

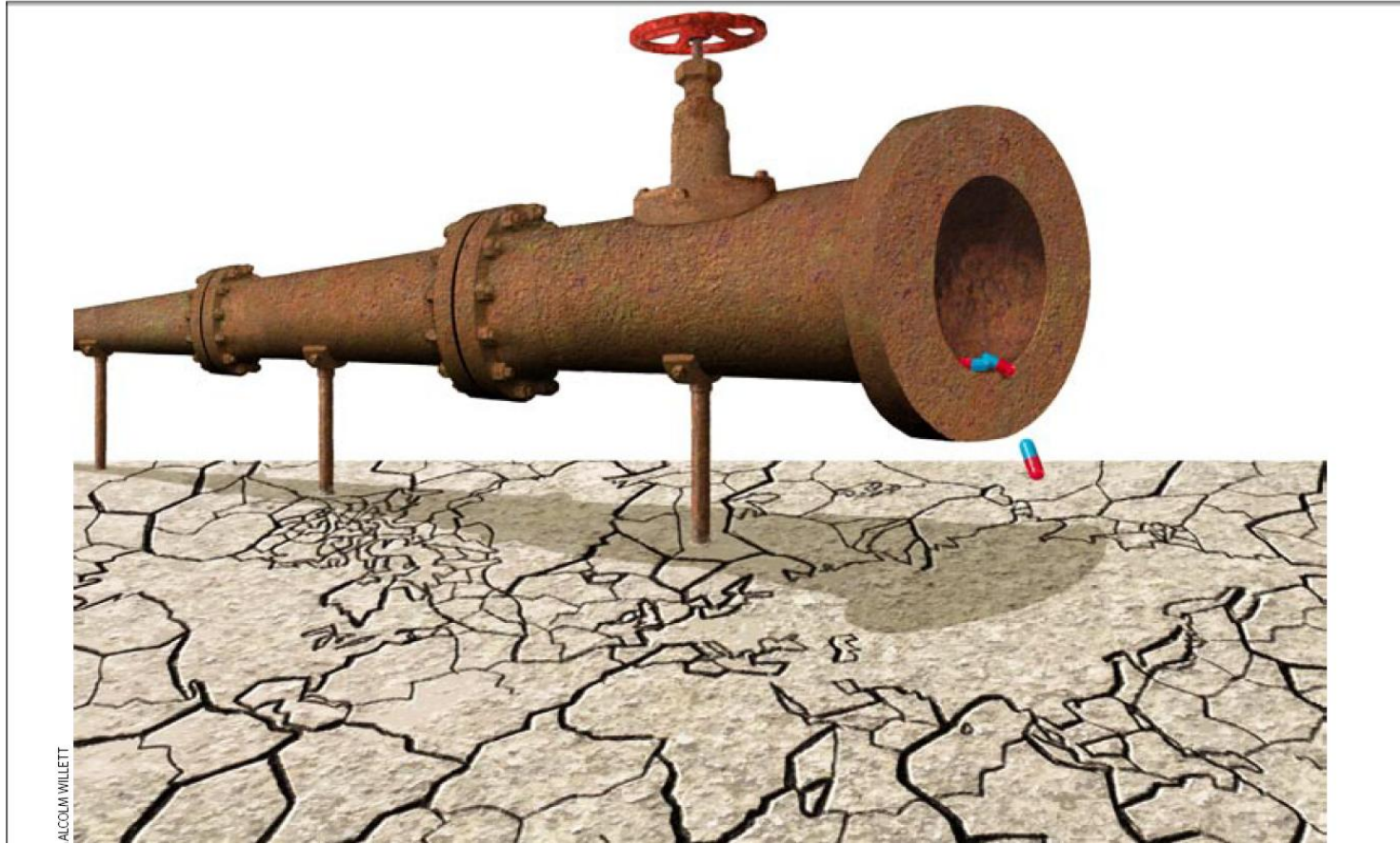
Cheers to a Great Combination!™



Dirençli Gram Pozitif Bakterilerde Kombinasyon Tedavisi

Dr. Nurcan Baykam

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi



ALCOLM WILLETT

Birleşmiş Milletler Raporu

2050 yılında dünyada 2 milyar insan sudan yoksun kalacak,
30 yıl sonra da 3 milyar insan kullanılabilir su kaynaklarını kaybedecek..

N.B. 2014

10 × '20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,¹ George H. Talbot,² Daniel K. Benjamin Jr.,^{3,4} John Bradley,^{5,6} Robert J. Gidos,⁷ Ronald N. Jones,^{8,9} Barbara E. Murray,¹⁰ Robert A. Bonomo,^{11,12,13,14} and David Gilbert,^{15,16} for the Infectious Diseases Society of America^a

“10 × '20 Initiative”

“2020 yılına kadar 10 tane yeni, etkili ve güvenilir, sistemik uygulanacak antibiyotik geliştirilmesi ve ruhsatlandırılması...”

The **ESKAPE** Bugs

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumoniae

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

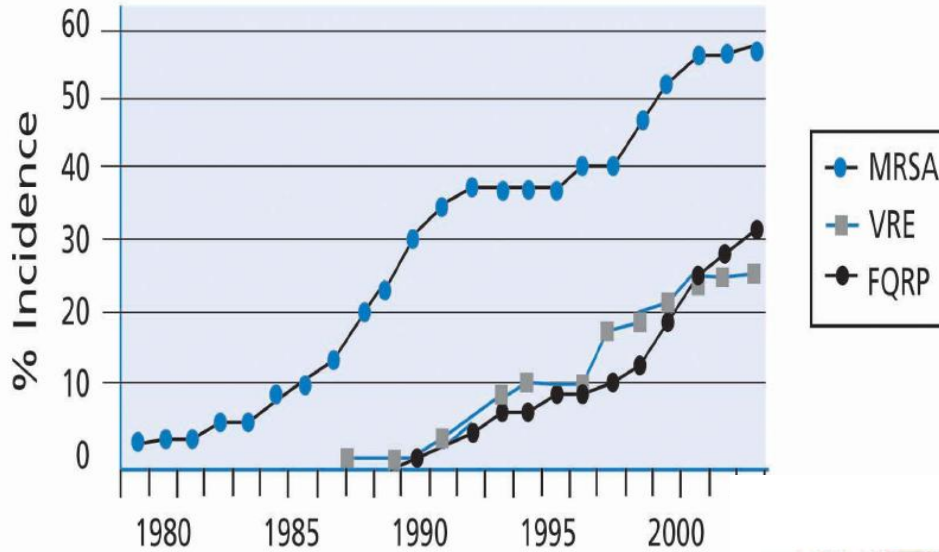
Enterobacter species

Sorunlar...

- **HA MRSA:%60 larda**
- **VISA oranları artıyor**
- **CA MRSA oranları artıyor**
- **VRE oranları %30 larda**

World Health Day 2011, IDSA

Combating Antimicrobial Resistance:
Policy Recommendations to Save Lives



Dirençli Mikroorganizma

“Kriz Sinerjisi”

Yeni Geliştirilen Antibiyotik

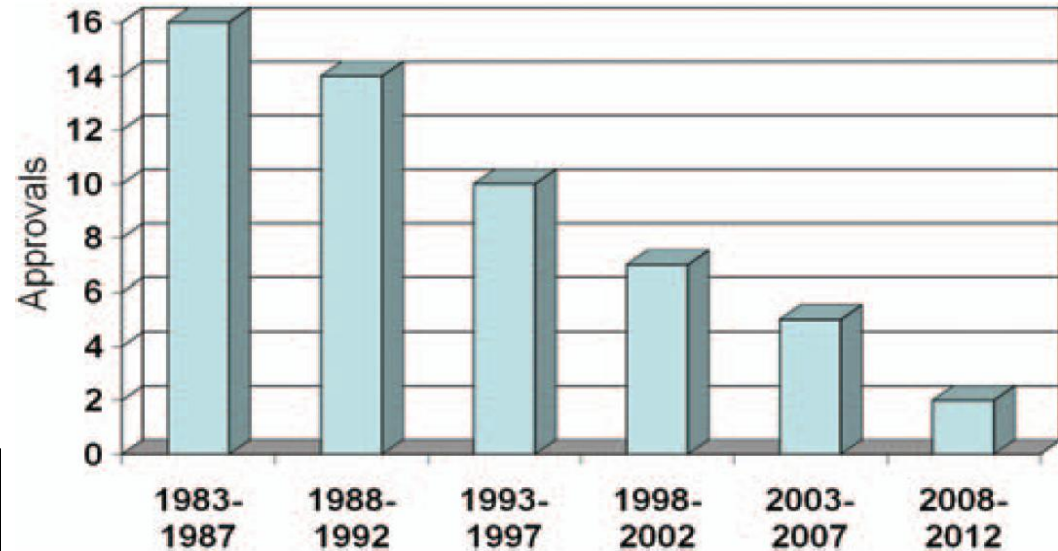
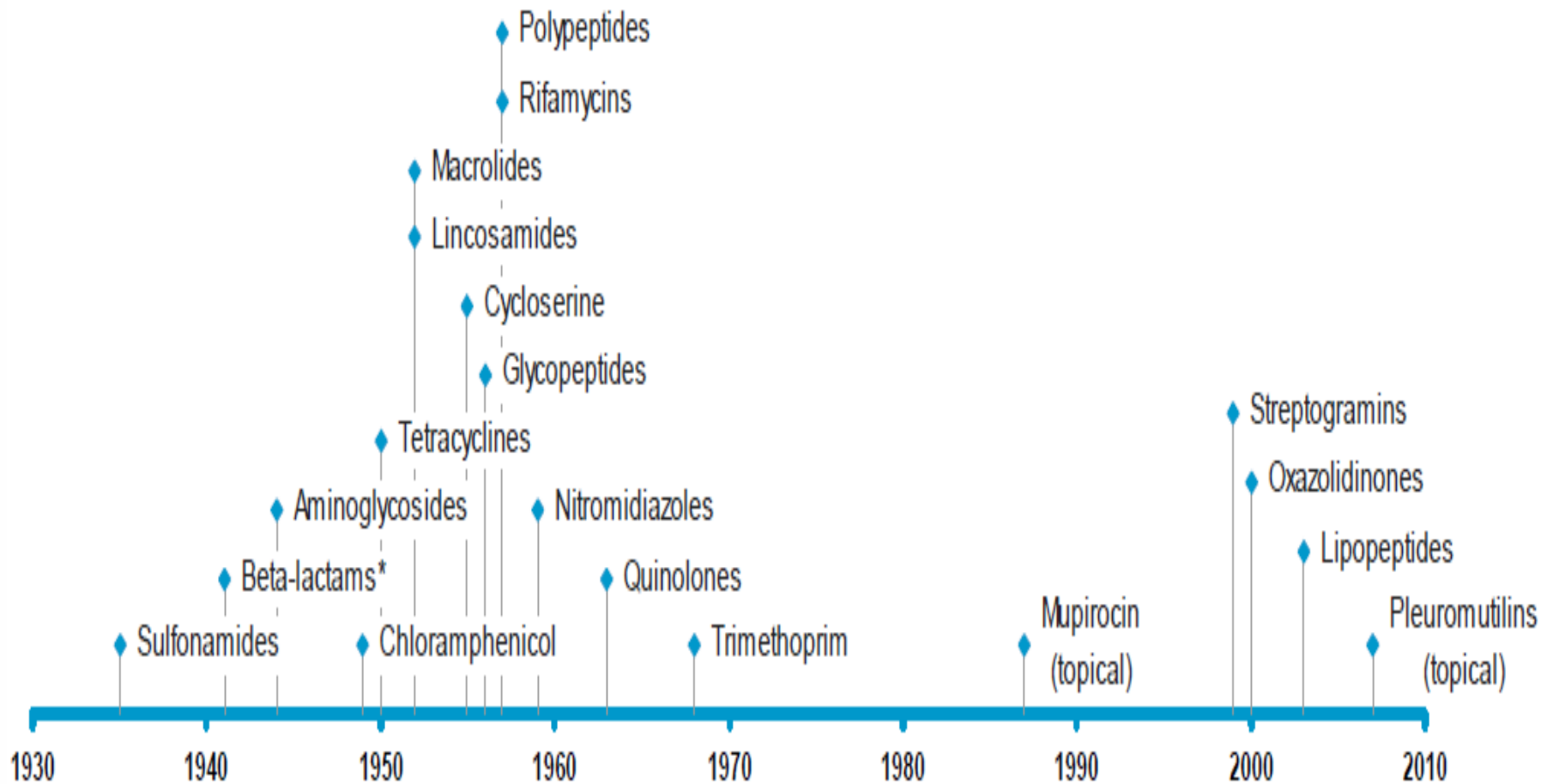


Figure 1. New systemic antibacterial agents approved by the US Food and Drug Administration per 5-year period, through 2012. Modified from Spellberg 2004 [23].

