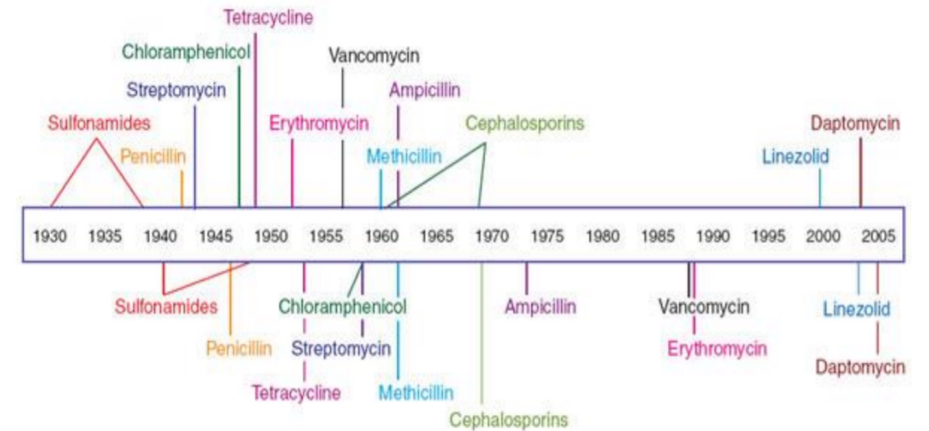
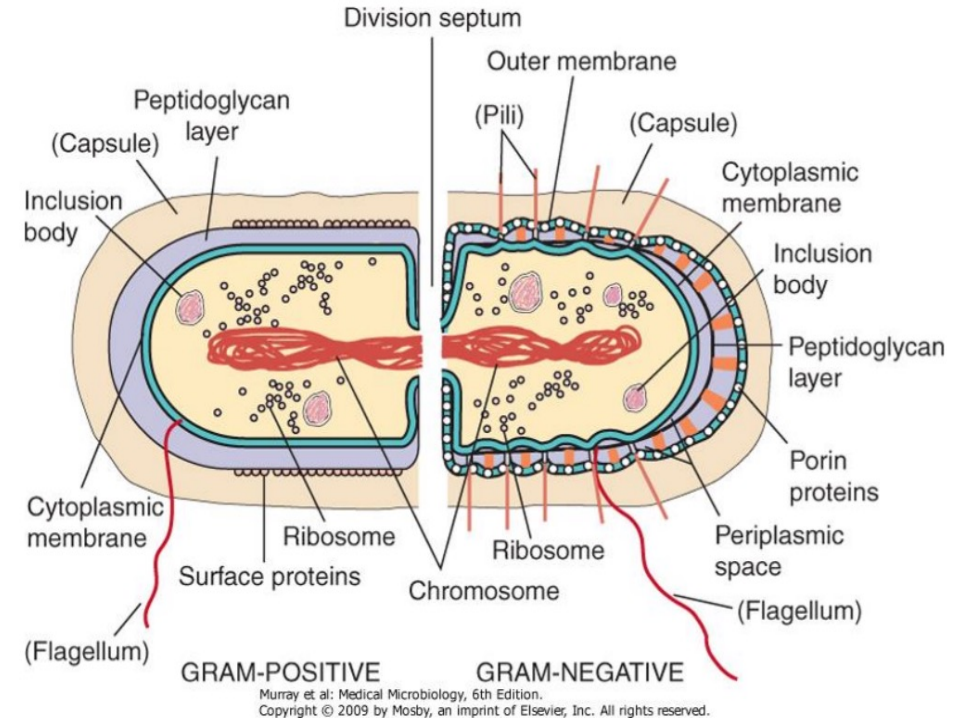
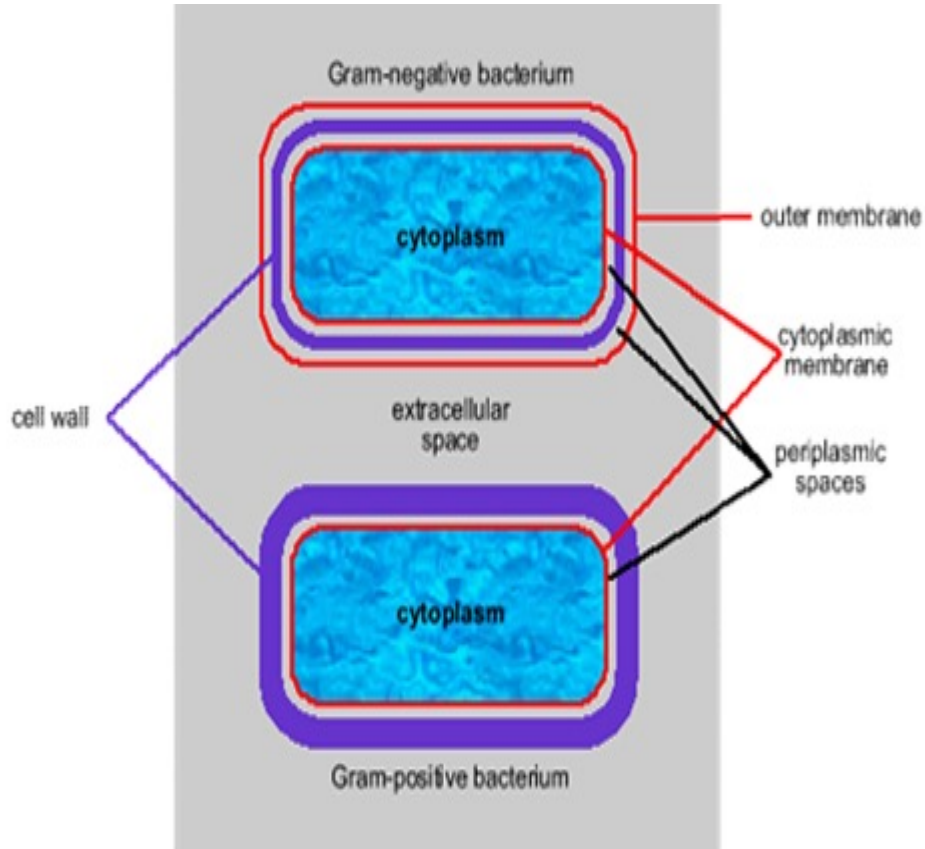




