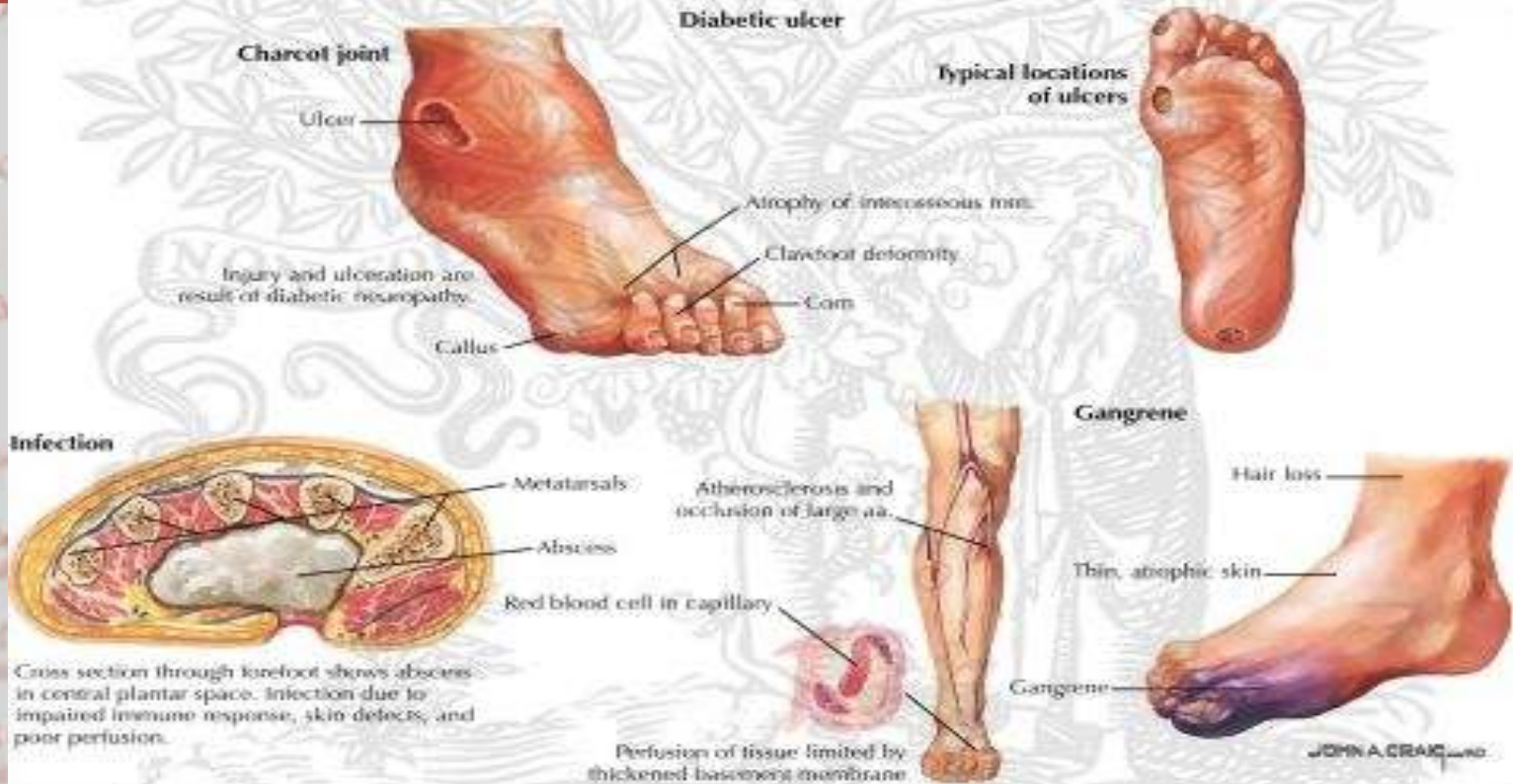




Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Antimikrobiyal Tedavi

Dr.Çiğdem Kader

**Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Yozgat**



ELSEVIER

Diyabetik Ayak Enfeksiyonları

- Diyabetik hastaların 1/4 ünde diyabetik ayak enfeksiyonu gelişmektedir.
- **Diyabetik hastaların hastaneye başvuru nedenlerinin %20'sinde neden ayak enfeksiyonu**
 - Diyabetik ayak enfeksiyonu; en çok hastanede kalmaya yol açan ve en sık ciddi sonuçları olan diyabet komplikasyonu
 - **İş gücü kaybı, sakatlık ve psikososyal travma nedeni**
- Travmatik olmayan ayak ampütasyonlarının en önemli nedenidir
- Diyabetli bireylerde alt ekstremitte amputasyon riski diyabeti olmayanlara oranla 25 kat yüksektir.

<http://beslenme.gov.tr/content/files/diyabet/turkiyediyabetprogrami.pdf>

Evidence-Based Protocol for Diabetic Foot Ulcers. Harold Brem, et al. *Plast. Reconstr Surg.* 117 (Suppl.): 193S, 2006.

Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, et al. Expert opinion on management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28 Suppl 1:163-168

Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG et al: Diagnosis and treatment of diabetic foot infections, *Clin Infect Dis* 2004;39(7):895-910.

Diyabetin Toplumdaki Prevalans

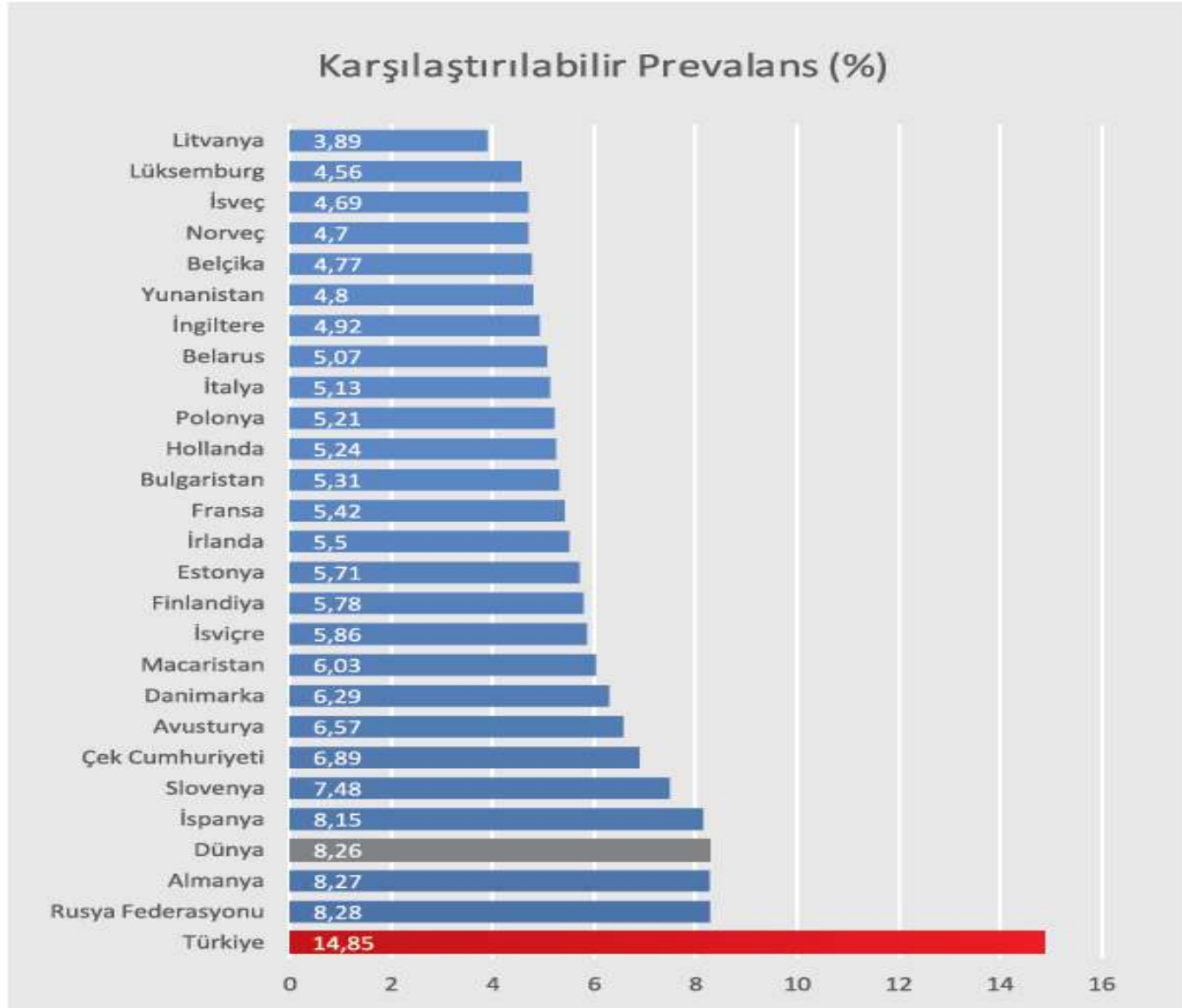
- Tüm dünyada diyabet prevalansı
 - 2013 yılında 382 milyon
 - 2030 yılına kadar 592 milyona ulaşabilir.

