



YBÜ'lerinde Takip Edilen Hastane Kökenli *Pseudomonas aeruginosa* Kan-Dolaşımı İnfeksiyonlarının İncelenmesi: Mortalite ve Tedavi Seçeneklerindeki Değişim

Çok Merkezli Kayıt-Tabanlı Retrospektif Çalışma

Okan Derin , A. Dođukan Bayrak, Rıdvan Dumlu, Meyha Şahin , Sedef Başgönül, Şevval Arduç, Arzu Kantürk , Nurlana Mikaliyova , Sümeyye Bayram , Ahsen Öncül, Dilek Yıldız Sevgi , Serap Gençer, Banu Bayraktar, İlyas Dökmetaş

KLİMİK 2023

Ahmet Dođukan Bayrak

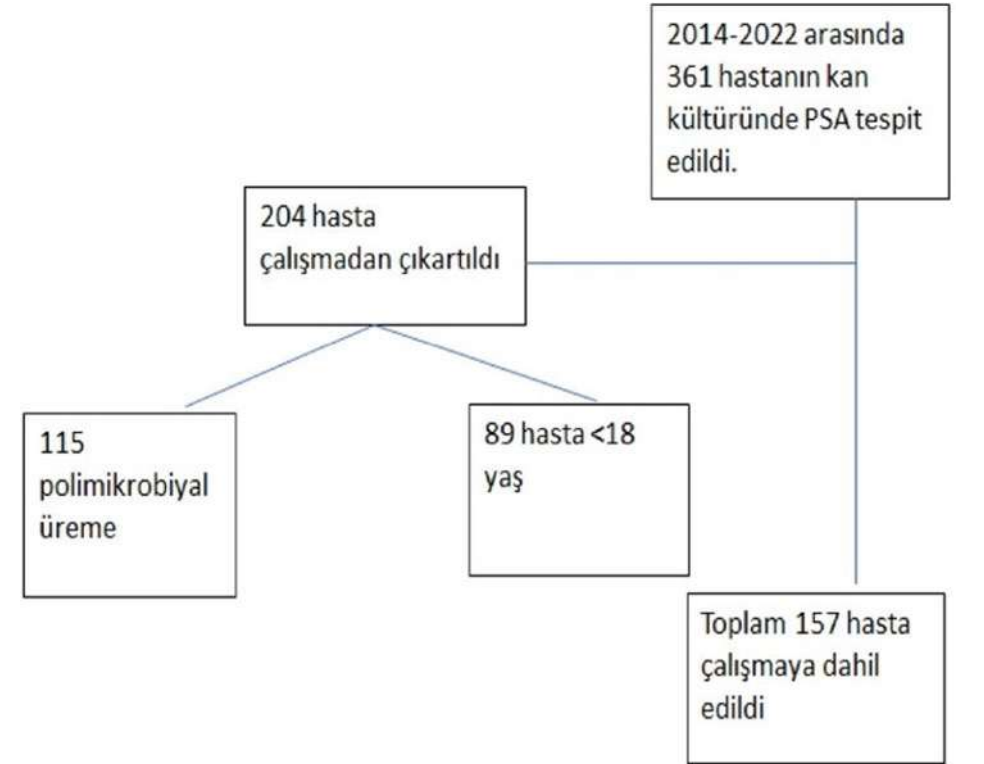
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

- Artan antimikrobiyal direnç oranları, sınırlı tedavi seçenekleri ve yüksek mortalite (%18-58) oranları nedeniyle *Pseudomonas aeruginosa*(PSA) kan-dolaşımı infeksiyonlarının (KDi) yönetimi halen güçtür.
- Değişen direnç profili ve uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisinin yüksek ölüm oranlarına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.
- Hedefe yönelik monoterapi veya kombinasyon tedavisi hala tartışmalıdır

Amaç ve Yöntem

- Son sekiz yılda YBÜ'nde PSA bakteriyemilerinde **mortalite üzerindeki etkili faktörleri** araştırmayı amaçladık.
- **Monoterapi ve kombinasyon** tedavilerinin 30 günlük mortalite üzerindeki etkisi ilk çıktımızdı.
- İkincil çıktılar ise yıllara göre **PSA'nın direnç oranları** ve direnç paternlerine göre mortalitedeki değişimdi.
- 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında İstanbul'daki dört hastanede 140 yetişkin YBÜ yatağını içeren **çok merkezli kayıt tabanlı retrospektif** bir çalışma yaptık.



