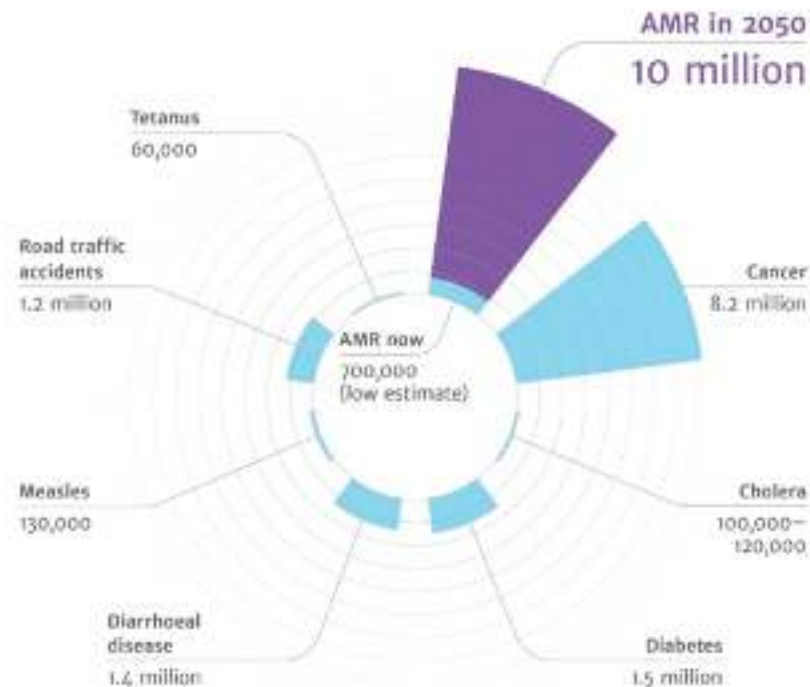
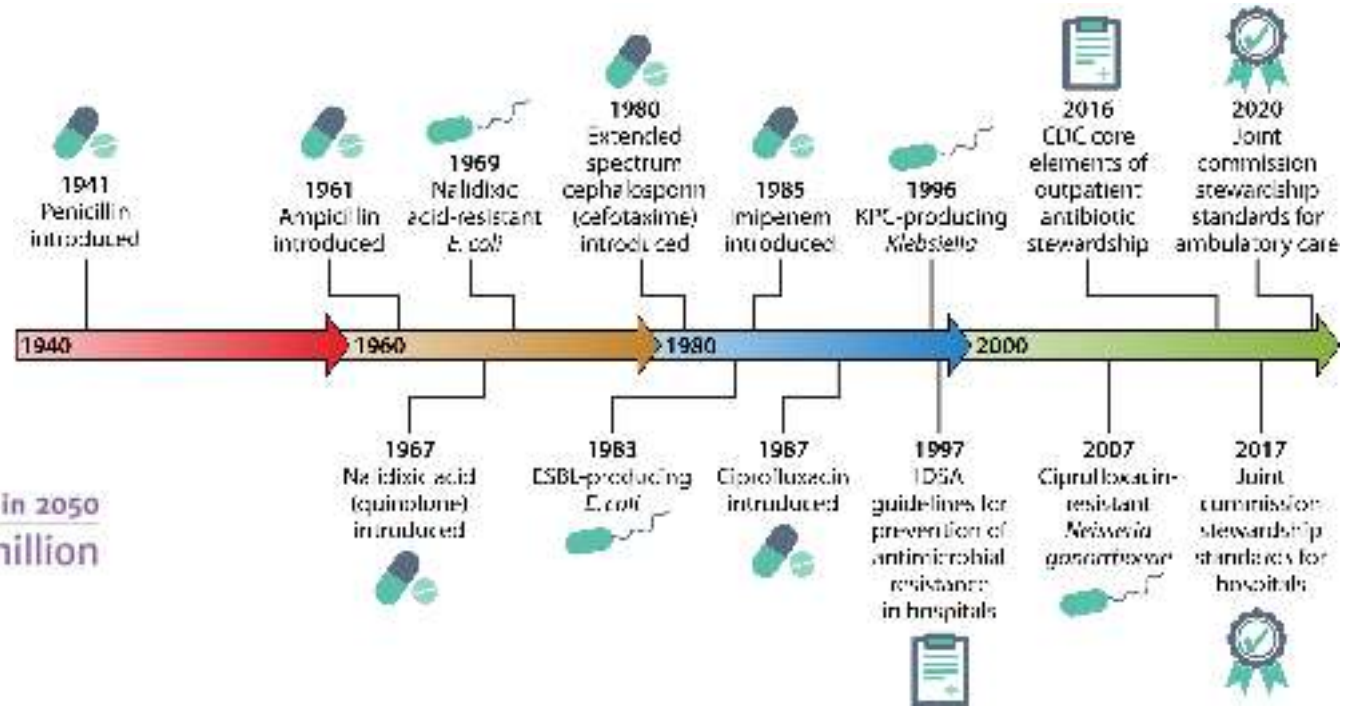


Dirençli Bakterilerde Güncel Tedaviler

Gram negatifler



Doç. Dr. Hüseyin Aytaç Erdem
Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



