



**KLİMİK**

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ



# Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter spp.* İnfeksiyonları

Dr. Öğr. Üyesi Aysun BENLİ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

# Giriş

- Bağışıklık yanıtında gecikme  
Konak savunmasının bozulması  
İnvazif aletlerin kullanımı  
nedeniyle yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) hastalarda **infeksiyon riski yüksektir\***
- Son on yılda antibiyotiklerin yaygın kullanımıyla bu tür infeksiyonların morbidite ve mortalitesi azaltılmış, ancak:
  - Antibiyotik kullanımının yaygınlaşması **ilaca dirençli patojenlerin** ortaya çıkmasına ve yayılmasına neden olmuştur
- DSÖ, yüksek gelirli ülkelerde yoğun bakım hastalarının yaklaşık %30'unun en az bir sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyondan (SBİİ) etkilendiğini tahmin etmektedir\*\*
  - Orta ve düşük gelirli ülkelerde sıklık **en az 2 – 3 kat** daha yüksektir

\* Jiang Y, *Front. Microbiol.* 13:1045206.

\*\* World Health Organization (2011). *Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide.*

# Antibiyotik Direnci

- Gram-negatif bakterilerdeki ilk seçenek ilaçlara direnç 'tedavisi zor direnç' (DTR) olarak da adlandırılıyor
  - **İlk seçenek ilaçlar:** Karbapenemler ve beta-laktam beta laktamaz inhibitörleri, florokinolonlar
  - **DTR** 'Difficult-to-treat resistance'
- Sadece 1 ya da 2 ilk seçenek ilaca duyarlı olan suşlarda da ampirik antibiyotik seçiminde güçlükler yaşanıyor
- DTR durumunda daha az etkili ve daha toksik 'rezerv' ilaçlar kullanılmak zorunda kalınıyor
  - Aminoglikozidler ve kolistin/polimiksin B hem nefrotoksik hem de batın içi ve akciğer penetrasyonları kötü
  - Tigesiklin kan düzeyi minimal inhibitör konsantrasyon altında kalıyor ve artan mortaliteyle ilişkilendirilmiş

# Karbapenemlere Direnç

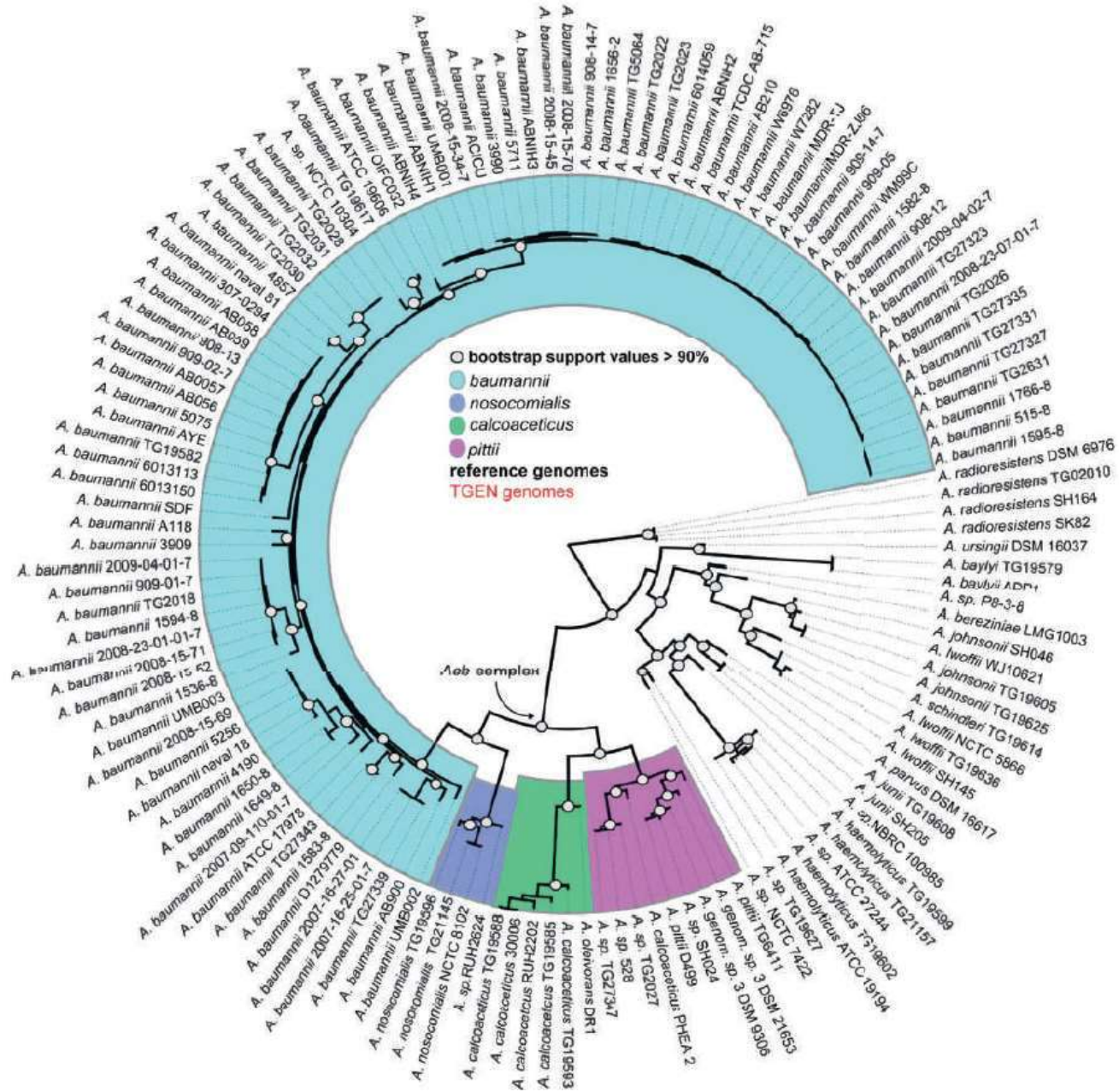
- Antimikrobiyal dirençteki artış eğilimiyle antibiyotik tüketimi arasında da pozitif bir ilişki var
- Karbapenemler bir zamanlar klinik kritik infeksiyonların tedavisinin temel taşı olarak kabul ediliyorken yaygın kullanımlarıyla birlikte **karbapenemlere direnç** belirgin arttı
- Özellikle YBÜ'lerde karbapeneme dirençli non-fermentatif Gram-negatif basillerin ortaya çıkması ve yayılması önemli bir tehdit oluşturmaktadır
  - Karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii - calcoaceticus kompleksi (CRAB)*, özellikle YBÜ'lerde SBİ'lerin önde gelen nedenlerinden biri haline geldi

# *Acinetobacter spp.*

- Gram-negatif bir kokobasil
- Hareketsiz
- Non-fermentatif
- Aerop
- Katalaz-pozitif
- Oksidaz-negatif

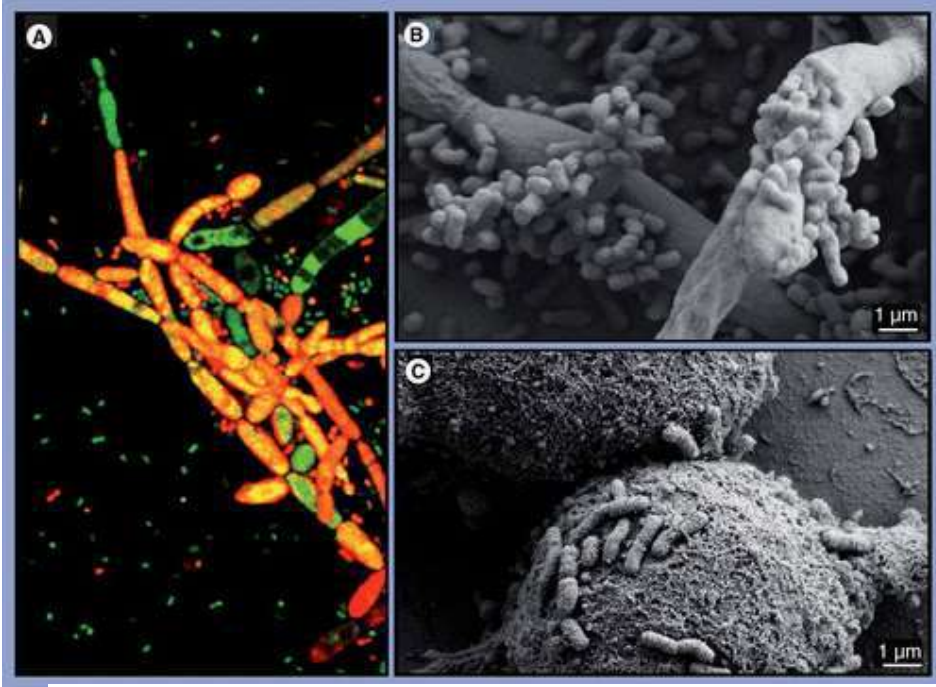


- Eosin Metilen Blue agar ve kanlı agar gibi besiyerlerinde 35-37 °C'de rahatlıkla ürer
- Genellikle düzgün, bazen mukoid formda açık sarı-beyaz renkte koloniler oluşturur
- DNA hibridizasyon çalışmaları ve farklı genomik araştırmalar sonucunda *Acinetobacter* cinsinde toplam 54 tür tanımlanmıştır



