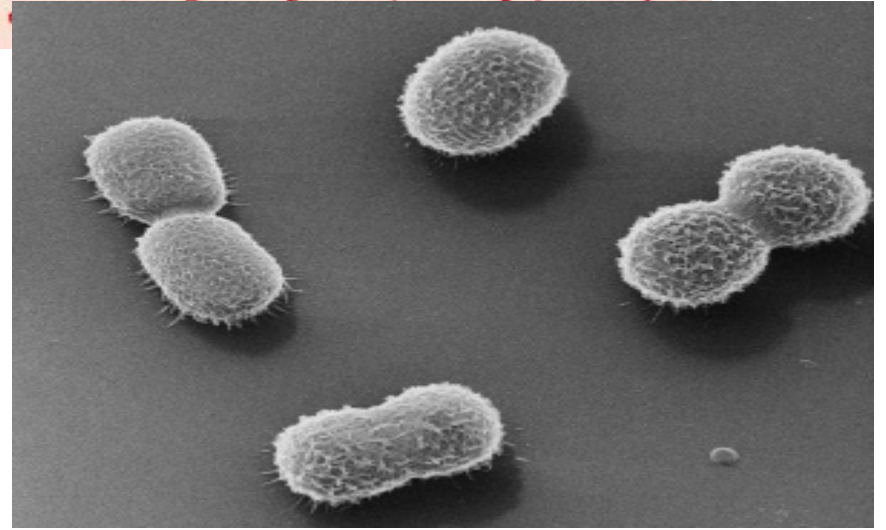
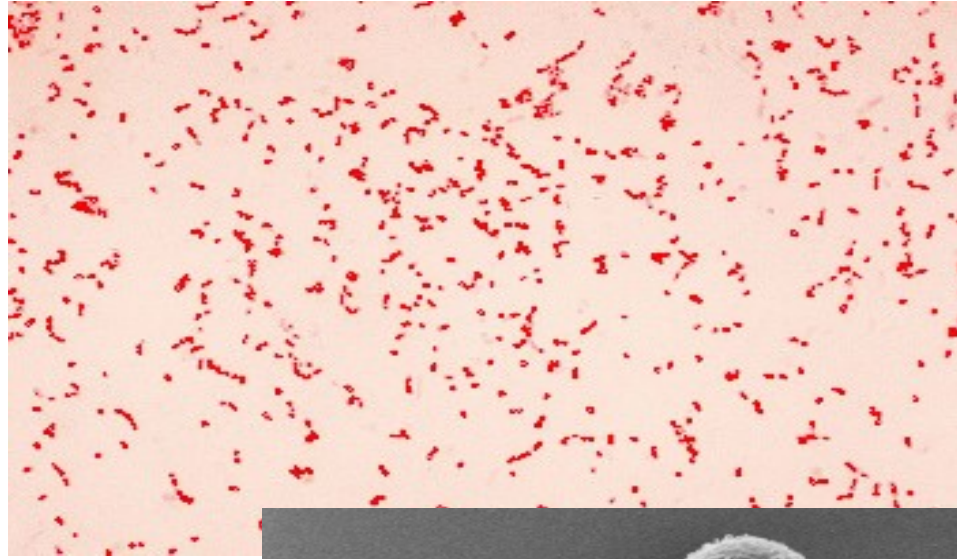


Acinetobacter

Dr. Ayhanım Tümtürk

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Yüksek İhtisas
Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

- Gr (-) kokobasiller,
- Aerobik,
- Hareketsiz,
- Katalaz pozitif,
- Oksidaz negatif,
- Glukozu fermente etmez
- Kuru yüzeylerde uzun süre canlılığını sürdürebilir



Darren et al. Clin Microbiol Rev. 2017 January; 30(1): 409–447

- Grubu 34 genomik türü içeriyor
- Genel olarak *Acinetobacter* spp. nemli toprak / çamur, sulak alanlar, göletler, su arıtma tesisleri, balık çiftlikleri, atık su ve hatta deniz suyu gibi ıslak ortamlarda bulunabilir.
- Bu çevresel suşlar çoğunlukla karbapenemazlar ve geniş spektrumlu β -laktamazlar (ESBL'ler) gibi antibiyotik direnç mekanizmalarını barındırırlar ve dirençli klinik türler için rezervuar görevi görebilirler
- Organizma çevresel şartlara ve kuruluğa dirençlidir
- Kapsüler polisakkarid yapısı, konakçı bağışıklık sisteminden kaçınmayı sağlayan kritik bir virülans faktörüdür

Darren et al. Clin Microbiol Rev. 2017
January; 30(1): 409–447



Commonly found human pathogens

- A. baumannii* (genospecies 2)
- A. nosocomialis* (genospecies 13TU)
- A. pittii* (genospecies 3)
- A. calcoaceticus* (genospecies 1)

A.baumannii
kompleksi

ACB
kompleksi

Uncommon organisms in clinical infections

- | | | | |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| <i>A. baylyi</i> | <i>A. guillouiae</i> | <i>A. lwoffii</i> | <i>A. soli</i> |
| <i>A. beijerinckii</i> | <i>A. gyllenbergii</i> | <i>A. nectaris</i> | <i>A. tandoii</i> |
| <i>A. bereziniae</i> | <i>A. haemolyticus</i> | <i>A. parvus</i> | <i>A. tjernbergiae</i> |
| <i>A. boissieri</i> | <i>A. harbinensis</i> | <i>A. puyangensis</i> | <i>A. towneri</i> |
| <i>A. bouvetii</i> | <i>A. indicus</i> | <i>A. qingfengensis</i> | <i>A. ursingii</i> |
| <i>A. brisouii</i> | <i>A. johnsonii</i> | <i>A. radioresistens</i> | <i>A. venetianus</i> |
| <i>A. gernerii</i> | <i>A. junii</i> | <i>A. rudis</i> | |
| <i>A. grimontii</i> ^a | <i>A. kookii</i> | <i>A. schindleri</i> | |

- Enfeksiyonlara neden olan en yaygın tür *A.baumannii*, bunu *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii* takip eder

Dijkshoorn et al. 1992 ,Clin Infect Dis 15:748–749

- *A.haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. nosocomialis*, *A. pittii*, *A. schindleri* ve *A. ursingii* gibi ek türler bazen patojenler olarak bildirilmiştir.

Chang et al. 2000,Infection 28:395–397,
Salzer et al. 2016,Emerg Infect Dis 22:134–137

- *A. baumannii*'nin tüm türlerin içinde mortalitesi en yüksek olduğu gösterilmiştir

Chusri et al. 2014, Antimic. Agents Chemother58:4172–4179

- Çoğu A. baumannii enfeksiyonu yoğun bakım ünitesinde(YBÜ) bulunan kritik hastalarda ortaya çıkar

Fournier ve Richet, [Clin Infect Dis](#). 2006 Mar 1;42(5):692-9.

- Tüm dünyada YBÜ'lerdeki enfeksiyonların % 20'sini oluşturmaktadır

Vincent et al. [JAMA](#). 2009 Dec 2;302(21):2323-9.

- Dahası, topluma kazandırılan A. baumannii enfeksiyonlarının sıklığı giderek artmaktadır

Lin ve Lan, [World J Clin Cases](#). 2014 Dec 16;2(12):787-814

- ABD’de, 2009-2010 yılları arasında ventilatörle ilişkili pnömoninin % 6.6'sında (5. sırada), Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun % 2.1’sinde etken(13. sırada)

Sievert et al. Infect Control Hosp Epidemiol. Jan; 2013 34(1):1–14

- 2010 yılında yapılan bir çalışmada Amerika’daki hastanelerden rastgele toplanan *Acinetobacter* izolatlarının,
 - % 57.6 solunum yollarından
 - % 23.9 kan dolaşımı ve
 - % 9.1 deri-yara izole edilmiş

Queenan et al. Diagn Microbiol Infect Dis. Jul; 2012 73(3):267–270



Bad Bugs, No Drugs, No ESKAPE

Enterococcus faecium (VRE)

Staphylococcus aureus (MRSA)

Klebsiella pneumonia

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Enterobactereceae

Boucher, H.W., et al., Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2009. 48(1): p. 1-12.



- Acinetobacter, antibiyotik direnci kazanma konusunda geleneksel savařtan çok organize suç taktiklerine benzeyen, sonsuz kapasiteside birçok moleküler strateji geliřtirdi.
- Neredeyse tüm bakteri direnç mekanizmalarına sahiptir.

- Acinetobacter türleri, hepsi hastane ortamlarında hayatta kalmalarını kolaylaştıran mükemmel biyofilm üretme kabiliyetleri
- Birçok AB karşı İntrensek ve kazanılmış direnç mekanizmalarına sahiptir.
- Bu nedenlerle Acinetobacter türleri sıklıkla hastanede yatan hastaların deri ve solunum ve idrar yollarında görülür.



Uh Jin Kim, et al. Chonnam Med J 2014;50:

Biyofilm Oluşumu

- *Acinetobacter baumannii*'nin biyotik ve abiyotik yüzeylerde kolonileştirmesine ve varlığını sürdürmesine olanak sağlar ve böylece yerleşik tıbbi cihazlarla ilişkili enfeksiyonlara neden olur.

Uh Jin Kim, et al. Chonnam Med J 2014;50:37-44

- ACB kompleks türlerinin, 25 ° C'de ACB olmayan türlere kıyasla üç kat daha fazla biyofilm oluşturduğu gösterilmiştir. (% 80-91'e karşı % 5-24)

Marti et al. BMC Research Notes 2011;4.5.

Direnç Mekanizmaları

- Beta-laktamazlar
 - Kromozomal sefalosporinaz(AmpC)
 - Per-1, VEB-1
- A,B ve D sınıfı karbapenemazlar
 - IMP, VIM
 - OXA-23,24,25,26,27,40,51,58
- Aminoglikozit modifiye edici enzimler
- Bağlanma bölgesi değişiklikleri(Kinolonlar, PBP)
- Dış membran proteinlerinde azalma,
- Effuks mekanizmaları

A. Baumannii'deki Karbapenem direnç mekanizmaları

- A. baumannii'deki karbapenemlere karşı direnç, azaltılmış permeabilite ve antibiyotiğin karbapenemazlar tarafından enzimatik olarak parçalanması (efflux pompası ve enzimatik yıkılım)
- Karbapenem-hidrolize eden D sınıfı betalaktamazlar (CHDL'ler)

→intrensek carbapenem-hidroliz oksasilinaz
OXA-51 →OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-143 ve
OXA-235

Direnç Mekanizmaları

- İmipenemaz (IMP) veya Verona integron-kodlu metalo-beta-laktamaz (VIM) gibi metal-beta-laktamazların, *A. baumannii*'de nadiren karşılaşılmış olmasına rağmen Yeni Delhi metalo-beta-laktamaz (NDM) üreten *A. Baumannii* izolatları Avrupa'da gittikçe artmakta

Voulgari et al. Int J Antimicrob Agents. 2016 Sep 29.

Decousser et al. Euro Surveill. 2013;18(31).

New Delhi Metallo- beta-laktamaz (NDM1)

- İlk kez 2009'da açıklandı
- NDM1, neredeyse tüm antibiyotiklere direnç kazandıran diğer genlerle birlikte bir plazmid üzerinde taşınan bir karbapenemazdır
- Diğer Enterobacteriaceae'ye iletilebilir
- İnsanlarda gastrointestinal kolonizasyon
- Su kaynaklarını ve çevre yüzeylerini kirletir.
- Sağlık hizmetlerinde bulaşmaya katkıda bulunabilir

Yong, et al. Antimicrob Agents Chemother 2009;53;5046-5054

Walsh TR et al. Lancet Infect Dis 2001;11:355-362

- Ülkemizde de NDM-1, *A.pittii* suşunda gösterilmiştir.

