

**Karbapenem Dirençli *Acinetobacter baumannii*
Bakteriyemisi Bulunan Hastalarda Kolistin
Monoterapisi ile Kolistin- Meropenem
Kombineterapisinin Gözlemsel Retrospektif
Karşılaştırması**

Dr. Hatice Nisa AKÇA

Mart 2024

Afyonkarahisar Emirdağ Devlet Hastanesi



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



Karbapenem Dirençli *Acinetobacter baumannii* Bakteriyemisi Bulunan Hastalarda Kolistin Monoterapisi ile Kolistin- Meropenem Kombineterapisinin Gözlemsel Retrospektif Karşılaştırması

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Hatice Nisa AKÇA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Ayşe KAYA KALEM

Sunum içeriđi

- Giriş
- Materyal ve metot
- Bulgular
- Tartışma
- Sonuç

Giriş

WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Priority 2: HIGH

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant



Giriş

Table 6.72 Resistance levels for *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. among blood and CSF isolates in Turkey in 2019

Antibiotic (group)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	%R	%I	N	%R	%I
Piperacillin-tazobactam	1533	34	0	NA	NA	NA
Ceftazidime	1645	28	0	NA	NA	NA
Cefepime	1630	31	0	NA	NA	NA
Imipenem/meropenem	1712	38	3	2390	90	1
Gentamicin/tobramycin	1681	21	0	2404	80	0
Amikacin	1579	14	4	2179	70	5
Ciprofloxacin/levofloxacin	1637	35	0	2391	91	6
Multidrug resistance ^a	1424	30	NA	2362	80	NA

NA = not applicable.

^a For *P. aeruginosa*, multidrug resistance is defined as combined resistance to at least one representative of three or more antimicrobial groups among piperacillin-tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones (ciprofloxacin and/or levofloxacin), aminoglycosides (gentamicin and/or tobramycin) and carbapenems (imipenem and/or meropenem). Isolates with missing data on three or more of the groups are excluded from the analysis of multidrug resistance.

For *Acinetobacter* spp., multidrug resistance is defined as combined resistance to at least one representative of three antimicrobial groups: fluoroquinolones (ciprofloxacin and/or levofloxacin), aminoglycosides (gentamicin and/or tobramycin) and carbapenems (imipenem and/or meropenem). Isolates with missing data on one or more of the groups are excluded from the analysis of multidrug resistance.



Giriş

IDSA 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Published by IDSA, 6/7/2023

A Focus on Extended-spectrum β -lactamase-Producing Enterobacterales, AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*

This updated document replaces previous versions of the guidance document.

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521–547



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Mical Paul ^{1,2,§}, Elena Carrara ^{3,§}, Pilar Retamar ^{4,5}, Thomas Tängdén ⁶, Roni Bitterman ^{1,2}, Robert A. Bonomo ^{7,8,9}, Jan de Waele ¹⁰, George L. Daikos ¹¹, Murat Akova ¹², Stephan Harbarth ¹³, Celine Pulcini ^{14,15}, José Garnacho-Montero ¹⁶, Katja Seme ¹⁷, Mario Tumbarello ¹⁸, Paul Christoffer Lindemann ¹⁹, Sumanth Gandra ²⁰, Yunsong Yu ^{21,22,23}, Matteo Bassetti ^{24,25}, Johan W. Mouton ^{26,†}, Evelina Tacconelli ^{3,27,28,*}, Jesús Rodríguez-Baño ^{4,5,§}

Sefiderokol
Minosiklin
Sulbaktam



Sulbaktam
SAM
Bulmak sorun,
Buldun,
• Toksisite?
• Geri ödeme ?

Kombinasyon
tedavisinde
meropenem ?



