

Dirençli Gram Negatif Bakteriyel Enfeksiyonların Yönetimi

- Acinetobacter

Ayşegül Ulu Kılıç

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Acinetobacter baumannii

- Kuruluğa, dezenfektanlara ve başlıca antimikrobiyallere direnç gösterme yeteneği sayesinde önemli bir hastane patojeni
- Günümüzde izolatların önemli bir oranı karbapenem dirençli (CRAB)
- Karbapenem direnç oranları dünyanın bazı bölgelerinde %90'nın ↑
- Hastane kökenli pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonları için ölüm oranları ~ %60

Tedavideki sorunlar

- Solunum yolu örnekleri ve yaradan sıklıkla izole edilir
 - Kolonizasyon ? Gerçek patojen? Antibiyotik tedavisinin gerekliliği?
- Karbapenem direnci ile birçok antibiyotiğe karşı gelişen direnç
- Standart bir tedavi? Kombinasyon rejimlerinin katkısı?

CRAB enfeksiyonu- Genel yaklaşım

- Ciddiyetini tanımlamak her zaman kolay değil
- Hafif enfeksiyonlar;
 - İdrar yolu enfeksiyonu, deri ve yumuşak doku, trakeit gibi kolonizasyondan ziyade enfeksiyon düşünülen durumlarda, hemodinamik instabilite düşündüren durumlar yok ise
 - Tek ajan (Ampisilin-sulbaktam)

CRAB enfeksiyonu

- Orta-ağır enfeksiyonlar;
 - Tek ajan etkili görünse bile...
 - **En az 2 ajanla kombinasyon tedavisi öneriliyor «en azından klinik cevap gözlenene kadar»**
 - Tek ajanla tedavinin etkinliğini gösteren veriler sınırlı
 - Klinik iyileşme görüldükten sonra osteomyelit gibi enfeksiyonlarda uzun tedavi gerekebilir, bu durumda tek ajana geçiş düşünülebilir

Monoterapi? Kombinasyon tedavisi?

Ku NS, Lee SH, Lim YS, et al. *In vivo* efficacy of combi
9(1): 17127.

Yang YS, Lee Y, Tseng KC, et al. *In Vivo and In Vitro E*
60(7): 4047-54.

Bowers DR, Cao H, Zhou J, et al. *Assessment of mino*
Corbella X, et al. *Antibiotic combinations for serious i*
91.

Bernabeu-Wittel M, Pichardo C, Garcia-Curiel A, et al.
of experimental multiresistant Acinetobacter bauma

Joly-Guillou ML, Wolff M, Farinotti R, Bryskier A, Carl
pneumonia. J Antimicrob Chemother 2000; 46(5): 82

Zusman O, Avni T, Leibovici L, et al. *Systematic review*

Mohammadi M, Khayat H, Sayehmiri K, et al. *Synerg*
Microbiol J 2017; 11: 63-71.

Lenhard JR, Nation RL, Tsuji BT. *Synergistic combina*

- Hasta popülasyonunda farklılıklar
- İnfeksiyon bölgeleri
- Antibiyotik ve dozajların farklılığı
- Az sayıda olgu
- Tedavi kollarında oluşan dengesizlik

Bu çalışmalardan bir yorum yapmak zor

Kombinasyon tedavisi – Randomize kontrollü çalışmalar (7 çalışma)

Kombinasyon	
Kolistin + Rifampin	Clin Infect Dis 2013; 57(3): 349-58.
Kolistin + Rifampin	Epidemiol Infect 2013; 141(6): 1214-22.
Kolistin + Rifampin	J Glob Antimicrob Resist 2019; 17: 66-71.
Kolistin + Fosfomisin	Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(9): 5598-601.
Kolistin+ Meropenem	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597973 .
Kolistin+ Meropenem	Lancet Infect Dis 2018; 18(4): 391-400.
Kolistin + Ampisilin/Sulbaktam	Indian J Crit Care Med 2018; 22(2): 67-77.

Kolistin & rifampisin

Epidemiol. Infect. (2013), 141, 1214–1222. © Cambridge University Press 2012
doi:10.1017/S095026881200194X

Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia



Journal of Global Antimicrobial Resistance 17 (2019) 66–71

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Global Antimicrobial Resistance

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

Colistin and Rifampicin Compared With Colistin Alone for the Treatment of Serious Infections Due to Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Multicenter, Randomized Clinical Trial

Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy

H. AYDEMİR^{1*}, D. AKDUMAN¹, N. PISKIN¹, F. COMERT², E. H. A. TERZİ², F. KOKTURK³, T. ORNEK⁴ AND G. CELEBİ¹

Kolistin vs Kolistin/rifampisin

Ignorriello,² Roberto Andini,¹ Annunziata Mattei,³ Maria De Cristoforo,⁴ Malacarne,⁶ Nicola Petrosillo,⁷ Nicola Galdieri,³ Paola Mocavero,³

	1. çalışma	2. çalışma	3. çalışma
Hasta sayısı	210 YBÜ hastası	43 hasta	9 hasta
Tanı	İnvasiv CRAB	CRAB pnömoni	Colistin dirençli AB
Sonuç	30 gün mortalitesi benzer (%43)	Hastane mortalitesi kolistin (%73) kolistin/rifampin (%62) benzer	Klinik cevap %80 ve %67, fark yok

* 3 çalışmada da optimal doz uygulanmamış ve 2'sinde hasta sayısı yorumlamak için az

Kolistin & fosfomisin



Preliminary Study of Colistin versus Colistin plus Fosfomycin for Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections

Rujipas Sirijatuphat, Visanu Thamlikitkul

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol Un

Ninety-four patients infected with carbapenem-resistant colistin plus fosfomycin for 7 to 14 days. The patients with microbiological response and a trend toward more favorable clinical response were observed in the colistin plus fosfomycin group compared with colistin alone. (This study has been registered at ClinicalTrials.gov)

