



# Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonlarında parenteral fosfomisin içeren kombinasyonların değerlendirilmesi

Uğur Önal, Ülkü Tüzemen, Pınar Kaya, Remzi İşçimen, Nermin Kelebek Girgin, Cüneyt Özakin, Ferda Kahveci, Halis Akalın

Dr. Öğretim Üyesi Uğur ÖNAL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Bursa/Türkiye



# Giriş-Amaç

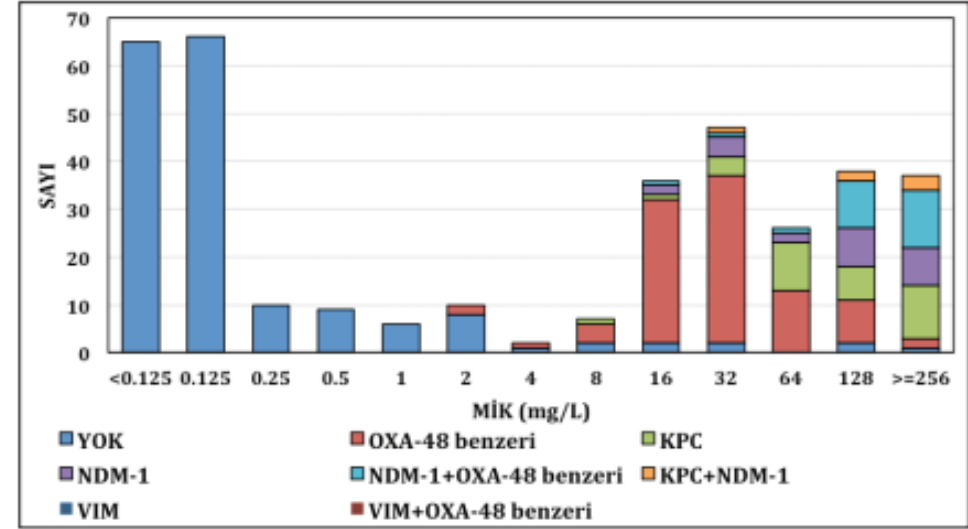
- Karbapenem dirençli Gram olumsuz bakteri enfeksiyonları Dünya genelinde yüksek mortalite ve morbidite oranları ve sınırlı tedavi seçeneklerinin bulunması dolayısıyla önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmakta
- Avrupa ülkelerinde antimikrobiyal sürveyans raporunda da belirtildiği üzere invaziv *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnç oranlarının bazı ülkelerde %25'in üzerinde olduğu belirtilemektedir

**Table 3. Total number of invasive isolates tested (N) and percentage of isolates with resistant phenotype (%), by bacterial species and antimicrobial group, population-weighted EU/EEA mean, 2015–2019**

Bacterial species	Antimicrobial group	2015		2016		2017		2018		2019		2019 EU/EEA country range*	Trend 2015-2019**
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
<i>Escherichia coli</i>	Aminopenicillin (amoxicillin/ampicillin) resistance	79 507	58.9	108 239	59.0	125 866	58.7	133 700	57.5	129 576	57.1	35.5-71.7	↓
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	91 822	14.6	123 944	14.9	140 584	14.9	152 720	15.1	156 887	15.1	6.2-38.6	↑#
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	88 020	0.2	122 437	0.1	140 438	0.1	151 457	0.1	155 841	0.3	0.0-1.6	↑
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	91 832	24.8	125 161	25.2	141 562	25.7	154 698	25.3	160 692	23.8	11.3-43.5	↓
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance	91 746	11.6	124 480	11.6	141 788	11.4	154 266	11.1	160 406	10.8	4.7-24.4	↓
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones, and aminoglycosides	89 780	6.3	121 582	6.4	135 108	6.3	148 206	6.2	153 818	5.9	0.4-19.0	↓
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	22 801	31.1	30 633	31.4	32 969	31.2	38 436	31.7	40 764	31.3	4.3-75.7	
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	22 063	6.8	30 309	7.4	32 960	7.1	38 140	7.5	40 430	7.9	0.0-58.3	↑
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	22 707	30.1	30 769	30.3	32 924	31.5	38 770	31.6	41 330	31.2	4.3-66.9	↑#
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance	22 650	24.2	30 209	24.4	33 136	24.1	38 555	22.7	41 195	22.3	3.5-57.3	↓
	Combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides	22 220	19.7	29 589	20.6	31 613	20.5	37 402	19.5	39 983	19.3	0.0-53.1	↓

# Giriş-Amaç

- Ülkemizde de toplam 493 *Escherichia coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada karbapenem direnç oranlarının %49.7 olarak saptandığı görülmekte
- **AMAÇ** : Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde takip edilip parenteral fosfomisin tedavisi alan ve karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) enfeksiyonu olan olguların değerlendirilmesi amaçlandı.



