

Karbapenemaz Üreten Bakteri İnfeksiyonlarında Tedavi

Dr. Fatih TEMOÇİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
fatih.temocin@omu.edu.tr





**Etken
Mikroorganizma**



**Direnç
Mekanizması**

Etken Mikroorganizma

**Kolistin
Tigesiklin
Fosfomisin
Aminoglikozidler
Karbapenemler
Kinolonlar
Trimetoprim
Sulbaktam-ampisilin**

Direnç Mekanizması

**Seftazidim-avibactam
Seftazolon-tazobaktam
Meropenem-vaborbaktam
imipenem-relebactam
Aztreonam-avibaktam
Sulbaktam-durlabaktam
Plazomisin
Eravasiklin
Sefiderakol**



Etken Mikroorganizma

Kolistin
Tigesiklin
Fosfomisin
Aminoglikozidler
Karbapenemler
Kinolonlar
Trimetoprim
Sulbaktam-ampisilin

PK/PD hedefler

Direnç Mekanizması

Seftazidim-avibactam
Seftazolon-tazobaktam
Meropenem-vaborbaktam
imipenem-relebactam
Aztreonam-avibaktam
Sulbaktam-durlabaktam
Plazomisin
Eravasiklin
Sefiderakol

Hasta Faktörleri



Etken Mikroorganizma

Kolistin
Tigesiklin
Fosfomisin
Aminoglikozidler
Karbapenemler
Kinolonlar
Trimetoprim
Sulbaktam-ampisilin

PK/PD hedefler

Direnç Mekanizması

Seftazidim-avibactam
Seftazolon-tazobaktam
Meropenem-vaborbaktam
imipenem-relebactam
Aztreonam-avibaktam
Sulbaktam-durlabaktam
Plazomisin
Eravasiklin
Sefiderakol

Hasta Faktörleri

Hızlı olmalıyız



CR-GNB İnfeksiyonlarda Tedavi: Gerçek Dünya Verisi

95 Ülke

687 Hastane

1012 Klinisyen



Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*: 40 farklı rejim

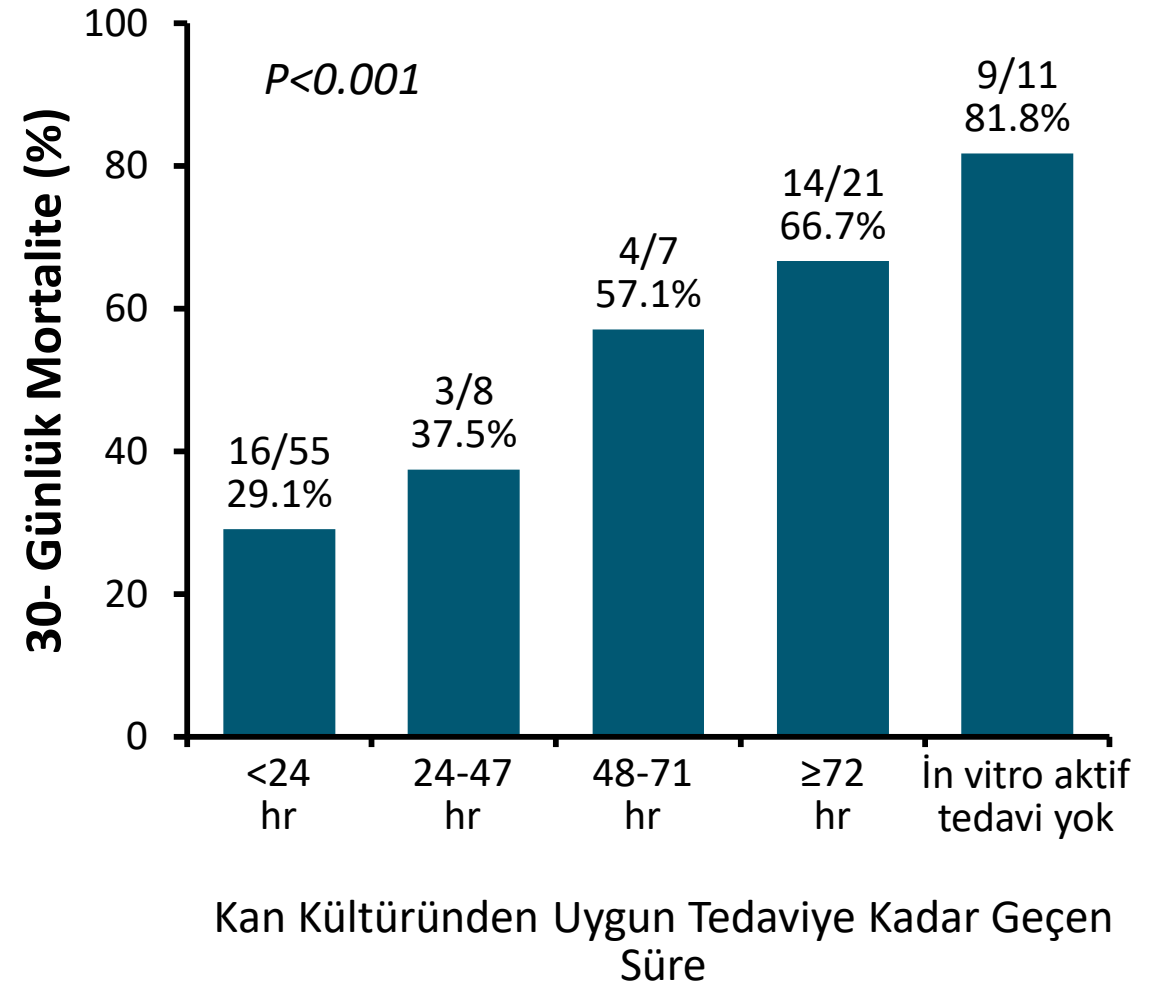
Karbapenem dirençli *Enterobacterales*: 100 farklı rejim

