

Gram Pozitif Bakterilerde Güncel Tedavi Yaklaşımı

Prof. Dr. Hale TURAN ÖZDEN
S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Ekim 2023



Dirençli Gram pozitif bakteriler

- Dirençli Gram pozitif bakteriler önemli düzeyde morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır.
- Bağışıklığı baskılanmış olan ve olmayan hastalarda özellikle
 - Metisilin dirençli stafilokoklar,
 - Glikopeptid dirençli enterokoklar ve
 - Penisilin dirençli pnömokoklar ciddi sorun yaratmaktadırlar

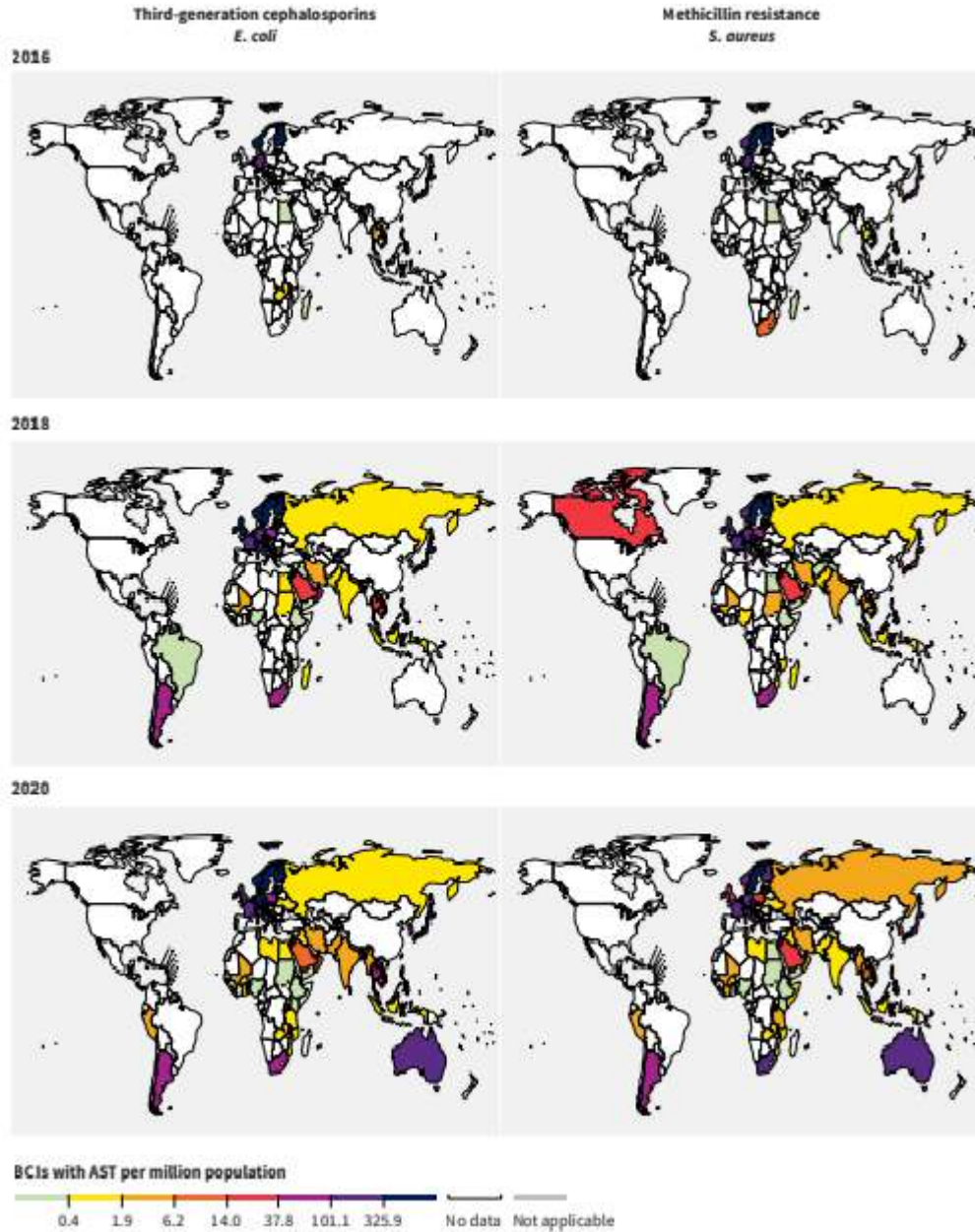
Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022

Global Antimicrobial
Resistance and Use
Surveillance System
(GLASS) Report 2022



 World Health
Organization

- Antimikrobiyal direnç
- Her bölgeden
- Her yaştan
- Herkesi etkileyebilecek çok ciddi bir tehdit



Staphylococcus aureus

- *Staphylococcus aureus* toplum kökenli ve hastane kökenli bakteriyeminin önde gelen nedenidir.

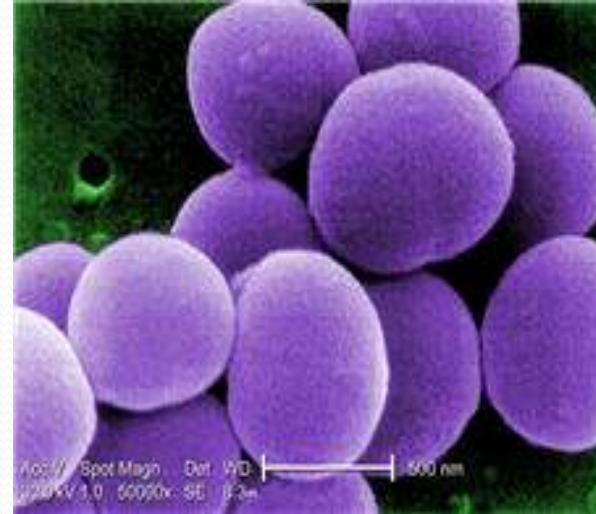
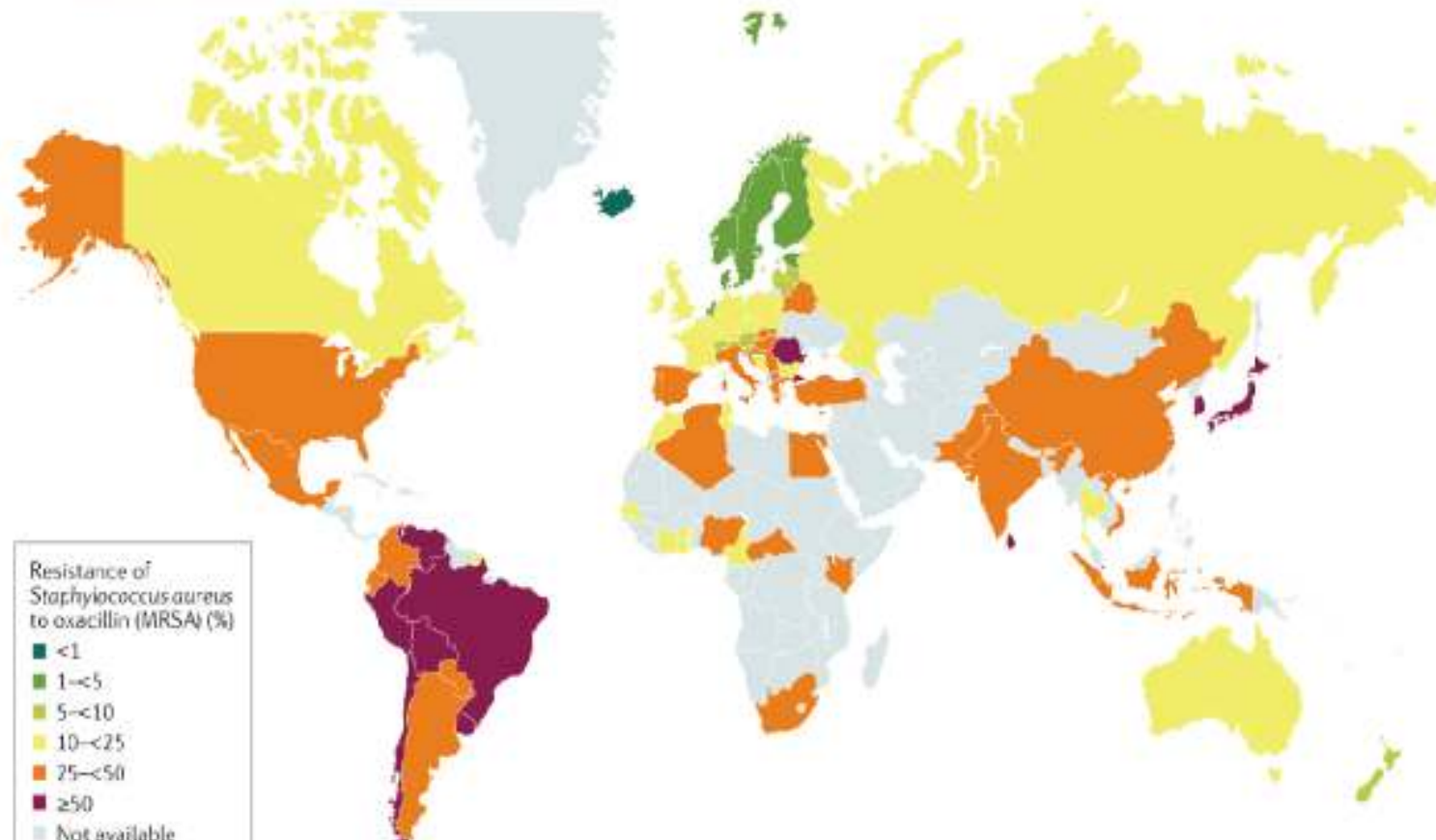


