



MDR–Acinetobacter Enfeksiyonlarında Tedavi ve Enfeksiyon Kontrol Stratejileri

Dr. Halis Akalın

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Acinetobacter spp.

- 33 farklı tür(genospecies)
- Non-fermentatif
- Aerobik
- Oksidaz negatif
- Gram negatif kokobasil

Montero JG et al. Curr Opin Infect Dis 2010

Acinetobacter spp.

- *A.baumannii*-
A.calcoaceticus-3-13TU
- *A.baumannii* en sık etken
- Toprak, su ve çevrede bulunur
- Sağlıklı insanlarda bulunabilir
- Kuruluğa oldukça dayanıklıdır



Mechanism of resistance	Genetic mechanisms	Antimicrobials affected
<p>A. Antimicrobial inactivating (hydrolysing) enzymes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amp C Beta-lactamases [<i>Acinetobacter</i>-derived cephalosporinases (ADCs)] • Ambler class D OXA-type enzymes • Ambler class B metallo-β-lactamases (MBLs), such as VIM and IMP • Ambler class A ESBLs (TEM, SHV) 	<p>Chromosomal mediated Insertion sequences ISAb₁ and IS₁₁₃₅ increase production of beta-lactamase</p> <p>Chromosomal and Plasmid mediated</p> <p>Mobile genetic elements</p> <p>Plasmid, chromosomal or mobile genetic elements</p>	<p>Extended spectrum cephalosporins (including 3rd generation and cephamycin group); cefepime and carbapenems are spared</p> <p>Carbapenems</p> <p>Carbapenems</p> <p>All cephalosporins (including 3rd generation) except cephamycin group</p>
<p>B. Reduced access to bacterial targets</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altered porin channels and other outer membrane proteins 	<p>Point mutations</p>	<p>Carbapenems</p>
<p>C. Mutations that change targets or cellular functions</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNA topoisomerase mutations • Aminoglycoside-modifying enzyme • Production of efflux pumps • Modification of cell membrane lipopolysaccharides 	<p>Point mutations in the bacterial targets <i>gyrA</i> and <i>parC</i> topoisomerase enzymes</p> <p>Plasmid, transposons</p> <p>Point mutations</p> <p>Point mutations</p>	<p>Quinolones</p> <p>Aminoglycosides</p> <p>Tigecycline, aminoglycosides, quinolones, tetracyclines</p> <p>Colistin</p>

A.baumannii - Direnç Mekanizmaları

- Beta-laktamazlar
 - Kromozomal sefalosporinazlar(AmpC)
 - PER-1, VEB-1
- Karbapenem direnci
 - Dış membran proteinlerinde azalma
 - PBP'lerde deęişme
 - A,B ve D sınıfı karbapenemazlar
 - IMP, VIM
 - OXA-23,24,25,26,27,40

Van Looveren M et al. Clin Microbiol Infect 2004

Vahaboğlu H et al. Antimicrob Agents Chemother 1997

Acinetobacter baumannii

- OXA-58, OXA-23

Gür D et al. J Med Microbiol 2008

- OXA-51, OXA-58

Vahaboğlu H et al. J Antimicrob Chemother 2006

Çoklu Direnç–Uzlaşma Toplantısı-2011

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

Table 1e. *Acinetobacter* spp.; antimicrobial categories and agents used to define MDR, XDR and PDR

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-sulfamethoxazole	
Penicillins + β -lactamase inhibitors	Ampicillin-sulbactam	
Polymyxins	Colistin	
	Polymyxin B	
Tetracyclines	Tetracycline	
	Doxycycline	
	Minocycline	

Criteria for defining MDR, XDR and PDR in *Acinetobacter* 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

A.baumannii - VIP

- 81 VIP(41 *A.baumannii*)
- *A.baumannii* için bağımsız risk faktörü
 - Pnömoni öncesinde antibiyotik kullanımı
- İmipenem dirençli *A.baumannii*(26 olgu)
 - Pnömoni öncesinde imipenem kullanımıbağımsız risk faktörü
- Hastane içi mortalite
 - Acinetobacter baumannii* 27/41=%65.9
 - Diğer bakteriler 25/40=%62.5

A.baumannii - Bakteriyemi

- 233 YBÜ hastasında bakteriyemi
 - 42 *A.baumannii* - 35 diğer GNB
 - *A.baumannii* bakteriyemisi
Mortalite
22/42=%52*
 - Diğer GNB bakteriyemisi
Mortalite
17/35=%49*
 - Tüm bakteriyemiler
(*A.baumannii* dışında)
Mortalite
78/191=%41*
- *Fark anlamlı değil

Bağımsız risk faktörleri

- İmmün sist. bask.
- Yatışta solunum yetmezliği
- Öncesinde antibiyotik kullanımı
- Öncesinde sepsis atağı
- Günlük invazif işlem sayısı

