

Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* Enfeksiyonlarının Klinik ve Moleküler Özellikleri

Fatihhan Pınarlık¹, **Lal Sude Gücer**¹, Jale Boral¹, Güz Ekinci¹, Francis Korshe Cooper¹, Nazlı Ataç¹, Çağlar Irmak², Nilay Genç³, Aysun Benli⁴, Merve Çağlar Özer⁵, Begüm Nalça Erdin⁶, Nuran Sarı⁷, Ezgi Gülten⁸, Şengül Üçer⁹, Hande Afşarlar¹⁰, Ayşe Özlem Mete¹¹, Lütfiye Öksüz¹², Özlem Şanlı¹³, Fatma Sena Hakyemez¹⁴, Barçın Öztürk¹⁵, Şiran Keske¹⁶, Yeşim Beşli¹⁷, Uğur Önal¹⁸, Ülkü Tüzemen¹⁹, Şirin Menekşe²⁰, Halis Akalın¹⁸, Gökhan Aygün¹⁴, Yasemin Zer²¹, İlkay Karaoğlan¹¹, Zeynep Ceren Karahan²², Alpay Azap⁸, Özlem Kurt Azap⁷, Mehtap Aydın⁵, Serap Şimşek Yavuz⁴, İlknur Kaleli³, Murat Kutlu²³, İbrahim Mehmet Ali Öktem²⁴, Sema Alp Çavuş², Füsun Can¹, Önder Ergönül¹

