



# Yoğun Bakım Ünitesinde *Acinetobacter baumannii*

Tuğba Yanık Yalçın

Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

# Olgu-1

- 75 y, E
- Alzheimer, metastatik akciğer kanseri tanıları mevcut
- En son 1 yıl önce kemoterapi almış.
- Son bir ay içinde dış merkez yatışı ve antibiyotik kullanımı mevcut

# Olgu-1

- Ateş ve nefes darlığı (2 gündür) ile acil servise getiriliyor.
- A:38°C TA: 90/60 SpO2:82 n:106
- Bilinç konfü
- Fizik muayene:
  - Orofarenks: mukozalar kuru
  - SS: bilateral yaygın ral
  - KVS: S1+, S2+, üfürüm yok
  - Batın rahat. Defans yok rebound yok



# Olgu-1

- Hb: 10.5
- WBC: 24000/%93
- Plt: 145000
- Kreatinin: 0.6
- CRP: 32 (0-0.8)



- Yoğun bakım ünitesine yatırılı yapıyor
- Pnömoni öntanısı ile meropenem (3x1gr) başlanıyor

# Olgu-1

- YBÜ yatışında alınan kültürlerde üreme yok
- Yatışı sırasında ekstübasyon denenişor ancak hasta ventilatörden ayrılamıyor.
- Meropenem altında klinik ve laboratuvar yanıt alınmışken
- Yatışının 10. gününde ateş oluyor, akut faz reaktanları artıyor
- Aspirasyon ihtiyacı artıyor
- Ventilatör ayarları deęiřiyor

# Ne oldu?

- A) Gram pozitif eklendi
- B) Mantar eklendi
- C) Karbapenem direnci geliřti
- D) Hastane enfeksiyonu kaptı



# Olgu-1

- Hastadan kültürler alınıyor, meropenem tedavisine teikoplanin ekleniyor
  - Kan ve kateter kültüründe üreme yok
  - İdrar kültüründe *Candida* spp. üremesi oluyor
  - DTA: *A. baumannii* üremesi oluyor



DTA (Derin Trakeal Aspirat) Kültürü (Tüp Kodu: 35014065221) (Sonuç: 31/12/2024 10:40) (Örnek: 27/12/2024 15:06)

*Acinetobacter baumannii* (CID) üredi.

Antibiyotik Duyarlılığı

*Acinetobacter baumannii* (CID)

|                             |          |                  |
|-----------------------------|----------|------------------|
| Amikacin                    | Rezistan | MİK Değeri: >32  |
| İmipenem                    | Rezistan | MİK Değeri: >8   |
| Meropenem (diğer)           | Rezistan | MİK Değeri: >8   |
| Meropenem (menenjit)        | Rezistan | MİK Değeri: >8   |
| Piperasilin/tazobaktam      | Rezistan | MİK Değeri: >64  |
| Siprofloksacin              | Rezistan | MİK Değeri: >2   |
| Trimetoprim/Sulfametoxazole | Rezistan | MİK Değeri: >160 |

# Olgu-1



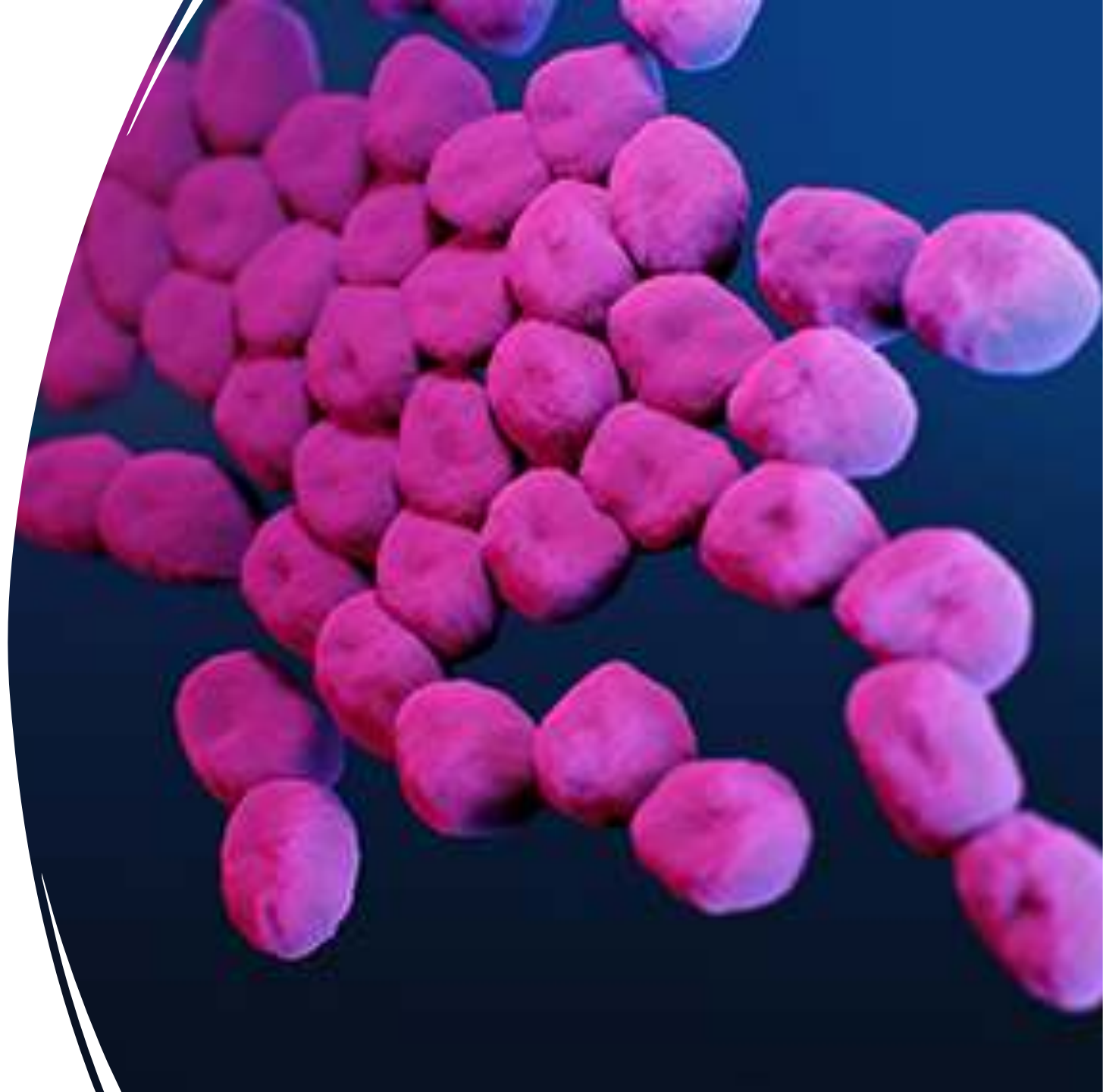
- Hasta temas izolasyonuna alınıyor
- Meropenem, teikoplanin kesilerek
- Ampisilin-sulbaktam 4x4ampul ve kolistin 300mg yükleme 2x150mg idame tedavisi başlanıyor
- İdrarda piyüri olmadığı için sonda değişimi öneriliyor



