



Gram Negatif İnfeksiyonların Yönetiminde **Zavicefta**

Literatür verisi - Gerçek yaşam

Dr. Halis AKALIN - Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, halis@uludag.edu.tr

Dr. Selçuk ÖZGER - Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, hselcukozger@gazi.edu.tr

Seftazidim-Avibaktam (CZA) – Rehber önerileri

	CRE	<i>DTR-P.aeruginosa</i> (CR)	<i>S.maltophilia</i>
IDSA (2024)	+	+	+
ESCMID (2022)	+		
İtalya (2022)	+	+	
İspanya (2022)	+	+	
Tayvan (2022)	+	+	
İngiltere (2018)	+		

Tamma P et al., IDSA, 2024

Paul M.et al. Clinical Microbiology and Infection,2022

Tiseo G., et al. International Journal of Antimicrobial Agents ,2022

Pintado V. et al. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2023

Sy C.L. et al., Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2022

Hawkey et al.J Antimicrob Chemother 2018

Seftazidim-Avibaktam (CZA) – Gerçek yaşam

Klinik endikasyonlar

Komplike intraabdominal infeksiyonlar

(+ metronidazol)

Piyelonefrit dahil komplike idrar yolu infeksiyonları

Ventilatör ilişkili pnömoni ve hastanede kazanılmış pnömoni

± Bakteriyemi

Sağlık uygulama tebliği

Klinik endikasyonlar

Karbapenem, aminoglikozid (Pnömoni hariç) ve 3. kuşak diğer sefalosporinlere **direnç**

CZA in-vitro duyarlık

İkinci ve/veya üçüncü basamak **yoğun bakım takibi**

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta>

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/206494s005,s006lbl.pdf

CZA son tedavi seçeneđi mi?



Yayınlanmış rehber önerilerinde uygun hastada **ilk tedavi** seçeneği olarak önerilmektedir

Gerçek yaşam ?

Tamma P et al., IDSA, 2024

Paul M.et al. Clinical Microbiology and Infection,2022

Olgu-1

53 yaş, Erkek, metastatik **mide adenokanser** (Son kemoterapi 3 ay önce)

3 ay önce hastane yatışı var, intraabdominal infeksiyon tanısı ile **piperasilin-tazobaktam (TPZ)**

kullanım öyküsü var

Karbapenem dirençli bir gram negatif bakteri ile bilinen infeksiyon-kolonizasyon öyküsü yok



Karın ağrısı, bulantı-kusma, ateş (İshal yok)

SOFA: 6 (MAB: 50 mm/hg, noradrenalin infüzyonu, metabolik asidoz, hiperlaktatemi)

İntraabdominal infeksiyonunun odak olduğu septik şok

Meropenem (3x1 gr) ve **Tigesiklin** (100 mg yükleme 2 x 50 mg idame)

Kan, idrar, periton, ETA kültür:
Bakteri üremedi

VİP?
Gram: Bol lökosit,
bakteri görülmedi

MEM + TGC

Polimiksin B + Fosfomisin

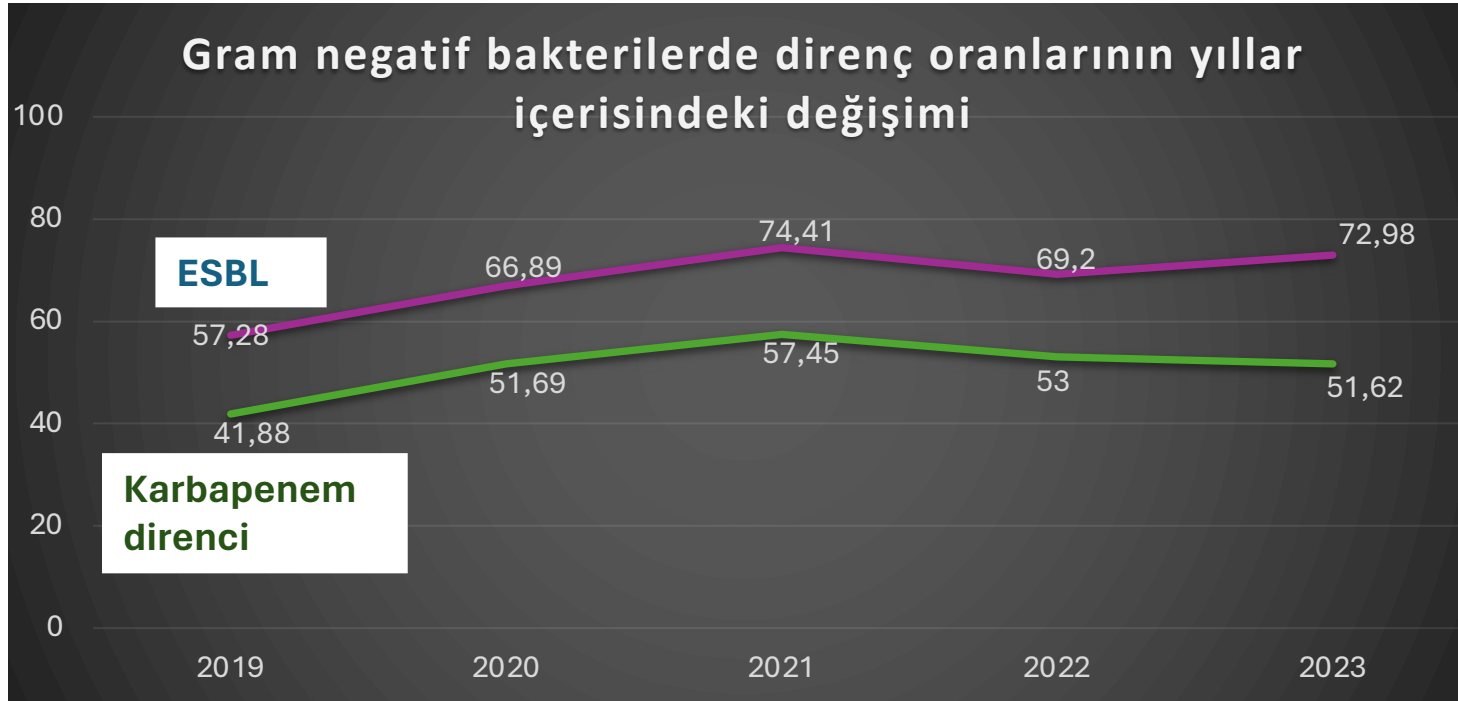
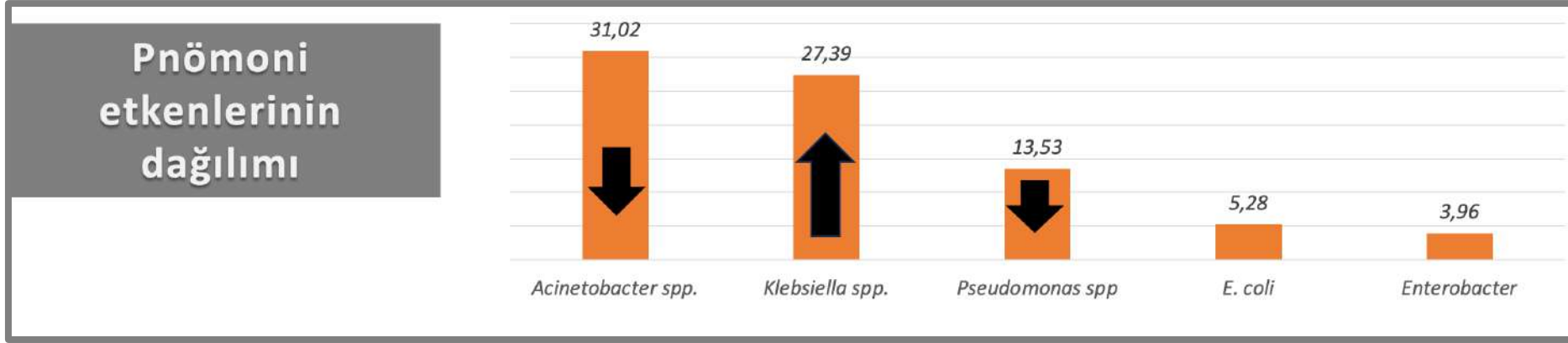
3 gün

4 gün

Hemodinamik stabil
Klinik yanıt (+)
Deeskalasyon ?



Gazi Üniversitesi- 2023 Surveyans raporu



Polimiksin B + Fosfomisin (3.gün)

A.baumannii (100 000 kob/ ml)

Duyarlılık: Co, TGC (?)

K.pneumoniae (100 000 kob/ ml))

Duyarlılık: IPM (MEM-ERT:R) CZA, SXT

(1 gün sonrasında Co duyarlı, IPM MiK > 32 mg/L)



Ne yapılmasını önerirsiniz?

- Tedavi devamı / Klinik yanıt takibi
- Tedavi değişimi

CR-Enterobacterales veya CR- *P.aeruginosa* 'nın etken olduğu ağır infeksiyonlarda yeni BL-BLI'lar ulaşılabilir değilse, invitro duyarlı ise polimiksinler, aminoglikozidler, tigesiklin (CR-PA hariç) veya fosfomisin'den en az ikisi kombine olarak önerilebilir. Hangi kombinasyon konusunda öneride bulunulamaz. (ESCMID 2022)

CRE veya DTR-PA'nın etken olduğu infeksiyonlarda etken yeni BL-BLI'lara invitro duyarlı ise polimiksinler, aminoglikozidler, tetrasiklinler, florokinonlar ile kombinasyon önerilmez. (IDSA 2024)

CR-*Acinetobacter spp.* ilişkili ağır infeksiyonlarda iki in-vitro duyarlı antibiyotiğin (polimiksin, aminoglikozid, tigesiklin, sulbaktam) kombinasyonu önerilebilir. (ESCMID 2022)

Klinik iyileřme sađlanıncaya kadar en az iki antibiyotikle (Sulbaktam, Polimiksin B, tigesiklin kombinasyon tedavisi önerilir. (IDSA 2024)

Dođru kombinasyon? İn-vitro duyarlılık sonuçları (iki aktif ilaç)

Kolistin: Sıvı mikrodilüsyon önerilir. Otomatize sistem/Disk difüzyon/E-test ile «duyarlı» sonuç elde edilemez.

Polimiksin B için EUCAST'da sınır değeri yok (Kolistin duyarlı= Polimiksin B duyarlı)

Tigesiklin: Sıvı mikrodilüsyon önerilir (Taze besiyeri). Otomatize sistemden sadece MİK değeri elde edilebilir.

EUCAST /CLSI sınır değeri yok (Minosiklin MİK değeri kullanımı önerilmez) Disk difüzyon ile sonuç sadece *E.coli* ve *Citrobacter koseri* suşları için verilebilir.

Fosfomisin: Glukoz-6-fosfat varlığında agar dilüsyon önerilir. E-test/otomatize sistem ile sonuç verilemez. Disk difüzyon ile sonuç sadece idrar *E.coli* izolatlarında duyarlılık sonucu raporlanabilir.

Ampisilin-sulbaktam: *A.baumannii* için EUCAST sınır değeri yok. CLSI'da tanımlı zon ve MİK sınır değeri var.

Dođru kombinasyon ? Klinik alıřmalar

CRE ilişkili infeksiyonlarda hangi kombinasyon kullanılmalıdır?

