

## ***Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı**

Lal Sude Gücer<sup>1</sup>, Fatihan Pınarlık<sup>1</sup>, Jale Boral<sup>1</sup>, Güz Ekinci<sup>1</sup>, Francis Korshe Cooper<sup>1</sup>, Nazlı Ataç<sup>1</sup>, Veli Oğuzalp Bakır<sup>24</sup>, Çağlar Irmak<sup>2</sup>, Nilay Genç<sup>3</sup>, Aysun Benli<sup>4</sup>, Merve Çağlar Özer<sup>5</sup>, Begüm Nalça Erdin<sup>6</sup>, Nuran Sarı<sup>7</sup>, Ezgi Gülten<sup>8</sup>, Şengül Üçer<sup>9</sup>, Yüksel Karadağ<sup>9</sup>, Hande Afşarlar<sup>10</sup>, Ayşe Özlem Mete<sup>11</sup>, Lütfiye Öksüz<sup>12</sup>, Özlem Şanlı<sup>13</sup>, Fatma Sena Hakyemez<sup>14</sup>, Barçın Öztürk<sup>15</sup>, Şiran Keske<sup>16</sup>, Yeşim Beşli<sup>17</sup>, Uğur Onal<sup>18</sup>, Ülkü Tüzemen<sup>19</sup>, Şirin Menekşe<sup>20</sup>, Halis Akalın<sup>18</sup>, Gökhan Aygün<sup>14</sup>, Yasemin Zer<sup>21</sup>, İlkey Karaoğlan<sup>11</sup>, Zeynep Ceren Karahan<sup>22</sup>, Alpay Azap<sup>8</sup>, Özlem Kurt Azap<sup>7</sup>, Mehtap Aydın<sup>5</sup>, Serap Şimşek Yavuz<sup>4</sup>, İlknur Kaleli<sup>3</sup>, Murat Kutlu<sup>23</sup>, İbrahim Mehmet Ali Öktem<sup>24</sup>, Sema Alp Çavuş<sup>2</sup>, Mehmet Gönen<sup>24</sup>, Füsün Can<sup>1</sup>, Önder Ergönül<sup>1</sup>



## Çalışmanın Amacı

*Klebsiella pneumonia* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında giderek artan antibiyotik direncinin moleküler mekanizmalarının ve yeni antibiyotiklerin klinik potansiyellerinin araştırılması

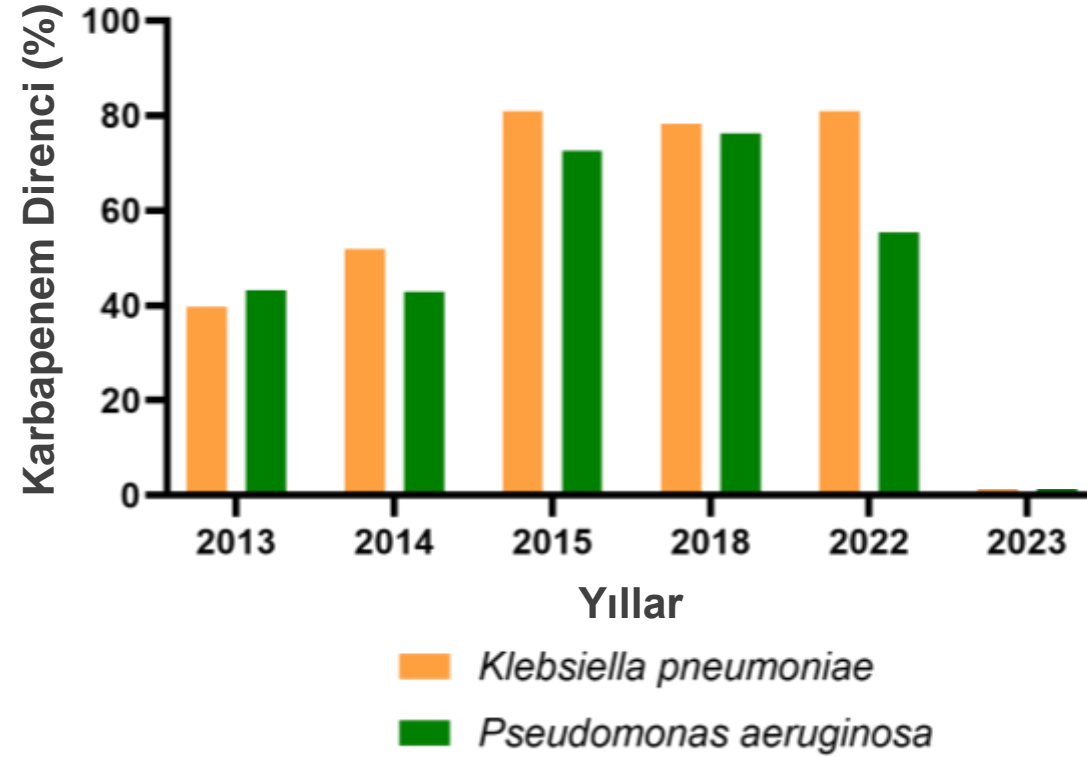


## KAPSAR Çalışma Grubu

- 1) Koç Üniversitesi İş Bankası Enfeksiyon Hastalıkları Araştırma Merkezi (KUISCID), İstanbul
- 2) Amerikan Hastanesi, İstanbul
- 3) Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
- 4) Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
- 5) İstanbul Üniversitesi, İstanbul
- 6) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, İstanbul
- 7) Başkent Üniversitesi, Ankara
- 8) Ankara Üniversitesi, Ankara
- 9) Uludağ Üniversitesi, Bursa
- 10) Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
- 11) Pamukkale Üniversitesi, Denizli
- 12) Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın
- 13) Hitit Üniversitesi, Çorum
- 14) Başkent Üniversitesi, Adana
- 15) Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep



## Son On Yılda Karbapenem Direnci



Ergonul O, 2016; Aydın M, 2018; Aydın M, 2019.



