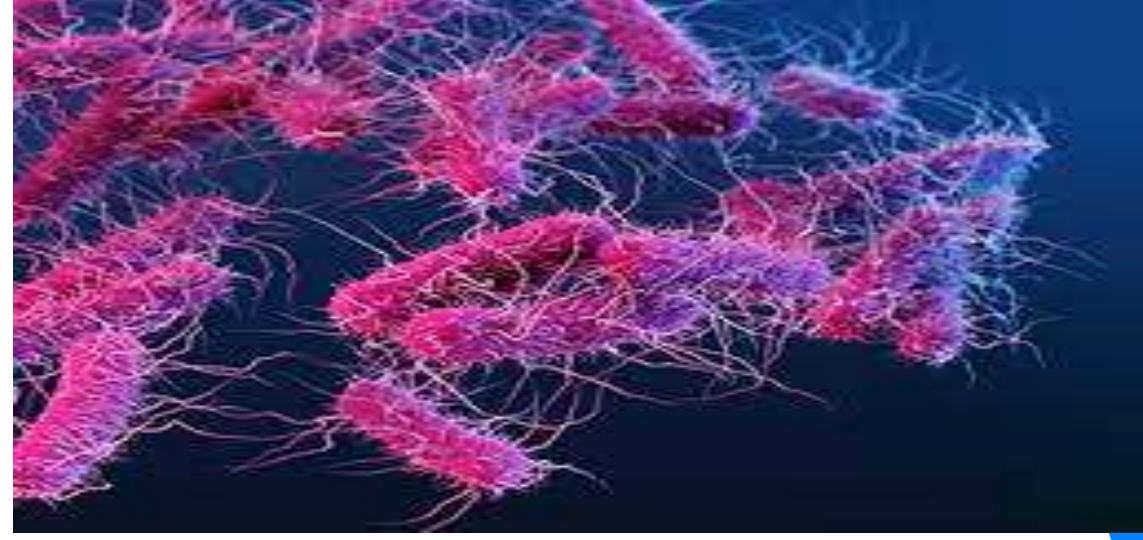


ESBL üreten enterobakteriler

Uzm. Dr. Gonca FİDAN

Giriş



- Antimikrobiyal dirençli bakteriyel patojenlere bağlı
- Dünyada 1.3 milyon ölüm (2019)
- U.S.'de yıllık 2.8 milyon enfeksiyon ve 35 bin ölüm (2012-2017)
- Bu yıllar arasında U.S.'de ESBL-E %53 artmış



OLGU



Öykü

- ✓ 70 yaşında K hasta
- ✓ Pankreas CA
- ✓ 2 ay önce Whipple ameliyatı
- ✓ 2 hafta önce bulantı, kusma, ateş şikayetleri
- ✓ KC absesi (imipenem) ve KC met.
- ✓ Taburculuk sonrası bulantı, kusma şikayetleri devam etmiş
- ✓ 3 gündür gaz gaita deşarjı yok
- ✓ Cerrahi takip amacıyla G.cerrahi kliniğine yatırışı yapılmış

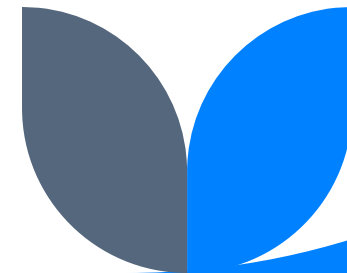
Özgeçmiş ve soygeçmiş

Özgeçmiş:

- Hipotiroidi ve HT hastası
- Geçirilmiş ameliyat: kolesistektomi
- Kullandığı ilaçlar:beloc ,panto, granitron, folbiol, levotiron

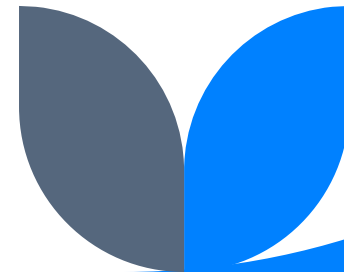
Soygeçmiş:

- ❖ Baba:KKY, lenfoma
- ❖ Anne:siroz
- ❖ Kuzen:pankreas ca



Fizik Muayene

- GD iyi, oryante, koopere
- TA:110/80 Nb:70 ateş:36.8
- Batın serbest, rebound yok, defans yok
- McBurney neg, Murphy neg.
- Günde 6 defa kusması mevcut (KT almıyor)
- Hareket kısıtlılığı yok, nörolojik ve motor muayene doğal



Radyoloji

➤ Abdomen BT:

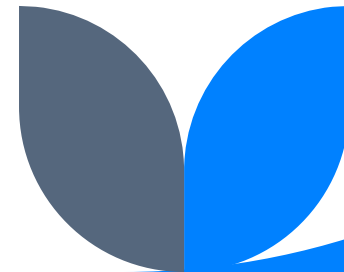
- ❑ KC'de 24*18 mm ve 18*17 mm boyutlu hipodens düzensiz sınırlı lezyonlar
- ❑ KC sol lob mide arasında 60*30 mm lokule mayi
- ❑ Pankreas baş korpus seviyesinde 2.5 cm hipodens alan
- ❑ Batın anterior duvarda 38*17 mm koleksiyon