2013-2023 tarihi arasında ilişkili makale sayısı: **59**

Yayınlanmış meta-analiz sayısı: **15**



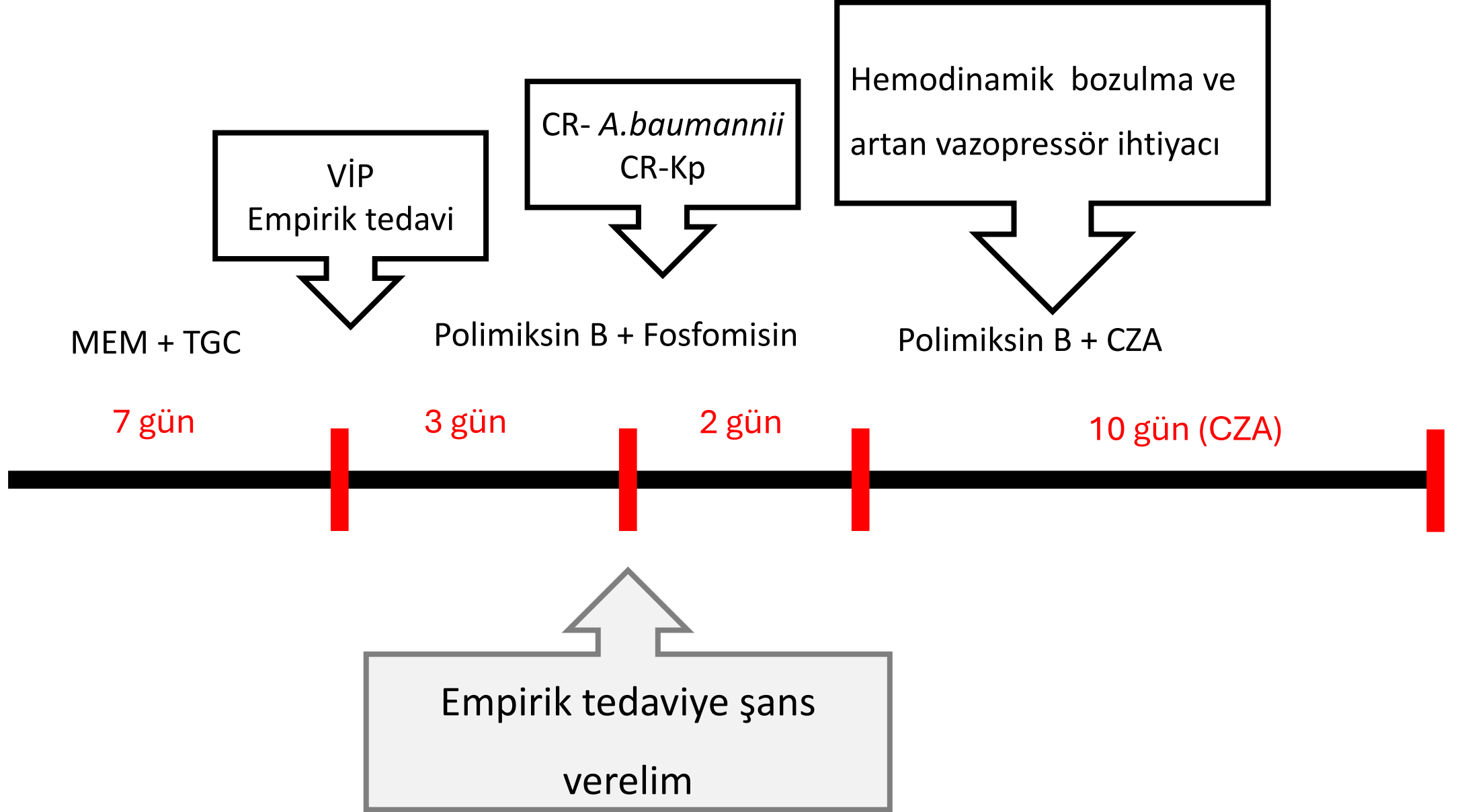
Dođru kombinasyon tedavisi için iyi kanıta dayalı bir gcl öneride bulunmak imkansız !!!

(Hasta, infeksiyon yeri, řiddeti, etkenler, direnç özellikleri, kombinasyon ilaçları...)

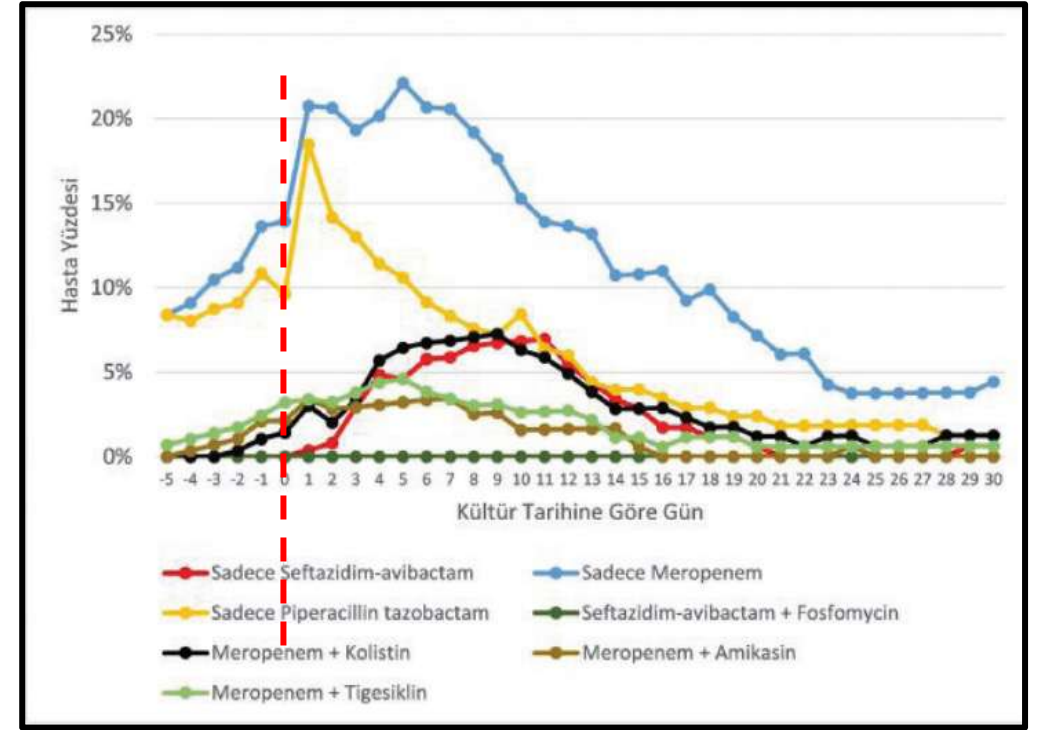
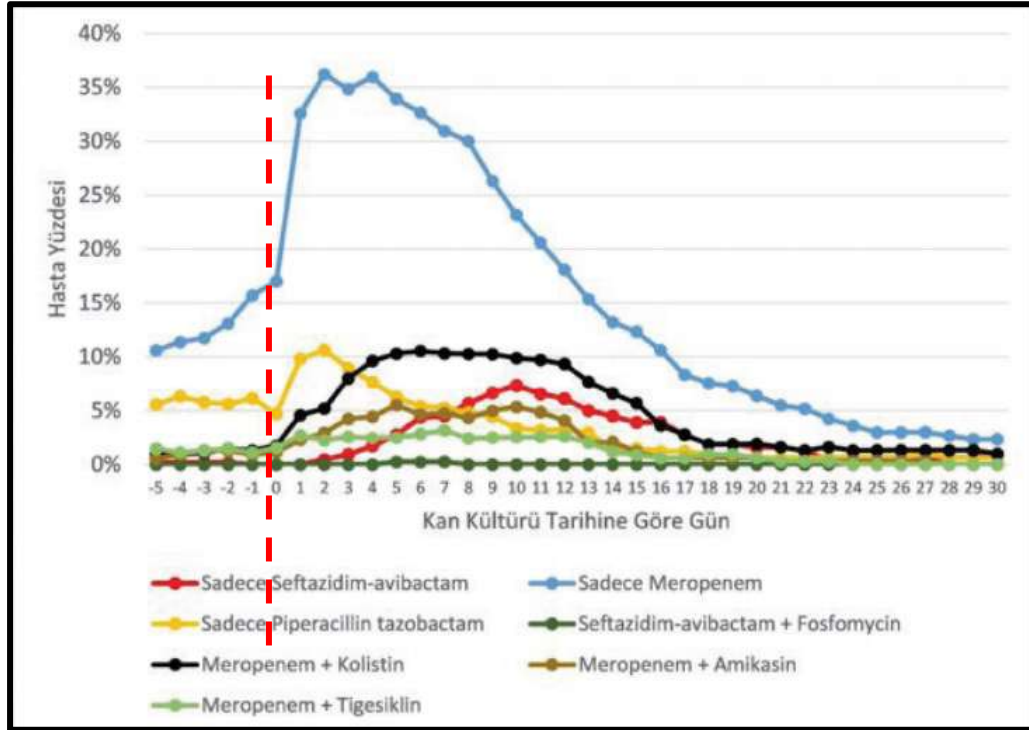
Dođru kombinasyon? İn-vitro sinerji test sonuçları

Sinerji terimi hepsi birbirinden farklı sonuçlar veren birkaç farklı yöntemi (Dama tahtası ve zaman bağımlı öldürme yöntemleri) ifade eder. Referans test yokluğunda **hangi yöntemin en doğru ve klinik olarak değerli sonuçları üreteceği belirsizdir.**

Bu verilerin klinik sonuçlar ilişkisi tanımlanmamıştır.



Türkiye, 9 il 16 merkez, 2022-2023, Kan ve solunum izolatları



Empirik olarak başlanmış meropenem tedavisinin kombinasyon ile devamı eğilimi var.

Meropenem yüksek doz ve uzun infüzyon

MİK 8-16 mg/L meropenem kombinasyon tedavilerinde kullanılabilir.



Meropenem veya imipenem'in **invitro duyarlı değilse** tek başına veya kombinasyon tedavisinde uzun infüzyon olarak kullanımını **önermiyoruz.**



Artmış mortalite

Nefrotoksite (Kombinasyon ilacı ile ilişkili)

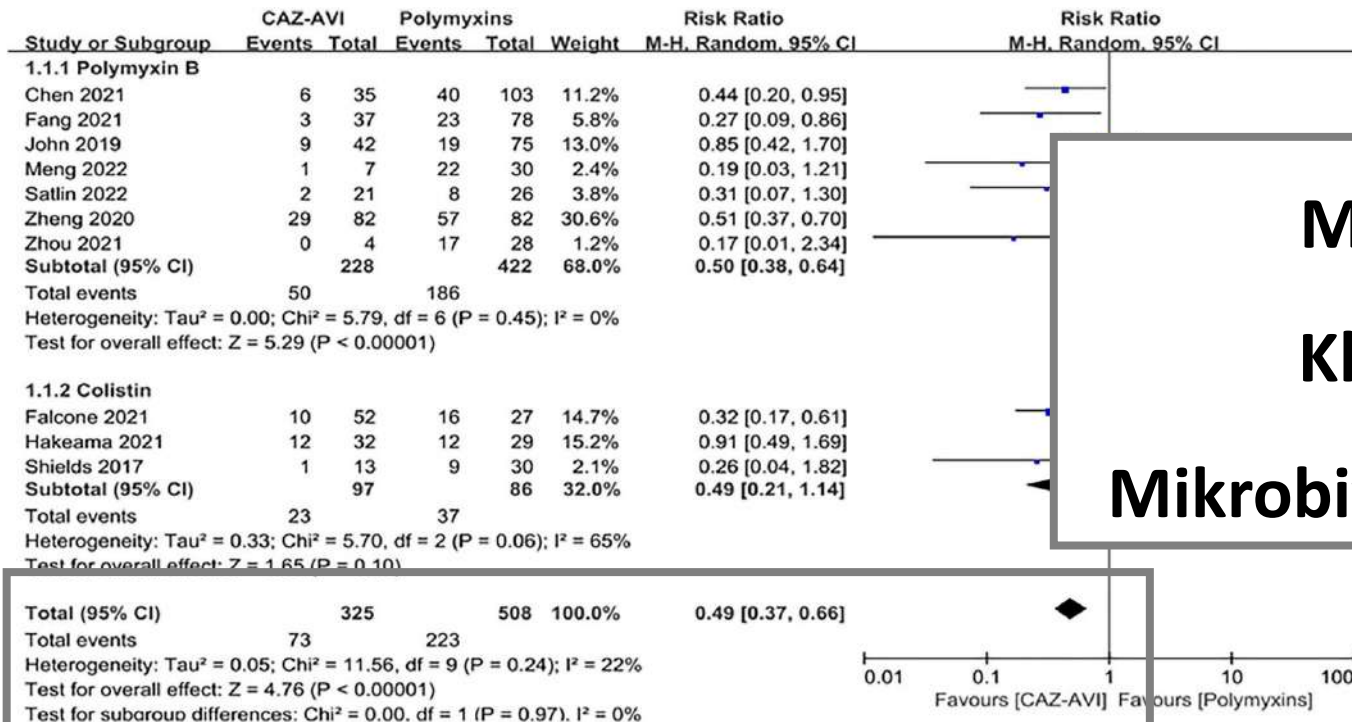
Dirençli mikroorganizma seçilimi

Karbapenemaz (+) hemde karbapenemaz (-) mikroorganizma seçilimi



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}



Toplam 10 kohort/vaka kontrol çalışması

n=833, yanlılık riski düşük (NOS>6)

Enterobacterales ilişkili KDİ (3 çalışmada diğer inf.)

