



Klebsiella pneumoniae

Karbapeneme Dirençli Gram Negatif İnfeksiyonların Tedavisi: Neredeyiz?

Prof. Dr. Bircan Kayaaslan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D

KLİMİK 2024, 07.03.2024

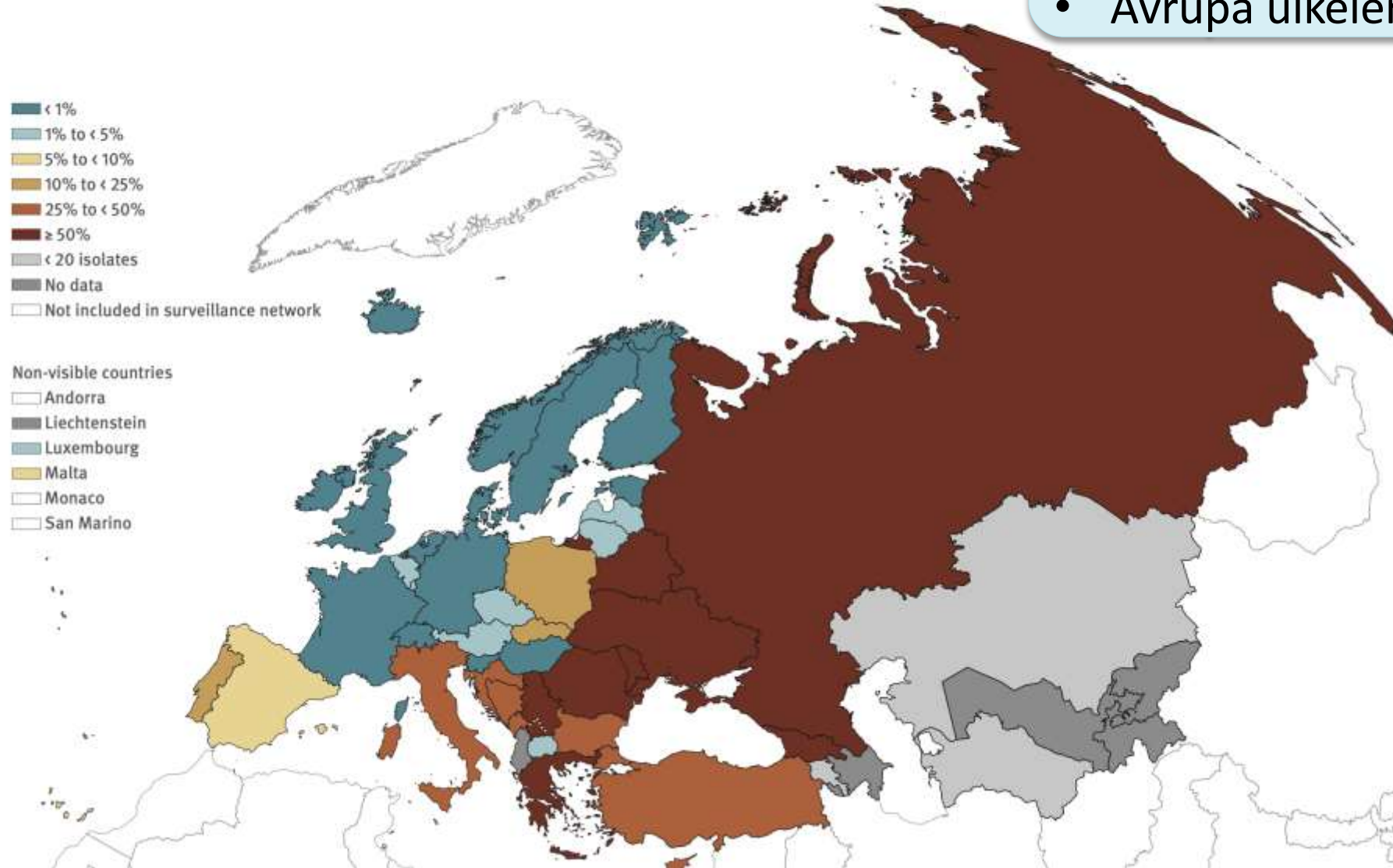
Konu Akışı

- Epidemiyoloji
- Karbapenem direnci ve karbapenemazlar
- Tedavi seçenekleri
- Tedavi süresi

K. pneumoniae'da karbapenem R

Fig. 5 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems country, WHO European Region, 2021

- Türkiye'de % 25-50
- Avrupa ülkelerinde değişken



Klebsiella pneumoniae

- Nazofarenkste ve GI sistemde kolonize
- Akciğer, üriner sistem, kan dolaşımı, intraabdominal, yara/cerrahi alan ve SSS enfeksiyonları
- Karbapenem[®] *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında mortalite %50 kadar yüksek
- Antibiyotik kullanımındaki artışı: Karbapenem[®] ve hipervirülan *K. pneumoniae* suşları → Küresel ölçekte endişe

