

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES



OXFORD

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

Pranita D. Tamma,^{1,*} Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,^{4,5} David van Duin,⁶ and Cornelius J. Clancy⁷

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Medical Service and Center for Antimicrobial Resistance and Epidemiology, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA; ⁴Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁶Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA; and ⁷Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Prof Dr F Nurhayat SAYDAM
Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi



**PSEUDOMONAS
ACINETOBACTER
STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA**



TEDAVİSİ-ZOR DİRENÇLİ (TZD) PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Çoklu ilaç dirençli (ÇİD-MDR) P. aeruginosa

- ❖ Genellikle duyarlı olduğu beklenen en az 3 antibiyotik sınıfından en az bir tanesine duyarlı olmaması
- ❖ Penisilinler, sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemler.

Rehberde «**Tedavisi-Zor Direnç (TZD)**» tanımı: «**Difficult to Treat Resistant**»

- ❖ Aşağıdakilerin tümüne dirençli olan P. aeruginosa suşları
- ❖ Piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, imipenem-silastatin, siprofloksasin ve levofloksasin.

ÇİD veya TZD *P. aeruginosa* Gelişmesi Nedenleri

- Dış membran porinlerinin (OprD) ekspresyonunda azalma
- *Pseudomonas*'dan türeyen sefalosporinaz (PDC) enzimlerinin (psödomonal AmpC enzimleri) içindeki aminoasitlerin yer değiştirmesi veya üretiminin artması
- Efflux pompalarının artması (ör. MexAB-OprM)
- PBP hedeflerinin mutasyonu
- Genişlemiş spektrumlu β -laktamazların varlığı (ör: blaOXA-10)

❑ **Karbapenemaz üretimi,**

- ABD' de karbapenem direncinin nadir bir nedeni
- Dünyanın diğer bölgelerinde %20' ye kadar saptanmakta
- En sık blaVIM enzimleri

❑ **Diğer β -laktamaz enzimleri**

- Nadiren saptanmakta
- Beta-laktam ilaçlarda MİK artışına yol açmakta (yeni olanlar dahil)
- Ör: Guiana geniş spektrumlu (GES) beta-laktamaz, Vietnamaz geniş-spektrumlu beta-laktamaz (VEB), Psödomonas geniş spektrumlu direnç (PER) enzimleri

- ABD hastanelerinde CRE (karbapenem rezistan Enterobacterales) izolatlarında karbapenemaz testi çalışılması, TZD-P. aeruginosa'da karbapenemaz çalışılmasından daha önemli
- ❖ **Güçlü öneri: Tüm klinik mikrobiyoloji laboratuvarları ÇİD ve TZD- P. aeruginosa izolatlarında yeni β -laktam ajanlar için antimikrobiyal duyarlılık testi (ADT) çalışmalı**
 - **Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol.**
- Lokal olarak çalışılmıyorsa, duyarlılık testi daha büyük laboratuvarlara yollanmalı
- Dış laboratuvara ADT yollanması etkili bir antibiyotik tedavisi başlanmasını geciktirebilir, ancak hala önerilmekte
 - Elde edilen veriler, kronik ve rekürren enfeksiyonların tedavisine rehberlik edebilir

SORU 1: ÇİD P. aeruginosa nedeniyle gelişen enfeksiyonların tedavisinde hangi antibiyotikler tercih edilir?

□ Önerilen Yaklaşım

- ❖ Karbapenem olmayan β -laktam ajanlara, kinolonlara (piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, siprofloksasin, levofloksasin..) ve karbapenemlere duyarlı ise
 - İlk 2 grup tercih edilir (karbapenemleri gelecek için saklı tut)
- ❖ Karbapenemlere dirençli, geleneksel β -laktamlara duyarlı ise
 - Antibiyotik yüksek dozda ve uzamış infüzyon şeklinde uygulanmalı,
 - Antibiyotik duyarlılık testi tekrarlanmalı
- ❖ Durumu ağır hastalar veya kaynak kontrolü yapılamayan hastalarda;
 - Yeni β -laktam ajanlardan duyarlı olanı tedavide tercih edilebilir
 - Ör. Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam
 - Direnç gelişimi takibi için klinisyen aynı hastadan elde edilen her P. aeruginosa izolatında ADT çalıştırmalı

Tablo 1. Erişkinde antimikrobiyal-dirençli enfeksiyonların tedavisinde önerilen antibiyotik dozları (kc ve böbrek fonksiyonları normal kabul edilerek) -1

Amikacin	Uncomplicated cystitis: 15 mg/kg IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 15 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Ampicillin-sulbactam	Total daily dose of 6–9 g of sulbactam Potential infusion strategies include the following: 9 g of ampicillin-sulbactam (6 g ampicillin, 3 g sulbactam) IV every 8 h, infused over 4 h 27 g of ampicillin-sulbactam (18 g ampicillin, 9 g sulbactam) IV as a continuous infusion 3 g of ampicillin-sulbactam (2 g ampicillin, 1 g sulbactam) IV every 4 h, infused over 30 min Additional information in Supplementary Material .
Cefepime	Uncomplicated cystitis: 1 g IV every 8 h, infused over 30 min All other infections: 2 g IV every 8 h, infused over 3 h (if possible)
Cefiderocol	2 g IV every 8 h, infused over 3 h
Ceftazidime-avibactam	2.5 IV every 8 h, infused over 3 h
Ceftazidime-avibactam PLUS aztreonam	Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV every 8 h, infused over 3 h PLUS Aztreonam: 2 g IV every 6–8 h (every 6 h dosing preferred if possible), infused over 3 h Additional information in Supplementary Material .
Ceftolozane-tazobactam	Uncomplicated cystitis: 1.5 g IV every 8 h, infused over 1 h All other infections: 3 g IV every 8 h, infused over 3 h

Tablo 1. Erişkinde antimikrobiyal-dirençli enfeksiyonların tedavisinde önerilen antibiyotik dozları (kc ve böbrek fonksiyonları normal kabul edilerek) -2

Ciprofloxacin	Uncomplicated cystitis: 400 mg IV every 12 h or 500 mg PO every 12 h All other infections: 400 mg IV every 8 h OR 750 mg PO every 12 h
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins (Tsuji BT, et al. Pharmacotherapy. 2019; 39:10–39).
Eravacycline	1 mg/kg per dose IV every 12 h
Ertapenem	1 g IV every 24 h, infused over 30 min
Fosfomicin	Uncomplicated cystitis: 3 g PO as a single dose
Gentamicin	Uncomplicated cystitis: 5 mg/kg/dose IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 7 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Imipenem-cilastatin	Uncomplicated cystitis: 500 mg IV every 6 h, infused over 30 min All other infections: 500 mg IV every 6 h, infused over 3 h (if possible) Additional information in Supplementary Material .
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 g IV every 6 h, infused over 30 min Additional information in Supplementary Material . Uncomplicated cystitis: 500 mg IV/PO every 24 h

Tablo 1. Erişkinde antimikrobiyal-dirençli enfeksiyonların tedavisinde önerilen antibiyotik dozları (kc ve böbrek fonksiyonları normal kabul edilerek) -3

Levofloxacin	750 mg IV/PO every 24 h
Meropenem	Uncomplicated cystitis: 1 g IV every 8 h, infused over 30 min All other infections: 2 g IV every 8 h, infused over 3 h (if possible) Additional information in Supplementary Material .
Meropenem-vaborbactam	4 g IV every 8 h, infused over 3 h
Minocycline	200 mg IV/PO every 12 h
Nitrofurantoin	Macrocrystal/monohydrate (Macrobid): 100 mg PO every 12 h Oral suspension: 50 mg PO every 6 h
Polymyxin B	Refer to international consensus guidelines on polymyxins (Tsuji BT, et al. Pharmacotherapy 2019; 39:10–39).
Tigecycline	200 mg IV as a single dose, then 100 mg IV every 12 h
Tobramycin	Uncomplicated cystitis: 5 mg/kg/dose IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 7 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Uncomplicated cystitis: 160 mg (trimethoprim component) IV/PO every 12 h Other infections: 8–12 mg/kg/d (trimethoprim component) IV/PO divided every 8 to 12 h (consider maximum dose of 960 mg trimethoprim component per day)

- **Karbapenem-dirençli P. aeruginosa** suşlarının %20-60' ı
 - Bir karbapenem ajanına duyarlı değil (Ör: Meropenem veya imipenem-silastatin MIK $\geq 4 \mu\text{g/mL}$)
 - Ama diğer geleneksel karbapenem-olmayan β -laktam ajanlara duyarlı (*Tablo 2*)
 - Genellikle direnç gelişiminin nedeni, OprD üretiminin eksik/sınırlı olması
 - Tedavide yol gösterecek karşılaştırmalı etkinlik çalışmaları yok
 - Böyle durumlarda antimikrobiyal direnç testi tekrarlanmalı (MIK değerlerini doğrulamak için)
 - Tekrarlanan testte izolat hala geleneksel karbapenem-olmayan bir β -laktam ajana duyarlı ise (ör. Sefepim)
 - Karbapenem-olmayan ajanı yüksek dozda uzamış infüzyon şeklinde uygula (ör. Sefepim; 3x2 gr, iv, en az 3 saat infüzyon şeklinde)

Tablo 2. Seçilmiş Gram-negatif organizmalarda 2023 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) Duyarlılık Yorumsal Kriterleri ve IDSA Antibiyotik Direnç Rehberi belgesinde önerildiği gibi seçilmiş antibiyotik kombinasyonları

Antibiotic	Enterobacterales (µg/mL)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (µg/mL)	<i>Carbapenem-resistant acinetobacter baumannii</i> (µg/mL)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (µg/mL)
Amikacin	≤4	≤16 ^b	—	—
Ampicillin-sulbactam	—	—	≤8/4	—
Aztreonam	≤4	≤8	—	—
Cefepime	≤2 ^c	≤8	—	—
Cefiderocol	≤4	≤4	≤4	≤1
Ceftazidime	≤4	≤8	—	—
Ceftazidime-avibactam	≤8/4	≤8/4	—	—
Ceftolozane-tazobactam	≤2/4	≤4/4	—	—
Ciprofloxacin	≤0.25	≤0.5	—	—
Colistin or Polymyxin B	— ^d	— ^d	— ^d	—
Doxycycline	≤4	—	—	—
Ertapenem	≤0.5	—	—	—
Fosfomycin	≤64 ^e	—	—	—
Gentamicin	≤2	—	—	—
Imipenem	≤1	≤2	—	—
Imipenem-relebactam	≤1/4	≤2/4	—	—
Levofloxacin	≤0.5	≤1	—	≤2
Meropenem	≤1	≤2	—	—
Meropenem-vaborbactam	≤4/8	—	—	—
Minocycline	≤4	—	≤4	≤4
Nitrofurantoin	≤32	—	—	—
Piperacillin-tazobactam	≤8/4 ^f	≤16/4	—	—
Plazomicin	≤2	—	—	—
Tigecycline	— ^g	—	— ^h	— ^h
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤2/38	—	—	≤2/38
Tobramycin	≤2	≤1	—	—

Soru 2: TZD - P. aeruginosa'nın neden olduğu komplike olmayan sistit tedavisinde hangi antibiyotikler tercih edilmeli?

