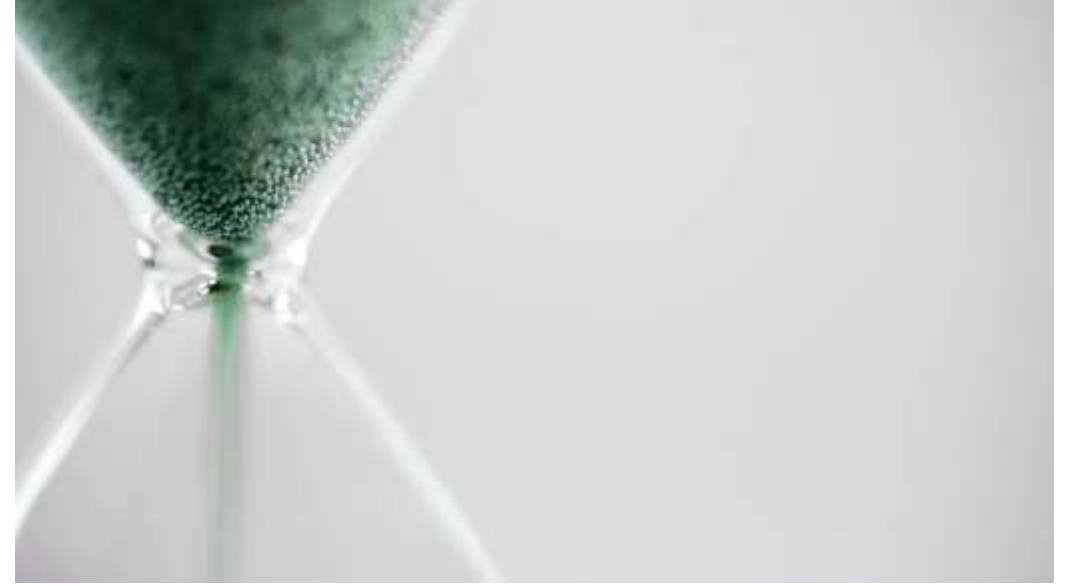


Kombinasyon Tedavisi Ne Zaman?



Doç. Dr. Güle ÇINAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Giriş

Gerçek hayattaki alışkanlıklar

İn vitro bulgular

İn vivo / Klinik bulgular / Kılavuzlar

Sonuç



Yeni Antibiyotik Gerektiren Bakteriler

www.nature.com/scientificreports/

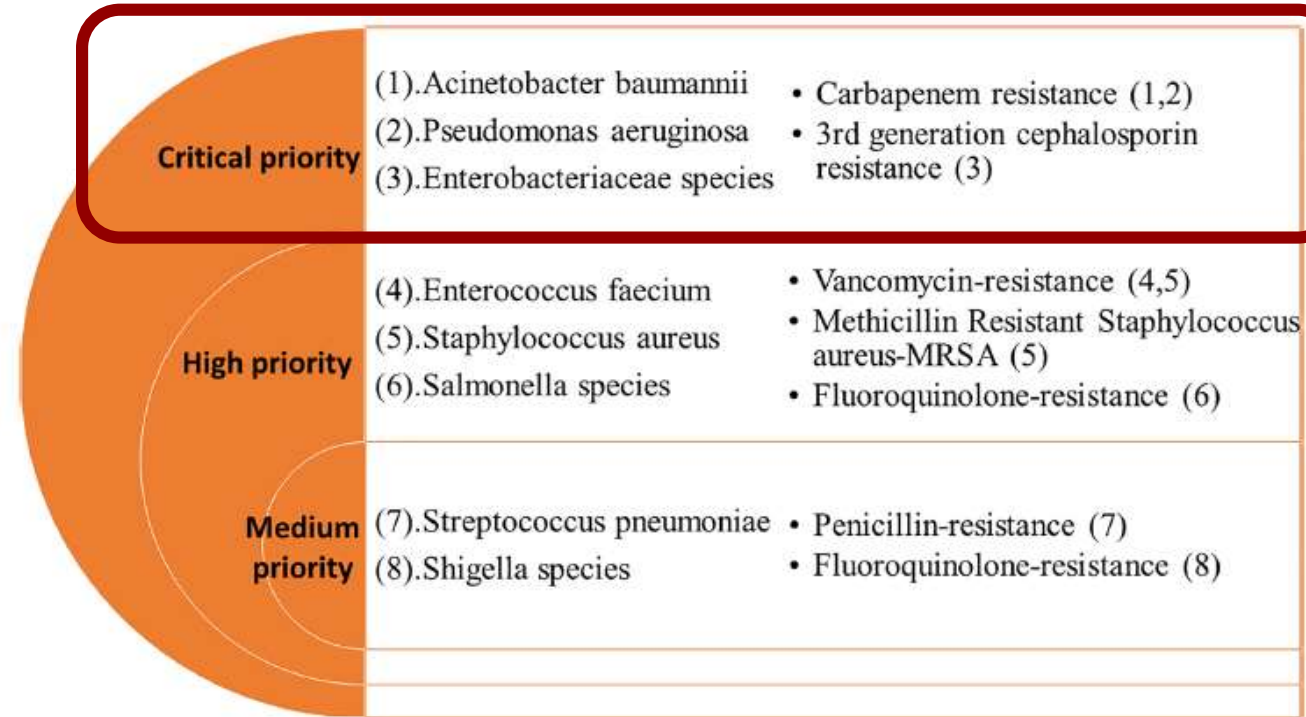


Figure 1. The list of organisms and antimicrobial resistance patterns included in the analysis based on the World Health Organization priority pathogens list (WHO PPL).

Gram Negatif

Seftolozan-Tazobaktam

Seftazidim-Avibaktam

Meropenem-Vaborbaktam

Plazomisin

İmipenem-Relebaktam

Sefiderekol

Gram Pozitif

Seftarolin

Tedizolid

Dalbavansin/Oritavansin

Delafloksasin

Eravasiklin

Omdasiklin

Yeni antibiyotiklere karşı direnç.....

COMBACTE-MAGNET EPI-Net Central Data Repository (last update Nov 2020) and PubMed search (12.07.2021)

Antibiotic	In vitro Resistance Overall number of publications (Publications from Industry driven surveillance)**	In vivo Resistance Overall number of publications (Publications from Industry funded study / projects)
Ceftaroline	12 (5, last data from 2018)	1 (--)
Ceftazidime-avibactam*	46 (5, last data from 2018)	74 (--)
Ceftolozane-tazobactam	34 (2, last data from 2018)	58 (--)
Meropenem-vaborbactam	5 (--)	7 (--)

