

Gram Negatif Enterik Bakterilerde Direnç Sorunu ve Çözüm Arayışı

Prof.Dr.Ayşe Willke Topcu
XVI. Türk KLİMİK Kongresi
Antalya, 14 Mart 2013

Enterik gram negatif bakterilerin enfeksiyon etkeni olarak önemi

- Barsak florası üyeleri
- Sistit, piyelonefritin en sık etkeni
- Toplum kökenli bakteriyemilerin en sık etkeni
- Sepsis, pnömoni, peritonit, kolesistit, menenjit vb etkeni
- Cerrahi alan enfeksiyonu
- Alet ilişkili enfeksiyonların etkeni
- İnsanlar arasında kolay yayılırlar;
 - Ellerle
 - Gıda ve sularla

YBÜ'lerinde gram negatif basillerin enfeksiyon etkeni olma olasılıkları

Enfeksiyon	Olasılık %
■ Pnömoni	65-80
■ Cerrahi alan enf.	40-60
■ Üriner enfeksiyon	70
■ Kan dolaşımı enf.	25-30

EARSS verileri: 2002-2008 yılları arasında, 33 ülke 900lab.bakteriyemi etkeni 5 bakteri

Species	Change per year in % (95% CI)	p-value	Relative change per year in % (95% CI)	p-value
<i>E. coli</i>	8.1 (7.8–8.3)	<0.01	1.7 (1.4–1.9)	<0.01
<i>S. aureus</i>	2.8 (2.5–3.1)	<0.01	–3.4 (–3.7 to –.1)	<0.01
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3.8 (3.4–4.3)	<0.01	–2.4 (–2.9 to –.0)	<0.01
<i>Enterococcus faecalis</i>	8.7 (8.2–9.3)	<0.01	2.3 (1.7–2.8)	<0.01
<i>Enterococcus faecium</i>	19.3 (18.3–20.3)	<0.01	12.4 (11.5–13.4)	<0.01
All species combined	6.4 (6.2–6.5)	<0.01	–	

Only laboratories that consistently reported for all years were included. Results are based on generalized linear models with Poisson distribution.

De Kraker ME et al. CID 2012; Oct.3

Avrupa 31 ülkede bakteriyemi etkeni olarak MRSA ve 3.kusak SS'lere direncli E.coli

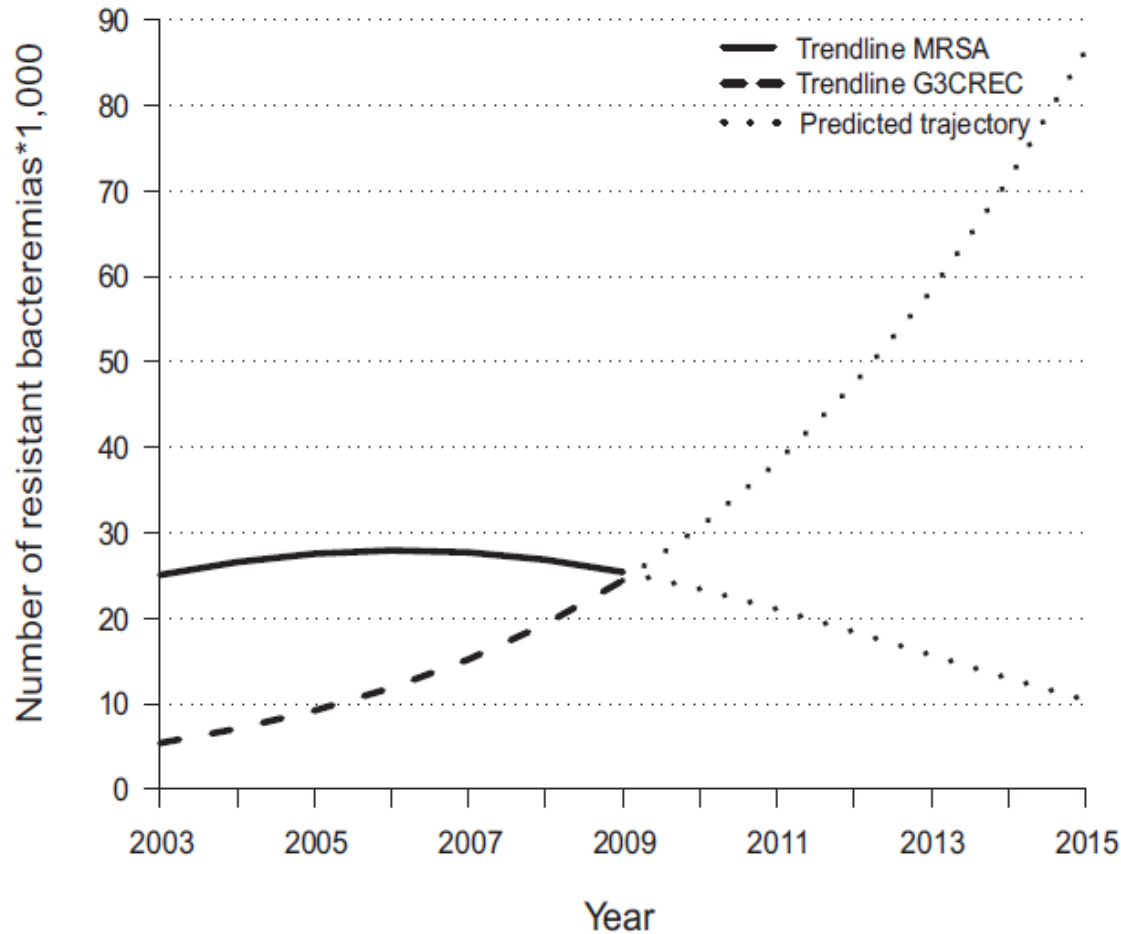


Figure 1. Trends in the estimated number of MRSA and G3CREC bacteremias in the European region. Ext

