



AZIENDA  
OSPEDALIERO  
UNIVERSITARIA  
PISANA



UNIVERSITÀ DI PISA

# Treatment of BGNMR in critical patients

**Marco Falcone**

Division of Infectious Diseases, Department of Clinical and Experimental Medicine,  
University of Pisa (Italy)

# Disclosures

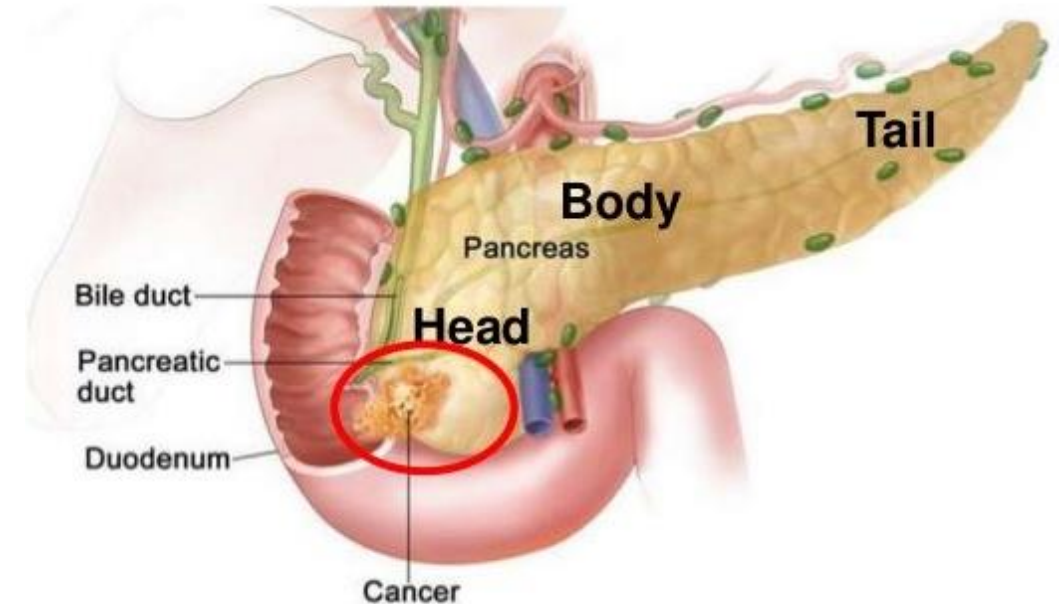
**Dr Marco Falcone participated to advisory boards for Pfizer, Shionogi, Menarini, MSD.**

**Received personal fee for speaking bureau from Shionogi, Menarini, Angelini, Nordic Pharma, Pfizer.**

**Received research grant from MSD and Menarini**

# Start with... a clinical case

- Male, 67 years old
  - Pancreatic adenocarcinoma, neo-adjuvant chemotherapy
- Duodeno-cephalo-pancreatectomy (DCP), ICU transfer
- 2 days after surgery:
  - Fluid collection positive for *E. faecalis* + *E. coli*, start piperacillin–tazobactam 4.5 g t.i.d. → improvement
- 7 days after surgery:
  - Rectal swab positive for carbapenem-resistant *Klebsiella* spp.
- 11 days after surgery:
  - Septic shock
  - CT: multiple intrabdominal collections. Drainage of collections
  - Start vancomycin 2 g/day + meropenem 1 g t.i.d.
- 24 hours from BC collection:
  - Blood cultures positive for Gram-negative bacilli
  - Worsening of clinical conditions
- 48 hours from BC collection:
  - KPC-producing *K. pneumoniae* from the blood
  - Add colistin to therapy (9 MIU loading dose then 4.5 MIU b.i.d.)
- 96 hours after BC collection:
  - AKI, no response, death



# What did I do wrong in this patient?

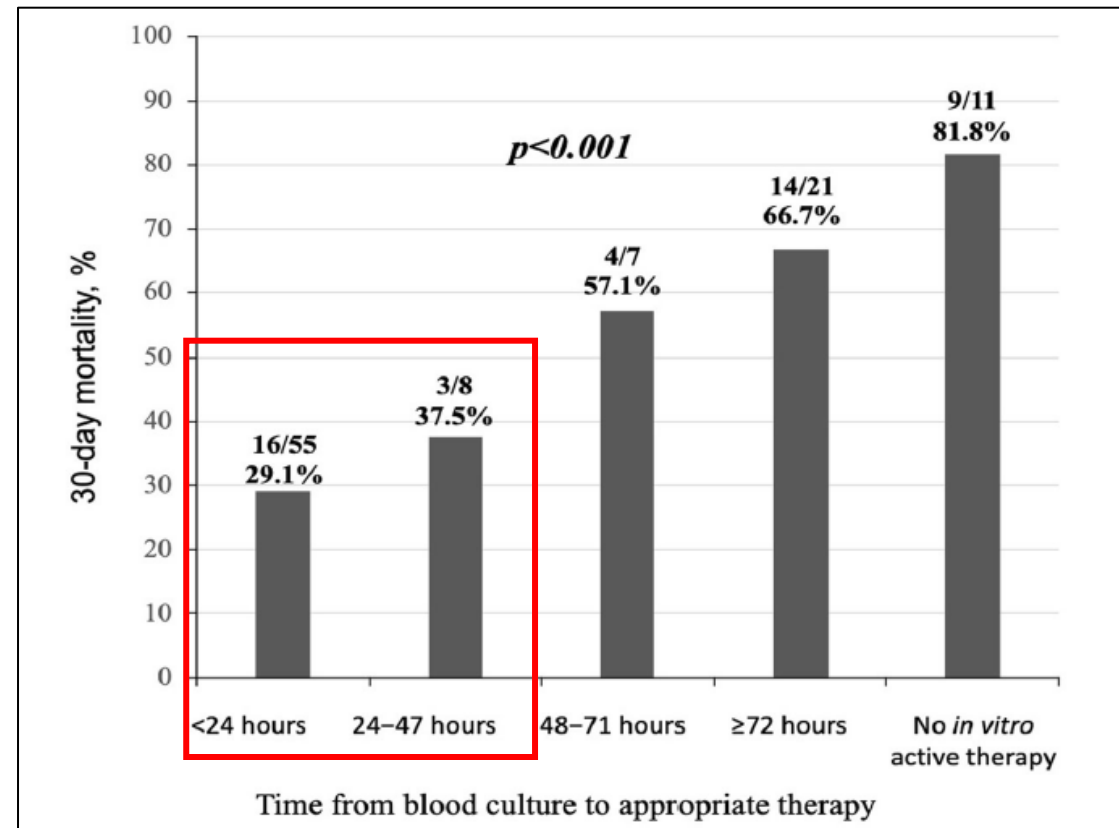
- 1. Time to appropriate antibiotic therapy**
- 2. Choice of antibiotic therapy**
- 3. Appropriate dosages according to PK/PD**



# Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with BSI caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

- 102 consecutive patients hospitalised in the ICU with bacteraemia caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*
- Two tertiary care hospitals
  - Pisa
  - Udine

Thirty-day mortality rates by time from blood culture collection to appropriate antibiotic therapy



# Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with BSI caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

## Cox-regression analysis of factors independently associated with 30-day mortality

	HR (95% CI)	P value
Primary bacteraemia	2.662 (1.118–6.336)	0.027
Cardiovascular disease	2.196 (1.082–4.457)	0.029
<b>Time from blood culture collection to appropriate therapy (24-h increments)</b>	<b>1.382 (1.132–1.687)</b>	<b>0.001</b>
SOFA score (1-point increments)	1.122 (1.036–1.216)	0.005
Age (1-year increments)	1.030 (1.006–1.054)	0.012
Diabetes	1.960 (0.793–4.849)	0.145
COPD	1.303 (0.513–3.306)	0.578

# Risk factors for bacteraemia in KPC-Kp rectal carriers



## Score predicting risk of bacteraemia in KPC rectal carriers<sup>1</sup>

Admission to ICU	2
Invasive abdominal procedures	3
Chemotherapy/radiation therapy	4
Colonisation at site besides stool (risk per each additional site)	5 per site

## Risk score in our patient<sup>2</sup>

Admission to ICU	2
Invasive abdominal procedures	3
Chemotherapy/radiation therapy	4
Colonisation at site besides stool (risk per each additional site)	5 per site

**Risk score: 9**

# What did I do wrong in this patient?

**1. Time to appropriate antibiotic therapy**

**2. Choice of antibiotic therapy**

**3. Appropriate dosages according to PK/PD**





# Therapeutic options for carbapenem-resistant Gram negative infections

## Old agents

- Polymyxins
- Aminoglycosides
- Tigecycline
- Fosfomycin
- Carbapenems?

## Newer agents

- Ceftazidime–avibactam
- Meropenem–vaborbactam
- Eravacycline
- Cefiderocol
- Aztreonam-avibactam
- Plazomicin

# Old versus new antibiotics against KPC-producing Enterobacterales



# Which antibiotic do you prefer in patients with KPC-Kp infection?

Is colistin still a good choice?