Tanımlar

- Tedavisi Zor (DTR-PSA)

Karbapenem, β -laktam ve florokinolon kategorilerinde bildirilen tüm ajanlara karşı **orta düzeyde(I)** veya **dirençli (R)** (sonuçlar mevcut olduğunda ek ajanlar dahil)

- Çok İlaça Dirençli (ÇİD PSA)

En az 1 ilaca karşı en az test edilen **dirençli (R)** herhangi bir izolat

Bu kategorilerden 3 tanesi:

1. Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler (seftazidim, sefepim)
2. Florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin)
3. Aminoglikozitler (amikasin, gentamisin, tobramisin)
4. Karbapenemler (imipenem, meropenem, doripenem)
5. Piperasilin Grubu (piperasilin, piperasilin/tazobaktam)

Veri Toplama ve İstatistik Analiz

- Veri toplamak için hastane bilgi yönetim sistemi ve hastane arşiv kayıtları incelendi.
- Hastaların yatış dönemi 2014-2019 (periyod 1) ve 2020-2021 (periyod 2) olarak sınıflandırıldı.
- Ki-kare, Wilcoxon sıralı toplama testi, Tek değişkenli (univariable) ve çok değişkenli (multivariable) Cox regresyon testi, Kaplan-Meier analizi

Sonuçlar

- Merkezler arasında mortalite oranlarında (%28-%71, $p= 0.03$) ve kombinasyon tedavi seçiminde (%13-%69, $p<0.001$) dikkate değer farklılıklar olmasına rağmen, bu çalışmada merkeze özgü bilgilere yer verilmemiştir. Bu farklılık çok değişkenli analizde **karıştırıcı faktör** olarak değerlendirilmiştir.
- 2020 öncesi ve sonrasında mortalite açısından anlamlı fark yokken, **kombinasyon** tedavisi alan hastaların yüzdesi dönem-2'de(2020 sonrası) dönem-1'e göre daha **yüksekti** (%57 ve %43, $p= 0.051$).

Tablo 2. 30 Günlük Mortalitede Etkili Hasta Karakteristikleri

	N	Yaşayanlar, N = 87 ¹	Ölenler, N = 70 ¹	Toplam N=157	p-değeri ²
Period 2	157	40 (46%)	33 (47%)	73 (46%)	0.9
Hasta İlişkili Özellikler					
Yaş	157	65 (56, 76)	68 (58, 78)	68 (57, 77)	0.4
Erkek Cinsiyet	157	55 (63%)	45 (64%)	100 (64%)	0.9
Charlson Komorbidite İndeksi	157	4 (2, 5)	5 (3, 7)	4 (2, 6)	0.003
Mekanik ventilasyon	157	70 (80%)	57 (81%)	127 (81%)	>0.9
İmmünokompromizasyon	157	8 (9.2%)	21 (30%)	29 (18%)	<0.001
Serebrovasküler olay	154	32 (37%)	8 (12%)	40 (26%)	<0.001
Hepatobiliyer Hastalık	156	2 (2.3%)	6 (8.7%)	8 (5.1%)	0.14
Solid kanser	157	10 (11%)	21 (30%)	31 (20%)	0.004
Santral kateter	155	45 (52%)	46 (68%)	91 (59%)	0.046
Son 3 ayda hastaneye yatış	102	27 (47%)	32 (73%)	59 (58%)	0.008

