



Kemik, Eklem ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarında Zor Olgular Protez Eklem Enfeksiyonları

Dr. Zeynep TÜRE YÜCE

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Epidemiyoloji

- Protez uygulama sıklığı giderek artmakta
- 2030 yılında ABD’de öngörülen TDP 935000, TKP 600000’den fazla
- Yaşam süresinde uzama, hayat kalitesinde artış gibi nedenlerle sayının yıllar içinde artması

Cerrahi alan enfeksiyonu

Protez eklem enfeksiyonu

Koagülasyon bozuklukları

Protezde fonksiyon bozuklukları

Sinir hasarı

Diz eklemi: %0.5-2

Kalça eklemi:%0.5-1

Omuz:<%0.5

Sloan M et al. J Bone Joint Surg Am. 2018;100(17):1455-1460

Koh CK et al. Clin Orthop Relat Res. 2017;475(9):2194-2201.

Surgeon-Specific Infection Rates and Risk Factors for Prosthetic Joint Infections

■ Necati Mumcu,¹ ■ Zeynep Türe Yüce,² ■ Gamze Kalın Ünüvar,² ■ Ahmet Güney,³
■ Ayşegül Ulu Kılıç²

¹Department of Infectious Diseases, Ahi Evran University Faculty of Medicine, Kırşehir, Türkiye

²Department of Infectious Diseases, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Türkiye

³Department of Orthopedics and Traumatology, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Prosthetic joint infections (PJIs) can lead to extended hospital stays, necessitate additional surgeries, and require treatment, thereby increasing costs and causing significant morbidity. This study aimed to determine surgeon-specific infection rates and identify risk factors associated with PJIs. **%3.2**

Materials and Methods: This research was conducted with two study arms between January 1, 2017, and February 28, 2019. In the first arm, all cases undergoing primary total knee and hip arthroplasty by the same surgeon were prospectively included and monitored for the development of PJIs. In the second arm, all patients admitted to the same surgeon due to PJI were included.

Results: The first arm comprised 152 patients, of whom five developed PJIs (3.2%). Risk factors for PJI development included diabetes mellitus (p=0.030), rheumatoid arthritis (p=0.014), superficial surgical wound infections in the same joint (p=0.001), and postoperative hematomas (p=0.008). In the second arm, 23 patients with PJIs were included. Gram-positive microorganisms (84.6%) were the most frequently isolated pathogens. The overall treatment success rate stood at 76%, with a treatment success rate of 72.2% for patients receiving daptomycin.

Conclusion: Effective measures such as perioperative glycemic control, regulation of immunosuppressive drugs, management of anticoagulant therapy, postoperative wound care by trained personnel, adherence to infection control protocols, and tailoring of PJI treatments based on local surveillance data are crucial for preventing PJIs and achieving treatment success.

Protez Eklem Enfeksiyonları Yönetiminde Güçlükler



- Risk Faktörleri
- Sınıflandırma
- Operasyon türüne karar verilmesi
- Etken mikroorganizmanın izole edilebilmesi
- Uygun ampirik ve hedefe yönelik tedavi
- Tedavi süresi
- Cerrah ve hasta ile iletişim

- RA, DM, malignite, KBH, obezite, lenfödem
- Cerrahi yapılan bölgede enfeksiyon ya da artroplasti öyküsü
- Operasyon süresinin uzun olması
- Hematom, yara açılması gibi komplikasyonlar
- *Staphylococcus aureus* bakteremisi

OLGU

- 74y, K,
- **Eylül 2021'de** düşme sonrası sol femur intertorakenterik kırık
- Parsiyel kalça artroplastisi ve protez yerleştirilmiş
- **Ekim 2021'de** operasyon bölgesinde kızarıklık , fizik muayenede hassasiyet
- **ÖG:** HT, astım, koroner arter hastalığı, **obezite**



