

OLGU EŞLİĞİNDE DENEYİM PAYLAŞIMI

SEFTAZİDİM AVİBAKTAM'IN ÜLKEMİZDEN İLK GERÇEK YAŞAM VERİSİ



Dr. Nazlım Aktuğ Demir
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
naktugdemir@yahoo.com
09.06.2023

OLGU

- İK, 31 yaşında erkek hasta
- Şikayeti; sol yan ağrısı, bulantı, kusma, ateş
- Anamnezinde;
 - Tekrarlayan renal taş operasyonları (2017, 2021, 2022)
 - 5 ay önce sağ renal taş operasyonu sonrası tekrarlayan ÜSE'ler
 - Çoklu oral/iv antibiyotik kullanımı (*Klebsiella spp.* / *Pseudomonas spp.*)
 - Dış merkezde; sol endoskopik üreter taşı girişimi + sol perkütan nefrolitotomi + sol DJ stent takılması - sol nefrostomi
 - Postop septik tablo (lökositoz, sola kayma, PCT ve CRP artışı)
 - Kan ve idrar kültürleri alınarak ampirik meropenem tedavisi

TIBBİ LABORATUVAR TETKİK SONUÇ RAPORU
(Laboratuvar Ruhsat No:608/1)

Hastanın Adı,Soyadı : [REDACTED]
TC Kimlik : [REDACTED]
Doğum Tarihi/Cinsiyet,Yaş : 2/1/1991 ERKEK , 31
Protokol/Dosya/İşlem No : 47051952 / 1496345 / 5003231174

Örnek Numarası : 71273604 Yatış Tarihi : 18.0

Kültür-Tıbbi Mikrobiyoloji

Tetkiki İsteyen : MUZAFFER TANSEL KILINÇ
Birimi : ÜROLOJİ SERVİSİ
Kurum : SOSYAL GÜVENLİK KURUMU
Numune Türü : İdrar
Tetkik İstenen Zamanı : 15/03/2022 14:12 Numune Kabul Zamanı :
Numune Alma Zamanı : Uzman Onay Zamanı :

Tetkik Adı	Sonuç	Açıklama	Birim	Referans Aralığı / Karar Sınırı	Önceki Sonuç
İdrar Kültürü					(22.02.22)
Açıklama		Ceftazidime Avibactam Disk Difüzyon Duyarlılık Sonucu: Duyarlı Otomatize Sistemle Çalışılan CoListin Sonuçlarında Major Hatalar Saptanmaktadır. Bu Uyarının Klinik Kullanımında Dikkate Alınması Önerilir.			
Materyal		İdrar			
Mikroorganizma		Pseudomonas aeruginosa			
Koloni sayısı					
Antibiyoqram			Sonuç	Mic.	
Amikacin			Dirençli	>=64	
Aztreonam			Dirençli	>=64	
Cefepime			Dirençli	>=32	
Ceftazidime			Dirençli	>=64	
Ciprofloxacin			Dirençli	>=4	
Colistin			Dirençli	<=0,5	
Imipenem			Dirençli	>=16	
Levofloxacin			Dirençli	>=8	
Meropenem			Dirençli	>=16	
Netilmicin			Dirençli	>=32	
Piperacillin			Dirençli	>=128	
Piperacillin/Tazobactam			Dirençli	>=128	
Tobramycin			Dirençli	>=16	

P. aeruginosa -

- Kolistin - duyarlı
- Seftazidim avibaktam - duyarlı
- Karbapenem - dirençli
- Kinolon - dirençli
- AG - dirençli
- 3.kuşak SS - dirençli
- TZP - dirençli



- Tedavinin 3. gününde tedaviye kolistin eklenmiş.
- Tedavinin 5.gününde hastanın ateşi normal, lökositoz ve akut faz reaktanlarında düzelme eğilimi
- Kontrol idrar kültürü - negatif
- Kolistine bağlı ciddi nörolojik yan etkiler / hafif kreatinin artışları
- **Kolistin kesilmiş, tedavide meropenem amikasin eklenmiş???**
- Meropenem - amikasin 14 gün tedavi ,tedavi keserken genel durum iyi ateş yok, hafif lökositoz, CRP yüksekliği var
- Tedavi kesildikten iki gün sonra ateş ve genel durumda bozulma
- CRP, PCT yükselişi
- Kültürler tekrarlanmış (3.gün)
- **Ampirik imipenem + amikasin başlanmış ???**
- Septik tablo ağırlaşıyor tedavisinin 2. gününde (tedavi kesildikten 5 gün sonra) hasta kliniğimize devir alındı.



- A: 39.2 °C, TA:90/70 mmHg, KTA: 120/dk
- Genel durumu orta, bilinç açık, oryante ve koopere, halsiz görünümde
- Bilateral CVAH (+), diğer fizik muayene bulguları doğal

WBC : 15.900 (%88 PMNL)

CRP : 324 mg/L (0-8 mg/L)

PCT : 2,1 ng/ L

Kreatin : 1,56 mg/dl

AST : 23 U/L (0-50 U/L)

ALT : 60 U/L (0-50 U/L)

Na: 140 mmol/L

K: 4,4 mmol/L

TİT: 324 lökosit, 56 eritrosit

- İdrar ve kan kültürleri alındı.
- Ciddi bulantısı kusması ve oral alım bozukluğu olan hastaya TPN başlandı.
- Seftazidim avibaktam tedavisine geçildi.