# Gram Negatif Mikroorganizmaların Tedavisi

Dr. F.Deniz Aygün





Dış membran (zar): Çift katlı fosfolipit içerir

Bu zar bakteriyi antipeptidoglikan özellikli maddelere karşı korur

- **Bakterisid:** Bakterileri öldürenler
- Bakterisid antibiyotikler düşük konsantrasyonda yetersiz etkinlik gösterir
- Direnç gelişim riskini arttırır



**EXAMPLES:**  
Aminoglycosides  
Beta-lactams  
Vancomycin  
Quinolones  
Rifampin  
Metronidazole

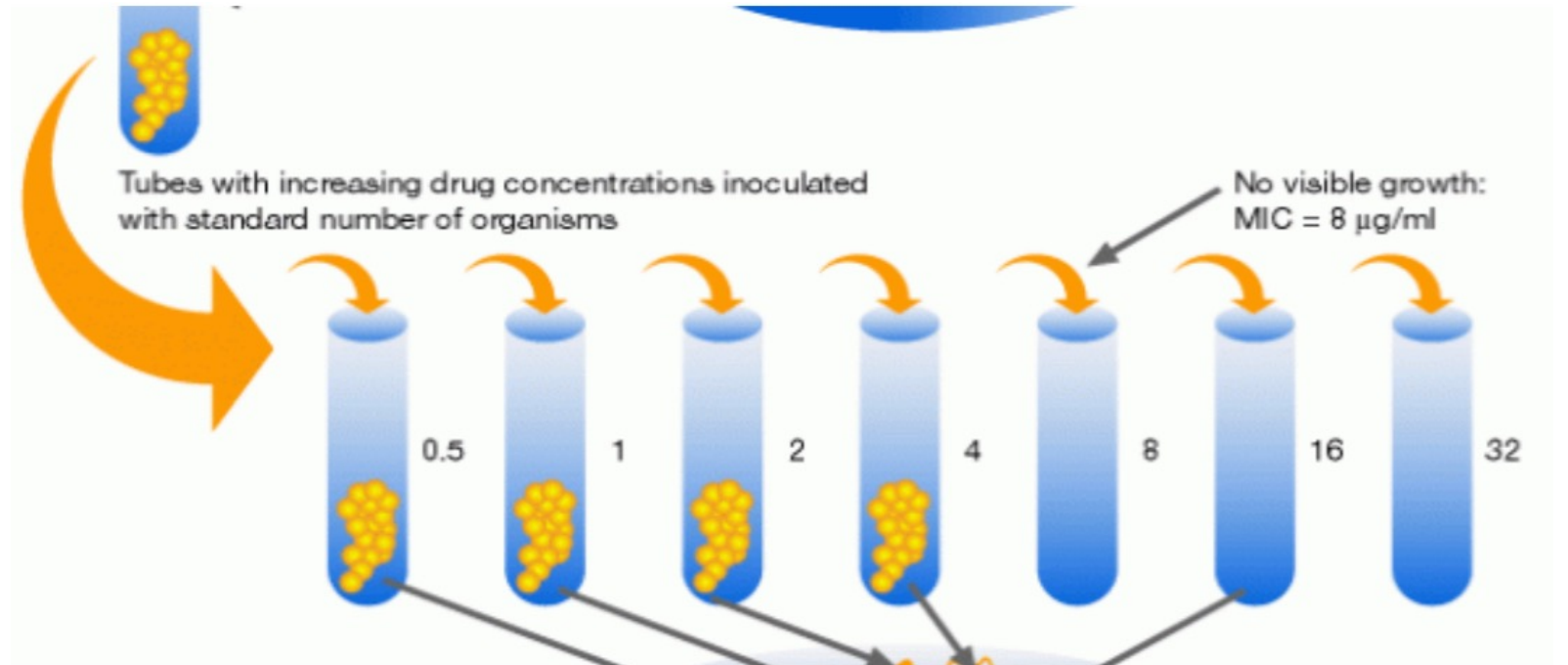
- **Bakteriyostatik:** Bakteri gelişmesini yavaşlatan veya durduran
- Bakteriostatik antibiyotikler bakterisidallerle birlikte kullanıldığında antagonist etki gösterebilir

**EXAMPLES:**  
Chloramphenicol  
Erythromycin  
Clindamycin  
Sulfonamides  
Trimethoprim  
Tetracyclines



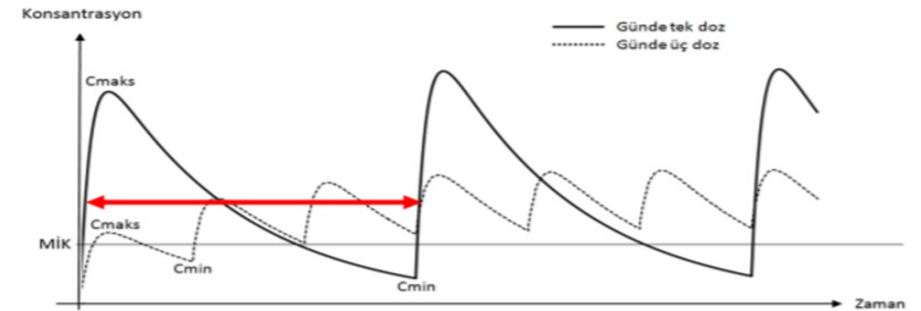
# Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIK)