- İleus öntanısı ile oral kapalı, TPN ile beslenme
- Yatışının 6. gününde Enf.Hst. Konsultasyonu
- Ateş:38.3 TA:110/70 Nb:74

Laboratuar parametreleri	Yatışının 6.günü değerler	Referans aralığı
AST	67 U/L	(0-32)
ALT	63 U/L	(0-32)
T.Bil.	2,11 mg/dl	(0-1,2)
LDH	319 U/L	(135-214)
GGT	132 U/L	(6-42)
CRP	46 mg/L	(0-5)
BK	10300 hc/uL (%89.3 nötrofil)	(4370-9680)

- KC apsesi? Kan, idrar kültürü planlandı
- Ampirik piperasilin-tazobaktam 3*4,5 gr IV/g tedavi



- İnop. pankreas CA olan hasta gastrojejunostomi
- Piperasilin-tazobaktam tedavisinin 8.gününde
- Ateş üşüme titreme Enf. Hst. kons.

Laboratuar parametreleri	Yatışının 14.günü değerler	Referans aralığı
AST	154 U/L ↑	(0-32)
ALT	157 U/L ↑	(0-32)
T.Bil.	3,29 mg/dl ↑	(0-1,2)
LDH	275 U/L ↓	(135-214)
GGT	202 U/L ↑	(6-42)
CRP	135 mg/L ↑	(0-5)
BK	11000 hc/uL (%85 nötrofil) ↑	(4370-9680)

- Opaklı toraks BT'de bilateral pleural efüzyon, komşu AC parankiminde atelektazi-konsolidasyon alanları

Numune Türü

İdrar

Tetkik Adı

Sonuç

Durum

Birim

Referans Aralığı
/Karar Sınırı

Önceki Sonuçlar

NUMUNE BİLGİLERİ :

BOYASIZ MİKROSKOBİK
İNCELEME :BOYALI MİKROSKOBİK
İNCELEME :

MİKROORGANİZMA

Enterococcus faecium

Açıklama :

ANTİBİYOGRAM

Antibiyotik AdıMik (mg/L)Durum

Tigecycline

Mik Sonuç: $\leq 0,12$

Duyarlı

Vancomycin

Mik Sonuç: $\leq 0,5$

Duyarlı

Trimethoprim-Sulfamethoxazole

Mik Sonuç: ≤ 10

Orta duyarlı

Levofloxacin

Mik Sonuç: > 4

Dirençli

Linezolid

Mik Sonuç: 2

Duyarlı

Ampicillin

Mik Sonuç: > 16

Dirençli

Teicoplanin

Mik Sonuç: $\leq 0,5$

Duyarlı

Yüksek Düzeyde Gentamisin Direnci

Mik Sonuç: Pos

+

Tıbbi Laboratuvar Yorumu

BOYASIZ MİKROSKOBİK

İNCELEME :

BOYALI MİKROSKOBİK

İNCELEME :

MİKROORGANİZMA : **Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae**

Açıklama :

ANTİBİYOGRAM

Antibiyotik Adı

Mik (mq/L)

Durum

Numune Türü

İdrar

Tetkik Adı

Sonuç

Durum

Birim

Referans Aralığı
/Karar Sınırı

Önceki Sonuçlar

Trimethoprim-Sulfamethoxazole

Mik Sonuç: <=20

Duyarlı

Ertapenem

Mik Sonuç: >4

Dirençli

Nitrofurantoin

Mik Sonuç: 128

Dirençli

Gentamicin

Mik Sonuç: <=1

Duyarlı

Imipenem

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Amoxicillin-Clavulanate (İdrar)

Mik Sonuç: >16

Dirençli

Ampicillin

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Ceftriaxone (Diğer)

Mik Sonuç: >8

Dirençli

Meropenem (Diğer)

Mik Sonuç: >2

Dirençli

Cefixime

Mik Sonuç: >16

Dirençli

Cefepime

Mik Sonuç: >16

Dirençli

Ceftazidime

Mik Sonuç: >2

Dirençli

Ciprofloxacin

Mik Sonuç: >64

Dirençli

Piperacillin-Tazobactam

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Cefuroxime

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Cefuroxime-axetil

Mik Sonuç: 16

Dirençli

Amikacin

Tedavi:

- Piperasilin-tazobaktam kesilerek
- Gentamisin flk 5 mg/kg/g IV+ vankomisin 2*1 gr/g IV



Tedavi değişikliğinden 3 gün sonra..

- Ateş 38.7 Nb:86 TA:140/90
- Kontrol abdomen BT anastomoz kaçağı?

