



Karbapenem Dirençli Enterobacterales Enfeksiyonları

Prof. Dr Şafak Kaya Kavak
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi

Bugün Neler Konuşacağız?*

Tanım ve mekanizmalar

•Epidemiyoloji ve risk faktörleri

•Klinik önemi

•Tedavi algoritması

•Enfeksiyon kontrolü

TANIMLAR

Enterobacterales??

Enterobacterales, yedi aile içeren bir gram-negatif basil takımı

Klinik açıdan en önemli Enterobacterales aileleri

❖ **Enterobacteriaceae ailesi** – En az 33 cins içerir.

✓ İnsan hastalığı ile en sık ilişkili olanlar: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella* ve *Shigella*.

✓ Ayrıca *Cronobacter*, *Kluyvera*, *Leclercia* ve *Pseudoescherichia* da klinik açıdan önemlidir.

❖ **Morganellaceae ailesi** – Klinik olarak önemli cinsler: *Proteus*, *Morganella* ve *Providencia*.

❖ **Diğer aileler** – *Serratia*, *Hafnia* ve *Yersinia* gibi cinsleri içerir.

**Karbapenemlerin
önemi?**

Birçok gram-negatif patojende bulunan kromozomal
sefalosporinazlara ve geniş spektrumlu beta-laktamazlara
karşı etkili olmaları

Sorun?

Karbapenemazların ortaya çıkması ve direnç

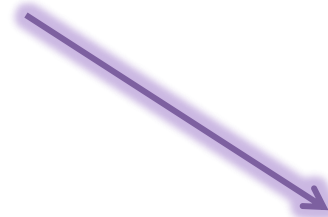
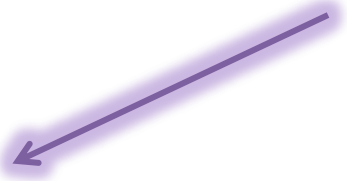
Karbapenem-dirençli Enterobacterales (CRE)

En az bir karbapeneme (ertapenem, meropenem, doripenem veya imipenem) dirençli olan ya da karbapenemaz enzimi üreten Enterobacterales olarak tanımlar

Centers for Disease Control and Prevention, Division of Healthcare-associated infections. CRE Technical information. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/technical-info.html#Definition> (Accessed on September 08, 2022).

Morganellaceae ailesi üyeleri (*Proteus*, *Morganella*, *Providencia*) intrinsik olarak imipeneme dirençlidir; bu nedenle CRE tanımı için yalnızca ertapenem, meropenem ve doripenem dikkate alınır.

CRE, direnç mekanizmasına göre iki ana gruba ayrılır:



Karbapenemaz üretmeyen CRE

- ✓ Birçok CRE izolatında karbapenemaz geni yoktur.
- ✓ Farklı Direnç mekanizmaları /aşırı ekspresyonu ile birlikte porin mutasyonları

Karbapenemaz üreten CRE

- ✓ Direnç, karbapenemleri inaktive eden karbapenemaz enzimlerine bağlı

EPİDEMİYOLOJİ

CRE'nin genel prevalansı küresel olarak büyük farklılıklar göstermekte

Rusya, Doğu Akdeniz, Hindistan ve Güneydoğu Asya'da en yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):629-655.

ABD'de yılda yaklaşık **12.000 CRE enfeksiyonu** görülmekte.
2017'de tahmini **1100 ölüm** ve **130 milyon dolar maliyet**

van Duin D, et al.; Multi-Drug Resistant Organism Network Investigators. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2020 Jun;20(6):731-741.

✓ ABD'de CRE izolatlarının yaklaşık %30'u karbapenemaz üretirken, %70'i diğer direnç mekanizmalarına sahiptir.

KARBAPENEMAZLAR

Sınıflandırma ve coğrafi dağılım

Karbapenemazlar, **Ambler moleküler sınıflandırma sistemine** göre sınıflandırılır.

Sınıf A, C ve D: Aktif bölgede serin içerir

Sınıf B: Çinko bağımlıdır (metallo-beta-laktamazlar, MBL)

Karbapenemazlar da dahil olmak üzere beta-laktamazlar, kromozomlarda veya plazmitlerde bulunan genlerden kodlanır.



Plazmitlerde bulunan genler genellikle aynı tür içindeki diğer bakterilere veya diğer cinslere aktarılabilir ve bu da hızla yayılan salgınlara yol açabilir.



Kromozomlarda bulunan genler diğer bakterilere o kadar kolay aktarılamaz ve salgınları tipik olarak tek bir bakteri klonunun yayılması yoluyla meydana gelir.

Class A – Serin Karbapenemazlar

Başlıca enzimler: KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemase) - GES, SME (daha nadir)

Moleküler özellikler: Aktif merkezde serin bulunur
Karbapenemler dahil geniş spektrumlu β -laktamları hidrolize eder

En önemli karbapenemaz: **KPC** - Plazmidle taşınır, çoğu beta-laktama direnç sağlar

- ABD'de en yaygın karbapenemaz
- 2017 CDC verilerine göre CRE'lerin %88'i KPC taşımakta

Woodworth KR, : Containment of Novel Multidrug-Resistant Organisms and Resistance Mechanisms - United States, 2006-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Apr 6;67(13):396-401.

- KPC'ye sahip CRE'ler, **Kuzey Amerika, Avrupa, Asya, Avustralya, Güney Amerika ve Güney Afrika'da** giderek artmakta

Class B – Metallo- β -laktamazlar (MBL)

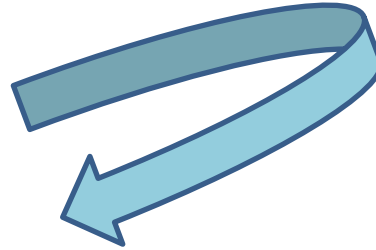
Başlıca enzimler: NDM, VIM, IMP

Tümü karbapenemazdır

Moleküler özellikler: - Çinko bağımlıdır - Serin içermez - Karbapenemleri güçlü şekilde hidrolize eder

