

***Stenotrophomonas Maltophilia* Kan Dolaşımı Enfeksiyonu olan Hastaların Klinik Özellikleri ve Mortalite ile İlişkili Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Çalışma**

Yakup Gezer¹, Muhammet Rıdvan Tayşi¹, Arzu Tarakçı¹, Özlem Gökçe², Gamze Danacı², Sibel Altunışık Toplu³, Ezgi Erdal Karakaş³, Sevil Alkan⁴, Sibel Kuyugöz Gülbudak⁵, Mustafa Serhat Şahinoğlu⁶, Esra Gürbüz⁷, Ayşe Oğuz Ayarçı⁸, Rukiyye Bulut⁹, Onur Ural¹⁰

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

¹SBÜ Konya Şehir Hastanesi, Konya

²Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya

⁴Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çanakkale

⁵Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mersin

⁶Manisa Şehir Hastanesi, Manisa

⁷SBÜ Van Eğitim Araştırma Hastanesi, Van

⁸Bursa Şehir Hastanesi, Bursa

⁹NEÜ Meram Tıp Fakültesi, Konya

¹⁰Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya

Giriş-Amaç

- *Stenotrophomonas maltophilia* (SM),
 - Aerobik, Gram negatif bir basil
 - Nemli ortamlarda serbest olarak yaşayan bir bakteri
- Biyofilm oluşturma yeteneği sahip, bu sayede tıbbi ekipmanlarda kolonize olarak nazokomial enfeksiyonlara neden olup yüksek mortaliteye yol açabilmektedir
- *S. maltophilia* enfeksiyonlarında literatürde yüksek mortalite oranları (%18-%69) dikkate alındığında mortaliteye etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir.
- Bu çok merkezli çalışmanın amacı *S. maltophilia*'nin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlu hastalarda mortaliteyle ilişkili risk faktörlerini araştırmaktır

Gereç-Yöntem

- 10 farklı hastanede yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışma
- Ocak 2018 ile Haziran 2023 tarihleri arasında *S. maltophilia* bakteriyemisi olan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar ve kültür sonucu kontamine olarak değerlendirilip tedavi verilmemiş hastalar çalışma dışı bırakıldı
- Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, mikrobiyolojik verileri ve risk faktörleri tıbbi kayıtlardan elde edildi
- *S. maltophilia*'nın antimikrobiyal duyarlılık testi (ADT) sonuçları EUCAST ve CLSI standartlarına göre belirlendi
- Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (onay tarihi/numarası: 17.11.2023/2023/017)

Gereç-Yöntem-d

- Tanımlar:
 - *S. maltophilia* bakteriyemisi, sistemik inflamatuvar yanıt sendromlarının klinik semptomları ile birlikte, bir veya daha fazla pozitif kan kültürü olan hasta olarak tanımlandı.
 - Bakteriyemi başlangıcı, pozitif kan kültürünün alındığı tarih olarak kabul edildi.
 - Santral venöz kateterin (SVK) çıkarılması, bakteriyeminin başlangıcından en geç beş gün sonra gerçekleştirilen prosedür olarak tanımlandı.
 - Uygun antibiyotik tedavisi; *S. maltophilia* etkenine yönelik in vitro olarak duyarlılık gösteren en az bir antibiyotik tedavisinin verilmesi olarak sınıflandırıldı.
 - Mortalite; bakteriyeminin başlangıcından sonraki 30 gün içinde herhangi bir nedenle meydana gelmiş ölüm olarak tanımlandı.

