

Sık Rastladığımız Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonlarının Yönetimi:

Klebsiella pneumoniae

Prof. Dr. Mesut YILMAZ

İstanbul Medipol Üniversitesi

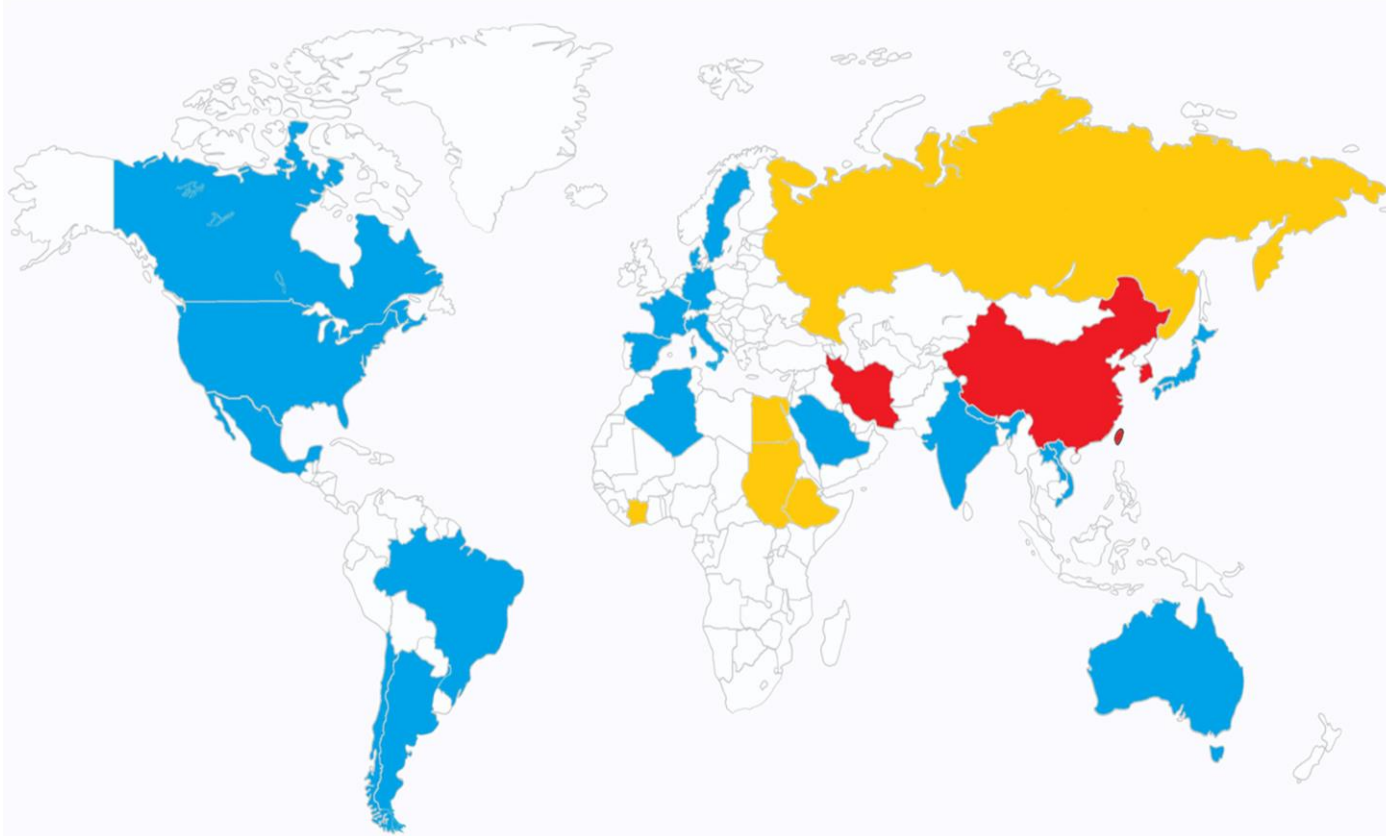
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D

Mayıs 2024

Konu Akışı

- Epidemiyoloji
- Beta-laktam direnci ve karbapenemazlar
- ESBL – KP Tedavi seçenekleri
- Karbapenem dirençli Kp Tedavi seçenekleri
- Kombinasyon seçenekleri
- Tedavi süresi

hvKP



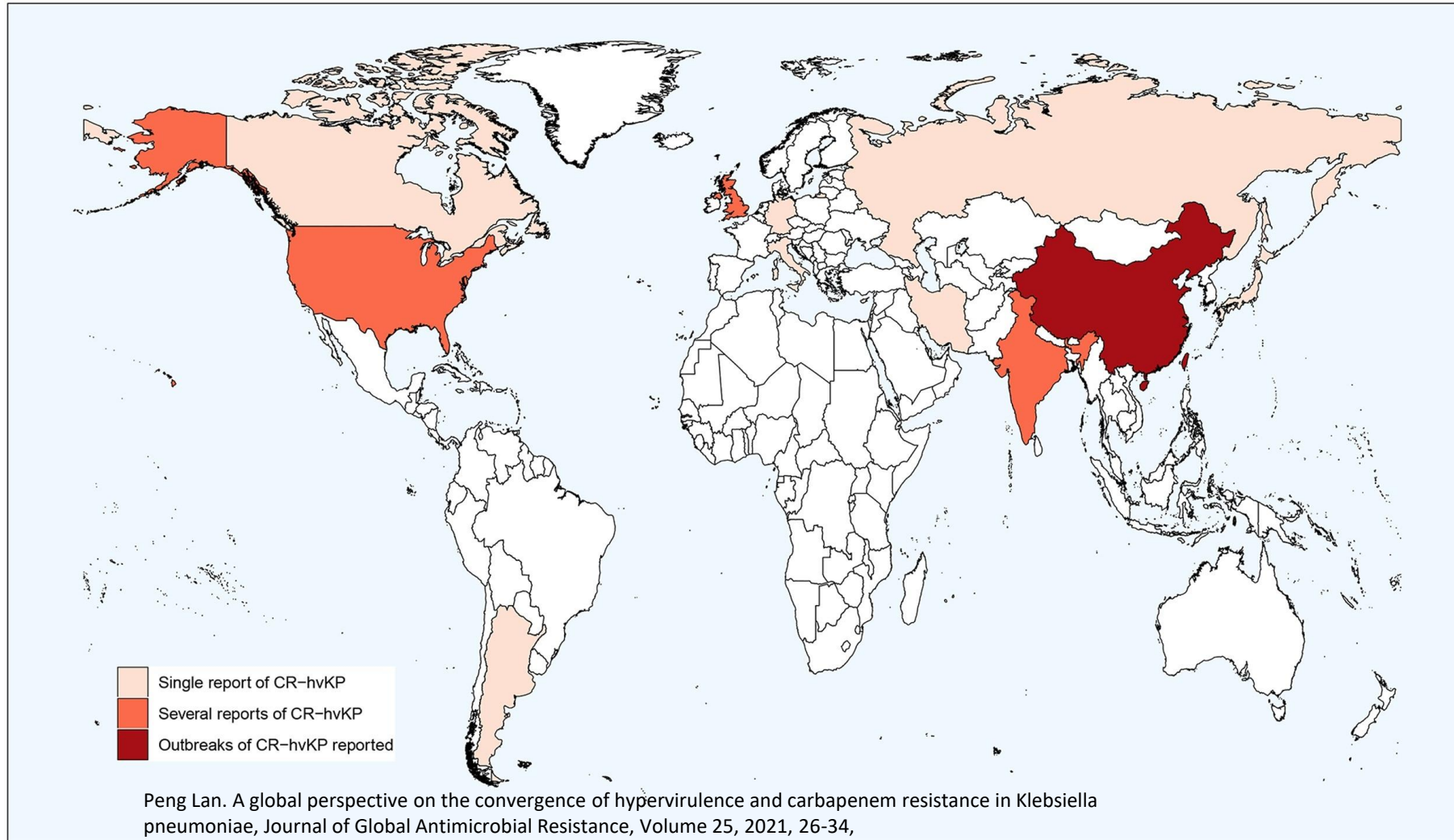
- Kp nin 2 patotipi
 - Klasik Kp
 - Hypervirülan Kp

■ High severity
■ Moderate severity
■ Low severity
□ Data unavailable

> [Acta Microbiol Immunol Hung. 2020 Jul 3;67\(2\):120-126. doi: 10.1556/030.2020.01143.](#)

Low prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Anatolia, screened via phenotypic and genotypic testing