Primer sonlanım: 30. gün mortalite

(Klinik kür, mikrobiyolojik klirens)



Mortalite (RR: 0.49 (0.37-0.66))

Klinik kür (RR: 2.70 (1.67-4.38))

Mikrobiyolojik klirens (RR: 2.68 (2.07-3.46))



Ceftazidime-avibactam versus other antimicrobial agents for treatment of Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review and meta-analysis

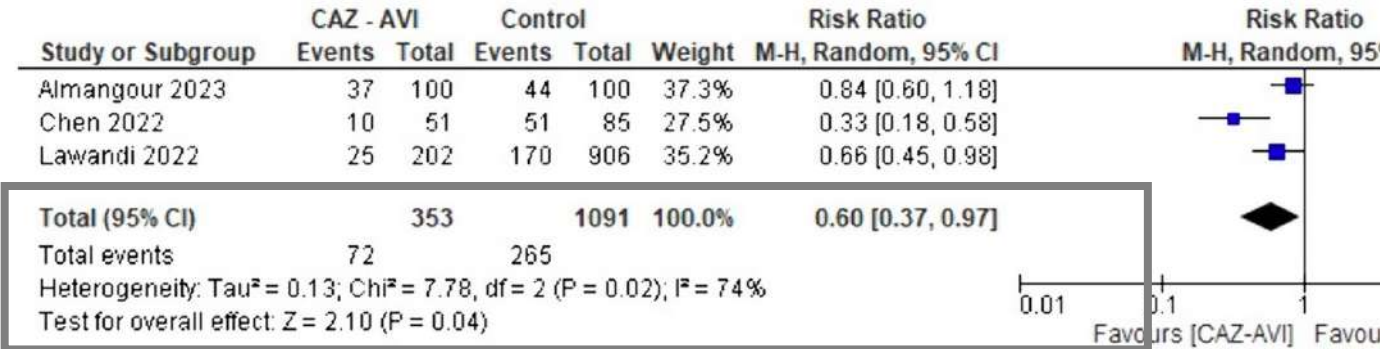
Chhavi Gupta¹ · Susan Shin-Jung Lee^{2,3} · Monalisa Sahu⁴ · Sudipta Mukherjee⁵ · Kuan-Sheng Wu^{2,3}

Toplam 4 retrospektif kontrol çalışması
n=1546, yanlılık riski düşük (NOS>6)

Solunum, KDi, ÜSi, YDE, diğer

Primer sonlanım: Hastane için mortalite/30. gün mortalite

(Klinik başarı, mikrobiyolojik kür, YB- Hastane yatış süresi)



Hastane içi mortalite

(RR:0.60, 0.37-0.97)

30.Gün mortalite (RR: 0.52 (0.28-1.05))

Klinik başarı (RR: 1.11 (0.94-1.31))

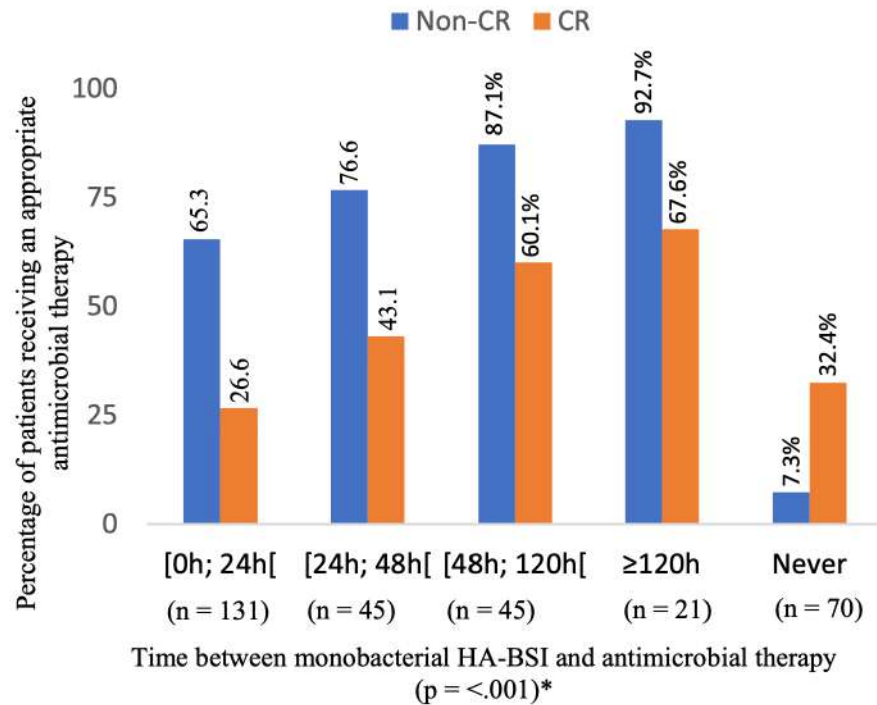
Mikrobiyolojik klirens (RR: 1.36 (0.76-2.42))

Türkiye'den 24 yoğun bakımdan kan dolaşım
enfeksiyonları

Primer sonlanım: **28. gün mortalite**

Enterobacterales, Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.
(n=312 patients)

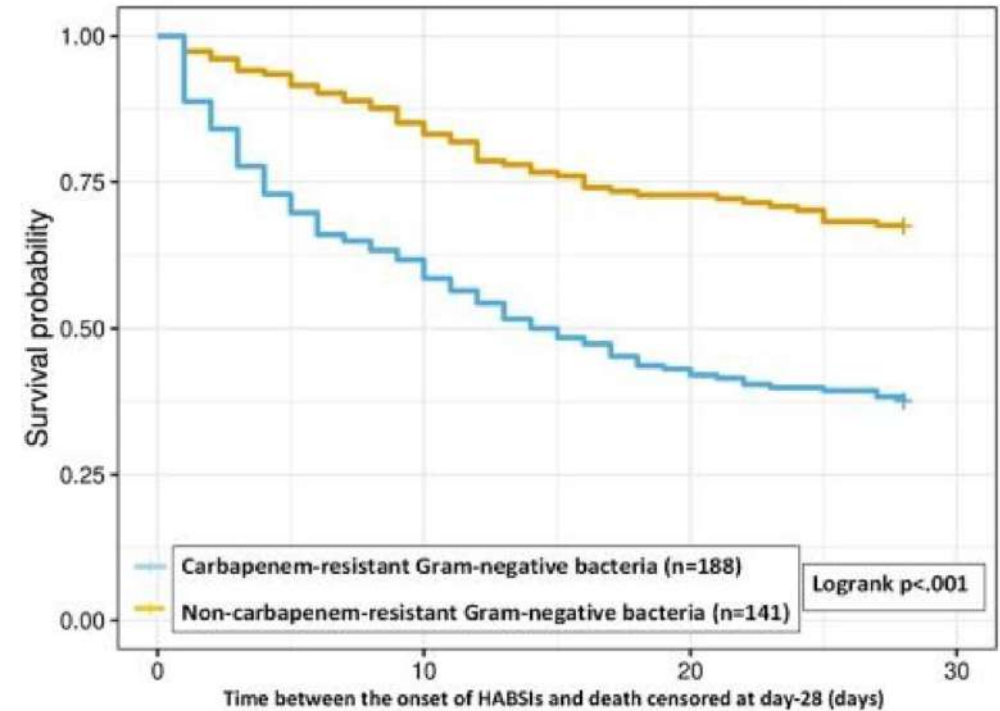
Carbapenem-resistance status



Karbapenem direnci mortalite için bağımsız
risk faktörü OR: **2.48 (1.58 - 3.84)**



GN Resistance — Non CR-GNB — CR-GNB



Prospektif eşleştirilmiş kohort

CR-Enterobacterales infeksiyonları (ÜSi, pnömoni)

İnfekte olmayan (n=705), **CSE** (n=235), **CRE** (n=235)

Mortalite; % 8.4, % 10.6, %23.8



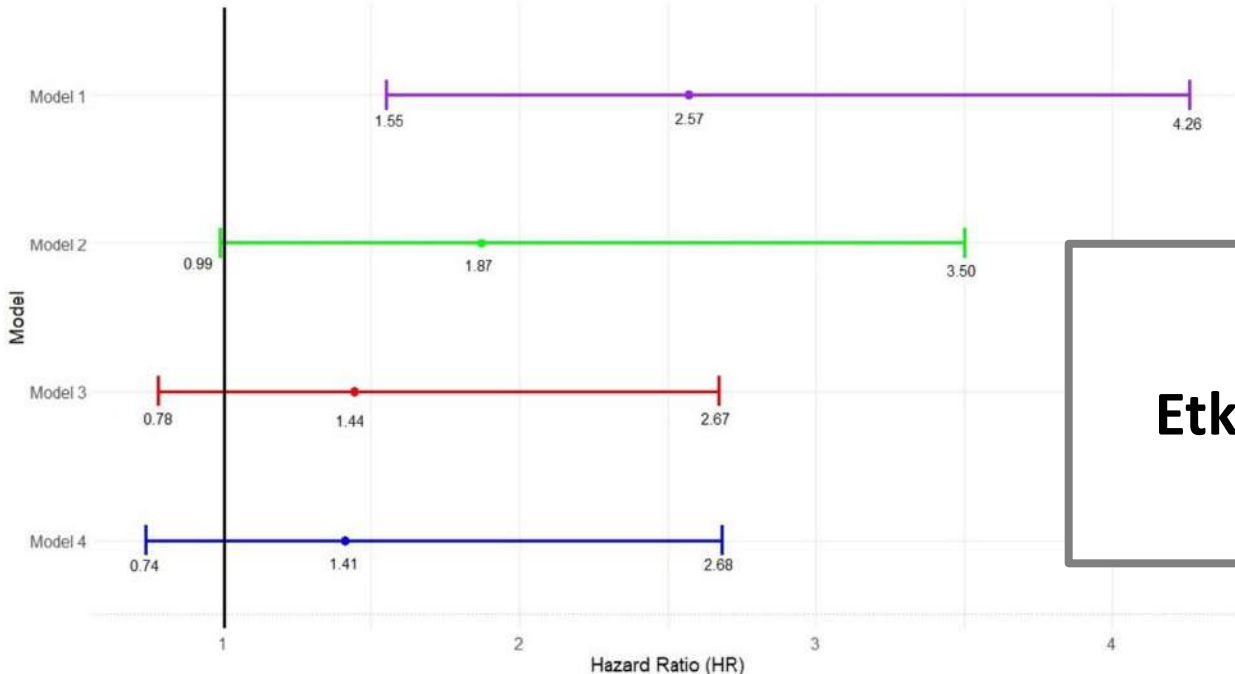
Etkin empirik tedavi

CS vs. CR: 76 % - 34 %

5 gün içinde etkin tedavi

CS vs. CR: 91.8 % - 73.8 %

CS vs. CR Enterobacterales



CS vs. CR Enterobacterales –
Etkin tedavi, kaynak kontrolü, destek tedavisi
(Zaman bağımlı değişkenler)

Olgu-2

70 yaşında kadın hasta

Hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, kor pulmonale, hipotiroidi, astım

Kardiyoloji-Göğüs hastalıkları ve Kardiyoloji **yatış sonrasında** reanimasyona kliniğine devir edilmiş

Sepsis tanısı ile teikoplanin + sefepim (daha sonra meropenem) **12 günlük tedavi öyküsü**

GKS: 7, SOFA:11, Extübe (Maske ile oksijen alıyor 8 L/dk (SaO2 %96))

Düşük doz **noradrenalin infüzyonu**

Üst ve alt ekstremitelerde kızarıklık, ısı artışı ve ülserler mevcut, Yaygın kaba ralleri

Femoral SVK (Hemodiyaliz-CVVHD), Üriner kateteri (TİT: 2437 lökosit/HPF)

Olası infeksiyon odağı; Pnömoni, Üriner istem infeksiyonu, Yumuşak doku infeksiyonu (Sepsis)



Kan, idrar, yara yeri, DTA kültür alındı



Empirik tedavi nasıl olmalı?

