



ESKİ ANTİBİYOTİKLERİN YENİ UYGULAMALARI

Dr. Özcan Deveci

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D

SUNUM PLANI

- **GİRİŞ**

- . **MDR Gram(-) bakteri enfeksiyonlarında eski antibiotiklerin yeni uygulamaları**

- . **MDR Gram(+) bakteri enfeksiyonlarında eski antibiotiklerin yeni uygulamaları**

- . **MDR TBC enfeksiyonlarında eski antibiotiklerin yeni uygulamaları**

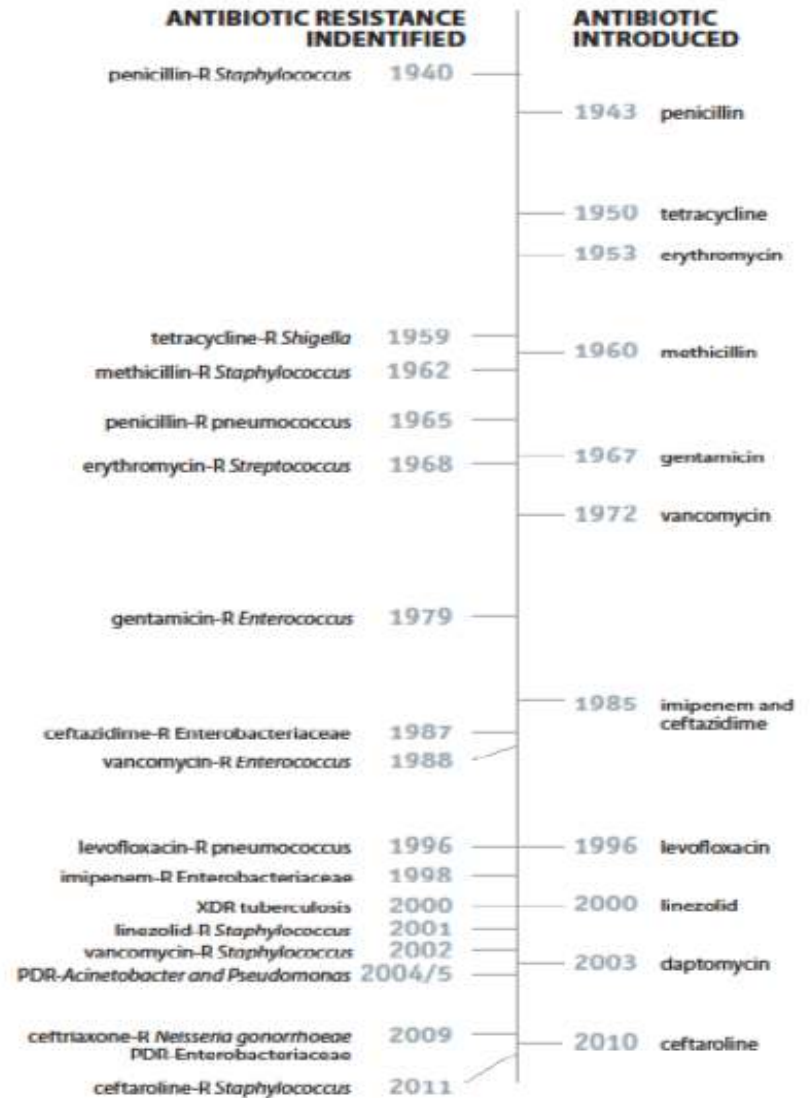
- . **SONUÇ**

GİRİŞ

- Antimikrobiyal direnç, dünya genelinde insan sağlığı için en büyük tehditlerden biridir
- Ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur

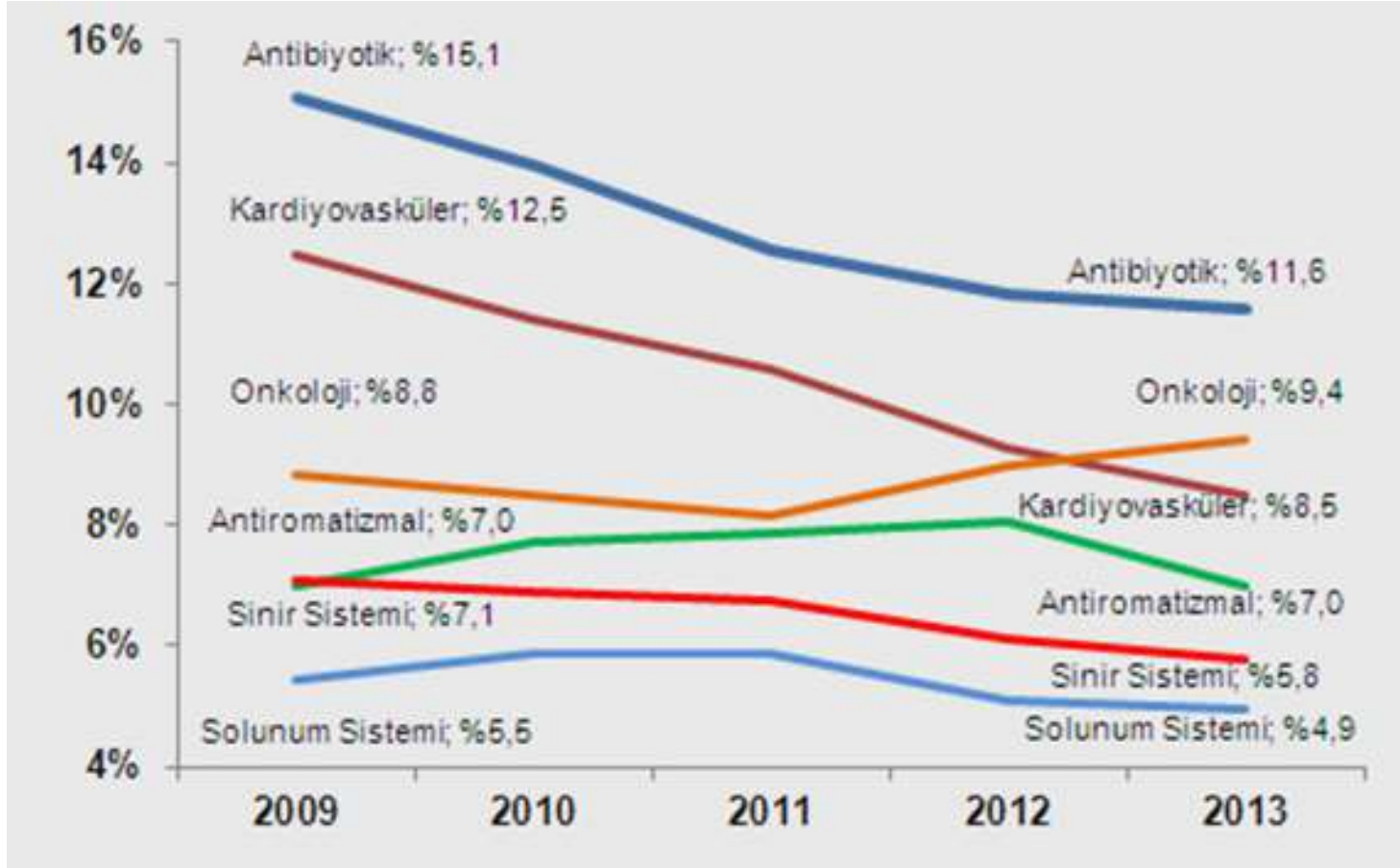


Direnç hızla
gelişiyor ve artıyor!



