

Karbapenemaz-Yapan Karbapenem-R Enterobacteriaceae Tedavi Yaklaşımları

Yrd. Doç. Dr. Süheyla Kömür
Doç. Dr. Mesut YILMAZ



6. TÜRKİYE EKMUD BİLİMSEL PLATFORMU

“Antimikrobiyal Direnç ve Akılcı Antimikrobiyal Tedavi”
4-8 Nisan 2017 Regnum Carya Kongre Merkezi ANTALYA



- 34 yaşında erkek hasta
- 10 ay önce **AML** tanısı
- 7 ay önce kızkardeşinden **kök hücre nakli** (nüks)
- **AML nüksü** nedeniyle 1 ay arayla 2 kür **FLAG-IDA** (Fludarabine, cytarabine, idarubisin)
- Son KT' den 8 gün sonra **nötropeni** gelişti (PNL=90/mm³)
- Nötropeni geliştikten 3 gün sonra titreme ile **39 dereceye çıkan ateş**

- **Febril nütropeni**

-8 ay önce ve 7 ay önce 10-14 gün
meropenem tedavisi

-5 ay önce ve 1 ay önce 10-14 gün sefepim

- Fizik muayene **39 derece ateş** dışında normal
- SVP kateter dibi kızarıklık değil

- **Lökosit ve nötrofil** sayıları sıfır
- CRP 33mg/L
- **Prokalsitonin** 0,145ng/ml

Soru 1. Hangi tedaviyi önerirsiniz?

- A) Monoterapi Sefepim
- B) Monoterapi Pip/tazo
- C) Karbapenem
- D) Colistin+Karbapenem
- E) Kolistin Molistin Amiglikozid Allah ne verdiyse

- Hastaya **piperasilin tazobaktam** tedavisi başlandı
- Bu tedavi ile günde 3-4 defa titreme ile 38,5-39 dereceye çıkan ateşleri devam etti
- İlk alınan 2 kan kültüründen **Klebsiella pneumoniae** üretildi

İlk kan kültürü

<input type="checkbox"/>	Aerobik Kan Kültürü	Onay	.
<input type="checkbox"/>	KÜLTÜR	Onay	.
<input type="checkbox"/>	Aerobik Kültür	Onay	Klebsiella spp. ...
<input type="checkbox"/>	Klebsiella spp.	Onay	
<input type="checkbox"/>	Kolistin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Ampisilin S...	Onay	Orta Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Seftazidim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Amoksisili...	Onay	Orta Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Ampisilin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Gentamisin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Piperasilin...	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Seftriakson	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Sefuroksim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Sefepim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Sefksim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Siprofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Levofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Sefotaksim	Onay	Dirençli

Karbapenemlere duyarlı

Kan kültür pozitifliği	İlaç	Zaman	Lökosit (/ mm3)	Nötrofil (/ mm3)	CRP (mg/L)	Prokalsitonin (ng/ml)
+	PIP-TZP	1. gün	0	0	33	0,14
		3. gün	0	0	148	4,24
		4. gün	0	0	140	11

Kan kültür pozitifliği	İlaç	Zaman	Lökosit (/mm ³)	Nötrofil (/mm ³)	CRP (mg/L)	Prokalsitonin (ng/ml)
+	PIP-TZP	1. gün	0	0	33	0,14
		3. gün	0	0	148	4,24
		4. gün	0	0	140	11
+		5. gün				

Soru 2. Tedavide nasıl bir değişiklik yaparsınız?

- A) Antifungal eklerim
- B) Gram pozitif AB eklerim
- C) Monoterapi Karbapenem
- D) Karbapenem + Aminoglikozid
- E) Colistin+Karbapenem
- F) Kolistin Molistin Amiglikozid Allah ne verdiyse

5. gün kan kültürü

Aerobik Kan Kültürü	Onay	.
<input type="checkbox"/> KÜLTÜR	Onay	.
<input type="checkbox"/> Aerobik Kültür	Onay	1. E.coli üredi.
<input type="checkbox"/> Escherichia coli	Onay	
<input type="checkbox"/> Kolistin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Ampisilin S...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Seftazidim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Amoksisili...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Ampisilin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Gentamisin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Piperasilin...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Seftriakson	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Sefuroksim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Sefepim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Sefksim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Siprofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Levofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Sefotaksim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> İmipenem	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Amikasin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Meropenem	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Trimethop...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Tigesiklin	Onay	Duyarlı

<input type="checkbox"/> Klebsiella spp.	Onay	
<input type="checkbox"/> Kolistin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Ampisilin S...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Seftazidim	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Amoksisili...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Ampisilin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Gentamisin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Piperasilin...	Onay	Orta Duyar
<input type="checkbox"/> Seftriakson	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Sefuroksim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Sefepim	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Sefksim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Siprofloks...	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Levofloks...	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Sefotaksim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> İmipenem	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Amikasin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Meropenem	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Trimethop...	Onay	Dirençli

Kan kültür pozitifliği	İlaç	Zaman	Lökosit (/ mm3)	Nötrofil (/ mm3)	CRP (mg/L)	Prokalsitonin (ng/ml)
+	PİP-TZP	1. gün	0	0	33	0,14
		3. gün	0	0	148	4,24
		4. gün	0	0	140	11
+		5. gün				
	Mer	7. gün	0	0	135	1.97

- 7. günde

Meropenem

Kan kültür pozitifliği	İlaç	Zaman	Lökosit (/ mm3)	Nötrofil (/ mm3)	CRP (mg/L)	Prokalsitonin (ng/ml)
+	PİP-TZP	1. gün	0	0	33	0,14
		3. gün	0	0	148	4,24
		4. gün	0	0	140	11
+		5. gün				
	Mer	7. gün	0	0	135	1.97
		10. gün	100	0	141	0,4
+		11. gün				

Soru 3. Tedavide nasıl bir değişiklik yaparsınız?

- A) Antifungal eklerim
- B) Gram pozitif eklerim
- C) Monoterapi Karbapenem
- D) Karbapenem + Aminoglikozid
- E) Colistin+Karbapenem
- F) Kolistin Molistin Amiglikozid Allah ne verdiyse

11. gün kan kültürü

MIC

- Sefepim 16
- Meropenem 8
- Kolistin 4

<input type="checkbox"/>	Aerobik Kültür	Onay	E.coli üredi.
<input type="checkbox"/>	Escherichia coli	Onay	
<input type="checkbox"/>	Kolistin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Ampisilin S...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Seftazidim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Amoksisili...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Ampisilin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Gentamisin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Piperasilin...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Sertraksion	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Sefuroksim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Sefepim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Sefksim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Siprofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Levofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Sefotaksim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	İmipenem	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Amikasin	Onay	Orta Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Meropenem	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Trimethop...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Tigesiklin	Onay	Duyarlı

Kan kültür pozitifliği	İlaç	Zaman	Lökosit (/mm3)	Nötrofil (/mm3)	CRP (mg/L)	Prokalsitonin (ng/ml)
+	PIP-TZP	1. gün	0	0	33	0,14
		3. gün	0	0	148	4,24
		4. gün	0	0	140	11
+		5. gün				
	Mer	7. gün	0	0	135	1.97
		10. gün	100	0	141	0,4
+		11. gün				
	Mem-Tig-Gen-Kol	13. Gün	150	60	152	0,27
	Ateş düştü	15. gün			89	0,119
		17. gün	340	160	55	
		20. gün	510	340	30	
		21. gün	830	540		
		24. gün	2540	2000	20	0,137

- 13. günde

Meropenem

+

Kolistin

+

Tigesiklin

+

Gentamisin

Sunumda kullanılan kısaltmalar

CRE = **C**arbapenem-**R****E**nterobacteriaceae

CPE = **C**arbapenemase-**P**roducing
Enterobacteriaceae

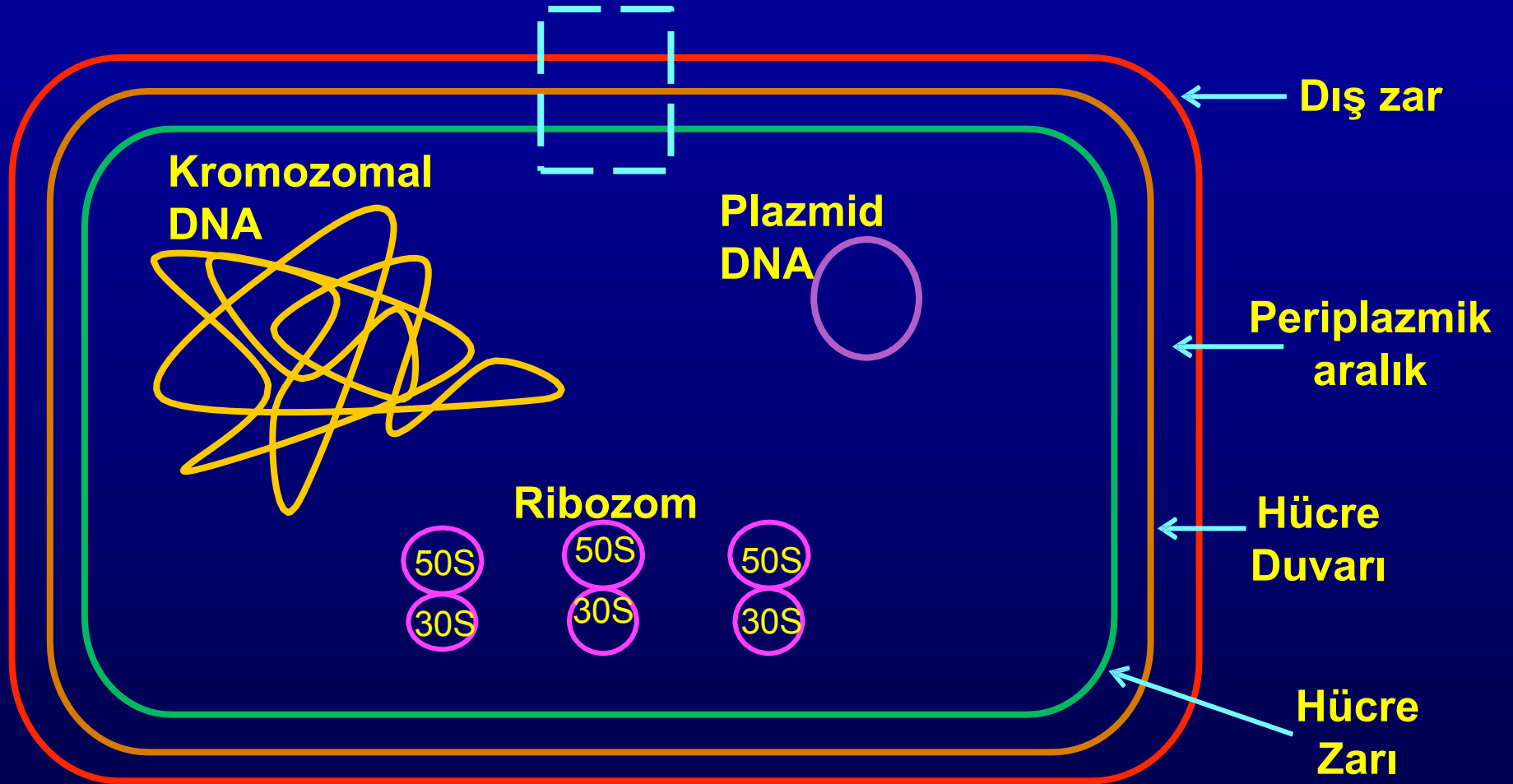
Bunun dışında **CRO**, **CRKP**, **CPKP**, **CPO**

