



Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında seftazidim-avibaktam duyarlılığının in-vitro araştırılması



Feride Gökçe Demir, Mete Tez

Demirođlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Ana Bilim Dalı

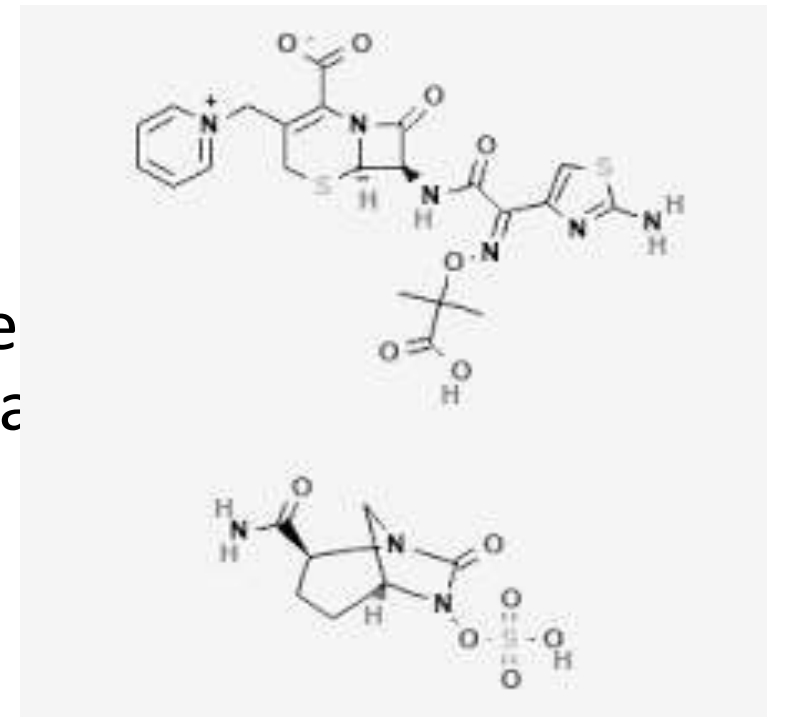
Demirođlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
İstanbul

GİRİŞ

- *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonları **yüksek morbidite** ve **mortaliteye** yol açmaları nedeniyle ciddi bir sağlık sorunudur.
- Antimikrobiyal direnç oranlarının giderek artması bu patojene karşı tedavi seçeneklerinin azalmasına neden olmaktadır.



- **Seftazidim-avibaktam**, çoklu ilaç dirençli infeksiyonları için günümüzde tedavi alternatifi olarak bir **sefalosporin-beta laktamaz inhibitörü** kombinasyonudur.



- **Bu nedenle çalışmamızda,**
- ✓ Hasta örneklerimizden izole edilen **karbapenem dirençli** ***P. aeruginosa*** suşlarında seftazidim-avibaktam (CAZ-AVI) duyarlılığının araştırılması **amaçlanmıştır.**

YÖNTEM

Bu çalışmada **5 Temmuz 2019 - 8 Ocak 2024** tarihleri arasında hastanemizde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen karbapenem dirençli *P.aeruginosa* suşlarında **seftazidim-avibaktam duyarlılık oranları retrospektif olarak** araştırıldı.

- Birden fazla üremesi gözlenen hastalarda **yalnızca ilk izolatları çalışmaya dahil edildi.**
- Çalışmaya dahil edilen **90 klinik izolatın** antibiyotik duyarlılık testleri **Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle** Müller Hinton agarda test edildi.
- Sonuçlar **EUCAST standartlarına göre** değerlendirildi.

YÖNTEM

- Seftazidim-avibaktam dirençli izolatlarda **karbapenemaz varlığını test etmek amaçlı CLSI M100-ED34-2024 rehberi esas alınarak Modifiye Karbapenem İnaktivasyon Metodu (mCIM)** çalışıldı.
- Modifiye karbapenem İnaktivasyon metodu için **meropenem (10µg) duyarlı E.coli ATCC 25922 indikatör suşu** kullanıldı.