Figure 1: Worldwide prevalence of MRSA.

From: [Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*](#)



Mortalite

- Yeni antibiyotiklerin sürekli geliştirilmesine ve enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen MRSA önde gelen bir patojen olmaya devam etmektedir.
 - %80'lerdeki yüksek ölüm oranı %15-50'ye kadar geriledi.

S. aureus Antibiyotik direnci

- **Penisilin direnci**
- Penisilinaz salınımı ile gelişir
- **Metisilin direnci**
- *mecA* geni PBP₂' (PBP_{2a}) oluşumuna olanak sağlar. Beta laktamların afinitesi düşüktür. Hücre duvar sentezi baskılanamaz
- PBP_{2a} oluşumu arttıkça MİK değeri yükselmektedir

S. aureus Antibiyotik direnci

- **Rifampisin direnci**
- rpoB'de mutasyon sonucu RNA polimeraz değişikliği olur. Rifampisin bağlanamaz
- Rifampisin tek başına kullanımına bağlı ortaya çıkar
- **Florokinolon direnci**
- Topoizomerazların değişikliğe uğratılması (parC ve/veya gyrA ile)
- Aktif efflux pompası

Advertisement



The advertisement features the IDSA logo on the left, followed by the text 'Guidelines App' and 'Point-of-care guidelines at your fingertips.' To the right is a red 'DOWNLOAD NOW' button. On the far right, there are two smartphone screens displaying the app's interface, which includes a search bar and a list of guideline topics such as 'Antibiotic Prophylaxis for Adult Patients with Cancer-related Infections' and 'Antimicrobial Prophylaxis in Surgery'.

Staphylococcus aureus Bacteremia

This new guideline is currently in development.

[Back to top](#)

MRSA bakteriyemisinin tedavisi

- Kaynağın derhal kontrol edilmesi
 - Enfekte vasküler kateterlerin çıkarılması ve/veya mevcutsa pürülan koleksiyonların drenajı gibi
- Uygun antimikrobiyal tedavinin başlatılmasından oluşur.

Kan kùltùrleri

- Yalnızca tek bir pozitif kan kùltùrù ŐiŐesi gözlemlense bile, *Staphylococcus aureus*'un kan kùltùründe saptanması her zaman klinik olarak anlamlı kabul edilmelidir.
- Pozitif kan kùltùrlerinin tanımlanması, ileri klinik değerlendirmenin yanı sıra ampirik tedavinin başlatılmasını da hızlandırmalıdır.

MRSA bakteriyemisinin başlangıç tedavisi

- **VANKOMİSİN** ile monoterapiden oluşur.
 - Yükleme dozu 20 - 35 mg/kg (3000 mg'ı aşmamalıdır).
 - İdame dozu 8-12 saatte bir 15 - 20 mg/kg
- **DAPTOMİSİN** kabul edilebilir bir alternatif ajandır.
 - FDA onayı 6 mg/kg/gün
 - Konsantrasyona bağımlı etki gösterdiği için günde bir kez 8 - 10 mg/kg IV gibi daha yüksek dozlar

- MRSA bakteriyemisi için antibiyotik tedavisinin başlatılmasının ardından, bakteriyeminin düzeldiğini belgelemek için kan kültürleri tekrarlanmalıdır.
- Tedavinin başlamasından 48- 72 saat sonra kalıcı bakteriyemi
 - Artan morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir
 - Daha ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Minejima E et al. Defining the Breakpoint Duration of Staphylococcus aureus Bacteremia Predictive of Poor Outcomes. Clin Infect Dis. 2020;70(4):566.

48-72 saatten uzun süren kalıcı bakteriyemi

- Kalıcı enfeksiyon odakları
 - Derin kemik enfeksiyonu,
 - Apse,
 - Protez cihazı veya
 - Endovasküler enfeksiyon kaynağı gibi mümkünse ortadan kaldırılmalıdır

Takip kan kùltùrleri

- Kan kùltùrleri negatifleşene kadar her 24 -48 saatte bir alınmalıdır.
- Uygun antibiyotik tedavisine rağmen kalıcı *S.aureus* bakteriyemisi prognostik açıdan önemlidir.





Access through ClinicalKey

Article preview

Abstract

Introduction

Section snippets

References (30)

Cited by (55)

THE LANCET

Infectious Diseases



Volume 20, Issue 12, December 2020, Pages 1409-1417

Articles

Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study

Richard Kuehl MD,^{a, b}, Laura Morata PhD,^a, Christian Boeling,^c, Isaac Suhlirona PhD,^d

- 900'den fazla hastayı içeren Avrupa'da yapılan bir çalışmada ,
- Vakaların % 32'sinde uygun antibiyotik tedavisine başlandıktan sonra en az bir gün daha bakteriyeminin devam ettiği gözlemlendi; bu tür hastalar arasında 30 günlük mortalite, kan kültürleri hemen negatifleşen hastaların iki kat yüksek (%28'e - % 13)

Vankomisin

- Hücre duvarı sentezini inhibe eden bakterisidal bir glikopeptid antibiyotiktir;
 - 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 ajandır
- Nefrotoksisite riski nedeniyle izleme gereklidir.