- 5 *Acinetobacter* türü insan hastalıklarıyla ilişkilidir:

***A.baumannii, A.pittii, A.nosocomialis, A.seifertii, A.dijkshoorniae***

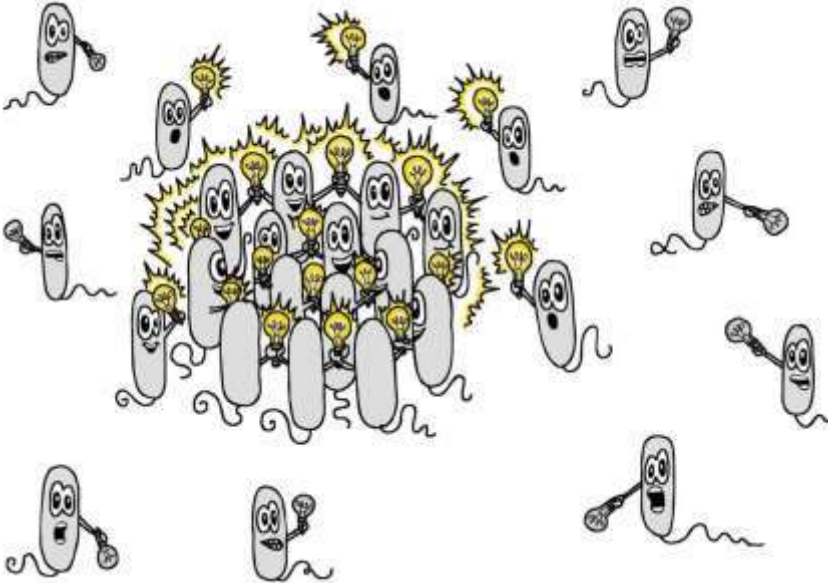


## Virulans Faktörleri ve Patogenez

- *Acinetobacter* türleri arasında *A. baumannii* en virulan tür olarak bilinmektedir
- Yapılan çok değişkenli analizler, diğer türlerin etken olduğu infeksiyonlara oranla, *A. baumannii* infeksiyonlarının mortalitesinin **dokuz kat** fazla olduğunu ortaya koymuştur

### Patogeneze katkı sağlayan önemli virulans faktörleri:

- Polisakkarid kapsül
- Fimbria
- Lipid A ve lipopolisakarid yapı
- Çevreyi algılama sistemleri (*Quorum sensing*)
- Biyofilm oluşturma
- Sitotoksik dış membran proteini (OmpA)
- Antibiyotik direnç genleri

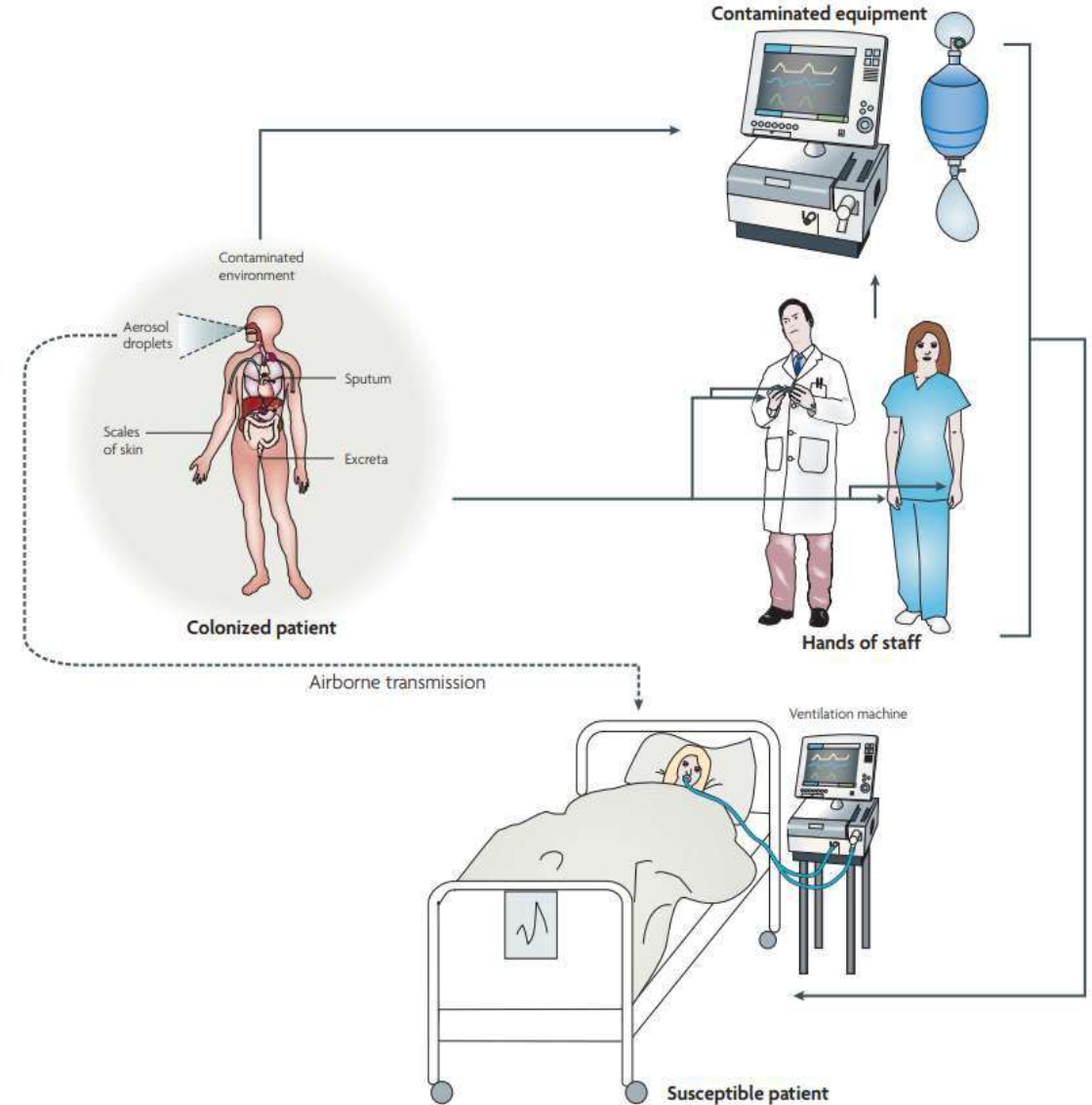


# Epidemiyoloji

- Uzun süreli antibiyotik kullanımı
- Hastanede ve özellikle YBÜ'de yatış süresinin uzaması
- Kateter ve implant benzeri tıbbi araç gereçlerin uzun süreli kullanımı
- Ventilatöre bağlı kalma
- Kardiyo-pulmoner hastalık varlığı
- Geniş yüzeyli yanıklar ve bağışıklık yetmezliği

gibi durumlar hastane kaynaklı *A. baumannii* infeksiyonuna zemin hazırlayan önemli **risk faktörlerindedir**

- *A. baumannii* hastalara genellikle çevresel yüzeylerden ve sağlık çalışanlarının ellerinden **temas yoluyla** bulaşabilir. Ancak infekte ve/veya kolonize hastalardan **damlacık yolu** ile bulaşma da söz konusudur







## Kolonizasyon Oranları

	Number of samples obtained	Acinetobacter baumannii isolation; n (%)
Bodies of the patients		
Deep tracheal aspirate or Nasopharynx	1271	158 (%12)
Rectum	1271	129 (%10)
Skin (by pooling from axillary, antecubital and inguinal regions)	1271	125 (%10)
Close inanimate environment of the patients		
Bed (by pooling from the head, foot and center of the bed)	1271	66 (%5)
Patient table	1271	23 (%2)
Buttons of respiratory pumps	1271	5 (0.4)
enviromental	260	1 telephone 2 keyboards of computer
Hands of Health care Workers	1200	15 (%1)
Total	7815	



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## American Journal of Infection Control

journal homepage: [www.ajicjournal.org](http://www.ajicjournal.org)

## Major Article

## Is airborne transmission of *Acinetobacter baumannii* possible: A prospective molecular epidemiologic study in a tertiary care hospital



Yusuf Yakupogullari MD <sup>a</sup>, Baris Otlu PhD <sup>a,\*</sup>, Yasemin Ersoy MD <sup>b</sup>, Cigdem Kuzucu MD <sup>a</sup>,  
Yasar Bayindir MD <sup>b</sup>, Uner Kayabas MD <sup>b</sup>, Turkan Tugal MD <sup>c</sup>, Canan Kizilkaya PhD <sup>d</sup>

**Background:** Understanding the dynamics of aerial spread of *Acinetobacter* may provide useful information for production of effective control measurements. We investigated genetic relationships between air and clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit (ICU) setting.