Yeni kültür sonucu bekler misiniz?

YB öncesi DTA kültür (3 hafta öncesi)

C.albicans / C.glabrata

K.pneumoniae (D: SXT, CZA, CN, AK)

(20 000 kob/ml)



Review

Incidence and risk factors for subsequent infections among rectal carriers with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis

X. Wang, J. Liu, A. Li*

Yoğun bakım takibi

(2.59; 1.64-4.11)

İnvazif işlem

(2.53; 1.59-4.03)

Birden fazla bölgede

kolonizasyon (6.24; 2.38-16.33)

7 çalışma, n=2170

Rektal kolonizasyon sonrası infeksiyon sıklığı (30—90 gün takip periyodu): % **23.2** (%17.9- %28.5)

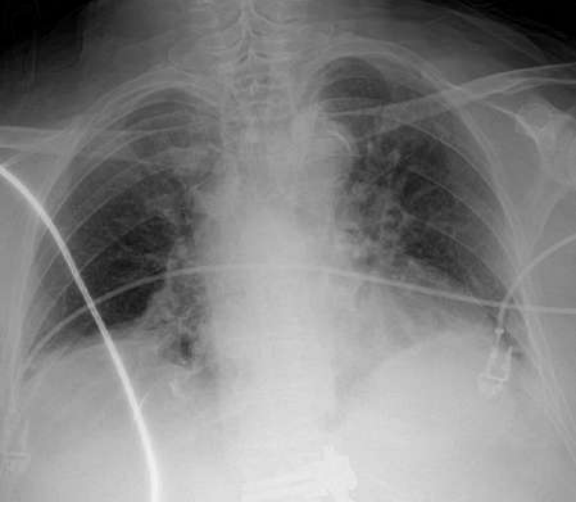


Table III

Subgroup analysis for incidence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* infection after colonization

Variable	Incidence	I^2	No. of studies
Infection sites			
Bloodstream infection	10.1 (7.0–13.3)	93.68	12
Pneumonia	9.5 (5.3–13.8)	90.26	6
Countries			
China	40.3 (30.7–49.9)	—	2
Spain	37.8 (20.9–54.8)	95.51	4
Italy	14.1 (4.7–23.5)	—	3
Israel	10.2 (7.6–12.7)	—	2





Kan, idrar, yara yeri, DTA kültürü alındı

Kan, idrar, yara yeri kültürlerinde bakteri üremedi

CZA + Teikoplanin + Flukonazol

CZA

3 gün

6 gün

YB öncesi DTA kültür (3 hafta öncesi)
C.Albicans / *C.glabrata*
K.pneumoniae (D: SXT, CZA, CN, AK)
(20 000 kob/ml)

DTA: 100 000 kob/ml
K.pneumoniae
(D: SXT, CZA, CN, AK)

Tedavi süresi yeterli mi?

VİP kısa ve uzun dönem tedaviler (≤ 8 gün vs. $\geq 10-15$ gün)

MV süresi, YB yatış süresi, 28.gün mortalite açısından fark yok

Non-fermenter bakteriler için alt grup analizlerinde rekürrens/relaps açısından farklı sonuçlar

Direnç nedeniyle tedavi sürelerinin
uzatılması önerilmiyor

CZA tedavi süresi

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Identifying Effective Durations
of Antibiotic Therapy for the
Treatment of Carbapenem-resistant
Enterobacterales Bloodstream Infections:
A Multicenter Observational Study

Caitlin L. Soto,¹ Alice J. Hsu,¹ Jae Hyoung Lee,² Kathryn Dzintars,¹
Rebecca Choudhury,³ Timothy C. Jenkins,⁴ Erin K. McCreary,⁵ Katelyn S. Quartuccio,⁶
Erica J. Stohs,⁷ Matty Zimmerman,¹ and Pranita D. Tamma^{2,3}



Retrospektif, 24 merkezli, 2019

CR-Enterobacterales-KDİ

Ağırlıklandırılmış eşleştirme

CZA (% 41), Meropenem-vaborbaktam,
meropenem içeren kombinasyon

9 (7-10) gün vs. 14 (14-21) gün

Primer sonlanım: Birleşik sonlanım(Mortalite,
rekürrens KDİ) sonlanım

Primer sonlanım; OR 1.21 [95% CI: 0.55–2.31]

Mortalite: %3.4 vs. %4.6

Rekürren bakteriyemi % 6.1 vs. %5.5

Etkin tedaviye hızlı geçmek için **HIZLI ve DOĐRU**
mikrobiyolojik sonuçlara ihtiyacınız var



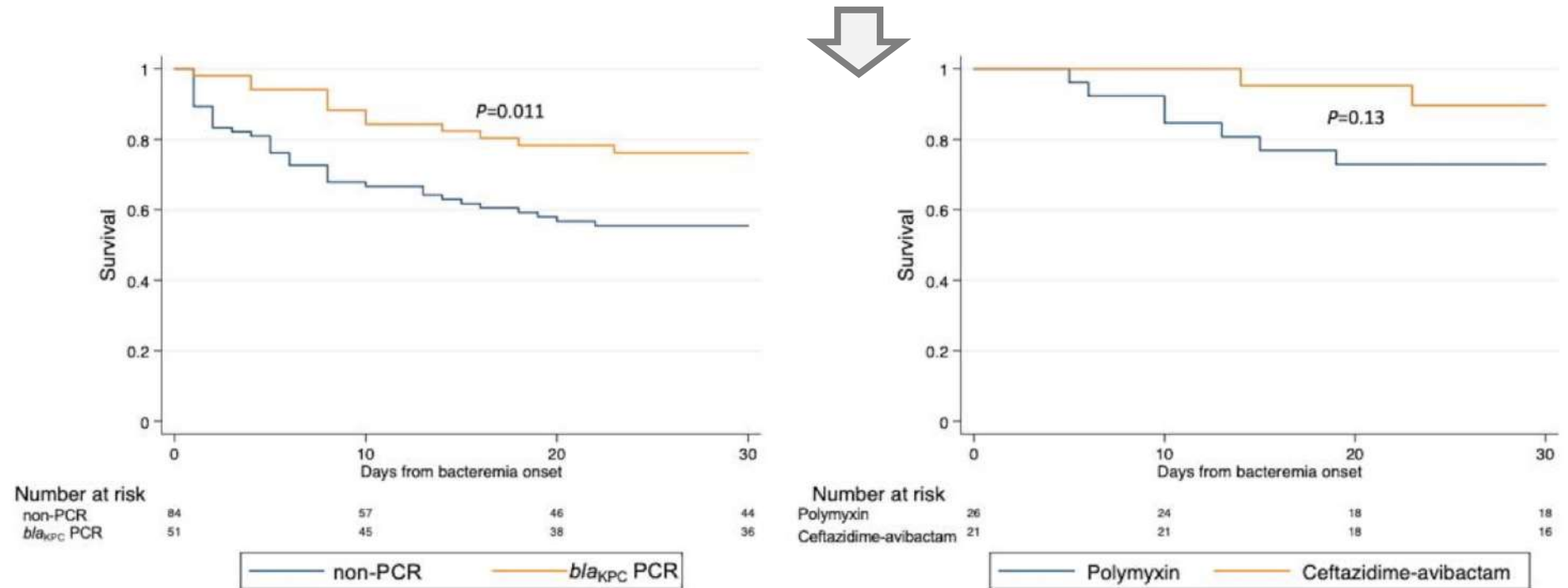
**CZA, mikrobiyolojik sonuçların hızlı edinilmesi ile daha
etkili kullanılabilir mi?**

PCR temelli hızlı identifikasyon ve direnç (Karbapenemaz) tanımlama

2016-2018 gözlemsel bir çalışma,
CRE kan dolaşım infeksiyonları



PCR ile: **CRE tespit süresinde kısalma** (22 saat vs. 67) saat
KPC pozitif CRE tespit süresi (16 saat (14-22))
Uygun tedavi başlama oranında (48.saat) artma
(% 63 vs. %37)



CZA için fenotipik duyarlılık **daha hızlı** elde edilebilir mi? (EUCAST - RAST)

CR/ESBL *E.coli*, *Klebsiella* spp., KDi,

Öncesi (n=145) - sonrası çalışma (n=48), **2018-2021**

RAST ile AST sonucunun klinisyenle paylaşılması

Primer sonlanım: Mortalite



Table 3. Multiple logistic regression model for mortality

Variable	OR _{adj}	95% CI	P
Age	1.000	0.98–1.03	0.997
Charlson comorbidity index	1.03	0.86–1.23	0.745
Carbapenemase (ref: ESBL)	1.5	0.7–3.0	0.257
Pre-signal inappropriate antibiotic	0.9	0.4–2.1	0.877
Post-signal inappropriate antibiotic	6.4	3.0–13.6	<0.001
p-RAST (ref: non-RAST)	0.3	0.1–0.6	0.001
Constant	0.3	—	0.133

Uygunsuz tedavi

RAST grubu: % 59.1 (Revizyon en geç 8 saat)

Non-RAST grubu: % 54.5 (Revizyon en erken 24 saat)

CZA için *E.coli*, *K. pneumoniae*, *P.aeruginosa*

için **RAST duyarlılık sınırları** tanımlanmış

6 saatte fenotipik duyarlılık sonuçları elde

edilebilir .

CZA için fenotipik duyarlılık **daha hızlı** elde edilebilir mi?

Referans yöntem sıvı broth mikrodilüsyon, **Disk difüzyon sıklıkla kullanılıyor**

(EUCAST/CLSI sınır değerleri tanımlı)

Antimikrobiyal
duyarlılık testleri

Karbapenem direnci
sonrasında CZA
çalışılması
(+ Klinisyen talebi)

24 saat

Diğer antimikrobiyal
duyarlılık testleri ile
birlikte **CZA**
duyarlılığı
(Yoğun bakım
hastaları)

Yayınlanmış REHBER önerilerinde CZA' nın in-vitro duyarlı olması durumunda kombine kullanımı önerilmemektedir.



Gerçek yaşam ?

CZA diğer antibiyotiklerle **kombine mi** kullanılmalı?

Infection
https://doi.org/10.1007/s15010-024-02277-y

REVIEW



Ceftazidime-avibactam combination therapy versus monotherapy for treating carbapenem-resistant gram-negative infection: a systemic review and meta-analysis

Wei Hsu¹ · Min-Hsiang Chuang¹ · Wen-Wen Tsai² · Chih-Cheng Lai³ · Hsin-Yu Lai¹ · Hung-Jen Tang¹

Study or Subgroup	Combination		Monotherapy		Weight	Risk ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
King, 2017	17	27	15	33	8.7%	1.39 [0.86 , 2.22]	
Lin, 2023	13	32	13	32	5.5%	1.00 [0.55 , 1.81]	
Shields, 2018	16	24	36	53	17.0%	0.98 [0.70 , 1.38]	
Sousa, 2018	6	11	31	46	5.9%	0.81 [0.46 , 1.44]	
Zheng, 2021	25	41	9	21	6.4%	1.42 [0.82 , 2.47]	
Zheng, 2022	44	49	22	33	29.0%	1.35 [1.04 , 1.75]	
Zhuang, 2023	70	104	27	43	27.5%	1.07 [0.82 , 1.40]	
Total (95% CI)		288	261	100.0%		1.15 [1.00 , 1.32]	
Total events:	191		153				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 5.37, df = 6 (P = 0.50); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.98 (P = 0.05)							
Test for subgroup differences: Not applicable							

Toplam 25 gözlemsel çalışma (2 prospektif)

17 çalışma ciddi yanlılık riski

Primer sonlanım: 30. gün mortalite

(Klinik başarı, mikrobiyolojik kür,)



30.Gün mortalite (RR: 0.91 (0.71-1.18))

(14 ve 90.gün mortalite benzer)

Klinik başarı (RR: 0.95 (0.84-1.04))

Mikrobiyolojik klirens (RR: 1.15 (1.00-1.35))

Neden kombinasyon tedavisi kullanıyoruz?

