



DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİ ENFEKSİYONLARI

Acinetobacter Enfeksiyonları

Dr. Mesut YILMAZ

İstanbul Medipol Üniversitesi
10. EKMUD BİLİMSEL KONGRESİ

Mayıs 2022

ÇiD - Uzlaşı Toplantısı - 2011

- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus* spp.
- *Enterobacteriaceae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter* spp.

WHO-Acil Yeni Antibiyotik İhtiyacı

- 2017
- Öncelik: Kritik, Yüksek, Orta
- Kritik Grup: ÇİD bakteriler
 - Enterobacteriaceae (ESBL, CR)
 - CR- *Acinetobacter baumannii*
 - CR- *Pseudomonas aeruginosa*



Definitions for Multidrug-Resistant (MDR), extensively Drug-Resistant (XDR) and Pandrug-Resistant (PDR) bacteria

Bacterium	MDR	XDR	PDR
S. aureus	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories	Non-susceptibility to all agents in all antimicrobial categories for each bacterium
Enterococcus spp.			
Enterobacteriaceae			
P. aeruginosa			
Acinetobacter spp.			

TABLE 5. *Acinetobacter* spp.; anti-microbial categories and agents used to define MDR, XDR and PDR (worksheet for categorizing isolates)

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Results of antimicrobial susceptibility testing (S or NS)
Aminoglycosides	Gentamicin	
	Tobramycin	
	Amikacin	
	Netilmicin	
Antipseudomonal carbapenems	Imipenem	
	Meropenem	
	Doripenem	
Antipseudomonal fluoroquinolones	Ciprofloxacin	
	Levofloxacin	
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Piperacillin-tazobactam	
	Ticarcillin-clavulanic acid	
Extended-spectrum cephalosporins	Cefotaxime	
	Ceftriaxone	
	Ceftazidime	
	Cefepime	
Folate pathway inhibitors	Trimethoprim-sulphamethoxazole	
Penicillins + β -lactamase inhibitors	Ampicillin-sulbactam	
Polymyxins	Colistin	
	Polymyxin B	
Tetracyclines	Tetracycline	
	Doxycycline	
	Minocycline	
<p>Criteria for defining MDR, XDR and PDR in <i>Acinetobacter</i> spp. MDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories. XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories. PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed. http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx</p>		

A. baumannii antimikrobiyal direnç evrimi

1960 -1970 ler	B-laktamlar
1970 lerin sonu	Aminoglikozidler ve B-laktamlar
1980 - 1990 lar	Karbapenemlerin kullanıma girmesi
1990 - 2000 ler	Sulbaktam'ın tedavi seçeneği olması
Bugün	MDR oldukça sık Kolistin / Tigesiklin son başvuru ilaçları
Gelecek	???

Acinetobacter enfeksiyonları

- Tedavisi oldukça güç çünkü...
- En sık solunum ve yaradan izole edilir
 - Etken mi? kolonizasyon mu?
- Karbapenem direnci varsa çoklu direnç kazanmış demektir
- “standard of care” antibiyotik rejimi belli değildir

Acinetobacter enfeksiyonları

- Genelde virölansı düşük bir etken kabul edilir.
- Kritik ve immüdüşkün bireylerde önemli bir morbidite mortalite nedeni
- Toplum kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonları çok seyrek
- Günümüzde küresel ölçekte önemli bir patojen
- Ventilatör, ventilasyon cihazları, SVK olmak üzere cihaz kontaminasyonu yüksek
- Sıcak-nemli iklimlerde daha çok görülürdü, ılıman iklimlere adapte oldu

Acinetobacter enfeksiyonları – risk faktörleri

- YBÜ'nde yatmak
- Uzun süreli mekanik ventilasyon
- Ağır seyirli hastalık
- Sepsis öyküsü
- Acinetobacter ile kolonizasyon
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanmak
- SVK kullanmak
- TPN almak

Acinetobacter enfeksiyonları

- Bakteriyemi
- Ventilatör ilişkili Pnömoni / Sağlık Bakımı ilişkili Pnömoni
- Kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu
- Menenjit
- Peritonit
- Deri /yara enfeksiyonları
- Üriner sistem enfeksiyonları
- nadiren Endokardit