Tablo 2. 30 Günlük Mortalitede Etkili Hasta Karakteristikleri

	N	Yaşayanlar, N = 87 ¹	Ölenler, N = 70 ¹	Toplam N=157	p-değeri ²
Mikrobiyolojik Faktörler					
BC eradication 3-7 days	64	42 (93%)	11 (58%)	53 (83%)	0.002
Tedavi İlişkili Faktörler					
Ampirik Tedavi Süresi	157	4.0 (3.0, 7.0)	3.0 (1.0, 4.0)	3.0 (2.0, 6.0)	<0.001
Hedefe Yönelik Tedavi Süresi (HYT)	157	14 (12, 15)	2 (0, 7)	11 (2, 14)	<0.001
Kombinasyon HYT	148	43 (49%)	25 (41%)	68 (46%)	0.3
HYT TZP	157	22 (25%)	12 (17%)	34 (22%)	0.2
HYT Carbapenem	157	43 (49%)	24 (34%)	67 (43%)	0.057
HYT Aminoglycoside	157	22 (25%)	5 (7.1%)	27 (17%)	0.003
HYT Polimiksin	157	20 (23%)	14 (20%)	34 (22%)	0.7

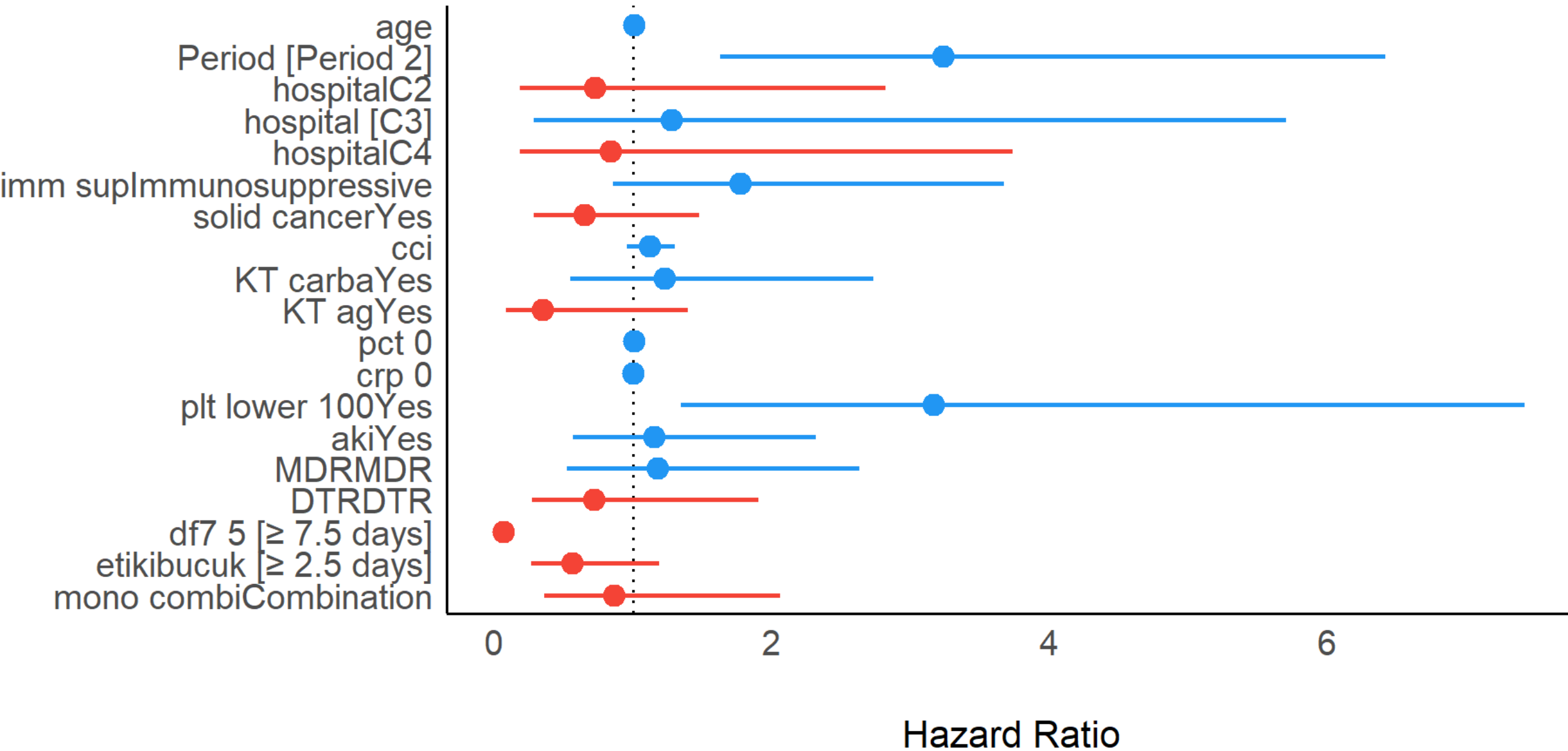
Tablo 2. 30 Günlük Mortalitede Etkili Hasta Karakteristikleri

