



# Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Direnç Tedavide Öneriler

Şua Sümer  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD  
28 Eylül 2024  
suasumer@gmail.com

## Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) Events

- Dirençli ÜSE ..... SBİE'lerin **%9,5**'inden fazlasını oluşturur
- Neredeyse tamamı enstrümantasyon kaynaklı
- Yatan hastaların yaklaşık **%12-16**'sında üriner kateter mevcut
- Üriner kateter takılı kaldığı her gün, KIÜSE risk artış oranı **%3-7**
- KIÜSE komplikasyonları; prostatit, epididimit, orşit, sistit, piyelonefrit, Gram (-) bakteriyemi, endokardit, vertebral osteomyelit, septik artrit, endoftalmit, menenjit
- Her yıl 13.000'den fazla ölüm ÜSE'lerle ilişkili olduğu tahmin edilmekte

# Antimikrobiyal direnç

Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of  
Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

- Antimikrobiyal direnç (AMD) küresel bir kriz
- 2019'da yaklaşık 1,3 milyon ölüm doğrudan AMD'li patojenlere atfedilmekte
  - ESBL üreten Enterobacterales (ESBL-E),
  - AmpC  $\beta$ -laktamaz üreten Enterobacterales (AmpC-E),
  - Karbapenem dirençli Enterobacterales (CRE),
  - Tedavisi zor dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-PA)
  - Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB)
- Bu patojenlerin çoğu CDC tarafından acil veya ciddi tehdit olarak belirlenmiş

# **DİRENÇLİ ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI TEDAVİ ÖNERİLERİ REHBERLER**

---

# Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant

Ent  
Diff

Last updated December 31, 2023, and posted online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Please check website for most updated version of this guidance.

Pranita D

<sup>1</sup>Department  
Service and  
Medicine, P  
Charlottesvil  
Pittsburgh, F

## Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

ommons

Pranita D. Tamma,<sup>1</sup> Emily L. Heil<sup>2</sup>, Julie Ann Justo<sup>3</sup>, Amy J. Mathers<sup>4</sup>, Michael J. Satlin<sup>5</sup>, & Robert A.

Bonomo,<sup>6</sup>

Rafael Cantón<sup>1,2</sup>   
Patricia Ruiz-Garbajosa<sup>1,2</sup> 

### Treatment guidelines for multidrug-resistant Gram-negative microorganisms

Revista Española de Quimioterapia

doi:10.37201/req/s01.11.2023

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain.

<sup>2</sup>CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Spain.

# ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA ESBL (+) ENTEROBACTERALES (ESBL-E) GRUBU MO'LARIN VARLIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

---

**IDSA 2024**

## Soru 1: ESBL- E ----- Komplikasyonsuz Sistit Tedavisi

- **Öneri:**

- Nitrofurantoin ve TMP-SMX tercih edilir.

- **Gerekçe:**

- Karbapenemler ve florokinolonlar sadece alternatif olarak önerilir (direnç !!!!)
- Tek doz aminoglikozidler ve oral fosfomisin (sadece *E.coli* için) alternatif tedavi seçenekleri
- Amoksisilin-klavulanik asit; ancak direnç veya toksisitelerin alternatif oral antibiyotiklerin kullanımını engellediği ve iv antibiyotiklerden kaçınmanın tercih edildiği durumlarda alternatif olabilir (re-enfeksiyonlar görülebilir)

## Soru 2: ESBL-E — Piyelonefrit veya Komplike ÜSE Tedavisi

- **Öneri:**

- TMP-SMX, siprofloksasin, levofloksasin tercih edilir
- TMP-SMX veya florokinolon direnci / toksisitesi varsa ertapenem, meropenem, imipenem-silastatin tercih edilir.

