

Antibiyotik Duyarlılık Testleri Laboratuvarıdan Kliniğe

Zeynep Gülay- Süheyla Serin Senger

Dokuz Eylül Ü Tıp Fakültesi ve S.B.Ü Tepecik
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

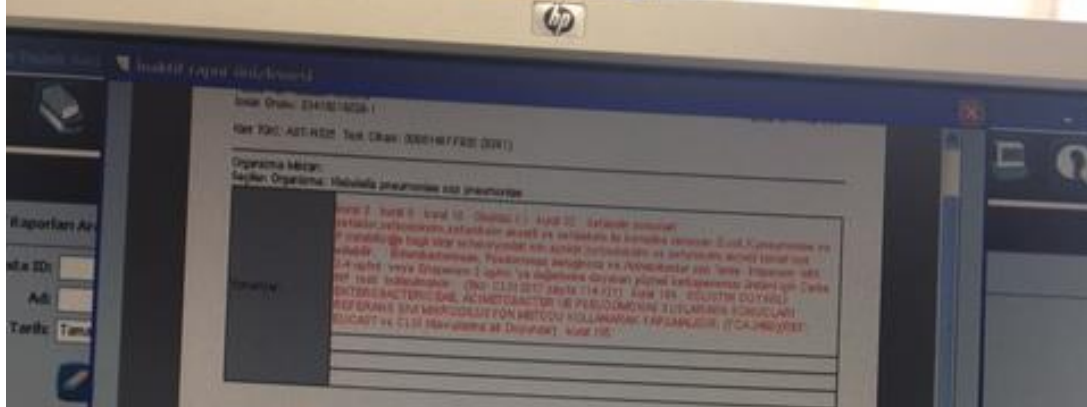
Mayıs 2018

İçerik

- Olgularla
 - MDR/XDR Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları ve Tedavisi
 - Sınır değer yoksa ne yapalım?
 - Gram pozitif bakteriler
 - Antimikrobiyal yönetimde laboratuvar-klinisyen işbirliği

OLGU 1

- 57 yaşında kadın hasta
- Şikayeti karın ağrısı
- DM, hipotiroidi, bilateral femur protezi
- Kolanjit ön tanısıyla ERCP yapılması sonrası ateş
- Yoğun bakıma yatış
- Kan kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üredi



Antimikrobiyal	MİK	Yorum	Antimikrobiyal	MİK	Yorum
Ampisilin	≥32	R	Sefepim	≥32	R
Amoksisilin/Klav.	≥32	R	Ertapenem	≥8	R
Piperasilin/Taz	≥128	R	Meropenem	4	R
Sefazolin	≥64	R	Amikasin	≤2	S
Sefuroksim	≥64	R	Gentamisin	≥16	R
Sefuroksim Aksetil	≥64	R	Siprofloksasin	≥4	R
Sefoksitin	16	R	Tigesiklin	≥8	R
Seftazidim	32	R	Kolistin	1	S
Seftriakson	≥64	R	Trimetoprim/Sülfamet aksazol	≥320	R

Tanımlar

- **ÇİD (MDR-Multi-drug resistant):** Çok ilaca dirençli suşlar (tanımlar çok değişken!)
En az 3 antibiyotik grubunda en az 1 antibiyotiğe dirençli suşlar
- **XDR (Extensively drug resistant):** Kolistin ve tigesiklin dışındaki antibiyotiklere dirençli suşlar
- **PDR(Pan drug resistant):** Tüm antibiyotiklere dirençli suşlar

ÇOK DİRENÇLİ

Antimikrobiyal	MİK	Yorum	Antimikrobiyal	MİK	Yorum
Ampisilin	≥32	R	Sefepim	≥32	R
Amoksisilin/Klav.	≥32	R	Ertapenem	≥8	R
Piperasilin/Taz	≥128	R	Meropenem	4	R
Sefazolin	≥64	R	Amikasin	≤2	S
Sefuroksim	≥64	R	Gentamisin	≥16	R
Sefuroksim Aksetil	≥64	R	Siprofloksasin	≥4	R
Sefoksitin	16	*R	Tigesiklin	≥8	R
Seftazidim	32	R	Kolistin	1	S
Seftriakson	≥64	R	Trimetoprim/Sülfamet aksazol	≥320	R



CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE

THREAT LEVEL
URGENT



This bacteria is an immediate public health threat that requires urgent and aggressive action.



9,000

DRUG-RESISTANT
INFECTIONS
PER YEAR



600

DEATHS

CARBAPENEM-
RESISTANT
KLEBSIELLA SPP.

7,900



1,400

CARBAPENEM-
RESISTANT
E. COLI



**CRE HAVE BECOME RESISTANT TO ALL
OR NEARLY ALL AVAILABLE ANTIBIOTICS**



Direnç mekanizmasının
saptanması
antibiyotik duyarlılık yorumu
için önemli mi?

A. EVET

B. HAYIR

C. BİLMİYORUM

Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae (CRE)

Direnç Mekanizması saptanmasının önemi	
Antimikrobiyal duyarlılık saptanması için gereklidir	Hayır
Enfeksiyon kontrolü	Evet
Halk sağlığı	Evet

Karbapenem sonuçları mekanizmaya bağlı olmaksızın yeni sınır değerlerine göre değerlendirilir **ve bildirilir.**

Enterobacteriaceae'de karbapenem direnci: mekanizmalar

- Karbapenemazlar
- Diğer birleşik mekanizmalar
 - GSBL (ör.CTX-M) + geçirgenlikte azalma
 - Yüksek düzey AmpC + geçirgenlikte azalma
 - Bu mekanizmalar ertapenem >> meropenem veya imipenem
- *Proteus, Providencia, Morganella*:IPM-R

Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Bacteremia

Pranita D. Tamma,¹ Katherine E. Goodman,² Anthony D. Harris,³ Tsigereda Tekle,⁴ Ava Roberts,⁴ Abimbola Taiwo,⁴ and Patricia J. Simner⁵

¹Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, ²Department of Epidemiology and Public Health, University of Maryland, ³Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, ⁴Department of Medical Microbiology, Department of Pathology, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, and ⁵Department of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine

Background. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) bacteremia outcomes are heterogeneous. Whether CRE resistance mechanism (carbapenemase-producing [CP]-CRE vs non-CP-CRE) affects outcomes is unclear.

Methods. We conducted an observational study comparing outcomes of patients with CP-CRE compared with non-CP-CRE bacteremia. A matched case-control study was performed on all patients with CP-CRE bacteremia and matched non-CP-CRE bacteremia.

Results. There were 83 unique patients with CP-CRE bacteremia and 155 unique patients with non-CP-CRE bacteremia. The majority of patients (55%) with CP-CRE bacteremia were more likely to have meropenem resistance (32%) in the CP-CRE group and 6 (10%) in the non-CP-CRE group. In patients with underlying medical conditions, and difference in outcomes was 4 times greater for CP-CRE compared with non-CP-CRE (OR 4.92, 95% CI 1.01–24.81).

Conclusion. Our findings suggest that CP-CRE bacteremia is associated with worse outcomes. This underscores the added value of identifying CP-CRE in clinical decisions.

Keywords. *klebsiella pneumoniae*, carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, bacteremia, outcomes.

83 CRE bakteriyemisinde 14 günlük mortalite:
Karbapenemaz üretenlerde %32; üretmeyenlerde %13 (OR 4.92, %95 CI 1.01-24.81)
Diğer klinik bulgularla beraber karbapenemaz üretenler daha virulan

Karbapenemazlar

Sınıf	Enzim	En sık görülen tür
Sınıf A	KPC, SME, IMI, NMC, GES	Enterobacteriaceae (<i>P. aeruginosa</i> ; <i>Acinetobacter</i> daha az)
Sınıf B (metallo- β -laktamaz)	IMP, VIM, GIM, SPM, IND, NDM	<i>P. aeruginosa</i> Enterobacteriaceae <i>Acinetobacter</i> spp.
Sınıf D	OXA	<i>Acinetobacter</i> spp. Enterobacteriaceae (OXA-48)

CAESAR'a gönderilen Türkiye verisi - Ulusal Antibiyotik Direnç Oranları (2013-2016)

	<i>Escherichia coli</i>				<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
Antibiyotik sınıfı	2013	2014	2015	2016	2013	2014	2015	2016
Aminopenisilinler (R)	%67	%76	%78	%79	UD	UD	UD	UD
3. kuşak sefalosporinler (R)	%44	%29	%28	%51	%56	%45	%44	%68
3. kuşak sefalosporinler (I+R)	%45	%47	%48	%52	%59	%42	%48	%68
Aminoglikozidler (R)	%22	%48	%49	%27	%30	%48	%52	%48
Florokinolonlar (R)	%41	%36	%51	%50	%34	%52	%68	%55
Florokinolonlar (I+R)	%42	%39	%53	%55	%39	%61	%70	%64
Karbapenemler (R)	%4	%1	%2	%3	%11	%28	%30	%30
Karbapenemler (I+R)	%5	%2	%5	%5	%15	%31	%35	%41
Çok ilaca direnç (R)	-	%14	%16	%18	-	%20	%32	%35

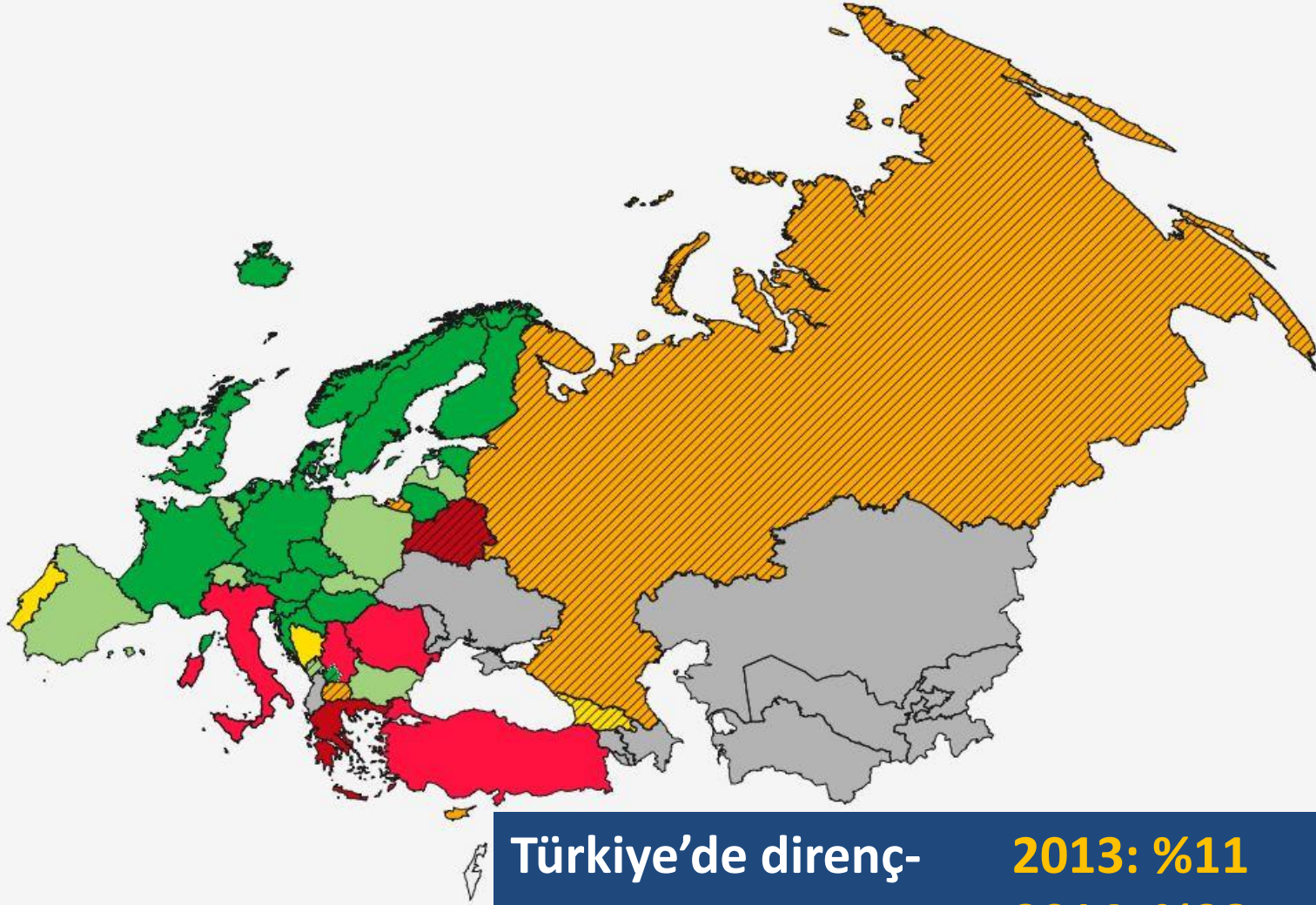


**Karatuna O: Türkiye'nin
CAESAR Ağında İlk 4 Yılı**

Karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* (2016)

- <1%
- 1% to <5%
- 5% to <10%
- 10% to <25%
- 25% to <50%
- ≥50%
- No data or <10 isolates
- Not included
- Level B data

- Luxembourg
- Malta



Türkiye’de direnç-

2013: %11

2014: %28

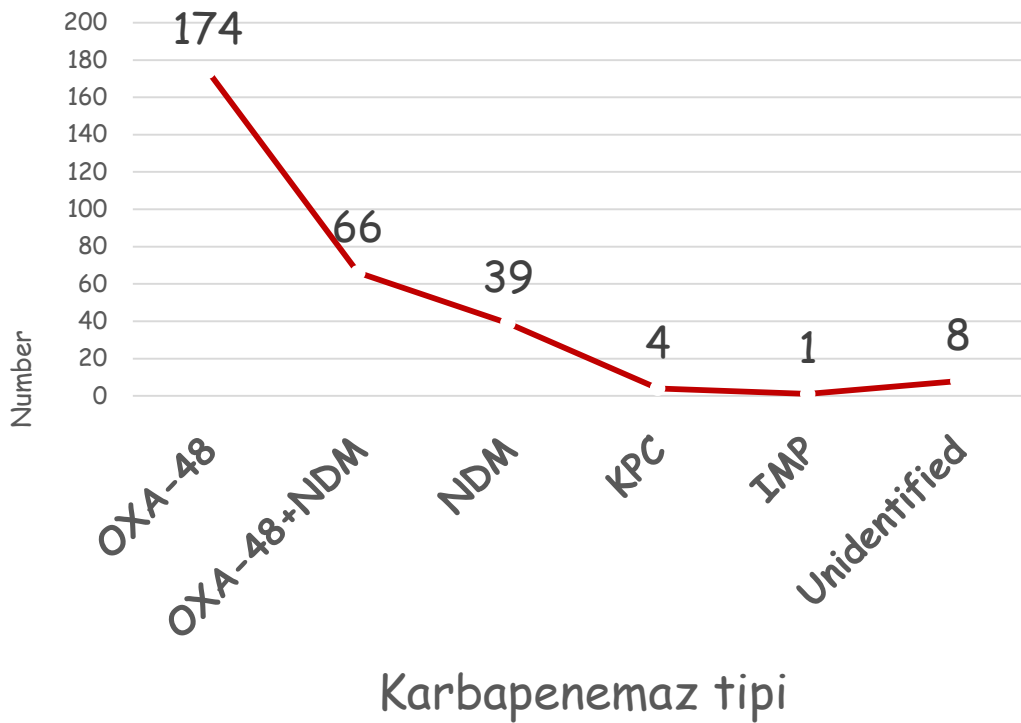
2015: %30

2016: %30

Türkiye’de 2014 Yılı İçinde İzole Edilen Karbapeneme Dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Varlığının Araştırılması*

