

Dirençli Gram Negatif İnfeksiyonların Tanı ve Tedavisinde Kritik Kararlar Tedavisi Zor *Pseudomonas* *aeruginosa* İnfeksiyonları

Dr. Ezgi Yılmaz

Medipol Mega Üniversite Hastanesi

Kısaltmalar

- MDR; multi-drug resistant
- XDR; extensive-drug resistant
- PDR; pandrug resistant
- DTR; difficult to treat resistance
- ÇİD; çoklu ilaç dirençli
- YİD; yaygın ilaç dirençli
- PA; *Pseudomonas aeruginosa*
- CR; carbapenem resistant
- CRE; carbapenem resistant *Enterobacterales*
- KDE; karbapeneme dirençli *Enterobacterales*
- CAZ-AVI, CZA; seftazidim avibaktam
- C/T; seftolozan-tazobaktam

Pseudomonas aeruginosa

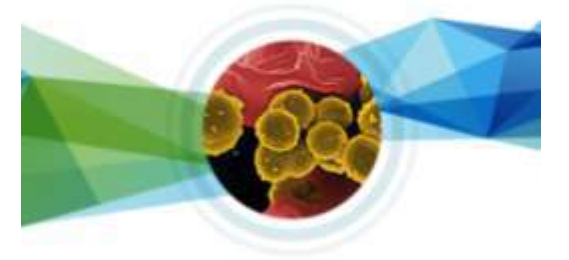
- 2017, DSÖ,
 - *Pseudomonas aeruginosa* (PA); “kritik öneme sahip” patojenler listesinde
- 2016-2017; 28 Avrupa ülkesi
 - Hastane ilişkili infeksiyonlarda *Pseudomonas aeruginosa*; **5. en sık etken**
 - Prevalansı %7.1
 - YBÜ’de prevalansı %23, MDR prevalansı %48.7
- **Sondayla ilişkili üriner sistem infeksiyonlarında ve ventilatörle ilişkili pnömonilerde en sık 3 etkenden biri**
- SENTRY sürveyans verileri
 - 1997-2016; 200 merkezden, 52.022 PA suşu
 - %24.9, %17.6 ve %0.1’i sırasıyla MDR, XDR ve PDR

1. Suetens, C. et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: Results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Eurosurveillance* 2018.

2. Ribeiro, C.D.S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* in the ICU: Prevalence, resistance profile, and antimicrobial consumption. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2020.

Pseudomonas aeruginosa

- 2020, ECDC
 - %30.1'i ≥ 1 antibiyotiğe dirençli
 - Karbapenem, florokinolon, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, aminoglikozid
 - %17.3'ü ≥ 2 antibiyotiğe dirençli



Antimicrobial resistance
surveillance in Europe

2022

2020 data

Fig. 6 *P. aeruginosa*: percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country/area, WHO European Region, 2020

Total number of invasive isolates tested (n) and percentages of isolates with resistance phenotype (%), by bacterial species and antimicrobial group/agent, Turkey, 2016–2020

Bacterial species	Antimicrobial group/agent	2016		2017		2018		2019		2020	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>E. coli</i>	Aminopenicillin (amoxicillin/ampicillin) resistance	2 886	78.7	3 652	77.7	4 154	76.7	4 290	78.8	3 562	76.1
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	3 897	52.7	4 337	52.7	4 923	53.2	4 847	54.7	4 342	53.4
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	3 863	3.1	4 321	2.7	4 759	2.6	4 966	3.0	4 347	3.7
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	3 670	50.3	4 022	52.3	4 606	52.2	4 853	51.7	4 193	50.1
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	3 677	27.4	4 083	26.6	4 785	24.4	4 617	25.8	4 211	23.7
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides	3 433	19.2	3 755	18.8	4 477	17.7	4 496	18.3	4 078	16.5
<i>K. pneumoniae</i>	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	2 862	72.2	3 157	72.0	3 766	72.0	3 977	74.0	4 501	76.9
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	2 836	29.5	3 165	32.5	3 641	34.4	4 028	39.4	4 517	48.2
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	2 769	54.9	3 009	61.1	3 557	62.6	3 933	64.8	4 276	69.0
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	2 711	47.6	2 991	44.6	3 632	45.9	3 925	44.8	4 405	46.6
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides	2 611	38.3	2 821	38.9	3 442	39.9	3 689	40.5	4 156	49.9
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin-tazobactam resistance	1 203	30.9	1 491	37.2	1 646	34.0	1 533	34.1	1 365	32.1
	Ceftazidime resistance	1 286	24.3	1 481	30.0	1 700	26.8	1 645	28.0	1 468	27.2
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	1 281	37.3	1 552	37.4	1 682	37.5	1 712	38.4	1 547	36.2
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	1 252	35.1	1 525	35.6	1 674	32.7	1 637	35.2	1 503	31.0
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance ^a	1 305	27.2	1 519	26.7	1 730	19.0	1 681	20.8	769	15.7
	Combined resistance to ≥ 3 antimicrobial groups (among piperacillin-tazobactam, ceftazidime, carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides) ^a	1 090	28.2	1 279	31.7	1 451	27.8	1 424	30.1	672	27.5
<i>Acinetobacter</i> spp.	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	2 373	91.6	2 540	91.5	2 643	92.2	2 390	90.4	3 165	93.1
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	2 324	92.1	2 505	92.6	2 575	94.4	2 391	90.7	3 064	93.6
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	2 408	77.7	2 558	78.3	2 704	79.1	2 404	80.3	3 117	86.1
	Combined resistance to carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides	2 266	75.6	2 421	77.8	2 526	79.3	2 362	79.6	3 039	84.7
<i>S. aureus</i>	MRSA ^b	1 887	22.7	3 142	25.8	3 316	29.6	3 407	31.3	3 591	33.4
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillin non-wild-type ^c	174	47.1	213	46.0	243	43.6	212	50.9	128	53.9
	Macrolide (azithromycin/clarithromycin/erythromycin) resistance	163	39.3	205	39.5	217	37.3	211	37.0	119	34.5
	Combined penicillin non-wild-type and resistance to macrolides ^c	155	29.7	186	29.0	211	28.0	200	32.5	117	27.4
<i>E. faecalis</i>	High-level gentamicin resistance	767	60.2	1 125	38.0	1 337	36.9	1 914	33.5	2 040	29.6
<i>E. faecium</i>	Vancomycin resistance	1 467	14.6	1 551	13.2	1 570	13.6	1 797	13.3	2 201	15.4

^a The aminoglycoside group includes only tobramycin from 2020 onwards.

^b MRSA is calculated as resistance to cefoxitin or, if not available, oxacillin.

^c Penicillin results are based on penicillin or, if not available, oxacillin. For *S. pneumoniae*, the term penicillin non-wild-type is used in this report, referring to *S. pneumoniae* isolates reported by the local laboratories as susceptible increased exposure (I) or resistant (R) to penicillin, assuming MIC to benzylpenicillin above those of wild-type isolates (> 0.06 mg/L). The qualitative susceptibility categories (S/I/R) as reported by the laboratory are used, since quantitative susceptibility information is missing for a large part of the data. Laboratories not using EUCAST clinical breakpoints might define the cut-off values for the susceptibility categories differently.

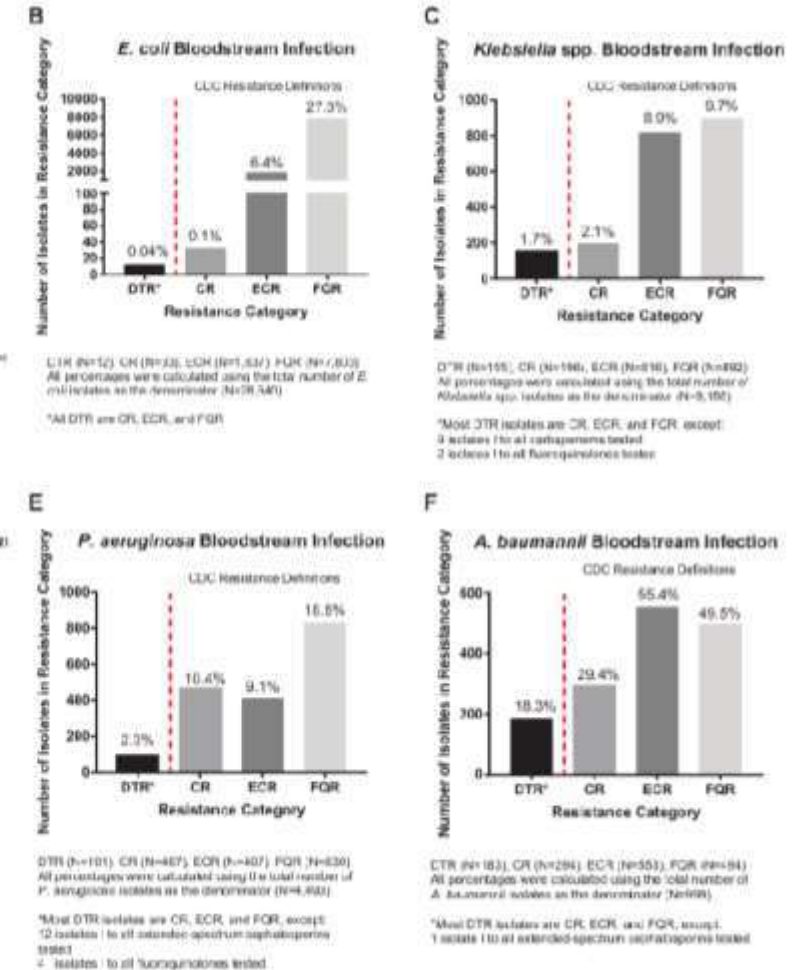
Tanımlar

2008 yılı CDC, 2011 Magiorakos

- Çoklu ilaç direnci: CİD (MDR)
Criteria for defining MDR, XDR and PDR in *Enterobacteriaceae*
MDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories.
XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories.
PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed
- MDR, XDR, PDR tanımlamaları epidemiyolojik olarak kullanışlı olsa da ...
 - Tanımlama çok pratik olmayabilir
 - Tanımlamada her antibiyotik sınıfı eşit olarak derecelendiriliyor
- MDR, XDR Gram negatif bakterilerle infeksiyonlar her zaman kötü klinik sonuçlarla ilişkili olmayabilir
 - Daha pratik, tedavi kısıtlayıcı direnç varlığını göz önüne alan, hasta başında tedavi yönlendirmede kullanışlı olabilecek tanımlamalara ihtiyaç...

