



Olgularla Dirençli Gram Negatifler- *Acinetobacter spp* İnfeksiyonları - ve Yeni Tedaviler

Dr. İrem AKDEMİR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji ABD

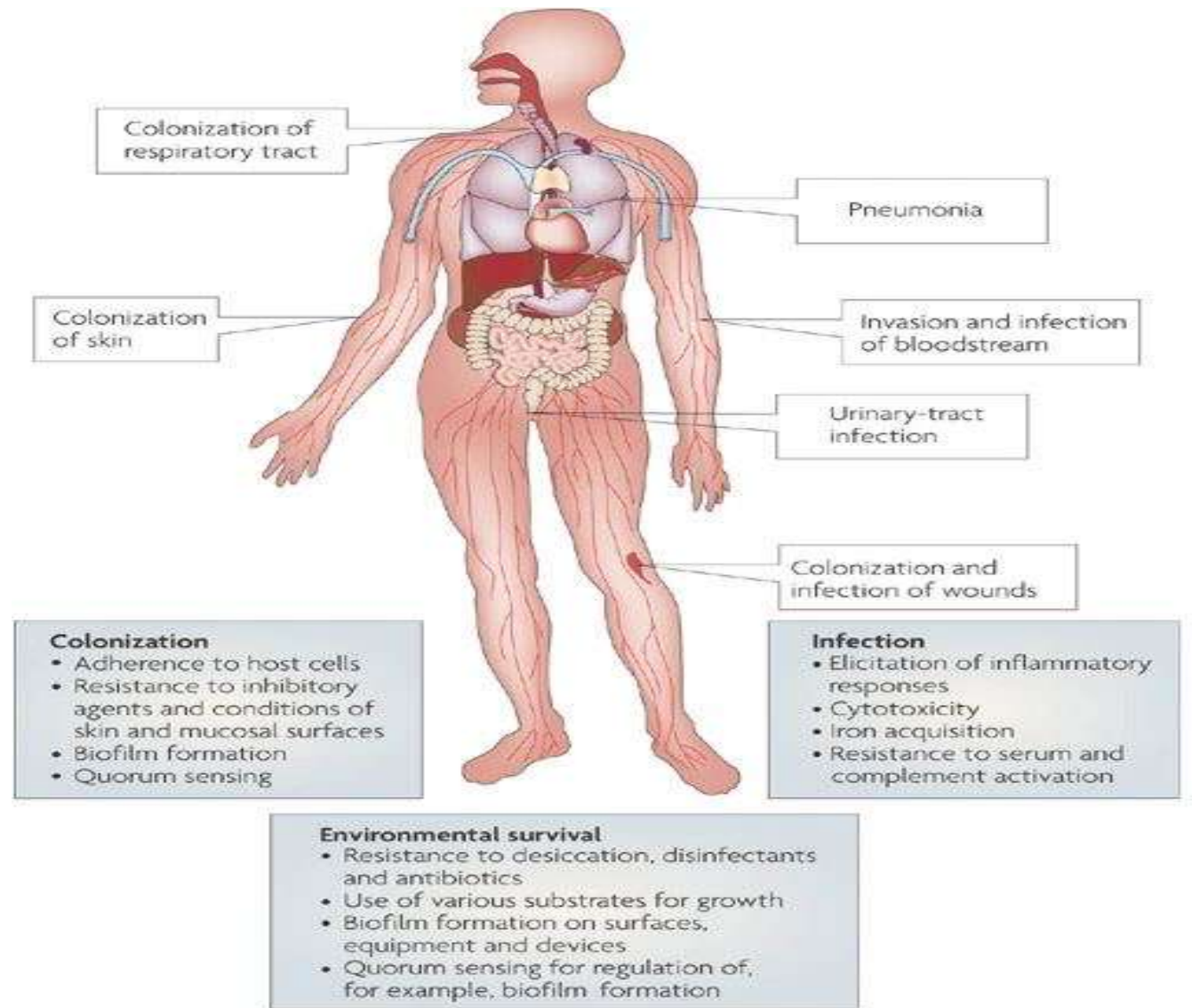
KLİMİK 2023, Antalya



Sunum planı

- *Acinetobacter spp.* infeksiyonlarına genel bir bakış
- Direnç oranlarına genel bir bakış
- Olgular
- Deprem felaketi ve *Acinetobacter spp.* infeksiyonları
- Yeni ilaçlar , ufukta ne var?
- Ülkemize özgü sorunlar





Tablo 3. Türkiye’de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların enfeksiyon türüne göre etken dağılımı, 2021.

Mikroorganizmalar	Tüm Enfeksiyonlar		Pnömoni		VİP		VİO		ÜSE		Kİ-İYE		KDE		SKİ-KDE		CAE	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tüm mikroorganizmalar	49199	100.0	2195	100.0	7623	100.0	1738	100.0	1396	100.0	6410	100.0	8222	100.0	15819	100.0	2201	100.0
Gram pozitif koklar	9923	20.2	158	7.2	285	3.7	69	4.0	190	13.6	830	12.9	2677	32.6	4190	26.5	716	32.5
<i>S. aureus</i>	2471	5.0															291	13.2
Koagülaz negatif stafilokoklar	2812	5.7															202	9.2
<i>Enterococcus</i> spp	4337	8.8															205	9.3
<i>Streptococcus</i> spp	196	0.4															15	0.7
Diğer gram (+) koklar	107	0.2															3	0.1
Gram (-) koklar	0	0.0															0	0.0
Gram (+) basiller	214	0.4															17	0.8
Enterobacterales	18235	37.1															1064	48.3
<i>Citrobacter</i> spp	140	0.3															10	0.5
<i>Enterobacter</i> spp	1364	2.8															134	6.1
<i>Escherichia coli</i>	4323	8.8															477	21.7
<i>Klebsiella</i> spp	10566	21.5															333	15.1
<i>Proteus</i> spp	762	1.5															52	2.4
<i>Serratia</i> spp	771	1.6															27	1.2
Diğer Enterobacterales’ler	309	0.6	10	0.5	25	0.3	3	0.2	9	0.6	98	1.5	34	0.4	65	0.4	31	1.4
Non-fermantatif gram (-) bakteriler	16697	33.9	1153	52.5	4705	61.7	1124	64.7	165	11.8	1422	22.2	2032	24.7	4605	29.1	373	16.9
<i>Acinetobacter</i> spp	9757	19.8	733	33.4	3195	41.9	843	48.5	57	4.1	604	9.4	1046	12.7	2507	15.8	154	7.0

Tablo 6. *Acinetobacter baumannii*’nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2021.

Antibiyotik	Laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu			Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	669	866	77.3	1700	2146	79.2	2369	3012	78.7
Gentamisin	703	840	83.7	1764	2098	84.1	2467	2938	84.0
İmipenem	649	691	93.9	1768	1848	95.7	2417	2539	95.2
Kolistin	28	591	4.7	110	1567	7.0	138	2158	6.4
Levofloksasin	520	545	95.4	1311	1372	95.6	1831	1917	95.5
Meropenem	790	833	94.8	1936	2019	95.9	2726	2852	95.6
Netilmisin	63	73	86.3	231	259	89.2	294	332	88.6
Siprofloksasin	768	782	98.2	1966	1999	98.3	2734	2781	98.3
Tigesiklin	163	390	41.8	437	1056	41.4	600	1446	41.5

