

22. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

9-12 Mart 2022

Gloria Golf Resort Belek Antalya



Seftazidim-Avibaktam Kime ? Ne zaman ?

Doç. Dr Fatma Yılmaz Karadağ

Uzm. Dr Eyüp Arslan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof Dr İlhan Varank

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

OLGU

- 28 yaş, kadın, 38 haftalık gebe
- Eklem ağrısı, öksürük ve nefes darlığı
- Sekiz gündür şikayetleri mevcut
- COVID-19 PCR testi pozitif (yatışından üç gün önce)

OLGU

- Bilinç açık, koopere ve oryante
- TA: 110/70 mm/Hg, Ateş: 36,6⁰ C, SS: 20/dk
- Oda havasında kan oksijen saturasyonu : % 96
- Fizik muayenesi doğal

OLGU (Yatış Tetkikleri)

WBC: 13.9 (N:%72)

Lenfosit: 3.120

CRP: 36 mg/l

Prokalsitonin:0.07 µg/l

D-Dimer:3.85 mg/l

ALT:186 U/l

AST:80 U/l

Ferritin: 171 µg/l

Fibrinojen: 314 mg/dl

LDH:789 U/l

E-GFR:125 ml/dk/1.73

Üre: 11 mg/dl

Kreatinin: 0.45 mg/dl

INR:0.93

OLGU

- Yatişının 2. günü => sezaryen ile doğum
- Yatişının 4. gününde => takipne (SS: 40/dk), SpO₂: 89 (15lt/dk)
- Yoğun bakım ünitesine devredildi.
- YBÜ; 2. gününde genel durumu kötüleşen ve bilinç durumu
konfüze olan hasta entübe edildi ve mekanik ventilasyona alındı

OLGU (YBÜ 2. gün)

- WBC: 29,3 (N:%87)
- Lenfosit: 2.740
- CRP: 80,9 mg/l
- Prokalsitonin:0.12 µg/l
- Kan, kateter, idrar kültür alındı.
- Levofloksasin iv 750 mg/gün +
- Piperasilin-tazobaktam 3x4.5gr/gün



OLGU (YBÜ 12.gün)

- YBÜ yatışın 12. gününde
- WBC: 34.340 (%83 nötrofil)
- CRP:368 mg/l (0-5)
- Prokalsitonin: 0.11 µg/l
- Böbrek fonksiyon ve karaciğer fonksiyonları normal

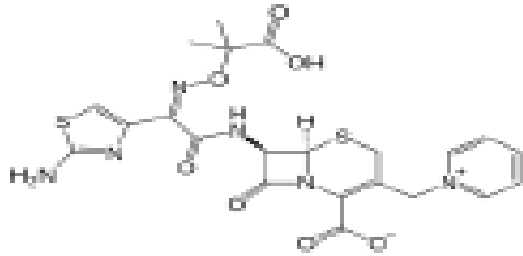
- Klinik kötüleşme mevcut
- Beyaz küre artış
- CRP ve prokalsitonin değerlerinde yükselme
- Kan, kateter ve idrar kültür üreme yok
- Levofloksasin +piperasilin-tazobaktam tedavisi 10. günü

Antibiyotik değişikliği gerekli mi ?

Seftazidim-avibaktam başlanabilir mi ?

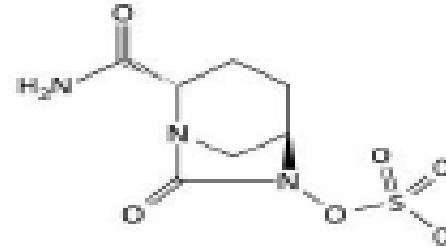


“Seftazidim” ve “Avibaktam” içeren yeni bir kombinasyondur^{2,3}



Seftazidim,

antipseudomonal,
genişletilmiş
spektrumlu bir 3.
kuşak sefalosporindir



Avibaktam,

yeni geliştirilen
bir non- β -laktam,
 β -laktamaz
inhibitorüdür⁴.

