
Gram (+) etkenler ve tedavi seçenekleri ?

— Prof. Dr. Oğuz KARABAY —

Sunum Özeti

- Dirençli gram (+) kok enfeksiyonları
- Enterokoklar
- Stafilokoklar
 - MRSA
 - VRSA VISA
- Yeni alternatifler nelerdir?
- Pnömonokoklar
- Özet

Priority 1: Urgency “High”

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant §

Enterobacteriaceae *, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: Urgency “High”

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter spp., fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: Urgency “Medium”

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

WHO priority pathogens list for research and development (R&D) of new antibiotics

. §: *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem-resistant = resistant to all β -lactams (strains only resistant to imipenem by porin D2 modification and/or only resistant to meropenem by efflux, are not concerned).

- Enterobacteriaceae include:
 - *Klebsiella pneumoniae*,
 - *Escherichia coli*
 - *Enterobacter* spp.,
 - *Serratia* spp., *Proteus* spp., and
 - *Providencia* spp.,
 - *Morganella* spp.

Sorun Gram (+) Bakteriler

- MRSA
- VRE
- Pr *Streptococcus pneumoniae*

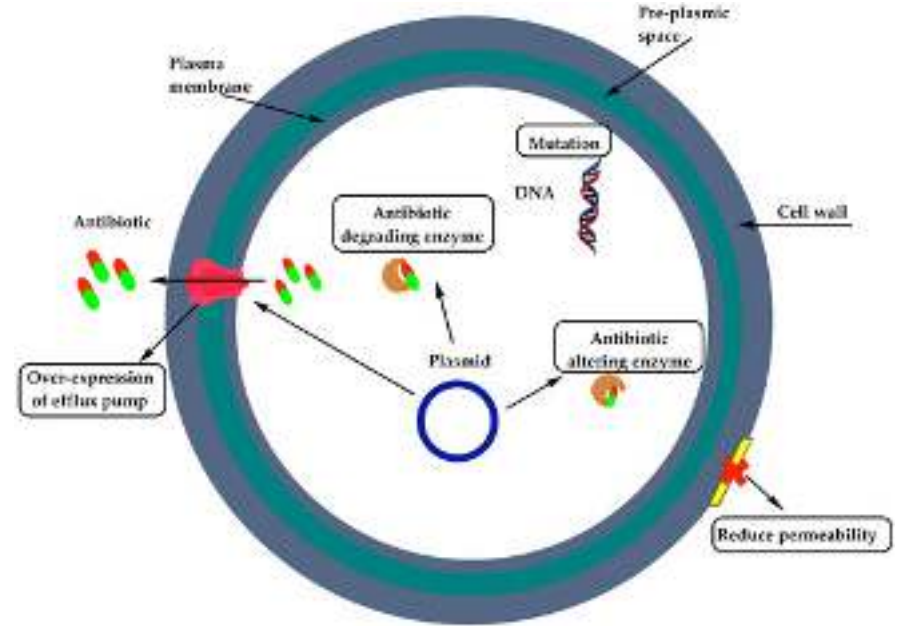


Gram-pozitif bakterilerin neden olduđu enfeksiyonlar

- Çoklu ilaca dirençli Gram (+) bakteri kaynaklı enfeksiyonlar,
 - **Morbidite ve mortalite yüksek,**
 - **Hasta yönetimi ve enfeksiyon kontrolü maliyetli**

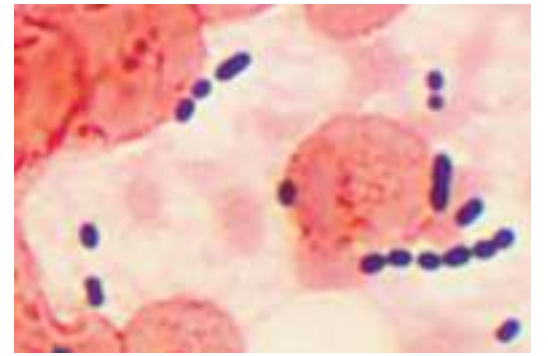
Gram(+) etkenlerde direnç yolları

1. Beta laktamaz
2. Hedef bölgede penisilin bağlayıcı proteinin (PBP) afinite değişikliği
3. Eksojen DNA'nın eldesi veya Doğal PBP genlerinde değişiklik



ENTEROKOKLAR

- Gram (+) kok.
- Ciddi morbidite ve mortalite
- Doğaları gereği birçok antibiyotiğe dirençli
- Tüm klinik izolatların
 - % 80 ila 90'ından ***Enterococcus faecalis*** ve
 - % 5 ila 15'inden ***E. faecium*** sorumlu



Enterokoklar

- Direnç, *E. faecium*
 - *Pbp5* salgılar
 - Düşük bağlanma affinitesiyle ampisilin/penisilin direnci

- Mutasyonla **PBP ve β -laktamaz** enzimlerinin aşırı ekspresyonu, β -laktamlara yüksek direnç söz konusu

Enterokoklar

1970

Ampisilin direnci ve yaygın Vankomisin kullanımı

1990

E.faecium Tn1547 mobil elemanı ve Vankomisin direnci

D-ala- D-
lac

Van .R

Enterokoklar

- MDR bakteri
- *E. faecium*'un tobramisin, kanamisin ve gentamisine karşı ana direnç mekanizması, **aminoglikozid** değiştirici enzimleri (AME'ler) içerir.