	N	Yaşayanlar, N = 87 ¹	Ölenler, N = 70 ¹	Toplam N=157	p-değeri ²
Bacteremia/sepsis related biochemical/hematologic factors					
CRP Ratio (72 nd hour /0 th hour)	117	0.60 (0.43, 0.75)	0.62 (0.43, 0.94)	0.61 (0.43, 0.76)	0.6
PCT Ratio (72nd hour /0th hour) cutoff≥ 0.4	103	22 (29%)	17 (65%)	39 (38%)	<0.001
Neutrophil Count Ratio (24 th hour /0 th hour)	126	0.74 (0.60, 0.90)	0.77 (0.67, 1.37)	0.75 (0.64, 0.94)	0.053
Trombositopeni < 10⁵ /L	157	4 (4.6%)	27 (39%)	31 (20%)	<0.001
Akut Böbrek Hasarı	157	11 (13%)	32 (46%)	43 (27%)	<0.001

¹Median (IQR) or Frequency (%)

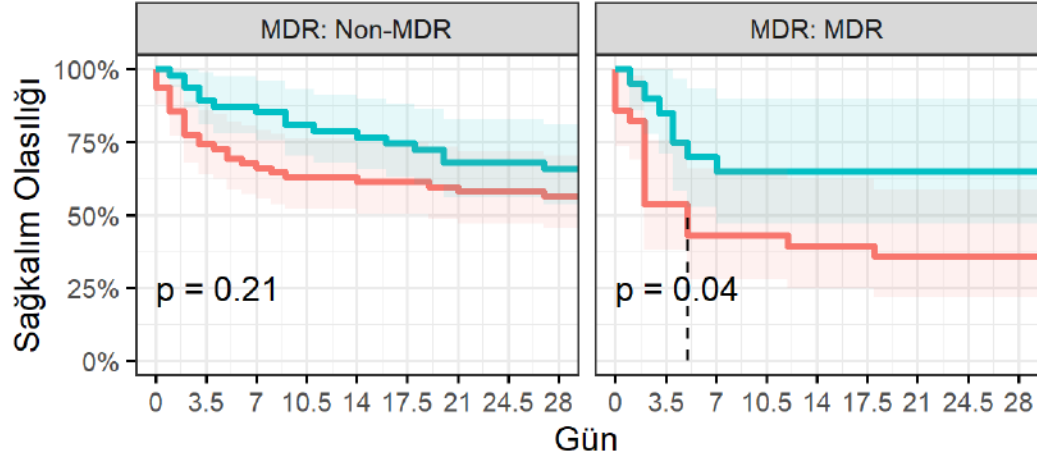
²Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

