



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

Olgular ve Rehberler Eşliğinde Dirençli Gram(+) Bakteri Enfeksiyonlarının Yönetimi

Doç. Dr. Gülnur Kul
Ankara Etlik Şehir Hastanesi
Nisan 2024

Sunum planı

- ▶ Sürveyans verileri
- ▶ Metisilin direnci
- ▶ Vankomisin direnci
- ▶ Sistemlere göre rehber önerileri
- ▶ Özet

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

Antimikrobiyal direnç; en büyük 10 küresel sağlık tehdidi arasında yer almaktadır

- Her bölgeden
- Her yaştan
- Herkesi etkileyebilecek çok ciddi bir tehdit
- 2020 verileri incelenerek oluşturulan bu raporda kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) oranı %35

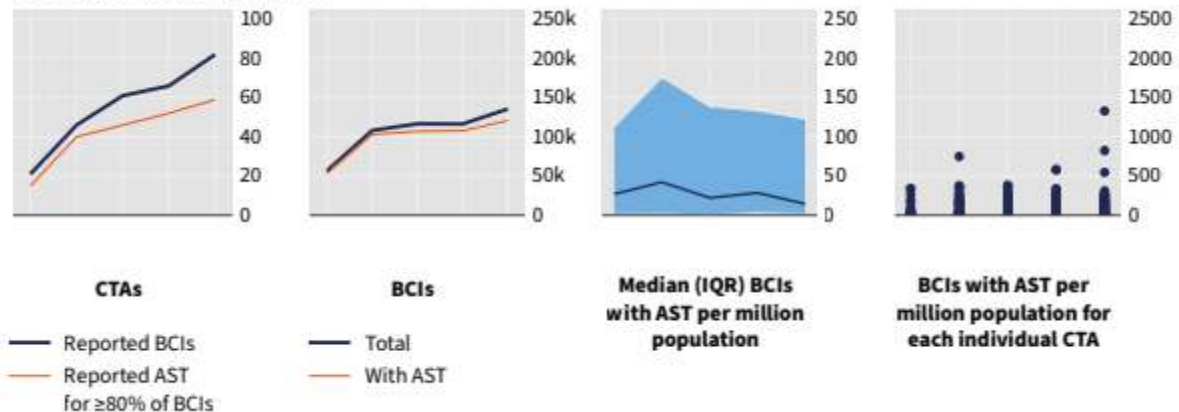
Global Antimicrobial
Resistance and Use
Surveillance System
(GLASS) Report 2022



World Health
Organization

Fig. 3.5a. Progress in reporting AST results to GLASS-AMR for selected antimicrobial groups in bloodstream BCIs, by bacterial pathogens under surveillance (2016-2020)

Methicillin resistance (*S. aureus*)



World Health Organization
Data

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



Proportion of bloodstream infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (%)

FILTERS

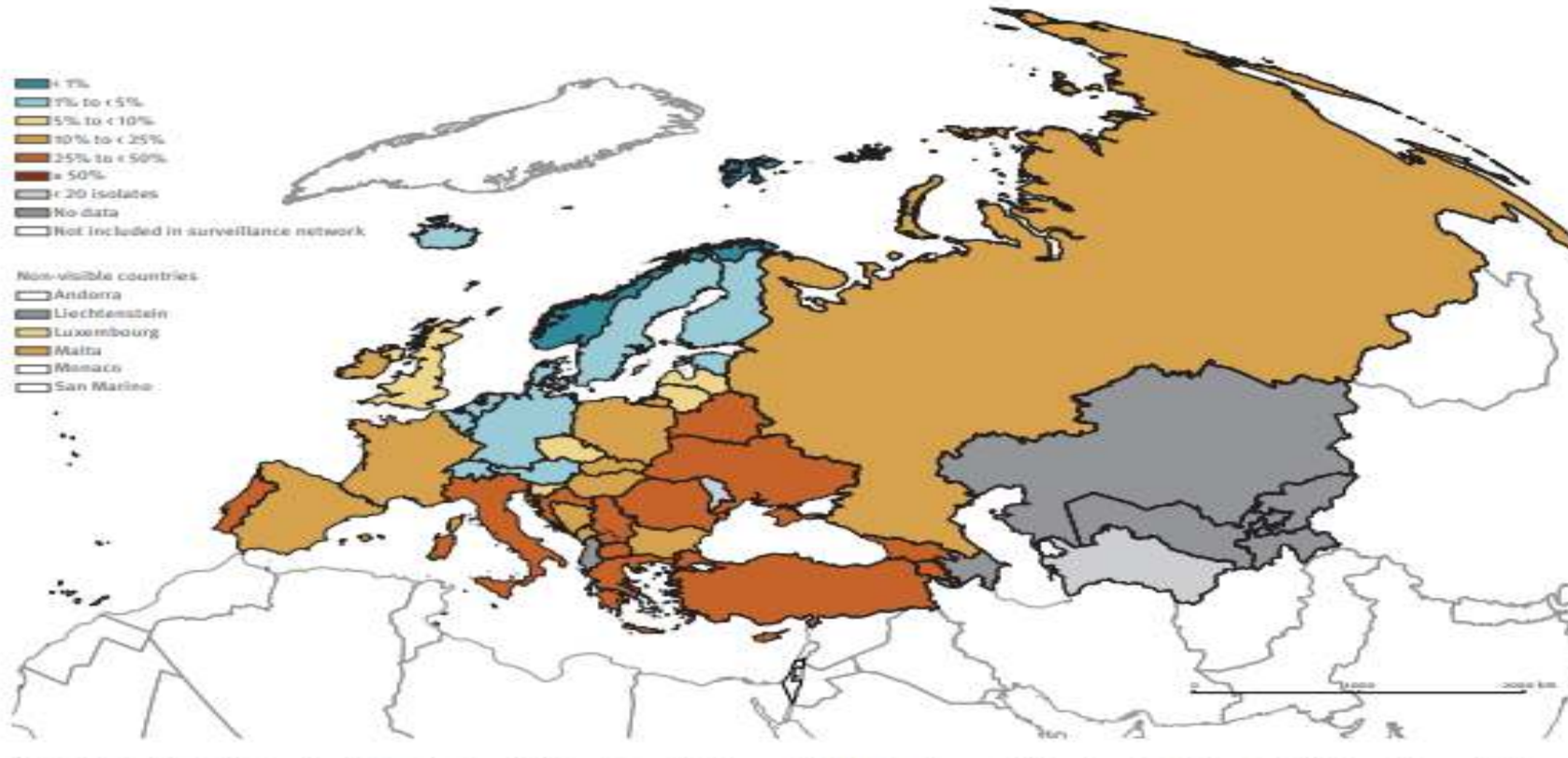
Last updated: 2024-03-13

Indicator	Proportion of bloodstream infection due to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (%)					
	2021	2020	2019	2018	2017	2016
Sweden	2.0 ↗	2.3 ↗	1.8 ↗	1.9 ↗	1.2 ↗	1.8 ↗
Switzerland	4.3 ↗	5.1 ↗	3.9 ↗	5.8 ↗	4.7 ↗	4.9 ↗
Türkiye	31.0 ↗					
Thailand	7.6 ↗	10.6 ↗	12.4 ↗	11.3 ↗	16.7 ↗	13.4 ↗
Timor-Leste	37.5 ↗	21.4 ↗				
Tunisia	17.2 ↗	12.1 ↗	17.4 ↗	21.1 ↗	21.6 ↗	24.5 ↗
Uganda		75 ↗			13 ↗	
Ukraine	28.1 ↗	18.1 ↗				
United Arab Emirates	35.7 ↗	42.5 ↗	36.2 ↗	23.7 ↗	34.1 ↗	
United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	6.7 ↗	3.9 ↗	10.4 ↗	7.3 ↗	6.9 ↗	

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

<https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/5751>

Fig. 8 *Staphylococcus aureus*. Percentage of invasive isolates resistant to meticillin (MRSA),* by country, WHO European Region, 2021



Antimicrobial resistance
surveillance in Europe

2023

- ▶ 44 ülkeden 11'inde (%25) MRSA yüzdeleri %5'in altında
- ▶ 13 (%30) ülkede %25'e eşit veya üzerinde MRSA oranına sahip



Antimicrobial resistance
surveillance in Europe

2023

Total number of invasive isolates tested (n) and percentage of isolates with resistance phenotype (%)*, by bacterial species and antimicrobial group/agent, Türkiye, 2017–2021

Bacterial species	Antimicrobial group/agent	2017		2018		2019		2020		2021		Trend 2017– 2021*
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>E. coli</i>	Aminopenicillin (amoxicillin/ampicillin) resistance	3652	77.7	4154	76.7	4290	78.8	3562	76.1	4365	74.8	↓*
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	4337	52.7	4923	53.2	4847	54.7	4342	53.4	4852	50.2	↓*
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	4321	2.7	4759	2.6	4966	3.0	4347	3.7	4551	4.7	↑*
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	4022	52.3	4606	52.2	4853	51.7	4193	50.1	4707	50.9	↓
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	4083	26.6	4785	24.4	4617	25.8	4211	23.7	4569	24.6	↓
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides	3755	18.8	4477	17.7	4496	18.3	4078	16.5	4395	15.9	↓*
<i>K. pneumoniae</i>	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	3157	72.0	3766	72.0	3977	74.0	4501	76.9	4738	75.4	↑*
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	3165	32.5	3641	34.4	4028	39.4	4517	48.2	4421	49.1	↑*
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	3009	61.1	3557	62.6	3933	64.8	4276	69.0	4483	68.6	↑*
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	2991	44.6	3632	45.9	3925	44.8	4405	46.6	4482	43.2	-
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides	2821	38.9	3442	39.9	3689	40.5	4156	43.3	4203	38.7	-
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin-tazobactam resistance	1491	37.2	1646	34.0	1533	34.1	1365	32.1	1764	32.5	↓
	Ceftazidime resistance	1481	30.0	1700	26.8	1645	28.0	1468	27.2	1723	28.1	-
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	1552	37.4	1682	37.5	1712	38.4	1547	36.2	1718	39.0	-
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	1525	35.6	1674	32.7	1637	35.2	1503	31.0	1735	33.1	-
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance [†]	1519	26.7	1730	19.0	1681	20.8	769	15.7	1069	17.8	↓*
	Combined resistance to ≥ 3 antimicrobial groups (among piperacillin-tazobactam, ceftazidime, carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides) [†]	1279	31.7	1451	27.8	1424	30.1	672	27.5	955	28.1	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	2540	91.5	2643	92.2	2390	90.4	3165	93.1	3279	93.3	↑
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	2505	92.6	2575	94.4	2391	90.7	3064	93.6	3233	94.6	↑
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	2558	78.3	2704	79.1	2404	80.3	3117	86.1	3405	85.3	↑*
<i>S. aureus</i>	Combined resistance to carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides	2421	77.8	2526	79.3	2362	79.6	3039	84.7	3089	84.8	↑*
	MRSA [†]	3142	25.8	3306	29.6	3407	31.3	3591	33.4	3562	30.7	↑*
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillin non-wild-type [†]	213	46.0	243	43.6	212	50.9	128	53.9	147	53.7	↑
	Macrolide (azithromycin/clarithromycin/erythromycin) resistance	205	39.5	217	37.3	211	37.0	119	34.5	126	34.1	-
	Combined penicillin non-wild-type and resistance to macrolides [†]	186	29.0	211	28.0	200	32.5	117	27.4	123	26.0	-
<i>E. faecalis</i>	High-level gentamicin resistance	1125	38.0	1337	36.9	1914	33.5	2040	29.6	1899	24.7	↓*
<i>E. faecium</i>	Vancomycin resistance	1551	13.2	1570	13.6	1797	13.3	2201	15.4	2242	15.8	↑

* Percentages of isolates with resistance phenotype are presented only if data are available for ≥ 50 isolates. If not, the percentage is presented as not applicable (NA).

- ▶ 2021 yılında bildirilen *S.aureus* suşlarının %17'si MRSA
- ▶ 2017-2021 yılların arasında MRSA bakteriyemi tanısı olan her 5 hastadan biri tanı anından sonraki ilk 30 gün içinde ex olmuş
- ▶ *S.aureus* ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının oranı değişmemesine rağmen MRSA oranı %15.8'den %19.9'a yükselmiştir.

