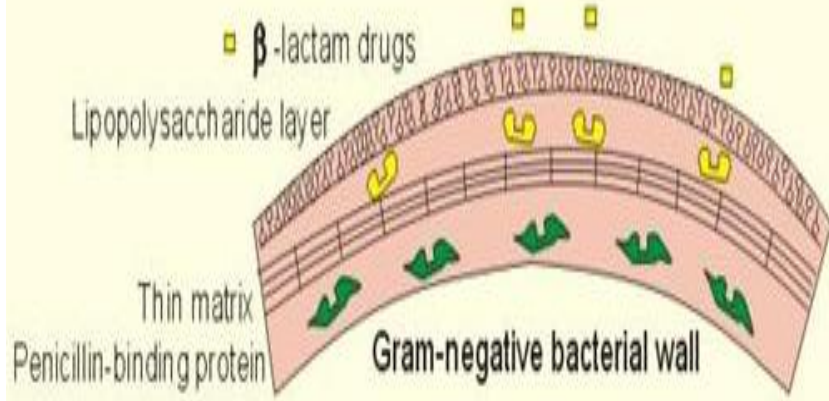
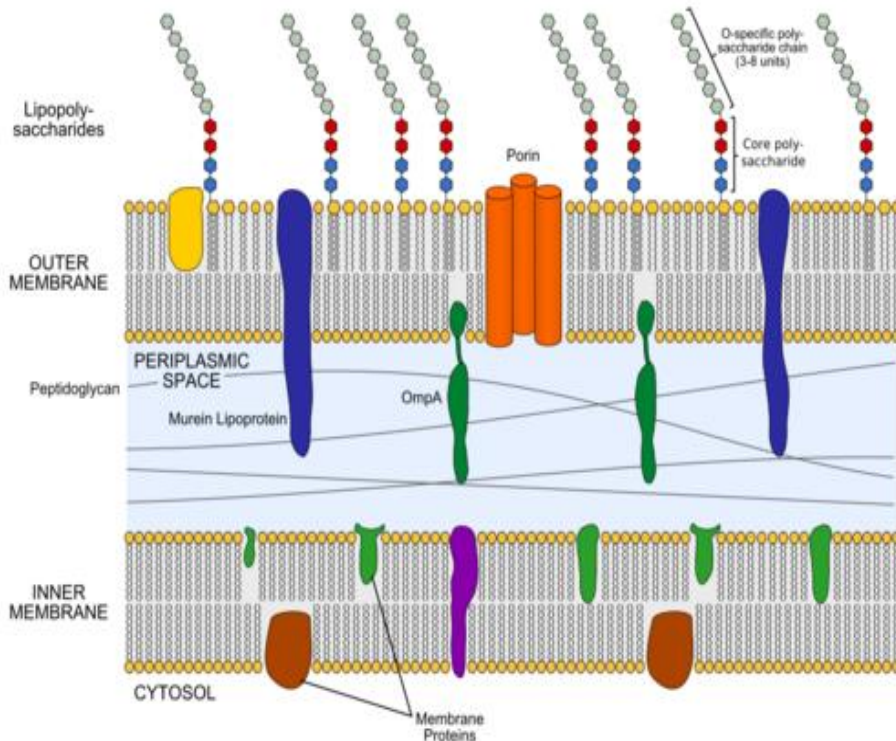


Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonlarında Kombinasyon Tedavisi

Prof. Dr. İlkay Karaoğlu
Gaziantep Ün. Tıp Fak.
Enfeksiyon Hast.ve Kl. Mik. AD



- 1- İlaç hedefi olan penisilin bağlayıcı proteinlere olan afinitesinin azalması



- 2-Dış membran geçirgenliğinin azalması
- 3-Efluks sistemi pompası
- 4-Beta-laktam halkasının hidrolizi-beta-laktamazlar

-
- ❑ Antibiyotiklerde β -lactam ringin enzimatik hidrolizi gram negatif basiller arasındaki en yaygın direnç mekanizması
 - ❑ 900'den fazla β -lactamaz enzim tanımlanmış

-
- β -laktamlar enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde çok tercih edilmekte, toksik etki az.
 - Gram negatif bakterilerde en önemli direnç mekanizması β -laktamazlar.
 - Karbapenemazlara karşı çok az β -laktam dayanabiliyor.
 - Aztreonam bazı karbapenemazlara (VIM, IMP ve NDM gibi metallo enzimlere) dayanıklı. Ancak çoğu kez bakteride ek ESBL veya AmpC var ve aztreonama da direnç kazanıyor.
 - Oksiminosefalosporinler (seftazidim, seftriakson, sefotaksim, seftizoksim vb) OXA-48'e dayanıklı olabilir ancak eşlik eden ESBL'lere duyarlı.

Sonuçta, karbapenemaz taşıyan bir bakteriye karşı herhangi bir β -laktam etkisi şansa bağlı.

Karbapenem Direnci

- ❑ Enterik gram negatif bakterilerde metallo-beta-laktamazlar (MBL)
- ❑ *Klebsiella pneumoniae* karbapememazlar (KPC) aracılı karbapenem direnci
- ❑ Bakteri plazmid aracılı Amp C beta-laktamazlar
- ❑ Porin mutasyonları

- Diğer antimikrobiyal ajanların tedavide kullanımı
 - Kazanılmış β -laktamaz genlerini taşıyan mobil elemanlar çoğunlukla diğer direnç genlerini de taşımakta (aminoglikozit, kinolon, makrolid...).
 - Tedavi seçenekleri çok sınırlı:
 - Kolistin/Polimiksin, tigesiklin

Gelecek?