Klasik beta-laktamaz inhibitörleriyle inhibe edilmez

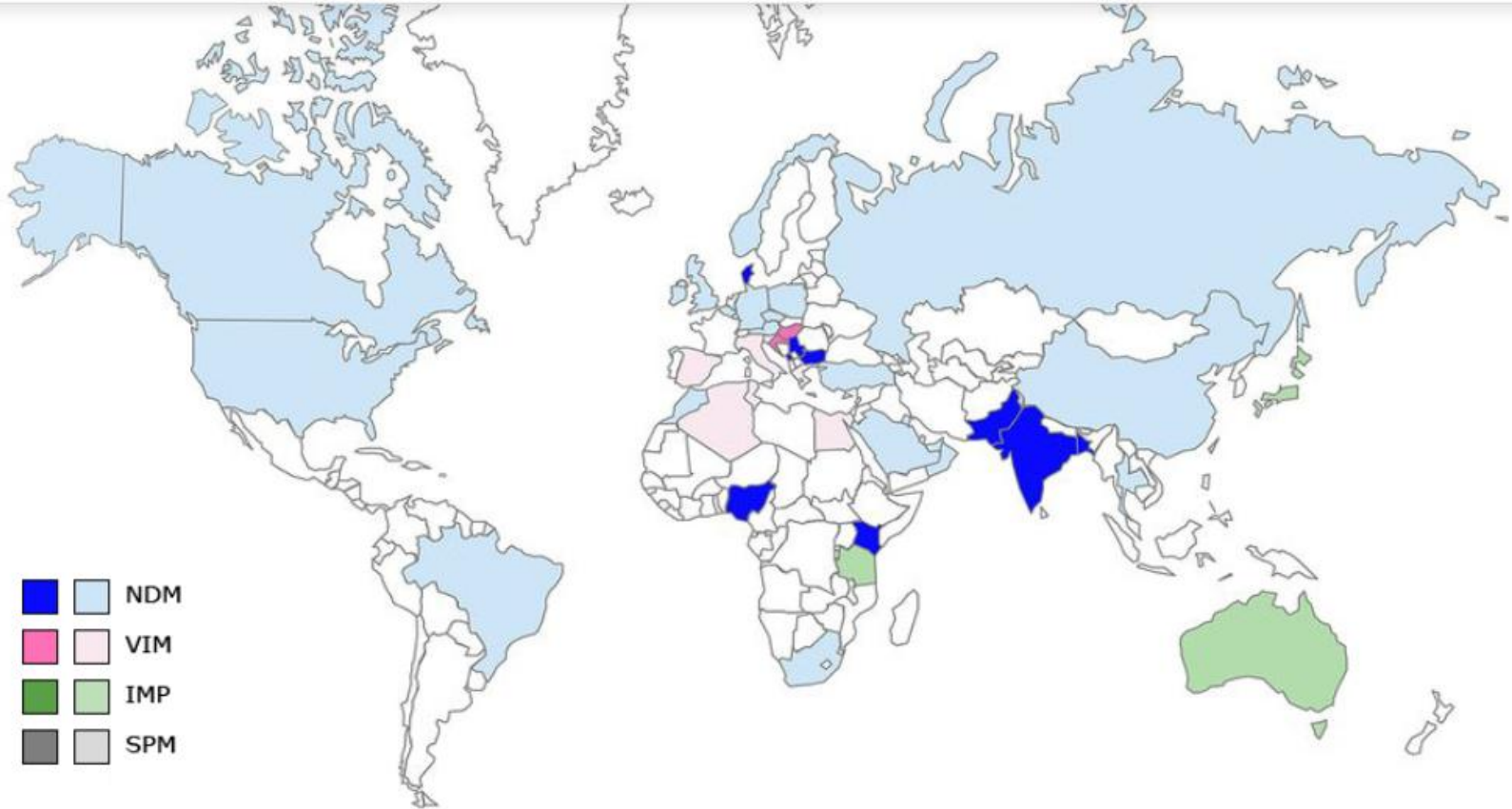
En önemlisi: NDM-1 (New Delhi metallo-beta-laktamaz)

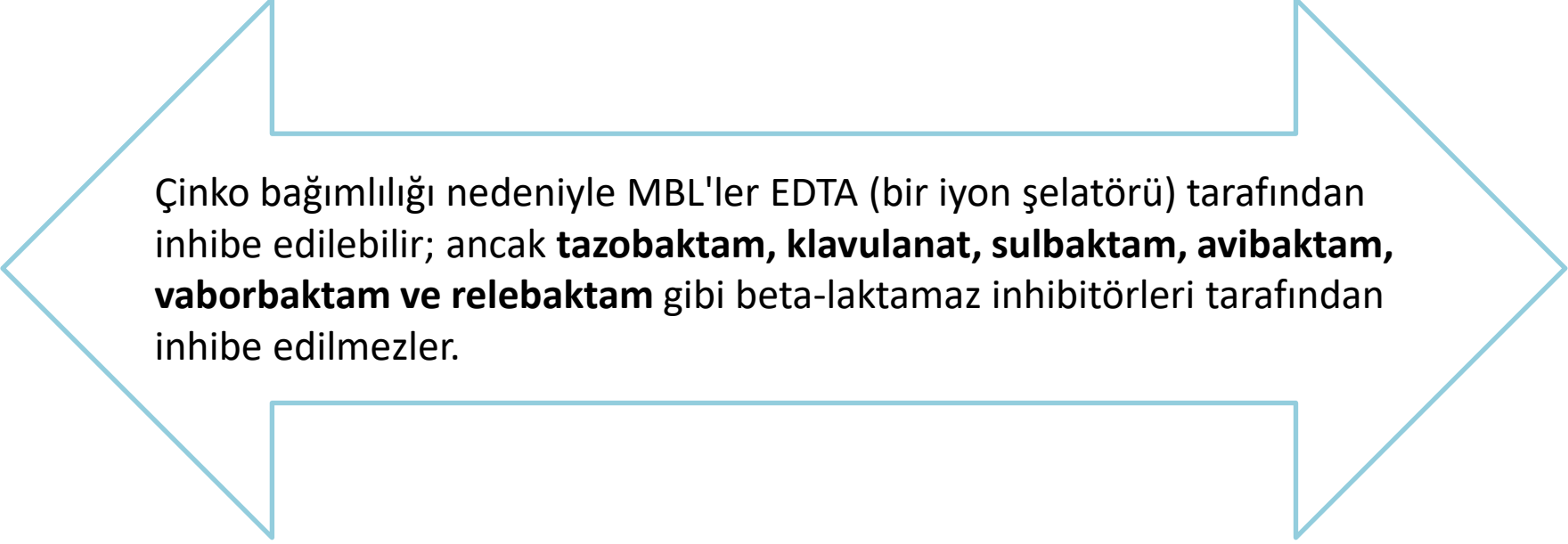


- ✓ İlk kez 2009'da Hindistan'da tanımlandı
- ✓ Güney Asya, Doğu Avrupa ve giderek Kuzey Amerika'da yaygındır
- ✓ ABD'de CRE izolatlarının yaklaşık %3'ünde saptanmıştır

MBL'ler ilk olarak 1991 yılında Japonya'da tanımlanmıştır

En sık Güney ve Güneydoğu Asya (örneğin, Hindistan, Pakistan, Çin)'da olmakla beraber bazı doğu Avrupa ülkelerinde (örneğin, Yunanistan, Macaristan, Sırbistan, Hırvatistan)'de de baskın karbapenemazdır.

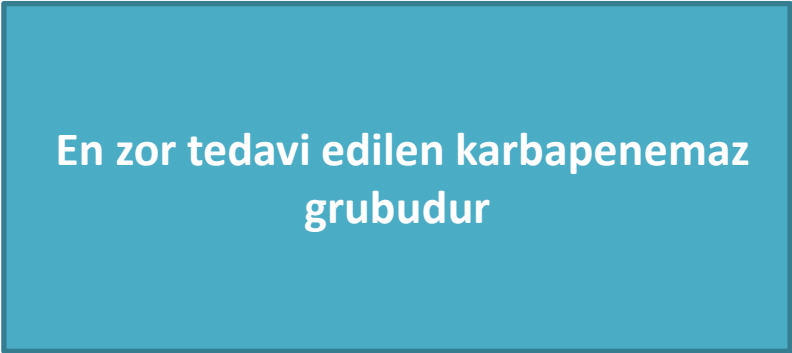




Çinko bağımlılığı nedeniyle MBL'ler EDTA (bir iyon şelatörü) tarafından inhibe edilebilir; ancak **tazobaktam, klavulanat, sulbaktam, avibaktam, vaborbaktam ve relebaktam** gibi beta-laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilmezler.



MBL



En zor tedavi edilen karbapenemaz grubudur

Class C – AmpC β -laktamazlar

AmpC beta-laktamazlardır

Klinik olarak anlamlı karbapenemaz aktivitesi yoktur

Class D – OXA Tipi β -laktamazlar

Başlıca enzimler:

OXA-48 ve türevleri (Enterobacterales)

OXA-23, OXA-24/40, OXA-58 (Acinetobacter spp.)

