

Klinisk evidens för behandling av multiresistenta *Acinetobacter*

Rapport av ST-projekt

Sammanställt för Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF)

Författare:

Inga Fröding

ST-läkare, RAF-praktikant 2010-2011

Klinisk mikrobiologi,

Karolinska universitetssjukhuset Huddinge

Sammanfattning

Den ökande förekomsten av multiresistenta *Acinetobacter* spp som endast är känsliga för colistin är ett ökande problem i många länder. Eftersom colistinbehandling kan ge svåra biverkningar hos vissa patienter har man sökt andra behandlingsalternativ, men den kliniska evidensen för effekten av dessa behandlingsalternativ är oklar. Denna litteraturstudie sammanfattar och värderar aktuell evidens för behandling av multiresistenta *Acinetobacter*. Slutsatsen är att colistinbehandling är relativt välbeprövad, och toxiciteten är sannolikt mindre än man tidigare befarat. Tigecyklin har tveksamma farmakokinetiska förutsättningar för att vara effektiv i behandling av infektioner orsakade av *Acinetobacter*, och de studier som har gjorts har inte jämfört med annan behandling varför det är omöjligt att värdera resultatet. Resistensutveckling under tigecyklinbehandling rapporteras. Det är tveksamt om tigecyklin är ett lämpligt behandlingsalternativ för multiresistenta *Acinetobacter*, men ytterligare kliniska prospektiva jämförande studier kan förändra bedömningen om de skulle visa att tigecyklin har effekt trots de dåliga teoretiska förutsättningarna. Sulbaktam är en betalaktamashämmare som har egen antimikrobiell aktivitet mot *Acinetobacter*, och har förts fram som ett behandlingsalternativ för multiresistenta *Acinetobacter*. Sulbaktam marknadsförs endast som kombination med betalaktamantibiotika, vanligen ampicillin. Ampicillin-sulbaktam är ofullständigt studerad avseende farmakokinetik och det finns problem med resistensbestämningsmetoder. Ett fåtal jämförande studier indikerar att ampicillin-sulbaktam kan ha motsvarande effekt som colistin respektive imipenem, men ytterligare studier krävs.

Bakgrund

Den kliniska relevansen av mikrobiologiska fynd av *Acinetobacter* kan vara svår att fastställa, eftersom det är svårt att skilja mellan infektion och kolonisation. Studier visar klart att infektion är associerad med ökad mortalitet. Svårt sjuka intensivvårdspatienter är oftare infekterade och koloniserade med *Acinetobacter* än andra patienter. [1], [2] En ökad förekomst av *Acinetobacter* ses också vid långtidsbehandling med antibiotika. Det är dock fortfarande oklart om infektion bidrar till mortaliteten eller endast är symptom på svår sjukdom. Peleg och medarbetare har i en översiktsartikel kommit fram till att felaktig empirisk terapi mot *Acinetobacter*- infektion var en oberoende faktor kopplad till ökad mortalitet i flera studier, medan andra inte kunnat visa detsamma.

Acinetobacter är korta gramnegativa stavar, som ej tillhör Enterobacteriaceae, men som är oxidas-negativa. Minst 31 arter tillhörande *Acinetobacter* species har identifierats. Fyra av dessa arter är mycket närbesläktade och ingår i *A.baumannii-calcoaceticus*-komplexet, vilka endast kan särskiljas med avancerade molekylärbiologiska tester: *A. baumannii*, *A. nosocomialis* (tidigare genomic species

13TU), *A. pittii* (tidigare genomic species 3) och *A. calcoaceticus*. Detta gör att man i rutindiagnostik och i de flesta kliniska behandlingspublikationer inte artbestämmer isolaten närmare. Det är dock de tre förstnämnda arterna (som även benämns ”*A. baumannii*-gruppen”) som orsakar huvuddelen av kliniska infektioner hos människa, medan *A. calcoaceticus* betraktas som en omgivningsbakterie. [1]

A. baumannii-gruppen kan orsaka vårdhygieniska utbrott framför allt på IVA-avdelningar. En bidragande orsak till detta är att de kan överleva lång tid på torra ytor och kan bilda biofilm. [3] Infektion tolkas dock ändå oftast som signifikant vid ventilatorassocierad pneumoni (VAP), och vid monoinfektion av sterila lokaler. [1]

A. baumannii-gruppen har naturlig resistens mot ett flertal vanliga antibiotikagrupper, som penicilliner och cefalosporiner. EUCAST (European Committee of Antibiotic Susceptibility Testing) har endast fastställt brytpunkter för imipenem, meropenem, doripenem, ciprofloxacin, aminoglykosider, trimetoprim-sulfa och colistin.[4] Karbapenemer är förstahandsalternativet vid behandling av en känslig stam. De senaste tio åren har det skett en dramatisk resistensutveckling, där stammar resistenta mot samtliga antibiotika utom colistin blivit vanliga i vissa länder och orsakat utbrott på vårdavdelningar.[5, 6]

Acinetobacter kan förvärva många olika resistensmekanismer mot alla antibiotikaklasser. De kliniskt viktigaste mekanismerna som medför resistens mot karbapenemer är ”extended spectrum beta-lactamases” (ESBL) med karbapenemasaktivitet. De vanligaste är OXA-betalaktamaser och metallo-beta-laktamaser. De genetiska element som kodar för dessa resistensmekanismer är oftast belägna på mobila genetiska element som plasmider eller transposoner som ofta även bär resistensgener för andra antibiotikaklasser. Dessa mobila segment kan lätt spridas mellan olika stammar, vilket innebär en effektiv spridning av multiresistens. [1]

För isolat som är resistenta mot alla konventionella antibiotika finns få alternativ. Det enda alternativet som har klinisk dokumenterad effekt och brytpunkter fastställda av EUCAST är colistin, (polymyxin E). [4, 7] Colistin avregistrerades på 1970-talet på grund av den höga toxiciteten, främst njurtoxicitet och neurotoxicitet, men återregistrerades i Sverige av Läkemedelsverket i december 2011 för intravenös användning vid behandling av multiresistenta gramnegativa bakterier.[8] På grund av de allvarliga biverkningarna med colistin, har alternativa läkemedel sökts för behandling av multiresistenta *Acinetobacter*. Främst har man studerat de nya preparaten tigeicyclin och sulbaktam. Det senare finns endast kommersiellt tillgängligt i kombination med betalaktam, oftast ampicillin, varför det är ampicillin-sulbaktam som studerats.

Denna litteraturgenomgång syftar till att undersöka vilken klinisk evidens det finns för att multiresistenta *Acinetobacter* går att behandla med colistin, tigecyklin och ampicillin-sulbaktam. På grund av att behandling med colistin har en väl studerad effekt och att EUCAST har etablerat brytpunkter för *Acinetobacter* för colistin, begränsas litteraturgenomgången avseende colistin till en sammanställning av ett mindre antal översiktsartiklar.

Metod

En PubMed-sökning utfördes med nedanstående kriterier. För tigecyklin och ampicillin-sulbaktam uteslöts fallrapporter, översiktsartiklar och artiklar på andra språk än engelska. För colistin valdes ett antal översiktsartiklar ut och sammanställdes.

Artiklarna som är inkluderade i sammanställningen har bedömts avseende studietyp, antal patienter med multiresistent *Acinetobacter* som behandlats med aktuellt antibiotikum, förekomst och typ av kontrollgrupp, kombinationsterapi eller monoterapi.

Eftersom den kliniska signifikansen av *Acinetobacter*-infektion ofta är oklar, genom att det är svårt att skilja mellan kolonisation och infektion, samt att det ofta drabbar svårt sjuka med hög mortalitet, är sammansättningen av de ingående patienternas avgörande för utgången och den observerade effekten av insatt behandling. Detta gör att det är mycket svårt att i kliniska studier bevisa behandlingseffekt, och det är nödvändigt att jämföra med annan behandling.[1, 2]

Colistin

En PubMed-sökning ”*Acinetobacter* AND colistin AND outcome” utförd i juni 2011 gav 87 träffar. Av dessa valdes 5 artiklar varav 2 översiktsartiklar ut.