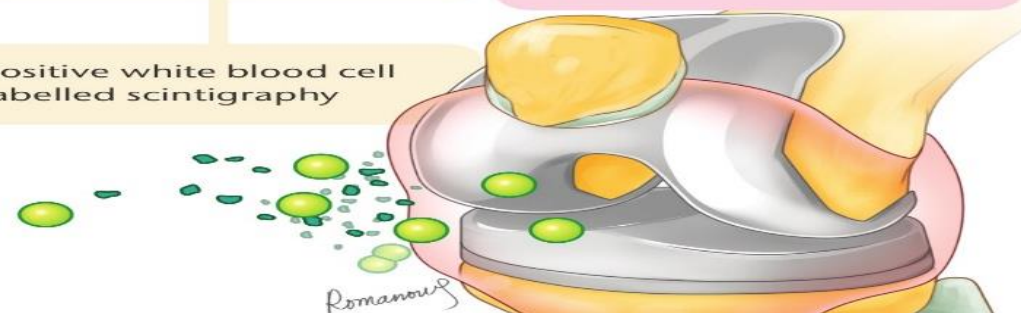
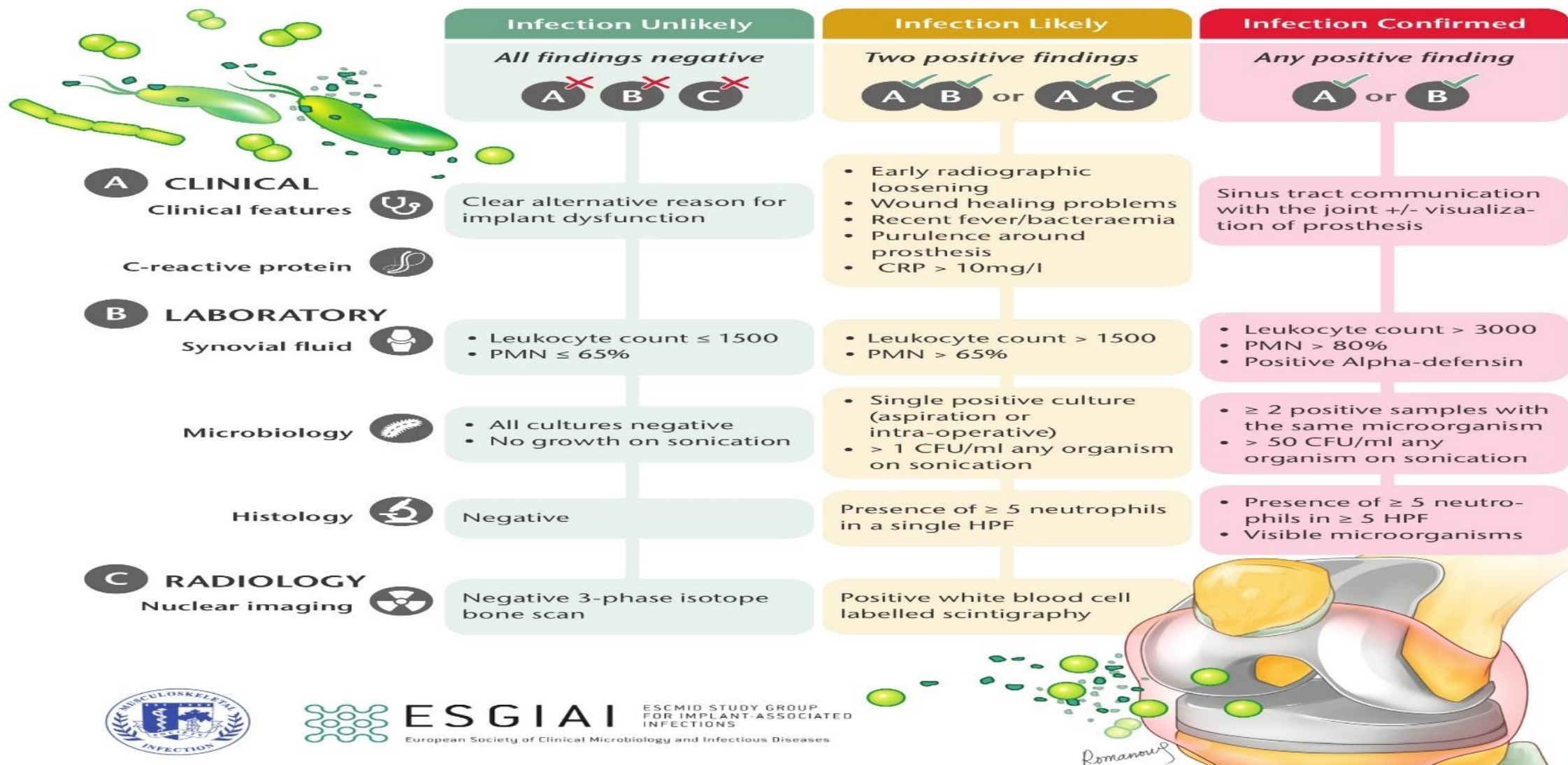
OLGU

- Ortopedi servisine yatış
- Ampisilin-sulbaktam tedavisi başlanmış???

- Tanı ve tedavi yaklaşımı nasıl olmalı
- Ampirik tedavi başlanmalı mı???

The EBJIS definition of periprosthetic joint infection

McNally et al. Bone Joint Journal, January 2021



Yüzeyel Doku USG:

İnsizyon hattı boyunca uzanan 15 cm uzunlukta ve 5 cm genişliğinde apse, cilt altında inflamasyon bulguları

	Beyaz Küre ($10^3/\mu\text{l}$)	Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	Sedimentasyon
Operasyon Sonrası 30. gün	5540	3840	85	0.07	68

Apse drenajı operasyonu yapıldı

Gram boyama : PNL ve mikroorganizma görülmedi

ESBL POZİTİF KARBAPEEM DİRENÇLİ KLEBSIELLA PNEUMONIAE ÜREDİ.

ESCHERICHIA COLI ÜREDİ.

DOĞRULAMA İŞLEMİ YAPILMIŞ ANTİBİYOGRAM SONUCUDUR.

1. ESCHERICHIA COLI
2. KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Koloni Sayısı :

Antibiyotik Adı

1

2

3

AMIKACIN

Duyarlı ≤ 8

Dirençli >32

AMOXICILLIN/CLAVULANATE (F)

Dirençli $>16/2$

Dirençli $>16/2$

AMPICILLIN/SULBACTAM (F)