GSBL üreten mikroorganizmalar

- ❑ GSBL salgılayan patojenlerle meydana gelen enfeksiyonlarda karbapenemler hala ilk seçenek
- ❑ GSBL salgılayan Klepsiellada meropenem ve imipenem silastatin ilk tercih
- ❑ Bu mo larda fluorokinolon direnci çok yaygın
- ❑ Aminoglikozid direnci çok yaygın
- ❑ Fluorokinolon duyarlı olsa dahi karbapenemden daha alt tercih
- ❑ Üriner sistem enfeksiyonları dışında aminoglikozidlerle monoterapi yapılmamalı

GSBL üreten mikroorganizmalar

- Kinolon direnci porin kaybı, efluks mekanizmalarına bağlı
- Hem kromozomal hem de plazmid kaynaklı aktarım
- GSBL pozitif E.coli %87, K.pneumonia'da %50 levofloksasine dirençli.

GSBL üreten mikroorganizmalar

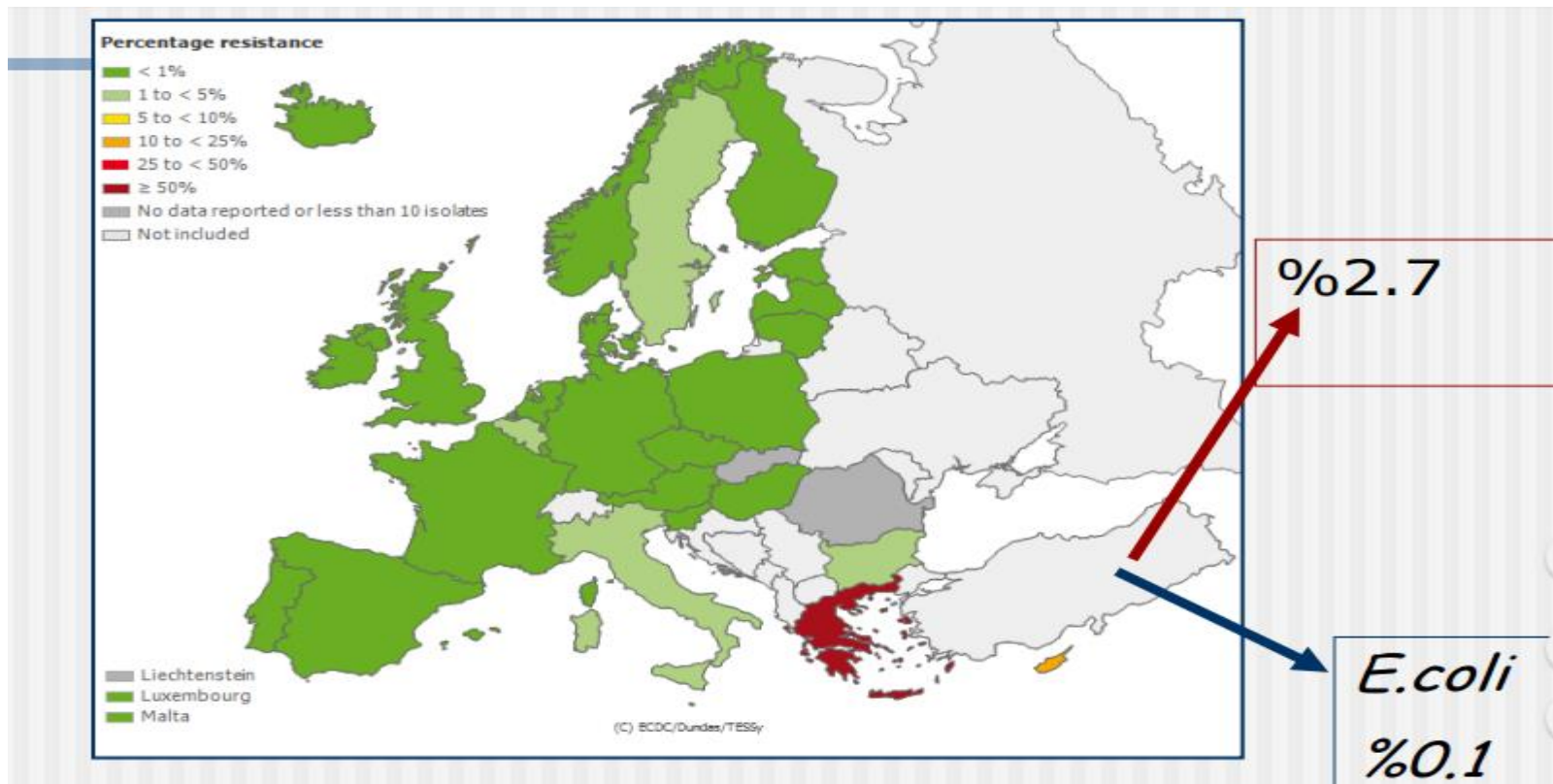
- ❑ Tigesiklin GSBL üreten enterobakterilerin tümüne etkin
- ❑ Fakat zayıf penetrasyonundan dolayı üriner sistem enfeksiyonunda kullanımıyla ilgili yeterli veri yok
- ❑ Fakat tigesiklin kullanımının artmış mortalite ve tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulunmuş diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında
- ❑ Tigesiklin kullanıldığında özellikle VIP'de tedavi başarısızlığı riski yüksek

