



Üriner Enfeksiyonlarda Karbapenem Koruyan Rejimler

Prof.Dr.Selçuk Kaya

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Çanakkale

24-27 Nisan 2025, KLİMİK Kongresi, Antalya

Sunu Akışı

- 1-Akılcı ilaç kullanımı ve önemi
- 2-Dünya ve ülkemizde çoklu ilaç ve karbapenem direncinde durum
- 3-Avrupa Ürolojik Enfeksiyonlar kılavuzu
- 4-IDSA dirençli Gram (-) bakterilerde tedavi kılavuzu (Karbapenem direnci gelişirse nasıl tedavi uygulayalım)
- 5-Karbapem direncini önlemek için öneriler

ÜRİNER ENFEKSİYONLAR

KARBAPENEM/KARBAPENEM DİŞİ TEDAVİLER

HANGİSİ DAHA AKILCI?

AKILCI İLAÇ KULLANIMI (AİK)

- Akılcı İlaç Kullanımı tanımı ilk defa 1985 yılında Kenya'da Dünya Sağlık Örgütü toplantısında:
 - Hastaların klinik bulguları ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı:
 - Uygun süre ve dozda , en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmeleri olarak tanımlanmıştır
 - Temel ilkelerini: etkinlik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyet oluşturmakta

ABD'de

- Obama döneminde 2014 yılında çalışmalar başlatılmış
 - 2015 yılında ulusal eylem planı hazırlanmış
 - Akabinde diğer ülke kılavuzları
- Ülkemizde ilk olarak 2010'da AİK Birimi kurulmuş, 2014-2017 Sağlık Bakanlığı AİK Ulusal Eylem planı oluşturulmuştur



WHO. The Rational Use of Drugs: Report of Conference of Experts on Nairobi, Kenya, 2525-29 November;1985

Türkiye Akılcı İlaç Kullanım Bülteni



Akılcı Antibiyotik Kullanımı



- IDSA, SHEA ve PIDS tarafından antibiyotik yönetimi;
 - Dozlama, tedavi süresi ve uygulama yolu dahil optimal (antibiyotik) ilaç rejiminin seçimini teşvik ederek (antibiyotik) ajanların uygun kullanımı

Antibiyotik yönetiminin faydaları

- İyileştirilmiş hasta sonuçları
- *Clostridioides difficile* enfeksiyonu dahil olmak üzere advers olaylarda azalma
- Antibiyotik duyarlılık oranlarında iyileşme
- Kaynak kullanımının optimizasyonu

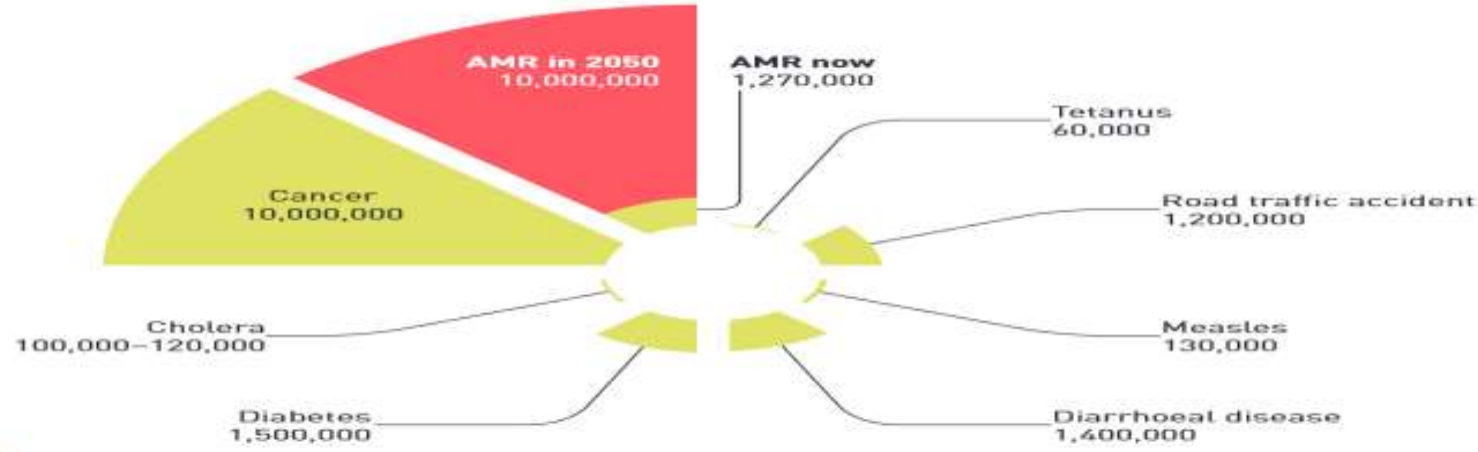


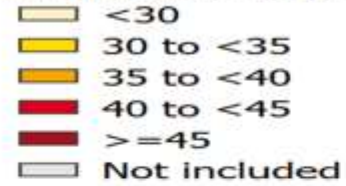
Figure 2

Predicted mortality from AMR compared with common causes of current deaths (adapted from O'Neill 2016; Murray et al. 2022)

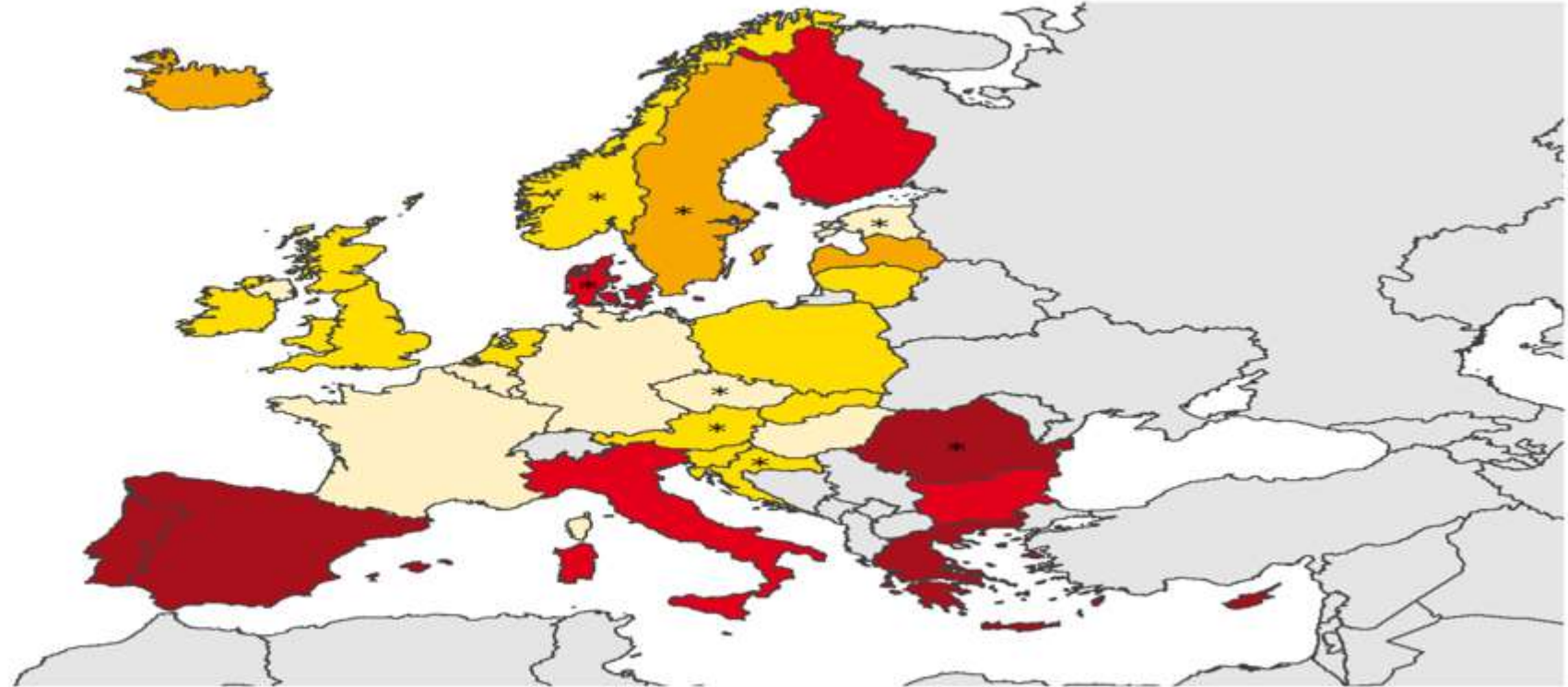
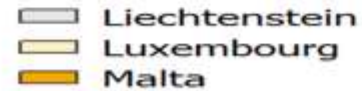
- Günümüzün en büyük halk sağlığı sorunlarından biri
- CDC 2019 raporu:
 - Antimikrobiyal dirençli patojenler 2012'den 2017'ye kadar; yılda 2,8 milyondan fazla enfeksiyona ve 35.000'den fazla ölüme neden olmuş
 - Bu hastalık yükünün büyük çoğunluğu; çoklu ilaca dirençli Gram-negatif bakterilerden (MDR-GNB) kaynaklanmakta