## Seftazidim Avibaktam

- Karbapenem dirençli Enterobacterales ve *P. aeruginosa*'ya etkili
- Metallobatalaktamlara karşı etkisiz (NDM, VIM, IMP)



## Olgu tanımı

- Erişkin ( $\geq 18$  yaş)
- Yatan hasta
- Pnömoni ve/veya bakteriyemi
- İzole *Klebsiella pneumonia* veya *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu



## Yöntem

- Prospektif kohort
- Çok merkezli
- 9 şehir, 16 hastane

- 1 Ocak 2022 – 1 Kasım 2023
- Dijital veritabanı (MIDAS)
- İstatistiksel analiz programı (STATA)



midas.ku.edu.tr/CZA/

**Klinik Bilgiler**

Hastane Adı  
Koç Üniversitesi Hastanesi

Hasta Adı

Protokol

Doğum Yılı

Cinsiyet  
Erkek Kadın



## Yöntem

- Kohort içinden karbapenem dirençli örnekler seçildi
- Eurgncol™ Gram Negatif MIC Test Protokolü ile antibiyotik direnci araştırıldı
- EUCAST 2022
  - Kolistin
  - Piperasilin-tazobaktam
  - Seftolozan-tazobaktam
  - Seftazidim-avibaktam
  - Meropenem

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	COL 0.25	P/T4 4/4	C/T 4/4	POS	COL 0.25	P/T4 4/4	C/T 4/4	POS	COL 0.25	P/T4 4/4	C/T 4/4	POS
B	COL 0.5	P/T4 8/4	C/T 8/4	MERO 0.25	COL 0.5	P/T4 8/4	C/T 8/4	MERO 0.25	COL 0.5	P/T4 8/4	C/T 8/4	MERO 0.25
C	COL 1	P/T4 16/4	CZA 1/4	MERO 0.5	COL 1	P/T4 16/4	CZA 1/4	MERO 0.5	COL 1	P/T4 16/4	CZA 1/4	MERO 0.5
D	COL 2	P/T4 32/4	CZA 2/4	MERO 1	COL 2	P/T4 32/4	CZA 2/4	MERO 1	COL 2	P/T4 32/4	CZA 2/4	MERO 1
E	COL 4	C/T 0.25/4	CZA 4/4	MERO 2	COL 4	C/T 0.25/4	CZA 4/4	MERO 2	COL 4	C/T 0.25/4	CZA 4/4	MERO 2
F	COL 8	C/T 0.5/4	CZA 8/4	MERO 4	COL 8	C/T 0.5/4	CZA 8/4	MERO 4	COL 8	C/T 0.5/4	CZA 8/4	MERO 4
G	P/T4 1/4	C/T 1/4	CZA 16/4	MERO 8	P/T4 1/4	C/T 1/4	CZA 16/4	MERO 8	P/T4 1/4	C/T 1/4	CZA 16/4	MERO 8
H	P/T4 2/4	C/T 2/4	MERO 0.12	MERO 16	P/T4 2/4	C/T 2/4	MERO 0.12	MERO 16	P/T4 2/4	C/T 2/4	MERO 0.12	MERO 16





