



Yılın Ses Getiren Makaleleri

"Nozokomiyal İnfeksiyonlar"

Doç. Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR

Giriş

- Nozokomiyal infeksiyonlar
 - hastane yatış süresini uzatmakta
 - tedavi maliyetlerini
 - iş gücü kaybını arttırmakta
- Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE), metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli *Enterococcus* (VRE) önde gelen etkenler
- İlişkili risk faktörleri arasında immünosupresyon, ileri yaş, uzamış yatış süresi, altta yatan komorbiditeler, mekanik ventilatör desteği, invaziv prosedürler, infeksiyon kontrol önlemlerinin eksikliği ve el hijyeni yer almakta



Incidence of in negative bacte carriers: a syst

Roel P J Wilms, Karin van Dijk, M Christina M J E Vandenberghe

Summary
Background Carriers of mul risk is unclear. We aimed to resistant bacteria.

Methods We performed a Science Core Collection, and measured the incidence of Jan 1, 1995, to March 15, (VRE). We included origin 50 or more patients with e both, and analysed infection studies not reporting leng



OPEN ACCESS

Citation: Balasubramanian C, Carnelli Y, Cosgrove S (2023) Global incidence in the resistant to antibiotics prevalence surveys the 2016). *e1004178*. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004178>

Received: July 14, 2022

Accepted: January 19, 2023

Published: June 13, 2023

Copyright: © 2023 Balasubramanian et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Request and R scripts used to generate estimates in this study can be found here: <https://osf.io/344AR/>

Funding: RS and RL received support grant COP-191820 to the Center for Dynamics, Economics & Policy (<https://www.cdep.org/>), the US Centers for Disease Control and Prevention (PA (21)PA2113462) <https://www.cdc.gov/antibiotic-resistance/>, and the Melinda Gates Foundation grant OPP-TP18 was supported by the Bill & Melinda Gates Foundation and the EcoHealth Project.

PLOS Medicine (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed>)

were highest for carbapene

Interpretation The risk of resistant Gram-negative bacteria and treatment decisions are

Funding The Netherlands C

Copyright © 2023 Elsevier

Introduction
The increase in infectious bacteria is alarming and health care.^{1,2} Although it with resistant strains of incidence of infections in care. Many of the studies that small sample size or we settings and patient popula to provide general estimates compare different patient such data would provide estimate the number of p

[www.thelancet.com/infection](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004178). Vol 23

Review

Predisposing Patients in t

Sharon Shivuli Isigi¹, PhD

¹School of Allied Health, A
²Department of Public Hea
³School of Health, Universi
⁴BRAC James P Grant Scho

Corresponding Author
Ibrahim Alasqah, PhD
Department of Public Hea
College of Public Health
Qassim University
8848 King Abdulaziz R
Al Bukairiyah, 52741



Development hospital-acq

Ayşe İstanbullu¹,
Gökhan Aygün²,
Meral Turan³, M

¹Medical Microbiology, Scho
²Biolum R&D Technolog
³Public Health General Dire
⁴Corneliana Medical Facult
⁵Aste Sancar Institute of Bi
⁶ENGY Environmental and
⁷Infectious Diseases and Cl

adult patients in the Uni
Methods: A comprehen
The keywords included and “nosocomial infec
“hospitalized.” Addition
United Kingdom with p
377 articles, which wer
Items for Systematic Re
the Critical Appraisal
(cross-sectional studies
thematic analysis techn
in the United Kingdom.
Results: The risk fact
transfers, cross-infection
prior intake of antibiot
and presenting with increa
rooms, well-equipped w
and nutritional intake fo
aseptic techniques durin
Conclusions: There is

(JMIR Public Health S

<https://publichealth.jmir.org/2023>

Efficacy infections ca a poole

Antoni Torres^{1*}, M
Dmit

¹Servei de Pneumologia
²Hospital Business Unit
New York, NY, USA; ³Non
USA; ⁴Antimicrobial Deve

isolates by p
(mMITT) popu
Results: In to
cluding basilei
tor, n= 413) b
Escherichia co
rates in the c
dime/ovibacta
76.5% (290/3
with previous
Conclusions:
patients with
pathogens.
Trial registra

Introduction

β-Lactamase enzymes of resistance among Gram ESBLs, the most common in both healthcare and is estimated that arou

© The Author(s) 2023. Pub
permissions, please e-ma
2672

Julio Javier Gamazo¹,
Francisco Javier Candel²,
Juan González del Castillo³

Antoni Torres^{1*}, M
Dmit

Correspondence:
Francisco Javier Candel
Clinical Microbiology & Infectious Diseases,
Transplant Coordination,
IdISSC & IML Health Research Institutes,
Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid,
E-mail: franciscojavier.candel@salud.madrid



Economic evaluations of interventions to prevent and control health-care-associated infections: a systematic review

Stephen Rice, Katherine Carr, Pauline Sobiesus, Husein Shabaninejad, Giovanni Orusco-Leal, Vasileios Kontogiannis, Christopher Marshall, Fiona Pearson, Najmeh Moradi, Nicole O'Connor, Aleksa Stankovic, Catherine Richmond, Dawn Craig, Benedetta Allegorani, Alessandra Cassini

Almost 9 million health-care-associated infections have been estimated to occur each year in European hospitals and long-term care facilities, and these lead to an increase in morbidity, mortality, bed occupancy, and duration of hospital stay. The aim of this systematic review was to review the cost-effectiveness of interventions to limit the spread of health-care-associated infections, framed by WHO infection prevention and control core components. The Embase, National Health Service Economic Evaluation Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, CINAHL, Scopus, Pediatric Economic Database Evaluation, and Global Index Medicus databases, plus grey literature were searched for studies between Jan 1, 2009, and Aug 10, 2022. Studies were included if they reported interventions including hand hygiene, personal protective equipment, national-level or facility-level infection prevention and control programmes, education and training programmes, environmental cleaning, and surveillance. The *British Medical Journal* checklist was used to assess the quality of economic evaluations. 67 studies were included in the

Lancet Infect Dis 2023;

23: e228–39

Published Online

March 28, 2023

<https://doi.org/10.1016/j>

51473-30999/23/00007-5

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at [the lancet.com/infection](https://doi.org/10.1016/j) on May 15, 2023.

Population Health Sciences Institute (S Rice MSc, Sobiesus MSc, Shabaninejad PhD, Orusco-Leal MSc, Kontogiannis MSc, Marshall PhD, F Pearson PhD, Moradi PhD, N O'Connor MSc, Stankovic MSc, of D Craig MSc, Dental School (Carr MSc), and NHR Innovation Observatory (Marshall, F Pearson, O'Connor, C Richmond MA, Prof D Craig, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; Infection Prevention and Control Technical and Clinical Hub, Department of Integrated Health Services, WHO, Geneva, Switzerland (B Allegorani MD, A Cassini MD).
Correspondence: Mr Stephen Rice, Population Health Sciences Institute, Newcastle upon Tyne, NE2 6AX, UK; stephen.rice@newcastle.ac.uk

Key messages

- This systematic review provides an evidence map of the most recent economic evaluations of infection, prevention, and control interventions based on WHO infection prevention and control core components to limit the spread of health-care-associated infections.
- Policy makers should use this Review to identify the evidence base and assess the quality and generalisability of data to their setting to inform infection, prevention, and control policies to guide further research.
- This systematic review reviewed a broader range of interventions than previous reviews. The country, clinical setting, targeted microorganism, analysis methods, and results were all reviewed.
- Among the studies meeting minimum quality criteria, there was evidence of cost-effectiveness for screening high-risk individuals, screening with decolonisation, universal decolonisation in intensive care units, hand hygiene, environmental cleaning, surveillance, and multimodal interventions.
- There were no quality studies that evaluated education and training, or specifically monitored and evaluated infection prevention and control interventions.
- There was a limited number of studies conducted in low-income and middle-income countries.

Günümüzde yapılan çalışmaların da büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır

RESEARCH ARTICLE

Global incidence in hospital-associated infections resistant to antibiotics: An analysis of point prevalence surveys from 99 countries

Published: June 13, 2023

Ruchita Balasubramanian^{1*}, Thomas P. Van Boeckel^{1,2}, Yehuda Carmeli³, Sara Cosgrove⁴, Ramanan Laxminarayan^{1,5}

1 One Health Trust, New Delhi, India, **2** Health Geography and Policy Group, ETH Zurich, Zurich, Switzerland, **3** Division of Epidemiology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel, **4** The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, United States of America, **5** Princeton University, Princeton, New Jersey, United States of America



Antibiyotiklere Dirençli Nozokomiyal İnfeksiyonların Küresel Görülme Sıklığı: 99 Ülkeden Nokta Prevalans Çalışmalarının Analizi

• GİRİŞ

- Nozokomiyal infeksiyonlar açısından
- Kaynakların yetersiz olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde antimikrobiyal yönetim zayıf
 - mikrobiyoloji teşhis kapasiteleri sınırlı
- Birçok düşük gelirli ülkede bu infeksiyonlara yönelik ulusal sürveyans sistemleri yok veya yeni oluşturulmakta



- Global anlamda antimikrobiyal kullanım ve direnç oranlarının takibi açısından Küresel Antimikrobiyal Direnç ve Kullanım Sürveyans Sistemi (GLASS) mevcut
- GLASS'a 109 ülke ve 2 bölge kayıtlıken
 - Sadece 99 ülke ve 1 bölge antimikrobiyal direnç oranlarına dair bilgi aktarımında bulunmakta
- Küresel anlamda test kapsamında bir artış olmadığı görülmekte
- Antimikrobiyal direncin 2019 yılında küresel 1.27 milyon ölümden doğrudan sorumlu olduğu
 - 4,95 milyon ölüme katkıda bulunduğu tahmin edilmekte

RESEARCH ARTICLE

Global incidence in hospital-associated infections resistant to antibiotics: An analysis of point prevalence surveys from 99 countries

Amaç

- Yüksek öncelikli patojenlerin (*E.coli* , *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *S.aureus* , *Enterobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.*) neden olduğu nozokomiyal infeksiyon yaygınlığının tahmin edilmesi

Yöntem

- Veri tabanlarından
- Ocak 2010 -Aralık 2020 yılları arası yayınlanan
- Antimikrobiyallere duyarlı ve dirençli sık görülen mikroorganizmaların etken olduğu infeksiyonları içeren nokta prevalans çalışmaları taranmış

Accepted: January 19, 2023

Published: June 13, 2023

Copyright: © 2023 Balasubramanian et al. This is

Methods and findings

Resistance prevalence estimates were extracted from 474-point prevalence surveys (PPS) from 99 countries published between 2010 and 2020 coupled with country-level estimates of

- 99 ülkede
- Nozokomiyal infeksiyonlarda antibiyotik direnç oranlarını bildiren 474 yayın
- 6 patojen grubunda toplam **15.723 direnç oranı**
E. coli (n=4.014), *Klebsiella spp.* (n=3.524), *Staphylococcus spp.* (n = 2.979), *Acinetobacter spp.* (n = 2.296), *Pseudomonas spp.* (n = 1.791) ve *Enterobacter spp.* (n = 1.119)