- **FQ'lara** karşı yüksek direnç
 - *DNA giraz ve*
 - *Topoizomeraz IV'ün alt birimlerini kodlayan gyrA ve parC geni nokta mutasyonları veya*
 - *NorA-benzeri efluks pompası,*

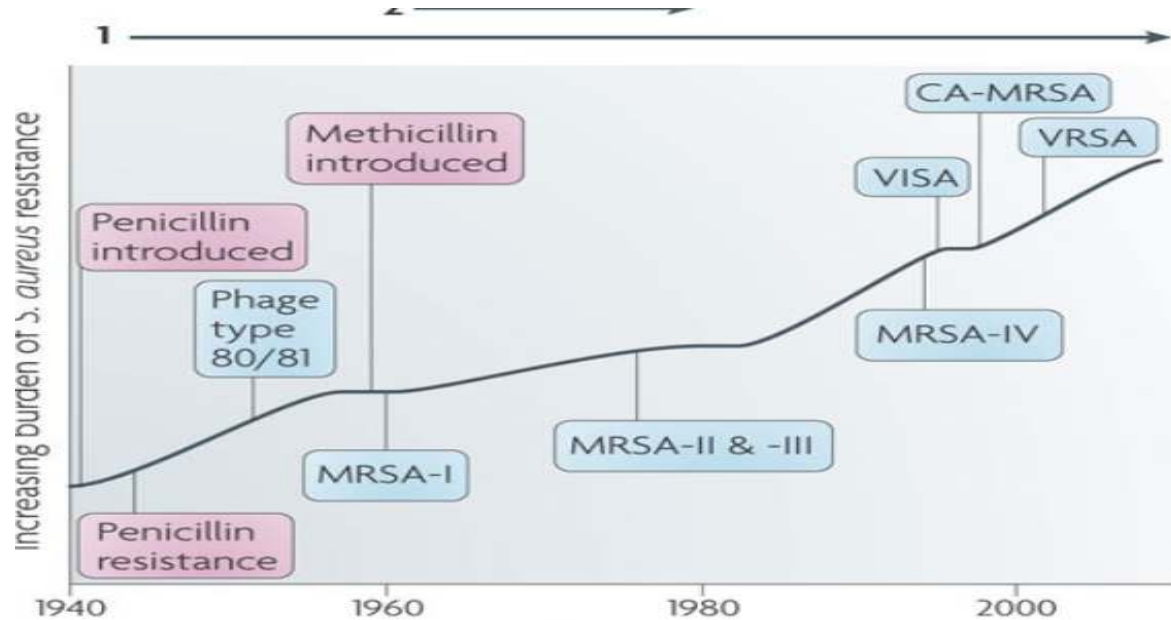
Stafilokoklar

- Her yıl bir milyondan fazla **sağlık hizmetiyle ilişkili ciddi enfeksiyon** olur.
- **MRSA** klinik izolatları
 - **Kan dolaşımı enfeksiyonları** ,
 - **Cerrahi alan enfeksiyonları ve**
 - **Pnömoni gibi enfeksiyonlar**

J. Bacteriol. , 187 (2005) , s. 2426 - 2438

S.aureus ve direnç

- Ortaya çıkan bu direnç, daha yeni anti-stafilokokal antimikrobiyallerin geliştirilmesi ve kullanılmasına yol açtı



S.aureus ve direnç

- S.aureus enfeksiyonlarında direnç
 - 1959 'da **metisilin** geliştirildi. 1961 'de ilk MRSA kökeni bildirildi.
 - 1970'lerin başındaki MRSA'nın (ABD 100 ve ABD 200) hastane klonları ,
 - Bugün 300 klondan fazla klonla dünya çapında salgın
 - SCC tip 1-2-3 Hastane kaynaklı direnç
 - SCC tip 4-5 Toplum kaynaklı direnç

Dweba, C .; Zishiri, OT; El Zowalaty, ME Metisiline dirençli Staphylococcus aureus: Hayvancılıkla ilişkili, antimikrobiyal ve ağır metal direnci. *Infect. İlaç Direnci*. 2018 , 11 , 2497–2509.

Stafilokok ve Vankomisin

- Vankomisin, halen anti-stafilokok tedavinin temel dayanađı
 - ***Renal toksisite,***
 - ***Ototoksisite,***
 - ***Deri reaksiyonları.***



S.aureus ve Vankomisin

- Son yıllarda ek direnç fenotipleri yeni seçenekleri kullanırmak zorunda bıraktı...
 - Linezolid,
 - Tigesiklin,
 - Daptomycin,
 - Quinipristin / dalfopristin (Q / D)
 - 5 SS

Stafilokok menenjit

- Stafilokok menenjitleri ampirik tedavisinde :
- Vankomisin
 - Tedaviye yeterince cevapsızsa **RIF veya ko-trimoksazol** ekle
 - Ancak antibiyotik duyarlılık testi sonucu çıktığında eğer duyarlı ise bir **Beta laktam antibiyotiğe** geç.
- Linezolid de stafilokok menenjitinde iyi bir seçenektir.

Stafilokok Menenjit

- *Seftarolin de menenjitte başarıyla kullanılmıştır.*
- *Seftarolin kullanan 2 olgudan biri Shunt menenjit.*
- *CSF shunt enfeksiyonlarında en sık sebep KNS'dir.*
 - *Shunt enfeksiyonlarında **Vankomisin &RIF** kullanılması önerilmektedir.*

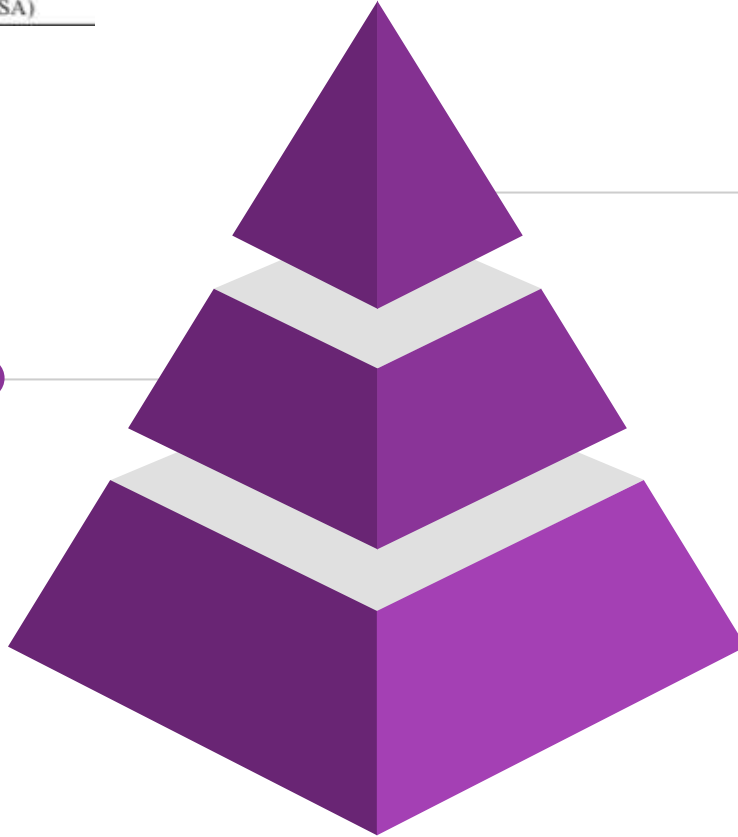
Vankomisin

- *MRSA'da bakterisidal*
- *Minimum inhibitör konsantrasyonların (MİK'ler) “yavaş yavaş” artmasından bu yana 60 yıldan fazla zaman geçti*

