



10 SORUDA PNÖMONİ TEDAVİSİ, 5 NEDEN 1 KANIT

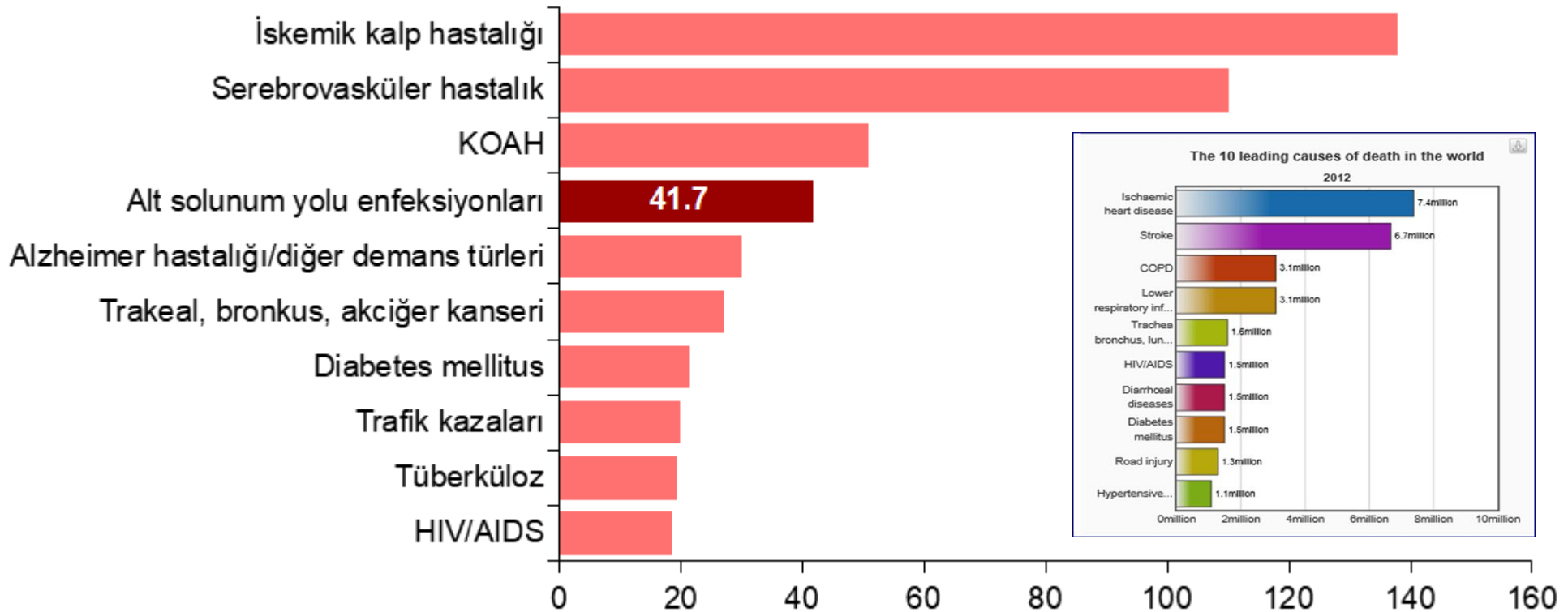
Prof. Dr. İftihar KÖKSAL
Acıbadem Ünv. Tıp Fak. Atakent Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İSTANBUL

26 Mayıs 2022, EKMUD 2022

Pnömoni dahil alt solunum yolu enfeksiyonları, tüm dünyada ölümün başlıca nedenidir.¹

Tüm dünyada ölümün başlıca 10 nedeni, 2013

Yaş standardize ölüm oranı (100.000 kişi başına)

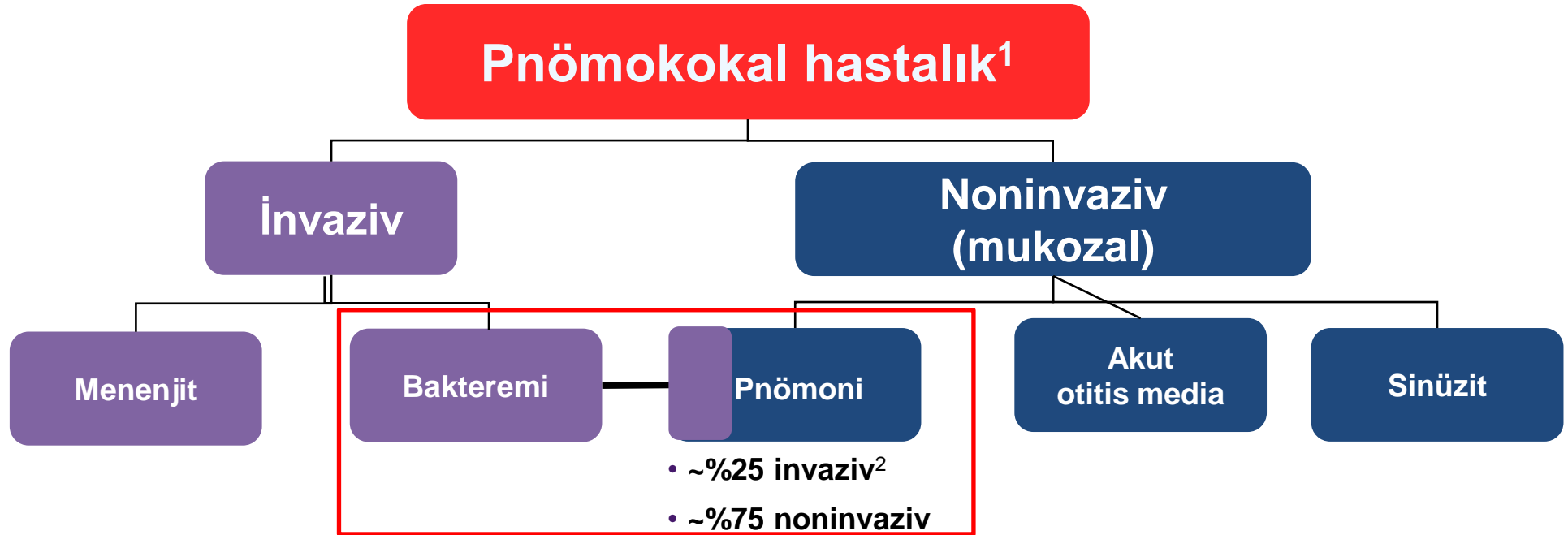


Pnömonokokal pnömoni, 2013 yılında alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı ölümlerin yaklaşık %22'sinden sorumlu olup, alt solunum yolu enfeksiyonuna bağlı ölümlerin başlıca nedeni idi.

AIDS, edinilmiş immün yetmezlik sendromu; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; HIV, insan immün yetmezlik virüsü.

1. Naghavi M, et al. Lancet. 2015;385:117–71. Figure adapted from Naghavi et al.¹

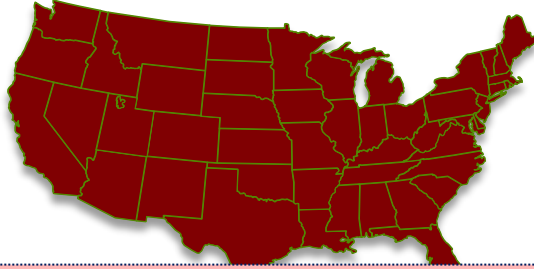
Pnömonokokal hastalık, invaziv ve noninvaziv (mukoza) hastalık olarak iki grupta incelenebilir



- Noninvaziv formlar, invazive dönüşebilir (örn. baktereminin eşlik ettiği pnömoni)¹
- Hastalığın şiddeti ve invazivliği, serotipe göre değişir.³

Pnömoni* Mortalite Oranları

**Amerika (2010):
49,597 ölüm¹**



**Japonya (2004):
95,534 ölüm²**



Türkiye (2004)

% 1 - 60(ölüm nedenleri arasında 5.sırada)



*Tüm nedenlere bağlı pnömoni

1. Centers of Disease Control and Prevention. Pneumonia. <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/pneumonia.htm>. Updated April 5, 2013. Accessed December 18, 2013. 2. Ministry of Internal Affairs and Communications. Vital Statistics; Table 2-32. <http://www.stat.go.jp/english/data/chouki/02.htm>. Updated 2008. Accessed December 18, 2013. 3. Office for National Statistics. Mortality Statistics: Deaths Registered in 2011; Table 5.10. <http://www.ons.gov.uk/ons/publications/re-reference-tables.html?edition=tc%3A77-277727>. Accessed December 18, 2013. 4. Australian Bureau of Statistics. <http://abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/0/1CFA8B66386B6C04CA2579C6000F7030>. Updated March 14, 2013. Accessed December 18, 2013.

Türk Toraks Derneği, Pnömoni Tedavi Uzlaşı Raporu, 2009, Cilt 10 , Ek 9 ,

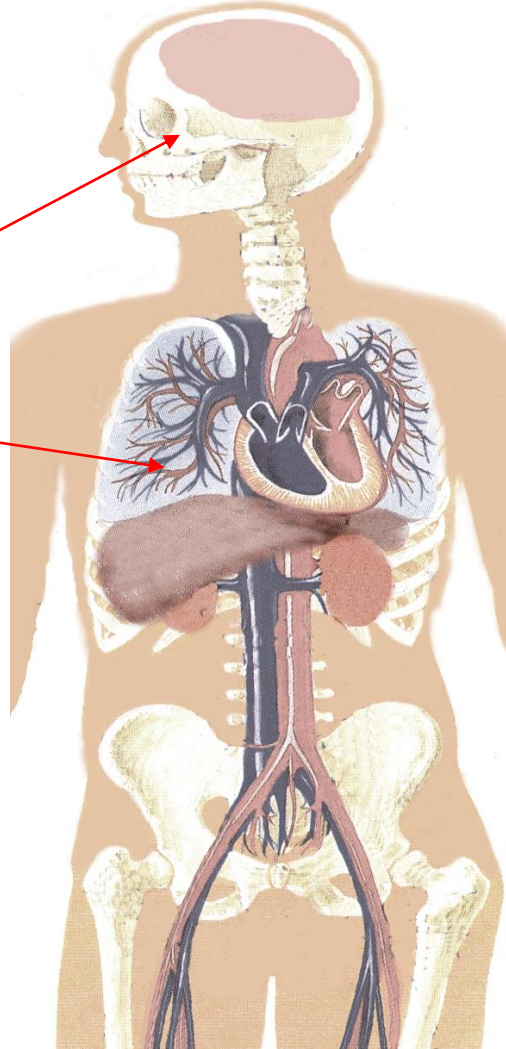
TC Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü ve Başkent Üniversitesi Ulusal Hastalık Yüklü ve Maliyet Etkinlik Projesi sonuçları, Aralık 2004

Solunum Yolu İnfeksiyonu Etkenleri

- *S.pneumoniae*
- *H.influenzae*
- *M.catarrhalis*
- *Stafilokoklar*
- *Atipik bakteriler*

Solunum sistemi

- Komorbit durumlar ve hastalıklar
- Mevsimsel özellikler



Etiological agents of community-acquired pneumonia in adult patients in Turkey; a multicentric, cross-sectional study

İftihar KÖKSAL¹, Tevfik ÖZLÜ², Özlem BAYRAKTAR¹, Gürdal YILMAZ¹, Yılmaz BÜLBÜL², Funda ÖZTUNA², Rahmet ÇAYLAN¹, Kemalettin AYDIN¹, Nurgün SÜCÜ¹, *TUCAP Çalışma Grubu³

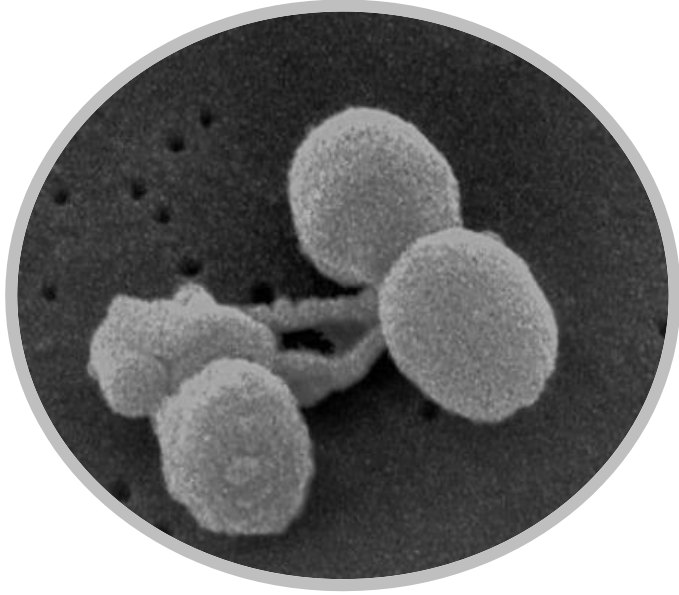
- Ülke genelinde sekiz üniversite hastanesinin katıldığı prospektif, çok merkezli çalışma
- Bu çalışmanın özellikle alt solunum yolu infeksiyonlarında etken izolasyonunu esas alması ve atipik/viral etkenlerin çalışılması nedeniyle yüksek oranda etyolojik tanıya ulaşılabilmıştır

Table 2. Distribution of etiological agents in 218 patients with CAP.

Microorganism	Number (%)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	32 (14.7)	[19.2]*
<i>Haemophilus influenzae</i>	13 (6.0)	[7.8]*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (3.7)	[4.8]*
<i>Streptococcus</i> spp.	5 (2.3)	[3]*
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5 (2.3)	[3]*
<i>Escherichia coli</i>	4 (1.8)	[2.4]*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (1.8)	[2.4]*
Other gram-negative	4 (1.8)	[2.4]*
Other gram-positive	3 (1.4)	[1.8]*
Atypical pathogens	44 (20.2)	[26.3]*
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	30 (13.8)	[18]*
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	9 (4.1)	[5.4]*
<i>Legionella pneumophila</i>	5 (2.3)	[3]*
Viral pathogens	45 (20.6)	[26.9]*
Respiratory syncytial virus	22 (10.1)	[13.2]*
Parainfluenzae virus	11 (5.0)	[6.6]*
Influenzae virus	10 (4.6)	[6]*
Coxsackie virus	2 (0.9)	[1.2]*
No etiology determined	81 (37.2)	
Total	218 (100)	

TÜRKİYE DİRENÇ VERİLERİ

Streptococcus pneumoniae



- Nazofarenkste kolonize olan bir insan patojeni ¹
- Organizma bir polisakkarit **kapsüle** sahip^{1,2}
 - Serotiplerin tanımlanması
 - Virülans faktör olarak fonksiyonlar
 - Aşıların hedefi
- En az 90 serotip belirlenmiş^{1,2}
 - Serotiplerin patojenitesi eşit değil
 - 10 serotip - %62 invaziv hastalık
- *S. pneumoniae*'da antibiyotik direnci global sorun ^{1,2}
 - Antibiyotik direnci içeren serotipler
 - 6A, 6B, 9V, 14, 15A, 19A, 19F ve 23F^{3,4}

1. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Atkinson W, et al, eds. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 12th ed., second printing. Washington, DC: Public Health Foundation; 2012:233–48. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pneumo.pdf>. Accessed March 2015. 2. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/immunization/diseases/pneumococcal/en/> Accessed March 2015. 3. Linares J, et al. Clin Microbiol Infect 2010;16:402–10. 4. Kim SH, et al. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:1418–26.