CR-hvKP

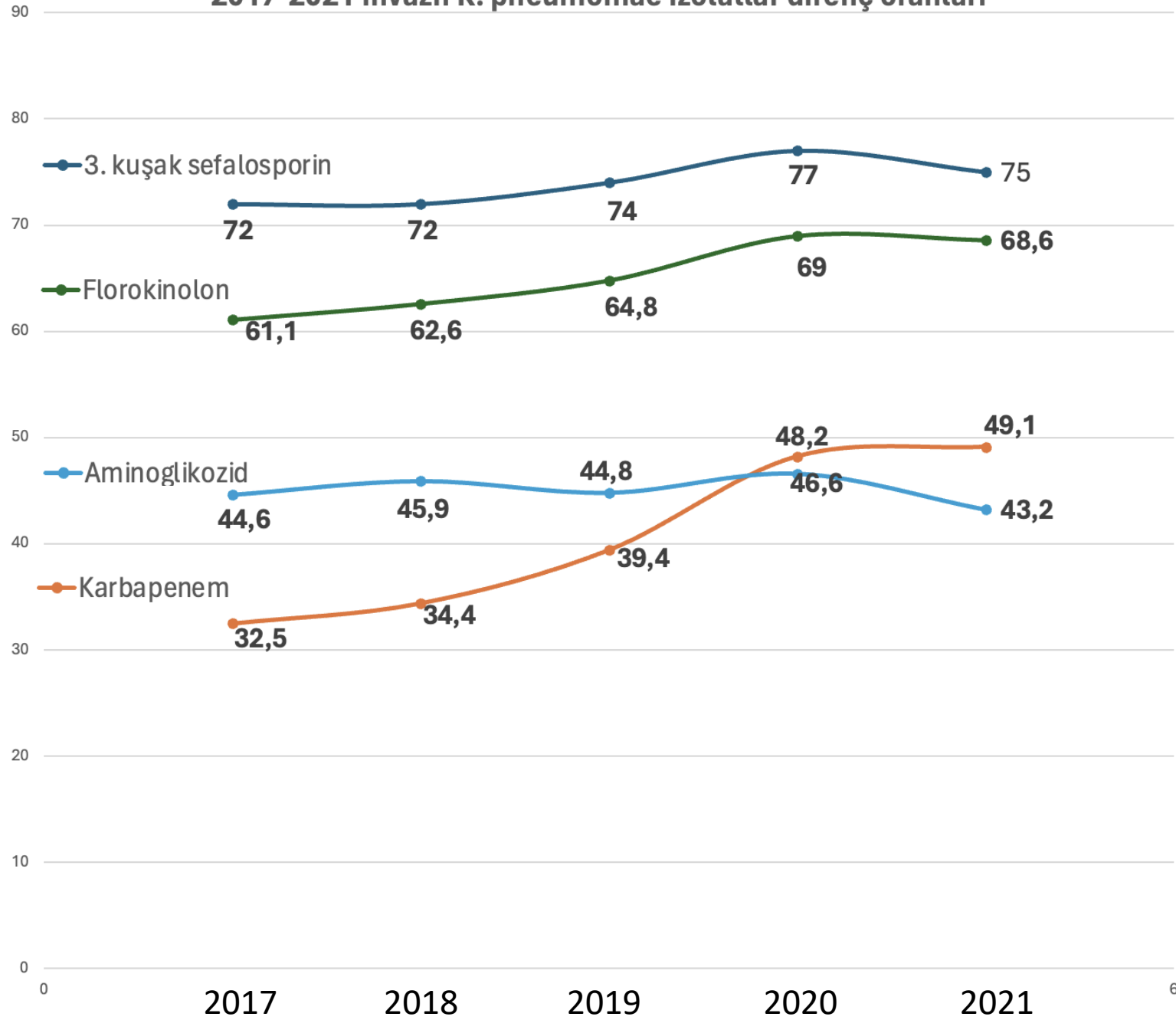


Total number of invasive isolates tested (n) and percentage of isolates with resistance phenotype (%)^a, by bacterial species and antimicrobial group/agent, Türkiye, 2017–2021

Bacterial species	Antimicrobial group/agent	2017		2018		2019		2020		2021		Trend 2017–2021 ^b
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>E. coli</i>	Aminopenicillin (amoxicillin/ampicillin) resistance	3 652	77.7	4 154	76.7	4 290	78.8	3 562	76.1	4 365	74.8	↓*
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	4 337	52.7	4 923	53.2	4 847	54.7	4 342	53.4	4 852	50.2	↓*
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	4 321	2.7	4 759	2.6	4 966	3.0	4 347	3.7	4 551	4.7	↑*
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	4 022	52.3	4 606	52.2	4 853	51.7	4 193	50.1	4 707	50.9	↓
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	4 083	26.6	4 785	24.4	4 617	25.8	4 211	23.7	4 569	24.6	↓
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides	3 755	18.8	4 477	17.7	4 496	18.3	4 078	16.5	4 395	15.9	↓*
<i>K. pneumoniae</i>	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	3 157	72.0	3 766	72.0	3 977	74.0	4 501	76.9	4 738	75.4	↑*
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	3 165	32.5	3 641	34.4	4 028	39.4	4 517	48.2	4 421	49.1	↑*
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	3 009	61.1	3 557	62.6	3 933	64.8	4 276	69.0	4 483	68.6	↑*
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	2 991	44.6	3 632	45.9	3 925	44.8	4 405	46.6	4 482	43.2	–
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides	2 821	38.9	3 442	39.9	3 689	40.5	4 156	43.3	4 203	38.7	–
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin-tazobactam resistance	1 491	37.2	1 646	34.0	1 533	34.1	1 365	32.1	1 764	32.5	↓
	Ceftazidime resistance	1 481	30.0	1 700	26.8	1 645	28.0	1 468	27.2	1 723	28.1	–
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	1 552	37.4	1 682	37.5	1 712	38.4	1 547	36.2	1 718	39.0	–
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	1 525	35.6	1 674	32.7	1 637	35.2	1 503	31.0	1 735	33.1	–
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance ^c	1 519	26.7	1 730	19.0	1 681	20.8	769	15.7	1 069	17.8	↓*
	Combined resistance to ≥ 3 antimicrobial groups (among piperacillin-tazobactam, ceftazidime, carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides) ^c	1 279	31.7	1 451	27.8	1 424	30.1	672	27.5	955	28.1	–
<i>Acinetobacter</i> spp.	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	2 540	91.5	2 643	92.2	2 390	90.4	3 165	93.1	3 279	93.3	↑
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	2 505	92.6	2 575	94.4	2 391	90.7	3 064	93.6	3 233	94.6	↑
	Aminoglycoside (gentamicin/tobramycin) resistance	2 558	78.3	2 704	79.1	2 404	80.3	3 117	86.1	3 405	85.3	↑*
	Combined resistance to carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides	2 421	77.8	2 526	79.3	2 362	79.6	3 039	84.7	3 089	84.8	↑*
<i>S. aureus</i>	MRSA ^d	3 142	25.8	3 316	29.6	3 407	31.3	3 591	33.4	3 562	30.7	↑*
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillin non-wild-type ^e	213	46.0	243	43.6	212	50.9	128	53.9	147	53.7	↑
	Macrolide (azithromycin/clarithromycin/erythromycin) resistance	205	39.5	217	37.3	211	37.0	119	34.5	126	34.1	–
	Combined penicillin non-wild-type and resistance to macrolides ^e	186	29.0	211	28.0	200	32.5	117	27.4	123	26.0	–
<i>E. faecalis</i>	High-level gentamicin resistance	1 125	38.0	1 337	36.9	1 914	33.5	2 040	29.6	1 899	24.7	↓*
<i>E. faecium</i>	Vancomycin resistance	1 551	13.2	1 570	13.6	1 797	13.3	2 201	15.4	2 242	15.8	↑

Invasive isolates reported to the Central Asian and European surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) network

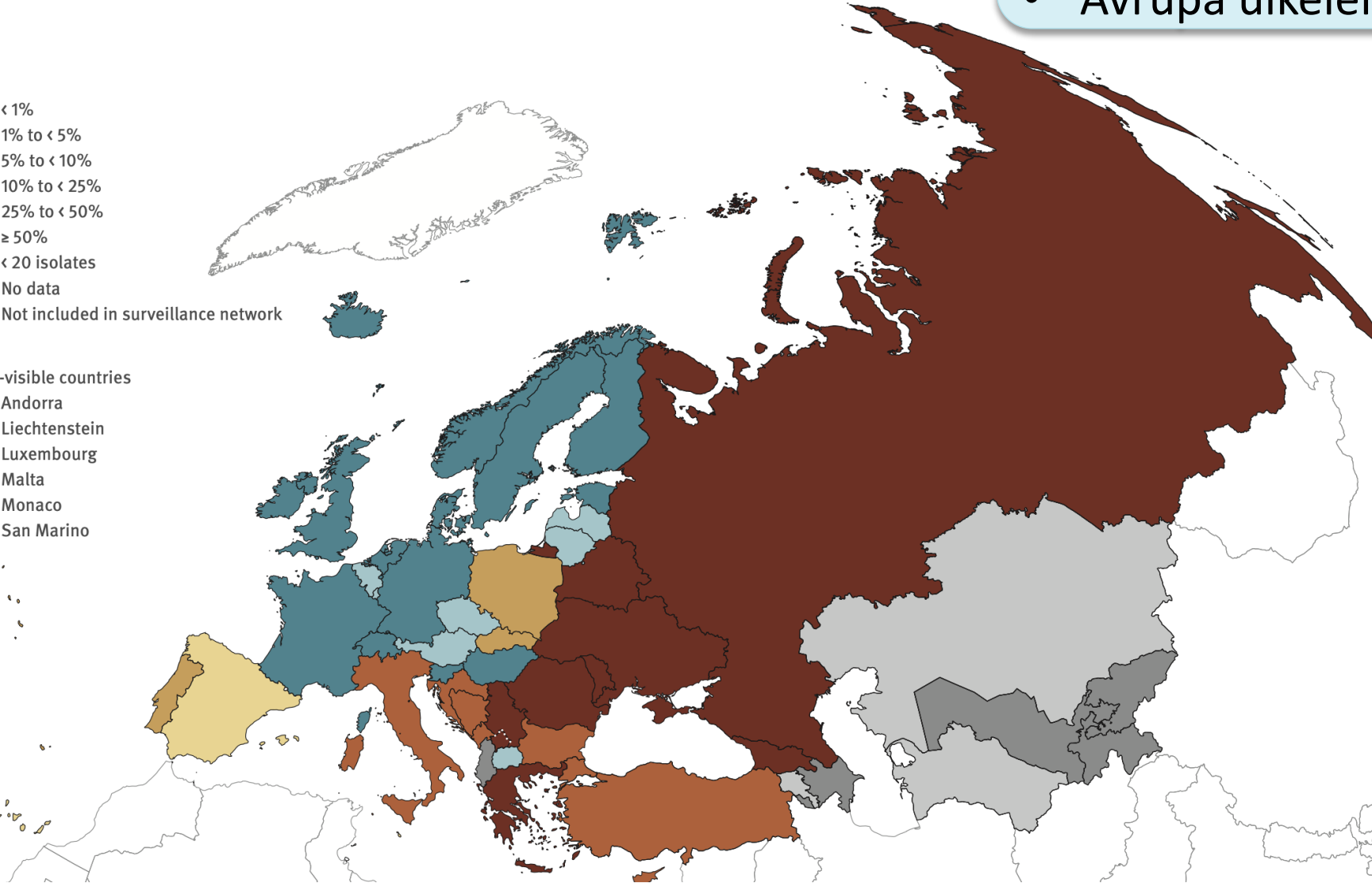
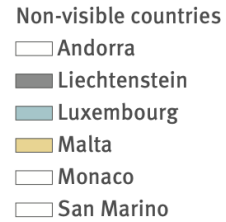
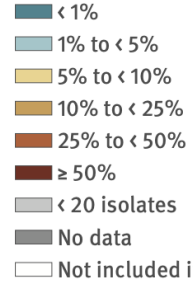
2017-2021 invazif K. pneumoniae izolatlar direnç oranları



K. pneumoniae'da karbapenem R

Fig. 5 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems country, WHO European Region, 2021