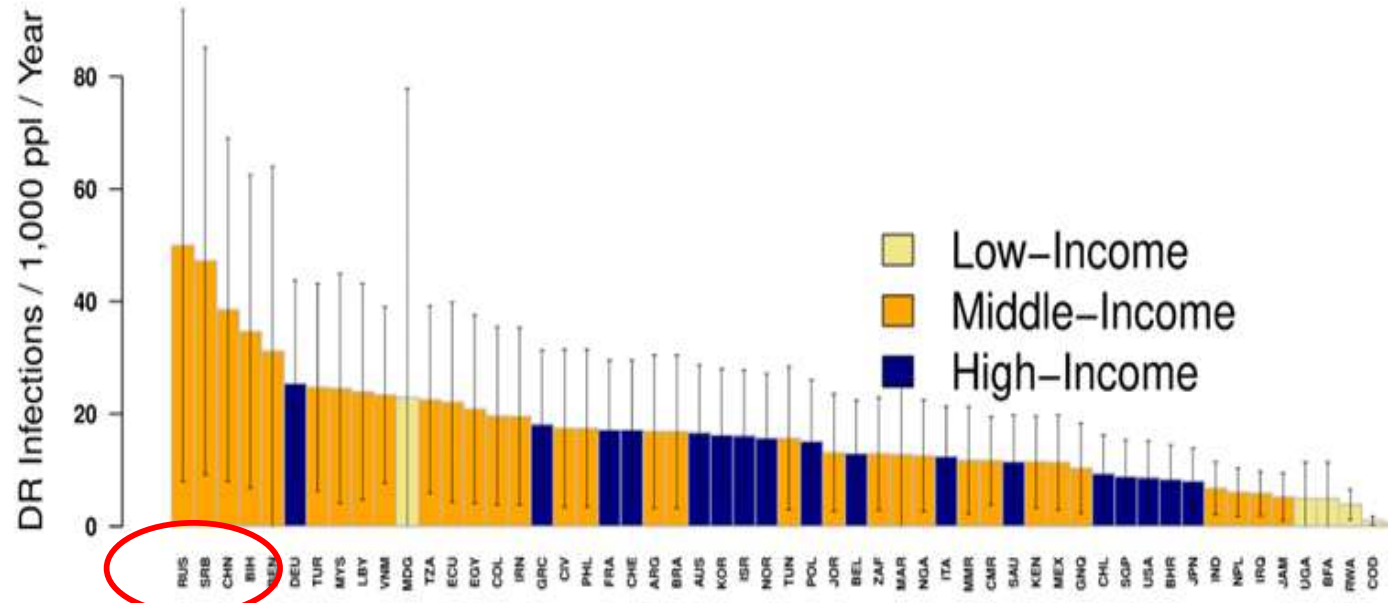


Fig 2. Hospital-associated antibiotic-resistant infections per 1,000 population per year in countries with at least 2 surveys reporting drug resistance proportions. The Y-axis represents the number of antibiotic-resistant infections per 1,000 country population per year from 2010–2020.

- Hastaneye yatış oranlarının en yüksek olduğu ülkeler Sri Lanka, Almanya, Rusya
- Ortalama hastaneye yatış oranları düşük gelirli ülkelerde %3
 - orta gelirli ülkelerde %6
 - **yüksek gelirli ülkelerde %11**

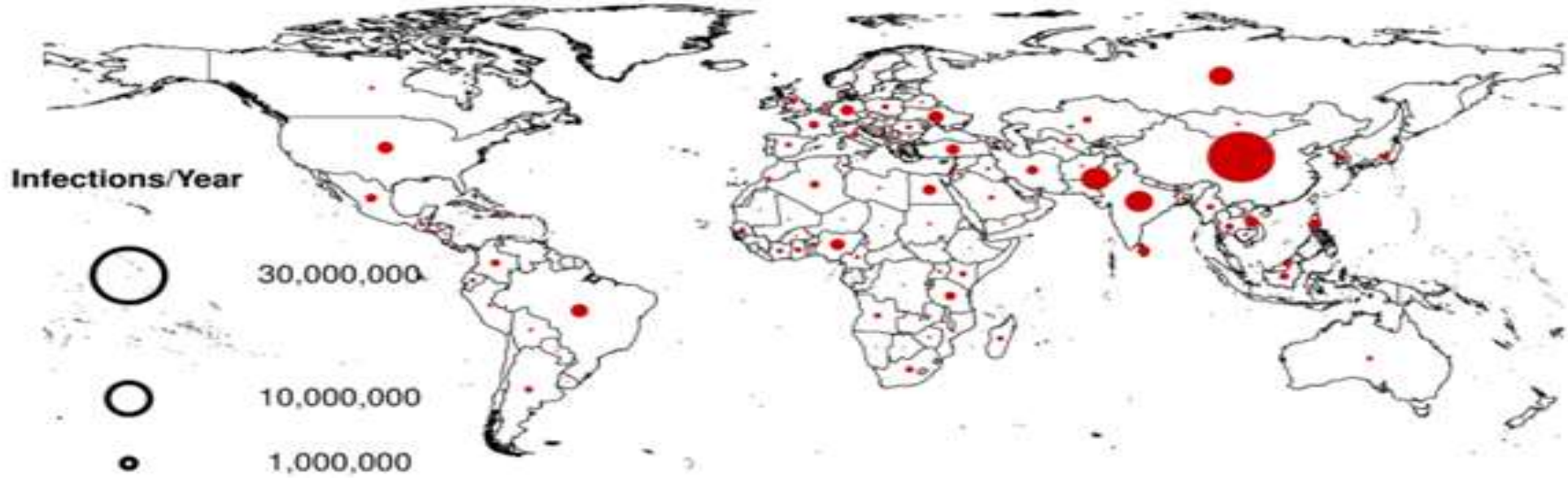


Fig 3. Global distribution of hospital-associated antibiotic-resistant infections per year. Size of circles are proportional to the number of hospital-associated antibiotic-resistant infections per year. The figure legend includes 3 circle sizes denoting 3 reference points for the number of hospital-associated antibiotic-resistant infections per year. The direct link to the base layer of the map can be found at: <https://gadm.org/>. The license for the GDAM map used

- Gelir grubuna göre, nozokomiyal infeksiyon yıllık küresel sayısı **136 milyon** (%95 CI 26-246 milyon)
- Yılda en yüksek nozokomiyal infeksiyon sayısına sahip ülkeler Çin (52 milyon, %95 CI 10-95 milyon), Pakistan (10 milyon, %95 CI 2-18 milyon), Hindistan (9 milyon, %95 GA 3-15 milyon) ve ABD (3 milyon, %95 GA 1-5 milyon)

Table 1

Hospital-associated antibiotic-resistant infections per year by income group and bacterial pathogen type.

Total high-income countries	14,775,000 (4,000,000–25,000,000)
<i>E. coli</i>	3,398,250 (1,000,000–6,000,000)
<i>Acinetobacter</i> spp.	3,102,750 (1,000,000–6,000,000)
<i>Staphylococcus</i> spp.	2,068,500 (500,000–4,000,000)
<i>Klebsiella</i> spp.	2,659,500 (1,000,000–5,000,000)
<i>Enterobacter</i> spp.	2,511,750 (1,000,000–5,000,000)
Total middle-income countries	119,202,000 (23,000,000–215,000,000)
<i>E. coli</i>	25,032,420 (5,000,000–45,000,000)
<i>Acinetobacter</i> spp.	23,840,400 (5,000,000–43,000,000)
<i>Staphylococcus</i> spp.	21,456,360 (4,000,000–39,000,000)
<i>Klebsiella</i> spp.	20,264,340 (4,000,000–39,000,000)
<i>Enterobacter</i> spp.	17,880,300 (3,000,000–32,000,000)
Total low-income countries	2,107,000 (0–5,000,000)
<i>E. coli</i>	632,100 (0–2,000,000)
<i>Acinetobacter</i> spp.	421,400 (0–1,000,000)
<i>Staphylococcus</i> spp.	611,030 (0–2,000,000)
<i>Klebsiella</i> spp.	105,350 (0–250,000)
<i>Enterobacter</i> spp.	147,490 (0–350,000)

- Orta gelirli ülkeler;
(119 milyon, %95 GA 23-215 milyon)
düşük (2 milyon, %95 GA 0-5 milyon) ve yüksek
gelirli ülkelere (15 milyon, %95 GA 4-25 milyon)
kıyasla **yıllık daha fazla nozokomiyal enfeksiyon
sayılarına sahip**

SONUÇ (1)...

- Antimikrobiyal yönetim eksikliği ve tıbbi personelin sorumluluğunun az olması
 - geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz kullanımı ve akılcı olmayan reçete yazma davranışına yol açabilir
- Orta gelirli ülkelerde antibiyotiklere erişim kolay ve sınırsız
- Laboratuvar kapasitesindeki değişkenliğe rağmen orta gelirli ülkeler
 - yüksek yatış oranlarına izin verecek ve yıllık nozokomiyal infeksiyon oranlarını tespit edecek yeterli sağlık hizmeti kapasitesine sahip
 - düşük gelirli ülkelerde ise gelirler sınırlı
- Antibiyotiklere erişimin az olması direnç artışını yavaşlatabilir

SONUÇ (2)...

- Sınırlı teşhis kapasiteleri, ilaca dirençli infeksiyonların tespit edilememesi anlamına gelebilir
- Orta gelirli ülkelerdeki yüksek bakteriyel yük, hijyen ve yüksek infeksiyon oranlarıyla ilgili geniş bir sorunu yansıtıyor olabilir
- Hastane yatış oranlarında artışa neden olabilir
- Her modelleme analizinde olduğu gibi **çalışmanın sınırlamaları**
 - hastaneye yatış oranları ve bireysel ilaç-patojen kombinasyonlarına karşı direnç hakkındaki raporların yetersiz olması

SONUÇ (3)

- Güçlü ulusal sörveyans ađları olmadan da
 - düşük, orta ve yüksek gelirli ölkelerdeki öncelikle dirençli patojenlerin neden olduğu nozokomiyal infeksiyon yükünün belirlenmesinin kritik bir ihtiyaç olduğu tespit edilmiş
- Tahminler küresel öneme sahip diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında, nozokomiyal infeksiyonların yıllık yükünün sıtma yükünden farklı olmadığı gösterilmiş
- Antimikrobiyal direncin řu anda uluslararası fon sağlayıcılar tarafından “üç büyük hastalık” (sıtma, tüberküloz ve HIV) ile karşılaştırılabilir öneme sahip bir sorun olduğu kabul edilmiş
- Ancak dünya liderleri ve halk sağlığı uzmanları tarafından daha fazla tanınmaya değer olduğu düşünölmüş



Articles

Incidence of infection with multidrug-resistant Gram-negative bacteria and vancomycin-resistant enterococci in carriers: a systematic review and meta-regression analysis

Roel P J Willems MD^a, Karin van Dijk MD^a, Prof Maria J G T Vehreschild MD^{b, c, d},
Lena M Biehl MD^{b, c}, Johannes C F Ket BA^a, Sharon R Emmelzwaal PhD^e,
Prof Christina M J E Vandenbroucke-Grauls MD^{a, g}

Taşıyıcılarda Çoklu İlaça Dirençli Gram Negatif Bakteri ve Vankomisine Dirençli *Enterokok* İnfeksiyonu İnsidansı: Sistemik Bir İnceleme ve Meta-regresyon Analizi

- 6 Haziran 2023
- Lanset Infectious Diseases

Amaç; Rektal veya üriner kolonizasyonu olan bireylerde çok ilaca dirençli gram-negatif bakteri (MDR-GNB) ve vankomisine dirençli *Enterokok*ların (VRE) neden olduğu infeksiyonların insidansı için kohort çalışmalarından elde edilen mevcut verileri özetleme

- eleştirel bir şekilde değerlendirme
- meta-analiz yoluyla risk altındaki süreyi dikkate alarak farklı hasta popülasyonları arasındaki farklılıkları ayırt etme