Giderek komplike hale
gelen direnç problemi

XDR

CRAB

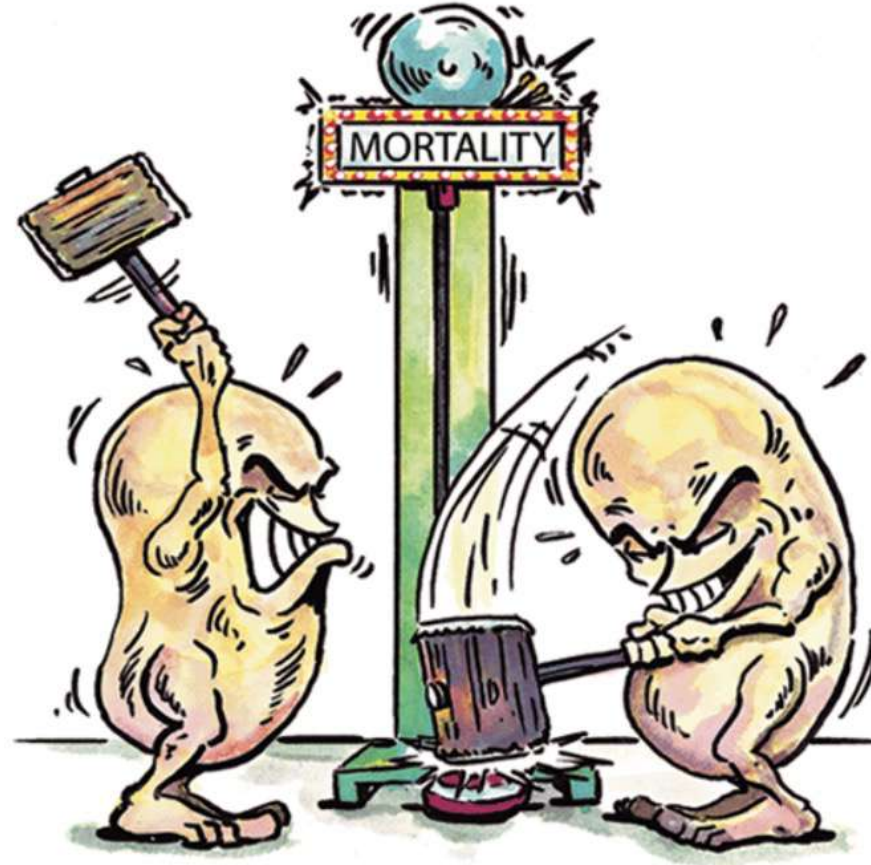
PDR...

X

D

P

R



Acinetobacter baumannii

CRAB; diğer gram negatif mikroorganizmalar ile birlikte
WHO'nun öncelikli olarak ilaç geliştirilmesini desteklediği
etkenlerden.

DTR-AB (Difficult to treat) Acinetobacter

'Tedavisi zor'

Birinci seçenek ilaçlara direnç.

Duyarlı ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri enfeksiyonu tedavide etkin değil.

Duyarlı seçenek varsa dahi enfeksiyon bölgesinde etkin değil

Duyarlı seçenek ilaçlar varsa dahi yüksek toksisite var.

Etkin tedavi çok zor.

Kolistinin doku geçişinin yeterince iyi olmaması nedeniyle yumuşak doku enfeksiyonlarında etkin tedavi sağlayamaması...



...antimicrobial resistance (AR) [12-14].

A practical approach to antimicrobial resistance in GN bacteria might focus on treatment-limiting resistance to all first-line agents, that is, all β -lactams, including carbapenems and β -lactamase inhibitor combinations, and fluoroquinolones, which can be described as difficult-to-treat resistance (DTR). Although strains susceptible to only 1 or 2 first-line agents also present challenges for choosing empiric therapy, DTR signifies no active first-line agents and an even higher level of resistance. Nonsusceptibility to all first-line, high-efficacy, low-toxicity agents very often leads to both discordant empirical regimens and subsequent reliance on less effective and/or more toxic "reserve" agents. For example, aminoglycosides and colistin/polymyxin-B are both nephrotoxic and poorly penetrate abdominal and pulmonary sites. Tigecycline blood levels are low relative to minimal inhibitory concentrations, and tigecycline use is associated with increased mortality rates [12-14].

Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, Palmore TN, Rhee C, Klompas M, Dekker JP, Powers JH 3rd, Suffredini AF, Hooper DC, Fridkin S, Danner RL; National Institutes of Health Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative (NIH-ARORI). Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. Clin Infect Dis. 2018 Nov 28;67(12):1803-1814. doi: 10.1093/cid/ciy378. PMID: 30052813; PMCID: PMC6260171.

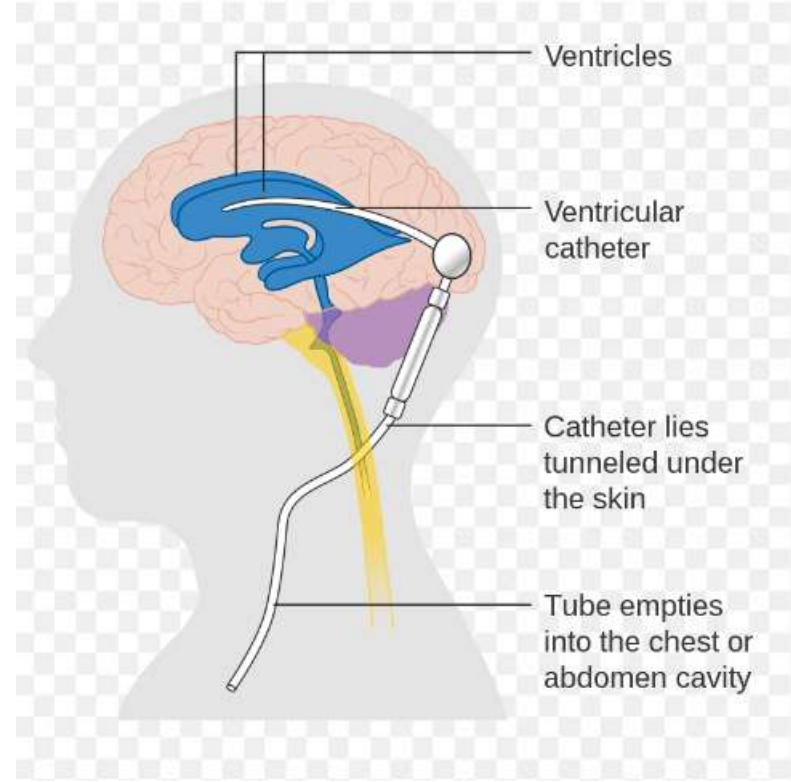
Olgu-1

S. U. 39 yaş , erkek , Kahramanmaraş,ek hastalık yok

6 Şubat 2023'te deprem esnasında pencereden atlıyor, 3 metre yüksek düşmeyle kafa travması.

Dekompresif kraniyel cerrahi yapıyor.

Hastaya ventriküloperitoneal dreanaj kateteri takılıyor.



Olgu-Devam

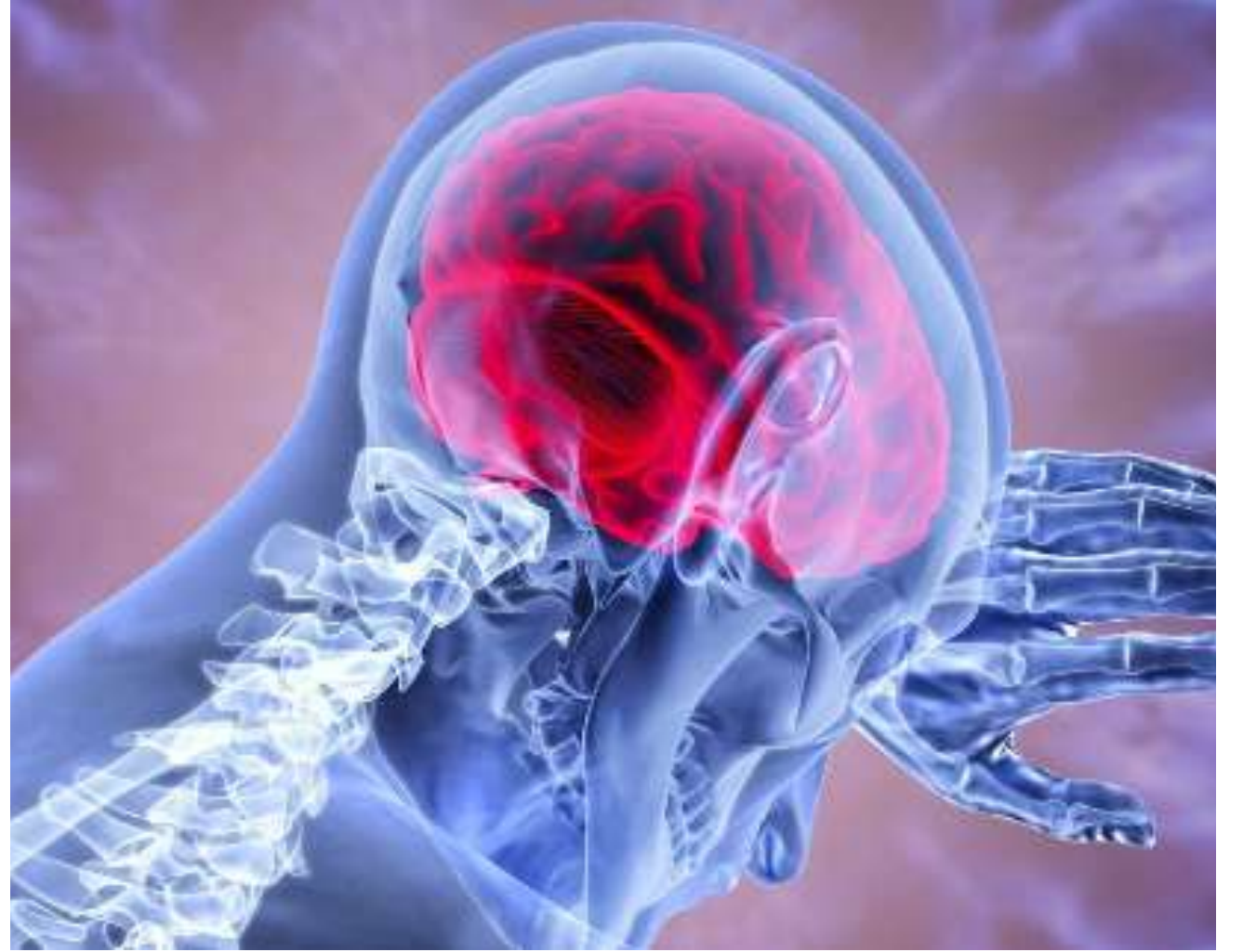
Hastanın izleminde ateş , genel durum bozukluğu ile infeksiyon hastalıkları görüşü isteniyor.

