

**Karbapeneme Dirençli  
*Pseudomonas  
aeruginosa*  
İnfeksiyonlarında Güncel  
Tedavi Seçenekleri  
*KLİMİK 2024***

**Uzm. Dr. Elif AGÜLOĞLU-BALİ**

# Kısaltmalar

- AST; antimikrobiyal duyarlılık testi
- MDR; multi-drug resistant
- XDR; extensive-drug resistant
- PDR; pandrug resistant
- DTR; difficult to treat resistance
- PA; Pseudomonas aeruginosa
- CR; carbapenem resistant
- CAZ-AVI, CZA; seftazidim avibactam
- C/T; seftolozan-tazobaktam
- COL; kolistin
- AMK; amikasin
- AG; aminoglikozid
- FOS; fosfomisin
- I/R; imipenem/relebaktam
- IMP; imipenem
- VİP; ventilatörle ilişkili pnömoni
- HAP; sağlık bakımı ilişkili pnömoni
- ÜSİ; üriner sistem infeksiyonu

# Giriş

- Gram-negatif bakterilerde karbapenem direnci dünya genelinde bir problem
  - WHO'nun 2017 yılında belirlediği öncelikli dirençli patojenler
    - Karbapeneme dirençli Enterobacterales
    - Karbapeneme dirençli *Pseudomonas aeruginosa*
    - Karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii*
  - MDR bakteri infeksiyonları hospitalizasyon süresinde, morbidite ve mortalitede artışa neden olmakta
    - 2017 yılında ABD'de hospitalize hastalarda 32.600 MDR-PA infeksiyonu 2700 ölüm

# Giriş

- PA sağlık hizmetiyle ilişkili infeksiyon etkenleri arasında önemli bir patojen
  - Pnömoni, cerrahi alan infeksiyonu, üriner sistem infeksiyonu, bakteriyemi
  - Sondayla ilişkili ÜSi ve VIP’de en sık 3 etkenden biri
  - Tüm sağlık hizmetiyle ilişkili infeksiyonlar arasında %7.1-7.3 prevelansa sahip
    - YBÜ’lerde yapılan uluslararası bir nokta prevelans çalışmasında PA infeksiyonu prevelansı %23 ( respiratuvar infeksiyonlar ağırlıklı olmak üzere)

Magill SS, et al. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1198–1208.

Vincent JL, et al. *JAMA*. 2020;323(15):1478–1487.

# Direnç Tanımlamaları (ECDC)

**Multi Drug Resistance(MDR)** : 3 veya daha fazla antibiyotik sınıfından en az 1 ilaca dirençli

**Extensively Drug Resistance (XDR)** :  $\leq 2$  antibiyotik sınıfından duyarlı en az 1 antibiyotik varlığı

**Pandrug Resistance (PDR)**: Tüm antibiyotik sınıflarındaki ilaçlara direnç

**Tedavisi zor (*Difficult to Treat Resistance: DTR*)** : Birinci basamak tedavi ajanlarına (karbapenemler ve kinolonlar dahil olmak üzere tüm beta-laktam kategorileri) direnci

Tablo 3. Türkiye'de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların enfeksiyon türüne göre etken dağılımı, 2022.

Mikroorganizmalar	Tüm Enfeksiyonlar		Pnömoni		VIP		VIO		ÜSE		KI-İYE		KDE		SKI-KDE		CAE	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tüm mikroorganizmalar	54030	100,0	2786	100,0	8558	100,0	1746	100,0	1608	100,0	7191	100,0	7825	100,0	16824	100,0	3338	100,0
Gram pozitif koklar	6678	12,4	117	4,2	222	2,6	53	3,0	133	8,3	564	7,8	1563	20,0	2753	16,4	706	21,2
<i>S. aureus</i>	1658	3,1	91	3,3	164	1,9	40	2,3	9	0,6	35	0,5	440	5,6	449	2,7	266	8,0
Koagülaz negatif stafilkoklar	1678	3,1	8	0,3	14	0,2	4	0,2	2	0,1	9	0,1	339	4,3	920	5,5	209	6,3
<i>Enterococcus</i> spp	3167	5,9	8	0,3	20	0,2	4	0,2	121	7,5	512	7,1	739	9,4	1345	8,0	215	6,4
<i>Streptococcus</i> spp	131	0,2	10	0,4	19	0,2	4	0,2	1	0,1	5	0,1	30	0,4	25	0,1	14	0,4
Diğer gram (+) koklar	44	0,1	0	0,0	5	0,1	1	0,1	0	0,0	3	0,0	15	0,2	14	0,1	2	0,1
Gram (-) koklar	2	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	1	0,0	0	0,0
Gram (+) basiller	148	0,3	23	0,8	40	0,5	4	0,2	0	0,0	1	0,0	11	0,1	30	0,2	20	0,6
Enterobacterales	16951	31,4	895	32,1	2319	27,1	461	26,4	845	52,5	3472	48,3	2058	26,3	4340	25,8	1225	36,7
<i>Citrobacter</i> spp	86	0,2	7	0,3	7	0,1	2	0,1	5	0,3	11	0,2	14	0,2	17	0,1	15	0,4
<i>Enterobacter</i> spp	1025	1,9	63	2,3	130	1,5	15	0,9	38	2,4	186	2,6	123	1,6	254	1,5	120	3,6
<i>Escherichia coli</i>	3197	5,9	103	3,7	186	2,2	33	1,9	313	19,5	1004	14,0	404	5,2	457	2,7	445	13,3
<i>Klebsiella</i> spp	11259	20,8	668	24,0	1820	21,3	378	21,6	445	27,7	2013	28,0	1341	17,1	3195	19,0	536	16,1
<i>Proteus</i> spp	596	1,1	24	0,9	85	1,0	18	1,0	29	1,8	167	2,3	40	0,5	129	0,8	46	1,4
<i>Serratia</i> spp	548	1,0	28	1,0	68	0,8	11	0,6	10	0,6	26	0,4	112	1,4	226	1,3	30	0,9
Diğer Enterobacterales'ler	240	0,4	2	0,1	23	0,3	4	0,2	5	0,3	65	0,9	24	0,3	62	0,4	33	1,0
Non-fermantatif gram (-) bakteriler	27521	50,9	1699	61,0	5894	68,9	1218	69,8	626	38,9	3061	42,6	3524	45,0	7642	45,4	1346	40,3
<i>Pseudomonas</i> spp	13785	25,5	809	29,0	2656	31,0	494	28,3	358	22,3	1954	27,2	1692	21,6	3696	22,0	791	23,7
<i>Burkholderia</i> spp	93	0,2	1	0,0	15	0,2	4	0,2	1	0,1	3	0,0	16	0,2	41	0,2	3	0,1
<i>Haemophilus</i> spp	20	0,0	11	0,4	5	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	1	0,0	0	0,0
Diğer non-fermantatif gram negatif basiller	147	0,3	11	0,4	57	0,7	2	0,1	0	0,0	6	0,1	28	0,4	30	0,2	4	0,1

