamaması
- ✓ Metastatik enfeksiyona ilişkin kanıt olması

NUVA skoru

- **<4 puanın altında ise çok düşük risk**
 - **N** umber of positive cultures (3/3 veya 5'ten fazla üreme): **5 puan**
 - **U** nknown origin of bacteremia: **4 puan**
 - **V** alve disease: **2 puan**
 - **A** uscultation of a heart murmur: **1 puan**
- **DENUVA skoru**
 - Ek az iki parametre (≥ 7 gün semptom süresi, emboli)

Clin Infect Dis. 2015;60(4):528.

Düşük Riskli SAB:

Predispozan konak faktörü yok,
Negatif TTE,
Kan kültürleri 48 saatten kısa sürede
temizlenmiş,
Bakteriyemi hastane kaynaklı,
Dirençli ateş yok,
Antibiyotiğe zamanında başlanmış,
Metastatik enfeksiyonun klinik
belirtileri yok

Yüksek Riskli SAB

İE için risk faktörleri ve/veya şüphe,
Metastatik enfeksiyonun klinik
belirtileri,
İmplant protezler,
IV madde kullanımı ve/veya İE öyküsü,
Tedavinin 48.saatinden sonra kan
kültürü pozitifliği
Antibiyotiklere başlamanın gecikmesi,
İnatçı ateş

- Belirsiz Riskli SAB: Düşük veya yüksek riskli SAB kriterlerini karşılamıyorsa

S. aureus bakteriyemisinin monoterapisi için uygun olmayan ajanlar

- Florokinolonlar
- Trimetoprim-sülfametoksazol
- Tigesikin
- Kinupristin / dalfopristin

Deri - yumuşak doku enfeksiyonları: Güncel Öneriler

- Ciddi sellülit ve yumuşak doku enfeksiyonlarında iv **vankomisin** veya **teikoplanin** (güçlü öneri)
- Alternatif olarak **Linezolid** (po veya IV) veya **daptomisin** (güçlü öneri)
- İlk ve ikinci basamak tedaviler kontrendike ise ve izolat duyarlı ise **tigesiklin** ikinci alternatif olarak değerlendirilmeli (zayıf öneri)
- *MRSA*'ya bağlı hafif DYDİ olan hastalarda eğer duyarlı ise **klindamisin**, **kotrimoksazol** veya **doksisiklin** (zayıf öneri) oral tedaviye geçişte de kullanılabilir

Deri abseleri tedavi: Güncel Öneriler

- *MRSA*'ya bağlı apselerde **insizyon ve drenaj** (güçlü öneri)
- Rutin olarak antibiyotik **kullanılmamalı** (güçlü öneri)
 - Drene edilen deri apseleri
 - Çapı 5 cm'den küçük apseler
 - Sistemik yanıtı olmayan hastalar (ateş ve/veya sellülit) ve/veya immünsüpresyon
- Drenajla birlikte rutin olarak antibiyotik kullanılmalı (güçlü öneri)
 - *MRSA* USA300 suşuna bağlı apseler veya prevelansı yüksek bölgeler eğer duyarlı ise oral **klindamisin** veya **kotrimoksazol** kullanılmalı (güçlü öneri)

MRSA'ya bağlı üriner enfeksiyonlarının tedavisi: Güncel nerler

- İdrar kültüründe *MRSA* rediğinde antibiyotik başlamadan önce bakteriyemi olup olmadığını değerlendirin (zayıf neri)
- Koplike Sİ tedavisinde ilk basamak tedavi olarak glikopeptitler (**vankomisin, teikoplanin**) (zayıf neri)
- Glikopeptitler kontrendike ise **daptomisin** (zayıf neri)
- **Linezolid önerilmemekte** (zayıf neri)
- Kateter ilişkili Sİ varsa kateter mümkünse değiştirilmeli

MRSA'ya bağlı üriner enfeksiyonlar

- Tedaviye başlamadan önce MRSA bakteriyemisinin varlığını dışlayın
- Alt  SE'yi duyarlılığa göre, **doksisiklin**, **siprofloksasin** veya **TMP-SMX** gibi oral bir ajan
- Komplike İYE için, birinci basamak tedavi olarak intravenöz glikopeptidler (**vankomisin** veya **teikoplanin**)
- Alternatif olarak **daptomisin**
- **Linezolid**, böbrek tarafından zayıf atılımı nedeniyle MRSA'ya sekonder İYE tedavisi için ** nerilmez**

MRSA updated guidelines from the UK." JAC-antimicrobial resistance 3.1 (2021.

MRSA'ya bağı kemik-eklem enfeksiyonlarının tedavisi: Güncel Öneriler

- Cerrahi ve drenaj gerekebileceğinden multidisipliner yaklaşım (güçlü öneri)
- İlk basamak tedavide glikopeptitler (**vankomisin, teikoplanin**) (güçlü öneri)
- En az iki haftalık IV tedaviden sonra IV veya oral tedavi planı (zayıf öneri)
 - Septik artrit: Dört hafta
 - Osteomyelit: Altı hafta
- TİM kullanımı (güçlü öneri)
 - **Vankomisin** (15-20mg/L)
 - **Teikoplanin** (20-40 mg/L)

MRSA'ya bağlı kemik ve eklem enfeksiyonları

- Multidisipliner yaklaşım; cerrahi ve drenaj
- İlk tercih **vankomisin veya teikoplanin**
- Uzun tedavi; en az 2 hafta iv, septik artrit 4 hafta osteomyelitte 6 hafta
- Terapötik ilaç düzeyi takibi güçlü öneri; **Vankomisin** için 15-20 mg/L veya **teikoplanin** için 20-40 mg/L
- Glikopeptid kontrendike ise, alternatif ajanlar olarak **daptomisin** (6 mg/kg doz) veya **linezolid** (zayıf öneri).
- Duyarlı ise tedaviyi tamamlamak için oral seçenek olarak **klindamisin, TMP-SXT, doksisisiklin** veya **linezolid** (güçlü öneri).
- **Rifampisin, fusidik asit** veya **kinolon kombinasyon** tedavisinde (güçlü öneri).