Roca I, Akova M, et al. J Antimicrob Chemother 2014

Direnç Terminolojisi

- MDR - 3 antimikrobiyal grupta 1 ajana dirençli
(örnek: seftriakson, Bactrim, Cipro dirençli ise)
- XDR - 2 antimikrobiyal grup hariç tümünde 1 ajana direnç
(örn: sadece tigesiklin ve kolistine duyarlı)
- PDR - Tüm antimikrobik maddelere karşı dirençli

Aminoglycosides

Gentamicin
Tobramycin
Amikacin
Netilmicin

Antipseudomonal carbapenems

Imipenem
Meropenem
Doripenem

Antipseudomonal fluoroquinolones

Ciprofloxacin
LevofloxacinAntipseudomonal penicillins
+ β -lactamase inhibitorsPiperacillin-tazobactam
Ticarcillin-clavulanic acid

Extended-spectrum cephalosporins

Cefotaxime
Ceftriaxone
Ceftazidime
Cefepime

Folate pathway inhibitors

Trimethoprim-sulfamethoxazole

Penicillins+ β -lactamase inhibitors

Ampicillin-sulbactam

Polymyxins

Colistin
Polymyxin B

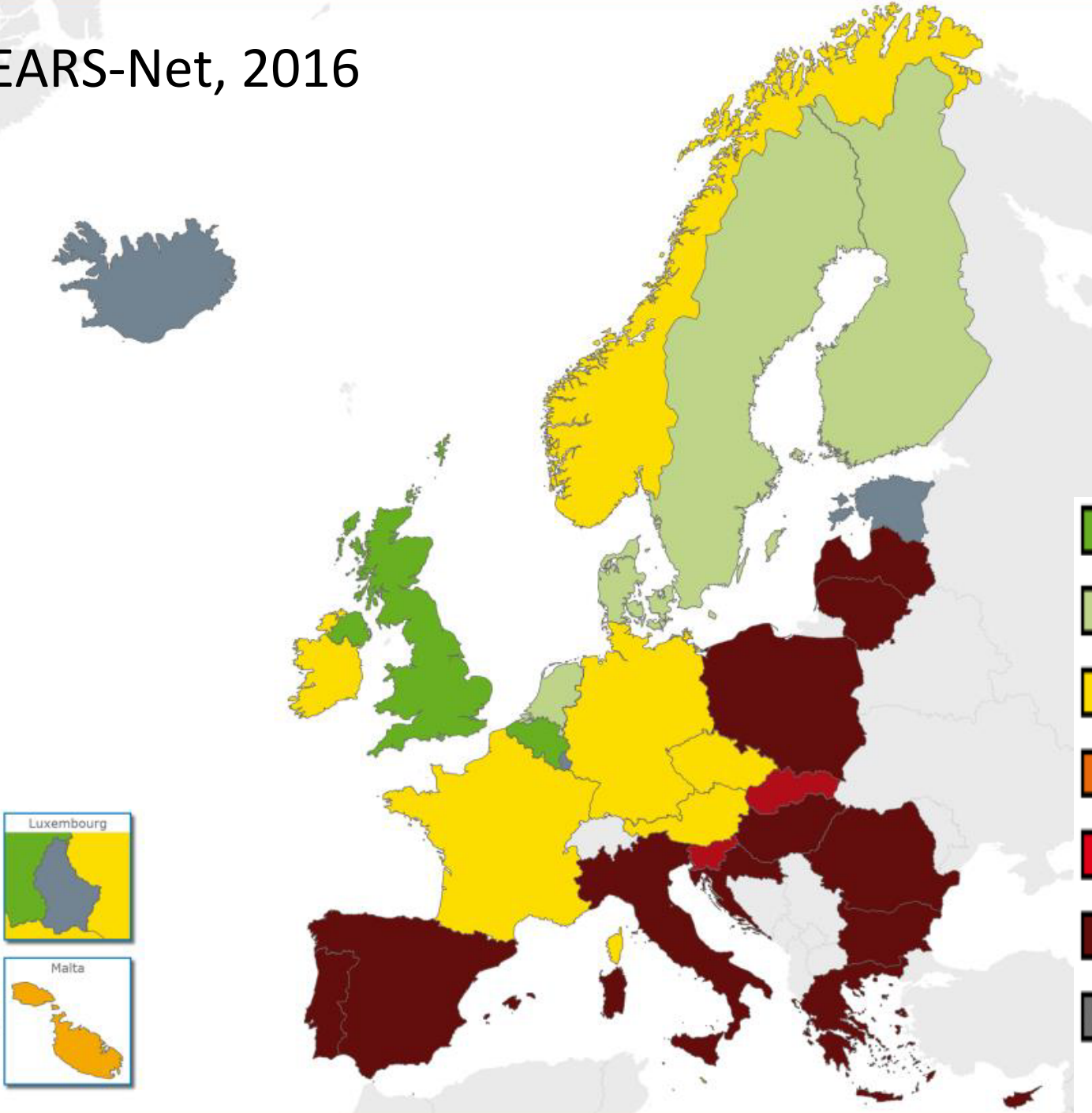
Tetracyclines

Tetracycline
Doxycycline
Minocycline



- Carbapenem-resistance rate $\geq 50\%$
- Carbapenem-resistance rate $\geq 30\%$, $< 50\%$
- Carbapenem-resistance rate $\geq 10\%$, $< 30\%$
- Carbapenem-resistance rate $< 10\%$

EARS-Net, 2016



- <1%
- 1% to <5%
- 5% to <10%
- 10% to <25%
- 25% to <50%
- ≥50%
- No data reported or fewer than 10 isolates



2016 UHESA verileri

➤ **Acinetobacter baumannii'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili pnömoni**

- Karbapenem direnci → %97
- Kolistin direnci → % 3.81



- Bağışıklığı baskılanmış hastada → %12.5,
- Klinik olarak tanımlanmış pnömoni → %2.78,
- Spesifik laboratuvar bulguları olan pnömoni → %1.75
- Ventilatör ilişkili pnömoni → %4.19

➤ **Acinetobacter baumannii'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu**

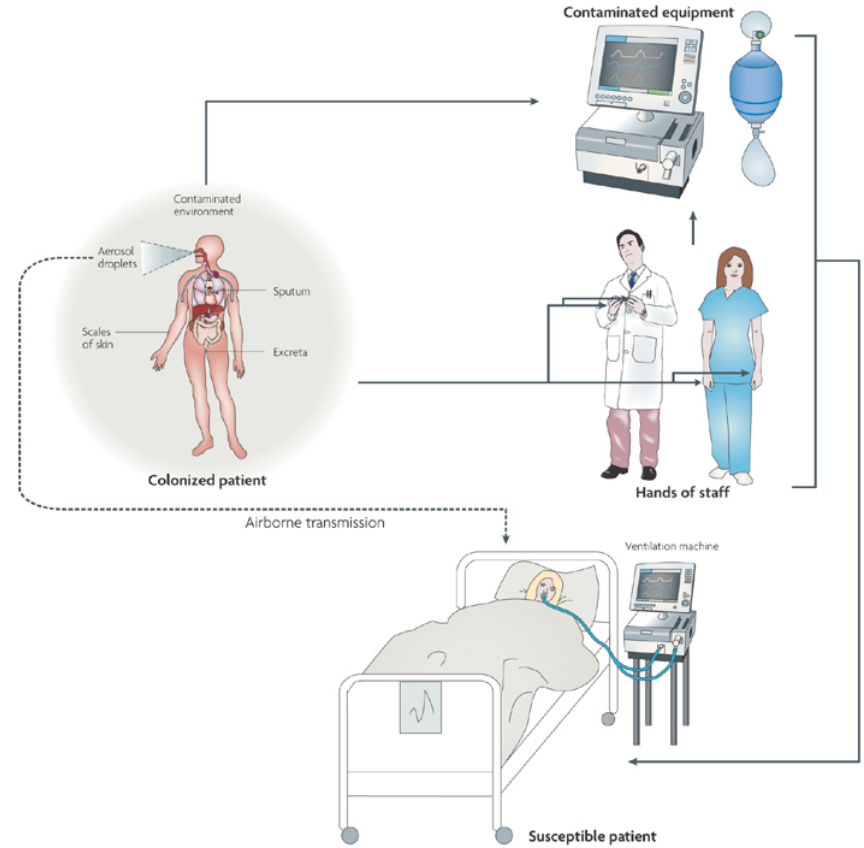
- Karbapenem direnci → %94
- Kolistin direnci → %2.81

Karbapenem Dirençli Acinetobacter Enfeksiyonları İçin Risk Faktörleri

- Yakın zamanda antibiyotiklere, özellikle karbapenemlere ve 3. kuşak sefalosporinlere maruz kalma
- CVC veya idrar kateteri varlığı
- Hastalığın ciddiyeti
- Hastane büyüklüğü (> 500)
- YBÜ'de yatış süresinin uzaması

Lin, M.F. and C.Y. Lan, Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World J Clin Cases*, 2014. 2(12): p. 787-814.

Liu et al. [PLoS One](#). 2015 Jun 17;10(6)



Acinetobacter Bulaş Yolları

- Sıklıkla çevresel yüzeylerde persistan kalan mikroorganizmanın, sağlık çalışanlarının ellerinde geçici kolonizasyon oluşturması yoluyla hastalara iletilir,

Darren et al. Clin Microbiol Rev. 2017 January; 30(1): 409–447

- Hastalığa yakalanmış veya kolonize olmuş hastalardan aerosol haline gelmiş bakteriler tarafından nozokomiyal yayılım bildirilmiştir,

Whitman et al. 2008; Clin Infect Dis 47:439–443

- Bir başka çalışmada, CRAB ile enfekte hastaların yattığı hasta odalardan toplanan hava örneklerinin yaklaşık dörtte birinin carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB) ile kontamine olduğu bildirilmiş,

Spellberg et al. 2013; Crit Care Med 41:2042–2044,

Munoz et al. 2013; Crit Care Med 41:1915–1918

- Sıcak ve nemli tropikal iklimlerde toplum kökenli pnömoni ve bakteriyemi etkeni olarak görülebilirler,
- Ulusal Hastane Enfeksiyonları Gözlem (NNIS) Sistemi 1987-1996 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki *Acinetobacter* enfeksiyonlarının Kasım-Haziran aylarına kıyasla, Temmuz-Ekim aylarında % 54 oranında arttığını tespit etmiştir,
- Nemlendiriciler, su banyoları çevresel rezervuar kaynaklarıdır,

[McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance System. Clin Infect Dis 1999; 29:1133.](#)

Direnç Gelişimi

- 1970s-> amoksisilin ve nalidiksik aside duyarlı
- 1980'ler-> İmipenem hastane enfeksiyonunun tedavisinde umut vaat eden bir ilaç
Cullmann et al., 1982; Chang et al., 1995
- 1990'lar - imipenem direncinin ilk raporları
Joly-Guillou et al., 1990, Urban et al., 1993;
Wood & Reboli, 1993; Go et al., 1994;
Tankovic et al., 1994
- 2010-> carbapenems'e her yıl artan direnç oranları,
Rossi et al., 2008; Sengstock et al., 2010
- -> yatay gen aktarımı
- -> genomik akışkanlık

Tedavi Seçenekleri

- Eğer Patojen MDR ise karbapenemaz üretiyorsa,
 - %98 Kinolonlara dirençli,
 - %50 AG lere dirençli

Bratu et al. J Antimicrob Chemother. 2005

- XDR-AB'de VIP ve bakteriyemide mortalite >50
- Karbapenem direnci mortaliteyi 3-4 kat artırıyor
- Etkin olmayan tedavi mortaliteyi artırıyor

Spellberg et al. Crit Care Med.2015;43(6):1332-1334

Dirençli A.baumannii tedavisinde kullanılabilen ilaçlar

- Colistin
- Tigecycline
- Sulbactam
- Rifampin
- Fosfomicin
- Minocycline
- Vancomycin

Colistin

- Polipeptid antibiyotiklerden
- Polimiksin B ve polimiksin E (colistin) tedavi amacıyla kullanılmakta, hedefi hücre membranıdır,
 - Kolistin sülfat (Kolistin)(topikal ve invitro test)
 - Kolistimetat sodyum (CMS) (prodrug)
- CMS kolistinden daha az toksik
- Parenteral formulasyonda ve inhaler formların çoğunda CMS kullanılıyor
- Bir flakon içinde 150 mg kolistin baz var (4.5 MIU CMS)
- Colistin Base Activity(CBA), $1\text{mg CBA}=2.67\text{mgCMS}$