Tedavisi zor... Difficult to treat resistance

Pseudomonas aeruginosa için DTR vs. KD prevalansı farkı çok belirgin
 KD, Genişlemiş spektrumlu sefalosporin direnci ve FQ direncinin mortalite ile ilişkisi anlamlı değil (PA için)
 DTR PA için “adjusted risk of mortality” anlamlı yüksek



DTR- Difficult to treat resistance

Tedavisi Zor...

- 2018, yeni bir konsept **“DTR”**
- Birinci seçenek antibiyotikler arasında tedavi kısıtlayan direnç varlığı
 - **Beta laktamların hepsine**
 - Karbapenemler ve beta laktam-beta laktamaz inhibitörü kombinasyonları dahil
 - **Florokinolonlara direnç**

DTR-

Pseudomonas aeruginosa

seftazidim, ticlopidim, imipenem, piperazin, illin-
tazobaktam, rifampisin, rifastatin,
meropenem, gentamisin, levofloksasin,
aztreonam

HEPSİNE DİRENÇLİ



Pseudomonas aeruginosa'da duyarlılık testleri

Table 1 Breakpoint interpretations applied to categorize *P. aeruginosa* antimicrobial susceptibility testing results for novel therapies

Agent	CLSI breakpoints						EUCAST breakpoints				FDA breakpoints					
	MIC (mg/L)			DD (mm)			MIC (mg/L)		DD (mm)		MIC (mg/L)			DD (mm)		
	S	I	R	S	I	R	S	R	S	R	S	I	R	S	I	R
Ceftolozane–tazobactam	≤ 2/4	4/4	≥ 8/4	≥ 21	18–20	≤ 17	≤ 4	> 4	≥ 23	< 23	M-100 standard is recognized					
Ceftazidime–avibactam	≤ 8/4	–	≥ 16/4	≥ 21	–	≤ 20	≤ 8	> 8	≥ 17	< 17	M-100 standard is recognized					
Imipenem–relebactam	≤ 2/4	4/4	≥ 8/4	≥ 23	20–22	≤ 19	≤ 2	> 2	≥ 22	< 22	M-100 standard is recognized					
Cefiderocol	≤ 4	8	≥ 16	≥ 18	13–17	≤ 12	≤ 2	> 2	≥ 22	< 22	≤ 1	2	≥ 4	≥ 25	19–24	≤ 18

CLSI Clinical and Laboratory Standards Institute, EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, FDA US Food and Drug Administration, MIC minimum inhibitory concentration, DD disk diffusion, S susceptible, I intermediate, R resistant [51–53]

	S ≤	R >	ATU	(µg)	S ≥	R <	ATU
Ciprofloxacin	0.001	0.5		5	50	26	
Delafloxacin	IE	IE			IE	IE	
Levofloxacin	0.001	2		5	50	18	
Moxifloxacin	-	-			-	-	
Nalidixic acid (screen only)	NA	NA			NA	NA	
Norfloxacin (uncomplicated UTI only)	-	-			-	-	
Oxfloxacin	-	-			-	-	

Pseudomonas aeruginosa'da duyarlılık testleri

- **Karbapenemaz üretimi araştırılmalı mı?**
 - Klinik antibiyotik duyarlılık sınıflandırması için **X**
 - İnfeksiyon kontrol önlemleri için **✓**



EUCAST guidelines for detection of resistance
mechanisms and specific resistances of clinical and/or
epidemiological importance

Version 2.0¹
July 2017

Pseudomonas aeruginosa'da duyarlılık testleri

- Karbapeneme dirençli PS tanısı
 - Karbapenemaz varlığının araştırılması için fenotipik yöntemler önerilir ancak genotipik yöntemlerle doğrulama yapılması gerekir
- Kolistin duyarlılığı
 - ISO-standard sıvı mikrodilüsyon (BMD), katyonlu Mueller-Hinton (polisorbata-80 ve diğer sürfaktanlar olmamalı), kolistinin sülfat tuzu kullanılmalı
 - Agar dilüsyon, disk diffüzyon, gradyan diffüzyon önerilmez
 - Disk diffüzyon ve gradyan testlerinde MİK değerleri düşük bulunabilir
 - Otomatize duyarlılık testi önerilmez- yüksek oranda yanlış duyarlı sonuçlar
 - MİK sınır değerleri CLSI ve EUCAST'te var. Zon çapları yok.
 - Polimiksin B için sadece CLSI'da MİK değerleri var
- Fosfomisin duyarlılığı
 - Agar dilüsyon, glukoz-6- fosfat (25 mg/lt) ilave edilerek

Pseudomonas aeruginosa'da duyarlılık testleri

- Seftazidim-avibaktam ve seftolozan-tazobaktam
 - 200 PS suşu için
 - Otomatize (VİTEK-2), gradyan difüzyon testi, disk difüzyon testleri vs. altın standard BMD
 - CAZ-AVI
 - disk difüzyon ve gradyan MİK test performansları benzer
 - C/T
 - gradyan test performansı VİTEK-2 ve disk difüzyondan daha iyi

Pseudomonas aeruginosa'da duyarlılık testleri

- Meropenem-vaborbaktam
 - Etest ve VİTEK-2 performansları benzer

*Dwivedi, H.P et al. Multicenter Clinical Evaluation of Vitek 2 Meropenem-Vaborbactam for Susceptibility Testing of Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. J. Clin. Microbiol. 2022

**Jean, S. Multicenter Clinical Evaluation of Etest Meropenem-Vaborbactam (bioMérieux) for Susceptibility Testing of Enterobacterales (Enterobacteriaceae) and *Pseudomonas aeruginosa*. J. Clin. Microbiol. 2019

Pseudomonas aeruginosa'da duyarlılık testleri

- Sefiderokol
 - BMD altın standard, demir içermeyen Mueller Hinton
 - Gradyan difüzyon testi önerilmiyor (dirençli suşları duyarlı olarak saptayabilir)
 - Disk-difüzyon sefiderokol direncini göstermede yetersiz kalabilir

2019, interr

- MİK, “duyarlı” ve “direnç değerleri arasında olsa dı olabilir
 - PK/PD parametrelerinde
 - Dozu arttırmayla
- PS için yeni sınır değerler duyarlı MİK sınır değeri o düşük
- Seftazidim, sefepim, PTZ, aztreonam, imipenem-siprofloksasin ve levoflok değişiklikten etkilendi
- Bu antibiyotikler, klinik p gerçek MİK değerleri, du tanımlamasında kullanıla değerden çok yüksek olr nedeniyle artık “yüksek c duyarlı” olarak tanımlanı

Agent	Recommended Dose in Normal Renal Function (Infusion Duration) ^a
Conventional antipseudomonal β-lactams	
Piperacillin-tazobactam ^{58,59}	4.5 g q6h (3 hrs)
Ceftazidime ⁵⁸	2 g q8h (3 hrs)
Cefepime ⁵⁸	2 g q8h (3 hrs)
Meropenem ¹¹	2 g q8h (3–4 hrs)
Imipenem ¹¹	1 g q8h (3 hrs)
Antipseudomonal fluoroquinolones	
Ciprofloxacin ¹¹³	p.o.: 750 mg q12h i.v.: 400 mg q8h (1 hr)
Levofloxacin ¹¹⁴	p.o. or i.v.: 750 mg q24h (1.5 hrs)
Aminoglycosides¹¹⁵	
Amikacin	20–30 mg/kg q24h (0.5–1 hr)
Tobramycin	5–7.5 mg/kg q24h (0.5–1 hr)
Gentamicin	5–7.5 mg/kg q24h (0.5–1 hr)
Polymyxins¹⁰¹	
Colistin	LD: 300 mg CBA (~9 million IU) × 1 dose ^b (1 hr) MD: 180 mg CBA (5.45 million IU) q12h (1 hr)
Polymyxin B	LD: 2.0–2.5 mg/kg (based on TBW) × 1 dose ^b (1 hr) MD: 1.25–1.5 mg/kg (based on TBW) q12h (1 hr)
New agents	
Ceftazidime-avibactam ¹¹⁶	2.5 g q8h (2 hrs)
Ceftolozane-tazobactam ¹¹⁷	3 g q8h (1 hr)
Recently approved agents	
Imipenem-relebactam ⁹⁰	1.25 g q6h (0.5 hrs)
Cefiderocol ⁹⁵	2 g q8h (3 hrs)

“|”

