

Çoğul Dirençli Gram-Negatiflerde Tedavi Yaklaşımı

Acinetobacter Türleri

Orhan YILDIZ*

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

Gram-negatif, nonfermentatif, sporsuz, aerobik basiller olan *Acinetobacter* türleri son yıllarda özellikle hastane infeksiyonlarının önemli etkenleri olarak ortaya çıkan, yüksek oranda morbidite ve mortalite nedeni fırsatçı patojenlerdir. Diğer gram-negatif bakterilere göre dezenfektanlara ve kuruluğa daha dayanıklıdır. Kuru yüzeylerde, tıbbi atıklarda ve çöplerde yaklaşık olarak 10 gün canlılıklarını sürdürebilirler. Sağlıklı insanların deri florasında bulunabilir, boğaz ve diğer vücut bölgelerinden izole edilebilirler. Günümüzde 33 *Acinetobacter* türü tanımlanmış ve 18'i isimlendirilmiştir. *Acinetobacter baumannii*, *A. calcoaceticus*, tür 3 ve 13 *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex* olarak isimlendirilir ve bu grup hastane kökenli *Acinetobacter* infeksiyonlarının yaklaşık olarak %80'inden sorumludur. *A. baumannii* klinik örneklerden en sık izole edilen türdür.

Acinetobacter türlerinin hastane ortamlarında yaygın olarak bulunmaları hastaların hızla kolonize olmasına yol açar. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne yatan hastaların ilk haftada kolonize olma oranı yaklaşık olarak %70'tir. Kolonize veya infekte hastalar bu bakteriler için önemli bir kaynaktır ve infeksiyon gelişme oranı kolonize hastalarda (%26) kolonize olmayanlara (%5) göre daha yüksektir. Bakteri personelin elleriyle hastadan hastaya veya çevreden hastaya geçerek epidemiler oluşturabilir. *Acinetobacter* türleri hastaneye yatırılan hastalarda başta pnömoni, bakteremi, menenjit, üriner sistem infeksiyonu ve selülit gibi infeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle yoğun bakım hastalarında altta yatan ağır sistemik hastalıklar, ileri yaş, önceden antibiyotik, steroid ve immünsüpresif ilaç kullanımı gibi hazırlayıcı faktörler infeksiyon gelişmesine yardımcı olur.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Orhan YILDIZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ
e-mail: oyildiz@erciyes.edu.tr

Acinetobacter türleri ampisilin, amoksisilin ve birinci kuşak sefalosporinlere doğal dirençlidir, bununla birlikte mutasyon ve genetik materyal aktarımıyla kolayca diğer antibiyotiklere de direnç geliştirebilmektedir. *Acinetobacter* türlerinin antimikrobiallere bilinen direnç mekanizmaları: Geniş spektrumlu beta-laktamaz yapımı (intrensek tip ve TEM1 beta-laktamazlar, AmpC tip sefalosporinaz, OXA51/ 69 varyant olarak tanımlanan intrensek beta-laktamaz, oksasilinaz, karbapenem direncinden sorumlu sınıf B IMP ve VIM metallobeta-laktamazlar, OXA 23, 24 klas D karbapenemazlar), aminoglikozid modifiye eden enzimler, dış membran porinlerinde ve penisilin bağlayan proteinde değişikliklerdir.

Son 30 yılda *Acinetobacter* türlerinin penisilinlere, monobaktamlara, sefalosporinlere, kinolonlara, imipeneme ve aminoglikozidlere karşı artan oranlarda direnç bildirilmiştir. Henwood ve arkadaşları izolatların %85'inin sefalosporinlere direnç geliştirdiğini, karbapenem, kolistin ve sulbaktamın ise etkili antibiyotikler olduğunu göstermişlerdir.

Son yıllarda rutinde kullanılan pek çok antibiyotiğe karşı direnç oranlarının arttığı ve "multidrug-resistant (MDR)" veya "pan-resis-

tant (PR)" suşların ortaya çıktığı bildirilmektedir. MDR *Acinetobacter* suşları tedavide kullanılan üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenemler gibi en az üç farklı sınıf antibiyotiğe karşı direncin varlığı olarak tanımlanmaktadır. PR suşlar ise mevcut tüm antibiyotiklere dirençli *Acinetobacter* türlerini tanımlamaktadır.

