

Antimikrobiyal Yönetimde Mikrobiyoloji Laboratuvarının Rolü



KLİMİK
31 Ocak 2017

Prof. Dr. Füsün Can
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



Senaryo vaka

- 25 yaşında hasta AML tanısı almış hasta. Yeni santral venöz kateter takılmış. Profilaktik levofloxacin, acyclovir ve fluconazol alıyor
- Birkaç gün sonra nötropenik ve febril atak gelişiyor. 48 saat sonra ateş devam, kan kültüründe gram negatif çomak
- Kateter çıkartılıyor ve antibiotik karbapenem ile değiştiriliyor. 4 gün sonra sepsis tanısı ile ICU alınıyor
- Kan kültürü- *P. aeruginosa*
Karbapenem, aminoglikozid ve kolistin dirençli

Antibiyotik seçiminiz ne olur?

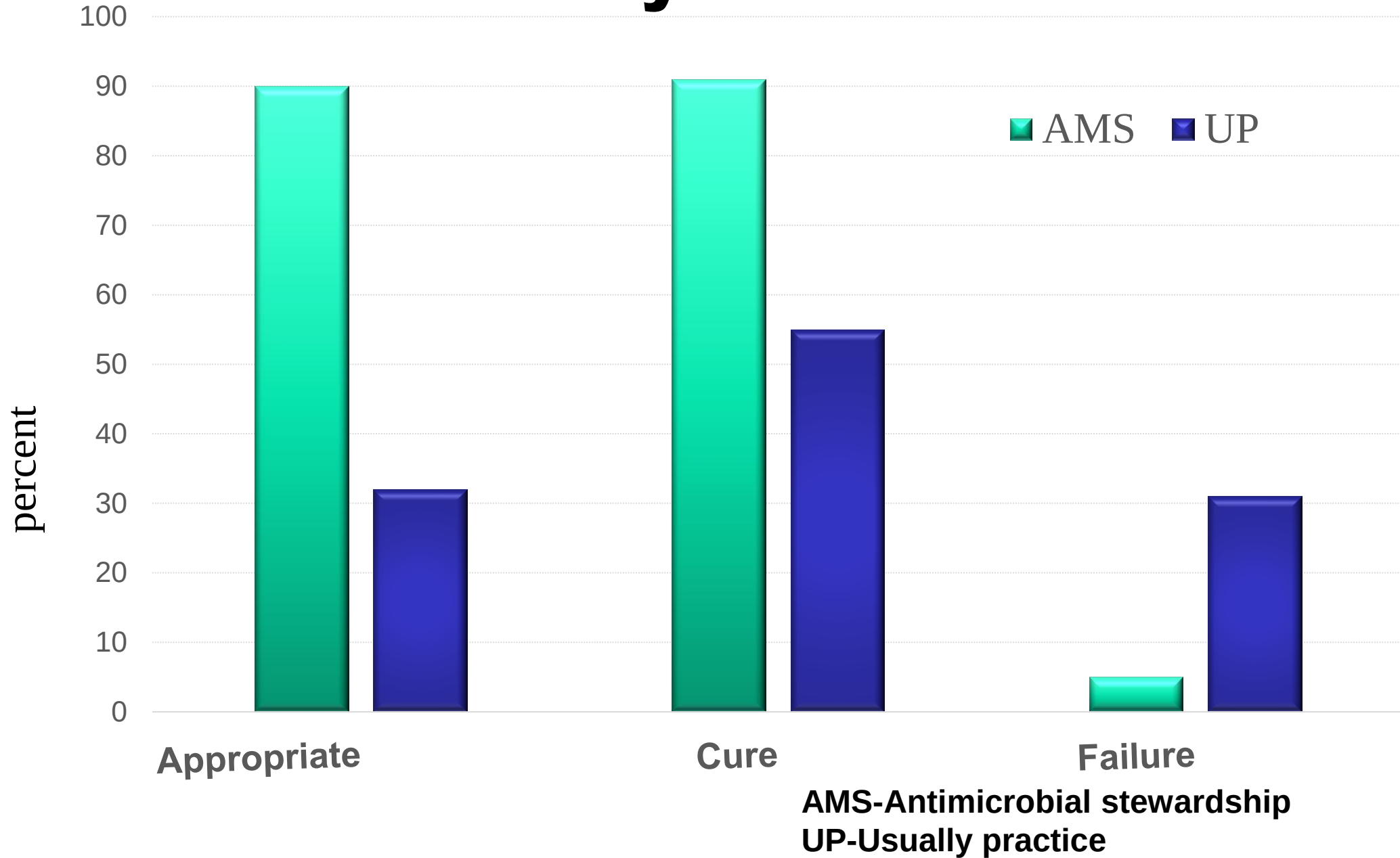
Antibiyotik öncesi döneme geri mi dönüyoruz??