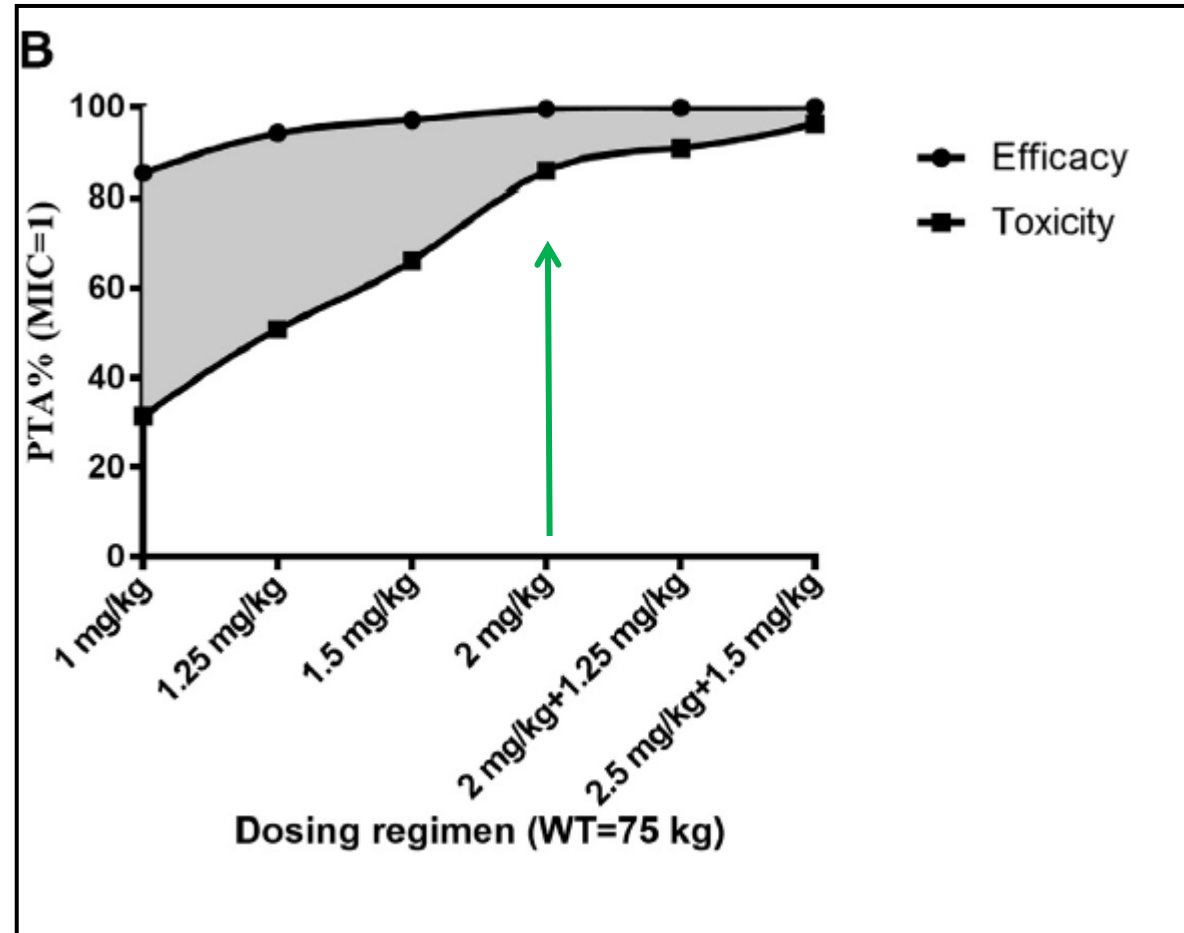


# The importance of timely and appropriate antibiotic therapy in patients with BSI caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

## Comparison of 30-day mortality and exploratory endpoint according to treatment regimens

	Antibiotic regimens	N (%)	HR (95%CI)	P value
<b>30-day mortality</b>	COL containing regimen	27/61 (44.3%)	Ref variable	Ref variable
	CAZ–AVI containing regimen	3/13 (23.1%)	0.424 (0.129–1.391)	0.157
	Other regimens	7/17 (41.2%)	0.799 (0.366–1.746)	0.574
<b>Composite endpoint: 30-day mortality OR nephrotoxicity</b>	COL containing regimen	<b>42/61 (68.9%)</b>	Ref variable	Ref variable
	CAZ–AVI containing regimen	<b>3/13 (23.1%)</b>	0.231 (0.071–0.745)	<b>0.014</b>
	Other regimens	8/17 (47.1%)	0.503 (0.245–1.034)	0.061

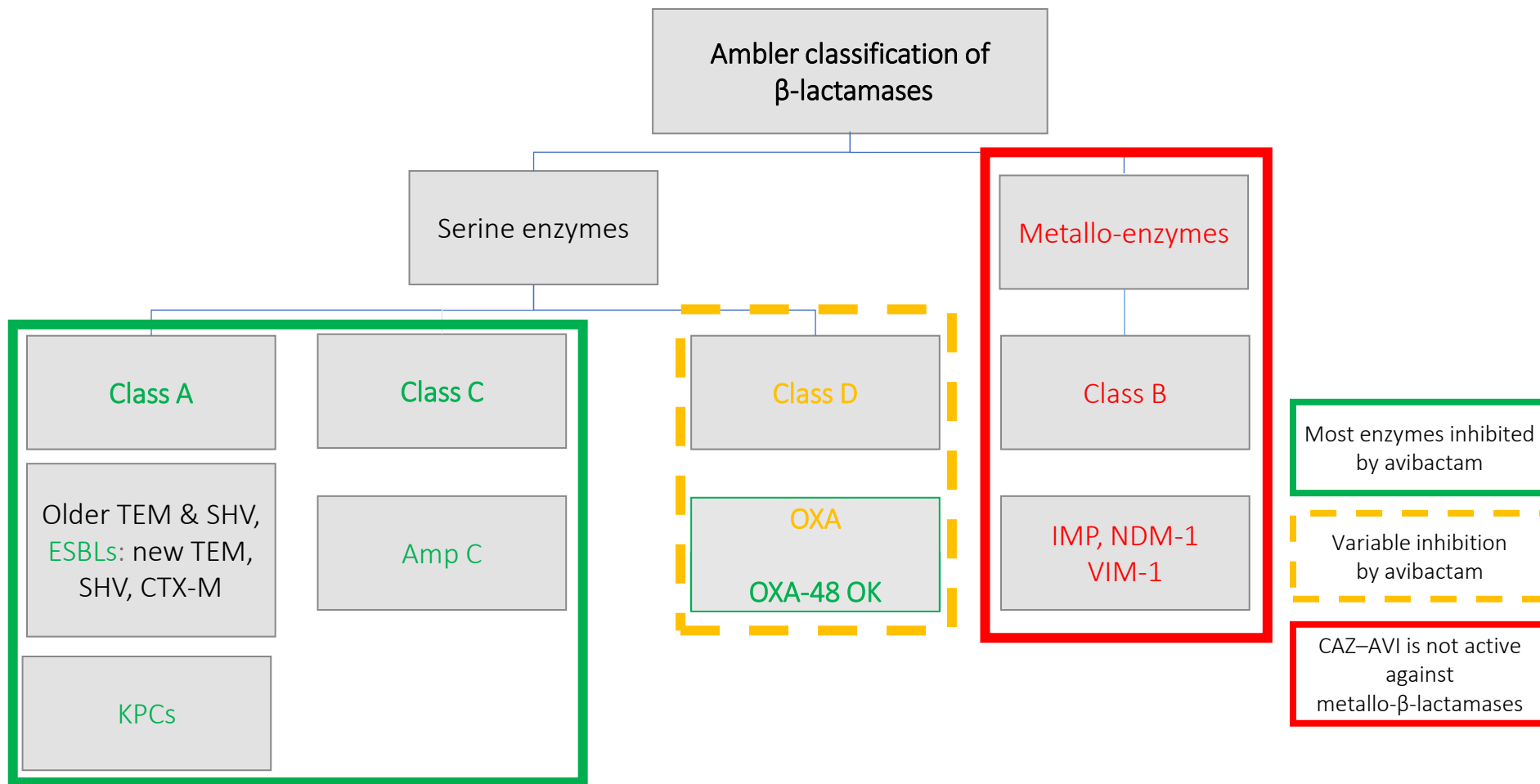
# Pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy of polymyxin B against extensively drug-resistant Gram-negative bacteria in critically ill, general ward and cystic fibrosis patient populations



2 mg/kg = 60.000 U/kg  
= 4.500.000 U every 12 h  
(75 kg weight)

# What about new drugs...

# Activity of ceftazidime–avibactam<sup>1–4</sup>



1. Drawz SM, et al. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:160–201; 2. Lagacé-Wiens P, et al. *Core Evid* 2014;9:13–25; 3. Bush K. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:483–93; 4. Zavicefta SmPC.



## Ceftazidime–avibactam: spectrum of *in vitro* activity compared to other BL/BLIs

	Ceftazidime–avibactam <sup>1–4</sup>	Ceftolozane–tazobactam <sup>1,4–6</sup>	Meropenem–vaborbactam <sup>1,4,7</sup>
ESBL	✓	✓	✓
SHV/TEM	✓	✓	✓
CTX-M	✓	✓	✓
CRE	✓	✗	✓
KPC	✓	✗	✓
MBL	✗	✗	✗
OXA-48	✓	✗	✗
<i>P. aeruginosa</i>	✓	✓	✓
Ceftazidime-resistant	±	✓	±
Carbapenem-resistant	✓	±	✗

Avibactam does not inhibit class B enzymes (metallo-β-lactamases) and is not able to inhibit many of the class D enzymes<sup>8</sup>

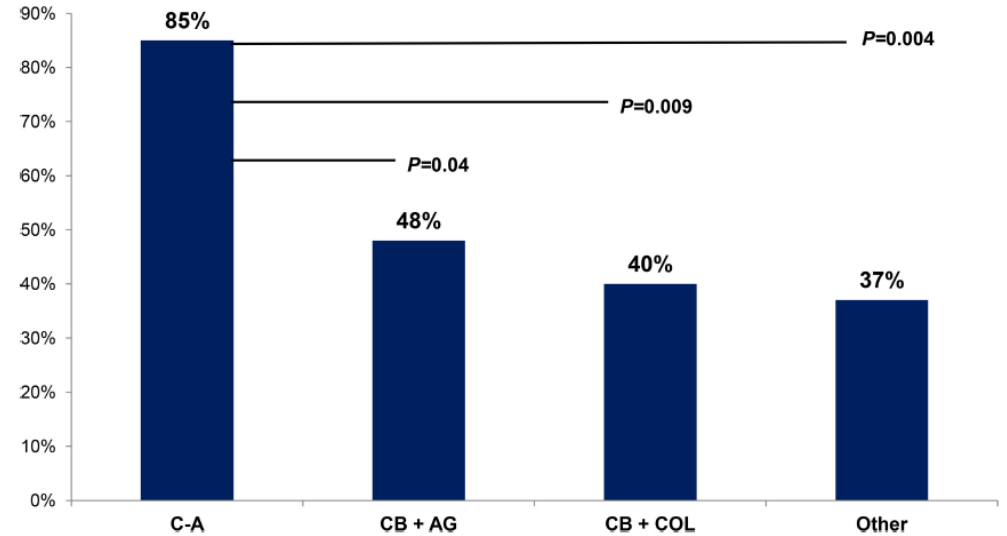
1. Bush K. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:483–93; 2. Zavicefta SmPC; 3. Lagacé-Wiens P, et al. *Core Evid* 2014;9:13–25; 4. Wright H, et al. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:704–12; 5. Zerbaxa SmPC; 6. Munita JM, et al. *Clin Infect Dis* 2017;65:158–61; 7. Lomovskaya O, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01443-17; 8. Liscio JL, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:266–7.