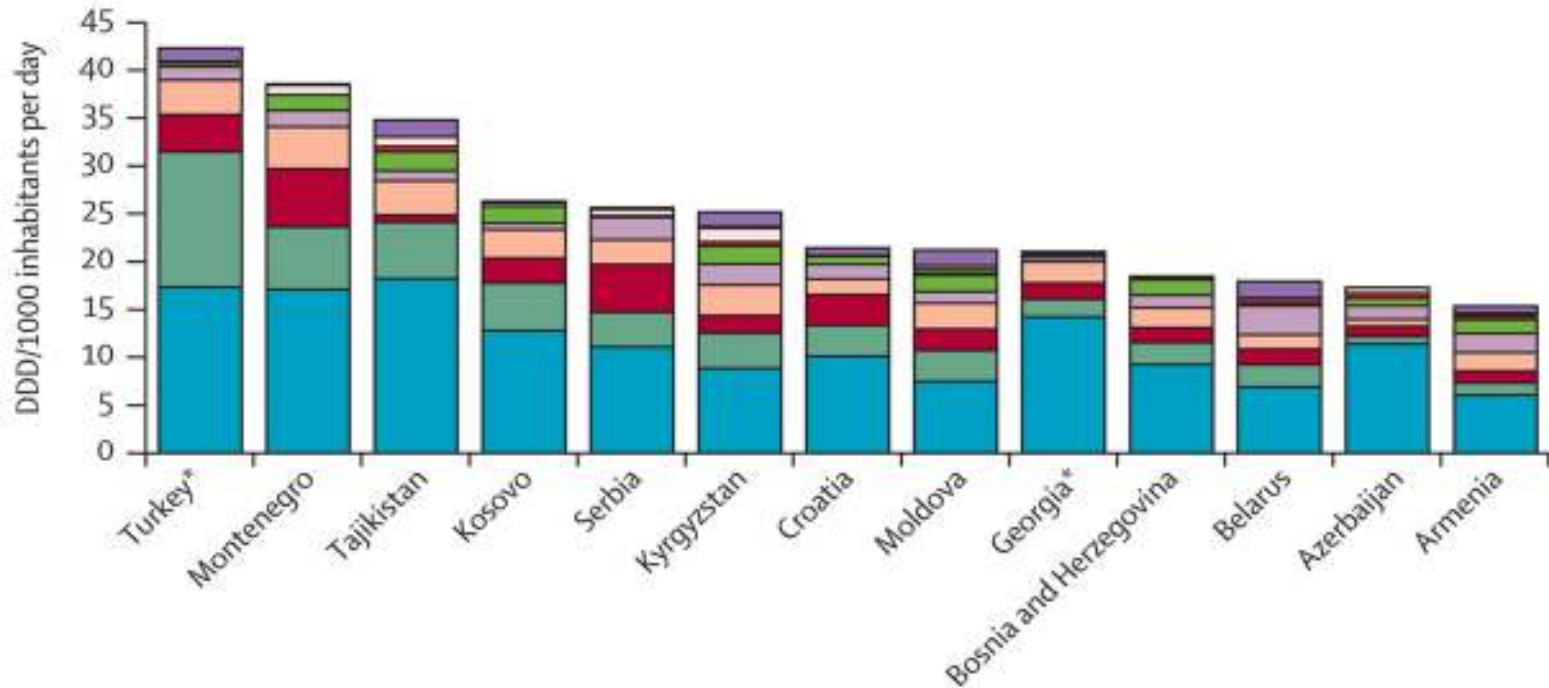
<http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>

Ülkemizde Tedavi Gruplarına Göre İlaç Tüketimi



Kaynak:IMS,İEİS

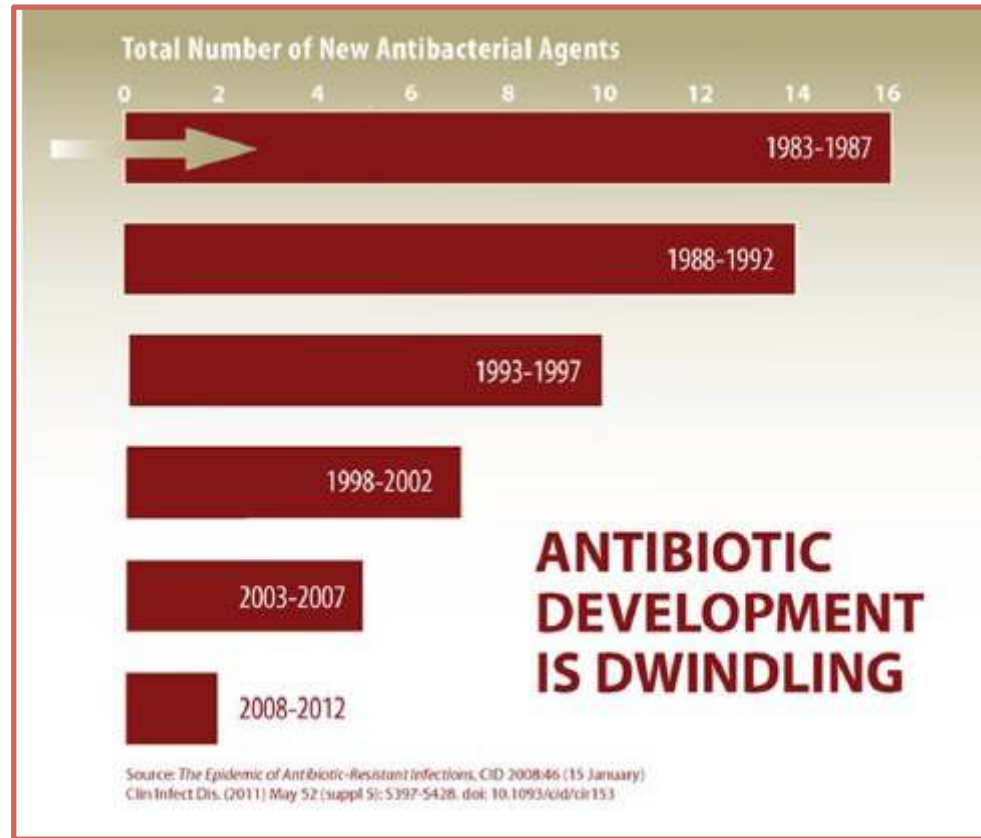
2011 yılında Doğu Avrupa Ülkelerinde Antibiyotik Tüketim Miktarları



- Other antibacterials (J01X)
- Antibacterial combinations (J01R)
- Aminoglycosides (J01G)
- Amphenicols (J01B)
- Sulfonamides and trimethoprim (J01E)

- Tetracyclines (J01A)
- Quinolones (J01M)
- Macrolides, lincosamides, and streptogramins (J01F)
- Other β-lactam antibiotics, cephalosporins (J01D)
- β-lactam antibiotics, penicillins (J01C)

YENİ ANTİBİYOTİK ÜRETİMİNDE AZALMA VAR



- Antimikrobiyal dirence karşı yeni antibiotikler geliştirilmiştir.
- Bunlara karşı da bakteriler kısa sürede direnç geliştirmişlerdir.

- Long,K.S.,andVester,B.(2012).Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. Antimicrob.AgentsChemother. 56, 603–612.doi: 10.1128/AAC.05702-11



- Bu yüzden antimikrobiyal direnç sorununa çok yönlü yaklaşmak gerekir.
- Bu yaklaşımlardan biri de **MDR(multi-drug resistant)** bakterilere karşı önceden aktif olarak kullanılan antibiotiklerin yeniden kullanımudur.

