

Olgular Eşliğinde Yoğun Bakım Ünitesinde Dirençli Gram Negatif Enfeksiyonların Yönetimi

Klebsiella pneumoniae

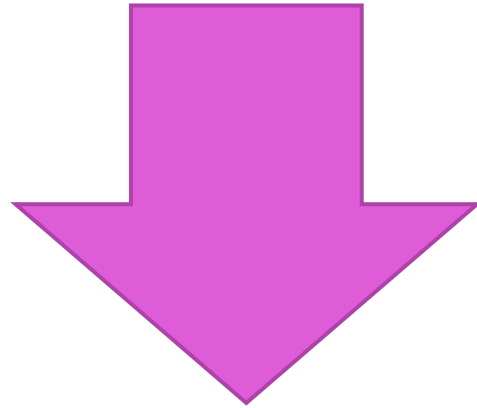
Elif Nur Özbay Haliloğlu



OLGU (başvuru)

- ▶ 63 yaş erkek hasta
 - ▶ Acil servise yüksekten düşme sonrası genel durum bozukluğu ile başvuru
 - ▶ Bilinc□ :uykuya meyilli
 - ▶ TA: 120/70 mm/Hg
 - ▶ Ates□: 36,5 C, SS: 20/dk
 - ▶ Oda havasında kan oksijen saturasyonu : % 98
- WBC: 10.24 (N:%77) Lenfosit: 1,06
 - CRP: 2.79mg/dl
 - Prokalsitonin: 0.4 μ g/l
 - ALT: 11,6 AST: 12,5 U/l
 - Kreatinin: 1,04 mg/dl BUN : 20,9 mg/ dl

- ▶ Multiple fraktür ve Femur Fraktürü nedeni ile opere edilip postop YBÜ'nde
- ▶ Solunum sıkıntısı; PAAC de infilltrasyon izlenmesi üzerine göğüs hastalıkları piperasilin tazobaktam öneriyor
- ▶ YBÜ yatışının 7. gününde ; piperasilin tazobaktam tedavisinin 4. gününde...



YBÜ yatışının 7. gününde

- ▶ TA: 90/50 mm/Hg
- ▶ Ates: 38,5 C, SS: 25/dk
- ▶ Uykuya meyilli

- ▶ Enfeksiyon Hastalıklarına Konsülte ediliyor...

Başvuru	Yatışının 7. gününde
WBC: 10.24 (N:%77) Lenfosit: 1,06	WBC:17.86(N:%86) Lenfosit: 3,02
CRP: 5.79mg/dl	CRP.15,64 mg/dl
Prokalsitonin: 0.4 μ g/l	Prokalsitonin :1,1 μg/l
ALT: 11,6 AST: 12,5 U/l	ALT: 15,3 AST: 14,5 U/l
Kreatinin: 1,04 mg/dl BUN : 20,9 mg/ dl	Kreatinin: 1.74 mg/dl BUN : 30,1 mg/ dl

► Meropenem 2x1 gr iv başlandı

**Kan kültür
sonucu :
Klebsiella
pneumoniae üredi
Antibiyotik Duyarlılık**

Amoklovin klavunic asit 06	Rezistan	MIK Değeri: >32
Ampisilin	Rezistan	MIK Değeri: >16
Aztreonam	Rezistan	MIK Değeri: >32
Cefepim	Rezistan	MIK Değeri: >16
Cefuroksim	Rezistan	MIK Değeri: >32
Ciprofloksasin	Rezistan	MIK Değeri: >2
Kolistin	Rezistan	
Amikasin	Rezistan	MIK Değeri: >8
Ertapenem	Rezistan	MIK Değeri: >4
İmipenem	Rezistan	MIK Değeri: >8
Meropenem (diğer)	Rezistan	MIK Değeri: >8
Meropenem (menenjit)	Rezistan	MIK Değeri: >8
Piperasilin / tazobaktam	Rezistan	MIK Değeri: >64
Seftiriakson (diğer)	Rezistan	MIK Değeri: >32
Sefoksitin	Rezistan	MIK Değeri: >32
Trimethoprim/sulfametaxazol	Rezistan	MIK Değeri: >160
Seftazidim avibaktam	?	

İdrar kültür sonucu Klebsiella pneumoniae üredi Antibiyotik Duyarlılık

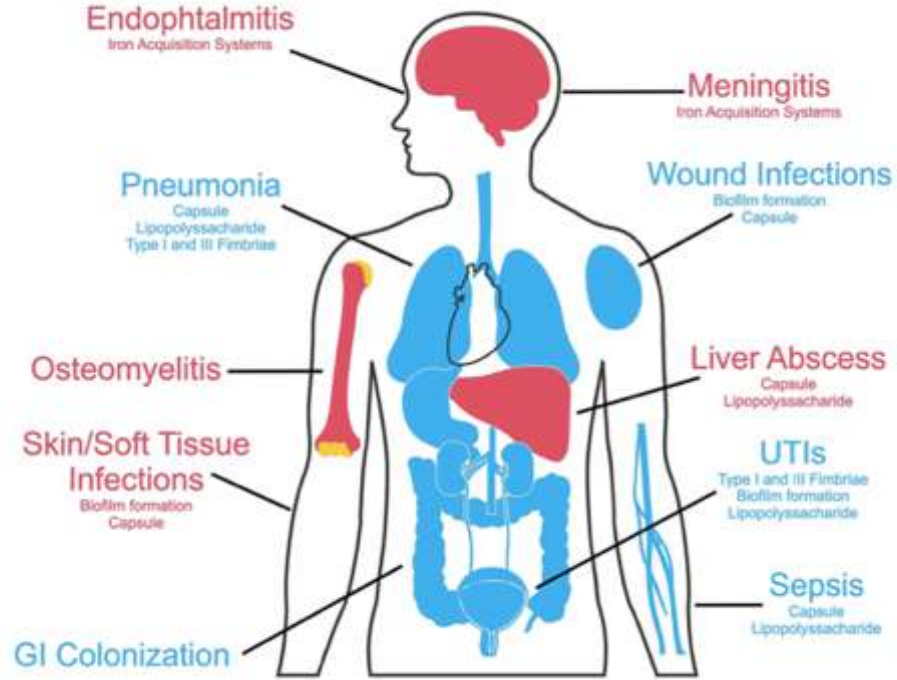
Amoklovin klavunic asit 06	Rezistan	MIK Değeri: >32
Ampisilin	Rezistan	MIK Değeri: >16
Aztreonam	Rezistan	MIK Değeri: >32
Cefepim	Rezistan	MIK Değeri: >16
Cefuroksim	Rezistan	MIK Değeri: >32
Ciprofloksasin	Rezistan	MIK Değeri: >2
Kolistin	Rezistan	
Amikasin	Rezistan	
Ertapenem	Rezistan	MIK Değeri: >4
İmipenem	Rezistan	MIK Değeri: >8
Meropenem (diğer)	Rezistan	MIK Değeri: >8
Meropenem (menenjit)	Rezistan	MIK Değeri: >8
Piperasilin / tazobaktam	Rezistan	MIK Değeri: >64
Seftiriakson (diğer)	Rezistan	MIK Değeri: >32
Sefoksitin	Rezistan	MIK Değeri: >32
Trimethoprim/sulfametaxazol	Rezistan	MIK Değeri: >160
Seftazidim avibaktam	?	

- ▶ DM, HT, KAH
- ▶ Sık iye ? İle kinolon kullanım öyküsü
- ▶ Üriner girişim öyküsü yok
- ▶ Hastane yatış öyküsü yok

▶ Seftazidim Avibaktam sonucu.....

