

Nozokomiyal Pnömonilerin Güncel Tedavisi



Dr. Gökhan Metan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

EKMUD 2023

“Çıkar çatışması”*

- Kongre katılımları için destek;
 - Pfizer, Gilead
- Uydu sempozyum konuşmaları için “Honorarium”;
 - Pfizer, 3M, Gilead, MSD
- Danışmanlık:
 - Pfizer, Gilead, Birleşmiş Milletler Türkiye Ofisi
- Bilimsel araştırmalar için destek:
 - Abdi İbrahim İlaçları, Neutec

*2020-2023

Sunum planı

Uygun
tedavinin
önemi

Tedavi
seçenekleri

Korunma

Zerbaxa
(Seftolozan-tazobactam)



HEP-VİP'te morbidite ve mortalite

- Randomize kontrollü çalışmalarda %10-30 arasında
- HÜTF bir yıl süre ile izlem;
 - 48 saatten uzun süre ventilator desteği alan 77 Covid-19 hastasında VİP hızı 13.6/1000 ventilator günü
 - Mortalite %53.2

Bart SM et al. Clin Infect Dis. 2021;73(3):e602–8.

Güven DK, et al. European Respiratory Journal 2022; 60: 2690

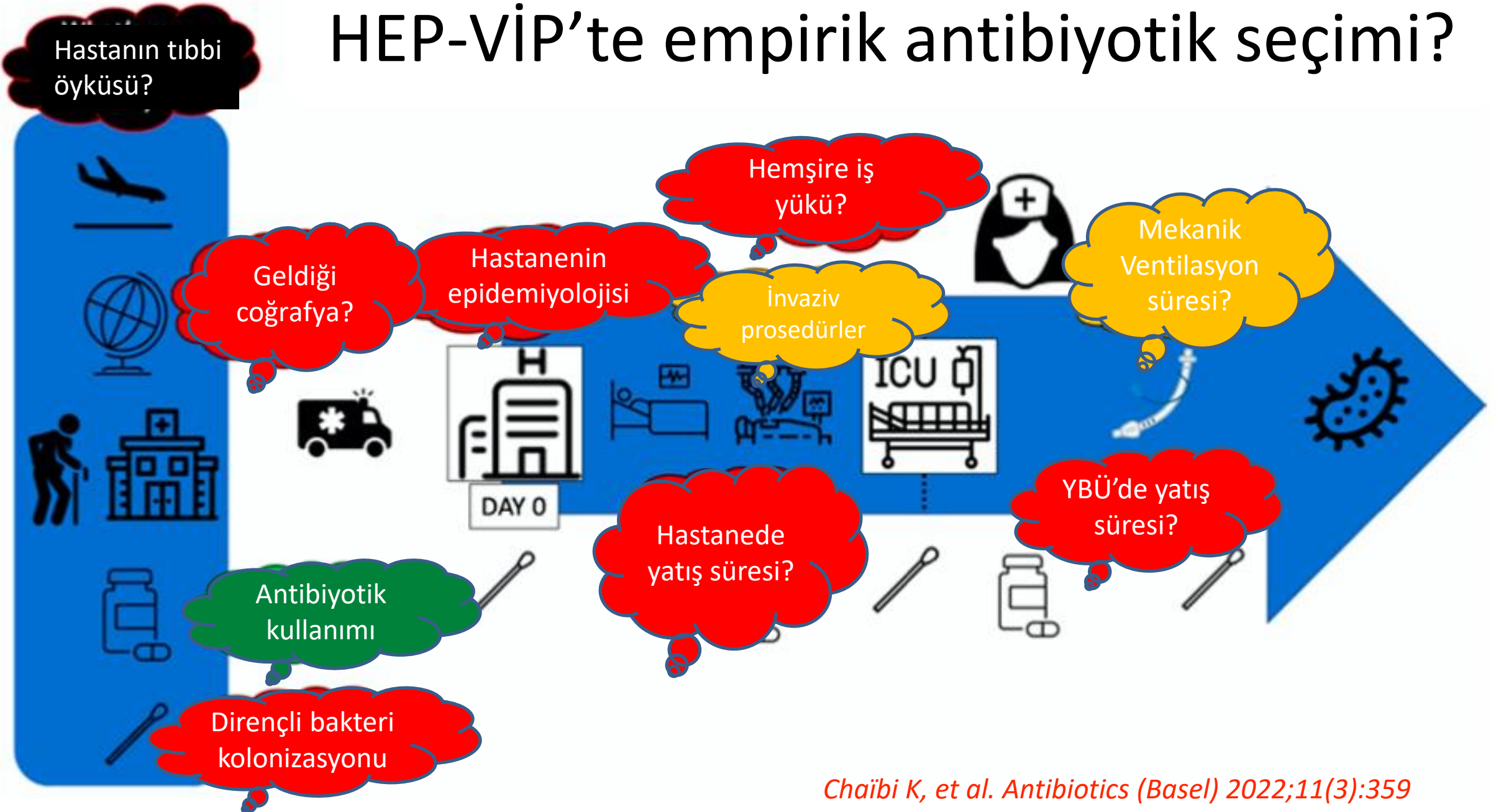
Nozokomiyal pnömonide uygunsuz empirik tedavinin etkileri: Bir Kohort Çalışması, 2014-2019