Laboratuar parametreleri	Yatışının 17.günü değerler	Referans aralığı
AST	20 U/L ↓	(0-32)
ALT	79 U/L ↓	(0-32)
T.Bil.	2,91 mg/dl ↓	(0-1,2)
LDH	235 U/L ↓	(135-214)
GGT	102 U/L ↓	(6-42)
CRP	293 mg/L ↑	(0-5)
BK	17700 hc/uL (%90 nötrofil) ↑	(4370-9680)

Açıklama

sefoksitin disk testi tercih edilmektedir. Oksasilin direncini saptamada sefoksitin kullanılmaktadır.

- GSBL(Geniş spektrumlu beta laktamaz) üreten Klebsiella ve E.Coli suşları penisilin,sefalosporin ve aztreonama karşı invitro duyarlı olmalarına rağmen bu ajanlarla yapılan tedavilere klinik olarak dirençli olabilmektedirler.

Hastanemizde kısıtlı antibiyotik bildirimi uygulanmaktadır.

- Endokardit gibi ciddi enterokok enfeksiyonlarında vankomisin bir aminoglikozid ile kombinasyonu önerilmektedir.
- Enterekoklarda Gentamisin 120mg ve Streptomycin 300mg yalnız yüksek düzey direnç taramasında kullanılmaktadır.
- EUCAST antimikrobik duyarlılık testi standartları uygulanmaktadır.
- EUCAST / CLSI Kolistin için valide yöntem olarak sıvı mikrodilüsyon önermektedir. Agar dilüsyon yöntemi ile yanlış duyarlı sonuçlar

Apse Aspirat Kültürü

Bakteri izole edildi.

(-)

Bakteri (29/03/2023) / (

Antibiyotik duyarlılık testi

Sonuc Var

(-)

Sonuç \ (19/05/2023) / Sonuc (19/05/20

NUMUNE BİLGİLERİ :

BOYASIZ MİKROSKOBİK İNCELEME :

BOYALI MİKROSKOBİK İNCELEME :

MİKROORGANİZMA : **Escherichia coli***

Açıklama :

ANTİBİYOGRAM**Antibiyotik Adı****Mik (mg/L)****Durum**

Imipenem

Mik Sonuç: <=0,25

Duyarlı

Aztreonam

Mik Sonuç: 16

Dirençli

Ertapenem

Mik Sonuç: <=0,12

Duyarlı

Trimethoprim-Sulfamethoxazole

Mik Sonuç: <=20

Duyarlı

Meropenem (Diğer)

Mik Sonuç: <=0,25

Duyarlı

Ceftriaxone (Diğer)

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Ampicillin

Mik Sonuç: >16

Dirençli

Cefepime

Mik Sonuç: >16

Dirençli

Ciprofloxacin

Mik Sonuç: >2

Dirençli

Ceftazidime

Mik Sonuç: 8

Dirençli

Ceftriaxone (Menenjit)

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Piperacillin-Tazobactam

Mik Sonuç: 8

Duyarlı

Cefuroxime

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Cefuroxime-axetil

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Amikacin

Mik Sonuç: 4

Duyarlı

Tıbbi Laboratuvar Yorum

Tedavi deęişiklięi:

- Gentamisin kesilerek
- Vankomisine ek olarak meropenem flk 3*1 gr IV eklendi
- Kan, idrar kültürleri tekrarlandı
- Kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı

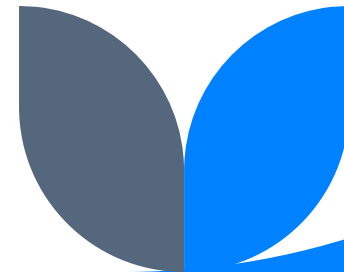
Meropenem 5. günü +vankomisin 8.günü

➤ Ateş :36.7, vitaller stabil

Laboratuar parametreleri	Yatışının 25.günü değerler	Referans aralığı
AST	17 U/L ↓	(0-32)
ALT	11 U/L ↓	(0-32)
T.Bil.	0,68 mg/dl ↓	(0-1,2)
LDH	170 U/L ↓	(135-214)
GGT	74 U/L ↓	(6-42)
CRP	73 mg/L ↓	(0-5)
BK	8600 hc/uL (%75 nötrofil) ↓	(4370-9680)

- İdrar kültürde BİE, vankomisin tedavisi kesildi
- Abdomen BT'de anastomoz kaçağı tespit edilmedi

- Drenden safralı gelen mayı
- Safra kaçağı olduğu düşünölen hastaya PTK ve internal-external bilier drenaj katateri yerleştirildi
- Sonrasında pelviste septalı yoğun içerikli koleksiyon için perkütan apse drenajı ve external drenaj kateteri takıldı
- PTK sonrası tekrar ateş yükselmesi (38.8 °C)
- TA:90/60 Nb:82

