

A black and white microscopic image showing numerous spherical bacteria (pneumococci) arranged in various patterns, including chains and pairs. The bacteria are light-colored against a darker background.

Pnömonokok İnfeksiyonlarında Tedavi

Dr. A. Atahan Çağatay
İstanbul Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

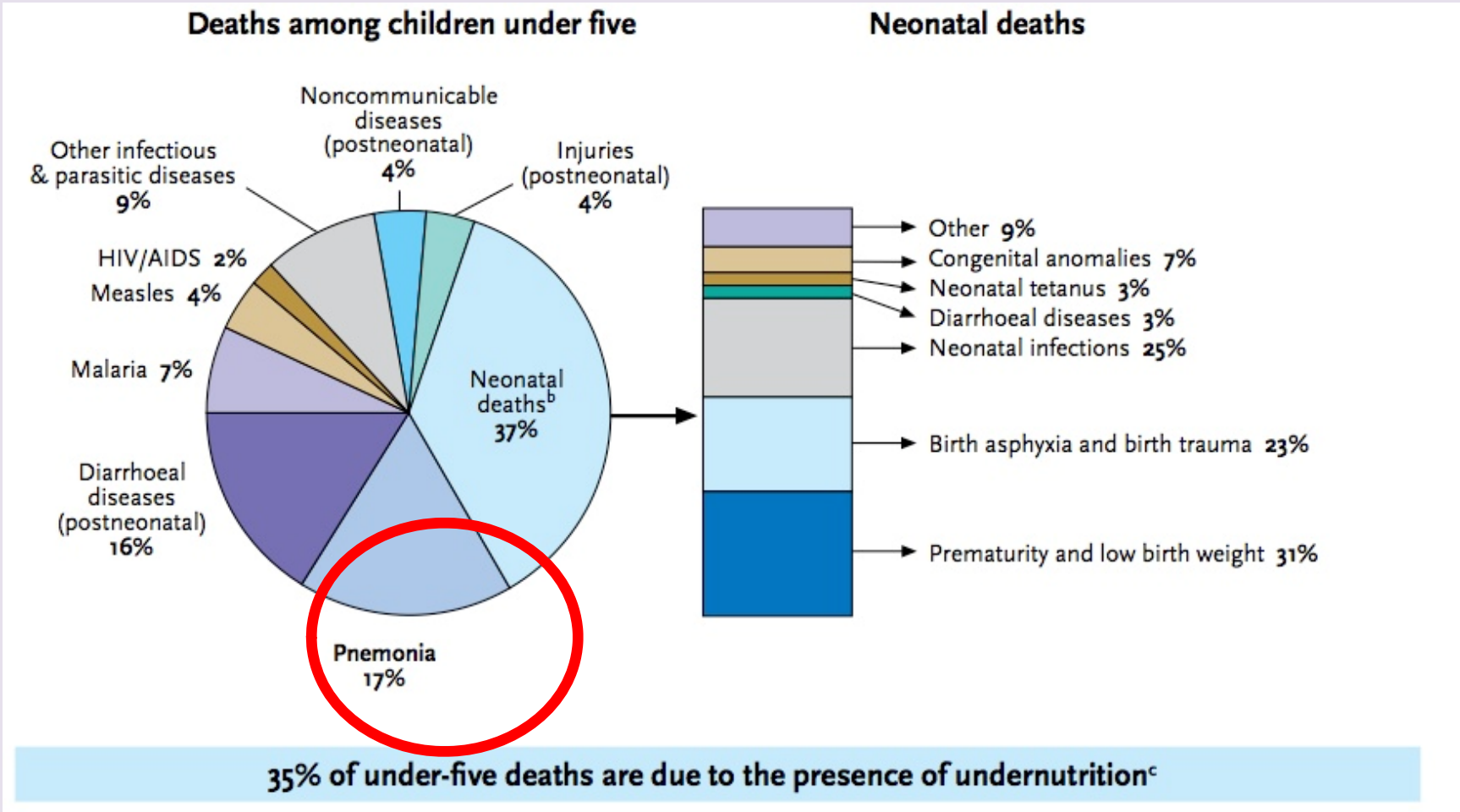
Konuřma Taslađı

- ✓ Giriř
- ✓ Pnömokok İnfeksiyonları
- ✓ Patogenez
- ✓ Pnömokoklarda Direnç Sorunu
- ✓ Pnömokoklarda Duyarlık Değerleri
- ✓ Epidemiyolojik Veriler
- ✓ Tedavi Yaklaşımı

Pnömonokok İnfeksiyonları: Önemli Bir Sağlık Sorunu

Önemli bir infeksiyon etkenidir.

- Asemptomatik kolonizasyon
- Sık infeksiyonlar (otitis media)
- Hayatı tehdit eden infeksiyonlar (Sepsis, menenjit)
- **Yeni antibiyotiklere rağmen önemli bir sağlık sorunu olarak devam etmektedir.**



Bugün 5 yaşın altındaki çocuklarda birinci ölüm nedenidir.

***Streptococcus pneumoniae*'nin Neden Olduğu Hastalıklar**

PNÖMOKOKSİK İNFEKSİYONLAR

Non-invazif Hastalıklar

- Sinuzit (sinüsler)
- Otitis media (orta kulak)
- Pnömoni (AC)

