

Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonlarında Tedavi Yaklaşımları

Dr. Yasemin Çağ

**İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikr. AD**

Haziran 2022

Sunum özeti

- Direnç tanımları
- Dirençli Enterobacterales tedavisi
 - ESBL üreten
 - AmpC β -laktamaz üreten
 - Karbapenem-Dirençli Enterobacterales (CRE)
- *DTR Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)* tedavisi
- Karbapenem Dirençli *Acinetobacter baumannii (A. baumannii)* tedavisi
- *Stenotrophomonas maltophilia (S. maltophilia)* tedavisi

- 2019 CDC Antibiyotik Direnci Tehditleri Raporuna göre, antimikrobiyal dirençli patojenler 2012'den 2017'ye kadar yılda 2,8 milyondan fazla enfeksiyona ve 35.000'den fazla ölüme neden olmuştur.
- Bu hastalık yükünün büyük çoğunluğu çoklu ilaca dirençli Gram-negatif bakterilerden (MDR-GNB) kaynaklanmaktadır



WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL[#]

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae^{*}, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

- Ampirik tedavi kararı verirken
 - Hastalığının şiddeti ve olası enfeksiyon kaynağı
 - Hastaya özel durumlar (allerji öyküsü, böbrek yetmezliği vs)
 - Hastada son 6 ayda tespit edilen m. organizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları
 - Son 1 ay içindeki antibiyotik maruziyetleri
 - Yerel en olası patojenler ve direnç proflleri dikkate alınmalıdır



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 (Multidrug resistant)

Non-Susceptibility to at least one agent in three or more antimicrobial categories

XDR (extensively drug resistant)

Non-Susceptibility to at least one agent in all but two or fewer antimicrobial categories

PDR (Pan drug resistant)

Non-Susceptibility to all agent in all antimicrobial categories

- **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

TABLE 4. *Pseudomonas aeruginosa*; antimicrobial categories and agents used to define MDR, XDR and PDR (worksheet for categorizing isolates)

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Results of antimicrobial susceptibility testing (S or NS)
Aminoglycosides	Gentamicin	
	Tobramycin	
	Amikacin	
	Netilmicin	
Antipseudomonal carbapenems	Imipenem	
	Meropenem	
	Doripenem	
Antipseudomonal cephalosporins	Ceftazidime	
	Cefepime	
Antipseudomonal fluoroquinolones	Ciprofloxacin	
	Levofloxacin	
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Ticarcillin-clavulanic acid	
	Piperacillin-tazobactam	
Monobactams	Aztreonam	
Phosphonic acids	Fosfomycin	
Polymyxins	Colistin	
	Polymyxin B	
<p>Criteria for defining MDR, XDR and PDR in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories. XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories. PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed. http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx.</p>		

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-defined Individual Resistance Phenotype Among 5 Taxa of Gram-negative Bloodstream Infections

Definitions	Agents Included	Defining Criteria
2015 CDC definitions		
Carbapenem resistant ^a	Imipenem, meropenem doripenem ertapenem ^b	Resistance to ≥ 1 carbapenem (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp); intermediate or resistant to ≥ 1 carbapenem (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>)
Extended-spectrum cephalosporin-resistant ^c	Ceftazidime, cefepime, ceftriaxone, ^e cefotaxime ^c	Resistance to ≥ 1 extended-spectrum cephalosporin
Fluoroquinolone resistant ^d	Ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin ^e	Resistance to ≥ 1 fluoroquinolone
Proposed definition		
Difficult-to-treat resistance	Intermediate or resistant to all reported agents in carbapenem, β -lactam, and fluoroquinolone categories (including additional agents ^e when results available)	

Abbreviation: CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

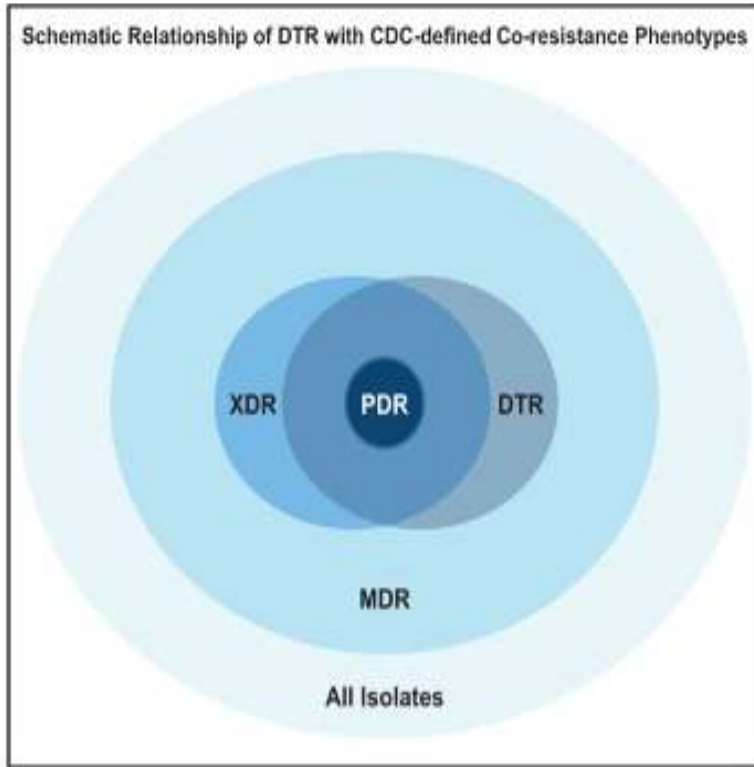
^aBased on 2015 CDC definitions.