N.B. 2014

Figure 1: 14 classes of antibiotics were introduced for human use between 1935 and 1968; since then, 5 have been introduced.



* Beta-lactams include three groups sometimes identified as separate classes: penicillins, cephalosporins, and carbapenems.



National Healthcare Safety Network (NHSN)

- **Tüm nosokomiyal patojenler içinde en sık:**
 - 1. Staphylococcus aureus (%15.6)**
 - 6. Enterococcus faecalis (%6.8)**
 - 10. Enterococcus faecium (%4.1)**

Sievert DMP, Ricks PP, Edwards JRMS, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2009--2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(1):1-14

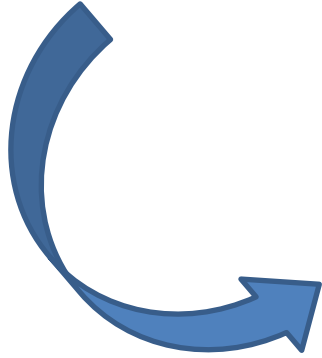
YB İnfeksiyonlarında Prevalens ve Tedavi Cevabı Uluslararası Çalışma

- Batı Avrupa da *S. aureus* **1.** ,
Enterokoklar **6.** sırada
- Doğu Avrupa da *S. aureus* **2.** ,
Enterokoklar **8.** sırada

Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al.
International study of the prevalence and
outcomes of infection in intensive care
units. JAMA 2009;302(21):2323-9

Dahası...

Bu mikroorganizmalarda beta laktamlara ve vankomisine duyarlılıkta azalma var...



**MRSA
VRE**

**İlişkili Mortalite
MRSA... %20
VRE... %44**

Santayana EM, et al. Risk factors and outcomes associated with vancomycin-resistant Enterococcus infections with reduced susceptibilities to linezolid. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74(1):39-42 6.

Cosgrove SE, et al. The impact of methicillin resistance in Staphylococcus aureus bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(2):166-74

Son 15 yılda Klinikte Gram(+) Tedavisi...

- Streptograminler (quinupristin-dalfopristin, 1999),
- Oxazolidinonlar (linezolid, 2000),
- Lipopeptidler (daptomycin, 2003),
- Lipoglycopeptides (telavancin, 2009)
- anti-MRSA cephalosporin (ceftaroline,2010).

Ancak

**Adaptif veya çapraz
direnç**

Gram Pozitif lerde Direnç

- **NHSN raporu: Nosokomiyal *S. aureus* ların %54.6 sı MRSA**
- **Vankomisin kullandıkça artan tedavi cevapsızlığı: MIC kayması?**
- **Vankomisin in stafilokoklara azalan duyarlılık nedenleri:**
 - **VRE den *S.aureus* a horizontal vanA operon transferi ile VRSA artma riski**
 - **Vankomisinin fazla kullanımı ve selektif baskı ile gelişen VISA ve hVISA**

hVISA

A.B.D. nde VISA ve MRSA çok nadir ama klinik MRSA izolatlarının %1.2 - %24.8 si hVISA

- **Global olarak hVISA %0-74**
- **Gerçek hVISA oranları bilinmiyor...Çünkü**
 - **Tanı için altın standart YOK!**
 - **Tanı testleri çok zahmetli**
 - **Rutin yapılamıyor**

Stafilokoklarda Daptomisin Direnci

Daptomisin'e azalmış duyarlılık

- VISA ve hVISA da gözlenen hücre duvar kalınlaşması, daptomisin e duyarlılığı da azaltabilir
- A.B.D.nde Daptomisin e duyarlı olmayan *S. aureus* <%1 ama özellikle vankomisin tedavi başarısızlarda artış devam ediyor

Daptomisin Direnç Nedenleri:

- Hücre duvar kalınlaşması da düzenleyici gen walKR daki modifikasyon ile ilişkili
- S. aureus* un mpr F genindeki mutasyon →yüzey moleküllerindeki artan pozitif yüklenmiş fosfolipidler → hücre membranına translokasyon

Stafilokoklarda Linezolid Direnci

- Linezolid dirençli *S. aureus* nadir
- Ancak lokal salgınlar dan 9--chloramphenicol-florfenicol resistance (cfr) methyltransferase geninin horizontal transferinin sorumlu olduğu bildirildi.
- hVISA da olduğu gibi cfr geninin de standart testlerle gösterilmesi çok zor
- Diğer linezolid direnç mekanizması: 23S ribosomal subunitteki mutasyon
- Linezolid in çok fazla kullanıldığı merkezlerde bu mekanizma daha geçerli

Enterokoklarda Direnç

1988 den beri artan Vankomisin direnci
– A.B.D.de EFm da % 82.6 ve EFs da % 9.5

Daptomisin dirençli enterokoklara bağlı kan dolaşımı infeksiyonu oranı: 2 yılda

%3.4 ————— **%15.2**

Kamboj MMD et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2011;32(4):391-4

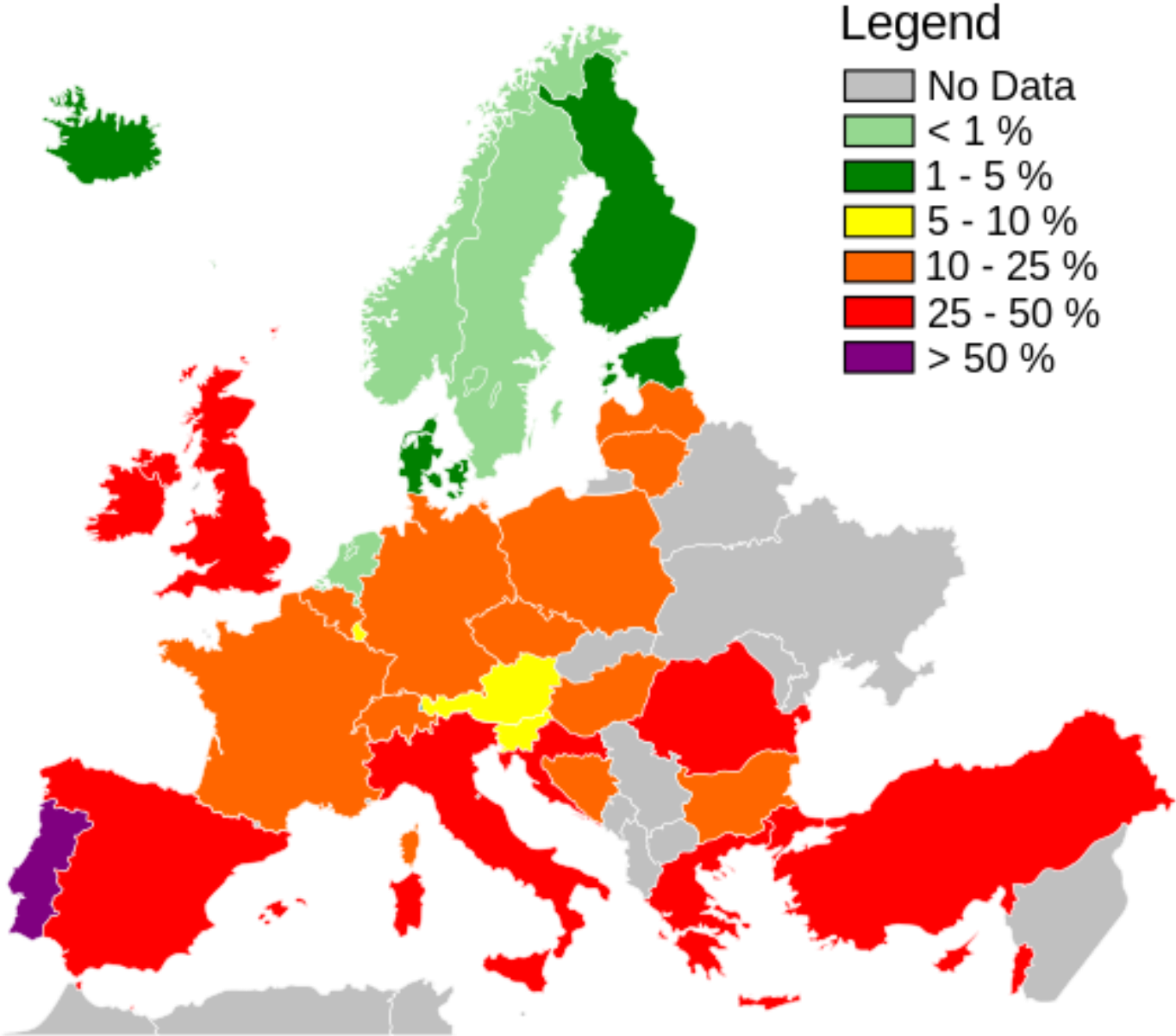
**Aktif tedavi sırasında Nosokomiyal
Linezolid dirençli Enterokok yayılması
ile ilgili çeřitli ülkelerden bildirimler
var...**

Gomez-Gil R, et al. Nosocomial outbreak of linezolid-resistant Enterococcus faecalis infection in a tertiary care hospital. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;65(2):175-9

Dobbs TE, et al. Nosocomial spread of Enterococcus faecium resistant to vancomycin and linezolid in a tertiary care medical center. J Clin Microbiol 2006;44(9):3368-70

N.B. 2014

EARSS MRSA 2008



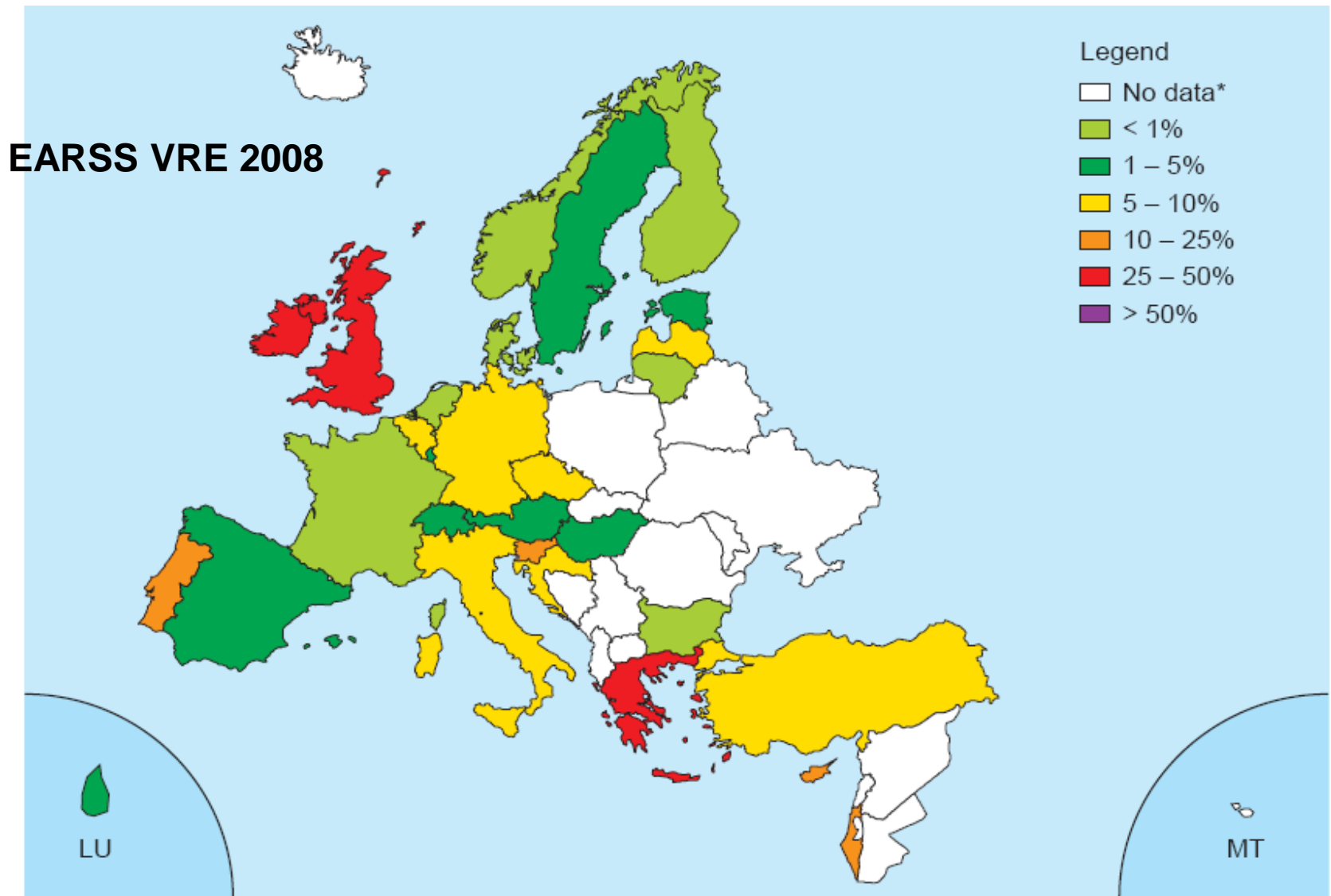


Figure 5.12. *Enterococcus faecium*: proportion of invasive isolates resistant to vancomycin in 2008.