Karbapenem-dirençli *Enterobacterales* (KDE)

- En az bir karbapeneme direnç (ETP, MEM, DOR, IMP) veya

- ✓ MEM, IMP ve DOR: MiK ≥ 4
- ✓ ETP: MiK ≥ 2

- Karbapenemaz üretimi



- ✓ ***Morganellaceae*** (*Proteus*, *Morganella*, *Providencia*): İmipenem doğal dirençli
- ✓ İmipenem dışı bir karbapeneme direnç

KDE

**Karbapenemaz
üreten**

Karbapenemaz varlığı

Karbapenemlerin ve diğer
betalaktam antibiyotiklerin (pen,
sef) parçalanması

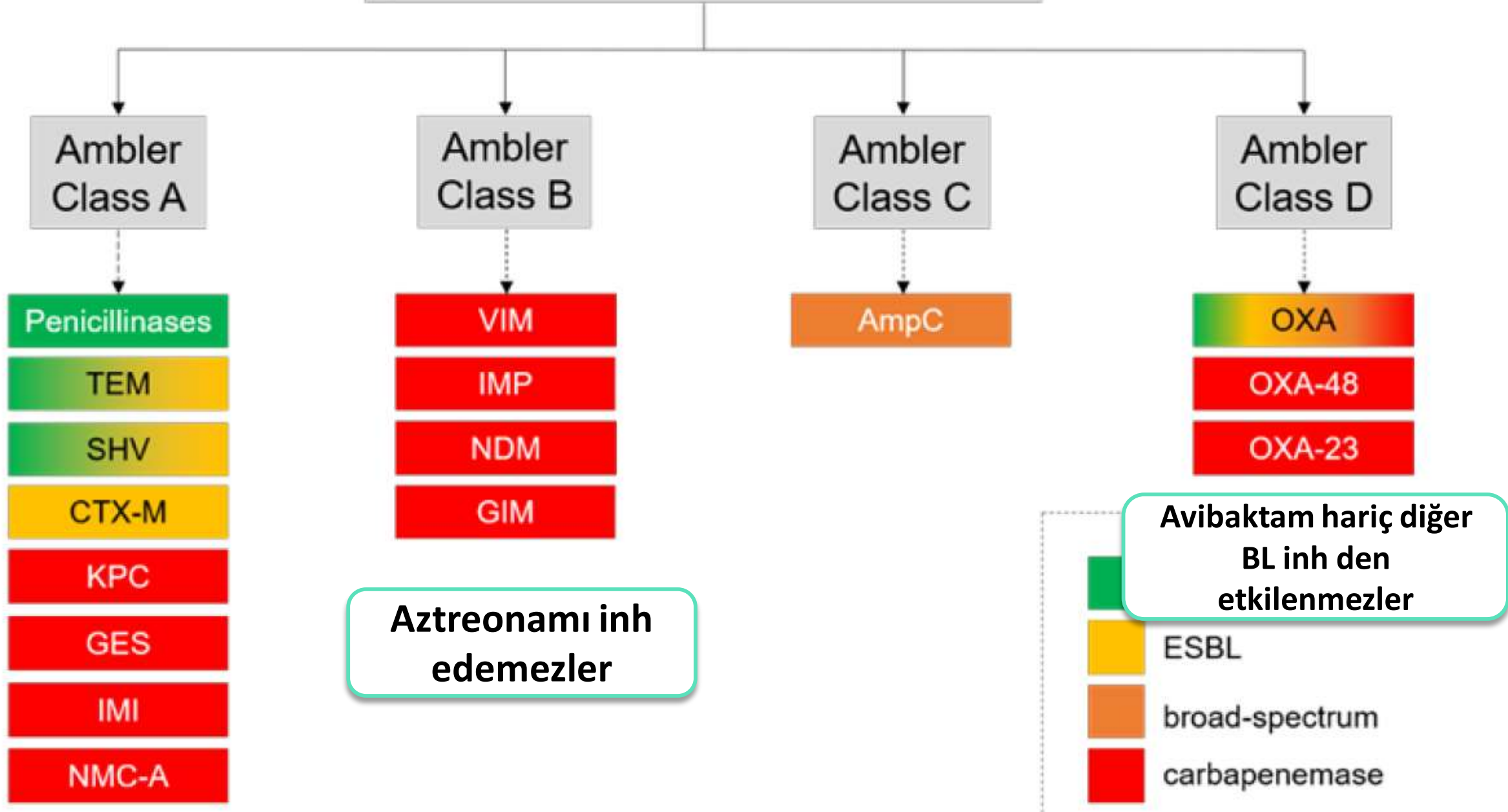
**Karbapenemaz
üretmeyen**

ESBL / AmpC enzim varlığı

+

**Dış membran porin hasarı /
Efluks pompası**

β -lactamases in *Enterobacterales*



Major Karbapenemaz Enzimleri ve Bazı Özellikleri.

TABLO 1: Major karbapenemaz enzimleri ve bazı özellikleri.