Figure 2. Incidence rates of overall, healthcare- and community-associated MRSA BSI, 2017-2021

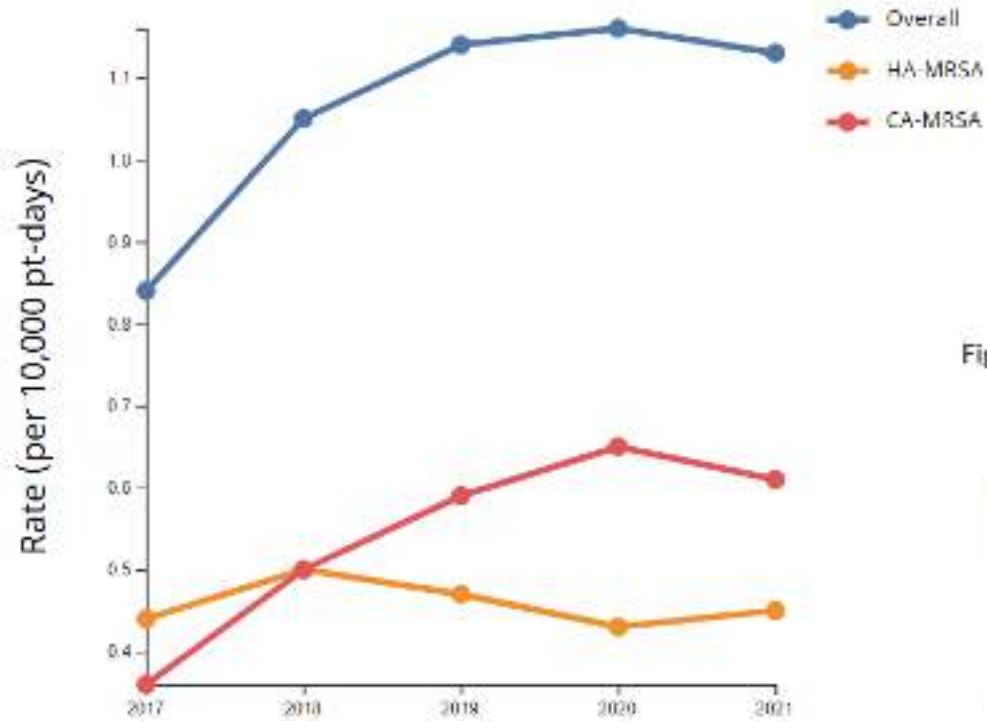
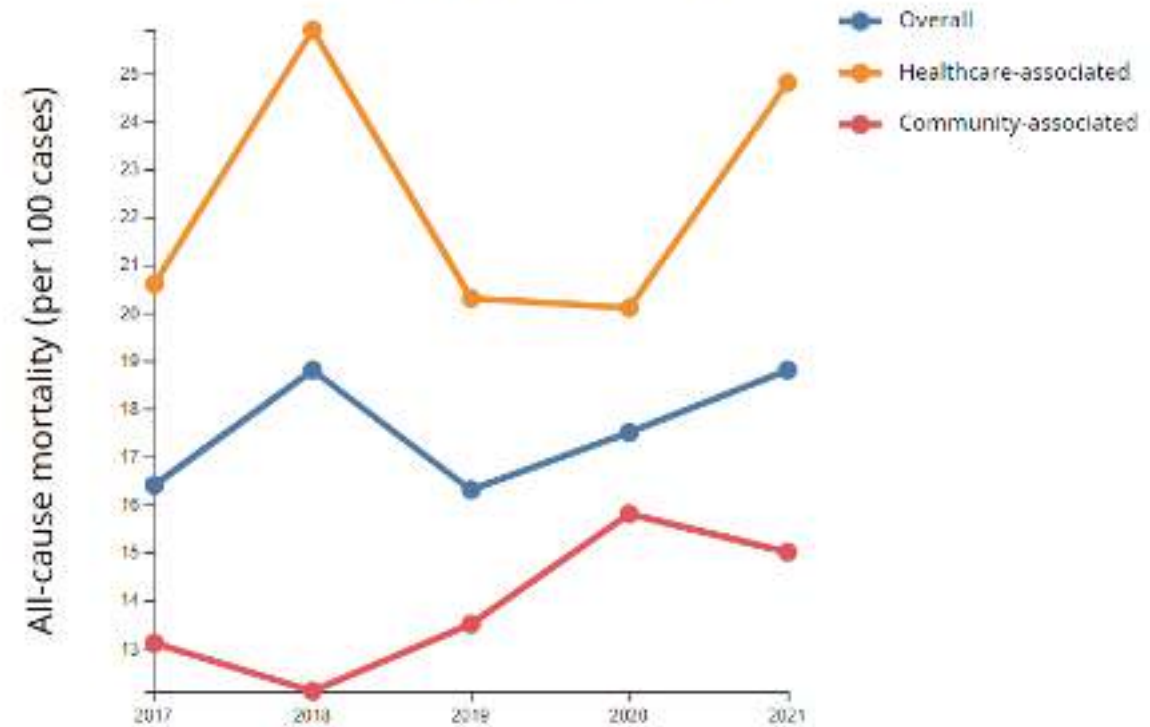


Figure 3. All-cause mortality for overall, healthcare- and community-associated MRSA BSI, 2017-2021



- ▶ İngiltere sörveyans verilerinde ise vaka ölüm oranı 2022-2023 raporuna göre %22.5

Figure 15. 30-day case fatality rate of MRSA bacteraemia by onset, FY 2007 to 2008 to FY 2022 to 2023

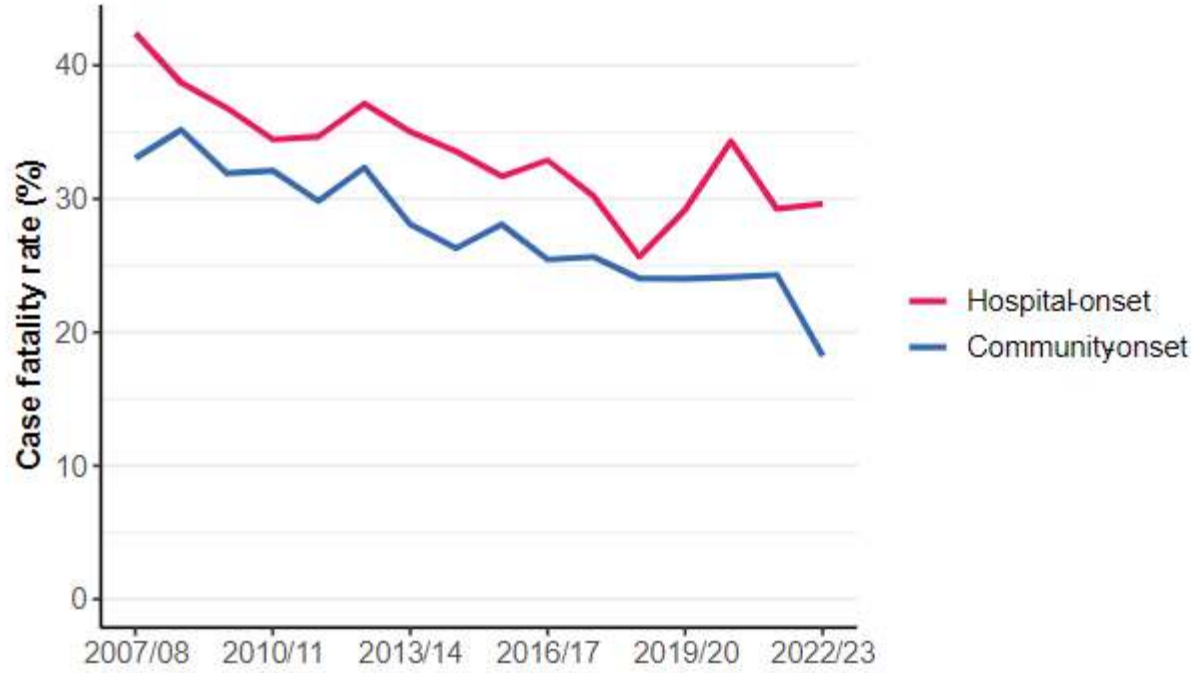
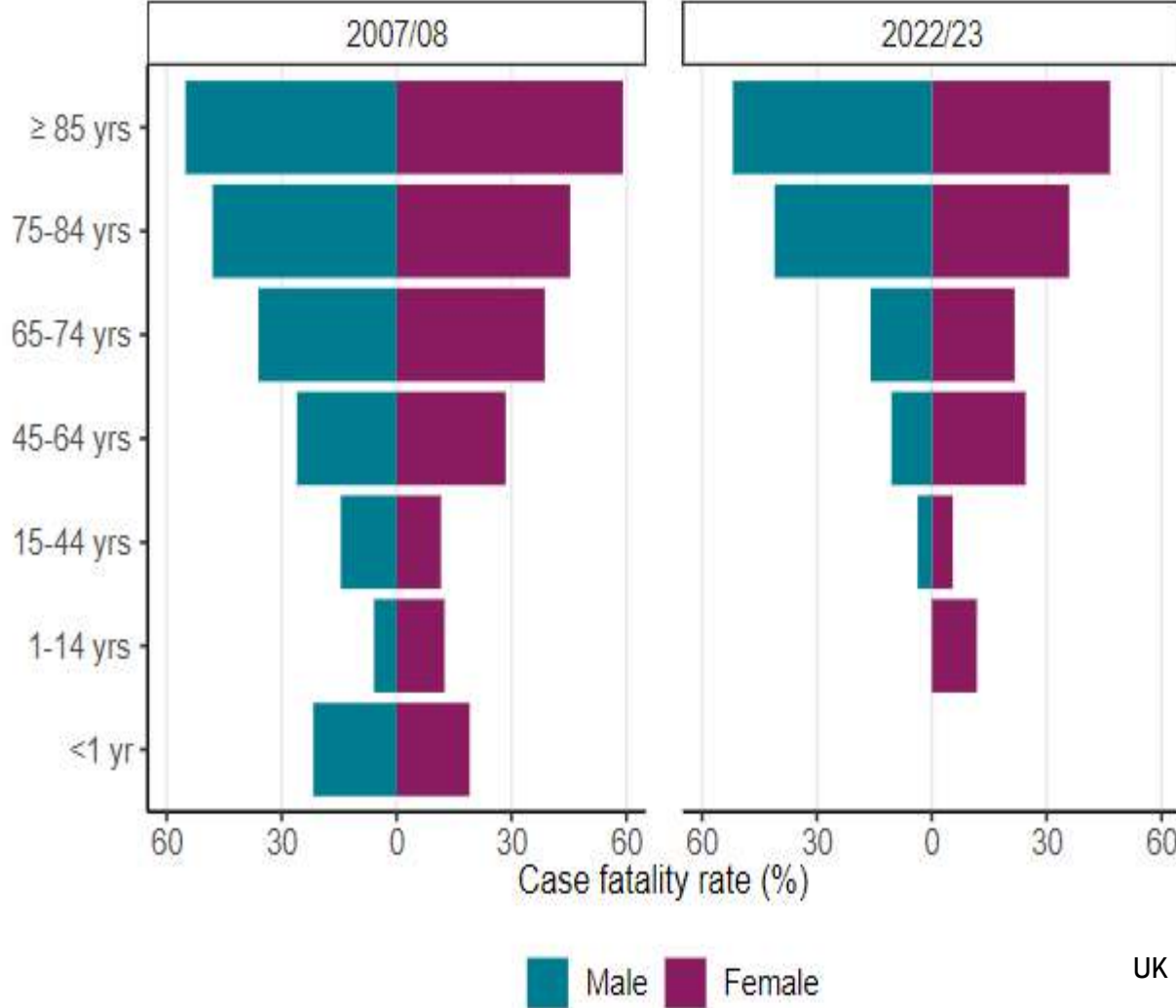


Figure 17. 30-day all-cause case fatality rate of MRSA bacteraemia by age and sex, FY 2007 to 2008 versus FY 2022 to 2023



- ▶ Erkeklerde en yüksek ölüm oranı ≥ 85 yaş (100.000 nüfus başına 7,6 ölüm) ve 75-84 yaş aralığındakilerde (100.000 nüfus başına 2,5 ölüm) vaka ölüm oranı sırasıyla %51,9 ve %41,1 idi
- ▶ Kadınlarda en yüksek ölüm oranı; ≥ 85 yaş 100.000 kişi başına 2,3 ölüm ve 75-84 yaş arası kişilerde 100.000 kişi başına 1,0 ölüm ve vaka ölüm oranı sırasıyla %46,5 ve %35,8 idi.

Tablo 24. Türkiye’de Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlarda Antimikrobiyal Direnç Oranları, 2022.

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİ PATOJEN	Antimikrobiyal Direnç Oranları				PERSENTİL				
	Hastane Sayısı†	Toplam Etken Sayısı	Dirençli Etken Sayısı	Ağırlıklı Genel Ortalama	% 10	% 25	% 50 (Ortanca)	% 75	% 90
TÜRKİYE GENELİ									
Vankomisin dirençli <i>E. faecium</i>	228(57)	2340	542	23.16	0.00	8.20	20.00	29.79	52.21
Vankomisin dirençli <i>E. faecalis</i>	235(46)	1799	79	4.39	0.00	0.00	0.00	5.73	9.09
MRSA	325(75)	2576	1286	49.92	25.00	32.80	42.86	63.61	81.41
MRKNS	308(41)	2569	2201	85.68	75.00	85.71	90.91	95.45	96.97

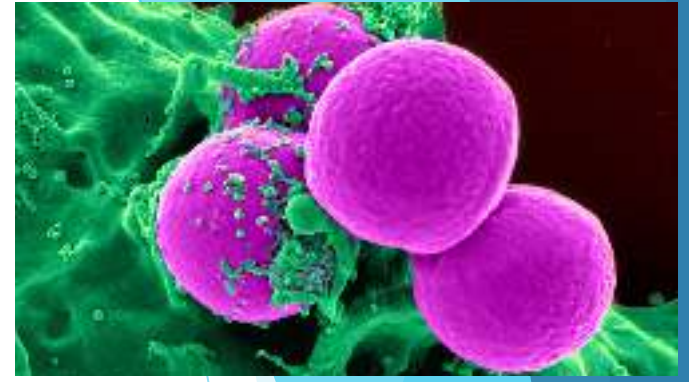
Tablo 3. Türkiye’de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların enfeksiyon türüne göre etken dağılımı, 2022.

Mikroorganizmalar	Tüm Enfeksiyonlar		Pnömoni		VİP		VİO		ÜSE		Kİ-İYE		KDE		SKİ-KDE		CAE	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tüm mikroorganizmalar	54030	100.0	2786	100.0	8558	100.0	1746	100.0	1608	100.0	7191	100.0	7825	100.0	16824	100.0	3338	100.0
<i>S. aureus</i>	1658	3.1	91	3.3	164	1.9	40	2.3	9	0.6	35	0.5	440	5.6	449	2.7	266	8.0
Koagülaz negatif stafilokoklar	1678	3.1	8	0.3	14	0.2	4	0.2	2	0.1	9	0.1	339	4.3	920	5.5	209	6.3
<i>Enterococcus spp</i>	3167	5.9	8	0.3	20	0.2	4	0.2	121	7.5	512	7.1	739	9.4	1345	8.0	215	6.4

- UHESA raporlarına göre Türkiye genelinde son 5 yılda dirençli patojenler arasında MRSA oranı %40 ve üzerindedir

Tablo 22. *Staphylococcus aureus*'un etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2022.

