

Stenotrophomonas maltophilia için kılavuz doküman Sürüm 2, Kasım 2024

Bakteri

Stenotrophomonas maltophilia yaygın bir çevresel mikroorganizmadır. Genellikle kolonizasyonla ilişkilidir, bununla birlikte, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış ve kistik fibrozisli hastalarda etken olabilir [1-3]. *S. maltophilia*, kolonize veya enfekte hastalarda, en sık alt solunum yolu örneklerinden izole edilir.

Antibiyotiklere direnç

Bu bakteri çoğu antibiyotiğe karşı direnç gösterir. Direnç, karbapenemler ve aztreonam da dahil tüm beta laktamları etkileyen iki indüklenebilir kromozomal gen ile oluşmaktadır: L1 (sınıf B3 metallo-beta-laktamaz) ve L2 (sefalosporinaz aktivitesi olan bir serin beta-laktamaz). Ayrıca, *S. maltophilia*'da, içerdiği iki proteaz (ClpA ve HtpX), aminoglikozit-fosfotransferaz (APH-3'-IIc) veya asetiltransferaz (AAC-6) gibi aminoglikozit modifiye edici enzimlerin üretimi ve SmeYZ gibi RND atım pompalarının varlığı nedeniyle aminoglikozit direnci beklenmektedir [2]. Diğer atım pompaları da eski tetrasiklinlerin aktivitesini etkileyebilir. Kromozomal olarak kodlanan Smqnr geninin varlığı florokinolonların aktivitesini azaltmaktadır. Ek olarak, kazanılmış genler trimetoprim-sulfametoksazol dahil olmak üzere çeşitli antibiyotiklere karşı dirence neden olabilir.

Antimikrobiyal aktivite

Epidemiyolojik sınır değerler bazı antibiyotikler için bulunmaktadır (<https://mic.eu-cast.org> adresinden bulunabilir). Bununla birlikte, bu antibiyotiklerden bazılarının test güvenilirliği sorgulanabilir, çünkü *S. maltophilia* için MK değerlerinin belirlenmesi güçtür ve ECOFF'lar için güven aralıklarının genişliklerinde gözlemlendiği gibi, yöntemler arasındaki değişkenlik diğer mikroorganizmaların çoğundan daha fazladır. Tedavi için en sık kullanılan ve önerilen antibiyotiklere yönelik ECOFF'ları veya kesin olmayan ECOFF'ları (TECOFF) belirlemek için yeterli veri mevcuttur.

In vitro ve hayvan modeli farmakodinamik çalışmalar

Yakın zamanda trimetoprim-sulfametoksazolün aktivitesini inceleyen ve bakteriyostatik olduğunu gösteren iki *in vitro* zaman-öldürme çalışması yapılmıştır [4,5]. Bu sonuçlar *in vitro* dinamik modelde doğrulanmıştır [6].

Bir zaman-öldürme çalışması minosiklin, tigesiklin, levofloksasin ve seftazidimin etkinliğini incelemiştir [4]. Bu antibiyotikler, sağlıklı insan popülasyonlarında literatür verileri kullanılarak hesaplanan, kararlı durumdaki plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi (AUC) altında ortalama serbest alanlarına yakın konsantrasyonlarda çok az aktivite göstermiş veya hiç aktivite göstermemiştir.

Sefiderokol, levofloksasin ve intravenöz minosiklin dahil olmak üzere *S. maltophilia*'ya karşı potansiyel aktiviteye sahip çeşitli antibiyotikler, fare uyluk modelinde çalışılmıştır [7-10]. Farelerdeki yüksek timidin düzeyleri nedeniyle bu model, trimetoprim-sulfametoksazolü test etmek için uygun değildir ve fare modellerine dayalı FK-FD bildiren makaleler güvenilir değildir.