<http://beslenme.gov.tr/content/files/diyabet/turkiyedyabetprogrami.pdf>

International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 6th Edition, 2013

Avrupa Ülkelerinde Karşılaştırılabilir Diyabet Prevalansı Oranları (IDF Altıncı Diyabet Atlası 2013'den modifiye edilerek hazırlanmıştır)

<http://beslenme.gov.tr/content/files/diyabet/turkiyedyabetprogrami.pdf>



TURDEP II



Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP II) nın sonuçlarına göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür.



TÜRKİYE DİYABET PROGRAMI



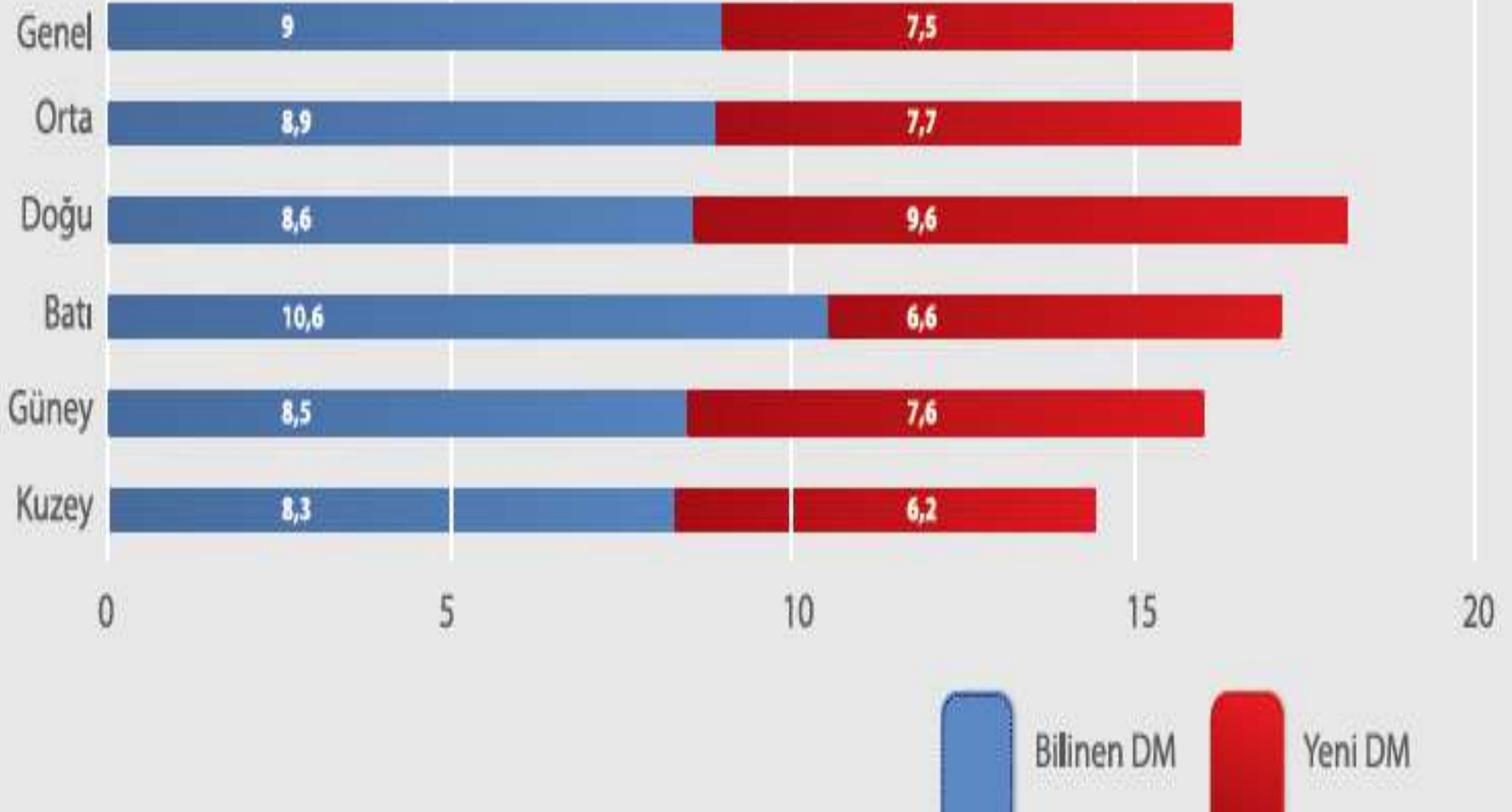
2015-2020



Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

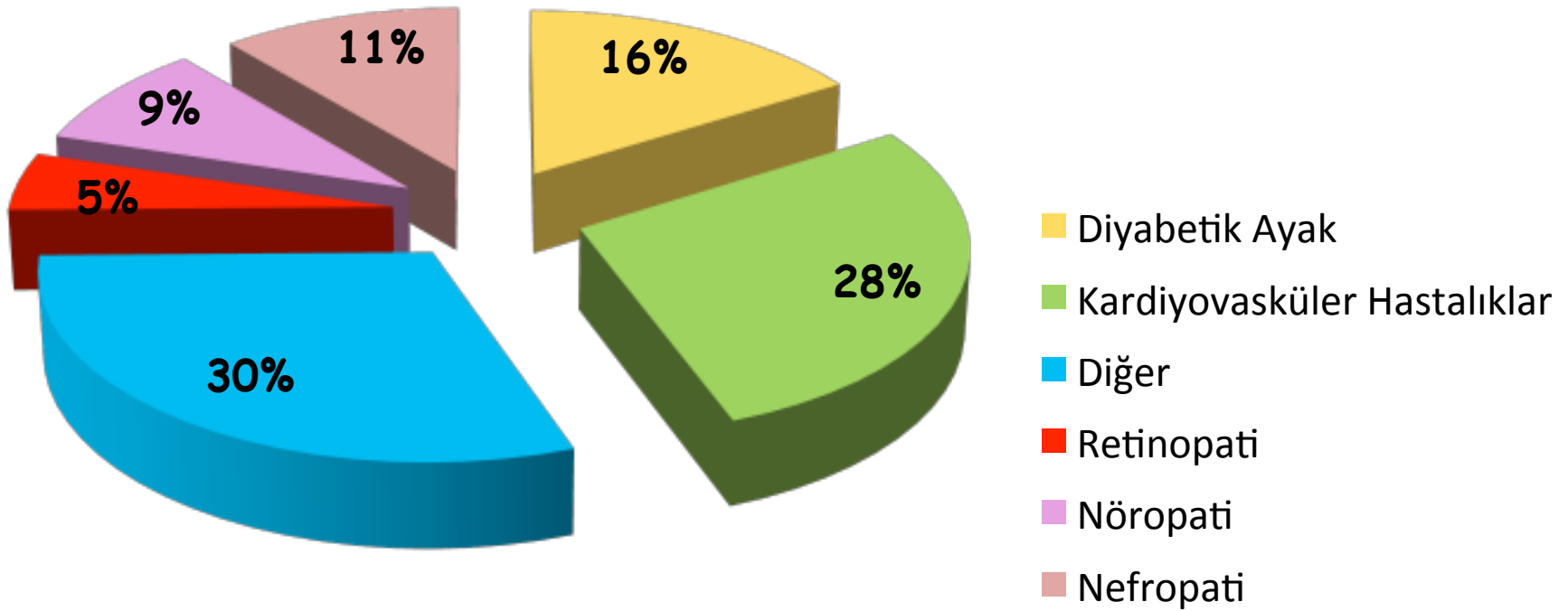
ANKARA - 2014

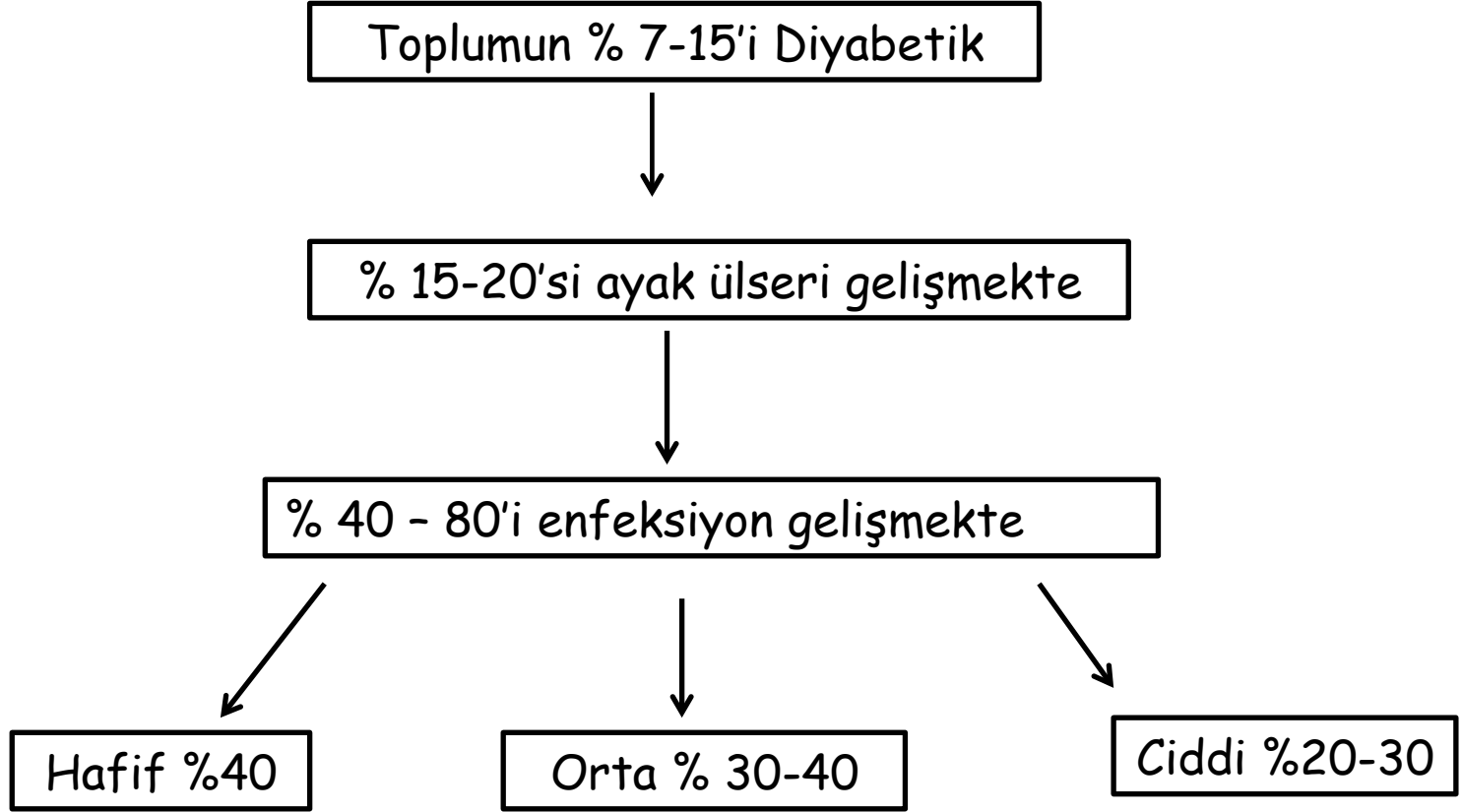
TURDEP-II Çalışmasında Türkiye'de Bilinen ve Yeni Diyabet Oranlarının Bölgelere Göre Dağılımı



Türkiye'de 2012 Yılı Diyabete Bağlı Komplikasyon Tedavi Maliyetlerinin Yüzde Dağılımı

Sosyal Güvenlik Kurumu Bakış Açısıyla Diyabet, Ankara, 2013





Lipsky BA.

Diyabetik Hastalarda Ayak Enfeksiyonunu Kolaylaştırıcı Faktörler

Diyabetik hastalarda alt extremitte ülserlerine yatkınlık artmıştır.

- İmmün sistemdeki defektler,
- Nöropati
- Vasküler yetmezlik
- Travma (geçmişte ayak ülseri veya
- ampütasyon öyküsü olması)
- Erkek cinsiyet,
- Diyabetin süresi, glikoz kontrolünün bozuk olması,
- Deformite, Ayağa basıncın artması,
- Charcot eklemi deformitesinin gelişmesi,
- Hastanın ideal kilosundan 20 kg kadar fazla olması

Diyabetik Ayak Sınıflaması

- Yara yerinin derinliđi (parsiyel? , tam kat?)
- Ülserin boyutu
- Görünüm
- Lokalizasyonu
- Enfeksiyon var mı?
- Kemik tutulum var mı?