- Antibiyotiğin etki spektrumundaki bir bakterinin gelişmesini durdurduğu en küçük yoğunluk



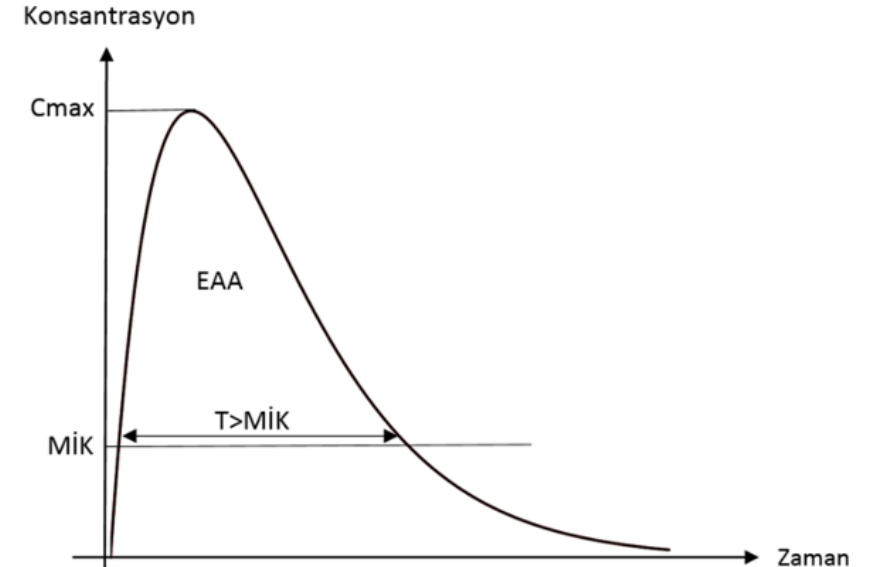
# Zamana Bağlı Etki

- Konsantrasyon ne kadar artarsa artsın bakterisidal etkinlikte değişiklik olmaz
- **Düşük doz, sık aralık**
- **Beta-laktamlar, glikopeptidler, linezolid, klindamisin**
- Kanda antibiyotik düzeyi sıfırlandıktan sonra bile bakteri konsantrasyonu azalmaya devam eder
- **Antibiyotik sonrası etki mevcuttur**



# Konsantrasyona Bağlı Etki

- Antibiyotiklerin konsantrasyonu ne kadar yükselirse öldürme gücü o kadar yüksek olur
- **Aminoglikozitler, kinolon, metronidazol, kloramfenikol**
- ***Yüksek doz, uzun aralık*** kullanılırlar
- **Antibiyotik sonrası etkisi gözlenmez**