Moleküler özellikler: - Serin içerir -
Karbapenem hidrolizi genellikle zayıftır

- 
- ✓ Özellikle **OXA-48 tipi** klinik açıdan en önemlisidir
 - ✓ İlk kez Türkiye’de tanımlanmıştır
 - ✓ Akdeniz ülkelerinde yüksek prevalansa sahiptir
 - ✓ ABD’de CRE’nin %1,6’sında saptanmıştır

OXA tipi karbapenemazlar, özellikle *K. pneumoniae* , *E. coli* ve *E. cloacae* olmak üzere CRE izolatlarında tanımlanmıştır

Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. J Antimicrob Chemother. 2006 Mar;57(3):373-83.

Risk faktörleri

Geniş spektrumlu sefalosporinlerin ve/veya karbapenemlerin kullanımı, bu tür patojenlerle kolonizasyon veya enfeksiyon gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür

› [Infect Control Hosp Epidemiol. 2012 Aug;33\(8\):817-30. doi: 10.1086/666642. Epub 2012 Jun 11.](#)

Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship

Dror Marchaim¹, Teena Chopra, Ashish Bhargava, Christopher Bogan, Sorabh Dhar, Kayoko Hayakawa, Jason M Pogue, Suchitha Bheemreddy, Christopher Blunden, Maryann Shango, Jessie Swan, Paul R Lephart, Federico Perez, Robert A Bonomo, Keith S Kaye

Vaka-kontrol çalışmasında, KPC üreten Enterobacterales izolatına sahip hastaların %86'sında (n = 91) önceki üç ay içinde sefalosporin kullanım öyküsü mevcut

Risk faktörleri

- Daha önce karbapenemaz üreten bir m.org. ile kolonizasyon veya enfeksiyon
- Son 12 ay içinde karbapenemaz üreten organizmaların yüksek oranda görüldüğü ülkelere (örneğin [Hindistan](#), [Yunanistan](#), [Pakistan](#), [Türkiye](#), [Hırvatistan](#)) seyahat etmiş olmak, özellikle de bu ülkelerde sağlık hizmetiyle ilgili bir maruziyet yaşanmışsa.

- Travma
- Diyabet
- Malignite
- Organ nakli
- Mekanik ventilasyon
- Üriner veya venöz kateterler
- Genel olarak zayıf fonksiyonel durum veya ciddi hastalık
- Uzun süreli bakım tesisinde ikamet

Bloodstream infections in patients with rectal colonization by *Klebsiella pneumoniae* producing different type of carbapenemases: a prospective, cohort study (CHIMERA study)

Marco Falcone ¹, Giusy Tiseo ², Valentina Galfo ², Cesira Giordano ³, Alessandro Leonildi ³, Emanuele Marciano ⁴, Paolo De Simone ⁵, Giandomenico Biancofiore ⁶, Ugo Boggi ⁷, Simona Barnini ³, Francesco Menichetti ²;
Italian Group of Antimicrobial Stewardship (the GISA study group)

➤ 677 rektal taşıyıcıdan

- 382/677'si (%56,4) NDM,
- 247/677'si (%36,5) KPC,
- 39/677'si (%5,8) VIM
- 9/677'si (%1,3) OXA-48 ile kolonize



Birden fazla bölgede kolonizasyon, solid organ transplantasyonu, invaziv işlemler, intravasküler cihaz, yoğun bakım ünitesine yatış, sefalosporin, florokinolon kullanımı ve NDM rektal kolonizasyonu

- NDM-Kp'nin yayılımı çoğunlukla ST147 tarafından sürdürülürken, KPC-Kp ST512'ye ait
- NDM rektal taşıyıcılarında KPC rektal taşıyıcılarına kıyasla daha yüksek oranda kan dolaşımı enfeksiyonu bildirilmiş.

BULAŞ

➤ CRE'nin **dünya çapında hızla yayılması**, farklı bakteri türleri arasında karbapenemaz genlerinin moleküler yayılımı ve bakterilerin kolayca çoğalıp bireylere bulaşabileceği ortamların oluşmasının bir kombinasyonundan kaynaklanmaktadır.

Genetik düzeyde: Plazmid aracılı yatay ve dikey gen transferi

İnsanlar arasında: Doğrudan temas, kontamine yüzeyler

- Hastane ekipmanları, lavabolar ve tuvaletler önemli kaynaklar
- Gelişmekte olan ülkelerde kontamine su kaynakları

CRE'nin insanlara bulaşması

Temas
yoluyla

Bireyler CRE'yi edindikten sonra, genellikle bakteriyi dışkılarıyla yayarlar ve çevrelerini kontamine eder

Hirakata Y. Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Aug;42(8):2006-11.

➤Karbapenemaz üreten CRE'nin, yakın zamanda CRE'nin yüksek oranda görüldüğü bir ülkeye seyahatten dönen bir hastadan nosokomial yayılım ile ülkeye girişine dair birçok rapor bulunmaktadır

Yetersiz el hijyeni, stetoskop ve endoskop gibi hastane ekipmanları ve kolonize olmuş lavabo ve tuvaletler

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase - United States, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 Jun 25;59(24):750.

➤Karbapenemaz üreten bakterilerin, kaynakları sınırlı ve reçetesiz satılan antibiyotiklerin yaygın olduğu ülkelerde kamusal su kaynaklarında da yaygın olduğu bulunmuştur

Wilson ME, Chen LH. NDM-1 and the Role of Travel in Its Dissemination. Curr Infect Dis Rep. 2012 Jun;14(3):213-26.

❖Örneğin, Hindistan'da, kamusal su kaynağının **NDM-1** pozitif bakterilerle kirlenmesinin, ülke halkı ve ülkeye seyahat edenler arasında yüksek oranda enfeksiyon ve kolonizasyona katkıda bulunduğuna dair kanıtlar mevcut

Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011 Oct;17(10):1791-8.

CRE VE KARBAPENEMAZLARIN TESPİTİ

İmipenem direnci
intrensek olan
Proteus, Morganella
ve Providencia hariç

CRE tespiti

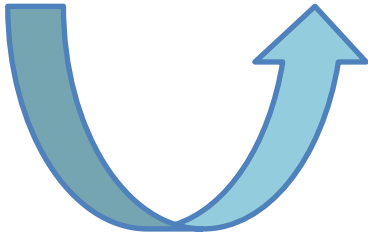


CRE izolatlarının tespiti genellikle kolay

Mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından bildirilen standart duyarlılık sonuçları ile

Bir Enterobacterales izolatının en az bir karbapeneme direnç göstermesiyle doğrulanır.

Karbapenemaz tespiti



Bir CRE izolatının tanımlanması her zaman izolatın karbapenemaz ürettiği anlamına gelmez

❖ Fenotipik testler

❖ Genotipik testler

Karbapenemaz genlerinin varlığını tespit etmek için PCR gibi moleküler yöntemler kullanır

ŞÜPHE

**KLİNİK
HASTALIK**

Kan dolaşımı enfeksiyonları

Kateter ilişkili enfeksiyonlar

Üriner sistem enfeksiyonları

Ventilatör ilişkili pnömoni

*Asemptomatik
kolonizasyon*

TEDAVİ YAKLAŞIMI

CRE kaynaklı enfeksiyonun optimal tedavisi belirsizdir ve antibiyotik seçenekleri sınırlıdır

Belirli duyarlılık testlerinin istenmesi

Bir CRE izolatu doğrulandığında, aşağıdaki ek antibiyotikler için duyarlılık testleri bakılmalı

➤ Yeni beta-laktamaz inhibitörleri içeren ajanlar

Seftazidim-avibaktam , meropenem-
vaborbaktam ve imipenem-
silastatin-relebaktam

➤ Sefiderokol

➤ Aminoglikozidler (özellikle plazom)