**Methods:** We conducted a prospective surveillance study in a tertiary care hospital for 8 months. A total of 186 air samples were taken from 2 ICUs. Clonal characteristics of air isolates were compared with the prospective clinical strains and the previously isolated strains of ICU patients over a 23-month period.

**Results:** Twenty-six (11.4%) air samples yielded *A baumannii*, of which 24 (92.3%) isolates were carbapenem-resistant. The *Acinetobacter* concentration was the highest in bedside sampling areas of infected patients (0.39 CFU/m<sup>3</sup>). Air isolates were clustered in 13 genotypes, and 7 genotypes (including 18 air strains) were clonally related to the clinical strains of 9 ICU patients. One clone continued to be cultured over 27 days in ICU air, and air isolates could be clonally related to 7-week retrospective and approximately 15-week prospective clinical strains.

**Conclusions:** The results of this study suggest that infected patients could spread significant amounts of *Acinetobacter* to ICU air. These strains could survive in air for some weeks and could likely still infect new patients after some months. Special control measurements may be required against the airborne spread of *Acinetobacter* in ICUs.

**Table 2**

Genetic relationships of air and clinical isolates

ID	Air Sampling Area	Genotype			DNA Band Pattern			Relationship
		ICU	No	S-Date	Air Isolates	Patient Isolate	S-Date	
1	Patient-A-1m	II	1	3/9/2013			3/8/2013	Clonal relation with Patient-A's clinical isolate (DL>95%)
2	ICU center							
3	Patient-C Bs-1m	I	2	3/19/2013			1/23/2013	Clonal relation with Patient-B's clinical isolate (DL>96%)
4	Patient-C Bs-2m							
5	Patient-C Bs-3m							
6	ICU center	II	2a	4/16/2013			3/17/2013	Clonal relation with Patient-C's clinical isolate (DL>99%)
7	Nurse desk							
8	Storage corridor							
9	ICU entrance	II	3	3/20/2013			3/19/2013	Clonal relation with Patient-D's clinical isolate (DL>98%)
10	Patient-D Bs-3m							
11	Nurse desk	II	4	4/19/2013			4/17/2013	Clonal relation with Patient-E's clinical isolate (DL>99%)
12	Patient-E Bs-2m							
13	Patient-E Bs-1m	II	5	5/20/2013		None		No clonal relation
14	ICU center							
15	Nurse desk	I	6	6/20/2013			7/10/2013	Clonal relation with Patient-F's clinical isolate (in ICU-I; DL>98%)
16	ICU center							
17	ICU entrance	II	7/C-S	6/24/2013		None		No clonal relation
18	Nurse desk							
19	ICU center	I	9	8/7/2013		None		No clonal relation
20	ICU entrance							
21	Patient-H Bs-1m	I	10	9/3/2013			8/31/2013	Clonal relation with Patient-H's clinical sample (DL>99%)
22	Patient-H Bs-2m							
23	Nurse desk							
24	ICU center	II	11	9/11/2013		None		No clonal relation
25	Storage room	II	12/C-S	11/20/2013		None		No clonal relation
26	Patient-I Bs-1m	II	13	11/20/2013			11/18/2013	Clonal relation with Patient-I's clinical sample (DL>96%)

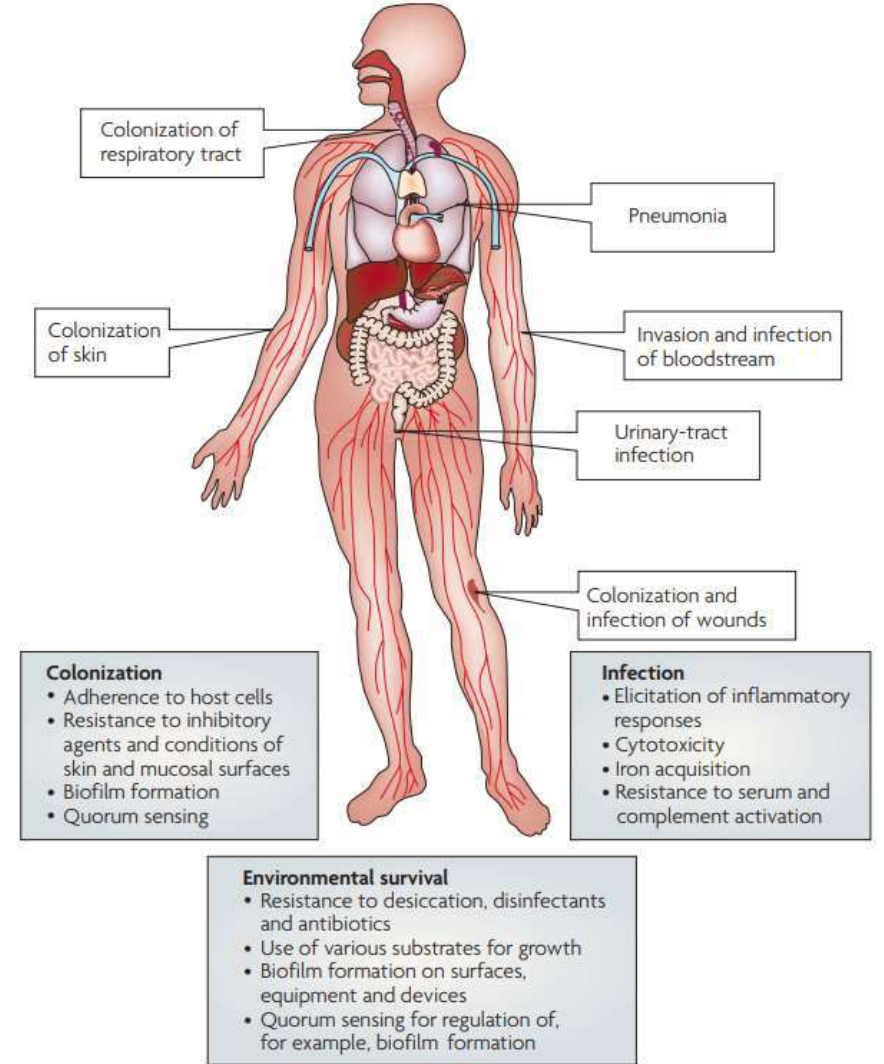
NOTE. Similarity cut off value  $\geq 95\%$  clonally related strains, 95%-97% subgroup,  $\geq 98\%$ -100% same genotype, and  $< 95\%$  no relation.

Bs, bedside; C-S, carbapenem-susceptible; DL, DL pattern; S-Date, sampling date.

# Klinik

- Hastanelerde yatan hastalarda sıklıkla;
  - Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP)
  - Kateterle ilişkili bakteriyemi
  - Üriner sistem infeksiyonları (ÜSi)
  - Yumuşak doku infeksiyonları
  - Sepsis
  - Menenjit
  - Biyofilmle ilişkili infeksiyonlar gibi çok sayıda farklı infeksiyona ve ağır seyreden klinik tablolara

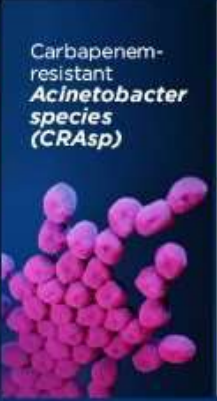
neden olabilen *Acinetobacter spp.* infeksiyon kontrolü ve tedavi başarısızlığının yanı sıra sağlık bakım giderlerinde de ciddi artışa yol açmaktadır



6 of the 18 most alarming **antibiotic resistance threats** cost the U.S. at least **\$4.6 billion annually**



Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE)



Carbapenem-resistant *Acinetobacter* species (CRAsp)



Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)



Carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE)



Extended-spectrum cephalosporin resistance in *Enterobacterales* suggestive of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production



Multidrug-resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa*

[www.cdc.gov/DrugResistance](http://www.cdc.gov/DrugResistance)



U.S. Department of Health and Human Services  
Centers for Disease Control and Prevention

ABD'de yıllık ortalama 12000 *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu, 1300 ölüm görülürken, **yıllık maliyet 1.6 milyar dolar**

<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

CRITICAL PRIORITY



*Acinetobacter baumannii*  
carbapenem-resistant



*Pseudomonas aeruginosa*  
carbapenem-resistant



*Enterobacteriaceae*  
carbapenem-resistant,  
3rd gen. cephalosporin-resistant

HIGH PRIORITY



*Enterococcus faecium*  
vancomycin-resistant



*Staphylococcus aureus*  
vancomycin-resistant,  
methicillin-resistant



*Helicobacter pylori*  
clarithromycin-resistant



*Campylobacter* species  
fluoroquinolone-resistant



*Salmonella* species  
fluoroquinolone-resistant



*Neisseria gonorrhoeae*  
3rd gen. cephalosporin-resistant,  
fluoroquinolone-resistant