Gram negatif enteriklerde direnç gelişimi

En çok antibiyotik molekülünü parçalayan enzimlerle direnç gelişir;

- AmpC beta laktamazlar (indüklenebilir)
- Extended-spectrum β laktamaz (ESBL)
- Karbapenemazlar;
 - Serin karbapenemazlar (KPC, OXA-48 vb)
 - Metallo beta laktamazlar (VIM,IMP, NDM-1)

Enterik bakterilerde ve nonfermentatif gram negatiflerde sorun oluşturan beta laktamazlar

Lakatamaz tipi	İlişkili olduğu direnç fenotipi
AmpC β -laktamaz	Karbapenemler hariç tüm β -laktamlara direnç*
Metallo- β -laktamaz	Monobaktam hariç tüm β -laktamlara direnç
Extended-spectrum β laktamaz	3.ve4. kuşak sefalosporinlere ve monobaktama direnç
Oksasilinaz	Karbapenemlere direnç
K.pneumoniae Karbapenemaz (KPC)	Tüm β -laktamlara direnç

AmpC beta laktamazlar

- Bazı beta laktamların varlığında salınır (sefoksitin, imipenem gibi)
 - Penisilinler
 - 1. ve 2. kuşak sefalosporinler
 - BL/BLI dirençten sorumludur
- Enterobacter spp. de aşırı salınımı 3.KSS'lere direnç oluşturur

AmpC beta laktamazlar

- AmpC genleri;
 - E.coli
 - K.pneumoniae
 - P.mirabilis'e yayılabilir
- ESBL kadar yaygın değildir ve kolay saptanamaz

“Extended Spectrum Beta Lactamases” (ESBL)

- Enterik bakterilerde ESBL pozitifliği 1980lerin ortalarına kadar gitmektedir
- Oksimino sefalosporinler (3. ve 4.kuşak sefalosporinlerin) klinik uygulamaya girmesi ile ilişkilidir

Enterobacteriaceae'de ESBL lerin gelişimi iki mekanizma ile olmuştur;

1. Klasik TEM ve SHV tipi plazmide bağımlı geniş etkili betalaktamazların nokta mutasyonlarıyla ESBL'ye dönüşmesi
2. Çevredeki bakterilerden yeni ESBL (CTX-M vb) genlerinin kazanılması