A. baumannii'de çoklu dirençten sorumlu başlıca mekanizmalar dış membran porinlerindeki azalma ve pompa mekanizmasının aktivasyonudur. Ülkemizde yapılan çok-merkezli yoğun bakım ünitesi kökenli bakterilerin direnç sürveyansı çalışmalarında *A. baumannii* kökenlerinde antibiyotik direnç oranlarının çok yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 1, 2).

MDR *Acinetobacter* suşları sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin seçici baskısıyla oluşmakta, hastane ortamında hızla yayılmakta ve uzayan salgınlara neden olmaktadır. Salgınlar genellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin veya karbapenemlerin tüketiminin arttığı hastanelerde ortaya çıkmaktadır. Karbapenemler *Acinetobacter* türlerine karşı en etkili antibiyotikler olmakla birlikte günümüzde imipenem direnci %20'den fazladır.

Tablo 1. Avrupa hastanelerinde 1997-2000 yılları arasında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin antibiyotiklere duyarlılık oranları (%).

	Türkiye	Belçika	Almanya	İsveç	İsviçre	İngiltere	İtalya
Tobramisin	51	-	7	0	0	56	44
Seftazidim	88	25	10	7	0	72	48
Siprofloksasin	80	19	29	7	0	63	52
İmipenem	38	6	2	7	0	22	22

Tablo 2. Ülkemizde yapılan çok-merkezli sürveyans çalışmalarında *A. baumannii* kökenlerinde antibiyotik duyarlılık oranları (%).

Çalışma	IMP	MER	CFP/SUL	CEZ	SEF	PIP/TAZ	CIP	AMI
NPRS-2003	66	-	47	3	19	7	13	24
MYSTIC-2002*	46	49	-	16	20	13	19	43
MYSTIC-2000-2003	56	61	-	14	24	15	19	47
HİTIT-2004	48	-	59	18	23	21	-	-

* Sadece yoğun bakım ünitesi izolatları.

IMP: İmipenem, MER: Meropenem, CFP/SUL: Sefoperazon/sulbaktam, CEZ: Seftazidim, SEF: Sefepim, PIP/TAZ: Piperasilin/tazobaktam, CIP: Siprofloksasin, AMI: Amikasin, NPRS: The Nosocomial Pathogens Resistance Surveillance, MYSTIC: Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection, HİTIT: Türkiye'de çok-merkezli in vitro direnç sürveyansı çalışması.

Ruiz ve arkadaşları, *Acinetobacter* türlerinde imipenem direncini çalışmışlar ve 1991 yılında %1.3 olan direncin 1996 yılında %80'e ulaştığını bildirmişlerdir. Pek çok suşun aynı zamanda diğer antibiyotiklere de dirençli olduğu ve kolistin in vitro etkili tek antibiyotik olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarla çok sayıda antibiyotiğin MDR suşlarına karşı in vitro sinerjizm gösterdiği ortaya konmuştur, ancak bu sonuçlar kontrollü, in vivo çalışmalarla desteklenmelidir.

TEDAVİ

Acinetobacter infeksiyonlarında yüksek direnç oranları tedavi seçeneklerini sınırlar. Bakteremik olgularda karşılaştırmalı çalışmaların eksikliği ve klinik deneyimlerin yetersiz olması nedeniyle net bir tedavi yaklaşımı belirlenmemekle birlikte bazı öneriler söz konusudur (Tablo 3). Ciddi *A. baumannii* infeksiyonlarında monoterapiyi destekleyen randomize klinik çalışmalar yoktur ve ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle kombinasyon tedavisi ön plana çıkmaktadır. Karbapenemler, sulbaktam, polimiksinler ve aminoglikozidler *A. baumannii*'ye karşı en etkili antibiyotiklerdir. Diğer yandan antimikrobiallere duyarlılık ülkeler, hastaneler, hatta aynı hastanede farklı klinikler arasında değişiklikler gösterebilmektedir. Bu değişiklikler antibiyotik tüketim paternleri, farklı epidemiyolojik koşullar ve antibiyotik kontrol politikalarının bir sonucu olabilir. Bu nedenle *Acinetobacter* türleriyle oluşan infeksiyonların tedavisinde uygun antibiyotiğin seçilmesinde lokal sürveyans verileri dikkate alınmalıdır.

