



## **IDSA 2024 Dirençli Gram Negatif Enfeksiyonlar Tedavi Rehberi**

Dr Nevin İnce  
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Mayıs 2025

# Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,<sup>1,\*</sup> Emily L. Heil,<sup>2</sup> Julie Ann Justo,<sup>3</sup> Amy J. Mathers,<sup>4</sup> Michael J. Satlin,<sup>5</sup> and Robert A. Bonomo<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; <sup>2</sup>Department of Practice, Sciences, and Health-Outcomes Research, University of Maryland School of Pharmacy, Baltimore, Maryland, USA; <sup>3</sup>Department of Pharmacy, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA; <sup>4</sup>Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; <sup>5</sup>Department of Medicine, Weill Cornell Medicine, New York, New York, USA; and <sup>6</sup>Medical Service and Center for Antimicrobial Resistance and Epidemiology, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

## Sunum planı

1. Genişlemiş-spektrumlu  $\beta$ -laktamaz Üreten Enterobacterales (ESBL-E)
2. AmpC  $\beta$ -laktamaz üreten Enterobacterales
3. Karbapeneme Dirençli Enterobacterales (CRE)
4. Tedavisi Zor Dirençli (DTR) *Pseudomonas aeruginosa*
5. Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB)
6. *Stenotrophomonas maltophilia*



## Antimikrobiyal direnç (AMR), küresel bir endişe

- 
- 

ANIMALS IN THE USA CONSUME MORE THAN TWICE AS MANY MEDICALLY IMPORTANT ANTIBIOTICS AS HUMANS



Is everyone's responsibility!

30%  
consumed  
by humans

als



n  
n  
n

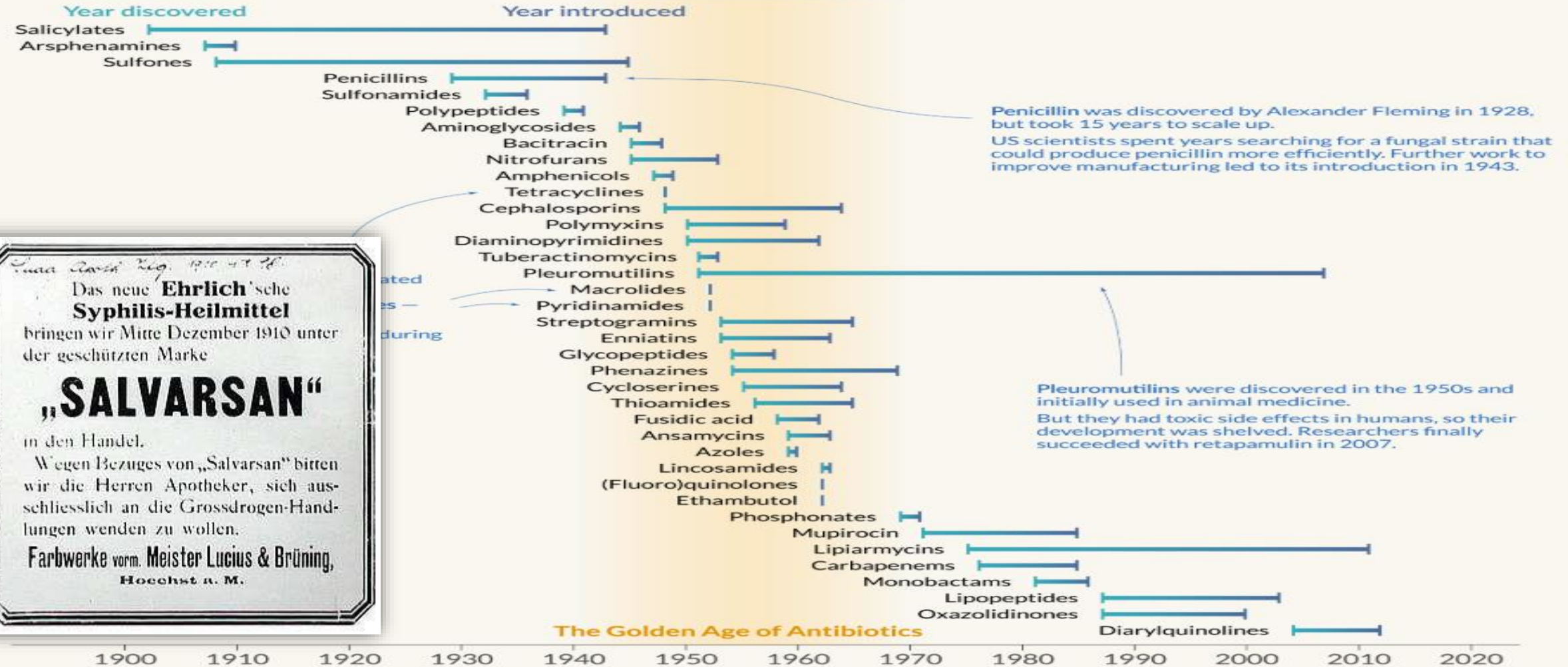


# Aslında her şey ne güzel başlamıştı?.....

## Antibiotics: time from discovery to introduction

Our World in Data

The timespan between when each antibiotic drug class was discovered and when it was first in clinical use.

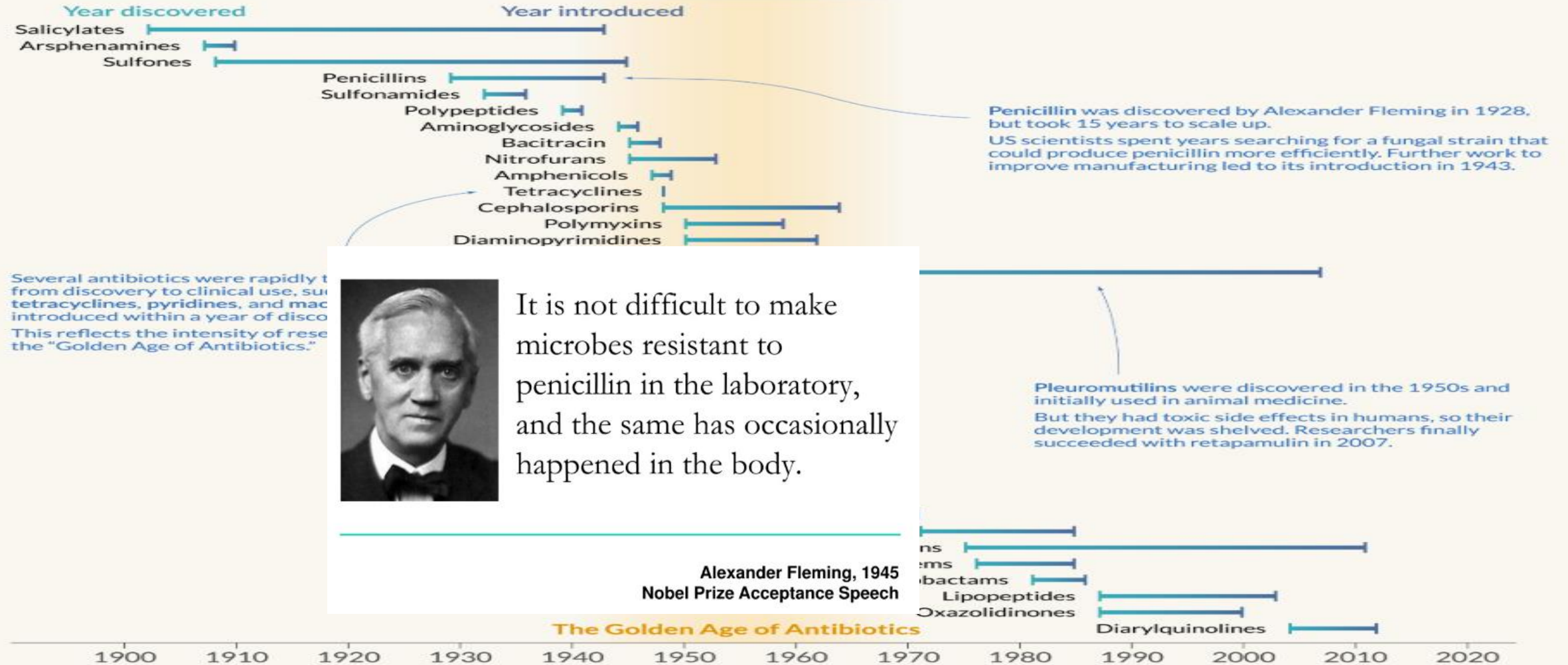


# Aslında her şey ne güzel başlamıştı?.....

## Antibiotics: time from discovery to introduction

Our World in Data

The timespan between when each antibiotic drug class was discovered and when it was first in clinical use.



Source: Hutchings, Truman, Wilkinson (2019) Antibiotics: Past, present and future.

Only shown for antibiotic drug classes that have been introduced clinically. As of 2023, no new classes have become available; see AntibioticDB for more.

OurWorldinData.org — Research and data to make progress against the world's largest problems.