<i>Staphylococcus aureus</i> isolates	Vancomycin susceptibility (E-test) MIC		
	≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ (VSSA)	4–8 $\mu\text{g/ml}$ (VISA)	≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ (VRSA)

VISA...VRSA

VISA
4-8 mg/ml
İlk 1996 Japonya
D-ala, D-ala kalınlaşır.

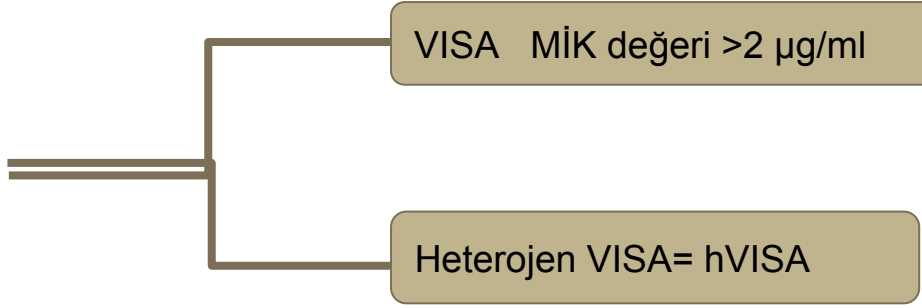


VRSA (2002)
> 16 mg/ml

1 VRE'den kazanılır
Dala- Dlac oluşur

3 Vancomycin Sensitive
Sa < 2 mg/ml

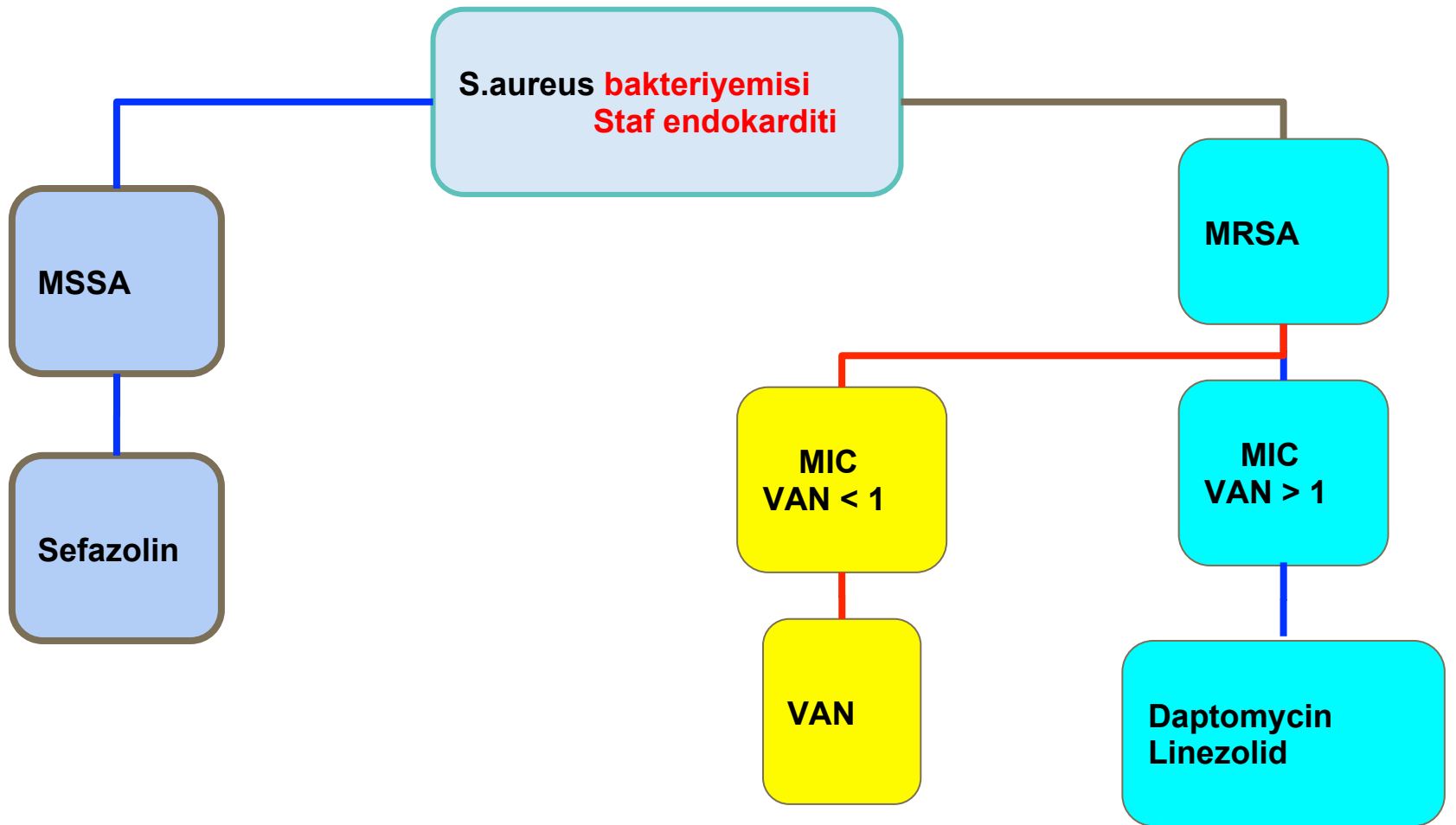
VISA



- Vankomisine duyarlılığı azalmış *S. aureus* suşları, ilk 1996'da Japonya'da izole edildi
 - **Vankomisin-orta duyarlı *S. aureus* (VISA)**
 - CLSI kriterlerine göre
 - **Vankomisine duyarlı** (vankomisin MİK değeri $\leq 2 \mu\text{g/ml}$) kökenlerde bile $10^4 - 10^5$ 'te bir **MİK değeri $< 2 \mu\text{g/ml}$ olan sub-popülasyona** hVISA olarak tanımlanır.
 - MRSA'lar içerisinde hVISA görülme sıklığı **%0,71-65.**