MDR Gram negatif bakteriler için eski antibiotiklerin yeni uygulamaları

- MDR Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların sıklığı, son on yılda dünya çapında artmıştır.
- Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans sonuçlarına göre, bunların çoğunluğunu *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, bakterileri oluşturmaktadır. İzolatlarda 3.kuşak sefalosporinler, kinolonlar ve aminoglikozidlere kombine direnç bulunmaktadır.

Antimicrobial resistance
surveillance in Europe

2012

Polimiksinler

Polimiksinler

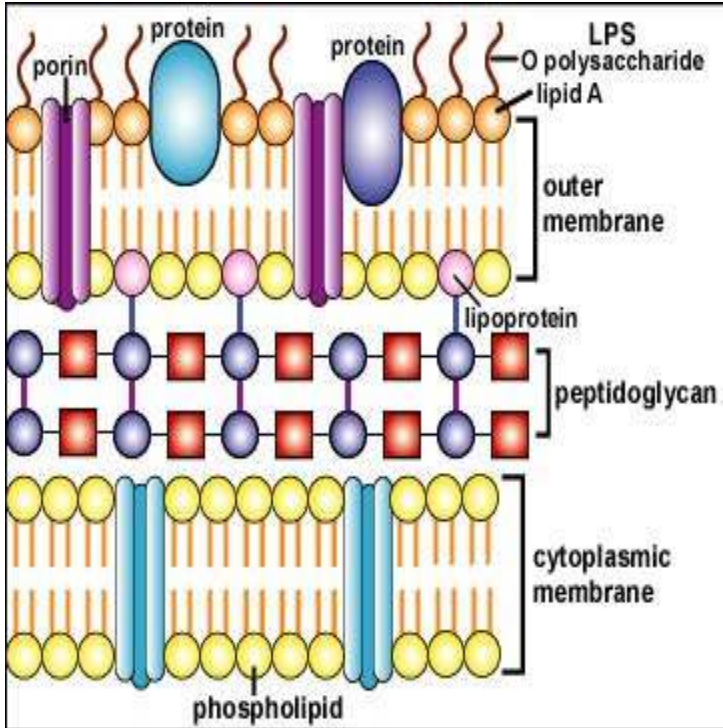
- Polipeptid antibiyotiklerden
- Beş farklı kimyasal bileşik (A,B,C,D,E)
 - 1947'de İngiliz ve Amerikalı bilim adamlarınca tanımlandı
 - UK; *Bacillus aerosporus*- aerosporin (polimiksin A)
 - USA; *B.polymyxa*- polimiksin (polimiksin D)
 - *Bacillus polymyxa subspecies colistinus*: Polimiksin E; Kolistin

Curr Opin Crit Care. 2007 Oct;13(5):592-7.
Old antibiotics for infections in critically ill patients.
Falagas ME, Sifontidis P.

Garrod L. Antibiotic & Chemotherapy. 1971

- 1962 yılında gram-negatif bakterilerin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde parenteral olarak kullanılmaya başlanmıştır.
- 1980'li yıllarda ciddi nefrotoksisiteleri nedeniyle parenteral kullanımı terk edilmiştir.

Etki Mekanizması



- **Bakterinin sitoplazmik membranında lipopolisakkarit ve fosfolipidlere bağlanarak “sitoplazmik membran”**
- **geçirgenliğini değiştirir,**
- **Hücresel içeriğin boşalmasına ve bakterinin ölümüne yol açar**

- Klinik uygulamada polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmaktadır.
- Kolistin MDR Gram-negatif organizmaların neden olduğu ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) tedavisinde bir tedavi seçeneği olarak Amerikan Toraks Derneđi Yönergeleri tarafından tavsiye edilmiştir.

- [American Thoracic Society, and Infectious Diseases Society of America. \(2005\). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am.J.Respir.Crit.Care Med.171, 388–416.doi:10.1164/rccm.200405-644ST](#)

Molecule	Pathogens	Sites of infection	References
Colistin (IV)	MDR <i>A. baumannii</i> MDR <i>P. aeruginosa</i> MDR <i>K. pneumonia</i> MDR <i>S. maltophilia</i>	VAP HA-pneumonia UTI IAI BJI Bacteremia Wound infection Meningitis PJI Diabetic foot infection	Jiménez-Mejías et al., 2002; Garnacho-Montero et al., 2003; Linden et al., 2003; Markou et al., 2003; Fulnecky et al., 2005; Kasiakou et al., 2005a,b; Falagas et al., 2006a,b; Motaouakkil et al., 2006; Tascini et al., 2006; Kallel et al., 2007; Koomanachai et al., 2007; Rios et al., 2007; Bassetti et al., 2008; Betrosian et al., 2008; Mastoraki et al., 2008; Song et al., 2008; Taşbakan et al., 2009; Kofteridis et al., 2010

Kolistin Direnci

- Karbapenemaz (KPC) üreten *Klebsiella pneumoniae*'da kolistin direnci bazı ülkelerde % 20'e çıkmaktadır.
- [Kontopidou,F.,Giamarellou,H.,Katerelos,P.,Maragos,A.,Kioumis,I.,Trikkagraphakos,E.,etal.\(2014\).Infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae among patients in intensive care units in Greece: a multi- centre study on clinical outcome and therapeutic options. Clin.Microbiol.Infect. 20, O117–O123.doi:10.1111/1469-0691.12341](#)
- Acinetobacter baumannii ile ilgili olarak, kolistin direnci tüm dünyada ortaya çıkmıştır.
- Bu direnç bozulmuş virülansla ilişkili olmakla birlikte, bu durumda en iyi stratejik yöntem kombinasyon tedavisidir.
- [Cai, Y.,Chai,D.,Wang,R.,Liang,B.,andBai,N.\(2012\).Colistin resistance of Acinetobacter baumannii: clinical reports,mechanisms and antimicrobial strategies. J. Antimicrob.Chemother. 67, 1607–1615.doi:10.1093/jac/dks084](#)

FOSFOMİSİN

- İlk kez 1969 yılında İspanya'da *Streptomyces* kültürlerinden elde edilmiştir.
- Gram(+) ve Gram(-) bakterilere karşı hızlı bakterisidal etki gösteren geniş spektruma sahiptir.
- Bakteri hücre duvar sentezinin ilk basamağında rol alan sitoplazmik bir enzim olan pirüvil transferazı inhibe ederek göstermektedir

- Falagas, M.E., Kastoris, A.C., Karageorgopoulos, D.E., and Rafailidis, P.I. (2009). Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int.J.Antimicrob.Agents* 34, 111–120. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.03.009

FOSFOMICIN i.v



Fosfomicin (IV)	ESBL <i>E. coli</i> ESBL <i>K. pneumonia</i> /Enterobacter sp./ <i>Serratia</i> sp. MDR <i>P. aeruginosa</i> OXA-48 <i>K. pneumonia</i> and <i>E. coli</i> KPC <i>K. pneumonia</i> Carbapenem-resistant <i>P. aeruginosa</i> MDR <i>S. enterica</i> serotype Typhimurium	VAP HA-pneumonia UTI IAI BJI Bacteremia Wound infection Meningitis Brain abscess Lung abscess Cystic fibrosis (pulmonary exacerbation)	Mirakhor et al., 2003; Nakaya et al., 2003; Michalopoulos et al., 2010; Apisarntharak and Mundy, 2012; Dinh et al., 2012; Karageorgopoulos et al., 2012; Navarro-San Francisco et al., 2013; Pontikis et al., 2014
-----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