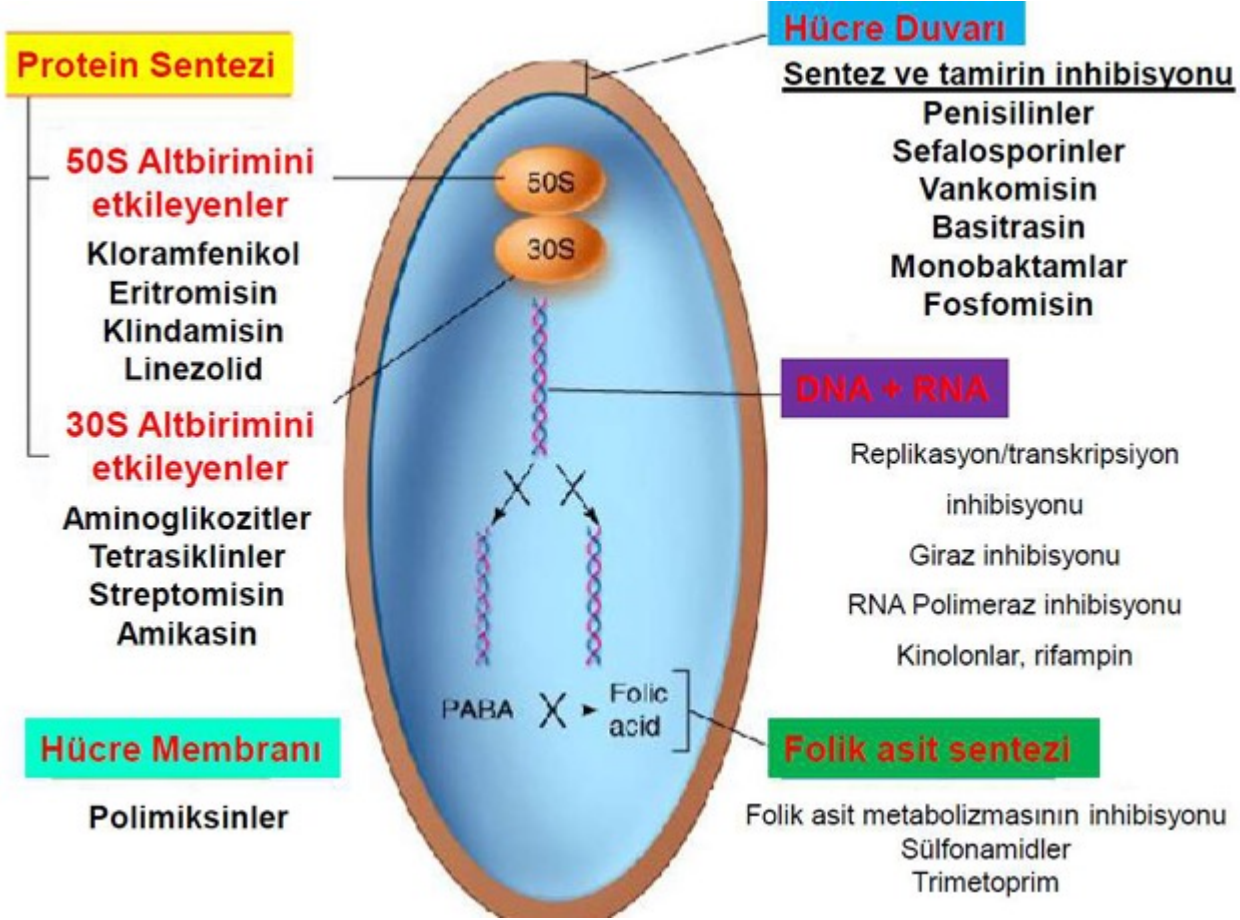
# Hidrofilik Antibiyotikler

- Düşük Dağılım Hacmi
- Böbrekten atılım
- Düşük hücre içi penetrasyon
- B-laktamlar
- Glikopeptit
- Aminoglikozitler
- Linezolid
- Daptomisin
- Kolistin



# Lipofilik Antibiyotikler

- Yüksek Dağılım Hacmi
- Karaciğerden atılım
- Yüksek hücre içi penetrasyon
- Makrolid
- Kinolonlar
- Tetrasiklinler
- Kloramfenikol
- Tigesiklin
- Metranidazol



## Beta Laktam Antibiyotikler

Penisilinler

Sefalosporinler

Karbapenemler

Monobaktamlar

Beta-laktamaz inhibitörleri

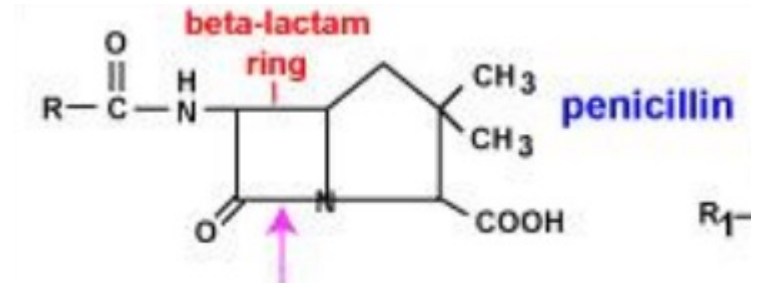
# Penisilinler

- Doğal Penisilin- Penisilin G

Gram negatif koklar (Meningokok, gonokok)

- Aminopenisiliniler - Amoksisilin, Amoksisilin/Klavulanat  
- Ampisilin, Ampisilin/Sulbaktam

Gram negatif çomaklar (*Neissera*, *H. influenza*, *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *P.miribalis*, *E.corredens*) etkili ama **KISITLI**



# Penisilinler

- Geniş Spektrumlu Penisilinler

Mezlosilin, karbenisilin, tikarsilin-klavulonat

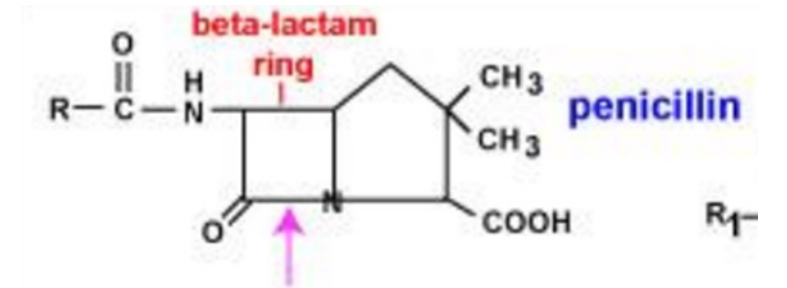
Piperasilin-tazobaktam

Gram pozitif aerop/**anaerop** kok ve basiller

Gram negatif aerop kok ve basiller

*Psödomonas* etkin

MRSA'ya etkisi yok

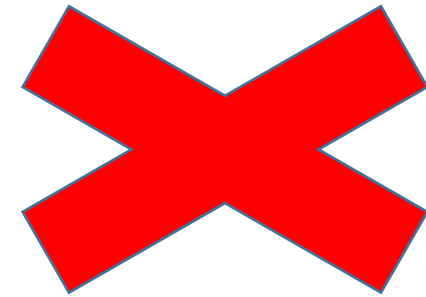


# Penisilinler

- Bakterisid etkilidir
- Böbrekten atılırlar
- Piperasilin-tazobaktam bir aminoglikozit ile birlikte gram negatif çomakların (*Psödomonas*) tedavisinde kullanılır
- Akciğer (hastane pnömonisi), deri, karın içi enfeksiyonlar, sepsis
- Piperasilin-tazobaktam'ın beyin omurilik sıvısına geçişi çok düşüktür

# Sefalosporinler

- MRSE
- MRSA
- Enterokokklar
  - Listeria
  - Leigonella
- Stenotrofomonas
  - C. difficile
  - C. jejuni



### 3. Kuşak Sefalosporinler/Parenteral

Sefotaksim


Seftriakson

Seftazidim

Sefperazon

- *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *N.meningitidis* ve *M. catarrhalis*
- *E. coli*, *Klebsiella spp* ve *Serratia spp*