Dozaj/izleme yönteminin seçilmesi

- Uygulama yöntemi (aralıklı ve sürekli infüzyon)
- Yükleme dozunun uygulanması
- Dozajının belirlenmesi için eğrinin altındaki alan (AUC) bazlı ve çukur bazlı hedefler

- Başlangıç idame dozu aynı zamanda gerçek vücut ağırlığını ve kreatinin klirensini içeren bir nomogram kullanılarak da belirlenebilir
- Vankomisine ≥ 3 gün devam edecek hastalar için , hedef çukur konsantrasyonlarının 10-15 mcg/mL olduğu çukur bazlı idame dozu ayarlamaları

Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring

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

Suggested approach to parenteral vancomycin dosing in adults who are not receiving hemodialysis*

1. Loading dose for critically ill patient or severe infection: ¹ 25 mg/kg (rounded to nearest 250 mg)						
2. Initial maintenance dose and interval: Based on target trough, patient weight, and estimated creatinine clearance ⁴ as follows:						
Creatinine clearance in mL/minute (Cockcroft Gault equation) ⁴	Weight (actual) ⁵					
	50 to 59 kg	60 to 69 kg	70 to 79 kg	80 to 89 kg	90 to 99 kg	100 kg ⁶
Severe or deep-seated infection:³ Target trough 15 to 20 mcg/mL						
<10 (not receiving hemodialysis) ⁴	Repeat dose when spot (random) serum concentration ≤20 mcg/mL					
10 to 19 (not receiving hemodialysis) ⁴	750 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours
20 to 29	500 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours
30 to 39	750 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours
40 to 49	750 mg every 18 hours	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours
50 to 59	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours
60 to 69	750 mg every 12 hours	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours
70 to 79	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
80 to 89	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
90 to 99	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
≥100 and <60 years old ⁴	750 mg every 8 hours	750 mg every 8 hours	1000 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours
Nonsevere and superficial infection:³ Target trough 10 to 15 mcg/mL						
<10 (not receiving hemodialysis) ⁴	Repeat dose when spot (random) serum concentration ≤15 mcg/mL					
10 to 19 (not receiving hemodialysis) ⁴	1000 mg every 72 hours	1250 mg every 72 hours	1250 mg every 72 hours	1500 mg every 72 hours	1500 mg every 72 hours	1750 mg every 72 hours
20 to 29	1000 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours	1750 mg every 48 hours
30 to 39	1000 mg every 36 hours	1000 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1500 mg every 36 hours	1500 mg every 36 hours	1750 mg every 36 hours
40 to 49	1000 mg every 24 hours	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours
50 to 59	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1750 mg every 24 hours
60 to 69	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1750 mg every 18 hours
70 to 79	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1750 mg every 18 hours
80 to 89	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
90 to 99	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
≥100 and <60 years old ⁴	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours

Sürekli infüzyon

- Hedef kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmak için
 - 15 - 20 mg/kg'lık yükleme dozları
 - 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.

Daptomisin

- Konsantrasyona bağlı aktiviteye sahip bakterisidal siklik lipopeptit bir antibiyotiktir.
- Bakteriyeminin tedavisi 6 mg/kg/gün oluşur
 - Daptomisin konsantrasyona bağımlı etki gösterdiği için günde bir kez 8-10 mg/kg IV gibi daha yüksek dozlar önerilmekte.
- Daptomisin MİK düzeyi tedavi sırasında artabilir ve daha önce vankomisin maruziyetinden etkilenebilir.
- Daptomisin duyarlılık testi
 - Tedaviden önce yapılmalı
 - Tedavi sırasında kültürlerin pozitif çıkması durumunda, özellikle uzun süreli tedavi uygulanıyorsa ve/veya tedavi sırasında kalıcı enfeksiyonun mikrobiyolojik kanıtı varsa tekrarlanmalıdır.

Daptomisin ile ilişkili yan etkiler

- 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.

Daptomycin Improves Outcomes Regardless of Vancomycin MIC in a Propensity-Matched Analysis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infections

Kimberly C Claeys¹, Evan J Zasowski¹, Anthony M Casapao¹, Abdalhamid M Lagnf¹, Jerod L Nagel², Cynthia T Nguyen², Jessica A Hallesy³, Mathew T Compton³, Keith S Kaye⁴, Donald P Levine⁴, Susan L Davis⁵, Michael J Rybak⁶

2016 tarihli retrospektif bir kohort çalışmada;

2010 ila 2015 yılları arasında 262 MRSA bakteriyemi vakasını içeren

Daptomisin alanlarda daha düşük bir ölüm oranı (% 15,3'e karşı 6,1) klinik başarı oranı daha yüksek

(ölüm oranı, bakteriyemi ≥ 7 gün veya kalıcı veya kötüleşen belirti veya semptomlar nedeniyle antibiyotik rejiminde değişiklik; vankomisin alanlara göre % 29'a- %45)

Comparative Effectiveness of Switching to Daptomycin Versus Remaining on Vancomycin Among Patients With Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bloodstream Infections

Marin L Schweizer^{1 2}, Kelly Richardson¹, Mary S Vaughan Sarrazin^{1 2}, Michihiko Goto^{1 2}, Daniel J Livorsi^{1 2}, Rajeshwari Nair^{1 2}, Bruce Alexander¹, Brice F Beck¹, Michael P Jones^{1 3}, Mireia Puig-Asensio², Daniel Suh¹, Madeline Ohl², Eli N Perencevich^{1 2}

- MRSA bakteriyemisi olan 7400 hasta retrospektif bir çalışma ;
 - Tedavi başlangıcından sonraki üç gün içinde vankomisinden daptomisine geçen hastalar arasında 30 günlük sağkalımın daha yüksek olduğu sonucuna vardı.

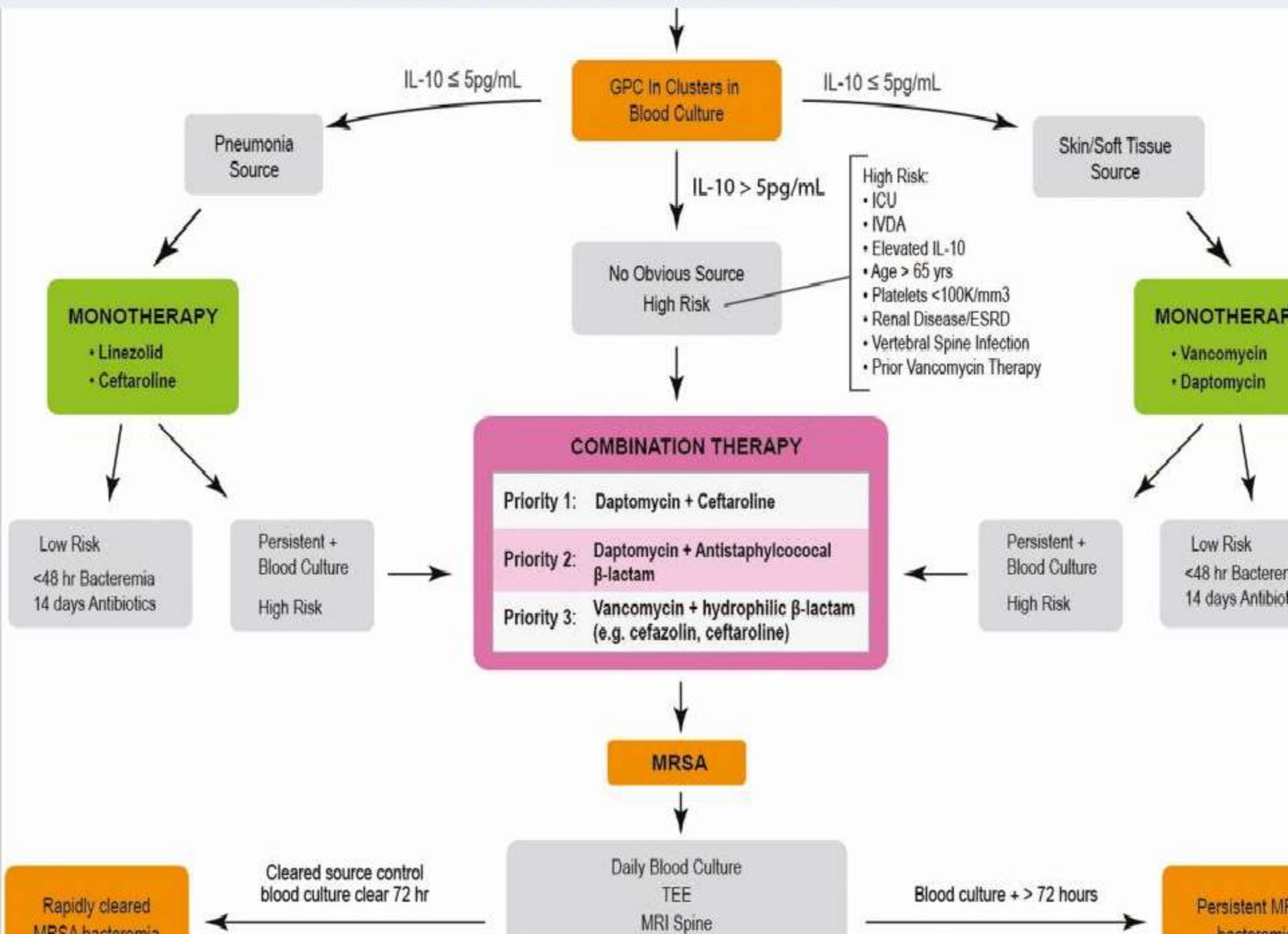
Monoterapi mi?