# Ceftazidime–avibactam in the treatment of CRE-Kp bacteraemia

- Retrospective study of 109 patients with CR-Kp bacteraemia who received  $\geq 3$  days of treatment with:
  - A regimen containing ceftazidime–avibactam (C–A)
  - Carbapenem + aminoglycoside (CB+AG)
  - Carbapenem + colistin (CB+COL)
  - Others



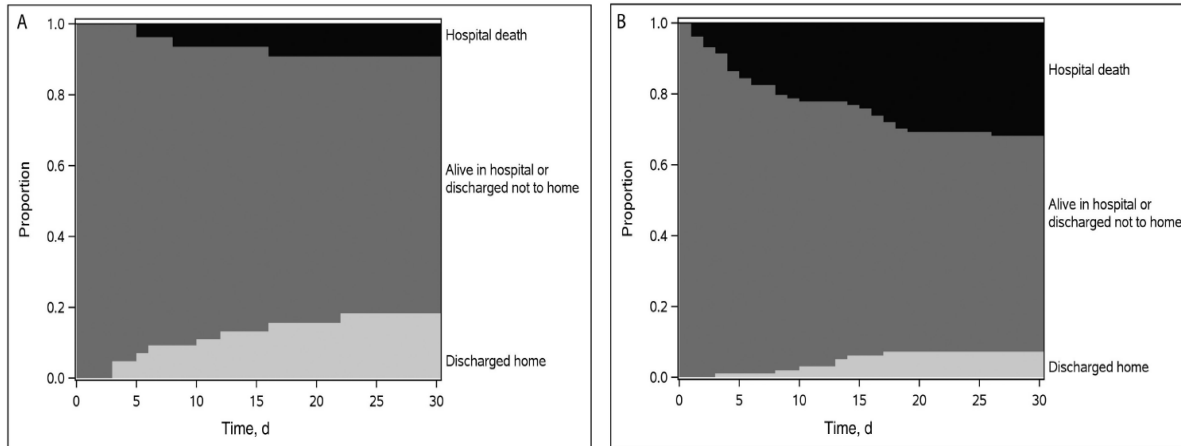
- Among patients with CRE *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, rates of clinical success at 30 days were significantly higher among patients receiving ceftazidime–avibactam compared to those who received a carbapenem plus aminoglycoside (P=0.04) or colistin (P=0.009) and other regimens (P=0.004)

# Colistin versus ceftazidime–avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: results

## Efficacy

Ceftazidime–avibactam  
(n=38)

Colistin  
(n=99)

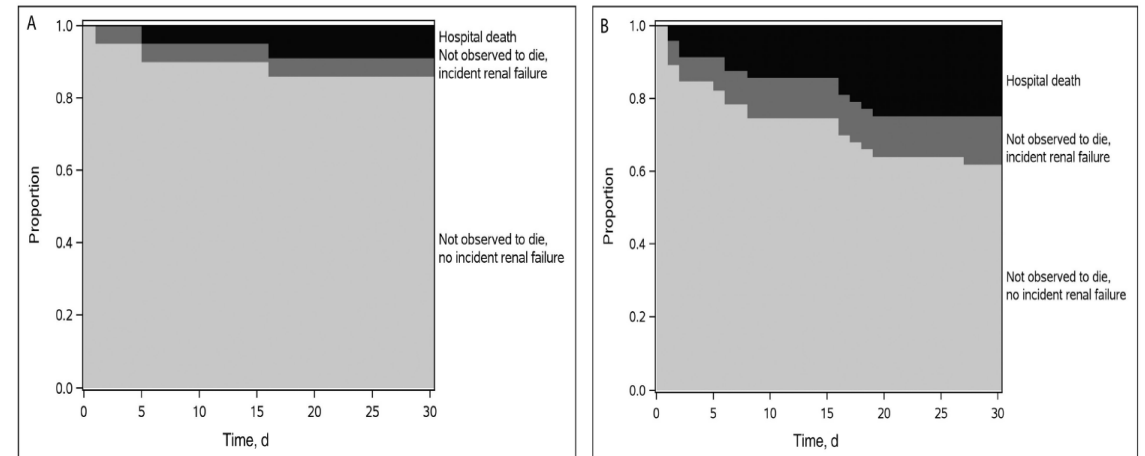


**Figure 1.** Inverse probability of treatment weighting (IPTW)-adjusted efficacy: disposition over time (n = 137; IPTW-adjusted probability estimates of hospital mortality and discharge status). A, Ceftazidime-avibactam group (n = 38). B, Colistin group (n = 99).

## Safety

Ceftazidime–avibactam  
(n=38)

Colistin  
(n=99)

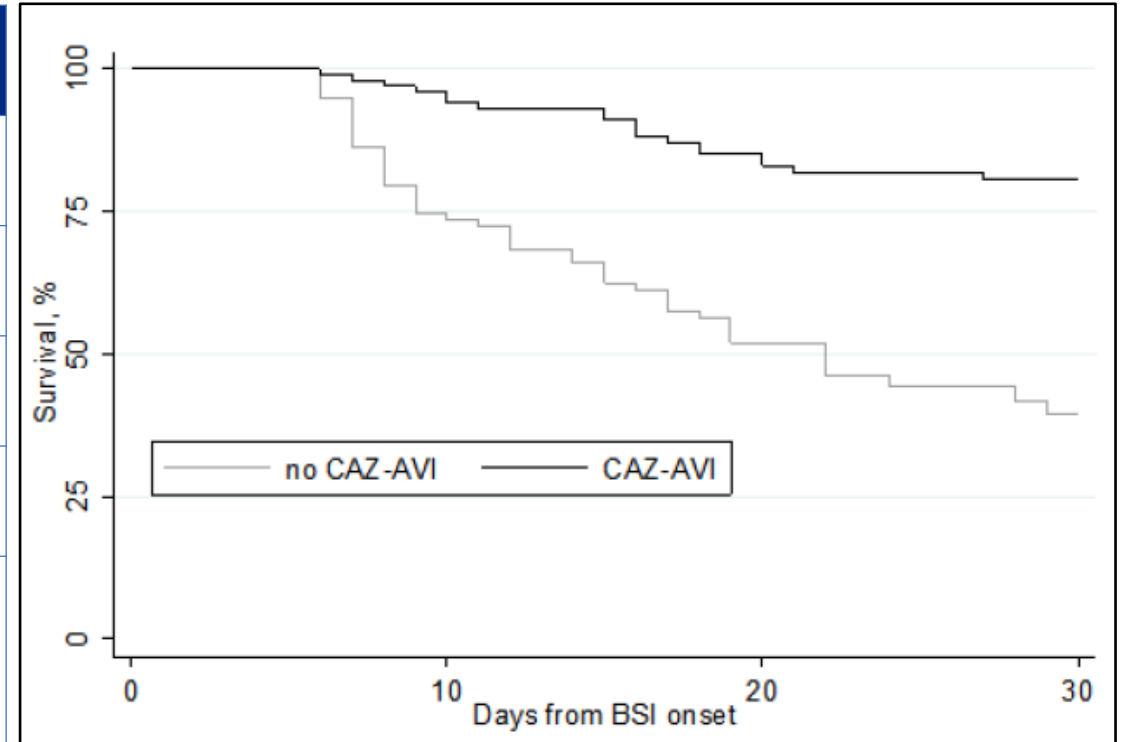


**Figure 2.** Inverse probability of treatment weighting (IPTW)-adjusted safety over time: renal failure (n = 72; restricted to patients at risk for incident renal failure, without renal failure at treatment initiation). A, Ceftazidime-avibactam group (n = 26). B, Colistin group (n = 46).

The use of ceftazidime–avibactam was associated with improved clinical outcomes, especially decreased all-cause hospital mortality rate and improved benefit-risk outcomes

# Ceftazidime–avibactam salvage therapy in patients with infections caused by KPC-producing *K. pneumoniae*

Variable	OR (95% CI)	P value
Mechanical ventilation	4.31 (1.99–9.33)	<0.001
Charlson >3	3.30 (1.61–6.77)	0.001
Neutropenia	3.36 (1.25–8.75)	0.03
Septic shock	2.94 (1.46–5.92)	0.003
CAZ–AVI containing regimen	0.27 (0.13–0.57)	0.001



