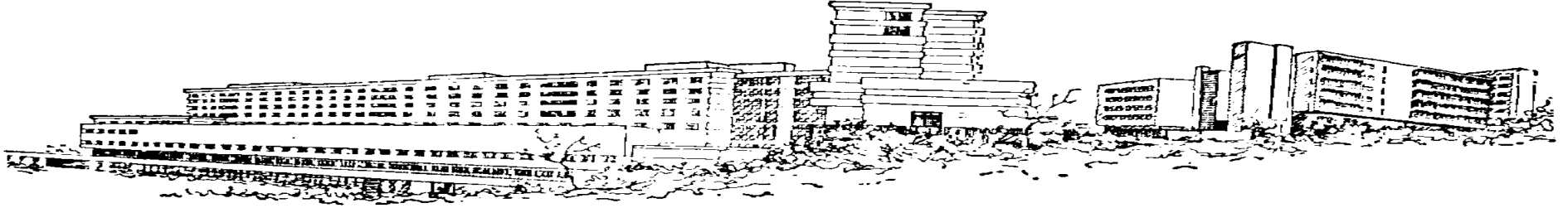


Dirençli Gram Negatif Bakteriyel Enfeksiyonların Yönetimi: Klebsiella



Dr. Gökhan Metan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

EKMUD 2023

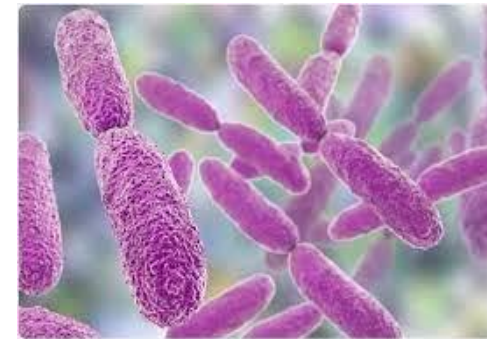
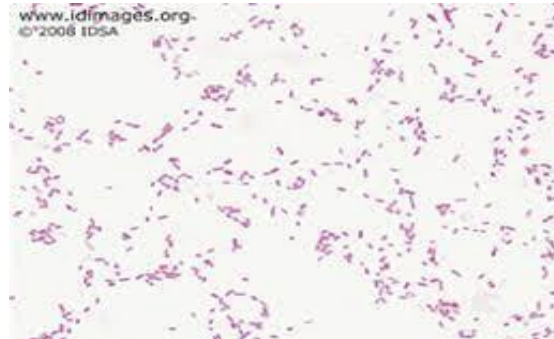
“Çıkar çatışması”*

- Kongre katılımları için destek:
 - Pfizer, Gilead
- Uydu sempozyum konuşmaları için “Honorarium”:
 - Pfizer, 3M, Gilead, MSD
- Danışmanlık:
 - Pfizer, Gilead, Birleşmiş Milletler Türkiye Ofisi
- Bilimsel araştırmalar için destek:
 - Abdi İbrahim İlaçları, Neutec