Acinetobacter – Kan Akımı Enfeksiyonları

- Karbapenemler tek başına veya polimiksin, sulbaktam veya aminoglikozid kombinasyonu uzun yıllar kullanıldı
- CRAB için polimiksinler güvenilir tedavi seçenekleri
- YBÜ’nde CRAB riski için genellikle kombinasyon ile tedaviye başlanması geleneksel
 - Rehberlerde monoterapi vurgusu

Acinetobacter – Solunum Yolu Enfeksiyonları

- Güvenilir seçenekler sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, sefepim, aminoglikozid, karbapenem, polimiksinler, tigesiklin
- Yüksek doz ampisilin/sulbaktam başarısı *
- Aerosolize kolistin** faydalı olabileceğinden bahseden raporlar var.
- RCT ler nebul kolistin veya amikasin desteklemiyor.

**Lin CC. Aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia: experience in a tertiary care hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010 Aug;43(4):323-31.

**Wood GC. An Update on Aerosolized Antibiotics for Treating Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia in Adults. *Ann Pharmacother.* 2017 Dec; 51(12): 1112-1121.

*Betrosian AP. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis* 2007;39(1):38-43

*Betrosian AP. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2008;56(6):432-6.

Acinetobacter – SSS Enfeksiyonları

- Nöroşirürji sonrası menenjit/ventrikülit giderek artıyor
- PK/PD si iyi bilmesek de, polimiksinler iv ek olarak intraventriküler/intratekal yolla verilmesi yüksek kür
- Yüksek doz AM/SB başarısına dair olgular var, daha fazla veri gerekli

Kendirli T. Meningitis with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *J Hosp Infect* 2004;56(4):328

Rodriguez Guardado A. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(4):908-13.

Acinetobacter – Üriner Sistem Enfeksiyonları

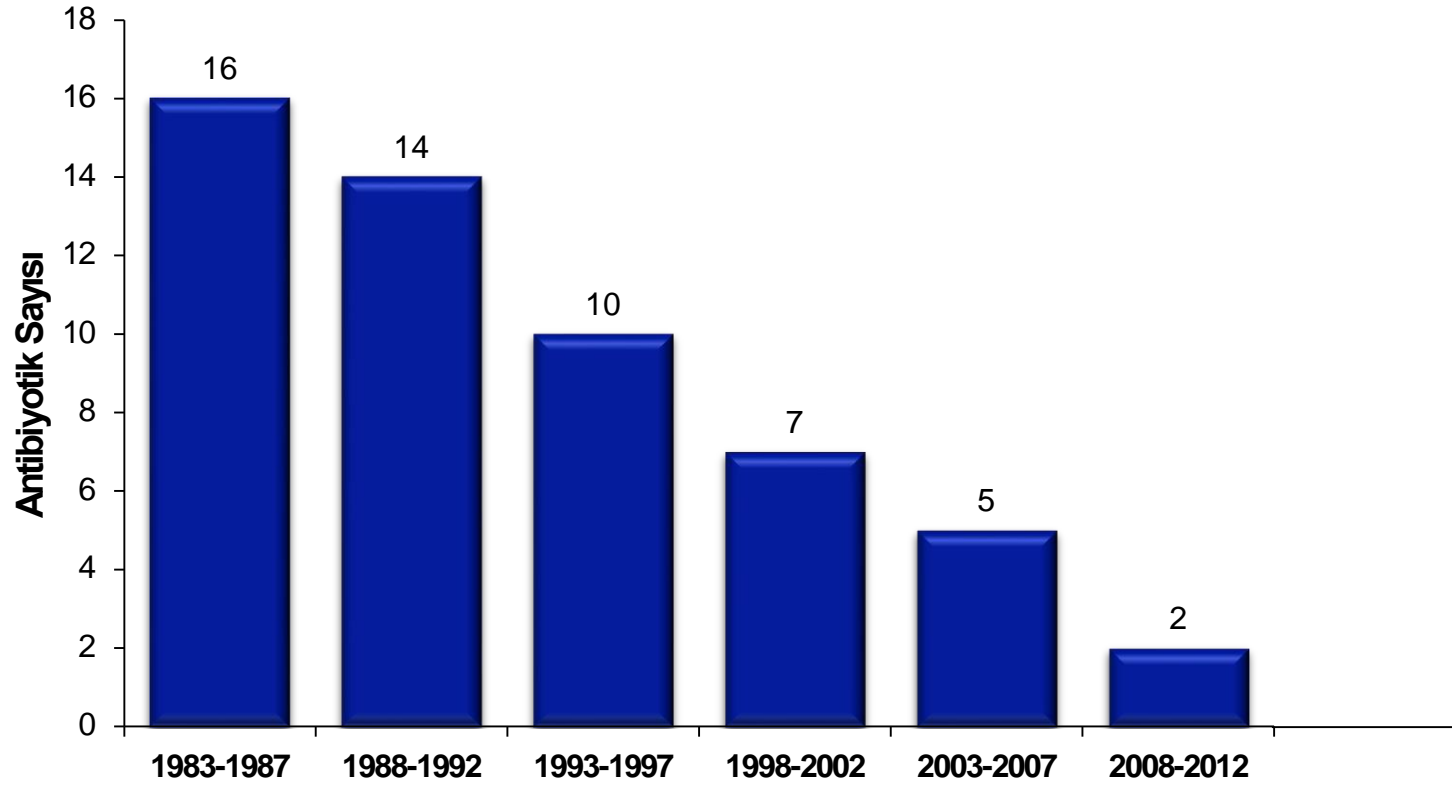
- Literatürde artış var.
- Tedavide kolistin (tek başına veya rifampisin ile) veya karbapenemler
- Kolistin-Rif kombinasyonu sinerji var ama klinik fayda yok gibi