Hedefe yönelik tedavide en sık tercih edilen kombinasyon
Karbapenem+Polimiksin

Tanı ve tedavi kaynaklarına eşit olmayan erişim ve kanıta dayalı önerilerin eksikliği
bu heterojenliğe katkıda bulunan iki güçlü belirleyiciydi

Etkin Tedaviye Başlama Süresinde gecikme

- Tedavideki gecikmeler artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir¹⁻⁴
 - Daha uzun hastanede kalış süresi
 - Daha uzun yoğun bakımda kalış süresi
 - Ateş ve semptomların düzelmesine kadar geçen sürenin uzaması
 - Artan ölüm oranı



Karbapenem dirençli
Acinetobacter
baumannii
(CRA)

Karbapenem dirençli
Enterobacterales
(CRE)

Karbapenem dirençli

Acinetobacter

baumannii

(CRA)

Karbapenem dirençli
Acinetobacter
baumannii
(CRA)

β -laktamaz

Metallo- β -laktamazlar, serin karbapenemazlar (OXA-tipi)
OXA-23-like, OXA-24-like, OXA-51-like, OXA-58-like

Hedef mutasyonları

Penisilin bağlayıcı proteinlerde değişiklik

Porin mutasyonları

OprD down regülasyonu

Karbapenem dirençli
Acinetobacter
baumannii
(CRA)

β -laktamaz

Hedef mutasyonları

Porin mutasyonları

Çoklu ilaç direnci olasılığı yüksek
Birden fazla direnç mekanizması birlikteliği
Standart tedavinin etkinliğini sınırlar
Tedavi başarısızlığı riski yüksek
tedavi sırasında direnç gelişmesi riski
yüksek

Karbapenem Dirençli *A. baumannii* infeksiyonlarında tedavi

Kombinasyon

Karbapenem Dirençli *A. baumannii* infeksiyonlarında tedavi


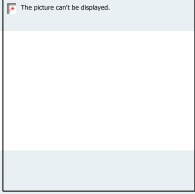
Kombinasyon

Sulbaktam

Karbapenem Dirençli *A. baumannii* infeksiyonlarında tedavi

Kombinasyon

Sulbaktam

Birinci tercih	Alternatif
Sulbaktam-durlobaktam	Yüksek doz ampisillin-sulbaktam
	
Meropenem yada imipenem	Polimiksin Minosiklin Sefiderekol

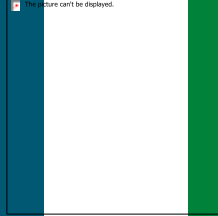
Orta ila Şiddetli CRAB İnfeksiyonları

Yüksek doz ampisilin/sulbaktam

Duyarlılık bakılmaksızın
Toplam günlük doz 6-9 g sulbaktam

Başka ajanla kombinasyon

Polimiksin B
Tetrasiklinler
Sefiderokol



Temel Tedavi Olarak Yüksek Doz Sulbaktam

Yüksek doz, uzun süreli infüzyon (4 saatlik infüzyonlarla her 8 saatte bir 3 g), orta derecede duyarlılığa sahip izolatlara karşı hedef elde etmeyi iyileştirir (MIC ~8 mg/L).

MIC 16 mg/L: kombinasyon tedavisi kullanılmalıdır.

İnfeksiyon şiddeti	Ampisilin/Sulbaktam* doz önerisi
Hafif	3 g (1 g SUL/doz) Q4H, 30 dk inf.
Orta-Şiddetli	9 g (3 g SUL/doz) Q8H 4 saat inf.
	27 g (9 g SUL) Q24H sürekli infüzyon

*3 g = ampisilin 2 g/sulbaktam 1 g.

CRAB'de Kolistin + Sulbaktam 9 g vs 12 g/gün RCT

Açık etiketli, tek merkezli, randomize kontrollü çalışma

Randomizasyondan 28 gün sonraki tüm nedenlere bağlı mortalite

Kolistin + sulbaktam

9 g/gün

45/43 hasta

Kolistin + sulbaktam

12 g/gün

59.4%	28. gün mortalite	47.8% (p=0.158)
73.2%	7. gün mikrobiyolojik kür	89.4% (p=0.02)
Fark yok	Yatış, MV süresi	Fark yok

12 g/gün, 9 g/güne göre benzer güvenlilikle daha iyi sonuçlar veriyor; optimal doz için yüksek doz lehine kanıt birikiyor.