Antibiyotik değerlendirmeleri tanısal belirsizlikten ziyade **prognoz kaygısı ile yönlendirilir.**

Infection
<https://doi.org/10.1007/s15010-024-02331-9>

CORRESPONDENCE



A role for ceftazidime/avibactam combination therapy: the question may still be on the table

Lorenzo Volpicelli¹ · Alessandra Oliva¹



**Komorbidite yükü fazla
hastalar
Daha ağır hasta
Pnömoni-bakteriyemi**

Volpicelli L and Oliva A et al. Infection,2024

L.M. Vos, et al.Clinical Microbiology and Infection, 2019

Hangi durumda kombinasyon gerekli olabilir?

Zor tedavi edilebilir infeksiyonlar (Derin yerleşimli, yüksek inokulum, biofilm infeksiyonlar, hedef PK/PD zor sağlandığı..)

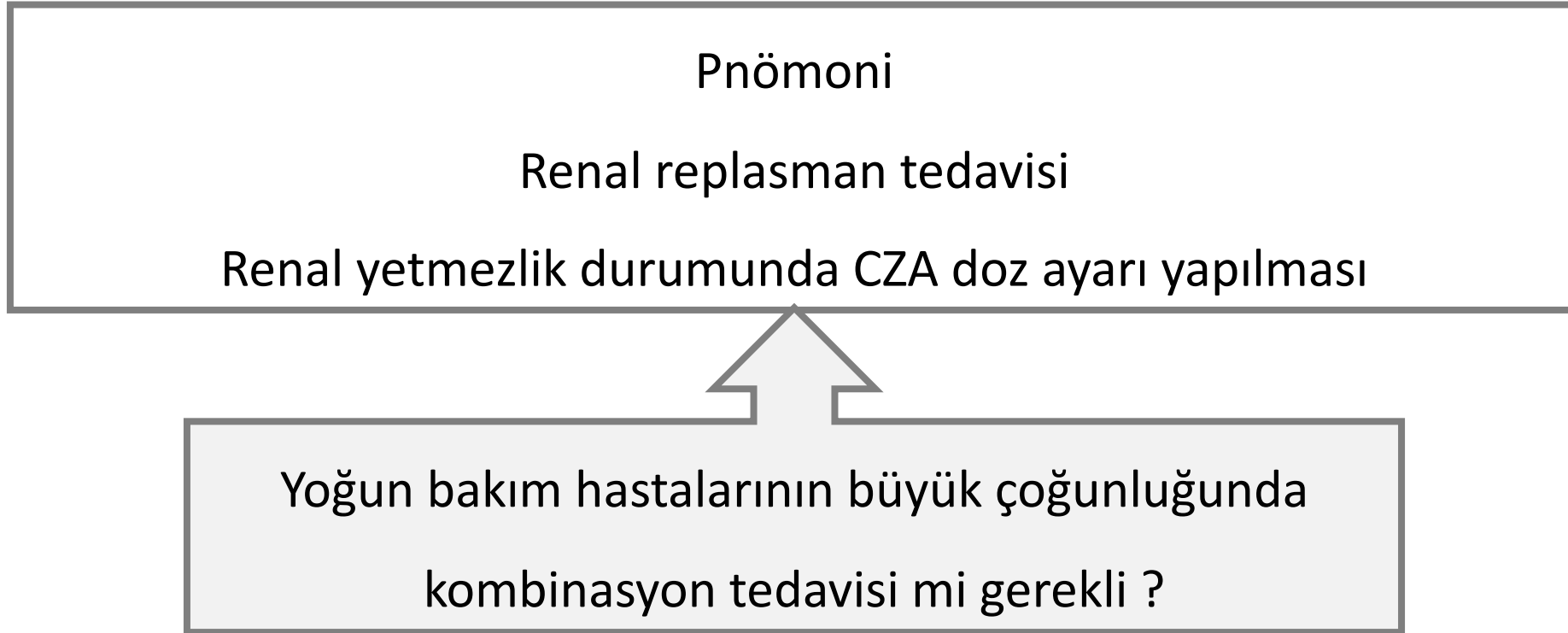
İtalyan ve Fransız infeksiyon hastalıkları dernekleri ortak raporu:



ESCMID /IDSA kılavuz önerilerine ek olarak CZA kullanılacak infeksiyonlar;

CR-*P.aeruginosa*'nın etken olduğu ventrikülit veya nozokomiyal menenjit (Fosfomisin ile birlikte)

Hangi durumda kombinasyon gerekli olabilir? **CZA tedavi başarısızlık riski olan durumlar**



Hangi durumda kombinasyon gerekli olabilir? **Direnç gelişim riski**

Rehberlerde (IDSA) CRE ve DTR infeksiyonlarında CZA tedavisinin direnç seçilimi ile ilişkisi (% 10-20) tanımlanmıştır
Diğer BL-BLI'lara göre daha mı yüksek ? (**Zaman yanlılığı-yayın yanlılığı**)

CZA maruziyeti olan kritik hastalarda **duyarlılık sonuçları çıkıncaya** kadar diğer BL-BLI tercih edilmesi
(**Alternatifler ulaşılabilir değil, duyarlılık sonucu olmaksızın kullanılmıyor**)



Kombinasyon tedavisi bu seçilimi engeller mi?

CZA – Direnç (Maruziyet sonrası)

Beta-laktamaz mutasyonları:

Avibaktam bağlanmasını etkileyen mutasyonlar

(KPC-3, KPC-2, Ω -loop lokalizasyonu)

Amp-C üretim artması

Hücre içi beta-laktamaz konsantrasyonunu etkileyen mutasyonlar:

Peptidoglikan mutasyonları, geçirgenlik azalması, efluks pompası

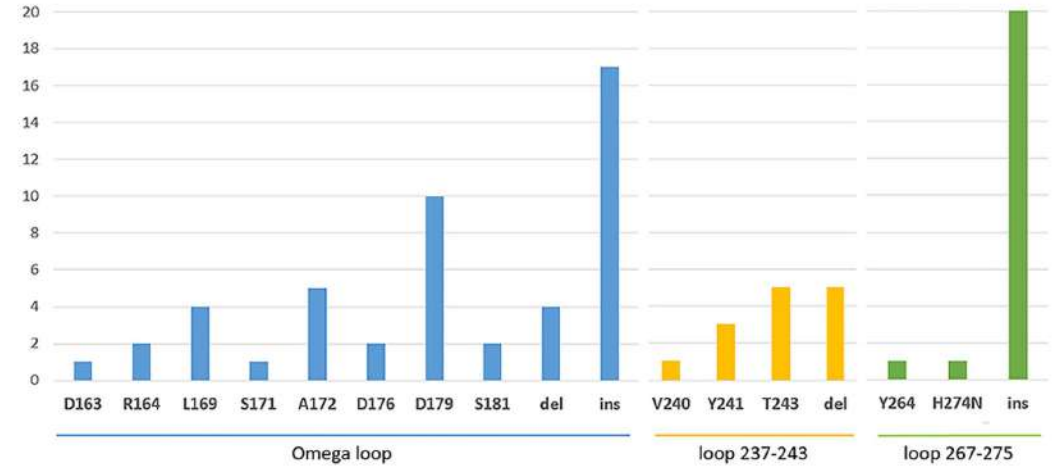
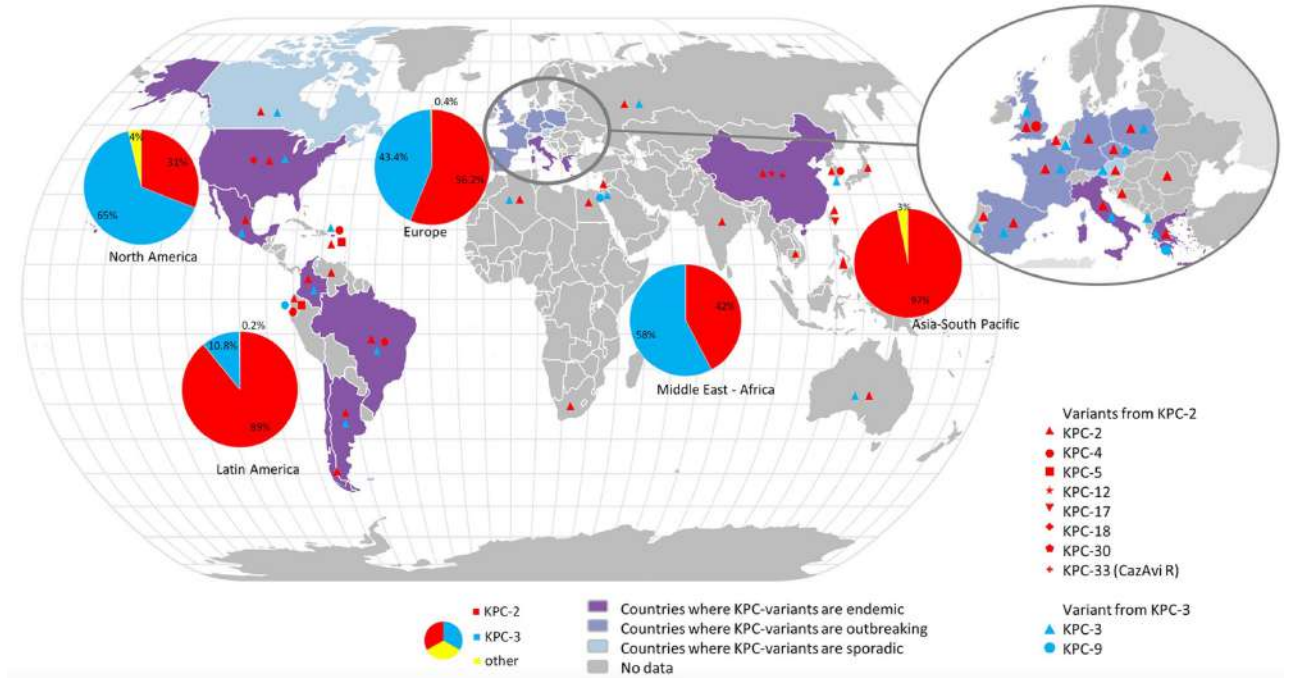


FIG 5 Distribution of point mutations and indel in the different hot spots conferring resistance to CAZavi in KPC variants.