Şekil 6. *K.pneumoniae* izolatlarının meropenem MİK dağılımlarına göre karbapenemaz enzim tipinin dağılımı.

# Yöntem

- **Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde CRKP ile gelişen kan dolaşım enfeksiyonları (KDE) veya ventilatör ile ilişkili pnömoni (VIP) tanılarıyla 24/12/2018 ile 21/11/2022 tarihleri arasında takip edilen erişkin hastalar ( $\geq 18$  yaş) retrospektif olarak değerlendirildi.**
- İstatiksel anlamlılık değeri  **$p < 0.05$**  olarak kabul edildi.



# Bulgular

- Toplam **62** hasta (**%46.8 kadın**) çalışmaya dahil edildi
- **33/62 (%53.2)** 'sinde **KDE** saptanırken,
- **29/62 (%46.8)** hastanın tanısı **VİP**
- Hastaların yoğun bakımda yatış süreleri ortalama **57.35 ± 6.57 gün**
- Mortalite oranları **14.gün için %35.5** saptanırken,
- **30.gün mortalitesi %54.8** olarak kaydedildi

# Bulgular-2

- Mortalite oranları **14. ve 30.gün** olmak üzere sırası ile;
- **KDE** saptanan hastalarda **%30.3** ve **%57.6** saptanırken,
- **VİP'li** hastalarda ise **%41.4** ve **%51.7**
- Tüm hastalarda fosfomisin tedavisinin **kombinasyon** şeklinde

# Bulgular-3

- Olguların 27'sinde ikili, 35 hastada ise üçlü kombinasyon tedavisi +
- Mortalite (30.gün) ikili kombinasyon tedavisi verilen hastalarda %40.7 saptanırken, üçlü kombinasyon tedavisi verilen hastalarda ise %65.7 olarak saptandı (p=0.05).
- Kombinasyon tedavisinin meropenem (p=0.167), kolistin/polimiksin B (p=0.233) veya aminoglikozid (p=0.301) içerip içermemesinin mortalite üzerine (30.gün) anlamlı etkisinin olmadığı saptandı (Tablo-1).

# Bulgular-4

**Tablo-1: 30.gün mortalitesi açısından prognostik faktörlerin ki-kare ve t-test ile değerlendirilmesi**

Değişkenler		30. gün mortalite VAR	30.gün mortalite YOK	p değeri
Yaş	(yıl)	56.74 ± 3.13	64.68 ± 3.15	0.082
Cinsiyet	Erkek Kadın	19 15	14 14	0.644
Hipertansiyon	Var Yok	14 20	18 10	0.070
Diyabetes mellitus	Var Yok	15 19	13 15	0.856
Malignite	Var Yok	12 22	7 21	0.382
Kronik böbrek yetmezliği	Var Yok	13 21	5 23	0.079
Bağışıklık sistemini baskılayan tedavi veya yandaş hastalığın olması	Var Yok	15 19	5 23	0.028*
SIRS >= 2	Var Yok	16 18	16 12	0.429
KDE	Var Yok	19 15	14 14	0.644
Fosfomisin ile birlikte kombinasyon tedavisi verilenler	İkili kombinasyon verilen Üçlü kombinasyon verilen	11 23	16 12	0.050
Kombinasyon tedavisinin meropenem içermesi	Var Yok	24 10	15 13	0.167
Kombinasyon tedavisinin kolistin/polimiksin B içermesi	Var Yok	16 18	9 19	0.233
Kombinasyon tedavisinin aminoglikozid içermesi	Var Yok	7 27	9 19	0.301
CVVHD tedavisi	Var Yok	17 17	4 24	0.003*
Hemodiyaliz tedavisi	Var Yok	15 19	7 21	0.117
APACHE-II skoru (yatışta)	(puan)	24.79 ± 1.53	24.12 ± 1.92	0.783
APACHE-II skoru (ilk değerlendirmede)**	(puan)	24.53 ± 1.20	20.61 ± 1.31	0.032*
SOFA skoru (ilk değerlendirmede)**	(puan)	10.68 ± 0.61	6.93 ± 0.48	<0.001*
Fosfomisin direnci	Var Yok	6 27	0 28	0.027*
Kolistin direnci	Var Yok	21 12	14 14	0.283
Amikasin direnci	Var Yok	17 16	12 16	0.500
Gentamisin direnci	Var Yok	20 13	16 12	0.784
Hipernatremi	Var Yok	10 24	7 21	0.698