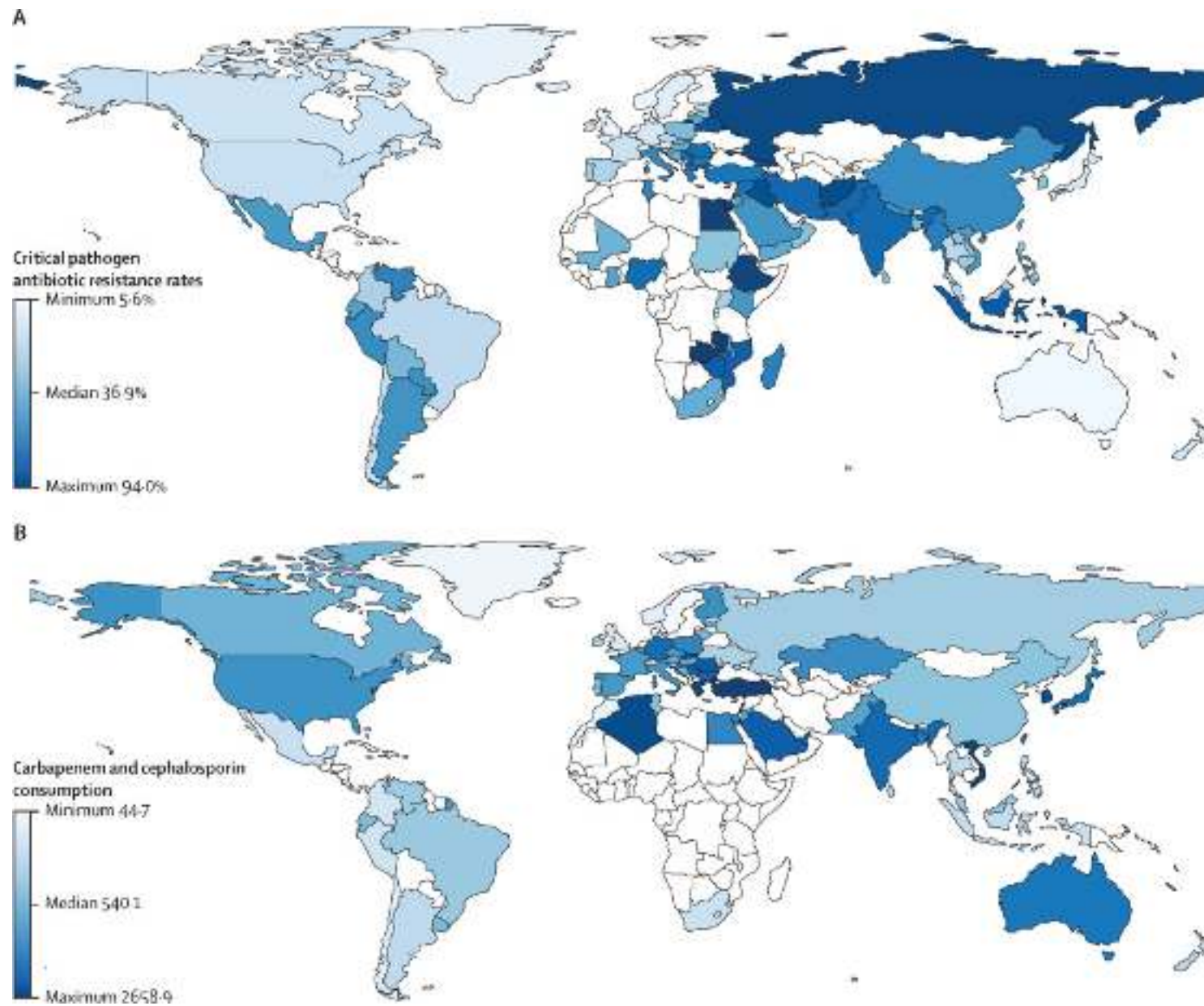


Fig. 6 *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021

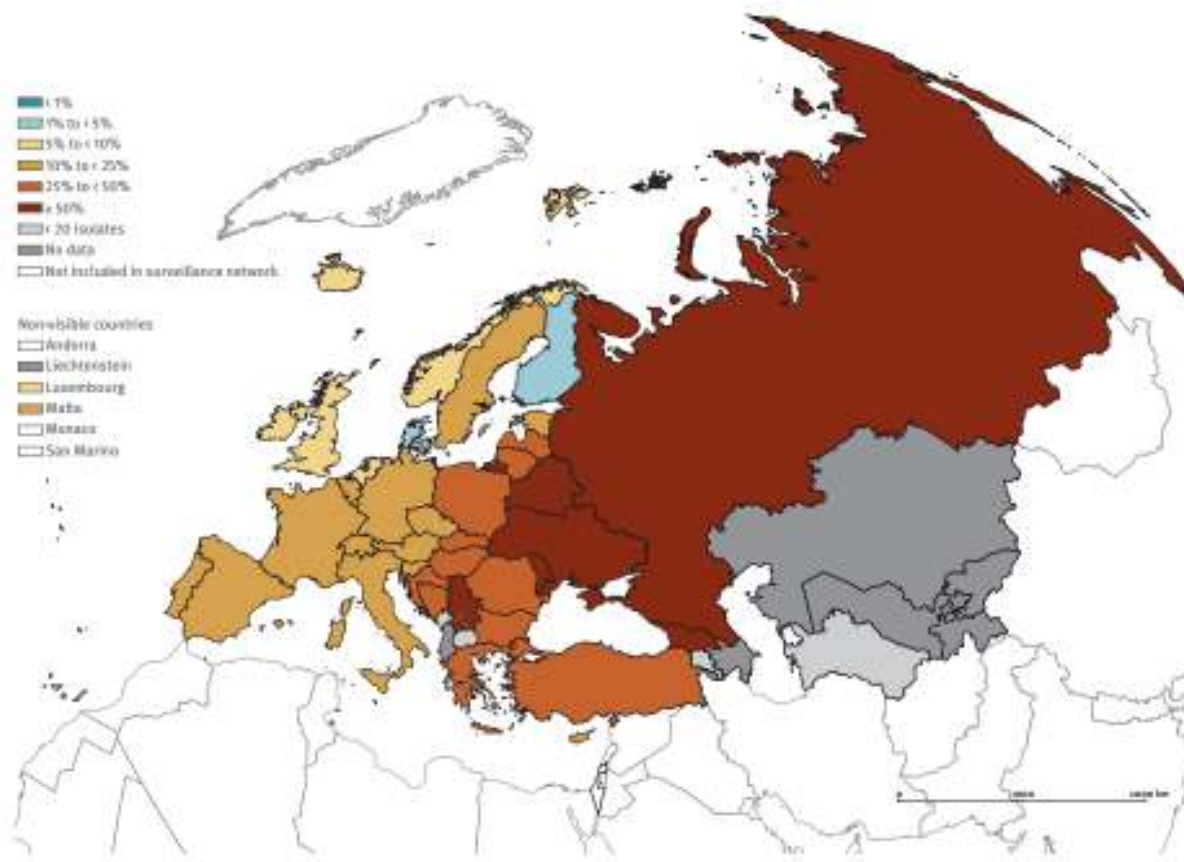


Fig. 7 *Acinetobacter* species. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021

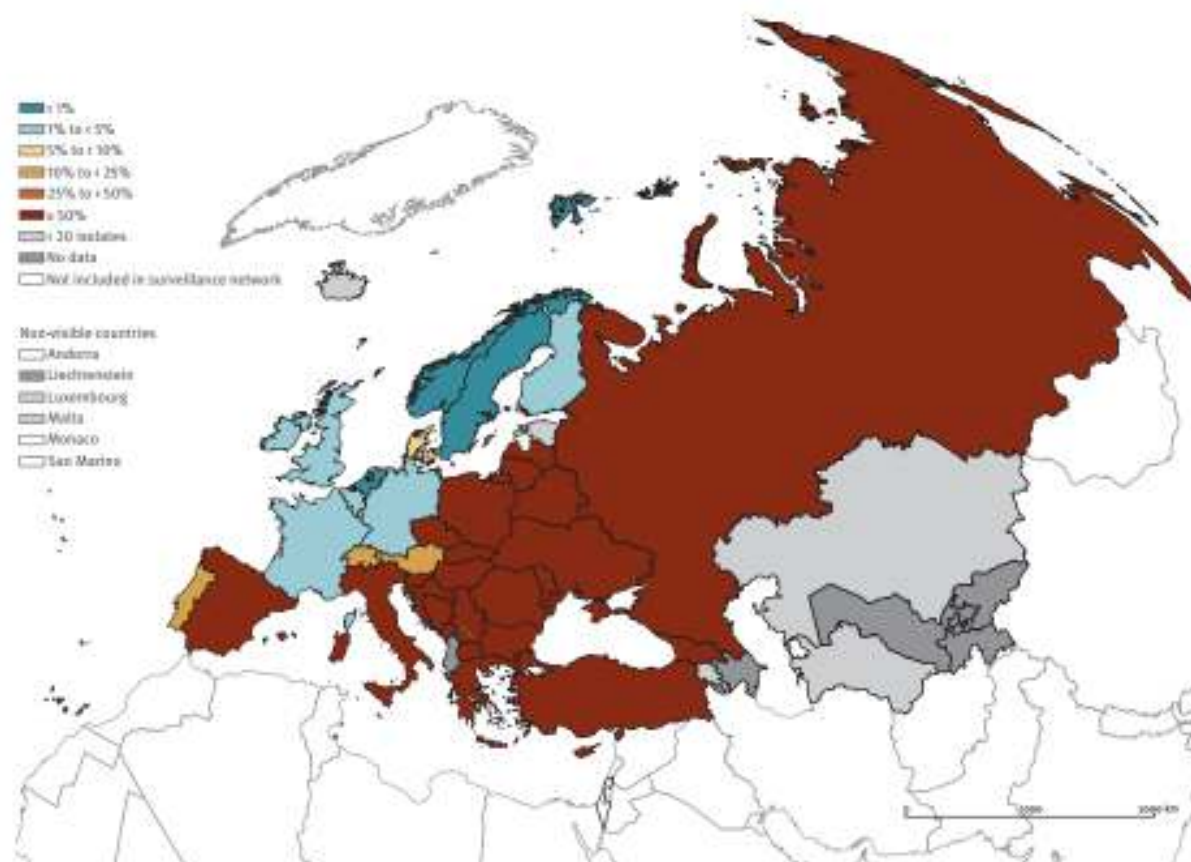


Fig. 3 *Escherichia coli*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021

