Türkiye'de ve Dünyada Antibiyotik Direnci

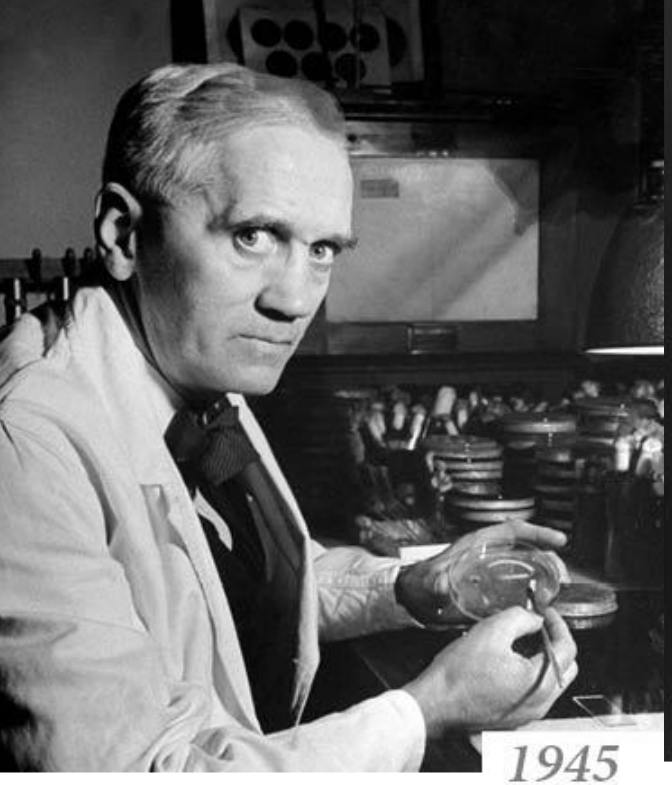
Önder Ergönül, MD, MPH
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
13 Kasım 2018, İstanbul

Sunum

- Dünyada Antibiyotik Direnci
  - CESAR
  - OECD

- Türkiye
  - Ne yapmalı?

Doktor, Sir Samuel Luke Fildes, 1891



1945

Sir Alexander FLEMING

Ödül nedeni: "Penisilinin ve çeşitli infeksiyon hastalıkları üzerindeki tedavi edici etkisinin keşfi"

Doğum: 6 Ağustos 1881, Lochfield, İskoçya
Ölüm: 11 Mart 1955, Londra, Birleşik Krallık (İngiltere)
Ödüllü aldığında çalıştığı kurum: Londra Üniversitesi, Londra, Birleşik Krallık (İngiltere)

Famous observation

1945

Ernst Boris CHAIN

Ödül nedeni: "Penisilinin ve çeşitli infeksiyon hastalıkları üzerindeki tedavi edici etkisinin keşfi"

Doğum: 19 Haziran 1906, Berlin, Almanya
Ölüm: 12 Ağustos 1979, Mulrany, İrlanda
Ödüllü aldığında çalıştığı kurum: Oxford Üniversitesi, Oxford, Birleşik Krallık (İngiltere)

Stable extraction of molecule

1945

ir Howard Walter FLOREY

ül nedeni: "Penisilinin ve çeşitli infeksiyon hastalıkları üzerindeki tedavi ci etkisinin keşfi

ğum: 24 Eylül 1898, Adelaide, Avustralya
im: 21 Şubat 1968, Oxford, Birleşik Krallık (İngiltere)
ülü aldığında çalıştığı kurum: Oxford Üniversitesi, Oxford, leşik Krallık (İngiltere)

Production in US

1939

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY JULY 17 1937

PRONTOSIL IN THE TREATMENT OF ERYSIPELAS

A CONTROLLED SERIES OF 312 CASES*

BY

W. R. SNODGRASS, M.A., B.Sc., M.D., F.R.F.P.S.G.,

Assistant Physician, Western Infirmary, Glasgow

AND

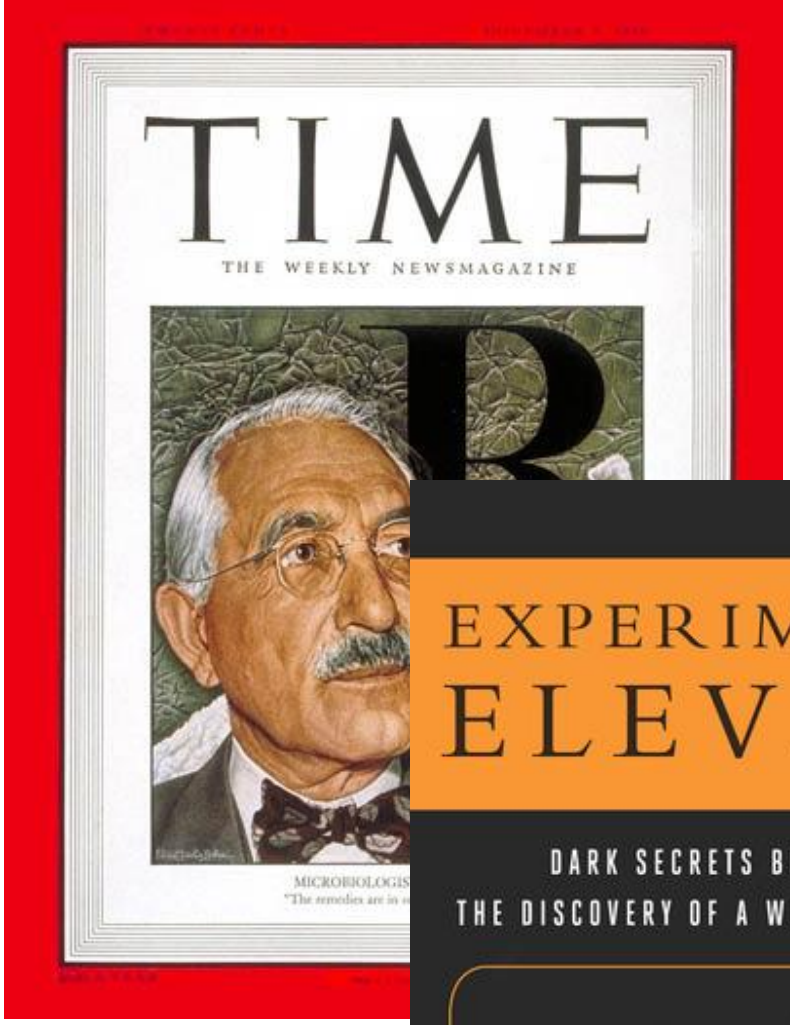
T. ANDERSON, M.B., Ch.B., M.R.C.P.Ed.

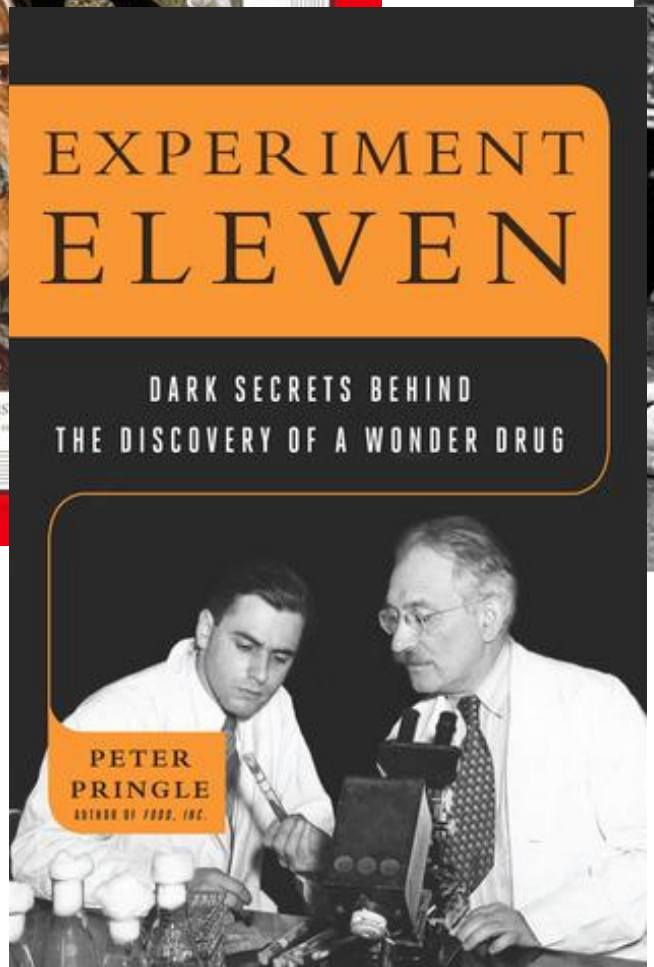
Deputy Superintendent, Rochill Hospital, Glasgow

Gerhard DOMAGK

Ödül nedeni: "Prontosilin antibakteriyel etkisinin keşfi"

Doğum: 30 Ekim 1895, Lagow, Almanya
Ölüm: 24 Nisan 1964, Burgberg, Batı Almanya
Ödülü aldığında çalıştığı kurum: Munster Üniversitesi, Munster, Almanya





1952

Selman Abraham WAKSMAN

Ödül nedeni: "Tüberküloza karşı etkili ilk antibiyotik olan streptomisinin keşfi"

Doğum: 22 Temmuz 1888, Priluka, Çarlık Rusyası (Ukrayna)
Ölüm: 16 Ağustos 1973, Hyannis, MA, ABD
Ödüllü aldığında çalıştığı kurum: Rutgers Üniversitesi, New Brunswick, NJ, ABD