İhtiyaçlar&Beklentiler

- **Klinik yanıtın iyileştirilmesi**
 - Etkin tedavi için zamanlama
 - İlaç ile ilişkili yan etkilerin azaltılması
 - Beklenmeyen etkilerin azaltılması
- **Antibiyotiklerin uygun kullanımı**
 - Doğru ilaç, doz ve zamanlama
 - De-escalation
- **Antibiyotik direncinin azaltılması**

Antimikrobiyal Yönetim



Antimicrobial steward



ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP



Antimikrobiyal Yönetimde Mikrobiyoloji Laboratuvarının Katkısı

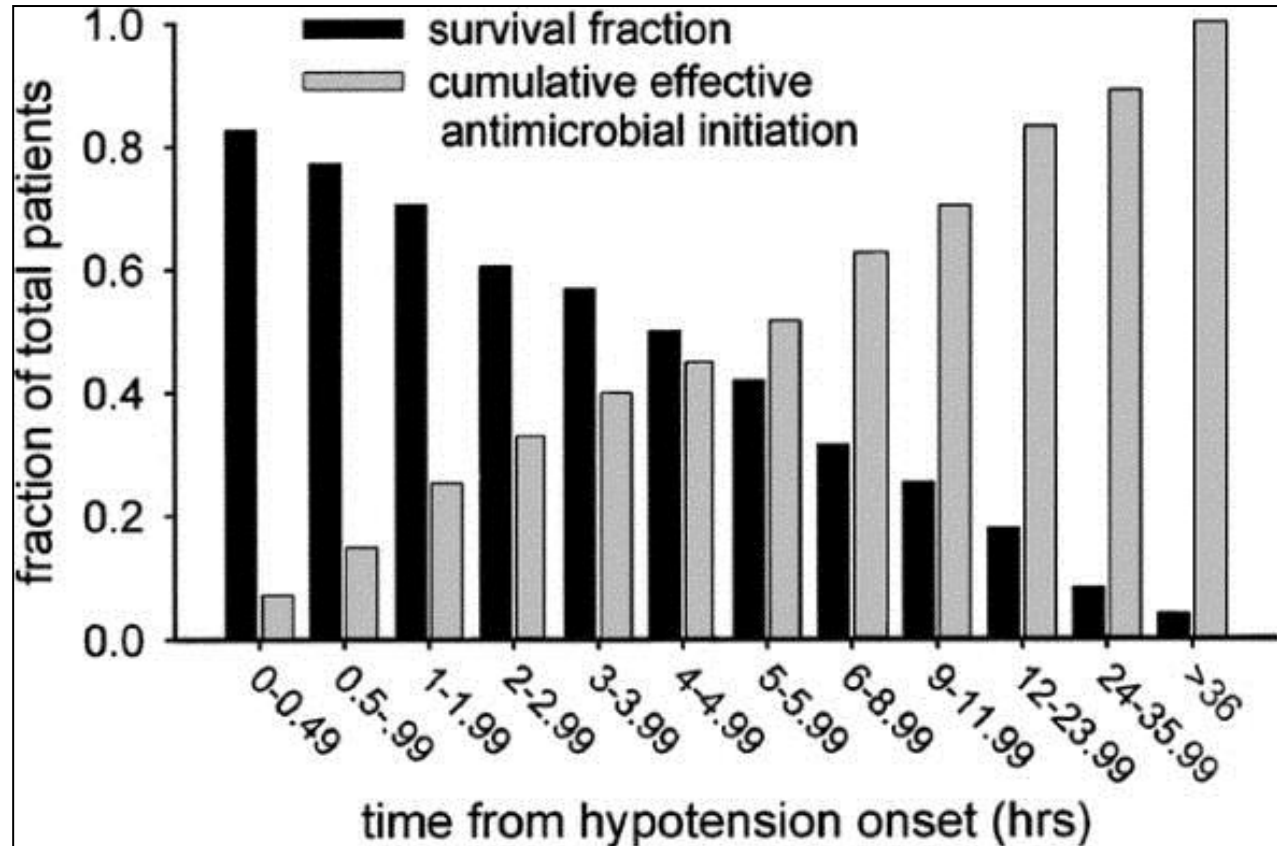
Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarı önemli

- Antibiyogramların raporlanması, antibiyotik direncinin izlenmesi
 - Hastane ve bölüm
- EUCAST veya CLSI update
- Mikrobiyoloji Panelleri, sonuçların raporlanması ve bildirilmesi
 - Hızlı tanı testleri, yeni yaklaşımlar

Antimikrobiyal Yönetimde Önemli Strateji

- Etkin antimikrobiyal tedaviye başlama zamanı
 - Uygun ampirik tedavi
 - Hızlı etkene yönelik tedavi
 - **Dakikalar önemli!!!!**
- Antimikrobiyal direnç artıkça önemi artıyor

Mikrobiyoloji laboratuvarı önemli destek



Strateji: Laboratuvarı kliniğe zamanında ulaştırmak



Hızlı Tanı Testleri

1. Genomik Testler

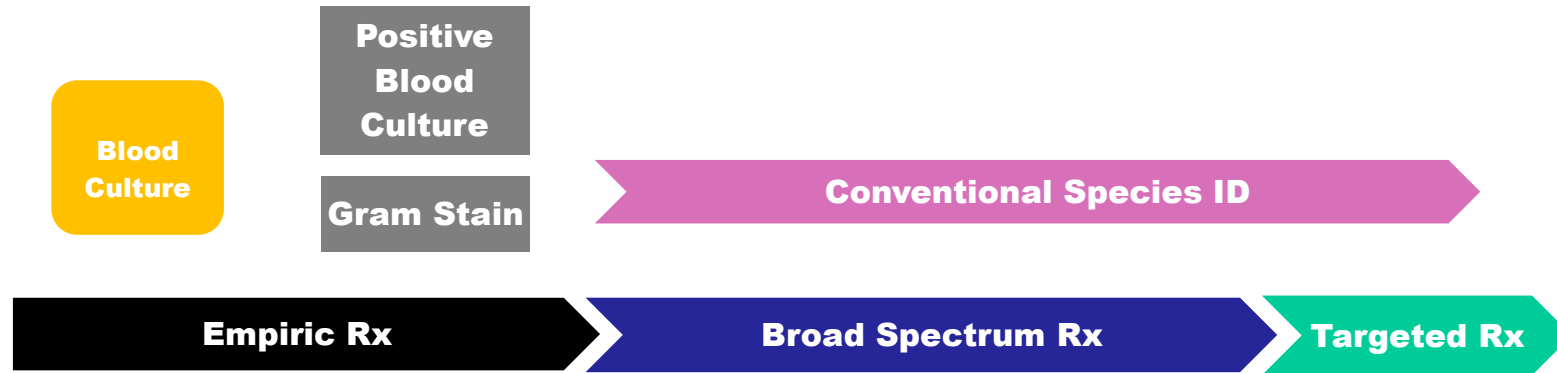
- PNA-FISH
- Multipleks PCR
 - Film array
 - Verigene
 - . 1-2 saate sonuç
 - . Kolay uygulanabilir
 - . Performansları iyi
 - Viral paneller
 - . Antibiyotiğin erken dönemde kesilmesi
 - . Klinisyeni ikna gücü??