Kombinasyon Tedavisi mi?

- Vankomisin veya Daptomisin ile standart tedavi olmaya devam etmektedir.
- Kombinasyon tedavisiyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır;
 - Bazı araştırmacılar net bir bakteriyemi kaynağı olmayan ve risk faktörleri (yaş>65, böbrek hastalığı, vertebral enfeksiyonu, damar içi uyuşturucu kullananlar, vankomisin tedavisi alanlar) olan hastalar için kombinasyon tedavisi önermektedir.

Rose Wet al. Current Paradigms of Combination Therapy in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Bacteremia: Does it Work, Which Combination, and For Which Patients? Clin Infect Dis 2021; 73:2353.

Drag image to reposition. Double click to magnify further.



Interlökin-10

- Endovasküler bakteri yükü tarafından yönlendirilen anti-inflamatuar sitokin IL-10, artan *S. aureus* bakteriyemi mortalitesi riski için yakın zamanda tanımlanmış ancak tutarlı bir konak biyobelirtecidir .

- Volk CF et al. Interleukin (IL)-1 β and IL-10 Host Responses in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia Determined by Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 10;70(12):2634-40.

Kombinasyon tedavisi

- Kombinasyon rejimleri arasında,
 - Daptomisin ve Seftarolin (duyarlılık verileriyle destekleniyorsa)
 - Kan kültürleri negatifleşene kadar kombinasyon tedavisi
 - Ardından tedaviyi monoterapi (klinik koşullara bağlı olarak daptomisin veya seftarolin) ile tedavi süresi tamamlanıyor.

Multicenter Cohort of Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia Receiving Daptomycin Plus Ceftaroline Compared With Other MRSA Treatments

Erin K McCreary¹, Ravina Kullar², Matthew Geriak³, Evan J Zasowski⁴, Khulood Rizvi⁵, Lucas T Schulz¹, Krista Ouellette³, Logan Vasina³, Fadi Haddad⁴, Michael J Rybak^{6 5}, Marcus J Zervos^{5 7}, George Sakoulas^{4 8}, Warren E Rose^{1 9}

Affiliations + expand

PMID: 31938716 PMCID: PMC6951465 DOI: 10.1093/ofid/ofz538

[Free PMC article](#)

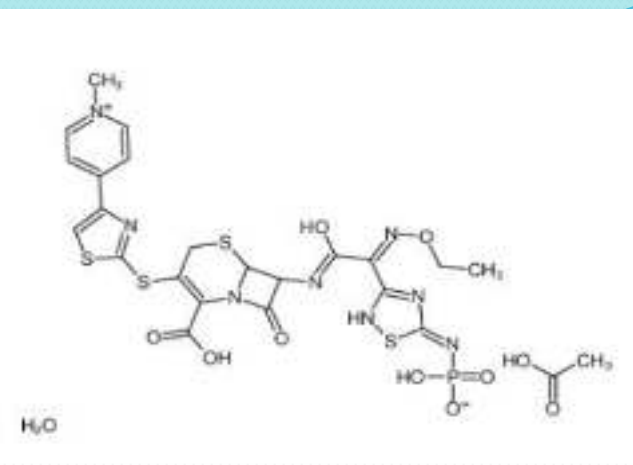
Retrospektif çalışma

Daptomisin ve seftarolin 58 hasta

Vankomisin monoterapi 113 hasta

Kombinasyon tedavisi ile tedavi edilenlerde daha düşük mortalite (% 14,2'e-% 8,3)

Seftarolin



- Bakterisidal bir beşinci kuşak sefalosporindir;
- MRSA ve vankomisine orta duyarlı *S. aureus*'un (VISA) yanı sıra bazı Gram negatif patojenlere karşı aktiviteye sahip antimikrobiyal.
- Vankomisin, daptomisin ve linezolide duyarlılığı azalmış stafilokoklara karşı in vitro aktiviteye sahiptir
- Toplum kökenli pnömoni ve beraberinde eşzamanlı bakteriyemi için FDA onayı var.

Uzun süreli seftarolin kullanımı

- Nötropeni yan etkisi ile ilişkilendirilmiştir
- 7 günden fazla seftarolin alan hastalarda hematolojik parametrelerin izlenmesi gereklidir.
- Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda ensefalopati ile yan etkisi mevcut.

Multicenter Cohort Study of Ceftaroline Versus Daptomycin for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection

Evan J Zasowski^{1 2 3}, Trang D Trinh^{1 3}, Kimberly C Claeys^{1 4}, Abdalhamid M Lagnf¹, Sahil Bhatia¹, Kenneth P Klinker⁵, Michael P Veve⁶, Sandy J Estrada⁷, Scott T Johns⁸, Adam J Sawyer⁹, Vanthida Huang^{10 11}, Brandi LaFrance¹², Donald P Levine¹³, Keith S Kaye¹⁴, Susan L Davis^{15 16}, Michael J Rybak^{1 13 16 17}

Affiliations + expand

PMID: 35146040 PMCID: PMC8825758 DOI: 10.1093/ofid/ofab606

- MRSA bakteriyemisi olan daptomisin veya seftarolin ile tedavi edilen 270 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, 30 günlük mortalitede hiçbir fark gözlenmedi.

Diğer kombinasyonlar

- Daptomisin + bir beta-laktam (sefalosporinler, piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam)
 - Daptomisin artı bir beta-laktam ile kombinasyon tedavisi, bakteriyemi seyrinin erken döneminde uygulandığında MRSA bakteriyemisinin tedavisi için yararlı bir rejim olabilir; daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Vankomisin + hidrofilik beta-laktam (sefazolin, seftarolin)

Teikoplanin

- Vankomisin gibi yaygın kullanımını vardır
- Bakteriyostatiktir.
- Yarı ömrü uzundur.
- Proteine yüksek oranda bağlanır
- Kemiğe penetrasyonu yüksektir
- Vankomisine göre daha az nefrotoksiktir
- Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut değildir.
- Mevcut olduğu bölgelerde, vankomisin intoleransı olan hastalarda kullanımını tercih edilirken, Gram-pozitif patojenlerin başlangıç tedavisinde tercih edilir.

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 izolatu ilk defa 2001'de bildirildi
- Daha sonraları dirençli suşlar bildirilmeye başlandı

Linezolid 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

Lipoglikopeptitler

Telavancin

- Hücre duvarı sentezini inhibe eden ve hücre zarı geçirgenliğini bozan bakterisidal, yarı sentetik bir lipoglikopeptittir.
- Günde tek doz- 7-9 saatlik bir yarı ömür
- Nefrotoksisite riski taşıyan hastalarda telavansinden kaçınılmalıdır.
- Telavancin, vankomisinden daha yüksek oranda toksisiteye sahiptir (tat alma bozukluğu, bulantı, kusma ve böbrek fonksiyon bozukluğu dahil) ve teratojenite ile ilişkilendirilmiştir.
- Bakteriyeminin tedavisi için telavansin ile ilgili veriler sınırlıdır .