- **Önerilen Yaklaşım:**
- Tercih edilenler:
 - Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenemsilastatin-relebaktam, ve sefiderokol
- Alternatif Tedavi:
 - Tek doz tobramisin veya amikasin

- Tercih edilen tedavi için:
 - Klinik çalışmalara göre bu ajanlar en az idrar yolu enfeksiyonu (İYE) tedavisinde genellikle kullanılan ajanlar kadar etkili
 - Bu ilaçların birbirine üstünlüğüne dair veri yetersiz
 - Mevcut alışmalar TZD fenotipleri içermiyor

- **Alternatif tedavi için gerekçe:**

- Aminoglikozidler - aktif formları halinde, neredeyse tamamen renal yolla atılır
- Toksikite minimal
- Ancak veri yetersiz

- Ocak 2023' den beri gentamisin için duyarlılık kriteri yok, tobramisin ve amikasin için ise duyarlılık kriter değeri düşürüldü
- Tobramisin duyarlılık kriteri,
 - Duyarlılık kriteri var
 - Kaynağın ne olduğuna bakmaksızın
 - Duyarlı $\leq 1 \mu\text{g/mL}$
- Amikasin duyarlılık kriteri
 - Sadece idrar yollarından üreyen suşlar için geçerli
 - Duyarlı $\leq 16 \mu\text{g/mL}$
- Plazomisin
 - Ne CLSI ne de FDA duyarlılık kriteri yok
 - Diğer tüm aminoglikozidler direnç varsa, ek faydası yok

- **Kolistin (Polimiksin B DEĞİL)**
- TZD-P. aeruginosa sistiti tedavisinde alternatif
- Çünkü aktif formuna idrar yolu içinde dönüşür
- Nefrotoksisite riski hep akılda tutulmalı

- **Oral fosfomisin**
- TZD-P. aeruginosa sistitinde önerilmez
- Klinik olarak yanıt alma olasılığı çok düşük
- İntrinsik olarak dirençli (fosA geni nedeniyle)

Soru 3: TZD-P. aeruginosa kaynaklı pyelonefrit ve komplike üriner sistem enfeksiyonu olanlarda tercih edilen antibiyotikler nelerdir?

❑ Tedavide önerilen ilaçlar

❑ Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenemsilastatin-relebaktam ve sefiderokol

- Klinik çalışmalara göre en az diğer İYE tedavisinde genellikle kullanılan ajanlar kadar etkililer
- Pyelonefrit ve komplike idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların birbirine üstünlüğüne dair veri yetersiz

❑ Alternatif ilaçlar: Günde 1 kez tobramisin veya amikasin

Soru 4: TZD-P. aeruginosa'nın Neden Olduğu Üriner Sistem Dışındaki Enfeksiyonların Tedavisinde Hangi Antibiyotikler Tercih Edilir?

- **Tercih edilen ajanlar:**

- Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, ve imipenemsilastatin-relebaktam

- **Alternatif tedavi:**

- Sefiderokol

- **Tedavide önerilen ilaçlar; Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenemsilastatin-relebaktam**
- Yeni β -laktam ajanların kullanıldığı klinik çalışmaların çoğunda, hastalar TZD-P. aeruginosa ile enfekte değildi.
- Yeni ajanların birbirleriyle karşılaştırıldığı etkinlik çalışmaları yok (ör. Seftolozan-tazobaktam & Seftazidim-avibaktam)
- Çalışmalar yeni ajanlarla eskilerin karşılaştırılmasına odaklı (ör. Seftolozan-tazobaktam & Polimiksinler)

Karbapenem-dirençli *P. aeruginosa* suşlarına etkili olma oranları:

- ❖ Seftolozan-tazobaktam → %76
- ❖ Seftazidim-avibaktam → %74
- ❖ İmipenemsilastatin-relebaktam → %69

- Mevcut eldeki surveyans verileri genellikle yeni ajanlar kullanılmaya başlanmadan önceki dönemleri yansıtmakta
- Bu nedenle muhtemelen klinik pratikte gözlenenden daha yüksek oranda duyarlılık saptanmakta
- Yeni ajanlar arasında duyarlılık tahminlerinde bölgesel farklılıklar mevcut
- Panel önerisi:
 - **TZD-*P. aeruginosa* enfeksiyonlarında tedavi kararına rehberlik etmesi için tekrar tekrar ADT sonuçları alınmalı**

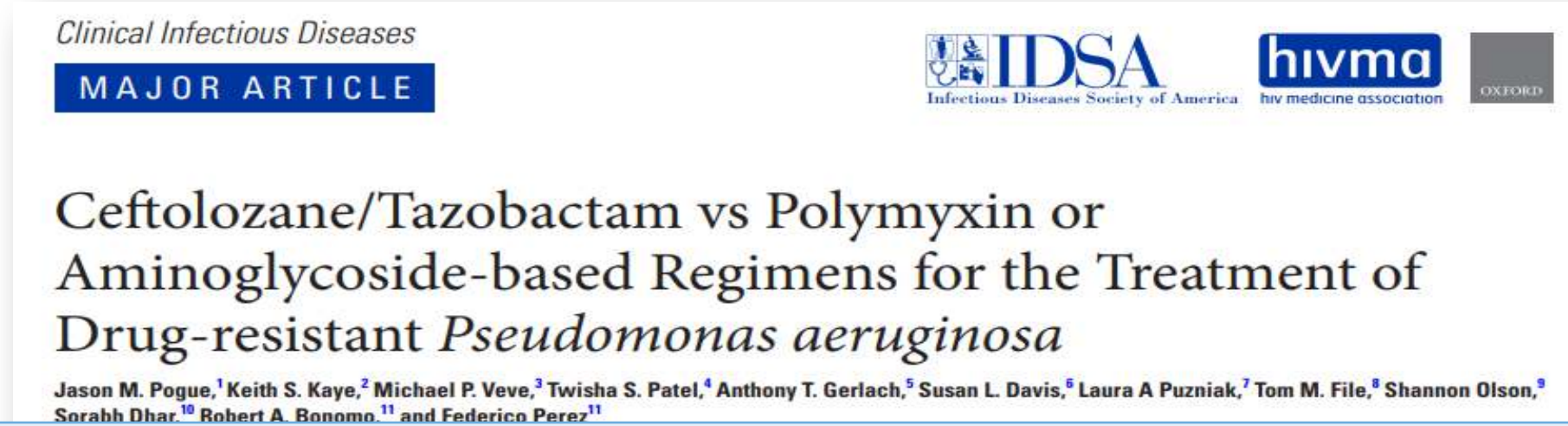
- Seftolozan ve seftazidim benzer yapıda
- ❑ **Seftolozan** PDC (*Pseudomonas*-derived cephalosporinase) hidrolizi ve porin kaybından daha az etkilenmekte
- Seftolozan TZD-P. aeruginosa'ya karşı bağımsız aktiviteye sahip
 - Etkinliği tazobaktama bağlı değil
 - O nedenle diğer β -laktam- β -laktamaz inhibitör ajanlarından daha aktif etkili
- ❑ **Seftazidim ve imipenem**, TZD-P. aeruginosa'ya etkili değil
 - Avibaktam ve relebaktam, PDC inhibisyonu yoluyla bu ajanların etkinliğini arttırır.

Meropenem - Vaborbaktam

- **TZD-P. aeruginosa suşlarında meropenem-vaborbaktam aktivitesinin test edilmesi önerilmiyor.**
- Vaborbaktam, meropenemin etkinliğini çok az artırır
- Meropenem-vaborbaktamın P. aeruginosa'ya karşı CLSI ya da FDA breakpoint değerleri yok
- Bazı P. aeruginosa suşları - eğer CLSI Enterobacterales sınır değeri olan 8 µg/mL bu suşlara uygulanırsa – meropeneme duyarlı olmadığı halde, meropenem-vaborbaktama duyarlıymış gibi görünebilir.
 - Bu durum, muhtemelen meropenem-vaborbaktamın standart olarak 8 saatte bir 2 gr iv olarak 3 saatten uzun süre uygulanmasından kaynaklanan bir yapaylıktır.

- ❖ Meropenem sınır değeri ($\leq 2 \mu\text{g/mL}$) → 3x1 gr iv, 30 dakikalık infüzyon dozuna göre ayarlanmıştır.
- ❖ Eğer meropenem 8 saatte bir 2 gr iv dozda 3 saatten uzun süre infüzyonla uygulanırsa, meropenem-vaborbaktam kadar etkili olması beklenir (yaklaşık 8 µg/mL).

- Yeni β -laktam ajanların etkinliğini karşılaştıran klinik çalışmalar mevcut değil
 - Gözlemsel çalışmalar ve klinik çalışmaların subgrup analizleri var
- Çalışmalar genellikle *ÇİD-P. aeruginosa*'ya odaklı (TZD değil)



- Gözlemsel bir çalışma (Clin Infect Dis 2020; 71:304–10)
 - 200 hasta
 - *ÇİD-P. aeruginosa* enfeksiyonu
 - Seftolozan-tazobaktam vs polimiksin veya aminoglikozid bazlı tedavi karşılaştırması
 - Tedavi başarısı %81 vs %61
 - İstatistiksel olarak anlamlı

RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections

Johann Motsch,¹ Cláudia Murta De Oliveira,² Viktor Stus,³ İtihar Köksal,⁴ Olexiy Lyulko,⁵ Helen W. Boucher,⁶ Keith S. Kaye,⁷ Thomas M. File Jr,⁸ Michelle L. Brown,⁹ Ireen Khan,⁹ Jiejun Du,⁹ Hee-Koung Joeng,⁹ Robert W. Tipping,⁹ Angela Aggrey,⁹ Katherine Young,⁹ Nicholas A. Kartsonis,⁹ Joan R. Butters,⁹ and Amanda Paschke⁹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Germany; ²Santa Casa de Misericórdia, Belo Horizonte, Brazil; ³Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro, Ukraine; ⁴Karadeniz Technical University School of Medicine, Trabzon, Turkey; ⁵Medical University of Termez, Termez, Uzbekistan; ⁶Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; ⁷Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; ⁸Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; ⁹Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA

- RKCÇ, çift kör, faz 3
- İmipenem-dirençli *P. aeruginosa* ile enfekte 24 hasta
- İmipenemsilastatin-relebaktam tedavisi vs imipenemsilastatin + kolistin kombine tedavisi
- Klinik yanıt alınan hasta: %81 vs %63
- Örnek sayısı küçüklüğü nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değil
- Ancak rakamlardaki farklılık tedavi için ümit verici

Clin Infect Dis 2020; 70:1799–808.

- **Sefiderokol**, idrar yolları dışındaki TZD-P. aeruginosa enfeksiyonları tedavisinde bir alternatif olarak düşünöldü
- Surveyans çalışmalarında; 1500 adet karbapenem-dirençli P. aeruginosa izolatından elde edilen kombine veri
 - %97' den fazla izolat sefiderokole duyarlı (MİK ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$)
- Yaygın kullanım sonrası muhtemelen duyarlılık yüzdesi azalacak

Epub 2020 Oct 12.

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,

- 22 hasta, 29 adet karbapenem-dirençli P. aeruginosa enfeksiyonu
- Sefiderokol tedavisi & Alternatif tedavi (çoğu polimiksin bazlı tedavi)
- Tedavi sonunda mortalite: Her iki tedavi kolunda %18
- Sonuç: Sefiderokol TZD-P. aeruginosa tedavisinde daha önce kullanılan ajanlar kadar etkili
 - Uzamış infüzyonla meropenem uygulaması, polimiksin, ve aminoglikozidler
- Ancak – diğer yeni beta laktam-beta laktam inhibitör ajanları gibi - daha iyi klinik yanıt alınmış değil

Sefiderokol' e T2D-P. aeruginosa duyarlılığının yüksek olmasına rağmen, Kurul nerisi:

- Eğer inaktivite, intolerans ya da temin zorluğu nedeniyle yeni β -laktam- β -laktamaz inhibitörü ajanlar kullanılamıyorsa, alternatif tedavide sefiderokol dşnlmelidir.

