



Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae ve Tedavisi

Prof. Dr. Halis Akalın

Olgu Sunumu

- 18 yaşında erkek hasta
- 2.5 yaşından beri Hiper IgM sendromu nedeniyle takip ediliyor
- 3 haftada bir IVIG alıyor

- 3.Mayıs.2015 tarihinde ateş, sarılık, halsizlik, karın ağrısı ve ishal nedeniyle Zonguldak Bülent Ecevit Üniv. Hastanesine başvuruyor
- Meropenem + Teikoplanin
- 8.Mayıs.2015 tarihinde UÜTF ÇSH kliniğine yatırılıyor
- Ateşi ve ikteri devam eden hastada antibiyotik tedavisi Meropenem + Vankomisin şeklinde devam ediyor

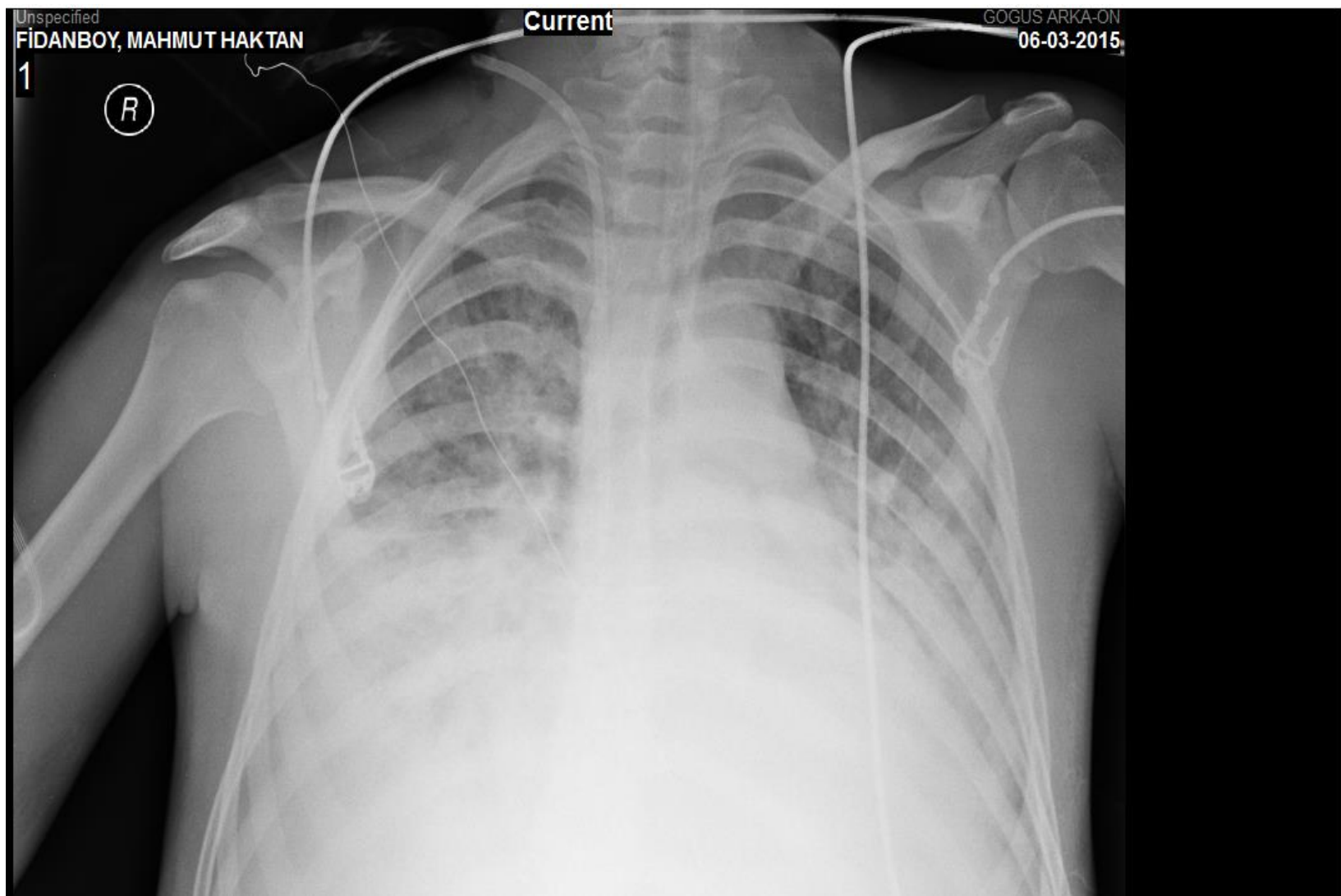
- Cilt ve skleralar ikterik
- Traube kapalı – Dalak 3 cm
- Lökosit $3337/\text{mm}^3$
- Trombosit $107000/\text{mm}^3$
- ALT 44 IU/L, AST 127 IU/L, TB 25 mg/dl, DB 15 mg/dl, INR 1.37
- CRP 1.2 mg/dl
- Batın USG(Dış Merkez): KC 154 mm, grade 2 hepatosteatoz, dalak 175 mm

- 10 ve 11.Mayıs.2015 Bilirubin aferezi
- 15.Mayıs.2015 KC biyopsisi:Kolestaz + Siroz + Bakır birikimi(Wilson Hastalığı?)
- MELD skoru 22, KC Transplantasyon hazırlığı
- 18.Mayıs.2015 Ateşi devam eden hastaya AmB-d başlanmıştır
- Otoimmün Hepatit?
- Steroid tedavisi başlanmıştır
- 22.Mayıs.2015 Meropenem ve Vankomisin kesilmiştir

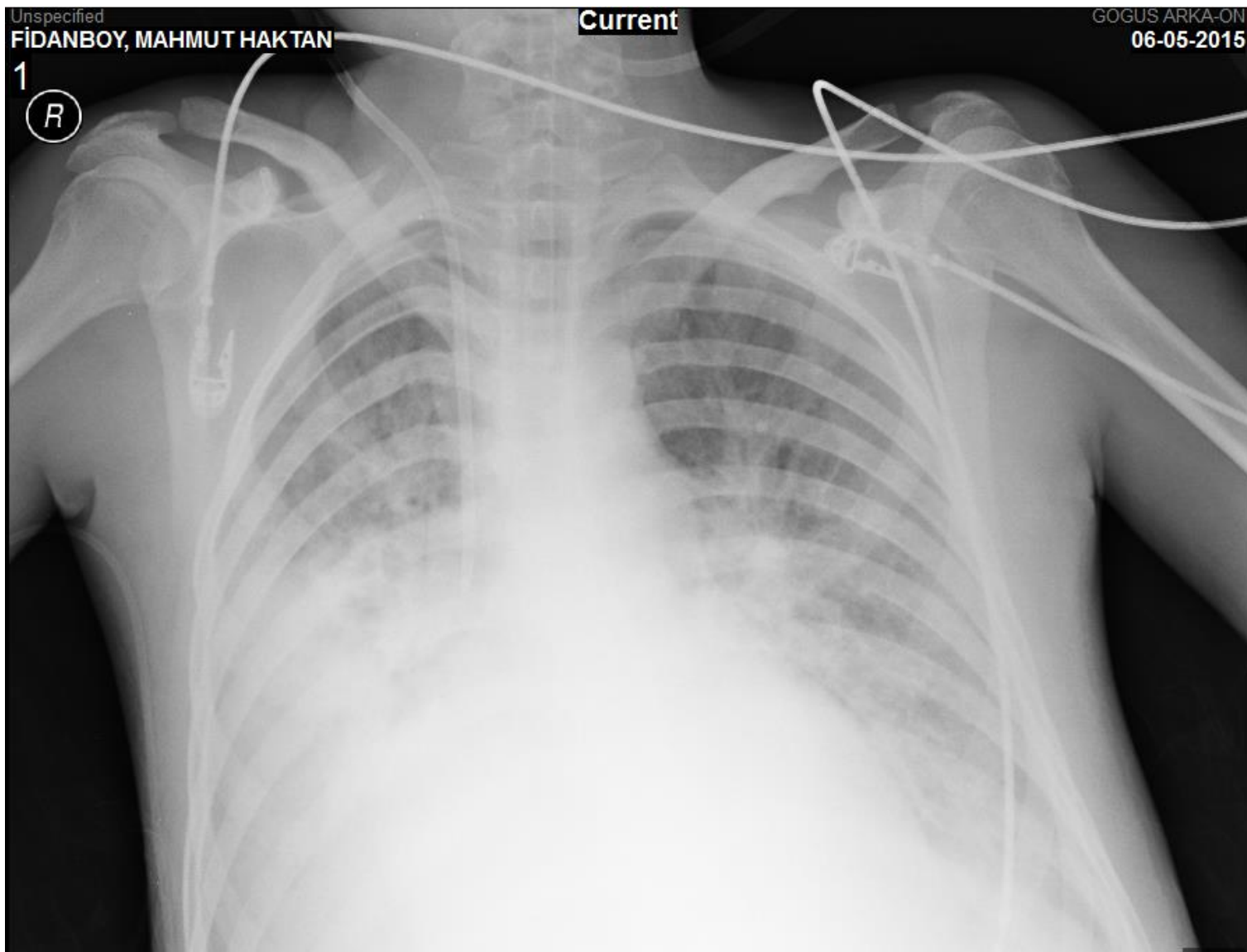
- 22.Mayıs.2015 Pnömoni tanısı ile Sefepim + Levofloksasin
- 24.Mayıs.2015 Üre:94mg/dl Kreatinin:1.02 mg/dl
- AmB-d kesilerek L-AmB ve ayrıca TMP/SMX başlanmıştır
- 24.Mayıs.2015 Kardiyak arrest + Solunum yetmezliği nedeniyle entübe edilerek YBÜ'de MV desteğine alınmıştır

