

AMPC B-LAKTAMAZ ÜRETEN ENTEROBAKTER VE KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBAKTER TEDAVİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül TUNA
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Last updated December 31st, 2022, and posted online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Please check website for most updated version of this guidance.

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

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ &
Cornelius J. Clancy⁶

AmpC β -laktamaz Üreten Enterobakterler

- Hücre duvarı oluşumuna yardımcı
- AmpC = β -laktam hidrolizi
- Üretim Yolları
 - □ İndüklenebilir kromozomal gen
 - Stabil kromozomal gen de-represyonu
 - Plazmid aracılığı ile entegre

Soru 1: Hangi enterobakterler indüklenebilir AmpC geni nedeniyle anlamlı AmpC üretimi için orta ile yüksek risk altında kabul edilmelidir?

- *Enterobacter cloacae complex (en riskli)*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Citrobacter freundii*

Gerekçe

- Yapılması gereken (ama yapılamayan)
 - Duyarlı iken β -laktama maruz kaldıktan sonra dirençli olan organizmaların tanımlanması
 - Genotipleme
 - Ekspresyon çalışmaları

- SPACE, SPICE, ESCPM gibi kısaltmalar geniş AmpC indüksiyon için eksik/fazla
 - *Serratia spp.*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Acinetobacter/Indol positive Proteae (Morganella spp, Providencia spp)*
 - *Citrobacter spp.*
 - *Enterobacter cloaca*

- *Citrobacter koseri* kromozomal AmpC barındırmamakta

- İndol pozitif proteuslar ise *P. vulgaris* ve *P. penneri* için kullanılmakta

Soru 2: İndüklenebilir AmpC geni nedeniyle klinik olarak anlamlı AmpC üretimi riski orta ile yüksek olan organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar için **antibiyotik seçiminde hangi özellikler** dikkate alınmalıdır?

- Mümkünse β -laktam dışı antibiyotikler tercih edilmeli

Gerekçe

- Orta yüksek riskli bakterilerde bazal AmpC
- Aminopenisilinler, 1. kuşak sefalosporinler ve sefamisinler güçlü amp indükleyici, hidrolize yatkın, etkili değil
- İmipenem güçlü AmpC indükleyici, hidrolize dirençli, etkin
- PİP/TAZ, CRO, CAZ, aztreonam(ATM) zayıf indükleyici, hidrolize yatkın, etkili değil
- Sefepim zayıf indükleyici, hidrolize dirençli, etkin

Soru 3: İndüklenebilir AmpC geni nedeniyle klinik olarak anlamlı AmpC üretimi riski orta ile yüksek olan Enterobakterlerin tedavisinde **sefepimin (FEP)** rolü nedir?

- Önerilmektedir.
- FEP MİK ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$ olduğunda GSBL şüphesi
- Doğru dozlamada karbapenem ile aynı etkinlikte

Soru 4:İndüklenebilir AmpC geni nedeniyle klinik olarak anlamlı AmpC üretimi riski orta ila yüksek olan Enterobakterlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **seftriaksonun** rolü nedir?

- İnvaziv enfeksiyonların tedavisinde önerilmemektedir. (%20 direnç gelişimi)
- Komplike olmayan sistit tedavisi

Soru 5:İndüklenebilir AmpC geni nedeniyle klinik olarak anlamlı AmpC üretimi riski orta ila yüksek olan Enterobakterlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **piperasilin-tazobaktamın** rolü nedir?

- Mortalitesi yüksek
- AmpC üzerine etkisi az
- Önerilmemektedir.
- Komplike olmayan sistit için endike

Soru 6: İndüklenebilir AmpC geni nedeniyle klinik olarak anlamlı AmpC üretimi riski orta ila yüksek olan Enterobakterlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **β -laktam- β -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının ve sefiderokolün rolü nedir?**

- Seftazidim/Avibaktam (CAZ/AVİ)
 - Meropenem/Vaborbaktam (MEV)
 - İmipenem-silastatin/Relebaktam (IRL)
 - Sefiderokol (FDC)
- Karbapenem direnci için saklanmalı
- Seftolozan/tazobaktam sadece polimikrobiyal enfeksiyonlarda alternatif

Soru 7:İndüklenebilir AmpC geni nedeniyle klinik olarak anlamlı AmpC üretimi riski orta ila yüksek olan Enterobacterales'in neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **β -laktam dışı tedavinin** rolü nedir?