“O” = organizma

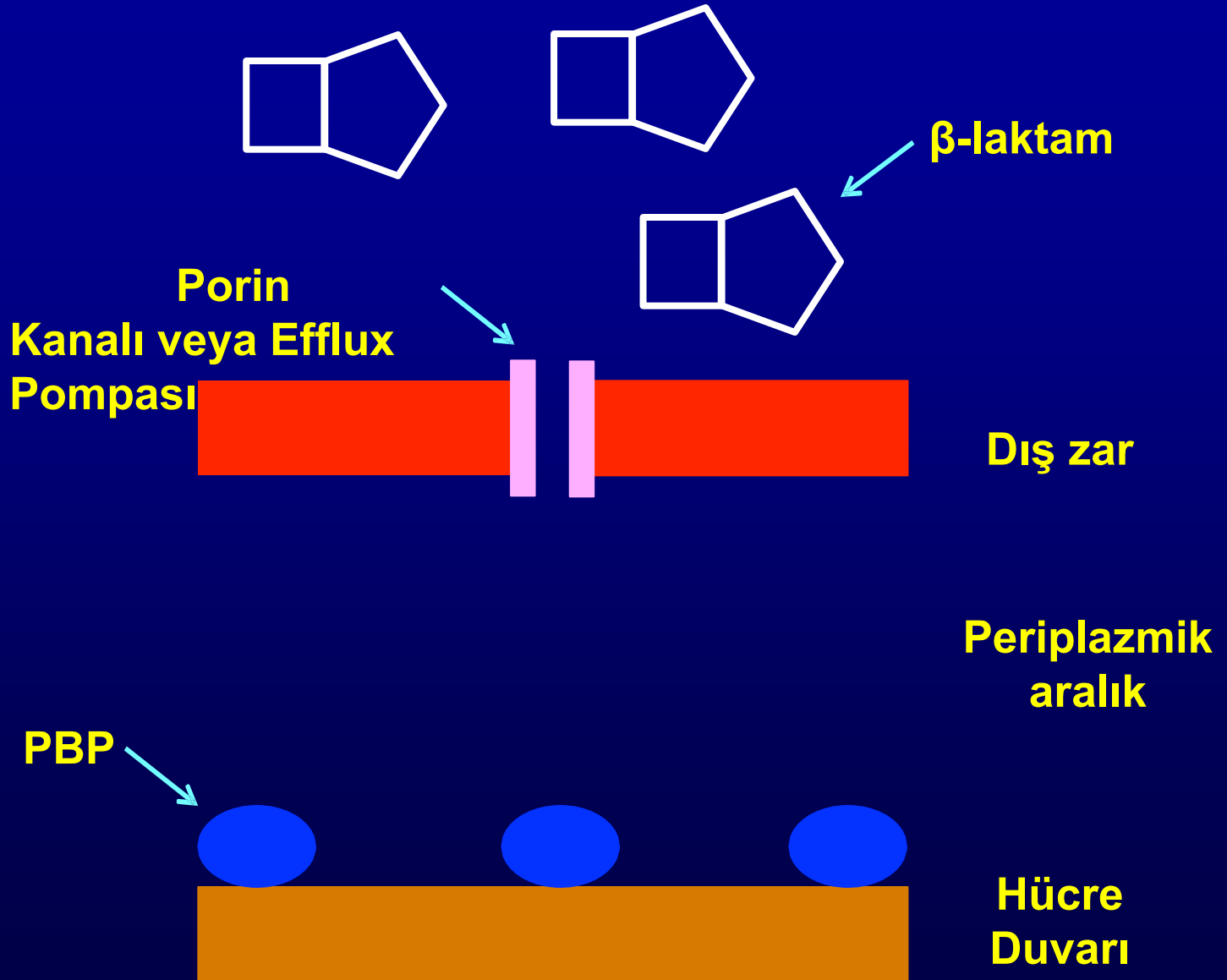
“KP”= *Klebsiella pneumoniae*

CCRE = **C**olistin **C**arbapenem-**R**
Enterobacteriaceae

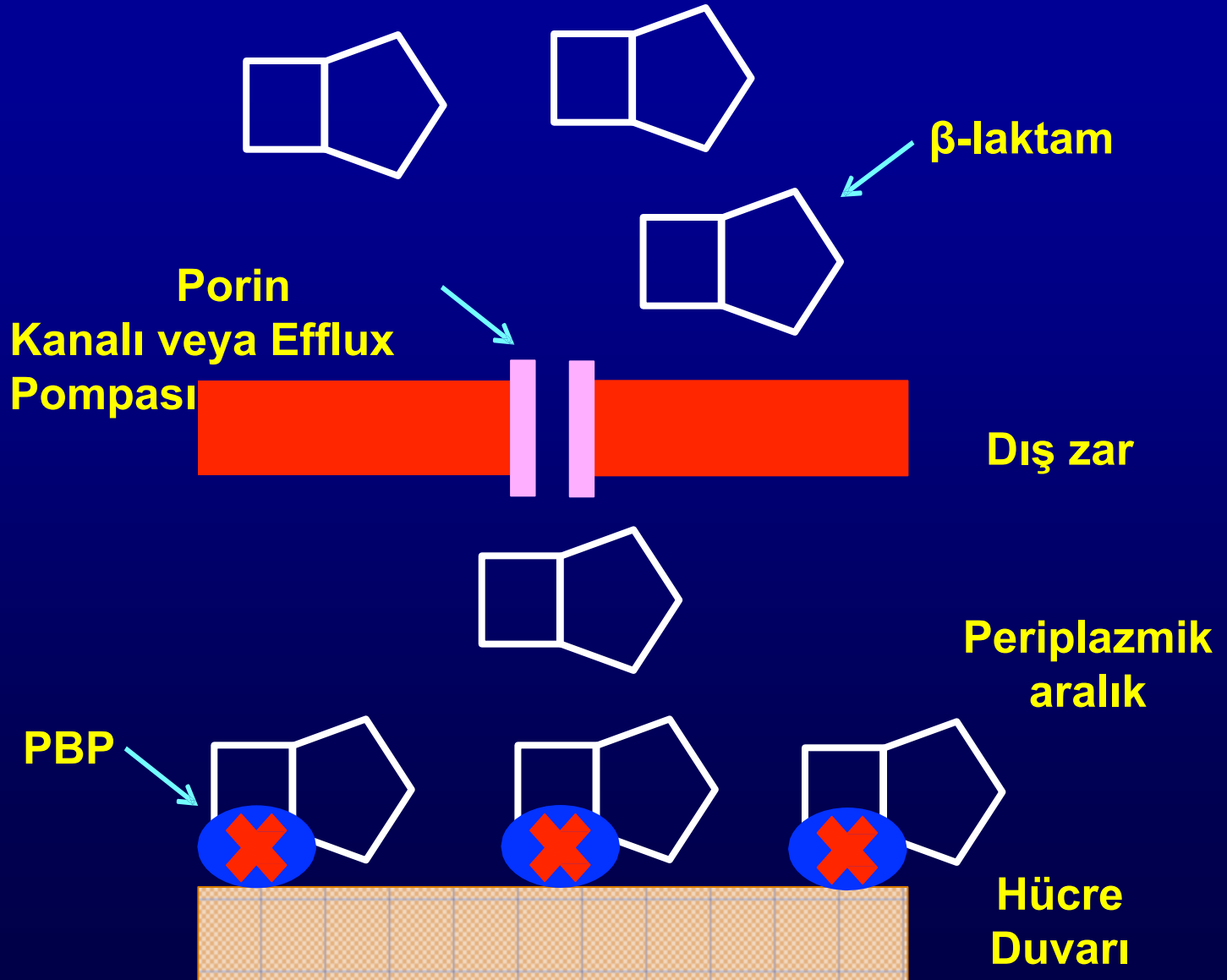
Gram - Negatif Bakteri



Gram negatiflere β -Laktam Etkisi

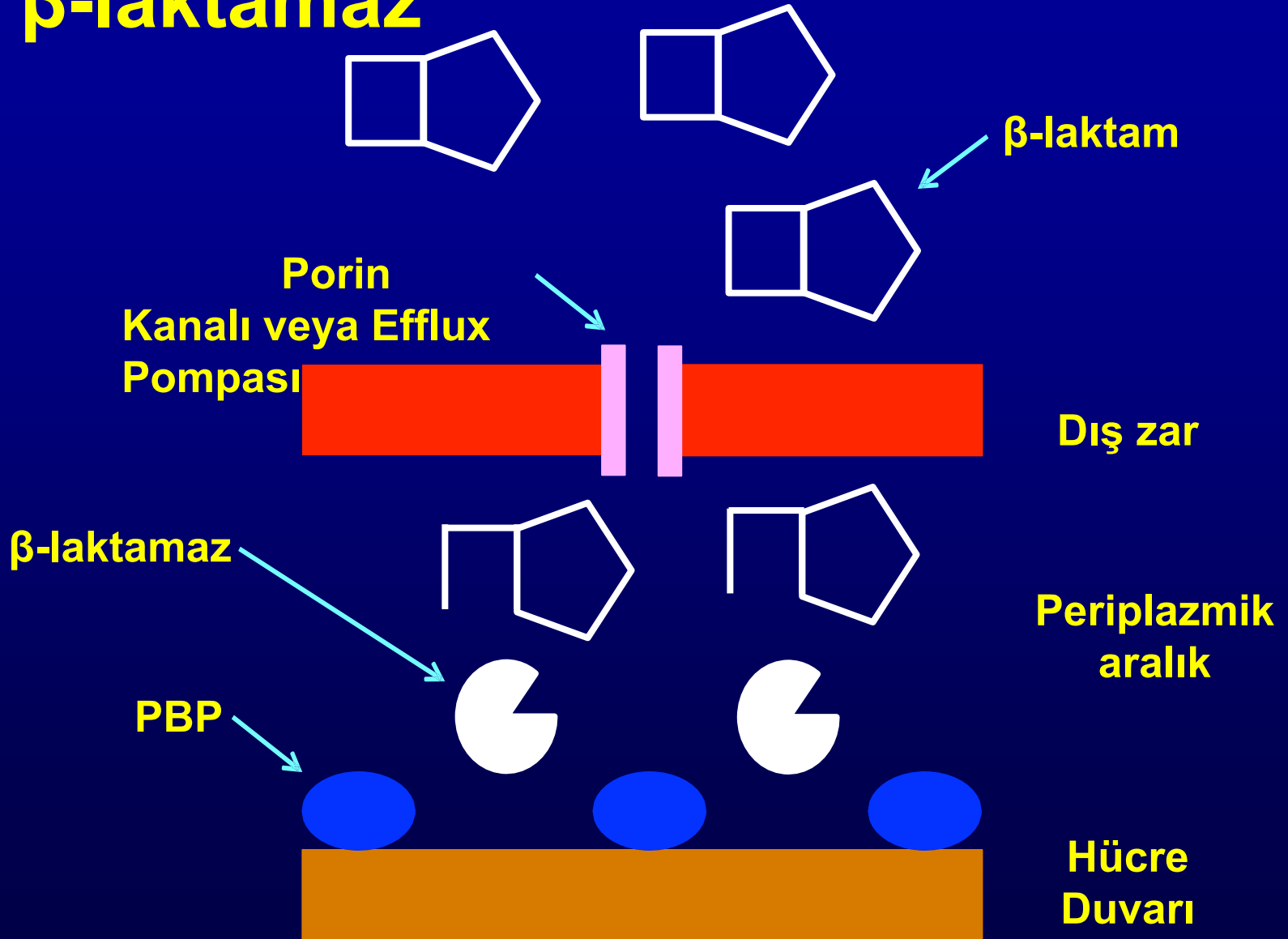


Gram negatiflere β -Laktam Etkisi



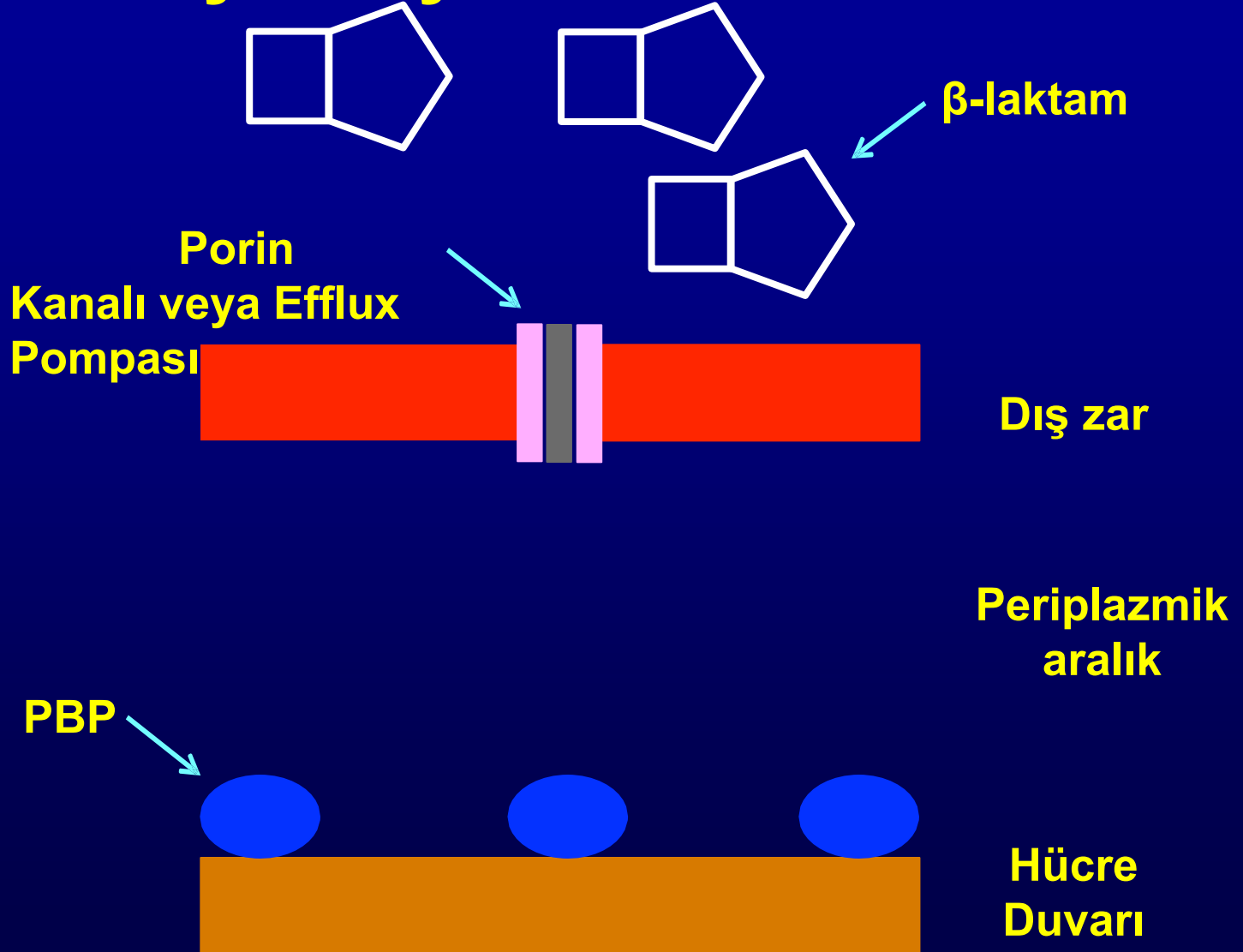
Gram negatiflere β -Laktam Etkisi

β -laktamaz



Gram negatiflere β -Laktam Etkisi

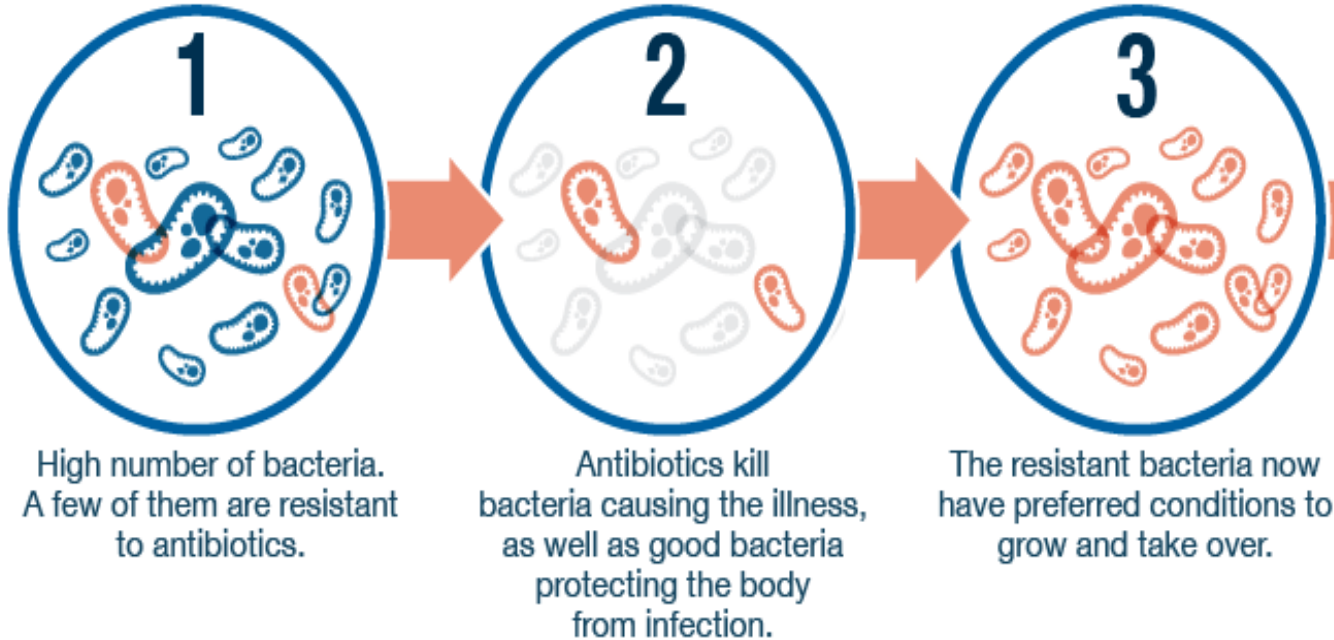
Porin kaybı veya eflux etkisi



Neden direnç gelişir?

Seçici baskı

Antimikrobiyal varlığında mikroorganizmalar genellikle ölür, direnç geni olanlar kurtulur. Kurtulanlar çoğalır ve baskın hale gelir.



CRE Tanım

- Karbapenemlerin en azından birisine duyarlılık kaybolacak MIC ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ veya zon $\text{çapı} \leq 22$ mm (ertapenem için ≤ 21 mm)

VE

- Sonraki slayttaki kriterlerden birisi



CRE Tanım

A. Karbapenemaz Fenotipik testlerden birisi pozitif (örn., Modified Hodge veya Carba NP)

VEYA

B. En az 3 karbapeneme duyarlı olmayacak MIC ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ veya zon $\text{çapı} \leq 22$ mm (ertapenem için ≤ 21 mm)

VEYA

C. Karbapenemaz gen marker pozitifliği

- **Örn:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi Metallo-beta lactamase (NDM), Verona Integron-Encoded Metallo-beta-lactamase (VIM), Oxacillinase-48 (OXA-48), Imipenemase Metallo-beta-lactamase (IMP)

CRE neden önemli?