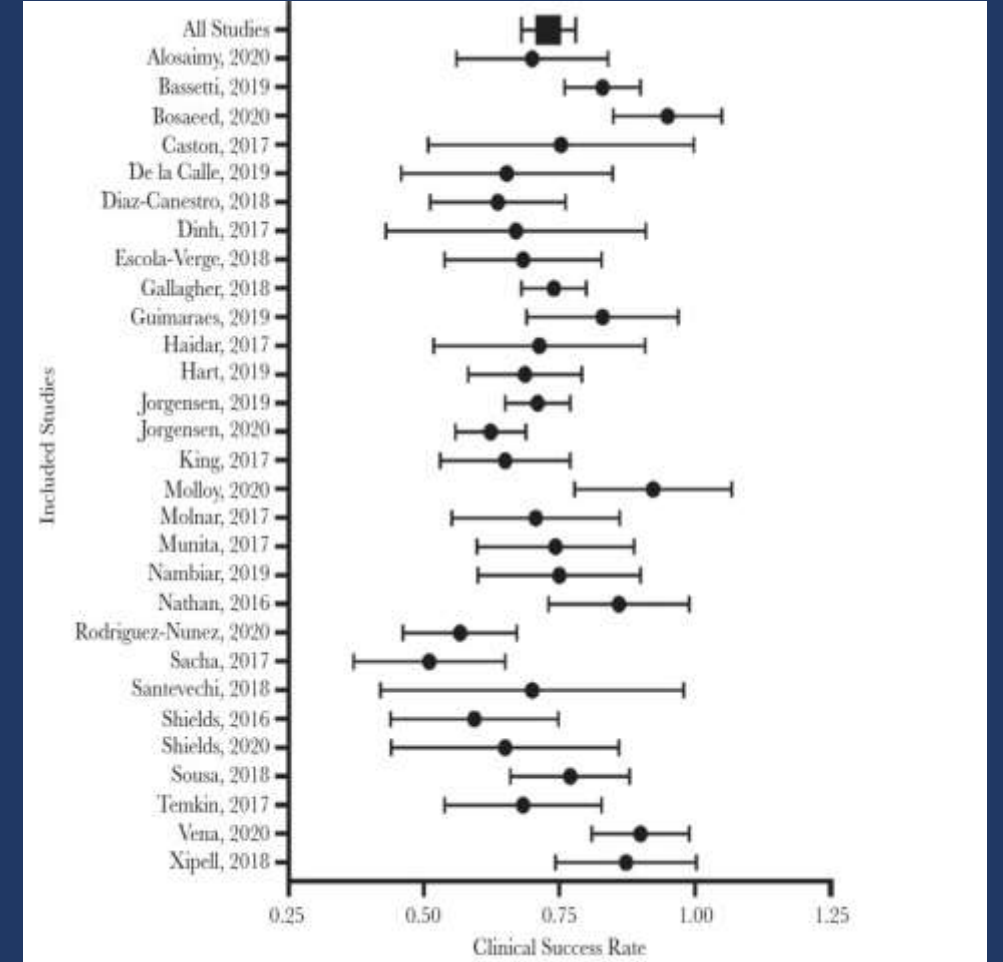
*bildirilen bir salgın

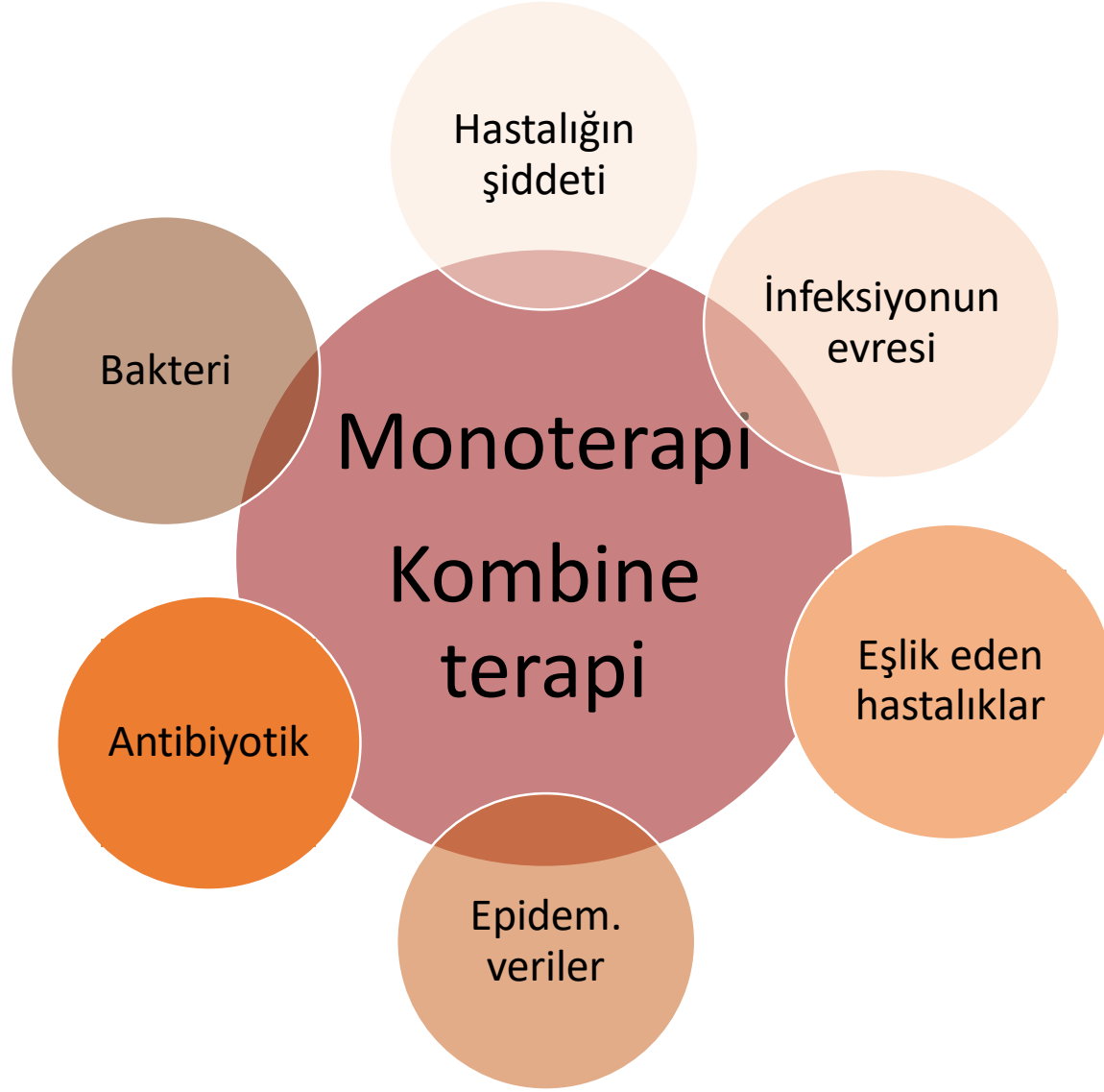
**ATLAS, SMART, SIDERO-WT

<https://epi-net.eu/>

Seftazidim/ Avibaktam, Seftolozan/Tazobaktam ve Meropenem/ Vaborbaktam

- 1620 hastayı içeren 29 yayın
- En sık görülen infeksiyon türü pnömoni (49.8%)
- ÇİD-PA başlıca patojen (65.3%)
- Birleştirilmiş klinik başarı oranı 73.3% (95% CI, 68.9%-77.5%)
- Popülasyonun 8.9%'unda yeni ilaçlara direnç





1956

PRINCIPLES AND PROBLEMS OF COMBINED
ANTIBIOTIC THERAPY

By STEPHEN D. ELLS, M.D., Ph.D., D.P.H.
St. George's Hospital Medical School

Pediatrics, June 1958

SPECIAL ARTICLE

CURRENT STATUS OF COMBINED ANTIBIOTIC THERAPY

By Charles V. Pyles, M.D.

*Department of Pediatrics, Boston University School of Medicine, and the
Pediatric Service, Boston City Hospital*

Conclusions

The indiscriminate use of 'shot-gun therapy' is undesirable. Many of the newer antibiotics have pharmacological properties which restrict their usefulness. These have to be weighed against the possible advantages which may accrue from their use in combinations. The fuller understanding of the way in which antibiotics help to bring about a cure indicates that combinations should not be given blindly in the hope that it will deal with any microbic infection. Combinations should be reserved for particular problems, in which they are capable of achieving results unobtainable by single drugs. This, however, requires not only the identification of the infecting organism, but also careful laboratory tests which can forecast the usefulness or otherwise of various combinations.

...Pek çok doktor eleştirmeden ve analiz etmeden antimikrobiyalleri değişen kombinasyonlarda kullanıyor.

Bu nedenle, antibiyotiklerin kombinasyon halinde kullanımı ve yanlış kullanımına yönelik artan eğilim göz önüne alındığında, sorunun gözden geçirilmesi ve kombine antimikrobiyallerin kullanımından kaynaklanabilecek fayda ve tehlikelerin eleştirel bir şekilde incelenmesi uygun görünmektedir.



Original article

Clinical management of severe infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria: a worldwide cross-sectional survey addressing the use of antibiotic combinations

95 ülkeden 1012 katılımcı

36 maddelik anket

Tanı olanakları ve tedavi kullanılabilirliği
Tercih edilen antibiyotik stratejileri ve
kombinasyon tedavisinin seçilmesinin gerekçesi

Katılımcının geçmişine, tedavi edilen vaka
sayısına, teşhis olanaklarının mevcudiyetine ve
gelir kategorisine göre ayarlanmıştır

Table 1
Number of respondents stratified by the four subgroups of interest

	Respondents, n (%)
WHO region	
Africa	64 (6.0)
Americas	205 (20.5)
Eastern Mediterranean	116 (11.5)
Europe	444 (44.0)
South East Asia	95 (9.3)
Western Pacific	88 (8.7)
Total	1012 (100)
Patients' age	
Adults	867 (85.6)
Paediatric population	145 (14.3)
Children	110 (10.9)
Neonates	35 (3.5)
Total	1012 (100)
Income category	
High-income countries	512 (50.6)
Upper-middle income countries	296 (29.2)
Lower-middle-income/Low-income countries	204 (20.1)
Total	1012 (100)
Prescribing frequency ^a	
Low-rate prescribers	257 (25.4)
Medium-rate prescribers	416 (41.1)
High-rate prescribers	283 (28.0)
Not specified	56 (5.5)
Total	1012 (100)

^a Low-rate prescribers: from 1 to 4 cases per year; medium-rate prescribers: from 5 to 20 cases per year, high-rate prescribers: more than 20 cases per year.

Table 2
Availability of diagnostic tools for detecting CR-GNB in blood cultures

Diagnostic tool	HIC (<i>n</i> = 469; 45.8%)	UMIC (<i>n</i> = 268; 26.3%)	LMIC/LIC (<i>n</i> = 171; 27.9%)	Overall (<i>n</i> = 908)	<i>p</i> value
Standard AST	373 (75.2%)	238 (82.6%)	156 (76.3%)	767 (77.5%)	NS
MALDI-TOF	277 (58.8%)	61 (17.7%)	15 (2.8%)	353 (32.4%)	<0.001
Rapid phenotypic test from blood isolates	142 (32.3%)	61 (21.1%)	15 (1.5%)	218 (20.8%)	<0.001
NAAT	217 (47.2%)	45 (15.4%)	21 (9.6%)	283 (28.4%)	<0.001
In all CR-GNB strains	157 (26.6%)	16 (6.4%)	11 (5.8%)	184 (15.5%)	<0.001
only in selected cases	60 (20.6%)	29 (9.1%)	10 (3.7%)	12.9 (99)	0.008
Internal testing facilities not available	34 (5.3%)	38 (14.0%)	25 (21.7%)	10.6 (97)	<0.001

Abbreviations: AST, antimicrobial susceptibility test; CR-GNB, carbapenem-resistant Gram-negative bacteria; HIC, high-income countries; LMI/LC, lower-middle-income/low-income countries; MALDI-TOF, matrix-assisted laser desorption/ionization time-of flight; NAAT, nucleic acid amplification testing; NS, non-significant; UMIC, upper-middle-income countries.

Frequencies of positive responses are presented as percentages of the total of responses from each income category after adopting post-stratification correction by hospital and country.

