



HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ OLGUDA *KLEBSİELLA PNEUMONİAE* İLE GELİŞEN BAKTEREMİ OLGUSU VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Dr. Seyit Ali BÜYÜKTUNA
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

OLGU SUNUMU

- K, 67 yaşıında
- Özgeçmiş: AML (2013 yılında tanı almış),
- Şikayet: Son 10 gündür olan yorgunluk, halsizlik, eklem ağrısı

HİKAYE VE KLİNİK SEYİR

- Daha önce dış merkez takipli
- En son 2014 Mayıs ayında 6 kür 7+3 KT'ni almış.
- Hastanemiz Hematoloji Kliniğine 09.01.2015 tarihinde nüks AML olarak yatıyor
- 16/01/2015 tarihinde 1. FLAG-IDA KT'ni aldı.
 - FLAG-IDA (Fludarabine, Cytarabine, Idarubicin, ve Filgrastim)

HİKAYE VE KLİNİK SEYİR

- 27/02/2015 tarihlerinde 2.kür FLAG KT lerini alıyor (Fludarabine, Cytarabine ve Filgrastim).
- KT sonrası gelişen febril nötropeni nedeniyle 10 gündür piperasilin-tazobaktam ve amikasin tedavisi alıyor
- Antibiyoterapi altında tekrar gelişen ateş nedeniyle alınan iki kan kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üremesi nedeniyle Enfeksiyon Hastalıkları bölümünden konsültasyon isteniyor
- 18/03/2015 WBC: 110/mm³
- Mutlak nötrofil değeri 50/mm³
- CRP: 455
- Hastanın KT amaçlı portu mevcut.

MİKROBİYOLOJİ SONUÇ BELGESİ

MİKROBİYOLOJİ SONUÇ BELGESİ		
1- AEROP KÜLTÜR Tanımlama : MALDI-TOF MS *		
1 KLEBSIELLA PNEUMONIAE		
2- ANTİBİYOGRAM		
Antimikrobiyal Madde :	MIC Mcg/ml	SONUÇ **
AMIKACIN	16	DY +
AMPICILLIN/SULBACTAM	>16/8	DC
CEFAZOLIN	>8	DC
CEFEPİME	>16	DC
CEFOXİTİN	16	OD —
CEFTRİAXONE	>4	DC
CİPROFLOXACİN	>2	DC
ERTAPENEM	>1	DC
GENTAMİCİN	>8	DC
İMİPENEM	2	OD
LEVOFLOXACİN	>4	DC
MEROPENEM	4	DC
PIPERACİLLİN/TAZOBACTAM	>64/4	DC
TİCARCİLLİN/CLAVULANATE	>128/2	DC
TRİMETHOPRİM / SULFAMETHOXAZOL	>4/76	DC

** DC : DİRENÇLİ OD : ORTA DUYARLI DY : DUYARLI

Mikroorganizma tanımlanması MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization Time-of-Mass Spektrometry) ile yapılmaktadır.





TEDAVİ SEÇENEKLERİNİZ NASIL OLMALIDIR?

- Kolistin
- Kolistin-Amikasin
- Kolistin-Tigesiklin
- Kolistin-Meropenem
- İmipenem-Amikasin
- Kolistin+Meropenem+Tigesiklin
- Meropenem+Ertapenem
- Fosfomisin içeren kombinasyonlar
- Meropenem (yüksek doz uzamış infüzyon) + Amikasin

KOLİSTİN MONOTERAPİSİ VEYA KOMBİNASYON SEÇENEKLERİ

- KPC veya MBL sentezleyen *K.pneumoniae* suşlarının tedavisinde
 - Kolistin monoterapisinde başarısızlık % 47
 - Kolistin+tigesiklin veya kolistin+aminoglikozid kombinasyonunda başarısızlık % 32
 - Kolistin+karbapenem kombinasyonunda başarısızlık % 5



Contents lists available at ScienceDirect

IDCases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/idcr



Case Report

Successful treatment of a Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying *bla*_{OXA-48}, *bla*_{VIM-2}, *bla*_{CMY-2} and *bla*_{SHV-} with high dose combination of imipenem and amikacin



Zied Hajje^{a,*}, Hedi Gharsallah^b, Habiba Naija^c, Ilhem Boutiba^d, Iheb Labbene^b, Mustapha Ferjani^e

^a Intensive Care Unit, Military Hospital of Tunis, Montfleury, 1008 Tunis, Tunisia

^b Intensive Care Unit, Military Hospital of Tunis, Tunisia

^c Military Hospital of Tunis, Tunisia

^d Laboratory of Research "resistance to antibiotics" Faculty of Medicine of Tunis, Tunisia

^e Head of Department of Intensive Care Unit, Military Hospital of Tunis, Tunisia

Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*'ya bağlı kan dolaşımı enfeksiyonunda tedavide yüksek dozda İmipenem ile birlikte amikasin kombinasyonu kullanılmasının hayatta kalma şansını arttırdığı düşünülmektedir.(Bu olguda CVVHDF uygulanmıştır) (Amikasin MIC:16µg/ml, İmipenem MIC: 4µg/ml)



Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Transport and Metabolism

Comparison of Short Versus Prolonged Infusion of Standard Dose of Meropenem Against Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Different Patient Groups: A Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Approach



Sophia Vourli¹, Marilena Tsala¹, Stathis Kotsakis², George L. Daikos³, Leonidas Tzouvelekis⁴, Vivi Miriagou², Loukia Zerva¹, Joseph Meletiadis^{1, 5, *}

¹ Clinical Microbiology Laboratory, Attikon University Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 12462, Athens, Greece

² Laboratory of Bacteriology, Hellenic Pasteur Institute, 11521, Athens, Greece

³ First Department of Propaedeutic Medicine, University of Athens, 11527, Athens, Greece

⁴ Department of Microbiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 11527, Athens, Greece

⁵ Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus Medical Center, 3015CE Rotterdam, The Netherlands

- MIC ≤ 2 mg/L olan suşlarda 30 dakikalık infüzyon ile 3 saatte infüzyon arasında etkinlikte belirgin bir fark yok.
- MIC=4 mg/L olan suşlarda ise 30 dakikalık infüzyon ile 3 saatlik infüzyon arasındaki etkinlik karşılaştırıldığında sırası ile (%61-83) (%98-99) olarak bulunmuş. Aynı çalışmada MIC düzeyi yükseldikçe yüksek doz ile birlikte uzun veya devamlı infüzyon rejiminin uygun olduğu belirtilmiştir.

Treatment Options for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

Haley J. Morrill,^{1,2} Jason M. Pogue,³ Keith S. Kaye,⁴ and Kerry L. LaPlante^{1,2,5}

¹Veterans Affairs Medical Center, Infectious Diseases Research Program, Providence, Rhode Island; ²College of Pharmacy, Department of Pharmacy Practice, University of Rhode Island, Kingston; ³Department of Pharmacy Services; ⁴Division of Infectious Diseases, Detroit Medical Center, Wayne State University, Michigan; and ⁵Division of Infectious Diseases, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island

- CRE'nin neden olduğu enfeksiyonlar için in vitro duyarlı olsa da Tigesiklinin kullanımını destekleyen sınırlı klinik veri var. 2 ayrı kohort çalışmasında Tigesiklin monoterapisi ile dirençli *K pneumoniae*'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde yüksek ölüm oranları bildirilmiştir.
- KPC üreten *K pneumoniae*'ye bağlı şiddetli karın içi enfeksiyonu olan 30 hastada, yüksek doz tigesiklin ve kolestin kombinasyonu, onaylanmış doz tigesiklin-kolistin ile karşılaştırıldığında düşük mortaliteyle ilişkili bulunmuş.

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dku027

Synergistic activity and effectiveness of a double-carbapene regimen in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections

Alessandra Oliva^{1†}, Alessandra D'Abramo^{1†},
Claudia D'Agostino¹, Marco Iannetta¹,
Maria T. Mascellino¹, Carmela Gallinelli¹,
Claudio M. Mastroianni^{1,2*} and Vincenzo Vullo¹

Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published February 11, 2014

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Meropenem ile birlikte ertapenemin CP-Kp enfeksiyonlarında, özellikle direnç veya toksisite nedeniyle kolistin tedavisine uygun olmayan hastalarda umut verici bir seçenek olarak düşünülebilir.

NELER YAPILMALI ?

- Karbapenem direnci hangi enzime bağlı olabilir?
- Enzimin tahmini için başka hangi antibiyotik duyarlılık sonucuna ihtiyaç vardır?

1- AEROP KÜLTÜR
Tanımlama : MALDI-TOF MS *

1 KLEBSIELLA PNEUMONIAE

2- ANTİBİYOGRAM

Antimikrobiyal Madde	MIC Mcg/ml	SONUÇ**
AMİKASİN	16	DY
AMPİSİLİN/SULBAKTAM	>16/8	DC
AZTREONAM	>16	DC
SEFAZOLİN	>8	DC
SEFEPİM	>16	DC
SEFOXİTİN	16	OD
SEFTAZİDİM	>16	DC
SEFTRİAKSONE	>4	DC
SİPROFLOKASİN	>2	DC
ERTAPENEM	>1	DC
GENTAMİSİN	>8	DC
İMİPENEM	2	OD
LEVOFLOKASİN	>1	DC
MEROPENEM	4	DC
PIPERACİLİN/TAZOBACTAM	>64/4	DC
TICARCİLİN/CLAVULANATE	>128/7	DC
TRİMETOPRİM / SULFAMETHOXAZOL	>4/76	DC

** DC : DİRENÇLİ

OD : ORTA DUYARLI

DY : DUYARLI

NOT : Fenotipik tarama testinde :
OXA-48 (+) Pozitif
KPC (-) Negatif
AmpC (-) Negatif
MDL (-) Negatif

