

Olgularla Dirençli Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonlarının
Yönetimi ve Yeni Tedavi Seçenekleri

Karbapeneme Dirençli Klebsiella

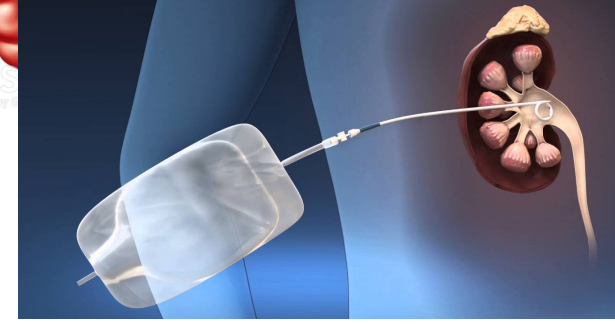
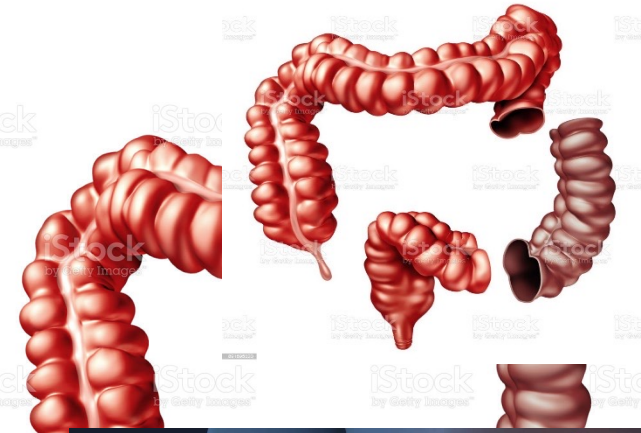
Seçil ÖZTÜRK-DENİZ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları AD



29 yaş kadın hasta
Metastatik rektum kanseri, kolektomi, kt ,rt
Hasta kreatinin (5,16mg/dl) yüksekliği nedeniyle yatırılmış.
Nefrostomi, idrar sondası, kolostomi mevcut.
Yatışının 5. günü İdrar kültürü sonucu ile danışılmakta.



- İstenen Tetkik :İDRAR KÜLTÜRÜ - İdrar kültürü
İstem Açıklama :FOLEY
İncelenen Örnek :
Sonuç :ÜREME OLDU
Mikroskopi Sonucu :
Kültür Sonucu :
Üreme Düzeyi : 100.000 cfu/ml
Üreyen Bakteri :KLEBSIELLA PNEUMONIAE SSP PNEUMONIAE
Duyarlılık :YOK
Açıklama :

Antibiyotik Adı Sonuç

Amoxicillin/Clavulanate (f)	DIRENÇLI..Mik.:
Amikacin	ORTA
DUYARLI Mik.:	
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	DIRENCLI..Mik.:
Ampicillin	DIRENÇLI..Mik.:
Cefazolin	DIRENÇLI..Mik.:
Ceftazidime	DIRENÇLI..Mik.:
Gentamicin	DUYARLI..Mik.
Colistin	DUYARLI..Mik.
Fosfomycin w/G6PD	DIRENÇLI..Mik.:
Ciprofloxacin	DIRENÇLI..Mik.:
Tobramycin	DIRENÇLI..Mik.:
Ceftriaxone	DIRENÇLI..Mik.:
Imipenem	DIRENÇLI..Mik.:
Ertapenem	DIRENÇLI..Mik.:
Levofloxacin	DIRENÇLI..Mik.:
Meropenem	DIRENÇLI..Mik.:
Piperacillin/Tazobactam	DIRENÇLI..Mik.:

- İstenen Tetkik :İDRAR KÜLTÜRÜ - İdrar kültürü
İstem Açıklama :NEFROSTOMI
İncelenen Örnek :
Sonuç :ÜREME OLDU
Mikroskopi Sonucu :
Kültür Sonucu :
Üreme Düzeyi : 100.000 cfu/ml
Üreyen Bakteri :KLEBSIELLA PNEUMONIAE SSP PNEUMONIAE
Duyarlılık :YOK
Açıklama :

Antibiyotik Adı Sonuç

Tobramycin	DIRENÇLI..Mik.:
Ciprofloxacin	DIRENÇLI..Mik.:
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	DIRENÇLI..Mik.:
Fosfomycin w/G6PD	DIRENÇLI..Mik.:
Ampicillin	DIRENÇLI..Mik.:
Cefazolin	DIRENÇLI..Mik.:
Gentamicin	DUYARLI..Mik.
Ceftazidime	DIRENCLI..Mik.:
Amikacin	ORTA DUYARLI Mik.:
Ceftriaxone	DIRENÇLI..Mik.:
Piperacillin/Tazobactam	DIRENÇLI..Mik.:
Imipenem	DIRENÇLI..Mik.:
Ertapenem	DIRENÇLI..Mik.:
Levofloxacin	DIRENÇLI..Mik.:
Meropenem	DIRENÇLI..Mik.:
Amoxicillin/Clavulanate (f)	DIRENÇLI..Mik.:



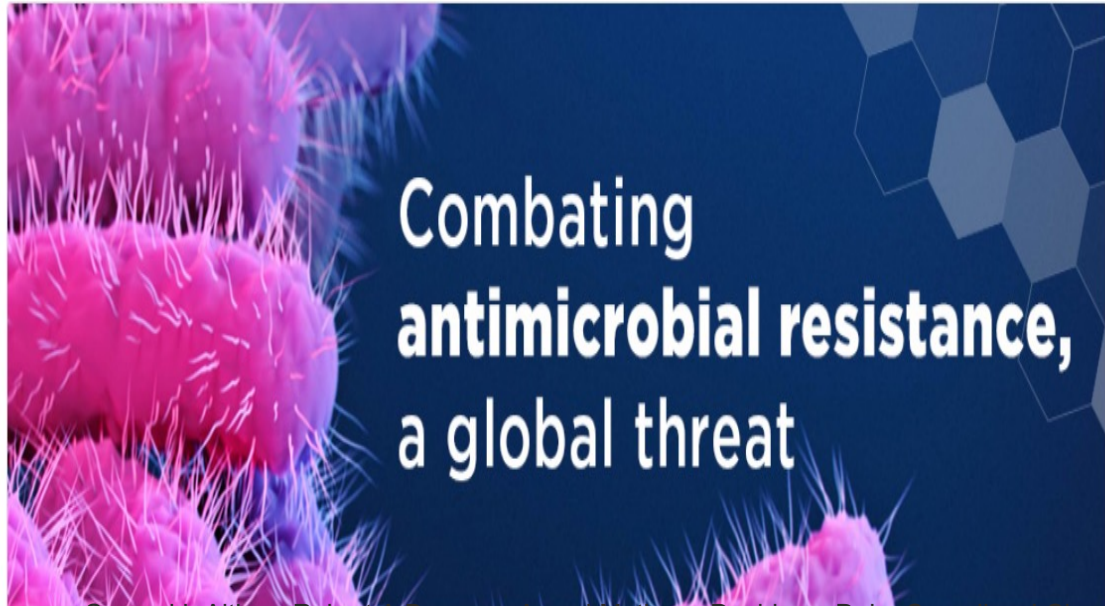


- AMR artış küresel bir kriz

- CDC/ABD
- 2,8 milyondan fazla enfeksiyon
- 35.000'den fazla ölüm



Antimicrobial Resistance

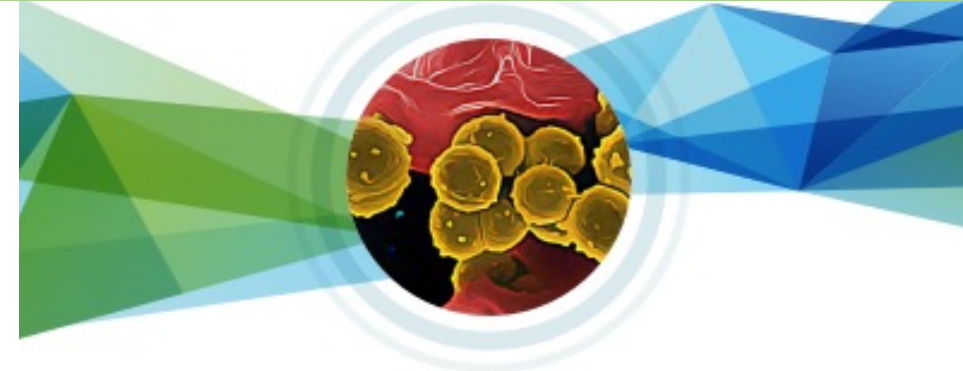


Üreme Düzeyi : 100.000 cfu/ml
 Üreyen Bakteri : KLEBSIELLA PNEUMONIAE SSP PNEUMONIAE
 Duyarlılık : YOK
 Açıklama :