Takip planı

Tedavi planı

Araştırmalarda
ortak dili konuşmak

Diyabetik Ayak Sınıflamaları

1975'de SHEA
dekübit ülseri

1984'de Forrest
ve Gamborg-
Nielson sınıflaması

S(AD) SAD
sınıflaması 1999

1976'da Meggit
sınıflaması

1990'da Meggit-
Wagner
sınıflaması

PEDIS sınıflaması
2004

1981'de Wagner
sınıflaması

1998'de Teksas
Üniversitesi
sınıflaması

DEPA 2004
DUSS 2004
MAID 2006
Knighton 1986

Klinik Bulgular	IDSA enfeksiyon şiddeti	IWGDF PEDIS
Pürülan akıntı yok, enflamasyon yok	Enfekte değil	1
≥2 inflamasyon bulgusu (eritem, pürülan akıntı, ısı artışı, endürasyon, lokal hassasiyet,ağrı) ≤2 cm ² sellülit/ eritem var enfeksiyon deri ve yüzeyel dokuda var Sistemik bulgu yok	Hafif	2

Genelde ayaktan tedavi önerilir. 7 günde düzelmeyen enfeksiyon için yatış düşünülmelidir

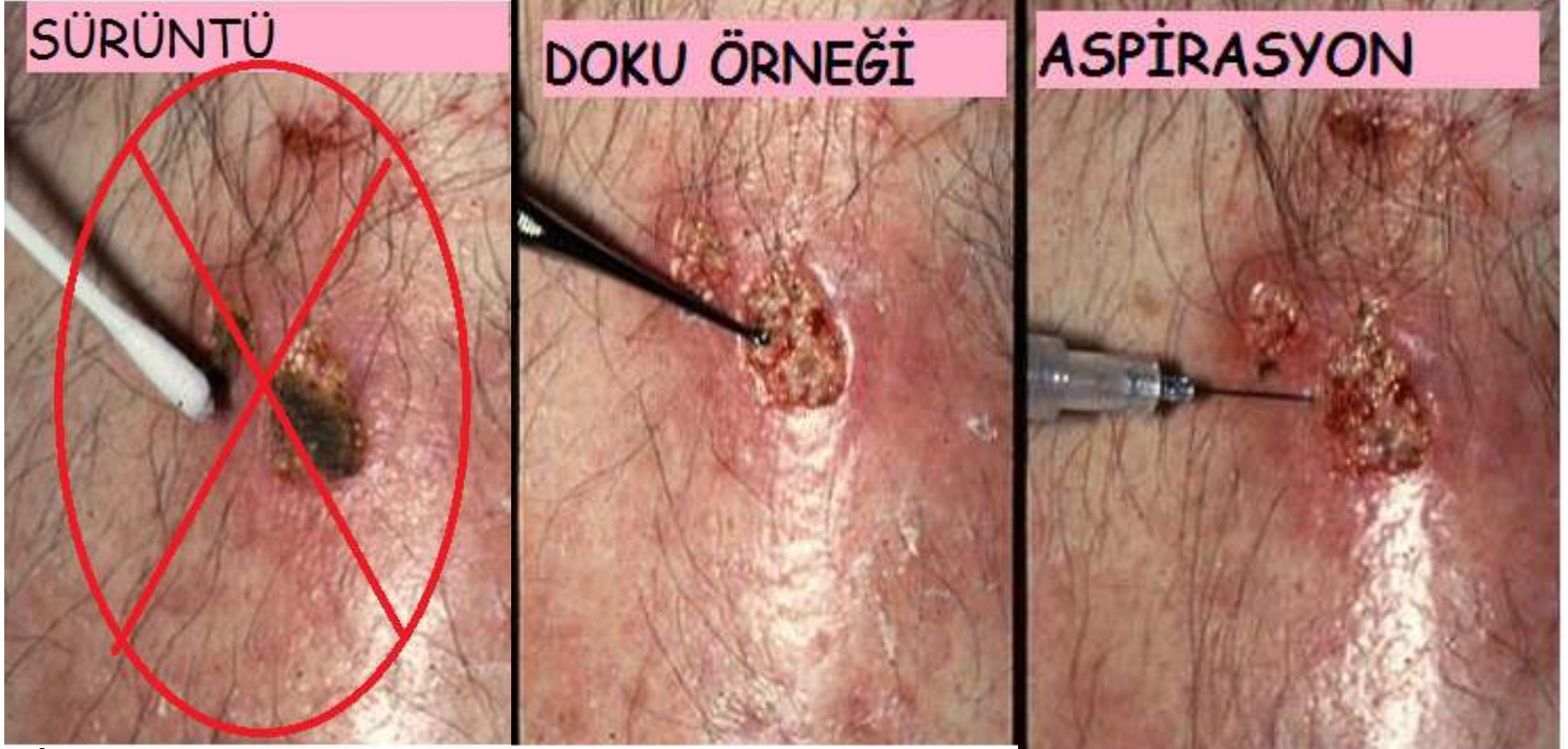
Klinik Bulgular	IDSA enfeksiyon şiddeti	IWGDF PEDIS
<ul style="list-style-type: none">• ≥2 inflamasyon bulgusu (eritem, pürülan akıntı, ısı artışı, endürasyon, lokal hassasiyet, ağrı) • Metabolik olarak hasta stabil • Aşağıdakilerden ≥1'i var<ul style="list-style-type: none">>2 cm² sellülitLenfanjit, fasiit,Derin doku absesiKas, tendon,kemik tutulumu	Orta	3

Klinik Bulgular	IDSA enfeksiyon şiddeti	IWGDF PEDIS
<ul style="list-style-type: none">• ≥2 inflamasyon bulgusu (eritem, pürülan akıntı, ısı artışı, endürasyon) • Metabolik olarak stabil değil<ul style="list-style-type: none">Kan şekeri yüksek,Azotemi • Ateş veya hipotermi• Taşikardi,• Hipotansiyon,• Konfüzyon,• Kusma• Lökositoz	Şiddetli	4

Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarının Klinik Tipleri

- paronişi,
- sellülit,
- myozit,
- apse,
- nekrotizan fasiit,
- septik artrit,
- tendinit
- osteomyelit

Tedavi öncesi enfeksiyon etkeninin gösterilmesi



Lipsky BA, et al. Clin Infect Dis 2004; 39: 885-910.

Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Tedavisi

- Amaç enfeksiyonu durdurarak ilerleyici doku hasarını önlemek

Antimikrobiyal tedaviye ne zaman başlamalıyız?

- ❑ Tedaviye klinik tanı konulduktan sonra mümkün olduğunca çabuk başlanmalıdır !

Tedavi başlamadan önce uygun örnekler alınmalıdır

- Ülser tabanının küretasyonu
- Ya da pürülan materyalin aspirasyon kültürü
- Biyopsi materyali

- ❑ Sıklıkla tedaviye ampirik olarak başlanır

- ❑ Antibiyotik tedavisi hastanın klinik yanıtı ve alınan kültür sonuçlarına göre kesinleşir (devam / değişiklik)

Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Antimikrobiyal Tedavi Seçiminde Temel Noktalar

- Enfeksiyonun şiddeti
- Etken mikroorganizma/lar
- Antimikrobiyal ajanın özellikleri
- Hastaya ait özellikler
- Sağlık bakım sistemleri sorunu

Antimikrobiyal Tedavi Seçiminde Temel Noktalar

□ Etken mikroorganizma/lar

- Kültür uygun alınmış mı?
- Gram boyama ile kültür korele mi?
- Enfeksiyon mu? kolonizasyon mu?
- Tek mikroorganizma mı? Miks patojen mi?
- Dirençli suşların lokal insidansı?
- İzolatların antimikrobiyallere duyarlılığı?
- Önceki antimikrobiyal tedavi?