*2020-2023

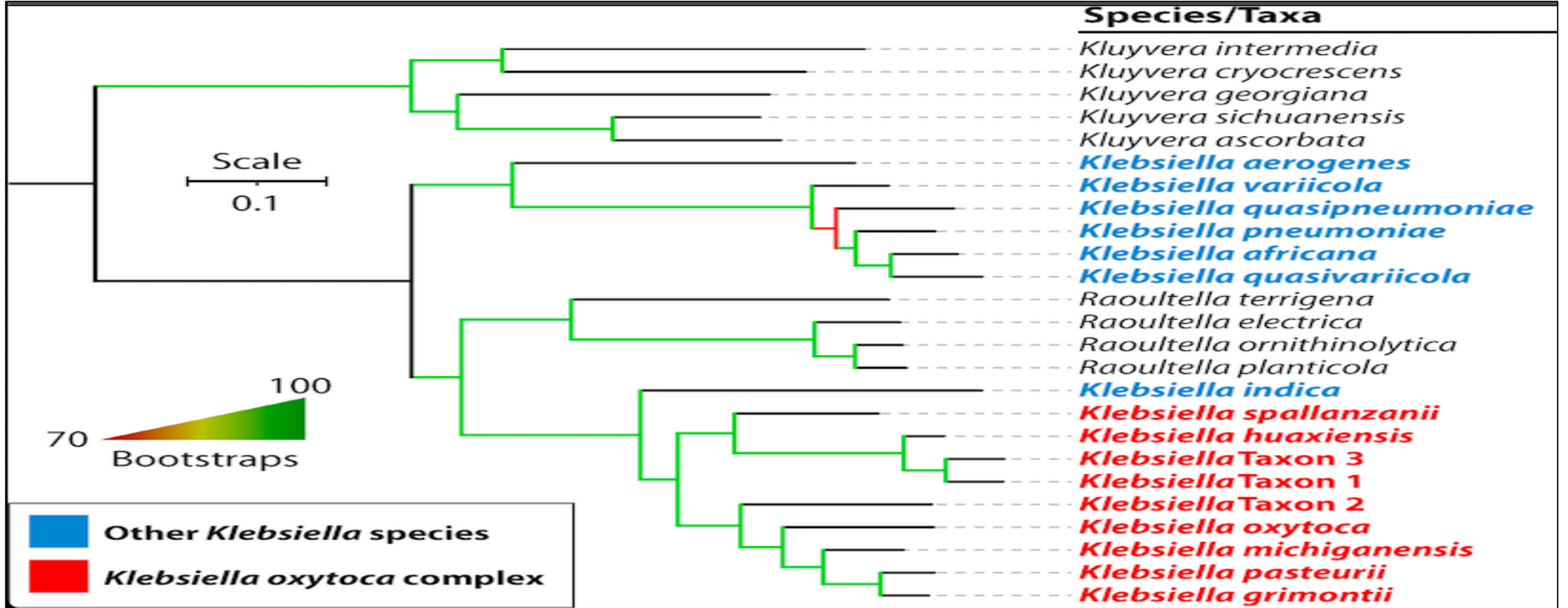
Sunum planı

- Epidemiyoloji ve antibiyotik direncine kısa bir bakış
- Dirençli enfeksiyonların tedavisi:
 - Üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç
 - Kime empirik karbapenem
 - Beta/laktam-beta/laktamaz inhibitör kombinasyonlarının kullanımı
 - Karbapenem direnci