- **Gerekçe:**

- Nitrofurantoin ve oral fosfomisin böbrek parankiminde yeterli konsantrasyonlara ulaşmaz ve bu nedenle kullanılmamalı
- Nefrotoksisite potansiyeli kabul edilebilir ise aminoglikozidler alternatiftir



### Soru 3: ESBL-E Grubu MO'ların Neden Olduğu Enfeksiyonların Tedavisinde Piperasilin-Tazobaktamın veya Sefepimin Rolü Var Mıdır?

#### • Öneri:

- Ampirik başlanan sonra etkenin ESBL-E olarak tanımlandığı;
  - **komplikasyonsuz sistitte**; klinik iyileşme görülürse antibiyotik tedavisinin değiştirilmesi veya uzatılması gerekmez
  - **piyelonefrit veya komplike ÜSE'de**; klinik başarısızlık riski nedeniyle piperasilin tazobaktam önerilmez / sefepimden ise kaçınılması gerekir

#### • Gerekçe:

- Piperasilin-tazobaktam, ESBL-E grubu bazı MO'lara karşı in vitro aktivite (+)
- Piperasilin-tazobaktam MİK testinde yanlış ve/veya yetersiz sonuç (ESBL enzimleri /OXA-1)
- İnvaziv ESBL-E enfeksiyonlarında piperasilin-tazobaktamdan kaçınılması gerekir
- Çalışmalarda, izolatların sefepim MİK'leri 1–2 mcg/mL /yüksek klinik başarısızlık
- İnvaziv ESBL-E enfeksiyonlarında sefepimden kaçınılması gerekir

## Soru 4: ESBL-E Grubu MO'ların Neden Olduğu Enfeksiyonların Tedavisinde Sefamisinlerin Rolü Var Mıdır?

- **Öneri:**

- Sefoksitin/sefotetan önerilmez  
(daha fazla klinik sonuç verisi elde edilene ve optimum dozaj tanımlanana kadar)

- **Gerekçe:**

- Genellikle ESBL enzimlerine karşı in vitro aktiviteyi koruyabilen ajanlar
- Çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcut
- Komplikasyonsuz sistit dahil olmak üzere ESBL-E enfeksiyonların tedavisi için sefamisinleri önermek ile ilgili tereddütler var (etkinlik, iv kullanım, kısa yarı ömür, uygulanabilirlik avantajının olmaması)

## Soru 5: ESBL-E Grubu MO'ların Neden Olduğu Enfeksiyonların Tedavisinde Yeni $\beta$ -laktam- $\beta$ -laktamaz İnhibitör Kombinasyonlarının ve Sefiderokolün Rolü Nedir?

- **Öneri:**

- Yeni  $\beta$ -laktam- $\beta$ -laktamaz inhibitörü kombinasyonları önerilmez (seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, seftolozan-tazobaktam ve sefiderokol)

- **Gerekçe:**

- Bu ajanlar ESBL-E MO'lara karşı etkin ancak direnç yönetimi açısından önerilmemekte
- Yeni veriler, seftolozan-tazobaktamın ESBL-E'ye karşı etkili olma olasılığı yüksek (DTR-PA veya polimikrobiyal enfeksiyonlarda (DTR-PA ve ESBL-E) )

# ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERALES (CRE) GRUBU MO'LARIN VARLIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

---

**IDSA 2024**

## Soru 1: CRE'nin Neden Olduğu Komplikasyonsuz Sistitin Tedavisinde Tercih Edilen Antibiyotikler Nelerdir?

### • Öneri:

- Siprofloksasin, levofloksasin, TMP-SMX, nitrofurantoin tercih edilir (duyarlılık düşük)
- Alternatif tedavi seçenekleri;
  - Tek doz aminoglikozid
  - Oral fosfomisin (sadece *E.coli* için)
  - Kolistin, seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam veya sefiderokol

### • Gerekçe:

- Siprofloksasin, levofloksasin, TMP-SMX, nitrofurantoin idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaştığından etkili olmaları beklenir.
- Plazomisin diğer aminoglikozitlere göre daha duyarlı (tek dozla nefrotoksisite yok)
- Polimiksin B, böbrek dışı klerensi ve aminoglikozidlerle karşılaştırıldığında daha düşük başarı oranları nedeniyle kullanılmamalı