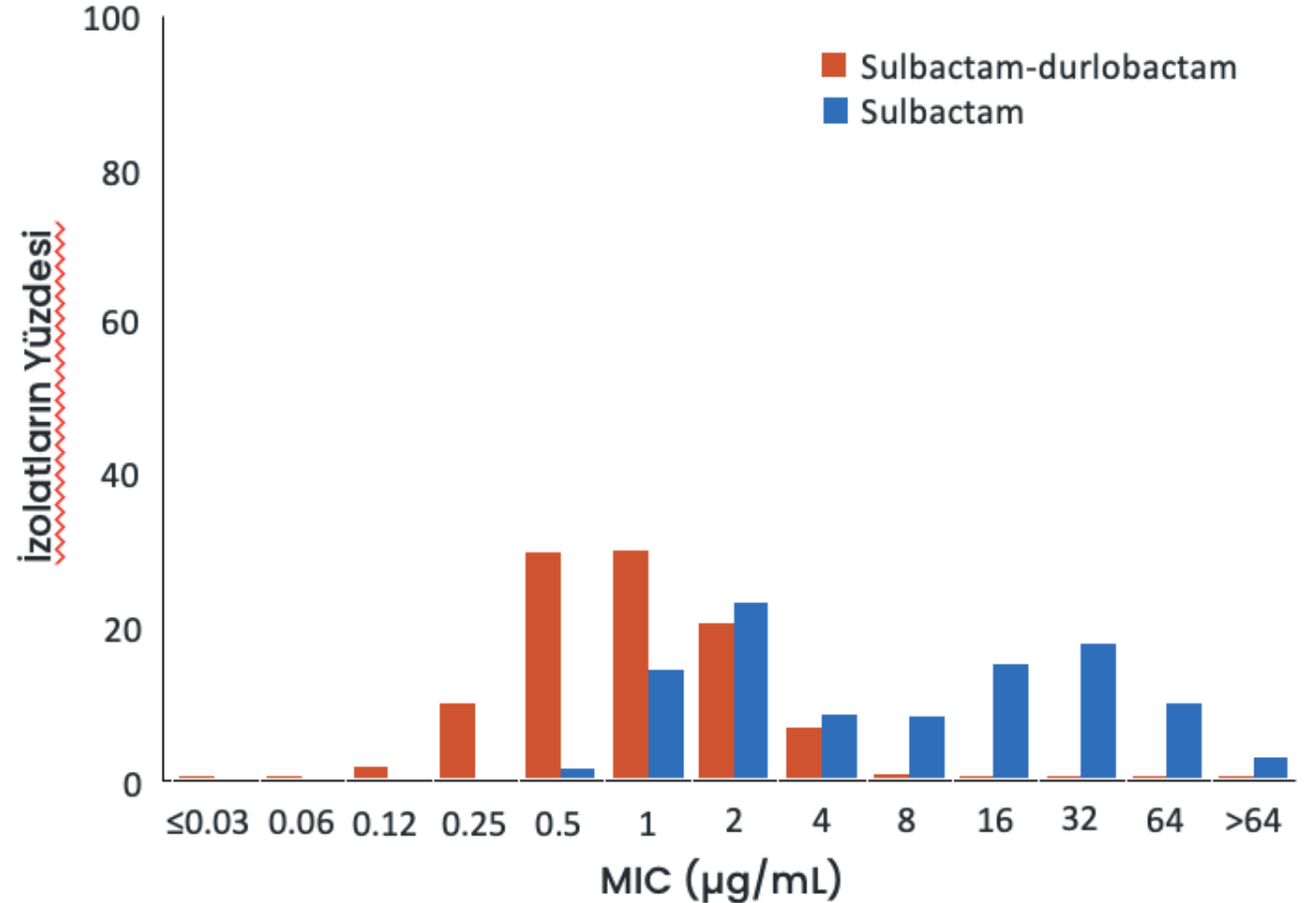
Sulbaktam/Durlobaktam

FDA HiP/ViP tedavisi için Mayıs 2023'te onaylandı

Sulbaktam 1 gram/durlobaktam 1 gram IV (toplam 2 gram) her 6 saatte bir, 3 saat boyunca infüzyon yoluyla uygulanır.

CRAB'a karşı sulbaktam MiK'lerini 32 kat'a kadar düşürür

2016-2021 AB türleri için küresel MIC dağılımları (N = 5032)



ATTACK: Sulbaktam-Durlobaktam ve Kolistin

- HAP, VAP veya BSI tanısı konmuş N = 181 yetişkin üzerinde gerçekleştirilen çok merkezli, randomize, kontrollü, non-inferiority faz III çalışması.

Sulbactam-Durlobactam 1 g, her
3 saat IV, her 6 saatte bir
+ Imipenem-cilastatin
(n = 92)

Kolistin 2.5-5.0 mg/kg (yükleme dozu),
2.5 mg/kg 30 dk infüzyon 2x1
+ Imipenem-cilastatin
(n = 89)

Birincil sonuç: 28 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm (%20 eşdeğerlik marjı)

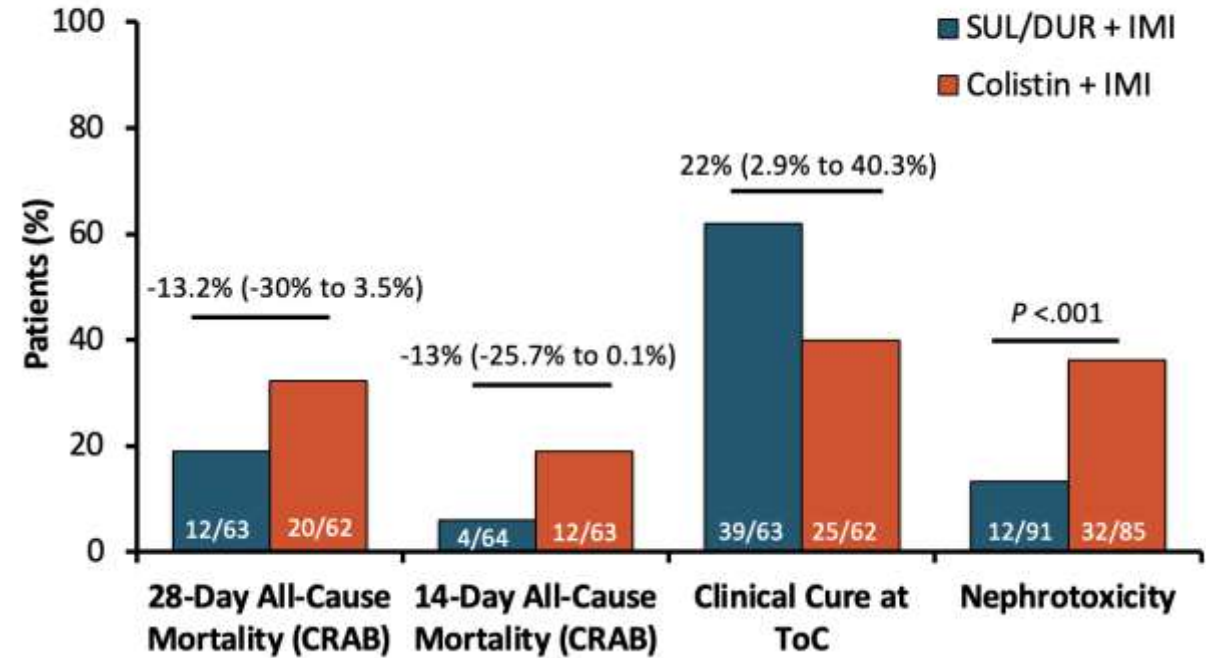
İkincil sonuçlar: 14 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite, klinik yanıt, nefrotoksisite oranları