* These countries did not report any data or reported less than 10 isolates.

İŖi Bilenler Diyor ki...

MRSA, VISA, hVISA, VRE

...lerde olduğu gibi....

Gram (+) mikroorganizmalar çok hızlı adaptasyon yeteneğine sahiptir

«Kesinlikle direnç geliŖmeyecek» denen ajan YOK!

Alternatif tedavi seçenekleri:

AraŖtırma aŖamasındaki yeni ajanlar

Uygun kombinasyonlar

Dirençli Gram(+) ler için Halen Kullanılabilen Ajanlar

13 antimikrobiyal ajan

**Vancomycin
Daptomycin
Linezolid
Ceftaroline
Telavancin
TMP/SMX**

**Clindamycin
Tigecycline
Quin-dalfo
Tetracyclines
Fosfomycin
Chloram**

Daptomisin

- **Bakterisidal**
- **Gram pozitif bakterilerin sitoplazmik membranına bağlanır**
 - **Lipofilik yan zinciri ile bakteri hücre membranını etkiler**
 - **Hızlı Membran depolarizasyonu**
 - **Hücre ölümü**

Daptomisin

- Antibakteriyel aktivitesi büyük oranda doz bağımlı, serbest kalsiyum iyonlarına bağımlı
- Hızlı bakterisidal etki (13 saatte %99'unu öldürme)
- Hem durağan hem çoğalan bakterilere etkili
- Biyofilm üzerine penetrasyonu yüksek
- In vitro çalışmada vankomisin, linezolid, rifampisine kıyasla yüksek oranda etkili

Daptomisin etki spektrumu

Gram pozitiflere etkili

- Pnömonokok, Streptokoklar
- MSSA, **MRSA**, KNS
- **VISA** (Vankomisin intermediet *S. aureus*)
- Enterokok
- **VRE** (in-vitro hızlı konsantrasyona bağımlı etki)

Daptomisin endikasyonları

- Komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonları (cSSSI)
- *S.aureus* a bağlı kan dolaşımı infeksiyonu (sağ kalp infektif endokardit dahil)

Ancak

Pnömoni ve Santral Sinir Sistemi “dışındaki”
stafilokok infeksiyonlarında da sık kullanılmaktadır

Linezolid

- Oxazolidinone
- Bakteri 50 S subunitin 23S ribozomal RNA sına bağlanarak 70S kompleksin oluşmasını önler
- Stafilokok ve enterokoklar için bakteriyostatik etkili
- Bakteriyel protein sentezinin erken dönemini inhibe eder
- IV ve oral

Linezolid

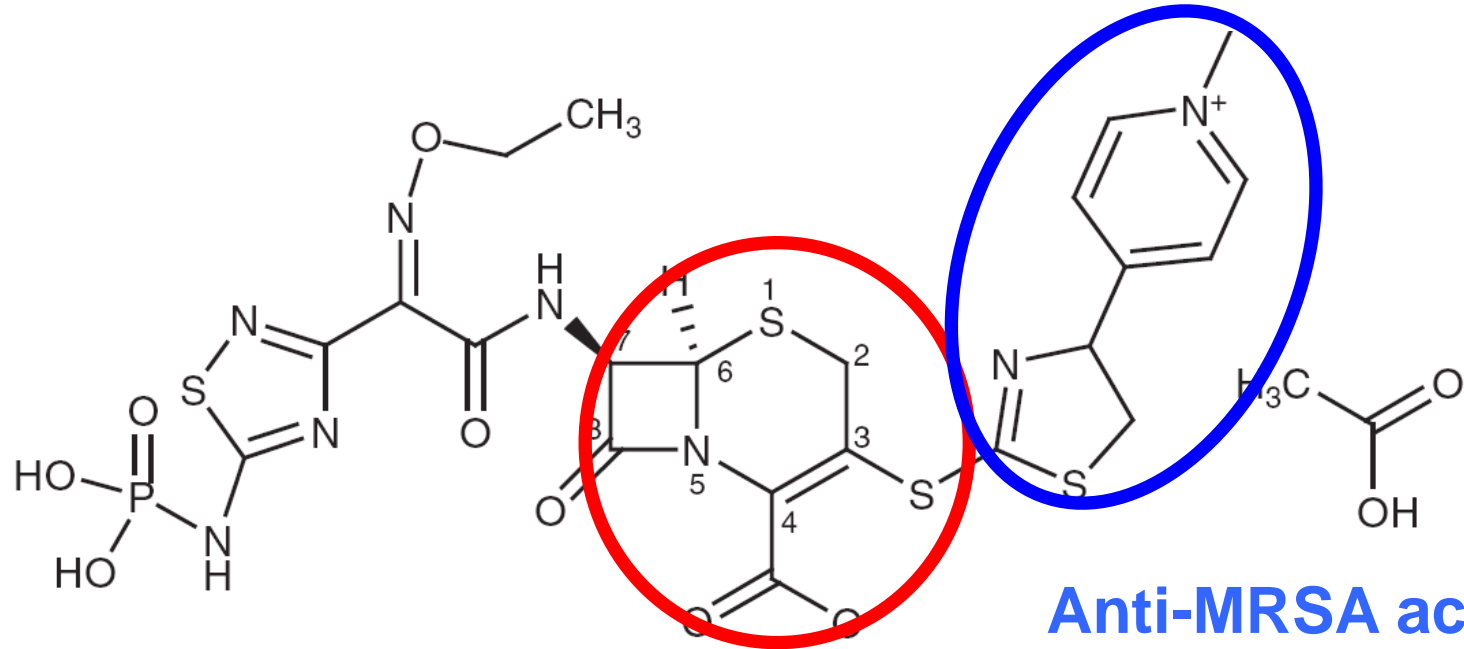
FDA onayı alan endikasyonlar

- **MSSA, MRSA ve VRE ye bağlı**
 - Non-komplike ve komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonu
 - Toplum kaynaklı pnömoni
 - Nosokomiyal pnömoni

Ancak sıklıkla da

- Osteomyelit
- Üriner sistem infeksiyonları
- SSS infeksiyonlarında da duyarlı etkenler var ise kullanılmaktadır

Ceftaroline fosamil (acetate)



Core cephalosporin
nucleus

PBP lere bağlanarak hücre duvar sentezini
inhibe eder

PBP 2a ya yüksek afinitesi var

Anti-MRSA etkisi olan **İLK** beta-laktam

Ceftaroline: A Novel Cephalosporin with Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Louis D. Saravolatz, Gary E. Stein, and Leonard B. Johnson

Ceftaroline

Ceftaroline fosamil in aktif metaboliti

FDA onayı: Akut Bakteriyal Cilt ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları
Toplum Kaynaklı Bakteriyal Pnömoni

**MDR *S.pneumoniae* ve *S.aureus* (MRSA,VISA,Linezolid ve daptomicin R)
VRE (*E.faecium* dışında)ye etkili**

Enterobacteriaceae lara karşı değişen etkinlik

ESBL lara, non-fermentatiflere etkisiz

Genellikle IV 600mg 12 saatte 1 uygulanır

Proteinlere afinitesi az ve böbreklerden atılır

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir

REVIEW ARTICLE

Ceftobiprole: The First Broad-Spectrum Anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Beta-Lactam

ne*,†, Adwoa O. Nornoo †

Ceftobiprole medocaril

Yeni geniş spektrumlu Sefalosporin

Etkinlik

- Gram(+) bakteriler (MRSA, PRSP, *E. faecalis* dahil)
- Gram(-) bakteriler: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, ve *P. aeruginosa* dahil

Etkilemediği bakteriler

- *Acinetobacter baumannii*
- ESBL (+) Enterobacteriaceae

Ceftobiprole

Kanada ve İsviçre de ruhsat aldı:

Komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonları.

Diabetik ayak (osteomyelit olmaksızın) dahil

Febril nötropeni

Hastane Kaynaklı Pnömoni

Ventilator-ilişkili Pnömoni

Çalışmaları var

Telavancin

Lipoglycopeptide Antibiyotik

FDA ruhsatı(2009):

- **Komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonları tedavisi**
- **Etkenler: Gram pozitif mikroorganizmalar**
 - *S. aureus*
 - *Streptococcus pyogenes,*
 - *Streptococcus agalactiae,*
 - *Streptococcus anginosus group,*
 - *Enterococcus faecalis*

Tigesiklin

- **Tetrasiklinin yarı sentetik analogu**
 - **Glisilsiklinlerin ilk üyesi**
 - **Protein sentezini ribozomal düzeyde inhibe eder.**
 - **Bakteriostatik**
 - **Ribozomların 30 S birimine bağlanır**

Tigesiklin Etki Spektrumu

- Gram pozitif mikroorganizmalar
- (Streptokok, stafilokok, pnömokok, enterokok)
 - Dirençli MRSA, MRSE; PDSP, VRE,
- Gram negatif m.o lar,
 - GSBL üreten *E. coli*, *K. pneumoniae*
 - Non fermentatifler
 - Atipik m.o.
- Anaerop

Pseudomonas, *Burkholderia cepacia* türlerine düşük etkinlik
Morganella ve *Proteus* türlerine karşı sınırlı etkili

Tigesiklin Endikasyonları

- **Komplike intraabdominal infeksiyonlar**
- **Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları (MRSA dahil)**
- **Toplum kökenli pnömoni**