Daha öncesinde hastane kabulünde yoğun bakımda aspirasyon pnömonisi ön tanısı ile izlenmiş *piperasilin-tazobaktam* başlanmış.

Bizim değerlendirmemizde hastanın genel durumu orta, şuuru konfüze ve ateşi 39°C , karın ağrısı ve ense sertliği var.

Alınan anamnez ve değerlendirmesinde hastanın 2 gün önce BOS drenaj kateterini çektiğini öğreniyoruz.

Sonrasında hastaya yeni drenaj kateteri takılıyor.



Olgu Devam

Hastanın muaynesinde ense sertliği de saptanıyor.

Meningoensefalit?

Diğer tedavilerini keserek

Meropenem + Vankomisin

Tedavisi başlıyoruz.

BOS hücre sayımı ve kültür gönderilmesini öneriyoruz.



Olgu-Mikroskopi ve Kültür Sonuçları

Hücre Sayısı: 2040 hücre/mm³

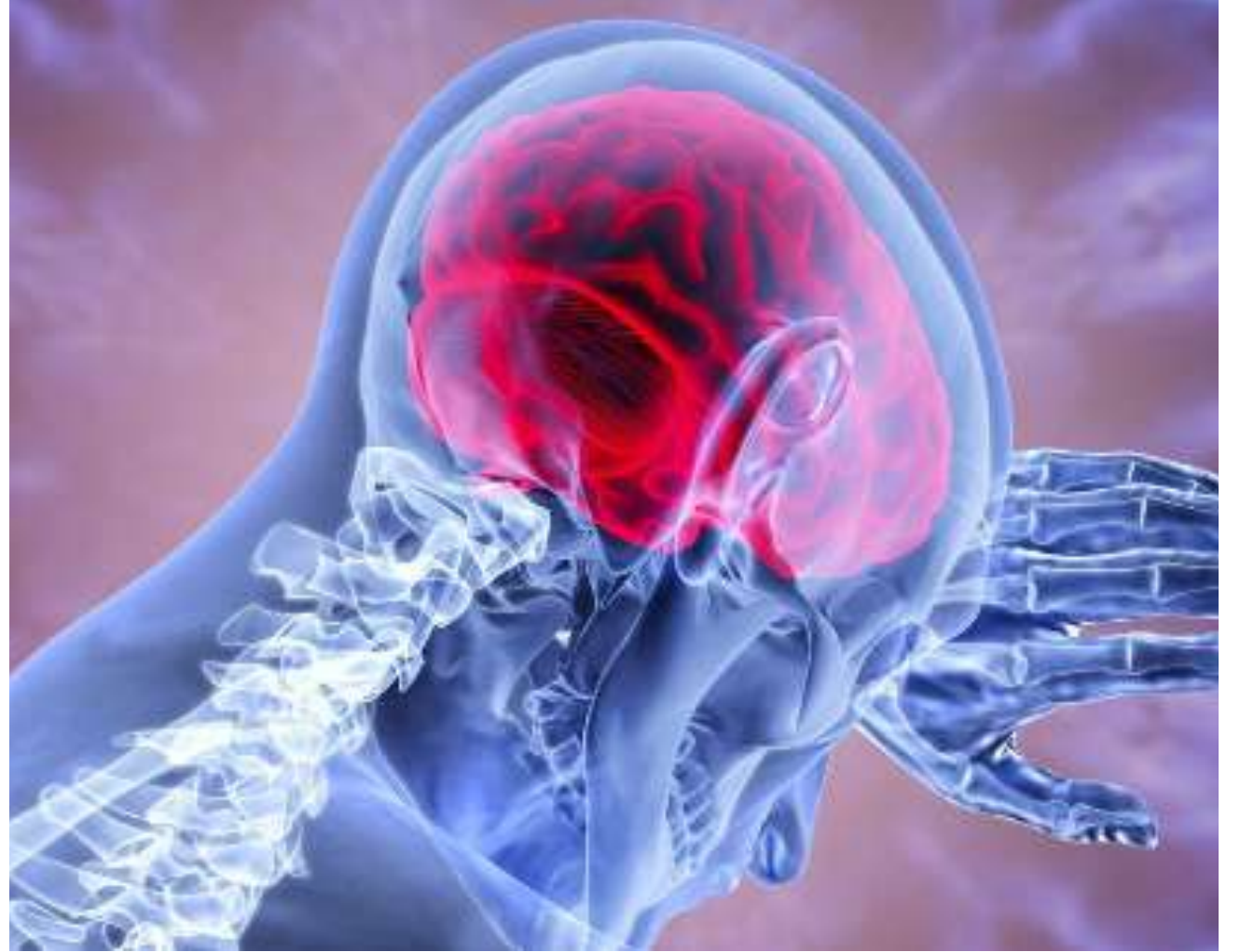
BOS Biyokimyası:

Glikoz düşük, protein yüksek

Akut bakteriyel infeksiyonla uyumlu

Tedavi devamı ve kültür takibi öneriyoruz.

Hasta bu süreçte entübe oluyor.



Kültür sonucu

Acinetobacter spp.

Mevcut tedavisine intratekal kolistin eklendi.

Ateşi 72 saat daha devam etti.

Daha sonrasında ise hem ateşi hem genel durumu düzeldi.

Belirli aralıklar ile tarafımızca takip edildi.

Örnek Türü :BOS

BOS KÜLTÜRÜ

Mikrobiyoloji
sonucu girildi..

Direkt Mikroskopik İnceleme

Onay tarihi:22/02/2023

x1000 büyütme ile boyalı preparatın incelenmesinde
(Örnek santrifüj edilerek sedimentten inceleme yapılmıştır)
PNL : >25
Mikroorganizma : Görülmedi

Kültür Sonucu

Onay tarihi:24/02/2023 14

Kültürde üreme oldu.
Yoğun düzey *Acinetobacter baumannii* üredi.

** Sistemik enfeksiyonlar için aminoglikozid ve kolistin duyarlılık kategorisi epidemiyolojik eşik değerlere (ECOFF) göre belirlenmiştir. ECOFF değerleri direnç mekanizması olan ve olmayan sokak tipi izolatları birbirinden ayırır. Bu antimikrobiklerin kombinasyon tedavisinde kullanılması önerilir.

