

ESBL-Pozitif Enterobacteriaceae Olgusu ve Tedavi Seçenekleri

Dr. Oral ÖNCÜL

İstanbul Tıp Fakültesi

İnf. Hst. Kl. Mik. AD, İstanbul

Olgu

- 26 yaşında erkek hasta
- Araç içi trafik kazası, dokuz yıldır yatağa bağımlı
- Şuur kapalı,
- Son üç haftadır başlayan şikayetler
 - Ateş (39°C),
 - Genel durum bozukluğu
 - Solunum sekresyonlarında artış
 - Tansiyon düşüklüğü ve nabız artışı..

Olgu (Öykü)

- Geçirilmiş beş operasyon (VP Şant)
- Gastrostomi
- Üriner sonda
- Periferik kateter
- Üç hafta öncesine kadar klinik durum stabil.

Olgu (Fizik Muayene)

- Ateş: 38°C, Nb: 122 / dak, AKB: 90/60 mmHg
- Solunum sayısı 24/dak
- Batın distansiyonu mevcut
- Organomegali ve LAP (-)
- Sağ akciğer bazalde minimal ral
- $\text{PaO}_2 = 93$ mmHg,
- $\text{PaCO}_2 = 43$ mmHg
- LP yapıldı (normal), Ekokardiyografi (normal)
- Kan kültürleri alındı.
- Seftriakson 2X1 gr IV başlandı

Olgu (Laboratuar)

PARAMETRELER	SONUÇLAR
Beyaz Küre	13.500/mm ³
Hematokrit	%38
Hemoglobin	12.6 g
Glisemi	160 mg/dL
ALT	23 IU/mL
AST	31 IU/mL
CRP	15 mg/dL
Prokalsitonin	1.2 mg/mL

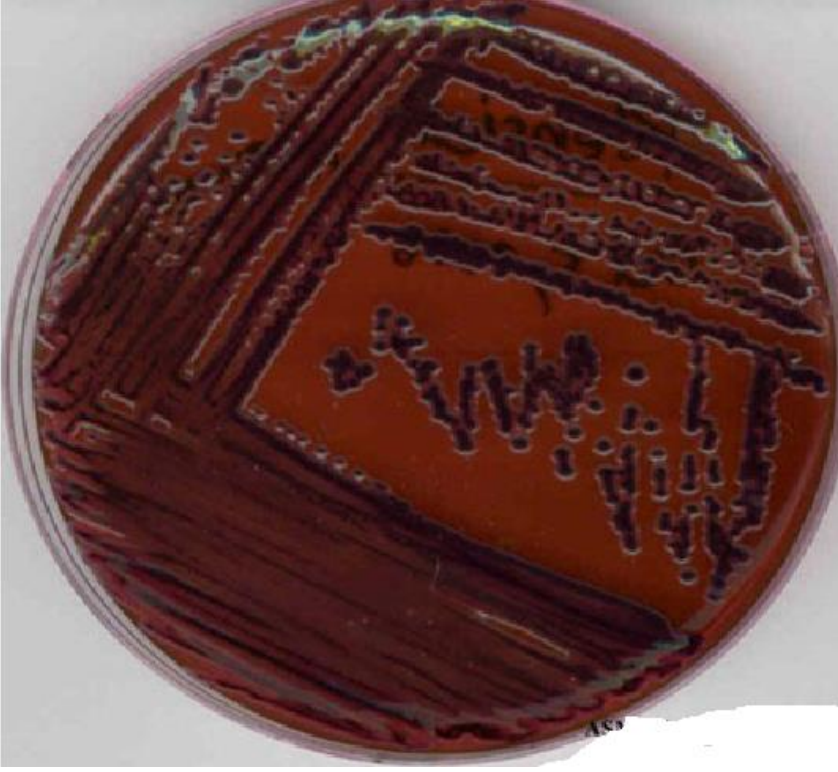
Soru-1: Bu Bulgular Eşliğinde Ön Tanınız Nedir?