ATTACK: Sulbaktam-Durlobaktam ve Kolistin

- HAP, VAP veya BSI tanısı konmuş N = 181 yetişkin üzerinde gerçekleştirilen çok merkezli, randomize, kontrollü, non-inferiority faz III çalışması.

Sulbactam-Durlobactam 1 g, her 3 saat IV, her 6 saatte bir + Imipenem-cilastatin (n = 92)

Kolistin 2.5-5.0 mg/kg (yükleme dozu), 2.5 mg/kg 30 dk infüzyon 2x1 + Imipenem-cilastatin (n = 89)



Birincil sonuç: 28 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm (%20 eşdeğerlik marjı)

İkincil sonuçlar: 14 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite, klinik yanıt, nefrotoksisite oranları

Kolistin + Meropenem

Kolistin + Meropenem

AIDA ve OVERCOME çalışmaları kolistin monoterapisine üstünlüğü olmadığını gösterdi

Kolistin + Meropenem

AIDA ve OVERCOME çalışmaları kolistin monoterapisine üstünlüğü olmadığını gösterdi

Kolistin + Meropenem (üçüncü ajan eklenmeden) CRAB tedavisi için önerilen seçenek değildir

Karbapenem + Sulbaktam + Polimiksin B İçeren 3 İlaçlı Rejim

- Mekanizma: Polimiksinler, ampicillin/sulbaktam ve karbapenemlere artan erişimi kolaylaştırır; PBP1/3 ve PBP2'in tam doygunluğunu sağlar.
 - Zamana bağlı öldürme çalışmaları, bu 3 ilaçlı kombinasyonun 2 ilaçlı kombinasyona kıyasla daha fazla öldürme sağladığını göstermektedir

Potansiyel mortalite faydası

Direncin ortaya çıkmasını azaltabilir

Kombinasyon tedavisinin temel bileşeni olarak yüksek doz ampisilin/sulbaktam önerildiğinden, **IDSA kılavuzu yüksek dozda, uzun süreli infüzyonlu karbapenemlerin klinik fayda olmaksızın ilave β -laktam toksisitesine yol açabileceğinden** kullanılmasına karşı tavsiyede bulunur

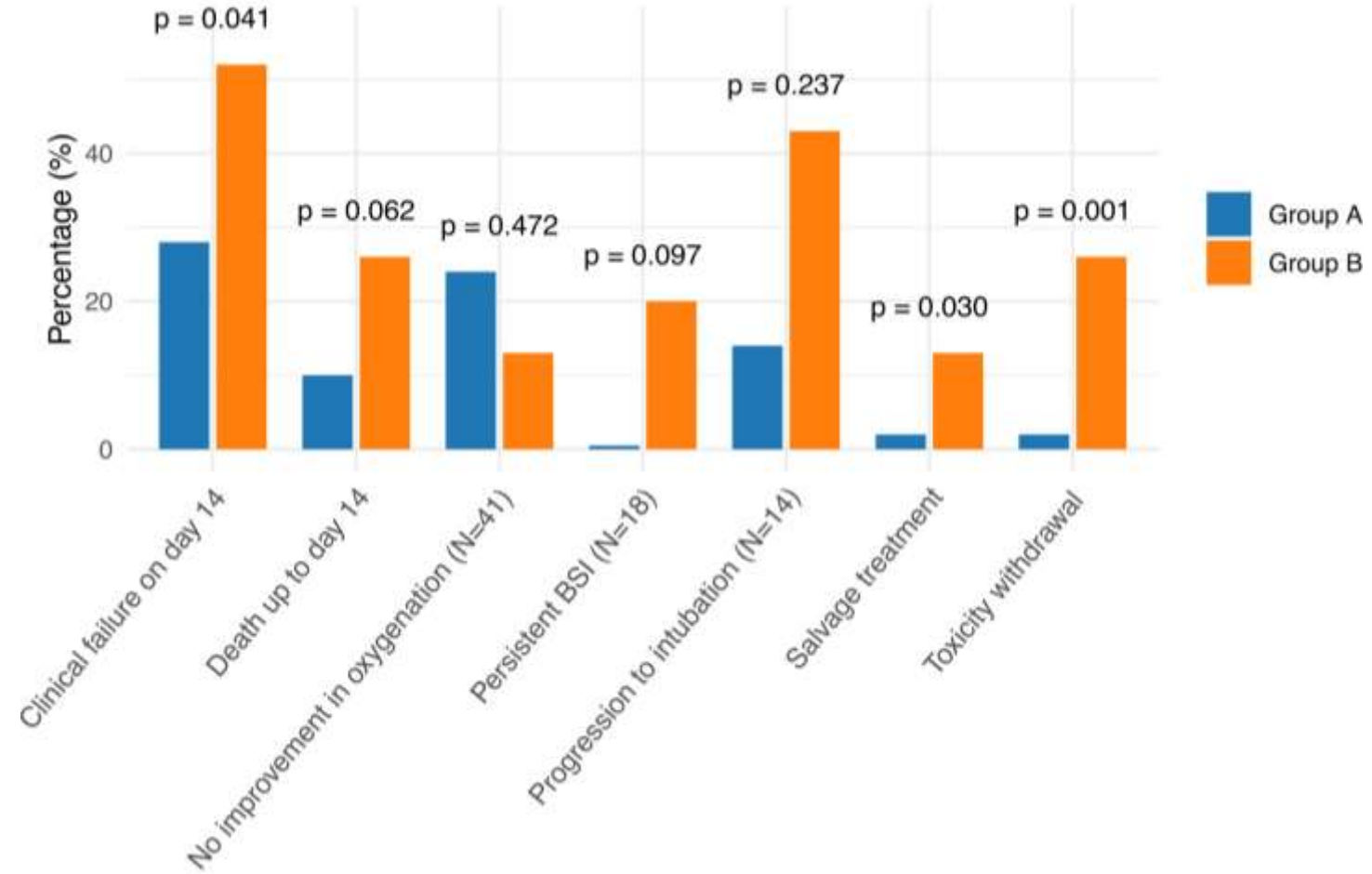
1. Lenhard. Antimicrobial Agents Chemother. 2017;72:1415. 2. Qureshi. Clin Infect Dis. 2015;60:1295.

