

Bakteriyemik Organ Nakli Alıcılarından İzole Edilen Karbapenem Dirençli GNB'lerde Karbapenem Direnç Genleri ve Seftazidim/Avibaktam Duyarlılığı



Yaşar Bayındır¹, Elif Seren Tanrıverdi², Burak Işık³, Adem Köse¹, Sibel Altunışık Toplu¹, Yusuf Yakupoğulları², Ahmet Sami Akbulut³, Sezai Yılmaz³, Barış Otlu²

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye,

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye,

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye.

Genel bilgiler

- Özellikle son yıllarda birçok kritik hastada olduğu gibi, organ nakli hastalarında da **çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda artış gözlenmektedir.**



Genel bilgiler

- Abdominal **solid organ nakli** hastalarında bakteriyemilerin önemli bir kısmında kaynak intraabdominal enfeksiyonlardır.
- Kaynak kontrolündeki zorlukların yanında; dirençli GNB enfeksiyonlarında **tedavi seçeneği az** etkinlik ve güvenlik verileri tatmin edici değil



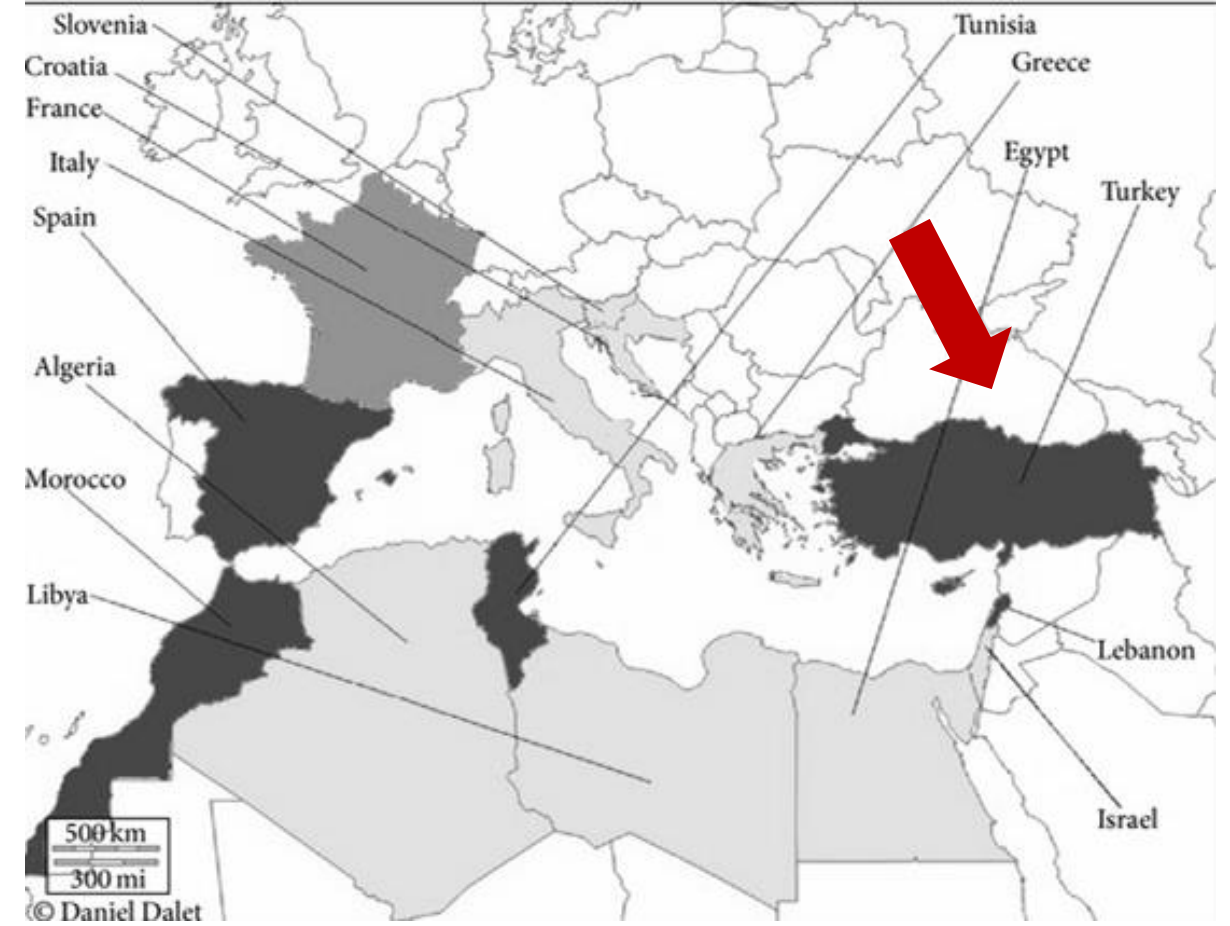
Yeni antimikrobiyal yaklaşımlar



Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri



Seftazidim/avibaktam (CAZ/AVB)