MEDIUM PRIORITY



*Streptococcus pneumoniae*  
penicillin-non-susceptible



*Haemophilus influenzae*  
ampicillin-resistant



*Shigella* species  
fluoroquinolone-resistant

WHO'nun 2017 yılında yayınladığı Antibiyotiğe Dirençli Bakterilerin Öncelik Listesi'nde yer alan **CRAB, antibiyotiğe en acil ihtiyaç duyulan bakteriler** arasında

# *Acinetobacter spp.* Direnç Mekanizmaları

- ESBL üretimi
- AmpC sefalosporinaz üretimi (nadir)
- Serin-, metallo-, ve OXA-karbapenemaz üretimi
- Aminoglikozid modifiye eden enzim üretimi
- İlacın hedef bölgesinde değişiklik (DNA giraz mutasyonları)
- Eflüks pompasının bulunması
- Porin proteinlerindeki mutasyon ve takip eden dış zar geçirgenliğinde azalma

- ✓ 2019 yılında CDC'nin Antibiyotik Direnci Laboratuvarı'nda (AR Lab Network) yapılan analizlerde CRAB izolatlarının %83'ünde karbapenemaz genleri tespit edilmiş:  
Çoęu *Acinetobacter spp.* için özellikli: **OXA-23, OXA-24/40, OXA-58**  
Daha az oranda : KPC, IMP, NDM, VIM, OXA-48
- ✓ Karbapenemaz genleri sıklıkla ek direnç genleri taşıyabilen plazmidler üzerinde kodlanır ve CRAB'ı çok ilaca dirençli hale getirir

# CRAB İnfeksiyonları

- CRAB öncelikle YBÜ'lerde solunum yolu infeksiyonlarıyla, özellikle de **VİP'le** ilişkilendirilmiştir
- CRAB infeksiyonları mortalite, YBÜ'de kalış süresi, artan hasta maliyeti ve antibiyotik kullanımıyla anlamlı bir ilişki gösterir
  - 2022 yılında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda 28 günlük mortalite %45'i geçmekte\*

*\*NEJM Evid. 2023 Jan;2(1):10.1056/evidoa2200131.  
Lancet Infect Dis. 2023 Sep;23(9):1072-1084.*

# CRAB İnfeksiyonlarının Handikapları

- Kritik hastalarda **solunumsal kolonizasyonu infeksiyondan ayırt etmek** oldukça zor
- CRAB infeksiyonuna in vitro etkili olan ajanların **akciğer dokusuna ve akciğer epitel sıvısına geçişinin kötü olması** ve **toksisiteleri** nedeniyle kullanımları sınırlı kalabilir
  - Polimiksinlerin nefrotoksisite ve nörotoksisite etkisi
- CRAB izolatlarına karşı antibiyotik duyarlılıklarını belirlemeye yönelik **klirik sınır değer karmaşası**
  - Ampisilin sulbaktam, tigesiklin, polimiksin B



**Table 1**In vitro antimicrobial activity of tigecycline and comparators against isolates of *Acinetobacter baumannii* by region (ATLAS, 2016–2018)

Region	Antimicrobial agent	MIC (mg/L)			%S	%I	%R
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range			
<u>Africa/Middle East (N = 366)</u>	Amikacin	64	≥128	0.5–≥128	29.8	N/A	70.2
	Colistin (N = 266 <sup>a</sup> )	0.5	1	0.12–≥16	97.7	N/A	2.3
	Levofloxacin	8	≥16	0.06–≥16	15.0	0.5	84.4
	Meropenem	≥32	≥32	0.12–≥32	17.2	1.6	81.1
	Tigecycline	1	2	0.03–≥16	N/A	N/A	N/A
<u>Asia/South Pacific (N = 862<sup>b</sup>)</u>	Amikacin	64	≥128	≤0.25–≥128	42.7	N/A	57.3
	Colistin (N = 534 <sup>a</sup> )	1	2	0.12–≥16	97.6	N/A	2.4
	Levofloxacin	8	≥16	0.015–≥16	28.7	0.8	70.5
	Meropenem	≥32	≥32	0.015–≥32	31.4	1.0	67.5
	Tigecycline	0.5	2	0.03–≥16	N/A	N/A	N/A
<u>Europe (N = 2146)</u>	Amikacin	64	≥128	≤0.25–≥128	41.9	N/A	58.1
	Colistin (N = 1184 <sup>a</sup> )	0.5	2	≤0.06–≥16	92.7	N/A	7.3
	Levofloxacin	8	≥16	≤0.008–≥16	28.9	0.5	70.6
	Meropenem	≥32	≥32	0.03–≥32	33.8	3.1	63.0
	Tigecycline	0.5	2	≤0.008–≥16	N/A	N/A	N/A
<u>Latin America (N = 550)</u>	Amikacin	32	≥128	0.5–≥128	28.2	N/A	71.8
	Colistin (N = 323 <sup>a</sup> )	0.5	1	≤0.06–≥16	98.8	N/A	1.2
	Levofloxacin	8	≥16	0.03–≥16	17.6	0.9	81.5
	Meropenem	≥32	≥32	0.03–≥32	19.6	2.0	78.4
	Tigecycline	0.5	1	0.015–≥16	N/A	N/A	N/A
<u>North America (N = 396)</u>	Amikacin	4	64	0.5–≥128	77.5	N/A	22.5
	Colistin (N = 227 <sup>a</sup> )	0.5	1	≤0.06–≥16	98.7	N/A	1.3
	Levofloxacin	0.5	≥16	0.03–≥16	55.3	2.0	42.7
	Meropenem	1	≥32	0.06–≥32	63.6	5.8	30.6
	Tigecycline	0.25	1	0.015–≥16	N/A	N/A	N/A
<u>Global (N = 4320<sup>b</sup>)</u>	Amikacin	64	≥128	≤0.25–≥128	42.5	N/A	57.5
	Colistin (N = 2534 <sup>a</sup> )	0.5	1	≤0.06–≥16	95.5	N/A	4.5
	Levofloxacin	8	≥16	≤0.008–≥16	28.7	0.8	70.6
	Meropenem	≥32	≥32	0.015–≥32	32.9	2.7	64.4
	Tigecycline	0.5	2	≤0.008–≥16	N/A	N/A	N/A

MIC, minimum inhibitory concentration; MIC<sub>50</sub>, MIC at which 50% of isolates inhibited; MIC<sub>90</sub>, MIC at which 90% of isolates inhibited; %S, percentage of isolates susceptible; %I, percentage of isolates intermediate; %R, percentage of isolates resistant; N/A, breakpoints not available.

<sup>a</sup> N values in brackets are the number of isolates tested against colistin.

<sup>b</sup> In 2017, only isolates collected in Asia/South Pacific had colistin data (N = 10).



## Rapid emergence of colistin resistance and its impact on fatality among healthcare-associated infections

M. Aydın<sup>a,\*</sup>, Ö. Ergönül<sup>b</sup>, A. Azap<sup>c</sup>, H. Bilgin<sup>d</sup>, G. Aydın<sup>c,e</sup>, S.A. Çavuş<sup>f</sup>, Y.Z. Demiroğlu<sup>g</sup>, H.E. Alışkan<sup>h</sup>, O. Memikoğlu<sup>c</sup>, Ş. Menekşe<sup>i</sup>, Ş. Kaya<sup>j</sup>, N.A. Demir<sup>k</sup>, İ. Karaoğlu<sup>l</sup>, S. Başaran<sup>m</sup>, Ç. Hatipoğlu<sup>n</sup>, Ş. Erdinç<sup>n</sup>, E. Yılmaz<sup>o</sup>, A. Tümtürk<sup>p</sup>, Y. Tezer<sup>p</sup>, H. Demirkaya<sup>q</sup>, Ş.E. Çakar<sup>r</sup>, Ş. Keske<sup>b</sup>, S. Tekin<sup>b</sup>, C. Yardımcı<sup>s</sup>, Ç. Karakoç<sup>t</sup>, P. Ergen<sup>u</sup>, Ö. Azap<sup>q</sup>, L. Mülazımoğlu<sup>d</sup>, O. Ural<sup>k</sup>, F. Can<sup>v</sup>, H. Akalın<sup>o</sup>, Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Healthcare-related Infections Study Group, Turkey

- 2014-2015 yılları
- 20 merkez
- 1556 Gram-negatif SBİİ
- Fatalite %42

Antibiotic resistance rates in 1556 episodes of healthcare-associated Gram-negative bacteraemia

Species	N (%) of isolates that were resistant to:				
	Carbapenems	Fluoroquinolones	Third-generation cephalosporins	Aminoglycosides	Colistin
<i>Acinetobacter baumannii</i> N = 437	401 (91.8)	389 (89.0)	410 (93.8)	310 (70.9)	9 (2.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> N = 416	216 (51.9)	266 (63.9)	320 (76.9)	200 (48.1)	67 (16.1)
<i>Escherichia coli</i> N = 339	34 (10.0)	189 (55.8)	203 (59.9)	103 (30.4)	3 (0.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> N = 205	88 (42.9)	102 (49.8)	103 (50.2)	65 (31.7)	18 (8.8)
<i>Enterobacter cloacae</i> N = 159	37 (23.3)	46 (28.9)	59 (37.1)	51 (32.1)	9 (5.7)

**ULUSAL**  
**SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ**  
**ENFEKSİYONLAR SÜRVEYANS AĞI**  
**(USHİESA)**  
**ETKEN DAĞILIMI ve ANTİBİYOTİK**  
**DİRENÇ RAPORU 2022**



Temmuz 2023  
ANKARA

Tablo 3. Türkiye’de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların enfeksiyon türüne göre etken dağılımı, 2022.

