

# ***Acinetobacter baumannii* İnfeksiyonları ve Tedavisi**

Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hast. ve Klin Bakt. AD, Adana

Son 15 yılda, *A.baumannii* önemli bir nozokomiyal patojen olarak belirlendi, hastanelerde bu mikroorganizma nedeni ile küçük salgınlar tüm dünyada önem kazandı. Bunun önemli bir nedeni mikroorganizmanın kısa süre içerisinde tüm antibiyotik gruplarına direnç kazanmasıydı. *Acinetobacter* türleri sağlıklı erişkinlerin %25'inde deride kolonize olan fırsatçı patojenler olup hastane personelinin ciltlerinden en sık izole edilen gram negatif organizmalardır. Bu türler sıklıkla balgam, idrar ve dışkıda ürerler. Modern infeksiyon monitorizasyon programlarının gelişmesiyle *Acinetobacter* infeksiyonlarının klinik önemi artmıştır. *A.baumannii* klinik örneklerden en sık izole edilen türdür. *A.baumannii* birçok hastanede nozokomiyal infeksiyonların önemli bir nedenidir. Bu türler özellikle yoğun bakım ünitelerinde bakteremi, sekonder menenjit, üriner sistem infeksiyonları, geç başlangıçlı nozokomiyal pnömoni gibi infeksiyonların etkeni olurlar.

*Acinetobacter* infeksiyonları, sıklıkla ventilatör veya diğer invazif araçlarla ilişkilidir. Kolonizasyon/infeksiyon için risk faktörü olarak; önceki cerrahi, nörocerrahi, ARDS, kafa travması, önceki antibiyotik kullanımı, üriner kateter kullanımı, immunosupresyon, solunum yetersizliği, önceki sepsis, enteral beslenme, hastane yatağının 500 üzerinde olması olarak belirlendi. Nozokomiyal salgınlar sıklıkla solunum yolu ekipmanları, hastane personelinin elleri yolu ile dir. Mikroorganizma hastadan hastaya da geçebilir, kolonize ve infekte hastalar *A.baumannii* için önemli rezervuardır. Kolonizasyonu invazif infeksiyonlar izleyebilir. Yanık hastalarında önceki kolonizasyonun ortaya çıkan bakteremi ile ilişkili olduğu bildirildi.

*Acinetobacter* türlerinin ve özellikle *A. baumannii*'nin önemi birçok antibiyotiğe intrinsik direnç göstermesidir.

Son zamanlarda sürveyans çalışmalarında aminoglikozidlere yüksek direnç, sefalosporinlere, kinolonlara, penisilinlere, monobaktamlara, imipeneme direnç bildirilmiştir. Son 10 yıl içerisinde multidrug rezistan izolatlar muhtemelen geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmıştır.

*Acinetobacter* türlerinin antimikrobiallere bilinen direnç mekanizmaları: geniş spektrumlu betalaktamaz yapımı, aminoglikozid modifiye eden enzimler, dış membran porinlerinde değişiklik ve PBP'de değişiklik olarak gösterilmiştir.

*Acinetobacter* türlerinde betalaktamlara direnç mekanizmaları açık değildir. İki intrinsik tip beta laktamaz *A.*

*baumannii*'nin çoğu izolatından saptanmıştır. TEM1 betalaktamazlar klinik izolatların %16'sından, AmpCtip sefalosporinaz suşların %98inden izole edilmiştir.

AmpC sefalosporinaz bazal seviyede eksprese olur, genişlemiş spektrumlu betalaktamaza etkinliği azaltmaz, seftazidime direnç görülür, ancak bu yolla karbapenemlere direnç görülmez. *A. baumannii*'nin OXA51/69 varyant olarak tanımlanan bir ikinci intrinsik betalaktamaz, oksasilinaz ürettiği saptanmıştır. Karbapenemazlar imipeneme dirençle ilişkilidir. *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direnci klas B IMP ve VIM metallobetalaktamazlar, OXA 23, 24 klas D karbapenemazlar, diğer belirlenememiş OXA enzimleri veya beta –laktamaz bağımsız mekanizmalarla olabilir.

*Acinetobacter* infeksiyonları arasında en önemlisi olan bakteremide en sık kaynak intravasküler ve solunum yolu kateterleridir. Episodların %2170'inde bakteremi kaynağı bilinmemektedir. Primer bakteremi, tanımlanamamış vasküler kateter infeksiyonlarına sekonder olabilir ya da bakteriyel translokasyondan dolayı intestinal kaynaklı olabilir. *Acinetobacter* bakteremisinde prognoz tartışmalıdır. Alta yatan hastalık, baktereminin kaynağının pnömoni olması, septik şok, DİC, mekanik ventilasyon alma, uygunsuz tedavi sonuçları etkilemektedir. Genelde bakteremi yüksek mortalite (%1752) ile birliktedir. *A. baumannii* dışındaki *Acinetobacter* türlerinde ve vasküler katetere bağlı bakteremilerde prognoz düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ancak hastalarda ortaya çıkan mortaliteyi *A. baumannii* infeksiyonuna atfedebilmek ayırım sorun olduğu için, ayrıca eşlik eden hastalıklar nedeni ile zordur. Bununla birlikte yatış süresinin uzaması bakteremiye atfedilebilir. Tedaviye başlamadan önce örneğin uygun alınıp alınmadığı, kan kültürlerinin doğruluğu, psödobakteremi olasılığı gözden geçirilmelidir. *Acinetobacter*'i kontrol etmek ve infeksiyonlarını tedavi etmek, dış ortamda yüksek direncinden ve antimikrobiallere direnç geliştirmesi nedeni ile güçtür.

*Acinetobacter* infeksiyonlarını 2. önemli nedeni olan pnömonileri de ciddi seyirli olup, mortalite ve hastanede kalış süresi uzamıştır.

## **Tedavi**

*A.baumannii* antimikrobiyal direncin hızlıca geliştiği bir bakteridir. Dahası bu direnç multipl, tedavide ciddi sonuçlara yol açan bir problemdir. Özellikle hasta sirkülasyonu ve antimikrobiyal kullanımı yüksek olan YBÜ'lerinde daha

önemli sorundur.

Antimikrobiyalere duyarlılık ülkeler, merkezler, hatta hastanelerin bölümleri arasında farklılık gösterir. Bu farklılıklar farklı antibiyotik kullanım paternleri, farklı epidemiyolojik koşullar, antibiyotik kontrol politikalarının yansımaları olabilir. Bu nedenlerle uygun antibiyotiğin seçimi için lokal süreyans verilerinin göz önüne alınması önemlidir. Son 30 yılda *Acinetobacter* türlerinin penisilinlere, sefalosporinlere, kinolonlara ve aminoglikozidlere artan direnç gösterdiği bildirilmiştir. İngiltere’de Henwood ve ark.’nın survey çalışmasında izolatların %85’inde sefalosporinlere direnç olduğu, sadece karbapenem, kolistin, sulbaktamın etkili antibiyotikler olduğu izlenmiştir.

*Acinetobacter* infeksiyonlarında tedavi seçenekleri direnç nedeni ile oldukça sınırlıdır. *A.baumannii* bakteremisinde tedavi seçimi net belirlenmemiştir. Bu konuda karşılaştırmalı çalışma yoktur ve klinik deneyim eksiktir. Alışılmış tedavi tek başına veya bir aminoglikozidle birlikte bir beta laktam kullanımıdır. Antibiyotik kombinasyonları özellikle YBÜ’lerindeki hastaların başlangıç ampirik tedavisinde tercih edilir.

Genellikle imipenem en aktif ajandır. İmipenem tedavisi bir çalışmada %83 oranında kür ile sonuçlanmıştır. İn vitro çalışmalarda imipeneme aminoglikozid eklenmesinin sinerjik etkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte deneysel çalışmalarda aminoglikozid eklenenlerle tek başına imipenem alanların sonuçları farklı bulunmamıştır. İmipeneme duyarlılık başlangıçta %100 iken, imipeneme dirençli suşlar son yıllarda artış göstermiştir. Bu sonuç, nozokomiyal outbreakler nedeni ile bu antimikrobiyalin yaygın kullanımını izlemiştir.

Birkaç çalışmada karbapenemler ile sulbaktam arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Ko ve ark.ları multirezistan suşlarda sulbaktamla kombinasyonunda tek başına meropenem kullanımından daha iyi sonuçlar bildirmişlerdir. Woof ve ark.nın deneysel fare pnömonisinde bu ilişki net değildir.

Bir beta laktamaz inhibitörü olan sulbaktamın *Acinetobacter* türlerine in vitro bakterisidal aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Ampisilin/sulbaktam ve tek başına sulbaktam hayvan çalışmalarında ve insanlarda multirezistan infeksiyonlarda başarı ile kullanılmıştır. Deneysel çalışmalarda etkinliği imipeneme benzer bulunmuştur. Sıklıkla ampisilinle birlikte 68 saatte bir 1 g olarak kullanılır. İmipeneme dirençli 10 hastanın dokuzunda klinik iyileşme bildirilmiştir. Multidrug dirençli *A.baumannii* menenjitinde etkili olabileceği saptanmıştır.

Bakteremide, bakteri bu ilaca duyarlı olduğunda sulbaktamampisilin imipenem kadar etkili ve daha maliyetiyarar açısından uygun olduğu bildirilmiştir. Bu organizmadan dolayı şiddetli infeksiyonda sulbaktam dozunun en azından 6g/gün olacak şekilde kullanılması önerilir.

Jones ve ark.nın çok merkezli çalışmalarında in.vitro sefoperazon sulbaktamın diğer etkili beta laktam antibiyotiklerden daha aktif, sadece karbapenemden daha az aktif olduğu gözlemlendi.

Ancak, imipeneme dirençli suşlar sıklıkla çoklu dirençlidir. Bu suşlarda sulbaktama da direnç bildirilmiştir.

Bu sorunlar tedaviyi tek duyarlı görünen polimiksinlere (kolistimetat ve polimiksinB) ye bırakmıştır. Polimiksinler polipeptid katyonik antibiyotiklerdir. Bu sınıfta kolistin (polimiksin E) ve polimiksin B tanımlanmıştır. 1940’lı yıllarda tanımlanan bu ilaç ciddi toksisitesi nedeni ile kullanım dışı kalmıştır. İki kolistin formu ticari olarak kullanımdadır. Kolistin sülfat genellikle topikal veya oral selektif barsak dekontaminasyonu ve kolistimetat sodyum parenteral yolla kullanılır. 1993’te sadece kolistine duyarlı gram negatif suşlar bildirilmesi tekrar bu ilaca ilgiyi arttırmıştır. Son çalışmalarda i.v kolistin ve polimiksin B’nin bakteremi, pnömoni, deriyumuşak doku infeksiyonları, üriner sistem gibi farklı alanlarda infeksiyonu olan hastalarda kullanılabileceği önerilmiştir. Polimiksinlerin intratekal ya da intraventriküler kullanımının yararı multidrug rezistan gram negatif SSS infeksiyonları için bildirilmiştir. Kan beyin bariyerini de geçmesi nedeni ile de SSS infeksiyonlarında kullanılmıştır.

Kolistin kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmekle birlikte bu ilaçla klinik deneyim sınırlıdır. Ayrıca, kolistin ciddi yan etkileri, nefrotoksosite, nörotoksosite ve nöromüsküler blokaj nedeni ile kullanımı sorun bir antimikrobiyaldir. İlk olarak dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında yara yerine topikal olarak kullanılmıştır. Kolistin, dirençli infeksiyonlarda 2.55 m /kg/gün i.v yolla, maksimum 300 mg’a kadar iki ya da 3 doza bölünerek kullanımı önerilir. Renal yetersizlikte doz azaltılmasına gerek vardır. Hastaların %58’inde iyi klinik sonuç alınmıştır. Diğer tedavi seçeneklerinin kalmadığı durumlarda kolistin hastayı yakın izleme koşulu ile önerilebilecektir. Parenteral veya aerolize kolistin ilaçlara dirençli *A.baumannii* pnömonisi için son seçenek olabilir. Nebulize polimiksinin pnömonili hastalarda i.v tedaviye ek olarak ya da tek başına kullanımı değerli bir alternatif olabilir, ancak bu konudaki çalışmalar azdır ve acil araştırma gerekmektedir. Kolistin dahil tüm ilaçlara dirençli suşlar panrezistan olarak adlandırılmıştır.

Delmar Tomas ve ark.nın çalışmasında çok ilaca dirençli *Acinetobacter* kolonizasyonu /infeksiyonu için belirlenmiş bağımsız risk faktör olarak arteriyel kateter varlığı ile önceden imipenemin tek başına kullanımınıdır. Bu çalışmada prognozu etkileyen faktörler multivaryete analizde bakteri izole edildiğinde hastada hipotansiyon ve şok tablosu olması şeklinde açıklanmıştır. Çok ilaca dirençli *A.baumannii* infeksiyonları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ilave mortalite oranı %24 ve hastanede kalış süresinin uzaması 14 gün olarak değerlendirilmiştir.

Dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarında kombinasyon tedavileri önerilmiştir. Polimiksin B veya kolistin rifampin, imipenem veya azitromisinle; rifampin+azitromisin; sulbaktam+rifampin, azitromisin, veya bir kinolon ve de polimiksin B’nin rifampin ve imipenemle üçlü kombinasyonunun tek başına kullanımına göre etkiyi değiştirdiği gösterilmiştir.

Kombine kullanımın etkilerinin değerlendirilmesinde polimiksinlerin etkisi imipenemin aktivitesini değiştiren dış membran permeabilitesini artırma ile ilişkili bulunmuştur. Sulbaktamın tek başına veya diğer ajanlarla kombinasyonu özellikle *A.baumannii*'nin penisilin bağlayıcı proteinlere tutunma etkisindedir. Rifampin ve makrolidlerin multidrug rezistan patojenlere karşı olan etkisi relatif olarak bilinmiyor.

İn vitro diğer çalışmalarda rifampisin kolistinle veya sulbaktam ile birlikte kullanımının multidrug rezistan suşlarda sinerjik etkili olduğu ve şiddetli infeksiyonlarda kombinasyonun yararlı olabileceği bildirilmiştir. Motaouakkil ve ark.nın çalışmalarında çok ilaca dirençli *Acinetobacter pnömonili* hastalarda i.v rifampin, aerolize kolistinle ve SSS infeksiyonlu bir hastada intratekal kolistinle kombine edilerek kullanılmıştır.

Montero ve ark. ları orta derecede karbapenem direnci olan durumlarda imipenemle birlikte aminoglikozid kombinasyonu, yüksek seviyede imipenem direncinde imipenem ile kolistin veya rifampisin veya tobramisin kombinasyonu önerilmişlerdir.

Polimiksin, imipenem ve rifampisin üçlü kombinasyonunun in vitro sinerjik etkili olduğu bildirilmiştir. İn vitro çalışmada polimiksinlerin karbapenem, rifampisin ya da azitromisinle sinerjik etki gösterdiğini bildirilmekle birlikte WarehamBean karbapeneme dirençli suşlarda bu et.yi saptayamamışlardır. Bu nedenle ampirik olarak kullanımını önermemişlerdir.

Çok ilaca dirençli infeksiyonların tedavisinde polimiksin, sulbaktam önerisinin yanı sıra ya doksisisiklin ya da minosiklinin de kullanılabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte şiddetli infeksiyonlarda klinik etkinliği net değildir. Holloway ve ark.nın çalışmalarında multidrug rezistan hastalarda doksisisiklin (4 hasta) yada polimiksin B (29 hasta) kullanıldığında sırasıyla klinik kür oranları %50 ve %76, mortalite oranları %75 ve %27 olarak belirlenmiştir.

Levin ve ark. nozokomiyal pnömonili hastalarda tedavi başarısını kolistin için %58, sulbaktam için %50 oranında bildirmişlerdir.

Tigesiklin glisiklinlerin bir üyesidir. *A.baumannii* gibi multidrug rezistan gram negatif bakterilere etkili olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalarda tigesiklinin bazı karbapenemaz yapan suşlara etkili olduğu ve polimiksinlere alternatif olabileceği saptanmıştır, bu nedenle çok ilaca dirençli infeksiyonlar için yeni bir öneri olabilir. Bu konuda çalışmalar sürmektedir.

Çok ilaca dirençli *A.baumannii* infeksiyonları hastanelerde önemli bir problemdir.

Sonuç olarak, çok ilaca dirençli şiddetli *A.baumannii* infeksiyonları için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Karbapenem ve amikasin bazı izolatlarla halen etkilidir. Sulbaktam da etkili olabilir. Polimiksinler in vitro en etkin ilaçlar olarak görünmektedir. Bununla birlikte tüm antibiyotiklere dirençli suşlara çok sık olmasa da rastlanmaktadır. Bu durumda tek tedavi seçeneği olan, in vitro aktivitesi görülen yeni

kombinasyonlar denenebilecektir. Karbapenem dirençli *Acinetobacter* suşlarının artması ve yeni tedavi seçenekleri sorunu, ayrıca infeksiyonun ciddi mortalitesi nedenleri ile outbreakleri kontrol etmek yaşamsaldır. El yıkamanın zorlanması, ekipman, yatak, örtülerin, yerlerin temizliği gereklidir, haftada 2 kez değişiklikleri kontrol önerilir. Diğer anahtar noktalar ventilatör, medikal araçların sterilizasyonunun kontrolü, bireysel kullanımın sağlanmasıdır. Antibiyotik kullanımının kısıtlanması bazen yararlı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Braurs J, Frank U, Kresken M, Rodloff AC, Seifert H. Activities of various betalactams and betalactam/ betalactamase inhibitor combination against *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* DNA group 3 strain. *Clin Microbiol Infect* 2004; 11: 24 30.
2. 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: 1089104.
3. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (6): 1026 32.
4. Cisneros JM, RodriguezBarrio J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8 (11): 687 93.
5. Coelho J, Woodford N, Turton J, Livermore DM. Multiresistant *Acinetobacter* in the UK: how big a threat. *J Hospital Infect* 2004; 58: 167 69.
6. del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, et al. Hospital outbreak caused by a carbapenemresistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 540 46.
7. Falagas ME, Bliziotis JA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to panderugresistant gramnegative bacteria. *Biomed Central* 2005; 5: 24, 1 7.
8. Falagas ME, Kasiakov 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&Research* 2006; 4 (2): 138 46.
9. Giamarellos -Bourboulis EJ, Xirou chaki E, Giamerollou H. Interactions of colistin and rifampicin on multidrug resistant *A. baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 117 20.
10. Harris AD, McGregor JC, Furuno JP. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug resistant gramnegative bacteria. *Clin Infect Dis* 2006; 43: suppl 2: S57 61.
11. Holloway KP. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrugresistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacotherapy* 2006; 40 (11): 1939 45.
12. Jian L, Roger LN, Turnidge JD, et al. Colistin: the reemerging antibiotic for multidrug resistant gramnegative bacterial infection. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 589 601.
13. 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.
14. 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.
15. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 144153.

16. Linden PK, Paterson. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S8994.
17. Mahgoup S, Ahmed J, Glatt AE. Completely resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Infection Control Hospital Epidemiol* 2002; 23 (8): 477 79.
18. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelpoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 115 21.
19. Montero A, Ariza J, Corbella X, et al. Efficacy of colistin versus beta-lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agent Chemother* 2002; 46: 1946 52.
20. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2006; 53: 2778.
21. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 82636.
22. Rahal JJ. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43: Suppl 2: S95 9.
23. Rice LB. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S.100105.
24. Rose WE, Rybak MJ. Tigecycline: first of new class of antimicrobial agents. *Pharmacotherapy* 2006; 26 (8): 1099 110.
25. 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.
26. Tascini C, Menichetti F, Boza S, Del Favero A, Bistoni F. Evaluation of the activities of two-drug combinations of rifampicin, polymyxin B and ampicillin/sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrobial Chemother* 1998; 42: 270 71.
27. Timurkaynak F, can F, Azap Ö, Demirbilek M, Arslan H, Karaman S. In vitro activities of nontraditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrobial Agent* 2006; 2227: 224 28.
28. Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1268 74.
29. Vahaboglu H, Öztürk R, Aygün G, et al. Widespread detection of PER1-type extended spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *P. aeruginosa* isolates "in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrobial Agent Chemother* 1997; 41: 2265 69.
30. Wareham DW, David DC. In vitro activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus multidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii* producing OXA23 carbapenemase. *Ann Clin Microbiol and Antimicrob* 2006; 5: 10. [www.Annclinmicrob.com/content](http://www.Annclinmicrob.com/content).
31. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher HA. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1425 30.
32. 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*. *Antimicrobial Agent Chemother* 2004; 48 (3): 753 757.