- Tedavinin 2. gününde dış merkez idrar kültüründe aynı etken aynı duyarlılık profili ile üredi üredi.
- Hastanemizde alınan kan ve idrar kültüründe üreme olmadı.
- Tedavinin 3. gününde önce ateş ve bulantı kusma düzeldi.
- Oral alımı arttı, TPN kesildi.
- Seftazidim avibaktam tedavisi 14 güne tamamlandı.

WBC : 6200 (%57 PMNL) (15900%88 PMNL)

CRP : 6 mg/L (324 mg/L)

PCT : 0,02 ng/L (2,1 ng/L)

Kreatin : 0,65 mg/dl (1,56 mg/dl)

AST : 27 U/L (23 U/L)

ALT : 35 U/L (60 U/L)

Na: 138 mmol/L (140 mmol/L)

K: 4,0 mmol/L (4,4 mmol/L)

TİT: 5 lökosit, 20 eritrosit, (324 lökosit, 56 eritrosit)

- Hastanın tekrarlayan renal operasyon ihtiyacı olması, son 6 ay içinde tekrarlayan ÜSE atakları olması ve dirençli enfeksiyonları nedeniyle hastaya profilaksi başlandı.
- 12 aydır takiplerinde ÜSE atağı tespit edilmedi.
- Poliklinik takipleri devam ediyor.

Duyarlı olan bir ilaç varken dirençli kombinasyonla devam etmek doğru mu?

Bakterilerin antibiyotiklere karşı artan direnci ve giderek daha yaygın olarak görülen başarısız tedaviler giderek antibiyotiklere karşı artan direnci ve giderek daha yaygın olarak görülen başarısız tedaviler giderek



Frontiers | Frontiers in Drug Discovery

RESEARCH ARTICLE
published: 04 May 2022
doi: 10.3389/fdd.2022.889715



Addressing Antibiotic Failure— Beyond Genetically Encoded Antimicrobial Resistance

Evan F. Harvey^{1,2*} and Robert E. W. Hancock^{1,2,3*}

¹Centre for Molecular Disease and Immunity Research, Department of Microbiology and Immunology, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada, ²Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Vancouver, BC, Canada, ³BCF Medicine Institute, Victoria, BC, Canada

Antibiotic failure can be defined as any clinical situation where treatment with antibiotics fails to cure the patient and remove the infection. Genetically-determined antibiotic resistance certainly contributes to antibiotic failure in the clinic, but this is not the only reason why antibiotics fail and it is likely not the most common cause of antibiotic failure. In this perspective article, we outline several addressed examples of situations where antibiotic treatment fails, even in the absence of formal resistance, including bovine associated infections (85% of all infections) as well as infections in sepsis (19.7% of all deaths) and immune compromised individuals. We then discuss various strategies that are being employed to address the issue of antibiotic failure and emphasize that antibiotic failure should be given increased awareness and resources to address this underappreciated but critical issue.

OPEN ACCESS

Edited by:
Selma Gökten,
University of Silesia, Poland

Keywords: antibiotic, antibiotic failure, antimicrobial resistance, bovine, host defense peptides, sepsis



World Health
Organization

REGIONAL OFFICE FOR Europe

WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

Şubat 2017'de "ilk kez" insan sağlığı üzerinde en büyük tehdit oluşturan ve yeni antibiyotik geliştirilmesi aciliyetine göre bakterileri önem sınıfına ayırmıştır

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

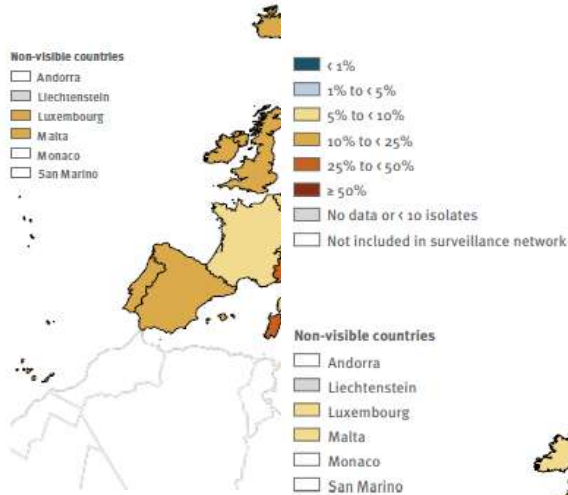
WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed News Release <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>

Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022

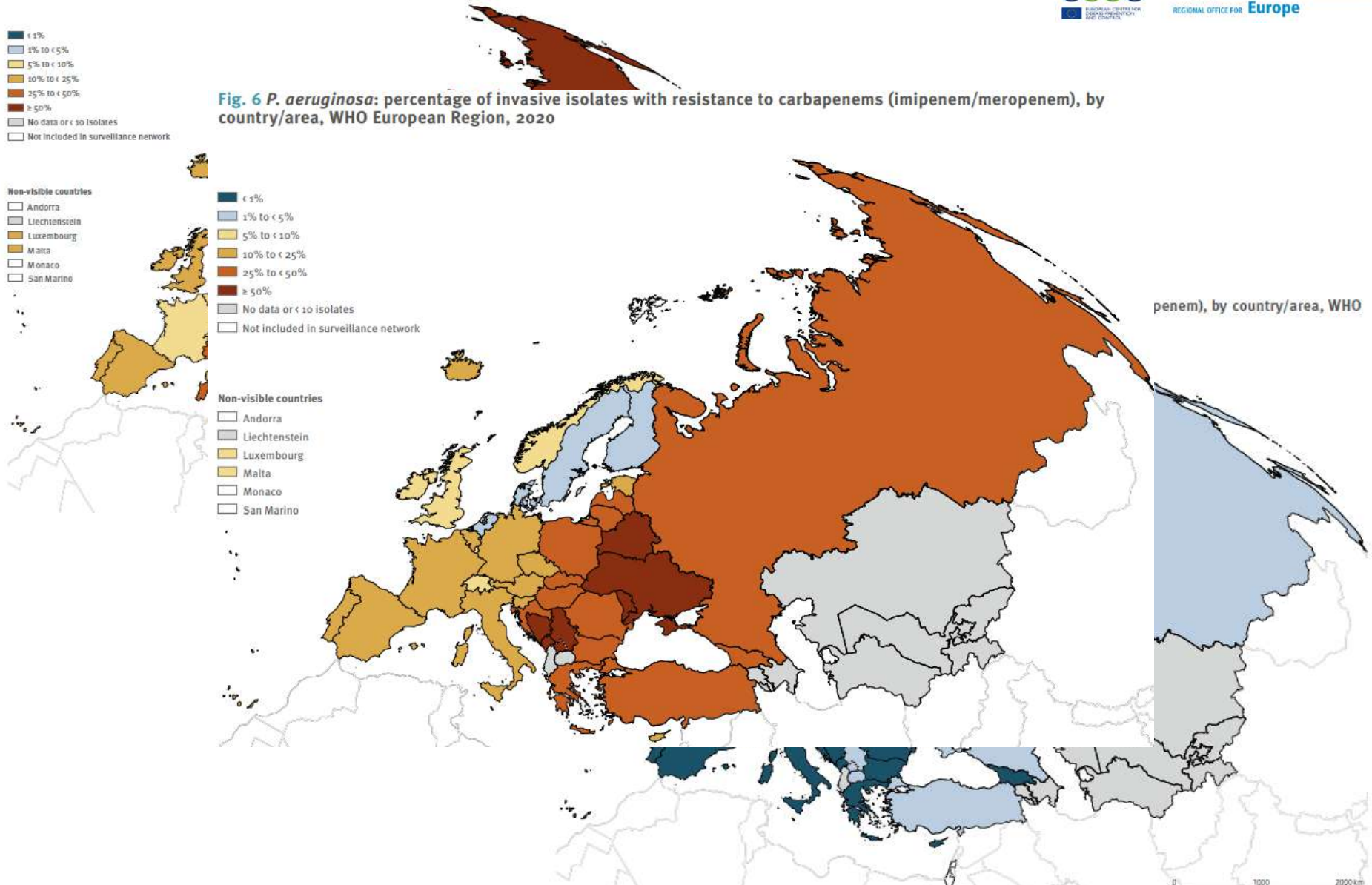
Fig. 2 *E. coli*: percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country/area, WHO European Region, 2020



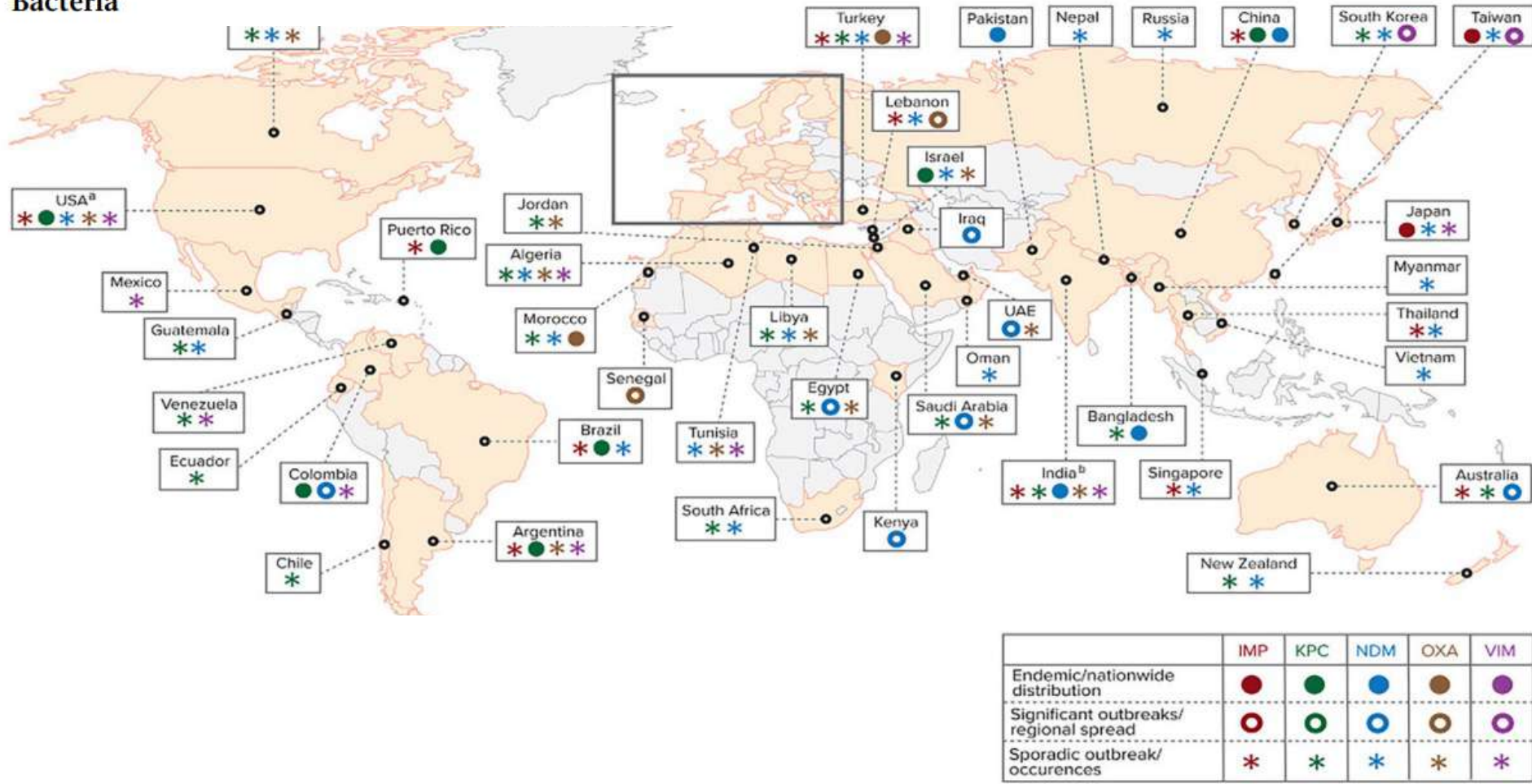
Fig. 6 *P. aeruginosa*: percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country/area, WHO European Region, 2020



