

# ENFEKSİYON HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE KOMBİNE RİFAMPİN KULLANIMININ YERİ

Dr. Belgin COŞKUN

Prof. Dr. İsmail BALIK

- Tarihçe,
- Kimyasal yapı, etki mekanizması ve direnç,
- Farmakolojik özellikleri,
- Yan etkileri,
- Etkili olduğu mikroorganizmalar,
- Kombinasyonda klinik kullanıldığı alanlar,

# Tarihçe

- 1957 yılında İtalya'da Dow-Lepetit Araştırma Laboratuvarında Piero Sensi tarafından geliştirilmiştir.
  - İsmi o dönemin ünlü Fransız filmi "Rififi" den almıştır.
- 1963 yılında Petite ve Ciba tarafından oral kullanabilen semisentetik türevlerinin keşfi ile beraber 1968'de İtalya'da, 1971'de ABD'de klinik kullanıma girmiştir.

# Kimyasal Yapı, Etki Mekanizması ve Direnç

- Aromatik bir nükleus ile yana uzanan alifatik bir köprüden oluşan bir yapıya sahiptir.
- Antimikrobiyal etkisini **DNA bağımlı RNA polimerazın  $\beta$  alt birimini** inhibe ederek gösterir.
- Bu etkisini polimerazın derinlerdeki ana RNA/DNA kanallarına bağlanıp RNA transkripsiyonunu bozarak yapar.

- Rifampin direnci, RNA polimerazının  $\beta$  alt birimini kodlayan **rpoB** geninde tek basamaklık mutasyonlardan birinin gerçekleşmesi ile olur.
- MIK düzeyi, çapraz direnç oranı gibi direnç özellikleri, mutasyonun olduğu yer ve tipe bağlı olarak değişkenlik gösterir.
- *Mycobacterium avium* kompleksi gibi bazı bakterilerde rifampin permeabilitesindeki azalmaya bağlı direnç gelişimi görülür.

# Farmakoloji

- 600 mg'lık oral dozun alınımının ardından 1-2 saatte 8-20  $\mu\text{g}$ 'lık serum pik konsantrasyonlarına ulaşır.
- Yiyeceklerle birlikte alınımında emilimi azalır.
- Sitokrom P450 3A4 oksidaz sistemi başta olmak üzere mikrozomal sistemlerle metabolize olur ve safraya geçerken karaciğerde kısmen ilk geçiş etkisine maruz kalır.

- Rifampin hepatik mikrozomal enzimleri indükler. Bu nedenle kombine kullanımda;
  - Klaritromisin
  - Doksisisiklin
  - Flukanazol
  - İtrakanzol
  - Proteaz inhibitörleri'nin serum seviyesi azalır.
- Renal doz ayarı yoktur.
- Lipofilik olmaları nedeni ile vücut sıvılarına iyi geçer ve sıvıları kırmızıya boyar.
- Pulmoner kavitelere, özellikle enfekte kemik dokuya ve inflamasyon halinde meninkslere geçişi iyidir.

# Yan Etki

- Allerjik reaksiyonlar,
- Gastrointestinal problemler,
  - Abdominal kramp, diyare, bulantı-kusma
- Hepatotoksite,
- Hematolojik yan etkiler,
  - Trombositopeni, lökopeni, granülositopeni
- Renal yan etki,
  - Hemoliz sonrasında akut tübüler nekroz
- Üveit,
- Makülopapüler döküntü,
- Lupus benzeri sendrom,
- Grip benzeri sendrom.



# Rifampin'in Antibakteriyal Aktivitesi

Etken	MIC(mg/L)
<i>S. aureus</i>	0.015
<i>S. epidermidis</i>	0.015
<i>S. pneumoniae</i>	0.12
<i>E. faecalis</i>	8
<i>H. influenza</i>	1
<i>N. meningitis</i>	0.5
<i>E. coli</i>	16
<i>Acinetobacter spp</i>	8
<i>P. aeruginosa</i>	64

# Kombine Kullanıldığı Enfeksiyonlar

- Gram pozitif enfeksiyonlar
  - Yabancı cisim enfeksiyonları,
    - Kemik implantları
    - Kalp kapak protez enfeksiyonları
  - Linezolid kombinasyonu
- Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları,
- *P.aeruginosa* enfeksiyonları,
- Bruselloz tedavisi,
- Tüberküloz tedavisi,
- Menenjit profilaksisi,
- Diğer enfeksiyonlar
  - Rhodococcus, Legionella, Coxiella, Clostridium, antifungal tedavi

# Gram Pozitif Bakteriyel Enfeksiyonlar

- Rifampin stafilokoklar üzerinde yüksek oranda bakterisidal etkiye sahiptir.
  - Kemik enfeksiyonları,
  - Yabancı cisim enfeksiyonları,
  - Solunum yolu enfeksiyonları,
  - Bakteriyel menenjit,
  - Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları,
- Monoterapi direnç gelişimi nedeniyle önerilmez.