Soru 5: Metallo- β -Laktamaz Enzimleri Üreten TZD-P. aeruginosa'nın Tedavisinde Hangi Antibiyotikler Tercih Edilir?

- Tercih edilen tedavi:

- Sefiderokol

- TZD-P. aeruginosa suşları tüm β -laktam- β -laktamaz inhibitörlerine (seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam) dirençli ise, metallo- β -laktamaz üretme ihtimali mevcut
- **Metallo β -laktamaz üreten P. aeruginosa suşları genellikle sefiderokol'e duyarlı kalır.**

- Metallo- β -laktamaz üreten *P. aeruginosa* tedavisinde sefiderokol kullanımına dair sınırlı klinik veri mevcut

- 2 adet sefiderokol klinik çalışmasında toplam 7 metallo- β -laktamaz-üreten *P. aeruginosa* enfeksiyonlu hasta dahil olmuş
- Sefiderokol tedavisi vs Alternatif tedavi (genellikle polimiksin-bazlı tedavi)
- Klinik iyileşme sefiderokol alan kolda daha yüksek
- %71 (7 hastadan 5' i) vs %0 (5 hastadan hiçbirisi)
- Anlamlı sonuç çıkarmak için rakamlar çok küçük

Timsit JF, Paul M, Shields RK, et al. Cefiderocol for the treatment of infections due to metallo- β -lactamase-producing pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP phase 3 randomized studies. Clin Infect Dis 2022; 75:1081–4

TABLE 2 MIC cumulative frequency distribution for aztreonam-avibactam and aztreonam tested against clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa* collected worldwide from 2012 to 2015

Organism (<i>n</i> ^d) and drug	% frequency distribution by MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^a :														
	≤ 0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128

Enterobacteriaceae

All (51,252)

- Aztreonam-avibaktam verisinden çıkarım yaparak öngörülebilirki;
 - Seftazidim-avibaktam ve aztreonamın metallo- β -laktamaz üreten *P. aeruginosa*'da etkinliği %10'dan az

Meropenem nonsusceptible,
MBL positive^c (250)

Aztreonam-avibactam	4.0	10.4	25.6	53.6	81.6	89.6	96.0	98.4	99.2	100					
Aztreonam	2.0	2.0	5.2	8.0	18.8	22.8	25.6	27.6	28.4	29.6	33.2	41.2	57.2	83.2	100

All MBL-positive isolates (267)

Aztreonam-avibactam	4.9	12.0	27.7	54.7	82.0	89.5	95.9	98.1	99.3	100					
Aztreonam	2.2	2.6	6.0	9.0	19.5	23.2	26.2	28.5	29.2	30.3	33.7	42.3	59.6	84.3	100

P. aeruginosa

All (11,842)

Aztreonam-avibactam			0.6	0.7	2.2	3.7	4.7	8.7	42.0	73.4	86.9	96.3	99.2	99.7	100
Aztreonam			0.2	0.3	1.3	2.7	3.6	6.7	34.4	61.7	77.4	90.6	95.8	97.7	100

MBL positive (452)

Aztreonam-avibactam					0.2	0.4	0.4	1.1	13.9	38.1	70.6	90.7	97.3	98.7	100
Aztreonam					0.2	0.4	0.4	0.9	10.4	24.8	59.7	83.8	90.5	92.9	100

Soru 6: TZD-P. aeruginosa tedavisinde kullanıldığında, yeni β -laktam ajanlara direnç gelişme olasılığı nedir?

- Direncin ortaya çıkması, TZD-P. aeruginosa enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan tüm β -laktamlar için ciddi bir endişe kaynağı
- Mevcut veriler, en sık seftolozan-tazobaktam ve seftazidim-avibaktam'a direnç gelişeceğini işaret etmekte

- Şimdiye kadarki verilere dayanarak:
- Direnç gelişimi açısından en çok endişe verici olanlar: Seftolozan-tazobaktam ve seftazidim-avibaktam
- Yapısal benzerlik nedeniyle çapraz-direnç gelişme riski yüksek



□ TZD-P. aeruginosa enfeksiyonlu 28 hastada yapılan bir çalışma

- Seftolozan-tazobaktam ile tedavi edilmiş
- Hastaların %50sinde daha sonra oluşan TZD-P. aeruginosa suşları artık seftolozan-tazobaktama duyarlı değildi
- *Dikkat çeken bir şekilde: Seftazidim-avibaktama duyarlı olan suşlarla enfekte olan hastaların %80 den fazlasında, seftolozam-tazobaktam maruziyeti sonrasında ve hiç seftazidim-avibaktamla karşılaşmadığı halde, sonraki takip eden izolatlarında seftazidim-avibaktama karşı yüksek-düzeyde direnç gelişmekte*

Clin Infect Dis 2020; 73:e4599–606.

❑ İmipenem-silastatin-relebaktam' a direnç gelişme sıklığına dair sınırlı veri mevcut

- 1 bildiride %26 hastada (19 hastanın 5' i) direnç geliştiği raporlanmış

Shields RK, Stellfox ME, Kline EG, Samanta P, Van Tyne D. Evolution of imipenem-relebactam resistance following treatment of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa pneumonia. Clin Infect Dis 2022; 75:710–4

❑ Sefiderokol'a direnç gelişimine dair veriler de sınırlı

- Bir klinik çalışmada 12 karbapenem-dirençli suşun 3'ünde, ilaca maruziyet sonrasında, sefiderokole ait MİK de en az 4-kat artış gösterilmiş

Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenemresistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2021; 21:226–40.

Kurul derki:

Eğer daha önce bir TZD-P. aeruginosa suşu ile enfekte olan hasta, şimdi yeni/relaps bir enfeksiyonu düşündüren sepsis-benzeri bir tablo ile geldiyse → Yeni β -laktamlar için sürekli olarak antimikrobiyal duyarlılık testlerini tekrarla!

Eğer bir hasta son zamanlarda seftolozan-tazobaktam veya seftazidim-avibaktam ile tedavi edildiye, ve rekürren enfeksiyon semptomları varsa → En azından kültür ve duyarlılık testleri sonuçlanana kadar imipenem-silastatin-relebaktam veya sefiderokol kullan (özellikle bu ajanlardan bir tanesine daha önceden duyarlı olduğu gösterildiyse)

Soru 7: TZD-P. aeruginosa kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kombine antibiyoterapinin rolü nedir?

- Eğer seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam veya sefiderokol duyarlılığı gösterilmişse, kombine antibiyotik tedavisi önerilmez.
 - Aminoglikozid ve polimiksinlerle ilişkili toksisite riski
 - Kombine tedavinin ek faydası gösterilmemiş

Eğer tercih edilmeyen bir ajan TZD-P. aeruginosa'ya duyarlı saptanırsa:

- Tobramisin kombine tedavide düşünülebilir
- Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ya da sefiderokol ile kombine edilir
 - ❖ Tercihan MİK değeri duyarlılık sınır değerine en yakın olanı seçilmeli
- Bu yaklaşımın faydasını gösteren veri yok
- O nedenle son çare olarak düşünölmeli

- Bu yaklaşım, en az 1 aktif ajanın tedavi rejimine dahil edilme olasılığını artırabileceği için önerilmekte

Eğer tobramisine duyarlı değilse,

- Polimiksin B + yeni bir β -laktam kombinasyonu düşünülebilir.
- Polimiksin B, kolistine tercih edilmekte
 - Prodrug olarak uygulanmaz, bu nedenle daha güvenilir plazma konsantrasyonlarına ulaşabilir
 - Nefrotoksisite riski daha az
- Kolistin üriner sistem enfeksiyonlarında tercih edilir

Soru 8: TZD-P. aeruginosa'nın etken olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde nebülize antibiyotiklerin rolü nedir?

- Kurul önermiyor !

- Nebülize antibiyotiklerin tedavi başarısına dair gözlemsel çalışma bulguları çelişkili
 - Gram-negatif VİP hastalarında nebülize antibiyotiklerle plaseboyu karşılaştıran en az 3 klinik araştırma mevcut
 - Her 3 çalışmada aynı zamanda sistemik antibiyotik kullanıldı

❑ 100 pnömoni hastası (%34' ünde etken *P. aeruginosa*), Nebülize kolistin & plasebo

R-

trial of

- ❖ Çalışmaların hiçbirisinde klinikte düzelme veya sağkalımda fayda gösterilmedi
- ❖ Dirençli patojenler için yapılan subgrup analizleri dahil

❑ 508 pnömonili hasta (%32 sinde etken *P. aeruginosa*): Nebülize amikasin & plasebo

Niederman MS, Alder J, Bassetti M, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebocontrolled, phase 3, superiority trial. Lancet Infect Dis 2020; 20:330–40

Bir meta-analiz

- 13 çalışma, 1733 erişkin ventilatör ilişkili pnömoni hastası
- Sonuç:
- Nebülize antibiyotik eklenmesi- kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, en azından klinik semptomlarda kısmi iyileşmeyle ilişkili olabilir
 - Patojenler arasında belirgin heterojenite mevcut
 - Klinik yanıt tanımı çalışmalarda birbirinden çok farklı
- Nebülize antibiyotik alan hastalarda; sağkalım faydası, yoğun bakım ünitesinde kalış süresinde kısalma ya da ventilatör gün sayısında gerileme saptanmadı.

Qin JP, Huang HB, Zhou H, Zhu Y, Xu Y, Du B. Amikacin nebulization for the adjunctive therapy of gram-negative pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep 2021; 11:6969.

- Nebülize antibiyotiklerin klinik olarak faydalı olmamasının nedenleri belli değil
- Bir PK/PD modelleme çalışmasında, durumu ağır hastalara aerosolize olarak uygulanan kolistinin prodrug formunun akciğerlerdeki sıvıyı çevreleyen epitelde yüksek seviyeye ulaştığı gösterildi.
 - ***Boisson M, Jacobs M, Gregoire N, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients.***
- Muhtemelen, nebülize antibiyotik belirgin bakterisidal aktivite göstermek için akciğer dokusundan derinlemesine yeterince penetre olamıyor ve/veya dağılamıyor.
 - Bunun nedeni büyük ihtimalle parenteral formun nebülize yolla kullanılması
 - Özel olarak inhalasyon için hazırlanmış formlar ve jet nebülizer gibi özel cihazlar gerekli

Sonuç olarak Kurul Önerisi:

TZD-P. aeruginosa pnömonisinde ek tedavi amacıyla nebülize yolla antibiyotikler uygulanmasın !

- Faydalı olduğu gösterilmiş klinik çalışma yok
- Enfekte akciğerde eşitsiz bir şekilde dağılacağı endişesi
- Bronkokonstriksiyon gibi solunumsal komplikasyonlar gelişme endişesi

Maselli DJ, Keyt H, Restrepo MI. Inhaled antibiotic therapy in chronic respiratory diseases. Int J Mol Sci 2017; 18:1062.