Klebsiella

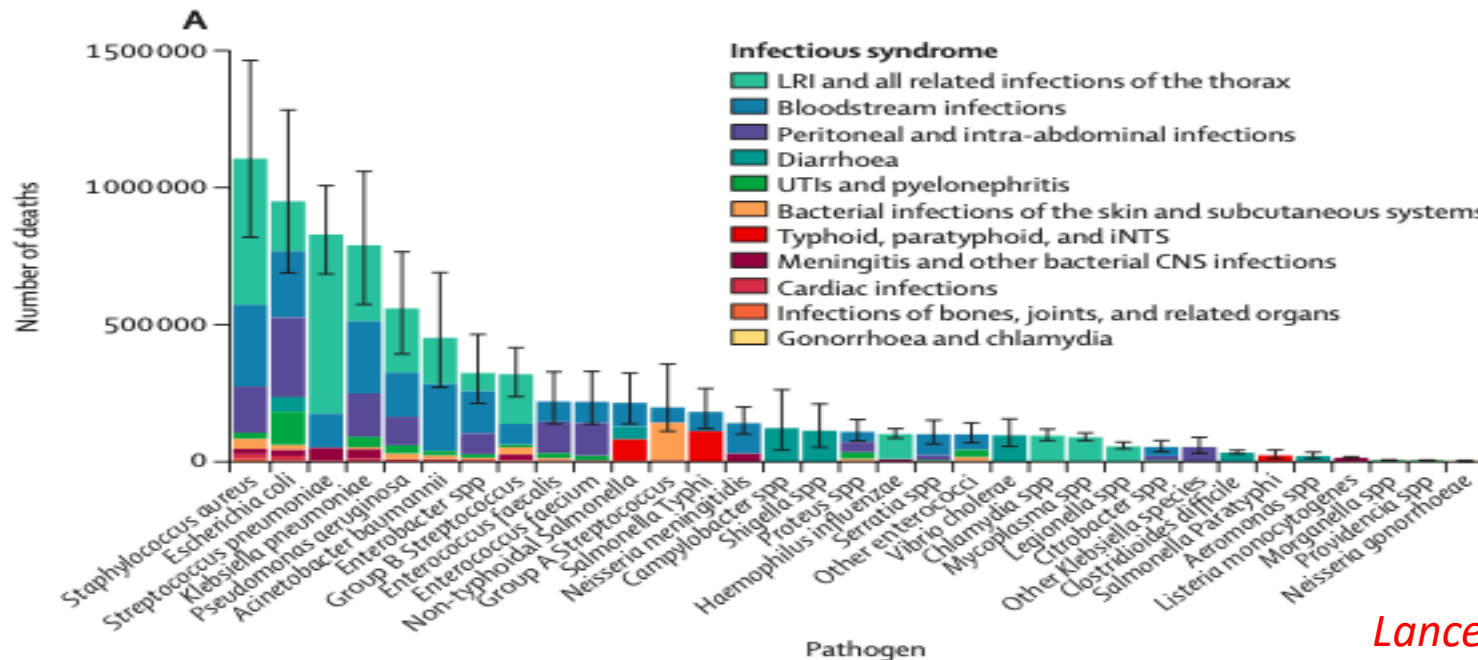
- 19.yy sonlarında Trevisan tarafından soyutlanmış ve Alman mikrobiyolog Edwin Klebs'i onurlandırmak için bu isim verilmiş



Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019

GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators

- Enfeksiyon Hastalıkları kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık ölüm nedeni
- Enfeksiyon hastalıkları nedeni ile olan 13,7 milyon ölümün 7,7 milyonundan 33 bakteri sorumlu



Antibiyotik direncinden bağımsız olarak

1. *S. aureus*
2. *E. coli*
3. *S. pneumoniae*
4. *K. pneumoniae*
5. *P. aeruginosa*

Lancet, Kasım 2022.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02185-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02185-7)



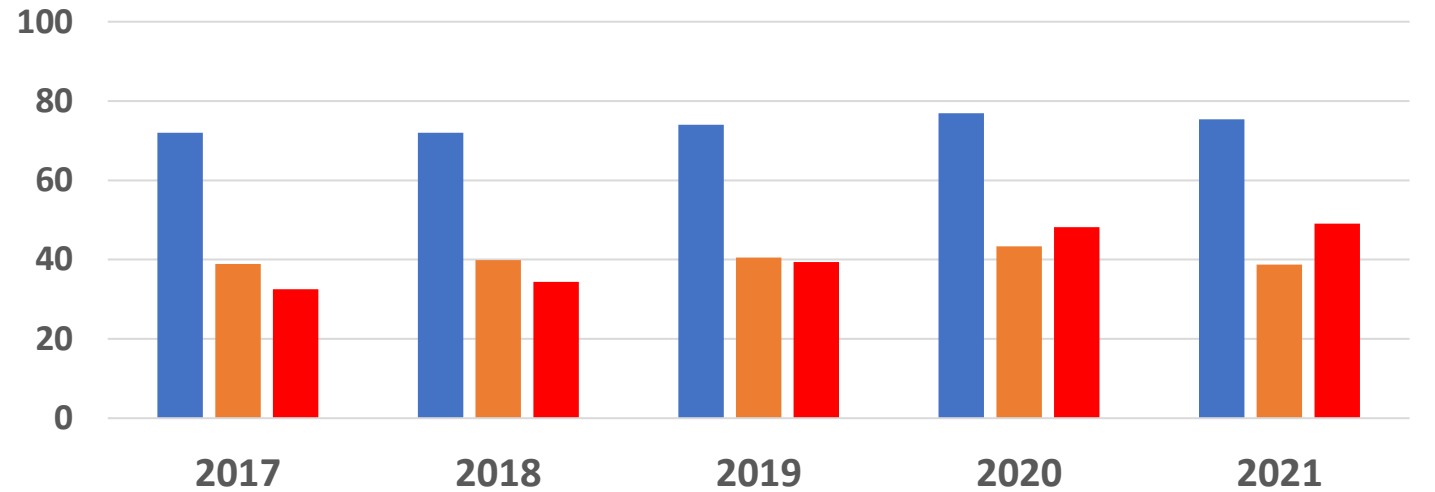
Antimicrobial resistance
surveillance in Europe