Table 2. Univariable and multivariable analysis by outcome

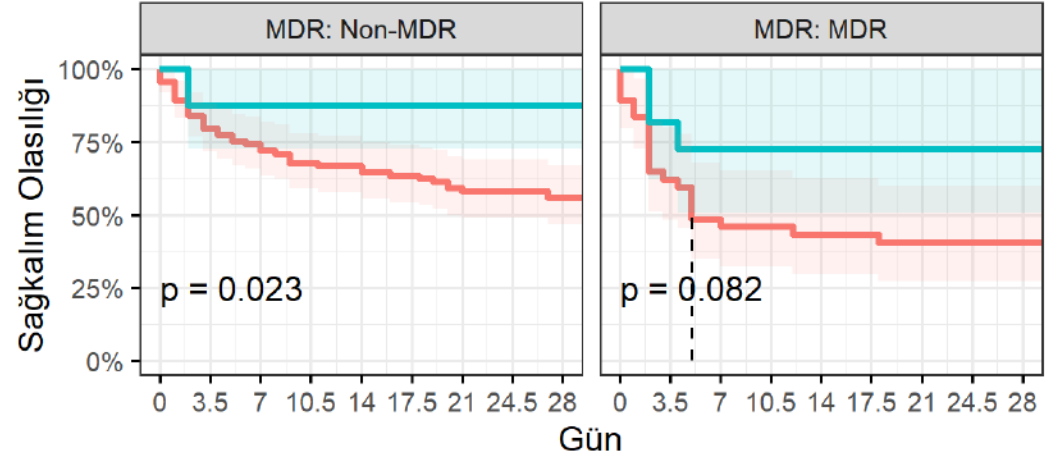


HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

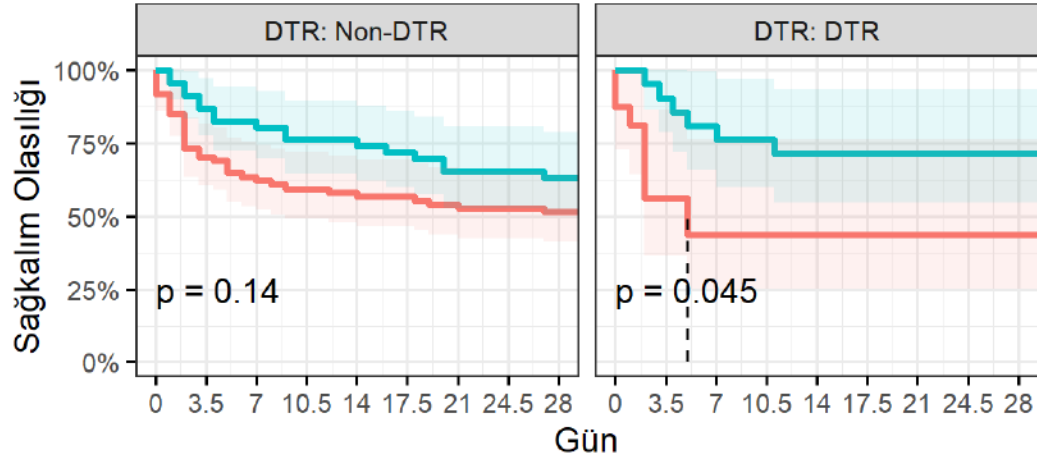
—+— Karbapenem Verilmeyen —+— Karbapenem Verilen



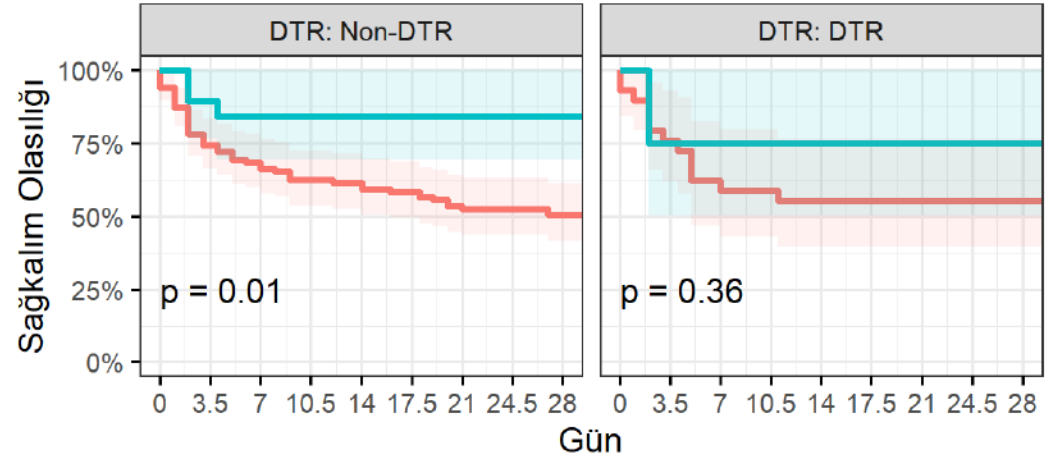
—+— Aminoglikozid Verilmeyen —+— Aminoglikozid Verilen