Colistin Doğal Direnç

- Gram (+)
- Anaerop bakteriler
- *Burholderia cepacia*
- *Burholderia pseudomallei*
- *Serratia marcescens*
- *Proteus mirabilis*
- *Providencia* spp
- *Morganella morgani*
- *Neisseria* spp
- *Brucella* spp
- *Moraxella catarrhalis*

Colistin Farmakokinetiđi

- Cmax 2-14 mikrogr/ml
- Proteine bağlanma %90,
- Serum yarılanma ömrü: 13.6 saat,
- Molekül ağırlığı büyük → dağılım hacmi küçük,
- Kolistinin plevral boşluk, akciğer parankimi, kemik ve beyin omurilik sıvısına (CSF) dağılımı nispeten zayıftır. Colistin BOS penetrasyonu düşük (CSF-serum oranı yüzde 5) ve bakterisidal konsantrasyonlara ulaşılamıyor
- Colistin konsantrasyona bağlı hızlı bakterisidal aktivite gösterir

Zavascki et al. Expert Rev Anti Infect Ther 2010
Colistin: An overview, UpToDate. MacLaren, Spelman. March 14, 2017

İnhaler Colistin

- İnhaler kolestin kullanılıyorsa, dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Kullanımı, zaten diğer ajanlara karşı çok dirençli olan organizmalarda kolestine direnç seçebileceği ve yoğun bakım ünitelerinin uzun süreli mikrobiyolojisine etkisi bilinmemektedir.
- İnhaler kolestinin optimal dozu belirsizdir
- Genellikle günde iki kez 75 ila 150 mg kolestin baz aktivitesi (2.25 ila 4.5 milyon uluslararası birim CMS) başlanır.
- Colistin 4 ml SF eklenir ve solüsyon 8lt/dk O2 ile nebulize edilir,
- Akciğer toksiditesi → ilaç hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalı,
- FDA onayı yok,

The Role of Aerosolized Colistin in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Metaanalysis*

Valachis, Antonis MD, PhD¹; Samonis, George MD, PhD²; Kofteridis, Diamantis P. MD, PhD²

Critical Care Medicine: March 2015 - Volume 43 - Issue 3 - p 527-533

doi: 10.1097/CCM.0000000000000771

Feature

Toplam 16
çalışma

Author Information

Kombine kullanımla klinik ve mikrobiyolojik yanıt anlamlı olarak daha iyi

Mortaliteler arasında fark yok

- Randomize bir çalışmada, Gr(-) VAP inhale kolestin + imipenem / IV kolistin + imipenem karşılaştırılmış. 1. kombinasyon solunum yetmezliğinin daha hızlı bir şekilde çözülmesine yol açmış.

İnh Col tedavisi ile
mikrobiyolojik yanıt daha iyi

Klinik yanıt, YB kalma, mortalite
benzer

[Abdellatif S et al. Ann Intensive Care 2016; 6:26.](#)

- Başka bir randomize çalışma, ya A. baumannii veya P. aeruginosa kaynaklı VAP'si olan 100 hastada inhaler colistin/ intravenöz antibiyotik ile karşılaştırıldı. İn hale kolestin bronkospazm oranını arttırdığı görülmüş,

Kombinasyon tedavisi ile
mikrobiyolojik yanıt daha iyi

Klinik sonuçlar benzer

[Rattanaumpawan P et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65:2645.](#)

Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis

Dong Liu, Jing Zhang, Hai-Xia Liu, Ying-Gang Zhu, Jie-Ming Qu  

Published Online: October 19, 2015

 PlumX Metrics

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.09.011>

- 9 gözlemsel çalışmanın bir meta-analizinde ise, çoklu ilaca dirençli hastane kökenli pnömoni tedavisinde IV kolistin yanı sıra nebülize kolestin kullanımı ile (sadece IV kullanıma kıyasla)

Kombine kullanım ile daha yüksek tedavi, daha düşük mortaliteye oranları

- İzolat duyarlı ise karbapenem veya ampisilin-sulbaktam önerilir.
- Tigesiklin önerilmez.
- Sadece kolistin duyarlı ise;
 - IV polimiksin + ihaler kolistin önerilir.
 - Rifampisin kombinasyonu önerilmez.

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Andre C. Kalil,^{1,a} Mark L. Metersky,^{2,a} Michael Klompas,^{3,4} John Muscedere,⁵ Daniel A. Sweeney,⁶ Lucy B. Palmer,⁷ Lena M. Napolitano,⁸ Naomi P. O'Grady,⁹ John G. Bartlett,¹⁰ Jordi Carratalà,¹¹ Ali A. El Solh,¹² Santiago Ewig,¹³ Paul D. Fey,¹⁴ Thomas M. File Jr,¹⁵ Marcos I. Restrepo,¹⁶ Jason A. Roberts,^{17,18} Grant W. Waterer,¹⁹ Peggy Cruse,²⁰ Shandra L. Knight,²⁰ and Jan L. Brozek²¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Nebraska Medical Center, Omaha; ²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Connecticut School of Medicine, Farmington; ³Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, and ⁴Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Massachusetts; ⁵Department of Medicine, Critical Care Program, Queens University, Kingston, Ontario, Canada; ⁶Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, University of California, San Diego; ⁷Department of Medicine, Division of Pulmonary Critical Care and Sleep Medicine, State University of New York at Stony Brook; ⁸Department of Surgery, Division of Trauma, Critical Care and Emergency Surgery, University of Michigan, Ann Arbor; ⁹Department of Critical Care Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, and ¹⁰Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ¹¹Department of Infectious Diseases, Hospital Universitari de Bellvitge, Bellvitge Biomedical Research Institute, Spanish Network for Research in Infectious Diseases, University of Barcelona, Spain; ¹²Department of Medicine, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, University at Buffalo, Veterans Affairs Western New York Healthcare System, New York; ¹³Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Department of Respiratory and Infectious Diseases, EVK Herne and Augusta-Kranken-Anstalt Bochum, Germany; ¹⁴Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center, Omaha; ¹⁵Summa Health System, Akron, Ohio; ¹⁶Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, South Texas Veterans

İntratekal/İntraventriküler Colistin

- CNS infeksiyonlarında, intratekal / İntraventriküler (IVT / ITH) kolestin tek başına IV kolistin ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar vermiştir.
- IDSA günlük olarak 10 mg (125.000 IU) günlük ITH dozunu önermiş (10-14 gün)
- Bununla birlikte, klinik uygulamada, doz genellikle ampirik olarak seçilir, 1.6 ila 40 mg (20.000 ila 500.000 IU) arasında değişir (tek doz veya bölünmüş dozlar halinde)

Bargiacchi et al.Review;Le Infezioni in Medicina, n. 1, 3-11, 2016

- İntraventriküler/ İntratekal kolestin kullanıldığında, IV kolistinin (merkezi sinir sistemi enfeksiyonunun sonucunda) hangi rolü oynayabileceği belli değildir.
- Eğer enfeksiyon kaynağı external kateter derivasyonlarının kolonizasyonu ile sıkı sıkıya ilişkiliyse ve enfeksiyon CNS ile sınırlı ise, ITH / IVT colistin tedavisi BOS sterilize etmek için yeterli olabilir,
- Ancak ventrikülit, bir bakteriyemi veya başka bir bölgenin enfeksiyonuna sekonder gelişmişse, duyarlılık ve sinerji testlerine göre seçilen ITH / IVT kolistine (belki de ikinci bir sistemik antimikrobiyalle birlikte) IV kolistin eklenmelidir.
- Kombinasyon antimikrobik tedavisi antibiyotik duyarlılık testlerine göre yapılmalıdır. Rifampin optimal CNS difüzyonuna sahiptir ve *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve belki de KPC gibi Gram negatif bakterilere karşı colistin ile sinerjik bir etkiye sahip olabilir

Yazar	Vaka sayısı	Etken	IVT/ITH colistin doz (gün)	IV colistin	Diğer AB	SONUÇ
Saleem, 2011	5	A.baumannii	ITH 4800/kg-12000/kg qd (5-21gün)	+	-	4/5 Cure
Alaoui, 2011	1	A.baumannii	ITH 48,000 qd	+	-	Cure
Wang, 2012	4	A.baumannii	IVT 25,000-200,000 Bid /qd (7-27)	+	meropenem Sulbactam imipenem	3/4 Cure
Imberti, 2012	9	<i>A. baumannii</i> (2) <i>K. pneumoniae</i> (6) <i>P. aeruginosa</i> (1)	IVT 31,250-62,500 qd – bid (11-36)	5/9	rifampin, Meropenem linezolid, sulbactam, amikacin, ceftazidime, fosfomicin, vancomycin	8/9 Cure
Ziaka, 2013	7	<i>A. baumannii</i> (3) <i>K. pneumoniae</i> (2) Negative cultures (2)	IVT 125,000 qd (NR)	4/7	belirtilmemiş	4/5 cure

Yazar	no	Etken	IVT/ITH colistin doz (süre)	IV colistin	Diğer AB	Sonuç
Karaiskos, 2013	6	<i>A.baumannii</i>	IVT500,000→125,000qd→every 48h (12-21)	+	-	cure
Bargiacchi 2014	3	<i>A.baumannii</i> (1) <i>K.pneumoniae</i> (1) <i>P.aeruginosa</i> (1)	IVT 250,000 qd (14-20)	+	rifampin, tigecycline	cure
De Bonis, 2015	9	<i>A. baumannii</i>	IVT 125,000-250,000 qd (14-40)	+	Belirtilmemiş	cure
Fotakopulos 2016	23	<i>A. baumannii</i> (15) <i>K. pneumoniae</i> (2) <i>P. aeruginosa</i>	150,000-200,000 qd (8-24)	+	Belirtilmemiş	20/23 cure

OPEN

Meta-analysis of colistin for the treatment of *Acinetobacter baumannii* infection

Received: 30 July 2014
Accepted: 13 July 2015
Published: 24 November 2015

Zhijin Chen^{1,*}, Yu Chen^{3,*}, Yaogao Fang¹, Xiaotian Wang¹, Yanqing Chen¹, Qingsong Qi¹, Fang Huang¹ & Xungang Xiao²

Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* infection is associated with a high mortality rate and limits the therapeutic options. This study was to assess the safety and efficacy of colistin monotherapy AND colistin-based combination therapy for the treatment of *Acinetobacter baumannii* infection. Online electronic search was conducted to evaluate colistin with or without other

12 çalışma
668 col bazlı KT
491 col MT

Genel klinik yanıt, mortalite, hastanede kalış süresi ve nefrotoksidite oranları arasında istatistiksel fark yok

Kolistin bazlı kombinasyon tedavisinin mikrobiyolojik yanıtı arttırdığı gösterilmiş, ($p < 0.0001$)

Kolestinin, *A. baumannii* enfeksiyonunun tedavisinde standart antibiyotikler kadar güvenli ve etkin olduğunu düşündürmektedir

Nosocomial Acinetobacter pneumonia: Treatment and prognostic factors in 356 cases

Ozvatani et al. *Respirology* (2016) 21, 363–369

356 hasta
retrospektif



%95 VAP



183 MT
168 KT

14 günlük mortalite % 39.6, 30 günlük mortalite % 53.1

30 günlük mortalite üzerinde bağımsız risk faktörleri:

→ Ciddi sepsis (p:0.001), septik şok (p:0.001)

→ APACHE II score \geq 20 (p: 0.003)

→ Empiric monotherapy (p: 0.004)

- ✓ Pnömonide mortalite oranları yüksektir,
- ✓ CRAB oranı yüksek olan ünitelerde kombine antibiyotik empirik tedavide düşünülmelidir.

Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort

L. E. López-Cortés^{1*}, J. M. Cisneros^{1,2}, F. Fernández-Cuenca¹, G. Bou³, M. Tomás³, J. Garnacho-Montero^{2,4}, A. Pascual^{1,5}, L. Martínez-Martínez^{6,7}, J. Vila⁸, J. Pachón^{1,2,9} and J. Rodríguez Baño^{1,9} on behalf of the GEIH/REIPI-Ab2010 Group†

¹Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Medicina Preventiva, Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; ²Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Sevilla, Spain; ³Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, Spain; ⁴Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; ⁵Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain; ⁶Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain; ⁷Departamento de Medicina, Hospital Universitario de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁸Barcelona Centre for International Health Research, Barcelona, Spain; ⁹Departamento de Medicina, Hospital Universitario de Barcelona, Barcelona, Spain

*Correspondence: Luis Lopez Cortes, luislopezcortes@gmail.com
†The Acknowledgements section.