3. Heil. J Antimicrob Chemother. 2023;78:1034. 4. idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance.

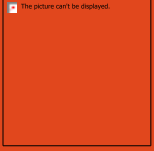
Despair çalışması; Prospektif gözlemsel çalışma VIP/KDi

Grup A: Kolistin, ampisillin-
sulbaktam ve meropenem
60 hasta

Grup B: Kolistin, ampisillin-
sulbaktam ve tigesiklin
23 hasta



CRAB'a Karşı Tetrasiklinler



Sınırlamalar

- Sadece diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanım için veriler mevcut
- **Standart doz rejimleri ile fAUC/MIC hedeflerine ulaşılması olası değildir**
- Serum ve idrar PK/PD sınırlamaları
- **Eravasiklin** için sınırlı klinik veri var; **omadasiklin** için klinik veri yok



Faydalı olabilir...

- **Kombinasyon** rejiminin bir parçası olarak
- **MİK'ler düşük olduğunda (örn. tigesiklin ve minosiklin için ≤ 1 mg/L)**
- PK/PD'nin optimize edilebileceği infeksiyon bölgeleri (örn. Deri/yumuşak doku infeksiyonları)
- Optimize edilmiş dozajda:
 - Tigesiklin 200 mg yükleme, 100 mg Q12H

CRAB'ye karşı Sefiderekol

CREDIBLE-CR: karbapeneme dirençli gram negatiflere bağlı nozokomiyal pnömoni, KDİ, sepsis veya Kİ-ÜSİ hastalarında **sefiderekol** ile **EUT**'i karşılaştıran randomize, açık etiketli çok merkezli faz III çalışma

APEKS-NP: Nozokomiyal pnömoni için **sefiderekol** ile **yüksek doz uzun infüzyon meropenemi** karşılaştıran randomize faz III çalışma

- *Acinetobacter spp* ve meropenem MİK değeri >8 mg/mL olan hastalarda 14. günde **tüm nedenlere bağlı ölümlerde fark yok** (n = 53)

Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm Oranı n/N (%)	Cefiderocol (n = 101)	EUT (n = 49)
Tümü	34/101 (34)	9/49 (18)
<i>Acinetobacter spp</i>	21/42 (50)	3/17 (18)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19/39 (49)	3/17 (18)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8/34 (24) 6/28 (21)	4/16 (25) 4/15 (27)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/17 (35) 2/11 (18)	2/12 (17) 2/11 (18)

Gözlemsel, retrospektif bir çalışmada, CRAB infeksiyonları için **kolistin** içeren rejimlere karşı **sefiderekol** kullanımı **30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite daha düşük** (%34'e karşı %55,8, $P = 0,018$)

- KDİ'de sağladığı fayda, VIP'de gözlemlenmedi
- **Daha yüksek mikrobiyolojik başarısızlık oranları** (17.4% vs 6.8%; $P = .079$)

Bulgular, sınırlı tedavi seçeneği olan, dirençli infeksiyonların tedavisinde sefiderekolün bir seçenek olabileceğini desteklemektedir

GAME CHANGER alışması: Gram-negatif KDİ için sefiderokol

Sağlık hizmetleriyle ilişkili Gram-negatif KDİ (N = 513) için **sefiderokolün** (n = 250) **standart tedavi** ile (n = 254) karşılaştırıldığı uluslararası, randomize, açık etiketli, kontrollü çalışması.