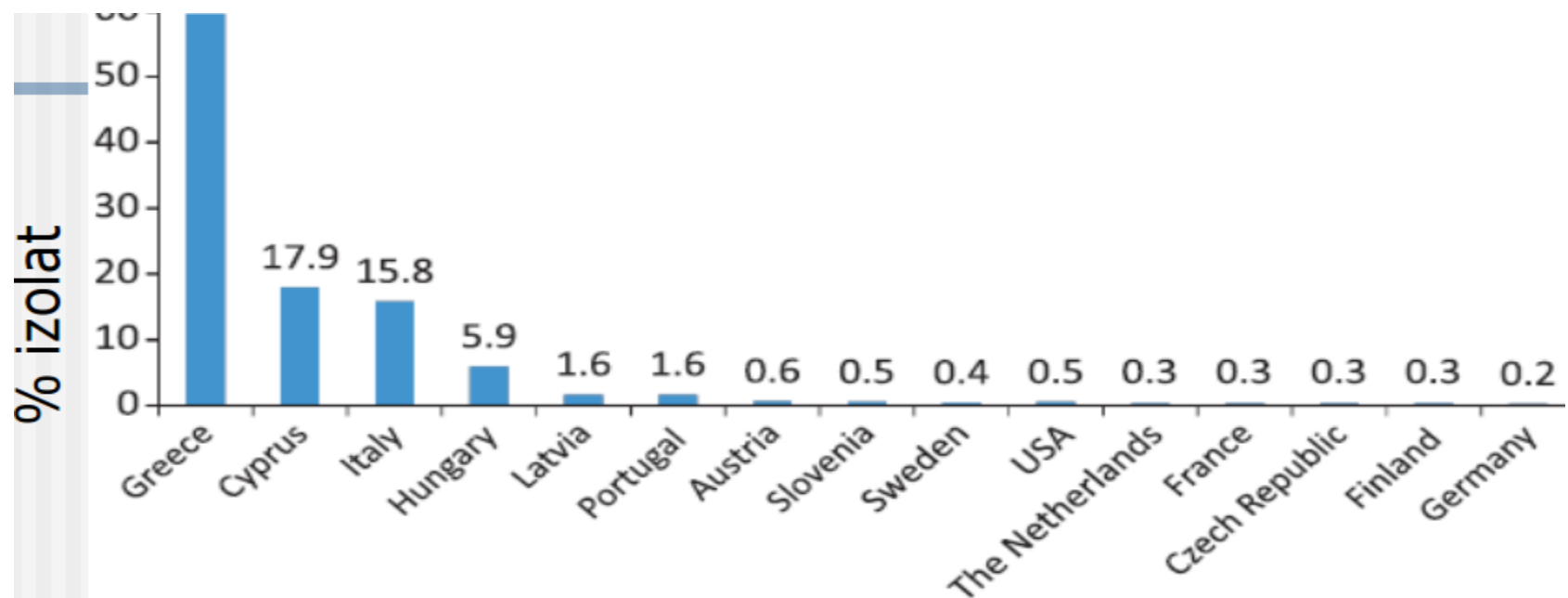
Karbapenemaz

Sınıf	Enzim	En sık görülen tür
Sınıf A	KPC, SME, IMI, NMC, GES	Enterobacteriaceae (<i>P. aeruginosa</i> 'da nadir)
Sınıf B (metallo- β -laktamaz)	IMP, VIM, GIM, SPM, IND, NDM	<i>P. aeruginosa</i> Enterobacteriaceae <i>Acinetobacter</i> spp.
Sınıf D	OXA	<i>Acinetobacter</i> spp. Enterobacteriaceae (OXA-48)

-
- CDC;
 - Karbapenem dirençli Enterobactericea :
 - 2001 %1.2
 - 2011 %4.2-%10.4
 - Bu suşlarla enf mortalite %50

K. pneumoniae karbapenem direnci: EARS- 2009





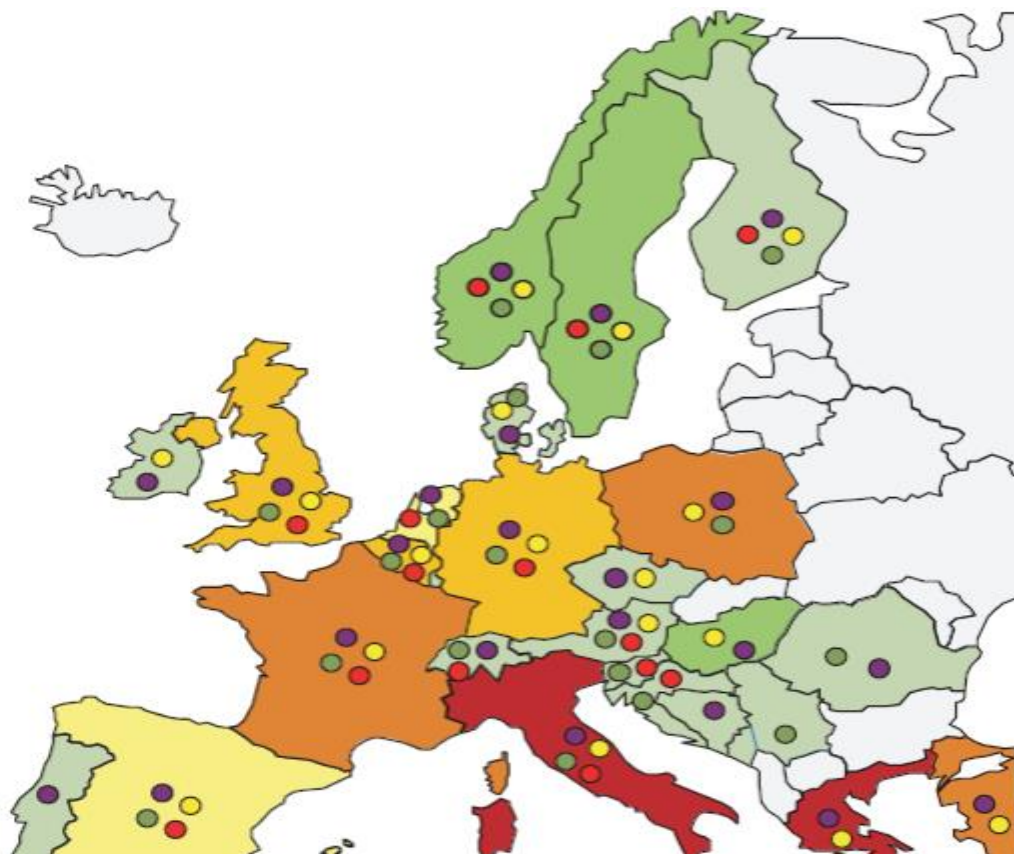
EARSS- Net 2010- invazif
K.pneumoniae izolatları

