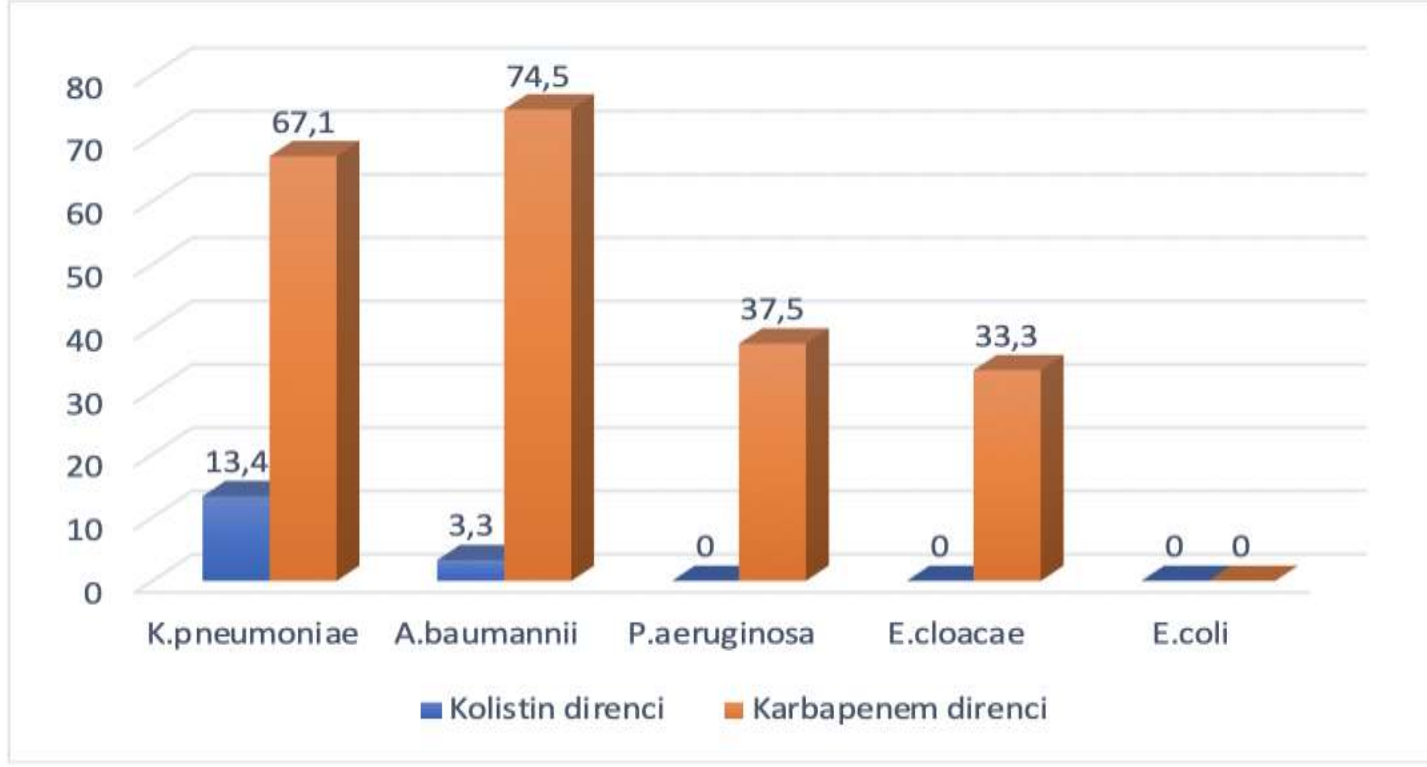


OLGULARLA DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİ İNFEKSİYONLARI

Dr Tuba Kuruoğlu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları



2018-2019 OMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi
Dahili ve cerrahi YBÜ
165 nosokomiyal infeksiyon incelendi
En sık SKİ-KDİ tespit edildi
En sık etken K.pneumoniae idi
CT direnci K.pneumoniae de fazla iken
C direnci A.baumannii de daha yüksekti
E.coli ve E.cloacae suşlarında,
kolistin direnci yoktu

	SKİ-KDİ	LTD-KDİ	ÜKİ-KDİ	K.pneumoniae	A.baumannii	P.aeruginosa	Karbapenem Direnç %	Kolistin Direnç %
YBÜ	43	13.3	17	40.6	35.8	14.5	59.3	5.4

Olgu 1

- ŞÖ, erkek, 75 y
- 12 Temmuz 2018 dış merkezde lomber disk hernisi nedeniyle opere
- 6 Eylül 2018 dış merkezde BOS kaçağı nedeniyle reopere
- 6-15 Eylül 2018 lomber direnaj kateteri yerleştirilmiş
- 17 Eylül 2018 ateş ve bilinç bulanıklığı ile başvuru
 - BOS: 125 lökosit/mm³ ve %90 PMNL
 - BOS Glu:33/? mg/dl P:70mg/dl
- Yatışının 1. günü tedavi
 - Meropenem IV+ vankomisinIV başlanıyor

Dış merkezde BOS ve Kan Kültüründe *A.baumannii*

MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI		Rapor Numarası: 424713	Numune Türü: Bta	Numune No: 12604
Teşhis İstenen Zamanı: 15.09.2018 09:15:00		Numune Alma Zamanı: 15.09.2018 09:16:22	Numune Kabul Zamanı: 15.09.2018 11:42:42	Uzman Onay Zamanı: 18.09.2018
BOS Kültür (aerob)				
Kültür Test Sonuç		Acinetobacter baumannii		
Antibiyoqram Duyarlılık Testi				
Gram Boyama		Gram negatif bakteriler görüldü.		
Acinetobacter baumannii complex üredi.				
Antibiyotik/Antifungal	Sonuç	MikDeğer		
Meropenem	Dirençli	≥ 16		
Gentamicin	Dirençli	≥ 16		
Ciprofloxacin	Dirençli	≥ 4		
Tigecycline	Orta Duyarlı	4		
Colistin	Duyarlı	$\leq 0,5$		
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Duyarlı	≤ 20		
Amikasin	Duyarlı			