Karbapenemler

İmipenem ve meropenem MDR gram-negatif bakterilerin oluşturduğu hastane infeksiyonlarında başarıyla kullanılan antibiyotiklerdir. Bu infeksiyonların tedavisinde klinik kür oranı %80'in üzerindedir. Karbapenemler genellikle monoterapiye tercih edilmekle birlikte son yıllarda MDR *Acinetobacter* türlerinin ortaya çıkması kombinasyon tedavilerini gündeme getirmiştir. Bazı çalışmalarda karbapenem ve sulbaktam kombinasyonları değerlendirilmiştir. Ko ve arkadaşları MDR suşlarında meropenemin sulbaktamla kombinasyonunun her iki ilacın monoterapilerinden daha üstün olduğunu göstermişlerdir. İn vitro çalışmalarda karbapenemlerin aminoglikozidle kombinasyonunun sinerjik etkili olduğu gösterilmiştir. Karbapenemlerin amikasinle kombine edilmesi bu ilaçların MDR suşlarına karşı etkinliklerini %38-46 oranında artırmaktadır. Öte yandan deneysel çalışmalarda karbapenemlere bir aminoglikozid eklenmesiyle karbapenem monoterapilerinden daha başarılı sonuçlar elde edilememiştir.

Beta-Laktamaz İnhibitörleri

Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam) *Acinetobacter* türlerine karşı antibakteriyel etkinlik gösterirler, ancak beta-laktamların etkinliklerini artırmazlar. Sulbaktam *A. baumannii* klinik izolatlarına karşı diğerlerinden daha etkilidir ve MDR suşlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu suşların %90'dan fazlası sulbaktama duyarlıdır. Rutin

Tablo 3. *A. baumannii* bakteremilerinin tedavisinde önerilen antibiyotikler.

MDR olmayan *A. baumannii* bakteremileri

Antibiyograma göre etkili ve dar spektrumlu bir beta-laktam antibiyotik

Örneğin; sulbaktam > aztreonam > seftazidim > imipenem

MDR *A. baumannii* bakteremileri

İlk tercih: Sulbaktam 1 g IV yolla, her 6-8 saatte bir

Alternatif: İmipenem 500 mg IV yolla, her 6 saatte bir (özellikle sadece imipenem duyarlı suşlar için)

Menenjit olgularında: Meropenem 1-2 g IV yolla, her 8 saatte bir

İmipeneme dirençli *A. baumannii* bakteremileri

Sulbaktam 1 g IV yolla, her 6-8 saatte bir

PR *A. baumannii* bakteremileri

Kolistin 2.5-5 mg/kg/gün IV yolla, her 8-12 saatte bir

IV: İntravenöz, PR: Pan-resistant.

klirik kullanımda olan ampisilin-sulbaktam kombinasyonu MDR *A. baumannii* suşlarında kullanılabilir ve özellikle bu antibiyotikğin pnömoni, bakteremi gibi ağır infeksiyonların tedavisinde karbapenemler kadar etkili olduğu gösterilmiştir. İmipeneme orta duyarlı *Acinetobacter* suşlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinde ise en etkili ilaçlardır. Bakteremilerde bakteriyolojik kür oranları %85'in üzerindedir. Corbella ve arkadaşlarının çalışmasında MDR *A. baumannii* suşlarıyla gelişen ağır infeksiyonlarda sulbaktam ampisilinle birlikte veya tek başına kullanılmış ve her iki kolda da başarılı sonuçlar alınmıştır. Sulbaktam tedavisinin MDR *A. baumannii* suşlarıyla gelişen menenjitlerde ve imipeneme dirençli suşlarla oluşan infeksiyonlarda etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Öte yandan MDR suşlarda karbapenem direncindeki artışla paralel bir şekilde sulbaktam direnci de artmaktadır. Sulbaktamın sefoperazonla kombinasyonu ile *Acinetobacter* türleriyle oluşan infeksiyonların ampirik tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır ve sefpiromla kombinasyonu bu suşlara karşı sinerjik etki göstermiştir. Jones ve arkadaşları MDR *Acinetobacter* türlerine karşı sefoperazon-sulbaktamın diğer beta-laktam antibiyotiklerden daha fazla, karbapenemlerden daha az etkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Polimiksinler