Prospektif, 28
İspanyol hastanesi
Toplam 101 hasta

Monoterapi(68 hasta)

- Colistin (46)
- Karbapenem (10)
- Tigesiklin (5)
- Sülbaktam (5)
- Tetrasiklin (2)

KT kullanmanın mortaliteye
yararı yok

Kombine Tedavi:

- Colistin+tigecycline (9)
- Carbapenem+tigecycline (4)
- Colistin+carbapenem(3)
- Colistin+sulbactam (2)
- Colistin+AG(2)
- Colistin +rifampicin(2)
- Carbapenem+AG(2)
- Tigecycline+rifampicin(2)
- Tigecycline+AG(1)
- Colistin+tigecycline+carbapenem+AG(3)
- Colistin+tigecycline+AG(2)
- Tigecycline+carbapenem+rifampicin(1)

Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study*

Cheng, Aristine M.B.B.Chir^{1,2}; Chuang, Yu-Chung MD³; Sun, Hsin-Yun MD¹; Sheng, Wang-Huei MD, PhD¹; Yang, Chia-Jui MD⁴; Liao, Chun-Hsing MD⁴; Hsueh, Po-Ren MD^{1,6}; Yang, Jia-Ling MD⁵; Shen, Ni-Jiin MD⁵; Wang, Jann-Tay MD, PhD¹; Hung, Chien-Ching MD, PhD¹; Chen, Yee-Chun MD, PhD¹; Chang, Shan-Chwen MD, PhD¹

Critical Care Medicine: June 2015 - Volume 43 - Issue 6 - p 1194–1204
doi: 10.1097/CCM.0000000000000933
Clinical Investigations

- 2010-2013, Taiwan bulunan 3 hastane
- Primer sonuç: 14 günlük mortalite
- Kolestin- tigesiklin (29 hasta)
- Kolistin-karbapenem (26 hasta)
- 14 günlük mortalite % 35'e karşı % 15 (p = 0.105)
- Hastane mortalitesinde % 69'a karşı % 50 (p = 0.152)
- 14 günlük mortalitenin alt grup analizinde kolistin-tigesiklin grubunda yüksek olması, Tig MIC > 2 ile ilişkili bulunmuş (p:0.009) (7 kat fazla),
- TGS MIC < 2 ise sonuçlar benzer

Tig MIC > 2 µg/mL olması yüksek mortalite ile ilişkili

Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of XDR *A. baumannii* bloodstream infections.

Retrospektif, 27 merkez

Monoterapi → 36
Kombine tedavi → 214



- Colistin + karbapenem (102)
- Colistin + sulbaktam (69)
- Colistin + diğerleri abx (43)

Mortalite oranları ve mikrobiyolojik eradikasyon kombine grubunda daha iyi

Kolistinli üç kombinasyon grubu arasında Klinik ve mikrobiyolojik yanıt ve 14 günlük sağ kalım arasında anlamlı fark yok

Comparison of colistin and colistin/sulbactam for treatment of multidrug resistant *Ab* VAP

Retropektif, 89 hasta

Col MT → 52
Col+Sulbactam KT → 37



KT grubunda APACHE II skoru ve DM daha yüksek

Colistin ile colistin+sulbactam arasında klinik yanıt ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları açısından fark yok.

Efficacy of sulbactam for the treatment of *Acinetobacter baumannii* complex infection: A systematic review and meta-analysis

Haojun Chen¹, Qianqian Liu, Zhanguo Chen, Congrong Li¹, 

Published Online: February 13, 2017

 PlumX Metrics

← Toplam 1500 hasta
12 gözlemsel çalışma →

- Sulbaktam esaslı tedavi grubu kontrol grubuyla, karşılaştırıldığında, benzer klinik yanıt, bakteriyolojik yanıt ve hastane içi mortalite oranları, terapötik başarı

Alt grup analizinde

Yüksek dozda sulbaktam rejiminin *A. baumannii* complex enfeksiyonunun tedavisinde belirgin bir avantaj gösterdiği belirtilmiş.

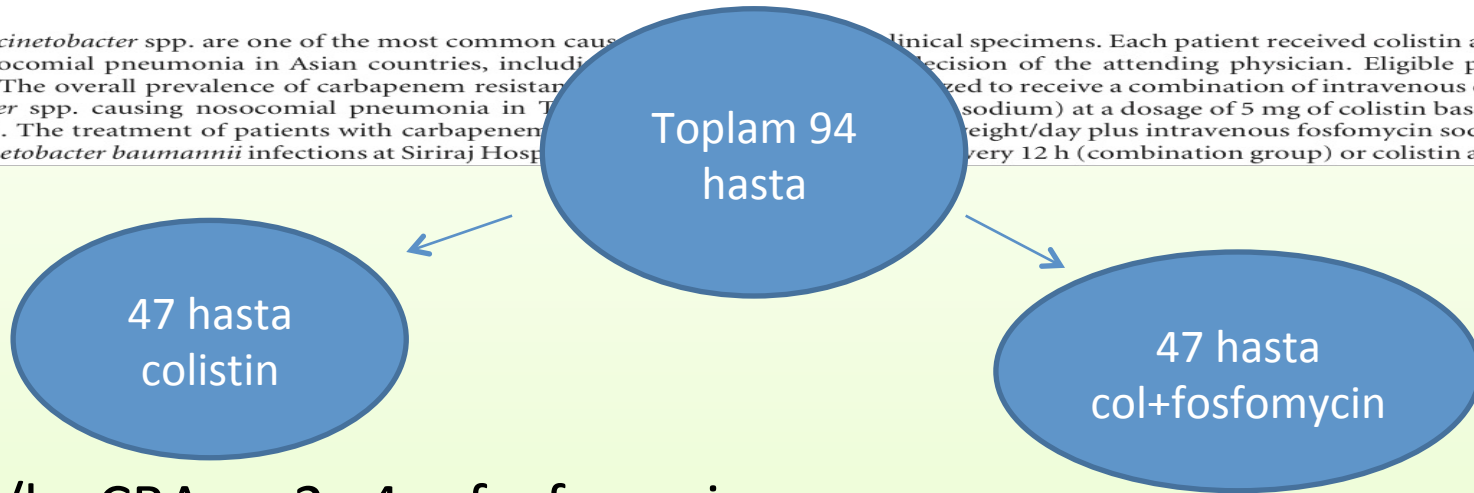
Preliminary Study of Colistin versus Colistin plus Fosfomycin for Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections

Rujipas Sirijatuphat, Visanu Thamlikitkul

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Ninety-four patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* were randomized to receive colistin alone or colistin plus fosfomycin for 7 to 14 days. The patients who received combination therapy had a significantly more favorable microbiological response and a trend toward more favorable clinical outcomes and lower mortality than those who received colistin alone. (This study has been registered at ClinicalTrials.gov under registration no. NCT01297894.)

Acinetobacter spp. are one of the most common causes of nosocomial pneumonia in Asian countries, including Thailand. (1) The overall prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. causing nosocomial pneumonia in Thailand was 82%. The treatment of patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections at Siriraj Hospital was as follows: clinical specimens. Each patient received colistin according to the decision of the attending physician. Eligible patients were randomized to receive a combination of intravenous colistin (colistin sodium) at a dosage of 5 mg of colistin base activity/kg body weight/day plus intravenous fosfomycin sodium at a dosage of 4 g every 12 h (combination group) or colistin alone at a dosage of 5 mg/kg every 12 h (colistin group).



Downloaded from hti

- 5mg/kg CBA ve 2x 4gr fosfomycin

Fosfomisinli kombinasyon tedavisi, tek başına kolistin tedavisine kıyasla, daha iyi bir mikrobiyolojik yanıt, daha olumlu klinik sonuçlar ve düşük mortalite eğilimi göstermiş (anlamlı değil)

Colistin and Rifampicin Compared With Colistin Alone for the Treatment of Serious Infections Due to Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Multicenter, Randomized Clinical Trial

Emanuele Durante-Mangoni,¹ Giuseppe Signoriello,² Roberto Andini,¹ Annunziata Mattei,³ Maria De Cristoforo,⁴ Patrizia Murino,³ Matteo Bassetti,^{5,a} Paolo Malacarne,⁶ Nicola Petrosillo,⁷ Nicola Galdieri,³ Paola Mocavero,³ Antonio Corcione,³ Claudio Viscoli,⁵ Raffaele Zarrilli,⁸ Ciro Gallo,² and Riccardo Uti¹

¹Internal Medicine Section, Department of Card

²Medical Statistics, Department of Medicine a
Colli, Monaldi Hospital, and ^aAnesthesia and I
Hospital and University of Genoa; ⁶Intensive Ca
Institute for Infectious Diseases 'L. Spallanzani

li dei Colli, Monaldi Hospital,
ive Care Unit, AORN Ospedali dei
ision, San Martino University
s Diseases Division, National
rico II, Naples, Italy

(See the Editorial Commentary by Gal

210 hasta, 5tane
3.basamak hastane YBÜ

Colistin 8 saatte bir 2 MU intravenöz veya
colistin+rifampisin 600 mg / 12 saatte bir IV
olarak randomize edilmiş(1:1)

30 gün içinde ölüm-> tedavi
kolları arasında fark yok

Colistin + rifampisin kolunda,
mikrobiyolojik eradikasyon oranının
önemli bir artışı gözlendi



Enfeksiyonla ilişkili ölüm ve hastanede yatış
süresiyle ilgili fark gözlenmemiş

Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia.

Aydemir et al. *Epidemiol Infect*, 2013. 141(6): p. 1214-22

Variables	Total (n=43)	Colistin group (n=22)	Colistin + rifampicin group (n=21)	P
Clinical response (%)	20 (46.5)	9 (40.9)	11 (52.4)	0.654
Laboratory response (%)	22 (51.2)	10 (45.5)	12 (57.1)	0.645
Radiological response (%)	18 (41.9)	7 (31.8)	11 (52.4)	0.290
Microbiological response (%)	28 (65.1)	13 (59.1)	15 (71.4)	0.597
Time to microbiological clearance (days), mean \pm s.d.	3.8 \pm 1.4	4.5 \pm 1.7	3.1 \pm 0.5	0.029
In-hospital mortality (%)	29 (67.4)	16 (72.7)	13 (61.9)	0.666
VAP-related mortality (%)	22 (51.2)	14 (63.6)	8 (38.1)	0.171

✓ Mikrobiyolojik temizleme zamanı ($3 \pm 1 \pm 5$ gün, $P = 0.029$) kombinasyon grubunda anlamlı olarak daha kısa bulunmuş.

✓ Kolestinin rifampisin ile kombinasyonunun *A. baumannii* ile infekte VAP hastalarının klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarını iyileştirdiği sonucuna varmışlar.