Barrasa ve ark. *S. maltophilia* enfeksiyonları için sıklıkla tedavi seçeneği olarak değerlendirilen altı antibiyotik için FK/FD eşik değerlerine ilişkin tahminler geliştirmek amacıyla bir dizi çalışmanın (kaynak 6-14) verilerini yorumlamıştır [15]. Belirlenen FK/FD indeksleri ve hedef değerler Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Monte Carlo simülasyonları gerçekleştirilmiş ve grafiksel olarak gösterilmiştir. Sefiderokol dışında tüm olgularda gözlemlenen FK/FD eşik değerleri ECOFF değerlerinden daha düşük bulunmuştur.

Tablo 1

***S. maltophilia*'nın *in vitro* ve hayvan çalışmalarıyla belirlenen FK/FD indeksleri ve hedefleri**

Antibiyotik [Kaynak]	İndeks	Hedef
Trimetoprim-sülfametoksazol [6]	$fAUC_{24}/MIK$	67.4
Levofloksasin [7,9]	$fAUC_{24}/MIK$	62
Minosiklin [7,10]	$fAUC_{24}/MIK$	8.75
Tigesiklin [7]	$fAUC_{24}/MIK$	0.9

Tablo 2

Diğer türlerin *in vitro* ve klinik çalışmalarıyla belirlenen FK/FD indeksleri ve hedefleri

Antibiyotik [Kaynak]	Çalışmadaki türler	İndeks	Hedef
Sefiderokol [11]*	Çeşitli klinik çalışmalar	$f\%T>MIK$	75%
Aztreonam-avibaktam [12-14]**	<i>E. coli in vitro</i> FK/FD model	$f\%T>MIK / f\%T>2.5 \text{ mg/L}$	60% / 50%

* Analiz edilen klinik çalışmalarda altı *S. maltophilia* enfeksiyonu vardı; olguların çoğu çok ilaca dirençli gram negatif enfeksiyonlardı.

** Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu

Klinik çalışmalar

Yıllar boyunca *S. maltophilia* enfeksiyonlarına ilişkin çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. Bunlar, tekil antibiyotikleri/sınıfları ve mono-kombinasyon tedavisini karşılaştıran bir dizi meta-analizlere konu olmuştur. Bu çalışmalar aşağıdaki Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3

Stenotrophomonas enfeksiyonlarına yönelik terapötiklerin son analizleri

İlk yazar Yıl [Kaynak]	Karşılaştırma	Analiz tipi	Enfeksiyon tipi	Ölçülen sonuç ve bulgular	Sonuç
Ko 2019 [16]	Florokinolonlar (siprofloksasin (CIP) ve levofloksasine (LEV) karşı trimetoprim- sülfametoksazol (TRS)	Meta-analiz 14 çalışma dahil edilmiştir	Tümü	<u>30 günlük mortalite</u> (n/N) CIP 19/114 (17%) LEV 52/187 (28%) TRS 111/332 (33.4) <u>Odds oranı:</u> FQ'e karşı TRS 0.68 (0.53-0.97)	Florokinolonlar 30 günlük mortalite açısından trimetoprim-sülfametoksazolden üstündür.
Prawang 2022 [17]	Monoterapiye (MONO) karşı kombinasyon (KOMB) tedavisi	Meta-analiz 4 çalışma dahil edilmiştir	Bakteriyemi (2) ve pnömoni (2)	<u>Mortalite (çeşitli zamanlarda)</u> MONO (n=274) KOMB (n=237) <u>Risk oranı (MONO'dan yana)</u> 1.42 (1.04-1.94)	Monoterapi kombinasyon tedavisinden üstün
Maraolo 2023 [18]	Florokinolonlara (FQ) karşı Trimetoprim- sülfametoksazol	Meta-analiz 24 çalışma dahil edilmiştir	Tümü	<u>Monoterapi</u> <u>7 ila 30 günlük mortalite</u> (n/N) FQ 143/1103 (13%) TRS 247/1304 (19%) <u>Odds oranı:</u> FQ'e karşı TRS 0.62 (0.39-0.99)	Florokinolonlar, 7 ila 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite açısından trimetoprim- sülfametoksazolden üstün.
Hevia 2023 [19]	Minosikline (MIN) karşı trimetoprim- sülfametoksazol (başlangıç monoterapisi olarak)	Çok merkezli retrospektif	Non-üriner	<u>Klinik başarısızlık (n/N):</u> MIN 16/82 (19%) TRS 4/11 (36%) p = 0.242	Minosiklin ile trimetoprim-sülfametoksazol arasında klinik başarısızlık oranları açısından fark yok.