Antimikrobiyal Duyarlılık Testi

Onay tarihi: 24/02/2023

Antibiyotik Adı	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Kolistin (MIK), µg/ml	R =8
Meropenem	R
Seftazidim (MIK), µg/ml	>=64
Tigesiklin (MIK), µg/ml	=4
Trimetoprim-Sulfametoksazol	R

NOT: R: Dirençli S: Duyarlı I: Orta Duyarlı

Olgu-2

En son durumda;

Meropenem: 19. gün

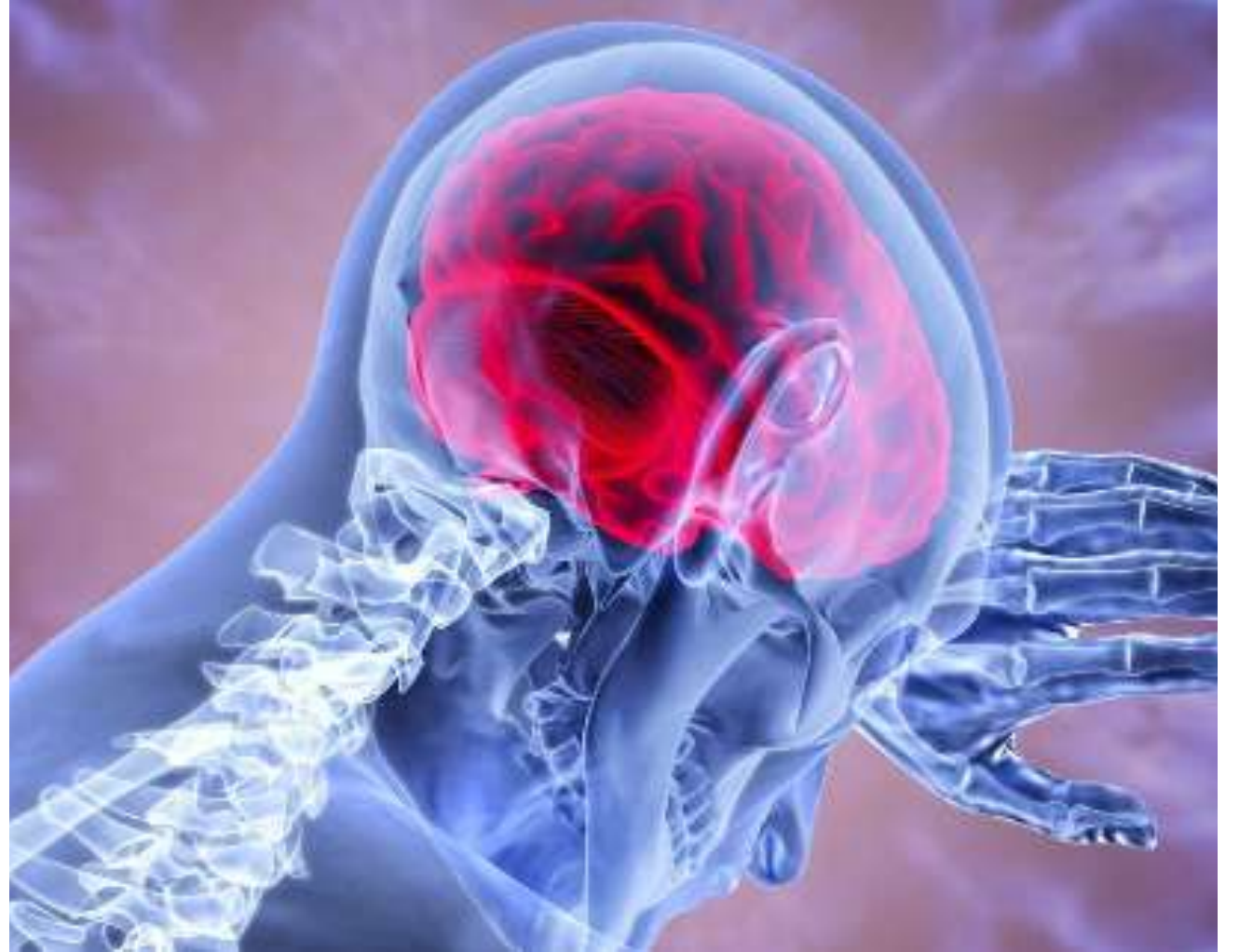
Vankomisin: 19 gün

İntratekal kolistin: 18.gün

Ateş yok, CRP gerilemekte, BOS hücre sayısı gerilemekte (304mm^3), son alınan kültürde üreme yok.

Tedaviye devam ediliyor.

12 Mart 2023 itibarıyla hasta ekstübe edildi.



Intratekal Kolistin Kullanımı



- UpToDate, gram (-) bakterilerle ilişkili menenjit ve ventrikülit tedavisinde sistemik tedaviye ek olarak kullanılmasını ve koruyucu içermeyen bir preparat seçilmesini öneriyor.
- Kullanılması gereken doz ESCMID/EUCAST, IDSA referans gösterilerek 10 mg kolistimetat sodyum olarak belirtiliyor. Dozun daha fazla olması gerektiğini vurgulayan olgu serisi ve yayınlar var.
- intratekal kolistin kullanımı ile ilgili yan etki belirtilmemiş olsa da Falagas ve arkadaşlarının 2007 yılında derlediği vaka raporlarında kolistinin intratekal/intravenriküler kullanımında advers etki olarak en sık meningeal irritasyon görüldüğü belirtilmiş,
- Karaikos ve arkadaşlarının 2013 yılında derlediği vaka raporlarında bu bilgi desteklenmekle birlikte bu advers etkilerinin bakteriyel odaklı menenjite benzer semptomlara yol açabileceği ancak kimyasal ventrikülit ve menenjitin, diğer menenjitlerden farklı olarak BOS kültürünün temiz olacağı belirtilmiştir.
- Bargiacchi ve arkadaşlarının 2017 derlediği vaka raporlarında advers etki olarak nöbet, kauda ekuina sendromu ve kimyasal menenjit görüldüğü belirtilmiştir.
- Chusri ve arkadaşları, 2018 yılında nöroşirurji sonrası karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* menenjit ve ventrikülitin tedavisinde IV kolistin tedavisine ek olarak intratekal/intraventricüler kolistin tedavisinin eklenmesinin hastanede ve yoğun bakımda kalış süresini kısalttığını gösteren bir çalışma yayımlamıştır.

Deprem Felaketi & *Acinetobacter spp.* İnfeksiyonları



Dođal Afetler&İnfeksiyonlar

- Dođal afetlerde yaralanan kişilerin en az yarısında yara yeri enfeksiyonu
 - Çevresel mikroorganizmalarla kontaminasyon
 - Doku kaybının olması / doku bütünlüğünün bozulması
 - Yaranın temizlenmemesi
 - Debridmanının yetersiz veya gecikmiş olması
 - **Yara bakımına kadar geçen sürenin uzun olması****
 - **Yaranın erken kapatılması****
- Eşlik eden sepsis varlığında etmeyene göre mortalite x2,45 ↑*

Acinetobacter spp. toprak ve çevrede oldukça sık bulununan bir mikroorganizma olduğu için doğal afetlerle ve sonrasında gelişen infeksiyonlarda önemli bir etken olarak karşımıza çıkıyor.

REVIEW

Multi-resistant infections in repatriated patients after natural disasters: lessons learned from the 2004 tsunami for hospital infection control[☆]

I. Uçkay^a, H. Sax^a, S. Harbarth^a, L. Bernard^{b,c}, D. Pittet^{a,*}

- En sık → aspirasyon pnömonisi, deri ve yara enfeksiyonları
- Yara enfeksiyonları ; polimikrobiyal etkenler (%77)
- En sık MDR Gram (-) basil

Table I Most frequently reported infectious agents in survivors of the 2004 tsunami in descending order of frequency

Gram-negative bacteria	<i>Aeromonas</i> sp., <i>Burkholderia pseudomallei</i> , <i>Pseudomonas</i> sp., <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Stenotrophomonas</i> sp., <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> sp., <i>Vibrio</i> sp. Extended spectrum β -lactamase (ESBL)-producing strains
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i> , meticillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)
Fungi	<i>Scedosporium</i> sp., <i>Aspergillus</i> sp., <i>Cladophiarophora</i> sp., <i>Fusarium</i> sp., <i>Apophysomyces</i> sp., <i>Candida</i> sp., <i>Mucorales</i> sp.
Mycobacteria	<i>M. marinum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i>
Viruses	Viral infections only in the aftermath of disasters Respiratory viruses, gastrointestinal viruses, measles
Parasitic diseases	No outbreak of parasitic diseases reported