- Türkiye'de % 30-50
- Avrupa ülkelerinde deęişken



β-lactamases in *Enterobacterales*

Tazobactam ✓
 Vaborbaktam ✓
 Relebaktam ✓

Avibaktam
Etkili

Penicillinases

TEM

SHV

CTX-M

KPC

GES

IMI

NMC-A

Aztreonam
Etkili

VIM

IMP

NDM

GIM

AVI — AZT

Ambler
 Class C

AmpC

Tazobactam ✗
 Vaborbaktam ✗
 Relebaktam ✗

Avibaktam
Etkili

OXA

OXA-48

OXA-23

- narrow-spectrum
- ESBL
- broad-spectrum
- carbapenemase

Klebsiella pneumoniae

- Nazofarenkste ve GI sistemde kolonize
- Akciğer, üriner sistem, kan dolaşımı, intraabdominal, yara/cerrahi alan ve SSS enfeksiyonları
- Karbapenem[®] *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında mortalite %50 kadar yüksek
- Antibiyotik kullanımındaki artış: Karbapenem[®] ve hipervirülan *K. pneumoniae* suşları → Küresel ölçekte endişe

ESBL-Klebsiella pneumoniae

Clinical Infectious Diseases

IDS A 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



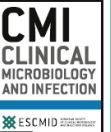
ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

<http://www.sciencedirect.com/science/journal/1198743X>



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)

Mical Paul^{1,2,§}, Elena Carrara^{3,§}, Pilar Retamar^{4,5}, Thomas Tängdén⁶, Roni Bitterman^{1,2},

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.e-jmii.com

Review Article

Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms[☆]



J Antimicrob Chemother 2018; 73 Suppl 3: iii2–iii78
doi:10.1093/jac/dky027

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party†

Peter M. Hawkey^{1*}, Roderic E. Warren², David M. Livermore³, Clodna A. M. McNulty⁴, David A. Enoch⁵, Jonathan A. Otter⁶ and A. Peter R. Wilson⁷

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 41 (2023) 360–370

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc

Consensus Document

Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria[†]

Journal of Microbiology, Immunology and Infection 56 (2023) 653–671

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.e-jmii.com

Review Article

Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

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

Review

Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM)

ESBL-*Klebsiella pneumoniae*

- KAE, Sepsis, Septik şok → Karbapenem
- Pyelonefrit, cUTI → TMP-SMX,
ciprofloxacin, levofloxacin,
aminoglikozid,
piperasilin-tazobactam ??

ESBL-*Klebsiella pneumoniae*



JAMA
View Article ▶

[JAMA](#). 2018 Sep 11; 320(10): 984–994.

PMCID: PMC6143100

Published online 2018 Sep 11. doi: [10.1001/jama.2018.12163](https://doi.org/10.1001/jama.2018.12163)

PMID: [30208454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208454/)

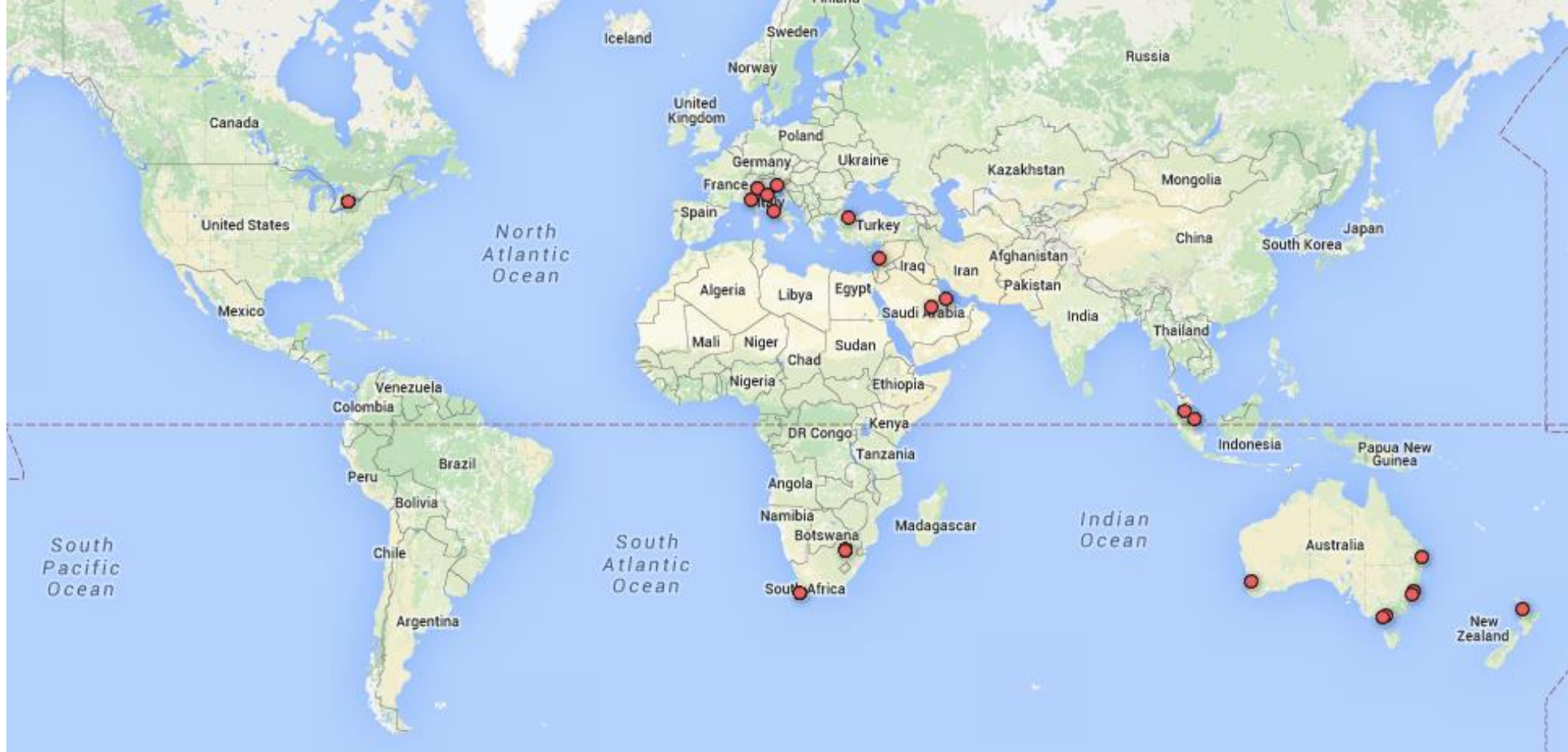
Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance

A Randomized Clinical Trial

[Patrick N. A. Harris](#), MBBS,^{1,2,3} [Paul A. Tambyah](#), MD,⁴ [David C. Lye](#), MBBS,^{5,6,7} [Yin Mo](#), MBBS,⁴ [Tau H. Lee](#), MBBS,^{5,6,7} [Mesut Yilmaz](#), MD,⁸ [Thamer H. Alenazi](#), MD,⁹ [Yaseen Arabi](#), MD,⁹ [Marco Falcone](#), MD,¹⁰ [Matteo Bassetti](#), MD, PhD,¹¹ [Elda Righi](#), MD, PhD,¹¹ [Benjamin A. Rogers](#), MBBS, PhD,^{12,13} [Souha Kanj](#), MD,¹⁴ [Hasan Bhally](#), MBBS,¹⁵ [Jon Iredell](#), MBBS, PhD,^{16,17} [Marc Mendelson](#), MBBS, PhD,¹⁸ [Tom H. Boyles](#), MD,¹⁸ [David Looke](#), MBBS,^{3,19} [Spiros Miyakis](#), MD, PhD,^{20,21,22} [Genevieve Walls](#), MB, ChB,²³ [Mohammed Al Khamis](#), MD,²⁴ [Ahmed Zikri](#), PharmD,²⁴ [Amy Crowe](#), MBBS,^{25,26} [Paul Ingram](#), MBBS,^{27,28,29} [Nick Daneman](#), MD,³⁰ [Paul Griffin](#), MBBS,^{19,31,32} [Eugene Athan](#), MBBS, MPH, PhD,³³ [Penelope Lorenc](#), RN,¹ [Peter Baker](#), PhD,³⁴ [Leah Roberts](#), BSc,³⁵ [Scott A. Beatson](#), PhD,³⁵ [Anton Y. Peleg](#), MBBS, PhD,^{36,37,38} [Tiffany Harris-Brown](#), RN, MPH,¹ and [David L. Paterson](#), MBBS, PhD^{1,39}, for the MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN)

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [PMC Disclaimer](#)

MERINO merkezleri



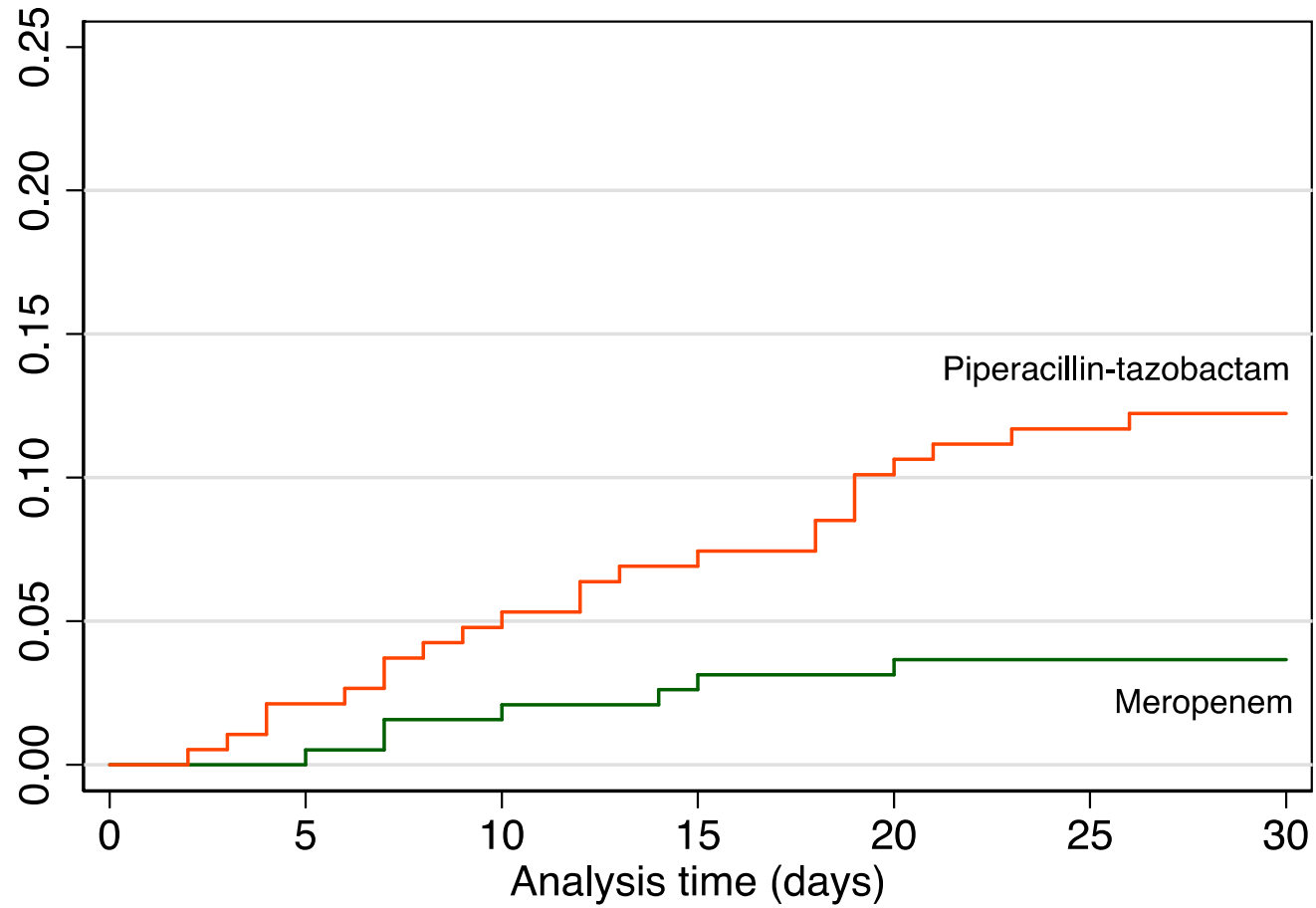
9 ülkeden 26 merkez çalışmaya katıldı

Primer sonlanım noktası (30 g mortalite)