# Acinetobacter baumannii

---

- Gram negatif kokobasil
- Aerobik, hareketsiz
- Katalaz pozitif, oksidaz negatif
- Standart kültürlerde kolayca ürer

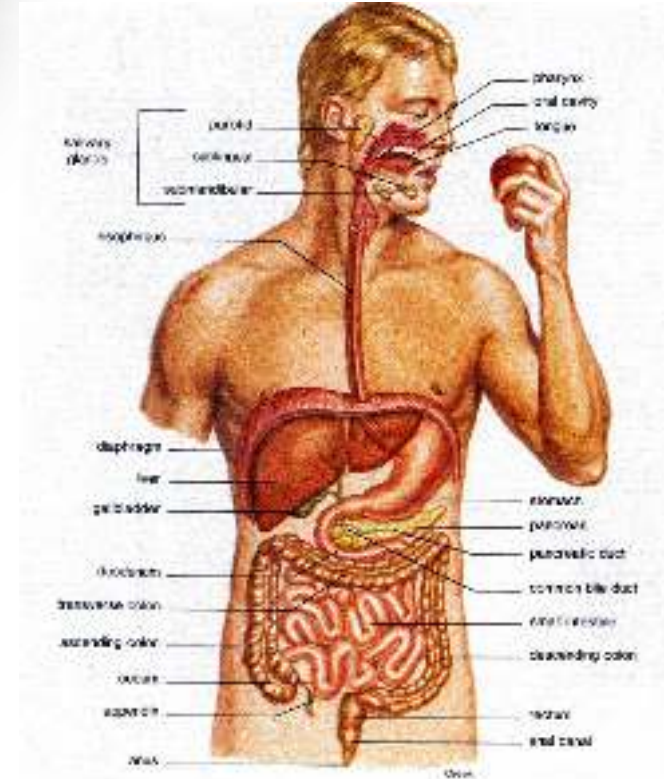




Toprak, su...  
dođal ortamlarda yaygın

Sağlıklı bireylerde kolonizasyon

- Cilt, konjunktiva
- Orofarenks/solunum yolları
- Gastrointestinal sistem
- Genitoüriner sistemde



# Hastanelerde

...

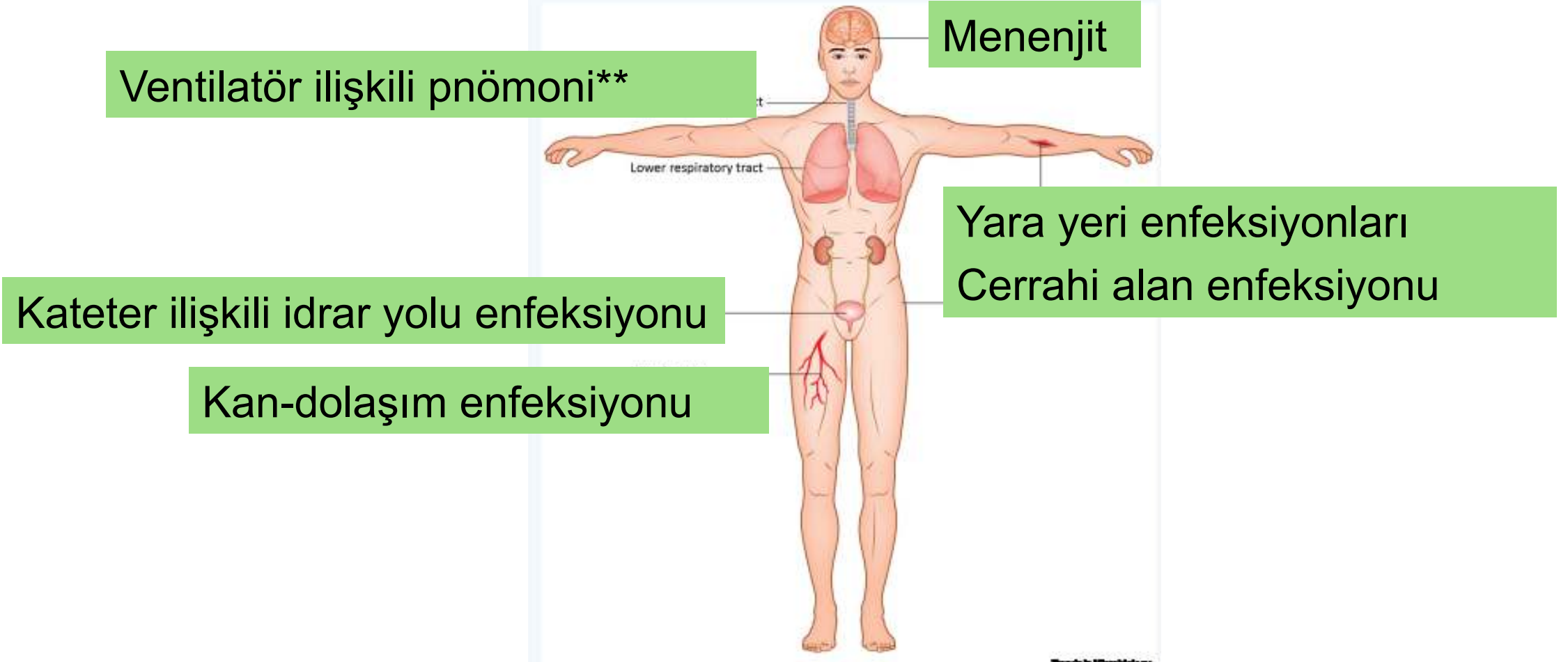
## Bilirsiniz...

