



Karbapeneme Dirençli-GNB'lerde Tedavi Yaklaşımları

Ali Mert

İstanbul Medipol Üniversitesi

İç Hastalıkları AD / Enfeksiyon Hastalıkları AD

5-2022 (20 dk)

**Konuşmamın amacı;
CRE ve CRPA'da 10 soru ile pratik tedavi yaklaşımı**

Soru-1: CRE: Carbapenem Resistance Enterobacterales'in baş harfleridir

Enterbacteriaceae ailesi yerine Enterobacterales takımını (order) kullanıyoruz

Enterbacterales takımını (order) içinde 7 aile yer almaktadır

Family: Enterobacteriaceae (33 genera)

Biostraticola *Mangrovibacter*
Buttiauxella *Metakosakonia*
Cedecea *Phytobacter*
Citrobacter *Pluralibacter*
Enterobacillus *Pseudesccherichia*
Enterobacter *Pseudocitrobacter*
Escherichia *Raoultella*
Franconibacter *Rosenbergiella*
Gibbsiella *Saccharobacter*
Intestinirhabdus *Salmonella*
Izhakiella *Scandinavium*
Klebsiella *Shigella*
Kluyvera *Shimwellia*
Kosakonia *Siccibacter*
Leclercia *Trabulsiella*
Lelliottia *Yokenella*
Limnobaculum

Family: Budviciaceae

(3 genera)

Budvicia
Leminorella
Pragia

Family: Erwiniaceae (8 genera)

Buchnera
Erwinia
Kalamiella
Mixta
Pantoea
Phaseolibacter
Tatumella
Wigglesworthia

Family: Hafniaceae

(3 genera)

Edwardsiella
Hafnia
Obesumbacterium

Family: Morganellaceae

(8 genera)

Arsenophonus
Cosenzaea
Moellerella
Morganella
Photorhabdus
Proteus
Providencia
Xenorhabdus

Family: Pectobacteriaceae (5 genera)

Brenneria
Dickeya
Lonsdalea
Pectobacterium
Sodalis

Family: Yersiniaceae

(8 genera)

Chania
Chimaeribacter
Ewingella
Rahnella
Rouxiella
Samsonia
Serratia
Yersinia

Soru-2: CRE tanımı ?

- **CRE= Extensively Drug-Resistant-GNB (XDR-GNB)**
- **İlgili AB sınıflarından en fazla 2 (≤ 2) AB sınıf hariç**
- **Diğer AB sınıflarından en az bir (≥ 1) AB'ğe dirençli olma durumu**
- **Kısaca Meropeneme dirençli *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* XDR'dir**

Criteria for defining MDR, XDR and PDR in *Pseudomonas aeruginosa*

MDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories

XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories,

PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed

**CRE Epidemiyoloji:
Ülkemizde hastane kaynaklı kan akımı GNB izolatlarında;
Karbapenem Direnç Oranları ?**

E.coli'de; Karbapenem direnç oranı %3

K.pneumoniae'de; Karbapenem direnç oranı %39

P.aeruginosa 'da; Karbapenem direnç oranı %38

A.baumannii de; Karbapenam direnç oranı %90

WHO CAESAR

(Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance)
CAESAR 2020 yılı srveyans verisi:

**Soru 3: Ampler'in moleküler sınıflamasına göre karbapenemaz'ların sınıflaması ?
Ülkemizde nozokomiyal kan izolatu K.pneumoniae'lerin yaptığı karbapenemazlar**

Sınıf A	KPC (<%5)
Sınıf B (MBLs)	NDM : OXA-48 + NDM (~%15) / NDM ~ %5)
Sınıf D	OXA-48 ailesi (OXA-48 benzeri karbapenemaz) (~%75)