*FDA => Şubat 2015

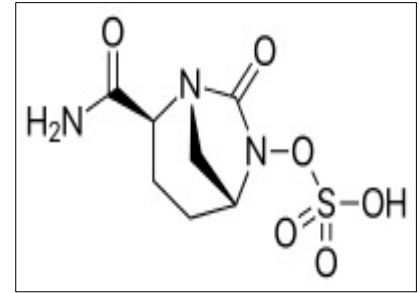
*EMA => Haziran 2016

Ruhsat Tarihi: Ekim 2019

28 Nisan 2021



AVİBAKTAM



- Yeni bir beta laktamaz
- Non- β -laktam β -laktamaz inhibitörü
- Bir β -laktam iskeletine sahip değil
- β -laktamazlara reversible bağlanır
- Genişletilmiş bir β -laktamaz inhibisyonuna sahip

AVİBAKTAM

- Potent inhibisyon yapar
- Bir molekül beta laktamızı bloke etmek için
 - * Tazobaktam, Kavulanik asit => 55-214
 - * Avibaktam => 1-5
- Enzim inhibitör kompleksinin yarılanma ömrü
 - * Tazobaktam 5 saat, Avibaktam > 7 gün

TABLE 1 Reported activity of various β -lactamase inhibitors from the BLBLs against β -lactamase enzymes

Enzyme	Inhibited by:			
	Avibactam	Tazobactam	Vaborbactam	Relebactam
Class A				
KPC	Yes	No	Yes	Yes
SHV	Yes	Yes	Yes	Yes
TEM	Yes	Yes	Yes	Yes
CTX-M	Yes	Yes	Yes	Yes
Class B				
MBL	No	No	No	No
Class C				
AmpC	Yes	No	Yes	Yes
Class D				
OXA	VD ^a	No	No	VD

^aVD, variable data.

Seftazidim-Avibaktam Etki Spektrumu

- Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae
- Dirençli *P. aeruginosa*
- Minimal etki
 - * Acinetobacter spp.,
 - * Anaeroblar
 - * Gram pozitif bakteriler

- Faz II => 2 adet
- Faz III => 5 adet prospektif, randomize klinik çalışma



Ceftazidime-avibactam clinical efficacy

Clinical trial programme overview

Seven prospective, international, multicentre, randomised Phase III studies

RECLAIM 1, 2 and 3: Adults with cIAI

Double-blind randomisation (1:1):

- CAZ 2000 mg + AVI 500 mg + metronidazole 500 mg IV q8h *or*
- MER 1000 mg IV + placebo q8h

Primary objective:

- RECLAIM 1 and 2: Assess non-inferiority of CAZ-AVI re: clinical cure at TOC visit in patients with ≥ 1 identified pathogen (mMITT populations)
- RECLAIM 3: Proportion of patients with clinical cure at TOC visit (CE populations)

RECAPTURE 1 and 2: Adults with cUTI (including acute pyelonephritis)

Double-blind randomisation (1:1):

- CAZ 2000 mg + AVI 500 mg q8h IV *or*
- DOR 500 mg + placebo q8h IV

Primary objective:

- Assess non-inferiority of CAZ-AVI on co-primary endpoints in mMITT analysis set:
- 1) Resolution of UTI-specific symptoms
 - 2) Resolution/improvement of flank pain
 - 3) Per-patient microbiol eradication and symptomatic resolution

REPRISE Adults with CAZ-resistant pathogens

Open-label randomisation (1:1):