- A) Akut pnömoni
- B) Üriner sistem infeksiyonu
- C) Akut Gastroenterit
- D) Sepsis
- E) Merkezi Sinir Sistemi İnfeksiyonu
- F) Komplike Deri Yumuşak Doku İnfeksiyonu

Sepsis Kriterleri

- Ateş >38.3 veya $<36^{\circ}\text{C}$
- Kalp hızı >90 vuru/dak
- Taşipne, solunum hızı >20 /dak
- Bilinç değişikliği
- Belirgin ödem ve pozitif sıvı balansı
(24 saatte >20 mL/kg dan fazla)
- DM olmadığı halde, hiperglisemi (Kan şekeri >140 mg/dL veya 7.7 mmol/L)

Olgu

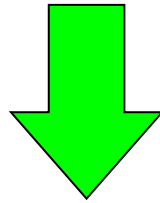


Klebsiella pneumoniae

ANTİBİYOTİKLER	DUYARLILIK
Amikasin	Duyarlı
Ampisilin	Dirençli
Sefazolin	Dirençli
Sefepim	Duyarlı
Seftazidim	Duyarlı
Seftriakson	Duyarlı
Siprofloksasin	Duyarlı
Gentamisin	Duyarlı
PIP/TAZ	Duyarlı
İmipenem	Duyarlı
TMP/SMX	Duyarlı

Tedavi

- Santral venöz kateter takıldı
- 4 litre/dak Oksijen (Nazal maske)
- Seftriakson 1 gram IV (2X1) ile devam



- Ateş 48 saat sonra kontrol altına alındı
- Hemodinami düzeldi
- Saturasyon düzeldi..

Tedavinin 7. Günü..

- Ateş $>39.2^{\circ}\text{C}$
- Kalp hızı >128 vuru/dak
- AKB: 85/55 mmHg
- Taşipne, solunum hızı >31 /dak
- İnterkostal kaslarda çekilme, dispne
- $\text{PaO}_2 = 67$ mmHg,
- $\text{PaCO}_2 = 61$ mmHg

Tedavinin 7. Günü..

- Kan kültürleri alındı
- Entübasyon uygulandı
- Noraderenalin düşük dozda başlandı
- Seftriakson stoplandı ve yerine
 - Meropenem 3X1 gr IV + Amikasin 1X1 gr IV
- Kateter ve sondalar değiştirildi..

Olgu (Laboratuvar)

PARAMETRELER	SONUÇLAR	
Beyaz Küre	13.500/mm ³	12.900/mm ³
Hematokrit	%38	%36
Hemoglobin	12.6 g	12.3 g
Glisemi	160 mg/dL	191 mg/dL
ALT	23 IU/mL	36 IU/mL
AST	31 IU/mL	35 IU/mL
CRP	15 mg/dL	34 mg/dL
Prokalsitonin	1.2 mg/mL	1.4 mg/mL

Olgu (Kan Kültürü)



Klebsiella pneumoniae

ANTİBİYOTİKLER	DUYARLILIK
Amikasin	Duyarlı
Ampisilin	Duyarlı
Ampisilin sulbaktam	Duyarlı
Sefepim	Duyarlı
Seftazidim	Duyarlı
Seftriakson	Az Duyarlı
Siprofloksasin	Duyarlı
Gentamisin	Duyarlı
PIP/TAZ	Duyarlı
Meropenem	Duyarlı
TMP/SMX	Duyarlı

Soru-2: Antibiyotik Duyarlılık Test Sonuçlarını Nasıl Yorumlarsınız?

- A) Seftriaksona direnç gelişmiştir. Siprofloksasin tedavisi uygundur.
- B) Bakteri GSBL salgılamaktadır. İmipenem tedavisi uygundur.
- C) Seftazidime duyarlı olması önemli bir göstergedir. Amikasin mevcut tedaviye eklenir.
- D) Test sonuçlarını hatalıdır. Bu yüzden testi tekrarlarım.
- E) Tedaviyi en az iki duyarlı antibiyotik kombinasyonu oluşturarak sürdürürüm.