Etken/lerin belirlenmesi önemli !

- ❑ *Yüzeyel ülser zemininde gelişen enfeksiyonlarda sıklıkla gram (+) koklar etken*
 - Beta-hemolitik streptokok ve *S. aureus*
- ❑ *Kronik yaralarda polimikrobiyal floraya rastlanabilir.*
 - *Pseudomonas aeruginosa* gibi non-fermentatif gram (-) basiller
 - enterokok,
 - Enterobacteriaceae türleri,
 - zorunlu anaeroblar
- ❑ *Masere ülser*
 - *P. aeruginosa* ile miks enfeksiyon

Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Etkenler

□ Uzun süreli iyileşmeyen yara /uzamış geniş spektrumlu tedavi

- Aerob gram pozitif kok
- *Enterobacteriaceae*,
- *Pseudomonas spp. non-fermentatif gram negatif basil*,
- Düşük olasılıkla fungus

□ Yaygın nekroz veya gangren

- Miks aerob gram pozitif kok, (enterokok)
- *Enterobacteriaceae*,
- non-fermentatif gram negatif basil, zorunlu anaeroblar

Spesifik mikrorganizma riskleri

Aşağıdakilerin varlığında MRSA'ya etkili tedavi başlanmalıdır

1. Önceki MRSA kolonizasyonu ya da önceki MRSA enfeksiyon
2. Hastanede ya da alanda MRSA prevalansının %10 üzerinde olması
3. Aşağıda yer alan 2 ya da 3 kriterin varlığı
 - Geçen yılda hastaneye yatış veya bakım merkezinde kalma
 - Önceki 6 ay içerisinde kinolon kullanımı
 - 65 yaş üzerinde olma
 - KBY nedeni ile diyalize girmek

*Saltoğlu N. Diyabetik Ayak Rehberi Tedavi Yaklaşımı III.UDAIS 2014 ,8-10 Mayıs 2014
Andreas Ambrosch, et al. Int Wound J 2011; 8:567-577.*

Spesifik mikrorganizma riskleri

Pseudomonas aeruginosa

- P. aeruginosa yaşamı tehdit eden ve/veya hedefe yönelik tedavide,
- Uzun süreli kronik ülserler gibi risk faktörlerinin varlığında,
- Eksudatif ülserde, bandaj veya hidroterapide, sıcak iklimde ve yakın zamanlarda antibiyotik kullanımında düşünülmelidir.

Spesifik mikrorganizma riskleri

ESBL salgılayan enterik Gram-negatif bakteriler

- ESBL oranının toplumda yüksek olması durumunda düşünölmelidir
- 65 yaş üzerinde olma, kadın hasta olma, önceki yılda hastaneye yatış, tekrarlayan ÜSİ, önceki kinolon kullanımı, diyabet varlığı ESBL ile enfeksiyon için tek başına risk faktörü olarak bildirilmiştir.

Saltoğlu N. Diyabetik Ayak Rehberi Tedavi Yaklaşımı III.UDAİS 2014 ,8-10 Mayıs 2014

Spesifik mikrorganizma riskleri

Çok ilaca dirençli gram negatif bakteriler için risk faktörleri

- Derin >4 cm ülser ve tekrarlayan ülser
- Önceki hastaneye yatış
- Yüksek HbA1c düzeyi
- Proliferatif nefropati / Retinopati
- Uzamış/geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- >1 ay süreli enfeksiyon
- Osteomyelit varlığı

Richard JL, et al. Diabetes Metabol2008: 34;363-369

Zubair M, et al. Foot2011:21(1);6-14

- **Biyofilm** içerisinde mikroorganizmaların tedaviden korunması ve mevcut tedavinin etkisiz kalması

ÖNEMLİ !!!

Neut D,et al. Acta Orthopaedica 2011; 82 (3): 383-385 383

Antimikrobiyal Tedavi Seçiminde Temel Noktalar

□ Antimikrobiyal ajanın özellikleri

- Etki spektrumu
- Oral ilaçların absorpsiyon/biyoyararlılığı
- Enfekte alana penetre olma özelliği
- Tolerans ve güvenirliliği
- Doz sıklığı
- İlacın maliyeti ve uygulanabilirliği
- Klinik çalışmalarda etkinliği

Antimikrobiyal Tedavi Seçiminde Temel Noktalar

□ Hastaya ait özellikler

- İmmun suprese hastalık varlığı
- Renal yetmezlik
- Karaciğer ve diğer organ bozukluğu
- Bilinen ilaç allerjileri
- Gastrointestinal absorpsiyon problemleri
- Kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimler

Lipsky BA, et al. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28(Suppl 1): 163-178.

Antimikrobiyal Tedavi Seçiminde Temel Noktalar

□ Sağlık bakım sistemleri sorunu

- Bölgesel antibiyotik direncinin prevalansı
- Sosyal güvence kapsamı (Hastaneye yatış v.b)
- Hastane dışında parenteral tedavi olanağı (APAT)
- Cerrahi işlemler olanağı
- Yara bakım uzmanlarının olması

ABD ve Avrupa
çalışmalarında
Gram (+) koklar
S.aureus

Asya çalışmalarında:
Gram (-) basiller
P.aeruginosa

The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review

Diabetic foot infections in Turkey

M. Hatipoglu • M. Mutluoglu • G. Uzun • E. Karabacak •
V. Turhan • B. A. Lipsky

1989-2011 yılları arası vaka serileri; prospektif ve retrospektif çalışmalar taranmış

1989-2011 ile 2007-2011 dönemleri karşılaştırılmış.

372 yayından 31 çalışma incelenmiş (12 si prospektif)

2097 hastadan 1974 izolat elde edilmiş.

Table 2 Pooled rates of microorganisms assessed between 1989 and 2011 and between 2007 and 2011

Microorganisms	1989–2011	2007–2011
Aerobic gram-positives		
<i>Staphylococcus aureus</i>	23.8	19.1
MRSA	7.8	5.7
<i>Enterococcus</i> spp.	8.6	10.4
<i>Staphylococcus</i> (coagulase negative)	8.9	10.0
<i>Streptococcus</i> spp.	6.5	7.3
Other gram-positives	1.0	2.0
Total gram-positives	48.7	48.8
<i>Escherichia coli</i>	12.5	12.0
<i>Klebsiella</i> spp.	6.5	7.0
<i>Proteus</i> spp.	5.3	5.0
<i>Enterobacter</i> spp.	4.0	4.5
<i>P. aeruginosa</i> .	13.7	14.9
<i>Acinetobacter</i> spp.	1.9	1.8
Other Gram-negatives	4.6	4.8
Total gram-negative	48.4	49.9
Obligate anaerobes	2.3	0.9
Fungus	0.5	0.4

Increasing incidence of Gram-negative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulcers

Vedat Turhan^{1*}, Mesut Mutluoglu^{2*}, Ali Acar¹, Mustafa Hatipoğlu¹, Yalçın Önem³, Gunalp Uzun², Hakan Ay², Oral Öncül¹, Levent Görenek¹

❑ 2005-2010 yılları

❑ 107 hasta,

❑ 298 kültür

(165 yara, 108 derin doku,

25 kemik)