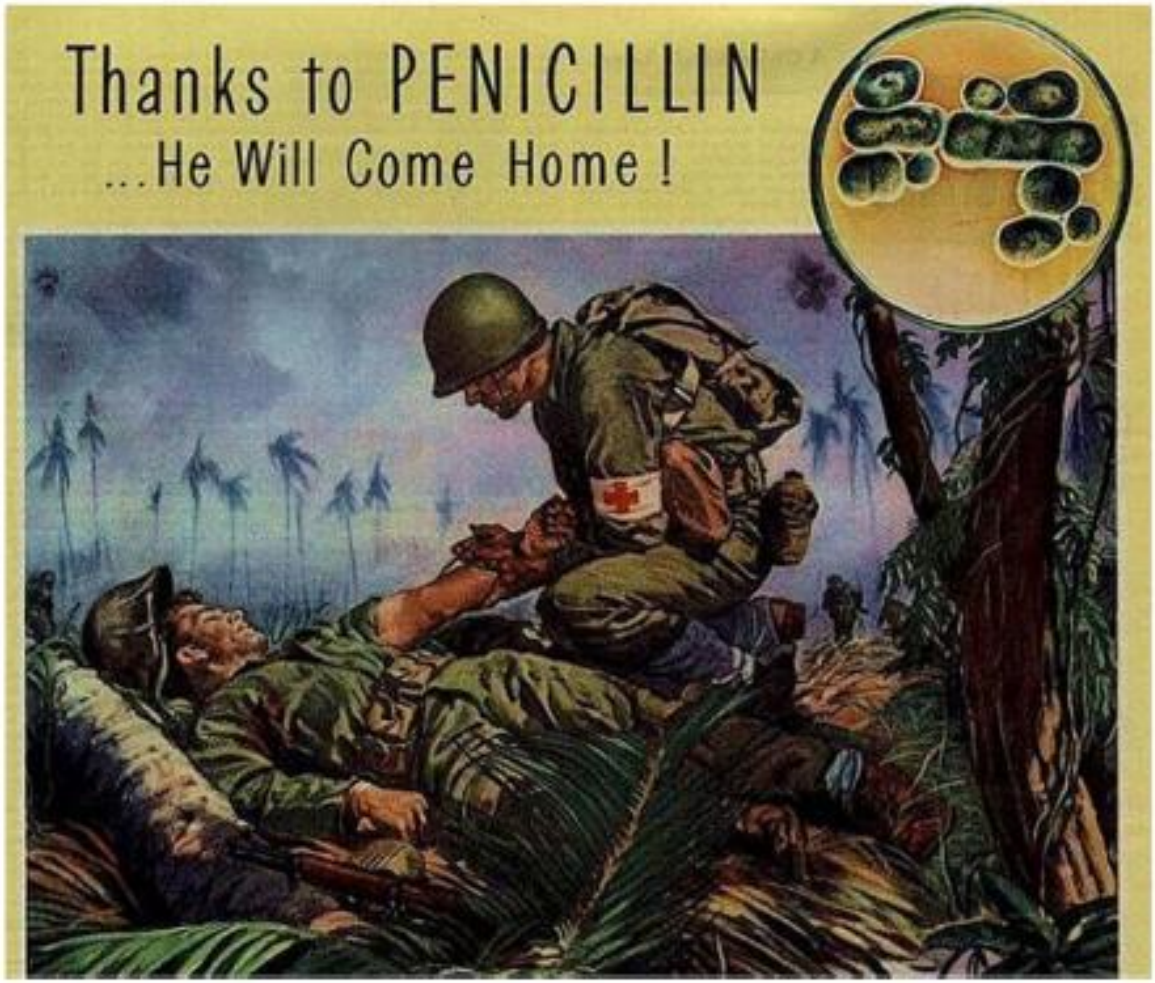


Figure 1 An advertisement by Schenley Laboratories Inc.
By 1944, laboratories across the country were increasing penicillin production. Schenley's advertisement stated, "When the thunderous battles of this war have subsided to pages of silent print in a history book, the greatest news event of World War II may well be the discovery and development of penicillin." Credit: Research and Development Division, Schenley Laboratories Inc., Lawrenceburg, Indiana, USA.

HERBAL ANTIBIOTICS

NATURAL ALTERNATIVES FOR TREATING DRUG-RESISTANT BACTERIA

2ND EDITION, COMPLETELY REVISED, EXPANDED, AND UPDATED

- In-depth profiles of the most effective herbs
- Comprehensive review of scientific research
- Extensive medicine-making instructions
- 200 tincture ratios

STEPHEN HARROD BUHNER

"*The frightening truth you won't find in the* Journal of the American Medical Association: *We are running out of weapons in the war on germs.*"

— from the Foreword by James A. Duke, PhD, author of *The Green Pharmacy*

World Health Organization
REGIONAL OFFICE FOR Europe

Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance

Annual report 2017

Box 2.4. Priority pathogens

In 2017 WHO published a list of priority pathogens (Tacconelli et al., 2018[37]) for which urgent action is needed. This list divided pathogens into critical, high, and medium priority groups according to the threat level each poses to human health. Bacteria and specific antibiotic resistances, according to priority category, are:

Critical priority pathogens:

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, third-generation cephalosporin-resistant

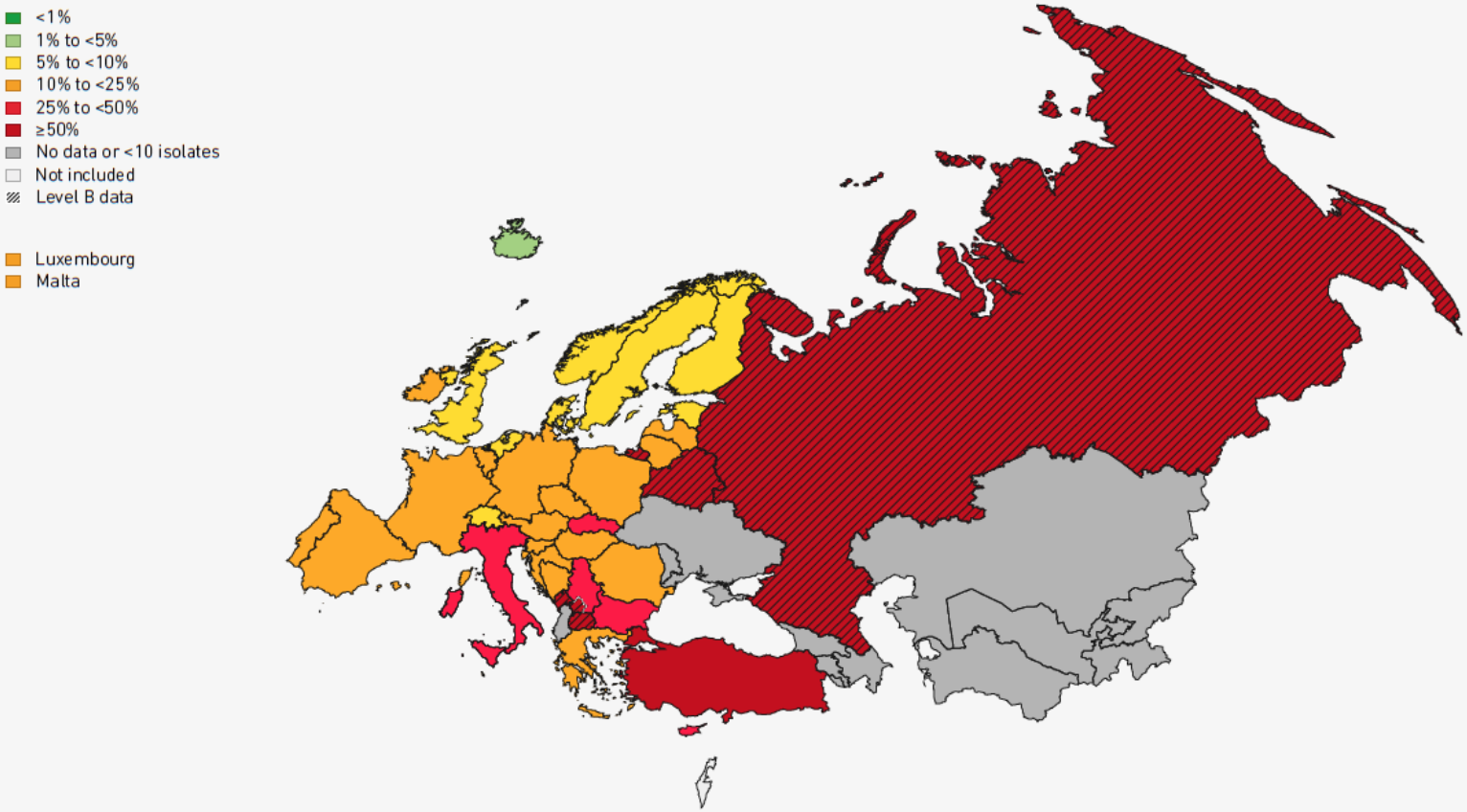
High priority pathogens:

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter spp.*, fluoroquinolone-resistant
- *Salmonella spp.*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, third generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Medium priority pathogens:

- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- *Shigella spp.*, fluoroquinolone-resistant

E. coli: 3. Kuşak Sefalosporin Direnci



Level B data: the data provide an indication of the resistance patterns present in clinical settings in the country or area, but the proportion of resistance should be interpreted with care. Improvements are needed to attain a more valid assessment of the magnitude and trends of AMR in the country or area. For more information about levels of evidence, see section 4.2 Levels of evidence are only provided for CAESAR countries and areas.