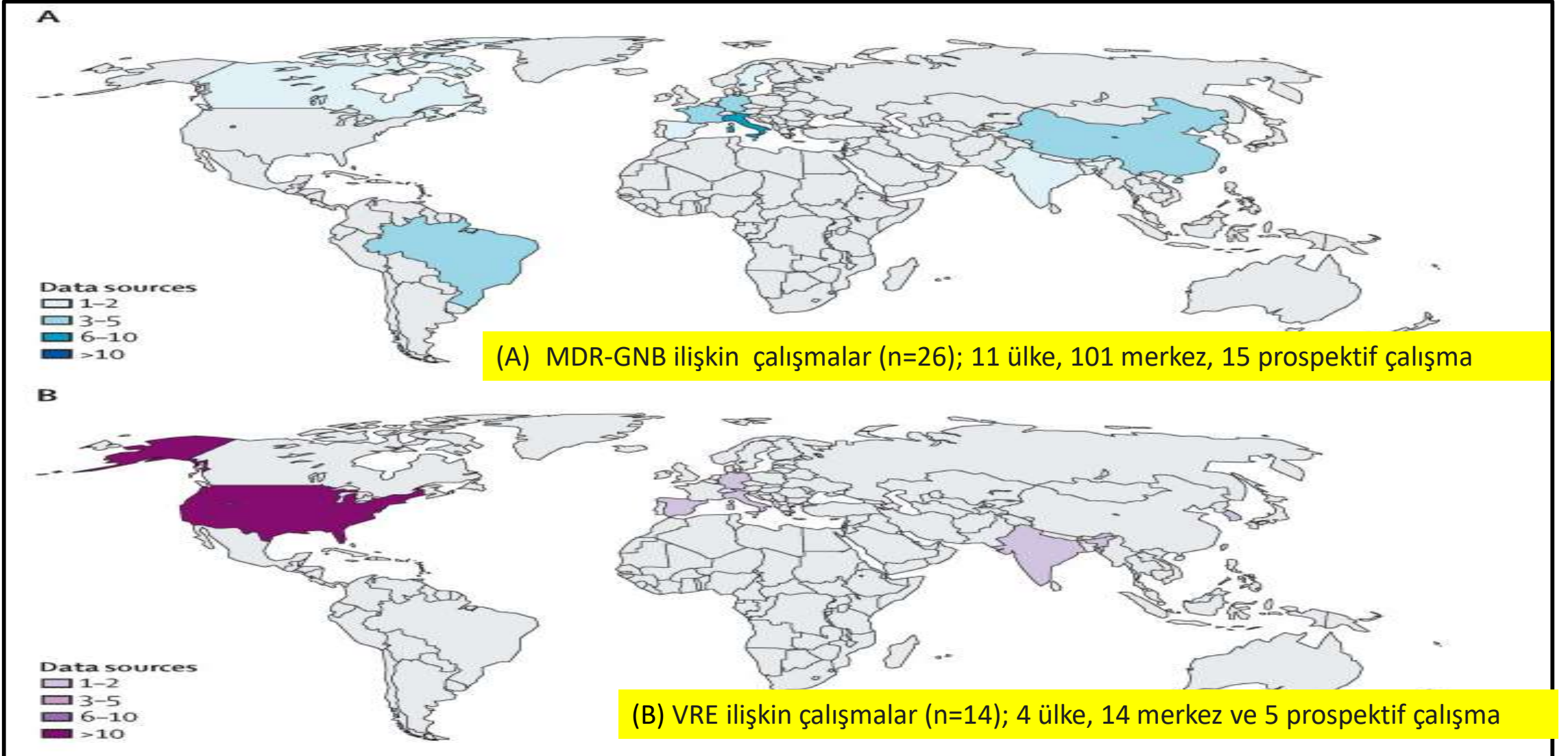
Bu çalışmadan önceki eksiklikler;

- Çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalarla kolonize hastalarda infeksiyon riskinin belirsiz olması ve insidansı hakkında çok az veri olması
- Çalışmaların, YB veya immunsupresif hastalar gibi belirli hasta popülasyonlarındaki infeksiyon oranlarını, infeksiyon oluşumu için bir zaman erevesi sağlamadan bildirmesi
- Riskin farklı mikroorganizmalar veya hasta grupları arasında karşılaştırılması ve boyutunun yorumlanmasının mümkün olmaması
- Nisan-Ekim 2022 tarihleri arasında yayınlanmış, dirençli mikroorganizma taşıyıcılarında infeksiyon riski ile ilgili çalışmalar, meta-analizler, derlemeler dışlama kriterleri olmaksızın aranmış
 - İnsidans ve risk oranlarını veren, çoğunlukla küçük örneklem boyutlarına sahip birkaç çalışma tespit edilmiş
 - Belirli popülasyonlara odaklanmış ve farklı kolonizasyon bölgelerinin sürveyansı temelinde tahminleri karşılaştırmış
 - Zaman paydaları olmadan oranlar sağlamış
 - İnsidans oranlarının meta-regresyon analizi yapılmamış

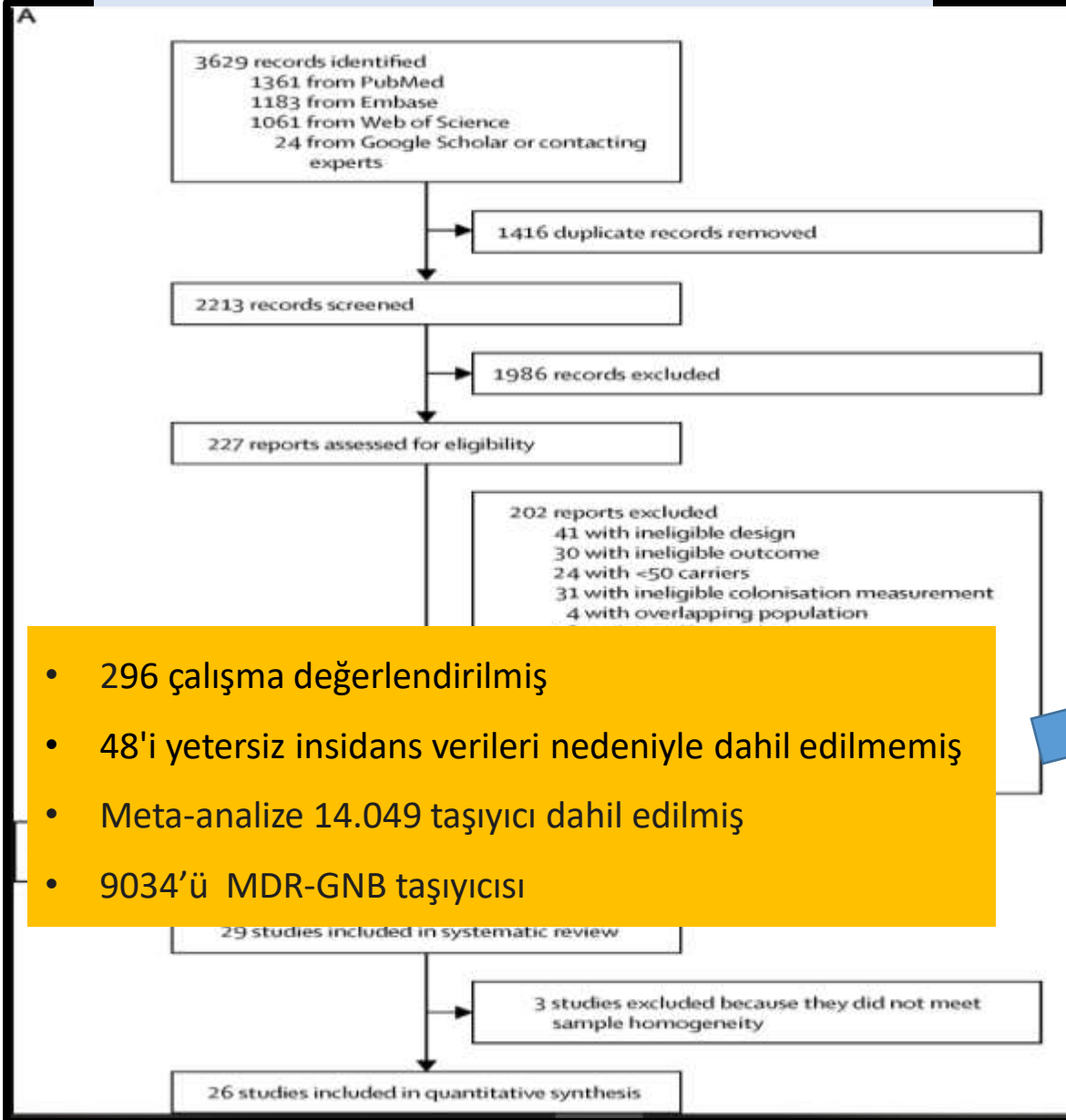
Yöntem

- Sistematik inceleme ve meta-regresyon analizi yapılmış
- Veri tabanlarından 17 Mart 2022 tarihine kadar olan MDR-GNB ve VRE ile ilişkili
- Rektal kolonizasyonu olan hastalarda önceden tanımlanmış dirençli bakterilerle laboratuvar tarafından doğrulanmış infeksiyon insidansı
- Kolonize idrar örnekleri veya her ikisini birden araştıran; 15 küçük çalışma
- Etkilerini ve heterojenliğini azaltmak için kolonizasyonu olan 50 veya daha fazla hastayı analiz eden; orijinal çalışmalar
- Kolonizasyon öncesi gelişen infeksiyonları analiz eden kohort çalışmaları (prospektif veya retrospektif)
- İnsidans-yoğunluk örnekleme kullanılan vaka-kontrol çalışmaları dahil edilmiş

