

Nonfermenter Acinetobacter ve Pseudomonas İnfeksiyonlarında Antibiyotik Direnci

Dr. Havva TÜNAY

“Laboratuvarda mikropları öldürmeye yetmeyecek konsantrasyonda penisiline maruz bırakarak dirençli hale getirmek hiç de zor değil, ve bu durum sıklıkla vücutta da meydana gelmekte.”

Sir Alexander Fleming, 1945



Antibiotic discovery and resistance timeline

Antibiotic class



PENICILLINS



MACROLIDES



CARBAPENEMS



TETRACYCLINES



FLUOROQUINOLONES

Date of
resistance
identified

1940

1953

1985

1993

Date of
discovery

1928

1948

1985

30 years

since a new class
of antibiotics was
last introduced

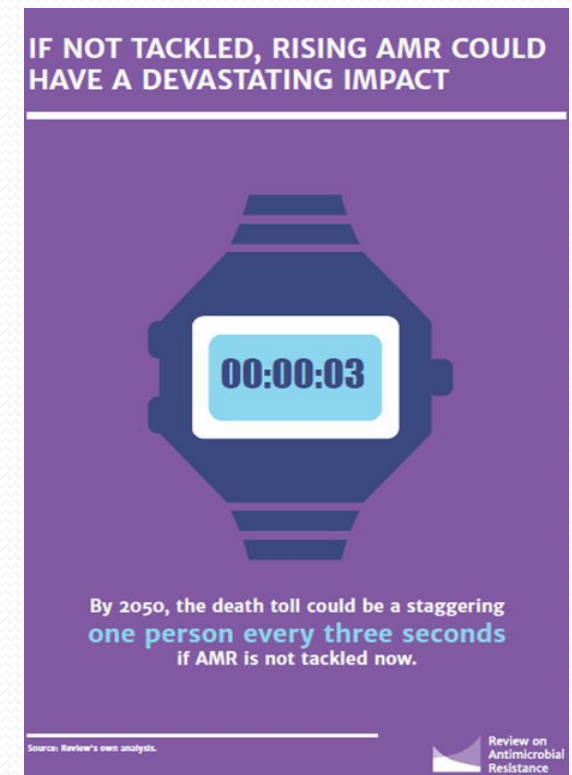
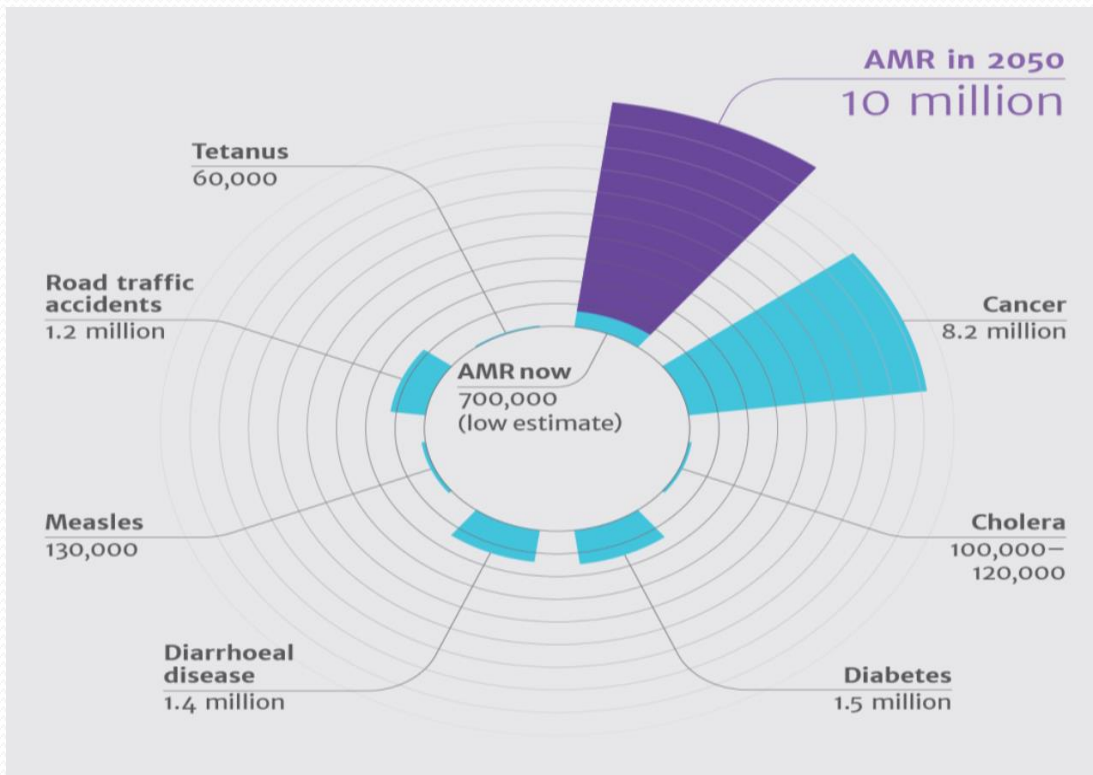
Year

1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ

- Antimikrobiyal direnç tüm dünyada ve ülkemizde boyutları giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Direnç nedeniyle yıllık ölen kişi sayısı: 10 milyon olacak!