Dirençli $>8/8$

Dirençli $>8/8$

CEFEPIME

Orta Du 2

Dirençli >8

GENTAMICIN

Duyarlı ≤ 2

Dirençli >8

LEVOFLOXACIN

Orta Du 1

Dirençli >2

MEROPENEM

Duyarlı ≤ 0.125

Dirençli >8

TRIMETHOPRİM / SULFAMETHOXAZOL

Dirençli $>8/152$

Dirençli $>8/152$

CEFUROXIME SODIUM

Dirençli 16

Dirençli >16

CEFTRIAZONE

Duyarlı ≤ 1

Dirençli >4

CEFTAZIDIME

Duyarlı ≤ 1

Dirençli >8

IMIPENEM

Duyarlı ≤ 0.25

Dirençli 8

AMPICILLIN

Dirençli >16

Dirençli >16

PIPERASILLIN/TAZOBAKTAM

Dirençli $>16/4$

Dirençli $>16/4$

ERTAPANEM

Duyarlı ≤ 0.25

Dirençli >1

SEFAZOLIN

Orta Du ≤ 4

Dirençli >32

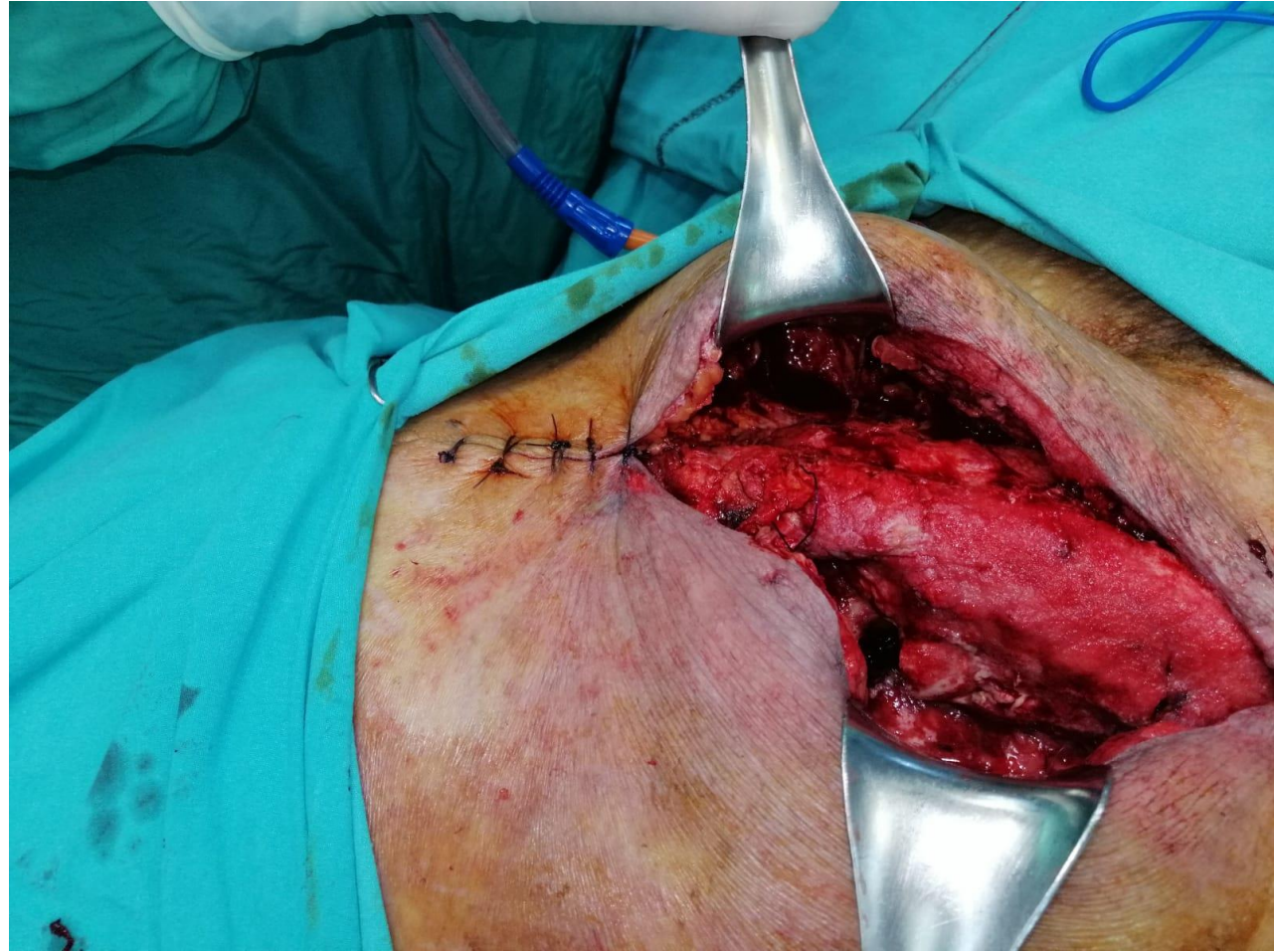
SIPROFLOKSASIN

Orta Du 0.5

Dirençli >1

OLGU

- DAİR prosedürü uygulandı
- VAC takıldı
- Ampirik olarak başlanan Meropenem 3x1 gr IV ve Daptomisin 1x500 mg IV tedavisi değiştirildi
- Meropenem 3x2 gr ve Kolistin 1x300 mg yükleme 3x150 mg idame tedavisi başlandı



Tedavi planı

- Cerrahi tedavi
- Medikal tedavi
- Takip



En uygun cerrahi prosedürü belirlemek için:

- Hastanın ko-morbiditeleri
- Semptomların başlangıcı
- Orijinal protez implantasyon süresi

	Süre	Etken
Erken Enfeksiyon	İlk 3 Ay	Virulan (MRSA, GNB)
Gecikmiş Enfeksiyon	3-24 Ay	Düşük virulan (KNS)
Geç Enfeksiyon	24 aydan daha uzun	Virulan (MRSA,GNB)

Gram Negatif mikroorganizmaların sıklığı nedir??

2014-2016 yılları arasında Avrupa'da 19 hastanede yürütülen çalışma

Country	Procedures	PJI	Cumulative incidence of PJI (95% CI)	SA-PJI	Cumulative incidence of SA-PJI (95% CI)	Proportion SA-PJI/PJI (95% CI)	MRSA-PJI	Proportion MRSA-PJI/ SA-PJI (95% CI)
Spain	8,781	217	2.47 (2.17-2.82)	52	0.59 (0.45-0.78)	24.0 (18.8-30.1)	19	36.5 (24.8-50.1)
The Netherlands	7,680	77	1.00 (0.80-1.25)	32	0.42 (0.30-0.59)	41.6 (31.2-52.7)	0	-
Italy	6,155	70	1.14 (0.90-1.43)	11	0.18 (0.10-0.32)	15.7 (9.0-26.0)	4	36.3 (15.2-64.6)
Germany	4,497	36	0.80 (0.58-1.11)	11	0.24 (0.14-0.44)	30.6 (18.0-46.9)	1	9.1 (1.6-37.7)
France	5,539	92	1.66 (1.36-2.03)	29	0.52 (0.36-0.75)	31.5 (22.9-41.6)	6	20.7 (9.9-38.4)
United Kingdom	6,609	61	0.92 (0.72-1.18)	24	0.36 (0.24-0.54)	36.3 (28.1-51.9)	3	12.5 (43.4-31.0)
TOTAL	39,261	553	1.41 (1.30-1.53)	159	0.40 (0.35-0.47)	28.8 (25.1-32.7)	33	20.8 (15.2-27.7)

Espíndola R, et al Incidence, associated disease burden and healthcare utilization due to Staphylococcus aureus prosthetic joint infection in European hospitals: the COMBACTE-NET ARTHR-IS multi-centre study. J Hosp Infect. 2023 Dec;142:9-17.