SONUÇLARIN OKUNMASI

- Zon çapı 6-15 mm veya 16–18 mm'lik zon içinde küçük (pinpoint) kolonilerin bulunması Karbapenemaz pozitif
- Zon çapı 16-18 mm –Karbapenemaz şüpheli
- Zon çapı ≥ 19 mm –Karbapenemaz negatif

“KPC'leri, metalo-beta-laktamazları (NDM, VIM, IMP) ve OXA karbapenemaz” türlerini tespit edebilir ancak **sınıflar arasında ayırım yapmaz!

BULG

➤ Çalışmaya dahil edilen **karbapene izolatı** hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarından **endotrakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj, doku, plevra, diren ve assit sıvısı** r

➤ Bu izolatların **%90 (n:81/90)**'ı **seftazolan** ile duyarlıdır.
✓ *Solunum örneklerinde (n:55) duyarlılık oranı %89*
✓ *Diğer örneklerde (n:35) duyarlılık oranı %88*

ÖRNEK (n=90)	DUYARLI (n)	%	DİRENÇLİ (n)	%
Abse	1	1,2	1	11,1
Assit sıvısı	-	-	1	11,1
Bronkoalveolar lavaj	10	12,3	-	-
Balgam	8	9,8	1	11,1
Doku	1	1,2	-	-
Dren sıvısı	1	1,2	-	-
İdrar	7	8,6	-	-
Kan	9	11,1	2	22,2
Kateter	4	4,9	-	-
Plevra sıvısı	1	1,2	-	-
Endotrakeal aspirat	31	38,2	4	44,4
Yara	8	9,8	-	-
TOPLAM	81	100	9	100

BULGULAR

- **mCIM** metodu ile **seftazidim-avibaktama dirençli bu 9 izolatın;**
 - **7'si karbapenemaz pozitif,**
 - **2'si karbapenemaz negatif saptandı.**
- ❖ **Buna göre CAZ-AVI dirençli saptananan izolatların %77,7'sinin karbapenemaz pozitif olduğu görüldü.**

TARTIŞMA ve SONUÇ

Gram negatif mikroorganizmalarda gün geçtikçe artan antibiyotik direnci, sağlık hizmeti iliŐkili infeksiyonlar için ciddi bir tedavi sorunudur.

TARTIŞMA

- Ülkemizden **gradyan difüzyon** ve **mikrodilüsyon yöntemleri** ile yapılmış benzer iki çalışmada **çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* izolatlarına** bağlı infeksiyonların tedavisinde bir alternatif olarak görülen **seftazidim-avibaktam** duyarlılık oranları sırasıyla **%83.3** ve **%90** olarak bildirilmiştir.
- Bununla birlikte **%24,2** gibi düşük duyarlılık oranı bildirilen çalışmalar da mevcuttur.

Results

Overall susceptibility rates for C/A and C/T were 83.3% and 82.4%, respectively. Both C/A and C/T had better activity than any one of the three anti-pseudomonal β -lactams. According to the MIC₅₀ values, C/T was the most potent agent against isolates. Although the susceptibility rates of isolates to C/T and C/A were similar, C/T (MIC₅₀, 1 μ g/mL) was four-fold more potent than C/A (MIC₅₀, 4 μ g/mL). The MIC₅₀ values of C/A and C/T for the isolates that were non-susceptible to three β -lactams were significantly higher than those for isolates that were non-susceptible to zero, one or two β -lactams. Also, the C/A MIC₅₀ value for the isolates that were non-susceptible to two β -lactams was higher than that for isolates which were non-susceptible to one β -lactam.

Ahmet Başustaoğlu^a

IN VITRO ACTIVITY OF CEFTAZIDIME-AVIBACTAM AND COLISTIN AGAINST PSEUDOMONAS AERUGINOSA ISOLATES

Results: Carbapenemase genes were not detected among the *P. aeruginosa* isolates except for one isolate producing bla_{NDM-1}. The susceptibility rates of ceftazidime-avibactam and colistin were 90% (n=90) and 100% (n=100), respectively. The MIC₅₀ and MIC₉₀ values for meropenem, ceftazidime, ceftazidime-avibactam, and colistin against *P. aeruginosa* isolates were found to be 32/64, 8/64, 4/8, 0.5/2 μ g/mL, respectively.