Ashour HM. Species distribution and antimicrobial susceptibility of gram-negative aerobic bacteria in hospitalized cancer patients. *J Transl Med* 2009;7:14

Maviglia R, Nestorini R, Pennisi M. Role of old antibiotics in multidrug resistant bacterial infections. *Curr Drug Targets*. 2009;10(9):895-905

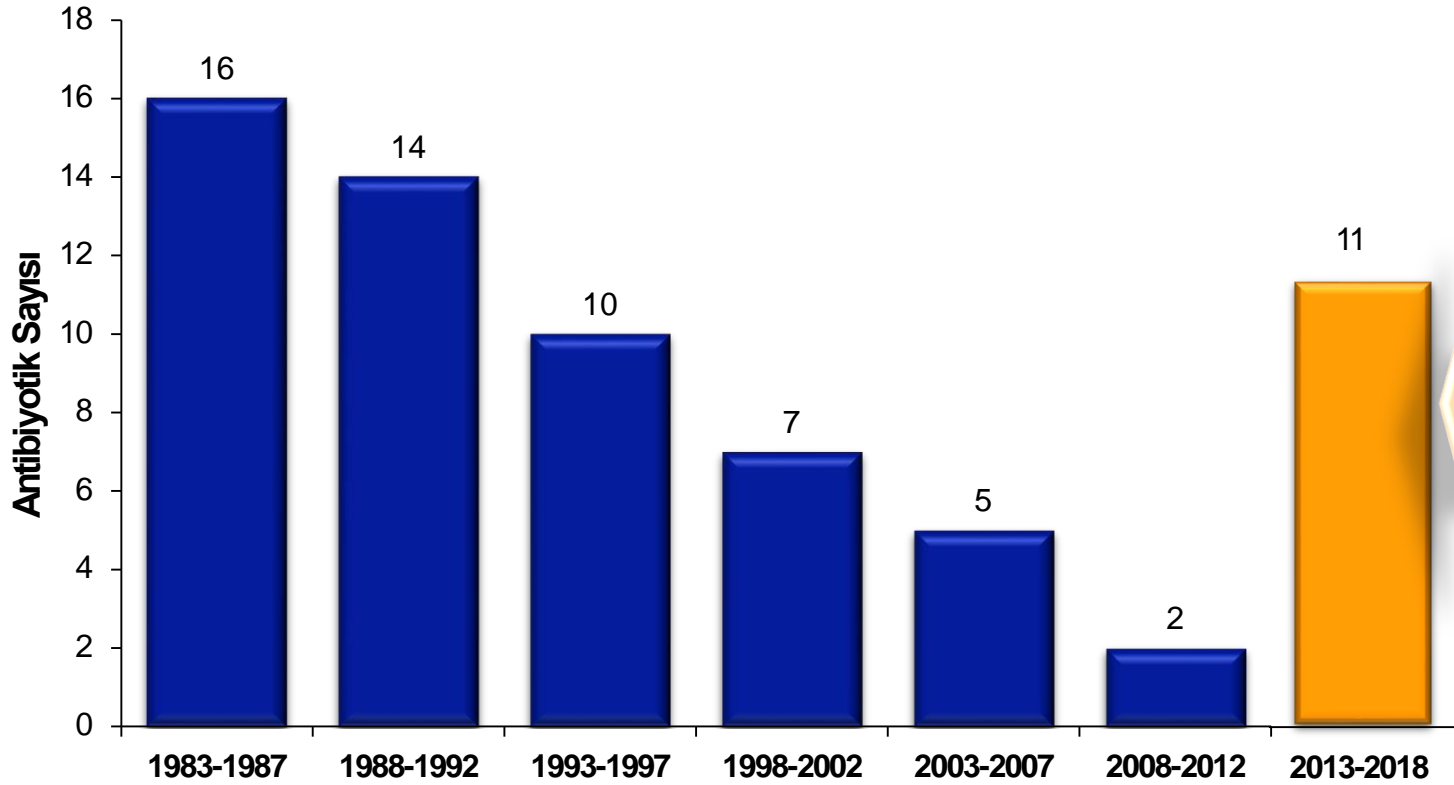
21. Yy da yeni antibiyotik onayları

ABD'de onaylanan yeni antibiyotikler



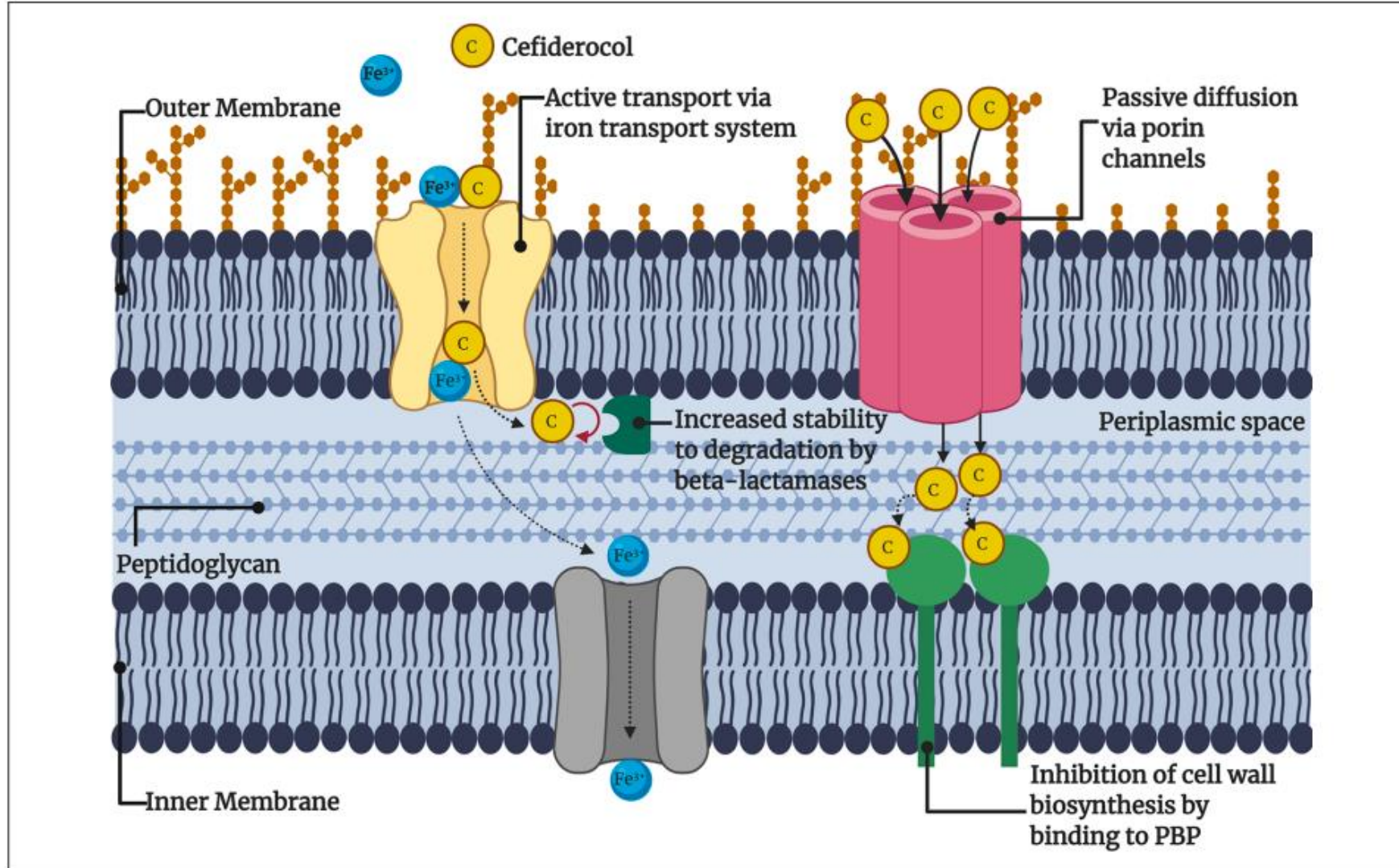
21. Yy da yeni antibiyotik onayları

ABD'de onaylanan yeni antibiyotikler



Telvancin; June 2013
Dalbavancin; May 2014
Tedizolid; June 2014
Oritavancin; Aug 2014
Ceftolozane-tazobactam; Dec 2014
Ceftazidime-avibactam; Feb 2015
Delafloxacin; June 2017
Meropenem-vaborbactam; August 2017
Plazomicin; June 2018
Eravacycline; August 2018
Omadacycline; October 2018

Cefiderocol etki mekanizması



Karbapenem-Dirençli *Acinetobacter baumannii*