İlaç yan
etkileri

Artan direnç

Amaç

MONOTERAPİ

**KRAB bakteriyemisi bulunan hastalarda,
kolistin monoterapisi ile kolistin - meropenem kombinoterapisi
mortalite üzerine etkisi**

Materiyal ve metot



- **Retrospektif gözlemsel** bir çalışma
- **Dahil Edilme Kriterleri**
 - AŞH, YBÜ
 - KRAB bakteriyemisi (tek epizot)
 - 18 yaş üzeri hastalar
- **Dışlama Kriterleri**
 - < 18 yaş
 - *A. baumannii* dışındaki diğer Asinetobakter alt tipleri ve/veya
 - Meropenem duyarlı, Kolistin dirençli
 - Kan kültüründe polimikrobiyal üreme
 - Kolistin tedavisi **48 saatten az** almak

Materyal ve metot



- AŞH 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından onay alındı (E1-22-3051)
- 20 Şubat 2021 - 20 Aralık 2022

Çalışma şeması

- 284 uygun olmayan tedavi
- 5 izolat meropenem S
- 2 izolat kolistin R

KRAB bakteriyemili 451 hasta

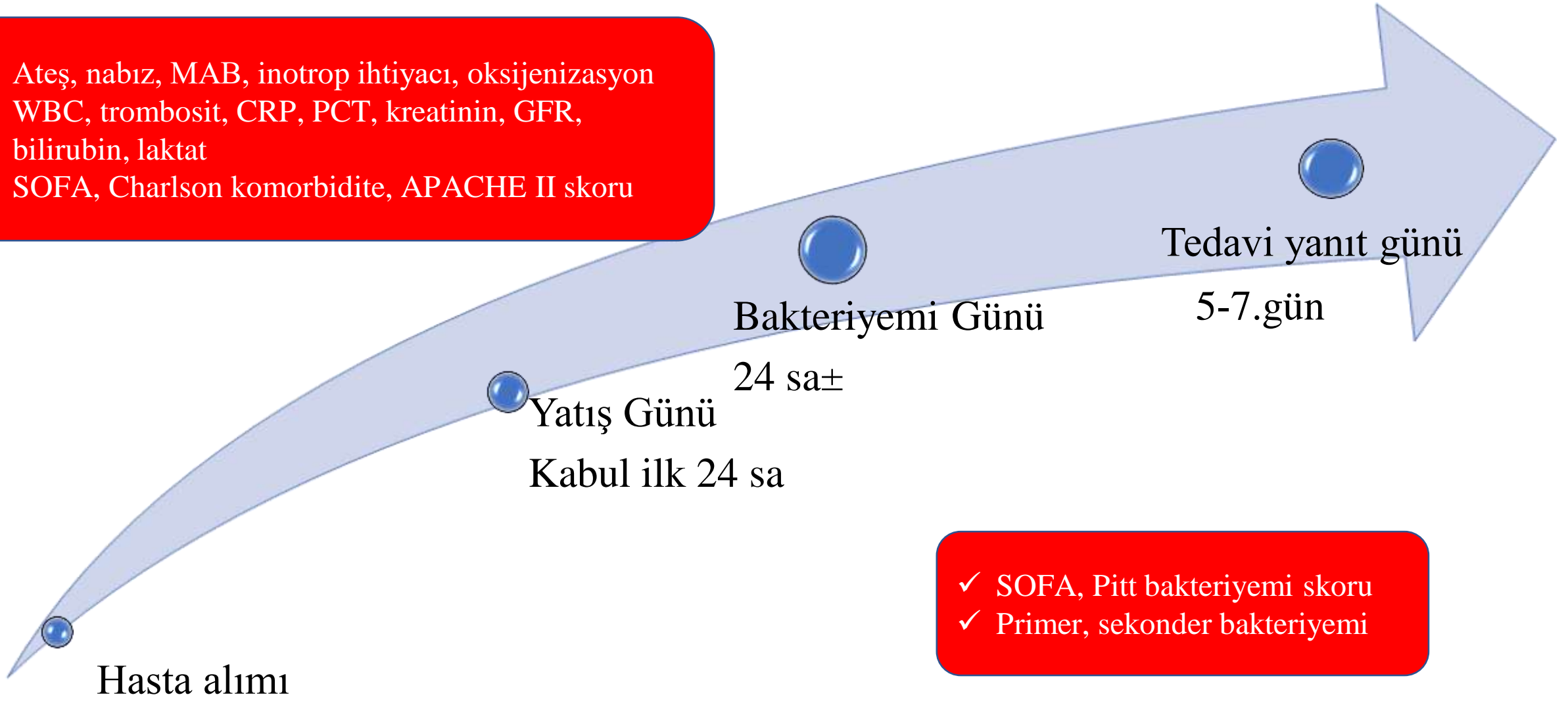
62 kolistin

98 kolistin- meropenem

Demografik veriler

- Yaş
- Cinsiyet
- Komorbid hastalıklar
- Son 3 ayda hospitalizasyon/ cerrahi öyküsü
- Geniş spektrumlu ab kullanımı