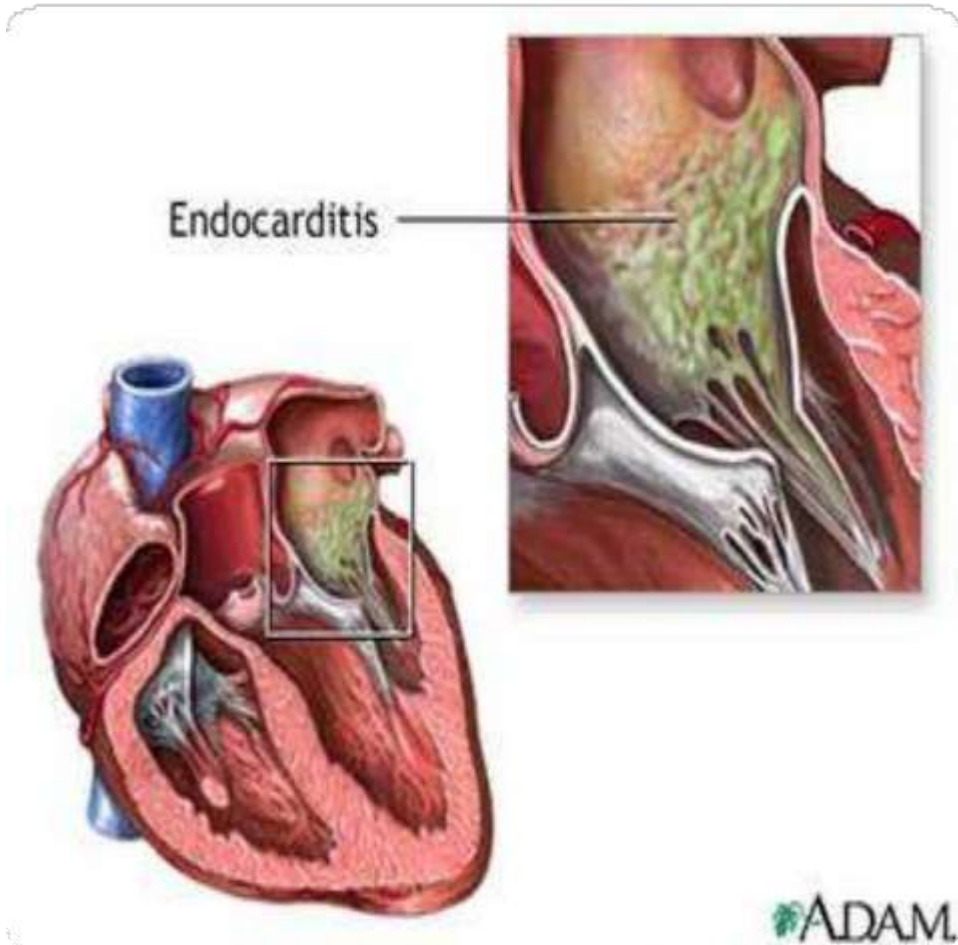
MRSA'ya bağlı kemik-eklem enfeksiyonlarının tedavisi: Güncel Alternatif Öneriler

- Glikopeptitler kontrendike ise (zayıf öneri)
 - Daptomisin
 - Linezolid
- Tedavi süresini oral olarak tamamlamak için eğer duyarlı ise (güçlü öneri)
 - Kotrimoksazol
 - Doksisisiklin
 - Linezolid
- Asla monoterapide kullanılmamalı !!!
 - Rifampisin
 - Fusidik asit
 - Kinolon

MRSA'ya bağlı protez enfeksiyonları: Güncel Öneriler

- Protezin çıkarılması veya retensiyonu
- Reimplantasyon (tek aşamalı veya iki aşamalı)
- Rezeksiyon artoplasti
- Ampütasyon
- Uzun süreli antibiyotik (teikoplanin, vankomisin)
- Multidisipliner yaklaşım önemli, ancak bu konuda yaşanan zorluklar göz ardı edilmemeli

MRSA'ya bağlı enfektif endokardit: Güncel Öneriler



- ▶ Endokardit tedavisinde ilk tercih **vankomisin**
- ▶ Alternatif tedavi **daptomisin / kloksasilin / seftarolin / fosfomisin**
- ▶ Prostetik kapak ise **rifampisin ve gentamisin** eklenmeli
- ▶ Süre; doğal kapak 4-6 hafta, protez kapakta **gentamisin** 2 hafta diğer tedaviler en az 6 hafta



European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2023) **00**, 1–95
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>

ESC GUIDELINES

2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis

Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM)

MRSA'ya bağlı enfektif endokardit: Güncel Öneriler

IE caused by methicillin-resistant staphylococci			
In patients with NVE due to methicillin-resistant staphylococci, vancomycin is recommended for 4–6 weeks using the following doses: ³⁴⁵		I	B
Adult antibiotic dosage and route			
Vancomycin ^h	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses		
Paediatric antibiotic dosage and route			
Vancomycin ^h	30 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses		
In patients with PVE due to methicillin-resistant staphylococci, vancomycin with rifampin for at least 6 weeks and gentamicin for 2 weeks is recommended using the following doses:		I	B
Adult antibiotic dosage and route			
Vancomycin ^h	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses		
Rifampin	900–1200 mg/day i.v. or orally in 2 or 3 divided doses		
Gentamicin ^d	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 (preferred) or 2 doses		

MRSA'ya bağlı pnömonilerin tedavisi: Güncel  neriler

Nekrotizan Pnömoni

- **Vankomisin veya linezolid** (güçlü  neri)
- Duyarlı ise **klindamisin** veya **linezolid** eklenebilir (toksin inhibisyonu için) (zayıf  neri)

Nozokomiyal Pnömoni

- İlk tercih **vankomisin** veya **linezolid** (zayıf  neri)
- **Daptomisin** kullanma (güçlü  neri)
- **Seftobiprol** standart tedaviye üstün olmadığı için önerilmemekte