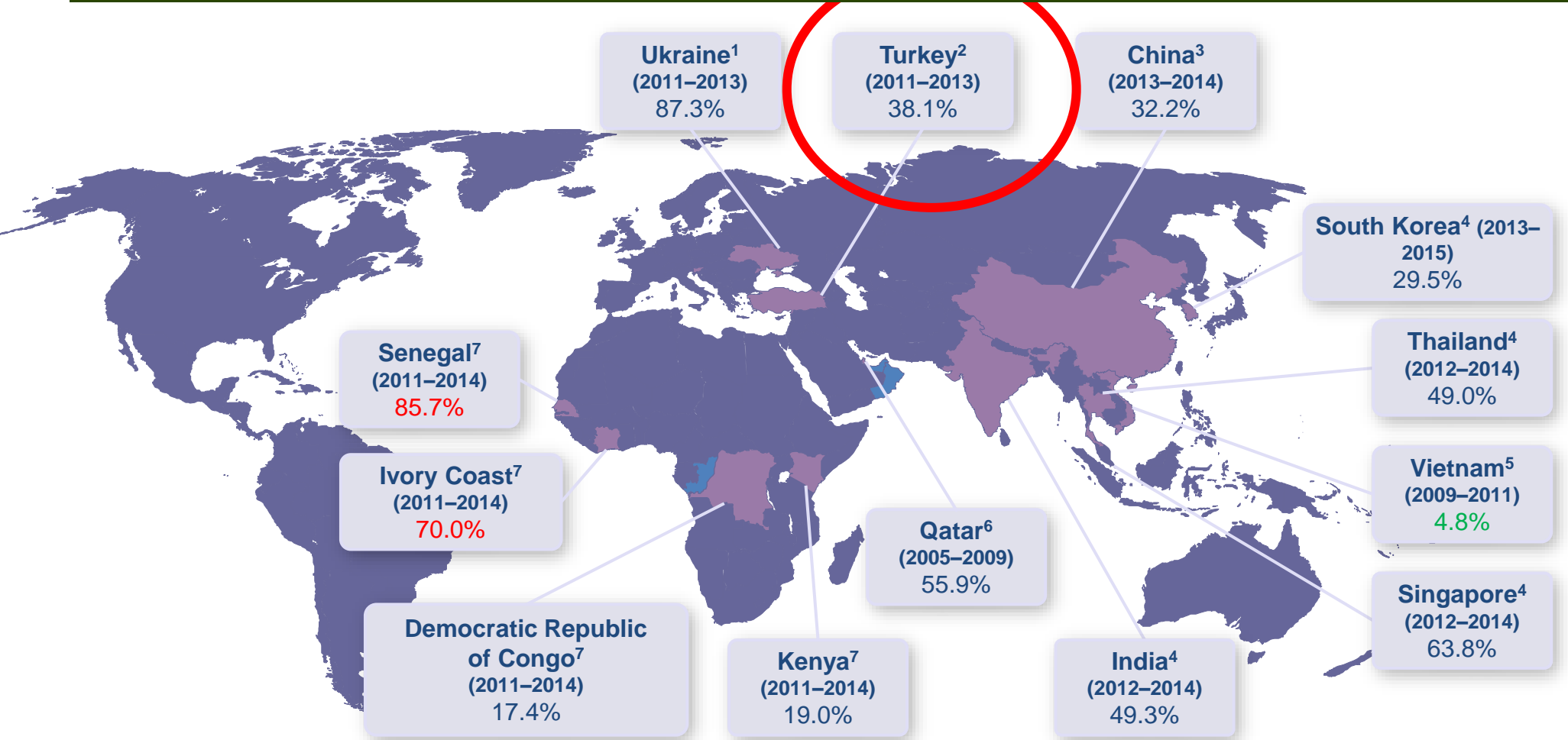
Serotipin Önemi

- **Kapsül**
 - Konağın immun yanıtına karşı koruma
- **Serotip prevalansı**
 - Coğrafi bölge
 - Antibiyotik kullanım politikaları
 - Yaş
 - Yaşa bağlı değişen kronik hastalıkları
 - Ülkelerde kullanılan aşı stratejileri
 - Zamana bağlı olarak değişim
 - Sosyoekonomik koşullar

Antimikrobiyal Direnç

- Penisilin ve diğer antibiyotiklere direnç giderek artmakta
- İnvaziv izolatlarda antibiyotiklere daha duyarlı iken invaziv olmayanlar daha dirençli
- Penisilin düşük MİK değeri olanlar izolatlar diğer antibiyotiklere hassas
- MİK değeri arttıkça diğer antibiyotiklere direnç artmakta

Ülkelere göre *S pneumoniae*'nin Penisilin Duyarlılığı¹⁻⁷



1. Feshchenko Y, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(suppl 1):i63-i69. 2. Soyletir G, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(suppl 1):i71-i83. 3. Hu F, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(suppl 1):i33-i43. 4. Torumkunev D, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(suppl 1):i3-i19. 5. Van PH, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(suppl 1):i93-i102. 6. Elshafie S, et al. *Infect Drug Resist.* 2016;9:153-160. 7. Kacou-Ndouba A, et al. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(suppl 1):i21-i31.

An Update on Invasive Pneumococcal Antibiotic Resistance in Turkey, 2008

Türkiye'deki yerel çalışmalardan kümülatif pnömokokal beta-laktam olmayan antibiyotik direnç oranları

Antibiyotiğin Adı	Direnç Oranı	Antibiyotiğin Adı	Direnç Oranı
Trimetoprim-sulfametoksazol	%39	Kloramfenikol	%5
Tetrasiklin	%19	Rifampisin	%2
Eritromisin	%18	Levofloksasin	%2
Azitromisin	%18	Moksifloksasin	%0
Klaritromisin	%10	Gemifloksasin	%0
Ofloksasin	%13	Telitromisin	%0
Klindamisin	%9	Vankomisin	%0

Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2002–09 in Turkey

D. Torumkuney^{1*}, D. Gur², G. Soyletir³, N. Gurler⁴, Z. Aktas⁴, B. Sener², A. Tunger⁵, G. Bayramoglu⁶, I. Koksal⁶,
A. N. Yalcin⁷, Y. Tanriver⁸, I. Morrissey⁹ and K. Barker¹

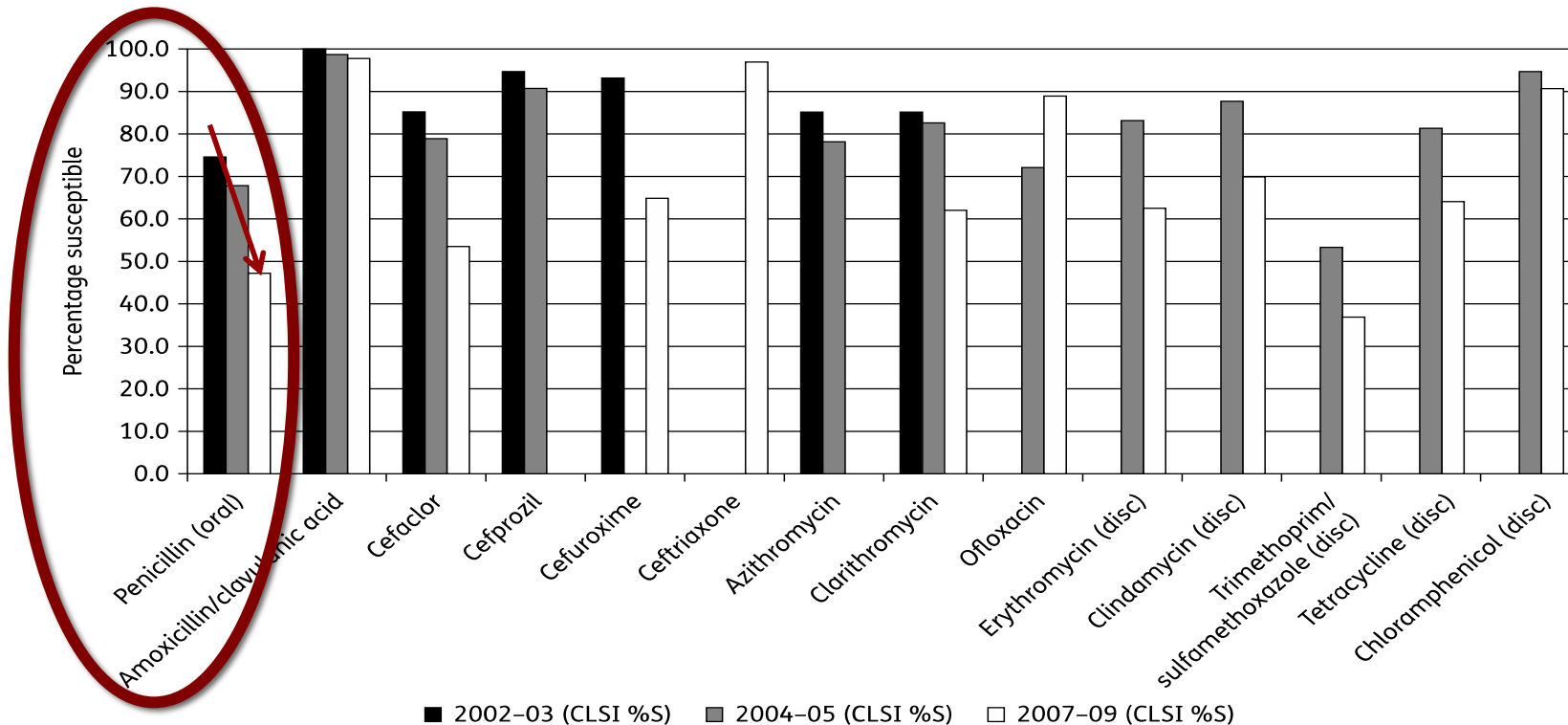
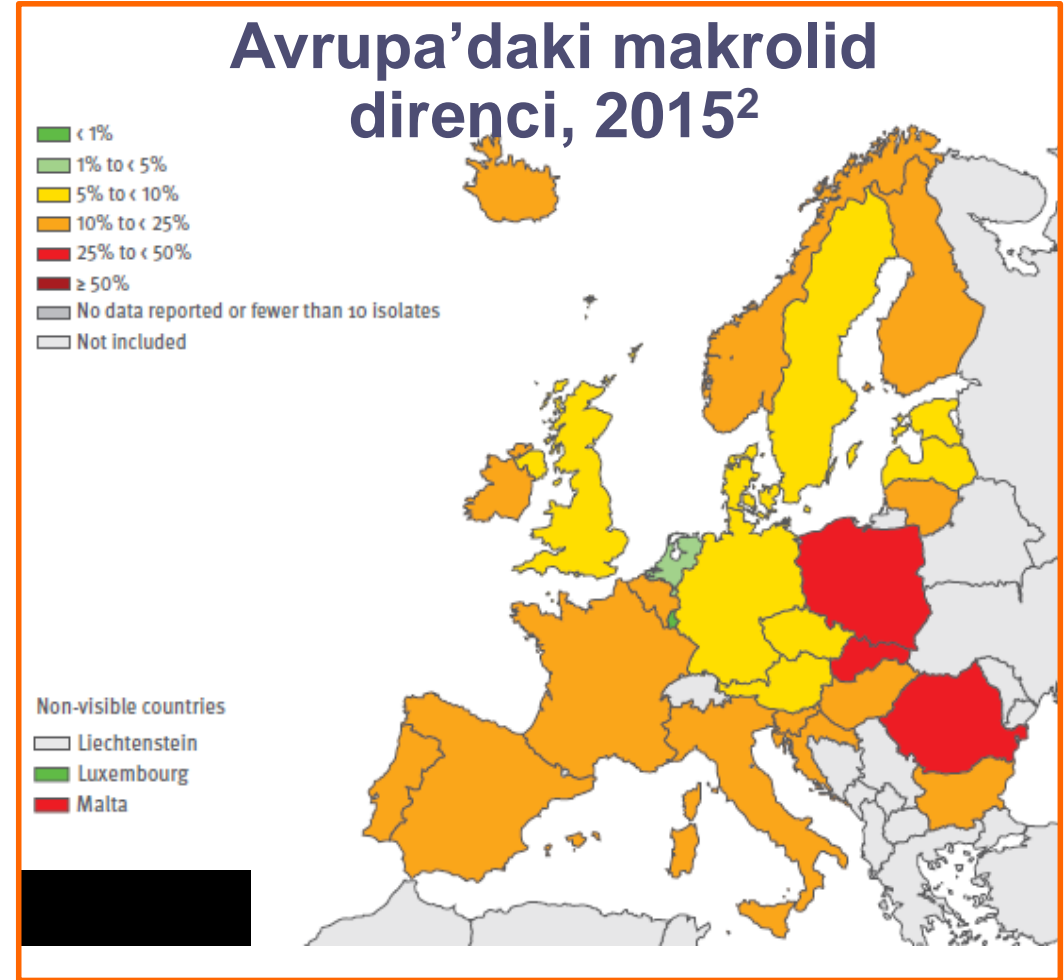


Figure 1. Percentage susceptibility for antimicrobials against *S. pneumoniae* during 2002–03, 2004–05 and 2007–09.

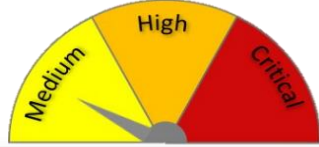
Pnömonokal antimikrobiyal direnç yaygın bir sorundur.

S. pneumoniae'nin antibiyotik direnci küresel olarak artmaktadır; asıl endişe kaynağı ise β -laktam ve makrolid direncidir.¹

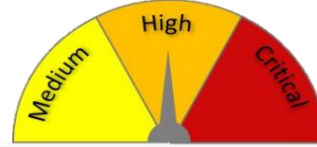


WHO *S pneumoniae*'yi 12 En Önemli Dirençli Bakteri Arasında Sınıflamaktadır *

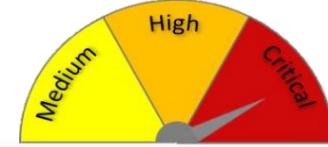
Öncelik Seviyesi



Öncelik Seviyesi



Öncelik Seviyesi



S pneumoniae (penicillin-non-susceptible)

E faecium (vancomycin-resistant)

A baumannii (carbapenem-resistant)

S aureus (methicillin-resistant)

P aeruginosa (carbapenem-resistant)

Yeni antibiyotik geliştirilmesine ek olarak, aşılama oranlarının artırılması , antibiyotik dirençli bakteriler ile oluşan infeksiyonların azaltılması için tamamlayıcı bir yaklaşımdır.