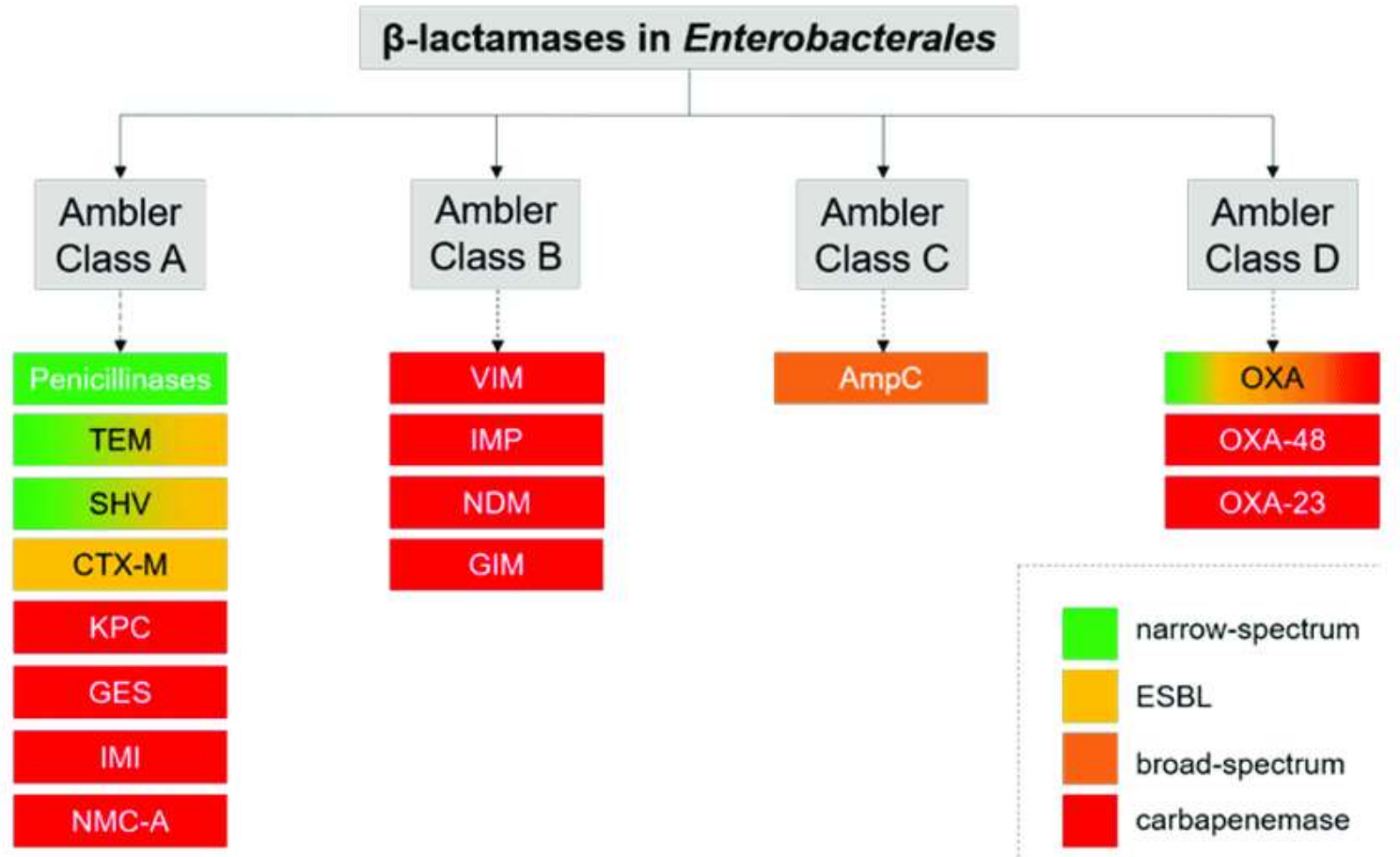
# Yöntem

## *Klebsiella pneumoniae*

- OXA-48
- NDM-1
- KPC-1

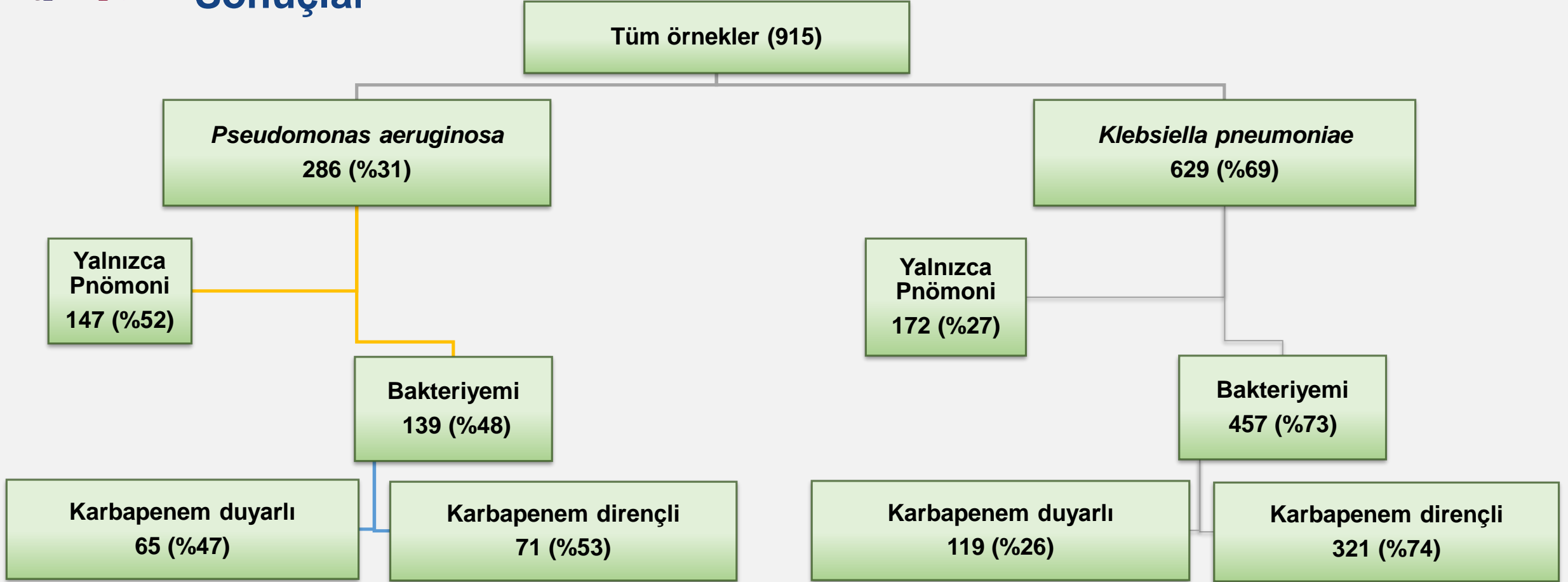
## *Pseudomonas aeruginosa*

- OXA-48
- NDM -1
- VIM
- IMP





# Sonuçlar





# Sonuçlar

Tüm örnekler (915)