Tigecyklin

En kombination av PubMed-sökningarna ”Tigecycline and *Acinetobacter* AND (outcome OR clinical data) NOT in vitro NOT animal model” och “Tigecycline and *Acinetobacter* AND outcome” gav totalt 56 träffar. Sökningen utfördes 2012-10-31. Endast studier/fallserier med mer än 6 patienter skrivna på engelska inkluderades i sammanställningen, vilket var 15 artiklar. Övriga 41 artiklar uteslöts på grund av att de var artiklar som inte beskrev kliniskt behandlingsresultat av *Acinetobacter*-infektion (21 artiklar), översiktsartiklar (11), fallrapporter (5) eller var skrivna på andra språk än engelska (4).

Ampicillin-sulbaktam

En kombination av PubMed-sökningarna ”Ampicillin-sulbaktam” and *Acinetobacter* AND (outcome OR clinical data) NOT in vitro NOT animal model” och “Ampicillin-sulbaktam” AND *Acinetobacter* AND outcome” gav totalt 35 träffar. Sökningen utfördes 2012-11-26. Endast studier/fallserier med mer än 6 patienter skrivna på engelska inkluderades i sammanställningen, vilket var 8 artiklar. Övriga 24 artiklar uteslöts på grund av att var artiklar som inte beskrev kliniskt behandlingsresultat av *Acinetobacter*-infektion (20 artiklar), översiktsartiklar (3), fallrapporter (1) eller skrivna på andra språk än engelska (3).

Sammanställning

Colistin

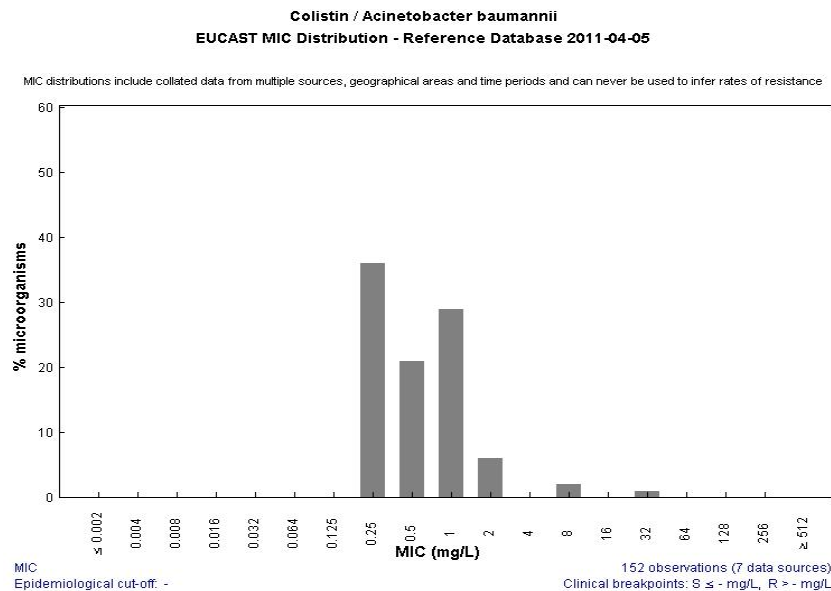
Colistin (polymyxin E) är ett gammalt antibiotikum som introducerades redan 1959. Den intravenösa beredningen avregistrerades på 1970-talet p.g.a. den höga toxiciteten, främst njurtoxicitet och neurotoxicitet, men återregistrerades av läkemedelsverket i december 2011 för intravenös användning vid behandling av multiresistenta gramnegativa bakterier, under handelsnamnet Tadim.[7],[8] En inhalationsberedning avsedd för att behandla *Pseudomonas aeruginosa*-infektioner hos CF-patienter var även tidigare tillgänglig.

Den rekommenderade doseringen för intravenös användning är sedan några år tillbaka en initial laddningsdos med 3MU var 3:e timme, därefter ges 3MU var 8:e timme. Tidigare användes oftast dosen 1-2 MUx3. De vanligaste biverkningarna av colistin, som bidrog till att preparatet slutade användas är nefrotoxicitet, framför allt akut tubulär nekros, och neurotoxicitet, som till exempel yrsel, facialis pares och neuromuskulär blockad.[9] Det verkar dock som om frekvensen av allvarliga biverkningar är lägre än vad som rapporterades på 70-talet, speciellt vad gäller neurotoxiciteten, och man tror att detta bland annat beror på förbättrad intensivvård.[10, 11]

Substansen colistin är en cyklisk polypeptid har en baktericid verkan mot många gramnegativa bakterier. Detta sker genom att colistin binder till cellväggens lipopolysaccarider, och avlägsnar stabiliserande magnesium och calciumjoner, varvid cellmembranet blir instabilt, vilket ökar permeabiliteten och ger läckage av cellinnehåll och därmed celldöd.[9] Colistin har aktivitet mot Enterobacteriaceae (utom *Proteus* spp, *Providencia* spp och *Serratia* spp), *Acinetobacter* spp och *Pseudomonas aeruginosa*. Det förekommer dock förvärvad resistens hos dessa arter, vilket hos *E. coli* och *Pseudomonas aeruginosa* kan ske genom modifiering av lipopolysaccariderna så att colistin inte

kan binda. Det är inte klarlagt om det för *Acinetobacter* är en liknande mekanism som orsakar colistinresistens, eller om det istället beror på en förlust av lipopolysaccarider. [1, 9, 12]

För colistin är det AUC/MIC som farmakokinetiskt överensstämmer bäst med effekt.[7] AUC (ytan



Figur 1. Colistin MIC-fördelning för *A. baumannii*[14]

under serumkoncentrationen) är ett exempel på koncentrationsberoende avdödning. Vid normal dosering uppnås ett totalt (inklusive proteinbunden fraktion) AUC på 50-60. Djurstudier har visat att det för colistin krävs ett AUC/MIC på 16-23 för avdödning av bakterier. Ett MIC-värde på 1 mg/L ger AUC/MIC på 50-60 medan ett MIC-värde på 2 mg/L ger AUC/MIC på 25-30, vilket innebär att ett MIC över 2 mg/L teoretiskt sett inte ger tillräcklig AUC/MIC för bakteriostas. Brytpunkten för Enterobacteriaceae har därför satts till 2, medan *Pseudomonas aeruginosa* har en brytpunkt på 4 för att inte dela normalpopulationen.[7] Vildtypspopulationen för *A. baumannii* (figur 1) och *Acinetobacter species* har MIC-värden mellan 0,25 till 2 mg/L, och *Acinetobacter species* har därför fått en brytpunkt på S≤2 mg/L, R>2 mg/L av EUCAST, eftersom kliniska data indikerar att stammar utan förvärvad resistens (i.e. som tillhör vildtypen) kan behandlas med colistin. [7, 13, 14]

Klinisk evidens för behandling av Acinetobacter med colistin.

En stor mängd kliniska studier och översiktsartiklar angående colistinbehandling av multiresistenta gramnegativa bakterier har publicerats senaste decenniet, efter att colistin har återinförts bland behandlingsalternativen p.g.a. den kraftiga ökningen av multiresistenta bakterier. Denna genomgång har begränsats till ett urval av dessa översiktsartiklar samt 4 utvalda välgjorda studier. (Tabell 1)

Eftersom den kliniska signifikansen av *Acinetobacter*-infektion ofta är oklar, genom att det är svårt att skilja mellan kolonisation och infektion, samt att detta drabbar svårt sjuka med hög mortalitet, är det mycket svårt att i kliniska studier bevisa behandlingseffekt.[1, 2]

I tre originalstudier som jämfört colistinbehandling av MDR *Acinetobacter* med standardbehandling, vanligen imipenem, av karbapenemkänsliga stammar, kunde man inte visa någon skillnad i överlevnad eller klinisk förbättring mellan grupperna.[6, 10, 11] Däremot varierade andelen patienter med klinisk förbättring mellan 57-75% mellan de olika studierna, vilket visar hur svårt det är att jämföra olika studier med varandra. Mortaliteten var relativt hög i alla studierna, mellan 30-40%.