COMMITTEE

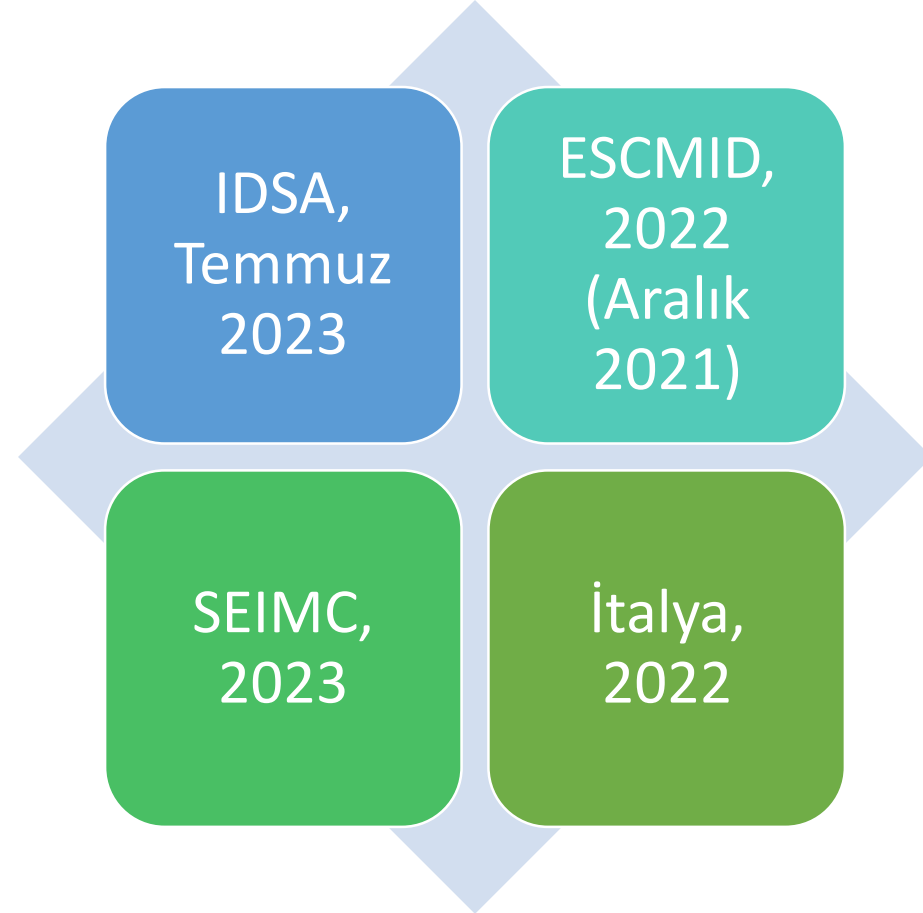
al agents and the dynamics of their MIC breakpoint change.

New Antibiotics	EUCAST 2019 *		EUCAST 2023 **	
	S ≤	R >	S ≤	R >
Beta Lactams				
Cephalosporin				
Ceftazidime-Avibactam	8	8	8	8
Ceftolozane-Tazobactam	4	4	4	4
Cefiderocol			2	2
Ureidopenicillin				
Carbapenem				
Imipenem-Cilastatin-Relebactam				
Meropenem-Vaborbactam	8	8	8	8
Monobactam				
Aztreonam-Avibactam				
Other antibiotics				
Polymixin				
Fluoroquinolones				
Aminoglycosides				
Plazomicin				
Fosfomycin				

MDR-PS, DTR-PS Tedavi Seçenekleri

- Lokal epidemiyolojik direnç verileri MDR-PA için >%25 ise ya da MDR-PA için risk faktörleri varsa
 - Yeni β -laktam/ β -laktamaz
 - **Seftolozan-tazobaktam**
 - **Seftazidim-avibaktam**
 - Yeni sefalosporin
 - **Sefiderokol**
 - Yeni karbapenem- β -laktamaz
 - **İmipenem-silastatin-relebaktam**
 - Polimiksinler
 - **Polimiksin b**
 - **Kolistin**
 - Aminoglikozidler
 - Fosfomisin
1. MBL (VIM, IMP, SBL);
MBL üretimi varsa seftolozan tazobactam R
seftazidim avibaktama R
aztreonam H
sefiderokol H
2. MBL üretenler genelde Amp C de üretir; MBL+AmpC
aztreonam+ avibaktam en iyi seçenek (aztreonam
for MBL, avibaktam ise ko-eksprese edilen diğer beta laktamazları Amp
C dahil inhibe eder)
3. KPC üretenler (çok sık değil);
sefiderokol ve imipenem-silastatin-relebaktam
- Karbapenemaz üreten PA için alternatif tedaviler; aminoglikozid, kolistin
ve fosfomisinin in vitro duyarlı olduğu gösterilen başka bir antibiyotikle
kombinasyonu

DTR, MDR, XDR PA tedavisinde rehber önerileri



IDSA,
Temmuz
2023

IDSA DTR-PS

Clinical Infectious Diseases
IDSA GUIDELINES

IDSA
Infectious Diseases Society of America
hivma
by webmd publishers
OXFORD

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

Pranita D. Tamma,^{1,2} Samuel L. Alken,³ Robert A. Bonomo,⁴ Amy J. Mathers,^{4,5} David van Duin,⁶ and Cornelius J. Clancy⁷

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA, ²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA, ³Medical 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, ⁴Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA, ⁵Department of Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA, ⁶Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA, and ⁷Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

- Karbapenemaz varlığının araştırılması için test yapılması önerilmiyor (ABD’de karbapenemaz üretiminin karbapenem direncinin nadir bir nedeni olması, dünyanın diğer ülkelerinde ise %20, bla VIM)
- “Yeni” antibiyotikler için antibiyotik duyarlılık testleri öneriliyor
 - seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, sefiderokol
 - Eğer test imkanı yoksa mutlaka referans laboratuvara gönderilmesi öneriliyor

IDSA DTR PA

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

Pranita D. Tamma,^{1,2} Samuel L. Aitken,³ Robert A. Sznerski,⁴ Amy J. Mathers,^{5,6} David van Duin,⁷ and Cornelius J. Clancy⁸

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Medical 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; ⁴Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁶Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA; and ⁷Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Üriner sistem

Komplike olmayan sistit

1. Seftolozon-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, sefiderokol (veriler güçlü değil)

1.2. Alternatif tedavi, tek doz IV aminoglikozid (TOB, AK)

•Kolistin alternatif

•Oral fosfomisin önerilmez (*fosA* geni)

Komplike üriner sistem infeksiyonları ve pyelonefrit

1. Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibactam, imipenem-silastatin-relebaktam, sefiderokol (veriler güçlü değil)

1.2. Alternatif tedavi, nefrotoksisite riski yüksek değilse IV aminoglikozid (TOB, AK)

IDSA DTR PA

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

Pranita D. Tamma,^{1,2} Samuel L. Aitken,³ Robert A. Sznerski,⁴ Amy J. Mathers,^{5,6} David van Duin,⁷ and Cornelius J. Clancy⁸

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Medical 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; ⁴Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁶Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA; and ⁷Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Üriner sistem dışı

1. Monoterapi seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam

1.2. Alternatif tedavi; sefiderokol

- Klinik çalışmalarda yeni β -laktamlarla tedavi edilen hastaların çoğu DTR-PS ile infekte değil
- Seftolozan-tazobaktam vs. CAZ-AVI etkinlik karşılaştırma çalışmaları yok
- Çalışmalar eski antibiyotikler vs. yeni β -laktamlar (C/T vs Polimiksinler)

Sediferokol üriner sistem dışı infeksiyonlarda

- **CREDIBLE**

- Karbapenem
pnömoni,

- Sefiderokol
karbapenem

- Klinik y

- Mortalite
spp)

- Sefiderokol alternatif tedavide öneriliyor-
düşük kanıt düzeyi

- Sefiderokol kolunda istenmeyene etki; pireksi,
kc transaminazlarında yükselme

		28-gün mortalite (tüm etkenler)		Best available therapy (n=49)
	Sefiderokol		Standard (best available therapy)	7 (18%)
				7 (18%)
				6 (25%)
				5 (27%)
				2 (17%)
				1 (18%)
Nozokomiyal pnömoni	%33	%16		
Kan dolaşımı inf./Sepsis	%30	%21		
Üriner sistem inf.	%12	%40		

Acinetobacter radioresistens (for one patient assigned cefiderocol).

Table 6: All-cause mortality at the end of study by most frequent baseline pathogen in the safety population



Sefiderokol

- **Yeni sefalosporinlerden**
- Sefalosporin + katekol türü siderofor kombinasyonu, **aktif demir transportunu** kullanarak periplasmik aralığa taşınır, PBP-3'e bağlanıp bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder
- DTR-PS
 - tüm yeni β -laktam- β -laktamaz inhibitor kombinasyonlarına dirençliyse
 - “seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam”
 - Metallobetalaktamaz (**MBL**) akla gelmeli → **ilk tercih Sefiderokol**
- **1500 CR-Pseudomonas aeruginosa, Sefiderokol duyarlılığı %97, MİK \leq 4 mcg/MI**
- **Tüm yeni β -laktam/laktamaz kombinasyonlarında olduğu gibi klinikte yaygın kullanılmasıyla direnç riski**

IDSA,
Temmuz
2023

IDSA DTR PA SONUÇ

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES

IDSA
Infectious Diseases Society of America

hivma
The Healthcare Infection Society

OXFORD

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

Pranita D. Tamma,^{1,2} Samuel L. Aitken,³ Robert A. Sznerski,⁴ Amy J. Mathers,^{5,6} David van Duin,⁷ and Cornelius J. Clancy⁸

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Medical 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; ⁴Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁶Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA; and ⁷Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

- DTR-PS, hem üriner hem üriner sistem dışı infeksiyonlarda
 - Yeni β -laktamların karşılaştırmalı klinik etkinlik çalışması yok
 - Eski tedavilerle karşılaştırıldıkları gözlemsel çalışmalar var, çoğu MDR-PS (DTR-PS değil)
 - IDSA, önerilerinde yeni β -laktamlardan herhangi birine vurgu yapmıyor