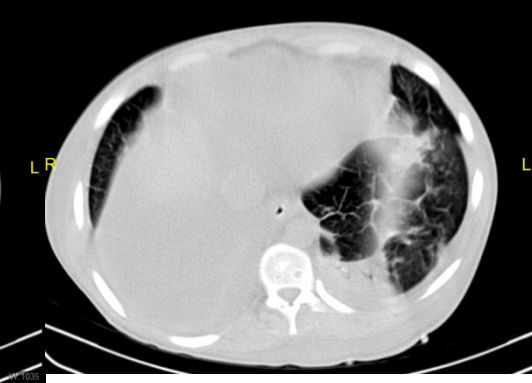
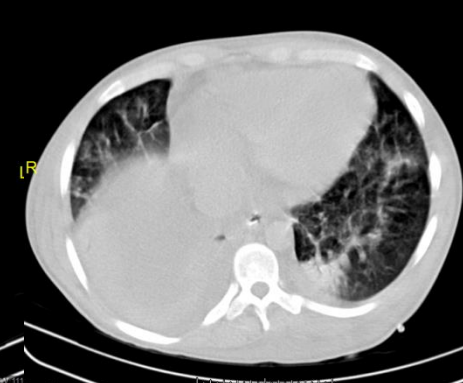
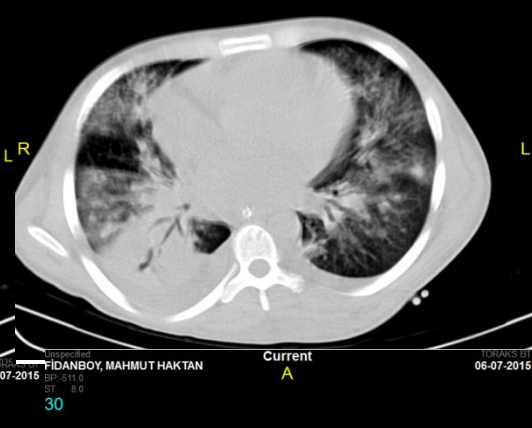
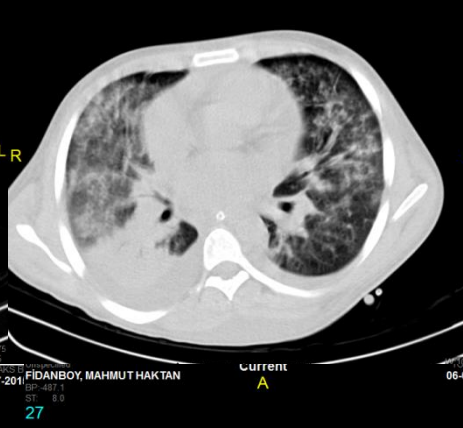
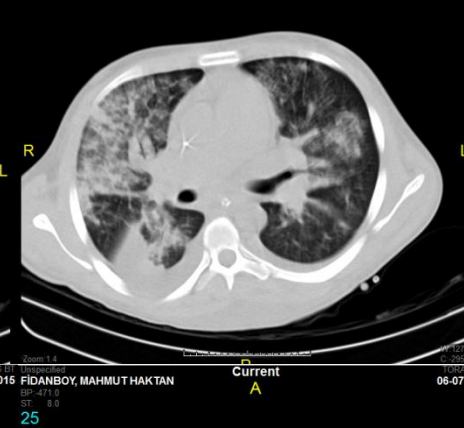
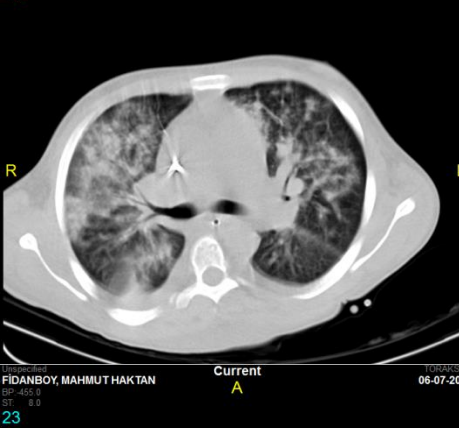
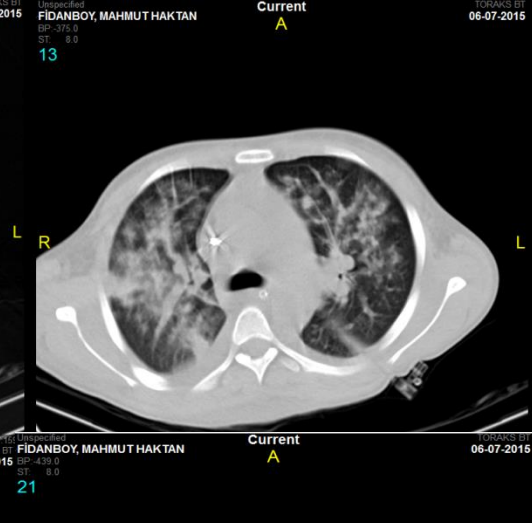
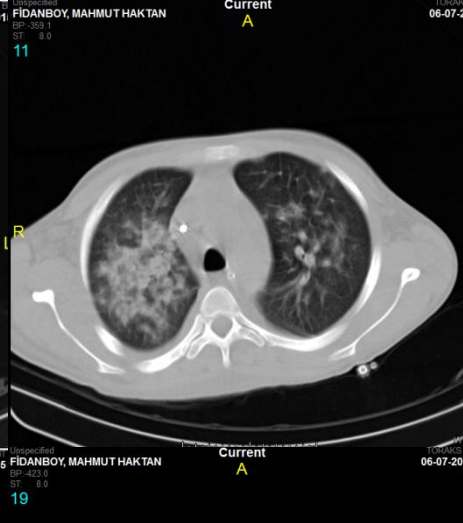
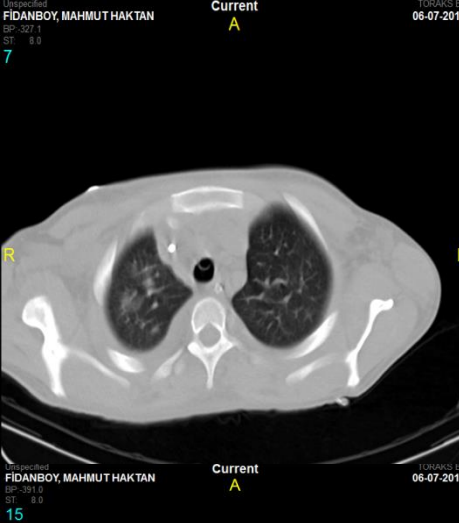
- 1.Haziran.2015 BAL: GM 2.54 ve 1000 kob/ml *K.pneumoniae*
- 5.Haziran.2015 Sefepim(15) ve Levofloksasin(15) kesildi
- KC transplantasyonu için onay bekliyor
- Kontrol BAL önerisi
- İdrar kültürü: BÜ

3/6/2015



5/6/2015





7/6/2015 Toraks BT

- 1-Bilateral plevral efüzyon ve her iki akciğerlerdeki yaygın yoğunluk artışı pulmoner ödeme düşündürmektedir. Cilt altı yağ dokularındaki kirlenme ve cilt altı doku kalınlığındaki artış yaygın cilt altı ödeminin de bulunduğunu düşündürmüştür.
- 2-Sağ akciğer alt lob bazal segmentleri atelektaziktir. Süperior segment kısmen havalanmaktadır. Sol akciğer alt lobda küçük atelektazi alanları ve sekel parankimal değişiklikler bulunmaktadır.
- 3-Mediastende ve her iki aksillada büyüğünün kısa aksı 1cm olan lenf nodları izlenmiştir.
- 4-Kalp boyutu artmıştır. Ana pulmoner trunkus ve pulmoner arter çapları artmıştır.