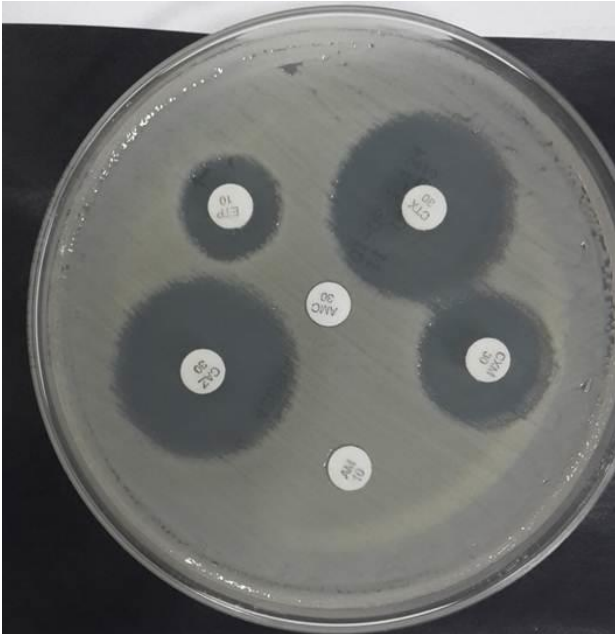
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Toplam
Karbapenemaz geni	n (%)	n (%)	n (%)
OXA-48	18 (94.7)	103 (83.1)	121 (84.6)
NDM	1 (5.3)	8 (6.5)	9 (6.3)
VIM	0	4 (3.2)	4 (2.8)
IMP	0	2 (1.6)	2 (1.4)
OXA-48 + NDM	0	3 (2.4)	3 (2.1)
OXA-48 + VIM	0	3 (2.4)	3 (2.1)
VIM + NDM	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Toplam	19 (100)	124 (100)	143 (100)

Toplam 292 karbapenem dirençli izolat; 16 merkez/6 bölge *Klebsiella pneumoniae* (n= 283)

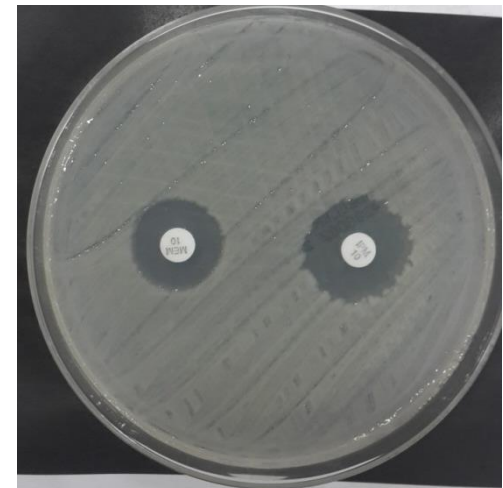
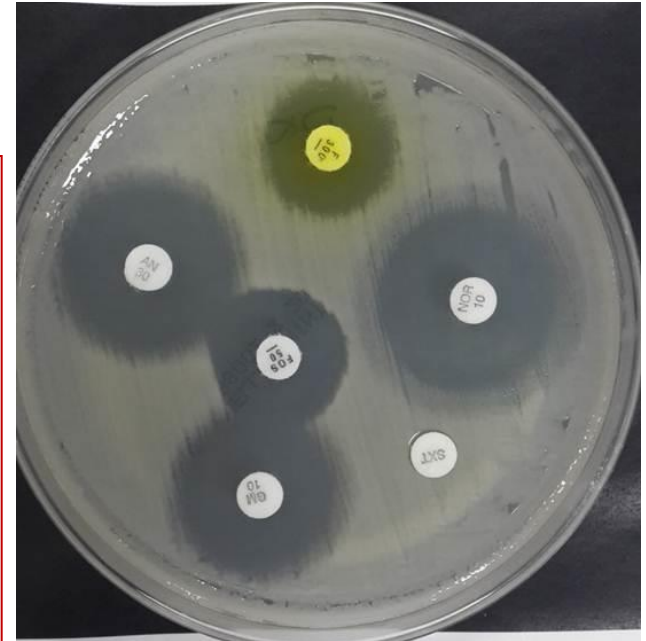


Karbapenemaz	%
OXA-48	61.4
OXA-48+NDM	24.1
NDM	13.9
KPC	1.2
IMP	0.3
?	2.5

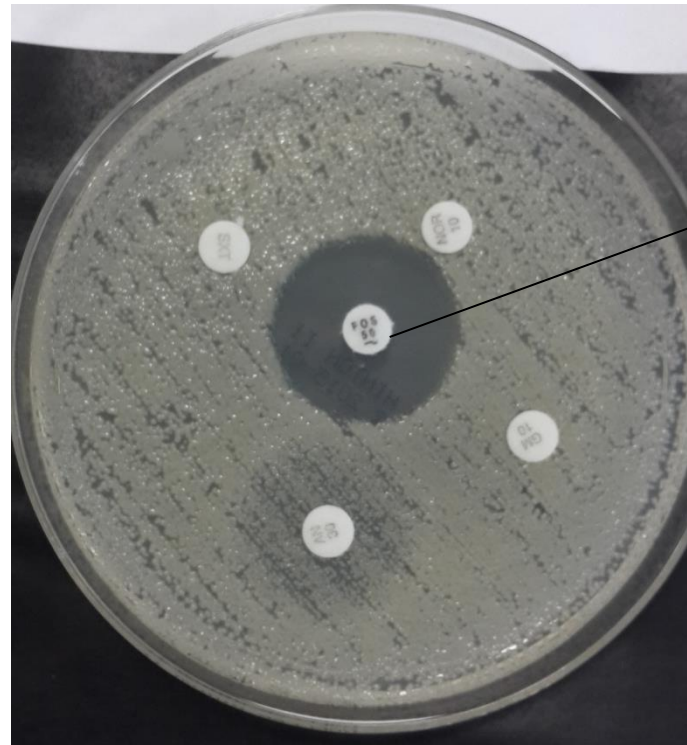
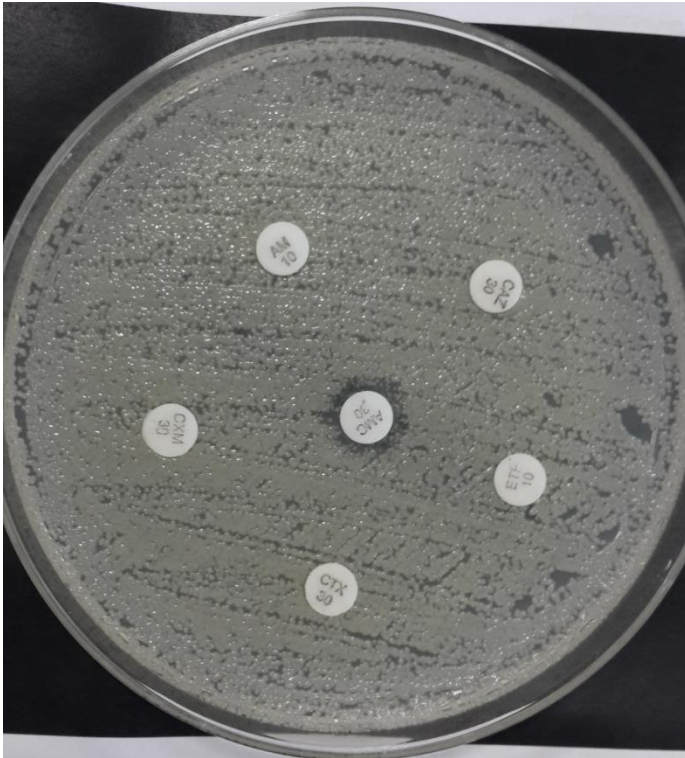
OXA-48



Amp-R
AMC-R
CZ- 12 mm
CAZ-28 mm
CTX- 29 mm
ETP-12 mm
IPM- 12 mm
MEM-18 mm
FOS- 24 mm
SXT-R
GN- 26 mm



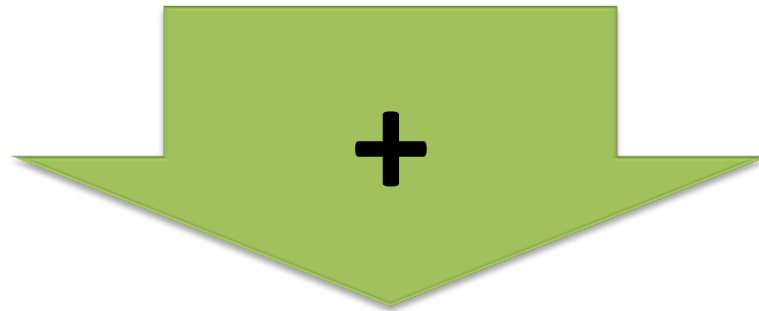
NDM-1



FOS

Karbapenemaz Tanısı

Karbapenemaz Tarama Testleri



Karbapenemaz Doğrulama Testleri

Tarama testleri

- Karbapenem duyarlılık kaybı araştırılır

*OXA-48 sık
ise

Karbapenem	MİK (mg/L)		10 µg disklerle DD zon çapı	
	S/I eşik değeri	Tarama sınırı	S/I eşik değeri	Tarama sınırı
Meropenem	≤ 2	> 0,12	≥ 22	< 28*
Ertapenem	$\leq 0,5$	> 0,12	≥ 25	< 25

Zon 25 mm ve küçükse mutlaka; 25-27 mm ise eğer pip/taz veya temosilin direnci varsa DOĞRULAMA Yapınız (v 8.1)

Doğrulama Testleri

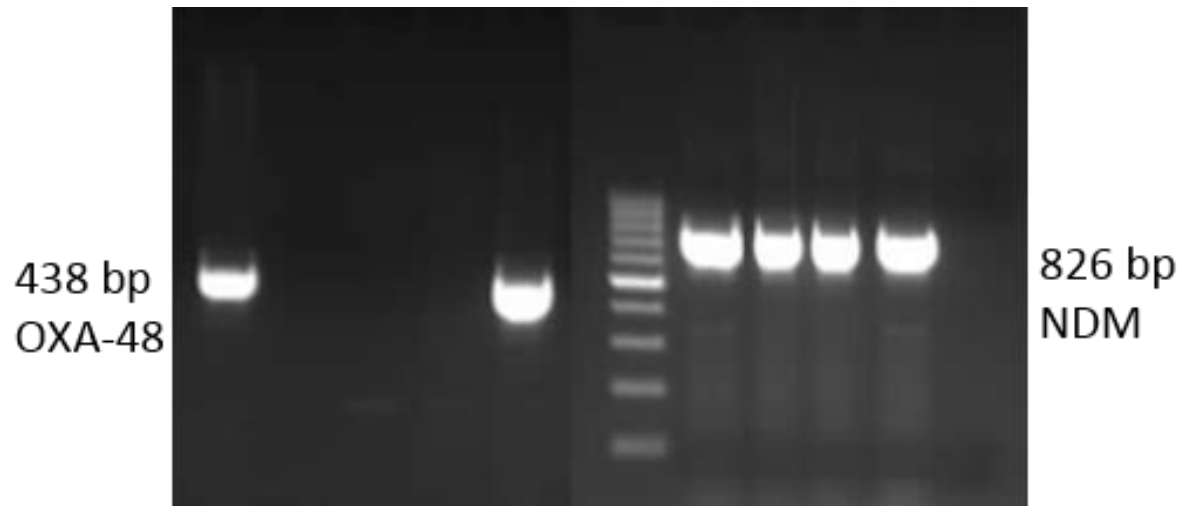
Fenotipik yöntemler

- İnhibitörlerle MEM arasındaki sinerjinin gösterilmesi
 - **Kombinasyon disk testi**
- MEM hidrolizinin kanıtlanması
 - **MALDI-TOF MS, Carba-NP, CIM testi**

Genotipik yöntemler

- PCR, dizi analizi, microarray

OXA-48 + NDM üreten izolat



TEDAVİ SEÇENEKLERİ ?

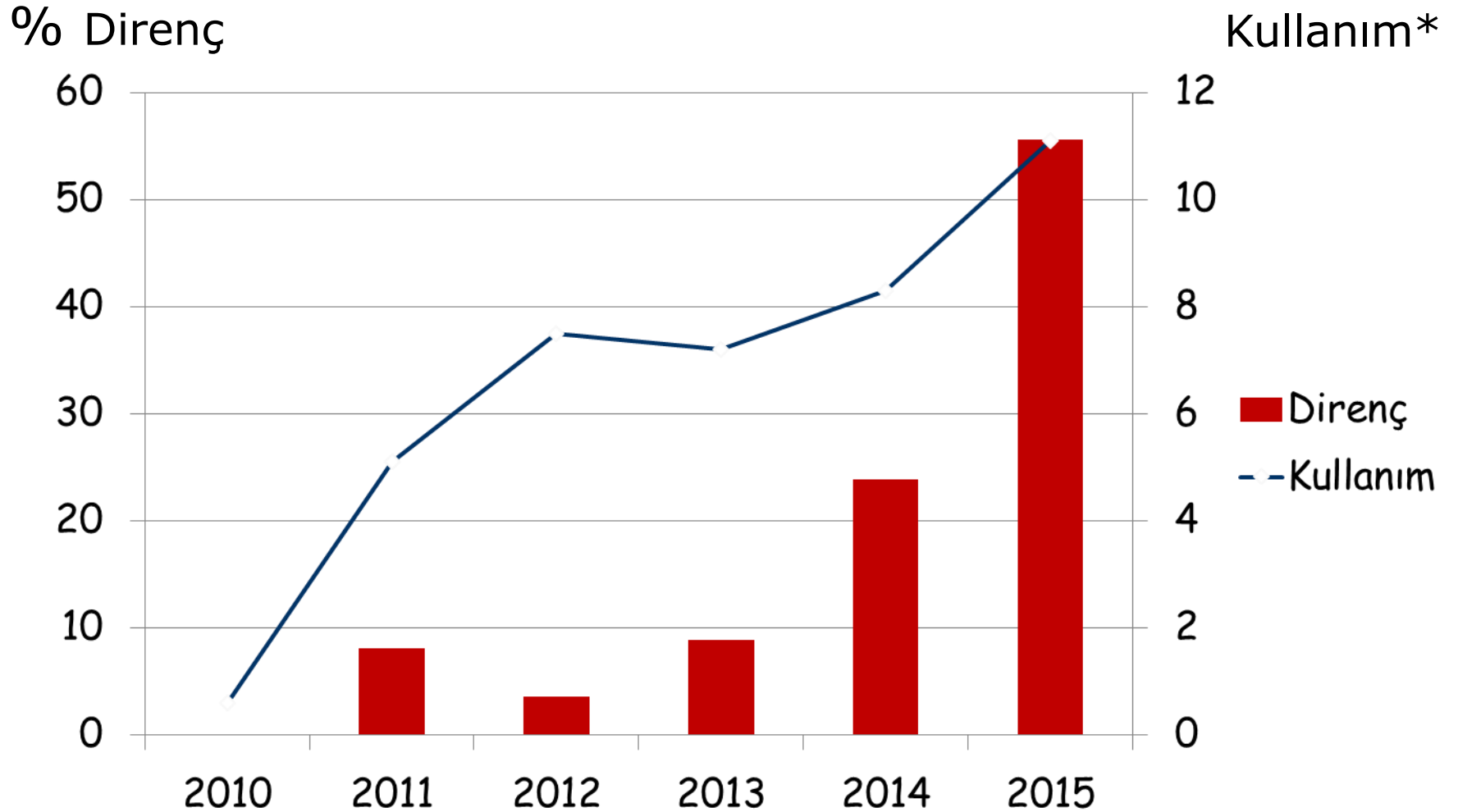
Antimikrobiyal	MİK	Yorum	Antimikrobiyal	MİK	Yorum
Ampisilin	≥32	R	Sefepim	≥32	R
Amoksisilin/Klav.	≥32	R	Ertapenem	≥8	R
Piperasilin/Taz	≥128	R	Meropenem	4	R
Sefazolin	≥64	R	Amikasin	≤2	S
Sefuroksim	≥64	R	Gentamisin	≥16	R
Sefuroksim Aksetil	≥64	R	Siprofloksasin	≥4	R
Sefoksitin	16	*R	Tigesiklin	≥8	R
Seftazidim	32	R	Kolistin	1	S
Seftriakson	≥64	R	Trimetoprim/Sülfamet aksazol	≥320	R

Kolistin ?