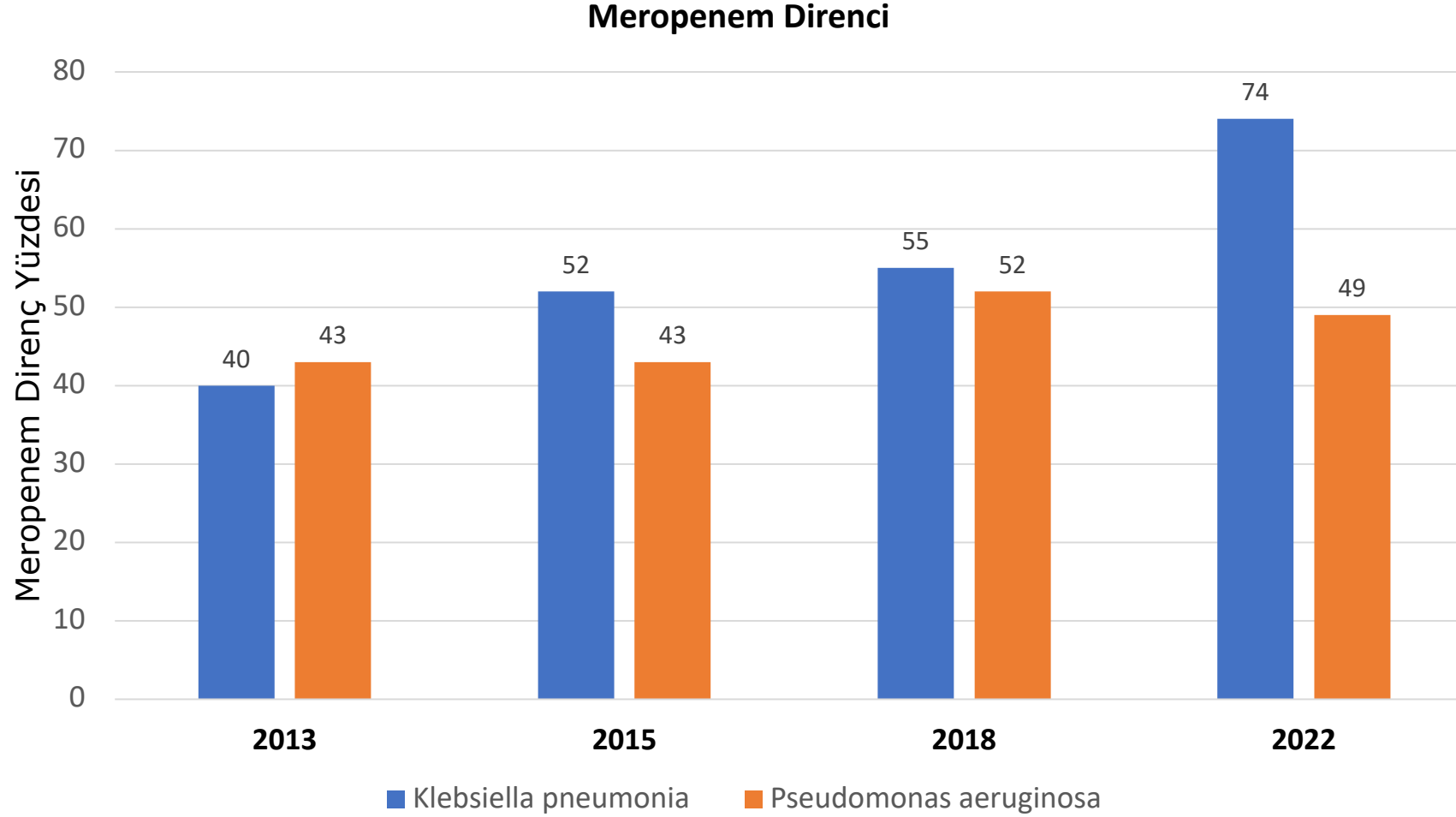


Çalışmanın Amacı

Klebsiella pneumoniae ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında giderek artan antibiyotik direncinin moleküler mekanizmalarının ve yeni antibiyotiklerin klinik potansiyellerinin araştırılması



Son On Yılda Karbapenem Direnci



Ergonul O, 2016; Aydın M, 2018; Aydın M, 2019.



Seftazidim Avibaktam

- Karbapenem dirençli Enterobacterales ve *P. aeruginosa*'ya etkili
- Metallobatalaktamazlara karşı etkisiz (NDM, VIM, IMP)



Yöntem

- Prospektif kohort
- Çok merkezli
- 9 şehir, 16 hastane
- Dijital veritabanı (MIDAS)
 - Hasta bilgileri
 - Kültür üremeleri
 - Antibiyogram

Vaka Tanımı

- Yetişkin (>18 yaş)
- Yatan hasta
- İzole *Klebsiella pneumonia* veya *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu
- Pnömoni ve/veya sepsis



Yöntem

- Kohort içinden karbapenem dirençli örnekler seçildi
- Eurgncol™ Gram Negatif MIC Test Protokolü
- EUCAST 2022
 - Kolistin
 - Piperasilin tazobaktam
 - Seftolozan tazobaktam
 - Seftazidim avibaktam
 - Meropenem

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	COL 0.25	P/T4 4/4	C/T 4/4	POS	COL 0.25	P/T4 4/4	C/T 4/4	POS	COL 0.25	P/T4 4/4	C/T 4/4	POS
B	COL 0.5	P/T4 8/4	C/T 8/4	MERO 0.25	COL 0.5	P/T4 8/4	C/T 8/4	MERO 0.25	COL 0.5	P/T4 8/4	C/T 8/4	MERO 0.25
C	COL 1	P/T4 16/4	CZA 1/4	MERO 0.5	COL 1	P/T4 16/4	CZA 1/4	MERO 0.5	COL 1	P/T4 16/4	CZA 1/4	MERO 0.5
D	COL 2	P/T4 32/4	CZA 2/4	MERO 1	COL 2	P/T4 32/4	CZA 2/4	MERO 1	COL 2	P/T4 32/4	CZA 2/4	MERO 1
E	COL 4	C/T 0.25/4	CZA 4/4	MERO 2	COL 4	C/T 0.25/4	CZA 4/4	MERO 2	COL 4	C/T 0.25/4	CZA 4/4	MERO 2
F	COL 8	C/T 0.5/4	CZA 8/4	MERO 4	COL 8	C/T 0.5/4	CZA 8/4	MERO 4	COL 8	C/T 0.5/4	CZA 8/4	MERO 4
G	P/T4 1/4	C/T 1/4	CZA 16/4	MERO 8	P/T4 1/4	C/T 1/4	CZA 16/4	MERO 8	P/T4 1/4	C/T 1/4	CZA 16/4	MERO 8
H	P/T4 2/4	C/T 2/4	MERO 0.12	MERO 16	P/T4 2/4	C/T 2/4	MERO 0.12	MERO 16	P/T4 2/4	C/T 2/4	MERO 0.12	MERO 16



Yöntem

Multiplex PCR

➤ *Klebsiella pneumoniae*

- OXA-48
- NDM -1
- KPC

➤ *Pseudomonas aeruginosa*

- OXA-48
- NDM -1
- VIM
- IMP



Bulgular

Karbapenem Dirençli Örneklerde Karbapenemaz Genlerinin Sıklığı

	<i>Klebsiella pneumonia</i> (N=186)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (N=48)
OXA-48	%69 (129)	%6 (3)
NDM-1	%21 (39)	%6 (3)
KPC	%9 (17)	-
VIM	-	%15 (7)
IMP	-	%4 (2)