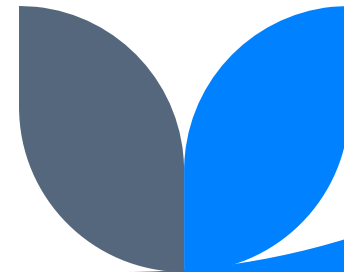


Meropenem 10. günü

Laboratuvar parametreleri	Yatışının 30.günü değerler	Referans aralığı
AST	18 U/L	(0-32)
ALT	11 U/L	(0-32)
T.Bil.	0,69 mg/dl	(0-1,2)
LDH	208 U/L ↑	(135-214)
GGT	324 U/L ↑	(6-42)
CRP	145 mg/L ↑	(0-5)
BK	13900 hc/uL (%75 nötrofil) ↑	(4370-9680)



- Enf. Hst. konsultasyonu istenen hastadan
- Tüm kültürler tekrarlandı
- Meropenem tedavisine colistin flk 1*300 mg yükleme,
2*150 mg IV ampirik eklendi



Numune Türü

İdrar

Tetkik Adı

Sonuç

Durum

Birim

Referans Aralığı
/Karar Sınırı

Önceki Sonuçlar

NUMUNE BİLGİLERİ :

BOYASIZ MİKROSKOBİK
İNCELEME :BOYALI MİKROSKOBİK
İNCELEME :

MİKROORGANİZMA :

Escherichia coli*

Açıklama :

ANTİBİYOGRAM

Antibiyotik Adı**Mik (mg/L)****Durum**

Nitrofurantoin

Mik Sonuç: <=16

Duyarlı

Ertapenem

Mik Sonuç: <=0,12

Duyarlı

Amoxicillin-Clavulanate (İdrar)

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Trimethoprim-Sulfamethoxazole

Mik Sonuç: <=20

Duyarlı

Imipenem

Duyarlı

Gentamicin

Mik Sonuç: <=1

Duyarlı

Ampicillin

Mik Sonuç: >16

Dirençli

Ceftriaxone (Diğer)

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Meropenem (Diğer)

Mik Sonuç: <=0,25

Duyarlı

Cefepime

Mik Sonuç: >16

Dirençli

Ceftazidime

Mik Sonuç: 8

Dirençli

Ceftriaxone (Menenjit)

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Ciprofloxacin

Mik Sonuç: >2

Dirençli

Cefixime

Mik Sonuç: >2

Dirençli

Cefoxitin

Mik Sonuç: 8

Duyarlı

Cefuroxime-axetil

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Cefuroxime

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Piperacillin-Tazobactam

Mik Sonuç: 8

Duyarlı

Amikacin

Mik Sonuç: 4

Duyarlı

MİKROORGANİZMA	Escherichia coli*
Açıklama :	
ANTİBİYOGRAM	Antibiyotik Adı Mik (mg/L) Durum
Tıbbi Laboratuvar Yorum	
Açıklama	<p>- Tetrasiklin tüm tetrasiklinleri temsil etmektedir ve sonuçları doksisisiklin ve minosikline uyarlanabilir.</p> <p>- Rifampin antimikrobik kemoterapide tek başına kullanılmamalıdır.</p> <p>- Antibiogramda S.Aureus, S.Lugdunensis ve koagulaz negatif stafilokokların penisilinaza dayanıklı penisilinlere direncini saptamada, sefoksitin disk testi tercih edilmektedir. Oksasilin direncini saptamada sefoksitin kullanılmaktadır.</p> <p>- GSBI duyarlı Hast</p> <p>- Endo</p> <p>- Enter</p> <p>- EUC/</p> <p>- EUC/</p>
Yara kültürü	
Antibiyotik duyarlılık testi	

MİKROORGANİZMA :	Escherichia coli*
Açıklama :	
ANTİBİYOGRAM	Antibiyotik Adı Mik (mg/L) Durum
	Imipenem Mik Sonuç: <=0,25 Duyarlı
	Tigecycline Mik Sonuç: <=0,5 Duyarlı
	Meropenem (Menenjit) Mik Sonuç: <=0,25 Duyarlı
	Amoxicillin-Clavulanate (Ildar) Mik Sonuç: >32 Dirençli
	Amoxicillin-Clavulanate (Diğer) Mik Sonuç: >32 Dirençli
	Trimethoprim-Sulfamethoxazole Mik Sonuç: <=20 Duyarlı
	Aztreonam Mik Sonuç: >32 Dirençli
	Ertapenem Mik Sonuç: 0,25 Duyarlı
	Meropenem (Diğer) Mik Sonuç: <=0,25 Duyarlı
	Ampicillin Mik Sonuç: >16 Dirençli
	Ceftriaxone (Diğer) Mik Sonuç: >32 Dirençli
	Ceftazidime Mik Sonuç: >16 Dirençli
	Cefoxitin Mik Sonuç: <=4 Duyarlı
	Cefepime Mik Sonuç: >16 Dirençli
	Ciprofloxacin Mik Sonuç: >2 Dirençli
	Ceftriaxone (Menenjit) Mik Sonuç: >32 Dirençli
	Piperacillin-Tazobactam Mik Sonuç: >64 Dirençli
	Cefuroxime Mik Sonuç: >32 Dirençli
	Cefuroxime-axetil Mik Sonuç: >32 Dirençli
	Amikacin Mik Sonuç: 16 Dirençli