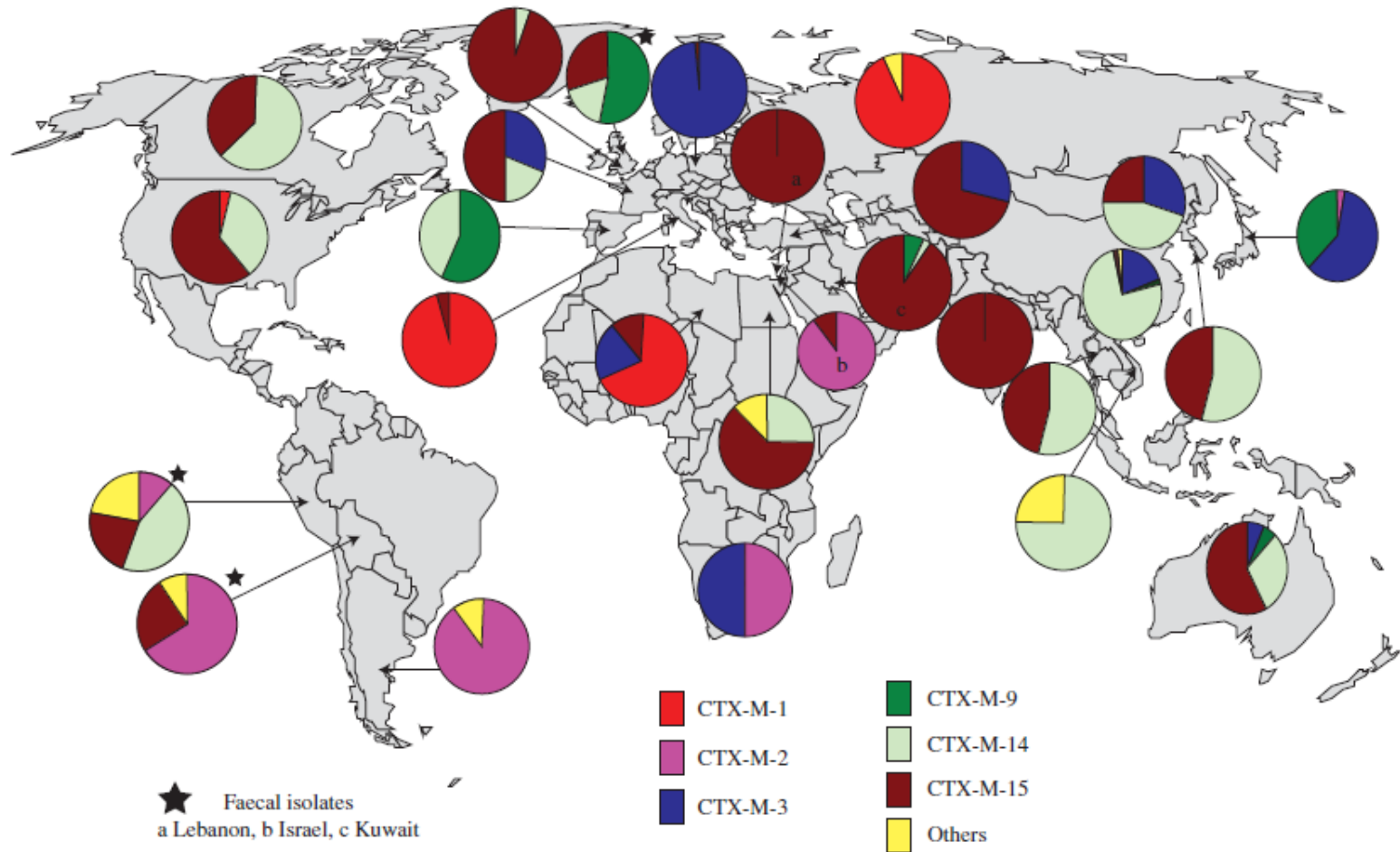
ESBL

- 3. ve 4. kuşak sefalosporinleri
- Çoğu beta laktam antibiyotiği (karbapenemler hariç) etkisiz hale getirir
- ESBL + bakteriler sıklıkla;
 - ❑ Aminoglikozidlere
 - ❑ TMP/SMX e
 - ❑ Florokinolonlara da dirençlidir

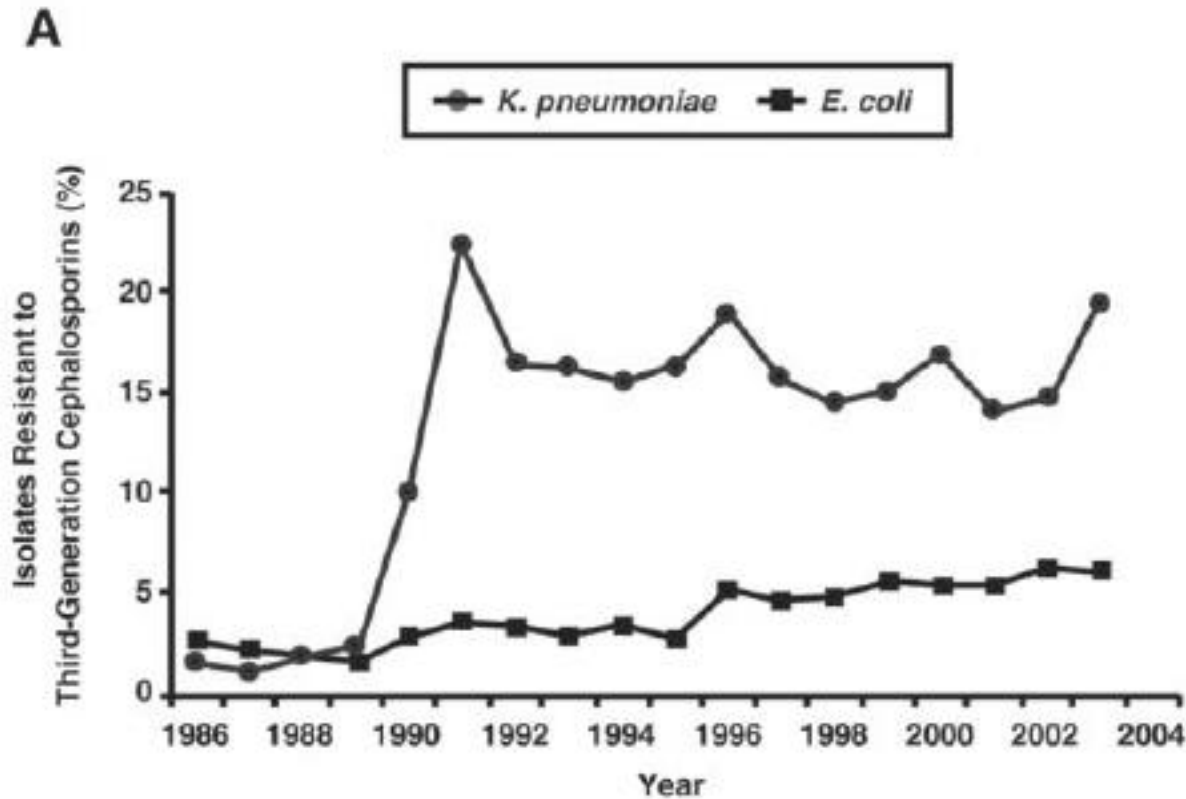
ESBL

- En yaygını son yıllarda CTX-M tipi ESBL dir
- Avrupa'da ve ülkemizde giderek artan sıklıkta *E.coli* ve diğer enteriklerde hızla yayılmaktadır
- Klasik TEM ve SHV tipi ESBL leri sayıca geçmiştir

CTX-M tipi ESBL'lerin Dünyada Dağılımı



Enteriklerde 3.KSS'lere direnç oranlarının yıllara dağılımı (ABD)