*Mycobacteria, like *Mycobacterium tuberculosis*, the causative agent of human tuberculosis, were not included in the prioritization list as they are already considered a global priority urgently needing novel treatment options.

†Include: *K pneumoniae*, *E coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, and *Morganella spp.*

Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. World Health Organization (WHO).

http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. Accessed March 8, 2017.

Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011–13 in Turkey

G. Soyletir¹, G. Altinkanat¹, D. Gur², B. Altun², A. Tunger³, S. Aydemir³, C. Kayacan⁴, Z. Aktas⁴, M. Gunaydin⁵, A. Karadag⁵,
H. Gorur⁶, I. Morrissey⁷ and D. Torumkuney^{8*}

¹Marmara University Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey; ²Hacettepe University Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey; ³Ege University Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, Izmir, Turkey; ⁴Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey; ⁵Ondokuz Mayıs University Medical Faculty, Department of Medical Microbiology, Samsun, Turkey; ⁶GlaxoSmithKline Turkey, Buyukdere Cad. 1. Levent Plaza, No. 173, B Blok, 34394, Istanbul, Turkey; ⁷IHMA Europe Sàrl, 9A route de la Corniche, Epalinges 1066, Switzerland; ⁸GlaxoSmithKline, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, UK

Ege Ün.

Hacettepe Ün.

İstanbul Ün.

Marmara Ün.

Ondokuz Mayıs Ün.

Erciyes Ün.

GATA

Konya Selçuk Ün.

Akdeniz Ün.

Kan

Bronşial aspirasyon

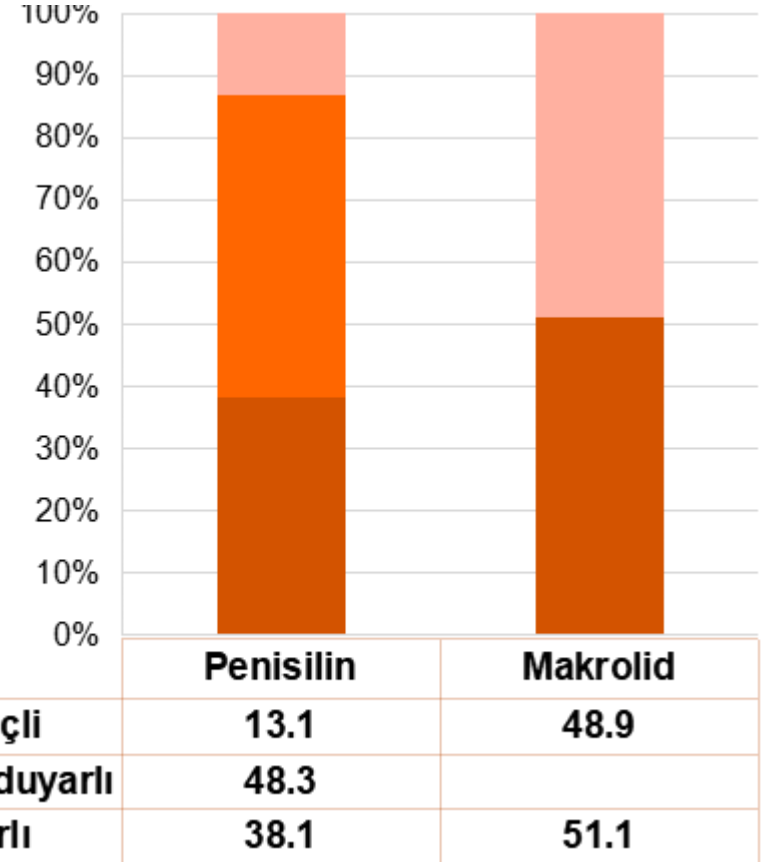
BAL

Plevral sıvı

Balgam

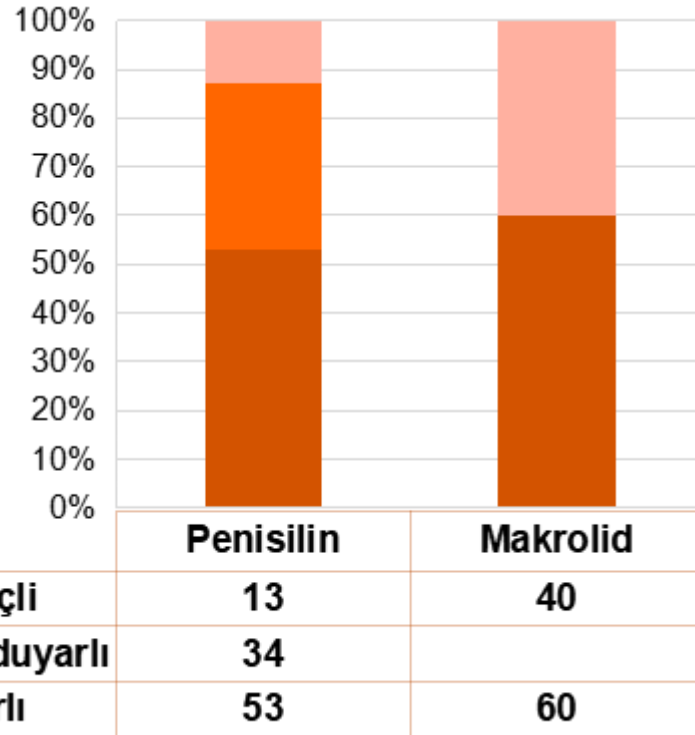
Orta kulak eff. sıvısı

Boğaz sürüntüsü



Evaluation of resistance mechanisms and serotype and genotype distributions of macrolide-resistant strains in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Aydın, Turkey

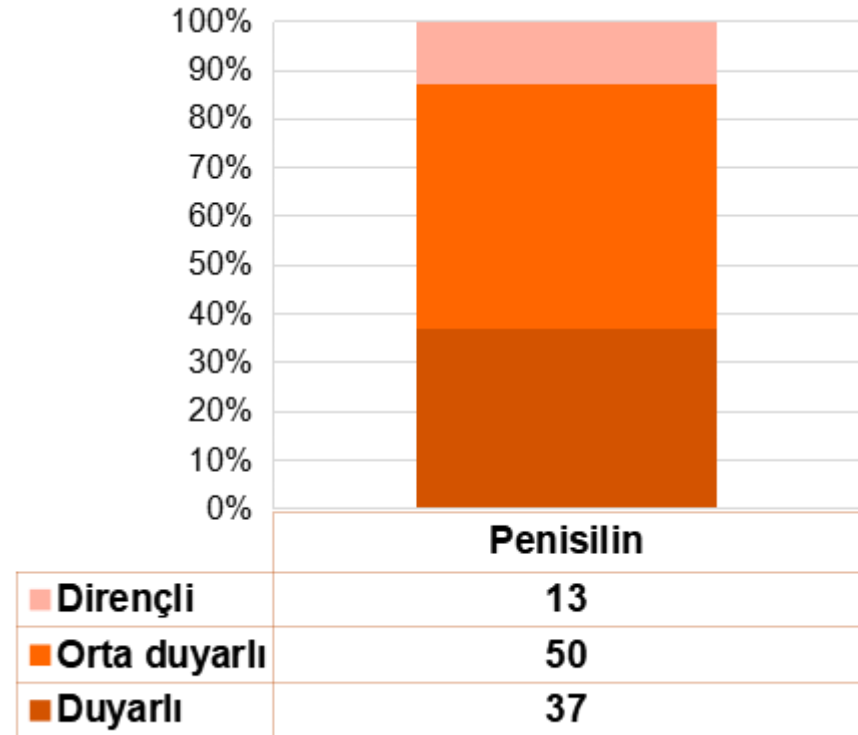
Murat Telli · Mete Eyigör · Berna Gültekin ·
Neriman Aydın



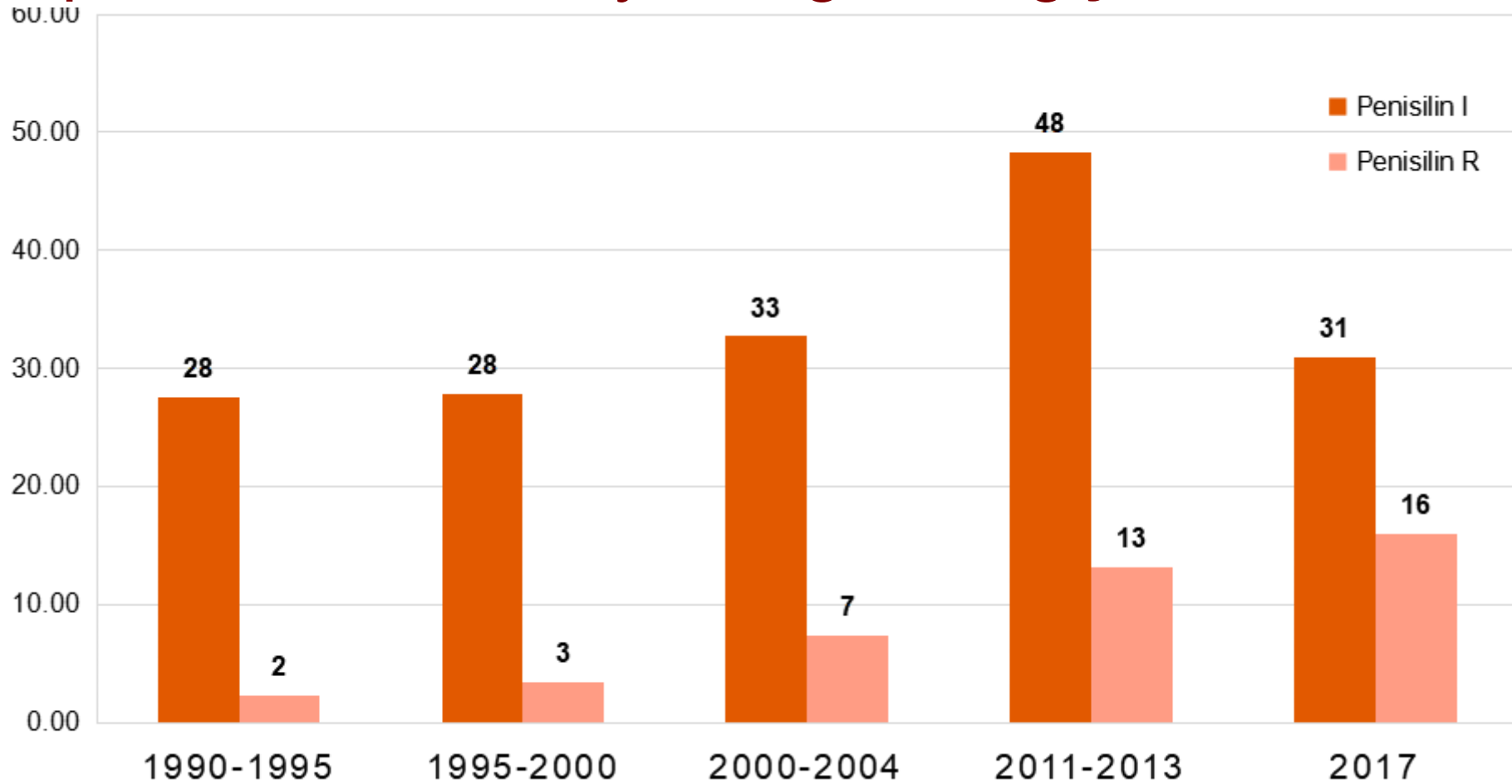
Penisiline Duyarlı ve Dirençli *Streptococcus pneumoniae* İzolatlarında Penisilin Bağlayan Protein Genotiplerinin Değerlendirilmesi*

Evaluation of Penicillin-Binding Protein Genotypes in Penicillin Susceptible and Resistant *Streptococcus pneumoniae* Isolates

Gönül ASLAN¹, Seda TEZCAN¹, Nuran DELIALIOĞLU¹, Fatma Estn AYDIN¹,
Necdet KUYUCU², Gürol EMEKDAŞ¹



Türkiye'de *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin direncinin yıllara göre değişimi



1. Erdem H. Journal of Chemotherapy 2005;17(1)25-30

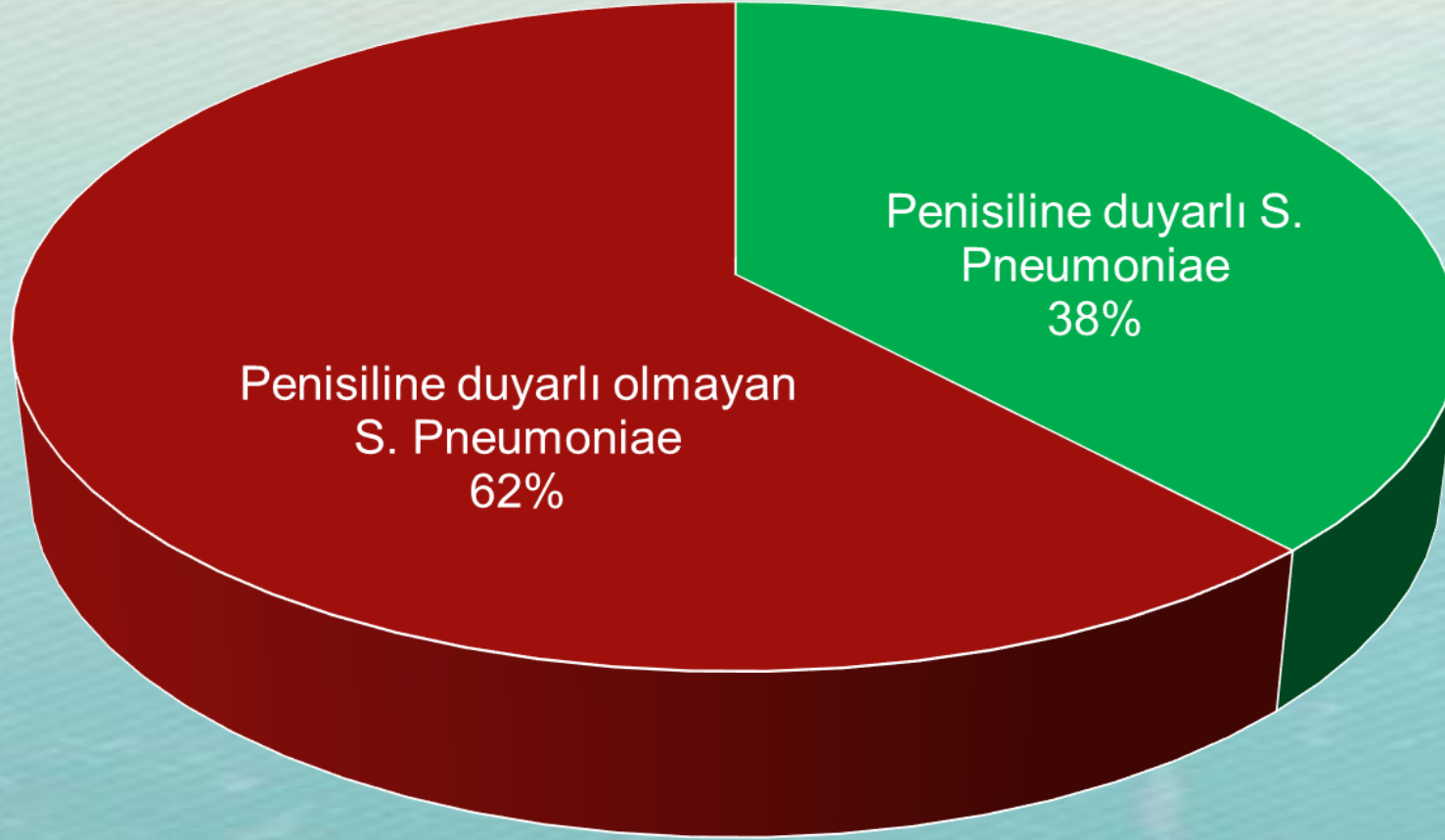
2. Söyletir G, et alJ. of Antimicrob. Chemotherapy 2016;71(1):71-83

