

# **Karbapeneme Dirençli Gram Negatif Çomak İnfeksiyonları Tedavisi**

**Dr. Bilgöl Mete**  
**İÜC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi**  
**İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD**

# Sunum Planı

- Yeni ilaçlar
- Rehberler
  - IDSA
  - ESCMID
- Gerçekler
- Seçenekler

# YENİ İLAÇLAR

---



# Meropenem-vaborbaktam

(MVB; 2/2 g)

- Komplike üriner sistem infeksiyonlarında FDA tarafından onaylı  
(*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* ve diğer duyarlı kökenler)
- **Vaborbaktam**: siklik boronik asit inhibitörü, beta-laktamaz inhibitörü
- A ve C sınıfı beta-laktamazlara etkili
- **Metallo- $\beta$ -laktamaz (MBL) ve OXA-enzimlerine etkisiz**
- Kombinasyon meropenemin *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia*'ya etkinliğini arttırmaz.

# İmipenem-silastatin-relebaktam

(IPM-REL; 500/500/250 mg)

- Komplike üriner sistem, intraabdominal infeksiyonlar ve HKP/VİP'te FDA tarafından onaylı

**tedavi seçenekleri sınırlı ya da alternatif seçenek yoksa**

- **Relebaktam:** avibaktama benzer etki mekanizması, beta-laktamazların inhibisyonu için daha fazla moleküle ihtiyaç
- Enterobakterales (*Morganella*, *Proteus* ve *Providencia hariç*), ***P. aeruginosa*'ya**, *Acinetobacter* spp., anaeroplara etkili
- MRSA, *E. faecium*, *S. maltophilia* ve bazı *Burkholderia* spp.'ye etkisiz
- **ESBL, KPC, AmpC sefalosporinaza etkili**
- **MBL'ye ve OXA-enzimlerine etkisiz**

# Sefiderokol

(CFDC; 2 g)

- Parenteral siderofor sefalosporin
- Komplike üriner sistem, HKP/VİP'te FDA tarafından onaylı

**Tedavi seçenekleri sınırlı ya da alternatif seçenek yoksa tercih edilmeli**

- **Geniş spektrumda fermentatif ve non-fermentatif Gram (-) basillere etkili**

*P. aeruginosa, E. coli, Klebsiella spp., Serratia marcescens, Acinetobacter baumannii, Burkholderia cepacia, S. maltophilia*

- Gram (+) ve anaerob bakterilere etkisiz
- **ESBL (CTX-M) ve karbapenemazlar (KPC, NDM, VIM, IMP), OXA-48, OXA-51, OXA-58**
- **NDM (+) kökenlerde yüksek MİK (%84 duyarlılık)**

# Seftolozan-tazobaktam

(C/T; 1/0,5 g- 2/1 g)

- 5. kuşak sefalosporin
- Komplike üriner sistem, intraabdominal infeksiyonlar ve hastane kökenli pnömoniler (HKP), ventilatör ilişkili pnömonide (VİP) FDA tarafından onaylı
- ESBL (+) Gram (-) basiller, **MDR-XDR *Pseudomonas aeruginosa***
- Anaerop, enterokoklar ve stafilokoklara etkisiz
- Bazı AmpC sefalosporinazlarda etkili
- Effluks pompaları için iyi bir substrat değil

# Seftazidim-avibaktam (CAZ-AVI; 2/0,5 g)

- Komplike üriner sistem, intraabdominal infeksiyonlar ve HKP/VİP'te FDA tarafından onaylı
- **Dirençli Enterobacterales ve *P. aeruginosa***
- **Avibaktam** (beta-laktam dışı inhibitör)
  - Diazabisiklooktan türevleri sınıfından 2.kuşak bir  $\beta$ -laktamaz inhibitörü, seftazidimi  $\beta$ -laktamaz etkisinden korur.
  - **TEM, SHV, ESBL, AmpC sefalosporinaz, KPC, oksasilinaz karbapenemazlara etkili**
  - **MBL'ye, effluks mekanizmalarına, porin mutasyonlarına karşı etkisiz**
  - **$\geq 3$  saatlik infüzyon ile KPC (+) *K. pneumoniae* infeksiyonlarında düşük mortalite**



	A sınıfı (KPC)	C sınıfı	OXA-48	MBL
Seftazidim-avibaktam	✓	✓	✓	X
Meropenem-vaborbaktam	✓	✓	X	X
İmipenem-relebaktam	✓	✓	Zayıf etki	X
Sefiderokol	✓	✓	✓	NDM'ye daha etkili

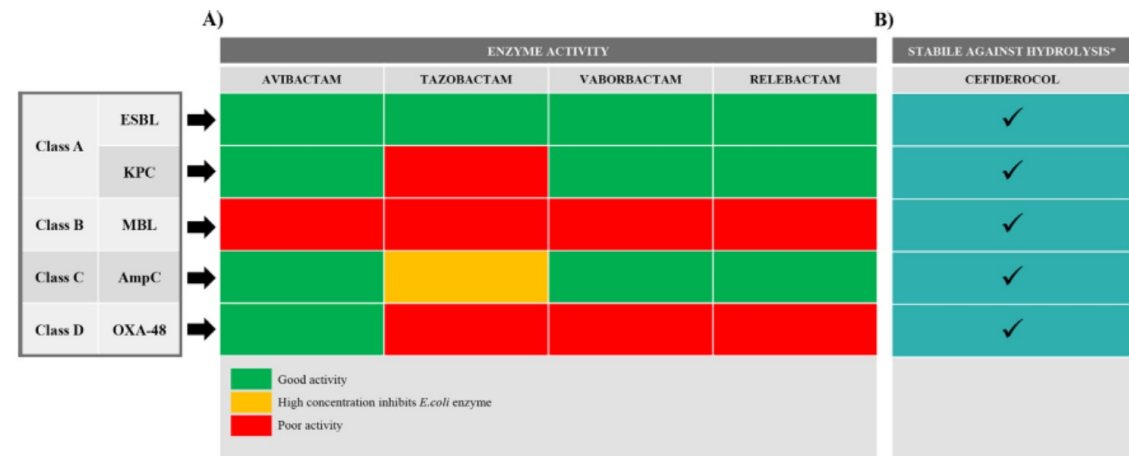


Fig. 2. A) Activity of avibactam, tazobactam, vaborbactam and relebactam against important  $\beta$ -lactamases within different classes; and B) stability of cefiderocol against these enzymes [16,19,50,143,144].

ESBL, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL, metallo- $\beta$ -lactamase; OXA, oxacillinase.

\*Enhanced stability to  $\beta$ -lactamases does not always correlate with clinical efficacy.

# REHBERLER



Last updated March 7, 2022, and posted online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Please check website for most updated version of this guidance.

# Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521–547



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



## 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)

# KARBAPENEME DİRENÇLİ ENTEROBACTERALES (KDE)



# Çalışmalar

- Çoğunlukla **gözlemsel, retrospektif**
- **Heterojen** odakları olan kan dolaşımı infeksiyonları (KDI) ve farklı klinik ağırlık
- Dirençler fenotipik ya da genotipik belirlenmiş:  
sadece karbapenemlere dirençli ya da panrezistan
- **Kombinasyon tedavileri net belirtilmemiş**
- **Çoğu çalışma, KPC üreten *K. pneumoniae*'nin neden olduğu infeksiyonları içeriyor**
- **OXA-48 ve MBL daha az**

# Üriner Sistem İnfeksiyonları

Karbapeneme dirençli Enterobacterales	Piyelonefrit ve komplike üriner sistem infeksiyonu*	Komplike olmayan sistit**
<b>İlk tercih</b>	Siprofloksasin, levofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol	/ nitrofurantoin veya tek doz aminoglikozid
<b>Karbapenemaz test sonuçları yok ya da (-), ertapeneme dirençli, meropeneme duyarlı</b>	<b>Uzamış</b> meropenem infüzyonu	Standart meropenem infüzyonu
<b>Ertapenem ve meropenem direnci var*</b>	<b>CAZ-AVI</b> MVB IPM-REL CFDC	<b>CAZ-AVI</b> MVB IPM-REL CFDC
<b>İlk tercih ilaçların hiçbiri etkili değil ise**</b>		
<b>Karbapenemaz testi pozitif</b>	Meropeneme duyarlı olsa bile kullanılmamalı	Meropeneme duyarlı olsa bile kullanılmamalı
	<b>Günde tek doz aminoglikozid</b> alternatif bir seçenek	Kolistin alternatif bir seçenek Polimiksin B kullanılmamalı böbrek dışı atılım
	Nitrofurantoin ve oral fosfomisin böbrek parankiminde yeterli konsantrasyonlara ulaşmaz ve kullanılmamalı	Fosfomisin sadece E. coli infeksiyonlarında kullanılmalı  <i>Klebsiella</i> türleri, <i>Enterobacter</i> türleri ve <i>Serratia marcescens</i> gibi bazı Gram-negatif bakterilerde bulunan <i>fosA</i> geni fosfomisini hidrolize eder

# Üriner Sistem Dışı İnfeksiyonlar



# **Karbapenemaz sonucu yok ya da negatif ertapeneme dirençli-meropeneme duyarlı KDE**

- **Uzamış meropenem infüzyonu**
- Seftazidim-avibaktam seçenek tedavi
  - tüm karbapenemlere dirençli kökenler için saklanmalı