Soru 4: OXA-48 karbapenemazların BL-AB'leri hidrolize etme gücü

I-Penisilinleri: Hızlı ve etkili hidrolize eder

II-Sefalosporinleri (Sefepim dışı): Hızlı ve etkili hidrolize eder

III-Aztreonamı: Hızlı ve etkili hidrolize eder

IV-Karbapenemleri: Yavaş hidrolize eder

Kısaca OXA-48; Sefepim dışı tüm BL-AB'leri hidrolize eder

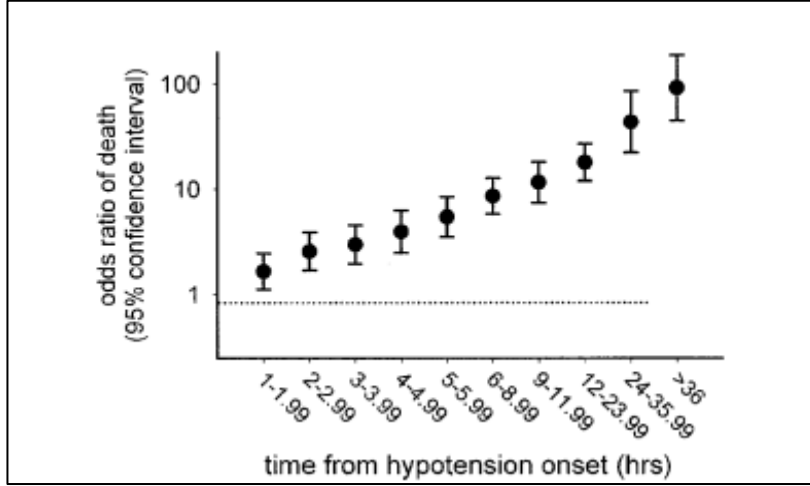
Nedenleri:

1-Sefepimin molekülü küçük olduğundan porlardan çok geçer

2-bla hidrolizine dirençlidir

3-AmpC indüklemez

Soru 5: Sepsislerinde tedaviye erken başlamanın önemi nedir?



Sepsis'de hipotansiyon geliştikten sonra

AB tedavisinde her saat gecikme ile mortalite arasında lineer bir ilişki vardır

Bu nedenle sepsis'de 2 set kan kültürü alınıp 1 saat içinde AB başlanmalıdır

İlk 6 s'lik sürede AB tedavisinde her s gecikme %7.6 mortaliteye yol açmaktadır. İlk saat içinde uygun AB verilirse mortalite oranı %20, 2.s de %30, 6 s de %60 ve 12 s de ise %75. İkinci saat den sonra mortalite tırmanıyor

**Soru 6: CRE kan akımı enfeksiyonlarında
CRE'ler hem kolistin hem de CAZ-AVI'ye duyarlı ise hangisi tercih edilmelidir ?**

Kolistin bazlı kombinasyonlar

- Yüksek mortalite: ~%50
- Yan etki sıklığı
- Hastanede yatış süresinin uzaması
- Artan maliyet

Medeiros GS, et al. Int J Antimicrob Agents 2019
Isler B, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2022.

Kolistin + Karbapenem (meropenem (MIC \leq 8 mg/L)
Kolistin + Fosfomisin
Kolistin + Amikasin
Kolistin + Tigesiklin
Kolistin + Seftazidim

Tige
Tigesiklin + Fosfomisin
Karbapenem + Amikasin
Kolistin + Karbapenem + Amikasin
Kolistin + Tigesiklin + Amikasin

Kolistin bazlı ikili veya üçlü kombinasyonlarda mortalite farkı yok

CAZ-AVI monoterpi (Yeterli)
CAZ-AVI + Kombinasyon (Önerilmez)

Mortalite:~%25

Mortaliteyi arttıran bağımsız risk faktörleri
1-Septik şok
2-Nötropeni
3-Piyelonefrit dışı odak (VIP, kKIE,BSI)
4-KBY de doz ayarlama
Uzun perfüzyon (\geq 3 s): Olumlu

Stewart A et al. Antimicrob Agents Chemother 2018
Tumbarello M, et al. CID 2019;68: 355-64
Meini et al. Infection 2021

Tumbarello M, et al. Clin Infect Dis 2021
Paul M, et al. Clin Microb Infect 2022.