	Uygun olmayan empirik tedavi	Uygun tedavi	p
Genel hastane maliyetleri, \$ (ortalama [SD])			
nvHABP (n = 4.728)	76,659 (96,831)	57,477 (64,412)	< 0.001
vHABP (n = 4,561)	98,073 (91,361)	81,728 (80,771)	0.002
VABP (n = 8.530)	117,925 (100,695)	100,255 (108,059)	< 0.001
Ekstübasyon başarısızlığı, n (%) ^a			
vHABP (n = 4,561)	45 (17.7)	592 (15.1)	0.255
VABP (n = 8.530)	118 (19.2)	1,105 (15.4)	0.013
Yeniden entübasyon, n (%) ^a			
vHABP (n = 4,561)	23 (9.1)	318 (8.1)	0.587
VABP (n = 8.530)	64 (10.4)	444 (6.2)	< 0.001

nvHABP: Hastanede edilmiş pnömoni (HEP) vHABP: Mekanik ventilator ihtiyacı olan HEP

VABP: Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP)

HEP-VİP'te empirik antibiyotik seçimi?



Direnç riskini nasıl belirleyelim?

TASK FORCE REPORT
ERS/ESICM/ESCMID/ALAT GUIDELINES

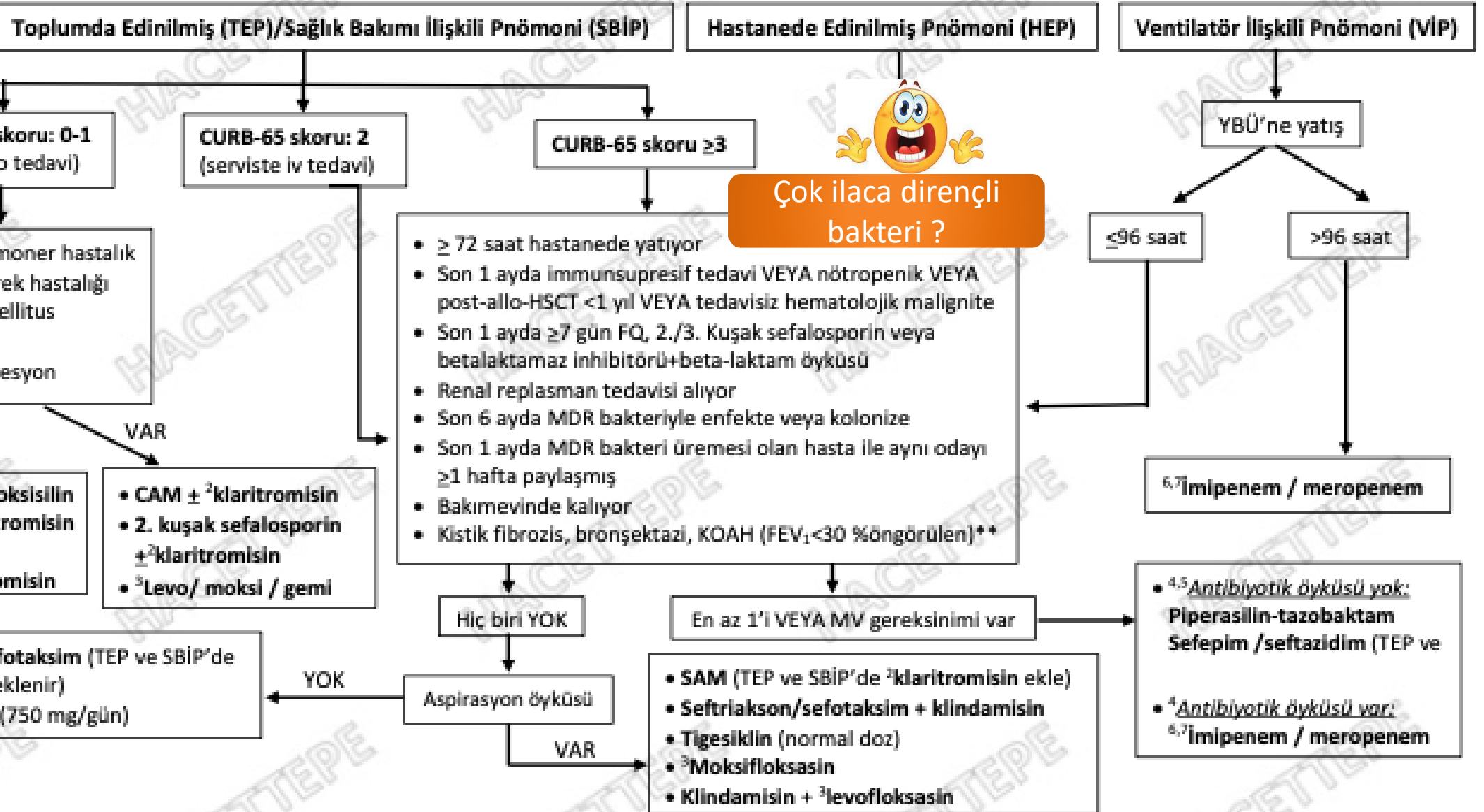
Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

IDSA GUIDELINE