Figure 2: Prevalence of antimicrobial use (percentage of patients receiving at least one antimicrobial agent) in European hospitals, by country, ECDC PPS 2011–2012¹

Patients on antimicrobials (%)



Non-visible countries



An asterisk indicates that reported PPS data did not provide a proper representation of the situation in a given country. Representativeness of PPS data was poor in Austria, Croatia, the Czech Republic, Estonia, Norway and Romania, and very poor in Denmark and Sweden.

- Antibiyotiklerin %30-50'si uygunsuz (gereksiz, yanlış seçim, uygunsuz doz ve süre)
- Yatan hastaların 1/3'ü antibiyotik kullanmakta
- Dahili servislerde olduğu kadar cerrahilerde de durum ileri boyutta
 - Profilaksilerin yaklaşık yarısı uygunsuz

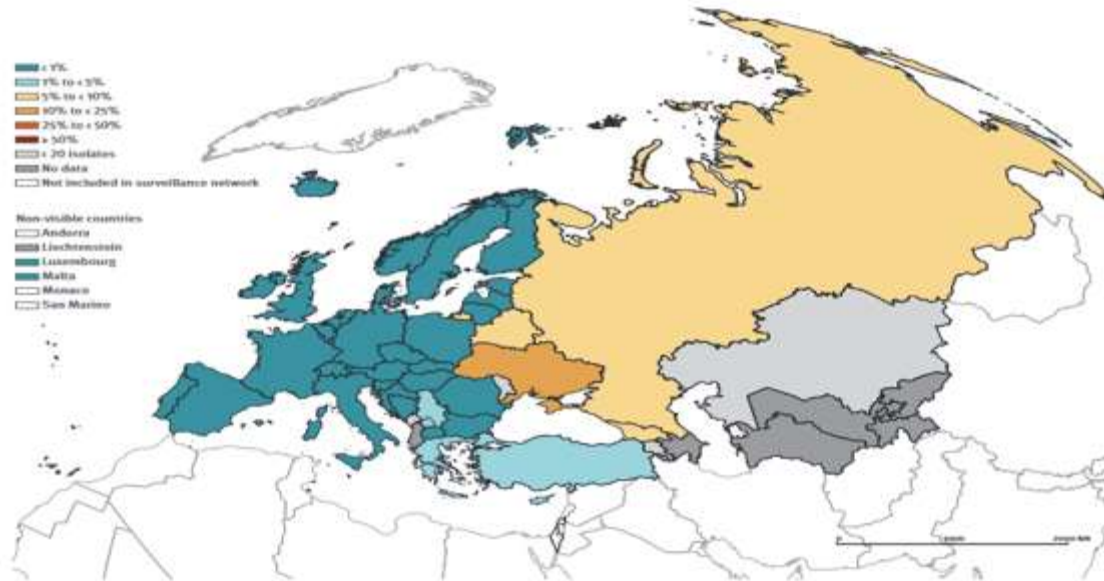


Antimicrobial resistance surveillance in Europe

2023

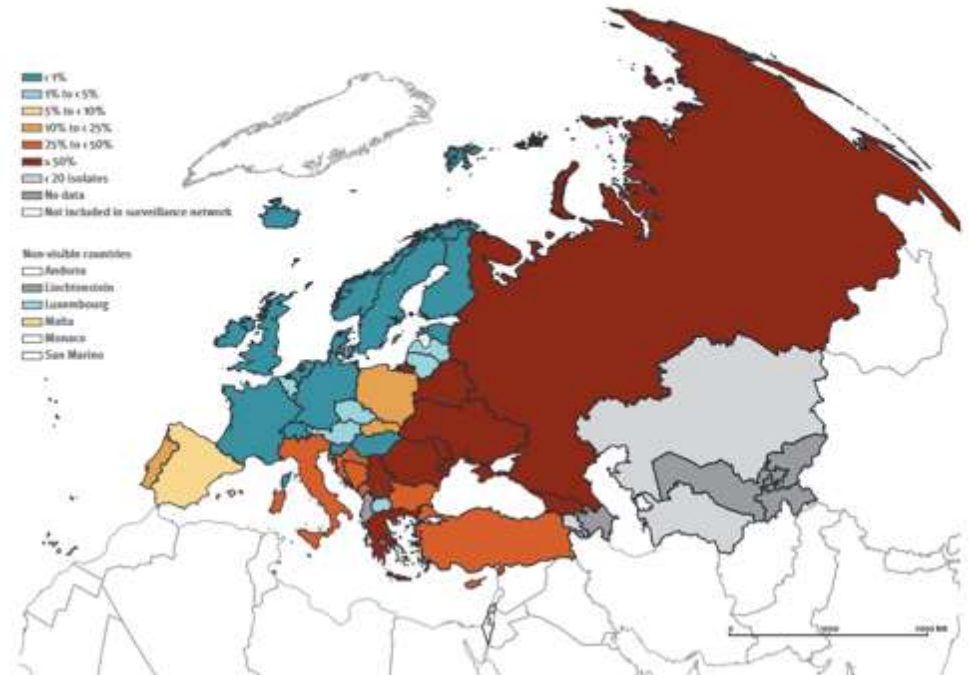
2021 data

Fig. 3 *Escherichia coli*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (Imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021



Note: Data for Serbia and Kosovo (all references to Kosovo in this document should be understood to be in the context of the United Nations Security Council resolution 1244 (1999)) were combined for this map. Data for the United Kingdom for 2021 includes England, Scotland and Northern Ireland.
Data sources: 2021 data from the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2021, all rights reserved) and 2021 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2021).
Map production: ©WHO.

Fig. 5 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (Imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021



Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance

Annual report 2019



Table 6.63 Resistance levels for *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. among blood and CSF isolates in Turkey in 2018

Antibiotic (group)	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
	N	%R	%I	N	%R	%I
Piperacillin-tazobactam	1646	34	0	NA	NA	NA
Ceftazidime	1700	27	0	NA	NA	NA
Cefepime	1641	28	0	NA	NA	NA
Imipenem/meropenem	1682	38	3	2643	92	0
Gentamicin/tobramycin	1730	19	0	2704	79	0
Amikacin	1690	12	5	2619	69	4
Ciprofloxacin/levofloxacin	1674	33	0	2575	94	2
Multidrug resistance ^a	1451	28	NA	2526	79	NA

Table 6.61 Resistance levels for *E. coli* and *K. pneumoniae* among blood and CSF isolates in Turkey in 2018