Incidence and economic burden of prosthetic joint infections in a university hospital: A report from a middle-income country[☆]

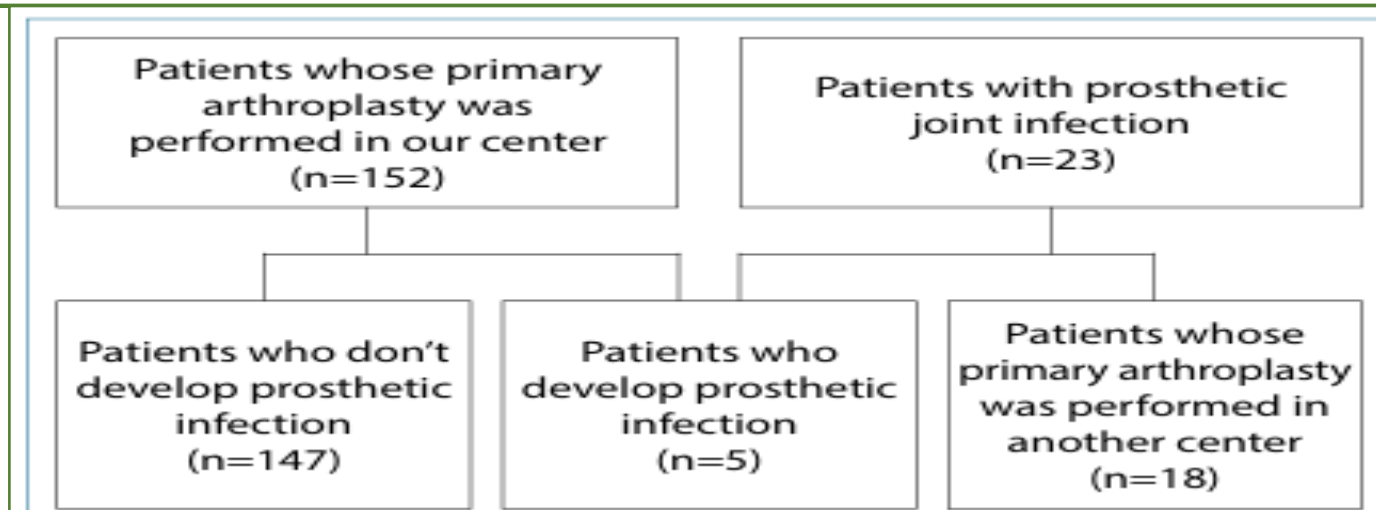


Emine Alp^{a,b,*}, Fatma Cevahir^b, Safiye Ersoy^b,
Ahmet Guney^c

- 2011-2013 yılları arasında
- 420 kalça, 241 diz, 9 omuz protezi
- 16 hastada protez enfeksiyonu (%2.3)
- 6 enfeksiyonda etken mikroorganizma izole edilebilmiş
- Tamamı MDR Gram negatif bakteri

Surgeon-Specific Infection Rates and Risk Factors for Prosthetic Joint Infections

 Necati Mumcu,¹
 Zeynep Türe Yüce,²
 Gamze Kalın Ünüvar,²
 Ahmet Güney,³
 Ayşegül Ulu Kılıç²



Isolated microorganisms	Total		Early		Delayed		Late	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gram positive	11	84.6	6	46.1	1	7.6	4	30.7
MRSA	1	7.6	1	7.6	0	0.0	0	0.0
MSSA	3	23.0	1	7.6	1	7.6	1	7.6
MRSE	3	23.0	3	23.0	0	0.0		
MRCNS	2	15.3	1	7.6	0	0.0	1	7.6
<i>Enterococcus spp.</i>	2	15.3	0	0.0	0	0.0	2	15.3
Gram negative	2	15.3	0	0.0	0	0.0	2	15.3
<i>Escherichia coli</i>	2	15.3	0	0.0	0	0.0	2	15.3
Total	13	100	6	46.1	1	7.6	6	46.1

DAIR (debridement, antibiotics and implant retention)

	IDSA	AAOS	MISIS+EBJIS
Zamanlama	Postoperatif <1 ay Semptom süresi <3 hafta	TKP: Postop/semptom >2 hafta <4 hafta TDP: < 4 hafta	Postop< 3 ay Semptom<3 hafta
Endikasyon	İyi sabitlenmiş Sinüs traktı yok Antibiyotik duyarlı	İyi sabitlenmiş Sinüs traktı yok Antibiyotik duyarlı	İyi sabitlenmiş Sinüs traktı yok Antibiyotik duyarlı
Cerrahi teknik	Modüler bileşenlerin çıkarılması	Modüler bileşenlerin çıkarılması	Modüler bileşenlerin çıkarılması
Medikal tedavi	Stafilokoksik : TKP: 3 AY TDP: 6 ay Non-stafilokoksik: 4-6 hafta	6 hafta	

TEK aşamalı revizyon

- Yumuşak doku özelliği iyi
- İyi kemik stoğu ve kemik greftine gerek olmaması
- Etken mikroorganizma ve duyarlılığının pre-operatif dönemde tanımlanmış olması
- Oral biyoyararlanımı yüksek antibiyotiğe duyarlı mikroorganizma
- Sinüs ağzı yok
- Sepsis yok

*Ometti, M., Delmastro, E. & Salini, V. Management of prosthetic joint infections: a guidelines comparison. Musculoskelet Surg **106**, 219–226 (2022)*

	IDSA	AAOS	MISIS+EBJIS
Zamanlama	• Postoperatif >1 ay • Semptom süresi >3 hafta	Post operatif < 2 hafta	• Postoperatif>3 ay • Semptom>3 hafta
Endikasyon	• Yumuşak doku iyi durumda • Etken belirlenmiş • Kemik rezervi iyi • Sinüs traktı yok • Sepsis yok • Oral antibiyotiklere duyarlı	• MRSA olmamalı • Sementsiz TKP • Sinüs ağzı olmamalı	Rölatif kontrendikasyon: • Patojen belli değil • Sinüs ağzı • Ciddi yumuşak doku tutulumu Kesin kontrendikasyon • Sepsis • Antibiyotik duyarlılığı yok
Medikal tedavi	• Stafilokoksik : 3 ay • Non-stafilokoksik: 4-6 hafta	6 hafta	2-6 hafta