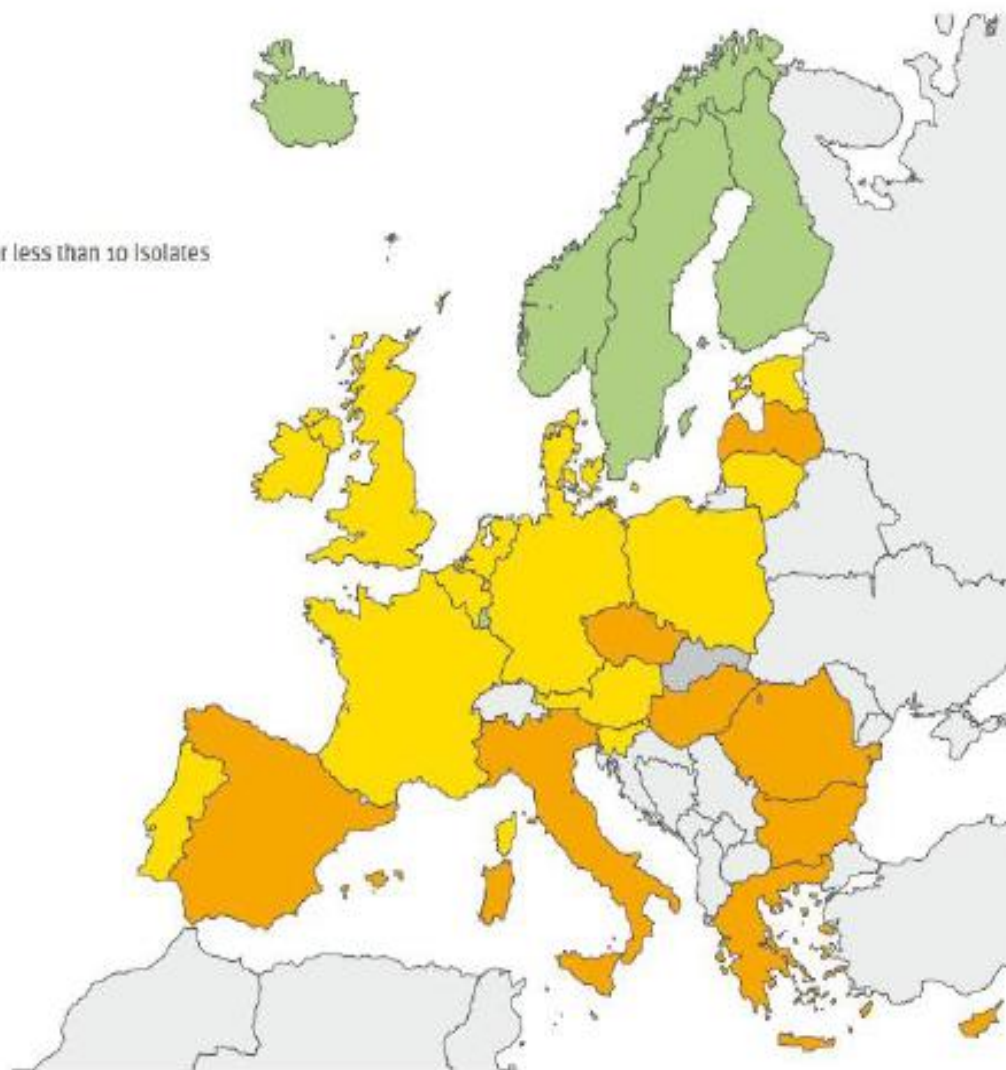


3.Kuşak SS'lere direnç ESBL pozitifliği olarak kabul edilir

E. Coli - 3rd gen cephalosporin resistance, 2010

Overall 8.5% of the *E. coli* isolates were resistant to 3rd gen cephalosporins in 2010

Resistant proportions ranged from 2.6% (Sweden) to 24.8% (Bulgaria)



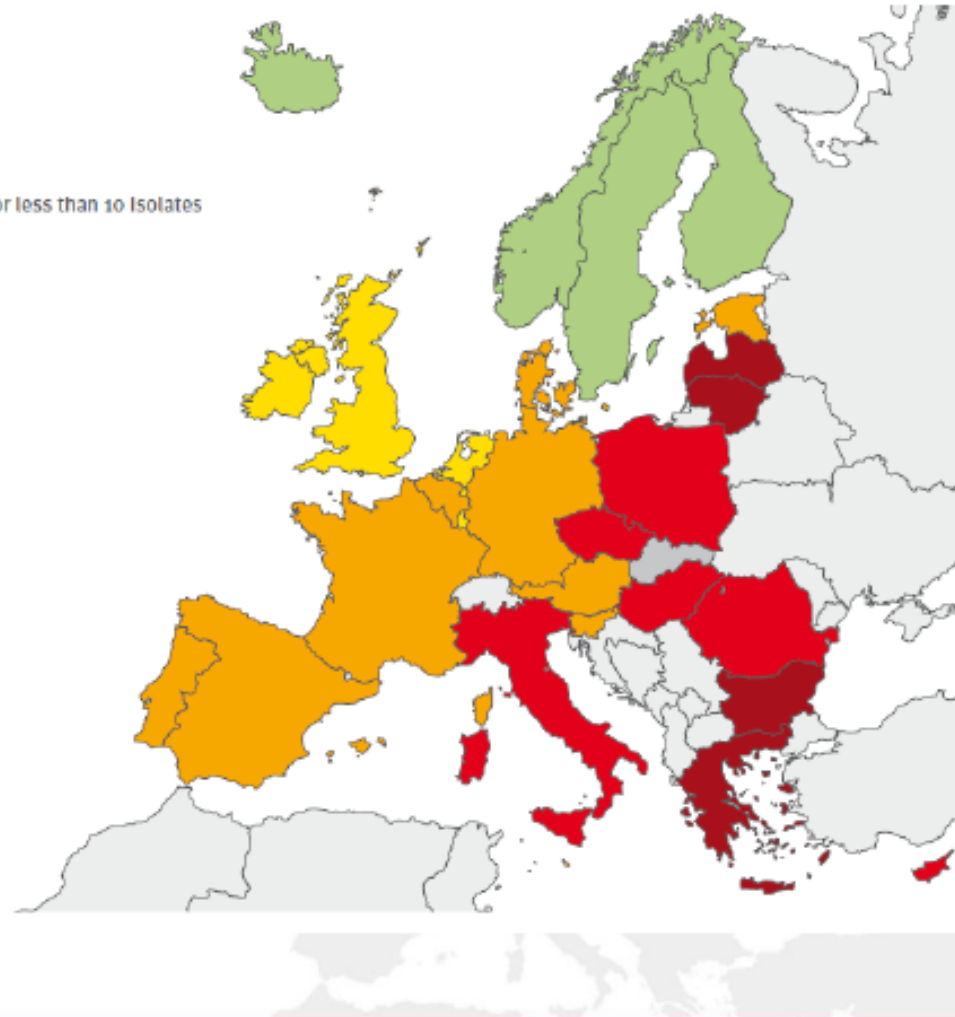
Klebsiella pneumoniae – 3rd gen cephalosporin resistance