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: 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)

Mical Paul ^{1, 2, §}, Elena Carrara ^{3, §}, Pilar Retamar ^{4, 5}, Thomas Tängdén ⁶, Roni Bitterman ^{1, 2}, Robert A. Bonomo ^{7, 8, 9}, Jan de Waele ¹⁰, George L. Daikos ¹¹, Murat Akova ¹², Stephan Harbarth ¹³, Celine Pulcini ^{14, 15}, José Garnacho-Montero ¹⁶, Katja Seme ¹⁷, Mario Tumbarello ¹⁸, Paul Christoffer Lindemann ¹⁹, Sumanth Gandra ²⁰, Yunsong Yu ^{21, 22, 23}, Matteo Bassetti ^{24, 25}, Johan W. Mouton ^{26, †}, Evelina Tacconelli ^{3, 27, 28, *, §}, Jesús Rodríguez-Baño ^{4, 5, §}

ESCMID 2022

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)

Mical Paul¹, Elena Carrera², Pilar Botana³, Thomas Tangdin⁴, Ravi Bitterman⁵, Robert A Bonomo⁶, Jan de Waele⁶, George L Daikos⁷, Murat Akova⁸, Stephan Harbarth⁹, Celine Pulcini¹⁰, José Garricho-Montes¹¹, Katja Semse¹², Mario Tumbarello¹³, Paul Christopher Lindemann¹⁴, Sumanth Gandra¹⁵, Yuncong Yu¹⁶, Mattia Bassetti¹⁷, Johan W Mouton¹⁸, Evelyn Tacconelli¹⁹, Jesús Rodríguez-Baño²

Very low

Expert opinion

Very low

Expert opinion

(continued on next page)

1. Karbapeneme dirençli (KR)- DTR PA ağır infeksiyonlar için öneriler

mevcut

in vitro active old drugs, on an individual basis and according to the source of

In vitro duyarlıysa C/T. Kanıt düzeyi çok düşük. Öneri; “zayıf”

• IMi-R, CAZ-AVi, sefiderokol için yeterli kanıt yok

Conditional

2. Ağır olmayan infeksiyonlar için odağa, in vitro duyarlılık sonuçlarına göre “klasik” antibiyotiklerden seçilebilir (uzman görüşü)

practice statement

rdship, we consider it good clinical practice to use the old antibiotics, chosen from among the in vitro active antibiotics on an individual basis and according to the source of

Kombinasyon tedavisi ? for CRPA

1. CAZ-AVi, C/T ya da sefiderokolün kombine ya da monoterapi olarak kullanılmasıyla ilgili kanıt yok- Bir öneri yapılmamış

Conditional

2. Eğer polimiksinler, AG, fosfomisin tercih edilecekse en az 2 duyarlı antibiyotik önerilir. Spesifik bir kombinasyon için öneri ya da karşıt görüş yok, öneri gücü zayıf, kanıt düzeyi çok düşük

py chosen from among source of infection.

3. Hafif infeksiyonsa duyarlılık sonuçlarına göre monoterapi düşünülebilir (uzman görüşü)

Seftolozan-tazobaktam

- Yeni antipsödomonal sefalosporin
- B-laktamaz inhibitörü ile kombine
- 2:1
- AmpC'ye dayanıklı
- Aktif efflüks pompasından ve porin kanalı değişikliklerinden pek etkilenmez
- FDA ve EMA onayı
 - Komplike üriner sistem infeksiyonları
 - Nozokomiyal pnömoniler, ventilatörle ilişkili pnömoniler
 - Komplike intraabdominal infeksiyonlar
- **Metalobetalaktamaz üretmeyen** karbapeneme dirençli *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında **indike**
- **C/T'ye dirençli olgular bildirilmeye başlandı ancak PA genellikle duyarlı**

- ASPECT
- Çok merkezli (ventilatör bağımlı akciğer enfeksiyonu)
- Seftolozan ve Meropenem karşılaştırması
- Klinik yanıt ve 28 günlük mortaliteyi karşılaştıran
- XDR-PA benzeri bakteriyellerin varlığına göre stratifikasyon
- Karbapenem kullanılmayan (%13) ünlü hastaların karşılaştırılması
- Bu çalışma FDA onayını almıştır

Diagnosis
Ventilator-associated pneumonia
Ventilated hospital-acquired pneumonia
Age
<65 years
≥65 years
Renal function
Normal
Mild impairment
Moderate impairment
Severe impairment
Augmented renal clearance
APACHE II score
<20
≥20
CPIS
≤6
7
≥8
Previous unsuccessful antibacterial therapy
Yes
No
Previous antibacterial use
Yes
No
Bacteraemia (Gram-negative respiratory pathogens)
Yes
No
Adjunctive Gram-negative therapy
Yes
No
Duration of hospitalisation†
<5 days
≥5 days
Duration of ventilation‡
<5 days
≥5 days
Admitted to ICU
Yes
No
Concurrent vasopressors
Yes
No
Causative pathogens
Monomicrobial
Polymicrobial
Enterobacteriaceae
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

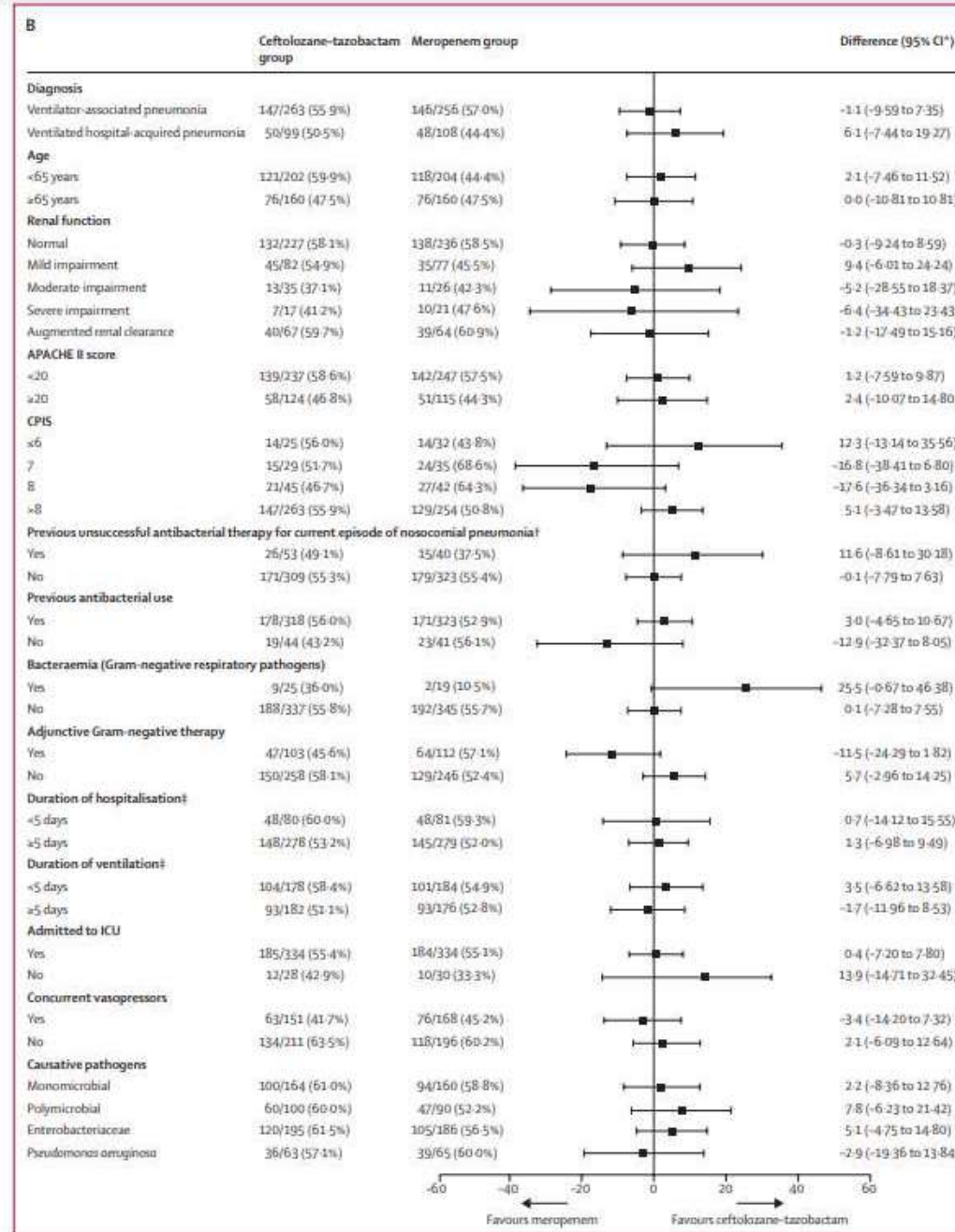


Figure 2: Subgroup analysis of 28-day all-cause mortality (A) and clinical response at test of cure (B)

APACHE II=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. CPIS=Clinical Pulmonary Infection Score. ICU=intensive care unit. *Unstratified Newcombe CIs; inferences drawn from these intervals might therefore not be reproducible. †Persistent or worsening signs or symptoms of nosocomial pneumonia after at least 48 h of antibacterial therapy active against Gram-negative pathogens. ‡Before randomisation.