- 8.Haziran.2015
- Ateş:39 °C
- MV desteğinde
- Femoralde SVK mevcut

- Kan gazlarında bozulma yok
- Solunum yolu sekresyonunda artış yok
- Kateter çıkış yeri temiz
- ETA, kan(2), kateterden kan ve idrar kültürü alındı
- BAL yapıldı
- YBÜ'de *A. baumannii* endemik, 2 hasta o dönemde VRE ile kolonize

- Lökosit:19500/mm³, Trombosit:20000/mm³
- Üre:112 mg/dl, Kreatinin:2.09 mg/dl
- CRP:5.7 mg/dl, PCT:46 ng/ml

- Hastada Sepsis, Ventilatörle İlişkili Pnömoni? düşünüldü

Hasta Adı : **MAHMUT HAKTAN FİDANBOY**
Dosya No / Lab No . : 01416166 / **9740248**
Lab. İstem Tarihi : 06/06/2015
Lab. Kabul Tarihi : 06/06/2015
Rapor Onay Tarihi : 09/06/2015
Gönderen Dr. Notu :

Cinsiyet - Yaş : (ERKEK) 19
Bölüm : Reanimasyon Yb.Kliniği.
Gönderen Dr. : FERDA Ş. KAHVECİ
Kurum : TC.SGK.SSK GENEL MD.(1-DEVRI

ÖRNEK GRUBU: ALT SOLUNUM YOLU ÖRNEKLERİ
ÖRNEK: ENDOTRAKEAL ASPIRAT (TAS)

İŞLEM : SOLUNUM SEKRESYONLARININ KANTİTATİF KÜLT

İşlem Tarihi : 06/06/2015

SONUÇ : Pozitif

Üreyen Organizma : 1) KLEBSIELLA PNEUMONIAE SSP PNEUMONIAE

**Yorum : 100.000 COL/ML UREDİ E TEST İLE
IMIPENEM..32..R MEROPENEM..32..R**

Direnç Profili :

Potential Carbapenemase Producer

Amikacin	>32	R	Ampicillin-Sulbactam	>16/8	R
Cefazolin	>8	R	Cefepime	>16	R
Cefoperazone-Sulbactam	>32/8	R	Cefoxitin	>16	R
Ceftriaxone	>4	R	Ciprofloxacin	>2	R
Ertapenem	>1	R	Gentamicin	>8	R
Imipenem	>8	R	Levofloxacin	>4	R
Meropenem	>8	R	Piperacillin-Tazobactam	>64/4	R
Ticarcillin-Clavulanate	>128/2	R	Tigecycline	>4	R
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	>4/76	R			

En olası enfeksiyon etkeni hangisi olabilir?

A-*Candida* spp.

B-*Klebsiella pneumoniae*

C-*Acinetobacter baumannii*

D-VRE

KD-*K.pneumoniae*

Enfeksiyonu Risk Faktörleri

- Çukurova Üniv. Tıp Fak, 2012
- 47 KD ve 51 KS *K.pneumoniae* ile enfekte hasta
- Meropenem ve 3.KS kullanımı ile karbapenem direnci arasında ilişki(OR 3.244 ve OR 3.590)
- Bağımsız risk faktörleri:3.KS kullanımı, NG tüp kullanımı ve NŞ-YBÜ

KD-Enterobacteriaceae

- 34 Merkez, 2013, İspanya
- Prospektif, 245 hasta
- %74 *K.pneumoniae*
- %74 OXA-48, %24 MBL, %2 KPC
- %67 Enfeksiyon-%33 Kolonizasyon
- ÜSE(%43), CYDE(%21)
- Enfeksiyonların %10'unda bakteriyemi

Sürveyans Kültürleri

- ❖ ETA (haftada bir kez alındığında) kültürlerinin rehberlik ettiği başlangıç antibiyotik tedavisi %85 yeterli

Jung B et al. Intensive Care Med 2009

- ❖ ETA(haftada iki kez alındığında) kültürlerinin rehberlik ettiği başlangıç antibiyotik tedavisi %95 yeterli

Michel F et al. Chest 2005

- ❖ Tanıdan 1-3 gün önce alınan kültürlerle(ETA veya BAL), tanı sırasında alınan kültürler arasında benzerlik zayıf(0.63)

Sanders KM et al. J Crit Care 2008

Sürveyans Kültürleri

- ❖ Entübasyonun ilk günü alınan kültürün değeri, 2 günde bir alınan sürveyans kültürlerine göre geç dönem pnömoni etkenini tahmin etmede daha düşük

Gürsel G et al. Scand J Infect Dis 2010

- ❖ VIP tanısı öncesi ETA kültüründe *P.aeruginosa*, *A.baumannii* veya MRSA üremişse dikkate alınmalı

Joseph NM et al. Int J Infect Dis 2010

Kolonizasyonda Enfeksiyon Riski

- ÇM, Prospektif, 2 yıllık izlem, İtalya
- Rektal sürüntü pozitifliği olan hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörlerinin araştırılması
- 143 KDE ve 572 taşıyıcı
- Bağımsız risk faktörleri
 - YBÜ'de yatmak
 - Batına invazif girişim
 - KT/RT
 - Kolonize olan diğer bölgelerin sayısı

Kolonizasyonda Enfeksiyon Riski

- 4 risk faktörünün en az ikisinin var olması
 - Duyarlılık %93
 - Özgüllük %42
 - PPV %29
 - NPV %93

Giannella M et al. Clin Microbiol Infect 2014

Sağlık Bakımıyla İlişkili Gram Negatif İnfeksiyonlar

- Çok merkezli; 831 hasta
- Retrospektif
- 2013 yılında
- Sağlık bakımıyla ilişkili
- Gram negatif bakterilerin neden olduğu
- primer ve sekonder kan dolaşımı enfeksiyonları

Bakterilerin Direnç Oranları, 2013

Bacteria	Carbapenem resistance	Floroquinolone resistance	Third generation Cephalosporins	Aminoglycosides	Colistin
Acinetobacter baumannii	239(94)	240(94)	247(97)	187(73)	15(6)
Klebsiella pneumoniae	88(40)	130(60)	159(72)	56(25)	14(6)
E.coli	13(6.4)	128(63)	143(71)	47(23)	0
Pseudomonas aeruginosa	32(43)	36(49)	37(51)	19(26)	1(1)
Enterobacter cloacae	5(16)	6(19)	16(53)	5(16)	0

Bakterilere Göre Ölüm Oranları

	Ölüm Oranı (%)	
Acinetobacter baumannii	118/184	(67)
Klebsiella pneumoniae	71/155	(46)
E.coli	43/133	(32)
Pseudomonas aeruginosa	17/52	(33)
Enterobacter cloacae	10/26	(38)

Ampirik tedavi nasıl olmalıdır?

- Kolistin
- Kolistin + Sulbaktam
- Kolistin + Meropenem
- Kolistin + Meropenem + Tigesiklin
- Kolistin + Daptomisin
- Meropenem uzamış infüzyon

- 8.Haziran.2015
- Meropenem 2x1 g IV + Kolistin 2x150 mg IV
- SVK çekildi ve kültür için gönderildi
- 9.Haziran.2015 Kan kültürlerinde pozitif sinyal
- 10.Haziran.2015 ETA *A.baumannii*(Kol:S)

Kan Kültürü(2): *K. pneumoniae*

Kolistin duyarlı

Hasta Adı : **MAHMUT HAKTAN FİDANBOY**
Dosya No / Lab No . : 01416166 / **9741483**
Lab. İstem Tarihi : 08/06/2015
Lab. Kabul Tarihi : 08/06/2015
Rapor Onay Tarihi : 11/06/2015
Gönderen Dr. Notu :

Cinsiyet - Yaş : (ERKEK) 19
Bölüm : Reanimasyon Yb.Kliniği.
Gönderen Dr. : FERDA Ş. KAHVECİ
Kurum : TC.SGK.SSK GENEL MD.(1-DEVRI

ÖRNEK GRUBU: KAN
ÖRNEK: KAN (BACTEC) İLE
VÜCUT BÖLGESİ: KATETERDEN

İŞLEM : KAN KÜLTÜRÜ (BACTEC İLE)

İşlem Tarihi : 08/06/2015

SONUÇ : Pozitif

Üreyen Organizma : 1) KLEBSIELLA PNEUMONIAE SSP PNEUMONIAE

Yorum : E TEST İLE MIK IMIPENEM..32..R
MEROPENEM..32..R

Direnç Profili :

Potential Carbapenemase Producer

Amikacin	>32	R	Ampicillin-Sulbactam	>16/8	R
Cefazolin	>8	R	Cefepime	>16	R
Cefoperazone-Sulbactam	>32/8	R	Cefoxitin	>16	R
Ceftriaxone	>4	R	Ciprofloxacin	>2	R
Ertapenem	>1	R	Gentamicin	>8	R
Imipenem	>8	R	Levofloxacin	>4	R
Meropenem	>8	R	Piperacillin-Tazobactam	>64/4	R
Ticarcillin-Clavulanate	>128/2	R	Tigecycline	4	I
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	>4/76	R			

Hasta Adı : **MAHMUT HAKTAN FİDANBOY**

Dosya No / Lab No . : 01416166 / **9741482**

Lab. İstem Tarihi : 08/06/2015

Lab. Kabul Tarihi : 09/06/2015

Rapor Onay Tarihi : 10/06/2015

Gönderen Dr. Notu :

Cinsiyet - Yaş : (ERKEK) 19

Bölüm : Reanimasyon Yb.Kliniği.