Antibiyotik Adı	Sonuç
Tobramycin	DIRENCLİ . Mik .
Ciprofloxacin	DIRENCLİ . Mik .
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	DIRENCLİ . Mik .
Fosfomicin w/G6PD	DIRENCLİ . Mik .
Ampicillin	DIRENCLİ . Mik .
Cefazolin	DIRENCLİ . Mik .
Gentamicin	DUYARLI . Mik .
Ceftazidime	DIRENCLİ . Mik .
Amikacin	ORTA DUYARLI . Mik .
Ceftriaxone	DIRENCLİ . Mik .
Piperacillin/Tazobactam	DIRENCLİ . Mik .
Imipenem	DIRENCLİ . Mik .
Ertapenem	DIRENCLİ . Mik .
Levofloxacin	DIRENCLİ . Mik .
Meropenem	DIRENCLİ . Mik .
Amoxicillin/Clavulanate (f)	DIRENCLİ . Mik .



AB/AEA
 670.000'den fazla enfeksiyonun
 33.000 ölüm



Antimicrobial resistance surveillance in Europe

2022

Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf>

2020 data

Pranita D Tamma, Samuel L Aitken, Robert A Bonomo, Amy J Mathers, David van Duin, Cornelius J Clancy, Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*), *Clinical Infectious Diseases*, Volume 75, Issue 2, 15 July 2022, Pages 187–212

Ciddi tehdit Öncelikli sorun

- **Karbapenem dirençli Enterobakterler (CRE)**

- **CRE**, ABD'de yılda 13.000'den fazla nozokomiyal veenfeksiyon

1.000'den fazla ölüme

Yüksek ölüm oranı (**Pnömonili hastalarda ölüm oranı yaklaşık %50**)

Sağlık yükü üzerinde ağır etki

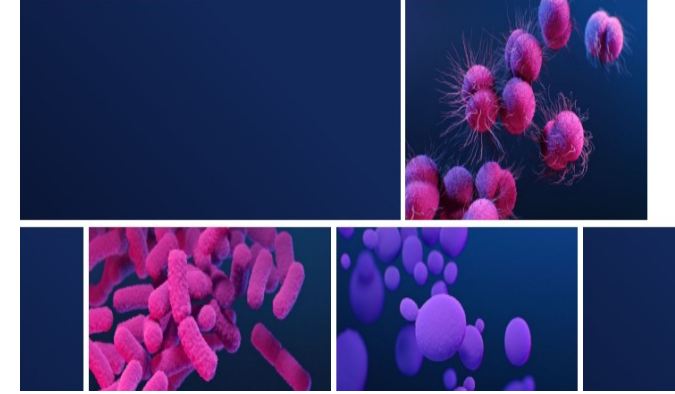
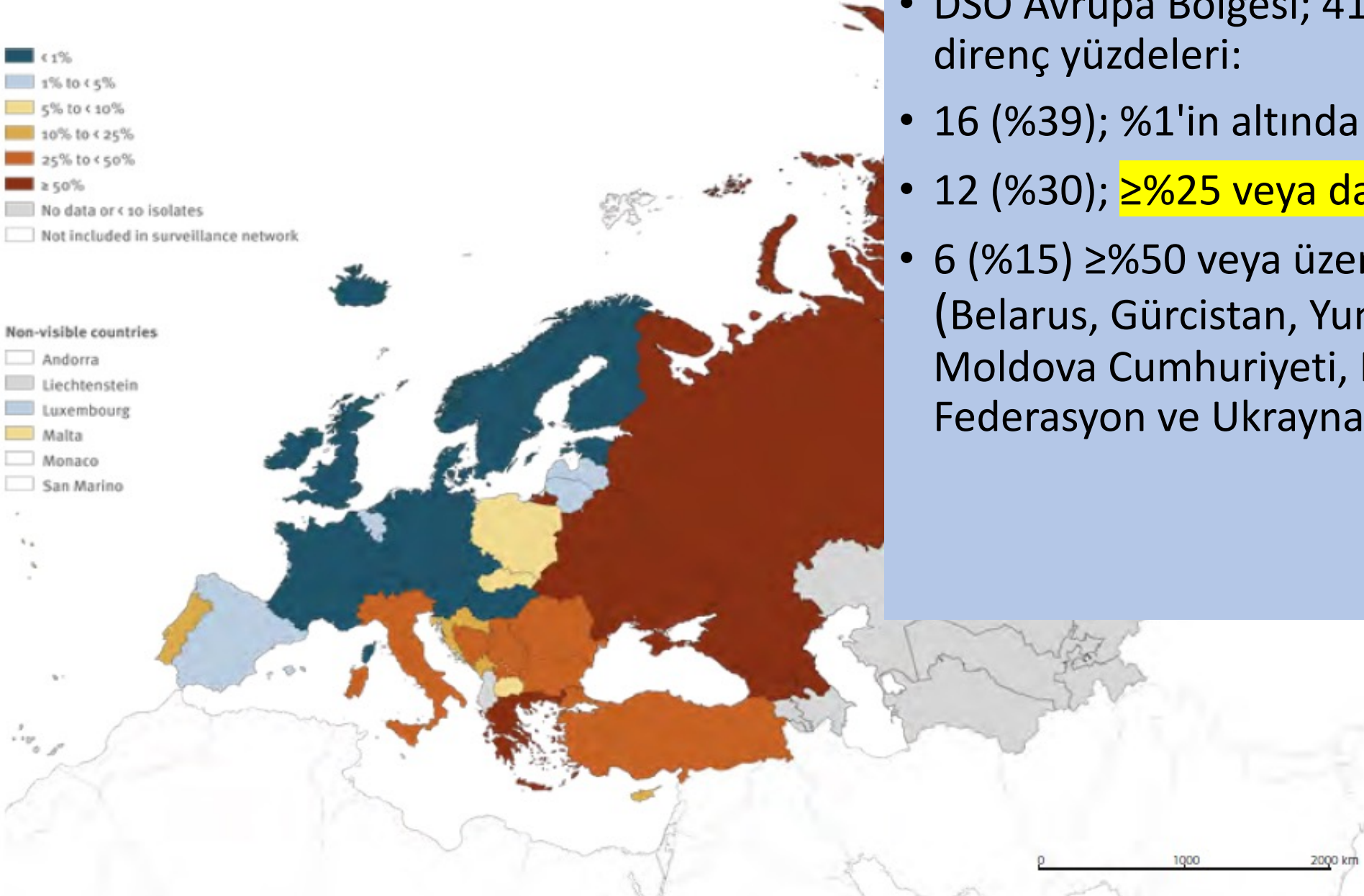


Fig. 5 *K. pneumoniae*: percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country/area, WHO European Region, 2020



Non-visible countries



- DSÖ Avrupa Bölgesi; 41 ülke/bölge; direnç yüzdeleri:
- 16 (%39); %1'in altında
- 12 (%30); ≥%25 veya daha yüksek
- 6 (%15) ≥%50 veya üzerinde (Belarus, Gürcistan, Yunanistan, Moldova Cumhuriyeti, Rusya Federasyon ve Ukrayna)

Table 7a Total number of invasive isolates tested (N) and percentage of isolates with AMR phenotype (%) in EU/EEA, by bacterial species and antimicrobial group/agent, population-weighted EU/EEA mean, 2016–2020