# sa Direnç Oranları



resistance phenotype (%)<sup>a</sup>, by bacterial species and antimicrobial group/agent, Türkiye, 2017–2021

	2017		2018		2019		2020		2021		Trend 2017–2021 <sup>b</sup>
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>E. coli</i>											
Aminopenicilin (amoxicilin/ampicilin) resistance	3652	77,7	4154	76,7	4290	78,8	3562	76,1	4365	74,8	↓*
Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxon/ceftazidime) resistance	4337	52,7	4923	53,2	4847	54,7	4342	53,4	4852	50,2	↓*
Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	4321	2,7	4759	2,6	4966	3,0	4347	3,7	4551	4,7	↑*
Fluoroquinolone (ciprofloksasin/levofloksasin/ofloksasin) resistance	4022	52,3	4606	52,2	4853	51,7	4193	50,1	4707	50,9	↓
Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	4083	26,6	4785	24,4	4617	25,8	4211	23,7	4569	24,6	↓
Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides	3755	18,8	4477	17,7	4496	18,3	4078	16,5	4395	15,9	↓*
<i>K. pneumoniae</i>											
Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxon/ceftazidime) resistance	3157	72,0	3766	72,0	3977	74,0	4501	76,9	4738	75,4	↑*
Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	3165	32,5	3641	34,4	4028	39,4	4517	48,2	4421	49,1	↑*
Fluoroquinolone (ciprofloksasin/levofloksasin/ofloksasin) resistance	3009	61,1	3557	62,6	3933	64,8	4276	69,0	4483	68,6	↑*
Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	2991	44,6	3632	45,9	3925	44,8	4405	46,6	4482	43,2	-
Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides	2821	38,9	3442	39,9	3689	40,5	4156	43,3	4203	38,7	-
<i>P. aeruginosa</i>											
Piperacillin-tazobactam resistance	1491	37,2	1646	34,0	1533	34,1	1365	32,1	1764	32,5	↓
Ceftazidime resistance	1481	30,0	1700	26,8	1645	28,0	1468	27,2	1723	28,1	-
Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	1552	37,4	1682	37,5	1712	38,4	1547	36,2	1718	39,0	-
Fluoroquinolone (ciprofloksasin/levofloksasin) resistance	1525	35,6	1674	32,7	1637	35,2	1503	31,0	1735	33,1	-
Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance <sup>c</sup>	1519	26,7	1730	19,0	1681	20,8	769	15,7	1069	17,8	↓*
Combined resistance to ≥ 3 antimicrobial groups (among piperacillin-tazobactam, ceftazidime, carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides)	1279	31,7	1451	27,8	1424	30,1	672	27,5	955	28,1	-

## ► Türkiye 2022

- Sağlık hizmetleri
- İzole edilmiş

# *Pseudomonas aeruginosa* Karbapenem Direnç Mekanizmaları

PA suşlarındaki  
karbapenem  
direnç  
mekanizma  
multifaktöriyel

En sık Ambler sınıf B : (VIM,IMP,SPM,NDM)

Aztreonam dışındaki tüm beta laktam hidrolizi, yüksek düzey  
(MIK>32 µg/ml) karbapenem direnci