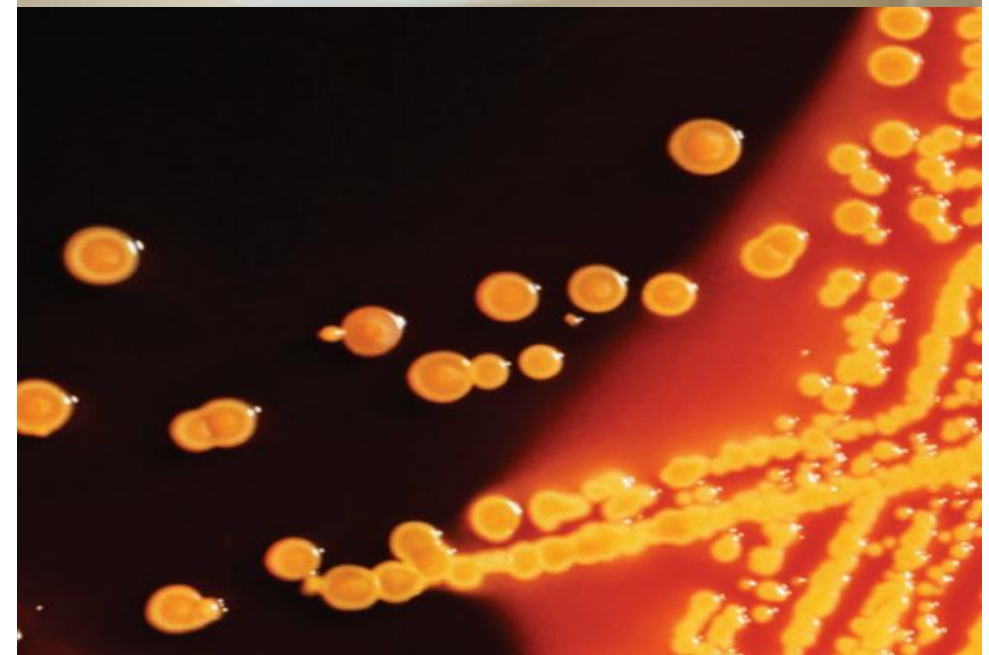
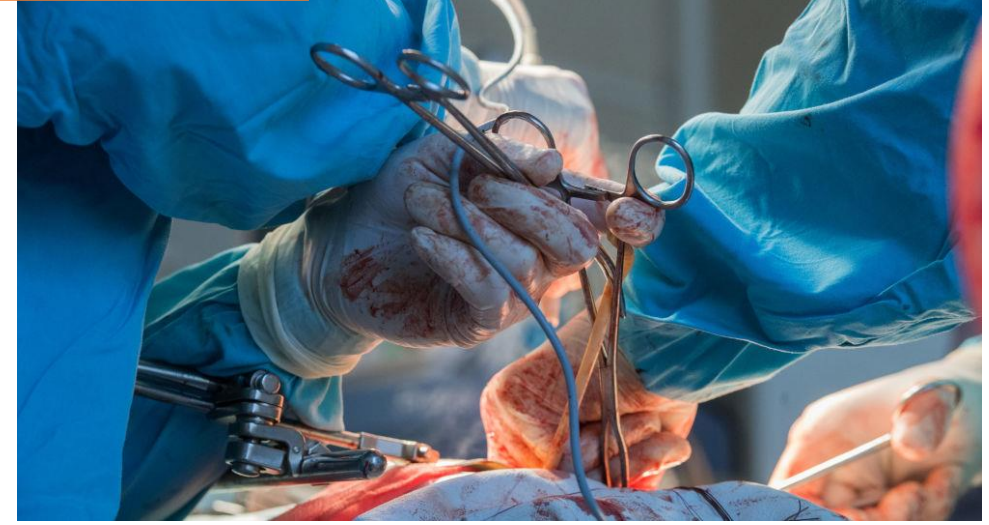


- Yeni bir tedavi seçeneği olan **seftazidim/avibaktam (CAZ/AVI)** ülkemizde kullanıma henüz girmiştir.