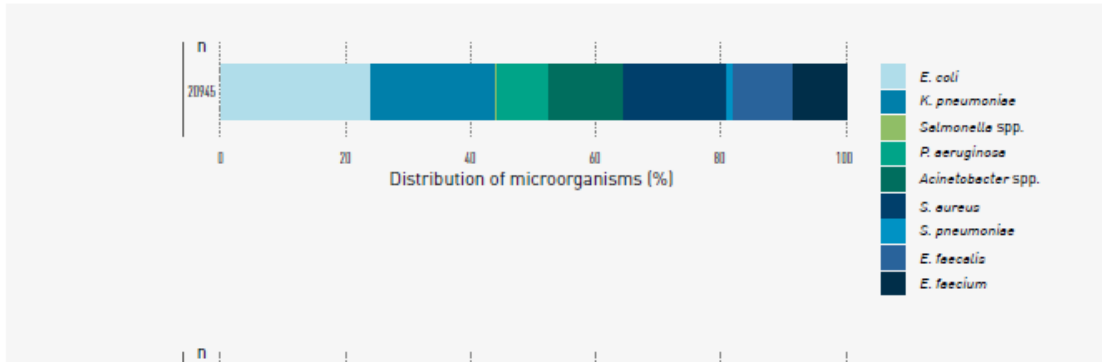
		2016	2017	2018	2019	2020	2020	EU/EEA country range				
<i>K. pneumoniae</i>	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	30 633	31.4	32 969	31.2	38 436	31.7	41 057	31.4	39 579	33.9	0.0–79.1
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	30 309	7.4	32 960	7.1	38 140	7.5	40 714	8.0	39 006	10.0	0.0–66.3
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	30 769	30.3	32 924	31.5	38 770	31.6	41 617	31.3	39 794	33.8	0.0–74.4
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance ^d	30 209	24.4	33 136	24.1	38 555	22.7	41 484	22.4	38 733	23.7	0.0–67.0
	Combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides ^d	29 589	20.6	31 613	20.5	37 402	19.5	40 270	19.4	38 094	21.0	0.0–58.3

2020 EU/EEA nüfus ağırlıklı ortalama direnç yüzdesi:

- **Karbapenemler (%10,0)**
- **2016-2019 dönemine kıyasla karbapenemlerde 2020'de (%1) oldukça büyük bir artış**

Ceasar verileri

Fig. 6.11 Patient characteristics of isolates in Turkey in 2019, by pathogen

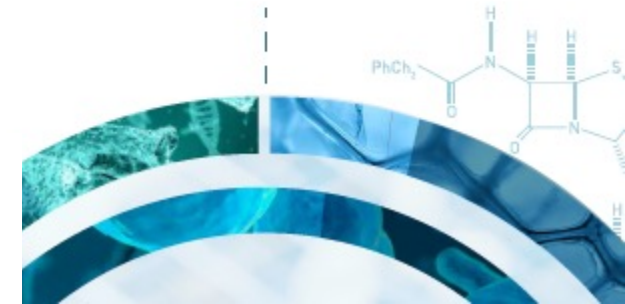


Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance

Annual report 2020

Table 6.70 Resistance levels for *E. coli* and *K. pneumoniae* among blood and CSF isolates in Turkey in 2019

Antibiotic (group)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	%R	%I	N	%R	%I
Ampicillin/amoxicillin	4289	79	0	NA	NA	NA
Amoxicillin-clavulanic acid	3487	61**	0**	2772	75**	0**
Piperacillin-tazobactam	4369	22	4	3565	60	7
Cefotaxime/ceftriaxone	4598	53	1	3602	73	1
Ceftazidime	4537	47	6	3742	70	3
Ertapenem	4559	9	0	3647	51	0
Imipenem/meropenem	4965	3	1	4028	39	6
Gentamicin/tobramycin	4616	26	1	3925	45	2
Amikacin	4552	2	4	3760	27	5
Ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin	4852	52	5	3933	65	5
Multidrug resistance ^a	4495	18	NA	3689	40	NA

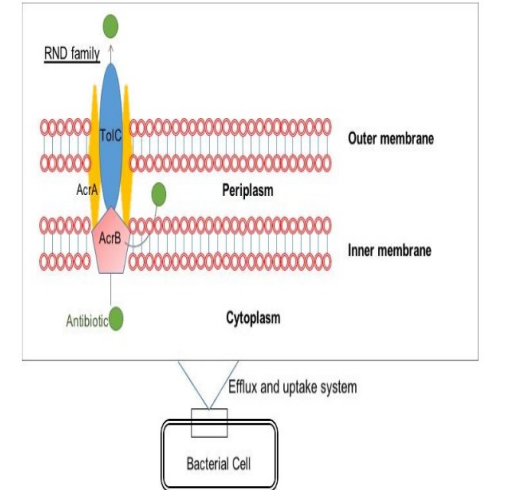


Türkiye verileri

<i>K. pneumoniae</i>	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	2 862	72.2	3 157	72.0	3 766	72.0	3 977	74.0	4 501	76.9
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	2 836	29.5	3 165	32.5	3 641	34.4	4 028	39.4	4 517	48.2
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	2 769	54.9	3 009	61.1	3 557	62.6	3 933	64.8	4 276	69.0
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	2 711	47.6	2 991	44.6	3 632	45.9	3 925	44.8	4 405	46.6
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides	2 611	38.3	2 821	38.9	3 442	39.9	3 689	40.5	4 156	43.3

K. pneumoniae izolatlarında direnç mekanizmaları

- Azalmış permeabilite: KPC üreten *K. pneumoniae*'de bulunan **ompK36 porin varyantının**, yüksek düzeyde karbapenem direnci ve karbapenem-kolistin tedavisine azalmış yanıt ile bağlantılı
- Efflux transporter: **Resistance-nodulation-division (RND) ailesi**
- Antimikrobiyal ajanın hedefinin değiştirilmesi
- Hidrolize edici veya modifiye edici enzimlerin üretimi
(Beta-laktamazlar veya aminoglikozit modifiye edici enzimler)



Karbapenemazlar

Sınıf A karbapenemazlar

- Kromozomal olarak kodlanlar (SME, NmcA, SFC-1, BIC-1, PenA, FPH-1, SHV-38)
- **Plazmid olarak kodlanlar (KPC, GES, FRI-1) veya**
- **KPC (*Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz):**
 - Yüksek antimikrobiyal dirençli *K. pneumoniae* suşlarında yaygın olarak bulunur.
 - *K. pneumoniae*'nin baskın bir klonu olan **ST258** ile ilişkilidir.

Aurilio, C., Sansone, P., Barbarisi, M., Pota, V., Giaccari, L. G., Coppolino, F., ... & Pace, M. C. (2022). Mechanisms of action of carbapenem resistance. *Antibiotics*, 11(3), 421.

Sınıf B karbapenemazlar

- **Metallo-beta-laktamazlar (MBL)**

Beta-laktam sınıfı antibiyotiklerin birçoğunu etkisiz hale getirir

Beta-laktamaz inhibitörlerine direnç gösterebilir

- **Verona integron kodlu MBL (VIM)**

- **Imipenemase (IMP)**

- **Yeni Delhi MBL(NDM)**

- **GIM (German imipenemase)**

- **SIM (Seoul imipenemase)**

Aurilio, C., Sansone, P., Barbarisi, M., Pota, V., Giaccari, L. G., Coppolino, F., ... & Pace, M. C. (2022). Mechanisms of action of carbapenem resistance. *Antibiotics*, 11(3), 421.

Sınıf C enzimler

- Sefalosporinazları kodlayan AmpC enzimleri olarak bilinir ve bu enzimler, A sınıfına benzer şekilde aktif bölgelerinde serin bulunur
- **Düşük karbapenem hidrolizi potansiyeline** sahiptirler
- **Azalan dış zar geçirgenliği veya akış pompası aşırı ekspresyonu** ile birlikte karbapenem direncine katkıda bulunabilirler

Aurilio, C., Sansone, P., Barbarisi, M., Pota, V., Giaccari, L. G., Coppolino, F., ... & Pace, M. C. (2022). Mechanisms of action of carbapenem resistance. *Antibiotics*, 11(3), 421.

D Sınıfı karbapenemazlar

- OXA 48
- *A. baumannii* ve *K. pneumonia*

Olgu 1.

