

KARBAPENEMAZLAR: TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Tansu YAMAZHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
tansu.yamazhan@ege.edu.tr

ÖZET

Karbapenemaz sentezleyen kökenlerle oluşan bakteremi ve pnömoni gibi ciddi infeksiyonların tedavi seçenekleri, günümüzde en çok araştırılan konulardan biridir. Bu konuda randomize, geniş serili ve kontrollü çalışmalar olmadığı gibi, son yıllarda yeni antibiyotik ya da antibiyotik gruplarının geliştirilmesi de gündemde değildir. Bu konuda şimdiye kadar yapılmış olan vaka, vaka kontrol, retrospektif ya da gözlemsel çalışmalara göre, karbapenemaz sentezleyen Klebsiella pneumoniae tedavisinde en etkili yaklaşım, içinde bir karbapenemin mutlaka bulunacağı en az iki veya daha fazla antibiyotiğin kombinasyonu olarak görülmektedir.

Anahtar sözcükler: antibakteriyaller, karbapenemazlar, karbapenemler, tedavi

SUMMARY

Carbapenemase: Treatment Strategy

Nowadays, one of the most researched subject is the treatment options of the bacteremias and pneumonias which are caused by carbapenemase secreting pathogens. There are neither randomised, large number of series and controlled researches about this subject nor new antibiotic group development in recent years. Combination treatment with at least one carbapenem is preferred to treat carbapenemase positive Klebsiella pneumoniae when we look at the case reports, case-control and retrospective or observational studies which are published so far.

Keywords: antibacterials, carbapenemase, carbapenems, treatment

Gram negatif bakterilerde son yıllar içerisinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz üreten etkenlerle gelişen infeksiyonlar, özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda ve altta yatan immünsüpresyon gibi hastalığı olanlarda ciddi tedavi sorunlarına neden olmaktadır. Karbapenemler beta-laktam sınıfı içerisinde en geniş spektruma sahip, hızlı bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir ve geniş antibakteriyel spektrumlarıyla aerop ve anaerop birçok mikroorganizma tarafından oluşturulan infeksiyonlarda yaygın kullanılmaktadırlar. Bu grup, penisilin bağlayan proteine güçlü bir şekilde bağlanır ve genel yapı ve büyüklükleri nedeniyle porin kanallarından sızmaları ve bakteri hücrelerine geçişleri çok iyidir^(5,9). Bindokuz yıllık yılların sonlarına kadar bu antibiyotikler Gram negatif bakterilerin tedavisinde geniş spektrum ve direnç avantajları ile kullanılmışlardır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, intra abdominal infeksiyonlar rehbe-

rinde hastane ilişkili infeksiyonlarda, GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlarda, pseudomonaslar için seftazidime % 20'nin üzerinde direnç söz konusu olduğunda, karbapenem kullanımını birinci sırada önerilmektedir⁽¹⁰⁾.

Ancak 1996 yılından itibaren, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'dan yapılan bildirimlerden enterik Gram negatif bakterilerde metallo-beta-laktamaz (MBL) ve *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC) aracılı karbapenem direncinin görüldüğü ve dünyaya yayılmaya başladığı saptanmıştır. Karbapenem direnci çeşitli mekanizmalarla oluşmaktadır. Karbapenemleri hidrolizeden üç farklı sınıf beta-laktamaz bulunmaktadır. Bunlar Ambler sınıf A, sınıf B (metallo-beta-laktamazlar) ve sınıf D (oksasilinazlar) beta-laktamazlardır. Karbapenem direnci, bakteride plazmid aracılı AmpC (pAmpC) beta-laktamazlarla birlikte, porin mutasyonlarına bağlı dış membran geçirgenliğinin azalması

sonucunda da ortaya çıkmaktadır⁽⁸⁾.

Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* türlerinin tanısında, 2010 yılından önce "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" antibiyotik sınır değerlerine göre imipenem, meropenem ve ertapenem için ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin belirlenmesi durumunda, fenotipik ve/veya genotipik ileri testlerin yapılması önerilmiştir⁽²⁾. Bu açıdan modifiye Hodge testi (MHT), CLSI tarafından karbapenemaz doğrulama testi olarak önerilen tek fenotipik test olmuştur. Ancak CLSI'nın 2010 yılında mikrodilüsyon duyarlılık sınır değerlerinde yaptığı değişiklik sonucunda, imipenem, meropenem, doripenem için duyarlılık sınır değerleri ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ertapenem için ise ≤ 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ şeklinde belirlenmiştir. CLSI, yeni düşük sınır değerlerinin uygulanması durumunda, MHT'nin sadece infeksiyon kontrol ve epidemiyolojik amaçlı yapılmasını ve karbapenem duyarlılık test sonuçlarının değiştirilmeden bildirilmesini önermiştir⁽³⁾. Bu durumda MHT'nin tek başına karbapenemaz tanımlama testi olarak kullanımının yanlış olacağı, etkin fenotipik testlere de gereksinim olacağı ortadadır. Karbapenemazların saptanmasında halen MHT'nin yanında çift disk sinerji ve kombine disk difüzyon testleri birlikte kullanılmaktadır⁽⁴⁾.