---

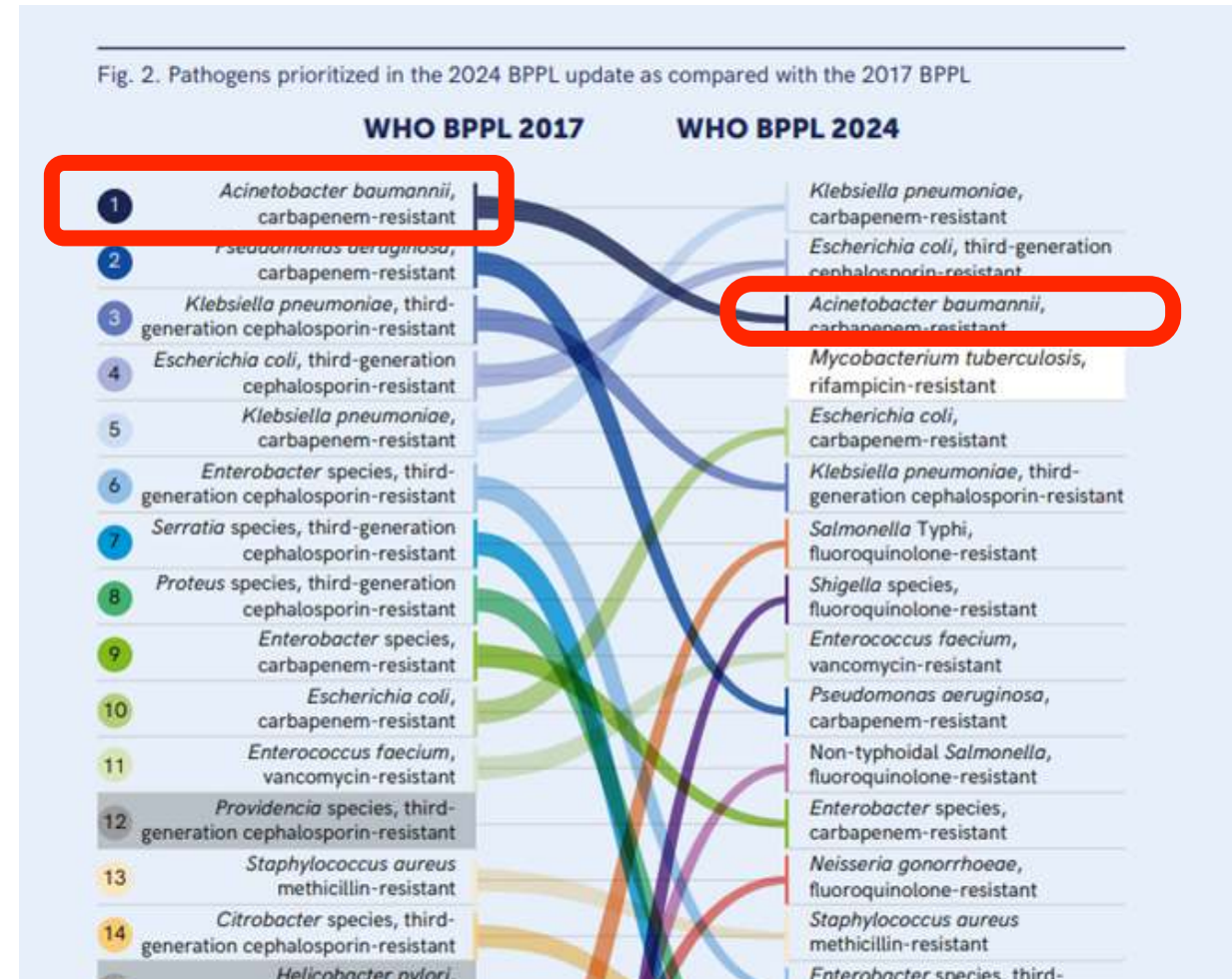
- Her yerden izole edilebilir



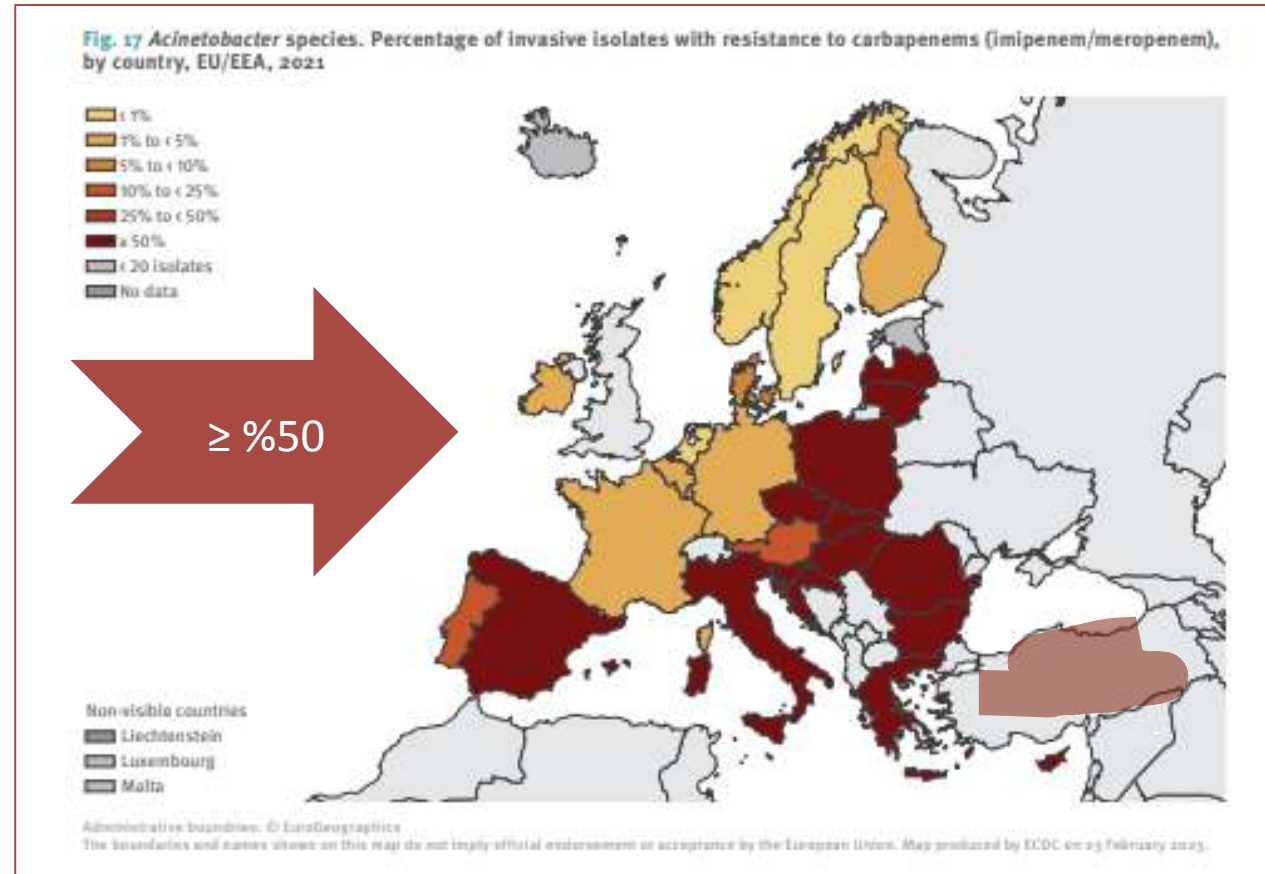
# Çeşitli enfeksiyonlara neden olur...



# DSÖ- Kritik öncelikli patojenler listesi 2017 → 2024



# Avrupa'da karbapenem dirençli A. baumannii



# Ülkemizde durum

Total number of isolates isolated (N) and percentage of isolates with resistance to (R) by bacterial species and antimicrobial group (year: 2018-2021)

| Antimicrobial group | Antimicrobial group (N) | 2018 |    | 2019 |    | 2020 |    | 2021 |    |     |    |
|---------------------|-------------------------|------|----|------|----|------|----|------|----|-----|----|
|                     |                         | N    | %  | N    | %  | N    | %  | N    | %  |     |    |
| E. coli             | Acetaminophen R         | 302  | 17 | 439  | 32 | 431  | 33 | 701  | 27 | 752 | 33 |
|                     | Karbapenem R            | 302  | 17 | 439  | 32 | 431  | 33 | 701  | 27 | 752 | 33 |
|                     | Kinolon R               | 302  | 17 | 439  | 32 | 431  | 33 | 701  | 27 | 752 | 33 |
| K. pneumoniae       | Acetaminophen R         | 402  | 12 | 450  | 12 | 483  | 13 | 501  | 12 | 509 | 13 |
|                     | Karbapenem R            | 402  | 12 | 450  | 12 | 483  | 13 | 501  | 12 | 509 | 13 |
|                     | Kinolon R               | 402  | 12 | 450  | 12 | 483  | 13 | 501  | 12 | 509 | 13 |
| S. aureus           | Acetaminophen R         | 171  | 8  | 241  | 11 | 243  | 10 | 247  | 10 | 251 | 10 |
|                     | Karbapenem R            | 171  | 8  | 241  | 11 | 243  | 10 | 247  | 10 | 251 | 10 |