# Ceftazidime–avibactam in the treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae

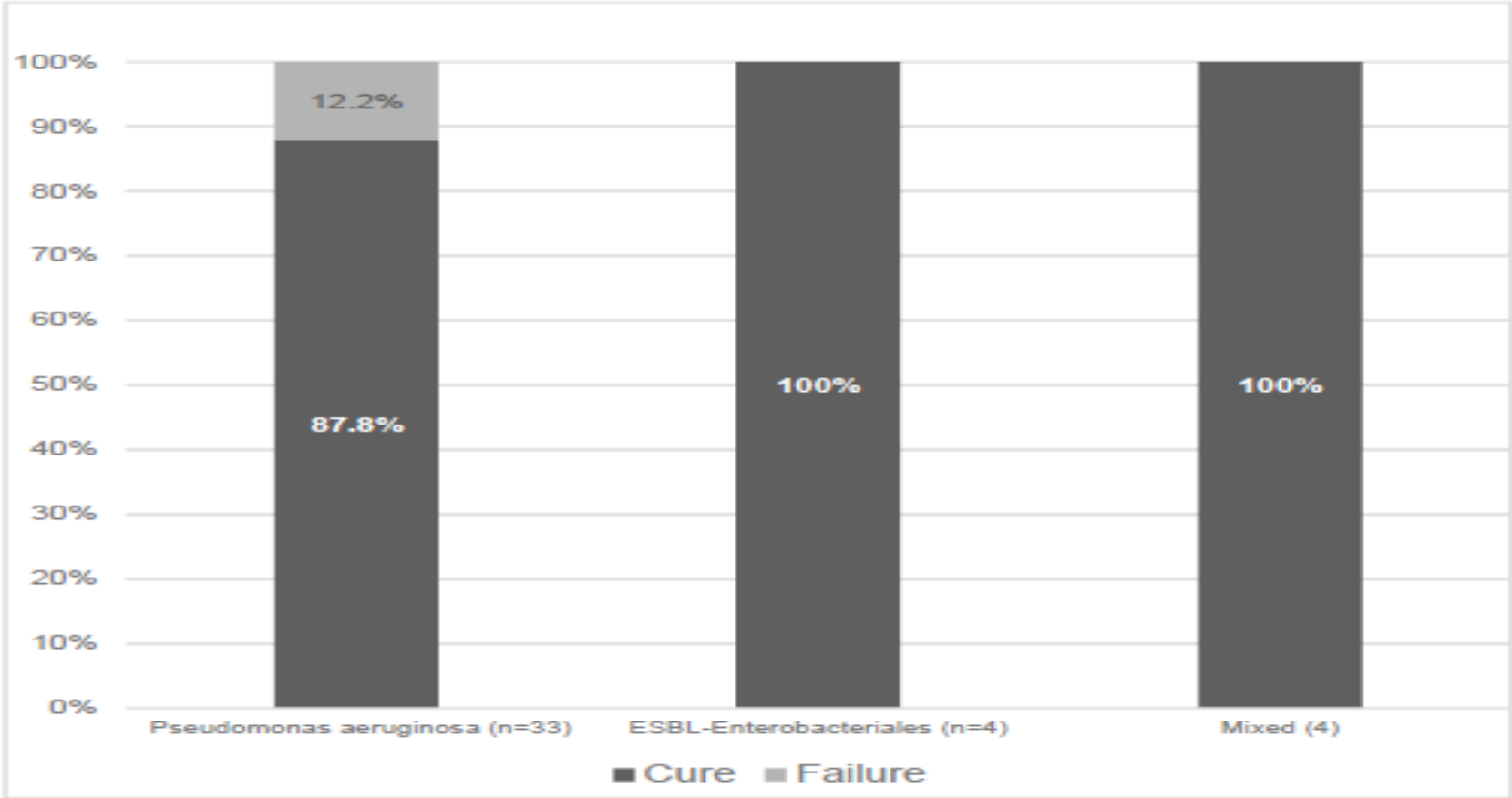
- 57 patients treated with ceftazidime–avibactam
- The most frequent sources of infection were intra-abdominal (28%), respiratory (26%) and urinary (25%)
- 54% of patients had sepsis or septic shock
- 81% of patients received ceftazidime–avibactam as monotherapy and the median duration of treatment was 13 days
- Mortality at 14 days was 14%.
- There was no association between mortality and monotherapy with ceftazidime/avibactam

**Table 2.** Antimicrobial susceptibility of isolates ( $n = 57$ ) from patients treated with ceftazidime/avibactam

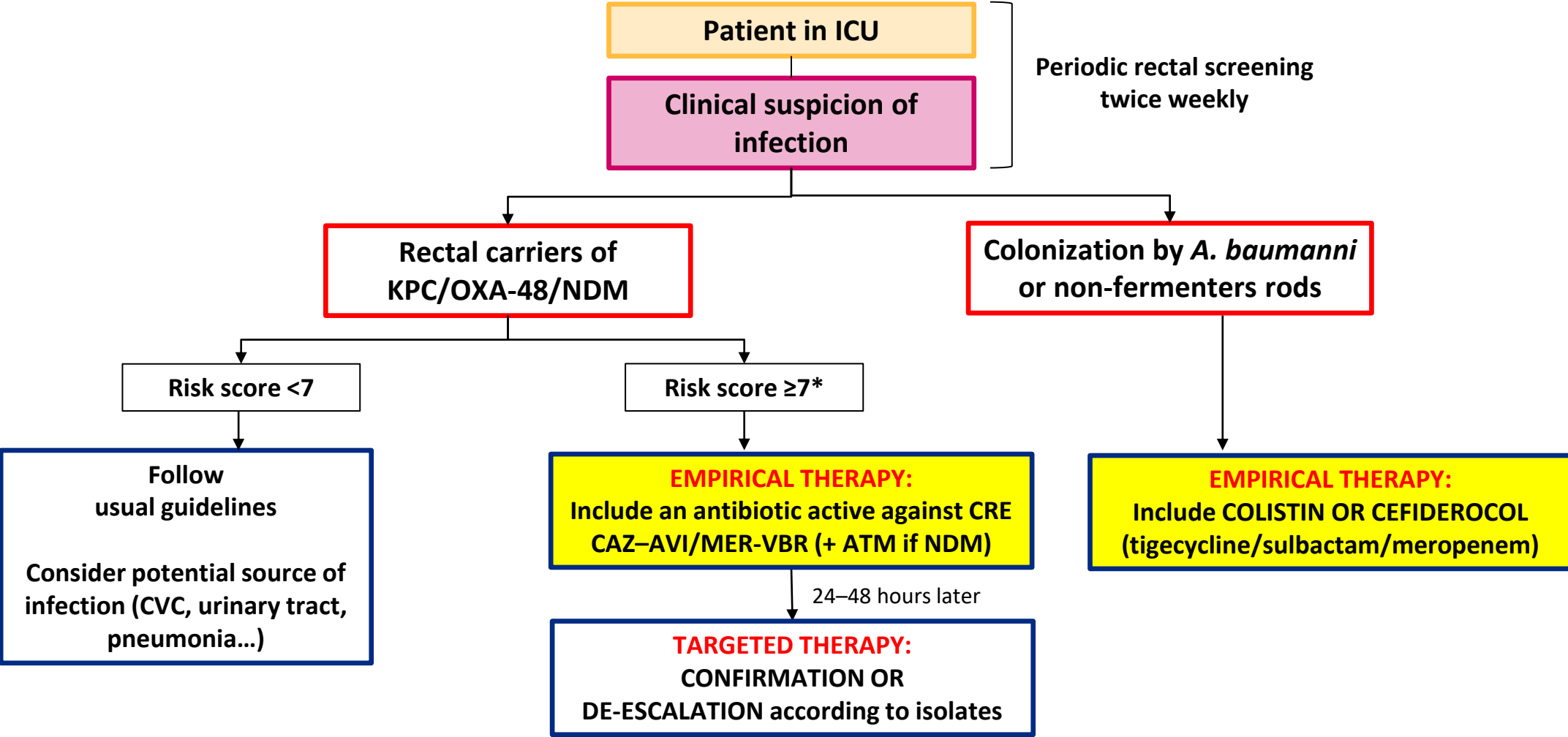
Antibiotic	Susceptible isolates, $n$ (%)
Colistin	43 (75)
Imipenem	2 (3)
Imipenem MIC <8 mg/L	27 (47)
Meropenem	1 (2)
Fosfomycin	10 (17)
Tigecycline	7 (12)
Amikacin	3 (5)
Ceftazidime/avibactam	57 (100)

**Ceftazidime–avibactam shows promising results for the treatment of patients with severe infections due to OXA-48-producing Enterobacteriaceae. The emergence of resistance to ceftazidime–avibactam was not observed**

# Ceftazidime–avibactam for the treatment of infections due to MDR Gram-negative bacteria other than CRE



# KPC/OXA-48/NDM rectal carriers: current algorithm for empirical therapy (PISA University Hospital)



## What did I do wrong in this patient?

**1. Time to appropriate antibiotic therapy**

**2. Choice of antibiotic therapy**

**3. Appropriate dosages according to PK/PD**

# Dose selection and validation for ceftazidime–avibactam in adults with complicated IAls, complicated UTIs and nosocomial pneumonia

**CAZ-AVI dosage adjustments for renal impairment employed in the phase III trials and approved modifications to original dosage adjustments by renal function category<sup>1\*</sup>**

Renal function category	Original ceftazidime-avibactam dosage regimen included in protocol for phase 3 trials <sup>b</sup>	Modified dosage regimen <sup>c</sup>	Joint PTA for a target MIC of 8 mg/liter in patients with cIAI receiving approved modified dosage adjustments (%) <sup>d</sup>
Normal CL <sub>CR</sub> >80 ml/min	2,000 + 500 mg q8h	NA	94.9
Mild renal impairment CL <sub>CR</sub> 51–80 ml/min	2,000 + 500 mg q8h	NA	99.0
Moderate renal impairment CL <sub>CR</sub> 31–50 ml/min	1,000 + 250 mg q12h	1,000 + 250 mg q8h	99.3
Severe renal impairment (upper range of CL <sub>CR</sub> ) CL <sub>CR</sub> 16–30 ml/min	1,000 + 250 mg q24h	750 + 187.5 mg q12h	99.0
Severe renal impairment (lower range of CL <sub>CR</sub> ) CL <sub>CR</sub> 6–15 ml/min	500 + 125 mg q24h	750 + 187.5 mg q24h	99.3
End-stage renal disease CL <sub>CR</sub> <6 ml/min	500 + 125 mg q48h	750 + 187.5 mg q48h	99.6