- Endemic
- Interregional spread
- Regional spread
- Independent hospital outbreaks
- Single-hospital outbreaks
- Sporadic occurrence
- Not reported / no data

- KPC
- VIM
- NDM
- OXA-48

Other countries:

Israel

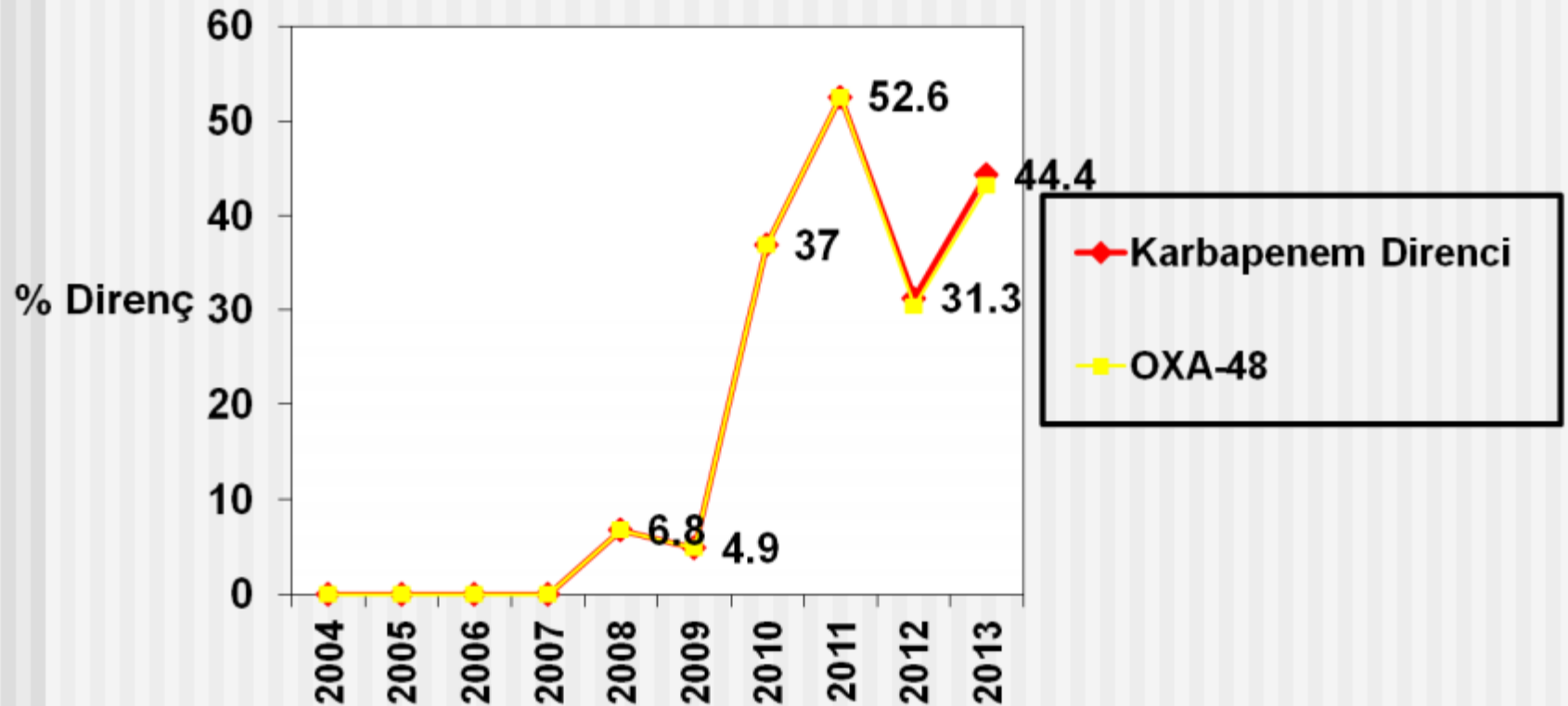


□ Dr
□ sun



Dr. Zeynep Gülay Hocamızın
sunumundan

Kan Kùltùrlerinden üretilen *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında Karbapenem Direnci ve OXA-48 Oranları (DEÜ 2004-2013)



Dr. Zeynep Gülay Hocamızın
sunumundan

Karbapenamaze üreten Enterobactericea (KRE)

- ❑ KRE ye etkin evrensel bir antibiyotik yok
- ❑ Tedavide mikroorganizmanın duyarlılık paterni gözönünde bulundurulmalı
- ❑ **Kombinasyon tedavisi iki veya üç antibiyotik içeren önerilir**
- ❑ **Monoterapi önerilmez direç gelişimi ve tedavi başarısızlığından dolayı**