^bApplicable for Enterobacteriaceae only.

^cNot applicable for *P. aeruginosa*.

^dDTR assessment requires in vitro testing against ≥ 1 carbapenem, ≥ 1 extended-spectrum cephalosporin, and ≥ 1 fluoroquinolone.

^eIntermediate or resistant to piperacillin-tazobactam and ampicillin-sulbactam (*A. baumannii* only) and intermediate or resistant to aztreonam (not applicable for *A. baumannii*). These drugs were only included in the assessment of DTR when results were reported.



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

IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0

Published by IDSA, 3/7/2022

A Focus on Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Enterobacterales, and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance

IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 2.0

Published by IDSA, 3/31/2022

A focus on AmpC β -lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections

CMI CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION

ESCMID

EUROPEAN SOCIETY
OF CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

[GUIDELINES](#) | [ARTICLES IN PRESS](#)

European Society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by Multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by ESICM – European Society of intensive care Medicine)

Mical Paul * • Elena Carrara † • Pilar Retamar • ... Johan W. Mouton *** • Evelina Tacconelli ☞ ** ✉ • Jesus Rodriguez Baño ** • [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: December 15, 2021 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>

Enterobacterales

ESBL üreten Enterobacterales

- ESBL'ler, çoğu penisilin, sefalosporin ve aztreonamı inaktive eden enzimlerdir (CTX-M ,TEM ve SHV beta laktamazlar).
- Ambler sınıf A
- ESBL *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *Proteus mirabilis*'te yaygındır.

ESBL üreten Enterobacterales tedavisi

- Komplike olmayan sistit
 - Nitrofurontoin , TMP-SXT, amoksisilin-klavulanat, tek doz aminoglikozitler veya oral fosfomisin
- Piyelonefrit ve komplike üriner sistem enfeksiyonu
 - Ertapenem, meropenem, imipenem-silastatin, siprofloksasin, levofloksasin veya TMP-SXT
- İdrar yolu dışındaki enfeksiyonların tedavisi
 - Karbapenem tercih edilmeli
 - Uygun klinik yanıt elde edildikten sonra, duyarlıysa oral florokinolonlara veya TMP-SXT'ye geçiş düşünülebilir

AmpC β -laktamaz üreten Enterobacterales

- AmpC β -laktamazlar, bir dizi Enterobacterales ve glikoz fermente etmeyen GNB tarafından üretilebilen C sınıfı serin β -laktamaz enzimleridir.
- Enterobacterales'te AmpC üretimi genellikle üç mekanizmadan biri ile gerçekleşir:
 - indüklenebilir kromozomal direnç
 - stabil kromozomal derepresyon (*Escherichia coli* and *Shigella* spp.)
 - plazmit aracılı ampC genleri yoluyla (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Salmonella* spp.)
- Stabil kromozomal derepresyon ve plazmit aracılı dirençte etken seftriakson ve seftazidim'e dirençli

İndüklenebilir kromozomal direnç

- *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes* ve *Citrobacter freundii*, AmpC üretimi için orta ila yüksek riskli bakterilerdir.
- β -laktam antibiyotikler, ampC'yi indükleyebilir.
 - Aminopenisilinler (yani, amoksisilin, ampisilin), dar spektrumlu (yani, birinci nesil) sefalosporinler ve sefamisinler, imipenem güçlü AmpC indükleyicileridir.
 - Sorun, bu türlerde bulunan dereprese mutantların seçilmesidir. Sürekli yüksek miktarda enzim sentezi sonucu etken başlangıçta seftriakson veya seftazidim'e hassastır ancak tedavi altında direnç gelişir.