Table 3
Time needed by laboratories to inform on the positivity of blood cultures

Time to positive blood cultures	Income category; <i>n</i> (%) of country			<i>p</i> value
	HIC (<i>n</i> = 500; 51.5%)	UMIC (<i>n</i> = 282; 27.2%)	LMI/LIC (<i>n</i> = 191; 25.3%)	
Within 36 hours	172 (41.2%)	70 (21.6%)	51 (20.8%)	0.01
Within 48 hours ^a	349 (73.2%)	139 (40.0%)	93 (42.5%)	<0.001
Within 72 hours ^a	463 (80.1%)	224 (52.0%)	139 (59.8%)	<0.001
Within 96 hours ^a	494 (99.1%)	260 (91.8%)	174 (80.4%)	<0.001
More than 96 hours	6 (0.9%)	22 (8.2%)	17 (19.6%)	<0.001

Abbreviations: HIC, high-income countries; LMI/LC, lower-middle-income/low-income countries; UMIC, upper-middle-income countries.

^a Frequencies of positive responses are presented as cumulative percentages within each time interval using the total of responses from each income category as a denominator and applying post-stratification correction by hospital and country.

- ✓ 30%'unda lokal tedavi rehberleri var
- ✓ 71%'i infeksiyon hastalıkları konsültasyonuna ulaşabiliyor

Yüksek gelirli ülkelerde 85%, orta-üst gelirli: 59%, Düşük-orta gelirli 30%

Yanıt verenlere göre, 'kombinasyon tedavisi' bir dereceye kadar in vitro aktiviteyi koruyan antibiyotikleri içermeli (42%) veya sinerjik (38%) olmalı

20% 'kombinasyon tedavisini', potansiyel in vitro aktivitelerine bakılmaksızın iki veya daha fazla antibiyotik bileşiminin basit bir şekilde birleştirilmesi olarak tanımlamakta

İki antibiyotiğin kombinasyonu (35-45%) en çok tercih edilen strateji (patojen ve infeksiyon odağından bağımsız)

Karbapenem + Polimiksin

KD-Enterobacterales

KD-*Acinetobacter* spp.

Monoterapi

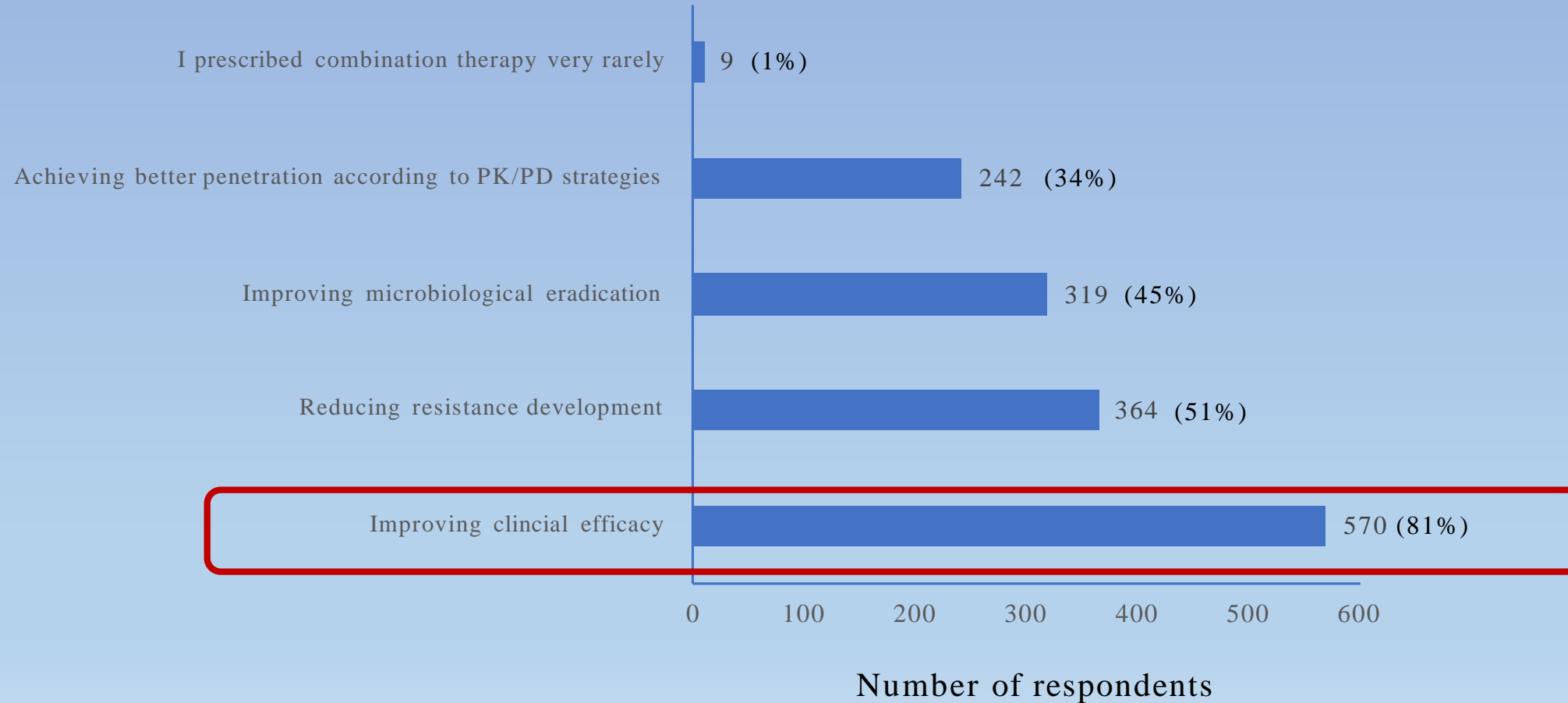
KD-*Acinetobacter* spp.

KD-*Pseudomonas* spp.

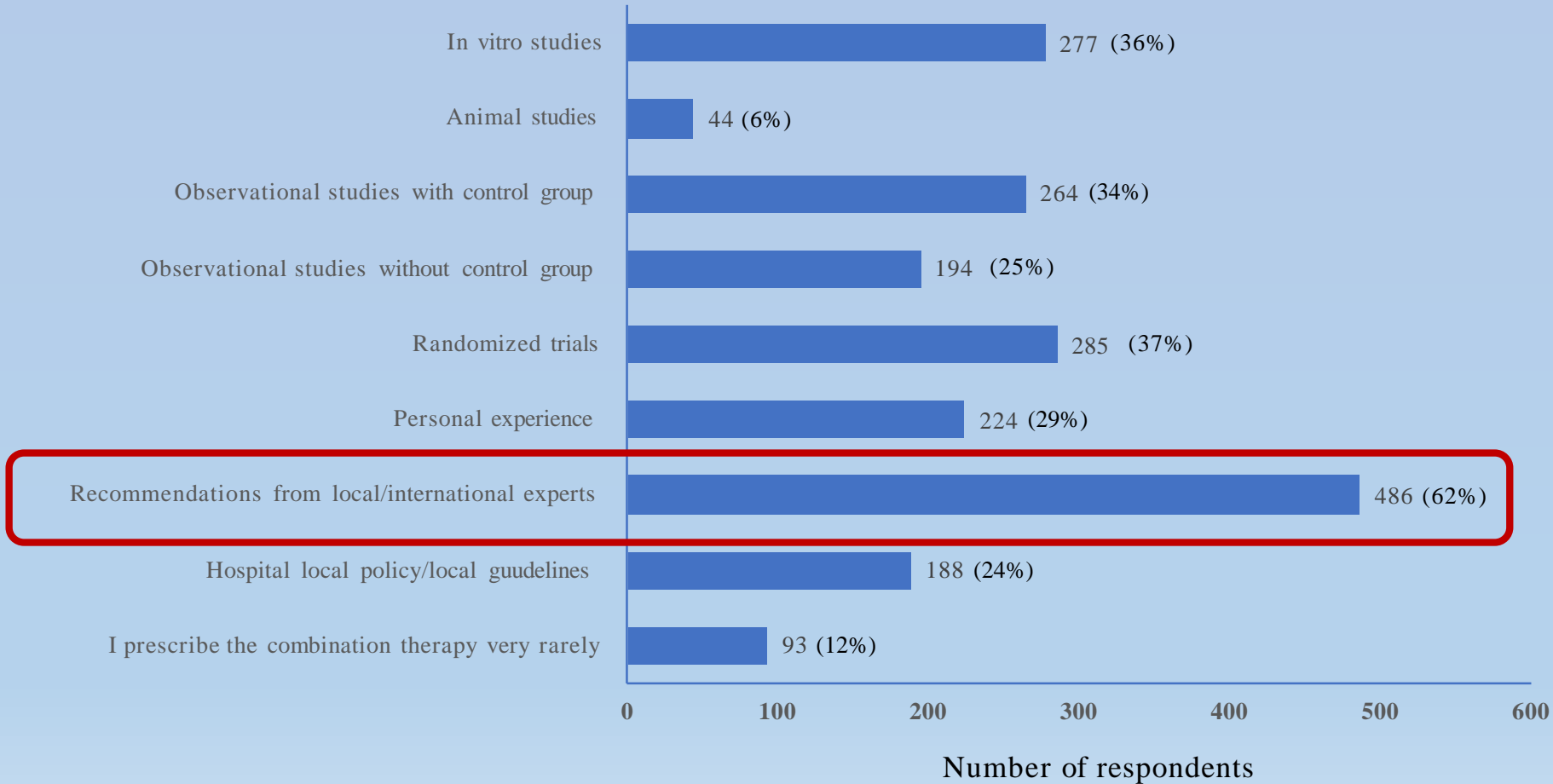
Üç antibiyotiğin kombinasyonu daha az sayıda katılımcı tarafından tercih edilen strateji (15%-20%)