- Komplike olmayan sistit = Nitrofurantoin/TMP-SMX
- Tüm Üriner sistem enfeksiyonları= Aminoglikozid
- İnvaziv Enfeksiyonlar =TMP-SMX/Florokinolonlar

Gerekçe

- İYE' lerde Günde tek doz Plazomisin (Zemdri) ile meropenem fark yok
- TMP/SMX ve kinolonlar,
 - Duyarlılık varsa
 - Hemodinamik stabilitede
 - Kaynak kontrolü varsa
 - GIS problemi yoksa
- Kan dolaşımı enfeksiyonlarında nitrofurantoin, fosfomisin, doksisisiklin veya amoksisilin-klavulanata oral step-down yapılmaz!




Karbapenem Dirençli Enterobakterler(CRE)

- Karbapenemaz üretiminden bağımsız en az 1 karbapenem direnci mevcut
 - GSBL ile eş zamanlı dış membran porin bozulması ile amplifikasyon sonucu
- İmipenem dışında en az bir karbapeneme direnci şart

Karbapenemaz Üretenler

- *K. pneumoniae* izolatlarıyla sınırlı olmayan *K. pneumoniae* karbapenemazları (KPC)
- Yeni Delhi metallo- β -laktamazları (NDM)
- Verona integron kodlu metallo- β -laktamazları (VIM)
- imipenem-hidrolize metallo- β -laktamazları (IMP)
- Oksasilinazlar (örn. OXA-48 benzeri)



IDSA tüm klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında
karbapenemaz testlerinin yapılmasını ve sonuç takibini
önermekte

Soru 1: Meropenem ve imipeneme duyarlı olan ancak ertapeneme duyarlı olmayan **karbapenemaz üretimi olmayan** Enterobakter izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlar için tercih edilen tedavi yaklaşımı nedir?

- Uzatılmış infüzyon MEM veya İMİ
- Komplike olmayan sistit = standart infüzyon

Soru 2: CRE'nin neden olduğu **komplike olmayan sistit** tedavisi için tercih edilen antibiyotikler nelerdir?

- Nitrofurantoin, TMP/SMX, siprofloksasin, levofloksasin (direnç? MDR?)
- Komplike olmayan sistit = Tek doz aminoglikozit, oral fosfomisin(sadece *E. coli* için), kolistin, CAZ/AVİ, MEV, İMR, FDC
- Diğer kombinasyon tedavilerini invaziv enfeksiyonlar için koru

Soru 3: CRE'nin neden olduğu piyelonefrit ve komplike İYE tedavisi için tercih edilen antibiyotikler nelerdir?

- TMP/SMX, siprofloksasin veya levofloksasin (duyarlı ise)
- CAZ/AVİ, MEV, İMR, FDC tedavi seçenekleri
- Aminoglikozitler alternatif ajanlar
- Birbirlerine tedavi üstünlüğü yok

Soru 4:Karbapenemaz test sonuçları mevcut olmadığında ya da negatif çıktığında, CRE'nin neden olduğu **idrara yolu dışındaki enfeksiyonların tedavisi** için tercih edilen antibiyotikler nelerdir?

- CAZ/AVİ, MEV, İMR birincil ajanlar (%92 duyarlı)
- Tigesiklin ve eravasiklin alternatif
- Metalo- β -laktamaz üreten organizma riski varsa CAZ/AVİ+ATM veya FDC monoterapisi

Soru 5: **KPC üretimi** mevcutsa, CRE'nin neden olduğu idrar yolu dışındaki enfeksiyonların tedavisi için tercih edilen antibiyotikler nelerdir?