Acinetobacter spp. are one of the most common causes of nosocomial pneumonia in Asian countries, including Thailand (1). The overall prevalence of carbapenem resistance in *Acinetobacter* spp. causing nosocomial pneumonia in Thai patients was 82%. The treatment of patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections at Siriraj Hospital in Bangkok, Thailand, led to the observation that the mortality of the patients who received colistin was 46%, compared with 80% of the patients who received other antibiotics (2). The observed mortality rate

Farklı CRAB enfeksiyonları, 94 hasta

28 günlük mortalite → kolistin %57 ve

kolistin&fosfomisin %47





Klinik başarısızlık %45 ve %40

Sayı az (her grupta 47 hasta)


Kolistin & Meropenem

Trial for the Treatment of Extensively Drug-Resistant Gram-negative Bacilli (OVERCOME)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01597973

Recruitment Status  : Completed
First Posted  : May 15, 2012
Results First Posted  : November 30, 2021
Last Update Posted  : November 14, 2022

[View this study on Beta.ClinicalTrials.gov](#)

 The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

Sponsor:

University of Michigan

Information provided by (Responsible Party):

keith kaye, University of Michigan

312 hasta,

CRAB bakteriyemi, pnömoni, idrar yolu enf.

28 gün mortalite (%46 ve %52)

Klinik başarısızlık %83 ve %81

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597973>. Accessed 14 August 2021.

Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial



[Mical Paul](#), [George L Daikos](#), [Emanuele Durante-Mangoni](#), [Dafna Yahav](#), [Yehuda Carmeli](#), [Yael Dishon Benattar](#), [Anna Skiada](#), [Roberto Andini](#), [Noa Eliakim-Raz](#), [Amir Nutman](#), [Oren Zusman](#), [Anastasia Antoniadou](#), [Pia Clara Pafundi](#), [Amos Adler](#), [Yaakov Dickstein](#), [Ioannis Pavleas](#), [Rosa Zampino](#), [Vered Daitch](#), [Roni Bitterman](#), [Hiba Zayyad](#), [Fidi Koppel](#), [Inbar Levi](#), [Tanya Babich](#), [Lena E Friberg](#), [Johan W Mouton](#), [Ursula Theuretzbacher](#), [Leonard Leibovici](#)

328 hasta,

ilaç dirençli AB kan dolaşımı enf. ve pnömoni

28 gün mortalitesi %46 ve %42

Klinik başarısızlık %70 ve %64

Lancet Infect Dis 2018; 18(4): 391-400.

Meropenem eklenmesi ciddi CRAB enfeksiyonlarında klinik iyileşmede sonuçları değiştirmiyor

Kolistin & Meropenem

- 3. bir ajan eklenmeden meropenem ve kolistin (veya polimiksin B) kombinasyonu önerilmemektedir
- Ampisilin-sulbaktam, meropenem ve polimiksin B kombinasyonu
 - Bu kombinasyon için destekleyici veriler genellikle in vitro çalışmalarla sınırlı
 - İki yüksek doz β -laktam ajanından kaynaklanan toksisite potansiyeli

Lenhard JR, Antimicrob Agents Chemother **2017**; 61(3): e01268-16.

Kolistin & Ampisilin/sulbaktam

Research Article

Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study

Demosthenes Makris, Efi Petinaki¹, Vassiliki Tsolaki, Elstratios Manoulakas, Konstantinos Mantzaris, Olimpia Apostolopoulou, Dimitrios Styra², Epaminondas Zakynthinos

Departments of Critical Care and ¹Microbiology, University Hospital of Larissa, Larissa, ²Intensive Care Unit, Lamia General Hospital, Lamia, Greece

VİP tanılı 39 hasta,
24 gr ampisilin/sulbaktam (4 gr ampisilin ve 2gr sulbaktam iv 6 saatte bir)
5. Günde klinik iyileşme kolistin ve kolistin+ ampisilin/sulbaktam kolunda%16 ve %70, p<0.01
Beşinci günden sonra hasta başka tedavilere geçebildiği için 28 gün mortalitesi ve klinik başarıya bakılmamış

Indian J Crit Care Med 2018; 22(2): 67-77

Journal of Infection (2008) 56, 432–436



ELSEVIER



www.elsevierhealth.com/journals/jinf

Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia

28 CRAB pnömoni
Kolistin monoterapisine karşı ampisilin-sulbaktam mono
27 g ampisilin-sulbaktam
28 günlük mortalite (%33'e karşı %30)
Veya klinik başarısızlık (%33'e karşı %38)
İstatistiksel anlamlı değil
Nefrotoksisite, %33'e karşı %15

Yüksek doz ampisilin-sulbaktam

- Kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak öneriliyor
- **Eğer CRAB ampisilin-sulbaktama duyarlı değilse bile**
 - Orta- ağır enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak kullanılabilir
- Birçok beta laktam ajanla olan kombinasyonlarda toksisitenin artma riski
 - Yüksek doz ampisilin sulbaktam uygulanacaksa **minosiklin, tigesiklin veya polimiksin B** ile birlikte kullanılmalı

Kombinasyon alışmaları

- Bu 7 klinik çalışmada
 - Kombinasyon tedavisinin başarılı olduğu tek klinik çalışma '**yüksek doz ampisilin-sulbaktam**'
 - Çalışmalarda kullanılan kolistin dozlamasında farklılıklar olduğu için panel **kolistin dozu belirtmemiştir**
 - Polimiksin kolunda polimiksin B -daha iyi farmakokinetik profil-
kullanılmamıştır

Neden kombinasyon tedavisi?

- *In vitro* aktivite gösteren herhangi tek ajanla tedaviyi destekleyen güçlü klinik veri yok
- Genellikle empirik antibiyotik tedavileri CRAB'e karşı etkin değil, etkin tedavinin başlanmasındaki gecikme nedeni ile yüksek bakteriyel yük beklenmektedir
- Hastalar genellikle kronik ve kritik derecede hasta ve bozulmuş bağışıklık sistemleri vardır ve kombinasyon terapisinin kullanılması, en azından başlangıçta, iyileşmeyi hızlandırabilir
- Başlangıçta aktif görünen antibiyotiklere hızla direnç geliştirebilir, kombinasyon tedavisi en az bir aktif maddenin kullanılma olasılığını artırır

Kombinasyon tedavisinde ne olmalı?