penem), by country/area, WHO



Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacterales and Other Gram-Negative Bacteria



Global distribution of Carbapenemase-producing bacteria: global distribution of carbapenemases in *Enterobacterales* spp., by country and region



Characteristics and outcomes of carbapenemase harbouring carbapenem-resistant *Klebsiella* spp. bloodstream infections: a multicentre prospective cohort study in an OXA-48 endemic setting

Burcu Isler¹ · Berna Özer² · Güle Çınar³ · Abdullah Tarık Aslan⁴ · Cansel Vatanserver² · Caitlin Falconer¹ · İştar Dolapçı⁵ · Funda Őimřek⁶ · Necla Tülek⁷ · Hamiyet Demirkaya⁸ · Őirin Menekőe⁹ · Halis Akalin¹⁰ · İlker İnanç Balkan¹¹ · Mehtap Aydın¹² · Elif Tükenmez Tigen¹³ · Safiye Koçulu Demir¹⁴ · Mahir Kapmaz¹⁵ · Őiran Keske^{21,22} · Özlem Dođan² · Çiđdem Arabacı¹⁶ · Serap Yađcı¹⁷ · Gülően Hazırolan¹⁸ · Veli Ođuzalp Bakır¹⁹ · Mehmet Gönen^{20,21} · Mark D. Chatfield¹ · Brian Forde¹ · Neőe Saltođlu¹¹ · Alpay Azap³ · Özlem Azap⁸ · Murat Akova⁴ · David L. Paterson¹ · Füsün Can^{2,22} · Önder Ergönül^{21,22}

- Prospektif, gözlemsel kohort çalışması, Haziran 2018-2019
- Türkiye, 13 hastane (İstanbul, Ankara, Bursa), 187 hasta
- **%75 hastada izole OXA-48**, %16 hastada OXA-48+NDM
- 30 günlük mortalite %44
- Duyarlık: kolistin (%23), tigesiklin (%43), AG (%25-26), CAZ-AVI (%81)
- MBL üretmeyen tüm izolatlar seftazidim-avibaktam duyarlı

- Geliştirilmekte olan yeni antibiyotik grupları yok
- Dirençli bakteriyel patojenlere karşı aktif olmak için mevcut antibiyotik sınıflarını aşamalı olarak iyileştirme stratejisi

	Seftazidim- avibaktam	Seftolozan- tazobaktam	Meropenem- vaborbaktam	Imipenem- relebaktam
ESBL	✓	✓	✓	✓
• SHV/TEM	✓	±	✓	✓
• CTX-M	✓	±	✓	✓
CRE	✓	✗	✓	✓
• KPC	✓	✗	✓	✓
• MBL	✗	✗	✗	✗
• OXA-48	✓	✗	✗	✗
<i>P. aeruginosa</i>	✓	✓	✓	✓
• Seftazidim dirençli	✓	✓	±	✓
• Karbapenem- dirençli	✓	±	✗	✓

DENEYİMLERİMİZ



SEFTAZİDİM AVİBAKTAM'IN ÜLKEMİZDEN İLK GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Hatice Esranur Kıratlı, Görkem Yılmaz, Nazlım Aktuğ Demir, Şua Sümer, Onur Ural
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

KLİMİK Kongresi 2023

- **Amaç:** Bu poster sunumunda; ülkemizin ilk gerçek yaşam verisi olarak hastanemizde 66 hastada kullanılan seftazidim avibaktam verilerinin sunulması amaçlanmıştır.
- **Materyal-Metod:** Bu çalışmada 28.04.2021- 31.12.2022 tarihleri arasında hastanemizde yatarak seftazidim avibaktam tedavisi alan hastaların verileri retrospektif olarak toplandı.
- Toplam seftazidim avibaktam tedavisi başlanan 83 hasta tespit edildi.
- 6 hastanın veri eksikliği olması, 11 hastanın tedavinin 24-48 saat içinde exitus olması nedeni ile çalışmadan çıkarıldı.
- 66 hastanın verileri SPSS programına girildi ve tanımlayıcı istatistik yapıldı.