İlk yazar Yılı [Kaynak]	Karşılaştırma	Analiz tipi	Enfeksiyon tipi	Ölçülen sonuç ve bulgular	Sonuç
Alhayani 2023 [20]	Doksisiklin (DOX) veya minosikline (MIN) karşı trimetoprim- sülfametoksazol	2 merkezli retrospektif	Pnömoni	<u>Klinik başarı (n/N)</u> DOX/MIN 6/21 (29%) TRS 15/59 (25%) p = 0.994	Doksisiklin/minosiklin ve trimetoprim- sülfametoksazol arasında klinik başarısızlık oranları açısından fark yok.
Almangour 2024 [21]	Trimetoprim- sülfametoksazole karşı levofloksasin	4 merkezli retrospektif	Tümü	<u>Klinik başarı (n/N) TRS</u> 173/316 (55%) LEV 35/55 (64%) Odds oranı 0.70 (0.37- 1.31) <u>30 günlük mortalite</u> TRS 88/316 (28%) LEV 14/55 (25%) Odds oranı 1.13 (0.59-2.18)	Levofloksasin ile trimetoprim-sulfametoksazol arasında klinik başarısızlık ve 30 günlük mortalite oranları açısından fark yok
Almangour 2024 [22]	Monoterapiye (MONO) karşı kombinasyon (KOMB) tedavisi	4 merkezli retrospektif	Tümü	<u>Klinik başarı (n/N)</u> MONO 181/330 (55%) KOMB 50/77 (65%) Ayarlanmış Odds oranı 0.72 (0.04-1.31) <u>30 günlük mortalite</u> MONO 91/330 (28%) KOMB 25/77 (32%) Ayarlanmış. Odds oranı 0.45 (0.22- 0.90)	Klinik başarısızlık oranları açısından monoterapi ve kombinasyon tedavisi arasında fark yok, ancak 30 günlük mortalite açısından monoterapi kombinasyon tedavisine göre üstün.

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışma, *S. maltophilia*'da mortalite ile ilişkili risk faktörlerini incelemiş ve trimetoprim-sülfametoksazolün, tüm nedenlere bağlı ölümler açısından florokinolonlara (temel olarak levofloksasin ve moksifloksasin) benzer olduğunu ileri sürmüştür [23]. Tüm bu analizler yanlılık içerebilen retrospektif gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Şu anda clinicaltrials.org'da listelenen bir prospektif çalışma bulunmaktadır: "*Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde minosiklin ile kombinasyon tedavisinin etkinliği". Sonuçlar henüz açıklanmamıştır.

Tedavi belirsizlikleri

Son *in vitro* ve hayvan modeli farmakodinamik çalışmaların bulgularına ve retrospektif verilerle yapılan bir dizi meta-analize karşın, bazı belirsizlikler devam etmektedir:

- Klinik başarısızlık ve ölüm oranları neden bu kadar yüksektir? Bu, eşlik eden hastalıkların ciddiyetinin veya türünün bir yansıması mıdır?
- Trimetoprim-sülfametoksazolün bakterisidal etkisinin olmayışı ve etkisinin florokinolonlara kıyasla büyük olasılıkla daha düşük olması, tedavide ilk seçenek olmasının değiştirilmesi gerektiğini mi düşündürmektedir?
 - Eğer öyleyse, hangi antibiyotik(ler)le?
- Sefiderokol (ve belki de minosiklin) dışındaki tüm antibiyotikler için tahmini FK/FD sınır değerlerinin ECOFF'lardan daha düşük olması, gelecekteki çalışmaların bu antibiyotiklere odaklanması gerektiği anlamına mı gelmelidir?
 - Sefiderokolün etkinliği hakkında daha fazla klinik veri ne zaman elde edilebilir?
- Aztreonamın, avibaktam gibi bir beta-laktamaz inhibitörü ile kombinasyonunun klinik yararı olur mu?
 - Barrasa ve ark. tarafından sağlanan FK/FD tahminleri en azından monoterapiye uygun olmayacağını göstermektedir.
- Kombinasyon rejimleri gerçekten monoterapiye göre daha mı az etkili (veya üstün değil mi)?
 - Çalışmalar yalnızca kombinasyon tedavisini monoterapiyle karşılaştırmaktadır ve bazı kombinasyonların diğerlerinden daha iyi olup olmadığı ve monoterapiden potansiyel olarak üstün olup olmadığı sorusunu ele almamaktadır. Ayrıca gözlemsel çalışmalarda genel durumu daha kötü hastaların kombinasyon tedavisi alma olasılıkları daha yüksektir.

Güncel Tedavi Seçenekleri

En sık önerilen antibiyotik trimetoprim-sülfametoksazoldür ve EUCAST sınır değerlerinin 2024'te mevcut olduğu tek antibiyotik buydu: duyarlı $\leq 0,001$ mg/L; dirençli > 4 mg/L, günde ≥ 15 mg/kg (trimetoprim bileşeni) gibi yüksek bir gereksinimiyulgulamaktadır [1-3]. ECOFF'un gözden geçirilmesi ve 4 mg/L'den 2 mg/L'ye düşürülmesi sonucunda 2025 için direnç (R) sınır değerinin düşürülmesi planlanmaktadır.

Trimetoprim-sülfametoksazolün direnç veya daha yaygın olarak sülfonamid intoleransı nedeniyle tedavi için uygun olmadığı hastalarda tedavi seçimi sorunludur. *In vitro* çalışmalarda çeşitli antibiyotikler kombinasyon halinde kullanılmıştır, ancak ileriye dönük klinik araştırmalarla optimal kombinasyonlar henüz belirlenmemiştir [22].

2022 yılında Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği orta ve şiddetli enfeksiyonlar için üç olası yaklaşım önermiştir [24]. Ancak bu öneriler, Tablo 3'te verilen meta-analizlerden yalnızca ilkinin mevcut olduğu bir zamanda ve yukarıda belirtilen son FK/FD çalışmalarının çoğundan önce yapılmıştır. IDSA önerileri yakın zamanda güncellenmiştir [25].

Gelecekteki olası alternatifler

Yayın sayısının düşük olmasına karşın sefiderokol iyi *in vitro* aktiviteye sahiptir ve *S. maltophilia*'nın neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Ruhsat için temel alınan çalışmalarda, CREDIBLE-CR çalışmasında [26] yalnızca beş olgu ve APEKS-NP çalışmasında [27] bir olgu vardır. *S. maltophilia* pnömonisinin sefiderokole dayalı bir rejimle başarılı bir şekilde tedavi

edildiğine ilişkin olgu raporları mevcuttur [28,29]. Yakın zamanda yapılan bir tavşan pnömoni modeli çalışması, trimetoprim-sülfametoksazol ile karşılaştırıldığında sefiderokolün etkinliğinin üstün olduğunu göstermiştir [30]. Ancak bu antibiyotikle ilgili klinik deneyim şu anda çok sınırlıdır.