The Review on Antimicrobial Resistance May.2016

- 2050 yılında yaklaşık 11 ile 444 milyon kişinin dirençli mikroorganizma infeksiyonları nedeniyle kaybedilebileceği hesaplanmaktadır.
- Global ekonomide % 0.1-3.1 azalma gözlenecektir.

Fitchett JP, et al. Lancet Infect Dis 2016; 16 : 388-389.

DSÖ'nün Yeni Antibiyotiklere Acilen İhtiyaç Duyulan «Öncelikli Patojenler» Listesi (27 Şubat 2017, Cenevre)

Öncelik 1: KRİTİK

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Öncelik 2: YÜKSEK

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter spp., fluoroquinolone-resistant

Salmonellae, fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Öncelik 3: ORTA

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

- ESBL'ler
- Karbapenemazlar
- Membran geçirgenliğinin azalması,
- Atım pompaları ve porin proteinlerdeki değişiklik

ESBL'ler

- Türkiye'de *A.baumannii* suşlarında en yaygın TEM enzimleri görülmekte ve onu da sırasıyla CTX-M ve SHV izlemektedir.

Beriş FŞ et al. Mikrobiyol Bül. 2016

- PER-1 ilk kez Türkiye'den izole edilmiş olup *Acinetobacter* ve *P. aeruginosa* suşlarında yaygın olarak bulunmaktadır.

Eraç B et al.Jpn J Infect Dis 2013

Karbapenemazlar

Grup	Enzim	En sık Görülen Tür
Grup A	KPC, SME, IMI, NMC, GES	Enterobacteriaceae (P. aeruginosa ve Acinetobacter daha az)
Grup B (metallo-b-laktamaz)	IMP, VIM, SIM, SPM, IND, NDM	Enterobacteriaceae P. aeruginosa Acinetobacter spp. Malkoçoğlu G et al. Microb Drug Resist.2017
Grup D	OXA (23,51,58,24)	Acinetobacter spp. Enterobacteriaceae Ahmed SS et al.Eur J Clin Microbiol Infect 2016

Karbapenemaz üreten *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter*

Dirençli Mekanizması Saptanmasının Önemi	
Antimikrobiyal duyarlılık saptanması için gereklidir	Hayır
Enfeksiyon kontrolü	Evet
Halk sağlığı	Evet

Tanımlama

- **Tarama**

- Karbapenemazlar EUCAST'in verdiği MİK sınır değerlerine göre taranır.
- Rutin duyarlılık testlerinde karbapenemlere duyarlılıkta azalma saptandığında fenotipik yöntemler uygulanır.

- **Doğrulama**

- **Fenotipik Testler:** İnhibitörlerle (boronik asit, dipikolinik asit vb) uygulanır: Grup D için inhibitör YOK!
- **Genotipik Testler:** PCR

EUCAST

- Önerilen MİK değerleri karbapenemazlar göz önüne alınarak belirlenmiştir.
- Karbapenemaz varlığının saptanması MİK değerine göre belirlenen duyarlılık sonucunu etkilememelidir.
- Tedaviyi MİK sonucu yönlendirmelidir.
- Ancak, karbapenemazın saptandığı izolatlar ile ilgili olarak hastane enfeksiyon kontrol ekibi uyarılmalıdır.

Kolistine Heterodirenç

- Duyarlı popülasyonda (MİK <2 mg/L) 10^{-7} ve 10^{-8} sıklıkta dirençli subpopülasyonlar bulunabilir
- *Acinetobacter baumannii*' de kolistin MİK'i 0,25 ila 2 mg/L iken alt popülasyonların 3 ila 10 mg/L kolistin aralığında ürediği belirtilmiştir.

El-Halfawy OM, et al. Clinical Microbiology Reviews. 2015.

- Klinikte suboptimal dozlarda kolistin kullanımı sonucunda görülebilir
- Rutin MİK yöntemiyle atlanıyor
- Popülasyon Analiz Profili (PAP) gereklidir

NHSN 2014 Verisi

Mikroorganizma	Pnömoni	Kan Dolaşımı İnfeksiyonu	Üriner Sistem İnfeksiyonu	Cerrahi Alan İnfeksiyonu
<i>Acinetobacter baumannii</i>				
Karbapenemler	55.5	46.6	64.0	33.3
MDR	53.8	43.7	69.1	32.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
Karbapenemler	28.4	25.8	23.9	7.7
Kinolonlar	31.9	30.2	22.5	11.5
Aminoglikozidler	18.2	17.2	21.1	6.6
Pip-tazobaktam	19.4	18.4	15.5	7.4
MDR	19.9	17.9	17.7	4.3

Uluslararası AMD Sürveyans Ağları



EARS-Net

Avrupa AMD Sürveyans
Ağı

(Sadece AB üye ülkeleri
kapsıyor)



CAESAR-Net

Orta Asya ve Doğu Avrupa
AMD Sürveyans Ağı

(AB üyesi olmayan diğer
ülkelerdeki direnç verilerinin
izlenmesi amaçlanıyor)