¹Uni

²University of Health Sciences, Sıhhiye Training and Research Hospital, Laboratory of Medical Microbiology, Ankara, Türkiye

ANKEM Derg 2023;37(3):103-108

doi: 10.54962/ankemderg.1406287

Araştırma / Research Article

Çeşitli klinik örneklerden toplam 83 adet MDR Enterobacterales ve 33 adet MDR *P. aeruginosa* olmak üzere 116 suş izole edildi. İzolatların 45'i (%38.7) seftazidim-avibaktama duyarlı bulundu. Seftazidim-avibaktam duyarlılığı Enterobacterales için %44.6 iken, *P. aeruginosa* suşlarının %24.2 olarak saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda, MDR Enterobacterales'te en etkili antibiyotik kolistin ($p<0.001$), ikinci seftazidim-avibaktam ($p<0.001$) oldu. MDR *P. aeruginosa* suşlarında da en etkili antibiyotik kolistin ($p<0.001$) olmakla birlikte; gentamisin, amikasin ve seftazidim-avibaktam duyarlılıklarının benzer olduğu görüldü ($p<0.819$). Yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa*'nın seftazidim-avibaktama karşı direnç oranlarının diğer Gram-negatif patojenlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sonuçlarımız seftazidim-avibaktamın MDR-Enterobacterales ile gelişen enfeksiyonların tedavisi için bir alternatif olabileceğini; ancak, MDR-*P. aeruginosa* suşlarında duyarlılık test sonuçlarının önemli olduğunu düşündürmektedir.

TARTIŞMA

- Farklı ülkelerden yapılmış benzer çalışmalarda ise **seftazidim-avibaktam** duyarlılığı ülkeler düzeyinde **%74,6 - %99,6** arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir.
- Bunun yanısıra **Çek Cumhuriyeti, Yunanistan, Romanya ve Rusya** gibi metallo beta-laktamazların daha sık görüldüğü ülkelerde **bu duyarlılık oranlarında azalmaların olduğu da bildirilmektedir.**

[Antimicrob Agents Chemother.](#) 2018 Jul; 62(7): e02569-17. Published online 2018 Jun 26. and among MBL-negative *P. aeruginosa* isolates that were ceftazidime nonsusceptible, meropenem nonsusceptible, colistin resistant, and multidrug resistant, ceftazidime-avibactam inhibited 79.6, 83.6, 83.3, and 68.2% of isolates, respectively. Overall, clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa* collected in nine Asia-Pacific countries from 2012 to 2015 were highly susceptible to ceftazidime-avibactam.

2015

[James A. Karlowsky](#),^a [Krystyna M. Kazmierczak](#),^{Ma} [Samuel K. Bouchillon](#),^a [Boudewijn L. M. de Jonge](#),^{b,*} [Gregory G. Stone](#),^{b,*} and [Daniel F. Sahm](#)^a

Results

Ceftazidime/avibactam was highly active *in vitro* against the overall collection of *P. aeruginosa* isolates and colistin-resistant isolates (92.4% and 92.9% susceptible, respectively). Although activity was slightly reduced against MBL-negative subsets of ceftazidime-non-susceptible (79.6% susceptible), meropenem-non-susceptible (85.1% susceptible) and MDR (81.6% susceptible) *P. aeruginosa*, ceftazidime/avibactam remained the second most active entity, after colistin, compared with all other comparator agents tested. At the country level, susceptibility to ceftazidime/avibactam ranged from 74.6% to 99.6%, with decreased susceptibilities only observed in countries where MBLs are more frequently encountered, such as the Czech Republic, Greece, Romania and Russia. Ceftazidime/avibactam was also active *in vitro* against 87.6% of meropenem-non-susceptible isolates in which no acquired β -lactamases were detected by molecular methods; these isolates were assumed to hyperproduce the chromosomally encoded AmpC in combination with alterations in OprD or drug efflux. As expected, ceftazidime/avibactam was not active against isolates carrying MBLs.