Antibiyotik	Laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu			Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Daptomycin	11	248	4.4	27	315	8.6	38	563	6.7
Eritromisin	177	479	37.0	256	617	41.5	433	1096	39.5
Klindamisin	192	547	35.1	225	615	36.6	417	1162	35.9
Levofloksasin	315	393	80.2	367	481	76.3	682	874	78.0
Linezolid	9	438	2.1	10	466	2.1	19	904	2.1
Quinupristin-Dalfopristin	1	3	33.3	1	2	50.0	2	5	40.0
Rifampisin	25	89	28.1	26	68	38.2	51	157	32.5
Sefoksitin	114	214	53.3	117	167	70.1	231	381	60.6
Siprofloksasin	185	250	74.0	188	238	75.0	365	488	74.8
Vankomisin	0	532	0.0	0	558	0.0	0	1090	0.0



- ▶ MRSA enfeksiyonları tedavisi zor, morbidite ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlardır.
- ▶ Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi raporlarına göre 2016-2020 yılları arasında antimikrobiyal dirençli mikroorganizmaların neden olduğu sağlık yükü arasında ikinci sırayı almaktadır
- ▶ Bakteriemi hastalarında mortalite oranı %30'a yakın

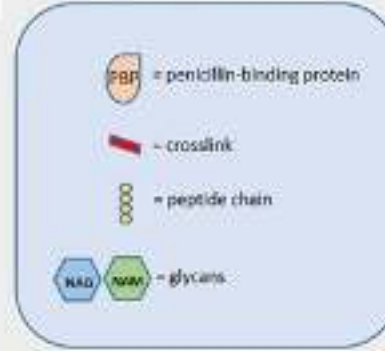
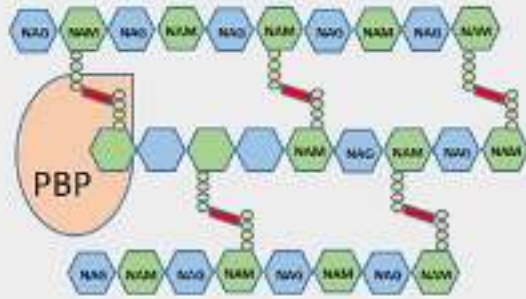
S.aureus ve direnç

- ▶ 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

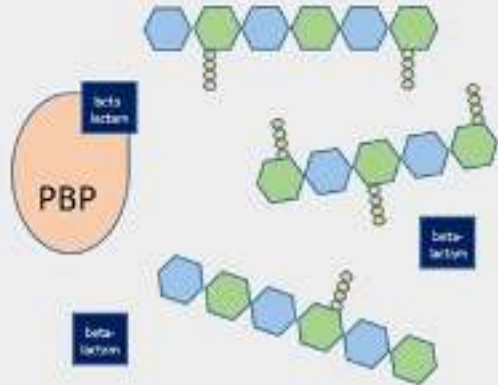
SCC tip 1-2-3 Hastane kaynaklı direnç

SCC tip 4-5 Toplum kaynaklı direnç

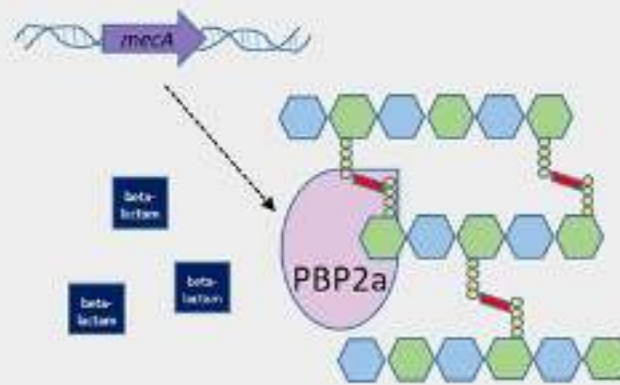
peptidoglycan cell wall structure



Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)



Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)



- ▶ 4 tip PBP
- ▶ *mecA* geni
- ▶ PBP 2a beta laktamlara karşı düşük afinite

CLSI vankomisin E test MIC değerleri

	VSSA	VISA	VRSA
<i>S. aureus</i>	MIC \leq 2 mcg/mL	MIC 4 to 8 mcg/mL	MIC \geq 16 mcg/mL

EUCAST vankomisin E test MIC değerleri

	Duyarlı	Dirençli
<i>S. aureus</i>	MIC \leq 2 mg/L	MIC >2 mg/L

VISA

- 1997, Japonya, *S. aureus* VA MiK=8 mcg/mL ilk VISA kökeni

VRSA

- 2002, Michigan, VRSA
- vanA geni

hVISA

- Vankomisin direnç geni taşımayan ve MiK değeri <2 mcg mL olan ancak Vankomisin duyarlılığı azalmış alt popülasyonlar taşıyan MRSA kolonileri.
- Yüksek VA konsantrasyonuna maruziyet ile bu alt popülasyonlar VISA'ya dönüşür.

S. aureus'ta van geni olmadan VA duyarlılık azalması

1. Peptidoglikan duvarında kalınlaşma

2. Artmış hücre duvarı yapım-yıkımı (artmış turnover)

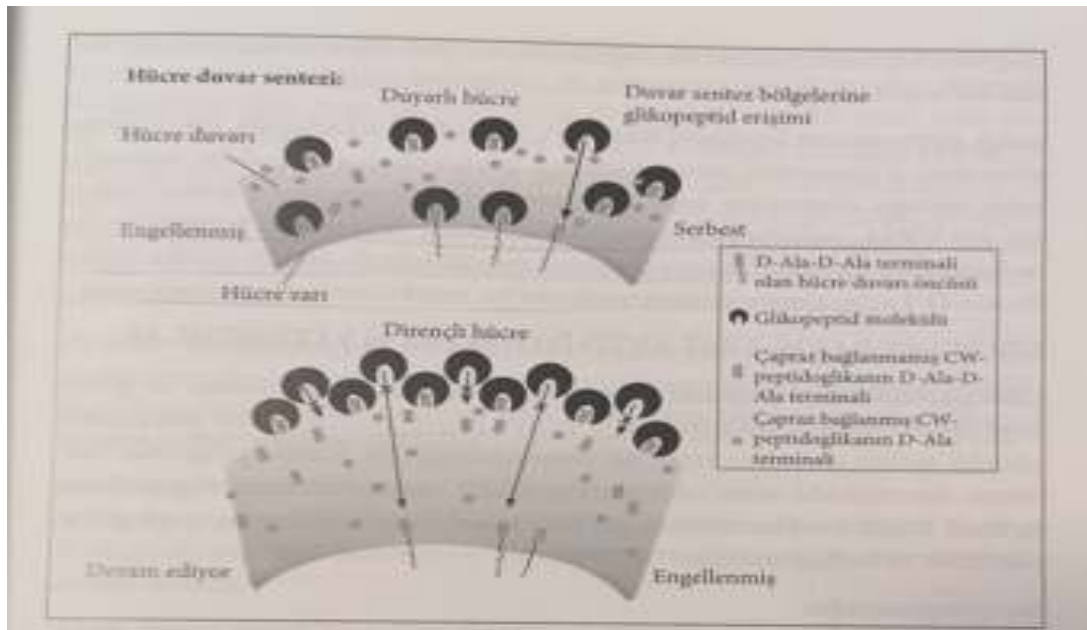
3. Azalmış otolitik aktivite

4. Hücre duvarında pozitif yükün artması

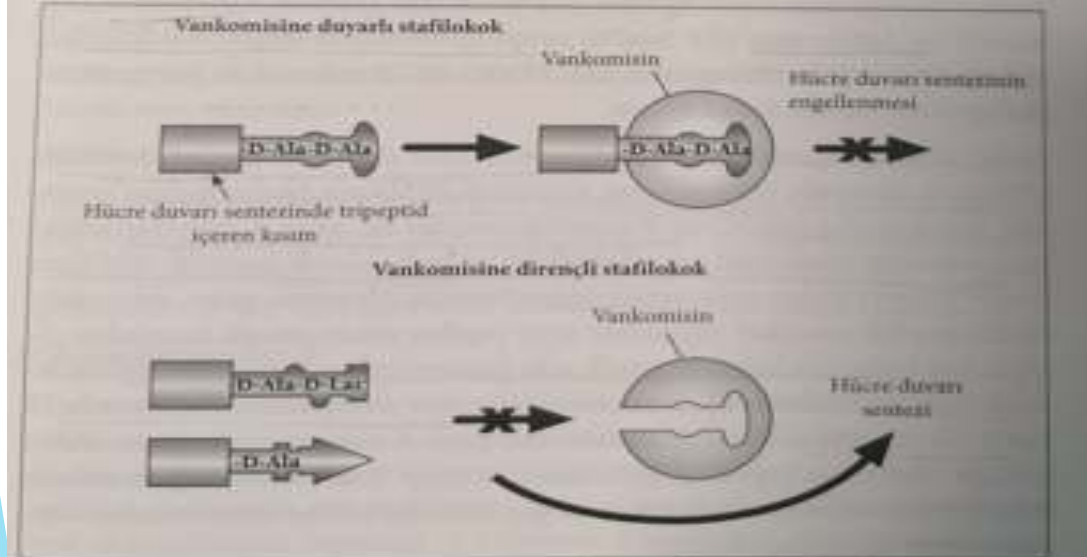
5. Aksesuar Gen Regulator(Agr) işlev kaybı

Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 2020, 2393-2431

Lowy, F. D. (2019). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in adults: Treatment of bacteremia. Waltham, MA: UpToDate.



Şekil 3. *Staphylococcus aureus*'ta vankomisine direnç mekanizması (VISA).



Şekil 4. *Staphylococcus aureus*'ta vankomisine direnç mekanizması (VRSA).

- ▶ Peptidoglikan biyosentezinde değişiklik
- ▶ vanA operonun konjugal transferi

- ▶ Son yıllarda duyarlılık aralığında kalmak koşuluyla vankomisin MİK değerlerinde yükselme görülmesi "MIC creeping" olarak adlandırılmaktadır.
- ▶ Bazı çalışmalar Vankomisin MİK değeri $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ olan MRSA'larla meydana gelen enfeksiyonlardaki klinik yanıt (%62), MİK değeri $< 2 \mu\text{g/ml}$ olanlarla elde edilenden (%85) daha düşük bulmuşken bazıları farklılık olmadığını bulmuştur.

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases
Society of America for the Treatment of Methicillin-
Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults
and Children

Practice Guidelines for the Diagnosis
and Management of Skin and Soft Tissue
Infections: 2014 Update by the Infectious
Diseases Society of America

Impetigo: antimicrobial prescribing

JAC Antimicrob Resist
doi:10.1093/jacamr/dlaa114

JAC-
Antimicrobial
Resistance

Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
(MRSA): updated guidelines from the UK

2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis
ESC Clinical Practice Guidelines

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

Ateş,
halsizlik

Yüzde yaygın
bülloz
lezyonlar

FM: sarı
renkli krutlu
lezyonlar

Tanı?

Tedavi:

Dudak
çevresinde
sarı renkli
kabuklu yara

Sık tekrarlama
öyküsü

Tanı?

Tedavi



İMPETİGO

MRSA SSTI			
	Vancomycin	30 mg/kg/d in 2 divided doses IV	40 mg/kg/d in 4 divided doses IV
	Linezolid	600 mg every 12 h IV or 600 mg bid po	10 mg/kg every 12 h IV or po for children <12 y
	Clindamycin	600 mg every 8 h IV or 300-450 mg qid po	25-40 mg/kg/d in 3 divided doses IV or 30-40 mg/kg/d in 3 divided doses po
	Daptomycin	4 mg/kg every 24 h IV	N/A
	Ceftaroline	600 mg bid IV	N/A
	Doxycycline, minocycline	100 mg bid po	Not recommended for age <8 y ^d
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1-2 double-strength tablets bid po	8-12 mg/kg/d (based on trimethoprim component) in either 4 divided doses IV or 2 divided doses po

Antimicrobial ¹	Dosage and course length
Topical antiseptic	
Hydrogen peroxide 1% ²	Apply two or three times a day for 5 days ³
First-choice topical antibiotic ⁴ if hydrogen peroxide unsuitable (for example, if impetigo is around eyes) or ineffective	
Fusidic acid 2%	Apply three times a day for 5 days ³
Alternative topical antibiotic ⁴ if fusidic acid resistance suspected or confirmed	
Mupirocin 2%	Apply three times a day for 5 days ³

- ▶ Topikal fusidik asit ve mupirosin direnç!!!
- ▶ Lokalize, non bülloz, immunkompetan birey ve sistemik semptom yok; topikal antiseptik (hidrojen peroksit %1 krem)
- ▶ Fusidik asit/mupirosin krem
- ▶ Yaygın ve sistemik semptomlar varlığında komplike impetigo; sistemik antibiyotik tedavisi

Topikal retapamulin

- ▶ Pleuromutilin sınıfının bir ajan
- ▶ impetigo tedavisi için onaylı
- ▶ Gram pozitif/anaerob etkili
- ▶ 5 gün 2x1
- ▶ Oral tedaviye kıyasla etkinlik düşük

Table 3.

CLINICAL AND MICROBIOLOGIC^a SUCCESS AT FOLLOW-UP BY STUDY POPULATION

Study Population	Retapamulin Group		Linezolid Group		Difference in Success Rate ^b	
	Success, n/N	Success Rate, %	Success, n/N	Success Rate, %	%	95% Confidence Interval ^c
ITTC	161/268	60.1	112/136	82.4	-22.3	-31.9 to -12.6
PPC	152/235	64.7	102/112	91.1	-26.4	-36.4 to -16.4
ITTB	100/177	56.5	65/78	83.3	-26.8	-39.6 to -14.1
PPB	93/152	61.2	58/65	89.2	-28.0	-41.4 to -14.7
ITM ^d MRSA	41/72	56.9	32/38	84.2	-27.3	-45.8 to -8.7
PPM ^d MRSA	39/61	63.9	29/32	90.6	-26.7	-45.7 to -7.7

Abbreviations: ITTB, intent-to-treat bacteriology; ITTC, intent-to-treat clinical; ITM^dMRSA, intent-to-treat MRSA; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PPB, per-protocol bacteriology; PPC, per-protocol clinical; PPM^dMRSA, per-protocol methicillin-resistant *S aureus*.

^aMicrobiologic success at follow-up was identical to clinical success at follow-up in the ITTB, PPB, ITM^dMRSA, and PPM^dMRSA populations.