Rifampisin

- Rifampisin kombinasyon tedavisinde, invitro ve invivo çalışmalarda sinerjik bulunmuş,
- İmipenem, SAM, kolistin ile sinerjik
- Hidrofobik, Gr(-) hücre duvarından geçemez,
- Kolistin dış membranı geçirgen hale getirir,
- Yüksek MIC değerleri daha az duyarlı yapmaz(penetrasyonu azalır)

Clinical Study

Clinical Efficacy and Safety of the Combination of Colistin plus Vancomycin for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*

Garnacho-Montero J.^{a, c} · Amaya-Villar R.^{a, c} · Gutiérrez-Pizarraya A.^{c, d} · Espejo-Gutiérrez de Tena E.^b · Artero-González M.L.^e · Corcia-Palomo Y.^a · Bautista-Paloma J.^b

 Author affiliations

Keywords: *Acinetobacter baumannii* · Vancomycin · Colistin

- CRAB bağılı gelişen VAP veya bakteriyemi
- Retrospektif çalışma, n = 57
- Colistin + Vancomisin (29) ve tek başına kolistin (28).
- 28 gün mortalite % 48'e karşı % 50,
- Akut böbrek hasarı oranı grup I'de daha yüksek (55.2'ye karşı % 28; p = 0.04)

Klinik tedavi, mikrobiyolojik eradikasyon ve mortalite her iki grupta da benzer

Tetracyclines for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections

Matthew E. Falagas, Konstantinos Z. Vardakas, Anastasios Kapaskelis, Nikolaos A. Triarides, Nikolaos S. Roussos

Published Online: February 16, 2015

 PlumX Metrics

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.12.031>

- Tek başına veya diğer abx ile kombinasyon halinde minocycline / doksisisiklinin kullanıldığı 10 retrospektif çalışma.
- 156 hasta, 185 *A.baumannii* enfeksiyonu (%65 solunum, %13 kan dolaşım enfeksiyonu), %86 kombinasyon tedavisi,
- Klinik başarı % 76.98, mikrobiyolojik eradikasyon %71, mortalite oranı %20 oranında gelişmiş

Tetrasiklin içeren rejimler cesaret verici sonuçlar ortaya koymasına rağmen, MDR *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde bu antibiyotikler için bir rol oluşturmak için daha geniş karşılaştırmalı araştırmalardan daha fazla veri gerekmektedir



Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis

Efthimia Tasina, Anna-Bettina Haidich, Stamatia Kokkali, Malamatenia Arvanitidou

Summary

Lancet Infect Dis 2011;
11: 834-44

Background Multidrug resistance among bacteria is increasing and stability. Tigecycline is one candidate drug.

Findings 14 randomised trials, comprising about 7400 patients, compared tigecycline with control antibiotic agents, but

0.74–1.02). Adverse events were more frequent in the tigecycline group than in the control groups (1.45, 1.11–1.88), with significantly more vomiting and nausea. All-cause mortality was higher in the tigecycline group than in the comparator groups, but the difference was not significant (1.28, 0.97–1.69). Eradication efficiency did not differ between tigecycline and control regimens, but the sample size for these comparisons was small.

Tigesiklin, ciddi enfeksiyonların tedavisinde standart antimikrobik ajanlardan daha iyi değil

- Yaklaşık 7400 hastadan oluşan 14 randomize çalışma,
- Tedavi başarısı tigesiklin grubunda, kontrol antibiyotik ajanlarına göre daha düşük, (fark anlamlı değil)
- Tüm nedenlere bağlı mortalite tigesiklin grubunda karşılaştırmacı gruplara göre daha yüksek (fark anlamlı değil)

Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis

Wentao Ni¹, Yuliang Han¹, Jin Zhao¹, Chuanqi Wei, Junchang Cui, Rui Wang, Youning Liu✉



Published Online: December 13, 2015

PlumX Metrics

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.12.016>

7 kontrollü, 17
tek kollu
çalışma

- Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, tigesiklin grubu hastane mortalitesi daha yüksek, mikrobiyolojik eradikasyon oranı düşük ve hastanede kalış süresinin uzamasına neden olabilir,
- Tedavi sırasında direnç ortaya çıkma ve süperenfeksiyon oranı sırasıyla % 12.47 ve % 19.11

Tüm bu bulgular MDR-AB enfeksiyonlarının tedavisinde tigesikline dayalı bir rejimin kullanımını olumsuz etkiliyor deniyor

Tigesiklin

- Parenteral minosiklin analogu
- Yükleme dozu 100mg, 50mg 2x1idame(1saatte infüzyon)
- Yarı ömrü 37±12 saat
- Safra, safra kesesi kinetiği oldukça iyi, AC dokusu tartışmalı
- Hedeflenen patojen için MIC değeri, Cmax'ı aşıyorsa direnç gelişimi ortaya çıkabilir

Peleg AY, J Antimicrob Chemother.2007

- Ciddi hastalarda normal dozun direnci tetiklemesi nedeniyle yüksek doz kullanımını (200mg yükleme, 100mg 2x1) öneren çalışmalar var

[Gennaro DP et al.Crit Care](#). 2014; 18(3): R90

Tigesiklin

- Tigesiklin CRAB enfeksiyonlarında alternatif bir ilaç olarak ortaya çıkmıştır. Bu geniş spektrumlu antibiyotik, ciddi kan dolaşımı enfeksiyonları için uygun olmayan bir farmakokinetik profile sahiptir (Curcio ve ark., 2008).
- Serum Tigesiklinin seviyeleri, dağıtım hacminin büyük olması nedeniyle düşüktür. Bu özellik cerrahi alan enfeksiyonlarında tigesiklinin reçete edilmesini sağlar, ancak kan dolaşımı enfeksiyonu için kullanımı önerilmez,

Tuon et all. Review, Journal of Medical Microbiology (2015), 64, 951–959

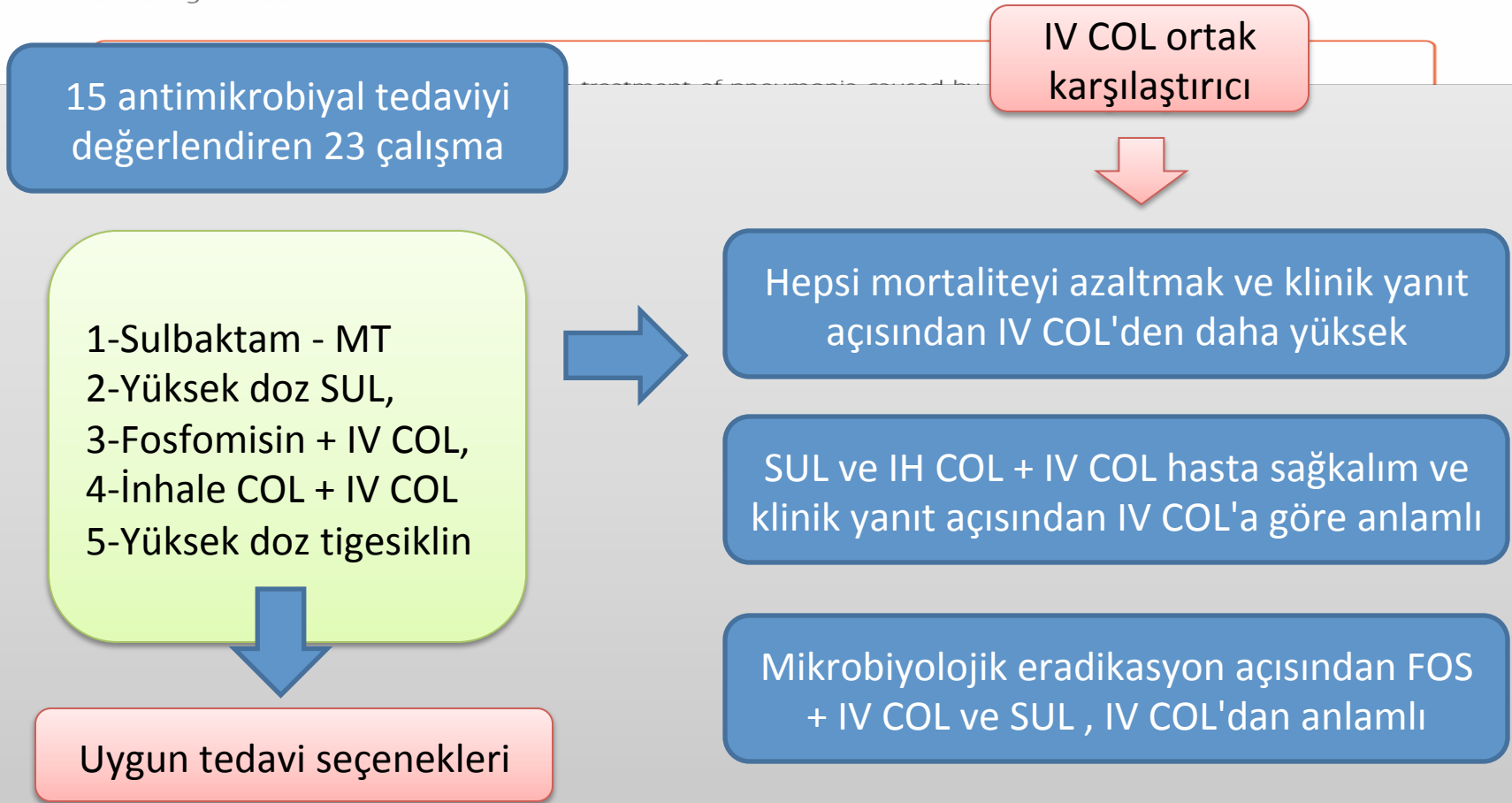
RESEARCH

Open Access



Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis

Su Young Jung^{1,2}, Seung Hee Lee¹, Soo Young Lee^{3,4}, Seungwon Yang⁵, Hayeon Noh⁵, Eun Kyoung Chung^{3**} and Jangik I. Lee^{1,2**†}



Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis

Kirati Kengkla¹, Khachen Kongpakwattana², Surasak Saokaew^{1–3,6}, Anucha Apisarnthanarak⁴ and Nathorn Chaiyakunapruk^{2,3,5,6*}

¹Center of Health Outcomes Research and Therapeutic Safety (Cohorts), School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao, Phayao, Thailand; ²School of Pharmacy, Monash University Malaysia, Bandar Sunway, Selangor, Malaysia; ³Center of Pharmaceutical Outcomes Research (CPOR), Department of Pharmacy Practice Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand; ⁴Division of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Rajabhat University Hospital, Pratumthani, Thailand; ⁵School of Pharmacy, University of Wisconsin, Madison, USA; ⁶Center for Evidence-Based Research in Population, Implementation and Clinical Outcomes (PICO), Health and Well-being Cluster, Monash University Malaysia, Bandar Sunway, Selangor, Malaysia

*Corresponding author. Center of Pharmaceutical Outcomes Research, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand. Email: nathorn.chaiyakunapruk@monash.edu

Received 11 June 2017; returned 5 August 2017; accepted 14 August 2017; accepted 8 September 2017

2529 hasta, 29
çalışma



Tigesiklin bazlı tedavi mikrobiyolojik eradikasyon sağlamada daha az etkili gözükmekte ve kan dolaşımı MDR ve XDR-AB enfeksiyonlarının tedavisi için uygun değil

(a) Clinical cure

COL+SUL+TGC									
1.09 (0.59,2.02)	TGC+OTH								
1.11 (0.50,2.43)	1.01 (0.59,1.74)	SUL							
1.17 (0.56,2.44)	1.07 (0.67,1.71)	1.06 (0.68,1.64)	COL+SUL						
1.19 (0.59,2.40)	1.08 (0.72,1.64)	1.07 (0.72,1.60)	1.02 (0.79,1.30)	COL+OTH					
1.28 (0.63,2.61)	1.17 (0.76,1.79)	1.16 (0.83,1.62)	1.10 (0.83,1.44)	1.08 (0.87,1.33)	COL				
1.38 (0.63,3.04)	1.26 (0.76,2.09)	1.25 (0.67,2.34)	1.18 (0.65,2.17)	1.16 (0.66,2.05)	1.08 (0.63,1.85)	TGC			
1.85 (0.82,4.17)	1.69 (0.97,2.96)	1.67 (0.94,2.99)	1.59 (0.91,2.76)	1.56 (0.93,2.61)	1.45 (0.90,2.34)	1.34 (0.82,2.20)	OTH		
1.88 (0.85,4.16)	1.72 (1.02,2.90)	1.70 (0.91,3.20)	1.61 (0.89,2.93)	1.59 (0.91,2.77)	1.47 (0.86,2.53)	1.36 (1.07,1.73)	1.02 (0.63,1.63)	SUL+OTH	

(b) Microbiological cure

SUL									
1.09 (0.78,1.54)	COL+OTH								
1.10 (0.77,1.56)	1.00 (0.89,1.13)	COL+SUL							
1.09 (0.64,1.83)	0.99 (0.65,1.51)	0.99 (0.64,1.52)	OTH						
1.15 (0.58,2.27)	1.05 (0.57,1.93)	1.04 (0.56,1.93)	1.06 (0.65,1.72)	SUL+OTH					
1.33 (0.96,1.84)	1.21 (1.10,1.34)	1.21 (1.06,1.38)	1.23 (0.81,1.84)	1.16 (0.63,2.12)	COL				
1.35 (0.93,1.96)	1.23 (1.04,1.46)	1.23 (1.03,1.47)	1.24 (0.79,1.95)	1.18 (0.63,2.21)	1.02 (0.84,1.23)	COL+TGC			
2.70 (1.33,5.48)	2.47 (1.32,4.62)	2.46 (1.31,4.65)	2.49 (1.24,5.03)	2.36 (1.10,5.08)	2.03 (1.09,3.81)	2.00 (1.05,3.83)	TGC+OTH		
3.45 (1.69,7.04)	3.15 (1.67,5.94)	3.14 (1.65,5.98)	3.18 (1.57,6.43)	3.01 (1.40,6.47)	2.60 (1.38,4.90)	2.56 (1.33,4.92)	1.28 (1.01,1.61)	TGC	