- VISA neden olduğu enfeksiyonların tedavisi sırasında MIC > 8 μ / ml glikopeptit uygun değil.
- **IDSA kılavuzu VISA ve VRSA tedavisi için önerisi:**
 - **Yüksek doz daptomisin & gentamisin,**
 - **Linezolid,**
 - **Yeni beta laktamlar (Seftarolin-Seftobiprol),**
 - **Rifampisin***
 - **Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) gibi alternatifler önerilmektedir.**

* Bu endikasyonlar içinde genellikle RIF önerilmez (Yüksek tb. prevalansı).



Stafilokok bakteriemisine rutin RIF eklensin mi ?

- Hayır.
 - Lancet 2018;391:668

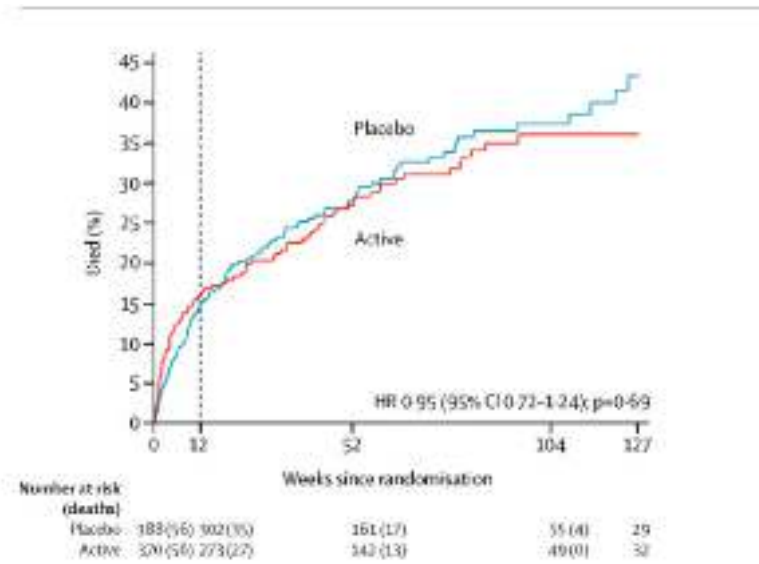


Figure 3 Long-term mortality

Yeni alternatifler



Daptomisin

- Yağ asidi yan zincirli siklik bir **lipopeptit**.
- **Etki mekanizması,**
 - **Ca⁺⁺ iyonlarının varlığında bakteri membranına bağlanır.** Membran hasralandırır.
- **Direnç,**
 - En az **3 farklı proteinde mutasyonla** gelişir.
 - Membranda voltaj farkı artar ve
 - İlacın hedef bölgesine bağlanması azalır.

Daptomisin

- MRSA enfeksiyonlarında (**pnömoni dışında**) vankomisine iyi bir alternatif
- Vankomisine klinik yanıtızsızlık veya renal toksisite durumunda **vankomisine alternatif**.
- MIC > 2 µg / mL Stafilokok endokarditlerinde daptomycin uygun seçenek.
- **Bakteremi ve endokarditte** ruhsatlı.

- Dirençli Gram + enfeksiyonlarda bir Beta laktamla ya da ko-trmx ile kullanılabilir

Vankomisine az duyarlı kökenler ve daptomisin !

- Klasik vaka kontrollü çalışma, **MRSA'ya bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları için vankomisinden iyi sonuçlar.**
- Bununla birlikte bazı klinisyenler,
 - SABE ve şiddetli invazif enfeksiyonlarda daptomisin dozu > **6 mg/ kg/gün önerilmekte.**
 - **Sorun, daptomisine bağlı açık kas toksisitesidir**
 - **Kas enzimlerinde bir miktar yükselme görülebilir.**

Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al.: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. *N Engl J Med.* 2006; **355**(7): 653–65

olland TL, Raad I, Boucher HW, et al.: Effect of Algorithm-Based Therapy vs Usual Care on Clinical Success and Serious Adverse Events in Patients with Staphylococcal Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; **320**(12): 1249–58.

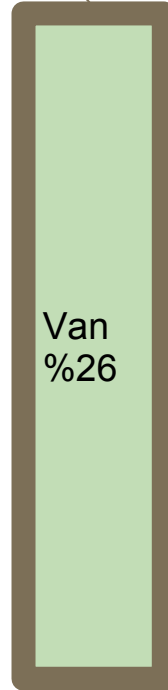
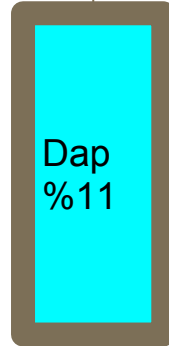
MRSA bakteremisi ve endokarditi; vanko vs daptomisin

- S. aureus bakteremili
 - **124 hastada daptomisin VS 122'si vankomisin & gentamisin**
- **Tedavi bittikten sonra 42 gün sonra başarı**
 - **Daptomisin alan 53/120 (% 44,2) vs 115 hastanın 48'ine (% 41,7)**
 - **Sonuç:** Daptomisinin vankomisinden aşağı değil

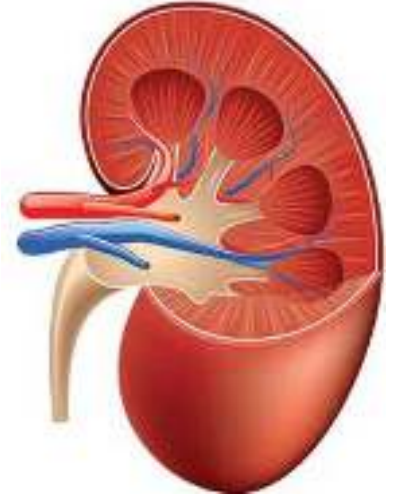
Böbrek: D vs V***

- **Sonuçlar:** Daptomisin (6mg/kg/gün),
- S. aureus bakteriyemi ve sağ taraf endokarditinde klasik tedaviden aşağı değil. (ClinicalTrials.gov numarası, [NCT00093067](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00093067))

(P = 0,004).