2. Proteomik Testler

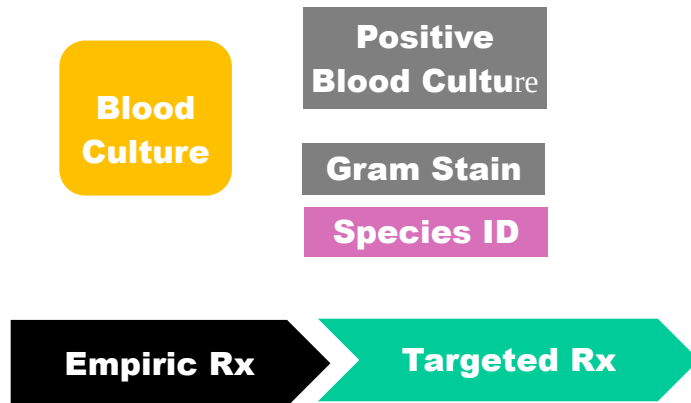
-MALDI-TOF

Sepsiste hızlı tanı testleri ne kadar yararlı

Treatment by Conventional Dx



Treatment by RDTs



- Hızlı ve doğru yanıt
- Etkene yönelik tedavi 48 saat önce

Day 1

Day 2

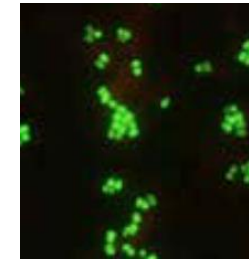
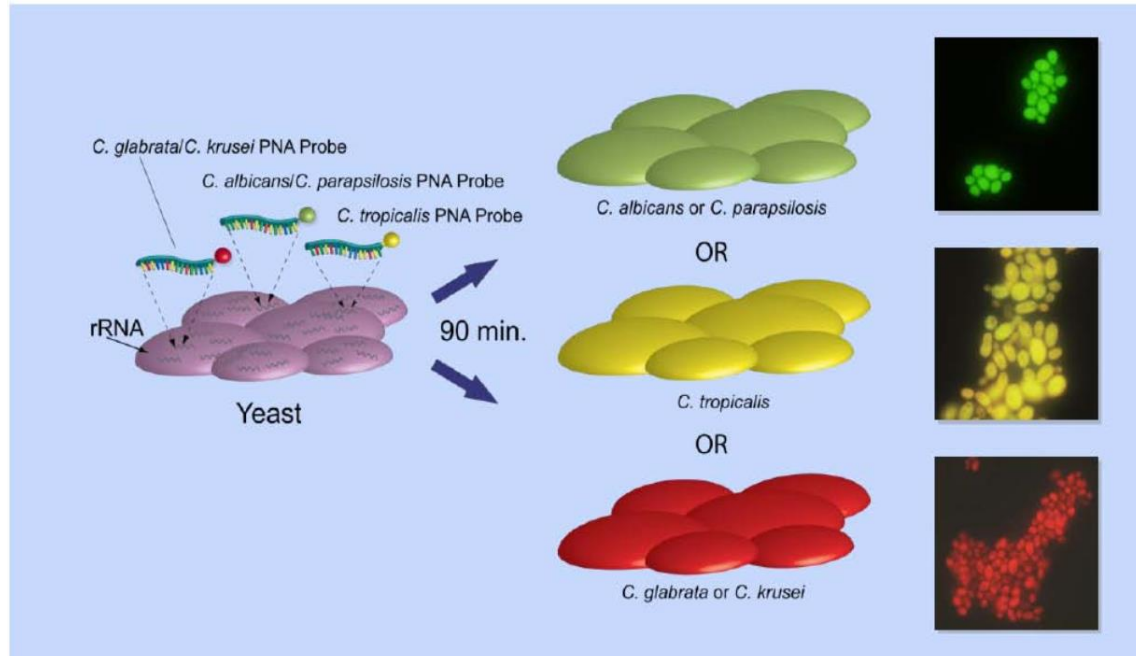
Day 3

Day 4

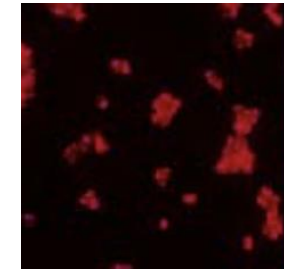
Peptide Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridization

“PNA FISH” ne kadar etkin??