Olgu

ANTİBİYOTİKLER	DUYARLILIK
Amikasin	Duyarlı
Ampisilin	Duyarlı ?
Ampisilin sulbaktam	Duyarlı ?
Sefepim	Duyarlı
Seftazidim	Duyarlı
Seftriakson	Az Duyarlı
Siprofloksasin	Duyarlı
Gentamisin	Duyarlı
PIP/TAZ	Duyarlı
İmipenem	Duyarlı
TMP/SMX	Duyarlı

Klebsiella pneumoniae suşları
Ampisiline doğal dirençlidir. Test
tekrarlanmalıdır..

Doğrulanması Gereken Durumlar

Enterobacteriaceae	Karbapenem Dirençli
<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Serratia marcescens</i>	Ampisilin, Sefazolin veya Sefalotine duyarlı
<i>Klebsiella spp.</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i>	Ampisiline duyarlı
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Karbapenemlere duyarlı
Herhangi bir mikroorganizma	Tüm ilaçlara dirençli

MİK Sonuçları

ANTİBİYOTİKLER	MİK (mcg/mL)	SONUÇLAR
Ampisilin	≥ 32	Dirençli
Ampisilin Sulbaktam	≥ 32	Dirençli
Amikasin	≤ 4	Duyarlı
Gentamisin	≤ 4	Duyarlı
Meropenem	≤ 4	Duyarlı
Siprofloksasin	≤ 0.5	Duyarlı
Seftriakson	≥ 8	Dirençli
Seftazidim	≤ 2	Dirençli
Sefepim	≤ 4	Duyarlı ?
Aztroenam	≤ 1	Duyarlı?

Soru-3: Yeni Test Sonuçlarını Nasıl Yorumlarsınız?

- A) Bakteri GSBL enzimi salgılıyor olabilir.
- B) Bakteri GSBL ile birlikte Amp-C kromozomal beta-laktamaz salgılayabilir
- C) Bakteri sadece Amp-C beta-laktamaz enzimi salgılayabilir.
- D) Bakteri karbapeneme duyarlı olsa da NDM-1 (+) suşu olabilir
- E) Bakteride herhangi bir geniş spektrumlu beta-laktamaz aktivitesi yoktur.

GSBL Neden Önemli?

- GSBL üreten bakteriler Penisilinler, sefalosporinler ve aztroenama in vitro duyarlı görünseler bile in vivo dirençlidir.
- Gen komşuluğu nedeniyle çoğu kez kinolon, TMP/SMX ve aminoglikozid direnci de birliktedir.
- Günümüzde sık karşılaşılan XDR ve PDR suşlarındaki direnç gelişiminde öncü rol oynar.

GSBL Doğrulama Testi Yapılması Gereken Durumlar

	Disk Difüzyon Testi (mm)	MİK Testi (mcg/mL)
Sefpodoksim	(≥ 21 duyarlı)	≥ 4
Seftazidim	(≥ 22 duyarlı)	≥ 1
Sefotaksim	(≥ 27 duyarlı)	≥ 1
Seftriakson	(≥ 25 duyarlı)	≥ 1
Aztroenam	(≥ 27 duyarlı)	≥ 1

MİK Sonuçları

ANTİBİYOTİKLER	MİK (mcg/mL)	SONUÇLAR
Ampisilin	≥ 32	Dirençli
Ampisilin Sulbaktam	≥ 32	Dirençli
Amikasin	≤ 4	Duyarlı
Gentamisin	≤ 4	Duyarlı
Meropenem	≤ 4	Duyarlı
Siprofloksasin	≤ 0.5	Duyarlı
Seftriakson	> 8	Dirençli
Seftazidim		Dirençli
Sefepim		Duyarlı ?
Aztroenam		Duyarlı?

Bakteri GSBL aktivitesine sahip olabilir. Doğrulama Testleri yapılabilir...