- ▶ Meropenem yüksek doz /uzun infüzyon
- ▶ Meropenem + Kolistin
- ▶ Meropenem + Polimiksin
- ▶ Colistin + fosfomisin iv
- ▶

Klebsiella pneumoniae



- ▶ Enterobacteriaceae ailesine ait Gram-negatif
- ▶ Enterobacterales içerisinde en sık etken K. pneumoniae
- ▶ Genellikle sağlık bakım ilişkili infeksiyon !!

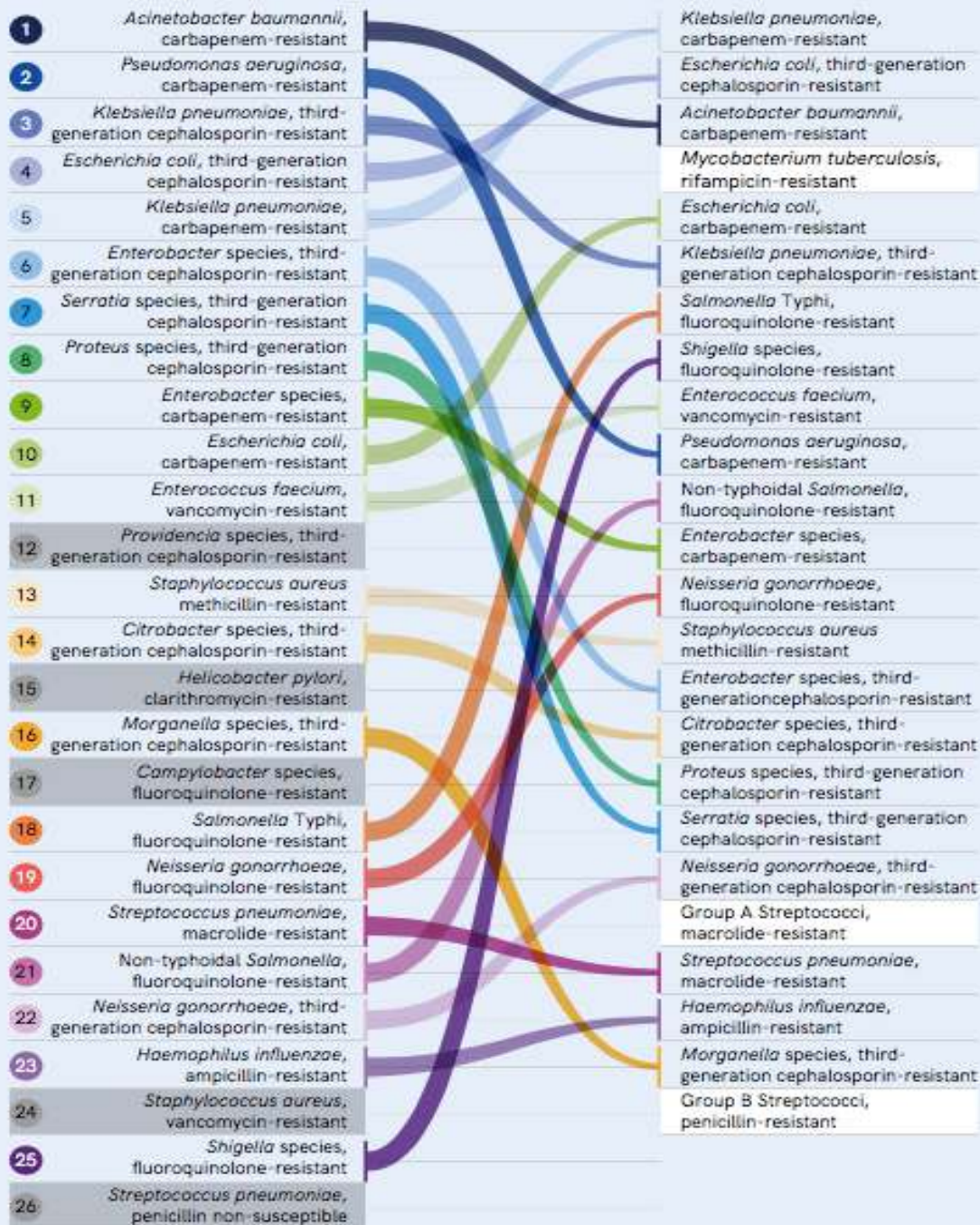
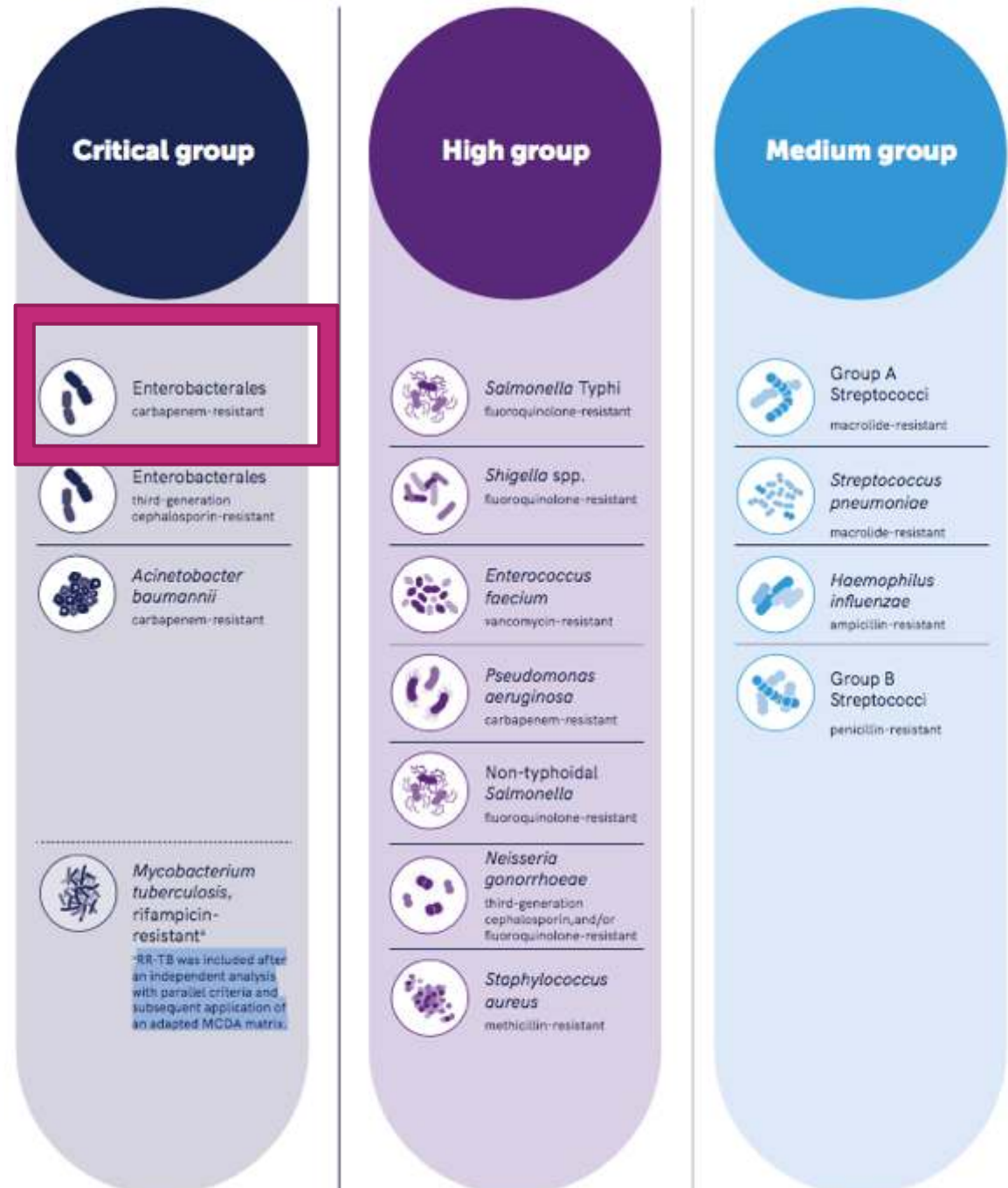
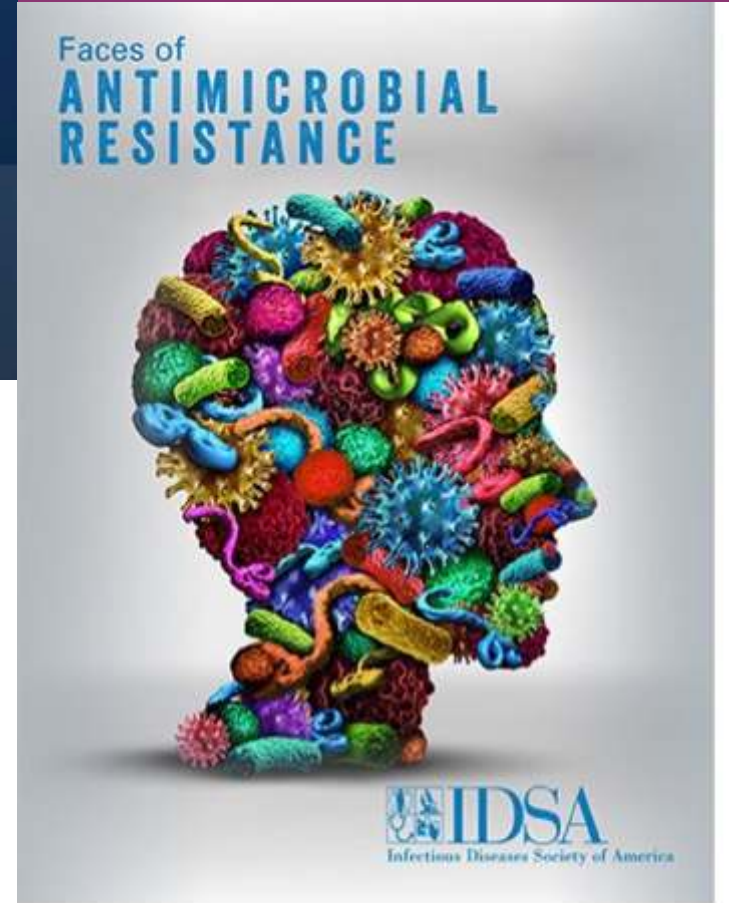