|                     | Kinolon R               | 171  | 8  | 241  | 11 | 243  | 10 | 247  | 10 | 251 | 10 |
| P. aeruginosa       | Acetaminophen R         | 271  | 11 | 341  | 14 | 343  | 13 | 347  | 13 | 351 | 14 |
|                     | Karbapenem R            | 271  | 11 | 341  | 14 | 343  | 13 | 347  | 13 | 351 | 14 |
|                     | Kinolon R               | 271  | 11 | 341  | 14 | 343  | 13 | 347  | 13 | 351 | 14 |
| S. pneumoniae       | Acetaminophen R         | 141  | 11 | 151  | 11 | 153  | 11 | 157  | 11 | 161 | 11 |
|                     | Karbapenem R            | 141  | 11 | 151  | 11 | 153  | 11 | 157  | 11 | 161 | 11 |
|                     | Kinolon R               | 141  | 11 | 151  | 11 | 153  | 11 | 157  | 11 | 161 | 11 |
| S. pneumoniae       | Acetaminophen R         | 141  | 11 | 151  | 11 | 153  | 11 | 157  | 11 | 161 | 11 |
|                     | Karbapenem R            | 141  | 11 | 151  | 11 | 153  | 11 | 157  | 11 | 161 | 11 |
|                     | Kinolon R               | 141  | 11 | 151  | 11 | 153  | 11 | 157  | 11 | 161 | 11 |
| S. pneumoniae       | Acetaminophen R         | 141  | 11 | 151  | 11 | 153  | 11 | 157  | 11 | 161 | 11 |
|                     | Karbapenem R            | 141  | 11 | 151  | 11 | 153  | 11 | 157  | 11 | 161 | 11 |
|                     | Kinolon R               | 141  | 11 | 151  | 11 | 153  | 11 | 157  | 11 | 161 | 11 |
| S. pneumoniae       | Acetaminophen R         | 141  | 11 | 151  | 11 | 153  | 11 | 157  | 11 | 161 | 11 |
|                     | Karbapenem R            | 141  | 11 | 151  | 11 | 153  | 11 | 157  | 11 | 161 | 11 |
|                     | Kinolon R               | 141  | 11 | 151  | 11 | 153  | 11 | 157  | 11 | 161 | 11 |



