

# Karbapenem dirençli Gram negatif bakteriler ile oluşan enfeksiyonların tedavisi

Dr. Arzu NAZLI ZEKA

Dokuz Eylül Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları

# Sunum planı

- Olgu sunumu
- Yeni onay almış antibiyotikler
- Mevcut ilaçlarla tedavi
- *Antibiyotik dışı yaklaşımlar*
- Özet

# Olgu 1

- 86 yaşında erkek
- 2 yıl önce sekelsiz SVO, HT, HL, KAH
- Sağ tarafında ani gelişen güç kaybı ve konuşma bozukluğu ile acil servise getiriliyor
- Diffüzyon MRG'de akut iskemik SVO ile uyumlu bulgular
- Nöroloji servisine yatırılıyor

## Olgu 2

- Pnömoni tanısıyla SAM+ klaritromisin başlanıyor
- Solunum sıkıntısı gelişen hasta entübe edilerek nöroloji yoğun bakımına alınıyor
- Ateş yüksekliği nedeniyle meropenem+ amikasin+ linezolid başlanıyor
- Kültürlerinde üreme saptanmıyor
- 10.günde tedavisi kesiliyor, servise alınıyor

# Olgu 3

- Düşme sonrası femur fraktürü nedeniyle opere ediliyor
- Postop 2.günde ateş yüksekliği, genel durum bozukluğu nedeniyle sulperazon + teikoplanin başlanıyor
- Tedavinin 3.günde kültürleri sonuçlanıyor

# Olgu 4

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler	Önceki Sonuc
* AEROP TRAKEAL SEKRET KÜLTÜRÜ(Gram Boyama)	15-16 pnl görüldü;Gr(-) basil görüldü.			
AEROP TRAKEAL SEKRET KÜLTÜRÜ(Aerop Kültür)	Mikroorganizma üremiştir			
<b>Mikroorganizma</b>	<b>Üreme Düzeyi</b>	<b>Açıklama</b>		
Klebsiella pneumoniae	100000 cfu/ml			
<b>Antibiyotik</b>	<b>Sonuç</b>	<b>Açıklama</b>		
Amikasin	Dirençli			
Amoksisilin/klavulanik asit	Dirençli			
Ampisilin	Dirençli			
Ertapenem	Dirençli			
Gentamisin	Dirençli			
İmipenem	Dirençli			
Meropenem	Dirençli			
Sefotaksim	Dirençli			
Seftazidim	Dirençli			
Siprofloksasin	Dirençli			
Tobramisin	Dirençli			
Trimetoprim/sülfametoksazol	Dirençli			

# Olgu 5

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler	Önceki Sonuc
AEROP İDRAR KÜLTÜRÜ (Aerop Kültür)	Mikroorganizma üremiştir			Üreme saptanmadı.
<b>Mikroorganizma</b>	<b>Üreme Düzeyi</b>	<b>Açıklama</b>		
Klebsiella pneumoniae	100000 cfu/ml	Karbapenemaz üreten suşur. Karbapenem tedavisi sırasında direnç gelişimi açısından dikkatli olunması önerilir. Temas önlemlerine uyulması önerilir.		
<b>Antibiyotik</b>	<b>Sonuç</b>	<b>Açıklama</b>		
Amikasin	Dirençli			
Amoksisilin/klavulanik asit	Dirençli			
Ampisilin	Dirençli			
Ertapenem	Dirençli			
Fosfomisin	Duyarlı			
Gentamisin	Dirençli			
Nitrofurantoin	Dirençli			
Sefotaksim	Dirençli			
Seftazidim	Dirençli			
Sefuroksim	Dirençli			
Siprofloksasin	Dirençli			
Trimetoprim/sülfametoksazol	Dirençli			
Kolistin	Duyarlı	2mcg/ml		

# Olgu 6

* AEROP KAN KÜLTÜRÜ (Aerop Kültür)	Mikroorganizma üremiştir.				Mikroorganizma üremiştir.
<b>Mikroorganizma</b>	<b>Açıklama</b>				
Klebsiella pneumoniae	Karbapenemaz üreten suştur. Karbapenem tedavisi sırasında direnç gelişimi açısından dikkatli olunması önerilir. Temas önlemlerine uyulması önerilir.;Kolistin duyarlılık sonucu daha sonra bildirilecektir.				
<b>Antibiyotik</b>	<b>Sonuç</b>	<b>Açıklama</b>			
Amikasin	Dirençli				
Amoksisilin/klavulanik asit	Dirençli				
Ampisilin	Dirençli				
Ertapenem	Dirençli				
Gentamisin	Dirençli				
İmipenem	Dirençli				
Meropenem	Dirençli				
Sefotaksim	Dirençli				
Seftazidim	Dirençli				
Siprofloksasin	Dirençli				
Tobramisin	Dirençli				
Trimetoprim/sülfametoksazol	Dirençli				
Kolistin	Duyarlı	1mcg/ml			



- Tedaviyi nasıl planlayalım?

# Olgu 7

- Hastaya kolistin+ tigesiklin başlanıyor
- Tedavi altında ateş yüksekliği devam ediyor
- Kontrol kan kültürü alınıyor

# Olgu 8

* ANAEROP KAN KÜLTÜRÜ (Anaerop Kültür)	Mikroorganizma üremiştir.				Üreme saptanmadı (5. gün)
<b>Mikroorganizma</b>				<b>Açıklama</b>	
Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae				CardType: GN	
<b>Antibiyotik</b>		<b>Sonuç</b>		<b>Açıklama</b>	
Amikasin		Dirençli			
Ampisilin		Dirençli			
Ertapenem		Dirençli			
Gentamisin		Dirençli			
İmipenem		Dirençli			
Meropenem		Dirençli			
Sefotaksim		Dirençli			
Seftazidim		Dirençli			
Siprofloksasin		Dirençli			
Tobramisin		Dirençli			
Trimetoprim/sülfametoksazol		Dirençli			
Kolistin		Dirençli		8 mcg/ml	

- Tedaviyi nasıl planlarsınız?