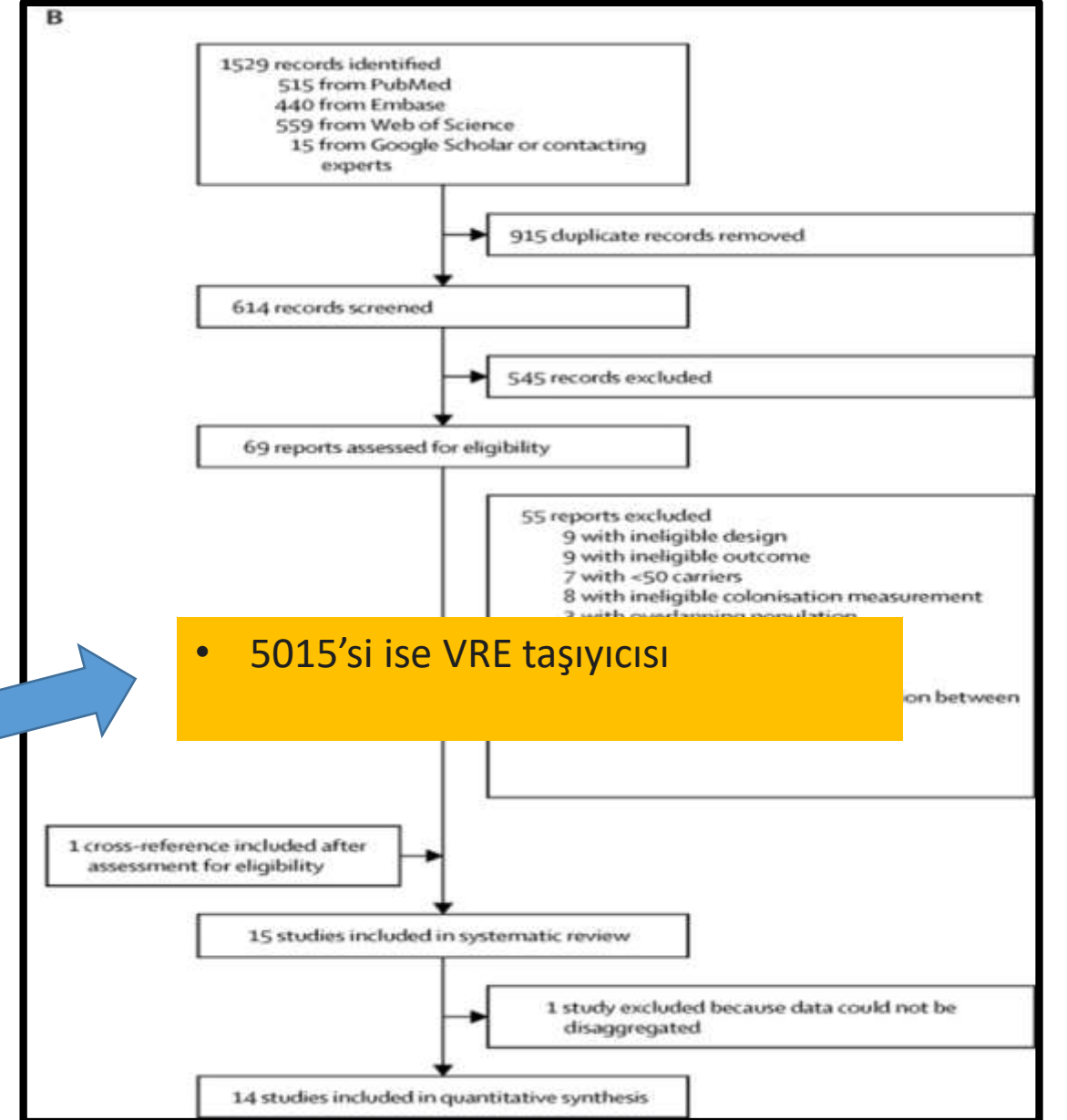
Çalışmaların ülkelere göre dağılımları



Çoklu ilaca dirençli Gram-negatif bakterilerle yapılan çalışmalar



Vankomisine dirençli *Enterokoklarla* yapılan çalışmalar



Çoklu ilaca dirençli Gram-negatif bakterilerle yapılan çalışmalar

Location	Study period	Design	Setting	Type of MDR strain*	Outcome†	Case of infection	Number of carriers at risk‡	Follow-up duration	
Studies evaluating infection with multidrug-resistant Gram-negative bacteria									
Biehl et al (2019) [¶]	Germany	2015	Multicentre prospective cohort	Haematology-oncology department	Third-generation cephalosporin-resistant <i>E coli</i> and <i>K pneumoniae</i>	Bloodstream infection	12	420	11.478 patient-days
Borer et al (2012) ^{¶§}	Israel	2007-10	Retrospective cohort; case-control using incidence-density sampling	Hospital, including ICU	Carbapenem-resistant <i>K pneumoniae</i>	Infection	42	464	267/516 patient-days
Cano et al (2018) ^{¶§}	Spain	2012-15	Prospective cohort	Hospital, including ICU (44% ICU)	<i>K pneumoniae</i>	Infection	11	100	100 patient-days
Chen et al (2020) ^{¶¶}	China	2014-16	Retrospective cohort	Hospital, including ICU (53% ICU)	Extended-spectrum β -lactamase-producing <i>Enterobacterales</i> ^{¶¶}	Bloodstream infection	657	22 702	2190 days; 157 99 025 patient-days
Correa et al (2019) ^{¶¶}	Brazil	2013-16	Retrospective cohort	Hospital, including ICU (70% ICU)	Carbapenem-resistant <i>Enterobacterales</i> ^{¶¶}	Infection	19	102	100 days
Del Rio et al (2022) ^{¶¶}	Italy	2019-20	Retrospective cohort	Hospital, including ICU (40% ICU)	<i>K pneumoniae</i>	Infection	13	54	1359 patient-days
Denkkel et al (2020) ^{¶¶}	Germany	2014-15	Prospective cohort	Hospital, including ICU (23% ICU)	Extended-spectrum β -lactamase-producing <i>E coli</i> and <i>K pneumoniae</i>	Infection	116	2971	36 741 patient-days
Jaiswal et al (2019) ^{¶¶††}	India	NR	Prospective cohort	Haematology-oncology department (ie, haematological malignancy)	Carbapenem-resistant <i>Enterobacterales</i> ^{¶¶}	Infection	19	102	100 days
Liao et al (2021) ^{¶¶}	China	2019	Retrospective cohort	Hospital, including ICU (30% ICU)	Carbapenem-resistant <i>K pneumoniae</i>	Infection	13	54	1359 patient-days

- Tüm çalışmalar rektal kolonizasyonu değerlendirmiş
- 4 çalışmada da üriner kolonizasyon taranmış

- Ortalama takip süresi 31 gün [25–90; min-max, 7–365]
- Yaş ortalaması 22-76 yaş
- Kadın oranı % 19-68
- Erkek oranı % 26-81
- MRGNB için enfeksiyona kadar geçen süre ortalama 15 gün (IQR 11-20)

(Table 1 continues on next page)

Vankomisine dirençli *Enterokoklarla* yapılan çalışmalar

Studies evaluating infection with vancomycin-resistant enterococci									
Chen et al (2019) ^{¶¶}	Taiwan	2011-14	Retrospective cohort	Hospital, including ICU	Vancomycin-resistant <i>E faecium</i> (100%)	Infection	97	2631	180 days
Chhabwal et al (2020) ^{¶¶}	Germany	2018-19	Prospective cohort	Haematology and oncology patients	Vancomycin-resistant <i>E faecium</i> (100%)	Infection	4	132	3728 patient-days
Datta et al (2010) ^{¶¶}	MA, USA	2003-04	Retrospective cohort	ICU	Vancomycin-resistant <i>E faecium</i> (92%) or <i>E faecalis</i> (8%)	Infection	8	99	548 days
Goetz et al (1998) ^{¶¶}	PA, USA	1994-96	Prospective cohort	ICU	Vancomycin-resistant <i>E faecium</i> (100%)	Bloodstream infection	23	224	49 days
Russell et al (2008) ^{¶¶}	CA, USA	2000-05	Prospective cohort	Liver transplant candidates or recipients	Vancomycin-resistant enterococci not specified	Infection	31	103	365 days

- VRE için ortalama takip süresi 49 gün [30–365; min-max; 19–548]
- Yaş ortalaması 47-70 yaş
- Kadın oranı % 2-56
- Erkek oranı %44-98 arasında değişmekte
- VRE için enfeksiyona kadar geçen süre ortalama 17 gün (IQR 14-18)

(Table 1 continues on next page)

	Infection (overall)					Bloodstream infection				
	Number of studies	n/N	Cumulative incidence (95% CI), %*	Median follow-up time, days (IQR)†	95% PrI	n/N	Number of studies	Cumulative incidence (95% CI), %*	Median follow-up time, days (IQR)†	95% PrI
Multidrug-resistant bacteria										
MDR-GNB‡	32	845/9034	0.14 (0.10-0.18)	30 (24-93)	0.026-0.491	434/8307	23	0.07 (0.04-0.11)	30 (23-88)	0.010-0.365
CRE or CPE	19	602/4547	0.19 (0.15-0.25)	30 (25-85)	0.061-0.467	347/4142	14	0.10 (0.07-0.15)	30 (23-71)	0.021-0.362
ESBL-E or 3GCR-E	14	235/4461	0.08 (0.05-0.13)	30 (22-162)	0.012-0.371	70/4087	9	0.04 (0.02-0.07)	30 (20-80)	0.005-0.209
<i>Escherichia coli</i>	7	133/3098	0.08 (0.04-0.14)	30 (21-85)	0.015-0.312	46/3042	6	0.04 (0.01-0.10)	26 (20-68)	0.003-0.341
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	59/741	0.09 (0.06-0.13)	77 (51-159)	0.043-0.172	14/730	3	0.02 (0.01-0.05)	63 (39-77)	0.007-0.073
VRE	16	329/5015	0.07 (0.04-0.12)	49 (30-365)§	0.016-0.494	163/1840	10	0.10 (0.06-0.16)	49 (30-224)	0.019-0.389
Population										
MDR-GNB hospitalised	13	576/7188	0.12 (0.07-0.20)	25 (21-30)	0.017-0.522	328/6965	11	0.05 (0.03-0.10)	30 (23-41)	0.006-0.327
Patients at high risk of colonisation	6	425/5853	0.13 (0.07-0.25)	26 (19-30)	0.020-0.532	221/5853	6	0.04 (0.02-0.12)	30 (22-30)	0.003-0.399
Hospital-wide	7	151/1335	0.11 (0.05-0.23)	25 (23-38)	0.012-0.558	107/1112	5	0.07 (0.04-0.12)	30 (25-45)	0.019-0.220
MDR-GNB ICU	2	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA
MDR-GNB cancer	4	53/657	0.11 (0.05-0.23)	90 (67-100)	0.019-0.450	53/657	4	0.11 (0.05-0.23)	90 (67-100)	0.019-0.450
MDR-GNB transplant	11	154/853	0.18 (0.12-0.26)	30 (28-182)	0.054-0.445	50/495	7	0.11 (0.07-0.17)	30 (25-85)	0.036-0.285
VRE hospitalised¶	3	96/3620	0.04 (0.02-0.07)	30 (25-198)	0.011-0.114	NA	0	NA	NA	NA
VRE ICU	3	43/375	0.11 (0.08-0.16)	30 (25-108)	0.072-0.179	NA	2	NA	NA	NA
VRE cancer	3	75/282	0.19 (0.03-0.60)	265 (147-315)	0.006-0.900	40/282	3	0.09 (0.01-0.42)	265 (147-315)	0.002-0.815
VRE transplant	7	115/738	0.15 (0.11-0.20)	49 (40-233)	0.066-0.297	76/569	5	0.13 (0.10-0.17)	49 (30-49)	0.099-0.176

Cumulative incidence of infection is estimated using mixed-effects regression models. 3GCR-E=third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales. CPE=carbapenemase-producing Enterobacterales. CRE=carbapenem-resistant Enterobacterales. ESBL-E=extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales. ICU=intensive care unit. MDR-GNB=multidrug-resistant Gram-negative bacteria. NA=not analysed because available data were deemed insufficient (<3 studies) to calculate pooled estimates. n/N=cases of infection/number of patients colonised. PrI=prediction interval. VRE=vancomycin-resistant enterococci. * p<0.0001 in all groups. †Range indicates the minimum and maximum follow-up period from the pooled set of studies. ‡Since not all studies provided stratified risks, the numbers of studies of CRE or CPE and ESBL-E or 3GCR-E might not add up to the MDR-GNB group. §Adjusted for varying follow-up durations; p value for random effect of follow-up duration <0.05. ¶Insufficient number of studies to stratify by screening patients at high risk of colonisation versus screening of all patients.