- **Ampisilin/sulbaktam**
 - **Tetrasiklin deriveleri**
 - En fazla klinik deneyim minosiklin, tigesiklin
 - Eravasiklin veya omadasiklin için neredeyse hiç klinik veri yok
 - **Polimiksin B**
 - **Uzatılmış infüzyon meropenem**
 - **Sefiderokol**
-
- **Fosfomisin ve rifampin kombinasyon tedavilerinde önerilmiyor**

Sulbaktam

- *Yüksek dozlarda A. baumannii* izolatlarının PBP'lerini (PBP1 ve PBP3) doyuran rekabetçi, geri dönüşümsüz bir β -laktamaz inhibitörü
- *A. baumannii* izolatlarına karşı etkinliği *in vitro* olarak kanıtlanmıştır
 - Hayvan modelleri ve klinik veriler
- Güçlü aktivitesi, diğer β -laktamaz inhibitörleri (örn., klavulanik asit) tarafından sergilenmez

Rodriguez-Hernandez MJ J Antimicrob Chemother **2001**; 47(4): 479-82.

Makris D, Indian J Crit Care Med **2018**; 22(2): 67-77.

Lenhard JR, Antimicrob Agents Chemother **2017**; 61(3): e01268-16.

Ampisilin-sulbaktam, doz?

- Hafif CRAB enfeksiyonları için tercihen **yüksek doz monoterapi**
 - Ampisilin-sulbaktama duyarlı ise standart doz ile eşdeğer etkinlik?
 - İntolerans veya toksisiteler nedeni ile yüksek dozlar kullanılamadığında standart doz verilebilir
- Orta ila şiddetli enfeksiyonlar için kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak **yüksek doz ampisilin-sulbaktam**

Last updated March 30, 2022, and posted online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/>. Please check website for most updated version of this guidance.

Table 1. Suggested dosing of antibiotics for the treatment of infections caused by antimicrobial-resistant organisms

Agent	Adult Dosage (assuming normal renal and liver function ^a)	Target Organisms ^{b,c}
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>
Ampicillin-sulbactam	9 g IV q8h over 4 hours OR 27 g IV q24h as a continuous infusion 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.	CRAB
Cefepime	Cystitis: 1 g IV q8h All other infections: 2 g IV q8h, infused over 3 hours	AmpC-E

2:1 formülasyon → 3 gram ampisilin-sulbaktam= 2 gram ampisilin ve 1 gram sulbaktamdan

Günlük toplam 27 gr doz (9 gr sulbaktama eşdeğer)

Uzatılmış veya sürekli infüzyonlar olarak önerilmektedir

9 gram→iv olarak her 8 saatte bir, 3 gram sulbaktam, 4 saatte infüze edilir

Günlük 18 gram (6 gr sulbaktama eşdeğer) hafif enfeksiyonlarda kullanılabilir

2 metaanaliz:

Journal of Global Antimicrobial Resistance 24 (2021) 136–147



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Global Antimicrobial Resistance

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



Review

Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis



2021'de yayınlandı

18 çalışmayı ve 1.835 hasta

Ampisilin-sulbaktam'ın (günde en az 18 gram) ikinci bir ajanla kombinasyonu, **ölüm oranını azaltmak için en etkili rejim**

Ayrıca, polimiksin bazlı rejimlere kıyasla sulbaktam bazlı rejimlerde nefrotoksisite daha az

Jung et al. *Critical Care* (2017) 21:319
DOI 10.1186/s13054-017-1916-6

Critical Care

RESEARCH

Open Access



Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis

Su Young Jung^{1,2}, Seung Hee Lee¹, Soo Young Lee^{3,4}, Seungwon Yang⁵, Hayeon Noh⁵, Eun Kyoung Chung^{3*}

23 gözlemsel veya klinik çalışma

CRAB enfeksiyonu olan 2.118 hasta

Sulbaktam bazlı, tetrasiklin ve polimiksin bazlı rejimler kıyaslandığında **mortaliteyi azaltmada en büyük etkiye sahip** olanın sulbaktam olduğunu belirlemiştir

Advers olayların bir karşılaştırması yapılmamıştır



ELSEVIER

BRITISH
INFECTION
SOCIETY

www.elsevierhealth.com/journals/jinf

Efficacy and safety of high-dose ampicillin/ sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia

Alex P. Betrosian^{a,*}, Frantzeska Frantzeskaki^b, Anna Xanthaki^c,
Emmanuel E. Douzinas^a

Ampisilin-sulbaktam monoterapisi

(toplam günlük doz 27 g -6 g ampisilin ve 3 g sulbaktam
intravenöz 8 saatte bir-)

28 günlük mortalite veya klinik başarısızlıktaki farkların
hiçbiri istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı

Table 2. Clinical and bacteriologic outcome, mortality rates and adverse events in both study groups

	COL group, n=15 (%)	Amp/Sulb group, n=13 (%)	p-Value
<i>Clinical</i>			
Success	9 (60)	9 (61.5)	
Improvement	2 (13.3)	1 (7.6)	NS
Failure	4 (26.6)	3 (23)	
<i>Bacteriological</i>			
Success	10 (66.6)	8 (61.5)	
a: Eradication	7 (46.6)	6 (46.1)	
b: Suppression	3 (20)	2 (15.3)	NS
Failure	5 (33.3)	5 (38.4)	
<i>Mortality</i>			
14 Days	3 (20)	2 (15.3)	NS
28 Days	5 (33.3)	3 (30.0)	NS
<i>Adverse effects</i>			
Nephrotoxicity	5 (33)	2 (15.3)	NS
Other	1 (6.6)	2 (15.3)	NS

Ampisilin-sulbaktam direnci

- CRAB izolatlarının %50'den azı ampisilin-sulbaktama duyarlıdır

Reddy T, Antimicrob Agents Chemother **2010**; 54(5): 2235-8.
Castanheira M, Clin Infect Dis **2014**; 59 Suppl 6: S367-73.