2023

2021 data

- Ülke çapında 66-70 adet laboratuvar veri sağlamış
- Yıllık 4000 civarında köken için veri bildirilmiş
- Kökenlerin %34-58'ü YBÜ'de yatan hastalardan

Klebsiella pneumoniae antibiyotik direnç oranları (%)



■ 3. kuşak sefalosporinlere direnç

■ 3. kuşak sefalosporin, florokinolon ve aminoglikozid direnci

■ Karbapenem direnci

Üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençte tedavi

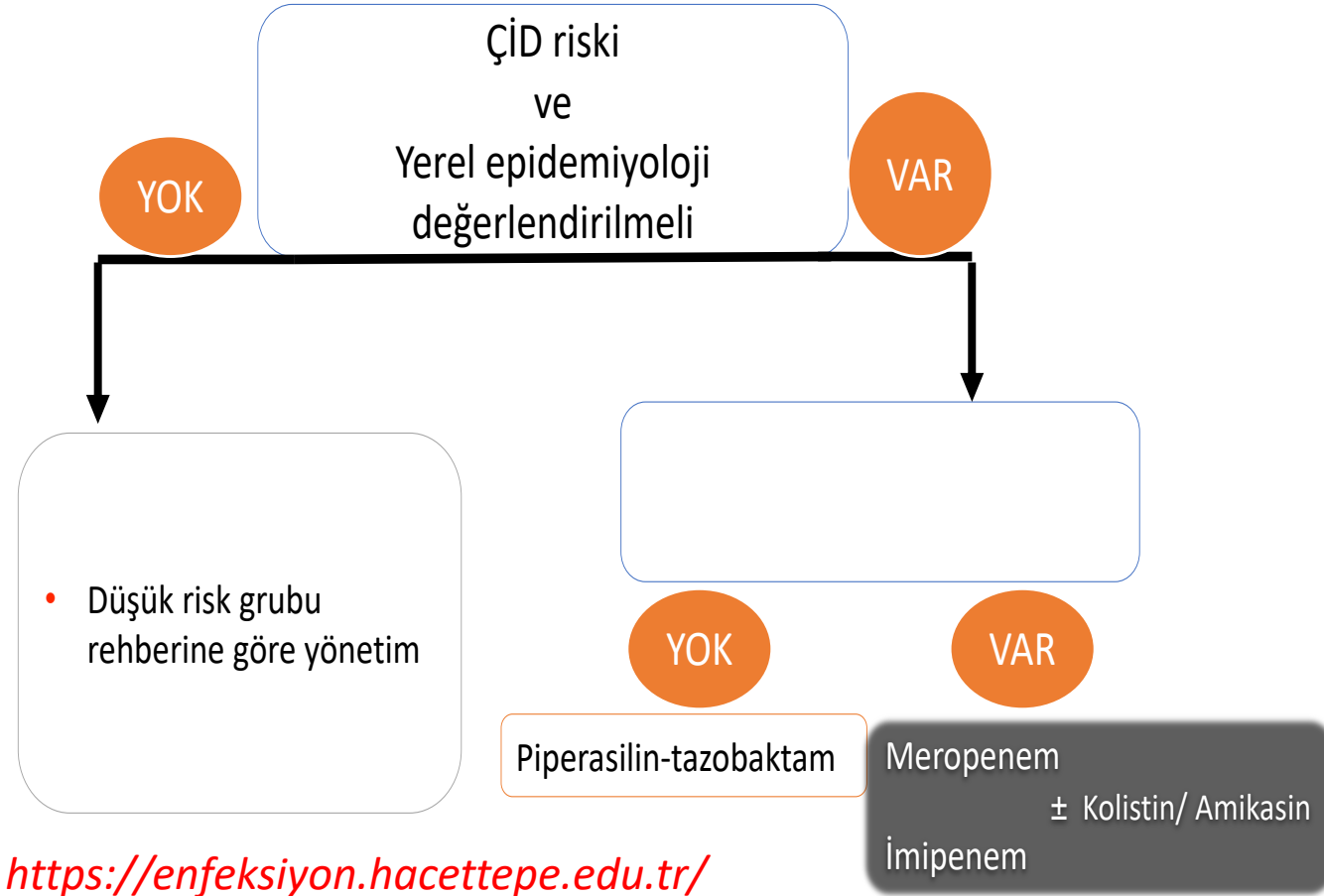
Klinik durum	Önerilen antibiyotik (ler)	
Bakteriyemi veya ağır enfeksiyon	Meropenem	MERINO çalışması en önemli kanıt <ul style="list-style-type: none">Seftriakson veya sefotaksime dirençli 379 <i>E. coli</i> ve <i>Klebsiella</i> türleri (n=25) ile bakteriyemide mortalite piperasilin-tazobaktam (TZP) grubunda daha yüksek (%12.3 vs %3.7)
Septik şok olmayan bakteriyemi	Ertapenem	Ağır hastada kan düzeyi yetersiz kalabilir
Klinik stabilizasyon sonrası de-eskalasyon	MİK değerlerine göre beta-laktam/beta-laktamaz inh, kinolon, trimethoprim-sulfametaksazol (SXT)	Artan antibiyotik direnci karşısında iyi klinik uygulama
Klinik durumu stabil, mortalite riski düşük hastalarda	Amoksisilin-klavulanik asit, TZP, florokinolonlar, idrar yolu enfeksiyonlarında SXT	Bazı gözlemsel çalışmalarda TZP ile meropenem benzer etkinlikte