Renal Fonk. boz



Oksa-zolidinonlar; Linezolid / Tedizolid

- Bakteriyostatik
- Bakteri ribozomun 23S alt biriminine bağlanır ve protein sentezini bozar.
- Direnç, bağlanma sahasında **tek nükleotid mutasyonunu** sonucu
- Spektrumu: MRSA/MSSA, enterokoklar ve streptokoklar

Draenert R, Seybold U, Grützner E, Bogner JR. Novel antibiotics: Are we still in the pre-post-antibiotic era? 43:145-51. doi: 10.1007/s15010-015-0749-y.

Foster, T. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Status and prospects. *FEMS Microbiol. Rev.* **2017**, 41, 430–449.

Line-zolid

- MRSA kaynaklı kan dolaşımı ve AC enfeksiyonlarında **vankomisine iyi bir alternatiftir.**
- **DYDE** linezolid vs vankomisin (%85'e karşı %83) (P>0.05).
- Böbrek yetmezliğinde ve hemodiyaliz uygulamasında **doz ayarına gerek yok.**
- 5 yıllık (2011–2015) değerlendirmede 3031 *S. aureus* kökeninde linezolid duyarlılığı **% 99,9' duyarlı**

Tedizolid

- Sentetik bir oksazolidinon.
- DYDE tedavisi için onaylı (2014)
- MRSA, linezolid dirençli MRSA ve VRE'ye karşı aktif.
- *in vitro* anti-MRSA gücü linezolide göre **2-8 kat** daha fazla

Tedizolid Fosfat

- Genel olarak iyi tolere edilir.
 - Tedizolid kollarında **yüksek düzeyde KC enzimlerine işaret etmekte** (% 28.5)
 - **Miyelotoksik**
 - **Pahalı.**
-
- Linezolide göre daha az **GIS ve kemik iliği baskılanması**
 - **En sık yan etkisi: Bulantı (%8) , baş ağrısı (%6) , ishal (%4)**
 - **Trombositopeni, nöropati ve optik nöropati** gibi ciddi yan etkiler.

- ESTABLISH-1 (Oral)
- ESTABLISH-2 (IV)

332
2x600 mg Linezolid,
IV
10 gün

Başarı
%83

666 DYDE hastası

- 6 gün tedizolid oral vs oral 10 gün linezolid
- ESTABLISH-2 ise intravenöz-oral geçişle karşılaştırmıştır.

$p > 0.05$

334
200mg Tedizolid
IV
6 gün

Başarı
%85

- Tedizolit DYDE'da linezolit'ten aşağı değil

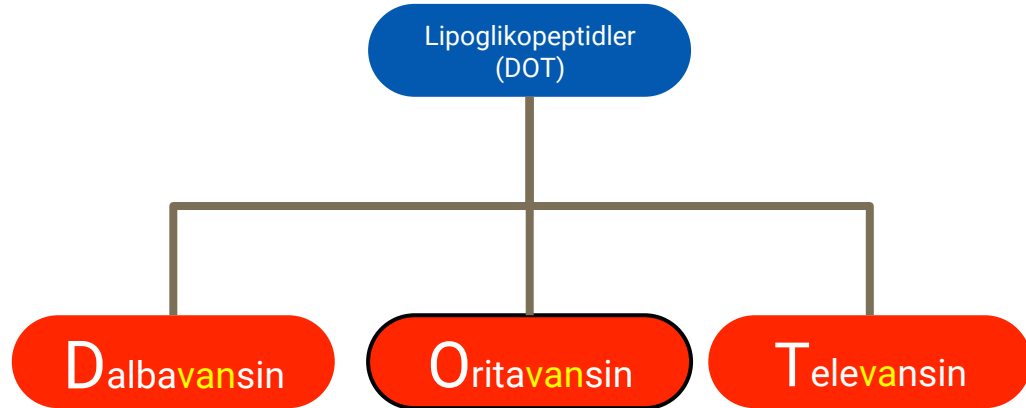
Tedizolid Fosfat

- DYDE **tedizolid** vs **linezolid**
- Erken klinik yanıt oranı sırasıyla% **79.6** ve% **80.5** ($P>0.05$).
 - Tedizolid, linezolid kadar iyi tolere edildi.

Tedizolid

- E.faecalis (S), (VRE)
- E.faecium (S), (VRE)
- S.aureus (MSSA), (MRSA)
- S.epidermidis
- CoNS
- Viridans ve Beta hemolitik Streptokoklar
- Pnömonokoklar
- Dirençli (INH&RIF) M.tuberculosis kökenlerine de etkin
- Günde 200 mg IV , 6 gün ve

LIPOGLIKOPEPTIDER



- Yeni ilaçlar.
- Vankomisin gibi bakterisidal aktivite
- d-alanin- d-alanin'e bağlanıp transpeptidasyonu ve hücre-duvarı oluşumunu önler.

Dalbavansin

- Dalbavancin, teikoplanin iskeletinin kimyasal modifikasyonu.

ETKİLİ : MRSA ve CoNS, Vankomisine sens. *E. faecium*

ETKİSİZ: VRE'ye ve VRSA aktif değil,

- DYDE tedavisi için onayladı.
- Yarı ömür çok uzun
- Fiyat çok yüksek.