Gereç-Yöntem-d

- İstatistiksel analizler R 4.3.2 (R Core Team,2024) programı kullanılarak yapıldı.
- Çalışmaya dahil edilen hastalar yaşayan ve eksitus olmak üzere iki gruba ayrılarak demografik, klinik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı.
- Değişkenlerin 30 günlük mortalite üzerindeki etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli analizler kullanılarak değerlendirildi.
- Hayatta kalma ile ilişkili olacak değişkenler kullanılarak çok değişkenli Cox regresyon modelleri kullanıldı.
- Kaplan Meier survival eğrileri çizildi.
- P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

- Çalışma dönemi boyunca kan kültüründe *S. maltophilia* üremesi olan 424 hasta belirlendi. Etken olarak kabul edilmeyen hastalar dışlandı.
- Çalışmaya 321 hasta dahil edildi. Hastaların;
 - Ortalama yaşı $64,6 \pm 16,7$ yıl
 - %62,3'ü erkek
 - %83,5'i hastane kaynaklı enfeksiyon
 - %25,6'sında septik şok
 - %83,8'inde YBÜ kabulü
 - %60,9'unda MV gereksinimi

Bulgular-d

- Hastaların ortalama;
 - CCI skoru 4.0 ± 2.9 ,
 - APACHE II skoru 21.9 ± 10.5 ve
 - SOFA skoru 7.7 ± 3.8 idi.
- SVK 276 hastada (%86) mevcut
 - 66'sında (%23.9) SVK çıkarılmış
- Bakteriyemi başlangıcına kadar hastanede median kalış süresi 16 (5-40) gün
- Toplam yatış süresi medyan 38 (22-73) gün
- 30 günlük mortalite %46,1

-
- Bakteriyemi kaynađı
 - Santral venöz kateter ilişkili %27,4
 - Solunum yolu %15,6
 - Üriner sistem %1,3
 - İntraabdominal %3,7
 - Deri ve yumuşak doku %1,3
 - Primer/Bilinmeyen %50,8

Bulgular-d

- %19'unda polimikrobiyal bakteriyemi
 - *Enterococcus* spp. (21.3%),
 - Metisilin dirençli koagülaz negatif *Staphylococcus* (19.7%),
 - *Pseudomonas aureginosa* (14.8%),
 - *Acinetobacter baumannni* (13.1%),
 - *Klebsiella* spp. (11.5%) ve
 - *Escherichia coli* (6.6%)
- Altta yatan hastalıklar;
 - Koroner arter hastalığı %35,8
 - Diyabetes mellitus %33,1
 - Kronik böbrek hastalığı %23,1
 - Serebrvasküler hastalık %20,3
 - Kronik akciğer hastalığı %20,9
 - Malignite varlığı %28,4

Bulgular-d

- Hastaların 292'si (%91) en az bir ampirik antibiyotik verilmiş
 - En sık kullanılan antibiyotik karbapenemler (n=161, %55.1)
- Uygun ampirik antibiyotik alan hasta sayısı yalnızca 18 (%5.6)
- ADT sonuçlarına göre tedavi revizyonları ile uygun antibiyotik alan hasta sayısı 244 (%76) olmuştur.

Bulgular-d

- ADT sonuçlarına göre kullanılan antibiyotikler:
 - Levofloksasin (111 hasta, %45.5),
 - TMP-SMZ (100 hasta, %41),
 - levofloksasin ve TMP-SMZ kombinasyonu (31 hasta, %12.7) ve
 - seftazidim (2 hasta, %0.8) idi.
- İzolatlarda
 - levofloksasin direnci %3.1 (9/290),
 - TMP-SMZ direnci %8.8 (28/319) ve
 - seftazidim direnci %52 (77/148) olarak saptandı.

Tablo 1. 30 günlük mortalite ile ilişkili Demografik ve Klinik Özellikler

Değişkenler	Toplam, n=321	Yaşayan, n= 173	Eksitus, n= 148	P
Yaş, yıl	64.6±16.7	61.9±16	67.8±16.9	0.002
Cinsiyet,Erkek	200 (62.3%)	105 (60.7%)	95 (64.2%)	0.52
Charlson Komorbidite İndeks	4±2.9	3.8±2.6	4.3±3.2	0.14
Polimikrobiyal bakteriyemi	61 (19%)	37 (21.4%)	24 (16.2%)	0.24
SOFA skoru	7.7±3.8	7.3±3.1	8.1±4.5	0.22
APACHE II skoru	21.9±10.5	21.1±9	22.6±11.8	0.28
Septik şok	82 (25.6%)	27 (15.6%)	55 (37.2%)	<0.001
Yoğunbakım kabulü	269 (83.8%)	129 (74.6%)	140 (94.6%)	<0.001
Toplam yatış süresi, gün	38 (22 -73)	47 (28-107)	31 (17-49.5)	<0.001
★ Santral venöz kateter	276 (86%)	141 (81.5%)	135 (91.2%)	0.012
Mekanik ventilasyon	195 (60.9%)	83 (48.3%)	112 (75.7%)	<0.001
Üriner kateter	276 (86%)	136 (78.6%)	140 (94.6%)	<0.001