Gram Pozitiflerde Artan Direnç

- **Nasıl Yönetebiliriz?**

Yeni antibiyotik

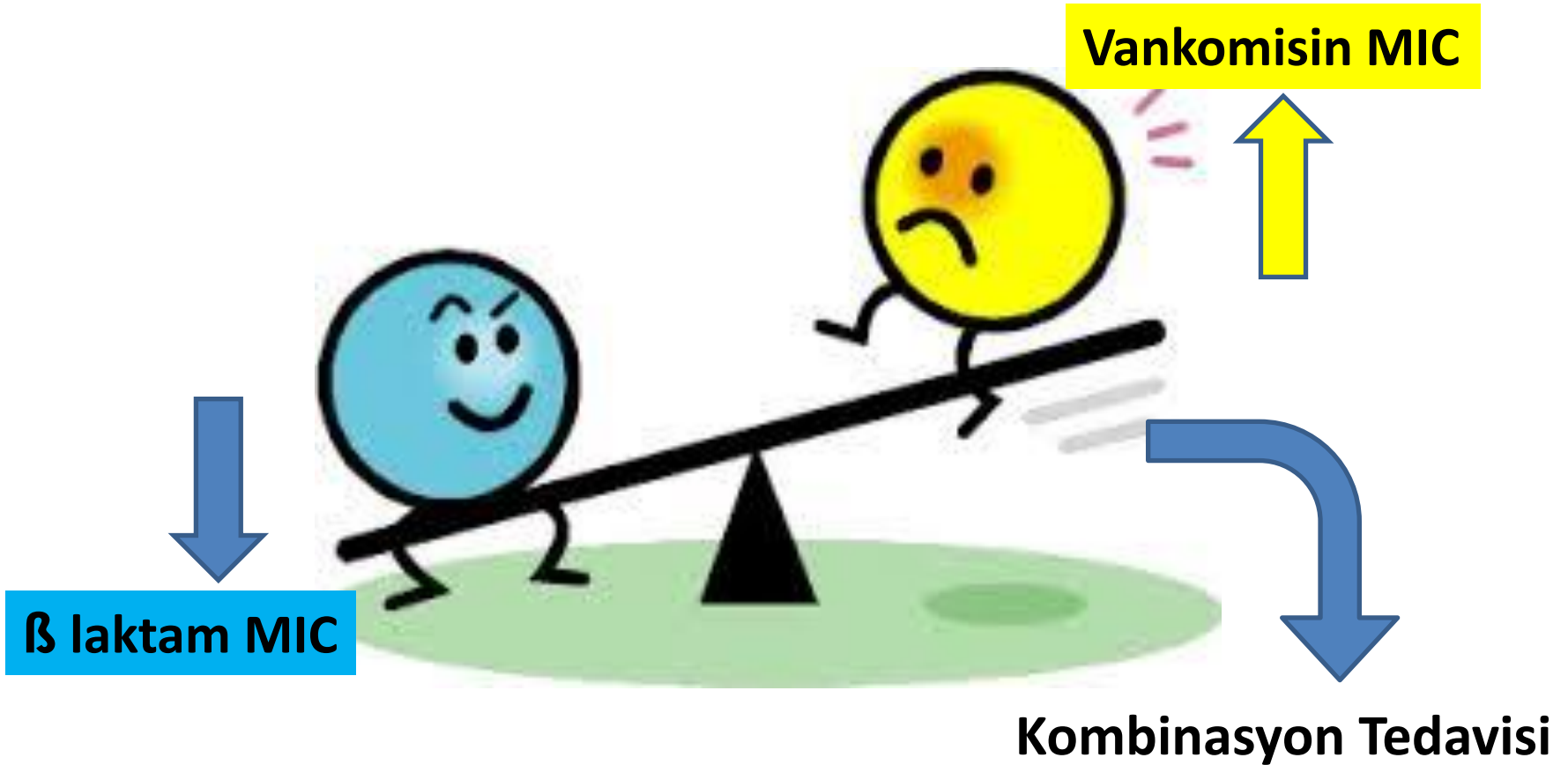
**Kombinasyon
Tedavisi**

Kombinasyon Tedavisinin Amaçları?

- Antibiyotik etki spektrumunu genişletmek
- Duyarlı veya dirençli patojene karşı sinerjistik aktivite ile antibiyotik etkisini arttırmak
- Direnç gelişmesini önlemek
- Biofilm geliştiren organizmalara karşı etkin olmak
- Monoterapi ile erişilemeyen hücre ve dokulara penetre olmak
- Toksin ve enzim üretimini engellemek

Tahtaravalli Etkisi

seesaw effect



Vankomisin ve β -laktam Kombinasyonları



25 hVISA izolatı



Sinerji

23/25 hVISA da 24 saatte öldürme etkisi \neq 2-log₁₀ CFU/ml arttı

Leonard SN. Synergy between vancomycin and nafcillin against *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacokinetic/ pharmacodynamic model. PloS One 2012;7(7):e42103

N.B. 2014

S.aureus a karşı farmakodinamik model

4 *S.aureus* suşu

Vankomisin MIC: 0.5 - 8 µg/ml

1 tanesi hVISA

Cefazolin

+

Vankomisin

Bakteri öldürme oranı tek tek olandan daha fazla

Hayvan Modeli

infektif endokardit tavşan modeli: 3 *S.aureus* izolatu

Vankomisin+Nafsillin



**Vankomisin
veya
Nafsillin**

Koloni sayısında azalma: log₁₀ 4.52 CFU/g

Climo MW, et al. Antimicrob Agents
Chemother 1999;43(7):1747-53

**Gentamisin veya Tobramisin
+ Nafsillin**



**Gentamisin veya
Tobramisin veya
Nafsillin**

Bakteriyal yoğunluğun azalması ve
vegetasyonun steril hale gelmesi

Drake TA, AAC. 1983;24:653-7

N.B. 2014

Tavşan Endokardit Modeli

VRSA

Vankomisin+Nafsillin



**Vankomisin
veya
Nafsillin**

Tedavinin 24. saatte kan kültüründe,
3. gününde dalak(%92) ve
böbreklerde(%62) sterilizasyon

Fox PM,et al. Successful therapy of experimental endocarditis caused by vancomycin-resistant Staphylococcus aureus with a combination of vancomycin and beta-lactam antibiotics.

Antimicrob Agents Chemother 2006;50(9):2951-6 **N.B. 2014**

Vankomisin ve β -laktam Kombinasyonları

Vankomisin
+
Ceftarolin

5 VISA
5 hVISA

Vankomisin
+
Oksasilin

Sinerji
5/5 VISA
4/5 hVISA

Sinerji
4/5 VISA
1/5 hVISA

Werth BJ, Vidailiac C, Murray KP, et al. Novel combinations of vancomycin plus ceftaroline or oxacillin against methicillin resistant vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (VISA) and heterogeneous VISA (hVISA). Antimicrob Agents Chemother 2013;57(5):2376-9

N.B. 2014

Vankomisin ve β -laktam Kombinasyonları

In vitro olarak

- MSSA ve MRSA ya karşı Cefepime+Vankomisin sinerjistik
- MRSA ya karşı Cefazolin/Imipenem+Vankomisin sinerjistik

Lozniewski A, et al. J Antimicrob Chemother 2001;47:83-6

Rochon-Edouard S, Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3055-60

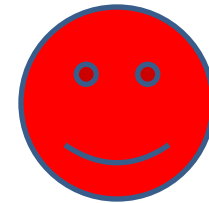
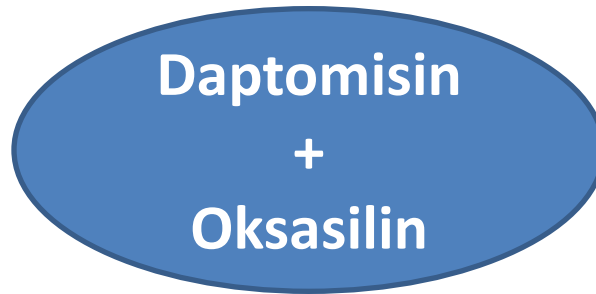
N.B. 2014

Daptomisin ve β -laktam Kombinasyonları

«Daptomisin dirençli» MRSA lar ile oluşturulmuş deneysel endokardit tedavisi

5 MRSA izolatında zaman-öldürme eğrisi yapıldı

«Tahtaravalli etkisi» ile Oksasilin MIC'i 3-4 kat düştü

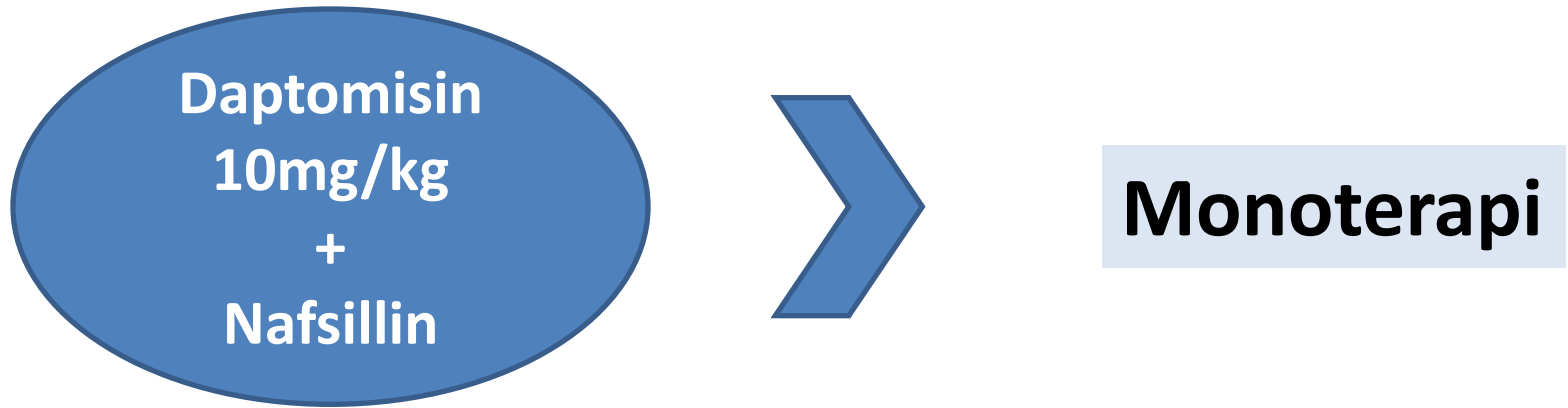


Yang SJ, Xiong YQ, Boyle-Vavra S, et al. Daptomycin-oxacillin combinations in treatment of experimental endocarditis caused by daptomycin-nonsusceptible strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus with evolving oxacillin susceptibility (the “seesaw effect”). Antimicrob Agents Chemother 2010;54(8):3161

N.B. 2014

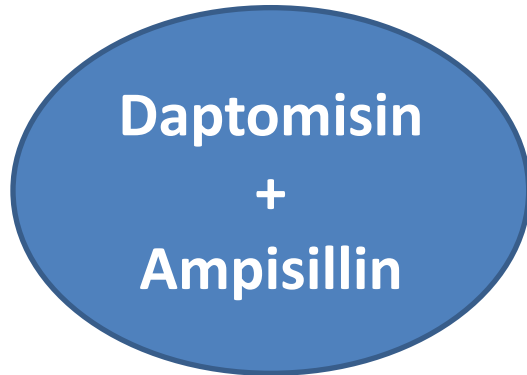
Daptomisin ve β -laktam Kombinasyonları

- 20 VISA isolatın zaman-öldürme analizi
- İzolatların %55'inde kombinasyon ile sinerji
- 4/20 izolat PK/PD modelde Nafsilin, Daptomisin (6 mg/kg ve 10 mg/kg) ve her iki ajan/doz kombinasyon kullanıldı



Enterokok Tedavisinde Daptomisin Kombinasyonları

19 VRE izolatı (Ampisillin dirençli)



13/19 izolat da %50 sinerji

Rand KH, Houck H. Daptomycin synergy with rifampicin and ampicillin against vancomycin-resistant enterococci. J Antimicrob Chemother 2004;53(3):530-2i.

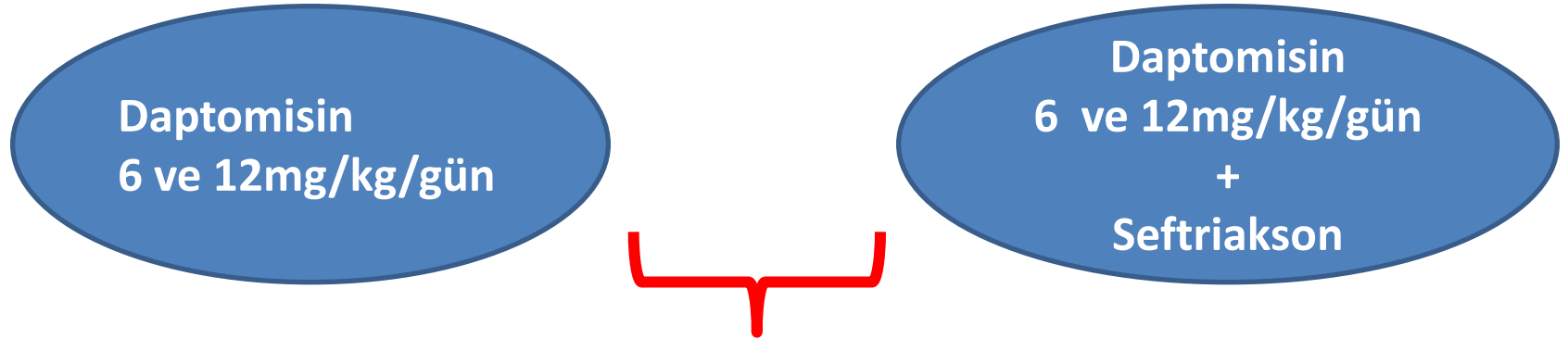
N.B. 2014

Enterokok Tedavisinde Daptomisin Kombinasyonları

In vitro PK/PD çalışması

2 VREFm ve 1 VREF

Endokardiyal vejetasyon simülasyonu



Daptomisin 6mg/kg yeterli aktivite gösteremedi
Seftriakson eklendiğinde 12mg/kg ile benzer aktivite
Seftriakson Daptomisinin etkisini arttırdı

Daptomisin+ β laktam Kombinasyonlarının Klinik Yansıması

- Dirençli MRSA bakteremisi olan 7 hasta
- Tedavi: Daptomisin+anti stafilokokkal β -laktam
(6 sı Nafsillin, 1'i Oksasillin)



6/7 hastada Klinik Kür



Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. Clin Infect Dis 2011;53(2):158-63

N.B. 2014

Daptomisin+ β laktam Kombinasyonlarının Klinik Yansıması

Daptomisin
n: 50

Daptomisin
+ β laktam
n: 30

Böbrek yetmezlikli hastalardaki
S.aureus infeksiyonları

%78.0

Başarı oranı

%86.7

%56.5

**Yüksek inokulumlu
infeksiyonlarda başarı oranı**

%90

p = 0.061.