MRSA'ya bağlı nozokomiyal pnömoni

- Prospektif, çift kör, çok merkezli hastanede yatan hastalarda *MRSA* etken olduğu pnömonilerde linezolid tedavisi vankomisine kıyasla klinik yanıt ve mikrobiyolojik yanıtta belirgin yüksek saptanmıştır
- Nozokomiyal pnömonide vankomisin ve linezolid ilk seçenek
- Daptomisin sürfaktan inhibisyonu nedeniyle önerilmiyor
- Seftobiprol için hastane kaynaklı pnömonide öneri yok

MRSA'ya baēlı Santral sinir sistemi enfeksiyonları tedavisi: Güncel Öneriler

- Bu grupta; beyin apseleri, subdural ampiyem, spinal epidural apse ve vertebral osteomyelit yer almakta
- **Vankomisin** (güçlü öneri), ciddi enfeksiyonlarda duyarlı ise **rifampisin** eklenebilir (zayıf öneri)
- **Vankomisin** için TİM (15-20mg/L)
- Ciddi olgular veya IV **vankomisin** tedavisine yanıtıız olgular Beyin Cerrahi Kliniēinde takip edilmeli ve **intraventriküler vankomisin** tedavisi (güçlü öneri)
- **Klindamisin, kloramfenikol** veya **linezolid** kullanılmaz (güçlü öneri)
- Tek başına **vankomisin** önerisi bulunmamakta

MRSA'ya bağlı menenjit tedavisi

- Menenjit tedavisinde **vankomisin** birinci seçenek olup řiddetli enfeksiyonlarda **rifampisin** eklenmesi dűřünülebilir
- Vankomisinin ilaç düzeyi takibini kullanılmalı (gűlü neri).
- Alternatif tedavi **Linezolid**
- řiddetli vakalarda veya vankomisine yanıt yoksa hastalar **intraventrikűler vankomisin** için deęerlendirilmeli (gűlü neri).
- Tedavide klindamisin, kloramfenikol bakterisidal olmadığı için önerilmez (gűlü neri).
- İntrakranial ve spinal enfeksiyonlarda kaynak kontrolű önemli !!!
- Subdural ampiyem, spinal epidural abse ve beyin apsesinde insizyon ve drenaj tedavinin ana basamağı

MRSA'ya bağlı intrakraniyal ve spinal enfeksiyonların tedavisi: Güncel Öneriler

- Kaynak kontrolü yapılmalı (güçlü öneri)
- Cerrahi kontrendike değilse insizyon ve drenaj uygulanmalı (güçlü öneri)
- Nörolojik defisit yoksa küçük apseler sadece antibiyotikle tedavi edilebilir (zayıf öneri)
- **Vankomisin** veya **linezolid** ile ilk basamak tedavi (zayıf öneri)

Enterokoklar

- Eski grup: D grubu streptokok
- Penisilin Enterokok ve *Streptococcus viridans*'a karşı bakteriyostatik
- *Enterococcus faecium*'da yüksek direnç
 - Ampisilin
 - Vankomisin
 - Aminoglikozidler
- Streptokoklara göre penisilin ve ampisiline daha fazla direnç
- *E. faecium* penisiline *E. faecalis*'ten daha dirençli ([MIC₉₀] >16 mg/mL vs 2 to 4 mcg/mL)
- Bakteriyemi
- Üriner enfeksiyon
- Endokardit
- Menenjit
- Yara enfeksiyonları
- *Enterococcus faecalis* daha virülan
- Kolonizasyona dikkat !!!

Enterococcus faecalis

- Daha virülan
- Bakteriyemiden çok daha sık endokardit
- Beta-laktamlara daha duyarlı
- Tipik olarak ampisiline duyarlı, kinopristin-dalfopristine dirençli

Enterococcus faecium

- *E. faecalis*den daha az virülan
- Daha çok bakteriyemi
- Beta-laktamlara daha dirençli
- Ampisiline sıklıkla dirençli (MIK ≥ 16 mcg/mL)
- Kinopristin-dalfopristine duyarlı

Enterokoklarda direnç mekanizmaları

- **İntrensek direnç:** Doğal olarak sefalosporinlere, sülfonamidlere ve aminoglikozidlerin düşük konsantrasyonlarına karşı direnç vardır
- **Beta laktam direnci:** Beta laktamlar enterokok PBP'lerine karşı düşük afinite gösterirler PBP5 *E. faecium*'da yüksek düzey penisilin direncinden sorumludur.
- **Yüksek düzey penisilin direnci:** *E. faecium*'un düşük afiniteli bir PBP olan PBP5'teki değişikliklerden kaynaklanır. *E. faecium* - Penisilin / Ampisilin direnci (MIC ≥ 16 mcg/ mL). Yüksek düzey penisilin direnci varsa Vankomisin veya Teikoplanin veya Daptomisin (8-10 mg/kg) tedavisine AG eklenebilir.
- **Yüksek düzey AG direnci:** Tüm *Enterococcus faecium* suşları tobramisin ile sinerjizme dirençlidir. *Enterococcus faecalis* ve *E. faecium* suşlarının çoğu amikasin ile sinerjizme dirençli. Gentamisin hem de streptomisin için yüksek düzey aminoglikozid direnç testini içermelidir. Aminoglikozid monoterapisi asla kullanılmamalıdır. Aminoglikozid direnci;
 - 30S rRNA'da mutasyon
 - Aminoglikozidleri modifiye eden enzimler

Enterokoklarda direnç mekanizmaları

- **Glikopeptid direnci:** Hücre duvar sentezinde rol oynayan öncü maddelerin modifikasyonuna bağlıdır
 - Van A Vankomisin ve teikoplanine karşı direnç
 - Van B Vankomisine karşı direnç
- **Vankomisin direnci:** Vankomisine dirençli E. faecium'a bağlı enterokok enfeksiyonunun tedavisi için en uygun yaklaşım Linezolid, FDA onayı mevcut.
 - Vankomisine dirençli E. faecium: Beta-laktamlara ve aminoglikozidlere karşı eş zamanlı olarak yüksek düzeyde direnç vardır.
 - Vankomisine intrensek dirençli E. faecalis: Genellikle penisilin ve ampisiline duyarlıdır. E. gallinarum ve E. casseliflavus gibi.
 - Linezolid, daptomisin ve tigesiklin her iki VRE'ye etkili