EARS-Net countries: Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom.
CAESAR countries and areas: Albania, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bosnia and Herzegovina, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Montenegro, the Republic of Moldova, the Russian Federation, Serbia, Switzerland, Tajikistan, The former Yugoslav Republic of Macedonia, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan and Kosovo (in accordance with United Nations Security Council resolution 1244 (1999))

Data sources: 2016 data from the Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2017) and 2016 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2017).

Fig. 7.1. Third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in the European Region (EARS-Net and CAESAR), 2016

E. coli: Karbapenem Direnci

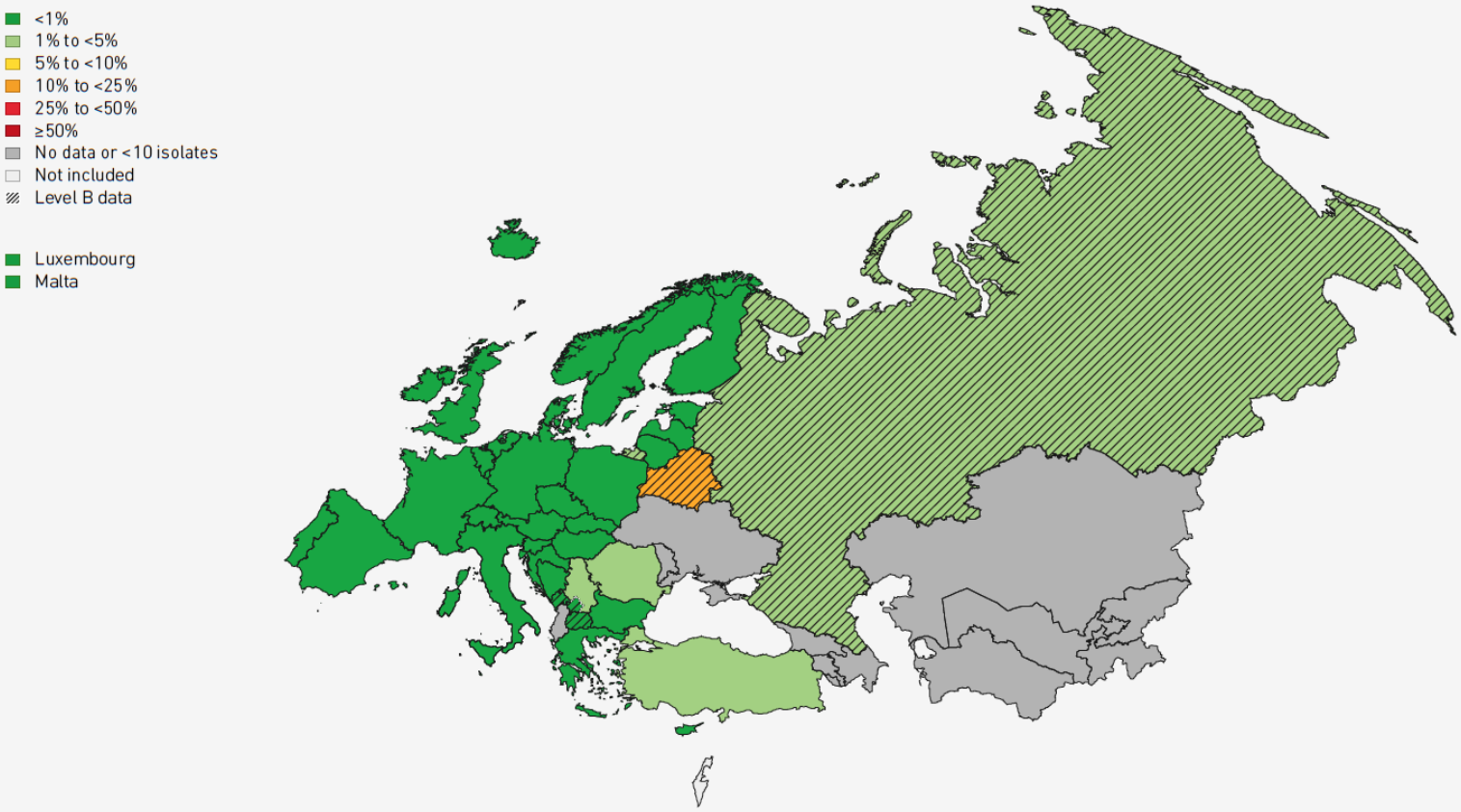


Fig. 7.2. Carbapenem-resistant *E.coli* in the European Region (EARS-Net and CAESAR), 2016

Level B data: the data provide an indication of the resistance patterns present in clinical settings in the country or area, but the proportion of resistance should be interpreted with care. Improvements are needed to attain a more valid assessment of the magnitude and trends of AMR in the country or area. For more information about levels of evidence, see section 4.2 Levels of evidence are only provided for CAESAR countries and areas.

EARS-Net countries: Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom.
CAESAR countries and areas: Albania, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bosnia and Herzegovina, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Montenegro, the Republic of Moldova, the Russian Federation, Serbia, Switzerland, Tajikistan, The former Yugoslav Republic of Macedonia, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan and Kosovo (in accordance with United Nations Security Council resolution 1244 (1999))

Data sources: 2016 data from the Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2017) and 2016 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2017).

K.pneumonia: MDR (3. Kuşak Sef, FQ, AG)