Ambler sınıf A: KPC ve GES

Ambler sınıf D : OXA-198

MBL tipi karbapenemazların üretimi

Pseudomonal AmpC enzimi olarak bilinen  
PDC enzimi üretiminin artması

inde mutasyonla porin  
ekspresyonunun azaltılması

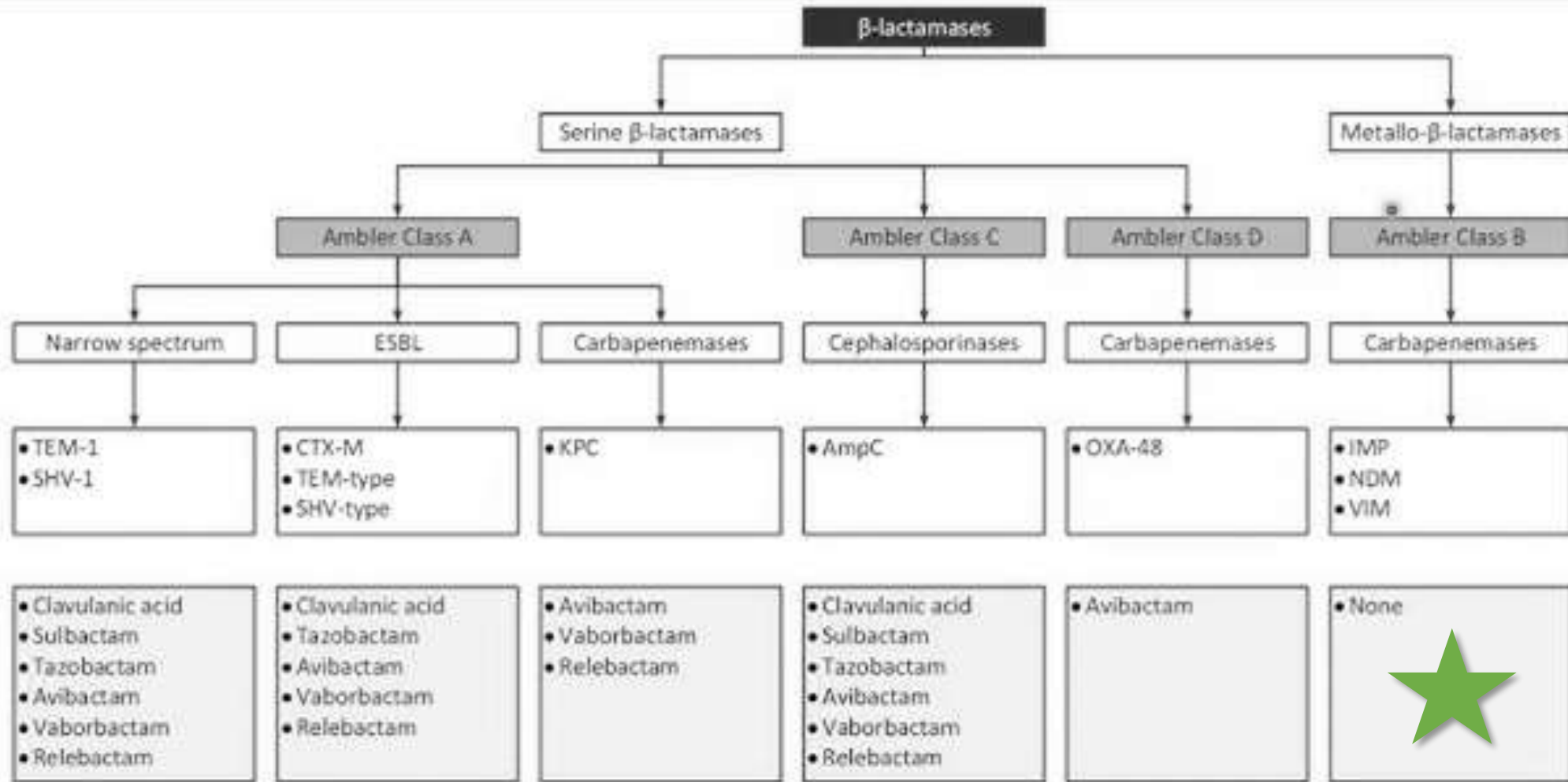
Eriks pompalarının fazla üretilmesi  
(MexAB-OprM )

Karbapenemaz etkinliği olmayan beta  
laktamların aşırı ekspresyonu

Mirsalehian A. *J Epidemiol Glob Health*. 2017;7(3):155-159.

Ji-Young Lee. *Int J of Antimicrob Agents* 2012; 40(2):168-172.

# Beta Laktamaz Sınıflandırması





# MDR-PA,DTR-PA Tedavi Seçenekleri

## ➤ Yeni beta laktam/ beta laktamaz inhibitörleri (BL/BLI)

- Seftolozan-tazobaktam
- Seftazidim-avibaktam

## ➤ Sentetik sefalosporin

- Sefiderokol

## ➤ Karbapenem-beta laktamaz inhibitörü

- İmipenem-silastatin-relebaktam

## ➤ Aminoglikozidler

## ➤ Polimiksin grubu

- Kolistin
- Polimiksin B

## ➤ Fosfomisin

## ➤ Aztreonam

Seftolozan ve seftazidim moleküler yapıları benzer

Seftolozan PDC hidrolizi ve porin kaybından daha az etkilenir

# Rehberler

- IDSA rehberi -2023
- İspanya (SEIMC) rehberi-2022
- İtalya rehberi-2022
- ESCMID rehberi- 2021
- Tayvan rehberi-2022

# Rehberler/IDSA

- ABD'de karbapenemaz varlığı çok nadir
  - rutin AST önerilmiyor
- Yeni beta laktam- beta laktamaz inhibitörleri (BL/BLI) için AST öneriliyor
  - seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, sefiderokol
- DTR-PA suşlarında meropenem-vaborbaktam için duyarlılık bakılmasını önermiyor
  - CLSI ya da FDA meropenem-vaborbaktam için MİK değeri belirtmiyor
- Karbapeneme dirençli ancak eski geleneksel beta laktamlara duyarlı suşlarda,
  - yeniden MİK değeri bakılması/yüksek doz/uzun infüzyon/odak kontrolü yoksa veya klinik kötüyse yeni BL/BLI

# Rehberler/IDSA

## *DTR-PA komplike olmayan sistit tedavisi*

- Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, sefiderokol
- Alternatif tedavi : Tek doz tobramisin ya da amikasin
- Kolistin ⚠ nefrotoksisite!
- Oral fosfomisin önerilmiyor,
  - fosA genine bağlı direnç → klinik başarısızlık ihtimali yüksek

## ***DTR-PA komplike ÜSİ/piyelonefrit ve üriner dışı sistem infeksiyonlarının tedavisi***

- Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam
- Alternatif tedavide hasta nefrotoksisiteyi tolere edebiliyorsa günlük tek doz tobramisin ya da amikasin (ÜSİ için)
- *Sefiderokol!*

# Sefiderokol

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Matteo Bassetti, Roger Eicholtz, Yulia Maltsevskaya, Masi Arjyuu, Yuhui Dou, Richard Ferris, Thomas P Lindsie, Thierry Nazzi, Yoshitaka Miki, David L Peterson, Simon Portsmouth, Julian Jans-Corcoran, Elizabeth Tejalaram, Richard G Wunderink, Tsutomu D Nagata

## Summary

**Background** New antibiotics are needed for the treatment of patients with life-threatening carbapenem-resistant Gram-negative infections. We assessed the efficacy and safety of cefiderocol versus best available therapy in adults with serious carbapenem-resistant Gram-negative infections.