Licensed under CC-BY by the author Saloni Dattani

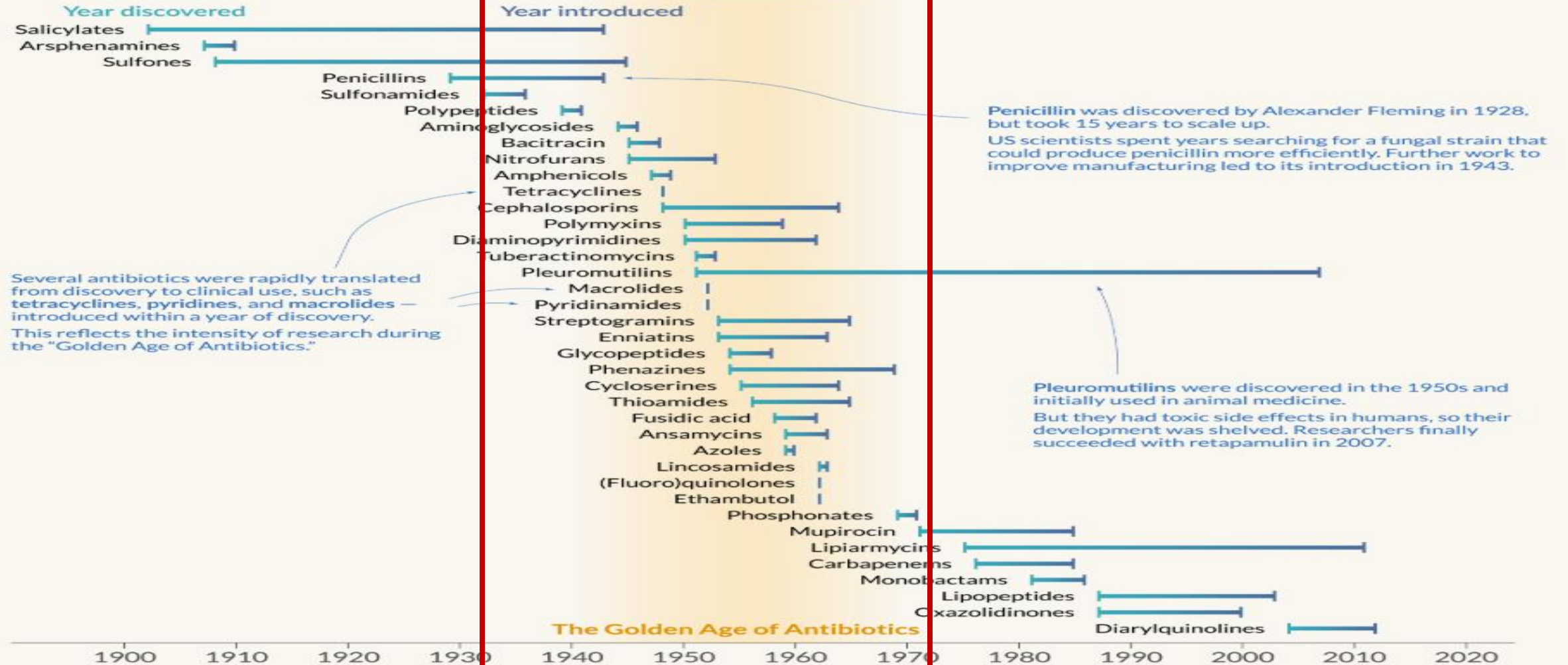


# Aslında her şey ne güzel başlamıştı?.....

## Antibiotics: time from discovery to introduction

Our World in Data

The timespan between when each antibiotic drug class was discovered and when it was first in clinical use.



Source: Hutchings, Truman, Wilkinson (2019) Antibiotics: Past, present and future.

Only shown for antibiotic drug classes that have been introduced clinically. As of 2023, no new classes have become available; see AntibioticDB for more.

OurWorldinData.org — Research and data to make progress against the world's largest problems.

Licensed under CC-BY by the author Saloni Dattani

# Aslında her şey ne güzel başlamıştı?.....Şimdi dirençli rehberleri konuşuyoruz

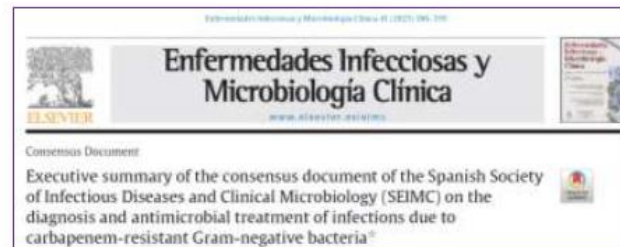
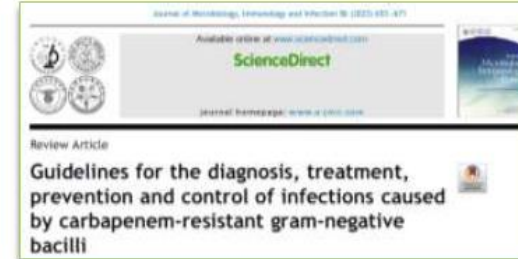




Fig. 2. Pathogens prioritized in the 2024 BPPL update as compared with the 2017 BPPL

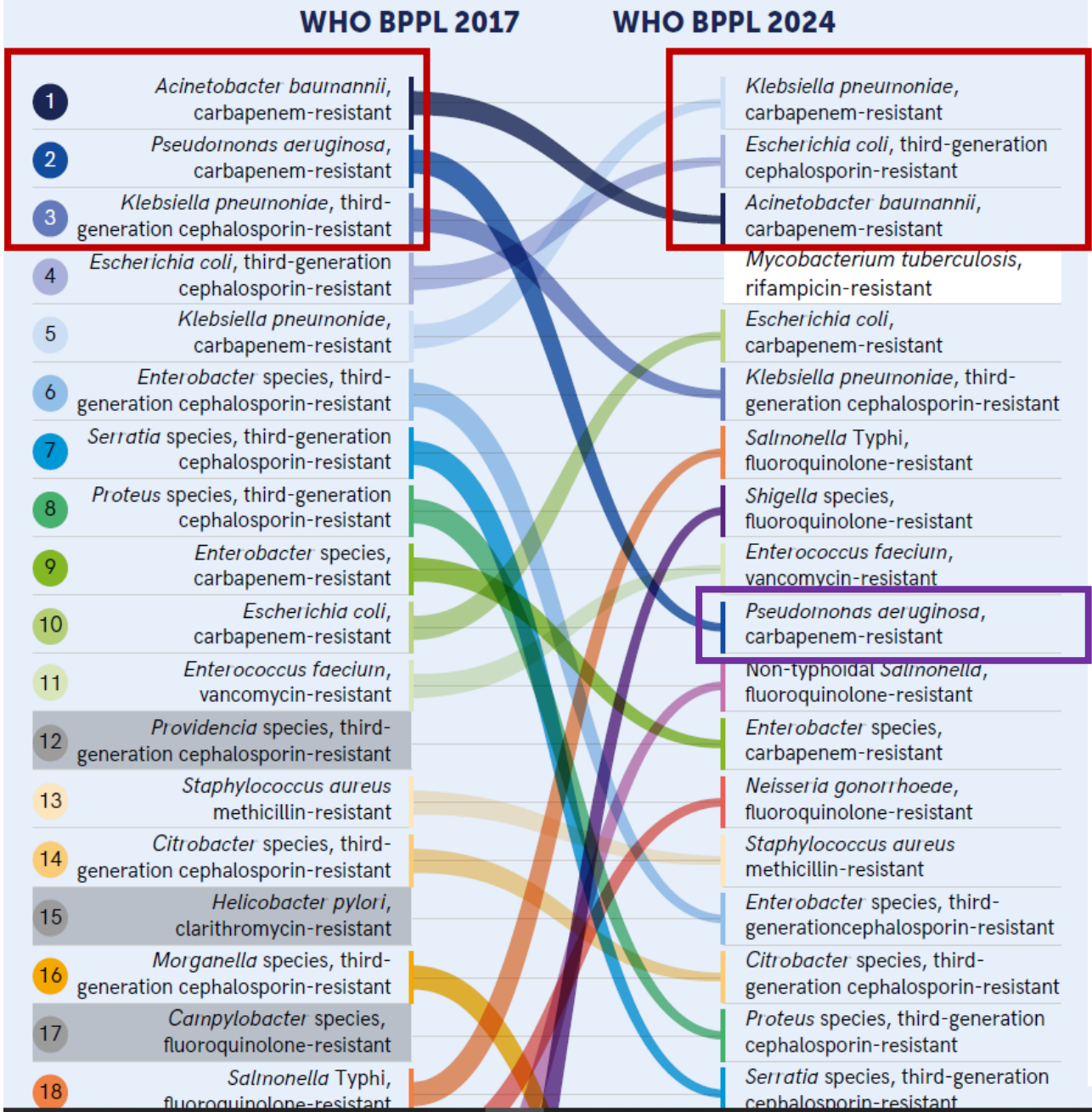
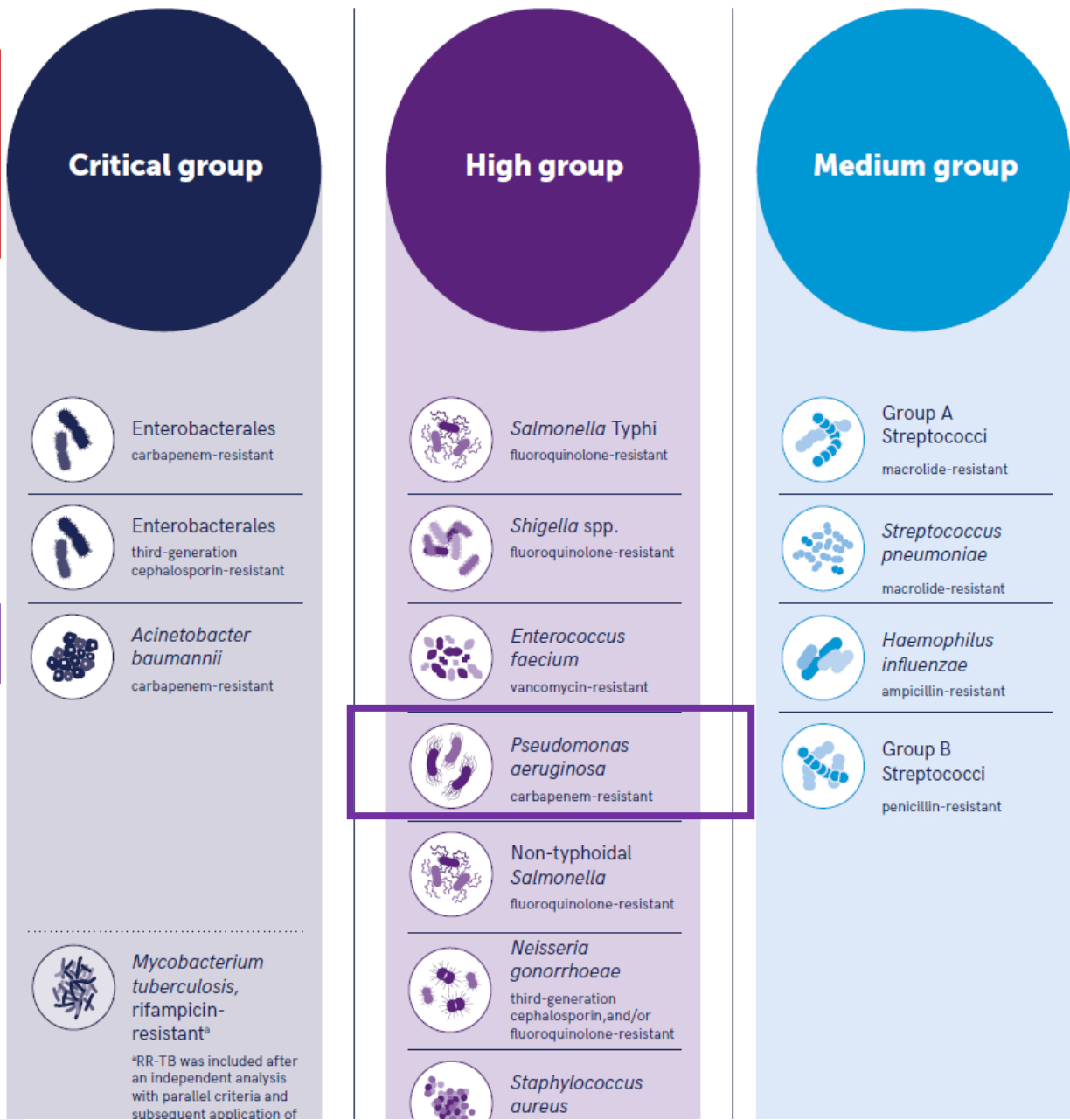