MİKROBİYOLOJİ LABORATUVAR TEST SONUÇLARI			
Hasta Adı:	ŞABAN ÖNCÜ	İstek Yapanı:	Uzm.Dr. Ömer Faruk Akkaya
Protokol No:	3745048	Birimi:	Noroloji Kliniği
Cinsiyet:	E	Rapor Tarihi:	20.09.2018 13:05:51
Yaş:	75	Öl Tarih:	
	01.07.1944	Tam:	
Test Adı	Test Sonucu	Referans Değer	Birim
Numune :	Kan kültürü	No :	4339403
Numune Tarihi:	17.09.2018 16:29:34	Numune Kabul Tarihi:	19.09.2018 15:34:04
Kan Kültürü (aerob) sağ		rapor	
Gram Boyama : Gram negatif bakteriler görüldü.			
Açıklama :			
Antibiyoqram Duyarlılık Testi : -			
Açıklama :			
Kültür Test Sonuç : Acinetobacter baumannii			
Açıklama :			
Acinetobacter baumannii complex			
Amikacin : Dirençli			
Ampicillin/Sulbactam : Dirençli			
Ceftazidime : Dirençli			
Ciprofloxacin : Dirençli			
Colistin : Duyarlı			
Gentamicin : Dirençli			
Imipenem : Dirençli			
Meropenem : Dirençli			
Piperacillin/Tazobactam : Dirençli			
Tigesiklin : Orta Duyarlı			
Trimethoprim/Sulfamethoxazole : Duyarlı			

19 Eylül 2018 dış merkezde yatışının 3. gününde hastanemiz YBÜ'ne sevk edildi

- Kabulünde A:36°C N:60 S:MV TA:130/70 mmHg (PEEP/FiO2: 5/50)
- GKS:4, solunum sistemi doğal
- Lomber bölgede 10-12 cm inzisyon hattı mevcut, enflamasyon bulguları yoktu
- Kontrol LP BOS
 - 5000 /mm³ %90 PMNL
 - BOS Glu:1 mg/dl P:246 mg/dl
 - Gram negatif kokobasil görüldü

Tedaviyi nasıl değiştirelim?

- Meropenem IV + Kolistin IV/IT + Vankomisini keserim
- Meropenem IV + Amikasin IT + Tigesiklin IV + Vankomisini keserim
- Tigesiklin IV + Kolistin IV + Trimetoprim sulfametoksazol IV + Vankomisini keserim
- Meropenem IV + Kolistin IV + Trimetoprim sulfametoksazol IV + Vankomisini keserim



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ LABORATUVAR TETKİK SONUÇ RAPORU (TIBBİ MİKROBİYOLOJİ)
Laboratuvar Ruhsat No : 395/2

Hastanın Adı, Soyadı : ŞABAN ÖNCÜ
TC Kimlik : 285*****92
Doğum Tarihi, Cinsiyeti : 01/07/1944 / E
Protokol / Dosya / İşlem No: 1555023

Rapor No

Bakteriyoloji Laboratuvarı

Tetkiki İsteyen: Numune Türü : BOS
Asistan Dr. Levent ŞENSOY
Enfeksiyon Hastalıkları Servisi

Tetkik İstek Zamanı:
21/09/2018 13:40

Numune Kabul Zamanı:
22/09/2018 15:11

Numune Alma Zamanı:
21/09/2018 13:40

Uzman Onay Zamanı:
23/09/2018 13:29

Kültür

Örnek No: 14966022

Test Adı	Sonuç	Birim	Referans Değerler	Önceki Sonuçlar
----------	-------	-------	-------------------	-----------------

BOS Kültürü Kan Kül. Şişesinde

Direkt Mikroskopi

Gram Boyama Sonucu
Gr(-) Basil Görüldü

Kültür Sonucu

Acinetobacter baumannii üremesi saptandı.

Acinetobacter baumannii:Sinerji Negatif

Antibiyotik Duyarlılığı

Acinetobacter baumannii

Imipenem Dirençli

Meropenem Dirençli

Amikasin Duyarlı

Gentamisin Dirençli

Trimethoprim/Sulfamethoxazol Duyarlı

19 Eylül 2018

Meropenem IV+

kolistin IV+

trimetoprim-
sulfametoksazol IV

tedavisi başlandı

- Takiplerinde ateşi olmayan, kliniği progresif düzelen ve GKS:14 olan hasta ekstübe edildi.
- 25 Eylül 2018 yatışının 6. gününde YBÜ'den devralındı.
- Yatışının 7. gününde uykuya meyili olan hastanın kontrol kranial BT'sinde patoloji saptanmadı.
- 27 Eylül 2018'de kontrol LP yapıldı, BOS'da silme eritrosit/mm³, 80 lökosit/mm³, %75 PMNL görüldü.
 - BOS Glu:13/91 mg/dl, P:281 mg/dl
 - BOS bakteri görülmedi
 - BOS kültürü?
- Tedaviyi değiştirmeyi düşünür müsünüz?



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ LABORATUVAR TETKİK SONUÇ RAPORU (TIBBİ MİKROBİYOLOJİ)
Laboratuvar Ruhsat No : 395/2

Hastanın Adı, Soyadı : ŞABAN ÖNCÜ
TC Kimlik : 285*****92
Doğum Tarihi, Cinsiyeti : 01/07/1944 / E
Protokol / Dosya / İşlem No: 1555023

Rapor No

Bakteriyoloji Laboratuvarı

Tetkiki İsteyen: Numune Türü : BOS
Asistan Dr. Sema ÜNAL
Enfeksiyon Hastalıkları Servisi

Tetkik İstek Zamanı:
27/09/2018 14:23
Numune Alma Zamanı:
27/09/2018 14:23

Numune Kabul Zamanı:
27/09/2018 14:55
Uzman Onay Zamanı:
01/10/2018 15:21

Kültür

Örnek No: 15003517

Test Adı	Sonuç	Birim	Referans Değerler	Önceki Sonuçlar
----------	-------	-------	-------------------	-----------------

BOS Kültürü Kan Kül. Şişesinde

Direkt Mikroskopi

Gram Boyama Sonucu
Gr(-) Basil Görüldü

Metilen Mavisi Boyama Sonucu
Basil Görüldü

Kültür Sonucu

Acinetobacter baumannii üremesi saptandı.