- Meropenem grubundaki 7/191 (%3,7) hastaya kıyasla, piperasilin-tazobaktama randomize edilen 23/187 (%12,3) hasta birincil sonucu karşılamıştır
- Risk difference 8.6% [one sided 97.5% CI: $-\infty$ to 14.5%]

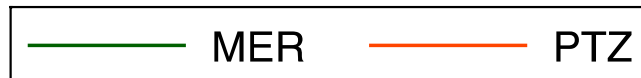
	Mortality 30 days n/total (%)		Risk difference % (1-sided 97.5% CI) ^c	P value for non- inferiority
	Piperacillin-tazobactam	Meropenem		
Primary analysis	23/187 (12.3)	7/191 (3.7)	8.6 ($-\infty$ to 14.5)	.90
Per-protocol analysis	18/170 (10.6)	7/186 (3.8)	6.8 ($-\infty$ to 12.8)	.76

Birincil sonlanım noktası için Kaplan-Meier başarısızlık eğrileri



Number at risk

intervention = PTZ	188	184	179	175	169	166	165
intervention = MER	191	191	188	186	185	184	184



Median observation time for both meropenem (MER) and piperacillin-tazobactam (PTZ) groups = 30 days; includes primary analysis population

Sekonder sonlanım noktası

Measures of success	No. meeting endpoint / Total No. (%)		Between-group difference (95% CI)
	PTZ	MER	
Clinical and microbiological success day 4 ^a	121/177 (68.4)	138/185 (74.6)	-6.2 (-15.5 to 3.1)
Microbiological success day 4	169/174 (97.1)	184/185 (99.5)	-2.3 (-6.1 to 0.4)
Measures of failure	No. meeting endpoint / Total No. (%)		Between-group difference (95% CI)
	PTZ	MER	
Microbiological relapse	9/187 (4.8)	4/191 (2.1)	2.7 (-1.1 to 7.1)
Secondary infection with MRO or <i>Clostridium difficile</i>	15/187 (8.0) §	8/191 (4.2) ¶	3.8 (-1.1 to 9.1)

Alt grup 30 günlük mortalite analizi

	N	Mortality 30 days n/total (%)	
		Piperacillin-tazobactam	Meropenem
OECD country income			
Middle Income	72	8/37 (21.6)	1/35 (2.9)
High income	306	15/150 (10.0)	6/156 (3.9)
Pitt score			
>=4	27	5/18 (27.8)	0/9
<4	351	18/169 (10.7)	7/182 (3.9)
Infecting species			
<i>E. coli</i>	328	17/161 (10.6)	7/166 (4.2)
<i>K. pneumoniae</i>	51	6/26 (23.1)	0/25
HAI			
HAI	214	18/107 (16.8)	4/107 (3.7)
Non-HAI	164	5/80 (6.3)	3/84 (3.6)
Appropriate empirical therapy			
Appropriate	253	18/126 (14.3)	5/127 (3.9)
Inappropriate	125	5/61 (8.2)	2/64 (3.1)
UTI vs. non-UTI source			
UTI	230	7/102 (6.9)	4/128 (3.1)
Non-UTI	148	16/85 (18.8)	3/63 (4.8)
Immune compromise ^b			
Present	91	10/51 (19.6)	1/40 (2.5)
Absent	287	13/136 (9.6)	6/151 (4.0)

Between-group difference (95% CI), %

Tüm alt gruplarda risk aynı yöndeydi ve **meropenem** lehineydi

ESBL E coli/Klebsiella tedavi önerileri

- MERINO kesin tedavi çalışmasıydı (örn ADT bilinen)
 - Sonuçları ampirik tedaviyi yansıtmaz
- Önemli mesajlar:
 - Piperacillin-tazobactam en az işe yaradığı hasta grubu
 - Non-UTI kaynak
 - Ko-morbidite skoru yüksek hasta
 - MIC >8 (BMD ile) – *Vitek güvenilir değil*
 - ESBL ile birlikte OXA-1 varlığı
- **Meropenem'in en büyük avantajı, bu belirsizliklerin daha az sorun olmasıdır**
- **Pip-tazo düşük riskli ESBL yapan enfeksiyonlarda kullanılır mı ???**

RECRUITING ⓘ

PipEracillin Tazobactam Versus mERoPENem for Treatment of Bloodstream Infections Caused by Cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae (**PETERPEN**) (PETERPEN)

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT03671967

Sponsor ⓘ Rambam Health Care Campus

Information provided by ⓘ Roni Oren MD, Rambam Health Care Campus (Responsible Party)

Last Update Posted ⓘ 2024-02-23

Study Start (Actual) ⓘ

2019-05-01

Primary Completion (Estimated) ⓘ

2026-01

Study Completion (Estimated) ⓘ

2026-04

Enrollment (Estimated) ⓘ

1084

Study Type ⓘ

Interventional

Phase ⓘ

Phase 4

Septik şok ve komplike (endokardit, osteomyelit) dışlanmaktadır

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

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

<http://www.sciencedirect.com/science/journal/S198743X>

ELSEVIER

CMI CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION

ESCMID

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)

Mical Paul ^{1,2,§}, Elena Carrara ^{3,§}, Pilar Retamar ^{4,5}, Thomas Tängdén ⁶, Roni Bitterman ^{1,2},

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES

IDSA Infectious Diseases Society of America

hivma hiv medicine association

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

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.e-jmii.com

Journal of Microbiology, Immunology and Infection

Review Article

Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms[☆]

Check for updates

Journal of Microbiology, Immunology and Infection 56 (2023) 653–671

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.e-jmii.com

Journal of Microbiology, Immunology and Infection

Review Article

Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli

Check for updates

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2018; 73 Suppl 3: iii2–iii78
doi:10.1093/jac/cky027

Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party†

Peter M. Hawkey^{1*}, Roderic E. Warren², David M. Livermore³, Clodna A. M. McNulty⁴, David A. Enoch⁵, Jonathan A. Otter⁶ and A. Peter R. Wilson⁷

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 41 (2023) 360–370

ELSEVIER

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc

Consensus Document

Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria[☆]

Check for updates

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

ELSEVIER

International Journal of Antimicrobial Agents

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

International Journal of Antimicrobial Agents

Review

Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM)

Check for updates

Karbapenem-dirençli *Enterobacterales* (KDE)

- En az bir karbapeneme direnç (ETP, MEM, DOR, IMP) veya

- ✓ MEM, IMP ve DOR: MiK ≥ 4
- ✓ ETP: MiK ≥ 2

- Karbapenemaz üretimi



- ✓ *Morganellaceae* (*Proteus*, *Morganella*, *Providencia*): İmipenem doğal dirençli
- ✓ İmipenem dışı bir karbapeneme direnç

KDE

**Karbapenemaz
üreten**

**Karbapenemaz
üretmeyen**

Karbapenemaz varlığı

Karbapenemlerin ve diğer
betalaktam antibiyotiklerin (pen,
sef) parçalanması

ESBL / AmpC enzim varlığı

+

**Dış membran porin kaybı /
Efluks pompası**

Ülkemiz karbapenemaz epidemiyolojisi

%	OXA-48	KPC	NDM	VIM/IMP	OXA-48+ KPC	OXA-48+NDM	COL R	Mcr geni
2017, Çok merkezli								0
2018, Ankara Tıp	74,1		1,8	8				
2018, ECCMID	46		16,6			36,8		
2019, 33 KR-KP Dicle Üniversitesi	75,7		6,6			6,06	60,6	48,4
2019, 45 KR-KP Davarcı İ ve ark.	71		20	2,2				
2019, SB, Hıfzısıhha	52,2	16,1	15	1		12,6		
2015-20 Medipol Cerrahpaşa	43,2	6,43	17,2	1	1	4,63		0
2018-2021 yılı, 150 KR-KP Gülhane EAH	71,3	16,7	4,7	0	6,7	0,6	48	0
2023, Kahramanmaraş	40,7			31,5				

Ülkemizde *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Direnç

- ***K. pneumoniae* suşları**
 - ✓ ESBL: > %60
 - ✓ Karbapenem direnci: > %60
 - ✓ Kolistin direnci > %30
- ***K. pneumoniae* suşları (BOS ve kan izolatları)**
 - ✓ CRO/CTX direnci: %73
 - ✓ ETP direnci: %51
 - ✓ IMP/MEM direnci: %39
 - ✓ MDR: %40

KDE Tedavi

- Optimal tedavi BELİRSİZ...



- Tedavi seçenekleri kısıtlı



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

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

<http://www.sciencedirect.com/science/journal/S198743X>

ELSEVIER

CMI
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION

ESCMID

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)

Mical Paul ^{1,2,§}, Elena Carrara ^{3,§}, Pilar Retamar ^{4,5}, Thomas Tängdén ⁶, Roni Bitterman ^{1,2},

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES

IDSA
Infectious Diseases Society of America

hivma
hiv medicine association

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

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.e-jmii.com

Journal of Microbiology, Immunology and Infection

Review Article

Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms[☆]

Check for updates

Journal of Microbiology, Immunology and Infection 56 (2023) 653–671

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.e-jmii.com

Journal of Microbiology, Immunology and Infection

Review Article

Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli

Check for updates

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2018; 73 Suppl 3: iii2–iii78
doi:10.1093/jac/cky027

Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party†

Peter M. Hawkey^{1*}, Roderic E. Warren², David M. Livermore³, Clodna A. M. McNulty⁴, David A. Enoch⁵, Jonathan A. Otter⁶ and A. Peter R. Wilson⁷

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 41 (2023) 360–370

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

ELSEVIER

www.elsevier.es/eimc

Consensus Document

Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria[☆]

Check for updates

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

International Journal of Antimicrobial Agents

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

ELSEVIER

International Journal of Antimicrobial Agents

Review

Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM)

Check for updates

KDE Kliniđi nasıl?