# Karbapenemaz sonucu yok ya da negatif ertapeneme ve meropeneme dirençli KDE

## İlk seçenekler:

- Seftazidim-avibaktam
- Meropenem-vaborbaktam
- İmipenem-silastatin-relebaktam

Karbapenemaz testi negatif ise monoterapi

Son 1 yıl içinde MBL prevalansının nispeten yüksek olduğu ülkelerde tıbbi bakım alma öyküsü veya klinik veya sürveyans kültüründe MBL pozitifliği



**seftazidim-avibaktam + aztreonam**

**veya**

**sefiderokol** (MBL üreten bakteriler için saklanmalı)

**Meropenem MİK'i 8-16 mcg/mL**



Yüksek dozda uzamış meropenem infüzyonu + polimiksin/aminoglikozid  
(veriler, etkin olduğu yönünde idi)

**Gözlensel ve randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ):**

yeni  $\beta$ -laktam- $\beta$ -laktamaz inhibitör (BLBLİ) ilaçlarla karşılaştırıldığında

**polimiksin veya aminoglikozid kombinasyonları**



artmış mortalite ve nefrotoksisite

- Tigesiklin veya eravasiklin monoterapileri kan dolaşımı veya idrar yolu infeksiyonu dışında alternatif seçenekler
- Etkinlikleri karbapenemazın varlığından veya türünden etkilenmez


# Karbapenemaz üreten bakteriler KPC

## İlk seçenek

- Meropenem-vaborbaktam
- **Seftazidim-avibaktam**
- İmipenem-silastatin-relebaktam  
CRE'de veri kısıtlı

öneri sırasıyla

3'ünü karşılaştıran çalışma yok


- Meropenem-vaborbaktam ve seftazidim-avibaktamı karşılaştıran gözlemsel çalışma  
klinik iyileşme ve 30 günlük mortalite oranları benzer
- Tekrarlayan infeksiyonlarda direnç gelişimi seftazidim-avibaktam kolunda   
(0/3-3/15)

# Karbapenemaz üreten bakteriler KPC

## Alternatif

### ➤ Sefiderokol

Klinik iyileşme oranı:	Sefiderokol	Polimiksin temelli rejimler
	%66 (19/29)	%45 (5/11)

<b><i>Acinetobacter</i> infeksiyonu hariç tutulduğunda KDE infeksiyonlarında tüm nedenlere bağlı mortalite</b>		<b>Sefiderokol</b>	Alternatif tedavi
		<b>%19 (6/31)</b>	%25 (4/16)

- Yeni BLBLİ ile kıyaslayan klinik araştırmalar olmasa da, sefiderokolün etkisi suboptimal değil
- **NDM, VIM, IMP üreten bakteri tedavisi için saklanmalı**

# Seftazidim-avibaktam

## Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

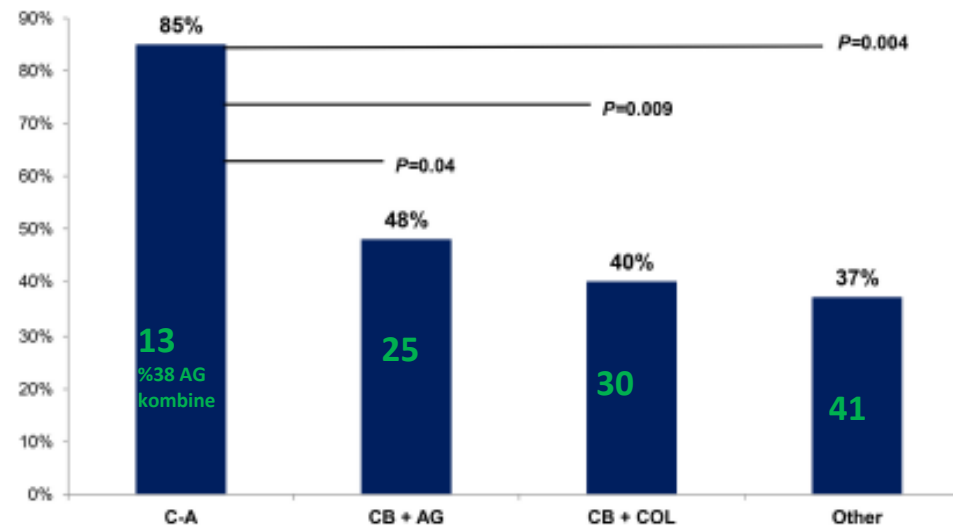
Ryan K. Shields,<sup>a,c</sup> M. Hong Nguyen,<sup>a,c</sup> Liang Chen,<sup>d</sup> Ellen G. Press,<sup>a</sup> Brian A. Potoski,<sup>a,c,d</sup> Rachel V. Marini,<sup>c</sup> Yohei Doi,<sup>a,c</sup> Barry N. Kreiswirth,<sup>d</sup> Cornelius J. Clancy<sup>a,b,f</sup>

Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA<sup>a</sup>; XDR Pathogen Laboratory, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, USA<sup>b</sup>; Antibiotic Management Program, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania, USA<sup>c</sup>; Public Health Research Institute Tuberculosis Center, New Jersey Medical School, Rutgers University, Newark, New Jersey, USA<sup>d</sup>; Department of Pharmacy & Therapeutics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA<sup>e</sup>; VA Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, Pennsylvania, USA<sup>f</sup>

**ABSTRACT** There are no data comparing outcomes of patients treated with ceftazidime-avibactam versus comparators for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. At our center, ceftazidime-avibactam treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia was associated with higher rates of clinical success ( $P = 0.006$ ) and survival ( $P = 0.01$ ) than other regimens. Across treatment groups, there were no differences in underlying diseases, severity of illness, source of bacteremia, or strain characteristics (97% produced *K. pneumoniae* carbapenemase). Aminoglycoside- and colistin-containing regimens were associated with increased rates of nephrotoxicity ( $P = 0.002$ ).

Shields et al.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy



**FIG 1** Rates of 30-day clinical success across treatment regimens. Among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia, rates of clinical success were significantly higher among patients receiving ceftazidime-avibactam than among those who received a carbapenem plus aminoglycoside ( $P = 0.04$ ) or colistin ( $P = 0.009$ ) or other regimens ( $P = 0.004$ ). Other regimens included aminoglycoside ( $n = 11$ ), carbapenem ( $n = 8$ ), colistin ( $n = 4$ ), tigecycline ( $n = 4$ ), and ciprofloxacin ( $n = 2$ ) monotherapy, as well as combination regimens of colistin plus tigecycline ( $n = 3$ ), aminoglycoside plus tigecycline ( $n = 2$ ), and 1 each of aminoglycoside plus cefepime, aminoglycoside plus colistin plus tigecycline, colistin plus aztreonam, colistin plus cefepime, colistin plus ciprofloxacin, carbapenem plus doxycycline, and carbapenem plus tigecycline.



# Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients

Vasiliki Tsolaki,<sup>a</sup> Konstantinos Mantzarlis,<sup>a</sup> Athanasios Mpakalis,<sup>a</sup> Ergina Malli,<sup>b</sup> Fotios Tsimpoukas,<sup>c</sup> Athanasia Tsirogianni,<sup>c</sup> Constantinos Papagiannitsis,<sup>b</sup> Paris Zygoulis,<sup>a</sup> Maria-Eirini Papadonta,<sup>a</sup> Efthimia Petinaki,<sup>b</sup> Demosthenes Makris,<sup>a</sup> Epaminondas Zakynthinos<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Critical Care, University Hospital of Larissa, School of Medicine, University of Thessaly, Larissa, Greece

<sup>b</sup>Microbiology Department, University Hospital of Larissa, School of Medicine, University of Thessaly, Larissa, Greece

<sup>c</sup>Intensive Care Unit, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece

**ABSTRACT** Data on the effectiveness of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) in critically ill, mechanically ventilated patients are limited. In a randomized, controlled, observational cohort study, which was conducted in 10 intensive care units (ICUs) in central Greece, compared critical care patients receiving CAZ-AVI to patients who received appropriate monotherapy. Microbiological outcomes and safety issues were assessed in patients with bloodstream infections (BSIs). Patients who received CAZ-AVI (the CAZ-AVI group) were compared to those who received antibiotics other than CAZ-AVI (the control group). There was a significant improvement in the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score on days 4 and 10 in the CAZ-AVI group compared to that in the control group ( $P = 0.006$ , and  $P = 0.003$ , respectively). Microbiological eradication was accomplished in 33/35 (94.3%) patients in the CAZ-AVI group and 21/31 (67.7%) patients in the control group ( $P = 0.021$ ), and clinical cure was observed in 33/41 (80.5%) versus 19/36 (52.8%) patients ( $P = 0.010$ ), respectively. The results were similar in the BSI subgroups for both outcomes ( $P = 0.038$  and  $P = 0.014$ , respectively). The 28-day survival was 85.4% in the CAZ-AVI group and 61.1% in the control group (log-rank test = 0.035), while there were 2 and 12 relapses in the CAZ-AVI and control groups, respectively ( $P = 0.042$ ). A CAZ-AVI-containing regime was an independent predictor of survival and clinical cure (odds ratio [OR] = 5.575 and  $P = 0.012$  and OR = 5.125 and  $P = 0.004$ , respectively), as was illness severity. No significant side effects were recorded. In conclusion, a CAZ-AVI-containing regime was more effective than other available antibiotic agents for the treatment of CRE infections in the high-risk, mechanically ventilated ICU population evaluated.