Polimiksinler (polimiksin B, polimiksin E = kolistin) polipeptid katyonik antibiyotiklerdir. Bu ajanlar önemli yan etkileri ve daha az toksik antibiyotiklerin keşfi nedeniyle 1970'li yıllardan sonra kullanım dışı kalmışlardır. MDR gram-negatif suşların ortaya çıkması ve bu suşların kolistine duyarlı olduklarının bildirilmesiyle yeniden gündeme gelmiştir. Son yıllarda elde edilen klinik deneyimler polimiksinlerin önceden sanıldığı kadar toksik olmadığını göstermektedir. Bu ilaçlara bağlı nörotoksisite bildirilmemiştir ve nefrotoksik etkileri nadir olup genellikle geri dönüşümlüdür.

Polimiksinlerin *Pseudomonas aeruginosa* ve *A. baumannii* kökenlerine karşı duyarlılığı %98'den fazladır.

Pnömoni, bakteremi, deri-yumuşak doku ve üriner sistem infeksiyonlarında kullanılabilirler. İntravenöz olarak kullanılan kolistinin klinik ve mikrobiyolojik etkinliği *Acinetobacter*

türleriyle oluşan infeksiyonlarda %60-80 arasında değişmektedir, ancak pnömoni olgularında başarı daha düşüktür. Pnömoni olgularında ve özellikle *P. aeruginosa* infeksiyonlarında kolistinin intravenöz ve aerosol formunun birlikte kullanılmasıyla başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Kan-beyin bariyerini geçebilen polimiksinler santral sinir sistemi infeksiyonlarında da kullanılabilir. Ayrıca intratekal ya da intraventriküler kullanımı ile MDR gram-negatif santral sinir sistemi infeksiyonlarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir, ancak yine de bu ilaçlarla ilgili klinik deneyimler sınırlıdır.

Günümüzde bu ajanların mevcut tüm antibiyotiklere dirençli infeksiyonların kurtarma tedavisinde kullanılması önerilmekle birlikte polimiksin B'ye duyarlılığı azalmış klinik izolatlarda bildirilmektedir. Kolistinin (kolistimetat sodyum) ağır infeksiyonlarda 5 mg/kg/gün intravenöz yolla iki ya da üç doza bölünerek kullanılması önerilir. Maksimum doz 300 mg/gün'ü aşmamalıdır. Böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalıdır.

Aminoglikozidler

Aminoglikozidler *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi birçok gram-negatif basilin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalar *P. aeruginosa* infeksiyonlarında halen en etkili antibiyotik olarak amikasin gösterilirken, genel olarak *Acinetobacter* klinik izolatlarda aminoglikozid direnci artmaktadır.

Rifampisin

Acinetobacter türlerinin klinik izolatlardırının rifampisine duyarlı olmaları nedeniyle günümüzde bu ilacın MDR suşların tedavisinde etkili diğer ilaçlarla kombinasyonu gündeme gelmiştir. Bir deneysel çalışmada karbapenem dirençli *A. baumannii* pnömonisi oluşturulmuş ve rifampisin etkili olduğu ve kolistinin akciğer doku penetrasyonunun iyi olmaması nedeniyle özellikle pnömoni olgularında tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır. Diğer bir çalışmada rifampisin azitromisinle kombinasyonu MDR *A. baumannii* suşlarında hızlı bakterisidal etki elde edilmiştir.