Hedefe yönelik tedavi rejim sayısı KD-AB:40, KD-E:100

Kombinasyon tedavisi seçimi nedenleri



Kombinasyon tedavisinin kullanımını destekleyen kanıt türü



KD-GNB infeksiyonlarının tedavisinde büyük bir değişkenlik mevcut

Teşhis ve tedavi kaynaklarına eşit olmayan erişim ve kanıta dayalı önerilerin bulunmaması, bu heterojenliğe katkıda bulunan iki güçlü belirleyici

ÇİD Bakteri İnfeksiyonları Açısından Riskli Popülasyon

- Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı
- ≥5 gün hastaneye yatış
- Endemik yüksek direnç oranları



New antimicrobial treatment options for severe Gram-negative infections

Lauren Hetzler^a, Marin H. Koller^b, Valerie Yuenger^a
Scott T. Micek^{a,c,d} and Kevin D. Betthausen^a

Curr Opin Crit Care 2022, 28:522–533

DOI:10.1097/MCC.0000000000000968

Table 2. Common risk factors associated with multidrug-resistant Gram-negative bacteria

Risk factor

Admission source (e.g. long-term care facility)

Elderly age

Comorbidities (e.g. diabetes, liver disease, malignancy/
immunosuppression)

More prolonged hospital length of stay

Invasive devices/procedures

Male sex

Recent antimicrobial or hospital exposure

High local rates of MDR

Kombinasyon Tedavisi İlkeleri

- Ampirik tedavi kapsamının genişletilmesi
- Sinerji
- Direnç gelişimini engellemek
- Kombinasyon tedavisinin yararları ve riskleri nelerdir?
- Kombinasyon tedavisinin yararları risklerden daha mı ağır basıyor?
- Kombinasyonlar arasında fark var mı?

In Vitro Perspektif



Antibiyotik kombinasyonlarının KD-GN'e karşı in vitro etkinliğini inceleyen farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) ve zaman-öldürme (TK) çalışmaları

Sistemik inceleme ve meta-analiz

SONUÇLAR

Birincil sonuç: Etki büyüklüğüne (EB) dayalı in vitro sinerji

yüksek: $EB \geq 0,75$

orta: $0,35 < EB < 0,75$

düşük: $EB \leq 0,35$

yok: $EB = 0$

İkincil sonuç: Bakterisidal etki ve yeniden çoğalma oranı

✓ 136 çalışmadan 180'den fazla kombinasyon rejimi

✓ En sık analiz edilenler polimiksinler ve karbapenemlerdir

Bacterium/antibiotic combination	TK study	PK/PD study	Total of studies
<i>Acinetobacter baumannii</i>			
Polymyxins + carbapenems	42	7	49
Polymyxins + rifampicin	20	1	21
Carbapenems + rifampicin	14	0	14
Polymyxins + tigecycline	13	2	15
Carbapenems + sulbactam	13	3	16
Total	102	13	115
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
Polymyxins + carbapenems	52	3	55
Double carbapenem	26	1	27
Polymyxins + rifampicin	17	1	18
Polymyxins + fosfomicin	6	5	11
Polymyxins + tigecycline	7	1	8
Total	108	11	119
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
Carbapenems + aminoglycosides	25	2	27
Carbapenems + fluoroquinolones	22	1	23
Fluoroquinolones + cephalosporins	18	0	18
Polymyxins + carbapenems	8	3	11
Fluoroquinolones + aminoglycosides	10	0	10
Total	83	6	89

Klebsiella pneumoniae

İn vitro sinerji PK/PD ve TK çalışmaları

Antibiotic regimen	Assay	No. of strains	No. of studies	No. of tests	ES	95% CI	Synergy rate
Ceftazidime/avibactam + amikacin	PK/PD	3	1	1	0.33	0.06–0.79	Low
<u>Ceftazidime/avibactam + aztreonam</u>	PK/PD	1	1	1	1.00	0.21–1.00	High
Colistin + doripenem	PK/PD	1	1	4	0.50	0.00–1.00	Positive trend
Colistin + fosfomicin	PK/PD	8	3	5	0.58	0.28–0.86	Moderate
<u>Polymyxin B + fosfomicin</u>	PK/PD	4	2	4	1.00	0.66–1.00	High
Meropenem + tigecycline	PK/PD	5	1	1	0.40	0.12–0.77	Moderate
Ceftazidime/avibactam + colistin	TK	16	1	1	0.25	0.10–0.49	Low
Colistin + doripenem	TK	62	5	6	0.50	0.28–0.71	Moderate
Colistin + ertapenem	TK	9	1	2	0.38	0.10–0.70	Moderate
Colistin + fosfomicin	TK	2	1	21	0.60	0.41–0.78	Moderate
Colistin + gentamicin	TK	26	2	2	0.31	0.14–0.50	Low
Colistin + meropenem	TK	9	2	2	0.12	0.00–0.46	No synergy
Colistin + meropenem + tigecycline	TK	6	1	1	0.00	0.00–0.39	No synergy
<u>Colistin + rifampicin</u>	TK	25	2	2	1.00	0.95–1.00	High
Colistin + tigecycline	TK	10	2	3	0.42	0.00–0.98	Positive trend
Colistin + tobramycin	TK	4	1	2	0.37	0.05–0.76	Moderate
Doripenem + ertapenem	TK	12	1	1	0.00	0.00–0.24	No synergy
Doripenem + gentamicin	TK	26	2	2	0.15	0.03–0.32	Low
<u>Imipenem + amikacin</u>	TK	4	1	1	1.00	0.51–1.00	High
<u>Meropenem + amikacin</u>	TK	4	1	1	1.00	0.51–1.00	High
Meropenem + ertapenem	TK	21	1	1	0.43	0.24–0.63	Moderate
Meropenem + gentamicin	TK	13	1	1	0.00	0.00–0.23	No synergy
Meropenem + tigecycline	TK	13	1	1	0.00	0.00–0.23	No synergy
Meropenem + tigecycline + gentamicin	TK	13	1	1	0.00	0.00–0.23	No synergy
Polymyxin B + doripenem	TK	1	1	4	1.00	0.51–1.00	High
<u>Polymyxin B + imipenem</u>	TK	2	1	3	1.00	0.67–1.00	High
<u>Polymyxin B + meropenem</u>	TK	25	6	50	0.45	0.36–0.53	Moderate

Acinetobacter baumannii

İn vitro sinerji PK/PD ve TK çalışmaları

Antibiotic regimen	Assay	No. of strains	No. of studies	No. of tests	ES	95% CI	Synergy rate
Colistin + meropenem	PK/PD	3	1	4	0.40	0.00–0.95	Positive trend
<u>Colistin + rifampicin</u>	PK/PD	2	1	4	0.91	0.44–1.00	High
Colistin + tigecycline	PK/PD	4	1	2	0.63	0.24–0.95	Moderate
Imipenem + tobramycin	PK/PD	1	1	3	1.00	0.38–1.00	High
Meropenem + amikacin	PK/PD	1	1	1	0.00	0.00–0.79	No synergy
Polymyxin B + tigecycline	PK/PD	4	1	2	0.08	0.00–0.43	Positive trend
Colistin + ampicillin/sulbactam	TK	2	1	1	0.00	0.00–0.66	No synergy
Colistin + ampicillin/sulbactam + rifampicin	TK	2	1	1	0.50	0.09–0.91	Moderate
Colistin + doripenem	TK	16	2	3	0.39	0.00–0.94	Positive trend
Colistin + imipenem	TK	10	2	2	0.39	0.07–0.76	Moderate
<u>Colistin + meropenem</u>	TK	24	3	4	0.87	0.48–1.00	High
<u>Colistin + rifampicin</u>	TK	24	5	7	0.75	0.41–0.99	High
Colistin + sulbactam	TK	18	1	1	0.56	0.34–0.75	Moderate
<u>Colistin + tigecycline</u>	TK	6	1	2	0.89	0.61–1.00	High
<u>Colistin + trimethoprim/sulfamethoxazole</u>	TK	4	1	1	1.00	0.51–1.00	High
Doripenem + amikacin	TK	8	1	1	0.13	0.02–0.47	Low
Doripenem + sulbactam	TK	18	1	1	0.28	0.12–0.51	Low
Imipenem + rifampicin	TK	4	2	3	0.72	0.00–1.00	Positive trend
<u>Imipenem + tigecycline</u>	TK	5	1	1	0.80	0.38–0.96	High
Meropenem + ampicillin/sulbactam	TK	2	1	1	0.50	0.09–0.91	Moderate
Meropenem + aztreonam	TK	5	1	1	0.00	0.00–0.43	No synergy
<u>Polymyxin B + amikacin</u>	TK	2	1	1	1.00	0.34–1.00	High
Polymyxin B + ampicillin/sulbactam	TK	2	1	1	0.00	0.00–0.66	No synergy
Polymyxin B + imipenem	TK	2	1	1	0.50	0.09–0.91	Moderate
<u>Polymyxin B + meropenem</u>	TK	4	2	2	0.82	0.23–1.00	High
Polymyxin B + meropenem + ampicillin/sulbactam	TK	2	1	1	0.50	0.09–0.91	Moderate
Polymyxin B + meropenem + rifampicin	TK	2	1	1	0.50	0.09–0.91	Moderate
Polymyxin B + rifampicin	TK	33	2	2	0.53	0.32–0.73	Moderate
Polymyxin B + tigecycline	TK	33	2	2	0.34	0.16–0.55	Low