*Microbiol Insights*. 2019; 12: 1178636119840367.

PMCID: PMC6449805

Published online 2019 Apr 4. doi: [10.1177/1178636119840367](https://doi.org/10.1177/1178636119840367)

PMID: [30992668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992668/)

## Accepted Manuscript

Antimicrobial treatment challenges in the era of Carbapenem resistance

Anna Maria Peri, Yohei Doi, Brian A. Potoski, Patrick N.A. Harris, David L. Paterson, Elda Righi



Shio-Shin Jean<sup>1,2</sup> · Ian M. Gould<sup>3</sup> · Wen-Sen Lee<sup>4,5</sup> · Po-Ren Hsueh<sup>6,7</sup> · International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC)

# Karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin tedavisi

- Eldeki ilaçlar ile monoterapi/ kombinasyon, yüksek doz ve uzun infüzyon uygulamaları, çift karbapenem ile kombinasyon
- Yeniden kullanılması gündemde olan eski antibiyotikler
- Yeni beta laktam/beta laktamaz inhibitörleri
- Yeni beta laktam dışı antibiyotikler
- Çalışmaları devam eden antibiyotikler

# $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar

- seftolozan-tazobaktam
- seftazidim-avibaktam
- seftarolin-avibaktam
- aztreonam-avibaktam
- imipenem/ silastatin-relebaktam
- meropenem-vaborbaktam
- meropenem-nacubaktam
- sefepim-zidebaktam
  
- sefiderokol

# $\beta$ -laktam dışı antibiotikler

- murepavadin
- plazomisin
- eravasiklin
- omadasiklin
- finafoksasin
- delafoksasin



# Seftazidim-avibaktam 1

- Avibaktam beta laktam olmayan diazabisiklooktan türü sentetik bir beta laktamaz inhibitörü
- 2015 te hastane kökenli pnömoni, ventilatör ilişkili pnömoni, komplike üriner sistem enfeksiyonları , komplike intraabdominal enfeksiyonlarda (+metranidazol) kullanılmak üzere onay aldı

# Seftazidim-avibaktam 2

- Ambler sınıf A (özellikle GEM, SHV, CTX-M ve KPC), sınıf C (Amp C) ve sınıf D beta laktamazların bir kısmına (OXA-1, OXA-10 ve OXA-48- benzeri) etkili
- Ancak sınıf B beta laktamlara (IMP, VIM, VEB ve NDM) etkisi yok
- In vitro çalışmalarda avibaktam eklendiğinde seftazidimin etkinliğinin arttığı gösterilmiş. (Castanheira 2015)

# Seftazidim-avibaktam 3

International Journal of Infectious Diseases 59 (2017) 118–123



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijid](http://www.elsevier.com/locate/ijid)



Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients

Juan J. Castón<sup>a</sup>, Isabel Lacort-Peralta<sup>b</sup>, Pilar Martín-Dávila<sup>c</sup>, Belén Loeches<sup>d</sup>, Salvador Tabares<sup>e</sup>, Liz Temkin<sup>f</sup>, Julián Torre-Cisneros<sup>a,\*</sup>, José R. Paño-Pardo<sup>d,g</sup>

# Seftazidim-avibaktam 4

- Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) ile kan dolaşımı enfeksiyonu olan 31 hematolojik maliniteli hasta alınmış
- CAZ/AVI alan 8 hasta ile diğer antibiyotikleri alan 23 hastanın 30 günlük kaba mortalitesi arasında fark yok
- 14. gündeki klinik yanıt ise CAZ/AVI grubunda daha yüksek (%85.7 'e %34.8 )

# Seftazidim-avibaktam 5

*Clinical Infectious Diseases*

MAJOR ARTICLE



## Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

David van Duin,<sup>1</sup> Judith J. Lok,<sup>2</sup> Michelle Earley,<sup>2</sup> Eric Cober,<sup>3</sup> Sandra S. Richter,<sup>4</sup> Federico Perez,<sup>5,6</sup> Robert A. Salata,<sup>6</sup> Robert C. Kalayjian,<sup>7</sup> Richard R. Watkins,<sup>8,9</sup> Yohei Doi,<sup>10</sup> Keith S. Kaye,<sup>11</sup> Vance G. Fowler Jr.,<sup>12,13</sup> David L. Paterson,<sup>14</sup> Robert A. Bonomo,<sup>5,6,15,16</sup> and Scott Evans<sup>2</sup>,  
for the Antibacterial Resistance Leadership Group

# Seftazidim-avibaktam 6

- Çok merkezli prospektif gözlemsel çalışma
- KPC beta laktamaz salgılayan *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarında
- Kolistin alan 99 hasta ile CAZ/AVI alan 38 hastanın 30 günlük mortaliteleri karşılaştırılmış
- CAZ/AVI grubunda daha düşük mortalite saptanmış (fark%23; %95 CI, %9'a %35; p = 0.001)

# Seftazidim-avibaktam 7

- Shields ve ark. kombinasyon tedavisi ya da tekli tedavi olarak CAZ/AVI alan 37 hastada klinik yanıt arasında fark saptamamış
- Hastaların %27'sinde (10/37) mikrobiyolojik başarısızlık görülmüş
- Bunların 3/10 da CAZ/AVI direnci saptanmış