Gönderen Dr. : FERDA Ş. KAHVECİ

Kurum : TC.SGK.SSK GENEL MD.(1-DEVRI

ÖRNEK GRUBU: ALT SOLUNUM YOLU ÖRNEKLERİ
ÖRNEK: ENDO TRAKEAL ASPIRAT (TAŞ)

İŞLEM : SOLUNUM SEKRESYONLARININ KANTİTATİF KÜLT

İşlem Tarihi : 08/06/2015

SONUÇ : Pozitif

Üreyen Organizma : 1) ACINETOBACTER BAUMANNII/CALCOACETICUS COMPLEX

Yorum : 100.000 COL/ML UREDİ

Amikacin	>32	R	Ampicillin-Sulbactam	>16/8	R
Cefepime	>16	R	Cefoperazone-Sulbactam	>32/8	R
Ceftazidime	>16	R	Ciprofloxacin	>2	R
Colistin	<=1	S	Gentamicin	>8	R
Imipenem	>8	R	Levofloxacin	>4	R
Meropenem	>8	R	Piperacillin-Tazobactam	>64/4	R
Ticarcillin-Clavulanate	>128/2	R	Tigecycline	0	R
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	>4/76	R			

Hasta Adı : MAHMUT HAKTAN FİDANBOY
Dosya No / Lab No . : 01416166 / 9742120
Lab. İstem Tarihi : 08/06/2015
Lab. Kabul Tarihi : 08/06/2015
Rapor Onay Tarihi : 08/06/2015
Gönderen Dr. Notu :

Cinsiyet - Yaş : (ERKEK) 19
Bölüm : Reanimasyon Yb.Kliniği.
Gönderen Dr. : FERDA Ş. KAHVECİ
Kurum : TC.SGK.SSK GENEL MD.(1-DEVRI

ÖRNEK GRUBU: ALT SOLUNUM YOLU ÖRNEKLERİ
ÖRNEK: BRONKOALVEOLER LAVAJ (BAL)
VÜCUT BÖLGESİ: SAĞ

İŞLEM : SOLUNUM SEKRESYONLARININ KANTİTATİF KÜLT

İşlem Tarihi : 08/06/2015

SONUÇ : Pozitif

Üreyen Organizma : 1) KLEBSIELLA PNEUMONIAE SSP PNEUMONIAE

Yorum : E TEST İLE IMIPENEM...32..R
MEROPENEM...32...R

Direnç Profili :

Potential Carbapenemase Producer

Amikacin	>32	R	Ampicillin-Sulbactam	>16/8	R
Cefazolin	>8	R	Cefepime	>16	R
Cefoperazone-Sulbactam	>32/8	R	Cefoxitin	>16	R
Ceftriaxone	>4	R	Ciprofloxacin	>2	R
Ertapenem	>1	R	Gentamicin	>8	R
Imipenem	>8	R	Levofloxacin	>4	R
Meropenem	>8	R	Piperacillin-Tazobactam	>64/4	R
Ticarcillin-Clavulanate	>128/2	R	Tigecycline	4	I
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	>4/76	R			

Karbapenem direnci hangi enzimle bağılı olabilir?

A-NDM

B-VIM

C-IMP

D-OXA-48

E-KPC

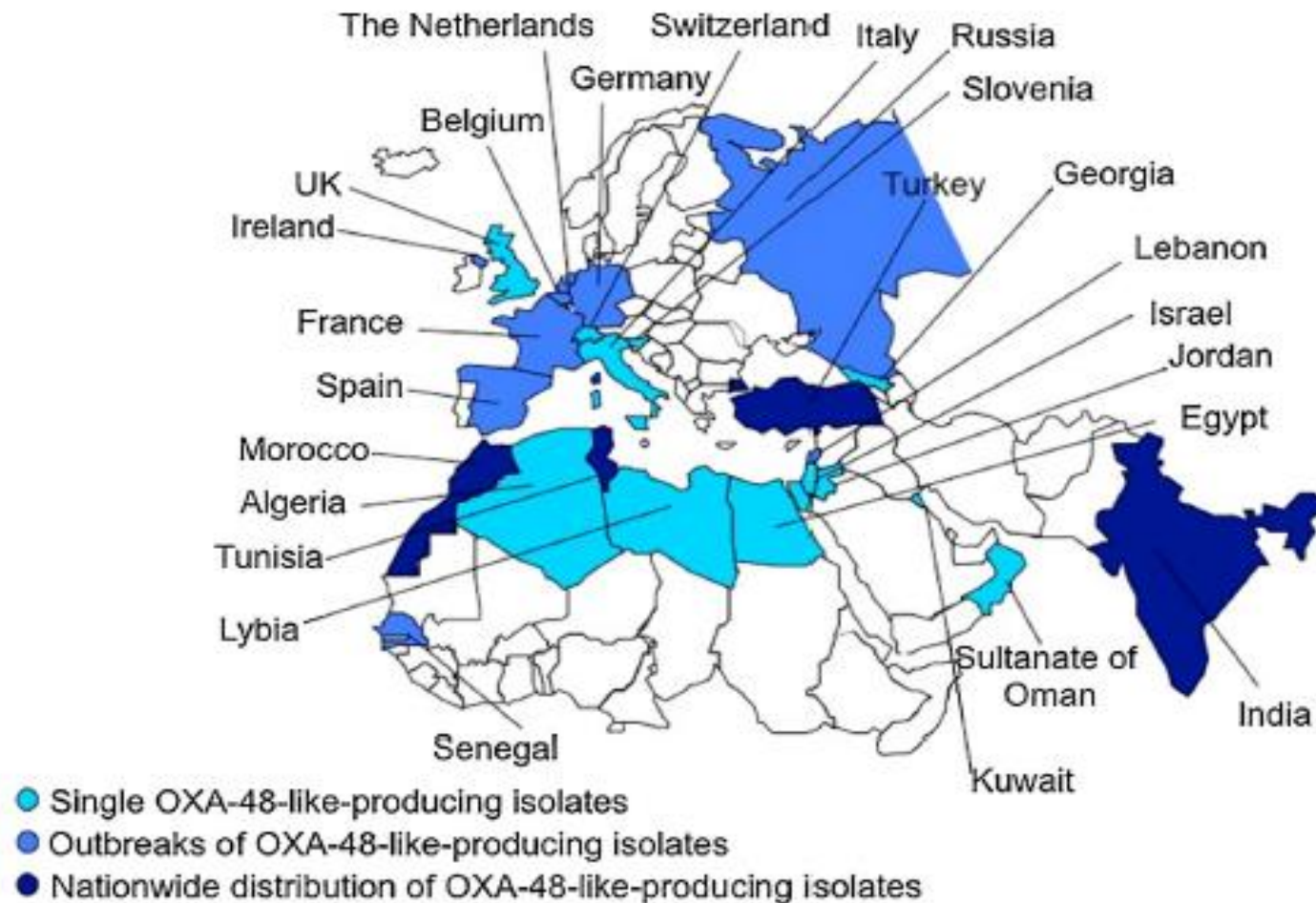


Fig. 2. Worldwide spread of OXA-48 producing strains.
Diffusion des souches OXA-48 dans le monde.