- Genel durumu orta / halsiz
- A: 36,7C N:78/dk SS:20/dk sa:96 TA:110/70 mm Hg
- Sağ jvk+, 4 gün önce hemodiyaliz
- Son 2 yıldır hastane yatışları ve çoklu antibiyotik kullanımları mevcut.
- Sph+ cvah—
- Bk: 8150 K7uL plt: 158 000 K/uL
- Crp: 3,23-20 ng/L cre: 4,85-21 mg/dl
- Prokalsitonin: 0,721 ng/mL
- TİT: çok bulanık, bol bakteri ve lökosit



- İstenen Tetkik :İDRAR KÜLTÜRÜ - İdrar kültürü
İstem Açıklama :FOLEY
İncelenen Örnek :
Sonuç :ÜREME OLDU
Mikroskopi Sonucu :
Kültür Sonucu :
Üreme Düzeyi : 100.000 cfu/ml
Üreyen Bakteri :KLEBSIELLA PNEUMONIAE SSP PNEUMONIAE
Duyarlılık :YOK
Açıklama :

Antibiyotik Adı Sonuç

Antibiyotik Adı	Sonuç
Amoxicillin/clavulanate (f)	DIRENÇLI..Mik..
Amikacin	ORTA DUYARLI..Mik..
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	DIRENÇLI..Mik..
Ampicillin	DIRENÇLI..Mik..
Cefazolin	DIRENÇLI..Mik..
Ceftazidime	DIRENÇLI..Mik..
Gentamicin	DUYARLI..Mik..
Colistin	DUYARLI..Mik..
Fosfomycin w/G6PD	DIRENÇLI..Mik..
Ciprofloxacin	DIRENÇLI..Mik..
Tobramycin	DIRENÇLI..Mik..
Ceftriaxone	DIRENÇLI..Mik..
Imipenem	DIRENÇLI..Mik..
Ertapenem	DIRENÇLI..Mik..
Levofloxacin	DIRENÇLI..Mik..
Meropenem	DIRENÇLI..Mik..
Piperacillin/Tazobactam	DIRENÇLI..Mik..

Abdomen BT:

- Sağ böbrekte atrofik değişiklik ve sağ renal pelvisten mesaneye uzanan **DJ kateter** izlenmiştir.
- **Parankim kalınlıkları tabiidir.** Bilateral böbrek toplayıcı sisteminde dilatasyon yada taş saptanmadı.
- **Sol böbrekte nefrostomi kateteri** izlenmiş olup kateter ucu renal pelvis içerisindedir.
- İntraabdominal loküle veya serbest sıvı koleksiyonu, serbest hava saptanmadı.

CRE'nin etken olduğu komplike olmayan sistit;

- Siprofloksasin /Levofloksasin
- Trimetoprim-sülfametoksazol
- Nitrofurantoin
- **Tek doz aminoglikozid**

- **Standart** meropenem infüzyonu :

Ertapeneme dirençli (MİK'leri ≥ 2 mcg/mL), Meropenem'e **duyarlı** (MİK'leri ≤ 1 mcg/mL)

Karbapenemaz test sonuçları bilinmiyor veya negatif

- Karbapenemaz testi pozitifse:

Meropeneme duyarlılık gösterilse bile meropenemden kaçınılmalıdır

Alternatif tedavi

- Seftazidime-avibaktam
- Meropenem-vaborbaktam
- İmipenem-silastatin-relebaktam
- Sefiderokol

Fosfomisin

- Klebsiella türlerinde bulunabilen FosA geni fosfomisini hidrolize ederek klinik başarısızlığa yola açabileceğinden kullanımı tercih edilmemelidir.

Kolistin

- Diğer ajanların kullanılmadığı durumlarda **alternatif ajandır.**

Escmid 2021

- Şiddetli olmayan veya düşük riskli infeksiyonları olan hastalarda, antibiyotik yönetimi göz önünde bulundurularak, bireysel bazda ve enfeksiyon kaynağına göre in vitro aktif eski ilaçlar arasından seçilen monoterapi kullanılabilir

CRE'nin etken olduğu piyelonefrit ve komplike idrar yolu enfeksiyonları

❖ Ertapenem ve meropenem dirençli CRE

- Seftazidime-avibaktam
- Meropenem-vaborbaktam
- Imipenem-silastatin-relebaktam
- **Sefiderokol**

Alternatif tedavi:

Günde bir kez aminoglikoz (Cre ↑)

Amikasin, Plazmomin.

❖ Ertapenem dirençli (MİK'leri ≥ 2 mcg/mL) fakat meropenem'e duyarlı (MİK'leri ≤ 1 mcg/mL) olan ve karbapenemaz test sonuçları bilinmeyen veya negatif olan CRE:

- **Meropenemin uzun infüzyon uygulaması**

❖ Escmid 2021: Aminoglikozid (plazomisin)

Olgu 2

- 61 yaşında kadın hasta
- DM, DKA nedeni ile dış merkez yoğun bakımda yatmak
- Toraks BT: Covid 19 ile uyumlu
- Hastanemiz yoğun bakım ünitesine sevk edilmiş
- Genel Durum: Kötü, entübe
TA: 116/55 mmHg (steradin/norepinefrin almakta)
Nabız: 86 Sat:98 Ss:30/dk
- BK: 21 970 K/uL Plt:107000 D-dimer:1112 CRP:338 PCT:1,59
- Moksifloksasin, seftriakson, meropenem (1 gün) kullanmış.
- Piperasilin-tazobaktam ve Tigesiklin başlandı.



20/11/2023 kan kültürü ve solunum kültürü

- ACINETOBACTER BAUMANNII/CALCOACETICUS COM

Duyarlılık :YOK

Açıklama :

Antibiyotik Adı Sonuç

```
-----  
Amikacin.....DIRENÇLI..Mik.: >32  
Ciprofloxacin.....DIRENÇLI..Mik.: >1  
Colistin.....DUYARLI..Mik.: <=1  
Gentamicin.....DIRENÇLI..Mik.: >8  
Imipenem.....DIRENÇLI..Mik.: >8  
Levofloxacin.....DIRENÇLI..Mik.: >2  
Meropenem.....DIRENÇLI..Mik.: >8  
Trimethoprim/Sulfamethoxazol.....DIRENÇLI..Mik.: >8/152
```

- ACINETOBACTER BAUMANNII/CALCOACETICUS COM

Duyarlılık :YOK

Açıklama :

Antibiyotik Adı Sonuç

```
-----  
Amikacin.....DIRENÇLI..Mik.: >32  
Ciprofloxacin.....DIRENÇLI..Mik.: >1  
Colistin.....DUYARLI..Mik.: <=1  
Gentamicin.....DIRENÇLI..Mik.: >8  
Imipenem.....DIRENÇLI..Mik.: >8  
Levofloxacin.....DIRENÇLI..Mik.: >2  
Meropenem.....DIRENÇLI..Mik.: >8  
Trimethoprim/Sulfamethoxazol.....DIRENÇLI..Mik.: >8/152
```

24/11/2023 Tedavinin 4.günü: meropenem yüksek doz ve kolistin (Iv ve inhale) tigesiklin.

- **Meropenem tedavisinin 5. gününde;**
- Trombositopeni (5000 K/uL) Bk: 2620 K/uL
- Meropenem tedavisi kesildi, **tigesiklin doz artırıldı (+ kolistin)**

- **Yeni tedavinin 3. gününde**
- Kan kültürü: maya, 4 şişede: gram negatif basil
- A: 38,5 C CRP: 150....200 mg/dl BK: 2620 Ku/L
- Sefepim 3*2 gr, amikasin ve mikafungin iv başlandı (**+yüksek doz tigesilin**)

- Yeni tedavinin 3. gününde
- Kan kültür sonucu: karbapenem dirençli *K. pneumonia*
- sefepim kesilerek ,meropenem 3*2 gr iv (4 saatlik yavaş infüzyonla) ve kolistin başlandı
- ** seftazidim-avibaktam duyarlılık sonucuyla yeniden konsültasyonu ricasıyla

- ceftazidime-Avibactam duyarlı (mic: 2/4)
 Üreyen Bakteri :KLEBSIELLA PNEUMONIAE SSP PNEUMONIAE
 Duyarlılık :YOK
 Açıklama :

Antibiyotik Adı Sonuç

Antibiyotik Adı	Sonuç
Amoxicillin/Clavulanate (f)	DIRENÇLI..Mik.: >1
Ampicillin	DIRENÇLI..Mik.: >16/2
Ampicillin/Sulbactam (f)	DIRENÇLI..Mik.: >16
Cefazolin	DIRENÇLI..Mik.: >8/8
Cefepime	DIRENÇLI..Mik.: >32
Ceftazidime	DIRENÇLI..Mik.: >8
Ceftriaxone	DIRENÇLI..Mik.: >8
Cefuroxime sodium	DIRENÇLI..Mik.: >4
Ciprofloxacin	DIRENÇLI..Mik.: >16
Colistin	DIRENÇLI..Mik.: >1
Gentamicin	DUYARLI...Mik.: <=1
Imipenem	DIRENÇLI..Mik.: >8
Levofloxacin	DIRENÇLI..Mik.: >8
Meropenem	DIRENÇLI..Mik.: >2
Piperacillin/Tazobactam	DIRENÇLI..Mik.: >8
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	DIRENÇLI..Mik.: >16/4
	DIRENÇLI..Mik.: >8/152

03/12/2021 ve 6/12/2021 kan kültürü

- KLEBSIELLA PNEUMONIAE SSP PNEUMONIAE
Duyarlılık :YOK
Açıklama :Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitif, katalaz pozitif.

