

Karbapenemaz Salgılayan Kökenler ile Gelişen Pnömoni Olgusunda Tedavi



Dr. Çağrı Büke

İçerik

- Olgu
- Epidemiyolojisi
- Tedavi seçenekleri

Olgu

- 55 yaşında, Erkek
- Kalp nakli sonrası, yoğun bakım ünitesinde yatışının 3. gününde 38.7°C 'ye varan ateş yüksekliği ve solunum yetmezliği gelişti
- Entübe edilerek mekanik ventilatör desteğine alındı

Olgu

- Solunum sekresyonları pürülan görünümde
- Akciğer grafisinde sağ alt bazalde pnömonik infiltrasyon saptanan olgudan
- Kan, İdrar, solunum sekresyonlarından mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri alındı

Olgu

	Post-op 3. gün		
Lökosit	16.700 mm ³		
CRP	14 mg/dl		
Prokalsitonin	3 mg/dl		
Trombosit	185.000/mm ³		
Bilirübin	0.9 mg/dl		
ALT	35 IU/ml		
GFR	> 60 ml/dk		
INR	1.2		
Laktat	1.6		
DTA Gram boyalı preparat	PNL + Gr- kokobasiller		

Tedavi seçenekleri

- Piperasilin + tazobaktam
- Karbapenem (Meropenem, İmipenem)
- Kolistin
- Kolistin + (karbapenem/tigesiklin/aminoglikozid)
- Diğer

Meropenem 1 g
flk.3x1 IV başlandı

Olgu

Tedavinin 24. saati, 38.4°C devam ediyor

	Post-op 3. gün	Tedavinin 24. saati	
Lökosit	16.700 mm ³	13.900 mm ³	
CRP	14 mg/dl	12.3 mg/dl	
Prokalsitonin	3 mg/dl	5 mg/dl	
Trombosit	185.000/mm ³	157.000/mm ³	
Bilirübin	0.9 mg/dl	1.1 mg/dl	
ALT	35 IU/ml	32 IU/ml	
GFR	> 60 ml/dk	> 60 ml/dk	
INR	1.2	1.4	
Laktat	1.6	1.9	
DTA Gram boyalı preparat	PNL + Gr-kokobasiller	PNL + Gr-kokobasiller	

Tedavi değişikliği gerekli mi?

- Piperasilin + tazobaktam
- Karbapenem (Meropenem) + kolistin
- Kolistin
- Kolistin + (tigesiklin/aminoglikozid)
- Diğer

Meropenem 1 g
flk.3x1 IV ile devam
edildi

Olgu

Tedavinin 48. saati, 38.7°C devam ediyor

	Post-op 3. gün	Tedavinin 24. s	Tedavinin 48. s
Lökosit	16.700/mm ³	13.900/mm ³	23.000/mm ³
CRP	14 mg/dl	12.3 mg/dl	25 mg/dl
Prokalsitonin	3 mg/dl	5 mg/dl	8 mg/dl
Trombosit	185.000/mm ³	157.000/mm ³	145.000/mm ³
Bilirübin	0.9 mg/dl	1.1 mg/dl	0.8 mg/dl
ALT	35 IU/ml	32 IU/ml	30 IU/ml
GFR	> 60 ml/dk	> 60 ml/dk	> 60 ml/dk
INR	1.2	1.4	1.5
Laktat	1.6	1.9	1.9
DTA Gram boyalı preparat	PNL + Gr-kokobasiller	PNL + Gr-kokobasiller	<i>A.baumannii</i> üredi

Olgu

Derin trakeal aspirasyon örneği kültüründe 10^5 cfu/ml
Acinetobacter baumannii üredi

Ampisilin-sulbaktam R

Sefaperazon-sulbaktam R

Siprofloksasin R

Meropenem R → MİK: 8 mg/l

İmipenem R

Amikasin R

Kolistin S

TEDAVİ ?