Amaç

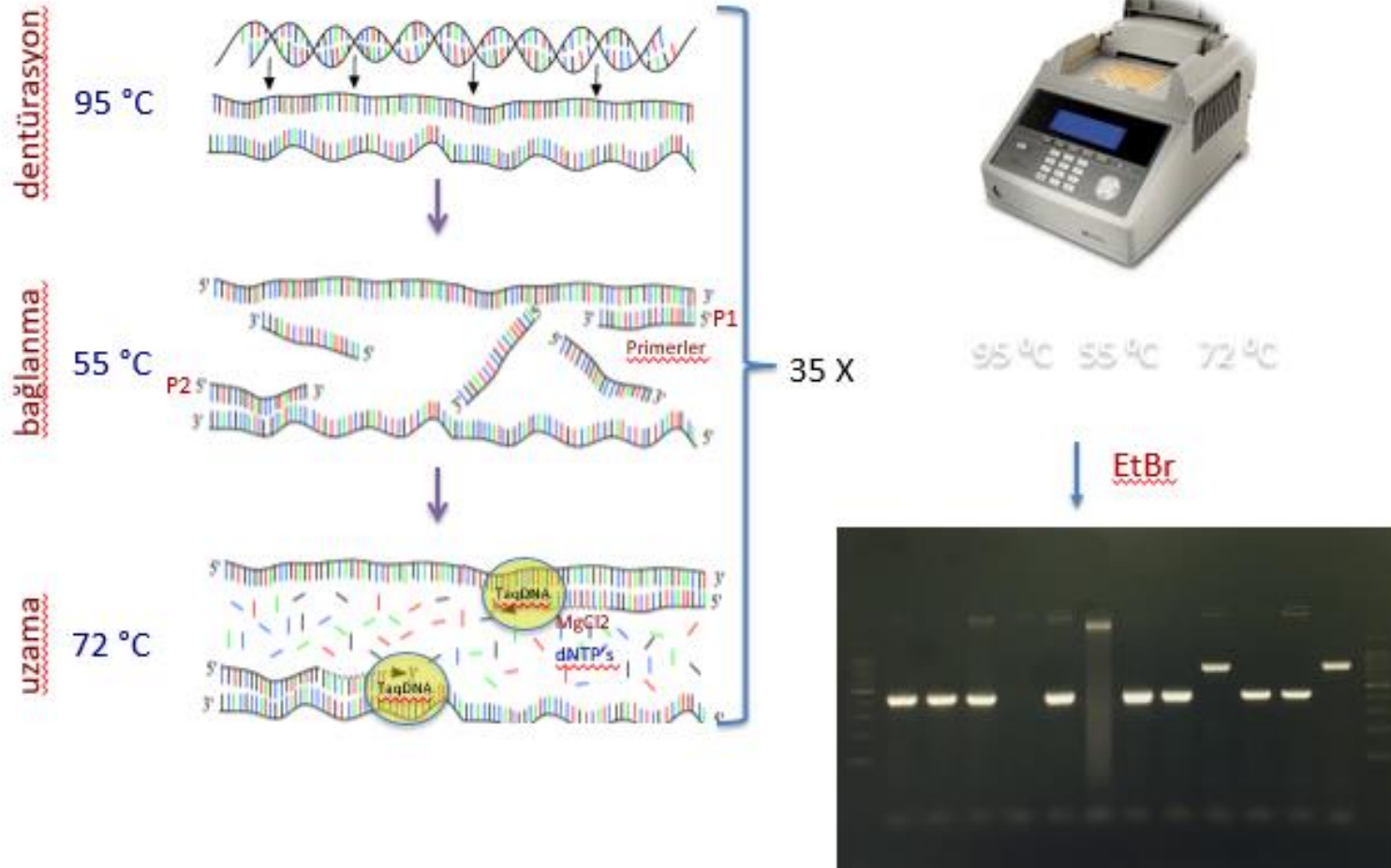
Bu çalışmada, solid organ nakli hastalarında

- kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olarak saptanmış karbapenem dirençli GNB'lerin
- karbapenem direnç genlerinin araştırılması,
- CAZ/AVB duyarlılıklarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.