(a) All-cause mortality

[Kengkla et al. J Antimicrob Chemother. 2018 Jan 1;73\(1\):22-32](#)

COL+TGC+OTH									
0.32 (0.02,4.75)	COL+OTH								
0.35 (0.02,5.57)	1.11 (0.54,2.27)	SUL							
0.29 (0.02,4.30)	0.90 (0.69,1.18)	0.81 (0.39,1.68)	COL+SUL						
0.27 (0.02,4.09)	0.86 (0.70,1.07)	0.78 (0.39,1.55)	0.96 (0.74,1.25)	COL					
0.27 (0.02,4.04)	0.84 (0.52,1.34)	0.75 (0.34,1.68)	0.93 (0.56,1.55)	0.97 (0.61,1.53)	TGC+OTH				
0.26 (0.02,3.98)	0.82 (0.54,1.25)	0.74 (0.33,1.65)	0.91 (0.59,1.42)	0.95 (0.61,1.48)	0.98 (0.53,1.80)	COL+TGC			
0.23 (0.01,3.47)	0.71 (0.46,1.10)	0.64 (0.29,1.41)	0.79 (0.50,1.26)	0.83 (0.56,1.23)	0.85 (0.49,1.50)	0.87 (0.48,1.56)	OTH		
0.22 (0.01,3.30)	0.69 (0.47,1.01)	0.62 (0.29,1.32)	0.77 (0.50,1.17)	0.80 (0.57,1.12)	0.82 (0.53,1.27)	0.84 (0.49,1.45)	0.96 (0.60,1.54)	TGC	
0.18 (0.01,2.82)	0.58 (0.35,0.96)	0.52 (0.23,1.18)	0.64 (0.38,1.09)	0.67 (0.42,1.07)	0.69 (0.40,1.19)	0.70 (0.37,1.34)	0.81 (0.50,1.31)	0.84 (0.55,1.28)	SUL+OTH

(b) Nephrotoxic adverse events

TGC+OTH							
0.54 (0.24,1.18)	TGC						
0.29 (0.04,1.90)	0.54 (0.09,3.10)	SUL					
0.21 (0.05,0.85)	0.38 (0.11,1.33)	0.71 (0.13,3.76)	COL+TGC				
0.18 (0.05,0.65)	0.34 (0.12,0.98)	0.63 (0.14,2.93)	0.89 (0.39,2.05)	COL+SUL			
0.14 (0.04,0.48)	0.27 (0.10,0.71)	0.50 (0.11,2.19)	0.70 (0.32,1.54)	0.79 (0.50,1.24)	COL+OTH		
0.13 (0.04,0.44)	0.25 (0.10,0.65)	0.46 (0.11,1.99)	0.65 (0.29,1.46)	0.73 (0.46,1.16)	0.93 (0.73,1.17)	COL	
0.11 (0.03,0.46)	0.20 (0.06,0.71)	0.37 (0.07,2.01)	0.53 (0.17,1.68)	0.59 (0.23,1.53)	0.75 (0.32,1.78)	0.81 (0.35,1.86)	OTH

(c) Non-nephrotoxic adverse events

TGC+OTH								
0.44 (0.01,16.37)	COL+SUL							
0.40 (0.00,81.45)	0.92 (0.01,66.05)	SUL+OTH						
0.21 (0.01,7.66)	0.48 (0.08,2.75)	0.52 (0.01,25.42)	OTH					
0.18 (0.00,22.85)	0.41 (0.01,12.88)	0.45 (0.00,93.74)	0.87 (0.02,33.60)	COL+TGC				
0.17 (0.01,4.96)	0.38 (0.11,1.35)	0.41 (0.01,24.46)	0.80 (0.24,2.69)	0.92 (0.03,29.05)	COL			
0.16 (0.01,3.78)	0.36 (0.06,2.12)	0.40 (0.01,28.00)	0.77 (0.14,4.28)	0.88 (0.02,34.30)	0.96 (0.28,3.25)	TGC		
0.11 (0.00,3.49)	0.26 (0.07,0.96)	0.28 (0.00,17.08)	0.54 (0.14,2.03)	0.62 (0.02,19.38)	0.67 (0.40,1.15)	0.70 (0.19,2.67)	COL+OTH	
0.07 (0.00,4.32)	0.17 (0.01,2.24)	0.18 (0.00,19.22)	0.35 (0.03,4.60)	0.40 (0.01,25.02)	0.43 (0.04,4.25)	0.45 (0.03,6.03)	0.64 (0.06,6.69)	SUL

Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis

Kirati Kengkla¹, Khachen Kongpakwattana², Surasak Saokaew^{1–3,6}, Anucha Apisarnthanarak⁴ and Nathorn Chaiyakunapruk^{2,3,5,6*}

¹Center of Health Outcomes Research and Therapeutic Safety (Cohorts), School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao, Phayao, Thailand; ²School of Pharmacy, Monash University Malaysia, Bandar Sunway, Selangor, Malaysia; ³Center of Pharmaceutical Outcomes Research (CPOR), Department of Pharmacy Practice Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand; ⁴Division of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Thammasat University Hospital, Pratumthani, Thailand; ⁵School of Pharmacy, University of Wisconsin, Madison, USA; ⁶Asian Centre for Evidence Synthesis in Population, Implementation and Clinical Outcomes (PICO), Health and Well-being Cluster, Global Asia in the 21st Century (GA21) Platform, Monash University Malaysia, Bandar Sunway, Selangor, Malaysia

*Corresponding author. Center of Pharmaceutical Outcomes Research (CPOR), Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand. Tel: (+6655) 961826; E-mail: nathorn.chaiyakunapruk@monash.edu

Received 11 June 2017; returned 5 August 2017; revised 15 August 2017; accepted 8 September 2017

Çalışmanın şaşırtıcı sonucu:



COL + OTH ile SUL + OTH karşılaştırıldığında, mortalite COL+OTH belirgin olarak yüksek görülmüş

Bu bulgular, kolestinin sulbaktam veya diğer antibiyotiklerle kombinasyonun MDR ve XDR-AB enfeksiyonu için en uygun tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir

Colistin Direnci

- Colistin, katyonik bir ampifilik antimikrobiyal ajan olup, dış membran lipopolisakkaridin (LPS) lipid A bileşeniyle etkileşime girer ve bozulmasına ve dolayısıyla hücre ölümüne neden olur
- *A. baumannii*'de lipid A yapısına, fosfoetanolamin eklenerek lipopolisakkarit dış zarının modifikasyonu, *A. baumannii*'de önemli bir mekanik direnç mekanizması olarak öne sürülmüştür (**bağlanma afinitesi azalır**)

[Qureshi et al. Clin Infect Dis.](#) 2015 May 1; 60(9): 1295–1303

Colistin Direnci

- Bakterinin morfolojisi değişir,
- Kok řeklini alır,
- Pili sayısı ve uzunluğu azalır,
- Biyofilm oluřturamazlar.



-Üremede yavaşlama

-Virülansta azalma

-İnvaziv hastalık yapma potansiyelinde azalma,

Olaitan et al Fron4er Microbiol, 2014

Heterorezistan Direnç

- Colistin duyarlı izolata (MIC 2mg/L) colistin kullanımı devam ederse suppopölasyonlar gelişebilir (özellikle suboptimal dozda colistin kullananlarda)
- Duyarlı popölasyonda 10^{-7} ve 10^{-8} sıklıkla görülebilir,

All Content

Search

[Advanced Search](#)

[< Previous Article](#)

Volume 16, No. 2, p161–168, February 2016

[Next Article >](#)

Articles

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study

Yi-Yun Liu, BS[†], Yang Wang, PhD[†], Prof Timothy R Walsh, DSc, Ling-Xian Yi, BS, Rong Zhang, PhD, James Spencer, PhD, Yohei Doi, MD, Guobao

- 2015 yılında, başka bir suşa aktarılabilen kolistin direncine sahip bir E coli suşu, SHP45, ilk kez izole edilmiş → **Horizontal geçiş**
- Enterobacteriaceae'de ilk plazmid aracılı polimiksin direnç mekanizması olan MCR-1'in ortaya çıktığı bildirilmiş

Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds

mcr-1 geni;

- Kıtaların çoğuna yayılmış,
- Gıda hayvanlarından,
- Çevresel örneklerden,
- Enfekte hastalar
- Uluslararası seyahat eden asemptomatik kişilerden üretilen bakterilerde gösterilmiştir

[Robert L. Skov, Dominique L. Monnet. Euro Surveill. 2016;21\(9\):3015](#)

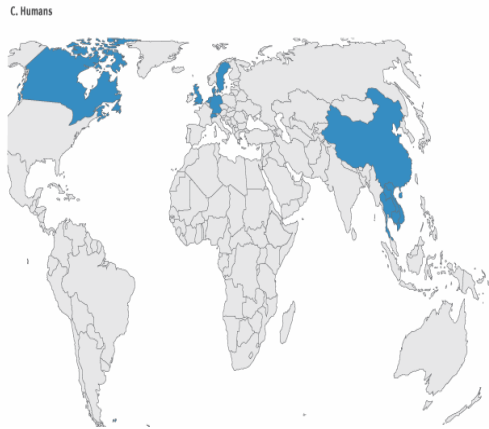
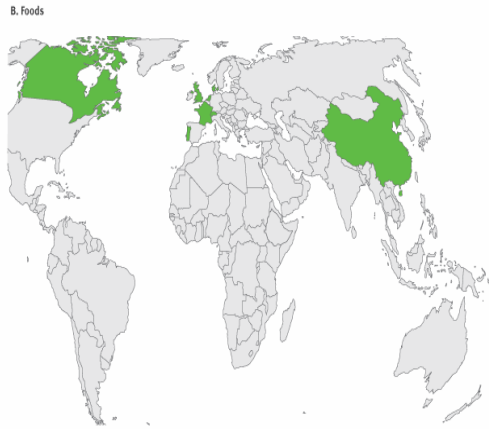


Figure. Geographic distribution of the mcr-1 gene (as of 1st March 2016)

Mcr-1 geninin hareketli bir plazmid tarafından taşınıyor olması önemli bir tehlikeye işaret etmektedir

Citation style for this article: Skov Robert L., Monnet Dominique L.. Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. Euro Surveill. 2016;21(9):pii=30155. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30155> Received: 01 Mar 2016; Accepted: 03 Mar 2016

Kolistin Direnci tedavi seçenekleri

- PDR *A.baumannii* (n=19), PDR *K.pneumonia*(n=7), PDR *P.aeruginosa* (n=6)
- %80 Pulmoner infeksiyon ve üriner sistem
- Monoterapi: (n:19) → Başarı: %78.9
 - Rejim A (n=9): cefoperazone/sulbactam 3 g q8 h
 - Rejim B (n=7): imipenem 1 g q8 h ya da meropenem 3x1gr
 - Rejim C (n=3): amikacin 0.4 g qd
- Kombinasyon tedavisi: (n:10) → Başarı: %90.0
 - Rejim D (n=5): cefoperazone/sulbactam 3 g q8 h+amikacin 0.4 g qd
 - Rejim E (n=2): imipenem 0.5 g q8 h+ amikacin 0.4 g qd
 - Rejim F (n=2): cefoperazone/sulbactam 3 g q8 h + doxycycline 0.2 g q12 h +

Zhi-Wen et al. Saudi Pharm J. 2015 Sep;23(4):377-80.