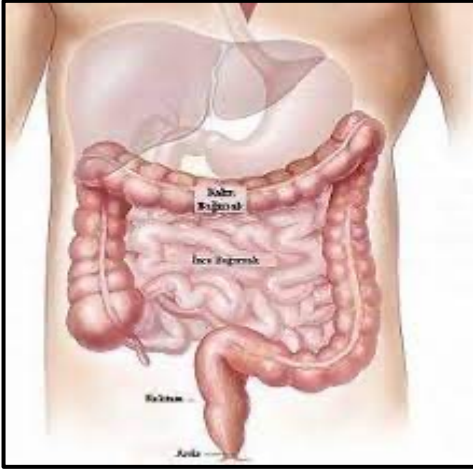
- CAZ 2000 mg + AVI 500 mg + metronidazole 500 mg q8h IV *or*
 - Best available therapy
- Primary objective:**
Estimate per-patient clinical response to CAZ-AVI and best available therapy at TOC visit in cUTI and cIAI caused by CAZ-resistant Gram-negative pathogens

REPROVE Adults with nosocomial pneumonia (including VAP)

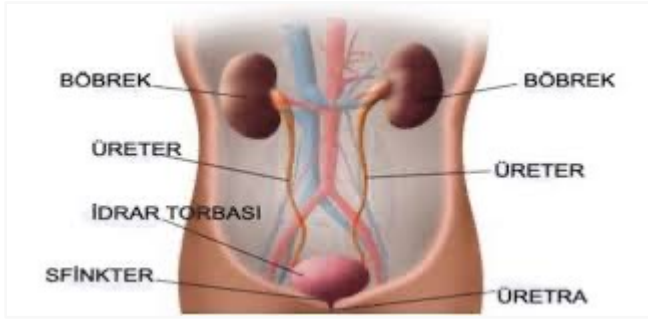
Double-blind randomisation (1:1):

- CAZ 2000 mg + AVI 500 mg q8h IV *or*
 - MER 1000 mg + placebo q8h IV
- Plus open-label empiric linezolid + aminoglycoside*
- Primary objective:**
Assess non-inferiority of CAZ-AVI on clinical cure rate at TOC visit in cMITT and CE populations

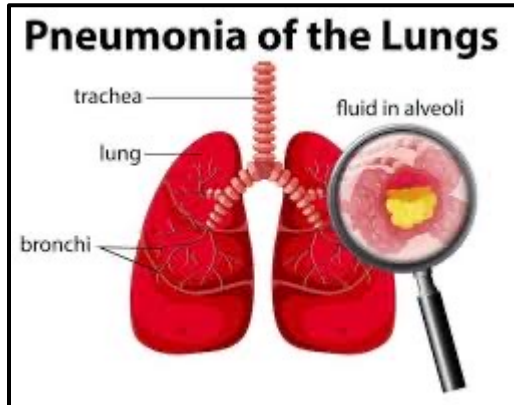
CE, clinically evaluable; cMMIT, clinically modified intent-to-treat; mMITT, microbiological modified intent-to-treat



Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar



Komplike üriner sistem enfeksiyonları
(pyelonefrit)



Hastanede kaynaklı pnömoni
(VİP dahil)



ORIGINAL RESEARCH

Clinical and Microbiological Outcomes of Ceftazidime-Avibactam Treatment in Adults with Gram-Negative Bacteremia: A Subset Analysis from the Phase 3 Clinical Trial Program