- IDSA(İnfectious Disease Society of America), AHA(Amerca Heart Association), BSAC( British Society for Antimicrobial Chemotherapy) Gram pozitif bakterilerin sebep olduğu infektif endokardit tedavisinde kombine rifampin kullanımını önermektedir.
- BSAC; MRSA'nın etken olduğu kemik enfeksiyonlarında vonkomisin ve rifampisin kombinasyonunu önermektedir.

# Rifampin as adjuvant treatment of Gram-positive bacterial infections: a systematic review of comparative clinical trials

Eur J Clin Microbiol Infect Dis(2007) 26:849-856

- *S. aureus*'un etken olduğu;
  - Ortopedik implant enfeksiyonu,
  - Endokardit,
  - Kronik osteomyelit
  - Yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalarda yapılan 5 ayrı çalışma ve
- Streptokok'un etken olduğu;
  - Cilt enfeksiyonu,
  - Bakteriyal menenjit,
  - Faranjit hastalarında yapılan 2 ayrı çalışma

incelenmiş.

- *S. aureus* ve *S. epidermidis*'in etken olduğu ortopedik implantlı enfeksiyonlarda vankomisin + rifampisin kombinasyonu, vankomisin kullanımı ile,
- MRSA'ın etken olduğu endokardit enfeksiyonlarında vankomisin+ rifampisin kombinasyonu, vankomisin kullanımı ile,
- *S. aureus*'un etken olduğu kronik osteomyelit enfeksiyonlarına nafsilin+ rifampisin kombinasyonu, nafsilin kullanımı ile,
- *S. aureus*'un etken olduğu iki ayrı çalışmada yumuşak doku enfeksiyonlarında oxacilin + rifampin kombinasyonu, oxacilin kullanımı ile karşılaştırılmış.

- **Stafilokok enfeksiyonlarında;**

- Mortalite oranlarında 5 çalışmada da anlamlı bir fark bulunamamış.

- Van der Auwera'nın yumuşak doku enfeksiyonlarında yaptığı 2 çalışmada kür oranlarında anlamlı bir fark bulunmazken, diğer çalışmalarda rifampisin kombinasyonları istatistiksel olarak daha başarılı bulunmuştur.

- Relaps oranlarında da yapılan çalışmalarda anlamlı bir fark bulunamamıştır.



- Sefolasporin dirençli *S. pneumoniae'nin* etken olduğu bakteriyal menenjit hastalarında seftriakson + rifampin kombinasyonu ile seftriakson kullanımı,
- Beta hemolitik streptokok'un etken olduğu yumuşak doku enfeksiyonlarında penisilin + rifampin kombinasyonu ile penisilin kullanımı,
- Grup A streptokokların etken olduğu faranjit hastalarında, penisilin + rifampin kullanımı ile penisilin kullanımı karşılaştırılmış.

- **Streptokok Enfeksiyonlarında;**

- Yapılan 3 çalışmada da mortalite bildirilmemiş.
- Streptokokal faranjitli çocuklarda yapılan çalışmada, penisilin tedavisinin son 5 gününde, 4-7 gün verilen rifampin kombinasyonu ile kür oranlarında anlamlı başarı sağlarken,
- Bakteriyel menenjitli ve cilt enfeksiyonlu hastalarda kombinasyon tedavisi ile ek bir fayda sağlanamamıştır.
- Yapılan çalışmalarda relaps oranlarında anlamlı fark saptanamamıştır.

# Prostatik Kalp Kapak Enfeksiyonları

- Önerilen tedavi rejimi;

## **MRSA için:**

- |              |                     |         |
|--------------|---------------------|---------|
| - Vankomisin | 4x500 mg IV         | 6 hafta |
| - Rifampin   | 3x300 mg tb         | 6 hafta |
| - Gentamisin | 3X1 mg/kg/gün İV/İM | 2 hafta |

## **MSSA için:**

- |                      |             |         |
|----------------------|-------------|---------|
| - Nafsilin/oksisilin | 6X2 gr IV   | 6 hafta |
| - Rifampin           | 3X300 mg tb | 6 hafta |
| - Gentamisin         | 3X1 mg/kg   | 2 hafta |

- Hayvan alışmalarında *S.aureus* ile enfekte yabancı cisimlerin sterilizasyonunda rifampinin önemli rol oynadığı belirtilmiştir.

