



12. TÜRKİYE EKMUD BİLİMSEL KONGRESİ

18-22 Mayıs
2024

Susesi Kongre Merkezi
ANTALYA

OLGULAR EŞLİĞİNDE DENEYİM PAYLAŞIMI

Nazım AKTUĞ DEMİR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

naktugdemir@yahoo.com

OLGU-1

- ❖ İK, 31 yaşında erkek hasta
- ❖ Şikayeti; sol yan ağrısı, bulantı, kusma, ateş
- ❖ Anamnezinde;
 - ✓ Tekrarlayan renal taş operasyonları
 - ✓ 5 ay önce sağ renal taş operasyonu sonrası tekrarlayan ÜSE'ler
 - ✓ Çoklu oral/iv antibiyotik kullanımı (*Klebsiella spp.* / *Pseudomonas spp.*)
 - ✓ Sol endoskopik üreter taşı girişimi + sol perkütan nefrolitotomi + sol DJ stent takılması + sol nefrostomi
 - ✓ Postop septik tablo (lökositoz, sola kayma, PCT ve CRP artışı)
 - ✓ Kan ve idrar kültürleri alınarak ampirik meropenem 3x1 gr tedavisi

TIBBİ LABORATUVAR TETKİK SONUÇ RAPORU
(Laboratuvar Ruhsat No:608/1)

Hastanın Adı,Soyadı : İLYAS KÜÇÜK
TC Kimlik : 37*****74
Doğum Tarihi/Cinsiyet,Yaş : 2/1/1991 ERKEK , 31
Protokol/Dosya/İşlem No : 47051952 / 1496345 / 5003231174

Örnek Numarası : 71273604 Yatış Tarihi : 18.0

Kültür-Tıbbi Mikrobiyoloji

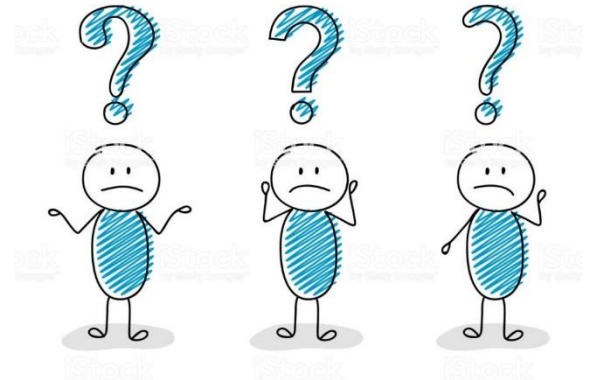
Teknik İsteyen : MUZAFFER TANSEL KILINÇ
Birimi : ÜROLOJİ SERVİSİ
Kurum : SOSYAL GÜVENLİK KURUMU

13/03/2022 14:12 Numune Kabul Zamanı :
Uzun Otay Zamanı :

Tetkik Adı	Sonuç	Açıklama	Birim	Referans Aralığı / Karar Sınırı	Önceki Sonuç
İdrar Kültürü					(22.02.22)
Açıklama		Ceftazidime Avibactam Disk Difüzyon Duyarlılık Sonucu: Duyarlı			
		Otomatize Sistemle Çalışılan Colistin Sonuçlarında Major Hatalar Saptanmaktadır. Bu Uyarının Klinik Kullanımda Dikkate Alınması Önerilir.			
Materyal		İdrar			
Mikroorganizma		Pseudomonas aeruginosa			
Koloni sayısı					
Antibiyoqram			Sonuç	Mic	
Amikacin			Dirençli	>=64	
Aztreonam			Dirençli	>=64	
Cefepime			Dirençli	>=32	
Ceftazidime			Dirençli	>=64	
Ciprofloksacin			Dirençli	>=4	
Colistin			Duyarlı	< 0,5	
Imipenem			Dirençli	>=16	
Levofloksacin			Dirençli	>=8	
Meropenem			Dirençli	>=16	
Netilmicin			Dirençli	>=32	
Piperacillin			Dirençli	>=128	
Piperacillin/Tazobactam			Dirençli	>=128	
Tobramycin			Dirençli	>=16	

P. aeruginosa

- ❖ Kolistin - duyarlı
- ❖ Seftazidim avibaktam – duyarlı
- ❖ Karbapenem – dirençli
- ❖ Kinolon – dirençli
- ❖ AG – dirençli
- ❖ 3.kuşak SS – dirençli
- ❖ TZP - dirençli



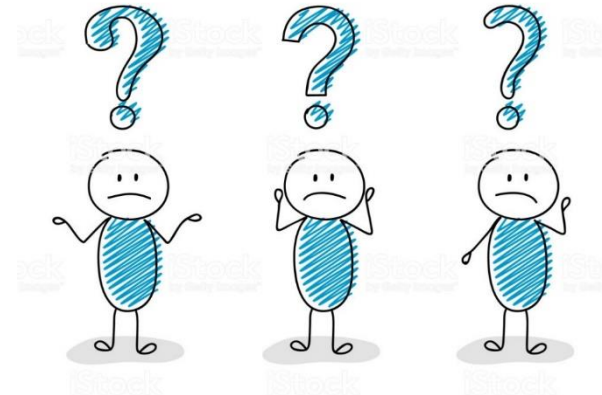
❖ Tedavinin 3. gününde tedaviye kolistin eklenmiş.

❖ Nörotoksitite

❖ Tedavinin 3.gününde hastanın ateşi düşüyor, lökositoz ve akut faz reaktanlarında düzelme eğilimi

❖ Kontrol idrar kültürü negatif

❖ 5. günde kolistine bağlı ciddi nörolojik yan etkiler / hafif kreatinin artışları



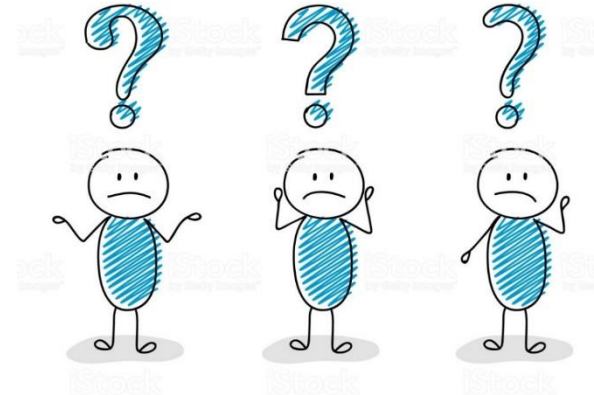
❖ **Kolistin kesilmiş, tedavide meropenem (3X1 gr), amikasin eklenmiş?**

❖ Meropenem – amikasin 14 gün tedavi ,tedavi keserken genel durum iyi ateş yok, hafif lökositoz, CRP yüksekliği var.

❖ Tedavi kesildikten iki gün sonra ateş ve genel durumda bozulma

❖ CRP, PCT yükselişi

❖ Hasta yatırılıyor, kültürler tekrarlanmış



❖ **Ampirik imipenem + amikasin başlanmış ???**

❖ Septik tablo ağırlaşıyor tedavisinin 2. gününde (tedavi kesildikten 5 gün sonra) hasta kliniğimize devir alındı.

- ❖ A: 39.2 °C, TA:90/70 mmHg, KTA: 120/dk, SS:20 /dak
- ❖ Genel durumu orta, bilinç açık, oryante ve koopere, dil kuru, halsiz görünümde
- ❖ Bilateral CVAH (+), diğer fizik muayene bulguları doğal
- ❖ Sonda (+)

- ✓ **WBC : 15.900 (%88 PMNL)**
- ✓ **CRP : 324 mg/L (0-8 mg/L)**
- ✓ **PCT : 2,1 ng/ L**
- ✓ **Kreatin : 1,56 mg/dl**
- ✓ **AST : 23 U/L (0-50 U/L)**
- ✓ **ALT : 60 U/L (0-50 U/L)**
- ✓ **Na: 140 mmol/L**
- ✓ **K: 4,4 mmol/L**
- ✓ **TİT: 324 lökosit, 56 eritrosit**

- ❖ İdrar ve kan kültürleri alındı.
- ❖ Nefroloji ile konsülte edildi.
- ❖ Sıvı replasman tedavisi düzenlendi.
- ❖ Ciddi bulantısı kusması ve oral alım bozukluğu olan hastaya TPN başlandı.
- ❖ Seftazidim avibaktam tedavisine geçildi.

- ❖ Dış merkez idrar kültüründe aynı etken aynı duyarlılık profili ile üredi üredi.
- ❖ Tedavinin 3. gününde ateş ve bulantı kusma düzeldi. Oral alımı arttı, TPN kesildi.
- ❖ Dış merkez kan kültür üremesi yok.
- ❖ Hastanemizde alınan kan ve idrar kültüründe üreme olmadı.

❖ Seftazidim avibaktam tedavisi 14 güne tamamlandı.

❖ Profilaksi ile taburcu edildi.

❖ 20 aydır poliklinik takipleri devam ediyor.

✓ WBC : 6200 K/uL (%57 PMNL) (15.900 %88 PMNL)

✓ CRP : 6 mg/L (324 mg/L)

✓ PCT : 0,02 ng/L (2,1 ng/L)

✓ Kreatin : 0,65 mg/dl (1,56 mg/dl)

✓ AST : 27 U/L (23 U/L)

✓ ALT : 35 U/L (60 U/L)

✓ Na: 138 mmol/L (140 mmol/L)

✓ K: 4,0 mmol/L (4,4 mmol/L)

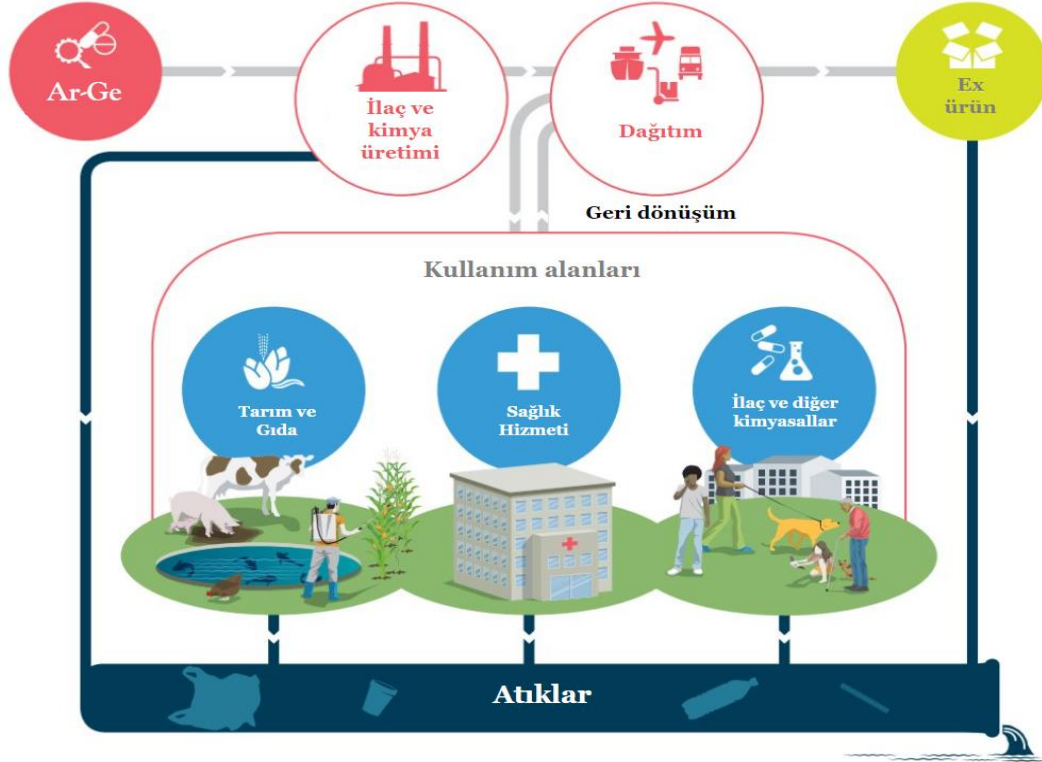
**Duyarlı olan bir ilaç varken
dirençli antibiyotikle devam
etmek doğru mu?**

Addressing antibiotic resistance: computational answers to a biological problem?