Fig 4. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024





- ▶ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), birkaç ülkenin karbapeneme dirençli hipervirulan *Klebsiella pneumoniae* (hvKp) olarak tanımlanan izolatlarda artış bildirmesi sebebiyle bilgi talebinde bulundu. Talebe yanıt veren 43 ülkeden 16'sının hvKp'nin varlığını bildirmesinin ardından DSÖ tarafından uyarı yayımlandı.
- ▶ DSÖ değerlendirmesinde riski "orta" olarak sınıflandırdı.
- ▶ Toplum kökenli !!!
- ▶ Mortalite daha yüksek



Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: an international matched case-control study (EURECA)

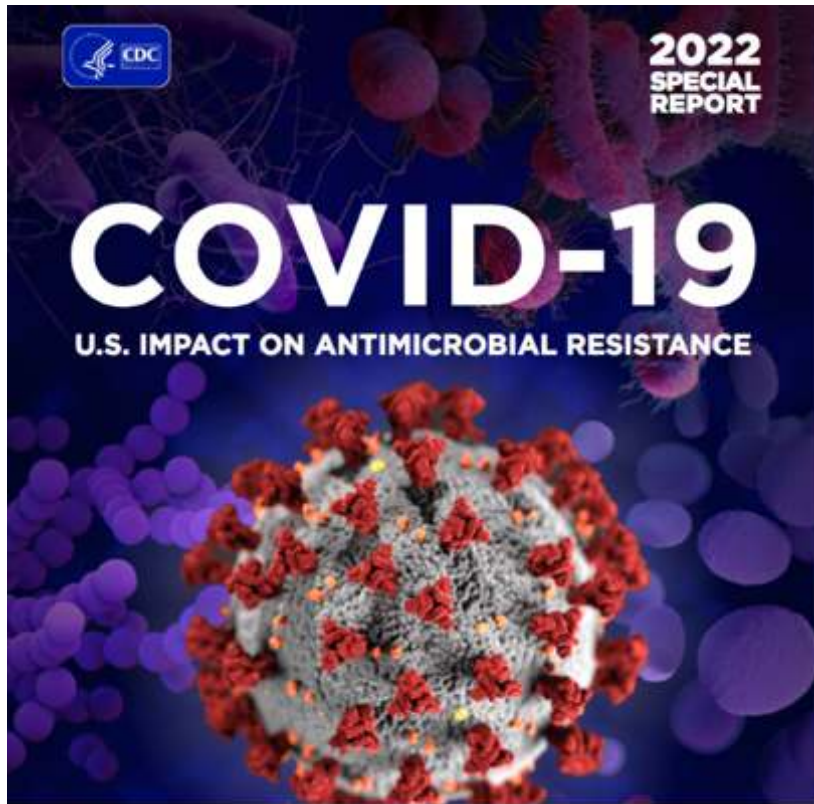
Salvador Pérez-Galera,^{a,b,aa} Jose M. Bravo-Ferrer,^{a,aa} María Paniagua,^{a,z} Tomislav Kostyanev,^{c,d} Marlieke E. A. de Kraker,^e Jan Feifel,^f Jesús Sojo-Dorado,^a Joost Schotsman,^g Rafael Cantón,^{h,i} George L. Daikos,^j Biljana Carevic,^k Gorana Dragovac,^l Lionel K. Tan,^m Lul Raka,ⁿ Adriana Hristea,^o Pierluigi Viale,^p Murat Akova,^q Jose María Reguera,^r Lucía Valiente de Santis,^r Julián Torre-Cisneros,^{i,s} Ángela Cano,^s Emmanuel Roilides,^t Lili Radulovic,^u Cenk Kirakli,^v Evelyn Shaw,^{l,w} Matthew E. Falagas,^{x,y} Vicente Pintado,^{h,i} Herman Goossens,^c Marc J. Bonten,^f Belén Gutiérrez-Gutiérrez,^{a,i,ab} and Jesús Rodríguez-Baño,^{a,i,ab,*} the COMBACTE-CARE-EURECA Team^{ac}



- 50 merkezden veri
- 228 izolatta karbapenemaz
- %48 OXA -48 , %36 KPC, %19 MBL

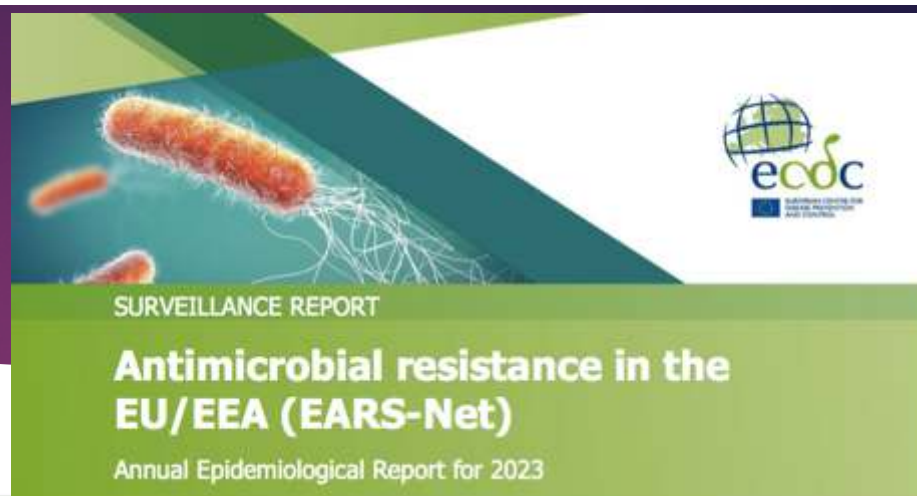
- ▶ Kolonizasyon/ geçirilmiş inf
- ▶ Üriner kataterizasyon
- ▶ Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- ▶ Kronik böbrek yetmezliği; Diyabet
- ▶ İleri yaş
- ▶ Hastaneye/ YBÜ yatış öyküsü
- ▶ İmmünosüpresif ilaçların kullanımı

- ▶ HvKp enfeksiyonları



The rate of CRE infections increased 35% in hospitals in 2020, emphasizing the important role these difficult-to-treat pathogens play in hospital infections and the need to contain further spread.