- Faz III olan 5 tane klinik çalışma alt grup analizi yapılmış

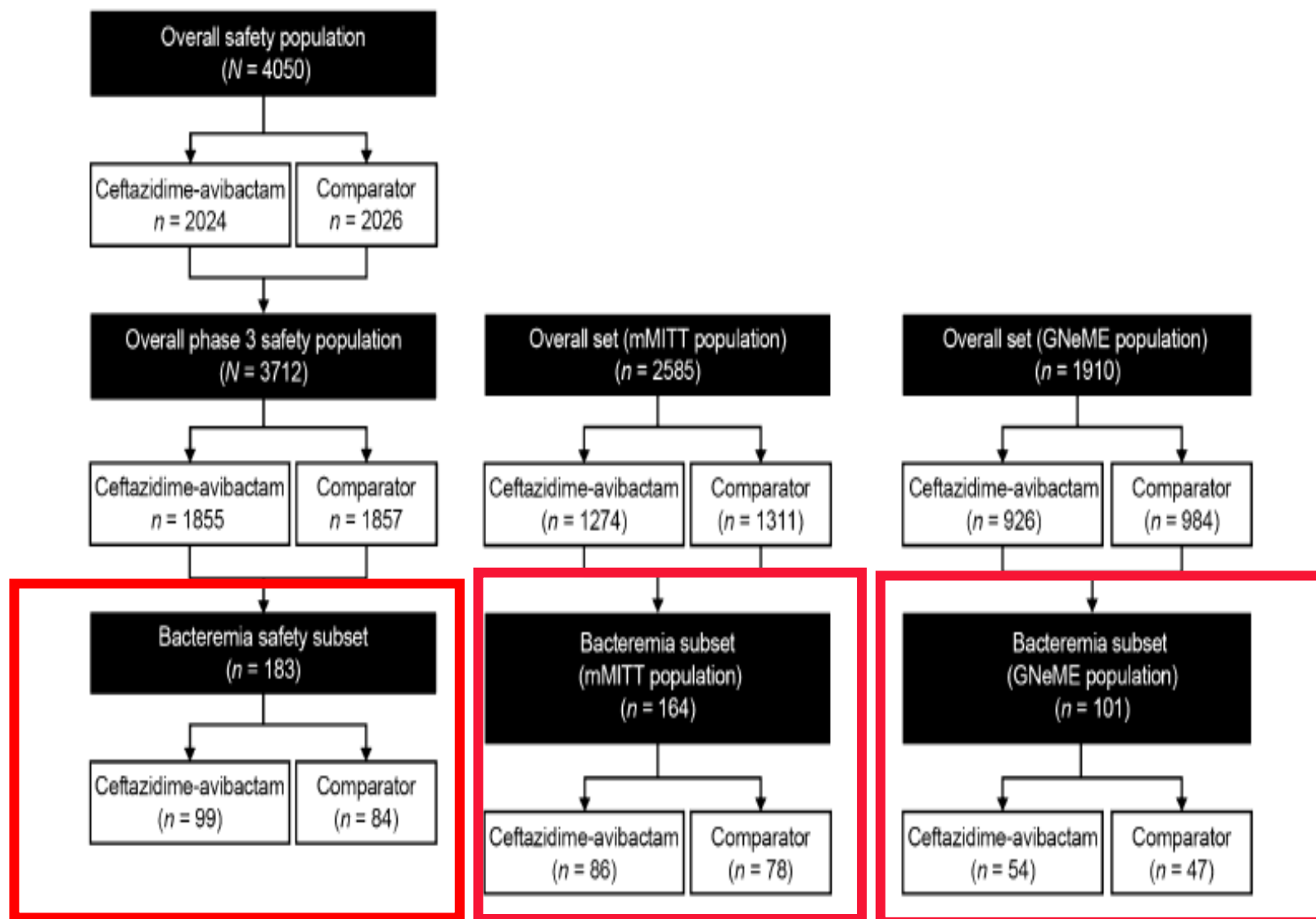


Fig. 1 Overview of analysis sets. *GNeME* Gram-negative extended microbiologically evaluable, *mMITT* microbiological modified intent to treat



