



Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* İnfeksiyonu Olan ve Seftazidim-avibaktam ile Tedavi Edilen Kritik Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Melike Yıldız¹, Ezgi Gülten¹, Güle Çınar¹, İrem Akdemir¹, Elif Mukime Sarıcaoğlu¹, Fügen Yörük¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



Giriş ve Amaç

- Seftazidim-avibaktam (CAZ-AVi), sınırlı tedavi seçeneği olan Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında önemli bir tedavi ajanıdır
- Avibaktam, diazabisiklooktan beta-laktamaz inhibitörleri sınıfının kullanım onayı almış ilk üyesidir
 - Sınıf A ve birçok sınıf C beta-laktamazları geri dönüşümlü bir biçimde bağlanarak inhibe edebilmektedir
 - Sınıf D OXA beta-laktamazlara karşı etkisi sınırlıdır
- Seftazidim-avibaktam birçok Gram-negatif patojene karşı in vitro antimikrobiyal aktivite göstermektedir
 - GSBL, AmpC, KPC ve OXA-48 üreten *Enterobacterales* ve çok ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarına etkilidir
 - Kombinasyon, metallobetalaktamaz üreten izolatlar ve *Acinetobacter baumannii*'ye karşı etkisizdir

Barnes MD, et al. Targeting Multidrug-Resistant *Acinetobacter* spp.: Sulbactam and the Diazabicyclooctenone β -Lactamase Inhibitor ETX2514 as a Novel Therapeutic Agent. *mBio*. 2019 Mar 12;10(2):e00159-19

Carcione D, et al. Old and New Beta-Lactamase Inhibitors: Molecular Structure, Mechanism of Action, and Clinical Use. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Aug 17;10(8):995.



Giriş ve Amaç

- Seftazidim-avibaktam kombinasyonu RECLAIM, RECAPTURE ve REPRISE çalışmalarının sonuçlarını takiben ilk kez 2015 yılında erişkin hastalarda komplike üriner sistem enfeksiyonları ve metronidazolle kombine edildiğinde komplike intra-abdominal enfeksiyonlarının tedavisi için kullanım onayı almıştır

Mazuski JE, et al. Clin Infect Dis. 2016 Jun 1;62(11):1380-1389.
Wagenlehner FM, et al. Clin Infect Dis. 2016 Sep 15;63(6):754-762.
Carmeli Y, et al. Lancet Infect Dis. 2016 Jun;16(6):661-673.

- 2017 yılında ise; REPROVE çalışma sonuçlarına göre endikasyonlarına hastane kökenli pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni de dahil edilmiştir

Torres A, et al. Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):285-295.

- CAZ-AVİ kombinasyonu; GSBL ve AmpC üreten *Enterobacterales* enfeksiyonlarında karbapenem koruyucu stratejilerden biri olarak da işaret edilmektedir

Isler B, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Dec 16;65(1):e01052-20.



Giriş ve Amaç

- CAZ-AVİ kombinasyonu ülkemizde 28 Nisan 2021 tarihinden itibaren aşağıdaki durumlarda kullanılabilir
- Komplike intraabdominal enfeksiyon
- Pyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonu
- Ventilatör ile ilişkili pnömoni dahil hastanede kazanılmış pnömoni

Aminoglikozid (“ventilatör ile ilişkili pnömoni” tanılı hastalarda aranmaz) ve karbapenem ile 3. kuşak diğer sefalosporinlere dirençli ve seftazidim pentahidrat ve avibaktam sodyum tedavisine duyarlı olduğu in-vitro olarak ispatlanmış hastalarda yalnızca enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerince düzenlenen sağlık raporuna istinaden ikinci ve/veya üçüncü basamak yoğun bakım tedavilerinde kullanılması halinde kurumca bedelleri karşılanır



Giriş ve Amaç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Yoğun Bakım Üniteleri'nde 2021-2023 yıllarında kaydedilen sağlık bakımı ilişkili infeksiyonların %50'den fazlasının karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KD-Kp) nedeniyle geliştiği belirlenmiştir

