

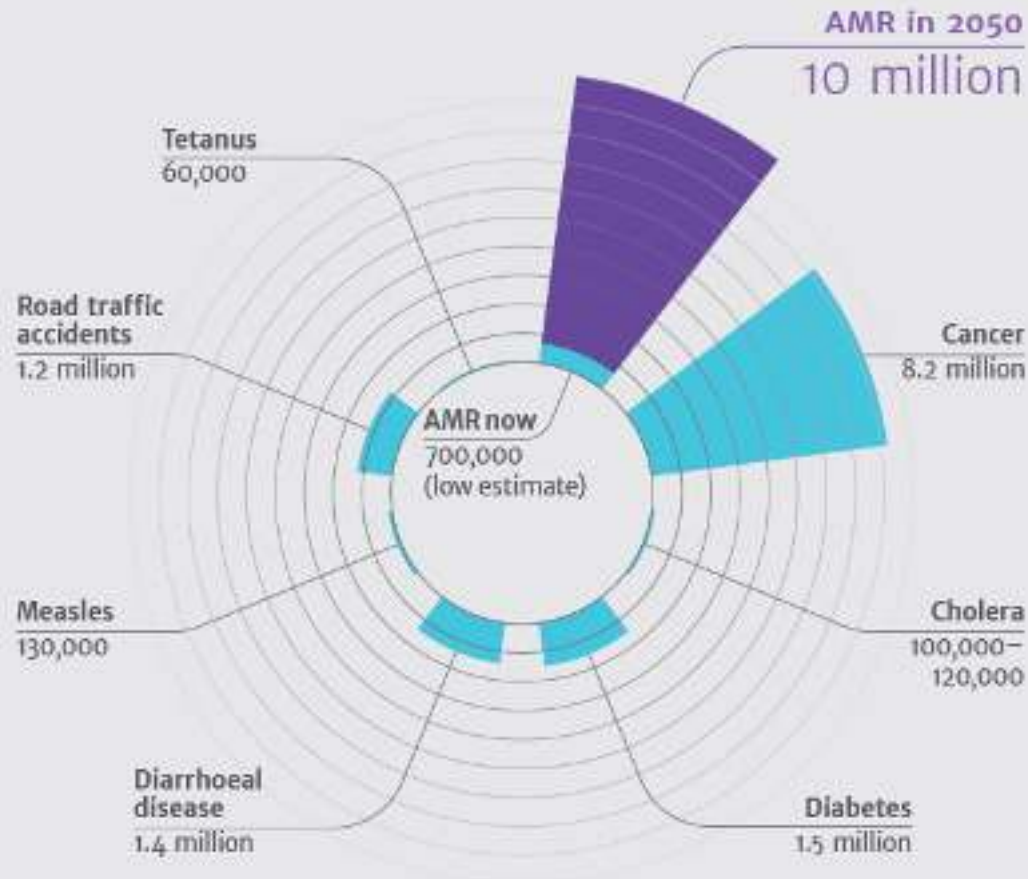
Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae İnfeksiyonlarının Yönetimi

Dr. Murat Akova

**Hacettepe Üniversitesi Hacettepe Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
Ankara**

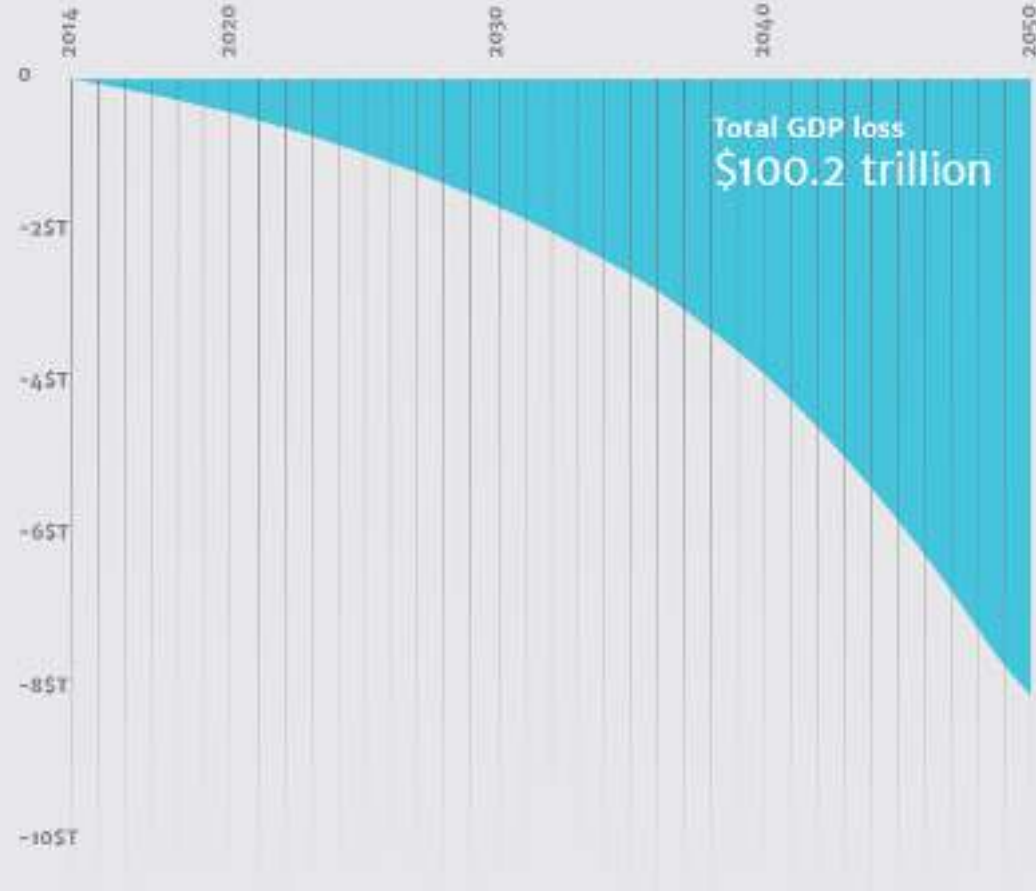


Deaths attributable to AMR every year compared to other major causes of death



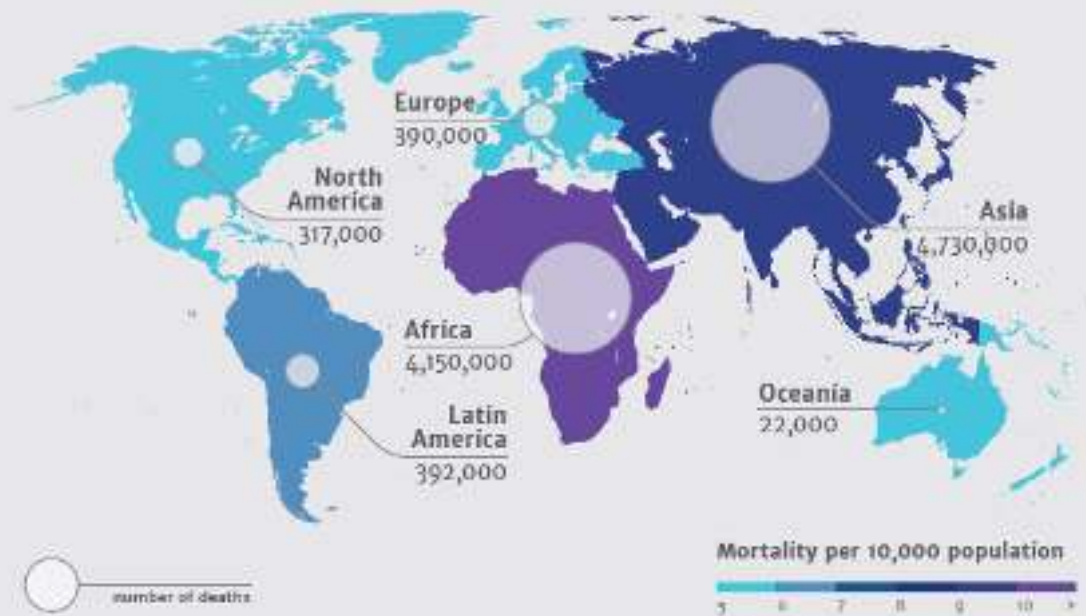
- **Günümüzde her yıl**
 - ABD ve Avrupa'da antibiyotik direncine bağlı infeksiyonlar nedeniyle 50.000 ölüm
 - Tüm dünyada 700.000 ölüm

AMR's impact on World GDP in trillions of USD



- 2050 yılında
 - Her yıl 10 milyon ölüm
 - GSMH'da %2-3.5 azalma

Deaths attributable to AMR every year by 2050



DSÖ-Yeni Antibiyotik Gerektiren Bakteriler

27 Şubat 2017

WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

Priority 1: CRITICAL

1. *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
2. *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
3. *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Priority 2: HIGH

1. *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
2. *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
3. *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
4. *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
5. *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
6. *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

1. *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
2. *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
3. *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant

ESKAPE Patojenleri

- E** *Enterococcus faecium*
- S** *Staphylococcus aureus*
- K** *Klebsiella pneumoniae*
- A** *Acinetobacter baumannii*
- P** *Pseudomonas aeruginosa*
- E** *Enterobacter* spp.