Pseudomonas aeruginosa

In vitro sinerji PK/PD ve TK çalışmaları

Antibiotic regimen	Assay	No. of strains	No. of studies	No. of tests	ES	95% CI	Synergy rate
Ceftazidime/avibactam + amikacin	PK/PD	3	1	1	0.33	0.06–0.79	Low
Colistin + doripenem	PK/PD	3	2	6	0.57	0.03–1.00	Moderate
<u>Imipenem + amikacin</u>	PK/PD	1	1	2	1.00	0.21–1.00	High
Ceftolozane/tazobactam + colistin	TK	4	1	1	0.50	0.15–0.85	Moderate
Ceftolozane/tazobactam + aztreonam	TK	4	1	1	0.00	0.00–0.49	No synergy
Ceftolozane/tazobactam + amikacin	TK	4	1	1	0.00	0.00–0.49	No synergy
Colistin + imipenem	TK	2	1	2	0.67	0.08–1.00	Moderate
Colistin + meropenem	TK	7	1	4	0.43	0.16–0.75	Moderate
Imipenem + amikacin	TK	87	4	7	0.35	0.23–0.47	Low
Imipenem + tobramycin	TK	2	1	8	0.39	0.04–0.80	Moderate
Meropenem + amikacin	TK	63	2	1	0.43	0.31–0.55	Moderate

İn vitro verileri klinik verilerle ilişkilendirmek...

K. pneumoniae

En tutarlı şekilde bildirilen sinerjizm: polimiksin/rifampisin

Bu kombinasyonun faydası bu patojene yönelik bir RKÇ'de değerlendirilmemiştir.

Polimiksin ve fosfomisin, yalnızca sinerji sağlamakla kalmayıp aynı zamanda bakterisidal aktivitenin arttığını da gösteren, dikkate alınması gereken potansiyel umut verici bir seçenektir.

A. baumannii

En tutarlı şekilde bildirilen sinerjizm: kolistin/rifampisin

Polimiksin ile karbapenem veya tigesiklin arasında bir sinerji her zaman gösterilememiştir.

Mortaliteye etkisi olmayan klinik çalışmalar da değerlendirilmiştir

P. aeruginosa

İmipenem ve aminoglikozid, yüksek sinerji ve bakterisidal aktivite (imipenem/amikasin) göstermiştir.

Sınırlamalar aminoglikozid nefrotoksitesi ve sınırlı akciğer penetrasyonu

In Vivo Perspektif



**Karbapenem Dirençli *Enterobacterales*
(KDE)**



- 13.000 Nozokomiyal infeksiyon, 1000 ölüm/yıl
- KDE:
 - En az 1 karbapeneme dirençli
 - veya
 - Karbapenemaz pozitifliği gösterilmiş
- KDE'nin 50%'si karbapenemaz (+) (ABD)

Karbapenemler

AIDA → Randomize kontrollü “superiority” , 406 hasta

KD-GN’in neden olduğu KDi, ViP, HiP veya ürosepsis

IV kolistin (9 milyon ünite YD, ardından 4.5 mU x2) ile kolistin+meropenem (2 g uzatılmış infüzyon x3)

Birincil sonuç: 14 günlük klinik başarısızlık

Kombinasyon kolunda %35, monoterapi kolunda %21

OVERCOME → Başta HiP/ViP ve KDi olmak üzere KD-GN'in neden olduğu ciddi infeksiyonları

Kolistin monoterapisi - Meropenemle kombinasyon tedavisi

Yüksek dozda uzatılmış infüzyonla meropenem

Mortalite kombinasyon kolunda 19%, monoterapi kolunda 31%

Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, et al. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(4): 2322-8.

Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. J Antimicrob Chemother 2009; 64(1): 142-50.

Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP. J Clin Pharmacol 2003; 43(10): 1116-23.

Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. J Clin Pharmacol 2006; 46(10): 1171-8.

Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. Clin Infect Dis 2020; 70(9): 1799-808.

INCREMENT Çalışması

Retrospektif kohort

Kombinasyon tedavisi, yüksek ölüm riski taşıyan KPE KDİ'li hastalar arasında daha düşük 30 günlük mortalite ile ilişkili (INCREMENT skoru 8-15, N=166, düzeltilmiş HR 0,56 [%95 GA 0,34-0,91])

Üriner veya safra yolu infeksiyonu olan ve başvuru sırasında infeksiyonu düşük şiddetli hastalar → Monoterapi

Bu ilaçlarla tek bir ilaç rejiminin daha düşük etkinliği, çoğu zaman optimal olmayan dozaja ve bazı infeksiyon bölgeleri için uygun olmayan PK/PD profiline atfedilmiş

Variable	Score
Severe sepsis or septic shock	5 pts
Pitt score ≥ 6	4 pts
Charlson comorbidity index ≥ 2	3 pts
Source of BSI other than urinary or biliary tract	3 pts

Gözlemsel Çalışmalar

Çok sayıda gözlemsel çalışmanın alt grup analizlerinde ciddi seyirli KDE infeksiyonlarında birden fazla in-vitro olarak aktif antimikrobiyal ajanın birlikte verilmesinin klinik başarıyı artırdığı bildirilmiş

Papadimitriou-Olivgeris M Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017

Tumbarello M J Antimicrob Chemother 2015

Giannella Intern J Ant Chemoth 2018

Zusman OJ Antimicrob Chemother 2017

Gutierrez-Gutierrez B Lancet Infect Dis 2017

Schmid A Sci Rep 2019

İkili Karbapenem

Sinerjistik etkileşimlere ilişkin in vitro veriler çelişkili
Karbapenemazların ertapeneme afinitesi daha yüksek

İtalya'dan iki ve ABD'den bir gözlemsel çalışma, ikili karbapenem rejimi ile tedavi edilen invazif KPC infeksiyonlu hastalarda, karbapenem MİK'leri yüksek olsa bile, diğer rejimlerle karşılaştırıldığında daha iyi sağkalım

Başlıca sınırlamalar: Küçük örneklem büyüklüğü ve çoklu kombinasyon

Polimiksinler

KDE infeksiyonlarını tedavi etmek için polimiksin kombinasyon tedavisi monoterapiye göre tercihli bir seçenek olarak önerilir
(güçlü öneri, orta kalitede kanıt)

Polimiksin tedavisi sırasında hastaların böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Polimiksin ile kombinasyon halinde ototoksik ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Seftazidim-avibaktam

- Amerika, İspanya ve İtalya'da yapılan ve toplamda 824 hasta verisi içeren beş retrospektif çalışmanın hiçbirinde seftazidim-avibaktamın diğer antimikrobiyallerle kombinasyonu mortalite ve klinik yanıtta olumlu etkiyle ilişkilendirilmemiştir
 - Retrospektif gözlemsel çalışma
 - KPC infeksiyonları
 - Seftazidim-avibaktam monoterapisi alan 165 hasta
 - Çeşitli antimikrobiyallerle seftazidim- avibaktam kombineterapisi alan 412 hasta
- 30 günlük mortalitede fark saptanmamış - %25

Shields RK Antimicrob Agents Chemother 2018

Freire AT, Diagn Microbiol Infect Dis 2019

Shields RK Clin Infect Dis 2016

Tumbarello 2021

Seftazidim-avibaktam + Aztreonam

Diğer kombinasyonlar

Seftazidim-avibaktam + Aztreonam

MBL üreten KPE bakteriyemisi olan 102 hasta (82 NDM-20 VIM)

İzolatlar çoğunlukla tek başına aztreonama duyarlı değil

Daha düşük 30 günlük mortalite (HR 0,37, %95 CI 0,13-0,74)

Tigesiklin

- Pnömoni tedavisinde tigesiklinin yerini irdeleyen 15 randomize çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde monoterapi mortalite artışıyla ilişkili
 - Standart doz tigesiklin
- Yüksek doz tigesiklin tedavisiyle diğer tedavileri karşılaştıran çalışmalarda mortalite açısından fark yok

Castanheira M Antimicrob Agents Chemother 2020

Johnston BD, Thuras P, Porter SB, et al.. Antimicrob Agents Chemother 2020

Zha L Adv Ther 2020

Fosfomisin

Çeşitli antimikrobiyal ajanlarla kombinasyonun irdelendiği çalışmalarda klinik yanıt değişken

KDE ilişkili KDİ tedavisinde fosfomisinli ve fosfomisinsiz kombinasyon tedavileri karşılaştırıldığında fosfomisinli rejimlerin mortaliteyi azalttığı gösterilmiş

KDE izolatu fosfomisine duyarlı olduğunda veya fosfomisin kombinasyonunun KDE izolatu üzerinde sinerjistik etkisi olduğunda kombinasyon tedavileri kullanılabilir

Michalopoulos A, Vartzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Clin Microbiol Infect 2010;16:184e6.
Pontikis K, Karaikos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Int J Anti- microb Agents 2014;43:52e9.
Karageorgopoulos DE, Miriagou V, Tzouveleki LS, Spyridopoulou K, Daikos GL. BJ Antimicrob Chemother 2012;67:2777e9.
Luterbach CL, Boshe A, Henderson HI, Cober E, Richter SS, Salata RA, et al. Open Forum Infect Dis 2019;6: ofy351.