\*\* (ilk değerlendirme = Enfeksiyon tanısı ile aynı andaki değerlendirme)



# Bulgular-5

- Fosfomisin ile ortalama tedavi süresi **9.27 ± 0.76 gün** olarak kaydedildi
- **En sık** yan etki **hipernatremi (%27.4)** saptanırken, fosfomisin tedavisinin dekstrozuolu mayi ile verilmesinin hipernatremi yan etkisi üzerine anlamlı farklılık yaratmadığı tespit edildi (p=0.712)

# Bulgular-6

- Tek değişkenli analizde, **bağışıklık sisteminin baskılanmış olması (p=0.032); ilk değerlendirmedeki APACHE-II (p=0.040) ve SOFA skorlarında yükseklik (p<0.001) ve devamlı venövenöz hemodiyaliz (CVVHD) ihtiyacı (p=0.005)** 30.gün mortalitesi üzerine istatistiksel düzeyde anlamlı etki eden değişkenler olarak saptandı
- İlk değerlendirmedeki **SOFA skorunda yüksekliğin (p=0.01; OR:1.497; %95 GA: 1.103-2.032) ve CVVHD ihtiyacının (p=0.017; OR:6.409; %95 GA: 1.395-29.433)** çok değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalite (30.gün) üzerine anlamlı etkisinin olduğu saptandı (Tablo-2).

# Bulgular-7

**Tablo-2: 30.gün mortalitesi için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı bulunan risk faktörleri**

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi		
Değişkenler	p değeri	Olasılık Oranı (OR)	%95 Güven Aralığı (GA)	p değeri	Olasılık Oranı (OR)	%95 Güven Aralığı (GA)
Bağışıklık sistemini baskılayan tedavi veya yandaş hastalığın olması	0.032	3.632	1.115-11.824	0.075	-	-
SOFA skorunda bir puanlık yükseklik (ilk değerlendirilmede)**	<0.001	1.511	1.200-1.902	0.010	1.497	1.103-2.032
APACHE-II skorunda bir puanlık yükseklik (ilk değerlendirilmede)**	0.040	1.091	1.004-1.185	0.985	-	-
Devamlı venövenöz hemodiyaliz (CVVHD) tedavisi almak	0.005	6.000	1.712-21.025	0.017	6.409	1.395-29.433
Fosfomisin direnci varlığı	0.999	-	-	-	-	-

Nagelkerke R2: 0.497,

\*\* (ilk değerlendirilme = Enfeksiyon tanısı ile aynı andaki değerlendirilme)

# Tartışma ve Sonuç

- İntravenöz fosfomisin, kan dolaşımı, santral sinir sistemi, alt solunum yolu, kemik-eklem ve üriner sistem enfeksiyonları gibi birçok endikasyonda kullanılmakta
- Liao ve arkadaşları da CRKP ile gelişen sepsis tablosuna yönelik olarak fosfomisin tedavisi verilen erişkin hastaları incelemiş olup fosfomisin **kombinasyon** tedavisi verilen hasta grubunda tedavi başarısızlığının diğer tedavi rejimlerine oranla daha az olduğunu belirtmişlerdir (OR: 4.71, 95% GA:1.03-21.65, p=0.034)

Table VII. Multivariate models of risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* sepsis.

Variable	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		95% CI	
	B	Std. Error	Beta	Sig	Up	Down
(Constant)	1.371	0.592	5.369	0.020		
Gender	1.279	0.614	4.349	0.037	3.594	1.080
History of COPD	-1.644	0.608	7.311	0.007	0.193	0.059
Peripheral catheter	-1.660	0.543	9.345	0.002	0.190	0.066
Fosfomycin combination	1.202	0.817	2.167	0.141	3.326	0.671

COPD, chronic obstructive pulmonary disorder.