- Yüksek mortaliteye sahip enfeksiyonlara neden olabilir (%50 aşan)
- Bir çok antibiyotiğe karşı direnç geni içeriyor.
- Tedavi seçenekleri kısıtlı
 - Direnç organizmalarve hastalar arasında aktarılabiliyor
- Çok hızlı yayılır, en güçlü enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalı

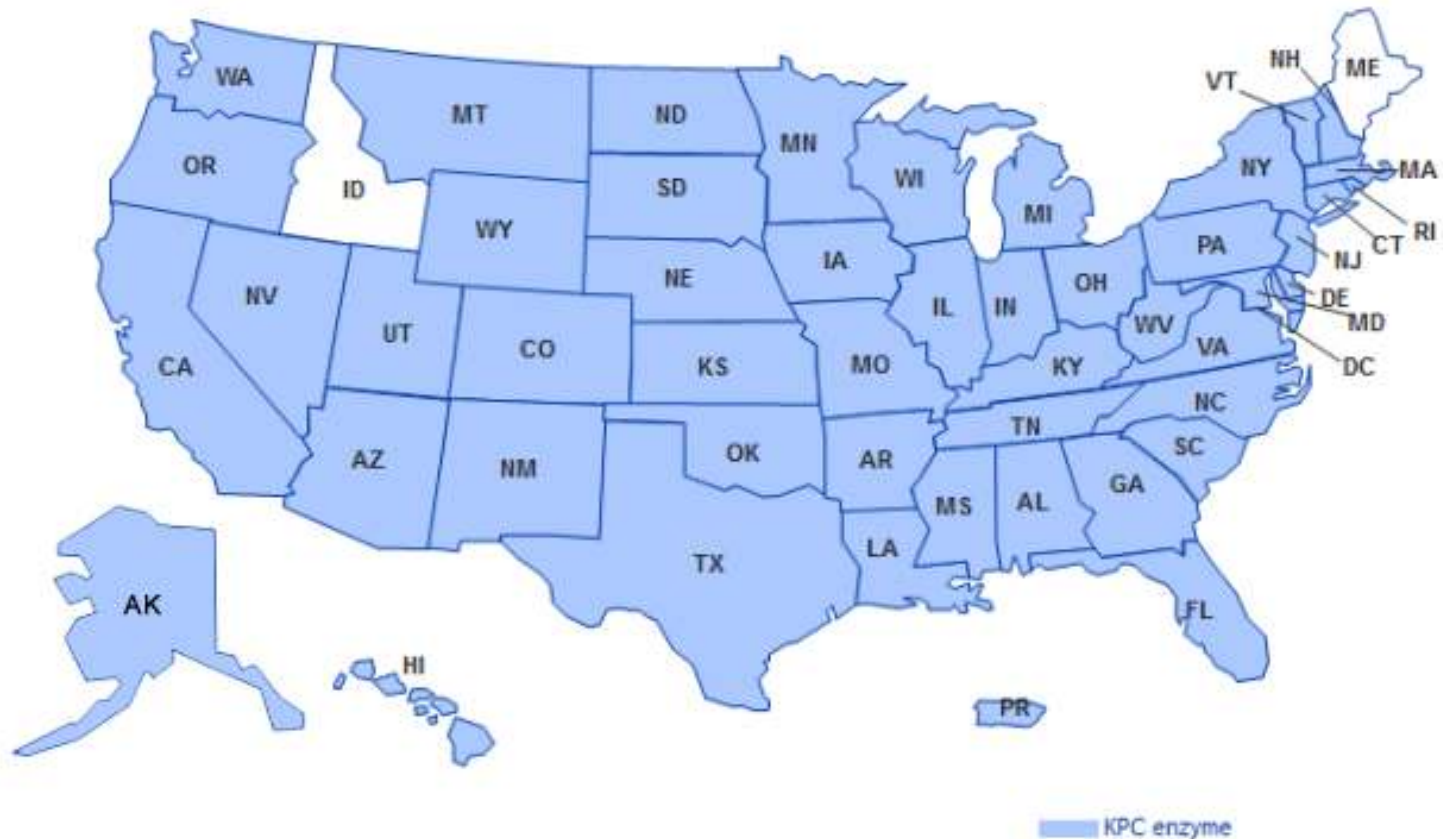


States with CP-CRE in 2006



<https://www.ihaconnect.org/Quality-Patient-Safety/Documents/Webinars/CfC-cre-webinar-presentation-2014-09-25-final.pdf>

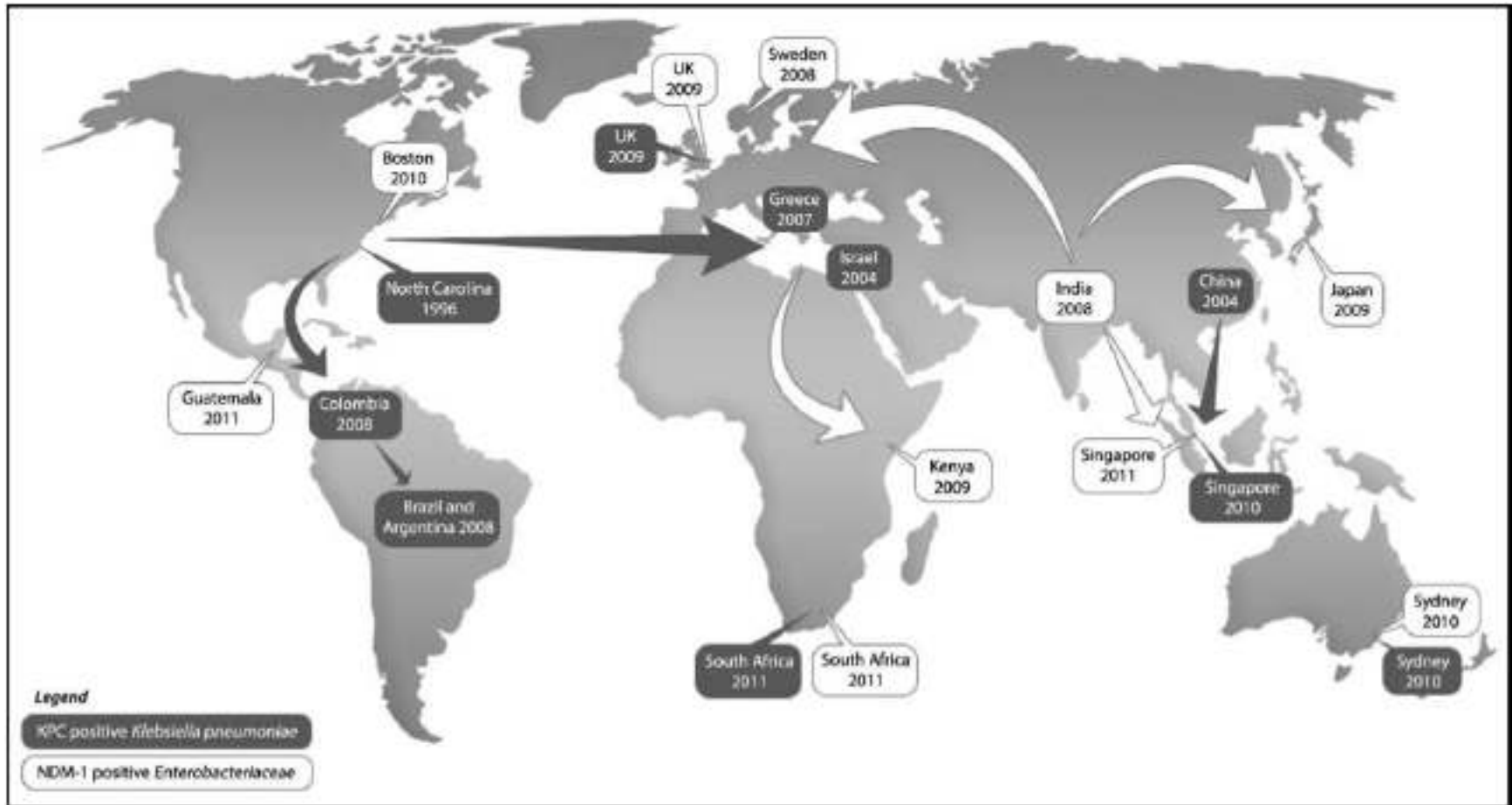
Current States with CP-CRE



This map was last updated in February 2015

<http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/TrackingCRE.html>

Global Dissemination of CRE



Molton J, et al. Clin Infect Dis 2013;56:1310-1318

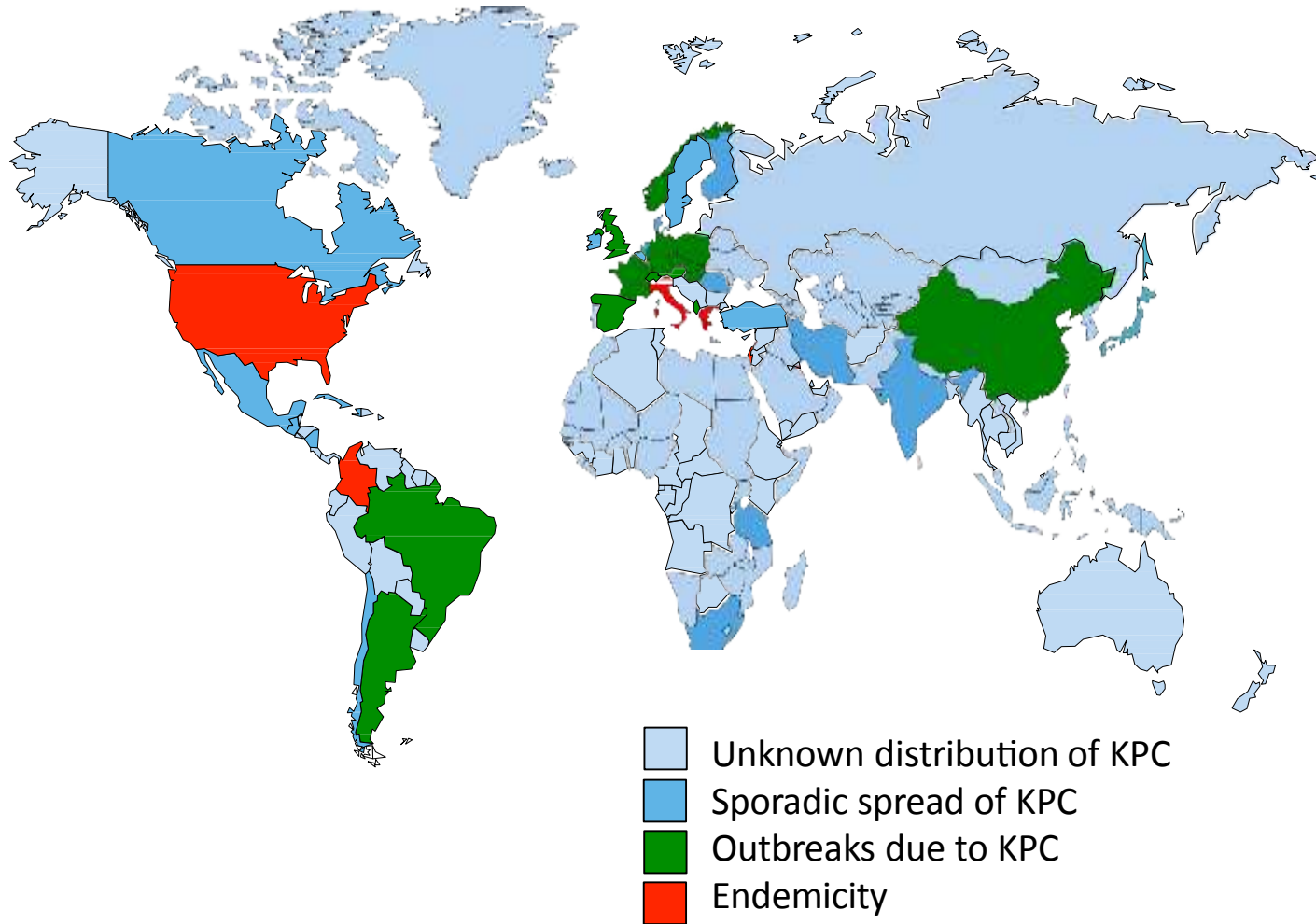
<http://cid.oxfordjournals.org/content/56/9/1310.full?sid=b2bcabcc-cb4d-41ab-ba19-b91734089663>

Enterobacteriaceae Karbapenemazlar

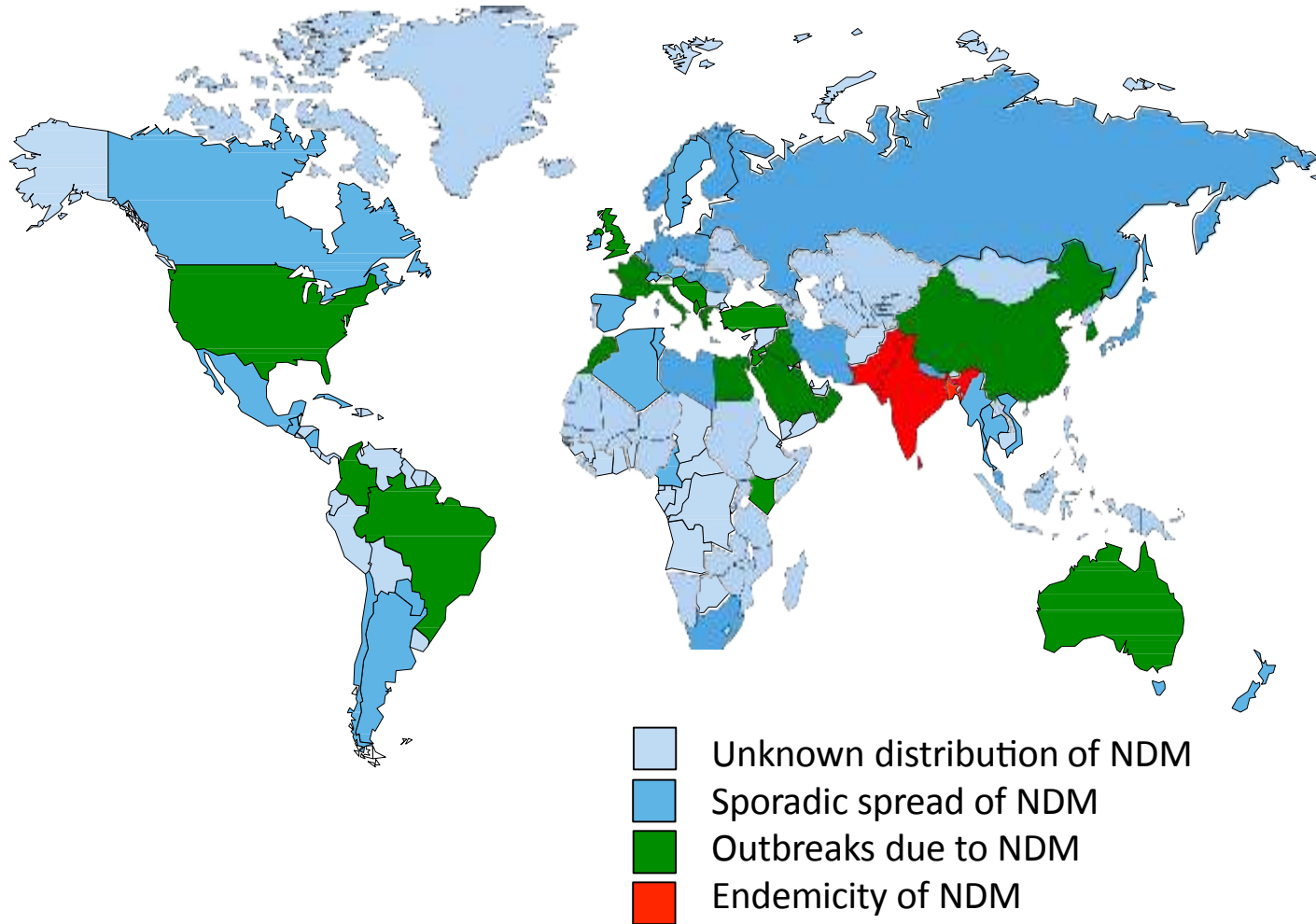
Enzyme	Penicillins	Cephalosporins 1st et 2 nd generation *	Cephalosporins 3 rd /4 th generation cefepime ceftirome	β -lactams/ Inhibitors of β -lactamases	Carbapenems
Ambler class					
A	Penicillinases: KPC, IMI, GES..				
B	Metallo-enzymes: VIM, IMP, NDM-1				
D	Oxacillinases =OXA-48, OXA-181				