ESCMID 2022

- Ciddi enfeksiyon:
 - ✓ Sepsis ve septik şok
- Mortalite için düşük riskli:
 - ✓ Üriner kaynaklı kan dolaşımı enf.
 - ✓ Kaynak kontrolü sonrası biliyer enf.
- Mortalite için yüksek riskli:
 - ✓ Diğerleri

IDSA 2023

KDE: IMP veya MEM dirençli

- Klinik şiddet sınıflaması YOK
- Üriner (komplike ve komplike olmayan) ve üriner dışı enf
 - cUTI ve piyelonefrit:**
 - Yapısal/fonksiyonel anomali
 - Erkek cinsiyet
 - Unkomplike Sistit**
 - Kateter, ekipman çıkarıldıysa, staz yoksa

KDE Tedavi

Yeni betalaktam ajanlar

- ✓ Seftazidim-avibaktam
- ✓ Meropenem-vaborbaktam
- ✓ İmipenem-silastatin-relebaktam
- ✓ Sefiderokol

Eski antibiyotikler

- ✓ Karbapenemler
- ✓ Polimiksinler
- ✓ Fosfomisin
- ✓ Tigesiklin
- ✓ Aminoglikozitler (öz. plazomisin)
- ✓ TMP-SMZ

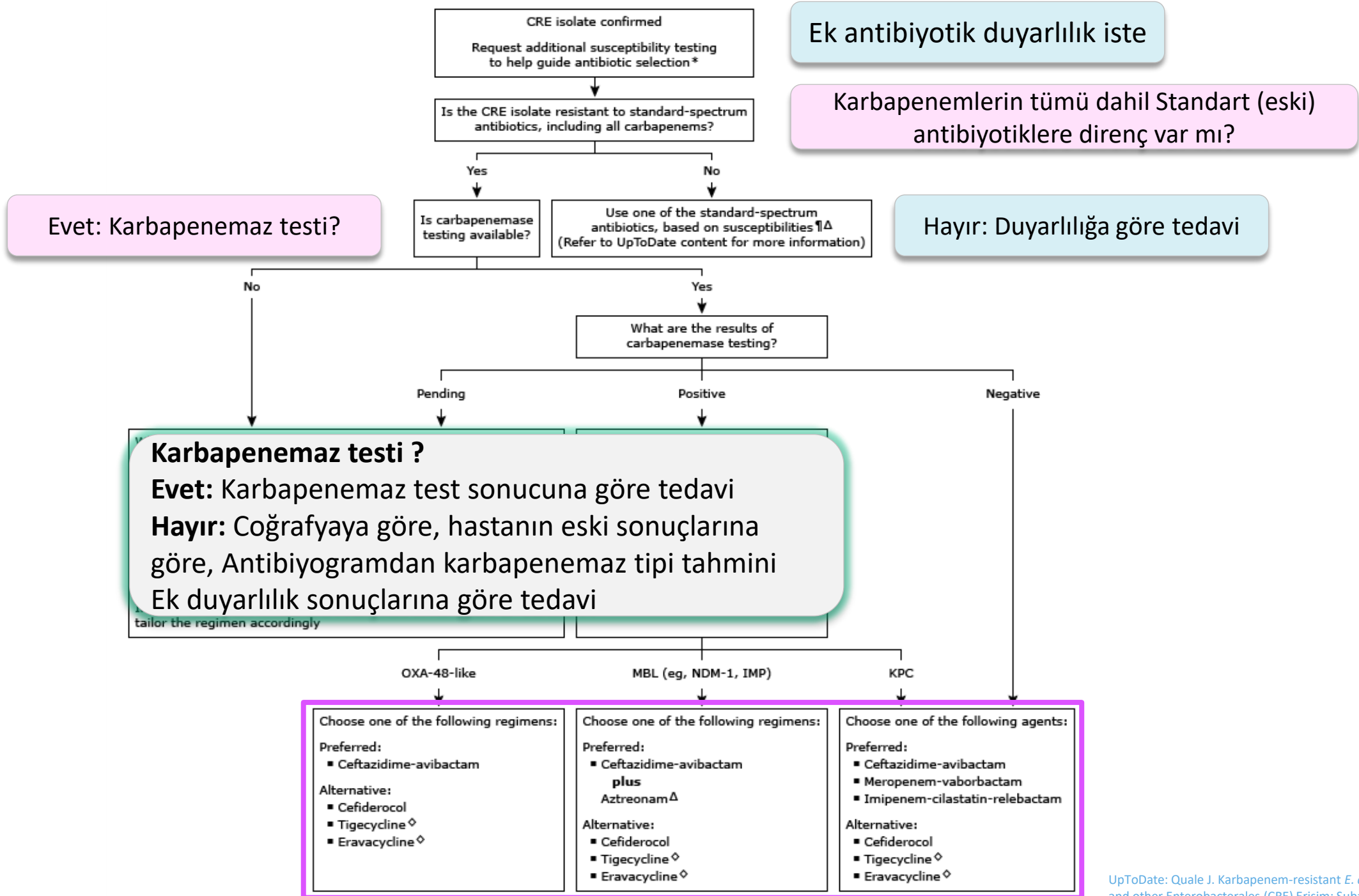
KDE'de Kullanılan Antibiyotikler

Table 2Antimicrobials commonly tested against carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*

^aDuyarlı izolat yüzdesi: Literatür verisi ve yazarların kişisel deneyimine dayalı

Antimicrobial	EUCAST MIC breakpoint indicating resistance	Prevalence ^a of susceptible isolates	Remarks
Ceftazidime	>4	<3%	Resistance usually associated with concurrent expression of ESBL or AmpC β -lactamases
Cefepime	>4	<5%	
Aztreonam		<5%	
Piperacillin-tazobactam	>16	<5%	Susceptibility or low-level resistance may be expected in case of metallo- β -lactamase carbapenemase expression. Resistance is the rule when other carbapenemases (KPC, OXA-48, etc.) or extended spectrum β -lactamases are co-expressed
Ceftazidime-avibactam	>8	>90%	Resistance usually associated with high-level expression of extended spectrum β -lactamases
Imipenem	>8	<5%	Susceptibility expected in case of KPC or OXA-48 carbapenemase expression. Resistance is the rule when metallo-enzymes (NDM, IMP, VIM, etc.) are expressed
Meropenem	>8	<5%	
Doripenem	>2	<5%	
Amikacin	>16	50%	Variable degrees of resistance may occur according to level of carbapenemase expression and concurrent presence of other mechanisms of carbapenem resistance
Gentamicin	>4	40%	
Ciprofloxacin	>0.5	<5%	Cross resistance not the rule depending on actual subtype of modifying enzyme expressed
Trimethoprim-sulphamethoxazole	>4	<5%	Very low rates of susceptibility expected in endemic settings of carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> prevalence
Fosfomicin	>32	50%	Sparse data available
Tigecycline	>2	85%	Variable results according to the susceptibility method used
Colistin	>2	80%	Consistent susceptibility data across multiple studies and settings
			Broth microdilution recommended to avoid major errors

^a Conservative estimates based on literature data (average rates) and the author's personal experience.



Karbapenemaz (-) *Enterobacterales* Ertapenem R / Meropenem S / İmipenem S

- Karbapenemaz geni tespit edilmediği varsayımı ile:
 - ✓ Meropenem, 3x2 gr, uzun infüzyon (3 saat)
 - ✓ İmipenem, 4x500 mg iv, uzun infüzyon (3 saat)

- ✓ MEM, IMP S: MİK ≤ 1
- ✓ ETP R: MİK ≥ 1

- Komplike olmayan sistit: Standart doz ve infüzyon süresi (30 dk)
- Meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ∅
 - ✓ Meropenem ve imipenem uzun infüzyona üstünlüğü yok

Meropenem R / İmipenem S (veya tersi) KDE Tedavisi

- Optimal tedavi yaklaşımı bilinmiyor
- Enfeksiyon odağına ve klinik şiddetine bağlı
 - ✓ Üriner sistem enfeksiyonu: Meropenem verilebilir
 - ✓ Komplike intraabdominal enfeksiyon: Meropenem verilmemeli

Komplike Olmayan Sistit KDE Tedavisi

Tercih edilen rejim:

- Nitrofurantoin
- TMP-SMX
- Siprofloksasin veya levofloksasin



Ancak duyarlılık ihtimali düşük

Alternatif tedavi

- Tek doz aminoglikozit
- Oral fosfomisin (sadece *E. coli*)
- Kolistin
- Seftazidim-avibaktam
- Meropenem-vaborbaktam,
- İmipenem-silastatin-relebaktam
- Sefiderokol



Daha ciddi enfeksiyonlar için saklanmalı....