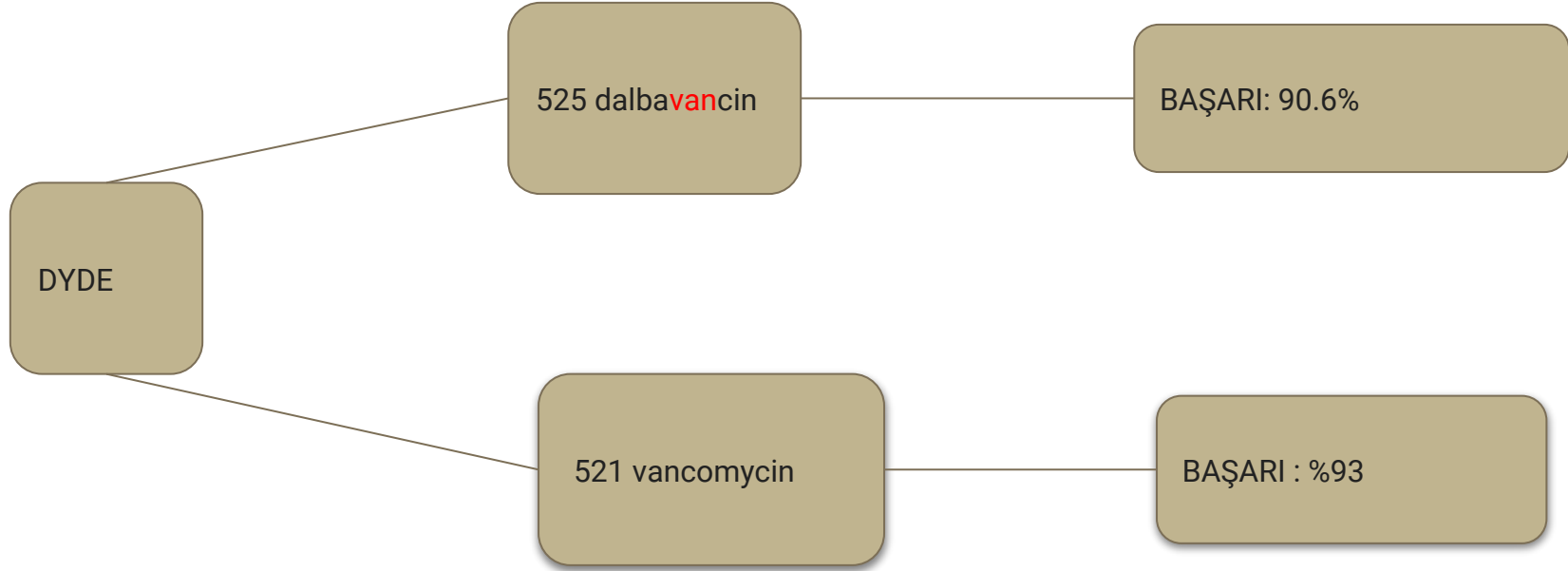
Dalbavansin

- MSSA,
- MRSA
- Metisillin-resistant - Vancomycin-intermediate susceptible staphylococci
- *S. pneumoniae*,
- *E. faecium* ve *E. faecalis*,
- Anaerob gram (+) kok ve basiller (*Clostridium* sp)

Dalbavansin

- Dalbavancin (1500 mg)
- Yarı ömrü : 346 saat ... (1 hafta 168 saat 2 hafta 336 saat)
- 1. gün 1000 mg.....8 gün 500 mg :)
- Oldukça pahalı :(, ama **erken taburcu ile** maliyet/etkin olabiliyor.
- Miyopati yapabiliyor:(**Statinlerle kullanma !**)

DISCOVER I ve II Çalışması



- Karaciğer enzimleri, dalbavancin grubunda daha sık yükselmiştir

Dalbavansin ve endokardit !

- Endokarditte dalbavansinin potansiyel bir ilaç, ancak olgu sayısı az.
- MRSA endokarditli olan hastada **4 haftalık dalbavansin** başarısız oldu .
 - 27 yaş hamile kadın triküspit endokarditi
 - Dalbavansin tedavisinden 2 hafta sonra halen bakteriyemik



- Steele JM, et al.: Unsuccessful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with dalbavancin. *J Clin Pharm Ther.* 2018; **43**(1): 101–3.
- Deck DH,, et al.: Single-Dose Oritavancin Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: SOLO Trial Efficacy by Eron Severity and Management Setting. *Infect Dis Ther.* 2016; **5**(3): 353–61

Oritavansin

- **Vankomisin** türevi.
 - 1200-mg oritavancin, tek doz...
 - DYDE onaylı.
 - **Uzun yarı ömre sahip**
 - **Haftalık** verilebilir.
 - Serum yarı ömrü **245 saat**.
 - Böbrek yetmezliğinde doz ayarına gerek yok.
 - Hem dalbavansin ve oritavansin, **hetroresistant S. aureus için çok düşük MİK'e sahip** .
-
- Corey G.R. **Single-dose oritavancin versus 7–10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study.** *Clin Infect Dis.* 2015; **60**: 254-262

Oritavansin

- **Oritavancin** DYDE' vankomisinden daha aşağı değil. (SOLO 1 ve 2)
- Osteomyelit ve apse gelişimi **oritavansin grubunda olumsuzluk** (5/285 vs 0/296) rapor edildi.
- Fiyat önemli bir dezavantaj :((
- Oritavansin ile tedavi edilen hastalarda **transaminaz yükselmeleri** sıklı.
- Oritavancin, sitokrom P450 sistemi üzerinde etkiye sahiptir;
 - **warfarin ile birlikte uygulanırsa kanama riski**
 - **PTT 5 güne kadar uzatabilir**

Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, *et al.*: Dalbavancin as Primary and Sequential Treatment for Gram-Positive Infective Endocarditis: 2-Year Experience at the General Hospital of Vienna. *Clin Infect Dis.* 2018; **67**(5): 795–8

Televansin

- Vankomisinden türetilen bir lipoglikopeptiddir
- Stafilokoklara oldukça aktif.
- DYDE tedavisi için, başarı oranı% 90, ancak yalnızca IV infüzyonu var.
- **Nefrotoksik**, orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda artan mortalite için **uyarı** yayınlandı.
 - **Uyarılar,**
 - Uzamış QT aralığı,
 - Aşırı duyarlılık reaksiyonu.
 - Protrombin, APTT süresinde uzama

Sefalosporinler

5. kuşak Sefalosporinler

- 5. kuşak sefalosporinler ,
 - Ceftaroline ve Ceftobiprol anti-MRSA aktivite
- Belirli Gram-negatif etkinliği olmasına rağmen, bu ilaçlar anti-Gram-pozitif etkinlikleri için onaylandı .
- Her ikisi de pahalı :(