❑ 267 üreme

❑ %16 polimikrobiyal

❑ Gram (-) bakteri %61.3

❑ Gram (+) bakteri %38.7

❑ Etkenler

P.aeruginosa : %29.8

S.aureus : %16.7

Enterococcus spp : %11.5

E.coli : %7

Enterobacter spp: %7

Increasing incidence of Gram-negative organisms in bacterial agents isolated from diabetic foot ulcers

Vedat Turhan^{1*}, Mesut Mutluoglu^{2*}, Ali Acar¹, Mustafa Hatipođlu¹, Yalçın Önem³, Gunalp Uzun², Hakan Ay², Oral Öncül¹, Levent Görenek¹

- *S.aures* metisilin direnci %44.2
- 1 *E.faecalis* izolatu vankomisin dirençli
- IBL pozitifliđi :*P. aeruginosa* %32.2,
Enterobacteriaceae spp %17.6
- ESBL pozitifliđi: 2 *Escherichia coli* , 1 *Klebsiella oxytoca* izolatu
- *Acinetobacter spp* (%25) izolatu imipenem direnci

A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections

- 2010-2011, 10 merkez:
- 86 hasta,
- 71 hastadan 115 izolat,

En sık etkenler

- *Enterobacteriaceae spp* %26.8
- *P.aeruginosa*: %18.4
- *Streptococcus spp*: %14.8
- *S.aureus*: %13.9

(*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus spp*,
Enterobacter spp, *Morganella spp*)

Direnç

- *ESBL (+)* %29
- *IBL (+)* %38
- -
- *MRSA* %50

- Ülkemiz çalışmalarında DAE'lerinde *P.aeruginosa* ve *S.aureus*'un ilk sıralarda yer almakta
- Polimikrobiyal enfeksiyonlar sık görülmekte
- *S.aureus*'ta metisilin direnci (%5.7 - %50)
- Gram negatif bakterilerde ESBL ve IBL varlığı direnç açısından önem taşımakta
- Dirençli mikroorganizma risk faktörleri varlığında ampirik tedavilerin bu mikroorganizmalara yönelik başlanması önemlidir.

Antimikrobiyal Tedavi Seçiminde Temel Noktalar

- Antimikrobiyal Tedavi Enfeksiyonun şiddeti bazında seçilir
 - Ekstremiteyi tehdit etmeyen
 - Ekstremiteyi tehdit eden
 - Yaşamı tehdit eden

Lipsky BA, et al. Clin Infect Dis 2004; 39: 885-910.

Extremiteyi tehdit etmeyen enfeksiyonlar

- ❑ Enfeksiyon deri-yumuşak dokuda sınırlı
- ❑ Ülser etrafında eritem 2 cm. veya altında ve aşağıdaki bulgulardan biri var
 - Lokal şişlik veya endürasyon
 - Lokal hassasiyet/ağrı
 - Lokal sıcaklık

Hasta klinik olarak stabil ve sistemik tutulum bulguları yok

Hastane dışında hekimin yakın izlemi ile ayaktan takip edilebilir.

Lipsky et al. Diabetes Metab. Res Rev 2004; 56-64

Extremiteyi tehdit eden enfeksiyonlar

□ Eritem ≥ 2 cm üzerinde

- enfeksiyonun derin dokuya yayılımı, fasiit, derin nekroz, gangren, apseler, kas, tendon, kemik tutulumu, septik artrit olabilir.
- Sistemik toksisite olabilir.
- Metabolik kontrol yok

Yaşamı tehdit eden (şiddetli) enfeksiyon

- Sistemik bulgular mevcuttur
 - Ateş, titreme, hipotansiyon, konfüzyon
- Metabolik açıdan stabil değil
 - Ciddi hiperglisemi, asidoz, ketoz, azotemide kötüleşme
- Yaygın nekroz ya da gangren, derin enfeksiyon
- Hızlı progresyon

Ampirik antibiyotik tedavi seçimi

□ Enfeksiyonun şiddeti ve yeni alınan örneğin gram boyama yaymaları

- hastanın önceki hastaneye yatışı,
- varsa önceki kültür sonuçları,
- önceki tedavileri

□ Daha önceye ait dirençli patojenlere dair hikaye ya da üreme yok ise **MSSA'yı** içeren bir tedavi başlanması yeterlidir.

Hangi Antibiyotiği Seçmeliyim?

Hafif şiddetli infeksiyonda (genellikle oral tedavi)

□ Etkenler;

- *Staphylococcus aureus*(MSSA)
- *Streptococcus* spp

□ Tedavi;

- Dikloksasilin
- Klindamisin
- Sefalekssin
- Levofloksasilin
- *Amoksisilin-klavulanat*

Hangi Antibiyotiği Seęmeliyim?

Hafif Şiddetli infeksiyonda

Etkenler;

➤ MRSA

Tedavi;

✓ Doksisisiklin

✓ Trimethoprim/ sulfametaksazol

Hangi Antibiyotiği Seęmeliyim?

Orta Şiddetli veya Şiddetli infeksiyonda;

□ Etkenler;

- MSSA
- Streptococcus spp
- Enterobacteriaceae
- Zorunlu anaeroblar

Hangi Antibiyotiği Seęmeliyim?

- ❑ Orta Şiddetli (oral/ baŐlangię parenteral) veya Şiddetli (parenteral) infeksiyonda;
- ❑ Tedavi;
 - ✓ Levofloksasin
 - ✓ Sefoksitin
 - ✓ Seftriakson
 - ✓ *Ampisilin-sulbaktam*
 - ✓ Moksifloksasin

A randomized trial of the efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin monotherapy versus intravenous piperacillin/tazobactam followed by oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections

Inge C. Gyssens^{1–3*}, Matthew Dryden⁴, Peter Kujath⁵, Dilip Nathwani⁶, Nicolaas Schaper⁷, Barbara Hampel⁸, Peter Reimnitz⁹, Jeff Alder¹⁰ and Pierre Arvis¹¹

	Clinical cure, n/N (%)					
	PP			ITT		
	moxifloxacin (N=361)	TZP-AMC (N= 307)	estimate: 95% CI	moxifloxacin (N= 426)	TZP-AMC (N=377)	estimate: 95% CI
All patients	320/361 (88.6)	275/307 (89.6)	-0.72: -5.3, 3.9	350/426 (82.2)	305/377 (80.9)	1.25: -3.8, 6.3
Diagnosis	7-21 günlük tedavi sonrasında klinik yanıt					
major abscess	160/167 (95.8)	147/153 (96.1)	0.2: -4.2, 4.5	163/183 (89.1)	151/169 (89.3)	0.8: -5.6, 7.2
diabetic foot infection	84/110 (76.4)	75/96 (78.1)	-2.8: -14.5, 9.0	86/123 (69.9)	76/110 (69.1)	-0.1: -12.4, 12.1
wound infection	59/62 (95.2)	45/47 (95.7)	-1.4: -9.7, 6.8	65/72 (90.3)	48/55 (87.3)	2.3: -8.6, 13.2
infected ischaemic ulcer	17/22 (77.3)	8/11 (72.7)	6.2: -27.2, 39.6	17/24 (70.8)	9/18 (50.0)	20.1: -9.0, 49.2

n/N, number of patients experiencing clinical cure/number of patients with a given diagnosis.

Hangi Antibiyotiği Seçmeliyim?