Piyelonefrit ve Komplike ÜSE

KDE Tedavisi

Tercih edilen rejim:

- TMP-SMX
- Siprofloksasin veya levofloksasin
- Seftazidim-avibaktam
- Meropenem-vaborbaktam
- İmipenem-silastatin-relebaktam
- Sefiderokol



Duyarlılık gösterilirse

Alternatif tedavi

- Aminoglikozidler



Nefrotoksisite kabul edilebilir oranda ise AG ile tam bir tedavi süresi

ÜSE Dışı KDE Suşları - Karbapenemaz Tipine Göre

Karbapenemaz Tipi	İlk seçenek	Alternatif
Karbapenemaz testi negatif veya yapılamıyor	<ul style="list-style-type: none">✓ Meropenem-vaborbaktam✓ Seftazidim-avibaktam✓ İmipenem-silastatin-relebaktam	<ul style="list-style-type: none">✓ Sefiderokol
KPC	<ul style="list-style-type: none">✓ Seftazidim-avibaktam✓ Meropenem-vaborbaktam✓ İmipenem-silastatin-relebaktam	<ul style="list-style-type: none">✓ Sefiderokol
NDM ve diğer MBL	<ul style="list-style-type: none">✓ Seftazidim-avibaktam + aztreonam✓ Sefiderokol	<ul style="list-style-type: none">✓ Meropenem-vaborbaktam veya✓ İmipenem-silastatin-relebaktam+✓ Aztreonam
OXA-48	<ul style="list-style-type: none">✓ Seftazidim-avibaktam	<ul style="list-style-type: none">✓ Sefiderokol✓ Tigesiklin ve eravasiklin (ÜSE ve bakteriyemi dışı)

Aztreonam

MBL dışı karbapenemaz üreten ve ESBL (+) suşlara etkisiz

KDE

Yeni Betalaktam Ajanlara Direnç Riski

- Seftaz-avi (%10-20)
- Mer-vab (%3)
- İmi-sil-relebactam ve sefiderokol veri az

Tedavi sırasında veya öncesinde karşılaşmayan hastalarda

- Daha önce KDE ile enfekte hastada sepsis benzeri yeni veya relaps enf
- Daha önce seftazidim-avibaktam alan hastada sepsis benzeri enf
 - ✓ Yeni betalaktamlara ADT tekrarla
 - ✓ ADT gelene kadar yeni betalaktam ajanlarını kullan

Karbapenemaz Tipine Göre Tedavi

• Seftazidim-avibaktam



KPC: Kullanılabilir

OXA-48: Kullanılabilir

MBL (ör. NDM): Aztreonam ile birlikte kullanılır

• Meropenem-vaborbaktam

• İmipenem-sil-relebaktam



KPC : Kullanılabilir

MBL ve OXA-48: Kullanılmaz

KDE TEDAVİSİ

ESCMID

Ciddi enfeksiyon:

- Seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam
- Bunlara dirençli ise sefiderokol
- MBL: Seftazidim-avibaktam + aztreonam

Ciddi olmayan enfeksiyon:

- Eski antibiyotikler (in vitro aktif olan): Kaynağa göre, bireysel bazda
- Komplike ÜSE: Aminoglikozidler (plazomisin dahil) tigesikline tercih edilir
- BSI ve HAP/VAP: Tigesiklin \emptyset , gerekliyse pnömonide yüksek doz tigesiklin (200→2x100)
- Fosfomisin monoterapisi için karşı/lehte görüş yok



Sefiderokol

**A randomized trial of cefiderocol versus standard therapy for healthcare-associated and hospital-acquired gram-negative bloodstream infection
(The GAME CHANGER Trial)**

Araştırmacılar

- **David L. Paterson, Helmi bin Sulaiman, Po-Yu Liu, Mark D. Chatfield, Mesut Yilmaz, Zeti Norfidiyati Salmuna, Mohd Zulfakar Mazlan, Siriluck Anunnatsiri, Rujipas Sirijatuphat, Darunee Chotiprasitsakul, David C. Lye, Jyoti Somani, Shirin Kalimuddin, Abdullah Aslan, Visanu Thamlikitkul, Yi-Tzu Lee, Yi-Tsung Lin, Wan Nurliyana Wan Ramli, Hang Cheng Ong, Piroon Mootsikapun, Atibordee Meesing, Chien-Hao Tseng, Ting-Kuang Yeh, Alwi Muhd Besari Hashim, Parichart Puangpatra, Pitak Santanirand, Tsung-Ta Chiang, Sophia Archuleta, Yvonne Fu Zi Chan, Po-Ying Chia, Brian Forde, Hugh Wright, Adam Stewart, Kay Ramsay, Wei Ping Ling, Vicki Rossi, Tiffany Harris-Brown, Patrick N. A. Harris** on behalf of the GAMECHANGER Trial Investigators.

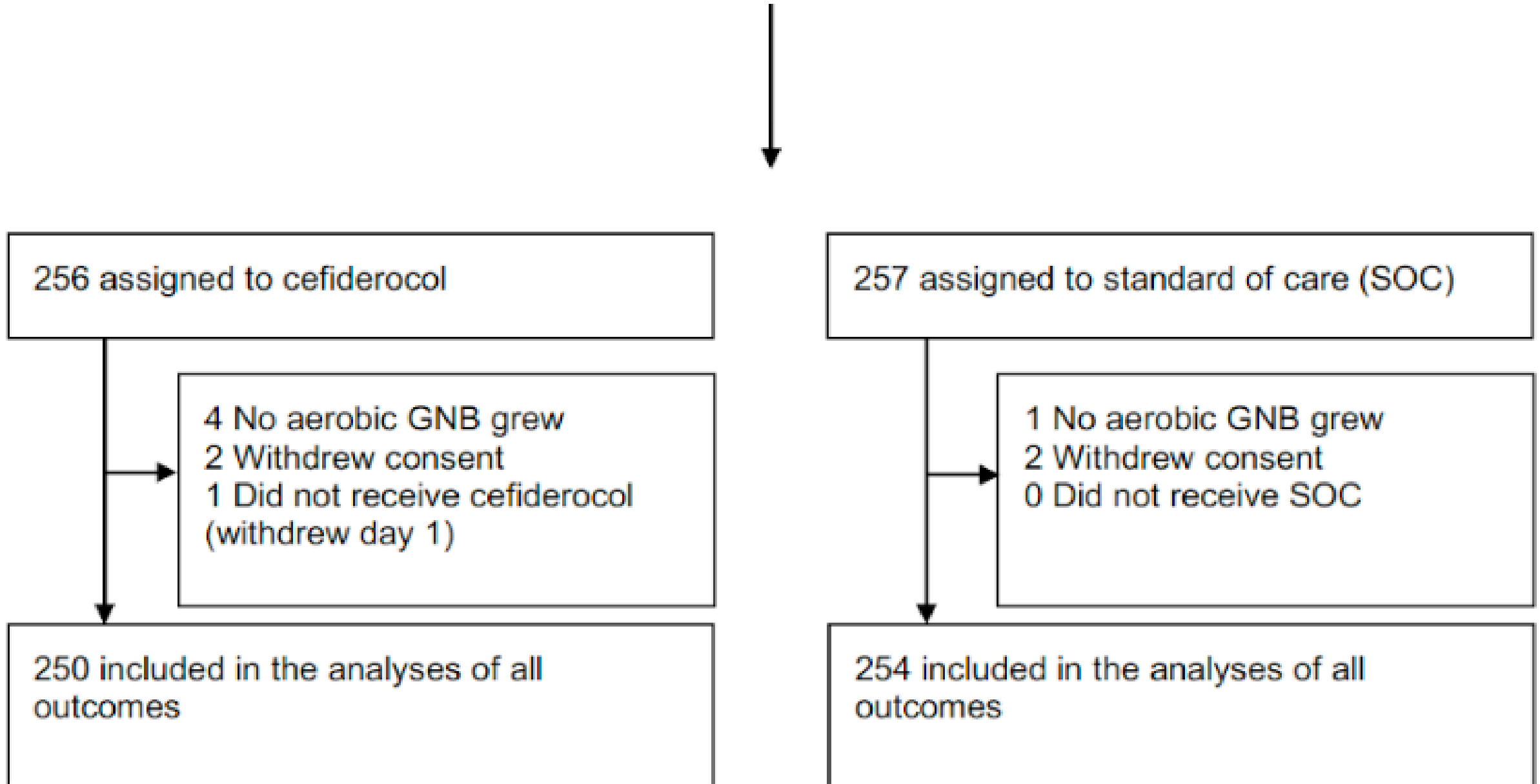
Çalışma Dizaynı

- Hastane kaynaklı veya sağlık hizmeti ile ilişkili Gram negatif bakteriyel kan dolaşımı enfeksiyonu için sefiderokolü standart bakım antibiyotikleriyle karşılaştıran çok merkezli, randomize, üstünlüğü olmayan, açık etiketli çalışma
- Yetişkin
- En az bir kan kültürü alımında Gram-negatif bir organizma ile kan dolaşımı enfeksiyonu.
- Pozitif kan kültürünün alınmasının üzerinden 48 saatten fazla zaman geçmemiş olmalı
- Sefiderokol kolu: 3 saat boyunca 2 gram IV, 5-14 gün boyunca her 8 saatte bir
- Bakım Standardı (SOC)
- Gram negatif bakterilere karşı etkinliği olan bir, iki veya üç antibiyotik

9,144 patients assessed for eligibility

8,631 excluded
8,631 ineligible

- 2,799 BSI not hospital-acquired or healthcare associated
- 1,839 >48 hours elapsed since positive blood culture collection
- 1,258 not a gram-negative BSI
- 760 participant legal proxy did not consent
- 734 not expected to survive more than 7 days
- 594 trial incompatible
- 221 treating team did not consent
- 186 participant receiving palliative care
- 136 participant expected to be discharged within 5 days
- 82 vascular access line unable to be removed
- 22 Prior randomisation



Primary endpoint – Day 14 ACM

	Cefiderocol	SOC
Day 14 ACM	20/250 (8.0%)	17/254 (6.7%)

Risk difference 1.3% (95% CIs: - 3.2% to 5.9%)

Relative Risk 1.20 (95% CIs: 0.64 to 2.23)