# Seftazidim-avibaktam 8

<b>HABP/ VABP</b> for 7-14 days		<b>ADMINISTER</b> <b>2.5 g</b> 2 g ceftazidime and 0.5 g avibactam
<b>cUTI</b> including pyelonephritis for 7-14 days		<b>EVERY</b> <b>8 HRS</b> by intravenous (IV) infusion
<b>cIAI</b> in combination with metronidazole for 5-14 days		<b>OVER</b> <b>2 HRS</b> in patients 18 years of age and older

MBL etkili değil

Direnç ? (%8)

Maliyet (şişesi 430 dolar)





# Meropenem/vaborbaktam 1

- Vaborbaktam boron içeren serin beta laktamaz inhibitörü
- Ampler sınıf A ve sınıf C beta laktamazlara karşı etkili ancak sınıf B (NDM) ve sınıf D (OXA) beta laktamazlara etkili değil
- 2017'de piyelonefrit ve komplike üriner sistem enfeksiyonlarında onay aldı

# Meropenem/vaborbaktam 2

Infect Dis Ther. 2018 Dec;7(4):439-455. doi: 10.1007/s40121-018-0214-1. Epub 2018 Oct 1.

## **Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial.**

Wunderink RG<sup>1</sup>, Giamarellos-Bourboulis EJ<sup>2</sup>, Rahav G<sup>3</sup>, Mathers AJ<sup>4</sup>, Bassetti M<sup>5</sup>, Vazquez J<sup>6</sup>, Cornely OA<sup>7</sup>, Solomkin J<sup>8</sup>, Bhowmick T<sup>9</sup>, Bishara J<sup>10</sup>, Daikos GL<sup>11</sup>, Felton T<sup>12</sup>, Furst MJL<sup>13</sup>, Kwak EJ<sup>14</sup>, Menichetti F<sup>15</sup>, Oren I<sup>16</sup>, Alexander EL<sup>17</sup>, Griffith D<sup>18</sup>, Lomovskaya O<sup>18</sup>, Loutit J<sup>18</sup>, Zhang S<sup>17</sup>, Dudley MN<sup>18</sup>, Kaye KS<sup>19</sup>.

- 47 hastada kültür de karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* üremiş
- Hastaların 22'sinde kan dolaşım enfeksiyonu, 16'sında komplike ÜSE/piyelonefrit, 5'inde hastane kökenli pnömomi ve 4'ünde intraabdominal enfeksiyon tanısı mevcut

# Meropenem/vaborbaktam 3

- 32 hasta MER/VAB ve 15 hasta eldeki en iyi tedaviyi 'best available treatment' almış
- MER/VAB kolunda klinik başarı daha yüksek (%65.6 'e %33.3 , P = 0.03)
- 28 günlük mortalite daha düşük (%15.6 'e %33.3, P = 0.03)
- Aynı zamanda daha az nefrotoksisite görülmüş

# Meropenem/vaborbaktam 4

- Büyük ölçekli klinik çalışmalar devam ediyor
- Sınıf B ve sınıf D karbapenemazlara etkili değil
- Maliyet? (şişesi 198 dolar)



# Plazomisin 1

- Yeni jenerasyon aminoglikozit
- Sisomisinden sentetik olarak elde edilmiş
- Aminoglikozit modifiye edici enzimlerden etkilenmiyor ancak diğer aminoglikozit direnç mekanizmalarından etkileniyor
- MRSA ve gram negatif etkinliği var
- NDM karbapenemazlara etkili değil

# Plazomisin 2

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections

- Piyelonefrit ve komplike üriner sistem enfeksiyonu olan 609 hasta plazomisin ve meropem verilmek üzere randomize edilmiş
- 5. gündeki etkinliği meropenem ile benzer saptanmış (%88'e %91.4)

# Plazomisin 3

- Mikrobiyolojik eradikasyon oranları aminoglikozitlere dirençli *Enterobacteriaceae*'da (%78.8 'e %68.6)ve ESBL pozitiflerde (%82.4'e. %75.0) meropeneme göre daha yüksek bulunmuş
- 4 hafta sonraki kontrollerde klinik nüks ya da reenfeksiyon meropeneme göre daha az saptanmış

# Plazomisin 4

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE



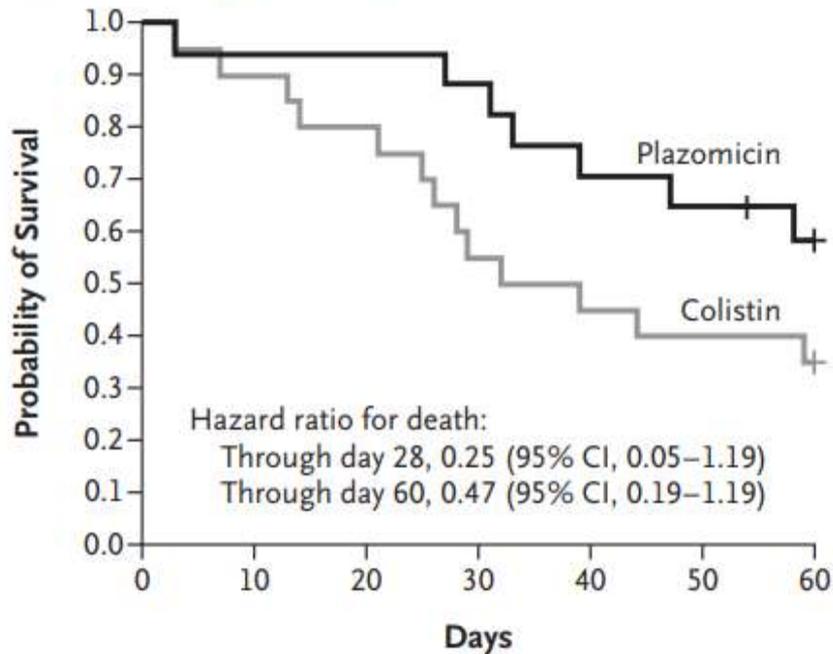
## Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