AmpC β -Laktamaz üreten Enterobacterales tedavisi

- Seftriakson (veya seftazidim), klinik olarak anlamlı AmpC üretimi riski olan organizmaların neden olduğu invaziv enfeksiyonların tedavisinde önerilmez.
- Sefepim MİK değeri ≤ 2 mcg/mL olduğunda, AmpC üretimi açısından riskli organizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için kullanılabilir
 - Sefepim MİK değeri ≥ 4 mcg/mL olduğunda bir karbapenem önerilir.
- Piperasilin-tazobaktam, bu bakterilerin etken olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde önerilmez
- Komplike olmayan sistitde
 - Nitrofurantoin, TMP-SMX veya tek doz iv aminoglikozid kullanılabilir

3. kuşak sefalosporinlere dirençli GNB enfeksiyonları

- Kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda hedefe yönelik tedavi olarak bir karbapenem (imipenem veya meropenem) tercih edilmeli

Karbapenem Dirençli Enterobacterales (CRE)

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

Big Five

Klinik sorunlara neden olan beş ana karbapenemaz

- KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemase)
- IMP (Imipenemase metallo- β -lactamase)
- NDM (New Delhi metallo- β -lactamase)
- VIM (Verona integron-encoded metallo- β -lactamase)
- OXA (Oxacillin carbapenemases)

Enzymes	Details
KPC	<ul style="list-style-type: none">• First detected in 1996 in the USA• Initially found in a single clone of <i>K. pneumoniae</i> but now found in many different bacteria• Endemic in the USA, Greece, Italy, Israel and China
IMP, VIM, NDM	<ul style="list-style-type: none">• All 3 can occur in multiple different bacteria• Require activation by a metal ion (zinc) therefore often known as metallo-beta-lactamases• IMP-1 first detected in 1991 in Japan• VIM-1 first detected in 1999 in Verona, Italy• NDM first detected in 2008 in Sweden but the patient had previously been hospitalised in New Delhi• NDM is estimated to be carried by 80% of the 1.4 billion population of the Indian Subcontinent
OXA	<ul style="list-style-type: none">• Very diverse group of enzymes first detected in 2003 in Turkey• The main type in Enterobacteriaceae is OXA 48 associated with a specific plasmid which can transfer between bacterial species