Colistin Direncinde Tedavi

- Meropenem+colistin → (in vivo) colistin rezistant türlere colistin MIC<32 ise etkili görülmüş,
Colistin+ fusidik asit → (In vivo, fare modeli) Sinerjik etki
Fan et al 2016
- Tigesiklin+colistin → (in vitro) Sinerjik etkili,
Peck et al. 2012
- Colistin+rifampisin ve Colistin+teikoplanin → (In vitro),
Her iki kombinasyonda colistin resistant sinerjik etkili bulunmuş
Bae et al. 2016
- Colistin+fusidik asit → (in vitro) Bazı dirençli suşlarda sinerjik
Bhee et al 2015

Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Beyond Carbapenem Resistance

Zubair A. Qureshi,¹ Lauren E. Hittle,² Jessica A. O'Hara,¹ Jesabel I. Rivera,¹ Alveena Syed,¹ Ryan K. Shields,¹
Anthony W. Pasculle,³ Robert K. Ernst,² and Yohei Doi¹

¹Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania; ²Department of Microbial Pathogenesis, School of Dentistry, University of Maryland, Baltimore; and ³Clinical Microbiology Laboratory, University of Pittsburgh Medical Center, Pennsylvania

(See the Editorial Commentary by Pogue, Cohen, and Marchaim on pages 1304–7.)

Background. With an increase in the use of colistin methanesulfonate (CMS) to treat carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections, colistin resistance is emerging.

Methods. Patients with infection or colonization due to colistin-resistant *A. baumannii* were identified at a hospital through medical records. Susceptibility testing, pulsed-field gel electrophoresis, and whole-genome sequencing were performed. To determine the mechanism of colistin resistance, colistin susceptibility testing was performed on 19 patients with colistin-resistant *A. baumannii* infections.

20 hasta, 19 hastada col direnci başlamadan
col-S acinetobacter izolatu (+)

%65
VAP

Toplam 38 izolat, 18 çift col S/R, 2 izolat
sadece col-R

Col S → Col R
Median süre
20 gün

Sonradan direnç gelişen 19 hastanın tümü
direnç gelişmeden önce IV/inhale colistin almış

Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Beyond Carbapenem Resistance

Zubair A. Qureshi,¹ Lauren E. Hittle,² Jessica A. O'Hara,¹ Jesabel I. Rivera,¹ Alveena Syed,¹ Ryan K. Shields,¹ Anthony W. Pascual,³ Robert K. Ernst,² and Yohei Doi¹

¹Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania; ²Department of Microbial Pathogenesis, School of Dentistry, University of Maryland, Baltimore; and ³Clinical Microbiology Laboratory, University of Pittsburgh Medical Center, Pennsylvania

(See the Editorial Commentary by Pogue, Cohen, and Marchaim on pages 1304–7.)

Background. With an increase in the use of colistin methanesulfonate (CMS) to treat carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections, colistin resistance is emerging.

Methods. Infection or colonization due to colistin-resistant *A. baumannii* were identified at a hospital system. Data were collected from electronic medical records. Susceptibility testing, pulsed-field gel electrophoresis, and multilocus sequence typing (MLST) were performed. To investigate the mechanism of resistance to matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry.

20 hastanın,
17 enfeksiyon
3 kolonizasyon

17 hastadan 15'i
CMS tabanlı
kombinasyon

En sık kombinasyon (7)
CMS+karbapenem+SAM

Diğer rejimler 10 hasta

Ex(-)

%60
Ex(6)

En iyi sonucu veren kombinasyonun
CMS+Karbapenem+SAM olduğu sonucuna varmışlar

Table 1. Characteristics and Outcomes of Patients With Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii*

Patient	Age	Sex	Underlying Diseases	Culture Site	Type of Infection	ICU	APACHE II Score	Prior Intravenous CMS, d ^a	Prior Inhaled CMS, d ^a	Treatment of Colistin-Resistant Infection	Clinical Response	30-d Mortality	Death Attributable to Infection	90 d Recurrence
1	55	F	Lung transplant	Sputum	VAP	Yes	21	16	16	CMS, TIG, AMS	Failure	Yes	Yes	...
2	63	M	Heart transplant	Mediastinal fluid	Mediastinitis	Yes	25	8	None	CMS, TIG	Failure	Yes	Yes	...
3	43	M	Lung transplant	BAL	VAP	Yes	19	76	84	AMS, TIG, RIF	Failure	Yes	No ^b	...
4	53	M	Renal transplant	Sputum	VAP	Yes	20	5	None	CMS, DOR, AMS	Success	No	...	No
5	84	F	Dementia, recurrent pneumonia	Tracheal aspirate	VAP	Yes	20	14	14	CMS, DOR	Success	No	...	Yes
6	76	F	CVA	BAL	VAP	Yes	28	15	9	AMS	Failure	Yes	No ^b	...
7	36	M	Morbid obesity, liver cirrhosis	BAL	VAP	Yes	25	10	11	CMS, DOR	Failure	No
8	68	M	Lung transplant	Sputum	Colonization	Yes	22	4	7	None	...	No	...	No
9	61	M	Heart and lung transplant	Sputum	HAP	No	15	5	9	CMS, DOR, AMS	Success	No	...	Yes
10	52	F	Liver transplant	BAL	VAP	Yes	20	11	10	CMS, DOR, AMS	Success	No	...	No
11	62	M	Lung transplant	Bronchial wash	VAP	Yes	12	14	14	CMS, DOR, AMS	Success	No	...	No
12	71	M	Lung transplant	Bronchial wash	VAP	Yes	17	None	9	CMS (inhaled only), DOR	Success	No	...	No
13	62	F	Mental retardation, Parkinson's disease	BAL	VAP	Yes	13	28	28	CMS, DOR	Failure	Yes	Yes	...
14	66	F	CVA	BAL	VAP	Yes	20	32	15	CMS, DOR	Failure	Yes	Yes	...
15	63	M	CVA	BAL	Colonization	Yes	15	2	None	None	...	No	...	No
16	77	M	Lung transplant	Sputum	Colonization	Yes	17	7	7	None	...	No	...	No
17	63	F	Lung transplant	BAL	VAP	Yes	10	30	6	CMS, DOR, AMS	Success	No	...	No
18	25	F	Toxic epidermal necrolysis	Pleural fluid	VAP	Yes	19	21	21	CMS, MEM	Success	No	...	No
19	73	M	Lung transplant	Blood	Bacteremia	Yes	19	None ^c	None ^c	CMS, DOR, AMS	Success	No	...	No
20	57	M	COPD, tonsillar carcinoma	Blood	Bacteremia	Yes	27	7	5	CMS, DOR, AMS	Success	No	...	No

Abbreviations: AMS, ampicillin-sulbactam; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; BAL, bronchoalveolar lavage specimen; CMS, colistin methanesulfonate; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVA, cerebrovascular accident; DOR, doripenem; F, female; HAP, hospital-acquired pneumonia; ICU, intensive care unit; M, male; MEM, meropenem; RIF, rifampin; TIG, tigecycline; VAP, ventilator-associated pneumonia.

^a Days of therapy between isolation of colistin-susceptible and colistin-resistant isolates.

^b Subsequent aspiration event and bowel ischemia were deemed to be the causes of their deaths, respectively.

^c The patient did not have a prior colistin-susceptible isolate, so did not receive CMS before the onset of bacteremia with the colistin-resistant isolate.

Table 2. Antimicrobial Susceptibility and Molecular Types of Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates

Patient	Sequence Type	OXA Carbapenemase	MIC, µg/mL													pEtN ^a
			CST	AMS	PTZ	AMK	GEN	TOB	CIP	TMP-SMX	IPM	MEM	DOR	MIN	TIG	
1	92	51-like, 23	>256	16/8	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	>8	>8	>4	6	3	+
2	92	51-like, 23	>256	8/4	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	4	8	>4	2	1.5	+
3	92	51-like, 23	>256	16/8	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	>8	>8	>4	12	4	+
4	92	51-like, 23	4	16/8	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	>8	>8	>4	12	3	+
5	92	51-like, 23	128	16/8	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	>8	>8	>4	8	2	+
6	282	51-like, 23	128	≤4/2	>64/4	≤4	>8	≤1	>2	>4/76	4	8	>4	1.5	2	+
7	92	51-like, 23	64	32/16	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	>8	>8	>4	1.5	0.25	+
8	92	51-like, 23	>256	16/8	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	8	>8	>4	2	1.5	+
9	92	51-like, 23	>256	16/8	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	>8	>8	>4	8	4	+
10	92	51-like, 23	>256	16/8	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	8	8	>4	6	2	+
11	92	51-like, 23	32	16/8	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	>8	8	>4	0.75	1	+
12	92	51-like, 23	256	16/8	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	>8	>8	>4	0.25	0.25	+
13	92	51-like, 23	>256	8/4	64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	8	8	4	8	2	+
14	282	51-like, 23	32	8/4	>64/4	≤4	>8	≤1	>2	>4/76	>8	>8	>4	1.5	2	+
15	92	51-like, 23	16	32/16	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	>8	>8	>4	8	2	+
16	92	51-like, 23	4	16/8	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	>8	>8	>4	6	2	+
17	92	51-like, 23	64	≤4/2	64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	>8	8	>4	1	1.5	+
18	282	51-like, 23	16	8/4	>64/4	≤4	>8	≤1	>2	>4/76	>8	8	>4	1.5	2	+
19	92	51-like, 23	16	16/8	>64/4	16	8	8	>2	≤0.5/9.5	>8	>8	>4	2	2	+
20	451	51-like, 23	>256	64/32	>64/4	>32	>8	>8	>2	>4/76	8	>8	>4	6	1.5	+

Colistin MICs were obtained with the agar dilution method, and minocycline and tigecycline MICs were obtained with Etest. The other MICs were obtained with the broth microdilution method. MICs in susceptible ranges according to the Clinical and Laboratory Standards Institute breakpoints are shown in bold.

Abbreviations: AMK, amikacin; AMS, ampicillin-sulbactam; CIP, ciprofloxacin; CST, colistin; DOR, doripenem; GEN, gentamicin; IPM, imipenem; MEM, meropenem; MIC, minimum inhibitory concentrations; MIN, minocycline; OXA, oxacillinase; pEtN, phosphoethanolamine; PTZ, piperacillin-tazobactam; TIG, tigecycline.

Kanıtı imkansız ve yorumlanması zor

Ortak sorunlar

- Çoklu antibiyotikler ve farklı enfeksiyon yerleri karşılaştırılmış,
- Heterojen organizmalar ve direnç mekanizmaları
- Az sayıda hasta, birkaç randomize çalışma
- Geç terapi???
- Monoterapi gerçekten monoterapi mi? Hastalar sıklıkla diğer organizmalarla birlikte bulaştırılır ve bunun için AB alırlar. Ör: Vancomisin, meropenem.
- Mikrobiyolojik yok olma, ölüm oranı farkı olmamasına rağmen önemli mi?

ÖZETLE

- ✓ Çoğu yazar, ciddi vakalarda kombinasyon tedavisini kullanmasını öneriyor,
- ✓ Tedaviye en etkili olan ajanla ve mümkün olan en yüksek dozla başlamak direnç gelişimini önlemek açısından önemli,
- ✓ İster monoterapi ister kombine tedavi olsun mortalite halen yüksek ve mevcut tedaviler sınırlı,

Direnç Gelişimine Karşı

- Antibiyotik Stewardship
- Hızlı teşhis
- Yeni terapiler gereklidir:
 - Vaccination=
 - Kimlere aşı yapalım,
 - Kritik hastaların aşı cevabı???
 - Passive antibody therapy
 - Antibacterial peptides

YENİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ



Plazomisin

- Plazomisin, sisomisinden sentetik olarak türetilen, birçok MDR Gram-negatif bakteriye karşı aktiviteyi arttıran yeni nesil bir aminoglikoziddir
- A. baumannii enfeksiyonlarının tedavisi sırasında karbapenemlerin plazomisin ile birlikte kullanılması ile sinerjik bir etkisi gözlemlenmiş ve karbapenemlerle kombine edilen plazomisinin potansiyel faydası belirtilmiştir.