Chuard C. Antimicrob Agents Chemother, 1991; 35:2611-16

- *S.aureus* ile enfekte doğal kapak enfeksiyonlarında rifampin kombinasyonu standart tedavi olarak önerilmemektedir.
- Uzamış bakteriyemili hastalarda rifampin yan etkileri göz önünde bulundurularak, yarar zarar oranlarına göre hastalara önerilebilmektedir.

David J. Riedel, Antimicrob. Agent Chemother .2008

Tolerability of prolonged linezolid  
therapy in bone and joint infection:  
protective effect of rifampicin on the  
occurrence of anaemia

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

July 29,2010

Kemik enfeksiyonu nedeniyle 4 haftadan uzun süre linezolid tedavisi alan 94 hasta;

- 43 hasta linezolid + rifampin

- 25 hasta linezolid

- 26 hasta linezolid + diğer ajanlar(kinolon, sefepim)



4/43 hasta, 13/25 hasta, 11/26 hastada anemi saptanmış. ( $p < 0.01$ )

- Rifampisin P-glycoprotein ekspresyonunu artırır. Transmembran proteini olan P-glycoprotein ilaç emilimini, dağılımını ve eliminasyonunu etkileyerek linezolidin serum konsantrasyonunu azaltır.

→ Bunun sonucunda linezolide bağlı gelişebilecek olan anemi insidansında kombine kullanımlarda anlamlı azalma sağlanırken, bu çalışmada klinik yanıtta bir azalma izlenmemiştir.



# Acinetobacter Enfeksiyonları

- 29 adet pnömonili hastada kolistin + rifampin kombinasyonu sonrasında;
  - Klinik ve mikrobiyolojik yanıt oranı %76
  - Mortalite oranı %21 saptanmış.

M.Basetti, JAC Volume 61, 417-420

- 43 adet karbapenem direçli *A.baumannii* isolatları ile yapılan in vitro çalışmada;
  - İmipenem/sulbaktam ve kolistin/rifampisin kombinasyonunun, kolistine göre daha düşük MIK değerlerinde etkin olduğu saptanmış.

Joon Young Song, JAC 2007,317-322

# Colistin and rifampicin in treatment of nosocomial infection from multiresistant

## *Acinetobacter baumannii*

*Journal of Infection* 2006, 53,274-278

- 16 hasta nozokomial pnömoni; Kolistin (inh) + rifampisin (2X10 mg/kg,iv),15 gün
- 9 hasta bakteriyemi; Kolistin (iv) + rifampisin(iv),15 gün
- 3 hasta Vent. ilişkili pnömoni; Kolistin (iv) + rifampisin (iv), 15 gün
- 1 hasta menenjit; Kolistin (intratekal) + rifampisin (iv), 21 gün

- Yapılan in vitro çalışmalarda kolistin etkinliğinin rifampisin kombinasyonu ile arttığı bildirilmiştir.

Hogg GM, JAC,1998; 41;494-5

- Rifampisinin beta laktam ve beta laktam inhibitörleriyle(ampisilin/sulbaktam) olan kombinasyonlarının, *A. baumannii*'nin etken olduğu pnömonili fare modellerinde etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Wolff M, Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1406-11

In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units

Funda Timurkaynak, International journal of Antimicrobial Agents;2005

- 25 adet *P. aeruginosa*,
  - 25 adet *A. baumannii*,
  - Meropenem
  - Azitromisin
  - Doksisisiklin
  - Rifampisin
- + Kolistin

- Yapılan kombinasyonlarda, Kolistin+rifampisin kombinasyonunda tam bir sinerji sağlanırken, diğer kombinasyonlarda anlamlı bir etki artışı sağlanamamış.
- Kolistin hücre membranına etki ederek, kombine kullanıldığı diğer ilaçların permeabilitesini ve dolayısıyla aktivitesini artırır.