Regular Article

Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake

O. Öncül^{a, f1}, Ö. Keskin^b, H.V. Acar^c, Y. Küçükardalı^d, R. Evrenkaya^e, E.M. Atasoyu^e, C. Top^d, S. Nalbant^d, S. Özkan^c, G. Emekdaş^f, Ş. Çavuşlu^a, M.H. Us^b, A. Pahsa^a, M. Gökben^c

were mostly wound infections (46.5%). A total of 143 culture specimens was collected and 48 yielded the following potential pathogens: 15 *Acinetobacter baumannii* (31.2%), nine *Staphylococcus aureus* (18.7%), seven *Pseudomonas aeruginosa* (14.6%), six *Escherichia coli* (12.5%), six *Klebsiella pneumoniae* (12.5%), two *Stenotrophomonas maltophilia* (4.2%) and three various *Pseudomonas* spp. (6.3%). All *S. aureus* strains were found to be resistant to methicillin in vitro. Two strains of *A. baumannii* and one *P. aeruginosa* were found to be resistant to all antimicrobials including carbapenems. Fifty-three victims died (10%) and 36 of those died during the first 48h because of severe injuries and multi-organ failure. After 48h of hospitalization, the mortality rate was significantly higher in those patients with HAI (14/41) than those without (3/179) (34.1% vs. 1.7%, $P < 0.05$). In conclusion, trauma is the significant factor associated with HAI and a high incidence of *Acinetobacter* strains was responsible for HAI in trauma patients.



Merkezimizde güncel durum:

- Yara yeri infeksiyonu nedeniyle doku kültürü alınan 29 hasta (Deprem sonrası 3. haftada AÜTF İbn-i Sina Hastanesi)
 - Üreme saptanmayan →2
 - Monomikrobiyal → 6
 - **Polimikrobiyal →21**

<i>Acinetobacter baumannii</i>	20
NF Gram negatif (<i>E.coli</i> , proteus, Klebsiella, Citrobacter, Enterobacter)	17
Enterococ spp.	14
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	5
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	3
<i>Corynebacterium spp.</i>	2
<i>S. aureus</i> (MSSA)	1
<i>Candida spp.</i>	2

17 Duyarlılık sonucu çıkan kültürde duyarlılık sonuçları:
Tümü karbapenem dirençli
4/17 kolistin dirençli (%23.5)

Tablo 7. *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu cerrahi alan enfeksiyonu tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2021.

Antibiyotik	Derin insizyonel primer CAE			Derin insizyonel sekonder CAE			Yüzeyel insizyonel primer CAE			Yüzeyel insizyonel sekonder CAE			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	51	65	78.5	3	3	100.0	35	47	74.5	2	3	66.7	91	118	77.1
Gentamisin	55	63	87.3	3	4	75.0	38	46	82.6	2	3	66.7	98	116	84.5
İmipenem	54	56	96.4	4	4	100.0	35	40	87.5	3	3	100.0	96	103	93.2
Kolistin	3	48	6.3	0	3	0.0	0	38	0.0	0	1	0.0	3	90	3.3
Levofloksasin	40	43	93.0	4	4	100.0	35	37	94.6	3	3	100.0	82	87	94.3
Meropenem	60	62	96.8	4	4	100.0	35	41	85.4	2	2	100.0	101	109	92.7
Netilmisin	4	4	100.0	0	1	0.0	4	6	66.7	0	0	-	8	11	72.7
Siprofloksasin	51	54	94.4	4	4	100.0	43	43	100.0	3	3	100.0	101	104	97.1
Tigesiklin	10	35	28.6	0	1	0.0	6	25	24.0	1	2	50.0	17	63	27.0

Merkezimiz sürveyans sonuçlarından...

- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Yoğun Bakım Üniteleri Kan Dolaşımı Etkenleri, 2019-2021
 - Her yıl en sık *sırasıyla Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii ve E. coli* izolatları tespit edilmiştir.
- Direnç profili

	KP			AB			EC		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021
MEM R (%)	77	87	96	93	91	95	0	0	0
KOL R (%)	71	78	93	10	24	21	0	0	0
GEN R (%)	83	88	92	68	82	87	60	33	12
CAZ-AVI R (%)	?	?	6	-	-	-	?	?	?



Neden direnç oranları yüksek?

- Bu durumun birden çok sebebi var.
- Çevresel izolatlarda genel olarak direnç oranı yüksek ve hastalar yaralanma esnasında direkt olarak dirençli patojenler ile infekte olmuş olabilirler.
- Hastaların ilk müdahalelerinin yapıldığı koşullar hijyen ve sterilite kurallarına uygun olamayan oldukça zor koşullardı hastalar bu hayati müdahaleler yapılırken infekte olmuş olabilirler.
- Hastaların farklı hastane servis ve yoğun bakımlarında bir süre izlenmiş olması nedeniyle olabilecek flora farklılıkları?
- Hastaların infekte olduklarının saptandığı dönemde sağlık bakımı aldığı kurumlarda da infekte olmuş olabilirler.

Causes of Infection after Earthquake, China, 2008

Yue Wang, Peng Hao, Bo Lu, Hua Yu, Wenfang Huang, Hongliang Hou, and Kerong Dai

- 2131 hasta, 856 dış merkezden sevk ile gelmiş.
- Toplam 123 kültür sonucu, bunların da %59'unda tek bir patojen üremesi, birden çok etken üreyen kültür sonuçları da var.

Table 1. Pathogenic bacteria isolated from persons injured during earthquake, Wenchuan, China, 2008

Source	Bacteria, no. (%) [*]											Total
	A.b.	E.c.	S.a.	K.p.	Enteric bacilli	P.a.	C.a.	CN staph	S.m.	S.s.	Others	
Wound	42 (24.9)	26 (15.4)	20 (11.8)	16 (9.5)	16 (9.5)	13 (7.7)	0	0	0	0	36 (21.3)	169
Sputum	29 (24.2)	6 (5.0)	12 (10.0)	6 (5.0)	12 (10.0)	5 (4.2)	18 (15.0)	6 (5.0)	0	0	26 (21.6)	120
Blood	3 (13.6)	4 (18.2)	6 (27.3)	0	2 (9.1)	0	1 (4.5)	0	2 (9.1)	2 (9.1)	2 (9.1)	22

^{*}A.b., *Acinetobacter baumannii*; E.c., *Escherichia coli*; S.a., *Staphylococcus aureus*; K.p., *Klebsiella pneumoniae*; P.a., *Pseudomonas aeruginosa*; C.a., *Candida albicans*; CN staph, coagulase-negative staphylococci; S.m., *Serratia marcescens*; S.s., *Staphylococcus saprophyticus*.

Table 2. Antimicrobial susceptibility of 180 strains of gram-negative bacilli isolated from persons injured during earthquake, Wenchuan, China, 2008

Organism	No.	No. (%) specimens susceptible, by antimicrobial drug [*]									
		AMK	AZT	CAZ	CIP	FEP	GM	IMP	SMZ	TZP	
<i>A. baumannii</i>	74	16 (21.6)	0	5 (6.8)	7 (9.5)	15 (20.1)	0	26 (35.1)	10 (13.5)	12 (16.2)	
<i>Escherichia coli</i>	36	36 (100)	13 (36.1)	13 (36.1)	0	11 (30.6)	10 (27.8)	35 (97.2)	11 (30.6)	28 (77.8)	
Enteric bacilli	30	15 (50.0)	10 (33.3)	10 (33.3)	8 (26.7)	13 (43.3)	13 (43.3)	30 (100)	8 (26.7)	10 (33.3)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22	20 (90.9)	4 (18.2)	7 (31.8)	0	7 (31.8)	4 (18.2)	22 (100)	4 (18.2)	7 (31.8)	
<i>P. aeruginosa</i>	18	18 (100)	4 (22.2)	11 (61.1)	12 (66.7)	11 (61.1)	15 (83.3)	17 (94.4)	0	15 (83.3)	
Total	180	105 (58.3)	31 (17.2)	46 (25.6)	27 (15.0)	57 (31.7)	42 (23.3)	130 (72.2)	33 (18.3)	72 (40.0)	

^{*}Semisusceptible results were considered resistant. AMK, amikacin; AZT, aztreonam; CAZ, ceftazidime; CIP, ciprofloxacin; FEP, cefepime; GM, gentamicin; IMP, imipenem; SMZ, sulfamethoxazole/trimethoprim; TZP, tazobactam/piperacillin; A. baumannii, *Acinetobacter baumannii*; P. aeruginosa, *Pseudomonas aeruginosa*.