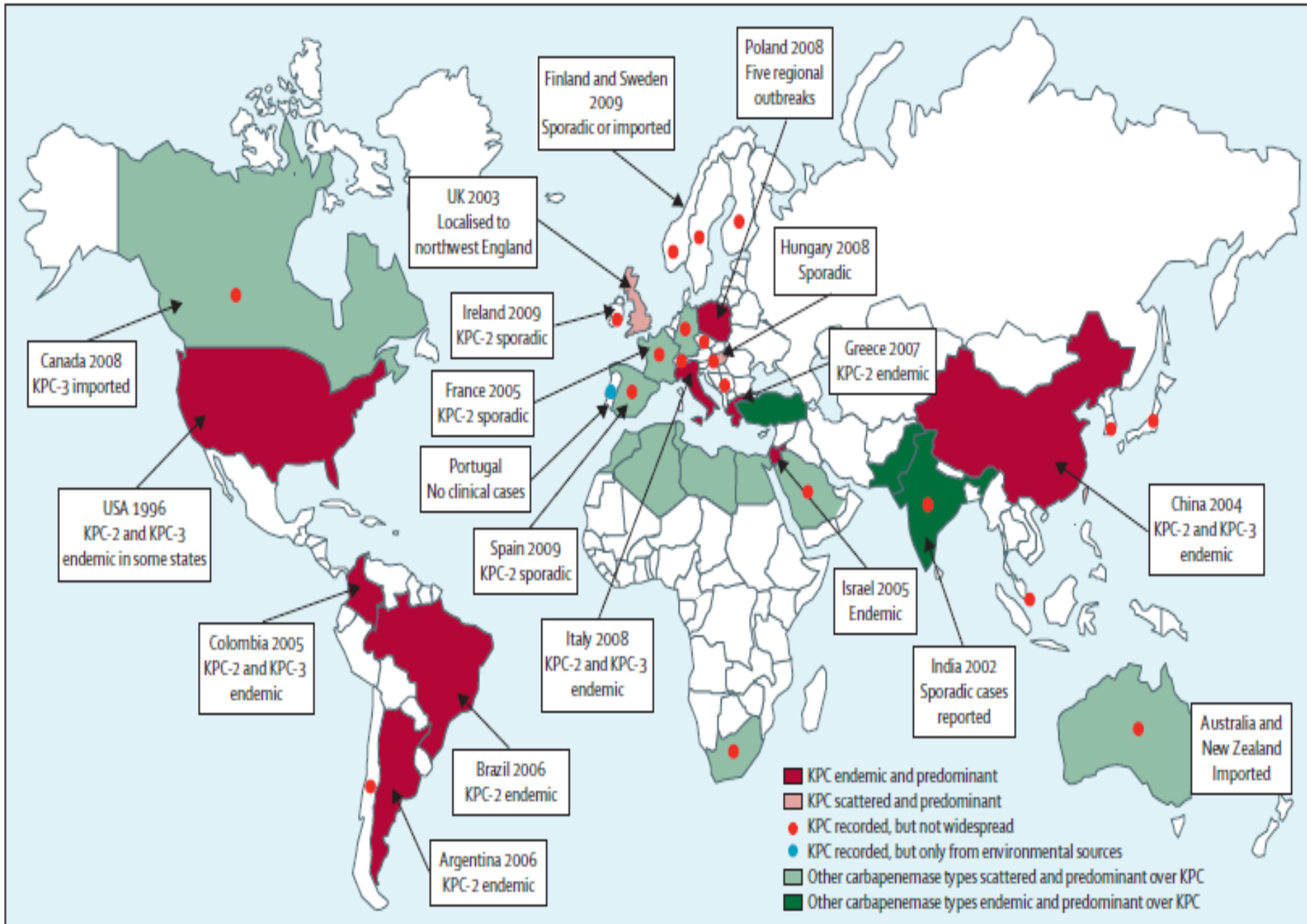


Figure: Epidemiological features of producers of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases by country of origin

Other carbapenemase types include VIM, OXA-48, or NDM. KPC=*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

Klebsiella pneumoniae

- OXA-48

Carrer A et al. Antimicrob Agents Chemother 2008

Aktaş Z et al. Chemother 2008

- VIM-1

Yıldırım İ et al. J Chemother 2007

- OXA-48 + CTX-M + Dış membran protein kaybı

Gülmez D et al. Int J Antimicrob Agents 2008

Klebsiella pneumoniae

- Romanya'dan gelen bir hastada KPC-2

Labarca J et al. New Microbes New Infections 2014

- Bağdat'tan gelen bir hastada NDM-1

Poirel L et al. Antimicrob Agents Chemother 2012

Enzimin tahmini için başka
hangi antibiyotik duyarlık
sonucuna ihtiyaç var?

A-Sefoperazon/Sulbaktam

B-Aztreonam

C-Rifampisin

D-Fosfomisin

Aztreonam

- Metallo-beta laktamazlara dayanıklı
- *K. pneumoniae* suşlarında GSBL(TEM, SHV, CTX-M) mevcut

Klebsiella pneumoniae - Karbapenemaz(+)

- Metallo-beta-laktamaz(VIM, IMP)
- Oksasilinaz(OXA-48)
- KPC(1-7)
 - 1996 yılında saptandı
 - Plazmid tarafından kodlanıyor
 - Tek başına direnç oluşturmaz, duyarlılığı azaltır
 - Direnç için dış membran permeabilitesinde azalma gerekir

Table 1. Overview of Carbapenemase Enzyme Types in *Enterobacteriaceae*

Ambler Class (Active Site)	Example Enzymes	Host Organisms	Enzyme Substrates					Inhibition by Currently Available β -Lactamase Inhibitors (Clavulanic Acid, Tazobactam, and Sulbactam)	Region Mostly Found In
			Penicillins	Narrow Spectrum Cephalosporins	Extended Spectrum Cephalosporins	Aztreonam	Carbapenems		
A (serine)	KPC-2 to 22	Mainly found in <i>Klebsiella pneumoniae</i> (have been identified in other <i>Enterobacteriaceae</i> and nonfermenters)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Variable ^a	United States and worldwide
B (Zinc binding thiol –“MBLs”)	NMD-1 IMP-I VIM-1	<i>Enterobacteriaceae</i> and nonfermenters	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Southern Asia
D (serine)	OXA-48	<i>Enterobacteriaceae</i> (other types of OXA carbapenemases mainly found in <i>Acinetobacter</i> spp.)	Yes	Yes	Weak Activity ^b	No	Minimal Hydrolysis ^b	No	Southern Europe

Abbreviations: KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL, metallo- β -lactamase; NDM, New Delhi metallo- β -lactamase; OXA, oxacillinase.

^a Some KPC enzyme types, such as KPC-2, can hydrolyze clavulanic acid, tazobactam, and sulbactam. However, this ability to hydrolyze these β -Lactamase Inhibitors is uncommon in Class A enzymes [8, 9].

^b OXA-48 is weakly active against extended spectrum cephalosporins and hydrolyzes carbapenems only minimally [10].

TABLE 1

Enzymes conferring carbapenem resistance in Enterobacteriaceae

Enzyme	Common genetic platform	Species distribution in Enterobacteriaceae	Geographic distribution
KPC (<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase)	<i>K pneumoniae</i> sequence type 258, various plasmids types, transposon Tn4401x	<i>K pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> species, diverse Enterobacteriaceae	Endemic in the United States, Greece, Israel, Italy, Puerto Rico, China, and South America
NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase)	Various plasmid types	<i>K pneumoniae</i> and <i>E coli</i> predominantly, diverse Enterobacteriaceae	Indian subcontinent and the Balkan region, and around the world
OXA-48 (oxacillinase)	Incl/M-type plasmid	<i>K pneumoniae</i> predominantly, diverse Enterobacteriaceae	Southern and Western Europe, Turkey and North Africa; rare in the United States
VIM (Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase)	Gene cassettes in class 1 integrons	<i>K pneumoniae</i> predominantly	Common in Italy, Greece, and the Far East, sporadic globally
IMP	Gene cassettes in class 1 integrons	<i>K pneumoniae</i> predominantly	Common in the Far East and South America, sporadic globally
SME	Chromosome	<i>Serratia marcescens</i>	Sporadic in North America and South America

BASED ON INFORMATION IN TZOUVELEKIS LS, MARKOGIANNAKIS A, PSICHOGIOU M, TASSIOS PT, DAIKOS GL. CARBAPENEMASES IN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* AND OTHER ENTEROBACTERIACEAE: AN EVOLVING CRISIS OF GLOBAL DIMENSIONS. CLIN MICROBIOL REV 2012; 25):682–707.

Tedavi değişikliği yapar mısınız?

A-Evet

B-Hayır

Tedavi değişikliğini nasıl yaparsınız?