CAZ-AVI monoterapisi kolistin bazlı kombinasyonlardan üstündür

1
Dis 2021

Soru 7-Komplike karın içi enfeksiyonlarında CAZ-AVI monoterapisi yeterlidir ?

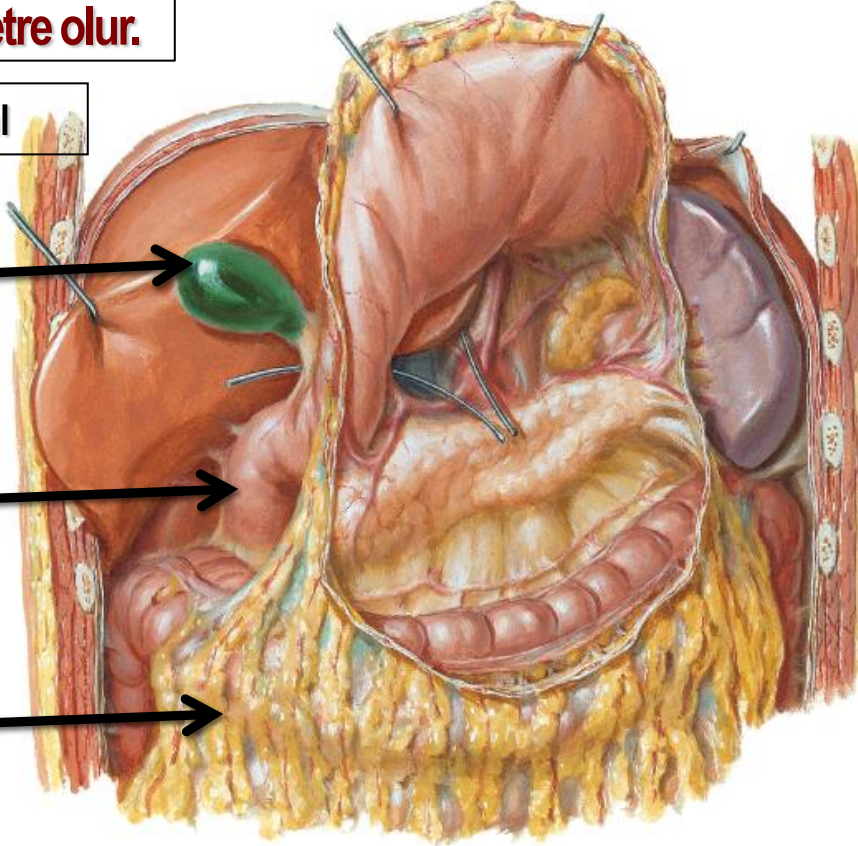
Tigesiklin, vücut dokularına çok iyi penetre olur.

Multipl doz sonrası serum düzeyi: $0.5\mu\text{g} / \text{ml}$

Safra kesesi ~40 kat
($40\mu\text{g} / \text{ml}$)

Safra sıvısı ~ 1600 kat
($800\mu\text{g} / \text{ml}$)

Kolon ~2 kat
($2\mu\text{g} / \text{ml}$)



CAZ-AVI; Anaeroblara etkisiz olduğu için kKİE'lerinde;
CAZ-AVI + Metranidazol veya Tigesiklin ile kombine verilir

Sartelli M, et al. World J Emerg Surg 2017

Rodvold KA, et al. J Antimicrob Chemother 2006.

Soru 8: P.aeruginosa'da BL-AB'lere direnci mekanizmaları?

Çoğunlukla çokludur

- En sık porin kaybı ve/veya efluks pompasıyla
- 2.sırada bla'lar: **AmpC (sık)** >ESBL (az) >Karbapenemaz (MBL >Serin karbapenemaz)

- P.aeruginosa ve A. baumannii ertapenem'e intrensek dirençlidir

Sanfort 2022

**Nozokomiyal kan kültüründe P.aeruginosa izole edildi
AB duyarlılık testinin yorumlanması ve uygun AB seçimi ?**

<input type="checkbox"/>	Pseudomonas...	Onay	Grup Test
<input type="checkbox"/>	Kolistin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Gentamisin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Seftazidim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Piperasilin...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Siprofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Levofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Sefepim	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/>	İmipenem	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Amikasin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Meropenem	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Tobramisin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Ceftazidi...	Onay	Duyarlı

**CR-P.aeruginosa (porin defekti ve/veya efluks pompası ile)
AmpC enzimi de üretmektedir**

- 1-İlk seçenek tedavi CAZ-AVI**
- 2-Sefepim**
- 3-Kolistin + Amikasin**

Soru 9: CR-GNB kan akımı enfeksiyonlarında tedavi süresi ?