Acinetobacter baumannii Sinerji Negatif

Antibiyotik Duyarlılığı

Acinetobacter baumannii

Imipenem Dirençli

Meropenem Dirençli

Amikasin Duyarlı

Gentamisin Dirençli

Trimethoprim/Sulfamethoxazol Duyarlı

Tigesiklin

28 Eylül 2018 lomber kanül takıldı
IT kolistin mevcut tedaviye eklendi

1 Ekim 2018'de kolistin direnci nedeniyle
IV/IT kolistin tedavisi kesildi



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ LABORATUVAR TETKİK SONUÇ RAPORU (TIBBİ MİKROBİYOLOJİ)
Laboratuvar Ruhsat No : 395/2

Hastanın Adı, Soyadı : ŞABAN ÖNCÜ
TC Kimlik : 285*****92
Doğum Tarihi, Cinsiyeti : 01/07/1944 / E
Protokol / Dosya / İşlem No: 1555023

Rapor No

Bakteriyoloji Laboratuvarı

Tetkiki İsteyen: Numune Türü : BOS
Asistan Dr. Sema ÜNAL
Enfeksiyon Hastalıkları Servisi

Tetkik İstek Zamanı:
25/09/2018 11:19

Numune Kabul Zamanı:
28/09/2018 14:20

Numune Alma Zamanı:
28/09/2018 14:20

Uzman Onay Zamanı:
28/09/2018 14:22

Kültür

Örnek No: 15009881

Test Adı	Sonuç	Birim	Referans Değerler	Önceki Sonuçlar
----------	-------	-------	-------------------	-----------------

Mikrotüp dilüsyonuyla antibiyotik duyarlılık testi (test)

Kültür Sonucu

Acinetobacter baumannii üremesi saptandı.

Antibiyotik Duyarlılığı

Acinetobacter baumannii



Kolistin Dirençli

4

Sonuç Notu NOT:

1. Kolistin antibiyotik duyarlılık testi mikrodilüsyon yöntemi ile çalışıldı.

- 1 Ekim 2018 meropenem IV + amikasin IV/IT + trimetoprim-sulfametoksazol IV tedavisine devam edildi.
- 4 Ekim 2018 Kontrol LP 70 lökosit/mm³ görüldü, eritrosit görülmedi
 - Bakteri görülmedi
 - BOS protein 310 mg/dl, BOS/Serum: 71/94 mg/dl
 - BOS kültüründe üreme olmadı
- 7 Ekim 2018 lomber kanül (amikasin IT 7. gününde) çekildi
- Meropenem + amikasin IV + trimetoprim-sulfametoksazol IV tedavisine devam edildi.

- 11 Ekim 2019 kontrol LP yapıldı BOS'da hücre yok
BOS Glu:35/112 mg/dl P:60 mg/dl
BOS kültüründe üreme yok
- Hastanın tedavisi meropenem IV 25., trimetoprim-sulfametoksazol IV 23. ve amikasin IV 11.gününde kesilerek şifa ile taburcu edildi

Table 1. Recommended Antimicrobial Therapy in Patients With Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis Based on Isolated Pathogen and In Vitro Susceptibility Testing

Microorganism	Standard Therapy	Alternative Therapies
Staphylococci ^a		
Methicillin sensitive	Nafcillin or oxacillin	Vancomycin
Methicillin resistant	Vancomycin	Daptomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, or linezolid
<i>Propionibacterium acnes</i>	Penicillin G	Third-generation cephalosporin, ^b vancomycin, daptomycin, or linezolid
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicillin MIC ≤0.06 µg/mL	Penicillin G	Third-generation cephalosporin ^b
Penicillin MIC ≥0.12 µg/mL		
Cefotaxime or ceftriaxone MIC <1.0 µg/mL	Third-generation cephalosporin ^b	Cefepime or meropenem
Cefotaxime or ceftriaxone MIC ≥1.0 µg/mL	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{b,c}	Moxifloxacin ^d
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime, ceftazidime, or meropenem	Aztreonam or ciprofloxacin
<i>Haemophilus influenzae</i>		
β-lactamase negative	Ampicillin	Third-generation cephalosporin, ^b cefepime, or a fluoroquinolone
β-lactamase positive	Third-generation cephalosporin ^b	Cefepime, aztreonam, or a fluoroquinolone
Extended spectrum β-lactamase-producing gram-negative bacilli	Meropenem	Cefepime or a fluoroquinolone
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem	Colistin (usually formulated as colistimethate sodium) ^e or polymyxin B ^e
Other Enterobacteriaceae ^f	Third-generation cephalosporin ^b	Meropenem, aztreonam, trimethoprim-sulfamethoxazole, or ciprofloxacin
<i>Candida</i> species ^g	Lipid formulation of amphotericin B ± flucytosine	Fluconazole or voriconazole
<i>Aspergillus</i> species	Voriconazole	Lipid formulation of amphotericin B or posaconazole

Abbreviation: MIC, minimal inhibitory concentration.

^aAdd rifampin if organism is susceptible and prosthetic material is also in place.

^bCefotaxime or ceftriaxone.

^cConsider adding rifampin if the MIC to ceftriaxone is >2 µg/mL.

^dMany authorities would combine moxifloxacin with either vancomycin or a third-generation cephalosporin (cefotaxime or ceftriaxone).

^eMay also need to administer via the intraventricular or intrathecal route.