GSBL Doğrulama Testleri (Çift Disk Sinerji Testi)

- Rutinde en yaygın kullanılan yöntem idi.
- Disk yerleşimlerine dikkat etmek gerekir.
- Merkezde Amoksisilin/klavulanik asit (AMC) diski ve bundan 2-3 cm uzaklıkta olacak şekilde
 - Aztreonam,
 - Seftazidim,
 - Sefotaksim diskleri yerleştirilir.

GSBL Doğrulama Testleri (Çift Disk Sinerji Testi)

- Bu antibiyotiklerin inhibisyon zonlarının AMC diskine bakan tarafında genişleme olması veya
- Diskler arasındaki bölgede bir inhibisyon alanının gözlenmesidir..



GSBL Doğrulama Testleri (Çift Disk Sinerji Testi)

Avantajları

- Rutinde kullanıma uygun
- Potansiyel bakterilerin tümü için uygun
- Pratik
- Ucuz
- Uzun süredir standardizasyon sağlanmış

Dezavantajları

- Amp-C ile birlikte ise sorun
- Diskler arası mesafeden etkilenebilmekte
- Diskler arası düzleşme gözden kaçabilmekte
- Yalancı negatiflik sorunları
- Nem, besiyeri kalınlığı vb..

GSBL Doğrulama Testleri (Otomatize Sistemler)

- Vitek 1
- Vitek 2
- MicroScan
- Phoenix



GSBL Saptanması

Yöntem	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
Microscan	83.4	72.9	81.6	75.5
Phoenix	98.8	52.2	75.0	96.6
Vitek 2	85.9	78.0	84.9	79.3
ÇDS	94.1	81.4	87.9	90.6
Kombine Disk	92.9	96.6	97.5	90.5
ETest	94.1	84.7	89.9	90.9

Direnç Tanımları

- Çok İlaça Dirençli (MDR):
 - En az üç grup ilaç direncine sahip bakteriler..
- Son Derece Dirençli (XDR):
 - Kolistin ve Tigesiklin dışında tümüne dirençli..
- Tüm İlaçlara Dirençli (PDR)
 - Bütün ilaçlara dirençli bakteriler..

Vol. 32 No. 3

This document provides updated tables for the Clinical and Laboratory Standards Institute antimicrobial susceptibility testing standards M02-A11 and M07-A9.
An informational supplement for global application developed through the Clinical and Laboratory Standards Institute consensus process.



Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement

Abstract

The supplemental information presented in this document is intended for use with the antimicrobial susceptibility testing procedures published in the following Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)-approved standards: M02-A11—*Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eleventh Edition*; and M07-A9—*Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Ninth Edition*. The standards contain information about both disk (M02) and dilution (M07) test procedures for aerobic bacteria.

Clinicians depend heavily on information from the clinical microbiology laboratory for treatment of their seriously ill patients. The clinical importance of antimicrobial susceptibility test results requires that these tests be performed under optimal conditions and that laboratories have the capability to provide results for

Sefalosporinlerde MİK Değişimi ve GSBL (CLSI 2010)

Agent	CLSI 2009 (Old)			CLSI 2010 (New)		
	Susc	Int	Res	Susc	Int	Res
Cefazolin	≤8	16	≥32	≤1	2	≥4
Cefotaxime	≤8	16-32	≥64	≤1	2	≥4
Ceftriaxone	≤8	16-32	≥64	≤1	2	≥4
Ceftazidime	≤8	16	≥32	≤4	8	≥16
Aztreonam	≤8	16	≥32	≤4	8	≥16
Cefepime**	≤8	16	≥32	No change		

Karbapenemlerde MİK Değişimi ve Karbapenemazlar (CLSI 2010)

Agent	CLSI 2010 (Old)			CLSI June 2010 (New)		
	Susc	Int	Res	Susc	Int	Res
Doripenem	-	-	-	≤ 1	2	≥ 4
Ertapenem	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.25	0.5	≥ 1
Imipenem	≤ 4	8	≥ 16	≤ 1	2	≥ 4
Meropenem	≤ 4	8	≥ 16	≤ 1	2	≥ 4