- ✓ Ateş, nabız, MAB, inotrop ihtiyacı, oksijenizasyon
- ✓ WBC, trombosit, CRP, PCT, kreatinin, GFR, bilirubin, laktat
- ✓ SOFA, Charlson komorbidite, APACHE II skoru



- ✓ SOFA, Pitt bakteriyemi skoru
- ✓ Primer, sekonder bakteriyemi

Materyal ve Metot- Tanımlar



- **Primer sonlanım;**
 - 28 günlük mortalite
- **Sekonder sonlanım;**
 - 14 günlük mortalite
 - Klinik ve mikrobiyolojik yanıt
 - Hastanede yatış süresi
 - Taburculuk oranları
 - Yan etki

Nefrotoksite (RIFLE kriterleri)

Nörotoksite

İshal

Kandidemi

Kolistin ya da karbapenem dirençli (KRAB dışı) GNB

Materyal ve Metot- Karşılaştırmalar



- ❖ Monoterapi- kombineterapi grupları
 - ❖ Primer ve sekonder sonlanım

- ❖ Mortalite beklentisi $> \%25$ olan (SOFA ≥ 8 , APACHE II ≥ 15)
 - ❖ Primer ve sekonder sonlanım

- ❖ Mortalite risk faktörleri (14 günlük ve 28 günlük)


Materyal ve Metot-İstatistiksel Analiz:



- Tanımlayıcı analizler kategorik ve ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için **ortanca (min.-maks.)**, kategorik değişkenler **sayı (%)**, kullanılarak verildi
- Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında **Pearson Ki-kare veya Fisher'in Exact testi** yapıldı
- Bağımsız iki sürekli değişkenin karşılaştırılmasında **Student-t Test veya Mann Whitney U testi** kullanıldı
- Mortaliteye kadar geçen süre için **Kaplan-Meier eğrileri** hazırlandı ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar **log-rank testi** kullanılarak incelendi
- İstatistiksel anlamlılık için 0,05'ten küçük olan **çift kuyruklu P değeri** kullanıldı
- 14 ve 28 günlük mortalite üzerinde etkili olabilecek bağımsız değişkenlerle **Binary Lojistik Regresyon** modeli oluşturuldu
- Sonuçlar **%95 güven aralığında, tip 1 hata 0,05** kabul edilerek değerlendirildi



Monoterapi ve Kombineterapi Gruplarının Kıyaslanması

Bakteriyemi Odađı	Monoterapi n=62 (%)	Kombineterapi n=98 (%)	P değeri	
Primer Bakteriyemi	16 (25,8)	49 (50)	0,002	
Sekonder Bakteriyemi	46 (74,1)	49 (50)	0,002	
Pnömoni	29 (47,5)	32 (52,5)	0,07	
Kİ-KDE	16 (51,6)	15 (48,4)	0,15	
İntraabdominal enfeksiyon	0	2 (100)	0,52	
ÜSE	1 (100)	0	0,39	