## Soru 2: CRE'nin Neden Olduğu Piyelonefrit ve Komplike ÜSE Tedavisinde Tercih Edilen Antibiyotikler Nelerdir?

- **Öneri:**

- Siprofloksasin, levofloksasin ve TMP-SMX duyarlı ise tercih edilir
- Seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol tercih edilir
- Aminoglikozitler, alternatif seçenekler

- **Gerekçe:**

- Nitrofurantoin ve oral fosfomisin böbrek parankimde yeterli konsantrasyonlara ulaşmaz ve kullanılmamalı

### Soru 3: CRE Enfeksiyonlarını Tedavi Etmek İçin Kullanıldığında CRE İzolatlarının Yeni $\beta$ -Laktam Ajanlarına Direnç Gösterme Olasılığı Nedir?

- **Öneri:**

- Direnç gelişimi tüm yeni  $\beta$ -laktamlar için önemli bir risk
- Ancak sıklık seftazidim-avibaktam için en yüksek (verisi fazla)

- **Gerekçe:**

- En sık direnç mekanizmaları;
  - Seftazidim-avibaktam ..... blaKPC genindeki mutasyonlar
  - Meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ..... geçirgenlik ve dışa akıştaki değişiklikler
  - Sefiderokol ..... TonB'ye bağlı demir taşıma sistemindeki mutasyonlar, AmpC  $\beta$ -laktamazlarındaki amino asit değişiklikleri ve artan NDM ekspresyonu
- Seftazidim-avibaktam / meropenem-vaborbaktam direnç oranları %20 / %3
- İmipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol direnci için sınırlı veri mevcut

## Soru 4: CRE'nin Neden Olduğu Enfeksiyonların Tedavisinde Tetrasiklin Türevlerinin Rolü Nedir?

- **Öneri:**

- Tetrasiklin türevleri (tigesiklin ve eravasiklin) tedavide önerilmez ( $\beta$ -laktam ajanlar aktif değilse/tolere edilemiyorsa ÜSE harici diğer enfeksiyonlarda alternatif olabilirler)

- **Gerekçe:**

- Tetrasiklin türevleri karbapenemazın varlığından veya türünden bağımsız olarak işlev görür. (karbapenemaz üreten ve karbapenemaz üretmeyen CRE'ler duyarlı olabilir)
- Tetrasiklin türevi ajanlarda hızlı doku dağılımı nedeniyle sınırlı idrar ve serum konsantrasyonları görülür.
- Optimal doz/yüksek doz kullanıldığında diğer enfeksiyonlar için alternatif olsa da ÜSE'de önerilmemektedir.
- CRE enfeksiyonlarında omadasiklinin kullanımından kaçınılması önerilmekte



## Soru 5: CRE'nin Neden Olduğu Enfeksiyonların Tedavisinde Polimiksinlerin Rolü Nedir?

- **Öneri:**

- Kolistin, komplike olmayan CRE sistitinde alternatif ajan
- Polimiksin B kullanılmamalı

- **Gerekçe:**

- Gözlemsel ve RCT verileri ..... mortalite ve belirgin nefrotoksisite
- Polimiksinlerin klinik etkinliği ve polimiksin duyarlılık testinin doğruluğu hakkındaki endişeler, CLSI'yi kolistin ve polimiksin B için duyarlı bir kategoriye ortadan kaldırmaya yöneltmiştir
- Polimiksin B, ağırlıklı olarak böbrek dışı klerensi nedeniyle CRE sistitinin tedavisinde kullanılmamalı

## Soru 6: CRE'nin Neden Olduğu Enfeksiyonların Tedavisinde Kombinasyon Antibiyotik Tedavisinin Rolü Nedir?

- **Öneri:**

- Önerilen bir duyarlı ajan varsa kombinasyon rutin olarak önerilmez
- Önerilen duyarlı ajan yoksa .....aminoglikozid, florokinolon veya kolistin ile birlikte bir  $\beta$ -laktam ajanının kullanımı