Makrolidler

P. aeruginosa infeksiyonlarında aztreonam kullanılmakla birlikte genel olarak makrolid-

lerin *Acinetobacter* türlerine karşı etkinlikleri zayıftır. Rifampisin veya amikasinle kombinasyonunun bu suşlara karşı etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler (tetrasiklin, doksisiklin, minosiklin) MDR *Acinetobacter* türlerine karşı in vitro etkilidir, ancak in vivo etkinliği değerlendirilebilir için çalışmalar yeterli değildir. Deneysel fare ve tavşan modellerinde doksisiklin rifampisin kombinasyonu ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Yeni bir gliklisiklin olan tigesiklinin *Acinetobacter* türlerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Tigesiklinin etkinliği minosiklininden daha zayıf olmakla birlikte minosikline dirençli suşlara da etkili bir antibiyotiktir. Tigesiklinin bazı karbapenemaz üreten suşlara etkili olduğu ve polimiksinlere alternatif olabileceği bildirilmektedir, ancak MDR *Acinetobacter* türleriyle oluşan infeksiyonların tedavisiyle ilgili daha geniş klinik çalışmalara gereksinim vardır.

MDR ve PR *Acinetobacter* infeksiyonlarında kombinasyon tedavileri

MDR *A. baumannii* infeksiyonlarında çok sayıda kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Polimiksin B veya kolistinim imipenem, meropenem, ampisilin-sulbaktam, siprofloksasin, piperasilin-klavulanik asit, amikasin veya gentamisinle ikili kombinasyonu ya da seftazidim ve imipenem; rifampisin ve imipenem; rifampisin ve azitromisin; sulbaktam, rifampisin ve azitromisin; siprofloksasin ve rifampisin veya imipenemle çoklu kombinasyonunun monoterapiden daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yine de bu kısıtlı çalışmalarla kombinasyonların etkinliğini değerlendirmek güçtür.

Polimiksinler bakterinin dış membran permeabilitesini artırarak karbapenemlerin aktivitesine katkıda bulunmaktadır. Sulbaktam *A. baumannii*'nin penisilin bağlayan proteinlerine yüksek afinite gösterir ve diğer ilaçlarla kombinasyonu genellikle sinerjik etkiye neden olur. Rifampisin ve makrolidlerin MDR suşlara karşı etkinliği tam olarak bilinmemekle birlikte in vitro çalışmalarda rifampisinin kolistinle veya sulbaktam ile birlikte kullanımının bu suşlara karşı sinerjik aktivite gösterdiği ve ağır infeksiyonlarda kombinasyonun yararlı olabileceği bildirilmiştir.

Montero ve arkadaşları karbapenemlere duyarlılığı azalan suşlara imipenemle birlikte aminoglikozid kombinasyonu, yüksek seviyede imipenem direncinde ise imipenem, kolistin, rifampisin veya tobramisin kombinasyonunu önermektedir. Polimiksin, imipenem ve rifampisin veya azitromisin üçlü kombinasyonunun MDR *A. baumannii* suşlarına karşı in vitro sinerjik etkili oldukları bildirilmekle birlikte bu suşlarla ve özellikle karbapeneme dirençli suşlarla oluşan infeksiyonlarda in vivo sinerji gösterilememiştir. Bu nedenle söz konusu kombinasyonun ampirik olarak kullanımı önerilmektedir.

MDR infeksiyonların tedavisinde polimiksin, sulbaktam kombinasyonuna doksisiklin ya da minosiklinin de eklenebileceği yönünde öneriler olmakla birlikte ağır infeksiyonlarda klinik etkinlikleri kuşkuludur.