1-Kaynak kontrolü (enfeksiyon yerinde bakteri yükü) yapılmış olan
2-Komplike olmamış bakteriyemi'de

7 gün vs 14 gün:

Mikrobiyolojik eradikasyon / Klinik KÜR / Nüks / Mortalite farkı yok

Soru 10:CAZ-AVI tedavisi altında AVI'a direnç gelişmesi sık karşılaşılan bir sorun mu ?

1-Hayır; KPC (+) K.pneumoniae'lerde CAZ-AVI R oranı <%5

3-CAZ-AVI direnci;

Yetersiz kaynak kontrolü nedeniyle uzun süre CAZ-AVI kullanalarda (>14 gün)

Direnç mekanizması:

**KPC/ OXA-48 karbapenemazların inhibitörüne yani AVI'a direnç geliştirmesidir.
İnhibitörün karbapenemaza bağlanma yerindeki aa değişmesi**

CAZ-AVI direnci ilk kez 2015 de saptandı

Bella SD, et al. J Glob Antimicrob Resist 2021

**Soru 11: Seftazidim-Avibaktam (2/0.5 gm): FK/FD özellikleri
CAZ ile AVI nin FK özellikleri birbirine çok benzer**

FK özellik	CAZ	AVI
Optimum FK/FD indeksi (Emax)	Bakterisidal etki için E max değeri (fT>MIC %50); Serum serbest düzeyi verilme aralığının yarısından fazla MIC'in x4 üstünde seyretmelidir	
Tepe serum düzeyi (Cmax) AUC ₀₋₈ (mg*h/L)	90 / 15 mcg/mL (SD ve SS) 290 / 40 (SD ve SS)	
Proteine bağlanma, %	CAZ 5-23 (her ikisinin de plazma proteinine bağlanma oranları düşüktür)	5-8
Yarılanma ömrü (T1/2,s)	~ 3 (her ikisinin de yarılanma ömrü kısadır)	~3
BOS / Serum oranı (geçışı)	İntakt kan-beyin barier geçışı: Kötü (Meningit de: %30)	Çalışılmadı
Kemik / Serum oranı (geçışı)	Seftazidim: %30-50	
ELF / Serum oranı (geçışı)	%30 (Sınırlı) (yeterli)	%30
Volüm dağılımı (Vd) (L)	22 (Vss) (völüm dağılımları benzer)	18 (Vss)
Atılım (metabolize olmadan)	~%90 (her ikisi de renal yolla matabolize edilmeden tam atılır)	%97
Renal klirens (L/h)	~12 L/h (SD ve SS) / AVI 158 mL/dk	
KBY (Orta-ciddi KBY'de)	Doz ayarlaması yapılır (CAZ AUC si x7, AVI AUC si x4 artar)	
CAZ-AVI	Her ikisi de lineer FK özellik gösterir	