- 37 hasta(29 kan dolaşımı enfeksiyonu, 9 hastane kökenli pnömoni)
- 21 hastaya kolistin temelli kombinasyon 18 hastaya plazomisin temelli kombinasyon verilmiş
- 28 günlük mortalite plazomisin grubunda daha düşük saptanmış



# Plazomisin 5

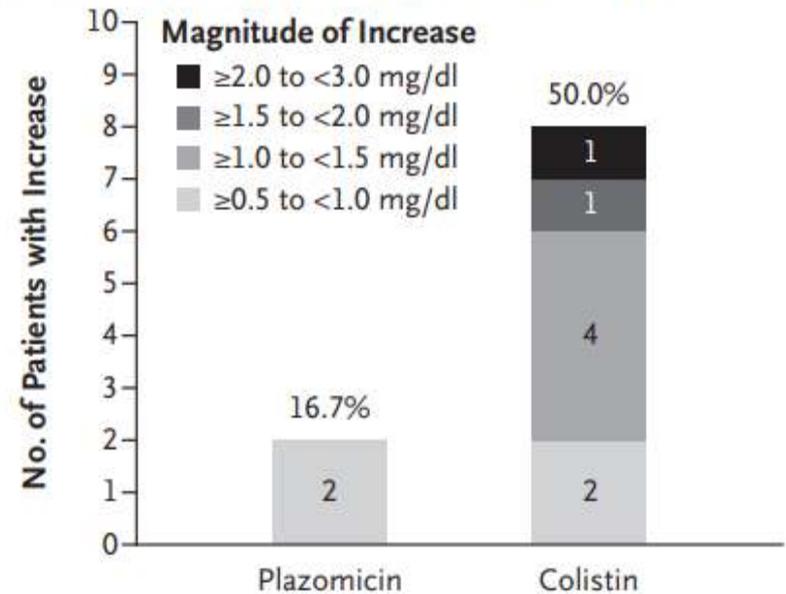
**A Cumulative Probability of Survival**



**No. at Risk**

	0	10	20	30	40	50	60
Plazomicin	17	16	16	15	12	11	9
Colistin	20	18	16	11	9	8	7

**B Increase in Serum Creatinine Concentration**



**No. of Patients with Increase/ Total No. of Patients**

2/12

8/16

50.0%

16.7%

# Plazomisin 6



Ciddi enfeksiyonlardaki etkisi için yeni çalışmalara ihtiyaç var  
Üriner sistem enfeksiyonları için onay aldı

# Eravasiklin 1

- Florosiklin grubu yeni antibiyotik
- Yapısı ve etki spektrumu tigesikline benzer
- Çok ilaca dirençli *Enterobacteriaceae* ve *Acinetobacter baumannii* etkinliği daha güçlü
- Oral ve intravenöz formu bulunuyor
- Faz 3 çalışmasında komplike intraabdominal enfeksiyonlarda ertapenem ile etkinliği benzer bulunmuş

# Eravasiklin 2

- Akciğer dokusuna (serum konsantrasyonunun 50 katı kadar) geçiyor
- Hastane kökenli pnömonide etkili olabilir
- Şu an devam eden pnömoni çalışması yok



**XERAVA<sup>TM</sup>**  
(eravacycline) for injection

# Sefiderekol 1

- Sidefor eklentisi olan sefalosporin
- Katekol yan zinciri ferrik aside bağlanıyor
- İçeriye bakterinin demir taşıma sistemini kullanarak giriyor
- Periplazmik aralıkta “troya atı” gibi davranıyor
- Sınıf A,B,C,D sınıf beta laktamalara etkili
- Faz üç çalışması devam ediyor
- Oldukça umut vaat eden bir molekül

**Table 1** Spectra of novel  $\beta$ -lactam and  $\beta$ -lactam combination antibiotics against important multidrug-resistant Gram-negative bacteria

Agents (references)	Company	Activity against indicated enzymes or multidrug-resistant strains						
		ESBL	KPC	M $\beta$ L	AmpC	OXA	MDR-PA	MDR-Ab
Ceftazidime-avibactam [16–18]	Pfizer	+	+	+	+	+		
Aztreonam-avibactam [16–18]	Pfizer	+	+	+	+	+		
Ceftaroline-avibactam [20]	Pfizer	+	+	+	+	+		
Meropenem-vaborbactam [23, 29]	Melinta	+	+	+	+			
Imipenem/cilastatin-relebactam [21, 23]	Merck	+	+		+		+	
Meropenem-nacubactam [10, 26]	Roche	+	+		+	+ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	
Cefepime-zidebactam [10, 24, 25]	Wockhardt	+	+	+	+	+	±	+
Cefepime-VNRX-5133 [10, 35]	VenatoRx	+	+	+	+	+	+	
Cefepime-AAI101 [10, 24, 32]	Allegra	+	+		+	+		
Cefiderocol [10, 15, 36–38]	Shionogi	+	+	+	+	+	+	+

ESBL extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, KPC *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, M $\beta$ L metallo- $\beta$ -lactamase, OXA oxacillinase, MDR-PA multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDR-Ab multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex

+ In vitro active efficacy

± Possible in vitro active efficacy, but data are limited

<sup>a</sup>For AmpC-hyperproducing *P. aeruginosa* only

**Table 2** Spectra of novel non- $\beta$ -lactam antibiotics against important multidrug-resistant Gram-negative bacteria

Agents (references)	Company	Activity against indicated enzymes or multidrug-resistant strains								
		ESBL	KPC	M $\beta$ L	AmpC	OXA	CRE	MDR-PA	MDR-Ab	SM
Plazomicin [17, 44]	Achaogen	+	+	+ <sup>a</sup>	+		+	+	+	
Murepavadin [10, 55]	Polyphor							+		
Eravacycline [24, 36, 46]	Tetraphase	+	+	+	NDF	+	+		+	+
Omadacycline [24, 51]	Paratek	+ <sup>b</sup>					+ <sup>c</sup>			
Finafloxacin [10, 36]	MerLion	+	NDF	NDF	NDF	NDF	NDF	NDF	+ <sup>d</sup>	+
Delafloxacin [24]	Melinta	+			+				+ <sup>e</sup>	

*ESBL* extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, *KPC* *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, *M $\beta$ L* metallo- $\beta$ -lactamase, *OXA* oxacillinase, *CRE* carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *MDR-PA* multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *MDR-Ab* multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *NDF* no data found, *SM* *Stenotrophomonas maltophilia*

# Elimizdeki tedaviler

- Karbapenem
- Kolistin
- Tigesiklin
- Aminoglikozitler
- Sulbaktam
- Fosfomisin

- Kombinasyonlar
- Yüksek doz tigesiklin
- Yüksek doz ve uzamış infüzyon ile beta laktamlar
- İkili karbapenem



# Fosfomisin 1

- 1969 da keşfedilmiş
- Farklı bir antibiyotik grubu
- Fosfofenolpiruvat transferaz üzerinden hücre sentez inhibitörü
- Bilinen tüm antibiyotikler içerisinde en küçük moleküler kütle (138 Da)
- MRSA, VRE, MDR Enterobacteriaceae, (MBL üreticileri dahil)

# Fosfomisin 2

- Prospektif tek merkez çalışmasında
- 11 hastaya karbapenem dirençli *K.pneumoniae* tedavisi için kolistin ya da gentamisin ile birlikte verilmiş
- Fosfomisin iyi tolere edilmiş ve genel mortalite %18 saptanmış

Michalopoulos A, Clin Microbiol Infect. 2010

# Fosfomisin 3

- Çok merkezli prospektif gözlem çalışmasında fosfomisin 24gr/gün dozunda kolistin ya da tigesiklinle kombine olarak yoğun bakım hastalarında kullanılmış
- Kan dolaşım enfeksiyonu ya da hastane kökenli pnömoni tanısı olan 68 hastada klinik yanıt %54 ve mikrobiyolojik eradikasyon %56
- Direnç 3 hastada saptanmış

# Enfeksiyon hastalıkları KD gram negatiflerin tedavisinde ne tercih ediyor?



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



Original article

Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals

L. Papst<sup>1,\*</sup>, B. Beović<sup>1,2</sup>, C. Pulcini<sup>3,4</sup>, E. Durante-Mangoni<sup>5,6</sup>, J. Rodríguez-Baño<sup>7</sup>, K.S. Kaye<sup>8</sup>, G.L. Daikos<sup>9</sup>, L. Raka<sup>10,11</sup>, M. Paul<sup>12,13</sup> on behalf of ESGAP, ESGBIS, ESGIE

Windows'u Etkinleştir  
Windows'u etkinleştirmek için Ayarlar'a

- Değişik ülkelerden 115 hastane katılmış
- Katılımcıların %99'u kombinasyon tedavisini tercih ediyor
- En sık kullanılan kombinasyon kolistin+meropenem
- Diğerleri kolistinin tigesiklin, aminoglikozit fosfomisin ya da rifampisin ile kombinasyonu

## Enfeksiyon hastalıkları KD gram negatiflerin tedavisinde ne tercih ediyor?

- *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa and A. Baumannii* de benzer oranda kombinasyon kullanıyorlar
- Sadece üriner sistem enfeksiyonlarında tekli tedaviyi tercih ediyorlar
- Kombinasyon tedavisinin güçlü kanıt değeri olduğuna inanıyorlar

# Kombinasyonlar 1



Journal of Microbiology, Immunology and  
Infection

Volume 50, Issue 6, December 2017, Pages 931-939



Original Article

Comparison of synergism between colistin,  
fosfomycin and tigecycline against extended-  
spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella*  
*pneumoniae* isolates or with carbapenem  
resistance

Yee-Huang Ku <sup>a</sup>, Chi-Chung Chen <sup>b</sup>, Mei-Feng Lee <sup>b</sup>, Yin-Ching Chuang <sup>a, b</sup>, Hung-Jen Tang <sup>c, d</sup>, Wen-  
Liang Yu <sup>e, f</sup>  

# Kombinasyonlar 2



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

SUSC

## Synergistic Activity of Colistin-Containing Combinations against Colistin-Resistant *Enterobacteriaceae*

Thea Brennan-Krohn,<sup>a,b,d</sup> Alejandro Pironti,<sup>c</sup> James E. Kirby<sup>a,d</sup>