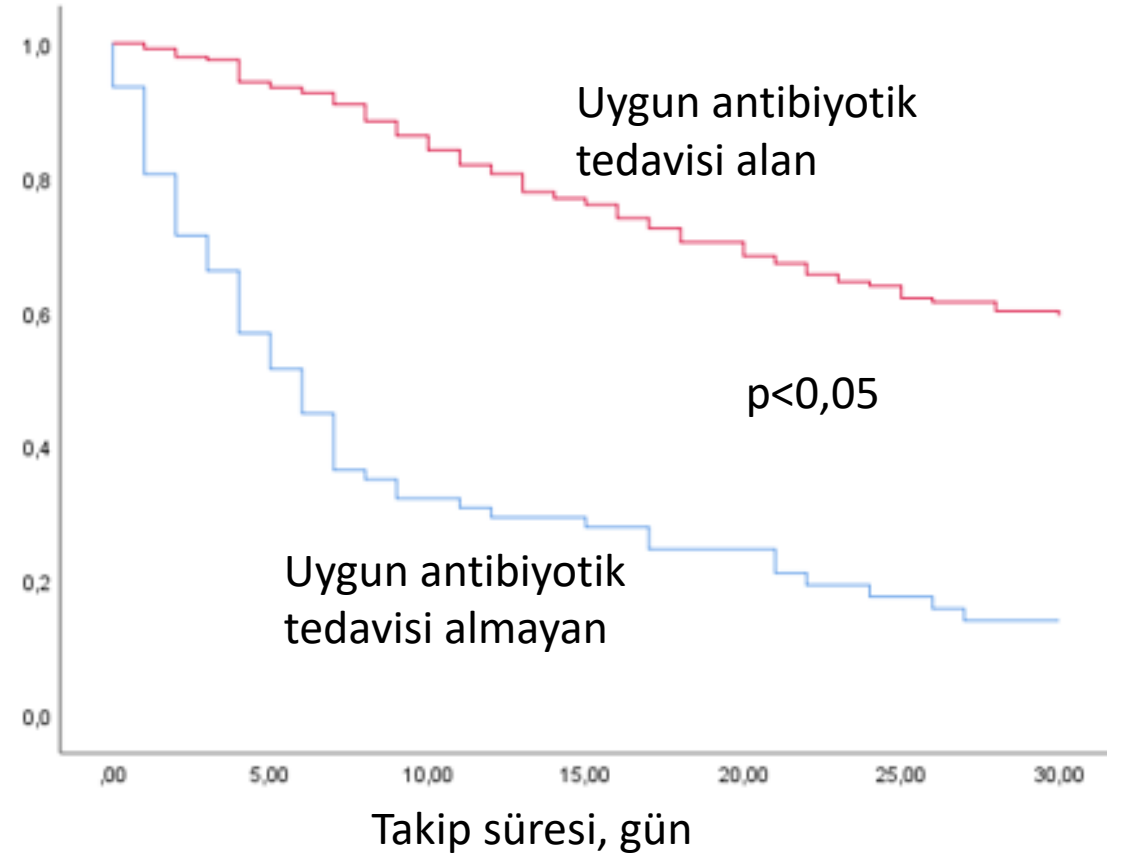
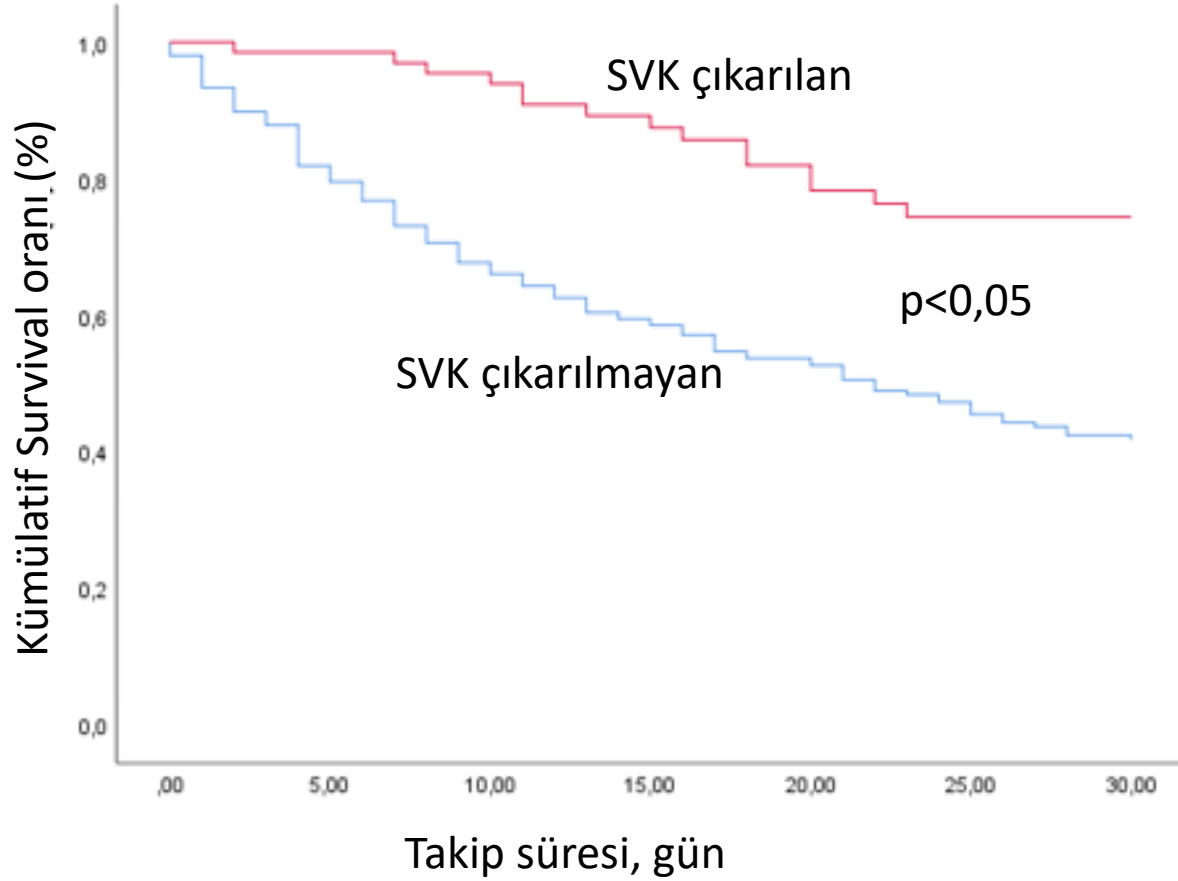
Tablo 1-d