Garcia Garmendia JL et al.
Clin Infect Dis 2001

A.baumannii - Bakteriyemi

- *A.baumannii* bakteriyemisi olan 45 hastada mortalite %42.2
- Kontrol grubu 90 hastada mortalite %34.4
- Atfedilen mortalite %7.8
- ABD
- 49 Merkez
- 166 *A.baumannii* bakteriyemisi
- Mortalite %32

Blot S et al. Intensive Care Med
2003

Wisplinghoff H et al. Clin Infect Dis
2000

A.baumannii - Tedavi

- Etkili antibiyotikler
 - Karbapenemler
 - Ampisilin/sulbaktam
 - Sefoperazon/sulbaktam
 - Polimiksin B
 - Polimiksin E(KOLİSTİN)
 - Amikasin, tobramisin
 - Seftazidim
 - Siprofloksasin, Levofloksasin, Ofloksasin

Urban C et al. Clin Infect Dis 2003

Van Looveren M et al. Clin Microbiol Infect 2004

A.baumannii - Tedavi

- Monoterapi ile kombinasyonu karşılaştıran klinik çalışma yok

Cisneros JM et al. Clin Microbiol Infect 2002

- Ciddi enfeksiyonlarda ve/veya alttan yatan hastalığı olan hastada kombinasyon tedavisi öneriliyor

Urban C et al. Clin Infect Dis 2003

ATS Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2005

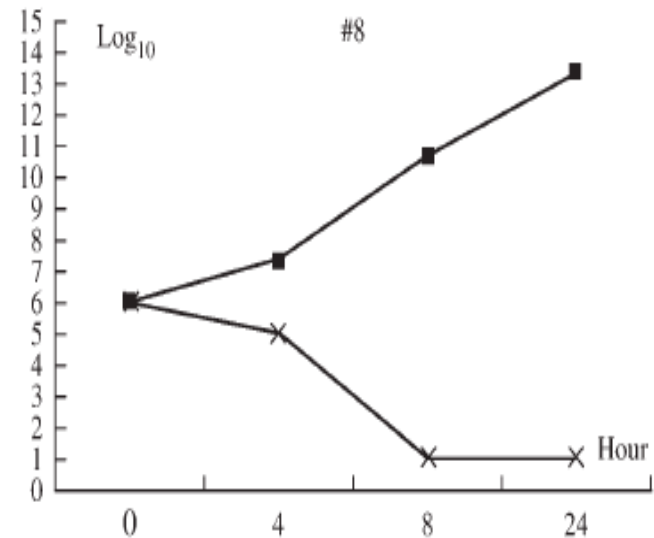
Murray CK et al. Curr Opin Infect Dis 2005

SULBAKTAM

- Serum yarı ömrü 1.1-1.3 saattir.
- Cmax:1000 mg infüzyonu takiben 43 $\mu\text{g/ml}$ olarak belirlenmiştir.
- Aynı dozda intramusküler (IM) uygulaması sonrası ise 28 $\mu\text{g/ml}$ 'dir.

Karbapenem R - *A. baumannii*

Antibiotics	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)
Imipenem ^a	32	32
Colistin ^b	1	1
Tigecycline ^c	2	4
Sulbactam ^d	16	32
Rifampicin ^e	4	4



- IMP + Sulbaktam
7/8 sinerji

Song JY et al. J Antimicrob Chemother 2007

- Karbapenem + Sulbaktam in vitro etkili
fakat klinik olarak yeterli yanıt yok(%17)

Lee CM et al. Scand J Infect Dis 2005

Kolistin ve Tigesiklin dışında tüm Ab'lere dirençli *Acinetobacter* n:16

Sinerji veya aditif etki

- A/S + DOR veya IMP (44%)
- IMP + COL (38%)
- DOR + COL (31%)
- RIF + A/S (44%)

- COL + TGC ve COL + RIF sinerjistik değil

A.baumannii - Tedavi

- Bakteriyemilerde imipenem veya ampisilin/sulbaktam monoterapisi etkili

Jellison TK et al. Pharmacotherapy 2001

- HKP'de imipenem veya meropenem monoterapisi ile *A.baumannii* eradikasyon oranı düşük

Verwaest C et al. Clin Microbiol Infect 2000

Lerma FA et al. J Chemother 2001

Sulbaktam - Tedavi

- İmipenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonu
-Ampisilin/Sulbaktam %67.5 klinik yanıt

Levin AS et al. Int J Antimicrob Agents 2003

- Yüksek doz Ampisilin/Sulbaktam, Kolistin kadar etkili

Betrosian AP et al. J Infection 2008

Sulbaktam + Kolistin

- Meropenem ve sulbaktam dirençli *A. baumannii* menenjitinde tedaviye kolistin eklenmesi serum ve BOS bakterisidal aktivitesini artırmış
- *A. baumannii* : Sulbaktam ve Meropenem dirençli
- Kolistin + Sulbaktam, tek başına kolistine ve diğer kombinasyonlara göre daha etkili