**KARBAPENEM- DİRENÇLİ
ACINETOBACTER BAUMANNII
(KDAB)**

Zor bir bakteri...

- ❖ Sağlık bakım alanlarında ciddi sorun
- ❖ Yönetimi zor
- ❖ En sık solunum yolu örnekleri veya yaralardan izole edilmekte
- ❖ O nedenle kolonizasyon olup olmadığı ayırt etmek her zaman kolay değil
 - ❖ Özellikle mekanik ventilatöre bağlı hasta veya geniş yanıklarda
- ❖ Dolayısıyla tedavi gerekliliğine karar vermek bazen zor
- ❖ Tedavi edilmezse ciddi mortalite nedeni
- ❖ Klinik yanıtsızlığın nedenini saptamak zor
 - ❖ Suboptimal antibiyotik tedavisi veya altta yatan konak faktörleri ??

Karbapenem direnci geliştiren bir *A. baumannii* suşu, genellikle –normalde aktif olması beklenen- diğer antibiyotiklerin çoğuna da direnç geliştirmiştir.
Bu nedenle tedavi seğeneği çok azalmıştır

β -laktamlara direnç OXA karbapenemazlar aracılığı ile oluşur
Ör; OXA-24/40, OXA-23

Sulbaktam direnci mekanizması tam olarak bilinmiyor

- PBP' leri hedefleyen mutasyonlar (PBP1a/1b ve PBP3) ??
- β -laktamaz üretimi??

Florokinolon direnci

- Kromozomal geğişli mutasyonlar

KDAB izolatları aynı zamanda şunları da üretebilir (diğer yaygın β -laktam ajanların kullanımını sınırlar)

- Metallo- β -laktamaz
- Serin karbapenemazlar (ör, *A. baumannii*-kaynaklı sefalosporinazlar)

Aminoglikozid direnci

- Aminoglikozid modifiye edici enzimler
- 16S rRNA metiltransferazlar

- ❖ Sonuç olarak standart bir antibiyotik tedavi rejimi yok
- ❖ Tedavi etkinliği tahmin edilemiyor
- ❖ Genellikle kullanılan antibiyotikler arasındaki karşılaştırmalı etkinlik çalışmaları sınırlı
- ❖ Hangi ajanın öncelikli olduğu, ya da kombine tedavilerin ek faydasına dair veriler yetersiz

Soru 1: KDAB'ın etken olduğu enfeksiyonlarda genel tedavi yaklaşımları nedir?

- Önerilen Yaklaşım:
 - Yüksek doz sulbaktam-ampisilin (günlük total doz - sulbaktam komponentine göre ayarlı), 6-9 gr **ve** KDAB tedavisinde önerilen en az 1 tane farklı bir ajan
-
- Tekli antibiyotik tedavisinin etkinliğini destekleyen klinik veri sınırlı
 - Kombinasyon tedaviye dair 8 klinik çalışmanın 1 tanesi klinik iyileşme ile sonuçlanmış
 - Yüksek doz ampisilin-sulbaktam eklenmiş olan kombinasyon tedavi kolunda

- Kurul, **yüksek-doz ampisillin-sulbaktam** önermekte
 - Sulbaktama ait PBP hedeflerinin daha yüksek dozda sulbaktam ile doyurulması (teorik)
 - KDAB için ADT de ampisillin-sulbaktam açısından genel olarak kullanılan yaklaşımın muhtemelen yanlış olması
- Ampisillin-sulbaktama direnç gösterildiğinde, yüksek-doz ampisillin-sulbaktam hala etkili bir tedavi seçeneği olabilir.

□ KDAB enfeksiyonları tedavisinde kombinasyon komponenti olarak düşünölebilecek diğer ajanlar:

- Polimiksin B
 - Minosiklin
 - Tigesiklin
 - Sefiderokol
- Kombine tedavide fosfomisin ve rifampisin **önerilmiyor**
 - 2 büyük çalışmada yüksek-doz uzamış-infüzyon şeklinde karbapenem tedavisinin yararı gösterilmedi

- KDAB pnömonisinde ek olarak neböalize yolla antibiyotik kullanımı önerilmiyor
 - Klinik çalışmalarda faydası gösterilmemiş
 - Enfekte akciğer dokusuna eşit olmayan dağılım
 - Solunum komplikasyonları (bronkokonstriksiyon vs)

Soru 2: KDAB enfeksiyonlarında kombine antibiyotik tedavisinin rolü nedir?

• Önerilen Yaklaşım

- Kombine tedavide en az 2 aktif ajan olmalı
- Klinik düzelme gözlenene dek, mümkünse kombine devam edilmeli
- Tekli antibiyotik tedavisini destekleyen klinik veri sınırlı

- ❖ Sadece tek bir ajanın etkili olduğu gösterilse de, kombine tedavi önerilmekte
- ❖ Osteomyelit gibi uzun süreli tedavi gerekiyorsa, tek bir ajan ile tedavi devamı düşünülebilir
- ❖ İn vitro ve hayvan çalışmaları çelişkili sonuçlar vermekte
- ❖ Yine de çoğu araştırma kombine rejimlerle beraber bakteriyel öldürmenin arttığını göstermekte

Kombine / mono terapi karşılaştıran bir çok gözlemsel çalışma mevcut

- Sonuçlar farklı farklı
- Heterojenite çok fazla:
 - Hasta grupları
 - Enfeksiyon kaynağı
 - Kolonize suşların dahil edilmesi
 - Antibiyotik ve doz farklılıkları
 - Sayı azlığı
 - Tedavi kolları arasındaki dengesizlik

O nedenle çalışmaları yorumlamak zor

- Kombine terapinin rolünü araştıran en az 8 adet çalışma mevcut
 - Sadece 1 tanesi kombine tedavinin muhtemel faydasını belirtmekte
 - Çalışmalarda bildirilen tutarsız ve belirsiz kolistin dozu nedeniyle, panel bireysel çalışmalarda kullanılan kolistin dozunu bildirmemeyi seti.
 - Bir polimiksin kolu içeren 8 denemenin hiçbiri, kolistinden daha uygun bir PK profiline sahip olan polimiksin B'nin rolünü araştırmadı.

- ❖ 210 ybü hastası, invazif KDAB enfeksiyonlu
- ❖ Kolistin & kolistin + rifampisin
- ❖ 30 günlük mortalitede fark yok (mortalite oranı her iki kolda %43)

Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. 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. Clin Infect Dis 2013; 57:349–58

- ❖ 43 adet KDAB pnömoni hastası
- ❖ Kolistin & kolistin + rifampisin
- ❖ Mortalite oranı %73 & %62
- ❖ İstatistiksel olarak anlamlı değil

Aydemir H, Akduman D, Piskin N, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. Epidemiol Infect 2013; 141:1214–22.

- ❖ 9 adet kolistin-dirençli *A. baumannii* enf hastası
- ❖ Karbapenem direnç durumu belli değil
- ❖ Kolistin vs Kolistin + rifampisin
- ❖ Klinik yanıtta fark yok : (%80 vs %67)

Park HJ, Cho JH, Kim HJ, Han SH, Jeong SH, Byun MK. Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in pneumonia caused by colistin-resistant Acinetobacter baumannii: a randomised controlled trial. J Glob Antimicrob Resist 2019; 17:66–71.

- ❖ Farklı KDAB enfeksiyonu olan 94 hasta
- ❖ Kolistin vs kolistin + fosfomisin
- ❖ 28 günlük mortalite: %57 vs %47
- ❖ Klinik yanıtızsızlık: %45 vs %40
- ❖ İv fosfomisin ABD'de yok, bu da çalışmanın sonuçlarını sınırlı uygun yapıyor

Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in fections. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:5598–601.

Kolistin monoterapi vs kolistin + meropenem çalışmaları

- ❖ 312 adet KDAB bakteremi, pnömoni veya ÜSE hastası
- ❖ Kolistin vs kolistin + meropenem (3x2 gr, 3 saat infüzyon şeklinde)
- ❖ 28-günlük mortalite: %46 vs %52 (fark yok)
- ❖ Klinik başarısızlık : %83 vs %81 (fark yok)

Her iki çalışmada, kolistin tedavisine meropenem eklenmesi, şiddetli KDAB enfeksiyonlarında klinik düzelme sağlamadı.

- 329 ilaç-dirençli A. baumannii kan dolaşımı enfeksiyonu veya pnömonili hasta
- Kolistin vs kolistin + meropenem (3x1 gr, 30 dakika infüzyon şeklinde)
- 28 günlük mortalite: %46 vs %42
- Klinik başarısızlık : %68 vs %60

Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, et al. Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms. NEJM Evidence 2022; 2: EVIDoa2200131.

❑ 7. çalışma

- 47 KDAB pnömonili hasta
- 14 gün Meropenem / kolistin vs Meropenem / ampicilin-sulbaktam (sulbaktam dozu 6 gr/gün)
- 28-gün klinik yanıt her iki grupta aynı: %75 vs %70

Khalili H, Shojaei L, Mohammadi M, Beigmohammadi MT, Abdollahi A, Doomanlo M. Meropenem/colistin versus meropenem/ampicillin-sulbactam in the treatment of carbapenem-resistant pneumonia. J Comp Eff Res 2018; 7: 901–11.

• 8. çalışma:

- 39 KDAB pnömonili hasta
- Kolistin ve sulbaktama duyarlı suşlarla enfekte
- Kolistin monoterapi vs kolistin + yüksek-doz sulbaktam (sulbaktam 8 gr)
- 5. günde klinik iyileşme %16 vs %70 (istatistiksel olarak anlamlı)

Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, et al. Colistin versus colistin combined with ampicillin-sulbactam for multiresistant Acinetobacter baumannii ventilatör associated pneumonia treatment: an open-label prospective study. J Intensive Care Med 2018; 22:67–77

- Araştırmacılar tedavi kararında kör değildiler
- Hastalara 5 günden sonra diğer antibiyotiklere geçiş izni verildi
- O nedenle gruplar arasında 28-günlük mortalite veya klinik başarısızlık karşılaştırılması doğru bir şekilde yapılamaz
- Hasta sayısı az
- Açık-etiketli çalışma (tarafı sonuç belirleme??)

Her şeye rağmen bu çalışma kolistin-sulbaktam kombine tedavisinin KDAB enfeksiyonları tedavisinde klinik düzelme sağladığını tespit etti.

- **Panel yine de KDAB enfeksiyonlarında kombine tedavi önermekte**

- KDAB' a karşı in vitro aktivite gösteren herhangi bir tek ajan ile KDAB enfeksiyonlarının tedavisini destekleyen sağlam klinik veri yok
- 2 ajan kullanılması, tek aktif ajan uygulanmasına göre tedavi etme ihtimalini arttırabilir
- KDAB enfeksiyonlarında yüksek bakteriyel yük beklenmekte
 - Genel olarak kullanılan ampirik antibiyotikler genellikle etkili değil
 - O nedenle etkili tedaviye hemen her zaman geç başlanmakta
- Başlangıçta duyarlı görünen antibiyotiklere hızla direnç gelişebilmekte
 - O nedenle en azından uygulanan 1 antibiyotik aktif kalabilir

Meropenem ve kolistin (veya polimiksin B) kombinasyonu

- Üçüncü bir ajan eklenmeksizin – KDAB enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmemekte
 - 2 klinik çalışmaya dayanarak
 - Bu kombinasyon için destekleyici veri genellikle in vitro çalışmalarla sınırlı

- Açık etiketli, randomize kontrollü çalışma, meta-analiz
- 8 çalışma, 1217 hasta
- 524 hasta kolistin monoterapi vs 693 hasta kolistin + meropenem tedavisi
- Klinik düzelme, 14-gün mortalite ve hastane mortalitesi oranları arasında fark yok

Trial for the treatment of extensively drug-resistant gram-negative bacilli. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597973>. Accessed 31 December 2022.