*Pseudomonas aeruginosa*  
286 (%31)

*Klebsiella pneumoniae*  
629 (%69)

Yalnızca  
Pnömoni  
147 (%52)

Bakteriyemi  
139 (%48)

Yalnızca  
Pnömoni  
172 (%27)

Bakteriyemi  
457 (%73)

Karbapenem duyarlı  
65 (%47)

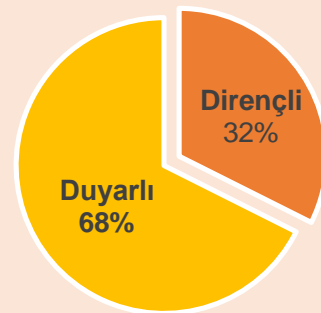
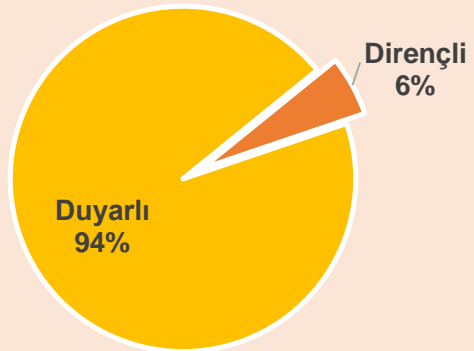
Karbapenem dirençli  
71 (%53)

Karbapenem duyarlı  
119 (%26)

Karbapenem dirençli  
321 (%74)

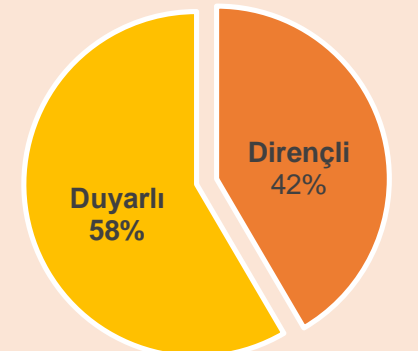
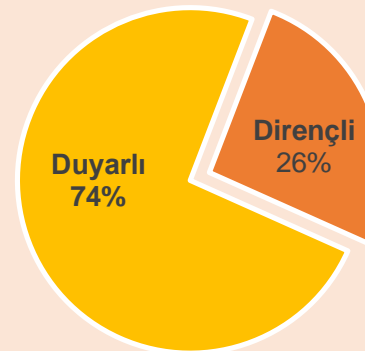
Kolistin

Seftazidim-avibaktam



Kolistin

Seftazidim-avibaktam





# Sonuçlar

Tüm örnekler (915)

*Pseudomonas aeruginosa*  
286 (%31)

*Klebsiella pneumoniae*  
629 (%69)

Yalnızca  
Pnömoni  
147 (%52)

Bakteriyemi  
139 (%48)

Yalnızca  
Pnömoni  
172 (%27)

Bakteriyemi  
457 (%73)

Karbapenem duyarlı  
65 (%47)

Karbapenem dirençli  
71 (%53)

Karbapenem duyarlı  
119 (%26)

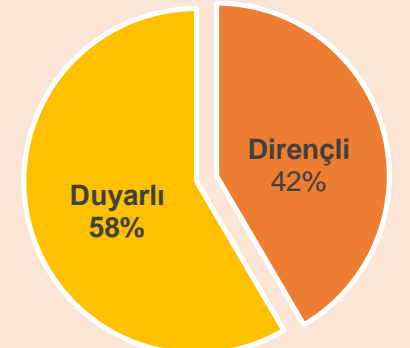
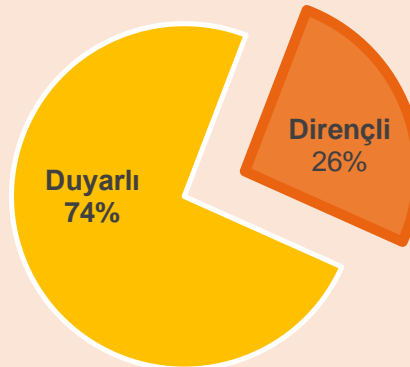
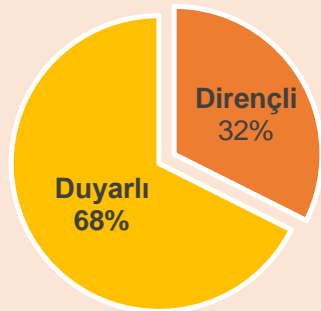
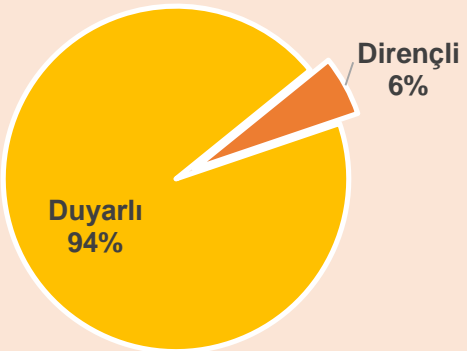
Karbapenem dirençli  
321 (%74)