1311

meropenem for pneumonia (ASPECT-NP): a blind, phase 3, non-

la-Neto¹, Nobuaki Shime², Wunderink³, Christopher J Bruno⁴, erton⁵, Elizabeth G Rhee¹⁰

resistant pathogens is associated with combination antibacterial drug ceftolozane-tazobactam for nosocomial pneumonia.

blind, non-inferiority trial at 263 hospitals

FULL TEXT LINKS

ACTIONS

Cite
Collections

SHARE



PAGE NAVIGATION

Title & authors

Abstract

Comment in

Seftolozan-Tazobaktam

Table 3. Comparative clinical outcomes between Ceftolozane/Tazobactam and Polymyxin or Aminoglycoside treated patients

Outcome	Ceftolozane/ Tazobactam (N = 100)	Polymyxin/Aminoglycoside (N = 100)	PValue	Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio ^a (95% CI)
Clinical cure	81	61	.002	2.72 (1.43–5.17)	2.63 (1.31–5.30)
In-hospital mortality	20	25	.40	0.75 (0.38–1.46)	0.62 (.30–1.28)
Acute kidney injury	6	34	< .001	0.12 (0.05–0.31)	0.08 (.03–.22)
Risk	2	8
Injury	3	12
Failure	1	14
Renal replacement therapy	0	7
Hypersensitivity reaction	0	1	.32
Neuropathies	0	2	.16
Seizures	0	0	N/A
<i>Clostridium difficile</i> on therapy	4	5	.73
<i>C. difficile</i> after therapy before discharge	2	3	.65
<i>C. difficile</i> on readmission	1	2	.46
Discharge status					
Home	26	14	.15
Skilled nursing facility/long-term acute care facility/Other hospital	54	61
30-day readmission ^b	21 (26)	18 (24)	.59
30-day readmission due to infection ^b	12 (15)	11 (15)	.82
30-day recurrence ^b	11 (14)	12 (16)	1.0
90-day recurrence ^b	13 (16)	12 (16)	1.0
Length of stay from onset of bacteremia (days) ^c	14.5 (9–26)	14 (9–24.5)	.65
Intensive care unit length of stay (days) ^c	16 (9–25)	13 (7–23)	.22
Mechanical ventilation duration (days) ^c	11 (4–18)	11 (4–22)	.96

C/T VS. PC

- MDR/
- C/T (n: monot
- C/T %1
- Polimil
- Klinik y %61)
- Nefrot
- Hastar
- Kısıtlılı yok, gr hasta c
- C/T ko

konvülziyon nöropati yok

Save Email Send to Display options

13/04/2016

Full Text Links

OXFORD ACADEMIC

ACTIVELY

ia

Gerlach[®], v. 10.

SHARE

inhibitor combination

PAGE NAVIGATION

« Cite

» Collections

Twitter Facebook LinkedIn

Table 3 Risks factors for clinical failure

Variable	Crude OR (Lower-Upper)	<i>p</i> value
Ventilator-dependent respiratory failure*	19.4 (4.743–79.149)	< 0.001
SOFA	6.6 (2.5–17.6)	< 0.001
Ceftolozane/tazobactam resistance development	6.6 (1.2–36.6)	0.031
Clone involved ST175	3.8 (1.2–12.0)	0.026
Respiratory tract infection	2.6 (0.8–8.4)	0.099
Duration of treatment	0.9 (1.0–0.8)	0.073
Ceftolozane/tazobactam MIC	1.9 (1.0–3.6)	0.067
Renal failure replacement therapy	3.0 (0.86–10.3)	0.086

*Multivariate analysis only identified ventilator-dependent respiratory failure as independent risk factor

kolistin ve amikasin duyarlı)

Klinik yanıt; %63.8

C/T'ye tedavi sırasında direnç
%13.8 (6/8 AmpC) (kombine ya da
monoterapi olmasından bağımsız)
Klinik başarısızlık XDR profiliyle
ilişkili (tek değişkenli analiz)

Ceftolozane/tazobactam for the treatment of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: experience from the Balearic Islands

Manuel Díaz-Cañestro¹, Leonor Penabaz², Xavier Mulet³, M Lusa Martín-Pena⁴, Pablo A Fraile-Ribot⁵, Ignacio Ayestarán⁶, Asunción Colomar⁷, Belén Nuñez⁸, María Macià⁹, Andrés Novo¹⁰, Vicente Torres¹¹, Javier Asensio¹², Carla López-Causapé¹³, Olga Delgado¹⁴, José Luis Pérez¹⁵, Javier Murillas¹⁶, Melchor Riera¹⁷, Antonio Oliver¹⁸

Affiliations: + expand
PMID: 30141088 DOI: 10.1007/s10096-018-3361-0

Log in

Search

User Gs

Send to Display options

FULL TEXT LINKS



ACTIONS

Cite

Collections

SHARE



Sefto kom

- PROSP
- 8 rand
kohort
- 7 çalışı
- 4 çalışı
- 4 çalışı
deęerli
- Mortal
87 C/T
(AG/ki
mortal
- Klinik v
çalışmalarda kombiné vs. monoterapi arası fark yok
- Meta-analizin gücü zayıf, kısıtlılıkları çok, hasta sayısı az...

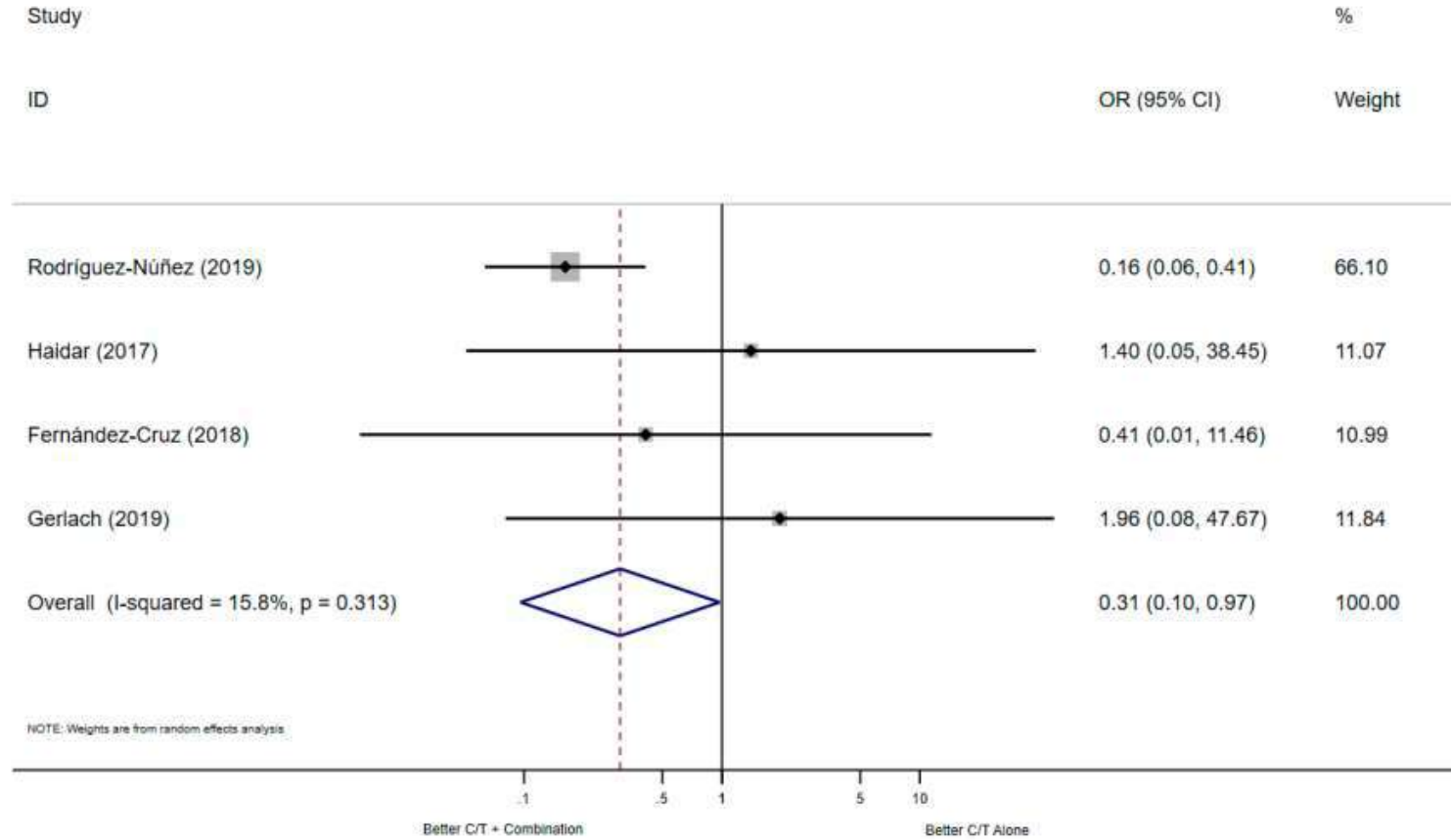


Figure 2. Forest plot of the four studies that reported the mortality as outcome.