KOLİSTİN

- *Bacillus polymyxa subspecies colistinus*
- Polimiksin A-E, 1947
- Polimiksin B ve Polimiksin E(Kolistin)
- 1950-1980 yılları arasında yoğun kullanım
- Nefrotoksisite
- Kistik fibroz

Etki Mekanizması

- Hedefi hücre membranıdır
- 1. Katyonik peptid olan kolistin, bakteri dış membranındaki anyonik LPS ile elektrostatik olarak etkileşir
- 2. Hücre membranında düzensizlik
- 3. LPS'yi stabil tutan magnezyum ve kalsiyumun yerini değiştirir
- 4. Permeabilite bozukluğu sonucu ölüm
- Anti-endotoksin etki
- Konsantrasyona bağımlı etki

Spektrum

- *Acinetobacter* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella* spp.
- *Enterobacter* spp.
- *Escherichia coli*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Kolistine Dirençli Bakteriler

- *Serratia* spp.
- *Proteus* spp.
- *Providencia* spp.
- *Burkholderia cepacia*
- *Morganella* spp.
- *Moraxella catarrhalis*

- Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
100 *A.baumannii*-E test-Direnç yok

Sınırtaş M et al. Int J Infect Dis 2009

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
66 MDR *A. baumannii* – E test- Direnç yok

Dizbay M et al. Int J Antimicrob Agents 2008

- MDR *A. baumannii* – Kolistin direnci %27.5(n=51)

Eser OK ve ark. Mikrobiyol Bul 2009

- *A.baumannii*'de kolistine karşı heterorezistans

Li J et al. Antimicrob Agents Chemother 2006

Kombinasyon-In vitro Sonuçlar

- *A.baumannii*
 - Kolistin + rifampisin
 - Kolistin + amikasin
 - Kolistin + imipenem
 - Kolistin + doksisiklin

Giamarellos-Bourboulis E et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2001

Timurkaynak F et al. Int J Antimicrob Agents 2006

Haddad FA et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005

Bratu S et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005

Kolistin (Polimiksin E)

- Kolistin + rifampisin in vitro sinerjik

Giamarellos-Bourboulis EJ et al. Diagnostic Microbiol Infect Dis 2001

Hogg GM et al. J Antimicrob Chemother 1998

Timurkaynak F et al. Int J Antimicrob Agents 2006

Kolistin Dirençli

Acinetobacter baumannii

- Kolistin + sulbaktam sinerjik
- Direnç mekanizması: Lipid A modifikasyonu

Kempf M et al. Int J Antimicrobial Agents 2012

KOLİSTİN – KOLİSTİMETAT SODYUM

1 mg Kolistin baz = yaklaşık 2,4 mg Kolistimetat sodyum

COLİMYCIN / KOÇAK'ta: 384 mg Kolistimetat sodyum var

1 mg Kolistin baz = 30.000 IU

1 mg Kolistimetat sodyum = 12.500 IU

1.000.000 IU
sodyum = 80 mg Kolistimetat

1.000.000 IU = 33.3 mg Kolistin Baz

150 mg Kolistin = 4.500.000 IU

Kolistin

- Cmax 2-14 µg/ml
- Proteine bağlanma %90
- Serum yarılanma ömrü 13.6 saat
- 9 mü/gün : Cmax 2.3 µg/ml

Zavascki AP et al. Expert Rev Anti Infect Ther 2010

Kolistin (Sanford, Aralık 2012)

- Konsantrasyona bağımlı etki
- Bakterisidal
- Tek doz sonrası(150 mg baz IV) Cmax 5-7.5 µg/ml
- Proteine bağlanma %50
- Serum yarılanma ömrü 2-3 saat
- Vd 0.34 L/kg
- Gebelikte C grubu
- Aminoglikozidler, AmB-d, Vankomisin ile birlikte nefrotoksisite artışı

Kolistin

- Kararlı düzeylere 2.günde ulaşıyor
- Yükleme dozu gerekli
- CMS ve kolistin renal yoldan atılıyor
- CMS ve kolistin hemodiyalizle atılıyor
- Sürekli hemofiltrasyonda 6 MU/gün

Couet W et al. Clin Pharmacol Ther 2011

Plachouras D et al. Antimicrob Agents Chemother 2009

Garonzik SM et al. Antimicrob Agents Chemother 2011

Kolistin - Doz Ne Olmalı ?