^fChoice of agent based in in vitro susceptibility testing. For organisms (eg, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*) that may hyperproduce β-lactamases, meropenem or trimethoprim-sulfamethoxazole may be preferred.

^g*Candida krusei* should not be treated with fluconazole. *Candida glabrata* may be treated with fluconazole if it is susceptible; however, many isolates will only be susceptible to high doses or will be resistant.

2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis*

Table 3. Recommended Dosages of Antimicrobial Agents Administered by the Intraventricular Route

Antimicrobial Agent	Daily Intraventricular Dose
Amikacin	5–50 mg ^a
Amphotericin B deoxycholate ^b	0.01–0.5 mg in 2 mL of 5% dextrose in water
Colistin (formulated as colistimethate sodium)	10 mg
Daptomycin	2–5 mg ^c
Gentamicin	1–8 mg ^{d,e,f}
Polymyxin B	5 mg ^g
Quinupristin/dalfopristin	2–5 mg
Tobramycin	5–20 mg
Vancomycin	5–20 mg ^{e,f,h}

2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis*

Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments

A. Rodríguez Guardado^{1*}, A. Blanco², V. Asensi¹, F. Pérez³, J. C. Rial⁴, V. Pintado⁵, E. Bustillo⁶, M. Lantero³, E. Tenza², M. Álvarez⁴, J. A. Maradona¹ and J. A. Cartón¹

¹Infectious Diseases Unit, Hospital Central de Asturias, Spain; ²Intensive Care Unit, Hospital Central de Asturias, Spain; ³Microbiology Unit, Hospital Central de Asturias, Spain; ⁴Neurosurgery Unit, Hospital Central de Asturias, Spain; ⁵Infectious Disease Unit, Hospital Ramón y Cajal, Spain; ⁶Biostatistical Unit, Hospital Central de Asturias, Spain

Received 4 August 2007; returned 14 November 2007; revised 4 December 2007; accepted 20 December 2007

Kolistin IV ve IT (10 mg/12 h) tedavisi MDR *A.baumannii* menenjitinde kullanılabilir, güvenilir bir seçenektir.

Table 2. Characteristics of the main antibiotics used

Antibiotic therapy	No. of cases	Adequate	Duration, days (SD)	Mortality
Parenteral monotherapy				
with carbapenems	21	20	15 (6)	9 (42%)
with ampicillin/sulbactam	4	4	22.2 (5.2)	1 (25%)
Combined parenteral	4	3	14.2 (7.4)	1 (25%)
Combined (parenteral and intrathecal)				
colistin	8	8	21 (4.45)	0 (0%)
aminoglycosides+carbapenems	9	9	20.6 (11.82)	2 (22%)
No antibiotics	1	0	—	1 (100%)

Intraventricular versus intravenous colistin for the treatment of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis

P. De Bonis^{a,b,*}, G. Lofrese^{a,*}, G. Scoppettuolo^c, T. Spanu^d, R. Cultrera^e, M. Labonia^f, M. A. Cavallo^b, A. Mangiola^a, C. Anile^a and A. Pompucci^a

^aNeurosurgery, Catholic University School of Medicine, Rome; ^bNeurosurgery, University Hospital S. Anna, Ferrara; ^cInfectious Diseases, Catholic University School of Medicine, Rome; ^dMicrobiology, Catholic University School of Medicine, Rome; ^eInfectious Diseases, University Hospital S. Anna, Ferrara; and ^fDepartment of Laboratory Medicine and Transfusion Medicine, Hospital for Research and Care Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy

Grup 1 (9 hasta)
IV kolistin
Mortalite (5 hasta)
A.baumannii ile ilişkisiz
BOS steril (%33)

IVT kolistin tedavisi, IV kolistin tedavisinden daha etkili olmakla birlikte daha az toksisite görülmüştür.

Grup 2 (9 hasta)
IV ve IVT kolistin
Mortalite yok
BOS steril (%100)



Clinical case

Post-surgical meningitis due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*.
Effective treatment with intravenous and/or intraventricular
colistin and therapeutic dilemmas

Méningite postopératoire à *Acinetobacter baumannii* multirésistant.
Traitement effectif à colistine intraveineuse et/ou intraventriculaire
et dilemmes thérapeutiques

E. Paramythiotou^{a,*}, D. Karakitsos^a, H. Aggelopoulou^a, P. Sioutos^b, G. Samonis^c, A. Karabinis^a



Kolistin IV ve IT 20 mg/gün



Ampisilin-sulbaktam 4x3 gr IV ve
Tobramisin 2x100 mg IV

Neurosurgically related nosocomial *Acinetobacter baumannii* meningitis: report of two cases and literature review

V. Krol, N.S. Hamid, B.A. Cunha*

Infectious Disease Division, Winthrop-University Hospital, Mineola, NY, USA and State University of New York School of Medicine, Stony Brook, NY, USA



Meropenem IV +
ampisilin-sulbaktam IV +
Tobramisin 10mg IT



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Tigesiklin IV(3 hafta) +

Meropenem IV +
(3hafta) ve

Netilmisin IV
(2 hafta)

Case Report

Tigecycline use in two cases with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis

E. Ediz Tutuncu*, Ferit Kuscü, Yunus Gurbuz, Baris Ozturk, Asli Haykir, Irfan Sencan

Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Colistin and tigecycline for management of external ventricular device-related ventriculitis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

Gentle Sunder Shrestha, Sushil Tamang, Hem Raj Paneru, Pramesh Sunder Shrestha, Niraj Keyal, Subhash Prasad Acharya, Moda Nath Marhatta, Sushil Shilpakar¹

Department of Anaesthesiology, Institute of Medicine, Tribhuvan University Teaching Hospital, ¹Department of Surgery, Neurosurgery Unit, Tribhuvan University Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal

Kolistin IV/IT ve Tigesiklin IV

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii is an important cause of nosocomial ventriculitis associated with external ventricular device (EVD). It is frequently multidrug resistant (MDR), carries a poor outcome, and is difficult to treat. We report a case of MDR *Acinetobacter* ventriculitis treated with intravenous and intraventricular colistin together with intravenous tigecycline. The patient developed nephrotoxicity and poor neurological outcome despite microbiological cure. Careful implementation of bundle of measures to minimize EVD-associated ventriculitis is valuable.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, colistin, intraventricular, multidrug resistant, tigecycline, ventriculitis



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Critical Care

journal homepage: www.journals.elsevier.com/journal-of-critical-care



Case Report

Intraventricular CNS treatment with Colistin-Tigecycline combination: A case series



Vasiliki Tsolaki ^{a,*}, Marios Karvouniaris ^a, Efstratios Manoulakas ^a, Polixeni Kotlia ^a, Vasileios Karadontas ^a, George Fotakopoulos ^b, Epaminondas Zakynthinos ^a, Demosthenes Makris ^a

^a Intensive Care Unit, University Hospital of Larisa, University of Thessaly Medical School, Biopolis 41110, Greece

^b Neurosurgical Department, University Hospital of Larisa, University of Thessaly Medical School, Biopolis 41110, Greece

Meropenem IV + Kolistin IV/IT + Tigesiklin IV/IT
IV/IT kolistin tedavisinde başarısızlık sonrası IT tigesikline yanıt



Tigecycline in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis: Results of the Ege study

Oguz Reşat Sipahi^{a,*}, Sinan Mermer^a, Tuna Demirdal^b, Aslıhan Candevir Ulu^c, Pierre Fillatre^{d,e}, Selin Bardak Ozcem^f, Şafak Kaya^g, Alper Şener^h, Cemal Bulutⁱ, Recep Tekin^j, Hasip Kahraman^{k,*}, Erkin Özgiray^l, Taşkın Yurtseven^l, Hilal Sipahi^m, Bilgin Arda^a, Hüsnü Pullukçu^a, Meltem Taşbakan^a, Tansu Yamazhan^a, Sohret Aydemir^a, Sercan Ulusoy^a

Herhangi bir kombinasyon tedavisine karşı monoterapi arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0.128)

23 Hasta

Tüm *Acinetobacter* suşları karbapenem dirençli ve tigesikline duyarlıydı.

6 olguda tigesiklin IV (2x50 mg) monoterapisi uygulanırken,

17'sine tigesiklin ile kombinasyon tedavisi

- Kolistin 10 hasta (3 hasta da IT ile birlikte)
- Netilmisin 4 hasta (2 hasta IT ile birlikte)
- Amikasin 3 hasta (1 hasta IT)
- Meropenem 4 hasta verildi.

23 olgunun 7'i (% 30) mortalite ile sonuçlandı. %27'i ek nosokomiyal enfeksiyonlar nedeniyle

- 1 hasta monoterapide,
- 4 hasta kolistin kombinasyonunda
- 2 hasta netilmisin,
- 1 hasta amikasin
- 1 hasta tigesiklin + netilmisin ve ardından tigesilin + kolistin



In Vitro Bactericidal Activity of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Alone and in Combination with Colistin against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates

Martha Nepka,^a Efstathia Perivolioti,^a Eleni Kraniotaki,^a Lida Politi,^b Athanasios Tsakris,^b Spyros Pournaras^b

Department of Microbiology, Evaggelismos General Hospital, Athens, Greece^a; Department of Microbiology, Medical School, National & Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece^b

Trimethoprim-sulfamethoxazole alone and combined with colistin was tested *in vitro* against six carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) clinical strains. After 24 h, at achievable serum concentrations, trimethoprim-sulfamethoxazole effectively killed all strains, while colistin killed only one strain. Trimethoprim-sulfamethoxazole plus colistin rapidly killed all strains after 6 h and for up to 24 h. Trimethoprim-sulfamethoxazole, one of the few remaining antimicrobials that still has a degree of activity, particularly combined with colistin, might represent an effective therapy for severe CRAB infections.

- Kolistin ve trimethoprim-sulfametoksazol kombinasyonu hızlı bakterisidal etkili
- Ayrıca, 5/6 (% 83,3) izolatlarda sinerji gösterildi
- Nüks olmadı