Peleg et al gjorde 2007 en detaljerad genomgång av dessa artiklar och 11 ytterligare studier på colistinbehandling och drar slutsatsen att colistin har god klinisk effekt på MDR *Acinetobacter*, jämförbart med imipenem för känsliga isolat, samt att det har varit mindre biverkningar än förväntat.[1] Däremot anser han att det är ofullständigt visat om inhalationer har god effekt på icke CF-patienter, medan Linden et al anser att inhalationsbehandling visar lovande resultat.[15] Peleg et al bedömer även att det är oklart om kombinationsbehandling är positivt eller negativt. [1] Sedan dess har dock flera rapporter om resistensutveckling och heteroresistens (förekomst av en resistent subpopulation i en för övrigt känslig ($MIC \leq 2$ mg/L) population) mot colistin vid monobehandling av *Acinetobacter* publicerats. Kombinationsterapi med främst rifampicin eller imipenem verkar kunna minska risken för resistensutveckling. [12]

Sammanfattning colistin

Farmakokinetiska data visar att beräknad AUC/MIC vid vanliga MIC-värden talar för potentiell effekt av colistin mot *Acinetobacter*-infektioner. Många kliniska studier är gjorda där man jämför med annan behandling som visar likvärdig effekt. Frågor som bör fortsätta att studeras är i vilka fall inhalationsbehandling är att föredra, och hur kombinationsbehandling bäst bör utföras för att undvika resistensutveckling. En nackdel med behandlingen är den höga toxiciteten och risken för njurskada.

Tabell 1. Sammanställning av publikationer som studerat klinisk effekt av colistin-behandling av *Acinetobacter*-infektioner.

Colistin Artikel	Typ	Antal patienter	Kontroll-grupp	Monoterapi colistin	Resultat:	Sammanfattning
Kallel 2007 [10]	Parvis retrospektiv fallkontroll studie 2003-2007	Colistin 60 (51,7% <i>A. baumannii</i>) Imipenem 60 (61,7% <i>A. baumannii</i>)	Ja	Ja	Klinisk förbättring: colistin 45/60 (75%) imipenem 43/60 (71%) Mortalitet: colistin 25/60 (41%) imipenem 21/60 (35%)	Ingen skillnad mellan imipenem och colistin
Reina 2005 [11]	Prospektiv studie colistin jämförd med standardbehandling	185 patienter med <i>Acinetobacter</i> eller <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> : colistin be handling: 36 Comparator: 69	Ja	ja	Mortalitet: colistin 10/36 (27 %) komparator: 21/69 (30%)	Ingen skillnad i mortalitet mellan colistin och annan behandling
Garnacho-Montero 2003 [6]	Prospektiv studie, jämförande colistin och imipenem VAP. 1997-2001	35 MDR <i>A. baumannii</i> VAP 21/35 behandlade med colistin. 14/35 känsliga för imipenem, samtliga behandlade med imipenem	Ja	Ja, men kombinations- terapi i 6 fall i imipenem- gruppen	Klinisk succé (bot): colistin: 12/21 (57%) imipenem: 8/14 (57%) VAP-associerad mortalitet: colistin: 8/21 (38%) imipenem 5/14 (35%) Njursvikt: colistin: 5/21, imipenem 6/14	Fåtal patienter. Ingen skillnad mellan gruppen som behandlats med colistin och den andra gruppen.
Peleg et al 2008 [1]	Omfattande detaljerad översiktsartikel, ovanstående tre studier ingår	-	-	-	Förbättring/bot i 14 olika studier 57-80%,	Bedömer att colistin har god klinisk effekt, jämförbar med imipenem för känsliga isolat Oklart om inhalation kan användas på icke CF patienter Rekommenderar intratekal administrering vid meningit Oklart om kombinationsbehandling är positivt eller negativt. Lägre nefrotoxicitet än förväntat rapporteras,
Linden 2006 [15]	Review	-	-	-		Klinisk effekt av colistin i.v. >50% i 4 av 5 studier, jämförbart med motsvarande effekt av karbapenembehandling Inhalationsbehandling lovande, men kräver fler prospektiva studier

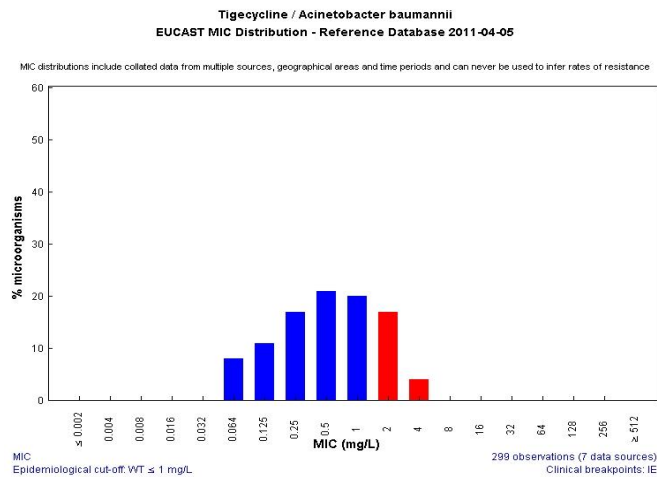
Tigecyklin

Tigecyklin är ett relativt nytt antibiotikum som är ett tetracyklinderivat, men som har aktivitet även mot bakterier som är resistent mot övriga tetracykliner.[16] Det utvecklades initialt för användning mot grampositiva bakterier, inklusive meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), men det har också aktivitet mot vissa gramnegativa bakterier tillhörande Enterobacteriaceae, medan *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Providencia* och *Morganella spp* är naturligt resistent. [17] Det är fortfarande oklart huruvida infektioner orsakade av *Acinetobacter* verkligen är behandlingsbara med tigecyklin. Dessutom är tigecyklin endast registrerad för indikationerna hud och mjukdelsinfektioner samt intraabdominella infektioner, medan den vanligaste kliniskt relevanta infektionen med *Acinetobacter* är ventilatorassocierad pneumoni (VAP). [1, 16]

Tigecyklin ger bakteriostatisk effekt genom hämning av proteinsyntesen som sker genom reversibel bindning till den ribosomala 30S subenheten. [17] Anledningen till att tigecyklin har aktivitet även mot bakterier som normalt är resistent mot tetracykliner är att det övervinner de två huvudsakliga tetracyklinresistensmekanismerna, ribosomal blockad och efflux. Dock är tigecyklin känslig för kromosomala effluxpumpar hos *Proteus spp*, *Morganella spp* och *P. aeruginosa*, varför dessa är mindre känsliga. [1] Förvärvad resistens mot tigecyklin hos *A. baumannii* kan orsakas av överuttryck av AdeABC effluxpump.[18]

Farmakokinetiken för tigecyklin är inte helt kartlagd, men sannolikt är det AUC/MIC som bäst överrensstämmer med klinisk effekt. Normal dosering innebär en startdos på 100mg, därefter 50mgx2, och med detta uppnås en total AUC på 5.85 ± 2.48 mg/Lh, enligt EUCAST rationaldokument om Tigecyklin.[16] Tigecyklin koncentreras i vävnad, medan den cirkulerande aktiva antibiotikakoncentrationen är relativt låg, vilket kan ha betydelse vid infektioner med samtidig bakteriemi. [1] Studier har visat att ett AUC/MIC för tigecyklin över 6.96 är korrelerat till bra klinisk utläkning på intraabdominella infektioner, medan det för hud- och mjukdelsinfektioner krävs ett AUC/MIC på 12.5 mg/Lh.[16]

Vildtypspopulationen av *A. baumannii* har MIC-värden mellan 0,064 och 1 mg/L. (Figur 2) [19] En relativt stor andel har MIC-värden på 1 mg/L och AUC/MIC blir för detta MIC-värde 5,85, vilket inte är tillräckligt för god klinisk utläkning, varken för intraabdominella infektioner eller hud- och mjukdelsinfektioner. För *E. coli* har farmakodynamisk matematisk simulering visat att sannolikheten för utläkning av infektionen drastiskt sjunker vid MIC-värden på 1 mg/L jämfört med infektioner orsakade av stammar med lägre MIC-värden. [16] EUCAST bedömer att icke artspecifik brytpunkt enligt farmakodynamiska data är $S \leq 0.25$, $R > 0.5$. För stafylokocker är brytpunkten satt till $S \leq 0.5$,



Figur 2. Tigecyklin MIC-fördelning för *Acinetobacter baumannii*.

$R > 0.5$, medan brytpunkten för Enterobacteriaceae (förutom *Proteus*, *Morganella*, och *Providencia* spp) är $S \leq 1$, $R > 1$. Skillnaden mot *Acinetobacter* är dock dels att effekt har visats i kliniska studier, och dels att endast en mindre andel av exempelvis *E. coli* har MIC-värden på 1 mg/L medan huvuddelen har MIC på 0,25 mg/L. [16, 20]

Farmakokinetiska och farmakodynamiska data indikerar således att den AUC/MIC som uppnås med en standardos av tigecyklin inte är tillräcklig för att eradikera alla *A. baumannii* tillhörande vildtypspopulationen. [16, 19, 21]

Klinisk evidens för behandling av Acinetobacter med tigecyklin

På grund av toxiciteten av colistin, vilket gör att man vill undvika detta preparat, och de begränsade behandlingsalternativen vid infektioner med multiresistenta *Acinetobacter* har det gjorts ett antal publikationer som adresserar frågan om tigecyklinbehandling av *Acinetobacter*-infektioner. Denna litteratursökning identifierade 16 originalartiklar som behandlade frågan, och huvudresultaten av dessa publikationer framgår i Tabell 2. Dessvärre är majoriteten av publikationerna retrospektiva, deskriptiva studier som saknar kontrollgrupp eller jämförelse med andra behandlingar, varför slutsatser är svåra att dra av dessa, och antalet patienter få. Kombinationsbehandling med aminoglykosider, colistin, karbapenemer och kinoloner förekommer också ofta utan att det närmare specificeras, vilket ytterligare försvårar tolkningen.

Distinktionen mellan infektion och kolonisation är viktigt för att det skall kunna bli korrekta slutsatser avseende behandlingseffekt. I till exempel Polaukou et al, beskrivs resultatet som överlag 80% positiv outcome och man drar slutsatsen att tigecyklin är ett fungerande behandlingsalternativ vid *Acinetobacter*-infektioner. [22] Dock är inte alla patienter i studien infekterade med *Acinetobacter*. Om man tittar på gruppen med monoinfektion med *Acinetobacter* i denna studie definierades 78% som "cure/improvement", men eftersom den totala mortaliteten var så hög var det endast 44% som både överlevde sjukhusvård och hade "cure/improvement".

Tigecyklin har i flera studier använts för behandling av ventilatorassocierad pneumoni (VAP), trots medlet inte är godkänt för denna indikation. Den enda prospektiva, randomiserade studien, som jämför tigecyklin- och imipenembehandling av *Acinetobacter*-infektioner är en fas 3-studie gjord på VAP. [23] Denna multicenterstudie visade betydligt sämre cure-rate för de tigecyklinbehandlade VAP (57%) infektionerna än för de som fick behandling med imipenem (95%). Däremot var det för sjukhusförvärvade pneumonier utan VAP, omvänt resultat. En möjligförklaring till detta är att de inte hade en infektion med *Acinetobacter baumannii*, utan endast var koloniserade. I denna studie hade också *Acinetobacter*-isolaten relativt höga MIC-värden, men det framgår inte huruvida utgången var relaterat till MIC-värdet.

Förekomst av resistensutveckling mot tigecyklin under behandling har beskrivits i flera studier och i ett antal fallrapporter. [24-27] Chan et al beskriver retrospektivt 55 patienter med VAP orsakad av karbapenemresistenta *A. baumannii*. [24] Behandlingsresultaten redovisas i denna studie för olika antibiotika och olika antibiotikakombinationer, men skillnader i patientsammansättning mellan grupperna redovisas inte. Totalt 10 patienter behandlades med tigecyklin, men 9 av dem var i kombination med aminoglykosid eller colistin + sulbaktam. Av dessa 10 patienter svarade 9 på given behandling, men resistensutveckling mot tigecyklin noterades i 4 av de 6 fall där uppföljningsodling kunde tas. Resistensutveckling noteras också av Anthony et al som i en studie på tigecyklinbehandlade patienter beskriver 10 patienter med *Acinetobacter*-infektion, varav hälften kombinationsbehandlades med colistin, aminoglykosid eller kinolon.[28] Hälften var VAP. I ett fall noteras resistensutveckling under tigecyklinbehandling, men samtliga ursprungsisolat hade MIC ≥ 1 , vilket gör att man kan ifrågasätta hur stor effekt tigecyklinbehandlingen egentligen hade för utläkningen av infektionen. Mortaliteten var 40%. En fallrapport beskriver två fall av bakteriemier med tigecyklinresistenta *Acinetobacter* under pågående tigecyklinbehandling på grund av annan infektion.[25]

Sammanfattning tigecyklin

Tigecyklin har indikationen hud och mjukdelsinfektioner samt intraabdominella infektioner, men den allvarligaste infektionen med *Acinetobacter baumannii* är VAP. Farmakokinetiska data talar för att den AUC/MIC som uppnås med en standardos av tigecyklin är för låg för att behandla infektioner orsakade av *A. baumannii* med för arten normala MIC-värden. Välgjorda jämförande studier som visar en behandlingseffekt motsvarande erkända behandlingsalternativ saknas. Däremot finns många retrospektiva beskrivningar av fall och fallserier där man använt tigecyklin ensamt och i kombination med andra antibiotika för behandling av en mängd olika infektioner orsakade av multiresistenta *A. baumannii*, inklusive VAP. Vissa patienter överlever och förbättras, andra inte. Det är mycket svårt att avgöra om tigecyklinbehandling bidrar till utläkningen eller inte från dessa rapporter.

Resistensutveckling och superinfektion med resistenta stammar under behandling förekommer, varför tigeicyclin bör undvikas vid bakteriemier.

Tabell 2. Sammanställning av publikationer som studerat klinisk effekt av tigecyklin-behandling av *Acinetobacter*-infektioner.

Tigecyklin Artikel	Typ	Antal patienter	Kontroll-grupp	Monoterapi tigecyklin	Resultat:	Sammanfattning
Chan 2012 [24]	Retrospektiv studie 2004-2007. USA.	55 patienter med karbapenemresistent <i>A. baumannii</i> VAP. Olika behandlingar: 36/55 minocyklin 36/55 aminoglykosid 10/55 tigecyklin 9/55 colistin 5/55 ampicillin-sulbaktam	Jämför olika behandlingar, men redovisar inte skillnader i patient-sammansättning mellan grupperna.	Nej. Övervägande kombinationsbehandling	Klinisk succé tigecyklin: 9/10 patienter men resistensutveckling mot tigecyklin skedde i 4 av de 6 patienter där uppföljningsodling kunde tas.	Fåtal patienter. Kombinationsbehandling. Resistensutveckling.
Moon et al 2012 [29]	Retrospektiv studie 2009-2010. Korea.	Inklusionskriterium: Behandling med tigecyklin. (108 patienter) 83 patienter med <i>Acinetobacter</i> spp.	Nej	Delvis monoterapi (71/108), delvis kombinerat med karbapenem mot samtidig <i>Pseudomonas</i> -infektion.	47/108 patienter med pneumoni. 30-dagars mortalitet: 59% Superinfektion (med <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>Candida</i> , MRSA): 30% (32/108 patienter)	Ingen jämförelsegrupp, hög mortalitet, delvis kombinationsbehandling.
Kim 2012 [30]	Retrospektiv studie 2006-2011. Korea.	Inklusionskriterium: invasiv infektion med karbapenemresistent <i>A. baumannii</i> behandlad med tigecyklin. 9 patienter.	Nej	Nej, 7/9 patienter samtidig behandling med karbapenem/ cefepim/ moxifloxacin 4/9 tidigare/senare behandling med colistin.	<i>A. baumannii</i> -relaterad mortalitet: 6/9 Total mortalitet 7/9 MIC-värden motsvarande vildtypspopulationen.	Ingen jämförelsegrupp. Hög mortalitet. Delvis kombinationsbehandling.
Guner et al 2011 [31]	Retrospektiv studie 2009-2010	33 patienter med MDR <i>Acinetobacter</i>	Nej	Förbättring(21)/terapisvikt(12): 0/2 monoterapi 15/7 tigecyklin + aminoglykosid 6/3 tigecyklin+ cefoperazone-sulbaktam	Klinisk förbättring 21/33 patienter (64%) "Tillskrivbar mortalitet:" 24% Total mortalitet 57%	Kombinationsbehandling.
Tasbakan 2011 Abstract [32]	Retrospektiv studie 2009-2011	72 patienter med MDR <i>Acinetobacter</i>	Nej	Nej, viss kombinationsbehandling. Oklart.	Total mortalitet: 55%	Kombinationsbehandling, ingen jämförelse, hög mortalitet.
Kuo et al 2011 [33]	Retrospektiv, Taiwan, Alla som behandlats med tigecyklin. >72 timmar	51 patienter: 34 <i>A. baumannii</i> 33 MDR <i>A. baumannii</i> Olika infektioner: 8 pneumonier utan ventilator 18 VAP 3cSSSI 3 bakteriemi 1 UTI	Nej	10 monobehandling 15 kombinationer (>72h) 6 sulbaktam 2 Piperacillin/tazobaktam 3 Cefepim 2 imipenem	12% (3 patienter) Klinisk succé med tigecyklin (2 fall i kombination med imipenem, 1 fall monoterapi) Endast 1 av dessa var VAP (1/18 VAP -patienter) 88% (21 patienter) neg kliniskt resultat. 17 patienter avled.	Neg utfall. Konfounding: Äldre patienter? Lång vårdtid? MIC-värden?

Förkortningar: MDR: Multiresistent; VAP: Ventilator associerad pneumoni; cSSSI: Hud och mjukdelsinfektion

Tigecyklin Artikel	Typ	Antal patienter	Kontroll-grupp	Monoterapi tigecyklin	Resultat:	Sammanfattning
Curcio et al 2011 [34]	Prospektiv observationsstudie 10 IVA-avdelningar 2006-2009 Argentina. VAP + behandlad med tigecyklin +/- annan ab	117 patienter 95/117 positiv luftvägsodling 56/95 <i>Acinetobacter</i> 47/56 karbapenemresistenta <i>Acinetobacter</i> 21 MRSA, 14 Ps. aer., 4 ESBL	Nej	74/117 fick kombinations behandling (50/74 + ciprofloxacin/ karbapenem/ceftazidim)	74/117 succé (63%) (ingen skillnad mellan kombinationsbehandling och singelbehandling) 9 (8%) oklart utfall 34 (29%) terapivikt, 39 patienter avled (33%) (34 terapivikt, 3 succé, 2 oklart utfall)	Ej uppdelad på arter, varför svårt att dra slutsatser av studien.
Freire 2010 [23]	Fas 3-studie för tigecyklinbehandling av sjukhusförvärd pneumoni. Multicenter, randomiserad, dubbelblind studie. USA.	67 patienter med <i>Acinetobacter</i> - pneumoni. (Ej MDR) Tigecyklin: 31 patienter. (21 VAP, 10 ej VAP) Imipenem: 36 (19 VAP, 17 ej VAP)	Ja, imipenem	Oklart. Aminoglykosid kan ha getts till vissa i båda grupperna.	Klinisk succé (bot): VAP : Tigecyklin: 12/21 (57%) . Imipenem: 18/19 (94,7%) Pneumoni, ej VAP: Tigecyklin: 9/10 (90%) . Imipenem: 12/17 (70,6%) MIC Tigecyklin: 0,12-8, MIC ₅₀ 1mg/L, MIC ₉₀ 4mg/L, ingen uppgift om imipenem MIC	Jämförande studie med imipenem. Betydligt sämre effekt med tigecyklin på VAP. Däremot för icke VAP bättre klinisk succé i tigecyklingruppen. Ej specifik studie för <i>A. baumannii</i>. Få patienter med <i>A. baumannii</i>, ej MDR. Oklart om de med höga MIC för tigecyklin var de som drabbades av terapivikt.
Curcio et al 2009 abstract/refererad i Curcio et al 2011.[35]	MDR <i>Acinetobacter</i> patienter med VAP behandlade med tigecyklin. Argentina. 7 IVA (säkerligen delvis samma patienter som i Curcio 2011)	73 patienter med MDR <i>Acinetobacter</i>	Nej	27/73 (37%) fick kombination med colistin/ceftazidim/ ciprofloxacin/amikacin	51/73 klinisk succé (69%) Men bara 2 av 6 med samtidig bakteriemi.	Ingen jämförelse med annan behandling.
Metan et al 2010 abstract [36]	Retrospektiv studie Tigecyklin-behandling av patienter p.g.a. karbapenem resistens <i>A. baumannii</i> -complex infektion juni 2008 - maj 2009.	21 patienter 18/21 monoinfektion 3/21 polymikrobiell infektion Kirurgisk infektion/VAP	Nej	7/21 monoterapi 14/21 kombinationsterapi	17/21 (81%) Klinisk succé (bot 11 (52%), förbättring 6) 14/21 mikrobiologisk terapivikt. Dålig korrelation mellan mikrobiologiskt resultat och kliniskt resultat. Mortalitet 2/21 inom 2 veckor, 4/21 inom 30 dagar. Sämre mikrobiologiskt outcome för bakteriemi-patienter.	Definition av klinisk succé? Ingen jämförelse med annan behandling. Stor andel kombinationsbehandling.
Anthony 2008 [28]	Retrospektiv studie 2004-2006. USA	Inklusionskriterium: tigecyklinbehandling 10 patienter med <i>A. baumannii</i> , 6/10 karbapenemresistenta, 5/10 VAP	Nej	5/10 monoterapi 5/10 kombinationsterapi Colistin, aminoglykosid, Levofloxacin	Mortalitet 4/10 (40%) Alla tigecyklin - MIC 1.0mg/L (2st) eller högre 1/10 resistensutveckling under tigecyklinbehandling. Tigecyklinbehandling i vissa fall p.g.a. betalaktamallergi	Ingen jämförelsegrupp. Delvis kombinationsterapi. Resistensutveckling och höga initiala MIC-värden. Tigecyklinbehandling i vissa fall p.g.a. betalaktamallergi, trots karbapenemkänsliga isolat.

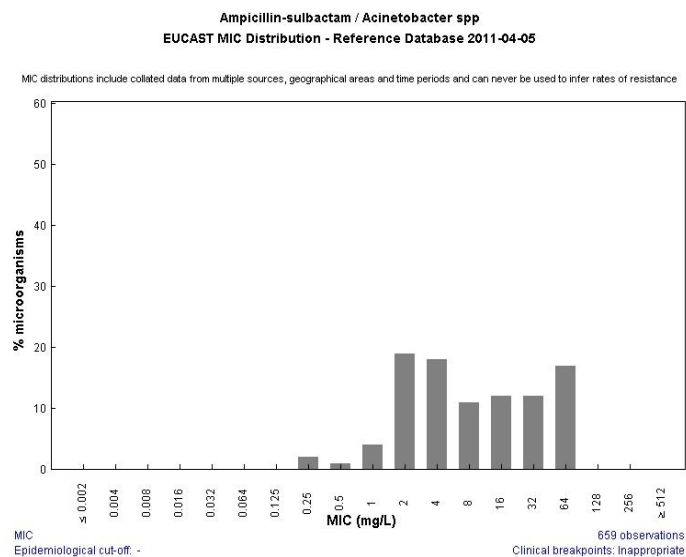
Förkortningar: MDR: Multiresistent; VAP: Ventilator associerad pneumoni; cSSSI: Hud och mjukdelsinfektion

Tigecyklin Artikel	Typ	Antal patienter	Kontroll-grupp	Monoterapi tigecyklin	Resultat:	Sammanfattning
Vasilev 2008 [37]	Prospektiv Fas 3 studie utan jämförelsegrupp	Inklusionskriterium: allvarlig infektion där tidigare odling visat resistent bakterie, som var känslig för tigecyklin 32 patienter med <i>A. baumannii</i>	Nej	Ja	Klinisk bot: 17/32 (53%) Mikrobiologisk eradikering: 8/17 (44%) Bättre resultat vid hud och mjukdelsinfektioner (Klinisk bot 11/17) än sjukhusförvärd pneumoni (Klinisk bot 5/11)	Ingen jämförelsegrupp. Monoterapi. Låg mikrobiologisk eradikering.
Karageorgopoulos et al 2008 [27]	Översiktsartikel, Sammanställning av 8 artiklar/fallrapporter (ej några av ovanstående)	42 patienter med MDR <i>A. baumannii</i> 31/42 VAP 4/31 VAP + bakteriemi 4/42 endast bakteriemi	Nej	30/42 kombinationsbehandling 12 monoterapi	32/42 positivt utfall. 1 fall ej mikrobiell utläkning 1 fall VAP – recidiv. 3/42 fall utvecklade under behandling tigecyklinresistens, vilket ledde till terapivikt i 2 fall.	Kombinationsterapi.
Poluakou et al 2009 [22]	Retrospektiv studie, MDR gramnegativa infektioner behandlade med tigecyklin i monoterapi eller ”presumed” monoterapi. Grekland .	45 patienter Enl. artikeln 28 <i>A. baumannii</i> , 23 <i>K pneumoniae</i> . Dock endast 18 <i>A. baumannii</i> monoinfektioner. Grupper: Monoterapi resp. ”presumed active” monoterapi, respektive olika infektions fokus. Ej specifikt räknat på <i>A. baumannii</i> resp. <i>K. pneumoniae</i> .	Nej	Delvis	Totalt kliniskt utfall: 80% behandlingssuccé. MEN: i <i>A. baumannii</i> monoinfektionsgruppen: 9/18 (50%) bot 5/18 (28%) förbättring 4/18 (22%) terapivikt Men sjukhusmortalitet: 7/18 (38%) Bot/förbättring + överlevde sjukhusvård: 8/18 (44%) <i>K. pneumoniae</i> eller <i>E. coli</i> utan <i>A. baumannii</i> 10/18 (56%) bot 5/18 (28%) förbättring 3/18 (17%) terapivikt Sjukhusmortalitet: 4/18 (22%) Bot/förbättring+ överlevde sjukhusvård: 11/18 (61%)	Högt totalt kliniskt resultat (“clinical outcome”), men samtidigt hög mortalitet. <i>K. pneumoniae</i> respektive <i>Acinetobacter</i> infektion inte separat redovisade, men egen uträkning visar att <i>Acinetobacter</i> hade sämre resultat än <i>K. pneumoniae</i>, speciellt vad gäller total mortalitet
Gordon 2009 [38]	Retrospektiv studie tigecyklin behandlade MDR <i>A. baumannii</i>	34 patienter	Nej	Monoterapi 15/34 patienter Kombinationsterapi 19/34 patienter	23/34(67%) positivt kliniskt utfall. 9/34 död i sepsis	

Förkortningar: MDR: Multiresistent; VAP: Ventilator associerad pneumoni; cSSSI: Hud och mjukdelsinfektion

Ampicillin-sulbaktam

Ampicillin-sulbaktam har prövats för behandling av multiresistenta *Acinetobacter*, Sulbaktam-komponenten har egen antimikrobiell effekt mot *Acinetobacter* och *Bacteroides* genom bindning till PBP2. [39, 40] Sulbaktam är en betalaktamashämmare, som endast finns endast tillgänglig i kombination med betalaktamantibiotika, vanligen ampicillin, eller mindre vanligt cefoperazone. Farmakokinetiken för sulbaktam är ofullständigt studerad, men Bantar et al föreslår en dos på 2g sulbaktam var 6:e timme. Detta ger en serumkoncentration som ligger över MIC-värdet under ca 67% av tiden (T>MIC) för en stam med MIC 4mg/L. [41] Generellt för betalaktamantibiotika bör T>MIC vara >50%, för att uppnå optimal avdödning av bakterier, men det är inte visat att detta även gäller för sulbaktam och *Acinetobacter*.



Figur 3. Ampicillin-sulbactam MIC-fördelning för *Acinetobacter species*.

MIC-distributionen för ampicillin-sulbaktam på *Acinetobacter* spp sträcker sig från 0,25 till 64 mg/L (figur 3) [42], men man har ännu inte kunnat definiera vilka MIC-värden stammar som tillhör vildtypspopulationen (de som saknar förvärvade resistensmekanismer) har. Det finns också svårigheter med resistensbestämning då det saknas kommersiella resistensbestämningsmetoder och endast kombinationsberedningar finns tillgängliga och koncentrationen av sulbaktam-komponenten varierar.[1]

Klinisk evidens för behandling av Acinetobacter med ampicillin-sulbaktam

Ett fåtal studier har jämfört ampicillin-sulbaktambehandling av multiresistenta *Acinetobacter*-infektioner med colistinbehandling av multiresistenta *Acinetobacter* eller imipenembehandling av

infektioner orsakade av känsliga *Acinetobacter* (Tabell 3). De flesta av dessa studier kunde inte påvisa skillnad i överlevnad mellan grupper behandlade med ampicillin-sulbaktam och grupper med jämförande behandling, och menar att ampicillin-sulbaktam är ett behandlingsalternativ vid *Acinetobacter*-infektion. Ett observandum i en studie av Betrosian et al är dock att samtliga *Acinetobacter* isolat i denna studie hade höga MIC-värden för ampicillin-sulbaktam på >32mg/L. [43] I denna studie med olika högdosbehandlingar förbättrades 66 % av patienterna. Det är dock oklart om resistensbestämningen för sulbaktam-komponenten verkligen stämmer, och om förbättringen trots de höga MIC-värdena berodde på ampicillin-sulbaktambehandlingen, eller endast speglar naturalförloppet.

I två små fallserier har man använt ampicillin-sulbaktam mot meningiter orsakade av *Acinetobacter*, med gott resultat i 3 av 4 respektive 6 av 8 fall.[44, 45] I en senare studie slutade man dock använda ampicillin-sulbaktam mot meningiter efter att man sett att behandlingen fallerat för två patienter. [46] Det är således fortfarande oklart om ampicillin-sulbaktam kan användas för behandling av meningiter orsakade av multiresistenta *Acinetobacter*.

Sammanfattning ampicillin-sulbaktam

Sulbaktam är en betalaktamashämmare som har direkt antimikrobiell aktivitet mot *Acinetobacter*. Farmakokinetiken är ofullständigt kartlagd, och det finns problem med resistensbestämningen eftersom det är ett kombinationspreparat. Kliniska studier indikerar att ampicillin-sulbaktam kan ha effekt motsvarande annan behandling, men dessa studier är relativt små och i de flesta fall retrospektiva. Behandlingsresultatet vid meningit skiljer sig mellan olika studier. Ytterligare kartläggning av farmakokinetiken och metodutveckling och standardisering av resistensbestämningsmetoder samt prospektiva kliniska behandlingsstudier behövs.

Slutsats

Det finns få alternativ för behandling av multiresistenta *Acinetobacter*.

- Behandlingseffekt av colistin är dokumenterat och med modern intensivvårdsbehandling verkar risken för svåra biverkningar vara mindre än befarad.
- Farmakodynamiska data talar emot att tigeicyclin har en potentiell effekt på *Acinetobacter*. Kliniska studier som visar behandlingseffekt saknas. De kliniska studier som har publicerats saknar kontrollgrupper med jämförande behandling och resultaten kan därför inte tolkas.

- Ampicillin-sulbaktam är farmakologiskt otillräckligt studerat, och det saknas kommersiella metoder för resistensbestämning. Ett fåtal kliniska studier visar motsvarande effekt som uppnås vid behandling med colistin eller imipenem, men antalet patienter är få, och ytterligare studier behövs.

Tabell 3 Sammanställning av publikationer som studerat klinisk effekt av ampicillin-sulbaktam-behandling av *Acinetobacter*-infektioner.

Ampicillin-sulbaktam Artikel	Typ	Antal patienter	Kontrollgrupp	Monoterapi ampicillin-sulbaktam	Resultat:	Sammanfattning
Oliviera et al 2008 [47]	Retrospektiv, jämförande ampicillin-sulbaktam med colistin. 1996-2004 Brasilien	82/283 colistin 85/283 ampicillin-sulbaktam Totalt 283 karbapenemresistenta <i>A. baumannii</i> infektioner 9/283 både ampicillin-sulbaktam och colistin 8/283 andra antibiotika 99/283 fick ej adekvat behandling (de flesta dog innan mikrobiologi svar)	ja		Ej <i>in vitro</i> -testade mot colistin Förbättrad e+ botade: colistin: 15+17 (=32)/82 (39%) ampicillin-sulbaktam 25+26 (51)/85 60% Terapisvikt: colistin 30/82 ampicillin-sulbaktam 29/85 Oklart utfall: colistin 41/82 ampicillin-sulbaktam 5/85	Ampicillin-sulbaktam kanske bättre än colistin. Dock var colistingroupen signifikant äldre och sjukare. Multivariatanalys visade dock att behandling med colistin var oberoende riskfaktor för död.
Betrosian et al 2007 [43]	Prospektiv, VAP, Grekland jämförelse mellan två olika högdosbehandlingar med ampicillin-sulbaktam	27 Patienter med VAP orsakad av MDR <i>A. baumannii</i> Ingen kontrollgrupp	Nej	Ja	Samtliga isolat hade MIC för ampicillin-sulbaktam på >32mg/L. Trots detta 18/27 patienter förbättrade (66 %) Ingen skillnad mellan de olika doserna	Höga MIC värden för ampicillin-sulbaktam, men trots det effekt (?) av högdosbehandling.
Kuo et al 2007[48]	Retrospektiv studie, Taiwan	Inklusionskriterium: MDR <i>A. baumannii</i> -bakteriemi 2003-2005: 55 patienter varav 26 behandlades med ampicillin-sulbaktam	Ja, jämför olika behandlingar, redovisar inte skillnad i sammansättning mellan grupperna	Nej	Kombination av karbapenem och ampicillin-sulbaktam gav lägre mortalitet (30%) jämfört med enbart karbapenem (58% mortalitet)	Lägre mortalitet än vid enbart karbapenembehandling, men otydliga grupper, få patienter.
Smolyakov 2003 [49]	Retrospektiv, mortalitetsstudie jämförande ampicillin-sulbaktam med standardbehandling	51 MDR 33/51 (65%) ampicillin-sulbaktam 18/51 (35%) inadekvat terapi 43 Icke- MDR 37/43 (86%) adekvat terapi 14% inadekvat terapi	ja	Nej, kombinationsterapi vanligt	Mortalitet: MDR ampicillin-sulbaktam: 42% Icke-MDR adekvat terapi: 40% Inadekvat terapi:91% (22/24). Av dessa avled innan svar på blododling förelåg. Hög ålder, sjukare patienter. Hos patienter med APACHE > 17 (47 patienter varav 39 dog) var behandling med ampicillin-sulbaktam associerat med högre överlevnad. 75% av överlevande var behandlade med ampicillin-sulbaktam jämfört med 28% av de som avled.	Ingen skillnad i mortalitet.
Levin et al 2003 [46]	Prospektiv Brasilien 1996-1998	40 patienter med MDR <i>Acinetobacter</i> .		ja	27/40 patienter förbättrade/botade (67,5%) 7 terapivikt (varav 2 meningiter med persisterande likvorfynd av <i>Acinetobacter</i>). Därefter användes ej ampicillin-sulbaktam mer vid meningit) 6 Oklart utfall.	Möjligt behandlingsalternativ

Ampicillin-sulbaktam Artikel	Typ	Antal patienter	Kontrollgrupp	Monoterapi ampicillin-sulbaktam	Resultat:	Sammanfattning
Wood et al 2002 [50]	Retrospektiv, jämförande ampicillin-sulbaktam med imipenem. USA.	14 ampicillin-sulbaktam 63 imipenem Traumapatienter med VAP, låg medelålder 42 år	ja	Nej, kombinationsterapi framför allt med aminoglykosider i ampicillin-sulbaktam grupp.	Klinisk succé: 13/14 (93%) ampicillin-sulbaktam 52/63 (83%) imipenem Terapisvikt: 1/14 ampicillin-sulbaktam 11/63 imipenem Ingen skillnad i utfall mellan kombinationsgrupp och monoterapi grupp	Hög andel förbättrade, generellt låg mortalitet. Få patienter i ampicillin-sulbaktam gruppen. Kombinationsterapi vanligt, hälften av patienter i ampicillin-sulbaktam gruppen.
Jiménez-Mejías 1997 [44]	Retrospektiv deskriptiv studie	8 fall av neurokirurgirelaterad meningit orsakad av MDR <i>A. baumannii</i> och behandlade med ampicillin-sulbaktam	nej	Delvis, 3 patienter fick även aminoglykosider intraventrikulärt	6/8 läkte ut infektionen, 2 patienter dog p.g.a. meningiten	Möjligt behandlingsalternativ vid meningit.
Rodríguez Guardado 2008[45]	Retrospektiv deskriptiv studie 1990-2004. Spanien.	51 fall av postoperativ CNS-infektion orsakad av <i>A. baumannii</i> Monoterapi: 21/51 karbapenem, 4/51 ampicillin/sulbaktam 8/51 colistin Kombinationsterapi: 13/51 karbapenem +aminoglykosid	ja	Delvis	Monoterapi: Klinisk succé (överlevande): 12/21 karbapenem, 3/4 ampicillin/sulbaktam 8/8 colistin Kombinationsterapi: 10/13 karbapenem + aminoglykosid	Få patienter i ampicillin-sulbaktamgruppen. Störst mortalitet i gruppen som enbart fick karbapenemer.

Förkortningar: MDR: Multiresistent; VAP: Ventilator associerad pneumoni.