Zor olgular- Tedavi başarısızlık riski- Direnç seçilimi- Hedef PK/PD değerlerinin sağlanması

21 gözlemsel çalışma meta-analizi

Konservatif vs agresif SERUM

DÜZEY hedefleri

n=2640 vs.2193

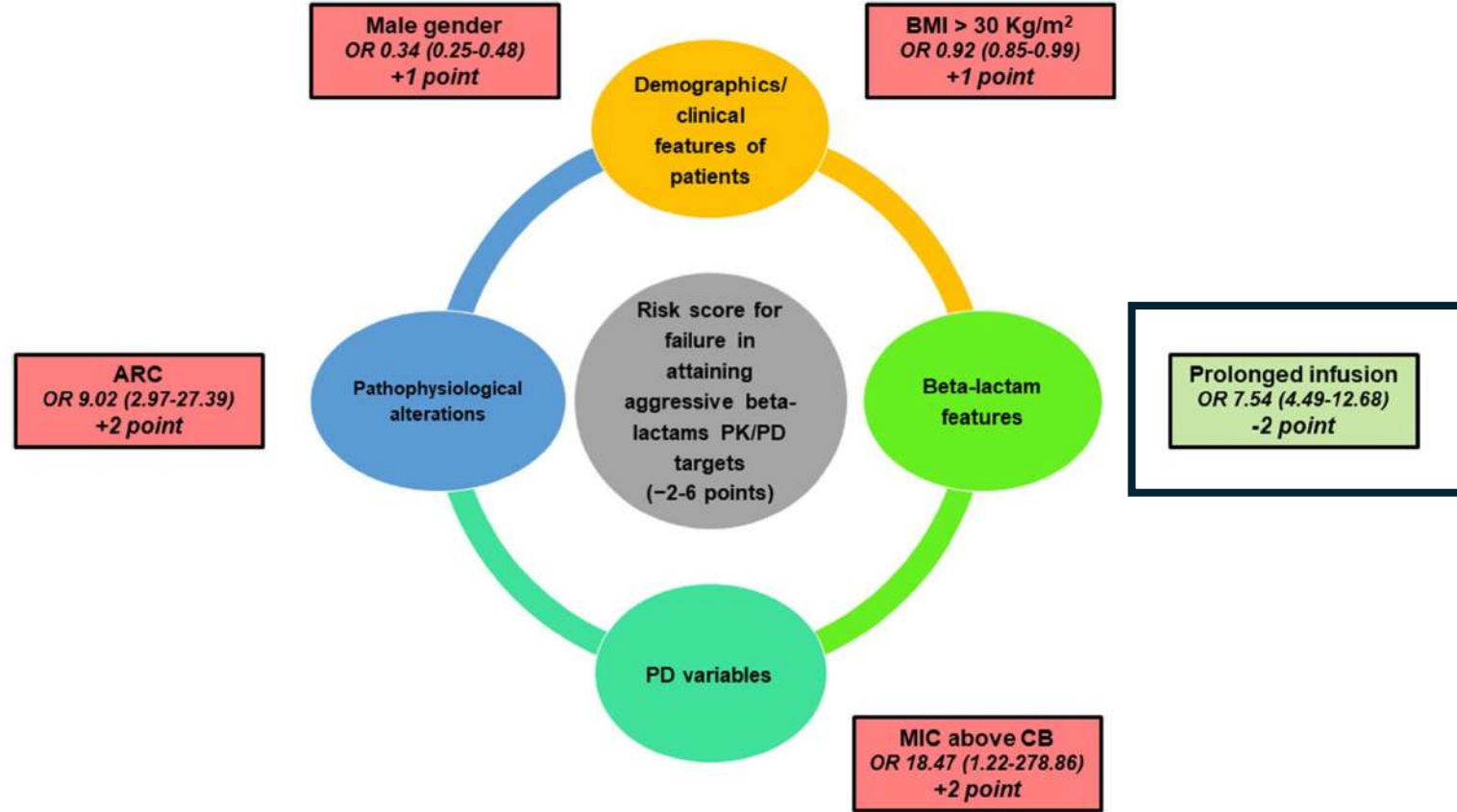
PK/PD: 100 % fT > 4xMIC hedefi

Artmış klinik kür

(OR 1.69; 95% CI 1.15–2.49)

Azalmış direnç gelişimi

(OR 0.06; 95% CI 0.01–0.29)



CZA kombinasyonu dışında yapılabilecekler? Sürekli infüzyon ve serum düzey takibi



Antimicrobial Agents
and Chemotherapy



Antimicrobial Chemotherapy | Full-Length Text

Could an optimized joint pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment of continuous infusion ceftazidime-avibactam be a way to avoid the need for combo therapy in the targeted treatment of deep-seated DTR Gram-negative infections?

Milo Gatti,^{1,2} Matteo Rinaldi,^{1,3} Cecilia Bonazzetti,^{1,3} Paolo Gaibani,⁴ Maddalena Giannella,^{1,3} Pierluigi Viale,^{1,3} Federico Pea^{1,2}



58 hasta (KDI, HKP/VİP, IAE, YDE, SSS)

%27.6 Renal replasman tedavisi

36 monoterapi / 22 kombine tedavi



CZA için hedef PK /PD değerleri

Seftazidim: $C_{ss}/MIK \geq 4$ (100% $f_T > 4 \times MIK$)

Avibaktam: $fC_{ss}/CT > 1$ (100% $f_T > CT$ 4.0 mg/L)



PK/PD hedeflerine optimal ulaşım: % 91.3

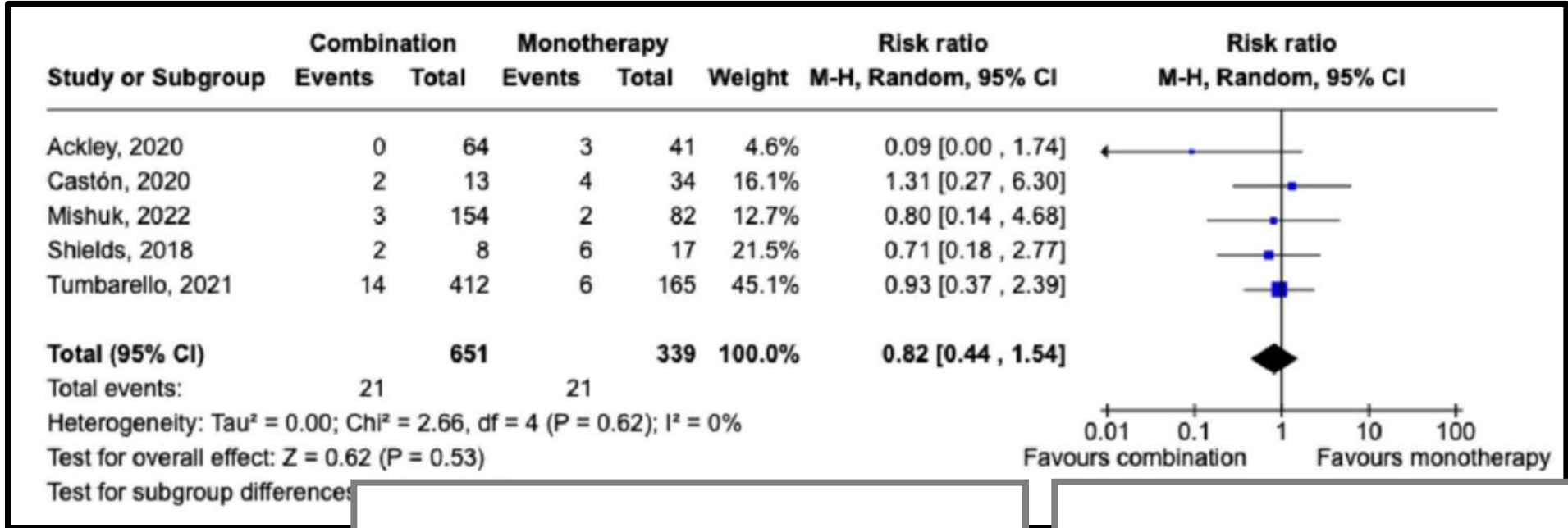
(20 olguda doz azaltılması, 5 olguda ise doz artırılması)

Hedef PK/PD değerlerine ulaşamaması

Mikrobiyolojik başarısızlık risk faktörü

OR: 11 (1.31-93.9)

Kombinasyon tedavileri direnç gelişim riskini azaltır mı?



Tedavi sonrası CZA direnç
seçilim riski kombinasyon
tedavisi ile azalmıyor

**Hedef PK/PD sağlanması
direnç seçilimini
engellerebilir**

W. Hsu et al. Infection,2024

Cojutti P.G et al.J Antimicrob Chemother, 2024

Gatti M et al., International Journal of Antimicrobial Agents,2023

Olgu-3

64 yaş erkek hasta, KOAH, GIS malignitesi ?

Gastroenteroloji servisine yatış (Kronik organofosfat intoksikasyonu)

Son 6 ay içerisinde KOAH atak nedeniyle oral tedavi kullanımları (Moksifloksasin, Amoksisilin-klavulonat)

Yatışında da KOAH atak – pnömoni nedeniyle piperasilin-tazobaktam + klaritromisin **(6 gün)**

Takipte hipoksik solunum yetmezliği gelişimi nedeniyle tedavi Meropenem + Tigesiklin tedavisi olarak revize edilmiş ve hasta yoğun bakıma devir edilmiş **(Tedavinin 7.gününde)**.

Hangi durumda kombinasyon gerekli olabilir ? **Direnç varlığında**

13 gün empirik antibiyotik tedavi kullanımı

Ateş yüksekliği, sekresyon artışı (3pp),
Lökopeni, PA grafide yeni infiltrasyon alanı (ViP)

Antibiyotiksiz takip

Polimiksin B + Fosfomisin

Direnç ?

12 gün

3 gün

YB yatışında antibiyotik tedavisi kesildi

Gram: Her alanda > 25 PMNL
Gram negatif basiller

ETA: *K.pneumoniae* (PDR)
D: -
(CZA, Co: R)

CZA – Direnç (Maruziyet öncesi)

Çapraz direnç: CZA ve Diğer beta-laktamlar arasında tanımlı

(Kolistin, FQ, aminoglikozid arasında tanımlı değil)

Metallo-Beta-laktamazlar (CZA direncinin yarısı ile ilişkili)

(PER-4 ESBL, AmpC varyant sefolosporinazlar, KPC-41, KPC-50 OXA (539, 163,427))

Ortak direnç mekanizmaları: Fenotipik olarak DTR, MDR, XDR, PDR tanımlanan bakteriler

birden fazla direnç mekanizmasını içerir

(Kromozomal, permeabilite, efluks pompası)

2014-2021 ATLAS direnç surveyansı, Enterobacter izolatları, N=23 669

(B) Ceftazidime-avibactam

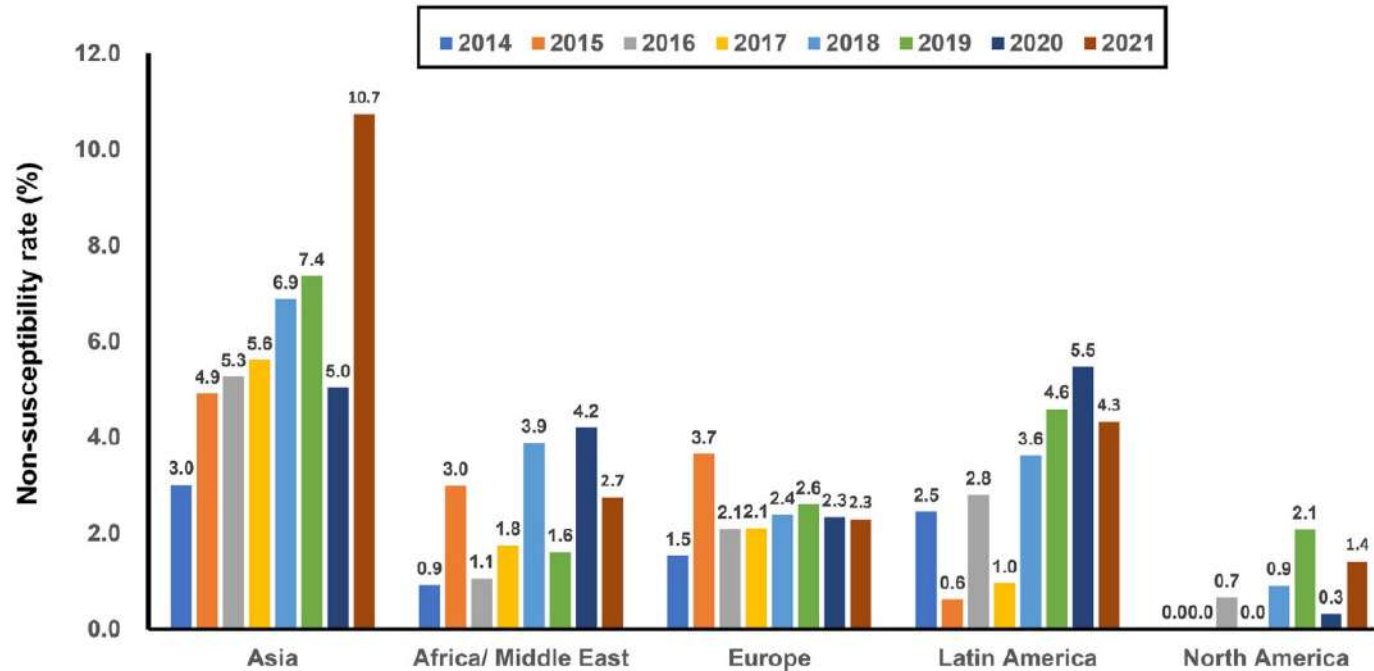


Fig. 2. Non-susceptible rate of meropenem (A), ceftazidime-avibactam (B), tigecycline (C) in *Enterobacter* isolates from 2014 to 2021.