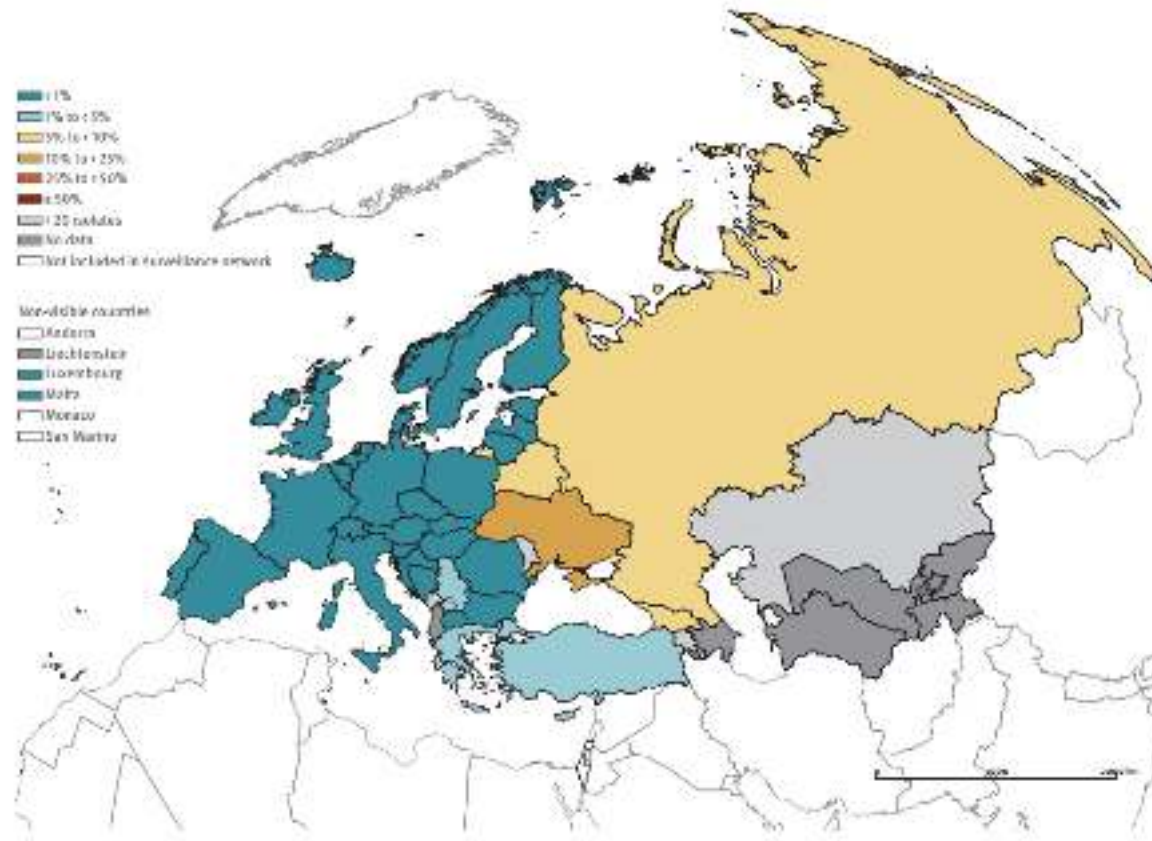
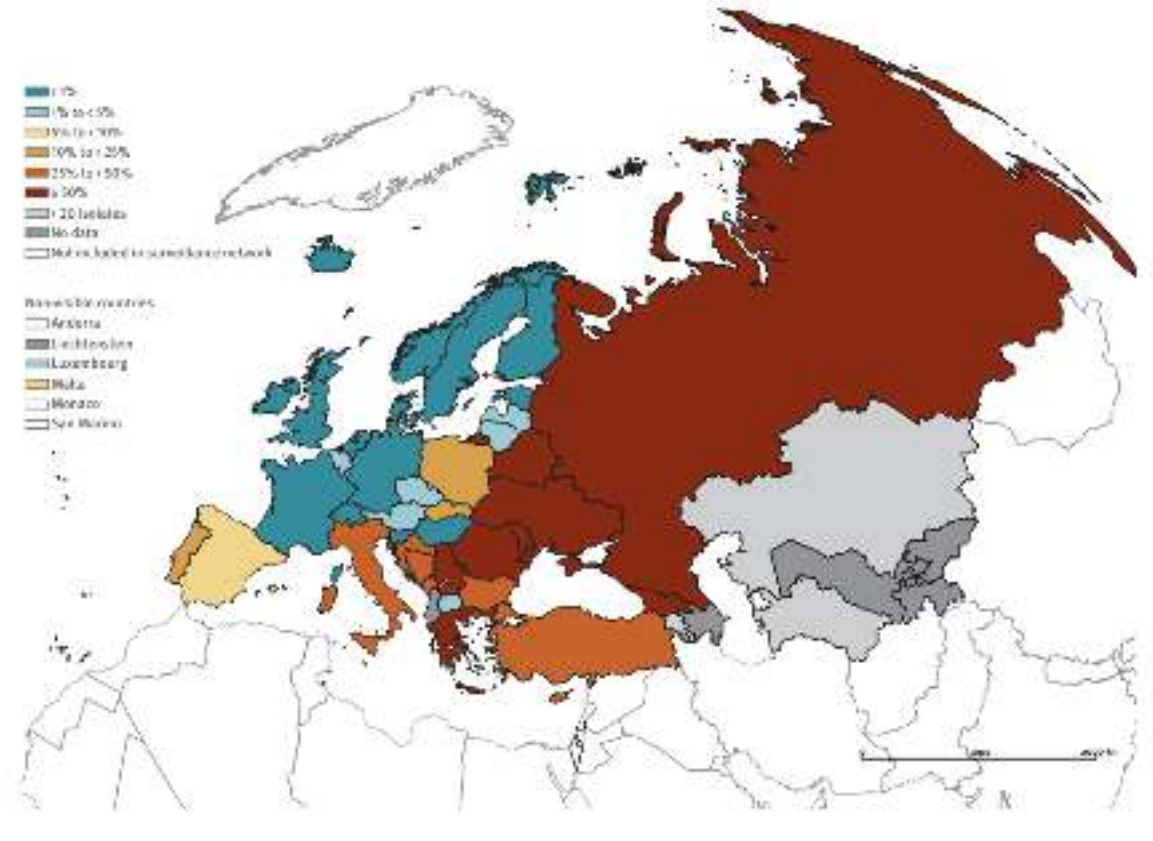
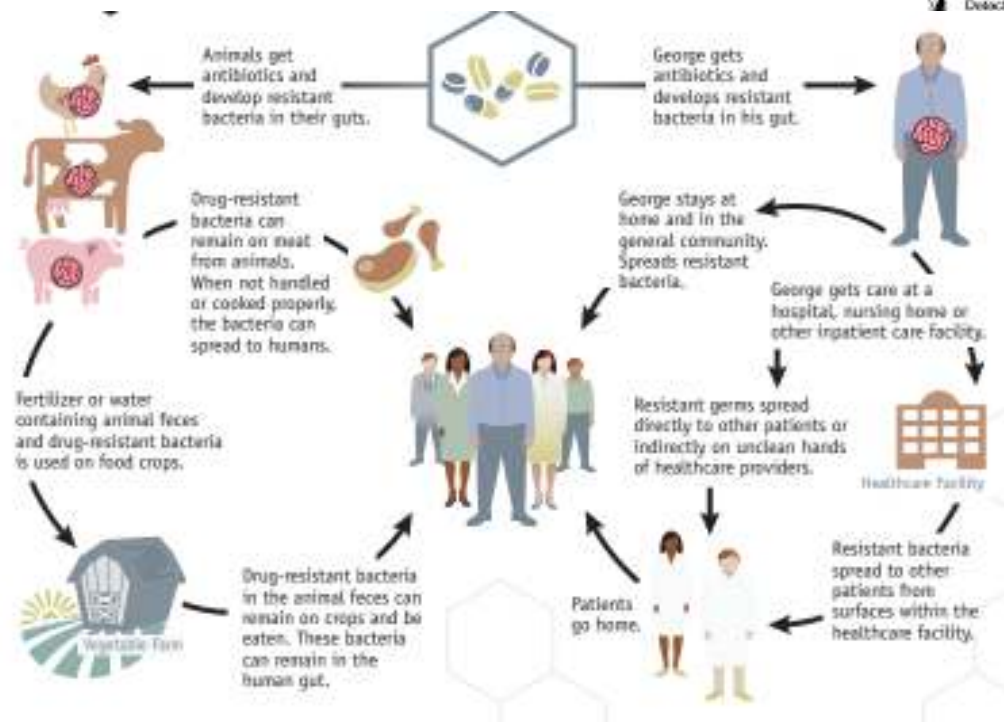
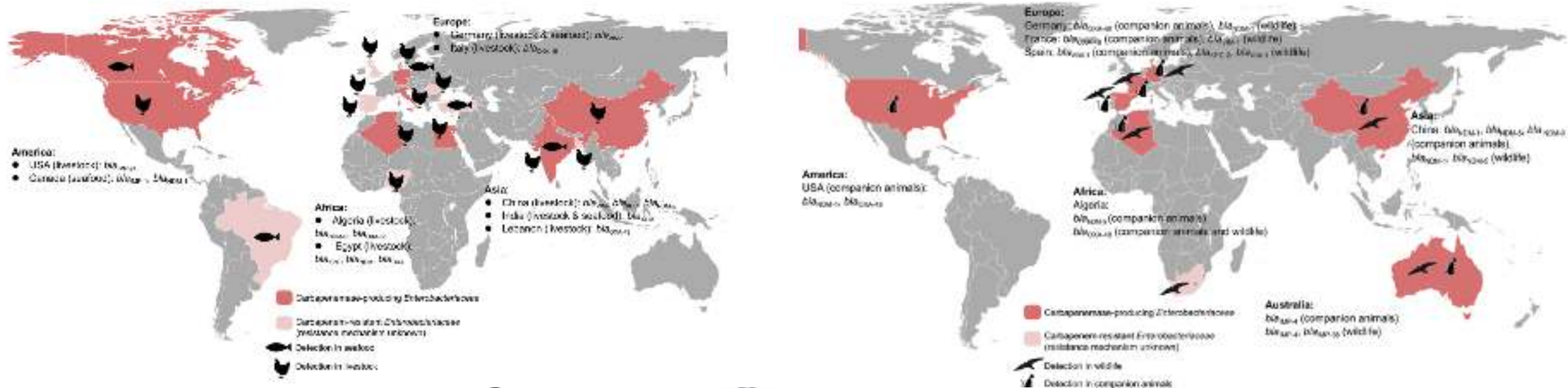