Lancet Infect Dis 2020  
Published Online  
October 12, 2020  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30118-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30118-6)

## CREDIBLE-CR çalışması

- CR suşlar sefiderozol vs geleneksel tedaviler (büyük çoğunluğu polimiksin bazlı)
- Toplam 152 hasta; 101 sefiderozol, 51 geleneksel en iyi tedavi seçenekleri
- HAP, VİP, kan dolaşımı enfeksiyonu ya da sepsis
  - komplike ÜSİ 22 hasta, 29 CR-PA enfeksiyonu
- 28 günlük mortalite sefiderozol/geleneksel tedavi kolunda aynı = %18
- Klinik iyileşme sırasıyla 7/12'ye karşı 5/10 hasta
- Sefiderokol
  - Geleneksel tedaviler kadar etkili
  - Daha iyi sonuçlar oluşturamıyor
    - Çok düşük kanıt düzeyi! İstatistiksel açıdan yetersiz

# Rehberler/IDSA

## ***Kombinasyon?***

- DTR-PA suşu yeni BL/BLI seçeneklerinden birine duyarlıysa kombinasyon önerisi yok
  - İstenmeyen etkilerin artma riski!

# Rehberler/IDSA

## *İnhaler önerisi?*

Solunum yolu infeksiyonlarında tamamlayıcı olarak inhaler tedavi önerisi yok

- Klinik çalışmalarda fayda gösterilememiş
  - Doğru uygulama sorunları : ilacın akciğer dokusunda homojen dağılamaması, bronkoobstrüksiyon gibi



# Rehberler/SEIMC



**Table 1**

Strength of recommendation and quality of evidence.

Strength of recommendation	
A	Strongly supports a recommendation for use
B	Moderately supports a recommendation for use
C	Marginally supports a recommendation for use
Quality of evidence	
I	Evidence from at least one randomized controlled trial supporting the recommendation being made
II	Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization, cohort study or case-controlled study
III	Evidence from expert opinion based on clinical experience or descriptive cases

- Karbapenem AST çalışılmalı (A-III)
  - Lokal epidemiyolojik veri ve kontrol önlemleri
- Beta laktamlar için uzun veya sürekli infüzyon (A-I)
- COL, AG ve FOS için yükleme dozu (A-II)
- AG için aralıklı dozlama sürelerinin uzatılması ve monitorizasyon (A-II)
- İV tedaviye ek olarak aerosolize kolistin (BI)
  - VIP 'de verilecek aerosol tedavisinin hastalarda solunum problemleri!

# Rehberler/SEIMC

Fosfomisin kurtarma  
tedavilerinde

- yüksek dozlarda
- kombinasyon halinde

en olduğu infeksiyon

- Seftolozan-tazobaktam (B-II)
- Seftazidim-avibaktam (C-III)
- İmipenem-releb
- Sefiderokel (B-II)

Yeni BL/BLI kombinasyonları karbapenemaz üreten  
suşlarda **etkisiz**

CAZ-AVI

OprD mutasyonu ya da sınıf A karbapenemaz (GES) varlığında  
iyi bir seçenek (C-III)

C/T

Komplike ÜSi ve intraabdominal infeksiyon 1g/0.5;  
pnömoni ya da ciddi infeksiyonlarda 2g/1 (8 saatte  
bir) (A-I)

Ciddi infeksiyonlarda infüzyon süresi optimize  
edilebilir ya da kombinasyonla verilebilir (C-III)

# Rehberler/SEIMC



## 21 MDR-PA suşu 'time kill assay'

- CAZ-AVI çeşitli antibiyotiklerle kombine edilmiş meropenem/amikasin/fosfomisin/aztreonam/kolistin
- PA suşlarının çoğunda MİK değerinde en az 2 kat azalma
- CAZ-AVI'nin AMK veya AZT ile kombinasyonu sinerjik etki göstermiştir ( $\geq 2.15\text{-log}_{10}$  CFU/ml azalma)

*Klebsiella spp* de MİK azalması daha belirgin

*Mikhail S. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(8):e00779-19.*



Duvarlı bir beta laktam (seftolozan-tazobaktam ve da seftazidim-avihaktam gibi)

MDR-PA suşlarında 'time kill assay' çalışması

Kolistin ve fosfomisin dual ve triple tedavide C/T ile sinerjistik etki göstermiş

*Monogue ML. J Antimicrob Chemother. 2018;73(4):942-952*

# Rehberler/SEIMC



## DTR-PA da **imipenem-relebaktam**

Klinik veriler çok kısıtlı olmasına rağmen duyarlı suşlarda alternatif tedavide kullanılabilir. (C-III)

### 31 hastalık, randomize kontrollü çift kör faz 3 çalışması

- VIP, HAP, intraabdominal infeksiyon
- IMP dirençli ancak COL ve I/R duyarlı suşlar (%77 PA)
- 21 hastaya I/R, 10 hastaya IMP+COL
- 28. günde olumlu klinik yanıt %71 vs %40
- 28 günlük mortalite %10 vs %30
- İstatistiksel gücü zayıf!