# Kombinasyonlar 3

**TABLE 2** Rates of synergy by drug using checkerboard array

Drug tested in combination with colistin	% synergy <sup>a</sup> (95% confidence interval) for:	
	All strains	Strains excluding species intrinsically resistant to colistin
Linezolid	95.0 (73.1–99.7)	100 (78.1–100.0)
Rifampin	94.7 (71.9–99.7)	100 (77.1–100.0)
Azithromycin	90.0 (66.9–98.2)	100 (78.1–100.0)
Fusidic acid	90.0 (66.9–98.2)	94.4 (70.6–99.7)
Minocycline	85.0 (61.1–96.0)	88.9 (63.9–98.1)
Clindamycin	80.0 (55.7–93.4)	88.9 (63.9–98.1)
Erythromycin	80.0 (55.7–93.4)	88.9 (63.9–98.1)
Chloramphenicol	75.0 (50.6–90.4)	77.8 (51.9–92.6)
Levofloxacin	70.0 (36.4–80.0)	66.7 (41.2–85.6)
Doxycycline	60.0 (36.4–80.0)	66.7 (41.2–85.6)
Ceftazidime-avibactam	41.2 (19.4–66.5)	46.7 (22.3–72.6)
Tigecycline	25.0 (9.6–49.4)	27.8 (10.7–53.6)
Vancomycin	25.0 (9.6–49.4)	27.8 (10.7–53.6)
Tetracycline	20.0 (6.6–44.3)	22.2 (7.4–48.1)
Meropenem	15.0 (4.0–38.9)	11.1 (1.9–36.1)
Amikacin	15.0 (4.0–38.9)	16.7 (4.4–42.3)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	15.0 (4.0–38.9)	11.1 (1.9–36.1)
Apramycin	10.0 (1.8–33.1)	11.1 (1.9–36.1)
Daptomycin	0.0 (0–22.9)	0.0 (0.0–25.3)

# Kombinasyonlar 4

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

*J Antimicrob Chemother* 2015; **70**: 2133–2143  
doi:10.1093/jac/dkv086 Advance Access publication 21 April 2015

---

## Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study

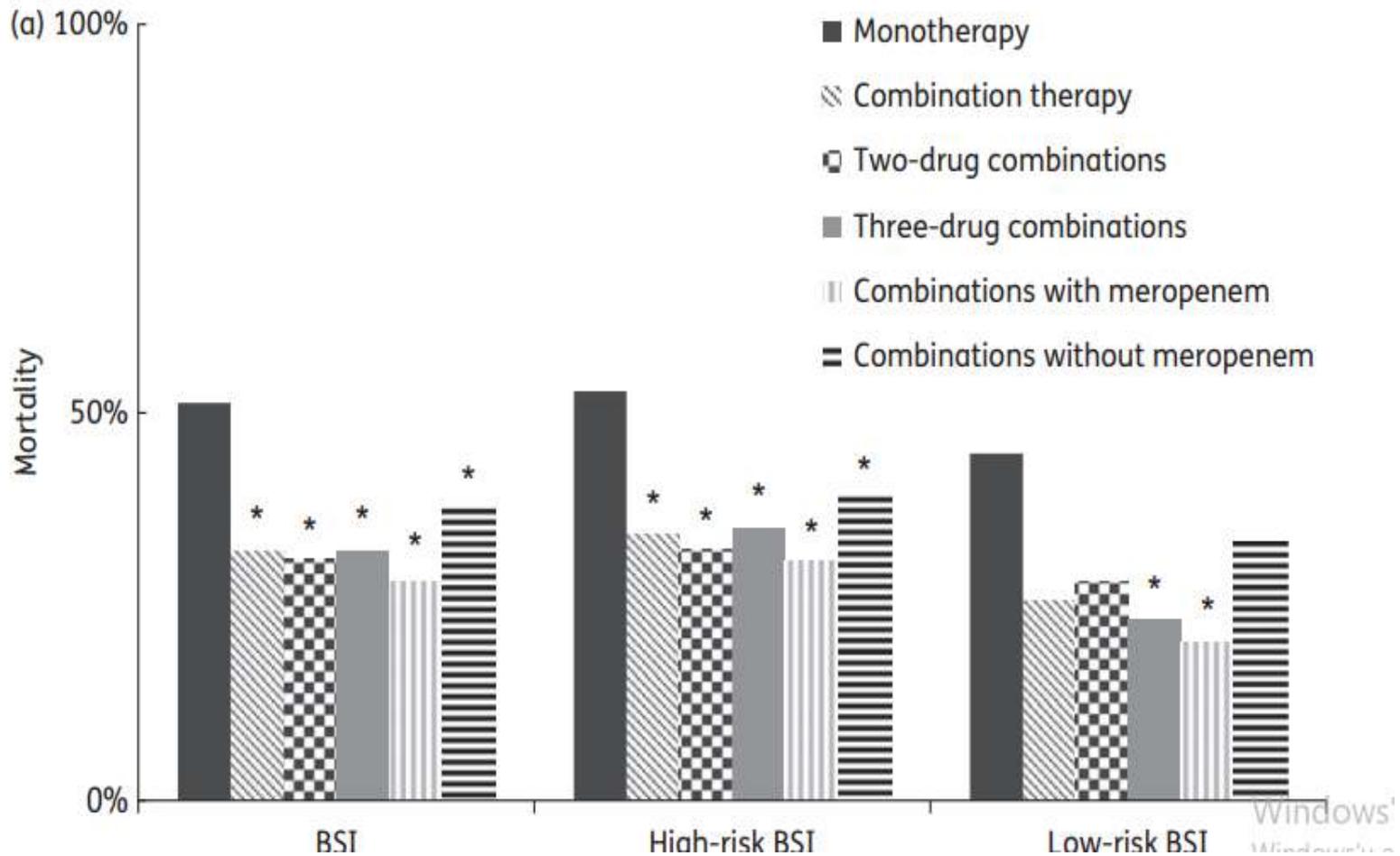
Mario Tumbarello<sup>1\*</sup>, Enrico Maria Treçarichi<sup>1</sup>, Francesco Giuseppe De Rosa<sup>2,3</sup>, Maddalena Giannella<sup>4</sup>, Daniele Roberto Giacobbe<sup>5</sup>, Matteo Bassetti<sup>6</sup>, Angela Raffaella Losito<sup>1</sup>, Michele Bartoletti<sup>4</sup>, Valerio Del Bono<sup>5</sup>, Silvia Corcione<sup>2,3</sup>, Giuseppe Maiuro<sup>1</sup>, Sara Tedeschi<sup>4</sup>, Luigi Celani<sup>1</sup>, Chiara Simona Cardellino<sup>2,3</sup>, Teresa Spanu<sup>7</sup>, Anna Marchese<sup>8</sup>, Simone Ambretti<sup>9</sup>, Roberto Cauda<sup>1</sup>, Claudio Viscoli<sup>5</sup> and Pierluigi Viale<sup>4</sup> on behalf of ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva)