- Ampisilin-sulbaktam dirençli
 - Değiştirilmiş PBP hedeflerini doyurma potansiyeline nedeniyle hala etkili bir tedavi seçeneği
 - Hafif CRAB enfeksiyonlar **için ampisilin-sulbaktam uygulanıyorsa ikinci bir ajanın** eklenmesini
 - Orta ila şiddetli CRAB enfeksiyonlar için **bir veya daha fazla ek ajanın eklenmesini** önerilir

Ampisilin-sulbaktamın rolü nedir?

- Yüksek doz ampisilin-sulbaktam, duyarlılık gösterildiğinde CRAB enfeksiyonları için tercih edilen bir tedavi
- Duyarlılık gösterilmemiş olsa bile, kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak tedavide dikkate alınmaya devam etmektedir
- Özellikle uzun süreli kullanımda ve kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak yüksek doz ampisilin-sulbaktamın güvenliliği ve tolerabilitesine ilişkin veriler sınırlı
 - Klinik iyileşmeden sonra tedavi kürünü tamamlamak için tek bir aktif maddeye sınırlama

Polimiksinler

- Kolistin ve polimiksin B → CRAB izolatlarına karşı güvenilir *in vitro* aktiviteye sahip
- Yayınlanmış literatürün çoğu kolistine odaklanmaktadır
- Polimiksin B (daha iyi farmakokinetik profil)
 - Hafif enfeksiyonlar için monoterapi
 - Orta ila şiddetli enfeksiyonlarda en az bir başka ajanla kombinasyon
- Üriner CRAB enfeksiyonları için polimiksin B yerine kolistin önerilir
 - idrarda aktif formuna dönüştüğü için

CLSI/EUCAST Breakpoints for Colistin

Organism	Colistin MIC, mg/L		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
CLSI ^a			
<i>Acinetobacter</i> sp	≤ 2	–	≥ 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	–	≥ 4
EUCAST			
<i>Acinetobacter</i> sp	≤ 2		> 2
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 2		> 2
Enterobacteriaceae	≤ 2		> 2

Polimiksinlerin etkinliği, polimiksin MİK'leri >2 mcg/mL olduğunda azalabilir

A. baumannii'ye karşı polimiksin B için CLSI duyarlılık kategorisi bu grup tarafından belirlenmemiş

Polimiksinler- sınırlamalar

1. Geleneksel dozlama ile serum polimiksin konsantrasyonları değişken ve etkili bakterisidal aktivite için yetersiz olabilir
2. Sistemik enfeksiyonları tedavi etmek için gereken dozlar, nefrotoksisite eőiđine yaklaőarak terapötik pencereyi çok daraltır
3. Pulmoner epitel sıvısındaki aktivitesi optimalin altında ve akciğerlerde yeterli bakteri ölümüyle sonuçlanmaz
4. Polimiksin monoterapisi sırasında klinik başarısızlık ve direnç

Öneri: Bunlar göz önünde bulundurularak, orta-şiddetli enfeksiyonlarda en az bir aktif ajanla kombinasyon tedavisinde kullanılmalıdır

Tetrasiklin türevleri

- Minosiklin, tigesiklin ve eravasiklin → CRAB'ye karşı *in vitro* aktiviteye sahip
- CRAB izolatlarının bu ajanlara direncin ortaya çıkma sıklığı iyi tanımlanmamıştır
 - Bu ajanlar yaygın tetrasiklin direnç mekanizmalarından kaçma yeteneğine sahip
 - Çeşitli RND tipi taşıyıcıların aşırı ekspresyonundan kaynaklanan 'ilaç efluks' yoluyla direnç
- Tetrasiklin türevleri ile ilgili genel bir endişe, uygulamadan sonra hızlı doku dağılımı sağlamaları
 - İdrarda ve serumda sınırlı konsantrasyon

Minosiklin

- CRAB izolatlarının yaklaşık %60-80'ine karşı aktif
- Hem oral hem de iv formülasyonlarda ticari olarak mevcut
- Minosiklin, CRAB enfeksiyonlarının tedavisi için güçlü çalışmalar yok, ancak vaka serileri var
- Bu gözlemsel raporlardan minosiklin etkinliğine ilişkin sonuçlar çıkarmak zor
 - Küçük örneklem, kolonizasyon/enfeksiyon ayırımı yetersiz, farklı enfeksiyon bölgeleri

*Flamm RK, Diagn Microbiol Infect Dis 2016; 85(3): 352-5.
Goff DA, Clin Infect Dis 2014; 59(Suppl 6): S381-7.*

Table 1. Suggested dosing of antibiotics for the treatment of infections caused by antimicrobial-resistant organisms

Agent	Adult Dosage (assuming normal renal and liver function ^a)	Target Organisms ^{b,c}
Meropenem- vaborbactam	4 g IV q8h, infused over 3 hours	CRE
Minocycline	200 mg IV/PO q12h	CRAB, <i>S. maltophilia</i>
Nitrofurantoin	Cystitis: Macrocrystal/monohydrate (Macrobid®) 100 mg PO q12h	ESBL-E cystitis, AmpC-E cystitis

Özellikle yüksek doz sulbaktam ve polimiksin B ile kombinasyon halinde kullanıldığında, yüksek doz minosiklin (700 mg yükleme dozunu takiben 12 saatte bir 350 mg), standart minosiklin dozlarından daha etkili olabileceğini düşündürmektedir

Beganovic M, Antimicrob Agents Chemother 2021; 65(3).

Tigesiklin

- Sadece iv formülasyon
- CRAB izolatlarına karşı CLSI yorumlayıcı kriterleri mevcut değil
- Minosiklin MİK'leri, tigesiklin için kullanılamaz
- Birkaç gözlemsel çalışma ve 15 randomize çalışmanın bir meta-analizi,
 - **Tigesiklin monoterapisinin**, yalnızca CRAB'nin neden olduğu pnömoni ile sınırlı olmamak üzere, diğer alternatif rejimlere göre **daha yüksek mortalite ile ilişkili**

Table 1. Suggested dosing of antibiotics for the treatment of infections caused by antimicrobial-resistant organisms

Agent	Adult Dosage (assuming normal renal and liver function ^a)	Target Organisms ^{b,c}
	and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	
Polymyxin B	Refer to international consensus guidelines on polymyxins ^e	DTR- <i>P. aeruginosa</i> , CRAB
Tigecycline	200 mg IV x 1 dose, then 100 mg IV q12h	CRE, CRAB, <i>S. maltophilia</i>

Yüksek doz tigesiklin verildiğinde karşılaştırma ajanları arasındaki mortalite farklarının artık belirgin olmadığını göstermiştir

Zha L, Adv Ther 2020; 37(3): 1049-64.