Tüm antibiyotiklere dirençli yani PR *Acinetobacter* suşlarıyla çok sık olmasa da karşılaşmaktadır. Bu durumda tedavide kullanılacak tüm antibiyotikler in vitro olarak değerlendirilmeli ve etkinliği saptanan ilaçlar kullanılmalıdır. Karbapeneme dirençli *Acinetobacter* suşlarının artması, yeni tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve bu suşlarla oluşan infeksiyonların yüksek mortaliteye sahip olmaları nedeniyle infeksiyon kontrol önlemleri daha ön planda düşünülmelidir.

Bakteriyofajlar

Bakteriyel infeksiyonların tedavisinde bakteriyofajların etkinliği uzun yıllardır araştırılmaktadır. Bakteriyofajlar tek başlarına veya antibiyotiklerle birlikte, infeksiyonların profilaksisinde veya tedavisinde kullanılmaktadır. Ciddi yan etkilerinin olmaması, etkene özgü ve ucuz olmaları gibi olumlu özellikleri nedeniyle tercih edilmektedirler. Günümüzde MDR suşların ortaya çıkması ve mevcut antibiyoterapideki yetersizlikler bakteriyofajları yeniden gündeme getirmiştir. Çok sayıda çalışma *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* deneysel infeksiyonlarında bakteriyofajların etkinliği ortaya konmuştur. Bu çalışmalar bakteriyofajların MDR suşlara da etkili olabileceklerini göstermekle birlikte özellikle MDR *Acinetobacter* infeksiyonlarıyla ilgili yeterli veri yoktur.

Yeni Yaklaşımlar

Eflüks pompası inhibitörleri: MDR suşlarının oluşmasında antibiyotiklerin aktif olarak

efluks pompalarıyla hücre dışına atılmasının rolü büyüktür. MDR suşlarıyla oluşan infeksiyonların tedavisinde efluks pompası inhibitörleri geliştirilmektedir.

FabI ve FabK inhibitörleri: Bakteriyel yağ asidi yapımında rol oynayan enzimlerin baskılanması günümüzde elde edilen önemli başarılarından biridir. Bu enzimin inhibitörleri yeni sınıf antibiyotikler olarak kabul edilmektedir. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinde FabI ve FabK bulunmaktadır. Triklosan ve FabI, FabK inhibitörlerinin özellikle MDR suşlar üzerinde geniş spektrumlu antibakteriyel etki gösterebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Akalin H. Çoğul dirençli gram negatif bakteriler. Doğanay M, Ünal S (editörler). Hastane İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:269-87.
- Bertrand X, Thouverez M, Talon D, et al. Endemicity molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. Intensive Care Med 2001;27:1263-8.
- Blanc DS, Nahimana I, Petignat C, Wenger A, Bille J, Francioli P. Faucets as a reservoir of endemic *Pseudomonas aeruginosa*. Intensive Care Med 2004; 30:1964-8.
- Blanc DS, Petignat C, Janin B, Bille J, Francioli P. Frequency and molecular diversity of *Pseudomonas aeruginosa* upon admission and during hospitalization: A prospective epidemiologic study. Clin Microbiol Infect 1998;4:242-7.
- Chai JY, Park S, Cho CH, et al. Synergic in vitro activity of imipenem and sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. Clin Microbiol Infect Dis 2004;10:1098-101.
- Cisneros JM, Rodriguez Bario J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, clinical features and treatment. Clin Microbiol Infect 2002;8:687-93.
- Coelho J, Woodford N, Turton J, Livermore DM. Multiresistant *Acinetobacter* in the UK: How big a threat. J Hospital Infect 2004;58:167-9.
- Corbella X, Ariza J, Ardanuy C, et al. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 1998;42:793-802.
- Corbella X, Pujol M, Ayats J, et al. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 1996;23:329-34.
- Çoban AY, Ekinci B, Durupınar B. A multidrug efflux pump inhibitor reduces fluoroquinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates. Chemotherapy 2004;50:22-6.
- del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: Patient prognosis and risk factors for colonisation and infection. Clin Microbiol Infect 2005;11:540-6.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Correct use of the term "pan-drug-resistant" (PDR) gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect 2005;11:1049-50.
- Falagas ME, Kasiakou SK, Tisodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: A review of the recent literature. Clin Med Res 2006;4:138-46.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirou Chaki E, Giamezrou H. Interactions of colistin and rifampicin on multidrug resistant *A. baumannii*. Diagn Microbiol Infect Dis 2001;40:117-20.
- Hanlon GW. The emergence of multidrug resistant *Acinetobacter* species: A major concern in the hospital setting. Letters in Applied Microbiology 2005; 41:375-8.
- Henwood CJ, Gatward T, Warner M, et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline (GAR-936). Antimicrob Chemother 2002;49: 479-87.
- Hoang TT, Schweizer HP. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI): A target for the antimicrobial triclosan and its role in acylated homoserine lactone synthesis. J Bacteriol 1999;181:5489-97.
- Holloway KP. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. Ann Pharmacotherapy 2006;40:1939-45.
- Jian L, Roger LN, Turnidge JD, et al. Colistin: The reemerging antibiotic for multidrug resistant gram negative bacterial infection. Lancet Infect Dis 2006; 6:589-601.
- Joly-Guillou M.-L. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. Clin Microbiol Infect 2005; 11:868-73.
- Jones RN, Salazar JC, Phaller MA, Doern GV. Multicenter evaluation of antimicrobial resistance to six broadspectrum betalactams in Colombia using the Etest method. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 29:265-72.
- Ko WC, Lee HC, Chiang SR, et al. In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. Antimicrob Chemother 2004;53:393-5.
- Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: A role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. Clin Microbiol Infect 2002;8:144-53.
- Levin AS, Barone AA, Penco J, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug resistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. Clin Infect Dis 1999;28:1008-11.