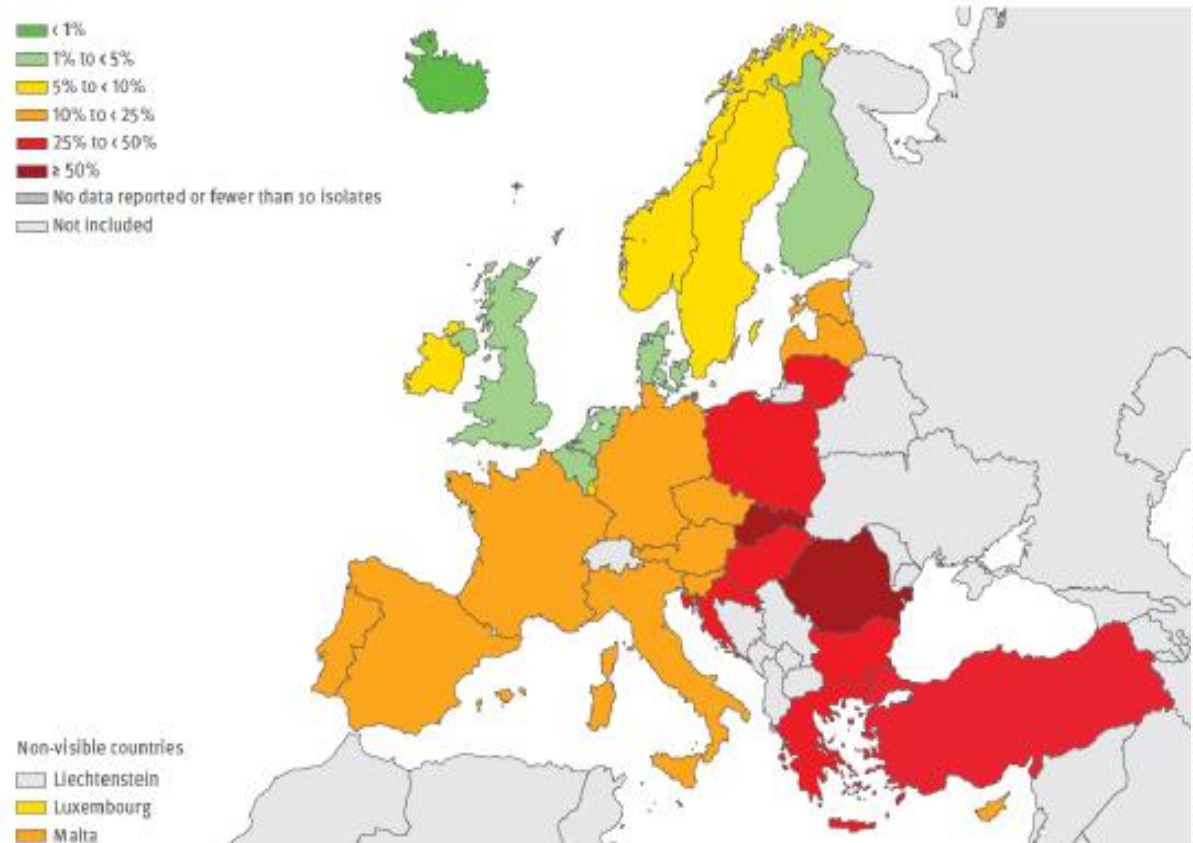


Avrupa Antibiyotik Direnci Sürveyans Ağı (EARS-Net)

- *P.aeruginosa* izolatlarında karbapenem direnç yüzdeleri, AB ülkeleri ve Türkiye