- CRAB en sık solunum örnekleri ve yaradan izole edilir; gereksiz tedavi
- Genellikle OXA-24/40-like, OXA-23-like karbapenemazlar
- Metallobeta-laktamaz da üretir
- CRAB de en iyi tedavi seçeneği halen bilinmemektedir
- Rehberin genel önerisi:
- Ampisilin sulbactam 9 g IV q8h (3x6 flk) 4 saatlik infüzyon veya 27 g IV q24h sürekli infüzyon
- SAM dirençli bile olsa yüksek doz SAM kombinasyonu öneriliyor

CRAB Karbapenemaz dağılımı Medipol verisi

- OXA-51 47/47 (%100)
- OXA-23 45/47 (%96)
- OXA-58 45/47 (%96)
- NDM 15/47 (%32)
- VIM 7/47 (%15)
- 4 enzim 11/47 (%23)
- 5 enzim 5/47 (%11)

In vitro activities of antibiotics against 30 clinically obtained strains of *Acinetobacter baumannii* strains

	MIC (mg/l)		
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=30)			
Cefiderocol	0.25- >256	1	256
Cefepime	32- >256	>256	>256
Levofloxacin	2- 64	8	16
Tobramycin	0.5- >256	>256	>256
Colistin	0.06- 16	0.25	1
Eravacycline	0.015- 4	0.125	2
Tigecycline	0.03-4	0.125	0.5
Meropenem	8- 256	64	128
Ceftazidime/Avibactam	8- >256	32	64

Karbapenem-Dirençli *Acinetobacter baumannii*

- Hafif CRAB enfeksiyonlarında monoterapi
- Orta-ağır CRAB enfeksiyonlarında kombinasyon (her ikisi de etkili olacak)
- Kolistin + fosfomisin kombinasyonu faydalı olabilir
- Polimiksin B hafif enfeksiyonlarda mono, ağır enfeksiyonlarda kombine
- Polimiksin+karbapenem, polimiksin+rifampin kombin önerilmez

Karbapenem-Dirençli *Acinetobacter baumannii*

- Kombinasyonu değerlendiren 2 büyük RCT
 - Kolistin monoterapi, kolistin-meropenem, kolistin-rif
 - Monoterapi ile kombinasyon sağkalım sonuçları benzer
- Sistit de kolistin
- Tetrasiklin türevlerinden varsa minosiklin ilk tercih yoksa yüksek doz tigesiklin, eravasiklin

Paul M. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(4): 391-400.