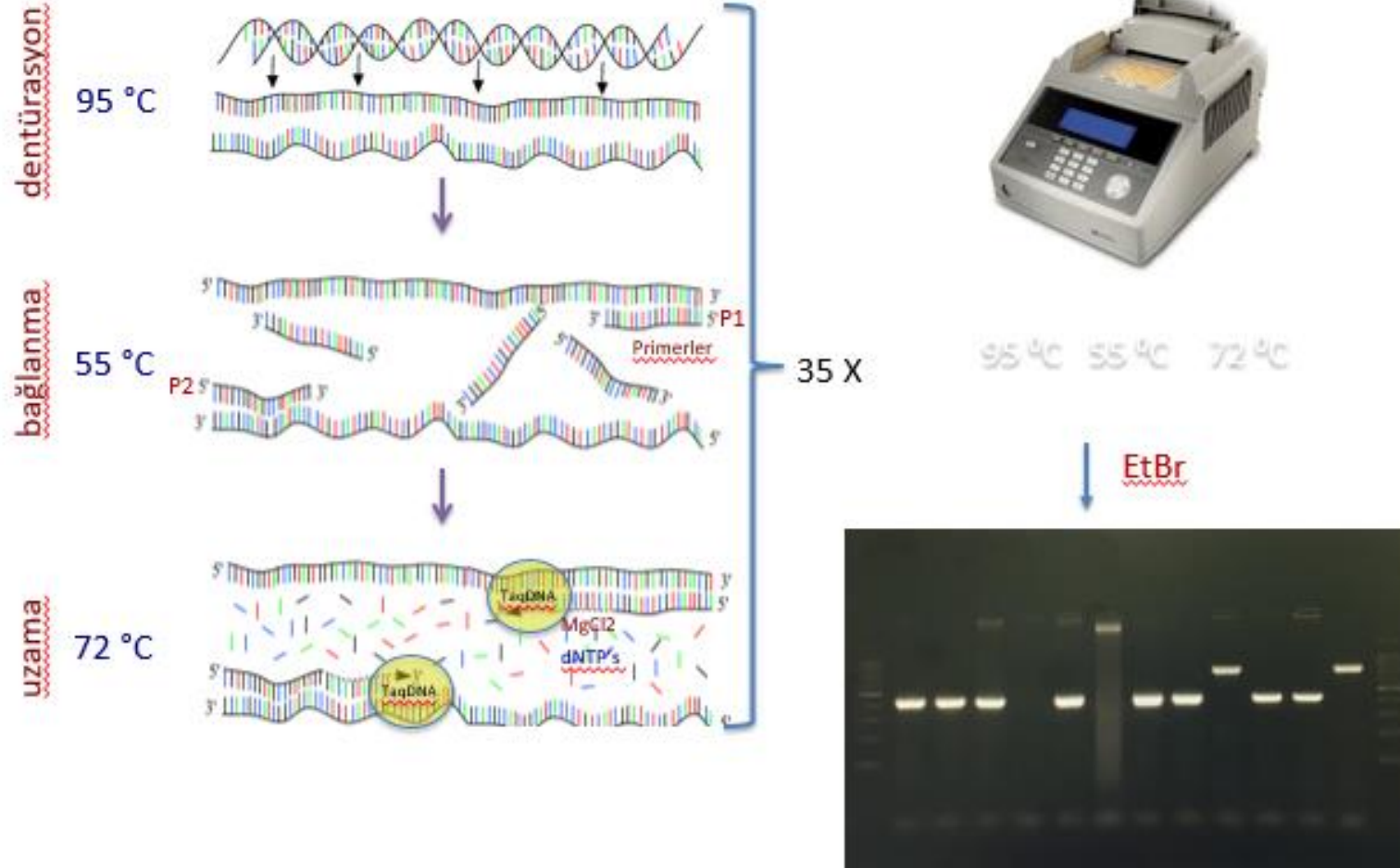
Gereç ve Yöntem

- Karaciğer Nakil Enstitüsünde Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında yatarak tedavi edilen ve kan kültüründe karbapenem dirençli GNB üremesi olan hastalar alındı.



Gereç ve Yöntem

- Suşların karbapenemaz direnç genleri **in-house PCR** ile araştırıldı.