Risk Faktörleri (kolonizasyon / enfeksiyon)

- Karbapenemlerin kullanımı
- Hastanede yatış öyküsü
- Kortikosteroid kullanımı
- Diyabet
- Malinite
- Organ nakli
- Mekanik ventilasyon
- Sonda
- SVK

[Marchaim D et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:817-830.](#)

[Madueno A et al. American Journal of Infection Control 2017;45:77-9.](#)

Risk Faktörleri (kolonizasyon / enfeksiyon)

- **Karbapenemlerin kullanımı**
- Hastanede yatış öyküsü
- Kortikosteroid kullanımı
- Diyabet
- Malinite
- **Organ nakli**
- **Mekanik ventilasyon**
- **Sonda**
- **SVK**

Marchaim D et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:817-830.

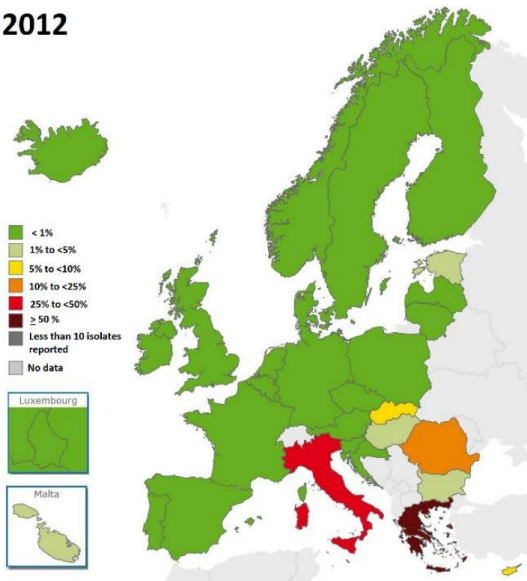
Madueno A et al. American Journal of Infection Control 2017;45:77-9.

Epidemiyoloji

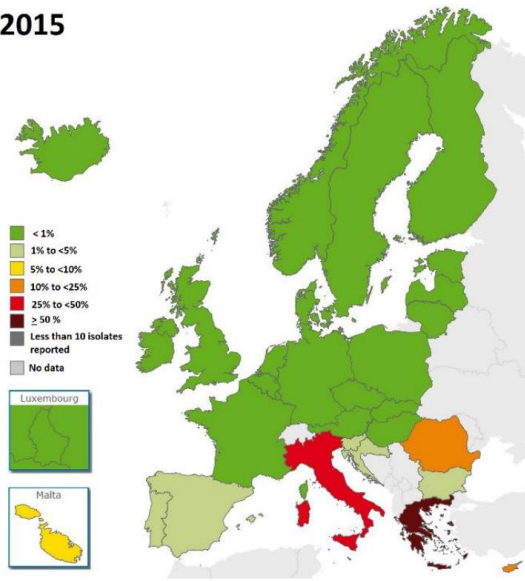
(*Klebsiella pneumoniae*)