### 3. Kuşak Sefalosporinler/Parenteral

- **Sefotaksim, Seftriakson**  ***P. aeruginosa* zayıf**
- Sefotaksim yarı ömrü en kısa ama metabolitinin yarı ömrü uzun
- Seftriakson yarı ömrü en uzun
- Kalsiyum ile kompleks yaparak safra çamuru yapabilir
- Yenidoğanlarda kullanılmaz



# 3. Kuşak Sefalosporinler/Parenteral

Sefoperazon, seftazidim → **Antipsödomonal**

## Seftazidim

- BOS'a geçişi iyi olup *P. aeruginosa* menenjitlerinde etkilidir
- Anti-psödomonal penisilinlerde olduğu gibi, duyarlılıkların bilinmediği ciddi *P. aeruginosa* enfeksiyonunun tedavisinde *bir aminoglikozid ile birlikte* verilmelidir
- Gram pozitif organizmalara karşı zayıf aktiviteye sahiptir
- *P. aeruginosa*'ya bağlı olduğu kanıtlanmış veya yüksek oranda şüphelenilen enfeksiyonlarda kullanılmalıdır

## 4. Kuşak Sefalosporinler- Sefepim

- Gram negatif etkinliği daha fazla
- Meropenem ile karşılaştırıldığında 30 günlük mortalite ve yatış süreleri benzer
- *P. aeruginosa'* a etkili, seftazidim direçliler dahil
- Duyarlılık durumu bilinmediğinde *P. aeruginosa* tedavisinde aminoglikozitlerle birlikte kullanılmalıdır

## 5. Kuşak Sefalosporinler- Seftarolin

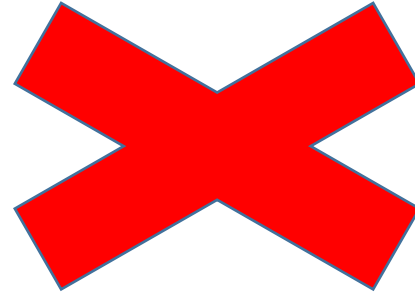
- Penisilin dirençli pnömokok, MSSA, MRSA
- ESBL üretmeyen Gram negatiflere etkin
- Antipsödomonal etki yok

# Karbapenemler

- Beta-laktam antibiyotik
- Sadece parenteral kullanılırlar
- Gram pozitif (*E. faecalis* ve *Listeria*) ve Gram negatif, aerop ve anaerop çok sayıda mikroorganizma
- *Bacteroides fragilis* dahil tüm anaerop bakterilere karşı mükemmel etkili
- Bu nedenle karbapenem kullanımı sırasında anaerop bir infeksiyonda ikinci bir antianaerop ajanın ilavesi gereksizdir

# Karbapenemler

- *B. cepaciae*
- *S. maltophilia*
- Klamidya
- Mikoplazma



- **Meropenem:** İmipeneme göre Psödomonas  
Gram pozitif

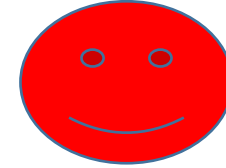


# Karbapenemler

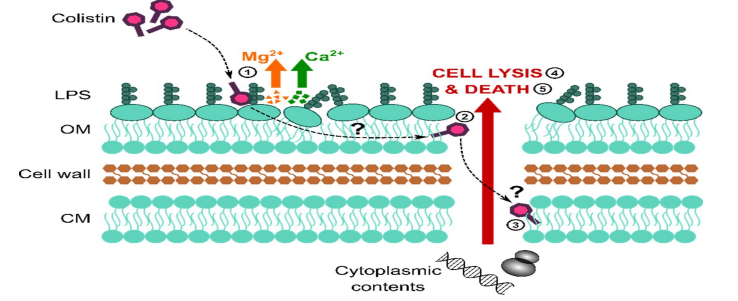
- Meropenem, imipenem, ertapenem, doripenem
- İmipenem silastatinle birlikte kullanılır (Silastatin DHP-1 enzimini bloke eder)
- İmipenem SSS yan etkileri nedeniyle menenjit tedavisinde kullanılmamalıdır
- Meropenem ve imipenem plazma proteinlerine ciddi oranda bağlanmaz
- Gün içerisinde *çoklu doz* uygulaması gerekir

# Karbapenemler/ Ertapenem

- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır
- Uzun etkili karbapenem
- Günde tek doz
- İlaç etkileşimi az
- ESBL pozitif *Klebsiella* ve *E. coli* etkili
- *P.aeruginosa*, *Acinetobacter*, MRSA, *Enterokok* etkinliği



# Polimiksinler (Polimiksin E/Kolistin)



- Bakterisidal etkilidir
- Çoklu antibiyotik direncine sahip Gram negatif bakteriler ile oluşan enfeksiyonlar
- ***E. coli, K. pneumoniae, P.aeruginosa, A. baumannii***
- *H. influenzae, B. pertussis, L. pneumophila, Salmonella, Shigella, S.maltophilia*
- *B.cepacia, S. marcescens, M.catarrhalis, Proteus spp, Providencia spp, ve M.morganii* polimiksinlere direçlidir



# Polimiksinler (Polimiksin B, Polimiksin E/Kolistin)

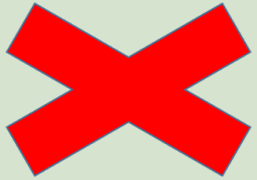
- Karbapenemlerle sinerji oluşturur
- ***Kombine*** kullanımı tercih edilmelidir
- Tekli kolistin kullanımı bakterilerin çoğalmasına ve direnç gelişimine neden olabilir
- Kolistinin kombinasyon tedavisi içerisinde tercih edilmesinin önemli nedeni mikroorganizmanın sadece kolistine duyarlı olduğu halde, karbapenem kullanımı sonucunda bakteri hücre duvarında ortaya çıkan kısmi harabiyet ile hücre membranı üzerindeki kolistin etkinliğinin zamana bağlı artışından kaynaklanmaktadır