- **Bulgular:** Çalışmaya 66 kişi dahil edildi.
- Hastaların cinsiyetlerine bakıldığında 39'u erkek 27'si kadın idi. Hastaların yaş ortanca değeri 65 (min-max:23-91) olarak saptandı.
- Tedavi kullanım endikasyonları değerlendirildiğinde en sık üriner sistem enfeksiyonu (n:35) olduğu tespit edildi.
- Bunu sırasıyla pnömoni (n:21), kan dolaşım enfeksiyonu (n:8) ve intraabdominal enfeksiyonun (n:2) izlediği görüldü.

- Üriner sistem enfeksiyonu olan 35 hastadan 22'sinin durumunun düşük riskli olduğu, özellikle Anestezi ve Reanimasyon ile Dahiliye YBÜ'nde yatan pnömoni ve kan dolaşım yolu enfeksiyonu olan 31 hastanın durumunun ciddi olduğu saptandı.

- Hastaların takip edildiği klinikler değerlendirildiğinde en çok dahiliye (18 hasta), enfeksiyon hastalıkları (18 hasta), anestezi ve reanimasyon (17 hasta) kliniklerinde yatan hastalarda seftazidim avibaktam kullanıldığı saptandı.
- Bunun dışında beyin cerrahi, genel cerrahi, nöroloji ve göğüs hastalıkları YBÜ'lerinde yatan hastalara da tedavinin kullanıldığı tespit edildi.

- En çok üreyen etkenin *Klebsiella pneumoniae* olduğu bunu *Pseudomonas aeruginosa*'nın takip ettiği bulundu.

Tablo 1. Kültürde üreyen etkenlerin dağılımı

	<u>n</u> (66)	%
<u><i>Klebsiella pneumoniae</i></u>	51	77,3
<u><i>Pseudomonas aeruginosa</i></u>	11	16,7
<u><i>Proteus spp</i></u>	3	4,5
<u><i>Escherchia coli</i></u>	1	1,5

- Etkenlerin üremelerindeki direnç durumu değerlendirildiğinde 3. kuşak sefalosporin, meropenem, siprofloksasin ve levofloksasinin bütün izolatlarda dirençli olduğu saptandı

Tablo 2. Antibiyogramda direnç durumunun değerlendirilmesi

Antibiyotik türü	Direnç durumu	n (66)	%	
3. kuşak sefalosporin direnci	Var	66	100	
	Yok	0	0	
	Bakılmamış	0	0	
Ertapenem direnci	Var	57	86,4	
	Levofloksasin direnci	Var	66	100
		Yok	0	0
Bakılmamış		0	0	
İmipenem direnci	Kolistin direnci	Var	10	15,2
		Yok	15	22,7
		Bakılmamış	41	62,1
Meropenem direnci	Bakılmamış	0	0	

- Hastaların 52'sinde öncesinde geniş spektrumlu antimikrobiyal kullanım öyküsü olduğu görüldü. Kullanılan antimikrobiyallere bakıldığında en sık karbapenemler sonrasında kolistin tedavi öyküsü olduğu saptandı.
- Hastaların 60'ında monoterapi tercih edildiği saptandı.
- Gram pozitif, antifungal
- Gram negatif kombinasyonda 2 hastada amikasin, 2 hastada fosfomisin, 2 hastada kolistin verildiği saptandı. Bu hastaların kültür örneklerinde çoklu üremeleri olduğu için antibiyograma göre kombinasyon tedavisi tercih edildi.

- Seftazidim avibaktam kullanılan hastaların kontrol kültürlerinde aynı etkenin üreme durumu değerlendirildiğinde; hastaların %86,4'ünde (n:57) kontrol kültürde üreme olmadığı, %10,6'sında (n:7) kontrol kültüre bakılmadığı, %3'ünde (n:2) kültür üremesinin devam ettiği saptandı.
- Seftazidim avibaktamın mikrobiyolojik etkinliğinin oldukça yüksek olduğu gözlemlendi.

- Seftazidim avibaktam tedavisinin hastaların %75,8'inde (n:50) tam doz şeklinde başlandığı %22,7'sinde (n:15) renal doz ayarı yapıldığı ve %1,5'inde (n:1) ise diyaliz dozunda verildiği tespit edildi.
- Genel olarak ilacın iyi tolere edildiği gözlemlendi. Seftazidim avibaktam kullanımı sırasında 2 hastada baş ağrısı, 1 hastada bulantı olduğu görüldü.
- Hiçbir hastada laboratuvar parametrelerinde değişiklik tespit edilmedi (eozinofili, KCFT yüksekliği, trombosit sayısı...) ve yan etki nedeniyle tedavi kesilmedi.