Antibiotic (group)	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	N	%R	%I	N	%R	%I
Ampicillin/amoxicillin	4154	77	0	NA	NA	NA
Amoxicillin-clavulanic acid	3973	62	0	2872	76	0
Piperacillin-tazobactam	4564	21	4	3492	60	7
Cefotaxime/ceftriaxone	4721	52	1	3542	71	1
Ceftazidime	4474	43	8	3413	69	3
Ertapenem	4433	7	0	3329	50	0
Imipenem/meropenem	4759	3	2	3641	34	7
Gentamicin/tobramycin	4785	24	2	3632	46	2
Amikacin	4795	2	5	3669	23	5
Ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin	4606	52	7	3557	63	6
Multidrug resistance ^a	4477	18	NA	3442	40	NA

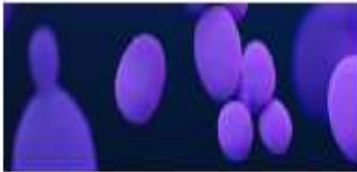


Urgent Threats

These germs are public health threats that require urgent and aggressive action:



CARBAPENEM-RESISTANT
ACINETOBACTER



CANDIDA AURIS



CLOSTRIDIODES DIFFICILE



CARBAPENEM-RESISTANT
ENTEROBACTERIACEAE



DRUG-RESISTANT
NEISSERIA GONORRHOEAE



Serious Threats

These germs are public health threats that require prompt and sustained action:



DRUG-RESISTANT
CAMPYLOBACTER



DRUG-RESISTANT
CANDIDA



ESBL-PRODUCING
ENTEROBACTERIACEAE



VANCOMYCIN-RESISTANT
ENTEROCOCCI



MULTIDRUG-RESISTANT
PSEUDOMONAS AERUGINOSA



DRUG-RESISTANT
NONTYPHOIDAL SALMONELLA



DRUG-RESISTANT
SALMONELLA SEROTYPE TYPHI



DRUG-RESISTANT
SHIGELLA



METHICILLIN-RESISTANT
STAPHYLOCOCCUS AUREUS



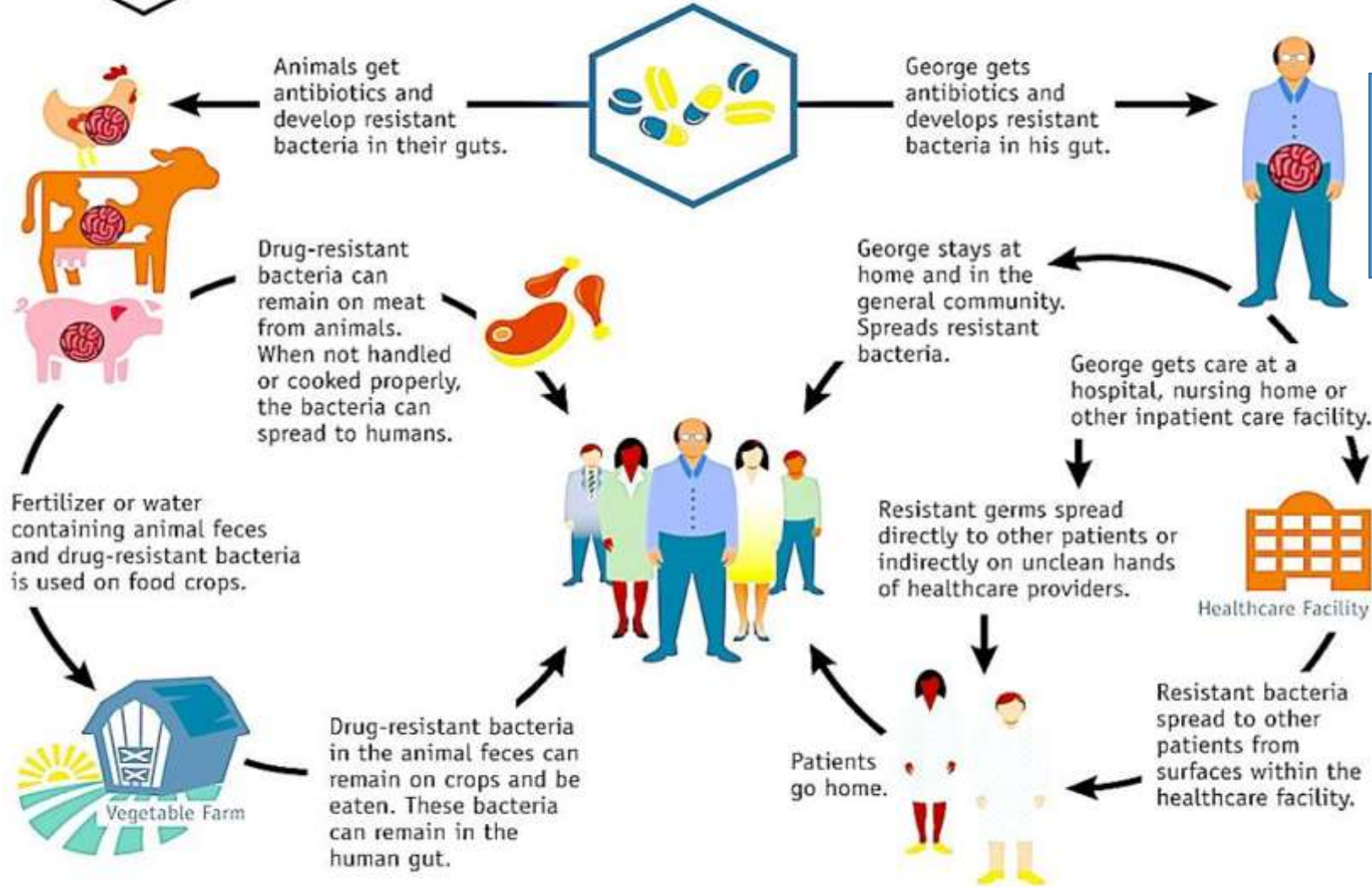
DRUG-RESISTANT
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE



DRUG-RESISTANT
TUBERCULOSIS



Examples of How Antibiotic Resistance Spreads



CRE için en çok rektal kolonizasyon önemli

Simply using antibiotics creates resistance. These drugs should only be used to treat infections.

Diagram showing the relationship of **MDR**, **XDR** and **PDR** to each other and **Resistance Terminology**



Not MDR

Includes isolates non susceptible to ≥ 1 agent in ≤ 2 antimicrobial categories

MDR

Resistant to 1 agent in 3 antimicrobial groups (ex: R to ceftriaxone, Bactrim, Cipro)

XDR

Resistance to 1 agent in all but 2 antimicrobial groups (ex: only sensitive to tigecycline and colistin)

PDR

Resistant to all antimicrobial agents

- **MDR:** 3 veya daha fazla antibiyotik grubundan en az 1 ajana dirençli
- **XDR:** En fazla 2 antibiyotik grubundan birer antibiyotik dışında dirençli tüm antibiyotiklere dirençli
- **PDR:** Tüm antibiyotiklere dirençli

DTR (Tedavisi zor direnç)

- GNB'in antibiyotik gruplarından kaçına dirençli olduğuyla değil, hastayı tedavi etmek için nispeten güvenli ve etkili antibiyotiklerin mevcut olup olmamasına göre
- DTR, GNB'in genel olarak karbapenemler dahil tüm β -laktam antibiyotiklere, florokinolonlara ve mevcut diğer birinci basamak ajanlara in-vitro dirençli olması**

Table 1. Phenotypic Definitions of Difficult-to-Treat Resistance and Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Co-resistance Phenotypes Among 5 Taxa of Gram-negative Bloodstream Infections

Definitions

2015 CDC definitions

Carbapenem resistant^a

Extended-spectrum
cephalosporin-resistant^a

Fluoroquinolone resistant^a

Proposed definition

Difficult-to-treat resistance

Abbreviation: CDC, Centers for Disease Control and Prevention

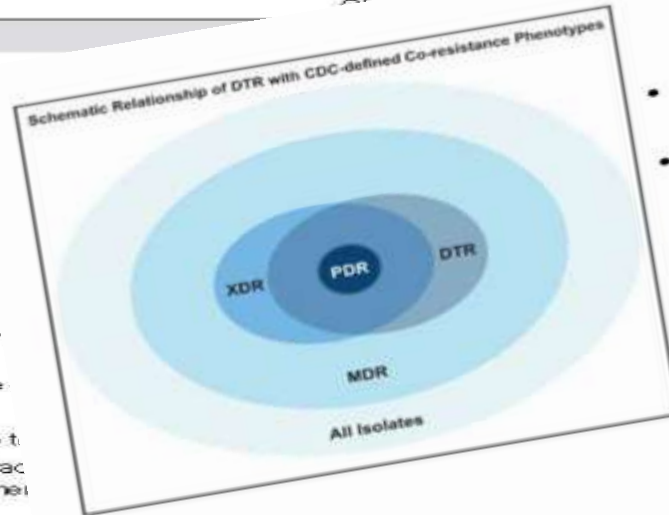
^aBased on 2015 CDC definitions.