Komplike idrar yolu enfeksiyonu	MİK< 8mg/L olan kökenlerde TZP güvenli tedavi	MERINO çalışmasının Posthoc analizinde TZP MİK>16 mg/L mortalite ile ilişkili (mortalite TZP %9 vs MER %5)
Sistit	Aminoglikozidler veya fosfomisin (iv) Nitrofurantion (po)	Aminoglikozidlerde nefrotoksisite ve fosfomisin için hipernateremiye dikkat <i>K. pneumoniae</i> için rutinde fosfomisin duyarlılığı (?)

Kime empirik karbapenem?

Çok ilaca dirençi (ÇİD) bakteri enfeksiyonu için risk faktörleri

- Son 1 ayda hastanede ≥ 3 gün yatış
- Son 3 ayda ≥ 3 gün geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi öyküsü
- Son 3 ayda ÇİD bakteriyle kolonize
- İmmünosupresyon (Son 1 ayda immünosupresif tedavi / nötropenik / post-allo-HSCT > 1 yıl / tedavi almamış hematolojik malignite, ...)
- Renal replasman tedavisi alıyor
- Bakımevinde kalıyor
- Son 1 ayda ÇİD bakteriyle kolonize hasta ile aynı odayı ≥ 1 hafta paylaşmış

Sepsiste empirik antibiyotik seçimi



<https://enfeksiyon.hacettepe.edu.tr/>

Algoritma GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakteriyemisinde empirik tedavi seçiminde başarılı mı?