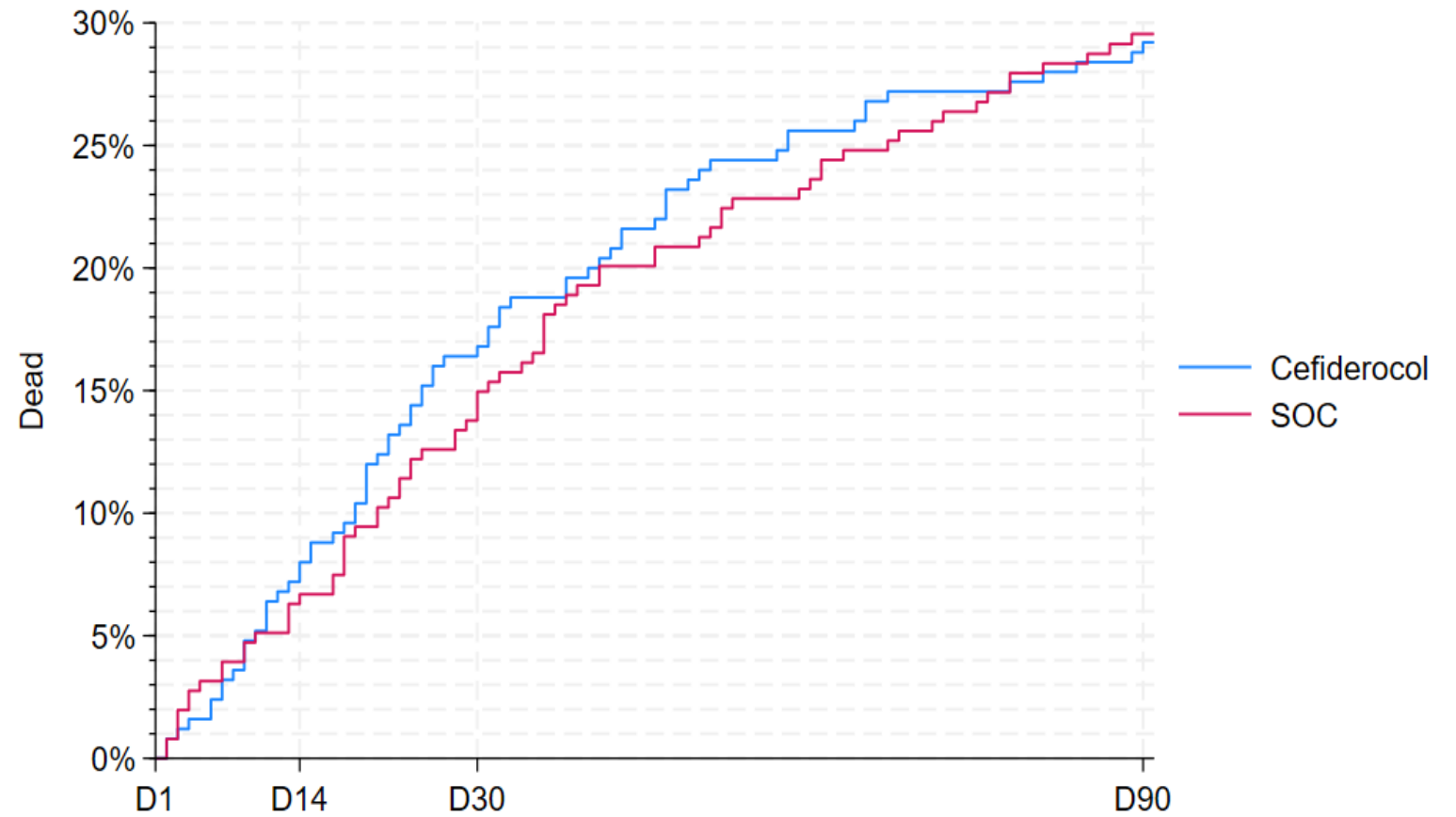
Non-inferiority is met.

Superiority is not achieved.

Mortality at D14, D30 and D90

	Cefiderocol	SOC
Day 14	20/250 (8.0%)	17/254 (6.7%)
Day 30	42/250 (16.8%)	38/254 (15.0%)
Day 90	73/250 (29.2%)	75/254 (29.5%)

Kaplan-Meier
Curve of ACM



Yeni Betalaktamlar Yerine Eski Antibiyotikler??

- **TANGO II, RKÇ: Mer-vaborbactam vs BAT** (best available treatment)
- BAT: Polimiksin, karbapenem, aminoglikozit, tigesiklin ile monoterapi / kombinasyon veya seftazidim-avibaktam monoterapisi
- Mem-vaborbaktam daha iyi klinik sonuç (klinik kür, mortalite ve yan etki)
- **ESCMID 2022:** Antibiyotik stewardship kapsamında bireysel bazda ciddi olmayan ve düşük riskli enfeksiyonda duyarlı ise **eski antibiyotik monoterapisi** öneriyor

KDE TEDAVİSİ

Polimiksin Kullanımı

- Polimiksin B
- Kolistin



Komplike olmayan sistit:
Alternatif tedavi

- Gözlemsel ve klinik veriler: Yeni BL-BLI karşılaştırma ajanlarına göre mortalite ve nefrotoksisite artış
- Duyarlılık testi doğruluğu açısından endişeler (CLSI ?)

KDE'de: Polimiksinler ile diğer antibiyotiklerin karşılaştırmalı etkinliği ile ilgili veri YOK

KDE TEDAVİSİ

Tigesiklin

- Alternatif tedavi (Yeni BL kullanılmıyor ise)
- Karbapenemaz türünden ve varlığından etkilenmezler

- DYDE
- Osteomyelit
- Solunum yolu enfek
- İntraabdominal enfek

- Kan dolaşımı
- ÜSE



Doku dağılımları yüksek
Serum ve idrar düşük
ÜSE'de AG'lerden inferior

KDE TEDAVİSİ

Aminoglikozitler

Aminoglikozit içeren rejimler

- Kombinasyon için bir seçenek
- Tigesiklin içeren rejimlerden daha iyi klinik sonuçlar
- Üriner kaynaklı enfeksiyonlarda ön plana çıkıyor...
(klinik kür, mikrobiyolojik kür, rehospitalizasyon)
- Kolistin içeren rejimlere üstünlüğü yok (üriner)
- Aminoglikozit-kolistin kombinasyonundan kaçınılmalı
- **Sepsis:** Karbapenem ve kolistin R suşlarda aminoglikozit içeren rejimlerde, içermeyen rejimlere göre daha yüksek 30 günlük sağkalım
- Böbrek transplantı olan hastalarda retrospektif kohort: AG içeren rejimlerde klinik başarı daha iyi

- [Infect Control Hosp Epidemiol 2016;37:281e8.](#)
- [J Antimicrob Chemother 2015;70:1203e11.](#)
- [Antimicrob Agents Chemother 2011;55:5893e9.](#)
- [J Antimicrob Chemother 2015;70:905e13.](#)
- [Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019;38:755e65.](#)

KDE TEDAVİSİ

Fosfomisin

- KDE'ye karşı etkili
- In vitro çalışmalarda diğer antibiyotikler ile sinerjistik etkili
- Kombinasyon şeklinde kullanımı fosfomisine direnç gelişimini önler
- Çin'den yapılmış bir çalışmada fosfomisin içeren rejimler fosfomisin içermeyen rejimlere göre anlamlı olmayan artmış survival
- Fosfomisin monoterapisi ile ilgili kanıt YOK

Kombine Antibiyotik Kullanımının Rolü

**Yeni
betalaktamlar**



Kombine tedavi Ø

Seftaz-avi **vs** seftaz-avi + diğer KPC etkili antibiyotik

✓ Mortalitede fark yok

**Eski
antibiyotikler**



Yeni BL yok veya sadece polimiksin, aminoglikozit, fosfomisin ve tigesiklin **S**

✓ **Ciddi enfeksiyon:** Kombinasyon

✓ **Ciddi olmayan enfeksiyon:** Monoterapi

Kombine Antibiyotik Kullanımının Rolü

Eski Antibiyotikler

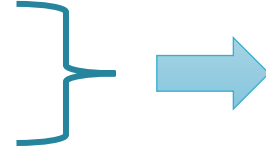
- Gözlemsel çalışmalar
 - Kanıtların kesinliği düşük, önemli bias riski
 - Kombine antibiyotikler oldukça deęişken (2-5 ilaç)
 - Doz, süre ve in vitro duyarlılıklar çok heterojen, değişken
- ➔ • Yeterli hasta sayısına sahip birkaç çalışmada klinik sonuçlar açısından **kombine tedavi monoterapiden üstün**
- ➔ • Bu üstünlük özellikle hastanın **ağır klinik tablosu varsa** ve kombinasyon ajanları **en az 1 in vitro aktif ajan** olarak tanımlanmışsa ortaya çıkıyor

Kombine Antibiyotik Kullanımının Rolü

Karbapenem dirençli *K. pneumoniae*

- En sık kullanılan kombinasyon tedavileri:

- ✓ Karbapenem + kolistin
- ✓ Karbapenem + tigesiklin
- ✓ Kolistin + tigesiklin
- ✓ Tigesiklin + gentamisin



- Mem MİK ≤ 8 mg/L ise daha düşük mortalite (%19.4 vs %35)
- MİK ≥ 16 ise monoterapiye üstünlüğü YOK

- Genel olarak polimiksin içeren kombinasyonlar polimiksin monoterapisinden daha iyi klinik sonuçlar

- En sık kullanılan monoterapi:

- ✓ Tigesiklin
- ✓ Kolistin
- ✓ Gentamisin

- KPC (+)/OXA-48 (+) KRKp enfeksiyonlarda kolistin içeren kombinasyonlar, kolistin içermeyen kombinasyonlara göre mortaliteyi düşürür

KDE Tedavisi

Karbapenem Kombinasyonları

- **İtalyan çalışmasında (retrospektif kohort):**
 - ✓ Mem MİK ≤ 8 mg/L ise kombinasyon ile daha düşük 14 günlük mortalite
 - ✓ Çalışmanın devamında MİK ≥ 8 mg/L olsa bile yüksek doz/uzamış infüzyon ile meropenem kombinasyonu karbapenem içermeyen kombinasyondan daha düşük 14 günlük mortalite
- **İki RKÇ (AIDA (çoğu Acineto) ve OVERCOME):**
 - ✓ Karbapenem dirençli GNB etken ile bakteriyemi ve HAP/VAP
 - ✓ Kolistin monoterapisi ve kolistin-karbapenem kombinasyonu arasında 28 günlük mortalite açısından fark YOK



Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study

Belén Gutiérrez-Gutiérrez*, Elena Salamanca*, Marina de Cueto, Po-Ren Hsueh, Pierluigi Viale, José Ramón Paño-Pardo, Mario Venditti, Mario Tumbarello, George Daikos, Rafael Cantón, Yohei Doi, Felipe Francisco Tuon, Ilias Karaiskos, Elena Pérez-Nadales, Mitchell J Schwaber, Özlem Kurt Azap, Maria Souli, Emmanuel Roilides, Spyros Pournaras, Murat Akova, Federico Pérez, Joaquín Bermejo, Antonio Oliver, Manel Almela, Warren Lowman, Benito Almirante, Robert A Bonomo, Yehuda Carmeli, David L Paterson, Alvaro Pascual, Jesús Rodríguez-Baño, and the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators†

- Retrospektif, uluslararası kohort
- Karbapenemaz (+) *Enterobacteriaceae* bakteriyemisi için in vitro aktif ilaç alan **343 hasta**
- Kombinasyon tedavisi **sadece mortalite riski yüksek hastalarda üstün**
- Önceki çalışmalardan farklı olarak ortaya çıkan öneri:
 - ✓ En az iki in vitro aktif molekülün verilmesi
 - ✓ Spesifik kombinasyonların etkinliğine ilişkin bir çıkarım YOK
 - ✓ Bir karbapenem dahil etmenin üstün olduğuna dair kanıt YOK

KDE Tedavisi

Çift Karbapenem

- In vitro sinerji çalışmaları çelişkili
- RKÇ yok
- KPC +, OXA-48 + suşlar ile sınırlı çalışma, MBL ile çalışma yok
- Çift karbapenem + kolistin daha etkili bulunmuş
 - **Seçenek kısıtlı ülkelerde**
- 279 KDE, çift karbapenem – tek karbapenem kombinasyonu
 - **30 günlük mortalitede fark yok**
- Metaanaliz sonucu
 - **3lü – 2li kombinasyon üstün değil**



Recommendations on the choice of antibiotic treatment for CRE

For patients with severe infections due to CRE, we suggest meropenem-vaborbactam or ceftazidime-avibactam if active *in vitro*.