- Over all 27.5% of the isolates were resistant to 3rd gen cephalosporins
- Large variation across Europe
- 10 countries >25%
- 5 countries > 50%



Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı verilerine göre ülkemizde ESBL pozitifliği %

	<u>2008</u>	<u>2009</u>	<u>2010</u>
■ <i>E.coli</i>	33	43	46
■ <i>K.pneumoniae</i>	40	47	46

Üriner enfeksiyon etkeni *E.coli*'de ESBL +'lık durumu

- ©Toplum kökenli basit üriner enfeksiyon etkeni *E.coli*'de %5-6
- ©Toplum kökenli komplike üriner enfeksiyon etkeni *E.coli*'de %12-17

Hastane kökenli ESBL+ bakteri enfeksiyonu için risk faktörleri

- Uzun süre hastanede yatış
- YBÜde uzun süre yatış
- SVK veya arteriyel kateter varlığı
- Acil abdominal cerrahi
- Gastrostomi veya jejunostomi tüpü
- Barsak kolonizasyonu

Paterson DL, et al. Ann Intern Med 2004; 140

Kang CI, et al. J Clin Microbiol 2012; 50:312.

Rodríguez-Baño J, Clin Infect Dis 2010; 50

Hastane kökenli ESBL+ bakteri enfeksiyonu için risk faktörleri

- Düşük doğum ağırlığı
- Önceden antibiyotik kullanımı
- Bakımevinde kalma öyküsü
- Hastalığın ağır olması
- Üriner kateter varlığı
- Solunum desteği
- Hemodializ

Paterson DL, et al. Ann Intern Med 2004; 140

Kang CI, et al. J Clin Microbiol 2012; 50:312.

Rodríguez-Baño J, Clin Infect Dis 2010; 50

Toplum kökenli ESBL+ bakteri enfeksiyonu için risk faktörleri

- Önceden antibiyotik kullanmış olmak
- Kortikosteroid kullanıyor olmak
- Perkütan gastrostomi veya jejunostomi tüpü varlığı

ESBL+ bakteri enfeksiyonunda ilaç seçimi: **KARBAPENEMLER**

- ESBL'ler tüm üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinleri inaktive etmektedir
- Özellikle;
 - Yoğun bakım ünitesinde yatanlarda
 - Organ transplantlılardaki enfeksiyonlarda
 - Ağır enfeksiyonlarda tercih edilmektedir

1. Rahal JJ. *Clin Infect Dis* 2009;49:S4-S10

2. Rossolini GM, Mantengoli E. *Clin Microbiol Rev* 2008;S6:2-8

ESBL+ bakteri enfeksiyonunda ilaç seçimi: **BL/BLI**

J Antimicrob Chemother 2012; **67**: 2793–2803
doi:10.1093/jac/dks301 Advance Access publication 21 August 2012

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis

Konstantinos Z. Vardakas^{1,2}, Giannoula S. Tansarli¹, Petros I. Rafailidis^{1,2} and Matthew E. Falagas^{1–3*}

¹Alfa Institute of Biomedical Sciences, 9 Neapoleos St. 151 23 Marousi, Athens, Greece; ²Department of Medicine, Henry Dunant Hospital, 107 Mesogion Avenue, 115 26 Athens, Greece; ³Tufts University School of Medicine, 145 Harrison Avenue, Boston, MA 02111, USA

ESBL+ enteriklere bağlı bakteriyemili hastalarda tedavi karşılaştırılması

- 21 çalışmanın meta analizi
 - Karbapenemlerle BL/BLI
 - Karbapenemlerle non beta laktamların etkinliği karşılaştırılmış
 - Bakteriyemi etkenlerinin çoğu E.coli ve K.pneumoniae

ESBL+ enteriklere bağı bakteriyemili hastalarda tedavi karşılaştırılması

- Karbapenem tedavisinin empirik veya hedefe yönelik kullanıldığı hastalarda non beta laktamların kullanıldığı hastalara göre mortalite daha düşük
- Karbapenem tedavisi ile BL/BLI (tek başına veya diğer aby.le kombine) kullanılan hastalar arasında mortalite farkı yok

ESBL+ enteriklere bağı bakteriyemili hastalarda tedavi karşılaştırılması

- BL/BLI alan grupta kültür/antibiyograma göre karbapeneme geçilen hastalar var
- Bakteriyemilerin hepsi aynı bakteri ile değil
- Karbapenemlerin ve diğer ilaçların farklı üyeleri kullanılmış
- Toplum/hastane kökenli ayırımı yapılmamış
- Kombinasyonda ne kullanıldığı bazı çalışmalarda belli değil

ESBL+ enteriklere bağı bakteriyemili hastalarda tedavi karşılaştırılması

■ Sonuç olarak;

- ❑ ESBL+ bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemler düşünülür
- ❑ BL/BLI hedefe yönelik olarak, toplum kökenli enfeksiyonlarda, direncin düşük olduğu hastanelerde kullanılabilir
- ❑ BL/BLI seçenek olabilir, ancak daha kapsamlı kontrollü prospektif çalışmalara gereksinim var