- **Gerekçe:**

- Verilere göre kombinasyonda; ek fayda yok, direnç artıyor, toksisite artıyor
- Kombinasyonda seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam kullanımı klinik sonuçları iyileştirmiyor
- Yeni  $\beta$ -laktam ajanlarını monoterapi ve kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak karşılaştıran RCT verileri mevcut değildir

# ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ VE TEDAVİSİ ZOR DİRENÇLİ PSEUDOMONAS AERUGINOSA (MDR-PA VE DTR-PA) TEDAVİ ÖNERİLERİ

---

**IDSA 2024**

# Soru 1: MDR- PA'nın Neden Olduğu Enfeksiyonların Tedavisinde Tercih Edilen Antibiyotikler Nelerdir?

## • Öneri:

- $\beta$ -laktamlara duyarlı ise;
  - Karbapenem dışı ajanlar (piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam gibi) tercih edilir.
- Herhangi bir karbapeneme dirençli ancak  $\beta$ -laktamlara duyarlı ise;
  - Duyarlılık testi sonuçları doğrula
  - Yüksek doz uzun infüzyon tedavisi olarak geleneksel bir ajanın uygulama
- Karbapenemlere dirençli ancak geleneksel  $\beta$ -laktamlara duyarlı suşlarda (Orta/şiddetli hastalığı olan ve/veya kaynak kontrolü zayıf olan hastalarda);
  - Yeni bir  $\beta$ -laktam ajanı kullanımını önerilir

# Soru 1: MDR- PA'nın Neden Olduğu Enfeksiyonların Tedavisinde Tercih Edilen Antibiyotikler Nelerdir?

- **Gerekçe;**

- Geleneksel  $\beta$ -laktam/florokinolona duyarlı ise ..... karbapenemleri koru
- Karbapenemlere dirençli iken diğer geleneksel karbapenem olmayan  $\beta$ -laktam ajanlarına duyarlılık;
  - OprD'nin eksikliği veya sınırlı üretimi kaynaklı
  - Antibiyotik MİK'lerini doğrulamak için duyarlılık testinin tekrarlanması
- Yeni nesil  $\beta$ -laktamlar direnç gelişimini sınırlamak nedeniyle belli durumlar dışında sadece alternatif seçeneklerdir.

## Soru 2: Mevcut $\beta$ -laktam ajanları arasında DTR- PA'ya karşı aktivitede farklılıklar var mıdır?

- **Öneri:**

- Yeni  $\beta$ -laktamlara karşı duyarlılıkta farklılıklar var ve bu kısmen direncin enzimatik mekanizmalarındaki bölgesel farklılıklardan kaynaklanır

- **Gerekçe:**

- Seftolozan-tazobaktam ..... %90
- Seftazidim-avibaktam .....%85
- İmipenem-silastatin-relebaktam .....%86
- Sefiderokol .....%99

ABD - karbapenem dirençli  
*P.aeruginosa* duyarlılık  
verileri

- Duyarlılık verileri metallo betalaktamazlara bağlı olarak coğrafik farklılıklar gösterir.

## Soru 3: DTR-PA'nın Neden Olduğu Komplikasyonsuz Sistit, Piyelonefrit ve Komplike ÜSE'lerin Tedavisinde Tercih Edilen Antibiyotikler Nelerdir?