“Huang et al. Colistin Monotherapy versus Colistin plus Meropenem Combination Therapy for the Treatment of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii Infection: A Meta-Analysis. J. Clin. Med. 2022, 11, 3239

Soru 3: Ampisillin-Sulbaktamın KDAB enfeksiyonları tedavisinde rolü nedir?

- Önerilen yaklaşım:
- Duyarlı olduğu gösterilmese bile, kombine tedavide yüksek-doz ampisilin-sulbaktam yer almalıdır.

- KDAB izolatlarının %50' den azı ampisilin-sulbaktama duyarlı
- Ancak, sulbaktamın değiştirilmiş PBP hedeflerini sature etmedoygunlaştırma potansiyeli var

- **Sulbaktam;**

- Kompetitif, irreversib β -laktamaz inhibitörü
- Yüksek dozlarda, *A. baumannii* izolatlarında PBP1a/1b ve PBP3'ü sature eder.

- Kombine tedavide yüksek-doz ampisilin-sulbaktam (sulbaktam komponenti toplam 6-9 gr olacak şekilde) uygulanmalı
- Ampisilin-sulbaktam 2:1 formülasyonunu kullanır;
 - Ör. 3 gr ampisilin-sulbaktam → 2 gr ampisilin ve 1 gr sulbaktam içerir
- Ampisilin-sulbaktam toplam günlük 18-27 gr (= 6-9 gr sulbaktama eşdeğer) uzamış veya sürekli infüzyon ile uygulanır
 - Ör: 9 gr [sulbaktamın 3 gramı] her 8 saatte bir, 4 saatten uzun süre infüzyonla)

Ampicillin-sulbactam

Total daily dose of 6–9 g of sulbactam

Potential infusion strategies include the following:

9 g of ampicillin-sulbactam (6 g ampicillin, 3 g sulbactam) IV every 8 h, infused over 4 h

27 g of ampicillin-sulbactam (18 g ampicillin, 9 g sulbactam) IV as a continuous infusion

3 g of ampicillin-sulbactam (2 g ampicillin, 1 g sulbactam) IV every 4 h, infused over 30 min

Gözlemsel ve klinik çalışma verilerini değerlendiren 2 meta-analiz mevcut

- ❖ 2021 yılı, 18 çalışma, 1835 hasta
- ❖ Ampisilin-sulbaktam (total günlük sulbaktam dozu en az 6 gr) ve ikinci bir antimikrobiyal ajan tedavisi
- ❖ Durumu ağır KDAB ile enfekte hastalarda mortaliteyi azaltan en etkili tedavi rejimi
- ❖ Sulbaktam-bazlı tedavi rejiminde polimiksin-bazlı rejimlere oranla nefrotoksisite daha az sıklıkta

Liu J, Shu Y, Zhu F, et al. 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. J Glob Antimicrob Resist 2021; 24:136–47.

- 2017 yılı, 23 gözlemsel ve klinik çalışma
- KDAB enfeksiyonu gelişen 2118 hasta
- Sulbaktam-bazlı, polimiksin-bazlı ve tetrasiklin-bazlı tedavi rejimleri karşılaştırılmış
- Mortaliteyi en çok azaltan rejim sulbaktam-bazlı tedavi
- Yan etkiler karşılaştırılmamış

Jung SY, Lee SH, Lee SY, et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant Acinetobacter baumannii pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. Crit Care 2017; 21:319

İn vitro, hayvan ve klinik çalışma verilerinin hepsi değerlendirildiğinde:

Ampisilin-sulbaktam KDAB enfeksiyonlarının tedavisinde öncelikli seçenek..

Sulbaktam-durlobaktam

- Faz 3 klinik çalışması tamamlandı, Henüz FDA onayı yok (31.12.2022)
- 4 gr sulbaktam içermekte
 - Rehber ampisilin-sulbaktam tedavisinde 6-9 gr sulbaktam dozajı önermekte ??
- Sulbaktam; A. baumannii-kaynaklı sefalosporinazalar (C klas enzimler) ve OXA enzimleri (D klas enzimler) için bir substrat
- Durlobaktam klas A,C ve D enzimlerinin potent bir inhibitörü
 - Durlobaktam sayesinde sulbaktam daha az dozlarda PBP hedeflerine daha başarılı bir şekilde ulaşır

Ampisilin-sulbaktamda durlobaktam-benzeri ek bir β -laktamaz inhibitörü koruması olmadığı için, panel, **KDAB enfeksiyonu tedavisinde kombine tedavinin primer komponenti olarak yüksek-doz ampisilin-sulbaktam kullanılmasını önermekte**

Soru 4: KDAB enfeksiyonlarının tedavisinde polimiksinlerin rolü nedir?

- **Önerilen Yaklaşım:**
- KDAB enfeksiyonları tedavisinde polimiksin B en az 1 adet başka bir ajanla beraber kombinasyon tedavisinde düşünülebilir.

- Çalışmaların çoğu kolistine odaklı
- Kolistin KDAB ÜSE'lerde önerilir
 - İdrar yollarında aktif forma dönüşür
 - Ancak nadiren tercih edilir
- Polimiksinlerde A. baumannii'ye karşı CLSI duyarlılık kategorisi mevcut değil
 - Polimiksin MİK'leri $>2 \mu\text{g/mL}$ olduğunda muhtemelen polimiksinlerin faydası azalmakta

Kurul polimiksin monoterapisini önermiyor:

- Polimiksinlerin alışlageldik dozda ulaştığı serum konsantrasyonu oldukça değişken
- Etkif bakterisidal aktivite yetersiz olabilir

- ❖ Sistemik enfeksiyonları tedavi etmek için gerekli olan dozaj, nefrotoksisite sınırına yakın
- ❖ Terapötik pencere dar
- ❖ Bakteri üremesinde 1-log₁₀' luk azalma sağlamak için yaklaşık 2 µg/mL doz gerekli = nefrotoksisite ile ilişkili eşik değer

- ❖ İntravenöz polimiksinlerin pulmoner epiteli kaplayan sıvıdaki aktivitesi suboptimal
- ❖ Genellikle akciğerlerde yeterli bakteri ölümü sağlamaz

- ❖ Polimiksin monoterapisi sırasında gelişen klinik başarısızlık ve direnç gelişimine dair çok sayıda bildirim mevcut

Soru 5: KDAB enfeksiyonları tedavisinde tetrasiklin derivelerinin rolü nedir?

- ❑ Yüksek-doz minosiklin veya yüksek-doz tigesiklin ile en az 1 farklı ajan, kombine tedavi olarak düşünülebilir
- ❑ Kurul, minosiklini tercih etmekte
 - Uzun-sürelî klinik tecrübe mevcut
 - CLSI duyarlılık yorumlama kriterleri mevcut

- **KDAB'a in vitro olarak etkili olan tetrasiklin deriveleri**
 - Minosiklin, tigesiklin, eravasiklin
- Genel tetrasiklin direnç mekanizmalarından kaçabilirler
- Bu ajanlara direnç gelişme sıklığı tam olarak bilinmemekte
 - **Çeşitli RND-tipi transportörlerin aşırı yapımından kaynaklanan ilaç eflux aracılığıyla**
- Uygulama sonrası hızlı doku dağılımı
- İdrar ve serumda düşük konsantrasyon

Minosiklin

- 1960'dan beri var
- Klinik tecrübe fazla
- Oral ve parenteral formları mevcut
- KDAB izolatlarına karşı %60-80 oranında etkili (uluslararası veri)
- PD dataya göre yüksek-doz minosiklin standart dozdan daha etkili olabilir
 - 700 mg yükleme dozu sonrasında 12 saat arayla 350 mg idame dozunda
 - Özellikle yüksek-doz ampisilin-sulbaktam ve polimiksin B ile kombine edilirse

Minosiklin

- Klinik pratikte kullanmadan önce güvenlik ve etkinlik çalışmaları yapılmalı
- KDAB enfeksiyonları tedavisine dair ciddi çalışmalarda yer almamış
- Kullanılabileceğine dair vaka serileri mevcut
- Mevcut gözlemsel raporlardan minosiklin etkinliği hakkında sonuç çıkarmak zor
 - Örneklem sayısı az
 - Hasta seçiminde bias
 - Kolonizasyon / enfeksiyon ayırımında yetersizlik
 - Enfeksiyon yerinde farklılıklar

- ❑ Mevcut yeri yetersizliğine rağmen, belirgin bir klinik başarısızlık işareti olmadığı için, Kurul minosiklin tedavi seçeneğini önermekte
 - 2x200 mg iv veya oral

Tigesiklin

- Sadece iv formu var
- KDAB izolatlarına karşı CLSI veya FDA duyarlılık yorumlama kriterleri yok
- Minosiklin MİK değerleri tigesiklin MİK değerlerini tahmin etmekte yardımcı değil
 - Duyarlılık yüzdelerinde farklılıklar mevcut
- Birçok gözlemsel çalışma ve 15 çalışmayı içeren bir meta-analize göre tigesiklin monoterapisi daha yüksek mortaliteye sahip
- Sonraki araştırmalar yüksek-doz tigesiklin uygulanmasıyla diğer ajanlarla karşılaştırıldığında mortalitede farklılığın artık kalmadığını bildirdi
 - **200 mg yükleme dozu sonrasında 2x100 mg idame doz**
- Minosiklin ve tigesiklin yüksek dozda verildiğinde **%20-40 hastada bulantı** gelişmekte

- ❖ Tigesiklin uygulanacaksa, yüksek dozda verilmeli
- ❖ Minosiklin veya tigesiklin en az 1 farklı ajanla kombine olarak verilmeli

Eravasiklin

- MİK değerleri genellikle tigesiklininkin de 2-8 kat daha düşük
- PK profilleri farklı olduğu için MİK değerleri arasındaki farklılığın klinik anlamı olup olmadığı belli değil
- CLSI duyarlılık yorumlama kriterleri yok
- Etkinliğini araştıran klinik çalışmalarda hasta sayısı çok az
- Klinik kullanıma başlandıktan sonra tedavide etkinliğine dair klinik bildirimler çok sınırlı

- Gözlemsel bir çalışma, KDAB pnömonili 93 hasta
- Eravasiklin vs alternatif ajanlar
- Mekanik ventilasyonda daha uzun süre kalış (11 gün vs 7 gün)
- 30-gün mortalite oranı daha yüksek (%33 vs %15)
- Kan dolaşımı enfeksiyonu olan 4 KDAB hastasının tümü ölmüş

Scott CJ, Zhu E, Jayakumar RA, Shan G, Viswesh V. Efficacy of eravacycline ver sus best previously available therapy for adults with pneumonia due to difficult-to-treat resistant (DTR) Acinetobacter baumannii. Ann Pharmacother 2022; 56:1299–307.

Eravasiklin, ancak minosiklin veya tigesiklinin aktif olmadığı veya tolere edilemediği durumlarda sınırlı olarak kullanılabilir.