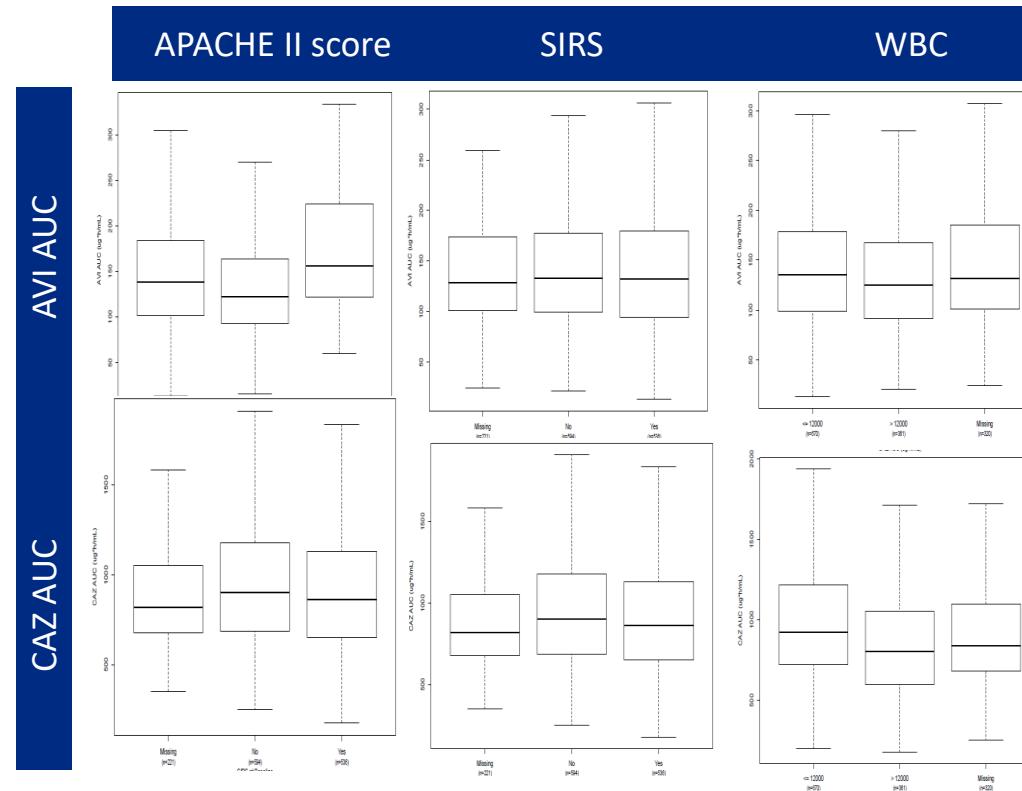
**The dosage regimen in the clinical trials was consistent across all indications (cUTI, cIAI and HAP/VAP)<sup>2–5</sup>**

1. Das S, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63(4). pii: e02187-18; 2. Carmeli Y, et al. *Lancet Infect Dis* 2016;16:661–73; 3. Mazuski JE, et al. *Clin Infect Dis* 2016;62:1380–9; 4. Torres A, et al. *Lancet Infect Dis* 2018;18:285–95; 5. Wagenlehner FM, et al. *Clin Infect Dis* 2016;63:754–62.



# Ceftazidime and avibactam exposure not affected by disease severity

Ceftazidime–avibactam needs no dose adjustment in patients with markers of more disease severity (e.g. high APACHE II, presence of SIRS, high WBC)<sup>1,2</sup>



1. Das S, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63. pii:e02187–18; 2. Adapted from: Zavicefta European Public Assessment Report: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta) (Accessed: March 2019).



# Pragmatic options for dose optimization of ceftazidime-avibactam in complex patients

-Prospective observational pharmacokinetic study. Five blood samples were collected around the forth dose of aztreonam or ceftazidime/avibactam and assayed for all three drugs.

- 41 participants (59% male) median age of 75 years (interquartile ranges, 63–79 years) were enrolled and were critically ill (46%) with multiple comorbidities and complications including burns (20%). 30-day mortality 26.8%

-Population PK analysis identified higher volume of distribution and lower clearance (CL) compared to typical value expectations for aztreonam and ceftazidime/avibactam.



# Pragmatic options for dose optimization of ceftazidime-avibactam in complex patients

CEFTAZIDIME	Minimum Inhibitory Concentration (mg/L)					
	1	2	4	8	16	32
eGFR (mL/min)						
15-30	1g Q12H	1g Q12H	1g Q12H	1g Q12H	2gQ8H	X
30-60	1g Q12H	1g Q12H	1g Q12H	1g Q12H	2gQ6H	X
60-90	1g Q12H	1g Q8H	1g Q12H	1g Q8H	X	X
90-120	1g Q12H	1g Q8H	1g Q8H	1g Q6H	X	X
>120	1g Q12H	1g Q8H	1g Q6H	2g Q8H	X	X



# Pragmatic options for dose optimization of ceftazidime-avibactam in complex patients

AVIBACTAM	Minimum Inhibitory Concentration (mg/L)					
	1	2	4	8	16	32
eGFR (mL/min)						
15-30	0.25 g Q12H	0.25 g Q12H	0.25 g Q6H	X	X	X
30-60	0.25 g Q12H	0.25 g Q8H	0.25 g Q6H	X	X	X
60-90	0.25 g Q8H	0.25 g Q6H	0.25 g Q6H	X	X	X
90-120	0.25 g Q8H	0.25 g Q6H	0.5g Q8H	X	X	X
>120	0.25 g Q6H	0.25g Q6H	X	X	X	X

# Pragmatic options for dose optimization of ceftazidime-avibactam in complex patients

- Estimated glomerular filtration (eGFR) rate using the CKD-EPI equation predicted CL for all three drugs.
- The need for high-doses of ceftazidime/avibactam above existing product labels are not predicted by this analysis.
- The only exception is use of ceftazidime/avibactam for patients with kidney function of 6-15 mL/min where suboptimal PTA of  $\leq 71\%$  is predicted.

## Conclusions

- Importance of early appropriate antibiotic therapy for ICU-acquired infections due to MDR GNB<sup>1</sup>
- Risk stratification and study of colonisation<sup>2</sup>
- Newer drugs, such as ceftazidime–avibactam, appear to have a better efficacy and safety profile compared to colistin-containing regimens<sup>3</sup>
- PK analyses demonstrate a dosage regimen that is robust and consistent across indications, with high target attainment (>95%) against MICs  $\leq 8$  mg/L achieved regardless of severity of infection<sup>4</sup>

GNB, Gram-negative bacteria; ICU, intensive care unit; MDR, multidrug resistant; MIC, minimum inhibitory concentration; PK, pharmacokinetics.

1. Falcone M, et al. *Crit Care* 2020;24:29; 2. Cano A, et al. *Clin Infect Dis* 2018;66:1204-1210; 3. Shields RK, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(8):e00883-17;

4. Das S, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63. pii:e02187–18.



## **Karbapeneme Dirençli-GNB'lerde Tedavi Yaklaşımları**

**Ali Mert**

**İstanbul Medipol Üniversitesi**

**İç Hastalıkları AD / Enfeksiyon Hastalıkları AD**

**5-2022 (30 dk)**

**Konuşmamın amacı;  
CRE ve CRPA'da 10 soru ile pratik tedavi yaklaşımı**

1-Niçin CR-Enterbacteriaceae ailesi yerine CR-Enterobacterales takımını kullanıyoruz ?

2-CR-GNB Tanımı ve Ülkemizde epidemiyolojisi

3-Amplere'in moleküler sınıflamasına göre karbapenemazların sınıflaması ?

4-Ülkemizde rastlanılan karbapenemazlar

5-OXA-48 ailesi karbapenemazların BL-AB'leri hidrolize etme gücü

6-CRE sepsislerinde tedaviye erken başlamanın önemi nedir?

7-CRE-Kan akımı enfeksiyonlarında ilk tercih antibiyotik ?

8-Komplike karın içi enfeksiyonlarında CAZ-AVI monoterapisi yeterlimidir ?

9-CRPA enfeksiyonlarının tedavisinde genel yaklaşım nedir?

10-CR-GNB kan akımı enfeksiyonlarında tedavi süresi ?

11-CAZ-AVI'ye tedavi altında direnç gelişmesi sık karşılaşılan bir sorun mu ?

12-CAZ-AVI: FK/FD özellikleri, Doz-Uygulama, UCAST klinik sınır değerleri ?



## Soru-1: Niçin CR-Enterbacteriaceae ailesi yerine CR-Enterobacterales takımını kullanıyoruz ?

Enterbacterales takımı (order) içinde yer alan aileler: 7 tane

### Family: *Enterobacteriaceae* (33 genera)

*Biostraticola* *Mangrovibacter*  
*Buttiauxella* *Metakosakonia*  
*Cedecea* *Phytobacter*  
***Citrobacter*** *Pluralibacter*  
*Enterobacillus* *Pseudeschherichia*  
***Enterobacter*** *Pseudocitrobacter*  
***Escherichia*** *Raoultella*  
*Franconibacter* *Rosenbergiella*  
*Gibbsiella* *Saccharobacter*  
*Intestinirhabdus* ***Salmonella***  
*Izhakiella* *Scandinavium*  
***Klebsiella*** ***Shigella***  
*Kluyvera* *Shimwellia*  
*Kosakonia* *Siccibacter*  
*Leclercia* *Trabulsiella*  
*Lelliottia* *Yokenella*  
*Limnobaculum*

### Family: *Budviciaceae*

(3 genera)

*Budvicia*  
*Leminorella*  
*Pragia*

### Family: *Erwiniaceae* (8 genera)

*Buchnera*  
*Erwinia*  
*Kalamiella*  
*Mixta*  
*Pantoea*  
*Phaseolibacter*  
*Tatumella*  
*Wigglesworthia*

### Family: *Hafniaceae*

(3 genera)

*Edwardsiella*  
*Hafnia*  
*Obesumbacterium*

### Family: *Morganellaceae*

(8 genera)

*Arsenophonus*  
*Cosenzaea*  
*Moellerella*  
***Morganella***  
*Photorhabdus*  
***Proteus***  
***Providencia***  
*Xenorhabdus*

### Family: *Pectobacteriaceae* (5 genera)

*Brenneria*  
*Dickeya*  
*Lonsdalea*  
*Pectobacterium*  
*Sodalis*

### Family: *Yersiniaceae*

(8 genera)

*Chania*  
*Chimaeribacter*  
*Ewingella*  
*Rahnella*  
*Rouxiella*  
*Samsonia*  
***Serratia***  
***Yersinia***

## Soru-2: CR-GNB (CRE ve CRPA) tanımı ve Epidemiyolojisi?

CRE: Carbapenem-Resistance Enterobacterales (CRE) (Takım=Order)  
CRPA: Carbapenem-Resistance P.aeruginosa

Extensively Drug-Resistant-GNB (XDR-GNB)= CR-GNB  
İlgili AB sınıflarından en fazla 2 ( $\leq 2$ ) AB sınıf hariç  
Diğer AB sınıflarından en az bir ( $\geq 1$ ) AB'ğe dirençli olma durumu  
Kısaca Meropeneme dirençli Enterobacterales ve P.aeruginosa XDR'dir