- Retrospektif dosya incelemesi
- Hastaların 31'inde hematolojik malignite, 51'inde ise solid tümör mevcut

	Protokol öncesi (n=58) (%)	Protokol sonrası (n=95) (%)	P
Yaş (ortanca, ÇAA) yıl	54 (27)	64 (19)	0.045
Charlson comorbidite indeksi (medyan, ÇAA)	4 (4)	5(4)	0.038
Uygun empirik tedavi*	26 (44.8)	61 (64.2)	0.019
Empirik karbapenem	20 (34.5)	54 (56.8)	0.007
Empirik piperasilin/tazobaktam	23 (39.7)	26 (27.4)	0.114
Piperasilin/tazobactam duyarlılık oranı	44 (82.6)	44 (46.2)	0.016

*MERINO sonuçları referans alınarak
ÇAA; Çeyrekler arası aralık

Özden A, Dalgıç B ve ark Hakem değerlendirmesinde



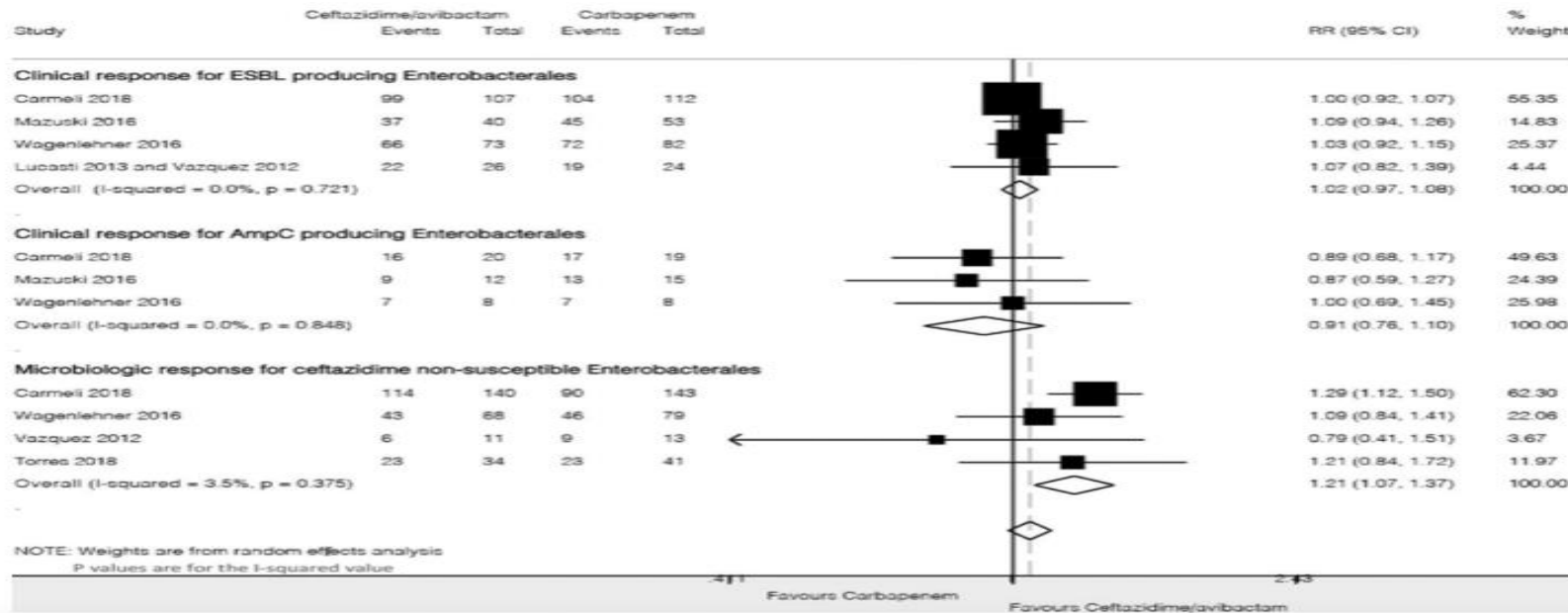
Meropenem düzeyi izlemi tecrübesi

- HÜTF Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri'nde Nisan-Aralık 2022 arasında 42 hastadan 52 meropenem düzeyi
- Hedef terapötik aralık 2.5-44.5 mg/L
- Meropenem düzeyleri;
 - Terapötik: %73.1
 - Subterapötik %21.2
 - Supraterapötik %5.8

	Kreatinin klirensi >60 mL/dk (n=33)	Kreatinin klirensi <60 mL/dk (n=19)	<i>p</i>
Meropenem düzeyi mg/L (ortanca, min-maksimum)	5.7 (0.3-75)	17.6 (2.5-117)	0.005
	Uzamış infüzyon (n=32)	Standart infüzyon (n=20)	
Meropenem düzeyi mg/L (ortanca, min-maksimum)	12.5 (0.3-117)	7.9 (0.6-75)	0.1

Seftazidim-avibactam (CAZ-AVI)

- GSBL veya AmpC üreten *Enterobacterales* enfeksiyonlarında CAZ-AVI ile meropenemin karşılaştırıldığı 5 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi
- Komplike üriner sistem enfeksiyonu veya intraabdominal enfeksiyon



GSBL-E'de CAZ-AVI
meropenem ile benzer

AmpC-E'de sonuçlar
belirsiz

Karbapeneme dirençli
Enterobacterales için
saklanmalı

Seftolozan-tazobaktam

- Komplike üriner sistem enfeksiyonu ve intraabdominal enfeksiyon randomize kontrollü çalışmalarının havuz analizi