Apse aspirat kx

İNCELEME :

MİKROORGANİZMA : Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae

Açıklama :

ANTİBİYOGRAM

Antibiyotik Adı

Mik (mg/L)

Durum

Ertapenem

Mik Sonuç: >4

Dirençli

Amoxicillin-Clavulanate (Diğer)

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Aztreonam

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Imipenem

Mik Sonuç: >8

Dirençli

Meropenem (Menenjit)

Mik Sonuç: >8

Dirençli

Trimethoprim-Sulfamethoxazole

Mik Sonuç: 40

Duyarlı

Amoxicillin-Clavulanate (ldrar)

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Ceftriaxone (Diğer)

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Ampicillin

Mik Sonuç: >16

Dirençli

Meropenem (Diğer)

Mik Sonuç: >8

Dirençli

Ciprofloxacin

Mik Sonuç: >2

Dirençli

Cefoxitin

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Ceftazidime

Mik Sonuç: >16

Dirençli

Ceftriaxone (Menenjit)

Mik Sonuç: >32

Dirençli

Cefepime

Mik Sonuç: >16

Dirençli

İNCELEME :			
MİKROORGANİZMA :	Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae		
Açıklama :			
ANTİBİYOGRAM	Antibiyotik Adı	Mik (mg/L)	Durum
	Amoxicillin-Clavulanate (Diğer)	Mik Sonuç: >32	Dirençli
	Aztreonam	Mik Sonuç: >32	Dirençli
	Imipenem	Mik Sonuç: >8	Dirençli
	Meropenem (Menenjit)	Mik Sonuç: >8	Dirençli
	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	Mik Sonuç: 40	Duyarlı
	Ertapenem	Mik Sonuç: >4	Dirençli
	Ampicillin	Mik Sonuç: >16	Dirençli
	Meropenem (Diğer)	Mik Sonuç: >8	Dirençli
	Ceftriaxone (Diğer)	Mik Sonuç: >32	Dirençli
	Ceftriaxone (Menenjit)	Mik Sonuç: >32	Dirençli
	Ciprofloxacin	Mik Sonuç: >2	Dirençli
	Ceftazidime	Mik Sonuç: >16	Dirençli
	Cefepime	Mik Sonuç: >16	Dirençli
	Cefuroxime-axetil	Mik Sonuç: >32	Dirençli
	Cefuroxime	Mik Sonuç: >32	Dirençli
	Piperacillin-Tazobactam	Mik Sonuç: >64	Dirençli
	Amikacin	Mik Sonuç: 16	Dirençli

MİKROORGANİZMA :
Açıklama :
ANTİBİYOGRAM
Tıbbi Laboratuvar
Açıklama
Boyalı Mik. İnceleme
KAN KÜLTÜRÜ

23)
23)
23)

MİKROORGANİZMA : Açıklama :	Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae		
ANTİBİYOGRAM	<u>Antibiyotik Adı</u> Colistin	<u>Mik (mg/L)</u> MİK: 16 µg/mL	<u>Durum</u> Dirençli
Tıbbi Laboratuvar Yorum			
	<ul style="list-style-type: none"> - Tetrasiklin tüm tetrasiklinleri temsil etmektedir ve sonuçları doksisisiklin ve minosikline uyarlanabilir. - Rifampin antimikrobik kemoterapide tek başına kullanılmamalıdır. - Antibiyogramda S.Aureus, S.Lugdunensis ve koagulaz negatif stafilokokların penisilinaza dayanıklı penisilinlere direncini saptamada, 		
MİKROORGANİZMA : Açıklama :	Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae		
ANTİBİYOGRAM	<u>Antibiyotik Adı</u> Seftazidime/Avibaktam	<u>Mik (mg/L)</u>	<u>Durum</u> Duyarlı
Tıbbi Laboratuvar Yorum			
Açıklama	<ul style="list-style-type: none"> - Tetrasiklin tüm tetrasiklinleri temsil etmektedir ve sonuçları doksisisiklin ve minosikline uyarlanabilir. - Rifampin antimikrobik kemoterapide tek başına kullanılmamalıdır. - Antibiyogramda S.Aureus, S.Lugdunensis ve koagulaz negatif stafilokokların penisilinaza dayanıklı penisilinlere direncini saptamada, sefoksitin disk testi tercih edilmektedir. Oksasilin direncini saptamada sefoksitin kullanılmaktadır. - GSBL(Geniş spektrumlu beta laktamaz) üreten Klebsiella ve E.Coli suşları penisilin,sefalosporin ve aztreonama karşı invitro 		