Dirençli enterokok bakteriyemilerinde tedavi

- Optimal tedavi yok!!!
- **Linezolid** VRE bakteremilerinde FDA onaylı
- **Daptomisin**
 - Vankomisin duyarlı *E. faecalis* deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında FDA onaylı
 - VRE veya *E. faecium* için onay yok

Enterokoklara bağılı üriner enfeksiyonlar

- Kolonizasyon, basit sistit, komplike ÜSİ, perinefik apse ve prostatit yapabilir.
- **Oral tedavide** eğer duyarlı ise alt üriner sistem enfeksiyonlarda uygun (**amoksisilin, nitrofurantoin, fosfomisin**). **Nitrofurantoin** idrar ve böbrek parankiminde terapötik doza ulaşmakta, ancak piyelonefrit veya diğer enfeksiyonlar için uygun değildir. **Fosfomisin**, E. faecalis'e bağılı unkomplike ÜSİ için FDA onaylı ampisilin iv de uygulanabilir
- **İV tedavide** Komplike ÜSİ (E. faecalis) **ampisilin** (genellikle 4x1g IV, gerekirse yüksek doz), duyarlı ise **vankomisin**. **Ampisilin ve vankomisin** dirençli E. faecium'da ampisilin dirençli (MİK: >64mcg/mL) olsa bile **ampisilin** etkili olabilir.
- Alternatif olarak **linezolid (??)**, **daptomisin** tercih edilebilir.

Enterokoklara bağı menenjitler

- Normal erişkinlerde nadirdir. Sıklıkla kafa travması, cerrahi, intraventriküler veya intratekal kateter varlığı ve anatomik defektler nedeniyle nadiren de HIV/AIDS ve hematolojik malignite zemininde gelişebilir. Enterokok menenjitinde optimal tedavi kesin değildir.
- **Enterococcus faecalis**
 - Ampisilin + seftriakson + gentamisin (upTo Date önerisi)
 - Tedaviye yanıt yoksa intraventriküler (vankomisin veya daptomisin +/- gentamisin) eklenebilir
- **Enterococcus faecium**
 - Penisilin, aminoglikozid, vankomisin dirençli ise linezolid yanıt yoksa IV ve IT daptomisin verilebilir. Rifampisin eklenebilir. Kloramfenikol kullanılmamalı!

Pnömonokoklar

- Pnömoni, menenjit, bakteriyemi, otitis media gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olur
- Antibiyotiğin kullanıma girmesinden ilk 20 yıl içinde direnç geliştirmemiş. İlk penisiline dirençli izolat 1967 yılında Papua Yeni Gine'den bildirilmiş. Ülkemizde dirençli ilk vakalar 1992 yılında Tunçkanat ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (%17 yüksek düzeyde direnç). **Direnç türleri:**
 - Kromozal genlerde mutasyon (kinolon, makrolidler, TMP-SMX)
 - Doğal transformasyon ile yeni mozaik genlerin kazanılması (beta laktam, TMP-SMX)
 - Yeni direnç genlerin edinilmesi (aminoglikozid, makrolid, tetrasiklin)

Pnömonoklarda direnç mekanizmaları

- **Penisilin direnci:** PBP'de değişikliğe bağlı gelişmekte. Bu tür direnç diğer streptokok türlerine taşınabilmekte. Altta bağışıklık sistemi baskılayan hastalık varlığı, son 3 ayda antibiyotik kullanımı. Penisilin duyarlılığı orta düzeyde ise ($\leq 0.06\text{mg/L}$ - $>2\text{mg/L}$) benzil penisilin ya da aminopenisilin dozu artırılarak tedavi menenjit dışında mümkün
- **Makrolid direnci:** Erm(B) geni salınımı sonucu 23S rRNA'da değişiklik olur ve makrolid bağlanamaz. Makrolid-Linkozamid-Streptogramin (MLS)'ye karşı yüksek düzeyde direnç. Mef(A) geni salınımı sonucu efflux pompası aktive olur. Makrolidler hızla hücre dışına atılır. Doz artırmanın tedaviye etkisi yoktur.
- **Kinolonlara direnç:** Topoizomerazların değişikliğe uğratılması (parC ve/ veya gyrA ile) ve aktif efflux pompası ile gelişir.

Pnömonokok pnömonisi

- Duyarlı pnömokoklar için önerilen tedavi **Seftriakson**
- Ampirik tedavi seftriakson (veya sefotaksim) + vankomisin (seftriakson dirençli pnömokok suşlarından dolayı)
- Toplumda pnömokok direnci <1 altında ise tek başına seftriakson verilebilir. MIC <0.06 mcg/ml ise ampisilin veya penisilin de kullanılabilir.
- İşitme kaybı ve diğer nörolojik komplikasyonları azaltmak için deksametazon kullanılmalıdır.
- Seftriakson veya sefotaksim dirençli pnömokok suşlarında rifampisin eklenebilir.

Dirençli pnömokok pnömonisi

- Seftriakson direncine ilişkin endişe varsa (duyarlılık testi (MIC >2 mcg/mL) ya da beta-laktam alerjisi veya intoleransı beta-laktamlar dışında bir sınıftan bir antibiyotikle tedavi önerilmekte
- Genel olarak solunum yolu florokinolonları (**levofloksasin** 750 mg/gün veya **moksifloksasin** 400 mg/gün)
- **Seftarolin** ile tedavi edilen hastaların %84'ü klinik iyileşme Seftriakson ile tedavi edilen hastaların %78'i klinik iyileşme.
- Seftarolin alan hastalarda seftriakson alan hastalara kıyasla mortalite riski daha düşük

Dirençli pnömokok pnömonisi

- Seftriaksona dirençli pnömokok insidansının $< \% 1$ olduğu ülkelerde seftriakson monoterapisinin kullanılması uygundur, ancak bazı otoriteler in vitro duyarlılık testine kadar ikili tedavinin sürdürülmesini önermekte.
- Vankomisin, pnömokokal menenjitte monoterapi olarak önerilmemekte
- Duyarlılık sonuçları çıkana kadar başlangıç tedavisinde vankomisin (8-12 saatte bir 15-20 mg/kg IV) + Seftriakson veya sefotaksim ile birlikte verilmesi önerilmektedir.
- Vankomisin dozu, doz başına 2 gr.ı veya toplam günlük doz 60 mg/kg'ı geçmemelidir.
- Vankomisinin serum çukur konsantrasyonları 15-20 mcg/mL arasında değişmelidir.
- Tedavi süresi 10-14 gündür.