OLGU

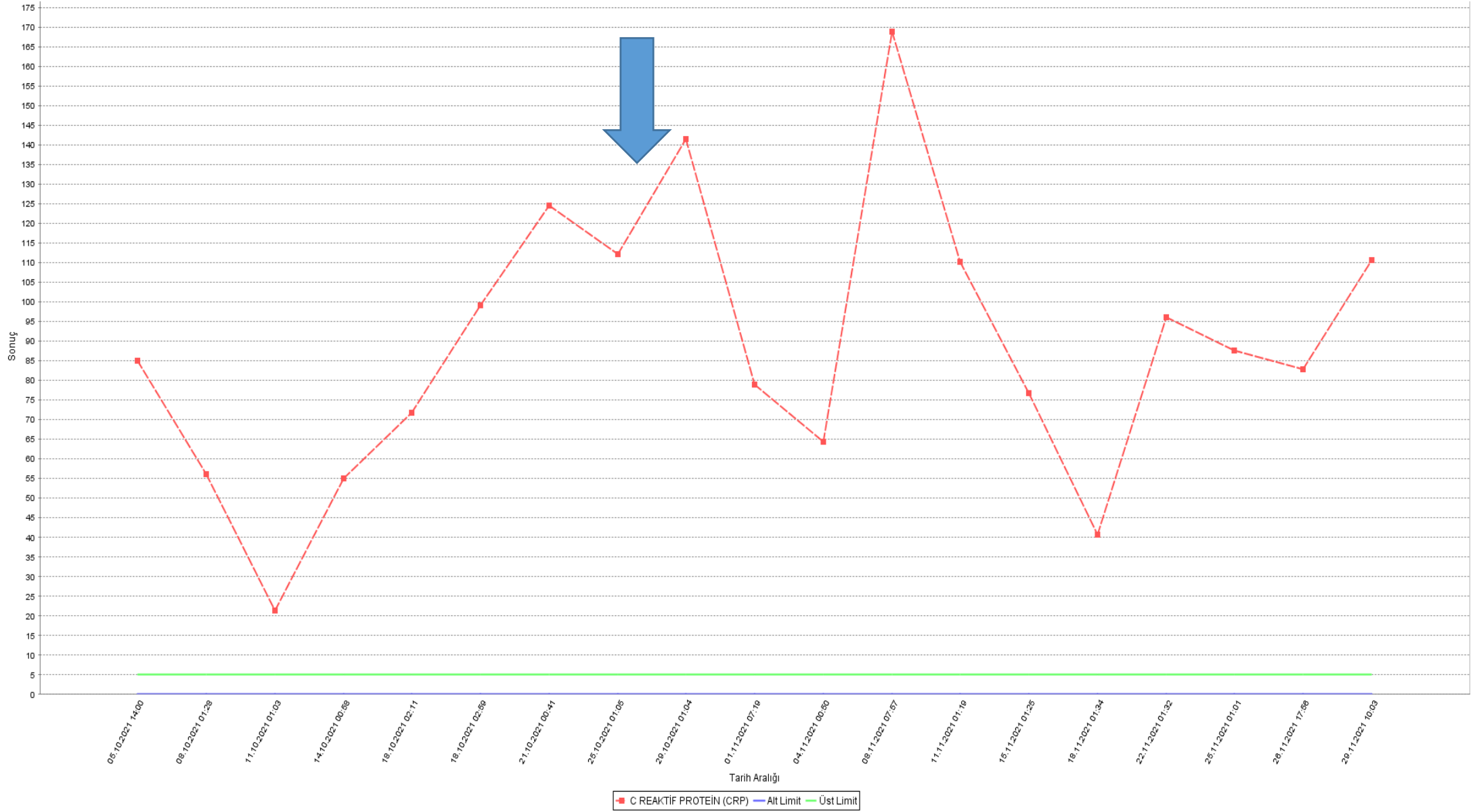
Medikal Tedavi Yönetimi

- Meropenem+kolistin 15 gün devam edildi
- Ancak insizyon bölgesinden pürülan akıntı devam etti
- 4 kez yıkama yapıldı
- Enfekte protez çıkarılarak 2 aşamalı revizyon operasyonu yapıldı

OLGU



OLGU



KARBAPENEM VE KOLİSTİN DİREÇLİ KLEBSIELLA PNEUMONIAE ÜREDİ.
DOĞRULAMA İŞLEMİ YAPILMIŞ ANTİBİYOGRAM SONUCUDUR.

1. KLEBSIELLA PNEUMONIAE	Koloni Sayısı :
Antibiyotik Adı	1 2
AMIKACIN	Dirençli
AMPICILLIN/SULBACTAM	Dirençli
CEFEPIME	Dirençli
MEROPENEM	Dirençli
TOBRAMYCIN	Dirençli
TRIMETHOPRİM / SULFAMETHOXAZOL	Dirençli
COLISTIN	Dirençli 128
CEFTAZIDIME	Dirençli
IMIPENEM	Dirençli
PIPERASILLIN/TAZOBAKTAM	Dirençli
LEVOFLOKSASIN	Dirençli

OLGU

KÜLTÜR VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ (**Barkod No : 81209265**

ACINETOBACTER SPP ÜREDİ.

1. ACINETOBACTER SPP	Koloni Sayısı :
Antibiyotik Adı	1
AMIKACIN	Dirençli
MEROPENEM	Dirençli
TOBRAMYCIN	Dirençli
TRIMETHOPRİM / SULFAMETHOXAZOL	Dirençli
IMIPENEM	Dirençli
LEVOFLOKSASIN	Dirençli

Uygulanması gereken operasyon: 2 aşamalı revizyon ameliyatı

	IDSA	AAOS	MISIS+EBJIS
Zamanlama	Postoperatif > 1 ay Semptom > 3 hafta	Postoperatif > 4 hafta	Postoperatif > 3 ay Semptom >3 hafta
Endikasyon	- MDR mikroorganizma - Sepsis - Sinüs traktı - Yumuşak doku durumu kötü - Gecikmiş yeniden implantasyon mümkün	MRSA etken periprostetik enfeksiyon Sinüs traktı varsa Antibiyotikli protez yerleştirilmiş ve 2 hafta içindeyse	- MDR mikroorganizma - Sepsis - Sinüs traktı - Yumuşak doku rezervi zayıf - Enfeksiyon tablosu var ama etken mikroorganizma belli değil
Medikal tedavi	4-6 hafta	6 hafta	2-6 hafta
Rezeksiyondan reimplantasyona kadar geçen süre	2 hafta- daha uzun (2-8 haftalık antibiyotiksiz periyot sonrası)		Antibiyotiksiz dönem yok
Prostetik implant tipi	Sementli/Sementsiz		Antibiyotikli sement