Kaye KS, University of Michigan. Trial for the Treatment of Extensively Drug-Resistant Gram-negative Bacilli.

**IDSA Guidance on the Treatment of
Antimicrobial-Resistant Gram-
Negative Infections: Version 2.0**

Published by IDSA, 3/31/2022

Karbapenem-Dirençli *Acinetobacter baumannii*

- Sefiderokol tedavisi beklendiđi kadar etkili olmayabilir.
- Daha fazla veriye ihtiyaç var.
- Şimdilik monoterapide önerilmiyor.

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

[Find Studies](#) ▾

[About Studies](#) ▾

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record Detail

RCT Cefiderocol vs BAT for Treatment of Gram Negative BSI (GAMECHANGER)

Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(2): 226-40.

IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 2.0

Published by IDSA, 3/31/2022

Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria

CRAB

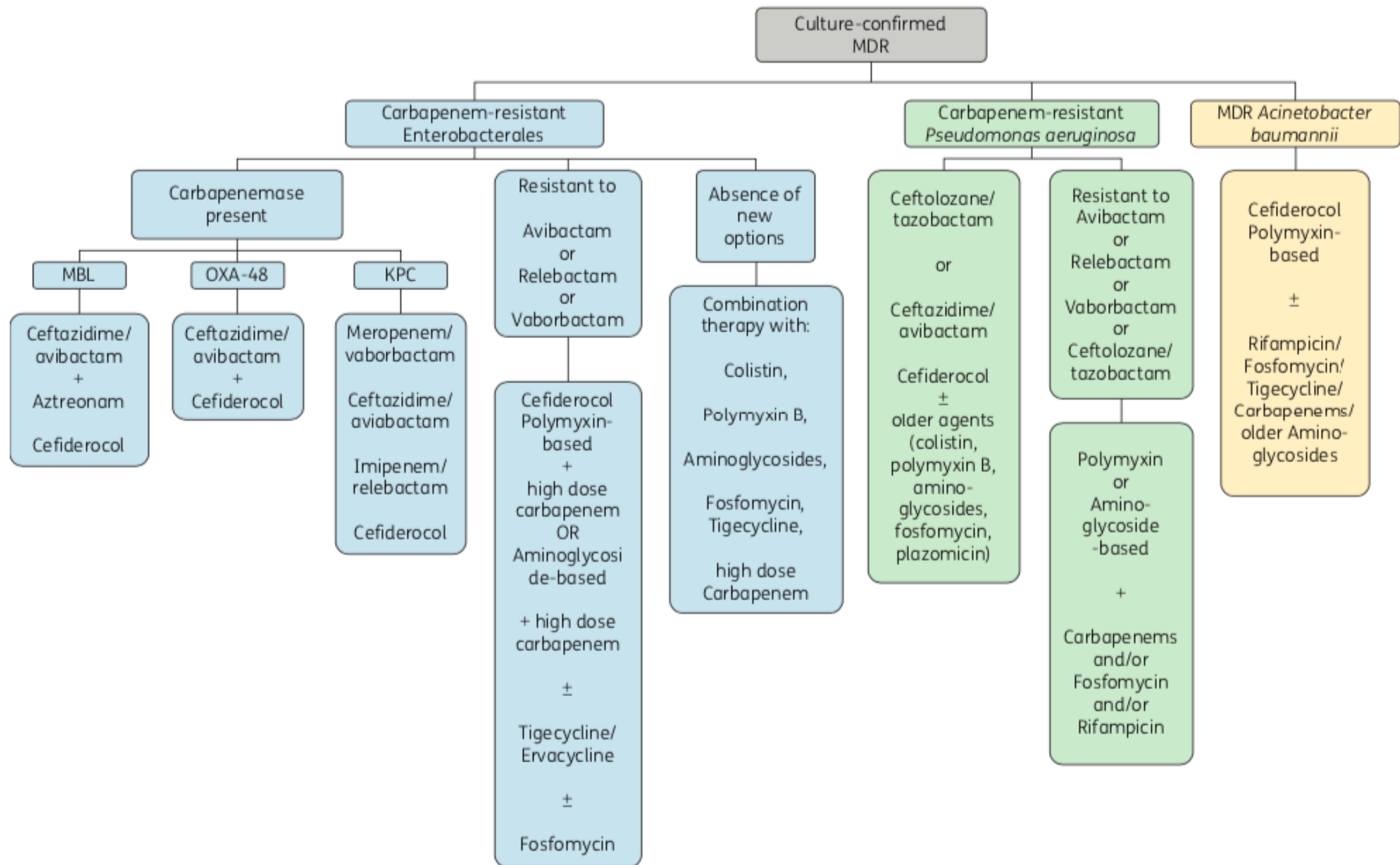
Matteo Bassetti^{1}, Maddalena Peghin¹, Antonio Vena¹ and Daniele Roberto Giacobbe²*