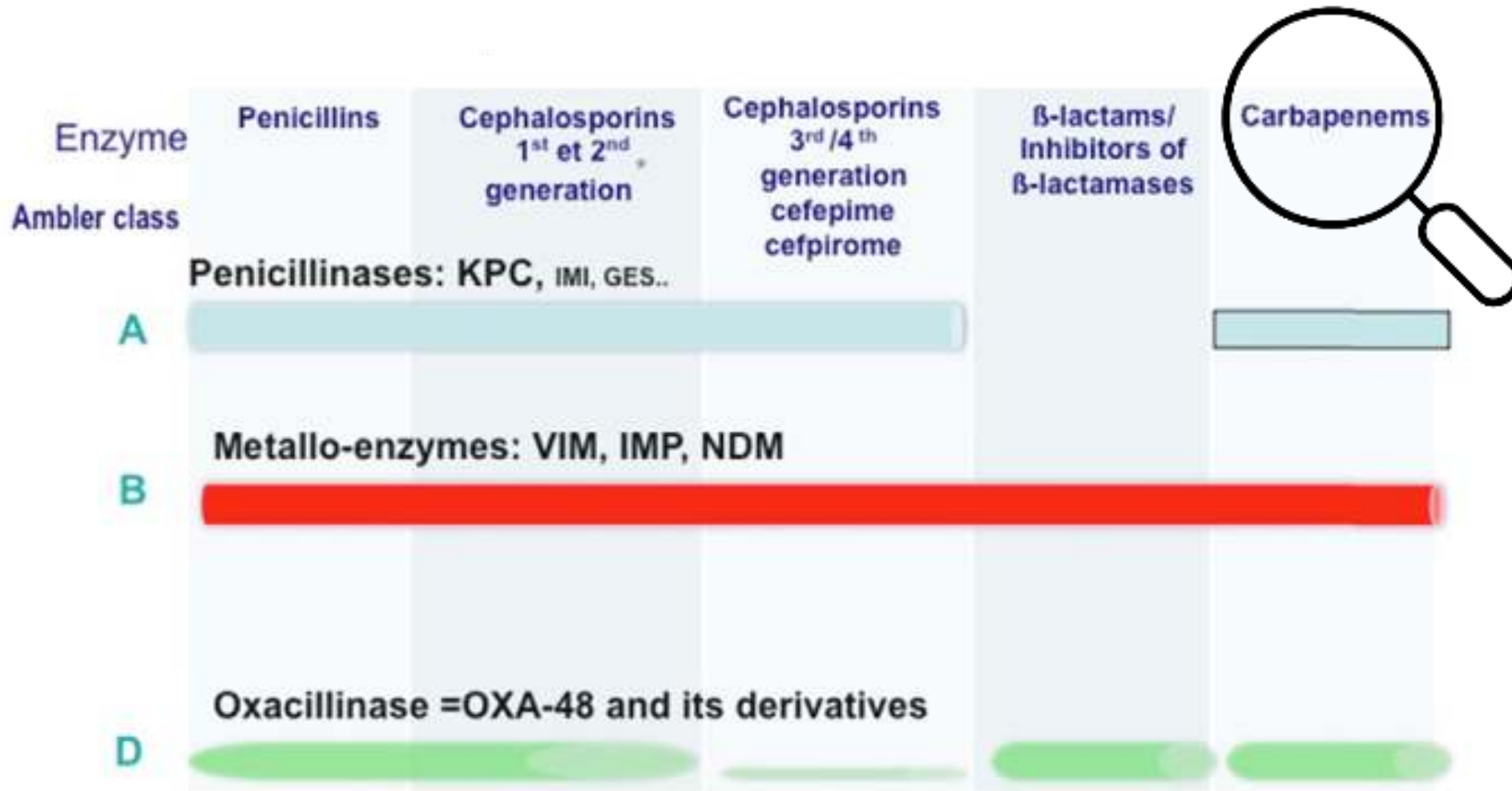
Fig. 5 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021

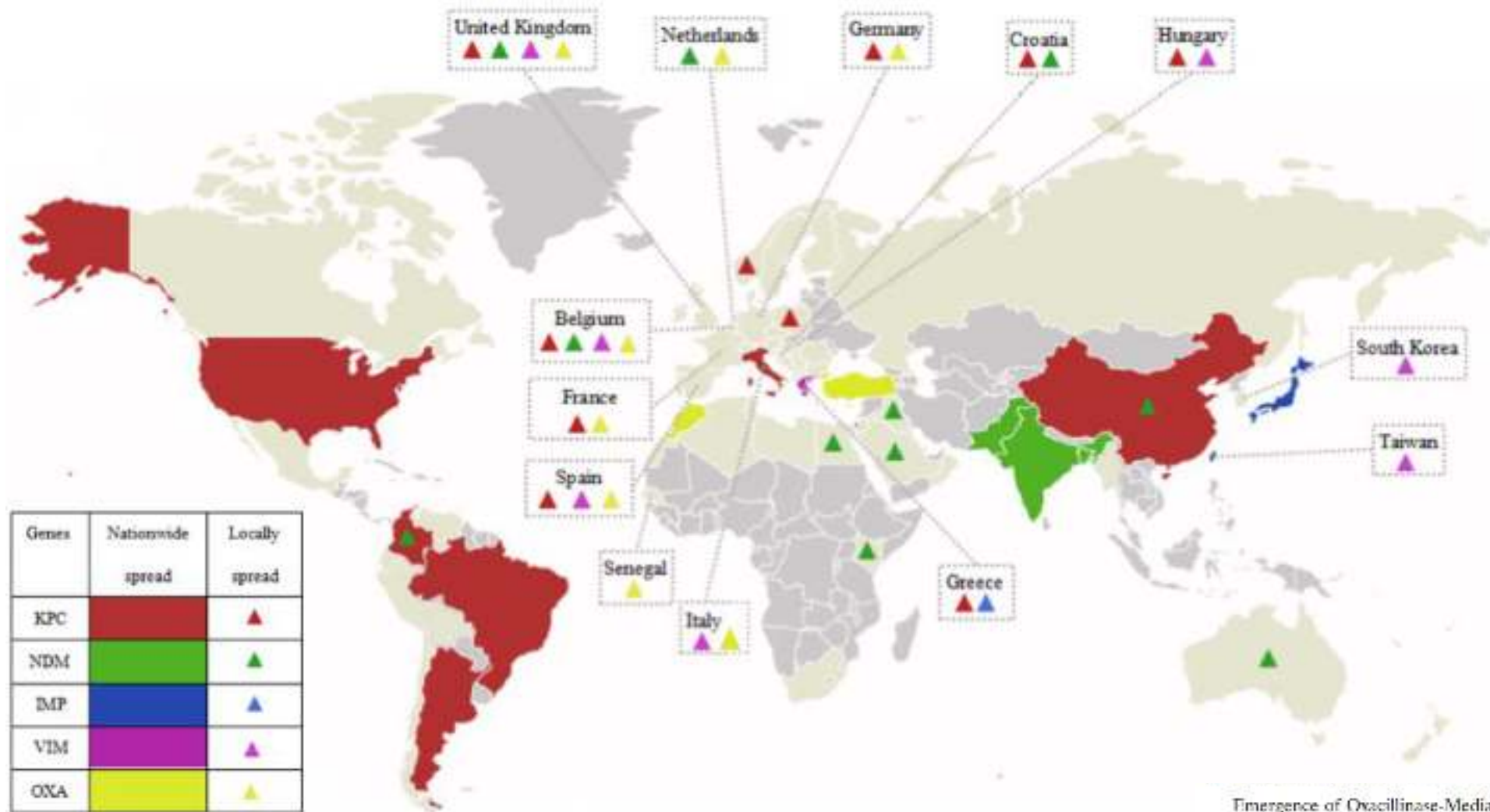


Tablo 24. Türkiye’de Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlarda Antimikrobiyal Direnç Oranları, 2022.

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİ PATOJEN	Antimikrobiyal Direnç Oranları				PERSENTİL				
	Hastane Sayısı†	Toplam Etken Sayısı	Dirençli Etken Sayısı	Ağırlıklı Genel Ortalama	% 10	% 25	% 50 (Ortanca)	% 75	% 90
TÜRKİYE GENELİ									
Vankomisin dirençli <i>E.faecium</i>	228(57)	2340	542	23.16	0.00	8.20	20.00	29.79	52.21
Vankomisin dirençli <i>E.faecalis</i>	235(46)	1799	79	4.39	0.00	0.00	0.00	5.73	9.09
MRSA	325(75)	2576	1286	49.92	25.00	32.80	42.86	63.61	81.41
MRKNS	308(41)	2569	2201	85.68	75.00	85.71	90.91	95.45	96.97
<i>E.coli</i> Suşlarında ESBL	410(118)	2583	4360	59.24	26.37	50.00	64.17	77.78	90.91
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Suşlarında ESBL	404(197)	6179	8844	69.87	15.45	52.17	80.00	92.00	100.00
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	368(167)	8161	7523	92.18	81.59	90.69	95.87	100.00	100.00
Karbapenem dirençli <i>E.coli</i>	408(108)	4376	750	17.14	0.00	5.88	10.88	25.00	41.50
Karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>	411(190)	10042	6684	66.56	39.85	54.55	70.60	81.99	92.31
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	375(122)	4562	3084	67.60	37.95	55.97	72.47	84.90	95.26
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	352(137)	6357	796	12.52	0.00	2.04	5.56	16.52	34.74
Kolistin dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>	390(146)	6066	1893	31.21	3.70	13.83	27.27	47.47	67.71







Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*

Laurent Poitot,¹ Claire Hébert,¹ Vamsi Tekle,² and Patrick Nordmann^{1*}

¹Service de Microbiologie Clinique, Université Paris 13, Hôpital de Médecine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Faculté de Médecine Paris 13, 75571 La Plaine-Montmorency, France; and ²Department of Microbiology, Genel Medical Faculty, Gazi Mustafa Kemal University, Gaziantep, Turkey

*Correspondence: Laurent Poitot, laurent.poitot@aphp.fr

Klebsiella pneumoniae strain 1378 was isolated in Turkey in 2001 and was found to be resistant to all

Yeni antibiyotikler								
Seftolozane-tazobactam	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	EMA/FDA Komplike ÜSE, İAE, VIP, HGP
Seftazidim-avibaktam	✗	✓	✓	✚	✓	✓	✗	EMA/FDA Komplike ÜSE, İAE, VIP, HGP / EMA Gram (-)
Meropenem-vaborbaktam	✗	✓	✗	✚	✓	✗	✗	FDA Komplike ÜSE EMA Komplike ÜSE, VIP, HGP, Gram (-)
Imipenem-cilastatin/ relebactam	✗	✓	✓	✚	✓	✗	✗	FDA Komplike ÜSE, İAE EMA VIP, HGP, Kan Dolaşımı Enfeksiyonları, Gram (-)
Plazomicin	✗	✓	✚	✓	✓	✓	✚	FDA Komplike ÜSE, EMA
Eravacycline	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	EMA/FDA Komplike İAE
Sefiderokol	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	FDA Komplike ÜSE, HGP, VIP, EMA Gram (-)
Eski antibiyotikler								
Polimiksinler	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Aminoglikozitler	✚	✚	✚	✚	✚	✚	✚	
Fosfomisin iv	✗	✓	✚	✚	✚	✚	✚	
Aztreonam	✗	✗	✚	✗	✗	✗	✚	
Tigesiklin	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	
Temosilin	✗	✓	✗	✗	✚	✗	✗	

	KDAB	GSBL	KDPA non-MBL	KDE non-CP	KDE- KPC	KDE- OXA-48	KDE- MBL	
Yeni antibiyotikler								
<u>Seftolozane-tazobactam</u>	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	EMA/FDA 👍 Komplike ÜSE, İAE, VİP, HGP
<u>Seftazidim-avibaktam</u>	✗	✓	✓	+ -	✓	✓	✗	EMA/FDA 👍 Komplike ÜSE, İAE, VİP, HGP / EMA 👍 Gram (-) ↔
<u>Meropenem-vaborbaktam</u>	✗	✓	✗	+ -	✓	✗	✗	FDA 👍 Komplike ÜSE EMA 👍 Komplike ÜSE, VİP, HGP, Gram (-) ↔
<u>İmipenem-cilastatin/relebactam</u>	✗	✓	✓	+ -	✓	✗	✗	FDA 👍 Komplike ÜSE, İAE EMA 👍 VİP, HGP, Kan Dolaşımı Enfeksiyonları, Gram (-) ↔
<u>Plazomicin</u>	✗	✓	+ -	✓	✓	✓	+ -	FDA 👍 Komplike ÜSE, EMA ☹
<u>Eravacycline</u>	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	EMA/FDA 👍 Komplike İAE
<u>Sefiderokol</u>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	FDA 👍 Komplike ÜSE, HGP, VİP, EMA 👍 Gram (-) ↔
Eski antibiyotikler								
<u>Polimiksinler</u>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
<u>Aminoglikozitler</u>	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	
<u>Fosfomisin iv</u>	✗	✓	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	
<u>Aztreonam</u>	✗	✗	+ -	✗	✗	✗	+ -	
<u>Tigesiklin</u>	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	
<u>Temosilin</u>	✗	✓	✗	✗	+ -	✗	✗	

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES



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

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521–547



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

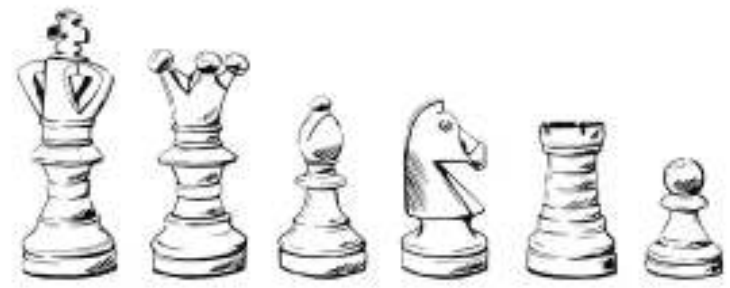
Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Guidelines

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



Eravacycline



RECARBRIO
(imipenem, cilastatin, and relebactam) for injection 1.25g





Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* Enfeksiyonlarının Tedavisi

ESCMID

KDE enfeksiyonu saptanması durumunda hızlı test ile karbapenemaz türünün belirlenmesi önerilmekte

- Tedavi planı
- Ağır enfeksiyonlarda eğer duyarlı ise ilk tercih yeni antibiyotikler
- Yeni antibiyotiklere ulaşamaması durumunda kombinasyon önerisi !

IDSA

Karbapenenaz türünün tayinin önemli !

Üriner enfeksiyon vs Üriner enfeksiyonlar dışı enfeksiyonlar

Üriner enfeksiyonlarda duyarlı ise eski antibiyotikler tercih edilebilir

Üriner sistem enfeksiyonları dışındakiler ?



- Ertapenem dirençli (meropenem /imipenem MICs $\leq 1 \mu\text{g/mL}$) *Enterobacteriaceae* Enfeksiyonları

- **Karbapenemaz saptanmaz ise**

- Meropenem 2 g IV 8 h, infüzyon 3 h
- İmipenem-Silastatin 500 mg IV 6 h, infüzyon 3 h
- Komplike olmayan sistit için standart infüzyonlar



- Ağır enfeksiyonlar, Meronem/İmipenem biri dirençli !

- Meropenem-vaborbactam
- İmipenem-cilastatin-relebactam





Sistit

Nitrofurantoin

TMP-SMX

Siprofloksasin veya levofloksasin



Oral fosfomisin (*E.coli*)*

Aminoglikozit (tek doz)

Seftazidim-avibaktam,

Meropenem-vaborbaktam

İmipenem-silastatin-relebaktam

Sefiderokol

Kolistin **



- **Piyelonefrit / Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonları**



TMP-SMX

Siprofloksasin veya levofloksasin

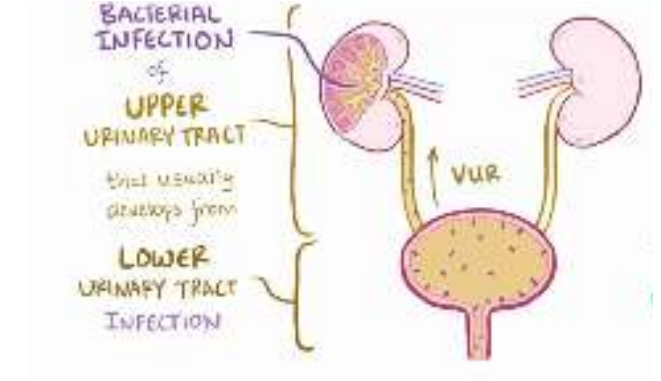
Aminoglikozit (Alternatif – Bb hasarı kabul edilebilir)

Seftazidim-avibaktam

Meropenem- vaborbaktam

İmipenem-silastatin-relebaktam

Sefiderokol



- **Üriner Sistem dışı enfeksiyonlar**
- **Karbapenemaz bilinmiyor veya negatif ise**
 - **Seftazidim-avibaktam,**
 - **Meropenem-vaborbaktam**
 - **İmipenem-silastatin-relebaktam**
 - **Sefiderokol ***
- **12 ay içinde MLB prevalansı yüksek ülkelerde hastane yatış öyküsü + ise ;**
- **Daha önceki kültüründe MLB + ;**
 - **Seftazidim-avibaktam + Aztreonam (Kombinasyon)**
 - **Sefiderokol (Monoterapi) ***



- Üriner Sistem dışı enfeksiyonlar
- Karbapenemaz türü belli ise;
 - NDM (Veya diğer MLB) +
Seftazidim-avibaktam + Aztreonam (Kombinasyon)
Sefiderokol (Monoterapi)

Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales

Marco Falcao,¹ George L. Daikos,¹ Gary Tiseo,¹ Dimitrios Bassoulis,² Costas Giordano,³ Valentin Galla,⁴ Alexandre Leonil,⁵ Enrico Tagliatori,⁶ Simona Barresi,⁷ Spartaco Sae,⁸ Alessia Ferracane,⁹ Larissa Ghidoui,¹⁰ and Francesco Manichetti¹

102 kan dolaşımı enfeksiyonu
Mortalite %19 & %44 (polimiksin/tigesiklin bazlı tedaviler)

Cefiderocol for the Treatment of Infections Due to Metallo-B-lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies

Jean-Francois Timsit,^{1,2} Mical Paul,³ Ryan K. Shields,⁴ Roger Echols,⁵ Takamichi Baba,⁶ Yoshinori Yamano,⁶ and Simon Portsmouth⁷

Sefiderokol& polimiksin bazlı tedaviler Tedavi başarısı %71 & %40
Mortalite %13 & %50

- **Üriner Sistem dışı enfeksiyonlar**
- **Karbapenemaz türü belli ise;**

– **KPC +**

Meropenem-vaborbaktam,

Seftazidim-avibaktam

İmipenem cilastatin-relebactam

Sefiderokol (alternatif)



- **Üriner Sistem dışı enfeksiyonlar**
- **Karbapenemaz türü belli ise;**
 - **OXA-48 +**
 - Seftazidim-avibaktam
 - Sefiderokol (alternatif)
- Direnç ?