Kolistin

Seftazidim-avibaktam

Kolistin

Seftazidim-avibaktam





# Sonuçlar

Tüm örnekler (915)

*Pseudomonas aeruginosa*  
286 (%31)

*Klebsiella pneumoniae*  
629 (%69)

Yalnızca  
Pnömoni  
147 (%52)

Bakteriyemi  
139 (%48)

Yalnızca  
Pnömoni  
172 (%27)

Bakteriyemi  
457 (%73)

Karbapenem duyarlı  
65 (%47)

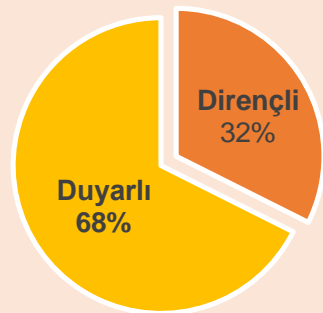
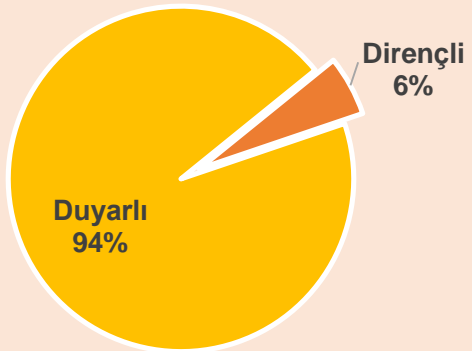
Karbapenem dirençli  
71 (%53)

Karbapenem duyarlı  
119 (%26)

Karbapenem dirençli  
321 (%74)

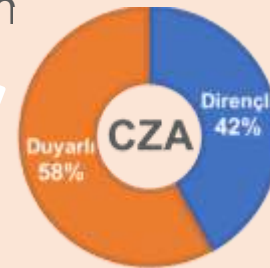
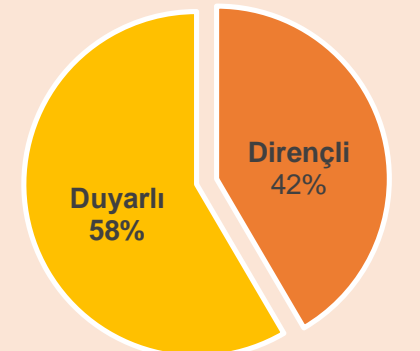
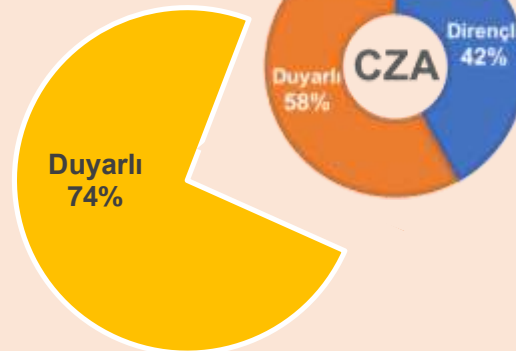
Kolistin

Seftazidim-avibaktam



Kolistin

Seftazidim-avibaktam





## Bulgular

### Karbapenem Dirençli Örneklerde Karbapenemaz Genlerinin Sıklığı

	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=423)
OXA-48	271 (%64.1)
NDM-1	104 (%24.6)
KPC-1	34 (%8)
OXA-48 & NDM-1	60 (%14.2)
OXA-48 & KPC-1	3 (%0.7)

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=121)
OXA-48	9 (%7.4)
NDM-1	6 (%4.9)
VIM	20 (%16.5)
IMP	0
OXA-48 & NDM-1	1 (%0.8)
OXA-48 & VIM	4 (%3.3)



## Bulgular

Karbapenem dirençli örneklerde seftazidim-avibaktam direnç oranları

<b>NDM-1 negatif <i>K. pneumoniae</i> (%) n=314</b>	<b>VIM, IMP ve NDM-1 negatif <i>P. aeruginosa</i> (%) n=96</b>
92 (%29)	18 (%19)