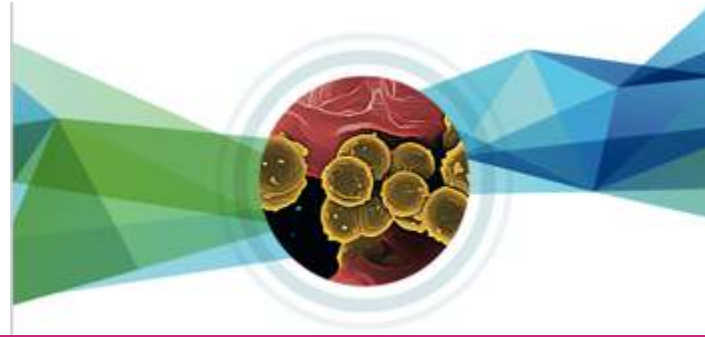


Bacterial species	Antimicrobial group/agent	2019		2020		2021		2022		2023		2023 EU/EEA country range ^b	Trend 2019–2023 ^c
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	33 115	34.8	34 803	35.0	38 866	35.9	43 171	34.1	48 143	34.8	5.7–81.5	-
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	32 436	10.4	34 483	11.6	37 857	13.6	42 295	12.7	47 570	13.3	0.0–69.7	↑*
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	33 172	24.6	35 065	24.9	38 762	25.2	42 952	22.4	48 056	22.7	7.1–76.9	↓*
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance ^d	32 975	24.7	34 210	24.6	38 053	24.9	42 370	23.5	47 412	23.6	2.6–73.3	↓*
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones, and aminoglycosides ^d	32 618	21.8	33 639	21.8	37 488	22.4	41 584	21.0	46 457	21.0	0.0–64.9	↓*

Antimicrobial resistance surveillance in Europe

2023

2021 data



	2017	2018	2019	2020	2021
3. Kuşak Sefalosporin direnci (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime)	72.0	72.0	74.0	76.9	75.4
Karbapenem direnci (imipenem/meropenem)	32.5	34.4	39.4	48.2	49.1
Fluorokinolon direnci (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin)	61.1	62.6	64.8	69.0	68.6
Aminoglikozid direnci (gentamicin/tobramycin)	44.6	45.9	44.8	46.6	43.2
3. Kuşak ss , fluorokinolon ve aminoglikozid kombine direnç	38.9	39.9	40.5	43.3	38.7



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

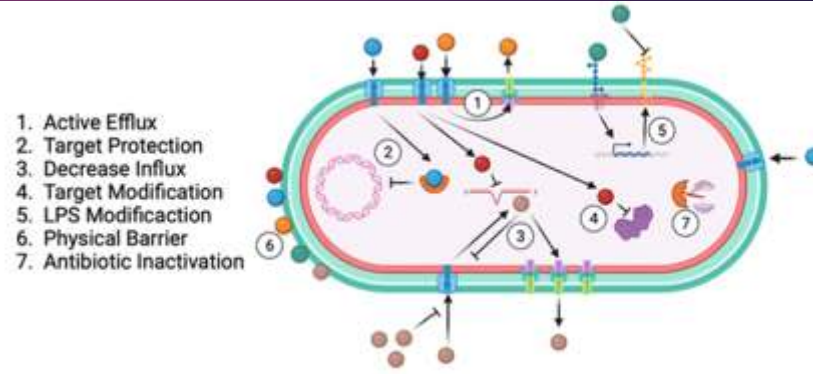
**ULUSAL
SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ
ENFEKSİYONLAR SÜRVEYANS AĞI
(USHİESA)
ETKEN DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK
DİRENÇ RAPORU 2023**

HAZİRAN 2024

Türkiye Sağlık Hizmetleri ilişkili Enfeksiyon Antibiyotik Direnç Dağılımı	2021	2022	2023
Karbapenem dirençli K. pneumoniae	63.57	66.56	70.90
Kolistin Dirençli K. pneumoniae	31.93	31.21	32.64

Antibiyotik	Sbİ -ÜSi			Sbİ -KDE		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	1184	2041	58.0	1752	4232	41.4
Amoksisilin-klavulanat	1775	2106	84.3	3563	4115	86.6
Gentamisin	1138	2161	52.7	1151	2394	48.1
İmipenem	996	1396	71.3	2623	4097	64.0
Kolistin	241	572	42.1	701	1771	39.6
Levofloksasin	870	994	87.5	1565	1919	81.6
Meropenem	1542	2096	73.6	2940	4365	67.4
Netilmisin	51	56	91.1	73	91	80.2
Piperasilin-tazobaktam	1846	2163	85.3	3598	4352	82.7
Sefepim	1343	1513	88.8	3542	4082	86.8
Sefoksitin	733	917	79.9	1446	1791	80.7
Sefotaksim	273	303	90.1	558	665	83.9
Seftazidim	1842	2002	92.0	3721	4248	87.6
Seftriakson	1785	2002	89.2	3517	4068	86.5
Siprofloksasin	1766	2084	84.7	3260	4051	80.5
Tobramisin	417	495	84.2	199	266	74.8

Karbapenem Dirençli *K. pneumoniae*



Karbapenemazlar

- Penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri ve monobaktamları hidrolize eden beta-laktamazlar

Ambler Sınıfı	Enzim
Sınıf A	KPC , IMI, SME, GES, TEM, SHV
Sınıf B (Metallobetalaktamaz)	NDM, VIM, IMP
Sınıf D	OXA-48

- Karbapenemleri hidrolize eden β -laktamaz üretimi

- Permeabilitede azalma
- Efluks pompaları
- Bakteriyel hedef alanında değişiklik veya azalması