- **Yükleme dozu (Kolistin baz)**
 $3.5 \times 2 \times \text{Vücut ağırlığı}$ (ideal veya gerçek-düşük olanı kullanılır)
- **İdame doz** (yükleme dozundan 12 saat sonra geçilmesi ve 8-12 saatte bir verilmesi önerilmektedir)
 $3.5 \times [(1.5 \times \text{CrCl}) + 30]$
- $\text{CrCl} = \text{CrCl} \times \text{vücut yüzeyi} / 1.73 \text{ m}^2$
- İdame günlük maksimum doz < 475 mg

Colimycine - Prospektüs

■ Yükleme dozu

-5 mg/kg (300 mg'ı geçmeyecek şekilde)

-Kreatinin klirensinden bağımsız bir şekilde

-Diyalize girmeyen tüm hastalar için

Acinetobacter baumannii

- Nozokomiyal pnömoni(16)
Kolistin(inhalasyon, 3x1 MU) +
Rifampisin(intravenöz 2x10mg/kg)
Tüm hastalarda iyileşme
- Bakteriyemi(9)
Kolistin(intravenöz, 3x2 MU) +
Rifampisin(intravenöz 2x10 mg/kg)
Tüm hastalarda iyileşme

Acinetobacter baumannii

- Nozokomiyal pnömoni(14)
Kolistin(IV, 3x2 MU) + Rifampisin(IV, 600 mg)
Ortalama 12 gün(2-24 gün)
Mortalite 7/14

Petrosillo N et al. Clin Microbiol Infect 2005

Kolistin + Meropenem

	Kolistin(%)	Kolistin+Meropenem(%)	
Klinik Yanıt	12/14(85.7)	39/57(68.4)	p=0.32
Mortalite	0/14	4/57(36.8)	p=0.007
<i>P.aeruginosa</i>	9/17	16/58	
<i>A.baumannii</i>	5/17	32/58	

Falagas ME et al. Clin Microbiol Infect 2006

Kolistin: Monoterapi-Kombinasyon

- Klinik çalışmalar

- Kolistin monoterapisinde kolistin + meropenem kombinasyonuna göre mortalite daha düşük

- Kolistin(kür veya iyileşme) %57-78

- Kombinasyon(kür veya iyileşme) %67-74

Petrosillo N et al. Clin Microbiol Infect 2008

Kolistin Tedavisi

- 2000-2007, Atina
- MDR gram negatif, 258(222'si YBÜ)
 - 170 *A. baumannii*
 - 68 *P. aeruginosa*
 - 18 *K. pneumoniae*
 - 1 *S. maltophilia*
 - 1 *E. cloacae*
- 135 izolat sadece kolistine duyarlı
- 155 pnömoni, 33 bakteriyemi, 22 abdominal enfeksiyon

Falagas ME et al. Int J Antimicrob Agents 2010

Kolistin Tedavisi

- Ortalama kolistin süresi 17.9 gün
- Tedavi başarısı
 - Kolistin, Kolistin + Meropenem %83.3
 - Kolistin + Pip/Tazo %64.7
 - Kolistin + Amp/Sulb %75
 - Kolistin + Diğer %61.3
 - Kolistin = Kolistin + Meropenem
- Yüksek doz – Düşük mortalite

Yükleme ve Yüksek Doz: Klinik Sonuç

- 300 mg yükleme – 2x150 mg idame
- 28 atak, 18 KDE ve 10 VIP
- *A.baumannii*(13), *K.pneumoniae*(13),
P.aeruginosa(2)
- 14 monoterapi, 14 kombinasyon(AG veya Karbapenem)
- Klinik kür: %82.1
- Akut böbrek hasarı %17.8

Pnömoni ve Kolistin İnhalasyon

- Hayvan pnömoni çalışmasında intravenöz uygulama sonrası akciğer dokusunda kolistin saptanamamış
- Nebulizasyon uygulaması sonrası akciğer dokusunda kolistin saptanmış

Lu Q et al. Intensive Care Med 2010

Niçin Kolistin Saptanamıyor?

- Sadece serbest form ölçülmesi nedeniyle dokuya bağlı form ölçülememiş olabilir
- Yapılan tavşan çalışmalarında intravenöz uygulama sonrası bağlı formda kolistin saptanmış

Imberti R et al. Intensive Care Med 2010
Ziv G et al. J Vet Pharmacol Therapy 1982
Kunin CM et al. J Infect Dis 1971

BAL Sıvısında Kolistin

- 13 erişkin VİP
- Kolistin 3x2 MIU IV
- 2 günlük tedavi sonrası BAL sıvısında kolistin saptanamamış

Imberti R et al. CHEST 2010

- 2 hasta içeren bir çalışmada ise, 3x 225 mg IV uygulama sonrası ALF'de serumdan daha yüksek seviyelerde saptanmış
- Farklı sonucun nedenleri: BAL'ın dilüe olması ve ölçüm yöntemi alt sınırı