CAZ-AVI (Zavicefta): Doz ve uygulama

≥18 Y: CAZ/AVI 2/0.5 gm 100 ml'de (tüm sıvılarla geçimli) 2 s'de IV infusion q8h

	Doz	Aralık
KBY	eGFR ≤50ml/dk ise doz ayarlanır (her ikisi de %100 böbrekle atılır)	
50-31	1000mg/250mg (1.25 gm)	8 hours
30-16	750mg/187.5mg (0.94 gm)	12 hours
15-6	750mg/187.5mg (0.94 gm)	24 hours
<6	750mg/187.5mg (0.94 gm)	48 hours
Hemodiyaliz	0.94 gm	q48h(diyaliz günü diyaliz sonrası)
CVVH	1.25 gm	q8h
Yaşlılar (≥65 Y)	eGFR >50ml/dk ise doz ayarlaması yapılmaz	
Padiatrik grupta	3 ay-18 Y arası kilo başına doz ayarlaması yapılarak verilir (ülkemizde geri ödemesi yok)	
Dekompanse siroz	Doz ayarlaması yapılmaz	
Gebelik	Mutlak endikasyonu olmadıkça kullanılmamalıdır; faydası > olası riski	
Süt veren anneler	Endikasyonunda kullanılmalıdır	
Obezler	Doz ayarlanmaz	
CAZ-AVI: 10 mL steril enjeksiyonluk su ile sulandırınca toplam çözelti 12 mL olur 6 mL'si 1.25 gm, 4.5 mL ise 0.94 gm'a karşılık gelmektedir CAZ-AVI: 250 cc ile sulandırdıktan sonra buz dolabında rafında (2-8 C) 12 saat bekletilebilir 50-100-200-250 cc sulandırmalarda oda ısısında 4 s bekletilebilir		

CAZ-AVI için EUCAST Klinik Sınır Değeri nedir? (1-1-2022)

GNB	MİK (mg/L) sınır değeri		Zon apı Sınır değeri (mm) Disk ieriğ: 10/4 mcg	
	S	R	S	R
Enterobacterales	≤8	>8	≥13	<13
P. aeruginosa	≤8	>8	≥17	<17
A.baumannii	-	-	-	-

CAZ-AVI: Antibakteriyal Etki Spektrumu

I-Aerobik GNB'ler	II-Gram pozitif koklar	III-Anaeroblar ve P.aeruginosa dışı non-enterik GNB'lere etkisiz
1-Enterobacterales 2-P.aeruginosa	Pnömonok ve Peptostreptokok dışı GPK'lara etkisizdir 1-S pneumoniae (PR dahil etkili) 2-Peptostreptococcus (etkili) 3-Diğer koklara etkisiz diyebiliriz Stafilokoklar (çok az etkili) Streptokoklar (biraz etkili) Enterokoklar (etkisiz)	1-Anaeroblar (etkisiz) a-Fusubacterium spp. (in vitro etkili) b-Propionibacterium spp. (in vitro etkili) c-Bacteroides spp. (öngörülemez) d-Clostridoides spp. (dirençli) 2-P.aeruginosa dışı non-enterik GNB'ler (etkisiz) 1-A. baumannii (intrensek dirençli) 2-S. maltophilia (intrensek dirençli)

Anaeroblara etkisiz olduğu için kKİE'lerinde;
CAZ-AVI + Metranidazol veya Tigesiklin ile kombine verilir

Sartelli M, et al. World J Emerg Surg 2017

SUT (Nisan 2021): YBÜ hastalarında Zavicefta geri ödeme koşulları

Geri ödeme için YBÜ'de endike olduğu hastalıklar

- 1-Komplike karın içi enfeksiyon**
- 2-Komplike idrar yolu enfeksiyonu (PN dahil)**
- 3-VİP ve HEP**

- Bu geri ödeme koşullarının mantığını;**
- OXA-48 (+) K.pneumoniae ya dayalı olarak açıklamaya çalışalım**
- OXA-48 (+) K.pneumoniae'da ESBL yapma oranı >%50, aminoglikozide modifiye edici enzim de yapar**

- Karbapenem, aminoglikozid ve 3.SP'e dirençli olacak**
- Seftazidim-avibaktam'a in-vitro duyarlı olacak**
- Enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerince düzenlenen sağlık raporu**
- İkinci ve/veya üçüncü basamak yoğun bakım tedavilerinde**
- Kullanılması halinde Kurumca bedelleri karşılanır**

Penicillins Ceph 1st Ceph 2nd Cefoxitin Ceph 3rd Ceph 4th β -lactamase inhibitors Aztreonam Carbapenems

Class D Carbapenemases (OXA*)

OXA-48 benzeri alt aile



İlginiz için teşekkürler