GSBL Doğrulama Testleri (Disk Difüzyon)

- Seftazidim (30 mcg)
- Sefotaksim (30 mcg)
- Seftazidim-klavulonik asit (30/10 mcg)
- Sefotaksim-klavulonik asit (30/10 mcg)
- Zon çapının klavulanik asit ile test edildiğinde, tek başına test edilmesine göre $\geq 5\text{mm}$ artması
- İki kombinasyonun da kullanılması öneriliyor

ESBL Doğrulama Testleri (Disk Difüzyon)

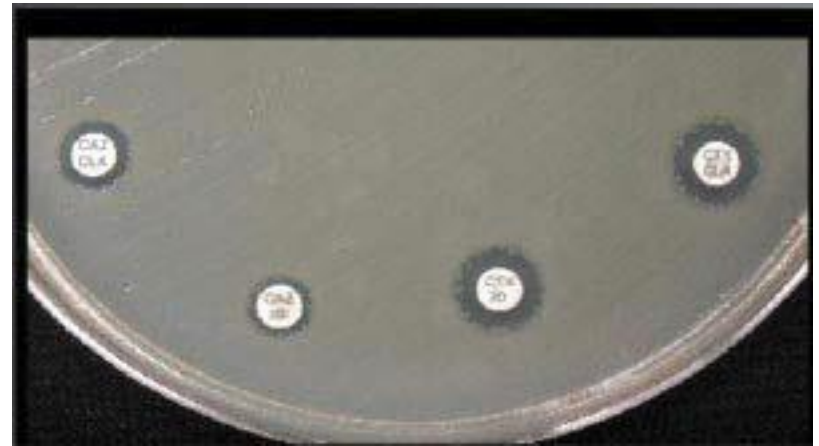
- Seftazidim (30 mcg)
- Sefotaksim (30 mcg)
- Seftazidim-klavulonik asit (30/10 mcg)
- Sefotaksim-klavulonik asit (30/10 mcg)



GSBL Pozitif..

ESBL Doğrulama Testleri (Disk Difüzyon)

- Seftazidim (30 mcg)
- Sefotaksim (30 mcg)
- Seftazidim-klavulonik asit (30/10 mcg)
- Sefotaksim-klavulonik asit (30/10 mcg)



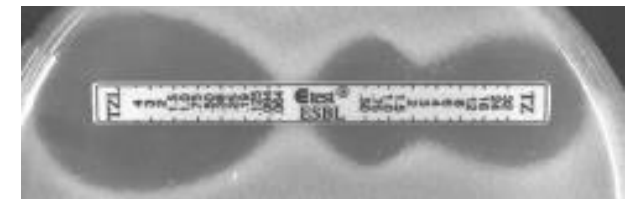
ESBL Negatif..

ESBL Doğrulama Testleri (MIK)

- Seftazidim (0.25 - 128 µg/ml)
- Sefotaksim (0.25 - 64 µg/ml)
- Seftazidim-klavulanik asit (0.25/4 - 128/4 µg/ml)
- Sefotaksim-klavulanik asit (0.25/4 - 64/4 µg/ml)
- MIK değerinin klavulanik asit ile test edildiğinde, tek başına test edilmesine göre ≥ 3 dilüsyon azalması
- İki kombinasyonun da kullanılması öneriliyor

GSBL Doğrulama Tesleri (E-Test)

- Sefotaksim ≥ 0.5 ve sefotaksim/sefotaksim-klavulonat ≥ 8
- Seftazidim ≥ 1 ve seftazidim/seftazidim-klavulonat ≥ 8
- Fantom zonu
- Sefotaksim veya seftazidim elipsinde deformasyon



GSBL Pozitif..

GSBL Doğrulama Tesleri (E-Test)

- Sefotaksim <0.5 veya Sefotaksim/Sefotaksim-klavulonat <8
- Seftazidim <1 veya Seftazidim/Seftazidim-klavulonat <8



Soru-4 Bu Bakterinin Sefoksitine Dirençli Olması Klinik Anlam Taşır mı?