ESBL+ bakteri enfeksiyonunda ilaç seçimi: DİĞERLERİ

- **Tigesiklin: ESBL+ bakterilere etkili, intraabdominal enf.da, deri ve yumuşak doku enf.da kullanılabilir. Ancak;**

- | | | |
|-----------------------------------|---|-----------|
| □ Bakteriyemide | } | önerilmez |
| □ Ağır enfeksiyonlarda | | |
| □ Pnömonilerde | | |
| □ P.aeruginosa | } | etkisiz |
| □ Proteus spp. | | |
| □ Morganella spp. | | |
| □ Bulantı, kusma yan etkisi fazla | | |

Hawkey PM, Livermore DM. BMJ 2012; 344:3236

ESBL+ bakteri enfeksiyonunda ilaç seçimi: DİĞERLERİ

■ Nitrofurantoin:

- ❑ ESBL+ E.coli'ye etkili
- ❑ Sadece alt üriner enfeksiyonda etkili
- ❑ Diğerlerine etkisi güvenilir değil

Hawkey PM, Livermore DM. BMJ 2012; 344:3236

ESBL+ bakteri enfeksiyonunda ilaç seçimi: DİĞERLERİ

■ Aminoglikozidler, kinolonlar, TMP-SMX

- ❑ Kullanımı konusunda kanıt yok
- ❑ ESBL+ lerin çoğu dirençli

Hawkey PM, Livermore DM. BMJ 2012; 344:3236

ESBL'nin klinik önemi ve sonuçların bildirilmesi

- ESBL üreten bakteriler; **penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama** in vitro duyarlı görünseler bile **“dirençli”** olarak bildirilmelidir
- ESBL üreten bakterilerin neden olduğu basit üriner sistem infeksiyonlarında bu ilaçlar kullanılabilir (idrarda yüksek konsantrasyon), ancak **sepsiste kullanılmamalıdır**

ESBL (+) olsa bile değiştirmeden bildirilecek sonuçlar

- Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları
- Sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol)
- Karbapenemler

CLSI: Yeni öneriler

- ESBL tanımlaması sadece enfeksiyon kontrolü amacıyla öneriliyor.
- Rutin hizmet için ESBL taramak gereksiz
 - Zaman kaybı
 - MIC ne kadar düşükse; tedavi olasılığı o kadar yüksektir.
 - Bazı bakterilerde tanımlama için zaman kaybedilmektedir
- MIC sınır değerler düşürüldü

CLSI; MIC Sınır Değerleri

Antibiyotik	Eski M100-S19 (2009) MİK değerleri mg/L			Yeni M100-S20 (2010) MİK değerleri mg/L		
	Duyarlı (S)	I	Dirençli (R)	Duyarlı (S)	I	Dirençli (R)
Sefazolin	≤8	16	≥32	≤1	2	≥4
Sefotaksim	≤8	16-32	≥64	≤1	2	≥4
Seftizoksım	≤8	16-32	≥64	≤1	2	≥4
Seftriakson	≤8	16-32	≥64	≤1	2	≥4
Seftazidim	≤8	16	≥32	≤4	8	≥16
Aztreonam	≤8	16	≥32	≤4	8	≥16

CLSI; Zon apı Sınır Değerleri

Antibiyotik	Eski M100-S19 (2009) Disk difüzyon zon apları (mm)			Yeni M100-S20 (2010)) Disk difüzyon zon apları (mm)		
	Duyarlı (S)	I	Dirençli (R)	Duyarlı (S)	I	Dirençli (R)
Sefazolin	≥ 18	15-17	≤ 14	-	-	-
Sefotaksim	≥ 23	15-22	≤ 14	≥ 26	23-25	≤ 22
Seftizoksim	≥ 20	15-19	≤ 14	≥ 25	22-24	≤ 21
Seftriakson	≥ 21	14-20	≤ 13	≥ 23	20-22	≤ 19
Seftazidim	≥ 18	15-17	≤ 14	≥ 21	18-20	≤ 17
Aztreonam	≥ 22	16-21	≤ 15	≥ 21	18-20	≤ 17

Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly?

David M. Livermore^{1,2*}, Jenny M. Andrews³, Peter M. Hawkey⁴, Pak-Leung Ho⁵, Yoram Keness⁶, Yohei Doi⁷, David Paterson⁸ and Neil Woodford²

¹Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK; ²Antibiotic Resistance Monitoring & Reference Laboratory, Health Protection Agency—Colindale, London, UK; ³Department of Microbiology, Sandwell and West Birmingham NHS Trust, City Hospital, Birmingham, UK; ⁴School of Immunity and Infection, The Medical School, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, UK; ⁵Department of Microbiology and Carol Yu Centre for Infection, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Hong Kong SAR, China; ⁶Clinical Microbiology Laboratory, Emek Medical Center, Afula, Israel; ⁷Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA; ⁸University of Queensland Centre for Clinical Research, Royal Brisbane and Women's Hospital Campus, Brisbane, Australia

*Corresponding author. Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ, UK. Tel: +44-(0)1603-597568; Fax: +44-(0)20-83276264;

-
- MIC düzeyi çok düşük olsa bile;
 - ESBL+ bakteri enfeksiyonlarında
 - 3.ve 4.kuşak sefalosporinlerle tedavi
 - Karbapenemlere göre daha yüksek oranda ölümle sonuçlanıyor
 - Eskiye dönülmeli (?)
-

-
- Direnç nedeniyle karbapenemlerin yaygın kullanılmasıyla bu kez gram negatif enterikler de dahil birçok bakteride çeşitli karbapenemaz enzimleriyle bu antibiyotiklere direnç gelişmiştir
-