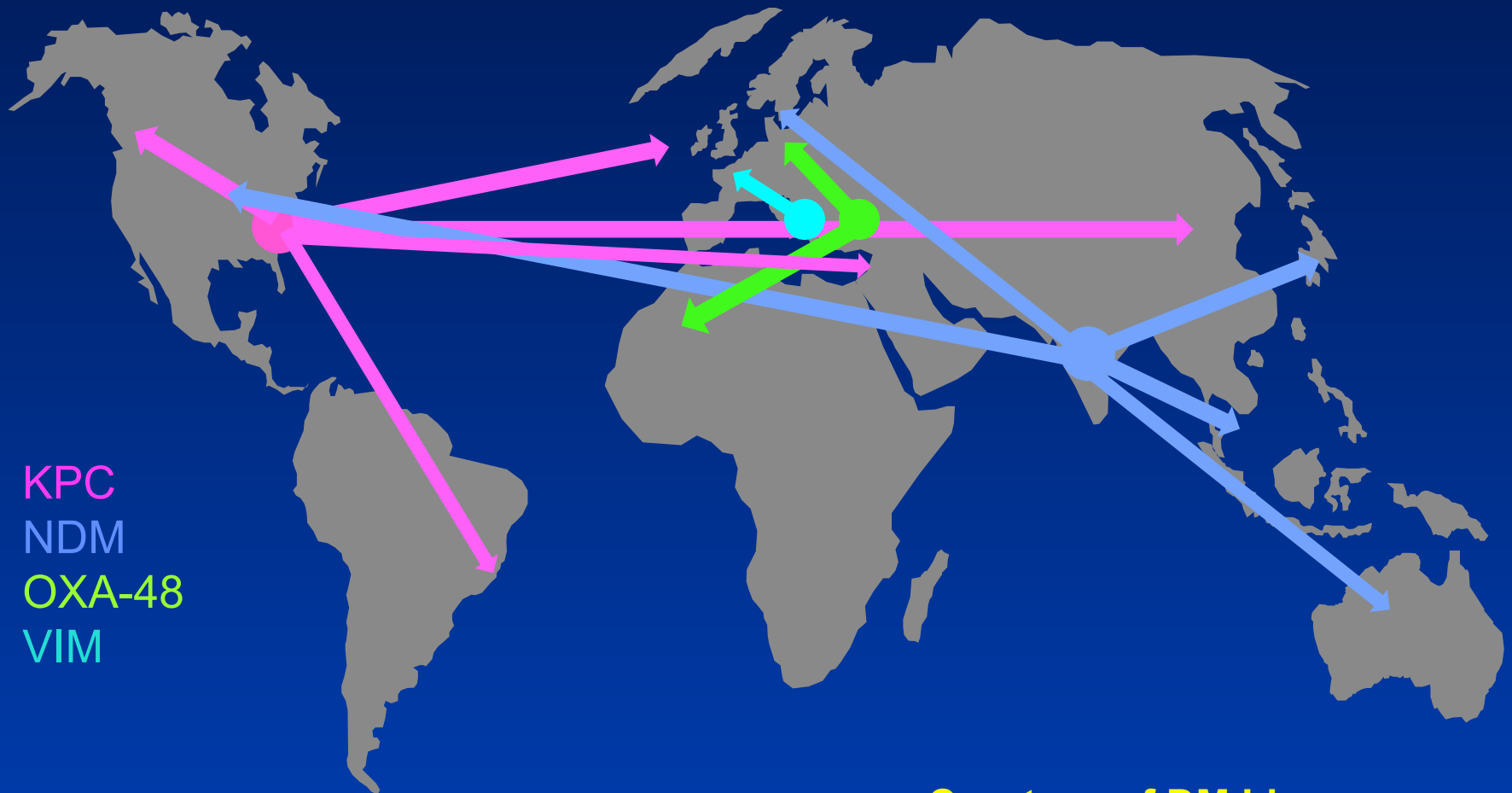
Rice LB. *J Infect Dis.* 2008;197:1079

Rice LB. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(Suppl 1):S7

ESKAPE Patojenleri Risk Belirlemesi

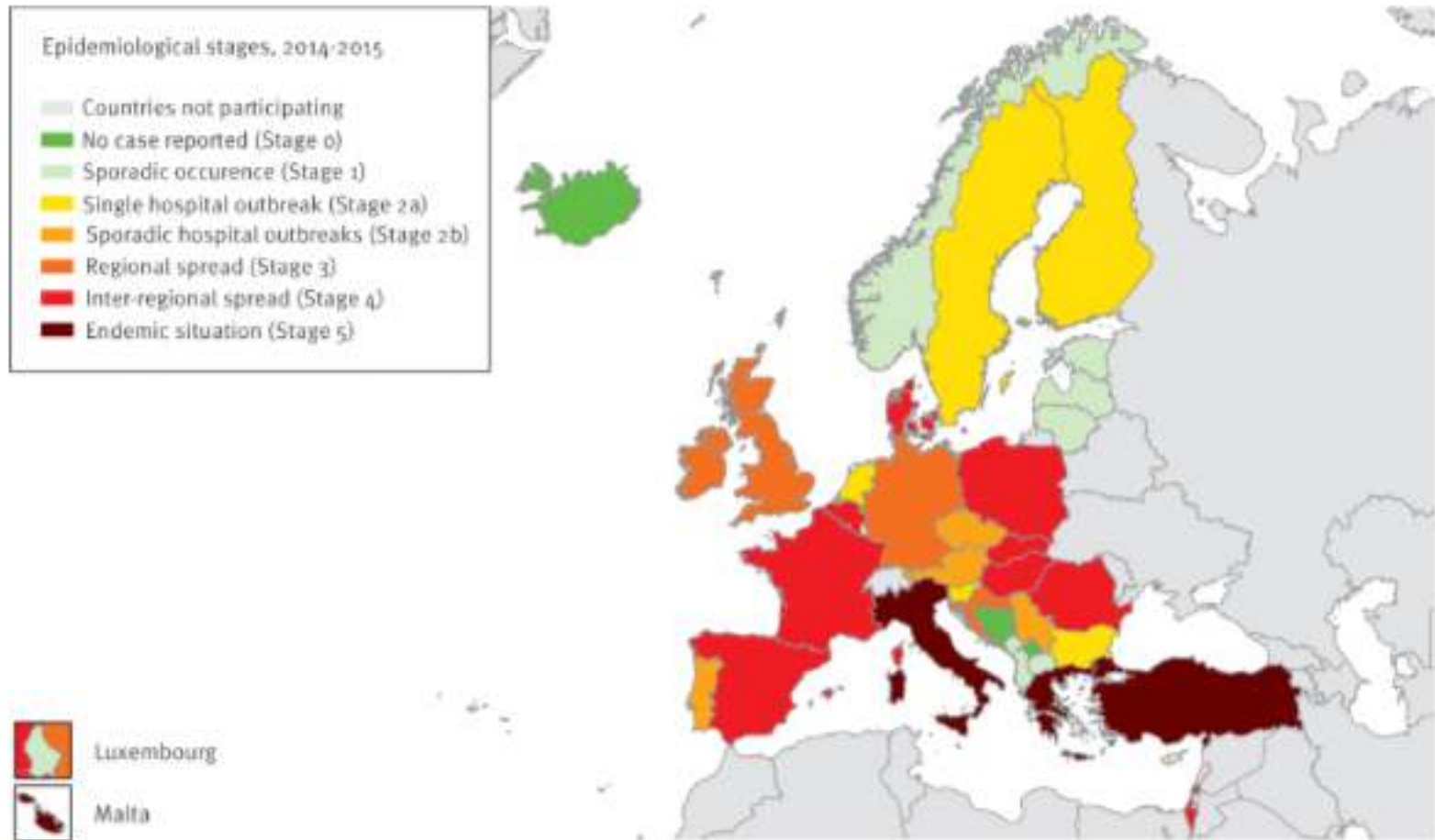
Risk faktörü	VRE	MRSA	ESBL	CRE	Acinet.	Pseud.
Bakım evinde yatış	X				X	
Kısa süre önce antibiyotik	X	X	X	X	X	X
Yatağa bağımlı hasta				X		
Yabancı cisim				X	X	X
Geçirilmiş cerrahi				X		
Önceden hastanede yatma					X	
Yaşlı hasta	X		X			
Komorbidite	X				X	
İmmünsüpresyon	X				X	X
YBÜ yatış		X		X		
Erkek hasta		X			X	