- A) Üçüncü kuşak sefalosporin dirençleri nedeniyle bir önem arz etmez
- B) Bazı enterik bakterilerde ESBL üretiminin göstergesidir
- C) Plazmidik AmpC üretiminin olabileceğini düşündürür.
- D) Klavulonat ile birlikte GSBL saptamak için kullanılır.
- D) GSBL + AmpC birlikteliğini gösterir

İndüklenebilir Beta-Laktamazlar

- Sorun 10^6 - 10^8 oranında bakteri hücresi mutasyona uğrayıp beta-laktamazı sürekli üretir hale geçebilir
- Sefepim Duyarlı
- Sefoksitin Dirençli
- Sefamisinler, karbapenemler, 3 ve 4. Kuşak sefalosporinler, Klavulonik asit, sefalotin.. en fazla İndükleyici ilaçlardır.



GSBL ve AmpC Beta-Laktamaz Karşılaştırılması

Özellik	GSBL	AmpC
Klavulonat ile İnhibisyon	Evet	Hayır
1, 2, 3. kuşak sefalosporinleri hidroliz	Evet (R)	Evet (R)
Sefamisinler	Hayır (S)	Evet (R)
Sefepim	Evet (R)	Hayır (S)

GSBL Pozitif Bulunsa Dahi Değiştirilmeden Bildirilecek Sonuçlar

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

GSBL Pozitif Suşların Neden Olduğu İnfeksiyonların Tedavisi

- Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü
kombinasyonları
- Karbapenemler
- Tigesiklin
- Kinolonlar
- Aminoglikozidler

Trends and correlation of antibacterial usage and bacterial resistance: time series analysis for antibacterial stewardship in a Chinese teaching hospital (2009–2013)

Y. M. Zou · Y. Ma · J. H. Liu · J. Shi · T. Fan · Y. Y. Shan ·
H. P. Yao · Y. L. Dong

Received: 15 October 2014 / Accepted: 26 November 2014 / Published online: 10 December 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract The purpose of this investigation was to describe the effect of antibacterial stewardship and evaluate the trends and correlation of antibacterial resistance and usage from 2009 to 2013 in a tertiary-care teaching hospital in northwest China. Antibacterial usage was expressed as defined daily doses per 100 patients per day (DDDs/100 PDs). Hospital-

rate of *P. aeruginosa* to imipenem was strongly correlated with antipseudomonal carbapenems usage ($\beta=34.94$, $p<0.001$), as did the correlation of *P. aeruginosa* to meropenem with antipseudomonal third-generation cephalosporins usage ($\beta=32.76$, $p<0.01$) and *K. pneumoniae* to amikacin with aminoglycosides usage ($\beta=22.01$, $p<0.001$).

Fig. 1 Inpatient antibiotic use according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University during 2009–2013. ATC groups according to the 2014 version of the ATC/DDD classification (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD index 2014; <http://www.whoce.no/atcddd/>, accessed April 2, 2014)