- **Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Enfeksiyonları**
- **Tetrasiklin deriveleri**
 - Alternatif tedavi
 - İdrar yolu enfeksiyonu ve kan dolaşımı enfeksiyonlarında öneril
 - Tigesiklin
 - Eravasiklin

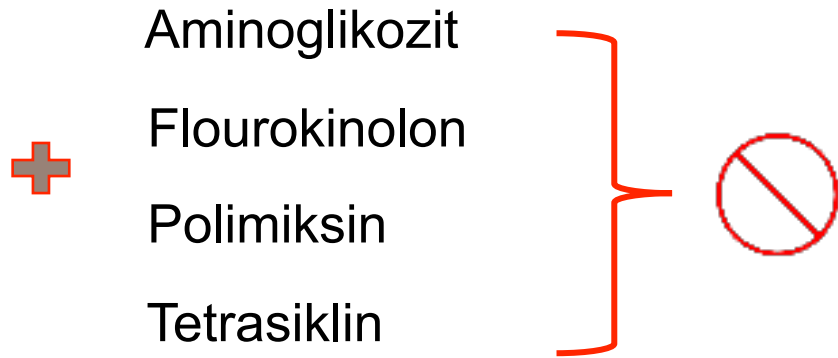


- **Polimiksin B ve Kolistin**
- Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonları için önerilmemekte
- Nefrotoksisite ile ilişkili mortalite artışı !
- Klinik etkinlik /duyarlılık sonuçları ile ilgili endişeler
- **Komplike olmayan Sistit için alternatif tedavide**
Kolistin kullanılabilir
Polimiksin B önerilmemekte !



- **Kombinasyon tedavisi ?**

Beta laktam grubu antibiyotikler ile kombinasyon ?

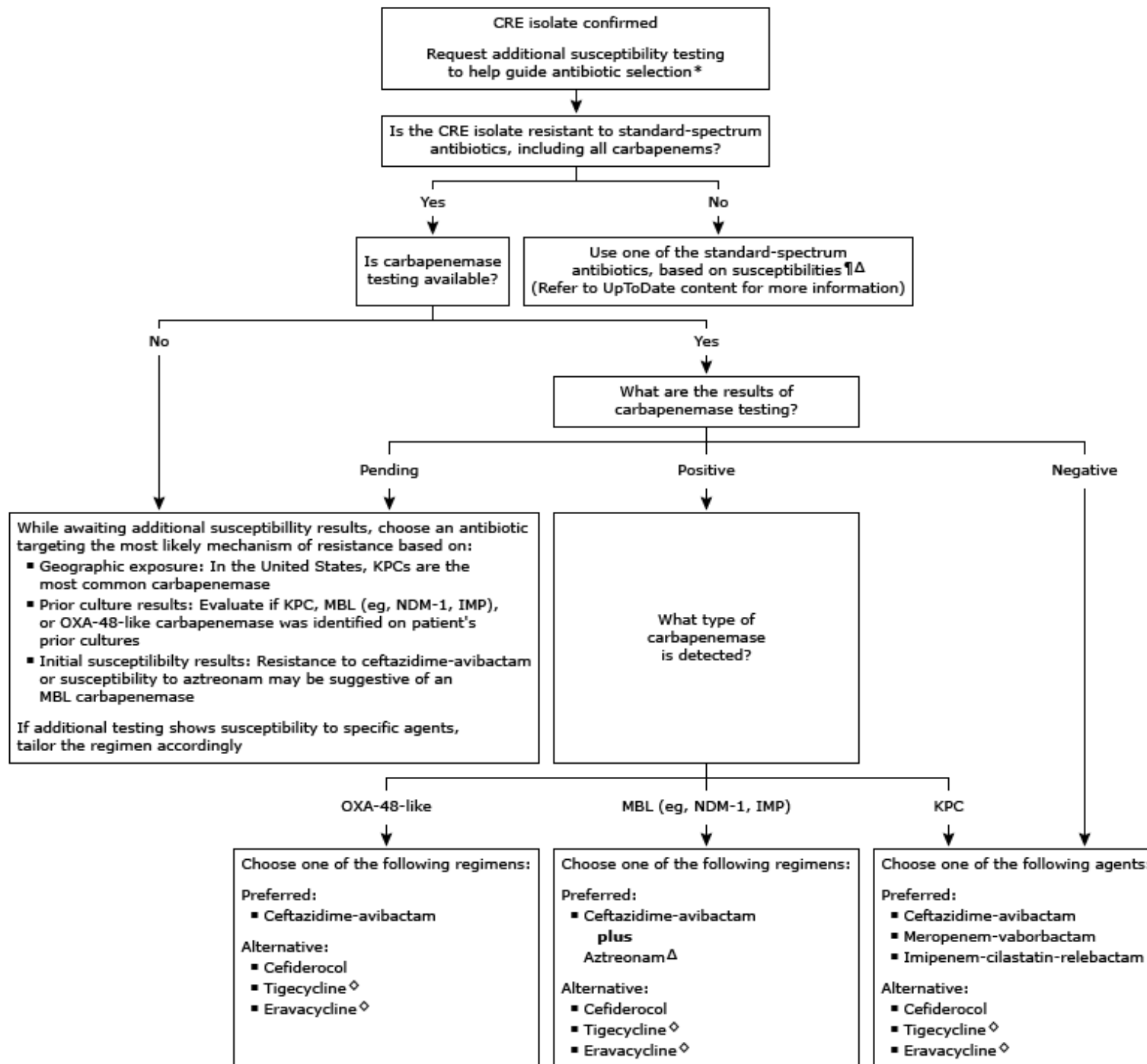


Ceftazidime-Avibactam Use for Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study

Marie Tamborello,^{1,2,3} Francesca Rabbelli,¹ Maddalena Giannella,⁴ Elisabotta Maestrogoli,⁵ Alessandra Milozzi,⁶ Maria Verdini,⁷ Francesco Giuseppe De Rocco,⁸ Loredana Sarnali,⁹ Mattia Riccetti,^{10,11} Gaetano Rindicci,¹¹ Marianna Rossi,¹¹ Roberta Lazzari,¹⁴ Paolo Antonio Grassi,¹⁵

Mortalite %25 & %25





- **Ağır enfeksiyon**

- **Düşük/Yüksek riskli**

Üriner sistemden kaynaklanan kan dolaşımı enfeksiyonları

Kaynak kontrolü sonrası biliyer enfeksiyonlar

Bunun dışında kalan enfeksiyonlar



- **Yeni antibiyotiklere ulaşamaması durumunda;**

- Birden fazla etkili antibiyotik ile kombinasyon önerilmekte (polimiksin, tigesiklin, fosfomisin, aminoglikozid, meropenem) (duyarlı ise)
- Spesifik bir kombinasyon rejimi için lehine/aleyhine öneri yok !

Variable	Regression coefficient (95% CI)	Score
Severe sepsis or septic shock	1.76 (1.01-2.50)	5
Pitt score ≥ 6	1.39 (0.54-2.25)	4
Charlson comorbidity index ≥ 7	0.93 (0.09-1.78)	3
Source of BSI other than urinary or biliary tract	0.92 (0-1.85)	3
Inappropriate early targeted therapy	0.69 (0.07-1.31)	2
Total points		17

BSI = bloodstream infection.