Fig 4. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024





## Genel yönetim önerileri-IDSA 2024

- Kılavuz; soru cevap ve gerekçelerini sunarak yazılmış ve bir **uzman ekibi** tarafından hazırlanır
- Belgeler çevrimiçi olarak sunulur ve **her yıl güncellenir**
- Tedavi önerileri **Amerika Birleşik Devletleri'ndeki dirençli enfeksiyonlara** yöneliktir.

- **Komplike İYE (kiYE) tanımı**

- **Ampirik tedavi** başlarken son 1 yıl içinde hastadan izole edilen organizmalar ve duyarlılıkları ile son 3 ayda antibiyotik kullanma öyküsü, lokal direnç verileri, özellikle pseudomonas ve CRAB için etken/kolonizasyon ayrımı yapılması
- **Tedavi süresi**, duyarlı etkenler ile olan tedavi sürelerine benzer olması, süre uzatılmasına gerek olmadığı ve **başlangıçta İV başlanan tedaviden mümkün olduğunda oral tedaviye geçiş** düşünülmeli, konak faktörleri de dikkate alınmalı

# 1. Genişletilmiş spektrumlu $\beta$ -laktamaz üreten Enterobacterales GSBL-E

- GSBL enzimleri;
  - Penisilin, sefalosporin ve aztreonamı inaktive eder
  - Karbapenemler genellikle duyarlı kalır
  - Beta laktam olmayan ajanları (ciprofloksasin, TMP-SXT, gentamisin) inaktive etmez
  - TEM, SHV, CTX-M (ABD'de en yaygın)

**GSBL üretimine en çok neden olan organizmalar**

*E.coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella oxytoca*

*Proteus mirabilis*

- Seftriakson direnci ([MİK]  $\geq 2$   $\mu\text{g/mL}$ ) genellikle ESBL üretimi için gösterge, özgüllük?



# 1. Genişletilmiş spektrumlu $\beta$ -laktamaz üreten Enterobacterales GSBL-E

## Komplikasyonsuz sistitte,

- Öneri  Nitrofurantoin, TMP-SXT
- Alternatif  Siprofloksasin, levofloksasin ve karbapenemler\*  
Aminoglikozid (tek doz), oral fosfomisin (*E.coli* için)



fos A hidrolaz geni taşıyan Klebsiella ve diğer birkaç Gr (-) de önerilmez

- AMC, doksisiklin **önerilmez** 

# 1. Genişletilmiş spektrumlu $\beta$ -laktamaz $\ddot{u}$ reten Enterobacterales GSBL-E

**Piyelonefrit veya kiYE’da,**

- **Öneri**  TMP-SMX, siprofloksasin veya levofloksasin
- **Alternatif**  Ertapenem, meropenem ve imipenem-silastatin\*



Aminoglikozidler



\*Bir karbapenem başlatılırsa ve TMP-SMX, siprofloksasin veya levofloksasine duyarlılık gösterilirse, bu ajanların oral formölasyonlarına geçiş, bir karbapenemle tedavi sürecini tamamlamaya daha fazla tercih edilir.

Gerekçesi; Karbapenem maruziyetinin kullanımının sınırlandırılması, etkinliğin korunması

- Fosfomisin, sınırlı renal parankim konsantrasyonları nedeniyle piyelonefrit veya kiYE’de

**önerilmez**



*Clinical Infectious Diseases*

**IDSA GUIDELINES**



# 1. Genişletilmiş spektrumlu $\beta$ -laktamaz üreten Enterobacterales GSBL-E

GSBL-E'nin idrar yolu dışında neden olduğu enfeksiyonların tedavisi,

- Öneri  meropenem, imipenem-silastatin veya ertapenem\*

- Mümkün olan en kısa sürede, klinik yanıt alındıktan sonra oral basamak azaltma tedavisine geçiş,



TMP-SXT veya kinolon



Nitrofurantoin, fosfomisin, amoksisilin-klavulanik asit



- ✓ Kritik hasta
  - ✓ Hipoalbuminemi
  - ✓ Yüksek ve sık doz, veri eksik
- Klinik başarısızlık riski !!!