- Toplam 2076 hastadan 150'sinde GSBL-E enfeksiyonu
- Klinik kür GSBL-*E. coli* %98, GSBL- *K. pneumoniae* %94

Popejoy MW, et al. J Antimicrob Chemother 2017; 72:268 – 272.

- İtalya'da 12 merkezde 3 yıl süresince gözlemsel çalışma (CEFTABUSE II)
- Seftolozan-tazobactam kullanılan 153 hastadan 128 (%83.7) klinik kür
- GSBL- *K. pneumoniae* ile enfekte 45 hastadan 38 (%83.4)'inde klinik kür

Bassetti M, et al. Open Forum Infect Dis 2020; 7:ofaa139 – 149.

ASPECT-NP GSBL veya AmpC *Enterobacterales* Alt analizi

- Seftolozan-tazobaktam 30, meropenem 31 hasta
 - *Klebsiella pneumoniae* %50.0, *Escherichia coli* %22.7 ve *Proteus mirabilis* %7.6
- En yaygın GSBL'ler CTX-M-15 (%75.8), diğer CTX-M (%19.7) ve SHV (%4.5) ; izolatların %10,6'sı kromozomal AmpC

	Seftolozan-tazobaktam	Meropenem	Fark (%95 Güven aralığı)
28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite	%6.7 (2/30)	%32.3 (10/31)	%25.6 (5.54-43.84)
Tedavi bitiminden 7-14 gün sonra yapılan kür testinde klinik kür	%73.3 (22/30)	%61.3 (19/31)	(%12.0 (-11.21 – 33.51))
Kür testinde mikrobiyolojik yanıt	%64.5 (20/31)	%74.3 (26/35)	(-%9.8 (-30.80 -12.00))

Karbapeneme dirençli *Klebsiella* tedavisi

Etken bakteri	Önerilen tedavi	Ek öneri
Karbapeneme dirençli <i>K. pneumoniae</i>	Seftazidim-avibaktam (CAZ-AVI) Kolistin/polimiksin B ve duyarlı olduğu bir ilaç	CAZ-AVI monoterapi
Karbapeneme ve kolistine dirençli	Seftazidim-avibaktam	
Karbapeneme, seftazidim-avibaktama (Metallo-beta-laktamaz) ve kolistine dirençli	Seftazidim-avibaktam + aztroneam Sefiderokol	Meropenem + ertapenem (doz 2 g/gün) + Kolistin/Polimiksin B Amikasin/Gentamisin (farklı in vitro kombinasyonların sinerjileri sonuçlarına göre karar verilebilir)

Rodríguez-Baño J, et al. *Clin Microbiol Rev.* 2018;14;31(2):e00079-17.