Vitek 2.0 sonucu 1 mg/L

	$\leq$ S mg/L	R>mg/L
<i>P.aeruginosa</i>	2*	2*
Acinetobacter	2	2
<i>K.pneumoniae</i>	2	2 (=4)

Kolistin kullanımı ve karbapenem dirençli *K.pneumoniae* izolatlarında direnç gelişimi



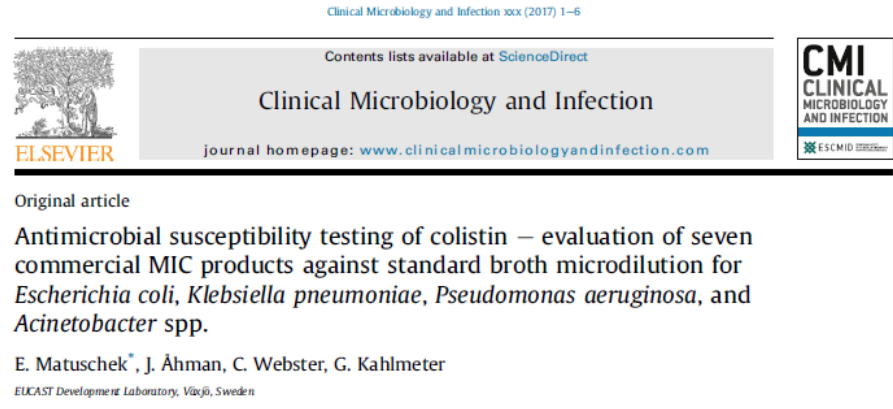
ECCMID 2016

Jayol, Nordman, Gülay, Alp
Çavuş, Poirel

*DDD/yatak gün x
1000

EUCAST Uyarılar!

- Kolistin duyarlılığı belirlenmesinde **önerilen yöntem sıvı mikrodilüsyondur.**
- Yarı otomatize sistemler, gradiyent şerit ve disk difüzyon sonuçlarında “ çok büyük hata” görülmektedir



Kolistin MİK değeri= 4 mg/L

Kolistine Kazanılmış Direnç:

- LPS anyonik özelliğini değiştiren mutasyonlardan kaynaklanır.
- En sık PmrB ve *mgrB* (düzenleyici genler) mutasyonu
- **Son yıllarda plazmid kökenli direnç (*mcr-1-mcr-5*) söz konusu-**

TEDAVİ SEÇENEKLERİ ?

Antimikrobiyal	MİK	Yorum	Antimikrobiyal	MİK	Yorum
Ampisilin	≥32	R	Sefepim	≥32	R
Amoksisilin/Klav.	≥32	R	Ertapenem	≥8	R
Piperasilin/Taz	≥128	R	Meropenem	4	R
Sefazolin	≥64	R	Amikasin	≤2	S
Sefuroksim	≥64	R	Gentamisin	≥16	R
Sefuroksim Aksetil	≥64	R	Siprofloksasin	≥4	R
Sefoksitin	16	R	Tigesiklin	≥8	R
Seftazidim	32	R	Kolistin	4	R
Seftriakson	≥64	R	Trimetoprim/Sülfamet aksazol	≥320	R

Aminoglikozid
kombinasyonu?



CAESAR'a gönderilen Türkiye verisi - Ulusal Antibiyotik Direnç Oranları (2013-2016)

	<i>Escherichia coli</i>				<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
Antibiyotik sınıfı	2013	2014	2015	2016	2013	2014	2015	2016
Aminopenisilinler (R)	%67	%76	%78	%79	UD	UD	UD	UD
3. kuşak sefalosporinler (R)	%44	%29	%28	%51	%56	%45	%44	%68
3. kuşak sefalosporinler (I+R)	%45	%47	%48	%52	%59	%42	%48	%68
Aminoglikozid (R)	%22	%48	%49	%27	%30	%48	%52	%48
Florokinolonlar (R)	%41	%36	%51	%50	%34	%52	%68	%55
Florokinolonlar (I+R)	%42	%39	%53	%55	%39	%61	%70	%64
Karbapenemler (R)	%4	%1	%2	%3	%11	%28	%30	%30
Karbapenemler (I+R)	%5	%2	%5	%5	%15	%31	%35	%41
Çok ilaca direnç (R)	-	%14	%16	%18	-	%20	%32	%35



**Karatuna O: Türkiye'nin
CAESAR Ağında İlk 4 Yılı**

Enterobacteriaceae üyelerinde aminoglikozid direnci

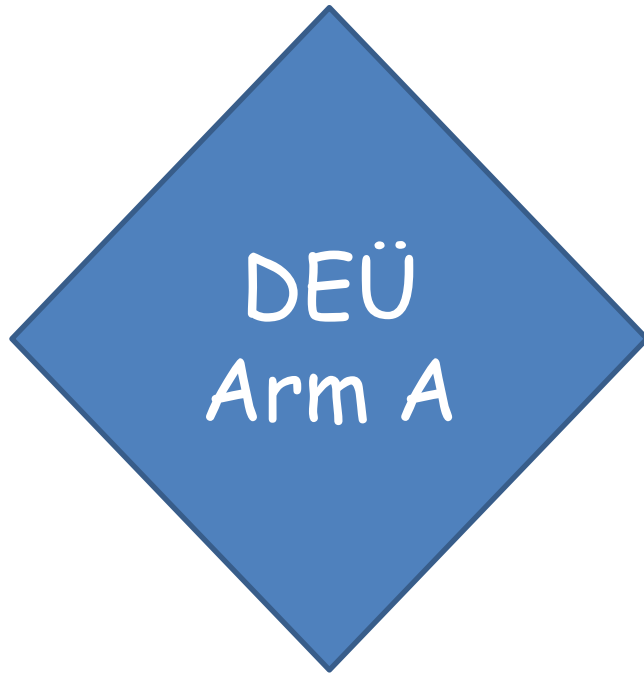
- Antibiyotik değiştiren enzimler (EN SIK)
 - Enzime göre direnç profili
- Hücre içine alımın bozulması (anaerop şartlar)
- Aktif pompa sistemleri
- Hedef değişiklikleri
 - 16 S r RNA metilazlar (Tüm aminoglikozitlere yüksek düzey direnç)

16 S metilazlar

ÜLKEMİZDE VAR MI ?

2013 yılına kadar olgu
bildirimleri
2014 sonrası...

NDM yayıldıkça 16 S rRNA
metilazlar da yayılıyor !



KARBAPENEMAZ (+)
K.pneumoniae

OTOMATİZE
SİSTEMLERDE
AMİNOGLİKOZİDLERDE
"ÇOK BÜYÜK HATALAR" A
DİKKAT!

DEÜ -16 S rRNA metilazlar

- *Ocak 2018- Nisan 2018*
- *K.pneumoniae* (karbapenemaz +) (n=16)
 - *armA* %56.2 pozitif
- *Acinetobacter spp* (n=19)
 - *armA* %89.5 pozitif

ECCMID 2017, Viyana Çakar, Hasdemir, Aksu, Çağlan, Çavuşoğlu, Gür,
Plazomisin ÇG- **EGE BÖLGESİ SORUNLU**

Plazomisin?

Enterobacteriaceae üyelerinde (n=664) mekanizmaya göre plazomisin etkinliği

ECCMID 2017, Viyana Çakar, Hasdemir, Aksu, Çağlan, Çavuşoğlu, Gür, Plazomisin ÇG

Table 2. MIC₉₀ values of Plazomicin and Aminoglycoside Comparators Against *Enterobacteriaceae* (N=664)

Center	MIC ₉₀ µg/mL			
	Plazomicin	Amikacin	Netilmicin	Gentamicin
1	2	16	32	256
2	0,50	4	8	128
3	0,50	8	16	128
4	0,50	2	8	128
5	1	8	32	256
6	0,50	2	8	128
7	256	>256	>256	>256
8	256	256	>256	>256
9	1	4	32	128
10	1	8	32	128
11	0,50	8	32	256
12	0,25	2	4	32
13	2	16	16	256
14	1	64	256	256

Tedavi Seçenekleri

Eski Antibiyotikler

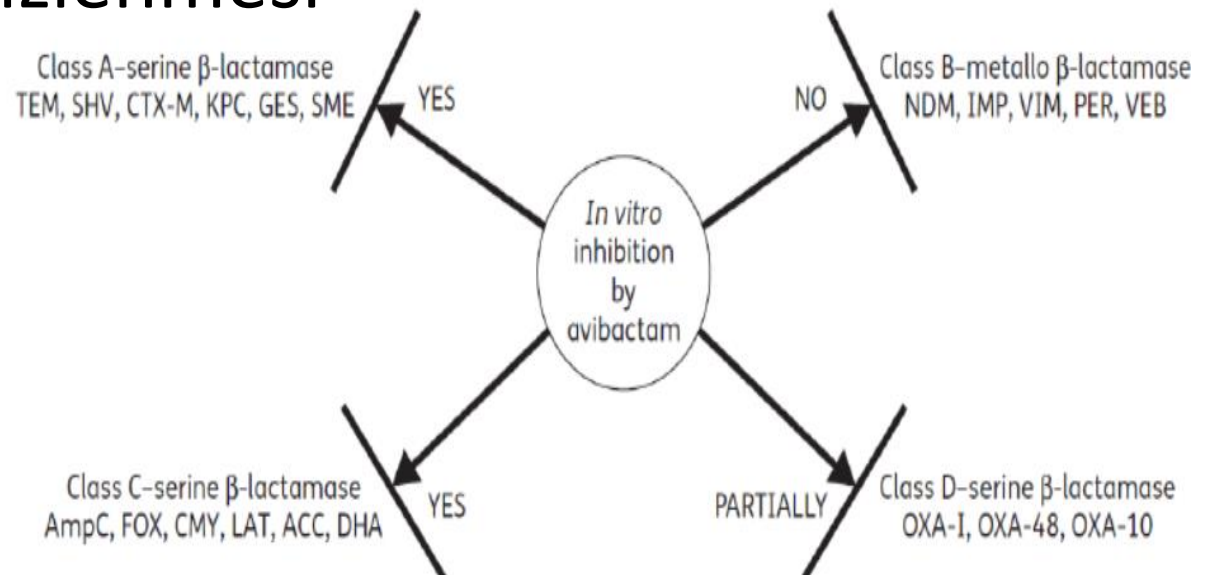
- Colistin
- Aminoglikozitler
- Fosfomisin
- Tigesiklin

Yeni Antibiyotikler

- Seftazidim/Avibaktam (Zavicefta®)
- Seftarolin/Avibaktam
- Plazomisin
- Eravasiklin
- İmipenem/Relebaktam
- Meropenem/Vaborbaktam
- Aztreonam/Avibaktam
- Seftolozan/Tazobactam (Zerbaxa®)
- Sefiderokol

Yeni Antibiyotikler

- Umut verici
- Enzim tipi?
- Sinerji testleri?
- İlaç düzeyinin izlenmesi
- PK/PD



Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy

Mario Tumbarello,¹ Pierluigi Viale,² Claudio Viscoli,³ Enrico Maria Trecarichi,¹ Fabio Tumietto,² Anna Marchese,⁴ Teresa Spanu,⁵ Simone Ambretti,⁶ Francesca Ginocchio,³ Francesco Cristini,² Angela Raffaella Losito,¹ Sara Tedeschi,² Roberto Cauda,¹ and Matteo Bassetti^{3,7}

¹Institute of Infectious Diseases, Catholic University of the Sacred Heart, A. Gemelli Hospital, Rome; ²Clinic of Infectious Diseases, University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna; ³Infectious Diseases Division, University of Genoa and IRCCS San Martino-IST, and ⁴Section of Microbiology-DISC, University of Genoa; ⁵Institute of Microbiology, Catholic University of the Sacred Heart, A. Gemelli Hospital, Rome; ⁶Institute of Microbiology, University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital; and ⁷Infectious Disease Division, Santa Maria Misericordia University Hospital, Udine, Italy

- 125 Kan dolaşımı infeksiyonu-KPC *K.pneumoniae*
- Mortalite:
 - Monoterapi (tigesiklin, kolistin, gentamisin) ile: %54.3
 - Kombinasyon ile:%34.1

Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study

Mario Tumbarello^{1*}, Enrico Maria Trecarichi¹, Francesco Giuseppe De Rosa^{2,3}, Maddalena Giannella⁴, Daniele Roberto Giacobbe⁵, Matteo Bassetti⁶, Angela Raffaella Losito¹, Michele Bartoletti⁴, Valerio Del Bono⁵, Silvia Corcione^{2,3}, Giuseppe Maiuro¹, Sara Tedeschi⁴, Luigi Celani¹, Chiara Simona Cardellino^{2,3}, Teresa Spanu⁷, Anna Marchese⁸, Simone Ambretti⁹, Roberto Cauda¹, Claudio Viscoli⁵ and Pierluigi Viale⁴ on behalf of ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva)

¹Institute of Infectious Diseases, Catholic University of the Sacred Heart, A. Gemelli Hospital, Roma, Italy; ²Department of Medical Sciences, University of Turin, Torino, Italy; ³Infectious Diseases at Amedeo di Savoia Hospital, Torino, Italy; ⁴Clinic of Infectious Diseases, University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy; ⁵Infectious Diseases Division, University of Genoa (DISSAL) and IRCCS San Martino-IST, Genoa, Italy; ⁶Infectious Diseases Division, Santa Maria Misericordia University Hospital, Udine, Italy; ⁷Institute of Microbiology, Catholic University of the Sacred Heart, A. Gemelli Hospital, Roma, Italy; ⁸Microbiology Unit, University of Genoa (DISC) and IRCCS San Martino-IST, Genoa, Italy; ⁹Operative Unit of Clinical Microbiology, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy

- 447 kan dolaşımı infeksiyonu, 214 diğer inf.
- İn vitro etkili en az iki ilaçla kombinasyon tedavisi alanlarda mortalite daha düşük (OR, 0.52)
- Meropenem MIC ≤8 mg/L ise meropenem kullanıldığında sağkalım daha yüksek

Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis

Oren Zusman^{1*}, Sergey Altunin^{2,3†}, Fidi Koppel², Yael Dishon Benattar^{2,4}, Habip Gedik⁵ and Mical Paul^{2,3}

¹Department of Medicine E, Rabin Medical Center, Petah-Tiqva, Israel; ²Infectious Diseases Unit, Rambam Medical Center, Haifa, Israel; ³The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; ⁴The Cheryl Spencer Department of Nursing, University of Haifa, Haifa, Israel; ⁵Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, MoH Bakirkoy Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

- Mortalite, polimiksin monoterapisinde kombinasyona göre (karbapenem, tigesiklin, aminoglikozid, fosfomisin) daha yüksek
- Bakteremide mortalite daha da yüksek
- Çalışmaların kanıt kalitesi düşük



Ertapenem-Containing Double-Carbapenem Therapy for Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

Jessica B. Cprek,* Jason C. Gallagher

Department of Pharmacy Practice, Temple University, Philadelphia, Pennsylvania, USA

We describe outcomes of patients with infections with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) who received ertapenem-containing double-carbapenem therapy (ECDCT). Clinical success was observed in 7/18 (39%) patients overall: blood-stream infections, 3/7 (43%); pneumonia, 1/5 (20%); intraabdominal infections, 0/2 (0%); urinary tract infections, 2/3 (67%); and a skin and skin structure infection, 1/1 (100%). Microbiologic success was observed in 11/14 (79%) evaluable patients; 5/18 (28%) patients died. ECDCT may be effective for CRKP infections with limited treatment options.