FOSFOMİSİN ORAL FORMU



Fosfomycin
(PO)

ESBL *E. coli* and
K. pneumoniae
KPC *K. pneumoniae*
MDR *P. aeruginosa*

Lower UTI

Pullukcu et al., 2007; Senol et al., 2010; Neuner et al., 2012

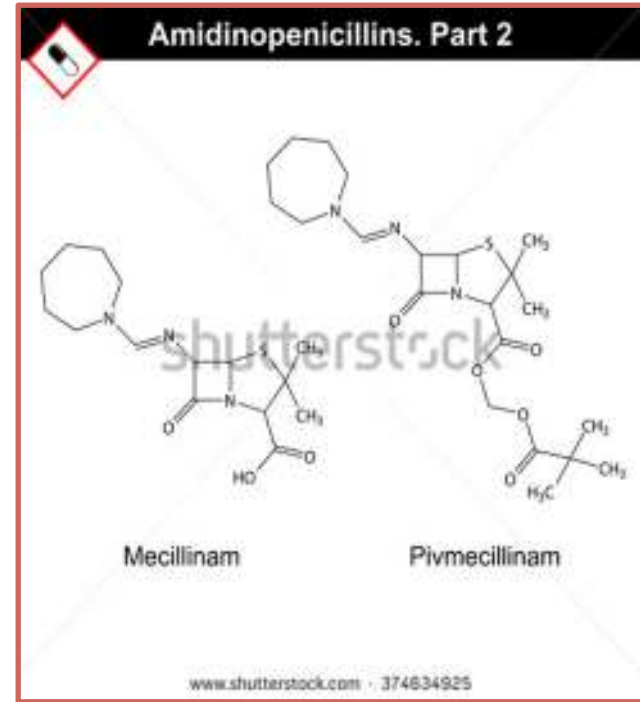
FOSFOMİSİN DİRENCİ

- Plazmid aracılı fosfomisin direnci
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus spp*
- *Enterococcus faecium*

- Lee et al., 2012. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* doi: 10.1016/j.jmii.2013.09.002.[Epubaheadofprint] Xu et al., 2011. *Lett. Appl. Microbiol.* 52, 427–429. doi:10.1111/j.1472-765X.2011.03016.x Lee et al., 2013 *J. Microbiol. Immunol. Infect.* doi: 10.1016/j.jmii.2013.09.002.[Epubaheadofprint].

Pivmesilinam/Mesilinam

- Pivmesilinam, mesilinamın bir ön ilacıdır
- Penisilin bağlayan protein 2'ye karşı yüksek düzeyde spesifitesi olan bir β -laktamdır
- β -laktamaz dirençli gram negatif *Enterobacteriaceae* etkilidir



- Highly concentrated in the urine
- Well tolerated, can be given in impaired renal function
- β -Lactamase stability—particularly CTX-M-type ESBLs, which are increasingly prevalent community urinary pathogens
- Low risk of widespread clinical resistance developing
- Minimal effect on gut and vaginal flora

Figure 1. Clinical advantages of oral pivmecillinam.

Dewar, S., Reed, L.C., and Koerner, R.J. (2014). Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 69, 303–308. doi: 10.1093/jac/dkt368

- Gram pozitif bakterilerde ve *Pseudomonas aeruginosa*'da kullanımı sınırlıdır
- İlk kez 1970 yılında bulundu.
- Komplike olmayan İYE'da iyi bir klinik etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir
- İskandinav ülkelerinde uzun süreli klinik deneyime sahiptir
- [Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Suspected Bacterial Urinary Tract Infection in Adults. NHS Quality Improvement Scotland. 2012.http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/88/index.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/88/index.html) (11 June 2013, date last accessed)

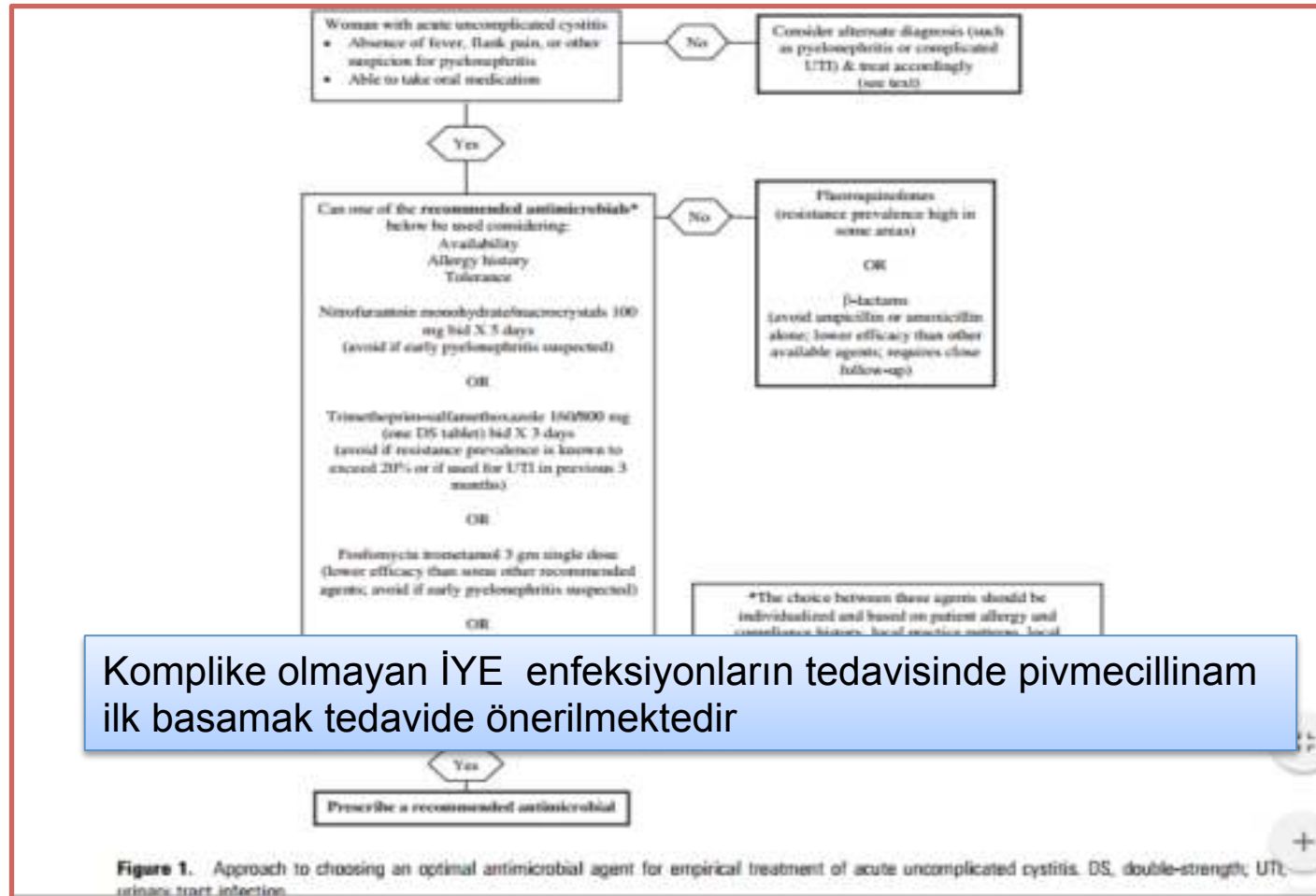
Mesilinam Direnci %6.7

Table 1. Prevalence of resistance in ESBL-producing and non-ESBL-producing *E. coli*.