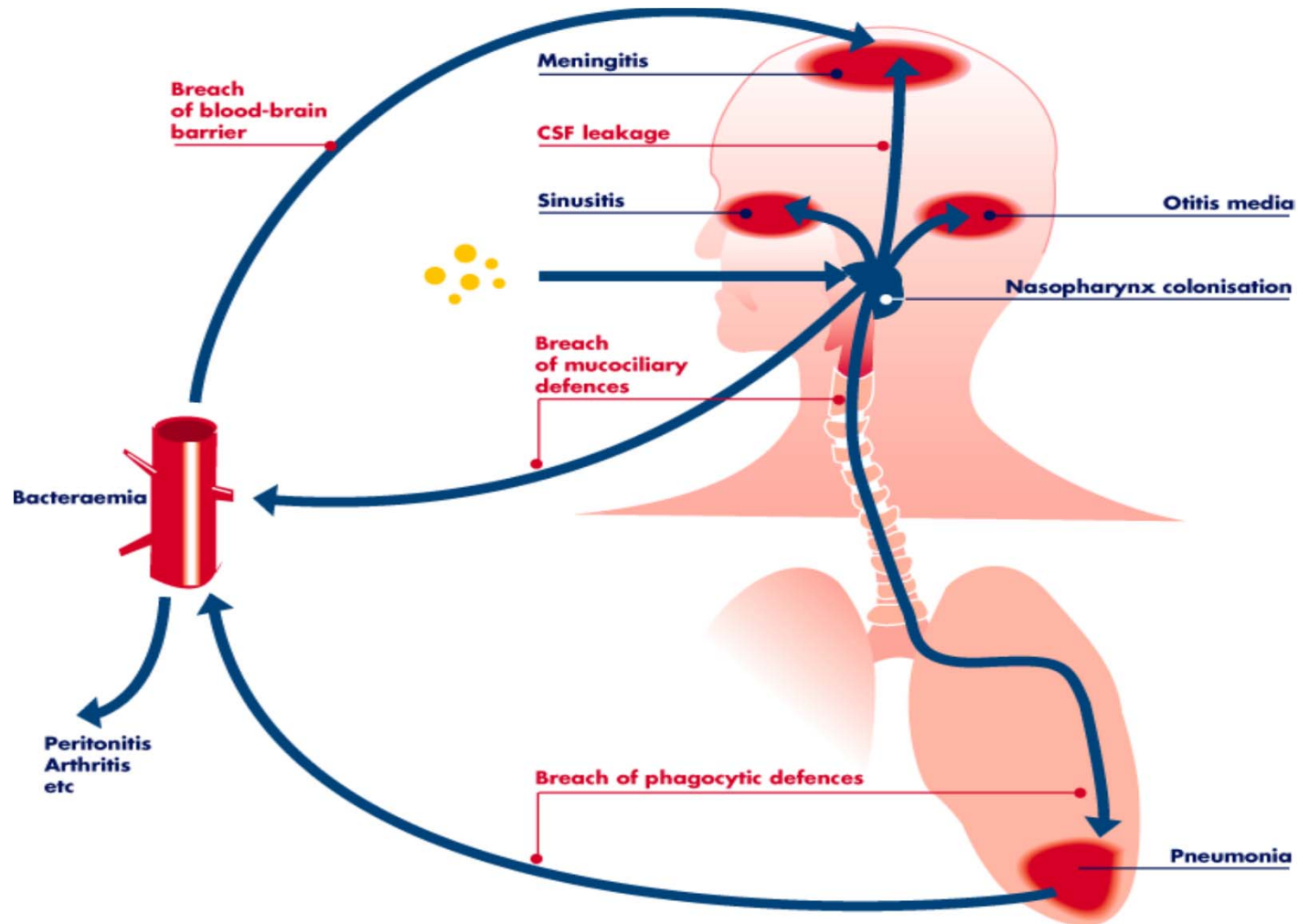
İnvazif Hastalıklar

- Bakteriyemi (Kan)
- Menenjit (SSS)
- Endokardit (Kalp)
- Peritonit (Karın boşluğu)
- Septik artrits (kemik ve eklemler)
- Diğerleri (apandisit, salfenks, yumuşak doku inf)

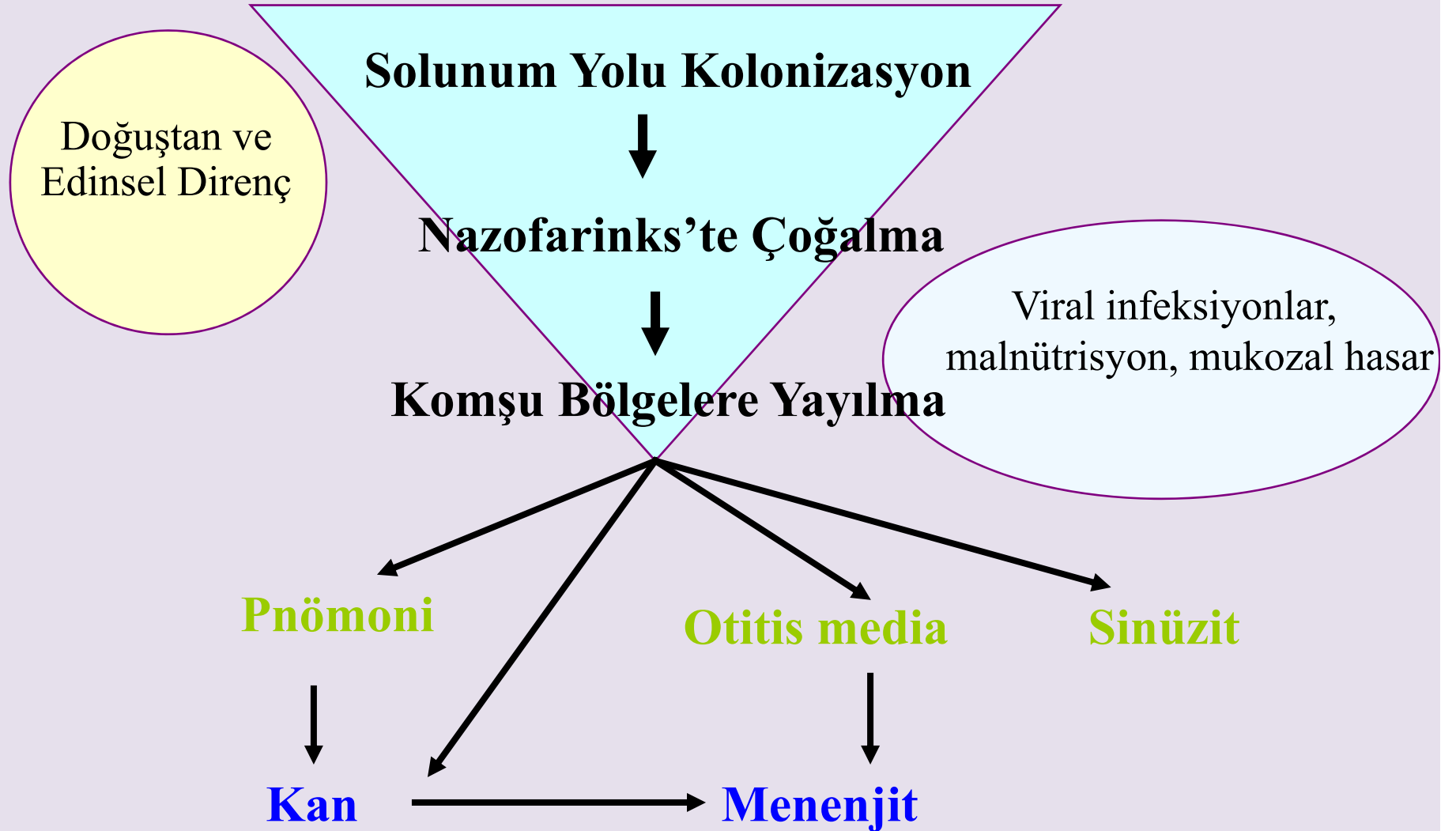
Streptococcus pneumoniae;

- ✓ Genel olarak pnömonide, özellikle fatal seyirli pnömoni etkenleri arasında en sık etkindir.
- ✓ Tüm dünyada insidansı giderek artmaktadır ve direnç sorunu en sık çocuklarda yaygın olarak görülen (tip 6, 14, 19 ve 23) pnömokok serotiplerinde daha sık olarak bildirilmektedir.
- ✓ Pnömokok hastalığının insidansı < 2 çocuklarda ve > 65 erişkinlerde en siktir.