- Klinik başarı: 7/18 (%39)
 - Kan dolaşımı enfeksiyonu: 3/7 (%43)
 - Pnömoni: 1/5 (%20)
 - İntraabdominal enfeksiyonlar, 0/2 (%0)
 - İdrar yolu enfeksiyonu: 2/3 (%67)
 - Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu: 1/1 (%100)

Ertapenem + Meropenem

- Retrospektif olgu serileri
- Üriner sistem infeksiyalarında daha etkili bulunmuş
- Kurtarma tedavisi/ kolistin direnci / kolistin nefropatisinde verilebilir
- Kolistin + çift karbapenem daha etkili

Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Marcelino Gonzalez-Padilla^{1†}, Julián Torre-Cisneros^{1,2*†}, Francisco Rivera-Espinar³, Antonio Pontes-Moreno³, Lorena López-Cerero^{2,4,5}, Alvaro Pascual^{2,4,5}, Clara Natera¹, Marina Rodríguez³, Inmaculada Salcedo⁶, Fernando Rodríguez-López^{2,7}, Antonio Rivero¹ and Jesús Rodríguez-Baño^{2,4,5}

¹Clinic Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC-Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain; ²Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/0015), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ³Intensive Care Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; ⁴Clinic Unit of Infectious Diseases, Microbiology and Preventive Medicine, Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío, Seville, Spain; ⁵Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Seville, Spain; ⁶Clinic Unit of Preventive Medicine, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; ⁷Clinic Unit of Microbiology, Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain

- 50 sepsis olgusu
- Karbapenem dirençli *K. pneumoniae*, KPC-3, SHV-11 ve TEM-1 (+)
- Gentamisin kullanımı bağımsız olarak mortaliteyi düşürmüştü (%20.7 vs 61.9%, P:0.02)

OPEN

Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

A Systematic Review and Meta-Analysis

*Wentao Ni, MD, Yuliang Han, MD, Jie Liu, MD, Chuanqi Wei, MD, Jin Zhao, MD,
Junchang Cui, MD, Rui Wang, PhD, and Youning Liu, MD*

- Tigesiklin diğer antibiyotiklere göre daha üstün değil
- Kombinasyon tedavileri ve yüksek doz tedaviler monoterapiden daha iyi

In Vitro and *In Vivo* Activities of Tigecycline-Colistin Combination Therapies against Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*

Jonathan W. Betts,^a Lynette M. Phee,^{a,c} Michael Hornsey,^b Neil Woodford,^{a,d} David W. Wareham^{a,c}

Antimicrobial Research Group, Blizard Institute, Queen Mary University of London,^a Department of Life Sciences, University of Roehampton,^b Division of Infection, Barts Health NHS Trust,^c and Antimicrobial Resistance Healthcare Associated Infections Reference Unit, Public Health England, Colindale,^d London, United Kingdom

- OXA-48 Kp: Sinerjik
- KPC-3 / VIM-1 ve KPC-2 Kp: Intermediate /aditif

***In vitro* evaluation of antibiotic synergy for NDM-1-producing Enterobacteriaceae**

Béatrice Berçot^{1,2*}, Laurent Poirel¹, Laurent Dortet¹ and Patrice Nordmann¹

¹*Service de Bactériologie-Virologie, INSERM U914 'Emerging Resistance to Antibiotics', Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Faculté de Médecine et Université Paris-Sud, K.-Bicêtre, Paris, France;* ²*Service de Bactériologie-Virologie, Hôpital Lariboisière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Faculté de Médecine et Université Paris Diderot, Paris VII, France*

- Kolistin + fosfomisin ya da kolistin + tigesiklin çok nadiren sinerjistik

Pharmacodynamics of colistin and fosfomycin: a ‘treasure trove’ combination combats KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*

Miao Zhao^{1,2†}, Zackery P. Bulman^{1†}, Justin R. Lenhard¹, Michael J. Satlin³, Barry N. Kreiswirth⁴, Thomas J. Walsh³, Amanda Marrocco¹, Phillip J. Bergen⁵, Roger L. Nation⁵, Jian Li⁵, Jing Zhang^{2‡} and Brian T. Tsuji^{1*‡}

¹Laboratory for Antimicrobial Pharmacodynamics, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University at Buffalo, Buffalo, NY, USA; ²Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University & Key Laboratory of Clinical Pharmacology of Antibiotics, National Health and Family Planning Commission, Shanghai, China; ³Weill Cornell Medicine, Cornell University, New York, NY, USA; ⁴Public Health Research Institute, Newark, NJ, USA; ⁵Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Melbourne, Australia

*Corresponding author. Tel: +1-716-881-7543; Fax: +1-716-849-6890; E-mail: btsuji@buffalo.edu

†These authors contributed equally.

- Kolistin- fosfomisin kombinasyonu sinerjik

Treatment Options for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

Haley J. Morrill,^{1,2} Jason M. Pogue,³ Keith S. Kaye,⁴ and Kerry L. LaPlante^{1,2,5}

¹Veterans Affairs Medical Center, Infectious Diseases Research Program, Providence, Rhode Island; ²College of Pharmacy, Department of Pharmacy Practice, University of Rhode Island, Kingston; ³Department of Pharmacy Services; ⁴Division of Infectious Diseases, Detroit Medical Center, Wayne State University, Michigan; and ⁵Division of Infectious Diseases, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island

Table 2. Potential Treatment Algorithm for Carbapenem-Resistant KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae**

Infection Source	Empiric Treatment: Core Drugs	Empiric Treatment: Possible Adjunct Drugs	Antimicrobial Susceptibility Directed Treatment Considerations
Bloodstream	- High-dose meropenem or doripenem - And polymyxin B	- Aminoglycoside - Tigecycline - Fosfomycin - Rifampin	Meropenem/doripenem: - MIC ≤ 16 $\mu\text{g/mL}$ continue high-dose meropenem/doripenem - MIC > 16 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial^a
Lung	- High-dose meropenem or doripenem - And polymyxin B	- Tigecycline - Aminoglycoside - Fosfomycin - Rifampin	Polymyxin B/colistin: - MIC ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ continue polymyxin B/colistin^{b,c} - MIC > 2 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial
Gastrointestinal/ biliary tract	- High-dose meropenem or doripenem - And polymyxin B - And high-dose tigecycline	- Fosfomycin - Rifampin	If both meropenem/doripenem MIC (> 16 $\mu\text{g/mL}$) and polymyxin B/colistin MIC (> 2 $\mu\text{g/mL}$), then consider a high-dose tigecycline-based regimen or a dual carbapenem-based regimen^{d,e}
Urine	- High-dose meropenem or doripenem - And fosfomycin^g - Or aminoglycoside^g	- Colistin - Aminoglycoside	If pan-drug-resistant infection, select case-reports support dual carbapenem-based regimen^e Tigecycline: - MIC ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ consider tigecycline^d - MIC > 1 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial Fosfomycin^f: - MIC ≤ 32 $\mu\text{g/mL}$ consider fosfomycin - MIC > 32 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial Aminoglycoside: - MIC ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ (Gentamicin/ Tobramycin) or ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ (Amikacin) consider aminoglycoside - MIC > 2 (Gentamicin/ Tobramycin) or > 4 $\mu\text{g/mL}$ (Amikacin) consider alternative in vitro active antimicrobial

TEDAVİ

Antimikrobiyal	MİK	Yorum	Antimikrobiyal	MİK	Yorum
Ampisilin	≥32	R	Sefepim	≥32	R
Amoksisilin/Klav.	≥32	R	Ertapenem	≥8	R
Piperasilin/Taz	≥128	R	Meropenem	4	R
Sefazolin	≥64	R	Amikasin	≤2 (S)	R
Sefuroksim	≥64	R	Gentamisin	≥16	R
Sefuroksim Aksetil	≥64	R	Siprofloksasin	≥4	R
Sefoksitin	16	R	Tigesiklin	≥8	R
Seftazidim	32	R	Kolistin	4	R
Seftriakson	≥64	R	Trimetoprim/Sülfamet aksazol	≥320	R

OLGU 2

- 74 yaşında erkek hasta
- Şikayeti: sol dizinde ağrı, kızarıklık, akıntılı yara
- 2015 yılında total diz protez operasyonu
- 2017 de protez revizyonu yapıldıktan bir ay sonra yara yerinde ağrı, akıntısı olan hastaya debridman yapılmış. Sefazolin ve siprofloksasin başlanmıştır
- Diabetes Mellitus, HT, KOAH

OLGU 2 (devam)

- Doku biyopsi kültüründe *Acinetobacter baumannii complex* üredi.



Antibiyogram –Otomatize sistem

Antimikrobiyal	MİK	Yorum	Antimikrobiyal	MİK	Yorum
Piperasilin	≥128	R	Netilmisin	4	S
Piperasilin/Tazobaktam	≥128	R	Tobramisin	≤1	S
Seftazidim	≥64	R	Siprofloksasin	≥4	R
Sefepim	≥32	R	Levofloksasin	≥8	R
Aztreonam	≥64	R	Tetrasiklin	8	I
İmipenem	≥16	R	Tigesiklin	2	S
Meropenem	≥16	R	Kolistin	≤0.5	S
Amikasin	4	S	Trim/Sülfa.	≤20	S
Gentamisin	8	I			

AES: KARBAPENEMAZ (Metallo veya OXA),
IMPERMEABİLİTE

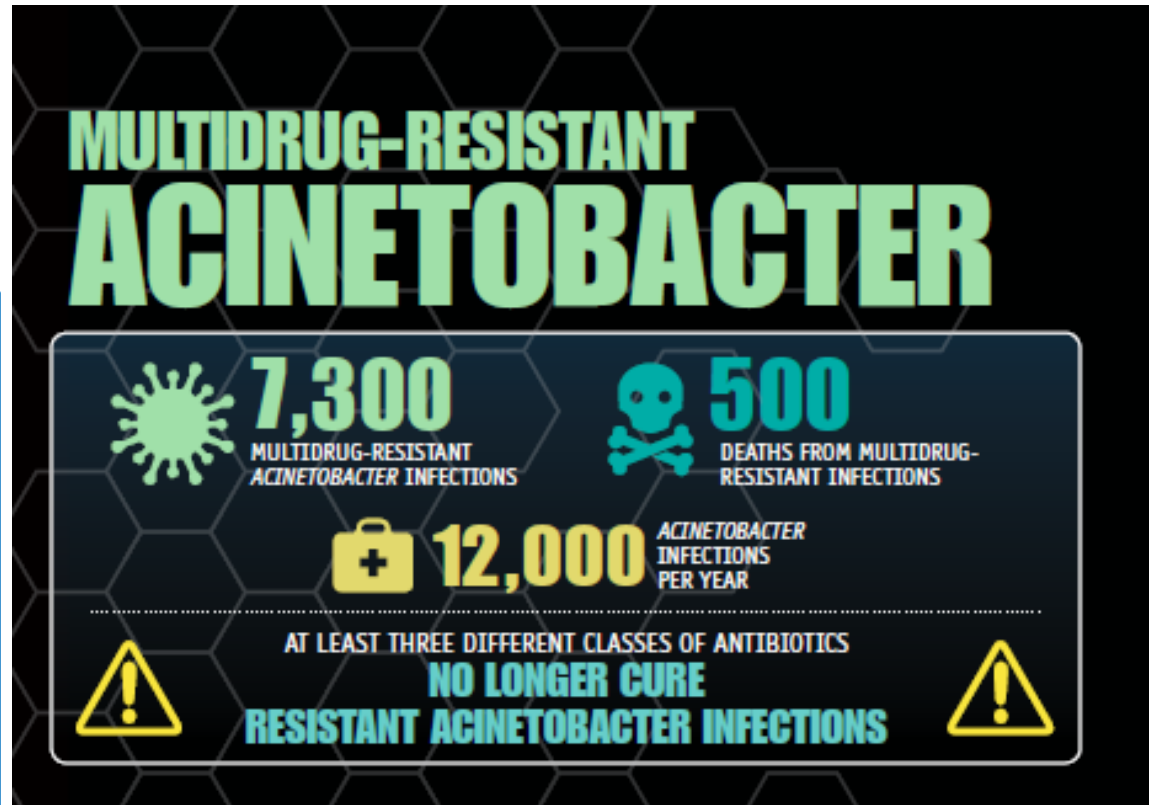
Acinetobacter baumannii



A. baumannii

“Patojenler arasında ilk 7 sırada”

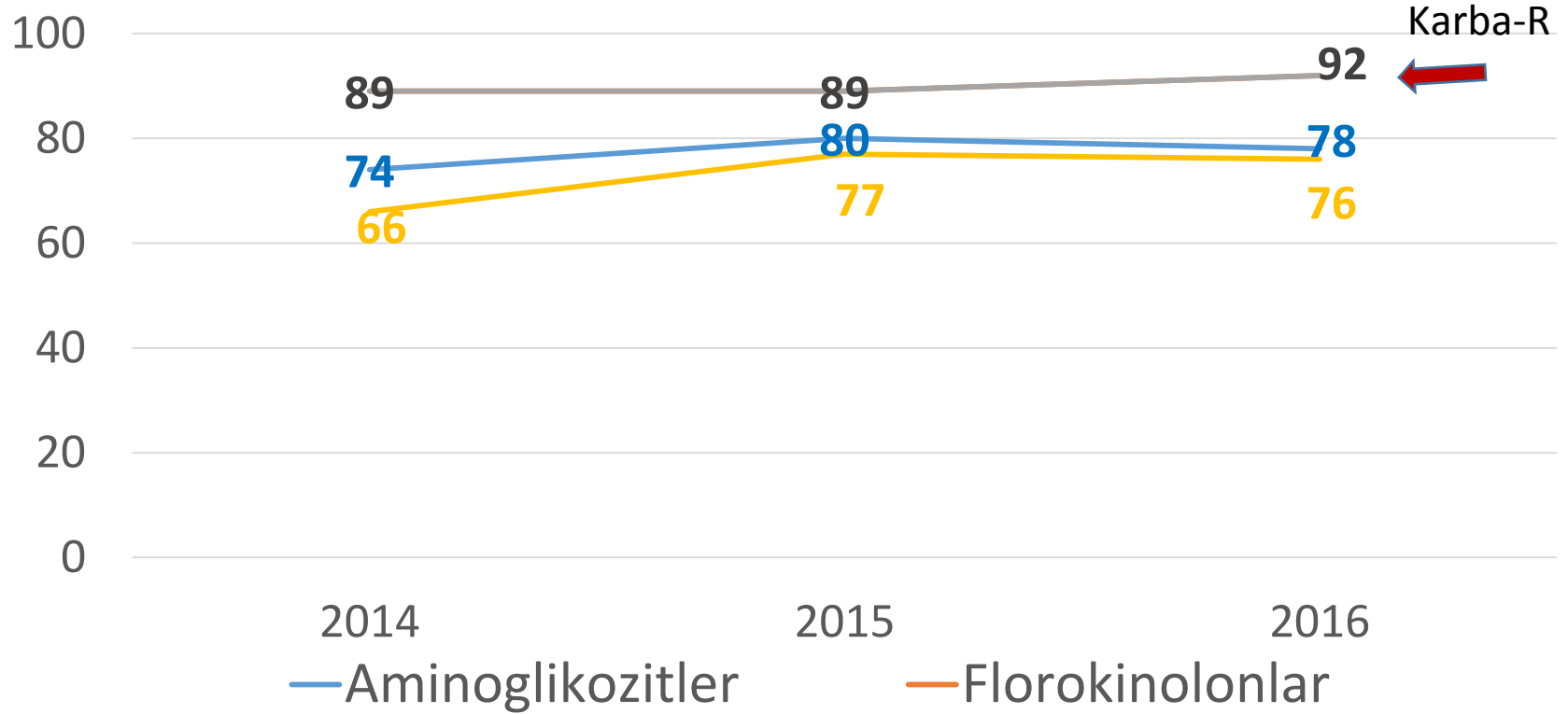
“non-fermentatif basiller arasında ikinci”