Table 2: Pooled estimates of cumulative infection incidence stratified by multidrug-resistant bacteria and patient population

- infeksiyon türleri farklılık göstermekle birlikte
- 26 çalışmada infeksiyonların %50'sinden fazlası kan dolaşımı infeksiyonları
- Birincil analiz sonucu
- **30 günlük kümülatif insidansın MDR-GNB için VRE'den daha yüksek olduğu gösterilmiş:**
 - **MDR-GNB için %14** (p<0.0001)
 - **VRE için %8** (%95 GA 5-13; p<0.0001; kolonize 4747 hastadan 229 enfeksiyon vakası)
 - CRE için 30 günlük insidans %19 (p<0.0001)
 - ESBL (+) *Enterobacterales* için %8 (p<0.0001)

	Infection (overall)				Bloodstream infection					
	Number of studies	n/N	Cumulative incidence (95% CI), %*	Median follow-up time, days (IQR)†	95% P†	n/N	Number of studies	Cumulative incidence (95% CI), %*	Median follow-up time, days (IQR)†	95% P†
Multidrug-resistant bacteria										
MDR-GNB‡	32	845/9034	0.14 (0.10-0.18)	30 (24-93)	0					
CRE or CPE	19	602/4547	0.19 (0.15-0.25)	30 (25-85)	0					
ESBL-E or 3GCR-E	14	235/4461	0.08 (0.05-0.13)	30 (22-162)	0					
Escherichia coli	7	133/3098	0.08 (0.04-0.14)	30 (21-85)	0					
Klebsiella pneumoniae	4	59/741	0.09 (0.06-0.13)	77 (51-259)	0					
VRE	16	329/5015	0.07 (0.04-0.12)	49 (30-365)	0					
Population										
MDR-GNB hospitalised	13	576/7188	0.12 (0.07-0.20)	25 (21-30)	0					
Patients at high risk of colonisation	6	425/5853	0.13 (0.07-0.25)	26 (19-30)	0					
Hospital-wide	7	151/1335	0.11 (0.05-0.23)	25 (23-38)	0					
MDR-GNB ICU	2	NA	NA	NA	NA					
MDR-GNB cancer	4	53/657	0.11 (0.05-0.23)	90 (67-100)	0					
MDR-GNB transplant	11	154/853	0.18 (0.12-0.26)	30 (28-182)	0					
VRE hospitalised¶	3	96/3620	0.04 (0.02-0.07)	30 (25-198)	0					
VRE ICU	3	43/375	0.11 (0.08-0.16)	30 (25-108)	0					
VRE cancer	3	75/282	0.19 (0.03-0.60)	265 (147-315)	0					
VRE transplant	7	115/738	0.15 (0.11-0.20)	49 (40-233)	0					

Cumulative incidence of infection is estimated using mixed-effects regression models. 3GCR-E=third CRE-carbapenem-resistant Enterobacteriales. ESBL-E=extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriales. †p<0.0001 in all groups. ‡Range indicates the minimum and maximum follow-up period for CPE and ESBL-E or 3GCR-E might not add up to the MDR-GNB group. §Adjusted for varying follow-up durations; p-value for random effect of follow-up duration <0.05. ¶Insufficient number of studies to stratify by screening patients at high risk of colonisation versus screening of all patients.

Table 2: Pooled estimates of cumulative infection incidence stratified by multidrug-resistant bacteria and patient population

- MDR-GNB taşıyıcılarında
 - Kümülatif infeksiyon insidansı, farklı hasta popülasyonları için önemli farklılık göstermemiş
 - Meta-analize dahil edilen 26 çalışmanın 11'i (%42) hastane genelinde yapılmış
- VRE taşıyıcılarında
 - Meta-analizde yer alan 14 çalışmadan 3'ü (%21) hastane genelinde yapılmış
 - Kümülatif insidans genel hastane popülasyonunda 7 haftada %5
 - Yoğun bakım hastaları, organ nakli veya kanser hastaları için 5-37 haftada %10-20
- MDR-GNB ve VRE arasındaki farklar genel hasta popülasyonu alt grup analizlerinde de tutarlı
 - Risk, tüm hasta popülasyonlarında MDR-GNB için VRE'den daha yüksek

	Infection (overall)				Bloodstream infection			
	Number of studies	Incidence density per 1000 patient-days (95% CI)	95% PrI	p value	Number of studies	Incidence density per 1000 patient-days (95% CI)	95% PrI	p value
Multidrug-resistant bacteria								
MDR-GNB*	17	3.40 (1.87 to 4.92)	0.00 to 9.15	0.0002	11	2.05 (1.18 to 3.53)	0.00 to 4.00	0.0002
CRE or CPE	10	4.26 (1.69 to 6.82)	0.00 to 12.24	0.0045	8	2.86 (1.48 to 5.51)	0.00 to 6.00	0.0002
ESBL-E or 3GCR-E	7	1.82 (0.63 to 3.01)	0.00 to 4.85	0.0095	4	1.07 (0.35 to 2.40)	0.00 to 2.21	0.0065
VRE	7	0.88 (0.35 to 1.40)	0.00 to 2.21	0.0065	6	0.88 (0.35 to 1.40)	0.00 to 2.21	0.0065
MDR-GNB population								
Hospitalised	11	4.38 (2.13 to 6.63)	0.00 to 6.63	0.0015	7	2.43 (1.18 to 3.53)	0.00 to 4.00	0.0002
Patients at high risk of colonisation	6	4.24 (0.12 to 8.37)	0.00 to 15.40	0.046	4	0.72 (0.12 to 1.32)	0.00 to 2.21	0.0065
Hospital-wide	5	3.23 (1.87 to 4.92)	0.00 to 9.15	0.0002	3	1.82 (0.63 to 3.01)	0.00 to 4.85	0.0095
ICU	1	4.26 (1.69 to 6.82)	0.00 to 12.24	0.0045	1	4.26 (1.69 to 6.82)	0.00 to 12.24	0.0045
Cancer	2	1.82 (0.63 to 3.01)	0.00 to 4.85	0.0095	2	1.82 (0.63 to 3.01)	0.00 to 4.85	0.0095
Transplant	3	0.88 (0.35 to 1.40)	0.00 to 2.21	0.0065	3	0.88 (0.35 to 1.40)	0.00 to 2.21	0.0065

Incidence density of infection was pooled estimates. PrI=prediction
CPE=carbapenemase-producing
ICU=intensive care unit. MDR-GNB
ESBL-E or 3GCR-E might not add

Table 3: Pooled incidence den

• Çoklu ilaç direnç türüne göre sınıflamada

- İnsidans yoğunluğu verileri kümülatif insidans verilerini desteklemekte
- İnsidans oranı 1000 hasta gününde **en yüksek CRE ve en düşük VRE kolonizasyonunda**

• Karbapenem direnci türüne göre

- CP-CRE ilişkili insidansların non CP-CRE'lere kıyasla daha da yüksek
- CP-CRE için kümülatif insidans 28 günde %26
- infeksiyon insidansı 5.48/ 1000 hasta günü
- non CP-CRE için kümülatif insidans 30 günde %13
- infeksiyon insidansı 3.23/ 1000 hasta günü

• Sonuçta

- Yüksek virülansa sahip belirli klonların karbapenemaz üretimiyle ilişkili olduğu düşünülmekte

dans oranları

in infeksiyon insidans çalışmalarının yalnızca MDR-GNB için

ransplant alıcılarında insidans oranı

e

Çalışmanın sınırlamaları

1. Bireysel çalışmaların kalitesi ve önyargı riski
2. Spesifik popülasyonları hedeflemiş olsada sürveyans farklılıklarının göz ardı edilmesi
3. Çalışma tespit yanlılığının olması
4. Tahminlerin bireysel değil toplu veri meta-regresyon analizlerine dayanması
5. Yalnızca 10 çalışmada kolonizasyon ve enfeksiyon oluşturan suşlar arasında klonal benzerliğin gösterilmesi

Sonuç...

- Bu metaanaliz
 - Gastarointestinal ve üriner sistemde dirençli suşlarla kolonize hastalarda infeksiyon riskine ilişkin bilgi sağlayabilir
 - Risk açısından, farklı dirençli türlerin taşıyıcılıklarında karşılaştırmayı mümkün kılabilir
 - Ampirik tedavi kararları, kolonizasyonu ortadan kaldırma, hedefe yönelik önleme açısından taşıyıcıların tespiti ve takibinin önemini vurgulamakta
 - İnsidans oranlarının doğru belirlenmesiyle sürveyans, infeksiyon kontrolü ve antimikrobiyal yönetimin iyileştirilmesine yardımcı olabileceği düşünülmekte



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Journal of Microbiological Methods

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jmicmeth



Development of a new multiplex real-time PCR assay for rapid screening of hospital-acquired infection agents

Ayşe Istanbulu Tosun^{a,*}, Mustafa Kolukirik^{b,*}, Mesut Yılmaz^g, Selin Nar Ötgün^c,
Gokhan Aygun^d, Canan Zohre Ketre Kolukirik^b, Umit Zeybek^e, Gozde Girgin Ozgumus^b,
Meral Turan^c, Mert Kuskucu^d, Orhan Ince^f, Bahar Ince^f, Selcuk Kilic^c

^a Medical Microbiology, School of Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

^b Bioksen R&D Technologies Ltd., Istanbul Technical University Ari-3 Technopark, Istanbul, Turkey

^c Public Health General Directorate, Department of Microbiology Reference Laboratories and Biological Products, Ankara, Turkey

^d Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey

^e Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

^f ENGY Environmental and Energy Technologies Biotechnology R&D Ltd., Bogazici University Technopark, Istanbul, Turkey

^g Infectious Diseases and Clinical Microbiology, School of Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

- Mart 2023
- Journal of Microbiological Methods

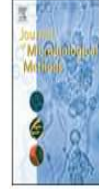
Nozokomiyal infeksiyon ajanlarının hızlı taranması için yeni bir multipleks PCR testinin geliştirilmesi



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Microbiological Methods

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jmicmeth



Development of a new multiplex real-time PCR assay for rapid screening of hospital-acquired infection agents

Ayşe İstanbullu Tosun^{a,*}, Mustafa Kolukirik^{b,*}, Mesut Yılmaz^g, Selin Nar Ötgin^c,
Gokhan Aygun^d, Canan Zohre Ketre Kolukirik^b, Umit Zeybek^e, Gozde Girgin Ozgumus^b,
Meral Turan^c, Mert Kuskucu^d, Orhan Ince^f, Bahar Ince^f, Selcuk Kilic^c

^a Medical Microbiology, School of Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

^b Bioesken R&D Technologies Ltd., Istanbul Technical University Ari-3 Technopark, Istanbul, Turkey

^c Public Health General Directorate, Department of Microbiology Reference Laboratories and Biological Products, Ankara, Turkey

^d Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University-Cerrahpasa, Istanbul, Turkey

^e Asit Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

^f ENGY Environmental and Energy Technologies Biotechnology R&D Ltd., Bogazici University Technopark, Istanbul, Turkey

^g Infectious Diseases and Clinical Microbiology, School of Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

- Nozokomiyal infeksiyon etkenlerin tespiti, kültür bazlı yöntemlere göre hızlı sonuç verdiği ve daha duyarlı olduğu bilinen qPCR ile etkin bir şekilde gerçekleştirilebilmekte
- Bu testlerle etkenler %90-100 özgüllük ve duyarlılıkla taranabilmekte
- Yaygın olarak kullanılmama nedeni analiz maliyetlerinin yüksek olması
- **Amaç:**
 - Analiz maliyetlerini ve yoğun emek gerektiren numune hazırlama adımlarını azaltmak
 - PCR kolaylaştırıcıların bir karışımını kullanarak
 - Nükleik asit ekstraksiyonuna gerek kalmadan
 - Nazal ve rektal sürüntü örneklerinde etkeni doğrudan tespit etmek için yeni bir qPCR testi geliştirmek

Yöntem (1)

Table 1
Oligonucleotide sets targeting nosocomial infectious agents.