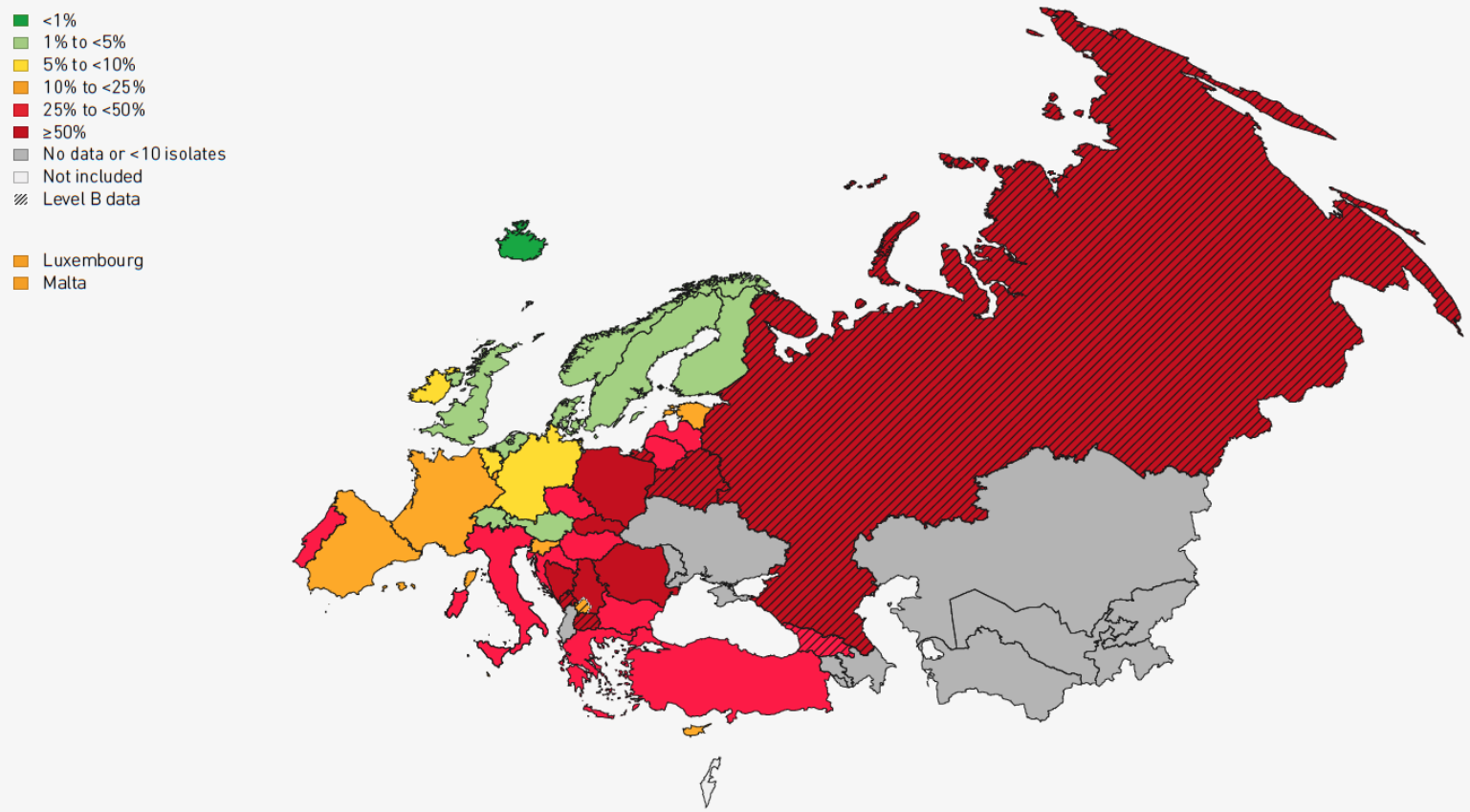


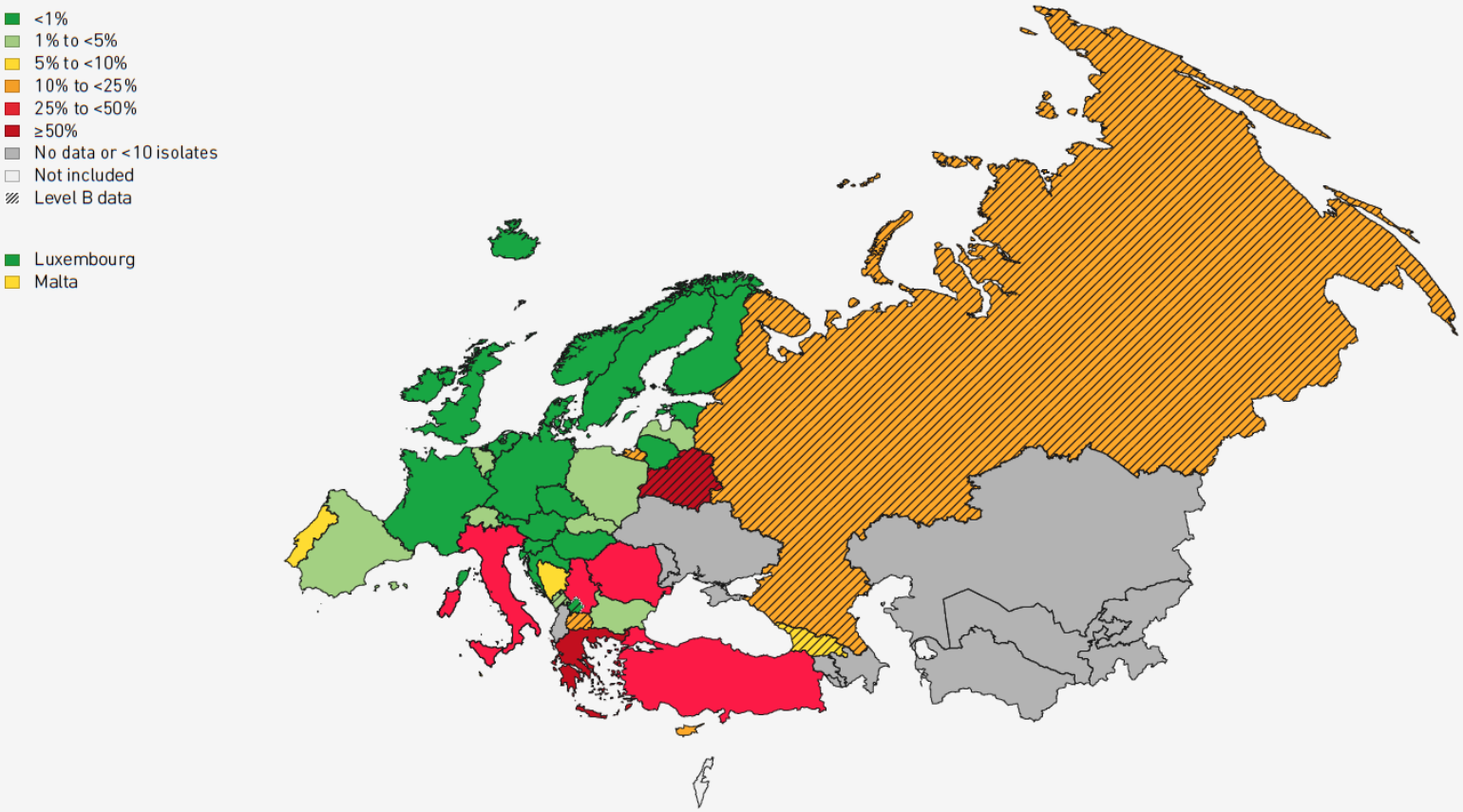
Fig. 7.3. Multidrug-resistant (combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides) *K. pneumoniae* in the European Region (EARS-Net and CAESAR), 2016

Level B data: the data provide an indication of the resistance patterns present in clinical settings in the country or area, but the proportion of resistance should be interpreted with care. Improvements are needed to attain a more valid assessment of the magnitude and trends of AMR in the country or area. For more information about levels of evidence, see section 4.2 Levels of evidence are only provided for CAESAR countries and areas.

EARS-Net countries: Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom.
CAESAR countries and areas: Albania, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bosnia and Herzegovina, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Montenegro, the Republic of Moldova, the Russian Federation, Serbia, Switzerland, Tajikistan, The former Yugoslav Republic of Macedonia, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan and Kosovo (in accordance with United Nations Security Council resolution 1244 (1999))

Data sources: 2016 data from the Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2017) and 2016 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2017).

K.pneumonia: Karbapenem Direnci



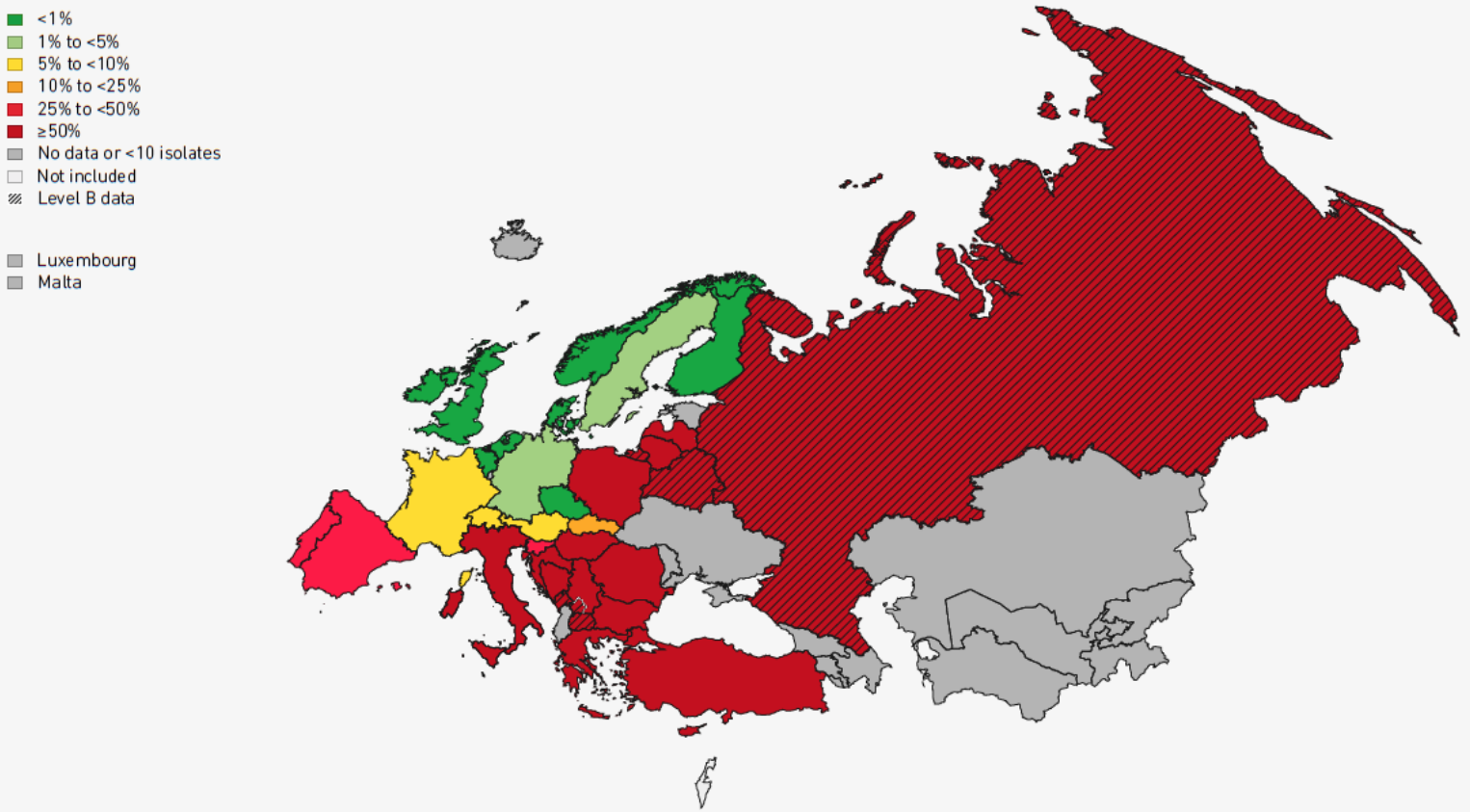
Level B data: the data provide an indication of the resistance patterns present in clinical settings in the country or area, but the proportion of resistance should be interpreted with care. Improvements are needed to attain a more valid assessment of the magnitude and trends of AMR in the country or area. For more information about levels of evidence, see section 4.2 Levels of evidence are only provided for CAESAR countries and areas.

EARS-Net countries: Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom.
CAESAR countries and areas: Albania, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bosnia and Herzegovina, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Montenegro, the Republic of Moldova, the Russian Federation, Serbia, Switzerland, Tajikistan, The former Yugoslav Republic of Macedonia, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan and Kosovo (in accordance with United Nations Security Council resolution 1244 (1999))

Data sources: 2016 data from the Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2017) and 2016 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2017).

Fig. 7.4. Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* in the European Region (EARS-Net and CAESAR), 2016

Acinetobacter: MDR (3. Kuşak Sef, FQ, AG)



Level B data: the data provide an indication of the resistance patterns present in clinical settings in the country or area, but the proportion of resistance should be interpreted with care. Improvements are needed to attain a more valid assessment of the magnitude and trends of AMR in the country or area. For more information about levels of evidence, see section 4.2 Levels of evidence are only provided for CAESAR countries and areas.

EARS-Net countries: Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom.
CAESAR countries and areas: Albania, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bosnia and Herzegovina, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Montenegro, the Republic of Moldova, the Russian Federation, Serbia, Switzerland, Tajikistan, The former Yugoslav Republic of Macedonia, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan and Kosovo (in accordance with United Nations Security Council resolution 1244 (1999))

Data sources: 2016 data from the Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2017) and 2016 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2017).