- Meropenem ve kolistin tedavisine devam edildi
- Fosfomisin IV eklendi Toplam 75 gün parenteral tedavi aldı

	Beyaz Küre (10 ³ /μl)	Nötrofil (10 ³ /μl)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	Sedimentasyon
Operasyon Sonrası 30. gün	5540	3840	85	0.07	68
1. Yıkama ve VAK	6840	4560	21		54
Meropenem-Kolistin-7. gün	4560	3210	55	<0.02	39
Meropenem-Kolistin-14. gün	5820	4550	71		90
2. Yıkama	9660	7500	124		64
Mer-Kol-Fos-7.	12800	9650	141		48
Mer-Kol-Fos 14	8520	6210	78	<0.02	42
Mer-Kol-Fos 21	6540	5420	64		36
Mer-Kol-Fos 28	4500	3600	40		39
Mer-Kol-Fos 35	5610	4800	22		42
Mer-kol-fos 44	4560	3650	19	<0.02	36

İzole edilen etkenlere göre tedavi önerileri??

Antibiotic therapy for treatment of osteomyelitis or prosthetic joint infection in adults		
Infectious agent	Antibiotic regimen	Dosing
Empiric therapy		
	Vancomycin plus a third- or fourth-generation cephalosporin (such as ceftriaxone, ceftazidime, or ceftipime)	As summarized below
Pathogen-specific therapy		
Staphylococci, methicillin susceptible		2 g IV every 4 hours
		2 g IV every 4 hours
		2 g IV every 8 hours
		2 g IV every 6 hours
		2 g IV every 24 hours
Staphylococci, methicillin resistant*	Regimen of choice: Vancomycin ^Δ	Determined by nomogram [§] : typically 15 to 20 mg/kg every 8 hours based on renal function Subsequent dose and interval adjustments based on AUC-guided or trough-guided serum concentration monitoring [¶]
Staphylococci, adjunctive agents*	Alternative regimens: [*] Daptomycin [†]	/kg once daily
	Teicoplanin (where available) ^{***,¶¶}	
Gram-negative organisms	Rifampin	300 to 450 mg orally twice daily
	Fusidic acid (where available) ^{**}	500 mg orally 3 times daily
	Ciprofloxacin ^{ΔΔ,◇◇,§§}	750 mg orally twice daily or 400 mg IV every 12 hours; if treating <i>Pseudomonas</i> , increase IV dose to 400 mg IV every 8 hours
	Levofloxacin ^{◇◇,§§}	750 mg orally or IV once daily
	Ceftriaxone ^{¶¶}	2 g IV every 24 hours
Enterococci ^{**}	Ceftazidime ^{◇◇}	1 g IV every 8 hours
	Cefepime ^{◇◇}	
	Ertapenem ^{¶¶}	
	Meropenem ^{◇◇}	
Streptococci, penicillin sensitive	Monotherapy regimens: Ampicillin	12 g IV every 24 hours, either continuously or in 6 equally divided doses
	Aqueous crystalline penicillin G	20 to 24 million units IV every 24 hours, either continuously or in 6 equally divided doses
	Vancomycin ^Δ	20 mg/kg loading dose, then 15 mg/kg IV every 12 hours, not to exceed 2 g per dose
	Daptomycin [†]	6 to 10 mg/kg IV once daily
	Teicoplanin (where available) ^{***,¶¶}	12 mg/kg IV every 12 hours for 3 to 5 doses, followed by 12 mg/kg once daily
Cutibacterium (formerly Propionibacterium) acnes ^{††}	Combination therapy regimen: Ampicillin plus Ceftriaxone	12 g IV every 24 hours, given either continuously or in 6 equally divided doses
		2 g IV every 12 to 24 hours
	One of the following: Aqueous crystalline penicillin G	20 to 24 million units IV every 24 hours, either continuously or in 6 equally divided doses
	Ampicillin	12 g IV every 24 hours, either continuously or in 6 equally divided doses
	Ceftriaxone	2 g IV every 24 hours
	Vancomycin ^Δ	20 mg/kg loading dose, then 15 mg/kg/dose IV every 12 hours, not to exceed 2 g per dose, initially

MSSA: antistafilokoksik penisilin, sefalosporin

MRSA: vankomisin, daptomisin, teikoplanin

Güçlendirme tedavisi: Rifampisin, fusidik asit

Gram Negatif: Florokinolon, 3.,4. kuşak sefalosporin, karbapenem

OLGU

- Taburculuktan 1 ay sonra 3 hafta YBÜ'de COVID-19 tanısı ile takip edildi

OLGU

- Spacer 3. ayı
- Enfeksiyon hastalıkları poliklinik kontrolü
- Operasyon bölgesinde hassasiyet

Beyaz Küre ($10^3/\mu\text{l}$)	Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$)	CRP (mg/L)	Sedimentasyon
7300	5000	36	85

Yüzeyel USG

Sol uyluk lateralinde insizyon bölgesinde 15 mm genişlikte apse

OLGU



OLGU

- GİRİŞİMSEL RADROLOJİ BÖLÜMÜNDE APSE DRENAJII!!!

MİKROSKOBİK İNCELEME	ESBL POZİTİF KARBAPENEM DİRENÇLİ CEFTAZİDİM-AVİBAKTAM DUYARLI KLEBSIELLA PNEUMONIAE ÜREDİ. KARBAPENEMLER AÇISINDAN DOĞRULAMA İŞLEMİ YAPILMIŞ ANTİBİYOGRAM SONUCUDUR. KOLİSTİN DİSK ELÜSYON SONUCUDUR.		
MİKROORGANİZMA	1. KLEBSIELLA PNEUMONIAE	Koloni Sayısı :	
ANTİBİYOGRAM	Antibiyotik Adı	1	2 3
	AMIKACIN	Dirençli >32	
	AMOXICILLIN/CLAVULANATE (F)	Dirençli >16/2	
	AMPICILLIN/SULBACTAM (F)	Dirençli >8/8	
	CEFEPIME	Dirençli >8	
	GENTAMICIN	Dirençli >8	
	LEVOFLOXACIN	Dirençli >2	
	MEROPENEM	Dirençli >8	
	TRIMETHOPRİM / SULFAMETHOXAZOL	Dirençli >8/152	
	COLISTIN	Dirençli >4	
	CEFUROXIME SODIUM	Dirençli >16	
	CEFTRIAZONE	Dirençli >4	
	CEFTAZIDIME	Dirençli >8	
	IMIPENEM	Dirençli 8	
	AMPICILLIN	Dirençli >16	
	PIPERASILLIN/TAZOBAKTAM	Dirençli >16/4	
	ERTAPANEM	Dirençli >1	
	CEFTAZİDİM-AVİBAKTAM	Duyarlı	
	SEFAZOLIN	Dirençli >32	
	SIPROFLOKSASIN	Dirençli >1	

Bu antibiyogram sonucuna göre tedavi planımız nasıl olmalıdır?

Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE)

Recommendations on the choice of antibiotic treatment for CRE

For patients with severe infections due to CRE, we suggest <u>meropenem-vaborbactam or ceftazidime-avibactam if active <i>in vitro</i></u> .	Conditional	Moderate/low
For patients with severe infections due to CRE carrying metallo- β -lactamases and/or resistant to all other antibiotics, including ceftazidime-avibactam and meropenem-vaborbactam, we conditionally recommend <u>treatment with cefiderocol</u> .	Conditional	Low
For patients with non-severe infections due to CRE, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider the use of an old antibiotic, chosen from among the <i>in vitro</i> active on an individual basis and according to the source of infection, as good clinical practice. For patients with cUTI, we suggest aminoglycosides, including plazomicin, over tigecycline.	Good practice statement/conditional	Expert opinion/low
We suggest that tigecycline not be used for BSI and HAP/VAP; if necessary, in patients with pneumonia, clinicians may use high-dose tigecycline.	Conditional	Low
There is no evidence to recommend for or against the use of imipenem-relebactam and fosfomycin monotherapies for CRE at the time of writing.	No recommendation	

Recommendations on combination therapy for CRE

For patients with CRE infections susceptible to and treated with ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam or cefiderocol, we do not recommend <u>combination therapy</u> .	Strong	Low
For patients with severe infections caused by CRE carrying metallo- β -lactamases and/or resistant to new antibiotic monotherapies, we suggest <u>aztreonam and ceftazidime-avibactam combination therapy</u> .	Conditional	Moderate
For patients with severe infections caused by CRE susceptible <i>in vitro</i> only to polymyxins, aminoglycosides, tigecycline or fosfomycin, or in the case of non-availability of new BLBLI, we suggest treatment with more than one drug active <i>in vitro</i> . No recommendation for or against specific combinations can be provided.	Conditional	Moderate
We suggest that clinicians avoid carbapenem-based combination therapy for CRE infections, unless the meropenem MIC is ≤ 8 mg/L, where high-dose extended-infusion meropenem may be used as part of combination therapy if the new BLBLI are not used.	Conditional	Low
In patients with non-severe infections or among patients with low-risk infections, under the consideration of antibiotic stewardship, we consider the use of monotherapy chosen from among the <i>in vitro</i> active old drugs, on an individual basis and according to the source of infection as good clinical practice	Good practice statement	Expert opinion

OLGU

- Apse drenji sonrasında ara yoğun bakım ünitesine yatış
- Seftazidim-avibaktam tedavisi başlandı (2 hafta tedavi verildi)



Case Report

Ceftazidime-Avibactam as Osteomyelitis Therapy: A Miniseries and Review of the Literature

Alessandro Mancuso ^{1,2}, Luca Pipitò ^{1,2}, Raffaella Rubino ^{2,3}, Salvatore Antonino Distefano ⁴,
Donatella Mangione ¹ and Antonio Cascio ^{1,2,3,*} 

¹ Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties “G. D’Alessandro”, University of Palermo, 90127 Palermo, Italy

² Infectious and Tropical Disease Unit, Sicilian Regional Reference Centre for the Fight against AIDS, AOU Policlinico “P. Giaccone”, 90127 Palermo, Italy

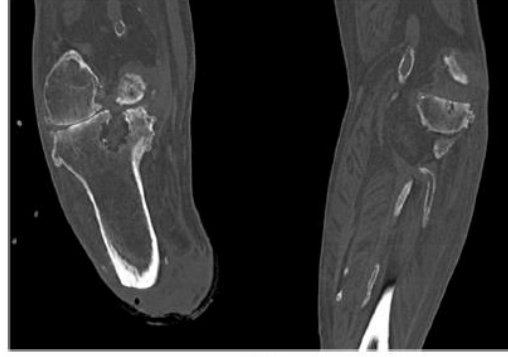
³ Antimicrobial Stewardship Team, AOU Policlinico “P. Giaccone”, 90127 Palermo, Italy

⁴ Microbiology and Virology Unit, AOU Policlinico “P. Giaccone”, 90127 Palermo, Italy

* Correspondence: antonio.cascio03@unipa.it

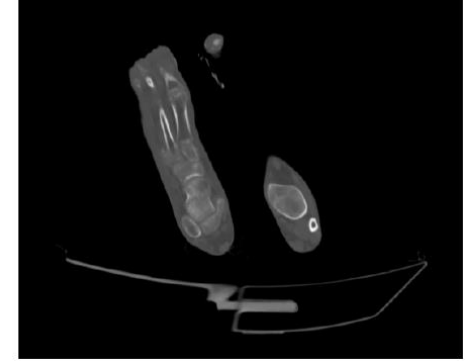
Abstract: Bone and joint infections (BJIs) caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria are becoming a concern due to limited therapeutic options. Although not approved for these indications, an ever-growing amount of evidence supports the efficacy and safety of ceftazidime–avibactam as a therapy for osteomyelitis and prosthetic joint infections. Here, we present three cases of difficult-to-treat resistant *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis that were successfully treated with ceftazidime–avibactam alone or in combination therapy with fosfomycin and amikacin. Ceftazidime–avibactam was prescribed at a daily dose of 2.5 g every 8 h for 42 days in all cases. One potential drug-related adverse effect was observed, i.e., *Clostridioides difficile* infection, which occurred after fourteen days of treatment with ceftazidime–avibactam.