Target	5'-3' Sequence	Modification	Target Gene
<i>S. aureus</i>	CGTAAAGACGATGCTTCACTGAGAG		
Methicillin resist			
Vancomycin resist			
Carbapenem resist			
Human (Internal			

- Analitik performans değerlendirmesi için negatif klinik numuneler kullanılmış
- Çift kör numuneler, qPCR testinin geleneksel kültür bazlı yöntemlere göre göreceli klinik performansını değerlendirmek için 1788 hastadan toplanmış
- Moleküler analizler için Bio-Speedy® Fast Lysis Buffer (FLB) ve hidroliz problemleri için qPCR-Mix ve LightCycler® 96 Cihazı kullanılmış
- Örnekler 400 L FLB'ye aktarılmış, homojenize edilmiş ve hemen qPCR'lerde kullanılmış
- Hedef DNA bölgeleri;
 - VRE için *vanA* ve *vanB* genleri
 - CRE için *bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}*, *bla_{IMP}*, *bla_{OXA-23}*, *bla_{OXA-48}*, *bla_{OXA-58}* genleri
 - MRSA için *mecA*, *mecC* ve *spa*

Yöntem (2)

- Hastanelerinin kurumsal politikalarına göre infekte/kolonize kaynak kategorisi olarak değerlendirilen risk altındaki 1788 hasta dahil edilmiş
- %53 kadın, %47 erkek
- Katılımcıların oranı
 - 0-18 yaş grubunda %9
 - 19-40 yaş grubunda %22
 - 41-65 yaş grubunda %28
 - >65 yaş grubunda %41

Klinik sonuçlar (1)

- Geliştirilen qPCR testinin klinik performansının altın standart yöntemler kadar yüksek olduğu görülmüş
- Nükleik asit ekstraksiyon adımının ortadan kaldırılması, maliyet analizi ve süresini en az %30 azaltmıştır
- Ticari sistemler 25 dk-2.5 sa arasında değerlendirilirken geliştirilen qPCR testlerinin analiz süresi 15 dk'dır

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-

	MRSA	MSSA	mecA	mecC
	33	52	33	0
	1	4	1	0

- qPCR pozitif ancak kültür negatif örneklerin prevalansı VRE %3, CRE %5 ve MRSA %1
 - Bunun nedeni hastaya uygulanan profilaktik/terapötik antibiyotiklerden dolayı bakteri sayısının azalması
 - Bir diğer neden çift örnekleme sırasında numunelerin aynı kalitede olmaması
- qPCR negatif kültür pozitif örneklerin prevalansı VRE %0.1, CRE %0.7 ve MRSA %0.06
 - Bunun nedeni, örneklenen bakteri sayısının testlerin LOD değerinden (100 cfu/swab) düşük olması

Table 3
Clinical performance of the qPCR assays targeting carbapenemase genes

Test Results		Patients
qPCR	Culture	CRE
positive	positive	242
negative	positive	13
positive	negative	83
negative	negative	1450
Total→		1788
Statistics		%
Prevalance (Culture)		14.3
Prevalance (qPCR)		18.2
Specificity (qPCR)		94.6
Sensitivity (qPCR)		94.9
Positive predictive value (qPCR)		74.5
Negative predictive value (qPCR)		99.1

Klinik sonuçlar (2)

Table 4

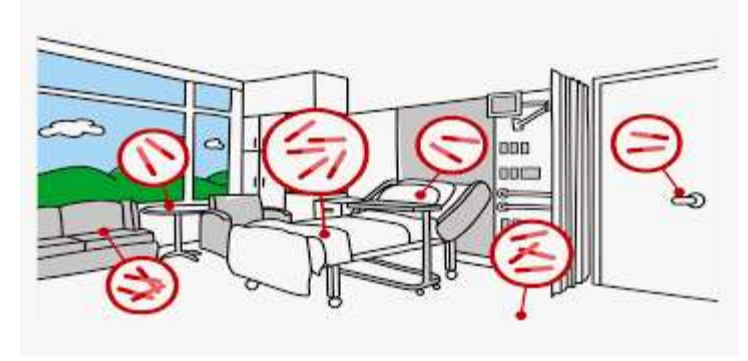
Commercial systems for molecular screening of hospital-acquired infections.

Target	Automation	Duration	Method	Brand
MRSA, <i>C. difficile</i> toxin B,	Yes	2 h		Becton, Dickinson and Company, BD MAX™
CRE, MRSA, VRE, <i>C. difficile</i> toxin B	Yes	45 min	qPCR	Cepheid, Xpert®
MRSA, <i>C. difficile</i> toxin A/B	Yes	2 h		Roche, cobas®
CRE, MRSA, VRE, <i>C. difficile</i> toxin B	Yes	2.5 h		ELITech, ELITE MGB®
CRE, MRSA, VRE, <i>C. difficile</i> toxin B	No	2.5 h	Hybridization	Hain, GenoQuick®
CRE, MRSA, VRE, <i>C. difficile</i> toxin B	Yes	25 min	Isothermal amplification	Amplex, eazyplex®

- Nozokomiyal infeksiyonların önemli bir ajanı olan *C. difficile* bu çalışmada hedeflenmemiş
- *C. difficile*'nin hariç tutulması, geliştirilen analizlerin en büyük dezavantajı

Sonuç...

- Geliştirilen hızlı, kullanımı kolay ve düşük maliyetli qPCR testleri
 - İnfekte/kolonize hastalarda antibiyotiğe dirençli hastane kaynaklı infeksiyon etkenlerini kültür bazlı yöntemlerle eşit klinik performansla tarama yeteneğine sahip
- Hızlı moleküler tarama testlerinin infeksiyon kontrolünde daha yaygın olarak uygulanmasıyla elde edilebilecek en büyük başarısı
 - hastane infeksiyon yönetiminin sınırlı kaynaklarla yapıldığı durumlarda hangi hastanın izolasyonda tutulması gerektiğine hızlı bir şekilde karar verilmesi
 - gereksiz izolasyon maliyetinin önlenmesini sağlaması



Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in patients with infections caused by β -lactamase-producing Gram-negative pathogens: a pooled analysis from the Phase 3 clinical trial programme

Antoni Torres ^{1*}, Michele Wible², Margaret Tawadrous ³, Paurus Irani⁴, Gregory G. Stone³, Alvaro Quintana ⁵, Dmitri Debabov⁶, Margaret Burroughs⁷, Patricia A. Bradford ⁸ and Marin Kollef⁹

¹*Servei de Pneumologia, Hospital Clinic, University of Barcelona, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain;* ²*Pfizer, Collegeville, PA, USA;* ³*Hospital Business Unit, Pfizer, Groton, CT, USA;* ⁴*Hospital Business Unit, Pfizer, Tadworth, Surrey, UK;* ⁵*Hospital Business Unit, Pfizer, New York, NY, USA;* ⁶*Non-clinical Development Microbiology, AbbVie, Irvine, CA, USA;* ⁷*Global Pharmaceutical R&D, AbbVie, Madison, NJ, USA;* ⁸*Antimicrobial Development Specialists, LLC, Nyack, NY, USA;* ⁹*Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Institute of Clinical and Translational Sciences, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA*

B-Laktamaz Üreten Gram-negatif Patojenlerin Neden Olduğu İnfeksiyonlarda Seftazidim/Avibaktam Etkinliği ve Güvenliği: Faz 3 Klinik Çalışma Programından Toplu Bir Analiz

- 13 Eylül 2023
- Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Amaç

- β -laktamaz (GSBL, AmpC ve serin karbapenemaz) üreten Gr(-) patojenlerin neden olduğu infeksiyonlarda seftazidim/avibaktam (CAZ-AVI) klinik, mikrobiyolojik yanıtların ve güvenliğinin değerlendirildiği beş farklı Faz 3, randomize, kontrollü, çok merkezli çalışmanın analizi
- RECLAIM 1-2 (NCT01499290), RECLAIM 3 (NCT01726023), REPRISE (NCT01644643), RECAPTURE 1-2 (NCT01595438 and NCT01599806), REPROVE (NCT01808092)
- Bu infeksiyonlar
 - Komplike intraabdominal infeksiyonlar (İAi), komplike İYE, pyelonefrit, ventilatör ilişkili pnömoni (ViP) ve nozokomiyal pnömoni (NP)

Giriş

J Antimicrob Chemother 2023; 78: 2672-2682

<https://doi.org/10.1093/jac/dkad280> Advance Access publication 13 September 2023

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in patients with infections caused by β -lactamase-producing Gram-negative pathogens: a pooled analysis from the Phase 3 clinical trial programme

Antoni Torres ^{1*}, Michele Wible², Margaret Tawadrous ³, Paurus Irani⁴, Gregory G. Stone³, Alvaro Quintana ⁵,
Dmitri Debabov⁶, Margaret Burroughs⁷, Patricia A. Bradford ⁸ and Marin Kollef⁹

¹Servei de Pneumologia, Hospital Clinic, University of Barcelona, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain; ²Pfizer, Collegeville, PA, USA;

³Hospital Business Unit, Pfizer, Groton, CT, USA; ⁴Hospital Business Unit, Pfizer, Tadworth, Surrey, UK; ⁵Hospital Business Unit, Pfizer, New York, NY, USA; ⁶Non-clinical Development Microbiology, AbbVie, Irvine, CA, USA; ⁷Global Pharmaceutical R&D, AbbVie, Madison, NJ, USA; ⁸Antimicrobial Development Specialists, LLC, Nyack, NY, USA; ⁹Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Institute of Clinical and Translational Sciences, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA

- CAZ-AVI, seftazidim ile β -laktamaz inhibitörü avibaktam kombinasyonu
- CAZ-AVI eklenmesi, ESBL'ler, AmpA, AmpC ve bazı AmpD (örn. OXA-48), serin karbapenemazlar dahil olmak üzere birçok β -laktamaza in vitro aktivite göstermiştir
- Komplike İAi, İYE/piyelonefrit, VIP dahil NP ve bu infeksiyonlarla ilişkili bakteriyemiler için onaylanmış

Yöntem

J Antimicrob Chemother 2023; **78**: 2672–2682
<https://doi.org/10.1093/jac/dkad280> Advance Access publication 13 September 2023

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in patients with infections caused by β -lactamase-producing Gram-negative pathogens: a pooled analysis from the Phase 3 clinical trial programme

Antoni Torres ^{1*}, Michele Wible², Margaret Tawadrous ³, Paurus Irani⁴, Gregory G. Stone³, Alvaro Quintana ⁵, Dmitri Debabov⁶, Margaret Burroughs⁷, Patricia A. Bradford ⁸ and Marin Kollef⁹

¹*Servei de Pneumologia, Hospital Clinic, University of Barcelona, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain;* ²*Pfizer, Collegeville, PA, USA;* ³*Hospital Business Unit, Pfizer, Groton, CT, USA;* ⁴*Hospital Business Unit, Pfizer, Tadworth, Surrey, UK;* ⁵*Hospital Business Unit, Pfizer, New York, NY, USA;* ⁶*Non-clinical Development Microbiology, AbbVie, Irvine, CA, USA;* ⁷*Global Pharmaceutical R&D, AbbVie, Madison, NJ, USA;* ⁸*Antimicrobial Development Specialists, LLC, Nyack, NY, USA;* ⁹*Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Institute of Clinical and Translational Sciences, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA*

Downloaded from <https://academic.oup.com/jac/advance-article-abstract/doi/10.1093/jac/dkad280/6588881>

- Hastaları dahil etme/dışlama kriterleri, etkinlik ve güvenlik analizleri dahil olmak üzere ayrıntılı yöntemler rapor edilmiş
- VIP dahil olmak üzere komplike İYE, İAİ ve NP tanılı
- 5-21 gün boyunca CAZ-AVI veya diğer antibiyotikleri (ağırlıklı olarak karbapenemler) alan hastalar randomize edilmiş

İstatistiksel yöntemler

- Alt grup analizi ≥ 1 beta-laktamaz üreten Gr(-) patojene sahip hastaların havuzlanmış popülasyonuna dayanmakta
- Havuzlanmış mikrobiyolojik modifiye ITT (mMITT) popülasyonunda Gr(-) izolatlarda fenotipik tarama ve moleküler karakterizasyon yoluyla (ESBL, plazmidik/kromozomal AmpC ekspresyonu, MBL'ler olmaksızın serin karbapenemazları olan hastalar için klinik ve mikrobiyolojik yanıtlar değerlendirilmiş
- Tedavilerin MBL üreten patojenlere karşı etkisi olmadığından, MBL üreten patojenler analiz dışı bırakılmış