ORIGINAL RESEARCH

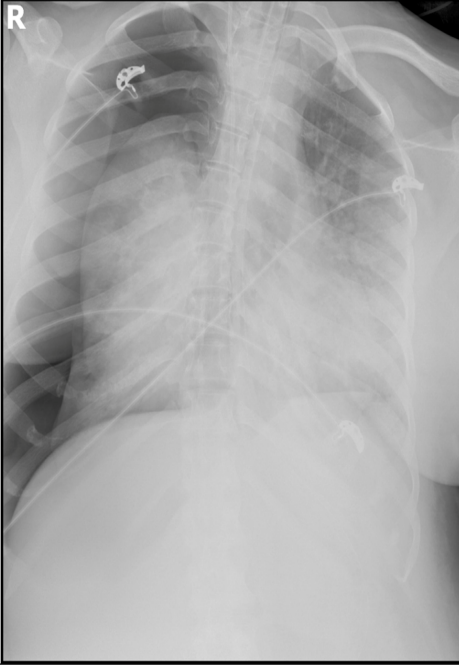
Clinical and Microbiological Outcomes of Ceftazidime-Avibactam Treatment in Adults with Gram-Negative Bacteremia: A Subset Analysis from the Phase 3 Clinical Trial Program

- Bakteriyemi üzerine seftazidim-avibaktam etkinliği ve güvenliğine
- Gram negatif bakteriyemi eşlik eden vakalarda etkin olduğu gözlenmiş

OLGU (YBÜ 12.Gün)

- Kan, idrar, kateter, trakeal aspirat kültür alındı.
- Levofloksasin + piperasilin-tazobaktam kesildi.
- Meropenem 3x1gr/gün ve vankomisin 2x1 gr/gün

OLGU (YBÜ 19.gün)



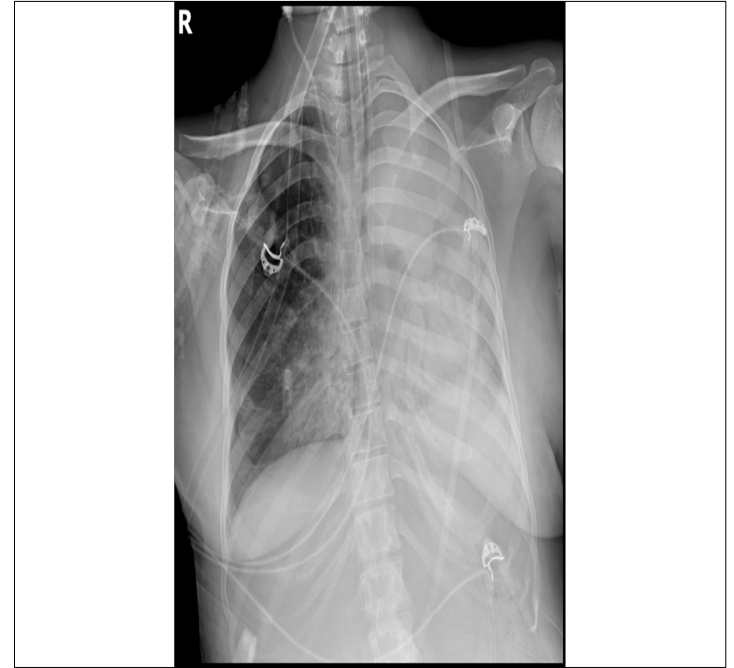
Sağ hemitoraksta pnömotoraks



Toraks tüpü takılıp kapalı su altı
drenajı uygulandı

OLGU (YBÜ 21.Gün)

- WBC:23.5 (%82 nötrofil)
- CRP:442 mg/l
- Prokalsitonin:3.72 µg/l
- GFR:145
- Kreatin: 0.55 mg/dl
- Karaciğer enzimleri normal
- Kültür örnekleri alındı.



Meropenem + Vankomisin = > 9. gün
Kolistin eklendi

OLGU (YBÜ 25.Gün)

- **Kan kültürü:** *K. pneumoniae*
- **Kateter kanı kültürü:** *K. pneumoniae*
- **Trakeal Aspirat:** *K. pneumoniae*
- **İdrar kültürü:** Üreme olmadı

OLGU (YBÜ; 25.Gün)

BT Kan Kültürü 2 Sonuç:

Bakteri: Klebsiella pneumoniae

AntiBiyogram	Duyarlı	Az Duyarlı	Dirençli	Diğer
Colistin			+(≥16)	
Seftazidim/Avibactam	+()			
Amikacin			+(≥64)	
Cefazolin			+(≥64)	
Trimethoprim/Sulfamethoxazole			+(≥320)	
Ceftazidime			+(≥64)	
Cefuroxime			+(≥64)	
Cefuroxime Axetil			+(≥64)	
Ciprofloxacin			+(≥4)	
Ertapenem			+(≥8)	



Antibiyotik değişikliği yapalım mı ?



IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0

Published by IDSA, 9/8/2020

A Focus on Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Enterobacterales, and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance

Pranita D. Tamma*, Samuel L. Aitken, Robert A. Bonomo, Amy J. Mathers, David van Duin, Cornelius J. Clancy

**Corresponding Author*



Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae

Table 3. Recommended antibiotic treatment options for carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), assuming *in vitro* susceptibility to agents in table

Source of Infection	Preferred Treatment	Alternative Treatment (first-line options not available or tolerated)
Cystitis	Ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, or a single-dose of an aminoglycoside Meropenem¹ (standard-infusion): only if ertapenem resistant, meropenem susceptible, AND carbapenemase testing results are either not available or negative.	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, and cefiderocol Colistin (only when no alternative options are available)
Pyelonephritis or cUTI ²	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, and cefiderocol Meropenem¹ (extended-infusion): only if ertapenem resistant, meropenem susceptible, AND carbapenemase testing results are either not available or negative.	Once-daily aminoglycosides

Table 3. Recommended antibiotic treatment options for carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), assuming *in vitro* susceptibility to agents in table

Infections outside of the urinary tract Resistant to ertapenem, susceptible to meropenem, AND carbapenemase testing results are either not available or negative	Meropenem¹ (extended-infusion)	Ceftazidime-avibactam
Infections outside of the urinary tract Resistant to ertapenem, meropenem, AND carbapenemase testing results are either not available or negative	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Tigecycline, eravacycline (intra-abdominal infections)
KPC identified (Or carbapenemase positive but identity of carbapenemase unknown³)	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Tigecycline, eravacycline (intra-abdominal infections)

Table 3. Recommended antibiotic treatment options for carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), assuming *in vitro* susceptibility to agents in table

Metallo- β -lactamase (i.e., NDM, VIM, or IMP) carbapenemase identified	Ceftazidime-avibactam + aztreonam, cefiderocol	Tigecycline, eravacycline (intra-abdominal infections)
OXA-48-like carbapenemase identified	Ceftazidime-avibactam	Cefiderocol Tigecycline, eravacycline (intra-abdominal infections)

Çoklu İlaç Dirençli *P.aeruginosa*

Table 4. Recommended antibiotic treatment options for difficult-to-treat (DTR) *Pseudomonas aeruginosa*, assuming *in vitro* susceptibility to agents in table

Source of Infection	Preferred Treatment	Alternative Treatment (when first-line options not available/tolerated)
Cystitis	Ceftolozane-tazobactam, <u>ceftazidime-avibactam</u> , <u>imipenem-relebactam</u> , cefiderocol, or a single-dose of an aminoglycoside	Colistin
Pyelonephritis or cUTI ¹	Ceftolozane-tazobactam, <u>ceftazidime-avibactam</u> , <u>imipenem-cilastatin-relebactam</u> , and cefiderocol	Once-daily aminoglycosides
Infections outside of the urinary tract	Ceftolozane-tazobactam, <u>ceftazidime-avibactam</u> , or imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Aminoglycoside monotherapy: limited to uncomplicated bloodstream infections with complete source control ²

- Seftazidim-avibaktam 2000/500mgr flakon
 - 8 saat ara ile günde 3 kez
 - 2 saat infüzyon
 - Tedavi süresi
- ☐ Komplike üriner sistem enfeksiyonu : 7-14 gün
 - ☐ Hastane kaynaklı pnömoni: 7-14 gün
 - ☐ Komplike intraabdominal enfeksiyon 5-14 gün