Klinik, mikrobiyolojik kür, sağ kalım oranı  
CAZ-AVI grubunda anlamlı oranda daha yüksek  
KDI'de benzer oranlar

Table S3. Co-antibiotics used in the study groups

	CAZ-AVI Group (n=41) [BSI subgroup, n=22]	CONTROL Group (n=36) [BSI subgroup, n=28]
Aminoglycosides	8 (51)	11 (91)

Comparisons are made between the CAZ-AVI and CONTROL main groups and between their corresponding subgroups.

CAZ-AVI: ceftazidime-avibactam, CONTROL: Best Available Therapy BSI: Blood Stream Infection P-value: \* $<0.05$

For the patients that received monotherapy, one (11.1%) in the CAZ-AVI group and one (100%) in the CONTROL group died before the 28<sup>th</sup> day assessment. All seven patients with a BSI that received monotherapy with CAZ-AVI survived and were discharged from the ICU.

**Citation** Tsolaki V, Mantzarlis K, Mpakalis A, Malli E, Tsimpoukas F, Tsirogianni A, Papagiannitsis C, Zygoulis P, Papadonta M-E, Petinaki E, Makris D, Zakynthinos E. 2020. Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening





# Efficacy and of Carbapenem Infections

11 gözlemsel çalışma (3 prospektif), n=1205

30 günlük kaba mortalite CAZ-AVI grubunda belirgin ↓  
Klinik iyileşme oranı CAZ-AVI grubunda belirgin ↑

*K. pneumoniae* ve kontrol grubu kolistin olduğunda fark belirgin

Yan Chen,<sup>a</sup> Hui-Bin

<sup>a</sup>Medical Intensive Care Unit, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China

<sup>b</sup>Department of Critical Care Medicine, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing, China

# Karbapenemaz üreten bakteriler NDM ve diğer MBL

- **Seftazidim-avibaktam + aztreonam (eş zamanlı)**

MBL üreten Enterobakterlerin neden olduğu KDI'leri değerlendiren gözlemsel çalışma

- **30 günlük mortalite:**

- **seftazidim-avibaktam/aztreonam:** %19 (n=52)
- polimiksin, tigesiklin veya fosfomisin temelli tedavi: %44 (n=50) (p = ,007)

- **Sefiderokol monoterapisi**

MBL üreten infeksiyonları olan hastaları içeren RKÇ (CREDIBLE-CR)  
(Enterobakterlerle sınırlı olmamak üzere)

- **Klinik iyileşme:**

- **sefiderokol:** %75 (12/16)
- alternatif tedavi (öncelikle polimiksin temelli tedavi): %29 (2/7)

# Therapeutic Options for Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales

This article was published in the following Dove Press journal:  
*Infection and Drug Resistance*

Tan X, et al. Infection and Drug Resistance 2021:14 125–142

- **Seftazidim-avibaktam + aztreonam ile kıyaslandığında**

**kolistin temelli tedavilerde mortalite daha yüksek (%59,3 - %19,2)**

Falcone M, al. Clin Infect Dis 2021; 72(11): 1871-8.

- **İlk seçenekler mevcut değilse polimiksin temelli kombinasyonlar önerilir**

# Karbapenemaz üreten bakteriler OXA-48

## İlk seçenek

- Seftazidim-avibaktam

## Alternatif seçenek

- Sefiderokol

Duyarlı olması beklense de klinik veriler kısıtlı

## Tüm karbapenemazlar

- Tigesiklin veya eravasiklin alternatif seçenekler
- Etkinlikleri karbapenemazın varlığından veya türünden bağımsız



## Ceftazidime–avibactam treatment in bacteremia caused by OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

O. Lima<sup>1,2</sup> · A. Sousa<sup>1,2</sup> · R. Longueira-Suárez<sup>1,2</sup> · A. Filgueira<sup>3</sup> · C. Taboada-Martínez<sup>1</sup> · C. Portela-Pino<sup>1</sup> · A. Nodar<sup>1</sup> · F. Vasallo-Vidal<sup>4</sup> · L. Martinez-Lamas<sup>4</sup> · A. Pérez-Landeiro<sup>5</sup> · M. Rubianes<sup>1</sup> · MT. Pérez-Rodríguez<sup>1,2</sup>

Received: 8 February 2022 / Accepted: 27 July 2022 / Published online: 8 August 2022  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

### Abstract

Therapeutic options for bacteremia caused by carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) OXA-48-type are limited. The objective of this study was to analyze clinical success of CAZ-AVI compared with best available therapy (BAT) in patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing OXA-48-type bacteremia (CRKp-OXA-48). We conducted a retrospective, single-center observational study in adult patients with CRKp-OXA-48 between December 2015 and May 2019. We collected the patients' clinical and epidemiological characteristics, antibiotic treatment (CAZ-AVI vs. BAT), and evolution. Factors associated with clinical success were analyzed using binary logistic regression. The study included 76 patients with CRKp-OXA-48-type bacteremia 33 received CAZ-AVI and 43 BAT. CAZ-AVI was mainly used in monotherapy (91%). Clinical success was more common in patients < 70-year-old (OR 4.79, 95% CI [1.435–16.002],  $p=0.011$ ) and CAZ-AVI treatment (OR 6.69, 95% CI [1.68–26.604],  $p=0.007$ ). Kaplan–Meier survival curve of 14-day mortality showed a lower mortality in patients who received CAZ-AVI (log rank 0.013). However, CAZ-AVI did not achieve statistical difference in IPTW for 14- and 30-day mortality (aOR 0.1, 95% CI [0.02–1.22],  $p=0.076$  and aOR 1.7, 95% CI [0.48–5.98],  $p=0.413$ , respectively). CAZ-AVI treatment might be associated with a greater clinical success in CRKp-OXA-48 bacteremia.

Table 2 Antimicrobial regimens

Antimicrobial therapy	n (%)
Ceftazidime-avibactam	33
Monotherapy	30 (91)
Combination therapy	3 (9)
- Colistin	2 (6)
- Fosfomicin	1 (3)
BAT	43
Imipenem + colistin	25 (58)
Imipenem + aminoglycoside	3 (7)
Imipenem + fosfomicin	2 (5)
Imipenem + colistin + aminoglycoside	6 (14)
Imipenem monotherapy	4 (9)
Aminoglycoside monotherapy	3 (7)

BAT, best available therapy

Klinik başarı (CAZ-AVI 91% vs. BAT 58%,  $p = 0.002$ )  
Klinik iyileşme (CAZ-AVI 97% vs. BAT 74%,  $p = 0.010$ )

# Direnç????

**Maruziyet sonrası direnç oranları:**

seftazidim-avibaktam %20

meropenem-vaborbaktam %3

KDE ile infekte olmuş bir hastada yeni veya nüksetmiş bir infeksiyonu düşündüren sepsis benzeri tablo



**antibiyotik duyarlılık testi tekrarlanmalı**

yakın zamanda seftazidim-avibaktam ile tedavi



sepsis benzeri bir durum



**kültür ve duyarlılık verileri mevcut olana kadar farklı bir yeni BL ile tedavi**

# Tetrasiklinler

- $\beta$ -laktam ajanların aktif olmadığı veya tolere edilemediği durumlarda **tigesiklin ve eravasiklin alternatif** seçenekler
- İntraabdominal, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, osteomyelit ve solunum yolu infeksiyonları için alternatif seçenekler
- **İdrar yolu infeksiyonları veya KDI'lerin tedavisinde monoterapi olarak önerilmemektedir** (sınırlı düzeyler).
- **Tigesiklin—yüksek doz** (200 mg yükleme, 2x100 mg idame)
- Eravasiklin----MİK düzeyi tigesikline kıyasla 2-4 kat daha düşük olsa da veri sınırlı
- Minosiklin----veriler kısıtlı (tigesiklin ve eravasikline kıyasla düşük düzeyde duyarlılık)

## **Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis**

Dafna Yahav<sup>1,2\*</sup>, Adi Lador<sup>1,2</sup>, Mical Paul<sup>2,3</sup> and Leonard Leibovici<sup>1,2</sup>

15 çalışma (n=7654)  
**Çoğunlukla monoterapi, KDİ yok**  
**Mortalite ve klinik başarısızlık tigesiklin kolunda daha fazla**

Komplike karın içi infeksiyonlarda, diabetik ayak infeksiyonlarında ve  
Gram(-) infeksiyonlarda anlamlı oranda daha yüksek

**Results:** Fifteen trials (7654 patients) were included. Overall mortality was higher with tigecycline compared with other regimens [RR 1.29, 95% confidence interval (CI) 1.02–1.64, without heterogeneity]. The type of infection assessed and the trials' reported risks of bias did not affect this result. Clinical failure was significantly higher with tigecycline (RR 1.16, 95% CI 1.06–1.27) and non-statistically significant higher rates of microbiological failure were demonstrated (RR 1.13, 95% CI 0.99–1.30). Development of septic shock was significantly more frequent with tigecycline (RR 7.01, 95% CI 1.27–38.66). Superinfections were significantly more common with tigecycline and so were AEs, including all AEs and AEs requiring discontinuation.