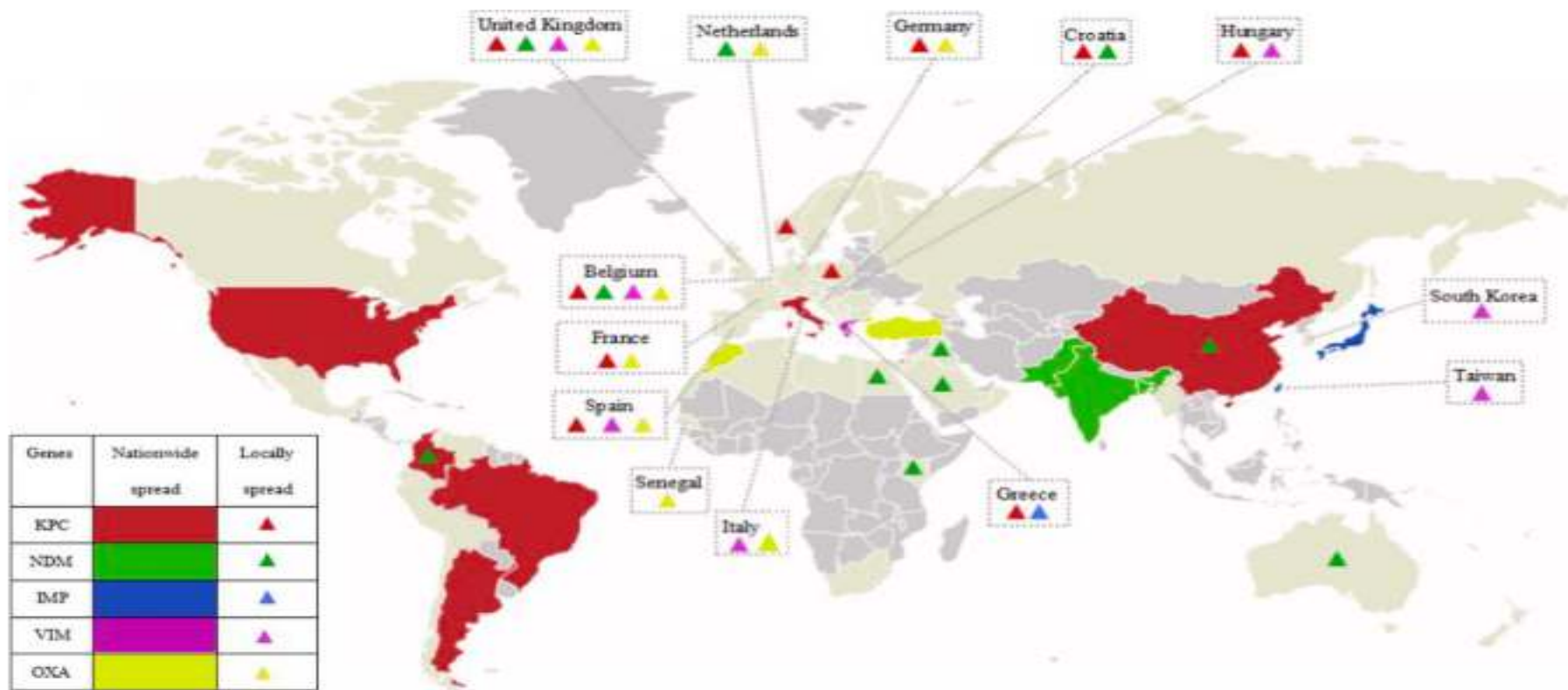


FIGURE 1 | The global distribution of various carbapenemases in CPE. Carbapenemases have emerged in majority regions all over the world. KPCs are the most common carbapenemases and mainly prevalent in China, the United States, Italy, and the majority regions of South America; NDMs are mainly prevalent 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'de Tedavi

Komplike olmayan sistit tedavisi

- Siprofloksacin, levofloksacin, TMP-SXT, nitrofurantoin, tek doz aminoglikozid, fosfomisin (yalnız *E. coli*'de)

Komplike ÜSE ve piyelonefrit tedavisi

- Siprofloksasin, levofloksasin, TMP-SXT

Etken yukarıdaki antibiyotiklere dirençli

- (Etken duyarlı ise) Meropenem 3x2 gr ve imipenem 4x500 mg, >3 saat uzamış infüzyon
- Hepsine dirençliyse seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, sefiderocol (diğerlerine dirençli ise)
- Kolistin kullanılabilir, polimiksin B nonrenal klirens nedeniyle tercih edilmez

Karbapenemaz üreten CRE, üriner sistem dışı enfeksiyon tedavisi

- KPC: Etken duyarlı ise meropenem-vaborbaktam, **seftazidim-avibaktam**, imipenem-silastatin-relebaktam, sefiderocol iyi bir alternatif (**diğerlerine dirençli ise**)
- NDM: Seftazidim-avibaktam + aztreonam veya sefiderocol
- OXA-48 like: seftazidim-avibaktam, sefiderocol
- Bu ajanlarla empirik başlanan kombinasyon tedavisinde omurga ajanının etken duyarlılığı gösterildiyse monoterapi olarak devam edilmeli
- Özellikle seftazidim-avibaktam olmak üzere tüm yeni antibiyotiklerin kullanımıyla ilişkili direnç gelişimi !!!

Kombinasyon tedavisi?

- Yalnız polimiksinler, aminoglikozitler, tigesiklin veya fosfomisine karşı in vitro duyarlı CRE'ye bağı şiddetli enfeksiyonlarda veya yeni β -laktam+ β -laktamaz inhibitörü mevcut değılse, in vitro olarak aktif ilaçlarla kombinasyon tedavisi önerilir.
- Polimiksin bazlı rejimler artmış nefrotoksisite ile ilişkili

- Meropenem için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ≤ 8 mg/L olmadıkça karbapenem bazlı kombinasyon tedavisinden kaçınılmalıdır.
- Tetrasiklin türevleri: Tigesiklin ve eravasiklin; monoterapi olarak kullanılmaz, kan dolaşım enfeksiyonları ve ÜSE tedavisinde kullanılmaz
 - Pnömoni tedavisinde gerekirse yüksek doz tigesiklin kullanılabilir.

Çift karbapenem tedavisi

- Ertapenemin yüksek afinite ile karbapenemaz enzimlerine bağlanması
- Ertapenem tarafından karbapenemazların tüketilmesiyle diğer karbapenemlerin etkisini artıracakı hipotezine dayanmaktadır. (**Suisid inhibitör etki**)
- Ancak çalışmalar KPC karbapenemazlarda yoğunlaşmış, diğer genotiplerle ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç var...

Seftazidim-Avibaktam

- 3. kuşak sefalosporin olan seftazidimin, yeni bir geliştirilen bir non β -laktam β -laktamaz inhibitörü olan avibaktam ile kombinasyonu
- Avibaktam sınıf A, C ve kısmen de D β -laktamazlara karşı etkili (*Acinetobacter* tarafından üretilen sınıf D'ye etkisiz)
- 2015 FDA onayı
 - Komplike intraabdominal enfeksiyonlar (metranidazol ile kombine edilerek)
 - Komplike üriner sistem enfeksiyonları

Seftazidim-Avibaktam

- 2.5 g (2 g/0.5 g) IV her 8 saatte, infüzyon süresi >3 saat
- Orta ve ciddi renal yetmezlikte doz ayarı gerektirir
- Genellikle iyi tolere edilir
- En sık yan etkiler: Diyare, bulantı, kusma, baş ağrısı, infüzyon bölgesinde reaksiyon

Meropenem-Vaborbaktam

- Vaborbaktam siklik boranik asit bazlı bir β -laktamaz inhibitörü
- Serin β laktamazlardan Ambler sınıf A ve C'ye etkili
- OXA-48 ve metallobetalaktamaz etkinliği yok
- Komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi 2017 FDA onayı
- 4 g (meropenem 2g/vaborbaktam 2g) IV her 8 saatte, infuzyon süresi >3 saat