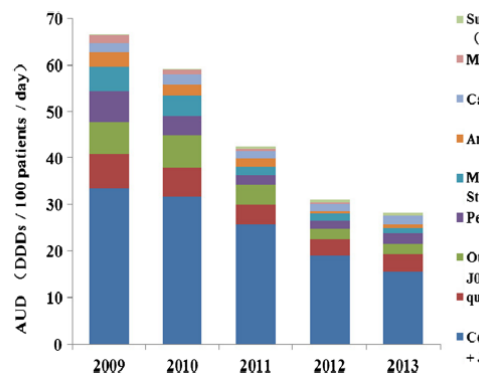
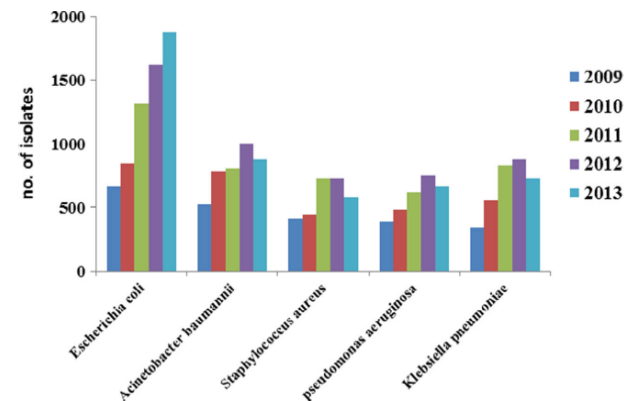
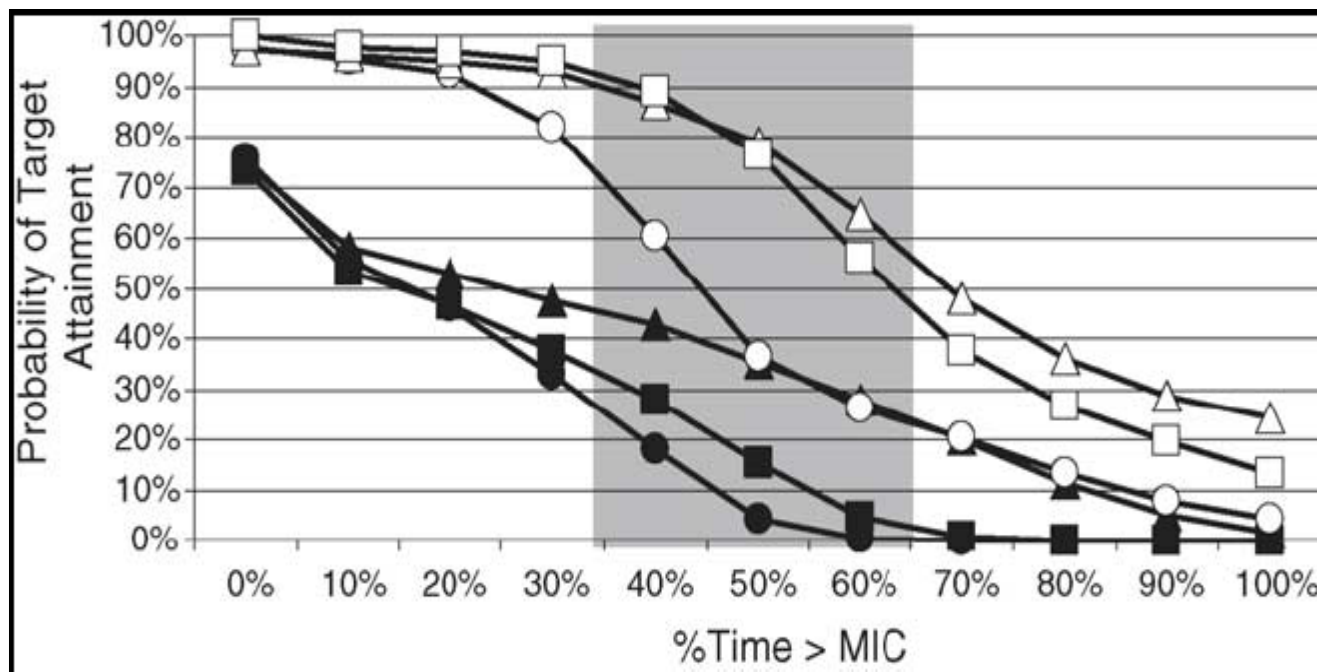


Fig. 2 Frequency (no. of isolates) of the five most frequently isolated bacterial species in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University during 2009–2013