# Kombinasyonlar 5

- İtalya'da 2010-2013 arasında beş merkezden 661 hasta çalışmaya alınmış
- Kan dolaşımı enfeksiyonları üçte ikisini (447/661, %67.6) oluşturmakta
- Hastaların yarısı in vitro etkili bir ya da iki ilaç kombinasyonu almışlar (354/661, %53.5)
- 14. gündeki mortalite değerlendirilmiş

# Kombinasyonlar 6

Mortality related to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*



# Kombinasyonlar 7

İn vitro etkili en az iki ilaçla yapılan kombinasyon tedavisi ;

- kan dolaşımı enfeksiyonlarında, pnömonide enfeksiyon başlangıcında septik şoku olan ya da yüksek APACHE III skoru olanlarda daha düşük mortalite ile ilişkili saptanmış. (OR, 0.52; %95 GA, 0.35 –0.77)

# Kombinasyonlar 8

Lancet Infect Dis 2017;  
17: 726–34

## 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 Railides, 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†*

# Kombinasyonlar 9

- Çok merkezli uluslararası retrospektif çalışmada
- 2004-2013 arasında
- Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ile gelişen kan dolaşımı enfeksiyonu olan 480 hastada
- In vitro etkili ve 5 gün içinde başlanan ilaç 30 günlük mortaliteye etkisi değerlendirilmiş

# Kombinasyonlar 10

- Uygun tedavi alanların mortalitesi daha düşük saptanmış. (%61'e %38)
- Monoterapi ya da kombinasyon tedavisin alanlar arasında anlamlı fark saptanmamış. (%41'e %35)
- Katmanlı analizde mortalite risk skoru yüksek olanlarda kombinasyon tedavisi daha düşük mortalite görülmüş. (%62'ye %48, HR 0.56 [0.34–0.91]; p=0.02)



# Kombinasyonlar 8

THE LANCET  
Infectious Diseases

Log i

ARTICLES | [VOLUME 18, ISSUE 4, P391-400, APRIL 01, 2018](#)



Purcha

## Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial

[Mical Paul, MD](#)   • [Prof George L Daikos, MD](#) • [Emanuele Durante-Mangoni, MD](#) • [Dafna Yahav, MD](#) • [Prof Yehuda Carmeli, MD](#) • [Yael Dishon Benattar, MA](#) • et al. [Show all authors](#)

Published: February 15, 2018 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30099-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9)



Check for updates

# Kombinasyonlar 9

- 2013- 2016 arasında
- Karbapenem dirençli (MIC>2) ancak kolistin duyarlı gram negatif bakteri enfeksiyonu olan 406 hasta kolistin monoterapisi ya da kombinasyon tedavisi almak üzere randomize edilmiş
- Hastaların %87'si (355/406 ) pnömoni ya da kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı mevcut
- En sık saptanan etken *Acinetobacter baumannii* (312/406, %77)

# Kombinasyonlar 10

- Kolistin monoterapisi ile kolistin meropenem kombinasyonu arasında 14. günde klinik yanıtızsızlık (%79'a %71) ve 28. gündeki mortalite açısından fark yok(%41'e %41)
- *A. baumannii* enfeksiyonlarıyla meropenem kolistin kombinasyonu kolistine üstün değil.
- Klinik başarısızlık %74 (302/406),  
*A.baumannii*'de 252/312, % 81

# Yüksek doz tigesiklin 1

- Yüksek doz tigesiklin tedavisinde 200 mg yükleme dozunun ardından her 12 saatte bir 100mg uygulanıyor
- Balandin Moreno ve ark (2014) 16 VIM üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonu epizodu
- 10 yüksek doz, 6 standart doz tigesiklin
- 14 epizot kombinasyon tedavisi kolistin (8), karbapenem (5), siprofloksasin (2), piperasilin tazobaktam(1), amikasin (1)
- Standart doz ile yüksek doz arasında mortalitede fark saptanmamış

# Yüksek doz tigesiklin 2

Observational Study

Medicine®

OPEN

## **High-dose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections**

**A retrospective cohort study**

Ting-Ting Geng, MM, Xin Xu, MM, Man Huang, MD\*

Yüksek doz tigesiklin ile standart doz tigesiklin kombinasyonu alanlarda mortalitede fark yok

# Carbapenem-Sparing Antibiotic Regimens for Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* in Intensive Care Unit