Bulgular

Karbapenem Dirençli Örneklerde Antibiyotik Direnç Oranları

	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (N=186)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (N=48)
Kolistin	%32 (60)	%12 (6)
Piperasilin Tazobaktam	%100 (186)	%81 (39)
Seftolozan Tazobaktam	%98 (183)	%58 (28)
Seftazidim Avibaktam	%39 (73)	%43 (21)



Bulgular – Metallobetalaktamaz Taşımayan Örnekler

NDM-1, VIM, IMP Taşımayan Karbapenem Dirençli Örnekler Arasında Antibiyotik Direnç Oranları

	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (N=147)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (N=40)
Kolistin	%34 (50)	%10 (4)
Piperasilin Tazobaktam	%100 (147)	%70 (28)
Seftolozan Tazobaktam	%98 (144)	%42 (17)
Seftazidim Avibaktam	%24 (36)	%22 (9)



Bulgular – *Klebsiella pneumoniae*

Tablo 1: *Klebsiella pneumoniae* ile enfekte hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Toplam Vakalar (N=295)	Fatalite (N=138)	Sağ Kalan (N=157)	p-değeri
Medyan Yaş (IQR)	67,00 (57,00-76,00)	71,00 (59,75-80,25)	65,00 (55,50-73,00)	<0,001
YBÜ Yatışı	111 (%37,6)	17 (%12,3)	94 (%59,9)	<0,001
Karbapenem Direnci	217 (%73,6)	117 (%84,8)	21 (%63,7)	<0,001
Kolistin Direnci	51 (%17,3)	33 (%23,9)	18 (%11,5)	0,005
Miyokard Enfarktüsü	10 (%3,4)	8 (%5,8)	2 (%1,3)	0,032
Serebrovasküler Olay	27 (%9,2)	18 (%13,0)	9 (%5,7)	0,030
Karaciğer Hastalığı	7 (%2,4)	6 (%4,3)	1 (%0,6)	0,037



Bulgular – *Pseudomonas aeruginosa*

Tablo 2: *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Toplam Vakalar (N=130)	Fatalite (N=55)	Sağ Kalan (N=75)	p-değeri
YBÜ Yatışı	79 (%60,8)	48 (%87,3)	31 (%41,3)	<0,001
Hematolojik Malignite	7 (%5,4)	6 (%10,9)	1 (%1,3)	0,041
Prokalsitonin (ng/mL)	1,14 (0,21-8,91)	2,76 (0,38-12,57)	0,48 (0,16-5,06)	0,016
CRP (mg/L)	147,00 (70,00-219,50)	167,70 (117,30-281,12)	131,10 (66,90-187,44)	0,026



Tartışma ve Sonuç

- Karbapenem direnç oranlarının hem *K. pneumoniae* hem de *P. aeruginosa* için yıllar geçtikçe arttığı bilinirken kolistin, seftazidim-avibaktam gibi ajanlara da direnç geliştiği anlaşıldı.
- Seftazidim avibaktam direnci karbapenem dirençli ve metallobetalaktamaz saptanmayan örnekler arasında %24 saptandı. Karbapenem dirençli suşlar için tedavide önemli bir seçenek olmaya devam ediyor.
- Klinikte dirençli suşlarla mücadele için yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulacaktır.



Tartışma ve Sonuç

- Yeni bir ilaç olan seftazidim-avibaktam, karbapenem dirençli suşlara karşı bir alternatif olarak tercih edilebilir.
- Doğru antibiyotik tercihi için klinik direnç çalışmalarına önem verilmelidir.
- Seftazidim avibaktamın etkinliği için sinerji çalışmaları yapılmalıdır.
- Seftazidim avibaktam ile kombine tedavilerin etkinliği için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



Çalışma Grubu

- 1) Koç Üniversitesi İş Bankası Enfeksiyon Hastalıkları Araştırma Merkezi (KUISCID), İstanbul
- 2) Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
- 3) Pamukkale Üniversitesi, Denizli
- 4) İstanbul Üniversitesi, İstanbul
- 5) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, İstanbul
- 6) Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
- 7) Başkent Üniversitesi, Ankara
- 8) Ankara Üniversitesi, Ankara
- 9) Hitit Üniversitesi, Çorum
- 10) Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep
- 11) Başkent Üniversitesi, Adana
- 12) Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın
- 13) Amerikan Hastanesi, İstanbul
- 14) Uludağ Üniversitesi, Bursa
- 15) Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Teşekkürler



kuisid@ku.edu.tr



<https://twitter.com/kuisid>



<https://www.instagram.com/KUISCID>



<https://www.instagram.com/KUISCID>