Meropenem 16. gün + colistin 5.gün

Laboratuar parametreleri	Yatışının 36.günü değerler	Referans aralığı
AST	86 U/L	(0-32)
ALT	13 U/L	(0-32)
T.Bil.	1,03 mg/dl	(0-1,2)
LDH	291 U/L	(135-214)
GGT	102 U/L	(6-42)
CRP	281 mg/L ↑	(0-5)
BK	18600 hc/uL (%88 nötrofil) ↑	(4370-9680)



- Exploratif laparotomi+peritoneal lavaj yapıldı
- Sonrasında GD bozulan hasta yoğun bakıma nakil
- Meropenem+colistin tedavisi kesilerek
- Seftazidim-avibaktam flk. 3*2,5 gr IV tedavi başlandı
- Sepsise giren hasta exitus



Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,6} Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,^{4,5} David van Duin,⁶ and Cornelius J. Clancy⁷

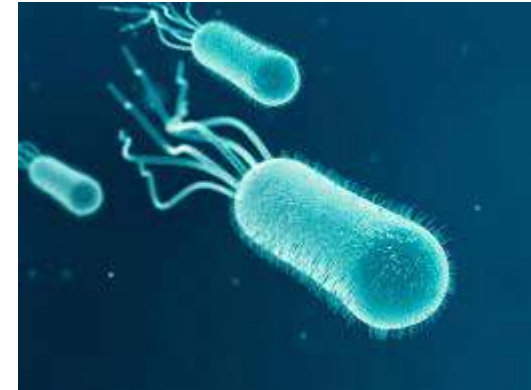
¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Medical Service and Center for Antimicrobial Resistance and Epidemiology, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA; ⁴Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁶Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA; and ⁷Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA



1. ESBL-E kaynaklı komplike olmayan sistitte hangi antibiyotikler?

- İlk tercih Nitrofurantoin ve TMP-SMX
- Siprofloksasin, levofloksasin ve karbapenemler alternatif ajanlar
- Tek doz aminoglikozid ve oral fosfomisin (sadece *E. Coli*'de) alternatif öneri

- Randomize açık etiketli çalışmada unkomplike sistitte tek doz fosfomisin, 5 günlük nitrofurantoinden daha yüksek tedavi başarısızlığına neden olduğu gösterilmiştir
- Subgrup çalışmalarında *E.coli* enf.da da 14.günde klinik başarısızlık fosfomisinde %50, nitrofurantoin de %22
- Ek 2.doz fosfomisin etkisi bilinmiyor



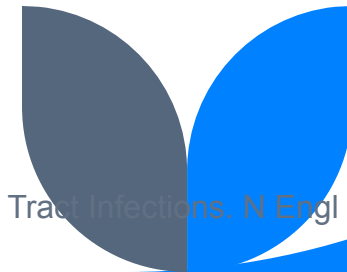
- Amok-klav ve doksisiklin önerilmiyor
- 370 unkomplike *E.coli* sistiti kadında 3 gün tedavi
 - ❖ AMC klinik kür %58, siprofloksasin klinik kür %77
- En yüksek başarısızlık vajinal bakteriyel kolonizasyon ile ilişkili
 - ❖ AMC %45, siprofloksasin %10
 - ❖ İnvitro AMC ESBL'lere etkili olsa da kliniğe bu şekilde yansımaz

2.ESBL-E kaynaklı pyelonefrit ve cUTI hangi antibiyotikler?

- İlk tercih TMP-SMX, siprofloksasin veya levofloksasin
- Direnç ya da yan etki sebebiyle TMP-SMX ve kinolon kullanılamaz ise ya da kritik hastada öncelikli tedavi ertapenem, meropenem ve imipenem silastatin
- Aminoglikozidler bir tam tedavi süresince kullanılması alternatif öneri

ESBL-E kaynaklı pyelonefrit ve cUTI

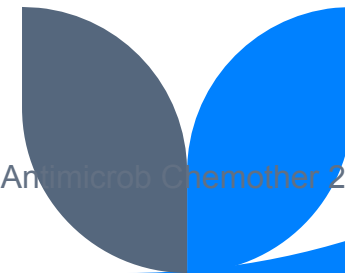
- Karbapenem başlandıktan sonra TMP-SMX, siprofloksasin ya da levofloksasin duyarlılığı saptandı ise bu ajanların oral formlarına geçilmesi tercih edilir
- Nefrotoksisite potansiyeli kabul edilir düzeyde olan hastalarda AG alternatif
- Günde tek doz plazomisin meropenemle benzer etkinlik
- Sınırlı renal parankimal konsantrasyonundan dolayı fosfomisin önerilmez
- İlk seçenek tedavinin birkaç gün ve doz sonrası oral step-down amaçlı fosfomisin için yeterli çalışma yok