Markou N et al. CHEST 2011

Kolistin - İnhalasyon Tedavisi

- 2005-2008, ÇİD VİP tedavisi
- Retrospektif, vaka-kontrol
- Kolistin(43) ile kolistin + inhale kolistin(43) karşılaştırılması
- Sadece kolistine duyarlı *A.baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*
- E test, ≤ 2 mg/L duyarlı
- Kolistin 3x3 MIU intravenöz
- Aerosol 2x1 MIU

Kolistin - İnhalasyon Tedavisi

- 66/86 *A. baumannii*
- Kolistin (IV) ortanca süresi 10(4-36) gün
- Kolistin(Aerosol + IV) ortanca süresi 13 (5-56) gün
- Bakteriyolojik eradikasyon oranları arasında fark yok
- Klinik başarı ve mortalite açısından anlamlı fark yok

Kolistin - İnhalasyon Tedavisi

- 2005-2007, Atina
- 121 VIP (92 olguda etken *A. baumannii*)
- 78 hasta(İV + inhalasyon), 18'inde etkili 3.antibiyotik
- 43 hasta sadece İV almış
- Klinik iyileşme
 - İV + inhalasyon 62/78(%79.5)
 - İV 26/43(%60.5),p=0.025

Kolistin - İnhalasyon Tedavisi

- Aynı anda başka bir antibiyotik almayan grup
 - İV + inhalasyon 46/60(%76.7)
 - İV 22/38(%57.9),p=0.049
- Hastane içi mortalite
 - İV + inhalasyon 31/78(%39.7)
 - İV 19/43(%44.2),p=0.69
- Çok değişkenli analizde mortalite için risk fak.
 - Yüksek APACHE II skoru
 - Malignite
 - Düşük İV kolistin/gün

Kolistin – VIP- İnhalasyon

- <40 kg 2 x 0.5 milyon ünite
- >40 kg 2 x 1 milyon ünite
- Ciddi veya tekrarlayan enfeksiyonlarda 3 x 2 milyon ünite'ye çıkılabileceği destekleniyor
- Spontan solunumu olan hastalarda 1 milyon ünite
- Kolistin 4 ml SF'e eklenir ve solüsyon 8 l/dk oksijen ile nebulize edilir
- FDA onayı yok

Acinetobacter Meningenjiti

- İntravenöz uygulama sonrası BOS konsantrasyonları çok iyi çalışılmamış
- Sadece intravenöz yol ile tedavi edilen olgular var(3 x 3 MIU veya 4 x 1.25 mg/kg)
- İntravenöz tedavi ile başarısız olgular da var (2 x 2.5 MIU veya 4 x 2 MIU)

Kim Baek-Namet al. Lancet Infect Dis 2009

MSS Enfeksiyonları

- 31 çalışma, 60 hasta, 64 atak
- Sadece polimiksin tedavisi
 - İntraventriküler/intratekal 11 atak
 - Kombinasyon(+IV) 25 atak
- İntraventriküler/intratekal doz
 - Polimiksin B ve kolistin
 - 20000-250000 IU
 - 5000-120000 IU(bebek-çocuk)
- Süre 1-9 hafta

MSS Enfeksiyonları

- İyileşme 51/64(%80)
 - Erişkin 27/34(%79)
 - Çocuk 24/30(%80)
 - P.aeruginosa* 27/31(%87)
 - A.baumannii* 10/11(%91)
 - K.pneumoniae* 5/8(%63)
- Toksikite 17/60
 - En yaygın meninks irritasyonu: 12 hasta

Acinetobacter Meningenjiti

- 1990-2009, 18 makale
- 30 hastada 32 atak (27 erişkin hasta)
- Son tedavi rejimi olarak kolistin
 - Sadece topikal olarak 8 hastada
 - Sistemik + topikal 13 hastada
- Erişkinde 1.6 mg-20 mg/gün, 3-42 gün
- Çocuklarda 1-4 mg/gün
- Topikal tedavi alan tüm hastalarda BOS'ta bakteri eradike edilmiş

Acinetobacter Meningenjiti

- Eradikasyon için ortalama süre 4.1 gün(1-15)
- %75 olguda 5.günden önce eradikasyon
- 5 hastada topikal uygulama ile ilişkili yan etki
 - 3 hastada kültür negatif pleositoz
 - 1 hastada nonspesifik nörolojik belirtiler
 - 1 hastada konvülsiyon(IT 8 mg)
- İntraventriküler yolda intratekal yola göre daha az yan etki
- Gecikmeden topikal uygulama

IDSÄ Önerileri

- 10 mg/gün (intraventriküler)
- V-P Őant öncesi 10-14 gün negatif kültür

Nefrotoksisite

- Eski çalışmalar(1962-1977)
Genellikle IM verilmiş
Yüksek dozlar
%10.5-50(%20.2-%36)
- Yeni çalışmalar
Nefrotoksisite tanımında farklılıklar
Kolistin %14-18.6
Polimiksin B %10-14
- Doza bağımlı, membran permeabilite artışı,
akut tübüler nekroz