A-Mevcut tedaviye devam ederim

B-Tigesiklin eklerim

C-Kolistine devam ederim. Meropenemi
uzamış infüzyon şeklinde veririm

D-Kolistini keserim. Meropenemi uzamış
infüzyon şeklinde veririm

E-Tigesiklin + Meropenem + Amikasin veririm

F-Kolistini keserim. Meropenem + Ertapenem
kombinasyonu veririm

Tedavi Yaklaşımları



KPC(+) *K. pneumoniae* -Tedavi

- 41 bakteriyemi
- Ortanca yaş 62(25-90)
- KİKDE(%31.7), HKP(%24.4), ÜSE(%17.1)
- 28 günlük mortalite %39
- Kombinasyon tedavisi(kesin tedavi olarak) yaşamın devamı açısından bağımsız koruyucu faktör (OR, 0.07, p=0.02)

KPC(+) *K. pneumoniae* -Tedavi

- Kombinasyon – mortalite 2/15(%13.3)
- Monoterapi – mortalite 11/19(%57.8), $p=0.01$
- En sık kombinasyon
 - Karbapenem + Kolistin
 - Karbapenem + Tigesiklin

Qureshi Z et al. Antimicrob Agents Chemother 2010

KPC(+) *K. pneumoniae* - Tedavi

- 2010-2011, ÇM(3), İtalya
- 125 Kan Dolaşımı Enfeksiyonu – KPC-Kp
- 30 günlük mortalite %41.6
- Monoterapide(tigesiklin, kolistin, gentamisin) mortalite %54.3
- Kombinasyonda(2 veya 3 AB) mortalite %34.1, $p=0.02$

KPC(+) *K. pneumoniae* - Tedavi

- 2010-2013, ÇM(5), İtalya, KPC-Kp
- 447 Bakteriyemi
- 214 Bakteriyemi ile seyretmeyen enfeksiyon
- İn vitro etkili 2 ilaç kombinasyonu ile daha düşük mortalite(OR, 0.52)
- Meropenem $MİK \leq 8$ mg/L ise, meropenem içeren kombinasyonlarda daha yüksek sağkalım

Tumbarello M et al. J Antimicrob Chemother 2015

OXA-48(+) Enterobacteriaceae

- 36 Kan Dolaşımı Enfeksiyonu, KDE
- 26 *K.pneumoniae*
- 28.gün mortalitesi %50
- Kolistin içeren kombinasyonlarda mortalite daha az($p<0.001$)

KD-*K.pneumoniae*

- 2009-2010, ÇM(19), Yunanistan
- 127 hasta(39 KİKDE, 35 VIP)
- Kolistin direnci %20
- Tigesiklin direnci %33
- Gentamisin direnci %21
- Amikasin direnci %64
- 14. gün mortalitesi %23.5
- Klinik yanıtsızlık %45.2
- Kolistin alan hastalarda klinik yanıt daha iyi

KDE – Polimiksin - Metaanaliz

- 19 kontrollu ve 6 tek kollu çalışma
- 1086 hasta
- Kontrollu çalışmalarda polimiksin ile tedavi edilen gruplarla kontrol grupları arasında mortalite, klinik yanıt ve mikrobiyolojik yanıt açısından fark yok

KDE – Polimiksin - Metaanaliz

- Alt grup analizinde polimiksin kombinasyonunda, polimiksin monoterapisine ve kontrol grubuna göre mortalite(28. veya 30.gün) düşük (OR, 0.36, $p<0.01$ ve OR,0.49, $p<0.01$)

KDE – Kombinasyon - Metaanaliz

- 20 randomize olmayan çalışma
- 692 hasta
- Bakteriyemi, pnömoni, ÜSE
- Kombinasyon - Mortalite
 - Tigesiklin + Gentamisin %50
 - Tigesiklin + Kolistin %64
 - Karbapenem + Kolistin %67

KDE – Kombinasyon - Metaanaliz

- Monoterapi – Mortalite
 - Kolistin %57
 - Tigesiklin %80
- 194 Bakteriyemi
 - Kombinasyonda mortalite daha az

Falagas ME et al. Antimicrob Agents Chemother 2014

KPC(+) *K. pneumoniae* - Fosfomisin

- 11 erişkin hasta
- Bakteriyemi, VIP, ÜSE, CAE
- Fosfomisin 4x4 g IV
- Renal yetm veya >70 yaş 4x2 g IV
- Kombinasyon(Kolistin 6, Genta 3, Pip/Tazo1)
- Hastane içi mortalite %18.2

Table 2. Potential Treatment Algorithm for Carbapenem-Resistant KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae**

Infection Source	Empiric Treatment: Core Drugs	Empiric Treatment: Possible Adjunct Drugs	Antimicrobial Susceptibility Directed Treatment Considerations
Bloodstream	- High-dose meropenem or doripenem - And polymyxin B	- Aminoglycoside - Tigecycline - Fosfomycin - Rifampin	Meropenem/doripenem: - MIC ≤ 16 $\mu\text{g/mL}$ continue high-dose meropenem/doripenem - MIC > 16 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial^a
Lung	- High-dose meropenem or doripenem - And polymyxin B	- Tigecycline - Aminoglycoside - Fosfomycin - Rifampin	Polymyxin B/colistin: - MIC ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ continue polymyxin B/colistin^{b,c} - MIC > 2 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial
Gastrointestinal/biliary tract	- High-dose meropenem or doripenem - And polymyxin B - And high-dose tigecycline	- Fosfomycin - Rifampin	If both meropenem/doripenem MIC (> 16 $\mu\text{g/mL}$) and polymyxin B/colistin MIC (> 2 $\mu\text{g/mL}$), then consider a high-dose tigecycline-based regimen or a dual dual carbapenem-based regimen^{d,e}
Urine	- High-dose meropenem or doripenem - And fosfomycin^g - Or aminoglycoside^g	- Colistin - Aminoglycoside	If pan-drug-resistant infection, select case-reports support dual carbapenem-based regimen^a Tigecycline: - MIC ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ consider tigecycline^d - MIC > 1 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial Fosfomycin^f: - MIC ≤ 32 $\mu\text{g/mL}$ consider fosfomycin - MIC > 32 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial Aminoglycoside: - MIC ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ (Gentamicin/ Tobramycin) or ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ (Amikacin) consider aminoglycoside - MIC > 2 (Gentamicin/ Tobramycin) or > 4 $\mu\text{g/mL}$ (Amikacin) consider alternative in vitro active antimicrobial

Abbreviations: CRE, carbapenem-resistant enterobacteriaceae; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL, metallo- β -lactamase; MIC, minimum inhibitory concentration; OXA, oxacillinase.

*CRE infections are complicated and associated with high mortality; always consult a local infectious diseases expert in the management of serious CRE infections and always base treatment on antimicrobial susceptibility results. If the pathogen is suspected to be a MBL or OXA-48, aztreonam may be a preferred empiric core drug. If aztreonam MIC ≤ 8 $\mu\text{g/mL}$, consider continuing aztreonam at a dose of 6 to 8 g/day split into 3–4 doses that are given as 3–4 hours infusion. For patients who are critically ill or with deep-seated infections, consider empiric and antibiogram-directed combination therapy with 3 drugs. There are limited clinical data supporting the use of aminoglycosides, rifampin, and fosfomycin. If any of these drugs have in vitro activity and are selected for use (especially for infections outside the urinary tract for aminoglycosides and fosfomycin), consider use in combination with 2 other in vitro active drugs due the potential for the emergence of on-treatment resistance.

^a Pharmacokinetic data have found that high-dosed, prolonged infusion meropenem has a high probability of target attainment up to an MIC of 16 $\mu\text{g/mL}$. However, mortality may be higher with meropenem MICs ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$. Strongly consider combination therapy with moderately elevated (≥ 4 $\mu\text{g/mL}$) to elevated (≥ 8 –16 $\mu\text{g/mL}$) meropenem MICs.

^b May be difficult to achieve adequate plasma concentrations of polymyxin B/colistin with a polymyxin B/colistin MIC of 1–2 $\mu\text{g/mL}$.

^c There are several challenges associated with polymyxin B/colistin MIC testing (see refs. [77, 78] for more information).

^d High-dose tigecycline should always be considered if a tigecycline-based regimen is used. If tigecycline is used as an adjunct drug, consider the tigecycline MIC and risks and benefits of using high dosing vs traditional dosing.

^e Dual carbapenem-based regimen should include high-dose meropenem or high-dose doripenem and ertapenem 1 gm daily, and it may be most effective in combination with a third drug.

^f Oral fosfomycin should not be used for management of infections outside the urinary tract. Intravenous fosfomycin is not available in the United States. See text and Table 3 for more information on fosfomycin treatment.