3 WHO Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual report

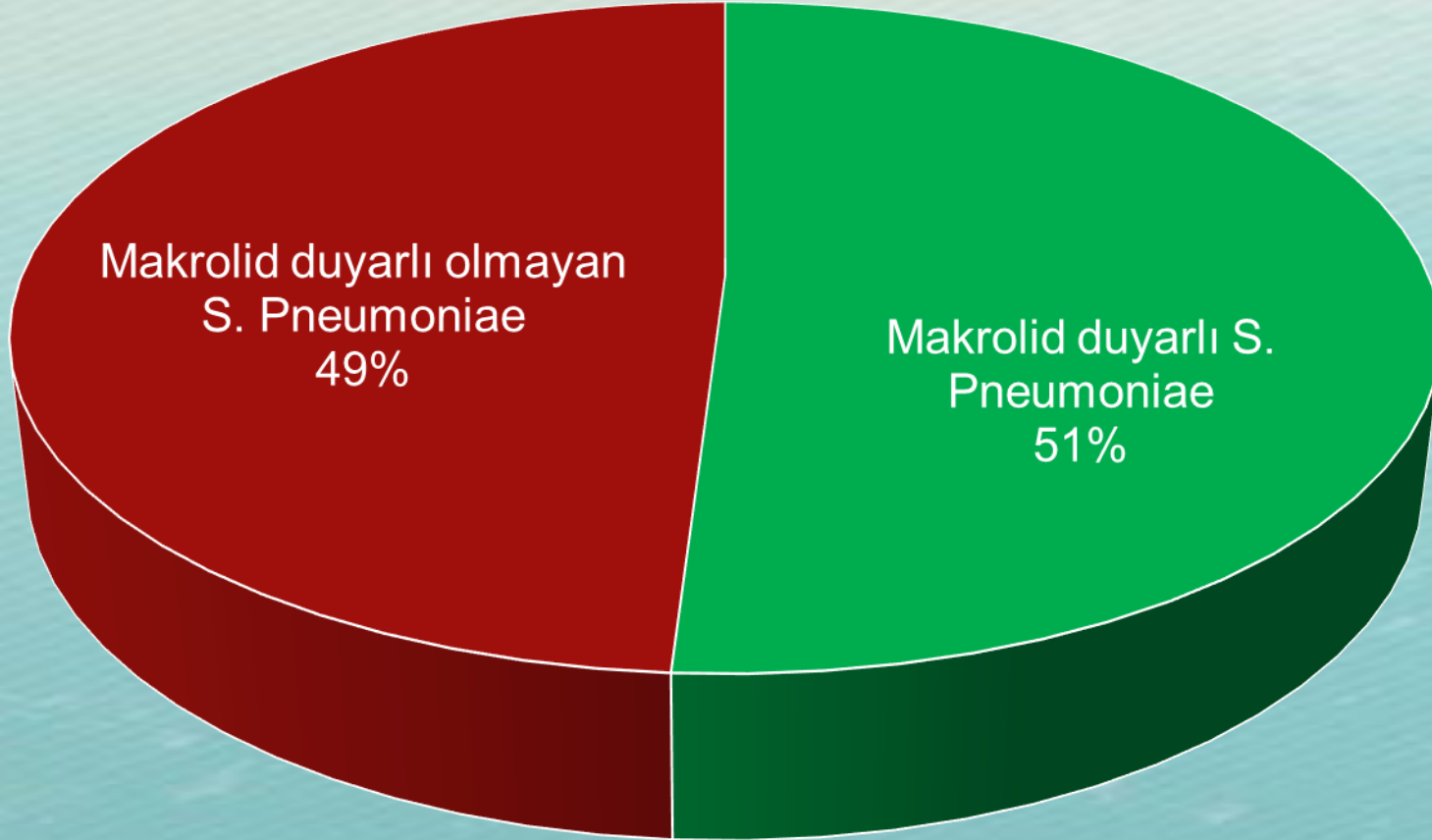
2017

Şekil kaynak1-2-3'den uyarlanmıştır

S. Pneumoniae penisilin duyarlılığı Türkiye



S. Pneumoniae makrolid duyarlılığı Türkiye





Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu 2021

Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler
Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu 2021



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

T.T.D. bu uzlaşısı raporunu AHEF, EKMUD, KLİMİK, KLİMUD ve TİHUD
derneklerinin katılım ve katkılarıyla hazırlamıştır



Allo Hekimleri Dernekleri
Federasyonu



Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği



Türk Klinik Mikrobiyoloji ve
İnfeksiyon Hastalıkları Derneği

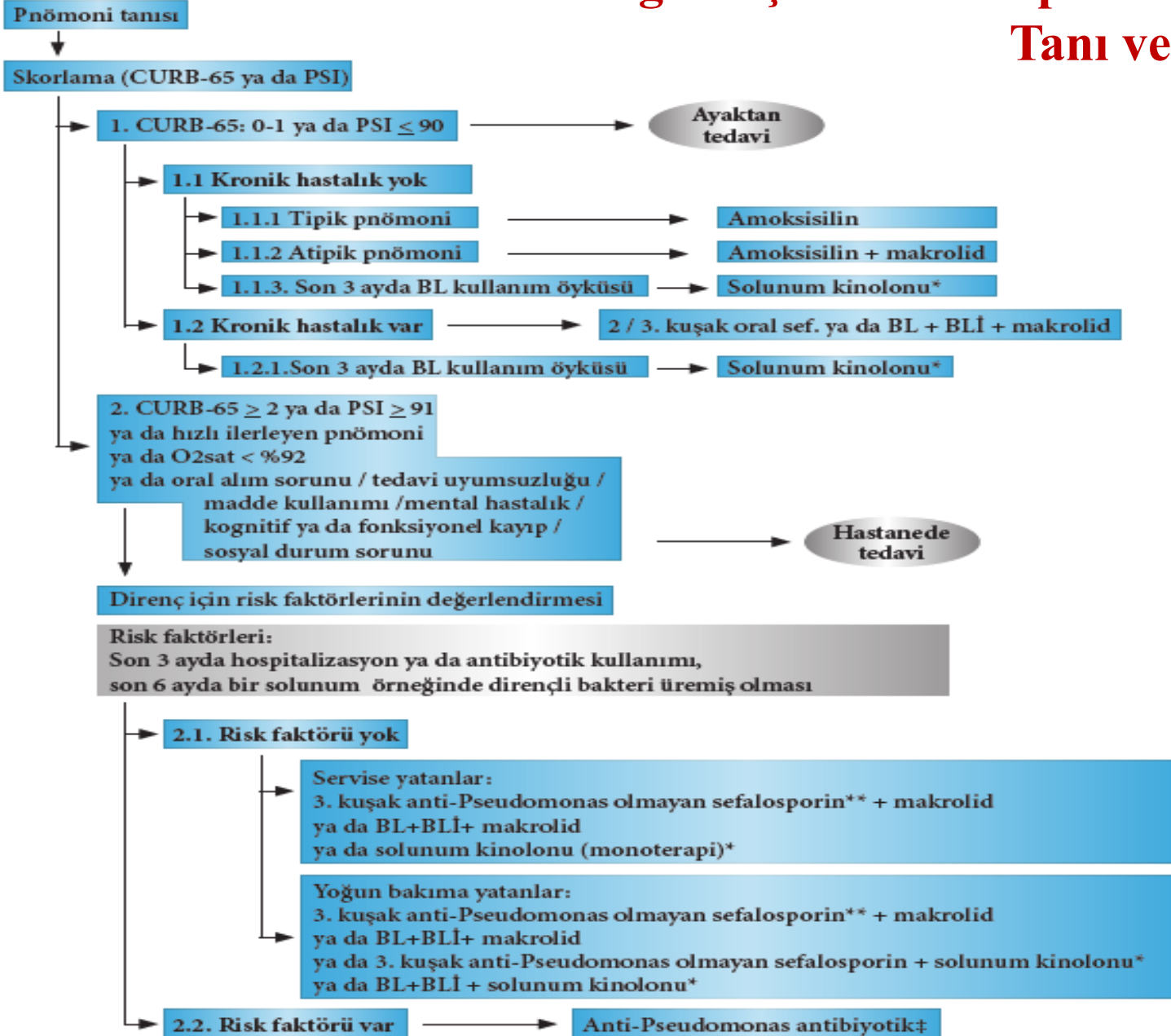


Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği



Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği

Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler: Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu



Solunum kinolonu:
Gram (+) koklara etkili
kinolonlar: **Gemifloksasin,**
levofloksasin,
moksifloksasin

Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia

An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

Joshua P. Metlay*, Grant W. Waterer*, Ann C. Long, Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers, Laura A. Cooley, Nathan C. Dean, Michael J. Fine, Scott A. Flanders, Marie R. Griffin, Mark L. Metersky, Daniel M. Musher, Marcos I. Restrepo, and Cynthia G. Whitney; on behalf of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY MAY 2019 AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA AUGUST 2019

2007 IDSA / ATS TKP ciddiye ölçütleri

Majör Kriterler

- Vazopresör ihtiyacı olan septik şok
- Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği

Minör Kriterler

- Solunum hızı ≥ 30 / dak
- PaO_2 / FiO_2 oranı ≤ 250
- Multilober infiltrasyon
- Konfüzyon/Oryantasyon bozukluğu
- Üremi (BUN ≥ 20 mg / dl)
- Lököpeni * (WBC <4.000 hücre / μ l)
- Trombositopeni (PLT $<100,000$ / μ l)
- Hipotermi (kor vücut ısı $<36^\circ$ C)
- Agresif sıvı resüsitasyonu gerektiren hipotansiyon

ÖNERİ	2007 KLAVUZU	2019 KLAVUZU
Balgam Kültürü	Öncelikle şiddetli hastalığı olan hastalarda tavsiye edilir	Şiddetli hastalığı olan hastalarda ve ampirik olarak MRSA veya Pseudomonas aeruginosa için tedavi gören tüm hastalarda
Kan Kültürü	Öncelikle şiddetli hastalığı olan hastalarda tavsiye edilir	Şiddetli hastalığı olan hastalarda ve ampirik olarak MRSA veya Pseudomonas aeruginosa için tedavi gören tüm hastalarda
Makrolid ile monoterapi	Ayaktan hasta için güçlü öneri	Direnç seviyelerine göre ayakta tedavi gören hastalar için şartlı öneri
Prokalsitonin kullanımı	İçermiyor	İlk antibakteriyel tedavi ihtiyacının belirlenmesi için tavsiye edilmez
Kortikosteroid kullanımı	İçermiyor	Kullanmak önerilmiyor. Refrakter septik şoklu hastalarda düşünülebilir.
Sağlık bakımı ilişkili pnömoni kategorisinin kullanımı	2005 ATS / IDSA hastane kaynaklı ve ventilatörle ilişkili pnömoni rehberlerinde belirtilen şekilde kabul edildi	Bu kategoriyi terk etmek tavsiye ediliyor. MRSA veya P. aeruginosa kapsayan tedaviye duyulan ihtiyacı belirlemek için yerel epidemiyoloji ve doğrulanmış risk faktörlerine vurgu yapılmış.
TKP'de standart ampirik tedavi	Şiddetli TKP'de β -Laktam/ makrolid veya β -laktam/ florokinolon kombinasyonları eşit düzeyde öneri	Her ikisi de kabul edilebilir ancak β -laktam/makrolid kombinasyonu lehine daha güçlü kanıtlar
Rutin kontrol akciğer grafisi	Ele alınmadı	Rutin yapılması önerilmiyor. Klinik endikasyon varlığında akciğer kanseri taraması için öneriliyor

CURB-65 SKORU (Her bir parametre 1 puan)

Confusion (konfüzyon)

Ürea (üre) > 19 mg/dL (> 7 mmol/L)

Respiratory rate: Solunum sayısı ≥ 30 /dakika

Blood pressure: Sistolik kan basıncı < 90 mm Hg veya diastolik kan basıncı ≤ 60 mmHg

Yaş ≥ 65

PNÖMONİ CİDDİYET İNDEKSİ (PSI)

ÖLÇÜT	PUAN	ÖLÇÜT	PUAN
Yaş	Yıl/erkek	Nabız >125/dk	10
Yaş	Yıl-10/kadın	Solunum sayısı >30/dk	20
Huzurevinde kalmak	10	Kan basıncı <90 mmHg	20
Neoplastik hastalık	30	Vücut ısısı ≤ 35 veya ≥ 40 'C	15
Konjestif kalp yetmezliği	10	pH < 7.35	30
Serebrovasküler hastalık	10	BUN ≥ 30 mg/dl	20
Böbrek hastalık	10	Na < 130 mmol	20
Karaciğer hastalığı	20	Glukoz > 250 mg/dl	10
Mental bozukluk	20	Hematokrit < %30	10
		PaO2 < 60 mmHg	10
		Plevral efüzyon	10

Evreleme: Evre 1.yaş<50 ve kanser, karaciğer, SVH, böbrek, kalp hastalığı yok, Evre 2.<70, Evre 3. 71-90, Evre 4. 91-130, Evre 5. >130

TKP'NİN AYAKTAN TEDAVİSİNDE ANTİBİYOTİK ÖNERİLERİ

Komorbidite yok veya MRSA veya Psödomonas risk faktörü yok*	Amoksisiklin VEYA Doksisiklin VEYA Makrolid (Lokal makrolid direnci <%25) [†]
Komorbidite varsa	Kombinasyon [§] Amoksisilin / klavulanat veya sefalosporin VE Makrolid veya doksisiklin VEYA Solunumsal Florokinolonlarla monoterapi

Risk faktörleri; MRSA veya P. aeruginosa'nın önceden solunumla izole edilmesi veya yakın zamandaki hastaneye yatış ve parenteral antibiyotik tedavisi (son 90 gün içinde).

[†] Günde 1 kez üç kez amoksisilin, günde iki kez 100 mg doksisiklin, ilk günde azitromisin 500 mg sonra günde 250 mg, günde iki kez 500 mg klaritromisin veya günde bir kez 500 mg klaritromisin MR.