Resistance to	ESBL-producing <i>E. coli</i> (n=81)	Non-ESBL-producing <i>E. coli</i> (n=262)	p-value
Ampicillin	100%	40%	<0.001
Mecillinam	6.2%	0.4%	0.001
Trimethoprim	74%	29%	<0.001
Trimethoprim-sulfamethoxazole	72%	27%	<0.001
Nitrofurantoin	1.2%	0.0%	0.24
Ciprofloxacin	53%	7.7%	<0.001
Gentamicin	38%	5.2%	<0.001
Cefuroxime	98%	2.4%	<0.001
Cefotaxime	98%	0%	<0.001

doi:10.1371/journal.pone.0085889.t001

A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Infect.Dis.* 52, e103–e120.doi: 10.1093/cid/ciq257



Pivmecillinam
Mecillinam
(PO)

ESBL *E. coli* and
K. pneumonia
CTX-M/ESBL *E. coli*
ESBL Enterobacteriaceae

Lower UTI
Relapsing pyelonephritis
Complicated UTI

Nicolle and Mulvey, 2007; Titelman et al., 2012; Jansåker et al.,
2014; Søraas et al., 2014

TEMOSİLİN

- İlk olarak 1980 yılında İngiltere’de geliştirildi ve piyasaya sürüldü.
- Beta-laktam bir antibiyotiktir
- Tikarsilinin 6- α -metoksi türevidir
- Gram pozitif bakterilere, anaeroblara ve *Pseudomonas aeruginosa* karşı etkisi yoktur

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 1981, p. 38–46
0066-4804/81/070038-09\$02.00/0

Vol. 20, No. 1

BRL 17421, a Novel β -Lactam Antibiotic, Highly Resistant to β -Lactamases, Giving High and Prolonged Serum Levels in Humans

**BRIAN SLOCOMBE,* MICHAEL J. BASKER, PETER H. BENTLEY, J. PETER CLAYTON,
MARTIN COLE, KEITH R. COMBER, RONALD A. DIXON, ROBERT A. EDMONDSON, DERRICK
JACKSON, DAVID J. MERRIKIN, AND ROBERT SUTHERLAND**

*Beecham Pharmaceuticals Research Division, Chemotherapeutic Research Centre, Brockham Park,
Betchworth, Surrey RH3 7AJ, England*

Received 25 February 1981/Accepted 1 April 1981

- Geniş spektrumlu beta-laktamazların çoğuna (TEM, SHV, CTX-M, AmpC vb.)
- Karbapenemazlara dirençlidir
- Temosilin ağırlıklı böbreklerden atılır
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekir

- Temocillin nispeten dar spektrumludur.
- ESBL pozitif E.coli üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılır.
- Bu durumda karbapenemlere alternatif olarak kullanılabilir
- [Livermore,D.M.,andTulkens,P.M.\(2009\).Temocillin revived. J. Antimicrob. Chemother. 63, 243–245.doi:10.1093/jac/dkn511](#)
- Ciddi VİP enfeksiyonlarında eğer mikrobiyal etken in vitro duyarlı ise etkili olabileceği gösterilmiştir
- [De Jongh et al \(2008\). Continuous versus intermittent in fusion of temocillin,a directed spec- Trum penicillin fori ntensive care patients with nosocomial pneumonia:stability, compatibility,populationpharmacokineticstudiesandbreakpointselection. J. Antimicrob.Chemother. 61, 382–388.doi:10.1093/jac/dkm467](#)

NİTROFURANTOİN

- Sentetik bir antimikrobiyal ajandır
- 1952 yılında mikrokristal formu klinik kullanıma girmiştir

TABLE. Antibiotic Activities Against Selected Gram-Negative and Gram-Positive Uropathogens^a

Uropathogen	TMP-SMX	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Nitrofurantoin
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^b	3	2	2	2
<i>Enterobacter species</i> ^b	2	2	2	2
<i>Escherichia coli</i> ^b	1	1	1	1
<i>Proteus species</i>	1	1	1	0
<i>Serratia marcescens</i>	2	2	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2	1	0
VSE	0	3	2	1
VRE	0	0	0	1

^a 0 = little/no activity; 3 = some activity; 2 = good activity; 1 = high activity; TMP-SMX = trimethoprim-sulfamethoxazole; VRE = vancomycin-resistant enterococci; VSE = vancomycin-sensitive enterococci.

^b Including multidrug-resistant strains.

Adapted from Cunha BA. *Antibiotic Essentials*. 10th ed. Sudbury, MA: Jones & Bartlett; 2011.

© 2011 Mayo Foundation for Medical Education and Research

Mayo Clin Proc. • December 2011;86(12):1243-1248 • www.mayoclinicproceedings.com

Nitrofurantoin
(PO)