* Cephamycins excluded for most class As

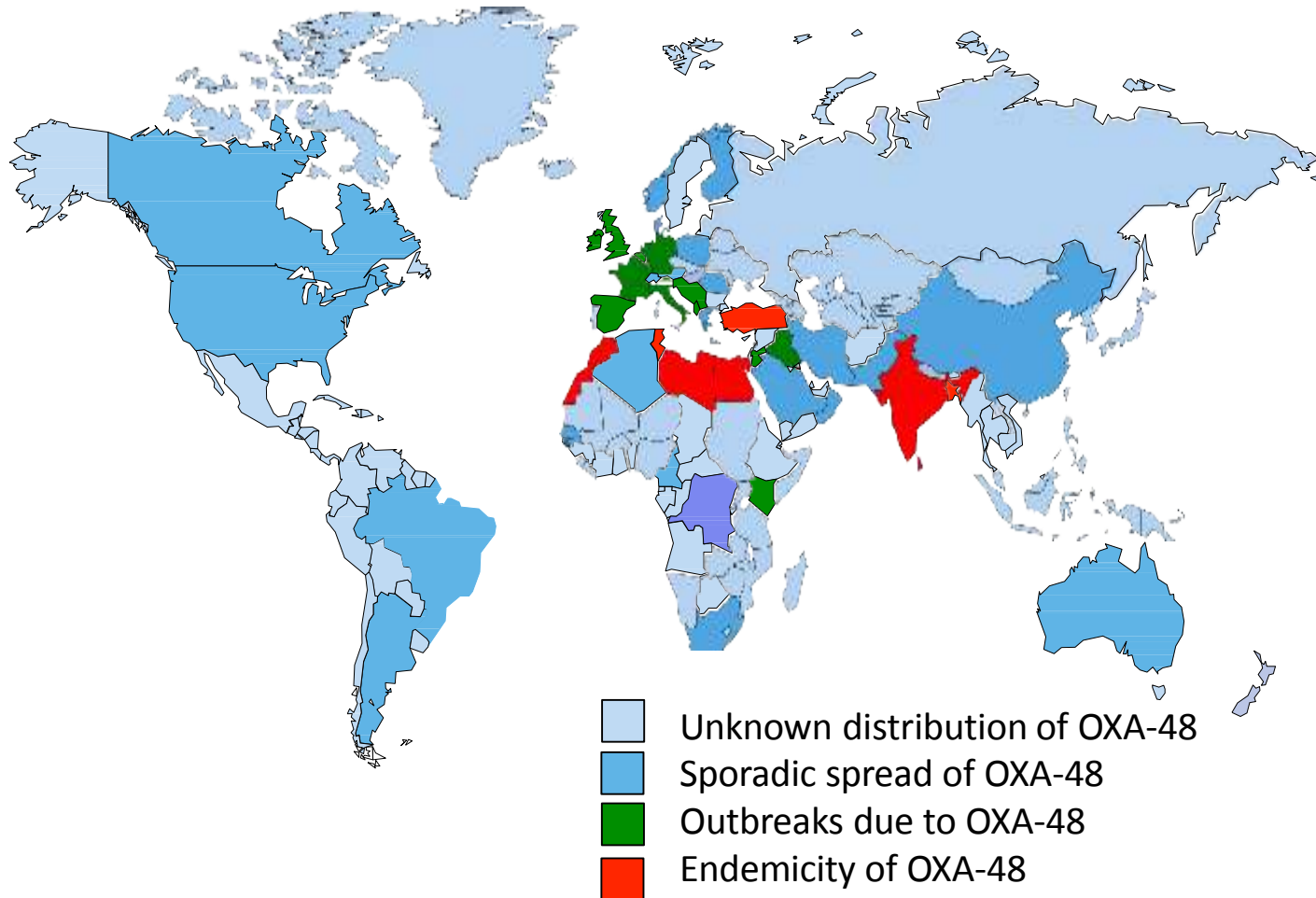
KPC - *Enterobacteriaceae*, 2016



NDM- *Enterobacteriaceae*, 2016



OXA-48- *Enterobacteriaceae*, 2016



MDRO tedavi seçenekleri

1. Standart antibiyotiklerin yüksek dozlarla kullanılması daha yüksek PK maruziyeti, PK/PD hedefine daha kolay ulaşmak;
2. Henüz direnç gelişmemiş standart olmayan antibiyotikle;
3. 1 ve 2 nolu seçeneklerden çeşitli antibiyotikleri kombine etmek

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella pneumoniae

Tedavi

- Günümüz bilgisiyle optimum CRE tedavisi kombinasyon



- Kolistin
- Meropenem (MIC \leq 8 mcg/mL)
- Tigesiklin (Karın içi ve akciğer odaksa, 2. ab)
- Ceftazidime-avibactam (Class A,C 👍 B, D 👎)
- Aztreonam (B)

CRE Tedavisinde Kullanılabilecek Antimikrobiyaller

- 
- Karbapenemler
 - Aminoglikozidler
 - Polimiksinler
 - Tigesiklin
 - Ceftazidim-avibaktam
 - Fosfomisin

Karbapenemler

- Etki Mekanizması
 - Bakteriyel hücre duvar sentez inhibisyonu peptidoglikan sentezini durdurarak
- Genotipik vs. fenotipik direnç?



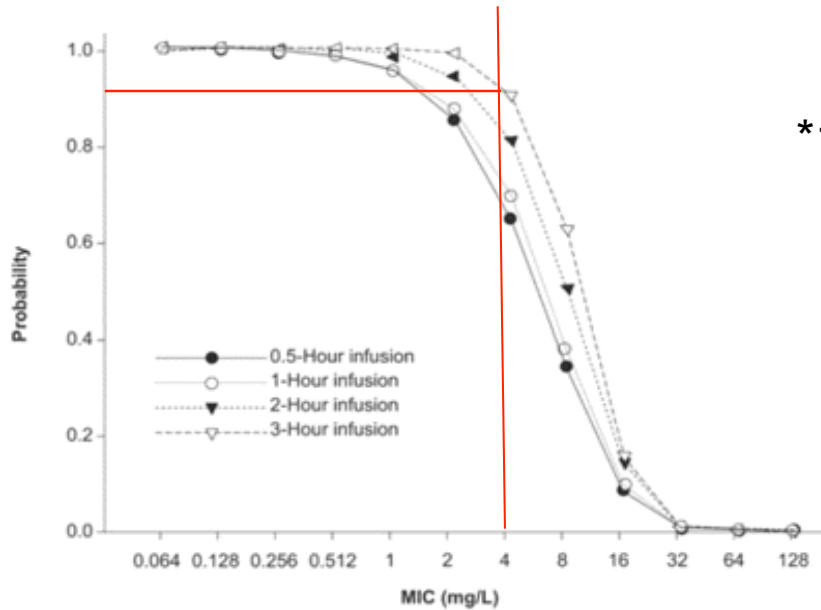
Karbapenem Duyarlılık Sınırdeğerleri

- Yeni sınırdeğerleri daha düşük direnç seviyelerini saptamayı sağlıyor
– Karbapenemaz üretimini gösteren ek testlere ihtiyacımız yok

Antibiyotik	2009 CLSI			2010-2012			2015		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Meropenem	≤ 4	8	≥ 16	≤ 2	4-8	> 8	≤ 1	2	≥ 4

Karbapenem– PK/PD özellikleri

- Hedef %t > MIC: 40%
- Uzamış interval dozlama MIC sınırını aşabilir



- MIC 4 µg/mL olan suşlarda bakterisidal maruziyet olasılığı %93
- MIC 8 µg/mL için olasılık %62

Prolonged versus Intermittent Infusion of β -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis.

Lal A¹, Jaoude P¹, El-Solh AA².

Nozokomiyal pnömonide uzamış infüzyon kısmen daha iyi

J Pharm Sci. 2016 Apr;105(4):1513-8. doi: 10.1016/j.xphs.2016.02.008.

Comparison of Short Versus Prolonged Infusion of Standard 30 Minute Infusion Versus Prolonged 3 Hour Infusion in Intensive Care Unit (ICU) Meropenem Against Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae in Different Patient Groups: A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Approach

Vourli S¹, Tsala M¹, Kotsakis S², Daikos GL³, Tzouveleakis L⁴, M...
Interventions: Drug: Meropenem short infusion; Drug: Meropenem extended infusion; ...
Condition: Sepsis
Interventions: Drug: Meropenem short infusion; Drug: Meropenem extended infusion; ...
Condition: Sepsis

Uzamış meropenem MİK 4-8 aralığıdaysa

J Antimicrob Chemother. 2016 Jan;71(1).

Is prolonged infusion with improved the Definition of Patients Completed A Study of Meropenem Standard 30 Minute Infusion Versus Prolonged 3 Hour Infusion in Intensive Care Unit (ICU) Patients? Pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from azobactam and meropenem in critically ill patients associated in Intensive care unit patients (DALI) cohort.

Abdul-A... 5
Rello J¹¹, ...
Bassetti M⁴, De Waele JJ⁵, Dimopoulos G⁶, Dulhunty J², Kaukonen KM⁷, Koulenti D⁸, Martin C⁹, Montravers P¹⁰,
Wallis SC¹, Roberts JA¹⁴; DALI Study Group.

Özellikle YB... çözüm enf uzamış meropenem ve TZP sağkalım açısından başarılı

Aminoglikozidler

Etki Mekanizması

- 30s ribozomal altüniteye bağlanıp, protein sentezini durdurur

Dozlama

- Klasik veya uzamış aralık

Yan Etkiler

- Nefrotoksisite (10-25%)
- Ototoksisite (10-20%)

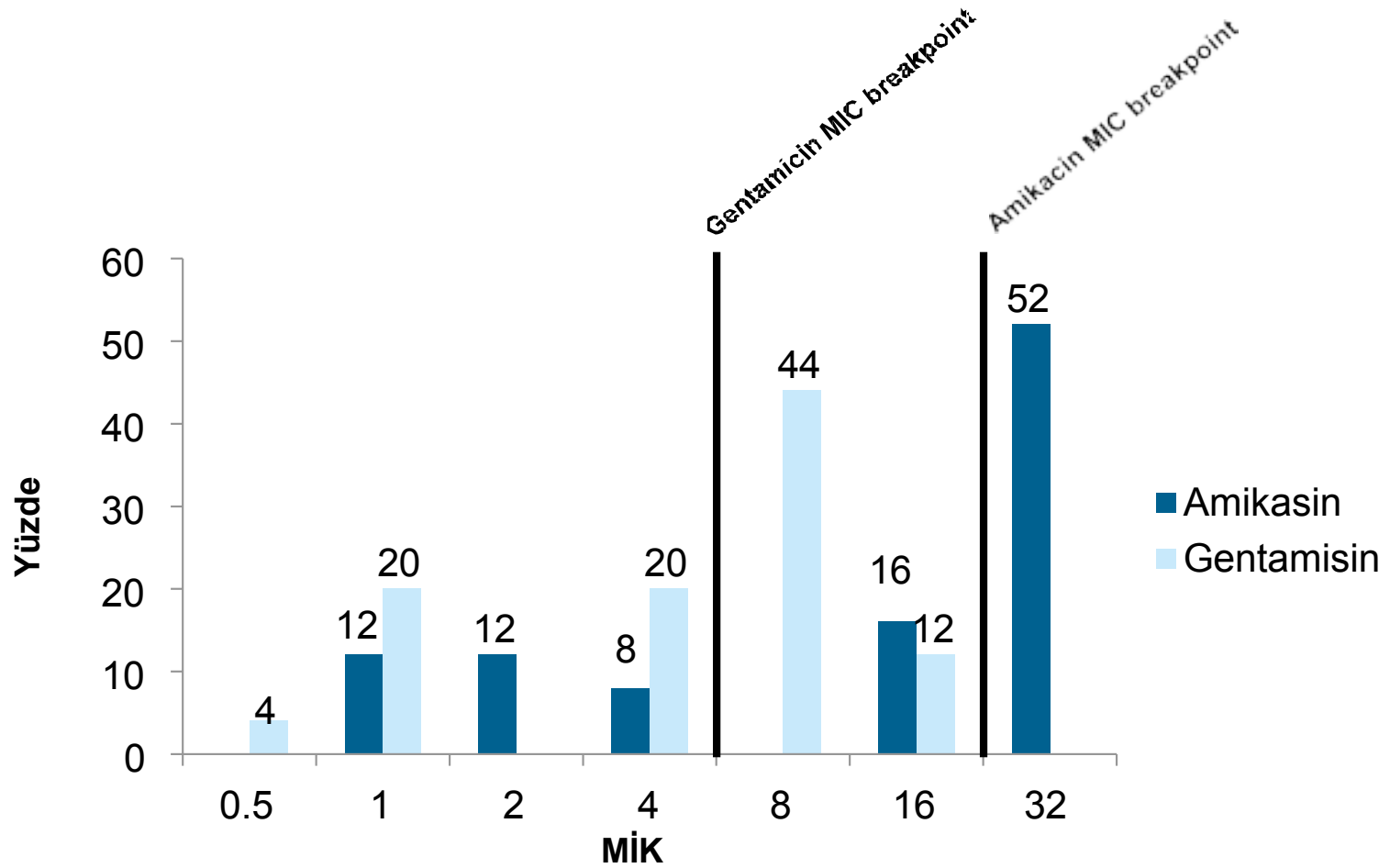
Aminoglikozidler – PK/PD Özellikleri

- Hedef Zirve: MİK > 8-10
 - Uzamış-interval dozlama hedefi gentamisin ve tobramisin için **MIC 2 – 4**
amikasin için **MIC 4 – 8**

Aminoglikozid	S	I	R
Amikacin	≤ 16	32	≥ 64
Gentamicin	≤ 4	8	≥ 16
Tobramycin	≤ 4	8	≥ 16

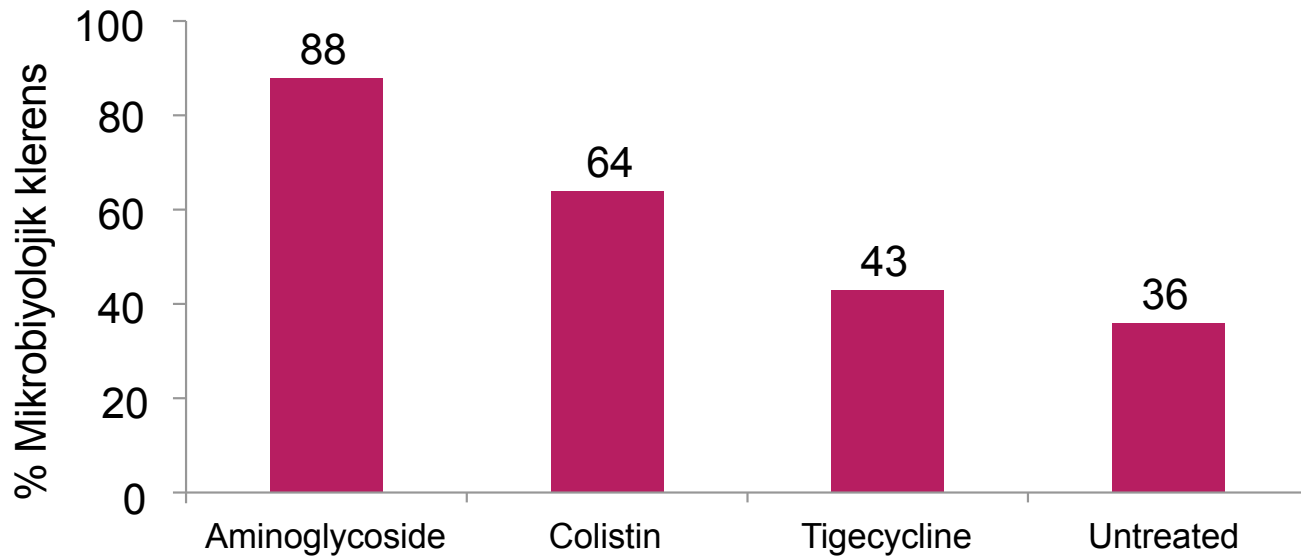
- Örn amikasin MİK = 16, hedef zirve **128 – 160** mg/mL

CRE MİK Dağılımı



CRE Enfeksiyonlarında Aminoglikozid Monoterapi

- 2005-10 arası NewYork bakteriürlü hastalarda mikrobiyolojik klerens



*gruplar arasında mortalite farkı yok

In vitro activities of colistin, tigecycline and tobramycin, alone or in combination, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae strains.