Moise PA, Amodio-Groton M, Rashid M, et al. Clinical outcomes of daptomycin with and without concomitant b-lactams in patients with staphylococcus aureus bacteremia and mild to moderate renal impairment: a multicenter evaluation. Antimicrob Agents Chemother 2012;57(3):1192-200.

N.B. 2014

Rifampin Kombinasyonları

Birçok in vitro ve hayvan çalışması *S.aureus* tedavisinde Vankomisin veya Daptomisin e Rifampin veya Aminoglikosid eklenmesinin bakteri ölümünü arttırdığını göstermektedir

Rifampin kombinasyonlu çalışmalar özellikle
osteomyelit ve
araç ilişkili infeksiyonlarda
iyi sonuç bildirmekte

Daptomisin+Rifampin: Deneysel MRSA osteomyelitinde kemik iliği ve eklem sıvısında bakteri yoğunluğundaki azalma monoterapidenden çok daha fazla ($p < 0.001$)

Rifampin Kombinasyonları

MRSA endokarditinde Daptomisin+Rifampin tedavisinde vejetasyondaki bakteri sterilizasyonu daha fazla

Hayvan çalışmasında MRSA yabancı cisim infeksiyonunda Daptomisin+Rifampin kombinasyonu Daptomisin monoterapisi ile karşılaştırıldığında infeksiyon eradikasyon oranı daha yüksek (%67 ye %33)

Olgu

- 66 yaş kadın hasta
- 2010: Aort ve mitral kapak replasmanı
- Haziran-Temmuz 2014 te infektif endokardit+anemi+ABY tanısı ile Ankara'da takip edilmiş
- Daptomisin monoterapisi 4 hafta hospitalize edilerek verilmiş
- Son 2 hafta gününbirlik tedavi ile Hitit Üniversitesi Çorum EAH'nde tedavi edildi(toplam 6 hafta)

Olgu

- **13.10.2014 tarihinde bacaklarında döküntü, ateş, halsizlik, iştahsızlık şikayeti ile Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvurdu**
- **İnfektif Endokardit ön tanısıyla hospitalize edildi**
- **1 hafta önce Ankara'da kontrol TEE yapılmak istenmiş ama hasta tolere edememiş**
- **Coumadin 1x5 mg tb kullanımı**

Olgu

- FM:G.D. Orta bilinç açık koopere oryante
- **Ateş: 38 °C**
- TA:120/70 mmHg
- Nb: 82/dk
- **Konjunktivalar soluk**
- KVS: Ritmik. Metalik kapak sesleri. **Üfürüm 3/6 ?**
- Hepatosplenomegali YOK
- **Bilateral tibia üzerinde peteşial döküntü**
- İnfektif Endokardit periferik bulgusu yok

Laboratuvar

- **WBC:7800/mm³**
- **Hb:5.4**
- **PLT: takip boyunca normal**
- **CRP: 67**
- **INR: 5,4**
- **Kreatinin:5.9-3.2 (takip boyunca progresif olarak geriledi.**
- **CrCl<30 altında**
- **Prokalsitonin: 0.7-1.2 arasında**

Olgu

- **DAPTOMİSİN BAŞLANDI**
- **TEE: Mitral kapakta trombüs-vejetasyon?**
- **Kan kültürü: 6 adet- MRSE**
- **7 gün tedavi sonrası**

CRP de artış olması 2. atak olması protez kapak olması

- **Rifampisin 1x600 mg eklendi**

Kontrol TEE'yi tolere edemedi.

Olgu

- **Total tedavinin 5. haftasında, Rifampisin 4. haftasında**
- **Genel durum iyi, ateş yok, CRP 42, kreatinin:2.1**
- **CPK: hep normalin altında seyretti**
- **Kontrol kan kültürlerinde üreme yok**

Gentamisin Kombinasyonları

In vitro zaman-öldürme çalışması: Daptomisin+Gentamisin kombinasyonu *S.aureus* a karşı orta derecede sinerji gösterdi

Linezolid+Gentamisin kombinasyonu sinerji göstermedi!

S. aureus endocardit hayvan modelinde
Daptomisin+Gentamisin,
Daptomisin+Rifampin den daha bakterisidal aktiviteli

Grohs P, et al. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:418-20

Credito K, Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1504-7

Sakoulas G, et al. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1714-18

N.B. 2014

Gentamisin Kombinasyonları

Ciddi MRSA infeksiyonlarında Vankomisin ile Vankomisin+AG kombinasyonunu karşılaştıran çalışma yok...

Ancak , randomize bir çalışmada MRSA bakteremi ve endokarditinde Vankomisin+Gentamisin kombinasyonu tek başına Daptomisin'den daha az etkili

(14/44 (31.8%) vs 20/45 (44.4%) hasta;p = 0.28)

Fowler VG Jr, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006;355:653-65

N.B. 2014

Enterokokok Endokarditi Tedavisinde Klinik Yansımalar

- Enterokok ve Streptokok endokarditinde kombinasyon tedavisi daha etkin
- Ancak Doğal kapak endokarditi tedavisinde kombinasyonun ek bir faydası yokken, Protez kapak da ek faydası var

61 PVE (29 *S. aureus* ve 32 KNS): Kombinasyon tedavisi alanlarda kültür negatifleşmesi monoterapi alanlardan 5.9 kat daha fazla (aOR 5.9 CI 1.3 -- 27.5; p < 0.001).

TMP/SMX Kombinasyonları

Stafilokok Tedavisinde

Daptomisin

+

TMP/SMX/Cefepim/Nafsillin/Linezolid



TMP/SMX kombinasyonu en hızlı bakterisidal

Dumitrescu O, et al. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1515-19

**4 DNS izolatına in vitro Dapt+TMP/SMX 14 gün uygulandı
Koloni sayısını Daptomisin monoterapisinden çok daha fazla
azalttı**

Fosfomisin Kombinasyonları

- Fosfomisin in enterokoklara karşı intrinsek aktivitesi var
 - Özellikle “dirençli enterokoklara” kombinasyon halinde etkilidir
- 3 VRE izolatu ile PK/PD modelinde 72 saat fosfomycin yalnız veya daptomisinli kombinasyon uygulandı
 - 8 mg/kg/gün veya 12 mg/kg/gün
 - Kombinasyon ile DNS enterokoklara daha fazla etkili ve Daptomisin duyarlı enterokoklara karşı da “kalıcı” öldürme tespit edildi

Tedavisi Zor Gram Pozitif İnfeksiyon Tedavisinde Daptomisin

- Bakteremi, İnfektif Endokardit, Osteomyelit gibi zor olgularda Daptomisin optimal dozu kesin değil
- Ancak yüksek doz (8–10 mg/kg) güvenli ve tolere edilebilir olarak bildirilmekte
- Kombinasyon ile etkinliği arttırılabilir

Kombinasyonlar:

1. Komplike veya persistan MRSA bakteremileri veya MRSA doğal kapak İE nde ≥ 10 mg/kg dozda hücre duvarına yönelik kombinasyonlar ile (ör.nafcillin/cloxacillin veya fosfomycin) veya SXT;
2. MRSA yabancı cisim infeksiyonlarında rifampisin ile kombinasyon
3. KNS a bağlı yabancı cisim infeksiyonlarında rifampisin ile kombinasyon
4. Komplike enterokok bakteremilerinde ve İE de ampisillin veya fosfomisinle kombinasyon

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

Catherine Liu,¹ Arnold Bayer,^{3,5} Sara E. Cosgrove,⁶ Robert S. Daum,⁷ Scott K. Fridkin,⁸ Rachel J. Gorwitz,⁹ Sheldon L. Kaplan,¹⁰ Adolf W. Karchmer,¹¹ Donald P. Levine,¹² Barbara E. Murray,¹⁴ Michael J. Rybak,^{12,13} David A. Talan,^{4,5} and Henry F. Chambers^{1,2}

¹Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California-San Francisco, San Francisco, California; ²Division of Infectious Diseases, San Francisco General Hospital, San Francisco, CA; ³Division of Infectious Diseases, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA; ⁴Divisions of Emergency Medicine and Infectious Diseases, Olive View-UCLA Medical Center, Sylmar, CA; ⁵Department of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles; ⁶Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland; ⁷Department of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, University of Chicago, Chicago, Illinois; ⁸Division of Healthcare Quality Promotion, Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ⁹Department of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ¹⁰Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ¹¹Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Wayne State University, Detroit Receiving Hospital and University Health Center, Detroit, Michigan; ¹²Department of Pharmacy Practice, Wayne State University, Detroit, Michigan; and ¹³Division of Infectious Diseases and Center for the Study of Emerging and Re-emerging Pathogens, University of Texas Medical School, Houston, Texas

Evidence-based guidelines for the management of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections were prepared by an Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). The guidelines are intended for use by health care providers who care for adult and pediatric patients with MRSA infections. The guidelines discuss the management of a variety of clinical syndromes associated with MRSA disease, including skin and soft tissue infections (SSTI), bacteremia and endocarditis, pneumonia, bone and joint infections, and central nervous system (CNS) infections. Recommendations are provided regarding vancomycin dosing and monitoring, management of infections due to MRSA strains with reduced susceptibility to vancomycin, and vancomycin treatment failures.

Table 3. Recommendations for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Manifestation	Treatment	Adult dose	Pediatric dose	Class*	Comment
Skin and soft-tissue infection (SSTI)					
Abscess, furuncles, carbuncles	Incision and drainage			All	For simple abscesses or boils, incision and drainage is likely adequate. Please refer to Table 2 for conditions in which antimicrobial therapy is recommended after incision and drainage of an abscess due to CA-MRSA.
Purulent cellulitis (defined as cellulitis associated with purulent drainage or exudate in the absence of a drainable abscess)	Clindamycin	300–450 mg PO TID	10–13 mg/kg/dose PO every 6–8 h, not to exceed 40 mg/kg/day	All	<i>Clostridium difficile</i> -associated disease may occur more frequently, compared with other oral agents.
	TMP-SMX	1–2 DS tab PO BID	Trimethoprim 4–6 mg/kg/dose, sulfamethoxazole 20–30 mg/kg/dose PO every 12 h	All	TMP-SMX is pregnancy category C/D and not recommended for women in the third trimester of pregnancy and for children <2 months of age.
	Doxycycline	100 mg PO BID	≤45kg: 2 mg/kg/dose PO every 12 h >45kg: adult dose	All	Tetracyclines are not recommended for children under 8 years of age and are pregnancy category D.
	Minocycline	200 mg × 1, then 100 mg PO BID	4 mg/kg PO × 1, then 2 mg/kg/dose PO every 12 h	All	
	Linezolid	600 mg PO BID	10 mg/kg/dose PO every 8 h, not to exceed 600 mg/dose	All	More expensive compared with other alternatives
Nonpurulent cellulitis (defined as cellulitis with no purulent drainage or exudate and no associated abscess)	β-lactam (eg, cephalexin and dicloxacillin)	500 mg PO QID	Please refer to Red Book	All	Empirical therapy for β-hemolytic streptococci is recommended (All). Empirical coverage for CA-MRSA is recommended in patients who do not respond to β-lactam therapy and may be considered in those with systemic toxicity.
	Clindamycin	300–450 mg PO TID	10–13 mg/kg/dose PO every 6–8 h, not to exceed 40 mg/kg/day	All	Provide coverage for both β-hemolytic streptococci and CA-MRSA
	β-lactam (eg, amoxicillin) and/or TMP-SMX or a tetracycline	Amoxicillin: 500 PO mg TID See above for TMP-SMX and tetracycline dosing	Please refer to Red Book See above for TMP-SMX and tetracycline dosing	All	Provide coverage for both β-hemolytic streptococci and CA-MRSA
	Linezolid	600 mg PO BID	10 mg/kg/dose PO every 8 h, not to exceed 600 mg/dose	All	