Anna H Behling¹, Brooke C Wilson¹, Daniel Ho¹, Marko Virta²,
Justin M O'Sullivan^{1,3,4,5,6} and Tommi Vatanen^{1,2,7,8}

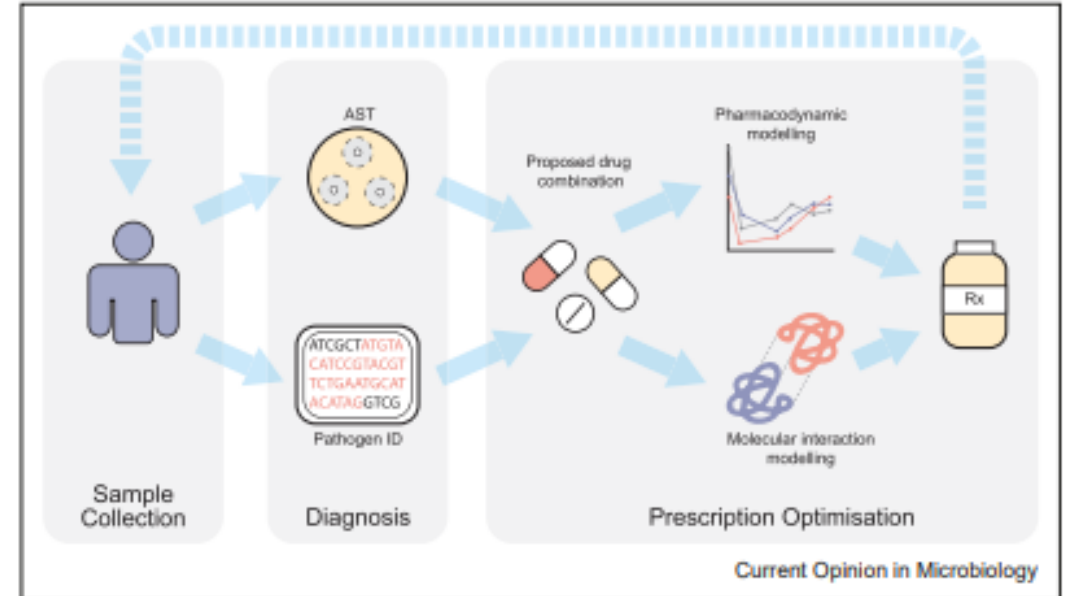


Current Opinion in Microbiology 2023:



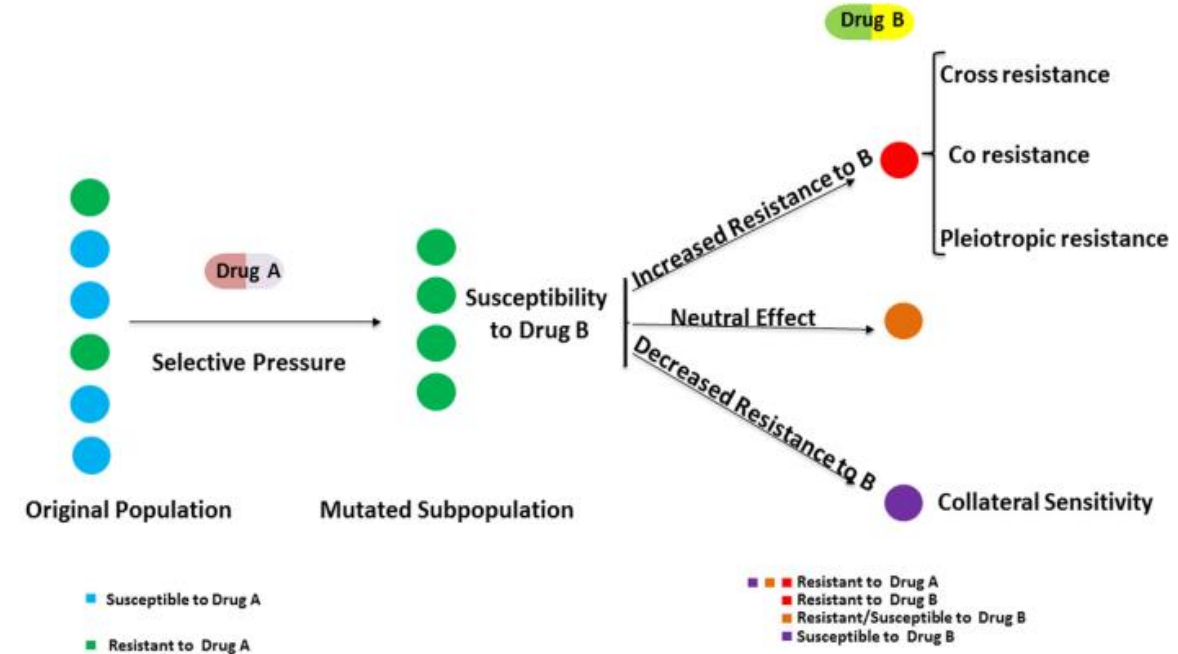
Biyoenformatik ve metagenomiklere uygulanan yapay zeka

Figure 2



Collateral sensitivity: An evolutionary trade-off between antibiotic resistance mechanisms, attractive for dealing with drug-resistance crisis

- ❖ Çevresel koşullar altında çevresel uyum için evrimsel değişim
- ❖ İlacının varlığında çeşitli türde evrimsel değişimler meydana gelebilir



WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

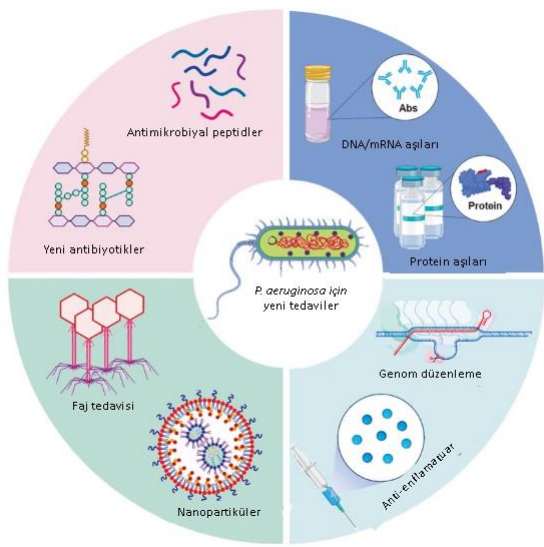
Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

Şubat 2017’de “ilk kez” insan sağlığı üzerinde en büyük tehdit oluşturan ve yeni antibiyotik geliştirilmesi aciliyetine göre bakterileri önem sınıfına ayırmıştır

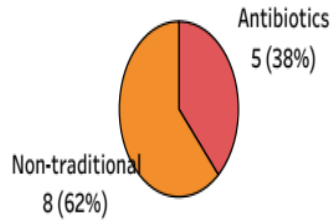
Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

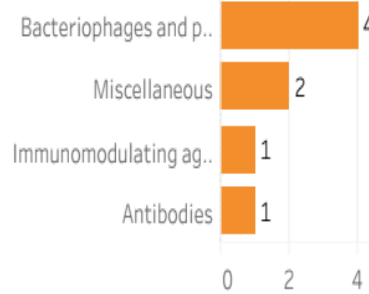
*Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant



A.1. Products by type



A.2. No. of non traditional products by category



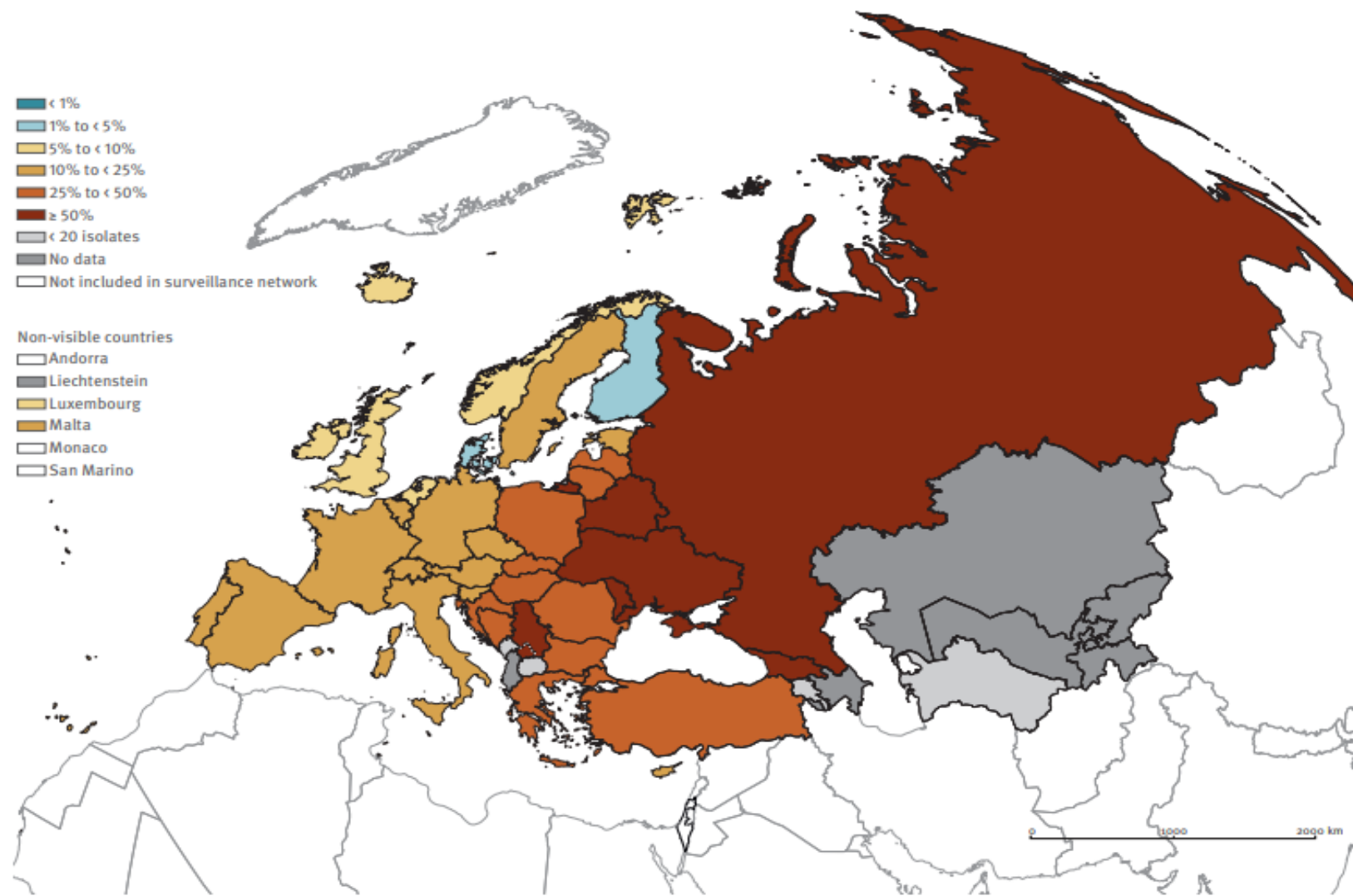
A.3. Products by pathogen category and phase

Pathogen category	Phase I	Phase II	Phase III	Total
Priority pathogens	5	6	2	13
Total	5	6	2	13

Pathogen c..	Product type	Product name	Antibacterial class	Phase
Priority pathogens	Antibiotics	MRX-8	Polymyxin	Phase I
		QPX7728 + QPX2014	Boronate-BLI + undisclosed	Phase I
		SPR-206	Polymyxin	Phase I
		Taniborbactam + cefepime	Boronate BLI + β -lactam (cephalosporin)	Phase III
		Zidebactam + cefepime	DBO-BLI/ PBP2 binder + cephalosporin	Phase I
Non-traditional		"Bacteriophage"	Bacteriophage	Phase III
		AP-PA02	Bacteriophage	Phase II
		BX004-A	Bacteriophage	Phase II
		Ftortiazinon + cefepime	Type III secretion system inhibition + cefepime	Phase II
		OligoG	Alginate oligosaccharide (G-block) fragment	Phase II
		Rhu-pGSM	Recombinant human plasma gelsolin protein	Phase II
		TRL1068	Antibody	Phase I
		YPT-01	Bacteriophage	Phase II

Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023

Fig. 6 *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021



Note: Data for Serbia and Kosovo (all references to Kosovo in this document should be understood to be in the context of the United Nations Security Council resolution 1244 (1999)) were combined for this map. Data for the United Kingdom for 2021 includes England, Scotland and Northern Ireland. Data sources: 2021 data from the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2021. All rights reserved) and 2021 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2021). Map production: ©WHO.

Tablo 24. Türkiye’de Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlarda Antimikrobiyal Direnç Oranları, 2022.