Nörotoksisite

- Eski çalışmalar
 - Parestezi %7.3-27
 - Apne
 - Nöromuskuler blok
- Yeni çalışmalar
 - Nörotoksisite yok

Diğer Yan Etkiler-İlaç Etkileşimleri

- Allerjik reaksiyonlar %2
- İnhalasyon
 - Boğaz ağrısı
 - Öksürük
 - Bronkospazm
 - Göğüste sıkışma
- İlaç Etkileşimleri
 - Nöromuskuler blok yapan ilaçlar
 - Aminoglikozid

Falagas ME et al. Critical Care 2006

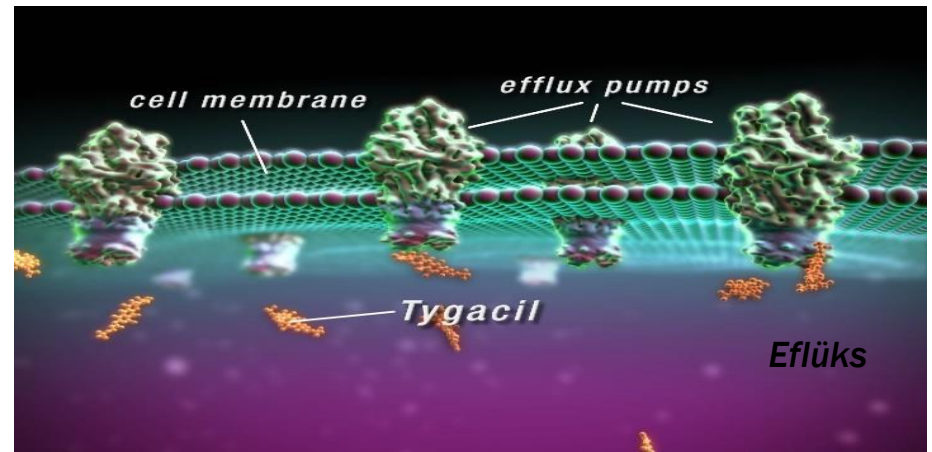
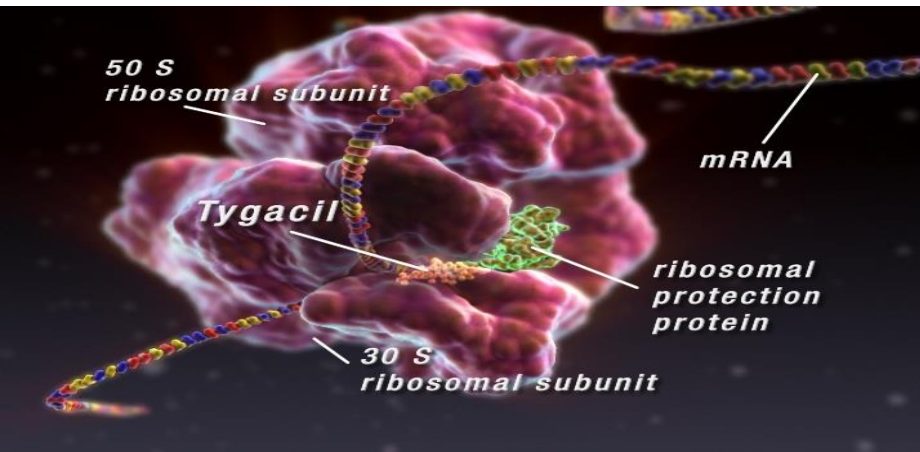
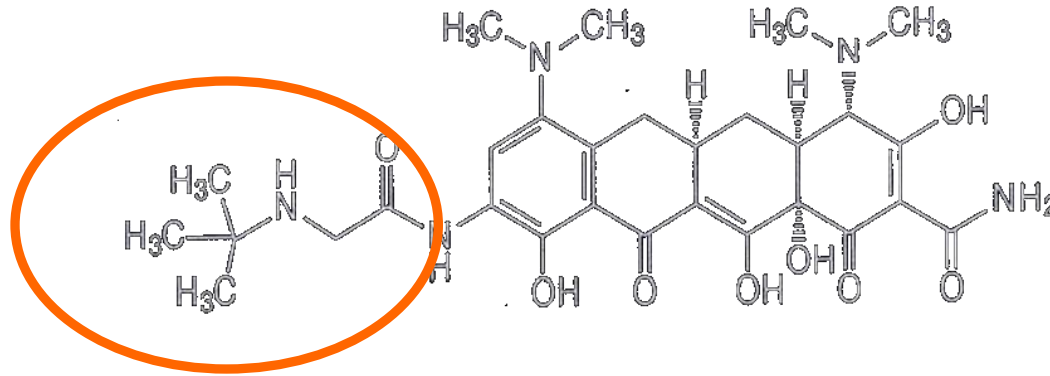
Acinetobacter baumannii, VIP(67) ve Kan Dolaşımı Enfeksiyonu(27)