PNÖMOKOKLAR ve PATOGENEZİ



PNÖMOKOKLAR ve PATOGENEZİ- İNFEKSİYON



PNÖMOKOK PNÖMONİSİ ve MORTALİTE

%8-%10

Genel olarak sağlıklı genç erişkinlerde (Bakteriyemik olmayan)
< %1

Bakteriyemik pnömoni: %15-20

Yüksek risklilerde: %50

Yaşlılar (> 70 yaş): %30-40

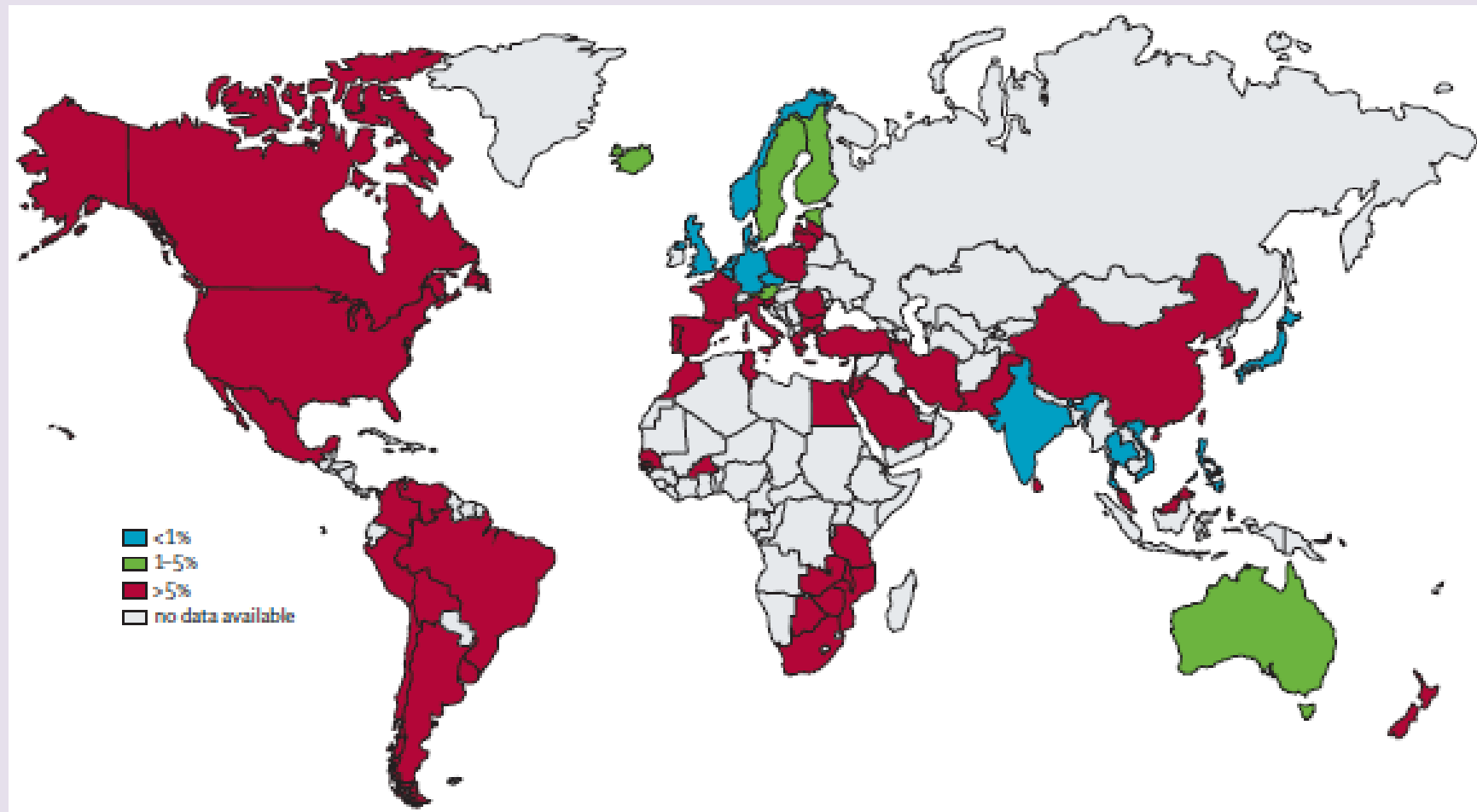
Genç erişkinler (<45 yaş): <%8

Pnömonoklarda Direnç Mekanizmaları

- PBP mutasyonları
- ParC ve/veya GyrA mutasyonları
- erm veya mef (E) genlerinin kazanılması

Pnömonoklarda Direnç Durumu

Pnömonoklarda Global Penisilin Direnci



Lancet 2012; 380: 1693–702

PDSP-2014 (Avrupa Verisi)



Penisiline Dirençli *Streptococcus Pneumoniae* için Risk Faktörleri

- ✓ Önceden Antibiyotik Kullanımı
- ✓ Kreş/Bakımevinde kalma
- ✓ Komorbiditelerin olması
- ✓ İmmünosüpresyon olması
- ✓ Ağır alkol tüketiminin olması

Direnç

Streptococcus pneumoniae için CLSI Duyarlık Aralıkları
(2008 öncesi)

	MİK Düzeyi (mcg/ml)		
	Duyarlı	Orta	Dirençli
Tüm pnömokok etkenleri için	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2

Streptococcus pneumoniae için Duyarlık Değerleri

Antibiyotik	Duyarlı		Orta Düzeyde Duyarlı		Dirençli	
	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST
Penisilin G						
Menenjit	≤ 0.06	0.06	-		≥ 0.12	> 0.06
Menenjit Dışı	≤ 2	0.06	4		≥ 8	2
Seftriakson/ Sefotaksim						
Menenjit	≤ 0.5	0.5	1		≥ 2	2
Menenjit Dışı	≤ 1	0.5	1		≥ 4	2

Ampirik Tedavi Koşulları

- ✓ FK/FD (Minimum Bakterisid Konsantrasyonu, Parenteral Uygulama)
- ✓ Hastanın Yaşı
- ✓ Komorbiditeler
- ✓ Gram Boyama Bulguları
- ✓ Bölgesel Direnç Hızları

Epidemiyolojik Veri

ABD'de

Penisilin G	Duyarlı	Orta Düzeyde Dirençli	Dirençli
Menenjit	%65		
Menenjit Dışı	%66	%17	%17