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİ PATOJEN	Antimikrobiyal Direnç Oranları				PERSENTİL				
	Hastane Sayısı†	Toplam Etken Sayısı	Dirençli Etken Sayısı	Ağırlıklı Genel Ortalama	% 10	% 25	% 50 (Ortanca)	% 75	% 90
TÜRKİYE GENELİ									
Vankomisin dirençli <i>E.faecium</i>	228(57)	2340	542	23.16	0.00	8.20	20.00	29.79	52.21
Vankomisin dirençli <i>E faecalis</i>	235(46)	1799	79	4.39	0.00	0.00	0.00	5.73	9.09
MRSA	325(75)	2576	1286	49.92	25.00	32.80	42.86	63.61	81.41
MRKNS	308(41)	2569	2201	85.68	75.00	85.71	90.91	95.45	96.97
<i>E.coli</i> Suşlarında ESBL	410(118)	2583	4360	59.24	26.37	50.00	64.17	77.78	90.91
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Suşlarında ESBL	404(197)	6179	8844	69.87	15.45	52.17	80.00	92.00	100.00
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	368(167)	8161	7523	92.18	81.59	90.69	95.87	100.00	100.00
Karbapenem dirençli <i>E.coli</i>	408(108)	4376	750	17.14	0.00	5.88	10.88	25.00	41.50
Karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>	411(190)	10042	6684	66.56	39.85	54.55	70.60	81.99	92.31
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	375(122)	4562	3084	67.60	37.95	55.97	72.47	84.90	95.26
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	352(137)	6357	796	12.52	0.00	2.04	5.56	16.52	34.74
Kolistin dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>	390(146)	6066	1893	31.21	3.70	13.83	27.27	47.47	67.71

Global epidemiology and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and associated carbapenemases (POP): a prospective cohort study

- ❖ Prospektif gözlemsel kohort *Pseudomonas* çalışması (POP)
- ❖ 44 hastane 16'sı ABD'de, 10'u Güney ve Orta Amerika'da, Çin'de 9, Avustralya'da 5, Singapur'da 2, Lübnan'da 1, Suudi Arabistan'da 1 hastane
- ❖ 1 Aralık 2018 - Kasım 2019
- ❖ Kan dolaşımı, pnömoni, idrar veya yara kültüründen izole edilmiş CRPA
- ❖ Meropeneme dirençli [MİK] ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$
- ❖ 30 günlük sonuç verileri mevcut olan

❖ POP'a kayıtlı 1443 hastadan 972'si (%67)

-ABD 527 (%59)

- Çin 171 (%18)

-Güney ve Orta Amerika 127 (%13)

-Orta Doğu'da 91 (%9)

-Avustralya ve Singapur'da 56 (%6)

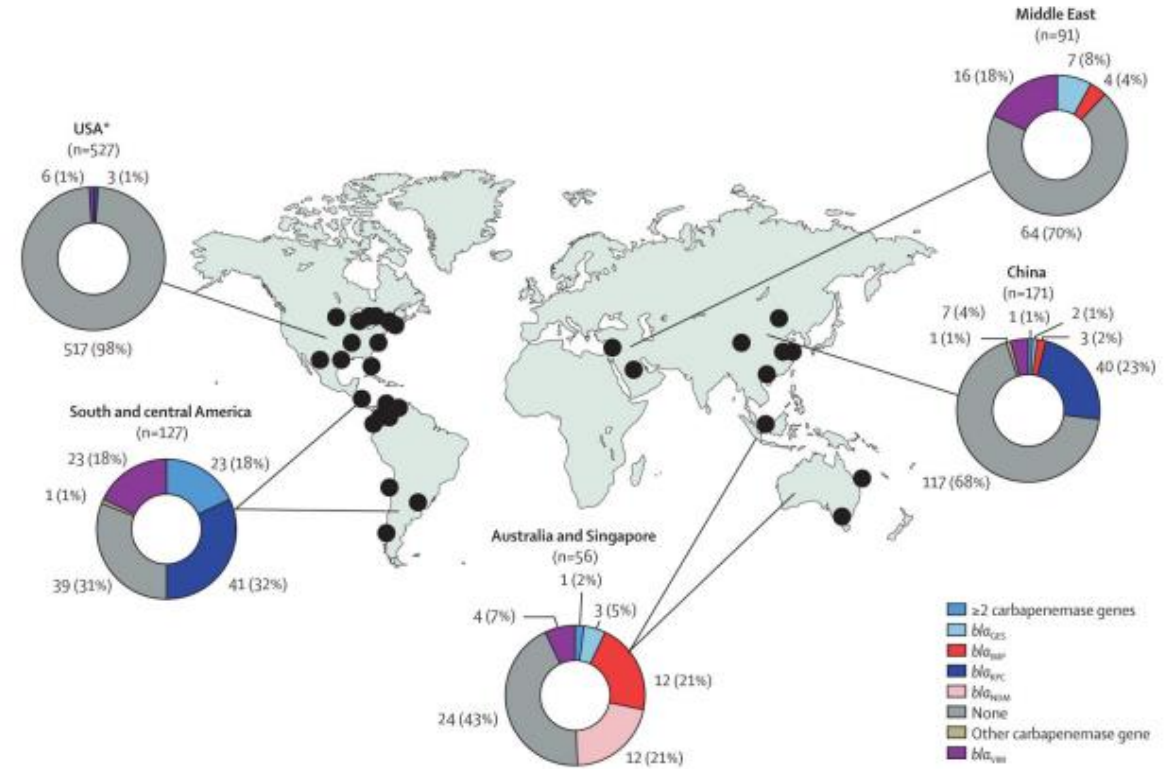
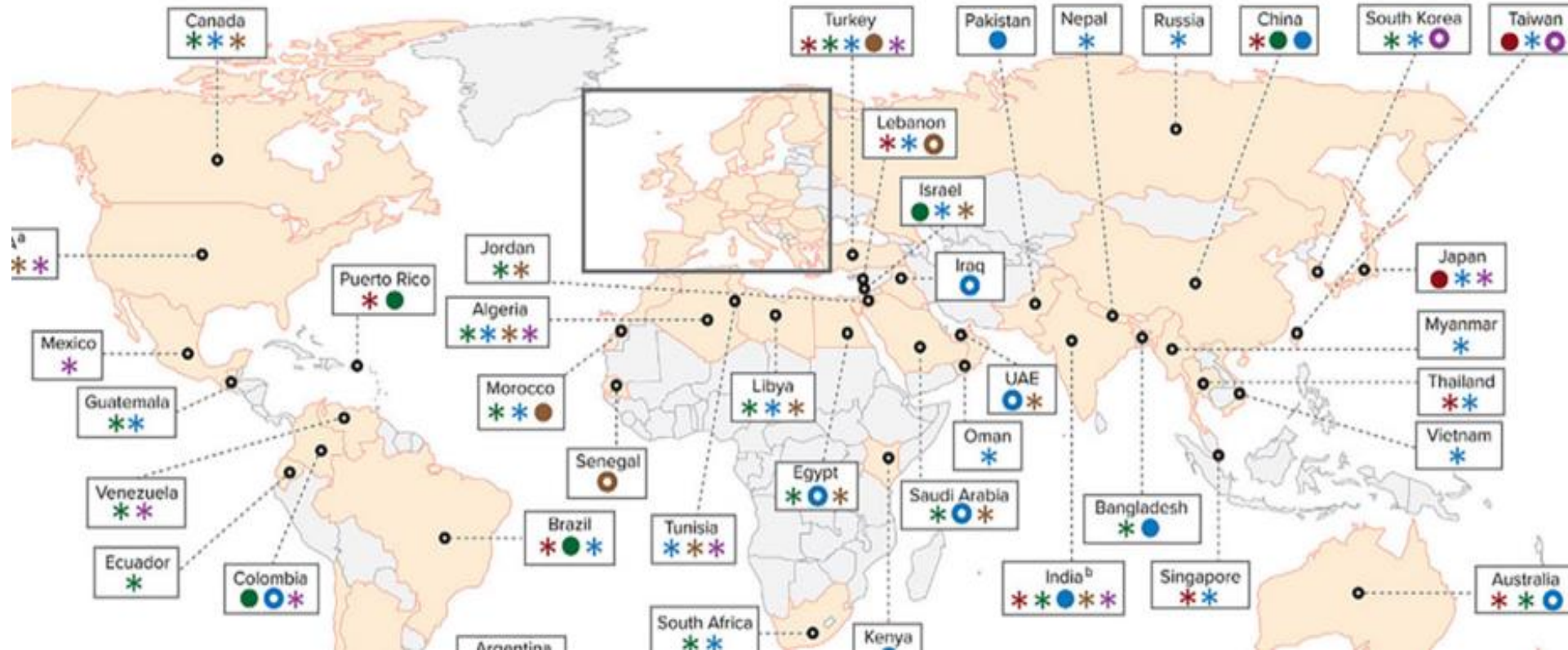


Figure 1: Carbapenemase genes identified in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection and colonisation isolates

Isolates carried the followed carbapenemase genes: bla_{VIM-2} (n=5), bla_{KPC-2} (n=2), bla_{KPC-3} (n=1), bla_{NDM-1} (n=1), and bla_{VIM-1} (n=1) in the USA; bla_{KPC-2} (n=40), bla_{VIM-2} (n=6), bla_{GES-5} (n=2), bla_{DIM} (n=1), bla_{IMP-14} (n=1), bla_{IMP-45} (n=1), bla_{IMP-54} (n=1), bla_{VIM-24} (n=1), and bla_{AFM-1} plus bla_{IMP-45} (n=1) in China; bla_{KPC-2} (n=41), bla_{VIM-2} (n=22), bla_{KPC-2} plus bla_{VIM-2} (n=20), bla_{IMP-18} + bla_{VIM-2} (n=3), bla_{OXA-23} (n=1), and bla_{VIM-11} (n=1) in south and central America; bla_{VIM-2} (n=16), bla_{GES-5} (n=7), bla_{IMP-15} (n=2), bla_{IMP-1} (n=1), and bla_{IMP-13} (n=1) in the Middle East; and bla_{IMP-1} (n=12), bla_{NDM-1} (n=12), bla_{GES-5} (n=3), bla_{VIM-2} (n=3), bla_{VIM-6} (n=1), bla_{IMP-62} plus bla_{NDM-1} (n=1) in Australia and Singapore. * bla_{NDM} was identified in one (<1%) of 527 isolates and is thus not shown in the figure.

- ❖ CRPA izolatlarının karbapenemaz varlığı bölgeler arasında değişmektedir.
- ❖ ABD'deki %2'sinde karbapenemaz
- ❖ Diğer bölgelerde %30-69 izolatta karbapenemaz (en yüksek Güney ve Orta Amerika)
- ❖ KPC-2 dünya çapında en yaygın karbapenemaz (VIM-2, IMP-1, NDM-1, GES-5)
- ❖ MİK arttıkça mortalite artıyor (%12, %22)

Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacterales and Other Gram-Negative



	IMP	KPC	NDM	OXA	VIM
Endemic/nationwide distribution	●	●	●	●	●
Significant outbreaks/regional spread	○	○	○	○	○
Sporadic outbreak/occurrences	*	*	*	*	*

Türkiye’de *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında karbapenemaz dağılımı

	2014 ¹ n.124	2019 ² n.366	2023 ³ n.423
OXA-48	%83	%52	%64
NDM	%6,5	%15	%24
OXA-48+NDM	%2	%12	%14

1- Mikrobiyol Bul 2016; 50(1): 21-33

2- Mikrobiyol Bul 2021;55(1):1-16/doi: 10.5578/mb.20124

3- KLİMİK 2024 kongre kitabı, <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2024/04/SS-122.pdf>

β-lactamases in *Enterobacterales*

Tazobactam ✓
Vaborbaktam ✓
Relebaktam ✓

Tazobactam ✗
Vaborbaktam ✗
Relebaktam ✗

Avibaktam
Etkili

Aztreonam
Etkili

Ambler
Class C

Avibaktam
Etkili

Penicillinases

VIM

AmpC

OXA

TEM

IMP

OXA-48

SHV

NDM

OXA-23

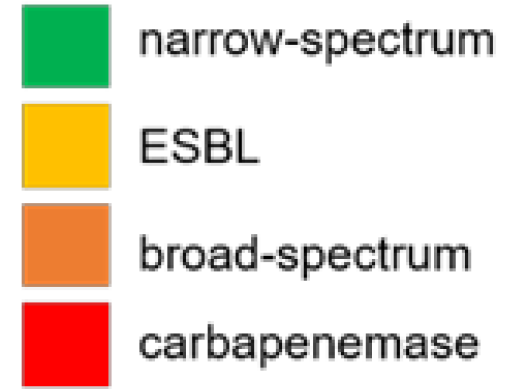
CTX-M

KPC

GES

IMI

NMC-A



❖ Dirençli bakteriyel patojenlere karşı aktif olmak için mevcut antibiyotik sınıflarını aşamalı olarak iyileştirme stratejisi

	Seftazidim-avibaktam	Seftolozan-tazobaktam	Meropenem-vaborbaktam	Imipenem-relebaktam
ESBL	✓	✓	✓	✓
• SHV/TEM	✓	±	✓	✓
• CTX-M	✓	±	✓	✓
CRE	✓	✗	✓	✓
• KPC	✓	✗	✓	✓
• MBL	✗	✗	✗	✗
• OXA-48	✓	✗	✗	✗
<i>P. aeruginosa</i>	✓	✓	✓	✓
• Seftazidim dirençli	✓	✓	±	✓
• Karbapenem-dirençli	✓	±	✗	✓

Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial
Resistant Gram-Negative Infections

Question 4.5: What Are Preferred Antibiotics for the Treatment of DTR-*P. aeruginosa* That Produce Metallo- β -Lactamase Enzymes?

Suggested Approach

For patients infected with DTR-*P. aeruginosa* isolates that are metallo- β -lactamase producing, the preferred treatment is cefiderocol.



Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) Recommendations on the choice of antibiotic treatment for CRPA

In patients with severe infections due to difficult to treat CRPA, we suggest therapy with ceftolozane-tazobactam if active *in vitro*. Insufficient evidence is available for imipenem-relebactam, cefiderocol and ceftazidime-avibactam at this time.

Conditional

Very low

In patients with non-severe or low-risk CRPA infections, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider it good clinical practice to use the old antibiotics, chosen from among the *in vitro* active antibiotics on an individual basis and according to the source of infection.

Good practice statement

Expert opinion

Recommendations on combination therapy for CRPA

Lacking evidence, we cannot recommend for or against the use of combination therapy with the new BLBLI (ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam) or cefiderocol for CRPA infections.

No recommendation

When treating severe infections caused by CRPA with polymyxins, aminoglycosides, or fosfomycin, we suggest treatment with two *in vitro* active drugs. No recommendation for or against specific combinations can be provided.

Conditional

Very low

In patients with non-severe or low-risk CRPA infections, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider it good clinical practice to use monotherapy chosen from among the drugs active *in vitro*, on an individual basis and according to the source of infection.