—+— Karbapenem Verilmeyen —+— Karbapenem Verilen

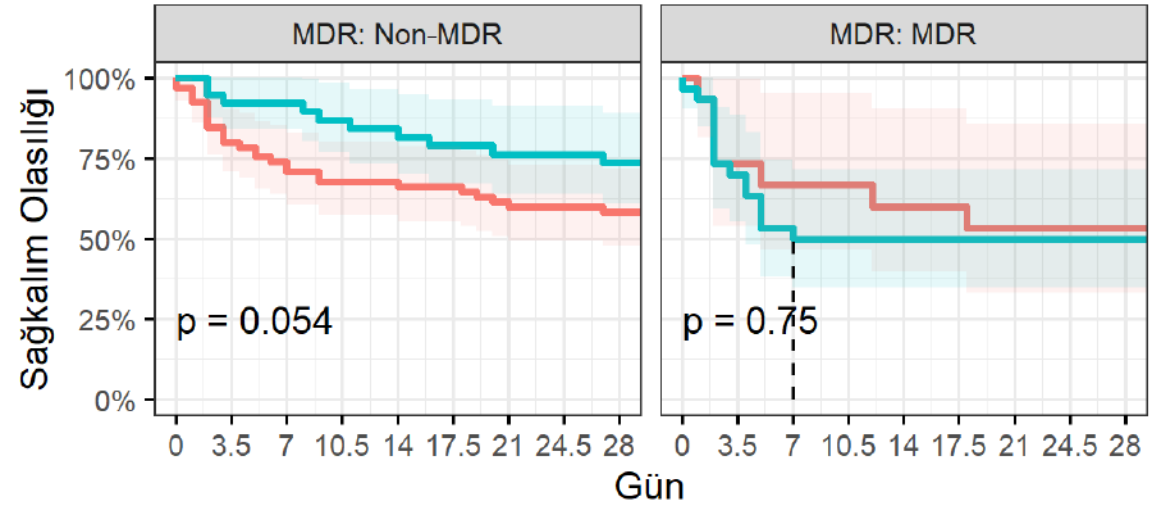
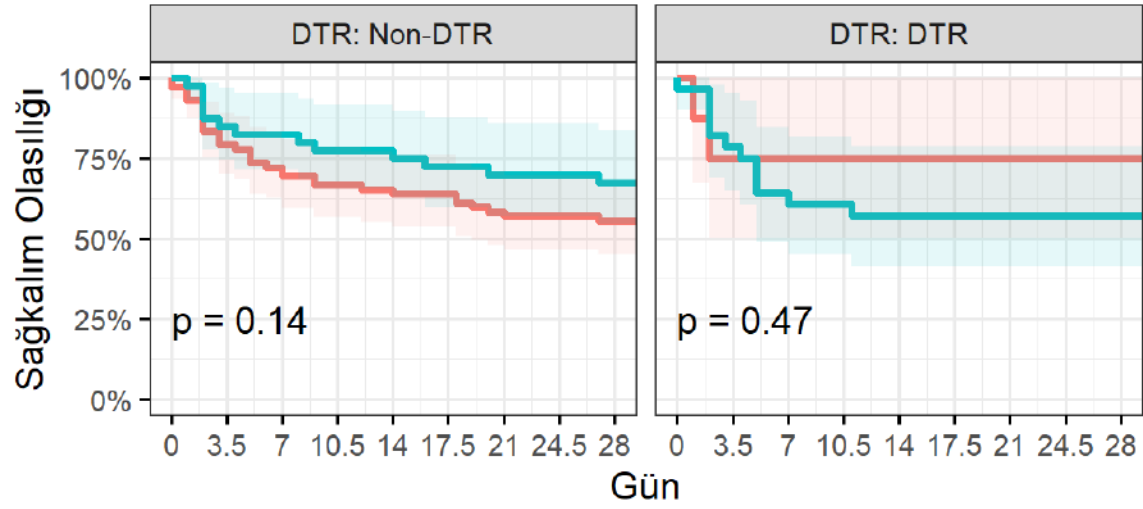