Conditional

Moderate/low

For patients with severe infections due to CRE carrying metallo-β-lactamases and/or resistant to all other antibiotics, including ceftazidime-avibactam and meropenem-vaborbactam, we conditionally recommend treatment with ceftiderocol.

Conditional

Low

For patients with non-severe infections due to CRE, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider the use of an old antibiotic, chosen from among the *in vitro* active on an individual basis and according to the source of infection, as good clinical practice. For patients with cUTI, we suggest aminoglycosides, including plazomicin, over tigecycline.

Good practice statement/conditional

Expert opinion/low

We suggest that tigecycline not be used for BSI and HAP/VAP; if necessary, in patients with pneumonia, clinicians may use high-dose tigecycline.

Conditional

Low

There is no evidence to recommend for or against the use of imipenem-relebactam and fosfomycin monotherapies for CRE at the time of writing.

No recommendation

Recommendations on combination therapy for CRE

For patients with CRE infections susceptible to and treated with ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam or ceftiderocol, we do not recommend combination therapy.

St

Yeni betalaktamlar ile kombine tedavi önerilmiyor

For patients with severe infections caused by CRE carrying metallo-β-lactamases and/or resistant to new antibiotic monotherapies, we suggest aztreonam and ceftazidime-avibactam combination therapy.

Conditional

Moderate

MBL: Seftazidim-avibaktam + Aztreonam

For patients with severe infections caused by CRE susceptible *in vitro* only to polymyxins, in the absence of an availability of new BLBLI, we do not recommend for or against combination therapy for CRE infections,

Conditioni

Ciddi enf ve yeni BL ulaşamıyor: Polimiksin ile kombine et Spesifik kombinasyon için öneri YOK

in the absence of an availability of new BLBLI, we do not recommend for or against combination therapy for CRE infections, dose extended-infusion meropenem

Conditional

Low

may be used as part of combination therapy if the new BLBLI are not used
In patients with non-severe infections or among patients with low-risk infections, under consideration of antibiotic stewardship, we consider the use of monotherapy chosen among the *in vitro* active old drugs, on an individual basis and according to the source of infection as good clinical practice

Sadece MİK ≤ 8 ise karbapenemli kombinasyon ver, >8 ise karb verme Yüksek doz, uzamış meropenem infüzyon

Karbapenem Dirençli *Klebsiella* Tedavi Süresi

- Tedavi süresi duyarlı karbapenem duyarlı suşlardan **farklı değildir**
- Tedavi günü **etkin antibiyotiğin ilk gününden itibaren** sayılır
- **Etken ampirik antibiyotiğe duyarlı:** Ampirik tedavinin ilk gününden
- **Etken ampirik antibiyotiğe duyarlı değil:** Tedavi değişikliği yapılır, tedavi günü etkin antibiyotiğin ilk gününden itibaren sayılır

Karbapenem Dirençli *Klebsiella* Tedavi Süresi

- Ampirik antibiyotiğe dirençli etken, ancak klinik yanıt alınmış ise

Komplike olmayan sistit

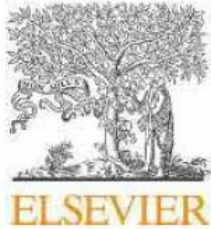
- ✓ Kontrol idrar kültürüne **GEREK YOK**
- ✓ Mevcut antibiyotik tedavisinin değiştirilmesine **GEREK YOK**
- ✓ Tedavi süresini uzatmaya **GEREK YOK**

Komplike olmayan sistit dışındaki tüm enfeksiyonlarda tedaviyi değiştir ve sıfırdan tedavi

Karbapenem Dirençli *Klebsiella* Tedavi Süresi

- Antimikrobiyal dirençli enfeksiyonların tedavi sürelerini belirlerken;
 - ✓ Hastanın bağışıklık durumu
 - ✓ Kaynak kontrolünün sağlanması
 - ✓ Tedaviye yanıtla ilgili önemli konakçı faktörleri de dikkate alınmalı
- Mümkün olduğunda oral tedaviye geçiş düşünülmeli

Oral antibiyotik seçeneği varsa
Kaynak kontrolü sağlandıysa
Hasta stabilse
Barsak emilim bozukluğu yoksa



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

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Original article

Switch to oral antibiotics in Gram-negative bacteraemia: a randomized, open-label, clinical trial

Ali S. Omrani^{1, 2, 3, *}, Sulieman H. Abujarir^{1, 2, †}, Fatma Ben Abid^{1, 2, 4, †}, Shahd H. Shaar^{1, †}, Mesut Yilmaz⁵, Adila Shaukat^{1, 6}, Mussad S. Alsamawi^{1, 7}, Mohamed S. Elgara⁸, Mohamed Islam Alghazzawi⁸, Khaled M. Shunnar⁸, Ahmed Zaqout^{1, 2}, Yasser M. Aldeeb^{1, 7}, Wadha Alfouzan^{9, 10}, Muna A. Almaslamani^{1, 2}, SOAB Study Group^{††}

¹) Communicable Diseases Center, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar

²) Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar

³) Qatar University College of Medicine, Doha, Qatar

⁴) Weill Cornell Medicine-Qatar, Doha, Qatar

⁵) Department of Infectious Diseases and Microbiology, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkiye

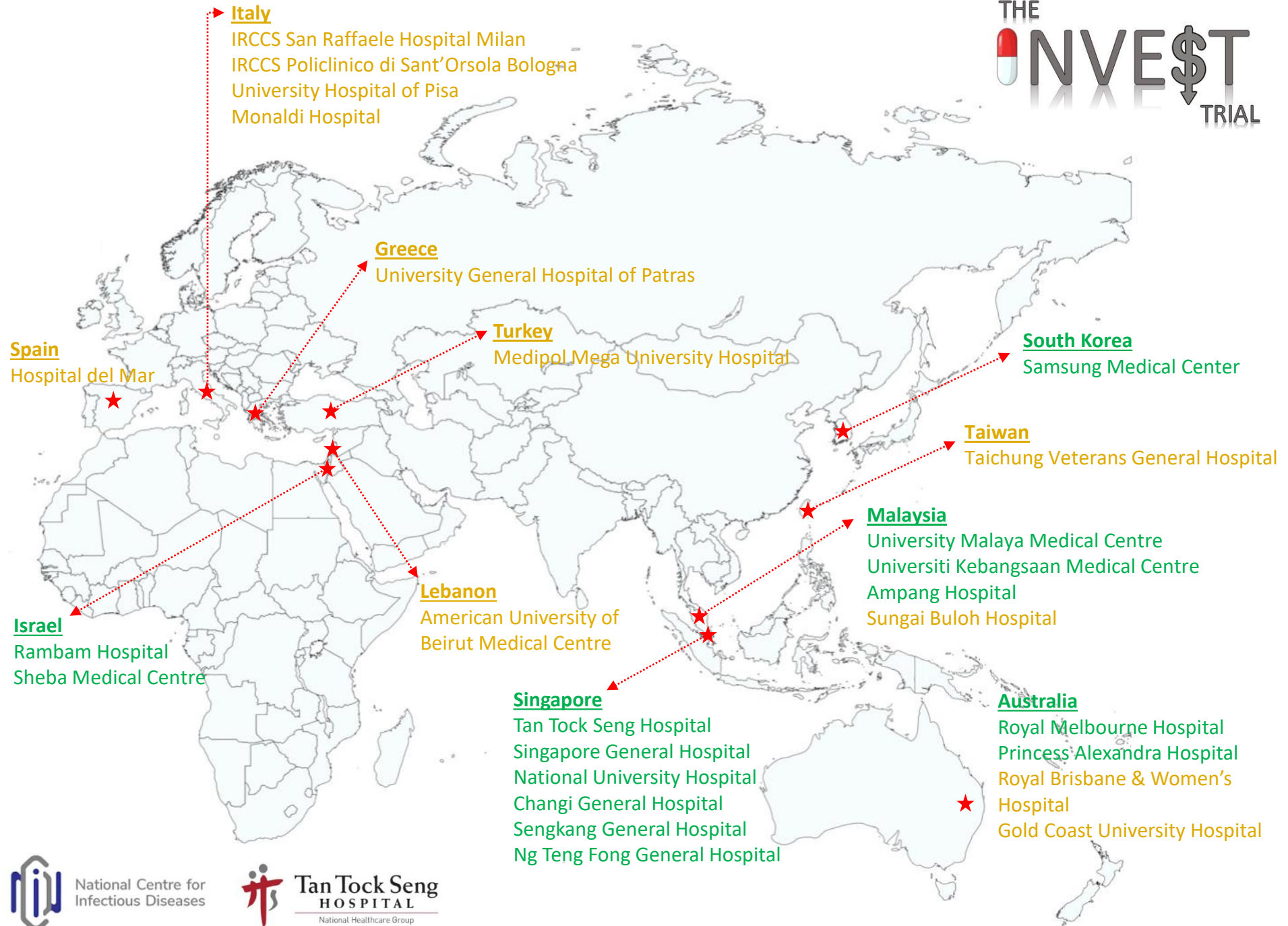
⁶) Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Al Wakra Hospital, Hamad Medical Corporation, Al Wakra, Qatar

⁷) Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Al Khor Hospital, Hamad Medical Corporation, Al Khor, Qatar

⁸) Division of Internal Medicine, Department of Medicine, Hamad General Hospital, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar

⁹) Department of Microbiology, Farwania Hospital, Kuwait City, Kuwait

¹⁰) Faculty of Medicine, Kuwait University, Kuwait City, Kuwait



Özetle....

- Optimal tedavi belirsiz
- Sınırlı sayıda tedavi seçeneği
- Öneriler genellikle gözlemsel çalışmalara dayanıyor, az sayıda RKÇ
- Eski tedaviler ve yeni betalaktamların avantajları-dezavantajları
- IDSA önerleri genellikle yeni betalaktam antibiyotikler
- ESCMID: Ciddi enf.da yeni BL, ciddi olmayan enf.da eski antib monoterapisi, ciddi enf ve yeni BL yoksa eski antib kombinasyonları
- Spesifik bir kombinasyon önermek için veriler yetersiz
- Tedavi süresi duyarlı enfeksiyonlarda olduğu gibi



19 MAYIS
ATATÜRK'Ü
ANMA

GENÇLİK VE
SPOR BAYRAMI

Kutlu Olsun

DİNLEDİĞİNİZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM



Sayın Prof. Dr. Bircan Kayaaslan'a slayt desteđi için teŖekkür ederim