	Toplam (n=94)	Yaşayanlar (n=65)	Ölenler (n=29)	P değeri
Yaş (yıl)	51,5±17.70	51,2±19,44	51,2±17,0	>0.05
Cinsiyet (K/E)	33/61	22/43	11/18	>0.05
APACHE II skoru	20.17±7.99	20,82±8.08	18.67±7.71	>0.05
GCS	7.71±4.54	7.52±4.59	8.13±4.48	>0.05
APACHE II _≥ 20 (n,%)	49 (53,26)	38 (77,6)	11 (22,4)	
SOFA_tedavi başlangıç günü	8.27±3.57	7,80±3,44	9,34±3,69	0.023*
SOFA_tedavi sonu/ 10. gün	8.51±4.21	7.27±3.82	11.15±3.83	0.001*

Kolistin dozu (MÜ) (ort/gün)	3.66±1.83	3,81±1,89	3,31±1,69	>0.05
Kolistin süresi (gün)	12 (1-49)	7,71±3,98	15,50±8,13	0.001*
Renal toksisite (n)	12	5	7	0.05*
Doz modifikasyonu gereksinimi (n)	11	4	7	0.05*
Enfeksiyonun gidişi (n)				
Kür tedavi	39	37	2	
İyileşme	11	11	0	
Rekürrens	1	1	0	
İndetermine	11	4	7	
Başarısız	32	12	20	
Bakteriyel eradikasyon (n)	40	38	2	0.001*
Bakteriyel persistens (n)	43	24	19	0.001*
28. gün mortalitesi (n)	29 (%30,9)			

TİGESİKLİN

Yeni Bir Antibiyotik
Sınıfının İlk Üyesi (Glisilsiklin)



In Vitro Etkinlik; Gram Negatif Bakteriler

% Duyarlılık

Antibiyotik	<i>E. coli</i> ^{*†}	<i>Klebsiella pneumoniae</i> [*]	<i>Enterobacter cloacae</i> [*]	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Amikasin	99	99	99	100	78
Amoks/Klav	79	87	4	1	NA
Sefepim	99	98	95	97	40
Seftriakson	97	97	77	92	28
Imipenem	100	99	99	99	81
Levofloksasin	79	94	93	95	43
Minosiklin	84	84	85	91	87
Pip/Tazo	96	94	82	95	68
Tigesiklin‡	100	94	94	97	NA

‡ Enterobacteriaceae için sınır değeri: duyarlı ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$, orta derecede dirençli 4 $\mu\text{g/mL}$, dirençli >8 $\mu\text{g/mL}$ NA= Veri yok

Tygacil® (tigecycline) Prescribing Information. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc. 2005. Hoban DJ, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;52:215-227. Data on File, Wyeth Pharmaceuticals Inc.

Tigesiklin – Direnç Durumu

- TEST Çalışması
- 994 izolat – 2006 yılı – 10 Merkez
- MRSA, MSSA, *Enterococcus* spp., *S. pneumoniae* ve *E. coli*'de direnç yok
- *K. pneumoniae* %3 direnç
- *Acinetobacter* spp.(MİK 2 mg/L)
-MİK₉₀ 2 mg/L

Tigesiklin - Kolistin - Direnç Durumu

- 2004-2010, Ankara
- 100 *A. baumannii* (kan izolatu), E-test
- Antibiyotik duyarlılık oranları
 - Kolistin %98
 - Tigesiklin %94
 - İmipenem %17
 - Meropenem %17
 - Doripenem %18
- OXA-23(%31) artıyor
- OXA-58(%23) azalıyor

Tigesiklin Kombinasyonları

- Tig – CO > Tig – RİF, Tig – CO > CO – RİF

Dizbay M ve ark. J Antibio 2010

- Tig – CO = Sinerji yok

Arroyo LA et al. Antimicrob Agents Chemother 2009

- Tig – CO sinerji %10, Tig – SUL sinerji %8
Meropenem R varsa Tigesiklin MİK'leri
yüksek

Özbek B, Ötük G. Int J Antimicrob Agents 2010

ÇİD *A.baumannii* ve Tigesiklin

- ❖ 22 çalışma - Tigesiklin duyarlılığı %90
- ❖ 8 çalışma - 42 hasta(31 VIP)
- ❖ Tigesiklin - Kombinasyon (%66.7)
- ❖ Klinik başarı %76

Karageorgopoulos DE et al. J Antimicrob Chemother 2008

Tigesiklin - VIP

- ❖ Latin Amerika, 2006-2009
- ❖ VIP, 117 hasta
- ❖ 60 (%51) hastada etiyoloji belirlenmiş
- ❖ *Acinetobacter* spp. %59(%84 karba-direnç)
- ❖ MRSA %22
- ❖ Klinik başarı %63(74/117)
- ❖ Mortalite %33(39/117)