Dirençli pnömokok pnömonisi

- **Lefamulin:** MRSA, S. pneumoniae ve atipik patojenlere etkilidir.
- Toplum kökenli pnömoni için FDA onaylıdır.
- Yan etkileri ishal, bulantı, kusma, karaciğer enzim yüksekliği ve hipopotasemi yapabilir. QT uzatan ajanlarla kullanımı önerilmiyor.
- **Linezolid** diğer bir seçenektir
- İn vitro pnömokoklar aynı zamanda **Dalbavansin, Omadasiklin** ve **Eravasikline** de duyarlıdır.

Pnömonokok menenjitisi tedavisi

- Penisilin (MİK $\leq 0,06$ mcg/mL), ise Penisilin G (6x4 milyon ünite IV) veya Ampisilin kullanılabilir.
- Penisilin dirençli (MİK $\geq 0,12$ mcg/mL) ise üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı (MİK $< 1,0$ mcg/mL), Seftriakson (2x2 g IV) veya Sefotaksim (2 g IV, her 4 -6 saatte bir)
- Üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli MİK $\geq 1,0$ mcg/mL ise Vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerle kombinasyon

Recommended antimicrobials for PRSP meningitis.

MIC of CTRX	IDSA [10]		ESCMID [9]	
	Standard therapy	Alternative therapy	Standard therapy	Alternative therapy
≥ 1	VCM plus CTRX or CTX	Fluoroquinolone (Gatifloxacin or moxifloxacin)	CTRX or CTX	CFPM MEPM MFLX
≥ 2	VCM plus CTRX or CTX * Consider addition of rifampin if the MIC of ceftriaxone is > 2 $\mu\text{g/mL}$		VCM plus RFP VCM plus CTRX or CTX RFP plus CTRX or CTX	VCM plus MFLX, LZD

Abbreviations: MIC: minimum inhibitory concentration, CTX: cefotaxime, CTRX: ceftriaxone, RFP: rifampicin, CFPM: cefepime, MEPM: meropenem, MFLX: moxifloxacin.

Pnömonokokal endokardit

- Menenjit eşlik etmiyorsa ve penisilin duyarlı ise kristalize penisilin (24 milyon ünite/gün) veya Seftriakson (2 g/gün)
- Penisiline dirençli pnömokokal endokarditte (MİK ≥ 2 mcg/mL) bağlı enfeksiyonu olan hastalar için 2x2 g seftriakson
- Sefotaksim veya seftriaksona duyarlı izolatları olan hastalar için pnömokokal doğal kapak endokarditi tedavisi,
- Sefotaksim (2 g IV, her 4 -6 saatte bir)
- Seftriakson (2x2 g IV)
- Sefotaksim veya seftriaksona dirençli izolatları olan hastalar için (MİK $\geq 2,0$ mcg/mL,
- Vankomisin + rifampin (900 mg/gün IV veya 3x300 mg p.o)
- Pnömonokokal endokardit genellikle fulminandır ve ciddi kapak hasarına ve embolik komplikasyonlara neden olur; kapak değişimi gerekli olabilir.

Dirençli gram pozitiflere etkili antibiyotikler

- Glikopeptidler (Teikoplanin, Vancomisin)
- Lipoglikopeptidler (Oritavansin, Telavansin ve Dalbavansin)
- Daptomisin
- Oksazolidinonlar (Linezolid ve Tedizolid)
- Fusidik asit (Sodyum fusidat)
- Tigesiklin
- Fosfomisin
- Klindamisin
- ***MRSA*'ya etkili yeni antibiyotikler**
- Seftarolin
- Seftobiprol
- Kinopristin/Dalfopristin
- Plöromutilinler (Iefamulin, retapamulin)
- Yeni nesil tetrasiklin türevleri (Omadasiklin, Eravasiklin),
- Delafloksasin
- İklaprim

Teikoplanin

- Bakteriyostatiktir.
- Yarı ömrü uzundur.
- Proteine yüksek oranda bağlanır
- Kemige penetrasyonu yüksektir
- Yüksek dozlarda nefrotoksisite, halsizlik ve reversible nötropeni. Vankomisine göre daha az nefrotoksiktir
- Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut değil.
- Mevcut olduğu bölgelerde, vankomisin intoleransı olan hastalarda kullanımı tercih edilirken, gram-pozitif patojenlerin başlangıç tedavisinde tercih edilir.
- Yükleme dozu gereklidir. İlk iki gün 12 saat arayla 400 mg iv yükleme sonrası 400 mg iv idame doz ile tedavi uygulanır.

Vankomisin

- Hücre duvarı sentezini inhibe eden bakterisidal bir glikopeptid antibiyotik
- İn vitro olarak stafilokokları beta-laktam antibiyotiklerden daha yavaş öldürür ve MSSA tedavisinde beta-laktamlardan daha etkilidir
- MRSA bakteriyemisinin tedavisi için en büyük kümülatif klinik deneyime sahip olan antibiyotik
- Nefrotoksisite riski nedeniyle yakın izlem gerekli.
- Hedef kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmak için 15-20 mg/kg'lık yükleme dozları ve ardından toplam 30-40 mg/kg (60 mg/kg'a kadar) günlük doz
- Şiddetli olmayan enfeksiyonun (komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi) tedavisi için vankomisin rutin bir yükleme dozu uygulaması önerilmiyor.