Lund BC, et al. AJHP 1998;55:1987-94
Hsy HE, et al. NEJM 2009;360:144-56

UAMDSS 2013 *S.pneumoniae* İzolalarında (n=191) Antibiyotik Duyarlık Sonuçları

Antibiyotik Adı	Enfeksiyon Bölgesi	Sayı	Dirençli (%)	Duyarlı (%)	Direnç-GA %95
Penisilin G	Menenjit Dışı	79	17.20	82.80	10.90-27.60
Penisilin G	Menenjit	79	54.40	45.60	43.50-65.00
Seftriakson	Menenjit Dışı	34	9.10	90.90	3.00-23.00
Seftriakson	Menenjit	34	26.40	73.60	14.60-43.10
Sefotaksim	Menenjit Dışı	27	3.70	96.30	0.70-18.00
Sefotaksim	Menenjit	27	25.60	74.40	13.20-44.70
Levofloksasin		72	0.00	100.00	0.00-5.10
Eritromisin		100	45.00	55.00	35.60-54.80

Ulusal Sürveyans Ađı 2013 Verileri

Menenjit etkeni (*S.pneumoniae*
kökenlerinde)

Penisilin'e direnç: %54 (%43-%65)

Seftriakson'a direnç: %26.4 (%14-43)

Türkiye Verileri-2014 (CAESAR)

Kandan ve BOS'tan İzole Edilen Pnömonoklarda

Penisiline direnç: %54

Üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç: %19

Tedavi

- ✓ Pnömonokok infeksiyonlarının tedavi prensipleri kolay görünmesine rağmen uygulanması kolay değildir. Birkaç önemli faktör buna örnek verilebilir;
- ✓ **Çoğu pnömonokok hastalığı için, tedavi etiyolojik ajan saptanmadan başlanır** ve birçoğunda hiç mikrobiyolojik çalışma yoktur.
- ✓ *S.pneumoniae* etken olduğu bilinse bile antibiyotik duyarlıkları tedavi başlandığında henüz bilinmemektedir.
- ✓ Çoğu infeksiyonda uygun tedavi süreleri bilimsel çalışmalarla kanıtlanmamıştır.
- ✓ Otitis media (Om) ve sinüzit kliniğinde, *S.pneumoniae*'nin en yaygın karşılaşılan infeksiyonlarında **drenaj genellikle yapılamamaktadır.**
- ✓ Birçok klinisyen hastalığın doğal seyrini net olarak bilmemekte veya tedavi başladıktan sonra yanıt olarak neleri beklemesi gerektiğini bilememektedir.

	Önerilen	Alternatif
S.pneumoniae		
Penisilin MIC \leq 0.06 μ g/ml	Penisilin G veya amoksisilin/ampisilin	Sefotaksim, seftriakson, kloramfenikol
Penisilin MIC \geq 0.12 μ g/ml		
Sefotaksim ve seftriakson $<$ 1 μ g/ml	Sefotaksim veya seftriakson	Sefepim, meropenem
Sefotaksim ve seftriakson \geq 1	Vankomisin+sefotaksim veya seftriakson	Vankomisin+moksifloksasin

Yaş ve Özgül Altta Yatan Hastalığa Yönelik Risk Faktörleri-Etkenler ve Antimikrobik Önerileri

Table 4. Recommendations for empirical antimicrobial therapy for purulent meningitis based on patient age and specific predisposing condition (A-III).

Predisposing factor	Common bacterial pathogens	Antimicrobial therapy
Age		
<1 month	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> species	Ampicillin plus cefotaxime or ampicillin plus an aminoglycoside
1–23 months	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>E. coli</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
2–50 years	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
>50 years	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , aerobic gram-negative bacilli	Vancomycin plus ampicillin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}
Head trauma		
Basilar skull fracture	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , group A β -hemolytic streptococci	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^a
Penetrating trauma	<i>Staphylococcus aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>Staphylococcus epidermidis</i>), aerobic gram-negative bacilli (including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
Postneurosurgery	Aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>)	Vancomycin plus cefepime, vancomycin plus ceftazidime, or vancomycin plus meropenem
CSF shunt	Coagulase-negative staphylococci (especially <i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , aerobic gram-negative bacilli (including <i>P. aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>	Vancomycin plus cefepime, ^c vancomycin plus ceftazidime, ^c or vancomycin plus meropenem ^c

Tedavi

Pnömonokok suşları ile devam eden tartışmalardan biri de infeksiyon tablosunun meninks dışı bir bölgede gelişmesi durumunda beta-laktamlara dirençli pnömonokok suşları ile gelişen infeksiyonların tedavisinin prognozu nasıl etkilendiğinin **net olarak bilinmemesidir.**

Tedavi

Pnömonok İnfeksiyonlarında Ampirik ve Hedefe Yönelik Tedavi:

Eşlik eden menenjit sıklıkla hastanın başvurusunda kesin olarak dışlanabilemediği için ve tedavinin ilk **72 saat içinde mortalitesi de yüksek olduğu için tedavi acil ve yüksek doz** olarak başlanmalıdır.

Tedavi

Beta-laktam alerjisi olan hastalarda florokinolonlar rasyonel alternatif ilaçlar olabilmelerine rağmen tip-I (IgE ile ilişkili, anaflaktik) alerjisi yoksa **seftriakson (4gr/gün) ve/veya Vankomisin (15-20 mg/kg tid veya bid) olarak önerilir.**

Antibiyogram sonuçlandıktan sonra izolat duyarlı ise (**menenjitli hastalar için penisilin MİK düzeyi ≤ 0.06 mcg/mL, menenjit dışı hastalar için penisilin MİK düzeyi ≤ 2 mcg/mL) tedavisi penisilin olarak devam etmek doğru olacaktır.**

Tedavi

Kombinasyon tedavileri ise 3-4 günü geçmemelidir; antibiyogramı sonuçlanmış hastalarda monoterapi ile tedavi yapılabilir; seftriakson (4gr/gün) veya vankomisin (15-20 mg/kg, tid-bid) kullanılabilir.