Table 3. (Continued)

Manifestation	Treatment	Adult dose	Pediatric dose	Class ^a	Comment
					Provide coverage for both B-hemolytic streptococci and CA-MRSA
Complicated SSTI	Vancomycin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 6 h	A/All	
	Linezolid	600 mg PO/IV BID	10 mg/kg/dose PO/IV every 8 h, not to exceed 600 mg/dose	A/All	For children ≥12 years of age, 600 mg PO/IV BID. Pregnancy category C
	Deptomycin	4 mg/kg/dose IV QD	Ongoing study	A/ND	The doses under study in children are 5 mg/kg (ages 12–17 years), 7 mg/kg (ages 7–11 years), 9 mg/kg (ages 2–6 years) (Clinicaltrials.gov NCT 00711802). Pregnancy category B.
	Telavancin	10 mg/kg/dose IV QD	ND	A/ND	Pregnancy category C
	Clindamycin	600 mg PO/IV TID	10–13 mg/kg/dose PO/IV every 6–8 h, not to exceed 40 mg/kg/day	All/All	Pregnancy category B
Bacteremia and infective endocarditis					
Bacteremia	Vancomycin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 6 h	All	The addition of gentamicin (All) or rifampin (All) to vancomycin is not routinely recommended.
	Deptomycin	6 mg/kg/dose IV QD	6–10 mg/kg/dose IV QD	A/CI/II	For adult patients, some experts recommend higher dosages of 8–10 mg/kg/dose IV QD (BIII). Pregnancy category B.
Infective endocarditis, native valve	Same as for bacteremia				
Infective endocarditis, prosthetic valve	Vancomycin and gentamicin and rifampin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 6 h	BIII	
		1 mg/kg/dose IV every 8 h	1 mg/kg/dose IV every 8 h		
		300 mg PO/IV every 8 h	5 mg/kg/dose PO/IV every 8 h		
Persistent bacteremia	Please see text				
Pneumonia	Vancomycin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 6 h	All	
	Linezolid	600 mg PO/IV BID	10 mg/kg/dose PO/IV every 8 h, not to exceed 600 mg/dose	All	For children ≥12 years, 600 mg PO/IV BID. Pregnancy category C.
	Clindamycin	600 mg PO/IV TID	10–13 mg/kg/dose PO/IV every 6–8 h, not to exceed 40 mg/kg/day	BIII/All	Pregnancy category B.

+ Gentamisin veyá Rifampin?

+ Gentamisin ve Rifampin

Table 3. (Continued)

Manifestation	Treatment	Adult dose	Pediatric dose	Class ^a
Bone and joint infections				
Osteomyelitis	Vancomycin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 6 h	BII/AII
	Daptomycin	6 mg/kg/day IV QD	6–10 mg/kg/day IV QD	BII/CIII
	Linezolid	600 mg PO/IV BID	10 mg/kg/dose PO/IV every 8 h, not to exceed 600 mg/dose	BII/CIII
	Clindamycin	600 mg PO/IV TID	10–13 mg/kg/dose PO/IV every 6–8 h, not to exceed 40 mg/kg/day	BII/AII
	TMP-SMX and rifampin	3.5–4.0 mg/kg/dose PO/IV every 8–12 h	ND	BII/ND
		600 mg PO QD		
Septic arthritis	Vancomycin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 6 h	BII/AII
	Daptomycin	6 mg/kg/day IV QD	6–10 mg/kg/dose IV QD	BII/CIII
	Linezolid	600 mg PO/IV BID	10 mg/kg/dose PO/IV every 8 h, not to exceed 600 mg/dose	BII/CIII
	Clindamycin	600 mg PO/IV TID	10–13 mg/kg/dose PO/IV every 6–8 h, not to exceed 40 mg/kg/day	BII/AII
	TMP-SMX	3.5–4.0 mg/kg/dose PO/IV every 8–12 h	ND	BII/ND
Prosthetic joint, spinal implant infections	Please see text			

+ Rifampin?

Surgical debridement and drainage of associated soft-tissue abscesses is the mainstay of therapy. (AII). Some experts recommend the addition of rifampin 600 mg QD or 300–450 mg BID to the chosen antibiotic (BIII). For children ≥12 years of age, linezolid 600 mg PO/IV BID should be used. A single-strength and DS tablet of TMP-SMX contains 80 mg and 160 mg of TMP, respectively. For an 80-kg adult, 2 DS tablets achieves a dose of 4 mg/kg.

Drainage or debridement of the joint space should always be performed (AII).

Table 3. (Continued)

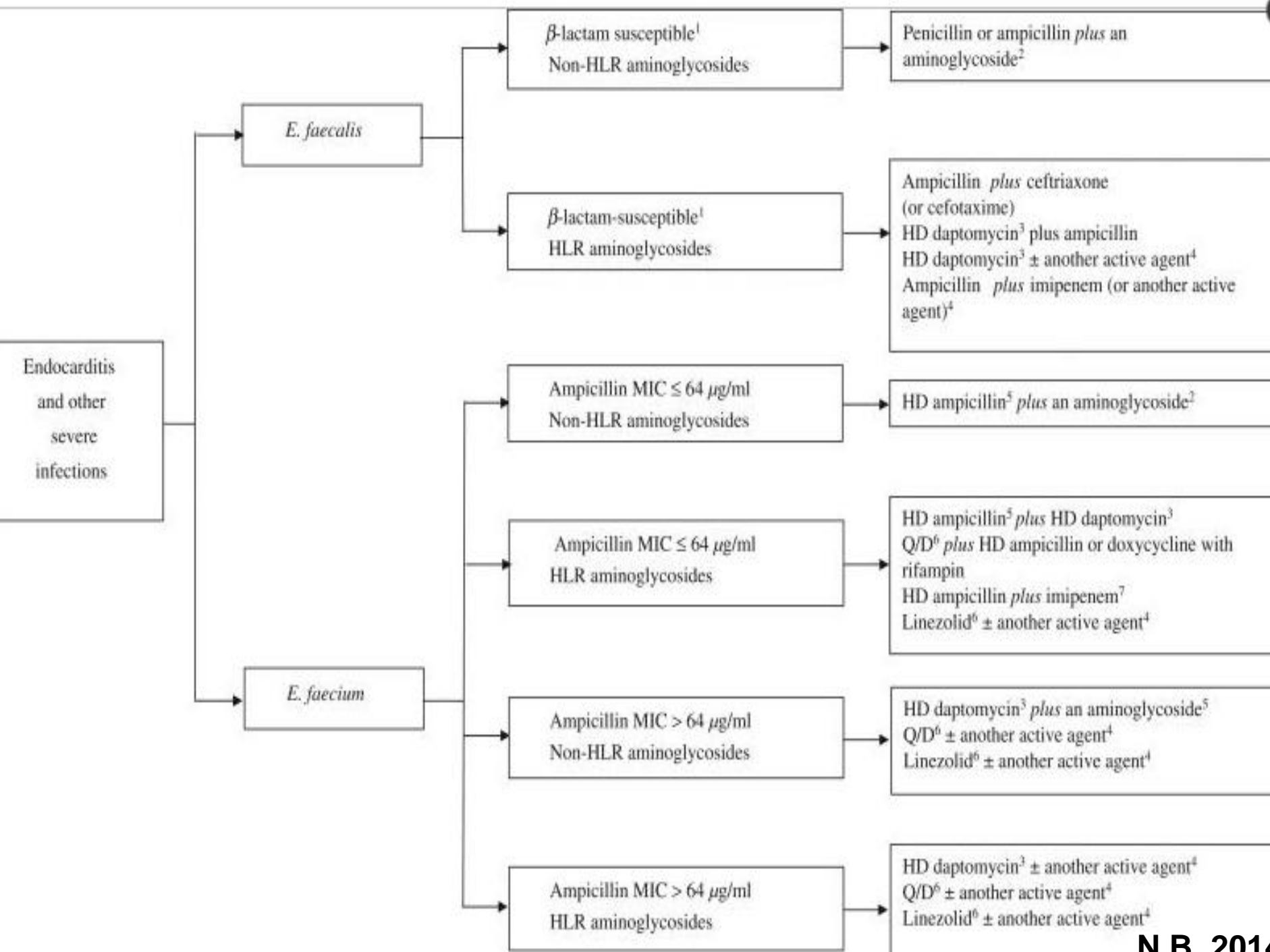
Manifestation	Treatment	Adult dose	Pediatric dose	Class ^a	Comment
Meningitis	Vancomycin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 8 h	BII	Some experts recommend the addition of rifampin 600 mg QD or 300–450 mg BID to vancomycin for adult patients (BIII). For children ≥ 12 years of age, linezolid 600 mg BID.
	Linezolid	600 mg PO/IV BID	10 mg/kg/dose PO/IV every 8 h, not to exceed 600 mg/dose	BII	+ Rifampin?
	TMP-SMX	5 mg/kg/dose PO/IV every 8–12 h	ND	CII/ND	
Brain abscess, subdural empyema, spinal epidural abscess	Vancomycin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 8 h	BII	Some experts recommend the addition of rifampin 600 mg QD or 300–450 mg BID to vancomycin for adult patients (BIII). For children ≥ 12 years of age, linezolid 600 mg BID.
	Linezolid	600 mg PO/IV BID	10 mg/kg/dose PO/IV every 8 h, not to exceed 600 mg/dose	BII	+ Rifampin?
	TMP-SMX	5 mg/kg/dose PO/IV every 8–12 h	ND	CII/ND	
Septic thrombosis of cavernous or dural venous sinus	Vancomycin	15–20 mg/kg/dose IV every 8–12 h	15 mg/kg/dose IV every 8 h	BII	Some experts recommend the addition of rifampin 600 mg QD or 300–450 mg BID to vancomycin for adult patients (BIII). For children ≥ 12 years of age, linezolid 600 mg BID.
	Linezolid	600 mg PO/IV BID	10 mg/kg/dose PO/IV every 8 h, not to exceed 600 mg/dose	BII	+ Rifampin?
	TMP-SMX	5 mg/kg/dose PO/IV every 8–12 h	ND	CII/ND	

NOTE. BID, twice daily; CA-MRSA, community-associated MRSA; DS, double strength; IV, intravenous; ND, no data; PO, oral; QD, every day; TID, 3 times per day; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

^a Classification of the strength of recommendation and quality of evidence applies to adult and pediatric patients unless otherwise specified. A backslash (/) followed by the recommendation strength and evidence grade will denote any differences in pediatric classification.

Table 3. Clinical practice guideline-recommended combination therapies after isolate identification and susceptibility testing.