- **Ağır enfeksiyonlarda**

- **Duyarlı olması durumunda kombinasyon önerilmemekte**
- Meropenem-vaborbaktam veya Seftazidime-avibaktam



- **MLB + ve/veya direnç mevcut ise (meropenem-vaborbaktam veya Seftazidime-avibaktam)**

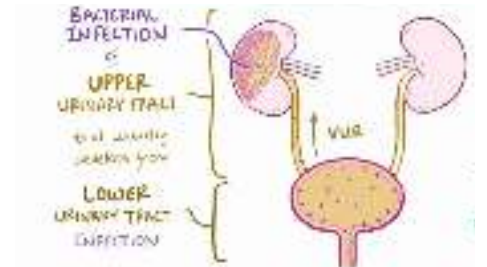
Sefiderokol (monoterapi)

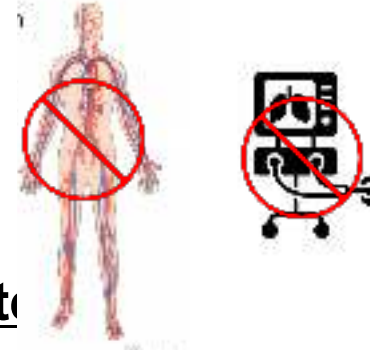
Seftazidim-avibaktam + Aztreonam kombinasyonu önerilmekte

- **Ağır olmayan enfeksiyonlarda eğer suş duyarlı ise eski antibiyotiklerden biri;**

Polimiksin, tigesiklin, fosfomisin, aminoglikozit (monoterapi) (Enfeksiyon kaynağı ve hastanın klinik özellikleri gözetilerek)

Üriner sistem enfeksiyonlarında aminoglikozit önerilmekte > tigesiklin





- **Tigesiklin**

Kan dolaşımı enfeksiyonları, HGP ve VİP ' de önerilmemektedir

Kullanılması gerekli/alternatif ise **Yüksek doz (200 mg yükleme ardından 2x 100 mg idame)**

- **Yeni antibiyotiklere ulaşılabilmesi durumunda**

Karbapenem direnci ?

MIC >8 mg/L kombinasyonda yer alması önerilmemektedir

MIC < 8 mg/L ise kombinasyonda **yüksek dozda uzun infüzyon**

Meropenem 3x2 gr , infüzyon 3 h

	KDAB	GSBL	KDPA non-MBL	KDE non-CP	KDE- KPC	KDE- OXA-48	KDE- MBL	
Yeni antibiyotikler								
[Redacted]	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	EMA/FDA 👍 Komplike ÜSE, İAE, VİP, HGP
Seftazidim-avibaktam	✗	✓	✓	+ -	✓	✓	✗	EMA/FDA 👍 Komplike ÜSE, İAE, VİP, HGP / EMA 👍 Gram (-) ↔
[Redacted]	✗	✓	✗	+ -	✓	✗	✗	FDA 👍 Komplike ÜSE EMA 👍 Komplike ÜSE, VİP, HGP, Gram (-) ↔
[Redacted]	✗	✓	✓	+ -	✓	✗	✗	FDA 👍 Komplike ÜSE, İAE EMA 👍 VİP, HGP, Kan Dolaşımı Enfeksiyonları, Gram (-) ↔
[Redacted]	✗	✓	+ -	✓	✓	✓	+ -	FDA 👍 Komplike ÜSE, EMA ☹
[Redacted]	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	EMA/FDA 👍 Komplike İAE
[Redacted]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	FDA 👍 Komplike ÜSE, HGP, VİP, EMA 👍 Gram (-) ↔
Eski antibiyotikler								
Polimiksinler	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Aminoglikozitler	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	
Fosfomisin iv	✗	✓	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	
[Redacted]	✗	✗	+ -	✗	✗	✗	+ -	
Tigesiklin	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	
[Redacted]	✗	✓	✗	✗	+ -	✗	✗	

- **Kombinasyon tedavileri ?**
- **Kolistin & Kolistin + Meropenem**

Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms

Keith S. Kaye, M.D., M.P.H.¹, Dror Marchaim, M.D.², Visanu Thamlikitkul, M.D.³, Yehuda Carmeli, M.D.⁴, Cheng-Hsun Chiu, M.D., Ph.D.⁵, George Daikos, M.D.⁶, Sorabh Dhar, M.D.⁷, Emanuele Durante-Mangoni, M.D.⁸, Achilles Gikas, M.D.⁹, Anastasia Kotanidou, M.D.¹⁰

Mortalite 11/35 (%31) & 7/36 (%19) (p 0.25)

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 Benettor, Arina Skikida, Roberto Andini, Noa Elkikim-Roz, Amir Nuaman, Orm Zisman, Anastasia Antoniadou, Pia Ulmer-Pafundi, Amos Adler, Yonatan Dickstein, Ioannis Pavlou

Mortalite 12/34 (%35) & 8/39 (%21) (p 0.24)

- **Kombinasyon tedavileri ?**
- **Yüksek dozda Meropenem**

Short Communication

Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection



Maddalena Giannella ^{1*}, Enrico Maria Treccarichi ², Daniele Roberto Giacobbe ³

- **Düşük güvenilirlik içeren kanıt ancak ;**
 - Yüksek dozda uzamış infüzyon meropenem-polimiksin kombinasyon tedavisi polimiksin monoterapisine göre avantajlı !
 - *MİK ≥16 mg/L*
meropenem içeren kombinasyonların meropenem içermeyen kombinasyonlara göre daha etkili

- **Kombinasyon tedavileri ?**
- **Çift Karbapenem tedavisi ?**

RESEARCH

Open Access






Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case–control study

Germano De Pascale^{1,2}, Germano Martucci², Luca Montini¹, Giovanna Panarello², Salvatore Lucio Cutrì¹,

48 hasta ÇK & 96 hasta ST rejim
Meropenem + Ertapenem & Standart rejimler (Kolistin/Tigesiklin/ Aminoglikozit)
Mortalite Çift karbapenem grubunda daha iyi (% 29.2 vs % 47.9 p = 0.04)

Research Article

Role of Double-Carbapenem Regimen in the Treatment of Infections due to Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: A Single-Center, Observational Study

F. Cancelli, A. Oliva , M. De Angelis, M. T. Mascellino ,
C. M. Mastroianni  and V. Vullo

55 hasta
5. gün yanıt Çift karbapenem grubunda daha iyi 13 (%61.9) & 14 (%41.1)
Klinik yanıt/başarı benzer 16 (%76.2) & 27 (%79.4)
Mortalite %9.5 & % 11.7

- **Kombinasyon tedavileri ?**
- **Çift Karbapenem tedavisi ? + Kolistin ?**

(randomize kontrollü bir klinik çalışma yok, kanıt düzeyi düşük, öneri düzeyinde ve yeni randomize kontrollü çalışmalardan gelecek kanıtlara ihtiyaç var !!!



36 hasta
Doripenem + Ertapenem & Kolistin
Mortalite %31 vs %61, $p = 0.0868$



32hasta
Erken klinik yanıt ÇK +kolistin grubunda % 85 & %61
İyileşme % 78 & %72 Mortalite %21 & %16
Ağır klinği olan hastalarda erken yanıt açısından kolistin eklenmesi

- **Kombinasyon tedavileri ?**
- **Çift Karbapenem tedavisi ? Karbapenem dışı tedavi önerileri ?**

Double-, single- and none-carbapenem-containing regimens for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) bloodstream infections: a retrospective cohort

Maria Helena Rigatto^{1,2,3}, Fabiano Ramos^{1,4}, Andressa Barros¹, Silvia Pedroso⁴,
Isabelli Guasso⁴, Luciana Gonçalves⁵, Pedro Bergo⁵, Alexandre P Zavascki^{2,3}

279 kan dolaşımı enfeksiyonu hastasını içeren retrospektif bir çalışma

Çift karbapenem içeren kombinasyonlar, tek karbapenem içeren kombinasyonlardan daha üstün değil

Tek karbapenem & karbapenem içermeyen rejimler

Mortalite ↓

- **Kombinasyon tedavileri ?**
- **Fosfomisin**

Retrospective analysis of fosfomycin combinational therapy for sepsis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

YUN LIAO^{1*}, GUANG-HUI HU^{2*}, YUN-FEI XU², JIAN-PING CHE², MING LUO².

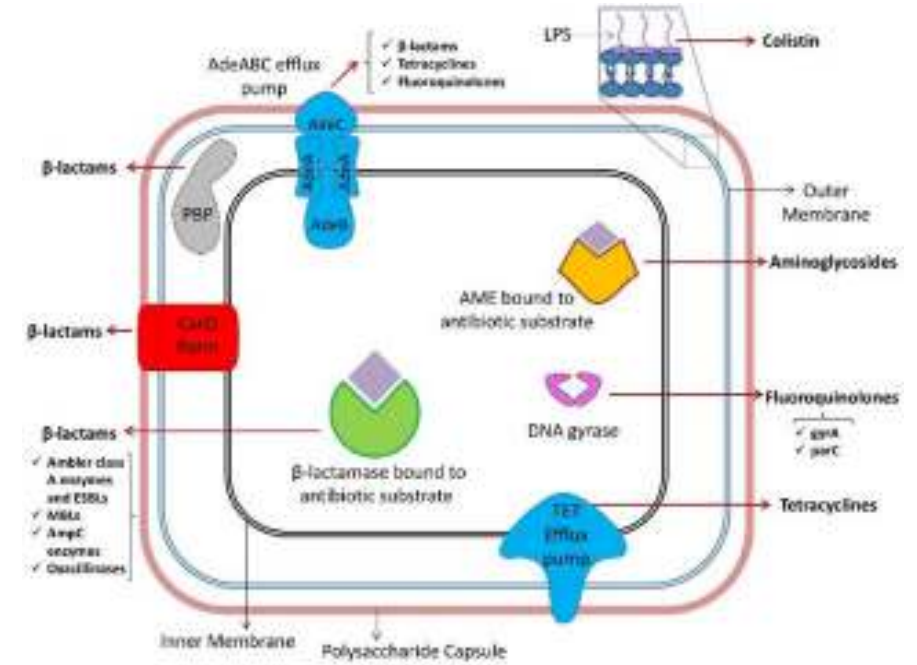
Table VI. Comparison of patients treated with fosfomycin combination therapy against other treatment regimens, N (%).