Omadasiklin

- Tetrasiklin derivesi
- Oral ve iv formu var
- Etkinliği diğer derivelerden daha az
- PK/PD profiline bakılırsa, çok sınırlı aktiviteye sahip
- Klinik veriler çok az sayıda, kontrol grubu olmayan vaka serileri ile sınırlı

Kurul, KDAB enfeksiyonlarının tedavisinde omadasiklin kullanımını önermiyor.

Soru 6: KDAB enfeksiyonlarının tedavisinde sefiderokol'ün rolü nedir?

- Sefiderokol kullanımını sınırlandırılmalı
 - Sadece diğer antibiyotiklere direnç veya intolerans varsa
- Kombine tedavi şeklinde uygulanmalı

Sefiderokol

- Sefiderokol, KDAB izolatlarına karşı in vitro aktivite gösteren tek yeni FDA-onaylı β -laktam ajan.
- Uluslararası s rveyans çalışmalarına göre,
 - CLSI duyarlılık kriterleri ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ 'yi kullanarak:
 - KDAB izolatlarının yaklaşık %95'i sefiderokole duyarlı
- KDAB sefiderokole duyarlılığını saptamak zor
 - Özellikle ortamdaki farklı demir konsantrasyonlarından dolayı
- Üstelik MİK değer sonuçları her zaman metodlar arasında tekrarlanabilir değil
 - Sıklıkla heterorezistans gözlenmekte

- KDAB enfeksiyonlu 54 hasta (pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonu)
- **Sefiderokol** vs alternatif tedavi (büyük oranda polimiksin-bazlı tedaviler)
- Çalışma sonunda mortalite oranı: **%49** vs %18

Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of carbapenem resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-agnostic trial. Lancet Infect Dis 2021; 21:226–40.

Sonuçları bağlamsallaştırmak zor

- İlk çalışmada alternatif tedavi kolunda kullanılan rejimler çok farklı
- Her iki çalışmada da hasta sayısı az

- ❑ 36 KDAB pnömoni hastası
- ❑ Sefiderokol vs yüksek-doz uzamış-infüzyon meropenem tedavisi
- ❑ Klinik yanıtta farklılık yok

Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. 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. Lancet Infect Dis 2021; 21:213–25

- ❖ Bir gözlemsel çalışma, 124 KDAB enfeksiyonlu hasta
- ❖ **Sefiderokol** vs Kolistin-bazlı rejimler
- ❖ 30-günlük mortalite: **%34** vs %56
- ❖ Rekürren KDAB enfeksiyonu: **%17** vs %7
- ❖ Rekürren enfeksiyon gelişen-sefiderokol tedavi grubundaki- 8 hastanın %50sinde sefiderokol direnci gözlemlendi

Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, et al. Cefiderocol- compared to colistin-based regimens for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66:e0214221.

Klinik ve prelinik verilerin ışığında:

- Eğer KDAB enfeksiyonlarının tedavisi için sefiderokol reçete edilecekse:
 - Temkinli olmalı
 - Kombine tedavide kullanılmalı
 - En az 1 etkili ajanla beraber tedaviye eklenmeli
 - Diğer antibiyotiklerle tedavi artık mümkün değilse, sefiderokol kullanımı sınırlı olarak düşünülmeli

Soru 7: KDAB enfeksiyonu tedavisinde uzamış-infüzyonla uygulanan meropenem veya imipenem-silastatin' in rolü nedir?

- Önerilen Yaklaşım:
- KDAB enfeksiyonlarının tedavisinde yüksek-doz, uzamış-infüzyon şeklinde meropenem veya imipenemsilastatin **önerilmemekte**

- KDAB izolatlarının meronem ve/veya imipenem MİK düzeyi $\geq 8 \mu\text{g/mL}$
- Ve karbapenem MİK düzeyleri hemen her zaman $8 \mu\text{g/mL}$ 'den belirgin olarak yüksek
- Bu kadar yüksek bir MİK düzeyi ile her iki ajan da tedavide ek katkı sağlayamaz

- ❑ Kombine tedavinin asıl komponenti olarak yüksek-doz ampisilin-sulbaktam önerildiği için, meropenem ya da imipenem-silastatin kullanılmamalı
 - Klinik faydası yok
 - Ek β -laktam toksisite gelişme riski

- **Kolistin + meropenem kombinasyonunun faydası gösterilemedi**

- Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2018; 18:391–400**

- Trial for the treatment of extensively drug-resistant gram-negative bacilli. 2021. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597973>. Accessed 31 December 2022**

Soru 8: KDAB enfeksiyonlarının tedavisinde rifamisinlerin yeri nedir?

- **Önerilen Yaklaşım**
- KDAB enfeksiyonlarının tedavisinde rifabutın ya da diğer rifamisinler **önerilmemekte**

- **Rifamisin sınıfı antibiyotikler**

- Bakteriyel RNA polimerazı inhibe ederler
- Rifampin, rifabutin, ve rifapentin
- Rifabutin in vitro ve hayvan modellerinde *A. baumannii*'ye karşı çok etkili bir ajan
- Rifabutin rifampisinden çok daha fazla etkili

KDAB ile enfekte hastalarda; tek başına kolistin vs rifampin+kolistin kombine tedavi alanların klinik sonuçlarının karşılaştırıldığı üç klinik çalışma mevcut

- ❑ 210 ybü hastası, invazif KDAB enfeksiyonu mevcut
 - Kolistin vs Kolistin + rifampin
 - **Mortalite oranı aynı: %43**

Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. 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. Clin Infect Dis 2013; 57:349–58

- ❑ KDAB pnömonili 43 hasta
 - Kolistin vs Kolistin + rifampin
 - **Mortalite oranı: %73 vs %62 (istatistiksel olarak anlamlı değil)**

Aydemir H, Akduman D, Piskin N, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. Epidemiol Infect 2013; 141:1214–22.

- ❑ Randomize 9 adet kolistin-dirençli A. baumannii ile enfekte hasta
 - Kolistin vs Kolistin+rifampin
 - **Klinik yanıtta fark yok: %80 vs %67**

Park HJ, Cho JH, Kim HJ, Han SH, Jeong SH, Byun MK. Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in pneumonia caused by colistin-resistant Acinetobacter baumannii: a randomised controlled trial. J Glob Antimicrob Resist 2019; 17:66–71.

- Çalışmalarda sınırlamalar mevcut
 - Kolistin dozu suboptimal
 - Hasta sayısı az
 - Rifampin yerine rifabutin konsaydı, belki daha fazla klinik yanıt alınacaktı???

- ❖ Panel KDAB tedavisinin bir komponenti olarak rifabutini önermiyor
 - Toksisite
 - Klinik çalışmalarda faydası gösterilmemiş

Soru 9: KDAB enfeksiyonlarının tedavisinde nebülize antibiyotiklerin rolü nedir?

- Önerilen Yaklaşım:
- KDAB enfeksiyonlarının tedavisinde nebülize antibiyotikler **önerilmemekte**

- Nebülize antibiyotiklerin tedavi başarısına dair gözlemsel çalışma bulguları çelişkili
 - Gram-negatif VİP hastalarında nebülize antibiyotiklerle plaseboyu karşılaştıran en az 3 klinik araştırma mevcut
 - Her 3 çalışmada aynı zamanda sistemik antibiyotik kullanıldı



Ra

❖ Çalışmaların hiçbirisinde klinikte düzelme veya sağkalımda fayda gösterilmedi (dirençli patojenler için yapılan subgrup analizleri dahil)

of



Kollef MH, Ricard JD, Roux D, et al. A randomized trial of the amikacin fosfomycin inhalation system for the adjunctive therapy of gram-negative ventilator-associated pneumonia: IASIS trial. Chest 2017; 151:1239–46

508 pnömonilli hasta (%29' unda etken A. baumannii) Nebülize amikasin vs plasebo

Niederman MS, Alder J, Bassetti M, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebocontrolled, phase 3, superiority trial. Lancet Infect Dis 2020; 20:330–40

Bir meta-analiz

- 13 çalışma, 1733 erişkin ventilatör ilişkili pnömoni hastası
- Sonuç:
- Nebülize antibiyotik eklenmesi- kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, en azından klinik semptomlarda kısmi iyileşmeyle ilişkili olabilir
 - Patojenler arasında belirgin heterojenite mevcut
 - Klinik yanıt tanımı çalışmalarda birbirinden çok farklı
- **Nebülize antibiyotik alan hastalarda; sağkalım faydası, yoğun bakım ünitesinde kalış süresinde kısalma ya da ventilatör gün sayısında gerileme saptanmadı.**

Qin JP, Huang HB, Zhou H, Zhu Y, Xu Y, Du B. Amikacin nebulization for the adjunctive therapy of gram-negative pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep 2021; 11:6969.

Sonuç olarak Panel Önerisi:

KDAP pnömonili hastaların tedavisinde, ek olarak nebülize yolla antibiyotikler uygulanmasın !

- Faydalı olduğu gösterilmiş klinik çalışma yok
- Enfekte akciğerde eşitsiz bir şekilde dağılacağı endişesi
- Bronkokonstriksiyon gibi solunumsal komplikasyonlar gelişme endişesi

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

Stenotrophomonas maltophilia..

- Aerob, glukoz nonfermentatif, gram-negatif basil
- Sulu ortamlarda yaygın
- Çoğu nozokomiyal mikroorganizmalardan daha az patojenik olduğu düşünülür
- Biyofilm üretir
- Kolonizasyon veya infeksiyon yapabilen virülans faktörleri var
- Hassas konakçılarda etkili
 - Altta yatan akciğer hastalığı ve hematolojik malignensisi olanlar

- S. maltophilia enfeksiyonları, CRAB enfeksiyonlarına çok benzer yönetim zorlukları ortaya çıkarmakta
- Ciddi enfeksiyon yapma potansiyeli var
- Ancak kolonize bir mikroorganizma mı yoksa gerçek bir patojen mi belli değil
- Özellikle kistik fibrozis ya da mekanik ventilatöre bağlı hastalarda
- Sıklıkla polimikrobiyal bir enfeksiyonun bir parçası olarak saptanmakta
- Önemli olarak, hematolojik malignansilerde, hemorajik pnömoni veya bakteremi nedeniyle belirgin morbidite ve mortaliteye neden olur
- Sıklıkla polimikrobiyal enfeksiyonun bir parçası
- Daha da önemlisi, S. maltophilia, **öncelikle hemorajik pnömoni veya bakteriyemi nedeniyle hematolojik malignite popülasyonunda önemli morbidite ve mortaliteye neden olan gerçek bir patojen olabilir**

- Antimikrobiyal direnç genleri ve gen mutasyonlarına sahip
 - ❖ L1 metallo β -laktamaz \rightarrow Penisilinleri, sefalosporinler ve karbapenemleri hidrolize eder (aztreonam hariç)
 - ❖ L2 serin β -laktamaz \rightarrow Genişlemiş sefalosporin aktivitesi, aztreonam hidrolizi
 - ❖ Aminoglikozidlere intrinsik direnç
 - Kromozomal aminoglikozid asetil transferaz enzimleri aracılığıyla
 - ❖ Efflux pompaları aracılığıyla direnç geliştirme
 - TMP-SMX, tetrasiklinler, ve florokinolonlar
 - ❖ Kromozomal Smqrn genleri
 - Kinolonların etkinliğini daha çok azaltır

- Standart bir tedavi rejimi yok
- Yaygın olarak kullanılan ajanlar arasında karşılaştırma yapan güçlü çalışmalar yok
- S. maltophilia'ya karşı etkinliğe sahip ajanların önceliklendirilmesine ve yaygın olarak kullanılan kombinasyon tedavisi rejimlerinin ilave faydalarının belirlenmesine yönelik veriler henüz eksik
- Orta-ağır şiddette hastalıklar tartışılacak

- S. maltophilia ADT tespiti sorunlu
- CLSI'nin S. maltophilia'ya yönelik yedi adet ajan için duyarlılık yorumlama kriterleri var
 - **TMP-SMX, tikarsilin/klavulonat, seftazidim, sefiderosol, levofloksasin, minosiklin ve kloramfenikol**
- Tikarsilin-klavulonat artık üretilmiyor
- Kloramfenikolün belirgin toksisitesi yüzünden kullanımını çok sınırlı
- MİK yorumlama kriterlerine olan güven zayıflamakta:
 - Klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılan test yöntemleri kullanılarak seftazidim ve levofloksasin MIC'lerin tekrarlanabilirliği ile ilgili endişeler
 - Çoğu ajan için sınır değerlerini bilgilendirmek için kullanılan sınırlı PK/PD verileri
 - MİK değerleri ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi tanımlamak için yetersiz veri

- Polimiksinler için saptanmış CLSI duyarlılık kriterleri yok
- Polimiksin kuyucuklarında sıklıkla inkomplet *S. maltophilia* üremesi görülür
 - Heterorezistans ???
- Polimiksin MİK değerlerinin hem doğruluk hem de tekrarlanabilirliği sorunlu

Kurul:
S. maltophilia enfeksiyonlarının
tedavisinde polimiksinleri **önermiyor.**

Soru 1: *S. maltophilia*'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde genel yaklaşım nedir?