Chen Z, Medicine (Baltimore) 2018; 97(38): e12467

De Pascale Crit Care 2014; 18(3): R90.

CRAB enfeksiyonlarının tedavisi için tigesiklin reçete edilirse, panel yüksek dozların kullanılmasını önerir

<https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/>

Eravasiklin

- Eravasiklin MİK'leri genellikle 2 ila 8 kat daha düşük
- Tigesiklin ve eravasiklinin farmakodinamik profilindeki farklılıklar
- CLSI duyarlılık yorumlayıcı kriterleri yok
- Eravasiklin etkinliğini araştıran klinik araştırmalara CRAB enfeksiyonları olan hastalar dahil edilmedi
- Pazarlama sonrası klinik veriler yetersiz



Tetrasiklin türevleri

- Hafif CRAB enfeksiyonları için monoterapi
- Orta ila şiddetli ise en az bir başka ajanla kombinasyon
- Minosiklin tercih edilebilir
 - Uzun süredir devam eden klinik deneyim
 - CLSI duyarlılık yorumlama kriterlerinin varlığı
- Yüksek doz tigesiklin alternatif
- Daha fazla klinik veri bulunana kadar eravasiklin önerilmemekte

Minosiklin& Tigesiklin

- Her iki ajan da hastaların %20-40'ında bulantı ile ilişkili - yüksek dozlarda daha yaygın-
- Bir kombinasyon rejiminde kullanıldığında antibiyotikle ilişkili advers olayların gelişimini sınırlamak için uygun bir klinik yanıt gözlemlendikten sonra tek bir aktif maddeye geçiş

Polimiksin bazlı veya tetrasiklin bazlı rejimler?

- Kanıtlar, arasında seçim yapacak kadar güçlü değildir
- Seçim, bireyselleştirilmiş hasta risk faktörlerine dayanmalı
- İki meta-analizde, polimiksin bazlı rejimler tetrasiklin bazlı rejimlerden daha etkili bulundu, ancak nefrotoksisite daha yüksekti

Liu J., J Glob Antimicrob Resist **2021**; 24: 136-47.

Jung SY, Crit Care **2017**; 21(1): 319.

- Polimiksin rejimleri alırken hastalar potansiyel nefrotoksisite ve nörotoksisite açısından yakından izlenmeli

Yüksek doz-Uzatılmış İnfüzyon Meropenem

- İki büyük araştırma, kolistin monoterapisi ile kolistin artı meropenem (uzatılmış infüzyon olarak her 8 saatte bir 2 g)

Kaye KS, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597973>.
Paul M, *Lancet Infect Dis* **2018**; 18(4): 391-400.

- Hiçbir klinik çalışma, CRAB enfeksiyonlarının tedavisi için bu kombinasyonla bir fayda sağlamamıştır
- *In vitro* veriler, üçlü kombinasyon tedavileri ile bakteriyel eradikasyon
 - Meropenem, ampisilin-sulbaktam ve minosiklin veya
 - Meropenem, ampisilin-sulbaktam ve polimiksin

Yüksek doz-Uzatılmış İnfüzyon Meropenem

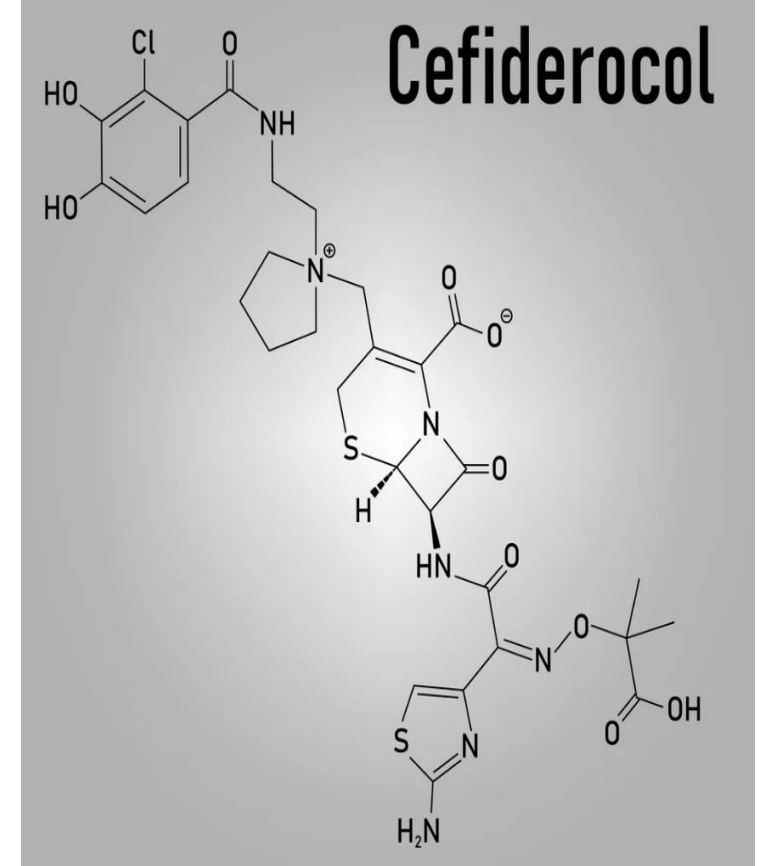
- Orta ila şiddetli enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisinin bir bileşeni
- Üçüncü bir ajan olmadan bir polimiksin ve meropenem kombinasyonu önerilmemektedir
- İmipenem-silastatin
 - Meropenem'e alternatif olarak kullanılabilir
 - Meropeneme dirençli bazı izolatlara karşı aktiviteyi koruyabilir