Infection type	Pathogen	Combination therapy	Recommendation grade	Ref.
Bacterial meningitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin MIC \geq 2 μ g/ml or ceftriaxone MIC \geq 1 μ g/ml)	→ Vancomycin + third-generation cephalosporin	III A	[115]
Necrotizing fasciitis and/ or streptococcal shock syndrome Osteomyelitis or device-related osteoarticular infections Native valve endocarditis*	MRSA	→ Vancomycin + rifampin	III A	[97]
	Group A Streptococcus	→ Penicillin + clindamycin	II A	
	MRSA	→ Vancomycin, daptomycin, linezolid, TMP-SMX or clindamycin +/- rifampin (after clearance of bacteremia; IIB)	III B	
Prosthetic valve endocarditis*	Viridans group streptococci and <i>Streptococcus bovis</i>	→ Penicillin or ceftriaxone + gentamicin	IB	[20]
	MSSA/MSSE	→ Nafcillin or oxacillin + rifampin + gentamicin	IA	
	MRSA/MRSE	→ Vancomycin + rifampin + gentamicin	IB	



Endocarditis
and other
severe
infections

E. faecalis

β -lactam susceptible¹
Non-HLR aminoglycosides

Penicillin or ampicillin *plus* an
aminoglycoside²

β -lactam-susceptible¹
HLR aminoglycosides

Ampicillin *plus* ceftriaxone
(or cefotaxime)
HD daptomycin³ *plus* ampicillin
HD daptomycin³ \pm another active agent⁴
Ampicillin *plus* imipenem (or another active
agent)⁴

Ampicillin MIC \leq 64 μ g/ml
Non-HLR aminoglycosides

HD ampicillin⁵ *plus* an aminoglycoside²

Ampicillin MIC \leq 64 μ g/ml
HLR aminoglycosides

HD ampicillin⁵ *plus* HD daptomycin³
Q/D⁶ *plus* HD ampicillin or doxycycline with
rifampin
HD ampicillin *plus* imipenem⁷
Linezolid⁶ \pm another active agent⁴

E. faecium

Ampicillin MIC $>$ 64 μ g/ml
Non-HLR aminoglycosides

HD daptomycin³ *plus* an aminoglycoside⁵
Q/D⁶ \pm another active agent⁴
Linezolid⁶ \pm another active agent⁴

Ampicillin MIC $>$ 64 μ g/ml
HLR aminoglycosides

HD daptomycin³ \pm another active agent⁴
Q/D⁶ \pm another active agent⁴
Linezolid⁶ \pm another active agent⁴

N.B. 2014

Kombinasyon Dezavantajları

- Artan ilaç toksisitesi
- İlaç-ilaç etkileşimleri
- Artan ilaç maliyeti
- Clostridium difficile riskinde artış
- Antagonizma

Sonuç

- **MRSA ve VRE gibi MDR gram-pozitif patojenler halen önemli bir problem**
- **Mevcut antimikrobiyal ajanların gram-pozitif patojenlere duyarlı ve etkin olmaya devam edebilmesi için optimal PK/PD gerekli**
- **Başta oral preparatlar olmak üzere yeni gram pozitif ajanlara ihtiyaç var**
- **Tedaviye kombinasyon ile başlayıp ardından de-escalation ile devam etmek tedavi cevabını arttırıp direnç gelişimini azaltabilir...**

Teşekkürler...



Stryjewski M, et al. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1601-1607.

Stryjewski M, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(3):862-867.

FAST ve FAST 2

- **Komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonları tedavisinde**
- **Telavancin ve standart tedavi karşılaştırması**
- **Randomize, çift kör**

Table 4 Clinical Responses at the Test-of-Cure Follow-up Visit

	FAST		FAST 2	
	Telavancin (%)	Standard Treatment (%)	Telavancin (%)	Standard Treatment (%)
<i>All Patients Treated</i>				
Cure	66/84 (79)	66/83 (80)	82/100 (82)	81/95 (85)
Failure	6/84 (7)	3/83 (4)	3/100 (3)	6/95 (6)
Indeterminate	12/84 (12)	14/83 (17)	15/100 (15)	8/95 (8)
Clinically evaluable with cure	66/72 (92)	66/69 (96)	74/77 (96)	72/77 (94)
<i>Microbiologically Evaluable</i>				
Cure	52/56 (93)	53/56 (95)	62/64 (97)	53/57 (93)
<i>Staphylococcus aureus</i> cure	40/50 (80)	40/52 (77)	48/50 (96)	37/41 (90)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> cure	18/22 (82)	18/26 (69)	25/26 (96)	17/19 (90)

ATLAS 1 and 2

Komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyon tedavisi (Gram(+)) düşünülen veya kanıtlı) Randomize,çift kör,aktif kontrollü, Faz 3

- Telavancin 10 mg/kg
- Vankomicin

Table 5 Patients Achieving Cure at the Test-of-Cure Visit In a Pooled Analysis of ATLAS 1 and ATLAS 2

Population	Telavancin Treatment (%)	Vancomycin Treatment (%)
<i>Study 0017 (ATLAS 1)</i>		
Clinically evaluable	304/346 (87.9)	302/349 (86.5)
All patients treated	323/426 (75.8)	321/429 (74.5)
<i>Study 0018 (ATLAS 2)</i>		
Clinically evaluable	354/399 (88.7)	346/395 (87.6)
All patients treated	387/502 (77.1)	376/510 (73.7)
<i>Pooled Studies</i>		
Clinically evaluable	658/745 (88.3)	648/744 (87.1)
All patients treated	710/928 (76.5)	697/939 (74.2)

Yan Etkiler

Telavancin

%22

Tat alma bozukluđu

%26

Bulantı

%13

Kusma

%6

Kaşıntı

%2

İnfüzyon ilişkili bulgu

Vancomycin

%6

%14

%7

%12

%6

Ceftaroline

Klinik Çalışmalar

- **Akut Bakteriyal Cilt ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları**
 - Vankomisin ile non-inferioriti çalışması
- **Toplum Kaynaklı Bakteriyal Pnömoni**
 - Ceftriaxone ile non-inferioriti çalışması

Ceftaroline

Akut Bakteriyal Cilt ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları

- 2 RCT, çift kör
- 1378 hasta (yaş \geq 18)

Ceftaroline
600 mg q12h

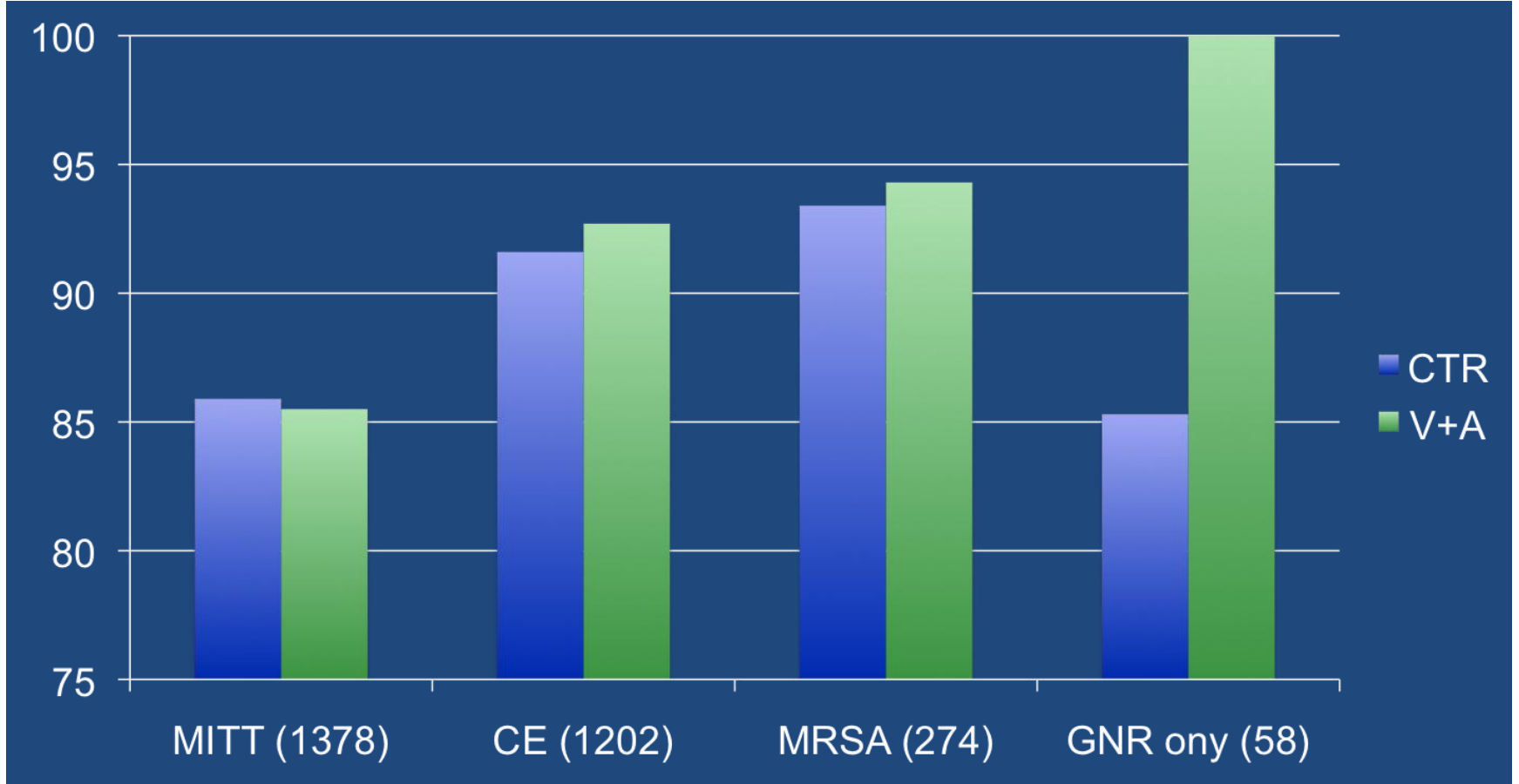
5-14 gün

**Vancomycin
+aztreonam**
1g q12h

- **Selulit: %38,**
- **Apse: %34,**
- **Yara: %13**
- **S. aureus: %68 (%37 si MRSA)**
- **Gram-negatifler:%13**

Akut Bakteriyal Cilt ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları Cevap Oranları

95% CI = -31.6 to -1.2



Ceftaroline

Toplum Kaynaklı Pnömoni

- Çift kör RCT
- 1228 hasta ≥ 18 yaş

**Ceftaroline 600
mg q12h**

**Ceftriaxone 1g
q24h**

o Etken izolasyonu: %27.1

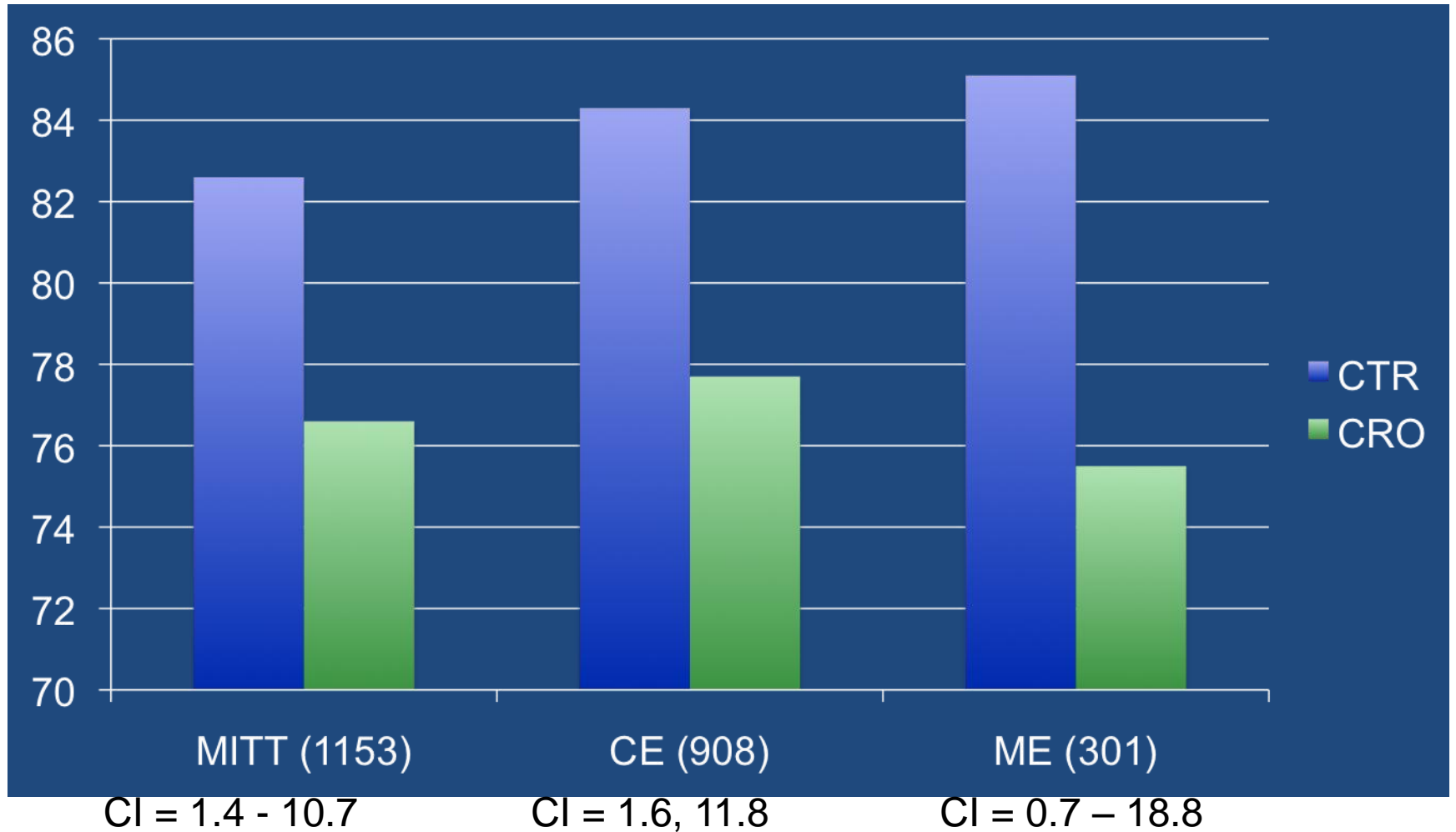
***S. pneumoniae* : %42**

***Hemophilus* sp: %23.4**

***S. aureus* : %16.5 (53 MSSA, 2 MRSA)**

TKP

Tedaviye Cevap Oranları



TKP Tedavi Oranları

S. pneumoniae

	Tüm izolatlar	MDR
CTR	59/69 (86%)	4/4 (100%)
CRO	48/70 (69%)	2/9 (22%)