Gereç ve Yöntem

- Suşların karbapenemaz direnç genleri **in-house PCR** ile araştırıldı.

Karbapenemaz Direnç Genleri
<ul style="list-style-type: none">• OXA-48• KPC• NDM• IMP• VIM

Primer ^a	Sequence (5'–3') ^c	Gene	Product size (bp) ^b
IMP-F	GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC	<i>bla</i> _{IMP}	232
IMP-R	GGTTTAAAYAAAACAACCACC		
VIM-F	GATGGTGTTTGGTCGCATA	<i>bla</i> _{VIM}	390
VIM-R	CGAATGCGCAGCACCAG		
OXA-F	GCGTGGTTAAGGATGAACAC	<i>bla</i> _{OXA-48}	438
OXA-R	CATCAAGTTCAACCCAACCG		
NDM-F	GGTTTGGCGATCTGGTTTTTC	<i>bla</i> _{NDM}	621
NDM-R	CGGAATGGCTCATCACGATC		
KPC-Fm	CGTCTAGTTCTGCTGTCTTG	<i>bla</i> _{KPC}	798
KPC-Rm	CTTGTCATCCTTGTTAGGCG		232

Poirel, L., Walsh, T. R., Cuvillier, V., & Nordmann, P. (2011). Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 70(1), 119-123.

Gereç ve Yöntem

- Suşların CAZ/AVB duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı.

Enterobacterales

Cephalosporins ¹	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Cefaclor	-	-			-	-	
Cefadroxil (uncomplicated UTI only)	16	16		30	12	12	
Cefalexin (uncomplicated UTI only)	16	16		30	14	14	
Cefazolin (infections originating from the urinary tract), <i>E. coli</i> , and <i>Klebsiella spp.</i> (except <i>K. aerogenes</i>)	0.001 ²	4 ²		30	50 ^A	20 ^A	
Cefepime	1	4		30	27	24	
Cefiderocol	2 ³	2 ³		30	22	22	18-22
Cefixime (uncomplicated UTI only)	1	1		5	17	17	
Cefotaxime (indications other than meningitis)	1	2		5	20	17	
Cefotaxime (meningitis)	1	1		5	20	20	
Cefoxitin (screen only) ⁴	Note ⁴	Note ⁴		30	19	19	
Cefpodoxime (uncomplicated UTI only)	1	1		10	21	21	
Ceftaroline	0.5	0.5		5	23	23	22-23
Ceftazidime	1	4		10	22	19	
Ceftazidime-avibactam	8 ⁵	8 ⁵		10-4	13	13	

Gereç ve Yöntem

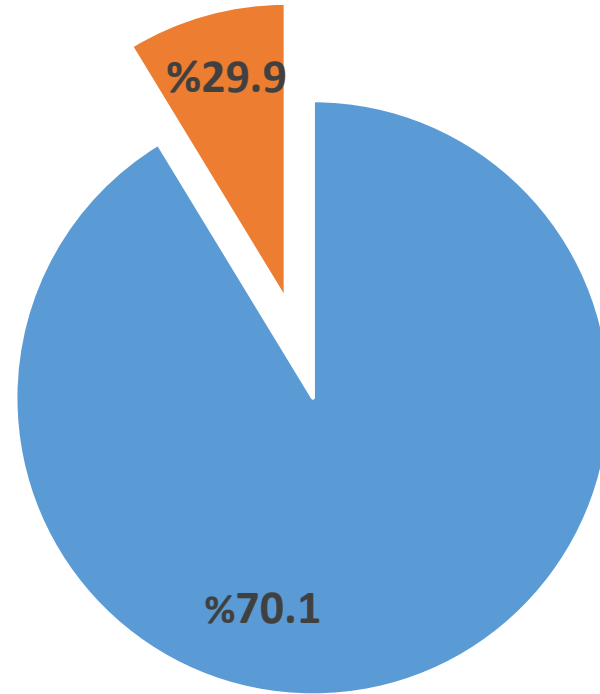
- Suşların CAZ/AVB duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı.