Klebsiella spp.	Onay	Grup Test
<input type="checkbox"/> Ampisilin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Gentamisin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Sefazolin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Seftazidim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Amoksisili...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Piperasilin...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Seftriakson	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Siprofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Levofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Sefotaksim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Sefepim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> İmipenem	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Amikasin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Meropenem	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Trimethop...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/> Ceftazidi...	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/> Sefuroksi...	Onay	Dirençli

Criteria for defining MDR, XDR and PDR in *Pseudomonas aeruginosa*

MDR: non-susceptible to  $\geq 1$  agent in  $\geq 3$  antimicrobial categories

XDR: non-susceptible to  $\geq 1$  agent in all but  $\leq 2$  categories,

PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed

**Ülkemizde hastane kaynaklı kan akımı GNB izolatlarında;  
Karbapenem Direnç Oranları ?**

**E.coli'de; Karbapenem direnç oranı %3**

**K.pneumoniae'de; Karbapenem direnç oranı %39**

**P.aeruginosa 'da; Karbapenem direnç oranı %38**

**A.baumannii de; Karbapenam direnç oranı %90**

**WHO CAESAR**

(Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance)

CAESAR 2020 yılı srveyans verisi:

### Soru 3: Ampler'in moleküler sınıflamasına göre karbapenemaz'ların sınıflaması ?

Sınıf A	ESBL
	Karbapenemaz ( <b>KPC</b> )
Sınıf B (MBLs)	Karbapenemaz ( <b>NDM</b> ,VIM,IMP): ATM dışı tüm BL-AB'leri hidrolize eder
Sınıf C	AmpC (sefepim ve karbapenemler dışı tüm BL-AB'leri hidrolize eder)
Sınıf D	Karbapenemaz denilebilir 1- <b>OXA-48 ailesi</b> (OXA-48 benzeri karbapenemaz) 2-Diğer OXA'lar:

## Soru 4: Ülkemizde rastlanılan karbapenemazlar (n=187): Nozokomiyal kan izolatu K.pneumoniae

CRK	Total	OXA-48-like				OXA48-like <sup>7</sup> / MBL <sup>5</sup>	MBL <sup>5</sup>	KPC-2	KPC-2/MBL <sup>5</sup>
		OXA48	OXA232	OXA244	OXA181				
ST2096	61	2	56	...	...	3 <sup>d</sup>	...	...	...
ST101	37	20	...	15	...	2 <sup>e</sup>	...	...	...
ST14	28	6	...	1	...	20	1	...	...
ST16	14	8	1	...	3	1	1 <sup>f</sup>	...	...
ST307	7	4	...	...	...	...	...	3	...
ST981 <sup>2</sup>	6	6	...	...	...	...	...	...	...

Susceptibility (susceptible/total tested)	Total, n (%)	ST2096, n (%)	ST101, n (%)	ST14, n (%)
Colistin	43/187 (23)	11/61 (18)	5/37 (14)	10/28 (36)
Tigecycline	67/157 (43)	12/51 (24)	24/33 (73)	8/26 (31)
Amikacin	45/177 (25)	7/59 (12)	7/32 (22)	5/27 (19)
Ceftazidime-avibactam	152/187 (81)	61/61 (100)	37/37 (100)	9/28 (32)

Ülkemizde nozokomiyal kan izolatu K.pneumoniae'ların yaptığı ana karbapenemaz OXA-48 ailesidir (~%75) > OXA-48 + NDM (~%15) > MBL (%6) >KPC (%3)

MBL, metallo-β-lactamase. <sup>a</sup>All isolates in this MLST are speciated as *Klebsiella variicola*. <sup>b</sup>OXA-48 unless specified otherwise, <sup>c</sup>NDM-1 unless specified otherwise, <sup>d</sup>OXA-48-like type is OXA-232 for all three isolates, <sup>e</sup>OXA-48-like type is OXA-244 for one of the two isolates, <sup>f</sup>NDM type is NDM-5 for one of the two isolates, <sup>g</sup>NDM type is NDM-5

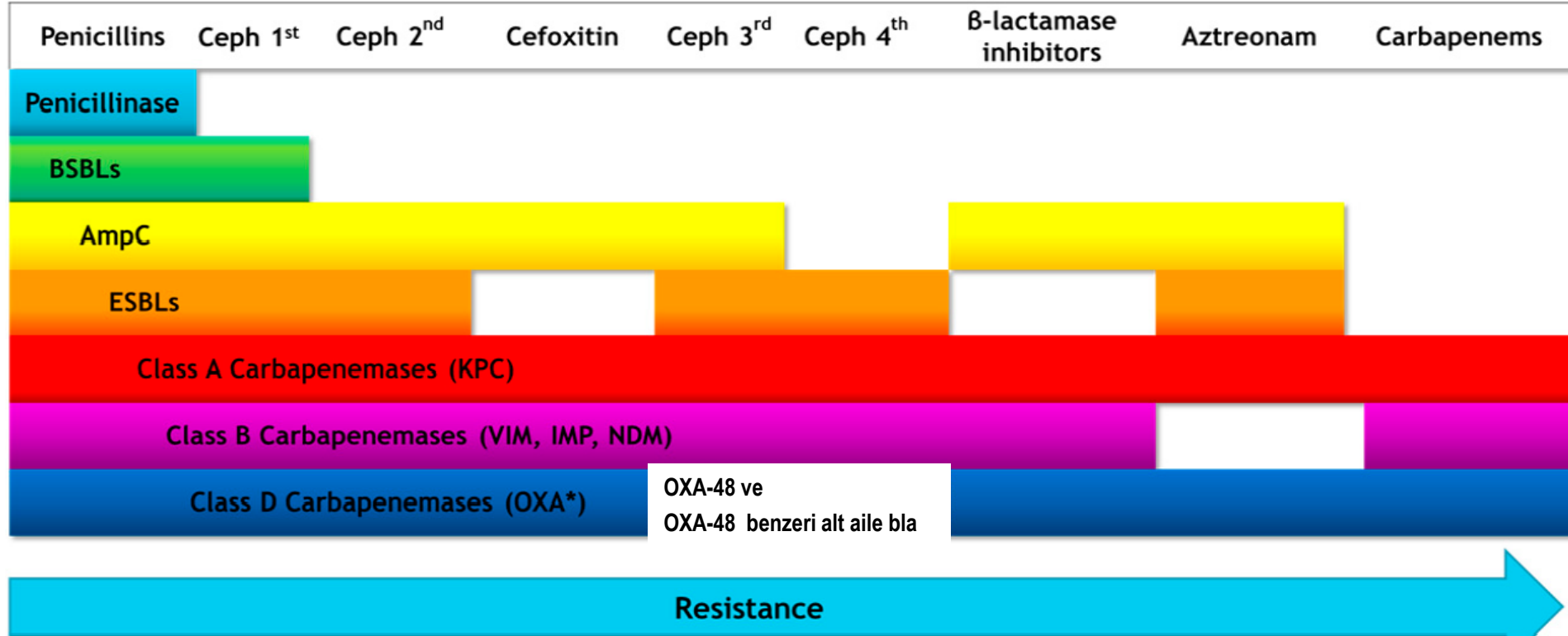
- 1-Ülkemizde OXA 48-benzeri karbapenemazlar: %75 (n=187 kan izolatu K.pneumoniae)  
OXA-48-benzeri grubun yarısı OXA-48'dir (97/170, 51%)  
Diğer yarısı ise; OXA-232 (%31: çoğu ST2096 klonal tipi), OXA244 (%11) ve OXA-181 (%3)
- 2-OXA-48-benzeri /NDM birlikteliği: %16

## Soru 5: OXA-48 karbapenemazların BL-AB'leri hidrolize etme gücü

I-Penisilinleri, Oksiiimino SP dışı SP'leri ve Aztreonam'ı etkili ve hızlı hidrolize eder

II-Karbapenemleri yavaş hidrolize eder

III-Oksiiimino SP (özellikle sefepim) ise hidrolize edemez



ESBL:Sefoksitini ve konvansiyonel bla inhibitörlerini (SB/KLA/TZ) hidrolize edemez

AmpC:Sefoksitini ve konvansiyonel bla inhibitörlerini (SB/KLA/TZ) hidrolize eder; fakat sefepimi hidrolize edmez (ESBL ve AmpC ayrımı böyle yapılır)

OXA-tipi karbapenemaz ların 3 ve 4.SP hidrolize etme güçleri farklıdır

OXA-48 ailesi: 3.SP leri ve Sefepimi hidrolize edemez

Sınıf B karbapenemazlar: Aztreonam'ı hidrolize edemez

Ampler'in sınıflamasında penisilinaz ve BSBLs yer almaz

Kakoullis L, et al. Antibiotics 2021

Penisilinaz:1940

**Soru 6: CRE sepsislerinde tedaviye erken başlamanın önemi nedir?**

**Sepsis'de mortaliteyi arttıran risk faktörlerinden en önemlisi**

**1-Sepsisin klinik ağırlığı (mortalite sepsis:≥%10, septik şok:≥%50)**

**2-Komorbidite**

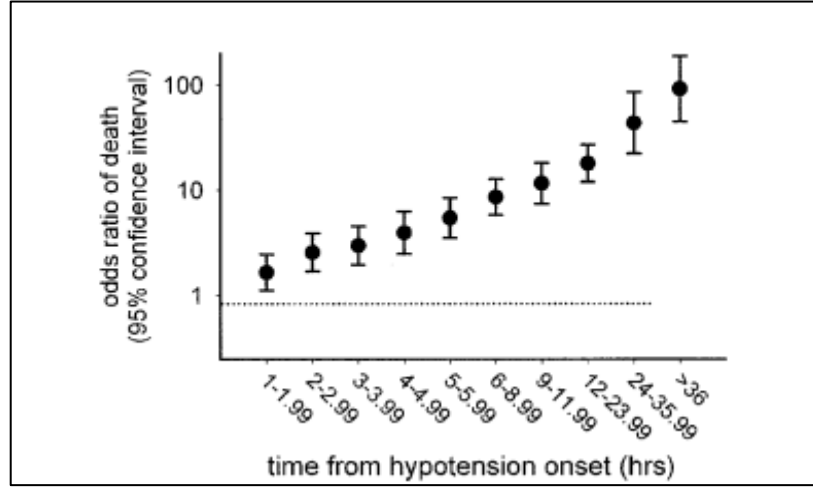
**3-Yaş (≥40Y)**

**4-Enfeksiyon odağı**

**5-Uygun antibiyotiğin erken başlanmaması**

## Sepsis'de hipotansiyon geliřtikten sonra

AB tedavisinde her saat gecikme ile mortalite arasında lineer bir ilişki vardır



Mortalite riski etkili AB tedavisi başlanmasında gecikmeyle artmaktadır (mortalite aOR olarak belirtilmiştir).Bar lar %95 güven aralığını açıklamaktadır. Ölüm riski hipotansiyon başlanıcından >36 s sonrasına kadar artarak devam etmektedir