Co-trimoxazole Is Bactericidal against *A. baumannii*

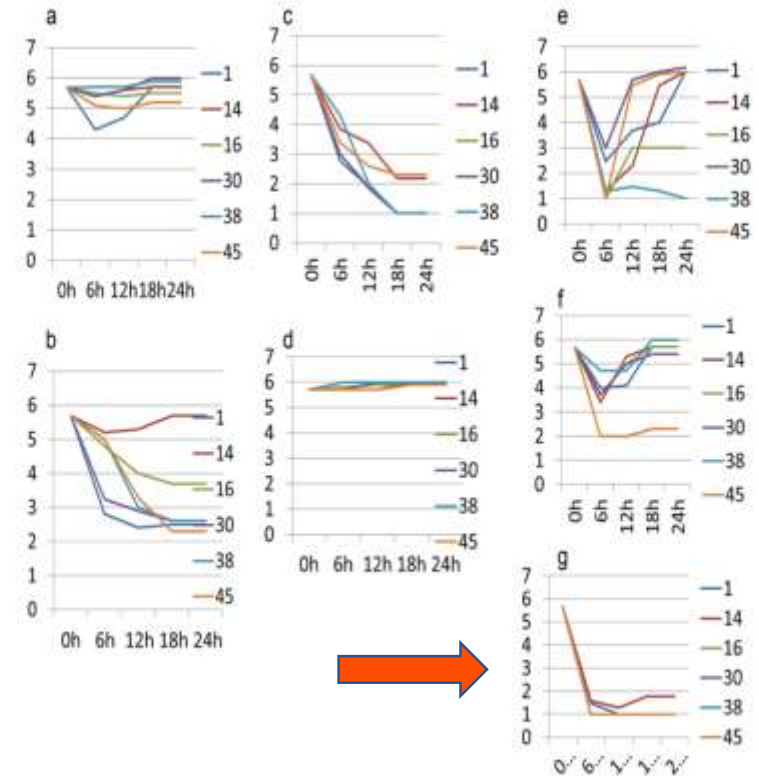


FIG 1 Bactericidal assays using trimethoprim-sulfamethoxazole and colistin against the six CRAB study strains (strains 1, 14, 16, 30, 38, and 45). y axis, log₁₀ CFU/ml; x axis, time in hours; 1a, trimethoprim-sulfamethoxazole alone at 1× MIC; 1b, trimethoprim-sulfamethoxazole at 2 µg/ml; 1c, trimethoprim-sulfamethoxazole at 4 µg/ml; 1d, colistin alone at 1× MIC; 1e, colistin at 2 µg/ml; 1f, synergy assays using trimethoprim-sulfamethoxazole plus colistin at 1× MIC for both drugs; 1g, synergy assays using trimethoprim-sulfamethoxazole plus colistin at 2 µg/ml for both drugs.

Olgu 2

- BB, kadın, 46 yaş
- Lenfoma
 - Kemoterapi tedavisi
 - Bir hafta nötropenik takip edilmiş
 - Son 2 gündür nötropenik değil
- 16.02.2018 ateş 38.3°C nedeni ile konsülte edildi
 - dış etlerinde mukozit
 - sağ juguler kateter çevresinde inflamasyon yok
 - WBC:8950 (%81 PMNL) PLT:18000
 - CRP:181 mg/dl Sedim:88 mm/h
 - procalsitonin: 4.37 ng/ml
 - Galaktomannan antijeni 0.05

- 17.02.2018 kateterden ve periferden alınan kan kültüründen
 - Gram negatif basil sinyali bildirildi
 - Meropenem IV başlandı
 - Kateterin çekilmesi önerildi
- 19.02.2018 meropenem tedavisinin 2. gününde
 - Ateş 39°C devam ediyor
 - dış etlerinde acıma, makatta yanma,
 - sol labium majustan başlayıp perineye ilerleyen fluktuaston veren kitle? abse?
nekroz yok, krepitasyon yok
 - meropenem tedavisine, teikoplanin tedavisi eklendi
 - WBC:11200, CRP 341 mg/dl, procalsitonin 5.4 ng/ml
 - Acil pelvik MR ve genel cerrahi konsültasyonu istendi

- 21.02.2018

- Ateş 39°C devam ediyor
- Kateterden ve periferden alınan kan kültüründe E.coli (ESBL negatif) üredi
- Meropenem tedavisinin 4. gününde seftriakson IV olarak değiştiriliyor
- Teikoplanin tedavisine devam ediliyor 2. gününde
- WBC:9500
- Sağ juguler kateter çekiliyor ; kateter kültüründe üreme yok

- 23.2.2018

- Alt Abdomen MR da perianal bölgede cilt altından başlayan intersfinkterik mesafeye uzanan abse ve grade II perianal fistül
- Seftriakson toplam tedavisinin 6. ve teikoplanin 4.gününde
- WBC:9500

- 24.2.2018

- genel cerrahi tarafından abse direnaji uygulandı
- abse kültürü gönderildi
- WBC:8500 CRP:248 mg/dl procalsitonin:0.9 ng/ml

• 26.02.2018

- takiplerinde ateş, abse direnaji sonrasında olmadı,
- genel durum daha iyi,
- WBC:9780 CRP:349 mg/dl procalsitonin:0.3 ng/ml
- Kontrol kan kültürlerinde üreme olmadı

• 06.03.2018

- takiplerinde ateş yok
- Seftriakson 17.gün ve teikoplanin 15.günde
- WBC:290 (250 PMNL) nötropeniye girdi
- Abse kültürü: K.pneumoniae ESBL pozitif, karbapenem dirençli
- Mevcut tedaviye amikasin IV eklendi



Hastanın Adı, Soyadı	: BETÜL BAYRAK
TC Kimlik	: 521*****88
Doğum Tarihi, Cinsiyeti	: 17/09/1977 / K
Protokol / Dosya / İşlem No	: 1998648
Rapor No	
Bakteriyoloji Laboratuvarı	
Tetkiki İsteyen:	Numune Türü : Abse
Asistan Dr. Buğra Kaan BAĞÇECİ	
Hematoloji Servisi	
Tetkik İstek Zamanı:	26/02/2018 09:18
Numune Alma Zamanı:	26/02/2018 09:18
Numune Kabul Zamanı:	26/02/2018 15:37
Uzman Onay Zamanı:	06/03/2018 13:44
Kültür	Örnek No: 13728255

Test Adı	Sonuç	Birim	Referans Değerler	Önceki Sonuçlar
----------	-------	-------	-------------------	-----------------

Direkt Mikroskopi

Gram (-) Basil görüldü.

Kültür Sonucu

Klebsiella pneumoniae üremesi saptandı.

Klebsiella pneumoniae:ESBL Pozitif

Antibiyotik Duyarlılığı

Klebsiella pneumoniae

Ampisilin	Dirençli
Amoksisilin/Klavulanat (Diğer)	Dirençli
Piperasilin/Tazobaktam	Dirençli
Sefepim	Dirençli
Seftazidim	Dirençli
Seftriakson	Dirençli
Sefuroksim	Dirençli
Sefuroksim axetil	Dirençli
Ertapenem	Dirençli
Imipenem	Dirençli
Meropenem	Dirençli
Siprofloksasin	Dirençli
Amikasin	Duyarlı
Gentamisin	Dirençli
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	Duyarlı
Tigesiklin	Dirençli



- 08.03.2018

- Takiplerinde ateşi yok
- Perianal inflamasyon azamakla birlikte devam ediyor
- Kontrol alt abdomen MR istendi