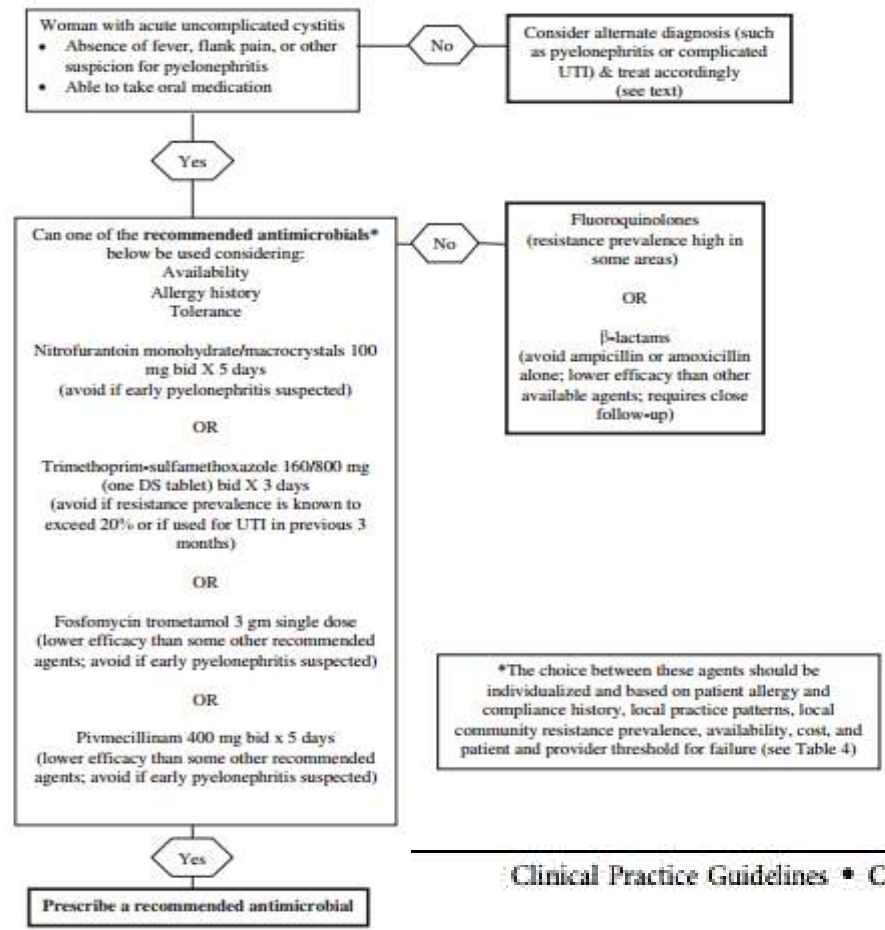
ESBL *E. coli*

Lower UTI

Tasbakan et al., 2012

ESBL pozitif *E.coli* suşlarında direnç oranı %23.2

Komplike olmayan İYE enfeksiyonlarının ilk basamak tedavisinde önerilmektedir



MDR Gram Pozitif Bakteriler için Eski Antibiotiklerin Yeni Uygulamaları

- *S. aureus* ve *Enterokok* spp. Hastane enfeksiyonlarına yol açan en yaygın iki mikroorganizmadır.
- Yüksek mortalite ilişkilidir.
- [Pea,F.,andViale,P.\(2007\).Pharmacodynamics of antibiotics to treat multidrug- resistant Gram-positive hospital infections. ExpertRev.AntiInfect.Ther. 5, 255–270. doi:10.1586/14787210.5.2.255](#)

- Metisilin ve vankomisin direnci de artmaktadır
- Linezolid gibi yeni antibiotiklere bile duyarlılık azalmaktadır
- Patel,S.N.,Memari,N.,Shahinas,D.,Toye,B.,Jamieson,F.B.,and Farrell,D.J.(2013).Linezolid resistance in Enterococcus faecium isolated in Ontario,Canada. Diagn. Microbiol.Infect. Dis. 77, 350–353.doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.08.012
- Bu nedenle bu patojenlerde eski antibiotiklerin kullanımları gündeme gelmiştir.

**FORGOTTEN ANTIBIOTICS FOR MULTIDRUG-RESISTANT
GRAM-POSITIVE BACTERIA**

TRIMETHOPRİM-SULFAMETHOXAZOLE(TMP/SMX)

- Komplike olmayan İYE
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında
- Toplumdan edinilmiş MRSA enfeksiyonlarda ilk basamak da önerilmektedir.

- Gupta,K.et al. al.(2011).International clinical practice guidelines for the treatment of Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women:A 2010update By the Infectious Diseases Society of America and the EuropeanSocietyfor
- MicrobiologyandInfectiousDiseases. Clin. Infect.Dis. 52, e103–e120.doi: 10.1093/cid/ciq257
- Stevens,D et al. etal.(2014).Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections:2014update by the InfectiousDiseasesSocietyofAmerica. Clin. Infect.Dis. 59, 147–159.doi: 10.1093/cid/ciu296

- 1970 yılların başında trimethoprim/sulfamethoxazole kombinasyonu şeklinde geniş spektrumlu bakterisid ilaç olarak kullanıma sunuldu

MRSA enfeksiyonlarında linezolid veya daptomisin yerine TMP/SMX kullanımı antibiotik maliyetini önemli oranda azaltabilir

Vankomisin MIC değeri 2 µg/mL olduğunda tedavide TMP/SMX düşünülebilir.

Infectious Diseases

Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections with a Minimal Inhibitory Concentration of 2 µg/mL to Vancomycin: Old (Trimethoprim/Sulfamethoxazole) versus New (Daptomycin or Linezolid) Agents

Michelle L Campbell, Dror Marchaim, Jason M Pogue, Bharath Sunkara, Suchitha Bheemreddy, Pradeep Bathina, Harish Pulluru, Neelu Chugh, Melanie N Wilson, Judy Moshos, Kimberley Ku, Kayoko Hayakawa, Emily T Martin, Paul R Lephart, Michael J Rybak, and Keith S Kaye

Toplumdan edinilmiş MRSA enfeksiyonlarında TMP/SMX kullanımını artmış olmasına rağmen klinik izolatlarda duyarlılık oranlarında bir değişiklik olmamıştır



Has the Emergence of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Increased Trimethoprim-Sulfamethoxazole Use and Resistance?: a 10-Year Time Series Analysis

Jameson B. Wood,^a Donald B. Smith,^a Errol H. Baker,^{b,c} Stephen M. Brecher,^{b,c} and Kalpana Gupta^{b,c}

Departments of Pharmacy^a and Medicine,^b VA Boston Health Care System, and Boston University School of Medicine,^c Boston, Massachusetts, USA

TETRASİKLINLER

- 1953 yılında *Streptomyces aureofaciens* (mantar benzeri bir toprak bakterisi) elde edilmiştir.
- 1960 yılın sonlarında uzun etkili bileşikler doksisiklin ve minosiklin ticari olarak elde edildi.
- Nelson,M.L.,andLevy,S.B.(2011).The history of the tetracyclines. Ann.N.Y.Acad.Sci. 1241, 17–32.doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06354.
- Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler yanısıra intraselüler organizmalara karşı da etkili geniş spektrumlu bakteriyostatik antibiotiklerdir.
- Düşük maliyet ve yan etki profiline sahiptir

- **Doksisiklin VRE dahil enterokoklara karşı intrinsik aktiviteye sahiptir.**
- **VRE kaynaklı sistitin tedavisinde oral bir tedavi seçeneği olarak ifade edilmiştir.**
- [Heintz,B.H.,Halilovic,J.,and Christensen,C.L.\(2010\).Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. Pharmacotherapy 30, 1136–1149.doi: 10.1592/phco.30.11.1136](#)
- **MRSA'ların neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, etkili bir oral tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir**
- [Ruhe,J.J.,andMenon,A.\(2007\).Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob.AgentsChemother. 51, 3298–3303. doi:10.1128/AAC.00262-07](#)

KLORAMFENİKOL

- *Streptomyces venezuelae*'den elde edilmiştir.
- İyi bir oral biyoyararlanıma ve doku penetrasyonuna sahiptir
- Kolaylıkla temin edilebilen, ucuz ve kaynakları sınırlı ülkelerde tercih edilebilen bir ilaçtır

- Etki spektrumu geniştir
- ABD'de 1949 yılında piyasaya çıktıktan kısa bir süre sonra potansiyel lethal hemotolojik yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlandırılmıştı

- Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*'a karşı bakteriyostatik etkisi bulunmaktadır
- Norris,A.H et al. G.(1995). Chloramphenicol for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections. Clin. Infect.Dis. 20, 1137–1144.doi:10.1093/clinids/20.5.1137
- Bir retrospektif analizde vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*'un neden olduğu bakteriyemili altı hastada etkili bulundu.
- Ricaurte,J.C. et al.(2001).Chloramphenicol treatment for vancomycin- resistant *Enterococcus faecium* bacteremia. Clin. Microbiol.Infect. 7, 17–21.doi: 10.1046/j.1469-0691.2001.00189

Bacteremia

Chloramphenicol (IV)	VRE VREf <i>S. maltophilia</i>	Meningitis Ventriculitis Bacteremia IAI EI (prosthetic valve)	Norris et al., 1995; Lautenbach et al., 1998; Pérez Mato et al., 1999; Mehta et al., 2000; Ricaurte et al., 2001; Scapellato et al., 2005
-------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

KLİNDAMİSİN

- *Streptomyces lincolnensis*'den 1962 yılında izole edilen, linkomisinin kimyasal modifikasyonu ile elde edilmiştir
- Clostridium difficile'nin neden olduğu kolit endişesi nedeniye kullanımı sınırlı olmasına rağmen, ciddi anaerobik enfeksiyonların tedavisinde önemi devam etmektedir