Enterokok, S.aureus, Candida bakteriyemi tanısı 3.8 gün erken
Maliyet 415 USD azalmış



S.aureus



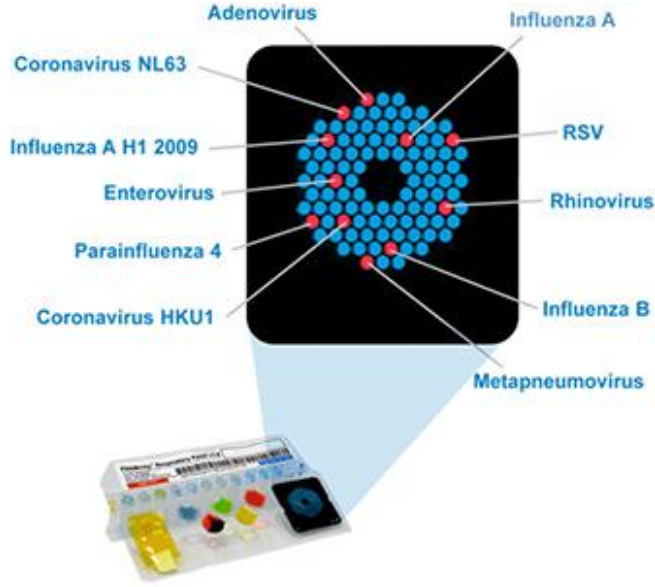
KNS



Negatif

AMY ile birlikte yapılmazsa etkisiz

Multiplex nükleik asid testleri yararlı mı???



- *Bakteri, kandida ve virüsler*
- *CTX-M, VIM, IMP, OXA, KPC, NDM, VanA, and mecA direnç genleri*



- Etken spesifik tedavi süresini azalır (24 saat)
- De-esclation süresi 21 saat&34 saat
- Hastanede kalış süresi 21.7 gün

Genotipik testler mükemmel mi??

- **Genotiplendirme testlerinde-genlerin varlığı/yokluğu araştırılır, duyarlılık değil**
 - Genlerin pozitif veya negatif olması her zaman direnç veya duyarlılığı göstermez



Vaka Senaryosu

- Sepsis tanısı almış hasta
- Vankomisin+piperasilin tazobactam başlanıyor
- Kan kültürü Gram boya: gram pozitif kok ve gram negatif çomak
- Hızlı tanı; S. aureus+E.coli
- MecA(+) ve CTXM(-)
- Rapor: MRSA+, ESBL- E.coli
- Vankomisin +, piperasilin tazobactam X

S.aureus Antibiyotik Duyarlılık Sonucu

Antibiyotik

- Sefazolin
- Levofloksasin
- Vankomisin
- Daptomisin

Test Sonucu

R

R

S (MİK=2)

S (MİK=0.5)

Sorun nedir?

- **MRSA vankomisine duyarlı, ancak bazen MİK değerleri artabilir**
 - Bu durumda başka bir ajan (örn. Daptomisin) kullanılabilir
 - Eğer MİK değeri bilinmiş olsaydı Daptomisin kullanılabilirdi
- **CTXM (–) E.coli sefalosporin duyarlı olarak rapor edildi**
 - Diğer ESBL genleri örn. SHV, TEM pozitif olabilir, ESBL sonucu ne kadar doğru

Hızlı Genotiplendirme Testlerini Dezavantajları

- Genotipik testler direnç ile ilişkili bazı genleri göstermez, bakterinin duyarlılık profilini yansıtmaz
- “Duyarlı” ne kadar duyarlı???
- AMY personeli çalışılan testlerin kısıtlılıklarını bilmeli

MALDI-TOF

- **Matrix laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry**
- **Bakteri ve bazı mantarların tiplendirilmesi hızlı ve güvenilir**
- **Pozitif kan kültürlerinden direkt çalışılabilir olması avantaj**



Antimikrobiyal yönetimde MALDI-TOF kullanılması: Gerekli mi???

480 kan kültürü alınan hasta (önce 247 & sonra 233)

Clinical Outcomes of Pre-intervention Compared to Intervention Groups

	Pre-intervention (n=247)	Intervention (n=233)	Relative Risk Reduction	P-value
30 Day Mortality	52 (21%)	28 (12%)	43%	p<0.01
Hospital LOS* (days)	14.2 ± 16.7	13.0 ± 16.5		p=0.44