Sevkle gelen hastalarda sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyon riski → ayırım için ADT'de direnç spektrumlarına bakılmış

- *A. baumannii* → direnç spektrumları aynı → Sağlık bakımıyla ilişkili
- Diğer gram negatifler ise daha çok oranda → Primer infeksiyon

Olgu-2

- N. Ö.
- 81, K.
- Ek hastalık; KOAH, Kistik bronşektazi , Hipotiroidi
- Aralık ve Ocak ayı içerisinde iki defa parenteral antibiyotik kullanımı da olan balgam kültürlerinde *Haemophilus influenzae* ve *Pseudomonas aeruginosa* üremeleri nedeniyle yatış ile izlenmiş.
- 24.02.2023 Covid-19 nedeniyle gelişen oksijen ihtiyacı ile servisimizde izlenmeye başlanıyor.

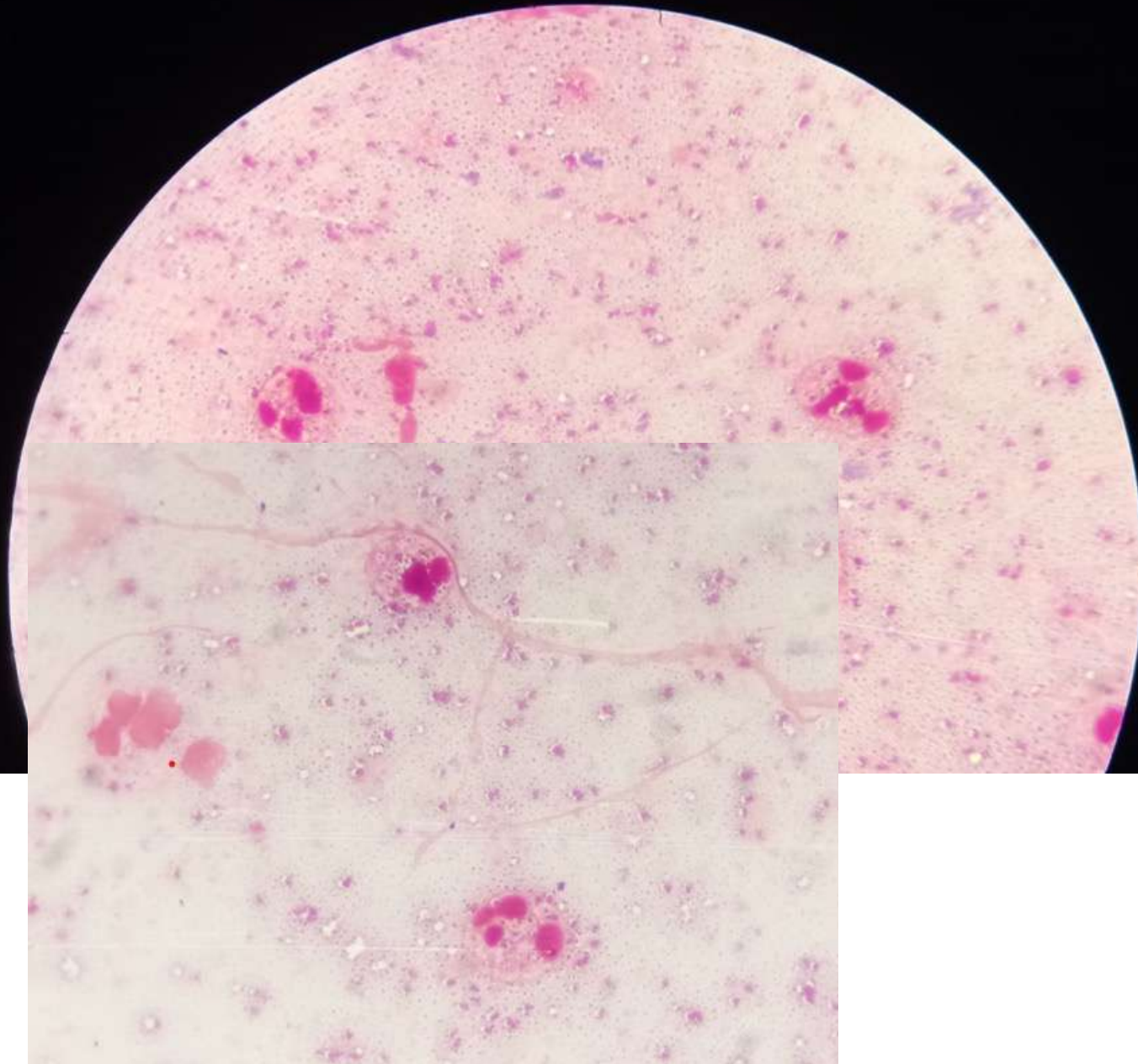


Olgu-2 Devam

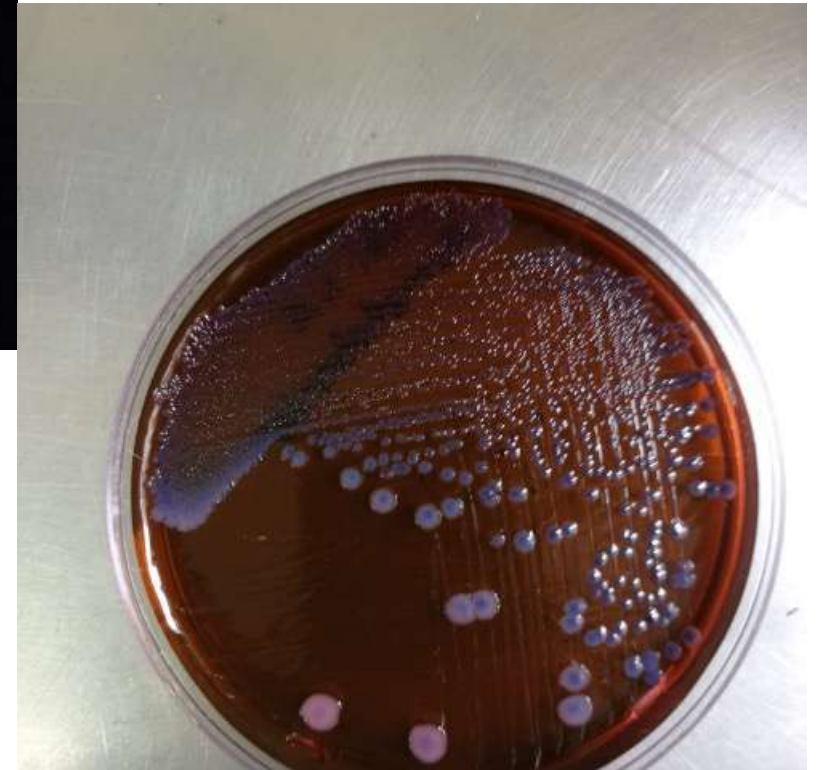
- Covid-19 tedavisi molnupiravir ve steroid ile tamamlanıyor.
- Acil serviste henüz Covid-19 tanısı almamışken pnömoni ön tanısı ile başlanan levoflokasasin tedavisi 7 gün verilerek kesildi.
- Hastanın oksijen ihtiyacının devam etmesi nedeniyle hastanın göğüs hastalıkları ile de görüşülerek oksijen cihazı temini için rapor çıkartıldı ve inhaler tedavileri düzenledi.
- Ailenin cihazı temin etmesi üzerine hastanın taburculuğu planlanırken...
- Hastanın ateşi çıktı.
- Kan kültürü ve idrar kültürü alındı. Hastanın ateşi devam etti ve üşüme titreme de eşlik etti.
- Ampirik olarak piperasilin-tazobaktam başlandı. İdrar yolu enfeksiyonu?

Olgu-2 Devam

- Hastanın idrar kültüründe üreme olmadı, kan kültürlerinde bir sinyal saptanmadı. Ama ateşin üçüncü gününde sorgusunda balgam karakterinde değişiklik, artma ve renk değişikliği şeklinde olunca balgam kültürü de alındı.
- Balgam gram boyaması anlamlı örnekti.
- Bol gram negatif kok-kokobasil görüldü.
- Bu dönemde hasta piperasilin-tazobaktam tedavisine rağmen ateş ve CRP progresyonu ile izlenmekteydi.
- Gram negatif identifikasyon testleri ve antibiyogram yapıldı.