<i>Acinetobacter</i> infeksiyonu	Cefiderocol (n = 18)	Standart tdv (n = 25)
14-günlük mortaliten (%)	2 (11)	5 (20)
Risk farkı, % (95% CI)	-9 (-30 to 12)	
RR (95% CI)	0.56 (0.12-2.55)	

CRAB için cefiderokol “kötü değil” ama “kanıt güçlü değil”

Geliştirme sürecindeki ajanlar

■ BV-100

- Rifabutinin yeni formülasyonu
- *Acinetobacter*'e karşı güçlü in vitro aktivite
- Şiddetli CRAB infeksiyonları için Faz II çalışmalarını tamamladı

■ Zosurabalpin

- Yeni peptit antibiyotik
- *Acinetobacter*'e karşı güçlü aktivite
- Faz III geliştirme aşamasına geçiyor

■ Cefepime-zidebactam

Zidebaktam: PBP2'ye bağlanır

- Antibakteriyel ve β -laktamaz aktivitesi

■ OMN6

- Kolistin dirençli suşlar da dahil olmak üzere CRAB'a karşı güçlü aktiviteye sahip antimikrobiyal peptit
- Pnömoni için umut vadeden

- Omurga tedavisinde **sulbaktam** olmalıdır
 - **Sulbaktam** /durlobaktam (\pm karbapenem) veya
 - **Ampisilin/ sulbaktam** + en az **1 tane daha in vitro aktif antibiyotik** (örn. polimiksin B, tetrasiklin türevi, sefiderokol)
- Karbapenemlerden kaçınılmalı
- Antibiyotiklerin nebülize uygulaması faydasız
- HAP/VAP infeksiyonlarında tigesiklinden kaçınılmalı

Karbapenem dirençli Enterobacterales

(CRE)

Türkiye’de *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında karbapenemaz dağılımı

	2014 ¹ n.124	2019 ² n.366	2023 ³ n.423	2026 ⁴ n.133
OXA-48	83%	52%	64%	46%
NDM	6,5%	15%	24%	19%
OXA-48+NDM	2%	12%	14%	%13

1- Çakar A. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50(1): 21-33

2- Süzük Yıldız S. *Mikrobiyol Bul* 2021;55(1):1-16/doi: 10.5578/mb.20124

3- Gücer LS. KLİMİK 2024 kongre kitabı, erişim; <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2024/04/SS-122.pdf>

4- Yayınlanmamış veri- Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi

2024 IDSA Önerileri

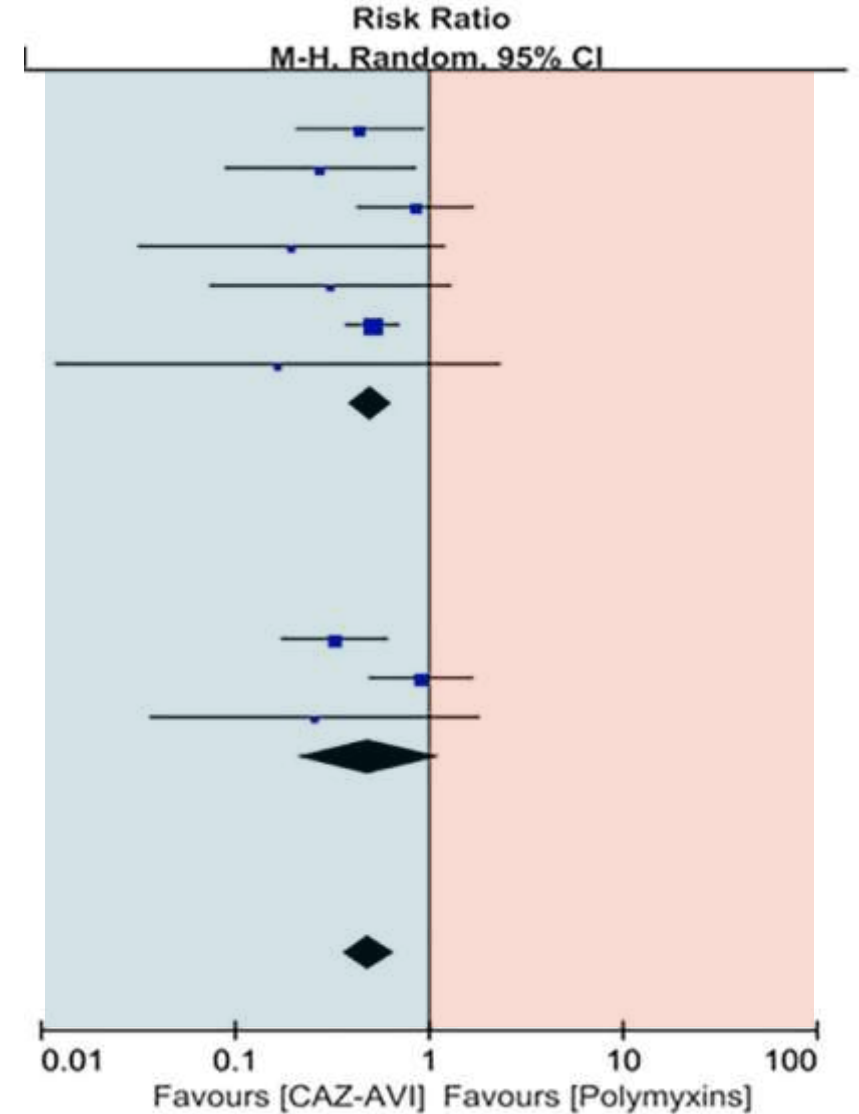
Direnç Geni	Önerilen tedavi	Alternatif tedavi
KPC (Sınıf A) (KPC belirlendi veya karbapanemaz testi sonuçları mevcut değil)	Ceftazidime/avibactam, Meropenem/vaborbactam, İmipenem/cilastatin/ relebactam	Sefiderokol Tigesiklin veya eravasiklin*
NDM, VIM, IMP (Sınıf B)	Ceftazidime/avibactam + aztreonam Cefiderocol	Tigesiklin veya eravasiklin*
OXA-48-like (Sınıf D)	Ceftazidime/avibactam	Cefiderocol