^bApplicable for Enterobacteriaceae

^cNot applicable for *P. aeruginosa*.

^dDTR assessment requires in vitro testing.

^eIntermediate or resistant to piperacillin-tazobactam were only included in the assessment.



- DTR fenotipi, CDC nin fenotipik tanımlarıyla örtüşmekte
- PDR'ler DTR fenotipi içinde yer alıyor

Individual Resistance Phenotype

g Criteria

Escherichia coli, *Klebsiella* spp.,
or resistant to ≥ 1 carbapenem
(*Acinetobacter baumannii*)
um cephalosporin

categories (includ-

not applicable for *A. baumannii*). These drugs

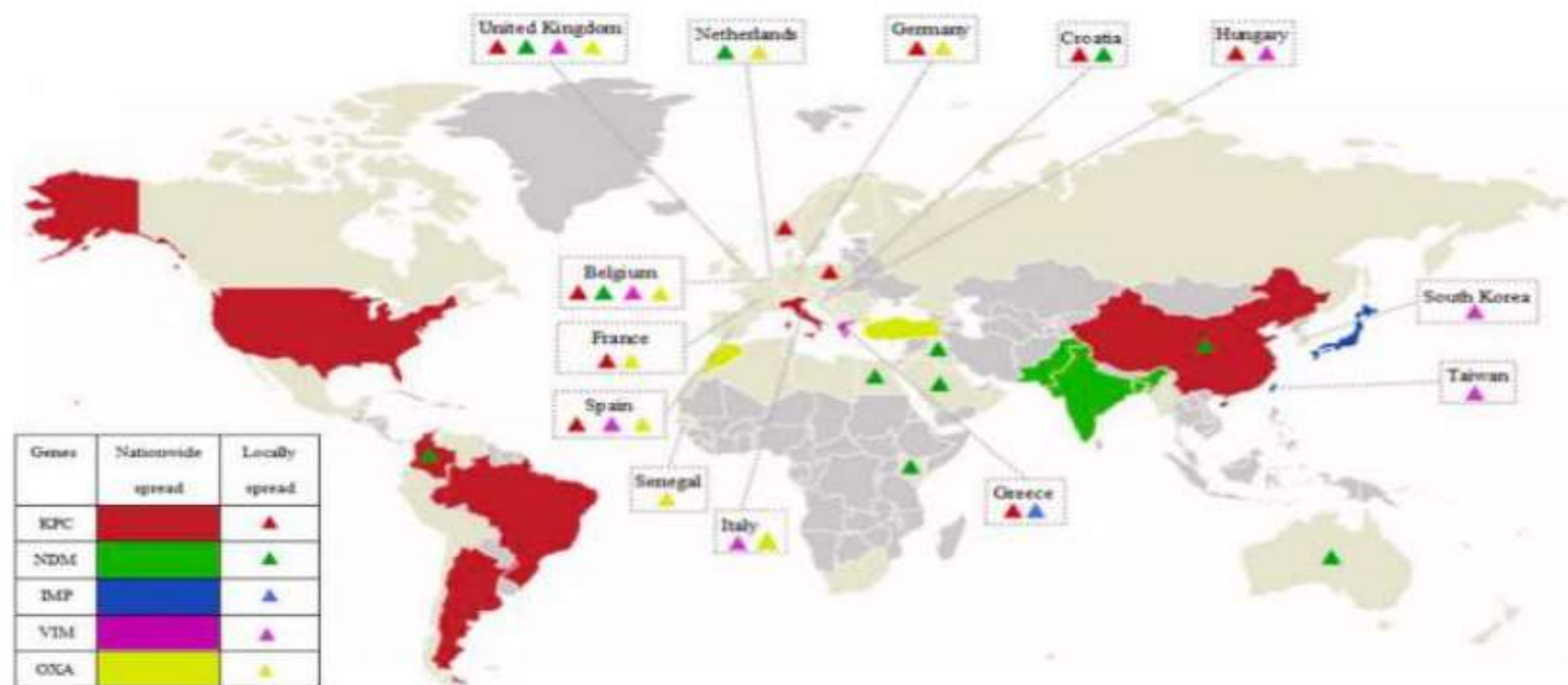


FIGURE 1 | The global distribution of various carbapenemases in CPE. Carbapenemases have emerged in majority regions all over the world. KPCs are the most common carbapenemases and mainly prevalent in China, the United States, Italy, and the majority regions of South America; NDMs are mainly prevalent in China, Pakistan, India, and Bangladesh, and widely spread around the world; IMPs are mainly prevalent in Japan and Taiwan, China; VIMs are mainly prevalent in Greece; OXA mainly refers to OXA-48, and is mainly prevalent in Turkey, Morocco, and European countries (France, Germany, Netherlands, Italy, the United Kingdom, and so on); and various carbapenemases locally spread in Europe.

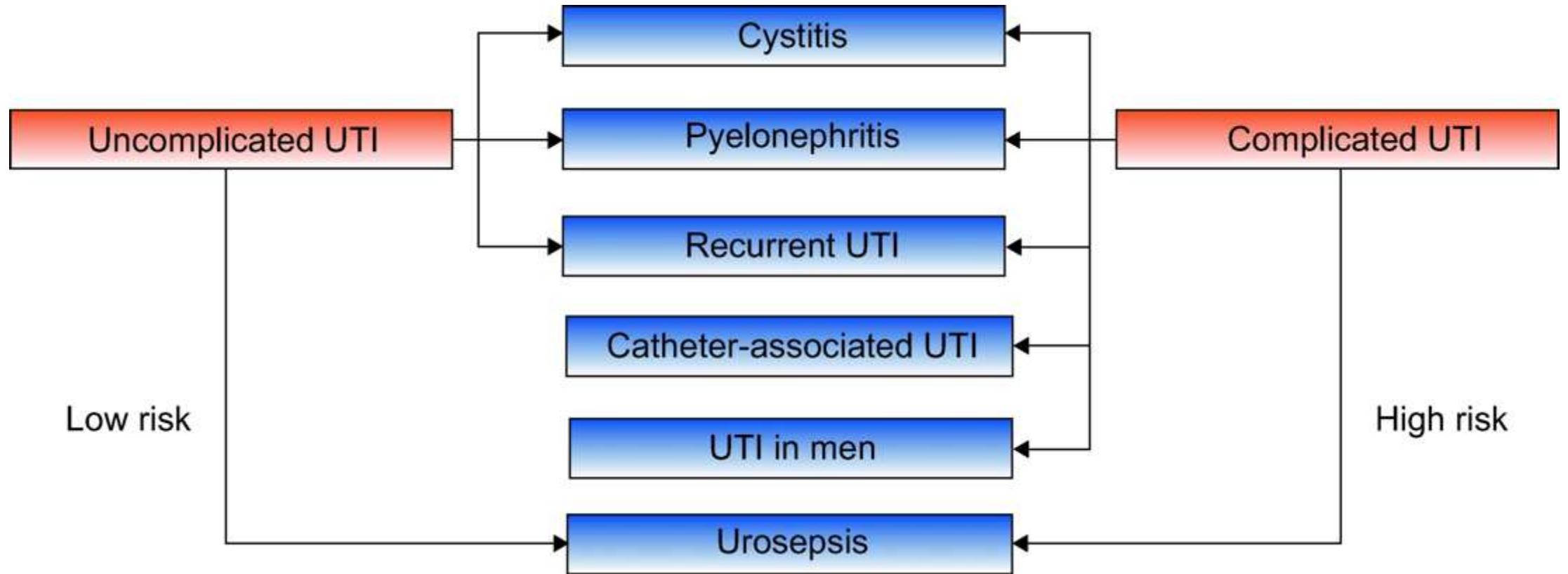
Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