Karbapenem

2012



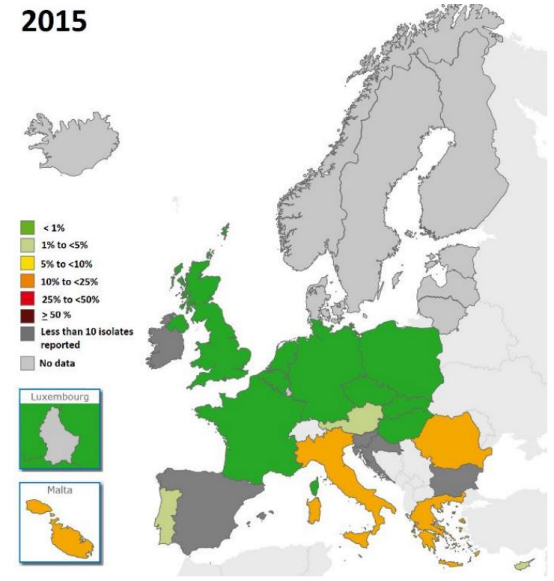
2015



% 6.2 → % 8.1

Karbapenem+Kolistin

2015



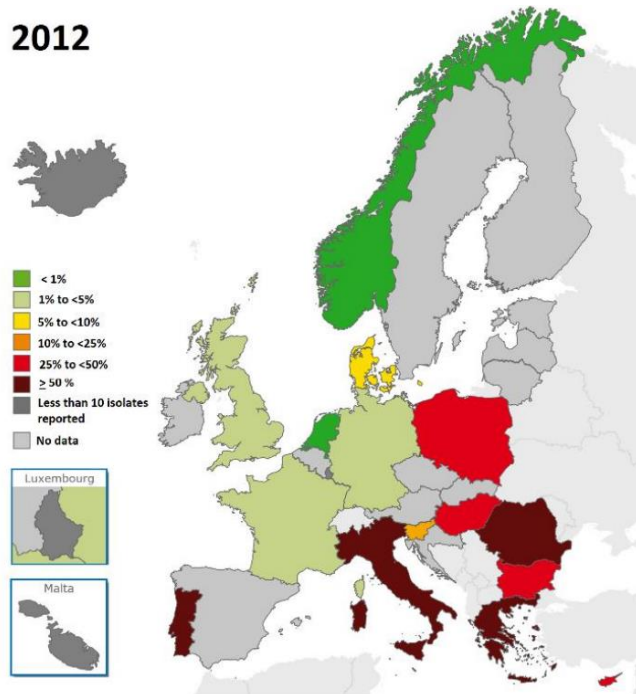
EARS-Net surveillance data 2016

Epidemiyoloji

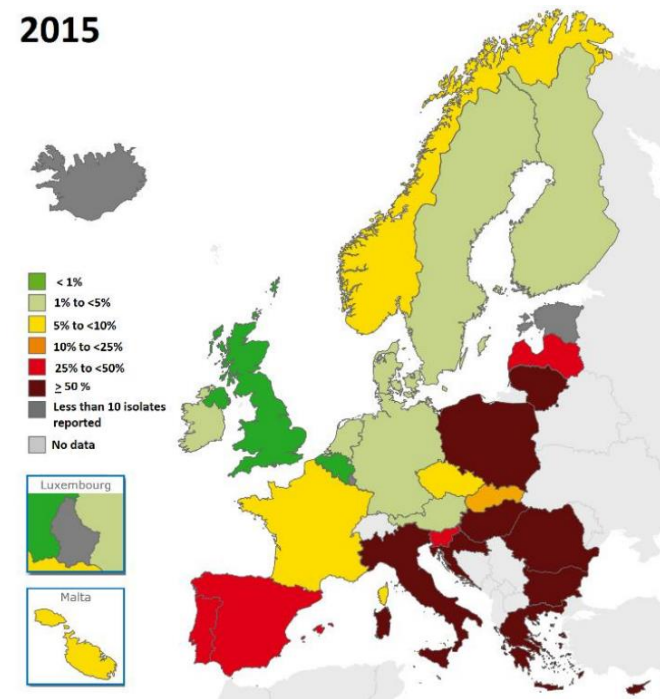
(*Acinetobacter baumannii*)

Florokinolon+Aminoglikozid+Karbapenem

2012



2015



Kolistin direnci %4

EARS-Net surveillance data 2016

Epidemiyoloji

Türkiye- WHO CAESAR Annual Report 2016

	<i>E.coli</i> (% Direnç)	
	2014	2015
Aminopenisilin	76	78
Aminoglikozit	29	28
Florokinolon	47	48
3.K. Sefalosporin	36	51
Karbapenem	1	5

Epidemiyoloji

Türkiye- WHO CAESAR Annual Report 2016

	<i>E.coli</i> (% Direnç)		<i>K.pneumoniae</i> (% Direnç)	
	2014	2015	2014	2015
Aminopenisilin	76	78	-	-
Aminoglikozit	29	28	45	44
Florokinolon	47	48	42	48
3.K. Sefalosporin	36	51	52	68
Karbapenem	1	5	28	35

Epidemiyoloji

WHO CAESAR Annual Report 2016 - Türkiye

	<i>P.aeruginosa</i> (% Direnç)	
	2014	2015
Aminoglikozid	18	17
Florokinolon	19	24
Karbapenem	24	32
MDR	17	37

Epidemiyoloji

WHO CAESAR Annual Report 2016 - Türkiye

	<i>P.aeruginosa</i> (% Direnç)		<i>Acinetobacter</i> spp. (% Direnç)	
	2014	2015	2014	2015
Aminoglikozid	18	17	74	89
Florokinolon	19	24	89	89
Karbapenem	24	32	89	89
MDR	17	37	66	90

CRE sonuçları

- İspanya'dan çok merkezli (34), kohort çalışma
- Şubat - Mayıs 2013'de 245 olgu
- Çoğunda (%74) etken *K.pneumoniae*
- %74'ü OXA-48; %24'ü MBL; %2 KPC
- Olguların %67'sinde enfeksiyon gelişti
- %43'ü ÜSE; %21'i DYDE
- %10 bakteremik seyretti
- Mortalite %20

Palacios Baena ZR et al. *Journal of Infection*. 2016;72:152-160.