Havuzlanmış mMITT popülasyonu 2585 hasta içermekte

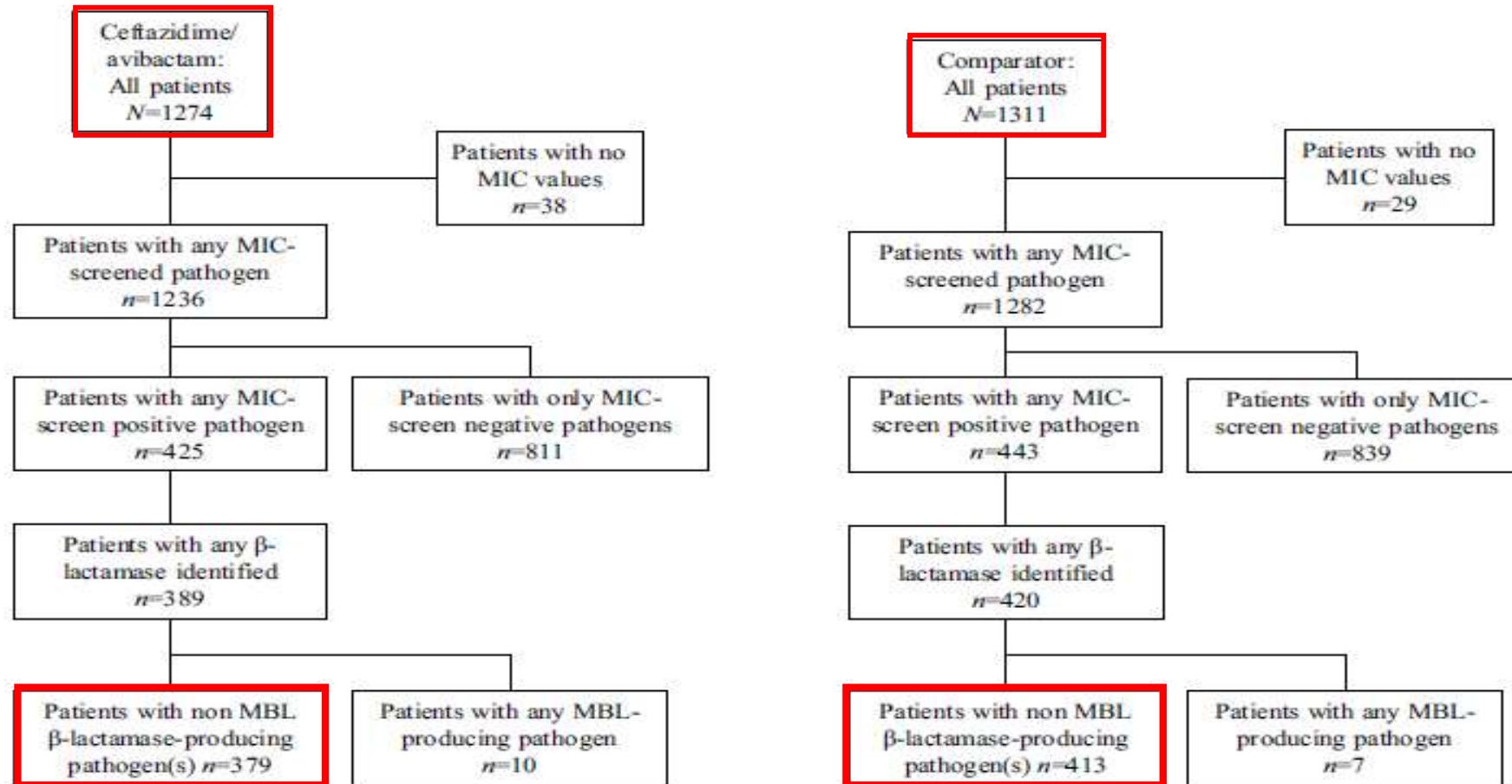


Figure 1. Overview of MIC screen test and molecular characterization outcomes to identify patients with β -lactamase-producing Gram-negative pathogens (pooled mMITT population). Patients could have ≥ 1 pathogen. Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once. Baseline isolates that met CLSI MIC criteria (see [Supplementary Methods](#)) were candidates for molecular analyses, which included testing for ESBL and AmpC and/or carbapenemases.

Table 1. Baseline demographic and disease characteristics in patients with β -lactamase-producing (non-MBL) Gram-negative pathogens identified at baseline (pooled mMITT population)

	Ceftazidime/ avibactam (N=379)	Comparator (N=413)
Mean (SD) age, years	57.9 (17.6)	57.6 (17.9)
Age group, n (%), years		
$\geq 18-45$	96 (25.3)	103 (24.9)
46-64	123 (32.5)	139 (33.7)
65-74	90 (23.7)	92 (22.3)
$\geq 75-\leq 90$	70 (18.5)	79 (19.1)
Sex, n (%)		
Female	160 (42.2)	162 (39.2)
Male	219 (57.8)	251 (60.8)
Race, n (%)		
White	273 (72.0)	294 (71.2)
Black/African American	3 (0.8)	1 (0.2)
Asian	85 (22.4)	95 (23.0)
American Indian/Alaska Native	1 (0.3)	1 (0.2)
Other	17 (4.5)	22 (5.3)
Mean (SD) weight, ^a kg	75.1 (18.9)	74.4 (17.8)
Mean (SD) BMI, ^b kg/m ²	26.6 (6.2)	26.4 (5.7)
Mean (SD) APACHE II score ^c	9.0 (5.6)	9.2 (6.2)
APACHE II score, ^c n (%)		
<10	90 (23.7)	101 (24.5)
10-19	53 (14.0)	64 (15.5)
20-30	10 (2.6)	17 (4.1)
Missing/not done	226 (59.6)	231 (55.9)
Cl _{CR} category, mL/min, n (%)		
≤ 30	7 (1.8)	8 (1.9)
31-50	44 (11.6)	42 (10.2)
51-80	135 (35.6)	133 (32.2)
≥ 81	192 (50.7)	229 (55.4)
Missing/not done	1 (0.3)	1 (0.2)
Primary diagnosis, n (%)		
Non-VAP	23 (6.1)	28 (6.8)
VAP	28 (7.4)	28 (6.8)
Acute pyelonephritis	100 (26.4)	114 (27.6)
cUTI without acute pyelonephritis	125 (33.0)	115 (27.8)
Traumatic perforation	3 (0.8)	1 (0.2)
Diverticular disease	5 (1.3)	7 (1.7)
Secondary peritonitis	13 (3.4)	10 (2.4)
Intra-abdominal abscess	12 (3.2)	15 (3.6)
Acute gastric and duodenal perforations	16 (4.2)	15 (3.6)
Cholecystitis	14 (3.7)	30 (7.3)
Appendiceal perforation or peri-appendiceal abscess	40 (10.6)	50 (12.1)
Infection type, n (%)		
Monomicrobial	307 (81.0)	339 (82.1)
Polymicrobial	72 (19.0)	74 (17.9)
2 pathogens ^d	48 (12.7)	50 (12.1)
3 pathogens ^d	13 (3.4)	13 (3.1)
4 pathogens	6 (1.6)	10 (2.4)

- En yaygın tanılar komplike İYE ve apendiks perforasyonu veya periapendiks apse
- APACHE II skoru, VAP dahil NP'li hastalarda komplike İAİ'lu hastalara göre daha yüksek
 - Komplike İYE'li hastalar için APACHE II verileri yeterli değil
- Hastaların >%80'inde monomikrobiyal infeksiyon varmış
- β -laktamaz durumuna göre en sık izole edilen patojenler;
 - 397 (%50,1) *E. coli* (381 β -laktamaz üreten)
 - 278 (%35,1) *K. pneumoniae* (261 β -laktamaz üreten)
 - 81 (%10,2) *P. aeruginosa* (53 β -laktamaz üreten)
 - 58 (%7,3) *Enterobacter cloacae* (54 β -laktamaz üreten)

Table 2. β -Lactamase combinations in Gram-negative pathogens identified at baseline (pooled mMITT population)^a

Category	β -Lactamase group combination ^a	Ceftazidime/avibactam, n (%) (N= 1274)	Comparator, n (%) (N= 1311)
Category I without Category II	Any	368 (28.9)	401 (30.6)
	ESBL+OXA-48+other class A	0	1 (0.1)
	ESBL+OXA-48+other class A+class D other than OXA-48	4 (0.3)	1 (0.1)
	ESBL+other class A	81 (6.4)	97 (7.4)
	ESBL+other class A+class D other than OXA-48	97 (7.6)	115 (8.8)
	ESBL+class A carbapenemase+other class A	1 (0.1)	2 (0.2)
	ESBL+class A carbapenemase+other class A+class D other than OXA-48	1 (0.1)	0
	ESBL+class C	2 (0.2)	5 (0.4)
	ESBL+class C+other class A	11 (0.9)	7 (0.5)
	ESBL+class C+other class A+class D other than OXA-48	11 (0.9)	16 (1.2)
	ESBL+class C+class D other than OXA-48	3 (0.2)	5 (0.4)
	ESBL+class D other than OXA-48	59 (4.6)	69 (5.3)
	OXA-48+other class A	1 (0.1)	0
	Only ESBL	53 (4.2)	56 (4.3)
	Only class A carbapenemase	1 (0.1)	0
	Only class C	36 (2.8)	26 (2.0)
	Class A carbapenemase+other class A	2 (0.2)	4 (0.3)
	Class C+other class A	13 (1.0)	14 (1.1)
	Class C+other class A+class D other than OXA-48	3 (0.2)	4 (0.3)
	Class C+class D other than OXA-48	6 (0.5)	3 (0.2)
Any Category II	Any	10 (0.8)	7 (0.5)
	ESBL+class B+other class A	1 (0.1)	4 (0.3)
	ESBL+class B+other class A+class D other than OXA-48	1 (0.1)	0
	ESBL+class C+class B+other class A	1 (0.1)	1 (0.1)
	Only class B	5 (0.4)	0
	Class B+other class A	1 (0.1)	2 (0.2)
	Class B+class D other than OXA-48	3 (0.2)	0
Only Category III	Any	11 (0.9)	19 (1.4)
	Only other class A	8 (0.6)	12 (0.9)
	Only class D other than OXA-48	3 (0.2)	5 (0.4)
	Other class A+class D other than OXA-48	0	2 (0.2)

- En sık tanımlanan kombinasyonlar
 - ESBL + sınıf A dışı + OXA-48 dışı sınıf D
 - ESBL + sınıf A dışı
 - ESBL + OXA-48 dışı sınıf D
- 5 hastada sınıf A karbapenemaz
- 11 hastada (sınıf B) MBL var
- Tüm β -laktamaz üreten izolatlar arasında en sık tanımlanan enzimler
 - CTX-M benzeri (624 izolat)
 - CTX-M-15 benzeri (470 izolat)
 - OXA benzeri (387 izolat)
- *AmpC ekspresyonu, E. cloacae* (37), *P. aeruginosa* (34) ve *Citrobacter freundii* kompleksinin (5) izolatında tanımlanmış

Klinik ve Mikrobiyolojik Kür Oranları Nasıl?