Mikroorganizmalar	Tüm Enfeksiyonlar		Pnömoni		VİP		VİO		ÜSE		Kİ-İYE		KDE		SKİ-KDE		CAE	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<b>Tüm mikroorganizmalar</b>	<b>54030</b>	<b>100.0</b>	<b>2786</b>	<b>100.0</b>	<b>8558</b>	<b>100.0</b>	<b>1746</b>	<b>100.0</b>	<b>1608</b>	<b>100.0</b>	<b>7191</b>	<b>100.0</b>	<b>7825</b>	<b>100.0</b>	<b>16824</b>	<b>100.0</b>	<b>3338</b>	<b>100.0</b>
<b>Gram pozitif koklar</b>	<b>6678</b>	<b>12.4</b>	<b>117</b>	<b>4.2</b>	<b>222</b>	<b>2.6</b>	<b>53</b>	<b>3.0</b>	<b>133</b>	<b>8.3</b>	<b>564</b>	<b>7.8</b>	<b>1563</b>	<b>20.0</b>	<b>2753</b>	<b>16.4</b>	<b>706</b>	<b>21.2</b>
<i>S. aureus</i>	1658	3.1	91	3.3	164	1.9	40	2.3	9	0.6	35	0.5	440	5.6	449	2.7	266	8.0
Koagülaz negatif stafilokoklar	1678	3.1	8	0.3	14	0.2	4	0.2	2	0.1	9	0.1	339	4.3	920	5.5	209	6.3
<i>Enterococcus spp</i>	3167	5.9	8	0.3	20	0.2	4	0.2	121	7.5	512	7.1	739	9.4	1345	8.0	215	6.4
<i>Streptococcus spp</i>	131	0.2	10	0.4	19	0.2	4	0.2	1	0.1	5	0.1	30	0.4	25	0.1	14	0.4
Diğer gram (+) koklar	44	0.1	0	0.0	5	0.1	1	0.1	0	0.0	3	0.0	15	0.2	14	0.1	2	0.1
<b>Gram (-) koklar</b>	<b>2</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>1</b>	<b>0.0</b>	<b>1</b>	<b>0.0</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>
<b>Gram (+) basiller</b>	<b>148</b>	<b>0.3</b>	<b>23</b>	<b>0.8</b>	<b>40</b>	<b>0.5</b>	<b>4</b>	<b>0.2</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>	<b>1</b>	<b>0.0</b>	<b>11</b>	<b>0.1</b>	<b>30</b>	<b>0.2</b>	<b>20</b>	<b>0.6</b>
<b>Enterobacterales</b>	<b>16951</b>	<b>31.4</b>	<b>895</b>	<b>32.1</b>	<b>2319</b>	<b>27.1</b>	<b>461</b>	<b>26.4</b>	<b>845</b>	<b>52.5</b>	<b>3472</b>	<b>48.3</b>	<b>2058</b>	<b>26.3</b>	<b>4340</b>	<b>25.8</b>	<b>1225</b>	<b>36.7</b>
<i>Citrobacter spp</i>	86	0.2	7	0.3	7	0.1	2	0.1	5	0.3	11	0.2	14	0.2	17	0.1	15	0.4
<i>Enterobacter spp</i>	1025	1.9	63	2.3	130	1.5	15	0.9	38	2.4	186	2.6	123	1.6	254	1.5	120	3.6
<i>Escherichia coli</i>	3197	5.9	103	3.7	186	2.2	33	1.9	313	19.5	1004	14.0	404	5.2	457	2.7	445	13.3
<i>Klebsiella spp</i>	11259	20.8	668	24.0	1820	21.3	378	21.6	445	27.7	2013	28.0	1341	17.1	3195	19.0	536	16.1
<i>Proteus spp</i>	596	1.1	24	0.9	85	1.0	18	1.0	29	1.8	167	2.3	40	0.5	129	0.8	46	1.4
<i>Serratia spp</i>	548	1.0	28	1.0	68	0.8	11	0.6	10	0.6	26	0.4	112	1.4	226	1.3	30	0.9
Diğer Enterobacterales’ler	240	0.4	2	0.1	23	0.3	4	0.2	5	0.3	65	0.9	24	0.3	62	0.4	33	1.0
<b>Non-fermantatif gram (-) bakteriler</b>	<b>27521</b>	<b>50.9</b>	<b>1699</b>	<b>61.0</b>	<b>5894</b>	<b>68.9</b>	<b>1218</b>	<b>69.8</b>	<b>626</b>	<b>38.9</b>	<b>3061</b>	<b>42.6</b>	<b>3524</b>	<b>45.0</b>	<b>7642</b>	<b>45.4</b>	<b>1346</b>	<b>40.3</b>
<i>Acinetobacter spp</i>	12793	23.7	809	29.0	2968	34.7	694	39.7	263	16.4	1086	15.1	1705	21.8	3623	21.5	535	16.0
<i>Pseudomonas spp</i>	13785	25.5	809	29.0	2656	31.0	494	28.3	358	22.3	1954	27.2	1692	21.6	3696	22.0	791	23.7
<i>Stenotrophomonas spp</i>	683	1.3	58	2.1	193	2.3	24	1.4	4	0.2	12	0.2	82	1.0	251	1.5	13	0.4
<i>Burkholderia spp</i>	93	0.2	1	0.0	15	0.2	4	0.2	1	0.1	3	0.0	16	0.2	41	0.2	3	0.1
<i>Haemophilus spp</i>	20	0.0	11	0.4	5	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.0	1	0.0	0	0.0
Diğer non-fermantatif gram negatif basiller	147	0.3	11	0.4	57	0.7	2	0.1	0	0.0	6	0.1	28	0.4	30	0.2	4	0.1

Tablo 4. *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili pnömoni tanları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2022.

Antibiyotik	Bağışıklık sistemi baskılanmış hastada pnömoni			Spesifik laboratuvar bulguları olan pnömoni			Ventilatör ilişkili pnömoni			Ventilatör İlişkili Olay			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	19	21	90.5	634	745	85.1	2196	2547	86.2	581	705	82.4	3430	4018	85.4
Gentamisin	15	18	83.3	581	664	87.5	1996	2257	88.4	578	648	89.2	3170	3587	88.4
İmipenem	18	18	100.0	662	678	97.6	2231	2303	96.9	648	658	98.5	3559	3657	97.3
Kolistin	2	18	11.1	38	520	7.3	127	1747	7.3	38	457	8.3	205	2742	7.5
Levofloksasin	14	15	93.3	518	530	97.7	1746	1784	97.9	519	525	98.9	2797	2854	98.0
Meropenem	21	22	95.5	715	737	97.0	2373	2433	97.5	669	682	98.1	3778	3874	97.5
Netilmisin	1	1	100.0	26	29	89.7	112	128	87.5	33	39	84.6	172	197	87.3
Siprofloksasin	22	22	100.0	666	673	99.0	2274	2308	98.5	676	681	99.3	3638	3684	98.8
Tigesiklin	6	11	54.5	172	355	48.5	534	1289	41.4	194	407	47.7	906	2062	43.9

Tablo 5. *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili üriner sistem enfeksiyonu tanları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2022.

Antibiyotik	Asemptomatik bakteremik idrar yolu enfeksiyonu			Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu			Üriner sistem enfeksiyonu			Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	20	24	83.3	23	26	88.5	5	13	38.5	387	469	82.5	435	532	81.8
Gentamisin	16	23	69.6	23	24	95.8	4	11	36.4	387	439	88.2	430	497	86.5
İmipenem	17	19	89.5	18	19	94.7	2	9	22.2	394	404	97.5	431	451	95.6
Kolistin	0	12	0.0	0	13	0.0	1	4	25.0	13	260	5.0	14	289	4.8
Levofloksasin	14	14	100.0	14	15	93.3	5	7	71.4	299	301	99.3	332	337	98.5
Meropenem	20	23	87.0	24	24	100.0	2	11	18.2	424	438	96.8	470	496	94.8
Netilmisin	0	0	-	2	2	100.0	0	0	-	20	26	76.9	22	28	78.6
Siprofloksasin	22	24	91.7	25	25	100.0	8	12	66.7	449	450	99.8	504	511	98.6
Tigesiklin	7	15	46.7	6	11	54.5	0	1	0.0	109	237	46.0	122	264	46.2

Tablo 6. *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2022.