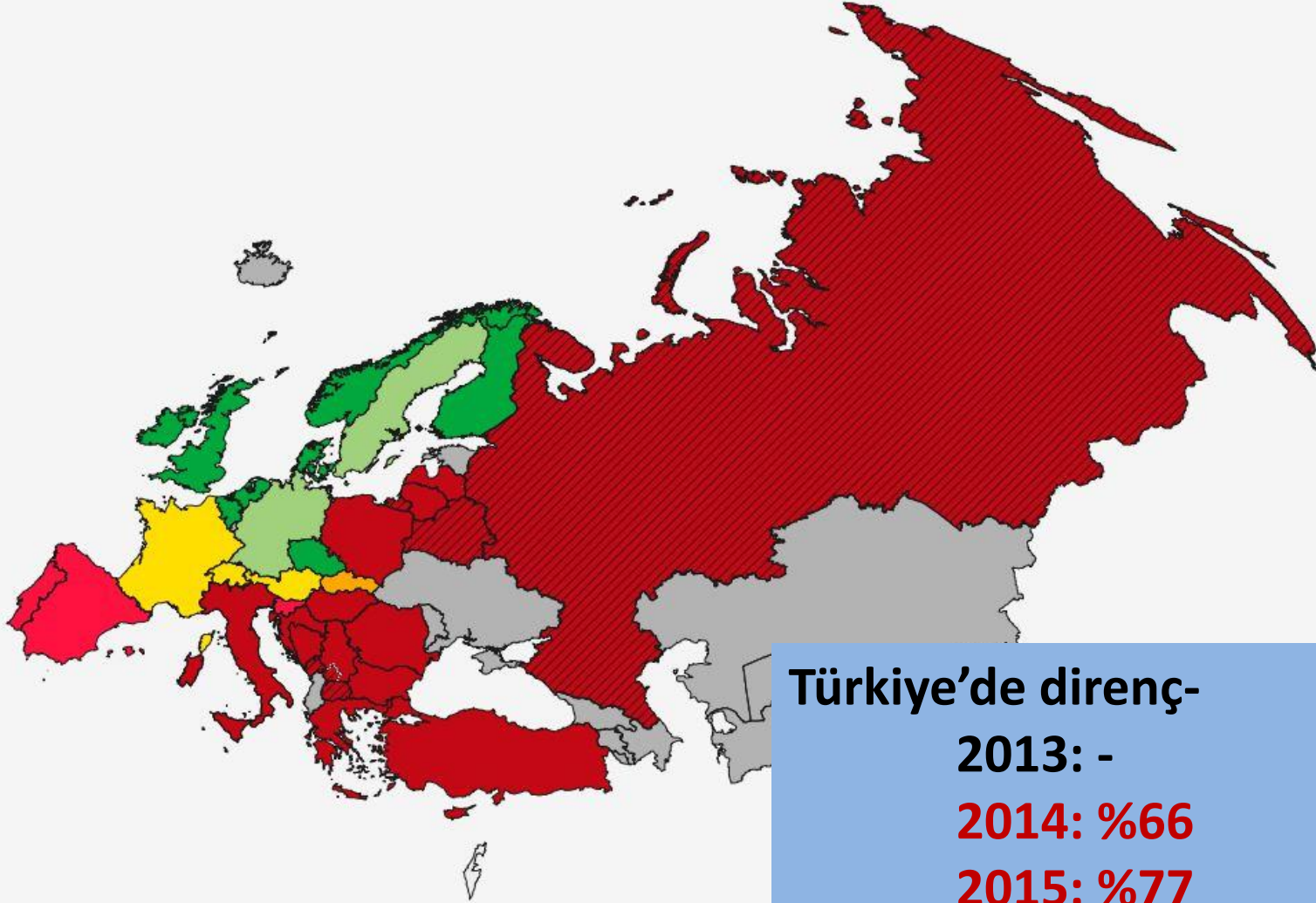
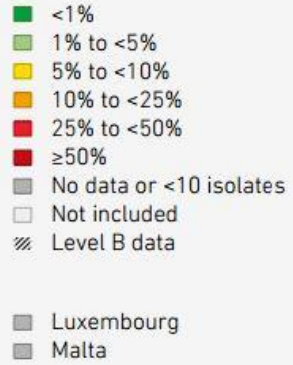
Problem bakterilerin ortak özellikleri

- Kolonizasyon (uzun süreli > 3ay)
 - Enterobacteriaceae, : GIS, hastanelerde solunum yolları
 - *A.baumannii*, *P.aeruginosa*: Solunum yolları, GIS, su, çevre (cansız yüzeyler),
- Dayanıklılık (ortam şartları, dezenfektan)
- Direnç ve aktarımı (ortak plazmidler, mobil elemanlar)
- Yayılım (Başarılı klonlar)
 - SADECE HASTANEDE DEĞİL TOPLUM VE ÇEVREDE de...

UAMDSS *Acinetobacter* spp. direnç oranları (2014-2016)



Çok ilaca dirençli *Acinetobacter* spp. (2016) (florokinolon, karbapenem, aminoglikozid)



Türkiye’de direnç-

2013: -

2014: %66

2015: %77

2016: %76

Karbapenem Direnç Mekanizmaları

- Karbapenemazlar (OXA grubu enzimler, daha az oranda MBL ve KPC)
- AdeABC pompa sistemi
- PBP değişimleri
- Dış membran porin değişimleri

İzolat, OXA-23 + OXA-51 ve *arm A*
pozitif

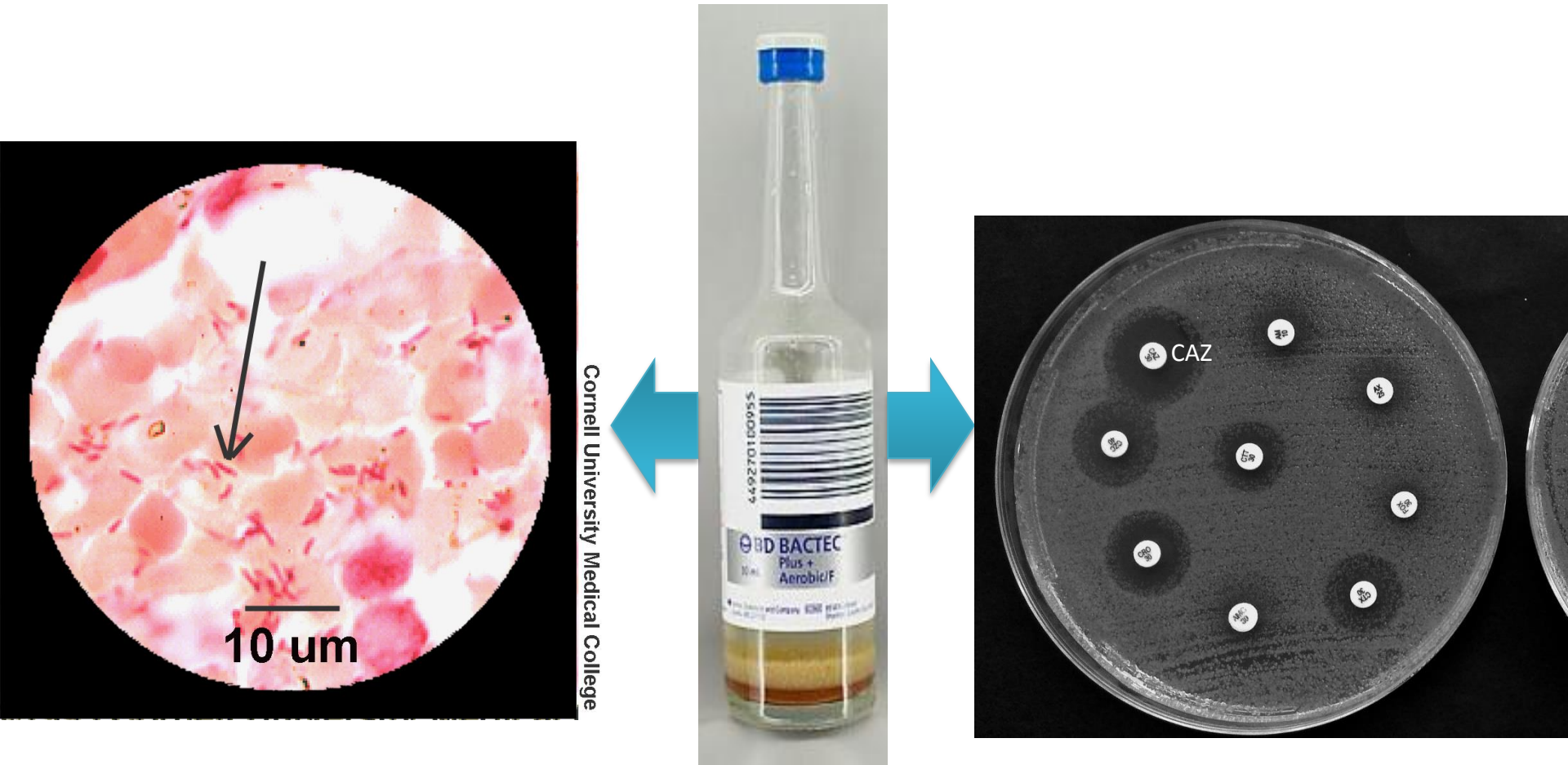
OLGU 2

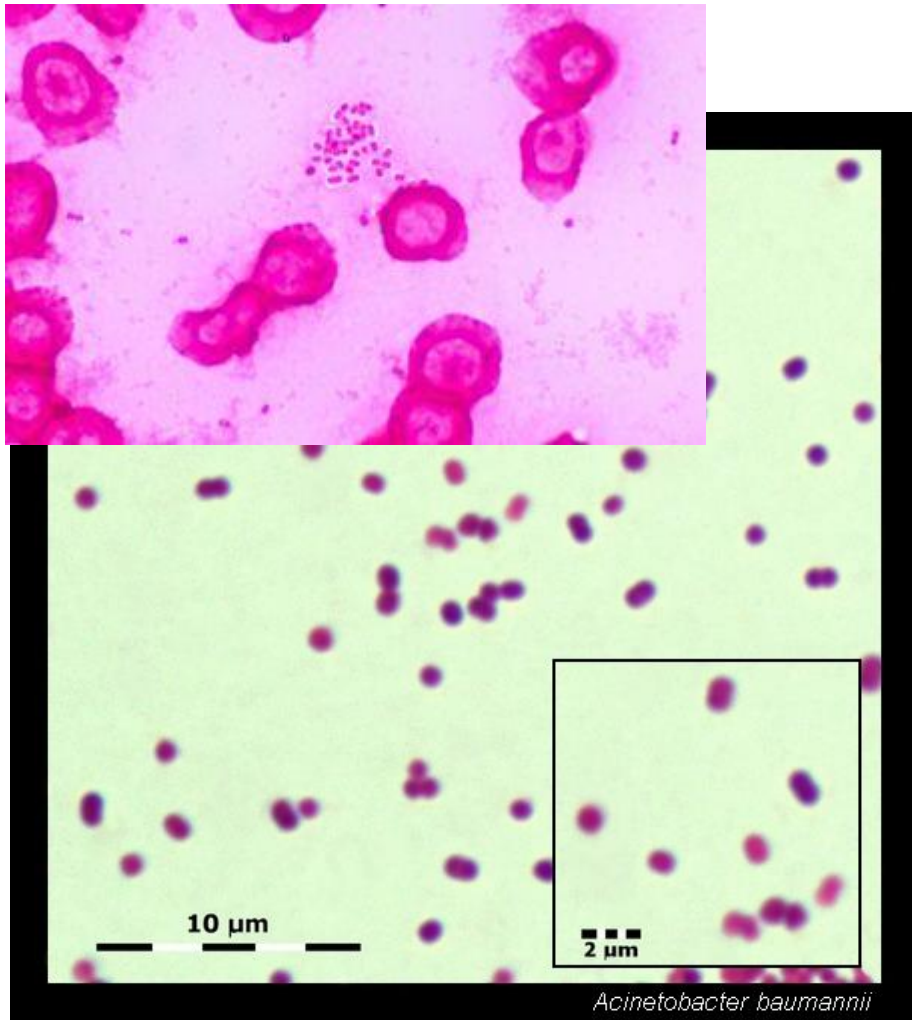
- Kolistin ve Tigecycline hassas
- Meropenem+B laktam+Tigesiklin başlandı
- Protez çıkarıldı
- Antibiyotikli çimento
- Tedavisi devam ediyor

OLGU

- 19 yaşında Yanık Ünitesinde yatan erkek hasta
- Yatışının 4. günü ateşi yükselir, genel durumu kötüleşir
- Hastadan kan kültürü gönderilir

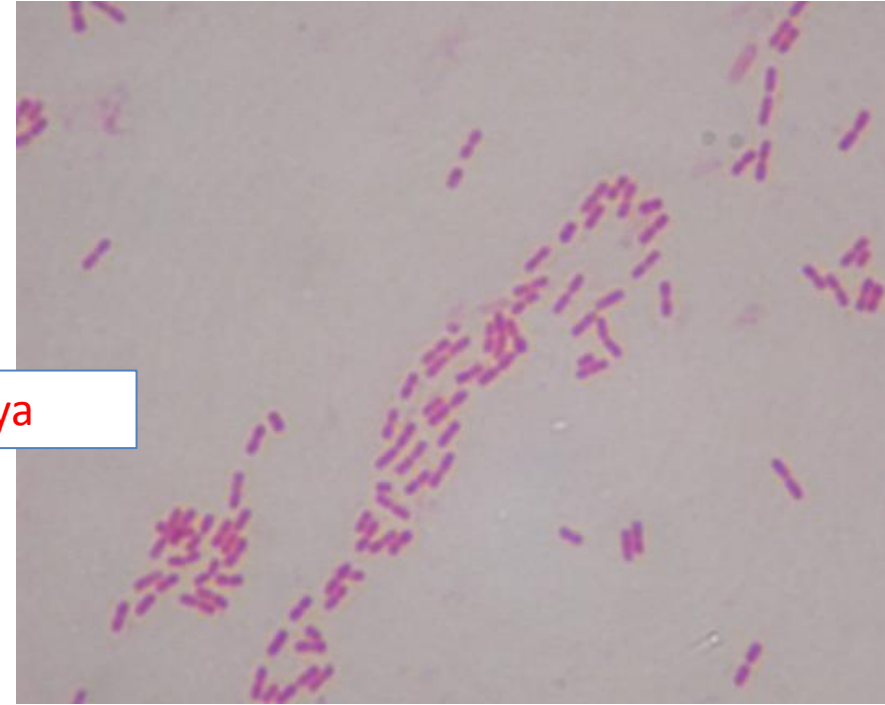
Kan kültüründe(+) sinyal= gram negatif basil





1

veya



2

Gram
görünümü
önemli mi?