Böbrek Doz Ayarlanması

Kreatin klerens (mL/dakika)	
> 50	3 x 2.5 gr
30-50	3 x 1.25 gr
15-29	2 x 0.94 gr
6-15	1 x 0.94 gr
≤ 5	48 saatte 0,94 gr
Hemodiyaliz, CD	N/A

İlaç - İlaç Etkileşimleri

- Avibaktam OAT-1 ve OAT-3'ün substratıdır.
- Probenesid güçlü bir anyon inhibitörüdür.
- Probenesid, avibaktam eliminasyonunu azaltır
- Sitokrom P450 enzimleri ile etkileşimi yoktur.

OAT: organik anyon taşıyıcı



1. İkinci ve/veya üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde yatan
2. Endikasyonlar; komplike intraabdominal enfeksiyon, piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonu veya ventilatör ile ilişkili pnömoni dahil hastanede kazanılmış pnömoni
3. Karbapenem, aminoglikozid ve 3. kuşak sefalosporinlere dirençli
4. İn vitro seftazidim- avibaktam duyalı olması
5. İlaç raporu düzenlenmesi



1. İkinci ve/veya üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde yatan
2. Endikasyonlar; komplike intraabdominal enfeksiyon, piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonu veya ventilatör ile ilişkili pnömoni dahil hastanede kazanılmış pnömoni
3. Karbapenem, aminoglikozid ve 3. kuşak sefalosporinlere dirençli
4. İn vitro seftazidim- avibaktam duyalı olması
5. İlaç raporu düzenlenmesi

OLGU (YBÜ 25.Gün)

- Hastanın almış olduğu antibiyotikler kesildi
- Seftazidim-avibaktam 3x2.5 gr tedavi başlandı

OLGU (YBÜ 25-32 gün)

CAZ-AVİ	WBC	CRP	PRC	GFR	AST/ALT
Tedavi Öncesi	22	367	3,72	144	38/18
Tedavi 1.gün	18	229	3,99	145	40/33
Tedavi 3.gün	17	172	3,67	137	33/28
Tedavi 5.gün	14	123	0,6	133	41/31
Tedavi 7.gün	9	73	0,22	141	40/21

OLGU (YBÜ 37.Gün)

- Mekanik ventilasyon altında oksijen ihtiyacı azalmaya
- Tedavisinin 10. gününde hasta ekstübe edildi
- PA akc grafisinde regresyon görüldü.
- CRP:17 mg/l, prokalsitonin:0.07 µg/l, WBC:11.3 (%52 nötrofil)
- Seftazidim-avibaktam tedavisinin 12. gününde kesildi

OLGU (YBÜ; 37.Gün)



OLGU (servis 1.hafta)

- Hasta üç gün ekstübe olarak YBÜ'de takip edildi
- Servis takiplerinde genel durumu iyi olan, oksijen ihtiyacı olmayan hasta şifa ile taburcu edildi

Antibiyotik başlama zamanı
mortaliteyi etkiler mi ?



RESEARCH

Open Access



Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

- İtalya'da 2015- 2018, iki akademik hastane YBÜ
- Gözlemsel çalışma
- KPC-salgılayan *K.pneumoniae* bakteriyemi (102 olgu)
- 30 günlük mortalite oranı % 45

RESEARCH

Open Access



Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

- Kan kültür alınma zamanı ile uygun antibiyotik başlama süresi
- Farklı antibiyotikler arasında nefrotoksite
- 30 günlük mortalite üzerine etkisi