Hastane ortamında karbapenemaz sentezleyen *K.pneumoniae*'lerle ilgili risk faktörleri incelendiğinde; konak immün yetmezliği, önceden antibiyotik kullanımı ve yoğun bakımda yatış öyküsü bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Solit ve kök hücre transplantasyonu, biliyer kateter varlığı, cerrahi işlem öyküsü ve yara yeri infeksiyonu varlığı diğer risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Vaka kontrol çalışmaları, spesifik bir antibiyotik grubu değil, tüm grup antibiyotiklerin karbapenemaz sentezleyen *K.pneumoniae*'lar için risk olabileceğini göstermektedir.

Karbapenemaz üreten bakterilerin neden olduğu, özellikle hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonların sağaltımında antibiyotik kullanımı ve sonuçları hakkında yeterince klinik veri bulunmamaktadır. Bu infeksiyonlarda antibiyotik seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Bellais ve ark.⁽¹⁾, deney hayvanlarında metallo enzim üreten *Pseudomonas* suşları ile oluşturdukları pnömo-

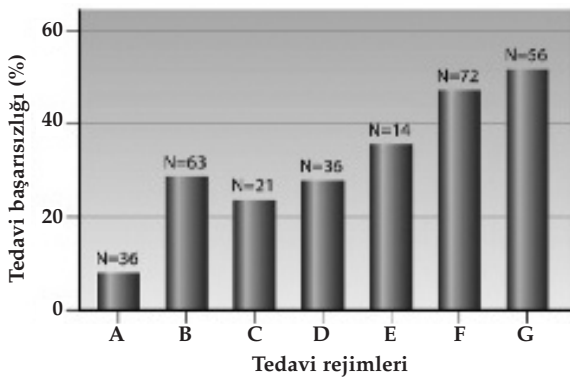
nilerde, bazı beta-laktam antibiyotikleri normalin üç dört katı kadar yüksek dozda kullanmışlar ve karbapenemlerin de dahil olduğu beta-laktam antibiyotiklerin, infeksiyonun sağaltımında yeterince etkili olmadığını saptamışlardır. Konu ile ilgili kontrol gruplu, karşılaştırmalı çalışmalar olmadığı için tüm deneyimler, vaka kontrol, vaka serileri, retrospektif hasta verileri ve gözlemler üzerine dayanmıştır.

Karbapenemaz sentezleyen *K.pneumoniae*'lerin tedavileri konusundaki çalışmalarını derleyen bir makalede, KPC ve MBL sentezleyen *K.pneumoniae*'lerle infekte 301 hastaya uygulanan tedaviler sonuçları ile incelenmiştir⁽¹¹⁾. Bunların 161'inin KPC, 140'unun ise MBL sentezleyen *K.pneumoniae*'lerle ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu infeksiyonların 244'ünün bakteremi, 32'sinin pnömoni, sekizinin üriner sistem infeksiyonu, dördünün trakeo bronşit, üçünün yara, yedisinin diğer infeksiyonlara bağlı olduğu gözlenmiştir. Bu gruptan üç hasta üriner kolonizasyon olarak değerlendirildiği için çalışma dışı bırakılmıştır. Geriye kalan 298 hastanın % 81'inin (242) en azından in vitro duyarlı bulunan bir ilaçla tedavi aldığı, % 18'inin (56) ise in vitro duyarlı bulunan bir ilaçla tedavi almadığı, yani uygunsuz tedavi aldığı saptanmıştır. Uygulanan tedavilerin başarı yanıtlarının karşılaştırılması için hastalar yedi gruba ayrılmıştır. A: ≥ 2 aktif ilaçla kombinasyon tedavisi (bir tanesi mutlaka karbapenem), B: ≥ 2 aktif ilaçla kombinasyon tedavisi (karbapenem dışı), C: Aminoglikozitle monoterapi, D: Karbapenemle monoterapi, E: Tigesiklinle monoterapi, F: Kolistinle monoterapi, G: Uygunsuz tedavi. Tedavi başarısızlığının en düşük olduğu grup A, yani bir tanesinin mutlaka karbapenem olduğu ≥ 2 aktif ilaçla kombinasyon tedavisi olarak belirlenmiştir. Kolistin ve tigesiklinle monoterapilerin, uygunsuz tedaviye yakın tedavi başarısızlığının olması, bu ilaçların bu alanda tekli kullanımının sıkıntılı olacağını göstermiştir.

Tigesiklinin, KPC ve MBL sentezleyen *K.pneumoniae*'lerin tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılmış 13 klinik çalışmanın sonucunda ventilatörle ilişkili pnömoni ve bakteremi gibi tablolarda, tigesiklin monoterapilerinde ciddi mortalite oranları bildirilmiştir⁽⁶⁾. Bu durumun, ilacın farmakokinetik/farmakodinamik profiline ve

ayrıca idrar ve özellikle epitelyal sınır sınırlarda düşük konsantrasyonuna bağlı olabileceği belirtilmiştir. Birçok anatomik bölgede suboptimal seviyelerde bulunması ve ilacın Gram negatif organizmalara karşı bakteriyostatik olması da bunda etkindir.