Antibiyotik duyarlılık testi

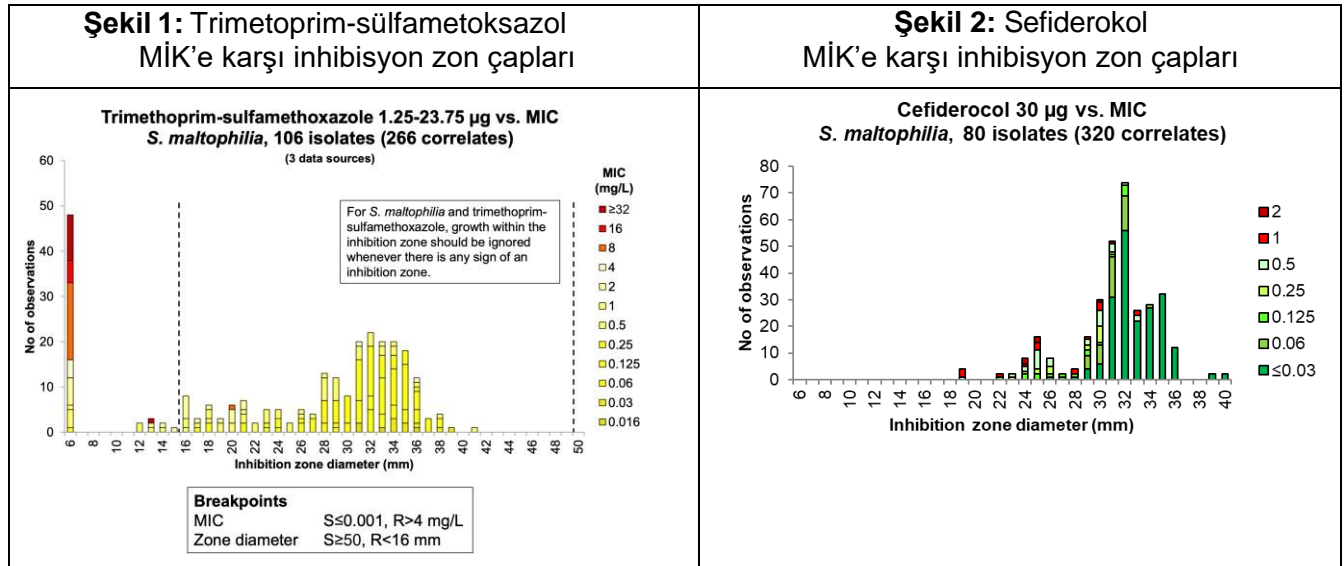
S. maltophilia'nın antibiyotik duyarlılık testi güçtür, çünkü sonuçlar, inkübasyon sıcaklığı, kültür ortamı ve teknikteki değişikliklere göre önemli ölçüde farklılık gösterir [31-39]. Trimetoprim-sülfametoksazol dışındaki antibiyotiklere yönelik duyarlılık testi sonuçları dikkatli değerlendirilmelidir, çünkü duyarlılık testi sonuçları ile *S. maltophilia* enfeksiyonunun klinik sonucu arasındaki ilişkiyi destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Trimetoprim-sülfametoksazolün duyarlılık testi disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılabilir (Şekil 1). Ancak disk sınırlarını okumak güçtür ve rehberlik gerektirir. EUCAST, sınır değerler tablosunda resimler şeklinde kılavuz yayınlamıştır. Antibiyotik direnç oranlarının olduğundan daha yüksek oranda bildirilmesi, tam tersine göre daha yaygın bir durumdur.

Sefiderokolün duyarlılık testi beklenenden daha az karmaşık olmuştur (Şekil 2). Güçlük, sokak tipi *S. maltophilia* izolatlarının antibiyotik için iyi hedefler olup olmadığının ve eğer öyleyse, klinik sınır değer ECOFF'a (0,125 mg/L) ne kadar yakın ayarlanması gerektiğinin bilinmesinde yatmaktadır. Bunun için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Sefiderokole direnç mekanizmaları olan ve olmayan izolatları ayırt etmek için kesin olmayan bir disk difüzyon ECOFF'u sürüm 15.0 (2025) sınır değer tablosunda mevcut olacaktır.

Aztreonam-avibaktam duyarlılık testi teknik olarak komplikasyonsuzdur, ancak disk difüzyon sınır değerlerini tanımlamak için klinik kanıt eksiktir.