➤ Florokinolonlar ve trimetoprim-sü

➤ Kolistin veya polimiksin B

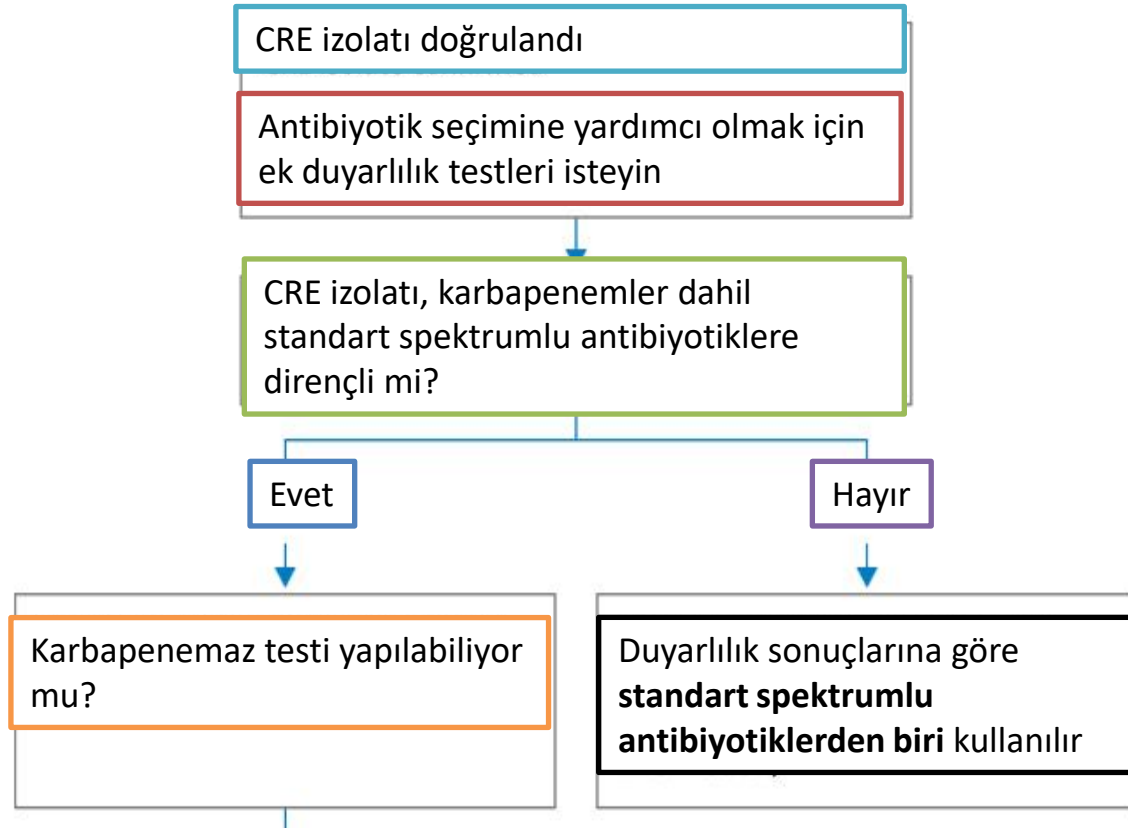
➤ Aztreonam

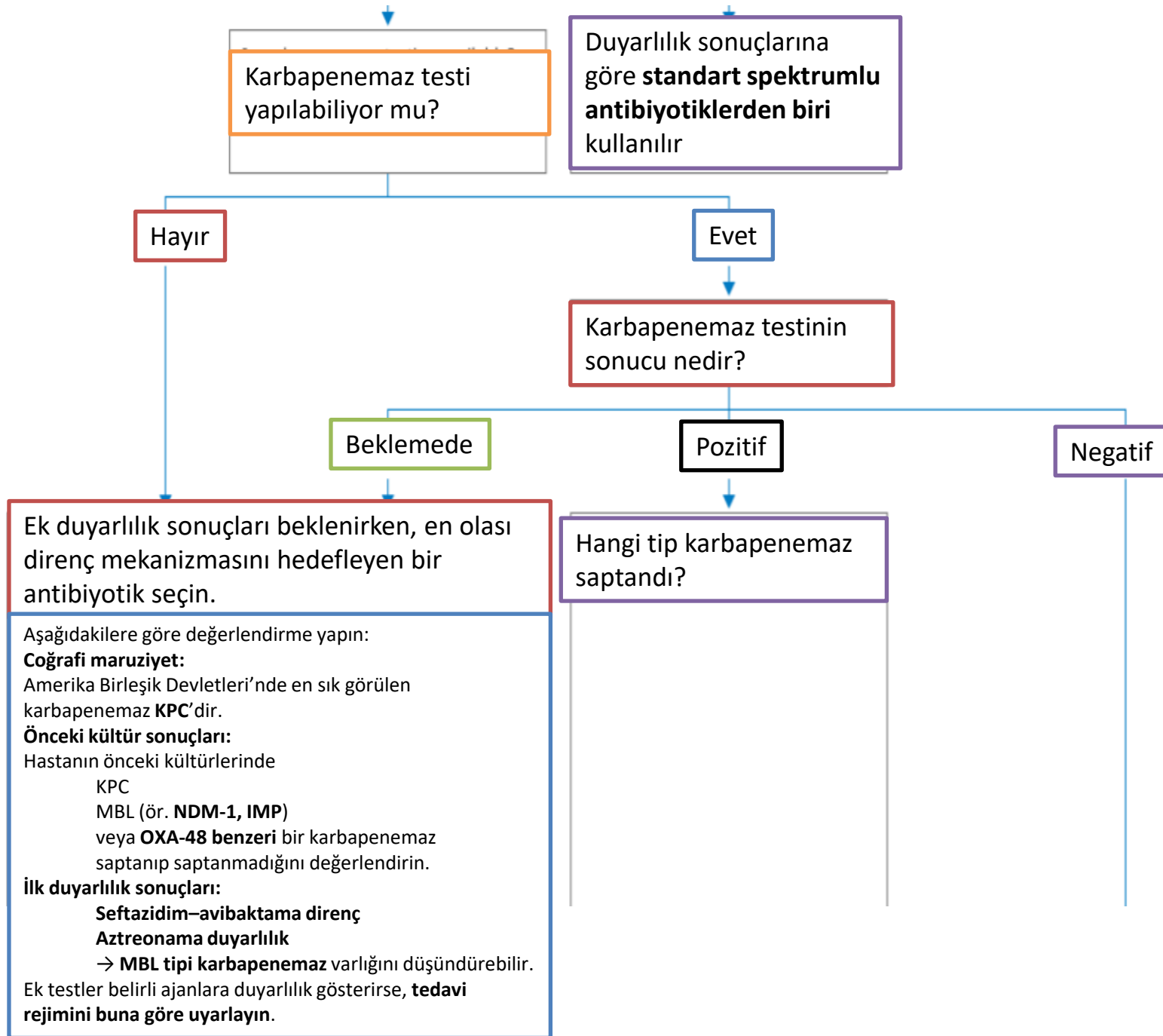
Şüpheli veya doğrulanmış metalo-beta-laktamaz (MBL) taşıyan organizmalar için, mevcutsa aztreonam-avibaktama duyarlılık veya seftazidim-avibaktam ve aztreonam arasındaki sinerji testi de düşünülebilir