1. yaklaşım:

- En az 2 aktif ajanın kombine tedavisi
- **TMP-SMX, minosiklin/tigesiklin, sefiderokol veya levofloksasin**
- Klinik düzelme gözlenene dek kombine olarak devam edilmeli
- Çünkü her bir ajanı tek tek destekleyen klinik veri sınırlı

2. yaklaşım:

- **Seftazidim- avibaktam + aztreonam kombinasyonu**
- Klinikte belirgin bozukluk varsa (instabilite)
- Diğer ajanlara intolerans varsa
- Diğer ajanlarla klinik başarısızlık varsa uygulanabilir.

- İn vitro veriler çelişkili
- Birçok araştırma şu ajanlar arasında sinerji olduğunu ileri sürmekte
 - Minosiklin, sefiderokol, ve florokinolonlar
- Monoterapiyle kombine terapiyi karşılaştıran çalışmaların sonuçları da çelişkili
 - Gözlemsel çalışmalarla sınırlı
 - Bias sorunu
 - Vaka sayısı az
 - Hasta, mikrobiyal ve tedavi özellikleri arasında belirgin heterojenite

Kurul kombine tedaviyi önermekte

❖ En az 1 adet aktif ajan tedaviye dahil edilmiş olur

Soru 2: *S. maltophilia* enfeksiyonları tedavisinde Trimetoprim-Sulfametoksazol' ün rolü nedir?

- **Önerilen Yaklaşım:**
- Tedavide tercih edilen bir ajan
 - Kombine tedavinin bir parçası
 - En azında klinik düzelme gözlenene kadar kombine tedaviye devam edilmeli

TMP-SMX

- *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde tarihi ilk-tercih edilen ajan
- Surveyans çalışmalarında %90'ın üzerinde duyarlı olduğu gösterilmekte
 - Giderek artan direnç rağmen
- Tedavide TMP-SMX kullanılmasına dair çok fazla klinik tecrübe mevcut
- Ancak ajanın etkinliğiyle ilgili ciddi klinik veri yok

Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Levofloxacin for *Stenotrophomonas maltophilia* Infections: A Retrospective Comparative Effectiveness Study of Electronic Health Records from 154 US Hospitals

Sadia H. Sarzynski,¹ Sarah Warner,¹ Junfeng Sun,¹ Roland Matsouaka,^{2,3} John P. Dekker,⁴ Ahmed Babiker,^{5,6} Willy Li,⁷ Yi Ling Lai,¹ Robert L. Danner,¹ Vance G. Fowler Jr.,^{2,3} and Sameer S. Kadri^{1,6}; for the National Institutes of Health Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative

¹Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland, USA, ²Department of Biostatistics and Bioinformatics, Duke University, Durham, North Carolina, USA, ³Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, North Carolina, USA, ⁴Bacterial Pathogenesis and Antimicrobial Resistance Unit, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Maryland, USA, ⁵Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA, ⁶Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA, and ⁷Pharmacy Department, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland, USA

Background. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) is considered first-line therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections based on observational data from small studies. Levofloxacin has emerged as a popular alternative due to tolerability concerns related to TMP-SMX. Data comparing levofloxacin to TMP-SMX as targeted therapy are lacking.

Methods. Adult inpatient encounters January 2005 through December 2017 with growth of *S. maltophilia* in blood and/or lower respiratory cultures were identified in the Centers Healthfacts database. Patients included received targeted therapy with either

- Gözlemsel bir çalışma . Open Forum Infect Dis 2022; 9:ofab644.
- Solunum yolu veya kan kültürlerinde *S. maltophilia* üremiş 1581 hasta
- TMP-SMX veya levofloksasin monoterapisi verilmiş
- Sonuç: Levofloksasin; solunum yolu enfeksiyonlu *S. maltophilia* hastalarında mortaliteye karşı koruyucu olabilir, ve kültür bölgesinden bağımsız olarak mortaliteye karşı marjinal koruyucu olabilir.

- Çalışmada belirgin sınırlamalar var
- O nedenle yorumlamak zor
 - Geniş çalışma aralığı (2005-2017)
 - Klinik pratikte birçok değişiklik olması olasılığı
 - Kolonizasyon / enfeksiyon ayrımı yetersizliği
 - Kaynak kontrolünün sağlanamaması
 - ADT verilerinin yetersizliği
 - Polimikrobiyal enfeksiyonların dahil edilmesi

❖ **Klinik pratikte uygulama açısından belirsizlik mevcut**

- *S. maltophilia* kan dolaşım enfeksiyonu gelişen 91 hastayı içeren vaka serisi
- TMP-SMX tedavisi uygulanmış
- 14 gün içindeki mortalite oranı %25
- Çalışmadaki TMP-SMX'den farklı bir ajan ile tedavi edilen hasta sayısı çok az
 - O nedenle etkinlik açısından karşılaştırma ve değerlendirme yapmak mümkün değil
- *Muder RR, Harris AP, Muller S, et al. Bacteremia due to Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia: a prospective, multicenter study of 91 episodes. Clin Infect Dis 1996; 22:508–12.*

- TMP-SMX'i ve diğer ajanları (tetrasiklin deriveleri veya kinolonlar) karşılaştıran birçok küçük gözlemsel çalışmalar mevcut
 - Genellikle benzer sonuçlar elde edilmiş
 - Belirgin sınırlamaları var
- Tedavide optimal TMP-SMX dozunu belirlemek için, etkinlik veya toksisite açısından PK/PD indeksi oluşturulmamış
- Bir PD modelleme çalışmasında:
 - Duyarlı *S. maltophilia* suşlarında dahi TMP-SMX kısıtlı aktiviteye sahip

Kurul Der ki:

- S. maltophilia enfeksiyonları tedavisinde TMP-SMX dozu 8-12 mg/kg (trimetoprim'e göre ayarlanacak) olmalı (Tablo 1)**
 - Toksikite riski (bulantı-kusma, hiperkalemi, sıvı yüklenmesi, nefrotoksisite ihtimali)
 - Özellikle daha yüksek dozlarda doz-yanıt ilişkisi saptanmamış
 - Özellikle belli bir dozun daha optimal olduğunu destekleyen klinik kanıt yok
 - >15 mg/kg/gün dozunda TMP uygulanması, serumda gereğinden yüksek sulfametoksazol düzeylerine yol açabilir

- Bu öneriyi destekleyen klinik verilerin azlığını kabul eden kurul, kullanımıyla ilgili uzun süredir devam eden deneyim ve net klinik başarısızlık sinyallerinin olmaması göz önüne alındığında, TMP-SMX'i hala S. maltophilia enfeksiyonları için tercih edilen bir tedavi seçeneği olarak önermekte.**

- 1. soruda tarif edildiği gibi, klinik düzelme gözlenene dek, TMP-SMX ile beraber ikinci bir ajan tedaviye eklenmeli (ör, minosiklin/tigesiklin, sefiderosol, levofloksasin)**

Soru 3: *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde tetrasiklin derivelerinin rolü nedir?

- **Önerilen Yaklaşım**
- Yüksek-doz minosiklin (200 mg iv / oral 12 saatte bir)
 - Kombine tedavinin bir parçası olarak
 - En azından klinik düzelme gözlenene dek
- Minosiklini tigesikline tercih etmekte
 - Biraz daha olumlu in vitro veriler mevcut
 - CLSI sınır değerleri mevcut
 - Oral formu mevcut
 - Muhtemelen tolerabilitesi daha iyi
- Tigesiklin de hala makul bir seçenek

Gerekçe

- Tetrasiklin derivelerinin *S. maltophilia*'ya karşı MİK değerleri genellikle düşük
- Surveyans çalışmalarına göre minosiklin ve tigesiklin *S. maltophilia* izolatlarının yaklaşık %70-90 'ında etkili (minosiklinin MİK90 değeri daha düşük (o nedenle daha çok tercih edilir)
- Tetrasiklin deriveleri arasında, CLSI duyarlılık kriterlerine sahip olan tek ajan minosiklin
- Minosiklin 2x100 mg iv dozaj ile hedefin %90'na ulaşmakta
- Tigesiklin; 2x100 mg iv dozaj ile hedefin %75'ine ulaşmakta
- Her iki ajanın da akciğer dokusuna dağılımı iyi

- Farklı vücut bölgelerinde *S. maltophilia* kaynaklı enfeksiyonu olan 45 hasta
- TMP-SMX vs Minosiklin tedavisi
- Sonuçlarda farklılık yok

Hand E, Davis H, Kim T, Duhon B. Monotherapy with minocycline or trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:1071–5

- *S. maltophilia* enfeksiyonu olan 119 hasta
- Minosiklin tedavisi ile hastaların %80' i iyileşmiş
- Karşılaştırma yapılmamış

Jacobson S, Junco Noa L, Wallace MR, Bowman MC. Clinical outcomes using minocycline for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:3620.

- 45 adet *S. maltophilia* enfeksiyonlu hasta
- TMP-SMX vs Tigesiklin tedavisi
- Klinik sonuçlarda farklılık yok

Tekce YT, Erbay A, Cabadak H, Sen S. Tigecycline as a therapeutic option in *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Chemother* 2012; 24:150–4.

- Birçok sınırlama mevcut

- Tedavi seçiminde bias
- Örneklem sayısı az
- Konakçı ve mikrobiyal verilerde heterojenite
- Ek olarak uygulanan aktif ajanlar

- Standart doz tigesiklin tedavisi alan 46 hasta vs kinolon (levofloksasin veya moksifloksasin) alan 36 hasta
- Klinik iyileşme: %33 vs %64
- 28-gün mortalite: %48 vs %28

Zha L, Zhang D, Pan L, et al. Tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: a multicenter retrospective cohort study. *Infect Dis Ther* 2021; 10:2415–29.