# Tartışma ve Sonuç -2

- Pontikis ve arkadaşları, çok ilaca dirençli veya yaygın ilaç direnci bulunan Gram-olumsuz bakteri enfeksiyonlarında parenteral fosfomisin tedavisi verilen toplam 48 yoğun bakım hastasını incelemiştir;

32 hastada kolistin, 19 hastada tigesiklin, 15 hastada gentamisin, 12 hastada meropenem ve 4 hastada da piperasilin-tazobaktam kombinasyonun kullanıldığını saptamış

Tüm hasta grubunda 28.gün kaba ölüm oranını %37.5 olarak tespit etmişlerdir

**Table 4**  
Patient outcome in the effectiveness population (n =48).<sup>a</sup>

Infection	Clinical outcome at Day 14				Microbiological outcome at Day 14			All-cause mortality	
	Successful	Failure	Superinfection	Indeterminate	Eradication	Persistence	Indeterminate	Day 14	Day 28
Primary bacteraemia (n =18)	11 (61.1)	6 (33.3)	0	1 (5.6)	13 (72.2)	4 (22.2)	1 (5.6)	4 (22.2)	7 (38.9)
CR-BSI (n =7)	1 (14.3)	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (42.9)	1 (14.3)	3 (42.9)	4 (57.1)	4 (57.1)
VAP (n =12)	8 (66.7)	3 (25.0)	1 (8.3)	0	5 (41.7)	4 (33.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	4 (33.3)
VAP +IAI (n =1)	1 (100)	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0
VAP +pleural empyema (n =1)	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0
UTI (n =1)	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0
IAI (n =6)	3 (50.0)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	0	1 (16.7)	3 (50.0)
Lung abscess (n =1)	0	1 (100)	0	0	1 (100)	0	0	0	0
Meningitis (n =1)	0	1 (100)	0	0	1 (100)	0	0	0	0
Total (n =48)	26 (54.2)	16 (33.3)	3 (6.3)	3 (6.3)	27 (56.3)	13 (27.1)	8 (16.7)	11 (22.9)	18 (37.5)

CR-BSI, catheter-related bloodstream infection; VAP, ventilator-associated pneumonia; IAI, intra-abdominal infection; UTI, urinary tract infection.

<sup>a</sup> Data are n.o. (%) of patients.

# Tartışma ve Sonuç-3

- Aysert-Yildiz ve arkadaşları da intravenöz fosfomisin tedavisi verilen toplam 94 CRKP ile enfekte hastayı incelemiş olup klinik yanıt oranlarının bakteremi ve pnömoni saptanan hasta grubunda sırasıyla,
- Meropenem kombinasyonu için %66.6 (n:9) ve %62.5 (n:16),
- Polimiksin kombinasyonu için de %63.6 (n:11) ve %60 (n:15) olarak
- Ek olarak kombinasyon tedavileri arasında (pnömoni saptanan hastalardaki tigesiklin kombinasyonu dışında) benzer klinik yanıt oranları tespit etmişlerdir

**Table 2.** Patient outcomes according to infection types.

Indication	Favorable clinical response		30-day mortality n (%)
	n	%	
Urinary tract infections (n = 27)	24/26	92.3	4 (14.8)
Pneumonia (n = 25)	14/25	56.0	15 (60)
Bacteremia (n = 18)	13/18	72.2	7 (38.9)
Intraabdominal (n = 10)	9/10	90.0	1 (10)
Skin soft tissue (n = 9)	8/9	90.0	2 (22.2)
Empyema (n = 3)	1/3	33.3	1 (33.3)
Prosthetic joint infection (n = 2)	1/2	50.0	1 (50)
Total (n = 94)	70/93	75.3	31 (33.0)

**Table 3.** Adverse events during fosfomycin therapy.

Adverse events (no. of patients)	n (%)
All adverse events	46 (48.9)
Adverse events leading to discontinuation of therapy*	3 (3.2)
Hypokalemia	35 (37.2)
Hypernatremia	21 (22.3)
Elevated LFTs	10 (10.6)
Hypomagnesemia	8 (8.5)
Thrombocytopenia	8 (8.5)
Diarrhea	5 (5.3)
Eosinophilia	2 (2.1)
Neutropenia	1 (1.1)

\*Fosfomycin was discontinued due to hypernatremia in 2 patients and diarrhea in 1 patient.

# Sonuç

- Çalışmamızda CRKP enfeksiyonu olan olgularda mortalite oranları yüksek saptanmış olup parenteral fosfomisin tedavisi ile birlikte ikili veya üçlü kombinasyon tedavileri verilen hastalar arasında mortalite açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda ilk değerlendirmedeki SOFA skoru yüksekliği ve CVVHD tedavisi ihtiyacı mortaliteyi anlamlı düzeyde etkileyen faktörler olarak bulundu.



- Teşekkürler ..