*İYE veya KDİ tedavisi için önerilmez

CAZ-AVI vs Polimiksin

CAZ-AVI ve **polimiksinin** etkililiğini ve güvenliliğini karşılaştıran bir meta-analiz, CAZ-AVI 325 hasta vs polimiksin 508 hasta

- Daha düşük 30 günlük mortalite
 - RR = 0.49; %95 GA 0.01–2.34; I2 = %22; $P < 0.00001$
- Daha yüksek klinik kür oranına
 - RR = 2.70; %95 GA 1.67–4.38; I2 = %40; $P < 0.00001$
- Daha yüksek mikrobiyal kür
 - RR = 2.70; %95 GA 2.09–3.49; I2 = 0%; $P < 0.00001$
- CAZ-AVI ve polimiksin tedavisi alan hastalar arasında AKI insidansında fark yok
 - RR = 1.38; %95 GA 0.69–2.77; I2 = %22; $P = 0.36$



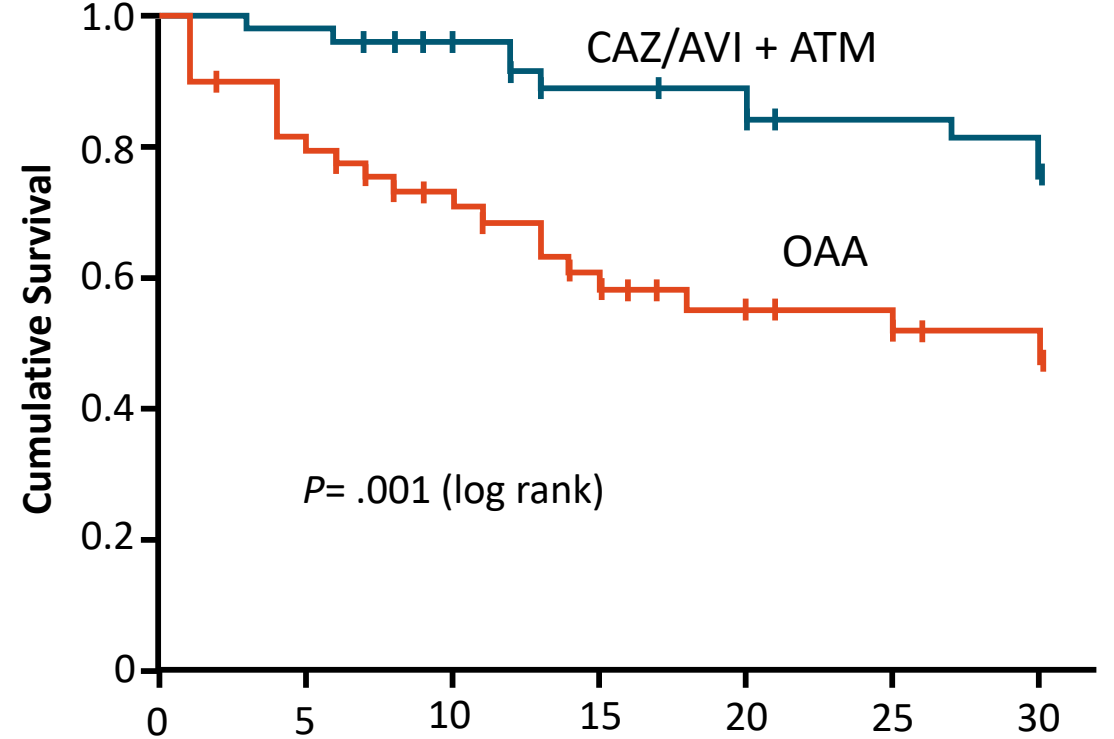
Polimiksin bazlı tedaviye kıyasla CAZ-AVI bazlı tedavinin mortalitesi

Sınıf B
Metallo-betalaktamaz
NDM

Seftazidim/Avibaktam + Aztreonam

- Çalışmalar, MBL üreten infeksiyonlarda **seftazidim/avibaktam + aztreonam** tedavisinin alternatif tedavilere kıyasla fayda sağladığını göstermektedir.

Çalışma	30 günlük mortalite % (n/N)	
	CZA + ATM	Alternatif
Falcone 2021	19 (10/52)	44 (22/50)
Falcone 2024	22 (48/215)	30 (29/96)



Dozaj ve İzleme: CZA+ ATM Y şekilli uygulama yoluyla birlikte uygulayın.

CZA: 8 saatte bir 2,5 g IV, 3 saat inf, ATM: 8 saatte bir 2 g IV, 3 saat inf.

Karaciğer fonksiyon testlerini izleyin.

Faz I çalışmasında AST/ALT artışı yaygındır, muhtemelen yüksek dozda ATM ile ilişkilidir.