# Polimiksinler (Polimiksin B, Polimiksin E/Kolistin)

- Hastane kökenli pnömoni ve menenjitler
- Bakteremi, cerrahi alan, kateter, üriner sistem enfeksiyonları
- Kistik fibrozlu hastalarda tedavi ve profilaksi
- Renal yoldan atılım gösterir
- Kolistimetat sodyum intravenöz, inhaler, intratekal ve intraventriküler
- Kolistin sülfat olarak topikal ve oral formu
- Beyin omurilik sıvısına geçişi azdır
- Nörotoksite
- Nefrotoksite

# Tetrasiklinler/Tigesiklin

- Gram pozitif, negatif, aerop ve anaerop etkinlik
- Vücut sıvılarına dağılım iyi (BOS hariç)
- Uzun etkili: Doksisiklin, Minosiklin, Tigesiklin

Duyarlı	Direnç olabilir	Kesin Direnç
MRSA VRE Citrobacter Enterobakter Klebsiella Serratia Bacteriodes C.Perfringens Peptostreptokok Prevotella Dirençli pnömokoklar	Acinetobacter Burkholderia Morganella Providencia Proteus Stenotrofomonas	<i>P.aeruginosa</i> 

# Aminoglikozitler

- Protein sentezini inhibe ederler
- Bakterisid etkilidirler
- Yenidoğan dışında BOS'a geçmezler
- *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. gibi gram negatif aerob bakterilere etkindir
- Gram pozitif bakterilere etkinlikleri sınırlı
- Bakteri içine oksijene bağımlı olarak girdiklerinden anaeroblara etkisizdirler

# Aminoglikozitler

- Beta-laktam antibiyotiklerle sinerjizma gösterirler
- Yenidoğan sepsisin ampirik tedavisi **kombine**
- Sepsis, nozokomiyal solunum yolu enfeksiyonları, komplike idrar yolu enfeksiyonları, karın içi enfeksiyonlar ve osteomyelitin ampirik tedavisinde diğer ajanlarla **kombine** tedavi
- İnvaziv enterokokların **kombine** tedavisi (endokardit): Gentamisin
- *Brucella*, *Mycobacterium* ve *Listeria monocytogenes*

# Aminoglikozitler

- Akciğer, abse ve santral sinir sistemine geçişi zayıf olduğu için tekli kullanılmamalıdır
- Monoterapi:
  - Tularemi
  - Veba
  - İdrar yolu enfeksiyonları
  - Gonore
- *S. maltophilia* ve *B. cepacia* aminoglikozidlere dirençli

# Aminoglikozitler

- En geniş spektrumlu: Amikasin ve gentamisin
- Psödomonas: Tobramisin ve amikasin
- Antibiyotik sonrası etki; tek doz
- Nefrotoksisite
- Ototoksisite
- Nöromusküler blokaj
- Hipokalemi, hipomagnezemi, hipovolemi renal toksisiteyi artırabilir

# Kinolonlar

- DNA sentezini inhibe edeler
- Bakterisidal etki gösterirler
- Aerop, enterik gram negatif basil ve solunum yollarına etkili
- *Pseudomonas*, bazı gram pozitif MO, anaeroplur ve *Mycobacteria*

- **Siprofloksasin:**

*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*,  
*Acinetobacter*

- **Levofloksasilin ve Moksifloksasin:**

Gram pozitif


- **Moksifloksasin:**

Anaerop

	I.Kuşak	II.Kuşak		III.Kuşak	IV.Kuşak
		Alt grup 1	Alt grup 2		
	Nalidiksik asit Oksolinik asit Sinoksasin	Lomefloksasin Norfloksasin Enoksasin	Ofloksasin Siprofloksasin Fleroksasin Pefloksasin	Levofloksasin Sparfloksasin*	Trovafloksasin* Moksifloksasin Klınafloksasin Sitafloksasin Gemifloksasin Gatifloksasin
Mikrobiyolojik Etkinlik	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae P. aeruginosa	Enterobacteriaceae P. aeruginosa	Atipikler MSSA Streptokoklar	Enterobacteriaceae P. aeruginosa Atipikler MSSA Streptokoklar Anaeroplur
İnfeksiyon Yeri	Yalnızca Üriner infeksiyon	Yalnızca Üriner İnfeksiyon	Sistemik infeksiyon Üriner infeksiyon	Sistemik infeksiyon Üriner infeksiyon	Sistemik infeksiyon Üriner infeksiyon



# Kinolonlar

- *Chlamydia, Legionella, Mycoplasma, Ureoplasma*
  - *Moraxella catarrhalis, Neisseria*
  - *M. tuberculosis, M. fortuitum, M. Kansasii*
  - Kistik fibrozis
  - Komplike idrar yolu enfeksiyonları
  - Şarbon biyoterörizm
  - Kronik Otit
  - MSS enfeksiyonları
  - Febril nötropeni
  - Dirençli gram negatif etkenlerle sepsis
  - Osteomyelit
  - Atipik mikobakteriler
  - GİS enfeksiyonlar
- 
- Kesin onaylı