Lipoglikopeptitler

Dalbavancin ve oritavancin

- Uzun etkili lipoglikopeptidlerdir;
 - MRSA bakteriyemisinin tedavisi için bu ajanlara ilişkin veriler sınırlıdır
 - İki çalışma, damar içi madde kullanan kişilerde ve bakteriyemisi olan hastalarda ciddi stafilokok enfeksiyonlarında takip tedavisi olarak dalbavansinin kullanılmasının başarılı olduğunu bildirmiştir .

Bryson-Cahn C et al. Dalbavancin as Secondary Therapy for Serious Staphylococcus aureus Infections in a Vulnerable Patient Population. Open Forum Infect Dis. 2019;6

Gonzalez P et al. Dalbavancin for Bloodstream Infections and Endocarditis: Real-World Outcomes From the DRIVE Registry. Open Forum Infect Dis. 2020;7:S140.

Tigesiklin

- 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

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 diğer antibakteriyel ajanlarla karşılaştırıldığında yüksek mortalite görölmüş.
- HKP'li hastalar üzerinde yapılan randomize çalışmalar benzer sonuçlar bildirmiştir.

Tedavi süresi

- İlk 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.



ESC

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)

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

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:

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

I

B

I

B

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

D. van de Beek¹, C. Cabellos², O. Dzunova³, S. Esposito⁴, M. Klein⁵, A. T. Kloek¹, S. L. Leib⁶, B. Mourvillier⁷, C. Ostergaard⁸, P. Pagliano⁹, H. W. Pfister⁵, R. C. Read¹⁰, O. Resat Sipahi¹¹ and M. C. Brouwer¹, for the ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB)

	plus meropenem		
<i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin sensitive	Flucloxacillin, nafcillin, oxacillin	Vancomycin, linezolid, rifampicin, ^e fosfomicin, ^e daptomycin ^b	At least 14 days
Methicillin resistant	Vancomycin ^f	Trimethoprim/sulfamethoxazole, linezolid, rifampicin, ^e fosfomicin, ^e daptomycin	At least 14 days
Vancomycin resistant (MIC >2.0 µg/mL)	Linezolid ^f	Rifampicin, ^e fosfomicin, ^e daptomycin ^b	At least 14 days

MRSA bakteriyemisinin monoterapisi için uygun **olmayan** ajanlar

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



Enterokoklar

Enterococcus 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 düzeyde penisilin direnci

- *E. faecium*'un düşük afiniteli bir PBP olan PBP₅'teki değişikliklerden kaynaklanır.
- *E. faecium*- Penisilin/Ampisilin direnci (MIC \geq 16 mcg/mL)

Yüksek düzeyde aminoglikozid direnci

- Enterokok duyarlılık testleri
 - Gentamisin hem de streptomisin için yüksek düzey aminoglikozid direnç testini içermelidir.
- Aminoglikozid direnci
 - 30S rRNA'da mutasyon
 - Aminoglikozidleri modifiye eden enzimler
- Aminoglikozid monoterapisi asla kullanılmamalıdır.

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 dirençli *E. faecalis*
 - Genellikle penisilin ve ampisiline duyarlıdır.
 - *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus* gibi.

VRE

- Linezolid
- Daptomisin
- Tigesiklin

- Kinupristin-dalfopristin, *E. faecium*'a karşı aktiviteye sahiptir. (*E. faecalis*' e etkili değil).

Linezolid

- VRE enfeksiyonlarında FDA onaylı
 - Bakteriyostatik, sentetik bir oksazolidinon antibiyotiktir.
 - 50S ribozomun peptidiltransferaz merkezine bağlanarak peptid bağı oluşumunu ve dolayısıyla yeni amino asitlerin eklenmesini önler.
 - Peroral (mümkün olduğunda tercih edilen yol) veya parenteral yoldan verilebilir. Oral uygulamadan sonra biyoyararlanımı yüksektir ve çoğu dokuda terapötik düzeylere ulaşır.

Linezolide ilişkin ilk veriler,

- 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
- Ancak linezolid direnci de rapor edilmiştir

Daptomisin

- Bakteriyel hücre zarının depolarizasyonuna neden olan bakterisidal bir siklik lipopeptit antibiyotiktir.
 - Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi için FDA tarafından onaylandı .
 - Vankomisine dirençli *E. faecalis* veya *E. faecium*'a bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde etkili

- Bazı araştırmacılar Ampisilin ve Vankomisine dirençli *E. faecium* bakteriyemisinde daptomisin için FDA tarafından onaylanmamış olmasına rağmen, daptomisinin kullanımını önermektedirler

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.

FOSFOMİSİN

- 1969'da *Streptomyces* türlerinin kültürlerinden izole edildi
- Hem Gram(+) hem de Gram(-) bakterilere karşı etkili
- ABD'de *E.faecalis*'e bağlı komplike olmamış üriner sistem enfeksiyonları tedavisinde kullanılmakta

> J Chemother. 2023 Aug 21;1-4. doi: 10.1080/1120009X.2023.2247205. Online ahead of print.

Vancomycin-resistant enterococcus bloodstream infection successfully managed with oritavancin and fosfomycin as sequential treatment

Caterina Di Cecco ¹, Jacopo Monticelli ¹, Stefano Di Bella ², Vittorio Di Maso ³, Roberto Luzzati ²

Son zamanlarda oritavansin ve fosfomisin arasında VRE izolatlarına karşı in vitro ve in vivo sinerjizm gösterilmiştir.

Fosfomisin, anti-biyofilm ve sinerjistik özellikleri göz önüne alındığında, enterokok enfeksiyonlarında (kan dolaşımı enfeksiyonları ve endokardit dahil) ortak ilaç olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Burada, ardışık tedavi olarak oritavansin ve fosfomisin ile başarılı bir şekilde tedavi edilen VRE kan dolaşımı enfeksiyonu olan hematolojik bir olgu

Review

› Can J Infect Dis Med Microbiol. 2018 Jun 25;2018:8912039. doi: 10.1155/2018/8912039.

eCollection 2018.

Intravenous Fosfomycin: An Assessment of Its Potential for Use in the Treatment of Systemic Infections in Canada

George G Zhanel¹, Michael A Zhanel¹, James A Karlowsky¹

- Hastanede yatan hastalardaki VRE'nin neden olduğu komplike idrar yolu enfeksiyonları için tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan bir ajan olarak kullanılması önerilmiş.

Tigesiklin

- Vankomisine duyarlı *E.faecalis*'in neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonların tedavisi için onaylanmış olmasına rağmen,
- VRE tedavisi için FDA onayına sahip değildir.
- İn vitro ve hayvan modeli verilerine göre birçok VRE izolatı tigesikline duyarlıdır ve tigesiklin MİK düzeyleri genellikle *E. faecium* için *E. faecalis* veya stafilokoklara göre daha düşüktür.

Teikoplanin

- VanB tipi VRE
- VanC VRE(*E. gallinarum* ve *E. casseliflavus*'a) karşı in vitro etkinliği mevcut.
- Bazı VanB VRE mutant suşları teikoplanine yapısal olarak dirençlidir.