#### JOURNAL ARTICLE

**RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections**

Johann Motsch, Cláudia Murta de Oliveira, Viktor Stus, İftihar Köksal, Olexiy Lyulko, Helen W Boucher, Keith S Kaye, Thomas M File, Jr, Michelle L Brown, Ireen Khan ... Show more

*Motsch J.Clin Infect Dis 2020;70:1799–808*

# Rehberler/SEIMC

## DTR-PA da **kolistin** tedavisi

- Kolistin tedavisi duyarlı olduğu bilinen diğer antibiyotiklerle kombine kullanılabilir (B-II)
  - ✓ sadece ÜSİ'de monoterapi (C-III)
- VIP'de suş sadece polimiksinlere duyarlıysa İV kolistinle beraber inhaler tedavi verilebilir (B-II)
- Menenjit veya ventrikülit tedavisinde İV+intratekal kolistin (C-III)
  - (125.000 IU dozda)

# AIDA ve OVERCOME Çalışmaları

## CR-GNB için COL ile COL-CARB karşılaştırılması

- AIDA, toplam 406, PA etken 21 hasta
  - 14. günde **linik başarısızlık** açısından kolistin monoterapisi (ve kombinasyon tedavisi (152/208, %73) arasında anlamlı fark)
  - RR 0.93 (%95 GA, 0.83-1.03)
  - Suşların %77'si **Acinetobacter spp!**
- OVERCOME toplam 423, PA etken 43 hasta
  - COL+plasebo vs COL+MER
  - **mortalite** (%43 vs %37, p=0.17)
  - **linik başarısızlık** (%65 vs %65)
  - **mikrobiyolojik kür** (%65 vs %65)

Table 3. Twenty-Eight-Day Mortality.\*

Cause of Mortality	Colistin plus Placebo	Colistin plus Meropenem	Difference (95% CI)†	P Value
Overall	92/213 (43)	77/210 (37)	6.5 (-2.8 to 15.8)	0.17
Pneumonia	69/152 (45)	59/146 (40)	5.0 (-6.2 to 16.2)	
BSI	23/61 (38)	18/64 (28)	9.6 (-6.8 to 26.0)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	76/165 (46)	69/164 (42)	4.0 (-6.7 to 14.7)	
CRE	11/34 (32)	6/35 (17)	15.2 (-4.9 to 35.3)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10/23 (43)	5/20 (25)	18.5 (-9.3 to 46.2)	

	Colistin (n=198)	Colistin and meropenem (n=208)	RR (95% CI) for outcome with combination*	p value
<b>Primary outcome:</b>				
Clinical failure at day 14	156 (79%)	152 (73%)	0.93 (0.83-1.03)	0.172
<b>Secondary outcomes</b>				
28-day mortality	86 (43%)	94 (45%)	1.03 (0.84-1.28)	0.781
Disposition at day 28				
Dead	86 (43%)	94 (45%)	-	-
Alive, not discharged	60 (30%)	70 (34%)	-	-
Alive, discharged home	30 (15%)	22 (11%)	-	-
Alive, discharged to chronic care	22 (11%)	22 (11%)	-	-
14-day mortality	64 (32%)	70 (34%)	1.04 (0.79-1.37)	0.786
Failure with modification†	171 (86%)	177 (85%)	0.99 (0.91-1.07)	0.724
Microbiological failure	67 (31%)	73 (35%)	1.1 (0.84-1.44)	0.489
SOFA score day 7	5 (3-8), n=160	5 (3-8), n=162	-	0.643
SOFA score day 14	5 (3-7), n=126	4 (2-7), n=131	-	0.471
Febrile on day 3	62 (33%), n=186	71 (37%), n=194	1.11 (0.85-1.46)	0.444
Febrile on day 7	44 (27%), n=164	45 (26%), n=171	1.02 (0.71-1.45)	0.926
Time to defervescence, days	2 (0-6), n=191	2 (0-6), n=206	-	0.725
Time to weaning among ventilated patients, days	6 (0-22), n=110	4 (0-16), n=115	-	0.161
Time to intensive care unit discharge among patients discharged alive from intensive care unit, days	17 (8-28), n=52	22 (13-28), n=55	-	0.104
Time to discharge among patients discharged alive, days‡	15-0 (10-5-20-5), n=52	15-0 (11-0-20-0), n=44	-	0.635
Functional capacity independent among 28-day survivors	12 (12%), n=101	8 (7%), n=108	0.60 (0.27-1.33)	0.209
Clinically significant superinfection by day 28	58 (29%)	56 (27%)	0.92 (0.67-1.26)	0.610
New carbapenem-resistant bacteria in clinical samples by day 28	10 (5%)	18 (9%)	1.73 (0.83-3.64)	0.146
Colistin-resistant bacteria in clinical samples by day 28	11 (6%)	10 (5%)	0.89 (0.41-1.94)	0.768

Data are n (%) or median (IQR); n values indicated for outcomes assessed only for survivors, or if patient data are missing. RR=risk ratio. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. \*RRs stratified by centre. †RRs=1 more failures with combination therapy. RRs not assessed for continuous variables. ‡Composite failure at day 14 or any deviation from assigned regimen until day 10. ††Up to 28 days.

Kaye KS, NEJM Evid 2023; 2(1):10.

Paul M, Daikos GL. Lancet Infect Dis 2018 ;18(4):391-400.