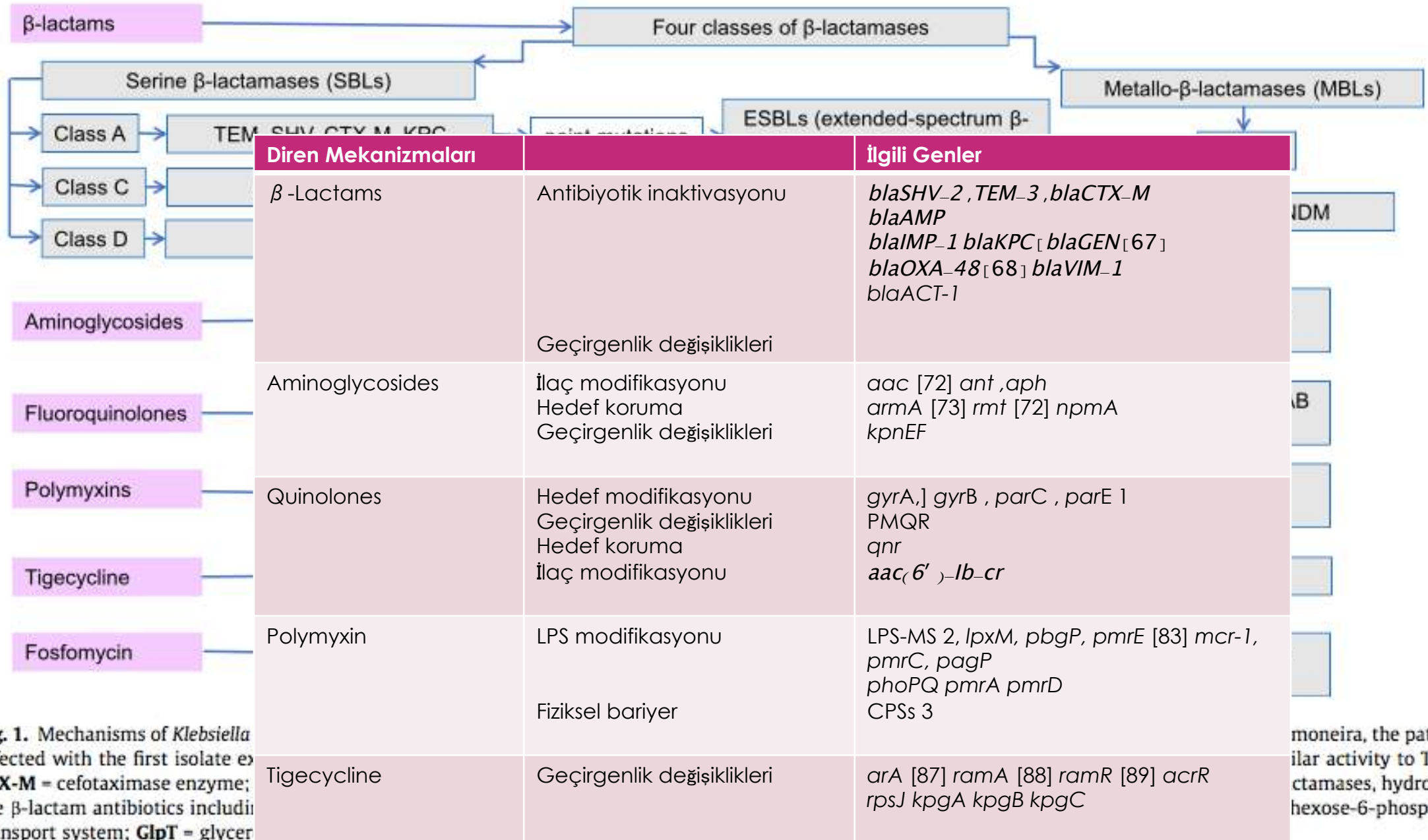


Fig. 1. Mechanisms of *Klebsiella* infected with the first isolate ex **CTX-M** = cefotaximase enzyme; the β-lactam antibiotics including transport system; **GlpT** = glycer

moneira, the patient ilar activity to TEM; ctamases, hydrolyse hexose-6-phosphate

***Klebsiella pneumoniae* Klinik Suşlarında, 2012-2020 Yılları Arasında Karbapenem Direnç Oranlarındaki Değişimin ve Direnç Genlerinin Araştırılması**

Investigation of Carbapenem Resistance Ratio Changes and Resistance Genes in Clinical Isolates of Klebsiella pneumoniae Between 2012 to 2020

Murat Telli*

Özgün Çalışma/Original Article

Mikrobiyol Bul 2021;55(1):1-16/doi: 10.5578/mb.20124

Geliş Tarihi (Received): 25.05.2020 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 19.11.2020

Türkiye’de 2019 Yılı İçinde İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Epidemiyolojisi

The Epidemiology of Carbapenemases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated in 2019 in Turkey

Serap SÜZÜK YILDIZ¹ (ID), Hüsnüye ŞİMŞEK¹ (ID), Zekiye BAKKALOĞLU¹ (ID), Yasemin NUMANOĞLU ÇEVİK¹ (ID), Can Hüseyin HEKİMOĞLU¹ (ID), Selçuk KILIÇ¹ (ID), Emine ALP MEŞE² (ID), Ulusal Karbapenemaz Sürveyans Çalışma Grubu*

Antimicrobial Original Research Papers

In-vitro activity of fosfomycin against *Escherichiacoli* and *Klebsiellapneumoniae* bloodstream isolates and frequency of OXA-48, NDM, KPC, VIM, IMP types of carbapenemases in the carbapenem-resistant groups

Pınar Zarakolu, Özgen Köseoğlu Eser, Barış Otlu, Öznuur Gürpınar, Cüneyt Özakin, Halis Akalın, ...show all
Pages 235-240 | Received 22 Apr 2021, Accepted 28 Jul 2021, Published online: 08 Sep 2021

Cite this article | <https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.1963618>

Characteristics and outcomes of carbapenemase harbouring carbapenem-resistant *Klebsiella* spp. bloodstream infections: a multicentre prospective cohort study in an OXA-48 endemic setting

Burcu Isler¹, Berna Özer², Güle Çınar³, Abdullah Tanık Aslan⁴, Cansel Vatanserver², Caitlin Falconer¹, İştah Dolapçı², Funda Şimşek⁴, Necla Tülek², Hamiyet Demirkaya³, Şirin Menekşe⁵, Halis Akalın¹⁰, İlker İnanc Balkan¹¹, Mehtap Aydın¹², Elif Tükenmez Tigen¹⁴, Safiye Koçulu Demir¹⁴, Mahir Kapmaz¹⁵, Şiran Keske^{21,22}, Özlem Doğan⁷, Çiğdem Arabacı¹⁶, Serap Yağcı¹⁷, Gülşen Hazıroğlu¹⁸, Veli Oğuzalp Bakır¹⁹, Mehmet Gönen^{23,24}, Mark D. Chatfield¹, Brian Forde¹, Neşe Saltoğlu¹¹, Alpay Azap², Özlem Azap², Murat Akova², David L. Paterson¹, Füsün Can^{2,22}, Önder Ergönül^{21,22}

291 karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşu
OXA-48 en sık tekli gen (%38.8)

NDM-1 ikinci sıklıkta (%11.0) tekli gen

OXA-48 ile NDM-1 direnç geni birlikteliği (%42.3)

28 hastane, 509 izolat; 493 *E. coli* + *K. pneumoniae*

OXA-48 (%52.2), KPC (%16.1), NDM-1 (%15), OXA-48 + NDM-1 (%12.6), KPC + NDM-1 (%2.8) ve birer izolatta VIM (%0.5) ve OXA-48 + VIM (0.5)

%23.3’ünde kolistin direnci

2017-2018

185 izolat (144 *K. pneumoniae*) KKK.pneumonia

OXA 48 %70.9, NDM %20.6, KPC %15.2

OXA 48...: %75

OXA 48 + NDM: %16

NDM: %6 KPC:2 KPC + NDM:1

OLGU-1

İdrar ve kan kültür sonucu *Klebsiella pneumoniae*

Kültür sonucuna göre tedavi yaklaşımınız ne olur?

Meropenem 2x1 ve colistin
başlamıştık

Amoklovin klavunic asit 06	Rezistan	MIK Değeri: >32
Ampisilin	Rezistan	MIK Değeri: >16
Aztreonam	Rezistan	MIK Değeri: >32
Cefepim	Rezistan	MIK Değeri: >16
Cefuroksim	Rezistan	MIK Değeri: >32
Ciprofloksasin	Rezistan	MIK Değeri: >2
Kolistin	Rezistan	
Amikasin	Rezistan	
Ertapenem	Rezistan	MIK Değeri: >4
İmipenem	Rezistan	MIK Değeri: >8
Meropenem (diğer)	Rezistan	MIK Değeri: >8
Meropenem (menenjit)	Rezistan	MIK Değeri: >8
Piperasilin / tazobaktam	Rezistan	MIK Değeri: >64
Seftiriakson (diğeri)	Rezistan	MIK Değeri: >32
Sefoksitin	Rezistan	MIK Değeri: >32
Trimethoprim/sulfametaxazol	Rezistan	MIK Değeri: >160
Seftazidim avibaktam	?	