# 1. Genişletilmiş spektrumlu $\beta$ -laktamaz $\ddot{u}$ reten Enterobacterales GSBL-E

GSBL-E'nin idrar yolu dışında neden olduğu enfeksiyonların tedavisi,

- Piperasilin-tazobaktam, duyarlı olduğu gösterilse bile **nerilmez**
  - Duyarlılık testinin, GSBL veya OXA-1 varlığında yanlış veya yetersiz olma olasılığı
  - Tazobaktam etkinliğinin birden fazla GSBL veya diğer  $\beta$  laktamazlar (AmpC) ile azalması
  - Tazobaktam dozunun düşük olması (0,5 gr)



GSBL-E ile oluşan piyelonefrit veya kiYE'da piperasilin-tazobaktam ampirik olarak başlatılmışsa ve klinik iyileşme oluştuysa, devam etme kararında mikrobiyolojik başarısızlık riskinin artabileceği de düşünülmelidir



Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES



# 1. Genişletilmiş spektrumlu $\beta$ -laktamaz üreten Enterobacterales GSBL-E

## GSBL-E ile oluşan enfeksiyonlarda

- Sefepim
- Sefoksitin ve sefotetan gibi sefamisinler (sistitte bile)



**önerilmez**

## Yeni $\beta$ -laktam- $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonlarının ve sefiderokolün rolü;

- Seftazidim-avibaktam,
- Meropenem-vaborbaktam,
- İmipenem-silastatin-relebaktam,
- Seftolozan-tazobaktam\* ve
- Sefiderokol

Karbapenem direnci olan durumlara  
sakla

## 2. AmpC $\beta$ -Laktamaz Üreten Enterobacterales

- AmpC  $\beta$ -laktamazlar, çeşitli Enterobakterler ve non-fermentatif Gram negatif organizmalar tarafından üretilen C sınıfı serin  $\beta$ -laktamaz enzimleridir
- 3 mekanizma; **İndüklenebilir**, kromozomal gen baskılanmasının kalkması, sürekli indüklenen Amp-C genleri
- **İndüklenebilir amp-C enzim üretimi**, belirli antibiyotiklerin varlığında meydana gelebilir
- Amp-C indüksiyonuna bağlı direnç, seftriakson, sefotaksim veya seftazidimin birkaç dozundan sonra bile gözlemlenebilir

İlk kültür S -----> Tedavi esnasında R

## 2. AmpC $\beta$ -Laktamaz Üreten Enterobacterales

- Soru: Hangi bakteriler klinik olarak anlamlı indüklenebilir Amp-C açısından **orta** düzeyde risk altındadır?

- ✓ *Enterobacter cloacae* kompleksi
- ✓ *Klebsiella aerogenes*
- ✓ *Citrobacter freundii*

İzole edildiğinde duyarlı bile olsa  
seftriakson, sefotaksim ve seftazidim ile tedaviden  
kaçın

- Aminopenisilinler (amoksisilin, ampisilin), 1.kuşak sefalosporinler, sefamisinler; **güçlü Amp-C indükleyicisi**
- Seftriakson, sefotaksim, seftazidim, piperasilin-tazobaktam ve aztreonam nispeten **zayıf Amp-C indükleyicileri**
- TMP-SMX, florokinolonlar, aminoglikozitler, tetrasiklinler ve diğer  $\beta$ -laktam olmayan antibiyotikler Amp-C'yi indüklemez



## 2. AmpC $\beta$ -Laktamaz Üreten Enterobacterales

AmpC-E neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **sefepim'in** rolü?

- **Sefepim**, Amp-C enzimlerine karşı daha stabildir ve düşük Amp-C indüksiyon potansiyeline sahip oksimino-sefalosporindir
- Amp-C üretimi riski olan organizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **önerilmektedir**



- 8 saatte bir 2 gr, 3 saatlik infüzyon

\*\*Dipnot: Amp-C ve GSBL her ikisini de üretenlerde suboptimal kalma riski



## 2. AmpC $\beta$ -Laktamaz Üreten Enterobacterales

AmpC-E neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **seftriakson veya sefotaksim veya seftazidim**'in rolü?



- Amp-C üretimi riski olan organizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **önerilmemektedir**
- Sistitin hafif doğası ve yeterli idrar atılımı nedeniyle, **seftriakson**, AmpC-E'ye bağıli komplikasyonsuz **sistitin yönetimi için yeterli** tedavi olabilir.



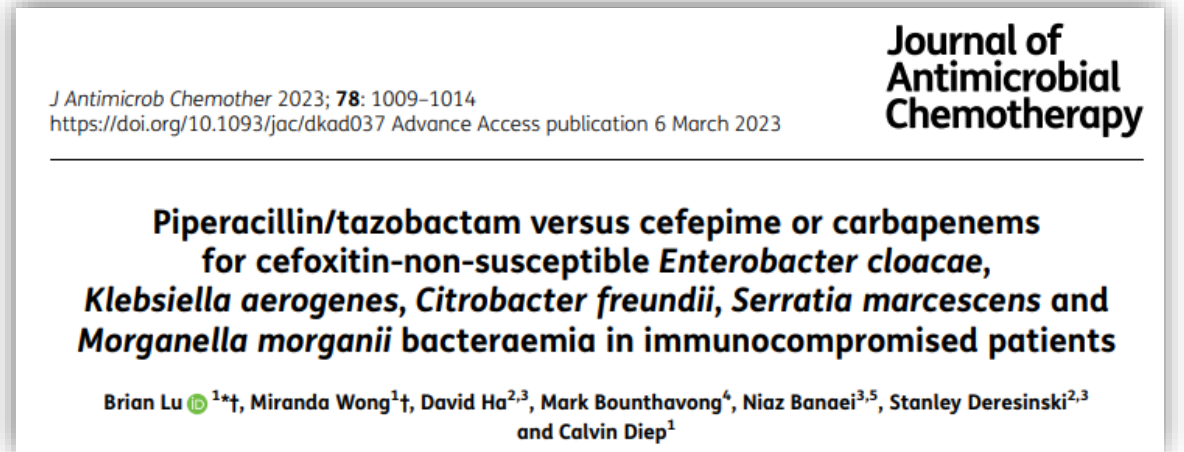
## 2. AmpC $\beta$ -Laktamaz Üreten Enterobacterales

AmpC-E neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **pip-tazobaktam**'in rolü?

- Amp-C üretimi riski olan organizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **önerilmemektedir**



Piperasilin-tazobaktam ve sefepim/karbapenem tedavisi alan 81 hastayı karşılaştıran çalışmada, pip-tazo alanlarda sefepim veya karbapenem tedavisine kıyasla önemli ölçüde daha kötü klinik sonuçlar olduğunu gösterdi.



- Tazobaktamın, piperasilini Amp-C hidrolizinden koruma yeteneği sınırlı

## 2. AmpC $\beta$ -Laktamaz Üreten Enterobacterales

AmpC-E neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde **yeni  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonları ve Sefiderokol'un rolü?**

- Seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam ve Sefiderokol

Panel öncelikli olarak karbapenem direnci gösteren organizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmasını önermektedir.

- **Seftolozan-tazobaktamın** AmpC-E enfeksiyonları için bir tedavi seçeneği olarak kullanılmasını **önermemektedir.**
  - Seftolozan-tazobaktam için klinik sonuç verileri sınırlı
    - Tazobaktam, Amp-C hidrolizine karşı korumada daha az etkili
- Sefiderokol, direnç geliştirme potansiyeline dikkat -vaka raporları !!!



## 2. AmpC $\beta$ -Laktamaz Üreten Enterobacterales

### AmpC-E neden olduğu enfeksiyonlarda **beta-laktam dışı** antibiyotiklerin rolü

#### Komplikasyonsuz sistit için

- Öneri; Nitrofurantoin, TMP-SXT
  - Alternatif; Siprofloksasin, levofloksasin, Aminoglikozid (tek doz olarak)

#### Piyelonefrit veya kiYE'ler için

- Öneri; TMP-SXT, Siprofloksasin, levofloksasin
  - Alternatif; Aminoglikozid

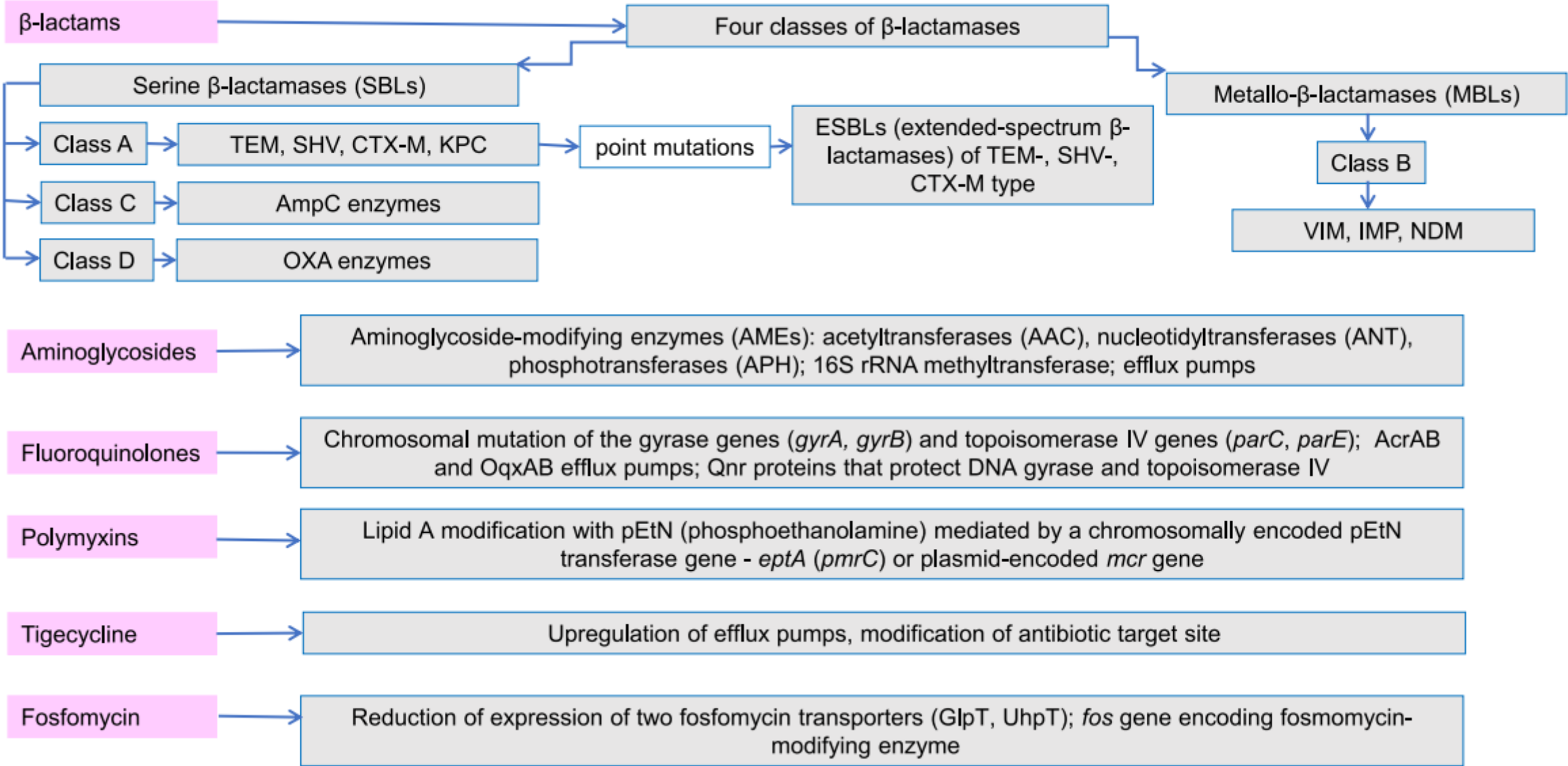
- İdrar yolu dışındaki enfeksiyonları için, duyarlılık gösterilirse
  - Sefepimden oral (TMP-SMX, siprofloksasin veya levofloksasine) geçiş düşünülmelidir.