# Rehberler/SEIMC

## Fosfomisin, Sefiderokol, Rifampisin

- Fosfomisin'e duyarlı suşlarda (ECOFF  $\leq$  128 mg/L)
  - ✓ bir kurtarma tedavisinin parçası olarak,
  - ✓ en az bir aktif ajan daha içerecek şekilde, yüksek dozlarda İV fosfomisin (4X4–6 g veya 3X8 g her 8 saatte bir) düşünülebilir (C-III)
- Sefiderokol DTR-PA'ya bağlı ÜSİ tedavisinde (basit ve komplike, piyelonefrit dahil), etkili bir tedavi seçeneği (B-II)
- DTR-PA'da rifampin etkinliğini gösteren yeterli çalışma yok

# Rehberler/İtalya



- DTR-PA'ya bağlı invazif infeksiyonlarda **ilk seçenek** yeni BL/BLI tedaviler (seftalozon-tazobaktam ve seftazidim-avibaktam gibi)
- İmipenem-silastatin-relebaktam, sefiderokol ve kolistin de **alternatif seçenekler**

Strength of recommendation: **STRONG** Certainty of evidence: **MODERATE**

- Kombinasyon tedavileri rutin bir seçenek olmamalı/hasta bazlı
- Fosfomisin bir beta laktamla ya da kolistinle kombinasyonu yapılabilir

- ✓ Tayland'dan bir retrospektif kohort
- ✓ XDR-PA suşlarında fosfomisin beta laktam veya kolistinle sinerjistik etkili
- ✓ 28 günlük sağ kalım ve mikrobiyolojik yanıt oranları kombinasyon kolunda anlamlı olarak yüksek

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

Thana Khawcharoenporn. *Int J Antimicrob Agents* 2018;52(6):828-34.



# Rehberler/İtalya



## • *Kombinasyon tedavisinde monoterapiyi üstün kılmış*

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

- Çeşitli in vitro çalışmalarda kolistin bazlı tedavilerle kıyaslanan yeni beta laktamların etkinliği >%90
- Kolistin nefrotoksisite riski ve doz ayarlamasıyla ilgili güçlükler ön planda, beta laktamlar daha güvenli
- Bununla birlikte kolistin 'inferior' olduğunu gösteren kaliteli / RKÇ çalışmalar yok

### Çok merkezli gözlemsel bir çalışma →

- MDR/DTR-PA infeksiyonu, 200 hasta
- 1:1 C/T; AG/COL
- C/T kolunda %15, (özellikle AG ile )
- A/CT kolunda %72 kombinasyon tedavisi
- Her iki tedavi kolunda hastane içi mortalite benzer (%20 vs %25)
- C/T alan grupta linik kür oranları belirgin olarak yüksek (%81 vs %61 p=0.002)
- Klinik yanıt için düzeltilmiş OR 2.63
- C/T kolunda akut böbrek hasarı daha düşük bulunmuş (%6 vs %34; p< 0.001)

Pogue JM. Clin Infect Dis 2020;71:304–10.

### 11 gözlemsel çalışmanın meta-analizi →

- CR-GNB ve DTR-PA suşlar
- CAZ-AVİ monoterapi vs kombinasyon tedavi etkinliği
- Mortalite kombinasyon kolunda %38.1, monoterapi kolunda %30.9 (RR = 1.18, %95 GA 0.88-1.58; p= 0.259).
- Mikrobiyolojik kür kombinasyon kolunda %64.9, monoterapi kolunda %63.4 (RR = 1.04, %95 GA0.85-1.28, p = 0.705)
- Ancak çalışmada **sadece 19 DTR-PA suşu** var(kısıtlılık!)

Onorato L. Int J Antimicrob Agents 2019;54:735–40.

# Rehberler/ESCMID

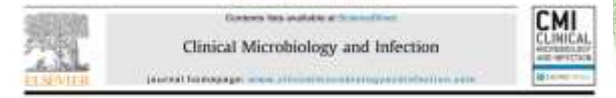


Guidelines  
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases  
(ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by  
multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European  
society of intensive care medicine)

Micol Paul<sup>1,2,3</sup>, Elena Carrara<sup>4,5</sup>, Pilar Botana<sup>6,7</sup>, Thomas Torgler<sup>8</sup>, Roni Bitterman<sup>9,10</sup>,  
Robert A. Bonomo<sup>11,12</sup>, Jan de Waele<sup>13</sup>, George L. Daikos<sup>14</sup>, Murat Akova<sup>15</sup>,  
Stephan Harbarth<sup>16</sup>, Celina Püschel<sup>17,18</sup>, José Garnacho-Montero<sup>19</sup>, Karja Seme<sup>20</sup>,  
Mario Turchiarelli<sup>21</sup>, Paul Christoffer Lindemann<sup>22</sup>, Sumanth Ganira<sup>23</sup>,  
Yansong Yu<sup>24,25,26</sup>, Matteo Bassetti<sup>27,28</sup>, Johan W. Mouton<sup>29,30</sup>,  
Evelina Tacconelli<sup>31,32,33</sup>, Jesús Rodríguez-Baño<sup>34,35</sup>

- DTR-PA'ya bağlı gelişen ciddi infeksiyonlarda in vitro aktivite gösterilirse **seftolozan tazobaktam** öneriyor
  - Seftolozan tazobaktam için karşılaştırmalı RKÇ yok
  - İmipenem relebaktam, sefiderokol ve seftazidim avibaktam için yeterli kanıt yok
- Şiddetli olmayan infeksiyonlarda veya DTR-PA riskinin düşük olduğu durumlarda geleneksel antipsödomonal tedaviler önerilmekte

# Rehberler/ESCMID



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)