2015

- Türkiye: % 32
- AB Ort: %17.8

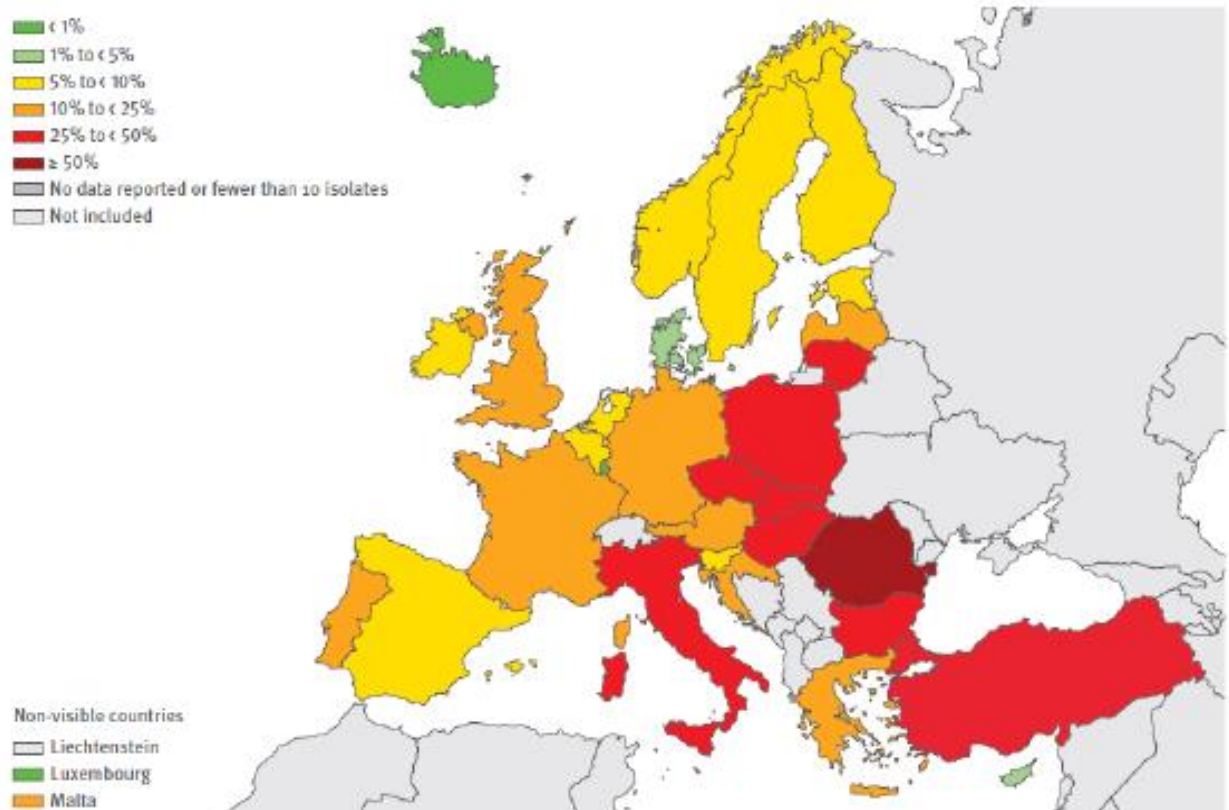


Avrupa Antibiyotik Direnci Sürveyans Ağı (EARS-Net)

- *P.aeruginosa* izolatlarında piperasilin-tazobaktam direnç yüzdeleri, AB ülkeleri ve Türkiye

2015

- Türkiye: % 30
- AB Ort: %18.1

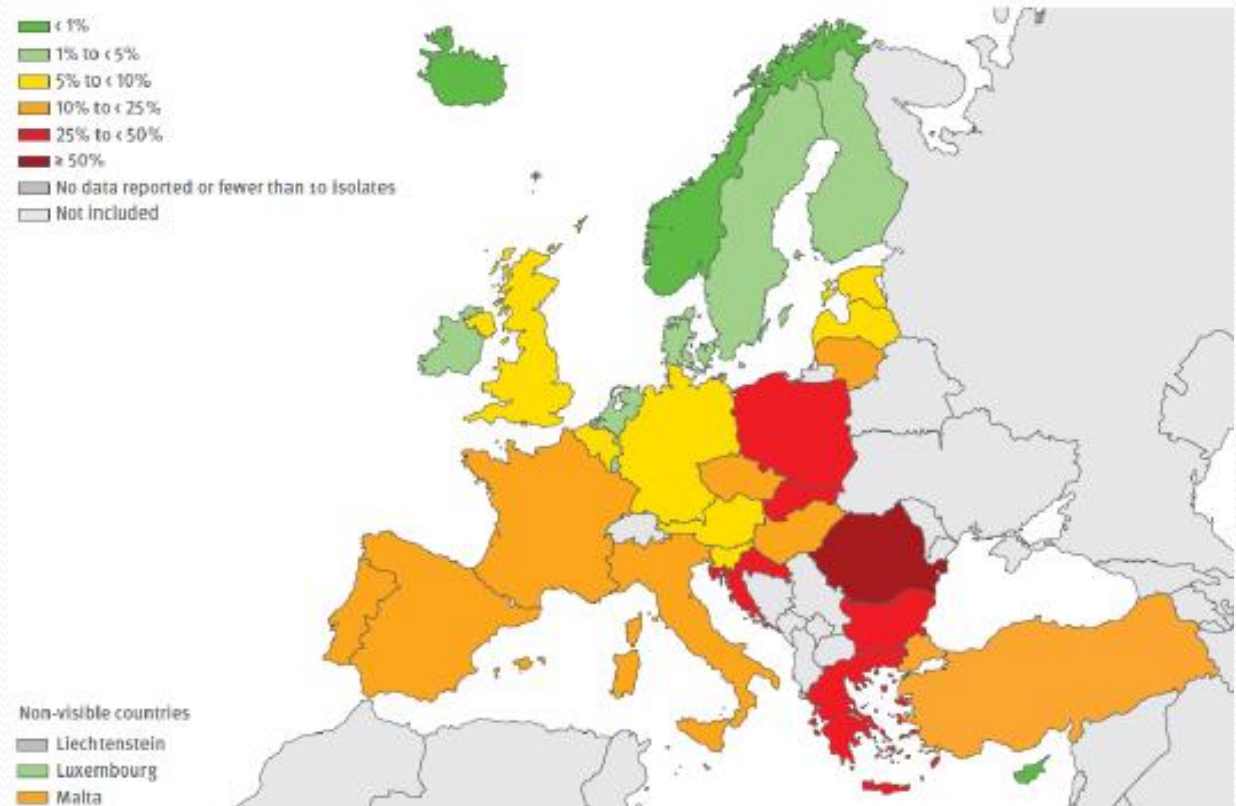


Avrupa Antibiyotik Direnci Sürveyans Ağı (EARS-Net)