Antibiyotik	Laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu			Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	501	664	75.5	1603	1937	82.8	2104	2601	80.9
Gentamisin	480	605	79.3	1490	1735	85.9	1970	2340	84.2
İmipenem	505	561	90.0	1584	1669	94.9	2089	2230	93.7
Kolistin	23	420	5.5	93	1272	7.3	116	1692	6.9
Levofloksasin	378	409	92.4	1123	1176	95.5	1501	1585	94.7
Meropenem	571	645	88.5	1797	1899	94.6	2368	2544	93.1
Netilmisin	26	33	78.8	77	85	90.6	103	118	87.3
Siprofloksasin	613	633	96.8	1778	1817	97.9	2391	2450	97.6
Tigesiklin	140	321	43.6	480	1022	47.0	620	1343	46.2

Tablo 7. *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu cerrahi alan enfeksiyonu tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2022.

Antibiyotik	Derin insizyonel primer CAE			Derin insizyonel sekonder CAE			Yüzeysel insizyonel primer CAE			Yüzeysel insizyonel sekonder CAE			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	113	137	82.5	8	8	100.0	50	61	82.0	4	6	66.7	175	212	82.5
Gentamisin	109	129	84.5	6	6	100.0	44	53	83.0	2	4	50.0	161	192	83.9
İmipenem	115	122	94.3	4	4	100.0	49	52	94.2	4	5	80.0	172	183	94.0
Kolistin	4	99	4.0	0	4	0.0	1	36	2.8	0	3	0.0	5	142	3.5
Levofloksasin	81	87	93.1	2	2	100.0	40	42	95.2	3	3	100.0	126	134	94.0
Meropenem	129	138	93.5	8	8	100.0	61	64	95.3	5	6	83.3	203	216	94.0
Netilmisin	8	10	80.0	0	0	-	2	2	100.0	0	0	-	10	12	83.3
Siprofloksasin	119	121	98.3	8	8	100.0	59	60	98.3	4	5	80.0	190	194	97.9
Tigesiklin	25	64	39.1	1	7	14.3	15	35	42.9	2	2	100.0	43	108	39.8

# İstanbul Tıp Fakültesi

## *Acinetobacter spp.* Karbapenem Direnci Verileri

İlk 4 ay verisi yok

Son 2 ay verisi yok

	2019 (n=150)	2020 (n=267)	2021 (n=255)	2022 (n=126)	2023 (n=115)
İmipenem	%71	%83	%82	%79	%83
Meropenem	%66	%83	%82	%79	%82

> [Infect Prev Pract.](#) 2021 Mar;3(1):100113. doi: 10.1016/j.infpip.2021.100113. Epub 2021 Jan 9.

## An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital

Tamar Gottesman <sup>1 2</sup>, Rina Fedorowsky <sup>1</sup>, Rebecca Yerushalmi <sup>3</sup>, Jonathan Lellouche <sup>4</sup>, Amir Nutman <sup>2 4</sup>

Affiliations + expand

PMID: 34316574 PMCID: PMC7794049 DOI: 10.1016/j.infpip.2021.100113

[Free PMC article](#)

> [Sci Rep.](#) 2022 Dec 2;12(1):20808. doi: 10.1038/s41598-022-25493-8.

## The association between *Acinetobacter baumannii* infections and the COVID-19 pandemic in an intensive care unit

Jale Boral <sup># 1 2</sup>, Zeliha Genç <sup># 3</sup>, Fatihan Pınarlık <sup>1 2</sup>, Güz Ekinci <sup>1 2</sup>, Mert A Kuskucu <sup>2 4</sup>, Pelin İrkören <sup>3</sup>, Mahir Kapmaz <sup>3</sup>, Süda Tekin <sup>5</sup>, Nahit Çakar <sup>6</sup>, Evren Şentürk <sup>6</sup>, Fatma Yurdakul <sup>6</sup>, Bilge Dikenelli <sup>7</sup>, Fusun Can <sup>1 2</sup>, Onder Ergonul <sup>8 9</sup>

Affiliations + expand

PMID: 36460749 PMCID: PMC9716169 DOI: 10.1038/s41598-022-25493-8

[Free PMC article](#)

> [Euro Surveill.](#) 2022 Nov;27(46):2200845. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200845.

## Large increase in bloodstream infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter* species during the first 2 years of the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021

Pete Kinross <sup>1 2</sup>, Carlo Gagliotti <sup>3 2</sup>, Hanna Merk <sup>1</sup>, Diamantis Plachouras <sup>1</sup>, Dominique L Monnet <sup>1</sup>, Liselotte Diaz Högberg <sup>1</sup>; EARS-Net Study Group <sup>4</sup>; EARS-Net Study Group participants

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 36398574 PMCID: PMC9673235 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200845

[Free PMC article](#)





# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



Consensus Document

Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria<sup>☆</sup>



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijantimicag](http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag)



Review

Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM)



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

**ScienceDirect**

journal homepage: [www.e-jmii.com](http://www.e-jmii.com)



Review Article

**Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli**



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijantimicag](http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag)



Review

Management of infections caused by WHO critical priority Gram-negative pathogens in Arab countries of the Middle East: a consensus paper



# Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections

Pranita D. Tamma,<sup>1</sup> Samuel L. Aitken,<sup>2</sup> Robert A. Bonomo,<sup>3</sup> Amy J. Mathers,<sup>4</sup> David van Duin,<sup>5</sup> and Cornelius J. Clancy<sup>6</sup>

# Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,<sup>1,✉</sup> Samuel L. Aitken,<sup>2</sup> Robert A. Bonomo,<sup>3</sup> Amy J. Mathers,<sup>4,5</sup> David van Duin,<sup>6</sup> and Cornelius J. Clancy<sup>7</sup>

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521–547



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



## Guidelines

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

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

# CRAB İnfeksiyonlarında Ampisilin-sulbaktam

- Ampisilin-sulbaktam (SAM), PBP hedeflerinin doyması için IDSA 2023 rehberinde yüksek doz önerilir (6-9 gr)
- Kombine tedaviyle önerilmekte
- **Dirençli olsa bile etkinliğini koruyacaktır ve tedavide kullanılabilir**
- 2017 yılında yapılan bir meta-analizde\* 2118 hasta:
  - Sulbaktam temelli rejimin polimiksin ve tetrasiklin temelli rejimlere göre mortaliteyi daha fazla azaltıcı etkisi var
- 2021 yılında yapılan bir meta-analizde\*\* 1835 hasta:
  - SAM'ın ikinci bir ajanla kombinasyonu kritik hastalarda mortaliteyi azaltan en etkili rejim, nefrotoksisite de daha az

\* *Crit Care* 2017; 21(1): 319.

\*\* *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 24: 136- 47.

# CRAB İnfeksiyonlarında Sulbaktam-durlobaktam

- Sulbaktam-durlobaktam (SUL-DUR) bakterisidal bir beta laktam-beta laktamaz inhibitörü
- Durlobaktam Ambler A,C,D sınıfı beta-laktamazlara (OXA dahil) etkili
- In vitro çalışmalarda durlobaktam sulbaktamın çok ilaca dirençli *Acinetobacter* türlerine karşı aktivitesini güçlendirir
  - **Durlobaktam korumasıyla daha az dozda sulbaktam PBP hedeflerine ulaşır**



Mayıs 2023'te VIP ve nozokomiyal pnömoni için FDA onayı aldı






4x1 flakon (4 gr sulbaktam)



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

- ATTACK çalışmasında, CRAB ile ilişkili nozokomiyal pnömoni, VİP ve bakteriyemi olan hastalarda SUL-DUR, kolistin ile karşılaştırıldı (imipenem-silastatin ile kombinasyon halinde)
- **SUL-DUR'un klinik yanıt açısından kolistinden daha düşük olmadığı, aynı zamanda çok daha olumlu bir güvenlik profiline sahip olduğu** gösterildi
- SUL-DUR'un tolerasyonu iyiydi;
  - En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, mide bulantısı ve enjeksiyon bölgesinde flebitti

# Efficacy of Cefoperazone Sulbactam in Patients with *Acinetobacter* Infections: A Systematic Review of the Literature

Gowthami Sai Kogilathota Jagirdhar <sup>1</sup>, Kaanthi Rama <sup>2</sup>, Shiva Teja Reddy <sup>2</sup>, Harsha Pattnaik <sup>3</sup>, Rakhtan K. Qasba <sup>4</sup>, Praveen Reddy Elmati <sup>5</sup>, Rahul Kashyap <sup>6</sup>, Marco Schito <sup>7</sup> and Nitin Gupta <sup>8,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Medicine, Saint Michaels Medical Center, Newark, NJ 07104, USA

<sup>2</sup> Gandhi Medical College and Hospital, Secunderabad 500003, Telangana, India

<sup>3</sup> Lady Hardinge Medical College, New Delhi 110001, India

<sup>4</sup> Green Life Medical College and Hospital, Dhaka 1205, Bangladesh

<sup>5</sup> Interventional Pain Medicine, University of Louisville, Louisville, KY 40208, USA

<sup>6</sup> Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55092, USA

<sup>7</sup> CURE Drug Repurposing Collaboratory (CDRC), Critical Path Institute, 1730 E River Rd, Tucson, AZ 85718, USA

<sup>8</sup> Department of Infectious Disease, Kasturba Medical College, Manipal, Manipal Academy of Higher Education, Manipal 576104, India

\* Correspondence: nityanitingupta@gmail.com

*Antibiotics* **2023**, *12*, 582.