**Conclusions:** In the light of the increased mortality, probably explained by decreased clinical and microbiological efficacy, clinicians should avoid tigecycline monotherapy in the treatment of severe infections and reserve it as a last-resort drug.





REVIEW

## Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis

Lei Zha · Lingling Pan · Jun Guo · Neil French · Elmer V. Villanueva · Boris Tefsen

Received: December 8, 2019 / Published online: January 31, 2020

10 çalışma (n=593) (VİP, KDİ, Deri yumuşak doku)  
yüksek doz tigesiklin ile kombinasyon



düşük mortalite (KDİ, nozokimyal pnömoni)  
yüksek klinik iyileşme oranı  
yüksek mikrobiyolojik eradikasyon oranı  
yan etki oranında artış yok

Bias riski yüksek

L. Zha  
Emergency and Critical Care Unit, Conch Hospital,  
Wuhu, Anhui, China

L. Pan  
Cardiology Department, Yijishan Hospital of  
Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, China

J. Guo  
Critical Care Unit, West China Hospital, Sichuan  
University, Chengdu, Sichuan, China

E. V. Villanueva  
Department of Health and Environmental Sciences,  
Xi'an Jiaotong-Liverpool University, Suzhou,  
Jiangsu, China

ity in nosocomial acquired pneumonia (OR 0.39, 95% CI 0.22–0.70,  $p = 0.002$ ), bloodstream infections (OR 0.19, 95% CI 0.06–0.58,  $p = 0.004$ ) and mixed infections (OR 0.20, 95% CI 0.07–0.59,  $p = 0.003$ ), with no statistical differences in complicated intra-abdominal infections (OR 2.04, 95% CI 0.80–5.23,  $p = 0.14$ ). In carbapenem-resistant pathogens, the microbiological eradication rate in those given high dose tigecycline did not differ from controls (OR 1.07, 95% CI 0.44–2.60,  $p = 0.87$ ), although mortality was reduced (OR 0.20, 95% CI 0.09–0.45,  $p = 0.0001$ ). The main limitation of

# Polimiksinler

Gözlemsel ve RKÇ'lere göre polimiksin temelli rejimlerle ilişkili artmış mortalite ve nefrotoksisite

Polimiksinlerin klinik etkinliği ve polimiksin duyarlılık testinin doğruluğu hakkındaki endişeler



**sistitte alternatif bir rejim olarak kolistin haricinde kaçınılmalı**

# Fosfomisin

- İn vitro çalışmalarında ve küçük serilerde etkili
- Direnç riski nedeniyle, monoterapide kullanımı genellikle önerilmez.

Çin'de yapılan retrospektif bir çalışma (n=104)

- sepsisli hastalarda meropenem+ fosfomisin +tigesiklin /aminoglikozid (n=24)
- düzeltilmiş bir analizde **fosfomisin** diğer kombinasyonlara kıyasla anlamlı olmayan şekilde **daha yüksek sağ kalım ile ilişkili**

- Fosfomisinin tedavide klinik etkinliğine ilişkin veriler karbapenemaz üreten bakteriler için sınırlı
- %94 NDM duyarlılığı
- Fosfomisin ayrıca mcr-1 üreten kökenlere karşı etkili

# **Kombinasyon tedavisi**

## **yeni BLBLİ**

RKÇ'ler mevcut olmasa da mevcut veriler, klinik deneyim ve bilinen toksisiteler tercih edilen bir yeni  $\beta$ -laktam ajana duyarlılık varsa



**yeni BLBLİ ve sefiderokolün başka ilaçlarla kombinasyonu önerilmez**  
**(IDSA, ESCMID)**

# Kombinasyon tedavisi

**MBL (+) ciddi infeksiyonlarda ve /veya yeni beta-laktamlara dirençli infeksiyonlarda**



**seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyonu** (koşullu öneri, orta düzeyde kanıt)

➤ **Yeni BLBLİ mevcut değil**

➤ **Sadece polimiksin, aminoglikozid, tigesiklin veya fosfomisine**

**in vitro duyarlı kökenlere bağlı ciddi infeksiyonlar**



**in vitro aktif birden fazla ilaçla kombinasyon tedavisi**

(koşullu öneri, orta düzeyde kanıt)

# Kombinasyon tedavisi

- Kombine/monoterapide **mortaliteyi değerlendiren 35 alıřma**
- **Verileri tartiřmalı**
- Herhangi bir zaman noktasında tüm nedenlere bağlı mortalite
- **Çoğu gözlemsel** (35 çalıřmadan 34') ve **bias riski yüksek**
- Hasta sayısı sınırlı
- «kombinasyon» tanımları oldukça değişken
  - 2-5 antibiyotik, kötü tanımlanmış tedavi şemaları, değişken in vitro aktiviteye ve farklı dozajlara sahip antibiyotikler ve sreler

- Yeterli örneklem büyüklüğüne sahip mevcut birkaç çalışma:

**Ağır hastalığı olan hasta alt gruplarında**

**birden fazla in vitro aktif antibiyotik kombinasyonu monoterapiye üstün**

- Küçük çaplı araştırmalar:

**polimiksin ve tigesiklin kombinasyonda tercih**

- Birden fazla in vitro etkili antibiyotik yararlı (orta düzeyde kanıt)



**53 çalışma**

**4514 hasta, %41 monoterapi, %59 kombinasyon**

(2 RKÇ, 6 vaka-kontrol, 45 olgu serisi/kohort)

Pnömoni (n=10), KDI (n=15), kemik-eklem (n=1), mikst (n=27)

## **Systematic Review and Meta-**

Olgu serisi/kohort çalışmalarında  
**mortalite kombinasyon kolunda daha düşük (p=0,002, I2=%24)**

**KDI'lerde ve karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae'de  
en az 2 in vitro aktif antibiyotik ile kombinasyon tedavisi**



**mortalite daha düşük**

Of cases series, control studies were of good quality, whereas quality was poor in the remaining studies.  
In conclusion, combination antimicrobial therapy of multidrug-resistant Gram-negative bacteria  
appears to be superior to monotherapy with regard to mortality.

# Kombinasyon tedavisi

- Spesifik kombinasyon önerisi yok
- **Yeni BLBLİ kullanılmıyorsa, meropenem MİK < 8 mg/L olmadığı sürece karbapenem bazlı kombinasyonlardan kaçınılmalı**  
(yüksek doz, uzamış meropenem infüzyonu) (koşullu öneri, düşük düzeyde kanıt)

## Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections: Lowering Mortality by Antibiotic Combination Schemes and the Role of Carbapenems

TABLE 4 Outcomes of patients treated with carbapenem

Carbapenem MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	No. of patients	Survival (%)	Mortality (%)
$\leq 8$	25/6	19.3	58.3
$> 8$	20/11	35.5	33.3

patients treated with carbapenem-containing combinations. In the Cox proportion hazards model, ultimately fatal disease (hazards ratio [HR], 3.25; 95% confidence interval [CI], 1.51 to 7.03;  $P = 0.003$ ), the presence of rapidly fatal underlying diseases (HR, 4.20; 95% CI, 2.19 to 8.08;  $P < 0.001$ ), and septic shock (HR, 2.15; 95% CI, 1.16 to 3.96;  $P = 0.015$ ) were independent predictors of death. Combination therapy was strongly associated with survival (HR of death for monotherapy versus combination, 2.08; 95% CI, 1.23 to 3.51;  $P = 0.006$ ), mostly due to the effectiveness of the carbapenem-containing regimens.

TABLE 2 Outcome of patients with carbapenemase-producing *K. pneumoniae* bloodstream infections according to treatment regimen

	No. of patients	Mortality (%)
Ward at onset of bacteremia		0.879
ICU/non-ICU		0.342
Monotherapy/combination therapy		0.006

<sup>a</sup> Eight patients were infected with panresistant *Klebsiella pneumoniae*.