Micol Pasi<sup>1,2,3</sup>, Elena Carrara<sup>4,5</sup>, Pilar Botanas<sup>6,7</sup>, Thomas Torgler<sup>8</sup>, René Bitterman<sup>9,10</sup>,  
Robert A. Bonomo<sup>11,12</sup>, Jan de Waele<sup>13</sup>, George L. Daikos<sup>14</sup>, Murat Akova<sup>15</sup>,  
Stephan Harbarth<sup>16</sup>, Céline Püchler<sup>17,18</sup>, José Gamacho-Montero<sup>19</sup>, Karja Seme<sup>20</sup>,  
Mario Turchiarelli<sup>21</sup>, Paul Christoffer Lindemann<sup>22</sup>, Sumanth Ganira<sup>23</sup>,  
Yansong Yu<sup>24,25,26</sup>, Matteo Bassetti<sup>27,28</sup>, Johan W. Mourou<sup>29,30</sup>,  
Evelina Tacconelli<sup>31,32,33</sup>, Jesús Rodríguez-Baño<sup>34,35</sup>

- **Kombinasyon tedavisi için (Yeni BL/BLI'lar veya sefiderokol ile) yeterli kanıt yok**
- Polimiksinler, AG veya FOS kullanılacaksa in vitro etkinliği gösterilmiş iki ilaçla kombinasyon önerilir (kullanım için koşullu öneri, çok düşük kanıt düzeyi)

# Rehberler/Tayvan



## CR-PA ancak diğer antimikrobiyal ajanlara duyarlı suşlar için tedavi önerileri

- Antipsödomonal penisilinler ya da sefalosporinler ya da fluorokinolonlar, aminoglikozidlerle birlikte ya da tek başına (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi)
  - ✓ AG nötropenik hastada, septik şokta ve dirençli suşlarda
  - ✓ AG monoterapisi ÜSİ dışında mortalitede artışla ilişkili

## DTR-PA için önerilen tedaviler

- Kolistin bazlı tedaviler DTR-PA infeksiyonlarında önerilir (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)
  - ✓ Kolistin bazlı kombinasyon tedavileri tartışmalı (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi)

# Rehberler/Tayvan



Review Article  
**Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms<sup>27</sup>**

Cheng-Lan Sy<sup>1,2</sup>, Pao-Yu Chen<sup>1,2</sup>, Chun-Wen Cheng<sup>1,2</sup>,  
Ling-Ju Huang<sup>1,2</sup>, Ching-Hsun Wang<sup>1,2</sup>, Tu-Hsuan Chang<sup>1,2</sup>,  
Yi-Chin Chang<sup>1,2</sup>, Chia-Jung Chang<sup>1,2</sup>, Ing-Moi Hsi<sup>1,2</sup>, Yu-Lung Hsu<sup>1,2</sup>,  
Ya-Li Hu<sup>1,2</sup>, Pi-Lien Hung<sup>1,2</sup>, Chen-Yen Kuo<sup>1,2</sup>, Pei-Chin Lin<sup>1,2</sup>,  
Po-Yen Liu<sup>1,2</sup>, Ching-Lung Lo<sup>1,2</sup>, Shih-Hao Lo<sup>1,2</sup>, Pei-Ju Ting<sup>1,2</sup>,  
Chien-Fang Tseng<sup>1,2</sup>, Hsiao-Wei Wang<sup>1,2</sup>, Ching-Hsiang Yang<sup>1,2</sup>,  
Susan Shin-Jung Lee<sup>1,2,3,4</sup>, Yao-Shen Chen<sup>1,2</sup>, Yung-Ching Liu<sup>1,2</sup>,  
Fu-Der Wang<sup>1,2</sup>

## DTR-PA tedavisinde yeni BL/BLI kombinasyonlarının yeri

- Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam(zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)
  - BL/BLI için AST çalışılmalıdır (zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyi)
- Beta laktamların PK/PD'sini optimize etmek uzun süreli infüzyonunu önermekte
  - PA sepsisinde beta laktamların uzun süreli (uzatılmış veya sürekli) infüzyonunun (3 saat), kısa süreli infüzyon alanlara (1 saat) kıyasla mortaliteyi düşürdüğünü gösteren bir meta-analiz

Sheffield M. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56:106158.

# CR/DTR-PA'da Uzun İnfüzyon Tedavisi

40 hastalık bir *gözlemsel çalışma*, MDR ve XDR PA suşları, C/T tedavisi

- ✓ 32 hastaya uzun infüzyon (4-8 saat arası), 8 hastaya aralıklı infüzyon (1 saat)
- ✓ Aralıklı infüzyon yapılan gruba daha yüksek doz (2:1)
- ✓ Tüm hastalarda hedeflenen PK/PD değerine ulaşılmış
- ✓ Uzamış infüzyon tedavisi düşük dozlarda bile yüksek etki gösterebilir

Navarrete-Rouco ME. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2022 ;47(4):561-566.

Fosfomisin için de uzamış ya da sürekli infüzyonun daha iyi PK/PD değerleri sağladığına dair veriler mevcut

Ruiz Ramos J. Rev Esp Quimioter. 2019;32 (Suppl 1):45-54

Meta-analiz

- ✓ Septik şoktaki hastalarda 30 gün içinde tüm nedenlere bağlı mortalite, beta laktam tedavilerinin uzun infüzyonla uygulandığı grupta daha düşük (RR 0.82; 95%CI 0.70–0.96; p=0.01).

Li X. Ann Intensive Care 2023 5;13(1):121.