- Klindamisin toplum kökenli MRSA neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonların tedavisinde tedavi rehberlerinde önerilmektedir.
- [Stevens,D.L.,Bisno,A.L.,Chambers,H.F.,Dellinger,E.P.,Goldstein,E.J.C.,Gorbach,S.L.,etal.\(2014\).Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases SocietyofAmerica. Clin. Infect.Dis. 59, 147–159.doi: 10.1093/cid/ciu296](#)
- Ayaktan takip edilen; deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalardan izole edilen 320 MRSA izolatının değerlendirildiği bir çalışmada klindamisine duyarlılık %95’idi.
- [Moran,G.J.,Krishnadasan,A.,Gorwitz,R.J.,Fosheim,G.E.,McDougal,L.K.,Carey,R.B.,etal.\(2006\).Methicillin-resistant S.aureus infections among patients intheemergencydepartment. N. Engl.J.Med. 355, 666–674.doi: 10.1056/NEJMoa055356](#)

MRSA suşlarında klindamisin direncinin incelendiği bir çalışmada direnç oranı % 96 bulundu

Changchien et al. *BMC Infectious Diseases* 2011, **11**:297
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/297>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Retrospective study of necrotizing fasciitis and characterization of its associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Taiwan

- Toplum kökenli MRSA suşlarında klindamisin direnci yıllar geçtikçe artmaktadır
- Klindamisin ciddi stafilokok enfeksiyonu olan hastalarda kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

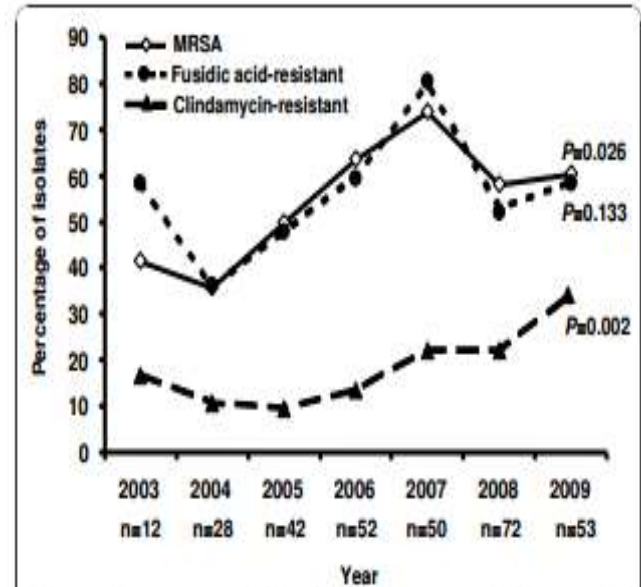


Figure 3 Percentage of *Staphylococcus aureus* isolates with resistance to methicillin, fusidic acid, and clindamycin during the 7-year study period.

PRİSTİNAMİSİN

- Elli yıl önce bulunmuştur
- MRSA ve VRE'nin de dahil olmak üzere Gram pozitif bakterilerin etken olduğu kemik ve eklem enfeksiyonlarında iyi tolere edilebilen, etkili ve alternative bir tedavidir
- Reid,A.B.,Daffy,J.R.,Stanley,P.,andBusing,K.L.(2010).Use of pristinamycin for infections by gram-positive bacteria:clinical experience at an Australian hospital. *Antimicrob.Agents Chemother.* 54, 3949–3952.doi:10.1128/AAC. 00212-10
- Ruparelia,N.,Atkins,B.L.,Hemingway,J.,Berendt,A.R.,andByren,I.(2008).PristinamycinasadjunctivetherapyinthemanagementofGram-positive multi-drug resistant organism(MDRO) osteoarticular infection. *J. Infect.* 57, 191–197. doi:10.1016/j.jinf.2008.07.002

Pristinamycin
(PO)

MRSA
VRE
CoNS

Pneumonia
SSTI
UTI
BJI
Epidural abscess

Dancer et al., 2003; Ng and Gosbell, 2005; Ruparelia et al., 2008; Reid et al., 2010

- **Kemik ve eklem enfeksiyonları ve diğer enfeksiyonlar için pristinamisinin uzun süreli kullanımı için daha fazla değerlendirme yapmak gerekir.**

RİFAMPİSİN

- 1967 yılında antitüberküloz tedavisinin bir parçası olarak kullanılmaya başlandı
- İyi bir doku penetrasyonuna sahiptir.
- Protez yüzeyinde bulunan biyofilm üzerinde çoğalan bakterilere de etkinlik göstermektedir
- Hızlı direnç gelişmesi en önemli dezavantajıdır
- Bu yüzden rifampisin diğer antibiotiklerle kombine kullanılmalıdır.

MDR *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında güvenli ve etkili kombinasyon görünüyor

Journal of Infection (2006) 53, 274–278



ELSEVIER



www.elsevierhealth.com/journals/jinf

Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*

Said Motaouakkil ^{a,*}, Boubaker Charra ^a, Abdelhamid Hachimi ^a,
Hicham Nejmi ^a, Abdellatif Benslama ^a, Naima Elmdaghri ^b,
Habiba Belabbes ^b, Mohamed Benbachir ^b

MRSA'nın neden olduğu erken dönem protez eklem enfeksiyonlarında cerrahi debridmanla birlikte Rifampisin ve fusidik asit etkili bir kombinasyon tedavisi gözüküyor

ORIGINAL ARTICLE

10.1111/j.1469-0691.2007.01691.x

Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid

C. A. Aboltins¹, M. A. Page¹, K. L. Buising¹, A. W. J. Jenney¹, J. R. Daffy¹, P. F. M. Choong² and P. A. Stanley¹

¹Department of Infectious Diseases and ²Department of Orthopaedic Surgery, St Vincent's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

Clin Microbiol Infect 2007; **13**: 586–591

Ancak ciddi MRSA enfeksiyonlarında rifampisin ile kombinasyon tedavisi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

FUSİDİK ASİT

- 1962 yılında klinik uygulamaya sunulan steroid yapıda bir antibiotiktir
- Çok iyi bir oral biyoyararlanıma sahiptir.
- Gram pozitif bakterilere karşı esas olarak bakteriyostatiktir
- Yüksek konsantrasyonda bakterisidal aktiviteye sahiptir.
- Streptokoklar ve enterokoklara karşı sınırlı etkiye sahiptir.