[‡] Komorbiditeler: kronik kalp, akciğer, karaciğer veya böbrek hastalığı, diyabet, alkolizm, malignite veya aspleni.

[§] Günde üç kez 500 mg / 125 mg amoksisilin / klavulanat, günde iki kez 875 mg / 125 mg amoksisilin / klavulanat, günde iki kez 2,000 mg / 125 mg, amoksisilin / klavulanat, günde iki kez 200 mg sefpoksoksim veya günde iki kez 500 mg sefuroksim; VE azitromisin birinci günde 500 mg, daha sonra günde 250 mg, klaritromisin günde iki kez 500 mg, klaritromisin MR 1.000 mg/gün veya doksisiklin günde iki kez 100 mg.

^{||} Günde 750 mg Levofloksasin, günde 400 mg moksifloksasin veya günde 320 mg gemifloksacin.

KİNOLONLAR VE GEMİFLOKSASİN

Kinolonların Sınıflaması

1. Jenerasyon

Nalidixic acid

2. Jenerasyon

Norfloxacin

Ciprofloxacin

Ofloxacin

Enoxacin

Lomefloxacin

Fleroxacin

3. Jenerasyon

Levofloxacin

Sparfloxacin

Grepafoxacin

Gatifloxacin

4. Jenerasyon

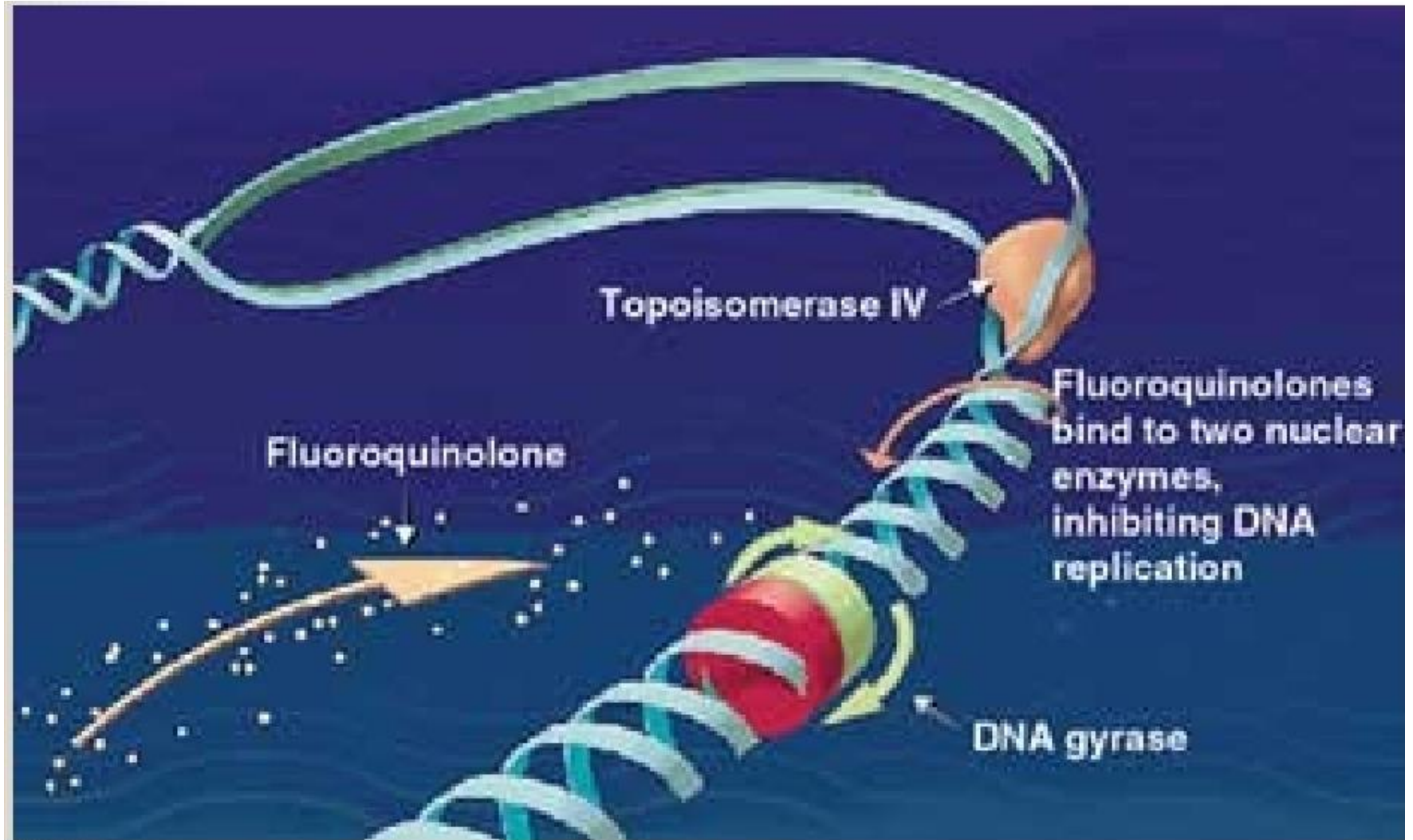
Trovafloxacin

Moxifloxacin

Gemifloxacin

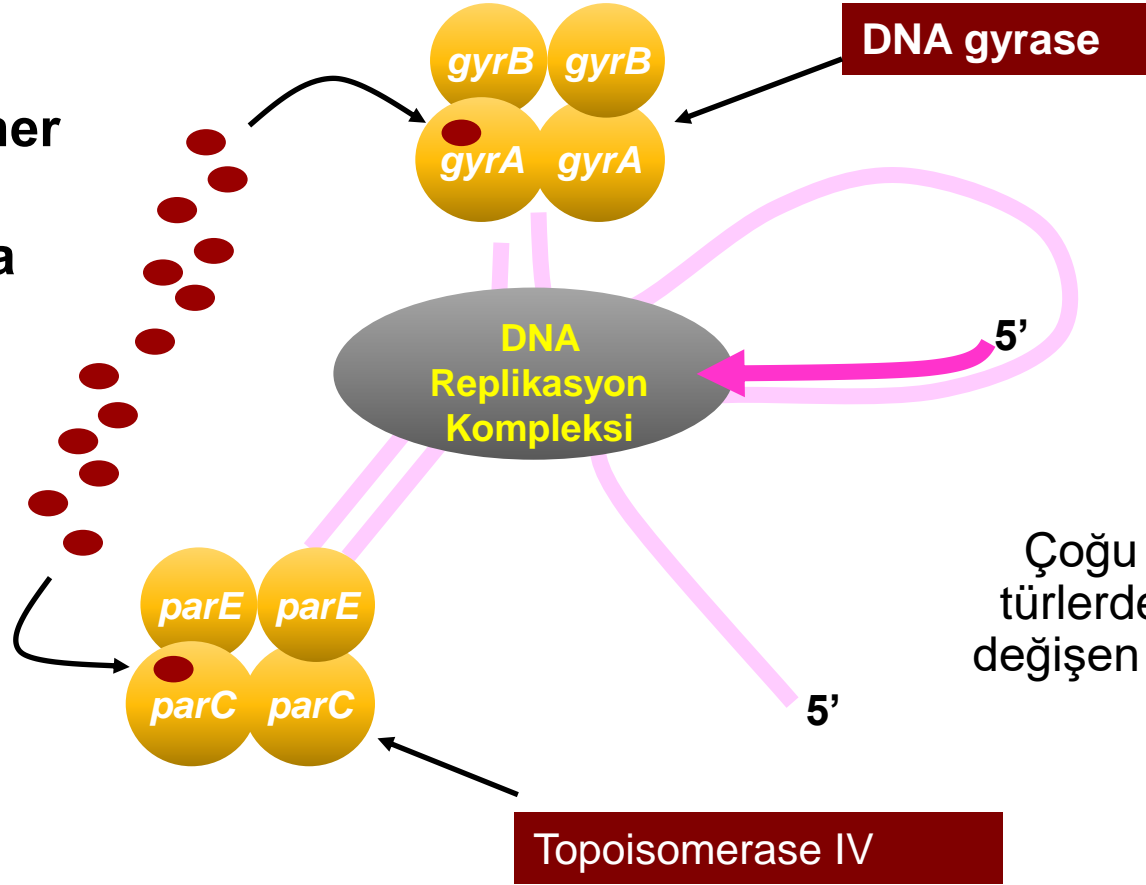
Garenoxacin

Florokinolonların Etki Mekanizması



Florokinolonların Etki Mekanizması

Gemifloksasinin tedavi dozlarında her iki bölgeye de yüksek bağlanma afinitesi vardır.



Çoğu florokinolon farklı türlerde her iki enzime de değişen afinite dereceleriyle bağlanırlar.

Florokinolonların Enzimlere Bağlanma Afinitesi

Kinolon	IC50 (μM)	
	DNA Giraz	Topoizomerez IV
Gemifloksasin	5 - 10	2.5 - 5
Moksifloksasin	20	10
Gatifloksasin	20 - 40	10-20
Levofloksasin	80	40

Artan bağlanma afinitesi

Gemifloksasin DNA giraz ve topoizomerez IV enzimlerine düşük konsantrasyonda yüksek bağlanma afinitesi gösterir¹

Gemifloxacin is a fluoroquinolone that has enhanced affinity for topoisomerase. Compared with other fluoroquinolones, gemifloxacin was the most potent against penicillin-intermediate and penicillin-resistant pneumococci, methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* isolates, and coagulase-negative staphylococci [1,2]. It has excellent activity against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* and is unaffected by beta-lactamases. It is generally two-fold less active than ciprofloxacin against most Enterobacteriaceae [3]. Atypical respiratory pathogens (*Legionella*, *Mycoplasma*, and *Chlamydia* species) and *Neisseria gonorrhoeae* are highly susceptible [4].

[1] Kirby D, Archer G, Archer D, Archer D, Archer D. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(5): 1022-30.

[2] Jones RN, Pfaller MA, Erwin ME. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15(3): 227-30.

[3] Marchese A, Debbia EA, Schito GC. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(Suppl. T1): 11-5.

Gemifloksasin Etki Spektrumu

• **Aerobik gram-pozitif mikroorganizmalar**

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (yalnızca metisiline duyarlı suşlar)
- *Streptococcus pyogenes*

• **Aerobik gram-negatif mikroorganizmalar**

- *Haemophilus influenzae*

- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter spp*
- *Proteus vulgaris*
- *Acinetobacter spp*

• **Anaerob bakteriler**

- *Bacteroides spp.*
- *Clostridium spp*

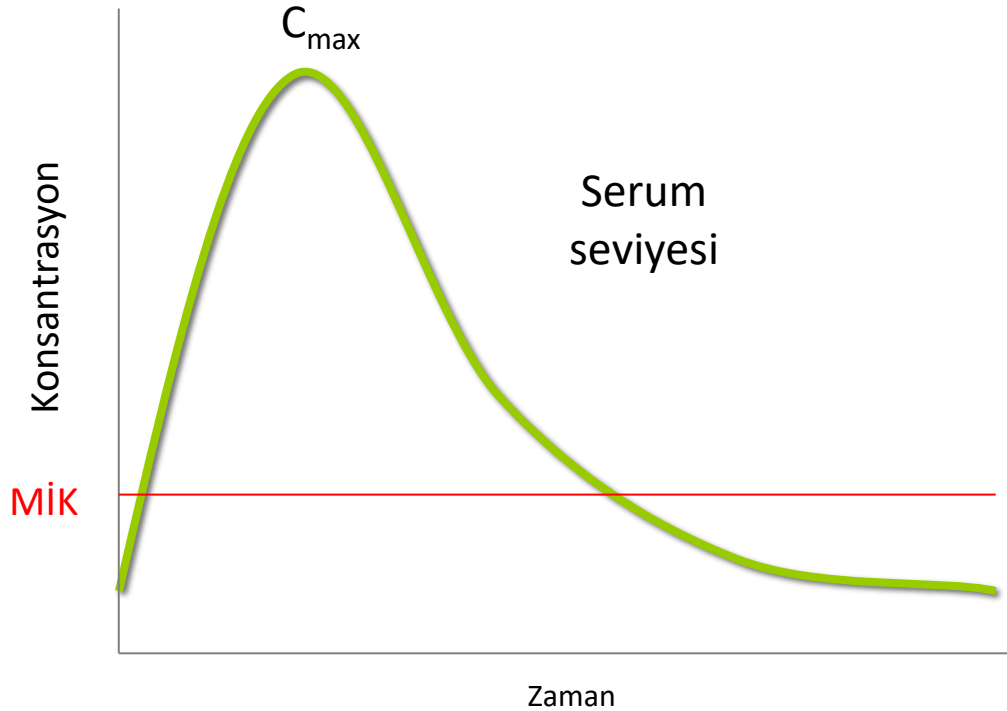
• **Atipik mikroorganizmalar**

- *Chlamydia pneumoniae*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*

**Konsantrasyona bağlı
BAKTERİSİDAL**

Suşların %90'ında MİK₅₀ 0.25 µg/ml
MBK genellikle MİK'ten 1 dilüsyon fazla

Farmakokinetik farmakodinamik indeksin klinik anlamı^{1,2}



- MİK90 (minimum inhibitör konsantrasyon) in vitro koşullarda bakterilerin %90'ının çoğalmasının inhibe edildiği en düşük ilaç konsantrasyonu¹
- EAA (Eğri Altında kalan Alan): Belirli bir zaman aralığına karşı plazma konsantrasyonunun integraline karşılık gelir³

1. Appelbaum PC. Et al. International Journal of Antimicrobial Agents 23 (2004) 533-546

2. Zhao X. Clinical Infectious Diseases 2001; 33(Suppl 3):S147-56

3. Akkan G. ANKEM 2014;28(ek2):82-85

Farmakokinetik Özellikler

Emilim ve Dağılım

- Oral biyoyararlanımı %71'dir.
- Oral uygulamadan sonra, gastrointestinal kanaldan hızlı emilir.
- Doruk plazma konsantrasyonlarına 0.5-2 saat içinde ulaşılmaktadır.
- Sağlıklı kişilerde tekrarlanan dozlardan sonra plazma proteinlerine bağlanması, %55 ila %73 arasındadır ve yaştan etkilenmez.

Gemifloksasinin Solunum Dokularına Penetrasyonu

Beş gün, günde 320 mg gemifloksasin dozundan sonra, yaklaşık 2. saatte plazma, alveolar makrofajlar, epitel yüzey sıvısı ve bronş mukozasındaki ilaç konsantrasyonları

Doku	Konsantrasyon (\pm SD)	Plazma ile kıyaslamalı oran (\pm SD)
Plazma	1.40 (0.442) μ g/ml	---
Alveolar makrofaj	107 (77) μ g/ml	90.5 (106.3)
Epitel yüzey sıvısı	2.69 (1.96) μ g/ml	1.99 (1.32)
Bronş mukozası	9.52 (5.15) μ g/g	7.21 (4.03)

IDSA / ATS

Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults

Lionel A. Mandell,^{1,*} Richard G. Wunderink,^{2,*} Antonio Anzueto,^{3,4} John G. Bartlett,⁷ G. Douglas Campbell,⁸ Nathan C. Dean,^{9,10} Scott F. Dowell,¹¹ Thomas M. File, Jr.^{12,13} Daniel M. Musher,^{5,6} Michael S. Niederman,^{14,15} Antonio Torres,¹⁶ and Cynthia G. Whitney¹¹

Tedavi sınıfının en **potent** ajanı ile başlanması

Direnç gelişim riskini düşürür.