Aztreonam/Avibactam

Nisan 2024'te EMA, Şubat 2025'te FDA tarafından onaylandı

Çalışma	Antimikrobiyal	Enfeksiyon Türü	Karşılaştırmacı	Sonuç oranları
REVISIT	ATM-AVI ± Metronidazol	cIAI, HAP ve VAP	Meropenem ± Kolistin	Klinik kür oranı ATM-AVI grubunda %76,4 , meropenem grubunda ise %74,0 olarak bulundu
ASSEMBLE	ATM-AVI	cIAI, HAP, VAP, NP, cUTI ve BSI	Mevcut en iyi tedavi	Klinik kür oranı ATM-AVI grubunda %41,7 (5/12) , karşılaştırmacı grupta %0 (0/3) olarak bulundu

Aztreonam-avibaktam

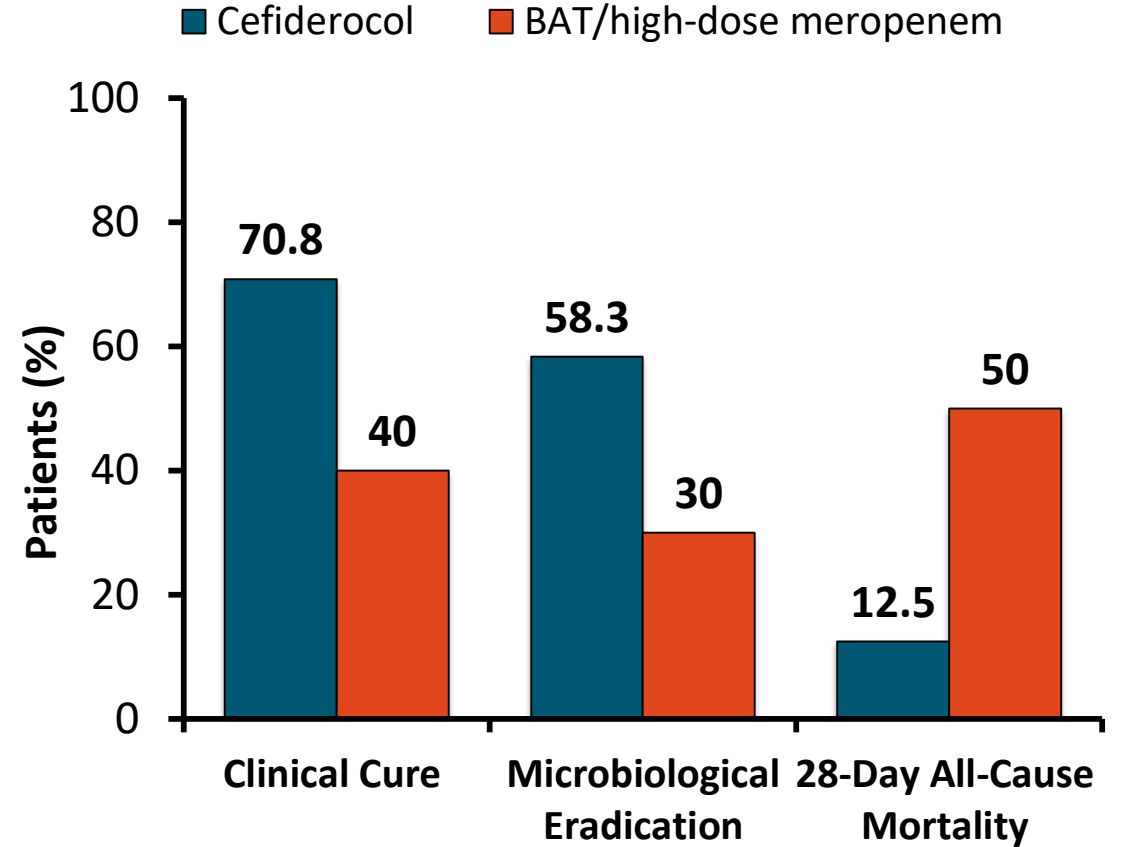
Seftazidim-
avibaktam+aztreonam

ATM-AVI eş maruziyeti, PK asenkronizasyon riskini azaltır.

ATM-AVI için standartlaştırılmış MIC var; CAZ-AVI+ATM için
yok

CREDIBLE-CR ve APEKS-NP: MBL'ye karşı Sefiderokol

- Randomize, çok merkezli faz III kontrollü çalışmalar
 - MBL üreticilerinin neden olduğu infeksiyonlara ilişkin havuzlanmış veriler
- Sefiderokol monoterapisi (n = 24) EUT veya yüksek doz meropenem (n = 10) ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğu bulundu
 - Klinik kür NDM için (9/16, %56,3) NDM olmayan infeksiyonlara (8/8, %100) göre daha düşüktü



Çalışılan karbapenemaz inhibitörleri

Karbapenemaz inhibitörü	KPC	NDM	VIM	IMP	OXA-23/24/40	OXA-48/181-like	Klinik Çalışma
Diazabicyclooctane derivatives							
Avibactam	+	-	-	-	-	+	Faz 3 (aztreonam ile)
Zidebactam	+	+	+	+	-	+	Faz III
Nacubactam	+	+	+	-	-	+	Faz I
Durlobactam	+	-	-	-	+	+	Faz III
Boronik asit derivatives							
Taniborbactam	+	+	+	-	-	+	Faz III
Penisillanik asid sulfone							
Enmetazobactam	±	-	-	-	-	+	Faz III

Notlar: CRE

- **Çeşitli direnç mekanizmaları CRE ile sonuçlanabilir**
 - Karbapenemaz üretmeyen CRE genellikle çok faktörlüdür (örneğin, β -laktamaz + yukarı regüle edilmiş akış pompaları)
- **Karbapenemazın varlığına bağlı CRE tedavisi**
 - Karbapenemaz testi sonuçları mevcut değilse, **seftazidim/avibaktam**
- **MBL üreten Enterobakterler için tercih edilen tedavi seçenekleri**
seftazidim/avibaktam + aztreonam veya (2) **sefiderokol**
 - Seftazidim/avibaktam + aztreonam aynı anda uygulanmalıdır

Karbapenemaz Üreten Bakteri İnfeksiyonlarında Tedavi

Katılımınız için teşekkürler

Dr. Fatih TEMOÇİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
fatih.temocin@omu.edu.tr