CRE sonuçları

Monoterapi

Uygunsuz antimikrobiyal tedavi

Tedaviye geç başlama

CRE enfeksiyonu mortaliteyi artırır mı ?

- 83 bakteremi olgusu
- 37 (%45) CRE + Meropenem MİK $\geq 16 \mu\text{g/ml}$
- 46 (%55) CRE – Meropenem MİK $\leq 1 \mu\text{g/ml}$
- 14 günlük mortalite: 18 olgu (%22); 12 CRE(+), 6 CRE(-)

CRE (+) kökenler çok daha virülan
ve yüksek mortalite

Tamma PD et al. CID 2017;64(3): 257-64.

CRE pnömoni tedavisi

Monoterapi ? Kombinasyon ?

- 20 klinik çalışma değerlendirilmiş
- 889 CDE enfekte olgu;
441 (%48.6) Kombinasyon
346 (%38.1) Monoterapi
102 (%11.3) Uygunsuz AB

Tzouvelekis LS et al. CMI 2014;20:862-872.

CRE pnömoni tedavisi

Monoterapi ? Kombinasyon ?

Mortalite sonuçları;

Monoterapi $\approx$ Uygunsuz antibiyotik

- Karbapenem %40.1

- Tigesiklin %41.1

- Kolistin %42.8

%46.1

Tzouvelekis LS et al. CMI 2014;20:862-872.

CRE pnömoni tedavisi

Monoterapi ? Kombinasyon ?

- Kombinasyon tedavisi alanlarda mortalite belirgin daha düşük oranda saptandı
- Karbapenem içerenlerde %18.8
(özellikle karbapenem MİK değeri ≤ 8 mg/L olduğunda)
- Karbapenem içermeyenlerde %30.7

Tzouveleakis LS et al. CMI 2014;20:862-872.

Meropenem MİK değeri – sağkalım ilişkisi

- 36 CRE kan dolaşımı enfeksiyonu
- Kombinasyon tedavisi uygulanmış

Karbapenem MİK
değerleri
saptanmalı

MİK değeri arttıkça sağkalım azalmakta

Meropenem MİK	n	Sağkalan (%)	Ex (%)
1	1	100	-
2	4	100	-
4	10	80	20
8	4	75	25
≥ 16	17	64.7	35.3

Tumbarello M et al. CID 2012;55(/):943-950.

Karbapenemaz salgılayan kökenler ile gelişen pnömoni tedavisi

- 356 YBÜ pnömoni olgusu (*A.baumannii* - *İmipenem R*), %94.9 VİP
- Ampirik antimikrobiyal tedavi sonuçları;

	Mortalite:	14 gün	30 gün
• Monoterapi		%51.6	%66.7
• Kombine tedavi		%37.4	%52.8
• p		0.037	0.041

Kolistin+karbapenem

Karbapenem+AG/levo, Sef/sulb+AG

Özvatan T, Akalın H et al. Respiriology 2016;21:363-369.

Karbapenemaz salgılayan kökenler ile gelişen pnömoni tedavisi

- Çift karbapenem kombinasyonu ?
- Kolistin + Meropenem + Ertapenem
- Pan drug rezistan karbapenemaz salgılayan kökenler ile gelişen pnömoni olgularının tedavisinde önerilmekte

Wisskirchen DE et al. IJAA 2013;41(6):582-5.