- Hastaların 7. gün mortalite durumu değerlendirildiğinde %7,6'sının (n:5) exitus olduğu, %92,4'ünün (n:61) sağ olduğu saptandı.
- Hastaların 14. gün mortalitesi değerlendirildiğinde yaşayan 61 hastadan %13,1'inin (n:8) exitus ve %50,8'inin (n:31) sağ olduğu, %36,1'inin (n:22) ise hastaneden taburcu edildiği tespit edildi.
- 30. gün mortalite değerlendirildiğinde yaşayan 31 hastadan %19,4'ü (n:6) exitus olduğu, %41,9'unun (n:13) sağ olduğu, %38,7'sinin (n:12) hastaneden taburcu edildiği bulundu

- Mortalite görülen toplam 19 hastadan %42,1'i (n:8) enfeksiyon dışı nedenlere bağlı, %57,9'u (n:11) enfeksiyöz nedenlerle exitus oldu.
- Exitus olan hastaların %36,8'inin (n:7) pnömoni, %21'inin (n:4) kan dolaşımı enfeksiyonu olduğu gözlemlendi.
- Dahiliye ile anestezi ve reanimasyon kliniğinde yatan hastaların mortalite oranlarının daha yüksek olduğu tespit edildi.
- **Tartışma:** Seftazidim avibaktam, dirençli Gram negatif enfeksiyonların tedavisinde yüksek etkinlik ve düşük yan etki profili nedeni ile uygun bir alternatif gibi görünmektedir.

SORUNLARIMIZ ?

SORUNLARIMIZI NASIL ÇÖZDÜK ?

- Kültür sonucu gerekli
- Yoğun Bakım yatış şartı var
- Maliyet ?
- Bilmediğimiz ilaç hazırlanış, dozlama, yan etki ?
- İlaç yeni tecrübem yok kararsızım



Mikrobiyoloji
Yoğun bakım
Asistan
hemşire
eğitimi

Kültür sonucu - Yoğun Bakım yatış şartı

Gerı Ödeme Koşulları

Endikasyonlar

- Komplike intra-abdominal enfeksiyon (komplike İAE)
- Piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonu (komplike İYE)
- Ventilator ile ilişkili pnömoni (VIP) dahil hastanede kazanılmış pnömoni (HKP)

Duyarlılık in-vitro kanıt

Seftazidim/Avibaktam
duyarlı enfeksiyonlarda

ve

Karbapenem, aminoglikozid
(VIP hariç),
3. kuşak sefalosporin
dirençli

Yoğun Bakım Kullanım

2. ve 3. basamak
Yoğun Bakımlarda
Paket Dışı
bedeli ödenir

ve

72 saatten sonra
serviste devam
edilebilir

Maliyet?

- ✓ Meropenem: 42 TL (Yeni ihale Haziran ayında)
- ✓ Fosfomisin :316.13 TL (Yeni ihale Haziran ayında)
- ✓ Kolistin :65 TL (Yeni ihale Haziran ayında)
- ✓ Seftazidim-avibaktam:373.49 TL (Yeni ihale 638 TL)

- ✓ Meropenem 3X 1-2 flakon infüzyon
- ✓ Fosfomisin 3x 1 flakon
- ✓ Kolistin 2 flakon yükleme 1 flakon idame
- ✓ Seftazidim-avibaktam 3x1 flakon



Bilmediğimiz ilaç hazırlanış, dozlama, yan etki ?

Hazırlama ve Saklama Koşulları

- Sulandırılmış flakon hemen kullanılmalıdır.
- Seftazidim/avibaktam tozu flakonları, 10 mL steril enjeksiyonluk su ile sulandırılmalı ve ardından içerik çözünene kadar çalkalanmalıdır.
- Seyreltme için; %0,9 sodyum klorür, %0,45 sodyum klorür , %5 dekstroz, %2,5 dekstroz veya ringer laktat 100/250 mL'lik infüzyon torbası
- Sulandırma başlangıcıyla intravenöz infüzyonun hazırlanışının tamamlanması arasındaki toplam süre 30 dakikayı aşmamalıdır.
- 2 saatlik infüzyonla verilmeli



- Seyreltme sonrasında;
- Seyreltme; **250 mL** %0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti, %5 dekstroz enjeksiyonluk çözelti veya ringer laktat çözeltisi ile sulandırma (8 mg/ml'lik bir seftazidim konsantrasyonu) **buzdolabında (2-8°C) 12 saate kadar ve ardından oda sıcaklığında 4 saate kadar stabil**
- Seyreltme; **100 mL** %0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti, %5 dekstroz enjeksiyonluk çözelti veya ringer laktat çözeltisi ile sulandırma (20 mg/ml'lik bir seftazidim konsantrasyonu) **oda sıcaklığında 4 saate kadar stabil**

Farmakokinetik / Farmakodinamik Özellikler

- Seftazidim ve avibaktam renal eliminasyona uğrar
 - % 100 değişmeden idrarla atılır
 - CAZ; glomerüler filtrasyon / avibaktam; glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir.

Böbrek Doz Ayarlama

Tablo 2 Tahmini CrCL \leq 50 mL/dk. olan hastalar için önerilen intravenöz dozlar¹

Tahmini CrCL (mL/dk.)	Doz rejimi ²	Sıklık	İnfüzyon süresi
31-50			
16-30			
6-15			
Hemod dönem			
yetmez			

- Hazırlanmış olan 12 ml ilacın;
 - 12 mL 2000 mg/500 mg
 - 6 mL 1000 mg/250 mg
 - 4.5 mL 750 mg/187,5 mg

¹ CrCL, Cockcroft-Gault formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

² Doz tavsiyeleri farmakokinetik modellemeye dayalıdır.