Klebsiella pneumoniae – resistance to carbapenems

Percentage resistance

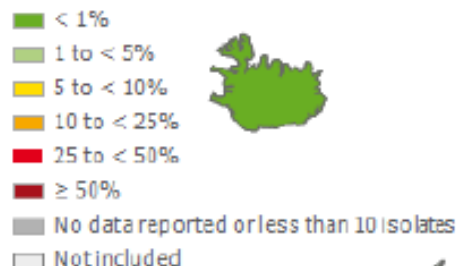


■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Juulius/TPSGy

2009

Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Juulius/TPSGy

2010

Gram negatif enteriklerde Karbapenemazlar;

- ❑ Serin karbapenemazlar:
 - KPC
 - OXA-48
- ❑ Metallo beta laktamazlar:
 - VIM
 - IMP
 - NDM-1

K.pneumoniae karbapenemaz (KPC)

- Bu enzim en çok *K.pneumoniae*'de
- Daha az sıklıkla *E.coli*'de bulunur
- Karbapenemleri ve kısmen de klavulanatı inhibe eder
- İlk kez A.B.D'de 1996'da izole edilmiş
- Sonra da tüm dünyadan bildirilmeye başlanmıştır.

K.pneumoniae karbapenemaz (KPC)

- Hastane kökenli enfeksiyon etkenlerinde daha çok gösterilmiştir
- KPC salgılayan bakteriler tüm beta laktamlara dirençlidir
- Oldukça (>%50) ölümcül seyreder ve bu enfeksiyonlarda kullanılacak antibiyotik sayısı çok azdır
- KPC sıklığı A.B.D'de 2007,2008, 2009'da sırasıyla %0.2, %2.5 ve %3.4 bulunmuştur

OXA-48 Karbapenemaz

- İlk kez Türkiye’de saptanmış
- Çeşitli ülkelerde hastane salgınlardan izole edilmiş
- Avrupa, Afrika, Ortadoğu ülkelerinde saptanmış
- Amerika ve Kanada’da henüz gösterilmemiştir
- OXA-48 karbapenemleri zayıf hidroliz eder
- Klavulonattan etkilenmez
- OXA-48 salgılayan bakteri enfeksiyonlarının gerçek sıklığı ve ölüm oranı bilinmemektedir