### 3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

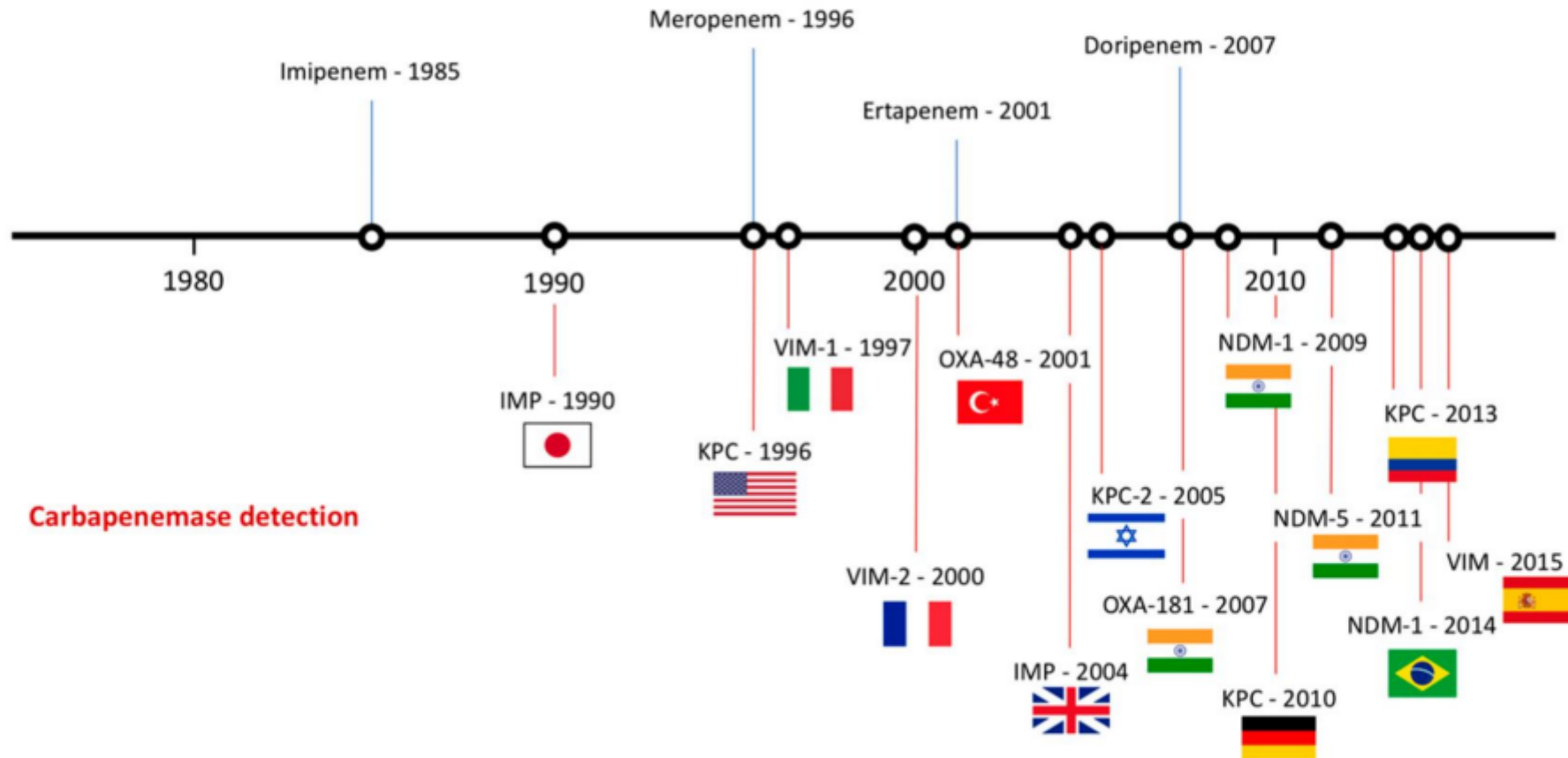
- **CRE**; en az bir karbapenem antibiyotığıne (yani ertapenem, meropenem, imipenem, doripenem) dirençli veya bir karbapenemaz enzimi ürettiği belgelenmiş Enterobacterales'ler olarak tanımlanır.





# Carbapenem timeline

## Carbapenem introduction



## Carbapenemase detection

### 3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

- ABD'de en yaygın karbapenemazlar, *K.pneumoniae* karbapenemazlardır (KPC)
- Diğer karbapenemazlar ;
  - New Delhi metallo- $\beta$ -laktamazları (NDM)
  - Verona integron kodlu metallo- $\beta$ -laktamazları (VIM)
  - İmipenem hidrolize eden metallo- $\beta$ -laktamazları (IMP)
  - Oksasilinazlar (örneğin, OXA-48 benzeri) bulunur.
- NDM, VIM ve IMP karbapenemazları, metallo- $\beta$ -laktamazlar (MBL'ler) olarak adlandırılır



- Ülkemizde en yaygın karbapenemaz **OXA-48** olmakla birlikte, KPC ve NDM enzimleri de giderek artmaktadır; **OXA-48 ve NDM birlikteliği de %10'u geçmiştir.**

### **Carbapenem - Resistant Gram - Negative Bacterial Infections**

#### **Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Enfeksiyonlarının Tedavisi**

#### **Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections**

*Halis AKALIN<sup>a</sup>*

*<sup>a</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Bursa, Türkiye*

**Akalın H. Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae enfeksiyonlarının tedavisi. Görenek L, editör. Karbapenem Dirençli Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.45-60.**

**Article Language: TR**

### 3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

#### Komplikasyonsuz sistitte,

- Öneri  Nitrofurantoin, TMP-SXT, siprofloksasin, levofloksasin (duyarlılık olasılığı düşük)
- Alternatif  Aminoglikozid (tek doz)\*, oral fosfomisin (*E.coli* için)  
kolistin, seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam,  
imipenem-silastatin-relebaktam veya sefiderokol
- Polimiksin B **önerilmez**  \*\*\*\*Böbrek dışı klirens ve AG'e göre daha düşük başarı

\* plazomisin

### 3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

**Piyelonefrit veya kİYE’de,**

- Öneri  TMP-SXT, siprofloksasin, levofloksasin  
seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-  
relebaktam veya sefiderokol
- Alternatif  Aminoglikozidler
-  Fosfomisin sınırlı renal parankim konsantrasyonu nedeniyle kİYE’de **önerilmez**

### 3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

#### Karbapenemaz üretmeyen İYE dışındaki enfeksiyonların tedavisi

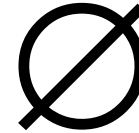
- Meropenem ve imipenem duyarlı (MIK<1 µg/mL), Ertapenem dirençli (MIK>1 µg/mL ise;
  - ✓ Uzun infüzyon (3 saat) meropenem veya imipenem kullanımı önerilir
- Herhangi bir karbapenem duyarlılığı yok ise;
  - ✓ Seftazidim-avibaktam
  - ✓ Meropenem-vaborbaktam
  - ✓ İmipenem-silastatin-relebaktam tercih edilir

### 3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

#### Karbapenemaz üretmeyen İYE dışındaki enfeksiyonların tedavisi

- Meropenem ve imipenem duyarlı (MIK<1 µg/mL), Ertapenem dirençli (MIK>1 µg/mL ise;  
✓ Uzun infüzyon (3 saat) meropenem veya imipenem kullanımı önerilir

- Ama herhangi bir karbapenem duyarlılığı varsa;
  - ✓ Meropenem-vaborbaktam
  - ✓ İmipenem-silastatin-relebaktam **önermemektedir**



Çünkü bu ajanların uzun infüzyon meropenem veya imipenem-silastatinin tek başına sağladığı faydanın ötesinde bir fayda sağlamaz.