REHBERLER

IDSA 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Published *Clinical Infectious Diseases*, 7/12/2024

Pranita D. Tamma*, Emily L. Heil, Julie Ann Justo, Amy J. Mathers, Michael J. Satlin, & Robert A. Bonomo,



Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Mical Paul^{1,2,3}, Elena Carrara^{2,3}, Pilar Retamar^{4,5}, Thomas Tangdén⁶, Roni Bitterman^{1,2}, Robert A. Bonomo^{7,8,9}, Jan de Waele¹⁰, George L. Daikos¹¹, Murat Akova¹², Stephan Harbarth¹³, Celine Pukcini^{14,15}, José Garnacho-Montero¹⁶, Katja Seme¹⁷, Mario Tumbarello¹⁸, Paul Christoffer Lindemann¹⁹, Sumanth Gandra²⁰, Yunsong Yu^{21,22,23}, Matteo Bassetti^{24,25}, Johan W. Mouton^{26,1}, Evelina Tacconelli^{1,27,28,*,1}, Jesús Rodríguez-Baño^{6,2,1}

Komplike olmayan Sistit –KRE



Önerilern

Nitrofurantoin

TMP-SMX

Siprofloksasin /levofloksasin



Alternatif

Aminoglikozit (tek doz olarak)

Kolistin

Seftazidim-avibaktam

Meropenem-vaborbaktam

İmipenem-silastatin-relebaktam

Sefiderokol

Komplike Üriner Sistem – Piyelonefrit

Yapısal/fonksiyonel anomali veya erkek cinsiyet

Öneriler

Nitrofurantoin
TMP-SMX
Siprofloksasin /levofloksasin



Seftazidim-avibaktam
Meropenem-vaborbaktam
İmipenem-silastatin-relebaktam
Sefiderokol

Alternatif

Aminoglikozid

İdrar yolu dışında karbapenemaz üretmeyen KRE

Meropenem MİK $\geq 1 \mu\text{g/mL}$

İmipenem MİK $\geq 1 \mu\text{g/mL}$

Ertapenem MİK $\geq 1 \mu\text{g/mL}$

**Seftazidim-avibaktam,
Meropenem-vaborbaktam ve
İmipenem-silastatin-
relebaktam**

Meropenem MİK $\leq 1 \mu\text{g/mL}$

İmipenem MİK $\leq 1 \mu\text{g/mL}$

Ertapenem MİK $\geq 1 \mu\text{g/mL}$)

**Uzun infüzyon meropenem
(veya imipenem-silastatin)**

Meropenem veya
imipenem birine duyarlı
izolatlar için

**Optimal tedavi
seçeneği???**

**Enfeksiyonun şiddetine
göre karar verilmeli**

İdrar yolu dışında karbapenemaz üretmeyen KRE

▶ Meropenem
MİK'ler 8-16
µg/mL

▶ Uzatılmış infüzyon meropeneminin



▶ Polimiksinler veya aminoglikozidler



Yeni β -laktam-
 β -laktamaz
inhibitör

▶ Tigesiklin veya eravasiklin, kan dolaşımı veya idrar yolu ile ilgili olmayan KRE enfeksiyonlarının tedavisi için alternatif seçeneklerdir

İdrar yolu enfeksiyonu dışında KRE

KRE tedavisinde	Önerilen	Alternatif	
KPC	Meropenem- vaborbaktam Seftazidim-avibaktam İmipenem-silastatin- relebaktam	Sefiderokol	β -laktam ajanları aktif olmadığına veya tolere edilemediğinde
NDM veya diğer MBL	Seftazidim-avibaktam ve aztreonam Sefiderokol		Kan Dolaşım enfeksiyonu değilse
OXA-48	Seftazidim-avibaktam	Sefiderokol	Tigesiklin Eravasiklin

KRE Tedavisinde Kombinasyon?



Kombine antibiyotik tedavisi (yani, bir beta-laktam ajanının bir aminoglikozid, florokinolon, tetrasiklin veya polimiksin ile birlikte kullanılması) KRE'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde önerilmemektedir

Antibiyotikle ilişkili yan etki !!

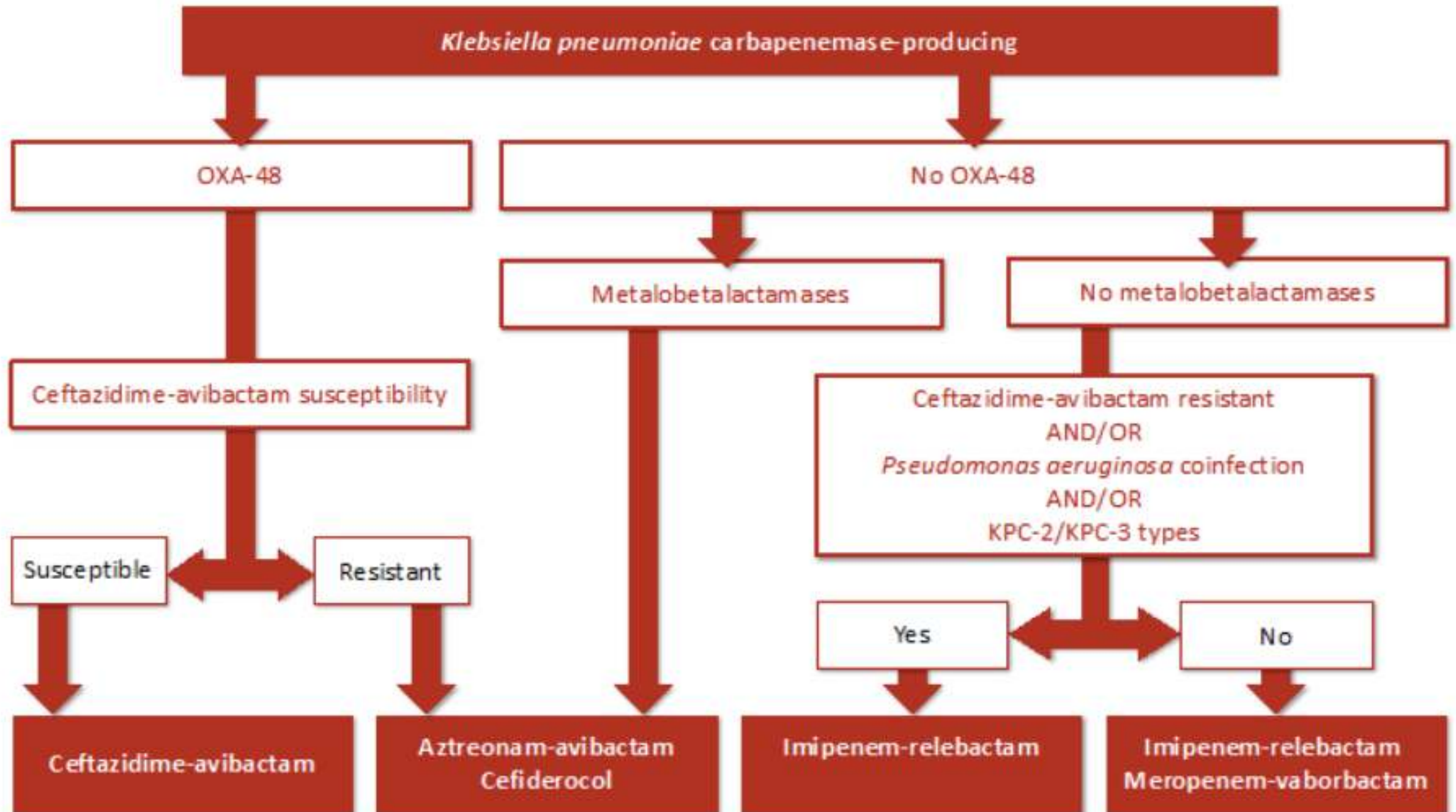
***Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing**

Table 4. INCREMENT-CPE score.