³ Seftazidim ve avibaktam hemodiyaliz ile atılır (bkz. Bölüm 4.9 ve 5.2). ZAVİCEFTA, hemodiyaliz günlerinde hemodiyaliz tamamlandıktan sonra dozlanmalıdır.

Farmakokinetik / Farmakodinamik Özellikler

- Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez.
- Sitokrom p450 sistemi üzerine etkisi yoktur.
- Seftazidim ve avibaktam arasında ilaç-ilaç etkileşimi yoktur.
 - Kloramfenikol İnvitro antagonizma
 - Aminoglikozit grubu antibiyotikler Nefrotoksisite artışı
 - Furosemid Nefrotoksisite artışı
 - Probenesid Avibaktam eliminasyon değişikliği

- Yaş veya cinsiyete göre doz ayarlamasına gerek yoktur.
- Akciğer dokusuna iyi geçer
- Gebelik; kategorisi B
- Emzirme dönemi yarar-zarar dengesine göre verilmeli
 - CAZ anne sütüne az miktarda geçer, avibaktam bilinmiyor
- Geriatrik hastalar;
 - Ek doz ayarlama gerekmez
- 18 yaş altı hastalar
 - Güvenlilik ve etkililik belli değil

Yan etkiler

- Penisilin/SS/karbapenemlere karşı önceden ciddi allerjik reax öyküsünde kullanılmamalı ancak hafif reaksiyonlarda dikkatli kullanılmalı
- 7 farklı Faz 2 ve 3 çalışmada 2024 yetişkin hastanın %5'ten fazlasında görülen en sık yan etkiler;
 - Direkt Coombs testi pozitifliği
 - Bulantı
 - İshal
- Kandidiyazis, *C. difficile* koliti, psödomembranoz kolit
- Eozinofili, trombositoz, trombositopeni
- Baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi
- KCFT artışı, üre/kreatinin artışı, ALP/GGT/LDH artışı
- Makülopapüler döküntü, ürtiker, kaşıntı
- İnfüzyon bölgesi trombozu, infüzyon bölgesi flebiti

IDSA Antimikrobiyal Direnç Tedavi Rehberi: Gram-Negatif Bakteriyel Enfeksiyonlar

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

Tablo: Karbapeneme dirençli Enterobacterales (CRE) için önerilen antibiyotik tedavisi seçenekleri (tablodaki ajanlara *in vitro* duyarlılık varsayılarak)

Enfeksiyon kaynağı	Önerilen tedavi	Alternatif ted
Sistit	Siprofiloksasin, levofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol, nitrofurantoin veya bir aminoglikozidin tek bir dozu Meropenem ¹ (standart infüzyon): Yalnızca ertepeneme dirençli, meropeneme duyarlı ise VE karbapenemaz test sonuçları mevcut değil veya negatif ise	<u>Seftazidim-avibaktam</u> , meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol Kolistin (yalnızca başka hiçbir alternatif seçenek mevcut olmadığında)
Piyelonefrit veya kÜSE ²	<u>Seftazidim-avibaktam</u> , meropenem- vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol Meropenem ¹ (uzamış infüzyon): yalnızca ertepeneme dirençli, meropeneme duyarlı ise VE karbapenemaz test sonuçları mevcut değil veya negatif ise	Günde bir kez aminoglikozidler

IDSA Antimikrobiyal Direnç Tedavi Rehberi: Gram-Negatif Bakteriyel Enfeksiyonlar

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

Tablo: Karbapeneme dirençli Enterobacterales (CRE) için önerilen antibiyotik tedavisi seçenekleri (tablodaki ajanlara *in vitro* duyarlılık varsayılarak)

Enfeksiyon kaynağı	Önerilen tedavi	Alternatif te
Üriner sistem dışı enfeksiyonlar Ertapeneme, meropeneme dirençli VE karbapenemaz testinin sonuçları mevcut değil veya negatif	<u>Seftazidim-avibaktam</u> , meropenem-vaborbaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam	Sefiderokol
KPC saptanmış (veya karbapenemaz pozitif; ancak karbapenemazın ne olduğu bilinmiyor)	<u>Seftazidim-avibaktam</u> , meropenem-vaborbaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam	Sefiderokol

***KÖSE**: Komplike üriner sistem enfeksiyonları genitoüriner sistemdeki bir yapısal veya fonksiyonel anormallikle ilişkili olarak ortaya çıkan ÖSE'ler veya bir erkek hastadaki herhangi bir ÖSE olarak tanımlanır.

***K** Komplike olmayan kan dolaşımı enfeksiyonları, üriner bir kaynaktan ilişkili bir kan dolaşımı enfeksiyonunu veya enfekte damar kateterinin çıkarıldığı, kateter kaynaklı bir kan dolaşımı enfeksiyonunu içerir.