- Her enfeksiyon için 2,439 \$
- Yıllık 2.34 million \$

Patel TS ve ark., JCM,2016
TeKippe E, JCM, 2017

Viral hızlı testler ne kadar etkin kullanılıyor

2031 hasta ile retrospektif çalışma,

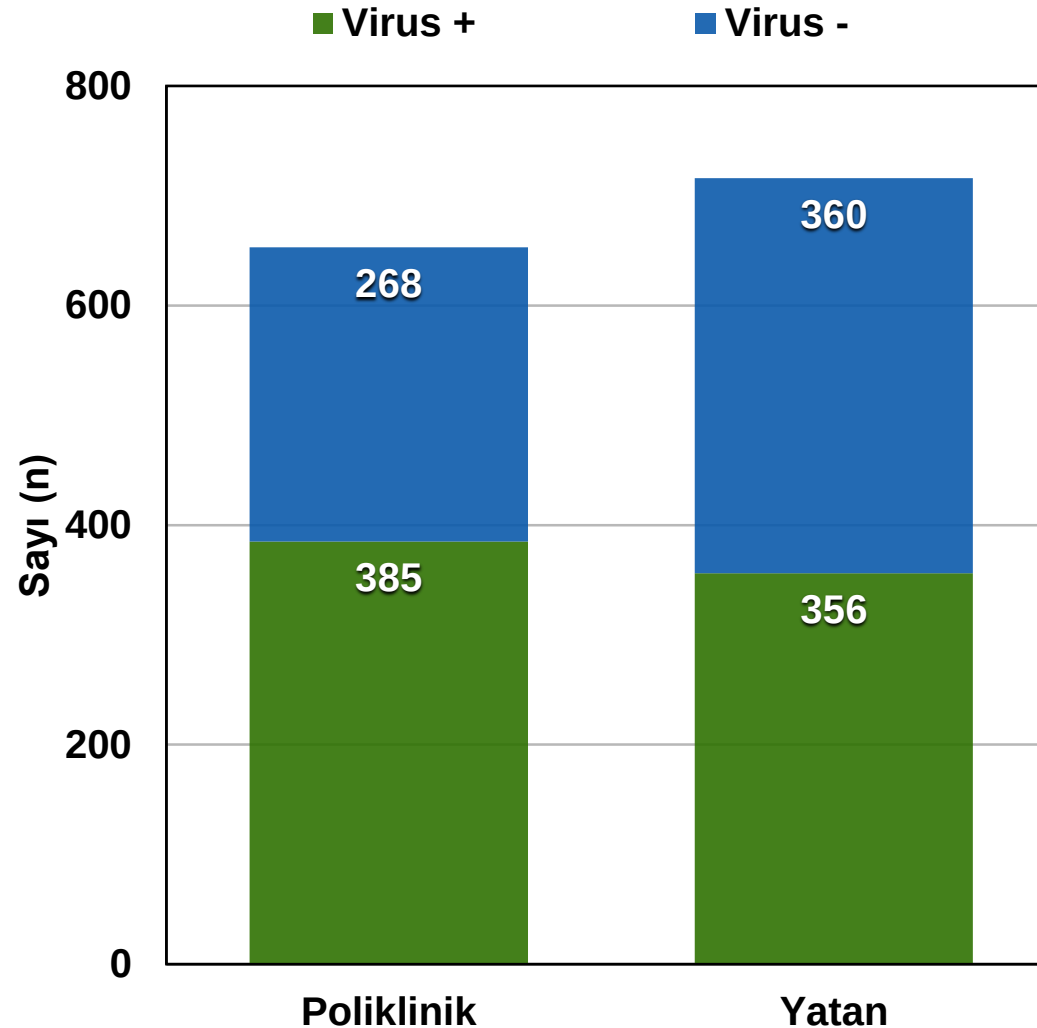
- PCT 503
- RP 1823
- PCT+RP 295
- PCT <0.25 µg/mL 219
- RP (+) 601

%39 hastaya ilk 72 saat ab verilmiş

	PCT <0.25 µg/mL (<i>n</i> = 156)	Positive viral RP (<i>n</i> = 170)	PCT <0.25 µg/mL and positive viral RP (<i>n</i> = 31)
Antibiotics discontinued, <i>n</i> (%)	32 (20.5)	30 (17.6)	2 (10.5)
Median length of stay, days (IQR)	4 (3–7)	4 (2–6)	5 (3–7)

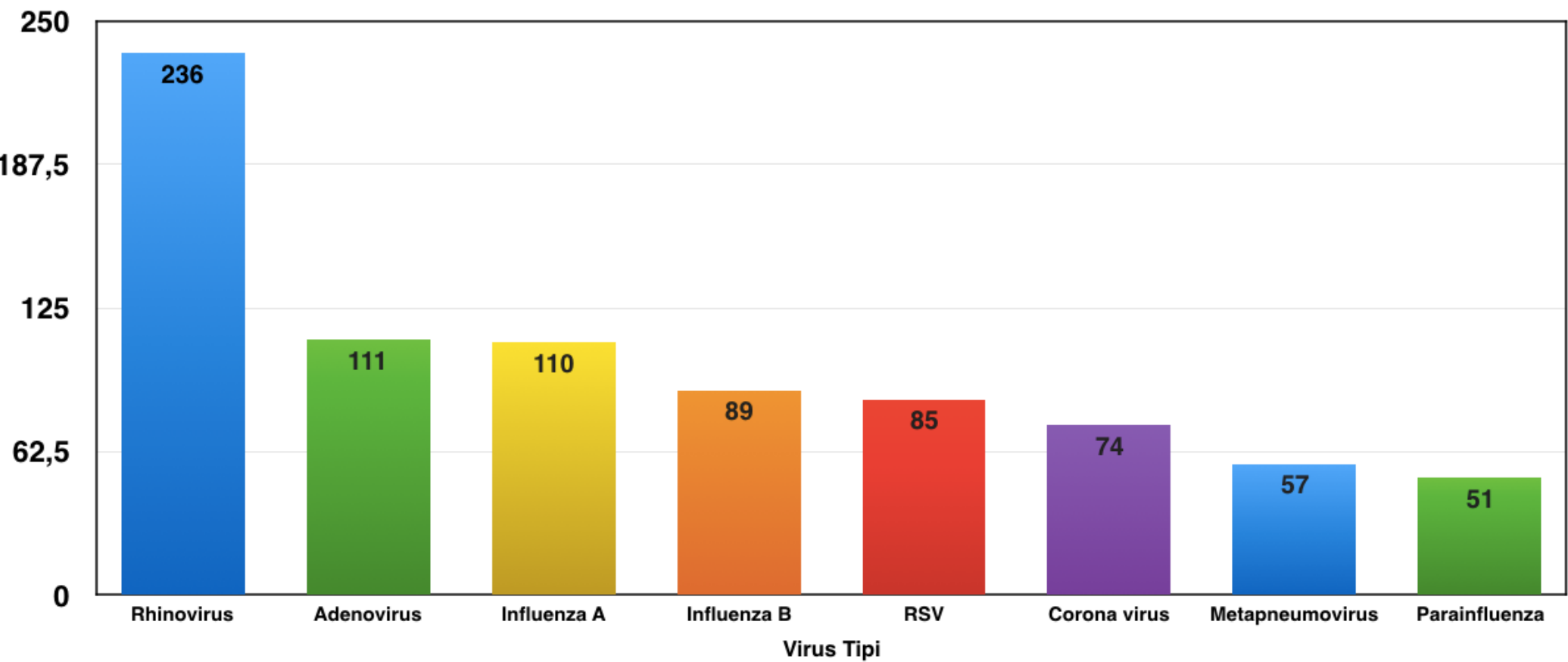
Film Array Solunum yolları panel testi (PCR)