- MEV, CAZ/AVİ ve İMR uygun
- Tetrasiklin, eravasiklin ve FDC alternatif

Gerekçe

- Direnç ve klinik sonuçlara göre MEV > CAZ/AVİ > İMR
- Polimiksinle kombine rejimlerden daha iyi klinik sonuç, daha az mortalite ve toksisite
- Tekrarlayan CRE enfeksiyonlarında MEV ile direnç %0, CAZ/AVİ ile %20

Soru 6: **NDM üretimi** mevcutsa, CRE'nin neden olduğu idrar yolu dışındaki enfeksiyonların tedavisi için tercih edilen antibiyotikler nelerdir?

- ATM+CAZ/AVİ veya FDC monoterapisi

Gerekçe

- NDM'ler ATM'yi hidrolize edemez
- ESBL, AmpC β -laktamazlar, KPC veya OXA-48 benzeri karbapenemazlar ATM'yi hidrolize eder
- Avibaktam bu son β -laktamaz enzimlerinin aktivitesini inhibe eder
- KCFT açısından takip önerilmekte
- Alerji/intolerans durumunda ATM ile MEV veya İMR kombinasyonu

Soru 7: **OXA-48 benzeri üretim** mevcutsa CRE'nin neden olduğu idrar yolu dışındaki enfeksiyonların tedavisi için tercih edilen antibiyotikler nelerdir?

- İlk seçenek CAZ/AVİ
- Tigesiklin, eravasiklin ve FDC alternatif

Soru 3.8: CRE enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanıldığında CRE izolatlarında yeni β -laktam ajanlara karşı **direnç ortaya çıkma olasılığı** nedir?

- β -laktam ajanlarla tedavi direnç olasılığını arttırmakta
- CAZ/AVİ için en yüksek

Gerekçe

- Özellikle KPC üretenlerde yeni direnç gelişimi
- blaKPC'de mutasyon ile CAZ/AVİ direnci mevcut
- Geçirgenlik ve efflux sistemi ile MEV ve İMR direnci mevcut
- blaKPC kopya sayısında artış hepsine direnç

- TonB üzerinde mutasyon, AmpC β -laktamazlardaki amino asit değişiklikleri, NDM ekspresyonunun artması = FDC direnci
- NDM üreten *E. coli* izolatlarında FDC ve ATM bağlanma bölgesi PBP3'te nadiren görülen aminoasit değişikliği
- Tekrarlayan enfeksiyonlarda duyarlılık testleri sonuçlanana kadar farklı bir yeni β -laktam ajan kullanılmalı

Soru 9: CRE'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **tetrasiklin türevlerinin** rolü nedir?

- Karbapenemaz türünden bağımsız
- Optimal dozda
- intraabdominal enfeksiyon, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, osteomyelit ve solunum yolu enfeksiyonları için alternatif

- Normal dozda mortalite yüksek
- Yüksek dozlama (200mg yükleme 2*100mg idame) ile mortalite düşük
- Öneri yüksek dozlar kullanımı
- Minosiklin için veri sınırlı, duyarlı olabilir
- Omadosiklin kullanılmamalı

Soru 10: CRE'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **polimiksinlerin** rolü nedir?

- Kolistin sadece komplike olmayan CRE sistiti için alternatif
- Polimiksin B önerilmez

Gerekçe

- Artmış mortalite ve aşırı nefrotoksisite
- Duyarlılık testleri?
- CLSI ?
- Sadece Komplike olmayan sistit (Polimiksin B hariç)

Soru 3.11: CRE'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **kombinasyon antibiyotik tedavisinin** rolü nedir?

- Kombinasyon antibiyotik tedavisi önerilmemektedir.

Gerekçe

- Ampirik kombinasyon tedavisi aktif terapötik ajan kullanım olasılığını arttırsa da
 - ek fayda yok
 - advers olay yüksek
- Tercih edilen bir β -laktam ajana duyarlılık gösterildiğinde kombinasyon uygun değil

Teşekkür ederim...