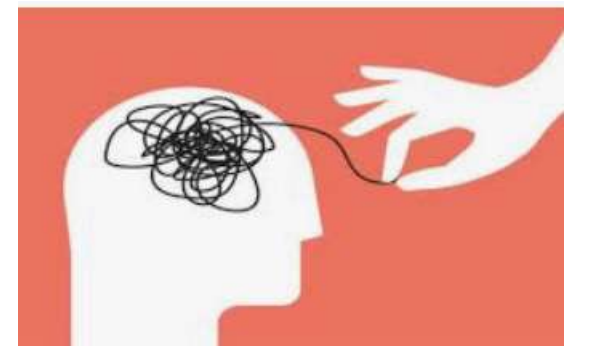


Gram negatif kok, kokobasil
Acinetobacter spp.



- Bu dönemde hastanemizde/servisimizde kolistin dirençli suşlar mevcuttu.
- Bizim yaptığımız antibiyogramda etken karbapenem ve aminogilozid dirençli idi.
- Ampisilin-sulbaktam ve fosfomisin kombinasyonu ile tedavi revizyonu yapıldı.
- Hastada 36 saat içinde ateş yanıtı alındı.
- Yan etki gözlenmedi.
- Tedavi 7-8 gün olarak planlandı ve kesildi. Hasta taburcu edildi.
- Bakteriyemi saptanmadı.

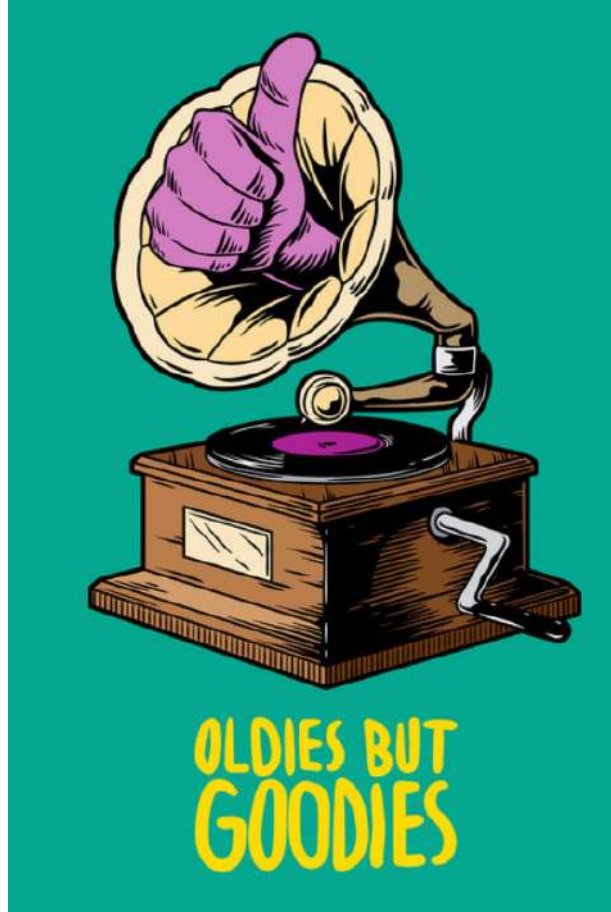
Bu olguda aklımızda neler kalsın?



- Aynı dönemde 2 farklı hastamızda da benzer etken izole edildi ve klinik içinde kümelenme/salgın yaşadık.
- Hastanın bilgilerini detaylı incelediğimizde son iki ayda hastaneye yatış ve karbapenem kullanma hikayesi de var, acaba ampirik piperasilin-tazobaktam tedavisini daha geniş verebilir miydik? Vermeli miydik?
- Acilde başlanan levofloksasin tedavisini hastaya servise alınca hemen kesmemişiz, Covid-19 tanısı kesinleşince daha erken kesebilir miydik?
- Hastanedeki diğer izolatların durumunu gözeterek kolistini en baştan vermemek mi? Kolsitin duyarlılığı geç öğreniliyor, en azından yükleme dozunu eklemeli miydik?
- Bu olguda fosfomisin vermeden de ilerleyebilir miydik?

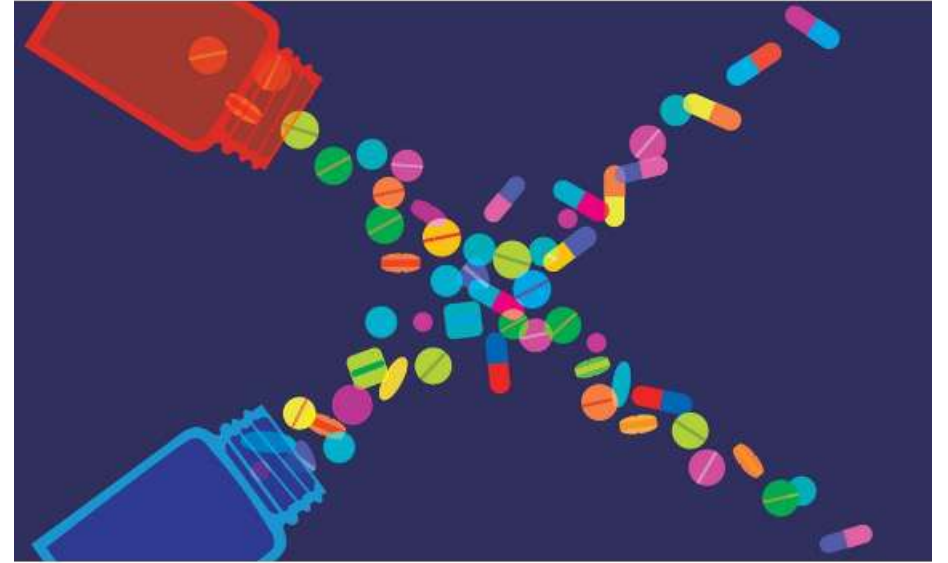
Eskiler

Karbapenemler
Polimiksin E ve B
Aminoglikozidler
TMP-SMX



Yeniler

Sefiderakol
Plazomisin
Eravasiklin
Sulbactam-durlobactam



Sefiderekol

Siderofora baęlı sefalosporin

- Gram-negatif bakterilerin dış z arından alımını kolaylaştırmak için

bakteriyel demir taşıma mekanizmasını kullanır

- Siderofor benzeri özellięi nedeniyle periplazmik bořluęa daha fazla giriyor.
- ESBL ve AmpC dahil-betalaktamazlara karşı doğal olarak daha stabil bir yapıda.
- řu anda en geniş Gram negatif spektruma sahip molekül.
- Komplike üriner sistem enfeksiyonları, HABP/VABP FDA onayı 2020.
- Çapraz direnç potansiyeli yüksek bir molekül bu nedenle kominasyon ile öneriliyor.

Gram pozitif aerob ve anaerob bakterilere etkinlik göstermiyor.



Sefiderekol

Renal yetmezlikte doz ayarı gerektiriyor.

Karaciğer yetmezliğinde doz ayarı gerekmiyor.

Demir replasman tedavisi alan bir hastada idrarda renk değişikliği ile seyreden bir olgu bildirilmiş.

İnflamasyon varlığında BOS'a geçebileceği ifade edilmiş, acaba bizim hastamız için uygun bir sistemik tedavi olabilir miydi?





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 Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyozumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

Sefiderokol etki mekanizması gereği çok başarılı görünüyor.

Ama *Acinetobacter* kolunda mortalite neden fazla? Komorbidite mi? Etkinlik azlığı mı?

Özellikle de *Acinetobacter spp.* ile daha çok çalışma ve gerçek yaşam verisine ihtiyaç var.

Clinical efficacy and safety of cefiderocol in the treatment of acute bacterial infections: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

[Shun-Chung Hsueh](#)^a, [Chien-Ming Chen](#)^c,
[Chao-Hsien Chen](#)^{e, f, 1}  

This meta-analysis demonstrates that the efficacy of cefiderocol was comparable with that of comparators in terms of not only clinical efficacy but also microbiological response, as evidenced by their similar microbiological eradication rates. Moreover, the subgroup analysis of *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* revealed similar results. Moreover, the mortality rate in the cefiderocol group was significantly higher (34.2%) compared to 34.2). Finally, numerically more mortalities occurred in the cefiderocol group than the best-available therapy group, which was largely driven by patients with infections caused by *E. coli* than the cefiderocol group. This difference could be explained by the fact that more severe underlying conditions, such as moderate or severe renal dysfunction, intensive care unit admission at randomisation and shock occurred more frequently at baseline in the cefiderocol group than in the best-available therapy group for patients with infections due to *Acinetobacter* spp. Further investigation is warranted to evaluate the usefulness of cefiderocol in the treatment of patients with infections caused by *Acinetobacter* spp.