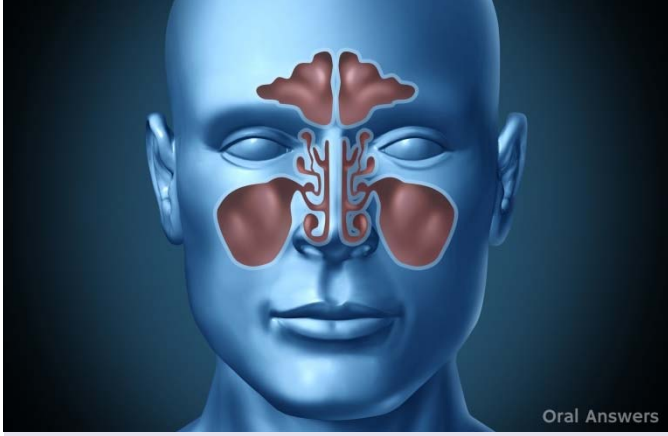
Tedavi



Otitis Media

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC: Centers for Disease Control and Prevention)'nin "**Otitis Media**" çalışma grubu Om tedavisi için amoksisilin (30 mg/kg tid) önermektedir. Pnömonoklar bu infeksiyonun en sık etkenidir ve aynı zamanda **en yüksek morbidite hızına sahip olan etkindir. Penisiline duyarlı veya orta duyarlı pnömokoklar** olası olarak önerilen bu tedaviye (amoksisilin) diğer tedavi seçeneklerinden daha iyi yanıt vermektedir. **Dirençli pnömokok infeksiyonlarında hiçbir oral tedavi daha etkili bulunmamıştır.** Amerikan Pediatri Akademisi 2 yaşın üzerindeki çocuklarda, hastaların ateş ve şiddetli ağrı gelişene kadar sadece semptomatik tedavi altında gözlenmelerini önermişlerdir. Bu öneriler erişkinler için de geçerlidir. **Tek başına amoksisilin kullanımı başarılı olmazsa amoksisilin/klavulanat ve sefdinir kullanılabilir, daha komplike hale gelmiş olgularda ise bir florokinolon (erişkinlerde) veya seftriakson ek seçenekler olarak düşünülebilir.**

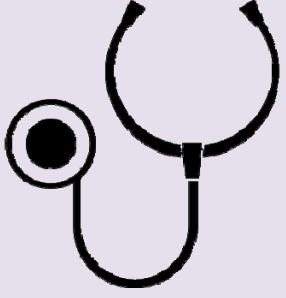
Timpanik membran perforasyonu veya diğer Om 'ye bağlı komplikasyonlarının olmadığı durumlarda tedavinin 5 günden fazla verilmesi gerekmez.



Tedavi

Sinüzit

Akut bakteriyel rinosinüzit etkeni ve patogenezinin Om ile kıyaslanabilir olmasından dolayı aynı uygulanabilir tedaviler geçerlidir. Tedavi kılavuzları büyük ölçüde ampiriktir ve ampirik tedaviler önceden hazırlanmış taslaklarda geçtiği şekilde antibiyotik duyarlık paternleri temel alınarak yapılmalıdır. İlk tedavi seçeneği **amoksisilin** olmalıdır ve olguların %80-90'ında yarar sağlayabilir. Bununla beraber ağır infeksiyonlarda, immünokompromize konaklarda, ileri yaşlarda ve penisiline duyarlı olmayan pnömokok sıklığının yüksek olduğu durumlarda (>%10) **amoksisilin/klavulanat 180 mg/kg/gün dozda günde 2-3 doza bölünerek (maksimum dozun 4 gr/gün'ı geçmemesi koşuluyla)** verilebilir. Kinolonlar erişkinlerde kullanılabilirken çocuklarda onay almamıştır. Ardışık tedavide seftriakson ile başarı sağlanamamış ise bir KBB uzmanının hastayı görmesi sağlanmalıdır.



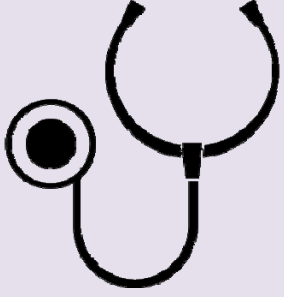
Tedavi



Pnömoni

Ayaktan Tedavi

Ayaktan hastalarda genellikle etkeni saptamaya yönelik çalışmalar pek yeterli değildir. Tedaviye yanıt genellikle seçilmiş ilaçtan bağımsız olarak eşit derecede başarılıdırlar; **penisilinler, beta-laktamaz inhibitörlü veya inhibitörsüz, makrolidler, doksisisiklin veya yeni bir florokinolon** (siprofloksasine karşılık) önerilebilir.



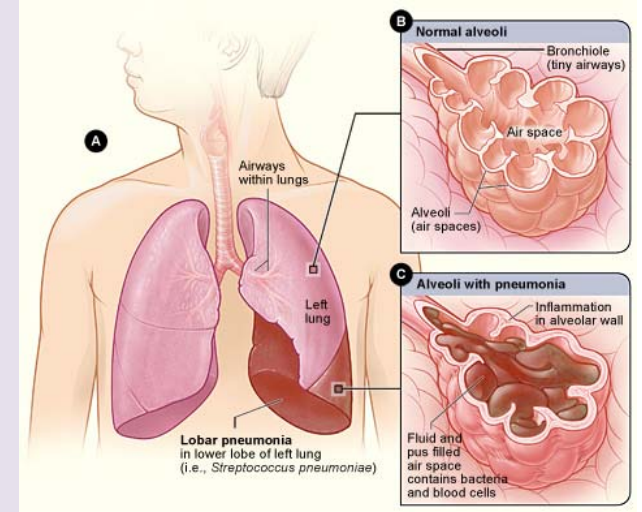
Tedavi

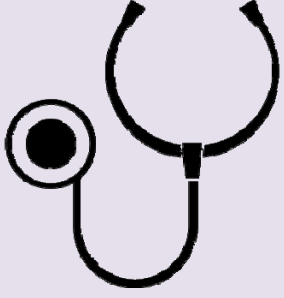
Pnömoni

Yatarak Tedavi

Hastaneye yatırma kararı ya da direkt olarak YBB'ye yatırma kararının önemi üzerinde çok durulmayabilir. Yayınlanan kılavuzlar genellikle kullanılmalıdır. Hastalığın ağırlığına göre hastalar sınıflandırılmalıdır ya da daha az güvenilir olan ama sık olarak tercih edilen **CURB-65 (konfüzyon, kan üre azotu, solunum hızı, sistolik kan basıncı) ölçütleri kullanılabilir**. Bu ölçütler dikkate alınarak hastanın yatış kararı verilebilir. Bununla beraber, eğer klinisyen kuşku içinde kalırsa klinik karar puanlama sisteminden daha önemlidir, en azından başlangıç tedavisi için erken tedavi kararı verilebilir.

Penisiline duyarlı ya da orta dirençli pnömokokların etken olduğu pnömoniler 1 milyon ünite penisilin (iv, qid), ampisilin 1 gr (iv, qid) veya seftriakson 1 gr (iv, qd) tedavilerine yanıt verir. Nadir de olsa bahsi geçen pnömokoklardan farklı olarak penisiline dirençli pnömokokların neden olduğu pnömonilerde **daha yüksek doz beta-laktam antibiyotik veya vankomisin veya bir florokinolon** eklenmesi gerekebilir.