Francesco Sbrana,<sup>1</sup> Paolo Malacarne,<sup>2</sup> Bruno Viaggi,<sup>2</sup> Sergio Costanzo,<sup>3</sup> Piero Leonetti,<sup>3</sup> Alessandro Leonildi,<sup>4</sup> Beatrice Casini,<sup>5</sup> Carlo Tascini,<sup>4</sup> and Francesco Menichetti<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, <sup>2</sup>U.O. Anestesia e Rianimazione-Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, <sup>3</sup>U.O. Medicina di Laboratorio e Diagnostica Molecolare, Azienda Ospedaliera Pisana, <sup>4</sup>U.O. Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, and <sup>5</sup>Department of Translational Research, NTMS, University of Pisa, Pisa, Italy

Yüksek doz tigesiklin kombinasyonu ile daha düşük mortalite gösterilmiş

Di Carlo et al. *BMC Anesthesiology* 2013, **13**:13  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2252/13/13>



De Pascale et al. *Critical Care* 2014, **18**:R90  
<http://ccforum.com/content/18/3/R90>

RESEARCH

Open Access

High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria

Gennaro De Pascale<sup>1\*</sup>, Luca Montini<sup>1</sup>, Mariano Alberto Pennisi<sup>1</sup>, Valentina Bernini<sup>1</sup>, Riccardo Maviglia<sup>1</sup>, Giuseppe Bello<sup>1</sup>, Teresa Spanu<sup>3</sup>, Mario Tumbarello<sup>2</sup> and Massimo Antonelli<sup>1</sup>

RESEARCH ARTICLE

Open Access

KPC - 3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone infection in postoperative abdominal surgery patients in an intensive care setting: analysis of a case series of 30 patients

Paola Di Carlo<sup>1\*</sup>, Gaspare Gulotta<sup>2</sup>, Alessandra Casuccio<sup>1</sup>, Gianni Pantuso<sup>4</sup>, Maurizio Raineri<sup>5</sup>, Clizia Airò Farulla<sup>4</sup>, Sebastiano Borventre<sup>2</sup>, Giuliana Guadagnino<sup>1</sup>, Daniela Ingrassia<sup>1</sup>, Gianfranco Coccorullo<sup>2</sup>, Caterina Mammìna<sup>1</sup> and Antonino Garratano<sup>5</sup>

# Yüksek doz tigesiklin 3

Medicine\*

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

OPEN

## Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections *A Systematic Review and Meta-Analysis*

*Wentao Ni, MD, Yuliang Han, MD, Jie Liu, MD, Chuanqi Wei, MD, Jin Zhao, MD,  
Junchang Cui, MD, Rui Wang, PhD, and Youning Liu, MD*

30 günlük mortalite yüksek doz tigesiklin  
kombinasyonu alanlarda belirgin olarak  
daha düşük saptanmış

# İkili karbapenem tedavisi 1

- Yüksek doz (6gr) meropenemin 3-4 saatlik infüzyon u öncesinde ertapenemin (1gr) 30-60 dakikalık infüzyon olarak verilmesi
- İlk 2011 de in vitro çalışmalar ve hayvan deneyi ile doripenem ve ertapenem verilmesi ile başlamış (Bulik, 2011)
- Ertapenemin KPC üreten *K.pneumoniae* enzimine yüksek afinite ile bağlanması sonrası meropenem/doripenemin etkinliğini sürdürmesi mantığına dayanıyor



# İkili karbapenem tedavisi 2

- In vitro çalışmalarda meropenem MIK  $\leq 128$  mg/L olduğunda etkili bulunmuş (Oliva ,2017)
- Klinik çalışmaların çoğu KPC üreten K. pneumoniae suşlarında yapılmış
- Souli ve ark. (2017) gözlemsel kohort çalışmasında 27 hastayı değerlendirmiş
- Başarı oranı %.77.8, panrezistant olanlarda %78.5 ve ağır hastalarda % 81.8 saptanmış

# İkili karbapenem tedavisi 3

- KPC üreten *K.pneumoniae* 'da etkili olacak piperacilin ve tazobaktam çalışmasında MBL üreten suşlarda sinerjistik etkisi gösterilememiş

# Diğer yaklaşımlar

- Antivirülans terapileri
- Kuorum-sensing inhibisyonu
- Faj terapileri
- Konak merkezli terapiler
- Mikrobiyom değişimleri (probiotikler vb)
- Nanoteknoloji ürünleri
- Endolizinler
- Bakteriyozinler

# Olgu 8

* ANAEROP KAN KÜLTÜRÜ (Anaerop Kültür)	Mikroorganizma üremiştir.				Üreme saptanmadı (5. gün)
<b>Mikroorganizma</b>				<b>Açıklama</b>	
Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae				CardType: GN	
<b>Antibiyotik</b>		<b>Sonuç</b>		<b>Açıklama</b>	
Amikasin		Dirençli			
Ampisilin		Dirençli			
Ertapenem		Dirençli			
Gentamisin		Dirençli			
İmipenem		Dirençli			
Meropenem		Dirençli			
Sefotaksim		Dirençli			
Seftazidim		Dirençli			
Siprofloksasin		Dirençli			
Tobramisin		Dirençli			
Trimetoprim/sülfametoksazol		Dirençli			
Kolistin		Dirençli		8 mcg/ml	

# Tedavi planı

- Hastanın almakta olduđu kolistin +tigesiklin tedavisi meropenem +ertapenem+ amikasin olarak deđiřtirildi
- Tedavi altında kan kültür negatifliği sağlandı, klinik yanıt alındı.
- Tedavisi 12 günde kesildi.

# Sonuç

- Gelecekte umut var

When Antibiotics Fail & the Period  
Once Called the Age of Miracle  
Drug is now dead

CDC sounds alarm on deadly, untreatable superbugs  
Source: @OrganicLiveFood