| <b>Acinetobacter baumannii</b>       | <b>2018</b> | <b>2019</b> | <b>2020</b> | <b>2021</b> |  |
|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--|
| Karbapenem R                         | 92          | 90          | 93          | 93          |  |
| Kinolon R                            | 94          | 90          | 93          | 94          |  |
| Aminoglikozid R                      | 79          | 80          | 86          | 85          |  |
| Karbapenem, kinolon, aminoglikozid R | 79          | 79          | 84          | 84          |  |
|                                      |             |             |             |             |  |

# Olgu-2

- Olgu-1'de ampisilin-sulbaktam ve kolistin kombinasyonuna klinik ve laboratuvar yanıt alınıyor.
- Ancak iki oda yanda yatan
- 73 y, Kadın iskemik SVO ile takipli hastanın YBÜ yatışının 14. gününde ateşi oluyor, Olgu-1 den 3 gün sonra
- Alınan kan ve kateter kültüründe *A.baumannii* üremesi oluyor.
- Ampisilin-sulbaktam ve kolistin tedavisi başlanıyor ancak tedaviye yanıt alınamıyor.....





# Sorunlar

---

Kolonizasyon mu? Etken mi?

---

Antibiyotiklerin parlak çağı bitti, etkili antibiyotik yok  
Verilebilecek kısıtlı antibiyotiklerde yan etkiler???

---

Standart tedavi? Monoterapi? Kombinasyon?

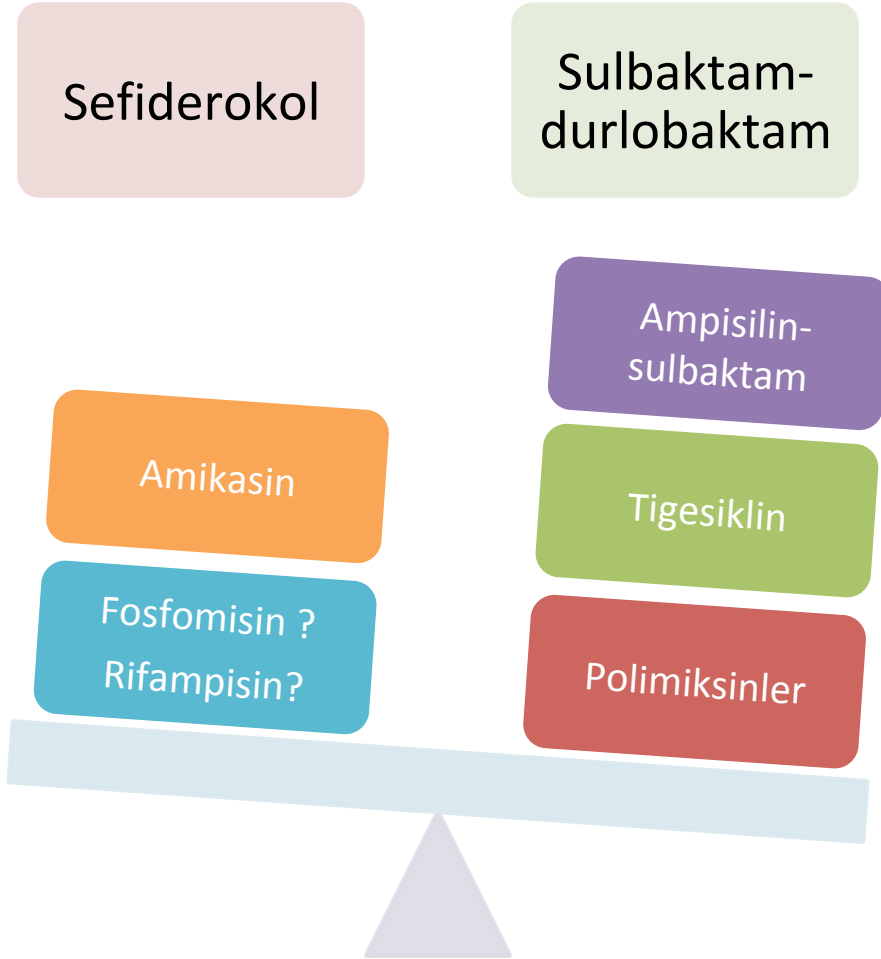
Tedavi süresi??