- Yumuşak doku, kemik ve eklem sıvısındaki konsantrasyonu yüksektir
- Randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen, birçok olgu serisinde MRSA'ların etken olduğu kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, çoğunlukla diğer oral antibiotiklerle kombinasyonda etkili olduğu bildirilmiştir
- Aboltins,C.A., F.M.,etal.(2007).Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. Clin.Microbiol. Infect. 13, 586–591.doi:10.1111/j.1469-0691.2007.01691.x
- Ferry,T.,Uçkay,I.,Vaudaux,P.,François,P.,Schrenzel,J.,Harbarth,S.,etal.(2010).Risk factors for treatment failure in orthopedic device-related methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 29, 171–180. doi:10.1007/s10096-009-0837-y

Fusidik asit direnci koagülaz negative stafilokoklarda(KNS), S.aureusa göre daha yüksektir

Short communication

Evaluation of the activity of fusidic acid tested against contemporary Gram-positive clinical isolates from the USA and Canada

Michael A. Pfaller^a, Mariana Castanheira^{b,*}, Helio S. Sader^b, Ronald N. Jones^{b,c}

^a *University of Iowa College of Medicine, Iowa City, IA, USA*

^b *JMI Laboratories, North Liberty, IA 52317, USA*

^c *Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA*

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of resistance to fusidic acid in *Staphylococci isolates*

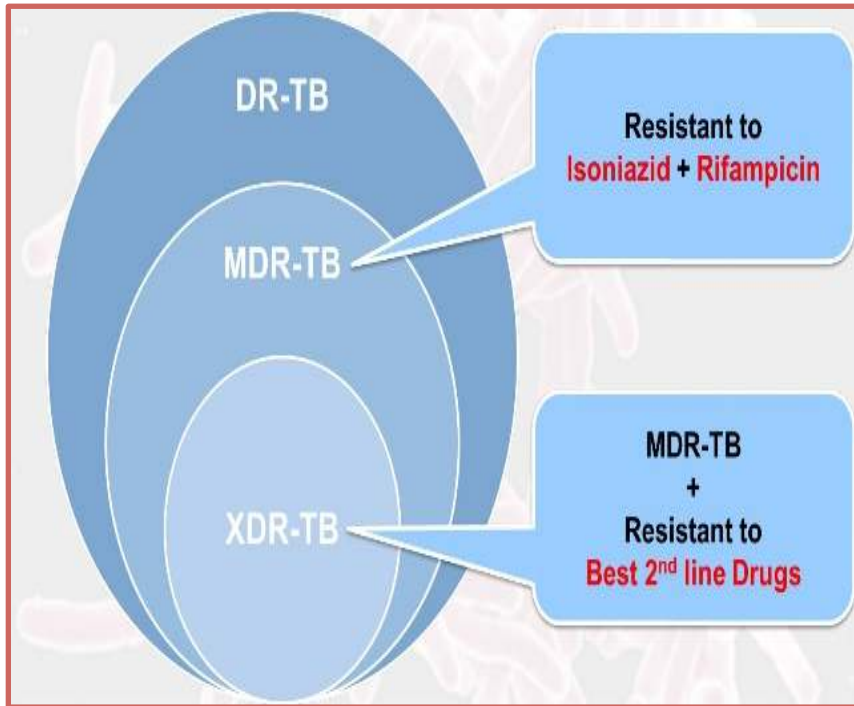
Özcan Deveci¹, Dilek Kılıç², Sedat Kaygusuz², Nihal Duruyürek², Ciğdem Karabıçak¹, Canan Ağalar¹, Alicem Tekin³

Table 1. This is distribution of Staphylococcus strains fusidic acid resistance rates.

Bacteria		n (%)	Fusidic acid resistant strains n (%)
CNS (n=77)	MS-CNS	57 (74)	14 (24)
	MR-CNS	20 (26)	8 (40)
<i>S.aureus</i> (n=37)	MSSA	30 (81)	4 (13)
	MRSA	7 (19)	1 (14)

- Birçok ülkede S.aureus direnci %10'dan az olmasına rağmen aşırı kullanımı ile ilişkili olarak FA direncinde bir artış görülmektedir
- Bu yüzden fusidik aside karşı direnç gelişimini önlemek için, rifampin veya diğer antibiotiklerle birlikte kombine kullanılmalıdır.

MDR TB'da Eski Antibiotiklerin Yeni Uygulamaları



- MDR ve XDR tüberküloz(tbc) enfeksiyonlarının genellikle yüksek ölüm oranlarına sahip olduğu düşünülmektedir
- İkinci basamak tedavilerin yüksek toksisitesinden dolayı tedavi seçimi zordur

- Son yapılan çalışmalarda XDR tbc tedavilerinde %58 oranında yan etki saptanmıştır.
- Bunların %9 ölümle sonuçlanmış ve hastaların %28'i tedaviyi sonlandırmıştı

OPEN  ACCESS Freely available online

 PLOS ONE

Drug-Associated Adverse Events and Their Relationship with Outcomes in Patients Receiving Treatment for Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in South Africa

May 2013 | Volume 8 | Issue 5 | e63057

KLOFAZİMİN

- WHO tedavi rehberindedir
- İlk olarak 1954 yılında Bery ve arkadaşları tarafından antitüberküloz ilaç olarak kullanılmaya başlandı
- 1970'li yılların başında sülfonlara dirençli *m.lepraya* karşı yaygın klinik kullanımı ile bilinir

Bu çalışmada kr oranı %84.2'idi

- MDR tbc tedavisinde klofazimin içeren tedavi rejiminin yüksek bir etkinliğe sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir

Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis

Armand Van Deun^{1,2}, Aung Kya Jai Maug³, Md Abdul Hamid Salim³, Pankaj Kumar Das³, Mihir Ranjan Sarker³, Paul Daru³, and Hans L. Rieder^{1,4}

¹International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; ²Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium; ³Damien Foundation Bangladesh, Dhaka, Bangladesh; and ⁴Institute of Social and Preventive Medicine, University of Zurich, Switzerland

- Kore'de yapılan bir çalışmada 32 MDR tbc hastası ile, 11 XDR tbc hastası değerlendirilmiştir.
- Bunlarda klofazimin içeren tedavi rejimlerinde kür oranı %48.4 idi.

Yoo, J.-W., Lyu, J., Lee, S.D., Kim, W.S., Kim, D.S., and Shim, T.S. (2013). Clinical experience of using clofazimine to treat multidrug-resistant tuberculosis [Correspondence]. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 17, 1243–1244. doi: 10.5588/ijtld.13.0312

- Klofazimin yaygın kullanılmamasına rağmen en önemli avantajı maliyetinin düşük olmasıdır.

• Caminero, J.A., Sotgiu, G., Zumla, A., and Migliori, G.B. (2010). Best drug treatment for multi drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* 10, 621–629. doi:10.1016/S1473-3099(10)70139-0

AMOKSİSİLİN-KLAVULONAT

- MDR Tbc hastalarında diğer ikinci seçenek ilaçlarla kombine kullanılmaktadır.
- Dünya sağlık Örgütü de bu ilacı iyi tolerabite, düşük maliyet, ve toksisitesinin düşüklüğü nedeni ile MDR tbc tedavisinde önermektedir

Mitnick,C.D.,Shin,S.S.,Seung,K.J.,Rich,M.L.,Atwood,S.S.,Furin,J.J.,etal. (2008). Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis.N.Engl.J.Med. 359, 563–574.doi:10.1056/NEJMoa0800106

- Nadler,J.P.,Berger,J.,Nord,J.A.,Cofsky,R.,and Saxena,M.(1991).Amoxicillin-clavulanic acid for treating drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Chest 99,1025–1026. doi:10.1378/chest.99.4.1025

SONUÇ

- Eski antibiotikler MDR bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde başarılıdır
- Antimikrobiyal dirençle mücadele için umut verici gözükmektedir
- Ancak bazı noktalarda daha fazla değerlendirme yapmak gerekir.

- Klinik, güvenlik ve maliyet etkinliğini karşılaştıran klinik çalışmaların yapılması gerekir
- Eski antibiotiklerin reçetelenmesinde ve direncin takibinde antibiotik yönetiminin oluşturacağı rehberlere ihtiyaç bulunmaktadır

Artık Eskilerin
Yaşanması
Gerekıyor

Eskiler özlenir
ama tekrar
yaşanmaz.

BENİ SABIRLA DİNLEDİĞİNİZ İÇİN
TEŞEKKÜR EDERİM...