- *P.aeruginosa* izolatlarında aminoglikozit direnç yüzdeleri, AB ülkeleri ve Türkiye

2015

- Türkiye: % 17
- AB Ort: %13.3



Avrupa Antibiyotik Direnci Sürveyans Ağı (EARS-Net)

- *Acinetobacter* spp. izolatlarında karbapenem direnç yüzdeleri, AB ülkeleri ve Türkiye

2015

- Türkiye: % 89



CAESAR'a Gönderilen Türkiye Verisi – Ulusal Antibiyotik Direnç Oranları (2013-2015)



Yıl	2013	2014	2015
Ağa dahil laboratuvar	77	47	77
Toplam izolat	10.337	10.668	16.423
Bakteriler	n	n	n
<i>E. coli</i>	3286	2794	4159
<i>K. pneumoniae</i>	1635	1617	2570
<i>P. aeruginosa</i>	1123	987	1344
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	1482	2418
<i>S. aureus</i>	2133	1919	2591
<i>S. pneumoniae</i>	147	142	186
<i>E. faecalis</i>	1136	913	1664
<i>E. faecium</i>	917	814	1491

CAESAR'a Gönderilen Türkiye Verisi - Ulusal Antibiyotik Direnç Oranları (2013-2015)



	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		
Antibiyotik sınıfı	2013	2014	2015	2013	2014	2015
Aminoglikozitler (R)	%19	%18	%17	-	%74	%80
Florokinolonlar (R)	%22	%19	%24	-	%89	%89
Piperasilin-tazobaktam (R)	%27	%21	%30	UD	UD	UD
Seftazidim (R)	%26	%19	%24	UD	UD	UD
Karbapenemler (R)	%33	%24	%32	-	%89	%89
Karbapenemler (I+R)	%36	%30	%37	-	%90	%90
Çok ilaca direnç (R)	-	%17	%21	-	%66	%77

Pseudomonas aeruginosa'nın Etken Olduğu Nozokomiyal İnfeksiyonlarda Antibiyotik Direnç Dağılımı, UHESA 2016

Antibiyotik	Pnömoni	Üriner Sistem İnfeksiyonu	Kan Dolaşım İnfeksiyonu	Cerrahi Alan İnfeksiyonu
Seftazidim	42.63	41.43	34.08	24.66
Sefepim	46.80	43.37	38.56	23.25
Piperasilin-tazobaktam	52.22	48.29	45.87	34.11
Levofloksasin	59.32	44.65	35.74	32.31
Siprofloksasin	44.92	40.37	32.59	22.97
Amikasin	29.84	24.94	19.52	7.72
Gentamisin	34.55	29.65	25.24	13.78
İmipenem	59.21	45.05	42.53	22.34
Meropenem	57.79	48.42	44.26	23.58
Kolistin	2.96	6.51	3.32	3.45

Acinetobacter Baumannii'nin Etken Olduğu Nozokomiyal İnfeksiyonlarda Antibiyotik Direnç Dağılımı, UHESA 2016

Antibiyotik	Pnömoni	Üriner Sistem İnfeksiyonu	Kan Dolaşım İnfeksiyonu	Cerrahi Alan İnfeksiyonu
Levofloksasin	95.62	97.95	94.2	92.50
Siprofloksasin	97.51	97.63	93.9	93.42
Amikasin	73.71	72.44	73.66	72.94
Gentamisin	79.29	79.56	76.67	75.06
Tigesiklin	30.69	28.72	29.69	26.84
İmipenem	97.39	96.33	94.34	91.53
Meropenem	97.14	97.74	93.60	91.67
Kolistin	3.81	2.96	2.81	1.58

Türkiye’de Yapılan Çalışma Sonuçları

**Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections:
antibiotic resistance and predictors of mortality**
(17 merkez, geriye dönük çalışma, YBÜ)

Mikroorganizma	Karbapenem (%)	Kinolonlar (%)	3. Kuşak Sefalosporinler (%)	Aminoglikozid (%)	Kolistin (%)
Acinetobacter baumannii	94	94	97	73	6
Pseudomonas aeruginosa	43	49	51	26	1

Ergönül Ö et al. Journal of Hospital Infection 2016

**Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Olarak
İzole Edilen *Pseudomonas* ve *Acinetobacter*
Suşlarının Antibiyotik Direnç
Durumlarının Değerlendirilmesi**



Havva TÜNAY, Nurhak SARA, Neşe DEMİRTÜRK

Yöntem

- Ocak 2015 – Aralık 2017 tarihleri arasında,
- Hastanemizde yatan hastalardan izole edilen,
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tanı kriterlerine göre nozokomiyal infeksiyon tanısı konularak etken kabul edilen,
- Her hasta için ilk üremenin değerlendirmeye alındığı *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* suşları retrospektif olarak incelendi.
- Duyarlılık sonuçları EUCAST standartlarına göre duyarlı (S), orta duyarlı(I) ve dirençli (R) olarak kategorize edilmiştir.

Bulgular

- 95 *P. aeruginosa* ve 205 *Acinetobacter spp.* suşu olmak üzere toplam 220 şuş çalışmaya alındı.
- Etkenlerin en fazla izole edildiği klinik örneğin solunum sekresyon örneği olduğu saptanmıştır (%39.7 ve %60.3).
- Örneklerin kliniklere göre dağılımı dahili yoğun bakım 68(%30.9), cerrahi yoğun bakım 95 (%43.2), cerrahi servis 38(%17.3) ve dahili servis 19(%8.6) olarak belirlenmiştir.

Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Olarak İzole Edilen *Acinetobacter* Suşlarının Antibiyotik Direnç Durumlarının Oranlarının Dağılımı

Antibiyotik	Dirençli	Duyarlı	Orta Duyarlı
Seftazidim (CAZ)	-	-	-
Sefepim (FEP)	-	-	-
Piperasilin- tazobaktam (TZP)	59.2	0.0	40.8
Levofloksasin	92.8	3.2	4.0
Siprofloksasin (CIP)	96.0	3.2	0.8
Amikasin (AK)	44.0	48.8	6.4
Gentamisin (GM)	59.2	37.6	3.2
İmipenem (IPM)	96.0	2.4	1.6
Meropenem (MEM)	96.0	3.2	0.8
Tigesiklin (TG)	5.6	73.6	20.8
Kolistin (COL)	0.8	99.2	0.0

Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Olarak İzole Edilen *Pseudomonas* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranlarının Dağılımı

Antibiyotik	Dirençli	Duyarlı	Orta Duyarlı
Piperasilin-tazobaktam (TZP)	90.5	6.3	3.2
Seftazidim(CAZ)	86.3	11.6	2.1
Sefepim (FEP)	42.1	40.0	17.9
Levofloksasin	52.6	41.1	6.3
Siprofloksasin (CIP)	42.1	50.5	7.4
Amikasin (AK)	28.4	67.4	4.2
Gentamisin (GM)	34.7	65.3	0.0
İmipenem (IMP)	32.6	55.8	11.6
Meropenem (MEM)	37.9	50.5	11.6
Kolistin (COL)	1.1	98.9	0.0

İzole Edilen *P.aeruginosa* Suşlarında Yıllara Göre Direnç Oranlarının Dağılımı

Antibiyotik	Yıl	Dirençli	Duyarlı	Orta Duyarlı
Sefepim (FEP)	2015	34.4	50.0	15.6
	2016	51.4	32.4	16.2
	2017	80.8	19.2	0.0
	Toplam	42.1	40.0	17.9
Siprofloksasin (CIP)	2015	31.2	65.6	3.1
	2016	45.9	40.5	13.5
	2017	50.0	46.2	3.8
	Toplam	42.1	50.5	7.4
Amikasin (AK)	2015	28.1	71.9	0.0
	2016	21.6	73.0	5.4
	2017	38.5	53.8	7.7
	Toplam	28.4	67.4	4.2
Gentamisin (GM)	2015	25.0	75.0	0.0
	2016	35.1	64.9	0.0
	2017	46.2	53.8	0.0
	Toplam	34.7	65.3	0.0
İmipenem (IPM)	2015	31.2	68.8	0.0
	2016	27.0	54.1	18.9
	2017	38.5	42.3	19.2
	Toplam	32.6	55.8	11.6
Kolistin(COL)	2015	0.0	0.0	0.0
	2016	0.0	0.0	0.0
	2017	3.8	96.2	0.0
	Toplam	1.1	98.9	0.0