Tigesiklin - HGP

- ❖ Faz III, randomize çift kör
- ❖ HGP, İmipenem ve Tigesiklin
- ❖ VIP'te imipenem > Tigesiklin
- ❖ VIP – *A. baumannii*
 - İmipenem 18/19(%94.7)
 - Tigesiklin 12/21(%57.1)

Tigesiklin – *A.baumannii* - NP

- 72 NP(47 VIP)
- Tüm izolatlar tigesikline duyarlı
- 23 hastada monoterapi
- Mikrobiyolojik eradikasyon %65.3
- Mortalite %53.9
- VIP mortalitesi 30/47

Tigesiklin – *A. baumannii* - NP

- 112 hastada 116 nozokomiyal pnömoni atağı
- Ortalama yaş 70.8
- Ortalama APACHE II 21.8
- %74.1 VIP
- Sulbaktam direnci %88.8
- Tigesiklin direnci %8.8
- Kolistin direnci %2.4
- %62.1 kombinasyon tedavisi(sefalosporin, kolistin, FQ)

Tigesiklin – *A. baumannii* - NP

- Tedavi sırasında tigesikline direnç gelişimi %24.6
- Klinik yanıt %60.3
- MDRAB tek etken – klinik yanıt -%45.2
- Mortalite %36.2
- 6 atakta MDRAB bakteriyemisi
 - 2 hastada $MİK \leq 1$ mg/L - klinik yanıt
 - 4 hastada $MİK > 1$ mg/L - mortalite

Karbapenem - Uzamış İnfüzyon

Wang D et al. Int J Antimicrob Agents 2009

Table 1. Patient characteristics and clinical data in the two groups.

Characteristic	Conventional bolus dosing group	Extended-infusion group	<i>P</i> -value
Age	39.67 ± 21.62	44.33 ± 21.02	>0.05
Sex (M:F)	9:6	10:5	
APACHE II score	17.33 ± 5.82	20.33 ± 4.29	>0.05
% success			
Day 3	40% (6/15)	33.33% (5/15)	>0.05
Day 5	86.67% (13/15)	93.33% (14/15)	>0.05
Day 7	100% (15/15)	100% (15/15)	>0.05
Relapse ratio	6.67% (1/15)	0	>0.05
Days of treatment ^a	5.27 ± 1.95	4.80 ± 1.36	>0.05
Meropenem cost (\$)	1038.83 ± 51.08	684.06 ± 36.25	<0.01

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Mean ± 1 standard deviation.

Özet-1 (Kolistin)

- Sadece kolistine duyarlı bakteriler için iyi bir seçenek
- Klinik olarak başarılı
- Nefrotoksisite
- Pnömonilerde inhalasyon tedavisi(Kurtarma)?
- Menenjitlerde intraventriküler/intratekal tedavi
- Kistik fibroz
- Gebelikte kullanım: C grubu
- İlaç etkileşimine dikkat
- Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yok
- Böbrek yetmezliğinde dozu ayarla
- Yenidoğan ve çocuklarda kullanılabilir

Özet-2(Kolistin İle Kombinasyon)

- Heterorezistans nedeniyle monoterapiden kaçınmak gerekir
- 3 dozda verilmesi direnç gelişmesi açısından daha az riskli
- Kolistin + Karbapenem(en sık kullanılan)
- Kolistin + Sulbaktam
- Kolistin + Sefepim veya Beta-laktam
- Kolistin + Rifampisin
 - Nefrotoksisite
- Kolistin + Aminoglikozid
 - AG: Akciğerlere geçişi zayıf?
 - Nefrotoksisite

Özet-3 (Tigesiklin)

- Endikasyonlarında kullanalım
- Kolistin + Tigesiklin kombinasyonları genellikle sinerjik değil
- Tigesikline direnç gelişimi hızlı

Acinetobacter baumannii

Enfeksiyon Kontrol Stratejileri

- Nemli ve kuru ortamda canlı kalabilme
- 5 aya kadar canlı kalabilme
- Kan ve serum bulunan ortamda daha uzun
- Çevrede(toprak, su, gıdalar) bulunma
- Ellerde geçici bulunma(%3-23)
- En önemli bulaş yolu çapraz kontaminasyon
- Hasta dosyaları
- Hasta çevresindeki tüm eşyalar kaynak olabilir





Kontrol ve Önleme

- Kaynağın bulunması
- Standart önlemler
- Temas izolasyonu
- Çevre temizliği ve dezenfeksiyon
- Hastaların ayrılması ve kohortu
- Bakım verenlerin ayrılması ve kohortu
- Ünitenin kapatılması
- Antibiyotik yönetimi
- Sürveyans

Eliopoulos GM et al. Clin Infect Dis 2008
Aygün G et al. J Hosp Infect 2002