^bFor difference in success rate, linezolid success rate was subtracted from retapamulin success rate.

^cConfidence intervals were not adjusted for multiplicity.

Ateş,
halsizlik

Yüzde yaygın
bülloz
lezyonlar

Fm: sarı
renkli krutlu
lezyonlar

Komplike
impetigo

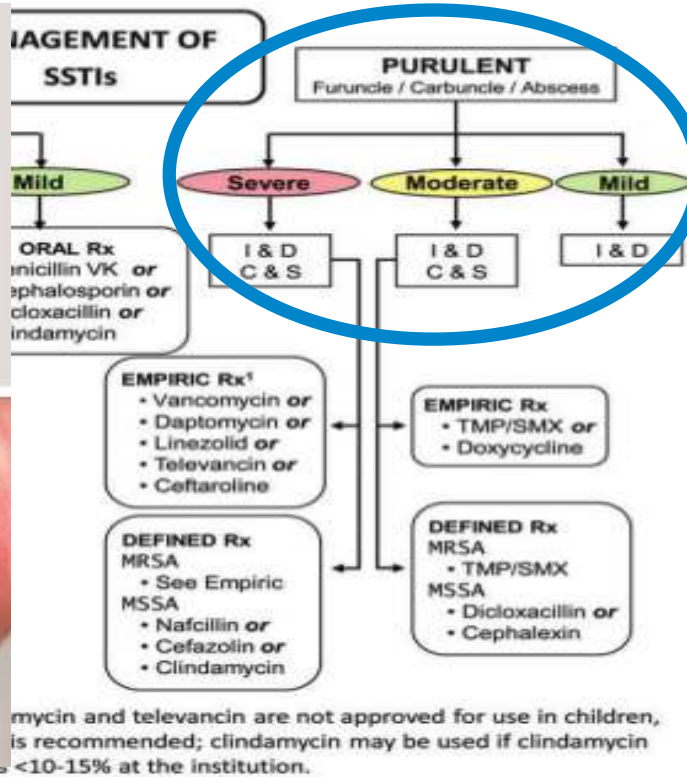
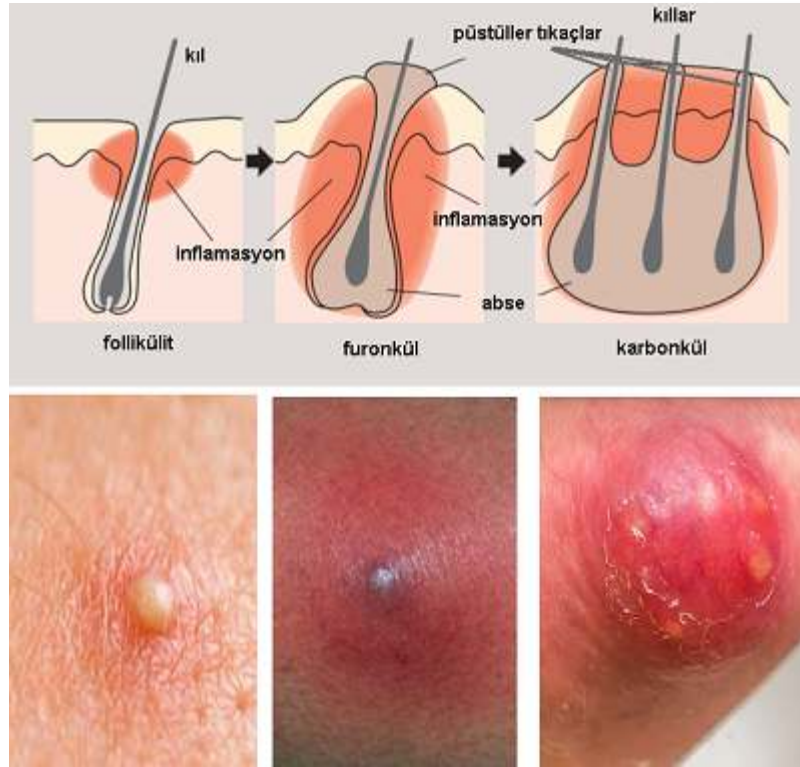
Topikal ya da
sistemik
antibiyotik

Dudak
çevresinde
sarı renkli
kabuklu yara

Sık tekrarlama
öyküsü

İlk seçenek %1
H₂O₂

İkinci seçenek
fusidik asit/
mupirosin
krem



Pürülan enfeksiyon

Hafif: lezyona sınırlı

Orta: sistemik bulgular

Ciddi: Drenaj ve oral antibiyotiğe yanıtız ya da ateş (>38°C), taşikardi(>90), takipne (>24) ya da >12 000 ya da <400 cells/μL WBC ya da immün yetmezlikli hasta.

Figure 1. Purulent skin and soft tissue infections (SSTIs). Mild infection: for purulent SSTI, incision and drainage is indicated. Moderate infection: patients with purulent infection with systemic signs of infection. Severe infection: patients who have failed incision and drainage plus oral antibiotics or those with systemic signs of infection such as temperature >38°C, tachycardia (heart rate >90 beats per minute), tachypnea (respiratory rate >24 breaths per minute) or abnormal white blood cell count (<12 000 or <400 cells/μL), or immunocompromised patients. Nonpurulent SSTIs. Mild infection: typical cellulitis/erysipelas with no focus of purulence. Moderate infection: typical cellulitis/erysipelas with systemic signs of infection. Severe infection: patients who have failed oral antibiotic treatment or those with systemic signs of infection (as defined above under purulent infection), or those who are immunocompromised, or those with clinical signs of deeper infection such as bullae, skin sloughing, hypotension, or evidence of organ dysfunction. Two newer agents, tedizolid and dalbavancin, are also effective agents in SSTIs, including those caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and may be approved for this indication by June 2014. Abbreviations: C & S, culture and sensitivity; I & D, incision and drainage; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; Rx, treatment; TMP/SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

Randomized Controlled Trial of Cephalexin Versus Clindamycin for Uncomplicated Pediatric Skin Infections

TABLE 4 Primary and Secondary Outcomes According to Erythema, Induration, Fever, Type of Procedure, Location of Infection, Gender, and Age

	Primary Outcome: Improved at 48–72 h (n = 191)	P	Secondary Outcome: Resolved at 7 d (n = 191), % (n/N) ^a	P
Erythema				.27
<5 cm				
>5 cm				
Induration				.58
<5 cm				
>5 cm				
Fever present				.03 ^b
Yes				
No				
Procedure				1.00
ID				
EP, no ID				
None				
Location of inf				.31
Above waist				
Below waist				
Gender				1.00
Male				
Female				
Age				.17
6–12 mo	76% (14/18)		88% (14/16)	
>1 year	97% (172/177)		96% (168/175)	

P=0.12
Anlamlı fark yok

- ▶ Pediatrik hastalar
- ▶ 200 hastanın %69'u MRSA
- ▶ MRSA'ların çoğu USA300 veya alt tipleriydi, Panton Valentine lökositidin pozitif ve klindamisinine duyarlı
- ▶ Sefalekssin ve klindamisin 7 günlük tedavi
- ▶ 48-72 saat ve 7.günde iyileşme durumu

EP, expressed pus.

^a The total N for both the primary and secondary outcome variable is <200 owing to subjects lost to follow-up.

^b Statistically significant.

Table II. Treatment failures by treatment group and culture results

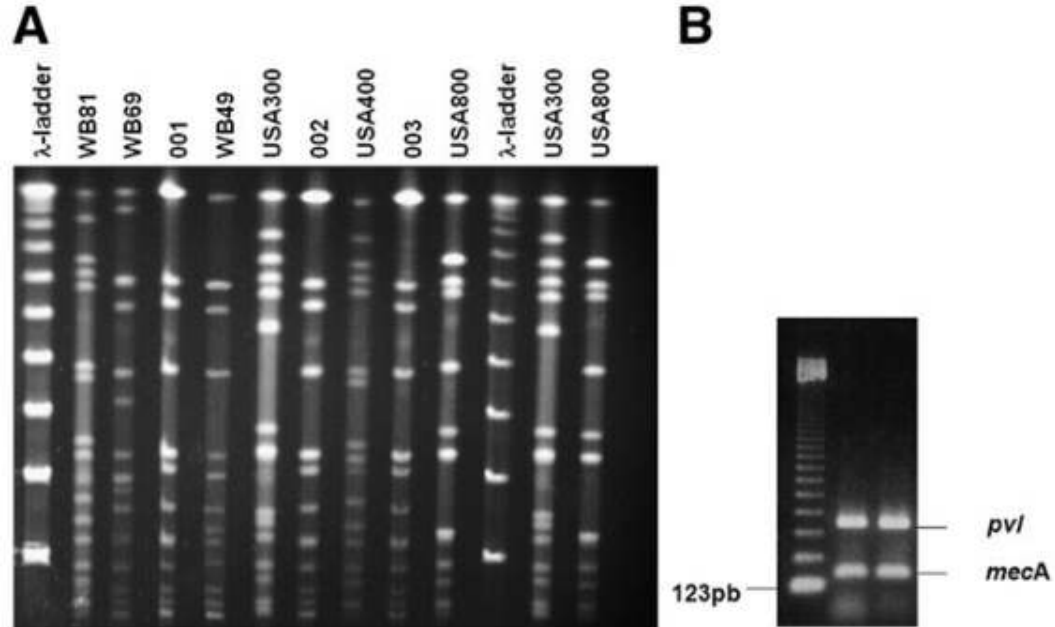
	3-day therapy, no. failures/ no. cultures (%)	10-day therapy, no. failures/ no. cultures (%)	P value	Difference, % (95% CI)	OR* (P value)
All patients with culture obtained	9/125 (7)	4/124 (3) [†]	.25	4.0 (-1.5 to 9.5)	2.6 (.13)
All patients with <i>Staphylococcus aureus</i>	9/108 (8)	2/109 (2)	.03	6.5 (0.7-12.3)	5.2 (.04)
Patients with MRSA	8/69 (12)	1/69 (1)	.03	10.1 (2.1-18.2)	10.4 (.03)
Patients with MSSA	1/39 (3)	1/40 (3)	ns	0.1 (-6.9 to 7.0)	
Patients with non- <i>Staphylococcus aureus</i>	0/14 (0)	1/14 (7) [‡]	ns	-7.1 (-20.6 to 6.4)	

- ▶ Pediatrik hastalar
- ▶ 249 hastanın %87'sinde *S. aureus* üremiş. %55'i MRSA (138)
- ▶ TMP-SXT 3 ve 10 günlük tedavi karşılaştırılmış
- ▶ 13 hastada tedavi başarısızlığı
- ▶ Toplum kökenli MSSA cilt apselerinde tedavi başarısızlığı ve rekürrenste farklılık yokken MRSA'da daha yüksek

Table IV. Recurrent infections within 1 month of surgical drainage

	3-day therapy, no. recurrence/ no. cultures (%)	10-day therapy, no. recurrence/ no. cultures (%)	P value	Difference, % (95% CI)	OR* (P value)
All patients with culture obtained	21/115 (18) [†]	9/118 (8)	.02	10.7 (2.1-19.2)	2.9 (.02)
All patients with <i>Staphylococcus aureus</i>	15/98 (15)	9/105 (9)	.19	6.7 (-2.2 to 15.7)	2.1 (.11)
Patients with MRSA	8/60 (13)	2/67 (3)	.046	10.3 (0.8-19.9)	5.9 (.04)
Patients with MSSA	7/38 (18)	7/38 (18)	ns	0.0	
Patients with non- <i>Staphylococcus aureus</i>	5/14 (36) [†]	0/13 (0)	.04	35.7 (10.6-60.8)	

- ▶ >5 cm ve unkomplike apse tanısı olan hastalarda drenaj sonrası klindamisin/TMP-SXT ve plasebo karşılaştırmalarında klinik kür oranları antibiyotik tedavi kolunda istatistiksel açıdan anlamlı
- ▶ Özellikle %96.1'i USA300 suşu olan MRSA enfeksiyonlarının dahil edildiği çalışmada TMP-SXT tedavisi daha etkin



► Apse= insizyon ve drenaj

Apse drene ise, 5 cm'den küçükse ve sistemik bulgu yoksa (ateş ve/veya selülit) ve/veya nötropeni ve hücrel immün yetmezlik yoksa

Antibiyotik önerilmez

USA300 tipi MRSA düşünülüyorsa

İnsizyon ve drenaj+antibiyotik

Oral tedavi endikasyonu varsa/duyarlı ise

**Klindamisin/
TMP-SXT**

Ciddi enfeksiyonlarda tedavi önerisi

- ▶ İlk tercih glikopeptidler
- ▶ Linezolid ve daptomisin alternatif tedavi
- ▶ Linezolid vankomisin kadar etkili