Fig. 7.5. Multidrug-resistant (combined resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems) *Acinetobacter* spp. in the European Region (EARS-Net and CAESAR), 2016

MRSA: 2016

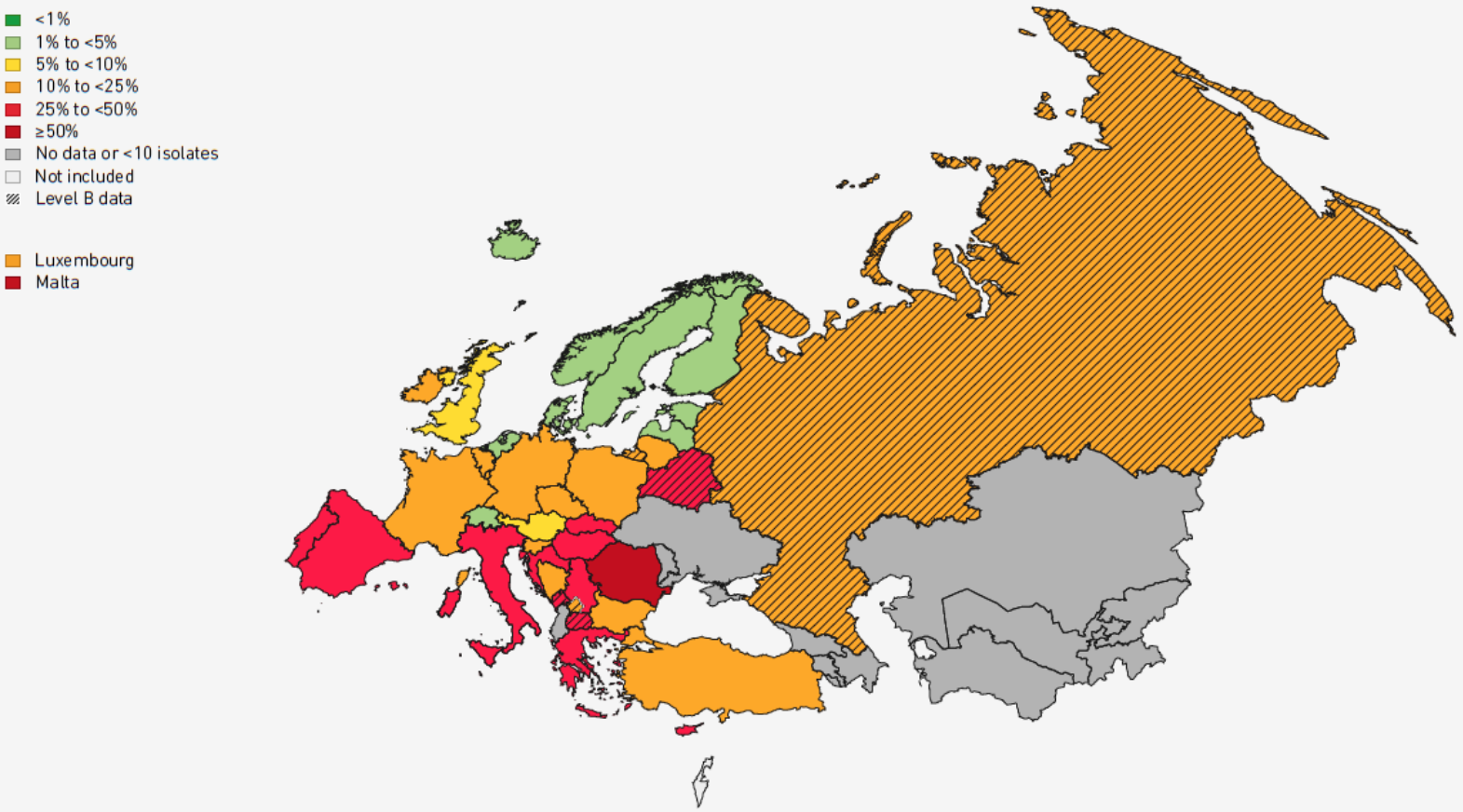


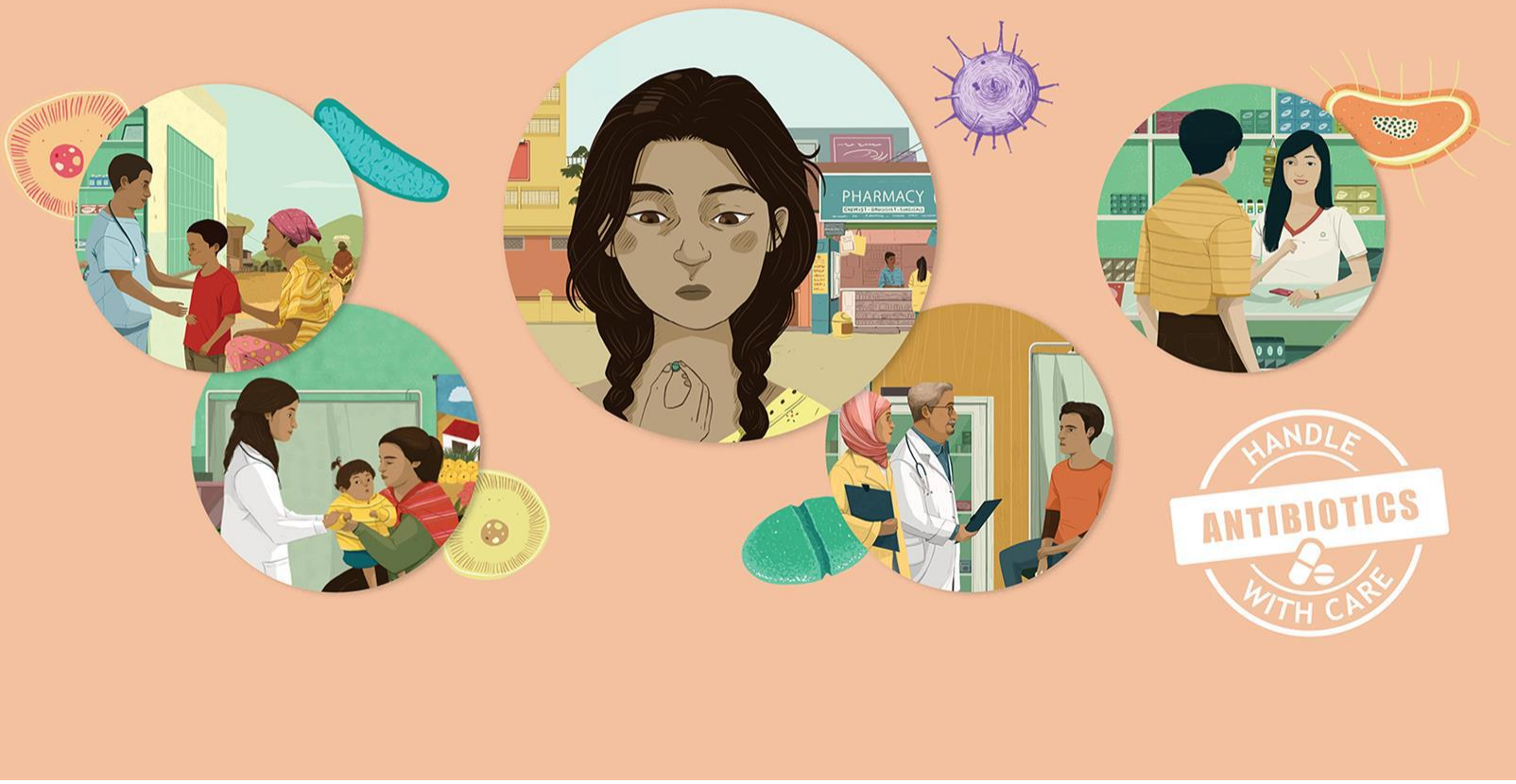
Fig. 7.6. MRSA in the European Region (EARS-Net and CAESAR), 2016

Level B data: the data provide an indication of the resistance patterns present in clinical settings in the country or area, but the proportion of resistance should be interpreted with care. Improvements are needed to attain a more valid assessment of the magnitude and trends of AMR in the country or area. For more information about levels of evidence, see section 4.2 Levels of evidence are only provided for CAESAR countries and areas.

EARS-Net countries: Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom.
CAESAR countries and areas: Albania, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bosnia and Herzegovina, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Montenegro, the Republic of Moldova, the Russian Federation, Serbia, Switzerland, Tajikistan, The former Yugoslav Republic of Macedonia, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, Uzbekistan and Kosovo (in accordance with United Nations Security Council resolution 1244 (1999))

Data sources: 2016 data from the Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2017) and 2016 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2017).