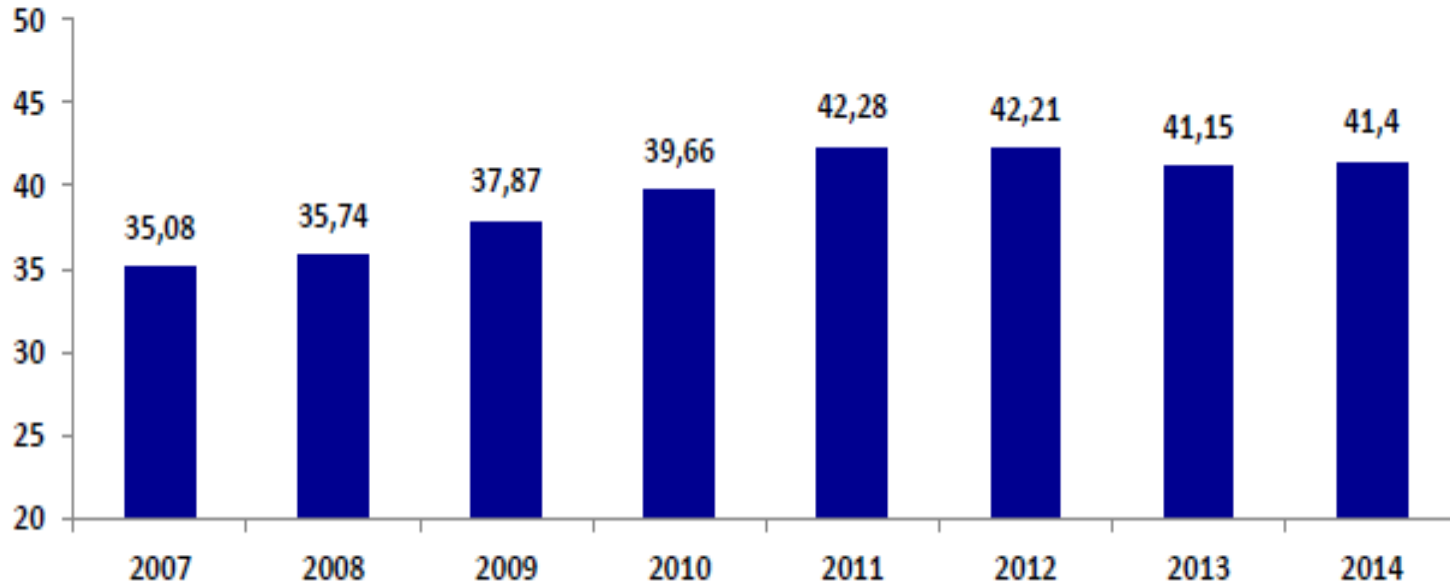
Tartışma

- Gram negatif bakterilerde etken dağılım oranları ve antibiyotik direnci yıllar içerisinde değişiklik göstermektedir.
- Bu nedenle her merkez, kendi infeksiyon etkenlerinin dağılımını ve direnç durumlarını gösteren düzenli ve sürekli sürveyans çalışmalarıyla ampirik tedavi seçeneklerini belirlemelidir.

- Ülkemizde antibiyotikler, en çok kullanılan ilaçlar içerisinde ve bunların önemli bir kısmı gereksiz ya da yanlış kullanılmaktadır !!!



Türkiye’de Antibiyotik Tüketim Seviyesi, 1000 kişiye düşen tanımlanan günlük doz, 2007-2014



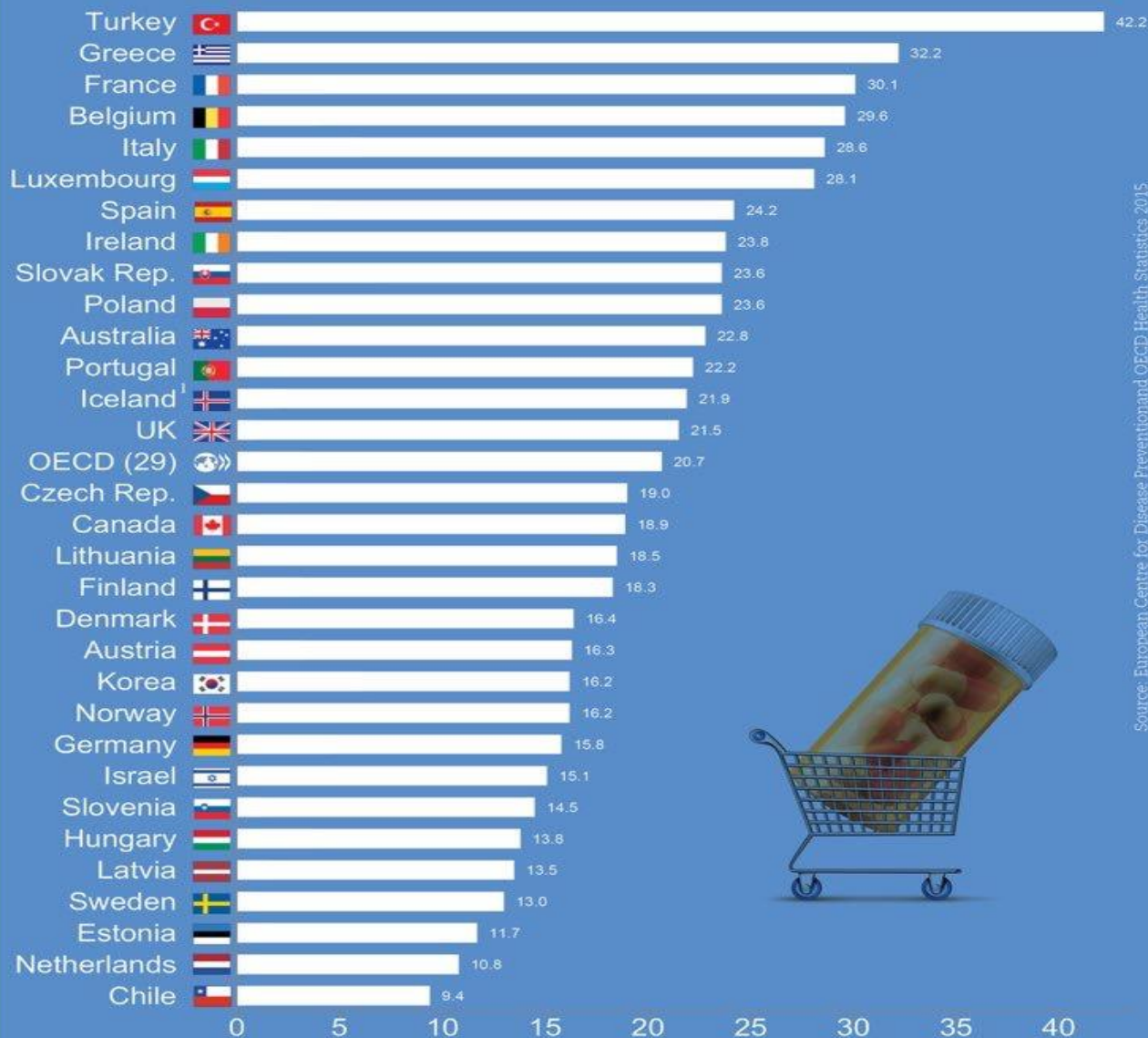
Kaynak: Dünya Sağlık Örgütü

OECD- 2015 RAPORU



OVERUSE OF ANTIBIOTICS

Overall volume of antibiotics prescribed - Defined daily dose per 1000 people per day (2013 or nearest year)