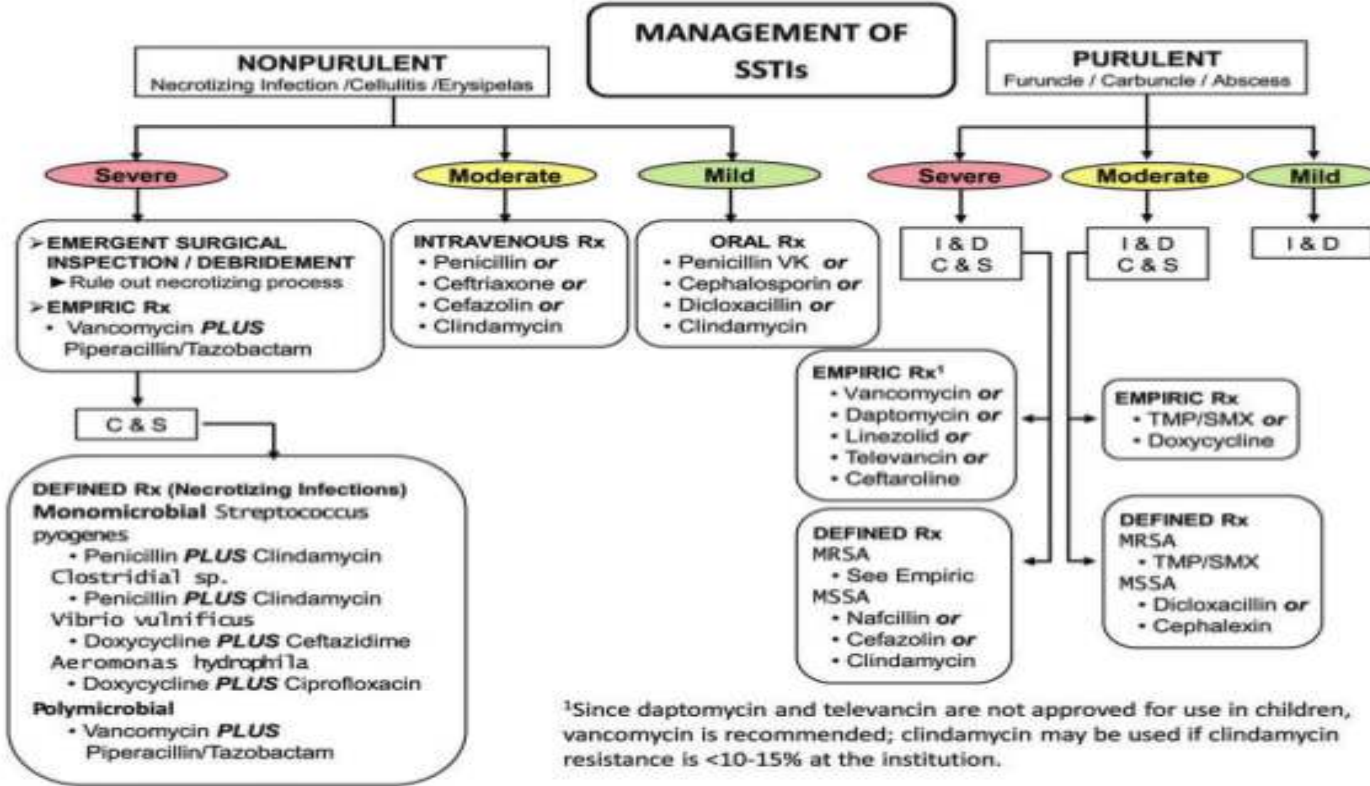


Figure 1. Purulent skin infections with systemic signs of infection (fever, tachycardia, hypotension, or abnormal white blood cell count) or abnormal white blood cell count (leukocytosis or leukopenia) or cellulitis/erysipelas with no focus of infection. Patients who have failed oral antibiotic therapy, those with cellulitis/erysipelas who are immunocompromised, and those with cellulitis/erysipelas who are immunocompromised and may be approved for this indication by June 2014 for *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-



Selülit



Erizipel

Moderate infection: paronychia, furunculosis, or those with respiratory rate >24 breaths per minute; severe infection: typical cellulitis/erysipelas; patients who are immunocompromised, those with cellulitis/erysipelas, and may be approved for this indication by June 2014 for *Staphylococcus aureus*.

Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2 Clinical outcome at the end of treatment and at the end of the study in the per-protocol population: sponsor versus investigator assessment

	Linezolid	Vancomycin	P	95% CI
Sponsor assessment: EOT				
Patients in analysis, n (%)	239 (100)	220 (100)		
Success	219 (92)	193 (88)	.168	-1.7 to 9.5
Cure	161	142		
Improvement	58	51		
Failure	20 (8)	27 (12)		
Unknown (excluded)	1	2		
Sponsor assessment: EOS				
Patients in analysis, n (%)	227 (100)	209 (100)		
Success	191 (84)	167 (80)	.249	-3 to 11.5
Cure	191	167		
Failure	36 (16)	42 (20)		
Unknown (excluded)	2	1		
Investigator assessment: EOT				
Patients in analysis, n (%)	238 (100)	219 (100)		
Success	232 (98)	198 (90)	.001	2.7-11.4
Cure	168	144		
Improvement	64	54		
Failure	6 (3)	21 (10)		
Unknown (excluded)	2	3		
Investigator assessment: EOS				
Patients in analysis, n (%)	226 (100)	204 (100)		
Success	205 (91)	170 (83)	.022	1.0-13.7
Cure	205	170		
Failure	21 (9)	34 (17)		
Unknown (excluded)		6		

EOS = end of study; EOT = end of treatment.

- ▶ 1052 hastayla yapılan RCT
- ▶ Linezolid; MRSA'nın etken olduğu komplike cilt yumuşak doku enfeksiyonunda vankomisine alternatif

A Randomized Trial of Clindamycin Versus Trimethoprim-sulfamethoxazole for Uncomplicated Wound Infection

David A. Talan,^{1,2} Frank Lovecchio,³ Fredrick M. Abrahamian,¹ David J. Karras,⁴ Mark T. Steele,⁵ Richard E. Rothman,⁶ Anusha Krishnadasan,¹ William R. Mower,⁷ Rebecca Hoagland,⁸ and Gregory J. Moran^{1,2}

Methods. We conducted a randomized, double-blind, superiority trial at 5 US emergency departments. Patients >12 years of age with an uncomplicated wound infection received oral clindamycin 300 mg 4 times daily or TMP-SMX 320 mg/1600 mg twice daily, each for 7 days. We compared the primary outcome, wound infection cure at 7–14 days, and secondary outcomes through 6–8 weeks after treatment, in the per-protocol population.

Results. Subjects had a median age of 40 years (range, 14–76 years); 40.1% of wound specimens grew MRSA, 25.7% methicillin-susceptible *S. aureus*, and 5.0% streptococci. The wound infection was cured at 7–14 days in 187 of 203 (92.1%) clindamycin-treated and 182 of 198 (91.9%) TMP-SMX-treated subjects (difference, 0.2%; 95% confidence interval [CI], –5.8% to 6.2%; *P* = not significant). The clindamycin group had a significantly lower rate of recurrence at 7–14 days (1.5% vs 6.6%; difference, –5.1%; 95% CI, –9.4% to –.8%) and through 6–8 weeks following treatment (2.0% vs 7.1%; difference, –5.1%; 95% CI, –9.7% to –.6%). Other secondary outcomes were statistically similar between groups but tended to favor clindamycin. Adverse event rates were similar.

Conclusions. In settings where MRSA is prevalent, clindamycin and TMP-SMX produce similar cure and adverse event rates among patients with an uncomplicated wound infection. Further study evaluating differential effects of antibiotics on recurrent infection may be warranted.

- ▶ Komplike olmayan yara enfeksiyonlarında benzer kür ve yan etki
- ▶ Klindamisin 187/203 kişiden (%92,1)
- ▶ TMP-SXT 182/198 kişiden (%91,9)
- ▶ 6-8 haftalık takipte rekürrens klindamisinde daha düşük

Yeni antistafilokokal sefalosporinler: Seftarolin ve Seftobiprol;

SSTI KANVAS 1 ve 2	Yetişkin	Ceftaroline 600mg q12h MRSA klinik kür 155/179 (86.6%)	Vancomycin 1g q12h + Aztreonam 1g q12h MRSA klinik kür 124/151 (82.1%)	Tedavi sonrası 8-15 gün	Seftarolin monoterapi alternatifi	Corey et al. 2010 ²⁴	
SSTI	Yetişkin	Ceftobiprole 500mg q12h MRSA klinik kür 56/61 (91.8%)	Vancomycin 1g q12h MRSA klinik kür 54/60 (90%)	Tedavi sonrası 10-14 gün	Genel değerlendirme benzer başarı oranları (93.3/93.5)	Etkenler gram pozitif %50'ye yakını MSSA	Noel et al. 2008 ²⁵
SSTI	Yetişkin	Ceftobiprole 3x500mg + placebo MRSA klinik kür 78/87 (89.7%)	Vancomycin 1g q12h + ceftazidime MRSA klinik kür 31/36 (86.1%)	Tedavi sonrası 7-14 gün	Hem gram negatif hem gram pozitif etkenlere karşı monoterapi etkin	Noel et al. 2008 ²⁶	

Yeni glikopeptit Oritavancin

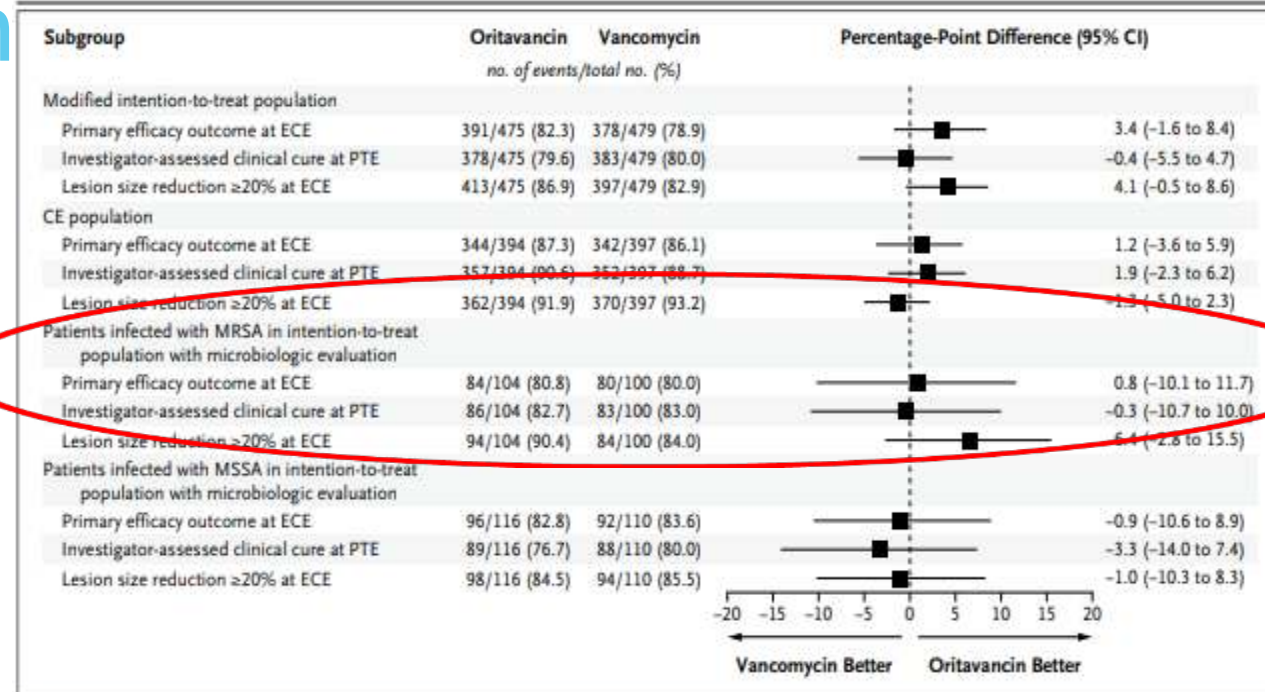
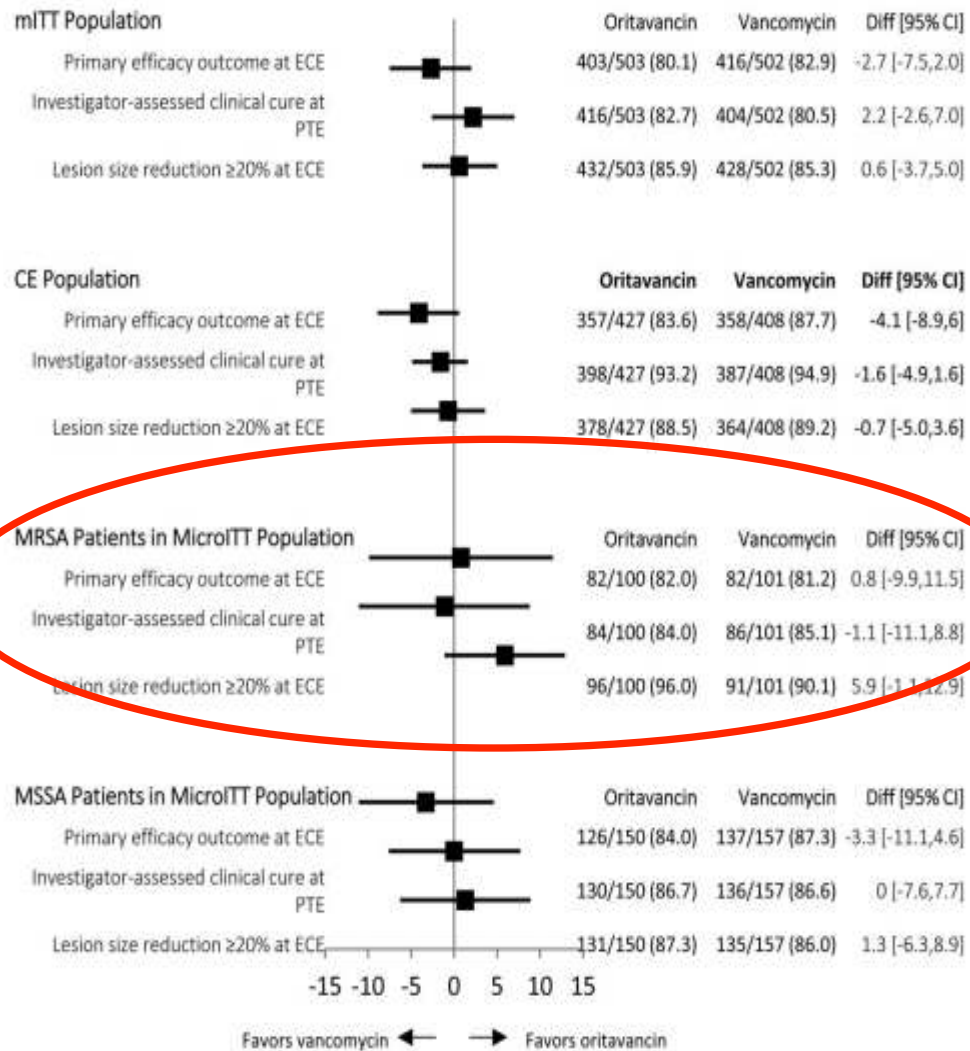


Figure 2. Primary and Secondary Efficacy End Points According to Analysis Population and MRSA Subgroup. CE denotes clinical evaluation, ECE early clinical evaluation, MRSA methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MSSA methicillin-susceptible *S. aureus*, and PTE post-therapy evaluation.