Garcia-Salguero ve ark., 2015

Eravacycline

- Eravacycline → Sentetik tetrasiklin türevi
- Faz 3 çalışma devam ediyor
- *A. baumannii*'ye karşı in vitro aktiviteye sahiptir. Muhtemelen in vivo etkinliği, bu tür enfeksiyonlar için minosiklin veya tigesikline benzemektedir,

Spellberg et al. Crit Care Med. 2015 june;43(6):1332-1334

Monoklonal antikor tedavileri

- Mikroorganizmalar “siderofor” adı verilen düşük molekül ağırlıklı yüksek afiniteli demir şelatörleri ve bunların özgül yüzey reseptörlerini salgılar.
- Bu proteinlere karşı geliştirilen monoklonal antikorlar, **siderofor aracılı demir alımını bloke ederek bakteriyostatik hatta bakterisidal etki oluşturur.**
- *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *Escherichia coli* gibi mikroorganizma tedavilerinde kullanılır

Phage Therapy as a Promising New Treatment for Lung Infection Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Mice

- İn vivo çalışmada, intranazal olarak uygulanan SH-Ab15519 fajının, zararlı yan etkileri olmaksızın fareleri ölümcül *A. baumannii* akciğer enfeksiyonundan etkili bir şekilde kurtarabileceği gösterilmiştir
- Gelecekte CRAB suşlarının neden olduğu enfeksiyonlara karşı alternatif bir terapötik madde olarak litik fajların potansiyel kullanımını destekleyen bir çalışma.

Antigens used in experimental *Acinetobacter baumannii* vaccines.

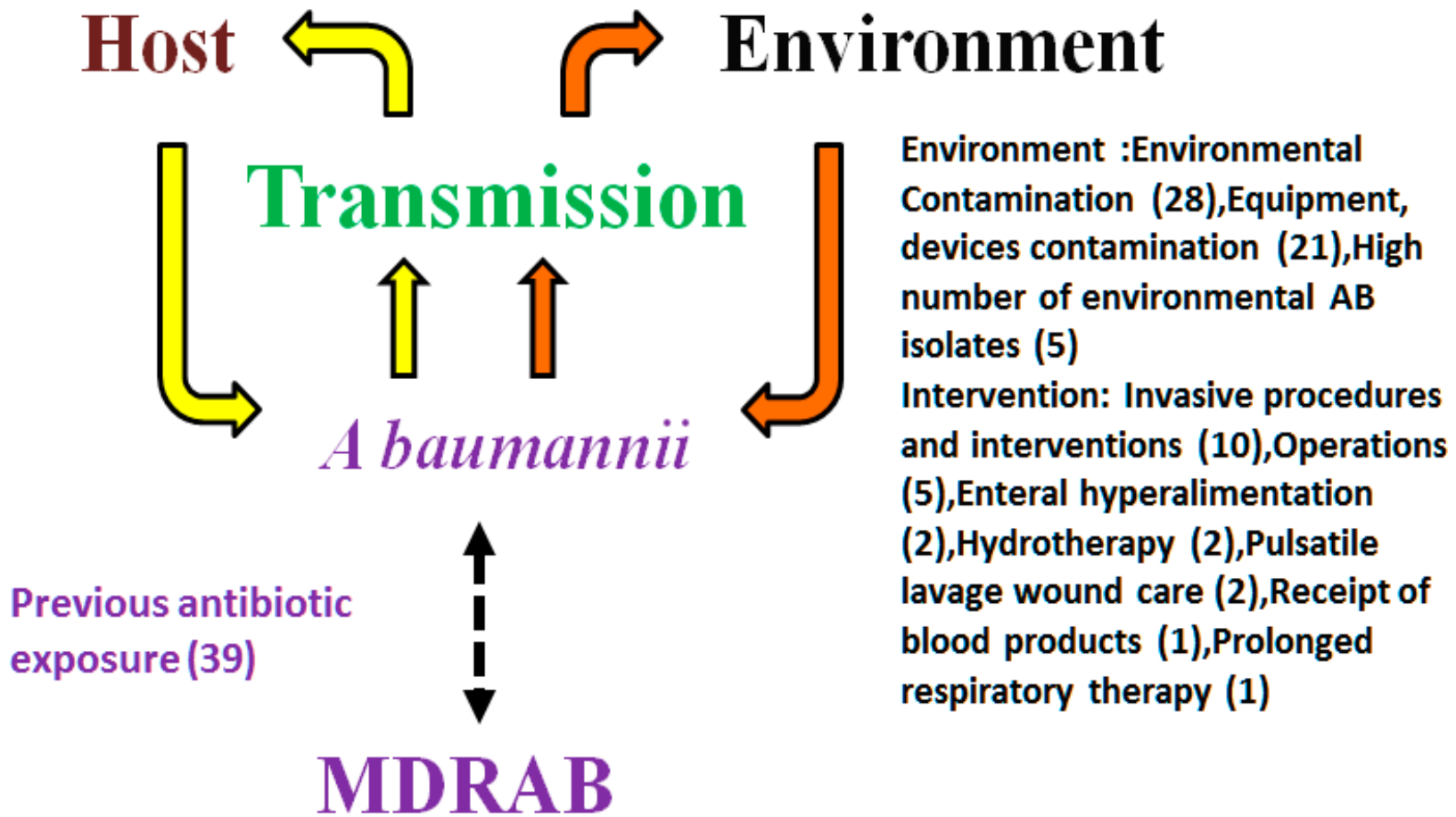
Antigen	Results
Formalin-inactivated whole cells	Intramuscular/intranasal vaccination with or without an aluminum-based adjuvant, reduction in post-infection tissue bacterial loads, protection in a mouse model of sepsis, passive protection using antisera
Outer membrane complexes	Intramuscular vaccination with an aluminum-based adjuvant, reduction in post-infection tissue bacterial loads, protection in mouse model of sepsis, passive protection using antisera, treatment of infected mice with antisera
Outer membrane vesicles	Intramuscular vaccination with an aluminum-based adjuvant, reduction in post-infection tissue bacterial loads, protection in a mouse model of sepsis
Biofilm-associated protein (Bap)	Freund's adjuvant, reduction in post-infection tissue bacterial loads, protection in a mouse model of sepsis
Poly- <i>N</i> -acetyl- β -(1-6)-glucosamine (PNAG)	Passive intranasal/intravenous immunization, opsonophagocytosis of <i>A. baumannii</i> with antisera, reduction in tissue bacterial loads after passive immunization in a mouse model of pneumonia
Trimeric autotransporter protein (Ata)	Passive intravenous immunization, opsonophagocytosis of <i>A. baumannii</i> with antisera, complement-dependant bactericidal activity of antisera, reduction in tissue bacterial loads after passive immunization in a mouse model of pneumonia
Outer membrane protein A (OmpA)	Subcutaneous vaccination with an aluminum hydroxide adjuvant, protection in a diabetic mouse model of sepsis, opsonophagocytosis of <i>A. baumannii</i> with antisera, protection after passive immunization
K1 capsular polysaccharide	Subcutaneous passive immunization in a mouse soft tissue infection model, decrease in tissue bacterial loads

Pachon, J. and M.J. McConnell, Considerations for the development of a prophylactic vaccine for *Acinetobacter baumannii*. *Vaccine*, 2014. 32(22): p. 2534-6.

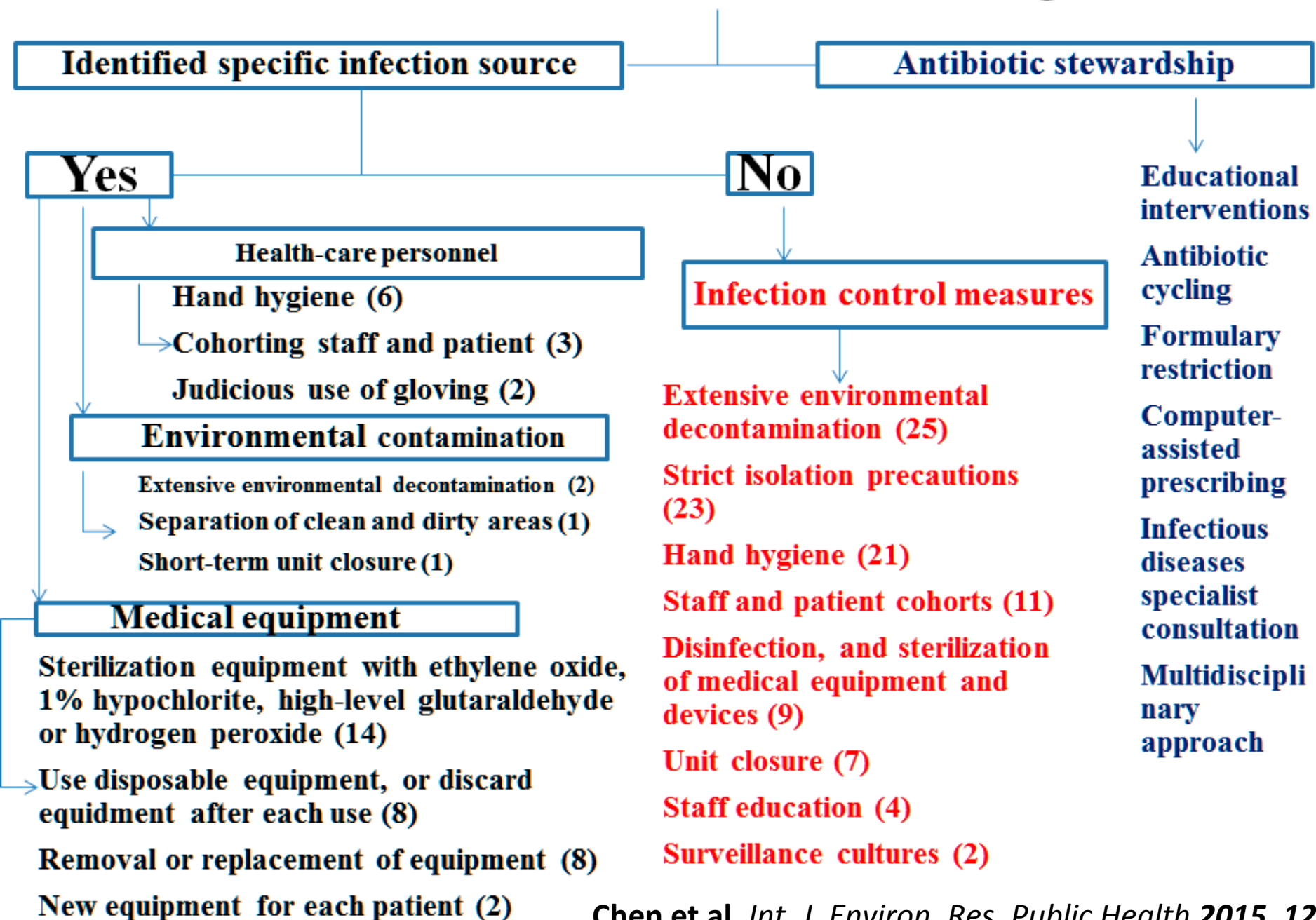
Patient: Previous antibiotic exposure (39), Male gender (2), Low birth weight (2), Previous fecal carriage of AB (2), Nursing home resident (2), Prior hospitalization (1), Younger (1), Previous septic shock (1), Poor immune status (1)

Disease :Respiratory failure (14), Increased disease severity (5), Total body surface area burn (3), Cardiopulmonary diseases (2), Altered consciousness (1), Bacteremia with other microorganisms (1)

Duration :Prolonged duration of ICU stay (6), Prolonged duration of hospitalization (4), Increased antibiotic treatment duration (1)



Acinetobacter baumannii control strategies



ÖZET

- Bu risk faktörlerinin iyileştirilmesi zorunludur ancak yürütülmesi kolay değildir.
- Hem enfeksiyon kontrol programları, hem de antibiyotik kontrol programları MDR-AB'nin kontrolü için şart
- Sıkı çevre temizliği, tekrar kullanılabilir tıbbi ekipmanların etkin sterilizasyonu, uygun el hijyen uygulamaları ve uygun temas önlemlerinin alınması gibi bir dizi enfeksiyon kontrol yöntemine uyumu gerektirir.
- İkinci strateji, *A. baumannii*'yi azaltmak için etkili antibiyotik kontrol programları da büyük önem taşır

Korunma tedaviden daha kolaydır



Wash your hands and shut them off. 😊



“Wait, this one’s a lawyer. We’d better wash our hands.”

Teşekkürler