Hasta 1: Diyabetik ayak
Osteomyelit
6 hafta Sef-Avi
C. difficile koliti
Tedavi başarılı



Hasta 2: Diyabetik
Transtibial amputasyonlu
6 haftalık Sef-Avi ile başarılı tedavi

Hasta 3: Sahra çölünde uzun süre yürümek
zorunda kalan bir Gambiyalı
2 haftalık Sef-Avi ile başarılı tedavi



Susceptibility Profile (MIC)

Antimicrobial	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Piperacillin–tazobactam	R	R (64/4)	R (64/4)
Ceftazidime	I	R (16)	R (>16)
Ceftazidime–avibactam	S	S (8/4)	S (4/4)
Cefepime	I	R (>8)	R (>8)
Ceftolozane–tazobactam	R	R (>4/4)	R (>4/4)
Imipenem	R	R (>8)	R (>8)
Meropenem	R	R (>16)	R (>16)
Meropenem–vaborbactam	R	R (>8/8)	R (>8/8)
Aztreonam	I	R (>16)	I (8)
Amikacin	R	R (>16)	S (16)
Tobramycin	R	R (>4)	S (≤1)
Ciprofloxacin	R	R (>1)	I (0.25)
Colistin	N/A	S (1)	S (2)

OLGU

- 2 Hafta seftazidim avibaktam
- 6 ay boyunca meropenem, fosfomisin, tigesiklin, aminoglikozid, kolistin tedavilerini dönüşümlü aldı
- 9 kez cerrahi yıkama ve apse drenajı uygulandı

Sonuç

130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

02.05.2022 01:11
05.05.2022 01:11
09.05.2022 01:08
12.05.2022 02:08
16.05.2022 06:59
19.05.2022 01:23
23.05.2022 01:28
26.05.2022 01:51
30.05.2022 01:16
02.06.2022 04:14
06.06.2022 01:20
09.06.2022 00:51
13.06.2022 01:15
16.06.2022 01:20
20.06.2022 01:43
23.06.2022 07:54
27.06.2022 01:10
30.06.2022 00:53
04.07.2022 01:07
07.07.2022 01:10
18.07.2022 14:26
25.07.2022 01:30
28.07.2022 01:07
01.08.2022 01:51
04.08.2022 01:36
08.08.2022 01:05
11.08.2022 01:02
15.08.2022 00:46
18.08.2022 01:20
22.08.2022 07:16
25.08.2022 01:03
29.08.2022 00:53

Tarih Aralığı

C REAKTİF PROTEİN (CRP) Alt Limit Üst Limit

OLGU

- 1 yıl spacer ile takip edildi
- TKP protezi için malzeme gelmesi beklendi
- 2 kez hastaneye gününbirlik yatış yapıldı preoperatif hazırlık yapıldı

	Beyaz Küre ($10^3/\mu\text{l}$)	Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$)	CRP (mg/L)	Sedimentasyon
	5440	4500	12	30

- Aralık 2023'te kalıcı protez yerleştirildi

OLGU

Operasyon bölgesinde hematoma

7. gün: Pürülan akıntı

Ampirik Meropenem+ Daptomisin+ Kolistin tedavisi başlandı

10. gün: Yıkama yapıldı VAK yerleştirildi

	Beyaz Küre ($10^3/\mu\text{l}$)	Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$)	CRP (mg/L)	Sedimentasyon
Preop	5440	4500	12	30
Postop 3. gün	9120	6480	72	45
Postoperatif 7. gün	5620	3850	47	36
Postoperatif 10. gün	11800	9600	139	86
Postoperatif 15. gün	15900	12600	210	98

Kan ve Doku kültürü

KÜLTÜR VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ (**Barkod No : 86682800**

Numune Türü : DOKU

ESBL POZİTİF KARBAPENEM DİRENÇLİ KLEBSIELLA PNEUMONIAE ÜREDİ.

KARBAPENEMLER AÇISINDAN DOĞRULAMA İŞLEMİ YAPILMIŞTIR.

1. KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Koloni Sayısı :

Antibiyotik Adı

1

2

3

AMIKACIN

Dirençli >32

AMOXICILLIN/CLAVULANATE (F)

Dirençli >16/2

AMPICILLIN/SULBACTAM (F)

Dirençli >8/8

CEFEPIME

Dirençli >8

GENTAMICIN

Dirençli >8

LEVOFLOXACIN

Dirençli >2

MEROPENEM

Dirençli >8

TRIMETHOPRIM / SULFAMETHOXAZOL

Dirençli >8/152

COLISTIN

Dirençli >4

CEFUROXIME SODIUM

Dirençli >16

CEFTRIAZONE

Dirençli >4

CEFTAZIDIME

Dirençli >8

IMIPENEM

Dirençli

AMPICILLIN

Dirençli >16

PIPERASILLIN/TAZOBAKTAM

Dirençli >16/4

ERTAPANEM

Dirençli >1

CEFTAZİDİM/AVİBAKTAM

Duyarlı

SEFAZOLIN

Dirençli >32

SIPROFLOKSASIN

Dirençli >1

OLGU

- YBÜ'ye devredildi
- Seftazidim-avibaktam tedavisi başlandı
- Periyodik olarak yıkama ve VAK değişimi yapıldı
- Seftazidim-avibaktam 12. gününde sepsis+ ABY ve multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi

2 aşamalı cerrahiye yanıtsızlıkta planımız nasıl olmalıdır??

	IDSA	AAOS	MISIS+EBJIS
Endikasyon	• Bir çok majör cerrahi • Daha önceki iki aşamalı cerrahiye yanıtsızlık • Yürüme güçlüğü • Kemik rezervi kısıtlı • Yumuşak doku zayıf • Dirençli mikroorganizma	• Bir çok majör cerrahi • Daha önceki iki aşamalı cerrahiye yanıtsızlık	• Bir çok majör cerrahi • Daha önceki iki aşamalı cerrahiye yanıtsızlık
Diz	• Artrodez • Amputasyon	• Artrodez • Amputasyon	• Artrodez • Amputasyon
Kalça	• Rezeksiyon artroplastisi	• Artrodez	• Rezeksiyon artroplastisi • Artrodez • Amputasyon

Sonuç

- Kişiyeye göre tedavi planı
- MDR Gram negatifler problem
- Multidisipliner yaklaşım