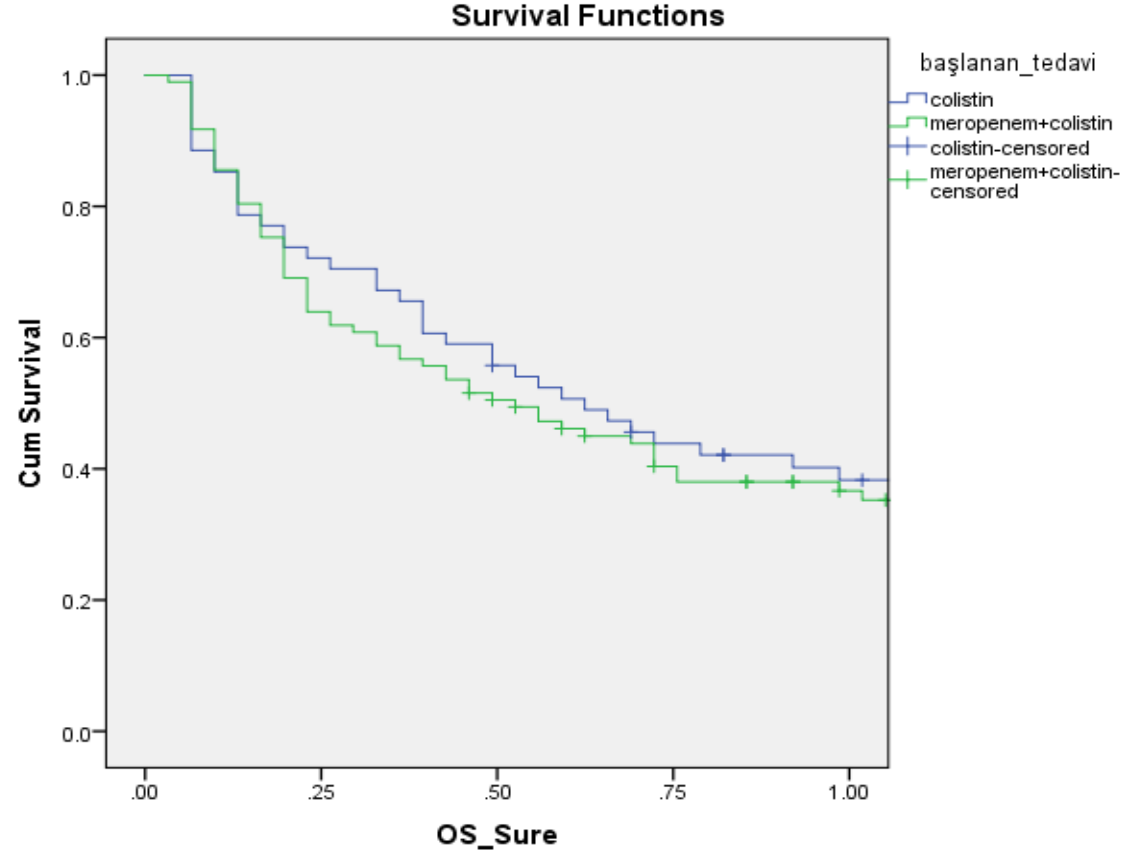
Kaynak Kontrolü Gerekliliđi, Yapılma Oranları ve Yapılma Zamanı	Monoterapisi n=62 (%)	Kombineterapisi n=98 (%)	P değeri
Kaynak kontrolü gerekliliđi	16 (26)	17 (17)	0,99
Kaynak kontrolü yapılma oranı	8/16 (50)	12/17 (70,5)	0,30
Kaynak kontrolü yapılma zamanı (gün) Median (min-max)	1 (1-12)	2 (1-5)	0,82

Primer ve Sekonder Sonlanım	Monoterapisi 62 (%)	Kombineterapi n=98 (%)	P değeri
Primer Sonlanım			
28 günlük mortalite (n:100, %62,5)	40 (64,5)	60 (61,2)	0,74
28 günlük sağkalım	22 (43,8)	38 (40,4)	0,43
Sekonder Sonlanım			
14 günlük mortalite	23 (37)	45 (46)	0,27
Taburculuk	15 (24)	19 (19)	0,47
Toplam YBÜ yatış süresi, gün median (min-max)	35 (7-119)	32 (8-452)	0,21

Mikrobiyolojik Yanıt	Monoterapi n=62 (%)	Kombineterapi n=98 (%)	<i>P</i> değeri
Kan kültürü alınma durumu	13 (30)	41 (42)	0,006
Mikrobiyolojik yanıt alınamayanlar (9,%17)	2/13 (15,3)	7/41 (17)	0,78
Mikrobiyolojik yanıt alınanlar (45,%83,3)	11/13 (84,6)	34/41 (83)	0,76

Klinik Yanıt	Monoterapi n=62 (%)	Kombineterapi n=98 (%)	<i>P</i> değeri
Başarılı (50, %31,2)	19 (30,7)	31 (31,7)	0,90
Başarısız (110, %68,8)	43 (69,3)	67 (68,3)	0,90
Ölüm (35, %22,8)	14 (32,5)	21 (31,3)	0,86