- ▶ Tek doz 1200 mg oritavancin sonra 12 satte bir plasebo
- ▶ Vankomisin 2x1 gr 7-10 gün
- ▶ Oritavancin vankomisine karşı non inferior

Figure 2 Results of the primary and secondary efficacy endpoints by analysis population and subgroup. Abbreviations: CE, clinically evaluable; CI, confidence interval; ECE, early clinical evaluation; mITT, modified intent-to-treat; MicroITT, microbiological intent-to-treat; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; PTE, posttherapy evaluation.

Telavancin

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

- ▶ 1867 yetişkin
- ▶ Komplike cilt yumuşak doku enf
- ▶ 10 mg/kg/gün telavancin / 2x1 gr vankomisin
- ▶ Vankomisinle eşit etkinlik
- ▶ Özellikle MRSA nın neden olduğu cilt yumuşak doku enfeksiyonlarında alternatif

Yeni bir oksazolidinon; Tedizolid

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

alternatif

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

Pleuromutilin antibiyotik: Lefamulin



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

TABLE 6 Clinical success rate at TOC visit by major baseline target pathogens (*S. aureus*) (MITT population)

Baseline pathogen PVL and PFGE type ^a	n/N ^c (%) ^b		
	100 mg (n = 50)	150 mg (n = 51)	Vancomycin 1 g (n = 51)
<i>Staphylococcus aureus</i>	36/44 (81.8) ^c	41/47 (87.2)	40/47 (85.1)
MRSA	29/34 (85.3)	28/32 (87.5)	32/39 (82.1)
PVL positive	27/32 (84.4)	27/31 (87.1)	30/37 (81.1)
PFGE USA300	21/25 (84.0)	18/19 (94.7)	21/27 (77.8)
MSSA	8/11 (72.7)	13/15 (86.7)	8/8 (100.0)
PVL positive	4/6 (66.7)	7/8 (87.5)	4/4 (100.0)

Delafloksasin; MRSA dahil gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara etkili flurokinolon

Delafloxacin for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

Journal of Pharmacy Technology
2019, Vol. 35(3) 110-118
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/8755122519834615
journals.sagepub.com/home/pmt
SAGE

- ▶ Hem klinik kür hem MRSA tedavisinde yüksek tedavi başarısına sahip
- ▶ Monoterapide etkin

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

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

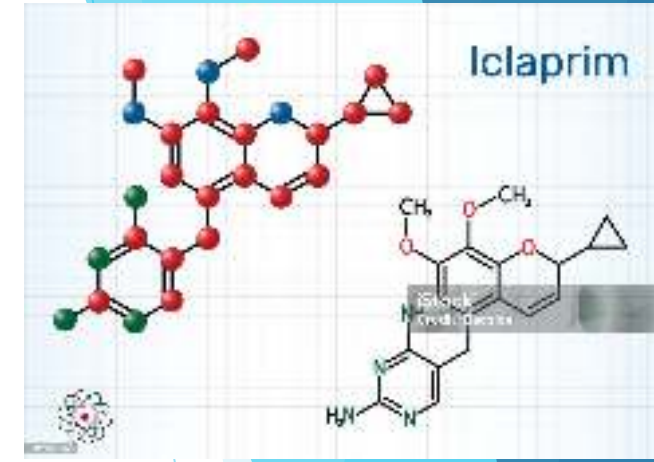
Efficacy and safety of delafloxacin compared with vancomycin plus aztreonam for acute bacterial skin and skin structure infections: a Phase 3, double-blind, randomized study

J Antimicrob Chemother 2016; **71**: 821-829
doi:10.1093/jac/dkv411 Advance Access publication 17 December 2015

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

A randomized, double-blind, Phase 2 study to evaluate subjective and objective outcomes in patients with acute bacterial skin and skin structure infections treated with delafloxacin, linezolid or vancomycin

İclaprim



- ▶ Dihidrofolat redüktaz inhibitörü
- ▶ REVIVE-1 ve REVIVE-2 RCT çalışma
- ▶ İclaprim 80 mg 2x1/vankomisin 15 mg/kg 2x1 5-14 gün
- ▶ 48-72 saatte klinik kür değerlendirme ve tedavi bitiminden sonra 7-14 günde değerlendirme
- ▶ Gram pozitif cilt yumuşak doku enfeksiyonlarında vankomisinle benzer etkinlik
- ▶ Renal yetmezlik ve obezlerde doz ayarı gerekmez

Rehberlerin ortak önerileri;

Vankomisin/
teikoplanin ilk tercih

Linezolid/daptomisin
alternatif tedavi

Etken duyarlı ise
tigesiklin

Devam tedavisinde;
klindamisin, TMP-SXT,
doksisisiklin

Seftarolin,
delafloksasin,
oritavansin veya
telavansin gibi ajanlar
alternatif seçenekler

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

Olgu 1

- ▶ 79 yaş kadın hasta
- ▶ Ateş, üşüme titreme, sık idrara çıkma ve kasık ağrısı
- ▶ Ateş:38.1 °C
- ▶ Diğer vitaller stabil
- ▶ Tit: piyürik
- ▶ İdrar kültürü: MRSA

Üriner Sistem Enfeksiyonları



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

Olgu-devamı

- ▶ Hastaya teikoplanin başlıyoruz
- ▶ Alınan kan kültürlerinde MRSA +
- ▶ TTE: vejetasyon yok
- ▶ Ateş devam ediyor ve TEE: aort kapakta 4 mm ve 3 mm uzunluğunda 2 adet vejetasyon izlendi
- ▶ Tedavide teikoplanin kesiliyor ve vankomisin başlanıyor
- ▶ Hastanın mevcut tedavisi halen devam ediyor

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

Olgu 2

- ▶ 70 yaş erkek hasta
- ▶ Bilinen diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı
- ▶ Dış merkez başvurusunda diz ağrısı, hareket kısıtlılığı
- ▶ Beyaz küre: 6900 / μ L (%85 PMNL)
- ▶ CRP: 80 mg/L
- ▶ Sedimentasyon: 57 mm/h
- ▶ Karaciğer fonksiyon ve böbrek fonksiyon testleri normal aralıkta



Olgu 2

- ▶ 02/01 → Septik artrit tanısı ile opere ediliyor
- ▶ Hastanın preop alınan kan kültüründe metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* üremesi
- ▶ İlk tedavi seçeneği???

Kemik ve eklem enfeksiyonları



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

Table 2 | Study outcomes. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Outcome	All			Bacteraemia		
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Vancomycin	Effect estimate (95% CI)*	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Vancomycin	Effect estimate (95% CI)*
Treatment failure, day 7—ITT†	51/135 (38)	32/117 (27)	1.38 (0.96 to 1.99)	23/41 (56)	20/50 (40)	1.40 (0.91 to 2.16)
Treatment failure, day 7—PP†	37/110 (34)	26/96 (27)	1.24 (0.82 to 1.89)	17/33 (52)	15/42 (36)	1.44 (0.85 to 2.44)
All cause mortality, 30 days—ITT†	19/135 (14)	13/117 (11)	1.27 (0.65 to 2.45)	14/41 (34)	9/50 (18)	1.90 (0.92 to 3.93)
All cause mortality, 30 days—PP†	12/110 (11)	10/96 (10)	1.05 (0.47 to 2.32)	9/33 (27)	6/42 (14)	1.91 (0.76 to 4.82)
Treatment failure or modification‡	59/135 (42)	45/117 (38)	1.14 (0.84 to 1.53)	24/41 (59)	21/50 (42)	1.39 (0.92 to 2.11)
Bacteraemia duration >48 h	11/135 (8)	15/117 (13)	0.64 (0.3 to 1.33)	11/41 (27)	15/50 (30)	0.89 (0.46 to 1.73)
Bacteriological failure, day 7	10/135 (7)	4/117 (3)	2.17 (0.7 to 6.73)	6/41 (15)	4/50 (8)	1.83 (0.55 to 6.05)
Hospital admission duration§	14 (11.6 to 16.4); (n=117)	15 (14.5 to 15.5); (n=102)	-1 (-4.36 to 2.36)	15 (7.1 to 22.9); (n=29)	18 (8.6 to 27.4); (n=39)	-3 (-11.62 to 5.62)
Fever duration§	1 (0.5 to 1.5); (n=132)	1 (1 to 1); (n=114)	0 (-0.49 to 0.49)	2 (1.5 to 2.5); (n=40)	2 (1 to 3); (n=48)	0 (-0.7 to 0.7)
Resistance development¶	5/135 (4)	6/117 (5)	0.72 (0.23 to 2.31)	—	—	—

*Risk ratios (95% CI) presented for categorical variables and median differences (95% CI) for continuous outcomes.

†ITT=intention to treat; PP=per protocol analysis; all other outcomes reported by intention to treat.

‡Failure at day 7 or deviation from assigned regimen in first seven days of treatment.

§Reported as median (95% CI) days. Hospital admission duration reported only for patients discharged alive.

¶One patient in each group developed TMP-SMZ resistant MRSA isolate; three TMP-SMZ and five vancomycin patients developed carbapenem resistant enterobacteriaceae colonization; no vancomycin intermediate or resistant *S aureus* or vancomycin resistant enterococcal isolates were found.

	TMP-SXT	Vankomisin
Kemik-eklem enfeksiyonlarında tedavi başarısızlığı	11/39 (%28)	7/32 (%22)

- Bakteriyemi, endokardit ve kemik eklem enfeksiyonları gibi MRSA'nın etken olduğu ciddi enfeksiyonlar
- 252 hasta
- TMP-SXT 320/1600 mg 2x1 / vankomisin 2x1 gr min 7 gün
- ▶ Kemik eklem enf. özelinde tek başına TMP-SXT etkin değil



Review

A Narrative Review on the Role of Dalbavancin in the Treatment of Bone and Joint Infections

Dimitra Dimopoulou ¹, Elpis Mantadakis ² , Christos Koutserimpas ³ and George Samonis ^{4,5,*}

- ▶ Uzun yarı ömrü, haftalık kullanım ve kısa hastanede kalış avantaj
- ▶ Osteomyelit ve septik artrit tedavisinde etkinliği yüksek
- ▶ Diyabetik ayak, spondilodiskit ve protez eklem enfeksiyonlarında veriler az ve heterojen. Yine de standart tedavi ile benzer etkinlik
- ▶ Özellikle biyofilm etkili

Olgu 2-devamı

- ▶ Kan kültüründe MRSA üremesi (+) ve metastatik odak olarak septik artrit
- ▶ Vankomisin başlandı
- ▶ Tedavi süresi???

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

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

Geleneksel sınıflandırma

- ▶ **Komplike Olmayan SAB**
 - Endokarditin dışlanması
 - İmplant protez yokluğu
 - 2-4 günde kan kültür negatifliği
 - Antibiyoterapinin 72. Saat içinde ateşin düşmesi
 - Metastatik enfeksiyona ilişkin kanıt olmaması
- ▶ **Komplike SAB**
 - Komplike olmayan SAB kriterlerini karşılamıyorsa

Risk faktörlerine göre değerlendirme ve tedavi

▶ Predispozan Konak Faktörleri

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

▶ Bakteriyeminin Özellikleri

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

Klinik Seyir

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

► Sınıflandırmanın yanı sıra bakteriyeminin yönetimi için önce minimum değerlendirme her hastada yapılmalı

▪ Kapsamlı öykü ve muayene

▪ Tekrarlanan kan kültürleri

▪ TTE

► Ek değerlendirmeler; risk durumuna göre

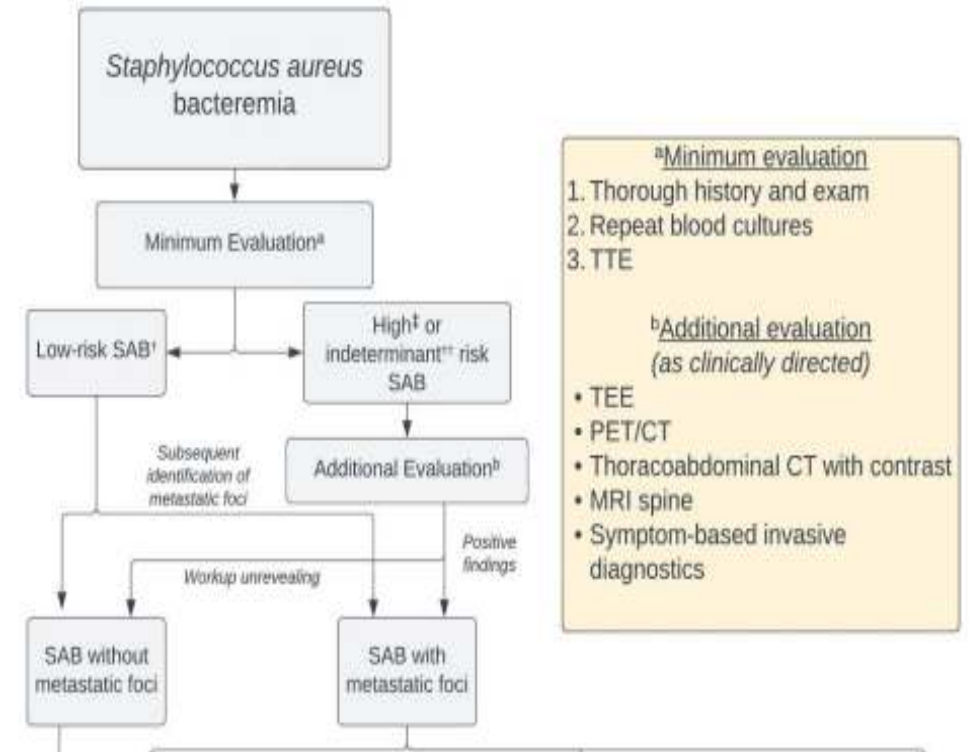
□ TEE

□ PET/CT

□ Kontrastlı torakoabdominal BT

□ Spinal MR

□ Semptoma dayalı invaziv tetkikler



Düşük Riskli SAB:

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

Yüksek Riskli SAB

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

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

- ▶ Çalışmalar bakteriyemisi olan hastalarda EE tanısında TTE'ye kıyasla TEE duyarlılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir.
- ▶ Günümüzde ise SAB'de endokardit riskinin daha doğru şekilde sınıflandırılmasına odaklanmıştır.
- ▶ POSITIVE, PREDICT ve VIRSTA gibi tahmin kriterleri bu alanda prospektif kohort ile değerlendirilen çalışmalardır

Table 1. Overview of POSITIVE, PREDICT, and VIRSTA Scores

POSITIVE Cutoff: >4		PREDICT Cutoff: ≥2 (for Day 5 Score)		VIRSTA Cutoff: ≥3	
Item	Points Assigned	Item	Points Assigned	Item	Points Assigned
TTP <9 h	5	ICD	2	Cerebral or peripheral emboli	5
TTP 9–11 h	3	Permanent pacemaker	3	Meningitis	5
TTP 11–13 h	2	Community acquisition	2	Permanent intracardiac device or previous IE	4
IV drug use	3	Healthcare acquisition	1	Preexisting native valve disease*	3
Vascular phenomena ^b	6	Positive culture after 72 h	2	IV drug use	4
Predisposing heart disease ^c	5			Positive culture after 48 h	3
				Community or healthcare-associated bacteremia	2
				Severe sepsis or septic shock	1
				C-reactive protein >190 mg/L	1

Abbreviations: ICD, implantable cardioverter defibrillator; IV, intravenous; TTP, time to positivity.