- Orta şiddetli (oral/ başlangıç parenteral) veya şiddetli (parenteral) enfeksiyonda;
- Tedavi;
 - ✓ Ertapenem
 - ✓ Tigesiklin
 - ✓ Levofloksasin/ siprofloksasin + klindamisin
 - ✓ *İmipenem-silastatin*

Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial *Lancet 2005;366:1698-703*

Benjamin A Lipsky, David G Armstrong, Diane M Citron, Alan D Tice, David E Morgenstern, Murray A Abramson

Tedavi kesildikten 10 gün sonra klinik cevap oranları

Ertapenem grubunda % 87

Pip-Tazo grubunda %83

Grade 3	10/13 (76.9%)	10/13 (76.9%)	0.0 (-33.3 to 33.3)
Stage B	172/195 (88.2%)	156/187 (83.4%)	4.8 (-2.3 to 12.0)
Stage D	8/11 (72.7%)	6/9 (66.7%)	6.1

Data are number of FUA clinically evaluable patients with favourable assessment/number of FUA clinically evaluable patients assessed (observed response) unless otherwise indicated. *CIs not calculated for categories in which there were <10 patients in at least one treatment group. Moderate infections include: grade 0 or 1 stage B or D. Severe infections include: grade 2 or 3 stage B or D.

Table 3: Rate of favourable clinical response at 10-day FUA, by baseline stratum and wound classification

Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for severe diabetic foot infections: a prospective, randomized clinical trial in a university hospital *Saltoğlu N, et al. Clinical Microbiology & Infection 2010*

- ❑ 2004-2006 ; prospektif , randomize
 - ❑ Orta-şiddetli DAE hasta
 - ❑ %57 Gram (-) bakteri
 - ❑ %43 Gram (+) bakteri
 - ❑ %40.3 Polimikrobiyal
 - ❑ Polimikrobiyal kültür üremelerindeki MRSA için glikopeptid eklenmiş

- Piperasilin / Tazobaktam, 3 x 4,5 gr IV
– Ya da
- İmipenem / Silastatin, 4 x 500 mg IV
- Tedaviye yanıt
- Piperasillin-tazobaktam -İmipenem
(İstatistiksel Anlamlı fark yok)

Hangi Antibiyotiği Seęmeliyim?

Orta şiddetli (oral/ bařlangıę parenteral) veya şiddetli (parenteral) infeksiyonda;

Etkenler;

✓ MRSA

Tedavi;

✓ Linezolid

✓ Daptomisin

✓ Vankomisin

Hangi Antibiyotiği Seęmeliyim?

Orta Şiddetli (oral/ baŐlangıę parenteral) veya Şiddetli (parenteral) infeksiyonda;

□ Etkenler;

➤ *Pseudomonas aeruginosa*

□ Tedavi;

➤ **Piperasilin-tazobaktam**

Orta şiddetli (oral/ başlangıç parenteral) veya şiddetli (parenteral) infeksiyonda;

❑ Etkenler;

- ✓ MRSA
- ✓ Enterobacteriaceae
- ✓ Pseudomonas aeruginosa
- ✓ Zorunlu anaeroblar

Daptomisin veya linezolid

❑ Tedavi; Vankomisin +seftazidim/sefepim/piperasilin-tazobaktam/aztreonam/karbapenem

MRSA enfeksiyonları tedavi seçenekleri

- Linezolid
- Daptomisin
- Vankomisin, Teikoplanin
- Tigesiklin,
- Trimetoprim/sulfametaksazol
- Seftobiprol

Daptomisin

- Daptomisin ilk lipopeptid antibiyotiktir.
- Bakterisid etkili
- Dirençli gram pozitif bakteriler, MRSA, enterokok
- Orta-şiddetli veya şiddetli MRSA enf. iskemi durumunda 8-10 mg/kg/gün
- Günde tek doz, parenteral kullanımla MRSA dahil diyabetik ayağı da içeren komplike deri-yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde onay almıştır
- Kronik ülserde biyofilme etkili
- Böbrek toksisitesi yok

Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections

Friederike Traunmüller^{1,2†}, Michael V. Schintler^{1†}, Julia Metzler¹, Stephan Spindel¹, Oliver Mauric², Martin Popovic^{2,3}, Karl Heinz Konz⁴, Erwin Scharnagl¹ and Christian Joukhadar^{1,2,5,6*}

Compartment	AUC ₀₋₁₆ (mg·h/L)	AUC ₀₋₂₄ ^b (mg·h/L)	fAUC ₀₋₂₄ tissue/fAUC ₀₋₂₄ plasma
Plasma	510.27	619.30	—
Plasma free ^a	42.49	51.43	—
Subcutis healthy	61.30	80.18	1.54
Subcutis inflamed	41.77	54.47	1.06
Metatarsal bone ^c	45.84	60.24	1.17

DAE'da Daptomisinin, subkütan yağ dokusunda ve kemik dokuda yeterli konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiş

Linezolid

- Oksazolidinon sınıfından
- Oral biyoyararlanımı %100
- MRSA ve VRE suşlarına etkili
- DAE için FDA tarafından onaylanmış
- Doku konsantrasyonu iyi

VANKOMİSİN

- Bakterisidal etkili
- MRSA için MIC düzeyleri izlenmeli
- MIC ≥ 1 ise yüksek dozda kullanmak gerekli (potansiyel yada belirgin renal yetmezlik nedeniyle önerilmez)

A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Ceftobiprole Medocaril with Vancomycin plus Ceftazidime for the Treatment of Patients with Complicated Skin and Skin-Structure Infections

Gary J. Noel, Karen Bush, Partha Bagchi, Juliana Ianus, and Richard S. Strauss

Table 6. Proportion of patients who were clinically cured at the test-of-cure visit among the clinically evaluable population, by infection type and severity of infection.

Infection characteristic	Proportion (%) of cured patients		
	Ceftobiprole arm	Vancomycin plus ceftazidime arm	95% CI
Type	7-14 günlük tdv. Sonrası klinik yanıt oranları		
Diabetic foot infection	125/145 (86.2)	63/77 (81.8)	-5.4 to 15.7
Wound	102/110 (92.7)	48/51 (94.1)	-9.2 to 9.5
Abscess	132/144 (91.7)	77/80 (96.3)	-11.3 to 3.4
Cellulitis	80/86 (93.0)	32/36 (88.9)	-6.0 to 19.8
Surgically debrided at baseline	185/204 (90.7)	92/100 (92.0)	-7.8 to 6.4
Not surgically debrided at baseline	254/281 (90.4)	128/144 (88.9)	-4.4 to 8.4
Severity criterion			
C-reactive protein level >50 mg/L	159/185 (85.9)	90/105 (85.7)	-7.9 to 9.4
Involving fascia or muscle	147/170 (86.5)	77/90 (85.6)	-7.5 to 10.8
SIRS	80/93 (86.0)	43/47 (91.5)	-16.1 to 7.4
PVL-positive MRSA infection	35/38 (92.1)	16/19 (84.2)	-8.9 to 31.4

NOTE. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PVL, Panton-Valentine leukocidin; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

TİGESİKLİN

- Glisilsiklin grubundan bir antibiyotiktir. Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için onay almıştır.
- MRSA, gram negatif, anaerob etkiye sahiptir.
- MRSA osteomyelitlerinde etkili bulunmuştur.
- Orta ve şiddetli diyabetik ayak enfeksiyonları için tercih edilebilir.
- Hayvan çalışmalarında osteomyelitte başarılı bulunmuştur

Tedavide pseudomonas ne zaman kapsanmalı?