# Bruselloz

- Doksisisiklin 2x100 mg tb 6 hafta + streptomisin 1X1 gr 21 gün veya
- Doksisisiklin 2X100 mg tb + Rifampin 1X600-900 (15mg/kg) 6 hafta.
- İki tedavi rejimi arasında yapılan randomize çalışmada, 95 hasta çalışmaya dahil edilmiş, tedavi yanıt ve relaps oranları arasında bir fark saptanmamış.

Ariza, J, Gudiol, Ann Intern Med, 1992

**Table 3 | Recommendations for the treatment of uncomplicated brucellosis among non-pregnant adults**

	WHO/FAO 1986 <sup>4</sup>	Ioannina 2007 <sup>9</sup>	Current review*
First line regimen	Doxycycline 6 weeks+rifampicin 6 weeks	Doxycycline 6 weeks+streptomycin 2-3 weeks	Doxycycline 6 weeks+rifampicin 6 weeks+gentamicin 2 weeks OR doxycycline 6 weeks+gentamicin 2 weeks
Alternative	Tetracycline 6 weeks+streptomycin 2-3 weeks	Doxycycline 6 weeks+rifampicin 6 weeks	Doxycycline 6 weeks+streptomycin 2 weeks
Second line regimen	—	Doxycycline 6 weeks+gentamicin 1 week	Doxycycline+rifampicin 6 weeks OR tetracycline 6 weeks +gentamicin/streptomycin 2 weeks
Optional, poor evidence	Co-trimoxazole	Co-trimoxazole+doxycycline+other 6 weeks OR ofloxacin or ciprofloxacin+doxycycline+/-other 6 weeks	Co-trimoxazole+doxycycline/rifampicin 6 weeks
Not recommended	—	Azithromycin OR meropenem	Monotherapy OR <30 days of treatment OR quinolone with or without rifampicin/doxycycline

# Mycobacterium Enfeksiyonları

- *M. leprae* üzerine yüksek bakterisidal etkinlik göstermektedir. Lepra tedavisinde dapson ile kombinasyonu önerilmektedir.
- AIDS hastalarında MAK profilaksisi için yapılan çalışmalarda, plaseboya göre etkin bulunurken, klaritromisine kıyasla daha az etkin bulunmuştur.

Benson CA; J. Infect Dis, 2000;181



- Rifampisin, *M. tuberculosis* yanında;
  - *M. kansasii*,
  - *M. marinum*,
  - *M. xenopi*,
  - *M. terrae*,
  - *M. gordonae* gibi atipik mikobakterilere karşı da etkindir.

- Rifampisin, bakterisidal olup, TBC tedavisinde kullanılan birinci kuşak bir ilaçtır.
  - 10 mg/kg/gün, max 600mg, 6 ay süre ile

<u>Olgu tanımı</u>	<u>Başlangıç</u>	<u>İdame</u>
Yeni olgu	2 ay INH, Rif, Pir, Etb/Stp	4 ay INH, Rif
Çocuk	2 ay İNH, Rif, Pir	4 ay İNH, Rif
Menenjit, milier, kemik-eklem	2 ay İNH, Rif, Pir, Etb/Stp	7-10 ay İNH, Rif
Nüks	2 ay İNH, Rif, Pir, Etb, Str	5 ay İNH, Rif, Etb

- TB hastalığının herhangi bir semptom veya radyolojik kanıt olmaksızın vücutta canlı *M. tuberculosis* varlığına **latent tüberküloz enfeksiyonu** ( LTBE) denir.
- LTE tedavisinde 9 ay INH önerilmekle birlikte, 4 ay Rifampisin kullanımını öneren yayınlar da mevcuttur.

- LTBE tedavisinde 679 hasta ile yapılan bir çalışmada;
  - 3 ay rifampisin,
  - 6 ay İNH kullanımını karşılaştırılmış,
- Sonuçta: Rejimlerin etkinliği eşit bulunmuş.  
Ayrıca rifampisin'in daha iyi tolere edildiği ve yan etkisinin daha az olduğu saptanmış.

Am rev respir Dis 1992; 145:36

- HIV (+) LTBE hastalarda 2 ay Rifampisin + pirazinamid kombinasyonunun tedavide kullanılabileceği bildirilmekle beraber, KC hastalığı olanlarda dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir.

American Thoracic Society/CDC 2003

- Tüberküloz hastalarında Rifampin direnci daha çok HIV pozitif hastalarda görülen klinik bir problemdir.
- Rifampin'in TBC tedavisinde köşe taşlarından biri olması sebebiyle, direnç gelişmesi durumunda tedavi süresinin 9 - 12 aya kadar uzaması gerekmektedir.