Sulbactam-Durlobactam



Durlobaktam, Ambler sınıf A, C ve D serin β -laktamazlara karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahip β -laktamaz inhibitörlerinin diazabisiklooktan sınıfının yeni bir üyesidir.

Sulbaktam ile komibanasyonunu *Acinetobacter spp.* infeksiyonları için umut verici.

ClinicalTrials.gov

ABOUT THIS SITE | DATA ABOUT STUDIES | RESOURCES

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

COMPLETED ⓘ

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03894046

Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous Sulbactam-ETX2514 in the Treatment of Patients With Infections Caused by *Acinetobacter Baumannii-calcoaceticus* Complex (ATTACK)

Information provided by Entasis Therapeutics (Responsible Party)

Last Update Posted: 2023-02-01

Baseline Characteristics

Arm/Group Title	Part A - Group 1	Part A - Group 2	Part B - Group 3	Total
Arm/Group Description	Experimental. Group 1 (experimental): 1.0 g sulbactam/1.0 g durlobactam IV infused over 3 hours every 6 hours (q6h) plus 1.0 g imipenem/1.0 g cilastatin IV infused over 1 hour q6h; ^ Show less	Control Group (active comparator). Group 2 (control group): 2.5 mg/kg colistin IV infused over 30 minutes every 12 hours (after an initial loading dose of colistin 2.5 to 5 mg/kg) plus 1.0 g imipenem/1.0 g cilastatin IV infused over 1 hour q6h. ^ Show less	Experimental. Group 3: 1.0 g ETX2514/1.0 g sulbactam IV infused over 3 hours q6h plus 1.0 g imipenem/1.0 g cilastatin IV infused over 1 hour q6h. ^ Show less	Total of all reporting

ALL-CAUSE MORTALITY

Arm/Group Title	Part A - Group 1	Part A - Group 2	Part B - Group 3
	Affected / at Risk (%)	Affected / at Risk (%)	Affected / at Risk (%)
Total	25/91 (27.47%)	31/86 (36.05%)	4/28 (14.29%)

Statistical Analysis Overview

Comparison Group Selection	Part A - Group 1, Part A - Group 2
Comments	The non-inferiority assessment was based on the 2-sided 95% CIs computed using a continuity-corrected Z-statistic for the difference ([sulbactam-durlobactam + imipenem/cilastatin] - [colistin + imipenem/cilastatin]) in 28-day all-cause mortality rates between the treatment groups.
Type of Statistical Test	Non-Inferiority
Comments	Non-inferiority was concluded if the upper limit of the 2-sided 95% CI was less than +20%. Superiority was concluded if the upper limit of the 2-sided 95% CI was less than 0.

Experimental: Part A - Group 1

Part A was the pivotal, assessor-blind, randomized, comparative portion of the study in patients with documented ABC hospital-acquired bacterial pneumonia (HABP), ventilator-associated bacterial pneumonia (VABP), ventilated pneumonia (VP), or bacteremia.

Part A - Group 1 (experimental): 1.0 g sulbactam/1.0 g durlobactam IV infused over 3 hours every 6 hours (q6h) plus 1.0 g imipenem/1.0 g cilastatin IV infused over 1 hour q6h

Drug: Sulbactam

1.0 g sulbactam IV infused over 3 hours every 6 hours (q6h).

Drug: Durlobactam

1.0 g durlobactam IV infused over 3 hours every 6 hours (q6h).

Sulbactam-Durlobactam: Treatment for 7 days up to 14 days if clinically indicated.

Other Name: ETX2514

Drug: Imipenem/Cilastatin 500 mg/500 mg

1.0 g imipenem/1.0 g cilastatin IV infused over 1 hour q6h. Treatment for 7 days up to 14 days if clinically indicated.

Active Comparator: Part A - Group 2

Part A - Group 2 (control group): 2.5 mg/kg colistin IV infused over 30 minutes every 12 hours (after an initial loading dose of colistin 2.5 to 5 mg/kg) plus 1.0 g imipenem/1.0 g cilastatin IV infused over 1 hour q6h.

Drug: Colistin

Treatment for 7 days up to 14 days if clinically indicated.

Other Name: COLOMYCIN INJECTION 2 million IU/vial

Drug: Imipenem/Cilastatin 500 mg/500 mg

1.0 g imipenem/1.0 g cilastatin IV infused over 1 hour q6h. Treatment for 7 days up to 14 days if clinically indicated.

Experimental: Part B - Group 3

Part B (Group 3) was the open-label, supportive portion of the study that included patients known to have HABP, VABP, VP, and/or bacteremia infections associated with ABC organisms resistant to colistin or polymyxin B, who failed a colistin or polymyxin B regimen prior to study entry or were on acute renal replacement therapy, and patients with infections due to colistin- or polymyxin B-resistant ABC with sources of infection other than HABP, VABP, VP, and/or bacteremia.

Part B - Group 3: 1.0 g ETX2514/1.0 g sulbactam IV infused over 3 hours q6h plus 1.0 g imipenem/1.0 g cilastatin IV infused over 1 hour q6h.

Drug: Sulbactam

1.0 g sulbactam IV infused over 3 hours every 6 hours (q6h).

Drug: Durlobactam

1.0 g durlobactam IV infused over 3 hours every 6 hours (q6h).

Sulbactam-Durlobactam: Treatment for 7 days up to 14 days if clinically indicated.

Other Name: ETX2514

Drug: Imipenem/Cilastatin 500 mg/500 mg

1.0 g imipenem/1.0 g cilastatin IV infused over 1 hour q6h. Treatment for 7 days up to 14 days if clinically indicated.

SERIOUS ADVERSE EVENTS



Arm/Group Title	Part A - Group 1		Part A - Group 2		Part B - Group 3	
	Affected / at Risk (%)	# Events	Affected / at Risk (%)	# Events	Affected / at Risk (%)	# Events
Total	36/91 (39.56%)		42/86 (48.84%)		9/28 (32.14%)	
Renal and urinary disorders						
Acute kidney injury ^{†1}	3/91 (3.30%)	3	9/86 (10.47%)	12	0/28 (0.00%)	0
Renal impairment ^{†1}	0/91 (0.00%)	0	6/86 (6.98%)	9	1/28 (3.57%)	1

IDSA kılavuzundan neler aklımızda kalsın?

- Rifampisinli kombinasyon terapilerinin tedaviye katkı sağlamıyor.
- İnhaler tedavilerin de tedavi sürecine katkısı yok, önerilmiyor.
- Ulaşılabilir ülkelerde de sefiderakol sınırlandırılmalı. Kombinasyonla kullanılmalı.
- Tigesiklin kullanılacaksa farmakolojik özellikleri de göz önüne alınarak ve daima kombinasyon ve yüksek dozlarla kullanılmalı.
- Polimiksinler ve sulbaktam ise hafif infeksiyonlarda monoterapi ile verilebilir ama orta ve ağır infeksiyonlara kombinasyon önerisi ağırlıkta.

<https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/>



Dirençli *Acinetobacter spp.* infeksiyonlarında ülkemize özgü sorunlar

- İnfeksiyon kontrol önlemlerimiz oldukça yetersiz.
- Kolistin temininde daha az olmakla birlikte Polimiksin-B temininde sorun yaşayan merkezler var.
- Kolistin duyarlılık sonuçlarının doğru yöntemlerle çalışıldığından emin olmalıyız
- Mevcut ilaç alternatifleri içerisinde en dikkat çekenlerden sulbaktam uzun süredir ayrı bir molekül olarak ülkemizde yok.
- Bu eksiliği ampisilin-sulbaktam ya da sefaperazon-sulbaktam kullanarak telafi etmeye çalışıyorduk ama bu iki molekül de dönem dönem kurumlarda olamayabiliyor.
- Yeni tedavi seçeneklerinde FDA onaylı olan sefiderakol ve diğer muhtemel ilaçlar ise yakın zamanda ülkemize gelecek mi?