- **Eravasiklinin** *S. maltophilia*'ya etkinliğine dair in vitro ve in vivo veri çok az
- **Omadasiklin**
 - Bir tetrasiklin derivesi
 - Oral ve iv formları mevcut
 - *S. maltophilia*'ya karşı in vitro aktivitesi diğerlerinden daha sınırlı



• Kurul, *S. maltophilia* tedavisinde eravasiklin ya da omadasiklin kullanımını önermiyor

Tetrasiklin Deriveleri..

- Uygulama sonrasında hızlı doku dağılımı
- İdrarda kısıtlı konsantrasyon
- Serum konsantrasyonu düşük
- ❖ S. maltophilia'ya bağlı üriner sistem enfeksiyonlarında önerilmezler
- ❖ Kan dolaşımı enfeksiyonlarında sadece kombine tedavinin bir parçası olarak önerilirler
- Tedavi alanların % 20-40'ında bulantı ve kusma bildirilmiş

Soru 4: *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde sefiderokol' ün rolü nedir?

- **Önerilen Yaklaşım**

- Eğer tercih edilecekse, kombine tedavinin bir parçası olabilir
- En azından klinik düzelme gözlenene kadar kombine tedaviye devam edilir

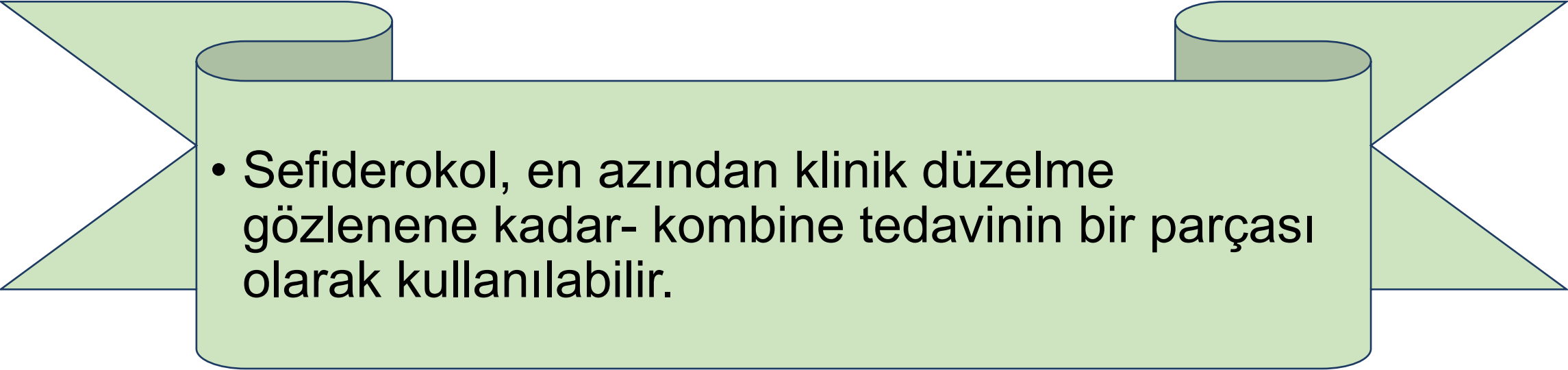
Gerekçe

- Sürveyans çalışmalarında, *S. maltophilia* izolatlarına duyarlılık oranı %100'e yakın
 - Ancak araştırmalar ilacın yaygın klinik kullanımından önce yürütülmüş
- Sefiderokolün yeterli hedefe ulaşma olasılığı, pulmoner ve kan dolaşımı enfeksiyonları da dahil olmak üzere in vitro modelleme verilerine dayalı olarak yüksek

- Karbapenem-dirençli enfeksiyonlarda sefiderokolün rolünü araştırmakta
- 5 *S. maltophilia* enfeksiyonlu hasta
- 5 hastanın tümüne sefiderokol verilmiş, karşılaştırma yapma olanağı yok
- 5 hastanın 4ü ex
- 5 hastanın 3ünde *A. baumannii* koenfeksiyonu yok
- Bu 3 hastanın 2 si ex

Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. 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. Lancet Infect Dis 2021; 21:226–40.

- Diğer alışmalar vaka bildirimleri ile sınırlı
- Klinik veri, in vitro veriler ve hayvan modelleri sefiderokol kullanımı açısından cesaret verici
- Sefiderokolün mono ya da kombine terapide kullanılması kararına rehberlik edecek veri yok

- 
- Sefiderokol, en azından klinik düzelme gözlenene kadar- kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılabilir.

Soru 5: S. maltophilia enfeksiyonlarının tedavisinde florokinolonların rolü nedir?

- **Önerilen Yaklaşım**

- Levofloksasin sadece kombine tedavinin bir parçası olarak önerilmekte
- Levofloksasin monoterapisine geçiş önerilmemekte

Gerekçe

- *S. maltophilia* izolatlarında Smqr direnç determinantları mevcut
 - Kinolonların giraz ve topoizomeraza bağlanmasını engeller
 - Kinolon MİK değerleri artar
- Çok ilaca dirençli efflux pompalarının aşırı üretilmesi
 - MİK değerlerini arttırır
- Surveyans çalışmalarında; *S. maltophilia*'nın levofloksasine temel duyarlılık yüzdeleri, %30-80 arasında değişmekte
- Levofloksasine duyarlı olan bazı *S. maltophilia* izolatlarının tedavisi sırasında yüksek levofloksasin MİK değerleri geliştirebileceği gösterilmiş
- Sipprofloksasin ve moksifloksasin için *S. maltophilia*'ya karşı CLSI duyarlılık kriterleri yok

- Siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin monoterapisini değerlendiren zaman öldürme eğrileri
 - Bu ajanlar *S. maltophilia* büyümesinin sürekli inhibisyonunda yetersiz
- PK/PD modelleme verileri
 - Yüksek dozlarda uygulandığında bile florokinolon monoterapisi, *S. maltophilia* enfeksiyonlarında uygun hedefe ulaşmada yetersiz olabilir
- Florokinolon verileri çoğunlukla levofloksasine odaklanmakta

- 14 gözlemsel çalışma, 663 hasta
- %50 hasta Florokinolonlar (siprofloksasin %34 , levofloksasin %57) vs %50 hasta TMP-SMX
- Ayrı ayrı değerlendirildiğinde, mortalite açısından fark yok
- Florokinolonlar bir araya toplandığında, TMP-SMX ile karşılaştırıldığında mortaliteye karşı korumada marjinal düzeyde anlamlı göründüler; mortalite: %26 vs %33
- Analiz, kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarsa sınırlandırıldığında: Florokinolonların faydası belirgin değil

Ko JH, Kang CI, Cornejo-Juarez P, et al. Fluoroquinolones versus trimethoprim sulfamethoxazole for the treatment of Stenotrophomonas maltophilia infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2019; 25:546–54.

- **Çalışmaların hepsinde sınırlılıklar mevcut**

- Bias
- Hasta sayısı az
- Konakçı, mikrobiyal veriler ve ek olarak verilen ajanlarda heterojenite

Kurul önerileri:

- ❑ Levofloksasin S. maltophilia enfeksiyonlarının tedavisinde **sadece kombine tedavide** kullanılmalı
 - Kinolon monoterapisine dair in vitro çalışmalarda yetersiz sonuçlar
 - Etkenin kinolonlara karşı bilinen direnç mekanizmaları
 - Tedavi sırasında direnç gelişimi problemi
 - Gözlemsel verilerde doğal olarak gelişen bias-yanlılık

- ❑ Kinolonlar içinden **levofloksasin** tercih edilmeli
 - Siprofloksasin ve moksifloksasinin duyarlılık kriterleri yok

- ❑ Levofloksasin tedavisi sırasında **dikkat** edilmeli (701)
 - Yan etki riski
 - Dirençli suşların ortaya çıkma ihtimali

Soru 6: *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde Seftazidim-Avibaktam ve Aztreonam'ın rolü nedir?

- **Önerilen Yaklaşım:**

- Eğer hastanın durumu ağır ise
- Diğer ajanları tolere edemiyorsa
- Diğer ajanlar etkisiz ise

☐ Seftazidim-avibaktam + aztreonam tedavisi önerilmekte

Gerekçe

- Seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyonu ile, *S. maltophilia*'da intrinsik olan L1 ve L2 β -laktamazların üstesinden gelinebilir
- L1 metallo- β -laktamaz \rightarrow Seftazidimi hidrolize eder, aztreonamı değil
- L2 serin β -laktamaz \rightarrow Seftazidim ve aztreonamı hidrolize eder, avibaktam ile inhibe edilir
- Böylece seftazidim-avibaktam + aztreonam tedavisi ile inaktive olmadan hedefi olan PBP 'e ulaşır.

- Klinik veri çok sınırlı
- Kombine tedavi orta-şiddetli enfeksiyonlarda kullanılabilir
 - Hematolojik malignansili hastalarda pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonu gelişirse
 - Diğer ajanların kullanımı sırasında intolerans / direnç gelişirse

Ceftazidime-avibactam PLUS
aztreonam

Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV every 8 h, infused over 3 h
PLUS

Aztreonam: 2 g IV every 6–8 h (every 6 h dosing preferred if possible), infused over 3 h

- Karaciğer enzimi yükselen hastalar yakından takip edilmeli
- Birkaç grup kombine ajanlarda duyarlılık testi için metodlar tarif etmiş
- Henüz CLSI önerisi yok

Soru 7: *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde Seftazidim'in rolü nedir?

- **Önerilen Yaklaşım:**
- Seftazidim *S. maltophilia* enfeksiyonları tedavisinde **önerilmemekte**
 - *S. maltophilia* intrinsik olarak β -laktamaz genlerine sahip

Gerekçe

- S. maltophilia intrinsik L1 ve L2 β -laktamazlara sahip
- S. maltophilia suşlarınınin %30-40'ı CLSI yorum kriterlerine göre seftazidime duyarlı
- Ancak seftazidim sınır değerlerini yeniden değerlendirmek için yeterli veri yok
- **«Duyarlılık» tanımı, muhtemelen klinik başarıyı yansıtmıyor**
- S. maltophilia'ya karşı seftazidim MİK değerleri hatalı olabilir, laboratuvarlarda yaygın olarak başvurulan ADT yöntemleri kopyalanamayabilir / tekrar edilemeyebilir
- Avibaktam → Aztreonam yokluğunda, seftazidimin etkinliğini arttıramaz

- ❖ İn vitro modellere göre; seftazidim *S. maltophilia*'nın üremesini sürekli olarak anlamlı bir şekilde önleyemiyor
- ❖ Seftazidimin *S. maltophilia* enfeksiyonlarına karşı rolünü değerlendiren karşılaştırmalı etkililik çalışmaları neredeyse yok
- ❖ **Seftazidimin – testlerde duyarlı gözükse bile- *S. maltophilia*'ya karşı etkisiz olabileceği bilgisi, klinisyenlere çekinmeden iletmeli**

SONUÇ

- Antibiyotik direnci, dinamik ve hızla gelişen bir alan
- Dirençli enfeksiyonlar klinisyenleri zorlamaya devam edecek
- Yeni antibiyotikler klinik pratiğimize dahil oldukça, etkinlikleri ve direnç gelişimine yatkınlıklarına dair daha çok şey öğreneceğiz
- Bu rehber her yıl güncellenecek
- **[https:// www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/](https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/)**.



teşekkürler