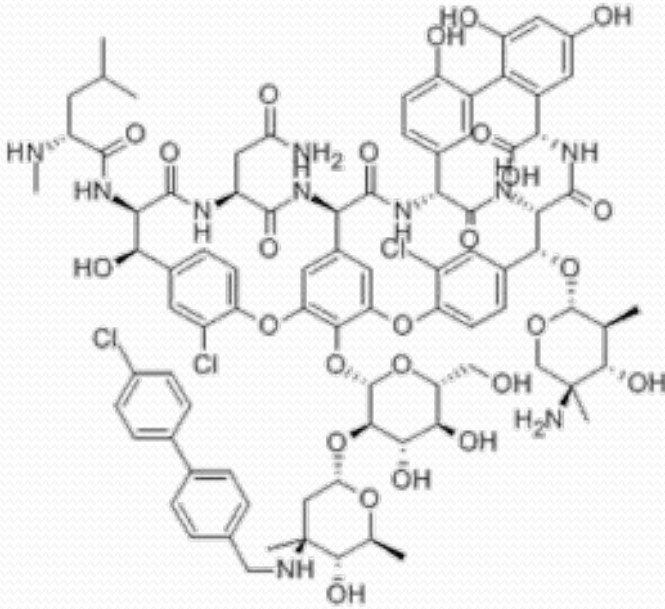
Teikoplanin

- Mevcut olduğu ülkelerde duyarlı enterokoklara bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir.
- 12 mg/kg yükleme dozuyla üç doz (ciddi enfeksiyonlar için beş doza kadar) ve ardından 6 mg/kg/gün uygulanmalıdır.
- Ciddi enfeksiyonlar için 12 mg/kg/gün
- Teikoplanine dirençli VanB mutantlarının ortaya çıkmasını azaltmak için bir aminoglikozidin (gentamisin veya streptomisin , bu ilaçlardan birine karşı yüksek düzeyde direnç olmadığında) eklenmesi düşünölmelidir.

Monotherapy regimens for treatment of bacteremia due to resistant enterococci in adults*

Regimen	Dose and route
Isolate is ampicillin susceptible and vancomycin resistant	
Preferred agents	
Ampicillin	1 to 2 g IV every 4 to 6 hours
Penicillin G ^f	18 to 30 million units IV per 24 hours either continuously or in 6 equally divided doses
Alternate agents	
Daptomycin ^d	8 to 12 mg/kg IV every 24 hours
Linezolid (alternative agent to daptomycin)	600 mg IV every 12 hours
Isolate is ampicillin resistant and vancomycin susceptible	
Preferred agents	
Vancomycin ^g	Initially 15 mg/kg/dose IV every 12 hours, not to exceed 2 g per dose; subsequent dosing guided by serum trough concentration or AUC monitoring ^h
Daptomycin ^d (alternative agent to vancomycin)	8 to 12 mg/kg IV every 24 hours
Linezolid (alternative agent to daptomycin)	600 mg IV every 12 hours
Alternate agents	
High-dose ampicillin (if ampicillin MIC is ≤ 32 mcg/mL)	3 to 4 g IV every 4 hours
Ampicillin-sulbactam (if ampicillin resistance is due to beta-lactamase production)	3 g IV every 6 hours
Isolate is ampicillin resistant and vancomycin resistant	
Preferred agents	
Daptomycin ^d	8 to 12 mg/kg every 24 hours
Linezolid (alternative agent to daptomycin)	600 mg IV every 12 hours
Alternate agents	
High-dose ampicillin (if ampicillin MIC is ≤ 32 mcg/mL)	18 to 30 g per day
Ampicillin-sulbactam (if ampicillin resistance is due to beta-lactamase production)	3 g IV every 6 hours

Oritavancin



- 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 glikopeptiddir
- Duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi için 2014 yılında onaylanmıştır.
- Tek doz (100 saatlik bir yarı ömür)
- VRE etkinliği?

• Johnson JA et al. Prolonged Use of Oritavancin for Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Prosthetic Valve Endocarditis. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(4):ofv156. Epub 2015 Oct 29.

Yeni nesil tetrasiklin türevleri

• Omadasiklin

- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (*E. faecalis* dahil) ve
- Toplum kökenli pnömoni için onaylanmış
- Oral ve IV formülasyon olarak mevcuttur ve *E. faecium*'a karşı tigesikline eşit veya biraz daha düşük in vitro aktiviteye sahiptir.

• 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.

Telavancin

- *S. aureus* ve vankomisine duyarlı *E. faecalis* dahil duyarlı Gram pozitif bakterilerin neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için onaylanmış bir lipoglikopeptittir .
- Diğer enterokokal enfeksiyonlar için telavansinin kullanımına ilişkin klinik veri yoktur,
- Enterokoklara karşı vankomisinden yaklaşık dörd kat daha etkilidir.

Regimens for treatment of bacteremia due to susceptible enterococci in adults

Regimen	Dose and route
Options for monotherapy*	
Preferred agents[†]	
Ampicillin	1 to 2 g IV every 4 to 6 hours
Penicillin G [‡]	18 to 30 million units IV per 24 hours either continuously or in 6 equally divided doses
Alternate agents	
Vancomycin [§]	Initially 15 mg/kg/dose IV every 12 hours, not to exceed 2 g per dose; subsequent dosing guided by serum trough concentration or AUC monitoring [§]
Daptomycin [¶]	8 to 12 mg/kg every 24 hours
Options for combination therapy (warranted in the setting of invasive infection such as enterococcal bacteremia in patients with valvulopathy and/or critical illness)[†]	
Ampicillin	2 g IV every 4 hours
<i>PLUS</i>	
Ceftriaxone	2 g IV every 12 hours
OR	
One of the following agents:	
▪ Ampicillin	Doses as above
▪ Penicillin G [‡]	Doses as above
▪ Vancomycin	Doses as above
<i>PLUS</i>	
One of the following agents:	
▪ Gentamicin [†]	1 mg/kg IV every 8 hours
▪ Streptomycin**	5 mg/kg IV or IM every 12 hours

Impact of *Enterococcus faecalis* Endocarditis Treatment on Risk of Relapse

Pierre Danneels^{1 2}, Jean-François Hamel³, Léa Picard^{4 2}, Schéhérazade Rezig^{5 2},
Pauline Martinet^{5 2}, Aurélien Lorleac'h^{6 2}, Jean-Philippe Talarmin^{7 2}, Rodolphe Buzelé^{8 2},
Thomas Guimard^{9 2}, Gwenaél Le Moal^{10 2}, Julia Brochard-Libois^{11 2}, Aurélie Beaudron^{12 2},
Julien Letheulle^{13 2}, Cyrielle Codde^{14 2}, Rachel Chenouard^{15 2}, David Boutoille^{16 2},
Adrien Lemaigen^{17 2}, Louis Bernard^{17 2}, Vincent Cattoir^{18 19 20}, Vincent Dubée^{1 2 21};
EFEMER study group

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 36124844 PMID: PMC9839190 DOI: 10.1093/cid/ciac777

Fransa'da *E. faecalis* infeksiy endokarditli 279 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, ampisilin ve seftriakson veya aminoglikozid ile tedavi edilen hastalar arasında nüks oranı benzer (% 13 - %14)

Penisilin ve gentamisine duyarlı enterokok suşlarına bağı doğa kapak endokarditli hastalar için beta-laktam kombinasyon rejimiyle tedavi önerilmekte. Bu yaklaşım, özellikle yaşlı hastalarda ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, aminoglikozit içeren rejimlere göre daha iyi tolere edilebilir ve daha az yan etki



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)

Recommendation Table 9 — Recommendations for antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Enterococcus* spp.