Ciddi infeksiyonlarda polimiksin monoterapisine üstün (düşük düzey kanıt)



Yüksek doz, uzamış meropenem infüzyonu + polimiksin

**Şiddetli olmayan ya da düşük riskli infeksiyonların tedavisinde**  
antibiyotik yönetimi göz önünde bulundurularak  
hasta bazında ve infeksiyon odağı gözetilerek  
**in vitro aktif eski ilaçlarla monoterapi** (iyi uygulama bildirimi)

# ***P. aeruginosa***



# Tedavisi zor dirençli (DTR) *P. aeruginosa*

- **Karbapenemlere dirençli, geleneksel  $\beta$ -laktamlara duyarlı**  
(piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam)



Duyarlılık testi sonuçları doğrulandıktan sonra  
geleneksel bir ajan ile yüksek doz uzamış infüzyon

- **Orta-ağır hastalığı veya odak kontrolü olmayan hastalar**



yeni bir BLBLİ  
seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam

# Üriner Sistem İnfeksiyonları

DTR P. aeruginosa	Piyelonefrit ve komplike üriner sistem infeksiyonu	Komplike olmayan sistit
<b>İlk tercih</b>	C/T CAZ-AVI IPM-REL CFDC	/ veya tek doz aminoglikozid
<b>Alternatif</b>	Günde tek doz aminoglikozid	Kolistin
		Polimiksin B kullanılmamalı (böbrek dışı atılım)  Fosfomisin kullanılmamalı



# Üriner Sistem Dışı İnfeksiyonlar

# DTR *P. aeruginosa*

• Seftolozan-tazobaktam-ESCMID-ilk tercih

• **Seftazidim-avibaktam**

• İmipenem-silastatin-relebaktam

İn vitro etkinlik, gözlemsel çalışmalar, klinik araştırmalar verileri

Çoğu çalışmada hastalar DTR *P. aeruginosa* ile infekte değil

Duyarlılık testleri mutlaka öneriliyor

• **Sefiderokol alternatif** (%97 etkinlik)

yeni BLBLİ'ler kullanılmıyor ise

Küçük çaplı RKÇ'de karbapeneme dirençli *P. aeruginosa* infeksiyonlarında karbapenem+polimiksin veya aminoglikozid ile kıyaslandığında benzer mortalite

Karbapeneme dirençli kökenlerin sırasıyla %76, %74 ve %69'una etkili

ESCMID-2. tercih

## MDR *P. aeruginosa* ile infekte 200 hastayı içeren gözlemsel bir çalışma

- VIP+ HKP (%65), üriner sistem infeksiyonları, bakteremi (%7)
- seftolozan-tazobaktam / polimiksin veya aminoglikozid temelli tedavi

### **Klinik yanıt:**

**Seftolozan-tazobaktam: %81**

polimiksin veya aminoglikozid bazlı tedavi: %61

istatistiksel olarak anlamlı

## İmipeneme dirençli *P. aeruginosa* ile infekte 24 hastayı içeren bir RKÇ

- İmipenem-silastatin-relebaktam / imipenem-silastatin-relebaktam + kolistin

### **Klinik yanıt:**

**imipenem-silastatin-relebaktam: %81**

imipenem-silastatin-relebaktam + kolistin: %63

örneklem küçük, istatistiksel olarak anlamlı değil  
ancak imipenem-silastatin-relebaktam oransal olarak etkin

# Direnç

## Seftolozan-tazobaktam ve seftazidim-avibaktam direnç sorunu/çapraz direnç

DTR *P. aeruginosa* ile infekte 28 hasta kohortu (19 pnömoni, 5 bakteremi)



seftolozan-tazobaktam ile tedavi



hastaların %50'si seftolozan-tazobaktama direnç geliřiyor  
(odak kontrolü sorunlu, çoğu 1 saatlik infüzyon, 3 saat infüzyonda oran düşük)



hastaların %80'inden fazlasında seftazidim-avibaktama yüksek düzey direnç  
(seftazidim-avibaktama maruziyet yok)

DTR *P. aeruginosa* ile infekte bir hastada yeni veya nüksetmiş bir infeksiyonu düşündüren sepsis benzeri tablo



**antibiyotik duyarlılık testi tekrarlanmalı**

yakın zamanda seftolozan-tazobaktam veya seftazidim-avibaktam ile tedavi



**kültür ve duyarlılık verileri mevcut olana kadar farklı bir yeni  $\beta$ -laktam ile tedavi**

# Kombinasyon

- **İlk seçenek BLBLİ duyarlı** → kombinasyon önerisi yok  
Gözlemsel çalışma ve klinik çalışma

ESCMID'in net önerisi yok

- **İlk tercih BLBLİ duyarlı değilse**

Bir aminoglikozid (duyarlı ise)/polimiksin B\*

+

seftolozan-tazobaktam veya seftazidim-avibaktam

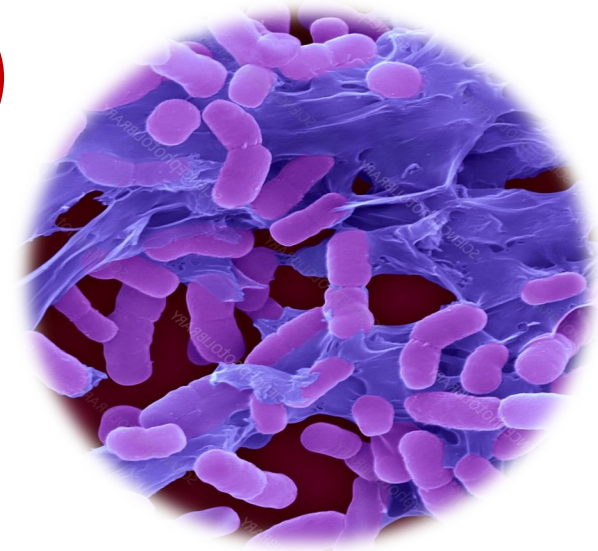
veya imipenem-silastatin-relebaktam

(tercihen MİK'in en yakın olduğu BLBLİ seçilir)

\*Aminoglikozid direnci varsa

- **Şiddetli olmayan ya da düşük riskli infeksiyonların tedavisinde** antibiyotik yönetimi göz önünde bulundurularak, hasta bazında ve infeksiyon odağı gözetilerek **in vitro aktif ilaçlarla monoterapi** önerilir (iyi uygulama bildirimi).
- Ciddi infeksiyonları **polimiksinler, aminoglikozidler veya fosfomisin** ile tedavi ederken, **2 in vitro aktif ilaç kombinasyonu** öneriliyor (koşullu öneri, çok düşük düzeyde kanıt).
- Özel bir kombinasyon önerisi yok.

**KARBAPENEME DİRENÇLİ**  
***Acinetobacter baumannii***  
**(CRAB)**





# Hafif infeksiyonlar

- **Tek bir etkin ajan yeterli olabilir.**
- **Yüksek doz ampicilin-sulbaktam (18 g) ilk tercih**
- Standart doz da kabul edilebilir.
- **Alternatif tedavi seçenekleri:**

minosiklin, tigesiklin, polimiksin B (sistit için kolistin) veya sefiderokol

- **Duyarlı olmasa da yüksek doz ampicilin-sulbaktam hala etkili bir seçenek olabilir.**
- Ampicilin-sulbaktama 2. aktif bir ajan eklenmesi önerilir.

# Orta-ağır infeksiyonlar

- **Klinik iyileşme sağlanana kadar, mümkünse in vitro aktiviteye sahip en az 2 ilaçla kombinasyon tedavisi önerilir.**
- Klinik iyileşme sonrası tek ilaca geçilebilir.
- **Duyarlı olmasa da yüksek doz ampisilin-sulbaktam ile kombinasyon** (1 ya da 2 ilaç: minosiklin, polimiksin B, tigesiklin)

- Birçok araştırmmanın bulguları çeşitli kombinasyon rejimleriyle bakterilerin daha etkili bir şekilde öldürüldüğü yönünde



- Klinik çalışmaların sadece 1'i kombinasyon tedavisini destekliyor (yüksek doz ampisilin-sulbaktam)
- Kolistin monoterapsini destekleyen çalışmalar
- Çalışmalar heterojen

# Sulbaktam/polimiksin

- Ampisilin-sulbaktam (3X9g) vs kolistin
- Meropenem+kolistin vs meropenem + ampisilin-sulbaktam (18 g)

**Ampisilin-sulbaktam > kolistin  
düşük düzey kanıt**

- Retrospektif çalışma (YBU, pnömoni, bakteremi, n=23)
- **14-28 gün mortalite kolistin grubunda anlamlı düzeyde fazla**

# Sulbaktam/tigesiklin

- İmipenem+sulbaktam (4 g) vs tigesiklin /tigesiklin + karbapenem
- Retrospektif çalışma (Nozokomiyal infeksiyon, n=386)

- **Sefoperazon-sulbaktam vs tigesiklin temelli kombinasyonlar**

- Retrospektif çalışma (YDÜ bakteremi, n=210)

- 28 g

- %80

**Ampisilin-sulbaktam > tigesiklin**  
**düşük düzey kanıt**

ük

## ➤ **Kolistin vs kolistin + rifampin**

3 RKÇ (VIP)

İstatistiksel anlamlı fark yok

**Kombinasyon tedavisinde fosfomisin ve rifampisin önerilmiyor  
(IDSA; ESCMID; güçlü öneri, orta düzeyde kanıt)**

28 günlük mortalite %57/47

Klinik başarısızlık %45/40

İstatistiksel fark bilinmiyor

➤ **Kolistin vs kolistin + meropenem (n=328; VİP, KİD)**

İstatistiksel anlamlı fark yok

28 günlük mortalite %46/42

Klinik başarısızlık %70/64

➤ **Kolistin vs kolistin + 24 g ampisilin-sulbaktam (n=39; pnömoni)**

5. gün klinik iyileşme %16/70 (p<0,001)

# Ampisilin-sulbaktam

2 meta-analiz (18 çalışma-1.835 hasta, 23 çalışma-2123 hasta)