International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia

AMERICAN	EUROPEAN
Exposure to antibiotics	Local ICU Ecology
<ul style="list-style-type: none">• Time in hospital	<ul style="list-style-type: none">• 25% MDR
Organ Failure	Severity
<ul style="list-style-type: none">• CV-Shock• Respiratory-ARDS• Renal-CRRT	<ul style="list-style-type: none">• ≤15% chance of dying

ERİŞKİN HASTADA PNÖMONİ BAŞLANGIÇ EMİRİK TEDAVİ* (TİP 1 PENİSİLİN HİPERSENSİTİVİTESİ OLMAYAN HASTA)



Empirik tedavide kombinasyon ne zaman?

Kolistin / Polimiksin B/ Amikasin

- Karbapeneme dirençli bir gram-negatif bakteriyle kolonizasyon
- Son 1 ay içinde karbapeneme dirençli bakteri ile bir enfeksiyon öyküsü
- KRGNB ile kolonize hasta ile aynı odayı > 1 hafta paylaşma
- Ünitede ardışık KRGNB enfeksiyonları
- HEP-VİP karbapenem altında gelişmiş
- Son 15 gün içinde 3 günden uzun süre karbapenem tedavisi
- *A. baumannii* ile kolonizasyon (sulbaktam ile beraber)