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES



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

Question 3.11: What Is the Role of Combination Antibiotic Therapy for the Treatment of Infections Caused by CRE?

Suggested Approach

Combination antibiotic therapy (ie, the use of a β -lactam agent in combination with an aminoglycoside, fluoroquinolone,

KDE'nin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kombinasyon tedavisi önerilmemektedir.

Ampirik kombinasyon antibiyotik tedavisi, KDE infeksiyonu riski taşıyan hastalar için en az bir aktif terapötik ajanın uygulanma olasılığını artırsa da beta-laktam ajanın duyarlılığı gösterildikten sonra kombinasyon tedavisine devam edilmesinin herhangi bir ek fayda sağladığı gösterilememiştir.

Aksine, ikinci bir ajanın sürekli kullanımı, antibiyotikle ilişkili advers olayların olasılığını artırır.

Mevcut verilere, klinik deneyime ve aminoglikozidler, florokinolonlar, tetrasiklinler ve polimiksinlerle ilişkili bilinen toksisitelere dayanarak, bir β -laktam ajana duyarlılık gösterildiğinde KDE infeksiyonları için kombinasyon tedavisi önerilmemektedir.



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)

KOMBİNASYON

Metallo-betalaktamaz (+) ise Aztreonam + CAZ-AVI

Polimiksin/AG/Tig/Fos duyarlı ciddi infeksiyonlarda kombinasyon

Karbapenem dirençli ise tedavide kullanmamalı ($MİK \leq 8 \mu g$ ise yüksek doz uzun infüzyon)

KDE infeksiyonlarına ilişkin verilerin ve önerilerin özeti

KDE tedavisinde kombinasyonların daha etkili olduğuna dair açık bir kanıt yok

Sadece polimiksin/AG/Tig/Fos duyarlı KDE'nin neden olduğu ağır infeksiyonlarda kombinasyon için orta düzeyde kanıt

MİK<8 mg/L olan, başta KPC üreten *K. pneumoniae* olmak üzere KPE'nin neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde yüksek dozda uzun süreli meropenem infüzyonu ve polimiksin kombinasyon tedavisi daha etkili / düşük kanıt

MBL üreten KPE'nin neden olduğu KDI'ye karşı aztreonam ve seftazidim-avibaktam kombinasyonuna ilişkin orta düzey kanıt

İkili karbapenem kombinasyonunun monoterapiye göre etkinliğine dair kesin kanıt yok

TİD bakterilerde; MİK değerine ve infeksiyon bölgesine göre kombinasyon seçilebilir (kurtarma tedavisi)

Yönetim ilkeleri:

Şiddetli olmayan infeksiyonu olan hastalar için kombinasyon yok

Bireysel bazda ve infeksiyonun kaynağına göre in vitro aktif ilaçlar arasından seçilen monoterapiyi kullanılabilir

Karbapenem dirençli
Acinetobacter baumannii complex
(KDAB)



- *A. baumannii* 65% meropenem direnç oranı
- Orta Asya ve Avrupa antimikrobiyal direnç sörveyansı (CAESAR) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) sörveyansına göre Güney ve Doęu Avrupa kökenli *A. baumannii* izolatlarının %50'sinden fazlası karbapeneme dirençli

Karbapenem- Polimiksin

AIDA Çalışması

- Randomize kontrollü “superiority”
- KD-GN’in neden olduğu KDİ, VİP, HİP / ürosepsis
- IV kolistin (9 mu YD, ardından 4.5 mu x2) ile kolistin + meropenem (2 g uzatılmış infüzyon x3)
- Birincil sonuç: 14 günlük klinik başarısızlık ve mortalite
- 312 KDAB / 406 hasta
- *A. baumannii*'nin neden olduğu pnömoni (77%) / bakteriyemi (87%)

Kolistin monoterapisi (79%) ve kombinasyon tedavisi (73%) arasında anlamlı fark yok
(OR –%5.7, %95 CI –13.9 ila 2.4; risk oranı [RR] 0.93, %95 GI 0.83–1.03)

OVERCOME Çalışması

- Çift kör, randomize kontrollü çalışma , 329 hasta
- Başta HİP/VİP ve KDİ olmak üzere KD-GN'in neden olduğu ciddi infeksiyonları olan hastalarda kolistin monoterapisine karşı kolistin+ meropenem kombinasyonu
- Yüksek dozda uzatılmış infüzyonla meropenem
- 28 günlük mortalitede istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok

- 32 çalışma meta-analizi: 29 gözlemsel ve 3 randomize
- 2328 hasta
- *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae*
- Kombinasyon ile mortalite azalmıyor
- Yüksek doz (>6 MU) kolistin ile kombinasyonda daha az mortalite
- Bakteriyemilerde kombinasyonda mortalite daha az
- *Acinetobacter* spp. infeksiyonlarında mortalite daha az



Sulbaktam-Ampisilin

- VIP'te meropenem + kolistin = meropenem + sulbaktam/ ampisilin 47 hasta
- VIP'te sulbaktam MİK'leri yüksek olsa bile kolistin + karbapenem = kolistin + sulbaktam (6 g/gün)
- Duyarlı suşlarda sulbaktam+imipenem ve tigesiklin + karbapenem
 - 30 günlük mortalite ve hastanede kalış süresinde fark yok
 - Klinik ve mikrobiyolojik yanıtızsızlık tigesiklin grubunda daha az
- ▶ **Durlobaktam/sulbaktam:** KDAB infeksiyonu olan hastalar sulbaktam- durlobaktam+imipenem-silastatin veya kolistin+imipenem-silastatin kombinasyonu almak üzere randomize edilmiş (ATTACK)
 - ▶ 28. günde mortalite için noninferiorite sağlamış
 - ▶ Klinik iyileşme oranı daha yüksek

Khalili H et al. J Comp Eff Res 2018

Ungthammakhun C et al. Infect Drug Resist 2019

El Ghali et al. Pharmacotherapy 2023

Fosfomisin

Genellikle fosfomisine dirençli 94 hastayı içeren RKÇ – Mortalitede fark yok

28 günlük mortalite: Monoterapi kolunda %57, kombine terapi kolunda %47

Klinik yanıtı: Monoterapi %45, kombine terapi kolunda %40

Kombinasyonda mikrobiyolojik eradikasyon anlamlı olarak yüksek

Rifampin

Çok merkezli, randomize, açık etiketli, 210 pnömoni hastası

30 günlük mortalitede kolistin-rifampinin kolistin monoterapisine göre avantajı yok

Kolistin artı rifampin kolunda mikrobiyolojik eradikasyon oranında anlamlı bir artış ($p = 0,034$).

İnfeksiyona bağlı ölüm ve hastanede kalış süresi açısından fark yok

Yoğun bakım ünitesindeki VIP'li 43 hastayı kapsayan RKÇ

Hastane içi mortalite ve mikrobiyolojik başarısızlık açısından fark yok

Üçlü Kombinasyonlar

Kolistin-meropenem kombinasyonuna sulbaktamın eklenmesi:

Sonuçlar 30 günlük mortalite açısından daha iyi

KDAB infeksiyonu olan COVID-19 hastalarında:

Üçlü kombinasyonla direnç ortaya çıkışı muhtemelen baskılanmakta

Kolistin, tigesiklin ve sulbaktamdan oluşan üçlü tedavi, ÇİD ve XDR *A. baumannii* infeksiyonlarına yönelik çeşitli tedavi seçenekleri arasında en yüksek klinik iyileşme oranına sahip

Kengkla K et al. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018
Boyd N et al. The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy
Shields RK et al. Clinical Infectious Diseases. 2023
Qureshi ZA et al. Clinical Infectious Diseases. 2015
Hail F et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2022

Yaygın ampirik antibiyotik rejimleri genellikle KDAB'a karşı aktif olmadığından etkili tedavinin başlatılmasında gecikmeler nedeniyle bu infeksiyonlarda yüksek bakteri yükü beklenmekte

Başlangıçta KDAB'a karşı aktif görünenler hızla direnç geliştirebilmekte

Tek bir antibiyotik ajanını destekleyen sınırlı klinik veriler nedeniyle, en azından klinik iyileşme gözlenene kadar, mümkün olduğunda en az 2 aktif ajanla kombinasyon tedavisi önerilmektedir.

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

Question 5.2: What Is the Role of Combination Antibiotic Therapy for the Treatment of Infections Caused by CRAB?

Suggested Approach

Combination therapy with at least 2 active agents, whenever possible, is suggested for the treatment of CRAB infections, at least until clinical improvement is observed, because of the limited clinical data supporting any single antibiotic agent.

Orta-şiddetli KDAB infeksiyonları için, duyarlı olmasa bile kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak yüksek doz ampisilin-sulbaktam önerilmektedir.

- 9 gr/gün sulbaktam (4h infüzyon 8h de bir); hafif infeksiyonlarda 6 gr/gün sulbaktam

Ek olarak kombinasyon tedavisinin bileşenleri olarak değerlendirilebilecek potansiyel seçenekler arasında tetrasiklin türevleri (en fazla deneyim minosiklin için mevcuttur, bunu tigesiklin takip eder ve eravasiklin veya omadasiklin için neredeyse hiçbir klinik veri mevcut değildir) önde gelmektedir.