Enterik Gram-negatiflerde Karbapenemazlar

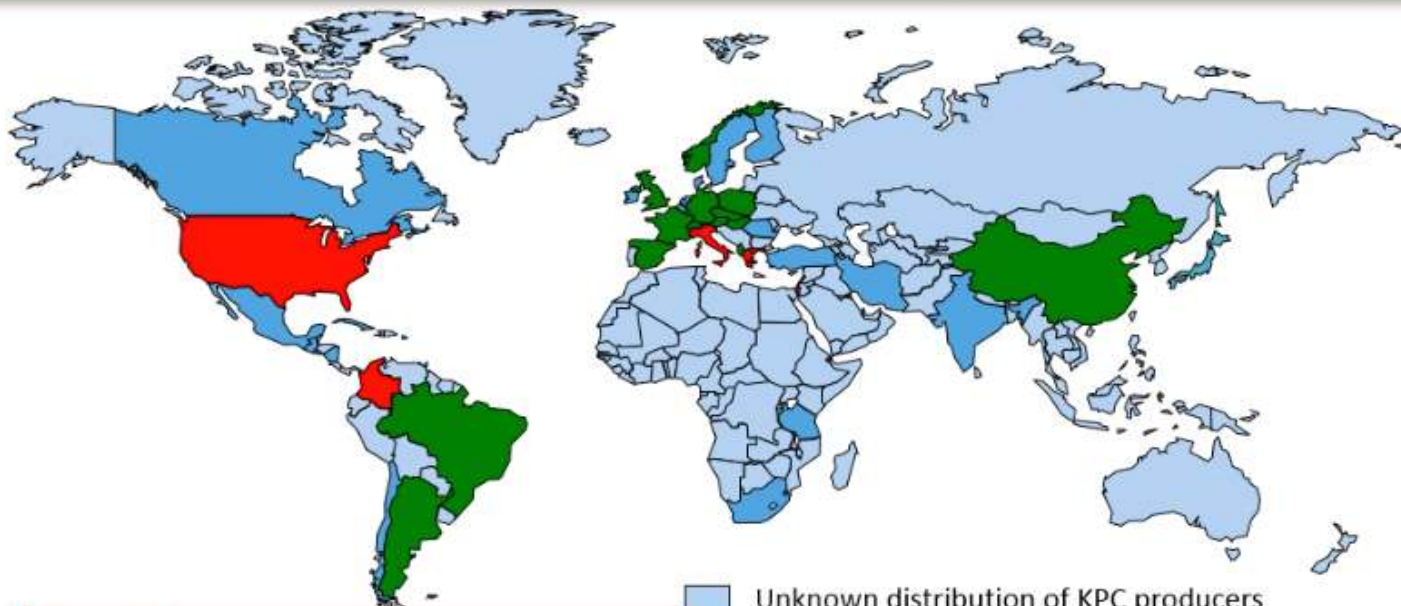


Courtesy of DM Livermore

Occurrence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* based on self-assessment by national experts, 38 European countries, May 2015



KPC producers- *Enterobacteriaceae*, 2016



Key points:

- High level resistance to carbapenems
- Still mostly in *K. pneumoniae*, rarely in *E. coli*
- Several South American countries
- Italy and Greece are now endemic countries

- Unknown distribution of KPC producers
- Sporadic spread of KPC producers
- Outbreaks due to KPC producers
- Endemicity of KPC producers

KPC-*K. pneumoniae*

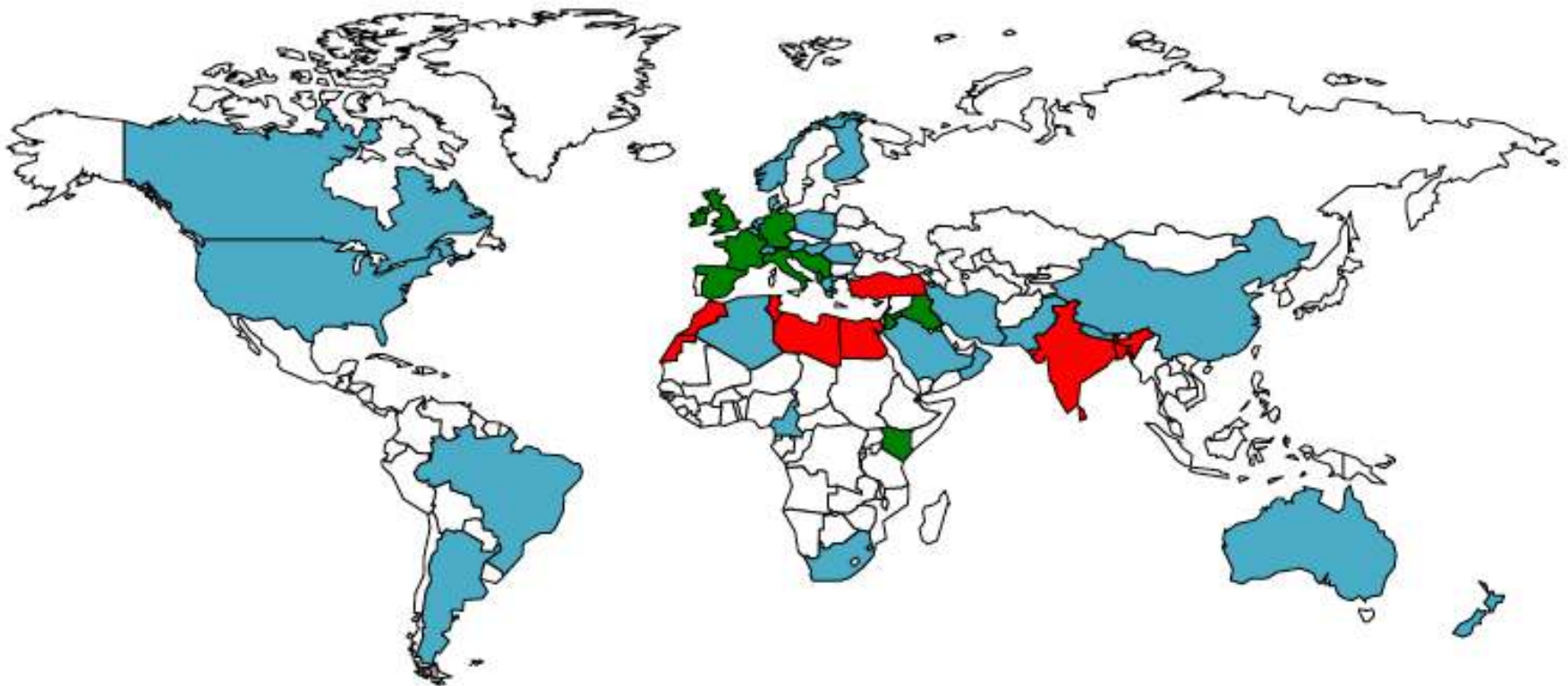
- **Genellikle dirençli**
 - Tüm beta-laktamlar, kinolonlar, aminoglikozidler
 - Üriner infeksiyonlarda temosillin hariç
- **Duyarlı olabilir**
 - Polimiksinler, bazı aminoglikozidler, fosfomisin, tigesiklin
- **Genellikle duyarlı**
 - Seftazidim-avibaktam, plazomisin

Non-KPC Enzim Sentezleyenler

- **OXA-48**
 - Duyarlı
 - Geniş spektrumlu sefalosporinler
 - Aminoglikozidler
 - Karbapenemeler tedavide kullanılamaz
- **Metallo beta-laktamazlar (VIM, IMP, NDM-1)**
 - Sadece aztreonam'a duyarlı, tüm beta-laktamlara dirençli
 - NDM-1 üretenler yüksek MC değerlerine rağmen karbapenem tedavisinden yararlanabilirler

Epidemiology of OXA-48 Producers

- Unknown distribution of OXA-48 producers
- Sporadic spread of OXA-48 producers
- Outbreaks caused by OXA-48 producers
- Endemicity of OXA-48 producers