Recommendations	Class ^a	Level ^b	
Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains			
In patients with NVE due to non-HLAR <i>Enterococcus</i> spp., the combination of ampicillin or amoxicillin with ceftriaxone for 6 weeks or with gentamicin for 2 weeks is recommended using the following doses. ^{355,360,361}	I	B	
<i>Adult antibiotic dosage and route</i>			
Amoxicillin			200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses
Ampicillin			12 g/day i.v. in 4–6 doses
Ceftriaxone			4 g/day i.v. in 2 doses
Gentamicin ^c			3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose
<i>Paediatric antibiotic dosage and route</i>			
Ampicillin			300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses
Ceftriaxone			100 mg/kg i.v. in 2 doses
Gentamicin ^c			3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 3 equally divided doses
In patients with PVE and patients with complicated NVE or > 3 months of symptoms due to non-HLAR <i>Enterococcus</i> spp., the combination of ampicillin or amoxicillin with ceftriaxone for 6 weeks or with gentamicin for 2 weeks is recommended using the following doses. ^{355,360,361}	I	B	
<i>Adult antibiotic dosage and route</i>			
Amoxicillin			200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses
Ampicillin			12 g/day i.v. in 4–6 doses
Ceftriaxone			4 g/day i.v. in 2 doses
Gentamicin ^c			3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose



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)

High-level aminoglycoside resistance^d

In patients with NVE or PVE due to HLAR *Enterococcus* spp., the combination of ampicillin or amoxicillin and ceftriaxone for 6 weeks is recommended using the following doses.^{355,360,361}

Adult antibiotic dosage and route

Ampicillin 12 g/day i.v. in 4–6 doses

Amoxicillin 200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses

Ceftriaxone 4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses

Paediatric antibiotic dosage and route

Ampicillin 300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses

Amoxicillin 100–200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses

Ceftriaxone 100 mg/kg i.v. or i.m. in 2 doses

Beta-lactam resistant *Enterococcus* spp. (*E. faecium*)^e

In patients with IE due to beta-lactam resistant *Enterococcus* spp. (*E. faecium*), vancomycin for 6 weeks combined with gentamicin for 2 weeks is recommended using the following doses.^{358,359,369}

Adult antibiotic dosage and route

Vancomycin 30 mg/kg/day i.v. in 2 doses

Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose

Paediatric antibiotic dosage and route

Vancomycin 30 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses

Gentamicin 3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose

I

B

I

C



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)

Vancomycin-resistant *Enterococcus* spp.[†]

In patients with IE due to vancomycin-resistant *Enterococcus* spp., daptomycin combined with beta-lactams (ampicillin, ertapenem, or ceftaroline) or fosfomycin is recommended using the following doses:³⁶⁹

Adult antibiotic dosage and route

Daptomycin	10–12 mg/kg/day i.v. in 1 dose
Ampicillin	300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses
Fosfomycin	12 g/day i.v. in 4 doses
Ceftaroline	1800 mg/day i.v. in 3 doses
Ertapenem [‡]	2 g/day i.v. or i.m. in 1 dose

Paediatric antibiotic dosage and route

Daptomycin	10–12 mg/kg/day i.v. in 1 dose (age-adjusted)
Ampicillin	300 mg/kg/day i.v. in 4–6 equally divided doses
Fosfomycin	2–3 g/day i.v. in 1 dose
Ceftaroline	24–36 mg/kg/day in 3 doses
Ertapenem [‡]	1 g/day i.v. or i.m. in 1 dose [if younger than 12 years, 15 mg/kg/dose (to a maximum of 500 mg) twice daily]

I

C

Treatment of urinary tract infection due to *Enterococcus* spp

Regimen (depending on susceptibility)	Adult dose
Simple cystitis	
Preferred oral agents	
Amoxicillin	500 mg orally 3 times daily for 5 days
Nitrofurantoin*	100 mg (monohydrate/macrocrystals [Macrobid]) twice daily for 5 days
Fosfomicin	3 g (single dose)
Alternative oral agents	
Levofloxacin	250 mg orally once daily for 3 days
Linezolid	600 mg orally twice daily for 5 days
Alternative agents for patients unable to tolerate oral therapy	
Ampicillin	1 g IV every 6 hours for 5 days
Vancomycin, daptomycin, or linezolid	Dosing as summarized below
Complicated urinary tract infection[†]	
Preferred agents	
Ampicillin	2 g IV every 6 hours
Alternative agents	
Vancomycin	Initial dose 15 mg/kg/dose IV every 12 hours, not to exceed 2 g per dose; subsequent dosing guided by serum trough concentration monitoring [‡]
Levofloxacin	750 mg IV or orally once daily
Linezolid	600 mg orally or intravenously twice daily
Daptomycin	8 mg/kg IV every 24 hours



Streptococcus pneumoniae

S.pneumoniae'da direnç mekanizmaları

- Penisilin direnci
 - PBP'de değişikliğe bağlı gelişmekte
 - Bu tür direnç diğer streptokok türlerine taşınabilmektedir
 - 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 gelişir
- Mef(A) geni salınımı sonucu efflux pompası aktive olur. Makrolidler hızla hücre dışına atılır
- Doz artırmanın tedaviye etkisi yoktur

Florokinolonlara direnç

- Topoizomerazların değişikliğe uğratılması (parC ve/veya gyrA ile)
- Aktif efflux pompası

Interpretive breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* for selected antibiotics

Antibiotic	Susceptible	Intermediate	
Penicillin G (parenteral)			
Meningitis	≤0.06 mcg/mL	-	≥0.12 mcg/mL
Nonmeningitis*	≤2 mcg/mL	4 mcg/mL	≥8 mcg/mL
Penicillin V (oral)*	≤0.06 mcg/mL	0.12 to 1 mcg/mL	≥2 mcg/mL
Amoxicillin (non-meningitis)	≤2 mcg/mL	4 mcg/mL	≥8 mcg/mL
Cefuroxime			
Parenteral	≤0.5 mcg/mL	1 mcg/mL	≥2 mcg/mL
Oral	≤1 mcg/mL	2 mcg/mL	≥4 mcg/mL
Cefotaxime, Ceftriaxone			
Meningitis	≤0.5 mcg/mL	1 mcg/mL	≥2 mcg/mL
Nonmeningitis	≤1 mcg/mL	2 mcg/mL	≥4 mcg/mL
Cefpodoxime	≤0.5 mcg/mL	1 mcg/mL	≥2 mcg/mL
Cefdinir	≤0.5 mcg/mL	1 mcg/mL	≥2 mcg/mL
Cefprozil	≤2 mcg/mL	4 mcg/mL	≥8 mcg/mL
Ceftaroline (nonmeningitis)	≤0.5 mcg/mL	-	-
Clindamycin	≤0.25 mcg/mL	0.5 mcg/mL	≥1 mcg/mL
Rifampin [†]	≤1 mcg/mL	2 mcg/mL	≥4 mcg/mL
Azithromycin	≤0.5 mcg/mL	1 mcg/mL	≥2 mcg/mL
Clarithromycin	≤0.25 mcg/mL	0.5 mcg/mL	≥1 mcg/mL
Gemifloxacin	≤0.12 mcg/mL	0.25 mcg/mL	≥0.5 mcg/mL
Levofloxacin	≤2 mcg/mL	4 mcg/mL	≥8 mcg/mL
Moxifloxacin	≤1 mca/mL	2 mca/mL	≥4 mca/mL

Pnömonokok pnömonisi

- Önerilen tedavi Seftriakson
- Seftriakson direncine ilişkin endişe – Duyarlılık testi (MIC >2 mcg/mL) ya da
- Beta-laktam alerjisi veya intoleransı beta-laktamlar dışında bir sınıftan bir antibiyotikle tedavi öneriliyor
 - Genel olarak solunum yolu florokinolon
 - Levofloksasin (750 mg/gün)
 - Moksifloksasin (400 mg/gün)

Seftriaksona dirençli Pnömonok

- Seftarolin
- Lefamulin (oral bir pleuromutilin antibiyotiği).

Review > Rev Esp Quimioter. 2022 Apr;35 Suppl 1(Suppl 1):28-30. doi: 10.37201/req/s01.06.2022.

Epub 2022 Apr 22.