Antibiyotik Adı Sonuç

Antibiyotik Adı	Sonuç
Amoxicillin/Clavulanate (f)	DIRENÇLI.MİK.: >16/2
Ampicillin	DIRENÇLI.MİK.: >16
Ampicillin/Sulbactam (f)	DIRENÇLI.MİK.: >8/8
Cefazolin	DIRENÇLI.MİK.: >32
Cefepime	DIRENÇLI.MİK.: >8
Ceftazidime	DIRENÇLI.MİK.: >8
Ceftriaxone	DIRENÇLI.MİK.: >4
Cefuroxime sodium	DIRENÇLI.MİK.: >16
Ciprofloxacin	DIRENÇLI.MİK.: >1
Colistin	DIRENÇLI.MİK.: >4
Gentamicin	DIRENÇLI.MİK.: >8
Imipenem	DIRENÇLI.MİK.: >8
Levofloxacin	DIRENÇLI.MİK.: >2
Meropenem	DIRENÇLI.MİK.: >8
Piperacillin/Tazobactam	DIRENÇLI.MİK.: >16/4
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	DIRENÇLI.MİK.: >8/152

- KLEBSIELLA PNEUMONIAE
Duyarlılık :YOK
Açıklama :Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitif, katalaz pozitif.

Antibiyotik Adı Sonuç

Antibiyotik Adı	Sonuç
Ampicillin	DIRENÇLI.MİK.:
Ampicillin/Sulbactam	DIRENÇLI.MİK.:
Piperacilin	DIRENÇLI.MİK.:
Piperacilin/Tazobactam	DIRENÇLI.MİK.:
Aztreonam	DIRENÇLI.MİK.:
Imipenem	DIRENÇLI.MİK.:
Meropenem	DIRENÇLI.MİK.:
Gentamicin	DIRENÇLI.MİK.:
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	DIRENÇLI.MİK.:
Netilmicin	DIRENÇLI.MİK.:
Amoxicillin/Clavulanic A	DIRENÇLI.MİK.:
Colistin	DIRENÇLI.MİK.:
Tigecycline	ORTA DUYARLIMİK.:
Sefalotin	DIRENÇLI.MİK.:
Sefaperazon-sulbaktam	DIRENÇLI.MİK.:
Sefuroksim	DIRENÇLI.MİK.:
Sefotaksim	DIRENÇLI.MİK.:
Sefepim	DIRENÇLI.MİK.:
Siprofloksasin	DIRENÇLI.MİK.:
Seftazidim	DIRENÇLI.MİK.:
Seftriakson	DIRENÇLI.MİK.:
Sefoksitin	DIRENÇLI.MİK.:

****Bakteriyemi tanısında ödemesi olmadığı için seftazidim-avibaktam verilemedi.**

10 gün sonra

- ** kx üremesi seftazidim avibaktama duyarlı olup endikasyon dışı başvurusu kabul edilen hastaya
- ventilatör ilişkili pnömoni, bakteriyemi tanısı ile seftazidim avibaktam 3*2,5 gr iv (gfr doz ayarında) başlanması
- Tedaviden 3 gün sonra exitus.
(Trombositopeni, amfizem, batın içi serbest hava kardiyak arrest)

CRE'nin etken olduğu idrar yolu dışı enfeksiyonlar

- Ertapeneme dirençli (MIK ≥ 2 mcg/mL) ve meropeneme duyarlı (MIK ≤ 1 mcg/mL) ve karbapenemaz testi sonuçları olmadığında veya negatif olduğunda
 - **Uzun infüzyon meropenem**
 - **Alternatif tedavi:** Seftazidime-avibaktam
 - **ÖNERİLMİYENLER:** (tek başına karbapenem kullanımına **üstünlükleri yok**)
 - Meropenem-vaborbaktam
 - İmipenem-silastatin-relebaktam

CRE'nin etken olduğu idrar yolu dışı enfeksiyonlar

❖ Hem ertapenem (MIK ≥ 2 mcg/mL) hem de meropeneme (MIK ≥ 4 mcg/mL) **dirençli CRE:**

karbapenemaz testi sonuçları mevcut olmadığında veya negatif olduğunda

Seftazidime-avibaktam

Alternatif tedavi: Sefiderokol

Meropenem-vaborbaktam

İmipenem-silastatin-relebaktam

★ Karbapenemaz durumu bilinmeyen CRE enfeksiyonu olan hastanın

yakın zamanda metallo- β -laktamazların endemik olduğu bölgelere

(ör. Orta Doğu, Güney Asya, Akdeniz) seyahat öyküsü varsa;

seftazidim-avibaktam+aztreonam veya sefiderokol monoterapisi önerilir. DSA 2022

Olgu 3. 21/06/2022

- 58 yaş kadın hasta
- Tah-bso opere
- Yara yeri enfeksiyonu nedeniyle tekrarlayan debridmanlar
- Yeni debridman planlanmakta
- Öncesinde vac uygulaması mevcut.
- Yara kx ameliyat materyali: *Klebsiella pneumonia*
- crp:43...83....69 krea:0,59 wbc:8710 K/uL
- Meropenem yüksek doz (8.günde)

Tekrarlanan yara yeri kültürü

Üreyen Bakteri :KLEBSIELLA PNEUMONIAE SSP PNEUMONIAE

Duyarlılık :YOK

Açıklama :Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitif, katalaz pozitif.

Ceftazidime.....	DIRENÇLI..Mik.:
Cefepime.....	DIRENÇLI..Mik.:
Cefazolin.....	DIRENÇLI..Mik.:
Ampicillin/Sulbactam (f).....	DIRENÇLI..Mik.:
Ampicillin.....	DIRENÇLI..Mik.:
Amoxicillin/Clavulanate (f).....	DIRENÇLI..Mik.:
Amikacin.....	DUYARLI...Mik.:
Trimethoprim/Sulfamethoxazol.....	DIRENÇLI..Mik.:
Piperacillin/Tazobactam.....	DIRENÇLI..Mik.:
Levofloxacin.....	DIRENÇLI..Mik.:
Imipenem.....	DIRENÇLI..Mik.:
Gentamicin.....	DUYARLI...Mik.:
Colistin.....	DUYARLI...Mik.:
Ciprofloxacin.....	DIRENÇLI..Mik.:
Cefuroxime sodium.....	DIRENÇLI..Mik.:
Ceftriaxone.....	DIRENÇLI..Mik.:
Ertapenem.....	DIRENÇLI..Mik.:
Meropenem.....	DIRENÇLI..Mik.:

Öneri: mevcut **meropenem** tedavisine **amikasin** 1*1 gr iv ve **tigesiklin** (1*100 mg iv yükleme dozu ardından diğer günler 2*50 mg iv idame) eklenmesi

Mikrobiyoloji laboratuvarı ile görüşülerek seftazidim-avibaktam duyarlılığı çalışılması önerilir.

CEFTAZİDİME-AVİBACTAM MİC: 1/4 DUYARLI

İstenen Tetkik :YARA KÜLTÜRÜ - Yara Kültürü

İstem Açıklama :YARA KÜLTÜRÜ

İncelenen Örnek :

Sonuç :ÜREME OLDU

Mikroskopi Sonucu :

Kültür Sonucu :CEFTAZİDİME-AVİBACTAM MİC: 1/4 DUYARLI

Üreyen Bakteri :KLEBSIELLA PNEUMONIAE SSP PNEUMONIAE

Duyarlılık :YOK

Açıklama :Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz pozitif,
katalaz pozitif.