Good practice statement

Expert opinion



flora

DERLEME/REVIEW

FLORA 2024;29(1):1-24 • doi: 10.5578/flora.2024011051

Dirençli Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonlarının Yönetiminde Sık Karşılaşılan Sorunlar ve Çözüm Önerileri: Klinik Pratiğe Yönelik Uzman Görüşü

**Common Problems and Solutions in the Management of Resistant
Gram-Negative Bacterial Infections: Expert Opinion on Clinical Practice**

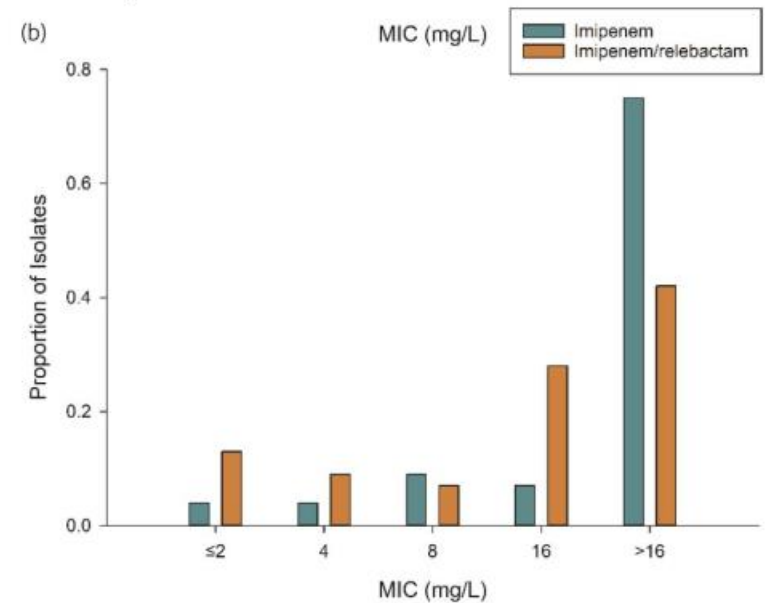
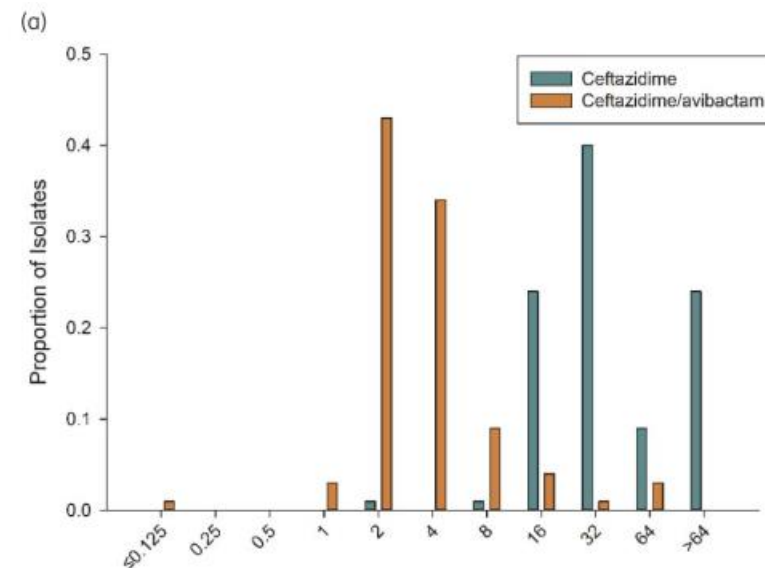
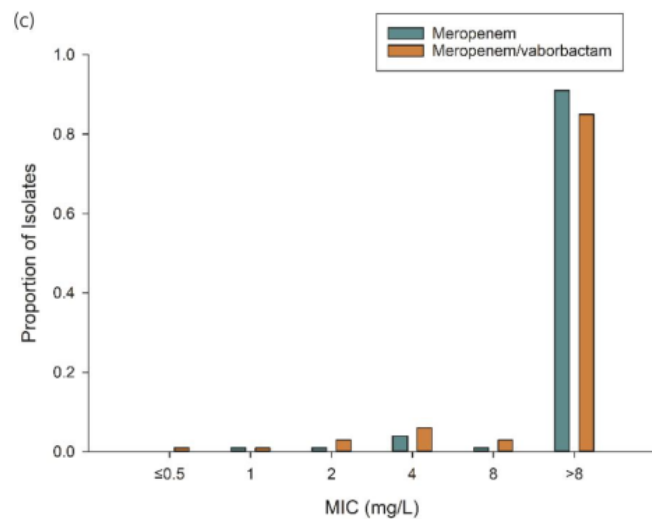
Şua SÜMER¹([iD](#)), Özlem KURT AZAP²([iD](#)), Gökhan AYGÜN³([iD](#)), Halis AKALIN⁴([iD](#)),
Murat AKOVA⁵([iD](#)), İftihar KÖKSAL⁶([iD](#))

Activity of novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations against serine carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Su Young Lee ¹, Christian M. Gill ^{2*} and David P. Nicolau ^{2,3†}; on behalf of the ERACE-PA Global Study Group

¹School of Pharmacy, West Coast University, 590 N. Vermont Ave, Los Angeles, CA 90004, USA; ²Center for Anti-Infective Research & Development, Hartford Hospital, 80 Seymour Street, Hartford, CT 06102, USA; ³Division of Infectious Diseases, Hartford Hospital, Hartford, CT, USA

◆ 67 serin karbapenemaz (59 GES, 8 KPC)



Ceftazidime-Avibactam in Combination With Fosfomycin: A Novel Therapeutic Strategy Against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*

The Journal of Infectious Diseases© 2019;220:666–76

Krisztina M. Papp-Wallace,^{1,4,5,6} Elise T. Zeiser,¹ Scott A. Becka,¹ Steven Park,¹⁰ Brigid M. Wilson,^{1,3,4} Marisa L. Winkler,¹¹ Roshan D'Souza,¹² Indresh Singh,¹² Granger Sutton,¹² Derrick E. Fouts,¹² Liang Chen,¹⁰ Barry N. Kreiswirth,¹⁰ Evelyn J. Ellis-Grosse,¹³ George L. Drusano,¹⁴ David S. Perlin,¹⁰ and Robert A. Bonomo^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}

❖ 18 fare nütropenik hale getirilip $2 \cdot 10^7$ CFUs MDRPA enfekte edilmiş.

- ❖ Dama tahtası duyarlılık analizi seftazidim-avibaktam ve fosfomisin arasındaki sinerjiyi ortaya çıkarmış.
- ❖ β -laktam direncine katkıda bulunduğu bilinen genlerdeki mutasyonlar belirlenmiş.
- ❖ Fosfomisin tek başına uygulandığında mutasyon sıklığı direnç kazandırma oranı yüksekmiş; ancak fosfomisinin seftazidim-avibaktam ile birlikte uygulaması ile daha düşük

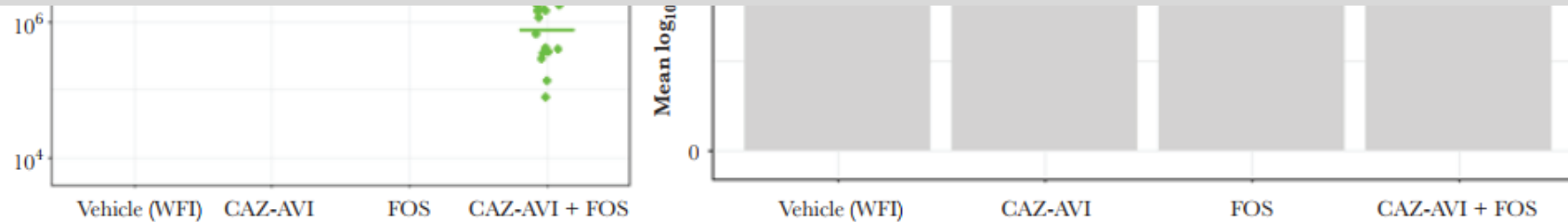


Table 1. Summary of in vitro susceptibility of ceftazidime–avibactam, ceftolozane–tazobactam, cefiderocol, imipenem–relebactam, and meropenem–vaborbactam against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in different regions’ surveillance programs.

	Ceftazidime–avibactam	Ceftolozane–tazobactam	Cefiderocol	Imipenem–relebactam	Meropenem–vaborbactam
North America	<ul style="list-style-type: none"> • 57.9% [25]^a 	<ul style="list-style-type: none"> • 77.7% [36]^b 	<ul style="list-style-type: none"> • 100% [41]^c • 99.8% [42]^a 	<ul style="list-style-type: none"> • 63.2% [25]^a 	<ul style="list-style-type: none"> • NA
USA	<ul style="list-style-type: none"> • 74.3% [6]^a • 77.8–84.5% [26]^a • 89.4% [27]^c • 88.5% [28]^a • 79.6% [29]^g 	<ul style="list-style-type: none"> • 71.7% [6]^a • 81.2–82.9% [26]^a • 80.5% [7]^d • 92.4% [27]^c • 89.0% [28]^a • 88.2% [29]^g • 87.8% [37]^a 	<ul style="list-style-type: none"> • 100% [42]^d • 100% [27]^c • 98.7% [29]^g 	<ul style="list-style-type: none"> • 85% [49]^e • 82.2% [29]^g 	<ul style="list-style-type: none"> • 30.9% [29]^{g,i}
Canada	<ul style="list-style-type: none"> • 74.1% [30]^a 	<ul style="list-style-type: none"> • 92.6% [30]^a 	<ul style="list-style-type: none"> • 100% [30]^a 	<ul style="list-style-type: none"> • NA 	<ul style="list-style-type: none"> • NA
Latin America	<ul style="list-style-type: none"> • 61.9% [31]^a 	<ul style="list-style-type: none"> • 66.1% [38]^a • 35.9% [36]^b 	<ul style="list-style-type: none"> • NA 	<ul style="list-style-type: none"> • 59.6% [50]^e 	<ul style="list-style-type: none"> • NA
Europe	<ul style="list-style-type: none"> • 9.1% [32]^f 	<ul style="list-style-type: none"> • 36.3% [36]^b • 9.1% [32]^f • Western Europe: 75.2% [39]^a • Eastern Europe: 59.2% [39]^a 	<ul style="list-style-type: none"> • 100% [44]^d • 90.9% [32]^f • 100% [45]^g • 100% [46]^g • 96% [47]^g 	<ul style="list-style-type: none"> • 74.4% [51]^e 	<ul style="list-style-type: none"> • NA
Asia	<ul style="list-style-type: none"> • 83.6% [33]^a • 41% [34]^c • 77.3% [35]^{g,h} 	<ul style="list-style-type: none"> • 48.3% [36]^b • 58.8–69.4% [40]^a • 37.9% [34]^c • 94.7% [35]^{g,h} 	<ul style="list-style-type: none"> • 100% [48]^c 	<ul style="list-style-type: none"> • 61.2% [52]^e 	<ul style="list-style-type: none"> • NA

^aMeropenem non-susceptible; ^bbeta-lactam non-susceptible; ^ccarbapenem non-susceptible; ^dcarbapenem resistant; imipenem non-susceptible; ^fcarbapenemase-producing isolates; ^gmeropenem resistant; ^himipenem resistant; ⁱonly EUCAST breakpoint is available.
EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; NA, not available.

Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Colistin, but not polymyxin B, is an alternate consideration for treating DTR-*P. aeruginosa* cystitis because it converts to its active form in the urinary tract [198]. Clinicians should remain cognizant of the associated risk of nephrotoxicity. The panel

OLGU-2

❖ EK, 68 yaşında kadın hasta

❖ Şikayeti; halsizlik, ateş, bulantı, kusma

❖ Anamnezinde;

- ❖ DM + HT + RA (immünsüp. ajan kull) öyküsü
- ❖ Nörojen mesanesi olan hasta sondalı
- ❖ Tekrarlayan ÜSE, çoklu oral/iv antibiyotik kullanım öyküsü

***2 hafta önce dış merkezde üroloji kliniğinde ÜSE+ABY tanısı ile yatırılarak tedavi verilmiş (kültür yok) , Levofloksasin tablet ile taburcu edilmiş

- ❖ A: 38.7 °C, TA:90/65 mmHg, KTA: 133/dk, SS:22/dak
- ❖ Genel durumu orta-kötü, bilinç açık, oryantasyon ve kooperasyon sınırlı, halsiz görünümde
- ❖ Bilateral CVAH (+), diğer fizik muayene bulguları doğal
- ❖ Sonda (+)

- ✓ **WBC : 22.300 K/uL (%93 PMNL)**
- ✓ **CRP : 254 mg/L (0-8 mg/L)**
- ✓ **PCT : 45 ng/ L**
- ✓ **Kreatin : 2,62 mg/dl**
- ✓ **AST : 81 U/L (0-50 U/L)**
- ✓ **ALT : 20 U/L (0-50 U/L)**
- ✓ **Na: 137 mmol/L**
- ✓ **K: 3,5 mmol/L**
- ✓ **TİT: 287 lökosit, 124 eritrosit, nitrit (+)**



- ❖ Ürosepsis + ABY ön tanısıyla yatırıldı.
- ❖ İdrar ve kan kültürleri alındı.
- ❖ Nefroloji ile konsülte edildi.
- ❖ Sıvı replasman tedavisi düzenlendi.
- ❖ Ampirik meropenem tedavisi başlandı.