1 Haziran 2013-31 Mayıs 2016

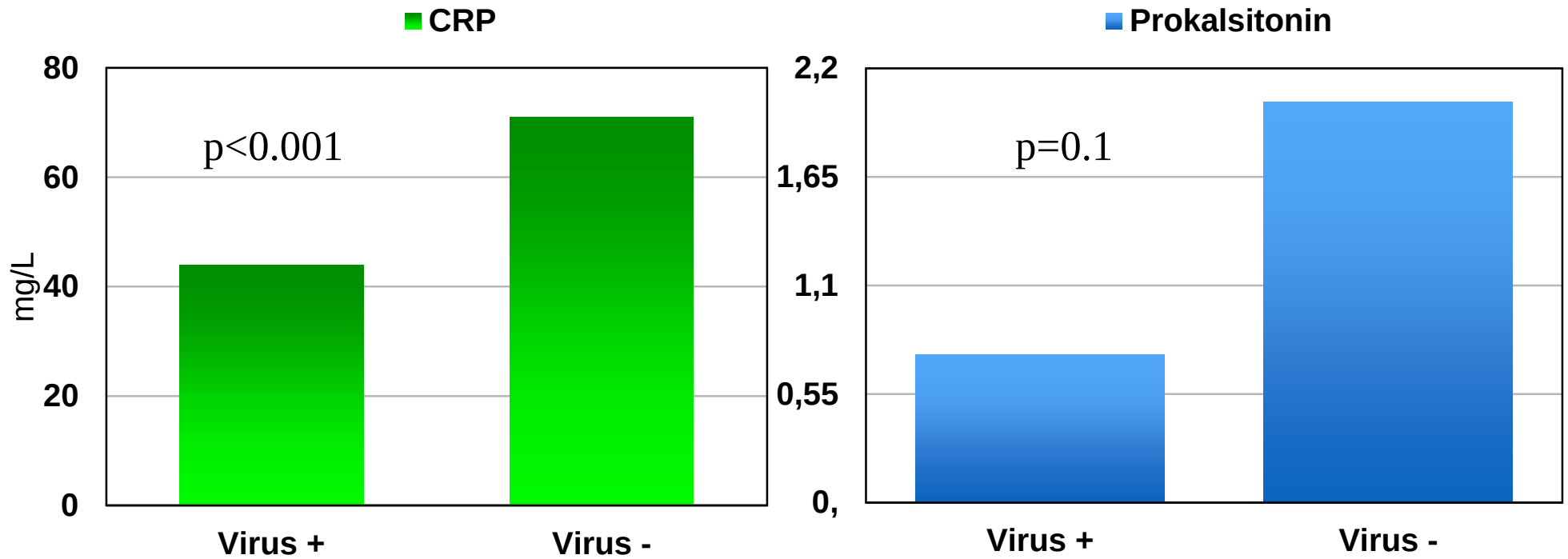


Toplam: 1368 hasta

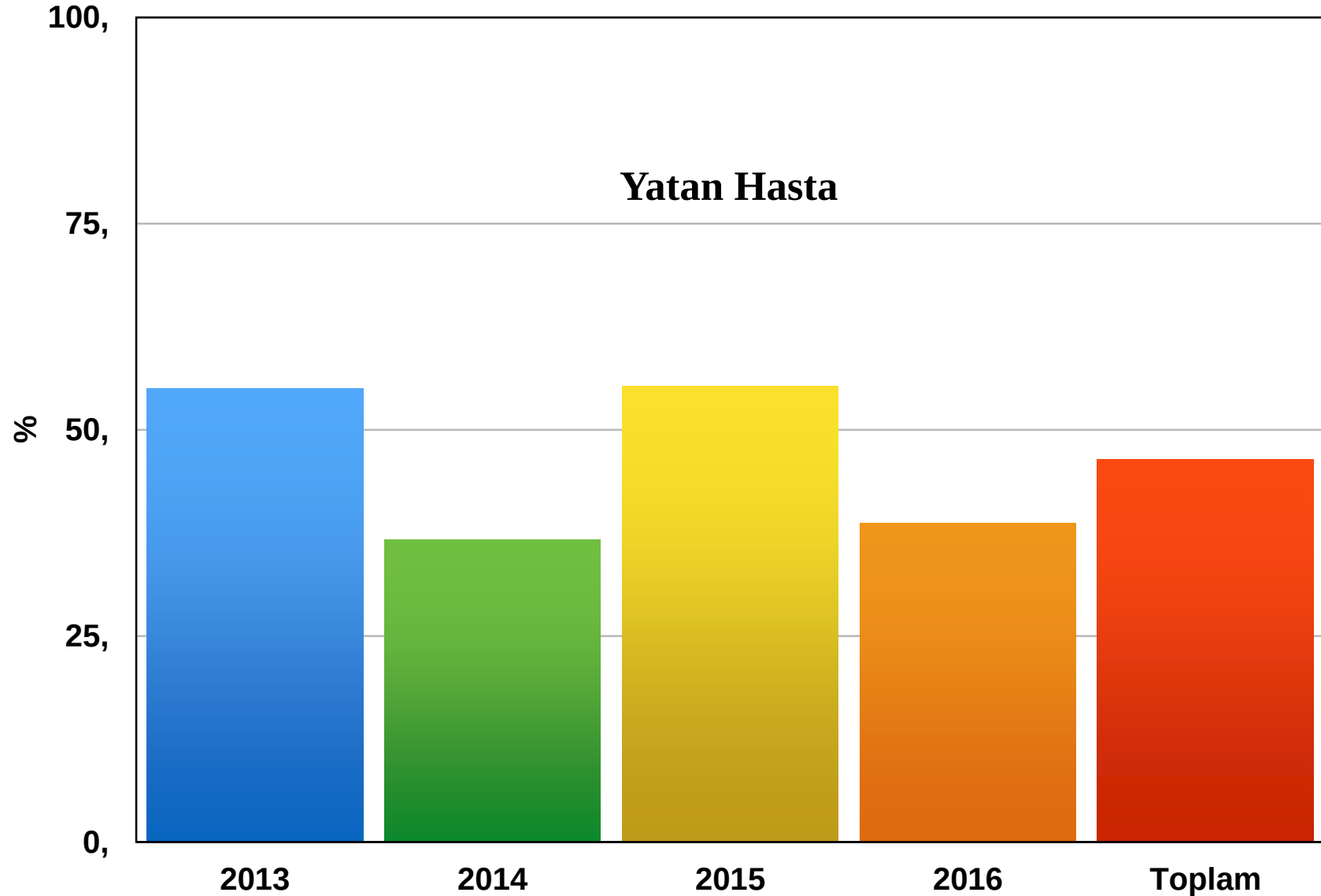
Solunum panelinde saptanan virusların dağılımı