P.aeruginosa

Cephalosporins	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Cefaclor	-	-			-	-	
Cefadroxil	-	-			-	-	
Cefalexin	-	-			-	-	
Cefazolin	-	-			-	-	
Cefepime	0.001	8		30	50	21	
Cefiderocol, <i>P. aeruginosa</i>	2 ¹	2 ¹		30	22	22	14-22
Cefixime	-	-			-	-	
Cefotaxime	-	-			-	-	
Cefoxitin	-	-			-	-	
Cefpodoxime	-	-			-	-	
Ceftaroline	-	-			-	-	
Ceftazidime	0.001	8		10	50	17	
Ceftazidime-avibactam, <i>P. aeruginosa</i>	8 ²	8 ²		10-4	17	17	16-17

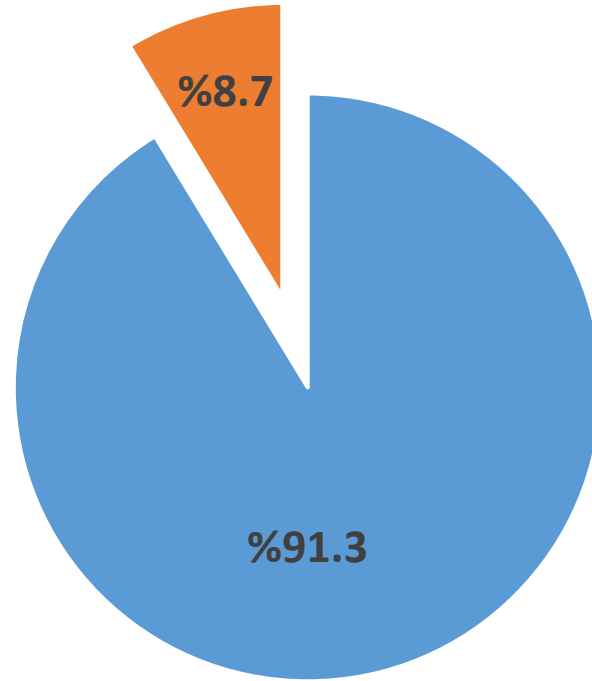
Bulgular

- Çalışmaya dahil edilen 127 hastanın **89 (%70,1)**'u erkek, **38 (%29,9)**'i kadındı.
- Yaş ortancası **50** olup, 1-69 yaş arasında idi (Çeyrekler arası aralık (IQR):29)



Bulgular

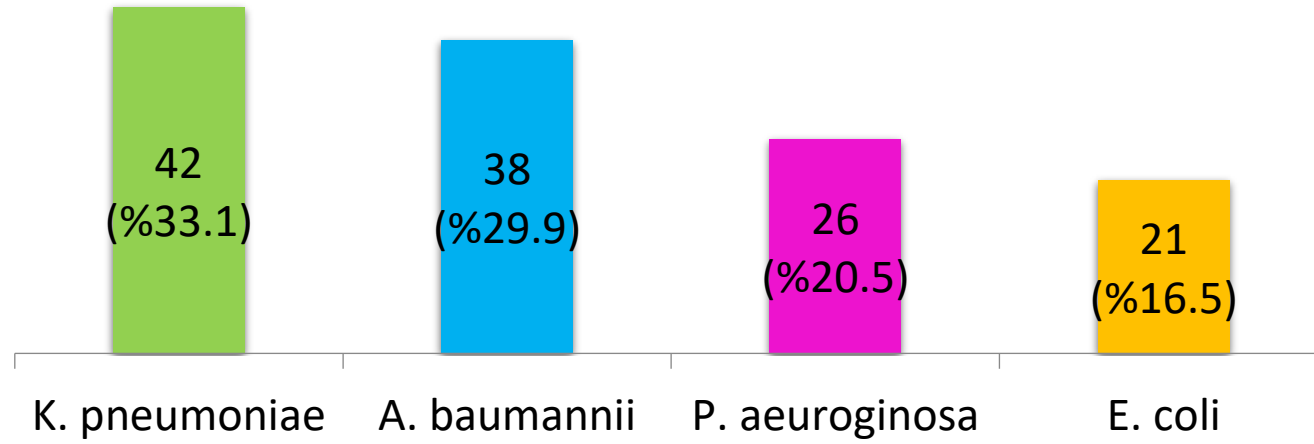
- Nakillerin 116 (%91,3)'sü canlı vericiden, 11 (%8,7)'si kadavradan yapıldı.
- Hastaların 123 (%96,9)'u karaciğer nakli, dördü (%3,1) ince barsak nakli alıcısı idi.