### • Öneri:

- Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, sefiderokol tercih edilir
- Tek doz aminoglikozid (tobramisin, amikasin) alternatiftir

### • Gerekçe:

- Bu ajanlardan birinin diğerlerine tercih edilmesi için veriler yetersiz
- Plazomisinin, diğer aminoglikozitlere karşı direnç varlığında üstünlüğü yok
- Kolistin alternatif olabilir ancak nefrotoksisiteye dikkat
- Polimiksin B ve oral fosfomisin önerilmez

## Soru 5: Metallo- $\beta$ -laktamaz enzimleri üreten DTR-PA'nın tedavisinde tercih edilen antibiyotikler nelerdir?

- **Öneri:**

- Sefiderokol tercih edilir

- **Gerekçe:**

- Veriler sınırlı --- bu izolatların sefiderokol duyarlılığı genellikle var
- Seftazidim-avibaktam ve aztreonam / tek başına aztreonam karşılaştırıldığında anlamlı bir artımlı fayda sağlaması olası görünmemekte
- Aztreonam-avibaktam'dan elde edilen verilerden yola çıkarak, seftazidim-avibaktam ve aztreonam'ın bu suşların %10'undan azına karşı aktiviteye sahip olması beklenmekte



## Soru 6: DTR- PA'da yeni $\beta$ -laktam ajanlarına karşı direnç ortaya çıkma olasılığı nedir?

- **Öneri:**

- Direnç tüm yeni  $\beta$ -laktamlar için bir endişe kaynağı
- Direnç sıklığı seftolozan-tazobaktam ve seftazidim-avibaktam için en yüksek
- İmipenem-silstatin-relebaktam ve sefiderokol için veri az

- **Gerekçe:**

- Seftolozan-tazobaktam ile seftazidim-avibaktam arasındaki çapraz direnç, yapısal benzerlikler nedeniyle yüksek

## Soru 7: DTR-PA'nın Neden Olduğu Enfeksiyonların Tedavisinde Kombinasyon Antibiyotik Tedavisinin Rolü Nedir?

- **Öneri:**

- Yeni  $\beta$ -laktamlardan birine duyarlılık varsa kombinasyon rutin olarak önerilmez.

- **Gerekçe:**

- Duyarlılık varlığında kombine tedavi kullanımının yararı yok hatta direnci artırabilir
- Hiçbir tercih edilen ajan duyarlı değil ve tobramisin duyarlılığı varsa kombinasyon düşünülebilir  
(MİK'i duyarlılık kırılma noktasına en yakın olan  $\beta$ -laktam ajan öncelikli seçilmeli)  
(bu yaklaşımın faydasını gösteren veriler eksik/son çare olarak düşünölmeli)
- Tobramisin duyarlı test edilmezse, kolistin yeni bir  $\beta$ -laktam ile kombinasyon halinde düşünülebilir.

# ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA KARBAPENEM DİRENÇLİ ACİNETOBACTER BAUMANNİİ (CRAB) TEDAVİ ÖNERİLERİ

---

**IDSA 2024**

## Soru 1: CRAB'ın neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için genel yaklaşım nedir?

- **Öneri:**

- Sulbaktam içeren bir antibiyotik rejimi önerilir.
- Tercih edilen rejim; karbapenem (meropenem, imipenem) + sulbaktam-durlobaktam
- Aternatif rejim olarak; en az bir başka ajan (polimiksin B, minosiklin > tigesiklin veya sefiderokol) ile kombinasyon halinde yüksek doz ampisilin-sulbaktamdır (9 g/gün sulbaktam)

- **Gerekçe:**

- En az iki ajanla kombinasyon ve en az bir ajanın sulbaktam bazlı olması önemli
- Ampisilin-sulbaktamla birlikte fosfomisin, rifampin önerilmez
- Kolistinle birlikte yüksek dozda uzun infüzyon karbapenem tedavisinin faydası yok
- Meropenem/imipenem-silastatin, sulbaktam-durlobaktamla birlikte uygulandıkları durumlar hariç önerilmez