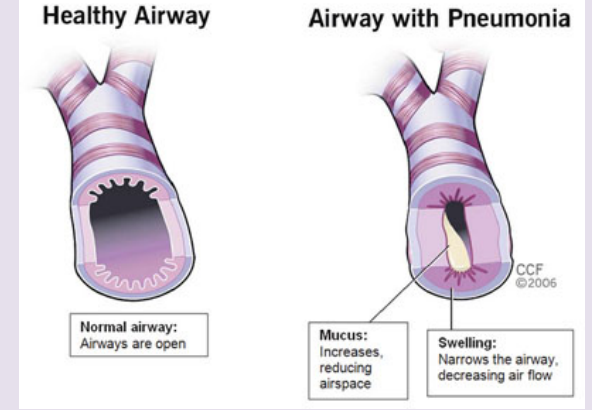


Tedavi

Pnömoni

Yatarak Tedavi

Pnömonokok pnömonisi olan ve etkin bir tedavi alan hastalar genellikle 48 saat içinde ateşi düşer ve kendini iyi hisseder. Pnömonokok pnömonisinde tedavi süresi belirsizdir. Pnömonokoklar etkin bir antibiyotik uygulandıktan 24 saat sonra kültür ile üretmek ya da mikroskopik olarak görebilmek kolay değildir. Antibiyotik çağından önceki dönemlere ait çalışmalardan elde edilen tecrübeler kan kültürü pozitif olsa bile **5-7 günlük tedavinin yeterli** olduğunu göstermiştir. Ek yararı olduğunu gösteren bilgilerin eksikliğine rağmen klinisyenlerin çoğu, antibiyotiklere dirençli patojenlerin ortaya çıkması ve *Clostridium difficile* infeksiyonu gibi komplikasyonların görülme riskine rağmen pnömonileri 10-14 gün süre ile tedavi etmektedirler. **Pnömonokok pnömonisi için 3-5 günlük parenteral tedaviyi takiben oral tedavi uygulanması ve hastanın klinik olarak stabil hale gelmesinden (ateşin düşmesi, solunum hızının ≤ 24 , oksijen saturasyonu $> \%90$, sistolik kan basıncı > 90 mmHg) sonra 5 günü geçmemek üzere tedavi süresinin uzatılması en doğru yaklaşım olarak kabul edilebilir.** Toplum kökenli pnömoniler için klinik olarak stabil olması ortalama 4 gün kadardır. Hastanın klinik stabil olması sağlandıktan sonra yeniden kötüleşme olasılığı %1'den azdır. İki ve üzerinde anormal bulgusu varken hastaneden çıkarılan hastaların yeniden başvurma ve ölme riski %46 gibi yüksek oranda bulunmuştur.



Bakteriyel Menenjit Tedavisinde Antibiyotiklerin BOS' a Geçişi

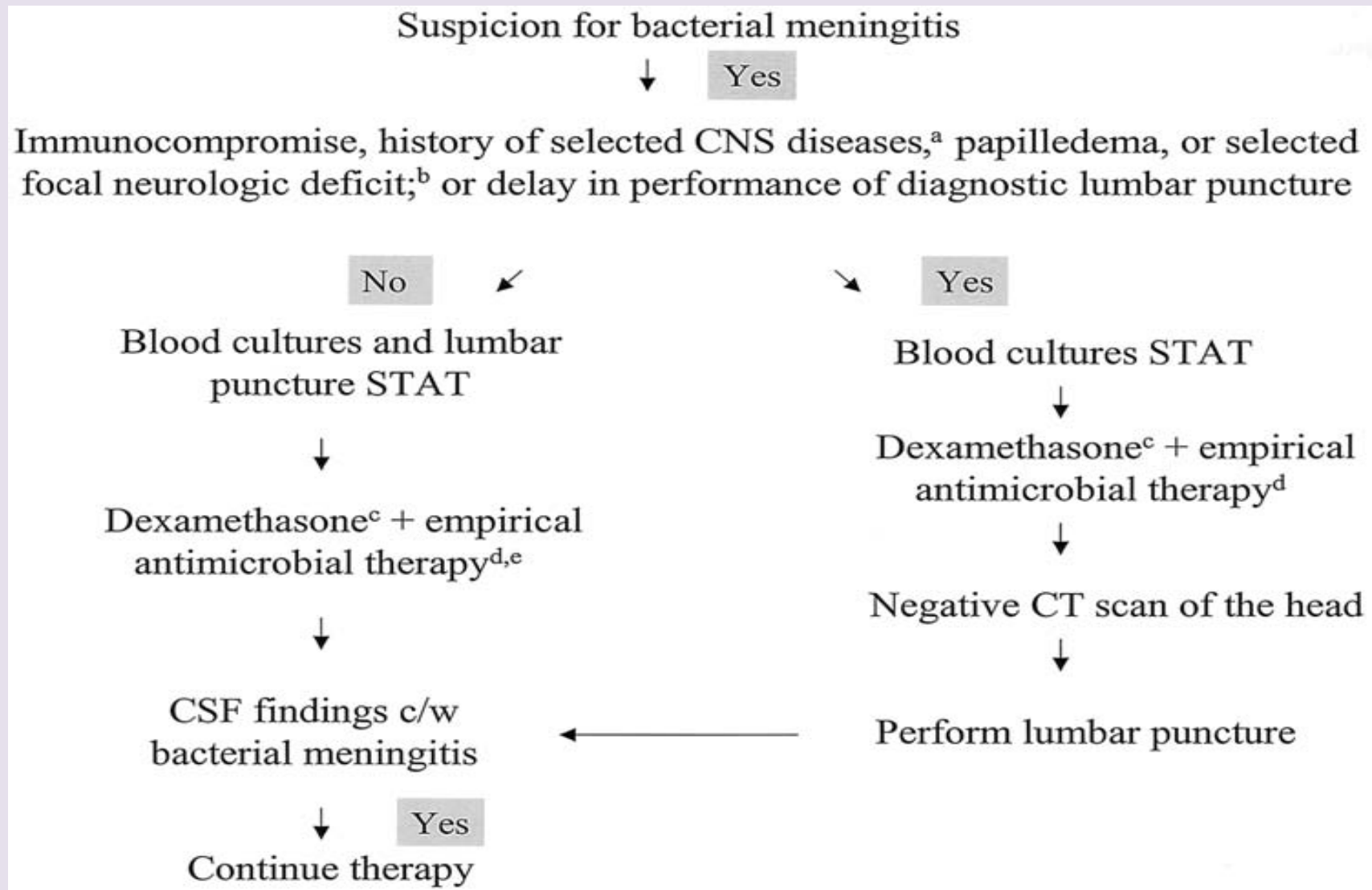
	CSF penetration (CSF:plasma)* In unInflamed meninges	CSF penetration (drug in CSF:plasma)* In Inflamed meninges	Comments on use of antibiotic class for meningitis treatment
β-lactams			Poor CSF penetration, but high systemic doses are well tolerated and attain CSF concentrations that greatly exceed the MIC of susceptible bacteria. 40% of cefotaxime vs 90% of ceftriaxone is protein bound. Avoid Imipenem because it could lower the seizure threshold. Continuous infusions could enhance bacterial killing
Benzylpenicillin	0.02	0.1	
Amoxicillin/ampicillin	0.01	0.05	
Cefotaxime	0.1	0.2	
Ceftriaxone	0.007	0.1	
Meropenem	0.1	0.3	
Aminoglycosides			Poor CSF penetration and toxicity limits increases in systemic doses. Consider intraventricular/intrathecal delivery if needed
Gentamicin	0.01	0.1	
Amikacin	No data	0.1	
Glycopeptides			Poor CSF penetration and toxicity limits increases in systemic doses. Continuous infusions could enhance bacterial killing. Limited data for intraventricular/intrathecal delivery
Vancomycin	0.01	0.2	
Telcoplanin	0.01	0.1	
Fluoroquinolones			Good CSF penetration. Moxifloxacin is an alternative agent for the treatment of penicillin-resistant pneumococcal meningitis
Ciprofloxacin	0.3	0.4	
Moxifloxacin	0.5	0.8	
Levofloxacin	0.7	0.8	
Others			
Chloramphenicol	0.6	0.7	Excellent CSF penetration, although toxicity concerns limit its use
Rifampicin	0.2	0.3	80% protein bound; CSF concentrations greatly exceed MIC of susceptible bacteria
Newer agents			
Ceftazidime	0.1	0.2	Effective against penicillin-resistant pneumococcal meningitis
Linezolid	0.5	0.7	Case report/series suggest effectiveness for pneumococcal, staphylococcal, and enterococcal meningitis, although high interindividual variability in CSF pharmacokinetics suggests therapeutic drug measurements could be needed
Daptomycin	No data	0.05	Poor penetration, but CSF concentrations exceed MIC of susceptible bacteria; case reports/series suggest efficacy in staphylococcal and enterococcal meningitis
Tigecycline	No data	0.5	Good CSF penetration, but concentrations achieved at current standard doses could be insufficient to ensure bacterial killing