- Karbapenemaz üretimi, CRE'de karbapenem direncinden sorumlu ana mekanizma
- Karbapenemazlar, karbapenem antibiyotiklerini hidrolize edebilen bir tür β -laktamaz
- Ambler sınıflamasına göre karbapenemazlar A, B ve D sınıflarına ayrılabilir
- A sınıfı ve D sınıfı karbapenemazlar serin β -laktamazlar, B sınıfı karbapenemazlar, metallo- β -laktamazlar

EAU Guidelines on Urological Infections

G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai,
S.E. Geerlings, B. Köves, J. Kranz, S. Schubert,
A. Pilatz, R. Veeratterapillay, F. Wagenlehner
Guidelines Associates: K. Bausch, W. Devlies,
J. Horváth, L. Leitner, G. Mantica, T. Mezei
Guidelines Office: E.J. Smith, H. Ali

Üriner Enfeksiyonların Sınıflandırması



Asemptomatik Bakteriürinin Yönetimi

Tavsiye	Güç derecesi
Aşağıdaki durumlarda asemptomatik bakteriüri taraması veya tedavisi yapılmamalıdır: • Risk faktörü olmayan kadınlar • İyi düzenlenmiş diyabetli hastalar • Menopoz sonrası kadınlar • Yaşlı bakımevindeki hastalar • Disfonksiyonel ve/veya rekonstrüksiyon yapılmış alt idrar yollarına sahip hastalar • Böbrek nakli olan hastalar • Artroplasti ameliyatı öncesi hastalar • Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar	Güçlü
Kardiyovasküler cerrahi öncesi hastalarda asemptomatik bakteriüri taraması veya tedavisi yapılmamalıdır.	Zayıf
Mukozayı delerek yapılan ürolojik işlemlerden önce asemptomatik bakteriüriyi tarayın ve tedavi edin.	Güçlü

Komplike olmayan sistit tedavisi

Antimikrobiyal	Günlük doz	Terapi süresi	Yorumlar
Kadınlarda birinci basamak tedavi			
Fosfomisin trometamol	3 gr SD	1 gün	Sadece komplikasyonsuz sistitli kadınlara önerilir.
Nitrofurantoin makro kristalleri	50–100 mg günde bir kez	5 gün	
Nitrofurantoin monohidrat veya makrokristaller	100 mg bid	5 gün	
Nitrofurantoin makrokristalleri uzun süreli salınım	100 mg bid	5 gün	
Pivmesilinam	400 mg üç kez	3–5 gün	
Alternatifler			
Sefalosporinler (örneğin, sefadroksil)	500 mg bid	3 gün	Veya karşılaştırılabilir
<i>Escherichia coli</i> için yerel direnç paterni %20'den az ise			
Trimetoprim	200 mg bid	5 gün	Hamileliğin ilk üç ayında değil
Trimetoprim-sülfametoksazol	160/800 mg bid	3 gün	Hamileliğin son üç ayında değil
Erkeklerde tedavi			
Trimetoprim-sülfametoksazol	160/800 mg bid	7 gün	Sadece erkeklerde kullanılmak üzere, florokinolonlar da lokal duyarlılık testlerine göre reçete edilebilir.

Pivmesillinam (Pivmesid)

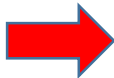
- Nisan 2024'te FDA tarafından onaylanan, yetişkin kadınlarda komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) tedavisi için reçete edilen yeni bir antibiyotik
- Mesilinam ve piyalik aside parçalanmış bir ön ilaç
- Escherichia coli, Proteus mirabilis ve Staphylococcus saprophyticus'un neden olduğu alt idrar yolu bakteriyel enfeksiyonlarına karşı etkili

Komplikasyonsuz Piyelonefritte Oral Antibiyoterapi

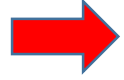
Antimikrobiyal	Günlük doz	süresi	Yorumlar
Siprofloksasin	500–750 mg bid	7 gün	Florokinolon direnci %10'dan az olmalıdır.
Levofloksasin	750 mg günde bir kez	5 gün	
Trimetoprim sülfametoksazol	160/800 mg bid	14 gün	Bu tür ajanlar ampirik olarak kullanılıyorsa, uzun etkili parenteral bir antimikrobiyalin (örneğin seftriakson) başlangıçta intravenöz dozu uygulanmalıdır.
Sefpodoksim	200 mg bid	10 gün	
Ceftibuten	400 mg günde bir kez	10 gün	

Komplikasyonsuz piyelonefritte İV Tedavi/1

Antimikrobiyal	Günlük doz	Yorumlar
Birinci basamak tedavi		
Siprofloksasin	400 mg bid	
Levofloksasin	750 mg günde bir kez	
Sefotaksim	2 gr tid	Akut komplikasyonsuz piyelonefritte monoterapi olarak araştırılmamıştır.
Seftriakson	1–2 gr günde bir kez	Daha düşük doz çalışıldı, ancak daha yüksek doz önerildi.
İkinci basamak tedavi		
Sefepim	1–2 gr teklif	Daha düşük doz çalışıldı, ancak daha yüksek doz önerildi.
Piperasilin/tazobaktam	2,5–4,5 gr üç kez	
Gentamisin	5 mg/kg günde bir kez	Akut komplikasyonsuz piyelonefritte monoterapi olarak araştırılmamıştır.
Amikasin	15 mg/kg günde bir kez	
Son satır alternatifleri		
İmipenem/silastatin	0,5 gr tid	Sadece erken kültür sonuçları çoklu ilaca dirençli organizmaların varlığını gösteren hastalarda düşünülmelidir.



Komplikasyonsuz piyelonefritte İV Tedavi/2



Meropenem

1 gr tid

Seftolozan/tazobaktam

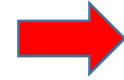
1,5 gr tid

Seftazidim/avibaktam

2,5 gr tid

Cefiderokol

2g tid



Meropenem-
vaborbaktam

2g tid

Plazomisin

15mg/kg günde
bir

Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu Yaygın Risk Faktörleri

İdrar yolunda herhangi bir noktada tıkanıklık	Erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu
Yabancı cisim	Gebelik
Eksik boşaltma	Şeker hastalığı
Vezikoüreteral reflü	Bağışıklık baskılanması
Enstrümantasyonun yakın tarihi	Sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlar
İzole edilen ESBL üreten organizmalar	Çoklu ilaca dirençli organizmalar izole edildi

Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu Tedavisi

Tavsiye	Güç derecesi
Aşağıdakilerin bir kombinasyonunu kullanın: • Amoksisilin artı bir aminoglikozid • İkinci nesil sefalosporin artı bir aminoglikozid • Sistemik semptomları olan komplike İYE'nin ampirik tedavisi olarak intravenöz üçüncü kuşak sefalosporin	Güçlü
Yalnızca aşağıdaki durumlarda yerel direnç oranı $<10\%$ ise siprofloksasin kullanın: • Tedavinin tamamı oral yoldan verilir • Hastanın hastaneye yatırılmasına gerek yoktur • Hastada beta-laktam antimikrobiyallere karşı anafilaksi var	Güçlü
Komplike İYE'li hastaların üroloji bölümlerinde veya son 6 ayda fluorokinolon kullanan hastalarda ampirik tedavisinde siprofloksasin ve diğer fluorokinolonları kullanmayın.	Güçlü
Herhangi bir ürolojik anormalliği ve/veya altta yatan komplikasyon faktörlerini yönetin.	Güçlü

Public Comment: IDSA Guideline on Management and Treatment of Complicated Urinary Tract Infections

Published , 2/19/2025

Public Comment Period Now Closed

The Infectious Diseases Society of America (IDSA) is no longer accepting comments on the 2025 updated Guideline on the Management and Treatment of Complicated Urinary Tract Infections (cUTI). This update provides clinical practice guidelines for patients with cUTI, with and without sepsis.