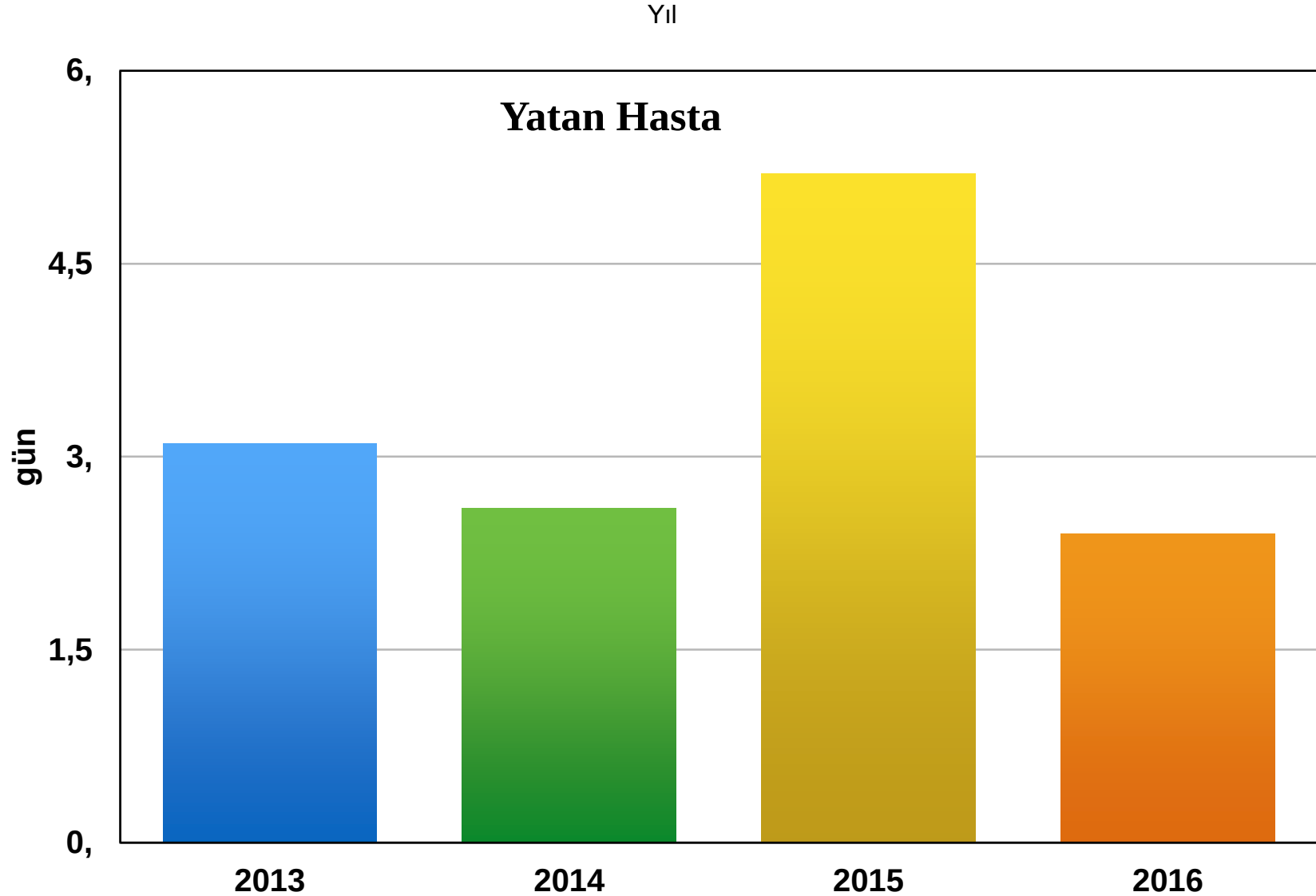
Hastaların immunolojik belirteçleri



Virus pozitifliği sonrası antibiyotik tedavisinin devam ettiği hastaların yıllara göre değişimi