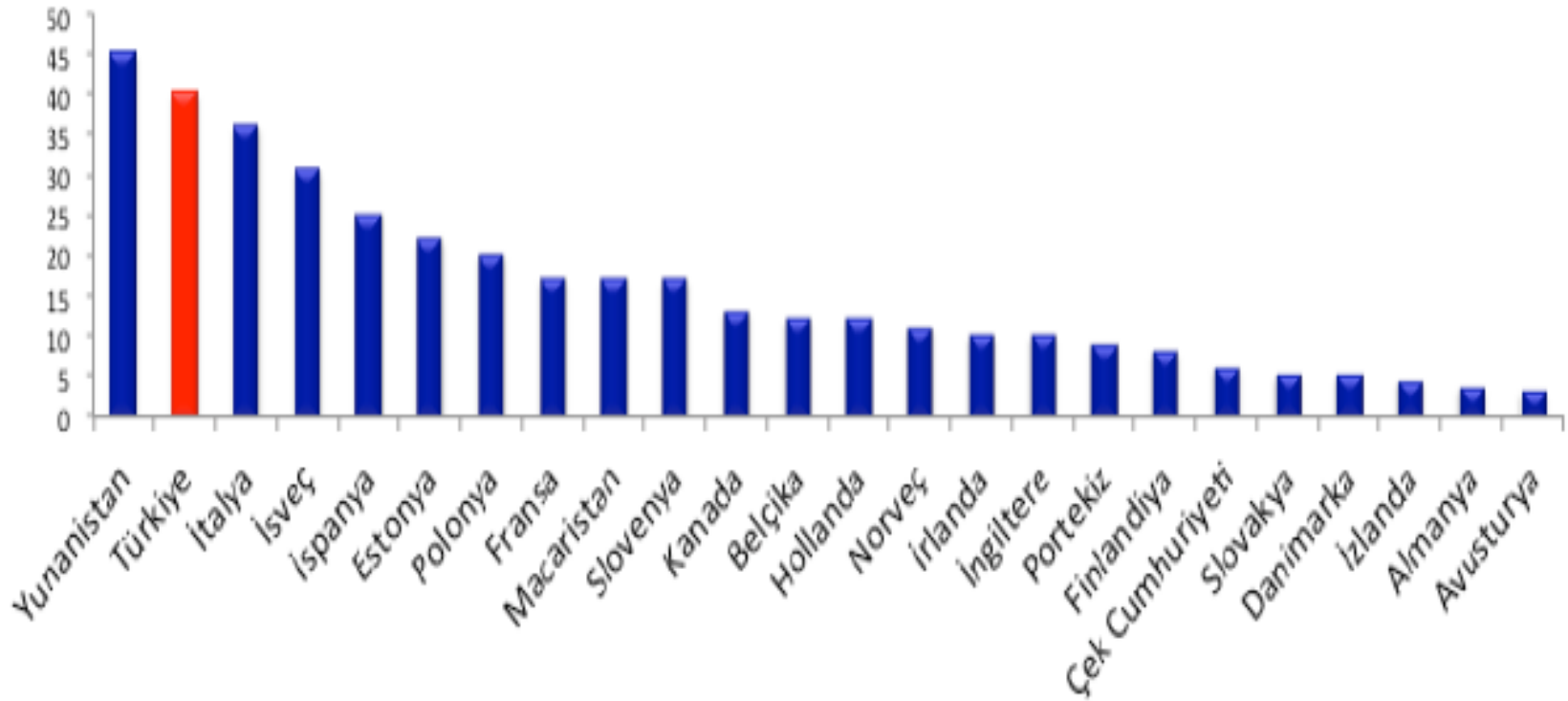
1. Data refer to all sectors (not only primary care).

Illustration: Shutterstock



Source: European Centre for Disease Prevention and OECD Health Statistics 2015

Dünyada Antimikrobiyal Direnç Düzeyi (%), 2014



Kaynak: CDDEP

AMD Küresel Eylem Planı

Mayıs 2015, Cenevre

- Dünya çapında direnç sorununun acilen ele alınması gereken küresel bir tehdit oluşturduğu belirtilmiştir.



AMD Küresel Eylem Planı

1. Eğitim programlarıyla AMD konusunda farkındalığın artırılması,
2. Sürveyansların güçlendirilmesi (Antibiyotik tüketim sürveyansları ana hedef),
3. Yeni antimikrobiyal ilaçların gelişimi için ekonomik imkanların artırılması,
4. İnsan ve hayvan sağlığında antimikrobiyal ilaçların optimize kullanımının sağlanması,
5. Etkili enfeksiyon kontrolü ve enfeksiyon insidansının azaltılması,

Son Sözü Hep Mikroplar Söyler



"The microbe always has the last word."

LOUIS PASTEUR (1822-1895)