### 3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

- **Daha önce** meropenem MİK'leri 8-16 µg/mL kadar yüksek olan CRE izolatlar için;
  - Uzun infüzyon meropenem + (polimiksinler veya aminoglikozidler gibi) ikinci bir ajanla birlikte uygulanması öneriliyordu
- Ancak sonraki gözlemsel ve çalışma verilerine göre artan mortalite ve nefrotoksisite nedeniyle CRE enfeksiyonlarının tedavisi için **ikinci bir ajan eklenerek veya eklenmeden uzun infüzyon karbapenem** kullanımını **önermemektedir.**



### 3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

**KPC üretimi** durumunda, CRE'nin neden olduğu idrar yolu dışı enfeksiyon tedavisi,

- Öneri  (sırasıyla) Meropenem-vaborbaktam, seftazidim-avibaktam <sup>direnç!</sup>, imipenem-silastatin-relebaktam <sup>en az klinik veri!</sup>
- Alternatif  Sefiderokol
- Üç ajan da ABD'de KPC üreten Enterobacterales'e karşı %95'ten fazla etkili
- Merop-vabor ve seft-avib KPC (+) CRE'de makul tedavi olsa da her ikisinin de karşılaştırıldığı çalışmalarda
  - Klinik iyileşme ve mortalite açısından meropenem-vaborbaktam **LEHİNE**
  - Seftazidim-avibaktam kolunda tedavi sonrasında daha yaygın direnç gelişimi gibi **ALEYHİNE** sonuçlar elde edilmiştir.

Ackley R. Meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections.

Antimicrob Agents Chemother 2020

Tumbarello M. Ceftazidime-avibactam use for KPC-Kp infections: a retrospective observational multicenter study. Clin Infect Dis 2021

### 3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

**NDM veya diğer MBL üretimi** mevcutsa, CRE'nin neden olduğu idrar yolu dışı enfeksiyonların tedavisi,

- Seftazidim-avibaktam + Aztreonam ile kombinasyon halinde veya
- Sefiderokol monoterapi olarak tercih edilir
- Alternatif;  
Tigesiklin veya Eravasiklin  
(kan dolaşımı veya idrar yolu hariç )

\* Aktiviteleri karbapenemaz varlığı veya türünden bağımsız

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cefiderocol                          | 2 grams IV every 8 hours, infused over 3 hours<br><br>CrCL $\geq$ 120 mL/min: 2 grams IV every 6 hours, infused over 3 hours                                                                                                      |
| Ceftazidime-avibactam                | 2.5 grams IV every 8 hours, infused over 3 hours                                                                                                                                                                                  |
| Ceftazidime-avibactam PLUS aztreonam | <b>Ceftazidime-avibactam:</b> 2.5 grams IV every 8 hours, infused over 3 hours<br><br><b>PLUS</b> (administered simultaneously via Y-site administration)<br><br><b>Aztreonam:</b> 2 grams IV every 8 hours, infused over 3 hours |

% 40 KC  
enzim  
yüksekliği !!!!

### 3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

**OXA-48 benzeri enzim** üretimi mevcutsa CRE'nin neden olduğu idrar yolu dışındaki enfeksiyonların tedavisi,

- **Seftazidim-avibaktam** önerilir
- Alternatif Sefiderokol

- Alternatif;  
Tigesiklin veya Eravasiklin  
(kan dolaşımı veya idrar yolu hariç )  
\* Aktiviteleri karbapenemaz varlığı veya türünden bağımsız

- ❑ OXA-48 benzeri Enterobacterales izolatlarının %95'inden fazlası CAZ-AVI ve sefiderokole duyarlı
- ❑ Meropenem-vaborbaktam ve imipenem-silastatin-relebaktamın etkisi sınırlı, in vitro duyarlı olsalar bile önerilmez

| KRE tedavisinde    | Önerilen                                                                               | Alternatif  |                                                                                                                                                                                      |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KPC                | <b>Meropenem-vaborbaktam</b><br>Seftazidim-avibaktam<br>İmipenem-silastatin-relebaktam | Sefiderokol | <b><math>\beta</math> -laktam ajanları aktif olmadığında veya tolere edilemediğinde</b><br><br><b>Kan Dolaşım enfeksiyonu değilse</b><br><br><b>Tigesiklin</b><br><b>Eravasiklin</b> |
| NDM veya diğer MBL | Seftazidim-avibaktam ve<br>aztreonam<br>Sefiderokol                                    |             |                                                                                                                                                                                      |
| OXA-48             | Seftazidim-avibaktam                                                                   | Sefiderokol |                                                                                                                                                                                      |

### 3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

CRE enfeksiyonlarında yeni  $\beta$ -laktam ajanlara **direnç** nedir?

- Seftazidim-avibaktam,

- En sık  $bla_{KPC}$  genir

- Meropenem-vabor

- Dış zar geçirgenliği

- Sefiderokol

- TonB'ye bağlı dem

- AmpC  $\beta$ -laktamazlarındaki amino asit değişiklikleri

- Artmış NDM ekspresyonu

Bir hasta, yakın zamanda CAZ-AVI ile tedavi edildiyse ve yeniden sepsis benzeri tablo ile gelirse, kültür ve ADT sonuçları gelene kadar en azından farklı yeni bir Beta laktam ajanı düşünülmeli (merop-vabor gibi)



### 3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

#### Tetrasiklinlerin rolü,

- **Tigesiklin ve eravasiklin**,  $\beta$ -laktam ajanlar aktif olmadığında veya tolere edilemediğinde **alternatif\***
- İdrar yolu enfeksiyonları veya kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisi için **önerilmemektedir**.
  - Hızlı doku dağılımı, sınırlı idrar ve kan serum düzeyi
- **Optimum dozda önerilir**, 200 mg İV tek doz sonrası, sabah akşam 100 mg İV  
Bulantı kusmaya dikkat

\*İntraabdominal, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit ve solunum yolu enfeksiyonları için **alternatif** seçenekler olarak düşünülebilir

#### Polimiksinlerin rolü,

- Polimiksin B ve kolistin **önerilmemektedir**

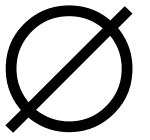


CRE sistit'inde kolistin alternatif

### 3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

CRE'nin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde **kombine antibiyotik tedavisinin** rolü nedir?

Panel, tercih edilen bir  $\beta$ -laktam ajana duyarlılık gösterildiğinde kombinasyon (bir aminoglikozid, florokinolon, tetrasiklin veya polimiksinle birlikte bir  $\beta$ -laktam ajanın kullanılması) tedavisini **önermemektedir**.



- Yan etki artışı !!!
- Yeni BL-BLI ile kombinasyon çalışma verisi az....

**CAZ-AVI in vitro duyarlı olması durumunda kombinasyon önerilmemektedir**

## 4. Tedavisi zor dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-PA)

- DTR-PA; 2018 yılında “tedavisi zor” direnç kavramı (**Difficult-to-Treat Resistance-PA**)

Piperasilin-tazobaktam,  
Seftazidim,  
Sefepim,  
Aztreonam,  
Meropenem,  
İmipenem-silastatin,  
Siprofloksasin ve levofloksasin

**Dirençli\*** çoklu direnç mekanizmaları

- 1-*bla*'lar: AmpC (**sık**) > ESBL (PER ve GES) (az) > Karbapenemaz (MBL > Serin karbapenemaz (OXA-10)
- 2-Porin kaybı (OprD)
- 3-Efluks pompası (aşırı üretimi) (MexAB-OprM)
- 4-PBP'lerde mutasyonlar
- 5-Biyofilm oluşturması

- MDR PA; Duyarlılığın genel olarak beklendiği en az 3 antibiyotik sınıfından en bir antibiyotiğe dirençli olması (Penisilin, sfsp, FQ, AG ve karbapenem) (**ÇİD-PA**)

# DTR-PA'da enfeksiyonlarında 4 yeni BL ?

1-Seftolozan-Tazobaktam

2-Seftazidim-Avibaktam

3-İmip-silastin- relebaktam (*meropenem-vaborbaktam*: CLSI eşik değeri yok, FDA onay yok)

4-Sefiderokol

| Enterobacterales       |                 |                      |                    | Multidrug<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
|------------------------|-----------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------------|
|                        | Classe A<br>KPC | Classe B<br>NDM, VIM | Classe D<br>Oxa-48 |                                            |
| Ceftolozane/tazobactam |                 |                      |                    | 1st intention                              |
| Ceftazidime/avibactam  | 1st intention   |                      | 1st intention      | Possible                                   |
| Imipeneme/relebactam   | Possible        |                      |                    | Possible                                   |
| Meropeneme/vaborbactam | Possible        |                      |                    |                                            |
| Aztreonam/avibactam    | Possible        | 1st intention        | Possible           | Possible                                   |
| Cefiderocol            | Possible        | Possible             | Possible           | Possible                                   |

Red: ineffective.