Virus saptandıktan sonra ortalama antibiyotik kullanım süresi



Ampirik Antimikrobiyal tedavinin etkinliğini artıran yaklaşımlar

- Prediction skoru
- Risk profili
- Hızlı tanı testleri
- Kombinasyon antibiyogram
 - Patojen, hastane, klinik, hastalık

Analysis and Presentation of Cumulative Antibigrams: A New Consensus Guideline from the Clinical and Laboratory Standards Institute

Analyze and present data at least annually

Include only species with at least 30 isolates tested

Include diagnostic, not surveillance, isolates

Include results only for drugs that are routinely tested

Include the first isolate per patient in the period analyzed, irrespective of the body site from which the specimen was obtained or the antimicrobial susceptibility pattern

Calculate the percentage susceptible. Do not include the percentage of isolates with intermediate susceptibility.

For *Streptococcus pneumoniae*, calculate and list both the percentage susceptible and the percentage of isolates with intermediate susceptibility for penicillin; calculate and list the percentage susceptible for cefotaxime or ceftriaxone using both the meningitis and nonmeningitis breakpoints

For viridans streptococci, calculate and list both the percentage susceptible and the percentage of isolates with intermediate susceptibility for penicillin

For *Staphylococcus aureus*, calculate and list the percentage susceptible for all isolates, as well as for the subset of methicillin-resistant *S. aureus*

Clinical and Laboratory Standards Institute M39-A2 [3] recommendations for cumulative antibiogram preparation.

Clin Infect Dis. 2007;44(6):867-873.

Impact of Combination Antibigram and Related Education on Inpatient Fluoroquinolone Prescribing Patterns for Patients With Health Care–Associated Pneumonia

Table 1. NHPMC-Specific Combination Antibigram January 2013 to June 2014 for *Pseudomonas* Isolates.

Pseudomonas Isolates, Percentage Susceptible

	All Isolates 2013 ^a	Combination susceptibility of all β -lactam resistant isolates January 1, 2013, to June 30, 2014			
	Monotherapy (%)	Levofloxacin (%)	Ciprofloxacin (%)	Tobramycin (%)	Amikacin (%)
Piperacillin/Tazobactam	85	93	95	99	100
Cefepime	86	95	96	99	99
Meropenem	89	96	97	99	100
Aztreonam	78	98	99	100	100
Ciprofloxacin	77				
Levofloxacin	73				
Tobramycin	93				
Amikacin	96				

Sendroma özgün kümülatif antibiyogramlar ampirik tedavide yol gösterebilir

weighted-incidence syndromic combination antibiogram
(WISCA)

4.5 yıl 62 308 izolat ve 36 897 hasta

TABLE 5. Urinary Tract Infection (UTI) Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibiogram Illustration for Several Antimicrobial Regimens

	UTIs covered, %		
	Ciprofloxacin	Ampicillin-sulbactam	Piperacillin-tazobactam
In all encounters	62	83	89
In individuals >65 years of age	61	83	89
In individuals with a recent ER or inpatient visit ^a	55	77	85
In individuals with COPD	52	78	86
In nursing home residents	36	73	81
In individuals with an MDRO ^b in the past year	28	54	71
In individuals with FQ exposure in the past 30 days	20	57	68
In individuals with none of the above	82	93	95

Başarının anahtarı:İletişim

- En iyi teknolojiye sahip tanı testleri tek başına AMY uygulamasında yararlı değil
 - Paraşüt
 - Dogum kontrol hapları
- Test sonuçlarının en uygun şekilde ve zamanında iletilmesi gereklidir
- Tek başına mikrobiyolog veya klinisyenin çabaları yetersiz
- İletişim ağı kurulması AMY başarısını artıracaktır

Mikrobiyolog olmayan bir hekim ne anlar??



MALDI-TOF ile tanışma şansı bulduğum bakteriler

- *Kocuria rhizophila*
- *Arthrobacter cumminsii*
- *Veillonella atypica*
- *Porphyromonas somerae*
- *Corynebacterium confusium*
- *Helcococcus kunzii*
- *Weeksella virosa*

Mikrobiyoloji laboratuvarı sonucu ne zaman, nasıl bildirmeli

- Zamanlama
 - Gram boya sonrası
 - Hızlı test sonrası
- Nasıl
 - Telefon
 - Mail
 - Mesaj
- İçerik
 - Ajan
 - Duyarlılık sonucu
 - Yorum
 - CLSI veya EUCAST önerileri
 - Kısıtlı bildirim
 - Kolonizasyon veya kontaminasyon
 - Doz ve süre
 - ID konsultasyonu

Antimikrobiyal yönetimde iyi bir mikrobiyoloji laboratuvarı organizasyonu başarıyı artırır