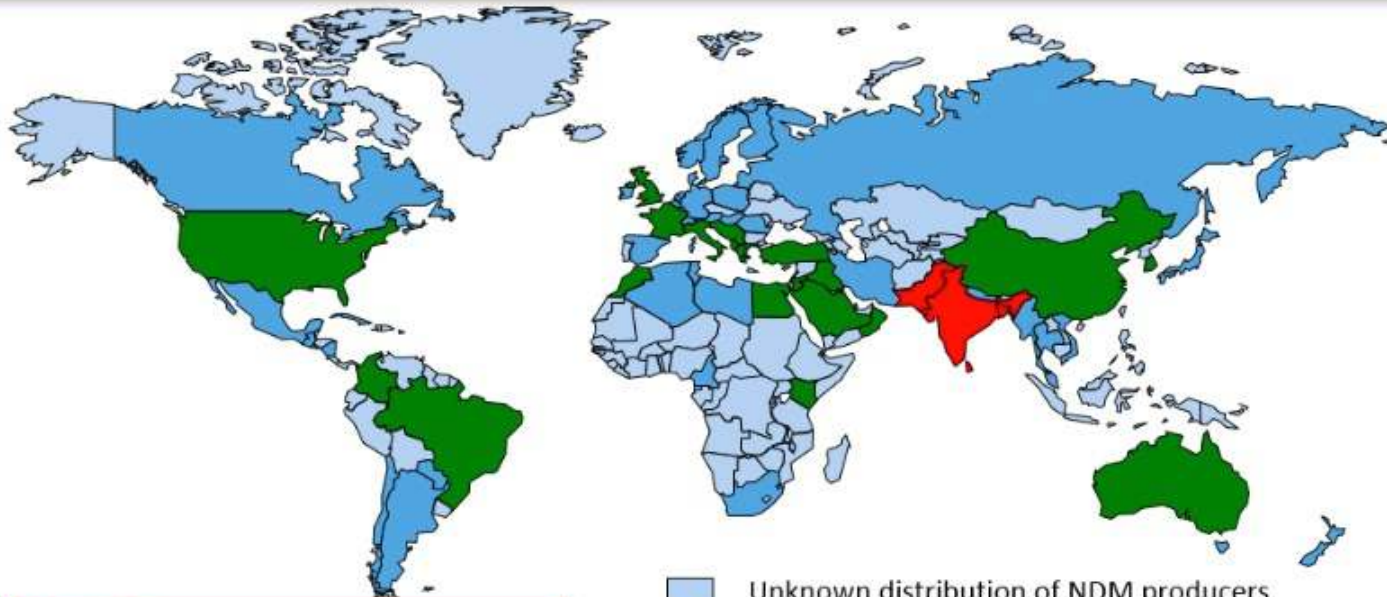


Türkiye'de 2014 Yılı İçinde İzole Edilen Karbapeneme Dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Varlığının Araştırılması*

Tablo III. Karbapenemaz Varlığı Saptanan *K.pneumoniae* ve *E.coli* İzolatında Karbapenemaz Tiplerinin Dağılımı (n= 143)

Karbapenemaz geni	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	Toplam
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
OXA-48	18 (94.7)	103 (83.1)	121 (84.6)
NDM	1 (5.3)	8 (6.5)	9 (6.3)
VIM	0	4 (3.2)	4 (2.8)
IMP	0	2 (1.6)	2 (1.4)
OXA-48 + NDM	0	3 (2.4)	3 (2.1)
OXA-48 + VIM	0	3 (2.4)	3 (2.1)
VIM + NDM	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Toplam	19 (100)	124 (100)	143 (100)

NDM producers- *Enterobacteriaceae*, 2016



Key points:

- Variable resistance levels to carbapenems
- *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae* ...
- Secondary reservoirs: Balkans and the Middle East

- Unknown distribution of NDM producers
- Sporadic spread of NDM producers
- Outbreaks due to NDM producers
- Endemicity of NDM producers

Hacettepe CRE Tarama Sonuçları

Bölüm	Haziran 2015 Kolonize/ Taranan	Ekim 2015 Kolonize/ Taranan	Ocak 2016 Kolonize/ Taranan	Nisan 2016 Kolonize/ Taranan	Nisan 2017 Kolonize/ Taranan
Yoğun Bakım	16/56 (% 28,5)	4/55 (%7,2)	2/54 (% 3.7)	3/52 (% 5.7)	34/148 (22.9)
İç Hastalıkları	7/41 (%17,1)	1/64(%1,6)	1/78 (%1.28)	-	
Genel Cerrahi	Örnek yok	3/52 (%5,7)	0/58 (0)	-	
Onkoloji Hastanesi	6/78 (%7,6)	4/88 (%4,5)	0/74 (0)	0/14 (0)	5/107 (% 4.7)
TOPLAM	26/175 (16,6)	12/259 (%4,6)	3/206 (%1.4)	3/66 (% 4.5)	39/255 (%15.3)

Karbapenem/Kolistin Direnci Hacettepe...

- Ekim 2015 nokta prevalans çalışması
 - %4.6 CRE, rektal sürüntü örneklerinde
 - %7.2 YBÜ, %1.6 İç Hastalıkları kliniklerinde
- Kolistin direnci
 - %38.4 CR-Kp bakteremilerinde
 - %30.3 rektal sürüntüden izole edilen CR-Kp izolatlarında
 - *mcr-1* henüz yok

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study



Yi-Yun Liu*, Yang Wang*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen

Summary

Background Until now, polymyxin resistance has involved chromosomal mutations but has never been reported via horizontal gene transfer. During a routine surveillance project on antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* from food animals in China, a major increase of colistin resistance was observed. When an *E coli* strain, SHP45, possessing colistin resistance that could be transferred to another strain, was isolated from a pig, we conducted further analysis of possible plasmid-mediated polymyxin resistance. Herein, we report the emergence of the first plasmid-mediated polymyxin resistance mechanism, MCR-1, in Enterobacteriaceae.

Methods The *mcr-1* gene in *E coli* strain SHP45 was identified by whole plasmid sequencing and subcloning. MCR-1 mechanistic studies were done with sequence comparisons, homology modelling, and electrospray ionisation mass spectrometry. The prevalence of *mcr-1* was investigated in *E coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains collected from five provinces between April, 2011, and November, 2014. The ability of MCR-1 to confer polymyxin resistance in vivo was examined in a murine thigh model.

Lancet Infect Dis 2015

Published Online
November 18, 2015
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

See Online/Articles
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00463-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00463-6)