PMCID: PMC7830767

PMID: 33467508

ed to Ceftolozane-Tazobactam
Systematic Review and Meta-

o Simeon² Mariachiara Iovullo,³

Table 2. Primary and Secondary Prospective Efficacy Endpoints (in the Modified Microbiologic Intent-to-Treat Population) and Secondary Prospective Safety Endpoints (in the Safety Population)

Endpoint	IMI/REL (n = 21)		Colistin + IMI (n = 10)		Unadjusted Difference %	Adjusted Difference ^a	
	n	% (95% CI) ^b	n	% (95% CI) ^a		%	90% CI
Primary endpoint							
Favorable overall response ^c	15	71.4 (49.8, 86.4)	7	70.0 (39.2, 89.7)	1.4	-7.3	(-27.5, 21.4)
Hospital-acquired bacterial pneumonia/ ventilator-associated bacterial pneumonia	7/8	87.5 (50.8, 99.9)	2/3	66.7		20.8	
Complicated intraabdominal infection	0/2 ^d	0.0	0/2 ^e	0.0		0.0	
Complicated urinary tract infection	8/11	72.7 (42.9, 90.8)	5/5	100.0 (51.1, 100.0)		-27.3 (-52.8, 12.8)	
Secondary endpoints							
Favorable clinical response (day 28)	15 ^f	71.4 (49.8, 86.4)	4 ^g	40.0 (16.7, 68.8)	31.4	26.3	(1.3, 51.5)
28-day all-cause mortality	2	9.5 (1.4, 30.1)	3	30.0 (10.3, 60.8)	-20.5	-17.3	(-46.4, 6.7)
Treatment-emergent nephrotoxicity ^h	3/29	10.3 (2.8, 27.2)	9/16	56.3 (33.2, 76.9)		-45.9 (-69.1, -18.4)	

CIs are not presented if the number of patients with assessment was <4.

Abbreviations: CI, confidence interval; IMI, imipenem/cilastatin; IMI/REL, imipenem/cilastatin plus relebactam.

Primary diagnosis	IMI/REL (n (%))	Colistin + IMI (n (%))	Safety (n (%))
HAP, n (%)	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
VAP, n (%)	7 (33.3)	2 (20.0)	9 (29.0)
cUTI (urinary tract abnormalities), n (%)	5 (23.8)	3 (30.0)	8 (25.8)
cUTI (acute pyelonephritis), n (%)	6 (28.6)	2 (20.0)	8 (25.8)
cIAI, n (%)	2 (9.5) ^a	2 (20.0) ^b	4 (12.9)
Bacteremia^c			
Yes, n (%)	1 (4.8)	1 (10.0)	2 (6.5)
No, n (%)	5 (23.8)	2 (20.0)	7 (22.6)
Unknown, n (%) ^e	15 (71.4)	7 (70.0)	22 (71.0)
Qualifying causative pathogens			
<i>Citrobacter freundii</i> , n (%)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
<i>Enterobacter cloacae</i> , n (%)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.2)
<i>Klebsiella oxytoca</i> , n (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)	3 (14.3)	1 (10.0)	4 (12.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	16 (76.2)	8 (80.0)	24 (77.4)

^dβ-lactamases^d

• **RESTORE-IMI 1 RKÇ:**

• Nozokomiyal pnöme (VAP), üriner sistem intraabdominal infe

• KR-GNÇ, imipenem-relebaktam duyarlı,

• Karbapeneme diren

• İMİ-REL vs. İMİ-KOL

• 16/21 vs. 8/10; KR-PS

• Primer sonlanım noktaları:

1. Genel-total yanıt: her infeksiyon türü için farklı (HAP/yanıt, UTI; klinik+ mikrobiyolojik yanıt
2. İyi klinik yanıt: Başlangıç semptom ve bulgularda iyile

• Sonuçlar: KR-PS için iyi klinik yanıt
• %81 vs. %63 İMİ-REL lehine (|

• Enterobacterales'te iyi klinik yanıt %40. Subgrup analizlerde hasta sa

• Toplamda genel yanıt her iki kolda %70-benzer, sonuçlarda istatistiksel fark yok, örneklem küçük

Karbapeneme dirençli PS tedavisinde kolistin kombine tedavi kullanalım mı ?

- AIDA çalışması, RKÇ, 2018
- Toplam hasta n:406, çoğu *Acinetobacter* spp
- Kolistin vs. Kolistin+Meropenem
- ***Pseudomonas* spp; 21 hasta**
- 28- gün mortalitede fark yok
- *Acinetobacter* spp dışındaki bakteriler için öneri sunması açısından zayıf kanıtlar



Randomized Controlled Trial > Lancet Infect Dis. 2018 Apr;18(4):391-400.

doi: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9. Epub 2018 Feb 16.

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 Paul¹, George L Daikos², Emanuele Durante-Mangoni³, Dafna Yahav⁴, Yehuda Carmeli⁵, Yael Dishon Benattar⁶, Anna Sklada², Roberto Andini³, Noa Eliakim-Raz⁷, Amir Nutman⁸, Oren Zusman⁹, Anastasia Antoniadou⁹, Pia Clara Pafundi³, Amos Adler¹⁰, Yaakov Dickstein¹¹, Ioannis Pavleas¹², Rosa Zampino³, Vered Daitch⁹, Roni Bitterman¹¹, Hiba Zayyad¹¹, Fidi Koppel¹¹, Inbar Levi¹³, Tanya Babich⁸, Lena E Friberg¹⁴, Johan W Mouton¹⁵, Ursula Theuretzbacher¹⁶, Leonard Leibovici⁸

Affiliations + expand

PMID: 30455043 DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9

Karbapeneme dirençli PS tedavisinde kolistin kombinasyon tedavisi kullanalım mı ?

- OVERCOME çalışması

- Rando

- Kolisti

- Kolisti

- XDR-P

- baum

- Morta

- Klinik

- Akut b

- Nörot

- Çalışn

- Komb

28-günlük mortalite, mikrobiyolojik kür, klinik yanıt açısından kolistin combine ya da monoterapi arası fark yok (pnömoni-bakteriyemi XDR-patojen ya da KDE)

Sonuçlar AIDA çalışmasıyla uyumlu

OVERCOME ve AIDA; etkenlerin çoğu (>%70 Acinetobacter spp) KDE+PA <%25 (total etkenlerin)

2 çalışmada PA için kombinasyonu destekliyor (istatistiksel anlamlı değil)
28 günlük mortalitede azalma PA için %43 → %25'e OVERCOME,
%31 → %25 AIDA

mortalitede fark yok

doi:10.1056/evidoa2200131. Epub 2022 Dec 6.

Combination Therapy Organisms

Yehuda Carmeli¹, Cheng-Hsun Chiu²,
Angoni³, Achilles Gikas⁴,
Lides⁵, Michael Rybak⁶,
Sotirios Tsiodras⁷, Daniel Kett⁸,
Lara Power⁹, Sylvia Munoz-Price¹⁰,
Emre Daniel¹¹, Christine Chlou¹²,
Oguz¹³

doi:10.1056/evidoa2200131

(ES) due to extensively drug-resistant (XDR)
s, and carbapenem-resistant Enterobacterales
eprotic options remain limited. This trial

FULL-TEXT LINKS



ACTIONS



SHARE



PAGE NAVIGATION

< Title & authors

Abstract

ESCMID 2022,

Karbapeneme dirençli PS tedavisinde kombinasyon tedavisi kullanalım mı ?

- ✓ Karbapenemlere dirençli PS infeksiyonlarında polimiksinin etkili olduğu gösterilen bir antibiyotikle **kombinasyonunun**, polimiksin **monoterapisinden** ya da etkin olmayan bir antibiyotikle kombinasyonundan daha **avantajlı olduğunu gösteren kanıt düzeyi ÇOK DÜŞÜK**
- ✓ Karbapenem-polimiksin **kombinasyonunun**, polimiksin **monoterapisine kıyasla avantajlı olmadığını** gösteren **kanıt düzeyi DÜŞÜK**

DTR-PS tedavi

DTR- PS;

- Karbapenemaz üretmeyen suşlarda önerilen tedaviler C/T (B2), CAZ-AVİ (C3), İMİ-R (C3). Bu tedaviler MBL üreten suşlara etkili değildir, MBL+ ise aztreonam önerilir
- Sefiderokol (B2) üriner sistem infeksiyonları tedavisinde önerilir
- Fosfomisin yüksek dozda ve kombine olarak kurtarma tedavisinde (C3) düşünülebilir

Table 3

Summary of recommen

Carbapenem-resista			
KPC-producing Enter			
OXA-48-producing E			
MBL-producing Ente			
Carbapenemase-pro resistance to new drugs are not appr high risk of toxicit			
DTR-Pseudomonas ac			
Carbapenem-resista			
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cotrimoxazole (B-II)		Levofloxacin ^o (B-II)

^a The treatment recommendations are mainly focused on severe infections assuming that the causative organism has been identified and *in vitro* activity of antimicrobials has been demonstrated. The standard and high doses of the antimicrobials are summarized in [Table 2](#).

^b Combination therapy with a carbapenem could be used if the carbapenem MIC is ≤ 8 mg/L. Extended-infusion, high dose meropenem is the preferred treatment in these cases.

DTR-PS tedavi

İspanya Rehberi 2023

- Yeni β -laktamların kombinasyon tedavisi ne zaman düşünülmeli?
 - Yeterli **kanıt yok** ancak **ağır** infeksiyonda ve **odak kontrolü sağlanamadığında** seftolozan-tazobaktam veya CAZ-AVİ ile birlikte aminoglikozid ya da kolistin kombine edilebilir (C-III)

CZA Kombinasyon Tedavisi ?