Şiddetli infeksiyonu olan ve yüksek riskli hastalar için, in-vitro aktif iki ajanı (polimiksin, aminoglikozid, tigesiklin, sulbaktam, TMP-SMX) içeren kombinasyon tedavisi önerilmekte

Yüksek doz, uzun süreli infüzyon meropenem, orta-şiddetli KDAB infeksiyonlarının tedavisi için kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak düşünülebilir.

- Üçüncü bir ajan olmaksızın bir polimiksin ve meropenem kombinasyonu, KDAB infeksiyonlarının tedavisi için önerilmez.
- İmipenem-silastatin, meropeneme alternatif olarak kullanılabilir
- Beta-laktam toksisitesi, özellikle nörolojik yan etkiler bakımından takip önerilir.

Fosfomisin ve rifampin kombinasyon tedavisinin bileşenleri olarak önerilmez.

Sefiderokol, KDAB izolatlarına karşı *in vitro* aktiviteye sahip , FDA onaylı

Sefiderokol, diğer antibiyotiklere dirençli KDAB infeksiyonlarının tedavisi için kombinasyon rejiminin parçası olarak önerilir.

Tüm hastalar için polimiksin-meropenem veya polimiksin-rifampin kombinasyon tedavisi önerilmemekte

Şiddetli ve yüksek riskli hastalar için, in-vitro aktif iki ajanı (polimiksin, aminoglikozid, tigesiklin, sulbaktam) içeren kombinasyon tedavisi önerilmekte

Meropenem MİK <8 mg/L ise, yüksek doz, uzatılmış infüzyon karbapenem kombinasyon tedavisini iyi klinik uygulama olarak değerlendirilmekte

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521–547



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)

KDAB infeksiyonlarına ilişkin verilerin ve önerilerin özeti

Hem Avrupa hem Amerika Rehberi ciddi ve yüksek riskli KDAB infeksiyonlarında, mümkünse iki aktif ajanla (polimiksinler, aminoglikozidler, tigesiklin, sulbaktam), kombine tedaviyi önermektedir

Kolistin-meropenem veya kolistin-rifampin kombinasyonuna ilişkin kanıt yoktur

Yönetim ilkeleri

Meropenem MİK değeri ≤ 8 mg/L olan enfeksiyonlarda yüksek dozda uzatılmış infüzyonlu karbapenem dozajı kullanılarak, tercihen uzun süreli veya sürekli infüzyon yoluyla uygulanan kombinasyon tedavisi

TİD KDAB izolatları (kolistine de dirençli) için MİK'lere dayalı en az dirençli antibiyotik/antibiyotiklerle kombinasyon tedavisi

**Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*
(KDP)**



Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı'na (NHSN) 2018'den 2022'ye kadar bildirilen verilere göre *P. aeruginosa*, hastane kaynaklı infeksiyonların en yaygın beşinci nedeni

VIP ikinci en yaygın nedeni

Kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonunun en yaygın üçüncü nedeni

Dünya çapında 45 ülkedeki merkezlerden veri toplayan SENTRY antimikrobiyal süzveyans programına göre kan dolaşımı infeksiyonlarının en yaygın üçüncü nedeni

HAI Pathogens and Antimicrobial Resistance Report, 2018-2021. Centers for Disease Control and Prevention. | (Accessed on November 14, 2023).

[Diekema DJ et al. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63.](#)

[Raofi S et al. Global prevaction: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2023; 18:e0274248.](#)

RKÇ

AIDA: ÇİD-PA'lı 21 hasta

OVERCOME : ÇİD-PA'lı 43 hasta

Kolistin monoterapisi ve kolistin+karbapenem kombinasyonu arasında 28 günlük mortalite açısından fark yok

Gözlemsel Çalışmalar

HİP/VİP 114 hasta

Polimiksinin ikinci bir aktif ajanla kombinasyonunun 30 günlük mortalite üzerinde etkisi gösterilememiş

XDR-PA alt grubu kombinasyonlarla daha düşük mortalite

ÇİD-PA'lı 68 hastadan oluşan alt grup-Fark yok

Karbapenemdirençli VİP tedavisinde Kolistin + Meropenem(yüksek doz, uzamış infüzyon)

- 279 hasta, 50% pnömoni, retrospektif
- Kombinasyon tedavisinin klinik başarı oranı monoterapiye göre daha yüksek (%73,1'e %60,4, p=0,028)
- Klinik başarısızlık klinik başarı grubuyla karşılaştırıldığında, KDPA'nın bulunmasından sonraki 28 günlük mortalite daha yüksek (%48,3 %3,6, p<0,001)
- Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde monoterapinin klinik başarı ile anlamlı düzeyde ilişkili (OR, 0,559, %95 CI, 0,321-0,976; p = 0,041)
- Kombinasyon tedavisi KDPA infeksiyonu olan hastalarda, özellikle SOFA skoru ≥ 2 veya Charlson komorbidite indeksi ≥ 6 olan hastalarda daha etkilidir.

RESEARCH

Open Access



Clinical success of anti-infective combination therapy compare to monotherapy in patients with carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection: a 10-years retrospective study

Jialong Chen^{1,2}, Jing Lin^{2,3}, Jianzhen Weng¹, Yang Ju¹ and Yanming Li^{1*}

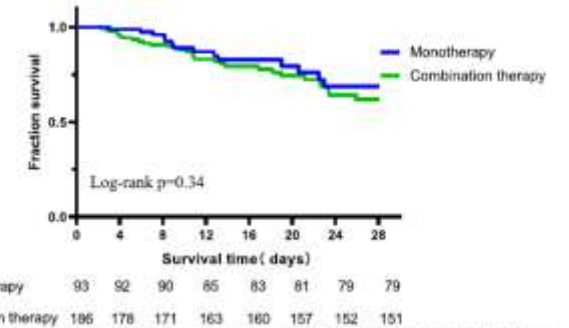


Fig. 2 Comparison of All-Cause Mortality within 28 Days After CRPA Detection between Monotherapy and Combination Therapy.

Seftolozan-tazobaktam

Retrospektif kohort çalışması /ÇİD veya XDR PA infeksiyonları

Seftolozan-tazobaktam monoterapisi verilen hastalar (66,7%) ile kolistin / aminoglikozid ile kombinasyon halinde seftolozan-tazobaktam (60%) ile tedavi edilen hastalar

7. günde klinik ve mikrobiyolojik iyileşme açısından hiçbir fark yok

Monoterapi ve kombinasyon tedavisi arasında tedavi sırasında seftolozan-tazobaktam direncinin gelişiminde anlamlı bir fark yok

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

Önerilen Yaklaşım

Seftolozan tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam veya sefiderokol duyarlılığı doğrulanmışsa kombinasyon antibiyotik tedavisi önerilmez.

Tercih edilen hiçbir ajan *P. aeruginosa*'ya karşı aktivite göstermiyorsa, tobramisin (duyarlılık gösterilirse) seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam veya sefiderokol ile kombinasyon halinde düşünülebilir.

Tobramisin duyarlı değilse, polimiksin B'nin yeni bir β -laktam ile kombinasyon halinde kullanılması düşünülebilir.

Question 4.7: What Is the Role of Combination Antibiotic Therapy for the Treatment of Infections Caused by DTR-*P. aeruginosa*?

Suggested Approach

Combination antibiotic therapy is not suggested for infections caused by DTR-*P. aeruginosa* if susceptibility to ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, or cefiderocol has been confirmed.

KOMBİNASYON

Kanıt eksikliği nedeniyle yeni BL-BLI'lerle (seftazidim-avibaktam ve seftolozan-tazobaktam) veya sefiderokol ile kombinasyon tedavisi için net bir tavsiyede bulunulmamakta

Ciddi infeksiyonları polimiksinler, aminoglikozidlerle tedavi ederken iki in vitro aktif ilaçla tedavi önerilir.

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521–547



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)

KDAP infeksiyonlarına ilişkin verilerin ve önerilerin özeti

Tercih edilen bir BL ajanına duyarlılık gösterildiğinde kombinasyon tedavisinin seçilmesine ilişkin kanıt yoktur.

Yönetim ilkeleri:

Şiddetli infeksiyonu olan hastalarda iki in vitro aktif ilaç (polimiksinler, aminoglikozidler, yeni beta-laktamlar) kullanın

RESEARCH

Open Access

Single-drug versus combination antimicrobial therapy in critically ill patients with hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia due to Gram-negative pathogens: a multicenter retrospective cohort study

François Barbier^{1,10*}, Claire Dupuis², Niccolò Buetti^{3,4}, Carole Schwebel⁵, Elie Azoulay⁶, Laurent Argaud⁷, Yves Cohen⁸, Vivian Hong Tuan Ha⁹, Marc Galmier¹⁰, Shikasp Stami¹¹, Jean-Marie Forel¹², Christophe Adrie¹³, Étienne de Montmolin¹⁴, Jean Reignier¹⁵, Stéphane Ruckly¹⁶, Jean-Ralph Zahar¹⁷ and Jean-François Timrot¹⁸ on behalf of the OutcomeRéa Study Group

- GN'lere bağlı nozokomiyal pnömonisi olan 391 kritik hasta, prospektif
- 151 (38,6%) monoterapi
- 240 (61,4%) kombinasyon tedavisi
- VIP (genel olarak 67,3%)
- vHIP (16,4%) - HIP (16,4%)
- 28. günde tüm nedenlere bağlı ölüm oranları (genel olarak 31,2%)
- 14. günde klinik iyileşme oranı (43,7%)
- 7. günde ölüm
- AİBH oranı (41,2%) gruplar arasında anlamlı farklılık yok