Karbapenemaz salgılayan kökenler ile gelişen pnömoni tedavisi

Polimiksinler

- Polimiksin E; Kolistin; İnaktif kolistimetat olarak alındığında ancak az bir kısmı aktif kolistine dönüşmekte
- Bu süre 7 saati alabilmekte
- Bu nedenle başlangıç dozu yüksek önerilmektedir
- 258 karbapenemaz salgılayan köken ile gelişen YBÜ enfeksiyonunda yüksek ve standart başlangıç dozlarında

Mortalite; 9 MIU ile %21.7; 6MIU ilke %27.8 ve 3MIU ile %38.6 olarak saptanmış

Karbapenemaz salgılayan kökenler ile gelişen pnömoni tedavisi

Polimiksinler

- Polimiksin B ise kolistine göre çok daha hızla serum maksimum tepe noktasına ulaşmaktadır
- Ancak tedavi sırasında MİK değerlerinde artış ve direnç gelişebilmektedir

Karbapenemaz salgılayan kökenler ile gelişen pnömoni tedavisi

Tigesiklin

- Direnç oranları düşük
- Duyarlı olduğu koşullarda bile monoterapi ile mortalite yüksek (%41)
- Yüksek doz kullanım ile (2x100 mg) daha iyi sonuçlar bildirilmekte
- Ancak pnömoni ve bakteremik olgularda mortalite yüksek olduğu için elde seçenek kalmadığında ve kombine kullanılmalı

Sbrana F et al. IDSA 2013; 56(5): 697-700.

Karbapenemaz salgılayan kökenler ile gelişen pnömoni tedavisi

Fosfomisin

- KPC *K.pneumoniae* ve NDM-1 Enterobacteriaceae'ye etkili
- Avrupa'da IV formu mevcut
- VIP'de kullanıldığında etkili bulunmuş
- Ancak tedavi sırasında direnç gelişebiliyor
- Rölapslara daha sık rastlanabilmekte
- Elde başka seçenek olmadığında kombibne edilerek kurtarma tedavisi için kullanılması önerilmekte

Karageorgopoulos DE et al. JAC 2012; 67(11):2777-9.

Karbapenemaz salgılayan kökenler ile gelişen pnömoni tedavisi

Aminoglikozid

- Gentamisin / Amikasin
- ÜSE dışında monoterapi ya da kombine tedavide kullanıldığında mortalite yüksek
- ÜSE'de karbapenem ile kombine edildiğinde mortalite azalmış (%11.1)

Tzouveleakis et al. *Annals of Clin Microbiol and Antimicrobials* 2012;11:32.

- **Plazomisin;** Pnömoni ile ilişkili çalışmalar devam ediyor
Plazomisin vs Kolistin

Karbapenemaz salgılayan kökenler ile gelişen pnömoni tedavisi

Seftazidim-avibaktam

- Şubat 2015'de FDA'den onay aldı
- Avibaktam KPC *K.pneumoniae* ve OXA-48 enzimlere etkili
- Ancak metallobetalaktamazlara etkinliği yok
- GFR 30-50 ml/dk olduğunda klinik etkinliği azaldığı bildirilmiştir
- Şu an için elde seçenek olmadığı durumlarda kullanılması önerilmektedir

Çalışmaları devam eden antibiyotikler

Eravasiklin

- Yeni sentetik florosiklin türevi
- Tigesiklinden 2-4 kat daha fazla etkinliğe sahip
- Pnömonideki sonuçları henüz mevcut değil

Meropenem-vaborbaktam (borik asid türevi)

- Pnömoniye ilişkin veri mevcut değil

İmipenem-silastatin-relebaktam

- Pnömonideki etkinliğine ilişkin veri yok

Olgu

- Tedavide kullanmakta olduğu meropenem'e kolistin eklendi (12 saat ara ile 150 mg IV)
- Son tedavinin üçüncü günü ateş yüksekliği kontrol altına alındı
- Tedavinin 5. günü spontan solunumu tolere edebildiğinden ventilatörden ayrıldı
- Tedavinin yedinci gününde akut faz reaktanları normale dönmeye başladı
- Tedavinin 5. gününde alınan DTA'da üreme olmadı
- Son tedavisi 12 güne tamamlanarak tedavisine son verildi

Özet

- Karbapenemazlar ile gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar ciddi bir tehdit
- Kombine tedavi uygulanmalı
- Tedavi başarısı için karbapenem seçenekli tedavilerde karbapenem MİK'ine bakılmalı ve tedavi ona göre planlanmalı
- Yine kullanılacak antimikrobiyali seçmede salgılanan karbapenemazın saptanması da tedavi başarısı için önemli
- Enfeksiyon kontrol önlemlerine uum sayesinde enfeksiyon yayılımı önlenmeye çalışılmalı

İlginiz için teşekkür ederim