- Yaşamı tehdit eden ve/veya hedefe yönelik tedavilerde
- Uzun süreli kronik ülser, eksüdatif ülser, bandaj veya hidroterapide sıcak iklimde ve yakın zamanda antibiyotik kullanımı varlığında düşünülmelidir.
- Tedavide
 - Antipseudomal beta-laktam
 - ❖ Piperasilin tazobaktam
 - ❖ Seftazidim
 - ❖ Sefepim
 - Antipseudomonal karbapenem

Antipseudomonal tedavi

- Karbapenem, Pip-Tazo veya 4. Kuşak sefalosporin gibi beta-laktamlarla yüksek doz monoterapi; aminoglikozid kombinasyonundan daha güvenli ve benzer etkili
- Penisilin allerjisinde kinolon tedavisi randomize kontrollü çalışmalarda önerilmiştir

Tedavide ESBL üreten Gr(-) bakteriler ne zaman kapsanmalıdır

- ESBL oranının toplumda yüksek olması durumunda düşünölmelidir
- 65 yaş üzeri
- Kadın cinsiyet
- Önceki yılda hastaneye yatma
- Tekrarlayan üriner sistem enf.
- Önceki kinolon kullanımı varlığı
- DM tanısı

ESBL üreten Gr(-) bakterilerin tedavisi

- ESBL üreten Gr(-) bakteri enf.tedavisinde Karbapenem önerilir
- Ertapenem, monoterapide parenteral tek doz kullanım kolaylığı, yumuşak dokuya penetrasyonu ve klinik deneyimi ile ilk seçenek olarak tercih edilir.
- Ertapenem, komplike deri-yumuşak doku enfeksiyonları- DAE'ları için FDA tarafından onaylanmıştır
- Pseudomonas söz konusu değilse ertapenem anaerob aktivitesi , hızlı bakterisidal etkisi ile DAE'da kanıtlanmış etkinliği ve güvenilirliği nedeni ile tedavide önerilir.

- Ülkemizde DAE'da son yıllarda *A.baumannii* enfeksiyonları dikkat çekmektedir
 - Karbapenemler (ertapenem hariç)
 - Sulbaktam
 - Aminoglikozidler
 - Tigesiklin

Çok ilaca dirençli bakterilerin tedavisi

- Antibiyotik duyarlılıkları ülkeler, merkezler ve hastaneler arasında değişmektedir
- IV kolistin ve/veya rifampin

- ❑ Uygun tedavi alan hastalarda 3-5 gün içerisinde klinik yanıt alınmalı
- ❑ Eğer yanıt yavaş, kötüleşme var, ya da tekrar bulgular başlamış ise yara yeniden değerlendirilmeli,
- ❑ Mümkünse yeni kültür alınmalıdır.
- ❑ Uzun süreli, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi sırasında dirençli patojenler, mantar enfeksiyonları ortaya çıkabilir

Antibiyotik tedavi süresi ne olmalı?

- Hafif şiddetli, sadece yumuşak doku enfeksiyonunda oral **1-2** hafta tedavi
 - Yaranın büyüklüğü ve şiddeti ile ilişkili
- Orta şiddetli enfeksiyonda ve şiddetli enfeksiyonda en az **2 hafta** tedavi
 - Başlangıçta parenteral
- Bakteriyemi gelişen hastalarda tedavi süresi en az **2 hafta**

❑ Enfekte dokuların yeterli debridmanı, rezeksiyon veya amputasyon yapılması tedavi süresini kısaltabilir.

❑ Enfeksiyon alanının çok geniş olması,

❑ Şiddetli gangren /nekrotik doku varlığı,

❑ Vasküler yapının yetersizliği

antibiyotik tedavisini devam etmeyi gerektirir.

Peters E. J. Et al. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28 (Suppl 1): 142-162.

Kemik ve eklem enfeksiyonlarında tedavi

- Akut osteomyelit tedavisi başlangıçta parenteral olmalı en az **6 hafta**
- Kronik osteomyelitte kür için genellikle enfekte kemiğin debridmanı veya rezeksiyon
 - enfekte kemiğin tamamı çıkarıldığı durumda ameliyat sonrası **5 gün** gibi daha kısa süreli tedavi yeterli olabilir.
 - **Rezidü enfekte yumuşak doku kalmış**, enfekte kemik yoksa parenteral ya da oral **2-4 hafta** tedavi,
 - **Canlı enfekte kemik kalmaya devam ediyorsa** (başlangıçta Parenteral) **4-6 hafta** tedavi
 - Cerrahi uygulanmamış veya post -op rezidü ölü kemik **3 ay** üzerinde tedavi (başlangıçta parenteral)

Nelson EA, et al. Diabetic Med 2006; 23: 348 - 359.

Lipsky BA, et al. CID 2012; 54:132-73

Peters E. J. G, et al. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28 (Suppl 1): 142-162.

TEDAVİ YÖNETİMİ

❑ Parenteralden oral tedaviye geçiş

- Hastanın klinik durumu stabilize olduğunda
- Enfeksiyona yanıt alındığında

❑ Hastane dışında parenteral tedavi

- Bazı osteomyelit olgularında
- Oral tedaviye direnç olduğu durumlarda

❖ Antibiyotik tedavisini kesme kararında enfeksiyonun tüm belirti ve bulgularının gerilemesi yeterlidir, ülserin iyileştirilmesi koşulu aranmamalıdır.

SONUÇLAR-1

- Ayak enfeksiyonları diyabetik hastalarda ciddi ve sık problem
- Aerob gram pozitif koklar(özellikle stafilokoklar) en önemli patojen
- Kronik enfeksiyonlu, komplike ve önceden tedavi alanlarda gram negatif basil ve anaeroplarda etken olabilir
- Antibiyotik tedavisi tüm enfekte yaralarda gerçekten gereklidir. Ancak uygun yara bakımı ile birlikte yapılmaz ise yetersizdir.

SONUÇLAR-2

- Antibiyotik tedavi **başlangıçta ampiriktir.**
- Sonra kültür ve duyarlılık sonucu ve hastanın tedaviye yanıtı bazında değerlendirilir.
- Ekstremiteyi tehdit eden enfeksiyonlu hastaların yarısında sistemik bulgular görülmez!
- **Enfekte olmayan ülserlerde antibiyotik tedaviden kaçın !!!**

SONUÇLAR-3

- Hafif şiddetli enfeksiyonu olan olgularda oral ajanlarla tedavi verilebilir
- Orta-Şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda parenteral yol ile geniş spektrumlu tedavi başlanmalı
- Antibiyotik tedavi süresi yara iyileşene kadar değil, enfeksiyon bulguları sona erene kadardır

SONUÇLAR-4

- Antimikrobiyal ajanın seçimi
 - Olası etken
 - enfeksiyonun şiddeti,
 - Klinik çalışmaların sonuçları,
 - Kültür sonuçları dikkate alınarak yapılmalı
- Önceki antibiyotik tedaviler ve
- Lokal duyarlılık verileri özellikle **MRSA ve diğer dirençli bakteriler** için prevalans göz önüne alınmalıdır



Çiğdem Kader

*Rumeli Feneri/Garipçe
Köyü/İstanbul*