Vankomisin (Teikoplanin) / Linezolid

- Solunum yollarında MRSA ile kolonizasyon
- Solunum örneğinde Gram boyamada küme yapan gram pozitif koklar

Çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonlarında “IDSA” ve “ESCMID” önerileri

	<i>Enterobacterales</i>			Çok ilaca dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	KPC	NDM, VIM	OXA-48	
Seftolozan-tazobaktam	Kırmızı			İlk tercih
Seftazidim-avibaktam	İlk tercih	Kırmızı	İlk tercih	Alternatif
İmipenem-relabaktam	Alternatif	Kırmızı	Kırmızı	Alternatif
Meropenem-vaborbaktam	Alternatif	Kırmızı	Kırmızı	Mor
Aztroneam-avibaktam	Alternatif	İlk tercih	Alternatif	Alternatif
Sefiderokol	Alternatif	Alternatif	Alternatif	Alternatif

Kırmızı; Etkili değil,

Mor; İn vitro duyarlılık değişken, klinik çalışmalarında olgu ?

IDSA: Infectious Diseases Society of America

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Paul M, et al. Clin. Microbiol. Infect. 2022, 28, 521–547.

Tamma PD, et al. Clin. Infect. Dis. 2022, 75, 187–212.

Cahaibi K, et al. Antibiotics 2023; 12:654

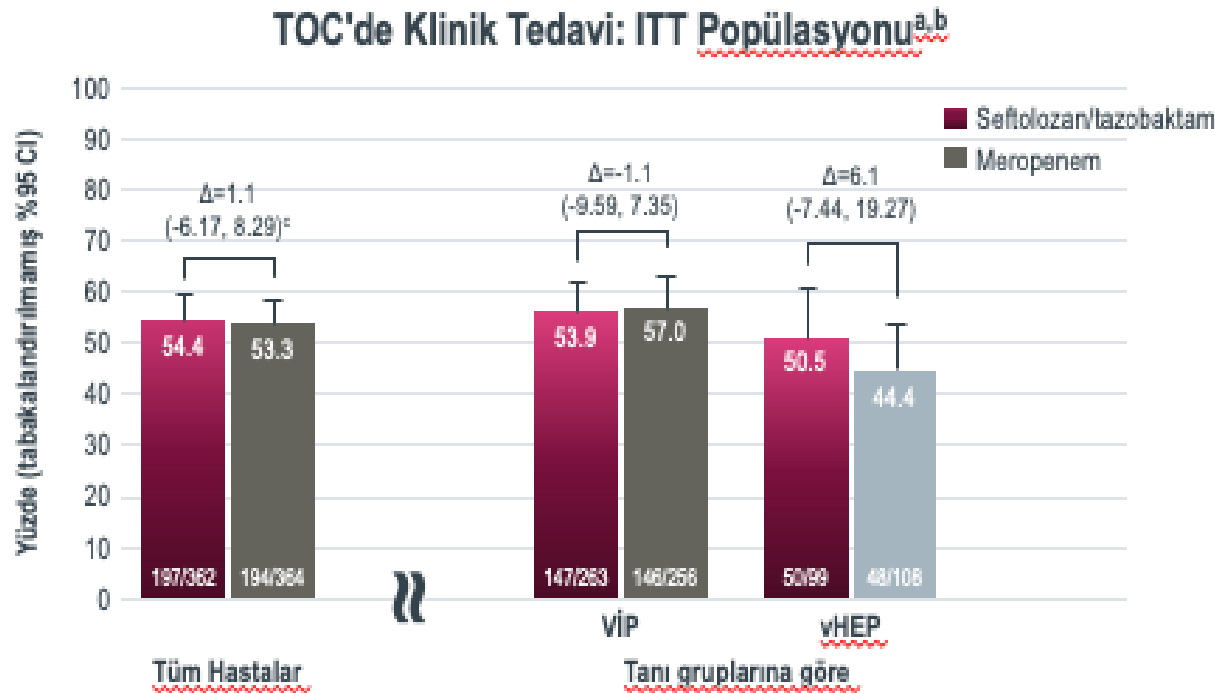
Seftolozan-tazobaktam HEP-VİP tedavisi için bir seçenek olabilir mi?