Karbapenem dirençli izolatlar

CZA direnç:

Asya (% 87.4), Avrupa (% 69.2) ve
MENA (% 60.8)

Karbapenem ve CZA dirençli izolatar

NDM (%59.2%),VIM (% 24.2), **OXA**
(% 4.2), IMP (% 1.1),
KPC (%1.1)

CZA-Türkiye – In-vitro duyarlılık sonuçları

Çok merkezli, Farklı klinik örneklerden 1119 izolat, Disk difüzyon (10/4 µg (Oxoid, UK)), 2020



CZA direnç % 8.6

Microorganism type/ resistance pattern	% (n)	Ceftazidime-avibactam sensitivity% (n)
Enterobacteria	65% (n = 728)	91% (n = 663)
<i>Klebsiella</i> spp.	61% (n = 680)	92% (n = 626)
Other enteric bacilli	4%(n = 48)	77% (n = 37)
<i>Pseudomonas</i> spp.	35% (n = 391)	92% (n = 359)
ESBL(+), Carbapenemase(-)	16% (n = 116)	99% (n = 115)
Carbapenemase(+)	47% (n = 345)	82% (n = 283)
Without multiple resistance	32.5% (n = 238)	100% (n = 238)
MDR	40% (n = 293)	95% (n = 278)
XDR	27% (n = 193)	78% (n = 148)
PDR	0.5% (n = 4)	

Prevalence (%) of bla_{OXA-48-like} carbapenemases genes in Enterobacterales

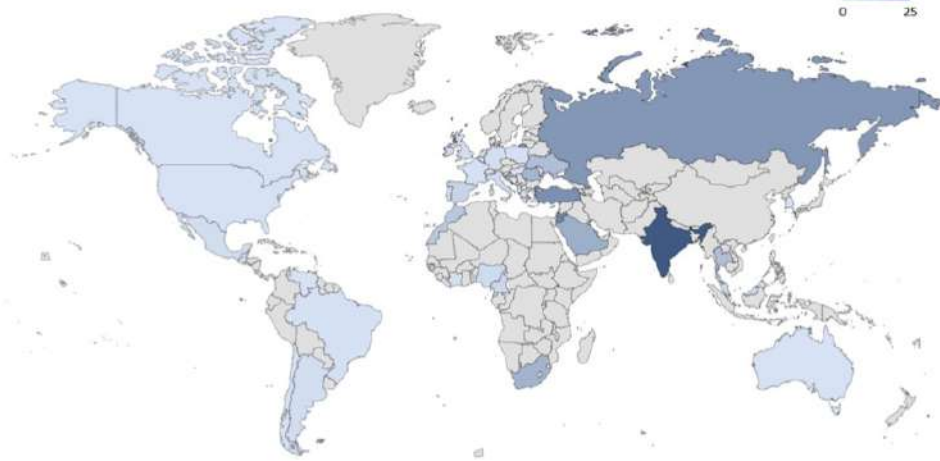
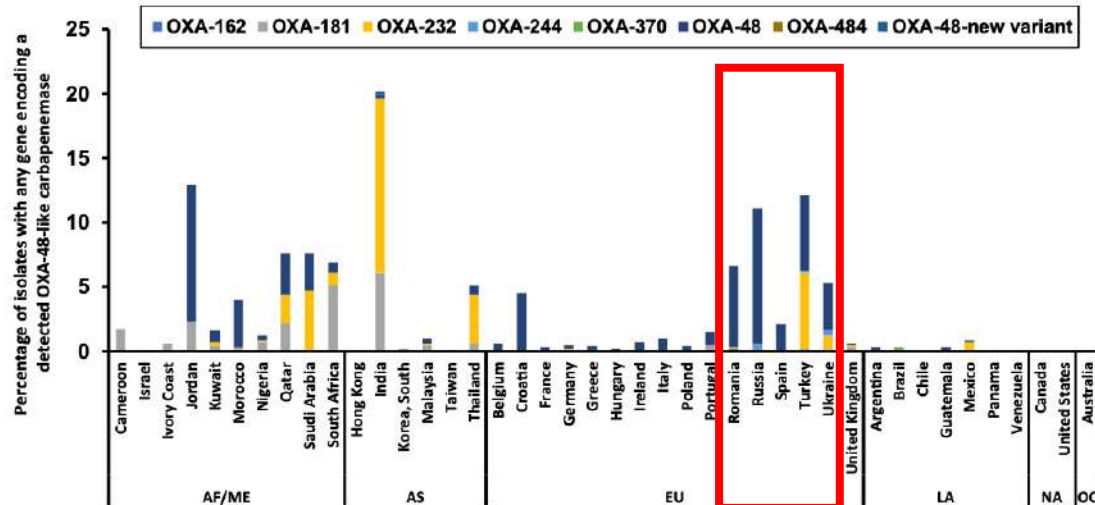


Figure 2. Geographic frequency of bla_{OXA-48-like} genes encoding carbapenemases detected from Enterobacterales isolates worldwide in the ATL programme, 2018–2021 (countries in grey: no data were available in this study). This figure appears in colour in the online version of JAC and in black and white in the print version of JAC.



CZA duyarlılıkları

Tüm enterobacterales izolatları : % 70.8

E.coli: % 74.4

K.pneumoniae : % 71.1

E.cloacae : % 76.1

CZA- Türkiye - Karbapenemazlar

Çok merkezli, prospektif çalışma, *Klebsiella* spp. ilişkili KDi, n=187, 2018-2019

	Total	OXA-48-like				OXA48-like ^{b/} MBL ^c	MBL ^c	KPC-2	KPC-2/MBL ^c
		OXA48	OXA232	OXA244	OXA181				
ST2096	61	2	56	3 ^d
ST101	37	20	...	15	...	2 ^e
ST14	28	6	...	1	...	20	1
ST16	14	8	1	...	3	1	1 ^g
ST307	7	4	3	...
ST981 ^a	6	6
ST11	5	3	2
ST15	5	1	1	1	...	2
ST395	5	1	4
Other	19	11	...	1	2	2 ^f	2	1	...
Total	187	62	57	17	5	29	11	4	2

OXA-48 : % 91

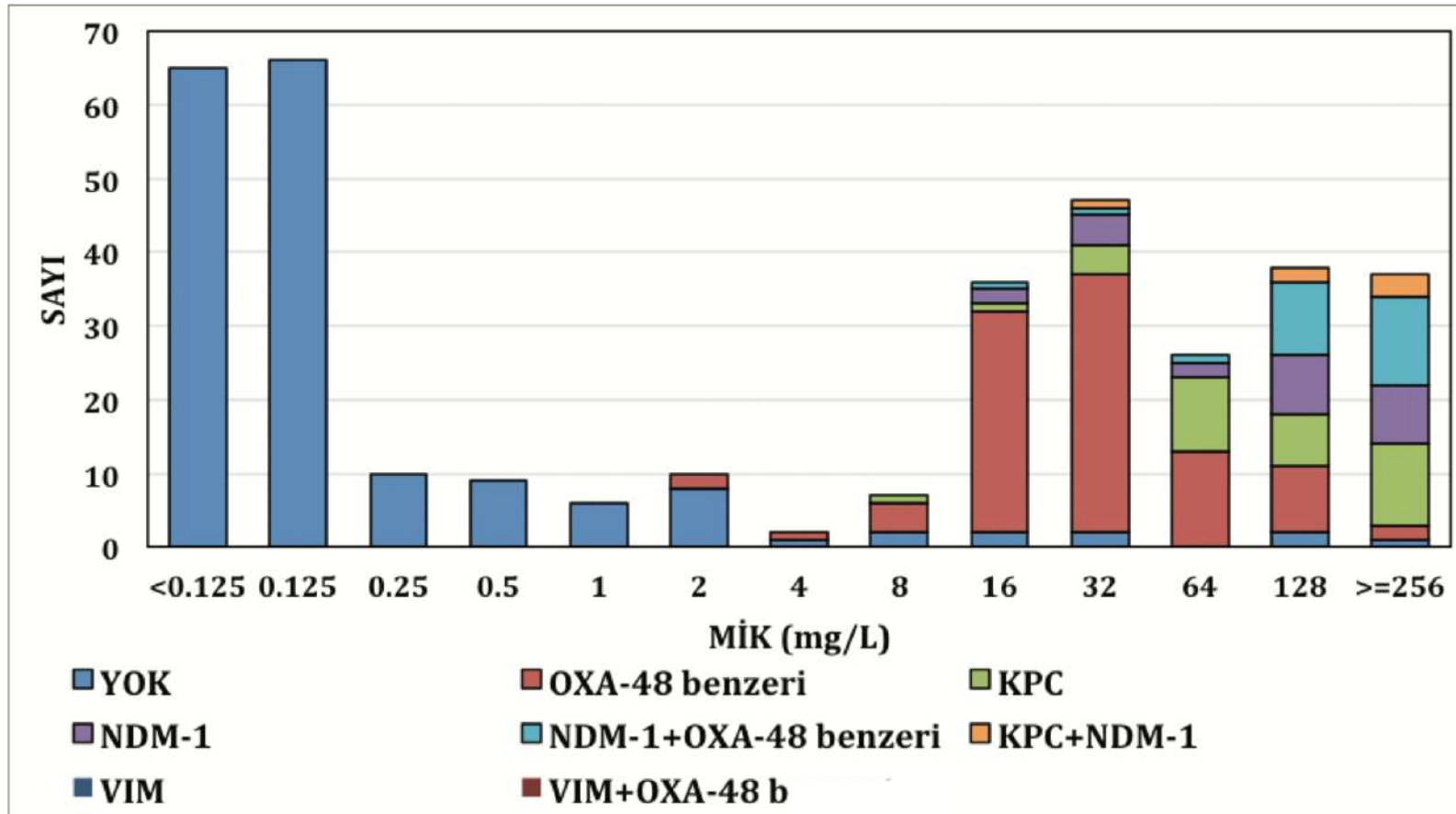
Kolistin direnci % 77

non-MBL izolatların tamamı CZA duyarlı

MBL, metallo-β-lactamase. ^aAll isolates in this MLST are speciated as *Klebsiella variicola*, ^bOXA-48 unless specified otherwise, ^cNDM-1 unless specified otherwise, ^dOXA-48-like type is OXA-232 for all three isolates, ^eOXA-48-like type is OXA-244 for one of the two isolates, ^fNDM type is NDM-5 for one of the two isolates, ^gNDM type is NDM-5

CZA-Türkiye - Karbapenemazlar

Çok merkez, 2019, *E.coli* ve *K.pneumoniae*, n=509



Original Article

**Ceftazidime-avibactam resistance determination in carbapenem-resistant
Klebsiella pneumoniae infections before its use in practice**

Oya Özlem Eren-Kutsoylu¹, Hacer Ceylan-Çimendağ¹, Ayşe Nur Sari-Kaygisiz², Elif Seren Tanrıverdi³,
Özgen Alpay Özbek², İbrahim Mehmet Ali Öktem², Barış Otlu³, Vildan Avkan-Oğuz¹

¹ Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İzmir,
Turkey

² Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İzmir, Turkey

³ İnönü University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Malatya, Turkey