Değişkenler	Toplam, n=321	Yaşayan, n= 173	Eksitus, n= 148	P
Vazopressör ihtiyacı	156 (48.6%)	56 (32.4%)	100 (67.6%)	<0.001
Cerrahi öykü	50 (15.6%)	27 (15.6%)	23 (15.5%)	0.99
Kemoterapi öyküsü	45 (14%)	27 (15.6%)	18 (12.2%)	0.38
Total parenteral nütrisyon	136 (42.4%)	61 (35.3%)	75 (50.7%)	0.005
Glukokortikoid tedavisi	104 (32.4%)	53 (30.6%)	51 (34.5%)	0.47
★ Santral venöz kateter çıkarılması	66 (66/276, 23.9%)	51 (51/141, 36.2%)	15 (15/135, 11.1%)	<0.001
★ Ampirik uygun antibiyotik tedavisi	18 (5.6%)	9 (5.2%)	9 (6.1%)	0.73
★ Uygun antibiyotik tedavisi	244 (76%)	158 (91.3%)	86 (58.1%)	<0.001
Albumin, g/L	2.8±0.7	3.1±0.7	2.5±0.7	<0.001
C-reaktif protein, mg/L	125±87.7	111.8±75.7	140.8±98	0.004
Prokalsitonin, µg/L	10.7±21.2	11.5±23	12.3±37.2	0.50