- ❖ Tedavinin 24. saat; genel durum orta ve oral alım kötü TPN başlandı.
- ❖ İdrar kültürü Klebsilla spp. (antibiyoqram çalışılıyor)
- ❖ Meropenem ???, amikasin ???, kolistin ???, iv fosfomisin ???, seftazidim avibaktam ???



❖ Meropenem + iv fosfomisin

❖ Tedavinin 3.gününde (kombinasyon 48.saat); hastanın ateşi subfebril, genel durum daha iyi

- ✓ WBC : 19.100 (%79 PMNL) (22.300 (%93 PMNL))
- ✓ CRP : 231 mg/L (254 mg/L)
- ✓ PCT : 38 ng/L (45 ng/L)
- ✓ Kreatin : 2,31 mg/dl (2,62 mg/dl)
- ✓ AST : 69 U/L (81 U/L)
- ✓ ALT : 22 U/L (20 U/L)
- ✓ Na: 148 mmol/L (137 mmol/L)
- ✓ K: 3,3 mmol/L (3,5 mmol/L)



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
LABORATUVAR SONUÇ RAPORU

T.C Kimlik No : [Redacted]
Hasta Adı : [Redacted]
Cinsiyet : [Redacted]
Doğum Tarihi : [Redacted]
Doğum Yeri : [Redacted]
İstem Tarihi : 13.10.2021 16:56
Test Grupları : BAKTERİYOLOJİ TETKİKLERİ, BİYOKİMYA TETKİKLERİ, HEMATOLOJİ TETKİKLERİ, İDRAR VE GAYTA TETKİKLERİ, NEFELOMETRİK TETKİKLERİ

Dosya Numarası : 45328262440
İstem Numarası : 21023172
Başvuru No : 8390789
Bölüm Adı : ENFEKSİYON HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİ
Doktor Adı : ŞUA SÖMER
Kabul Tarihi : 13.10.2021 17:05

Örnek Numarası : 07441368

BAKTERİYOLOJİ TETKİKLERİ Numune : İDRAR

NumA.Tarihi NumK.Tarihi 15.10.2021 08:59 Onay Tarihi :15.10.2021 08:59

BAKTERİ TANIMLAMASI (MANUEL)

KLEBSIELLA
MEROPENEM E test ÇALIŞILMAKTADIR

İDRAR KÜLTÜRÜ

KLEBSIELLA
MEROPENEM E test Mik> 16 mcg/ml (Dirençli)
CEFTAZİDİM-AVİBACTAM DİSK DIFFÜZYON TESTİ DUYARLIDIR

ANTİBİYOGRAM SONUCU

Antibiyotik Adı	Bakteri Adı	MIC / Koloni Sayısı
AZTREONAM	KLEBSIELLA	100000
ERTAPENEM	KLEBSIELLA	100000
LEVOFLOXACIN (LEV)	KLEBSIELLA	100000
NITROFURANTOİN (FM)	KLEBSIELLA	100000
AMOKSİSİLİN/KLAVULANİK ASİT	KLEBSIELLA	100000
AMİKASİN	KLEBSIELLA	100000
AMPİSİLİN	KLEBSIELLA	100000
GENTAMİSİN	KLEBSIELLA	100000
MEROPENEM	KLEBSIELLA	100000
PIPERASİLİN/TAZOBAKTAM	KLEBSIELLA	100000
SEFEPİM	KLEBSIELLA	100000
SEFOKSİTİN	KLEBSIELLA	100000
SEFTAZİDİM	KLEBSIELLA	100000
SEFTRIAKSON	KLEBSIELLA	100000
SEFUROKSİM	KLEBSIELLA	100000
SİPROFLOKSASİN	KLEBSIELLA	100000
TRİMETOPRİM/SÜLFAMETAKSAZOL	KLEBSIELLA	100000

❖ Kolistin - duyarlı

❖ Seftazidim avibaktam – duyarlı

❖ Amikasin duyarlı, gentamisin dirençli

❖ Karbapenem – dirençli

❖ Kinolon – dirençli

❖ 3.kuşak SS – dirençli

❖ TZP – dirençli

❖ Kan kültüründe Gram negatif sinyali



❖ Tedavisi kesilerek, seftazidim avibaktam başlandı.

❖ Seftazidim avibaktam tedavisi ile genel durumu düzeldi, ateşi düştü, oral alımı arttı.

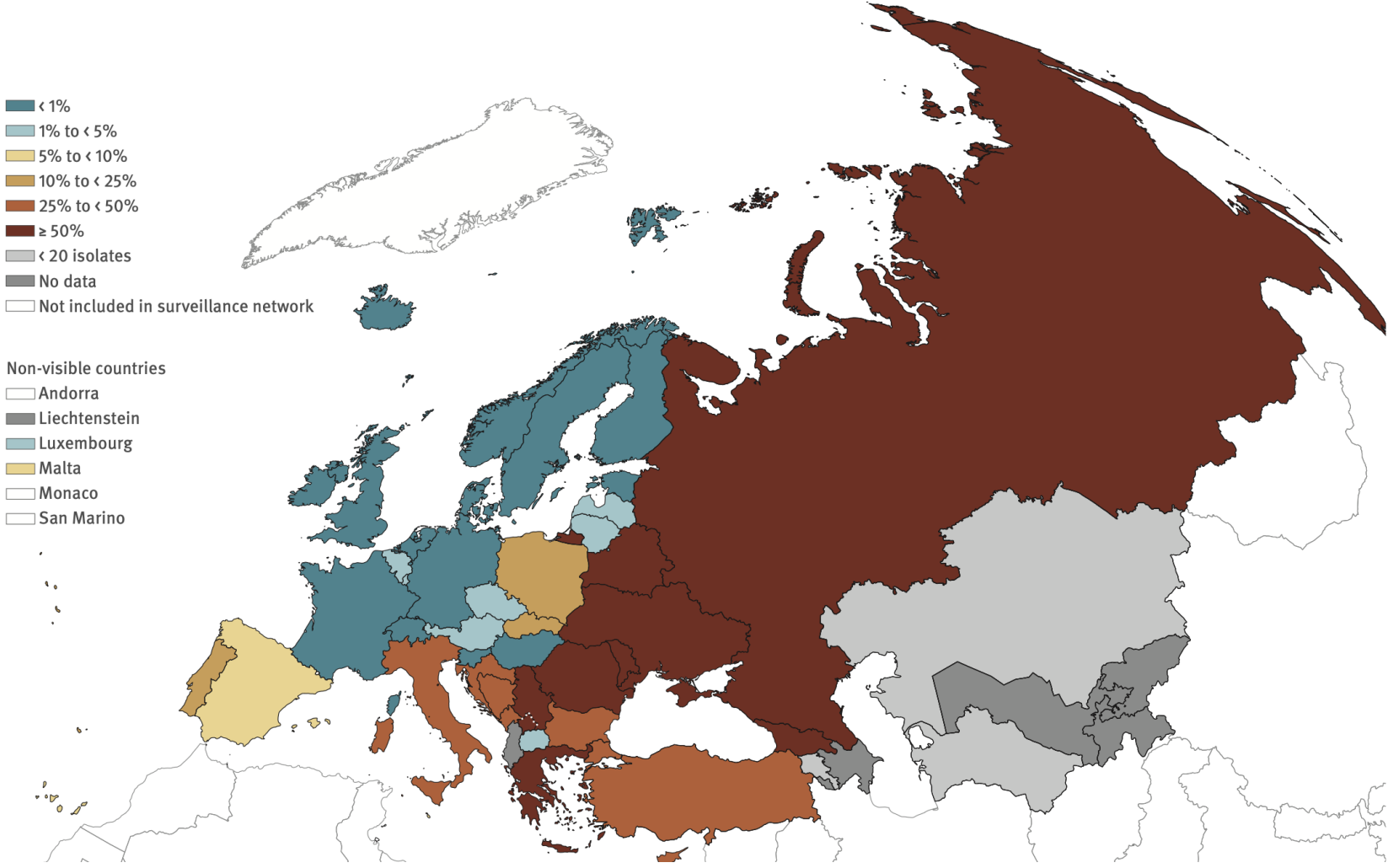
- ✓ WBC : 7800 K/uL (%52 PMNL) (19.100 - 22300)
- ✓ CRP : 18 mg/L (231 - 254 mg/L)
- ✓ PCT : 0,03 ng/L (48 - 45 ng/L)
- ✓ Kreatin : 0,78 mg/dl (2,31 - 2,62 mg/dl)
- ✓ AST : 32 U/L (69 - 81 U/L)
- ✓ ALT : 39 U/L (22 - 20 U/L)
- ✓ Na: 139 mmol/L (148 - 137 mmol/L)
- ✓ K: 4 mmol/L (3,3 - 3,5 mmol/L)

❖ Toplam tedavi süresi 14 güne tamamlandı.

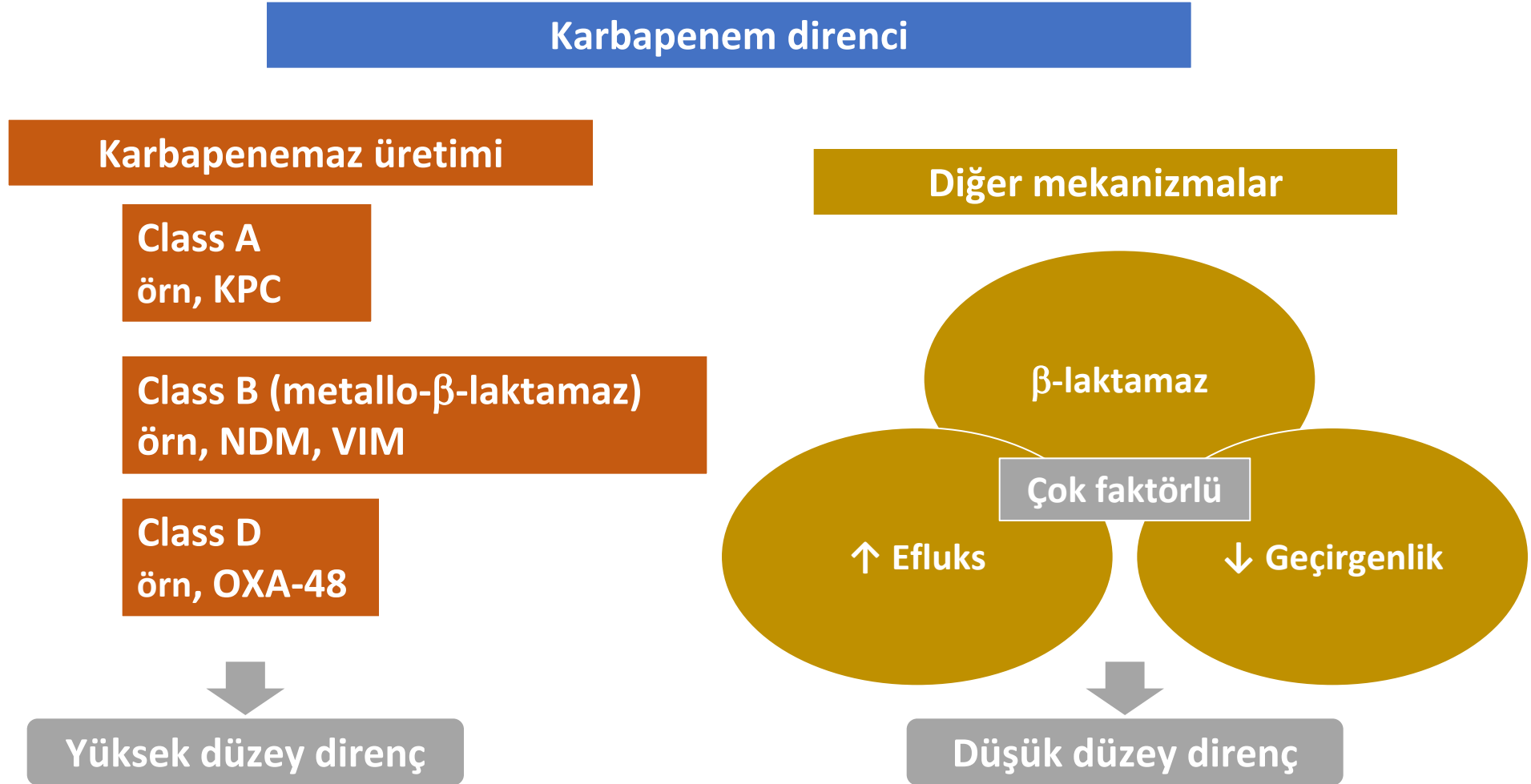
- ❖ Nörojenik mesane nedeniyle ciddi rezidü idrarı olan hastanın daimi sonda kullanması Üroloji Kliniği tarafından uygun görüldü.
- ❖ Öyküsü nedeniyle profilaksi başlandı.
- ❖ Poliklinik takipleri devam ediyor.

Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023

Fig. 5 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021



Karbapeneme Dirençli Enterobacterales

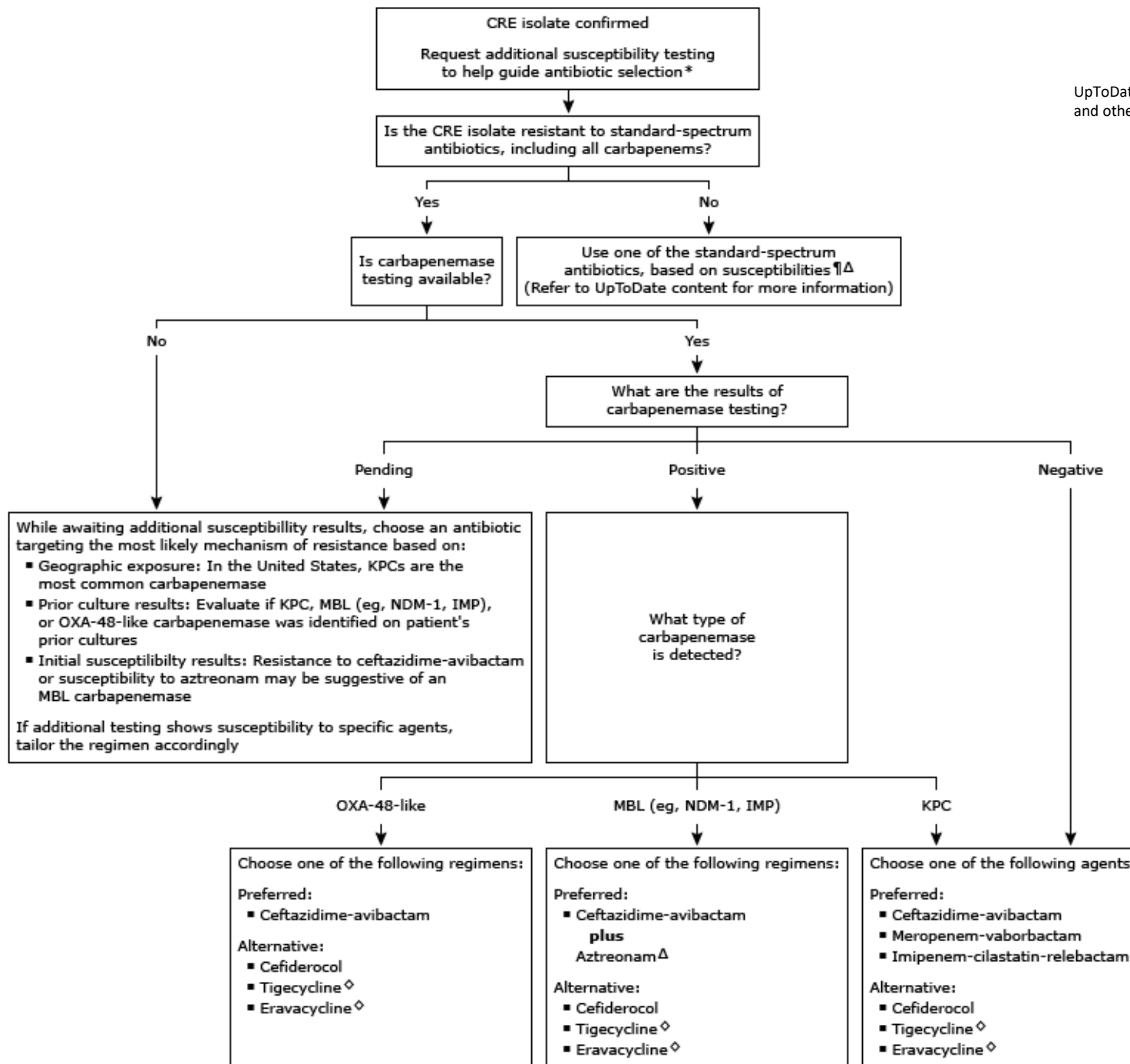


**Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial
Resistant Gram-Negative Infections**

Question 3.7: What are the Preferred Antibiotics for the Treatment of Infections Outside of the Urinary Tract Caused by CRE if OXA-48–Like Production is Present?

Suggested Approach

Ceftazidime-avibactam is the preferred treatment option for OXA-48-like–producing infections. Cefiderocol is an alternative treatment option.



**Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial
Resistant Gram-Negative Infections**

**Question 3.10: What Is the Role of Polymyxins for the Treatment of
Infections Caused by CRE?**

Suggested Approach

Polymyxin B and colistin are not suggested for the treatment of infections caused by CRE. Colistin can be considered as an alternative agent for uncomplicated CRE cystitis.

REVIEW

Ceftazidime–avibactam versus polymyxins in treating patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis

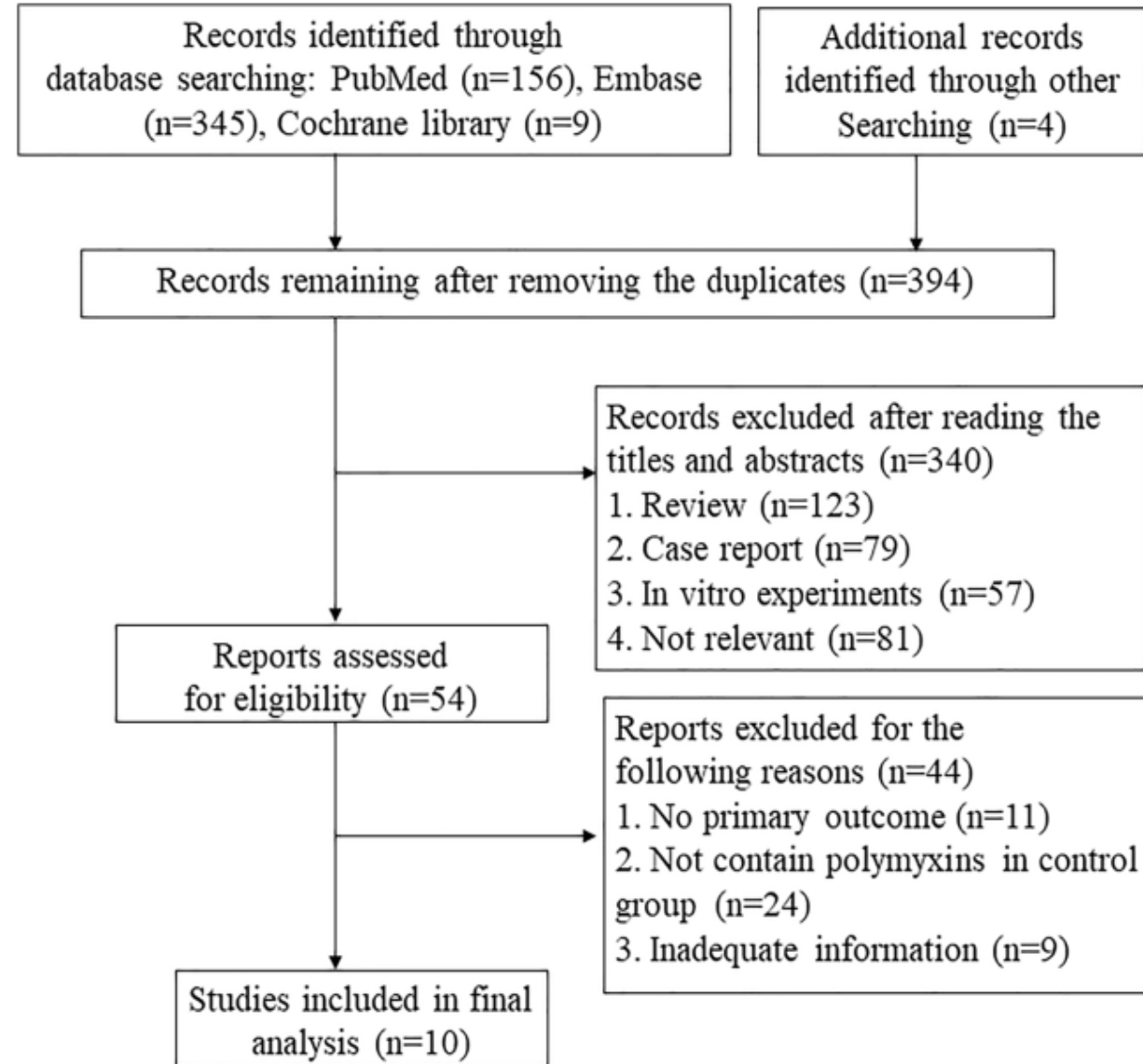
Jinglan Chen^{1,2,3} · Qin Hu^{1,3,6} · Pengxiang Zhou^{4,5} · Sheng Deng^{1,3}

❖ **CAZ-AVI** ve **polimiksinin** etkililiğini ve güvenliğini karşılaştıran bir meta-analiz

❖ 833 hasta içeren 10 makale

❖ CAZ-AVI 325 hasta

❖ Polimiksin 508 hasta



❖ Daha düşük 30 günlük mortalite

❖ RR = 0.49; %95 GA 0.01–2.34; $I^2 = 22\%$; $P < 0.00001$

❖ Daha yüksek klinik kür oranına

❖ RR = 2.70; %95 GA 1.67–4.38; $I^2 = 40\%$; $P < 0.00001$

❖ Daha yüksek mikrobiyal kür

❖ RR = 2.70; %95 GA 2.09–3.49; $I^2 = 0\%$; $P < 0.00001$

❖ Ancak, CAZ-AVI ve polimiksin tedavisi alan hastalar arasında akut böbrek hasarı insidansında fark yok

❖ RR = 1.38; %95 GA 0.69–2.77; $I^2 = 22\%$; $P = 0.36$



Ceftazidime-avibactam alone or in combination with Aztreonam versus Polymyxins in the management of carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* nosocomial Infections (CAPRI study): a retrospective cohort study from South India

- ❖ Ocak 2020- Eylül 2022 retrospektif kohort
- ❖ MBL yüksek olduğu bir hastane yoğun bakım
- ❖ 106 hasta (65 polimiksin, 19 hasta tek başına CAZ-AVI (duyarlı) , 22 hasta (CAZ-AVI dirençli sinerji testi duyarlı CAZ-AVI +aztreonam birlikte kullanılmış)
- ❖ Hastalar toplam 30 gün boyunca takip edilmiş
- ❖ Polimiksin grubunda 30 günlük mortalitenin daha yüksek (%56,9, %29,2)
- ❖ Seftazidim-avibaktam +/-aztreonam'da ölüm 23,9+1,5 gün olup polimiksinlere göre daha yüksek (17,9+1,2 gün, p=0,006).

- ❖ 30 hasta renal doz deęişiklięi gerekmiř
- ❖ 20'si polimiksin kolunda
- ❖ **Seftazidim-avibaktam + aztreonam daha iyi klinik sonuçlarla ilişkilidir.**

Table 4 Mortality associated with ceftazidime–avibactam and polymyxins in the previous studies on CRKP infections

S. no	Author	Study design	Sample size	Predominant carbap-enemases	Outcome	Ceftazi-dime–avi-bactam	Polymyxins
1	Van Duin et al. [11]	Prospective observa-tional study	137	KPC	30-Day all-cause mortality	8%	33%
2	Almangour et al. [12]	Retrospective observa-tional cohort study	230	OXA-48	In-hospital mortality	35%	44%
3	Hakeam et al. [13]	Retrospective cohort study	61	OXA-48	30-Day mortality	37.5%	41.4%
4	Fang et al. [14]	Retrospective observa-tional study	115	-	28-Day mortality	8.1%	29.5%
5	Castón et al. [15]	Retrospective observa-tional study	339	OXA-48 and KPC		21.9%	46.9%
7	Satlin et al. [16]	Retrospective observa-tional study	137	KPC	30-Day mortality	10%	31%
8	Falcone et al. [17]	Prospective observa-tional study	102 patients	Metallo beta lacta-mases	30-Day mortality	19.2%	44%
9	Current study	Retrospective observa-tional study	106	OXA-48 and NDM	30-Day mortality	29%	57%

Table 1. *Continued*

	Ceftazidime/ avibactam		RAT		p-value			
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ceftazidime/avibactam tedavisinde klinik ve mikrobiyolojik başarı yüksek, yan etki az ❖ Bu sonuçlar randomize kontrollü çalışmalarla teyit edilmeli 								
Infection relapse, <i>n</i> (%)	24 (12.7)	13 (8.6)	0.24					
Crude mortality (30 days), <i>n</i> (%)	26 (13.7)	33 (22)	0.04					
	Mc (51/12, 10.8%)	(13/39, 33.3%)	(41/01, 10.1%)	(33/04, 30.3%)	(18/21, 00.17%)	(11/33, 33.3%)	(11/23, 13.3%)	apy ^c (3/10, 31.2%)
CAZ-AVI, ceftazidime/avibactam.								

Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales

Marco Falcone,¹ George L. Daikos,² Giusy Tiseo,¹ Dimitrios Bassoulis,² Cesira Giordano,³ Valentina Galfo,¹ Alessandro Leonildi,³ Enrico Tagliaferri,¹ Simona Barnini,³ Spartaco Sani,⁴ Alessio Farcomeni,⁵ Lorenzo Ghiadoni,⁶ and Francesco Menichetti¹

Clinical Infectious Diseases® 2021

- ❖ 102 hasta (NDM: 82 hasta; VIM: 20 hasta) , Prospektif çalışma
- ❖ Diğer aktif antibiyotik koluyla (n = 50) (kolistin, fosfomisin, tigesiklin, gentamisin)
- ❖ CAZ/AVI + ATM kolundakiler (n = 52)
 - ❖ Daha düşük 30 günlük mortalite (%19.2 vs %44 $P = .007$)
 - ❖ Daha düşük 14 günlük klinik başarısızlık (HR: 0.30 (%95 CI: 0.14-0.65))
 - ❖ Daha kısa hastanede kalış (sHR: 0.49 (%95 CI: 0.30-0.82))
 - ❖ Doz: CAZ/AVI 2.5g Q8H + aztreonam 2g Q6H **3 saatlik infüzyon aynı anda verilmeli**



Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Lancet Infect Dis 2021

Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyozumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

- ❖ Sefiderokol monoterapisi en uygun tedavi veya yüksek doz meropenem ile karşılaştırıldığında daha etkili.
- ❖ Klinik kür NDM için (%56,3) NDM olmayan enfeksiyonlara (%100) göre daha düşük.
- ❖ CPE, CPA, CPPA,...

An NDM-Producing *Escherichia coli* Clinical Isolate Exhibiting Resistance to Cefiderocol and the Combination of Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam: Another Step Toward Pan- β -Lactam Resistance

Patricia J. Simner,¹ Yehudit Bergman,¹ Rick Conzemijs,² Emily Jacobs,¹ Tsigereda Tekle,¹ Stephan Beisken,² and Pranita D. Tamma^{3,9}

Simner. Open Forum Infect Dis. 2023 .

- ❖ NDM üreten *E. coli* hastası ve **sefiderokol ve seftazidim/avibaktam direncine** sahip ABD'li ilk klinik vaka
- ❖ Canlı akraba donörden Hindistan'da böbrek nakli
- ❖ Tüm genom dizisi gerçekleştirildi; direnç mekanizmaları
 - PBP3 Modifiye
 - Demir bağlayıcı protein yapısında değişiklik
 - *bla_{CMY}* geni



**Karbapenem Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonlarının Tedavisinde
Seftazidim – Avibaktam: Çok Merkezli Gerçek Yaşam Verilerinin Analizi**
ve
Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi

Nazlım AKTUĞ DEMİR^{1a}, Fatih TEMOÇİN^{2a}, Onur URAL¹, Ezgi GÜLTEN³, Ayşe Seza İNAL⁴, Çiğdem KADER⁵, Yasemin ERSOY⁶, Ali ASAN⁷, Pınar AYSERT YILDIZ⁸, Şua SÜMER¹, Eyüp ARSLAN⁹, Yakup GEZER¹⁰, Güle ÇINAR³, Elif Mukime SARICAOĞLU³, Tuba TATLI KIŞ¹¹, Serap ÖZÇİMEN¹², Barçın ÖZTÜRK¹³, Burak SARIKAYA¹⁴, Merve TÜRKMEN¹⁴, Tuba KURUOĞLU², Ceren ATASOY TAHTASAKAL¹⁵, Emel YILMAZ¹⁶.

Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: An Analysis of Multicenter Real-World Experiences and Factors Affecting Mortality

Setting and Participants

16

Different Hospitals

22

Participating specialists

1245

Included patients

Patients who had carbapenem-resistant and CAZ-AVI-sensitive Gram-negative bacterial infections

Aimed to determine CAZ-AVI's indications for use clinical and microbiological efficacy, and side effects in Turkey based on real-world experiences. The identification of factors affecting mortality in the infections of resistant Gram-negative bacteria was targeted.

Results

The most widely used indication of CAZ-AVI is hospital-acquired pneumonia, with 47.8%. The most common active microorganism was Klebsiella pneumonia, with 81.3%. CAZ-AVI was preferred as a monotherapy at a rate of 80%. Clinical side effects occurred in 8 (0.64%) of the patients, undesired effects were found in laboratory tests in 73 (5.86%) of them. In our study, the patients' 7-day all-cause mortality rate turned out to be 13.8%, 14-day mortality rate 28.9%, 28-day mortality rate 45.2%, and rate of obtaining microbiological cure 82.3%. The SOFA and APACHE 2 scores at admission, continuous renal replacement therapy, use of mechanical ventilation, and a high level of C-reactive protein were independent risk factors in predicting 7-, 14-, and 28-day mortalities.

Examination of factors affecting 7, 14 and 28-day mortality using binary logistic regression analysis.

	7-day mortality		14-day mortality		28-day mortality	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Primary disease; Malignancy (Reference: None)	2,922 (1,031 - 8,28)	0,044	--	--	--	--
Primary disease; Heart diseases (Reference: None)	4,313 (1,473 - 12,627)	0,008	--	--	2,255 (1,07 - 4,752)	0,032
P.aeuriginosa (Reference: yes)	--	--	2.164 (1.349-4.385)	0,001	1.631 (1.010-2.638)	0,045
Colistin resistance (Reference: None)	2.552 (1.166 - 5.588)	0,019	--	--	1.505 (1.069 - 2.118)	0,019
CAZ-AVI Treatment Day 0 WBC	1,002 (1 - 1,004)	0,049	--	--	--	--
CAZ-AVI Treatment Day 0 CRP	1,003 (1,001 - 1,005)	0,002	1,002 (1 - 1,003)	0,028	1,002 (1 - 1,003)	0,021
Need for mechanical ventilation (Reference: None)	3,038 (1,809 - 5,102)	<0,001	4,366 (3,04 - 6,271)	<0,001	3,642 (2,481 - 5,345)	<0,001
CRRT requirement (Reference: None)	1,877 (1,071 - 3,29)	0,028	2,114 (1,219 - 3,667)	0,008	1,811 (1,107 - 2,964)	0,018

CAZ-AVI Treatment 7,14,28. ROC analysis results for day mortality

	Cutpoint*	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	p
7-day mortality	day 0 WBC	15300	38.37	78	21.93	88.71	0,519
	day 0 CRP	88	74.85	44.11	17.75	91.59	0,541
	day 0 PCT	0.96	81.93	49.95	21.66	94.24	0,634
	day 3 WBC	14900	41.60	81.84	23.64	91.20	0,594
	day 3 CRP	115	63.64	67.71	21.04	93.23	0,640
	day 3 PCT	1.05	78.95	63.57	23.68	95.47	0,676
14-day mortality	day 7 WBC	10900	66.67	64.96	7.49	97.86	0,643
	day 7 CRP	60	82.86	55.58	6.86	98.80	0,697
	day 7 PCT	0.9	82.35	63.28	8.72	98.83	0,720
	day 0 WBC	16590	29.69	83.91	43.09	74.41	0,543
	day 0 CRP	146	47.75	67.36	37.61	75.78	0,551
	day 0 PCT	0.77	78.04	47.63	38.51	83.77	0,617
28-day mortality	day 3 WBC	12000	52.63	70.13	40.11	79.58	0,592
	day 3 CRP	110	55.20	67.63	39.59	79.71	0,612
	day 3 PCT	1.05	70.88	70.05	49.07	85.52	0,703
	day 7 WBC	10950	56.12	69.54	32.74	85.71	0,626
	day 7 CRP	47,7	71.66	52.08	27.92	87.65	0,632
	day 7 PCT	0,82	71,59	69,30	38,89	89,94	0,745
30-day mortality	day 0 WBC	16050	29,48%	81,91%	57,36%	58,45%	0,537
	day 0 CRP	125	55,20%	60,43%	53,59%	61,97%	0,575
	day 0 PCT	0,77	72,96%	55,68%	58,98%	70,21%	0,615
	day 3 WBC	12320	42,79%	73,36%	54,44%	63,28%	0,552
	day 3 CRP	110	52,49%	71,25%	57,85%	66,61%	0,631
	day 3 PCT	0,68	73,12%	64,60%	62,99%	74,46%	0,699
30-day mortality	day 7 WBC	10950	48,54%	70,83%	49,70%	69,86%	0,575
	day 7 CRP	58,1	65,44%	63,41%	50,95%	75,96%	0,658
	day 7 PCT	0,43	76,77%	63,56%	56,94%	81,35%	0,749

Nazlım AKTUĞ DEMİR, Fatih TEMOÇİN, Onur URAL, Ezgi GÜLTEN, Ayşe Seza İNAL, Çiğdem KADER, Yasemin ERSOY, Ali ASAN, Pınar AYSERT YILDIZ, Şua SÜMER, Eyüp ARSLAN, Yakup GEZER, Güle ÇINAR, Elif Mukime SARICAOĞLU, Tuba TATLI KIŞ, Serap ÖZÇİMEN, Barçın ÖZTÜRK, Burak SARIKAYA, Merve TÜRKMEN, Tuba KURUOĞLU, Ceren ATASOY TAHTASAKAL, Emel YILMAZ

Bulgular

Tablo1.Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Toplam (%) n=1245
Erkek/Kadın	778/467
Yaş (median-min-max)	67 (18- 97)
Klinik skor	
SOFA Skoru	6 (0- 23)
APACHE -2 Skoru	19 (0- 70)
Yatış tanısı	
Travma	94 (7.6)
Malignite	235 (18.9)
Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	53 (4.3)
Kalp hastalığı	125 (10)
Akciğer hastalığı	298 (23.9)
Diğer	440 (35.3)
Klinik endikasyon	
VİP-Pnömoni	595 (47.8)
Kan dolaşım enfeksiyonu	240 (19.3)
UTI	204 (16.4)
İntraabdominal enfeksiyon	67 (5.4)
Diğer	139 (11.2)
Etken mikroorganizma	
<i>K.pneumoniae</i>	1012 (81.3)
<i>P.aeuriginosa</i>	154 (12.4)
<i>E.coli</i>	48 (3.9)
Diğer	36 (2.9)

Tablo1.Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Toplam (%) n=1245
Bakteremia varlığı	421 (31.6)
Tedavi başlangıcı Akut Faz Reaktanları	
WBC (K/uL)	11175 (100- 99000)
CRP (mg/L)	109 (0.1- 721)
PCT (ug/L)	1.2 (0- 473)
Komorbidite varlığı	984 (79)
Diabetes Mellitus	425 (34.1)
Kronik Böbrek Yetmezliği	175 (14.1)
Malignite	298 (23.9)
Kronik pulmoner hastalık	260 (20.9)
Bu yatışında CAZ- AVI öncesi antibiyotik kullanım öyküsü	1208 (97)
Meropenem	977 (78.5)
Kolistin-Polimiksin B	575 (46.2)
3. kuşak sefalosporin	429 (34.4)
Kinolon	298 (23.9)
Aminoglikozid	177 (14.2)
CAZ-AVI uygulama şekli (Monoterapi/kombineterapi)	896/349
CAZ-AVI tedavisi sırasında bu ilaca tanımlanmış direnç varlığı olan hasta sayısı	33 (2.7)
Klinik yan etki gelişen hasta sayısı	8 (0.6)
Laboratuvar yan etki gelişen hasta sayısı	73 (6.2)
Yan etki nedeniyle CAZ-AVI tedavi kesilmesi gereken hasta sayısı	7 (0.6)

- Çalışmaya dahil edilen hastalardan **8'inde (%0.64) klinik yan etkiler, 73'ünde (%5.86) laboratuvar** olarak istenmeyen etkiler olduğu tespit edildi.
- Klinik yan etki olarak 5 hastada anaflaksinin eşlik etmediği hafif alerjik reaksiyonlar, 1 hastada gastrointestinal irritasyon ve 2 hastada baş ağrısı raporlanmıştı. Klinik yan etki gelişen hastaların 7'si CAZ-AVI'yi monoterapi olarak almıştı. **Hiçbir hastanın tedavisinin klinik yan etki nedeniyle kesilmediği görüldü.**

- Laboratuvar olarak istenmeyen etki görülen 73 hastadan 43'ü monoterapi grubundaydı. 30 hasta ise kombinasyon tedavi grubundaydı ve **kombinasyon grubunda istatistiki açıdan daha fazla laboratuvar olarak istenmeyen etki görüldü** ($p=0.035$).
- **73 hastanın 7'sinde ise tedavi kesilmesi gerekti.** Bu hastalardan 2'sinde trombositopeni, 2'sinde böbrek fonksiyonlarında bozulma, 1 hastada hemolitik anemi tedavi kesme nedeni olarak bildirilirken, 2 hastada tedavi kesmeye neden olan yan etkiler forma kaydedilmemişti

- Çalışma hastalarında **mikrobiyolojik kür elde etme oranı %82.8** olarak saptandı.
- En yüksek mikrobiyolojik kür %90.2 ile intraabdominal enfeksiyonu olan hastalarda görüldü. UTİ olan hastalarda %87.3, kan dolaşımı enfeksiyonu olanlarda %86.4 mikrobiyolojik kür sağlanırken, pnömoni hastaları %80.5 oranla en düşük mikrobiyolojik kür sağlanan enfeksiyon tanısı oldu (p=0.028).
- *K.pneumonia*'nın etken olduğu hastalarda %85.9 oranında mikrobiyolojik kür sağlanırken *P.aeuriginosa*'nın etken olduğu hastalarda %70.5 ve *E.coli*'nin etken olduğu hastalarda %56.5 mikrobiyolojik kür sağlandı. Etken mikroorganizmalara göre mikrobiyolojik kür oranlarında anlamlı farklılık vardı (p<0.001)

- **CAZ-AVI'nin monoterapi olarak kullanıldığı hastalarda, kombinasyon tedavilerine göre daha fazla mikrobiyolojik kür sağlandığı saptandı (p=0.002)**
- **Mikrobiyolojik kür sağlanamayan hastalarda tedavi başlangıcı APACHE-2 skorunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (p=0.030).**

- Hastaların tüm nedenlere bağlı **7 günlük mortalite oranı %13.8, 14 günlük mortalite oranı %28.9 ve 28 günlük mortalite oranı %45.2** olarak saptandı.
- Tüm enfeksiyon tanılarında mortalite üzerine etkili faktörler değerlendirildiğinde; hastaların **tedavi başlangıcındaki SOFA ve APACHE-2 skorları** len hastalarda anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$).
- **CRRT alan ve mekanik ventilatöre bağlı** hastalarda mortalite daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$).
- **Mikrobiyolojik eradikasyon tüm gruplarda hayatta kalan hastalarda ölen hastalara oranla daha yüksekti** ($p<0.01$).
- **Hemodiyaliz ihtiyaacı olan hastalarda 14 ve 28. gün** mortalite daha yüksekti (sırasıyla $p<0.002$, $p<0.001$)

- Primer odağa **bakteriyemi eşlik eden hastalarda 28 günlük** mortalitenin daha fazla olduğu görüldü (p=0.015)
- Çalışmada incelenen mikrobiyolojik etkenlerden kolistin duyarlılığı çalışılmış olan 724 *K.pneumonia* suşunda kolistin direnci %62.9 olarak saptanırken, bu direnç 104 *P.aeuriginosa* suşunda %63.5 olarak bulundu.
- **28 günlük mortalitesi** olan hastalarda, etken mikroorganizmanın **kolistin direnç** oranları anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0.001).
- CAZ-AVI kullanılan tüm endikasyonlarda 7 ve 14 günlük mortalite oranları farklı değildi fakat **28 günlük mortalite pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonlarında** daha yüksekti.