Thank you, not only to physicians and healthcare professionals, but also to individuals affected by cUTI disease, such as patients, caregivers, patient organization members, advocates, and researchers for providing feedback.

The following sections were available for public comment:

Kateter ilişkili ÜSE Önlenme ve Tedavisi

Tavsiye	Güç derecesi
Semptomatik CA-İYE'yi komplike İYE'ye yönelik önerilere göre tedavi edin (Tablo 8).	Güçlü
Kateter takılan ve kateteri çıkarılan hastalarda antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce idrar kültürü alınmalıdır.	Güçlü
Kateter ilişkili asemptomatik bakteriüriyi genel olarak tedavi etmeyin.	Güçlü
Travmatik idrar yolu girişimlerinden (örneğin prostatın transüretal rezeksiyonu) önce kateterle ilişkili asemptomatik bakteriüriyi tedavi edin.	Güçlü
Antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce kalıcı kateteri değiştirin veya çıkarın.	Güçlü
Kateter, üretra veya meatusa topikal antiseptik veya antimikrobiyal uygulamayın.	Güçlü
CA-ÜS'yi önlemek için profilaktik antimikrobiyaller kullanmayın.	Güçlü
Üretra kateteri çıkarıldıktan sonra klinik İYE'yi önlemek için rutin olarak antibiyotik profilaksisi kullanmayın.	Zayıf
Kateterizasyon süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır.	Güçlü
CA-İYE'yi azaltmak için hidrofilik kaplamalı kateterler kullanın.	Güçlü
Üretra kateteri çıkarıldıktan sonra veya aralıklı kendi kendine kateterizasyon uygulayan hastalarda klinik İYE'yi önlemek için rutin olarak antibiyotik profilaksisi kullanmayın.	Zayıf

Ürosepsis Tanı ve Tedaviye Yaklaşımları

Tavsiye	Güç derecesi
Potansiyel sepsisli hastaları belirlemek için hızlı SOFA skorunu değerlendirin.	Güçlü
Antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce idrar kültürü ve iki set kan kültürü alın.	Güçlü
Sepsis klinik tanısı konulduktan sonraki ilk saat içinde parenteral yüksek doz geniş spektrumlu antimikrobiyaller uygulanmalıdır.	Güçlü
Kültür sonuçlarına göre ilk ampirik antimikrobiyal tedaviyi ayarlayın.	Güçlü
Yabancı cisimlerin çıkarılması, tıkanıklığın açılması ve idrar yolundaki apselerin drenajı dahil olmak üzere kaynak kontrolüne başlayın.	Güçlü
Acilen yeterli yaşam desteği önlemlerini sağlayın.	Güçlü

Ürosepsis Tedavisi

Antimikrobiyal	Günlük doz	Terapi süresi
Sefotaksim	2 gr tid	7–10 gün
Seftazidim	1–2 gr tid	Yavaş klinik yanıt veren hastalarda daha uzun süreli tedaviler uygundur
Seftriakson	1–2 gr günde bir kez	
Sefepim	2 gr teklif	
Piperasilin/tazobaktam	4,5 gr üç kez	
Seftolozan/tazobaktam	1,5 gr tid	
Seftazidim/avibaktam	2,5 gr tid	
Gentamisin ^A	5 mg/kg günde bir kez	
Amikasin ^A	15 mg/kg günde bir kez	
Ertapenem	1 gr günde bir kez	
İmipenem/silastatin	0,5 gr tid	
Meropenem	1 gr tid	

Tekrarlayan Üriner Enfeksiyonların yönetimi/1

Tavsiye	Güç derecesi
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunu idrar kültürü ile teşhis edin.	Güçlü
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan ve risk faktörü olmayan 40 yaşın altındaki kadınlarda kapsamlı rutin tetkikler (örneğin sistoskopi, tam karın ultrasonografisi) yapmayın.	Zayıf
Menopoz öncesi kadınlara, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu riskini azaltabileceği için sıvı alımını artırmaları önerilmelidir.	Zayıf
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonunu önlemek için menopoz sonrası kadınlarda vajinal östrojen replasmanı kullanın.	Güçlü
Tüm yaş gruplarında tekrarlayan İYE'yi azaltmak için immünaktif profilaksi kullanın.	Güçlü
Tüm yaş gruplarında tekrarlayan İYE'yi azaltmak için immünaktif profilaksi kullanın.	Güçlü
Hastalara, idrar yolu enfeksiyonlarını önlemek amacıyla vajinal floranın yenilenmesinde etkinliği kanıtlanmış lokal veya oral probiyotik içeren suşların kullanımı konusunda tavsiyelerde bulunun.	Zayıf
Hastalara tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ataklarını azaltmak için kızılçık ürünlerinin kullanımı konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır; ancak hastalara bu konuda kanıt kalitesinin düşük olduğu ve çelişkili bulgular bulunduğu bildirilmelidir.	Zayıf
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ataklarını azaltmak için D-mannoz kullanılabilir, ancak hastalara D-mannozun etkinliğine ilişkin genel olarak zayıf ve çelişkili kanıtlar sunulduğu bildirilmelidir.	Zayıf
İdrar yollarında anormallik olmayan kadınlarda tekrarlayan İYE ataklarını azaltmak için metenamin hippurat kullanın.	Güçlü

Tekrarlayan Üriner Enfeksiyonların yönetimi/2

Daha az invaziv önleyici yaklaşımların başarısız olduğu hastalarda tekrarlayan İYE'leri önlemek için endovezikal hyaluronik asit instilasyonları veya hyaluronik asit ve kondroitin sülfat kombinasyonu kullanın. Hastalara, ilk denemelerin sonuçlarını doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmelidir.

Zayıf

Antimikrobiyal olmayan müdahaleler başarısız olduğunda tekrarlayan İYE'yi önlemek için sürekli veya postkoital antimikrobiyal profilaksi kullanın. Hastalara olası yan etkiler konusunda danışmanlık yapın.

Güçlü

Tedaviye uyumu iyi olan hastalarda, hastanın kendi kendine uygulayabileceği kısa süreli antimikrobiyal tedavi düşünülmelidir.

Güçlü

IDSA 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Published Clinical Infectious Diseases, 7/12/2024

CRE'nin neden olduğu komplike olmayan sistitin tedavisinde tercih edilen AB'ler/1

Öncelikli:

- Ciprofloksasin, levofloksasin
- TMP/SXT
- Nitrofurontain
- Tek doz aminoglikozid

Alternatif:

- CAZ/AVI
- Meropenem-Vaborbaktam
- İmipenem-Relabaktam
- Sefiderokol

CRE'nin neden olduğu komplike olmayan sistitin tedavisinde tercih edilen AB'ler/2

- FOSFOMİSİN

- FosA geni (Klebsiella türleri, Enterobacter türleri ve Serratia marcescens) fosfomisini hidrolize edebileceğinden ve klinik başarısızlığa yol açabileceğinden, fosfomisin E.coli dışında kullanılmamalı
- Randomize kontrollü çalışma verileri gösteriyor ki komplike olmayan sistit için oral fosfomisinin nitrofurantoiden daha yüksek klinik başarısızlıkla ilişkili

CRE'nin neden olduğu komplike olmayan sistitin tedavisinde tercih edilen AB'ler/3

- Kolistin, diğer ajanlardan hiçbirisi bir seçenek değilse alternatif
 - Nefrotoksisite
- Polimiksin B, ağırlıklı olarak nonrenal klerensi nedeniyle kullanılmamalı
- Ertapenem R, Meropenem S
 - Karbapenemaz testi negatifse veya bakılamadıysa **Meropenem** kullanılabilir.
 - Karbapenemaz testi pozitifse kullanılmamalı