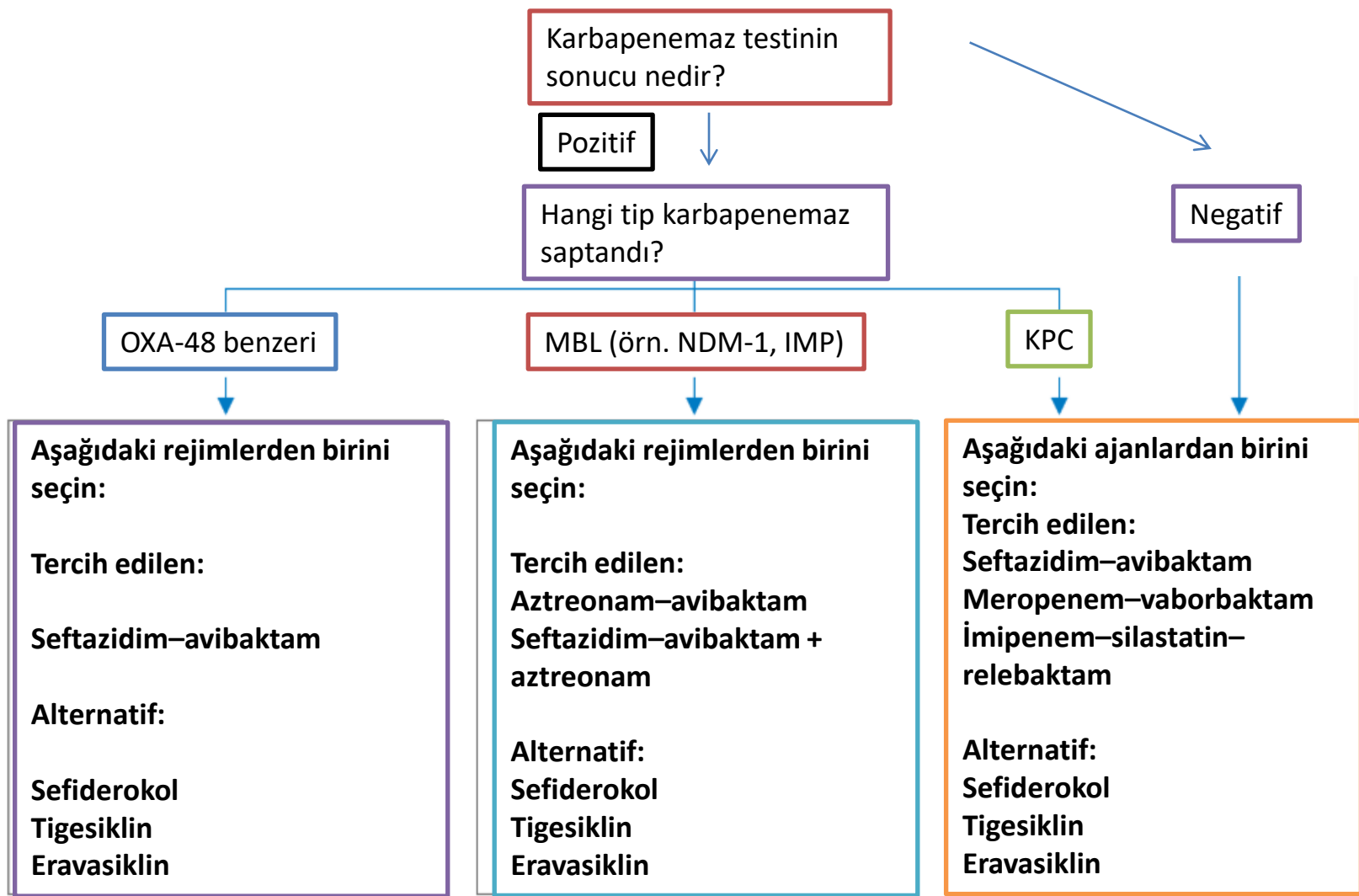
➤ Tetrasiklinler , minosiklin , tigesiklin ve eravasiklin (mevcutsa) dahil.

➤ Fosfomisin ve nitrofurantoin (idrar yolu izolatları için)

Karbapenem dirençli Enterobacterales (CRE) kaynaklı enfeksiyonlar için antibiyotik seçimi







CRE'ye yönelik ampirik tedavi endikasyonları

➤ Gram negatif basil kaynaklı enfeksiyon şüphesi olan hastalarda, CRE'ye yönelik tedavi yalnızca seçilmiş yüksek riskli vakalarda dahil edilmelidir.

➤ Özellikle, ciddi hastalığı olan (örneğin, VIP, batın içi enfeksiyon) ve salgın ortamına (örneğin, CRE salgını olan bir yoğun bakım ünitesi) maruz kalmış veya enfeksiyon bölgesinden daha önce CRE üreyen bir kültür alınmış hastalarda ampirik tedavi

Standart spektrumlu antibiyotiklere duyarlı izolatlar

- CRE'nin geleneksel standart spektrumlu antibiyotiklere duyarlılığı nadir olmakla birlikte, izolat duyarlı ise kullanılabilirler.

Florokinolonlar ve
TMP-SMX

- İdrar yolu enfeksiyonları için **aminoglikozidler, nitrofurantoin ve fosfomisin** ek olasılıklar

ÖNEMLİ NOTLAR

Çoğu CRE izolatu geleneksel beta-laktamlara (örneğin, piperasilin tazobaktam, seftriakson, sefepim) dirençli

- Bir CRE izolatının geleneksel bir beta-laktama duyarlı olduğu bildirilmiş olsa bile, bu ajan genellikle kullanılmamalı



- Bir istisna, MBL üreten bir izolatın aztreonama duyarlı olarak bildirildiği durumlarda aztreonam kullanılabilir.

ÖNEMLİ NOTLAR

CRE

CRE izolatlarının meropenem ve imipenem-silastatine duyarlı, ancak ertapeneme dirençli olduğu sıklıkla bildirilmektedir.

- Bu izolatların birçoğu karbapenemaz içermez ve standart spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilebilir .
- Standart spektrumlu antibiyotikler bir seçenek değilse, izolatın duyarlı olduğu bir karbapenemi dikkatlice kullanınız.
- Bu izolatlar karbapenemaz için pozitif test verirse, duyarlılık sonuçlarından bağımsız olarak tüm karbapenemlere dirençliymiş gibi tedavi edilmelidir

Böbrek fonksiyonları normal olan yetişkinlerde karbapenem dirençli Enterobacterales enfeksiyonları için antibiyotik dozları

Sınıf	Ajan	Dozaj
Duyarlı olunması durumunda, karbapenemler dışındaki standart spektrumlu antibiyotikler.		
Florokinolonlar	Siprofloksasin	8 saatte bir 400 mg intravenöz veya 12 saatte bir 750 mg oral yolla.
	Levofloksasin	Günde bir kez 750 mg intravenöz veya oral yolla.
Sülfonamidler	Trimetoprim-sülfametoksazol (ko-trimoksazol)	Basit sistit: Her 12 saatte bir ağızdan 1 adet çift dozlu tablet (trimetoprim 160 mg ve sülfametoksazol 800 mg). Basit sistit dışındaki enfeksiyonlar: 8 ila 12 mg/kg/gün (trimetoprim bileşeni) intravenöz veya oral olarak 2 veya 3 bölünmüş dozda (örneğin, 70 kg ağırlığındaki bir hasta için 12 saatte bir 2 çift güçlü tablet oral olarak). Maksimum: Günde 960 mg (trimetoprim bileşeni).