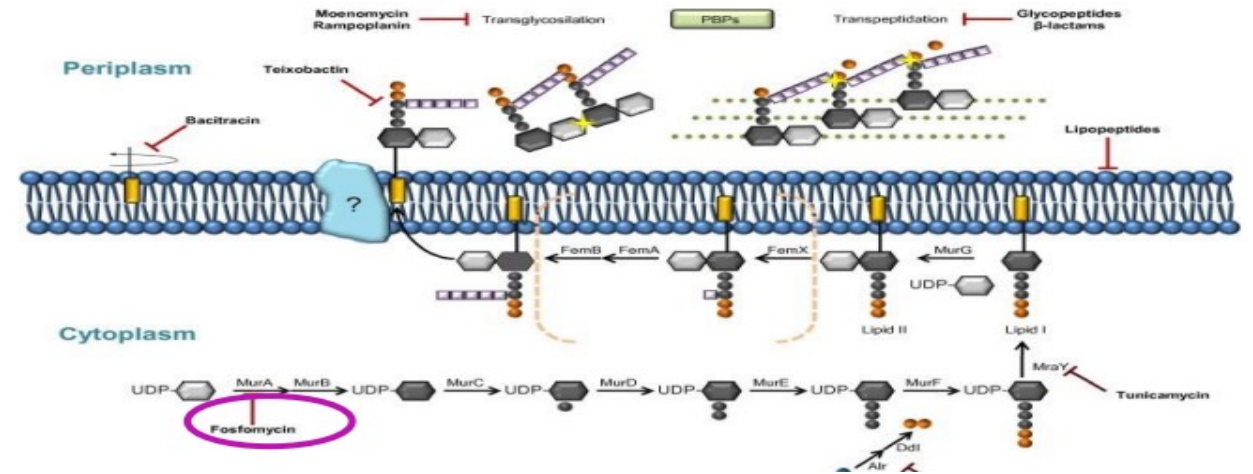
# Sulfonamidler

- Bakteriyostatik
- Bakteriyel folat sentezini inhibe eder
- MRSA
- *P.jirovecii*
- *B. cepacia* , *S.maltophilia* , *S. marcescens*, *P. Jirovecii* ve *Nocardia spp.*
- *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, *M. tuberculosis*, *T. pallidum*, *Campylobacter*, penisilib dirençli *Streptococcus pneumoniae* ve *Rickettsiae*



# Fosfomisin

- Bakterisidal, zamana-bağlı öldürme
- Bakteri hücre duvarı (peptidoglikan) sentezinin sitoplazmadaki ilk basamağını inhibe eder
- B-laktamlar ve glikopetidlerden daha erken aşaması
- Subkutan, kemik, kas dokular, akciğerler, periton ve BOS'ta yeterli yoğunluğa ulaşır



# Fosfomisin

- Enterokoklar: *E. faecium* ve VRE dahil
- Stafilokoklar: MSSA, MRSA, KNMRSE
- *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *P. mirabilis*, *Salmonella* spp. ve *Shigella* spp.
- *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*: MIC 64µg/ml civarlarında
- *S. capitis*
- *S. saprophyticus*
- *Acinetobacter* spp.
- *Burkholderia cepacia*
- *Bacteroides* sp



# Fosfomisin

- Sadece kurtarma tedavisi olarak diğer antimikrobiklerle kombinasyon halinde kullanılmalıdır
- Karbapenem, aminoglikozid veya kolistin kombinasyonlar
- Dirençli Enterobacter: kolistin, tigesiklin, aminoglikozidlerden bir veya ikisiyle kombine olarak
- Acinetobacter spp.'de, başka seçenek olmaması halinde kurtarma tedavisi şeklinde kolistin veya sulbaktamla kombine olarak
- P.aeruginosa'da, başka seçenek olmaması halinde kurtarma tedavisi şeklinde kolistin veya  $\beta$ -laktamlarla kombine olarak

# *S. maltophilia*

- TMP-SMX
- Kinolonlar; Levofloksasin
- Seftazidim
- Tigesiklin

# Monoterapide Kullanılmaması Gereken Ajanlar

- Kolistin
- Tigesiklin
- Fosfomisin
- Aminoglikozidler
- Rifampisin

# Antibiyotik Direnci

- ESKAPE (E.faecium, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa ve Enterobacter spp)
- Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacterales (ESBL-E)
- ESBL: Penisilinler, Sefalosporinler ve Aztreonam
- EBSL: Genellikle karbapenem duyarlı
- ESBL: Siprofloksasin, trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamisin



# İkili Karbapenem Kullanımı

- Ertapenem 30-60 dakikalık bir infüzyonla uygulandıktan 1 saat sonra meropenem (yüksek doz ve uzun infüzyonla, 3 saatlik)
- Ertapenem yüksek affinitesi nedeni ile karbapenemazlara sıkı bir şekilde bağlanır (suisidal inhibitör etki)
- Bu bağlanma sonucunda diğer karbapenemin yüksek konsantrasyona ulaşmasını sağlayarak bakterisidal etki göstermesine olanak verir



## Treatment Outcome of Bacteremia Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of Combination Antimicrobial Regimens

Zubair A. Qureshi,<sup>a</sup> David L. Paterson,<sup>a,b</sup> Brian A. Potoski,<sup>a,c</sup> Mary C. Kilayko,<sup>d</sup> Gabriel Sandovsky,<sup>d</sup> Emilia Sordillo,<sup>d,e</sup> Bruce Polsky,<sup>d,e</sup> Jennifer M. Adams-Haduch,<sup>a</sup> and Yohei Doi<sup>a</sup>

Tek ilaç: %54

Kolistin + tigesiklin: %30

Tigesiklin + kolistin + meropenem: %12.5

Multicenter Study > Clin Infect Dis. 2012 Oct;55(7):943-50. doi: 10.1093/cid/cis588.

Epub 2012 Jul 2.

## Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy

Mario Tumbarello<sup>1</sup>, Pierluigi Viale, Claudio Viscoli, Enrico Maria Treçarichi, Fabio Tumietto,

Kolistin ya da tigesiklinin tek tedavide %66

Kolistin ya da tigesiklinin karbapenemle birlikte kullanımı %12

Comment

> J Infect. 2017 Jan;74(1):103-106. doi: 10.1016/j.jinf.2016.10.002. Epub 2016 Oct 25.

## **Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp)**

Alessandra Oliva <sup>1</sup>, L Scorzoloni <sup>2</sup>, D Castaldi <sup>2</sup>, F Gizzi <sup>2</sup>, M De Angelis <sup>2</sup>, M Storto <sup>3</sup>, A D'Abramo <sup>2</sup>, F Aloj <sup>3</sup>, M T Mascellino <sup>2</sup>, C M Mastroianni <sup>2</sup>, V Vullo <sup>2</sup>

- İtalya'da iki merkezli;
- İkili karbapenem, ikili karbapenem + kolistin tedavisi ile
- Ertapenem + meropenem + kolistin klinik yanıt %75
- In vitro İK + kolistin daha hızlı bakterisidal yanıt
- Altta yatan hastalığı olan, septik tablodaki hastalarda hızlı bakterisidal etki ihtiyacı ile İK tedavisine kolistin eklenebilir

# Seftazidim–avibactam

- *Enterobacteriaceae* üyeleri ve *P. aeruginosa*
- *Acinetobacter*, Gram (+) ve anaeroplara karşı minimal etkinlik
- Komplike intraabdominal, üriner sistem e
- Hastane kaynaklı pnömoni

# Inhaler Kullanılabilen Antibiyotikler

- Tobramisin
- Fosfomisin- Tobramisin
- Kolistin
- Gentamisin
- Siprofloksasin
- Seftazidim
- Rifampisin
- Aztreonam
- Ampfoterisin B

# Intraventriküler Kullanılabilen Antibiyotikler

- Vankomisin
- Amikasin
- Amfoterisin B
- Tobramisin
- Kolistin
- Rifampin
- Daptomisin
- Kloramfenikol
- Beta-laktamlar -Sefotaksim
  - Sefoksitin
  - Sefalotin

## Management of catheter-related bloodstream infection (CRBSI): Indications for catheter removal

---

In the setting of CRBSI, catheter removal (in addition to administration of systemic antimicrobial therapy) is warranted in the following circumstances, given the high likelihood of severe and/or progressive infection with antibiotic therapy alone:

---

- Sepsis
  - Hemodynamic instability
  - Presence of concomitant endocarditis or evidence of metastatic infection
  - Presence of suppurative thrombophlebitis
  - Presence of a propagating clot
  - Persistent bacteremia after 72 hours of appropriate antimicrobial therapy
  - Subcutaneously tunneled central venous catheter tunnel tract infection or subcutaneous port reservoir infection
- 

In addition, catheter removal is warranted in the setting of infection with the following pathogens, given the relatively high virulence and relatively low likelihood of treatment response with antibiotic therapy alone:

---

- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Drug-resistant gram-negative bacilli
- *Candida* spp

## Antibiotic lock solution concentrations for adjunctive treatment of non-hemodialysis catheter-related bloodstream infection (CRBSI)

	Antibiotic agent	Antibiotic concentration	Heparin concentration	Maximum dwell time (duration of stability)*	References
Antibiotic agents with activity against gram-positive organisms	Vancomycin	2.5 mg/mL <sup>¶</sup>	2500 units/mL	72 hours	Krishnasami <sup>[1]</sup>
		5 mg/mL <sup>Δ</sup>	5000 units/mL	72 hours	Luther <sup>[2]</sup>
		5 mg/mL	none	72 hours	Luther <sup>[2]</sup>
	Cefazolin	5 mg/mL <sup>◇</sup>	2500 units/mL	72 hours	Krishnasami <sup>[1]</sup>
		5 mg/mL <sup>§</sup>	none	48 hours	Vercaigne <sup>[3]</sup>
		10 mg/mL	5000 units/mL	72 hours	Vercaigne <sup>[3]</sup>
	Daptomycin	5 mg/mL <sup>¥</sup>	5000 units/mL	72 hours	LaPlante <sup>[4]</sup>
		5 mg/mL	none	72 hours	LaPlante <sup>[4]</sup>
	Nafcillin	100 mg/mL	none	12 hours	Nafcillin <sup>[5]</sup>
	Ampicillin	10 mg/mL <sup>‡</sup>	none	8 hours	Ampicillin <sup>[6]</sup>
Antibiotic agents with activity against gram-negative organisms	Gentamicin	1 mg/mL <sup>†</sup>	2500 units/mL	72 hours	Krishnasami <sup>[1]</sup>
		5 mg/mL <sup>**</sup>	5000 units/mL	72 hours	Vercaigne <sup>[3]</sup>
		5 mg/mL	none	72 hours	Vercaigne <sup>[3]</sup>
	Ceftazidime	10 mg/mL <sup>¶¶</sup>	5000 units/mL	48 hours	Vercaigne <sup>[3]</sup>
		1 to 10 mg/mL	none	48 hours	Lee <sup>[7]</sup>
	Cefepime	1 to 10 mg/mL	none	48 hours	Lee <sup>[7]</sup>
	Ciprofloxacin	1 to 5 mg/mL	none	48 hours	Lee <sup>[7]</sup> , Lee <sup>[8]</sup>
	Ceftriaxone	100 mg/mL	none	48 hours	Ceftriaxone <sup>[9]</sup>





*Teşekkür ederim*