İlk 6 s'lik sürede AB tedavisinde her s gecikme %7.6 mortaliteye yol açmaktadır. İlk saat içinde uygun AB verilirse mortalite oranı %20, 2.s de %30, 6 s de %60 ve 12 s de ise %75. İkinci saat den sonra mortalite tırmanıyor

**Bu nedenle sepsis'de 2 set kan kültürü alınıp 1 saat içinde AB başlanmalıdır**



**Soru 7: CRE kan akımı enfeksiyonlarında  
CRE'ler hem kolistin hem de CAZ-AVI'ye duyarlı ise hangisi tercih edilmelidir ?**

**Kolistin bazlı kombinasyonlar**

- Yüksek mortalite: ~%50
- Yan etki sıklığı
- Hastanede yatış süresinin uzaması
- Artan maliyet

Medeiros GS, et al. Int J Antimicrob Agents 2019  
Isler B, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2022.

Kolistin + Karbapenem (meropenem (MIC  $\leq$ 8 mg/L)  
Kolistin + Fosfomisin  
Kolistin + Amikasin  
Kolistin + Tigesiklin  
Kolistin + Seftazidim

**CAZ-AVI monoterapisi kolistin bazlı kombinasyonlardan üstündür**

Tigesiklin + Fosfomisin  
Karbapenem + Amikasin  
Kolistin + Karbapenem + Amikasin  
Kolistin + Tigesiklin + Amikasin

Kolistin bazlı ikili veya üçlü kombinasyonlarda mortalite farkı yok

**CAZ-AVI monoterpi (Yeterli)  
CAZ-AVI + Kombinasyon (Önerilmez)**

**Mortalite:~%25**

Mortaliteyi arttıran bağımsız risk faktörleri  
1-Septik şok  
2-Nötropeni  
3-Piyelonefrit dışı odak (VIP, kKIE,BSI)  
4-KBY de doz ayarlama  
Uzun perfüzyon ( $\geq$ 3 s): Olumlu

Stewart A et al. Antimicrob Agents Chemother 2018  
Tumbarello M, et al. CID 2019;68: 355-64  
Meini et al. Infection 2021

Tumbarello M, et al. Clin Infect Dis 2021  
Paul M, et al. Clin Microb Infect 2022.

1  
Dis 2021

**Soru 8-Komplike karın içi enfeksiyonlarında CAZ-AVI monoterapisi yeterlidir ?**

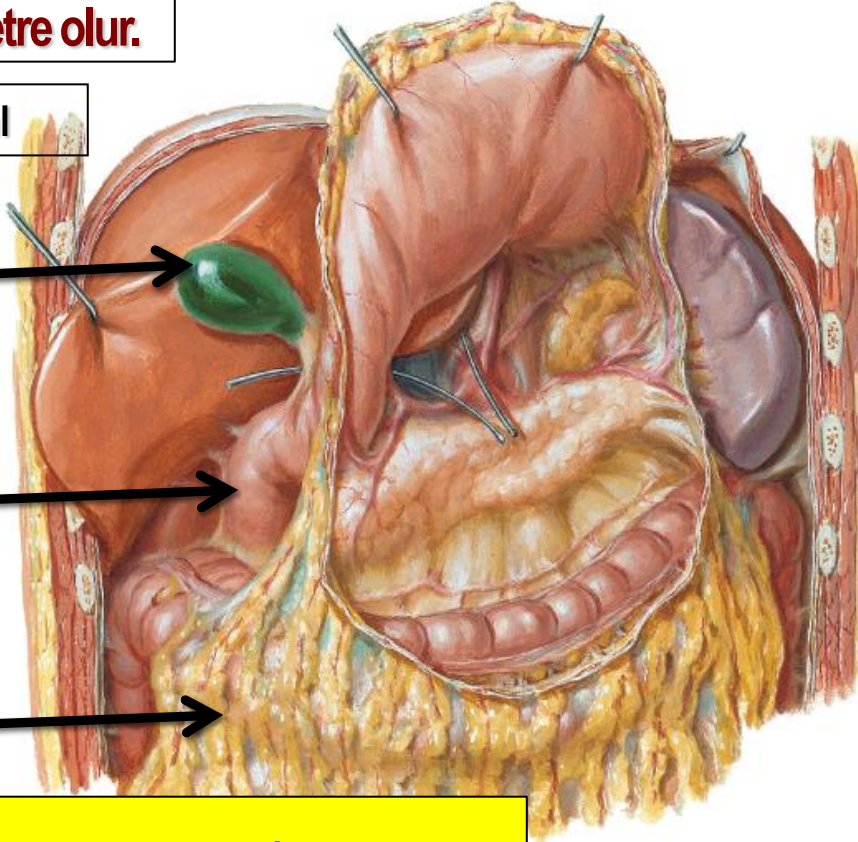
**Tigesiklin, vücut dokularına çok iyi penetre olur.**

Multipl doz sonrası serum düzeyi:  $0.5\mu\text{g} / \text{ml}$

Safra kesesi ~40 kat  
( $40\mu\text{g} / \text{ml}$ )

Safra sıvısı ~ 1600 kat  
( $800\mu\text{g} / \text{ml}$ )

Kolon ~2 kat  
( $2\mu\text{g} / \text{ml}$ )



CAZ-AVI; Anaeroblara etkisiz olduğu için kKİE'lerinde;  
CAZ-AVI + Metranidazol veya Tigesiklin ile kombine verilir

Sartelli M, et al. World J Emerg Surg 2017

Rodvold KA, et al. J Antimicrob Chemother 2006.

## CAZ-AVI: Antibakteriyal Etki Spektrumu

I-Aerobik GNB'ler	II-Gram pozitif koklar	III-Anaeroblar ve P.aeruginosa dışı non-enterik GNB'lere etkisiz
1-Enterobacterales 2-P.aeruginosa	Pnömonok ve Peptostreptokok dışı GPK'lara etkisizdir 1-S pneumoniae (PR dahil etkili) 2-Peptostreptococcus (etkili) 3-Diğer koklara etkisiz diyebiliriz Stafilokoklar (çok az etkili) Streptokoklar ( biraz etkili) Enterokoklar (etkisiz)	1-Anaeroblar (etkisiz) a-Fusubacterium spp. (in vitro etkili) b-Propionibacterium spp. (in vitro etkili) c-Bacteroides spp. (öngörülemez) d-Clostridoides spp. (dirençli) 2-P.aeruginosa dışı non-enterik GNB'ler (etkisiz) 1-A. baumannii (intrensek dirençli) 2-S. maltophilia (intrensek dirençli)

Anaeroblara etkisiz olduğu için kKİE'lerinde;  
CAZ-AVI + Metranidazol veya Tigesiklin ile kombine verilir

## Soru 9: P.aeruginosa'da BL-AB'lere direnci mekanizmaları?

- bla'lar: AmpC (**sık**) >ESBL (az) >Karbapenemaz (MBL >Serin karbapenemaz)
- Porin kaybı ve/veya efluks pompasıyla

- P.aeruginosa 'da karbapenem direncinin en sık mekanizması
- Porin kaybı ve/veya efluks pompasıdır

- P.aeruginosa ve A. baumannii ertapenem'e intrensek dirençlidir

Sanfort 2022

## İndüklenebilen AmpC üreten GNB ler hangileridir?

### 1-Enterobacterales'lerden EKC

EKC: Enterobacter cloacae, Klebsiella aerogenes (eski ismi Enterobacter aerogenes), Citrobacter freundii

MSP: Morganella morganii, Serratia marcescens, Providencia spp.

MSP'nin klinik olarak önemli ampC üretimi ise düşüktür(<5%)

2-P.aeruginosa (sık indüklenebilen AmpC üretir)

3-A. baumannii (sık indüklenmiyen AmpC üretir)

## Nozokomiyal kan kültüründe P.aeruginosa izole edildi AB duyarlılık testinin yorumlanması ve uygun AB seçimi ?

			Grup Test
<input type="checkbox"/>	Pseudomonas...	Onay	Grup Test
<input type="checkbox"/>	Kolistin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Gentamisin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Seftazidim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Piperasilin...	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Siprofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Levofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Sefepim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	İmipenem	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Amikasin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Meropenem	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Tobramisin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Ceftazidi...	Onay	Duyarlı

Tanı: ESBL (+) CR-P.aeruginosa

Tedavi seçenekleri: CAZ-AVI vs PİP-TZ vs kolistin + Amikasin

ESBL: 1) E.coli ve K. pneumoniae: TEM, SHV, CTX-M (P.aeruginosa da bu 3 enzim nadir)

2) P.aeruginosa ve A. baumannii: PER, VEB, GES ( bu 3 enzim nadir)

Enfeksiyon kaynağı

İlk tercih

Komplike PN

CAZ-AVI

Üriner sistem dışı  
enfeksiyonlar

CAZ-AVI

## Nozokomiyal kan kültüründe P.aeruginosa izole edildi AB duyarlılık testinin yorumlanması ve uygun AB seçimi ?

<input type="checkbox"/>	Pseudomonas...	Onay	Grup Test
<input type="checkbox"/>	Kolistin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Gentamisin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Seftazidim	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Piperasilin...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Siprofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Levofloks...	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Sefepim	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/>	İmipenem	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Amikasin	Onay	Duyarlı
<input type="checkbox"/>	Meropenem	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Tobramisin	Onay	Dirençli
<input type="checkbox"/>	Ceftazidi...	Onay	Duyarlı