İmipenem-Relebaktam

- Relebaktam avibaktam gibi non- β -laktam serin β -laktamaz inhibitörü
- Enterobacterales, *P. aeruginosa* suşlarında imipenem etkinliği artıyor
- Ancak *A. baumannii* ve *S. maltophilia* suşlarında imipenem etkinliği değişmiyor
- Avibaktamdan farklı olarak sınıf D OXA-48 etkinliği yok

Sefiderokol

- GNB'nin dış zarından alımını kolaylaştırmak için bakteriyel demir taşıma mekanizmasını kullanır
- Siderofor benzeri özelliği nedeniyle periplazmik boşluğa daha fazla giriyor.
- ESBL ve AmpC dahil- β -laktamazlara karşı doğal olarak daha stabildir.
- Şu anda en geniş Gram negatif spektruma sahip ajan
- Komplike üriner sistem enfeksiyonları, HABP/VABP FDA onayı 2020

Table 3. Expected activity of β -lactams and β -lactam/BLI combinations against common β -lactamases

	CRE				CRAB	CRPA
	A	A	D	B		
	ESBL (CTX-M)	KPC (KPC-2,-3)	OXA (OXA-48)	MBL (NDM)		
Vaborbactam + meropenem	•	•	•	-	-	-
Relebactam + imipenem/cilastatin	•	•	•	-	-	?
Cefiderocol	•	•	•	•	•	•

DTR *P. aeruginosa*

DTR *P. aeruginosa*

- Multidrug-resistant *P. aeruginosa* yerine “difficult-to-treat” DTR- *P. aeruginosa* kullanılıyor
- **DTR *P. aeruginosa*:** Piperacillin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, imipenem-silastatin, siprofloksasin, ve levofloksasin dirençli
- ***P. aeruginosa* direç mekanizmaları**
 - Dış membran porinlerinin (OprD) ekspresyonunun azalması
 - AmpC enzimlerinin aşırı üretimi
 - Efluks pompalarının up regülasyonu
 - Penisilin bağlayıcı protein (PBP) hedeflerindeki mutasyonlar
 - Karbapenemaz üretimi

DTR P. aeruginosa tedavisi

- Duyarlıysa piperacilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim karbapeneme göre tercih edilmeli
- **Nonkomplike sistit:** Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, sefiderocol, veya **tek doz aminoglikozid**
- **Piyelonefrit/komplike ÜSE:** Seftolozan-tazobaktam, **seftazidim-avibaktam**, imipenem-silastatin-relebaktam, sefiderokol
- **Üriner dışı ciddi enfeksiyonlar:** **Seftolozan-tazobaktam**, seftazidim-avibactam, imipenem-silastatin-relebaktam
- Etken duyarlıysa monoterapi tercih edilmeli
- Yeni antibiyotiklerde direnç dikkat!!!

- Karbapenem direçli *P. aeruginosa*'nın neden olduğu ciddi enfeksiyonları polimiksin, aminoglikozitler veya fosfomisin ile tedavi ederken, iki in vitro etkili ilaçla tedavi edilmeli

DTR *P. aeruginosa* tedavi seçenekleri ve dozları

Amikacin	Cystitis: 15 mg/kg/dose ^d IV once All other infections: 20 mg/kg/dose ^d IV x 1 dose, subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	ESBL-E, AmpC-E, CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Cefiderocol	2 g IV q8h, infused over 3 hours	CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i> , CRAB, <i>S. maltophilia</i>
Ceftazidime-avibactam	2.5 g IV q8h, infused over 3 hours	CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Ceftolozane-tazobactam	Cystitis: 1.5 g IV q8h, infused over 1 hour All other infections: 3 g IV q8h, infused over 3 hours	DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins ^e	CRE cystitis, DTR- <i>P. aeruginosa</i> cystitis, CRAB cystitis
Gentamicin	Cystitis: 5 mg/kg/dose ^d IV once All other infections: 7 mg/kg/dose ^d IV x 1 dose, subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	ESBL-E, AmpC-E, CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 g IV q6h, infused over 30 minutes	CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Plazomicin	Cystitis: 15 mg/kg ^d IV x 1 dose All other infections: 15 mg/kg ^d IV x 1 dose, subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	ESBL-E, AmpC-E, CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Polymyxin B	Refer to international consensus guidelines on polymyxins ^e	DTR- <i>P. aeruginosa</i> , CRAB

Seftolozan-tazobaktam

- Seftolozan yeni bir sefalosporin olup sefam çekirdeğinin 3. pozisyonundaki yan zincirin modifikasyonu ile seftazidimden farklıdır
- Artmış antipsödomonal aktiviteye sahiptir.
- ESBL-üreten *E. coli*, *K. pneumoniae*, ve diğer *Enterobacteriaceae* etkili
- AmpC etkili, KPC veya MBLs e karşı etkisiz
- Komplike intraabdominal (metranidazol ile kombine edilerek) ve komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde 2014 FDA onayı