## 4. Tedavisi zor dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-PA)

### ÇİD PA tedavisi

- Geleneksel beta laktam **S** ve Karbapenem **S** ise;

Piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam



- Geleneksel beta laktam **S** ve **Karbapenem R** ise;

Geleneksel beta laktam yüksek doz ve infüzyon

\* her 8 saatte bir 2 g sefepim IV, en az 3 h inf

- Geleneksel beta laktam **S** ve **Karbapenem R**, kritik, kaynak kontrolü yetersiz ise;

Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam makul

## 4. Tedavisi zor dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-PA)

### DTR-PA ile oluşan sistit tedavisi

- Öneri  Seftolozan-tazobaktam,  
Seftazidim-avibaktam  
İmipenem-silastatin-relebaktam  
Sefiderokol
- Alternatif  Tobramisin veya amikasin (tek doz)  
Kolistin ???

Fos A geni varlığı nedeniyle *P.aeruginosa*'da fosfomisin **önerilmez**



## 4. Tedavisi zor dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-PA)

### DTR-PA ile oluşan piyelonefrit veya kiYE tedavisi

- Öneri  Seftolozan-tazobaktam,  
Seftazidim-avibaktam  
İmipenem-silastatin-relebaktam  
Sefiderokol
- Alternatif  Tobramisin veya amikasin (günde bir kez)

## 4. Tedavisi zor dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-PA)

### DTR-PA ile oluşan İYE dışı tedavisi

- Öneri  Seftolozan-tazobaktam,  
Seftazidim-avibaktam  
İmipenem-silastatin-relebaktam
- Alternatif  Sefiderokol

### MBL üreten DTR-PA ile enfekte hastalarda tercih edilen tedavi

- Sefiderokol

(Mevcut tüm  $\beta$ -laktam- $\beta$ -laktamaz inhibitörlerine (yani, seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam) direnç gösteren DTR *P. aeruginosa* izolatları olası MBL üretimine dair şüphe uyandırmalı)

## 4. Tedavisi zor dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-PA)

- Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam veya sefiderokol duyarlılığı mevcutsa kombinasyon önerilmez
  - Tüm yeni beta laktamlar **R** ve Tobramisin **S** ise yeni beta laktam antibiyotikleri ile kombinasyon !!!!! (MIK en düşük beta laktam seçilir)
  - Tobramisin de **R** ise, polimiksin B + yeni beta laktam antibiyotik kombinasyonu
- Nebulize tedavi **önerilmez**



- Bronkokonstrüksiyon
- Akciğerlerde eşit ve yeterli olmayan dağılım

# IDSa-DTR-*P.aeruginosa* infeksiyonlarında tedavi

| Enfeksiyon kaynağı                                                                                                                                                                                                                                  | İlk tercih AB                                                             | Alternatif AB (ilk tercih AB yoksa)            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Sistit (non-komplike)                                                                                                                                                                                                                               | Seftolozan-Tazobaktam, CAZ-AVI, İmipenem-silastin-relebaktam, Sefiderokol | Tobramisin veya Amikasin (Tek doz)<br>Kolistin |
| PN ve kiYE                                                                                                                                                                                                                                          | Seftolozan-Tazobaktam, CAZ-AVI, İmipenem-silastin-relebaktam, Sefiderokol | Tobramisin veya Amikasin (günde tek doz)       |
| Üriner sistem dışı infeksiyonlar                                                                                                                                                                                                                    | Seftolozan-Tazobaktam, CAZ-AVI, İmipenem-silastin-relebaktam,             | Sefiderokol                                    |
| Metallo-beta laktamaz üreten DTR- <i>P.aeruginosa</i> : Sefiderokol                                                                                                                                                                                 |                                                                           |                                                |
| DTR- <i>P.aeruginosa</i> : CAZ-AVI tedavisi altında direnç gelişebilir                                                                                                                                                                              |                                                                           |                                                |
| DTR- <i>P.aeruginosa</i> enfeksiyonlarında :Seftolozan-Tazobaktam, CAZ-AVI, İmipenem-silastin-relebaktam, Sefiderokol: Duyarlı ise kombinasyon önerilmez<br>DTR- <i>P.aeruginosa</i> pnömonilerinde; ek nebulize antibiyotik kullanılmasını önermez |                                                                           |                                                |

## 5. Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB)

- CRAB enfeksiyonlarının yönetimi zor
  - En sık solunum ve yara yerinden izolasyon (MV, geniş yanık...)
  - Kolonizasyon? Patojen????
  - Zayıf klinik sonuçlar..
- Net bir “bakım standardı” antibiyotik rejimi yok
- Kılavuz orta-şiddetli CRAB enfeksiyonu tedavisine odaklı

### DİRENÇ Mekanizmaları

OXA karbapenemaz  
Ek serin beta laktamaz  
PBP1a/1b ve PBP3 mutasyonu  
AG modifiye edici enzimler  
Kromozomal kodlanan mutasyon

## 5. Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB)

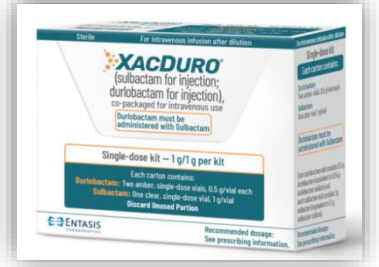
### Genel yaklaşım,

- CRAB enfeksiyonlarının tedavisi için **sulbaktam içeren** bir antibiyotik rejiminin kullanılması önerilir.

- Tercih edilen;** Karbapenem (imipenem/meropenem) ile



**sulbaktam-durlobaktam**\*Mayıs 2023 FDA kombinasyonu (2023---2024)



| Ambler Class   | A                                                                            | B                                     | C                                                            | D                                                                                           |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Active Site    | Serine                                                                       | Metallo                               | Serine                                                       | Serine                                                                                      |
| Enzyme Type    | TEM, SHV, CTX-M, KPC                                                         | NMD, E, IMP, V/A                      | AmpC, CMY                                                    | OXA                                                                                         |
| Host Organisms | Enterobacteriaceae and Non-fermenters                                        | Enterobacteriaceae and Non-fermenters | Enterobacteriaceae and Non-fermenters                        | Enterobacteriaceae and Non-fermenters                                                       |
| Substrates     | Acidic, variable, penicillin, ampicillin, ampicillin, ampicillin, ampicillin | All $\beta$ lactams                   | 1st generation cephalosporins, 3rd generation cephalosporins | 1st generation cephalosporins, 3rd generation cephalosporins, 4th generation cephalosporins |

- Alternatif;** Sulbaktam-durlobaktam yok ise

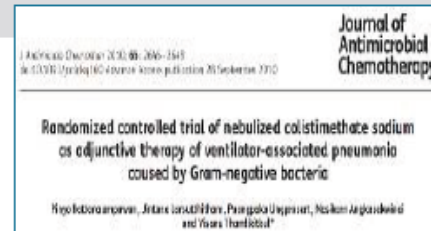
Polimiksin B,  
Minosiklin  
Tigesiklin veya  
Sefiderokol ile



**kombinasyon halinde yüksek doz ampisilin-sulbaktamdır**  
(toplam günlük 9 gram sulbaktam bileşeni dozu)

## 5. Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB)

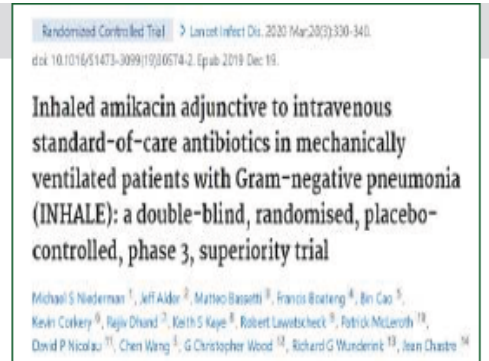
- Fosfomisin ve rifampin kombinasyon tedavisinin bileşeni olarak **önerilmemektedir**
- Nebulize tedavi önerilmemektedir



- 100 VAP;
- 49 hasta iv antb
- 51 hasta nebulize colistin + iv antb
- Tüm etkenler kolistin duyarlı
- Klinik sonuçlar benzer
- Nebülize kolistin kolunda nefrotoksisite yüksek



143 hasta  
71 amikasin/fosfomisin nebül  
72 plasebo  
Klinik yanıt benzer  
Mortalite nebül tedavi kolunda yüksek (%24-%17)



712 hasta  
354 inhale amikasin  
358 plasebo  
Mortalite benzer



## Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial

Mical Paul, George I. Daikos, Emanuele Durante-Mangoni, Dafna Yahav, Yehuda Carmeli, Yael Dishon Benattar, Anna Skiada, Roberto Andini, Noa Eliakim-Raz, Amir Nutman, Oren Zusman, Anastasia Antoniadou, Pia Clara Pafundi, Amos Adler, Yaakov Dickstein, Ioannis Pavleas, Rosa Zampino, Vered Daitch, Roni Bitterman, Hiba Zayyad, Fidi Koppel, Inbar Levi, Tanya Babich, Lena E. Friberg, Johan W. Mouton, Ursula Theuretzbacher, Leonard Leibovici

### Summary

**Background** Colistin–carbapenem combinations are synergistic in vitro against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. We aimed to test whether combination therapy improves clinical outcomes for adults with infections caused by carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Gram-negative bacteria.