Dünya Antibiyotik Farkındalık Haftası
12-18 Kasım 2018



OECD Health Policy Studies

Stemming the Superbug Tide

JUST A FEW DOLLARS MORE

OECD

LAUNCH VERSION

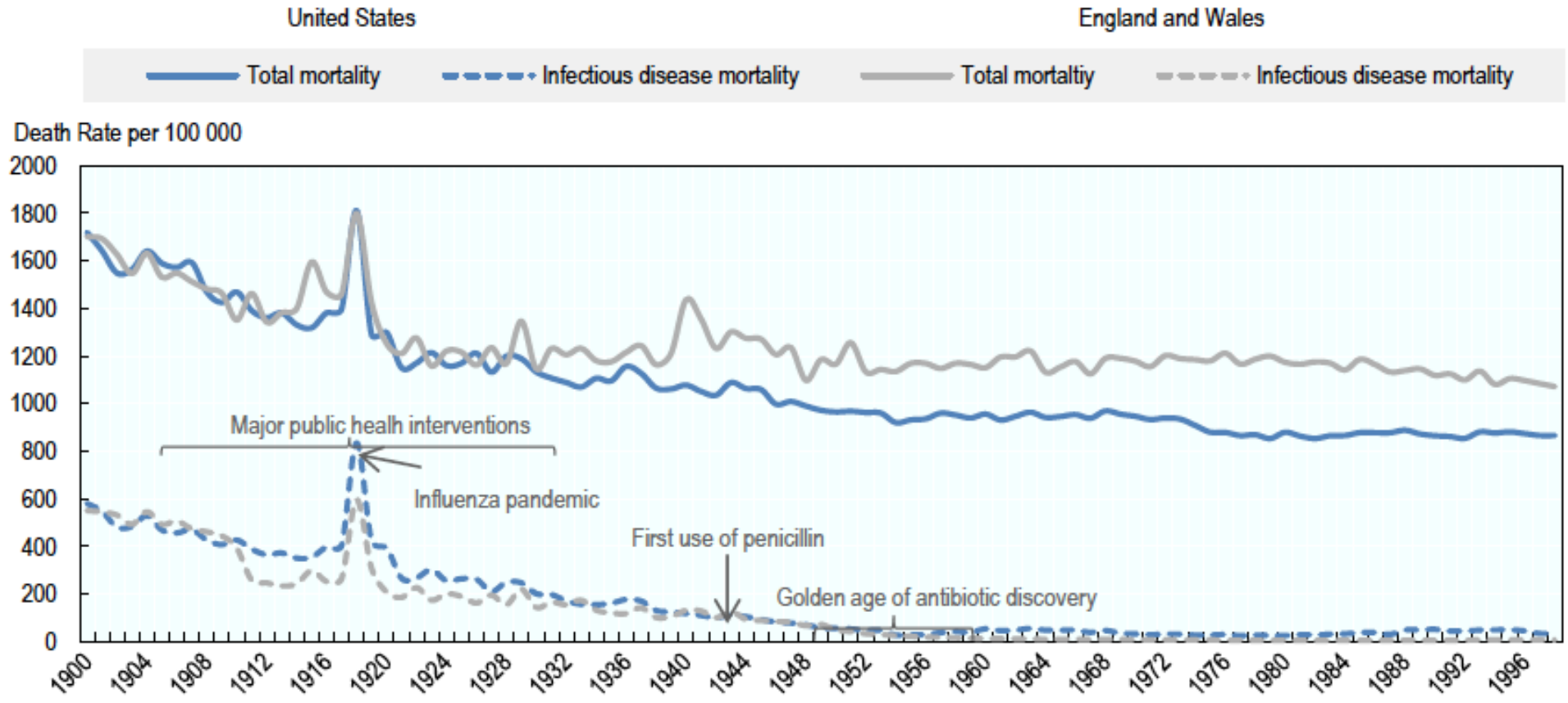
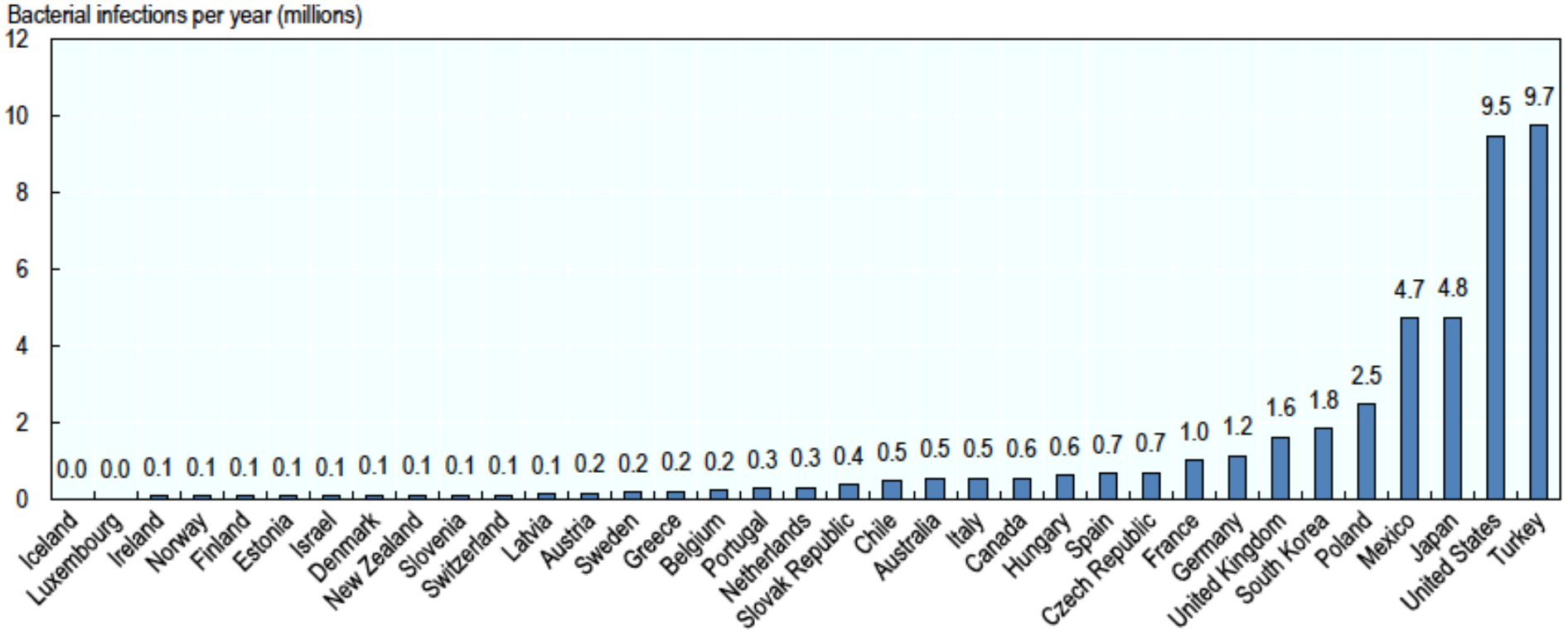
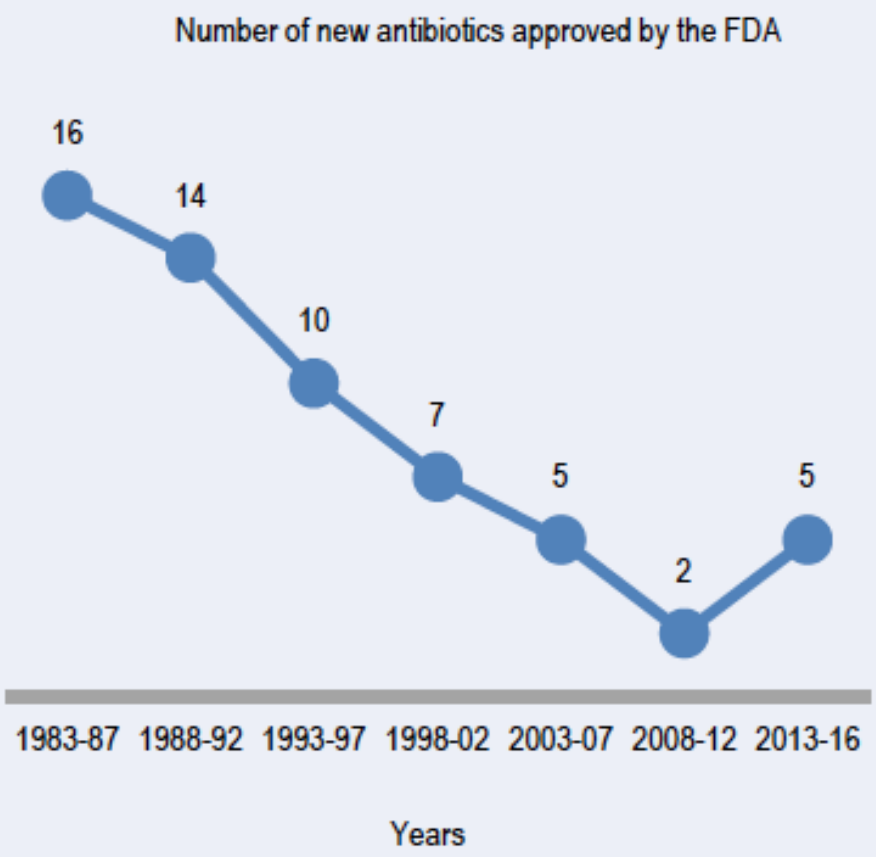

United States
England and Wales
Total mortality
Infectious disease mortality
Total mortaltiy
Infectious disease mortality
Death Rate per 100 000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Major public health interventions
Influenza pandemic
First use of penicillin
Golden age of antibiotic discovery
1900
1904
1908
1912
1916
1920
1924
1928
1932
1936
1940
1944
1948
1952
1956
1960
1964
1968
1972
1976
1980
1984
1988
1992
1996