---

Çalışmalarda hasta sayısı, hasta ve kombinasyonların çeşitliliği  
kısıtlı



# Tedavi seçenekleri



# ESCMID kılavuzunda in vitro aktif tedavi seçenekleri

**Table 2**  
Potential in vitro activity of antibiotics against target carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and approved in

|                                | CRAB | ESBLs | CRPA non-MBL | CRE non-IMP | CRE-KPC | CRE-OXA-48 | CRE-MBL |
|--------------------------------|------|-------|--------------|-------------|---------|------------|---------|
| <b>New antibiotics</b>         |      |       |              |             |         |            |         |
| Ceftolozan-tazobaktam          | No   | Yes   | Yes          | No          | No      | No         | No      |
| Ceftazidime-avibaktam          | No   | Yes   | Yes          | +/-         | Yes     | Yes        | No      |
| Meropenem-vaborbaktam          | No   | Yes   | No           | +/-         | Yes     | No         | No      |
| Imipenem-cilastatin/relabaktam | No   | Yes   | Yes          | +/-         | Yes     | No         | No      |
| Fluorimatin                    | No   | Yes   | +/-          | Yes         | Yes     | Yes        | +/-     |
| Eravacycline                   | Yes  | Yes   | No           | Yes         | Yes     | Yes        | Yes     |
| Cefiderocol                    | Yes  | Yes   | Yes          | Yes         | Yes     | Yes        | Yes     |
| <b>Old antibiotics</b>         |      |       |              |             |         |            |         |
| Polymyxins                     | Yes  | Yes   | Yes          | Yes         | Yes     | Yes        | Yes     |
| <b>Aminoglycosides</b>         |      |       |              |             |         |            |         |
| Tigecycline                    | +/-  | +/-   | +/-          | +/-         | +/-     | +/-        | +/-     |
| Fosfomicin IV                  | No   | Yes   | +/-          | +/-         | +/-     | +/-        | +/-     |
| Aztreonam                      | No   | No    | +/-          | No          | No      | No         | +/-     |
| Tigecycline                    | Yes  | Yes   | No           | Yes         | Yes     | Yes        | Yes     |
| Ticarcillin                    | No   | Yes   | No           | No          | +/-     | No         | No      |

|                        | KRAB |
|------------------------|------|
| Seftazidim-avibaktam   | No   |
| Seftolozan-tazobaktam  | No   |
| Meropenem-vaborbaktam  | No   |
| İmipenem-relabaktam    | No   |
| Sefiderokol            | Yes  |
| Tigesiklin/Eravasiklin | Yes  |
| Polimiksin             | Yes  |
| Aminoglikozid          | +/-  |
| Fosfomisin             | No   |



## IDSA 2024

- Sulbaktam-durlobaktam + Meropenem veya İmipenem
- Yüksek doz ampisilin-sulbaktam (9gr sulbaktam) + biri ile kombinasyon (polimiksin, tigesiklin, sefiderokol)



## ESCMID 2022

- Kombinasyon tedavisi iki in vitro aktif seçenek ile (polimiksin, tigesiklin, aminoglikozid, sulbaktam)
- Sefiderokol düşük kanıt

# Sulbaktamın rolü

- Sulbaktam;
  - Sadece Ambler klas A'ya etkin  $\beta$ -laktamaz inhibitörü
  - A. baumannii'ye in vitro etkili
    - PBP1a/1b ve PBP3'e etki
  - Metallo  $\beta$ -laktamaza etkisiz
- KRAB izolatlarınınin >%50 ampisilin-sulbaktam dirençli
- Yine de
  - Sulbaktam'ın PBP etkisine dayalı olarak ampisilin-sulbaktam'ın etkili bir seçenek

Ambler Classification of  $\beta$ -lactamases

| Ambler Class  | A  | B   | C   | D   |
|---------------|--|---|---|---|
| Active Site   | Serine   | Metallo<br>(no-binding thiol)               | Serine  | Serine  |
| Enzyme Type   | TEM, SHV,<br>CTX-M, KPC  | IMP-1, IMP,<br>VIM                          | AmpC, CMY   | OXA   |
| Host Organism | Enterobacteriaceae<br>and<br>Non-fermenters  | Enterobacteriaceae<br>and<br>Non-fermenters | Enterobacteriaceae<br>Gram-negative                             | Enterobacteriaceae<br>and<br>Non-fermenters                               |
| Substrates    | Ampicilins, penicillins,<br>penicillins, 4 <sup>th</sup> gen,<br>cephalosporins, extended<br>spectrum cephalosporins,<br>carbapenems | All $\beta$ -lactams                        | Leptamicyclins,<br>3 <sup>rd</sup> generation<br>cephalosporins | Class II $\beta$ ,<br>Extended spectrum<br>cephalosporins,<br>carbapenems |

# Literatürde Ampisilin-sulbaktam ve A.baumannii



---

Klinik iyileşmede üstün etki

---

Mikrobiyolojik kürde üstün etki

---

Kolistin ile kombinasyonda  
monoterapiden üstün sonuçlar

# Ampisilin-sulbaktam dozlama

- IDSA; Ampisilin-sulbaktam günlük doz 27gr. (onlarda 2:1)
  - 8 saatte bir
  - 4 saat infüzyon

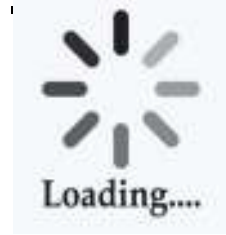


3 x 6 ampul

# Sulbaktam dozlaması



Küp bilgisi: günlük 4 gr.  
9gr. olarak güncelleme  
bekleniyor....

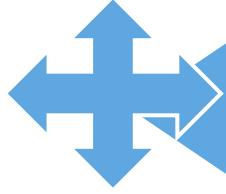




# Polimiksinler ve A.baumannii



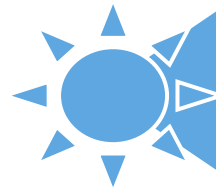
Polimiksinlerin KRAB'a karşı in vitro aktivitesi



Polimiksinler, KRAB tedavisinde kombinasyon  
(IDSA, ESCMID)

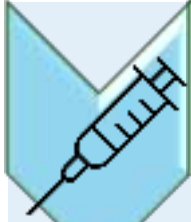


Polimiksin B'nin farmakokinetik profili kolistinden iyi



Kolistin, idrarda aktif formuna dönüştüğü için KRAB üriner  
sistem infeksiyonlarında tercih nedeni

# Polimiksin monoterapisinde zorluklar



- Serumda polimiksin konsantrasyonları değişken, etkili bakterisidal aktivite???



- Tedavi için gereken dozlar nefrotoksisite eőięine yakın



- Akcięerlerde istenen konsantrasyona ulaşamama



- Klinik başarısızlık ve direnç gelişmesine dair raporlar

# Tetrasiklin deriveleri ve A.baumannii



## Tetrasiklin deriveleri

- Minosiklin, tigesiklin, eravasiklin
- KRAB'a karşı in vitro etkili



## Minosiklin öncelikli öneri (IDSA)

- uzun süreli klinik deneyim
- CLSI duyarlılık yorumlama kriterlerinin varlığı



## Yüksek doz tigesiklin alternatif

Eravasiklin veri kısıtlılığı nedeni ile önerilmemekte

# Tetrasiklin deriveleri ve A.baumannii



## Tetrasiklin deriveleri

- Minosiklin, tigesiklin, eravasiklin
- KRAB'a karşı in vitro etkili

Yüksek doz tigesiklin (200mg yükleme, 2x100mg idame)  
kombinasyon bileşeni olabilir  
(IDSA, ESCMID)



## Yüksek doz tigesiklin alternatif

Eravasiklin veri kısıtlılığı nedeni ile  
önerilmemekte

# Neden Kombinasyon Tedavisi Öneriliyor

- Uygun ampirik antibiyotik zor
  - etkin tedavi gecikir, bakteriyel yük artar
- Başlangıçta duyarlı olduğu ajana hızla direnç geliştirebilir, kombinasyon ile en az 1 aktif ajanın uygulanma olasılığı artar
- Uzun süreli tedavinin gerekli olabileceği durumlarda (örn. osteomyelit), tek bir etkene kademeli geçiş



# Peki çok kullanılan Polimiksin ve karbapenem kombinasyonu



İn vitro sinerjistik etki

İn vivo klinik fayda monoterapiye  
üstün değil



Artmış  $\beta$ -laktam toksisitesine  
neden olabilir

# Polimiksin ve karbapenem kombinasyonu



In vitro sinerjistik etki

piye

**DO NOT USE**



Atılımı p-taraktan konsistensine neden olabilir

# Aminoglikozidler



KRAB infeksiyonunda, mevcut seçeneklerden (polimiksin, **AG**, tigesiklin veya sulbaktam kombinasyonları) iki in vitro aktif antibiyotiği içeren kombinasyon tedavisi (ESCMID)



Ancak spesifik kombinasyon seçeneği????

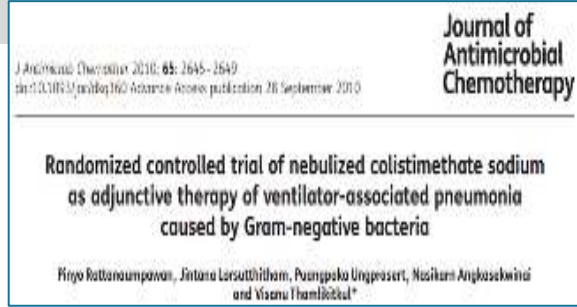




# Fosfomisin

- Kolistin+fosfomisin vs kolistin monoterapi;
- 30 günlük mortalite benzer
- Fosfomisin önerilmiyor (IDSA,ESCMID)

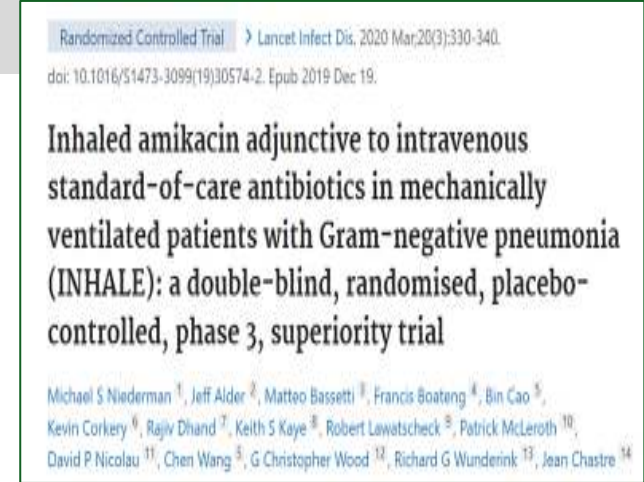
# Nebülize antibiyotikler



- 100 VAP;
- 49 hasta iv antb
- 51 hasta nebülize colistin + iv antb
- Tüm etkenler kolistin duyarlı
- Klinik sonuçlar benzer
- Nebülize kolistin kolunda nefrotoksisite yüksek



143 hasta  
71 amikasin/fosfomisin nebül  
72 plasebo  
Klinik yanıt benzer  
Mortalite nebül tedavi kolunda yüksek (%24-%17)



712 hasta  
354 inhale amikasin 358 plasebo  
Mortalite benzer

# Nebülize antibiyotikler



- 10
- 49

• 51 hasta nebülize

nebül

712 hasta

Nebülize antibiyotikler önerilmemekte (IDSA, ESCMID)