CRE'nin neden olduğu komplike üriner sistem enfeksiyonu ve pyelonefrit tedavisinde tercih edilen AB'ler/1

Öncelikli:

- Ciprofloksasin, levofloksasin
- TMP/SXT

Alternatif:

- CAZ/AVI
- **Meropenem-Vaborbaktam**
- **İmipenem-Relabaktam**
- Sefiderokol

CRE'nin neden olduğu komplike üriner sistem enfeksiyonu ve pyelonefrit tedavisinde tercih edilen AB'ler/2

- Tek doz aminoglikozidler alternatif
 - Nefrotoksisite potansiyeli kabul edilebilir hastalarda
- Ertapenem R, Meropenem S
 - Karbapenemaz testi negatifse veya bakılamadıysa **Meropenem** kullanılabilir. Ancak yüksek doz uzamış infüzyon(3x2 gr, >3 saat infüzyon)
 - Karbapenemaz testi pozitifse kullanılmamalı
 - MİK'ler sorun...Tedavi başarısızlığına yol açabileceği akılda tutulmalı...

CRE'de yeni beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar

- Önceleri, meropenem MİK'leri 8-16 mcg/mL olan CRE tedavisinde;
 - polimiksin/aminoglikozidler + **YDÜ meropenem** uygulanması standart
- Son gözlemsel ve RKÇ verileri;
 - yeni β -laktam- β -laktamaz inhibitör ajanlara göre polimiksin/aminoglikozid bazlı rejimlerle ilişkili artmış mortalite ve nefrotoksisite

CRE'nin neden olduğu enfeksiyonlarda tetrasiklin türevlerinin rolü

- Tigesiklin ve eravasiklin alternatif ajanlar(karbapenemaz varlığı/tipinden bağımsız)
 - **KDE ve ÜSE'de kullanılmamalı**
 - İAE, DYDİ, OM'de kullanılabilir
 - Pnömonide;
 - Tigesiklin yüksek doz önerilmekte(1x200 mg yükleme 2x100 mg idame)

CRE'nin neden olduğu enfeksiyonlarda polimiksinlerin rolü

- Polimiksin B ve kolistinden kaçınılmalıdır. Kolistin komplike olmayan CRE sistitinde alternatif bir ajan olarak düşünölebilir
- Gözlemsel ve RKÇ verileri, karşılaştırma ajanlarına göre polimiksin bazlı rejimlerle ilişkili artmış mortalite ve aşırı nefrotoksisiteyi göstermekte

CRE'nin neden olduğu enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisinin rolü

- CRE'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için kombinasyon antibiyotik tedavisi
 - aminoglikozit, florokinolon veya polimiksin ile kombinasyon halinde bir β -laktam ajanın kullanımı rutin olarak önerilmemekte

Yeni ajanların karbapenemazlara etkinliği

- CAZ/AVI; KPC ve OXA-48'e etkili
- Meropenem-Vaborbaktam, İmipenem-Relebaktam; KPC'ye etkili ancak OXA-48 etkinliği düşük
- Sefiderokol; tüm karbapenemazlara etkili

Tedavisi Zor Dirençli Pseudomonas Aeruginosa (DTR-Pseudomonas)

- DTR P. aeruginosa:
 - Piperacillin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, imipenem, siprofloksasin, ve levofloksasin dirençli
- P. aeruginosa direç mekanizmaları
 - Dış membran porinlerinin (OprD) ekspresyonunun azalması
 - AmpC enzimlerinin aşırı üretimi
 - Effluks pompalarının up regülasyonu
 - Penisilin bağlayıcı protein (PBP) hedeflerindeki mutasyonlar
 - Karbapenemaz üretimi

MDR *P. aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde tercih edilen AB'ler

- Non-karbapenem geleneksel β -laktam ajanlara(piptazo, seftazidim, sefepim...) duyarlıysa bu ajanlar önerilir
- Karbapenemlere dirençliyse antibiyotik duyarlılık sonucu doğrulandıktan sonra yüksek doz uzamış infüzyon şeklinde yine **karbapenemler** tercih edilirler
 - Karbapenem direnci OprD üretiminin olmaması veya sınırlı üretimiyle ilişkili
- *P. aeruginosa* ile orta ila şiddetli hastalığı veya zayıf kaynak kontrolü olan hastalar için karbapenemlere dirençli ancak geleneksel β -laktamlara duyarlı izolatlar için;
 - duyarlılığı test eden yeni bir β -laktam ajanın (örn. seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, **imipenem-relebaktam**) kullanımı da makul bir tedavi seçeneği

DTR- P.aeruginosa'nın neden olduğu komplike olmayan sistitin tedavisinde tercih edilen AB'ler

- Seftolozan-Tazobaktam
- CAZ/AVI
- **İmipenem-Relebaktam**
- Sefiderokol
- Tek doz aminoglikozid

Önerilmeyenler

- Kolistin alternatif, Polimiksin B nonrenal klirens sebebiyle önerilmez
- FosA geni nedeni ile oral fosfomisin önerilmez

DTR- P.aeruginosa'nın neden olduğu komplike ÜSE ve pyelonefrit tedavisinde tercih edilen AB'ler/1

- Seftolozan-Tazobaktam
 - CAZ/AVI
 - **İmipenem-Relebaktam**
 - Sefiderokol
-
- Aminoglikozid (nefrotoksisite potansiyeli kabul edilebilir hastalarda alternatif)

DTR- P.aeruginosa'nın neden olduğu komplike ÜSE ve pyelonefrit tedavisinde tercih edilen AB'ler/2

- Seftolozan-Tazobaktam > CAZ/AVI > **İmipenem Relebaktam**
 - Seftolozan betalaktamaz inhibitöründen bağımsız DTR-Pseudomonas etkili
 - Avibaktam ve Relebaktam AmpC'nin inhibisyonu ile duyarlılığı arttırdığı düşünülmekte
- Sefiderokol, demire bağlanan ve aktif demir taşıyıcıları kullanarak bakteriyel hücre girişini kolaylaştıran, bir sefalosporin kısmı ve katekol tipi bir siderofordan oluşan sentetik bir konjugat
 - Periplazmik boşluğa girdikten sonra, sefalosporin kısmı demirden ayrışır ve bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe etmek için birincil olarak PBP-3'e bağlanır

DTR- *P. aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kombinasyon antibiyotik tedavisinin rolü

- Birinci basamak bir antibiyotiğe (yani seftolozan-tazobaktam, seftazidime-avibaktam veya **imipenem-relebaktam**) *in vitro* duyarlılık doğrulandıysa;
 - DTR- *P. aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlar için kombinasyon antibiyotik tedavisi rutin olarak önerilmez

DTR-P.aeruginosa'da kombinasyon

- Seftolozan-tazobaktam, CAZ/AVI, **imipenem-relebaktam** duyarlı değil aminoglikozid duyarlıysa MK değerine göre bunlardan biri ile aminoglikozid kombinasyonu
- Aminoglikozidlere de dirençliyse Polimiksin B veya kolistin ile birinci basamak bir antibiyotik kombinasyonu
- ÜSE değilse Polimiksin B>Kolistin
 - Ön ilaç değil, dağılımı daha iyi
 - Nefrotoksik değil

Karbapenem Dirençli Acinetobacter Baumanii (CRAB)

- Karbapenem direnci
 - OXA-23/24/40 gibi karbapenemazların üretimi
 - Metallo- β -laktamazlar ve serin karbapenemazlar üretimi
- Sulbaktam direnci
 - Penisilin bağlayıcı proteinleri (PBP'ler) hedef alan mutasyonlar
 - β -laktamaz üretimi
- Aminoglikozid direnci
 - Aminoglikozid modifiye edici enzimler veya 16S rRNA metiltransferazlar
- Florokinolon direnci
 - Efflux pompaları