Ceftaroline pharmacodynamic activity versus community-associated and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, heteroresistant vancomycin-intermediate *S. aureus*, vancomycin-intermediate *S. aureus* and vancomycin-resistant *S. aureus* using an *in vitro* model

George G. Zhanel^{1-3*}, Emma Rossnagel¹, Kim Nichol^{1,2}, Lauren Cox¹, James A. Karlowsky^{1,2}, Sheryl Zelenitsky⁴,

Table 1. Susceptibility profiles of 10 *S. aureus* strains to ceftaroline and comparator agents

Strain	MIC (mg/L)						
	ceftaroline	ceftriaxone	ceftobiprole	daptomycin	linezolid	tigecycline	vancomycin
MSSA 89608	0.12	4	0.25	0.12	2	0.25	1
MSSA 89637	0.12	2	0.25	0.12	1	0.12	1
CA-MRSA 83771	0.5	128	1	0.25	2	0.25	1
HA-MRSA 84495	0.5	64	1	0.12	2	0.25	1
hVISA 86775	0.5	128	1	0.25	2	0.5	1
VISA NRS18	1	32	2	0.5	2	0.25	4
VISA NRS21	0.5	128	1	0.5	1	0.06	2
VISA NRS4	1	128	1	0.5	1	0.25	4
VRSA VRS1	1	128	2	0.25	2	0.5	64
VRSA VRS3a	0.5	128	1	0.12	2	0.12	64



Antimicrobial Susceptibility Testing

Spectrum and potency of ceftaroline tested against leading pathogens causing community-acquired respiratory tract infections in Europe (2010)[☆]**Table 1**

Summary of ceftaroline activity tested against contemporary (2010) European CARTI pathogens.

Organism/phenotype (no. tested)	No. of organisms (cumulative %) inhibited at ceftaroline MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) of							MIC ₅₀	MIC ₉₀
	≤ 0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5		
<i>S. pneumoniae</i> (799)	520 (65.1)	62 (72.8)	36 (77.3)	38 (82.1)	119 (97.0)	23 (99.9)	1 (100.0)	≤ 0.008	0.12
Penicillin-susceptible (563) ^a	517 (91.8)	41 (99.1)	5 (100.0)					≤ 0.008	≤ 0.008
Penicillin-intermediate (106) ^a	3 (2.8)	21 (22.6)	31 (51.9)	32 (82.1)	19 (100.0)			0.03	0.12
Penicillin-resistant (130) ^a				6 (4.6)	100 (81.5)	23 (99.2)	1 (100.0)	0.12	0.25
<i>H. influenzae</i> (515)	383 (74.4)	84 (90.7)	36 (97.7)	7 (99.0)	4 (99.8)	0 (99.8)	1 (100.0)	≤ 0.008	0.015
β -Lactamase-negative (449)	367 (81.7)	61 (95.3)	19 (99.6)	1 (99.8)	1 (100.0)			≤ 0.008	0.015
β -Lactamase-positive (66)	16 (24.2)	23 (59.1)	17 (84.8)	6 (93.9)	3 (98.5)	0 (98.5)	1 (100.0)	0.015	0.06
<i>M. catarrhalis</i> (205)	12 (5.9)	12 (11.7)	66 (43.9)	62 (74.1)	40 (93.7)	11 (99.0)	2 (100.0)	0.06	0.12

^a Criteria for susceptible/intermediate/resistant were according to CLSI (2013) oral penicillin V breakpoints (MIC, $\leq 0.06/0.12-1/\geq 2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively).

Ceftaroline Yan Etki

Table 3. Treatment-emergent Adverse Events in Phase 3 Trials

Variable	Percentage of subjects with adverse event, by trial			
	CANVAS		FOCUS	
Adverse event	Ceftaroline	Vancomycin-aztreonam	Ceftaroline	Ceftriaxone
Nausea	5.9	5.1	2.3	2.3
Headache	5.2	4.5	3.4	1.5
Diarrhea	4.9	3.8	4.2	2.6
Rash	3.2	2.5
Any	44.7	47.5	47.0	45.7
Discontinuation due to adverse event	3.0	4.8	4.4	4.1

Ceftaroline

- Ceftaroline is an anti-MRSA cephalosporin that was approved
- by the FDA in 2010 for the treatment of community-acquired
- bacterial pneumonia (CAP) and acute bacterial
- skin and soft structure infections (ABSSSI). Ceftaroline works
- similar to other cephalosporins by binding to penicillin-binding
- proteins (PBPs) inhibiting their ability to function
- as transpeptidases in cell wall synthesis. However, it is unique
- for its affinity for PBP2a and PBP2x providing activity against
- MRSA and MDR *S. pneumoniae* including ceftriaxone-resistant
- strains [51].

Telavancin

- Telavancin is a lipoglycopeptide approved by the FDA in 2009 for the treatment of cSSSIs. Its bactericidal activity against gram-positive organisms is concentration dependent via interference with polymerization and cross-linking of peptidoglycan in replicating bacteria. In a susceptibility evaluation against 24,017 gram-positive isolates, telavancin displayed high activity against all organisms including vancomycin non-susceptible *E. faecalis* and *E. faecium* [55]. Not only does telavancin retain activity against some VRE isolates (those with vanB phenotype), data also exists supporting it as an option for *S. aureus* isolates with reduced vancomycin susceptibility [56]. Of 33 VISA isolates, telavancin was active against > 90%. Though there is minimal clinical data to support telavancin against infections caused by MDR isolates, it could be a potential treatment option when the standard of care agent, vancomycin, is unable to be utilized [57].

Klinik Yansımalar

IDSA On the clinical side, vancomycin and daptomycin have been combined with rifampin or gentamicin for the treatment of implantable hardware infections [18,64-66]. In fact, Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines for devicerelated osteoarticular infections and infective endocarditis of prosthetic valve due to MRSA recommended combining rifampin to parenteral therapy (Evidence grade IIIB) [18]. Only one randomized trial of stable orthopedic device infections has demonstrated evidence of an improved cure rate with adjuvant rifampin [67]. In that study, patients with device-related infection (26 with methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), 2 with methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and 5 with methicillin susceptible *S. epidermidis*) were treated with 2 weeks of intravenous flucloxacillin (26 patients) or vancomycin (7 patients) plus rifampin or placebo. All 18 patients in the rifampin arm experienced clinical cure, compared with 58.3% of patients in the placebo arm (18 of 18 (100%) vs 7 of 12 patients (58.3%); $p = 0.02$)

Daptomisin

Konsantrasyona bağımlı etki

- Etkinlik C_{maks} veya konsantrasyon/zaman ilişkili
- Post antibiyotik etkili (stafilokoklara karşı 1.1-6.2 saat)
- *S. aureus'a* karşı
 - Daptomisin+aminoglikozid kombinasyonu sinerjik, additif etkili
 - Daptomisin+rifampisin additif etkili

Ceftobiprole ve Gram(+) Koklar In vitro Aktivite



Table 1 *In vitro* antimicrobial activity of ceftobiprole and reference antibiotics against gram-positive cocci

<i>Staphylococcus aureus</i>	MIC ₉₀ (mg/L)						
	Ceftobiprole	Cefotaxime	Cefepime	Meropenem	Ciprofloxacin	Vancomycin	
MSSA	0.5–1	4	8	0.12	1	2	
MRSA	2–4	>64	>32	>32	>8	2	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	MIC ₉₀ (mg/L)						
	Ceftobiprole	Penicillin G	Cefotaxime	Cefepime	Meropenem	Ciprofloxacin	Vancomycin
Penicillin susceptible	0.03	≤0.06	0.06	0.06	0.03	2	1
Penicillin resistant	0.5–2	16	4	4	2	2	0.5
<i>Enterococcus</i>	MIC ₉₀ (mg/L)						
	Ceftobiprole	Ampicillin	Cefotaxime	Cefepime	Meropenem	Ciprofloxacin	Vancomycin
<i>E. faecalis</i>	2–4	>4	>32	>32	32	>8	>32
<i>E. faecium</i>	8 to >32	8 to >32	>32	>32	>32	>8	>32

Telavancin In Vitro Etkinlik

Table 1. Comparative in vitro Minimum Inhibitory Concentrations (MICs) of Telavancin, Vancomycin, Linezolid, and Daptomycin for Gram-Positive Organisms

Organism (no of isolates tested)	MIC ₉₀ , µg/mL			
	Telavancin	Vancomycin	Linezolid	Daptomycin
<i>Staphylococcus aureus</i>				
MSSA (1217)	0.5	1	2	0.5
MRSA (1082)	0.25	1	2	0.5
VISA (23)	1	8	2	4
DNSSA (7)	0.5	2	2	4
Coagulase-negative staphylococci				
Methicillin susceptible (100)	0.5	2	1	1
Methicillin resistant (272)	0.5	2	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i> : vancomycin susceptible (429)	1	2	2	1
<i>Enterococcus faecium</i> : vancomycin susceptible (92)	0.25	1	2	4
Van A (223)	8	512	2	4
Van B (17)	2	512	2	4
<i>Streptococcus pyogenes</i> (68)	0.06	0.5	1	0.06
<i>Streptococcus agalactiae</i> (45)	0.06	0.5	1	0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (204)	0.03	0.5	1	-
<i>Actinomyces israelii</i> (13)	0.25	1	16	4
<i>Clostridium difficile</i> (14)	0.25	1	8	2
<i>Clostridium perfringens</i> (12)	0.125	0.5	2	1
<i>Clostridium ramosum</i> (16)	1	4	8	32
<i>Peptococcus anaerobius</i> (10)	0.25	0.5	8	0.5

NOTE. DNSSA, daptomycin-nonsusceptible *S. aureus*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *S. aureus*; VISA, vancomycin-intermediate *S. aureus*. *S. aureus* breakpoints were for 1 µg/mL for telavancin (proposed), 2 µg/mL for vancomycin, 4 µg/mL for linezolid, and 1 µg/mL for daptomycin [9–11].

Table 1. Systemic Antibacterial Drug Approvals Since 1998^a

Antibacterial	Year Approved	Novel Mechanism?
Rifapentine ^b	1998	No
Quinupristin/dalfopristin ^c	1999	No
Moxifloxacin	1999	No
Gatifloxacin ^d	1999	No
Linezolid	2000	Yes
Cefditoren pivoxil	2001	No
Ertapenem	2001	No
Gemifloxacin ^d	2003	No
Daptomycin	2003	Yes
Telithromycin ^d	2004	No
Tigecycline ^e	2005	Yes
Doripenem	2007	No
Telavancin	2009	Yes
Ceftaroline fosamil	2010	No

Daptomisin

- **Enterokoklara karşı**
 - Rifampisin+oksasilin ya da fosfomisin sinerjik etkili
- **MRSA'ya karşı**
 - Oksasilin/tikarsilin-klavulanik asit/ampisilin-sulbaktam/piperasilin-tazobaktam kombinasyonu sinerjik etkili

Daptomisinin PBP-2 gibi prekürsörleri değiştirmesi ya da metisilin direnci için etkili faktörlerin fonksiyonlarını etkileme