- **Günde en az 18 gram ampisilin-sulbaktam+ 2. bir ajanla kombinasyonu** mortaliteyi azaltmak için en etkili rejim
- Sulbaktam temelli rejimlerde polimiksin temelli rejimlere kıyasla **nefrotoksisite daha az belirgin**
- Sulbaktam temelli tedaviler polimiksin veya tetrasiklin temelli tedavilere oranla **mortalite üzerine daha etkili**

# Polimiksinler

- **Geleneksel dozlarla serumdaki polimiksin konsantrasyonları değişken ve bakterisidal aktivite için yetersiz olabilir.**
- **Nefrotoksisite**
- **İntravenöz polimiksinlerin pulmoner döşeyici epitel sıvısındaki etkinliği suboptimal/ akciğerlerde yeterli düzeyde bakteriyi öldüremez.**
- **Monoterapi ile klinik başarısızlık ve direnç**
- **2 meta-analiz:** polimiksin temelli rejimler, tetrasiklin bazlı rejimlerden daha etkili, ancak nefrotoksisite polimiksin kolunda daha fazla



# Tetrasiklinler

- **Tigesiklin** verilecekse panel önerisi **yüksek doz**
- Yüksek dozlarda bulantı
- **Hafif CRAB infeksiyonları** için minosiklin veya **tigesiklin monoterapisi** yeterli
- **Orta- ağır CRAB infeksiyonları için en az bir ilaçla kombinasyonu**
- Kombine olarak kullanılacaksa yan etki oranını azaltmak için klinik iyileşme sağlandıktan sonra tek ilaca geçilebilir.

# Uzamiř meropenem infüzyonu

- **Orta-ağır CRAB infeksiyonlarında yüksek doz, uzamiş meropenem infüzyonu, kombine tedavide önerilebilir.**
- **Polimiksin ve meropenem kombinasyonu önerilmez.**
- İmipenem silastatin meropenemin alternatifi olarak kullanılabilir.
- Yüksek dozlarda nörotoksisite açısından takip önerilir.

# Sefiderokol

- CRAB izolatlarına karşı in vitro aktiviteye sahip FDA onaylı tek yeni  $\beta$ -laktam ajandır (%95 etkili).
- Klinik çalışma sonuçları kısıtlı
- **Diğer antibiyotiklere dirençli CRAB infeksiyonlarının tedavisinde veya diğer seçeneklerin kullanılmadığı durumlarda**
- **Sefiderokol kombine olarak kullanılmalı**
- ESCMID (koşullu öneri, düşük düzeyde kanıt)

# Neden kombinasyon?



- **İn vitro etkili olan ilaçlarla monoterapiyi destekleyen sağlam klinik veri yok**
- **Empirik antibiyotik rejimleri genellikle CRAB'e karşı aktif olmadığından etkili tedavinin başlamasındaki gecikmeler nedeniyle CRAB infeksiyonlarında yüksek bakteri yükleri beklenmektedir**
- **CRAB infeksiyonlarına duyarlı hastalar genellikle kronik ve immün sistemleri etkilemiş kritik hastalar**

## **Kombinasyon tedavisinde potansiyel seçenekler:**

➤ **yüksek doz ampisilin-sulbaktam (ilk tercih, duyarlı olmasa bile)**

➤ tetrasiklin türevleri

(en fazla deneyim minosiklin, ardından tigesiklin, eravasiklin veya omadasiklin için neredeyse hiç klinik veri yok)

➤ polimiksin B

➤ uzamış meropenem infüzyonu (MİK <8 mg/L)

➤ veya sefiderokol

## **Meropenem ve kolistin (veya polimiksin B) kombinasyonu önerilmez.**

- 2 RKC: Bakteremi, HKP/VİP, n=312, n=328
  - Kombinasyonun kolistin monoterapisine üstünlüğü kanıtlanmamış
  - Kolistin dirençli olgularda bile???
- Gözlemsel çalışmalarda sonuçlar çelişkili

**Ampisilin-sulbaktam, meropenem ve polimiksin B kombinasyonu düşünülebilir.**

Paul M, et al. Lancet Infect Dis 2018;18:391e400.

Kaye KS, et al. Results from the OVERCOME Trial: colistin monotherapy versus combination therapy for the treatment of pneumonia or bloodstream infection due to extensively drug resistant Gram-negative bacilli. 31st European congress of clinical microbiology & infectious diseases. Basel: European Society of Infectious Disease;2021.

# GERÇEKLER



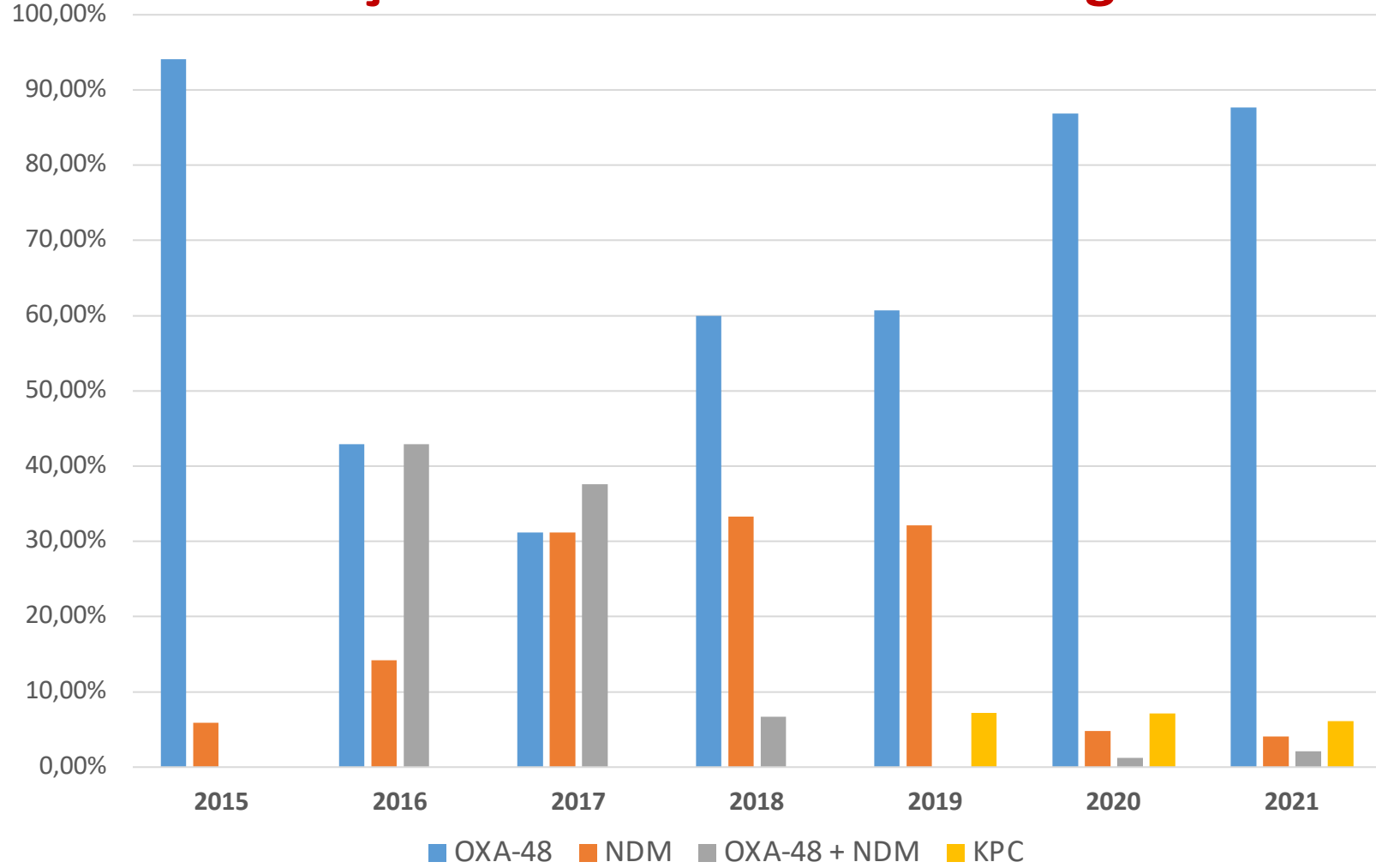
# KDE-CTF

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	TOPLAM
OXA-48	16	9	5	9	17	73	43	172 (%74,8)
NDM	1	3	5	5	9	4	2	29 (%12,6)
OXA-48 + NDM	0	9	6	1	0	1	1	18 (%7,8)
KPC	0	0	0	0	2	6	3	11 (%4,8)
	17	21	16	15	28	84	49	230