Population	Variables	Score
General ^a	INCREMENT CPE mortalite skoru	5
	Başlangıçta sepsis veya septik şok	5 puan
	Pitt bakteremi skoru >6	4 puan
	Charlson indeksi	3 puan
	Bakteremi kaynağı üriner veya safra dışı	3 puan
Solid-organ	Uygunsuz empirik tedavi	2 puan
	No s Mortalite oranı	3
	Inap • 0-8 düşük 18%	2
	Inter • 9-13 orta 50%	0
	Cyto • 14-17 yüksek 80%	-7
	Maximum score ^c	17

^a See reference [81]. ^b See reference [82]. ^c The maximum score in a patient with all risk factors would be 17 (INCREMENT-CPE score ≥ 8 (+8), cytomegalovirus disease (+7), lymphopenia (+4), no source control (+3), inappropriate empirical therapy (+2) and interaction INCREMENT-CPE score ≥ 8 with CMV (−7)).



Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Mical Paul^{1,2,§}, Elena Carrara^{3,5}, Pilar Retamar^{4,5}, Thomas Tangdén⁶, Roni Bitterman^{1,2}, Robert A. Bonomo^{7,8,9}, Jan de Waele¹⁰, George L. Daikos¹¹, Murat Akova¹², Stephan Harbarth¹³, Celine Pulcini^{14,15}, José Garnacho-Montero¹⁶, Katja Seme¹⁷

Karbapenem Dirençli Enterobacterales ...

Ciddi Enfeksiyon

- İn vitro duyarlıysa

Meropenem-vaborbaktam
Seftazidim-avibaktam

- İn vitro dirençli / MBL

Sefiderokol
Seftazidim-avibaktam + aztreonam

Ciddi olmayan Enfeksiyon

İn vitro aktif olanlar arasından
 Eski bir antibiyotiğin kullanımını
 Hasta bazında karar ver
 Enfeksiyon kaynağına göre seç

Komplike ÜSE

- Aminoglikozidler (plazomisin dahil)
 tigesikline tercih edilir
 BSI ve HAP/VAP: Tigesiklin önerilmiyor ;
 gerekiyse pnömonide yüksek doz
 tigesiklin

Potential *in vitro* activity of antibiotics against target carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and approved indications

	CRAB	ESBLs	CRPA non-MBL	CRE non-CP	CRE-KPC	CRE-OXA-48	CRE-MBL	Current clinical indications/approval
Old antibiotics								
Polymyxins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA: serious infections caused by susceptible strains, when less potentially toxic drugs are ineffective or contraindicated. EMA: treatment of serious infections due to aerobic Gram-negative pathogens in patients with limited treatment options
Aminoglycosides	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA and FDA: for the treatment of a variety of bacterial infections
Fosfomycin iv	No	Yes	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA: to treat serious infections when other antibiotic treatments are not suitable. FDA: under review
Aztreonam	No	No	+/-	No	No	No	+/-	EMA and FDA: for the treatment of infections caused by susceptible Gram-negative microorganisms
Tigecycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	EMA and FDA: complicated SSTI and IAI (FDA also CAP)
Temocillin	No	Yes	No	No	+/-	No	No	EMA and FDA: orphan drug status for the treatment of infections caused by <i>Burkholderia cepacia</i> in patients with cystic fibrosis

ESCMID- Kombinasyon Tedavisi

KRE ve şiddetli enfeksiyonları olan ve **in vitro** olarak yalnızca **polimiksinlere, aminoglikozidlere, tigesiklin veya fosfomisine** duyarlı olan hastalar

► Yeni beta laktamazların bulunmaması durumunda

► **İn vitro** olarak birden fazla aktif ilaçla tedavi önerilir

► KRE enfeksiyonları için karbapenem bazlı kombinasyon tedavisinden kaçınmalarını

► **Meropenem MIC 8 mg/L olmadığı sürece**, yeni betalaktamazlar kullanılamıyorsa kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak yüksek dozlu uzun infüzyon meropenem kullanılabilir

Kolistin duyarlılığı?

- ▶ Polimiksin B ve kolistin, KRE'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için önerilmemektedir.
- ▶ Kolistin, komplike olmayan CRE sistitinde alternatif bir ajandır.
- ▶ Mortalite yüksek ve nefrotoksisite
- ▶ Polimiksin B, ağırlıklı olarak böbrek dışı klerensi nedeniyle KRE sistitinin tedavisinde kullanılmamalıdır

▶ Mueller Hinton buyyonda Mikrodilusyon ile çalışılmalı (EUCAST)

- ▶ Otomatize sistemlerle
- ▶ Disk difüzyon
- ▶ E test



Journal of Clinical Microbiology. 2017;55(9):2609-16.
J Antimicrob Chemother. 2017;72(9):2528-30.

TİGESİKLİN?

İntraabdominal enfeksiyonlar
Cilt ve yumuşak doku
Osteomyelit ve solunum yolu
enfeksiyonları için alternatif seçenek



Duyarlılık
çalışılması !!
**Buyyon
mikrodilusyon**

Monoterapi !
Sinerji
• **Kan dolaşım
enfeksiyonları**
• **İdrar yolu
enfeksiyonları**



Yüksek doz :tek doz olarak 200 mg IV, ardından her 12 saatte bir 100 mg IV

Amikasin ?

- IDSA komplike olmayan USİ tek başına öneriyor



- Amikasin nefrotoksitesi ?
 - Doz ve kullanım süresi ilişkili
 - Reversible
 - Akut tubuler nekroz
 - İleri yaş; eşlik eden ilaç kullanımı...
 - Doz aralığının açılması / tek dozda

FOSFOMİSİN ?

- ▶ Duyarlılık çalışılması !!
 - ▶ Glukoz-6-P agar ile çalışılmalı
 - ▶ Disk diffüzyon sadece E.coli için

- Çapraz direnç !
- Monoterapi !
- Sinerji
 - İmmunmodulator
 - Biyofilm etkinliği
 - Doku dağılımı

Altınkanat-Gelmez ve ark. Karbapenem dirençli 155 Klebsiella pneumonia suşu **fosfomisin : S %65.1**

Yıldız ve ark ; 147 Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE); Fosfomisin direnci: 99/147 **(%67)**

ÇİFT KARBAPENEM TEDAVİSİ ?



- ▶ Karbapenemazların ertapeneme afinitesi daha yüksek : Suisidal inhibisyon



OLGU

► Seftazidim avibaktam: Duyarlı

Seftazidim avibaktam 14 Gün süre ile verildi
72. Saatinde kontrol idrar kültüründe ve kan kültüründe üreme sinyali alınmadı
YBnden servise devredildi

SEFTAZİDİM-AVİBAKTAM

FDA Şubat 2015 / EMA Haziran 2016

- ▶ Antipseudomonal , 3. kuşak ss
- ▶ Betalaktamaz!!
- ▶ Karbapenamamaz (MBL)!!

Anaerop etkinliği yok

Acinetobakterde direnç oranları > %50

Pseudomonas aeruginosa efflux direnci !!

- **B-laktam olmayan, sentetik b laktamaz inh, reversible bağlanır. Direnç !!**
- Geniş spectrumlu beta laktamaz aktivitesi (Class A, C, D)
- Metallobetalaktamazlara etkisiz
- Tek başına ab etkisi yok

Table 1. Activity and Indications of New Agents Against Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens

Agent	Activity			<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>	Indications (Including Expected)	Pathogen-directed Trial (Including Expected)
	Class A Carbapenemase (eg, KPC)	Class B Carbapenemase (eg, NDM)	Class D Carbapenemase (eg, OXA-48)					
Ceftazidime-avibactam	Yes	No	Yes	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	No
Ceftolozane-tazobactam	No	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, NP	No
Meropenem-vaborbactam	Yes	No	No	No ^a	No	No	cUTI/AP	Yes
Imipenem-cilastatin-relebactam	Yes	No	No	Yes	No	No	cUTI/AP, cIAI, HABP/VABP	Yes
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	cUTI/AP, HABP/VABP	Yes
Plazomicin	Yes	Variable ^b	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	Yes
Eravacycline	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	cIAI	No
Fosfomycin	Yes	Yes	Yes	Variable	No	No	cUTI/AP	No

Abbreviations: cUTI, community-acquired urinary tract infection; AP, acute pyelonephritis; cIAI, community-acquired intra-abdominal infection; NP, neutropenic fever; HABP, hospital-acquired bacterial pneumonia; VABP, ventilator-associated bacterial pneumonia.