Lab kritik bildirim yaptı.
Şimdi ne yaparsınız?



ULUSAL VERİLER

Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality

Table II
Antibiotic resistance rates in healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections

Bacteria	Carbapenems N (%)	Fluoroquinolones N (%)	Third-generation cephalosporins N (%)	Aminoglycosides N (%)	Colistin N (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	239 (94)	240 (94)	247 (97)	187 (73)	15 (6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	88 (40)	130 (60)	159 (72)	56 (25)	14 (6)
<i>Escherichia coli</i>	13 (6.4)	128 (63)	143 (71)	47 (23)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32 (43)	36 (49)	37 (51)	19 (26)	1 (1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (16)	6 (19)	16 (53)	5 (16)	0

HASTANEYE AİT KÜMÜLATİF AB

İDRAR DIŞI ÖRNEK % DUYARLILIK

	AM	Pip/ taz	CTX	CAZ	ETP	IPM	MEM	AK	Gen	Tob	Sipro	Trim/ sulfa	SAM
<i>P. aeruginosa</i>	R*	69	-	80	-	64	64	80	72	62	67	R*	-
<i>A.baumannii/c alcoaceticus</i>	R*	7	-	9	-	10	15	25	21	60	8	16	2
<i>E.coli</i>	18	55	52	45	89 **	91	91	91	51	51	49	35	21
<i>K.pneumoniae</i>	R*	42	40	38	53 **	56	56	62	46	42	47	36	1
<i>E.cloacae</i>	R*		61	61	65	65	68	66	61	56	62	51	1
					Genel				Yoğun Bakımlar				
					GSBL %		KRE %		GSBL %		KRE%		
<i>S. maltophilia</i>	R*				<i>K.pneumoniae</i>		52		38.9		66		60.6
					<i>E.coli</i>		35		0.8		39		0.80
					<i>Enterobacter</i>		7		4.4		7		33.3

R*: Doğal direnç; **: ...

YOĞUN BAKIM

Yoğun Bakımlar, İdrar dışı örnek, Gram-negatif bakteri, % duyarlılık

Organizma	Sayı	Penisilin		Sefalosporin		Karbapenem			Aminoglikozid			Florokinolon	Diğer	
		Ampisilin (AMP)	Piperasilin tazobaktam (TZP)	Seftazidim (CAZ)	Sefotaksim (CTX)	Ertapenem (ETP)	Imipenem (IPM)	Meropenem (MEM)	Amikasin (AK)	Gentamisin (GN)	Tobramisin (TOB)	Siprofloksasin (CIP)	Trimetoprim-sülfametaksazol (SXT)	Sefaperazon-sulbaktam (SCF)
<i>A.baumannii</i>	183	R*	3	4		R*	4	6	19	19	61	5	14	8
<i>K.pneumoniae</i>	130	R*		28	25	37	39	40	42	34	32	32	23	
<i>P.aeruginosa</i>	101	R*	68	77		R*	52	58	77	76	56	62	R*	69
<i>E.coli</i>	39	15		54	51	92	92	92	92	54	49	49	44	

R*: doğal direnç

Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America

Tamar F. Barlam,^{1a} Sara E. Cosgrove,^{2a} Lilian M. Abbo,³ Conan MacDougall,⁴ Audrey N. Schuetz,⁵ Edward J. Septimus,⁶ Arjun Srinivasan,⁷ Timothy H. Dellit,⁸ Yngve T. Falck-Ytter,⁹ Neil O. Fishman,¹⁰ Cindy W. Hamilton,¹¹ Timothy C. Jenkins,¹² Pamela A. Lipsett,¹³ Preeti N. Malani,¹⁴ Larissa S. May,¹⁵ Gregory J. Moran,¹⁶ Melinda M. Neuhauser,¹⁷ Jason G. Newland,¹⁸ Christopher A. Ohl,¹⁹ Matthew H. Samore,²⁰ Susan K. Seo,²¹ and Kavita K. Trivedi²²

¹Section of Infectious Diseases, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts; ²Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ³Division of Infectious Diseases, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida; ⁴Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, University of California, San Francisco; ⁵Department of Medicine, Weill Cornell Medical Center/New York–Presbyterian Hospital, New York, New York; ⁶Department of Internal Medicine, Texas A&M Health Science Center College of Medicine, Houston; ⁷Division of Healthcare Quality Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ⁸Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington School of Medicine, Seattle; ⁹Department of Medicine, Case Western Reserve University and Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio; ¹⁰Department of Medicine, University of Pennsylvania Health System, Philadelphia; ¹¹Hamilton House, Virginia Beach, Virginia; ¹²Division of Infectious Diseases, Denver Health, Denver, Colorado; ¹³Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University Schools of Medicine and Nursing, Baltimore, Maryland; ¹⁴Division of Infectious Diseases, University of Michigan Health System, Ann Arbor; ¹⁵Department of Emergency Medicine, University of California, Davis; ¹⁶Department of Emergency Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles Medical Center, Sylmar; ¹⁷Department of Veterans Affairs, Hines, Illinois; ¹⁸Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine in St. Louis, Missouri; ¹⁹Section on Infectious Diseases, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; ²⁰Department of Veterans Affairs and University of Utah, Salt Lake City; ²¹Infectious Diseases, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; and ²²Trivedi Consults, LLC, Berkeley, California

Microbiology and Laboratory Diagnostics

XIV. Should ASPs Work With the Microbiology Laboratory to Develop Stratified Antibigrams, Compared With Nonstratified Antibigrams?

Recommendation

15. We suggest development of stratified antibigrams over solely relying on nonstratified antibigrams to assist ASPs in developing guidelines for empiric therapy (*weak recommendation, low-quality evidence*).

- CLSI, rutin kümülatif antibiyogramlar ve her bir organizma için en az 30 izolat mevcutsa hasta yaşı, hastalığı, birime, örnek türüne... göre antibiyogramlar için öneriler

XV. Should ASPs Work With the Microbiology Laboratory to Perform Selective or Cascade Reporting of Antibiotic Susceptibility Test Results?

Recommendation

16. We suggest selective and cascade reporting of antibiotics over reporting of all tested antibiotics (*weak recommendation, low-quality evidence*).

Comment: Although data are limited that demonstrate direct impact of those strategies on prescribing, some form of selective or cascaded reporting is reasonable. After implementation, ASPs should review prescribing to ensure there are no unintended consequences.

- Seçici raporlama
- Antibiyotik reçetesinin uygunluğundaki artış % 7-41 arasında
- Kaskad raporlama (örneğin organizma sefazolin duyarlı ise; seftriakson bildirilmeyecek, bu konuda kılavuz yok)

XVII. Should ASPs Advocate for Rapid Diagnostic Testing on Blood Specimens to Optimize Antibiotic Therapy and Improve Clinical Outcomes?

Recommendation

18. We suggest rapid diagnostic testing in addition to conventional culture and routine reporting on blood specimens if combined with active ASP support and interpretation (*weak recommendation, moderate-quality evidence*).

- Kan kültürlerinden bakteri türlerini ve duyarlılıklarını tanımlamak için hızlı moleküler analizleri
- Mortalite, hastanede kalış süresi ve maliyeti düşürür
- MALDI-TOF ile hızlı tanımlama
- Hızlı antibiyotik duyarlılık testleri?

**Kan kültürü şişesinden ADT
yapmalı mı?**

EVET

- Hız çok önemli
- Standart yöntem ?
 - BSAC
 - KLİMUD Kan Kültürü uygulama Kılavuzu
 - EUCAST- Doğrudan duyarlılık testleri dokümanı

GENEL OLARAK 'DİRENÇLİ'
SONUCA GÜVENİLEBİLİR

Direkt yöntem güvenilir mi?

Chandrasekaran ve CLSI-
YGS Çalışma Grubu J Clin
Microbiol Jan 2018

**Kategori
uyumu**

%87.8-92.2

Küçük hata

**GP: %2,6
GN: %6,3**

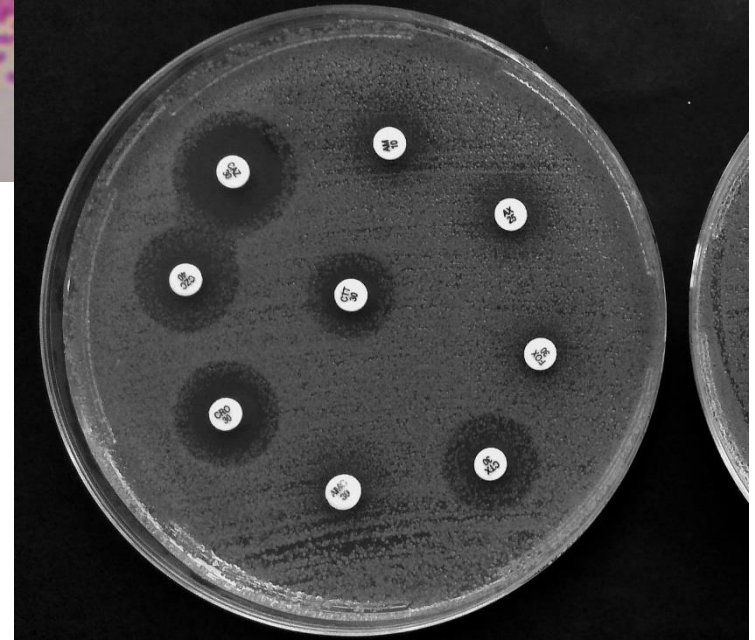
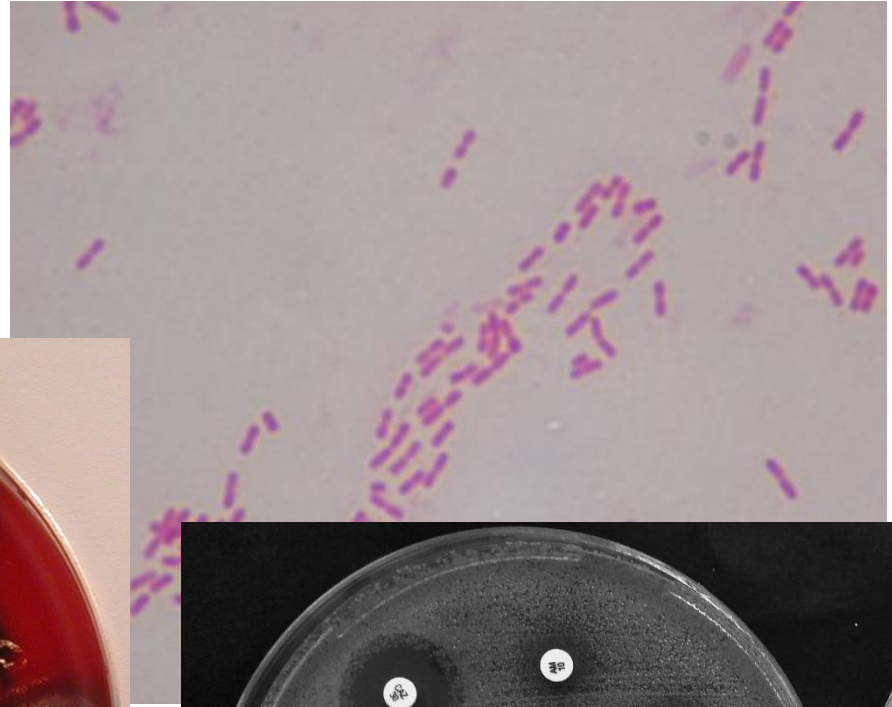
Büyük hata

1.7- 3.0

**Çok büyük hata YOK (16 saatte okunursa; 6
saatte (%1.8-3.0))**

20 Gram negatif
(Enterobacteriaceae,
Acinetobacter,
Pseudomonas),
-Simüle örnekler
-Kan kültür sistemleri
(BACTEC, BacT Alert,
Versatrek)

İDEAL ÜÇLÜ



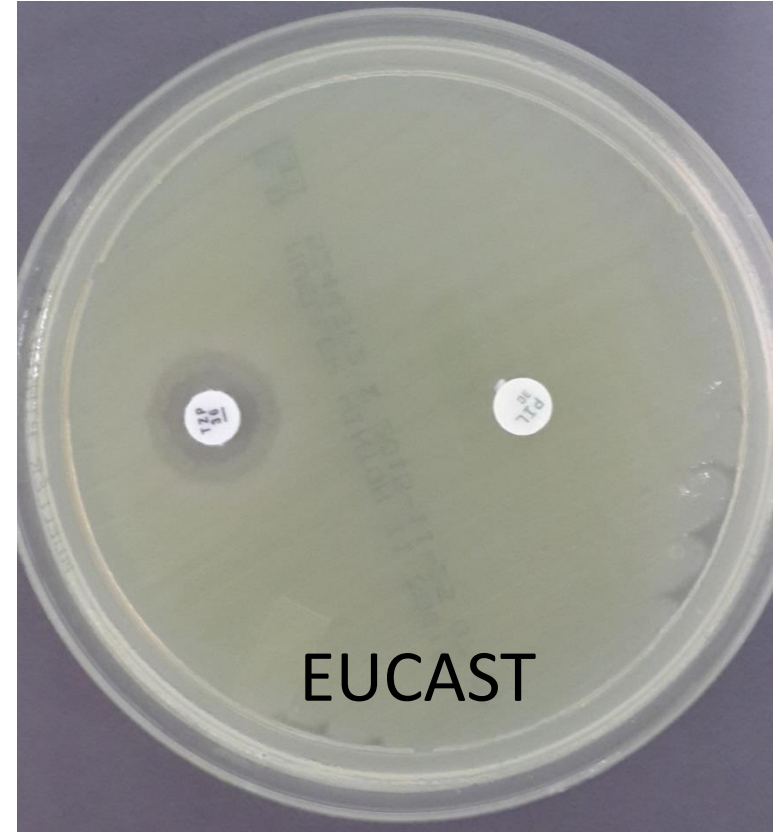
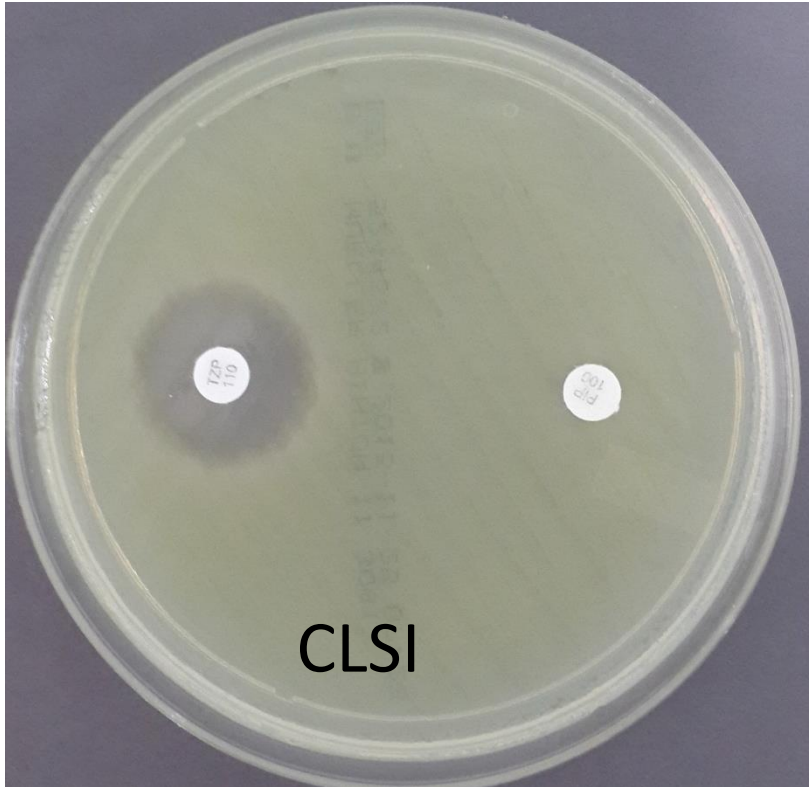
CAESAR'a gönderilen Türkiye verisi - Ulusal Antibiyotik Direnç Oranları (2013-2016)

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				<i>Acinetobacter</i> spp.			
Antibiyotik sınıfı	2013	2014	2015	2016	2013	2014	2015	2016
Aminoglikozidler (R)	%19	%18	%17	%27	-	%74	%80	%78
Florokinolonlar (R)	%22	%19	%24	%35	-	%89	%89	%92
Piperasilin-tazobaktam (R)	%27	%21	%30	%31	UD	UD	UD	UD
Seftazidim (R)	%26	%19	%24	%24	UD	UD	UD	UD
Karbapenemler (R)	%33	%24	%32	%37	-	%89	%89	%92
Karbapenemler (I+R)	%36	%30	%37	%48	-	%90	%90	%93
Çok ilaca direnç (R)	-	%17	%21	%28	-	%66	%77	%76

P. aeruginosa- ADTS Kısıtlı Bildirim Listesi

Test grubu	Antimikrobiyal
A	Seftazidim- dDD- S
	Piperasilin- Tazobaktam- ?
	Gentamisin- R
B	Amikasin- S
	İmipenem-
	Meropenem- R
	Sefepim
	Siprofloksasin
C	Kolistin

Piperasilin /tazobaktamda ufak bir sorun



Bu durum *E.coli*'de de oluyor. Ne önerirsiniz ne yapalım nasıl raporlayalım?