EUCAST 2012 Enterobacteriaceae

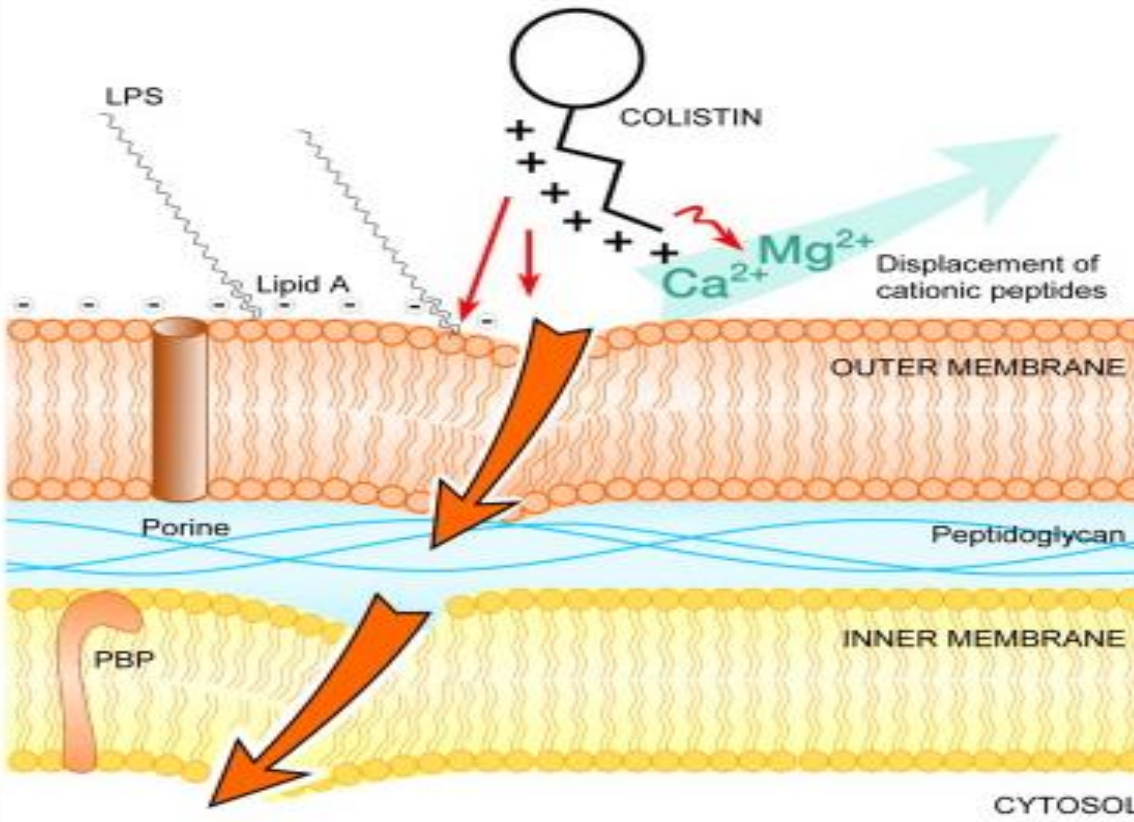
Carbapenems ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Doripenem	1	4	10	24	18
Ertapenem	0.5	1	10	25	22
Imipenem ²	2	8	10	22	16
Meropenem	2	8	10	22	16

CLSI 2012 Enterobacteriaceae

Test/Report Group	Antimicrobial Agent	MIC Interpretive Criteria (µg/mL)		
		S	I	R
B	Doripenem	≤ 1	2	≥ 4
B	Ertapenem	≤ 0.5	1	≥ 2
B	Imipenem	≤ 1	2	≥ 4
B	Meropenem	≤ 1	2	≥ 4

-
- Kolistin
 - Tigesiklin
 - Fosfomisin
 - Aminoglikozid ??/++

Karbapenamaze üreten Enterobactericea Enfeksiyonlarında Kolistin Kullanımı



*Kalsiyum magnezyum kanallarının yer değiştirmesi dış hücre zarında permeabilite değişikliğine yol açmakta

*LPS in Lipit A parçasına bağlanarakta kolistin anti-endotoksin aktivite göstermekte.

*Diğer antimikrobiklerle kullanıldığında membran geçirgenliğini arttırarak, kolistin daha hızlı bakterisidal etki sağlayabilir.

*Başka bir anti-pseudomonal ajan (aztreonam, piperasilin, seftazidim, imipenem, siprofloksasin) ile kolistin kombinasyon tedavisi daha hızlı bir klinik düzelme göstermiştir

Nihal Martis

,Colistin in multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* blood-stream infections: A narrative review for the clinician

-
- >%10 nefrotoksisite, doz bağımlı ve irreversibil
 - >%3 nörotoksisite riski var
 - İdeal doz değerlendirilememiş
 - Sadece ve sadece....
 - Diğer antibiyotiklerle kombinasyon şeklinde kullanılır

Karbapenamaz üreten Enterobacteriaceae Enfeksiyonlarında Tigesiklin Kullanımı

- ❑ KRE patojenler sıklıkla tigesikline duyarlı
- ❑ Tigesiklinde monoterapi olarak kullanılmamalı
- ❑ ÜSİ'da kullanılmamalı

Karbapenamaze üreten Enterobactericea Enfeksiyonlarında Fosfomisin Kullanımı

- KRE patojenler genellikle fosfomisine in vitro duyarlı
- B-laktam halkası ile ilişkisiz olarak hücre duvar penetrasyonu çok iyi
- Oral formu var
- Kan dolaşımı enfeksiyonu ve pnömonide kullanımı sınırlı

Antibiotic Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Systematic Evaluation of the Available Evidence

Matthew E. Falagas,^{a,b,c} Panagiota Lourida,^a Panagiotis Poulikakos,^{a,b} Petros I. Rafailidis,^a

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 654 – 663

February 2014 Volume 58 Number 2

-
- Karbapenemaz üreten Klebsiella spp., (KPC,MBL,OXA); 8 çalışma irdelenmiş-316 hasta

Mortalite Oranları

- Kolistin-tigesiklin alanlar arasında %0-%30 (4 çalışma)
- Tigesiklin-gentamisin alanlar arasında %0-50
(2 çalışma)
- Karbapenem -kolistin %0-67 (4 çalışma)
- Kolistin-gentamisin %40-61 (3 çalışma)

□ Karbapenem dirençli *Klebsiella* spp.