- Recommendations are generally for a class of antibiotics rather than for a specific drug, unless outcome data clearly favor one drug.
- Because overall efficacy remains good for many classes of agents, the more potent drugs are given preference because of their benefit in decreasing the risk of selection for antibiotic resistance.

Gemifloksasin, *S. pneumoniae*'ya karşı en potent florokinolondur

MİK90(µg/mL)

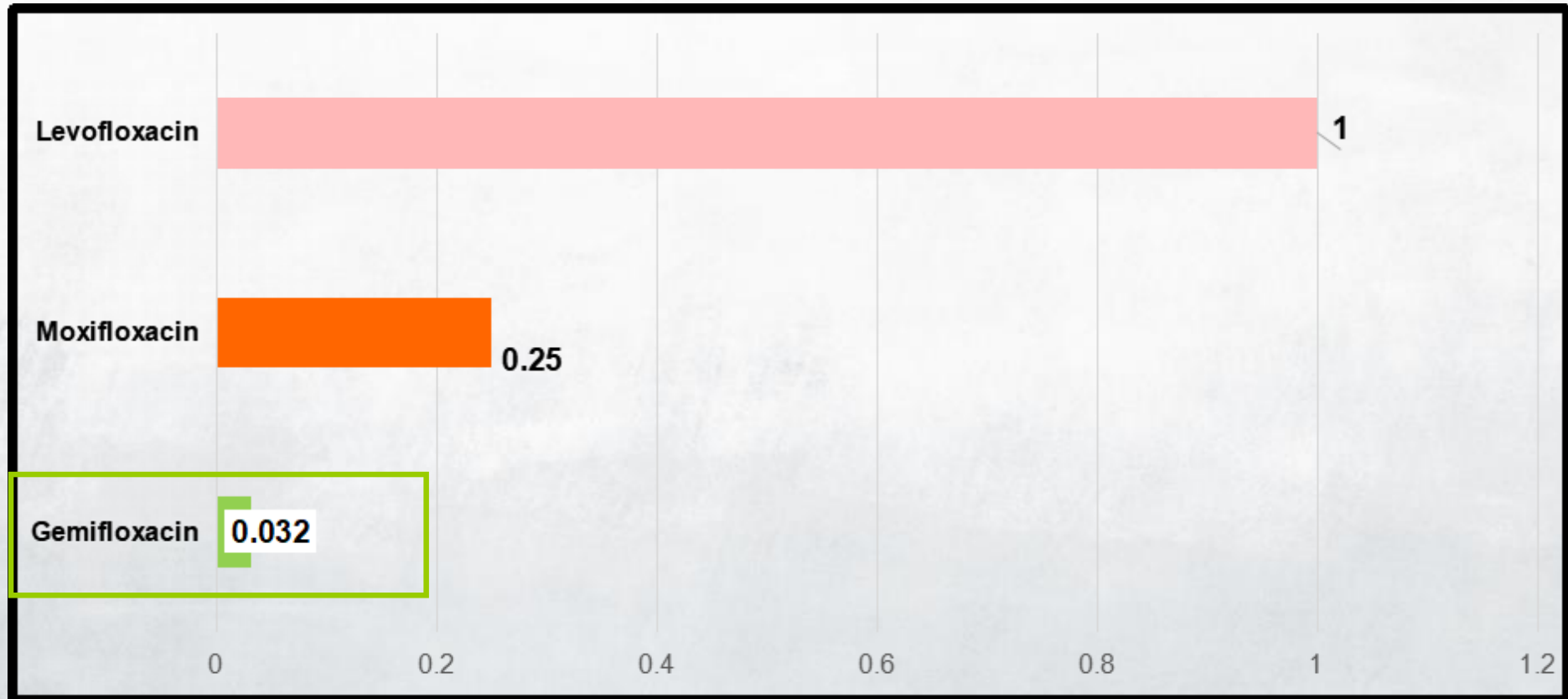
Organizma	Gemifloksasin	Moksifloksasin	Levofloksasin
<i>S.pneumoniae</i>	0,03 - 0,06	0,12 - 0,25	1
<i>H. influenzae</i>	0,008 - 0,0015	0,03 - 0,06	0,015 - 0,003
<i>M. catarrhalis</i>	0,015 - 0,003	0,06 - 0,012	0,06
<i>L. pneumophila</i>	0,015 - 0,003	0,015	0,015
<i>C. pneumoniae</i>	0,25	0,06 - 1,0	0,5 - 1,0
<i>M. pneumoniae</i>	0,012	0,12	0,5 - 1,0

Tablo 1 ve 2 nolu referanslardan uyarlanmıştır. MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu

1.Jacobs MR, et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003;52:229-246.

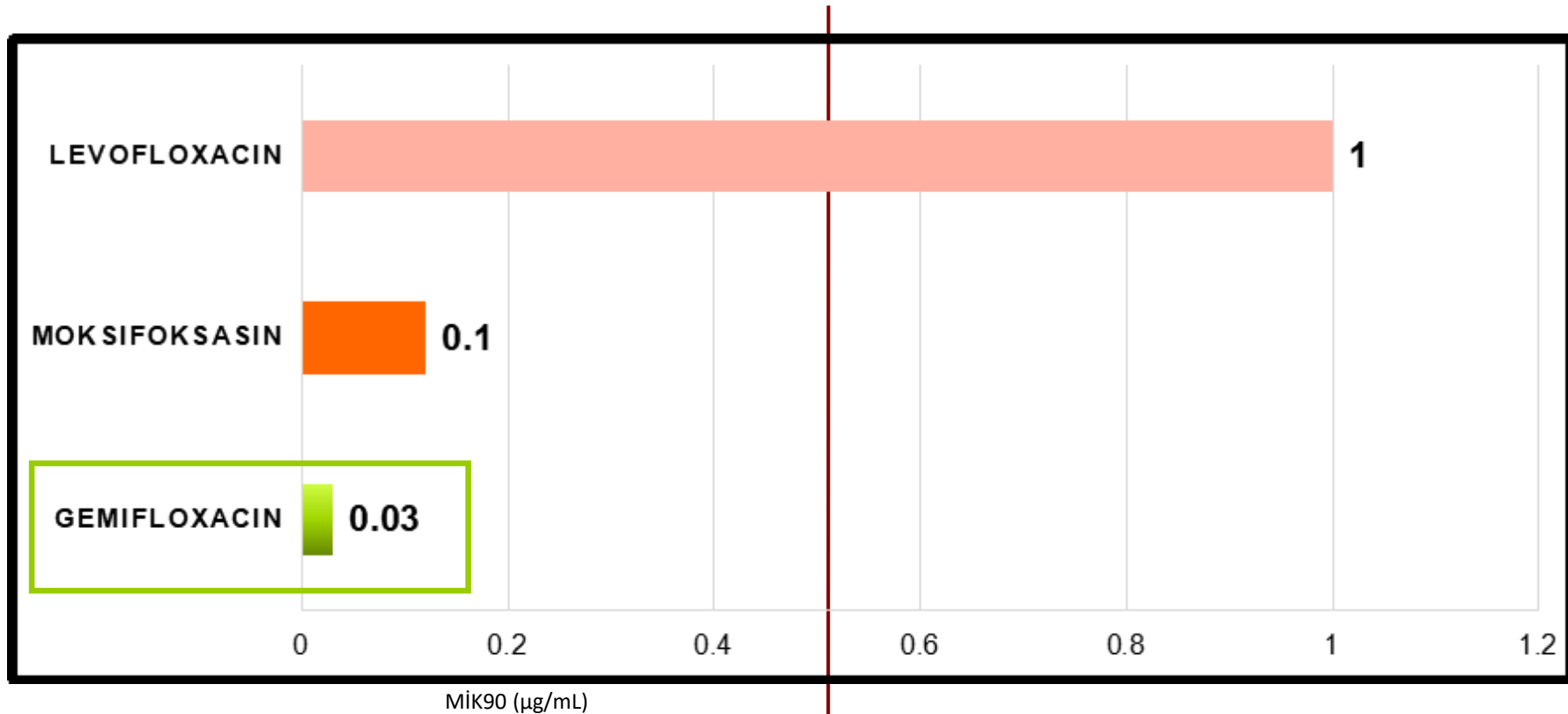
2. Lode HM, et al. Expert Opin vs Investing Drugs 2008;17(5):779-786.

Penisiline duyarlı *S.pneumoniae* – MİK 90 değerleri



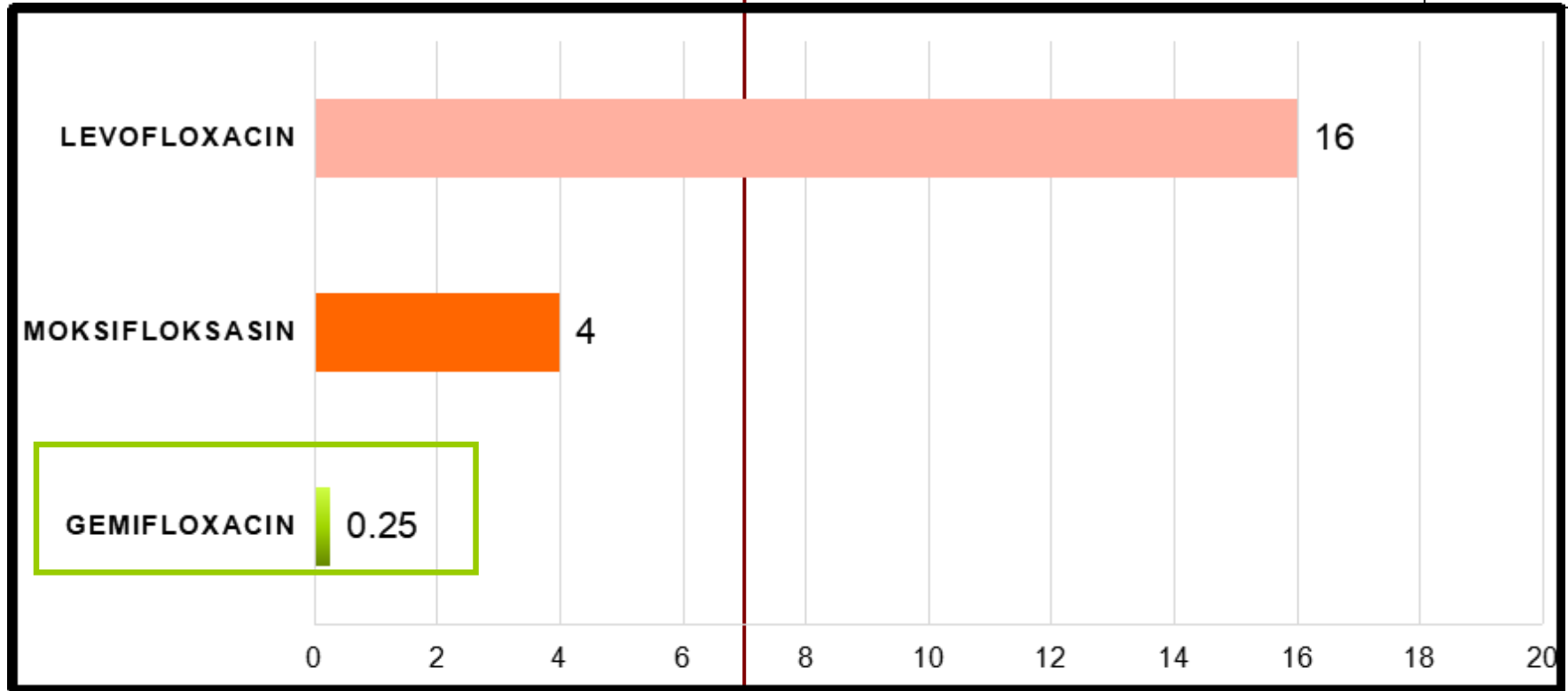
MIC₉₀* (µg/mL)

Penisiline Dirençli *S. pneumoniae* – MiK 90



Siprofloksasine Dirençli *S. pneumoniae* – MiK90

Direnç eşik değerleri
Gemifloksasin; 0,5
Moxi.; 0,5
Levo.; 2
Sipro.;2



MiK90 (µg/mL)

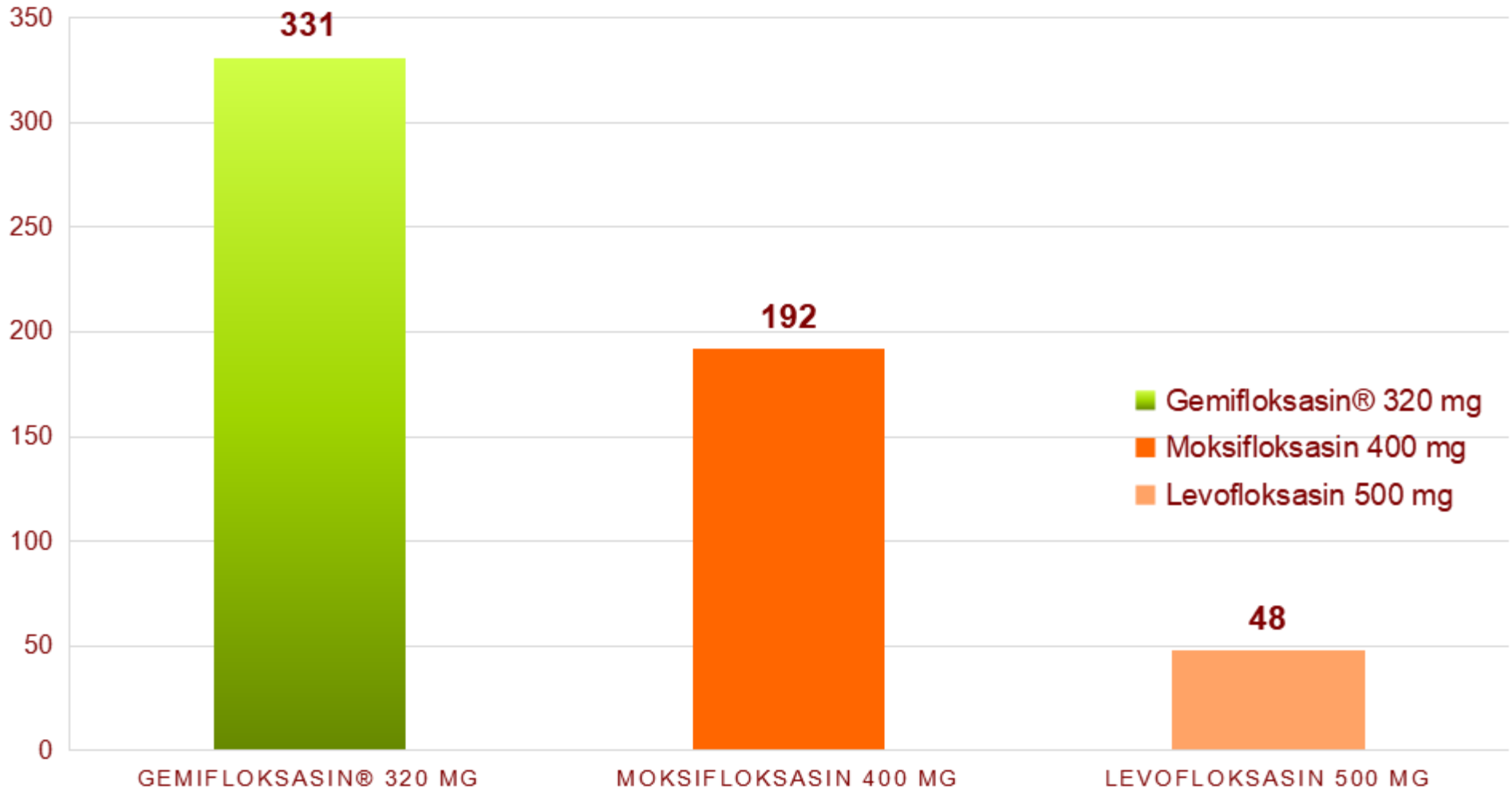
Antimicrobial selection for community-acquired lower respiratory tract infections in the 21st century: a review of gemifloxacin