^g Urinary tract infections in noncritically ill patients may be successfully treated with monotherapy with in vitro active fosfomycin or an aminoglycoside. However, combination therapy may still be warranted due to the potential for the emergence of resistance. In critically ill patients, strongly consider combination therapy.

Tedavi değişikliğini nasıl yaparsınız?

A-Mevcut tedaviye devam ederim

B-Tigesiklin eklerim

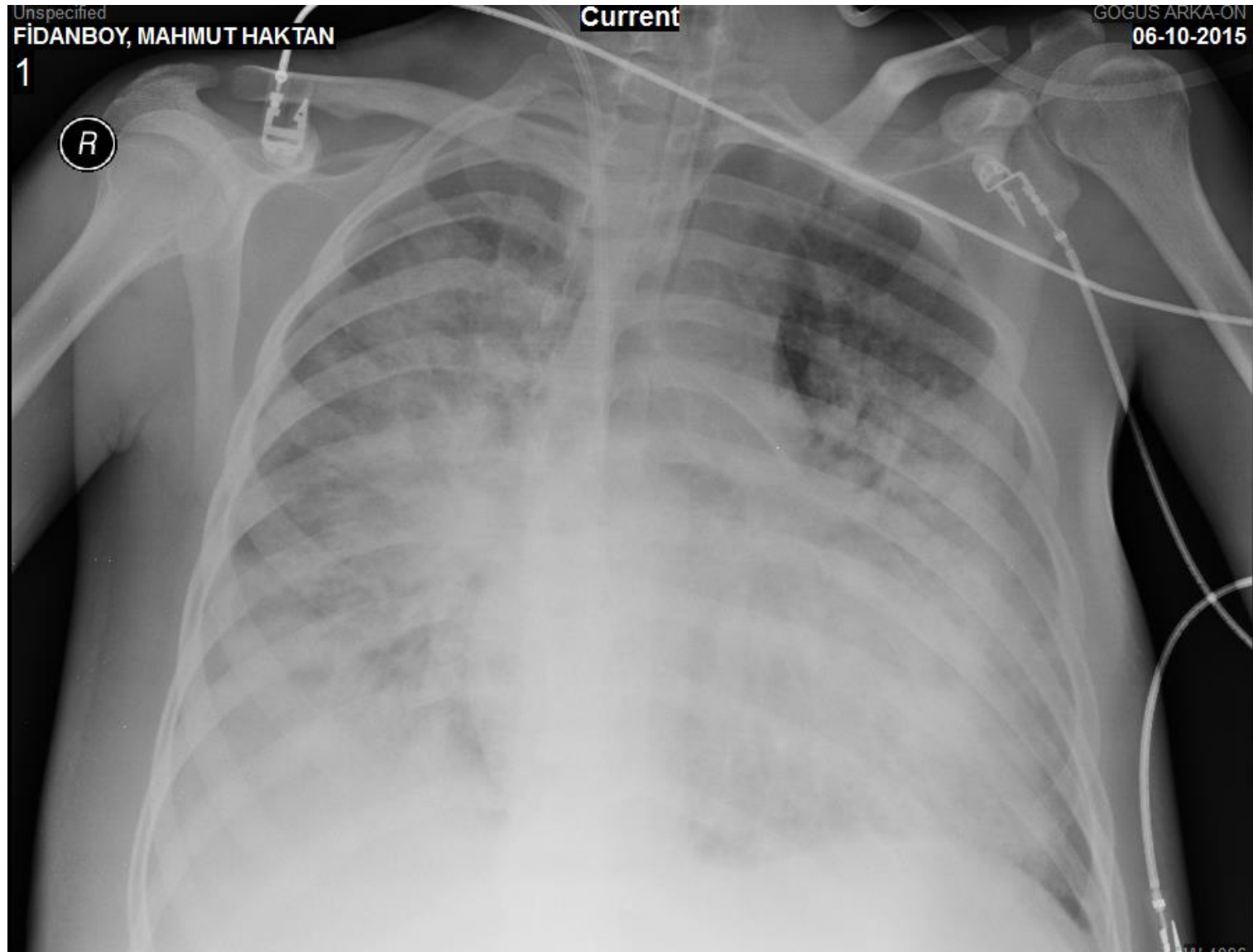
C-Kolistine devam ederim. Meropenemi
uzamış infüzyon şeklinde veririm

D-Kolistini keserim. Meropenemi uzamış
infüzyon şeklinde veririm

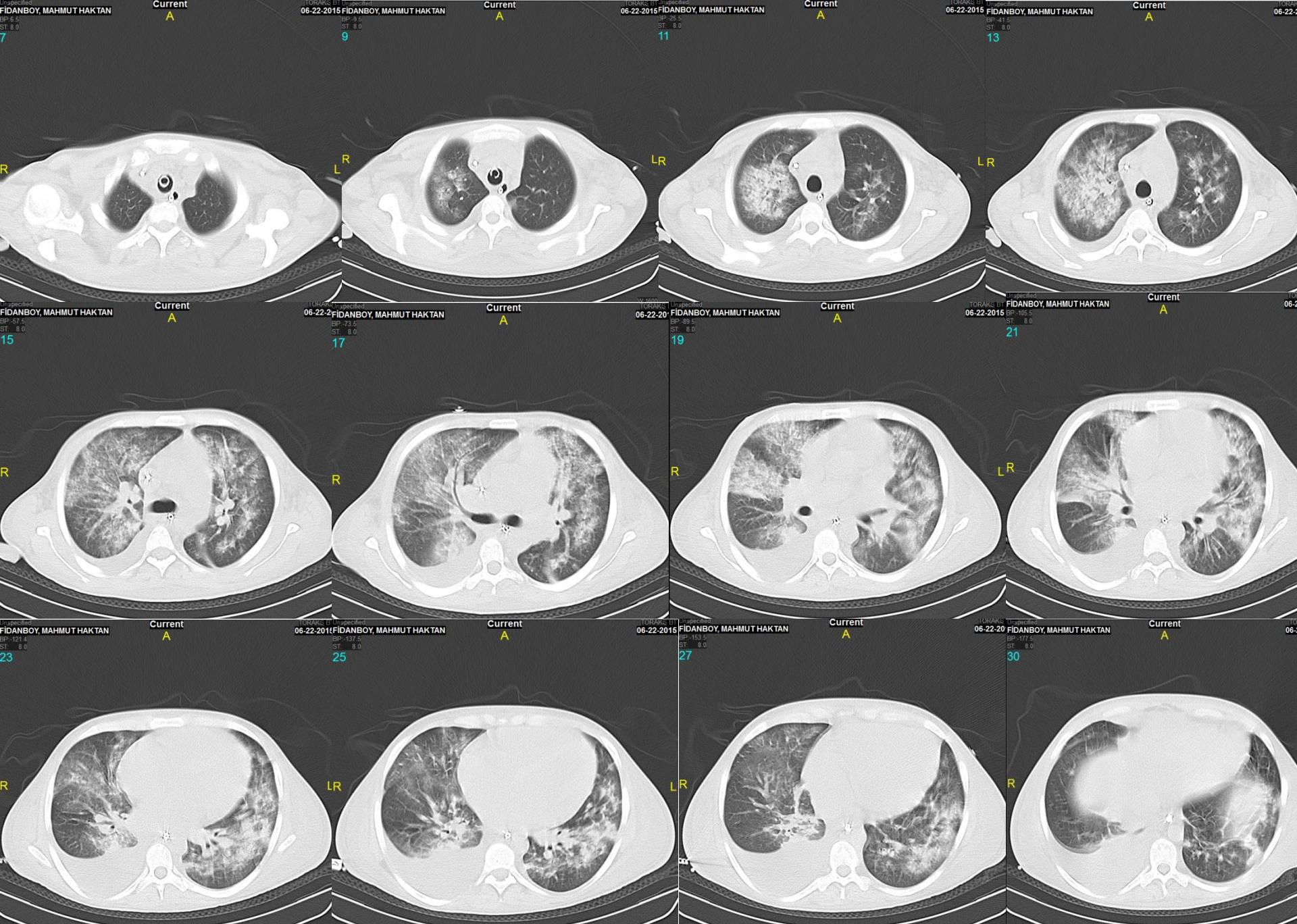
E-Tigesiklin + Meropenem + Amikasin veririm

F-Kolistini keserim. Meropenem + Ertapenem
kombinasyonu veririm

10/6/2015



- 11.Haziran.2015 Ateşı düştü. Klinik olarak stabil
- Şuur açık
- Entübe ve MV desteğinde



22/6/2015 Toraks BT

- 1. Her iki akciğerde izlenen periferik akciğerin kısmen korunduğu keskin sınırlı birleşmeye meyilli irregüler yoğunluk artımları plevral sıvı ve cilt altı dokulardaki dansite artışı ile birlikte değerlendirildiğinde pulmoner ödem lehine değerlendirilmektedir. Ancak süperimpoze enfeksiyon varlığı da söz konusu olabilir. Bu görünümelerde bir önceki incelemeye göre belirginleşme mevcuttur. Ancak sağ akciğer alt lobdaki atalektazi/konsolidasyon görünümü ise belirgin gerilemiştir.
- 2. Kalp boyutu ve pulmoner arter çaplarında artış izlenmiştir. Mediastendeki lenf nodlarında belirgin farklılık izlenmemiştir. Lenf nodları pulmoner ödem ve enfeksiyona bağlı olabilir.