Ozbek B¹, Mataraci-Kara E², Er S³, Ozdamar M⁴, Yilmaz M⁵.

- 40 CRE
 - 24 *K. pneumoniae*
 - 6 *E. coli*
 - 10 *E. cloacae*
- Oxa-48 33
- VIM 6
- KPC 1

In vitro activity of colistin, tigecycline and tobramycin against 40 Enterobacteriaceae isolates.

Antibiotic	MIC (mg/l)	Susceptibility (n (%)) ^a
In vitro results of synergy by chequerboard against 40 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae strains.		
Colistin		
Tigecycline		
Tobramycin		
Meropenem		
	Antibiotic combination	No. (%) of strains with the following effect^a
		Synergy No interaction
	Tigecycline + tobramycin	12 (30) 28 (70)
	Colistin + tobramycin	9 (23) 31 (78)
	Colistin + tigecycline	4 (10) 36 (90)

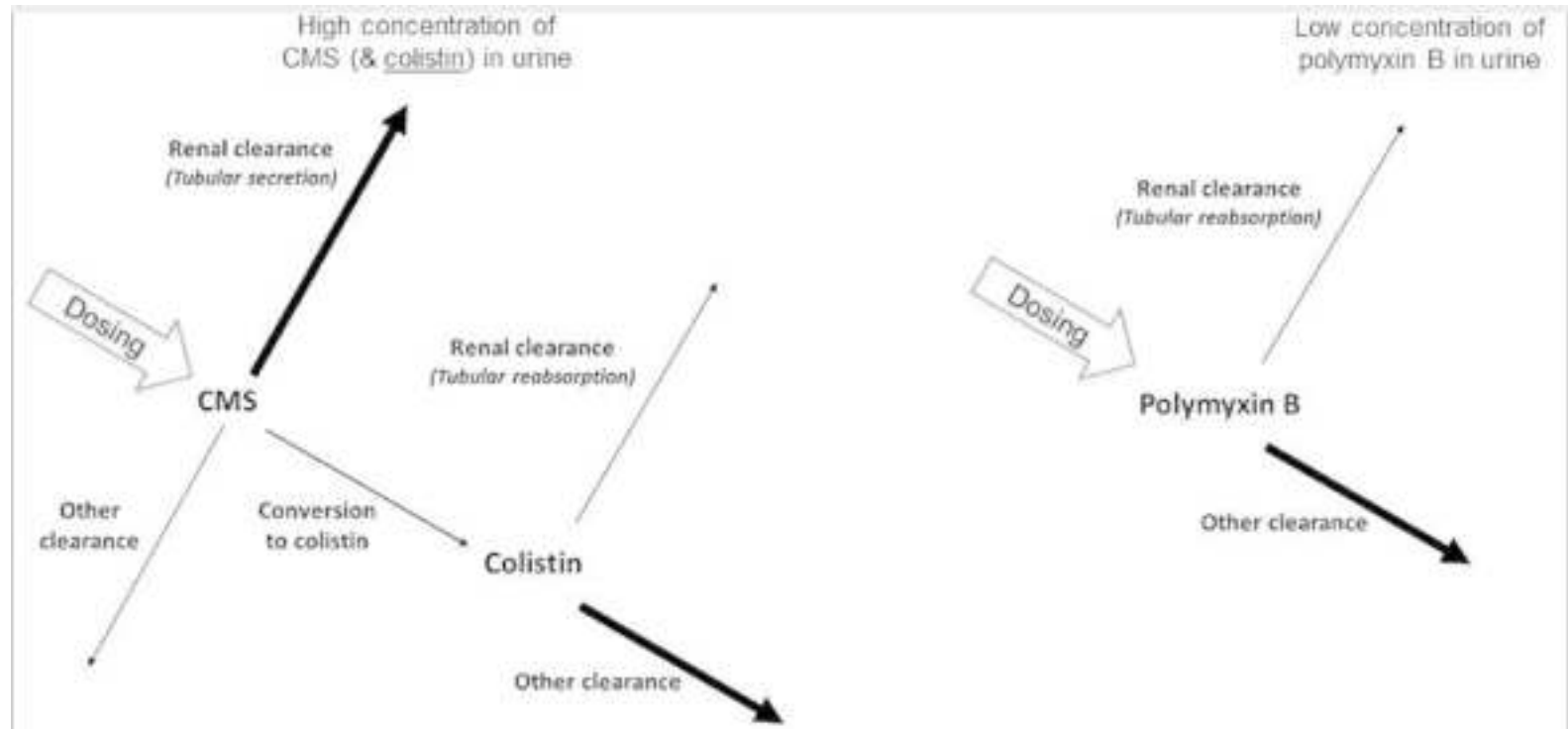
FICI, fractional inhibitory concentration index.

Aminoglikozidler – Özet

- CRE lerin çoğu aminoglikozidlere dirençli
- MİK arttıkça hedef PK/PD ye ulaşmak zorlaşır
- Üriner kaynaklı bakteriyemi de kullanmak akılcı

Polimiksinler

- Polymyxin B ve kolistin (polymyxin E)



CMS $t_{1/2}$: 2-3 hr

Colistin $t_{1/2}$: 14.4 hr

Polymyxin B $t_{1/2}$: 6 hr

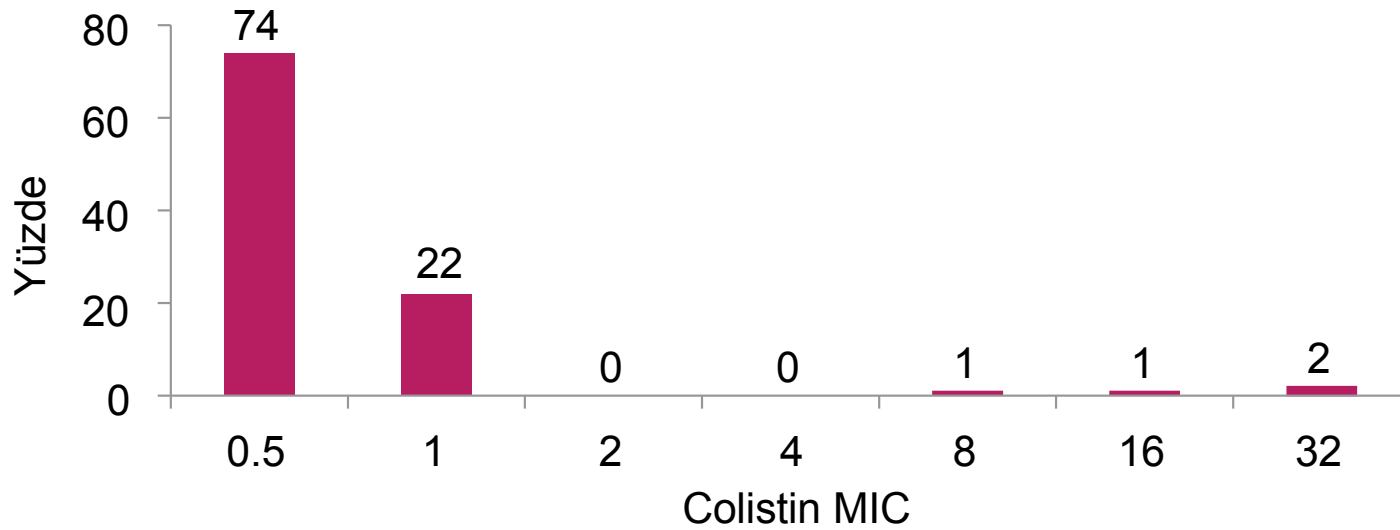
CMS = colistimethate sodium

Clin Infect Dis. 2014 Jul 1;59(1):88-94.
Antimicrob Agents Chemother. 2009 Aug;53(8):3430-6.

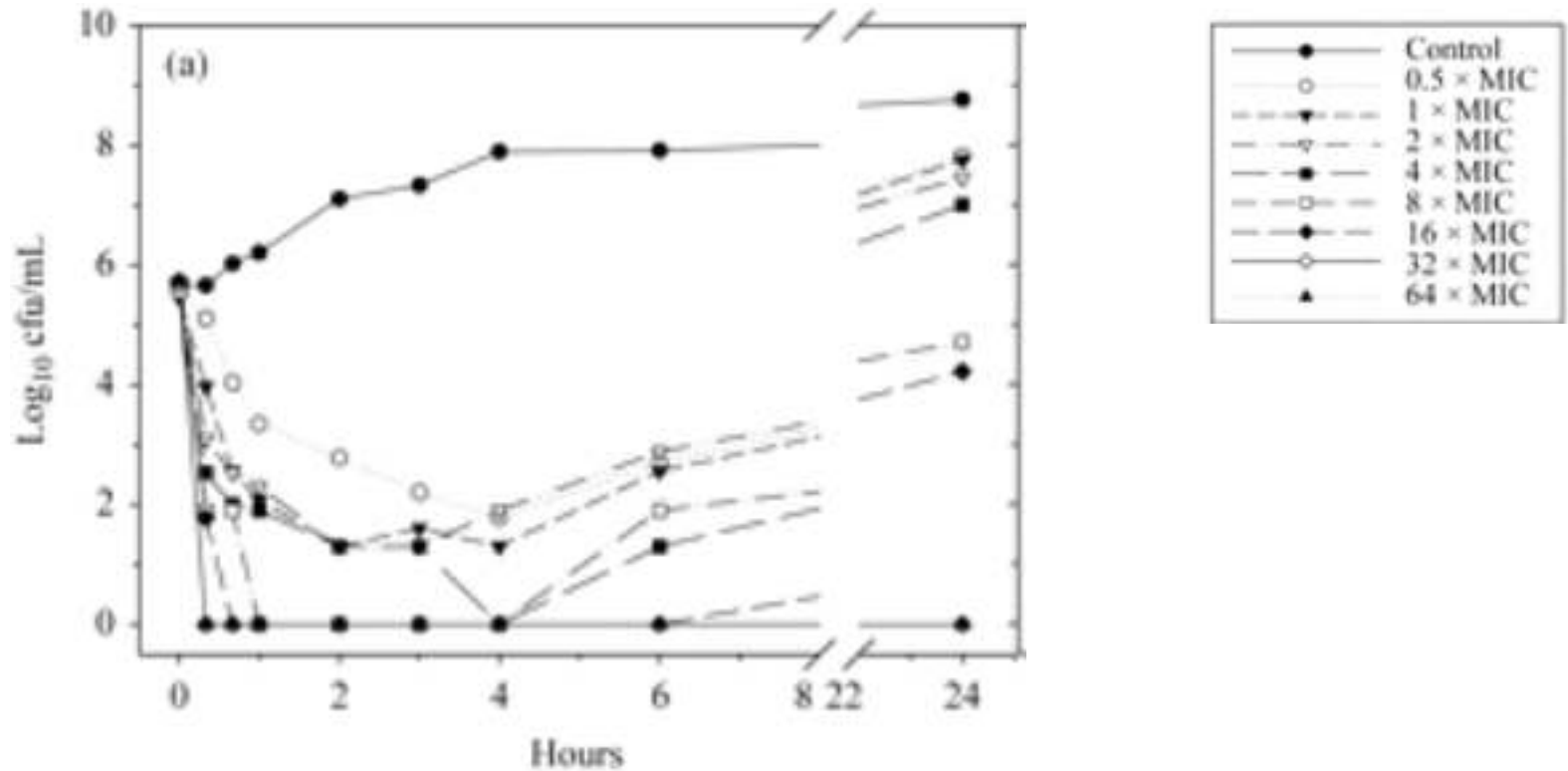
Polimiksinler

- Duyarlılık sınırdeğerleri

MIC Interpretive Criteria			
	S	I	R
Colistin	≤ 2	4	≥ 8



Heterorezistan subpopulasyonlar Polimiksinler



CMS ile monoterapi sorunlu olabilir, heterrezistan suşlar 4-5 sonra yeniden çoğalabilir. Özellikle uzun aralıklı dozalma (24h bir) sorunlu. (heterorezistan *A. baumannii*)

Kolistin PK/PD Özellikleri

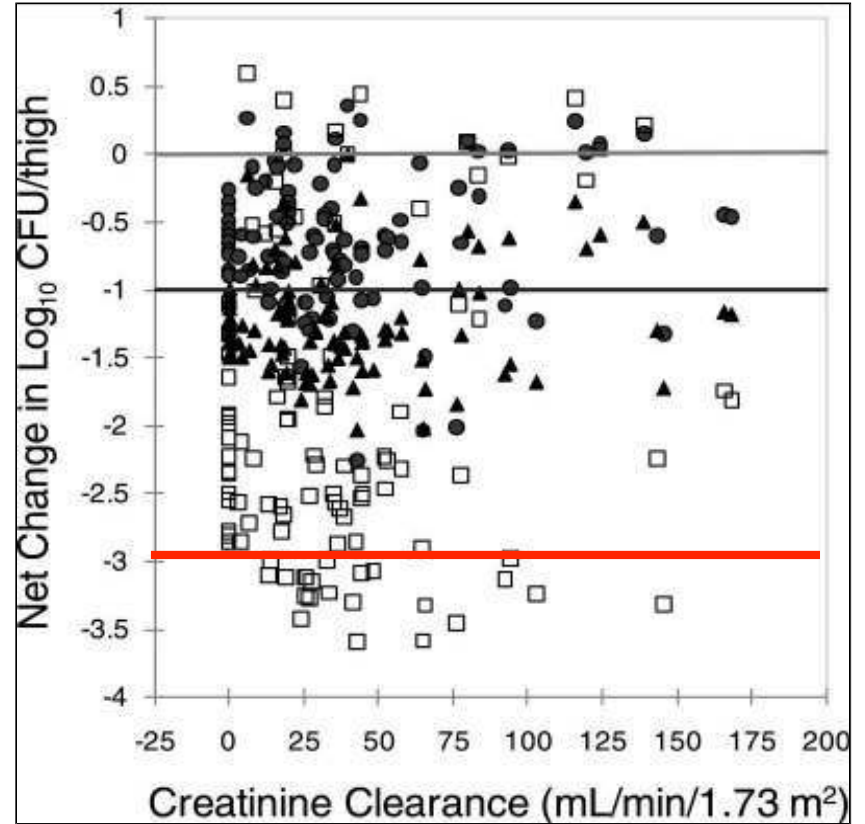
- AUC/MIC hedefi= 60
 - MIC = 1:
 - Colistin_{ss} konsantrasyon
2.5 mg/L

Yükleme dozu:

Colistin_{ss,avg} hedefi x 2.0 x IBW

İdame dozu:

Colistin_{ss,avg} hedefi ([1.50 x CrCl] + 30)



- ▲ MIC = 1 mg/L
- MIC = 1 mg/L
- MIC = 0.5 mg/L

Etkinliđi Toksisite ile Dengelemek



CRE Enfeksiyonu Kolistin– Meta-Analiz

- Çalışma Kriteri
 - Dahil etme kriterleri:
 - CRE enfeksiyonlarında kolistin klinik yanıtları
 - Monoterapi veya kombinasyon tedavileri
 - Dışlama Kriterleri:
 - Newcastle-Ottawa skala skoru < 3
- Birincil hedef
 - Mortalite, her çalışma tarafından tanımlanan

CRE Enfeksiyonu Kolistin– Meta-Analiz

- 25 çalışma dahil edilmiş
 - 6 tek-kol çalışma toplam 175 hasta
 - 19 kontrollü çalışma toplam 911 hasta

**Colistin:
20 çalışma**

**Polimiksin B:
4 çalışma**

**Her ikisi: 1
çalışma**

- *Klebsiella* spp. en sık patojen
- Bakteriyemi en sık klinik başvuru

CRE Enfeksiyonu Kolistin– Meta-Analiz

- Toplam Mortalite

- **19 kontrollü çalışma:** polimiksin vs. kontrol mortalite, klinik ve mikrobiyolojik yanıt farkı yok
 - OR: 0.79 (0.58 – 1.08); $p = 0.15$
 - Havuzlanmış polimiksin mortalite hızı: 33.8%
- **6 tek kol çalışma:**
 - Havuzlanmış toplam mortalite hızı: 35.7%

Mortalite	14-gün OR (95% CI)	p-value	28-gün OR (95% CI)	p-value
Monoterapi vs kontrol	0.84 (0.35-2.00)	0.69	1.15 (0.66 – 2.01)	0.06
Kombinasyon vs. kontrol	0.76 (0.27 – 2.16)	0.60	0.49 (0.31 – 0.75)	< 0.01
Kombinasyon vs. monoterapi	0.91 (0.28 – 2.96)	0.88	0.36 (0.19 – 0.68)	< 0.01

Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer.