Etki kapsamı	Akciğer konsantrasyonu	Kritik hastalarda tecrübe	Daha önce onay aldığı endikasyonlar
<p>Pnömonide etken olarak sık karşılaşılan çok ilaca dirençli</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>P. aeruginosa</i>• <i>Enterobacterales</i>	<p>Alveolar epiteli çevreleyen sıvıda (ELF) konsantrasyonunu belirleyen Faz 1 farmakokinetik çalışmaları</p>	<p>Böbrek yetmezliği ve artmış renal klirensi olanlar da dahil olmak üzere kritik hastalarda farmakokinetik veriler</p>	<ul style="list-style-type: none">• Komplike intrabdominal enfeksiyonlar• Üriner sistem enfeksiyonları

1. Arends et al. Presented at IDWeek Annual Meeting; October 2–6, 2018; Washington, DC. Abstract 1485. 2. Sutherland CA, Nicolau DP. J Thorac Dis. 2017;9(1):214–221. 3. Cabot G et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:3091–3099. 4. Xiao AJ et al. J Clin Pharm. 2016;56(1):56–66. 5. Caro L et al. J Antimicrob Chemother. Jun 1 2020;75(6):1546–1553. 6. Bretonniere C et al. Int J Antimicrob Agents. 2014;44:218–221. 7. Kullar R et al. J Antimicrob Chemother. 2017;72(3):900–905. 8. Shorr AF et al. Crit Care (2021) 25:354. 9. Popejoy MW et al. J Antimicrob Chemother. 2017;72(1):268–272. 10. Solomkin J et al. Clin Infect Dis 2015;60:1462–1471. 11. Huntington J et al. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2014–2021.

Nozokomiyal pnömonide meropeneme karşı seftolozan-tazobaktam (ASPECT-NP): Randomize, kontrollü, çift kör, faz 3 çalışması

- Toplam 34 ülkede 263 hastanede, VIP ve ventilasyon ihtiyacı olan HEP
 - Seftolozan-tazobaktam (n=362) vs Meropenem (n=366)
- Hastaların; %92'si YBÜ'de, %33'ünde APACHE II Skoru>20, %71'inde VIP



Solunum yolu enfeksiyonlarında seftolozan-tazobaktam

- Toplam 658 hastayı kapsayan 33 çalışma
- En sık pnömoni (%85), trakeobronşit %5
- En sık etken *P. aeruginosa* %92.8 ve %88.1'i çok ilaca dirençli (ÇİD/MDR)
- Yıllar içinde pnömoni için önerilen dozun (3g/8 saat) kullanılma oranı artmış (2017'de %36.8; 2020 %71.5)
- Klinik başarı oranı %51.4-%100
- Mikrobiyolojik kür oranı %57-%100
- Tedavi başlangıcında 30 gün içinde mortalite %0-%33

ÇİD *P. aeruginosa* tedavisinde seftolozan-tazobaktama karşı polimiksin/amikasin bazlı kombinasyonlar

- Çok merkezli retrospektif gözlemsel çalışma
- Her bir araştırma grubunda 100 hasta
- En sık VİP (n=103), HEP (n=36), üriner sistem (n=27), yara yeri (n=21), ...
- Hastaların 14'ü tedavi başlangıcında bakteriyemik, 46 hastada septik şok mevcut

Outcome	Ceftolozane/ Tazobactam (N = 100)	Polymyxin/Aminoglycoside (N = 100)	PValue	Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio ^a (95% CI)
Clinical cure	81	61	.002	2.72 (1.43–5.17)	2.63 (1.31–5.30)
In-hospital mortality	20	25	.40	0.75 (0.38–1.46)	0.62 (.30–1.28)
Acute kidney injury	6	34	<.001	0.12 (0.05–0.31)	0.08 (.03–.22)