RESEARCH

Open Access



Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

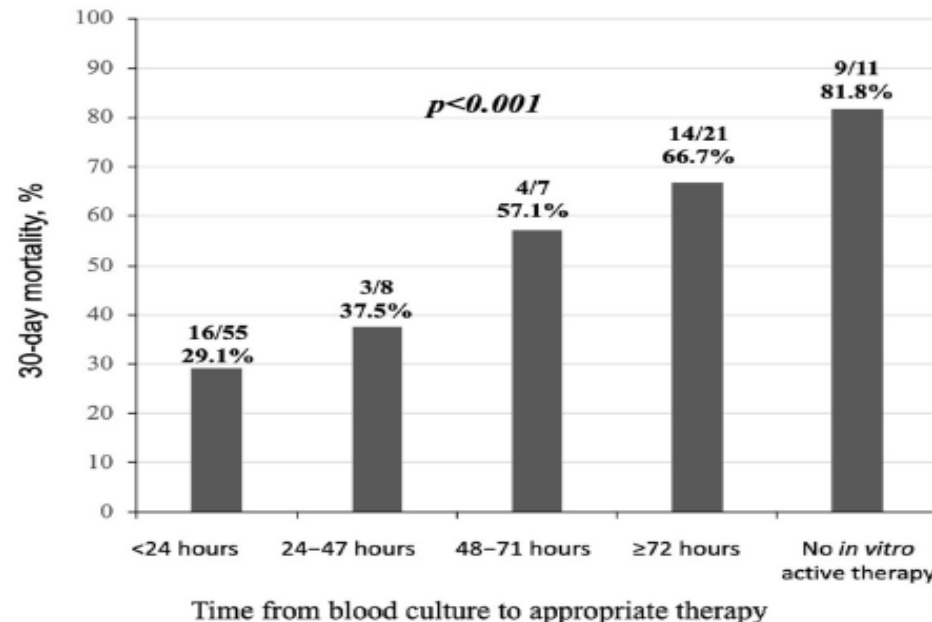


Fig. 2 Thirty-day mortality rates by time from blood culture collection to appropriate antibiotic therapy

- Sağ kalım olan hasta : 8.5 saat (8.5 h [IQR 1–36]);
- Exitus: 48 saat; (48 h [IQR 5–108], $p = 0.014$)

RESEARCH

Open Access



Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

Table 2 Cox regression analysis of factors associated with 30-day mortality in patients with KPC-Kp BSI

	HR (95% CI)	p value
Primary bacteremia	2.662 (1.118–6.336)	0.027
Cardiovascular disease	2.196 (1.082–4.457)	0.029
<u>Time from blood culture collection to appropriate therapy (24-h increments)</u>	1.382 (1.132–1.687)	0.001
SOFA score (1-point increments)	1.122 (1.036–1.216)	0.005
Age (1-year increments)	1.030 (1.006–1.054)	0.012
Diabetes	1.960 (0.793–4.849)	0.145
COPD	1.303 (0.513–3.306)	0.578

RESEARCH

Open Access



Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

Table 3 Comparison of 30-day mortality and exploratory endpoint according to treatment regimens

	Antibiotic regimens	N (%)	HR (95%CI)	p value
30-day mortality	COL containing-regimen	27/61 (44.3%)	Ref variable	Ref variable
	CAZ-AVI containing-regimen	3/13 (23.1%)	0.424 (0.129–1.391)	0.157
	Other regimens	7/17 (41.2%)	0.799 (0.366–1.746)	0.574
Composite endpoint 30-day mortality OR nephrotoxicity	COL containing-regimen	42/61 (68.9%)	Ref variable	Ref variable
	CAZ-AVI containing-regimen	3/13 (23.1%)	0.231 (0.071–0.745)	<i>0.014</i>
	Other regimens	8/17 (47.1%)	0.503 (0.245–1.034)	0.061

COL colistin, CAZ-AVI ceftazidime-avibactam, Ref reference. Statistical significant p value are indicated in *italics*

SONUÇ

- Uygun endikasyon
- Uygun antibiyotik seçimi
- Uygun kişi (örn; yaş, gebelik, ilaç etkileşimi)
- Uygun zamanda
- Uygun dozda
- Uygun tedavi süresi

TEŐEKKÜRLER UMUT DOLU YARINLAR