Perez F¹, Adachi J², Bonomo RA¹.

Curr Opin Int

Options

Rafailidis P

Ann Clin Microbi

Treatment series and

Lee GC¹, Burgi

Antimicrob Age

Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence.

Falagas ME¹, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS.



Polimiksin – Özet

- MİK artışıyla hedef AUC/MIC oranını tutturmak zorlaşıyor
- Polimiksinler bakterisidal etkinlikten ziyade bakteriostatik kalıyor
- Breakthrough bakteriyel çoğalma ve heterorezistans polimiksin monoterapisini sorunlu hale getiriyor

Tigesiklin

Glisilsiklin

- 30s ribozoma bağlanır, protein sentezini inhibe eder
- Bakteriyostatik aktivite

Doz

- Yükleme dozu: 100 mg
- İdame dozu: 50 mg q12h*

Yan Etkiler

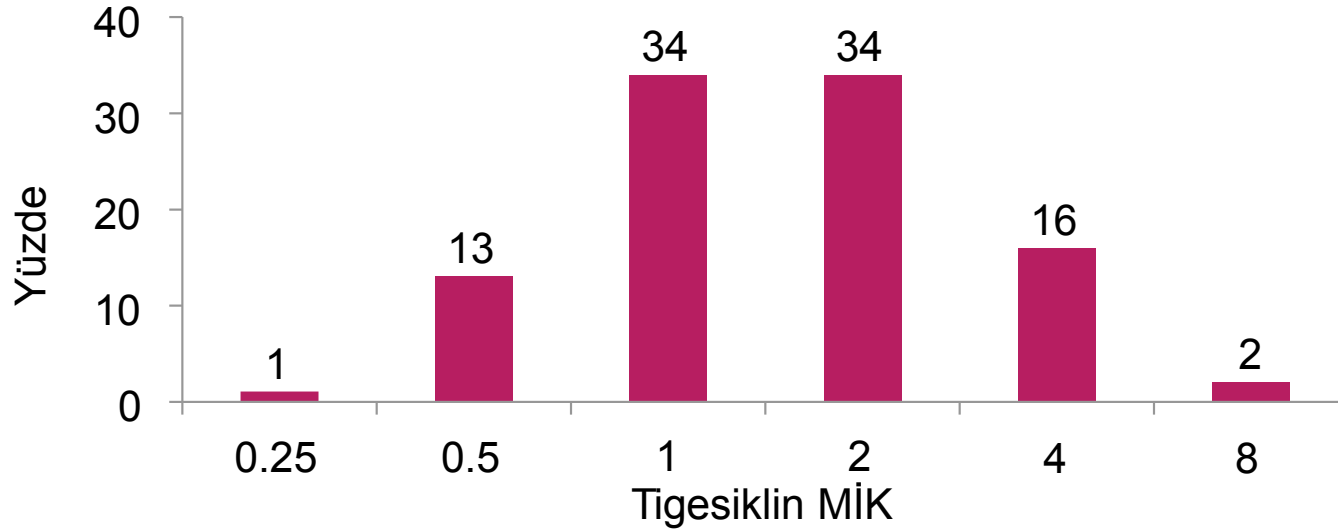
- Bulantı (26%)
- Kusma (18%)

*hepatik doz ayarlaması

Lexicomp. Tigecycline.

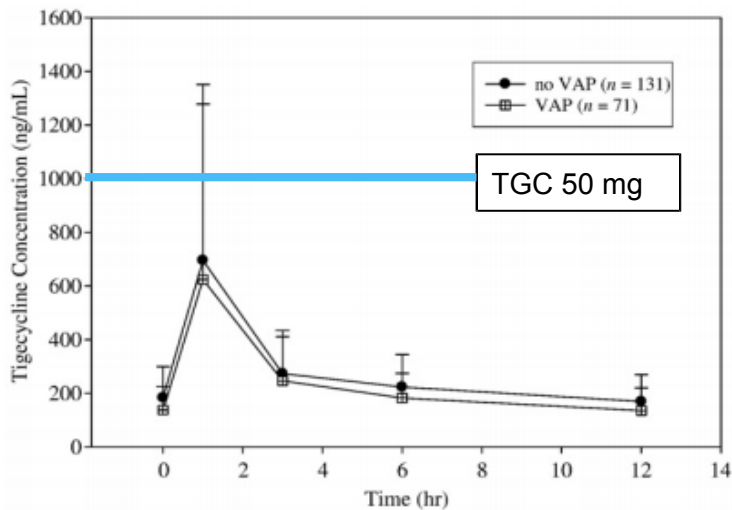
Tigesiklin *in vitro* aktivitesi

Enterobacteriaceae Sınırdeğerleri			
	S	I	R
EUCAST	≤ 1	2	> 2
FDA	≤ 2	4	≥ 8

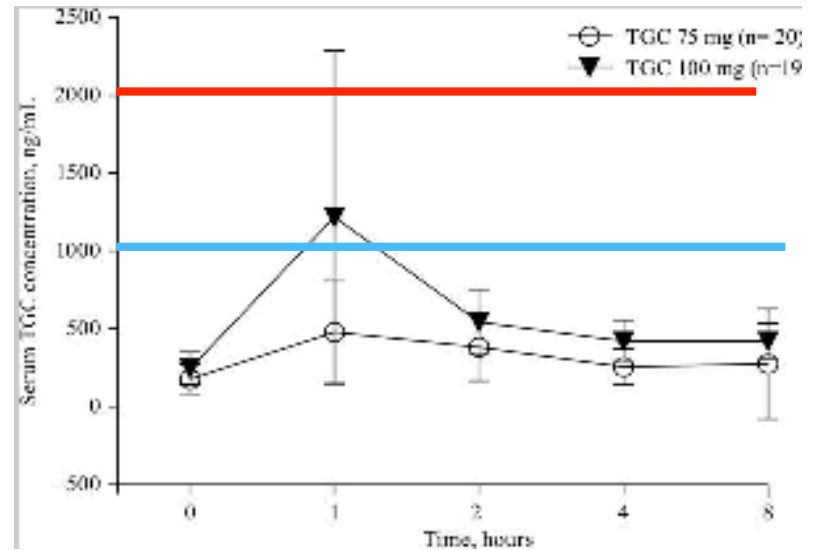


Tigesiklin PK/PD Özellikleri

- Dağılım hacmi > 10 L/kg
- Hedef AUC:MIC = 1



TGC = tigecycline



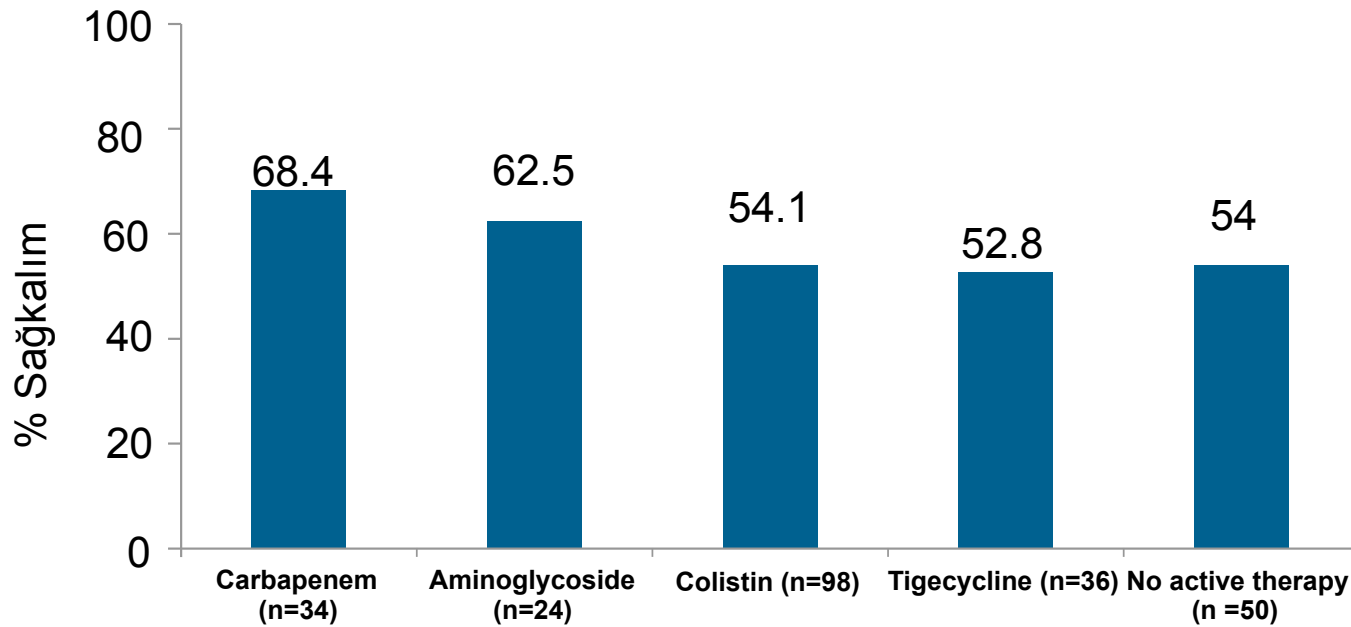
Antimicrob Agents Chemother. 2013 Apr; 57(4): 1756–1762.
Diagn Microbiol Infect Dis. 2010 Oct;68(2):140-51.

Tigesiklin – Özet

- Geniş dağılım hacmi düşük serum konsantrasyonuna neden oluyor
- Dozun artması kararlı serum konsantrasyonu sağlamıyor
- Monoterapi önerilmez, hasta sonuçları kötü

CRE Bakteriyemisinde Monoterapi

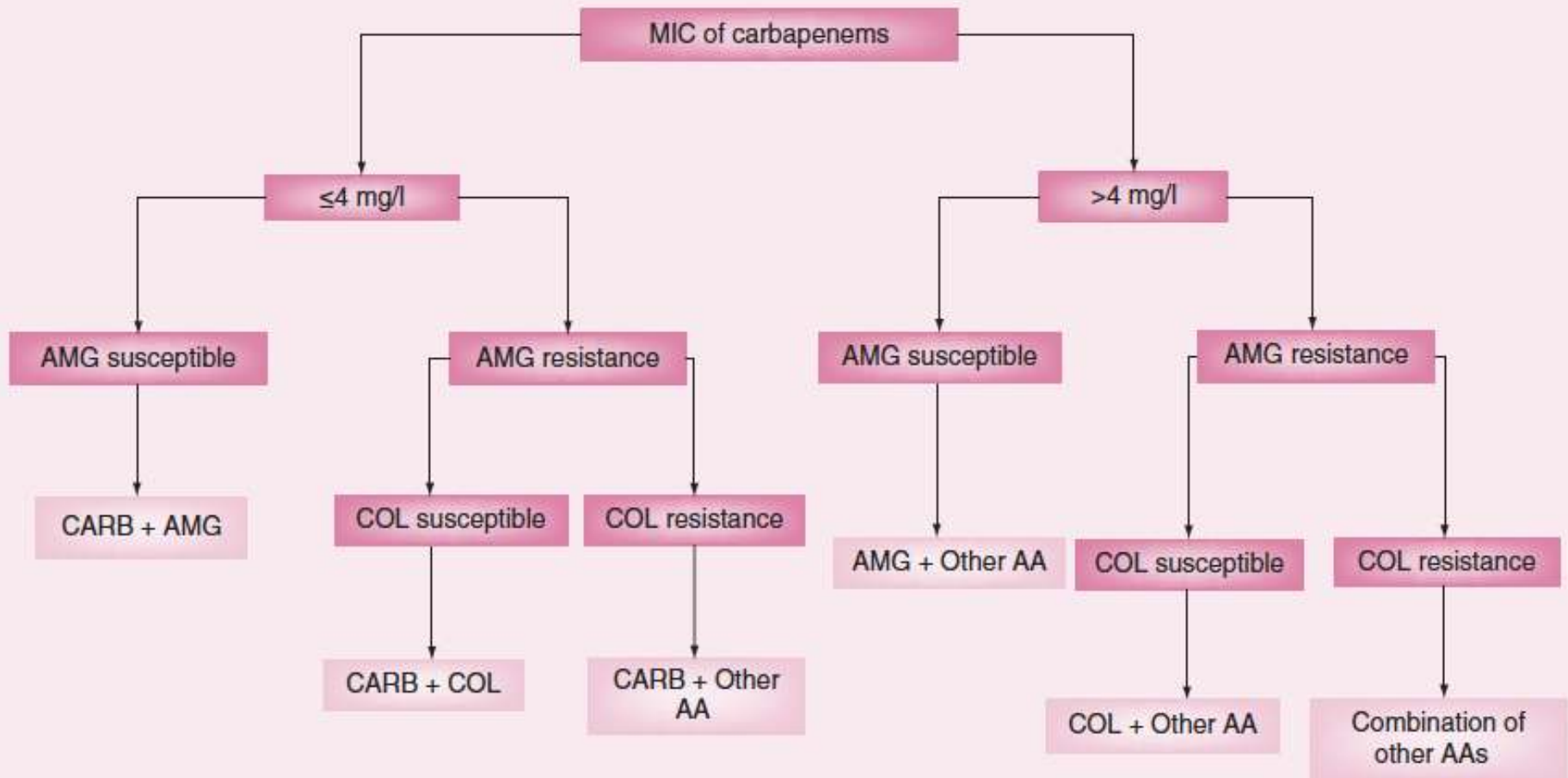
- Karbapenemaz - üreten *K. pneumoniae* bakteriyemilerinde sağkalımı değerlendiren sistematik derleme



CRE Bakteriyemisinde Monoterapi

Antibiotic(s)	Outcome (no. of patients that survived, died) for infections caused by: (%)		Total no. of patients [survived, died] (% success)
	<i>MβL producers</i>	<i>KPC producers</i>	
<i>Combination therapy</i>			
≥two active drugs (including an active carbapenem)	27 (25, 2)	27 (24, 3)	54 (49, 5) (90.7) [†]
≥two active drugs (not including an active carbapenem)	16 (9, 7)	109 (70, 39)	125 (79, 46) (63.2) [†]
Total (% success)	43 (34, 9) (77.3)	136 (94, 42) (69.5)	179 (128, 51) (71.5) [†]