Ambler Sınıf	Major enzimler	Aktif bölgesi	Primer coğrafi dağılım	Tedavi için uyarılar
A	KPC**	Serin	ABD, Kolombiya, Yunanistan	Klavulanat ve tazobaktam ile inhibe edilir*
B	VIM***	Çinko	İspanya, İtalya, Yunanistan	Monobaktamları (Aztreonam gibi)hidrolize edemez*
B	IMP****	Çinko	Japonya, Tayvan	Monobaktamları (Aztreonam gibi)hidrolize edemez*
B	NDM*****	Çinko	Hindistan, Pakistan, Romanya, Polonya	Monobaktamları (Aztreonam gibi)hidrolize edemez*
D	OXA-48*****	Serin	Türkiye, Akdeniz, Fas	Sefalosporinlere karşı düşük düzeyde direnç*

* Sıklıkla bakteride genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimleri birlikte bulunduğundan bakteri bu antibiyotiklere de dirençlidir.

** KPC: *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz)

*** VIM: Verona integron tarafından kodlanan metallo-beta-laktamaz)

**** IMP: İmipenem üzerine etkili metallo-beta-laktamaz)

***** NDM: New Delhi metallo-beta-laktamaz)

***** OXA-48: Oksasilinaz-48-benzeri beta-laktamazlar)

%	OXA-48	KPC	NDM	VIM/IMP	OXA-48+ KPC	OXA-48+NDM	COL R	Mcr geni
2012, 43 KDE İstanbul Bilim Üniversitesi	16,3	0	2,3	0				
2017, Çok merkezli								0
2018, Ankara Tıp	74,1		1,8	8				
2018, ECCMID	46		16,6			36,8		
2018, 13. Antimikrobik Kemoterapi Günleri								4/80 adet tavuk etinde
2019, 33 KR-KP Dicle Üniversitesi	75,7		6,6			6,06	60,6	48,4
2019, 45 KR-KP Davarcı İ ve ark.	71		20	2,2				
2019, SB, Hıfzısıhha	52,2	16,1	15	1		12,6		
2018-2021 yılı, 150 KR-KP Gülhane EAH	71,3	16,7	4,7	0	6,7	0,6	48	0
2023, Kahramanmaraş	40,7		31,5					
2023, EUROBACT	55,7	17,8	12,8	4,2		2,8		

%5,7 (8) beş majör direnç geni negatif KDE suşu

Dr. Ayşe Kaya Kalem'in izniyle....

Ülkemizde *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Direnç

- ***K. pneumoniae* suşları**
 - ✓ ESBL: > %60
 - ✓ Karbapenem direnci: > %60
 - ✓ Kolistin direnci > %30
- ***K. pneumoniae* suşları (BOS ve kan izolatları)**
 - ✓ CRO/CTX direnci: %73
 - ✓ ETP direnci: %51
 - ✓ IMP/MEM direnci: %39
 - ✓ MDR: %40

KDE Tedavi

- Optimal tedavi BELİRSİZ...
- Tedavi seçenekleri kısıtlı

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

ELSEVIER

CMI
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION

ESCMID 2023

Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Mical Paul^{1,2,3}, Elena Carrara^{3,4}, Pilar Retamar^{4,5}, Thomas Tängdén⁶, Roni Bitterman^{1,2}

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES

IDSAs
Infectious Diseases Society of America

hivma
the medicine association

OXFORD

Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,2} Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,^{4,5} David van Duin,⁶ and Cornelius J. Clancy⁷

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Medical Service and Center for Antimicrobial Resistance and Epidemiology, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com

Review Article

Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms*

Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2023) 63(1-3)

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com

Review Article

Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2018; 73 Suppl 3: i42-i78
doi:10.1093/jac/dky027

Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party†

Peter M. Hawkey^{1*}, Roderic E. Warren², David M. Livermore³, Clodna A. M. McNulty⁴, David A. Enoch⁵, Jonathan A. Otter⁶ and A. Peter R. Wilson⁷

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (2023) 39(1-3)

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

ELSEVIER

Consensus Document

Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria*

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

ELSEVIER

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantag

Review

Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM)

KDE Tedavi

ESCMID 2022

- Ciddi enfeksiyon:
 - ✓ Sepsis ve septik şok
- Mortalite için düşük riskli:
 - ✓ Üriner kaynaklı kan dolaşımı enf.
 - ✓ Kaynak kontrolü sonrası biliyer enf.
- Mortalite için yüksek riskli:
 - ✓ Diğerleri

IDSA 2023

KDE: IMP veya MEM dirençli

- Klinik şiddet sınıflaması YOK
- Üriner (komplike ve komplike olmayan) ve üriner dışı enf
 - cUTI ve piyelonefrit:**
 - Yapısal/fonksiyonel anomali
 - Erkek cinsiyet
 - Unkomplike Sistit**
 - Kateter, ekipman çıkarıldıysa, staz yoksa