## Soru 2: CRAB'ın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde tetrasiklin türevlerinin rolü nedir?

- **Öneri:**
- Yüksek doz minosiklin / yüksek doz tigesiklin, en az bir ajanla birlikte düşünülebilir.
- Uzun süreli klinik deneyim ve CLSI kırılma noktalarının kullanılabilirliği nedeniyle minosiklin tigesikline tercih edilir
- **Gerekçe:**
- Minosiklin, tigesiklin ve eravasiklin CRAB'a karşı in vitro aktiviteye sahip
- Direnç ortaya çıkma sıklığı iyi tanımlanmamış
- Tetrasiklin türevleriyle ilgili genel bir endişe, uygulamadan sonra hızlı doku dağılımına ulaşması ve bunun sonucunda idrar ve serumda sınırlı konsantrasyonlara sahip olması

## Soru 3: CRAB'ın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde sefiderokol tedavisinin rolü nedir?

- **Öneri:**

- Diğer antibiyotiklere direnç/diğer ajanlara karşı intolerans varlığı durumunda sefiderokol kombinasyon rejiminin parçası olarak önerilir

- **Gerekçe:**

- Sefiderokol, siderofora konjuge edilmiş bir sefalosporin
- Uluslararası gözetim çalışmaları, CRAB izolatlarının yaklaşık %95'inin  $\leq 4 \mu\text{g/mL}$  CLSI kırılma noktası kullanılarak sefiderokole duyarlı olduğunu gösterir
- Ancak, duyarlılığını belirlemek, değişken demir konsantrasyonları nedeniyle zordur ve MİK sonuçları her zaman yöntemler arasında tekrarlanabilir değildir

## Soru 4: CRAB'ın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde uzun infüzyon meropenem veya imipenem-silastatinin rolü nedir?

- **Öneri:**
  - Meropenem veya imipenem-silastatin, sulbaktam-durlobaktam ile birlikte uygulanması dışında önerilmemekte
- **Gerekçe:**
- Çalışmalarda;
  - meropenem, ampisilin-sulbaktam ve minosiklin
  - meropenem, ampisilin-sulbaktam ve polimiksin B
  - ampisilin-sulbaktam, karbapenem, kolistin
  - Kolistin, karbapenem
- Yapılan çoklu çalışmalarda anlamlı farklılıklar olmadığı izlenmiş

# ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA STENOTROPHOMONAS MALTOPHİLİA TEDAVİ ÖNERİLERİ

---

**IDSA 2024**



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

- **Öneri:**
- En az iki aktif ajanla kombinasyon tedavisi tercih edilir;
  - Sefiderokol, minosiklin, TMP-SMX veya levofloksasin (tercih sırasına göre)
  - Seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyonu alternatif seçenek (veri sınırlı)
- **Gerekçe:**
- Monoterapi ve kombinasyon tedavisini karşılaştıran klinik sonuç verileri çelişkili
- Kombinasyon tedavisi ile mortalite azalma izlenmiş
- Rehberler en azından klinik iyileşme sağlanana kadar *S.maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde kombinasyon tedavisini destekler

## Soru 2: *S.maltophilia*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde sefiderokolün rolü nedir?

- **Öneri:**

- Sefiderokol kombinasyon tedavisinde ilk tercih edilen bir ajan (en azından klinik iyileşme görülene kadar)

- **Gerekçe:**

- Sürveyans çalışmaları, *S.maltophilia* izolatlarının sefiderokol duyarlılığının, diğer ajanlara dirençli izolatlara karşı bile %100'e yaklaştığını göstermekte
- Kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak mı yoksa monoterapi olarak mı kullanılacağına dair kararı yönlendirecek veriler mevcut değil
- Klinik deneyimlerin sınırlı olması göz önüne alındığında, en azından klinik iyileşme gözlenene kadar kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak düşünülmesi önerilir.

## Soru 3: *S.maltophilia*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde seftazidim-avibaktam ve aztreonam'ın rolü nedir?