Table 1. Suggested dosing of antibiotics for the treatment of infections caused by antimicrobial-resistant organisms

Agent	Adult Dosage (assuming normal renal and liver function ^a)	Target Organisms ^{b,c}
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
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 g IV q6h, infused over 30 minutes	CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Levofloxacin	750 mg IV/PO q24h	ESBL-E, AmpC-E, <i>S. maltophilia</i>
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
Meropenem-	4 g IV q8h, infused over 3 hours	CRE

Sefiderokol

- CRAB izolatlarına karşı *in vitro* aktiviteye sahip FDA onaylı tek yeni β -laktam ajan
- Uluslararası srveyans alışmaları, CLSI duyarlılık kriterleri ≤ 4 mcg/mL kullanılarak, CRAB izolatlarının yaklaşık %95'inin sefiderokol'e duyarlı olduğunu gstermektedir



Sefiderokol

Table 1. Suggested dosing of antibiotics for the treatment of infections caused by antimicrobial-resistant organisms

Agent	Adult Dosage (assuming normal renal and liver function ^a)	Target Organisms ^{b,c}
Cerepime	Cystitis: 1 g IV q8h All other infections: 2 g IV q8h, infused over 3 hours	AmpC- β
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>

Sefiderokol ve diğer tedaviler

Articles



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

Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyozumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

Summary

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

Methods We did a randomised, open-label, multicentre, parallel-group, pathogen-focused, descriptive, phase 3 study in 95 hospitals in 16 countries in North America, South America, Europe, and Asia. We enrolled patients aged 18 years or older admitted to hospital with nosocomial pneumonia, bloodstream infections or sepsis, or complicated urinary tract infections (UTI), and evidence of a carbapenem-resistant Gram-negative pathogen. Participants were randomly assigned (2:1 by interactive web or voice response system) to receive either a 3-h intravenous infusion of cefiderocol 2 g every 8 h or best available therapy (pre-specified by the investigator before randomisation and comprised of a maximum of three drugs) for 7–14 days. For patients with pneumonia or bloodstream infection or sepsis, cefiderocol treatment could be combined with one adjunctive antibiotic (excluding polymyxins, cephalosporins, and carbapenems). The primary endpoint for patients with nosocomial pneumonia or bloodstream infection or sepsis

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

	Cefiderocol (n=101)	Best available therapy (n=49)
<i>Acinetobacter</i> spp*	21/42 (50%)	3/17 (18%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19/39 (49%)	3/17 (18%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8/34 (24%)	4/16 (25%)
Without <i>Acinetobacter</i> spp	6/28 (21%)	4/15 (27%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/17 (35%)	2/12 (17%)
Without <i>Acinetobacter</i> spp	2/11 (18%)	2/11 (18%)
<i>Escherichia coli</i>	1/6 (17%)	0/3
Without <i>Acinetobacter</i> spp	0/3	0/1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4/5 (80%)	NA
Without <i>Acinetobacter</i> spp	2/3 (67%)	NA

CRAB enfeksiyonu olan 54 hastayı içeren bir RKÇ,

çalışmanın sonunda mortaliteyi sefiderokol ile karşılaştırıldığında %49'a karşı %18 olarak tanımlamıştır

mevcut en iyi tedavi kolları -büyük ölçüde polimiksin bazlı rejimlerden oluşur-

Sefiderokol ve yüksek doz- uzatılmış infüzyon meropenem

Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial



Richard G Wunderink, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Philippe Clevenbergh, Roger Echols, Keith S Kaye, Marin Kollef, Anju Menon, Jason M Pogue, Andrew F Shorr, Jean-Francois Timsit, Markus Zeitlinger, Tsutae D Nagata

Summary

Background Nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative pathogens poses an increasing challenge. We compared the efficacy and safety of cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for adults with nosocomial pneumonia.

Methods We did a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial in 76 centres in 17 countries in Asia, Europe, and the USA (APEKS-NP). We enrolled adults aged 18 years and older with hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated Gram-negative pneumonia, and randomly assigned them (1:1 by interactive response technology) to 3-h intravenous infusions of either cefiderocol 2 g or meropenem 2 g every 8 h for 7–14 days. All patients also received open-label intravenous linezolid (600 mg every 12 h) for at least 5 days. An unmasked pharmacist prepared the assigned treatments; investigators and patients were masked to treatment assignment. Only the unmasked pharmacist was aware of the study drug assignment for the infusion bags, which were administered in generic infusion bags labelled with patient and study site identification numbers. Participants were stratified at

Lancet Infect Dis 2021; 21: 213–25

Published Online
October 12, 2020
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30731-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30731-3)

See [Comment](#) page 153

Division of Pulmonary and
Critical Care Medicine,
Northwestern University
Feinberg School of Medicine,
Chicago, IL, USA
(Prof R G Wunderink MD);
Shionno Florham Park

	Cefiderocol (n=145)	Meropenem (n=147)	Treatment difference (95% CI)
Clinical cure			
All patients	94/145 (65%)	98/147 (67%)	-1.8 (-12.7 to 9.0)
HAP	33/59 (56%)	41/60 (68%)	-12.4 (-29.7 to 4.9)
VAP	39/59 (66%)	36/64 (56%)	9.9 (-7.3 to 27.0)
HCAP	22/27 (82%)	21/23 (91%)	-9.8 (-28.5 to 8.8)
Top five baseline pathogens			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31/48 (65%)	29/44 (66%)	-1.3 (-20.8 to 18.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16/24 (67%)	17/24 (71%)	-4.2 (-30.4 to 22.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12/23 (52%)	14/24 (58%)	-6.2 (-34.5 to 22.2)
<i>Escherichia coli</i>	12/19 (63%)	13/22 (59%)	4.1 (-25.8 to 33.9)
<i>Enterobacter cloacae</i>	5/7 (71%)	4/8 (50%)	21.4 (NA)
Microbiological eradication			
All patients	59/145 (41%)	61/147 (42%)	-0.8 (-12.1 to 10.5)
HAP	21/59 (36%)	27/60 (45%)	-9.4 (-26.9 to 8.1)
VAP	25/59 (42%)	22/64 (34%)	8.0 (-9.2 to 25.2)
HCAP	13/27 (48%)	12/23 (52%)	-4.0 (-31.8 to 23.8)
Top five baseline pathogens			
<i>K pneumoniae</i>	21/48 (44%)	22/44 (50%)	-6.3 (-26.6 to 14.1)
<i>P aeruginosa</i>	9/24 (38%)	11/24 (46%)	-8.3 (-36.1 to 19.5)