KDE Tedavi

Yeni betalaktam ajanlar

- ✓ Seftazidim-avibaktam
- ✓ Meropenem-vaborbaktam
- ✓ İmipenem-silastatin-relebaktam
- ✓ Sefiderokol

Eski antibiyotikler

- ✓ Karbapenemler
- ✓ Polimiksinler
- ✓ Fosfomisin
- ✓ Tigesiklin
- ✓ Aminoglikozitler (öz. plazomisin)
- ✓ TMP-SMZ

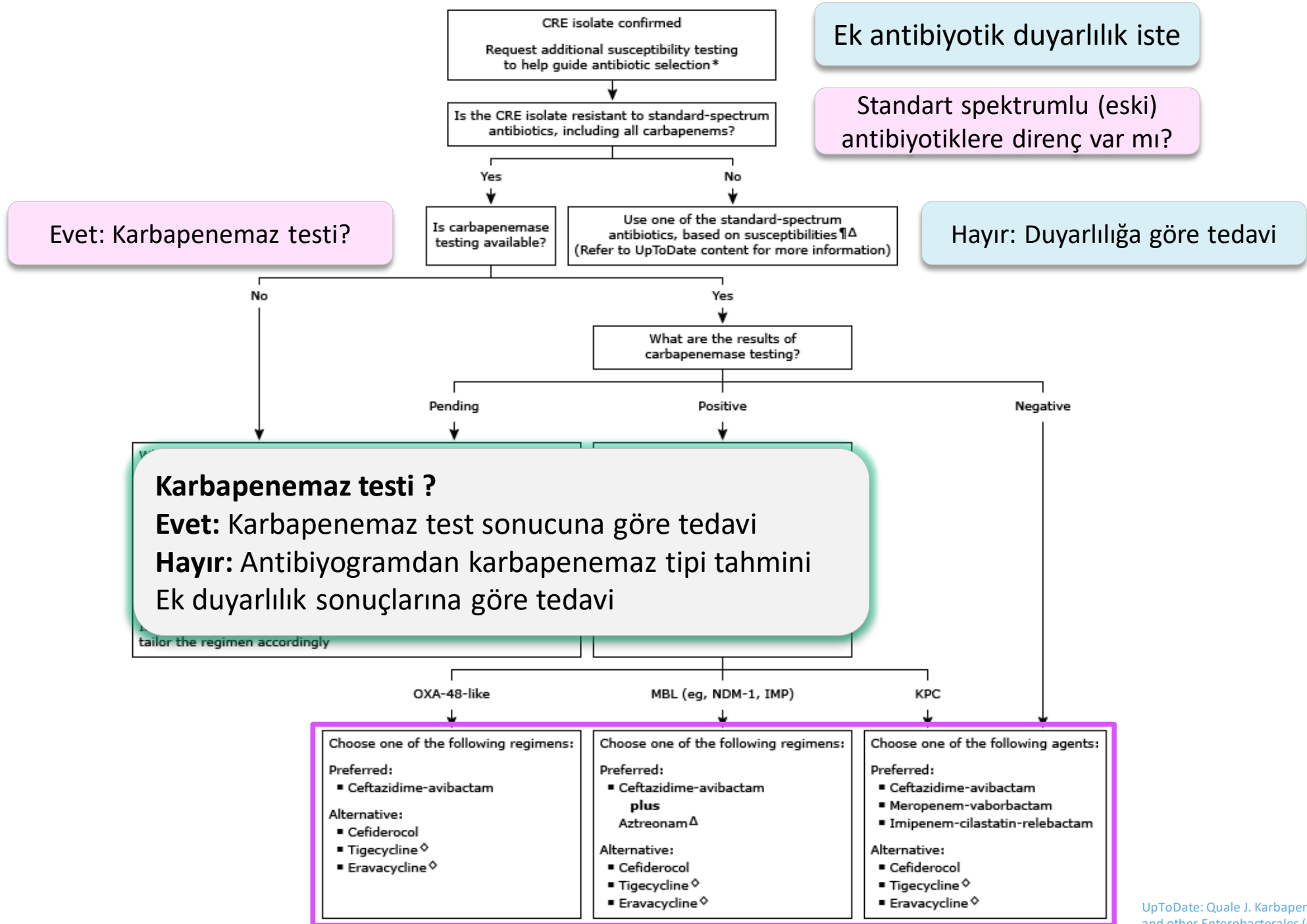
KDE'de Kullanılan Antibiyotikler

Table 2Antimicrobials commonly tested against carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*

^aDuyarlı izolat yüzdesi: Literatür verisi ve yazarların kişisel deneyimine dayalı