CI vs. II of novel beta-lactams Gatti and Pea

**Table 1.** Pharmacokinetic/pharmacodynamic targets and infusion modality of novel beta-lactams according to pivotal trials and suggested dosages for maximizing the achievement of aggressive targets

Novel beta-lactams	PK/PD target adopted in pivotal trials	Scheduled infusion modality	PK/PD for suppression of resistance development	Stability in solution	Suggested dosage for maximizing PK/PD target <sup>a</sup>
Cefiderocol	75% $fT_{>MIC}$	Extended infusion over 3h	100% $fT_{>4-5 \times MIC}$	6h	LD 2g MD 2g q8h prolonged infusion over 4-6 h
Ceftazidime-Avibactam	50% $fT_{>MIC}$	intermittent infusion over 2 h	100% $fT_{>4-5 \times MIC}$	12h	LD 2 g/0.5 g MD 2 g/0.5 g q8h prolonged infusion over 8 h
Ceftolozane-Tazobactam	30% $fT_{>MIC}$	intermittent infusion over 1 h	100% $fT_{>4-5 \times MIC}$	24 h	LD 2 g/1 g MD 6 g/3g daily CI
Imipenem-Relebactam	40% $fT_{>MIC}$	intermittent infusion over 0.5 h	100% $fT_{>4-5 \times MIC}$	3.5 h	500 mg/250mg q6h prolonged infusion over 3 h
Meropenem-Vaborbactam	45% $fT_{>MIC}$	Extended infusion over 3h	100% $fT_{>4-5 \times MIC}$	12h	LD 2 g/2 g MD 2 g/2 g q8h prolonged infusion over 8 h

Gatti M. Curr Opin Infect Dis. 2021; 34(6):737-47.

# CR/DTR-PA'da Yüksek Doz Tedavisi

- Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda,
  - piperasilin tazobaktam, sefepim ve meropenem en az 48 saat yüksek dozda
  - beta laktam ilişkili toksisite/ nörotoksisite
- Kritik hastalarda '*Monte Carlo*' yöntemiyle meropenem doz algoritmaları yapmaya çalışan bir çalışma
  - Aralıklı infüzyon, uzamış infüzyon ve sürekli infüzyon şeklinde 2-6 gram arası günlük dozlar verilmiş
  - Sonuç olarak verilme süresi dozdan daha önemli, uzamış infüzyonlarla düşük dozlarda bile daha yüksek kür

Table 3: Primary and Secondary Outcomes

Outcome	All N=241	Appropriate N=193	Overdose N=148	OR (95% CI)	P-value
Any Toxicity n (%)	218 (63.9%)	113 (58.5%)	105 (70.9%)	1.73 (1.07 to 2.81)	0.02
Hematologic Toxicity n (%)	103 (30.2%)	53 (27.5%)	50 (25.9%)	1.35 (0.82 to 2.20)	0.23
Neurotoxicity n (%)	119 (34.9%)	56 (29.0%)	63 (42.6%)	1.81 (1.13 to 2.92)	0.01
Hepatotoxicity n (%)	100 (5.9%)	54 (28.0%)	55 (37.2%)	1.52 (0.94 to 2.47)	0.08

Jerald Varona. *Open Forum Infectious Diseases* 2022; 9(2): ofac492.660.

Ehmann L. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(3):309-317.

# Yeni Beta Laktamaz İnhibitörleri

MOLEKÜL ADI	ETKİ SPEKTRUMU	KOMBİNE EDİLDİĞİ AB	ÇALIŞMA DÜZEYİ
Xeruborbaktam	Serin ve metallo beta laktamaz inhibisyonu	Meropenemle kombine	Faz 1 çalışmaları devam ediyor
Taniborbaktam	Sınıf A,B,C ve D beta laktamaz inhibisyonu	Sefepimle kombine	Ventilatörle ilişkili pnömoni faz 3 çalışmaları devam ediyor
Nacubaktam	Sınıf A ve C beta laktamazlara karşı etkili	Meropenemle,aztreonam ve sefepimle kombine	Faz 3 çalışmaları devam ediyor
Zidebaktam	Sınıf A, C, ve bazı D beta laktamazlara etkili	Sefepimle kombine	Faz 3 çalışmaları devam ediyor



# Yeni Tedaviler

## KHP-3757

- KHP-3757 hidroksamit sınıfının en yeni LpxC inhibitörüdür
  - LpxC enzimi, Lipid A'nın sentezinde kritik bir rol oynar
- Preklinik geliştirme aşamasında
- MBL, ESBL, COL-R dahil pek çok dirençli suşta en etkili tedavi seçeneklerinden biri
- İn vitro, time kill ve direnç çalışmaları devam ediyor

Huband MD. Diagn Microbiol Infect Dis 2020;98(4):115191.

## QPX9003

- Yeni bir polimiksin analogu
- QPX9003, BL/BLI kombinasyonlarına karşı dirençli PA suşlarına karşı oldukça etkili
- Kolistine kıyasla 4 kat daha güçlü
- Klinik çalışmaları devam ediyor

M Castanheira, presented at ID Week 2019, October 2-6, Washington, DC, USA. Poster #690

## Murepavadin

- Dış membran proteinlerini hedefleyerek lipoprotein sentezini engelliyor
- İntravenöz ve inhaler formda(kistik fibrozis) faz 3
  - Kolistinden 4-8 kat daha potent

Sader HS. J Antimicrob Chemother. 2018;73(9):2400-2404.

## Faj tedavisi

- Faj tedavisi, olgu raporları ve hayvan çalışmalarında *P. aeruginosa* endovasküler infeksiyonları için değerlendirilmiştir.
  - direncin sıklığı ve önemi belirsiz konulardır.

Oechslin F. J Infect Dis 2017;215(5):703-12.

# Aklımızda Kalsın



- DTR-PA suşlarında ilk seçenek yeni BL/BLI tedaviler
- Duyarlılık bakılmalı, empirik tedaviler kültür sonuçlarıyla gerekirse düzenlenmeli
- Kolistin ve AG hala alternatif tedavilerde
- Kombinasyon tedavisi konusunda çelişkili sonuçlar, hasta bazında öneri
- Yüksek doz yerine uzun infüzyon tedavileri daha yüksek PK/PD sağlıyor
- İnhaler tedavi için net öneri yok hasta bazında değerlendirilmeli
- Yeni tedavi seçenekleri var ancak mevcut antibiyotikleri akıllıca kullanmak gerekiyor