Paul M, et al. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521-547

In vitro sinerji testleri tedavinin başarısına katkıda bulunabilir mi?

- Tedavi seçeneğinin sınırlı olduğu enfeksiyonlarda Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerinin belirlenmesi kritik
- *Enterobacterales*'te *Acinetobacter baumannii*'ye göre *in vitro* sinerji ve klinik yanıt daha uyumlu
 - Zaman-öldürme eğrisine göre sinerjik etki saptanmayan KRKP (OXA-48 ve CTX-M 15 pozitif) kökeni ile deneysel enfeksiyon modeline tigesiklin, kolistin monoterapisi veya kombinasyon arasında tedavi başarısında fark yok

Demiraslan H, et al. J Chemother 2014; 26 (5): 276-281
- Özellikle polimiksinler için “stip gradient” testleri (Etest, ...) duyarlılık ve sinerji belirlenmesi için uygun değil

Zeng M, et al. J Microbiol Immunol Infect. 2023;18:S1684-1182(23)00036-1.

Fosfomisin

- Karadeniz Teknik Üniversitesi, Uludağ Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi'nde kan kültürlerinden soyutlanan 220 *K. pneumoniae*
- Fosfomisin duyarlılığı:
 - Karbapeneme duyarlı *K. pneumoniae*: %90.7 (69/76)
 - Karbapeneme dirençli *K. pneumoniae*: %69.4 (100/144)
- İdrar yolu enfeksiyonu dışında monoterapi olarak kullanılmamalı
- Zaman-öldürme eğrisi kullanılarak yapılan çalışmalarda KRKP üzerinde polimiksinler ile sinerjik etki sağlayabildiği gösterilmiş

Scudeller L, et al Int J Antimicrob Agents. 2021;57(5):106344.

Zarakolu P, et al. J Chemother. 2022 34(4):235-240.

Paul M, et al. Clin Microbiol Infect. 2022;28(4):521-547.

Tigesiklin

- Son Avrupa rehberinde GSBL-E tedavisinde önerilmiyor
- Pnömoni dışındaki enfeksiyonlarda özellikle intrabdominal ve safra yolları kaynaklı etkinliğini gösteren çok sayıda gözlemsel çalışma mevcut
- GSBL-E'de stabil hastada iyi bir de-eskalasyon seçeneđi
- KRKP bakteriyemisi veya pnömonisinde MİK değeri < 1 ise yüksek doz kombinasyon tedavisine eklenebilir

*Burillo A& Bouza E. Curr Opin Infect Dis. 2022;35(6):575-582.
Paul M, et al. Clin Microbiol Infect. 2022;28(4):521-547*

Son sözler;

- Tedavi seçilirken hastalığın ağırlığı, enfeksiyon bölgesi, MİK değerleri göz önüne alınmalı
- Antibiyotik düzeyi ölçümü ve buna uygun dozlama üzerinde çalışılması gereken bir alan
- Kaynak kontrolü
- Tedavi süresine kaynak kontrolü sağlanıncaya kadar tedavinin kaynağının tedaviden kaçınılmalı
- Klinik olarak stabilizasyon



A dirt path lined with flowering trees under a cloudy sky. The path is made of brown earth and leads into the distance. On either side of the path are rows of trees with green leaves and white flowers. The sky is blue with white and grey clouds. In the background, there are mountains. Two power lines run across the top of the image.

TEŞEKKÜR EDERİM