EUCAST, *S. maltophilia*'yı trimetoprim-sülfametoksazol ve sefiderokole karşı sistematik olarak test etmiş ve aşağıdaki sonuçları elde etmiştir (Şekil 1 ve 2).



Sonuçlar ve kılavuz

S. maltophilia enfeksiyonlarında tedavi alternatiflerini destekleyen yalnızca güçsüz kanıtlar bulunmaktadır. Geleneksel olarak trimetoprim-sülfametoksazol tercih edilen ilaç olarak kabul edilmiştir, ancak retrospektif klinik veriler bu antibiyotikğin diğerlerine göre tercih edilebilirliğini sorgulamaktadır.

Denenen ve tartışılan alternatifler, florokinolonlar (esas olarak levofloksasin ve moksifloksasin), intravenöz minosiklin ve sefidrokoldür, ancak bunların herhangi birinin yararlılığına veya duyarlılık testi sonuçları ile klinik sonuç arasında bir korelasyon olduğuna ilişkin klinik kanıt yetersizdir. Tigesiklin, intravenöz minosiklin bulunmadığı durumlarda bir seçenek olabilir. Trimetoprim-sülfametoksazole üstün olduğunu öne süren meta-analizlere ve diğer çalışmalara karşın, olumsuz FK/PD parametreleri nedeniyle florokinolonların rolünün değerlendirilmesi güçtür.

Şu anda sefidrokol en uygun *in vitro* aktiviteye sahip antibiyotiktir ve birinci basamak tedavi olarak geleneksel trimetoprim-sülfametoksazole tercih edilebilir. Ancak bu sonucu destekleyecek klinik çalışmalar yapılanaya kadar belirsizlik devam edecektir [40]. Özetle, tüm antibiyotiklerin ve kombinasyonların etkinliği belirsizdir ve hekimlerin terapötik yanıtların yeterli olmaması durumunda dikkatli olmaları gerekir.

Kaynaklar

1. Abbott IJ, Slavin MA, Turnidge JD, Thursky KA, Worth LJ. *Stenotrophomonas maltophilia*: emerging disease patterns and challenges for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9:471-88
2. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: Advances in the microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 2021; 34:e00030-19
3. Maraolo AE, Licciardi F, Gentile I, Saracino Am Belati A, Bavaro DF. *Stenotrophomonas maltophilia* Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Efficacy of Available Treatments, with Critical Assessment of Novel Therapeutic Options. *Antibiotics* 2023; 12:910.
4. Wei C, Ni W, Zhao J, Cui J. Evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT), minocycline, tigecycline, loxifloxacin and ceftazidime alone and in combinations for SXT-susceptible and SXT-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in *in vitro* time-kill experiments. *PLoS ONE* 2016, 11, e0152132.
5. Lasko MJ, Gethers ML, Tabor-Rennie JL, Nicolau DP. *In vitro* time-kill studies of trimethoprim/sulfamethoxazole against *Stenotrophomonas maltophilia* using cation-adjusted Mueller-Hinto broth and IsoSensitest broth. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66:e2167-21
6. Lasko, M.J.; Tabor-Rennie, J.L.; Nicolau, D.P.; Kuti, J.L. Trimethoprim/sulfamethoxazole pharmacodynamics against *Stenotrophomonas maltophilia* in the *in vitro* chemostat model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2022, 77, 3187–3193.
7. Wei, C.; Ni, W.; Cai, X.; Cui, J. A Monte Carlo pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation to evaluate the efficacy of minocycline, tigecycline, moxifloxacin, and levofloxacin in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infect. Dis.* 2015, 47, 846–851
8. Chen IH, Kidd JM, Abdelraouf K, Nicolau DP. Comparative *In Vivo* Antibacterial Activity of Human-Simulated Exposures of Cefiderocol and Ceftazidime against *Stenotrophomonas maltophilia* in the Murine Thigh Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63:e01558-19
9. Fratoni AJ, Nicolau DP, Kuti JL. Levofloxacin pharmacodynamics against *Stenotrophomonas maltophilia* in a neutropenic murine thigh infection model: implications for susceptibility breakpoint revision. *J Antimicrob Chemother.* 2021; 77(1):164-168.
10. Fratoni AJ, Nicolau DP, Kuti JL. Minocycline pharmacodynamics against *Stenotrophomonas maltophilia* in the neutropenic murine infection model: implications for susceptibility breakpoints *J Antimicrob Chemother.* 2022; 77(4):1052-1060
11. Kawaguchi N, Katsube T, Echols R, Wajima T. Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Patients with Pneumonia, Bloodstream Infection/Sepsis, or Complicated Urinary Tract Infection *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(3):e01437-20.
12. Ramsey, Christopher C; MacGowan A. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71:2704-2712
13. Principe, L.; Lupia, T.; Andriani, L.; Campanile, F.; Carcione, D.; Corcione, S.; De Rosa, F.G.; Luzzati, R.; Stroffolini, G.; Steyde, M.; et al. Microbiological, Clinical, and PK/PD Features of the New Anti-Gram-Negative Antibiotics: β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in Combination and Cefiderocol-An All-Inclusive Guide for Clinicians. *Pharmaceuticals* 2022, 15, 463.
14. Nichols WW; Newell P.; Critchley IA; Riccobene T; Das S. Avibactam Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Targets. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018, 62, e02446-17.
15. Barrasa H, Morán MA, Fernández-Ciriza L, Isla A, Solinis MÁ, Canut-Blasco A, Rodríguez-Gascón A. Optimizing