Bulgular-d

- Çok değişkenli cox regresyon analizi yapıldı
 - İleri yaş yüksek mortalite ile, santral venöz kateterin çıkarılmasının ve uygun antibiyotik kullanımı düşük mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörü olarak bulundu.

Değişkenler	HR	%95 CI	P değeri
Yaş	1.00	1.00, 1.03	0.047
Santral venöz kateter	1.22	0.63, 2.37	0.6
Santral venöz kateterin çıkarılması	0.33	0.17, 0.65	0.001
APACHE II skoru	1.00	0.98, 1.02	>0.9
Septik şok	1.33	0.87, 2.03	0.2
Charlson komorbidite indeksi	1.06	1.00, 1.14	0.068
Mekanik ventilasyon	1.12	0.71, 1.76	0.6
Uygun antibiyotik tedavisi	0.35	0.24, 0.52	<0.001



Tartışma

- SVK çıkarılmasının çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak mortaliteyi azalttığı bulunmuştur.
- Ampirik tedavi uygunluğu ise yalnızca %5.6 oranında saptanmış olup *S. maltophilia*'nin başlangıç antimikrobiyal tedavilerde göz ardı edilebileceğini göstermektedir.
- Uygun ampirik antibiyotik tedavisinin mortaliteyi azalttığı çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda bu faktör mortalite ile ilişkili bulunmamış, bunun nedeni bu grupta hasta sayısının azlığı olabilir
- Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak uygun antibiyotik kullanımı düşük mortalite ile ilişkili bulundu

Tartışma-d

- Çalışmamızın en güçlü yönü dahil edilen hasta sayısının fazla olup, elde edilen verilerin farklı merkezlerden toplanmasıydı.
- Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif yapısından dolayı izolatlarının gerçek enfeksiyon/kontaminasyon ayırımının yapılmasını zorlaştırmıştır.
- Ayrıca mortaliteye etki edebilecek bazı sağlık bakım kalitesi faktörleri ölçülememiştir.
- Bu faktörlerin güvenilir bir şekilde belirlenebilmesi için çok merkezli, prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

- *S. maltophilia* önemli bir patojen olup, neden olduğu yüksek mortalite oranlarının düşürülebilmesi için SVK'nın çıkarılması ve uygun antibiyotiğe geçişin mümkün olan en kısa zamanda yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(5):312-323. doi:10.1016/S1473-3099(09)70083-0
2. Bhaumik R, Aungkur NZ, Anderson GG. A guide to *Stenotrophomonas maltophilia* virulence capabilities, as we currently understand them. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13(January):1-11. doi:10.3389/fcimb.2023.1322853
3. Said MS, Tirthani E, Lesho E. *Stenotrophomonas Maltophilia*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 12, 2023
4. Paez JIG, Costa SF. Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2008;70(2):101-108. doi:10.1016/j.jhin.2008.05.020
5. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis*. 2022;74(12):2089-2114. doi:10.1093/cid/ciab1013
6. Chen Y, Suo J, Du M, et al. Clinical Features, Outcomes, and Risk Factors of Bloodstream Infections due to *Stenotrophomonas maltophilia* in a Tertiary-Care Hospital of China: A Retrospective Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/4931501
7. Cai B, Tillotson G, Benjumea D, Callahan P, Echols R. The Burden of Bloodstream Infections due to *Stenotrophomonas Maltophilia* in the United States: A Large, Retrospective Database Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(5). doi:10.1093/ofid/ofaa141
8. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. Published online 18 July 2023. doi:10.1093/cid/ciad428

Teşekkürler