JOURN

In vi
cefta
isola

aeru
cou

surv
Krysty
Boude
Daniel

Journa
Issue 1
<https://>
Publis

gainst

ropean
l

le ✉,

ume 73,

▼

[Eur J Clin Microbiol Infect Dis](#). 2021; 40(12): 2533–2541. Published online 2021 Jul 22.
doi: [10.1007/s10096-021-04308-0](https://doi.org/10.1007/s10096-021-04308-0)

PMCID: PMC8590662 | PMID: [34291323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34291323/)

The ERACE-PA Global Surveillance Program: Ceftolozane/tazobactam and Ceftazidime/avibactam in vitro Activity against a Global Collection of Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

[Christian M. Gill](#),¹ [Elif Aktap](#),² [Wadha Alfouzan](#),³ [Lori Bourassa](#),⁴ [Adrian Brink](#),⁵ [Carey-Ann D. Burnham](#),⁶ [Rafael Canton](#),⁷ [Yehuda Carmeli](#),⁸ [Marco Falcone](#),⁹ [Carlos Kiffer](#),¹⁰ [Anna Marchese](#),¹¹ [Octavio Martinez](#),¹² [Spyros Pournaras](#),¹³ [Michael Satlin](#),¹⁴ [Harald Seifert](#),¹⁵ [Abrar K. Thabit](#),¹⁶ [Kenneth S. Thomson](#),¹⁷ [Maria Virginia Villegas](#),¹⁸ [David P. Nicolau](#),^{1,19} and the ERACE-PA Global Study Group

Abstract

Go to: ▶

The cephalosporin-β-lactamase-inhibitor-combinations, ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam, have revolutionized treatment of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CR-PA). A contemporary assessment of their in vitro potency against a global CR-PA collection and an assessment of carbapenemase diversity are warranted. Isolates determined as CR-PA by the submitting site were collected from 2019–2021 (17 centers in 12 countries) during the ERACE-PA Global Surveillance Program. Broth microdilution MICs were assessed per CLSI standards for ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, ceftazidime, and cefepime. Phenotypic carbapenemase testing was conducted (modified carbapenem inactivation method (mCIM)). mCIM positive isolates underwent genotypic carbapenemase testing using the CarbaR, the CarbaR NxG, or whole genome sequencing. The MIC_{50/90} was reported as well as percent susceptible (CLSI and EUCAST interpretation). Of the 807 isolates, 265 (33%) tested carbapenemase-positive phenotypically. Of these, 228 (86%)

were genotypically positive for a carbapenemase with the most common being VIM followed by GES. In the entire cohort of CR-PA, ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam had MIC_{50/90} values of 2/ > 64 and 4/64 mg/L, respectively. Ceftazidime/avibactam was the most active agent with 72% susceptibility per CLSI compared with 63% for ceftolozane/tazobactam. For comparison, 46% of CR-PA were susceptible to ceftazidime and cefepime. Against carbapenemase-negative isolates, 88 and 91% of isolates were susceptible to ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam, respectively.

SONUÇ

□ BU VERİLER DİKKATE ALINDIĞINDA ;

- Karbapenem ve çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* infeksiyonlarında;
- ✓ tamamına yakını idrarda değişmeden atılan,
- ✓ akciğere geçişi iyi olan

SEFTAZİM-AVİBAKTAM'ın SOLUNUM YOLU ve ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDA

TEDAVİ SEÇENEKLERİNDEN BİRİ OLABİLECEĞİ

□ BUNUNLA BİRLİKTE ;

- Hastanelerde, *P. aeruginosa* direnç sürveyansı verileri dikkate alınarak

TEDAVİ KILAVUZLARININ ZAMANINDA GÜNCELLENMESİ,

- Her merkezin kendi dirençli izolatlarının
- ✓ **beta-laktamaz aktiviteleri** ve **direnç genlerinin** takibini yapması ve
- ✓ **kültür-antibiyoqram sonuçları** eline ulaşana kadar **empirik tedaviye bu farkındalıkla** karar vermesi

HALA GÜNCELLİĞİNİ KORUYAN TEMEL SONUÇTUR