CRAB'ın neden olduğu enfeksiyonlarda genel yaklaşım/1

- CRAB'nin neden olduğu hafif enfeksiyonlar için tek bir aktif ajan yeterli olabilir
- Mevcut seçenekler arasından **ampisilin-sulbaktam** tercih edilen bir ajan olarak önerilmekte
 - Hafif enfeksiyon: ÜSE, YDE, Trakeit +Hemodinamik stabil
- Orta ila şiddetli CRAB enfeksiyonlarının tedavisi için en azından klinik stabil olana kadar *in vitro* aktiviteye sahip en az iki ajanla kombinasyon tedavisi önerilmekte:
 - Hızlı bakteriyel öldürme
 - Sinerjistik veya aditif etki
 - En azından bir antibiyotiğin yeterli konsantrasyona ulaşabilmesi
 - Direnç gelişiminin önlenmesi

CRAB'ın neden olduğu enfeksiyonlarda genel yaklaşım/2

- Yeterli veri olmamakla beraber duyarlı olsa da önerilen **yüksek doz SAM standart doz SAM'a** tercih edilir; intolerans veya toksisite durumunda hafif enfeksiyonlarda **standart doz SAM** da makul
- SAM duyarlı değilse hafif enfeksiyon da olsa yüksek doz SAM bir seçenek ancak yanına **2.bir ajan** eklenmesi de önerilmekte
- Orta ila şiddetli enfeksiyonlarda da yine ana omurga **SAM**, çoklu beta laktam toksisitesinin önüne geçmek için yanına **minosiklin, tigesiklin veya polimiksin B (üriner hariç)** ilave edilebilir

CRAB'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kombinasyon AB tedavisi

- Herhangi bir ajanın tek kullanımını destekleyen sınırlı klinik veriler;
 - orta ila şiddetli CRAB enfeksiyonlarının tedavisi için, en azından klinik iyileşme gözlemlenene kadar, mümkün olduğunda en az iki aktif ajanla kombinasyon tedavisi önerilir
 - Hafif CRAB enfeksiyonlarının tedavisi için tek bir aktif ajan düşünülebilir

Kombinasyonda kullanılabilecekler

- SAM
 - Minosiklin, tigesiklin
 - Polimiksin B
 - **YDUİ meropenem**
 - Sefiderokol
- ⇒ ÜSE da önerilmez
- 3.ajan eklenmeden **meropenem ve polimiksin B/kolistin** önerilmez; yanına toksisite riskini de göz önünde bulundurarak **SAM** eklenebilir
 - **Fosfomisin ve rifampisin** için yeterli kanıt yok, öncelikle önerilmemekte

CRAB enfeksiyonlarında SAM rolü

- Sulbaktam, yüksek dozlarda *A. baumannii* izolatlarının PBP'lerini (PBP1 ve PBP3) doyuran kompetitif, irreversibl bir β -laktamaz inhibitörü
- Duyarlılık gösterildiğinde de gösterilmediğinde de tercih edilen bir tedavi;
 - duyarlı değilse kombinasyonda, yüksek doz SAM...27 gr (18 gr ampisilin+9 gram sulbaktam): 3x9 gr uygulanmakta

CRAB'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde polimiksinlerin rolü

- Polimiksin B, hafif CRAB enfeksiyonları için monoterapi olarak ve orta ila şiddetli CRAB enfeksiyonlarının tedavisi için en az bir başka ajanla kombinasyon halinde düşünülebilir
- Üriner CRAB enfeksiyonları için polimiksin B yerine kolistin önerilir
- ÜSE değilse Polimiksin B>Kolistin
 - Ön ilaç değil, dağılımı daha iyi
 - Nefrotoksik değil

CRAB'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde uzatılmış infüzyon meropenemin rolü

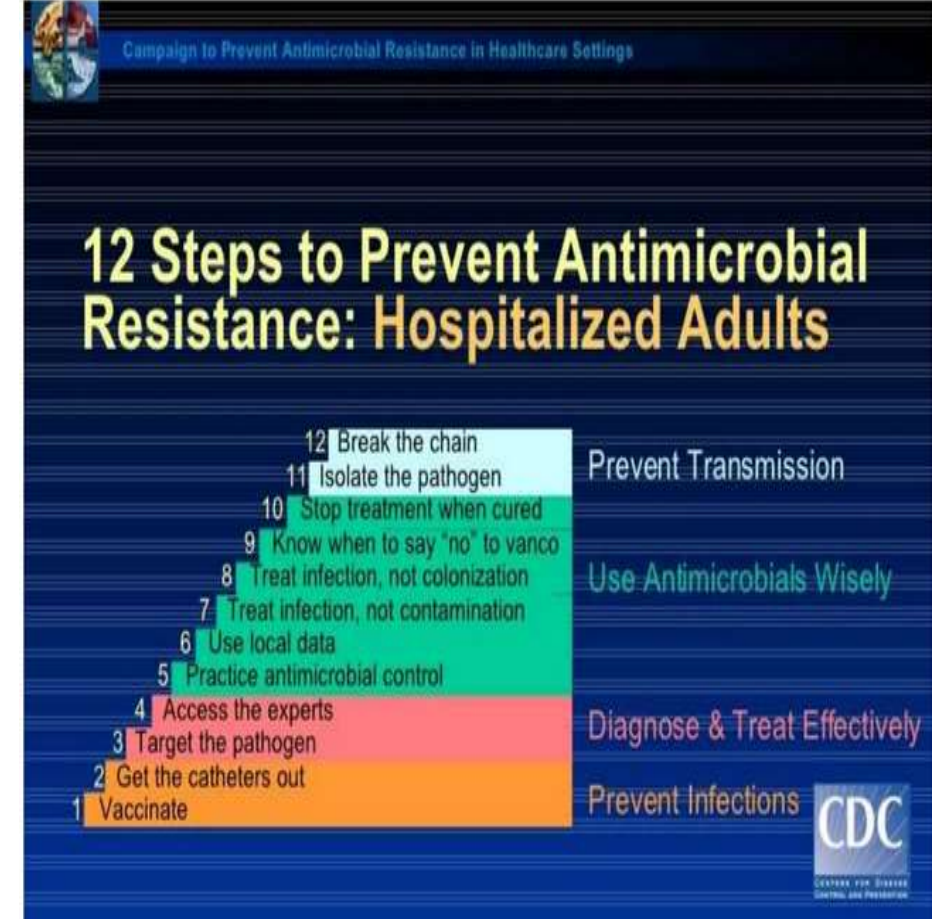
- **YDUİ meropenem** (3x2 gr, >3 saatte infüzyon), orta ila şiddetli CRAB enfeksiyonlarının tedavisi için kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak kullanılabilir
- Ancak **üçüncü bir ajan olmadan bir polimiksin ve meropenem kombinasyonu** önerilmemekte
- **Meropenem** yerine **imipenem** de kullanılabilir
- YDUİ olduğundan ve SAM ile kullanımından dolayı betalaktam toksisitesi açısından yakın izlem

CRAB'de önerilmeyenler

- Sefiderokol kombinasyon tedavisinde diğer ilaçlar kullanılamadığında alternatif
- Rifampisin önerilmemekte

CRGNB önlemek için ne yapalım?

- ✓ Akılcı antibiyotik kullanalım
- ✓ YBU üniteler, başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarının hijyen-el yıkama eğitimi,
 - ✓ Klorheksidinli solüsyonlar CRGNB'de daha etkili
- ✓ YBÜ, yanık, onkoloji, transplant gibi riskli ünitelerde surveyans
- ✓ Dirençli olgularda temas izolasyonu



SONUÇ/1

*Superbugs

*v

p

a

*

e



* Yeni kahramanlara ihtiyaç var

SONUÇ/2

— “ —
Şayet bir gün çaresiz
kalırsanız, bir kurtarıcı
beklemeyin. Kurtarıcınız
kendiniz olun.

— ” —
-Mustafa Kemal Atatürk