- Antibiotic Therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Critically Ill Patients: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Approach. *Antibiotics* (Basel) 2024;13:553.
16. Ko JH, Kang CI, Cornejo-Juárez P, Yeh KM, Wang CH, Cho SY, Gözel MG, Kim SH, Hsueh PR, Sekiya N, Matsu-mura Y, Lee DG, Cho SY, Shiratori S, Kim YJ, Chung DR, Peck KR. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfa-methoxazole for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:546-554.
 17. Prawang AA, Chanjamlong N, Rungwara W, Santimaleeworagun W, {aiboonvong T, Manapattanasastain T, Pitirat-tanaworranat, Kitseree P, Kanchanasurakit S. Combination therapy versus monotherapy in the treatment of *Steno-trophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics* 2022; 11:1788.
 18. Maraolo AE, Licciardi F, Gentile I, Saracino A, Belati A, Bavaro DF. *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy of available treatments, with critical assessment of novel thera-peutic options. *Antibiotics* (Basel) 2023; 12, 910.
 19. Hevia EC, Wooten L , Carr AL. Trimethoprim/Sulfamethoxazole vs Minocycline for the Treatment of Nonurinary Mo-nomicrobial *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Hospitalized Patients. *Ann Pharmacother* 2024; 58:698-704.
 20. Alhayani T, Philpott CD, Liao S, Gentene AJ, Mueller EW. Comparison of Doxycycline or Minocycline to Sulfameth-oxazole-Trimethoprim for Treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia. *Ann Pharmacother* 2024; 58:21-27.
 21. Almangour TA, Alkherb Z, Alruwaite S, Alsahli R, Alali H, Almohaizeie A, Almuhsen S, Alowais SA, Saleh KB, Fe-tyani L, Alnashmi F, Alghofaily A, Abouobaid NI, Binkhamis KM, Tawfik EA, Alsowaida YS. J Glob Antimicrob Resist. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus levofloxacin for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: A multicentre cohort study. 2024; 38:42-48.
 22. Almangour TA, Alali HA, Alkherb Z, Alowais SA, Bin Saleh K, Almuhsen S, Almohaizeie A, Alsahli R, Alruwaite S, Alnashmi F, Fetyani L, Abouobaid NI, Alghofaily A, Binkhamis KM, Alsowaida YS. Monotherapy versus combination for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia*: a multicenter cohort study. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2024; 13:1-9.
 23. Huang C, Lin L, Kuo S. Risk factors for mortality in *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia - a meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2024; 56:335-347.
 24. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase-Producing *Enterobacterales*, Carbapenem-Resistant *Acinetobac-ter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis*. 2022; 74(12):2089-2114
 25. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2024 Aug 7:ciae403.
 26. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, Lodise TP, Naas T, Niki Y, Paterson DL, Ports-mouth S, Torre-Cisneros J, Toyozumi K, Wunderink RG, Nagata TD. Efficacy and safety of cefiderocol or best avail-able therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CRED-IBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(2):226-240.
 27. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, Kollef M, Menon A, Pogue JM, Shorr AF, Timsit JF, Zeitlinger M, Nagata TD. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treat-ment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(2):213-225.