P.C. Appelbaum a*, S.H. Gillespieb, C.J. Burleyc, G.S. Tillotsond

multi-drug-resistant *S. pneumoniae* (MDRSP) [72]

Screening susceptibility	Clinical success		Bacteriological success	
	<i>n/N^a</i>	%	<i>n/N^a</i>	%
	Penicillin-resistant	11/11	100	11/11
Second generation cephalosporin-resistant	14/14	100	14/14	100
Macrolide-resistant	16/19	84.2	16/19	84.2
Trimethoprim/sulphamethoxazole-resistant	16/16	100	16/16	100
Tetracycline-resistant	13/16	81.3	13/16	81.3

Gemifloksasin diğer kinolonlara oranla *Streptococcus pneumoniae* üzerinde daha yüksek EAA/MİK₉₀ deęerlerine sahiptir.¹⁻³



1. Blondeau JM, Pharmacother.2004;5:5 2. Appelbaum PC.. International Journal of Antimicrobial Agents. 2004;533-546 3. Bhavnani SM et al., Pharmacotherapy 2005;25(5):717-740.

DİRENÇ

- Kinolon rezistansı kromozomal parC ve gyrA genleri üzerinden gelişir. Eğer bir gende mutasyon oluşursa diğerinde mutasyon gelişme olasılığı 400 kat artar.
- Kinolonlar için direnç engellenmesi için eşik değer $AUC / MIC_{90} = 100$ olması gereklidir.
- Kinolonlar için etkinlik için eşik değer $AUC / MIC_{90} = 35$ olması gereklidir.
- AUC/MIC değeri immun sistemi normal inasanlarda $\geq 25-30$, immun supresif hastalarda ise $\geq 100-125$ olmalıdır.
- Başarılı ve daha hızlı, olumlu bir klinik yanıt için ve direnç gelişimini en aza indirmek için, C_{max}/MIC oranının 10-12 ve AUC/MIC oranının >125 olmalıdır

Endikasyonlar

Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

- *Streptococcus pneumoniae*,
- *Haemophilus influenzae*,
Haemophilus parainfluenzae,
- *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu

Toplumda kazanılmış pnömoni

- *Streptococcus pneumoniae*
 - çoklu dirençli streptokok suşları dahil,
- *Haemophilus influenzae*,
- *Moraxella catarrhalis*,
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*'nin neden olduğu

Gemifloksasin Doz ve Uygulama

ENDİKASYON	DOZ	SÜRE
Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmeleri (KBABA)	Günde bir kez 320 mg tablet	5 gün
Toplumdan edinilmiş pnömoni (CAP) (hafif ila orta derecede)	Günde bir kez 320 mg tablet	5 gün/ 7 gün

Gemifloksasin'in Özel Durumlarda Kullanımı

Gemifloksasin karaciğer yetmezliği:

- Hafif (Child-Pugh Class A), orta (Child-Pugh Class B) veya ciddi (Child-Pugh Class C) düzeyde karaciğer bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlaması önerilmez.

Gemifloksasin böbrek yetmezliği:

- Kreatinin klerensi >40 ml/dak olan hastalarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.
- Kreatinin klirensi <40 ml/dk olan hastalarda 160 mg verilmesi yeterlidir. Bunun dışında doz ayarlaması gerektirmez.

Sitokom P450 sistemi gemifloksasin metabolizmasında önemli bir rol oynamaz



Hepatik yetmezliği olan hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur.¹⁻⁵



Hafif ve orta derece renal yetmezliği olan hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur.^{1-5*}

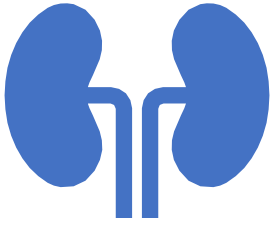


Yaşlı hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur.¹⁻⁵

Referanslar:

1. Blondeau JM, Missaghi B. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone Expert Opin. Pharmacother. (2004) 5(5).
2. File TM, et al. A Profile of Gemifloxacin, a New Respiratory Fluoroquinolone Today's Therapeutics.2003;21:415-435
3. Gemifloksasin kısa ürün bilgisi.
4. Appelbaum PC. Antimicrobial selection for community-acquired lower respiratory tract infections in the 21st century: a review of gemifloxacin. International Journal of Antimicrobial Agents. 2004;533-546
5. Allen A, et al. The effect of food on the bioavailability of oral gemifloxacin in healthy volunteers J Antimicrob Agents.2000;16:45-50.

Farmakokinetik Özellikler

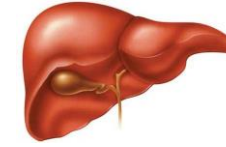


Böbrek yetmezliği :

Kreatinin klerensi >40 ml/dak olan hastalarda doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.

Kreatinin klirensi <40 ml/dk olan hastalarda 160 mg verilmesi yeterlidir.

Bunun dışında doz ayarlaması gerektirmez.



Karaciğer yetmezliği :

Hafif (Child-Pugh Class A), orta (Child-Pugh Class B) veya ciddi (Child-Pugh Class C) düzeyde karaciğer bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlaması önerilmez.

Gemifloksasinin Sık Kullanılan İlaçlarla Etkileşimi Yoktur

- Teofilin, varfarin, digoksin, omeprazol veya oral kontraseptiflerle etkileşimi yoktur.¹⁻⁵
- Gemifloksasin emilimini bozabilen ilaçlar
 - Magnezyum veya alüminyum içeren antasidler
 - Demir (ferröz sülfat)
 - Çinko veya diğer metalleri içeren multivitaminle
- Östrojen/progesteron kombinasyonu veya Simetidin ile birlikte uygulandığında, Gemifloksasin AUC ve C_{maks}'da klinik olarak anlamlı kabul edilmeyen azalmalar oluşmuştur.

Gemifloxacin Adverse Olaylar (AEs)

	Gemifloksasin 320mg n=6775 (%)	Karşılaştırma İlaçları n=5248 (%)
Diyare	3.6	4.6
Bulantı	2.7	3.2
Baş ağrısı	1.2	1.5
Karın ağrısı	0.9	1.1
Kusma	0.9	1.1
Baş dönmesi	0.8	1.5
Tat bozukluğu	0.3	1.9
Döküntü	2.8	0.6

Tedaviyi Bırakma Oranları


Tedaviyi Bırakma Oranları

Yan Etki	Gemifloksasin	Diğer Oral Antibiyotikler (n=5248)*%
Diyare	0.3	0.5
Bulantı	0.3	0.4
Kusma	0.2	0.3
Karın Ağrısı	< 0.1	0.2
Baş Dönmesi	< 0.1	0.1
Vertigo	0.0	0.2
Eritem	0.9	0.3

Tablo kaynak 1-2 den uyarlanmıştır.

Comparison of pathogen eradication rate and safety of anti-bacterial agents for bronchitis: A network meta-analysis†

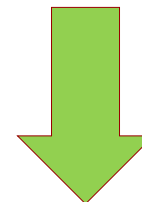
Running title: Efficacy and safety of anti-bacterial agents for bronchitis

Jinghua Wang¹, Haiyang Xu², Dunwei Wang², Mingxian Li^{3,*} 

Patojen eradikasyon süresi

10 molekül;

Amoxicillin + clavulanate, ampicillin, azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, gatifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, telithromycin



ASYE tedavisinde analiz sonuçları : gemifloksasinin patojen eradikasyonu ve yan etki açısından avantajlı bir moleküldür

Table 1. Baseline characteristics for included studies

Author	Year	Size	Study design	Patients information	Age (yrs)	Smokers	Ex-smokers	Treatment 1	Dose and duration	Treatment 2	Dose and duration
Aldons	19	12	MC, DB, RCT	CB, Anthonissen type I or III	58	-	-	Ampicillin	250 mg qid (1-7 to 14 days)	Clarithromycin	250 mg bid (1-7 to 14 days)
Amisden	20	23	MC, DB, RCT	CB, Anthonissen type I or II AECB	-	50.64%	37.87%	Azithromycin	500 mg qd (1 day) and 250 mg qd (2-5 days)	Levofloxacin	500 mg qd (1-7 days)
Aznieto	20	28	MC, SB, RCT	CB, Anthonissen type I AECB	57.2±1.8	52.30%	37.81%	Amoxicillin+Clavulanate	875+125 mg bid (1-10 days)	Clarithromycin	1000 mg qd (1-7 days)
Aubier	20	32	MC, DB, RCT	AECB	61.5	42.81%	44.38%	Telithromycin	800 mg qd (1-5 days)	Amoxicillin+Clavulanate	500+125 mg tid (1-10 days)
Bachand	19	22	MC, DB, RCT	COPD, asthma, emphysema, bronchiectasis, and AECB	56.1±4.6	-	-	Ampicillin	250 mg qid up (1-10 days)	Clarithromycin	250 mg bid (1-10 days)
Beghi	19	14	MC, open-label, RCT	CB, Anthonissen type I or II AECB	65.9±2.0	29.58%	-	Amoxicillin+Clavulanate	875+125 mg bid (1-10 days)	Azithromycin	500 mg qd (1-3 days)
Bradbury	19	50	MC, open-label, RCT	AB, AECB	-	-	-	Azithromycin	500 mg qd (1-3 days)	Clarithromycin	250 mg bid (1-10 days)
Cazzola	19	80	SB, RCT	AECB	58.9±0.1	-	-	Azithromycin	500 mg qd (1-3 days)	Dirithromycin	500 mg qd (1-5 days)
Chodosh	20	85	MC, DB, RCT	CB, Anthonissen type I, II or III	55.5	99.18%	-	Clarithromycin	500 mg bid (1-10 days)	Moxifloxacin	400 mg qd (1-5 days)
Desbate	20	51	MC, DB, RCT	CB, Anthonissen type I, II or III	54.5±5.7	46.00%	27.68%	Azithromycin	500 mg qd (1 day) and 250 mg qd (2-5 days)	Moxifloxacin	400 mg qd (1-5 days)
Fale	20	60	MC, DB, RCT	CB, Anthonissen type I AECB	64.2	36.67%	-	Amoxicillin+Clavulanate	500+125 mg tid (1-7 days)	Gemifloxacin	320 mg qd h (1-5 days)
Fogarty	20	55	MC, DB, RCT	AECB	59.5	40.76%	42.21%	Telithromycin	800 mg qd (1-5 days)	Clarithromycin	500 mg bid (1-10 days)
Gotfried	20	52	MC, DB, RCT	AECB	49±5	66.03%	-	Gatifloxacin	400 mg qd (1-5 days)	Clarithromycin	500 mg bid (1-10 days)
Gris	19	69	MC, DB, RCT	AB, CB, Anthonissen type I or II	-	-	-	Amoxicillin+Clavulanate	500+125 mg tid (1-10 days)	Azithromycin	500 mg qd (1-3 days)
Gray, And	19	10	MC, SB, RCT	CB, Anthonissen type II or III AECB	53.9±7.9	27.18%	52.43%	Ampicillin	500 mg qid (up to 14 days)	Clarithromycin	500 mg bid (up to 14 days)
Hoepelman	19	12	MC, DB, RCT	CB, Anthonissen type I AECB	-	-	-	Amoxicillin+Clavulanate	500+125 mg tid (1-10 days)	Azithromycin	500 mg qd (1-3 days)
Martinez	20	39	MC, DB, RCT	CB, Anthonissen type I or II AECB	-	43.15%	17.26%	Azithromycin	500 mg qd (1 day) and 250 mg qd (2-5 days)	Levofloxacin	750 mg qd (1-3 days)
Martino	20	24	MC, SB, RCT	CB, Anthonissen I or II AECB	64.4±1	55.14%	-	Amoxicillin+Clavulanate	500+125 mg tid (1-7 days)	Clarithromycin	500 mg qd (1-7 days)
Pozzi	20	3	MC, RCT	AECB	63.9±1.6	-	-	Azithromycin	500 mg qd (1-3 days)	Clarithromycin	250 mg bid (1-7 days)
Schaberg	20	57	MC, RCT	CB, Anthonissen type I or II AECB	59.6±4.6	-	-	Amoxicillin+Clavulanate	500+125 mg bid (1-7 days)	Moxifloxacin	400 mg qd (1-5 days)
Sethi	20	36	MC, DB, RCT	AECB	61.6	41.11%	-	Gemifloxacin	320 mg qd (1-5 days)	Levofloxacin	500 mg qd (1-7 days)
Shi	20	33	SB, RCT	AECB	-	-	-	Gemifloxacin	320 mg qd (1-5 days)	Levofloxacin	200 mg bid (1-7 days)
Soler	20	40	MC, DB, RCT	AECB	61	30.86%	40.25%	Gatifloxacin	200 to 400 mg qd (1-5 days)	Amoxicillin+Clavulanate	500+125 mg qd (1-10 days)
Stankis	20	16	MC, open-label, RCT	CB, Anthonissen type II AECB	59.6±4.6	-	-	Amoxicillin+Clavulanate	500+125 mg tid (1-7 days)	Moxifloxacin	400 mg qd (1-5 days)
Wilson	19	74	MC, DB, RCT	CB, Anthonissen type I or II AECB	60.2±3.5	33.83%	32.48%	Clarithromycin	500 mg bid (1-7 days)	Moxifloxacin	400 mg qd (1-5 days)
Wilson	20	70	MC, DB, RCT	CB, Anthonissen type I AECB	-	45.13%	-	Clarithromycin	500 mg bid (1-7 days)	Gemifloxacin	320 mg qd (1-5 days)
Zervas	20	32	MC, RCT	CB, Anthonissen type I or II AECB	55.5	-	-	Moxifloxacin	400 mg qd (1-5 days)	Azithromycin	500 mg qd (1-3 days)