Seftarolin fosamil

- Ceftaroline fosamil **ön-ilaç** ,
- *in vivo* **aktif metabolit ceftaroline** döner.
- PBP2a'ya bağlanır. (MRSA,MRSE, hVISA, VISA, VRSA)
- BOS geçişi < %10.
- 600 mg 2x1 IV
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekli.
- **Toplumdan edinilmiş pnömonide**
 - **2 çok merkezli faz III RCT** gerçekleştirildi (Focus I v e II)
 - Burada seftarolinin **seftriaksona göre** daha etkin. :)

Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 36 (2017), pp. 343-350
Antimicrob Agents Chemother, 58 (2014), pp. 6668-6674
Antimicrob Agents Chemother, 66 (Suppl 3) (2012), pp. 1190-1193
Antimicrob Agents Chemother, 59 (2015), pp. 1922-1932
J Antimicrob Chemother, 71 (2016), pp. 2010-2023

Ceftarolin bir alternatif mi ? (CANVAS 1 ve CANVAS 2 çalışması)

- DYDE tedavisine 3. gün cevabı:
 - Seftaroline **74.0% (296/400)** ve
 - vankomisin **66.2% (263/397)** olarak ölçüldü.
- **Seftarolin, DYDE için vankomisin kadar etkin**

- Ancak seftarolin > 7 gün maruziyetle ciddi miyelotoksik etkili.
 - %21 reversible nötropeni
 - %9 Coombs testi ++

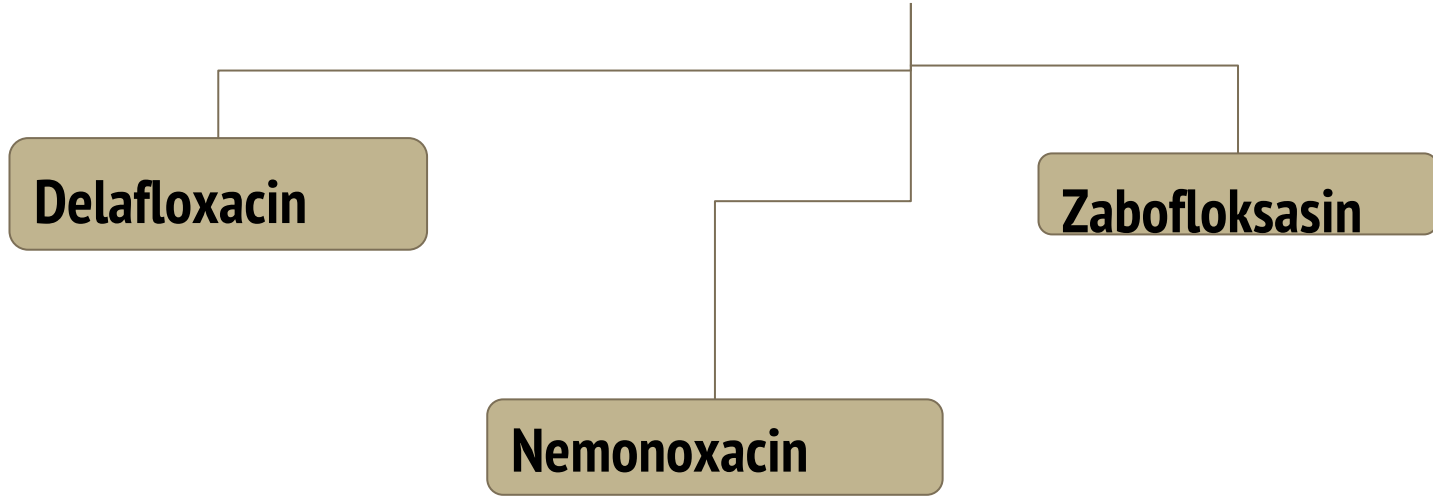
CEFTAROLİN

- **MRSA** suşlarında seftaroline düşük ve yüksek seviyeli direnç var
- Hiç maruz kalmayan coğrafi bölgelerde bile **MRSA**'larda direnç var .
- Uzun dönemli alternatif olabilecek mi? :(((

Seftobiprol

- Ceftobiprole 14 Avrupa ülkesinde onaylı.
- ABD FDA ve EMA tarafından hala onaylanmadı.
- Böbrek yetm. doz ayarı gerekli
- DYDE onaylı
- Ventilatörle ilişkili olmayan HAP için linezolidten aşağı değil

Yeni Kinolonlar



Delafloxacin

- **Delafloxacin (Baxdela ®),**
 - MRSA,
 - *Enterococcus faecalis*
 - Hücre içi patojenler
 - *Chlamydophila pneumoniae* ,
 - *Mycoplasma* spp. ve
 - *Legionella* spp.

- Delafloksasinin **DYDE** tedavisi için vankomisin & aztreonam kadar etkili

Nemonaxacin

- Topl Kök pnömonide onaylandı.
- Pnömonide 750 mg oral dozu levofloksasin ile eŐ etkinlikte

- **Olumsuz**
 - **QTc aralığı uzaması**
 - **Miyelotoksisite**

Zabofloksasin

- Oral kinolon
- Gram (+) lere moksifloksasinden daha aktif
- Faz III çalışma; **KOAH alevlenmesinde** zabofloksasin ve moksifloksasin eşdeğer

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015; **10**: 2265-2275

Eskilerden alternatifler

- Hastane ve toplum kaynaklı MRSA'da VISA ve VRSA'nın artması **diğer antibiyotiklerin (trimetoprim-sülfametoksazol ve tetrasiklinler)** arranmasına yol açmıştır.
- Klinik olarak **sülfametoksazol** monoterapide kullanılmaz.
 - Trimetoprim direnci, inhibisyona duyarlı olmayan DHFR enzimlerini kodlayan *dfrA* geninin edinilmesinden kaynaklanmaktadır [27 , 30 , 31].
- **Fusidik asit**, *S. aureus* cilt enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan topikal bir preparat.
 - Bu antibiyotiğe direnç, kromozomal *fusA* genindeki mutasyon ve *fusB'nin* alınmasıyla ortaya çıkar.
- **Fusidik asit ve rifampisin monoterapisi hızlı tek mutasyona** neden olur.