- • Çalışmalarda fayda gösterilmemiş
- Bronkokonstriksiyon gibi komplikasyonlara ilişkin endişeler

benzer

(%24-%17)

- Nebülize kolistin kolunda

nefrotoksisite yüksek

# Sefiderokolün rolü



- Gram negatif bakterilere karşı etkili bir siderofor sefalosporin
- Ekim 2019 İYE tedavisi için FDA onaylı
- Eylül 2020 VİP tedavisi için FDA onaylı



- $\beta$ -laktamlar bakterilerin dış membran porin kanallarından pasif difüzyonla geçerken sefiderokol demir transport sistemlerini de kullanır
- KRAB'a karşı in vitro aktif

# Literatürde Sefiderokol



**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**

*Matteo Iazzetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricardo Ferrer, Thomas P Loize, Thierry Naas, Yoshitaka Miki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Lascombes, Rikichiro Toyozumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata*

**Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial**

*Richard G Wunderink, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Philippe Clevenbergh, Roger Echols, Keith S Kaye, Marin Kollef, Anju Menon, Jason M Pogue, Andrew F Shorr, Jean-Francois Timsit, Markus Zeitlinger, Tsutae D Nagata*

Benzer mortalite klinik mikrobiyolojik yanıtlar nedeni ile  
Diğer tedavilere direnç veya intolerans durumunda  
Kombinasyon olarak kullanılmalı (IDSA)

# Sulbaktam-durlobaktam

Durlobaktam, sulbaktamı diğer  $\beta$ -laktamazlardan koruyor

Ambler klas A, C ve D'ye etkili  
Metallo  $\beta$ -laktamazlara etkili değil

FDA Mayıs 2023'te VIP için onayladı

Ambler Classification of  $\beta$ -lactamases

| Ambler Class   | A  | B   | C  | D   |
|----------------|--|---|--|---|
| Active Site    | Serine   | Metallo<br>(zinc-binding site)              | Serine   | Serine  |
| Enzyme Type    | TEM, SHV,<br>CTX-M, KPC  | NMD-1, IMP,<br>VIM                          | AmpC, CMY  | OXA   |
| Host Organisms | Enterobacteriaceae<br>and<br>Non-fermenters                              | Enterobacteriaceae<br>and<br>Non-fermenters | Enterobacteriaceae<br>and<br>Gram-positive       | Enterobacteriaceae<br>and<br>Non-fermenters                       |
| Substrates     | Imipenem, penicillins,<br>cephalosporins, carbapenems,<br>cephalosporins | All $\beta$ -lactams                        | Penicillins,<br>3rd generation<br>cephalosporins | Class III,<br>Extended spectrum<br>cephalosporins,<br>carbapenems |

# Literatürde Sulbaktam-durlobaktam

Antimicrobial Chemotherapy | Brief Report | 30 January 2024



*In vitro* activity of sulbactam-durlobactam against colistin-resistant and/or cefiderocol-non-susceptible, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* collected in U.S. hospitals

Authors: Alina Iovleva, Christi L. McElheny, Erin L. Fowler, Eric Cober, Erica S. Herc, Cesar A. Arias, Carol Hill

[SHOW ALL THE AUTHORS](#), [Yohel Doi](#), [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)

Clinical Trial > Lancet Infect Dis. 2023 Sep;23(9):1072-1084. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00184-6. Epub 2023 May 11.

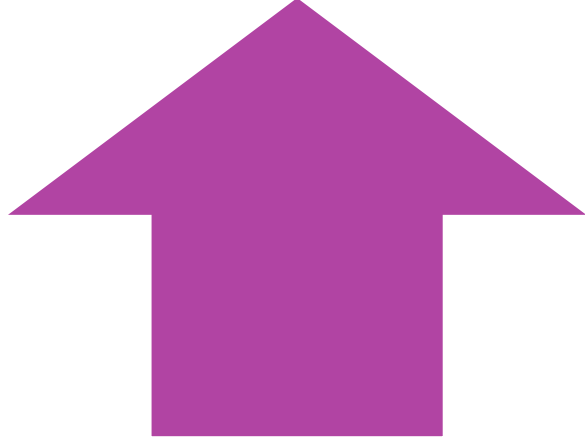
**Efficacy and safety of sulbactam–durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*–calcoaceticus complex: a multicentre, randomised, active–controlled, phase 3, non–inferiority clinical trial (ATTACK)**

Keith S Kaye<sup>1</sup>, Andrew F Shorr<sup>2</sup>, Richard G Wunderink<sup>3</sup>, Bin Du<sup>4</sup>, Gabrielle E Poirier<sup>5</sup>, Khurram Rana<sup>6</sup>, Alita Miller<sup>6</sup>, Drew Lewis<sup>6</sup>, John O'Donnell<sup>6</sup>, Lan Chen<sup>7</sup>, Harald Reinhart<sup>7</sup>, Subasree Srinivasan<sup>8</sup>, Robin Isaacs<sup>6</sup>, David Altarac<sup>6</sup>

- Sulbaktam-durlobaktam + imipenem
  - Mikrobiyolojik yanıt
  - Klinik yanıt



# Sonuç olarak.. Her iki kılavuzda



Yüksek doz sulbaktamı öneriyor  
Klinik iyileşmeye kadar kombinasyon öneriyor



Karbapenem+kolistin kombinasyonunu önermiyor  
Fosfomisini kombinasyon kolunda önermiyor  
Nebülize antibiyotik önermiyor





Bir gram önlem bir kilo antibiyotikten iyidir..

İlginiz için teşekkürler...



Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

*"Enfeksiyonla Mücadelede El Ele"*