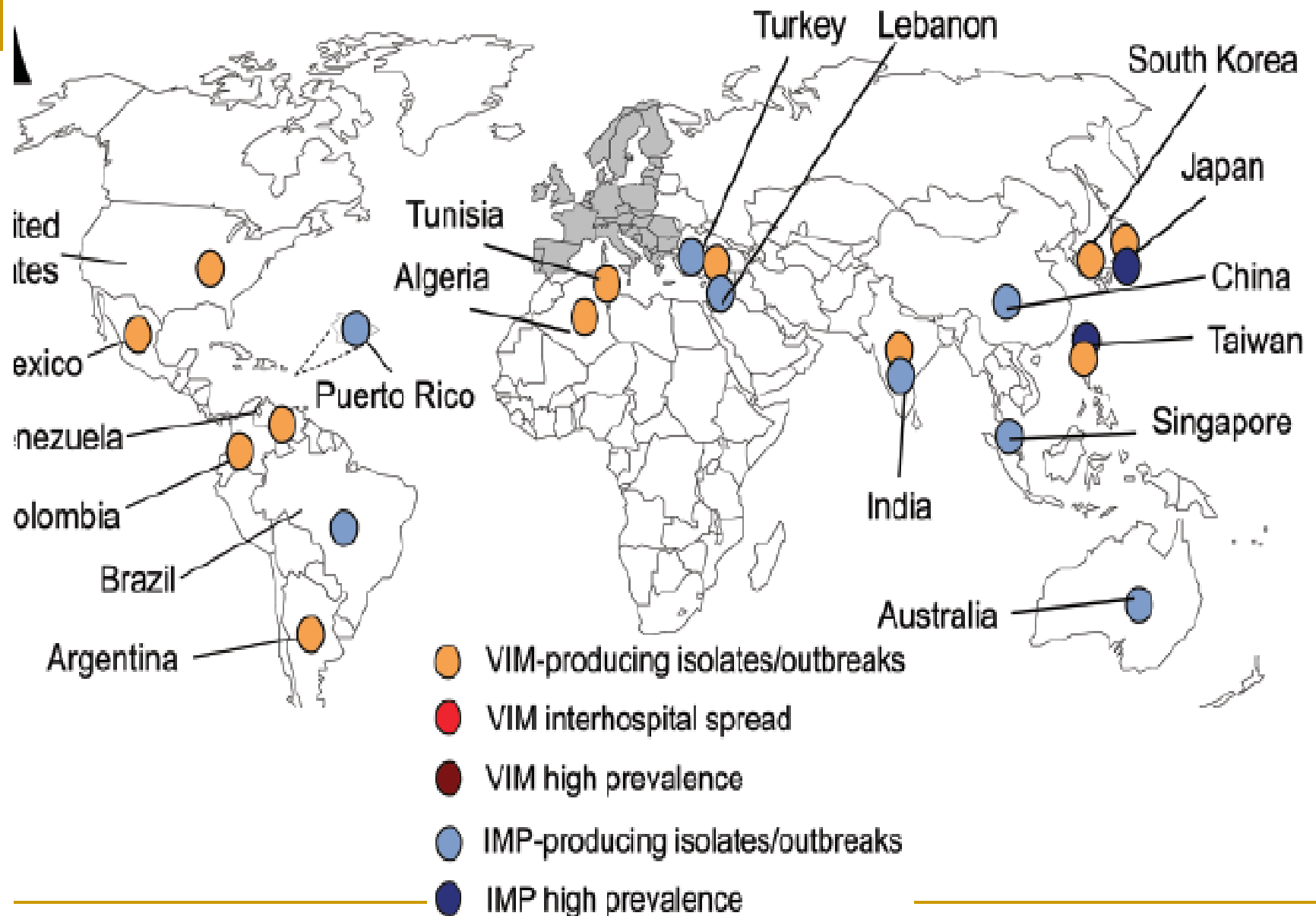
Metallo beta laktamazlar

- VIM, IMP, NDM-1 tipi enzimlerdir
- Monobaktam dışında tüm beta laktamları parçalarlar
- Klavulonat tarafından inhibe edilmezler (EDTA inhibe eder)
- En çok *K.pneumoniae*'da mevcuttur
- MBL+ kökenlere bağlı enfeksiyonlarda ölüm oranı %18-67

Metallo beta laktamazlar: NDM-1

- 2008 yılında Hindistan'dan gelen bir hastada İsveç'te izole edilmiştir
- Hindistan ve çevre ülkelerden tüm dünyaya yayılma tehlikesi
- Hindistan'daki nüfusun yaklaşık %20sinde, sularda NDM-1 pozitif *E.coli* veya *K.pneumoniae* saptanmıştır
- NDM-1 salgılayan bakteriler; tigesikline, kolistine ve daha az olasılıkla fosfomisine duyarlıdır.

VIM ve IMP tipi metallo beta laktamazların dünyada dağılımı

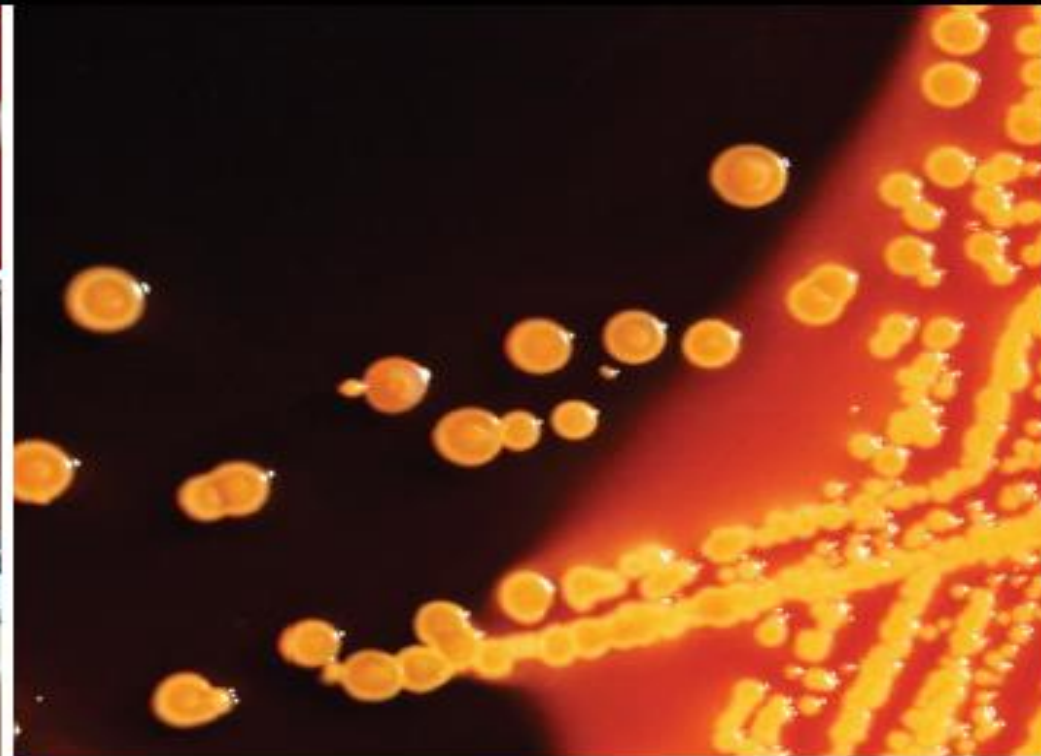
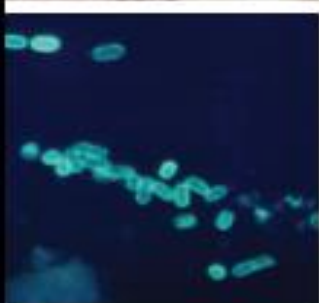
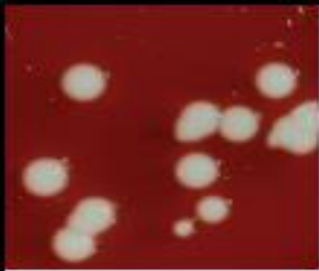


Karbapenemaz oluşturan enterik bakterilerin tedavisi

- Kültür antibiyogramın büyük önemi vardır
- Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) belirlenmesi özellikle ağır enfeksiyonlarda önemlidir
- Kolistin veya aminoglikozidin karbapenemle kombinasyonu en düşük ölüm oranı ile tercih edilebilir
- Ancak karbapenem MIC düzeyi dirençli olmasına rağmen ≤ 4 mcg/ml olmalıdır
- Yüksek dozda uzun infüzyonla uygulanmalıdır

Dirençli bakterilerin tedavisi çok güçtür,
bu nedenle;

- Enfeksiyon kontrolüne önem vermek
 - Gereklidir
 - Daha ucuzdur
 - Daha kolaydır
-



Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)

2012 CRE Toolkit