CRE Bakteriyemisinde Monoterapi



KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

KPC-yapan *K. pneumoniae* – New York ve Pittsburgh

- Dahil kriterleri
 - *K. pneumoniae* bakteriyemili hastaların ilk atakları
 - PCR-doğrulanmış KPC-geni
- Birincil Hedef
 - Bakteriyemi kaynaklı 28 günlük mortalite
 - Ölenler ve sağkalanlar arasında mortaliteyi belirleyen risk faktörleri
- Tanımlar
 - **Uygun Tedavi:** ≥ 1 *in vitro* etkili ilacı en az 48 saat alması
 - **Kombinasyon tedavisi:** ≥ 2 ilacı en az 48 saat alması, *in vitro duyarlılık sonucundan bağımsız*

Kombinasyon Tedavisi KPC-Yapan *K. pneumoniae* – Sonuçlar

- Genel 28-günlük mortalite : 16/41 (39%)
 - Kombinasyon tedavisi: 2/15 (13.3%)
 - Monoterapi: 11/19 (57.8%)
 - $p = 0.01$

Variable	Survivors (n = 25)	Nonsurvivors (n = 16)	OR (95% CI)
Kombinasyon tedavisi	13 (60%)	2 (12.5%)	0.13 (0.01-0.082)
Pneumonia	3 (12%)	7 (43.7%)	5.7 (1.98-3.68)
Kardiyovasküler hastalık	0	5 (31.2%)	∞ (1.59 – ∞)

Tedavi Mortalitesi - Monoterapi

Tedavi	n (%) (n = 19)	Mortality, n (%) (n = 11)
Polymyxin	7 (36.8%)	4 (57.1%)
Tigecycline	5 (26.3%)	4 (80%)
Carbapenem	4 (21%)	2 (50%)
Gentamicin	1 (5.2%)	0
Amp-Sulbactam	1 (5.2%)	0
Pip-Tazo	1 (5.2%)	0

- Karbapenem MİK leri
 - 3 hasta imipenem (MIC 2-4), 1 hasta ölmüş
 - 1 hasta meropenem (MIC > 8) ve ölmüş

Tedavi Mortalitesi – Kombinasyon Tedavisi

Tedavi	n (%) (n=15)	Mortality, n (%) (n = 2)
Polymyxin +		
Carbapenem	5 (33%)	1 (20%)
Tigecycline	1 (7%)	0
FQ	1 (7%)	0
Tigecycline +		
Carbapenem	3 (20%)	0
Aminoglycoside	2 (12%)	0
Carbapenem + FQ	1 (7%)	1 (100%)
Cefepime + Gentamicin	1 (7%)	0
Aztreonam + FQ	1 (7%)	0

Özet – New York çalışması

- Sonuç:
 - Antimikrobiyal kombinasyonları daha iyi sağ-kalım ile ilişkili
- Çalışmanın kritiği:
 - Hepsi KPC
 - Hasta sayısı az
 - Doz ve süre belirtilmemiş
 - Kombinasyon tanımı– *in vitro* duyarlılık sonucundan bağımsız

CR *K. pneumoniae* Bakteriyemi– Yunanistan

- Dahil kriterleri
 - CR *K. pneumoniae* bakteriyemili hastalar
 - PCR gen + karbapenemaz üretimi
- Birincil Hedef
 - 28-gün tüm nedenlere bağlı mortalite
 - Ölenler ve sağkalanlar arasında mortaliteyi belirleyen risk faktörleri
- Tanımlar
 - **Yetersiz tedavi:** *in vitro* etkili bir ilacın verilmeyişi ve/veya tedavinin <48 saat sürmesi
 - **Kombinasyon tedavisi:** ≥ 2 *in vitro* etkili antibiyotikle tedavi

Kombinasyon Şemaları – Mortalite İlişkisi

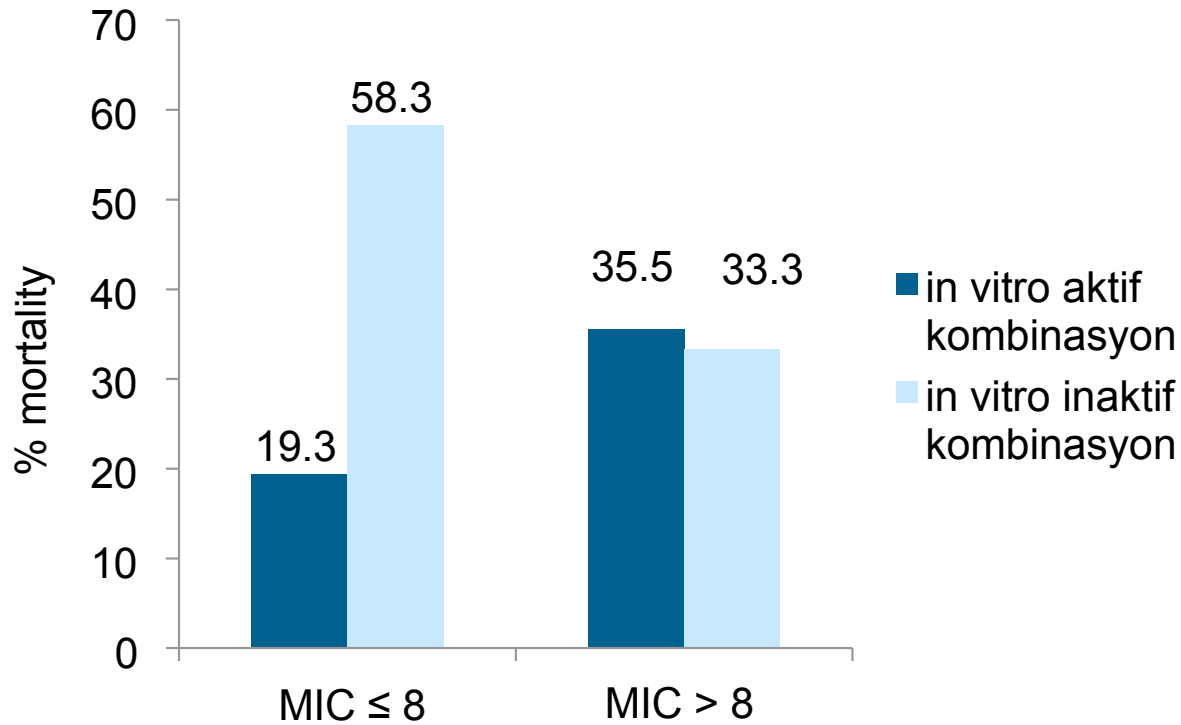
- Tüm nedenlere bağlı 28-gün mortalite
– 82 / 205 (40%)

Şema	Total	Survivors (n = 123)	Non-survivors (n = 82)	Mortality %
Kombinasyon	103	75	28	27.2%
Monoterapi	72	40	32	44.4%
Etkili tedavi yok	12	8	4	33.3%
p = 0.018 kombinasyon vs. monoterapi				

CR K. Pneumoniae Bakteriyemilerinde Mortaliteyi belirleyen Faktörler

Değişken	HR (95% CI)
Altta yatan hastalığın ağırlığı	
Sonuçta ölümcül	3.25 (1.51-7.03)
Hızla ölümcül	4.2 (2.19-8.08)
Sepsis ağırlığı	
Ağır sepsis	1.63 (0.74-3.59)
Septik şok	2.15 (1.16-3.96)
ICU	1.36 (0.72-2.57)
Monoterapi	2.08 (1.23-3.51)

Karbapenem MİK lerine göre karbapenem tedavisi alan hastaların sonuçları



*Yüksek-doz karbapenem stratejisi

Özet- Yunanistan

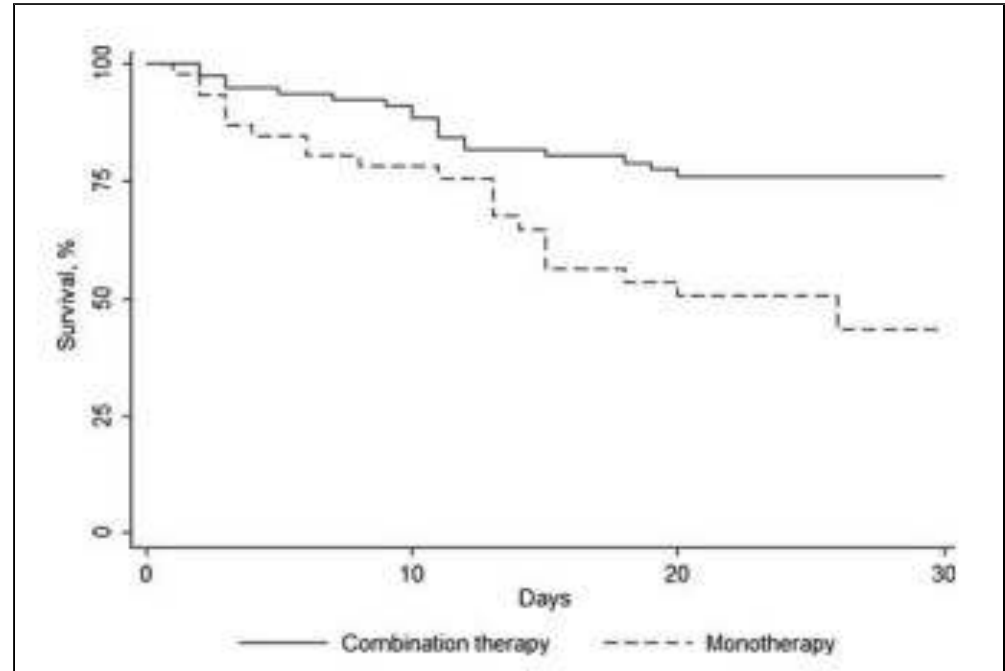
- Sonuç:
 - Kombinasyon monoterapiye göre daha iyi
 - Karbapenem kombinasyonları mortaliteyi azaltır
- Çalışmanın kritiği:
 - Çoğunluk KPC izolatları
 - Hasta sayısı orta ölçekte
 - Altgrup analizi yapmaya yetersiz
 - Yüksek-doz karbapenem stratejisi– uzamış vs. klasik infüzyon?
 - Tedavi süresinden bahsedilmiyor

CR *K. pneumoniae* Bakteriyemilerinde Mortalite Belirleyicileri – İtalya

- Dahil kriterleri
 - CR *K. pneumoniae* bakteriyemili yetişkin hastalar
 - PCR ile konfirme
- Birincil Hedef
 - İlk pozitif kan kültüründen sonra 30 günlük mortalite
 - Ölenler ve sağkalanlar arasında mortaliteyi belirleyen risk faktörleri
- Tanımlar
 - **Yeterli tedavi:** en az 1 *in vitro* etkili AB
 - **Kombinasyon tedavi:** ≥ 2 *in vitro* etkili AB tedavi

Mortalite Karşılaştırması: Monoterapi vs. Kombinasyon

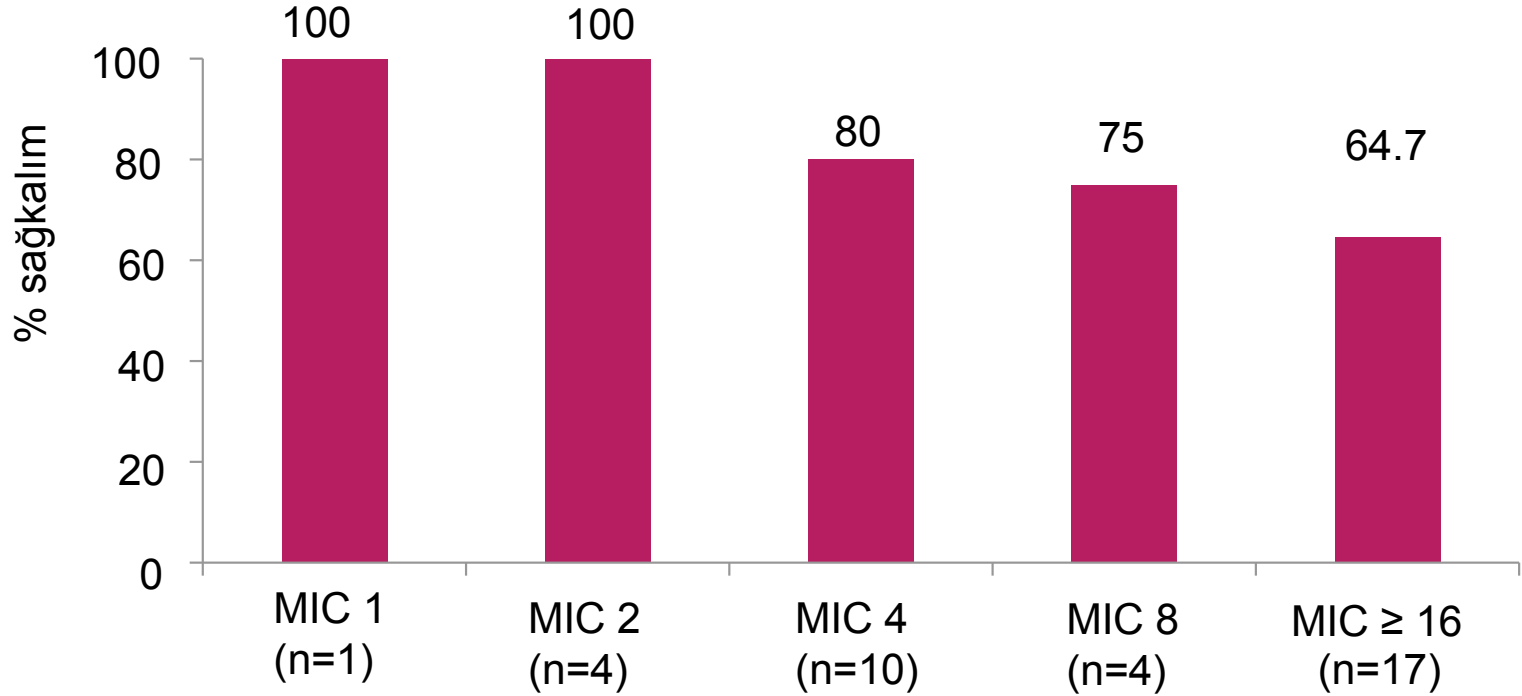
- Toplam 30-gün mortalite:
52/125 (41.6%)
 - 54.3% monoterapi
 - 34.1% kombinasyon
 - $p=0.02$



Çokdeğişkenli Analiz– Mortalite Risk Faktörleri

Variable	<i>P</i> Value	OR (95% CI)
Presentation with septic shock	.008	7.17 (1.65–31.03)
Inadequate initial antimicrobial treatment	.003	4.17 (1.61–10.76)
High APACHE III score	<.001	1.04 (1.02–1.07)
Postantibiogram therapy with tigecycline + colistin + meropenem	.01	0.11 (.02–.69)

Karbapenem Alan Hastaların Meropenem MİKlerine Göre Mortalite Dağılımı



*Meropenem uzamış infüzyon 2 g Q8h

Özet– İtalya

- Sonuç:
 - Kombinasyon monoterapiye göre daha iyi
 - Karbapenem içeren kombinasyonlarla sağkalım daha iyi
 - Colistin + tigecycline + meropenem
- Çalışmanın kritiği:
 - KPC izolatlar
 - Hasta sayısı az
 - Altgrup sayıları analiz yapmak için çok küçük
 - Karbapenem hep uzamış infüzyon
 - Antimikrobiyal tedavi süresine bakılmamış