*Any condition classified as medium or high risk by DeJani et al [25].

^bDefined as arterial embolus, septic pulmonary embolus, mycotic aneurysm, intracranial bleeding, conjunctival hemorrhage, or Janeway lesions.

^cPrevious endocarditis, prosthetic heart valve, or any condition classified as medium or high risk [25].

Table 3. Diagnostic Accuracies of POSITIVE, PREDICT, and VIRSTA Scores

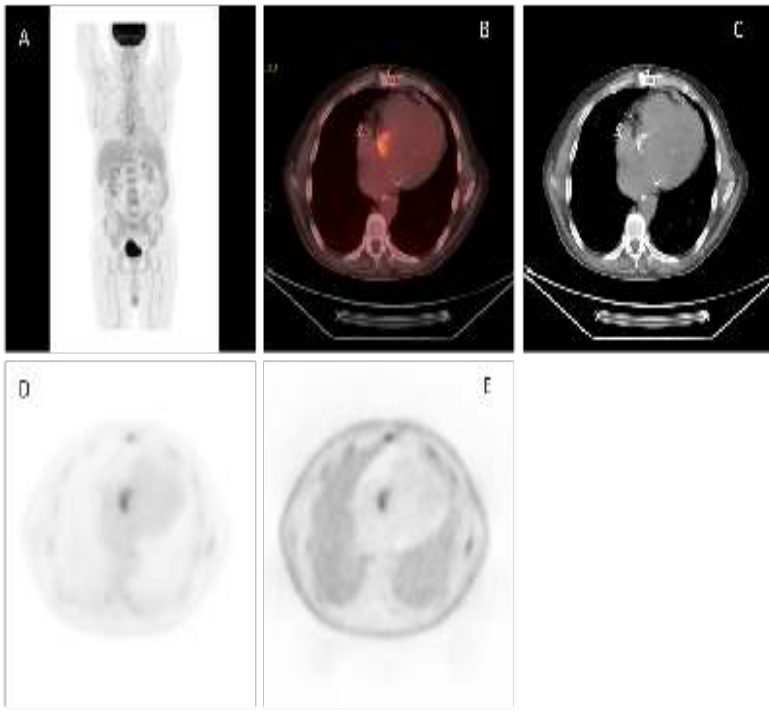
Score	Sensitivity (% + 95% CI)	Specificity (% + 95% CI)	Negative Predictive Value (% + 95% CI)	Positive Predictive Value (% + 95% CI)	AUC
POSITIVE ^a	77.6 (65.8–86.9)	63.1 (57.3–68.6)	92.5 (87.9–95.8)	32.3 (25.1–40.1)	77.8 (71.9–83.7)
PREDICT day 1	22.9 (14.6–33.5)	97.4 (95.3–98.8)	85.0 (81.4–88.2)	66.7 (47.2–82.7)	71.4 (65.2–77.5)
PREDICT day 5	85.1 (75.8–91.8)	56.9 (51.8–61.9)	94.5 (90.7–97.0)	30.5 (24.7–36.8)	79.7 (73.9–85.4)
VIRSTA	98.9 (95.7–100)	35.7 (30.8–40.6)	99.3 (94.9–100)	25.5 (20.7–30.3)	88.9 (85.3–92.5)

Abbreviations: AUC, area under the receiver operating characteristic curve; CI, confidence interval.

^aPOSITIVE score was calculated on the TTP cohort of 362 patients.

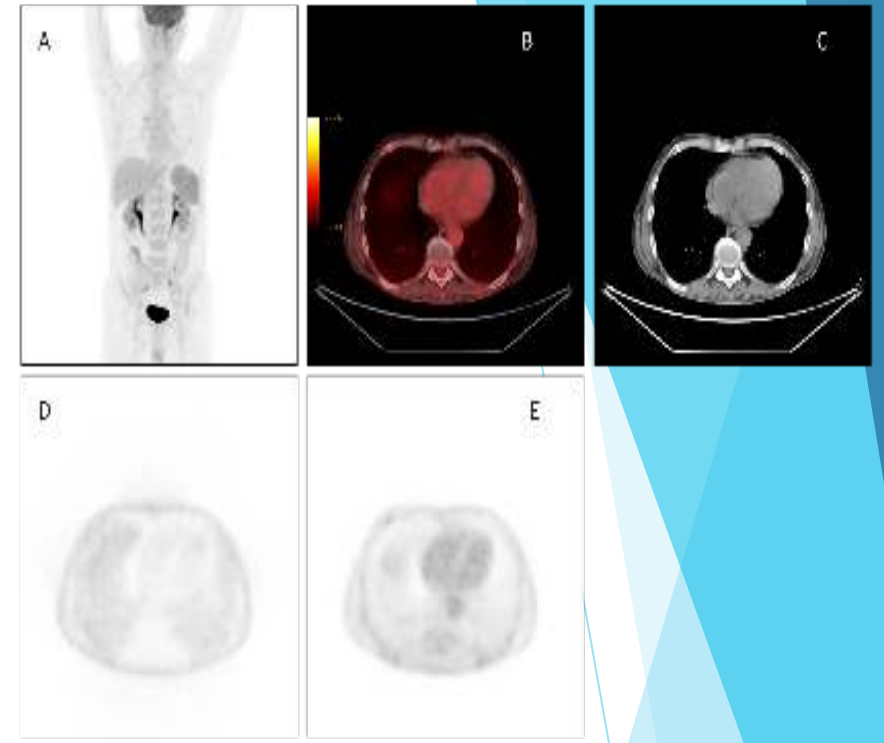
- Çok merkezli 477 hastanın değerlendirildiği kohort çalışmasında, belirlenen eşik değer üstü için en yüksek duyarlılık ve NPV VIRSTA skorunda bulunmuştur.
- Her ne kadar POZİTİF ve PREDICT (5. gün) skorları kabul edilebilir duyarlılığa ve NPV'ye sahip olsa da, her ikisinin de NPV'si yazarların belirlediği %98'lik değerın altındadır. (sırasıyla %92,5 ve %94,5).

- ▶ Takipte kan kültürlerinin alınması 2011 IDSA klavuzunda tedavinin başlangıcında 2-4 gün sonra ve sonrasında ihtiyaç duyuldukça şeklinde öneri niteliğindedir.
- ▶ Optimal zamanlama ve sıklık için net bir veri yoktur
- ▶ Spinal tutulum şüphesi olan SAB vakalarında kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) altın standart
- ▶ Hangi hastalara MRG yapılması gerektiği cevaplanmaya açık bir soru olmaya devam etmektedir



Şekil 1. Aort kapak protezi bulunan EE düşünülen bir hastada F-18 FDG PET/BT görüntüleri: Aort kapak çevresinde fokal artmış FDG tutulum odağı, EE düşündürücü görünüm izlenmektedir. Tüm vücut MIP görüntüsü (A), transaksiyel füzyon (B), transaksiyel BT (C), transaksiyel AD/PET (D), transaksiyel NAD/PET (E).

EE: Enfektif endokardit, FDG: Florodeoksiglikoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum intensite projeksiyon, AD/PET: Attenüasyon düzeltilmiş PET görüntüsü, NAD/PET: Attenüasyon düzeltilmesi yapılmamış PET görüntüsü



Şekil 2. EE şüpheli bir hastada F-18 FDG PET/BT görüntüleri: EE düşündürücü görünüm izlenmemektedir. Tüm vücut MIP görüntüsü (A), transaksiyel füzyon (B), transaksiyel BT (C), transaksiyel AD/PET (D), transaksiyel NAD/PET (E).

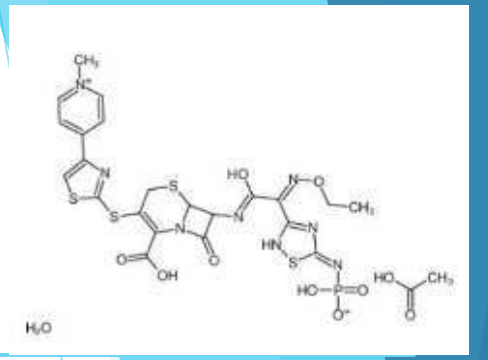
EE: Enfektif endokardit, FDG: Florodeoksiglikoz, PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum intensite projeksiyon, AD/PET: Attenüasyon düzeltilmiş PET görüntüsü, NAD/PET: Attenüasyon düzeltilmesi yapılmamış PET görüntüsü

PET/BT, SAB ve EE için tanısal değerlendirmeye dahil edilen yeni bir görüntüleme yöntemidir.

SAB hastaları üzerinde yapılan yeni bir çalışmada, PET/BT kullanımların %70,8'inde metastatik enfeksiyon odağını ortaya çıkarmış ve daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu görülmüş.

- ▶ MRSA bakteriyemisinde ilk tercih vankomisin
- ▶ İkinci seçenek linezolid / daptomisin
- ▶ Vankomisin nefrotoksisite etkisi ve terapötik doz aralığının takip edilmesi önemi nedeniyle bakterisidal daptomisin ön plana çıkmaktadır.
- ▶ Bakteriyemide 6 mg/kg FDA onaylı ile 8-12 mg/kg kadar dozu artırılabilir

Seftarolin



Cilt yumuşak doku enfeksiyonları ve toplum kökenli pnömoni tedavisinde FDA onaylı yeni nesil bir sefalosporin

Ciddi MRSA enfeksiyonları olan 379 hastanın değerlendirildiği derleme sonuçlarına göre ortalama kür %74




Çok merkezli retrospektif gözlemsel çalışmada daptomisine kıyasla başarı oranları benzer

532'si seftarolin monoterapisi alan 24479 hastanın vankomisin ve daptomisin monoterapisi ile karşılaştırmalı gerçek yaşam verilerinde klinik yanıt ve relaps oranları benzer bulunmuştur.

Nötropeni yan etkisi ile ilişkilendirilmiştir

7 günden fazla seftarolin alan hastalarda hematolojik parametrelerin izlenmesi gereklidir.

Ceftobiprole for Treatment of Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Authors: Thomas L. Holland, M.D. , Sara E. Cosgrove, M.D. , Sarah B. Doernberg, M.D., Thomas Nicholas A. Turner, M.D., Helen W. Boucher, M.D., Oleksander Pavlov, M.D., , for the ERAD Group* [Author Info & Affiliations](#)

Published September 27, 2023 | *N Engl J Med* 2023;389:1390-1401 | DOI: 10.1056/NEJMoa2307111
VOL. 389 NO. 15

- ▶ Faz 3 , çift kör, 387 hasta
- ▶ Tedavi başarısı, mortalite, mikrobiyolojik eradikasyon ve yan etkilerde benzer oranlar
- ▶ Ancak MRSA alt grup analizinde daptomisin kadar başarılı değil



Olgu 2-devamı

- ▶ 22/01 → Takibinde bel ağrısı tarifleyen hastaya çekilen kontrastlı lomber MR raporunda; her iki psoas kasında bilateral yaklaşık 2 cm çapında apse tespit ediliyor.
- ▶ 26/01 → Transtorasik eko: mitral kapak atriyal yüzde biri 2 mm diğeri 1 mm fibriler yapıda boyut olarak vejetasyon ile uyumlu
- ▶ Bakteriyemi+septik artrit+psoas absesi+endokardit