Blumberg, HM, Am J respir Cri Care Md 2003;167:603

- Tedavide İNAH, pirazinamid ve etambutol kullanılır. Tedavinin ilk 3 ayında streptomisin eklenmesini veya idame tedavide kinolon kullanılmasını öneren yayınlar vardır.

# Menenjit Profilaksisi

- Rifampisin, *Neisseria meningitis* ve *Haemophilus influenzae* menenjiti profilaksisinde nazofarengeal taşıyıcılığı önlemektedir.
- Meningokok menenjitinde;
  - Önerilen 2 günlük profilakside doz;  
Erişkinlerde 2X600 mg p.o.,  
Çocuklarda; 1 aylık  $\geq 2 \times 10$  mg/kg  
1 aylık  $< 2 \times 5$  mg/kg'dır.

Deal WB, N Engl J Med 1969;281:641-645

- *Haemophilus influenzae* tip b menenjitinde;
  - Önerilen 4 günlük profilakside doz;
    - Erişkinlerde 20 mg/kg /gün
    - 1 aydan küçük çocuklarda 10 mg/kg/gün

Cox F, JAMA. 1981;245:1043-45



- Penisilin dirençli pnömokok menenjitlerinin tedavisinde vankomisin + rifampin kombinasyonunu önerilmektedir.
- Yeterli klinik data olmamasına rağmen, klinik ve bakteriyolojik yanıtın geciktiği düşünülen vakalarda tedaviye rifampin eklenebilir.

Kaplan SL, Clin Microbiol Rev. 1998;11:628-644

# *Rhodococcus equi*

- Tedavide rifampisin + makrolid kombinasyonu kullanılmaktadır.
- Yapılan bir araştırmada, klaritromisin (7.5 mg/kg po ünde 2 kez) + rifampin (5-10 mg/kg po günde 2 kez) kombinasyonunun, azitromisin ( 10 mg/kg/gün po) + rifampin kombinasyonundan daha etkin olduğu saptanmıştır.

Peter H. Clinical Techniques in Equine Practice 2006

# *Chlamydia spp*

- Rifampin, *Chlamydia* türleri üzerine etkilidir. Fakat tek başına kullanımları hızlı direnç gelişimine sebep olacağı için azitromisin ile kombinasyonu önerilmektedir.

# *Legionella spp*

- Rifampin *Legionella spp*'ye karşı yüksek aktiviteye sahiptir.
- Eritromisinin tek başına ve rifampin ile kombine kullanımlarını kıyaslayan çalışmalarda, kombine tedavinin daha başarılı olduğu saptanmıştır.

Baltch A, Antimicrob Agent Chemother;1995; 39:1661-1666

- Levofloksasinin tek başına ve rifampin ile kombinasyonunun kıyaslandığı çalışmada anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Aldola L. Antimicrob Agent Chemother; Dec. 1998

# *Helicobacter pylori*

- Rifampinin, amoksisilin ve proton pompa inhibitör ile 1 haftalık kombine kullanımında *H. pylori* eradikasyonunun %86'ya varan oranlarda sağladığı belirtilmiştir.

Perri F,N Engl J Med. 2000;31:222-225

# *Coxiella burnetii*

- Q ateşinde ilk tedavi seçeneği doksisiklin olmakla birlikte, özellikle kemik eklem tutulumu görülen vakalarda, rifampin ile kombinasyonun tedavide etkin olduğu gösterilmiştir.

C. Landais, Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 2007

# *Clostridium spp*

- Rifampisin birçok *Clostridium* suşuna etkilidir. Vankomisin ve metronidazol ile kombinasyonları in vitro sinerji gösterir.

Barbut F, Antimicrob Agents Chemother 1999;43;2607-2611

# *Rickettsia spp*

- Rifampin *Rickettsia* türlerine karşı etkindir.
- İlk tedavi seçeneği olarak kullanılan doksisiklinin ile yapılan randomize bir çalışmada, doksisikline göre etkinliği daha az bulunmuştur.

Bella F, J Infect Dis. 1991; 164;433-434



# Fungal Enfeksiyon

- Aspergilloz, histoplazmozis ve blastomyces tedavisinde amphoteresin B + rifampin kombinasyonu daha etkin bulunmuş.
- Fakat bu konuda yapılmış çalışmaların hayvan çalışmalarına dayanması ve yeterli klinik verinin olmaması nedeni ile rutin tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir.

**TEŞEKKÜRLER.....**