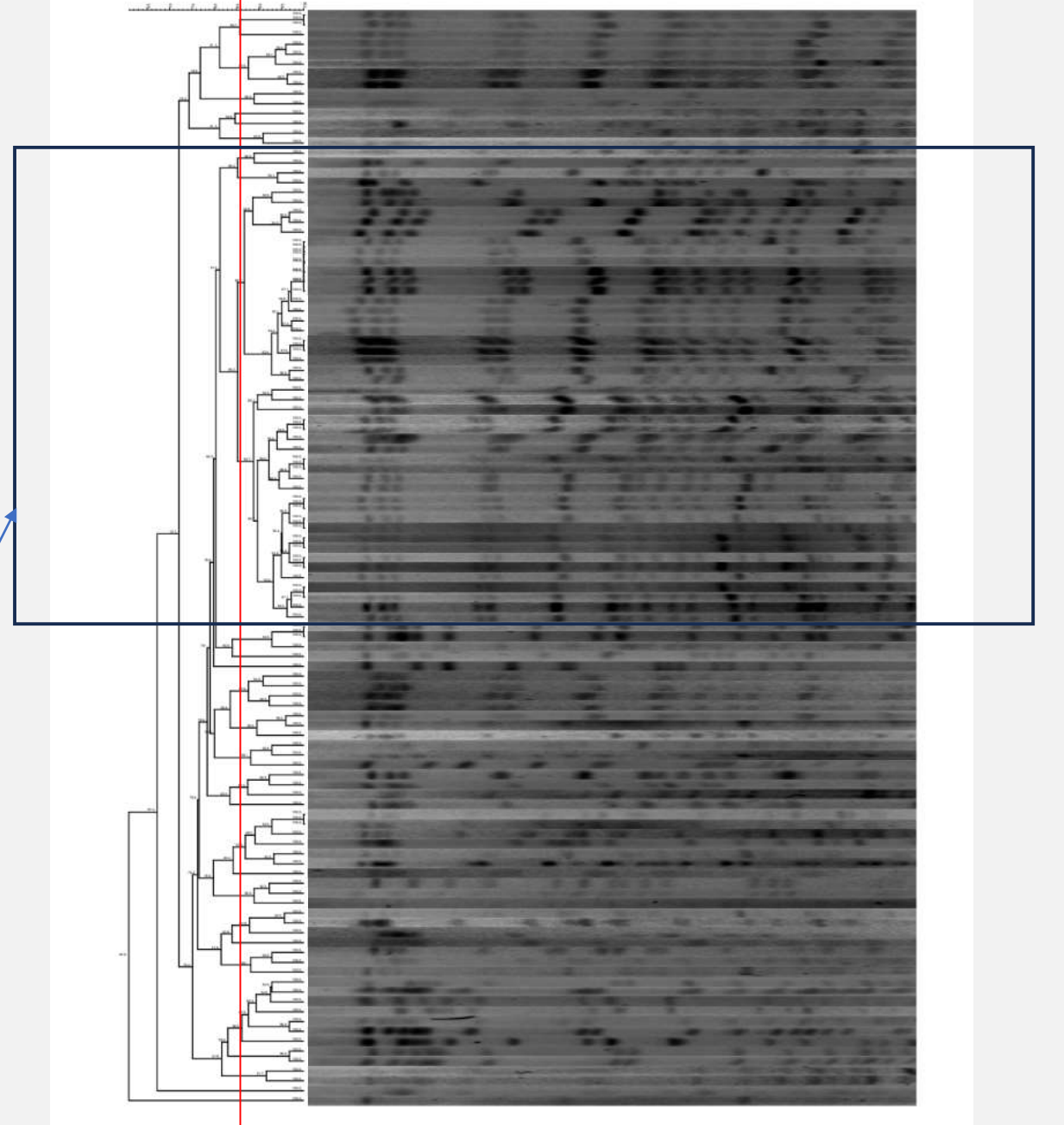


## Bulgular

### Seftazidim-Avibaktam Dirençli *K. pneumoniae* Örneklerinde Pulse Field Jel Elektroforezi (PFGE)

- 8 merkezden NDM-1 negatif toplam 110 örnek analiz edildi
- $\geq 85\%$  benzerlik yüzdesi klonal kabul edildi