Çalışmamızda, karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KD-Kp) infeksiyonu tanısı ile CAZ-AVİ tedavisi verilen kritik hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır



Yöntem

- Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı niteliktedir
- Dahil etme kriterleri
 - 28.04.2021-1.09.2023 tarihleri arasında izlenmiş hastalar
 - Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Yoğun Bakım Üniteleri'nde yatırılan hastalar
 - 18 yaş ve üzeri hastalar
 - Karbapenemlere dirençli *Klebsiella pneumoniae*'nin (KD-Kp) neden olduğu sağlık bakımı ilişkili infeksiyonlar (SBİİ) nedeniyle CAZ-AVI verilmiş hastalar
- Hariç tutma kriterleri
 - CAZ-AVI tedavisini 72 saatten kısa süreyle almış olan hastalar
 - *Klebsiella pneumoniae* dışındaki mikroorganizmalarla gelişen SBİİ nedeniyle CAZ-AVI verilmiş hastalar



Yöntem

- Her hasta için bir KD-Kp izolatu değerlendirmeye alınmıştır
- CAZ-AVİ standart dozda (2.5 gr 8 saat ara ile, 2 saatlik infüzyon, gerekli hallerde renal doz ayarı yapılarak) kullanılmıştır
- Hastaların klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik özelliklerine ilişkin veriler anabilim dalımızca günlük hasta başı viziteler sonucunda oluşturulan takip dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden geriye dönük elde edilmiştir
- Verilerin bir araya getirilmesi ve analizinde SPSS programı (Version 23, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program kullanılmıştır
 - Tanımlayıcı analizlerde normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama (standart sapma), normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) ve sıralı değişkenler için sıklık kullanılmıştır
- Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nca 2023/661 numarasıyla onaylanmış olup Helsinki Bildirgesi prensiplerine göre yürütölmüştür



Bulgular

- Çalışmaya 121 hasta dahil edilmiştir

Tablo 1: CAZ-AVi ile Tedavi Edilen 121 Hastanın Demografik, Laboratuvar, Klinik ve Mikrobiyolojik Özellikleri

Yaş, ortalama (SS)	67.3 (16.4)
Erkek, cinsiyet n (%)	77 (63.6)
Charlson Komorbidite İndeksi, ortalama (SS)	3.9 (2.9)
SOFA skoru, ortalama (SS)	7.95 (4.1)
Komorbidite, n (%)	
HT	67 (55.4)
DM	42 (34.7)
KOAH	26 (21.5)
KBH	17 (14)
KY	17 (14)
ASKH	26 (21.5)
SOM	29 (24)
HM	4 (3.3)

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KY: Kalp yetmezliği, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, SOM: Solid organ malignitesi, HM: Hematolojik malignite



Bulgular

- Hastalarda öne çıkan enfeksiyonun pnömoni ve ortalama tedavi süresinin 10.1 gün olduğu belirlenmiştir

Tablo 1 (Devamı): CAZ-AVİ ile Tedavi Edilen 121 Hastanın Demografik, Laboratuvar, Klinik ve Mikrobiyolojik Özellikleri

Enfeksiyon, n (%)	
Pnömoni	77 (63.6)
KDE	14 (11.6)
YDE	12 (9.9)
İAE	8 (6.6)
İYE	8 (6.6)
SSSE	2 (1.7)
Laboratuvar değerleri	
Lökosit ($\times 10^9$ /L), ortalama (SS)	13.7 (9.4)
BUN (mg/dL), ortalama (SS)	79.9 (51.7)
Kreatinin (mg/dL), ortalama (SS)	1.27 (1.11)
ALT (U/L), ortalama (SS)	46.4 (73.59)
CRP (mg/L), ortalama (SS)	122.2 (80.4)
Prokalsitonin (ng/mL), ortalama (SS)	5.6 (15.6)