Antibiyotik Adı Sonuç

Gentamicin.....DUYARLI..Mik.:
Imipenem.....DİRENÇLİ..Mik.:
Levofloxacin.....DİRENÇLİ..Mik.:
Meropenem.....DİRENÇLİ..Mik.:
Trimethoprim/Sulfamethoxazol.....DİRENÇLİ..Mik.:
Amikacin.....DUYARLI..Mik.:
Amoxicillin/Clavulanate (f).....DİRENÇLİ..Mik.:
Ampicillin.....DİRENÇLİ..Mik.:
Ampicillin/Sulbactam (f).....DİRENÇLİ..Mik.:
Cefazolin.....DİRENÇLİ..Mik.:
Cefepime.....DİRENÇLİ..Mik.:
Ceftazidime.....DİRENÇLİ..Mik.:
Ciprofloxacin.....DİRENÇLİ..Mik.:
Cefuroxime sodium.....DİRENÇLİ..Mik.:
Ceftriaxone.....DİRENÇLİ..Mik.:
Ertapenem.....DİRENÇLİ..Mik.:
Colistin.....DUYARLI..Mik.:
Piperacillin/Tazobactam.....DİRENÇLİ..Mik.:

- Meropenem yüksek doz 11. günde + tigesiklin 3.günde + amikasin 3.günde
- crp:83....59 wbc:10.100 k/uL
- Yara kx: *Klebsiella pneumonia*
- Seftazidim avibaktam 1/4 duyarlı
- Öneriler:
- Hasta yoğun bakımda yatmadığı için seftazidim-avibaktam geri ödeme koşullarını karşılamamakta
- Endikasyon dışı başvurusunun yapılması onay verilmesi halinde tarafımızca onaylanacaktır, bu süreçte mevcut tedavi devamı önerilir

İlk dirençli üremeden sonra 14. günde

- **SEFTAZİDİM 2 GR+AVİBAKTAM 0,5 GR İ.V. FLAKON** kullanımı uygundur.

Taburculuk

- Batın içi dreni çekilmiş
- Suture hattı temiz, akıntı yok
- BK: 6300 K/uL crp:92..60...
- Seftazidim-avibaktam+ tigesiklin 14 günde
- Tedavinin sonlandırıldı.

İntraabdominal enfeksiyonlarda

- Tigesiklin ve Eravasiklin tercih edilen monoterapi seçenekleridir.
 - Hızlı doku dağılımı ve
 - Sınırlı serum idrar ve konsantrasyonları
 - Komplike intrabdominal enfeksiyonlarda
 - Yüksek doz tigesiklin standart doz tigesiklinden daha etkili olabilir.
- (Aktivitesi karbapenemaz türünden bağımsız)

Eravasiklin

- Tetrasiklin sentetik bir tetrasiklin.
- Bakterilerin 30S ribozomal alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder
- CRE, karbapenem dirençli *A. baumannii* ve *S. maltophilia*
- MRSA ve VRE ve anaerobiklere etkilidir.
- *P. aeruginosa*'ya etkili değil..
- Eravasiklin MİK'leri genellikle CRE'ye karşı tigesiklin MİK'lerinden 2-4 kat daha düşüktür

Eravasiklin

- Eravasiklin için tamamlanmış ve raporlanmış iki faz 3 çalışması
- Randomize çift kör çalışma: **IGNITE 1 ve 4**
- (Investigation Gram negative Infections treated with Eravacycline)
- Bu çalışmalar komplike intraabdominal infeksiyonlarda klinik iyileşme oranları açısından ertepenem ve meropenem ile kıyaslanmış ve noninferior olarak gösterilmiştir.

- Eravasiklin 1 mg/kg iv 12 saatte bir
- Ertapenem 1 g iv 24 saatte bir (IGNITE1)
- Meropenem 1 g iv 8 saatte bir (IGNITE4) 4-14 gün süreyle

IGNITE 1

- Komplike intraabdominal enfeksiyonlarda etkinlik ve güvenilirlik çalışması
- Eravacycline, Ertapenem ile karşılaştırılmış.
- 541 cIAI hastası kaydedilmiştir, (270 hasta eravasiklin ve 271 hasta ertapenem)
- klinik iyileşme oranları eravasiklin grubunda %86,8 ve ertapenem grubunda %87,6
- mide bulantısı (%8,1) ve flebit (%3.0) eravasiklin grubunda daha yaygın

IGNITE 3

- Komplike intraabdominal enfeksiyonlar meropenem ile karşılaştırılmış.
- Klinik iyileşme oranları %90.8 eravasiklin, %91.2 meropenem
- 2018' de komplike intraabdominal enfeksiyonlarda FDA onamı
- Ema onamı
- Eravasiklinin etkinliğini araştıran klinik araştırmalara CRE enfeksiyonu olan beşten az hasta dahil edilmiştir ve CRE enfeksiyonlarının tedavisi için etkinliğini açıklayan pazarlama sonrası klinik raporlar sınırlıdır

Eravasiklin

- Beta laktamları ve fluorokinolonları tolere edemeyenler için değerli bir seçenek
- Beta-laktamaz inhibitörleri ve kinolonların kullanımının azalmasına katkıda bulunacaktır.

CRE enfeksiyonlarında

- Polimiksin B ve kolistinden kaçınılmalıdır.
- Kolistin, komplike olmayan CRE sistitinde son çare olarak düşünülebilir.

CRE'nin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde kombinasyon antibiyotik tedavisi

❖ Aminoglikozit

❖ Florokinolon

β -laktam ajanla kombinasyonu

❖ Polimiksin

rutin olarak önerilmemektedir.

ESCMID: Seftazidime-avibaktam, meropenem-vaborbaktam veya sefiderokol'e duyarlı olan ve bunlarla tedavi edilen CRE enfeksiyonu olan hastalar için kombinasyon tedavisi önermiyoruz.

Escmid

- İn vitro olarak yalnızca **polimiksin, aminoglikozid, tigesiklin** veya **fosfomisine** duyarlı CRE'nin etken olduğu ciddi enfeksiyonlarda, yeni BLBLI'nin mevcut olmaması durumunda spesifik kombinasyonlar için herhangi bir öneri yok
- **Meropenem MİK değeri $8 \leq \text{mg/L}$ olmadığı sürece** CRE enfeksiyonları için karbapenem bazlı kombinasyon tedavisinden kaçınılmalı
Burada yeni BLBLI kullanılmıyorsa kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak yüksek doz uzatılmış infüzyon meropenem kullanılabilir.

- Karbapenem dirençli *K. pneumonia* izolatlarının moleküler epidemiyolojisi, potansiyel tedavi seçeneklerini belirleyebildiği için önemlidir.

Karampatakis, T., Tsergouli, K., & Behzadi, P. (2023). Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence Factors, Molecular Epidemiology and Latest Updates in Treatment Options. *Antibiotics*, 12(2), 234.



- Türkiye' de ilk olarak 2001 yılında OXA-48 enziminin tanımlanmış.
- Sonraki çalışmalarda artan oranlar ve OXA-48 ilişkili salgınlar görülmüştür.
- Son yıllarda Türkiye'de yapılan çalışmalarda NDM-1, KPC, VIM ve IMP üreten suşlar da bildirilmiştir

Türkiye'de durum

- **Murat Telli**

- 2012-2020 yıllarında 291 *K. pneumonia*
- **%38.8 OXA 48, % 11 NDM, % 2.4 KPC, %1.7 VIM**
- **%42.3 OXA 48 + NDM,**
- 2 izolat OXA 48 + KPC, 2 izolat OXA 48 + VIM, 1izolat NDM+ KPC, 1 izolat NDM+ IMP

- **Serap Süzük ve ark. 2019 yılı 6 aylık dönem**

- 28 hastane, 509 izolat; 493 *E. coli* + *K. pneumonia*
- %49.7'si karbapenem dirençli
- **%52.2 OXA 48, %16.1 KPC, %15 NDM,**
- **%12.6 OXA 48 + NDM, %2.8 KPC+ NDM, 1 İzolat VIM1, 1 izolat OXA 48+VIM**

- **Burcu İşler ve ark.**
 - 2018-2019 187 izolat
 - **% 75 OXA 48, %16 OXA 48 + NDM**
- **Fatma Erdem ve ark.**
 - 2012-2016
 - 50 karbapenem dirençli *K. pneumonia* izolatı
 - **%86 OXA 48, % 14 NDM**
- **Arzu Uyanık ve ark.**
 - 2015-2016
 - 216 *K. pneumonia* %35 karbapenem direnci %46 GSBL
 - Karbapene dirençli izolatlarda **%80 OXA 48**

- **Aslıhan Candevir Ulu**

- 2013-2014
- 98 karbapenem dirençli *K. pneumonia*
- **%74.5 OXA 48, %45.9 VIM, %37.8 SME, %20.4 NDM**

- **Tuğrul Hosbul ve ark.**

- 38 *K. pneumonia*
- **%58 OXA 48, % 5 NDM, %34 OXA 48+NDM**
- **1 izolat (karbapenem dirençli) karbapenemaz testi negatif.**

- **Pınar Zarakolu ve ark.**
- 2017-2018
- 346 izolat 126 *E. coli*, 220 *K. pneumonia*
- Nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonları
- Karbapenem için E test, Fosfomisin için agar dilüsyon uygulanmış
- 185 izolat (144 *K. pneumonia*) karbapenem dirençli
- Karbapene dirençli *K. pneumonia* grubunda **fosfomisin duyarlılığı %69.4**
- *K. pneumonia* **Oxa 48 %70.9, NDM %20.6, KPC %15.2**

KPC

- Meropenem-vaborbaktam
- Seftazidim-avibaktam
- İmipenem-silatatin-relabaktam

Alternatif ajan: Sefdirekol

Ciddi enfeksiyonlarda Polimiksinler başlangıçta tek seçenektir.
Yeni betalaktamaz inhibitörleri ile kolistin bazlı rejimlere göre daha iyi klinik sonuçlar ve azalmış toksisite olduğu gözlenmiştir.