- **Öneri:**

- Seftazidim-avibaktam ve aztreonam alternatif tercih tedavi kombinasyonu

- **Gerekçe:**

- Seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyonu --- aztreonam-avibaktam'ı taklit eder
- *S.maltophilia*'ya özgü L1 ve L2  $\beta$ -laktamazların her ikisinin de aktivitesini aşmak için kullanılabilir
- Seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyonu, aztreonamın inaktivasyondan korunmasını ve hedef PBP'lere başarılı bir şekilde ulaşmasını sağlar.
- Sürveyans verileri, aztreonam-avibaktamın izolatların yaklaşık %92'sine karşı aktif olduğunu göstermekte
- Veriler sınırlı

## Soru 4: *S.maltophilia*'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde tetrasiklin türevlerinin rolü nedir?

- **Öneri:**

- Kombinasyon bileşeni olarak yüksek doz minosiklin bir seçenek (ÜSE'ler hariç)

- **Gerekçe:**

- Tetrasiklinler hızlı doku dağılımı nedeniyle idrar ve serumda sınırlı düzeyde bulunur
- Bu nedenle, *S.maltophilia* idrar yolu enfeksiyonları için önerilmez
- Sürveyans çalışmaları, minosiklinin izolatlarının yaklaşık %70-90'ına karşı aktiviteye sahip olduğunu bildirmekte
- Tetrasiklin türevleri arasında, CLSI kırılma noktaları yalnızca minosiklin için mevcut
- Eravasiklin veya omadasiklinin kullanılması önerilmez

## Soru 5: *S.maltophilia*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde seftazidimin rolü nedir?

- **Öneri:**

- Seftazidim, önerilen bir tedavi seçeneği değil  
(*S.maltophilia*'ya özgü  $\beta$ -laktamaz genlerinin varlığı nedeniyle)

- **Gerekçe:**

- Karşılaştırmalı etkililik çalışmaları neredeyse yok denecek kadar az
- Bu genlerin seftazidimi etkisiz hale getirmesi beklenir
- 2024 itibarıyla, seftazidim için CLSI sınır değerleri artık mevcut değeril

Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

- Dirençli enfeksiyonlar için tedavi sürelerini belirlerken;
  - Bağışıklık durumu,
  - Enfeksiyon odağının kontrolü
  - Tedaviye genel yanıtla ilgili önemli konak faktörleri dikkate alınmalıdır.
- Oral tedaviye geçiş için;
  - Uygun bir oral seçenek duyarlılığı varlığı
  - Hastanın hemodinamik olarak stabil olması
  - Odak kontrolünün sağlanmış olması
  - Antibiyotiğin oral emiliminin yeterli olması

## 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)

**Table 2**

Potential *in vitro* activity of antibiotics against target carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and approved indications

	CRAB	ESBLs	CRPA non-MBL	CRE non-CP	CRE-KPC	CRE-OXA-48	CRE-MBL	Current clinical indications/approval
<b>New antibiotics</b>								
Ceftolozane-tazobactam	No	Yes	Yes	No	No	No	No	FDA and EMA approved for cUTI, cIAI, HAP and VAP
Ceftazidime-avibactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	Yes	No	FDA and EMA approved for cIAI and cUTI, HAP and VAP, and (in EMA only) for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Meropenem-vaborbactam	No	Yes	No	+/-	Yes	No	No	FDA approved for cUTI, EMA approved for cUTI, HAP and VAP, and for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Imipenem-cilastatin/relebactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	No	No	FDA approved for cUTI and cIAI; EMA approved for HAP and VAP and for BSI with a suspected respiratory source, and for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Plazomicin	No	Yes	+/-	Yes	Yes	Yes	+/-	FDA approval cUTI, EMA application withdrawn
Eravacycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA and EMA approved for cIAI
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA cUTI, HAP and VAP; EMA for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adults with limited treatment options
<b>Old antibiotics</b>								
Polymyxins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA: serious infections caused by susceptible strains, when less potentially toxic drugs are ineffective or contraindicated. EMA: treatment of serious infections due to aerobic Gram-negative pathogens in patients with limited treatment options
Aminoglycosides	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA and FDA: for the treatment of a variety of bacterial infections
Fosfomycin iv	No	Yes	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA: to treat serious infections when other antibiotic treatments are not suitable. FDA: under review
Aztreonam	No	No	+/-	No	No	No	+/-	EMA and FDA: for the treatment of infections caused by susceptible Gram-negative microorganisms
Tigecycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	EMA and FDA: complicated SSTI and IAI (FDA also CAP)
Temocillin	No	Yes	No	No	+/-	No	No	EMA and FDA: orphan drug status for the treatment of infections caused by <i>Burkholderia cepacia</i> in patients with cystic fibrosis

# Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

**Table 1. Suggested Dosing of Antibiotics for the Treatment of Infections Caused by Antimicrobial-Resistant Organisms**

Imipenem-cilastatin	<b>Cystitis (standard infusion):</b> 500 mg IV q6h, infused over 30 min <b>All other ESBL-E or AmpC-E infections:</b> 500 mg IV q6h, infused over 30 min <b>All other CRE and CRAB infections:</b> 500 mg IV q6h, infused over 3 h	ESBL-E, AmpC-E, CRE, CRAB
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 g IV q6h, infused over 30 min	CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Levofloxacin	750 mg IV/PO q24h	ESBL-E, AmpC-E, <i>S. maltophilia</i>
Meropenem	<b>Cystitis (standard infusion):</b> 1 g IV q8h, infused over 30 min <b>All other ESBL-E or AmpC-E infections:</b> 1–2 g IV q8h, infused over 30 min <b>All other CRE and CRAB infections:</b> 2 g IV q8h, infused over 3 h	ESBL-E, AmpC-E, CRE, CRAB
Meropenem-vaborbactam	4 g IV q8h, infused over 3 h	CRE
Minocycline	200 mg IV/PO q12h	CRAB, <i>S. maltophilia</i>
Nitrofurantoin	<b>Cystitis:</b> Macrocrystal/monohydrate (Macrobid®) 100 mg PO q12h <b>Cystitis:</b> Oral suspension: 50 mg PO q6h	ESBL-E cystitis, AmpC-E cystitis
Plazomicin	<b>Cystitis:</b> 15 mg/kg <sup>d</sup> IV $\times$ 1 dose <b>All other infections:</b> 15 mg/kg <sup>d</sup> IV $\times$ 1 dose, subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	ESBL-E, AmpC-E, CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Polymyxin B	Refer to international consensus guidelines on polymyxins <sup>e</sup>	DTR- <i>P. aeruginosa</i> , CRAB
Tigecycline	200 mg IV $\times$ 1 dose, then 100 mg IV q12h	CRE, CRAB, <i>S. maltophilia</i>
Tobramycin	<b>Cystitis:</b> 5 mg/kg/dose <sup>d</sup> IV $\times$ 1 dose <b>All other infections:</b> 7 mg/kg/dose <sup>d</sup> IV $\times$ 1 dose; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation	ESBL-E, AmpC-E, CRE, DTR- <i>P. aeruginosa</i>
Trimethoprim-sulfamethoxazole	<b>Cystitis:</b> 160 mg (trimethoprim component) IV/PO q12h <b>Other infections:</b> 8–12 mg/kg/day (trimethoprim component) IV/PO divided q8–12h (consider maximum dose of 960 mg trimethoprim component per day)	ESBL-E, AmpC-E, <i>S. maltophilia</i>

Abbreviations: AmpC-E, AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales; CRAB, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; CRE, carbapenem-resistant Enterobacterales; DTR-*P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance; *E. coli*, *Escherichia coli*; ESBL-E, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales; IV, intravenous; MIC, minimum inhibitory concentration; OR, odds ratio; PO, by mouth; q4h, every 4 hours; q6h, every 6 hours; q8h, every 8 hours; q12h, every 12 hours; q24h, every 24 hours; *S. maltophilia*, *Stenotrophomonas maltophilia*



**THANKS**