IDSA Antimikrobiyal Direnç Tedavi Rehberi: Gram-Negatif Bakteriyel Enfeksiyonlar

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

Tablo: Tedavisi zor (DTR)*P. aeruginosa* için önerilen antibiyotik tedavisi seçenekleri (tablodaki ajanlara *in vitro* duyarlılık varsayılarak)

Enfeksiyon kaynağı	Önerilen tedavi	Alternatif te (Tercih edilen tedavi yok veya
Sistit	Seftolozan-tazobaktam, <u>seftazidim-avibaktam</u> , imipenem-relebaktam, sefiderokol veya bir aminoglikozidin tek bir dozu	Kolistin
Piyelonefrit veya kÜSE ¹	Seftolozan-tazobaktam, <u>seftazidim-avibaktam</u> , imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol	Günde bir kez aminoglikozidler
Üriner sistem dışı enfeksiyonlar	Seftolozan-tazobaktam, <u>seftazidim-avibaktam</u> veya imipenem-silastatin-relebaktam	Sefiderokol Aminoglikozid monoterapisi: kaynak kontrolünün tam olduğu, komplike olmayan kan dolaşımı enfeksiyonlarıyla sınırlı

¹kÜSE: Komplike Üriner sistem enfeksiyonları genitoüriner sistemdeki bir yapısal veya fonksiyonel anormallikle ilişkili olarak ortaya çıkan ÜSE'ler veya bir erkek hastadaki herhangi bir ÜSE olarak tanımlanır.

ESCMID - MDR Gram (-) Basillerin Neden Olduğu Enfeksiyonların Tedavisi İçin Rehber

Paul. CMI, 2021

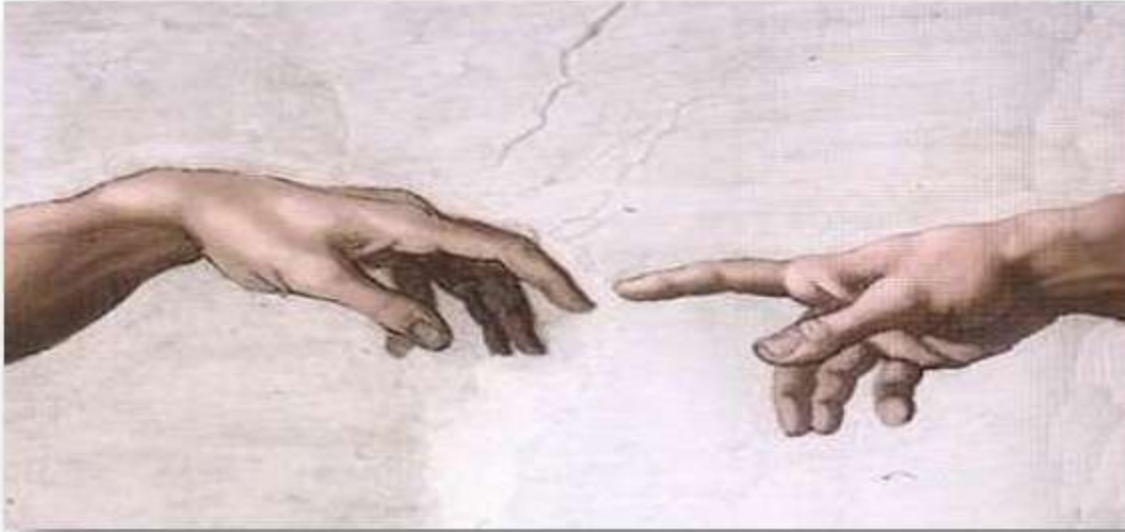
Soru: Karbapenem dirençli Enterobakteri (KDE) enfeksiyonlarının tedavisi için tercih edilecek antibiyotik hangisidir?

Öneri: **a.** Ağır KDE enfeksiyonlarında patojen in vitro olarak **duyarlıysa** seftazidim-avibaktam ve meropenem-vaborbaktam tedavisi önerilmektedir
b. Ağır KDE enfeksiyonlarında patojen in vitro olarak sadece polimiksinler, aminoglikozidler, tigesiklin veya fosfomisine duyarlıysa VEYA yeni β L/ β LI erişimleri mümkün değilse birden fazla in vitro duyarlı ilaç kullanılması önerilmektedir
c. KDE enfeksiyonlarında meropenem MİK değeri <8 mg/L olmadığı sürece karbapenem bazlı kombinasyon tedavilerinden **kaçınılmalıdır**. Meropenem MİK değeri <8 mg/L ise VE yeni β L/ β LI kullanılamıyorsa, meropenem yüksek doz uzamış infüzyon olarak kombinasyon tedavisinde kullanılabilir

Öneri: Ağır KDPA enfeksiyonlarında patojen in vitro olarak duyarlıysa seftalozan-tazobaktam tedavisi önerilmektedir. Şu an için imipenem-relebaktam, seftazidim-avibaktam ve sefiderokol için kanıt **yetersizdir**

Soru: K dirençli Ps aerugi enfek tedav edilece

“ilaçlar, akıllıca ve gerekli koşullarda kullanıldığında Tanrı'nın eli gibidir”



Herophilus, M.Ö 300

ÜLKEMİZDEN ÇOK MERKEZLİ

SEFTAZİDİM AVİBAKTAM GERÇEK YAŞAM VERİSİ

KLİMİK DERNEĞİ ADÇG

KLİMİK-ADÇG WhatsApp Grubu

naktugdemir@yahoo.com

05053510342