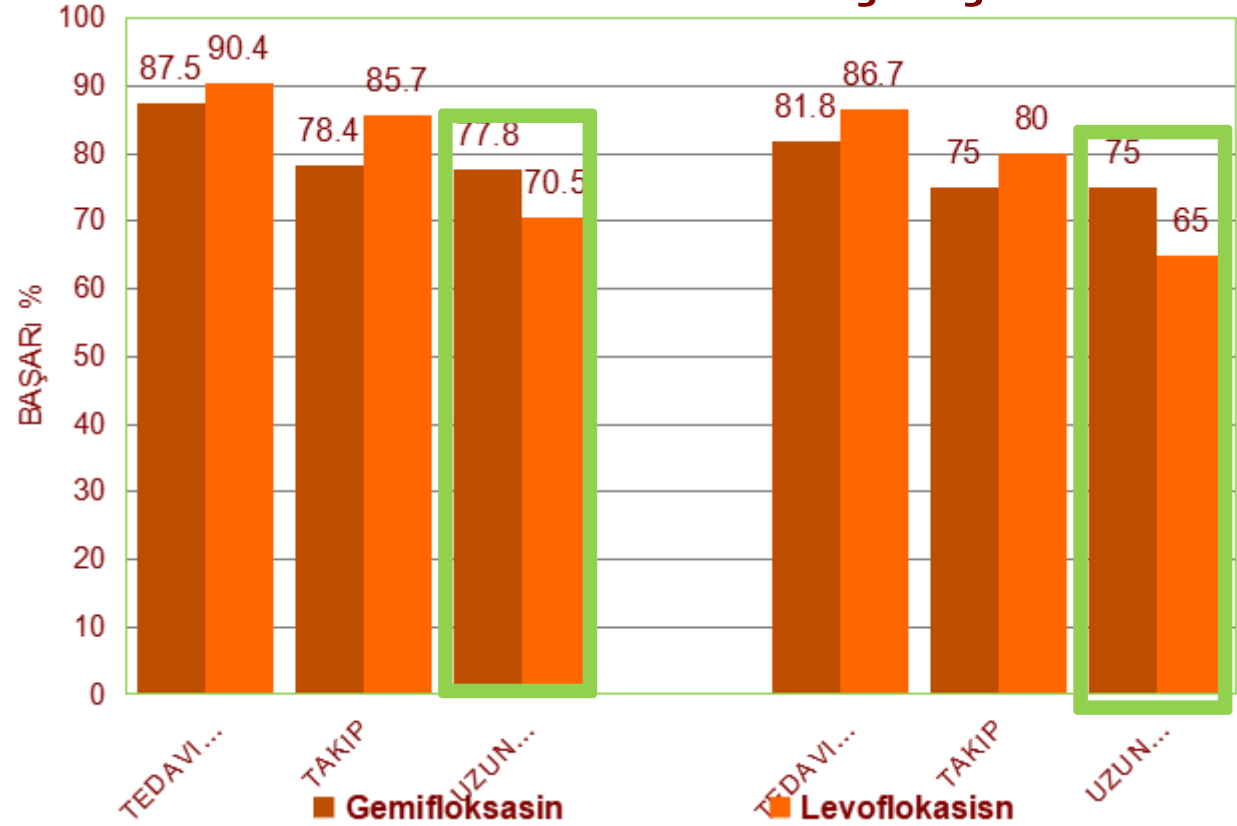
Abbreviations: MC, multicenter; DB, double-blind; SB, single-blind; RCT, randomized clinical trial; AB, acute bronchitis; CB, chronic bronchitis; AECB, acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis (Anthonissen type I, II or III)

- Bu çalışmanın sonuçları 5 gün süreyle günde tek doz 320mg oral gemifloksasinin klinik etkinliğinin AECCB tedavisinde 7 gün süreyle verilen günde tek doz 500 mg oral levofloksasin sonuçlarına benzer bulunmuştur ve eğilim uzun dönem takipte hem klinik PP hem de ITT topluluğunda daha tutarlı bir yanıt düşündürecek şekilde gemifloksasin lehine değişmiştir.

A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis [☆]

S. Sethi^{a,*}, C. Fogarty^b, A. Fulambarker^c

Levofloksasin ile karşılaştırma



Şekil 1. Anahtar zaman noktalarında klinik PP ve ITT topluluklarında hasta başı bakteriyolojik yanıt. PP: tedavi sonunda, n=40; takip, n=37; uzun dönem takip, n=36 ITT (tüm zaman noktalarında): n=44 klinik PP: tedavi sonunda, n=52; takip, n=49; uzun dönem takip, n=44. ITT (tüm zaman noktalarında): n=60

Klaritromisin ile karşılaştırma

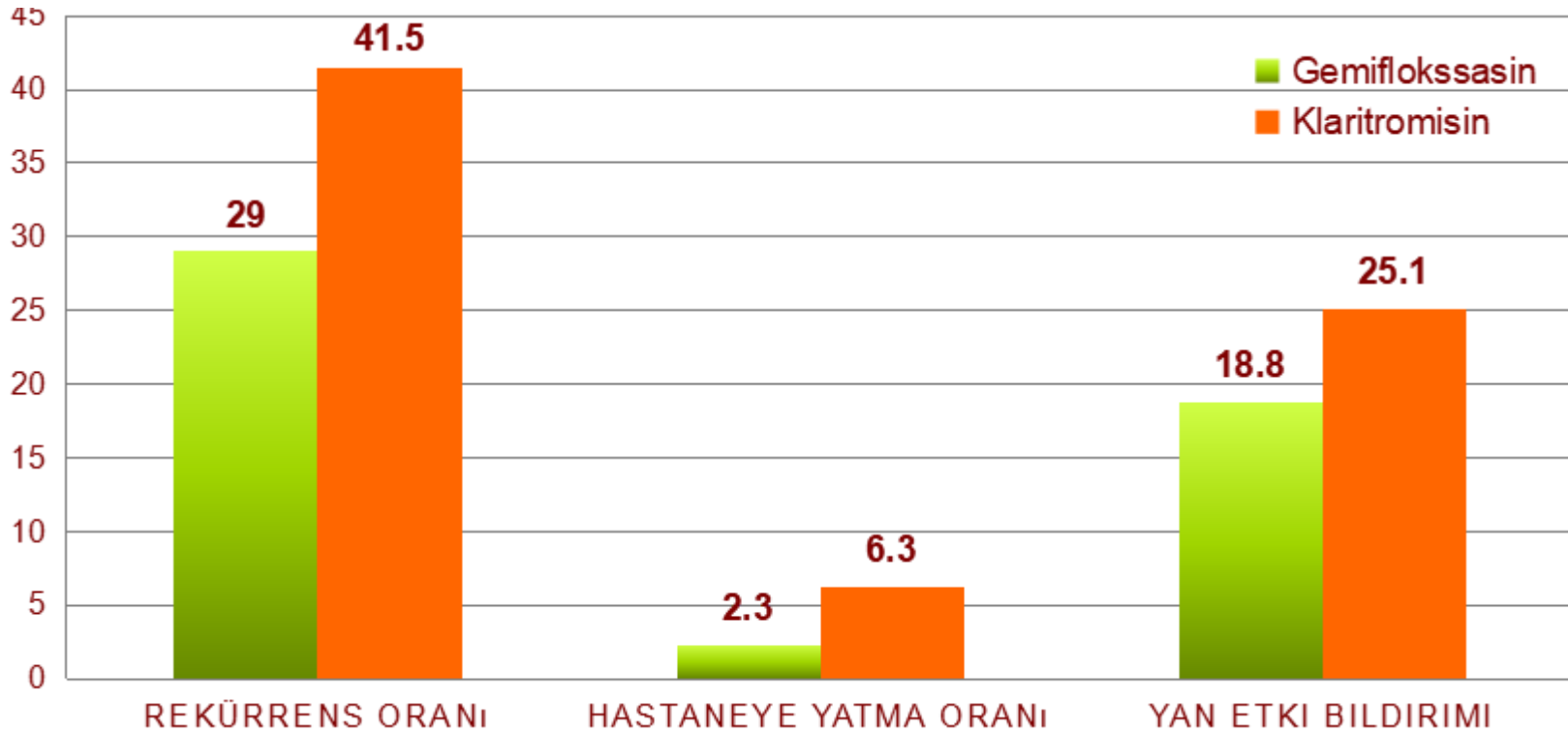
- ▶ Çok-uluslu, çok-merkezli çalışma rasgelelenmiş, çift-kör, çift-sağır, paralel-gruplu olarak tasarlandı.
- ▶ Çalışma 1998 -1999
- ▶ AECB sahip hastalarda 5-günlük gemifloksasin tedavisinin etkinliği ve güvenliği klaritromisin standart 7-günlük tedavisi ile karşılaştırılmış.
- ▶ Tedavileri almak üzere **712** hasta
- ▶ 351'i gemifloksasin ve **361**'i ise klaritromisin
- ▶ Uzun-dönem çalışmasına **438** hasta
- ▶ 214 hasta gemifloksasin **224** hasta ise klaritromisin

A Comparison of Gemifloxacin and Clarithromycin in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and Long-Term Clinical Outcomes

Robert Wilson, MD,¹ Jerome J. Schentag, PharmD,² Peter Ball, MD,³ and Lionel Mandell, MD,⁴ for the 068 Study Group*

¹Royal Brompton Hospital, London, England, ²Clinical Pharmacokinetics, Millard Fillmore Hospital, Buffalo, New York, ³University of St. Andrews, St. Andrews, Scotland, and ⁴Division of Infectious Diseases, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Klaritromisin ile karşılaştırma



MDR-TB tedavisinde kinolonlar öneriliyor mu?→

Evet

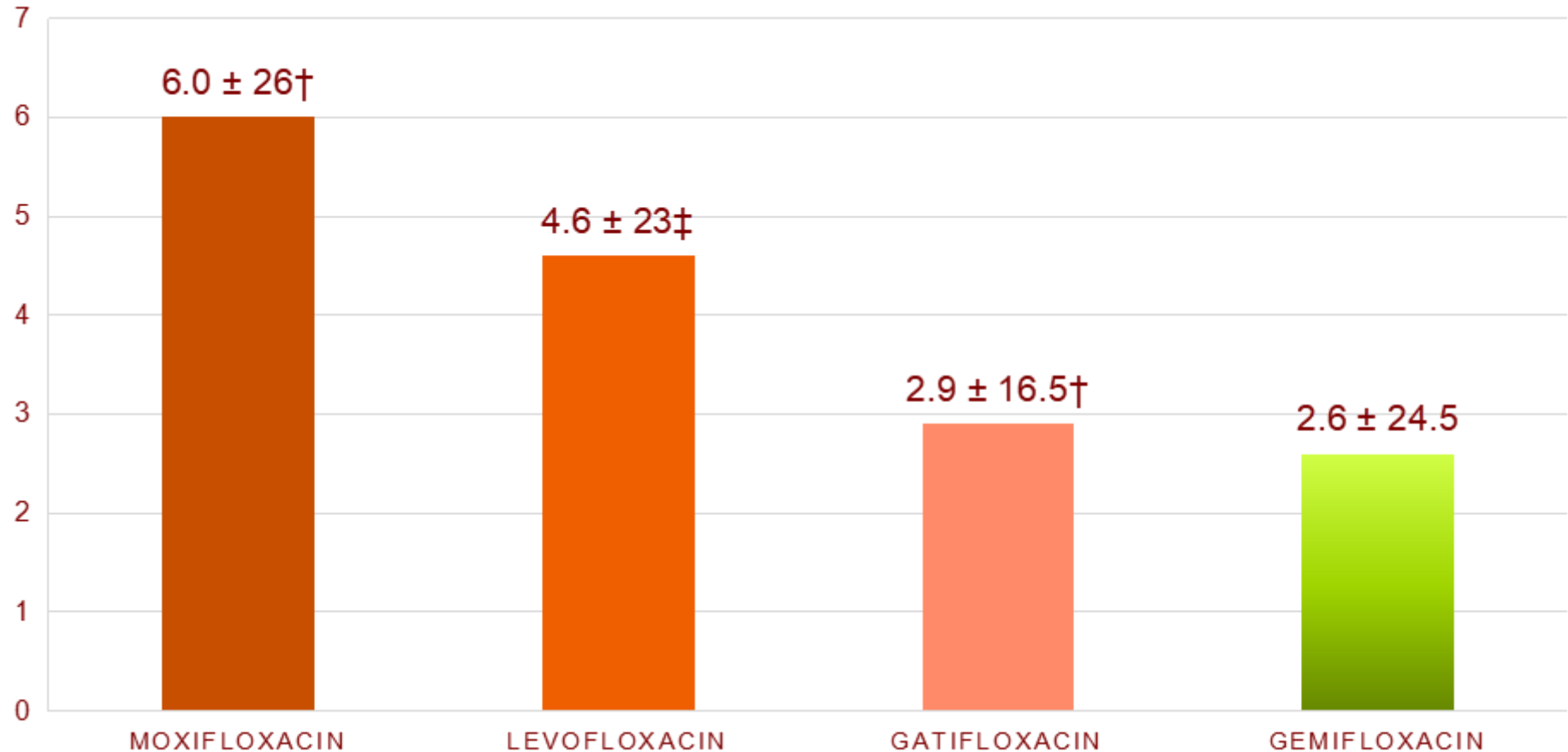
- DSÖ 2011 TB Tedavi Rehberinde
- MDR-TB'de FQ'lar öneriliyor.
- Moksifloksasin
- Levofloksasin
- Gemifloksasin yok→ ?

MDR-TB tedavisinde kinolonlar

- Gemifloksasin dışı kinolonların *M. Tuberculosis*'a karşı da aktiviteleri vardır.
 - Bu durum, TKP tedavisinde tüberküloz tanısında gecikme endişesini doğurmaktadır.
- Günümüze kadar yapılan çalışmalarla TKP'de ampirik kullanılan;
 - Gemifloksasin dışı kinolonların TB tanı-tedavisinde gecikmeye yol açtığı
 - Gemifloksasin'de ve non-FQ AB kullananlarda gecikme olmadığı doğrulanmıştır.

Kinolonların QTc aralığına etkileri

QTc uzması (ms \pm SD)



5 NEDEN 1 KANIT

5 Neden

Hedefe yönelik tedavi

Dar spektrum

Direnci önlemek

Hasta uyumu

Maliyet

1 Kanıt

- **Etkin tedavi**
 - **Doğru ilaç, doğru hastada, doğru zamanda ve doğru dozda verildiğinde etkilidir**

Teşekkürlerimle..