(5 çalışma 160 hasta)

□ Tigesiklin-kolistin alan 5 hastada mortalite %25-31

(2 çalışma)

□ Karbapenem, kolistin veya tigesiklin monoterapisini
30. günde mortalite ; %50, %50, %73 bulunmuş

-
- ❑ Karbapenem dirençli Klebsiella spp.
 - ❑ YBU'de takip edilen hastalar
 - ❑ Kombinasyon tedavisi-tedavi başarısızlığı oranı %16.7
 - ❑ Monoterapi ile tdv başarısızlığı %40

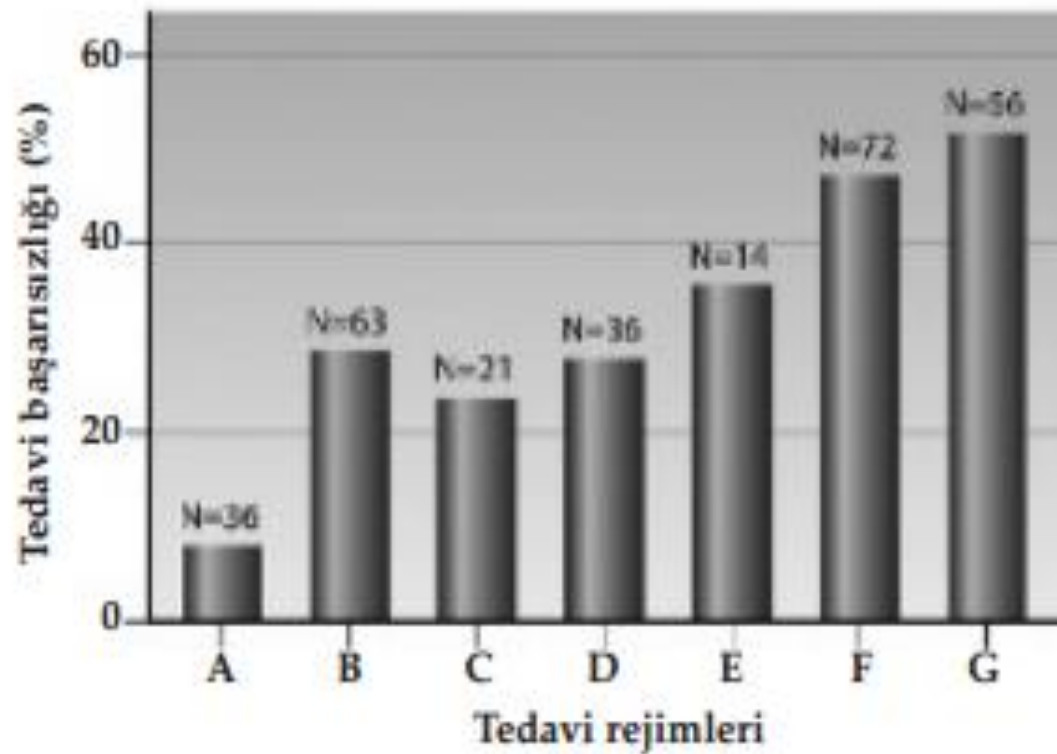
Rihani DS, Scand J Infect Dis 2012

-
- Karbapenemin ($4 \geq \text{MIC}$) diğer antibiyotiklere eklendiği tedavi protokollerinde hayatta kalma oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiş ,

Daikos GL, Petrikos P Antimicrob Agent Chemother,2009
Qureshi ZA, Paterson DI, Antimicrob Agent Chemother,2012
Tumbarello M, Viale P, Clin Infect Dis,2012

-
- Karbapeneme dirençli izolatlarla meydana gelen enfeksiyonlarda kolistin-tigesiklin-karbapenem kombinasyonu çok başarılı bulunmuş
 - Kolistin-karbapenem sinerjistik etkinliği

Jernigan MG, Antimicrob Agent Chemother,2012



A: 2 2 aktif ilaçla kombinasyon tedavisi (bir tanesi mutlaka karbapenem)

B: 2 2 aktif ilaçla kombinasyon tedavisi (karbapenem dışı)