Aminoglikozitler	Gentamisin *	Basit sistit: Tek doz halinde 5 mg/kg intravenöz olarak uygulanır. Basit sistit dışındaki enfeksiyonlar: İlk doz için 7 mg/kg IV, sonraki dozlar ve doz aralıkları farmakokinetik değerlendirmeye göre belirlenir.
	Tobramisin *	Basit sistit: Tek doz halinde 5 mg/kg intravenöz olarak uygulanır. Basit sistit dışındaki enfeksiyonlar: İlk doz olarak 7 mg/kg IV, sonraki dozlar ve doz aralıkları farmakokinetik değerlendirmeye göre belirlenir.
	Plazomisin *	Basit sistit: Tek doz halinde 15 mg/kg intravenöz uygulama. Basit sistit dışındaki enfeksiyonlar: İlk doz olarak 15 mg/kg IV uygulanır, sonraki doz aralıkları gerekirse en düşük konsantrasyona göre ayarlanır.
Diğer standart spektrumlu antibiyotikler	Nitrofurantoin ¶	Basit sistit: Makrokristal/monohidrat (Macrobid) 100 mg, günde iki kez ağızdan alınır.
	Fosfomisin ¶	Basit sistit: Tek doz halinde ağızdan 3 g.
	Minosiklin Δ	200 mg intravenöz veya oral yolla 12 saatte bir

Eğer duyarlı ise karbapenem grubu

Karbapenemler

Meropenem

Basit sistit: 8 saatte bir 1 g IV (her doz 30 dakika boyunca infüzyon yoluyla verilir)

Basit sistit dışındaki enfeksiyonlar: 8 saatte bir 2 g IV (her doz 3 saat boyunca infüzyon yoluyla verilir) ♦

İmipenem-silastatin

Basit sistit: 6 saatte bir 500 mg intravenöz (her doz 30 dakika boyunca infüzyon şeklinde verilir)

Basit sistit dışındaki enfeksiyonlar: 6 saatte bir 500 mg IV (her doz 3 saat boyunca infüzyon yoluyla verilir) ♦

Yeni geniş spektrumlu antibiyotikler

Gelişmiş beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları [§]	Sefazidim-avibaktam	2,5 g IV her 8 saatte bir (her doz 2 ila 3 saat içinde infüzyon yoluyla verilir) [◇]
	Meropenem-vaborbaktam	8 saatte bir 4 g IV (her doz 3 saat içinde infüzyon yoluyla verilir) [◇]
	İmipenem-silastatin-relebaktam	1,25 g IV, 6 saatte bir (her doz 30 dakika boyunca infüzyon yoluyla)
	Aztreonam-avibaktam	2,67 g intravenöz yükleme dozu, ardından 6 saatte bir 2 g intravenöz (her doz 3 saat boyunca infüzyon yoluyla verilir)
Siderofor sefalosporin	Cefiderocol	8 saatte bir 2 g IV (her doz 3 saat içinde infüzyon yoluyla verilir) [◇]
Yeni tetrasiklin türevleri	Tigecycline ^Δ	200 mg intravenöz yükleme dozu, ardından 12 saatte bir 100 mg intravenöz uygulama.
	Eravacycline ^Δ	1 mg/kg/doz intravenöz olarak her 12 saatte bir
Kombinasyon tedavisi [¥]	Sefazidim-avibaktam artı Aztreonam	Sefazidim-avibaktam 2,5 g IV her 8 saatte bir (her doz 3 saat boyunca infüzyon yoluyla verilir) [◇] artı Aztreonam 2 g intravenöz olarak her 8 saatte bir (her doz 3 saat boyunca infüzyon yoluyla) ve mümkünse seftazidim-avibaktam ile aynı anda uygulanmalıdır

Florokinolonlar ve TMP-SMX

- ✓ Duyarlı izolatların neden olduğu enfeksiyonlar için florokinolonlar monoterapi olarak kullanılabilir.
 - ✓ CRE enfeksiyonlarının tedavisinde florokinolonlarla ilgili klinik çalışmalar sınırlıdır, ancak CRE'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilirler; florokinolonlara duyarlı CRE'ye karşı etkisiz olacaklarına dair bir neden yoktur.
 - ✓ Ne yazık ki, bu ajanların CRE enfeksiyonlarında kullanımı yüksek direnç oranları nedeniyle sınırlıdır.
 - ✓ CRE izolatlarının florokinolonlara karşı direnç oranları %25 ile %98 arasında değişmektedir
- Zhao Z, E. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017 Aug 1;6:77.
- CRE izolatları arasında TMP-SMX'e direnç yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 18 hastaneden CRE enfeksiyonu olan 476 hastanın incelendiği bir çalışmada, 338'inin (%71) TMP-SMX'e duyarlı olmayan izolatlara sahip olduğu tespit edilmiştir

Aminoglikozidler

- İlişkili toksisite (örneğin, nefrotoksisite, ototoksisite) nedeniyle, mümkünse aminoglikozidlerin kullanımından kaçınır ve diğer aktif maddeleri tercih ederiz.

- Bu ajanlar, diğer seçeneklerin sınırlı olduğu durumlarda duyarlı CRE İYE'leri için monoterapi olarak kullanılabilir.
- Basit sistitlte tek doz aminoglikozid muhtemelen yeterli olacak ve ilişkili toksisiteyi önleyecektir.

Gözlemsel verilere dayanarak, aminoglikozidlerin CRE İYE'lerinin tedavisinde etkili olduğu görülmektedir

Comparative Study > Antimicrob Agents Chemother. 2011 Dec;55(12):5893-9.
doi: 10.1128/AAC.00387-11. Epub 2011 Oct 3.

Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine

Michael J Satlin ¹, Christine J Kubin, Jill S Blumenthal, Andrew B Cohen, E Yoko Furuya, Stephen J Wilson, Stephen G Jenkins, David P Calfee

- New York'ta karbapenem dirençli *K. pneumoniae* bakteriürisi nedeniyle hastaneye yatırılan 87 hasta üzerinde yapılan bir çalışma
- Aminoglikozid tedavisi, polimiksin B (%64) veya tigecycline (%43) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir mikrobiyolojik cevap oranı (**%88**) bildirilmiş.

CRE izolatları genellikle en az
bir aminoglikozide duyarlıdır



Gentamisin ,
tobramisin , amikasin
plazomisin

Plazomisin

- Diğer tüm aminoglikozidlere dirençli CRE izolatlarına karşı genellikle aktivitesini korur
- ABD’de, yetişkinlerde komplike ÜSE tedavisi için onaylanmıştır, ancak genel olarak, CRE'ye bağlı sistemik enfeksiyonların tedavisinde plazomisin kullanımına ilişkin klinik veriler sınırlıdır

Nitrofurantoin

Basit sistit için etkili bir ajan

Hindistan

CRE
izolatlarında
direnç?

81 karbapenem dirençli *E. coli* idrar izolatının
incelendiği bir çalışmada, 37'si (%45) dirençli

Fosfomisin

❖ Fosfomisin monoterapisi (tek doz olarak ağızdan 3 g)
yalnızca *E. coli*'nin neden olduğu basit sistit tedavisinde
kullanılmalı

- İYE dışındaki enfeksiyonlar için IV fosfomisinin
kullanımıyla ilgili yeterli veri yok; kombinasyon
rejimlerinin bir parçası olarak kullanılabilir.
- Monoterapide tedavi sırasında direnç geliştirme
potansiyeline DİKKAT!

Minosiklin

Veriler az

CRE enfeksiyonlarının tedavisinde nadiren kullanılır

Sağlık hizmeti ilişkili pnömoni, batın içi enfeksiyon ve CRE'ye bağlı bakteriyemi tedavisinde monoterapi veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak başarılı

CRE
izolatlarında
direnç?

Michigan, Detroit'teki *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC) üreten izolatların %12'si duyarlı

Pogue JM, Clin Infect Dis. 2014 Dec 1;59 Suppl 6:S388-93.

Hindistan'daki NDM ve OXA-48 tipi üreten izolatların %65'i duyarlı

Veeraraghavan B, Indian J Med Microbiol. 2019 Jan-Mar;37(1):72-90.

Standart spektrumlu antibiyotiklere dirençli etkenlerr

Standart spektrumlu antibiyotiklere dirençli izolatlar için, daha yeni, geniş spektrumlu bir ajanla monoterapi tercih edilir

Bu tür ajanlar mevcut değilse, diğer ajanlarla kombinasyon tedavisi bir seçenektir

Karbapenemaz testi mevcut değil

- Mümkün olduğunca duyarlılık sonuçlarına dayanmalıdır.
- Ek olarak, mevcutsa, yerel karbapenemaz üretim oranları da yararlı olabilir

Türkiye’de Durum Nasıl???