Yerel epidemiyoloji çerçevesinden bakış

- HÜTF Hastanesinde Ocak 2022 – Aralık 2022 arasında solunum yolu örneklerinden (derin trakeal aspirat, balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı) ve kandan soyutlanan 277 *Pseudomonas aeruginosa* kökeni

	Duyarlı (%)	Artan maruziyet ile duyarlı (%)	Dirençli (%)
İmipenem		41.5	58.5
Meropenem	20.1	31.2	48.7
Seftazidim		56.3	43.7
Sefepim		56.7	43.3
Piperasilin-tazobaktam		53.1	46.9
Seftolozan-tazobaktam	73.3		27.7
Amikasin	76.9	2.5	20.6
Siprofloksasin		68.9	31.1

Seftolozan-tazobactam *P. aeruginosa*'ya karşı etkinliğini nasıl koruyor?

- Seftolozan, dış membran porin (OprD) kaybı, kromozomal AmpC ve efluks pompalarının (MexXY, MexAB) yukarı regülasyonu dahil olmak üzere yaygın *P. aeruginosa* direnç mekanizmalarına karşı stabildir
- Diğer sefalosporinlere dirençli izolatlar duyarlı olabilir, ancak çapraz direnç oluşabilir

Direnç Mekanizmaları	Dış Membran Porin Kaybı	β -laktamaz Enzim	Efflux Pompası	Efflux Pompası
	OprD	AmpC	MexXY	MexAB
Seftolozan	●	●	●	●
Seftazidim	◐	○	●	○
Sefepim	●	○	○	○
Piperasilin/tazobaktam	●	○	●	○
İmipenem	○	●	●	●
Meropenem	◐	●	○	◐

○ Etkinlik büyük ölçüde azaldı > ● Etkinliği korur

Zerbaxa (Seftolozan-tazobactam)

Tablo 2: Kreatinin klerensi ≤ 50 mL/dk olan hastalarda ZERBAXA'nın önerilen intravenöz doz rejimleri

Tahmini CrCL (mL/dak)*	Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar, komplike idrar yolu enfeksiyonları	Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP)
30 - 50	MSD Türkiye İletişim :0212 336 10 00 d poc.turkiye@merck.com	
15 - 29		
Son evre böbrek hastalığı, hemodiyaliz	tazobaktam intravenoz yoldan 8 saatte bir 500 mg seftolozan/250 mg tazobaktamın tek bir yükleme dozu, 8 saat sonrasında itibaren tedavinin geri kalanı boyunca 8 saatte bir 100 mg seftolozan / 50 mg tazobaktam idame dozu (hemodiyaliz günlerinde doz, hemodiyalizin tamamlanmasını takiben mümkün olan en kısa zamanda uygulanmalıdır).	tazobaktam intravenoz yoldan 8 saatte bir 1,5 g seftolozan/0,75 g tazobaktamın tek bir yükleme dozu, 8 saat sonrasında itibaren tedavinin geri kalanı boyunca 8 saatte bir 300 mg seftolozan/150 mg tazobaktam idame dozu (hemodiyaliz günlerinde doz, hemodiyalizin tamamlanmasını takiben mümkün olan en kısa zamanda uygulanmalıdır).

iyon

5.1):

göre

esi

En etkin yaklaşım?

Enfeksiyonlardan koruma ve önleme

- Nöroloji YBÜ'de karbapeneme ve kolistine dirençli *Acinetobacter baumannii* salgını
- YBÜ'nün hasta yeni hasta yatışına kapatılması
- Enfeksiyon önleme kurallarında farkındalıkta değişim;

	Salgın öncesi	Müdahele sonrası
Ventilatör ilişkili pnömoni hızı (/1000 ventilatör günü)	10.19	3.64
Çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonu hızı (/1000 hasta günü)	13.65	5.16

Temiz Eller – Temiz Hastaneler Hayat Kurtarır !