■ Canlı verici ■ Kadavra

Bulgular

- İzole edilen bakterilerden;



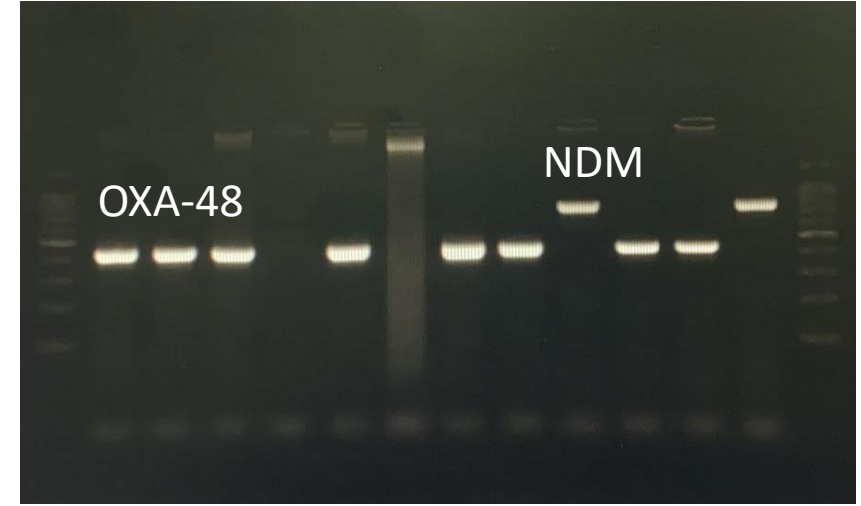
Tablo 1. İzole edilen karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerin CAZ/AVI duyarlılığı ve karbapenem direnç gen pozitiflik oranları.

	CAZ/AVI Duyarlı n (%)	CAZ/AVI Dirençli n (%)	Toplam n (%)	OXA-48 Pozitif n (%)	NDM Pozitif n (%)	KPC Pozitif n (%)	IMP Pozitif n (%)	VIM Pozitif n (%)
<i>K. pneumoniae</i>	32 (%78)	9 (%22)	41 (%100)	31 (%75)	9 (%22)	1 (%2)	0	2 (%4)
<i>P. aeruginosa</i>	24 (%92)	2 (%8)	26 (%100)	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	20 (%95)	1 (%5)	21 (%100)	16 (%76)	3 (%14)	0	0	0
<i>A. baumannii</i>	-*	-*	39 (%100)	3 (%7)	2 (%5)	0	0	0
Toplam			127 (%100)					

**A. baumannii* suşlarında 14 mcg CAZ/AVI için ortalama zon çapı 11,33 idi (min:6mm, maks:21 mm).

Bulgular

- Altı *K. pneumoniae* suşunda ve bir *E. coli* suşunda hem OXA-48 hem de NDM geni saptandı.
- Bakteriyemili hastaların tanı konduktan sonra **bir aylık fatalite hızı %70**, üç aylık fatalite hızı %60 ve bir yıllık fatalite hızı %52 idi.



Sonuç

- ÇİD GNB'lere bağlı bakteriyemiler organ nakli hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.
- ÇİD bakteriyemili hastaların sağ kalım oranları merkezimizin bir yıllık sağ kalım oranlarından oldukça düşük olması dikkat çekmektedir.
- Ölümlerin çoğu tanı konduktan sonra ilk bir ayda gerçekleşmiştir.

Sonuç

Adis Drug Evaluation | Published: 18 April 2018

Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections

[Matt Shirley](#) 

Drugs **78**, 675–692(2018) | [Cite this article](#)

4967 Accesses | **46** Citations | **16** Altmetric | [Metrics](#)

Review > *Clin Microbiol Rev.* 2018 Feb 14;31(2):e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17.

Print 2018 Apr.

Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae

Jesús Rodríguez-Baño ¹, Belén Gutiérrez-Gutiérrez ², Isabel Machuca ³, Alvaro Pascual ²

Affiliations + expand

PMID: 29444952 PMCID: PMC5967687 DOI: 10.1128/CMR.00079-17

- CAZ/AVI organ nakli hastalarında **OXA-48**'in yaygın olarak görüldüğü ülkemizde *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* bakteriyemileri için **iyi bir tedavi seçeneği** olarak durmaktadır.

-
- Teşekkür ederim.