	All patients with pneumonia (n=391)	Patients treated with adequate single-drug therapy (n=151)	Patients treated with adequate combination therapy (n=240)	P-value
Duration of antimicrobial therapy, overall, days	8 (6–12)	7 (5–10)	8.5 (6–13)	0.04
Duration of combination therapy, days	3 (2–5)	-	3 (2–5)	-
Pivotal antimicrobial agent				<0.0001
Antipseudomonal penicillins ± BLI	137 (35.0)	47 (31.1)	90 (37.5)	
Antipseudomonal carbapenems	104 (26.6)	32 (21.2)	72 (30.0)	
Antipseudomonal cephalosporins	76 (19.5)	25 (16.6)	51 (21.2)	
Non-antipseudomonal penicillins/cephalosporins	55 (14.1)	37 (24.5)	18 (7.5)	
Aztreonam	1 (0.3)	0	1 (0.4)	
Fluoroquinolones	9 (2.3)	3 (2.0)	6 (2.5)	
Aminoglycosides	3 (0.8)	3 (2.0) ^d	0	
Cotrimoxazole	3 (0.8)	3 (2.0) ^e	0	
Colistin	3 (0.8)	1 (0.7) ^e	2 (0.8)	
Companion antimicrobial agent	174 (72.5)	-	174 (72.5)	-
Aminoglycosides	51 (21.3)	-	51 (21.3)	
Fluoroquinolones	12 (5)	-	12 (5)	
Cotrimoxazole	3 (1.3)	-	3 (1.3)	
Colistin				

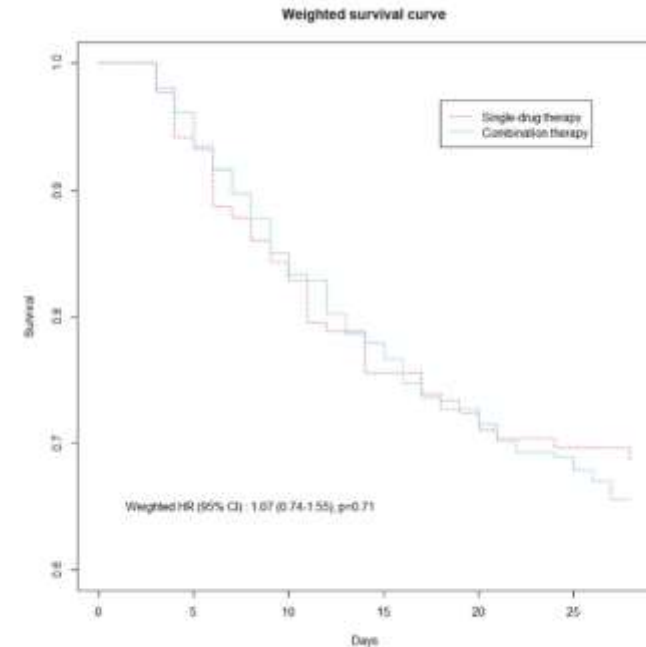
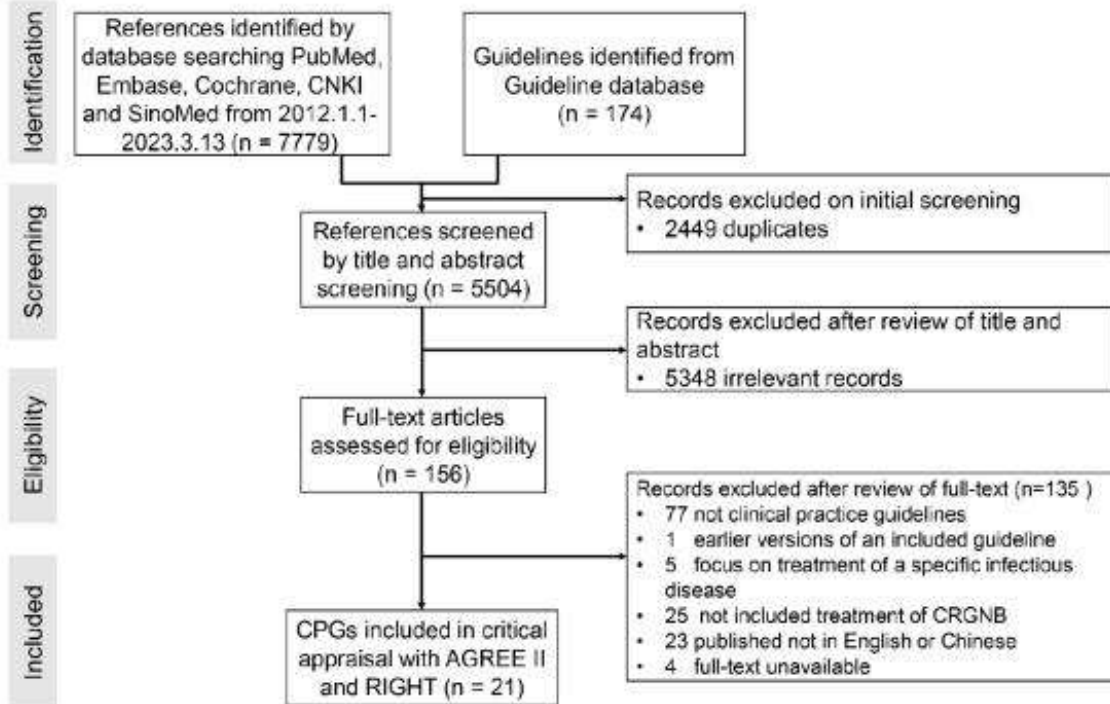


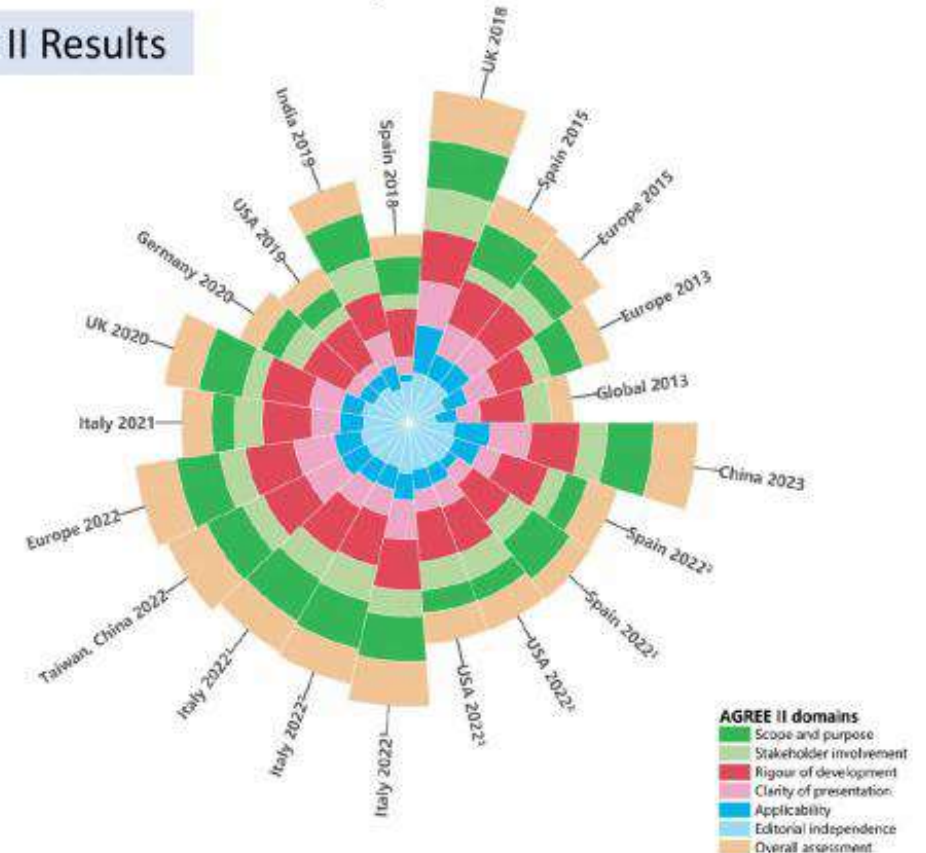
Fig. 1 IPTW-adjusted cumulative survival at Day 28 in patients treated with single-drug versus combination therapy. IPTW, inverse probability of treatment weighting; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

International guidelines for the treatment of CRGNB infections: a comparison and evaluation

Flowchart



AGREE II Results



Hastadan daha önce izole edilen etkenler ve bunların son 6 aydaki antibiyotik duyarlılık verileri

Son 3 ay içindeki antibiyotik maruziyetleri yerel patojenlerin duyarlılıkları

İnfeksiyon odağı
Konak faktörleri

Epidemiyolojik veriler



Farklı Kurumlardaki Çalışma Deneyimi ve Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanlarından Beklentiler / 5 Eylül 2023



RSV Aşı Güncellemeleri / 22 Ağustos 2023



Hepatit C'deki Güncellemeler / 25 Temmuz 2023



Çocukluk Çağı Aşılamalarının Erişkinlik Dönemine Etkisi / 19 Eylül 2023



COVID-19 Pandemisi / 27 Haziran 2023



Hepatit B'deki Güncellemeler / 11 Temmuz 2023



Sanat ve Tasarım Fakültesi Deneyimi / 8 Ağustos 2023



Hekim Gözü ile Fotoğraf Kareleri / 17 Ekim 2023



Gram-Negatiflerde Güncel Durum / 3 Ekim 2023