Eski alternatifler

- **Klindamisin** MRSA'ya, özellikle TK-MRSA'ya karşı kullanılır.
 - Klindamisin direnci, bakteriyel ribozomun 23S alt birimindeki bir adenin kalıntısının metilasyonunu kodlayan **erm** genlerinden olur .
- **Aminoglikozitler**, antistafilokokal penisilin veya vankomisinle kombinasyon halinde **endokardit** gibi stafilokok enfeksiyonlar için kullanılır.
 - Aminoglikozidlerin enzimatik modifikasyonuna bağlı olarak direnç gelişmiştir

Fosfomisin

- İdrar yolu enfeksiyonlarının **kısa süreli tedavisinde** kullanılmaktadır.
 - S.aureus, pnömokok, enterokok enfeksiyonlarında kullanılabilir.
 - Stafilokoklara karşı **mükemmel aktiviteye** sahip.
 - İdrarda iyi konsantrasyon ancak her dokuda değil.
 - Diğer anti-stafilokokal ajanlar ile kombine edilebilir .
 - Derin dokulardaki stafilokok enfeksiyonlarında **monoterapide kullanılmamalı.**

Streptococcus Pneumoniae- Penicillin-non-Susceptible

- *S. pneumoniae* (PRSP) 1965 yılına kadar penisilin duyarlı...
- Penisilin direncine ek olarak, **eritromisin ve TMP-SMX** dirençli pnömokoklar yaygın
- 3 veya daha fazla antimikrobiyal sınıfına direnç, **MDR pnömokok** olarak adlandırılıyor.

Pnömonokok

Penisilin duyarlılığı

- <0.06 mg/L *duyarlı* **>2 mg/L dirençli**
- MENENJİTTE : 0.06 mg/L $<$ veya **>0.06 mg/L dirençli**
- En dirençliler **6,14,19,23 kökenleri**

Prp menenjiti

- Bu durumda **kloramfenikol** bir alternatif olabilir mi ?
- Elde edilen sonuçlara göre cevap **hayır**
 - KF kullanılan çocuklarda kötü sonuçlanma ve
 - Sekel daha fazla
- Bu durumda **CRO monoterapisi** bir alternatif olabilir mi ?
 - 2011-2012 Amerika'da birçok CRO dirençli kökenler gösterilmiş
 - Eğer 3. kuşak sefalosporinlere direnç yoksa sorun yok .
 - Ancak **direnç varsa CRO monoterapide kullanılmaz**

Prp menenjitleri Türkiye

- Bir bölgede çok menenjit yerinde tek başına seftriakson kullanabilmek için pnömokoklar da 3 kuşak sefalosporin direncinin %1'in altında olması gerekir
- Türkiye'de dirençli pnömokok menenjit sefalosporinler tek başına kullanılabilir mi?
 - Hayır

Table 5.18 Percentages of resistance for *S. pneumoniae* among blood and CSF isolates in Turkey, 2017

Antibiotic Group ¹	<i>S. pneumoniae</i>	
	n	Resistance (%)
Penicillin G/AM	273	46
Ceftriaxone/cefepime (CR)	161	0
Ceftriaxone/cefepime (CR)	187	33
Ceftriaxone/cefepime (CR)	154	0
Ceftriaxone/cefepime/cefepime (CR)	188	49
Ceftriaxone/cefepime/cefepime (CR)	200	33
Nothing added (N/A)	196	0

¹ Some cephalosporins given in combination with penicillin. A few isolates were resistant to both penicillin and ceftriaxone. ² Isolates resistant to both penicillin and cefepime. ³ Isolates resistant to both penicillin and cefepime. ⁴ Isolates resistant to both penicillin and cefepime. ⁵ Isolates resistant to both penicillin and cefepime. ⁶ Isolates resistant to both penicillin and cefepime. ⁷ Isolates resistant to both penicillin and cefepime. ⁸ Isolates resistant to both penicillin and cefepime. ⁹ Isolates resistant to both penicillin and cefepime. ¹⁰ Isolates resistant to both penicillin and cefepime.

Prp menenjit

- Tek başına **vankomisin** kullanılabilir mi ?
 - 11 vaka içeren bir seriyle **8 vakada tekrar** gözükmüş
 - özellikle steroid kullanan hastalarda vankomisin BOS geçişi oldukça kötü
 - Normal şartlar altında dahi vankomisin BOS'a iyi geçmiyor
 - Verilere göre vankomisin pnömokok menenjitinde tek başına kullanılmaz.

PrP diğer alternatifler ?

- **Meropenem** penisilin rezistan pnömokok menenjitlerinde onaylanmıştır
- 3 aydan daha büyük çocuklar kullanabilir

- 258 vakalık bir seride meropenem ve sefotaksim karşılaştırılmış ve iki ilaç arasında klinik ve bakteriyolojik fark rastlanmamıştır

2019 S.aureus (UHESA)

ımı, 2019.

Antibiyotik	Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Eritromisin	145	361	40.17
Klindamisin	140	417	33.57
Levofloksasin	85	248	34.27
Linezolid	5	283	1.77
Oksasilin	121	205	59.02
Rifampin	29	76	38.16
Sefoksitin	103	169	60.95
Siprofloksasin	100	366	27.32
Vankomisin	0	331	0.00
Kinupristin-dalfopristin	2	25	8.00
Daptomisin	10	149	6.71

VRE

Antibiyotik	Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Ampisilin	783	859	91.15
Gentamisin	341	489	69.73
Linezolid	25	813	3.08
Teikoplanin	222	807	27.51
Vankomisin	222	873	25.43

Ne yapalım ?

1. Antibiyotik kullanımını olabildiğince çabuk durdurmak için yeni ve hızlı teşhis testlerini teşvik et.
2. Eski antibiyotiklere direnç gelişimini engelleyecek stratejiler belirle.
3. Akılcı antibiyotikler kullan
4. Yeni ilaçlar için daha iyi yatırımları teşvik edin ve mevcut olanları iyileştir.