Antimicrobial	EUCAST MIC breakpoint indicating resistance	Prevalence ^a of susceptible isolates	Remarks
Ceftazidime	>4	<3%	Resistance usually associated with concurrent expression of ESBL or AmpC β -lactamases
Cefepime	>4	<5%	
Aztreonam		<5%	
Piperacillin-tazobactam	>16	<5%	Susceptibility or low-level resistance may be expected in case of metallo- β -lactamase carbapenemase expression. Resistance is the rule when other carbapenemases (KPC, OXA-48, etc.) or extended spectrum β -lactamases are co-expressed
Ceftazidime-avibactam	>8	>90%	Resistance usually associated with high-level expression of extended spectrum β -lactamases
Imipenem	>8	<5%	Susceptibility expected in case of KPC or OXA-48 carbapenemase expression. Resistance is the rule when metallo-enzymes (NDM, IMP, VIM, etc.) are expressed
Meropenem	>8	<5%	
Doripenem	>2	<5%	
Amikacin	>16	50%	Variable degrees of resistance may occur according to level of carbapenemase expression and concurrent presence of other mechanisms of carbapenem resistance
Gentamicin	>4	40%	
Ciprofloxacin	>0.5	<5%	Cross resistance not the rule depending on actual subtype of modifying enzyme expressed
Trimethoprim-sulphamethoxazole	>4	<5%	Very low rates of susceptibility expected in endemic settings of carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> prevalence
Fosfomicin	>32	50%	Sparse data available
Tigecycline	>2	85%	Variable results according to the susceptibility method used
Colistin	>2	80%	Consistent susceptibility data across multiple studies and settings
			Broth microdilution recommended to avoid major errors

^a Conservative estimates based on literature data (average rates) and the author's personal experience.



Karbapenemaz (-) *Enterobacterales* Ertapenem R / Meropenem S / İmipenem S

- Karbapenemaz geni tespit edilmediği varsayımı ile:
 - ✓ Meropenem, 3x2 gr, uzun infüzyon (3 saat)
 - ✓ İmipenem, 4x500 mg iv, uzun infüzyon (3 saat)

- ✓ MEM, IMP S: MİK ≤ 1
- ✓ ETP R: MİK ≥ 1

- Komplike olmayan sistit: Standart doz ve infüzyon süresi (30 dk)
- Meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ∅
 - ✓ Meropenem ve imipenem uzun infüzyona üstünlüğü yok

Meropenem R / İmipenem S (veya tersi) KDE Tedavisi

- Optimal tedavi yaklaşımı bilinmiyor
- Enfeksiyon odağına ve klinik şiddetine bağlı
 - ✓ Üriner sistem enfeksiyonu: Meropenem verilebilir
 - ✓ Komplike intraabdominal enfeksiyon: Meropenem verilmemeli

Komplike Olmayan Sistit KDE Tedavisi

Tercih edilen rejim:

- Nitrofurantoin
- TMP-SMX
- Siprofloksasin veya levofloksasin



Ancak duyarlılık ihtimali düşük

Alternatif tedavi

- Tek doz aminoglikozit
- Oral fosfomisin (sadece *E. coli*)
- Kolistin
- Seftazidim-avibaktam
- Meropenem-vaborbaktam,
- İmipenem-silastatin-relebaktam
- Sefiderokol



Daha ciddi enfeksiyonlar için saklanmalı....

Piyelonefrit ve Komplike ÜSE

KDE Tedavisi

Tercih edilen rejim:

- TMP-SMX
- Siprofloksasin veya levofloksasin
- Seftazidim-avibaktam
- Meropenem-vaborbaktam
- İmipenem-silastatin-relebaktam
- Sefiderokol



Duyarlılık gösterilirse

Alternatif tedavi

- Aminoglikozidler



Nefrotoksisite kabul edilebilir oranda ise AG ile tam bir tedavi süresi

ÜSE Dışı KDE Suşları - Karbapenemaz Tipine Göre

Karbapenemaz Tipi	İlk seçenek	Alternatif
Karbapenemaz testi negatif veya yapılamıyor	<ul style="list-style-type: none">✓ Meropenem-vaborbaktam✓ Seftazidim-avibaktam✓ İmipenem-silastatin-relebaktam	<ul style="list-style-type: none">✓ Sefiderokol
KPC	<ul style="list-style-type: none">✓ Seftazidim-avibaktam✓ Meropenem-vaborbaktam✓ İmipenem-silastatin-relebaktam	<ul style="list-style-type: none">✓ Sefiderokol
NDM ve diğer MBL	<ul style="list-style-type: none">✓ Seftazidim-avibaktam + aztreonam✓ Sefiderokol	<ul style="list-style-type: none">✓ Meropenem-vaborbaktam veya✓ İmipenem-silastatin-relebaktam+✓ Aztreonam
OXA-48	<ul style="list-style-type: none">✓ Seftazidim-avibaktam	<ul style="list-style-type: none">✓ Sefiderokol✓ Tigesiklin ve eravasiklin (ÜSE ve bakteriyemi dışı)