Monoterapi ve Kombinoterapi 28 Günlük Sağkalım Üzerinde Etkisi (Kaplan-Meier Grafiği)



$P=0,28$

Kolistin Dozu ve Yan Etki Oranları

	Monoterapisi n=62 (%)	Kombineterapi n=98 (%)	P değeri
Kolistin idame dozu mg/gün median (min-max)	300 (130-300)	300 (120-300)	0,53
Kolistin tedavi alma süresi, gün, mean	14	10	0,24
Yan etki n:60, (%37,5)	21 (33,8)	39 (40)	0,50
Nefrotoksite n:32, (%53,3)	13 (21)	19 (19)	0,84
Nörotoksite n:3, (%5)	3 (5)	0	0,06
İshal n:2 (%3)	0	2 (2)	0,52
Kandidemi gelişimi n:19 (%32)	4 (6)	15 (15)	0,13
Karbapenem ya da kolistin dirençli üreme/ kolonizasyon n:11 (%18,3)	4 (6)	7 (8)	>1
Yan etkiden dolayı kesildi mi? n:9 (%15)	2 (3)	7 (7)	0,83



14 ve 28 Günlük Mortaliteye Etki Eden Faktörler

28 günlük mortaliteyi arttıran risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Parametre	OR (%95 GA)	P değeri
Kalp damar hastalığı	2,50 (1,17-5,03)	0,017

14 günlük mortalite;

- ✓ Bakteriyemi günü SOFA skoru ≥ 10

28 günlük mortalite;

- ✓ Kalp damar hastalığı
- ✓ Yatış anında MV ile takip edilmek
- ✓ Charson komorbidite skoru ≥ 7 olması
- ✓ Kaynak kontrolünün yapılmaması



Mortalite Beklentisi $>$ %25 Olan Hastaların Kıyaslanması

Primer ve Sekonder Sonlanım

SOFA Skoruna Göre

APACHE II Skoruna Göre

	Monoterapi n=40, (%)	Kombineterapi n=71, (%)	P değeri	Monoterapi n=46 (%)	Kombineterapi n=69 (%)	P değeri
Mikrobiyolojik Yanıt						
Mikrobiyolojik yanıt	6/7 (85,7)	22/28 (78)	0,11	9/10 (90)	24/30 (80)	0,39
Klinik Yanıt						
Yanıtlı	10 (25)	20 (28,1)	0,31	14 (30,6)	16 (23,1)	0,39
Yanıtız	30 (75)	51 (71,8)	0,31	32 (69,5)	53 (76,8)	0,39
Primer Sonlanım						
28 günlük mortalite	31 (77,5)	50 (71,4)	0,42	31 (67,3)	46 (66,6)	0,94
28 günlük sağkalm	9 (22,5)	21 (29,5)	0,42	15 (32,6)	23 (33,3)	0,94
Sekonder Sonlanım						
14 günlük mortalite	18 (45)	39 (54,9)	0,31	15 (32,6)	35 (50,7)	0,06
Taburculuk	4 (12,5)	9 (12,6)	0,98	9 (19,5)	9 (13)	0,35
Toplam YBÜ yatış süresi, gün median (min-max)	34,5 (7-111)	27 (8-110)	0,39	34 (1-119)	32 (8-118)	0,82

Sonuç



- Litaretürdeki çalışmaların
 - Birden fazla odakta yapılması
 - Sadece KRAB'a yönelik yapılan çalışmanın az olması
 - Birden çok kombinasyon rejimi ile karşılaştırma
- Daha homojen olmak için;
 - Skorlar kullanıldı
 - Sadece bakteriyemi
 - Sadece kolistin – kolistin + meropenem
 - Hastalar mortalite riskinin yüksekliğine göre tekrar kıyaslandı
- Tedavilerin üstünlükleri yok
 - Primer sonlanım
 - Sekonder sonlanım

Monoterapi seçenek



- Mortalite oranlarımız yüksek;
 - Hasta popülasyonumuzun kritik olması
 - Palyatif YBÜ kullanımını yok

Kombinasyon grubunda
daha yüksek

- Kandidemi
- Karbapenem ve kolistin dirençli mikroorganizma oranları

Sonuç

- Din
- Yen
- Ku
- En
- Ak



da
ul