KDE: Kan dolaşımı enfeksiyonu,
YDE: Yumuşak doku enfeksiyonu,
İAE: İnterabdominal enfeksiyon,
İYE: İdrar yolu enfeksiyonu,
SSSE: Santral sinir sistemi enfeksiyonu



Bulgular

- Hastaların 91'inin (%75.2) mekanik ventilasyon, 50'sinin (%41.3) vazopressor desteği, 27'sinin (%22.3) hemodiyaliz ve 3'ününün (%2.8) renal replasman tedavisi ihtiyacı bulunmaktaydı
- Hastaların %39.7'sine (n=48) kombine tedavi verildiği belirlendi
 - Meropenem, kolistin, fosfomisin, tigesiklinden en az biri ile
- Tedavi ile klinik iyileşme oranı %69.4 bulunmuştur
- Hastaların yoğun bakım ünitesinde toplam yatış süreleri ortalama 71 (48.3) gün hesaplanmıştır
- Hastaların 67'si (%55.4) 28 gün sonunda kaybedilmiştir
- Hastaların hiçbirinde ilaç tedavisini sonlandırmayı gerektirecek yan etki saptanmamıştır



Bulgular

- KD-Kp izolatlarının hepsinin karbapenemaz ürettiği belirlenmiştir
 - Karbapenemaz tipinin %23.9'unda çalışılmış ve OXA-48 olarak bulunmuştur
- İzolatların %16.5'i kolistine duyarlıdır

Tablo 2: CAZ-AVİ ile tedavi edilen 121 hastadan izole edilen KD-Kp için tigesiklin ve kolistin MİK aralıkları ve tigesiklin, kolistin, amikasin duyarlılık oranları

* Kolistin MİK'i sıvı mikrodilüsyon ile çalışılmıştır **Amikasin duyarlılığı için MİK çalışılmamıştır

	MİK aralığı (g/L)	Duyarlılık (%)
Tigesiklin	0.25-4	19.3
Kolistin*	0.25-256	16.5
Amikasin**		14.9

Bulgular

- Tedavi sırasında/sonunda 80 (%66.1) hastadan kontrol kültürü istenmiştir
- Mikrobiyolojik başarısızlık oranı %11.3 (n=9) bulunmuş olup kontrol kültürlerin ikisinde (%2.5) üreyen KD-Kp'nin CAZ-AVİ dirençli olduğu görülmüştür
- CAZ-AVİ dirençli KD-Kp izolatu saptanan 2 hastanın özellikleri Tablo 3'de verilmiştir
 - Her iki hastada da odak yumuşak doku enfeksiyonudur, hastaların birinin renal replasman tedavisi ihtiyacı bulunmaktadır

Olgu no (Yaş/cins)	Enfeksiyon bölgesi	Komorbidite	Yoğun bakım yatış süresi (gün)	RRT	Mekanik ventilasyon	CAZ-AVİ tedavi süresi /kültür gönderilme zamanı (gün)	28 gün mortalite	Tedavi	Tigesiklin MİK (g/L)	Kolistin MİK (g/L)	Amikasin (S/R)	Karbapenemaz üretimi
1 (20/E)	Yumuşak doku	Depremzede, crush sendrom	34	+	+	14 /6	+	Kombine (CAZ-AVİ, tigesiklin, kolistin)	4	0.5	R	+
2 (83/K)	Yumuşak doku (bası yarası)	SVO, AF, HT	59	-	-	12 /12	-	Kombine (CAZ-AVİ, tigesiklin)	4	64	R	+



Tartışma ve Sonuç

- Çalışmamızda KD-Kp suçlarında CAZ-AVİ dışındaki antibiyotiklere (kolistin, tigesiklin, amikasin) duyarlılık %20'nin altındadır
- Hastaların %60.3'ünde CAZ-AVİ monoterapi ajanı olarak kullanılmakla birlikte, kombine tedavinin de kullanıldığı görülmüştür
 - Koinfeksiyonlar (?)