- Mikhail et al.
 - İn vitro çalışma. CZA + meropenem/amikasin/fosfomisin/aztreonam/kolistin
 - 21 MDR PA
 - **Amikasin ve aztreonamla** yapılan kombinasyonlarda MİK ve “time-kill assa” kombine değerlendirilmede 2 kat düşüş, **sinerji** +
- Papp Wallace et al.
 - CZA+ **fosfomisin** ; CZA MİK > 32 → <8
 - CZA+ **kolistin**; CZA MİK >32 → <16

Coyne Kunz et al. Therapeutic Strategies for Emerging Multidrug Resistant Pseudomonas aeruginosa . Infect Dis Ther (2022) 11:661–682

<https://doi.org/10.1007/s40121-022-00591-2>

Mikhail S. <https://doi.org/10.1128/AAC.00779-19>

Papp Wallace KM. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz149>

MDR-PS Yeni tedaviler Seftazidim-avibaktam

- MDR-PS (5 çalışmanın analizi)
- CAZ/AZI vs Karbapenem; Komplike intraabdominal infeksiyonlar (RECLAIM), komplike üriner sistem infeksiyonları (RECAPTURE), nozokomiyal pnömoni (REPROVE) ve (REPRISE)
- MDR. CAZ-AVI ve karbapenem duvarlılıkları



Clinical Trial > J Antimicrob Chemother. 2018 Sep 1;73(9):2519-2523. doi: 10.1093/jac/dky204.

Clinical activity of ceftazidime/avibactam against MDR Enterobacteriaceae and Pseudomonas

Patients with favourable response, n/N (%)

Indication	Patients with favourable response, n/N (%)													
	all Enterobacteriaceae		E. coli		K. pneumoniae		E. cloacae		P. mirabilis		other Enterobacteriaceae		P. aeruginosa	
	CAZ/AVI	comparator	CAZ/AVI	comparator	CAZ/AVI	comparator	CAZ/AVI	comparator	CAZ/AVI	comparator	CAZ/AVI	comparator	CAZ/AVI	comparator
All (pooled)	399/509 (78.4)	388/542 (71.6)	256/323 (79.3)	247/329 (75.1)	97/123 (78.9)	95/153 (62.1)	20/29 (69.0)	24/29 (82.8)	12/17 (70.6)	11/14 (78.6)	22/31 (71.0)	19/28 (67.9)	32/56 (57.1)	21/39 (53.8)
cIAI	144/176 (81.8)	175/200 (87.5)	115/141 (81.6)	141/160 (88.1)	18/22 (81.8)	14/19 (73.7)	5/7 (71.4)	7/9 (77.8)	3/3 (100)	3/3 (100)	5/9 (55.6)	11/11 (100)	5/5 (100)	7/7 (100)
cUTI	218/285 (76.5)	174/287 (60.6)	134/173 (77.5)	97/159 (61.0)	61/77 (79.2)	61/101 (60.4)	8/14 (57.1)	11/14 (78.6)	7/11 (63.6)	5/8 (62.5)	10/13 (76.9)	4/10 (40.0)	19/28 (67.9)	10/14 (71.4)
NP/VAP	37/48 (77.1)	39/55 (70.9)	7/9 (77.8)	9/10 (90.0)	18/24 (75.0)	20/33 (60.6)	7/8 (87.5)	6/6 (100)	2/3 (66.7)	3/3 (100)	7/9 (77.8)	4/7 (57.1)	8/23 (34.8)	4/18 (22.2)

- CAZ-AVI suşların sadece %66 sında duyarlı

Sonuç: MDR PA infeksiyonlarında CZA karbapenem temelli tedavilere alternatif olarak düşünülebilir

FULL TEXT LINKS

OXFORD
ACADEMIC

ACTIONS

Cite

Collections

SHARE



İtalya,
2022

DTR-PS İTALYA REHBERİ- 2022

Öneri 6.2: Kombinasyon tedavileri rutin olarak kullanılmamalı, olgu bazında ve özellikle infeksiyon hastalıkları uzmanı

konsultasyonla değerlendirilmelidir.
Kombi
bileşer
özellik

Recommendation 6.2:

*In patients with invasive infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-PA), combination therapy should not be the routine choice but may be considered on a case-by-case basis, especially upon consultation with infectious diseases specialists. In particular, combination regimens including fosfomycin as companion agent could be considered.*

Strength of recommendation: **CONDITIONAL** Certainty of evidence: **LOW**



Review

Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM)

Giusy Tiseo^{a,1}, Gioconda Brigante^{b,1}, Daniele Roberto Giacobbe^{c,d,1},
Alberto Enrico Maraolo^{e,1}, Floriana Gona^{f,1}, Marco Falcone^g, Maddalena Giannella^{h,1},
Paolo Grossiⁱ, Federico Pea^{h,i}, Gian Maria Rossolini^g, Maurizio Sanguinetti^j, Mario Sarti^m,
Lottiⁿ, Pierluigi Viale^{o,1},
Stefania Stefani^{o,2}, Menichetti^{o,2}



İtalya,
2022

DTR-PS İTALYA REHBERİ- 2022

Rehber PA'nın ampirik tedavisi değil etkene yönelik tedavisi üzerinde duruyor

- ~~Kombinasyon~~ vs. **monoterapi**
- Birçok in vitro çalışmada test edilen suşlarda duyarlılık oranları >%90'lar olması nedeniyle (kolistin 2. sırada yer alıyor), **yeni beta-laktam/laktamaz inhibitörü kombinasyonları**, polimiksin temelli tedavilere ilk seçenek alternatif olarak ortaya çıkmış

International Journal of Antimicrobial Agents 43 (2022) 109613



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag



Review

Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM)



Giusy Tiseo^{a,1}, Gioconda Brigante^{b,1}, Daniele Roberto Giacobbe^{c,d,1},
Alberto Enrico Maraolo^{e,1}, Floriana Gona^{f,1}, Marco Falcone^g, Maddalena Giannella^{h,1},
Paolo Grossiⁱ, Federico Pea^{h,i}, Gian Maria Rossolini^g, Maurizio Sanguinettiⁱ, Mario Sarti^m,
Claudio Scarparo^o, Mario Tumbarello^o, Mario Venditti^o, Pierluigi Viale^{h,1},
Matteo Bassetti^{c,d,2}, Francesco Luzzaro^{g,2}, Francesco Menichetti^{c,2,*}, Stefania Stefani^{c,2},
Marco Tinelli^{c,2}

İtalya,
2022

DTR-PS İTALYA REHBERİ- 2022

Melittin temelli enjeksiyonlar ve froteksite

G. Tiseo, G. Brigante, D.R. Giacobbe et al.

International Journal of Antimicrobial Agents 60 (2022) 106611

Table 7

Certainty of evidence from the included studies on available agents for the treatment of infections by *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-PA) in acute-care hospitals.

Recommendation	Certainty of evidence ^a				Overall certainty of evidence ^a
	Very low	Low	Moderate	High	
R1	[89,90]	[81,83,86,87]	[67,68,88]		Moderate
R2	[89,90]	[81,83,86,87]	[67,68,88]		Low

**Ancak, polimiksin temelli tedavilerin
üstün olmadığını (inferior) gösteren RKÇ
çalışma yok**

Yüksek kaliteli, karşılaştırmalı çalışma yok



Review

Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of

robial
biologists

inella^{*,†},
Mario Sarti^{†,‡},

Stefani^{†,‡},

İtalya,
2022

DTR-PS İTALYA REHBERİ-2022 CAZ-AVI KOMBİNE vs MONOTERAPİ

Seftazidim-avibaktamın monoterapi (n:196) vs CAZ-avi kombinasyon tedavilerinin (n:202) kullanıldığı **11** gözlemsel çalışmanın **meta-analizi**

DTR-PA/ KR GNÇ

Kombine vs monoterapi

Mortalite farkı yok (%38.1 vs %30.9)(p=0.75)

Mikrobiyolojik kür yanıtlarında fark yok (%64 vs %63.9)

Ancak DTR-PA enfeksiyonu sayısı çok az



Review

Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM)

Giusy Tiseo^{a,1}, Gioconda Brigante^{b,1}, Daniele Roberto Giacobbe^{c,d,1}, Alberto Enrico Maraolo^{e,1}, Floriana Gona^{f,1}, Marco Falcone^g, Maddalena Giannella^{h,1}, Paolo Grossiⁱ, Federico Pea^{h,1}, Gian Maria Rossolini^g, Maurizio Sanguinettiⁱ, Mario Sarti^m, Claudio Scarparo^o, Mario Tumbarello^o, Mario Venditti^o, Pierluigi Viale^{h,1}, Matteo Bassetti^{o,d,2}, Francesco Luzzaro^{h,2}, Francesco Menichetti^{h,2}, Stefania Stefani^{o,2}, Marco Tinelli^{o,2}

Meta-Analysis > Int J Antimicrob Agents. 2019 Dec;54(6):735-740.

doi: 10.1016/j.jantimicag.2019.08.025. Epub 2019 Aug 31.

Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis

Lorenzo Onorato¹, Giovanni Di Caprio², Simona Signoriello³, Nicola Coppola⁴

Affiliations + expand

PMID: 31479738 DOI: 10.1016/j.jantimicag.2019.08.025

İtalya,
2022

XDR-PA monoterapi vs kombine, Kolistin/Fosfomisin/Doripenem

Sadece kolistin ve fosfomisin duyarlı suşlar
Doripenem MİK 4-8 mg/L, 4 saatlik infüzyon
ve yüksek dozla duyarlı
3 kol;

İnaktif tedavi n:22

Aktif monoterapi n:74

Aktif kombine 2 AB (kol-fos/kol-dor/fos-
dor) n:40

28 günlük sürvi %90, %51, %0
ve mikrobiyolojik iyi yanıt aktif kombine
tedavide anlamlı olarak yüksek; %90,
%54, %0

EHU konsültasyonu yapılmaması
mortaliteyi attırıyor [adjusted odds ratio

> [Int J Antimicrob Agents](#). 2018 Dec;52(6):828-834. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.008.
Epub 2018 Sep 17.