- 1.5 g IV her 8 saatte, infüzyon süresi 1 saat,
- Orta ve ciddi renal yetmezlikte doz ayarı gerektirir
- Gastrointestinal rahatsızlıklar, baş ağrısı, pireksi en sık yan etkiler

**Karbapenem Dirençli *A. baumannii*
(CRAB)**

Karbapenem Dirençli *A. baumannii*

- CRAB enfeksiyonlarının yönetimi zordur.
- Kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımının yapılması gerekir.
 - Gereksiz antibiyotik tedavisi dirençli suşların seçilimine ve antibiyotiğe bağlı zararlara neden olabilir.
- *A. baumannii* izolatu karbapeneme dirençli ise, genellikle diğer antibiyotiklerin çoğuna da dirençlidir.

A. baumannii'de antibiyotik direnç mekanizmaları

- Karbapenem direnci
 - OXA-24/40 ve OXA-23 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

Vijayakumar S, et al. Future Sci OA 2019
Turton JF, et al. FEMS Microbiol Lett 2006
Krizova L, et al. J Antimicrob Chemother 2013
Bonomo RA, et al. Clin Infect Dis 2006

- Hafif enfeksiyonlar için tek bir aktif ajan yeterli olabilir (**duyarlı ise** ampisilin-sulbaktam).
- Orta ve şiddetli CRAB enfeksiyonlarının tedavisinde en azından klinik stabilite sağlanana dek in-vitro aktiviteye sahip en az iki ajanla kombinasyon tedavisi önerilir.
 - Hızlı bakteriyel öldürme
 - Sinerjistik veya aditif etki
 - En azından bir antibiyotiğin yeterli konsantrasyona ulaşabilmesi
 - Direnç gelişiminin önlenmesi

Karbapenem dirençli *A. baumannii*'de kombinasyon tedavisi

- Kombinasyon seçenekleri: Ampisilin-sulbaktam (duyarlı olmasa bile tercih edilebilir), tetrasiklin türevleri (tigesiklin), polimiksin B, kolistin, uzun süreli meropenem infüzyonu, **sefoperazon-sulbaktam**, sefiderokol
- Yüksek doz ampisilin-sulbaktam ile kombinasyonda 2. ajan beta-laktam tercih edilmemeli
- Üçüncü bir ajan eklenmeden meropenem ve kolistin (veya polimiksin B) kombinasyonu önerilmemektedir (Ampisilin-sulbaktam, meropenem ve polimiksin B'nin kombinasyonu olabilir.)
- Karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonların tedavisinde rifamisinlerin (rifabutin veya diğer rifamisinler) kullanımının faydası gösterilememiş

A. baumannii enfeksiyonlarında antibiyotik seçenekleri ve dozları

Ampicillin-sulbactam	<p>9 g IV q8h over 4 hours OR 27 g IV q24h as a continuous infusion</p> <p>For mild infections caused by CRAB isolates susceptible to ampicillin-sulbactam, it is reasonable to administer 3g IV q4h – particularly if intolerance or toxicities preclude the use of higher dosages.</p>	CRAB
Imipenem-cilastatin	<p>Cystitis (standard infusion): 500 mg IV q6h, infused over 30 minutes</p> <p>All other ESBL-E or AmpC-E infections: 500 mg IV q6h, infused over 30 minutes</p> <p>All other CRE and CRAB infections: 500 mg IV q6h, infused over 3 hours</p>	ESBL-E, AmpC-E, CRE, CRAB
Meropenem	<p>Cystitis (standard infusion): 1 g IV q8h, infused over 30 minutes</p> <p>All other ESBL-E or AmpC-E infections: 1-2 g IV q8h, infused over 30 minutes</p> <p>All other CRE and CRAB infections: 2 g IV q8h, infused over 3 hours</p>	ESBL-E, AmpC-E, CRE, CRAB
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins [¶]	CRE cystitis, DTR- <i>P. aeruginosa</i> cystitis, CRAB cystitis
Polymyxin B	Refer to international consensus guidelines on polymyxins [¶]	DTR- <i>P. aeruginosa</i> , CRAB
Tigecycline	200 mg IV x 1 dose, then 100 mg IV q12h	CRE, CRAB, <i>S. maltophilia</i>

- Karbapenem dirençli *A. baumannii*'ye bağlı solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde nebulize antibiyotik eklenmesini önerilmiyor
 - Klinik çalışmalarda net bir fayda görülmemiş (nebulize kolistin ve amikasin)
 - Enfekte akciğerlerde eşit olmayan dağılımla ilgili endişeler
 - Hastaların %10-20'sinde bronkokonstriksiyon gibi solunum komplikasyonları