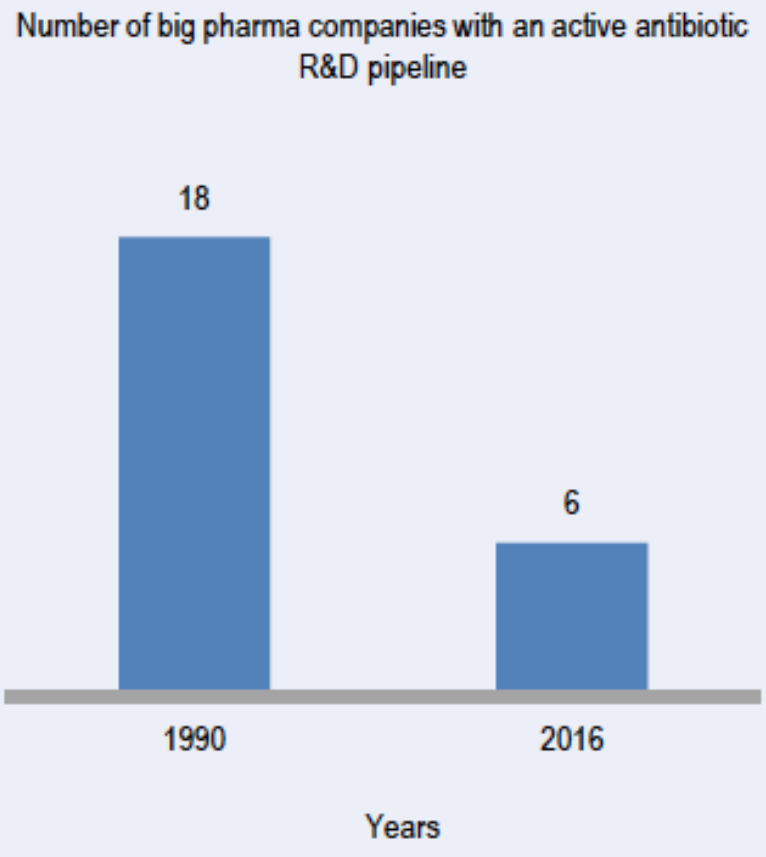
Figure 2.2. Infections by microbes susceptible to the development of resistance in OECD countries



Note: The graph includes the following infections: gonococcal, chlamydial, lower respiratory, syphilis, tuberculosis, whooping cough, paratyphoid fever, typhoid fever, and meningitis.
Source: IHME (2018[8]).

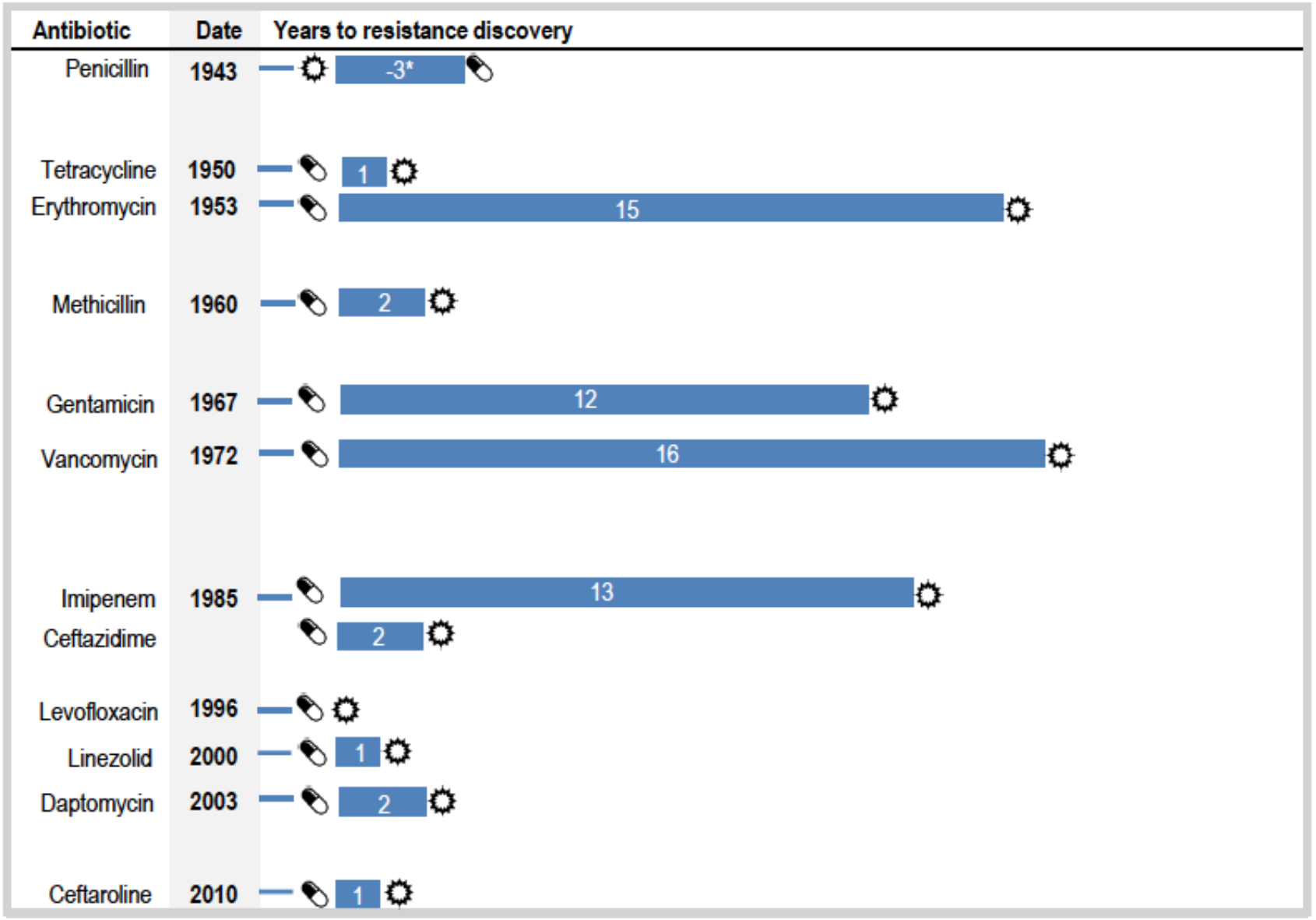
Figure 2.3. The decline in antibiotic R&D





Source: OECD, WHO, FAO and OIE (2017[19]).

Figure 2.4. Timeline of antibiotic discovery and detection of antibiotic resistance



* Resistance identified before antibiotic introduction

“Antibiyotik direnci modern tıbbın sonunu getirebilir”

Dr. Margaret Chan

Dünya Sağlık Örgütü Direktörü

16 Mart 2012

Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis

*Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Hoxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam E Kretzschmar, Brecht Devleesschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiago Cravo Oliveira, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of AMR Collaborative Group**

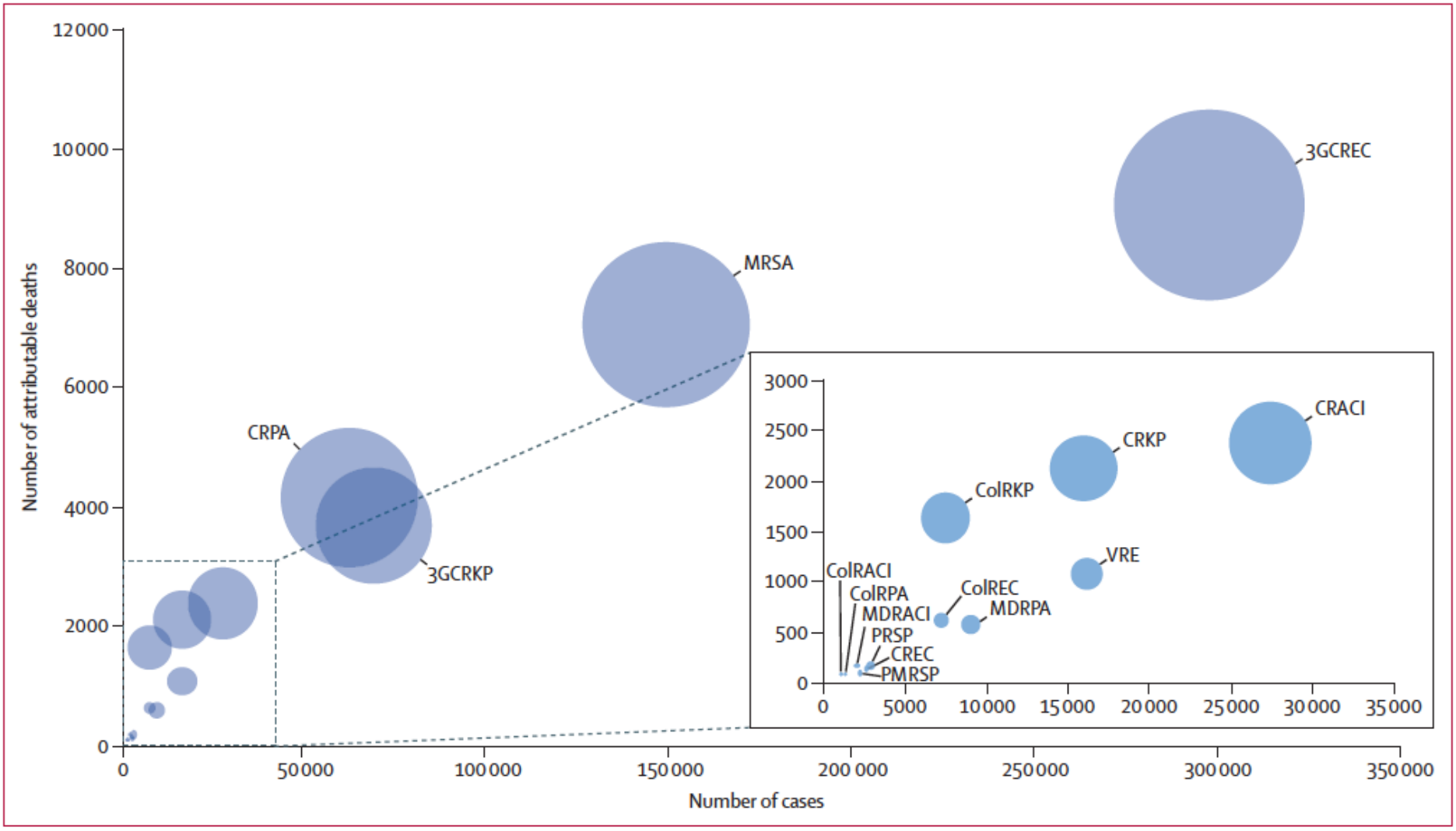


Figure 1: **Infections with antibiotic-resistant bacteria, EU and European Economic Area, 2015**

Diameter of bubbles represents the number of disability-adjusted life-years. ColRACI=colistin-resistant *Acinetobacter* spp. CRACI=carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. MDRACI=multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. VRE=vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. ColREC=colistin-resistant *Escherichia coli*. CREC=carbapenem-resistant *E coli*. 3GCREC=third-generation cephalosporin-resistant *E coli*. ColRKP=colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. CRKP=carbapenem-resistant *K pneumoniae*. 3GCRKP=third-generation cephalosporin-resistant *K pneumoniae*. ColRPA=colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. CRPA=carbapenem-resistant *P aeruginosa*. MDRPA=multidrug-resistant *P aeruginosa*. MRSA=meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. PRSP=penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. PMRSP=penicillin-resistant and macrolide-resistant *S pneumoniae*.