Kombine terapi mi? Monoterapi mi?



Tartışma ve Sonuç

- Bir in-vitro çalışmada seftazidim-avibaktam diğer ajanlarla kombine edildiğinde direnç gelişiminde azalma gösterilmiştir
- Amerika, İspanya ve İtalya'da yapılan ve toplamda 824 hasta verisi içeren beş retrospektif çalışmanın hiçbirinde seftazidim-avibaktamın diğer antimikrobiyallerle kombinasyonu mortalite ve klinik yanıtta olumlu etkiyle ilişkilendirilmemiştir
- Tumbarello M ve ark., 2021
 - Retrospektif gözlemsel çalışma
 - Seftazidim-avibaktam monoterapisi alan 165 hasta çeşitli antimikrobiyallerle seftazidim-avibaktam kombinoterapisi alan 412 hastayla karşılaştırılmış
 - 30 günlük mortalitede fark saptanmamış

Tumbarello M, Treçarichi EM, Corona A, et al. Clin Infect Dis 2019; 68(3): 355-64.

Shields RK, Potoski BA, Haidar G, et al. Clin Infect Dis 2016; 63(12): 1615-8.

Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62(5).



Tartışma ve Sonuç

- Çalışmamızda CAZ-AVİ tedavisi ile mikrobiyolojik başarının yüksek (%88.7) olmasına rağmen, klinik başarının %69.4 olduğu görülmüştür
- 28 günlük mortalite de (%55.4) yüksek bulunmuştur.
 - **Bu durumun hastalarımızın uzun yoğun bakım yatış süresi (ortalama 71 gün), tedavi başlangıcında Charlson Komorbidite İndex ortalamasının >3 olması ve SOFA skoru - 7.95(4.1) ile ilişkili olabilir**
 - **Bir diğer neden; literatürde pnömoni vakalarında, CAZ-AVİ tedavisi ile bildirilen nispeten yüksek klinik başarısızlık olabilir**
 - **Nitekim; bizim vakalarımız da ağırlıklı olarak pnömonilerden oluşmaktadır**
 - **Hastalarımızda CAZ-AVİ standart doz ve uygulamayla kullanılmıştır**
 - CAZ-AVİ'nin uzun infüzyonunun (≥ 3 saat) özellikle pnömonilerde sağ kalıma etkisinin değerlendirilmesi ve CAZ-AVİ'nin hangi klinik kullanımlarda daha başarılı olduğunun belirlenmesi için geniş çalışmalara ihtiyaç vardır

Shirley M. Drugs. 2018.



Tartışma ve Sonuç

- Çalışmamızda kontrol kültür alınan hastalarda direnç oranı %2.5 bulunmuştur
 - Uzun süredir kullanımda olan bu kombinasyon tedavisine tedavi sırasında/sonrasında direnç geliştiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir
 - Seftazidim-avibaktam tedavide kullanıldığında atakların neredeyse %20'sinde direnç gelişebilmektedir
 - *Enterobacterales* üyeleri seftazidim-avibaktam kombinasyonuna en sık sınıf B ve bazı sınıf D karbapenemazlar yoluyla enzimatik yıkılımla direnç geliştirmektedir

Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A, et al. J Antimicrob Chemother 2021; 76(3): 775-83.

Yahav D, et al. Clin Microbiol Rev. 2020 Nov 11;34(1):e00115-20.

Lahiri et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Oct;58(10):5704-13.



Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* İnfeksiyonu Olan ve Seftazidim-avibaktam ile Tedavi Edilen Kritik Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Melike Yıldız¹, Ezgi Gülten¹, Güle Çınar¹, İrem Akdemir¹, Elif Mukime Sarıcaoğlu¹, Fügen Yörük¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İlginiz ve katkılarınız için teşekkür ederiz...