- **OXA-48** — Türkiye’de en yaygın karbapenemaz olup birçok çalışmada en yüksek oranla rapor edilmiştir.

Süzük Yıldız S., Mikrobiyol Bul. 2021 Jan;55(1):1-16.

- **NDM** — İkinci sık görülen tip olarak birçok merkezde artış eğilimi göstermektedir.

Şanlı, K., BMC Infect Dis 25, 773 (2025).

- **KPC** — Türkiye’de daha düşük ama belirli oranlarda bulunmuştur.

Süzük Yıldız S., Mikrobiyol Bul. 2021 Jan;55(1):1-16.

- **VIM/IMP** — Nadiren saptanmıştır (Çok düşük yüzdeler).

Süzük Yıldız S., Mikrobiyol Bul. 2021 Jan;55(1):1-16.

- **Kombine enzimler** (ör. OXA-48 + NDM) — Çeşitli izolatlarda eşlik etmiştir.

Süzük Yıldız S., Mikrobiyol Bul. 2021 Jan;55(1):1-16.



Eğer **MBL veya OXA-48** tipi bir karbapenemazdan şüpheleniliyorsa, şüphelenilen karbapenemaz için tedavi uygulanmalıdır

- Daha önce MBL veya OXA-48 tipi üreten bir izolatın ürettiği bir kültüre sahip olan,
- Bu karbapenemazları düşündüren bir duyarlılık profiline sahip olan
- Son 12 ay içinde bu tür izolatların yüksek oranda görüldüğü bir ülkeye seyahat etmiş olan CRE'li hastalarda

Karbapenemaz testi negatif ise

- Yerel epidemiyolojiye bağlı olarak, birçok CRE izolatu karbapenemaz üretmeyebilir (veya yerel laboratuvar teknikleriyle kolayca tespit edilemeyen bir karbapenemaz üretir).

- ✓ Türkiye’de Enterobacteralesde , karbapenemaz genleri ortalama %70-75 civarında saptanmakta;
- ✓ Buna göre ~25-30% civarında Enterobacterales izolatu karbapenemaz üretmeyebilir

Karbapenemaz testi pozitif ise

KPC

- Seftazidim-avibaktam veya meropenem-vaborbaktamdır ;
İmipenem-silastatin-relebaktam alternatif
 - Sefiderokol etkili bir alternatiftir fakat KPC'ler için saklanması daha uygun.
 - Karın içi enfeksiyonları için
- Önerilen karbapenemaz spesifik tedavi rejimleri uygun değilse, kombinasyon tedavisi düşünülebilir.

Ceftazidime–Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem–Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

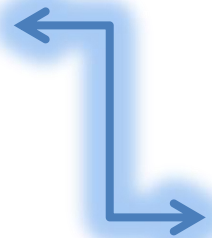
Ryan K Shields ^{1 2}, M Hong Nguyen ^{3 2}, Liang Chen ⁴, Ellen G Press ¹, Brian A Potoski ^{1 2 5}, Rachel V Marini ², Yohei Doi ^{1 2}, Barry N Kreiswirth ⁴, Cornelius J Clancy ^{1 6 7}

- Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* bakteriyemisi olan 109 hastayı kapsayan bir gözlemsel çalışmada (%97'si KPC kaynaklı).
- Seftazidim-avibaktam ile tedavi edilen hastaların karbapenem ile bir aminoglikozit veya kolistinin kombine edildiği tedavilerde klinik başarı elde etme olasılığının daha yüksek

İn vitro veriler , seftazidim-avibaktamın KPC izolatlarının %95'inden fazlasına karşı aktif olduğunu göstermekte

Kulengowski B, Burgess DS. Pathog Dis. 2019 Jun 1;77(4):ftz040.

Bununla birlikte, tedavi sırasında seftazidim-avibaktama karşı direnç geliştiği bildirilmiş ve vakaların yaklaşık %20'sinde meydana geldiği tahmin edilmektedir



Bu izolatların meropeneme karşı daha düşük MIC değerleri geliştirebileceğini öne süren çalışmalar olsa da bu bulgunun klinik önemi belirsiz

Shields RK,. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Feb 23;61(3):e02097-16.

Meropenem-vaborbaktam

- ❖ KPC üreten izolatlar arasında meropenem-vaborbaktama karşı direnç nadir görünmektedir ve in vitro verilerde %100 duyarlılık bildirilmiştir
- ❖ Tedavi sırasında veya sonrasında direncin ortaya çıkmasının vakaların %3'ünde meydana geldiği tahmin edilmektedir

Tamma PD, Aitken SL, Bonomo R, et al. IDSA Guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections, Version 1.0. Published by IDSA, 3/7/2022.

İmipenem-cilastatin-relebaktam

- ❖ Bu ajanı değerlendiren klinik veriler azdır.
- ❖ Bununla birlikte, **in vitro veriler**, klinik deneyim ve relebaktamın KPC üreten izolatlar karşı stabilitesi nedeniyle, duyarlı test edilen izolatlar için etkili olması gerektiğini düşündürmektedir

Kulengowski B, Burgess DS. Imipenem/relebactam activity compared to other antimicrobials against non-MBL-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from an academic medical center. Pathog Dis.

2019 Jun 1;77(4):ftz040.

Sefiderokol

- ❖ Tüm önemli karbapenemazlara karşı aktivite gösteren bir siderofor sefalosporindir

Komplike yanı sıra
hastane kaynaklı ve
ventilatörle ilişkili
pnömoninin tedavisi için
onaylı

- ❖ MBL veya OXA-48 tipi üreten izolatlar veya Enterobacterales dışındaki karbapenem dirençli gram-negatif patojenler için saklanmalı

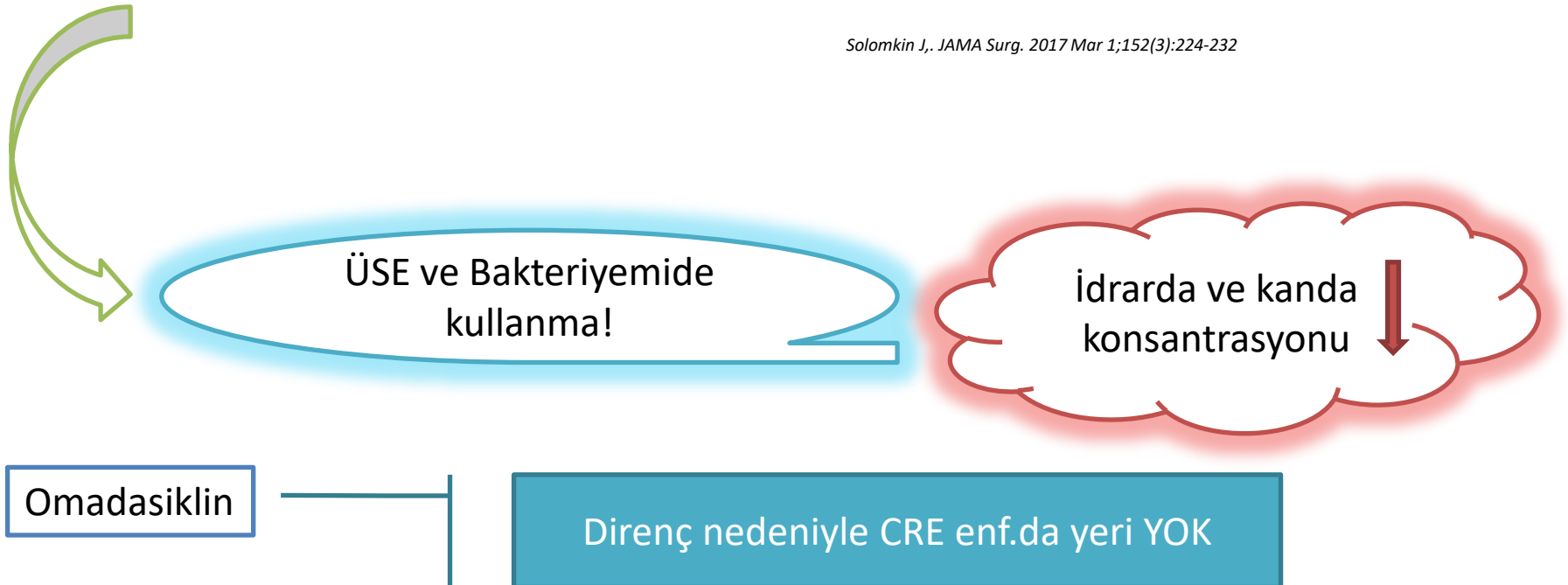


- ❖ Tedavi sırasında bu ajana karşı ortaya çıkan direncin sıklığı hakkında çok az veri mevcuttur.