▶ Seftazidim-avibaktam direnci MBL dışında başka mekanizmalarla da (örneğin; KPC-3 yapımı) ortaya çıkabilir

^aNot active against strains that produce NDM-type metallo-β-lactamases.

SEFTAZİDİM AVİBAKTAM DİRENÇ

Disk difüzyon duyarlılığı ile MBL varlığı veya yokluğu konusunda karar verilebilir

- ▶ **CAZ-AVI direnci ilk kez 2015 de saptandı**
- ▶ CAZ-AVI'ye karşı daha yüksek bir direnç oranı, karbapenem direnci ile ilişkili
- ▶ CAZ-AVI kombinasyon (en az 1 duyarlı ajanla)

- ▶ **MBL-üreten CRE' de intrinsek direnç**
- ▶ **Porin mutasyonu(OmpK36) ve KPC ekspresyonu**
- ▶ **Tedavi altında direnç gelişimi?**
 - Uzamış tedavi süreleri
 - Böbrek yetmezliği eşlik etmesi

J Glob Antimicrob Resist. 2020;22:18-27.

SEFTAZİDİM

Hoşbul ve ark. 2022

2018-2021
150 *K.pneumoniae*
izolatı

Seftazidim-avi %92.7
(139/150)
kolistine %48 (72/150)

Dumlu ve ark. 2022

680 *Klebsiella* spp.

Seftazidim avi %92
(626)

İşler ve ark. 2022

2018- 2019
187 hasta OXA-48
(%75), OXA-48 benzeri/
NDM (%16)

Seftazidim avi %92
(626)
• Tüm OXA-48
>>>seftazidim-
avibaktama duyarlı

Özger ve ark. 2021

318 KRE
290(%91,2) *Klebsiella*
pneumoniae ; OXA-48
en sık

Seftazidim avi %95,2

Eren-Kutlusoy ve ark.
2024

%64,5'inde NDM,
%54,8'inde OXA-48 ve
%32,2'sinde
NDM + OXA-48

CAZ-AVI duyarlılığı
%45,7

▶ Charlsonkomorbidite
indeksi \geq 2

▶ Septik şok varlığı

▶ Nötropeni

▶ INCREMENT skoru \geq 8

▶ Alt solunum yolu enfeksiyonu

▶ Renal fonksiyon bozulması

Geri Ödeme Koşulları

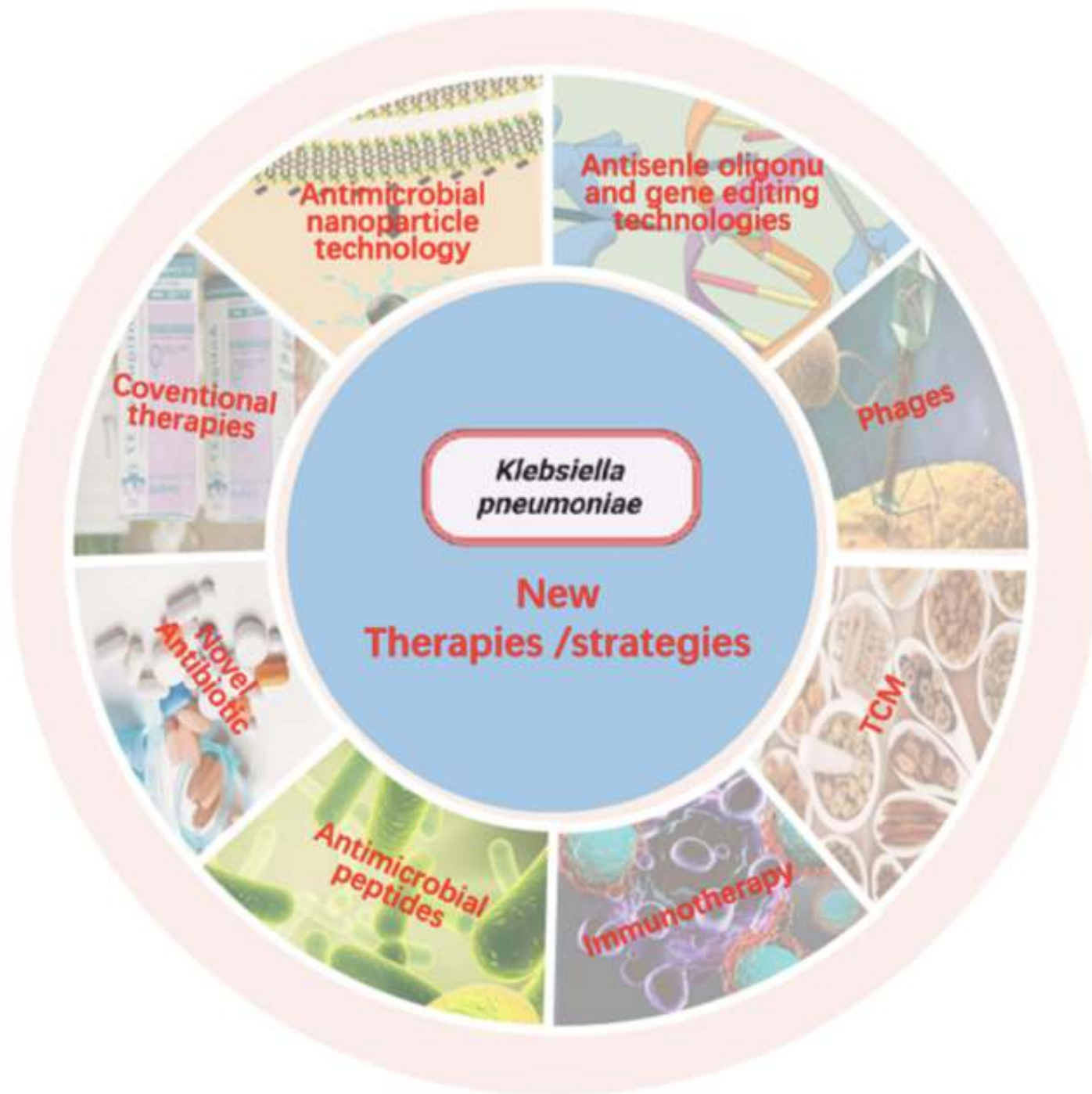
- ▶ Komplike intraabdominal enfeksiyon
- ▶ Piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonu
- ▶ Ventilatör ile ilişkili pnömoni dahil hastanede kazanılmış pnömoni

- ▶ Karbapenem Dirençli
- ▶ Aminoglikozid Dirençli (VIP te aranmaz)
- ▶ 3. Kuşak Sefalosporinlere dirençli
- ▶ Seftazidim Avibaktam duyarlılığı

İkinci ve/veya üçüncü basamak yoğun bakım tedavilerinde kullanılması halinde Kurumca bedelleri karşılanır.

Tedavisi yoğun bakımda başlamış en az 72 saat tedavi edilen hastanın servise nakli uygun görüldüğü takdirde de seftazidim pentahidrat ve avibaktam sodyum tedavisi devam edebilir.

Seftazidim pentahidrat ve avibaktam sodyumun toplam 14 günden daha uzun süre kullanımı halinde Kurumca bedeli karşılanmaz.





TEŞEKKÜRLER...