- 10.03.2018 takiplerinde tekrar ateşi 39°C olan hasta

- Teikoplanin 18. günde, amikasin 3. gününde
- Tiflit tanısı alıyor
- Seftriakson tedavisi 20. günde kesilerek meropenem IV başlandı
- Mevcut tedaviye kolistin IV eklendi
- WBC: 30 (0 PMNL) PLT:11000

• 12.03.2018 ateşi 38 C devam etmekte

- Teikoplanin 20. gününde, amikasin 5. gününde, meropenem 3. gününde
- Perianal bölgede tekrar şişlik, hassasiyet mevcut
- Teikoplanin ve amikasin kesildi
- Trimetoprim-sulfametoksazol IV başlandı
- Alınan kan kültüründe **K.pneumoniae ESBL pozitif** üredi.
- Kontrol karşılaştırmalı MR da, fistül kavitelerinin öncekine göre daraldığı ancak çevresel kontrastlanmanın aynen devam ettiği belirtildi

• 15.03.2018

- Takiplerinde ateşi olmayan hastanın, perianal inflamasyon bulguları azalmakla birlikte devam etmekte
- Meropenem 6. gün, trimetoprim-sulfametoksazol 4. günde
- Mevcut tedavisine kolistin IV eklendi.

Hastanın Adı, Soyadı	: BETÜL BAYRAK			
TC Kimlik	: 521*****88			
Doğum Tarihi, Cinsiyeti	: 17/09/1977 / K			
Protokol / Dosya / İşlem No	: 1998648			
Rapor No				
Bakteriyoloji Laboratuvarı				
Tetkiki İsteyen:	Numune Türü : Periferik venden kan			
Hematoloji Servisi				
Tetkik İstek Zamanı:	13/03/2018 09:46			
Numune Alma Zamanı:	13/03/2018 09:46			
Numune Kabul Zamanı:	13/03/2018 10:37			
Uzman Onay Zamanı:	16/03/2018 15:57			
Kültür	Örnek No: 13822232			
Test Adı	Sonuç	Birim	Referans Değerler	Önceki Sonuçlar
Periferik venden kan kültürü (zaman karşılaştırmalı)				
<u>Direkt Mikroskopi</u>				
Gram Boyama Sonucu				
Gr(-) Basil Görüldü				
Metilen Mavisi Boyama Sonucu				
Basil Görüldü				
<u>Kültür Sonucu</u>				
Klebsiella pneumoniae üremesi saptandı.				
Klebsiella pneumoniae:ESBL Pozitif				
<u>Antibiyotik Duyarlılığı</u>				
Klebsiella pneumoniae				
Ampisilin Dirençli				
Amoksisilin/Klavulanat (Diğer) Dirençli				
Piperasilin/Tazobaktam Dirençli				
Sefepim Dirençli				
Seftazidim Dirençli				
Seftriakson Dirençli				
Sefuroksim Dirençli				
Sefuroksim axetil Dirençli				
Ertapenem Dirençli				
Imipenem Dirençli				
Meropenem Dirençli				
Siprofloksasin Dirençli				
Amikasin Orta duyarlı				
Gentamisin Dirençli				
Trimethoprim/Sulfamethoxazol Duyarlı				

• 20.03.2018

- 4 gündür ateş yok
- Meropenem 11., kolistin 7. ve trimetoprim-sulfametoksazol 9. gününde
- 14.03.2018 kan kültüründe üreme yok

• 22.03.2018

- Ateş yok, genel durum iyi, perianal akıntı yok, inflamasyon yok
- CRP 43 mg/dl, procalsitonin 0,2 ng/ml
- kontrol alt abdomen MR istendi

• 28.03.2018

- ateş yok, genel durum iyi,
- perianal bölgede enflamasyon ve akıntı yok
- WBC:4490 (3770 PMNL) CRP:57 mg/dl, procalsitonin:0.1
- Meropenem 19. gün, kolistin 15.gün, trimetoprim-sulfametoksazol 17.gününde tedavisi şifa ile sonlandırıldı.
- Kontrol karşılaştırmalı MR perianal bölgede kontrastlanmanın gerilediği ve absenin olmadığı rapor edildi
- Şifa ile taburcu edildi



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ LABORATUVAR TETKİK SONUÇ RAPORU (TIBBİ MİKROBİYOLOJİ)
Laboratuvar Ruhsat No : 395/2

Hastanın Adı, Soyadı : BETÜL BAYRAK
TC Kimlik : 521*****88
Doğum Tarihi, Cinsiyeti : 17/09/1977 / K
Protokol / Dosya / İşlem No: 1998648

Rapor No

Bakteriyoloji Laboratuvarı

Tetkiki İsteyen:

Numune Türü : Tam Kan

Tetkik İstek Zamanı:
14/03/2018 15:25

Numune Kabul Zamanı:
14/03/2018 20:49

Hematoloji Servisi

Numune Alma Zamanı:
14/03/2018 15:25

Uzman Onay Zamanı:
19/03/2018 14:27

Kültür

Örnek No: 13835873

Test Adı

Sonuç

Birim

Referans Değerler

Önceki Sonuçlar

Kan Kültürü (Aerob)

Direkt Mikroskopi

Gram Boyama Sonucu
Mikroorganizma Görülemedi

Kültür Sonucu

Kültüründe üreme olmadı.

Table 2. Possible antimicrobial combination therapy for C-C-RKp infections, according to the meropenem MIC value and the site of infection. The choice of antimicrobials depends on in vitro susceptibility assays.