Tablo 2. Hastaların tedavi başlangıcı, 3, 7. gün WBC,CRP, PCT

	7. gün mortalite		P	14. gün mortalite		P	28. gün mortalite		P
	Yok (n=1073)	Var (n=172)		Yok (n=875)	Var (n=357)		Yok (n=611)	Var (n=504)	
0. gün WBC	11000 (100 - 99000)	12330 (100 - 85000)	0.010	10800 (100 - 99000)	11800 (100 - 85000)	0.003	10510 (410 - 63000)	11750 (100 - 99000)	0,005
0. gün CRP	104 (0.1 - 721)	149 (4 - 479)	<0.001	102 (0.1 - 471)	136 (4 - 721)	<0.001	104 (0,1 - 471)	135 (4 - 721)	<0,001
0. gün PCT	1 (0 - 473)	3.4 (0.1 - 100)	<0.001	0.9 (0 - 473)	2.4 (0 - 124)	<0.001	0,6 (0 - 473)	2 (0 - 124)	<0,001
3. gün WBC	9690 (100 - 174000)	12560 (100 - 71000)	<0.001	9450 (100 - 80000)	12260 (100 - 174000)	<0.001	9300 (700 - 80000)	11125 (100 - 174000)	<0,001
3. gün CRP	77 (0.3 - 573)	136 (12 - 548)	<0.001	75.2 (0.3 - 429)	120 (2 - 573)	<0.001	71 (0,3 - 428)	113 (1 - 573)	<0,001
3. gün PCT	0.6 (0 - 179.6)	3.2 (0.1 - 100)	<0.001	0.5 (0 - 179.6)	2.4 (0 - 100)	<0.001	0,4 (0 - 129)	1,7 (0 - 100)	<0,001
7. gün WBC	9040 (100 - 165000)	12000 (900 - 43300)	0.014	8900 (100 - 80100)	11700 (690 - 165000)	<0.001	8800 (200 - 52640)	10650 (100 - 165000)	<0,001
7. gün CRP	51 (0.1 - 481)	106 (7 - 292)	<0.001	44 (0.1 - 385)	73.4 (2 - 481)	<0.001	37 (0,1 - 318)	75 (0,3 - 481)	<0,001
7. gün PCT	0.4 (0 - 102)	2.5 (0.1 - 34.6)	<0.001	0.3 (0 - 100)	1.8 (0.1 - 102)	<0.001	0,2 (0 - 48,1)	1,4 (0,1 - 102)	<0,001

Tablo 3. 7,14 ve 28 günlük mortaliteye etki eden faktörlerin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.

	7. gün mortalite		14. gün mortalite		28. gün mortalite	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yatış tanısı Malignite(Referans: Yok)	2,922 (1,031 - 8,28)	0,044	--	--	--	--
Yatış tanısı Kalp hastalığı(Referans: Yok)	4,313 (1,473 - 12,627)	0,008	--	--	2,255 (1,07 - 4,752)	0,032
P.aeuriginosa(Referans: var)	--	--	2.164 (1.349-4.385)	0,001	1.631 (1.010-2.638)	0,045
Kolistin direnci (referans:hayır)	2.552 (1.166 - 5.588)	0,019	--	--	1.505 (1.069 - 2.118)	0,019
Komorbid Malignite(Referans: Yok)	--	--	1,713 (1,196 - 2,455)	0,003	1,543 (1,082 - 2,201)	0,017
CAZ-AVİ Tedavi 0. gün WBC	1,002 (1 - 1,004)	0,049	--	--	--	--
CAZ-AVİ Tedavi 0. gün CRP	1,003 (1,001 - 1,005)	0,002	1,002 (1 - 1,003)	0,028	1,002 (1 - 1,003)	0,021
Mekanik ventilasyon ihtiyacı? (Referans: Yok)	3,038 (1,809 - 5,102)	<0,001	4,366 (3,04 - 6,271)	<0,001	3,642 (2,481 - 5,345)	<0,001
CRRT gereklinimi?(Referans: Yok)	1,877 (1,071 - 3,29)	0,028	2,114 (1,219 - 3,667)	0,008	1,811 (1,107 - 2,964)	0,018

Tablo 4. Tedavi 7,14 ve 28 gün mortalite için ROC analizi incelenmesi.

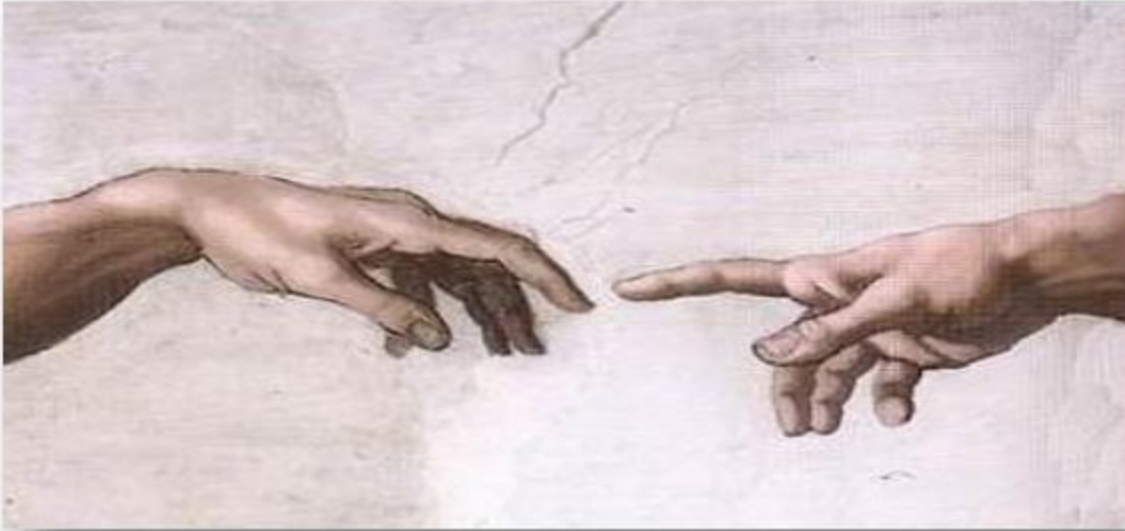
		Cutpoint*	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	p
7. gün mortalite	0. gün WBC	15300	38.37	78	21.93	88.71	0,519	0,716
	0. gün CRP	88	74.85	44.11	17.75	91.59	0,541	0,435
	0. gün PCT	0.96	81.93	49.95	21.66	94.24	0,634	0,010
	3. gün WBC	14900	41.60	81.84	23.64	91.20	0,594	0,072
	3. gün CRP	115	63.64	67.71	21.04	93.23	0,640	0,007
	3. gün PCT	1.05	78.95	63.57	23.68	95.47	0,676	0,001
	7. gün WBC	10900	66.67	64.96	7.49	97.86	0,643	0,006
	7. gün CRP	60	82.86	55.58	6.86	98.80	0,697	<0,001
	7. gün PCT	0.9	82.35	63.28	8.72	98.83	0,720	<0,001
14. gün mortalite	0. gün WBC	16590	29,69	83,91	43,09	74,41	0,543	0,090
	0. gün CRP	146	47,75	67,36	37,61	75,78	0,551	0,046
	0. gün PCT	0,77	78,04	47,63	38,51	83,77	0,617	<0,001
	3. gün WBC	12000	52,63	70,13	40,11	79,58	0,592	<0,001
	3. gün CRP	110	55,20	67,63	39,59	79,71	0,612	<0,001
	3. gün PCT	1,05	70,88	70,05	49,07	85,52	0,703	<0,001
	7. gün WBC	10950	56,12	69,54	32,74	85,71	0,626	<0,001
	7. gün CRP	47,7	71,66	52,08	27,92	87,65	0,632	<0,001
	7. gün PCT	0,82	71,59	69,30	38,89	89,94	0,745	<0,001
28. gün mortalite	0. gün WBC	16050	29,48%	81,91%	57,36%	58,45%	0,537	0,087
	0. gün CRP	125	55,20%	60,43%	53,59%	61,97%	0,575	0,001
	0. gün PCT	0,77	72,96%	55,68%	58,98%	70,21%	0,615	<0,001
	3. gün WBC	12320	42,79%	73,36%	54,44%	63,28%	0,552	0,017
	3. gün CRP	110	52,49%	71,25%	57,85%	66,61%	0,631	<0,001
	3. gün PCT	0,68	73,12%	64,60%	62,99%	74,46%	0,699	<0,001
	7. gün WBC	10950	48,54%	70,83%	49,70%	69,86%	0,575	0,001
	7. gün CRP	58,1	65,44%	63,41%	50,95%	75,96%	0,658	<0,001
	7. gün PCT	0,43	76,77%	63,56%	56,94%	81,35%	0,749	<0,001

- Bize göre bu çalışmanın en önemli eksiki, CAZ-AVI tedavisinin ampirik kullanımdaki yerinin tartışılamamış olmasıdır. Bunu tartışabilmeyi bizde çok isterdik fakat Türkiye’de uygulanan Sağlık Uygulama Teblięi gereği CAZ-AVI tedavisi yalnızca etkene yönelik tedavide kullanılabilir. Bu nedenle sunduğumuz hasta serisinde ampirik CAZ-AVI kullanan hasta yoktur.
- Çalışmanın bir diğer eksikliği ise çalışmada değerlendirdiğimiz etken mikroorganizmaların direnç genlerinin bilinmiyor olmasıdır. Fakat Türkiye OXA-48 baskın bir bölgedir ve sonuçlarımız buna göre değerlendirilebilir.

- Çalışmamızın retrospektif olarak planlanması bir kısıtlılık olarak görülse de hasta tedavi ve takibine müdahale edilmemesi ve gerçek yaşam verilerinin günlük pratiği yansıtması açısından değerlidir.
- Bu çalışmanın birçok güçlü yanı vardır ve bize göre en önemli yönü çok merkezli olması ve literatürde gördüğümüz kadarıyla en geniş hasta serisinin sunulmuş olmasıdır.
- Diğer bir güçlü yanımız ise birçok endikasyonda klinik ve mikrobiyolojik yanıtların değerlendirilmiş olmasıdır.
- Ayrıca mortaliteye etki eden risk faktörleri ve mortalite predikte edici biyobelirteçlerin bir arada sunulmasının da önemli olduğunu düşünüyoruz.

- **Sonuç olarak;** gerçek yaşam verisi olarak geniş bir seriyi içeren çalışmamız CRE, CRPA gibi mortalitesi yüksek enfeksiyonlarda yüksek klinik ve mikrobiyoloji başarı ve az yan etki nedeni ile CAZ-AVI'nin iyi bir seçenek olduğunu düşündürmektedir.
- Verilerimiz, yüksek SOFA, APACHE 2 skoru, CRRT ve mekanik ventilasyon uygulamasının mortaliteyi arttıran risk faktörleri olduğunu, serum WBC, CRP ve PCT seviyeleri için belirlenen eşik değerlerin düşük spesifite ve sensitivitede olduğu göz önünde bulundurularak mortaliteyi predikte edebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda, %82.35 sensitivite ve %63.28 spesifite, %98.83 NPD ile tedavinin 7. gün PCT seviyesinin 0,9 eşik değeri, mortaliteyi predikte etmede en güçlü biobelirteç olduğu görülmektedir.

“İlaçlar, akıllıca ve gerekli koşullarda kullanıldığında Tanrı'nın eli gibidir”



Herophilus, M.Ö 300