Genotipik tarama testinde
OXA-48 (+) Pozitif
KPC (-) Negatif
NDM (-) Negatif

Table 1. Overview of Carbapenemase Enzyme Types in *Enterobacteriaceae*

Ambler Class (Active Site)	Example Enzymes	Host Organisms	Enzyme Substrates					Inhibition by Currently Available β -Lactamase Inhibitors (Clavulanic Acid, Tazobactam, and Sulbactam)	Region Mostly Found In
			Penicillins	Narrow Spectrum Cephalosporins	Extended Spectrum Cephalosporins	Aztreonam	Carbapenems		
A (serine)	KPC-2 to 22	Mainly found in <i>Klebsiella pneumoniae</i> (have been identified in other <i>Enterobacteriaceae</i> and nonfermenters)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Variable ^a	United States and worldwide
B (Zinc binding thiol -“MBLs”)	NMD-1 IMP-1 VIM-1	<i>Enterobacteriaceae</i> and nonfermenters	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Southern Asia
D (serine)	OXA-48	<i>Enterobacteriaceae</i> (other types of OXA carbapenemases mainly found in <i>Acinetobacter</i> spp.)	Yes	Yes	Weak Activity ^b	No	Minimal Hydrolysis ^b	No	Southern Europe

Abbreviations: KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL, metallo- β -lactamase; NDM, New Delhi metallo- β -lactamase; OXA, oxacillinase.

^a Some KPC enzyme types, such as KPC-2, can hydrolyze clavulanic acid, tazobactam, and sulbactam. However, this ability to hydrolyze these β -Lactamase Inhibitors is uncommon in Class A enzymes [8, 9].

^b OXA-48 is weakly active against extended spectrum cephalosporins and hydrolyzes carbapenems only minimally [10].

KARBAPENEMAZLAR

SINIF	ENZİM	EN SIK GÖRÜLEN TÜR
SINIF A	KPC-GES-SME-IMI-NMC	Enterobacteriaceae (<i>P.aeruginosa</i> 'da nadir)
SINIF B (Metallo-beta-laktamaz)	NDM-VIM-GIM-IMP-SPM-IND	Enterobacteriaceae <i>P.aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp.
SINIF D (Oksasilinazlar)	OXA	<i>Acinetobacter</i> spp. Enterobacteriaceae

KARBAPENAMAZ TANIMI

- 2010 yılından önce CLSI
 - İmipenem,meropenem ve ertapenem için duyarlılık sınır değeri $\geq 2\mu\text{g/ml}$ durumunda fenotipik ve/veya genotipik ileri testler öneriyordu
 - Modifiye Hodge Test karbapenemaz doğrulama testi olarak önerilmiştir.
- 2010 yılında CLSI
 - Mikrodilüsyon duyarlılık sınır değerlerinde yapmış olduğu değişiklik sonrası
 - İmipenem,meropenem ve doripenem için duyarlılık sınır değeri $\leq 1\mu\text{g/ml}$, ertapenem için $\leq 0,5\mu\text{g/ml}$ olduğundan MHT yi sadece epidemiyolojik ve EKK açısından önermiştir.

KARBAPENAMAZ TANIMI

- Modifiye Hodge Testi
- Çift Disk Sinerji testi
- Kombine Disk Difüzyon Testi

TEDAVİ-TAKİP

- Piperasilin-tazobaktam stoplandı
- Meropenem MİK değeri 4 mcg/ml;
- Meropenem günde 3 kez 2 gr IV (6 saatlik infüzyonla) +Amikasin günde bir kez 1 gr IV başlandı
- Tedavinin 2nci günü 19/03/2015 WBC: 320/mm³ mutlak nötrofil sayısı: 190 CRP:455
- Tedavinin 3ncü günü ateş sıklığı azaldı
- Tedavinin 5nci gününden itibaren ateşi olmadı
- Tedavinin 5nci günü WBC: 1030/mm³ Mutlak nötrofil sayısı: 750 CRP: 321
- Tedavinin 7 nci günü WBC:1420/mm³ Mutlak nötrofil sayısı: 1040 CRP: 265

Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems?

G. L. Daikos¹ and A. Markogiannakis²

1) First Department of Propaedeutic Medicine, University of Athens and 2) Department of Pharmacy, Laikon General Hospital, Athens, Greece

- Her 8 saatte bir 1 gram meropenem uygulandığında, serum meropenem konsantrasyonu, uygulamadan 5 saat sonra 2 mg / L'nin (EUCAST kırılma noktası) altına düştüğü görüldü.
- Buna karşılık, infüzyon süresinin 3 saat (her 8 saatte 1 gr) uzatılması, dozlar arasındaki tüm zaman aralığında 2 mg / L'nin üzerinde serum konsantrasyonları oluşturdu
- Meropenem dozu her 8 saatte bir 2 gr olarak uzun infüzyon ile verildiğinde serum meropenem konsantrasyonunun 4 mg / L'nin üzerine çıkmasına neden olduğu bildirilmiştir.

TEDAVİDE YENİ SEÇENEKLER

Table 6. Drug in Late Stage (Phase 3) Clinical Development With Activity Against Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*

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