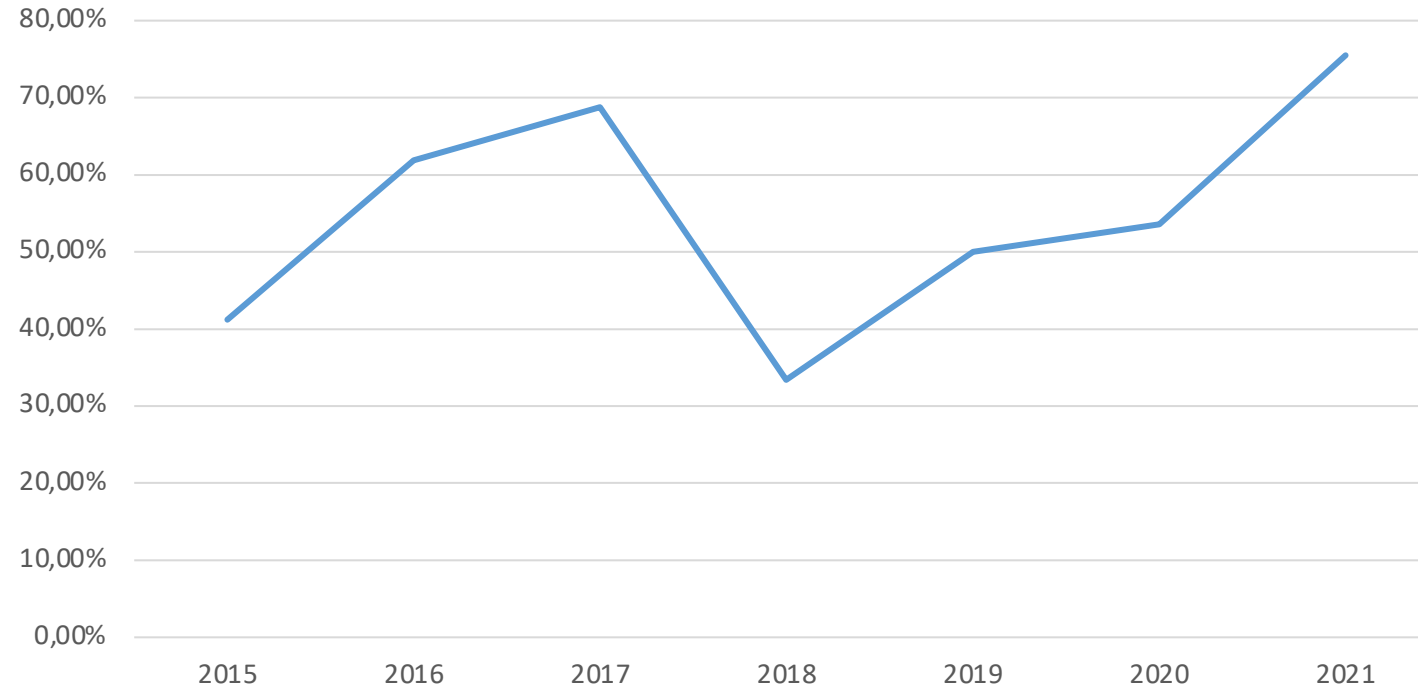
} %20



## Direnç Genlerinin Yıllara Göre Dağılımı



## Kolistin Direnci



# CTF

	Karbapenem direnci	Kolistin direnci	CAZ-AVi direnci
<b>Acinetobacter spp.</b>	>%95	<%10	
<b>Pseudomonas spp.</b>	>%50-60	%20	%10

- Seftazidim- avibaktam
- Polimiksinler
- Aminoglikozidler
- Tigesiklin
- Fosfomisin
- Yüksek doz karbapenem
- Sulbaktam

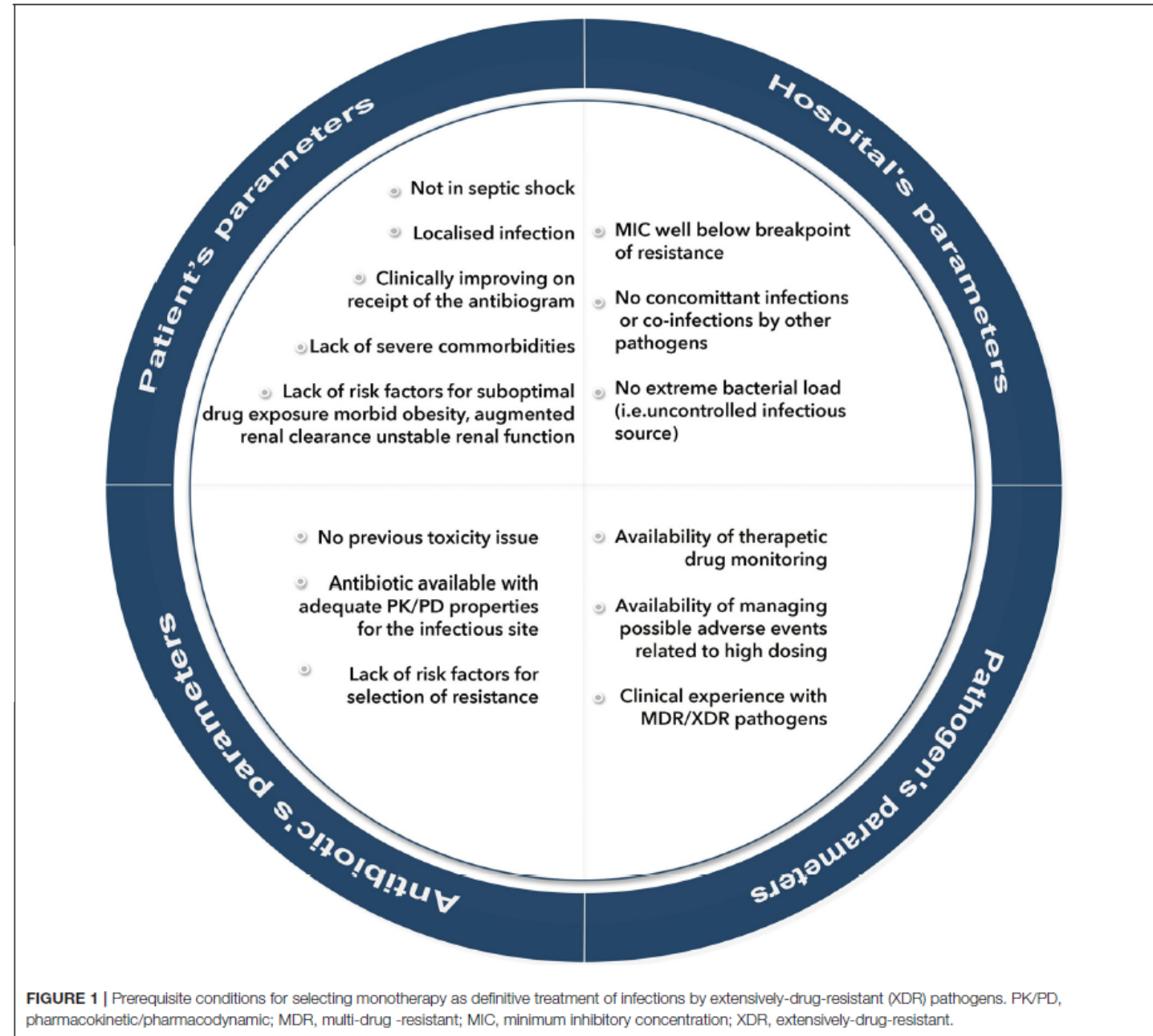
# SEÇENEKLER





## The “Old” and the “New” Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How

Ilias Karaiskos<sup>1</sup>, Styliani Lagou<sup>2</sup>, Konstantinos Pontikis<sup>3</sup>, Vasiliki Rapti<sup>2</sup> and Garyphallia Poulakou<sup>2\*</sup>



**FIGURE 1 |** Prerequisite conditions for selecting monotherapy as definitive treatment of infections by extensively-drug-resistant (XDR) pathogens. PK/PD, pharmacokinetic/pharmacodynamic; MDR, multi-drug -resistant; MIC, minimum inhibitory concentration; XDR, extensively-drug-resistant.

## Optimized treatment for CRE

### Empiric treatment

#### Risk factors

- Known colonisation or prior infection (or roommate infected) by Enterobacteriaceae strain producing KPC or OXA-48<sup>≠</sup>
- OR**
- Local epidemiology (or recent hospitalization in settings) with more than 20-25% prevalence of carbapenem-producing and ESBL-producing Enterobacteriaceae
- PLUS any of the following:**
- Prior use of carbapenems and/or colistin
- ICU admission or long admission in hospital wards
- Severe hospital-acquired infection (bacteremia, septic shock)
- Immunossuppression, multiple comorbidities

### Definitive treatment

#### Microbiology results

- Identification,
  - Susceptibility testing
  - Detection of resistance mechanisms
- [KPC, OXA, MBL (NDM, VIM, etc), double mechanisms]
- Determination of MICs for: carbapenems, colistin, fosfomycin, aminoglycosides and all new antibiotics (CAZ/AVI, MER/VAB, plazomicin, etc)

Combination* regimen (double or triple) to increase probability of adequate initial		Monotherapy or combination treatment based on patient's, pathogen's and antibiotic's parameters (Figure 1)		
CAZ/AVI or MER/VAB based combination*	Colistin based combination* (double or triple)	Monotherapy (prerequisites in Figure 1)	CAZ/AVI <sup>^</sup> or MER/VAB <sup>^</sup> based combination*	Colistin based combination* (double or triple) For MBL, and KPC or OXA resistant to CAZ/AVI, MER/VAB
Gentamicin or other aminoglycoside	Carbapenem (if epidemiological data witness MICs ≤16 mg/L)	CAZ/AVI	Gentamicin or other aminoglycoside	Carbapenem (subject to MIC ≤16 mg/L) <sup>Δ</sup>
Fosfomycin	Gentamicin or other aminoglycoside	MER/VAB	Fosfomycin	Gentamicin or other aminoglycoside
Colistin	Fosfomycin	Colistin	Colistin	Fosfomycin
Tigecycline	Tigecycline	Aminoglycoside	Tigecycline	Tigecycline
				Double carbapenem

**FIGURE 2** | How to optimize treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE). CAZ-AVI, ceftazidime avibactam; CRE, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; MER/VAB, meropenem vaborbactam; MIC, minimum inhibitory concentration. <sup>≠</sup> OXA-48 is permissive only for CAZ-AVI. \*Components of the combination will be based on: (i) epidemiology data (for empirical regimen); (ii) pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations relating to the source of infection; (iii) lower MIC (if possible, avoidance of antibiotics with borderline susceptibility). <sup>^</sup> Selection of CAZ-AVI or MER/VAB in definitive treatment precludes demonstrated *in vitro* susceptibility and absence of detected metallo-beta lactamase mechanism of resistance; for MER/VAB absence of OXA as well. <sup>Δ</sup> Higher MICs against meropenem (up to 64 mg/L) may require higher doses and therapeutic drug monitoring.