Treatment	Total (104)	Mortality (26)	Survival (78)	P	OR (95% CI)
Fosfomycin+meropenem	16 (15.4)	1 (3.8)	22 (28.2)		
Monotherapy and in combination					
Tigecycline/minocycline	21 (20.2)	2 (7.7)	19 (24.4)	0.371 ^a	0.26 (0.04-1.50)
Aminoglycosides	12 (11.5)	1 (3.8)	11 (14.1)	1.000 ^a	0.73 (0.04-13.05)
β-lactam inhibitors	8 (7.7)	2 (7.7)	6 (7.7)	0.249 ^a	0.14 (0.03-0.75)
Quinolones	8 (7.7)	2 (7.7)	6 (7.7)	0.249 ^a	0.20 (0.02-2.64)
3rd/4th Generation	21 (20.2)	10 (38.5)	11 (14.1)	0.010^{a,b}	0.07 (0.01-0.66)



Karbapenem dirençli Acinetobacter baumannii Enfeksiyonlarının Tedavisi

- **Yönetimi zor**
- **Kolonizasyon & Enfeksiyon ?**
 - Solunum yolu örnekleri, DTA/VİP, yara yeri vb
- **Direnç**
 - OXA karbapenemazlar (OXA-24/40, OXA-23)
 - MLB +
 - Serin karbapenemazlar
 - Sulbaktam (PBP1a/1b , PBP3)
 - Aminoglikozit (modifiye edici enzimler veya 16S rRNA metiltransferazlar
 - Efflux pompaları
- **Karbapenem dirençli A. baumannii için standart net bir tedavi rejimi ?**



- **Kombinasyon tedavisi**

- Klinik yanıt alınıncaya kadar **in-vitro aktiviteye sahip en az iki ajanla tedavi önerilmekte**
- Klinik yanıt alındıktan sonra tek ajanla tedavi devam edilebilir (Osteomyelit vb)

- **Ampisilin-Sulbaktam**

- Yüksek dozda
- **Günlük 6-9 gr sulbaktam + in-vitro aktiviteye sahip en az 1 ajanla kombinasyon**
- KDAB suşu ampisilin **sulbaktama duyarlı olmasa da** kombinasyonda bulunması önerilmekte

- **Polimiksinler**
 - **İn vitro etkili en az 1 ajanla kombinasyon tedavisinde kullanılması öneriliyor**
 - Tercihen öncelikle Polimiksin B , daha uygun farmokokinetik özellik
 - Üriner sistem enfeksiyonları için öncelikle kolistin önerisi
 - Polimiksin monoterapisi önerilmemekte
(Bakterial aktivite için doz & nefrotoksisite & pulmoner epitele geçiş sınırlı)
- **Tetrasiklin derivelere**
 - Yüksek doz minosiklin veya yüksek doz tigesiklin (200 mg yükleme ardından 2x 100 mg)
 - + in-vitro aktiviteye sahip en az 1 ajanla kombinasyon

- **Karbapenemler**
- **Meropenem & İmipenem silastatin**
 - Yüksek dozda ve uzun infüzyon şeklinde de önerilmemekte

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, MD • Prof George L Daikos, MD • Emanuele Durante-Mangoni, MD • Dafna Yahav, MD

- *Beta-laktam toksisitesi*
- **Üçüncü bir ajan eklenmeden meropenem ve kolistin kombinasyonu önerilmemekte**

- **Fosfomisin ve Rifamisinler**
 - **Kombinasyon tedavisinde kullanılması önerilmemekte**
- **Sefiderokol**
 - Sınırlı kullanım önerisi
 - Reftakter enfeksiyonlarda
 - Diğer ajanların kullanımında engel var ise önerilmekte (direnç/ intolerans)
 - + in-vitro aktiviteye **sahip en az 1 ajanla kombinasyon**
- **Nebulize antibiyotik**
 - **Nebulize Kolistin ve amikasin önerilmemekte**

Öneri	Kanıt Düzeyi
<i>Karbapenem-resistant Acinetobacter baumannii (KDAB) Tedavi seçiminde öneriler</i>	
KDAB HGP/VİP sulbaktam duyarlı ise ; Ampisilin- Sulbaktam	Düşük
KDAB suşu sulbaktama dirençli ise; polimiksin veya yüksek doz tigesiklin kullanılabilir(Yeterli kanıt yok)	Öneri yok
Sefiderokol KDAB tedavisinde önermiyoruz (öncelikle)(yetersiz kanıt)	Düşük
<i>Karbapenem-resistant Acinetobacter baumannii (KDAB) Kombinasyon tedavisi için öneriler</i>	
KDAB tüm hastalar için polimiksin/meropenem ve polimiksin/ rifampisin kombinasyonunu önermiyoruz	Yüksek/Orta
Ağır ve yüksek riskli hastalarda in vitro iki aktif ajanla kombinasyon öneriyoruz (polimiksin, aminoglikozit, tigesiklin, sulbaktam)	Çok düşük
KDAB meropenem MIC < 8 mg/L ise; yüksek doz uzun infüzyon ile kombinasyon tedavisinde düşünülebilir	Uzman görüşü



DTR Pseudomonas Aeruginosa

- 2018 'den itibaren Multidrug-resistant *P. aeruginosa* MDR yerine

***DTR* “difficult-to-treat”**

- Piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, imipenem-silastatin, siprofloksasin, ve levofloksasin dirençli

- **Direnç**

- *Dış* membran porinlerinin (OprD) ekspresyonunun azalması
- AmpC enzimlerinin aşırı üretimi (Pseudomonas-derived cephalosporinase (PDC))
- Efluks pompalarının up regülasyonu (MexAB-OprM)
- Penisilin bağlayıcı protein (PBP) hedeflerindeki mutasyonlar
- Karbapenemaz üretimi ? %20

- **Karbapenem dışı β -laktam ajanlar**

- **Eğer duyarlı ise**

Piperasilin-tazobaktam, Seftazidime, Sefepim, aztreonam tercih edilmeli
(karbapenemlerden önce)

- **Karbapenem dirençli fakat diğer β -laktam ajanlara duyarlı ise**

Yüksek doz ve uzun infüzyon , kültür duyarlılık test tekrarı

Kaynak kontrolü olmayan kritik hastalarda ise ; Seftolozane-tazobactam, Seftazidime-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam gibi yeni ajanların kullanılması uygun

- **Sistit (Komplike olmayan)**

- Seftolozane-tazobaktam,
- Seftazidime-avibaktam,
- İmipenem- cilastatin-relebaktam,
- Sefiderokol

Alternatif

Amikasin (tek doz)

Tobramisin (tek doz)

- **Piyelonefrit ve Komplike Üriner Sistem**

- Seftolozane-tazobaktam,
- Seftazidime-avibaktam,
- İmipenem- Silastatin-relebaktam,
- Sefiderokol

- **Üriner Sistem Dışı Enfeksiyonlar**

- Seftolozane-tazobactam,
- Seftazidime-avibaktam,
- İmipenem-cilastatin-relebactam
- Sefiderokol (Alternatif)

- **MLB +**

- Sefiderokol

- **Kombinasyon tedavisi ?**

- Yeni β -laktam **duyarlı ise kombinasyon önerilmemekte**
- Direnç mevcut ise **tobramisin ile kombinasyon (MIC değerine göre tercih)**
- Tobramisin dirençli ise **polimiksin B önerilmekte (Üriner sistem dışı)**

Öneri	Kanıt Düzeyi
<i>Karbapenem-dirençli Pseudomonas aeruginosa (KDPA) Tedavi seçiminde öneriler</i>	
Ağır hastalarda DTR PA eğer duyarlı ise; Seftolozane-tazobaktam İmipenem relebaktam/ Sefiderokol/ Seftazidim-Avibaktam için kanıt yetersiz	Düşük
Ağır olmayan ve düşük riskli hastalar için enfeksiyon kaynağı ve klinik özellikler değerlendirilerek eski antibiyotikler kullanılabilir	Uzman görüşü
<i>Karbapenem-dirençli Pseudomonas aeruginosa (KDPA) Kombinasyon tedavisi için öneriler</i>	
Seftazidime-avibactam and Seftolozane-tazobaktam) veya Sefiderokol için yetersiz kanıt	Öneri yok
Ağır ve yüksek riskli hastalarda in vitro iki aktif ajanla kombinasyon öneriyoruz (polimiksin, aminoglikozit, fosfomisin)	Çok düşük
Ağır olmayan ve düşük riskli hastalar için enfeksiyon kaynağı ve klinik özellikler değerlendirilerek monoterapi önerisi	Uzman görüşü