JAC

Ceftazidime/avibactam for β -lactamase-producing pathogens

Table 3. Clinical and microbiological responses at TOC in patients with β -lactamase-producing (non-MBL) Gram-negative pathogens identified at baseline (mMITT population)

	cIAI		cUTI/pyelonephritis		NP, including VAP		All indications combined	
	Ceftazidime/ avibactam + metronidazole (n= 103)	Comparator (n= 128)	Ceftazidime/ avibactam (n= 225)	Comparator (n= 229)	Ceftazidime/ avibactam (n= 51)	Meropenem (n= 56)	Ceftazidime/ avibactam (n= 379)	Comparator (n= 413)
Patients, n (%)								
Clinical response								
Clinical cure	88 (85.4)	110 (85.9)	205 (91.1)	211 (92.1)	41 (80.4)	43 (76.8)	334 (88.1)	364 (88.1)
95% CI ^a	77.7-91.2	79.1-91.1	86.9-94.3	88.1-95.1	68.0-89.4	64.6-86.3	84.6-91.1	84.8-91.0
Clinical failure	7 (6.8)	3 (2.3)	4 (1.8)	9 (3.9)	8 (15.7)	10 (17.9)	19 (5.0)	22 (5.3)
Indeterminate	8 (7.8)	15 (11.7)	16 (7.1)	9 (3.9)	2 (3.9)	3 (5.4)	26 (6.9)	27 (6.5)
Microbiological response								
Favourable	88 (85.4)	110 (85.9)	172 (76.4)	143 (62.4)	30 (58.8)	31 (55.4)	290 (76.5)	284 (68.8)
95% CI ^a	77.7-91.2	79.1-91.1	70.6-81.6	56.0-68.5	45.1-71.5	42.3-67.8	72.1-80.6	64.-73.1
Unfavourable	7 (6.8)	3 (2.3)	36 (16.0)	74 (32.3)	19 (37.3)	22 (39.3)	62 (16.4)	99 (24.0)
Indeterminate	8 (7.8)	15 (11.7)	17 (7.6)	12 (5.2)	2 (3.9)	3 (5.4)	27 (7.1)	30 (7.3)

Table 4. Clinical cure rates at TOC by baseline pathogen in patients with β -lactamase-producing (non-MBL) Gram-negative pathogens identified at baseline (mMITT population)^a

Patients, n/N (%)	cIAI		cUTI/pyelonephritis		NP, including VAP		All indications combined	
	Ceftazidime/ avibactam + metronidazole (n=103)	Comparator (n=128)	Ceftazidime/ avibactam (n=225)	Comparator (n=229)	Ceftazidime/ avibactam (n=51)	Meropenem (n=56)	Ceftazidime/ avibactam (n=379)	Comparator (n=413)
Enterobacterales (all)	86/101 (85.1)	109/127 (85.8)	191/208 (91.1)	211/229 (92.1)	38/47 (80.9)	43/56 (76.8)	315/356 (88.5)	347/395 (87.8)
<i>C. freundii</i> complex	0/1 (0.0)	2/2 (100)	6/6 (100)	2/2 (100)	0/0	0/0	6/7 (85.7)	6/7 (85.7)
<i>Enterobacter aerogenes</i>							0/0	3/3 (100)
<i>E. cloacae</i>							6/7 (85.7)	20/28 (71.7)
<i>E. coli</i>							37/43 (86.0)	183/210 (87.1)
<i>K. pneumoniae</i>							31/37 (83.8)	130/147 (88.4)
<i>P. mirabilis</i>							8/9 (88.9)	13/14 (92.9)
<i>Serratia marcescens</i>							0/0	8/9 (88.9)
Other Gram-negative pathogens (all)							7/9 (77.8)	37/43 (86.0)
<i>P. aeruginosa</i>	3/7 (42.9)	12/12 (100)	15/18 (83.3)	10/10 (100)	12/15 (80.0)	14/19 (73.7)	30/40 (75.0)	36/41 (87.8)

- β -laktamaz üreten (MBL olmayan) popülasyondaki hastalar için patojenlere göre klinik iyileşme oranları tedavi grupları arasında benzer
- Alt gruplarındaki klinik iyileşme oranları, CAZ-AVI ve diğer grup arasında genel olarak benzer

Yan etki karşılaştırılması

Table 5. Overview of AEs in patients with β -lactamase-producing Gram-negative pathogens identified at baseline (safety population)

Patients, n (%)	cIAI		cUTI/pyelonephritis		NP, including VAP		All indications combined	
	Ceftazidime/ avibactam + metronidazole (n= 104)	Comparator (n= 134)	Ceftazidime/ avibactam (n= 231)	Comparator (n= 232)	Ceftazidime/ avibactam (n= 54)	Meropenem (n= 58)	Ceftazidime/ avibactam (n= 389)	Comparator (n= 424)
Any AE	45 (43.3)	55 (41.0)	78 (33.8)	77 (33.2)	38 (70.4)	39 (67.2)	161 (41.4)	171 (40.3)
Any AE with outcome of death	2 (1.9)	1 (0.7)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (1.9)	2 (3.4)	6 (1.5)	5 (1.2)
Any SAE	7 (6.7)	12 (9.0)	9 (3.9)	6 (2.6)	5 (9.3)	6 (10.3)	21 (5.4)	24 (5.7)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (2.9)	1 (0.7)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (1.9)	1 (1.7)	7 (1.8)	4 (0.9)
Any AE of severe intensity	6 (5.8)	11 (8.2)	4 (1.7)	7 (3.0)	4 (7.4)	7 (12.1)	14 (3.6)	25 (5.9)
AEs occurring in $\geq 2\%$ patients in either treatment group (all indications) by MedDRA preferred term								
Diarrhoea	5 (4.8)	8 (6.0)	6 (2.6)	10 (4.3)	10 (18.5)	13 (22.4)	21 (5.4)	31 (7.3)
Nausea	14 (13.5)	8 (6.0)	3 (1.3)	12 (5.2)	4 (7.4)	0 (0.0)	21 (5.4)	20 (4.7)
Headache	5 (4.8)	4 (3.0)	9 (3.9)	13 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (3.6)	17 (4.0)
Vomiting	4 (3.8)	5 (3.7)	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (9.3)	7 (12.1)	11 (2.8)	13 (3.1)
Pyrexia	6 (5.8)	7 (5.2)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (3.7)	3 (5.2)	11 (2.8)	13 (3.1)
Dyspepsia	0 (0.0)	4 (3.0)	1 (0.4)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	10 (2.4)
Anaemia	2 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	6 (11.1)	4 (6.9)	9 (2.3)	7 (1.7)
Pneumonia	1 (1.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.9)	4 (6.9)	2 (0.5)	9 (2.1)
Hypokalaemia	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.3)	5 (9.3)	5 (8.6)	8 (2.1)	8 (1.9)

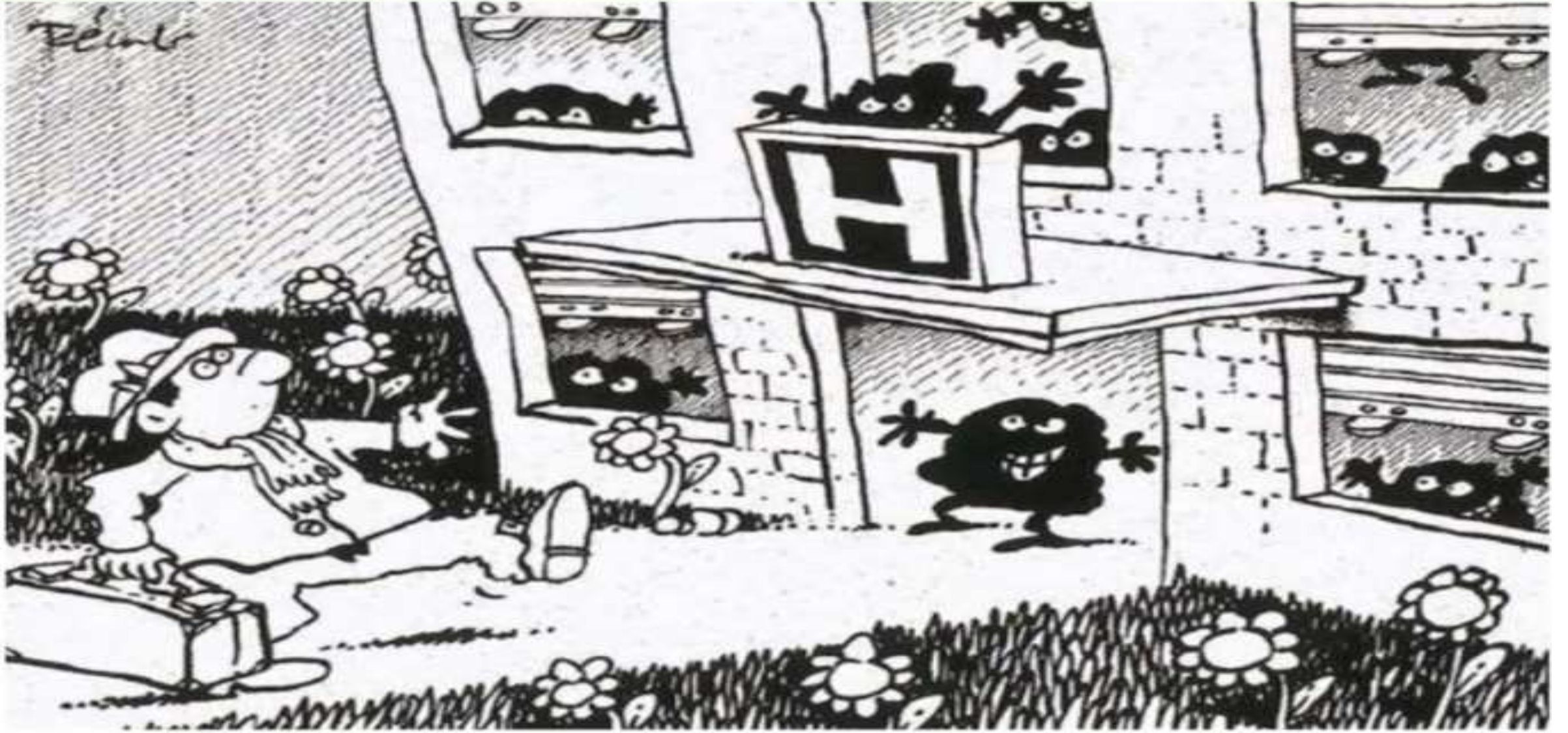
- ilaç kesilmesine yol açan yan etkiler
 - genel olarak tedavi grupları arasında benzer
- Her iki tedavi grubunda en yaygın yan etkiler **ishal, bulantı ve baş ağrısı**
- Genel olarak
 - CAZ-AVI, grubunda 6 (%1,5) hastada
 - Karşılaştırma grubunda 5 (%1,3) hastada mortal sonuçlanan yan etki

Çalışmanın sınırlamaları

- Bazı alt gruptaki hasta sayısının az olması
- NP, VIP'li ağır hasta alt grubunda doğrulanmış β -laktamaz üreten patojenlere sahip daha az hasta ve komplike İYE/akut piyelonefritte daha fazla hasta yer alması
- β -laktamaz durumu için temel sınıflandırmanın olmaması
- Septik şok, immünosüpresyon, KC ve Bb yetmezliği hastalarının hariç tutulması
- Erken dönem (örn. 5 gün) değerlendirmelerin yapılmaması

Sonuç...

- CAZ-AVI, bla_{CTX-M} veya bla_{SHV} dahil olmak üzere yaygın ESBL kodlayan genleri taşıyan *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *E. cloacae* izolatlarının %100'üne karşı aktif olduğu
- Bakteriyemide dahil olmak üzere İYE olan hastalardan izole edilen ESBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye karşı en etkili karbapenem alternatifi olduğu
- Komplike İAi, komplike İYE/piyelonefrit veya NP'de (β -laktamaz üreten Gr (-)'lerin rol aldığı VIP dahil) CAZ-AVI etkinliği ve güvenliğine ilişkin destekleyici kanıtlar sağlar
- CAZ-AVI CRE ve DTR *P. aeruginosa*'nın neden olduğu birçok infeksiyon için tercih edilen tedavi seçeneği



SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER