

Olgu Sunumu Eşliğinde Tedavisi Zor Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları

Dr. Oral ÖNCÜL

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Srv

Olgu

- 24 yaşında erkek hasta
- Üniversite öğrencisi
- Talamusta kitle ve hidrosetali (2010)
- Ventriküloperitoneal şant operasyonu
- İki yıl boyunca herhangi bir yakınması yok..

Olgu

- Halsizlik, iştahsızlık
- Bulantı, kusma
- Uykuya eğilim
- Aralık 2011'de acil girişim
- VP Şant ucu revizyon operasyonu
- Nöroşirürji Servisinde 12 günlük takip ve taburcu

Olgu

- Taburcu edildikten üç gün sonra..
- Kooperasyon ve oryantasyon bozukluğu
- Yukarı bakışta kısıtlılık
- Uykuya eğilim
- Tekrar VP şant revizyon operasyonu
- Eksternal ventriküler drenaj (EVD) kateteri
- Üç haftalık takip sonucu genel durumda bozulma
- Nöroşirürji YBU'sine yatış

Olgu

- Ateş: 38.5°C
- Nabız: 98 dak/ritmik
- AKB: 110/60 mmHg
- Oryantasyon ve kooperasyon azalmış
- Ense sertliği, Kerning ve Brudzinsky: Negatif
- Pupiller ışık refleksi: Pozitif
- Diğer sistem muayeneleri tabii

İstenen Tetkikler

- Hemogram
- Sedimentasyon,
- CRP,
- Rutin biyokimya analizi,
- İdrar analizi ve kültürü,
- Kan kültürleri,
- BOS analizi ve kültürü,
- EEG,
- Kraniyal MR
- Akciğer grafisi gibi testler istendi.

BOS Bulguları

BOS Parametreleri	Bulunan Değerler	Referans Değerler
Renk	Boz	Renksiz
Görünüm	Bulanık	Saydam
Hücre Sayısı	200/mm ³ PMNL	< 0-5/mm ³ LMN
Pandy	+++	Negatif
Protein	110 mg/dL	15-60 mg/dL
Glisemi	23 mg/dL	50-80 mmHg
Klor	88	110-125 mEq/L

Kraniyal BT

02.Ocak 2012

- SONUÇ RAPORU: Tektal kitle nedeni ile hidrocefali gelişen ve şant kateteri ve 3. ventrikülotomi yapılan olguda her iki lateral ventrikül ve 3.ventrikül dilate görünümde olup, sağ frontal bölgeden lateral ventrikül frontal hornuna uzanan şant kateteri izlenmektedir. Kateter ucu çevresinde hemoraji dansiteleri mevcuttur. Kateter trasesi boyunca frontal lobda sekel gliosis alanları ve hava dansiteleri yer almaktadır. Ayrıca lateral ventriküllerde pnömosefali mevcuttur.
- Bu bulgular **Şantla ilişkili Menenjit** tablosu ile uyumludur.





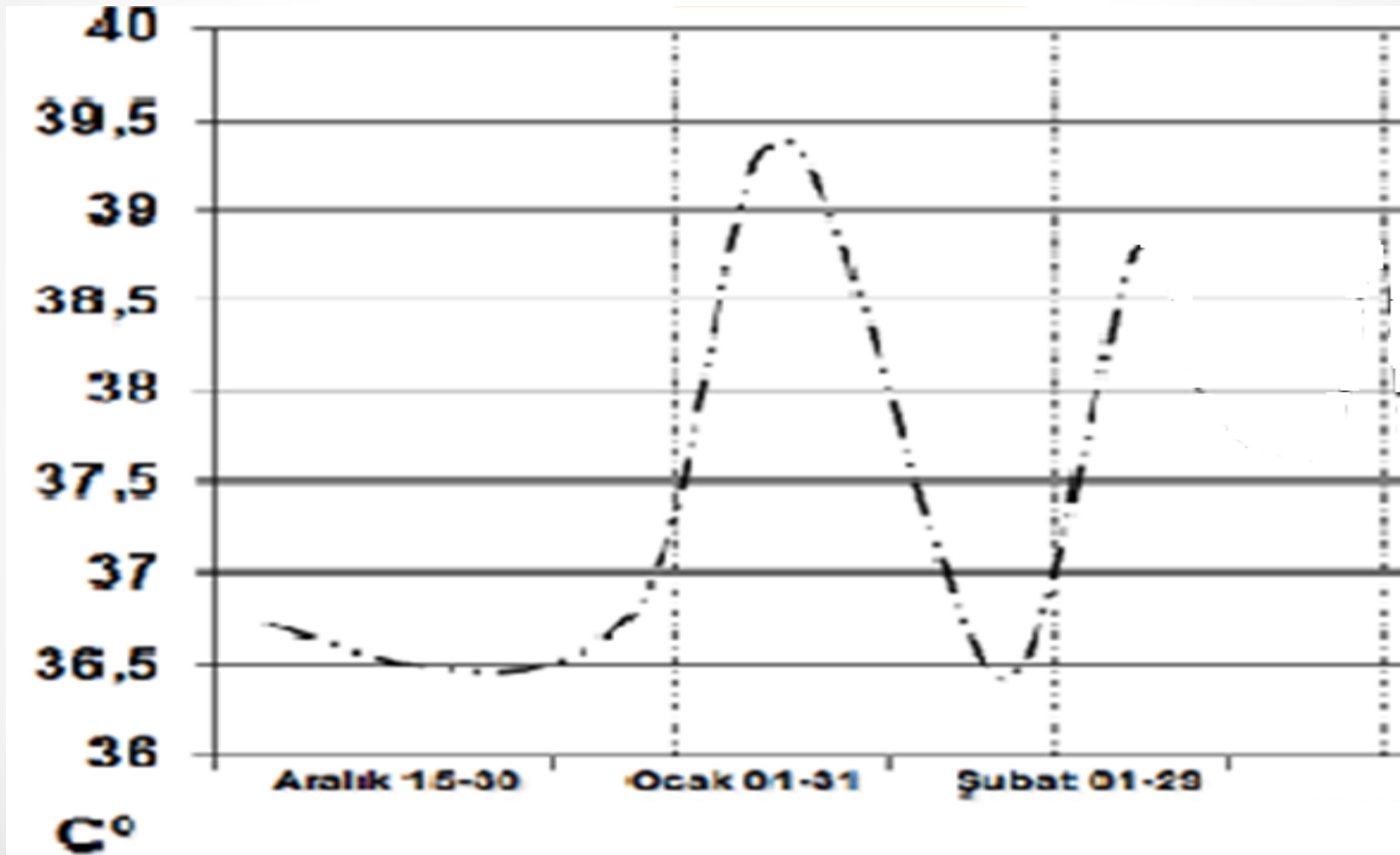
BOS Kültür Sonucu

- Ampirik Tedavide:
 - Vankomisin 500 mg (4X1 IV)
 - Meraponem 1 g (3X2 IV)
- Ampirik tedavi ile birlikte şant değişimi yapıldı
- Metisiline Dirençli Koagulaz Negatif Stafilokok izole edildi.
- Tedavide herhangi bir değişiklik yapılmadı..

Tedavi

- Tedavinin 2.günü hastanın ateşi düştü.
- Tedavinin 14.gününde ateş tekrar yükseldi
- Genel durum tekrar bozuldu
- Alınan BOS kültüründe *Candida albicans* izole edildi.
- Şant değişimi yapıldı
- Meropenem tedavisi stoplandı ve yerine
- **Amfoterisin B** (70 mg/gün) tedavisi eklendi.

Olgunun Ortalama Ateş Eğrisi



Olgu

- Tedavinin 25.gününde ateş devam ediyor..
- Renal fonksiyonlarda bozulma
 - Kreatinin: 1.9 mg/dl
 - Üre: 64 g
 - Kreatin Klirensi: 52.6 ml/dak
- Tedavi değişikliği
 - Vorikonazol (6 mg/kg IV 2X1, sonra 4 mg/kg 2X1)
 - Linezolid 600 mg (2X1 IV)
 - Meropenem 1 g (3X2 g IV)

Pharmacokinetics and Safety of Intravenous Voriconazole in Children after Single- or Multiple-Dose Administration

Thomas J. Walsh,^{1*} Mats O. Karlsson,² Timothy Driscoll,³ Adriano G. Arguedas,⁴
Peter Adamson,^{5,6} Xavier Saez-Llorens,⁷ Ajay J. Vora,⁸ Antonio C. Arrieta,⁹
Jeffrey Blumer,^{6,10} Irja Lutsar,¹¹ Peter Milligan,¹¹ and Nolan Wood¹¹

National Cancer Institute¹ and Pediatric Pharmacology Unit, National Institute of Child Health and Human Development,⁶ Bethesda, Maryland; Uppsala University, Uppsala, Sweden²; Duke University Medical Center, Durham, North Carolina³; Instituto Costarricense de Investigaciones Clínicas and National Children's Hospital, San Jose, Costa Rica⁴; Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania⁵; Hospital del Niños, Ciudad de Panama, Panama⁷; Sheffield Children's Hospital, Sheffield,⁸ and Pfizer Global Research and Development, Sandwich, Kent,¹¹ United Kingdom; Children's Hospital of Orange County, Orange, California⁹; and University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio¹⁰

Received 3 November 2003/Returned for modification 12 December 2003/Accepted 4 February 2004

We conducted a multicenter study of the safety, tolerability, and plasma pharmacokinetics of the parenteral formulation of voriconazole in immunocompromised pediatric patients (2 to 11 years old). Single doses of 3 or 4 mg/kg of body weight were administered to six and five children, respectively. In the multiple-dose study, 28 patients received loading doses of 6 mg/kg every 12 h on day 1, followed by 3 mg/kg every 12 h on day 2 to day 4 and 4 mg/kg every 12 h on day 4 to day 8. Standard population pharmacokinetic approaches and generalized additive modeling were used to construct the structural pharmacokinetic and covariate models used in this analysis. In contrast to that in adult healthy volunteers, elimination of voriconazole was linear in children following doses of 3 and 4 mg/kg every 12 h. Body weight was more influential than age in accounting for the observed variability in voriconazole pharmacokinetics. Elimination capacity correlated with the CYP2C19 genotype. Exposures were similar at 4 mg/kg every 12 h in children (median area under the concentration-time curve (AUC), 14,227 ng · h/ml) and 3 mg/kg in adults (median AUC, 13,855 ng · h/ml). Visual disturbances occurred in 5 (12.8%) of the 39 patients and were the only drug-related adverse events that occurred more than once. No withdrawals from the study were related to voriconazole. We conclude that pediatric patients have a higher capacity for elimination of voriconazole per kilogram of body weight than do adult healthy volunteers and that dosages of 4 mg/kg may be required in children to achieve exposures consistent with those in adults following dosages of 3 mg/kg.

Olgu

- Tedavi değişimi esnasında alınan BOS kültüründe
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Acinetobacter baumannii* (Çoklu Antibiyotik Dirençli)
- Tedavinin 30.gününde meropenem tedavisi stoplandı.
- Tedavi rejimi
 - Linezolid (2X600 mg IV)
 - Kolistin 150 mg IV (2X1 IV)
 - Sefaperazon Sulbaktam 1 g (2X1 IV)

Concentrations of Cefoperazone in Cerebrospinal Fluid During Bacterial Meningitis

D. CABLE, G. OVERTURF,* AND G. EDRALIN

Communicable Disease Service, Los Angeles County-University of Southern California Medical Center, and Department of Pediatrics, University of Southern California School of Medicine, Los Angeles, California 90033

Received 22 November 1982/Accepted 4 February 1983

Cefoperazone was administered to 15 patients with bacterial meningitis before lumbar punctures were performed. Patients received one of the following three dosage regimens before collection of cerebrospinal fluid (CSF): one dose of 50 mg/kg (maximum, 2 g; group I), one dose of 100 mg/kg (maximum, 4 g; group II), three doses of 100 mg/kg each every 8 h (maximum, 4 g each dose; group III). Of 44 CSF samples, 26 had detectable cefoperazone levels (59%); drug concentrations in CSF ranged from <0.8 to $11.5 \mu\text{g/ml}$ (median, $1.97 \mu\text{g/ml}$). Although the percentage of patients with detectable cefoperazone levels in CSF was higher in group III (69%) than in group II (64%) or group I (50%), the differences were not statistically significant; however, the mean drug concentration in CSF in group I ($1.53 \mu\text{g/ml}$) was significantly lower than that in group III ($3.1 \mu\text{g/ml}$). A high protein concentration in CSF (as an indicator of meningeal inflammation) correlated best with high cefoperazone concentrations in CSF. These findings differ from previous investigations of cefoperazone penetration into CSF; however, cefopera-

Serum and Cerebrospinal Fluid Concentrations of Linezolid in Neurosurgical Patients[▽]

Pavlos Myrianthefs,¹ Sophia L. Markantonis,^{2*} Konstantinos Vlachos,³ Maria Anagnostaki
Eleni Boutzouka,¹ Dimitris Panidis,² and Georgios Baltopoulos¹

Athens University School of Nursing ICU, Athens, Greece¹; Athens University School of Pharmacy, Laboratory of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Athens, Greece²; and Department of Neurosurgery, KAT General Hospital, Athens, Greece³

Received 12 January 2006/Returned for modification 10 March 2006/Accepted 8 September 2006

Linezolid is a new antimicrobial agent effective against drug-resistant gram-positive pathogens commonly responsible for central nervous system (CNS) infections in neurosurgical patients hospitalized in intensive care units. In order to study the penetration of this antimicrobial into the cerebrospinal fluid (CSF) of such patients, the disposition of linezolid in serum and CSF was studied in 14 neurosurgical patients given linezolid at 600 mg twice daily (1-h intravenous infusion) for the treatment of CNS infections caused by gram-positive pathogens or for prophylactic chemotherapy. Serum and CSF linezolid steady-state concentrations were analyzed by high-pressure liquid chromatography, and the concentration-time profiles obtained were analyzed to estimate pharmacokinetic parameters. The mean $\pm$ standard deviation (SD) linezolid maximum and minimum measured concentrations were 18.6 ± 9.6 $\mu\text{g/ml}$ and 5.6 ± 5.0 $\mu\text{g/ml}$, respectively, in serum and 10.8 ± 5.7 $\mu\text{g/ml}$ and 6.1 ± 4.2 $\mu\text{g/ml}$, respectively, in CSF. The mean $\pm$ SD areas under the concentration-time curves (AUCs) were 128.7 ± 83.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ for serum and 101.6 ± 59.6 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ for CSF, with a mean penetration ratio for the AUC for CSF to the AUC for serum of 0.66. The mean elimination half-life of linezolid in CSF was longer than that in serum (19.1 ± 19.0 h and 6.5 ± 3.6 h, respectively). The serum and CSF linezolid concentrations exceeded the pharmacodynamic breakpoint of 4 $\mu\text{g/ml}$ for susceptible target pathogens for the entire dosing interval in the majority of patients. These findings suggest that linezolid may achieve adequate concentrations in the CSF of patients requiring antibiotics for the management or prophylaxis of CNS infections caused by gram-positive pathogens.

Klebsiella pneumoniae Antibiyogram Duyarlılığı

Antibiyotikler	Duyarlı	Dirençli
Sulbaktam ampisilin		X
Amikasin	X	
Seftriakson	X	
Imipenem	X	
Meropenem	X	
Kolistin	X	
Tigesiklin	X	
Tobramisin	X	
Piperasilin Tazobaktam	X	
Sefepim	X	
Siprofloksasin	X	
Sefaperazon Sulbaktam	X	

Acinetobacter baumannii Antibiyogram Duyarlılığı

Antibiyotikler	Duyarlı	Dirençli
Sulbaktam ampisilin	X	
Amikasin		X
Seftriakson		X
Imipenem		X
Meropenem		X
Kolistin	X	
Tigesiklin	X	
Tobramisin	X	
Piperasilin Tazobaktam		X
Sefepim		X
Siprofloksasin		X
Sefaperazon Sulbaktam	X	

Olgu

- Tedavi esnasında 2 ve 3. günlerde alınan BOS kültürlerinde de *Acinetobacter baumannii* (Çoklu Antibiyotik Dirençli) izole edildi.

The Epidemiological Profile of Infections with Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species

David L. Paterson

Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter* species that are resistant to all, or almost all, commercially available antibiotics are now prevalent worldwide. Typically, these strains are recovered from patients in intensive care units who have ventilator-associated pneumonia. “Panresistant” strains can be defined as strains that are resistant to all β -lactam and quinolone antibiotics recommended as empirical therapy for ventilator-associated pneumonia. These strains are well adapted to the hospital environment—molecular epidemiological studies have frequently revealed that only 1 or 2 clones caused outbreaks in intensive care units. However, panresistant strains may also be selected by antibiotic use. Given the lack of antibiotic options to treat infection with panresistant strains, enhanced surveillance for these organisms is necessary at unit-specific, institutional, and national levels.

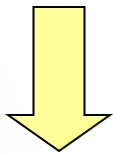
Multidrug Resistant: En az farklı beş grup direnci

Panresistant: Kolistin dışında test edilen tüm antibiyotiklere direnç

Acinetobacter spp. ve Direnç Tanımı

Çoklu Direnç (Multidrug Resistant)

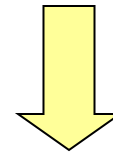
- ≥ 5 Sınıf Antibiyotik Direnci



- Kinolonlar
- Beta-Laktamlar
- Karbapenemler
- Aminoglikozidler
- Sülfonamidler..

Panresistant

- Tüm standart antibiyotiklere direnç



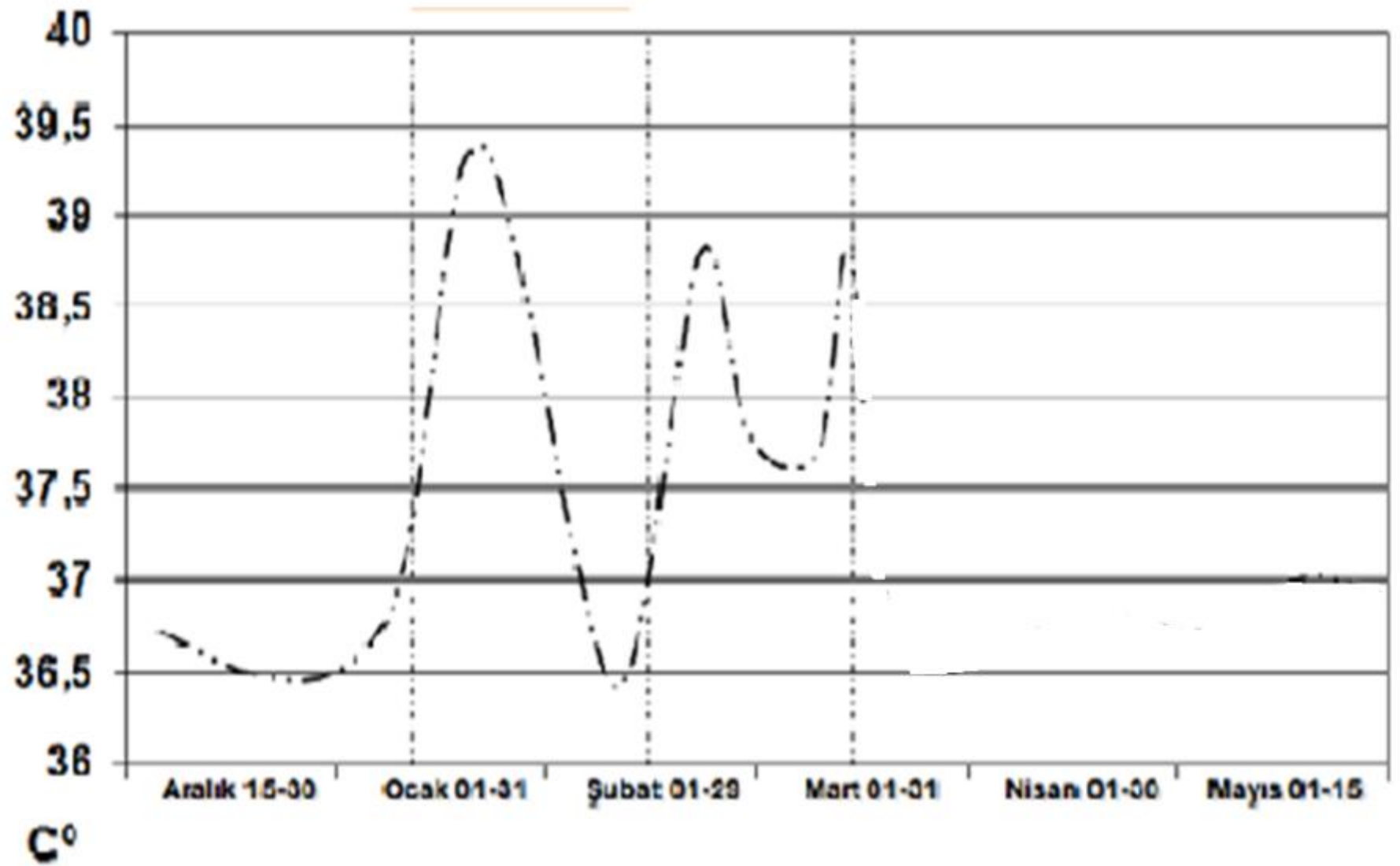
- Kolistin hariç..

Olgu

- Tedavinin 44. gününde antifungal tedavi kesildi. Kolistin, sefaperazon sulbaktam ve linezolid tedavisine devam edildi.
- Kontrol BOS kültüründe üreme olmadı. Hastanın ateşi düştü ve lökosit düzeyleri normale geriledi (52.gün). Antibiyotik tedavileri sonlandırıldı.

Olgu

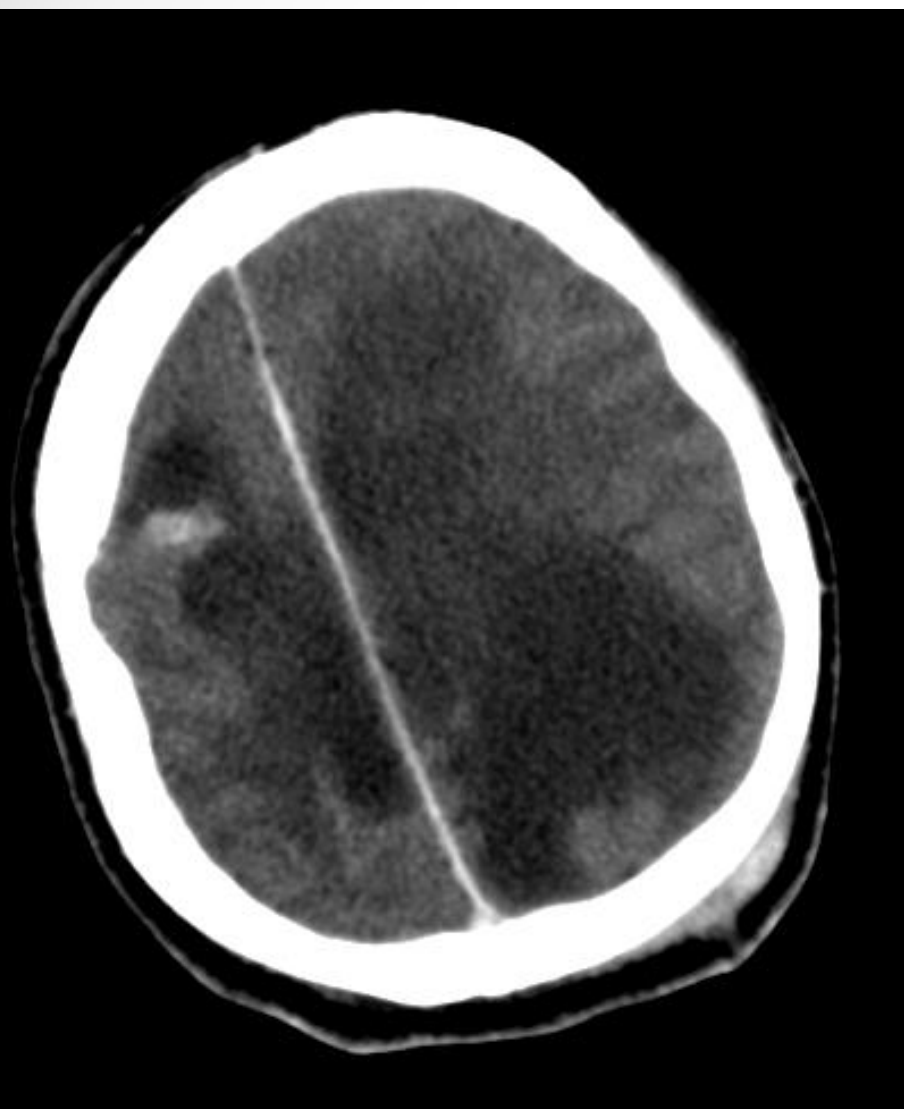
- Tedavinin 75. gününde genel durum tekrar bozuldu.
- Ateş: 39.4°C,
- Lökosit: 15.700 / mm³
- CRP: 79 mg / dl
- BOS Kültüründe *Acinetobacter baumannii*



Kraniyal BT

23 Şubat 2012

- **SONUÇ RAPORU:** Diffüz serebral ödeme sekonder sulkal yapılarda silinme ve korteks-akmadde ayırımında kayıp izlenmektedir. Sağ oksipital bölgeden 3.ventriküle uzanan şant kateteri mevcuttur. Her iki lateral ventrikül duvarında diffüz kontrastlanma dikkati çekmektedir (**Ventrikülit**). Sağ lateral ventrikül temporal hornu belirgin dilate görünümündedir. Sağ lateral ventrikül korpusu atriumu ve oksipital hornu düzeyinde kollabe görünümündedir. Sol lateral ventrikülde de dilatasyon ve oksipital ve frontal hornlar düzeyinde hava dansiteleri izlenmektedir.
- Sonuç: **Yaygın tutulumlu menenjit ve ventrikülit**



Olgu

- Aynı esnada hastanın solunum fonksiyonlarında da bozulma saptandı
- Sekresyonlarında artış ve koyulaşma
- PO_2 ve O_2 saturasyonunda azalma
- PCO_2 ve CO_2 saturasyonunda artış
- Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon
- $pH < 7.2$ olması nedeniyle hasta entübe edildi
- DTA örneğinde *A.baumannii* izole edildi.

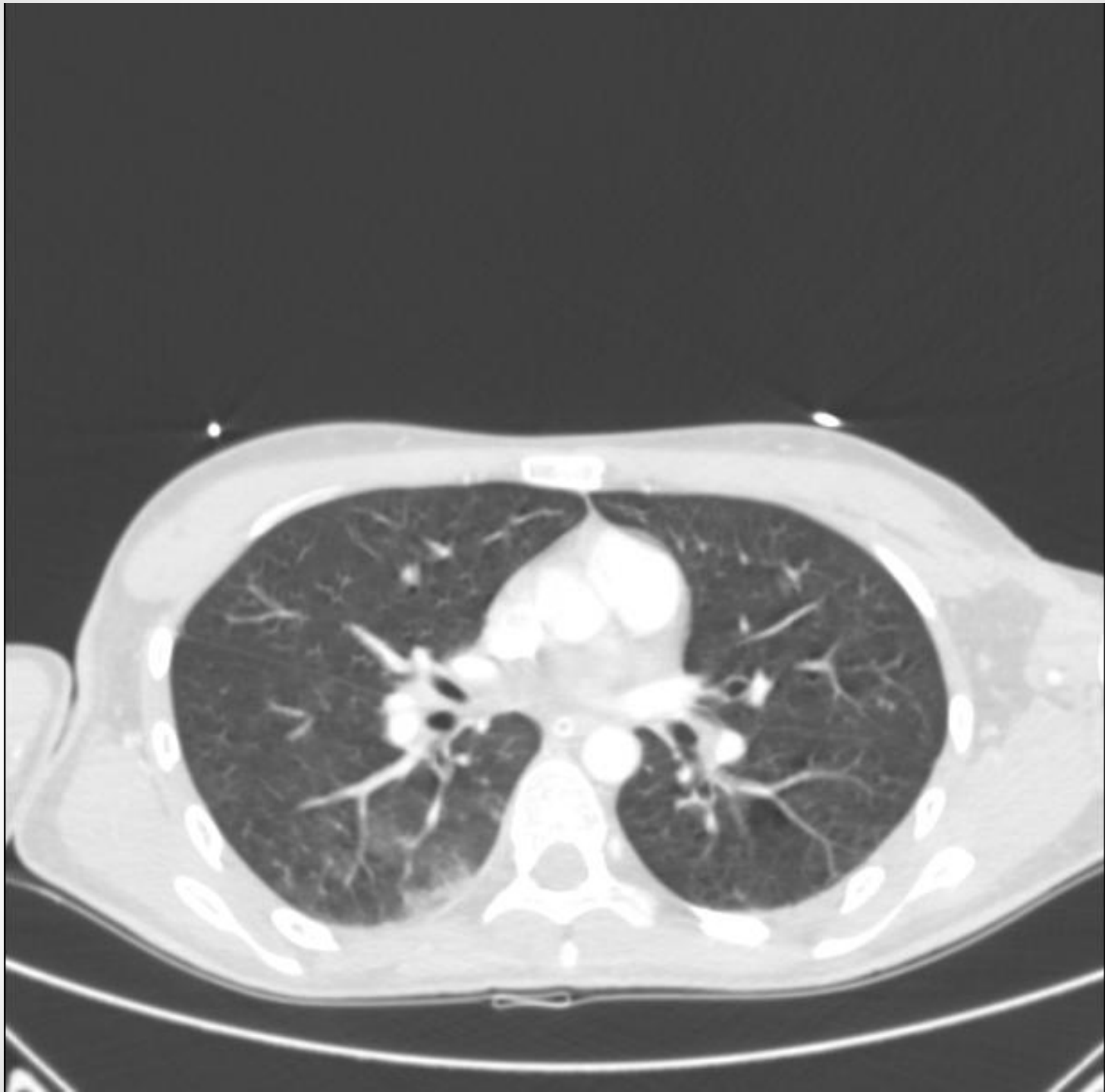


Pulmoner BT

23 Mart 2012

- **SONUÇ RAPORU:** Sağ akciğer apekte sekel plevroparankimal lineer yoğunluk artımları izlenmiştir. Sağ akciğer üst lob posterior segmentte, alt lob bazal segmentlerde ve superior segmentte daha belirgin olmak üzere silik sınırlı yamalı tarzda ve yer yer birleşme eğiliminde **buzlu cam dansiteleri yoğunluk artım alanları** izlenmiştir. Olgunun enfektif süreçler açısından klinik ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmesi önerilir. Sol akciğer alt lob posterobazal segmentte **subplevral yoğunluk artımı** mevcuttur.





Antibiyogram Duyarlılıkları

Antibiyotikler	Duyarlı	Dirençli
Sulbaktam ampisilin		X
Amikasin		X
Seftriakson		X
Imipenem		X
Meropenem		X
Kolistin	X	
Tigesiklin		X
Tobramisin		X
Piperasilin Tazobaktam		X
Sefepim		X
Siprofloksasin		X
Sefaperazon Sulbaktam		X

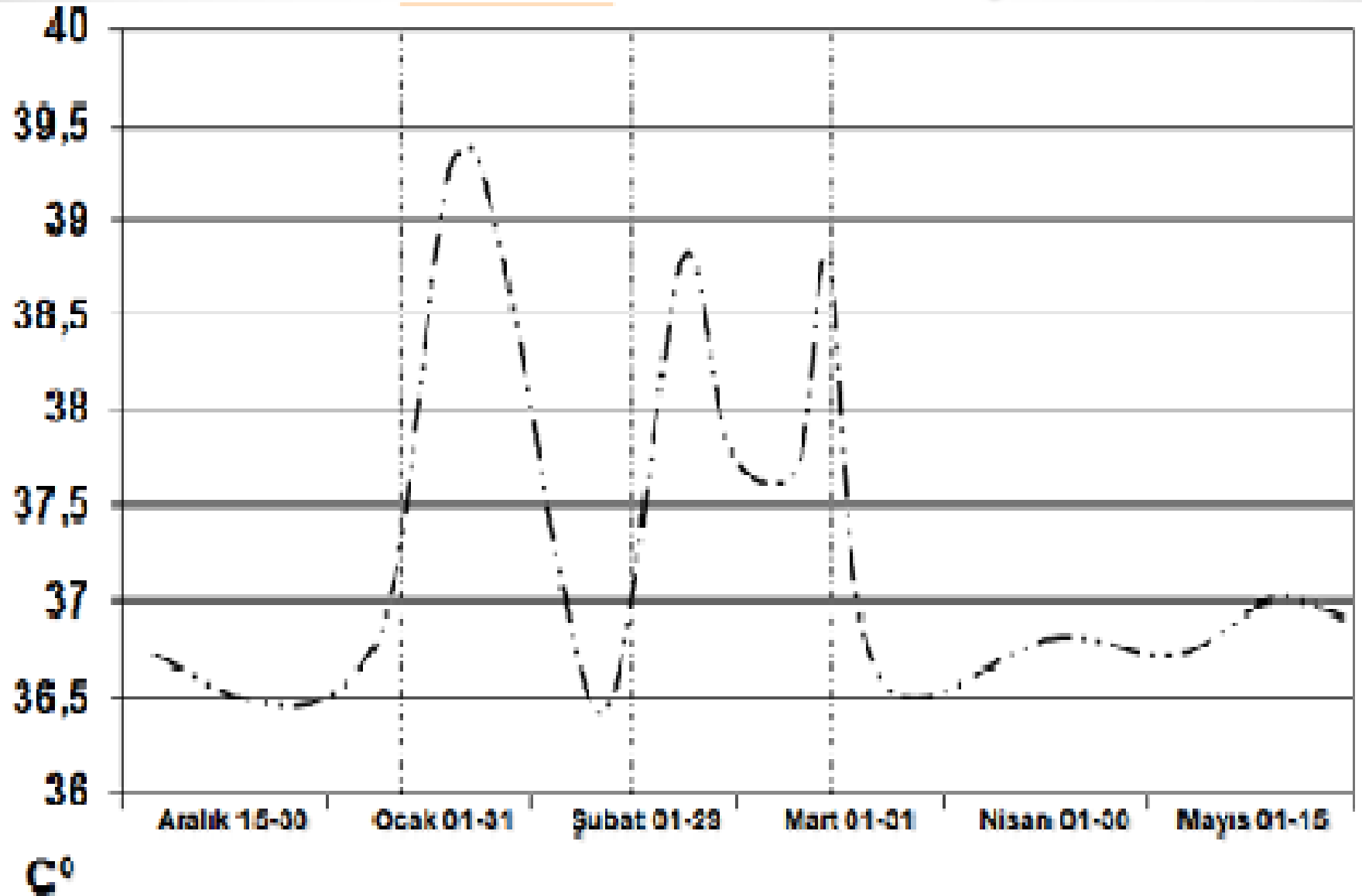
Tedavi

- Kolistin 150 mg (2X1 IV)
+
- Kolistin (2X75 mg Inhaler)
+
- Kolistin (2X5 mg intratekal)
+
- Meropenem (3X2 gr)

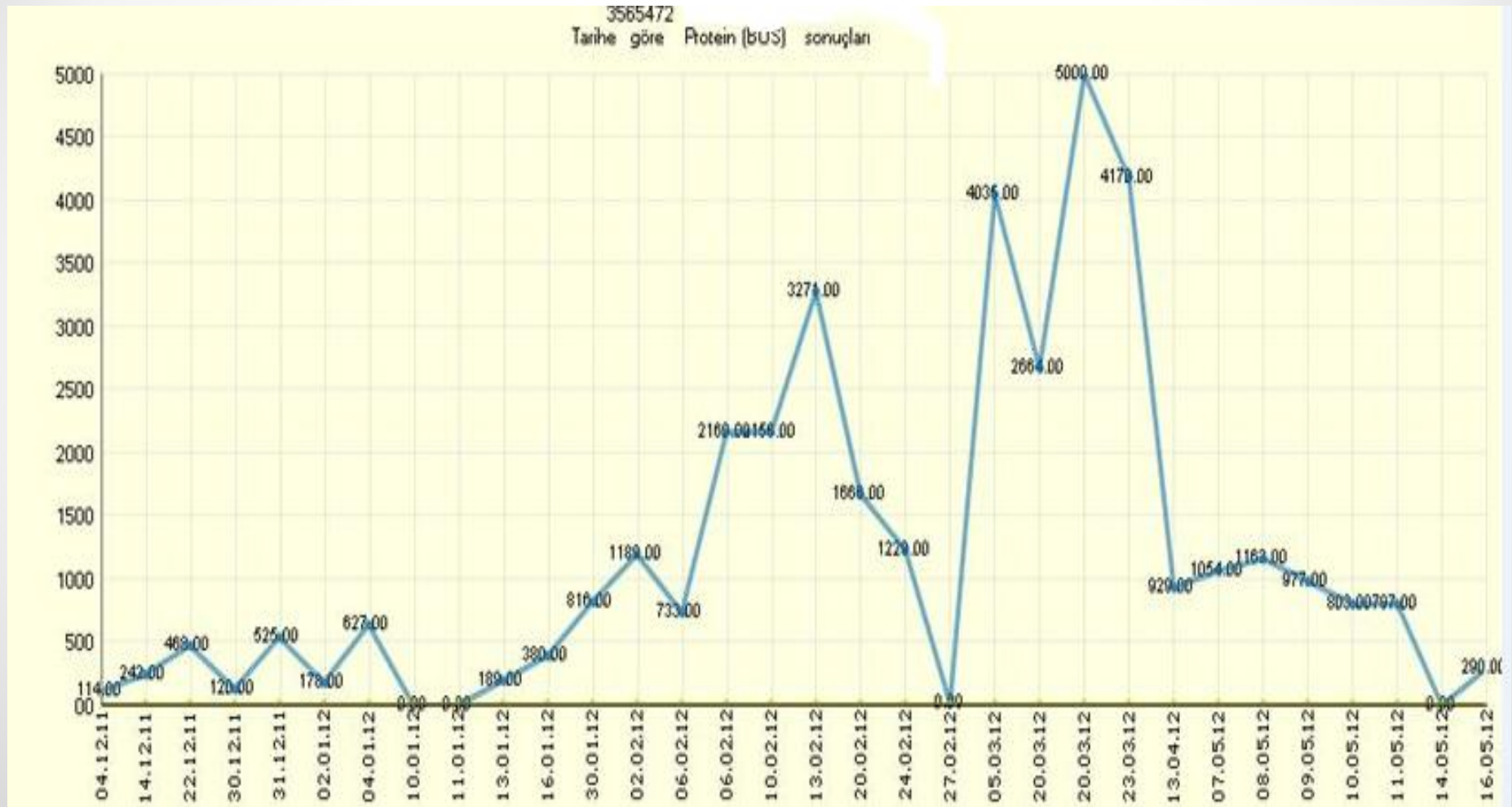
Tedavi Sonrası Yanıt

- Tedavinin ikinci günü ateş yanıtı
- Yedinci gününde de CRP ve Sedimentasyon yanıtı alındı.
- Yedinci günde BOS kültüründe etken izole edilemedi
- Akciğer bulguları düzeldi.
- Tedavi 4 hafta sürdürüldü ve BOS protein düzeyi normal seviyeye ulaştığında tedavi sonlandırıldı.
- Hasta yatışının 135.günü şifa ile taburcu edildi.

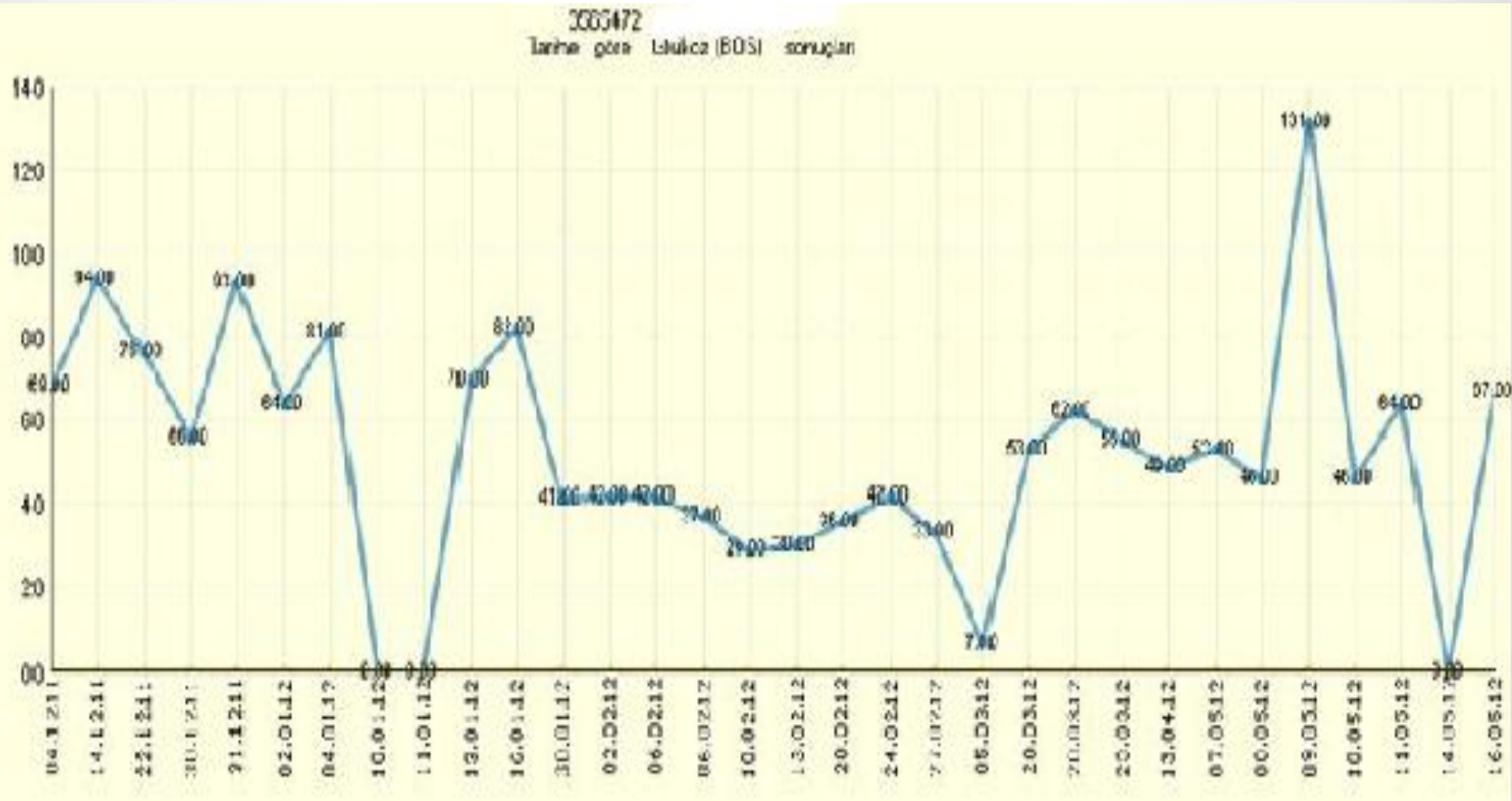
Ortalama Ateş Seyri



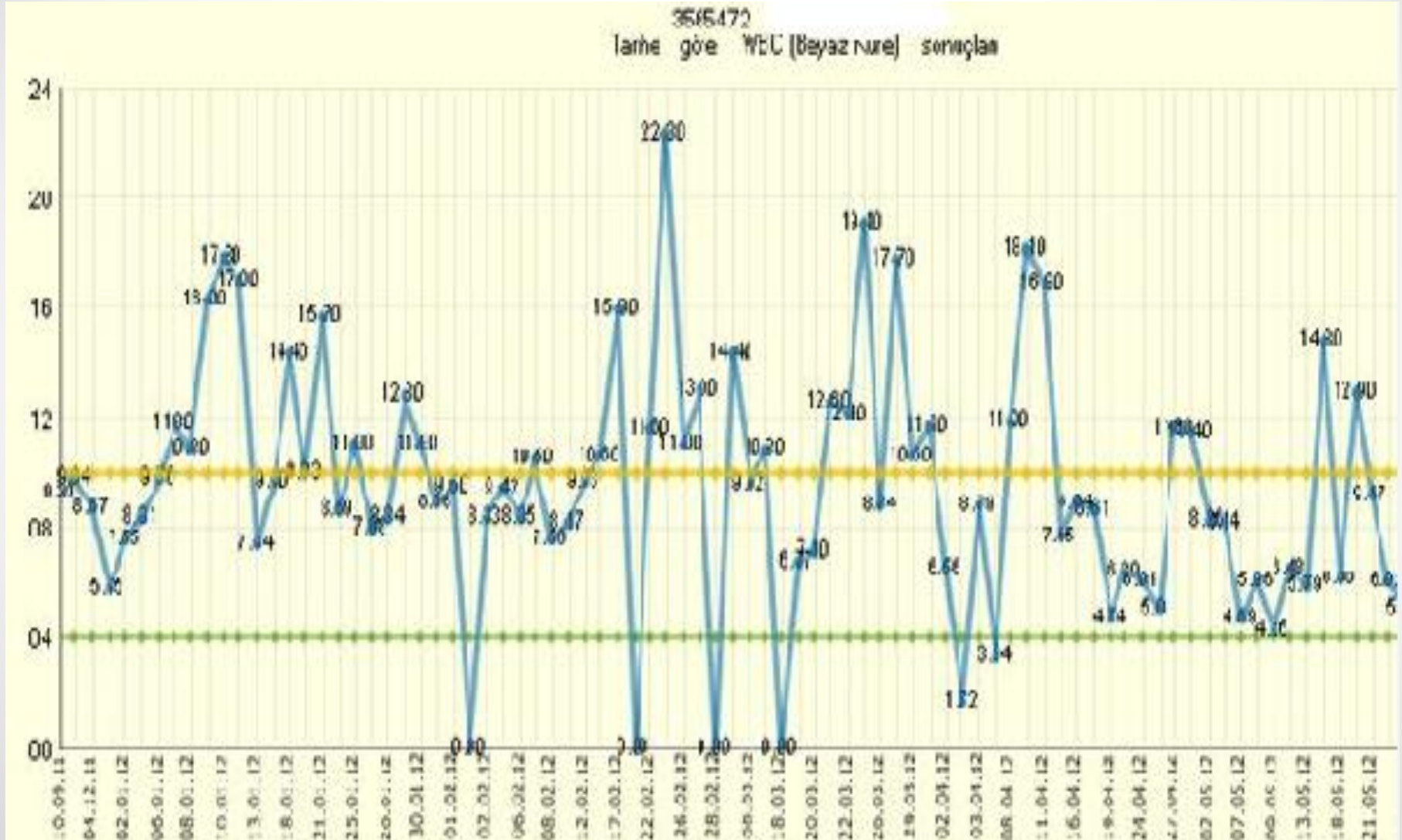
BOS Protein Grafiği



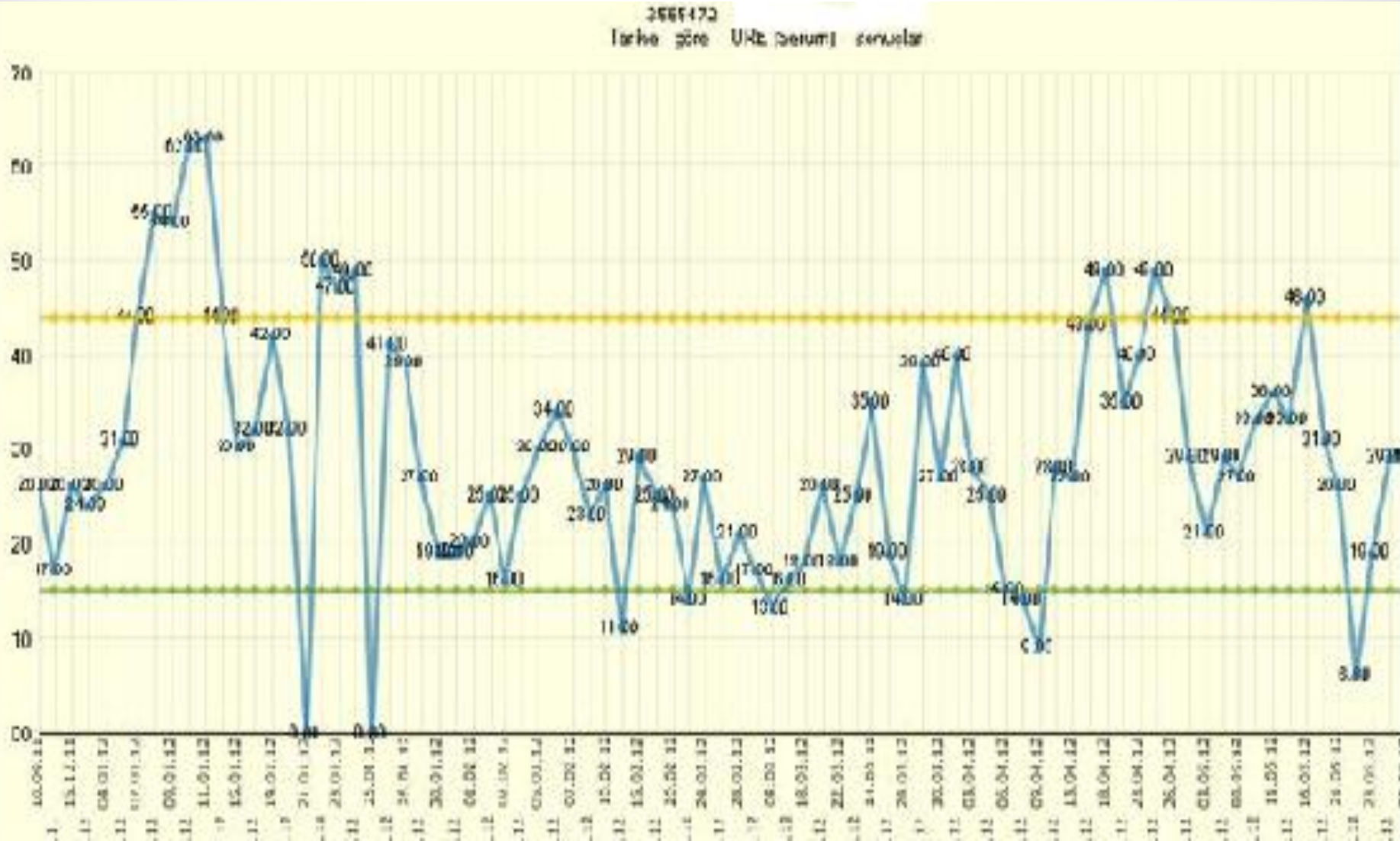
BOS Glukoz Grafiği



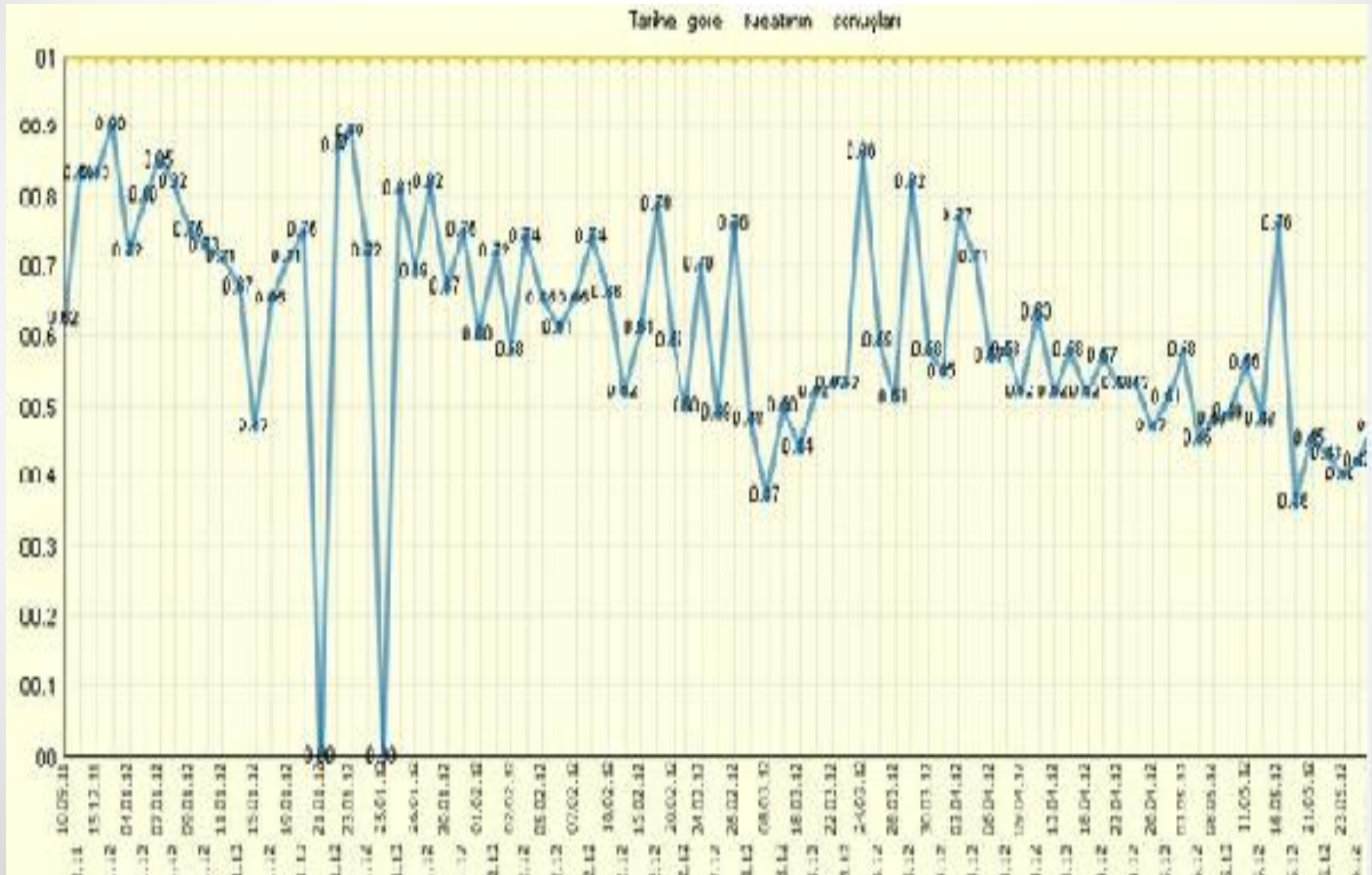
BOS'da Beyaz Küre Düzeyleri



Serum Üre Düzeyleri



Serum Kreatinin Düzeyleri



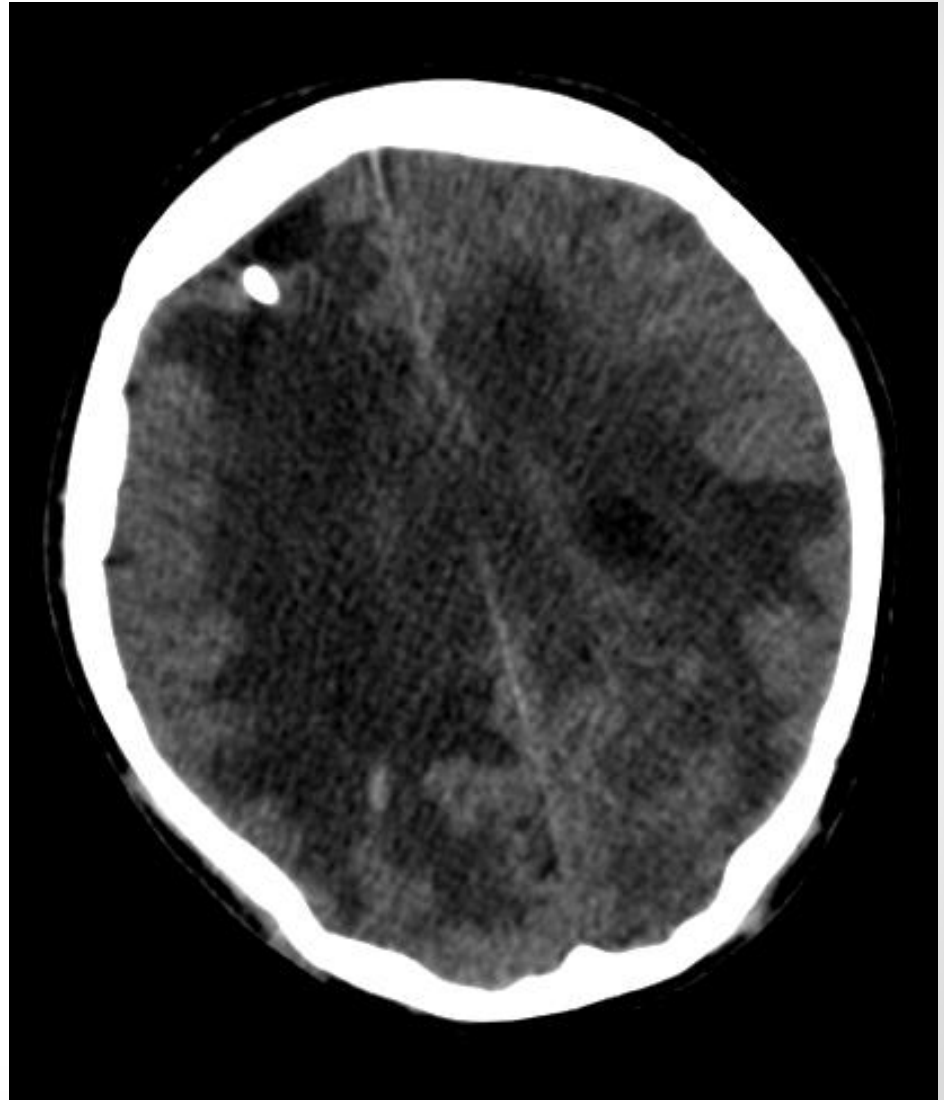
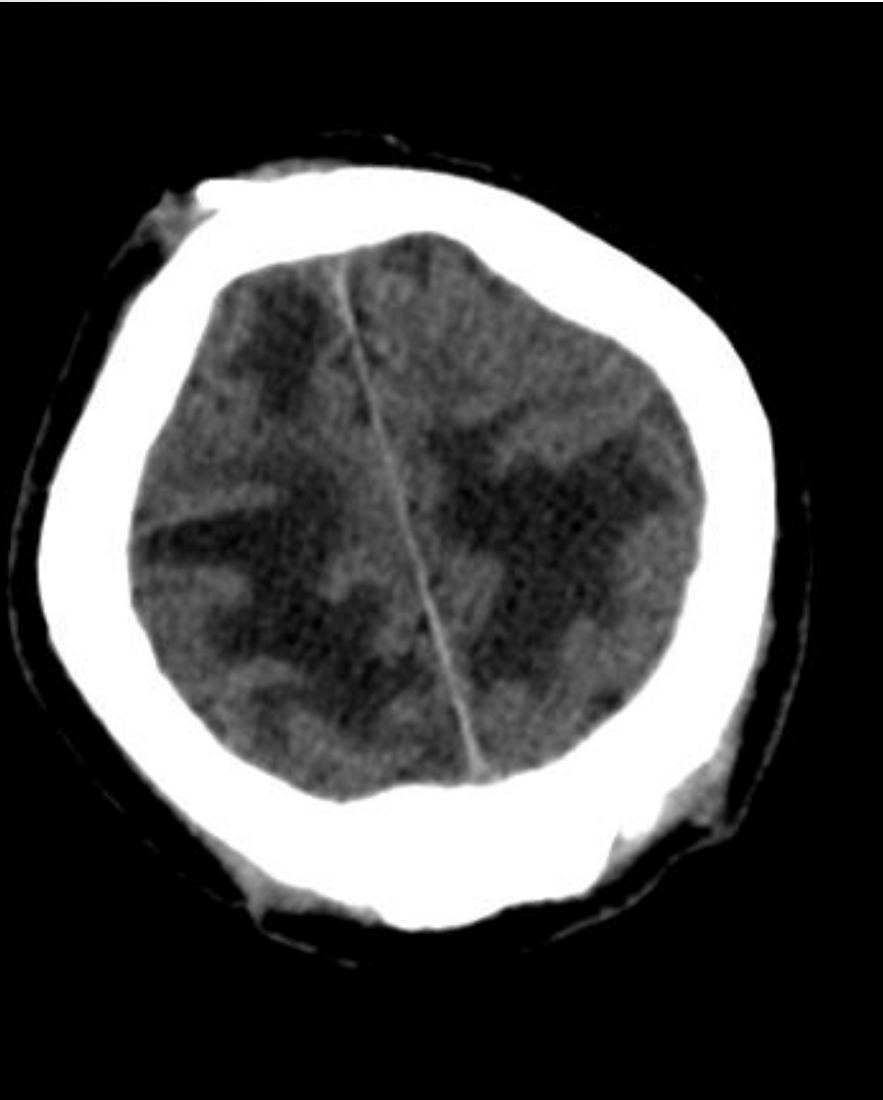
Kraniyal BT

13 Nisan 2012

- SONUÇ RAPORU: Hastanın eski filmleri ile karşılaştırıldığında,
- Sağ lateral ventrikül içerisinde tariflenen **hemoraji alanında gerileme olduğu**,
- Her iki lateral ventrikül dilate olmakla birlikte eski filme oranla **dilatasyonda hafif gerileme** bulunduğu,
- Sağda bazal ganglionlarda tariflenen **hemoraji alanında belirgin gerileme** izlenmekte olup bu lokalizasyonda ensefalomalazik alanlar seçilmektedir. Frontal bölgedeki şant kateteri güncel incelemede izlenmemektedir.

Kraniyal BT

13 Nisan 2012



Kraniyal BT

13 Nisan 2012





Review

Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options

Marie Kempf, Jean-Marc Rolain*

Aix-Marseille University, URMITE CNRS-IRD, UMR 6236, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de la Méditerranée, 27 Bd. Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

ARTICLE INFO

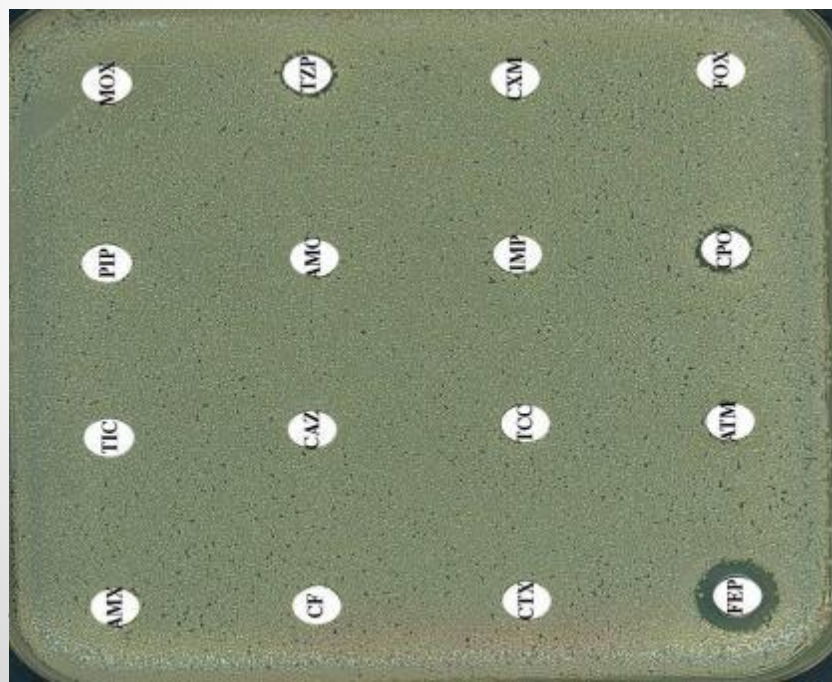
Keywords:

Colistin
Carbapenemase
Fitness cost

ABSTRACT

Despite having a reputation of low virulence, *Acinetobacter baumannii* is a multidrug-resistant (MDR) pathogen responsible for community- and hospital-acquired infections and is difficult to prevent and treat. Interest in this pathogen emerged about one decade ago, due to its capability of acquiring new mechanisms of resistance.

Colistin
Carbapenemase
Fitness cost



Acinetobacter baumannii ve Direnç

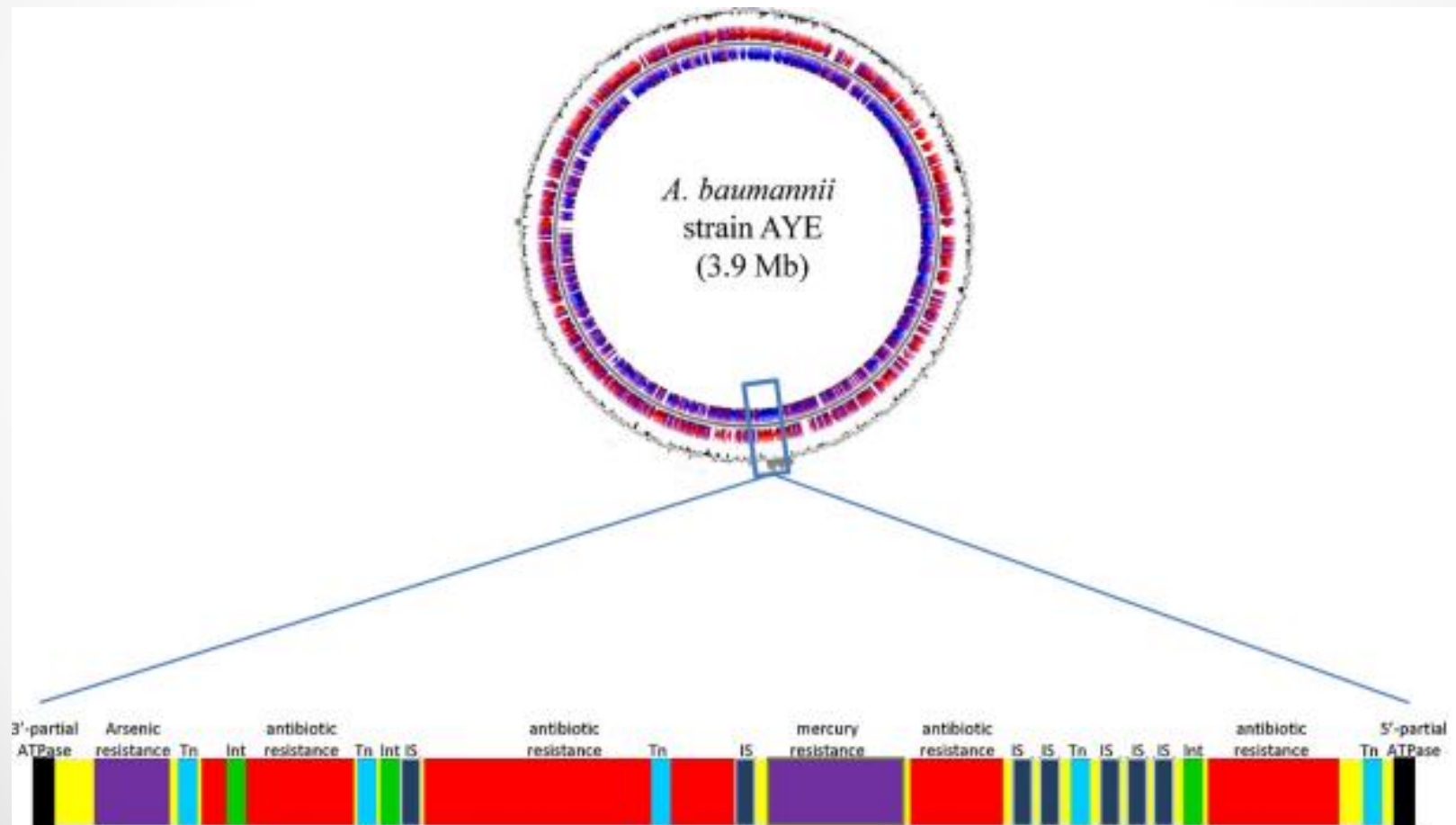
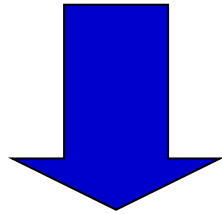


Fig. 2. Genetic context of the 86-kb resistance island in *Acinetobacter baumannii* strain AYE. Tn, transposase; Int, integrase; IS, insertion sequence.

Kombinasyon ve Kolistin

- Polimiksin + IMP



- 3 log CFU/mL azalma
- Zamana bağlı etkinlikte artış
- Direnç gelişiminde azalma
- Uygun başlangıç tedavi şansı..

Sinerjik Etki

- Colistin + Rifampisin (MDR *Acinetobacter*)
- Colistin + Minosiklin (IMP-R *Acinetobacter*)
- Colistin + Meropenem (*A.baumannii*, *P.aeruginosa*)
- Colistin + Sulbaktam ?
- Colistin + Tigesiklin ?



**Toksik etkilerin
kontrolü
Kombinasyon**

Bu Olgunun Sunulma Nedenleri..

- Tüm antibiyotiklere dirençli gram negatif bir bakteri enf.
- Duyarlı bakterinin giderek direnç kazanması
- Antibiyotiklerin farklı uygulanma yöntemlerinin varlığı
- Uzun süreli antibiyotik kullanım gerekliliği
- Çoklu enfeksiyon tabloları..

XVI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve
İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi
KLİMİK 2013



13-17 Mart 2013
Kervansaray Lara Hotel, ANTALYA

ANA SAYFA

KONGREYE ÇAĞRI

KURULLAR

GENEL BİLGİLER

KAYIT KONAKLAMA

BİLİMSEL PROGRAM

BİLDİRİ ÖZETLERİ

İLETİŞİM



• *Teşekkürler..*