Aztreonam

MBL dışı karbapenemaz üreten ve ESBL (+) suşlara etkisiz

KDE

Yeni Betalaktam Ajanlara Direnç Riski

- Seftaz-avi (%10-20)
 - Mer-vab (%3)
 - İmi-sil-relebactam ve sefiderokol ile veri az
- Tedavi sırasında veya öncesinde karşılaşmayan hastalarda
- Daha önce KDE ile enfekte hastada sepsis benzeri yeni veya relaps enf
 - Daha önce seftazidim-avibaktam alan hastada sepsis benzeri enf
 - ✓ Yeni betalaktamlara ADT tekrarla
 - ✓ ADT gelene kadar yeni betalaktam ajanlarını kullan

Karbapenemaz Tipine Göre Tedavi

• Seftazidim-avibaktam



KPC: Kullanılabilir
OXA-48: Kullanılabilir
MBL (ör. NDM): Aztreonam ile birlikte kullanılır

• Meropenem-vaborbaktam
• İmipenem-sil-relebaktam



KPC : Kullanılabilir
MBL ve OXA-48: Kullanılmaz

KDE TEDAVİSİ

ESCMID

Ciddi enfeksiyon:

- Seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam
- Bunlara dirençli ise sefiderokol
- MBL: Seftazidim-avibaktam + aztreonam

Ciddi olmayan enfeksiyon:

- Eski antibiyotikler (in vitro aktif olan): Kaynağa göre, bireysel bazda
- Komplike ÜSE: Aminoglikozidler (plazomisin dahil) tigesikline tercih edilir
- BSI ve HAP/VAP: Tigesiklin \emptyset , gerekliyse pnömonide yüksek doz tigesiklin (200→2x100)
- Fosfomisin monoterapisi için karşı/lehte görüş yok

Yeni Betalaktamlar Yerine Eski Antibiyotikler??

- **TANGO II, RKÇ: Mer-vaborbactam vs BAT** (best available treatment)
- BAT: Polimiksin, karbapenem, aminoglikozit, tigesiklin ile monoterapi / kombinasyon veya seftazidim-avibaktam monoterapisi
- Mem-vaborbaktam daha iyi klinik sonuç (klinik kür, mortalite ve yan etki)
- **ESCMID 2022:** Antibiyotik stewardship kapsamında bireysel bazda ciddi olmayan ve düşük riskli enfeksiyonda duyarlı ise **eski antibiyotik monoterapisi** öneriyor

KDE TEDAVİSİ

Polimiksin Kullanımı

- Polimiksin B
- Kolistin



Komplike olmayan sistit:
Alternatif tedavi

- Gözlemsel ve klinik veriler: Yeni BL-BLI karşılaştırma ajanlarına göre mortalite ve nefrotoksisite artış
- Duyarlılık testi doğruluğu açısından endişeler

KDE'de: Polimiksinler ile diğer antibiyotiklerin karşılaştırmalı etkinliği ile ilgili veri YOK

KDE TEDAVİSİ

Tigesiklin

- Alternatif tedavi (Yeni BL kullanılmıyor ise)
- Karbapenemaz türünden ve varlığından etkilenmezler

- CYDE
- Osteomyelit
- Solunum yolu enfek
- İntraabdominal enfek

- Kan dolaşımı
- ÜSE



Doku dağılımları yüksek
Serum ve idrar düşük
ÜSE'de AG'lerden inferior

KDE TEDAVİSİ

Aminoglikozitler

Aminoglikozit içeren rejimler

- Kombinasyon için bir seçenek
- Tigesiklin içeren rejimlerden daha iyi klinik sonuçlar
- Üriner kaynaklı enfeksiyonlarda ön plana çıkıyor...
(klinik kür, mikrobiyolojik kür, rehospitalizasyon)
- Kolistin içeren rejimlere üstünlüğü yok (üriner)
- Aminoglikozit-kolistin kombinasyonundan kaçınılmalı
- **Sepsis:** Karbapenem ve kolistin R suşlarda aminoglikozit içeren rejimlerde, içermeyen rejimlere göre daha yüksek 30 günlük sağkalım
- Böbrek transplantı olan hastalarda retrospektif kohort: AG içeren rejimlerde klinik başarı daha iyi

- [Infect Control Hosp Epidemiol 2016;37:281e8.](#)
- [J Antimicrob Chemother 2015;70:1203e11.](#)
- [Antimicrob Agents Chemother 2011;55:5893e9.](#)
- [J Antimicrob Chemother 2015;70:905e13.](#)
- [Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019;38:755e65.](#)

KDE TEDAVİSİ

Fosfomisin

- KDE'ye karşı etkili
- In vitro çalışmalarda diğer antibiyotikler ile sinerjistik etkili
- Kombinasyon şeklinde kullanımı fosfomisine direnç gelişimini önler
- Çin'den yapılmış bir çalışmada fosfomisin içeren rejimler fosfomisin içermeyen rejimlere göre anlamlı olmayan artmış survival
- Fosfomisin monoterapisi ile ilgili kanıt YOK