- IDSA (2022).
- Paterson, D. L., Isler, B., & Stewart, A. (2020). New treatment options for multiresistant gram negatives. *Current opinion in infectious diseases*, 33(2), 214-223.ıştir [25&,26,27&&].

Meropenem-vaborbaktam

Vaborbaktam (RPX7009)

- Boranik asit inhibitörü
- A ve C sınıfı karbapenemazlara karşı güçlü inhibitör aktivite
- Özellikle *K. pneumoniae* gibi KPC üreten Gram-negatiflere karşı aktif.
- MBL ve OXA 48 sınıfına etkili değildir.

Meropenem-vaborbaktam

- **TANGO 1** : (noninferior / Piperasislin-tazobaktam)
- Çok merkezli, randomize, çift kör çalışma
- 2017 yılında ABD'de; duyarlı mikroorganizmalara (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. Cloacae species complex*) bağlı komplike ÜSİ tedavisinde ve akut piyelonefritte onaylanmıştır.
- 2018'de Avrupa'da yetişkinlerde piyelonefrit dahil komplike USİ, komplike intraabdominal infeksiyonlar ve VAP dahil HAP'nin tedavisi için onaylanmıştır.

Meropenem-vaborbaktam

- **TANGO II:** Faz 3, çok uluslu, açık etiketli, randomize kontrollü çalışma
- 2014'ten 2017'ye kadar yürütüldü.
- CRE için meropenem-vaborbaktam monoterapisinin etkinliği/ güvenirligi CRE için mevcut en iyi tedaviye (BAT) karşı değerlendirildi
- CRE enfeksiyonu olduğu doğrulanmış veya şüphelenilen 77 hasta
- Bakteremi %36,0, cUTI/akut piyelonefrit %45,3, HAP/VAP %9,3 ve cIAI'ler %9,3
- Çoklu komorbiditeleri, immun yetmezlikli ve orta-şiddetli renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar

Meropenem-vaborbaktam

- Mevcut en iyi tedaviden önemli ölçüde daha yüksek klinik iyileşme oranları
[**65.6%** (21/32) karşı **33.3%** (5/15); difference, 32.3%; 95% CI 3.3%–61.3%, **P = 0.03**]
- Daha az renal yan etki (%4,0'a karşı %24,0)
- 28 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm oranı sayısal olarak önemli ölçüde daha düşük (**%15,6** (5/32) karşı **%33,3** (5/15) , **p: 0.2**)
- Sınırlamalar:
Küçük örneklem boyutu ve heterojen araştırma popülasyonu

Meropenem-vaborbaktam

- 2 g meropenem +2 g vaborbaktam
- Yüksek dozda uzun süreli infüzyon (3 saatten uzun)
 - Artmış bakteri ölümüyle sonuçlanır

İmipenem-relebaktam

- **Relebaktam (MK-7655)**
- Diazabisiklooktan sınıfı
- İmipenem ile kombine olduğunda doza bağlı sinerjik etki oluşmakta
- Sınıf A ve C β etalaktamazlara etkili
- KPC üreticilerine karşı mükemmel in vitro aktiviteye sahip
- Kpc CRE veya AmpC veya ESBL ile azalmış permeabilitenin kombine olduğu durumlarda etkili
- MBL ve OXA 48' e etkili değil

İmipenem-relebaktam

- ABD'de 2019'da piyelonefrit dahil olmak üzere cUTI'lerin ve alternatif tedavi seçeneği olmayan veya sınırlı olan ≥ 18 yaş hastalardaki CIAI'lerin tedavisi için onaylanmıştır.
- Avrupa'da 2020'de sınırlı tedavi seçenekleri olan aerobik gram negatif enfeksiyonların tedavisinde onaylanmıştır.

İmipenem-relebaktam

- RESTORE-IMI 1
- Faz III çalışması (NCT02452047), Randomize, kontrollü, çift kör,
- Ağustos 2015- Eylül 2017
- İmipeneme duyarlı olmayan bakteriyel enfeksiyonlarda
- kolistinin + imipenem kullanımına karşı değerlendirilme çalışması
- 7 hasta CRE
- Hastane kaynaklı pnömoni/VİP, cIAI ve cUTI

İmipenem-relebaktam

- İyi klinik yanıt : %71 imipenem/relebaktam ve %70 kolistin+imipenem
(90% confidence interval [CI] for difference, -27.5, 21.4)
- 28. günde iyi klinik yanıt: %71 ve %40 (%90 CI, 1.3, 51.5)
- 28 günlük mortalite %10 ve %30 (%90 CI, -46.4, 6.7)
- Ciddi yan etki %10 ve %31
- İlaç ilişkili yan etki %16 and %31 (no drug-related deaths)
- Tedaviye bağlı nefrotoksisite %10 and %56 ($P = .002$)

Seftazidim-avibaktam

- Sınıf A (KPC) ve sınıf D (OXA 48) e etkili
- MBL ye etkisiz
- KPC üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında
seftazidime-avibaktam kolistine alternatif bir tedavi seçeneđi
- Daha düşük nefrotoksisite riski

Seftazidime-avibaktam

- 2015 yılında ABD'de onay aldı
- 18 yaşındaki hastalarda
- Komplike İAi (metronidazol ile kombinasyon halinde)
- Piyelonefrit dahil cUTI'lerin tedavisi
- Avrupa'da 2016 da onaylanmış
- HAP tedavisi, VAP dahil olmak üzere
- Haziran 2020 Yukarıdaki enfeksiyonlardan herhangi biri ile ilişkili bakteriyeminin tedavisi için

Seftazidime - avibaktam

- 138 kişinin dahil edildiği retrospektif bir çalışmada
- KPC üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında kurtarma tedavisi olarak etkiliydi

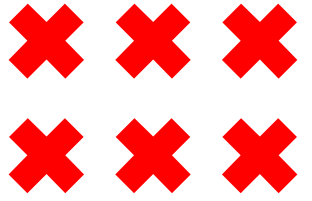
Tumbarello M, Treccarichi EM, Corona A et al. Efficacy of ceftazidimeavibactam salvage therapy in patients with infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae. Clin Infect Dis 2019;

KPC'ye in vitro etkinliği olan diğer yeni ajanlar

- Sefiderokol
- Sefepim/zidebaktam
- Sefepim/VNRX5133
- Neropenem/nakubaktam ve
- QPX-7728 ile kombine edilen β -laktamlar
- in vitro aktivite göstermektedir

OXA 48

- **Türkiye**, Orta doğu, Kuzay Afrika ve Avrupa
- **Seftazidim-avibaktam**
- **Sefiderokol**
- Yüksek doz sefepim-tazobaktam,
- Sefepim-zidebaktam
- Meropenem-nakübaktam
- Sefepim-VNRX5133,
- QPX-7728 ve plazomisin ile birleştirilmiş β eta-laktamlar.