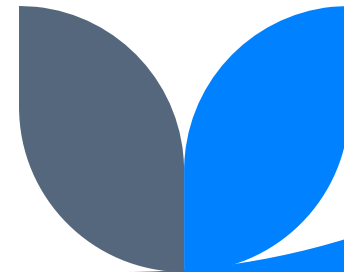
Fosfomisin

- Pyelonefriti olan 97 kadın (yarısı bakteriyemi ilişkili) 5 gün IV tedavi sonrası tek doz 3g fosfomisinle ya da siprofloksasinle 2*500 mg 10 güne
- Hastalarda kür oranı benzer çıkmış (%75, %65)
- Ancak izolatların sadece %6'sı ESBL +. O yüzden dirençli fenotipler için genellenemez

- Fosfomisin, ESBL+ *E. coli* nedenli prostatitte karbapenemler, TMP-SMX ya da florokinolonlar kullanılmadığı takdirde alternatif bir seçenek
- Gözlemsel bir çalışmada kronik bakteriyel prostatit nedeniyle 1 hf günlük 3 g fosfomisin sonrası, 3g /48 sa fosfomisin şeklinde 6-12 hf kullanan 44 erkeğin 36(%82)'sında klinik kür elde edilmiştir
- *E.coli* dışındaki gram neg. prostatitlerde ise kullanılmamalı



- Nitrofurantoin renal parankimde yeterli konsantrasyona ulaşmadığından pyelonefritte önerilmez
- Doksisisiklin üriner atılımı sınırlı ve karşılaştırmalı çalışma yeterli olmadığından önerilmez



3.Üriner sistem dışı ESBL-E enfeksiyonlarında hangi antibiyotikler

- İlk tercih meropenem, imipenem-silastatin, ertapenem
- Ağır ve/veya hipoalbuminemili hastalarda meropenem, imipenem-silastatin
- Klinik yanıt alındıktan sonra duyarlılık gösterildi ise oral siprofloksasin, levofloksasin veya TMP-SMX

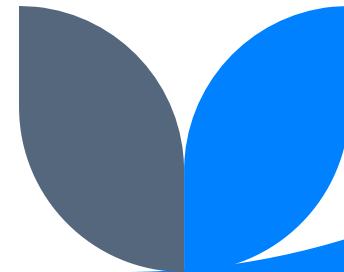


- Ertapenem proteinlere yüksek bağlandığından diğer karbapenemlerden yarılanma ömrü uzundur
- Hipoalbuminemide ise serbest fraksiyonu artacağından yarılanma ömründe azalmaya neden olur



- ESBL-E kaynaklı kan dolaşımı olan 391 hastada RCT
- Seftriakson dirençli *E.coli* veya *K.pneumoniae*
 - Piperasilin-tazobaktam 6 saate bir 4.5 g IV
 - Meropenem 8 saate bir 1 g IV
 - 30 günlük mortalite %12 vs %4
- ESBL enzim varlığında piperasilin-tazobaktam duyarlılığı olsa bile klinik başarı ile korele olmayabilir

- ❑ Oral step-down tedavi
 - ❖ Hemodinamik olarak stabil
 - ❖ Odak kontrolü sağlanmış
 - ❖ GIS emilim bozukluğu olmayan hastalarda
- ❑ Duyarlılık gösterildi ise siprofloksasin, levofloksasin veya TMP-SMX
- ❑ Amoksisilin klavulanik asit, fosfomisin, nitrofurantoin, doksisiklin, omadasiklin oral step-down tedavide kullanılmamalı



4.ESBL-E enfeksiyonlarının tedavisinde piperasilin-tazobaktamın yeri?

- Ampirik başlanan sistit vakalarında, sonrasında ESBL-E saptandı ve klinik yanıt görüldü ise tedaviyi değiştirmeye veya süresini uzatmaya gerek yok
- ESBL-E kaynaklı pyelonefrit ve cUTI piperasilin tazobaktamdansa TMP-SMX, siprofloksasin, levofloksasin, karbapenemler önerilir
- Üriner sistem dışı ESBL-E enfeksiyonlarında duyarlılık gösterilse bile piperasilin-tazobaktam önerilmez

Piperasilin-tazobaktamın yeri

- ESBL enzim varlığında yanlış MİK değeri
- Veya OXA-1 gibi diğer b-laktamaz enzimleri varlığında duyarlı test sonucu olan izolatın gerçekten duyarlı mı olduğu belirsizdir
- İnvitro apse gibi yoğun bakteri inokulumunun olduğu durumlarda artık piperasilin-tazobaktamın ESBL-E karşı meropenem kadar etkin olmadığı gösterilmiş. Klinik yansımaları ise net değil

Piperasilin tazobaktam ile karbapenemleri karşılaştıran çalışmalar

- *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, veya *P. Mirabilis* kaynaklı pyelonefrit/cUTI olan 186 hasta 5 ayrı hastaneden, 30 günlük mortalite karbapenem ile piperasilin-tazobaktam aynı
- Randomize açık etiketli, ESBL+ *E. coli* kaynaklı pyelonefrit/cUTI olan 66 hasta, klinik başarı ertapenem ile %97, piperasilin-tazobaktam ile %94 saptanmış
- Sonuç olarak IDSA ESBL-E pyelonefrit/cUTI piperasilin tazobaktamdan sakının demiyor ancak tercih öncelikli karbapenemler (veya duyarlı ise TMP-SMX, siprofloksasin, levofloksasin
- ESBL-E kan dolaşımı enfeksiyonlarında çelişkili sonuçlar

5.ESBL-E enfeksiyonlarının tedavisinde sefepimin yeri?