Sefiderokol veya **yüksek doz uzatılmış infüzyon meropeneme** randomize edilen pnömonili hastaları değerlendiren ikinci bir randomize çalışma, CRAB pnömonisi olan 36 hasta dahil olmak üzere iki tedavi rejimi arasında klinik sonuçlarda hiçbir fark bulamamıştır

Sefiderokol- klinik çalışmaların sonuçları

- Sonuçları yorumlamak zordur;
 - İlk çalışmada mevcut olan en iyi tedavi kolunda kullanılan rejimlerin heterojenliği,
 - Her iki çalışmada nispeten az sayıda CRAB hastası olması
 - Solunum yolu kolonizasyonu ile enfeksiyon arasında ayırım yapmanın zorluğu
- Sefiderokol ile pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda kötü sonuçlar

Sefiderokol tedavisinin rolü?

- İnvaziv CRAB enfeksiyonlarının tedavisi için sefiderokol dikkatli kullanılmalı
- Diğer antibiyotiklere dirençli veya diğer ajanlara karşı intoleransın kullanımlarını engellediği durumlarda sınırlandırılmalı
- Kombinasyon rejiminin parçası olarak kullanılabilir

Rifamisinler

- Bakteriyel RNA polimerazı inhibe eder
- Rifampin, rifabutin ve rifapentin gibi ajanlar
- Rifabutin hem *in vitro* hem de hayvan modellerinde *A. baumannii*'ye karşı güçlü aktiviteye sahip
 - Rifampine göre önemli ölçüde daha fazla
- Rifabutin ve polimiksinler arasındaki sinerji
 - Polimiksinler bakteriyel membran geçirgenliğini bozarak rifamisinin hücre içi penetrasyonunu ve ardından bakteriyel protein sentezinin inhibisyonunu kolaylaştırması

Rifampisin- klinik çalışmaların sonuçları

Epidemiol. Infect. (2013), 141, 1214–1222. © Cambridge University Press 2012
doi:10.1017/S095026881200194X

Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia

H. AYDEMİR^{1*}, D. AKDUMAN¹, N. PISKIN¹, F. COMERT², E. HORUZ¹, A. TERZİ², F. KOKTURK³, T. ORNEK⁴ AND G. CELEBİ¹

¹ Bulent Ecu Zonguldak,
² Bulent Ecu
³ Bulent Ecu
⁴ Bulent Ecu

Received 2 first publis

SUMMA

The aim o of colistin a carbape of two tre: ($P=0.290$) these differ ($P=0.029$) were 63.6% respective clinical an

Key words pneumoni..

Journal of Global Antimicrobial Resistance 17 (2019) 66–71



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Global Antimicrobial Resistance

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

Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in pneumonia caused by colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: randomised controlled trial

Colistin and Rifampicin Compared With Colistin Alone for the Treatment of Serious Infections Due to Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Multicenter, Randomized Clinical Trial

Emanuele Durante-Mangoni,¹ Giuseppe Signoriello,² Roberto Andini,¹ Annunziata Mattei,³ Maria De Cristoforo,⁴ Patrizia Murino,³ Matteo Bassetti,^{5a} Paolo Malacarne,⁶ Nicola Petrosillo,⁷ Nicola Galdieri,³ Paola Mocavero,³ ...

Sonuç Colistin vs colistin/rifampisin

30 gün mortalitesi benzer (%43)

Hastane mortalitesi Colistin grubu (%73) Colistin/rifampin (%62) benzer

Klinik cevap %80 ve %67, fark yok

practice. The increased rate of *A. baumannii* eradication with combination treatment could still imply a clinical benefit. Clinical Trials Registration. NCT01577862.

Rifamisinlerin rolü nedir?

- Çalışmalarda sınırlamalar
 - Kolistinin yetersiz dozlanması
 - Küçük örneklem
- Rifabutinin artan *in vitro* ve *in vivo* etkisi olmasına rağmen , rifampin yerine rifabutin kullanılsaydı klinik bir yararın gözlemlenip gözlemlenmeyeceği bilinmemektedir
- Rifamisinlerle ilişkili bilinen toksisiteler ve ilaç etkileşimleri ve mevcut klinik çalışmalarda gözlemlenen bir yararın olmaması ışığında, **CRAB tedavisinin bir bileşeni olarak kullanılmasını desteklememektedir**

Nebülize antibiyotikler

- Gözlemsel çalışmalarda ve uzman görüşlerinde gram-negatif pnömoninin tedavisi için çelişkili bulgular
- Nebülize edilmiş antibiyotiklerin akciğer dokusu boyunca önemli bakterisidal aktivite gösterecek kadar yeterli penetrasyon ve/veya dağılım sağlamaması muhtemeldir
- Bir farmakokinetik-farmakodinamik modelleme çalışmasında, kritik hastalara **kolistin** ön ilacının aerosol halinde verilmesi, akciğerlerin epitel sıvısında yüksek aktif ilaç seviyeleri

Nebülize antibiyotikler- 3 RKÇ

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2645-2649
doi:10.1093/jac/dkq360 Advance Access publication 28 September 2010

Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria

Pinyo Rattanaumpawan, Jintana

Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine

*Corresponding author. Tel: +66 2 2564 6200

Received 24 July 2010; returned 15 September 2010

Background: Cases of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by multidrug-resistant (MDR) *A. baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* are increasing worldwide. Parenteral colistimethate sodium (CMS) has been used for therapy of VAP caused by MDR *A. baumannii* and *P. aeruginosa*.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of nebulized CMS as adjunctive therapy of VAP caused by MDR *A. baumannii* and *P. aeruginosa*.