Referenser

1. Peleg, A.Y., H. Seifert, and D.L. Paterson, *Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen*. Clin Microbiol Rev, 2008. **21**(3): p. 538-82.
2. Vila, J. and J. Pachón, *Therapeutic options for Acinetobacter baumannii infections*. Expert Opin Pharmacother., 2008. **9**(4): p. 587-99.
3. Musa, E.K., N. Desai, and M.W. Casewell, *The survival of Acinetobacter calcoaceticus inoculated on fingertips and on formica*. J Hosp Infect, 1990. **15**(3): p. 219-27.
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *EUCAST Clinical breakpoint table v2.0, Excel file for screen* 2012 Feb 23 [cited 2012 Nov 27]; Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
5. Tankovic, J., et al., *Characterization of a hospital outbreak of imipenem-resistant Acinetobacter baumannii by phenotypic and genotypic typing methods*. J Clin Microbiol, 1994. **32**(11): p. 2677-81.
6. Garnacho-Montero, J., et al., *Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(9): p. 1111-8.
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Colistin: Rationale for the clinical breakpoints, version 1.0*. 2010 [cited 2012 Nov 27]; Available from: <http://www.eucast.org>.
8. Läkemedelsverket, *Godkännande nr 41/2011*, Läkemedelsverket, Editor 2011.
9. Falagas, M.E. and S.K. Kasiakou, *Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(9): p. 1333-41.
10. Kallel, H., et al., *Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study*. Intensive Care Medicine, 2007. **33**(7): p. 1162-1167.
11. Reina, R., et al., *Safety and efficacy of colistin in Acinetobacter and Pseudomonas infections: a prospective cohort study*. Intensive Care Medicine, 2005. **31**(8): p. 1058-1065.
12. Cai, Y., et al., *Colistin resistance of Acinetobacter baumannii: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2012. **67**(7): p. 1607-1615.
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *MIC Distribution Colistin/Acinetobacter spp.* [Reference Database - Antimicrobial wild type

- distributions of microorganisms.] [cited 2011 April 5]; Available from: <http://mic.eucast.org/Eucast2/>.
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *MIC Distribution Colistin/Acinetobacter baumannii*. [Reference Database - Antimicrobial wild type distributions of microorganisms.] [cited 2011 April 5]; Available from: <http://mic.eucast.org/Eucast2/>.
 15. Linden, P.K. and D.L. Paterson, *Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia*. Clin Infect Dis, 2006. **43 Suppl 2**: p. S89-94.
 16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Tigecycline: Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0*. 2006 [cited 2012 Nov 27]; Available from: <http://www.eucast.org>.
 17. Hylands, J., *Tigecycline: A new antibiotic*. Intensive and Critical Care Nursing, 2008. **24**(4): p. 260-263.
 18. Ruzin, A., D. Keeney, and P.A. Bradford, *AdeABC multidrug efflux pump is associated with decreased susceptibility to tigecycline in Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007. **59**(5): p. 1001-1004.
 19. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *MIC Distribution Tigecycline/Acinetobacter baumannii* [Reference Database - Antimicrobial wild type distributions of microorganisms.] [cited 2011 April 5]; Available from: <http://mic.eucast.org/Eucast2/>.
 20. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *MIC Distribution Tigecycline/Escherichia coli*. [Reference Database - Antimicrobial wild type distributions of microorganisms.] [cited 2012 November 30]; Available from: <http://mic.eucast.org/Eucast2/>.
 21. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *MIC Distribution Tigecycline/Acinetobacter spp.* [Reference Database - Antimicrobial wild type distributions of microorganisms.] [cited 2011 April 5]; Available from: <http://mic.eucast.org/Eucast2/>.
 22. Poulakou, G., et al., *Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens*. Journal of Infection, 2009. **58**(4): p. 273-284.
 23. Freire, A.T., et al., *Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2010. **68**(2): p. 140-151.
 24. Chan, J.D., J.A. Graves, and T.H. Dellit, *Antimicrobial Treatment and Clinical Outcomes of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Ventilator-Associated Pneumonia*. Journal of Intensive Care Medicine, 2010. **25**(6): p. 343-348.

25. Peleg, A.Y., et al., *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006. **59**(1): p. 128-131.
26. Consales, G., et al., *A multidrug-resistant Acinetobacter baumannii* outbreak in intensive care unit: Antimicrobial and organizational strategies. *Journal of Critical Care*, 2011. **26**(5): p. 453-459.
27. Karageorgopoulos, D.E., et al., *Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) Acinetobacter infections: a review of the scientific evidence*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008. **62**(1): p. 45-55.
28. Anthony, K.B., et al., *Clinical and Microbiological Outcomes of Serious Infections with Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms Treated with Tigecycline*. *Clinical Infectious Diseases*, 2008. **46**(4): p. 567-570.
29. Moon, S.-Y., et al., *Clinical Experience of Tigecycline Treatment in Infections Caused by Extensively Drug-Resistant Acinetobacter spp.* *Microbial Drug Resistance*, 2012: p. 120709090017006.
30. Kim, N.-H., et al., *Tigecycline in carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii bacteraemia: Susceptibility and clinical outcome*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2012: p. 1-5.
31. Guner, R., et al., *Outcomes in patients infected with carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii and treated with tigecycline alone or in combination therapy*. *Infection*, 2011. **39**(6): p. 515-8.
32. Tasbakan MS, P.H., Sipahi OR, Tasbakan MI, Avdemir S, Bacakoglu F., *Is tigecyclin a good choice in the treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii pneumonia*. *J Chemother*, 2011. **23**(6): p. 345-9.
33. Kuo, S.-C., et al., *Clinical experience with tigecycline as treatment for serious infections in elderly and critically ill patients*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2011. **44**(1): p. 45-51.
34. Curcio, D., et al., *Tigecycline treatment of critically ill patients: the LatinUser experience*. *Curr Clin Pharmacol*, 2011. **6**(1): p. 18-25.
35. Curcio, D., et al., *Late onset ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Acinetobacter spp.: experience with tigecycline*. *J Chemother*, 2009. **21**(1): p. 58-62.
36. Metan, G., et al., *Clinical experience with tigecycline in the treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter infections*. *J Chemother*, 2010. **22**(2): p. 110-4.
37. Vasilev, K., et al., *A Phase 3, open-label, non-comparative study of tigecycline in the treatment of patients with selected serious infections due to resistant Gram-negative organisms including Enterobacter species, Acinetobacter baumannii and Klebsiella*

- pneumoniae*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2008. **62**(Supplement 1): p. i29-i40.
38. Gordon, N.C. and D.W. Wareham, *A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant Acinetobacter baumannii with tigecycline*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2009. **63**(4): p. 775-780.
 39. Levin, A.S., *Multiresistant Acinetobacter infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem*. Clin Microbiol Infect, 2002. **8**(3): p. 144-53.
 40. Gilad, J.C., Y. , *Treatment options for multidrug-resistant Acinetobacter species*. Drugs., 2008. **68**(2): p. 165-89.
 41. Bantar, C., et al., *Pharmacodynamic assessment of Amoxicillin-Sulbactam against Acinetobacter baumannii: searching the optimal dose and infusion time through a human ex-vivo model*. Braz J Infect Dis, 2009. **13**(5): p. 348-52.
 42. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *MIC Distribution Ampicillin-sulbactam/Acinetobacter spp.* [cited 2011 April 5]; Available from: <http://mic.eucast.org/Eucast2/>.
 43. Betrosian, A.P., et al., *High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant Acinetobacter baumannii*. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2007. **39**(1): p. 38-43.
 44. Jimenez-Mejias, M.E., et al., *Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii meningitis with ampicillin/sulbactam*. Clin Infect Dis, 1997. **24**(5): p. 932-5.
 45. Rodriguez Guardado, A., et al., *Multidrug-resistant Acinetobacter meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2008. **61**(4): p. 908-913.
 46. Levin, A., et al., *Severe nosocomial infections with imipenem-resistant Acinetobacter baumannii treated with ampicillin/sulbactam*. Int J Antimicrob Agents. , 2002. **21**(1): p. 58-62.
 47. Oliveira, M.S., et al., *Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Acinetobacter spp.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2008. **61**(6): p. 1369-1375.
 48. Kuo, L., et al., *Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome*. Clin Microbiol Infect., 2007. **13**(2): p. 196-8.

49. Smolyakov, R., et al., *Nosocomial multi-drug resistant Acinetobacter baumannii bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment*. Journal of Hospital Infection, 2003. **54**(1): p. 32-38.
50. Wood, G.C., et al., *Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of acinetobacter ventilator-associated pneumonia*. Clin Infect Dis, 2002. **34**(11): p. 1425-30.