25. Linden PK, Paterson DL. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006;43:89-94.
26. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34:634-40.
27. Mahgoup S, Ahmed J, Glatt AE. Completely resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Infection Control Hospital Epidemiol* 2002;23:477-9.
28. Montero A, Ariza J, Corbella X, et al. Efficacy of colistin versus betalactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a Mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents Chemother* 2002;46:1946-52.
29. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multi resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2006;53:2778.
30. Murray CK, Hospenthal DR. Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:502-6.
31. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:306-13.
32. Payne DJ, Miller WH, Berry V, et al. Discovery of a novel and potent class of FabI-directed antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3118-24.
33. Pier GB, Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practices of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:2587-615.
34. Pop-Vicas AE, D'Agata EMC. The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 2005;40:1792-8.
35. Rahal JJ. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006;43:95-9.
36. Rice LB. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006;43:100-5.
37. Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: First of new class of antimicrobial agents. *Pharmacotherapy* 2006;26:1099-110.
38. Ruiz J, Nunez ML, Perez J, Simarro E, Martinez-Campos L, Gomez J. Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:292-5.
39. Saballs M, Pujol M, Tubau F, et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:697-700.
40. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteria? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:519-27.
41. Soothill JS. Treatment of experimental infections of mice with bacteriophages. *J Med Microbiol* 1992;37:258-61.
42. Soothill JS. Bacteriophage prevents destruction of skin grafts by *Pseudomonas aeruginosa*. *Burns* 1994;20:209-11.
43. Tascini C, Menichetti F, Boza S, Del Favero A, Bistoni F. Evaluation of the activities of twodrug combinations of rifampicin, polymyxin B and ampicillin/subactam against *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:270-1.
44. Timurkaynak F, Can F, Azap Ö, Demirbilek M, Arslan H, Karaman S. In vitro activities of nontraditional antimicrobials alone or in combination against multidrugresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2006;2227:224-8.
45. Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *Am J Infect Control* 2005;33(5 Suppl 1):41-9.
46. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9.
47. Vahaboglu H, Öztürk R, Aygün G, et al. Widespread detection of PER1 type extended spectrum betalactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *P. aureginosa* isolates in Turkey: A Nationwide Multi-center Study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-9.
48. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:284-95.
49. Wareham DW, Bean DC. In-vitro activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus multidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemases. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006;5:10.
50. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU. The growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest* 1999;115:34-41.
51. Yoon J, Urban C, Terzian C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:753-7.