Kombine Antibiyotik Kullanımının Rolü

**Yeni
betalaktamlar**



Kombine tedavi Ø

Seftaz-avi **vs** seftaz-avi + diğer KPC etkili antibiyotik

✓ Mortalitede fark yok

**Eski
antibiyotikler**



Yeni BL yok veya sadece polimiksin, aminoglikozit, fosfomisin ve tigesiklin **S**

✓ **Ciddi enfeksiyon:** Kombinasyon

✓ **Ciddi olmayan enfeksiyon:** Monoterapi

Kombine Antibiyotik Kullanımının Rolü

Eski Antibiyotikler

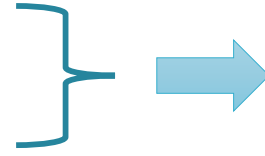
- Gözlemsel çalışmalar
 - Kanıtların kesinliği düşük, önemli bias riski
 - Kombine antibiyotikler oldukça değişken (2-5 ilaç)
 - Doz, süre ve in vitro duyarlılıklar çok heterojen, değişken
- ➔ • Yeterli hasta sayısına sahip birkaç çalışmada klinik sonuçlar açısından **kombine tedavi monoterapiden üstün**
- ➔ • Bu üstünlük özellikle hastanın **ağır klinik tablosu varsa** ve kombinasyon ajanları **en az 1 in vitro aktif ajan** olarak tanımlanmışsa ortaya çıkıyor

Kombine Antibiyotik Kullanımının Rolü

Karbapenem dirençli *K. pneumoniae*

- En sık kullanılan kombinasyon tedavileri:

- ✓ Karbapenem + kolistin
- ✓ Karbapenem + tigesiklin
- ✓ Kolistin + tigesiklin
- ✓ Tigesiklin + gentamisin



- Mem MİK ≤ 8 mg/L ise daha düşük mortalite (%19.4 vs %35)
- MİK ≥ 16 ise monoterapiye üstünlüğü YOK

- Genel olarak polimiksin içeren kombinasyonlar polimiksin monoterapisinden daha iyi klinik sonuçlar

- En sık kullanılan monoterapi:

- ✓ Tigesiklin
- ✓ Kolistin
- ✓ Gentamisin

- KPC (+)/OXA-48 (+) KRKp enfeksiyonlarda kolistin içeren kombinasyonlar, kolistin içermeyen kombinasyonlara göre mortaliteyi düşürür

KDE Tedavisi

Karbapenem Kombinasyonları

- **İtalyan çalışmasında (retrospektif kohort):**
 - ✓ Mem MİK ≤ 8 mg/L ise kombinasyon ile daha düşük 14 günlük mortalite
 - ✓ Çalışmanın devamında MİK ≥ 8 mg/L olsa bile yüksek doz/uzamış infüzyon ile meropenem kombinasyonu karbapenem içermeyen kombinasyondan daha düşük 14 günlük mortalite
- **İki RKÇ (AIDA ve OVERCOME):**
 - ✓ Karbapenem dirençli GNB etken ile bakteriyemi ve HAP/VAP
 - ✓ Kolistin monoterapisi ve kolistin-karbapenem kombinasyonu arasında 28 günlük mortalite açısından fark YOK



Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study

Belén Gutiérrez-Gutiérrez*, Elena Salamanca*, Marina de Cueto, Po-Ren Hsueh, Pierluigi Viale, José Ramón Paño-Pardo, Mario Venditti, Mario Tumbarello, George Daikos, Rafael Cantón, Yohei Doi, Felipe Francisco Tuon, Ilias Karaiskos, Elena Pérez-Nadales, Mitchell J Schwaber, Özlem Kurt Azap, Maria Souli, Emmanuel Røilides, Spyros Pournaras, Murat Akova, Federico Pérez, Joaquín Bermejo, Antonio Oliver, Manel Almela, Warren Lowman, Benito Almirante, Robert A Bonomo, Yehuda Carmeli, David L Paterson, Alvaro Pascual, Jesús Rodríguez-Baño, and the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators†

- Retrospektif, uluslararası kohort
- Karbapenemaz (+) *Enterobacteriaceae* bakteriyemisi için in vitro aktif ilaç alan **343 hasta**
- Kombinasyon tedavisi **sadece mortalite riski yüksek hastalarda** üstün
- Önceki çalışmalardan farklı olarak ortaya çıkan öneri:
 - ✓ En az iki in vitro aktif molekülün verilmesi
 - ✓ Spesifik kombinasyonların etkinliğine ilişkin bir çıkarım YOK
 - ✓ Bir karbapenem dahil etmenin üstün olduğuna dair kanıt YOK

KDE Tedavisi

Çift Karbapenem

- In vitro sinerji çalışmaları çelişkili
- RKÇ yok
- KPC +, OXA-48 + suşlar ile sınırlı çalışma, MBL ile çalışma yok
- Çift karbapenem + kolistin daha etkili bulunmuş
 - **Seçenek kısıtlı ülkelerde**
- 279 KDE, çift karbapenem – tek karbapenem kombinasyonu
 - **30 günlük mortalitede fark yok**
- Metaanaliz sonucu
 - **3lü – 2li kombinasyon üstün değil**



Recommendations on the choice of antibiotic treatment for CRE

For patients with severe infections due to CRE, we suggest meropenem-vaborbactam or ceftazidime-avibactam if active *in vitro*.