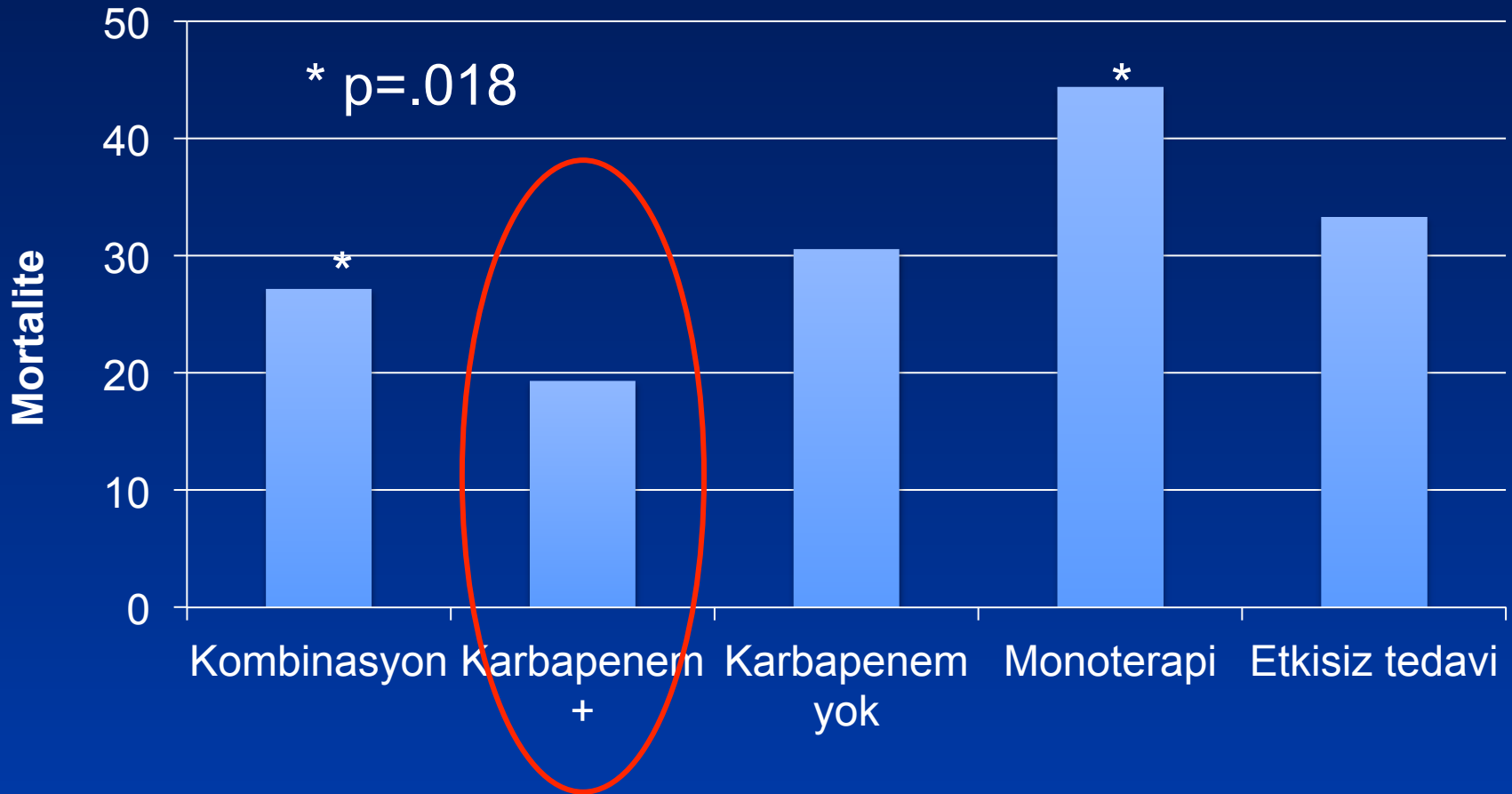
*Contributed equally

College of Veterinary
Medicine, National Risk
Assessment Laboratory for
Antimicrobial Resistance of
Microorganisms in Animals,

Recovery of *mcr-1* Expressing Enterobacteriaceae, June 21 2016



Karbapenemaz Üreten-*K. pneumoniae* Bakteremisi Tedavisi Sonuçları



Karbapenemaz Üreten *K. pneumoniae* İnfeksiyonlarının Tedavisi

Antibiotic regimen	No. of patients (%)	Outcome success (%)	Failure (%)
Monotherapy			
Colistin	64 (24.2)	35 (54.7)	29 (45.3)
Tigecycline	8 (4.7)	5 (62.5)	3 (37.5)
Aminoglycoside	16 (6.8)	12 (75.0)	4 (25.0)
Carbapenem	23 (9.8)	18 (78.3)	5 (21.7)
Total	111 (47.5)	70 (63.1)	41 (36.9)
Combination therapy			
Two or more active drugs (carbapenem not included)	52 (22.2)	38 (73.1)	14 (26.9)
Two or more active drugs (carbapenem included)	30 (12.8)	28 (93.3)	2 (6.7)
Total	82 (35.0)	66 (80.5)	16 (19.5)
'Inappropriate' therapy	41 (17.5)	23 (56.1)	18 (43.9)
Total	234 (100)	159 (67.9)	75 (32.1)

Karbapenemaz Üreten *K. pneumoniae* İnfeksiyonlarının Tedavisinde Karbapenem Kullanımı

- Aşağıdaki koşullar sağlanmalıdır:
 - Karbapenem MIC \leq 8 mcg/mL
 - Yüksek doz, uzun süreli infüzyon uygulanmalıdır
 - Eğer varsa, in vitro aktif başka bir ajanla kombine edilmelidir

Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis

Oren Zusman ✉; Sergey Altunin; Fidi Koppel; Yael Dishon Benattar; Habip Gedik; Mical Paul

J Antimicrob Chemother (2017) 72 (1): 29-39. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkw377>

Published: 13 September 2016 Article history ▼

- **22 çalışmada, 28 antibiyotik kombinasyonu karşılaştırılmış**
 - Polimiksin monoterapisi mortalite açısından kombinasyon tedavisine göre daha az etkili saptanmış
 - Ancak kanıt kalitesi düşük
- **Bu nedenle bu veriler kombinasyon tedavisini haklı kılacak bir kanıt olarak kullanılamaz**

INCREMENT-CPE Mortalite Skoru

- Başlangıçta sepsis veya septik şok (5 puan)
- Pitt bakteremi skoru ≥ 6 , (4 puan)
- Charlson indeksi ≥ 2 (3 puan)
- Bakteremi kaynağı üriner veya safra dışı (3 puan)
- Uygunsuz empirik vey erken hedeflenmiş tedavi (2 puan)

Gutierrez-Gutierrez B, et al. Mayo Clin Proc 2016;91:1362

14 Günlük Mortalite

- **0-8** düşük (%18 mortalite)
- **9-13** orta (%50)
- **14-17** yüksek (%80)

CP-Enterobacteriaceae'ye Bağlı Bakteremi Tedavisinde Kombinasyon Tedavisi

- Uluslararası retrospektif kohort çalışması
 - 26 hastane, 11 üke
 - Sonlanım noktası 30 günlük mortalite
- CP-E ile bakteremi gelişen 437 hasta
 - %85.8 *K. pneumoniae*, %75.2 KPC üretiyor
 - 343 hasta aktif antibiyotik tedavisi almış
- Kombinasyon tedavisi mortaliteyi **ancak yüksek riskli hastalarda** azaltıyor (skor 8-15)

Gutierrez-Gutierrez B, et al. Lancet Infect Dis 2017;17:726

Yeni Tedavi Alternatifleri

- Çift karbapenem_± kolistin
- Fosfomisin kombinasyonları
- Yüksek doz tigesiklin kombinasyonları
- Gentamisin içeren kombinasyonlar
- Yeni antibiyotikler
 - Seftazidim avibaktam
 - Plazomisin
 - İmipenem relebaktam
 - Meropenem vaborbaktam
 - Meropenem nakubaktam
 - Sefiderokol
 - Eravasiklin

Fosfomisin İçin Dikkat Edilmesi Gereken Konular

- Çin'de KPC-Kp suşlarında %39.2 - 43.4 direnç
- Direnç *fosA3* geni ile ilişkili
 - Bu genin yer aldığı plazmidler üzerinde
 - *bla*_{CTX-M} ve *bla*_{KPC} genleri de sıklıkla yer almakta
- Çin'de, %55.6 fosfo-R KPC-Kp suşlarında *fosA3* geni mevcut

Tigesiklin İçin Dikkat Edilmesi Gereken Konular

- **Düşük serum düzeyi**
 - Primer bakteremi tedavisinde kullanılamaz
- **HAP/VAP tedavisinde monoterapi olarak etkisiz**
 - Kombinasyon tedavisinde çift doz
- **Dirençten sorumlu mekanizma *efflux* pompalarının aşırı yapımı**