Vankomisin terapötik ilaç monitörizasyonu

- Şiddetli MRSA enfeksiyonu ve normal böbrek fonksiyonu olan hastaların tedavisinde,
- Optimal vankomisin maruziyetini hedeflemek
- Vankomisin kaynaklı nefrotoksisite riskini azaltmak için, çukur kılavuzlu dozlama yerine AUC kılavuzlu dozlama öneriliyor.

Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring for Serious Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections. Ottawa: CADTH; 2020 September. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/ha0006-vancomycin-fca-final.pdf> (Accessed on June 29, 2021).

Telavancin

- Hücre duvarı sentezini inhibe eden ve hücre zarı geçirgenliğini bozan hızlı bakterisidal etkili, yarı sentetik bir lipoglikopeptid.
- Günde 7.5 – 10 mg/kg IV tek dozda kullanılır
- 2009 yılında MRSA dahil Gr(+) bakteriler ile gelişen HAP/VAP (EMA) ve KDYDE (FDA) tedavisi için onay almış
- Nefrotoksisite riski taşıyan hastalarda telavansinden kaçınılmalı
- Telavancin, vankomisinden daha yüksek oranda toksisiteye sahiptir (tat alma bozukluğu, bulantı, kusma ve böbrek fonksiyon bozukluğu dahil) ve teratojenite ile ilişkilendirilmiş

Telavancin

- S. aureus ve vankomisine duyarlı E. faecalis dahil duyarlı Gram pozitif bakterilerin neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için onaylanmış bir lipoglikopeptid.
- Diğer enterokokal enfeksiyonlar için telavansinin kullanımına ilişkin klinik veri yoktur, enterokoklara karşı vankomisinden yaklaşık dört kat daha etkilidir.
- Bakteriyeminin tedavisi için telavansin ile ilgili veriler sınırlıdır.

	Telavancin	Vankomisin
Klinik başarı	658/745 (%88.3)	648/744 (%87.1)
MRSA etken olduğu enfeksiyonlar	252/278 (%90.6)	260/301 (%86.4)

Oritavansin

- Hücre duvarı sentezini inhibe eden ve vankomisine dirençli suşlar da dahil olmak üzere stafilokok ve enterokoklara karşı in vitro bakterisidal aktiviteye sahip olan yarı sentetik bir glikopeptid.
- Duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi için 2014 yılında onaylanmış.
- Uzun etkilidir. IV ilaç bağımlılarında devam tedavisinde kullanılabilir. Tedavi başarısı %56 civarında saptanmıştır. APAT kullanımı için uygundur. FDA tarafından yumuşak doku enfeksiyonu için endikedir.
- Yarı ömrü 14.4 gündür.
- 1200 mg tek doz kullanılır.
- Stafilokok, enterokok (VRE dahil ?) etkinliği mevcuttur.

Dalbavansin

- Uzun etkili lipoglikopeptid
- MRSA bakteriyemisinin tedavisi için bu ajana ilişkin veriler sınırlı.
- İki çalışma, damar içi madde kullanan kişilerde ve bakteriyemisi olan hastalarda ciddi stafilokok enfeksiyonlarında takip tedavisi olarak dalbavansinin kullanılmasının başarılı olduğunu bildirmiş.
- Avrupa'da sadece deri ve yumuşak doku enfeksiyonları lisanslı
- İki önemli avantajı hidrofilik yapılarla etkileşip membrana ve hedefe daha kolay ulaşım. Lipofilik yapı hücre içine geçişi kolaylaştırmakta.

Daptomisin

- Bakteriyel hücre zarının depolarizasyonuna neden olan bakterisidal bir siklik lipopeptit antibiyotik
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi için FDA tarafından onay aldı.
- Vankomisine dirençli *E. faecalis* veya *E. faecium*'a bağlı komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde etkili.
- 4 mg/kg dozda IV kullanılmakta
- MİK $\leq 4\mu\text{g/ml}$ ise duyarlı kabul edilir

Sierra-Hoffman M et al. Combination therapy with ampicillin and daptomycin for treatment of Enterococcus faecalis endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(11):6064. Epub 2012 Sep 10.

Vouillamoz J et al. Efficacy of daptomycin in the treatment of experimental endocarditis due to susceptible and multidrug-resistant enterococci. J Antimicrob Chemother. 2006;58(6):1208. Epub 2006 Oct 9.

Daptomisin

- Konsantrasyona bağıli aktiviteye sahip bakterisidal siklik lipopeptit
- VRE ve MRSA
- Bakteriyeminin tedavisi 6 mg/kg/gün
- Lipofilik yan zincir içeren 13 üyeli hidrofobik polipeptit
- Lipofilik bölge ile membrana bağlanma
- Yarılanma ömrü dokuz saat
- **Endikasyonları**
 - MRSA'ya bağıli DYDE (4 mg/kg IV)
 - MSSA'ya bağıli kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) ve sağ kalp endokarditi (6 mg/kg IV)

YAN ETKİLER

- Miyopati,
- Periferik nöropati ve
- Eozinofilik pnömoni yer alır.
- Serum kreatin kinazın seri ölçümleri en az haftada bir izlenmeli
- Semptomatik miyopati ve kreatin fosfokinaz (CPK) normalin üst sınırının ≥ 5 katı olan hastalarda
- CPK ≥ 10 katı olan asemptomatik hastalarda daptomisin kesilmelidir.
- **Pnömoni'de önerilmez** (klinik başarısızlık)