44 örneği içeren en büyük klon

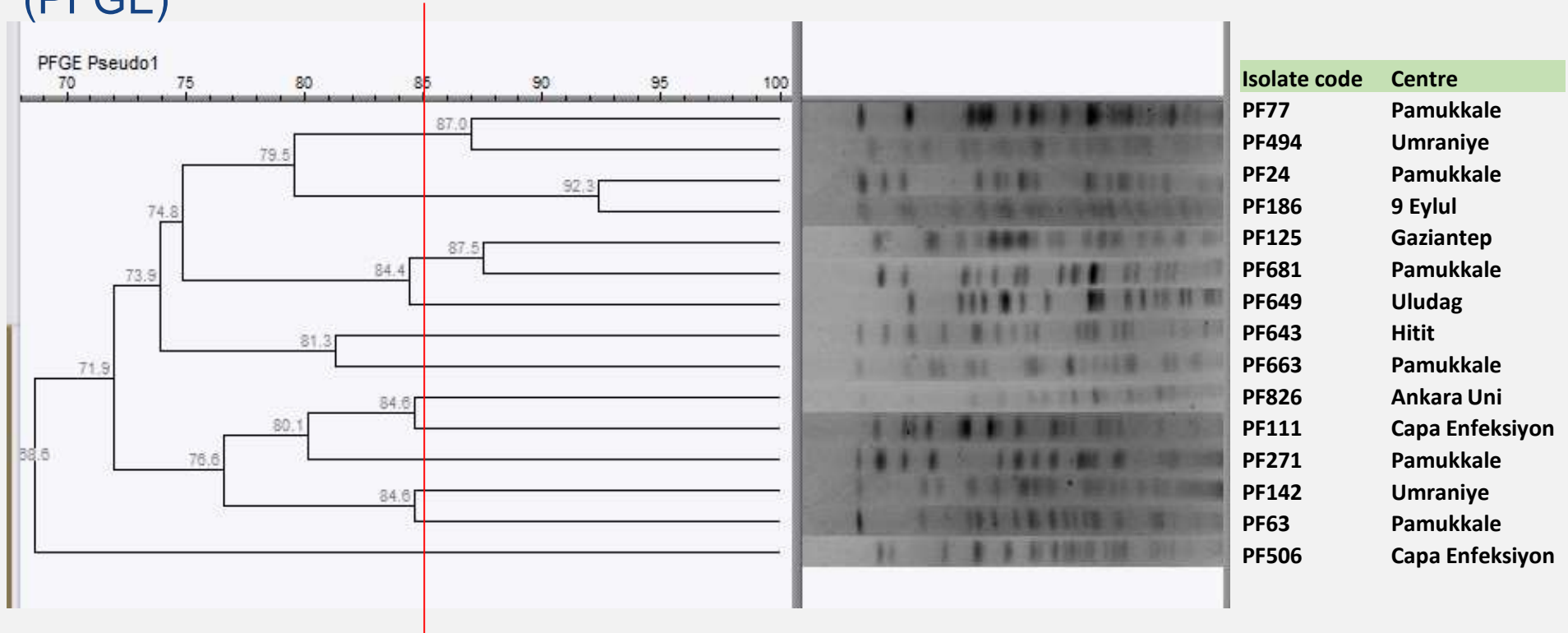






## Bulgular

### Seftazidim-Avibaktam Dirençli *P. aeruginosa* Örneklerinde Pulse Field Jel Elektroforezi (PFGE)



- 9 merkezden OXA-48, NDM-1, KPC-1, VIM, IMP negatif toplam 16 izolat analiz edildi
- $\geq 85\%$  benzerlik yüzdesi klonal kabul edildi



# Bulgular

Kan dolaşımı enfeksiyonu ve/veya pnömoni olan 904 hastada

*Klebsiella pneumoniae* n=624

*Pseudomonas aeruginosa* n=280

	Fatal (%) n=319	Survived (%) n=305	p-value		Fatal (%) n=131	Survived (%) n=149	p-value
<b>Demographics</b>				<b>Demographics</b>			
Male Gender	204 (63.9)	201 (65.9)	0.610	Male Gender	88 (67.2)	109 (73.2)	0.274
Median Age [IQR]	71 [60-80]	66 [53-73]	<b>&lt;0.001</b>	Median Age [IQR]	70 [57-79]	66 [53-75]	<b>0.026</b>
<b>Comorbidities</b>				<b>Comorbidities</b>			
Diabetes Mellitus Type II	91 (28.5)	68 (22.3)	0.074	Diabetes Mellitus Type II	37 (28.2)	28 (18.8)	0.062
Chronic Kidney Disease	47 (14.7)	44 (14.4)	0.913	Chronic Kidney Disease	14 (10.7)	12 (8.1)	0.449
Solid Organ Malignancy	72 (22.6)	65 (21.3)	0.704	Solid Organ Malignancy	31 (23.7)	24 (16.1)	0.112
Hematologic Malignancy	24 (7.5)	28 (9.2)	0.454	Hematologic Malignancy	10 (7.6)	3 (2.0)	<b>0.026</b>
Congestive Heart Failure	40 (12.5)	23 (7.5)	0.038	Congestive Heart Failure	18 (13.7)	15 (10.1)	0.342
COPD	29 (9.1)	28 (9.2)	0.969	COPD	17 (13.0)	27 (18.1)	0.238
Positive SARS-CoV-2	25 (7.8)	12 (3.9)	<b>0.039</b>	Positive SARS-CoV-2	9 (6.9)	6 (4.0)	0.292
<b>PCR</b>				<b>PCR</b>			
<b>Laboratory Values</b>				<b>Laboratory Values</b>			
Procalcitonin (ng/mL) [IQR]	2.92 [0.88-13.70]	1.44 [0.24-11.00]	<b>&lt;0.001</b>	Procalcitonin (ng/mL) [IQR]	2.64 [0.66-12.60]	0.39 [0.11-2.91]	<b>&lt;0.001</b>
C-Reactive Protein (mg/L) [IQR]	176.25 [117.28-265.75]	157.05 [98.50-233.14]	<b>0.018</b>	C-Reactive Protein (mg/L) [IQR]	169.93 [115.75-262.70]	129.78 [73.40-197.80]	<b>&lt;0.001</b>
Leukocyte Count (/µL) [IQR]	12570 [6232-17382]	10520 [5785-16220]	<b>0.046</b>	Leukocyte Count (/µL) [IQR]	11970 [6405-18215]	10635 [6152-15775]	0.307
Creatinine (mg/dL) [IQR]	1.42 [0.72-2.52]	0.99 [0.62-1.72]	<b>&lt;0.001</b>	Creatinine (mg/dL) [IQR]	1.28 [0.68-2.22]	0.80 [0.55-1.28]	<b>&lt;0.001</b>



## Bulgular

Yoğun bakımda yatan ve meropenem dirençli izolat saptanan hastalarda tedavi ajanına göre fatalite