Ceftaroline in severe community-acquired pneumonia

C Cilloniz¹, J M Pericàs, J Rojas

Pnömoni Şiddet İndeksi (PSI) III - IV olan hastanede yatan hastalarda pnömoni tedavisinde seftarolinin seftriaksona karşı üstünlüğünü gösteren randomize kontrollü 3 çalışma

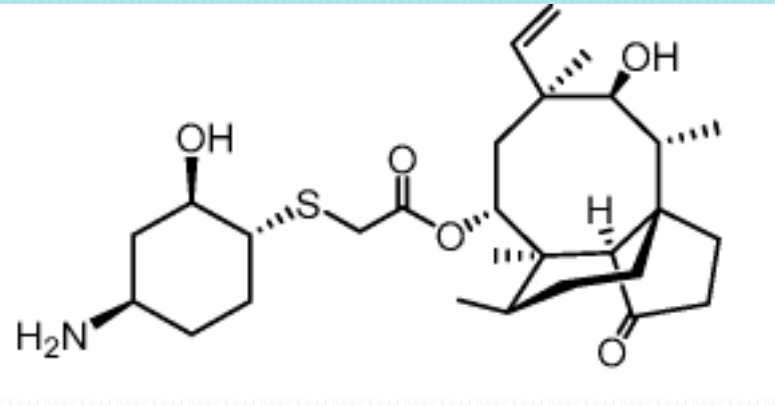
Seftarolin ile tedavi edilen hastaların %84'ü klinik iyileşme

Seftriakson ile tedavi edilen hastaların %78'i klinik iyileşme

Seftarolin alan hastalarda seftriakson alan hastalara kıyasla mortalite riski daha düşük

Seftarolin iyi bir seçenek

Lefamulin



- MRSA, *S. pneumoniae* ve atipik patojenlere etkilidir.
- Toplum kökenli pnömoni için FDA onaylıdır
- Yan etkileri ishal, bulantı, kusma, karaciğer enzim yüksekliği ve hipopotasemi
- QT uzatan ajanlarla kullanımı önerilmiyor.

Efficacy and Safety of Intravenous-to-oral Lefamulin, a Pleuromutilin Antibiotic, for the Treatment of Community-acquired Bacterial Pneumonia: The Phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial

- Hospitalize edilen 551 toplum kökenli pnömonide lefamulin ve moksifloksasin benzer klinik etkinlik

> JAMA. 2019 Nov 5;322(17):1661-1671. doi: 10.1001/jama.2019.15468.

Oral Lefamulin vs Moxifloxacin for Early Clinical Response Among Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia: The LEAP 2 Randomized Clinical Trial

TKP'li 738 hastayı değerlendiren ikinci bir alışmada, oral lefamulin ile moksifloksasin karşılaştırıldığında klinik yanıt oranları benzer

Seftriaksona dirençli Pnömonok

- Linezolid diğer bir seçenektir.
- İn vitro pnömokoklar aynı zamanda Dalbavansin, Omadasiklin ve Eravasikline de duyarlıdır.

Jones RN et al. Dalbavancin Activity When Tested against Streptococcus pneumoniae Isolated in Medical Centers on Six Continents (2011 to 2014). Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(6):3419. Epub 2016 May 23.

Morrissey I et al. In Vitro Activity of Eravacycline against Gram-Positive Bacteria Isolated in Clinical Laboratories Worldwide from 2013 to 2017. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(3) Epub 2020 Feb 21.

Pfaller MA et al. Activity of omadacycline tested against Streptococcus pneumoniae from a global surveillance program (2014). Diagn Microbiol Infect Dis. 2018;90(2):143. Epub 2017 Oct 19.

S.pneumoniae menenjit tedavisi

- Penisilin (MİK $\leq 0,06$ mcg/mL),
 - Penisilin G (6x4 milyon ünite IV) veya
 - Ampisilin kullanılabilir.
- Penisilin dirençliyse (MİK $\geq 0,12$ mcg/mL)
- 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
 - Vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerle kombinasyon

Recommendations for specific antimicrobial therapy of bacterial meningitis in adults based on isolated pathogen and susceptibility testing*

Microorganism, susceptibility	Standard therapy	Alternative therapies [¶]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicillin MIC		
≤0.06 mcg/mL	Penicillin G or ampicillin	Third-generation cephalosporin ^Δ , chloramphenicol
≥0.12 mcg/mL		
Third-generation cephalosporin ^Δ MIC <1 mcg/mL	Third-generation cephalosporin ^Δ	Cefepime, meropenem
Third-generation cephalosporin ^Δ MIC ≥1 mcg/mL	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^Δ [◇]	Fluoroquinolone [§]

- 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 g'ı veya toplam günlük doz 60 mg/kg'ı geçmemelidir. Vankomisinin serum çukur konsantrasyonları 15-20 mcg/mL arasında değişmelidir.
 - Tedavi süresi 10-14 gün

Pnömonokokal endokardit

- Eşlik eden menenjit yokluğunda
- Penisilin duyarlı ise
 - Kristalize penisilin (24 milyon ünite/gün),
 - veya
 - Seftriakson (2 g/gün)
- Penisiline dirençli pnömonokokal endokarditte (MIK ≥ 2 mcg/mL) bağlı enfeksiyonu olan hastalar için 2x2 g seftriakson

Baddour LM et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council Circulation. 2015;132(15):1435. Epub 2015 Sep 15.

Pnömokokal endokardit- Meningit varsa

- Sefotaksim veya seftriaksona duyarlı izolatları olan hastalar için pnömokokal NVE tedavisi,
 - Sefotaksim (2 g IV, her 4 -6 saatte bir)
 - Seftriakson (2x2 g IV)
- Sefotaksim veya seftriaksona dirençli izolatları olan hastalar için (MIK $\geq 2,0$ mcg/mL,
 - Vankomisin +rifampin (900 mg/gün IV veya 3x300 mg p.o)
- Pnömokokal endokardit genellikle fulminandır ve ciddi kapak hasarına ve embolik komplikasyonlara neden olur; kapak değişimi gerekli olabilir.

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

D. van de Beek¹, C. Cabellos², O. Dzunova³, S. Esposito⁴, M. Klein⁵, A. T. Kloek¹, S. L. Leib⁶, B. Mourvillier⁷, C. Ostergaard⁸, P. Pagliano⁹, H. W. Pfister⁵, R. C. Read¹⁰, O. Resat Sipahi¹¹ and M. C. Brouwer¹, for the ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB)

TABLE 4.2. Specific antibiotic in-hospital treatment for community-acquired bacterial meningitis^a

Microorganism	Standard treatment	Alternatives	Duration
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Penicillin susceptible (MIC <0.1 µg/mL)	Penicillin or amoxicillin/ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol	10–14 days
Penicillin resistant (MIC >0.1 µg/mL), third-generation cephalosporin susceptible (MIC <2 µg/mL)	Ceftriaxone or cefotaxime	Cefepime, meropenem, moxifloxacin ^b	10–14 days
Cephalosporin resistant (MIC ≥2 µg/mL)	Vancomycin <i>plus</i> rifampicin, or vancomycin <i>plus</i> ceftriaxone or cefotaxime, or rifampicin <i>plus</i> ceftriaxone or cefotaxime ^c	Vancomycin <i>plus</i> moxifloxacin, ^b linezolid	10–14 days

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 CTRX or CTX RFP plus CTRX or CTX	VCM plus MFLX, LZD

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

Penicillin- and third-generation cephalosporin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* meningitis: Case report and literature review

Kazuhiro Ishikawa¹, Takahiro Matsuo², Takahiro Suzuki³, Fujimi Kawai⁴, Yuki Uehara⁵, Nobuyoshi Mori²

Affiliations + expand

PMID: 35144879 DOI: [10.1016/j.jiac.2022.01.021](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.01.021)

18 makale, Penisiline ve sefalosporine dirençli *S. pneumoniae* menenjitli
35 hasta, Ortalama yaş: 50 yıl
Seftriakson+ vankomisin (20 olgu),
Seftriakson +vankomisin+ rifampisin (2 olgu)
Seftriakson +rifampisin (2 olgu),
Seftriakson+ linezolid (2 olgu),
Florokinolonlar (2 olgu),
Karbapenemler (6 olgu),
Vankomisin ve levofloksasin kombinasyon tedavisi bir tedavi seçeneği olabilir.



*İlginiz için
teşekkür ederim!*