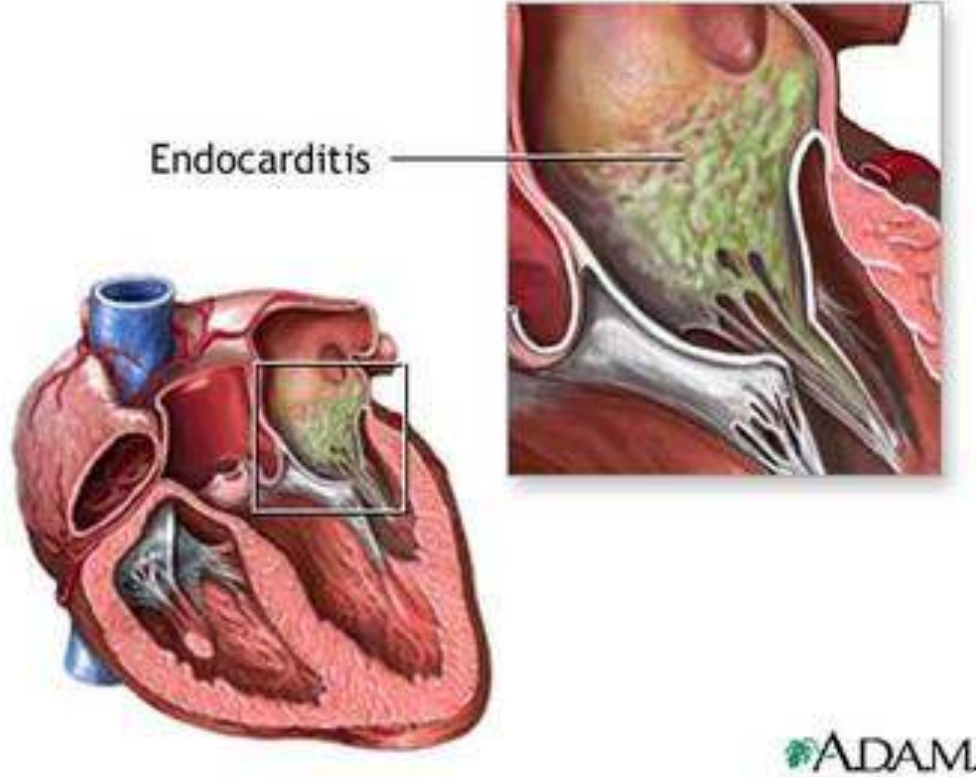
Staphylococcus aureus Bakteriyesinin Yönetimi ve Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Nesibe Korkmaz, Gülnur Kul, Tuğba Arıkan, Şule Mertel, Rabia Başbozkurt, Gönül Çiçek Şentürk
Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Ankara

- ▶ **Bulgular:** Çalışmamızda, 57'si erkek ve yaş ortalaması 68 (23-99) yıl olan 92 SAB hastasının 94 atağı değerlendirilmiştir. 32 (%34) atakta MRSA saptanmıştır. Hastaların 19 (%20.2)'u katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, 10 (%10.6)'u enfektif endokardit (EE), beşi psoas absesi ve bir hasta osteomyelit tanısıyla takip edildi. KİKDE tanısıyla takip edilen 19 hastanın ortalama antibiyotik kullanım süresi 14 gün olup, 5'i relaps ile başvurmuştur. Hastaların 57'sinde kontrol kan kültürü alınmış ve 49 (%85)'u komplike SAB olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 35 (%38)'inde diyabetes mellitus vardır. **94 SAB atağının 68 (%72)'ine transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapılmış ve beşinde vejetasyon görülmüştür. TTE yapılmayan 26 atağın 25'i enfeksiyon hastalıkları servisi dışındaki servislerde takip edilen epizotlardır.** TTE ile endokardit tanısı konulmayan 63 hastanın 15 (%23)'üne transözefagal ekokardiyografi (TEE) yapılmış ve beş hastada endokardit ile uyumlu bulgular görülmüştür. 92 hastanın 31'i (%33.6) exitus olmuştur. Mortaliteye etki eden faktörler tablo 1 ve tablo 2'de özetlenmiştir.

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

Enfektif endokardit



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

Olgu 2-devamı

- ▶ Ateş yüksekliği devam eden hastanın enfektif endokardit tanısı ile mevcut tedavi kesildi. Daptomisin başlandı
- ▶ Ancak ateş yanıtı halen yok
- ▶ 07/02 → Tedavi altında ateş yüksekliği ve kan k¼lt¼rlerinde ¼remesi devam etmesi nedeniyle daptomisin kesildi linezolid başlandı

Olgu 2-devamı

Kan Kültürü 1. Set Aerob

Materyal : Kan

Mikroorganizma : Staphylococcus aureus

Antibiyoqram	Sonuc	Mic
Clindamycin	Dirençli	≤ 0.25
Erythromycin	Dirençli	> 4
Gentamicin	Duyarli	≤ 1
Levofloxacin	Yüksek Doz Duyarli	≤ 1
Oxacillin	Dirençli	> 4
Penicillin G	Dirençli	> 0.5
Teicoplanin	Duyarli	≤ 1
Tetracycline	Dirençli	> 2
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	Duyarli	$\leq 2/38$
Vancomycin	Duyarli	≤ 1

ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ EUCAST 2023 STANDARTLARI KULLANILARAK ÇALIŞILMIŞ VE SONUÇLAR KISITLI RAPOR EDİLMİŞTİR.

S: Standart doz duyarlı I: Yüksek doz duyarlı R: Dirençli

Tarih	Kan kültürü sonucu	Aldığı tedavi/gün
25/01/24	MRSA	Vankomisin/24
04/02/24	MRSA	Daptomisin/10
06/02/24	MRSA	Daptomisin/12
10/02/24	Üreme yok	Linezolid
12/02/24	Üreme yok	Linezolid
14/02/24	Üreme yok	Linezolid
16/02/24	Üreme yok	Linezolid

Olgu 2-devamı

- ▶ Ateşi neden kontrol altına alamadık??
- ▶ Kaynak kontrolü?
- ▶ Uygunsuz tedavi?
- ▶ Vankomisin direnci?



Correlation between Reduced Daptomycin Susceptibility and Vancomycin Resistance in Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*

Longzhu Cui,^{1,2*} Eiji Tominaga,² Hui-min Neoh,¹ and Keiichi Hiramatsu^{1,2}

Department of Bacteriology¹ and Department of Infection Control Science,²
Juntendo University, 2-1-1 Bunkyo-Ku, Tokyo, Japan 113-8421

Kan Kültürü 1. Set Aerob

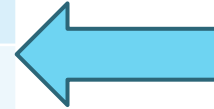
Materyal : Kan
Mikroorganizma : *Staphylococcus aureus*

Antibiyogram	Sonuc	Mic
Clindamycin	Dirençli	<=0.25
Erythromycin	Dirençli	>4
Gentamicin	Duyarlı	<=1
Levofloxacin	Yüksek Doz Duyarlı	<=1
Oxacillin	Dirençli	>4
Penicillin G	Dirençli	>0.5
Teicoplanin	Duyarlı	<=1
Tetracycline	Dirençli	>2
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	Duyarlı	<=2/38
Vancomycin	Duyarlı	<=1

ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ EUCAST 2023 STANDARTLARI KULLANILARAK ÇALIŞILMIŞ VE SONUÇLAR KISITLI RAPOR EDİLMİŞTİR.

S: Standart doz duyarlı I: Yüksek doz duyarlı R: Dirençli

Tarih	Kan kültürü sonucu	Aldığı tedavi/gün
25/01/24	MRSA	Vankomisin/24
04/02/24	MRSA	Daptomisin/10
06/02/24	MRSA	Daptomisin/12
10/02/24	Üreme yok	Linezolid
12/02/24	Üreme yok	Linezolid
14/02/24	Üreme yok	Linezolid
16/02/24	Üreme yok	Linezolid



- VISA suşlarında kalınlaşmış hücre duvarı hem vankomisin hem daptomisin için fiziksel bariyer oluşturur
- Ayrıca vankomisinden büyük bir molekül olan daptomisinin hücre membranına etki etmesini engeller

Olgu 2-devamı

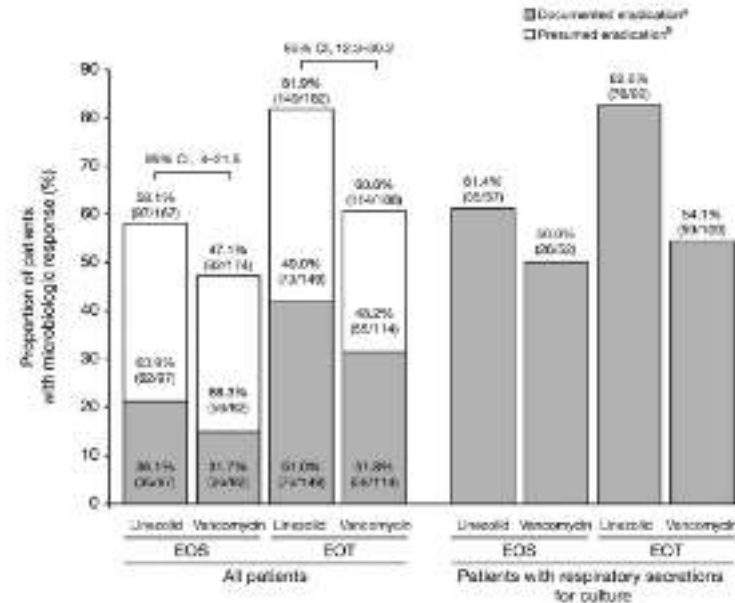
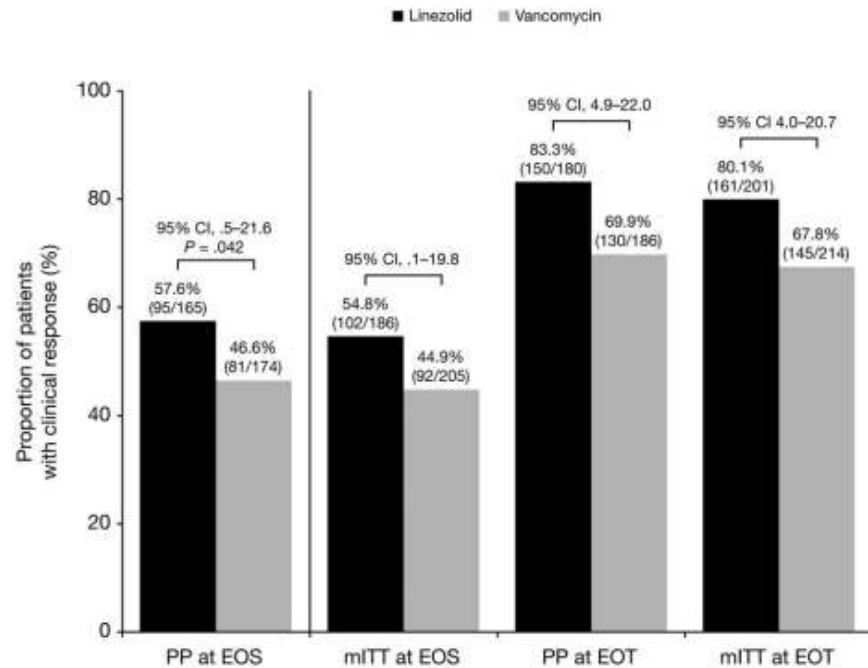
- ▶ Olası hücre duvarı kalınlaşması sonucu daptomisin tedavisine de yanıt alınamayan hastamızda linezolid tedavisi ile ateşi düşmüş ve gün aşırı alınan kan kültürlerinde üreme olmamıştır
- ▶ Hastanın intravenöz tedavisi 6 haftaya tamamlandı.



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

Nozokomiyal pnömoni

- Prospektif, çift kör, çok merkezli hastanede yatan hastalarda MRSA etken olduğu pnömonilerde linezolid tedavisi vankomisine kıyasla klinik yanıt ve mikrobiyolojik yanıtta belirgin yüksek saptanmıştır



Telavancin versus Vancomycin for Hospital-Acquired Pneumonia due to Gram-positive Pathogens

- ▶ Özellikle MRSA alt grup analizlerinde ve tüm hastalarda vankomisinle benzer başarı oranlarına sahip
- ▶ Sayısal olarak yan etki telavancinde fazla

A Phase 3 Randomized Double-Blind Comparison of Ceftobiprole Medocaril Versus Ceftazidime Plus Linezolid for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia

- Hem klinik kür hem mikrobiyolojik eradikasyonda kombinasyon tedavisi ile benzer etki
- Ayrıca tedavinin 4.gününde yapılan erken değerlendirmede seftobiprol alanlarda %95 seftazidim+linezolid alanlarda %53 oranında iyileşme gözleniyor

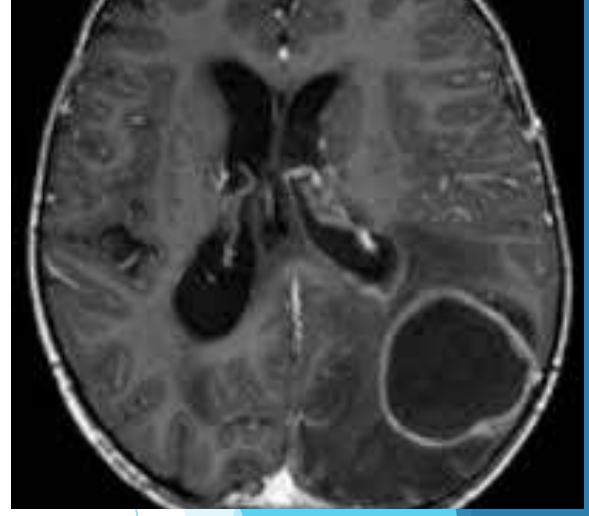
Clin Infect Dis 2014; 59: 51–61.

Clin Infect Dis 2011; 52: 31–40.

Rehber önerileri

- 1. Nozokomiyal pnömonide vankomisin ve linezolid ilk seçenek
- 2. Daptomisin sürfaktan inhibisyonu nedeniyle önerilmiyor
- 3. Seftobiprol için hastane kaynaklı pnömonide öneri yok

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



- ▶ İntrakranial ve spinal enfeksiyonlarda kaynak kontrolü önemli !!!
- ▶ Subdural ampiyem, spinal epidural abse ve beyin apsesinde insizyon ve drenaj tedavinin ana basamağı
- ▶ Antibiyotik tercihi ilk seçenek vankomisin ve linezolid





- ▶ Menenjit tedavisinde vankomisin birinci seçenek olup şiddetli enfeksiyonlarda rifampisin eklenmesi düşünülebilir
- ▶ Vankomisinin ilaç düzeyi takibini kullanılmalı (güçlü öneri).
- ▶ Linezolid alternatif tedavi
- ▶ Şiddetli vakalarda veya vankomisine yanıt yoksa hastalar intraventriküler vankomisin için değerlendirilmeli (güçlü öneri).
- ▶ Tedavide klindamisin, kloramfenikol bakterisidal olmadığı için önerilmez(güçlü öneri).

- ▶ *S.aureus* bakteriyemisinde;
- ❖ Metastatik enfeksiyonların tespiti
- ❖ Erken dönemde kaynak kontrolü
- ❖ Uzun tedavi süresi



Teşekkürler