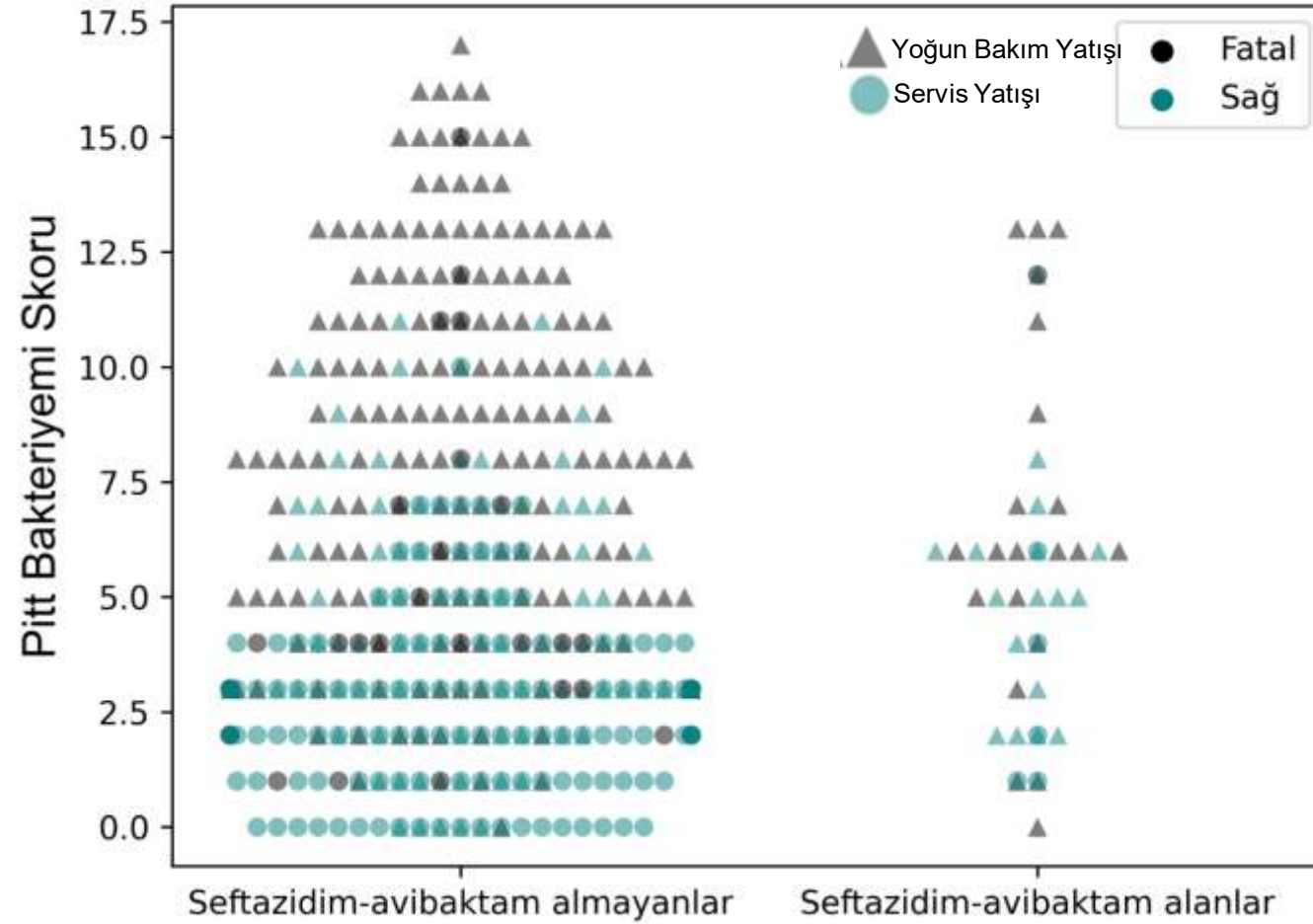
Etkin tedavi olarak meropenem ile diğer antibiyotik kombinasyonlarına göre seftazidim-avibaktam alan hastalarda fatalite anlamlı olarak düşük (OR: 0.44 [0.23-0.83])

	Fatal n=127	Sağ n=148
Seftazidim-avibaktam	20	44
Diğer etkin tedaviler	107	104



## Bulgular

*Klebsiella pneumoniae* n=457





## Tartışma ve Sonuç

- Karbapenem ve kolistin direnç oranlarının hem *K. pneumoniae* hem de *P. aeruginosa* için yıllar geçtikçe arttığı bilinirken seftazidim-avibaktam gibi ajanlara da direnç geliştiği anlaşıldı
- Seftazidim-avibaktam direnci karbapenem dirençli ve metallobetalaktamaz saptanmayan örnekler arasında %24 saptandı
- Karbapenem dirençli suşlar için seftazidim-avibaktam tedavide önemli bir seçenek olmaya devam ediyor
- Bazı merkezlerde izolatların klonal olması sebebiyle küçük boyutlu salgınlar olduğu düşünüldü
- Klonal izolatların ve metallobetalaktamaz üretmediği halde seftazidim-avibaktama dirençli olan izolatların araştırılması gerekir
- Doğru antibiyotik tercihi için klinik direnç çalışmalarına önem verilmelidir

# Teşekkürler



[kuisid@ku.edu.tr](mailto:kuisid@ku.edu.tr)



<https://twitter.com/kuisid>



<https://www.instagram.com/KUISCID>



<https://www.linkedin.com/company/ku-is-cid>

Fatihhan Pınarlık  
Jale Boral  
Nazlı Ataç  
Güz Ekinci  
Francis K. Cooper  
Anı Akpınar