Tigesiklin ve eravasiklin

- ❖ İn vitro veriler, CRE izolatlarının her iki ajana karşı duyarlılık oranlarının tipik olarak %95'in üzerinde olduğunu gösteriyor.
- ❖ Hem tigesiklin hem de eravasiklinin, komplike karın içi enfeksiyonları için yapılan randomize kontrollü çalışmalarda diğer ajanlarla karşılaştırıldığında benzer iyileşme oranlarına sahip.

Solomkin J., JAMA Surg. 2017 Mar 1;152(3):224-232



**OXA-48
tipi**

Tercih edilen antibiyotik seftazidim-avibaktam

- ❖ Sefiderokol kabul edilebilir bir alternatiftir.
- ❖ Karın içi enfeksiyonlar için, sınırlı duyarlılık verilerine dayanarak tigesikline ve eravasikline kabul edilebilir alternatiflerdir

OXA-48 tipi CRE izolatları , **meropenem-
vaborbaktam ve imipenem-cilastatin-
relebaktam'a** karşı yüksek direnç oranlarına
sahip.

MBL (NDM dahil)

Metallo-beta-laktamaz (MBL) karbapenemazlı izolatlar karşı etkili antibiyotikler sınırlıdır çünkü neredeyse tüm beta-laktam tipi antibiyotiklere direnç mevcut

✓ Aztreonam-avibaktam
✓ Seftazidim-avibaktam + aztreonam kombinasyonu

Başka bir seçenek de sefiderokoldür .

Karın içi enfeksiyonlar için, duyarlı ise tigesiklin ve eravasiklin kabul edilebilir alternatiflerdir

Sefazidim-avibaktam (monoterapi olarak), meropenem-vaborbaktam ve imipenem-cilistatin-relebaktam kullanılmaz

Efficacy of Ceftazidime–avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo– β –lactamase–Producing Enterobacterales

Marco Falcone ¹, George L Daikos ², Giusy Tiseo ¹, Dimitrios Bassoulis ², Cesira Giordano ³, Valentina Galfo ¹, Alessandro Leonildi ³, Enrico Tagliaferri ¹, Simona Barnini ³, Spartaco Sani ⁴, Alessio Farcomeni ⁵, Lorenzo Ghiadoni ⁶, Francesco Menichetti ¹

- MBL üreten Enterobacterales'e bağlı bakteriyemi olan 102 hastayı içeren bir çalışmada,
- Seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyonu ile tedavi edilenlerde alternatif tedavi alanlara kıyasla 30 günlük ölüm oranının daha düşük olduğu bulunmuştur (%19'a karşı %44)

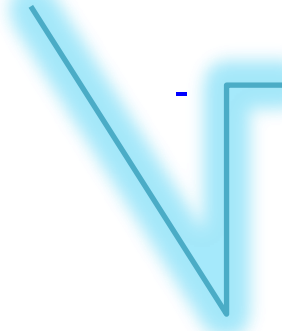


- MBL üreten organizmaların sefiderokol ile tedavi edilmesindeki klinik deneyim sınırlıdır.
- İn vitro veriler, bu organizmaların sefiderokol'e duyarlılık oranlarının yaklaşık %60 olduğunu göstermektedir

Tedavi sırasında direnç gelişimi bildirilmiştir

Kombinasyon tedavisinin sınırlı rolü

- CRE enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisinden genellikle kaçınılmalı!!

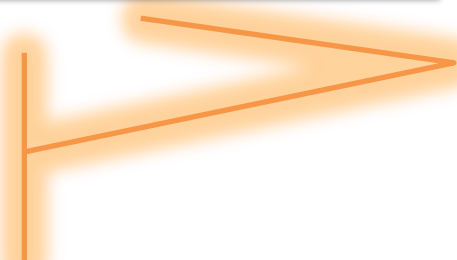


İstisna, aztreonam-
avibaktam mevcut değilse, MBL
üreten izolatlar için seftazidim-
avibaktam ve aztreonam
kombinasyonudur

- Özellikle, standart spektrumlu ve yeni geniş spektrumlu ajanların seçenek olmadığı ciddi CRE enfeksiyonları için kombinasyon tedavisi kullanılabilir.
- Kullanıldığında, kombinasyon tedavisi **iki aktif ajan** içermeli ve her iki ajanın da tedavinin tamamı boyunca devam ettirilmesi önerilir.

Duyarlılık doğrulanmışsa, kombinasyon tedavisi için düşünülebilecek antibiyotikler

Tigecycline , eravacycline , aminoglikozidler ve
florokinolonlar.



Kombinasyon tedavisinin sınırlı rolü

- ✓ Meropenem, MIC ≤ 8 olan izolatlar için (izolat duyarlı olmadığı bildirilmiş olsa bile) bazen kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılır.
- ✓ Eravasiklin veya tigesiklin, batın dışındaki enfeksiyonlar için kullanıldığında genellikle ikinci bir ajanla birleştirilir.
- ✓ *E. coli* enfeksiyonları için, bazı ülkelerde intravenöz fosfomisin bir seçenektir.

Kombinasyon tedavisinin sınırlı rolü

- ❖ Yeni geniş spektrumlu antibiyotiklerin piyasaya sürülmesinden önce, CRE enfeksiyonlarının tedavisinde polimiksinler kullanılmaktaydı.
- ❖ Bununla birlikte, gözlemsel veriler ve randomize kontrollü çalışmalar, bu ajanlarla ilişkili olarak diğer ajanlara göre **artan mortalite ve böbrek toksisitesini** göstermektedir

van Duin D., Clin Infect Dis. 2018 Jan 6;66(2):163-171.

Tedavi Süresi

- Enfeksiyonun yeri ne olursa olsun, tedavi süresi karbapenem duyarlı Enterobacterales izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlardakiyle aynıdır.
- Özellikle, süre enfeksiyon yerine bağlıdır

ENFEKSİYON ÖNLEME

Sağlık hizmeti ortamlarıyla ilgili müdahaleler



Topluluklarla ilgili müdahaleler

Enfekte veya kolonize hastaların yatış süresince izolasyonu (Süresiz - gelecekteki hastaneye yatışlar sırasında da)

Antibiyotiklerin reçetesiz alınamaması ve hayvanlarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azaltılması

İzolasyonun kaldırılması, ancak son pozitif kültürden 3-6 ay sonra negatif tarama kültürleri durumunda

Rektal kolonizasyonun saprofit yüksek riskli hastaların taraması

Kanalizasyonun kamu su temininden ve kamu su kaynaklarından uygun şekilde ayrılması

- TEŞEKKÜR EDERİM