**Active monotherapy and combination therapy for
extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*
pneumonia**

Thana Khawcharoenporn¹, Alan Chuncharunee², Chailat Maluangnon²,
Thitiporn Taweesakulvashra², Pimsiri Tiamsak²

Affiliations + expand

PMID: 30236956 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.008

DTR *Pseudomonas aeruginosa*'da tedavi seçenekleri

- **İlk seçenek tedavilere dirençli PS infeksiyonlarında**
 - Erişilebilirse **yeni β -laktam/inhibitor kombinasyonları** önerilir
 - Daha önce yeni β -laktam/inhibitor kombinasyonu kullanılmışsa, ağır bir infeksiyon tablosu mevcutsa **daha önce kullanılmamış yeni β -laktam/inhibitor kombinasyonu** tercih edilmelidir
 - Seftolozan-tazobaktam daha önce kullanılmışsa CAZ-AVI'nin mümkünse tercih edilmemesi önerilir- **çapraz direnç**
 - **Seftalozan-tazobaktam ile seftazidim-avibaktamı karşılaştıran bir çalışma yok, C/T daha potent olarak değerlendiriliyor, bölgesel farklılıklar olabilir***
 - Güney Kore; karbapenemaz üretmeyen karbapeneme dirençli PS; C/T duyarlılığı %95, CAZ-AVI duyarlılığı %71
 - Orta Doğu, sınıf A, C, D β -laktamaz+; CAZ-AVI duyarlılığı daha fazla

Karbapeneme dirençli *Pseudomonas aeruginosa*'da yeni β -laktam kombinasyonlarının etkinliği ve direnç

- Seftolozan-tazobaktam; %76
- Seftazidim- avibaktam; %74 (ERACE-PA çalışması, Karbapeneme H vs. KD suşlarda duyarlılığı %91 vs %72)
- İmipenem-silastatin-relebaktam; %69, duyarlılık sonuçları kistik fibroz hastalarında daha düşük
- C/T kullanımı sonrasında Pseudomonas AmpC \rightarrow CAZ-AVI için de çapraz direnç
- DTR-PS 28 hastada C/T kullanımı sonrasında %50'sinde C/T'ye direnç (MİK 4 kat \uparrow)
 - Odak kontrolü olmayanlarda, uzun infüzyonla verilmeyenlerde
 - %68'inde CAZ-AVI'ye (daha önce CAZ-AVI kullanımı yok) C/T tedavisi sonrası direnç saptanmıştır
 - En sık mutasyon AmpC

Tayvan,
2022

Tayvan, 2022

MDR infeksiyonları tedavi rehberi

DTR-PA tedavisinde önerilen rejimler nedir?

- **Kolistin temelli tedavi** (zayıf öneri, kanıt düzeyi düşük)(2C)
- **Kolistin ile diğer ajanlar karşılaştırıldığı RKÇ yok**
- Kolistin monoterapi-kombine tedavi çelişkili sonuçların olduğu çalışmalar mevcut
- Kolistin-karbapenem kombine vs kolistin monoterapi; kombine tedavinin mortaliteye etkisi yok (Kaye et al)
- Polimiksin B+ in vitro dirençli ajanla (çoğunlukla meropenem) vs. polimiksin monoterapi; XDR PA ve A. baumannii infeksiyonlarında mortaliteyi azaltır (%42 vs %67) (PA n:18, kombine 0/3 mortal, monoterapi 14/15 mortal)(Rigatto et al, 2015)*

Düşük kanıt düzeyi ve uzman görüşü; kolistin in vitro duyarlı bir ajanla kombine edilebilir, duyarlı ajan yoksa en düşük MİK değeri olan ajanla kombine edilebilir (karbapenem)

* Rigatto MH. Polymyxin B in Combination with Antimicrobials Lacking In Vitro Activity versus Polymyxin B in Monotherapy in Critically Ill Patients with Acinetobacter baumannii or Pseudomonas aeruginosa Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015





Teşekkür ederim

EK BİLGİLER

- DTR PS komplike olmayan sistitte plazomisin tedavisinin diğer AG'lere dirençliyse ek bir yararı yok
- MDR PS hem karbapeneme hem traditional beta laktama duyarlıysa, ilk tercih non karbapenem olmalı. Karbapenemleri daha sonraki infeksiyon ataklarına reserve edebilmek için
- MDR karbapenemlere R, traditional b lactam S ise, yüksek doz uzuninf beta lactam başlayıp AST nin tekrarı önerilir MİK bak.
 - Aynı durumda hasta kritikse novel b lactam başla,

MDR XDR PS

- Uygun antibiyoterapinin kültürler alındıktan sonra 52 saat içinde başlananlarla sonrasında başlananlar arasında 30 günlük mortalitede 2 kat fark var
- Özellikle 3 ve daha fazla antibiyotik sınıfına dirençli olmasıyla tedavinin gecikmesi arasında ilişki var

- PA'da birçok direnç mekanizması var, aynı anda görülebilir
- Karbapeneme dirençli olup sefalosporinlere duyarlı olabilir- porin defekti ile, antibiyogram tekrarlanmalı (IDSA), ya yüksek doz sefalosporin ya da yeni beta laktamlar tercih edilmeli. Ancak hasta ağır değilse yeni beta laktamları daha sonraki ciddi epizodlar için reserve etmek daha mantıklı
- Beta lactam direnci: sık olan Amp C üretimi. Caz-fep- ptz- aztreonam direncine neden olur, karbapenemler tedavide tercih edilmeli.
- Karbapenem direnci: karbapenemazlar yoluyla; sınıf A KPC, GES. MBL (VIM, IMP, SBL); eğer MBL üretimi varsa seftoloza tazobactam- seftazidim avibaktama da dirençli olur, sadece aztreonama duyarlı olur . Sefiderokol etkilenmez.
- MBL üretenler genelde Amp C de üretir; böyle bir direnç varlığında aztreonam+ avibactam en iyi seçenek (aztreonam for MBL, avibactam ise ko eksprese edilen diğer beta laktamazları amp C dahil inhibe eder)
- KPC üretenler (çok sık değil); sefiderokol ve imipenem-silastatin-relebaktam
- Karbapenemaz üreten PA için alternatif tedaviler; aminoglikozid, kolistin ve fosfomisin in vitro duyarlı olduğu gösterilen başka bir antibiyotikle kombinasyonu
- CZA , CT ye göre GES sınıf a ya daha etkili. Cza efflüks pompasından daha çok etkilenir
- Sefiderokol
 - BMD altın standard, demir içermeyen Mueller Hinton (hazırlamak kolay değil)

Kombine tedavi

- While empiric combination therapy increases the likelihood of administering at least one active in vitro agent for isolates suspected to be MDR, data has yet to validate that continued combination therapy, once the conventional β -lactam has demonstrated in vitro activity, offers any benefit over conventional β lactam monotherapy

Puzniak et al 2021

- C/T gerçek hayat verisi, sistematik derleme
- 33 çalışma
- En sık pnömoni
- 658 hasta
- %90 I PS , bunların da %72si MDR %14 ü XDR
- Derlemedeki hasta sayısı >50 olan büyük çalışmalarda klinik başarı oranı %56-83, mortalite %5-29
- 2 çalışma PA'daki direnç klinik yanıtta önemli mi diye değerlendirmiş
 - İlkinde fark çıkmamış, mortal seyredenlerle sağ kalanlar arasında XDR oranları benzer
 - İkincisinde klinik yanıt ve başarısızlık gruplarında xdr oranlarında farklılık görülmüş
- C/T ile standard tedavilerin kıyaslandığı çalışmalarda, C/T klinik yanıt oranları daha iyi ancak tüm nedenlere bağlı hastane içi ölümlerde bir fark yaratmıyor

Pseudomonas aeruginosa direnç mekanizmaları

Table 3. Major resistance mechanism of *P. aeruginosa* based on antibiotics classes.

Antibiotic class	Resistance Mechanisms			
	Mechanism 1	Mechanism 2	Mechanism 3	Mechanism 4
Beta-lactams	chromosomal AmpC hyper-expression	OprM porin mutation or loss	OXA-1 & -2 enzyme production	MexXY efflux pump overexpression
Aminoglycosides	altered permeability	cytoplasm expression of aminoglycoside-modifying enzymes, such as aminoglycoside-2''-O-nucleotidyltransferase (ANT 2''Ia) and aminoglycoside 4'-O-adenylyltransferase (ANT 4'-IIb)	overexpression of MexXY efflux pumps	
Fluoroquinolones	gyrase (gyr A)—topoisomerase expression; (par C) mutations	altered permeability	efflux systems	
Carbapenems	OprD porin loss	MexXY efflux pump expression	beta-lactamase production	

- Doğal olarak
 - Dış membran
 - Efflüks sistemleri
 - Antibiyotik direnç
- Tedavi sırasında
 - Horizontalden
 - penisilin
- Adaptif direnç
 - Sürekli antibiyotik kullanımı
 - Biyofilm
- Birden çok

aslında, pronilerde,

Kadri et al

- 4 yıllık süreçte yatan hasta Gram-negatif bakteriyemileri incelenmiş
- 46 511 suşta; DTR %1 (E. coli %0.04, PA %2.3, Acinetobacter spp %18.3)
- PA; CR/DTR 4.5 → PIP TAZO %85, Aztreonam %49 duyarlı
- CR ve DTR prevalansı farkı Klebsiella, Enterobacter, Acinetobacter için daha küçük. PA için fark büyük
- PA dışındakiler için “adjusted risk of mortality” değerlendirildiğinde CR, ECR, FQR’lerde fark anlamlı, PA’da fark yok. DTR PA ise mortalite anlamlı yüksek
- CR, ECR, FQR tanımlamaları Pseudomonas aeruginosa’da klinik sonuçlarla anlamlı ilişkili değil