Bakteriyel Menenjit Etkenleri, Duyarlılıkları ve Öneriler

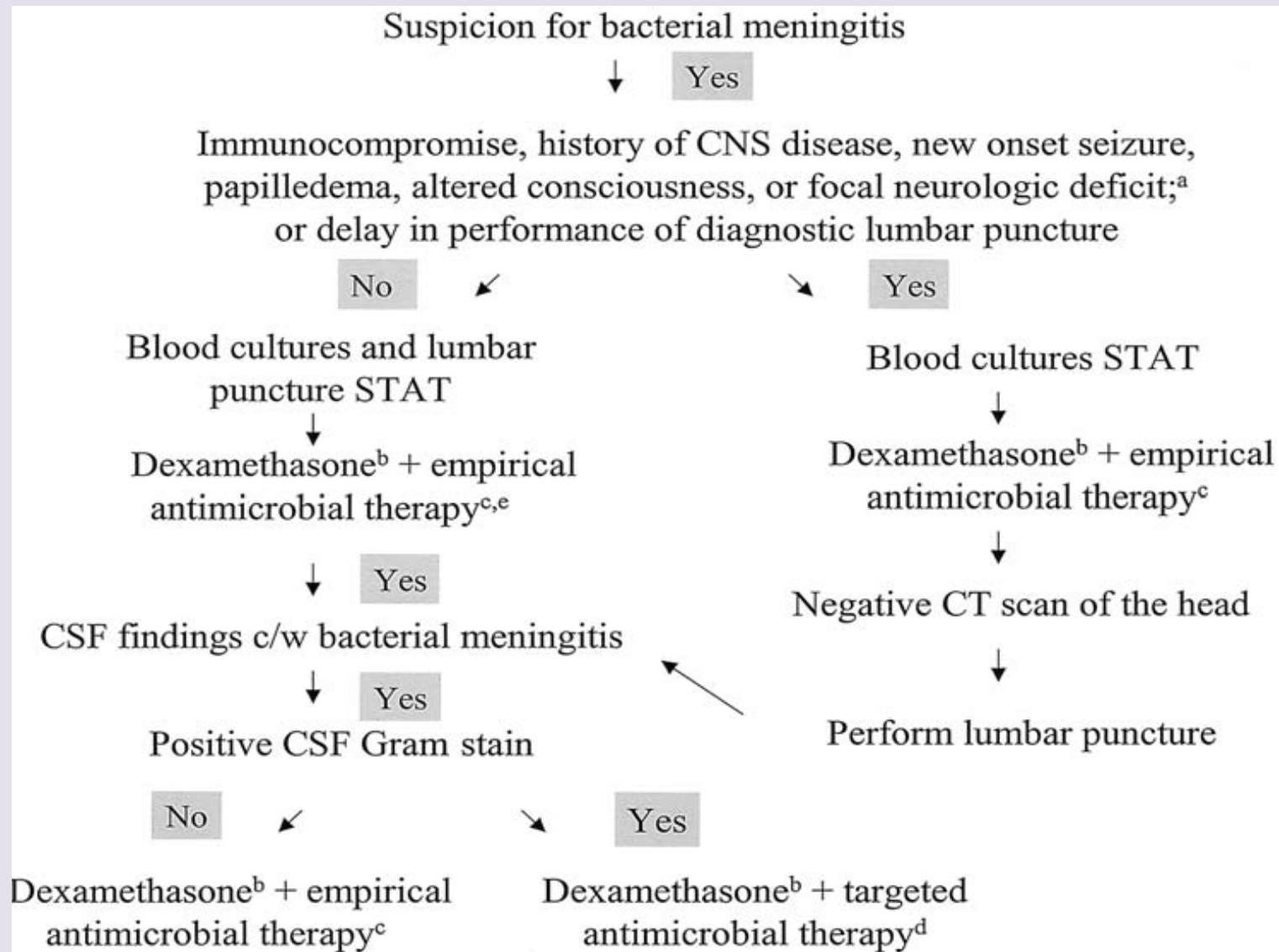
Table 5. Recommendations for specific antimicrobial therapy in bacterial meningitis based on isolated pathogen and susceptibility testing.