- Üriner CRAB enfeksiyonları için polimiksin B yerine kolistin tercih edilmeli.
- Kolistin, idrar yolunda aktif formuna dönüşür

Table 6. Expert opinion about targeted treatment options for multidrug resistant *A. baumannii* infections

	Bloodstream infections	Hospital acquired and Ventilator associated pneumonia	Urinary tract infections
First choice	Hemodynamically stable patients: -Colistin Hemodynamically unstable patients: Colistin plus aminoglycosides or tigecycline or carbapenem or ampicillin-sulbactam or fosfomycin or cravacyclin	Hemodynamically stable patients: -Colistin +/- nebulized colistin Hemodynamically unstable patients: -Colistin plus aminoglycosides or tigecycline or carbapenem or ampicillin sulbactam or fosfomycin	Monotherapy with either colistin or aminoglycosides or fosfomycin.
Alternative Options	Cefiderocol +/- second drug	Cefiderucol +/- second drug	High meropenem dosage or Fosfomycin or Trimethoprim-sulfamethoxazole.

S. maltophilia

S. maltophilia

- *S. maltophilia*, aerobik, glikozu fermente etmeyen, Gram negatif bir basil.
- Patogenitesi düşük ancak, özellikle altta yatan akciğer hastalığı ve hematolojik malignitesi olanlarda kolonizasyon veya enfeksiyona yol açan biyofilm ve virülans faktörleri üretir.
- Kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımının yapılması gerekir.
- Antimikrobiyal direnç genleri ve taşıdıkları gen mutasyonları aracılığıyla birçok antimikrobijale direçlidirler.
- MiK değerleri ile ilgili belirsizlikler bir diğer sorun.

S. maltophilia'da antibiyotik direnç mekanizmaları

- β laktam direci
 - L1 metallo β -laktamaz ve L2 serin β -laktamazlar aracılığıyla(geleneksel β -laktamların çoğu *S. maltophilia*'ya karşı etkisizdir)
- Aminoglikozitlere intrinsek dirençlidir
 - kromozomal aminoglikozit asetil transferaz enzimleri yoluyla
- Tetrasiklin direnci
 - Eflux pompaları
- Florokinolon direci
 - Eflux ve kromozomal Smqrn genleri aracılığıyla

Brooke JS. Et al. Clin Microbiol Rev 2012

Okazaki A, et al. Antimicrob Agents Chemother 2007

Gordon NC, et al. J Antimicrob Chemother 2010

- İntrensik β -laktamazların seftazidim'i etkisiz hale getirme olasılığından dolayı seftazidim tedavide önerilmez.
- **TMP-SMX**, minosiklin, tigesiklin, levofloksasin veya sefiderokol tedavi seçenekleridir.
- Orta ve şiddetli enfeksiyonların tedavisinde başlagıçta veya TMP-SXT monoterapisiyle yanıt alınmadıysa yanına 2. bir aktif ajan eklenmeli

- Levofloksasin monoterapisi hafif enfeksiyonların tedavisi için bir seçenektir
- Levofloksasin tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek direnç nedeniyle orta ve şiddetli enfeksiyonların tedavisinde levofloksasin ikinci bir aktif ajanla (TMP-SMX, minosiklin, tigesiklin, sefiderokol) birlikte kombinasyon tedavisinde düşünülmelidir.
- TMP-SMX veya minosiklin verilemediği orta ve şiddetli *S. maltophilia* enfeksiyonları için seftazidim-avibaktam ile aztreonam kombinasyonu kullanılabilir.

S. maltophilia enfeksiyonlarında antibiyotik seçenekleri ve dozları

Trimethoprim-sulfamethoxazole	Cystitis: 160 mg (trimethoprim component) IV/PO q12h Other infections: 8-12 mg/kg/day (trimethoprim component) IV/PO divided q8-12h (consider maximum dose of 960 mg trimethoprim component per day)	ESBL-E, AmpC-E, <i>S. maltophilia</i>
Levofloxacin	750 mg IV/PO q24h	ESBL-E, AmpC-E, <i>S. maltophilia</i>
Minocycline	200 mg IV/PO q12h	CRAB, <i>S. maltophilia</i>
Tigecycline	200 mg IV x 1 dose, then 100 mg IV q12h	CRE, CRAB, <i>S. maltophilia</i>
Cefiderocol	2 g IV q8h, infused over 3 hours	CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i> , CRAB, <i>S. maltophilia</i>

Pan-rezistan GNB tedavisi

- Pan-rezistan GNB tedavisinde, MİK değerleri endüşük antibiyotikler ile kombinasyon tedavi düşünölmeli