Antibiyotikler ve PK/PD

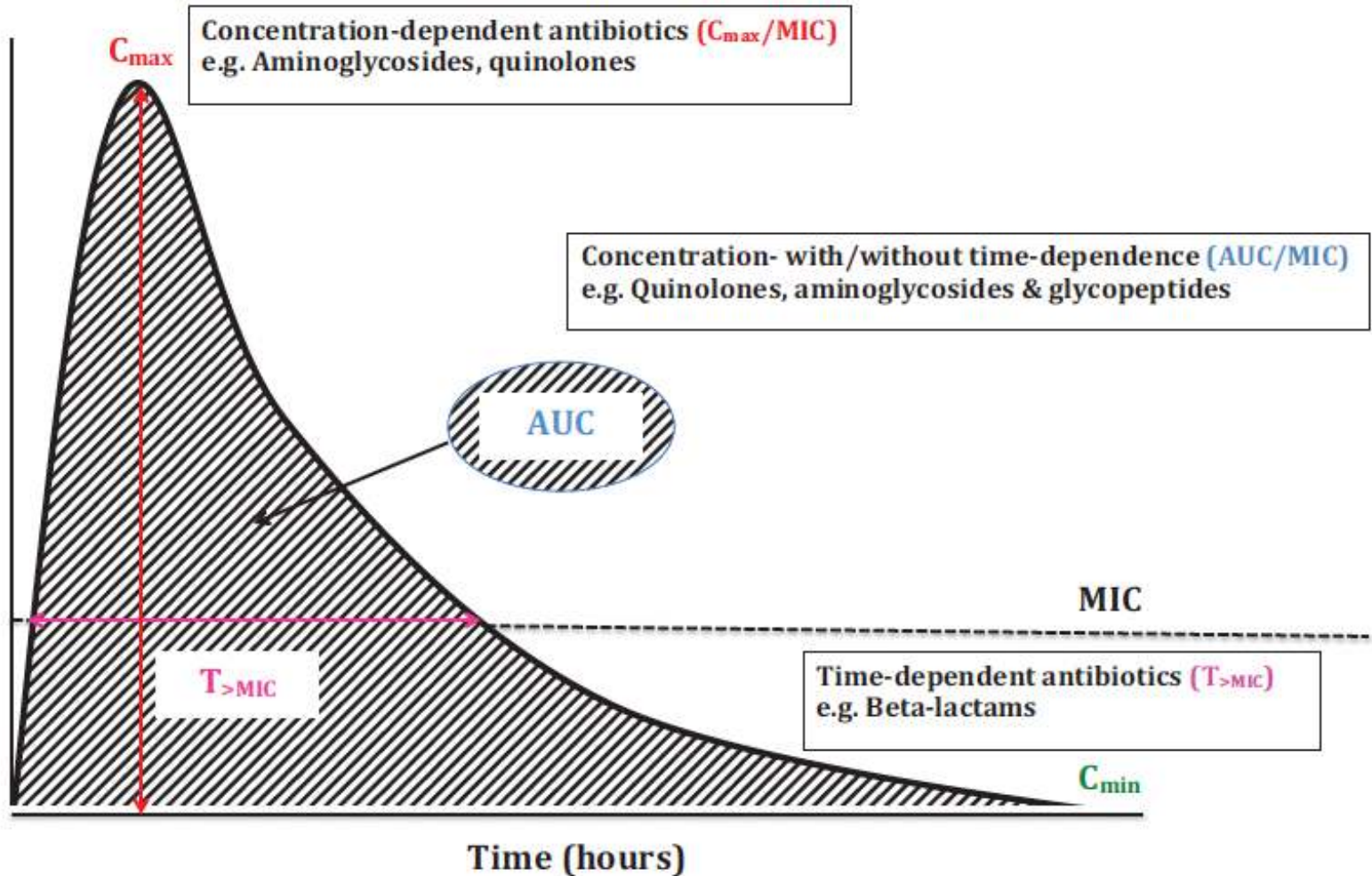
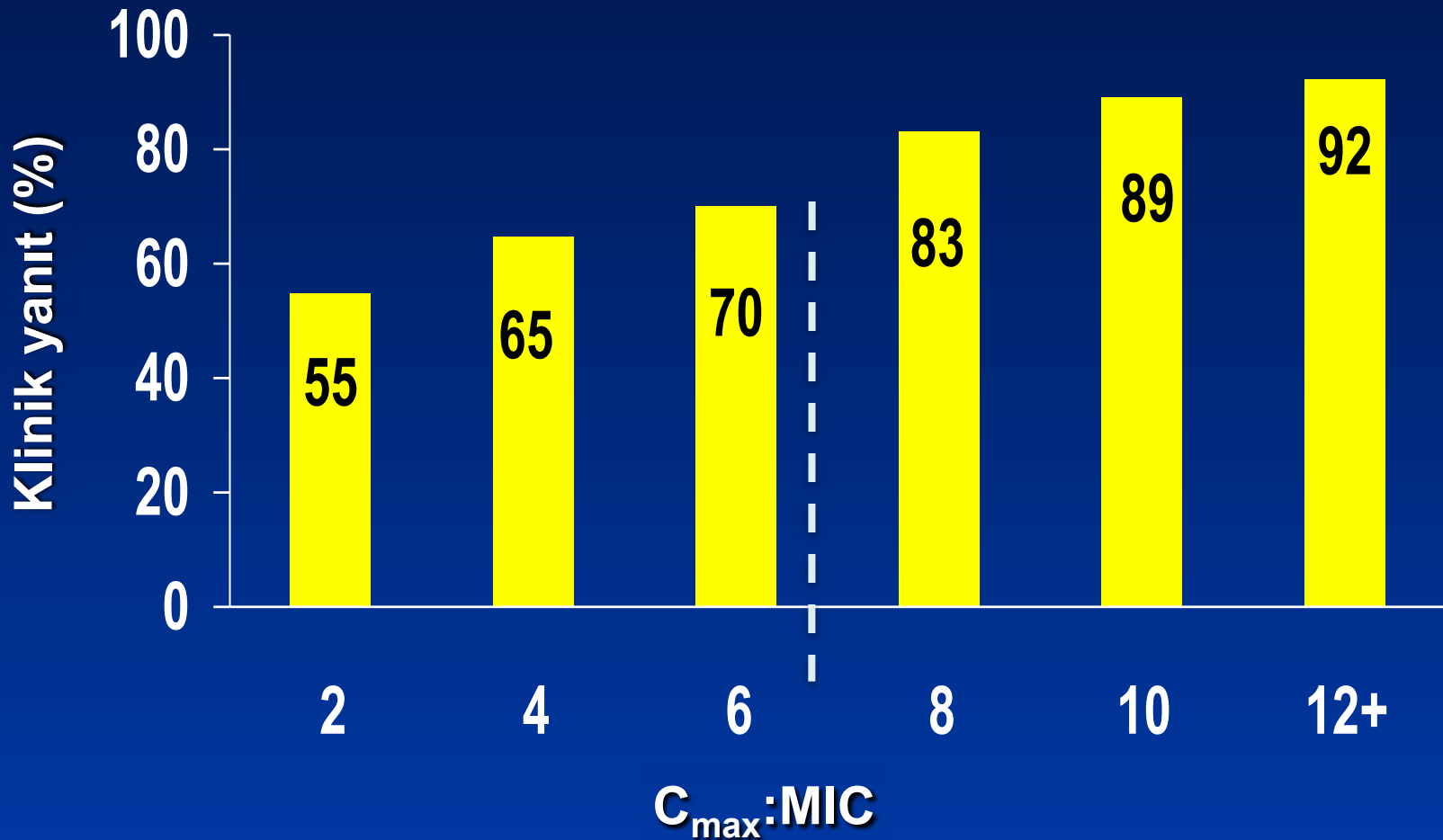


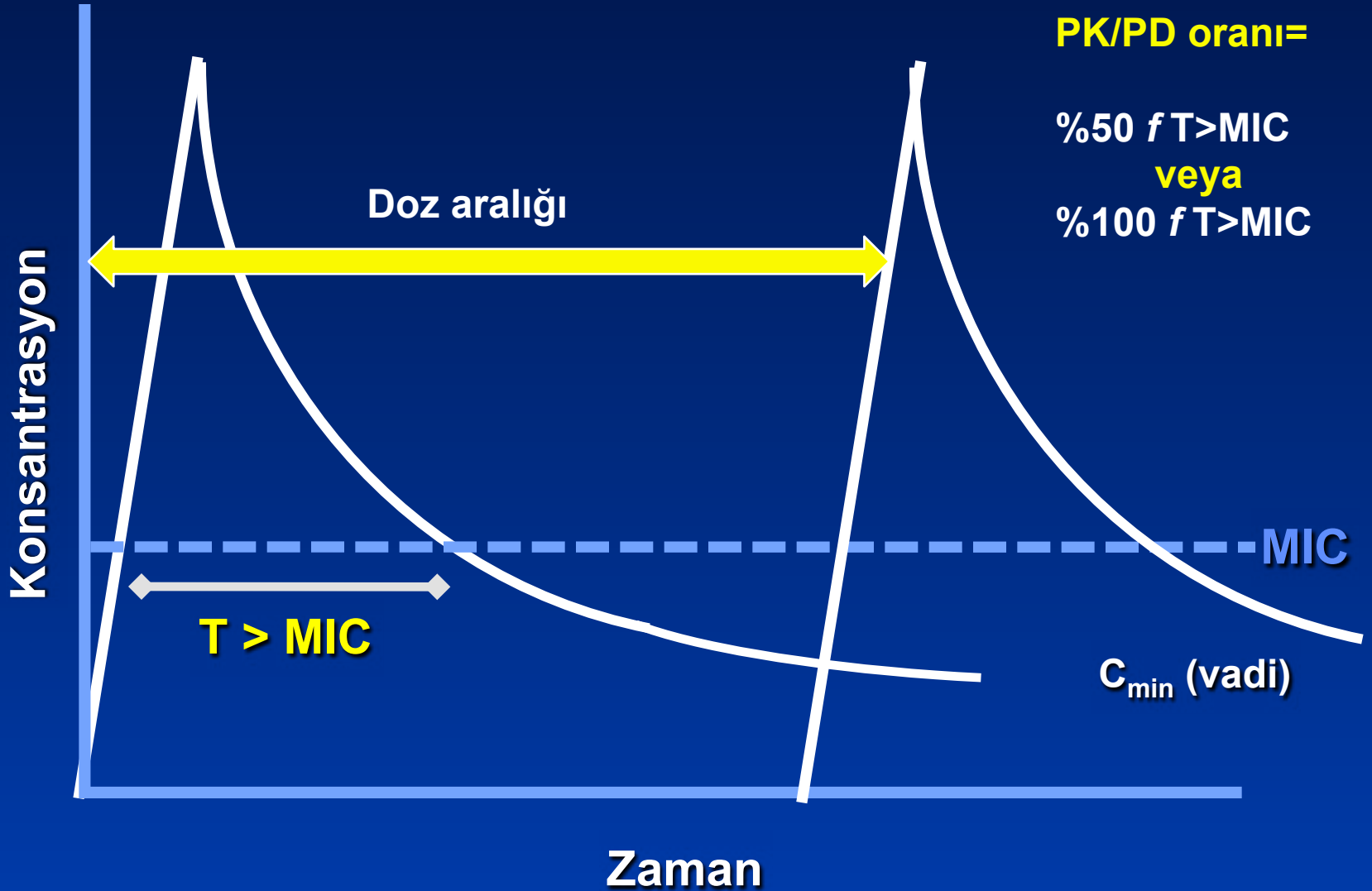
Table 1. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials, optimal pharmacodynamics of antimicrobials, sample antimicrobials, and pathogenic kill targets