Linezolid

- VRE enfeksiyonlarında FDA onaylı. Peroral (mümkün olduğunda tercih edilen yol) veya parenteral yoldan verilebilir. Oral uygulamadan sonra biyoyararlanımı yüksektir ve çoğu dokuda terapötik düzeylere ulaşır.
- VRE enfeksiyonları olan (% 46 bakteriyemi, % 10 endokardit, % 31 kateter enfeksiyonu) yaklaşık 500 hastada vakaların %81'inde iyileşme olduğunu bildirdi. VRE enfeksiyonu olan 85 solid organ nakli hastasında (43'ü bakteriyemili) %63 başarı bildirilmiş. Ancak linezolid direnci de rapor edilmiş.
- **Yan etkiler:** Trombositopeni, anemi, laktik asidoz, periferik nöropati, serotonin toksisitesi ve oküler toksisite yer alır.
- Monoamin oksidazı geri dönüşümlü olarak inhibe edebilir; serotonerjik ajanlarla (özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri) birlikte uygulandığında serotonin sendromunu indükleyebilir

Linezolid

- MRSA, PRSP, VRE'ye etkili bir antibiyotik.
- 50S ribozomda protein sentezinin başlatılmasını inhibe eden bakteriyostatik oksazolidinonlardır
- Mükemmel doku dağılımına sahiptir
- Nozokomiyal pnömoni
- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu için FDA onayı mevcut
- Linezolide dirençli MRSA izolatı ilk defa 2001'de bildirildi
- Pntezi başlangıç kompleksinin oluşum inhibisyonu
 - 30S ve 50S rRNA alt birimlerinin karma yapısı
 - tRNA
 - mRNA

- Açık etiketli randomize kontrollü çalışma
- MRSA şüpheli DYDI olan hastalar (7-14 gün)
- Linezolid (po/IV) 2x600 mg, Vankomisin 15 mg/kg (TİM'a göre 2x doz ayarı)

Primer başarı

- Linezolid: 191/227 (%84)
- Vankomisin: 167/209 (%80)

Itani et al. Am J Surg . 2010 Jun;199(6):804-16.

Swaney et al. Antimicrob Agents Chemother 1998;42(12):3251–3255.

Tedizolid

- Gram pozitif etkenlerin neden olduğu cilt yumuşak doku enf
- ESTABLISH 1-2 çalışması, faz 3, çift kör, non inferior
- Tedizolid 200 mg 1x1 g gün/ linezolid 600 mg 2x1 10 gün
- Tedavinin 48-72.saatinde lezyonda ilerleme olmaması ve ateş yüksekliği olmaması
- Yan etki linezolide benzer
- Linezolide alternatif

Lancet Infect Dis 2014; 14: 696–705.
Jama 2013; 309: 559–69.

	ESTABLISH 1		ESTABLISH 2	
	Tedizolid	Linezolid	Tedizolid	Linezolid
Klinik başarı	259/332 (%78)	255/335 (%76.1)	283/332 (%85)	276/334 (%83)
MRSA etken olduğu enfeksiyonlar	75/88 (%85.2)	77/90 (%85.6)	44/53 (%83)	44/56 (%79)

Fusidik asit

- Protein sentezinde ribozomlarda oluşmakta olan zincirinin uzaması için gerekli olan elongasyon faktör G'ye bağlanarak polipeptit zincirinin devamını inhibe eder
- Steroid benzeri yapıda
- Elongasyon faktör G (uzama faktörü, EF-G) ile bakteriyel protein sentezini engeller
- Bakteriyostatik, yüksek dozlarda bakterisidal
- Anti-stafilokok ek olarak Corynebacterium, Nocardia, Neisseria türlerine etkili
- Doku konsantrasyonları yüksek, Kemik dokuya iyi penetre olur
- Kombinasyon tedavisinde
- Topikal kullanım

Oral kullanımda GİS yan etkileri

- İv kullanım tromboflebit
- Hepatotoksik (kolestatik tipte)
- Dekompanse siroz kullanımdan kaçınılmalı
- Topikal kullanım ile kontakt dermatit
- Myelosüpresyon, nadir
- CYP 3A4 substratı ve indükleyicisi; Parasetamol, statinler, siklosporin, proteaz inhibitörü plazma düzeyini arttırır

Tigesiklin

- MRSA'nın neden olduğu TKP veya Hastane kökenli pnömoni (HKP) veya ViP için onaylanmamıştır .
- FDA onaylı kullanımlar (TKP, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar) için yürütölen 10 çalışmanın analizinde, tigesiklin diğeri antibakteriyel ajanlarla karşılaştırıldığında yüksek mortalite görölmüş.
- HKP'li hastalar üzerinde yapılan randomize çalışmalar benzer sonuçlar bildirmiştir.
- Glisilsiklin grubu minosiklin türevi antibiyotik
- Protein sentezini baskılar
- MRSA ve VRE'ye etkili
- Doku konsantrasyonu çok yüksek ancak serumda düzeyi hızla azalır
- FDA onayı;
- MRSA'nın neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- İntraabdominal enfeksiyonlar
- Toplum kökenli pnömoni (TKP) için onaylanmıştır

Prasad P et al. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. Infect Dis. 2012;54(12):1699.

Tigesiklin

- **Tigesiklin:** Vankomisine duyarlı *Enterococcus spp.*'ye etkili FDA onayı endikasyonları KDYDE, intraabdominal enfeksiyonlardır. VRE tedavisi için FDA onayına sahip değildir. Tigesiklin VRE'ye karşı in vitro ve hayvan çalışmalarında etkili bulunmuş.
- İn vitro ve hayvan modeli verilerine göre birçok VRE izolatu tigesikline duyarlıdır ve tigesiklin MİK düzeyleri genellikle *E. faecium* için *E. faecalis* veya stafilokoklara göre daha düşüktür.
- Tedavi süresi ilk negatif kan kültüründen itibaren 14 gün boyunca etkili antimikrobiyal tedavi önerilmekte.
- Bu hastalarda uygun antimikrobiyal tedavinin başlamasından sonraki 72 saat içinde kan kültürlerinin negatif olması ve devam eden sistemik stafilokok enfeksiyonu belirtisi olmaması gerekir.