C: Aminoglikozitle monoterapi

D: Karbapenemle monoterapi

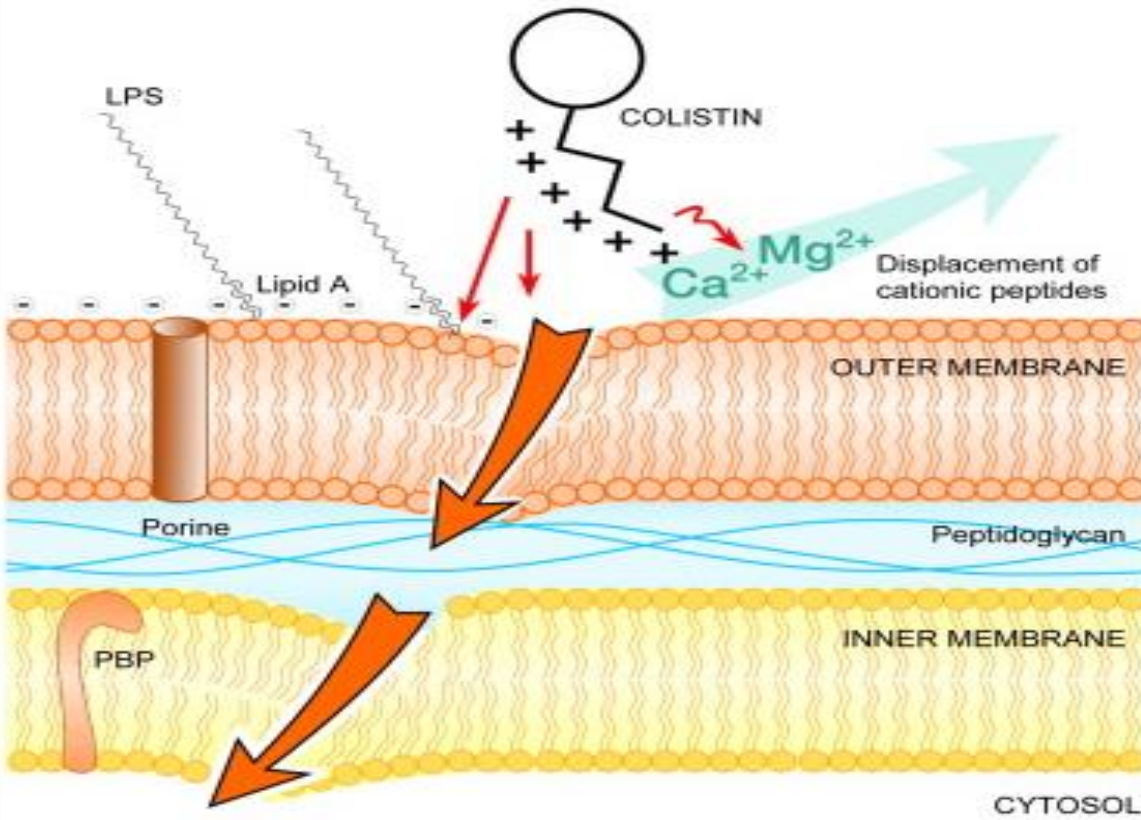
E: Tigesiklinle monoterapi

F: Kolistinle monoterapi

G: Uygunsuz tedavi

Tzouveleakis Carbapenemases
in *Klebsiella pneumoniae*
and other Enterobacteriaceae:
Microbiol Rev 2012

Karbapenem Dirençli *P. aeruginosa* /
A. baumannii infeksiyonlarında kombinasyon
tedavisi



*Kalsiyum magnezyum kanallarının yer değiştirmesi dış hücre zarında permeabilite değişikliğine yol açmakta

*LPS in Lipit A parçasına bağlanarakta kolistin anti-endotoksin aktivite göstermekte.

*Diğer antimikrobiyallerle kullanıldığında membran geçirgenliğini arttırarak, kolistin daha hızlı bakterisidal etki sağlayabilir.

*Başka bir anti-pseudomonal ajan (aztreonam, piperasilin, seftazidim, imipenem, siprofloksasin) ile kolistin kombinasyon tedavisi daha hızlı bir klinik düzelme göstermiştir

Nihal Martis

,Colistin in multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* blood-stream infections: A narrative review for the clinician

KOLİSTİN

- ❑ *P. aeruginosa* veya *A. baumannii* etken olduğu VIP'de sadece kolistine duyarlı suşla mg enfeksiyonda kolistinle elde edilen başarı,
- ❑ Meropenem duyarlı *P. aeruginosa* veya *A. baumannii* etken olduğu VIP meropenem tedavisi arasında fark yoktu
- ❑ Kolistin diğer antibiyotiklerle özellikle rifampisinle kombinasyonu nosokomial MDR *A. baumannii* suşlarında oldukça etkin
- ❑ Özellikle VIP ve diğer solunum yolu enfeksiyonlarında aerosol kolistin boyunca ilaveten IV kolistin başarı oranı çok yüksek

-
- ❑ Nosokomial menenjitlerde *A. baumannii* etken olduğu iv kolistin düşük kan beyin bariyeri penetrasyonuna rağmen etkinliği gösterilmiş.
 - ❑ İlave intraventriküler/intratekal kolistin veya aminoglikozid eklenmesi ile ted başarı oranı artmış

-
- Kolistin direnci az fakat bildirilmekte
 - Fakat heteroresistan *A. baumannii* daha sık tanımlanmakta

Karageorgopoulos ED, current control and treatment
Multidrugresistant *A. baumannii*,

Kombinasyon Tedavisi

Karkapenem dirençli *A. baumannii*

- ❑ İnvitro imipenem +sulbaktam
- ❑ İmipenem + aminoglikozid (pnömoni)
- ❑ İmipenem + rifampisin
- ❑ Kolistin + karbapenem
- ❑ Kolistin + tigesiklin
- ❑ Meropenem + tigesiklin sinerjistik değil

□ *A. baumannii* bakteriyemisi

Karbapenem plus ampicilin/sulbactam

>

Karbapenem monoterapi
Karbapenem plus amikasin

**Documented
MDR *P. aeruginosa***

**Strong suspicion of
MDR *P. aeruginosa***

**Absence of
microbiological proof**

Colistin-R
P. aeruginosa

Colistin-S
P. aeruginosa

Documented
MDR source

if cystic fibrosis

COLISTIN not to be used
as empirical treatment

**Antipseudomonal
antibiotics**

According to local
practices and MIC

1st-line treatment
According to local
practices and MIC

Test for 2nd-line
antibiotics

**Pre-emptive
treatment**
According to local
practices and MIC

Test for 2nd-line
antibiotics

IV COLISTIN possible
(expert opinion)

2nd-line treatment
COLISTIN

AND
Best association combining
one of the following
IMIPENEM – MEROPENEM – DORIPENEM –
RIFAMPICIN – CIPROFLOXACIN