Pathogenic kill characteristics	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent with time-dependence
Optimal PD parameter	$fT_{>MIC}$	fC_{max}/MIC	$fAUC_{0-24}/MIC$
Antimicrobials	<ul style="list-style-type: none"> β-lactams Lincosamide Erythromycin Clarithromycin Linezolid Flucytosine 	<ul style="list-style-type: none"> Aminoglycosides Metronidazole Fluoroquinolones Daptomycin Echinocandins Polyenes 	<ul style="list-style-type: none"> Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycin Glycopeptides Tigecycline Linezolid Echinocandins Triazoles
Pathogenic kill target	<ul style="list-style-type: none"> >40% $fT_{>MIC}$ for carbapenems >50% $fT_{>MIC}$ for penicillin >70% $fT_{>MIC}$ for cephalosporins (Maximal pathogenic kill activity seen at 4–5xMIC for some agents) 	$fC_{max>8-10xMIC}$ (Maximal pathogenic kill activity is often seen when $fC_{max>8-10xMIC}$)	Each antimicrobial is individualized (Dose is the main determinant of achieving maximal pharmacological efficacy.)

Aminoglikozidler: C_{max} :MIC ve Klinik Yanıt



Beta-laktam Antibiyotiklerin Farmakolojik Özellikleri



Beta-laktam Antibiyotikler ve Klinik Kullanım Dozları

- Maksimum etki @ 3-4 X MIC
 - Daha yüksek konsantrasyonlarda etki artmıyor
- Etkinlik MIC üzerinde konsantrasyonların süresi ile ilişkili ($fT > MIC$)
- Antibiyotik konsantrasyonları sağlıklı ve hasta kişilerde farklı
 - Septik, post-travma, post-major cerrahi, yanık ve transplant hastaları hiperdinamik
 - ↑↑ GFH, ↑↑ ilaçların renal klerensi

YBÜ Hastalarında PK/PD Hedeflerine Erişim

% Erişim

Antibiyotikler	%50 <i>f</i> T>MIC	%100 <i>f</i> T>MIC	%50 <i>f</i> T>4XMIC	%100 <i>f</i> T>4XMIC
Cefepime 6 g	78,6	50	78,6	71,4
Ceftriaxone 2 g	97	93,9	93,9	87,9
Piperacillin, 12 g	80,6	48,9	67	30,3
Meropenem 3 g	95	68,8	69,7	41,6