Piperasilin tazobaktam: EUCAST-CLSI farkı

- CLSI disk (100/10)
 - $S \geq 21$ mm 18-20 (I) $17 \geq R$ (Enterobacteriaceae)
 - $S \geq 21$ mm 15-20 (I) $14 \geq R$ (*P.aeruginosa*)
- CLSI MİK $S \leq 16/4$ 32/4-64/4 (I) $R \geq 128/4$
- EUCAST disk 30/6
 - $S \geq 20$ mm $17 > R$ (= 16 ve küçükse-R; 18-19 I)
 - $S \geq 18$ mm $18 > R$ (*P.aeruginosa*)
- EUCAST MİK $S \leq 8/4$ (R) $> 16/4$



Point-Counterpoint: Piperacillin-Tazobactam Should Be Used To Treat Infections with Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Positive Organisms

Audrey N. Schuetz,^a Sergio Reyes,^b Pranita D. Tamma^c

^aDepartment of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota, USA

^bBacterial Resistance and Hospital Epidemiology, International Center for Medical Research and Training—CIDEIM, Cali, Colombia

^cDepartment of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

INTRODUCTION Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination antimicrobials (BLBLIs) are among the most controversial classes of antibiotic agents available for the treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL)-producing Gram-negative bacteria (ESBL-GNR). Piperacillin-tazobactam (PTZ) is one of the most frequently utilized antibiotic agents for empirical Gram-negative bacterial coverage and remains active against a large proportion of ESBL-GNR strains. Furthermore, good antimicrobial stewardship practices encourage the use of carbapenem-sparing treatment regimens for infections due to ESBL-GNR. As rapid diagnostics are increasingly used in the clinical microbiology laboratory and have the capability of detecting CTX-M type or other ESBL resistance mechanisms, this issue continues to be pertinent. Some data imply reduced efficacy of PTZ against ESBLs. Several factors may affect a clinician's choice to use BLBLIs, including the isolate's MIC, the site and severity of infection, and the type of resistance mechanism. These factors are explored in this review of the pros and cons of BLBLI treatment of invasive infections due to ESBL-producing bacteria, as well as how laboratories should report results for BLBLIs for these organisms as they relate to antimicrobial stewardship. In this Point-Counterpoint, Audrey Schuetz provides the pro point of view and Sergio Reyes and Pranita Tamma provide the con, counterpoint view.

P. aeruginosa- ADTS Kısıtlı Bildirim Listesi

Test grubu	Antimikrobiyal
A	Seftazidim- dDD- R
	Piperasilin- Tazobaktam- R
	Gentamisin- R
B	Amikasin- S
	İmipenem-
	Meropenem- R
	Sefepim
	Siprofloksasin
C	Kolistin

OLGU

- 68 y, kemoterapi alan E hasta
- Yorgunluk, genel durum bozukluğu, iştahsızlık ve ateş şikayeti ile acil servise başvuruyor
 - Ateş: 38.9 °C
 - Kan basıncı: 102/64 mm Hg ,Nabız: 107/dk
 - Solunum sayısı: 21/dk
- Kan dolaşımı enfeksiyonu ön tanısı ile yatırılıyor

Olgu

- 2 set kan kültürü
 - 2 ayrı venden
 - Aerobik, anaerobik şişelere



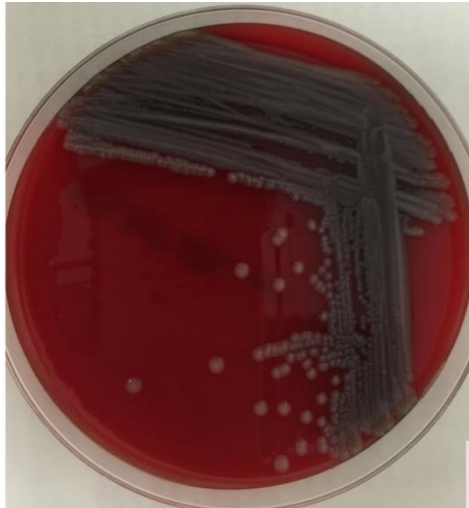
Olgu

- Bu noktada enfeksiyon hastalıkları kliniğinin ampirik antibiyotik seçimi nasıl olur?
 - Meropenem
 - Piperasilin-tazobaktam
 - Tigesiklin
 - Teikoplanin, Vankomisin
 - Kolistin
 - Diğer?

Olgu

➤ 4 şişede de 36. saatte

Elizabethkingia meningoseptica üredi



MALDI-TOF- 2 saat;
VİTEK /API- Ertesi gün

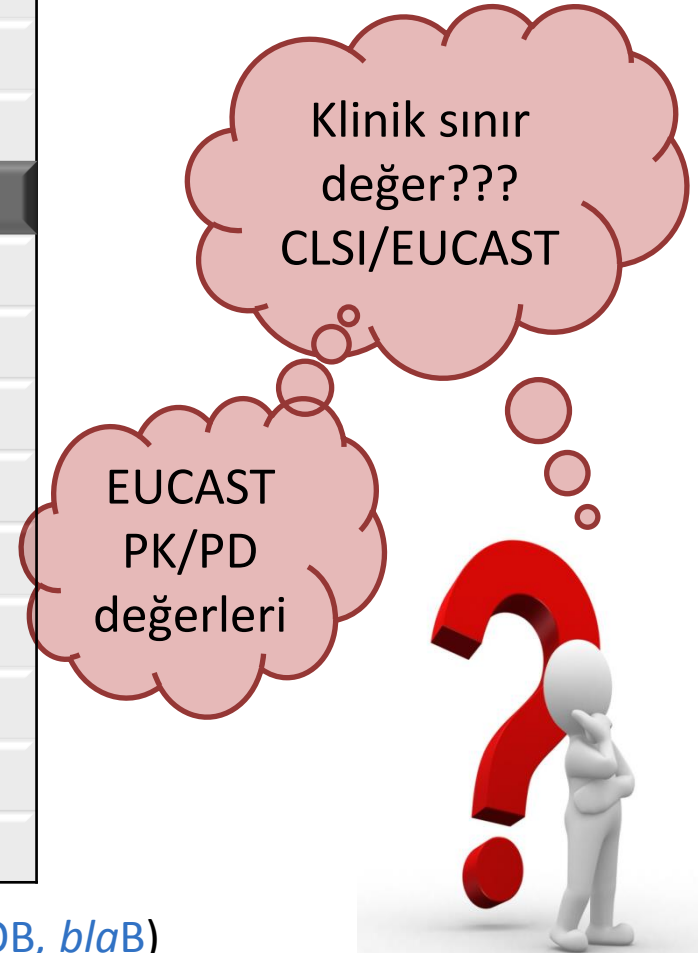
Elizabethkingia meningoseptica (2005)

- *Flavobacterium meningosepticum* (1959)
- *Chryseobacterium meningosepticum* (1994)
- Özellikle risk faktörleri bulunan hastalarda fırsatçı etken

Olgu

- Antibiyotik duyarlılık testi (VİTEK 2- ADT GN kart)

Antimikrobiyal ilaç	MIK ($\mu\text{g/mL}$)
Amikasin	≥ 64
Gentamisin	≥ 16
Aztreonam	≥ 32
Sefepim	≥ 32
Seftazidim	≥ 32
Siprofloksasin	0,25
Kolistin	≥ 8
İmipenem	≥ 16
Meropenem	≥ 16
Piperasillin	≥ 128
Piperasillin/tazobaktam	≥ 32
TMP/SXZ	$\leq 2/38$



Kromozomal kodlanan metallo-beta laktamaz (*bla*GOB, *bla*B)

EUCAST FK/FD (türe özgöl olmayan) sınır değerler tablosu nasıl kullanılmalı?

Henüz standart antimikrobiyal duyarlılık test yöntemi, özgöl sınır değerler belirlenmemiş bir bakterinin enfeksiyon etkeni olarak izolasyonu



Mikrobiyoloji laboratuvarının en uygun antibiyotikler için sıvı dilüsyon yöntemiyle **MİK değerlerini belirlemesi** (gradiyent test, otomatize sistemler?)



Enfeksiyon hastalıkları uzmanının hastaya uygun antibiyotiği **EUCAST FK/FD (türe özgöl olmayan) sınır değerler tablosu** yardımıyla belirlemesi

Olgu

Antimikrobiyal ilaç	MİK (µg/mL)	EUCAST FK/FD	
		MİK (µg/mL)	
		S ≤	R >
Amikasin	≥ 64	16	32
Aztreonam	≥ 32	4	8
Sefepim	≥ 32	4	8
Seftazidim	≥ 32	4	8
Siprofloksasin	0,25	0.25	0.5
İmipenem	≥ 16	2	8
Meropenem	≥ 16	2	8
Piperasillin	≥ 128	4	16
Piperasillin/tazo baktam	≥ 32	4	16
TMP/SXZ	≤ 2/38	2	4



- Literatürde az sayıda olgu
- Olgu derlemelerine göre daha etkili antibiyotikler;
 - Florokinolonlar
 - TMP/SMX
 - Rifampisin
 - Piperasilin tazobaktam
 - Tigesiklin
 - Vankomisin

Antimikrobiyal yönetim

Konvansiyonel

36. Saat
pozitif kan
kültürü sinyali

4. gün
kültürde
üreme

5. gün
tanımlama ve
antibiyoqram

6. gün uygun
tedavi ve ortam
taramaları

0.gün

1. gün

2.gün

3.gün

4.gün

5.gün

6. gün

Konvansiyonel dışı

universal prob ve
primerlerle
etkenin kandan
direk tanımlaması

MALDI-TOF ile
kandan etkenin direk
tanımlanması, FISH ve
diğer moleküler
yöntemler

kan kültüründen direk
antibiyoqram,
dineng genleri için
moleküler yöntemler

Moleküler
epidemiyojik
yöntemlerin aktif
kullanımı

OĞLUMUN NESİ VAR
DOKTOR ?..

HMM... ONİKİ PARMAK BAĞIRSAGINDA
İLTİHAP VAR...

AMAN DOKTOR...BİZ NERDEN BULU-
RUZ O KADAR PARMAĞI ?..

YANLIŞ ANLADINIZ...ANTİBİYOTİK
TİKE TEDAVİ EDECEĞİZ...

BRAVO BRAVO...FAKİRİZ DİYE ANTİN -
KUNTİNLE TEDAVİ EDİN BİZİ..

ANTİBİYOTİK DİYORUM...

KES/
VETERİNCE
DİNLEDİM!!

EEH,
YÜRÜ GİT
BE
ADAM..!!

O
PARMAKLARI
BULACAĞIM
DOKTOR. NE
PAHASINA OLLUR-
SA OLSUN..!!

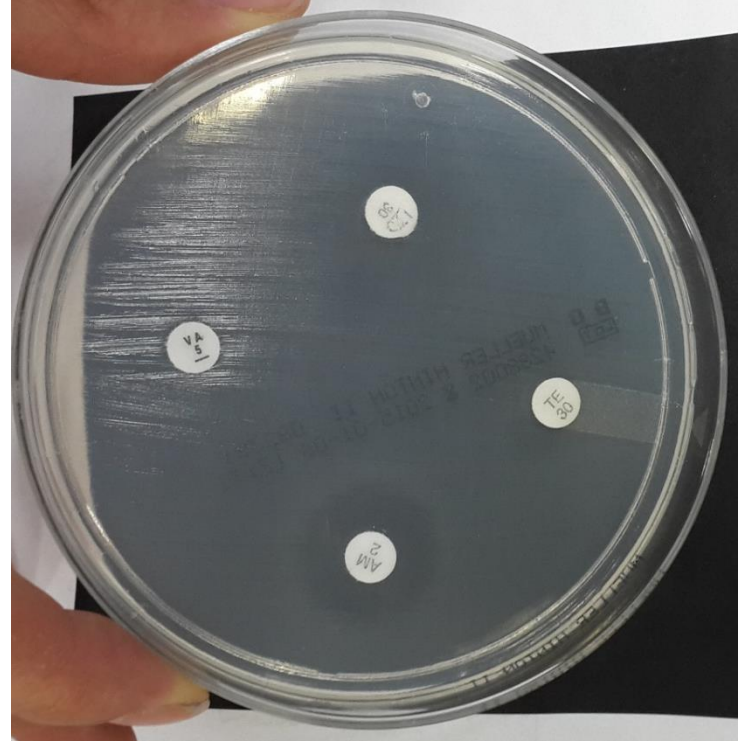


OLGU

- Yüksekten düşme ve subaraknoid kanama nedeniyle NRŞ tarafından iki kez opere edilmiş, eksternal direnaji olan, 63 yaşında, erkek hastanın kan kültüründe Gram pozitif, katalaz negatif kok üremiş. Enterokok testleri (PYR, %6.5 NaCL ve BEA) pozitiftir.
- Hastanede yattığı süre zarfında seftriakson, metronidazol, vankomisin, sulb-sefoperazon, SXT, meropenem uygulanmış. Kan kültür üremesi kolistin, vankomisin, meropenem tedavisinin 6. gününde