Site of Infection	Serine Carbapenemases Producer Strain (i.e., KPC, OXA-48 Like)		Metallo- β -Lactamase Producer Strain (i.e., VIM, IMP, NDM)
	Meropenem MIC $\leq$ 16 mg/L	Meropenem MIC $>$ 16 mg/L	
Bloodstream infections	• ceftazidime/avibactam • meropenem double dosage (prolonged infusion) + fosfomycin • meropenem double dosage (prolonged infusion) + gentamicin • meropenem double dosage (prolonged infusion) + fosfomycin + gentamicin	• ceftazidime/avibactam • ceftazidime/avibactam $\pm$ fosfomycin or gentamicin • Consider fosfomycin plus gentamicin in case of resistance to ceftazidime/avibactam Future options: • cefiderocol • plazomicin • meropenem/vaborbactam (not active against OXA-48-like carbapenemases)	• ceftazidime/avibactam + aztreonam Future option: • cefiderocol
Hospital acquired pneumonia, including VAP	• meropenem double dosage (prolonged infusion) + fosfomycin • ceftazidime/avibactam $\pm$ fosfomycin $\pm$ gentamicin	• ceftazidime/avibactam + fosfomycin $\pm$ gentamicin Consider fosfomycin plus gentamicin in case of resistance to ceftazidime/avibactam Future options: • meropenem/vaborbactam (not active against OXA-48-like carbapenemases)	• ceftazidime/avibactam + aztreonam Future option: • cefiderocol • eravacycline
Abdominal infections	• ceftazidime/avibactam + tigecycline $\pm$ gentamicin • meropenem double dosage (prolonged infusion) + tigecycline $\pm$ gentamicin	• ceftazidime/avibactam + tigecycline $\pm$ gentamicin • ceftazidime/avibactam + tigecycline $\pm$ fosfomycin Future options: • plazomicin • meropenem/vaborbactam (not active against OXA-48-like carbapenemases)	• ceftazidime/avibactam + aztreonam Future option: • cefiderocol



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: treatment and survival

Ilker Inanç Balkan^{a,*}, Gökhan Aygün^b, Selda Aydın^a, Sibel Islak Mutcalı^a, Zehra Kara^c, Mert Kuşkucu^b, Kenan Midilli^b, Vicdan Şemen^b, Şükrü Aras^d, Mücahit Yemişen^a, Bilgöl Mete^a, Reşat Özaras^a, Neşe Saltoğlu^a, Fehmi Tabak^a, Recep Öztürk^a

Yedi gün içerisindeki mikrobiyolojik eradikasyon ve klinik yanıt, 28 günlük atfedilebilir mortalitenin en önemli unsurlarıdır (p=0.001 ve p=0.001)

Kolistin bazlı kombinasyonlar (CT/TG/MEM gibi), kolistin bazlı olmayan kombinasyonlara göre daha iyi sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (p=0.001)

Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study.

Gutiérrez-Gutiérrez B¹, Salamanca E¹, de Cueto M¹, Hsueh PR², Viale P³, Paño-Pardo JR⁴, Venditti M⁵, Tumbarello M⁶, Daikos G⁷, Cantón R⁸, Doi Y⁹, Tuon FF¹⁰, Karaiskos I¹¹, Pérez-Nadales E¹², Schwaber MJ¹³, Azap ÖK¹⁴, Souli M¹⁵, Roilides E¹⁶, Pournaras S¹⁷, Akova M¹⁸, Pérez F¹⁹, Bermejo J²⁰, Oliver A²¹, Almela M²², Lowman W²³, Almirante B²⁴, Bonomo RA²⁵, Carmeli Y¹³, Paterson DL²⁶, Pascual A²⁷, Rodríguez-Baño J²⁸; REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators.

- Kombinasyon tedavisi, yalnızca mortalite skoru yüksek olan hastalarda sağkalımı arttırdığı
- Düşük mortalite skorlu hastalar için monoterapi düşünülmeli



ORIGINAL PAPER

Trimethoprim–sulfamethoxazole therapy for patients with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: retrospective single-center case series

Rita Murri¹ · Barbara Fiori¹ · Teresa Spanu¹ · Ilaria Mastroianni¹ · Francesca Giovannenze¹ · Francesco Taccari¹ · Claudia Palazzolo¹ · Giancarlo Scoppettuolo¹ · Giulio Ventura¹ · Maurizio Sanguinetti¹ · Roberto Cauda¹ · Massimo Fantoni¹

Received: 25 July 2016 / Accepted: 22 November 2016 / Published online: 9 February 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

2012–2015, 14 Hasta
K.pneumoniae Kb-KPC(+)
Tüm izolatlar TMPS duyarlı
Tüm izolatların Karbapenem MİK≥16 mg/ml

10/14 hasta monoterapi (%74)
3 hasta KDİ mevcuttu
12 hastada tam iyileşme sağlandı,
2'i mortalite ile sonuçlanmış, ancak 1'i
enfeksiyon harici nedenle,
diğeri Candida sepsisi nedeniyle

The Role of Trimethoprim/ Sulfamethoxazole in the Treatment of Infections Caused by Carbapenem- Resistant *Enterobacteriaceae*

Courtney L. Luterbach,¹ Ashley Boshe,¹ Heather I. Henderson,¹ Eric Cober,²
Sandra S. Richter,³ Robert A. Salata,⁴ Robert C. Kalayjian,⁵ Richard R. Watkins,^{6,7}
Andrea M. Hujer,^{4,8} Kristine M. Hujer,^{4,8} Susan D. Rudin,^{4,8} T. Nicholas Domitrovic,^{4,8}
Yohei Doi,⁹ Keith S. Kaye,¹⁰ Scott Evans,¹¹ Vance G. Fowler Jr.,^{12,13}
Robert A. Bonomo,^{4,8,14,15,16} and David van Duin^{1,17} 

2012-2016 Kuzey Caroline

Prospektif

138/476 TMPS duyarlı; %29 duyarlı
USİ (%32), Bakteremi (%24), pnömoni(%22)

TMPS duyarlı CRE infeksiyonu olanlarda
TMPS monoterapi ve/veya TMPS ile kombine tedavi alanlar
ile TMPS tedavisi almayanlar arasında
30. gün mortalitesi arasında fark yoktu.

Kliniği stabil olan TMPS'ye duyarlı CRE ile üriner infeksiyonu
olan hastalarda kullanılabilir.