Bir diğer tedavi başarısızlığı da kolistin monoterapilerinde yaşanmıştır. Kolistin tekli olarak kullanıldığı KPC ve MBL sentezleyen *K.pneumoniae*'larla oluşan infeksiyonların tedavisinde tedavi başarısızlığı % 47 iken, tigesiklin ya da aminoglikozitle kombine edildiğinde bu oran, % 32'lere düşmüştür. Daha ilginç karbapenemlerle kombinasyonda bu oran, % 5'e kadar düşmüştür⁽⁷⁾. Burada ilacın günlük kullanım dozunun önemli olabileceği bildirilmektedir.



A: ≥ 2 aktif ilaçla kombinasyon tedavisi (bir tanesi mutlaka karbapenem)
 B: ≥ 2 aktif ilaçla kombinasyon tedavisi (karbapenem dışı)
 C: Aminoglikozitle monoterapi
 D: Karbapenemle monoterapi
 E: Tigesiklinle monoterapi
 F: Kolistinle monoterapi
 G: Uygunsuz tedavi

Şekil. Karbapenemaz üreten *K.pneumoniae*'nin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılan antibakteriyellere ait tedavi başarısızlık oranları⁽¹¹⁾.

Literatürde KPC ve MBL sentezleyen *K.pneumoniae*'ların tedavisinde karbapenem monoterapileri (meropenem veya imipenem) ile ilgili 15 çalışma vardır. Yirmi dokuz izolatın karbapenem MİK ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$, sekiz izolatın 4-8 arası, kalan sekiz izolatın ise > 8 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Bu konuda klinik deneyim sınırlı olmakla birlikte, karbapenemlerin, orta duyarlı kökenlerle oluşan infeksiyonların tedavisinde teröpotik etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Yüksek doz ve uzun infüzyon uygulamalarının sonuçları araştırılmaktadır.

KPC ve MBL sentezleyen *K.pneumoniae*'ların tedavisinde denenilen bir diğer ilaç ise, fosfomisinidir. İn vitro aktivitesi çok iyi olan bu ajan, birçok çalışmada kombinasyon tedavisinde denenmiştir. Ancak deneyimin çok az olması, fosfomisinin mutant kökenlerin hızlı seleksiyonuna neden olabilmesi başlıca risklerindedir. Sonuç olarak bu konuda randomize, geniş serili ve kontrollü çalışmalar yoktur. Son yıllarda gündeme gelecek yeni bir antibiyotik grubu da görülmektedir. Bu günkü bilgiler ışığında KPC ve MBL sentezleyen *K.pneumoniae*'ların tedavisinde içinde bir karbapenemin mutlaka bulunacağı en az iki veya daha fazla antibiyotiğin kombine edileceği bir tedavi şemasının uygulanmasının mortaliteyi düşüreceği görülmektedir. Tedaviyi planlamak için önce infeksiyon odağının belirlenmesi, hastanın genel durumunun ve sistemik bulguların değerlendirilmesi ve kullanılacak antibiyotiklerin gözden geçirilmesi bunların sonucuna göre tedavi ve uygulama yolunun seçilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bellais S, Poirel L, Leotard S, Naas T, Nordmann P. Genetic diversity of carbapenem-hydrolyzing metallo- β -lactamases from *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *indologenes*, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(1):3028-34. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.44.11.3028-3034.200>
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 22nd Informational Supplement. CLSI Document M100-S19, CLSI, Wayne, PA (2009).
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 22nd Informational Supplement. CLSI Document M100-S22, CLSI, Wayne, PA (2012).
4. Deshpande LM, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN. Emergence of serine carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of Enterobacteriaceae isolated in the United States Medical Centers: report from the MYSTIC Program (1999-2005), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56(4):367-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.07.004>
5. Eser ÖK, Uludağ HA, Ergin A, Boral B, Şener B, Haşçelik G. İnvazif enfeksiyonlara neden olan

- GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarında karbapenem direnci, *Mikrobiyol Bul* 2014;48(1):59-69.
6. FDA. 1 September 2010, posting date. FDA drug safety communication: increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>.
 7. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(6):1119-25. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq108>
 8. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M et al. Acquired carbapenemases in gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues, *Clin Microbiol Infect* 2010;16(2):112-22. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03116.x>
 9. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae, *Am J Infect Control* 2006; 34(5):64-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.238>
 10. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al. Diagnosis and management complicated intraabdominal infections in adults and children: guidelines by the surgical infection society and infectious diseases society of America, *Clin Infect Dis* 2010; 50(3):133-64. <http://dx.doi.org/10.1086/649554>
 11. Tzouveleki L.S., Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios T, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions, *Clin Microbiol Rev* 2012;25(4):682-707. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.05035-11>