- Kolistin + Meropenem tedavisi 14 güne tamamlandı
- 7.Temmuz.2015 Kadavradan karaciğer transplantasyonu
- 11.Kasım.2015 Muhtemelen Kalp Yetmezliğinden Eksitus(EF %25)

Aşağıdakilerden hangisi
tedavide yeni seçenek olabilir?

A-Plazomisin

B-Eravasiklin

C-Seftazidim/Avibaktam

D-Seftarolin/Avibaktam

Table 6. Drug in Late Stage (Phase 3) Clinical Development With Activity Against Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*

Drug	Class	Stage of Development	Carbapenemase Spectrum	Phase III Studies	Proposed Dose
Ceftazidime-avibactam	Cephalosporin- β -lactamase inhibitor	Phase 3	Activity against KPCs and OXA-48 (not active against MBLs)	• Ceftazidime-avibactam + metronidazole vs meropenem for cIAI • Ceftazidime-avibactam + metronidazole vs meropenem for NP • Ceftazidime-avibactam vs doripenem for cUTI	IV: 2000 mg (ceftazidime)/500 mg (avibactam) q8h
Ceftaroline-avibactam	Cephalosporin- β -lactamase inhibitor	Entering Phase 3	Active against KPCs and OXA-48 (not active against MBLs)	• Ceftaroline-avibactam vs doripenem for cUTI (Phase II study, proposed Phase III studies not yet available)	IV: 600 mg (ceftaroline)/600 mg (avibactam) q8h
Plazomicin	Aminoglycoside	Phase 3	Active against most KPCs (not active against many NDMs)	• Plazomicin vs colistin when combined with a second antibiotic (either meropenem or tigecycline) for CRE BSI or NP	IV: 10–15 mg/kg q24h
Eravacycline	Tetracycline	Phase 3	Active against KPCs	• Eravacycline vs ertapenem for cIAI • Eravacycline vs levofloxacin for cUTI	IV: 1.0 mg/kg q12h or 1.5 mg/kg q24h PO: 200–250 mg q12h

Abbreviations: BSI, bloodstream infection; cIAI, complicated intra-abdominal infection; CRE, carbapenem-resistant enterobacteriaceae; cUTI, complicated urinary tract infection; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL, metallo- β -lactamase; NP, nosocomial pneumonia; OXA, oxacillinase; IV, intravenous; PO, oral.

Avibaktam

- OXA-48(+) *K. pneumoniae*
- İmipenem dirençli
- İmipenem + Avibaktam(S)
- Sefepim + Avibaktam(S)
- Seftazidim + Avibaktam(S)

Aktaş Z et al. Int J Antimicrob Agents 2012

KDE Enfeksiyonlarının Önlenmesi



Karbapenem-R Gram Negatif Bakteriler

- Kombinasyon tedavisi
- Aktif süveyans
- Temas izolasyonu

What Can Healthcare Professionals Do?

Healthcare providers can help by doing the following:

Know if patients in your facility have CRE.

- Request immediate alerts when the lab identifies CRE.

- Alert the receiving facility when a patient with CRE transfers out, and find out when a patient with CRE transfers into your facility.

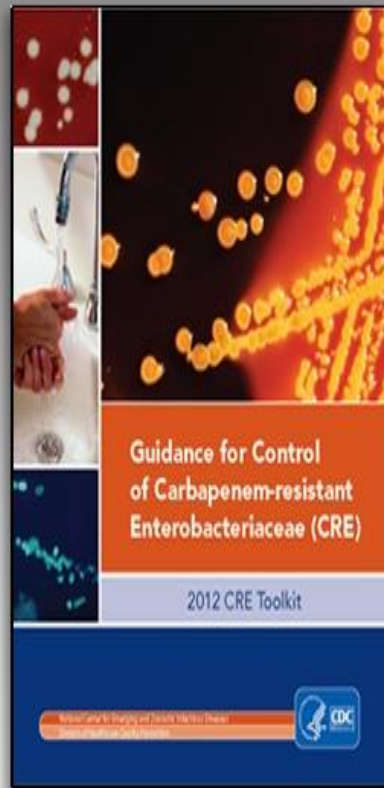
Protect your patients from CRE.

- Follow contact precautions and hand hygiene recommendations when treating patients with CRE.

- Dedicate rooms, staff, and equipment to patients with CRE.

- Prescribe antibiotics wisely ([Get Smart for Healthcare](#)).

- Remove temporary medical devices such as catheters and ventilators from patients as soon as possible.



Kontrol ve Önleme

- Kaynağın bulunması
- Standart önlemler
- Temas izolasyonu
- Çevre temizliği ve dezenfeksiyon
- Hastaların ayrılması ve kohortu
- Bakım verenlerin ayrılması ve kohortu
- Ünitenin kapatılması
- Antibiyotik yönetimi
- Sürveyans

Eliopoulos GM et al. Clin Infect Dis 2008
Aygün G et al. J Hosp Infect 2002

Özet

- KDE enfeksiyonları yaygın
- Ülkemizde şu anda en yaygın enzim OXA-48
- Kolistin direnci düşük fakat yakın zamanda bizi bekleyen en büyük tehlike
- Kolistin içeren kombinasyon kullanılmalı
- Karbapenemler yüksek doz ve uzamış infüzyon şeklinde verilmeli
- Tigesiklin yüksek doz öneriliyor?
- Enfeksiyon kontrol önlemleri



Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* için klinik sınır değerler ve tarama eşik değerleri

Karbapenem	MIK (mg/L)		Disk Difüzyon zon çapları (mm) (10 µg disklerle)	
	S/I sınır değeri	Tarama eşik değeri	S/I sınır değeri	Tarama eşik değeri
Meropenem ¹	≤2	>0.12	≥22	<25 ²
İmipenem ³	≤2	>1	≥22	<23
Ertapenem ⁴	≤0.5	>0.12	≥25	<25

¹ Duyarlılık ve özgüllük açısından en iyi denge

² Bazı OXA-48 üreten kökenlerde zon çapı 26 mm' ye kadar ulaşabilmektedir. bu sebeple, OXA-48 üreten *Enterobacteriaceae* kökenlerinin endemik olduğu ülkelerde, özgüllükten taviz verilerek, <27 mm tarama eşik değeri olarak kullanılabilir

³ İmipenem sokak tipi kökenler ile karbapenemaz üreten kökenleri ayırma gücü görece zayıftır. Bu sebeple tarama testi bileşeni olarak imipenemin tek başına kullanımı önerilmemektedir

⁴ Yüksek duyarlılık ama düşük özgüllük, bu sebeple rutin kullanım için önerilmemektedir

Tüm *Enterobacteriaceae* için
Meropenem zon çapı <25 mm
veya MİK >0.12 mg/L

Sadece
APBA/PBA
ile sinerji

APBA/PBA ve
Kloksasilin ile
sinerji

Sadece
DPA/EDTA ile
sinerji

Sinerji yok¹

KPC (veya
sınıf A
karbapenemaz)

Amp C (kromozomal
veya porin kaynaklı)
+ porin kaybı

Metallo-beta-
laktamaz (MBL)

GSBL + porin
kaybı VE
OXA-48²

APBA: aminofenil boronik asit, PBA: fenil boronik asit, DPA: dipikolinik asit,
EDTA: etilendiamintetraasetik asit (tümü kombinasyon disk testi deneylerinde meropenem içeren disk veya
tabletlere eklenen β -laktamaz inhibitörüdür)

¹ KPC ve MBL birlikteliği sinerji göstermeyebilir ama kökenler normalde karbapenemlere yüksek düzey dirençlidirler.
Bu kökenler en kolay olarak moleküler yöntemlerle saptanabilir

² yüksek düzey temosilin direnci (MİK>32 mg/L, 30 μ g temosilin diski ile deneme niteliğindeki zon çapı <11 mm) sınıf A
ve B karbapenemaz inhibitörleri ile sinerji eksikliğinde, OXA-48 üretiminin fenotipik göstergesi olarak
değerlendirilmelidir