Fosfomisin, Klindamisin

- **Fosfomisin:** 1969'da Streptomyces türlerinin kültürlerinden izole edildi. Hem Gram(+) hem de Gram(-) bakterilere karşı etkilidir. ABD'de E. faecalis'e bağlı komplike olmamış üriner sistem enfeksiyonları tedavisinde kullanılmakta.
- **Klindamisin:** Streptokoklar, pnömokoklar, stafilokoklar (MRSA'da %20-85 arası direnç), C. diphtheriae, B. anthracis, B. cereus, Nocardia spp etkilidir, fakat enterokoklara etkisizdir. Güçlü anaerobik etkilidir (%2-20 arasında direnç). Antiparaziter etki (T. gondii, P. falciparum, Babesia microti, Pneumocystis jiroveci). Esas kullanım alanı SSS dışındaki anaerob bakteriler ile gelişen enfeksiyonlar. Max doz iv 2700gr. dır.Klindamisin Emilimi gıdalardan etkilenmez, BOS'a geçişi iyi değildir. Karaciğerde metabolize edilir.

Seftarolin

- Bakterisidal bir beşinci kuşak sefalosporindir; MRSA ve vankomisine orta duyarlı *S. aureus*'un (VISA) yanı sıra bazı Gram negatif patojenlere karşı aktiviteye sahip FDA onaylı yeni nesil bir sefalosporin.
- Vankomisin, daptomisin ve linezolide duyarlılığı azalmış stafilokoklara karşı in vitro aktiviteye sahiptir
- Cilt yumuşak doku enfeksiyonları, Toplum kökenli pnömoni ve beraberinde eşzamanlı bakteriyemi için FDA onaylı.
- Yedi günden fazla seftarolin alan hastalarda hematolojik parametrelerin izlenmesi gereklidir, çünkü nötropeni yan etkisi mevcut.
- Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda ensefalopati ile yan etkisi mevcut.
- Normal doz: 12 saat ara ile 600 mg IV
- Hafif böbrek yetmezliğinde: 12 saat ara ile 400 mg IV

Seftobiprol

- Bakteriyostatik, protein sentezini inhibe ederek (50s ribozom) etki gösterir.
- Parenteral veya oral kullanılabilir.
- Dokulara dağılımı iyidir.
- MRSA bakteriyemisinde kullanımı mevcuttur.
- MRSA suşlarının bazında linezolid direnci saptanmıştır.
- Trombositopeni, anemi, laktik asidoz, nöropati, serotonin toksisitesi ve oküler toksisite bildirilmiştir.
- MAO enzimini inhibe ederek; serotonin sendromu oluşturabilir.

Kinopristin, Dalfopristin

- Gram pozitif bakterilerin çoğuna etkili
- E. faecalis etkili değil
- **Yan etkileri:** Uygulama bölgesinde irritasyon(>%30), artralji (%9,1), miyalji (%6) ve hepatotoksik (ilacın kesilmesine neden olacak kadar şiddetli)
- Bakterisidal etkilidir
- MRSA'ya bağlı DYDE ve osteoartiküler enfeksiyonlarda
- 8 saat ara ile 7.5 mg/kg IV kullanım sonucu klinik+bakteriyolojik başarı %66.7
- Endokarditte etkinlik saptanamadı
- E. faecium'a in vitro etkisi yüksektir. 396 VRE (+) hasta; bakteremi, intraabdominal enfeksiyon ve komplike DYDE klinik yanıt %65.6 bulunmuş.

Raad I, Hachem R, Hanna H, Afif C, Escalante C, Kantarjian H, Rolston K. Prospective, randomized study comparing quinopristin-dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant Enterococcus

Plöromutilinler (lefamulin, retapamulin)

- Lefamulin: Toplum kökenli pnömoni tedavisinde FDA onaylı
- Faz 2 çalışması
- Lefamulin 100 mg/150 mg 2x1 ve vankomisin 2x1 gr 3 tedavi kolu
- Klinik ve mikrobiyolojik yanıt vankomisinle benzer
- Yan etki benzer oranlarda
- MRSA etken cilt yumuşak doku enfeksiyonlarında etkin

J Antimicrob Chemother 2017; **72**: 3471–3480
doi:10.1093/jac/dkx329 Advance Access publication 5 October 2017

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

**Efficacy and safety of delafloxacin compared with vancomycin plus
aztreonam for acute bacterial skin and skin structure infections:
a Phase 3, double-blind, randomized study**

Omadasiklin, Eravasiklin

- **Omadasiklin:** Tetrasiklin ve tigesikline benzer bir etki spektrumu gösterir.
- 2018 yılında FDA tarafından yumuşak doku enfeksiyonları için onay aldı.
- MSSA, MRSA, Streptokoklar, E. Faecalis, E. Cloacae, anaeroplara ve Klebsiella pneumoniae'ya etkindir.
- E. faecium'a karşı tigesikline eşit veya biraz daha düşük in vitro aktiviteye sahiptir.
- Hem oral hem de IV formu vardır. **Endikasyonları:**
 - Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (E. faecalis dahil)
 - Toplum kökenli pnömoni için onaylanmış
- **Eravasiklin**
 - Komplike intraabdominal enfeksiyonlar için FDA onayı var.
 - IV formülasyonu halinde mevcuttur.

Overcash JS et al. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Outcomes of Omadacycline in Women with Cystitis: Results from a Phase 1b Study. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(5) Epub 2019 Apr 25.

Solomkin JS, et al. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. Clin Infect Dis. 2019;69(6):921.

Delafloksasin, İclaprim

- **Delafloksasin:** MRSA dahil gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara etkili flurokinolondur. Hem klinik kür hem MRSA tedavisinde yüksek tedavi başarısına sahiptir. Monoterapide etkindir.
- **İclaprim:** Dihidrofolat redüktaz inhibitörü
- REVIVE-1 ve REVIVE-2 RCT çalışma
- İclaprim 80 mg 2x1/vankomisin 15 mg/kg 2x1 5-14 gün
- 48-72 saatte klinik kür değerlendirme ve tedavi bitiminden sonra 7-14 günde değerlendirme
- Gram pozitif cilt yumuşak doku enfeksiyonlarında vankomisinle benzer etkinlik
- Renal yetmezlik ve obezlerde doz ayarı gerekmez



*İlginiz için
teşekkür ederim!*