3rd-line treatment
COLISTIN
+ 2 antimicrobials from different classes

Treatment of source

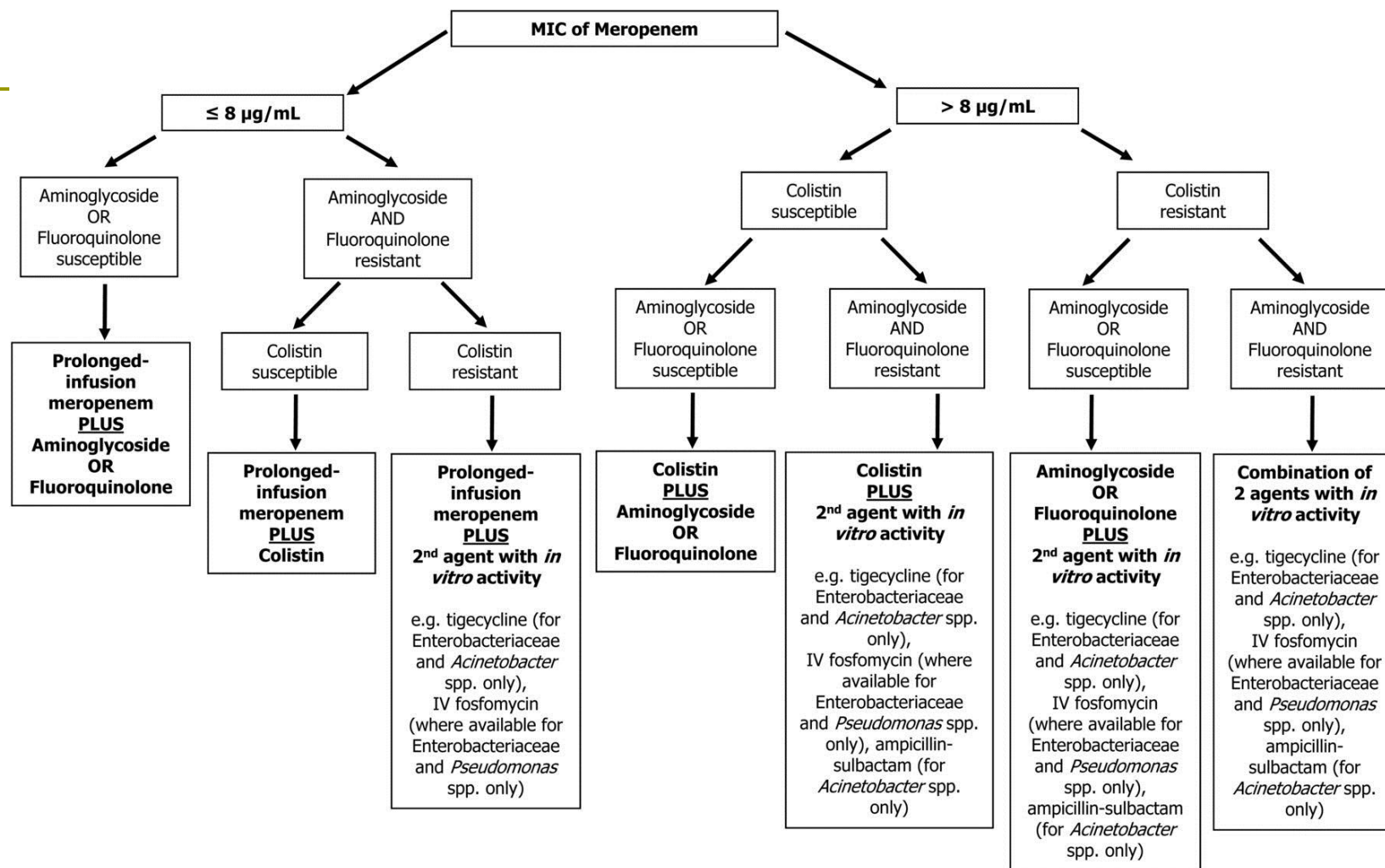
In the absence of MDR *P. aeruginosa*
Antimicrobial treatment according to local practices and MIC

	First-Line Agents	Second-Line Agents
Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms	Meropenem 20–40 mg/kg/dose IV q8h; max 2 g per dose	Ciprofloxacin 10 mg/kg/dose IV q8h; max 400 mg IV per dose OR 20 mg/kg/dose PO q12h; max 750 mg PO per dose
	Imipenem-cilastatin 15–25 mg/kg/dose IV q6h; max 1 g per dose	Trimethoprim-sulfamethoxazole 5 mg/kg/dose of TMP IV/PO every 6–8 h
	Urinary tract infections	Urinary tract infections
	Ertapenem 3 mo to 12 y: 15 mg/kg/dose IV q12h; max 500 mg per dose >12 y: 1 g IV q24h	Piperacillin-tazobactam 100 mg of piperacillin/kg/dose IV q6h; max 4 g of piperacillin per dose Nitrofurantoin ^a (cystitis) <12 y: 1.75 mg/kg/dose PO q6h; max 100 mg per dose $\geq$ 12 y: macrocrystal/monohydrate (Macrobid) 100 mg PO q12h Oral fosfomycin (cystitis) <18 y: 2 g PO $\times$ 1 dose $\geq$ 18 y: 3 g PO $\times$ 1 dose Aminoglycosides (cystitis) Gentamicin 2.5 mg/kg/dose IV q8h Amikacin 7.5 mg/kg/dose IV q8h

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae	Prolonged infusion meropenem 40 mg/kg/dose IV q8h, infused over 3 h; max 2 g per dose) PLUS Aminoglycoside (dosed as above) OR Fluoroquinolone (dosed as above) OR Colistin 5 mg/kg/dose IV loading dose of CBA, followed by 2.5 mg/kg/dose IV q12h of CBA	Tigecycline 8–11 y: 1.2 mg/kg/dose IV q12h; max dose 50 mg per dose 12 to <18 y: 50 mg IV q12h ≥18 y: 100 mg IV loading dose, followed by 50 mg IV q12h Intravenous fosfomycin (limited availability) 200 mg/kg/day IV divided q6-8h, up to 400 mg/ kg/day; max of 16 g per day Oral fosfomycin (cystitis); (dosed as above)
--	---	--

Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Prolonged infusion meropenem PLUS aminoglycoside OR fluoroquinolone OR colistin (dosed as above)	Fosfomycin (dosed as above)
Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	Prolonged infusion meropenem PLUS aminoglycoside OR fluoroquinolone OR colistin (dosed as above)	Ampicillin-sulbactam 400 mg of ampicillin/kg/day IV divided every 4–6 h max 2 g of ampicillin per dose Tigecycline (dosed as above)

Proposed treatment algorithm for carbapenem-resistant Gram-negative organisms.



Alice J. Hsu, and Pranita D. Tamma Clin Infect Dis.
2014;58:1439-1448

□ **Sonuç:**

- Tedavide kullanılabilecek ajanlar kolistin, tigesiklin
- Monoterapi (karbapenamaz üreten suşlarda)
kombinasyon tedavisine oranla çok başarısız
- Kolistinin plazma düzeyi düşük, etkin dozlarda çok
nefrotoksik
- Dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkıp
yayılmalarının önüne geçilebilmesi ortak önlemler
alınmalı.