MBL

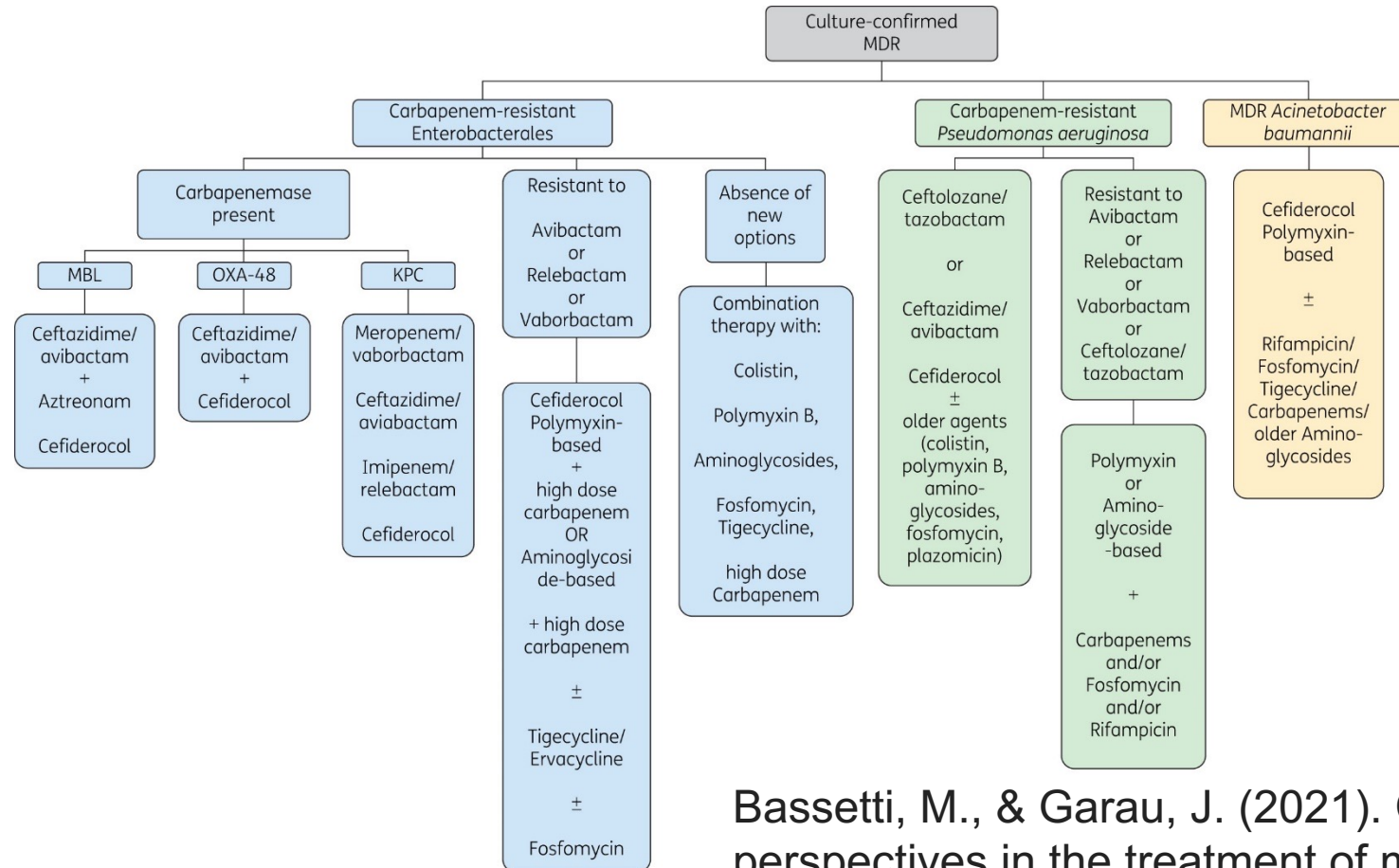
- Avibaktam, vaborbaktam ve relebaktam inhibitörlerinin beta-laktam antibiyotiklerle kombinasyonu MBL'ye karşı etkinliği artır **MA**makta..

MBL

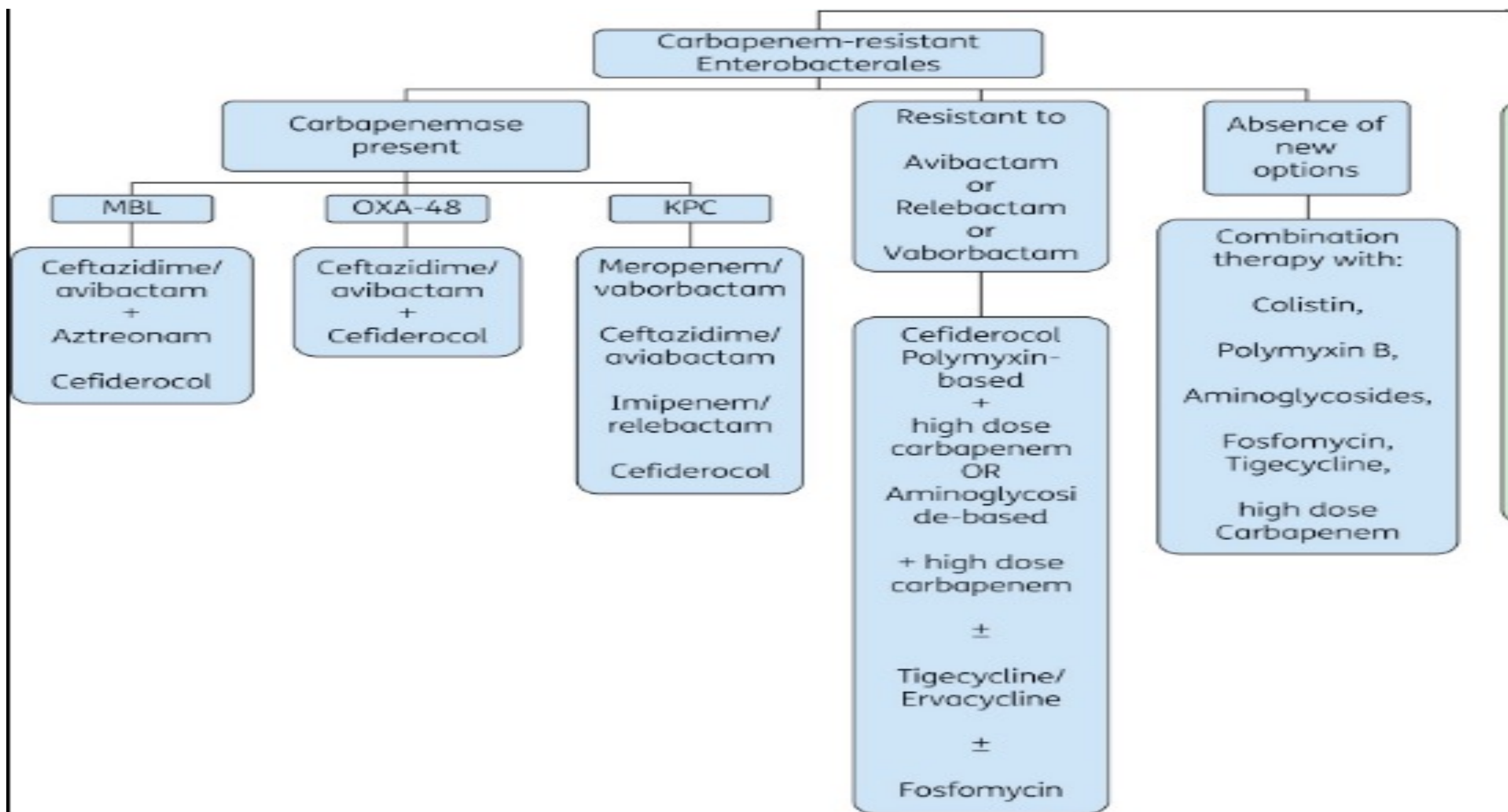
- **Seftazidime-avibaktam aztreonam ile kombine veya**
- **Sefiderokol monoterapi olarak**
- NDM ve diğer metallo- β -laktamaz salgılayan enfeksiyonlar için tercih edilen tedavi seçenekleridir.

- **İnvitro MBL aktivitesi olan yeni ilaç adayları:**
- Yeni BLI'lerin sefepim ile kombinasyonlarını:
 - Sefepim/zidebaktam
 - Sefepim/VNRX5133
- QPX7728: MBL' a etkili geniş spektrumlu beta-laktamaz inhibitörü
 - OMNvance (IV) ve ORAvance (oral formülasyon)
- Yeni polimiksin deriveleri : SPR741, SPR206
- Rifampin/SPR741 kombinasyonları
- Mecillicam/SPR741 kombinasyonu
- **Aztreonam/avibaktam** : Ümit verici bir kombinasyon, E. coli de direnç gösterilmiştir.

Suggested treatments for carbapenem-resistant Enterobacterales, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*



Bassetti, M., & Garau, J. (2021). Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(Supplement_4), iv23-iv37.



- Teşekkür ederim.....