Tanı: AmpC (+) CR-P.aeruginosa

Tedavi seçenekleri: CAZ-AVI vs Sefepim vs kolistin + Amikasin

Enfeksiyon kaynağı	İlk tercih
Komplike PN	CAZ-AVI
Üriner sistem dışı enfeksiyonlar	CAZ-AVI

**Soru 10: CR-GNB kan akımı enfeksiyonlarında tedavi süresi ?**

1-Kaynak kontrolü (enfeksiyon yerinde bakteri yükü) yapılmış olan  
2-Komplike olmamış bakteriyemi'de

**7 gün vs 14 gün:**

Mikrobiyolojik eradikasyon / Klinik KÜR / Nüks / Mortalite farkı yok



**Akut bakteriyal enfeksiyonlarda AB tedavi süreleri:  
Çok sayıda değişkene bağlı olsa da en az 7 majör değişken vardır**

**1-Kullanılan AB'ğin FK/FD özelliği:**

**GNB'ler BL-AB'lere duyarlı ise ilk tercihtir**

**2-İdantifiye edilen etken**

**3-Konak faktörleri: İmmüdüşkönlük ve nütropeni**

**4-Kaynak kontrolü**

**5-Bakteriyeminin komplike olup olmaması (S.aureus da İE, Kandidemide retinit)**

**6-Enfeksiyonun klinik ağırlığı: Ankomplike sistit vs bakteriyemik PN**

**7-Konağın inflamatuvar yanıt ciddiyeti: PCT ve CRP seviyesi**

- **Çok değişkenli olması nedeniyle kesin bir tedavi süresi önerilemez**
- **Tedavi süreleri bireyselleştirilmelidir**
- **En azından;**  
**Hastanın kliniği satabil olana kadar ve**  
**Biyomarkırlar normalleşinceye kadar sürdürülmelidir**

**Soru 11:CAZ-AVI'ye tedavi altında direnç gelişmesi sık karşılaşılan bir sorun mu ?**

**1-Hayır; KPC (+) K.pneumoniae'lerde CAZ-AVI R oranı <%5**

**2-CAZ-AVI direnci ilk kez 2015 de saptandı**

**3-CAZ-AVI direnci;**

**Yetersiz kaynak kontrolü nedeniyle uzun süre CAZ-AVI kullanalarda ( >14 gün)**

**3-%20' si kolistine R'li ve %80 ise ESBL (+)**

**4-Çoğunluğunda altda yatan ciddi hastalığı var (Kanser ve SOTx)**

**5-Mortalite: ~%40**

**6-Güncel antimikrobiyal duyarlılık testleri Enterobacterales ler için CAZ-AVI diskini de içermelidir**

## CAZ-AVI: Direnç mekanizmaları

Direnç mekanizması	Açıklamalar
<b>I-En önemlisi KPC/ AmpC / OXA-48 bla'larının; inhibitörüne yani AVI'a direnç geliştirmesidir. İnhibitörün bla 'a bağlanma yerindeki aa değişmesi (bla yapısının değişmesi) (bla ilişkili mutasyonlar); Bu değişim bla geninde mutasyon sonucu oluşur</b>	En sık olanı 1-En sık direnç mekanizmasıdır 2-Sınıf A bla 'larda (özellikle KPC) mutasyonlar en sık karşılaşılanıdır
II-Porin kaybı Hem CAZ, hem de AVI için	Nadir Omp35 / Omp36 AVI'ın geçişini sağlar Omp35/36 genlerinde mutasyon dirence yol açar P.aeruginosa da CAZ-AVI'a direnci: OprD kaybı aşırı AmpC ekspresyonu sonucudur
III-Efluks pompası: CAZ için	Nadir
IV-PBP'de değişiklik:CAZ için	Nadir CAZ'ın bağlandığı PBP3'dür Mutasyonla PBP3 de değişiklik olur CAZ bağlanamaz

**Soru 12: Seftazidim-Avibaktam (2/0.5 gm): FK/FD özellikleri  
CAZ ile AVI nin FK özellikleri birbirine çok benzer**

<b>FK özellik</b>	<b>CAZ</b>	<b>AVI</b>
Optimum FK/FD indeksi (Emax)	Bakterisidal etki için E max değeri (fT>MIC %50); Serum serbest düzeyi verilme aralığının yarısından fazla MIC'in x4 üstünde seyretmelidir	
Tepe serum düzeyi (Cmax) AUC <sub>0-8</sub> (mg*h/L)	90 / 15 mcg/mL (SD ve SS) 290 / 40 (SD ve SS)	
Proteine bağlanma, %	CAZ 5-23 (her ikisinin de plazma proteinine bağlanma oranları düşüktür)	5-8
Yarılanma ömrü (T1/2,s)	~ 3 (her ikisinin de yarılanma ömrü kısadır)	~3
BOS / Serum oranı (geçiş)	İntakt kan-beyin barier geçişi: Kötü (Meningit de: %30)	Çalışılmadı
Kemik / Serum oranı (geçiş)	Seftazidim: %30-50	
ELF / Serum oranı (geçiş)	%30 (Sınırlı) (yeterli)	%30
Volüm dağılımı (Vd) (L)	22 (Vss) (völüm dağılımları benzer)	18 (Vss)
Atılım (metabolize olmadan)	~%90 (her ikisi de renal yolla matabolize edilmeden tam atılır)	%97
Renal klirens (L/h)	~12 L/h (SD ve SS) / AVI 158 mL/dk	
KBY (Orta-ciddi KBY'de)	Doz ayarlaması yapılır (CAZ AUC si x7, AVI AUC si x4 artar )	
CAZ-AVI	Her ikisi de lineer FK özellik gösterir	

## CAZ-AVI (Zavicefta): Doz ve uygulama

≥18 Y: CAZ/AVI 2/0.5 gm 100 ml'de (tüm sıvılarla geçimli) 2 s'de IV infusion q8h

	Doz	Aralık
KBY	eGFR ≤50ml/dk ise doz ayarlanır (her ikisi de %100 böbrekle atılır)	
50–31	1000mg/250mg (1.25 gm)	8 hours
30–16	750mg/187.5mg (0.94 gm)	12 hours
15–6	750mg/187.5mg (0.94 gm)	24 hours
<6	750mg/187.5mg (0.94 gm)	48 hours
Hemodiyaliz	0.94 gm	q48h(diyaliz günü diyaliz sonrası)
CVVH	1.25 gm	q8h
Yaşlılar (≥65 Y)	eGFR >50ml/dk ise doz ayarlaması yapılmaz	
Padiatrik grupta	3 ay-18 Y arası kilo başına doz ayarlaması yapılarak verilir (ülkemizde geri ödemesi yok)	
Dekompanse siroz	Doz ayarlaması yapılmaz	
Gebelik	Mutlak endikasyonu olmadıkça kullanılmamalıdır; faydası > olası riski	
Süt veren anneler	Endikasyonunda kullanılmalıdır	
Obezler	Doz ayarlanmaz	
<b>CAZ-AVI: 10 mL steril enjeksiyonluk su ile sulandırınca toplam çözelti 12 mL olur 6 mL'si 1.25 gm, 4.5 mL ise 0.94 gm'a karşılık gelmektedir CAZ-AVI: 250 cc ile sulandırdıktan sonra buz dolabında rafında (2-8 C) 12 saat bekletilebilir 50-100-200-250 cc sulandırmalarda oda ısısında 4 s bekletilebilir</b>		

**CAZ-AVI için EUCAST Klinik Sınır Değeri nedir? (1-1-2022)**

GNB	MİK (mg/L) sınır değeri		Zon apı Sınır değeri (mm) Disk ieriğ: 10/4 mcg	
	S	R	S	R
Enterobacterales	≤8	>8	≥13	<13
P. aeruginosa	≤8	>8	≥17	<17
A.baumannii	-	-	-	-

## CAZ-AVI: Antibakteriyal Etki Spektrumu

I-Aerobik GNB'ler	II-Gram pozitif koklar	III-Anaeroblar ve P.aeruginosa dışı non-enterik GNB'lere etkisiz
1-Enterobacterales 2-P.aeruginosa	Pnömonok ve Peptostreptokok dışı GPK'lara etkisizdir 1-S pneumoniae (PR dahil etkili) 2-Peptostreptococcus (etkili) 3-Diğer koklara etkisiz diyebiliriz Stafilokoklar (çok az etkili) Streptokoklar ( biraz etkili) Enterokoklar (etkisiz)	1-Anaeroblar (etkisiz) a-Fusubacterium spp. (in vitro etkili) b-Propionibacterium spp. (in vitro etkili) c-Bacteroides spp. (öngörülemez) d-Clostridoides spp. (dirençli) 2-P.aeruginosa dışı non-enterik GNB'ler (etkisiz) 1-A. baumannii (intrensek dirençli) 2-S. maltophilia (intrensek dirençli)

## **SUT (Nisan 2021): YBÜ hastalarında Zavicefta geri ödeme koşulları**

### **Geri ödeme için YBÜ'de endike olduğu hastalıklar**

- 1-Komplike karın içi enfeksiyon**
- 2-Komplike idrar yolu enfeksiyonu (PN dahil)**
- 3-VİP ve HEP**

- Bu geri ödeme koşullarının mantığını;**
- OXA-48 (+) K.pneumoniae ya dayalı olarak açıklamaya çalışalım**
- OXA-48 (+) K.pneumoniae'da ESBL yapma oranı >%50, aminoglikozide modifiye edici enzim de yapar**

- Karbapenem, aminoglikozid ve 3.SP'e dirençli olacak**
- Seftazidim-avibaktam'a in-vitro duyarlı olacak**
- Enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerince düzenlenen sağlık raporu**
- İkinci ve/veya üçüncü basamak yoğun bakım tedavilerinde**
- Kullanılması halinde Kurumca bedelleri karşılanır**

Penicillins   Ceph 1<sup>st</sup>   Ceph 2<sup>nd</sup>   Cefoxitin   Ceph 3<sup>rd</sup>   Ceph 4<sup>th</sup>    $\beta$ -lactamase inhibitors   Aztreonam   Carbapenems

**Class D Carbapenemases (OXA\*)**

OXA-48 benzeri alt aile





**İlginiz için teşekkürler**