**Methods** A randomised controlled superiority trial was done in six hospitals in Israel, Greece, and Italy. We included adults with bacteraemia, ventilator-associated pneumonia, hospital-acquired pneumonia, or urosepsis caused by carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacteria. Patients were randomly assigned (1:1) centrally, by computer-generated permuted blocks stratified by centre, to intravenous colistin (9-million unit loading dose, followed by 4·5 million units twice per day) or colistin with meropenem (2-g prolonged infusion three times per day). The trial was open-label, with blinded outcome assessment. Treatment success was defined as survival, haemodynamic stability, improved or stable Sequential Organ Failure Assessment score, stable or improved ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of expired oxygen for patients with pneumonia, and microbiological cure for patients with bacteraemia. The primary outcome was clinical failure, defined as not meeting all success criteria by intention-to-treat analysis, at 14 days after randomisation. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT01732250, and is closed to accrual.

**Findings** Between Oct 1, 2013, and Dec 31, 2016, we randomly assigned 406 patients to the two treatment groups. Most patients had pneumonia or bacteraemia (355/406, 87%), and most infections were caused by *Acinetobacter baumannii* (312/406, 77%). No significant difference between colistin monotherapy (156/198, 79%) and combination therapy (152/208, 73%) was observed for clinical failure at 14 days after randomisation (risk difference –5·7%, 95% CI –13·9 to 2·4; risk ratio [RR] 0·93, 95% CI 0·83–1·03). Results were similar among patients with *A. baumannii* infections (RR 0·97, 95% CI 0·87–1·09). Combination therapy increased the incidence of diarrhoea (56 [27%] vs 32 [16%] patients) and decreased the incidence of mild renal failure (37 [30%] of 124 vs 25 [20%] of 125 patients at risk of or with kidney injury).

**Interpretation** Combination therapy was not superior to monotherapy. The addition of meropenem to colistin did not improve clinical failure in severe *A. baumannii* infections. The trial was unpowered to specifically address other bacteria.



## Preliminary Study of Colistin versus Colistin plus Fosfomycin for Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections

Rujipas Sirijatuphat, Visanu Thamlikitkul

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Ninety-four patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* were randomized to receive colistin alone or colistin plus fosfomycin for 7 to 14 days. The patients who received combination therapy had a significantly more favorable microbiological response and a trend toward more favorable clinical outcomes and lower mortality than those who received colistin alone. (This study has been registered at ClinicalTrials.gov under registration no. NCT01297894.)

İki büyük klinik çalışmada, CRAB enfeksiyonlarının tedavisi için kolistinle birlikte yüksek dozda uzun süreli infüzyon karbapenem tedavisinin kullanılmasının bir fayda sağlamadığı gösterildi

IDSA 2024 bu nedenle;

**Meropenem veya imipenem-silastatin**, sulbaktam-durlobaktamla birlikte uygulandıkları durumlar hariç, CRAB tedavisinde **önermiyor**

Kolistin ve uzun inf karbapenem

**DO NOT USE**

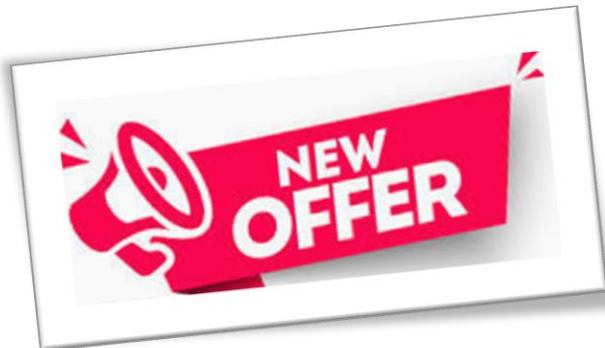
Sirijatuphat R. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Antimicrob Agents Chemother **2014**

Paul M. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis **2018**.

## 5. Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB)



**Sulbaktam-durlobaktam**



Amp-sulb tercih  
edilen rejimden  
alternatife  
geçirildi  
2023-----2024

**Ampisilin sulbaktam<sup>6\*3 flk</sup>**

**Alternative**

**Soru 5.4: CRAB'ın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kombinasyon antibiyotik tedavisinin rolü ne?**  
CRAB enfeksiyonlarının tedavisinde en azından klinik iyileşme gözlenene kadar mümkün olduğunca **en az iki ajanla kombinasyon** tedavisi önerilmekte

**Soru 5.5: CRAB'ın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde polimiksinlerin rolü ne?**

Polimiksin B, CRAB enfeksiyonlarının tedavisinde en az bir diğer ajanla birlikte **kombinasyon**un parçası olarak düşünülebilir (İYE için kolistin tercih)

Monoterapi



**Soru 5.6: CRAB'ın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde tetrasiklin türevlerinin rolü ne?**

**Yüksek doz minosiklin veya yüksek doz tigesiklin**, CRAB enfeksiyonlarının tedavisi için en az bir diğer ajanla birlikte düşünülebilir. (M>T)

- Sınırlı idrar ve serum konsantrasyonları
- %20-50'sinde bulantı

**Soru 5.7: CRAB'ın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde sefiderokol tedavisinin rolü ne?**

Cefiderocol, diğer antibiyotiklere dirençli CRAB enfeksiyonlarının tedavisiyle veya diğer ajanlara karşı intolerans veya direncin kullanımını engellediği vakalarla **dikkatli, sınırlı ve kombinasyonun bir parçası** olarak önerilir

## 6. *Stenotrophomonas maltophilia*

- Kolonizasyon veya patojen ayrımı (Kistik fibrozis, VIP...)
- Polimikrobiyal üremelerin bir bileşeni?
- CRAB'a benzer yönetim zorluğu,
- Net bir "bakım standardı" yok

### DİRENÇ Mekanizmaları

L1 MBL, L2 serin  $\beta$  laktamaz  
Kromozomal aminoglikozit asetil  
transferaz enzimi  
Eflüks pompası

### Tedavide,

1. <sup>1</sup>Sefiderokol, <sup>3</sup>minosiklin, <sup>4</sup>**TMP-SMX veya** <sup>5</sup>**levofloksasin** ajanlarından ikisi birlikte\*  
veya
2. <sup>2</sup>Seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyonu

\* Tercih sırasına göre listelenmiştir

## 6. *Stenotrophomonas maltophilia*

- **TMP-SMX**, kombinasyon tedavisinde bir seçenektir. Doz ve direnç artışı konusu...

|                                   |                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trimethoprim-<br>sulfamethoxazole | <b>Uncomplicated Cystitis:</b> 160 mg (trimethoprim component) IV/PO every 12 hours<br><br><b>Other infections:</b> 10-15 mg/kg/day (trimethoprim component) IV/PO divided every 8 to 12 hours |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- **Levofloksasin**, kombinasyon tedavisinin bileşeni olarak önerilen bir seçenektir.
- **Seftazidim**, *S. maltophilia* enfeksiyonları için **önerilen bir tedavi seçeneği değil** 
  - 2024 itibarıyla *S. maltophilia*'nın seftazidime karşı CLSI kesme noktaları artık mevcut değildir.
- Tigesiklin kaldırılmıştır (2023-----2024)

## Özetlemeye çalışırsak; aklımızda ne kalsın????

- GSBL önerilerinde, piperasilin-tazo etkisiz, seftolozan-tazo etkili ama bu ajan DTR PA için saklanmalı
- Amp C beta laktamaz üreten enfeksiyonlarda Sefepim önerilmekte
- CRE enfeksiyonlarında, KPC ve OXA 48 enzimi üretenlerde seftazidim-avibaktam, NDM veya diğer MBL varsa seftazidim avibaktam + aztreonam önerilmekte, polimiksinler ve kombine antibiyotik tedavisi önerilmemektedir
- DTR-PA'da, ilk öneri seftolozan tazobaktam, ama MBL pozitif DTR-PA ise sefiderokol
- CRAB enfeksiyonlarında sulbaktam-durlobaktam + merop/imip kombinasyonu, yoksa yüksek doz sulbaktam (9 gr) ile polimiksin, minosiklin, tigesiklin veya sefiderokol ile kombinasyon
- *S.maltophilia* enfeksiyonlarında sefiderokol, minosiklin, TMP-SXT veya levo ikili komb, CAZ-AVI + aztreonam kombinasyonu



Tüm annelerimizin ve yüreğinde anne sevgisi  
taşıyan tüm kadınların ANNELER GÜNÜ'nü  
kutlarım