Conditional Moderate/low

For patients with severe infections due to CRE carrying metallo-β-lactamases and/or resistant to all other antibiotics, including ceftazidime-avibactam and meropenem-vaborbactam, we conditionally recommend treatment with cefiderocol.

Conditional Low

For patients with non-severe infections due to CRE, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider the use of an old antibiotic, chosen from among the *in vitro* active on an individual basis and according to the source of infection, as good clinical practice. For patients with cUTI, we suggest aminoglycosides, including plazomicin, over tigecycline.

Good practice statement/conditional Expert opinion/low

We suggest that tigecycline not be used for BSI and HAP/VAP; if necessary, in patients with pneumonia, clinicians may use high-dose tigecycline.

Conditional Low

There is no evidence to recommend for or against the use of imipenem-relebactam and fosfomycin monotherapies for CRE at the time of writing.

No recommendation

Recommendations on combination therapy for CRE

For patients with CRE infections susceptible to and treated with ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam or cefiderocol, we do not recommend combination therapy.

St **Yeni betalaktamlar ile kombine tedavi önerilmiyor**

For patients with severe infections caused by CRE carrying metallo-β-lactamases and/or resistant to new antibiotic monotherapies, we suggest aztreonam and ceftazidime-avibactam combination therapy.

Conditional Moderate

MBL: Seftazidim-avibaktam + Aztreonam

For patients with severe infections caused by CRE susceptible *in vitro* only to polymyxins, in the absence of non-availability of new BLBLI, we do not recommend combination therapy for CRE infections, and high-dose extended-infusion meropenem may be used as part of combination therapy if the new BLBLI are not used.

Conditional Low

**Ciddi enf ve yeni BL ulaşamıyor:
Eski antib ile kombinasyon
Spesifik kombinasyon için öneri YOK**

In patients with non-severe infections or among patients with low-risk infections, under consideration of antibiotic stewardship, we consider the use of monotherapy chosen among the *in vitro* active old drugs, on an individual basis and according to the source of infection as good clinical practice

Conditional Low

**MIK ≤ 8 olmadığı müddetçe kombinasyondan kaçın
Yüksek doz, uzamış meropenem infüzyon**

Karbapenem Dirençli *K. pneumoniae* Tedavi Süresi

- Tedavi süresi duyarlı karbapenem duyarlı suşlardan **farklı değildir**
- Tedavi günü **etkin antibiyotiğin ilk gününden itibaren** sayılır
- **Etken ampirik antibiyotiğe duyarlı:** Ampirik tedavinin ilk gününden
- **Etken ampirik antibiyotiğe duyarlı değil:** Tedavi değişikliği yapılır, tedavi günü etkin antibiyotiğin ilk gününden itibaren sayılır

Karbapenem Dirençli *K. pneumoniae* Tedavi Süresi

- Ampirik antibiyotiğe dirençli etken, ancak klinik yanıt alınmış ise

Komplike olmayan sistit

- ✓ Kontrol idrar kültürüne,
- ✓ Mevcut antibiyotik tedavisinin değiştirilmesine ve
- ✓ Tedavi süresini uzatmaya **GEREK YOK**

Komplike olmayan sistit dışındaki tüm enfeksiyonlarda sıfırdan tedavi

Karbapenem Dirençli *K. pneumoniae* Tedavi Süresi

- Antimikrobiyal dirençli enfeksiyonların tedavi sürelerini belirlerken;
 - ✓ Hastanın bağışıklık durumu
 - ✓ Kaynak kontrolünün sağlanması
 - ✓ Tedaviye yanıtla ilgili önemli konakçı faktörleri de dikkate alınmalı
- Mümkün olduğunda oral tedaviye geçiş düşünülmeli

Oral antibiyotik seçeneği varsa
Kaynak kontrolü sağlandıysa
Hasta stabilse
Barsak emilim bozukluğu yoksa

Özetle....

- Optimal tedavi belirsiz
- Sınırlı sayıda tedavi seçeneği
- Öneriler genellikle gözlemsel çalışmalara dayanıyor, az sayıda RKÇ
- Eski tedaviler ve yeni betalaktamların avantajları-dezavantajları
- IDSA önerileri genellikle yeni betalaktam antibiyotikler
- ESCMID: Ciddi enf.da yeni BL, ciddi olmayan enf.da eski antib monoterapisi, ciddi enf ve yeni BL yoksa eski antib kombinasyonları
- Spesifik bir kombinasyon önermek için veriler yetersiz
- Tedavi süresi duyarlı enfeksiyonlarda olduğu gibi

TEŐEKKÖR EDERİM....