Methods: A randomized, controlled, double-blind, phase 3 trial was conducted in 25 countries. Eligible patients were aged 18 years or older, had been intubated and mechanically ventilated for at least 48 h, and had a chest radiograph showing consolidation in at least one lung segment.

Results: A total of 100 patients were enrolled and randomized to receive either CMS (n=51) or placebo (n=49) as adjunctive therapy of VAP caused by MDR *A. baumannii* and *P. aeruginosa*.

Conclusions: Nebulized CMS as adjunctive therapy of VAP caused by MDR *A. baumannii* and *P. aeruginosa* was safe and effective.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia, colistimethate sodium, multidrug-resistant *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Abbreviations: VAP, ventilator-associated pneumonia; CMS, colistimethate sodium; MDR, multidrug-resistant; *A. baumannii*, *Aerobacter baumannii*; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Nebülize kolistin

%65'i A.baumannii

100 hasta

[Original Research Critical Care]

CHEST

A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia



Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial

Michael S Niederman, Jeff Alder, Matteo Bassetti, Francis Boateng, Bin Cao, Kevin Corkery, Rajiv Dhand, Keith S Kaye, Robert Lawatschek, Patrick McLeroth, David P Nicolau, Chen Wang, G Christopher Wood, Richard G Wunderink, Jean Chastre

Üç RKÇ, Gram negatif VIP

Nebulize antibiyotiklerle plaseboyu karşılaştırdı

Tedavi eden klinisyenin isteğine bağlı olarak sistemik antibiyotiklerin kullanımına izin verildi

resource utilization.

Nebülize amikasin/fosfomisin

%20'si A.baumannii

142 yetişkin

Medical Center, New York, NY, USA (Prof M S Niederman MD);

Anti-Infective Consultation, Margaretville, NY

(J Alder PhD); Infectious Diseases Clinic, Department of Health Sciences, University of Genoa and Policlinic Martino Hospital, Genoa (Prof M Bassetti);

Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy (Prof M Bassetti);

Healthcare Inc, Whippany, NJ, USA (Prof R G Wunderink MD);

Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy (Prof M Bassetti);

Healthcare Inc, Whippany, NJ, USA (Prof R G Wunderink MD);

Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy (Prof M Bassetti);

Nebülize amikasin

%29'u A.baumannii

508 yetişkin

successful, even when patients are treated according to the efficacy of the combination drug device Amikacin are antibiotics for pneumonia caused by Gram-negative

ised, placebo-controlled, phase 3 study comprising two ve-care units in 25 countries. Eligible patients were aged by chest radiography and that was documented as being

ore screening; and had a modified Clinical region and disease severity (according to their and randomly assigned (1:1) via an interactive

hale) or saline placebo, both of which were nised inhalation system, and given alongside ved in administering devices and monitoring nt, survival at days 28-32, was analysed in all

with a Gram-negative pathogen, and had an e in all patients who received at least one dose

NCT01799993 and NCT00805168.

Nebülize antibiyotikler- RKÇ sonuçları

- İlaça dirençli patojenlerin alt grup analizleri de dahil olmak üzere VIP tedavisi için üç klinik çalışmanın hiçbiri plaseboya kıyasla nebülize antibiyotik kullanımıyla **klinik sonuçlarda iyileşme veya sağkalım yararı yok**
- **CRAB'nin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için nebülize antibiyotiklerin eklenmesini önerilmemektedir**
 - Klinik çalışmalarda yarar gözlenmemesi
 - Enfekte akciğerlerde eşit olmayan dağılım ile ilgili endişeler
 - Hastaların %10-20'sinde bronkokonstriksiyon gibi solunum komplikasyonları

CRAB enfeksiyonlarının tedavisi

- Yeni terapötik seçeneklere duyulan ihtiyaç tartışılmaz
- Antimikrobiyal keşif ve yeni antimikrobiyal direnç gelişimi neredeyse eşzamanlı
- Mevcut direnç mekanizmalarını yenecek yeni etki mekanizmalarına sahip ilaçlar
- Bu beklentileri karşılayabilecek az sayıda ilaç adayı ve diğer terapötik seçenekler...



Teşekkürler ...

CRAB- Önerilen yaklaşım:

- Hafif enfeksiyonlar
 - Tek ajan
 - Ampisilin-sulbaktam
- Orta-ağır enfeksiyonlar
 - En az iki ajan
 - Mümkünse invitro aktivitesi olan

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

Pranita D. Tamma*, Samuel L. Aitken, Robert A. Bonomo, Amy J. Mathers, David van Duin, Cornelius J. Clancy

**Corresponding Author*

[AMR Guidance 1.0: ESBL-E, CRE, and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance](#)

SPECIAL ARTICLE

International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins:
 Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Antimicrobial Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)[†]

Polimiksin B dozu: 1.25–1.5 mg/kg (equivalent to 12,500–15,000 IU/kg TBW) every 12 hours is infused over 1 hour

Kolistin dozu:

Creatinine clearance, mL/minute ^b	Daily dose of CMS for plasma colistin $C_{ss,avg}$ of 2 mg/L ^c	
	mg CBA/day	Million IU/day
0	130	3.95
5 to < 10	145	4.40
10 to < 20	160	4.85
20 to < 30	175	5.30
30 to < 40	195	5.90
40 to < 50	220	6.65
50 to < 60	245	7.40
60 to < 70	275	8.35
70 to < 80	300	9.00
80 to < 90	340	10.3
≥ 90	360	10.9

CBA = colistin base activity; CMS = colistin methanesulfonate; $C_{ss,avg}$ = average steady-state plasma concentration;

^a To achieve a desired target plasma colistin $C_{ss,avg}$ of 2 mg/L for patients with narrow windows of creatinine clearance. Reproduced from reference 6 with minor modifications.

^b Adjusted body weight should be used to estimate creatinine clearance.

^c Daily dose administered in two divided doses 12 hours apart.