**Abstract:** Introduction: *Acinetobacter baumannii* (AB) is a multidrug-resistant pathogen commonly associated with nosocomial infections. The resistance profile and ability to produce biofilm make it a complicated organism to treat effectively. Cefoperazone sulbactam (CS) is commonly used to treat AB, but the associated data are scarce. Methods: We conducted a systematic review of articles downloaded from Cochrane, Embase, PubMed, Scopus, and Web of Science (through June 2022) to study the efficacy of CS in treating AB infections. Our review evaluated patients treated with CS alone and CS in combination with other antibiotics separately. The following outcomes were studied: clinical cure, microbiological cure, and mortality from any cause. Results: We included 16 studies where CS was used for the treatment of AB infections. This included 11 studies where CS was used alone and 10 studies where CS was used in combination. The outcomes were similar in both groups. We found that the pooled clinical cure, microbiological cure, and mortality with CS alone for AB were 70%, 44%, and 20%, respectively. The pooled clinical cure, microbiological cure, and mortality when CS was used in combination with other antibiotics were 72%, 43%, and 21%, respectively. Conclusions: CS alone or in combination needs to be further explored for the treatment of AB infections. There is a need for randomized controlled trials with comparator drugs to evaluate the drug's effectiveness.

# CRAB İnfeksiyonlarında Polimiksinler

- CRAB infeksiyonlarında polimiksin B kombine tedaviyle önermekte
- Klinik çalışmalar sıklıkla kolistinle yapılmış olmasına karşın **polimiksin B kolistine göre daha olumlu FK profile sahip** olduğundan, IDSA 2023 rehberinde polimiksin B öncelenmiş
  - Kolistinin CRAB ile ilişkili ÜSİ'de daha uygun olabileceğini belirtmişler
- Polimiksinlerin monoterapide dezavantajları;
  - Geleneksel dozlarda yeterli serum konsantrasyonuna ulaşamaması
  - Yüksek dozlarda görülen nefrotoksisite
  - Bu nedenle yetersiz kalan bakterisidal aktivite
- IV polimiksin B aktivitesi pulmoner epitel sıvısında suboptimal düzeylerde ve genelde akciğerde yeterli bakterisidal etkiye ulaşamıyor

# CRAB İnfeksiyonlarında İnhaler Antibiyotikler

VİP'de:

- İnhaler kolistin, fosfomisin ve amikasinin plaseboyla karşılaştırıldığı çalışmalarda inhaler tedavinin klinik yanıtı katkısı bulunmamış\*
- 13 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ise inhaler antibiyotik tedavisinin semptom süresini kısalttığı ancak YBÜ yatış süresi, ventilasyon gününün kısalması ve sağkalım üzerine katkısının bulunmadığı gösterilmiş\*\*

Akciğer dokusuna yetersiz penetrasyon  
ilaç dağılımı dengesiz  
Bronkokonstrüksiyon riski

\* Rattanaumpawan P, J Antimicrob Chemother 2010; 65(12): 2645-9  
Kollef MH, Chest 2017; 151(6): 1239-46.  
Niederman MS, Lancet Infect Dis 2020; 20(3): 330-40  
\*\* Qin JP, Sci Rep 2021; 11(1): 6969



# CRAB İnfeksiyonlarında Tetrasiklin Türevleri

- Yüksek doz minosiklin ve tigesiklin kombine tedaviyle önerilmekte
  - Yüksek doku dağılımı, zayıf serum ve idrar konsantrasyonu
- CLSI'da minosiklin için zon çapları ve MİK değerleri belirtildiğinden ve daha uzun süreli klinik deneyimden dolayı IDSA 2023 rehberinde minosiklini ön plana alınmış
- Eravasiklin ikisinin kullanılmadığı durumlarda kullanılabilir, veri çok az
  - Serum düzeyleri tigesikline göre yüksek
  - FDA komplike batın içi infeksiyon için onay verdi



# CRAB İnfeksiyonlarında Sefiderokol



- Sefiderokol, hücre girişini kolaylaştırmak ve yüksek periplazmik konsantrasyonlar elde etmek için bakteriyel demir transport mekanizmasını kullanan yeni bir **siderofor sefalosporindir**
- Karbapeneme dirençli Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* 'ya etkili (metallo-beta-laktamaz ya da OXA)
- FDA tarafından 2019 yılında **komplike üriner sistem infeksiyonları, nozokomiyal pnömoni ve VIP tedavisi için onaylanmıştır**
- Renal yetmezlikte doz ayarı gerekiyor



**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

101 sefiderokol, 51 en iyi tedavi  
%45 pnömoni  
%31 kan dolaşım yolu inf.  
%24 komplike ÜSi  
%46 *Acinetobacter spp.*

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.

Mikrobiyolojik ve klinik etkinlik diğer grupla benzer

Tüm nedenlere bağlı mortalite (%50 vs %18)

# 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<sup>a</sup>, Chien-Ming Chao<sup>b</sup>, Cheng-Yi Wang<sup>c</sup>, Chih-Cheng Lai<sup>d,\*</sup>,  
Chao-Hsien Chen<sup>e,f,1,\*</sup>

**Table 1**  
Characteristics of the included studies.

Study, year published	Study design	Study duration	Study site	Study population	No. of patients (ITT population)		Dose regimen	
					Cefiderocol	Comparator	Cefiderocol	Comparator
Portsmouth et al., 2018 [25]	Double-blind, non-inferiority, phase 2 trial	2015–2016	65 hospitals in 15 countries	Adults with Gram-negative cUTI	300	148	1-h infusion of cefiderocol (2 g) every 8 h for 7–14 days	1-h infusion of imipenem/cilastatin (1 g each) every 8 h for 7–14 days
Wunderink et al., 2021 (APEKS-NP trial) [26]	Randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial	2017–2019	76 hospitals in 17 countries	Adults with Gram-negative NP	148	150	3-h infusion of cefiderocol (2 g) every 8 h for 7–14 days	3-h infusion of meropenem (2 g) every 8 h for 7–14 days
Bassetti et al., 2021 (CREDIBLE-CR trial) [27]	Randomised, open-label, pathogen-focused, descriptive, phase 3 study	2016–2019	95 hospital in 16 countries	Adults with NP, BSI or sepsis, or cUTI and a CR-Gram-negative pathogen	101	49	3-h infusion of cefiderocol (2 g) every 8 h for 7–14 days	Best available therapy for 7–14 days

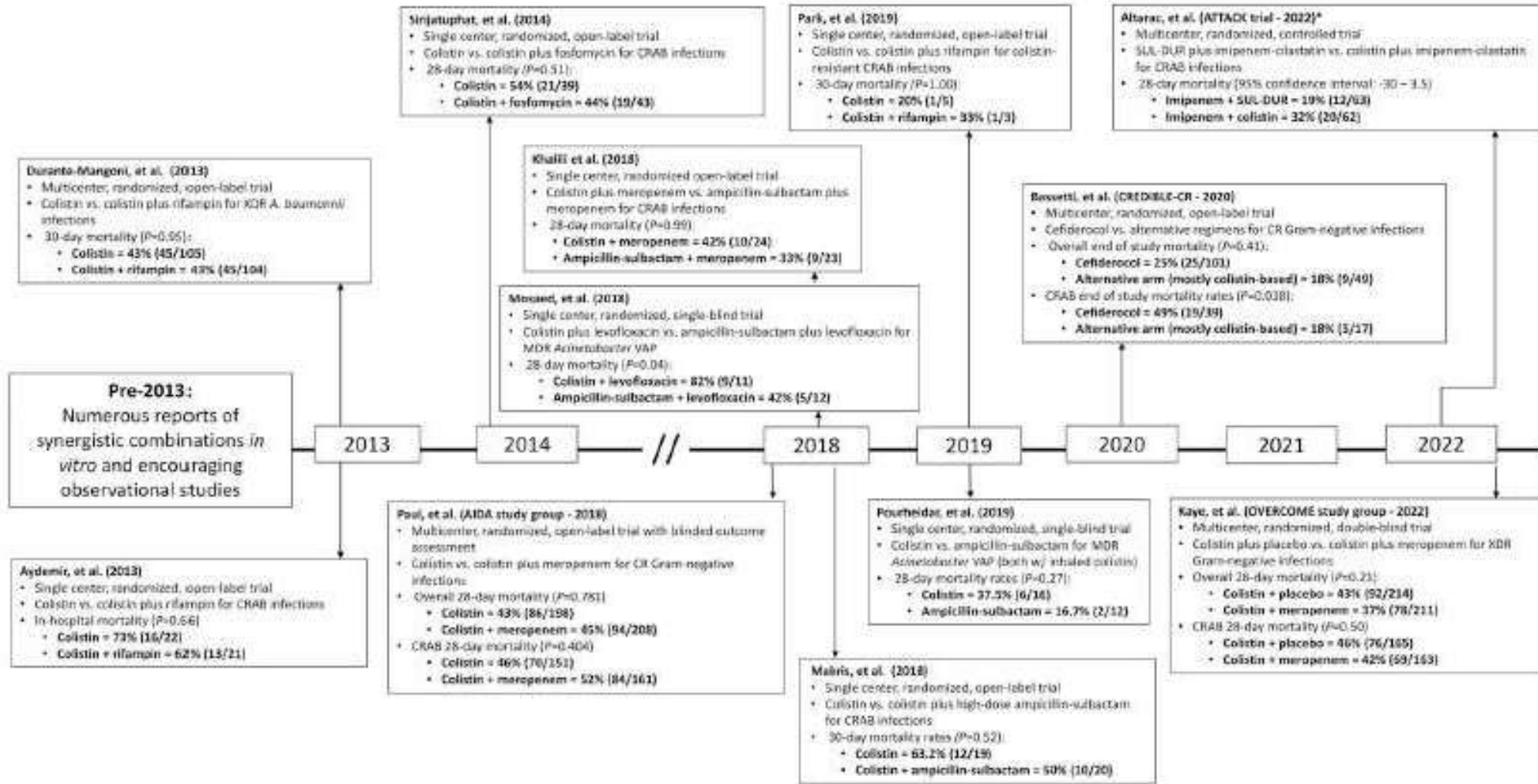
ITT, intention-to-treat; cUTI, complicated urinary tract infection; NP, nosocomial pneumonia; BSI, bloodstream infection; CR, carbapenem-resistant.