—+— Aminoglikozid Verilmeyen —+— Aminoglikozid Verilen

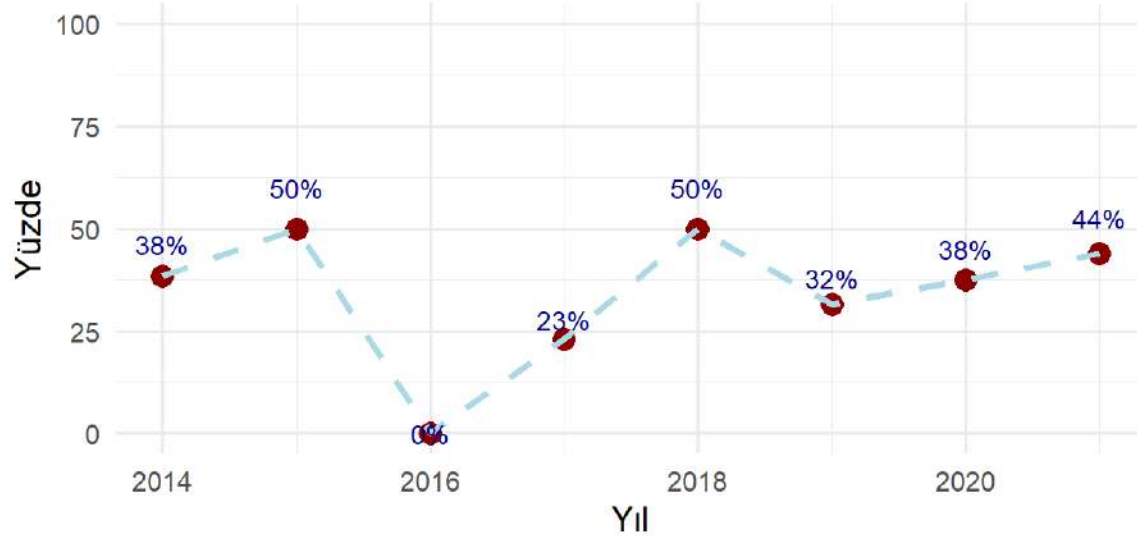


Monoterapi Kombinasyon Tedavisi

Monoterapi Kombinasyon Tedavisi



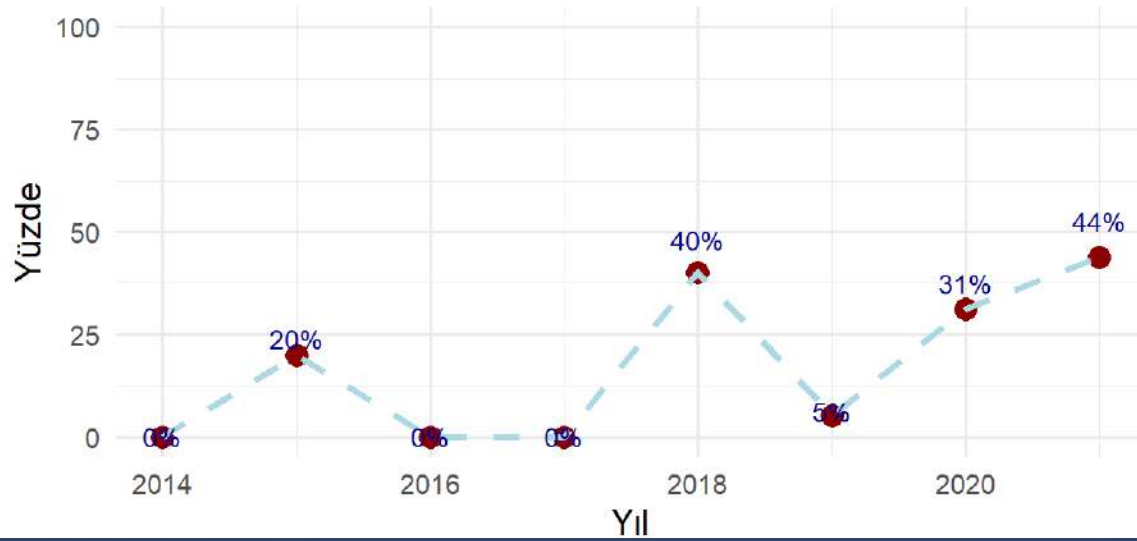
Yıllara Göre Karbapenem Direnci Oranları