 28. Zappulo E, Grimaldi F, Paolillo R, Pinchera B, Buonomo AR, Picardi M, Catania MR, Pane F, Gentile I. Successful treatment of MDR *Stenotrophomonas maltophilia*-associated pneumonia with cefiderocol-based regimen in a patient with hematological malignancy. *Ann Hematol* 2022; 101(12):2805-2806.
 29. Fratoni AJ, Kuti JL, Nicolau DP. Optimised cefiderocol exposures in a successfully treated critically ill patient with polymicrobial *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia and pneumonia receiving continuous venovenous hae-modiafiltration. *Int J Antimicrob Agents*. 2021; 58:106395.
 30. Petraitis V, Petraitiene R, Kavaliauskas P, Naing E, Garcia A, Georgiades BN, Echols R, Bonomo RA, Yamano Y, Satlin MJ, Walsh TJ. Efficacy of Cefiderocol in Experimental *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia in Persis-tently Neutropenic Rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66(10):e0061822
 31. Bonfiglio G and Livermore DM. Effect of media composition on the susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28:837-842.
 32. Hawkey PM, Birkenhead D, Kerr KG, Newton KE, and Hyde WA. Effect of divalent cations in bacteriological media on the susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to imipenem, with special reference to zinc ions [see comments]. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:47-55.
 33. Carroll KC., Cohen S, Nelson R, Campbell DM, Claridge JD, Garrison MW, Kramp J, Malone C, Hoffmann CM, and Anderson DE. Comparison of various in vitro susceptibility methods for testing *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diag Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 229-235.
 34. Gulmez D, Cakar A, Sener B, Karakaya J, and Hascelik G. Comparison of different antimicrobial susceptibility test-ing methods for *Stenotrophomonas maltophilia* and results of synergy testing. *J Infect Chemother* 2010; 16: 322-328.
 35. Masgala A Galani I, Souli M, and Giamarellou H. Discrepancies between various methods in susceptibility testing and epidemiological analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *Cent Eur J Public Health* 2010; 18: 119-123.
 36. Nicodemo AC, Araujo MR, Ruiz AS, and Gales AC. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates:

comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution methods. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 604-608.

-
37. Tatman-Otkun M, Gurcan S, Ozer S, Aydoslu B, and Bukavaz S. The antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates using three different methods and their genetic relatedness. BMC Microbiol 2005; 5: 24
 38. Wheat PF, Winstanley TG, and Spencer RC. Effect of temperature on antimicrobial susceptibilities of *Pseudomonas maltophilia*. J Clin Pathol 1985; 38: 1055-1058
 39. Rhoads DD. *Stenotrophomonas maltophilia* Susceptibility Testing Challenges and Strategies. J Clin Microbiol. 2021;59(9):e0109421
 40. Cai B, Zhou Y, Cooper A, Marcella S. Real-World Experience of Cefiderocol in Treating Bacterial Infection in US Hospitals (Jan 2020-June 2021). Open Forum Infect Disease 2022; 9, Supplement_2, December 2022, (Abstract publication]