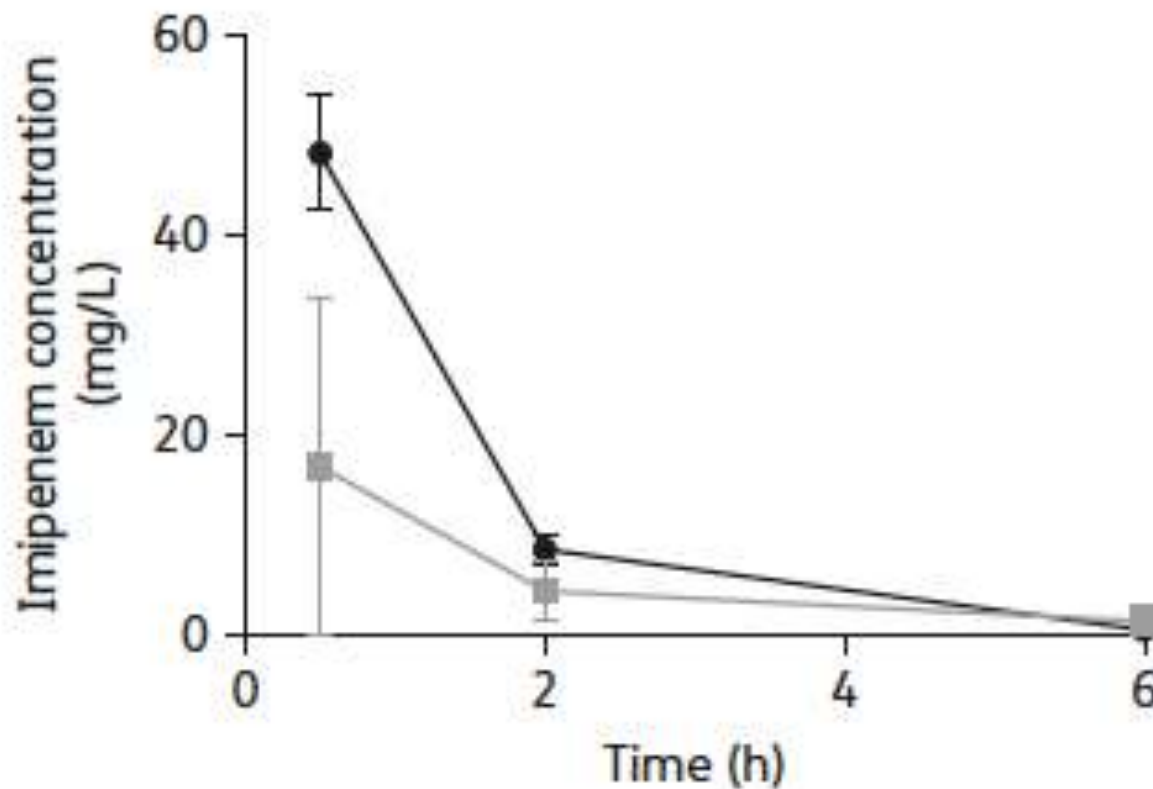
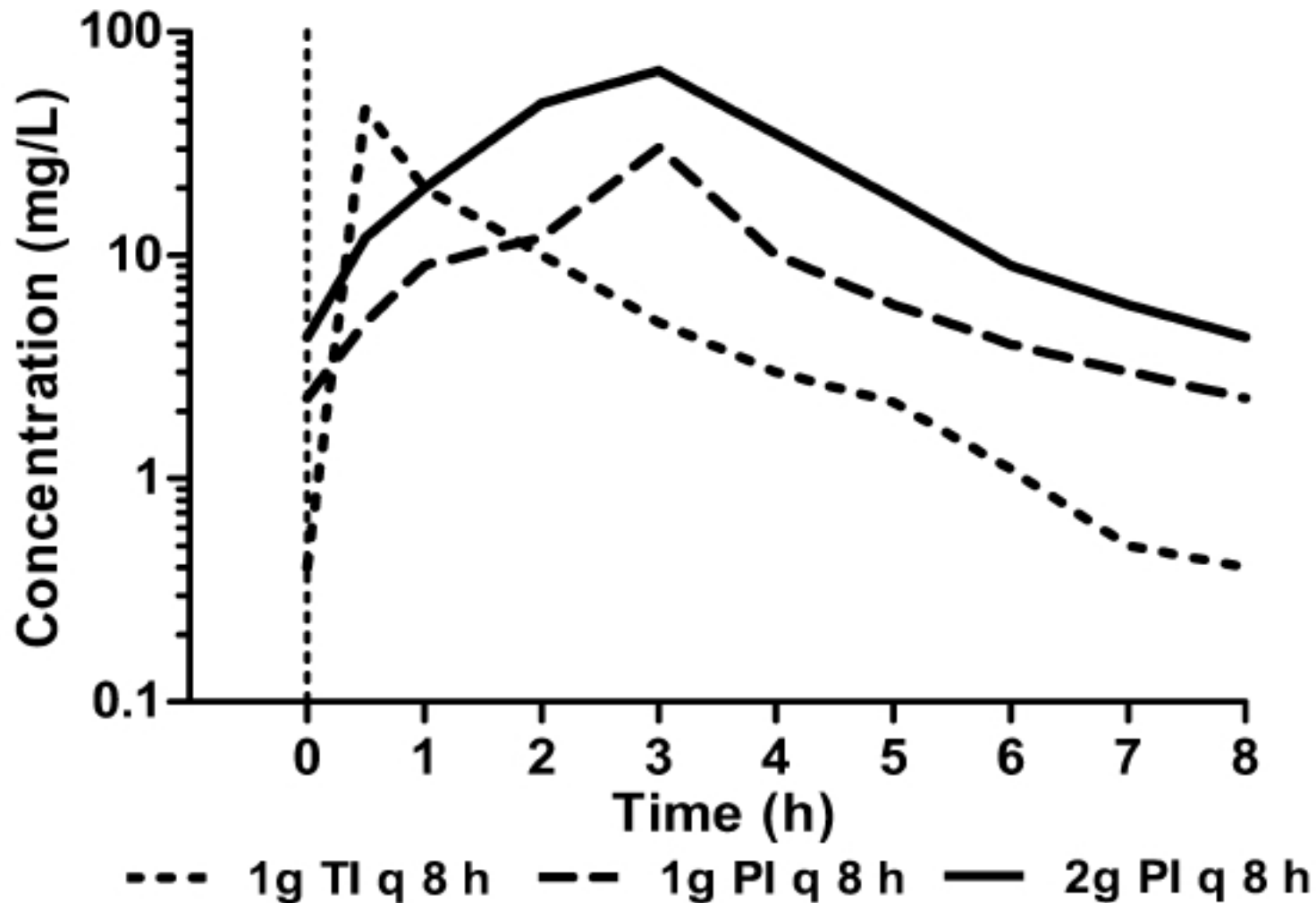
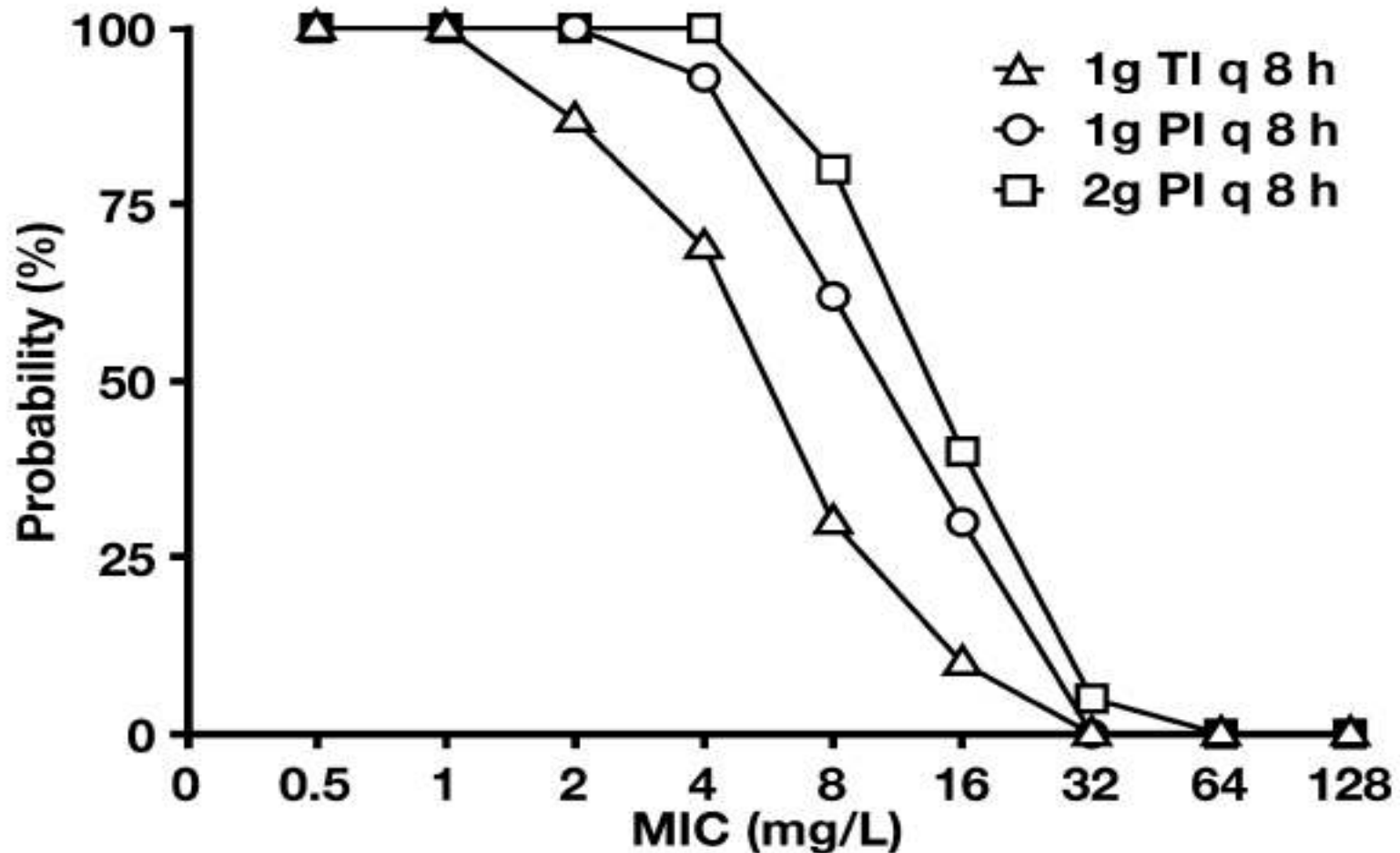


Figure 1. Mean (SD) serum imipenem concentrations in eight healthy volunteers (black)²³ and in 54 critically ill patients (grey) throughout the dosing interval following a 0.5 g dose.

Meropenem İçin Simüle Edilmiş Zaman-Konsantrasyon Eğrileri



Meropenem için %50 T > MIC Simülasyonu



Ağır Sepsiste Sürekli veya Aralıklı Beta-Laktam İnfüzyonunun Karşılaştırması

- 3 randomize kontrollü çalışma, 632 hasta

%

	Sürekli	Aralıklı	P değeri
Hastane mortalitesi	19.6	26.3	0.045
Klinik kür	55.4	46.3	0.021

Optimal PK/PD Parametreleri

Hedef PK/PD parametreleri

Antibiyotik	Bakterisidal etki	Klinik etkinlik	Direnç baskılama
Aminoglikozidler	AUC/MIC:80-160	AUC/MIC: 50-100	$C_{max}/MIC: \geq 20$
		$C_{max}/MIC \geq 8$	
Penisilinler	$>40-50\% T_{>MIC}$	$>40-50\% T_{>MIC}$	$>40-50\% T_{>MIC}$
Sefalosporinler	$>60-70\% T_{>MIC}$	$>45-100\% T_{>MIC}$	$<40\% tMSW$
Karbapenemler	$>40\% T_{>MIC}$	$>50-75\% T_{>MIC}$	$>40\% T_{>MIC}$
Kinolonlar	AUC/MIC:30-200	AUC/MIC:35-250	AUC/MIC:100-200
	$C_{max}/MIC: \geq 8$	$C_{max}/MIC: \geq 8$	$C_{max}/MIC: \geq 4$
			$AUC/MPC: \geq 22$
			$\leq 30\% tMSW$



Did not wash hands

WC

Sonuç

- CRE infeksiyonlarının çoğu tedavi önerileri KPC üretenler için yayınlanmış
 - OXA-48 için veri çok kısıtlı
 - Sadece OXA-48 üretenler geniş spektrumlu sefalosporinlerle tedavi edilebilir
 - Ancak CTX-M tipi ESBL ko-sentezi sık
- Kombinasyon tedavisi ağır hastalarda daha başarılı
- Eldeki antibiyotikler PK/PD özelliklerine göre uygulanmalı
- Yeni antibiyotikler umut vadediyor, ancak OXA-48 etkinlikleri < KPC

Teşekkürler...