Yıllara Göre Aminoglikozid Direnci Oranları



Yıllara Göre DTR Oranları



Yıllara Göre MDR Oranları



Tartışma

Mortalite oranı

- Çalışmamızda mortalite oranı literatüre göre nispeten yüksek bulundu. (%44,5; min=%28 max=%71)
- Araştırmamız, komorbid hastaların bulunduğu yoğun bakım ünitelerinde gerçekleştirilmiştir; tüm PSA bakteriyemileri sağlık hizmetleriyle ilişkiliydi.
- Literatürde daha yüksek bir ölüm oranıyla ilişkilendirmiş olan primer bakteriyemiler, pnömoni veya hepatobiliyer kaynaklı bakteriyemiler, tüm PSA bakteriyemilerinin yüzde 59'unu oluşturuyordu.

Mortalite ilişkili faktörler

- Literatürde PSA bakteriyemilerinde mortalite ilişkili faktörler; nötropeni, septik şok, yüksek riskli enfeksiyon odağı, yüksek Pitt bakteriyemi skoru, uygunsuz empirik tedavi, yüksek Charlson Komorbidite İndeksi, uygun hedefe yönelik tedavi verilmemesi olarak bulunmuştur.
- Bizim çalışmamızda; tek değişkenli analizde **immünosupresyon, solid kanser, yüksek Charlson CI, PCT 72.sa/0.sa >0.4, trombositopeni, akut böbrek hasarı** olarak bulunmuştur

Direnç oranları ve yeni tanımlar

- Kan kültürü izolatlarında direnç oranlarımız CAESAR* verisi ile uyumluydu.
- YBÜ'de yatan PSA bakteriyemisi nedeni ile takip edilen hastalarımızda son 5 yılda karbapenem direnci %30 üzerindedir.
- IDSA** 2022 rehberindeki "DTR(Tedavisi Zor)" PSA tanımlamasına göre 2021 yılında DTR oranımız %44 civarındaydı. Tanım geçmiş yıllara uyarlandığında artış eğilimi görülmektedir.
- Buna karşın yeni ÇİD tanımlamasına göre ÇİD oranları düşüş eğilimindeydi.

*Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance

** Infectious Diseases Society of America

Tedavi seçenekleri -Kombinasyon

Monotherapy or Combination Therapy? The *Pseudomonas aeruginosa* Conundrum

Kristi A. Traugott, Pharm.D., Kelly Echevarria, Pharm.D., Pamela Maxwell, Pharm.D.,
Kay Green, B.S., and James S. Lewis, II, Pharm.D.

- Birçok merkez ciddi PSA infeksiyonlarında in vitro sinerjiden faydalanmak, tedavi sırasında antibiyotik direnci gelişimini önlemek ve uygun ampirik kapsam amacı ile kombinasyon tedavisi vermektedir.
- Literatürde kombinasyon tedavisinin avantajlı olduğu gösterilememiştir. Gereksiz yere kullanılan kombinasyon tedavisinin artmış ilaç toksisitesine ve MDR gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir.
- Çalışmamızda kombinasyon tedavisi ve monoterapi arasında 30 günlük sağkalım analizi ile farklılık gösterilememiştir.

Özet

- DTR tanımı geçmiş yıllara yansıtıldığında artış eğilimi gözlenmiştir
- DTR ve MDR grubunda karbapenem içeren rejim kullanımının 30 günlük sağkalım üzerinde olumlu etkisi olabilir
- Aminoglikozidlerin DTR ve MDR PSA bakteriyemilerindeki sağkalım üzerine etkisi çalışmamızda gösterilememiştir
- Monoterapi ve kombinasyon tedavileri arasında MDR ve DTR grubunda sağkalım üzerinde anlamlı bir farklılık gösterilememiştir

Teşekkürler