- Ampirik başlanan sistit vakalarında sonrasında ESBL-E saptandı ve klinik yanıt görüldü ise tedaviyi değiştirmeye veya süresini uzatmaya gerek yok
- Pyelonefrit/cUTI tedavisinde sefepimden kaçınılması öneriliyor
- Üriner sistem dışı ESBL-E enfeksiyonlarında da duyarlılık gösterilse bile önerilmiyor

- ESBL'ler sıklıkla sefepimi hidrolize eder
- ESBL üreten izolatlar da duyarlı test sonucu verebilir
- Sefepim ve karbapenemleri karşılaştıran çok fazla çalışma yok
- Gözlemsel çalışmalar ve randomize kontrollü çalışmanın subgrup analizi
- İnvazif ESBL enfeksiyonlarında sefepimden kaçınılması öneriliyor



6.ESBL-E enfeksiyonlarının tedavisinde sefamisinlerin yeri?

- Sefoksitin ve sefotetan ile ilgili daha fazla klinik veri sonuçlarına kadar ve optimal doz tanımlanana kadar ESBL-E enfeksiyonlarında sefamisinler önerilmez

- Sefamisinler ESBL enzimlerinin hidrolizine karşı dayanıklıdır
- 8 retrospektif çalışma ESBL-E enfeksiyonlarında sefamisinleri ve karbapenemleri karşılaştıran
- 6'sı fark bulmamış, 2'si sefamisinlerde daha az başarı
- *K.Pneumoniae* kan dolaşımı enf. olan 57 hastada 14 günlük mortalite sefamisinlerde %55, karbapenemlerde %39*
- *K.Pneumoniae* ve *E.coli* kan dolaşımı enf. olan 380 hasta (en geniş çalışma) 30 günlük mortalite sefamisinlerde %29, karbapenemlerde %13**
- ESBL-E sistiti dışında sefamisinler önerilmiyor

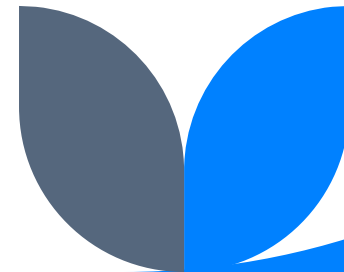
*Yang CC et al. Discrepancy between effects of carbapenems and flomoxef in treating nosocomial hemodialysis access-related bacteremia secondary to extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in patients on maintenance hemodialysis. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 206

**Lee CH,, et al. Comparative effectiveness of flomoxef versus carbapenems in the treatment of bacteraemia due to extended-spectrum betalactamase producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* with emphasis on minimum inhibitory concentration of flomoxef: A retrospective study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2015; 46(6): 610-5.

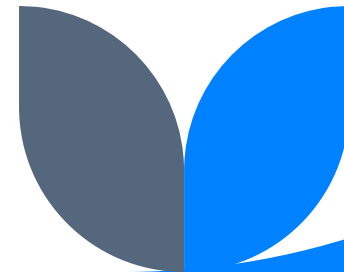
7.ESBL-E enfeksiyonlarının tedavisinde b-laktam-b-laktamaz inhibitör kombinasyonları ve sefiderokolun yeri?

- Seftazidim-avibaktam, meropenem vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokolun karbapenem dirençli enfeksiyonlar için saklanması öneriyor
- Seftolozan-tazobaktamın ise ESBL-E enfeksiyonlarında kullanılmamasını sadece polimikrobiyal enfeksiyonlarda kullanılmasını öneriyor

- Avibaktam ESBL enzimlerinin hidrolizine karşı seftazidimi korur
- Karbapenem dirençli enfeksiyonlar için saklanmalıysa da polimikrobiyal enfeksiyon varlığında yada ilaç etkileşimi yada intoleransında kullanımı düşünülebilir
- Örn: ESBL-E ve DTR-*P.aeruginosa* koinfeksiyonunda seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam veya sefiderokol



- Seftolozan-tazobaktam invitro ve klinik çalışmalarda ESBL-E etkili olsa da tazobaktamın ESBL inhibisyonu ile tartışmalar sebebiyle önerilmez
- DTR-*P.aeruginosa* ve ESBL-E izole edilen polimikrobiyal enfeksiyonlarda seftolozan-tazobaktam kar-zarar bakılarak kullanılabilir. Böyle bir tedavi seçilirse klinik yanıt için yakın gözlemlenmek gerekir



*Sonsuza dek yařayacak olan,
Devamlı,
Kalıcı*



Teřekkürler