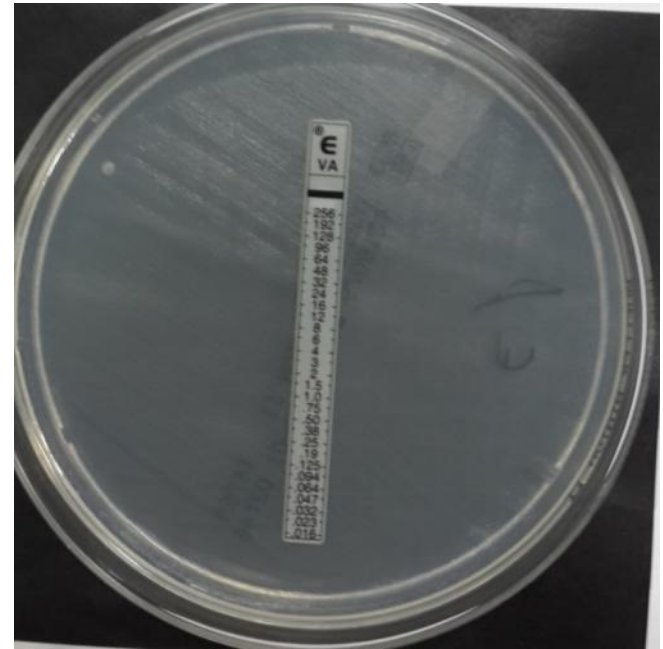
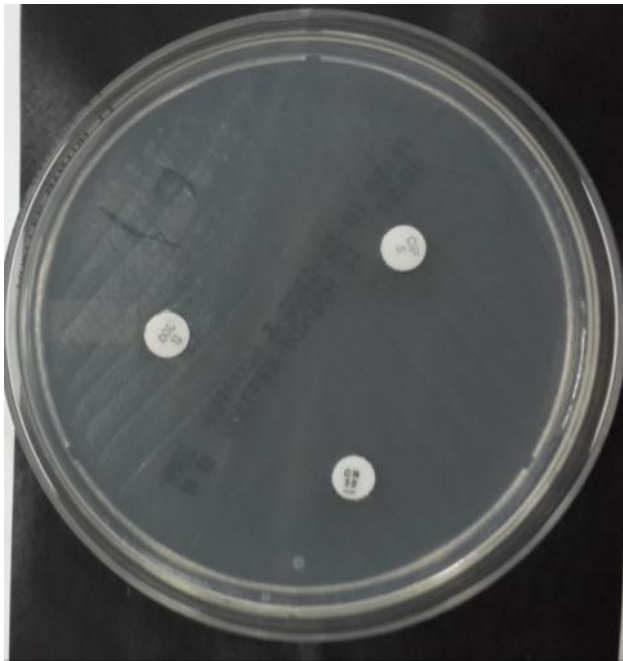
B Ş /Kan Kültürü/16.12.2014/

Antibiyotik	Sonuç
Ampisilin	R
Vankomisin	R
GN30	R
S300	R
Linezolid	S



VA MİK >256 mg/L (gradyan şerit)

E. faecium (VITEK MS, MALDI-TOF)



VRE-Vanko MİK >4 mg/L olan *E. faecium* ve *E. faecalis*

Direnç saptanmasının önemi	
Antimikrobiyal duyarlılık kategorisinin belirlenmesi için gereklidir	Evet
Enfeksiyon kontrol/halk sağlığı	Evet
Halk sağlığı	Evet

CLSI (R) $\geq 32\mu\text{g/ml}$

Hedefte Değişim

vanA ve *vanB* genleri

peptidoglikanda çapraz bağlanma bölgesindeki 5 aminoasitten en uçta yer alan

D-alanin'in yerine

D-laktat veya D-serin'i kodlar

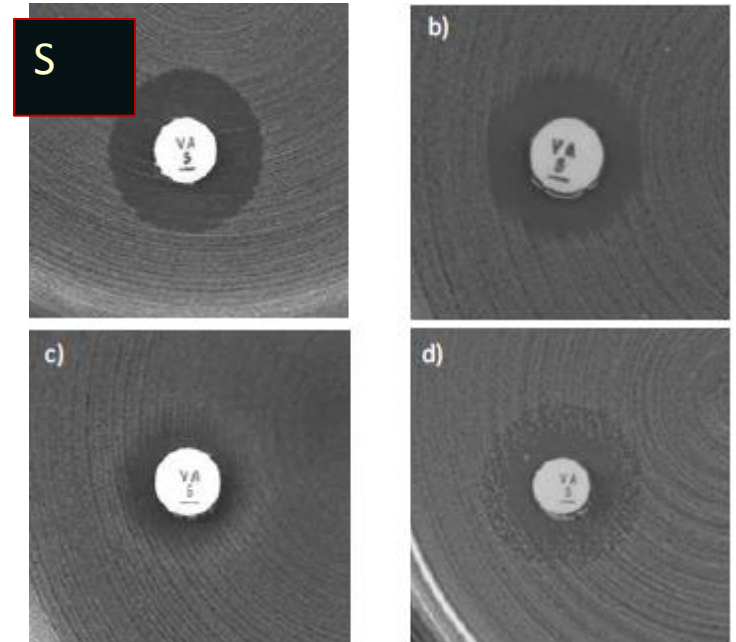
Vankomisin direnç fenotipleri

	VanA	VanB	VanC
Vankomisin	32 - 1000 µg/ml	4 - 1000 µg/ml	2 - 32 µg/ml
Teikoplanin	16 - 512 µg/ml	0,5 - 1 µg/ml	0,5 - 1 µg/ml
Gentamisin	Plazmid edinsel	Plazmid edinsel	Kromozom doğal
	<i>E. faecium, faecalis,</i> <i>durans, casseliflavus,</i> <i>avium, mundtii, hirae</i>	<i>E. faecium,</i> <i>faecalis</i>	<i>E. gallinarum: C₁,</i> <i>casseliflavus/</i> <i>flavescens: C₂₋₃</i>

Tanımlama

- MİK belirlenmesi (dilüsyon) (ISO 20776)
- Disk difüzyon
- Agar sınır değeri:
Vankomisin (6mg/L)
BKIA/BEA (Tarama)
- Genotipik testler-
vanA+*vanB*- ev yapımı
veya ticari

- Disk difüzyon tam 24 saatte incelenmeli



Enterokoklar ve Glikopeptidler

	MIK Değer ≤	Sınır >	Disk	Zon Çapı ≤	>
Teikoplanin	2	2	30	16	16
Vankomisin	4	4	5	12	12
Daptomisin **	4	-	-	-	-

** CLSI

VRE

- İnfektif endokardit
- Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu
- İdrar yolu enfeksiyonu
- Nedeni bilinmeyen bakteremi

Vankomisin MIC > 4mg/L olan *E.faecium* ve *E.faecalis*

Mortalite Vankomisin duyarlı suşlara göre x2.5

CAESAR'a gönderilen Türkiye verisi - Ulusal Antibiyotik Direnç Oranları (2013-2016)

	<i>Enterococcus faecalis</i>				<i>Enterococcus faecium</i>			
Antibiyotik sınıfı	2013	2014	2015	2016	2013	2014	2015	2016
Aminopenisilinler (I+R)	%5	%8	%9	%6	%99	%82	%87	%91
Yüksek düzey gentamisin (R)	%25	%22	%54	%60	%49	%43	%69	%65
Vankomisin (R)	%1	%3	%3	%1	%23	%16	%16	15
Linezolid (I+R)	%2	%3	%2	%0	%4	%4	%4	%1

O. Karatuna: Türkiye'nin
CAESAR Ağında İlk 4 Yılı
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KONGRESİ, 2017

VRE

- **Linezolid**; bakteriostatik
kısa süre kullanımda güvenli
uzun sürede Kİ supresyonu, nörotoksisite
- **Tigesiklin**; bakteriostatik
Düşük serum konsantrasyonları nedeniyle
kullanımı sınırlı
- **Daptomisin**; bakterisidal, biyofilme etkin
muskuler toksisite

VRE & Daptomisin

Onaylanan günlük DAP dozları;

- Deri yumuşak doku enf 4mg/kg
- *S.aureus* bakteremisi/İE 6 mg/kg
- DAP MIC₉₀ *S.aureus* 0.5, *E.faecalis* 2, *E.faecium* 4 ug/mL

Cesar A. Arias, Daptomycin for the treatment of bacteremia due to vancomycin resistant enterococci, Inter J Antimicrob Agents, 2014

- Aynı dozda kullanıldığında klinik etki görülen DAP breakpointleri Enterokoklar için *S.aureus*' dan 4 kat daha fazla
- Daha yüksek dozlarda kullanılmalı !

VRE

- Daptomisin başarısız oldu ise;

1-MIC breakpointe yakın; 3-4 $\mu\text{g/mL}$

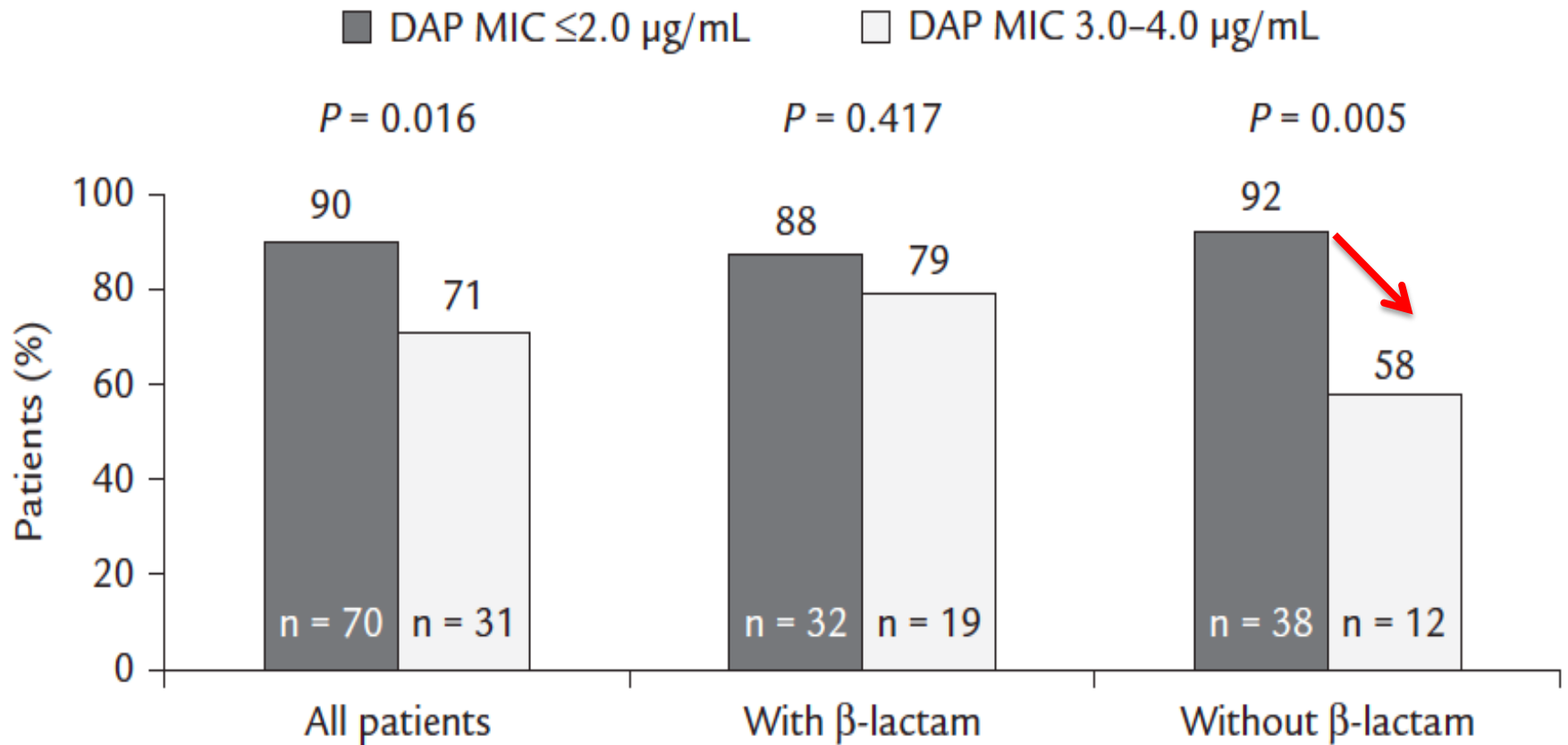
2-Günlük doz $\leq 6 \text{ mg/kg}$

3- Monoterapi

olasılıkları akla gelmeli !

- Schutt AC, Ann Pharmacother, 2009
- Jenkins I, J Hosp Med, 2007
- Arias CA, Clin Infect Dis 2007

Dapto MIC / VRE bakteremisi Klinik başarı



E.faecium/faecalis & DAP

Yüksek doz;

- 10-12 mg/kg vs 6-8 mg/kg → daha yüksek öldürme aktivitesi
 - Akins RL, Antimicrob Agent Chemother 2001
 - Hall AD, Antimicrob Agent Chemother 2012

Kombinasyon tedavileri;

- Ampisilin Entenza JM, Int J Antimicrob Agent, 2010
 - Seftriaxon –VRE dahil Hall Snyder A, J Antimicrob Chemother, 2014
- eklenmesi DAP R önler/aktivitesini arttırır

Ceftaroline Restores Daptomycin Activity against Daptomycin-Nonsusceptible Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*

George Sakoulas,^a Warren Rose,^b Poochit Nonejule,^a Joshua Olson,^a Joseph Pogliano,^a Romney Humphries,^c Victor Nizet^a

University of California San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA^a; University of Wisconsin-Madison School of Pharmacy, Pharmacy Practice Division, Madison, Wisconsin, USA^b; David Geffen School of Medicine at the University of California, Los Angeles, Los Angeles, California, USA^c

Daptomycin-nonsusceptible vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) strains are a formidable emerging threat to patients with comorbidities, leaving few therapeutic options in cases of severe invasive infections. Using a previously characterized isogenic pair of VRE strains from the same patient differing in their daptomycin susceptibilities (Etest MICs of 0.38 mg/liter and 10 mg/liter), we examined the effect of ceftaroline, ceftriaxone, and ampicillin on membrane fluidity and susceptibility of VRE to surface binding and killing by daptomycin and human cathelicidin antimicrobial peptide LL37. Synergy was noted *in vitro* between daptomycin, ampicillin, and ceftaroline for the daptomycin-susceptible VRE strain, but only ceftaroline showed synergy against the daptomycin-nonsusceptible VRE strain ($\sim 2 \log_{10}$ CFU reduction at 24 h). **Ceftaroline cotreatment increased daptomycin surface binding with an associated increase in membrane fluidity** and an increase in the net negative surface charge of the bacteria as evidenced by increased poly-L-lysine binding. Consistent with the observed biophysical changes, ceftaroline resulted in increased binding and killing of daptomycin-nonsusceptible VRE by human cathelicidin LL37. Using a pair of daptomycin-susceptible/nonsusceptible VRE strains, we noted that VRE is ceftaroline resistant, yet ceftaroline confers significant effects on growth rate as well as biophysical changes on the cell surface of VRE that can potentiate the activity of daptomycin and innate cationic host defense peptides, such as cathelicidin. Although limited to just 2 strains, **these findings suggest that additional *in vivo* and *in vitro* studies need to be done to explore the possibility of using ceftaroline as adjunctive anti-VRE therapy.**

- ❖ Seftarolin eklenmesinin DAP R suşlarda bile duyarlılığı arttırdığı
- ❖ Yüksek düzey R bile olsa ampisilin ve seftarolin kullanılması DAP'nin bakteri hücre duvarına bağlanmasını arttırdığı gösterilmiş

VRE

- Fare modellerinde **gentamisin** eklenmesiyle sinerji

Caron F, Antimicrob Agent Chemother , 1992

- DAP + **tigesiklin** kombinasyonu 4 VRE vakasında başarılı bulunmuş

Jenkins I, J Hosp Med, 2007

Teşekkür ederiz...