Tedavi süreleri

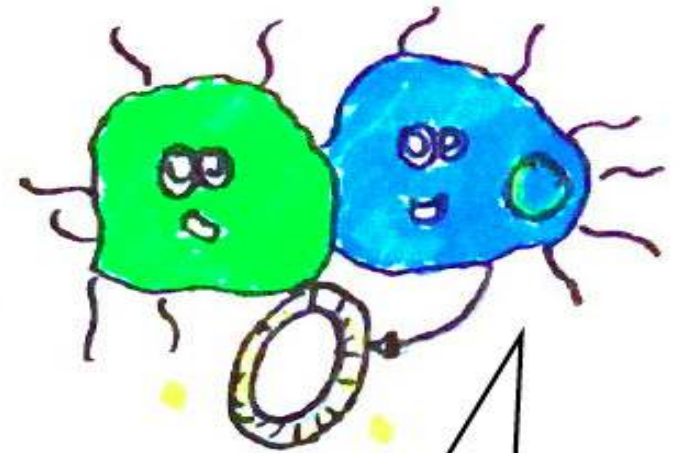
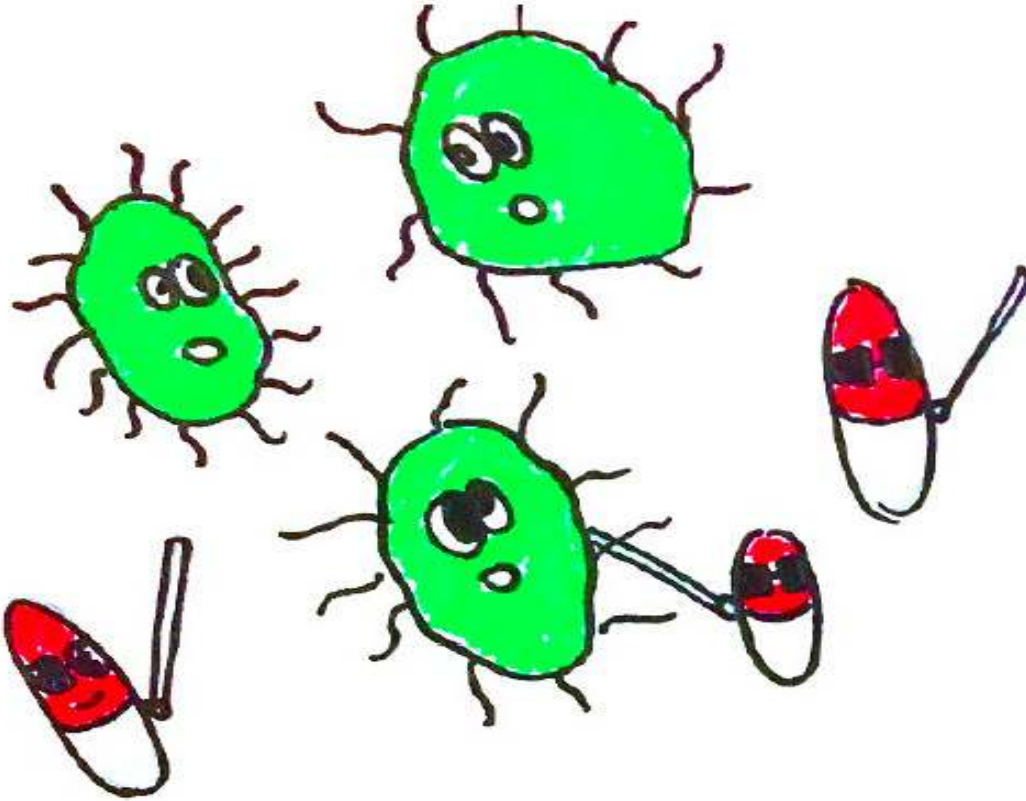
- Etkenin dirençli olması daha uzun antibiyotik tedavi sürelerini gerektirmez
- Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre etken empirik başlanan antibiyotiğe duyarlı değilse tedavi revize edilmeli ve tedavi süresi bu revizyondan itibaren belirlenmelidir.
- Tedavi süreleri belirlenirken, hastanın bağışıklık durumu, kaynak kontrolü sağlanıp sağlanmadığı gibi konak faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.
- Hemodinamik olarak stabil, kaynak kontrolü sağlanmış hastalarda oral tedavi devamı düşünülebilir

Sonuç

- Dirençli GN bakteriyel enfeksiyonlar önemli bir sorun olmaya devam etmekte
- Antibiyotik seçimine hasta bazında karar verilmeli
- Ciddi enfeksiyonların tedavisinde (yeni antibiyotikler mevcut değilse) kombinasyon tedavisi iyi bir alternatif
- Tedavide yeni antibiyotikler umut vaatmekte
- Yeni antibiyotikler akılcı kullanılmalı, zira artan oranda direnç bildirilmekte

Teşekkürler

We are attacked by antibiotics!



**Don't worry!
Here is DNA that will
give you antibiotic
resistance!**