¹ Clinica Malattie Infettive, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia, Udine, Italy, ² Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy

- Administer a polymyxin as the backbone agent
- Consider combination with old (carbapenems, old aminoglycosides, tigecycline, fosfomycin, rifampin) or novel agents (plazomicin, eravacycline)
- Consider concomitant administration of inhaled polymyxins/aminoglycosides when they are used intravenously for VAP

**Current and future perspectives in the treatment of
multidrug-resistant Gram-negative infections**

Matteo Bassetti^{1,2*} and Javier Garau^{3,4}





ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Guidelines

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

Mical Paul ^{1, 2, §}, Elena Carrara ^{3, §}, Pilar Retamar ^{4, 5}, Thomas Tängdén ⁶, Roni Bitterman ^{1, 2}, Robert A. Bonomo ^{7, 8, 9}, Jan de Waele ¹⁰, George L. Daikos ¹¹, Murat Akova ¹², Stephan Harbarth ¹³, Celine Pulcini ^{14, 15}, José Garnacho-Montero ¹⁶, Katja Seme ¹⁷, Mario Tumbarello ¹⁸, Paul Christoffer Lindemann ¹⁹, Sumanth Gandra ²⁰, Yunsong Yu ^{21, 22, 23}, Matteo Bassetti ^{24, 25}, Johan W. Mouton ^{26, †}, Evelina Tacconelli ^{3, 27, 28, *, §}, Jesús Rodríguez-Baño ^{4, 5, §}

Published: December 15, 2021

	CRAB	ESBLs	CRPA non-MBL	CRE non-CP	CRE-KPC	CRE-OXA-48	CRE-MBL
New antibiotics							
Ceftolozane-tazobactam	No	Yes	Yes	No	No	No	No
Ceftazidime-avibactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	Yes	No
Meropenem-vaborbactam	No	Yes	No	+/-	Yes	No	No
Imipenem-cilastatin/ relebactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	No	No
Plazomicin	No	Yes	+/-	Yes	Yes	Yes	+/-
Eravacycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Old antibiotics							
Polymyxins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Aminoglycosides	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Fosfomycin iv	No	Yes	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Aztreonam	No	No	+/-	No	No	No	+/-
Tigecycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Temocillin	No	Yes	No	No	+/-	No	No

- Yakın Gelecek
- Sefiderokol tedavi başarısı %70-90
- ETX2514
 - Yeni B-laktam olmayan, B-laktamaz inhibitörü
 - Class A,C,D inhibitörü
 - Sulbaktam ile kombine edildiğinde $MIC_{90} >32\mu\text{g/mL} \blacktriangleright 2\mu\text{g/mL}$
- TP6076, florosiklin (eravasiklin, tigesiklin benzeri)
- Bakteriofaj tedavisi

- *Acinetobacter baumannii* kuru yüzeylerde >20 gün yaşayabilir, adaptif kabiliyeti yüksek
- Hastanede yayılım, kontaminasyon, salgın potansiyeli yüksek
- “yayılım kontaminasyon salgın” tedavilerle önlenemez