İzmir, 2021 yılı (temmuz-eylül), 57 hastada 140 CRE

CZA direnci % 54.3

31 izolat değerlendirildiğinde

MEM MİK ≥ 32 µg/mL: 83.9%, Co MİK ≥ 4 µg/mL

CZA dirençli izolatların tamamı MBL pozitif

5 farklı suş kümelenmesi

NDM: 64.5%

OXA-48: 54.8%

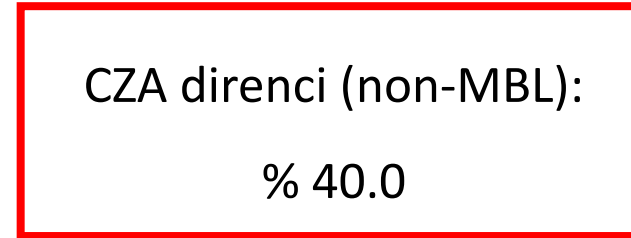
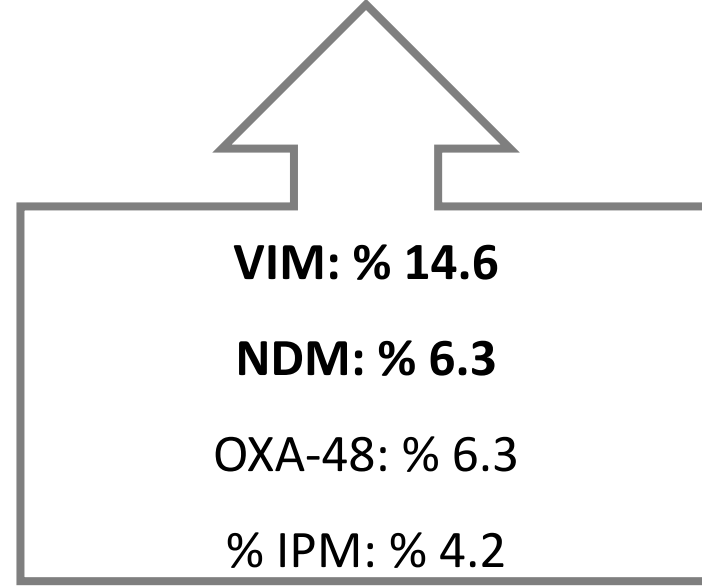
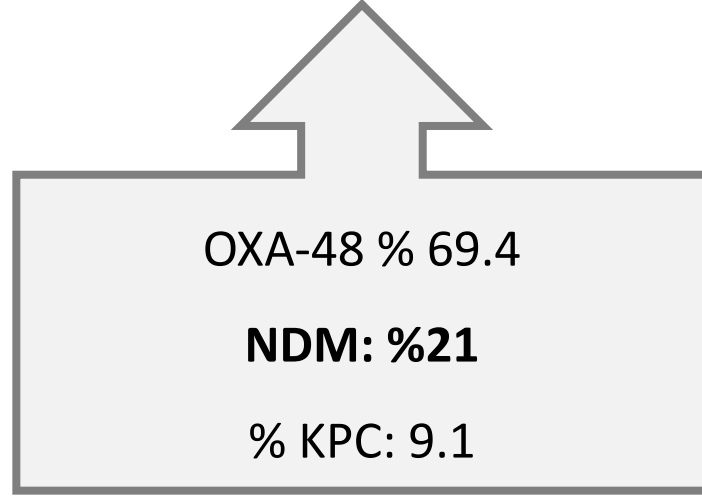
KPC: 22.6%

NDM + OXA-48: 32.2%

KPC+ OXA-48: 9.6 %

9 il 16 merkez, 2022-2023, Kan ve solunum izolatları, (KAPSAR)

***CR-K.pneumoniae* (% 73.6) . *CR-P.aeruginosa*: % 48.5**



Nasıl tedavi edelim ?

13 gün empirik
antibiyotik tedavi
kullanımı ???

Antibiyotiksiz takip

12 gün

Polimiksin B + Fosfomisin

3 gün

MEM MİK: >32 mg/L
TGC MİK: 4 mg/L
Co MİK: 16 mg/L
Aztreonam: R

YB yatışında
antibiyotik tedavisi
kesildi

ETA: *K.pneumoniae* (PDR)
D: -
(CZA, Co: R)

Dođru kombinasyon? Sinerji testleri

CRE izolatları;

(% 49.1 OXA-48, % 29.1 KPC)

Sıvı ve agar dilüsyon ile

duyarlılıklar;

% 89.1 CZA

% 16.4 CO

% 21.8 GEN

% 29.1 AK

% 47.3 FOS

	Dama tahtası ile sinerji	Dama tahtası ile aditif
CAZ-AVI + CO	%73.3	%12.7
Dirençli izolatlar	%33.3	
CAZ-AVI + GN	%18.2	%14.5
CAZ-AVI + AK	%21.8	%36.4
CAZ-AVI + FOS	%63.6	%7.3
Dirençli izolatlar	-	-

Zaman bağımlı öldürme yöntemi ile farklı sonuçlar -

Klinik etki ?

Ateş yüksekliği, sekresyon artışı (3pp),
Lökopeni, PA grafide yeni infiltrasyon alanı
(VİP)

MEM MIK: >32 mg/L
TGC MIK: 4 mg/L
Co MIK: 16 mg/L
Aztreonam: R

Polimiksin B + Fosfomisin

Tigesiklin + fosfomisin

3 gün

10 gün

Rekürren
infeksiyon

Gram: Her alanda > 25 PMNL
Gram negatif basiller

ETA: *K.pneumoniae* (PDR)
D: -
(CZA, Co: R)

CZA'yi direnç nedeniyle kayıp mı ediyoruz?

Hindistan'da CZA için potansiyel tehlikeler **Türkiye**

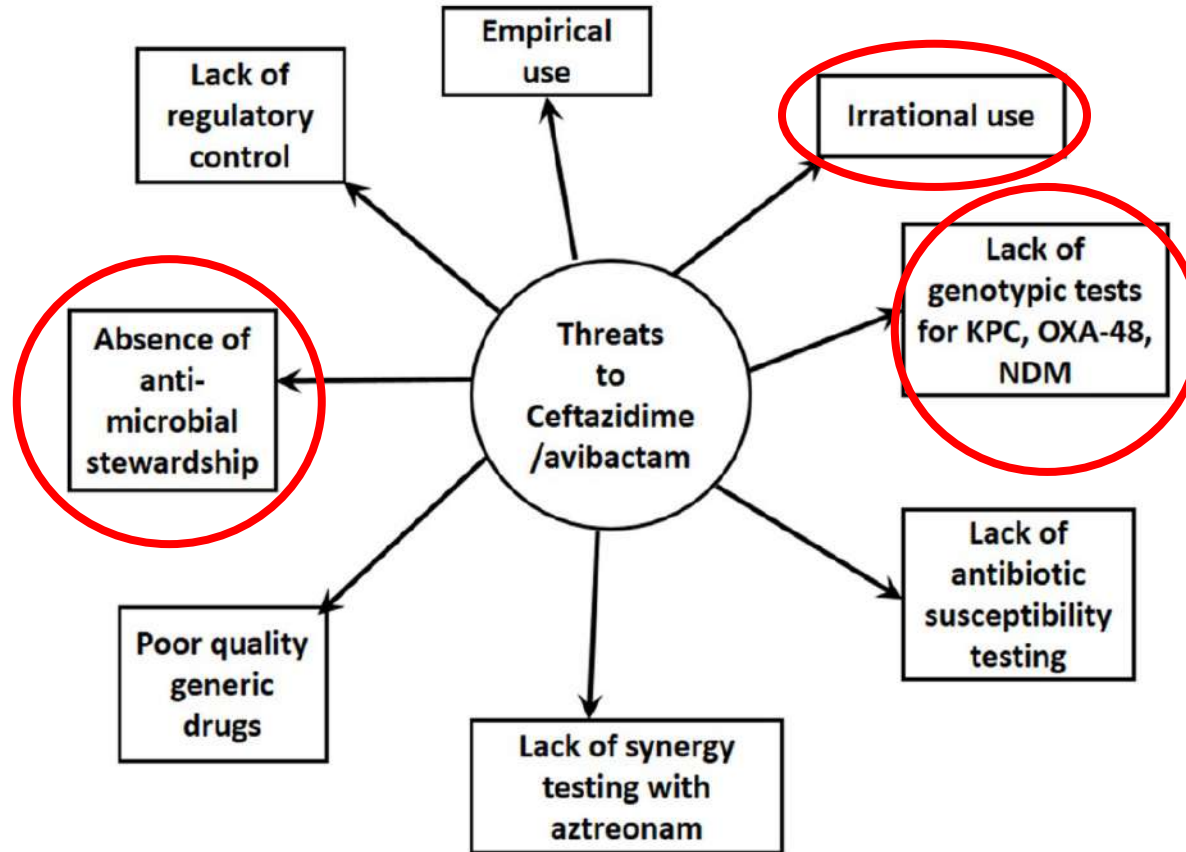


Fig. 1. Threats to the long term survival of ceftazidime/avibactam.

CZA'yı direnç nedeniyle kayıp mı ediyoruz?



AKADÉMIAI KIADÓ

Outbreak caused by multidrug-resistant OXA-48 and NDM-1 producing *Klebsiella pneumoniae* in the intensive care unit of a cancer hospital

Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica

Serap Süzük Yıldız^{1*}, Esra Tavukcu¹, Sevgi Şahin¹, Gülşen İskender², Özlem Ünal³, Buket Demirhan², Zuhale Avşar⁴, Elif Özgür Orman⁴, İpek Mumcuoğlu¹ and Tuba Dal¹

Tarama kültürlerinde (trakeal aspirat)

indeks hasta

5 VIP + 3 KDİ (1 kolonize)

Polimiksin E veya B, MEM, FOS, TGC, AK

içeren kombinasyonlar

6 hastada exitus



Table 2. The MIC values, zone diameters and resistance genes of MDR *K. pneumoniae*

Antibiotics	MIC (mg L ⁻¹) and zone diameter (mm)	Resistance gene
Amikacin	32 mg L ⁻¹	
Amoxicillin/Clavulanate	≥16 mg L ⁻¹	
Ampicillin	≥16 mg L ⁻¹	
Cefepime	≥8 mg L ⁻¹	
Cefuroxime	≥16 mg L ⁻¹	CTX-M
Ceftazidime	≥8 mg L ⁻¹	Positive
Ceftriaxon	≥4 mg L ⁻¹	
Ciprofloxacin	≥1 mg L ⁻¹	
Gentamicin	8 mg L ⁻¹	
Ertapenem	≥2 mg L ⁻¹	OXA-48
Imipenem	16 mg L ⁻¹	and NDM-1
Meropenem	≥16 mg L ⁻¹	Positive
Piperacillin/Tazobactam	32 mg L ⁻¹	
Tigecycline	4 mg L ⁻¹	
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	≥8 mg L ⁻¹	
Levofloxacin	≥2 mg L ⁻¹	
Colistin	64 mg L ⁻¹	<i>mcr-1-8</i>
		Negative
Ceftazidime-avibactam	6 mm	
Cefidirecol	30 mm	

CZA'yi direnç nedeniyle kayıp mı ediyoruz?

J Antimicrob Chemother 2023; **78**: 871–892
<https://doi.org/10.1093/jac/dkad049> Advance Access publication 8 March 2023

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

The primary pharmacology of ceftazidime/avibactam: microbiology from clinical studies, and development of resistance during treatment

Wright W. Nichols ^{1*}, Patricia A. Bradford ² and Gregory G. Stone³

Kaynak kontrolünün sağlanmaması

Pnömoni ve renal replasman tedavisi alan hastalarda **optimal tedavi**

Kolonizasyon/ infeksiyon/ **infeksiyon kontrolü**

Uzun antibiyotik maruziyeti
(Toplam maruziyet)

World leaders commit to decisive action on antimicrobial resistance

FAO, UNEP, WHO and WOAHA welcome agreement at UN General Assembly meeting, including target to reduce human deaths from AMR by 10% by 2030



Antibiyotiklerin en az % 70'inin, nispeten minimal yan etkiler ve antibiyotik direncine neden olma potansiyeli daha düşük olan **DSÖ Erişim grubu antibiyotiklerinden olma hedefi...**

Ülkelerin % 90'ının 2030 yılına kadar DSÖ'nün **enfeksiyon kontrol programları için tüm minimum gerekliliklerini karşılaması...**

26 September 2024