Kombinasyon tedavisinin Mortaliteye Etkisi – Cleveland Clinic

- Dahil kriterleri:
 - YBÜnde kan kültüründe CR GNÇ üreyen hastalar
 - 2009 CLSI sınır değerlerine göre
 - *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* dahil edilmiş
- Birincil Hedef
 - Kombinasyon tedavisinin sıklığını anlamak
- Tanımlar
 - **Kombinasyon tedavi:** Kan kültür pozitifliğinden sonraki 14 günlük sürede ≥ 2 *in vitro* etkin AB ≥ 48 s verilmesi
 - **Çoklu tedavi:** Kan kültür pozitifliğinden sonraki 14 günlük sürede ≥ 2 AB ≥ 48 s verilmesi, duyarlılık sonucundan bağımsız

Tedavi Gruplarının Mortalite Dağılımı

- 30-gün sağkalım: 78/168 (46.4%)
 - *K. pneumoniae*: 20/36 (55.5%)

Factor	Nonsurvivors (n=90)	Survivors (n=78)	p-value
Kombinasyon tedavisi	7 (7.8%)	25 (32.1%)	< 0.01
Çoklu tedavi	72 (80%)	68 (87.2%)	0.21
Karbapenem kullanımı	43 (59.7%)	41 (52.6%)	0.44
Uygun antibiyotik	48 (53.3%)	73 (93.6%)	< 0.01

30-günlük Mortaliteyi Belirleyen Faktörler

Factor	OR (95% CI)	p-value
Yaş	1.05 (1.02 – 1.08)	< 0.01
SOFA skoru	1.15 (1.03 – 1.28)	0.01
CCI skoru	1.15 (0.98 – 1.34)	0.08
Vasopressor kullanımı	1.67 (0.62 – 4.49)	0.31
Uygun antibiyotik	0.14 (0.04 – 0.47)	< 0.01
Kombinasyon tedavisi	0.19 (0.06 – 0.56)	< 0.01

Özet – Cleveland Clinic

- Sonuç:
 - Kombinasyon monoterapiye göre daha iyi
 - Özellikle *in vitro* etkili ajanlar kombine edilirse
 - Karbapenemli kombinasyonların ek faydası gösterilememiş
- Çalışmanın kritiği:
 - *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerini de almışlar
 - Hasta sayısı az
 - En güçlü tanımları almışlar

OXA-48 yapan Enterobacteriaceae – Türkiye

- 36 Kan Dolaşımı Enfeksiyonu, KDE
- 26 *K.pneumoniae*
- 28.gün mortalitesi %50
- Kolistin içeren kombinasyonlarda mortalite daha az (p<0.001)

Effectiveness of a Double-Carbapenem Regimen for Infections in Humans Due to Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

Helen Giamarellou, Lambrini Galani, Fotini Baziaka, Ilias Karaikos

6th Department of Internal Medicine, Hygeia General Hospital, Athens, Greece

Ertapenem plus doripenem or meropenem were given in three patients suffering from pandrug-resistant, KPC-2-positive *Klebsiella pneumoniae* bacteremia (2 patients) and urinary tract infection (1 patient), respectively. All responded successfully, without relapse at follow-up. The results obtained should probably be attributed to ertapenem's increased affinity for the carbapenemases hindering doripenem/meropenem degradation in the environment of the microorganism.

J Antimicrob Chemother. 2017 Mar 22. doi: 10.1093/jac/dkx084. [Epub ahead of print]

In vitro evaluation of different antimicrobial combinations against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: the activity of the double-carbapenem regimen is related to meropenem MIC value.

Oliva A¹, Scorzolini L¹, Cipolla A¹, Mascellino MT¹, Cancelli F¹, Castaldi D¹, D'Abramo A¹, D'Agostino C¹, Russo G¹, Ciardi MR¹, Mastroianni CM¹, Vullo V¹.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017 Feb 16. doi: 10.1007/s10096-017-2936-5. [Epub ahead of print]

Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*.

Souli M¹, Karaikos I², Masgala A³, Galani L², Barmpouti E², Giamarellou H⁴.

Komp. üriner	16
KİKAİ	8
VAP	2
EVD enf	1

26 hasta kurtarma tedavisinde denenmiş,
klinik ve mikrobiyolojik başarı %77.8 ve 74.1%

In Vitro Effectiveness of Cefepime Alone or in Combination with Sulbactam against OXA-48 positive Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates

Emel Mataracı Kara^{1*}, Mesut Yılmaz², Berna Özbek Çelik¹

Time-kill ile 4 OXA-48 pozitif köken
2 kökende deęişiklik yok
1 tanesinde 2 log artış
1 tanesinde 2 log azalma

CRE de Tedavi Belirsizliđi



Kombinasyon Tedavi Genel Özeti

• Tüm çalışmalar

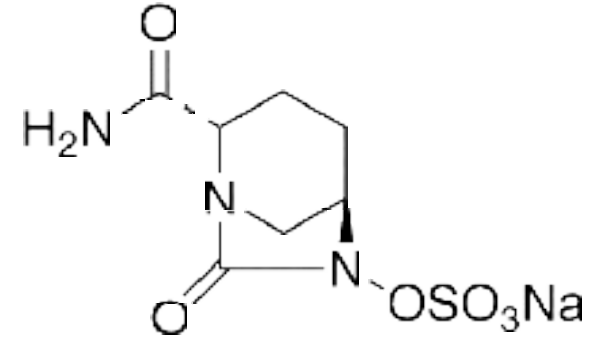
- Kombinasyon tedavisi *in vitro* etkili AB lerle yapıldığında mortaliteyi azaltıyor
- Karbapenem içeren kombinasyonların etkisi MİK ve doz stratejisi bağımlı
- Bizim izolatlar COL duyarlı, COL içeren kombinasyonlar

• Kısıtlamalar

- Retrospektif veri – konfounder kontrol etmesi zor
- Tanımlamalar standart değil
- Dozlamalar uyumsuz
- Üstünde durulmayan faktörler
 - Kombinasyona geçiş zamanı
 - Tedavi sürelerine bakılmamış

YENİ İLAÇLAR

Ceftazidime-avibactam



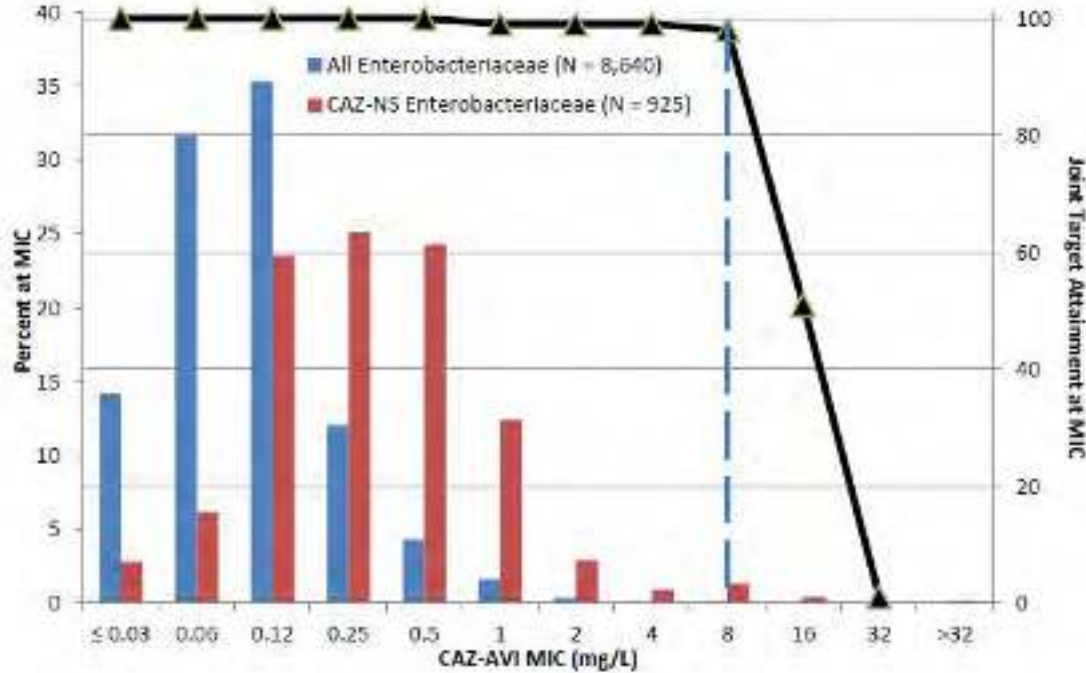
- Yeni non-B-laktam B-laktamaz inhibitör ceftazidim etkinliğini artırır:
 - Ambler Class A – **KPC**
 - Ambler Class C
 - Bazı Ambler Class D
- FDA Nisan 2015 de onayladı

*böbrek doz ayarlaması

Lexicomp. Ceftazidime-Avibactam

Ceftazidime-avibactam PK/PD Özellikleri

- %t > MIC: 40-50%



*Doz 2.5 g
8 saatte bir

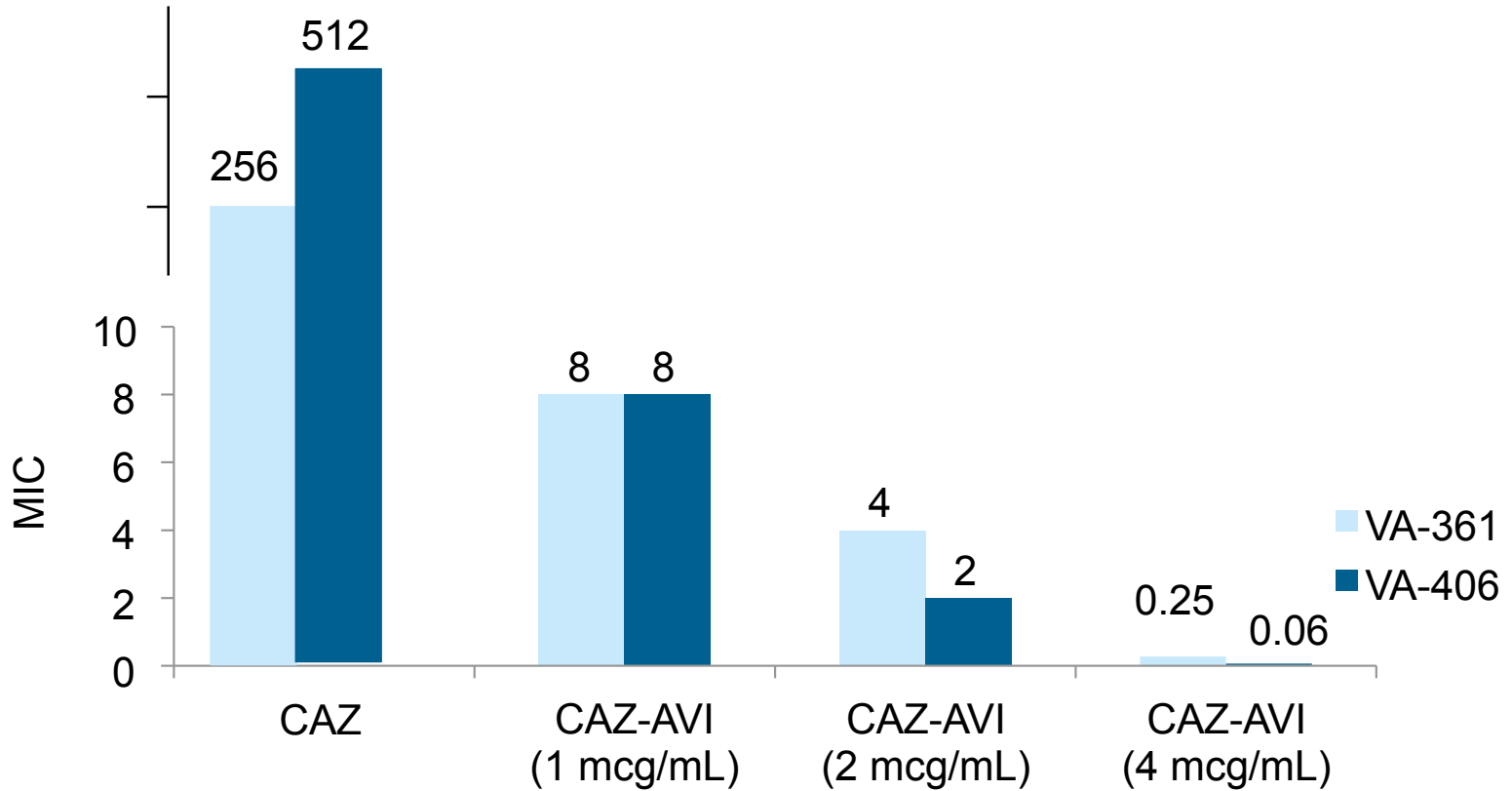
	CRE MIC ₉₀	S	I	R
Enterobacteriaceae	2	≤ 8/4	--	≥ 16/4

*böbrek doz ayarlaması

Lexicomp. Ceftazidime-avibactam. Li. ECCMID 2015 Poster P1289.

Ceftazidime-Avibactam KPC'ye karşı *in vitro* aktivitesi

- KPC-2 üreten 2 izolata etkisi



- İstanbul izolatlarında
- Sef/avi
 - CRE de %30 direnç (15/50)
 - P. aeruginosa 'da %50 (15/30)

KPC(+) *K. pneumoniae* - Fosfomisin

- 11 erişkin hasta
- Bakteriyemi, VİP, ÜSE, CAE
- Fosfomisin 4x2-4 g IV verilmiş kombinasyonlarla
- Renal yetm veya >70 yaş 4x2 g IV
- Kombinasyon (Kolistin 6, Genta 3, Pip/Tazo 1)
- Bakteriyolojik ve klinik başarı yüksek
- Hastane içi mortalite %18.2

CRE de Yeni İlaç BekleyiŖi



Drug	Class	Stage of Development	Carbapenemase Spectrum	Phase III Studies	Proposed Dose
Ceftazidime-avibactam	Cephalosporin- β -lactamase inhibitor	Phase 3	Activity against KPCs and OXA-48 (not active against MBLs)	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidime-avibactam + metronidazole vs meropenem for cIAI • Ceftazidime-avibactam + metronidazole vs meropenem for NP • Ceftazidime-avibactam vs doripenem for cUTI 	IV: 2000 mg (ceftazidime)/500 mg (avibactam) q8h
Ceftaroline-avibactam	Cephalosporin- β -lactamase inhibitor	Entering Phase 3	Active against KPCs and OXA-48 (not active against MBLs)	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftaroline- avibactam vs doripenem for cUTI (Phase II study, proposed Phase III studies not yet available) 	IV: 600 mg (ceftaroline)/600 mg (avibactam) q8h
Plazomicin	Aminoglycoside	Phase 3	Active against most KPCs (not active against many NDMs)	<ul style="list-style-type: none"> • Plazomicin vs colistin when combined with a second antibiotic (either meropenem or tigecycline) for CRE BSI or NP 	IV: 10–15 mg/kg q24h
Eravacycline	Tetracycline	Phase 3	Active against KPCs	<ul style="list-style-type: none"> • Eravacycline vs ertapenem for cIAI • Eravacycline vs levofloxacin for cUTI 	IV: 1.0 mg/kg q12h or 1.5 mg/kg q24h PO: 200–250 mg q12h

Özetle

- CRE bakteriyemi tedavisinde literatür heterojen ve kısıtlamalarla dolu
 - Retrospektif
 - Hasta sayıları az
 - KPC-üretenlere yoğunlaşmış
- Optimal kombinasyonun ne olduğunu bilmiyoruz
- Ceftazidime-avibactam belli gruplar için iyi bir seçenek olabilir

CRE Bakteriyemilerinde Tedavi Algoritması

Batıda ilk tercih

KPC: Ceftazidime-avibactam

Ülkemizde

- Ceftazidime -avibactam direnç
- B-laktam alerjisi
- Metallo-B-laktamaz
- OXA-48

Colistin + Tigecycline

karbapenem MIK \leq 4(8?)

Karbapenem eklemek iyi bir seçenek

Üriner kaynaklıysa aminoglikozid eklenebilir



*Teşekkür
ederim*