Microorganism, susceptibility	Standard therapy	Alternative therapies
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicillin MIC		
<0.1 µg/mL	Penicillin G or ampicillin	Third-generation cephalosporin, ^a chloramphenicol
0.1–1.0 µg/mL ^b	Third-generation cephalosporin ^a	Cefepime (B-II), meropenem (B-II)
≥2.0 µg/mL	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,c}	Fluoroquinolone ^d (B-II)
Cefotaxime or ceftriaxone MIC ≥1.0 µg/mL	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,c}	Fluoroquinolone ^d (B-II)
<i>Neisseria meningitidis</i>		
Penicillin MIC		
<0.1 µg/mL	Penicillin G or ampicillin	Third-generation cephalosporin, ^a chloramphenicol
0.1–1.0 µg/mL	Third-generation cephalosporin ^a	Chloramphenicol, fluoroquinolone, meropenem
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin or penicillin G ^e	Trimethoprim-sulfamethoxazole, meropenem (B-III)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicillin or penicillin G ^e	Third-generation cephalosporin ^a (B-III)
<i>Escherichia coli</i> and other Enterobacteriaceae ^g	Third-generation cephalosporin (A-II)	Aztreonam, fluoroquinolone, meropenem, trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^g	Cefepime ^e or ceftazidime ^e (A-II)	Aztreonam, ^e ciprofloxacin, ^e meropenem ^e
<i>Haemophilus influenzae</i>		
β-Lactamase negative	Ampicillin	Third-generation cephalosporin, ^a cefepime, chloramphenicol, fluoroquinolone
β-Lactamase positive	Third-generation cephalosporin (A-I)	Cefepime (A-I), chloramphenicol, fluoroquinolone
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Methicillin susceptible	Nafcillin or oxacillin	Vancomycin, meropenem (B-III)
Methicillin resistant	Vancomycin ^f	Trimethoprim-sulfamethoxazole, linezolid (B-III)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomycin ^f	Linezolid (B-III)
<i>Enterococcus</i> species		
Ampicillin susceptible	Ampicillin plus gentamicin	...
Ampicillin resistant	Vancomycin plus gentamicin	...
Ampicillin and vancomycin resistant	Linezolid (B-III)	...

Bakteriyel Menenjitte Tedavi Yaklaşımı



Steroid Kullanımı



IDSA Menenjit Kılavuzu

Table 3. Recommendations for antimicrobial therapy in adult patients with presumptive pathogen identification by positive Gram stain.

Microorganism	Recommended therapy	Alternative therapies
<i>Streptococcus pneumoniae</i> →	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{a,b}	Meropenem (C-III), fluoroquinolone ^c (B-II)
<i>Neisseria meningitidis</i>	Third-generation cephalosporin ^a	Penicillin G, ampicillin, chloramphenicol, fluoroquinolone, aztreonam
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin ^d or penicillin G ^d	Trimethoprim-sulfamethoxazole, meropenem (B-III)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicillin ^d or penicillin G ^d	Third-generation cephalosporin ^a (B-III)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Third-generation cephalosporin ^a (A-I)	Chloramphenicol, cefepime (A-I), meropenem (A-I), fluoroquinolone
<i>Escherichia coli</i>	Third-generation cephalosporin ^a (A-II)	Cefepime, meropenem, aztreonam, fluoroquinolone, trimethoprim-sulfamethoxazole

Pnömokok Menenjitinde Mortalite

- ✓ Çok merkezli, geriye dönük çalışma: 15 yıl, 306 kültür-
pozitif pnömokok menenjitisi
 - ✓ **Penisilin direnci %12.2**
- ✓ Sadece 3. kuşak sefalosporin kullananlar %80,
vankomisin+3.kuşak sefalosporin kullananlar %20'si
 - ✓ **Kaba mortalite hızı %13.7**
- ✓ Vankomisinli rejim mortaliteyi azaltmada etkili değil

Tedavi

Menenjit

Pnömonok menenjitleri 12-24 milyon ünite/24 saat penisilin ile veya 12 saatte bir 2 gr seftriakson ile tedavi edilmiştir. Dirençli suşların tedavisi sırasında, beta-laktam antibiyotikler ile beyin omurilik sıvısında terapötik düzey olası olarak sağlanamaz, **duyarlık sonucu bildirilene kadar beta-laktam tedavisinin yanına vankomisin eklenmesi önerisi bu yüzden kabul görmektedir.** Penisilin ve sefalosporinlere karşı alerjisi kanıtlanmış olan hastalarda **tip-I alerji, hayatı tehdit eden bir reaksiyon anamnezi yoksa** seftriakson veya sefotaksim kullanılmalıdır. **Küçük de olsa beta-laktamlara karşı direnç olma riski varsa, sınırlı lokal immün yanıt gelişmesi riski varsa ve bu infeksiyonun tedavisinde erken ve yetersiz tedavisi ile morbidite riski varsa tedaviye (başlangıç tedavisine-seftriakson veya sefotaksim) antibiyotik duyarlık testi çıkana kadar vankomisin eklenmelidir.** Meropenem beta-laktamlar için bir alternatif seçenektir; imipenem konvülziyon riski nedeniyle önerilmez.

Tedavi

Menenjit

Bazı uzman görüşlerine göre, pnömokok menenjitini tedavisinde beta-laktam ve/veya vankomisin tedavisine rifampisin eklenmesini önerilir. Hayvan deneylerinde beta-laktam (seftriakson) veya vankomisine rifampisin eklenmesi, antibiyotiklerin BOS'a geçişini azaltan eş zamanlı kortikosteroid kullanımı haricinde sinerjiyi azaltmamıştır. Sadece bir sistematik çalışmada, in vitro rifampisinin beta-laktam antibiyotiğe eklenmesinin antagonistik etkisinin veya bir farkının olmadığı gösterilmiştir. Bazı uzman görüşlerine göre steroid 3. kuşak sefalosporin ile birlikte verildiğinde rifampisin verilmesi gerektiğini bildirmelerine rağmen bu pratiği haklı çıkartacak bir bilgi henüz yok. Çocuk ve erişkinlerde henüz yararı net olarak gösterilmemiş olmasına rağmen erişkinlerde yapılan iyi tasarlanmış bir Avrupa çalışmasında **pnömokok menenjitinde 4 gün süresince 10 mg deksametazon (qid) verilmesi sonucunda morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.** Steroidler antibiyotiklerin SSS'ye penetrasyonunu azaltabilir. **Eğer verilecekse steroidler antibiyotiklerden önce veya ilk dozu ile birlikte verilmelidir ve 4 günden uzun verilmemelidir.**

Konuşmanın Özetı

- ✓ **Penısılın**; duyarlı olması durumunda en etkili seçenek
- ✓ **Vankomısın**, dirençli olan izolatlarda önemli bir seçenek
- ✓ İV tedavi yolu; oral seçeneği olmayan hastalar ve ağır klinik tablosu olan hastalarda seçilmelidir. Om, çocuklarda sıktır, Om ve sinüzitte ilk tercih olarak amoksisilin olmalıdır, yanıt alınamadığı durumlarda amoksisilin/klavulanat ya da sefalosporinler düşünölmelidir.
- ✓ Pnömonide **penısilinler, beta-laktamaz inhibitörlü veya inhibitörsüz, makrolidler, doksısiklin veya yeni bir florokinolon önerilebilir.**
- ✓ Penısiline duyarlı ya da orta dirençli pnömokokların etken olduğu pnömoniler 1 milyon ünite penısilin (iv, qid), ampisilin 1 gr (iv, qid) veya seftriakson 1 gr (iv, qd) tedavilerine yanıt verir. Nadir de olsa bahsi geçen pnömokoklardan farklı olarak penısiline dirençli pnömokokların neden olduğu pnömonilerde daha yüksek doz beta-laktam antibiyotik veya vankomısın veya bir florokinolon eklenmesi gerekebilir.