**Table 3**  
Microbial distribution in the study populations.

Pathogen	No. (%) of indicated pathogen isolated					
	Portsmouth et al., 2018 [25]		Wunderink et al., 2021 (APEKS-NP trial) [26]		Bassetti et al., 2021 (CREDIBLE-CR trial) [27]	
	Cefiderocol (n = 252)	Comparator (n = 119)	Cefiderocol (n = 145)	Comparator (n = 147)	Cefiderocol (n = 87)	Comparator (n = 40)
<i>Escherichia coli</i>	152 (60.3)	79 (66.4)	19 (13.1)	22 (15.0)	2 (2.3)	1 (2.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48 (19.0)	25 (21.0)	48 (33.1)	44 (29.9)	27 (31.0)	12 (30.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0)	0 (0)	23 (15.9)	24 (16.3)	37 (42.5)	17 (42.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18 (7.1)	5 (4.2)	24 (16.6)	24 (16.3)	12 (13.8)	10 (25.0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	3 (2.0)	5 (5.7)	0 (0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	9 (3.6)	1 (0.8)	7 (4.8)	8 (5.4)	2 (2.3)	0 (0)
<i>Proteus mirabilis</i>	17 (6.7)	2 (1.7)	NA	NA	0 (0)	0 (0)
Others	8 (3.2)	7 (5.9)	38 (26.2)	42 (28.6)	<i>A. nosocomialis</i> : 2 (2.3), <i>E. cloacae</i> : 2 (2.3)	0 (0)

NA, not applicable.

**Sefiderakol ve karşılaştırmalı kol arasında;**  
**Klinik yanıt**  
**14 ve 28 günlük mortalite**  
**Mikrobiyolojik eradikasyon**  
**Ciddi istenmeyen etki**  
**İstenmeyen etki nedeniyle tedaviyi bırakma**  
**açısından FARK YOK!**



Son 2 dekatta CRAB infeksiyonları büyük ölçüde anekdotlar ve gözlemlerle yönetilmişken

Son yıllarda yapılan;  
\*Randomize kontrollü çalışmalar

\*FK-FD çalışmaları  
\*Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi

CRAB infeksiyonlarının tedavisine katkı sağladı

Tüm hastalar için ise genel olarak **kombinasyon tedavisi** geçerliliğini korumaktadır

**Figure 1.** A brief timeline of noteworthy CRAB clinical trials. \*Full results have not yet been published. Abbreviations: CR, carbapenem-resistant; CRAB, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex; MDR, multi drug-resistant; SUL-DUR, sulbactam-durlobactam; VAP, ventilator-associated pneumonia; XDR, extensively drug-resistant.

# Monoterapi vs. Kombine Tedavi

Monoterapi	Kombine tedavi	İnfeksiyon
Kolistin	Kolistin + rifampisin	İnvazif CRAB inf.
Kolistin	Kolistin + rifampisin	CRAB pnömonisi
Kolistin	Kolistin + rifampisin	Kolistine dirençli AB
Kolistin	Kolistin + fosfomisin	CRAB inf.
Kolistin	Kolistin + meropenem	CRAB bakteriyemisi, pnömonisi, ÜSİ
Kolistin	Kolistin + meropenem	CRAB bakteriyemisi, pnömonisi
Meronem/kolistin	Meronem/ampisilin sulbaktam	CRAB pnömonisi
Kolistin	Kolistin + sulbaktam	CRAB pnömonisi

Çalışmalarda kolistin dozları tutarsız ve belirsiz, bu nedenle bildirilmemiş

Polimiksin kolunu içeren sekiz çalışmanın hiçbiri, kolistinden daha olumlu farmakokinetik profile sahip olan polimiksin B'nin etkisini araştırılmamış

Sadece bu çalışmada 5. günde klinik yanıt açısından belirgin fark olduğundan (%16 vs. %70) kombine tedavi önerilmekte

# CRAB İnfeksiyonlarını Önleme

- Karbapenem kullanımının sınırlandırılması
- YBÜ'ye kabul edilen hastalarda rektal taşıyıcılık bakılması
- YBÜ'ye yeni kabul edilen hastaların ayrılması
- %2'lik klorheksidin ile günlük banyo
- Sağlık çalışanlarına düzenli infeksiyon kontrol önlemleri eğitimi
- Yeterli ve etkili çevresel temizlik ve dezenfeksiyon
- Ventilatör kullanımının olabildiğince azaltılması

	ESCMID 2022	IDSA 2022	IDSA 2023
<b>Ampisilin-sulbaktam (SAM) (yüksek doz)</b>	Duyarlıysa öneriyor	Hafif şiddette inf. (9gr)	Kombine tedaviyle öneriyor (6-9 gr)
<b>Polimiksin B</b>	SAM'a dirençliyse öneriyor	Hafif şiddette inf.	Kombine tedaviyle öneriyor
<b>Tetrasiklin türevleri (yüksek doz)</b>	SAM'a dirençliyse öneriyor	Hafif şiddette inf.	Kombine tedaviyle öneriyor
<b>Sefiderokol</b>	<b>Önermiyor</b>	Diğer antibiyotiklere refrakter inf. veya intolerans durumunda öneriyor (kombine)	Diğer antibiyotiklere refrakter inf. veya intolerans durumunda öneriyor (kombine)
<b>Polimiksin B ve tetrasiklin türevlerinin en az 1 etkili ajanla kombinasyonu</b>	Ağır şiddette inf.	Orta ve ağır şiddette inf.	Öneriyor
<b>Yüksek doz, uzun infüzyon karbapenem</b>	Meropenem Mik < 8mg/l ise öneriyor	Orta ve ağır şiddette inf.	<b>Önermiyor</b>
<b>Polimiksin + meropenem kombinasyonu</b>	<b>Önermiyor</b>	<b>Önermiyor</b>	<b>Önermiyor</b>
<b>Rifampinler</b>	<b>Önermiyor</b>	<b>Önermiyor</b>	<b>Önermiyor</b>
<b>İnhaler antibiyotikler</b>	Değerlendirilmemiş	<b>Önermiyor</b>	<b>Önermiyor</b>





## \*Take home message

- Tedavi yanıtı alınana kadar mümkünse iki aktif ajanla **kombinasyon tedavisi** verilmeli
  - **Yüksek doz ampisilin-sulbaktam** ★
  - **Sulbaktam/durlobaktam** (ülkemizde yok, veri az)
  - **Polimiksin B**
  - **Yüksek doz tigesiklin** veya **minosiklin** (farmakolojik özellikleri göz önünde bulundurularak)
  - **Sefiderakol** (ülkemizde yok)
- Fosfomisin ve rifampisinli kombinasyonlar, inhaler tedaviler, yüksek doz ve uzun infüzyon karbapanem önerilmiyor
- Duyarlılık testi sonuçları, infeksiyon bölgesi ve CRAB için yerel epidemiyolojik bilgilere dayalı olarak **bireyselleştirilmiş tedavi rejimlerinin** oluşturulması gerekecektir
  - Yerel rehberler
- Daha fazla veri elde edilinceye kadar tedaviye üçüncü bir ajanın eklenmesi klinik yanıtın geciktiği veya tekrarlayan infeksiyonları olan hastalar için saklanmalıdır

**TEŞEKKÜRLER...**