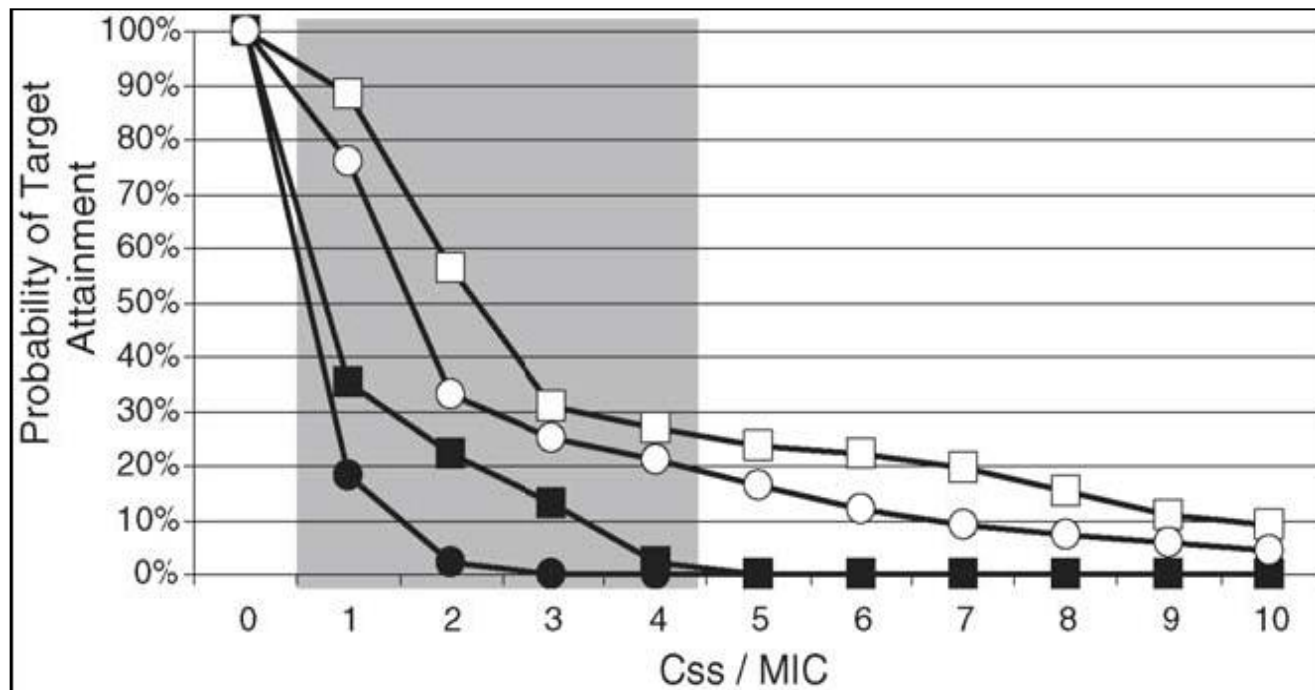
Pharmacodynamics of intermittent infusion piperacillin/tazobactam and cefepime against ESBL-producing organisms



- o Cefepime 1 gram q 12 hrs
- Cefepime 1 gram q 8 hrs
- Δ Cefepime 2 gram q 12 hrs

- Pip/tazo 4.5 grams q 8 hrs
- Pip/tazo 3.375 grams q 6 hrs
- ▲ Pip/tazo 3.375 grams q 4 hrs

Pharmacodynamics of continuous infusion piperacillin/tazobactam and cefepime against ESBL-producing organisms



○ Cefepime 3 grams

□ Cefepime 4 grams

● Pip/tazo 6.75 grams

■ Pip/tazo 13.5 grams

Olgu

- Tedavi ile 96 saat sonra klinik bulgular stabil
- Ekstübasyon gerçekleştirildi (5. gün)
- Tedavi altında ateş yüksekliği
- Genel durum bozukluğu (9. gün)
- Trombositopeni gelişimi (30.000/mm³)
- Kan kültüründe Karbapeneme Dirençli *K.pneumoniae*
- Kolistin + Meropenem tedavisi altında 7. gün DİK gelişimi ve mortalite..

KLİMİK 2016

30. YIL KURULTAYI

9 – 12 Mart 2016

Cornelia Diamond Golf Resort & Spa
Belek / Antalya



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle
Sağlıkla
30
.Yıl

- *Teşekkürler...*