## Optimized treatment for MDR *Pseudomonas aeruginosa*

### Empiric treatment

#### Risk factors

- Underlying comorbidities (neutropenia, severe immunosuppression, structural lung disease, solid tumour)
- Previous colonization by MDR/XDR *P. aeruginosa* strain
- Previous therapy (within 3 months) with an antipseudomonal  $\beta$ -lactam
- Hospital setting with a prevalence >15-20% of MDR *P. aeruginosa*

### Definitive treatment

#### Microbiology results

- Identification
- Susceptibility testing
- Determination of MICs for: carbapenems, colistin, fosfomicin, aminoglycosides and all available new antibiotics (CLZ/TAZ, CAZ/AVI, plazomicin, etc)

#### Dual combination\* regimen to increase probability of adequate initial treatment

#### Monotherapy or combination treatment based on patient's, pathogen's and antibiotic's parameters

(Figure 1)

First anti-pseudomonal agent	Companion antipseudomonal agent	Monotherapy (prerequisites in Figure 1)	Beta-lactam based combination*	Beta-lactam resistant isolates
Ceftolozane/tazobactam	Gentamicin	Ceftolozane/tazobactam	Ceftolozane/tazobactam	Double combination from Gentamicin or other aminoglycoside
Ceftazidime/avibactam	or	Meropenem	Meropenem	
Meropenem	other aminoglycoside	Meropenem/vaborbactam	Piperacillin/tazobactam	Colistin Fosfomicin
Meropenem/vaborbactam	Colistin	Piperacillin/tazobactam	Ceftazidime	
Piperacillin/tazobactam	Fosfomicin	Ceftazidime	Ceftazidime/avibactam <sup>^</sup>	Consider adding inhaled antibiotics in VAP
		Ceftazidime/avibactam <sup>^</sup>	Meropenem/vaborbactam	
		Colistin	Plus one from An aminoglycoside	
		Aminoglycoside	Fosfomicin	

**FIGURE 3** | How to optimize treatment of Multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. CAZ-AVI, ceftazidime avibactam; CLZ/TAZ, ceftolozane tazobactam; MDR, Multi-drug resistant; MIC, minimum inhibitory concentration; XDR, extensively drug-resistant; VAP, ventilator-associated pneumonia. \*Components of the combination will be based on: (i) epidemiology data (for empirical regimen); (ii) pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations relating to the source of infection; (iii) lower MIC (if possible, avoidance of antibiotics with borderline susceptibility). <sup>^</sup> Selection of CAZ-AVI in definitive treatment precludes demonstrated *in vitro* susceptibility and absence of detected metallo-beta lactamase mechanism of resistance.



Amikacin	<b>Cystitis:</b> 15 mg/kg/dose <sup>d</sup> IV once <b>All other infections:</b> 20 mg/kg/dose <sup>d</sup> IV x 1 dose, subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	ESBL-E, AmpC-E, CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>	Imipenem-cilastatin	<b>Cystitis (standard infusion):</b> 500 mg IV q6h, infused over 30 minutes <b>All other ESBL-E or AmpC-E infections:</b> 500 mg IV q6h, infused over 30 minutes <b>All other CRE and CRAB infections:</b> 500 mg IV q6h, infused over 3 hours	ESBL-E, AmpC-E, CRE, CRAB
Ampicillin-sulbactam	9 g IV q8h over 4 hours <b>OR</b> 27 g IV q24h as a continuous infusion  For mild infections caused by CRAB isolates susceptible to ampicillin-sulbactam, it is reasonable to administer 3g IV q4h – particularly if intolerance or toxicities preclude the use of higher dosages.	CRAB	Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 g IV q6h, infused over 30 minutes	CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Cefepime	<b>Cystitis:</b> 1 g IV q8h <b>All other infections:</b> 2 g IV q8h, infused over 3 hours	AmpC-E	Levofloxacin	750 mg IV/PO q24h	ESBL-E, AmpC-E, <i>S. maltophilia</i>
Cefiderocol	2 g IV q8h, infused over 3 hours	CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i> , CRAB, <i>S. maltophilia</i>	Meropenem	<b>Cystitis (standard infusion):</b> 1 g IV q8h, infused over 30 minutes <b>All other ESBL-E or AmpC-E infections:</b> 1-2 g IV q8h, infused over 30 minutes <b>All other CRE and CRAB infections:</b> 2 g IV q8h, infused over 3 hours	ESBL-E, AmpC-E, CRE, CRAB
Ceftazidime-avibactam	2.5 g IV q8h, infused over 3 hours	CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>	Meropenem-vaborbactam	4 g IV q8h, infused over 3 hours	CRE
Ceftazidime-avibactam and aztreonam	<b>Ceftazidime-avibactam:</b> 2.5 g IV q8h, infused over 3 hours <i>PLUS</i> <b>Aztreonam:</b> 2 g IV q8h, infused over 3 hours, administered at the same time as ceftazidime-avibactam, if possible	Metallo-β-lactamase-producing CRE, <i>S. maltophilia</i>	Minocycline	200 mg IV/PO q12h	CRAB, <i>S. maltophilia</i>
Ceftolozane-tazobactam	<b>Cystitis:</b> 1.5 g IV q8h, infused over 1 hour <b>All other infections:</b> 3 g IV q8h, infused over 3 hours	DTR- <i>P. aeruginosa</i>	Nitrofurantoin	<b>Cystitis:</b> Macrocrystal/monohydrate (Macrobid®) 100 mg PO q12h <b>Cystitis:</b> Oral suspension: 50 mg PO q6h	ESBL-E cystitis, AmpC-E cystitis
Ciprofloxacin	<b>ESBL-E or AmpC infections:</b> 400 mg IV q8h-q12h <b>OR</b> 500 – 750 mg PO q12h	ESBL-E, AmpC-E	Plazomicin	<b>Cystitis:</b> 15 mg/kg <sup>d</sup> IV x 1 dose <b>All other infections:</b> 15 mg/kg <sup>d</sup> IV x 1 dose, subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	ESBL-E, AmpC-E, CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins <sup>a</sup>	CRE cystitis, DTR- <i>P. aeruginosa</i> cystitis, CRAB cystitis	Polymyxin B	Refer to international consensus guidelines on polymyxins <sup>a</sup>	DTR- <i>P. aeruginosa</i> , CRAB
Eravacycline	1 mg/kg/dose IV q12h	CRE, CRAB	Tigecycline	200 mg IV x 1 dose, then 100 mg IV q12h	CRE, CRAB, <i>S. maltophilia</i>
Ertapenem	1 g IV q24h, infused over 30 minutes	ESBL-E, AmpC-E	Tobramycin	<b>Cystitis:</b> 5 mg/kg/dose <sup>d</sup> IV x 1 dose <b>All other infections:</b> 7 mg/kg/dose <sup>d</sup> IV x 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	ESBL-E, AmpC-E, CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Fosfomycin	<b>Cystitis:</b> 3 g PO x 1 dose	ESBL- <i>E. coli</i> cystitis	Trimethoprim-sulfamethoxazole	<b>Cystitis:</b> 160 mg (trimethoprim component) IV/PO q12h <b>Other infections:</b> 8-12 mg/kg/day (trimethoprim component)	ESBL-E, AmpC-E, <i>S. maltophilia</i>
Gentamicin	<b>Cystitis:</b> 5 mg/kg/dose <sup>d</sup> IV once <b>All other infections:</b> 7 mg/kg/dose <sup>d</sup> IV x 1 dose, subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	ESBL-E, AmpC-E, CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>			

# Biz ne yapıyoruz?

## KDE

CAZ-AVİ

CAZ-AVİ + POL/AG/TG/MEM/FOS

POL/AG + MEM/TG/FOS

## DTR *P. aeruginosa*

CAZ-AVİ

CAZ-AVİ + POL/AG/FOS

POL/AG+ MEM/IPM/FOS

## CRAB

- SCF/AMP-SAM + POL/TG/MEM

## Odak kontrolü



*TEŞEKKÜR EDERİM...*