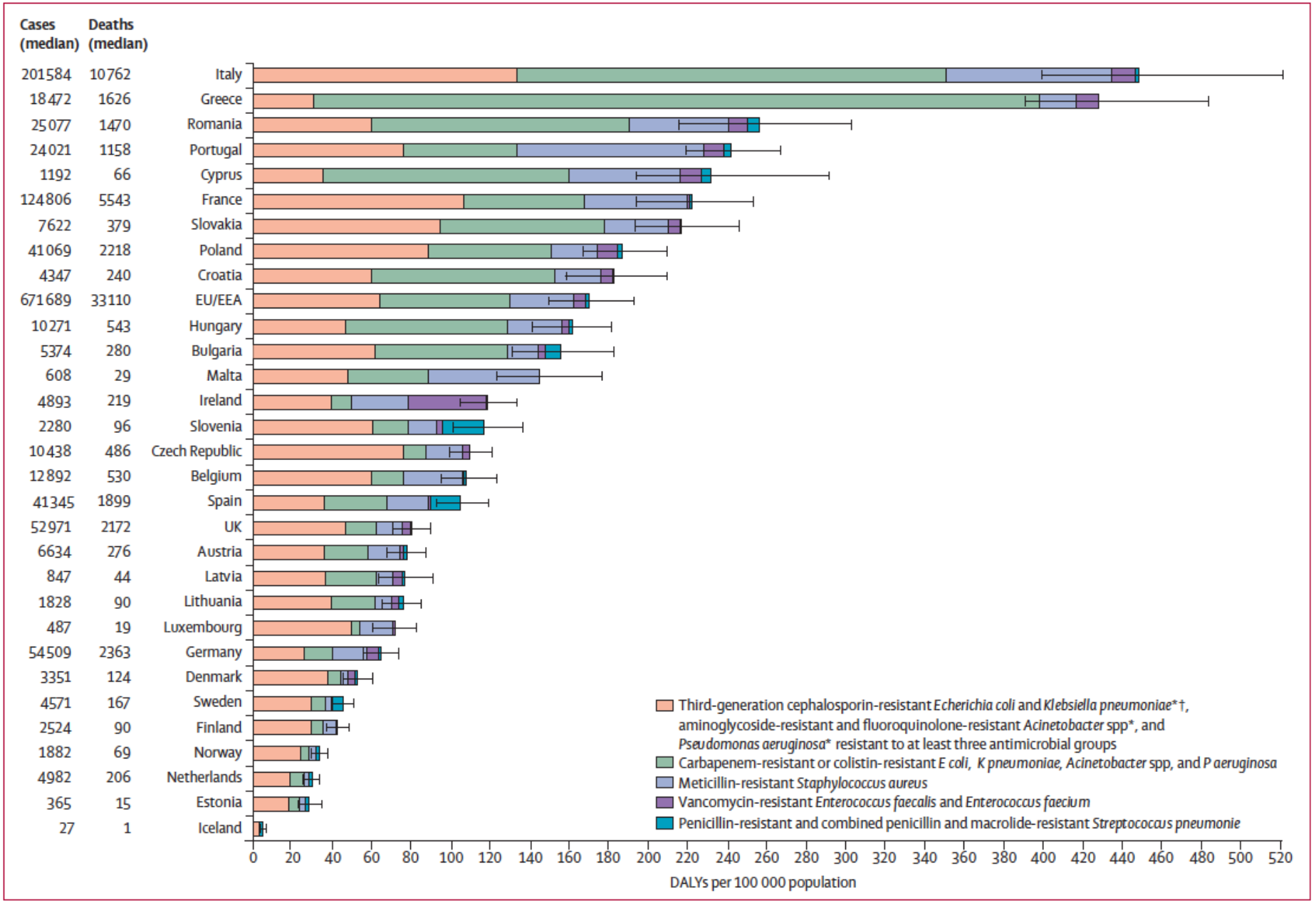


***Figure 3*: Burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in DALYs, EU and European Economic Area, 2015**

Error bars are 95% uncertainty intervals. Greece did not report data on *S pneumoniae* isolates to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in 2015. DALY rates are age-standardised to limit the effect of demographic differences across countries; numbers of cases and deaths are not age-standardised. DALYs=disability-adjusted life-years. *Excludes those resistant to carbapenem or colistin. †In 2015, most of the third-generation cephalosporin-resistant *E coli* (88·6%) and *K pneumoniae* (85·3%) isolates reported to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network produced an extended-spectrum β-lactamase.[9]

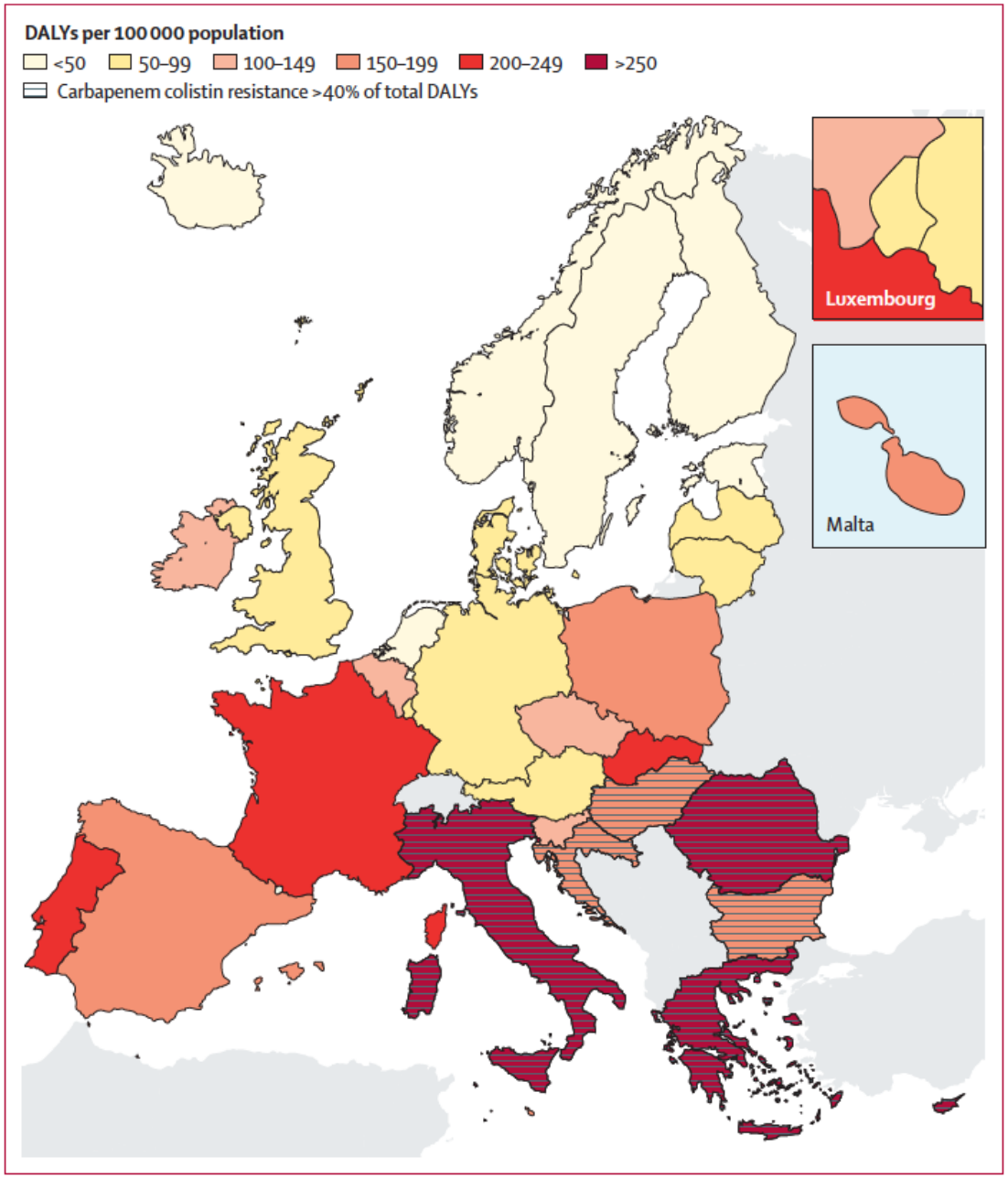
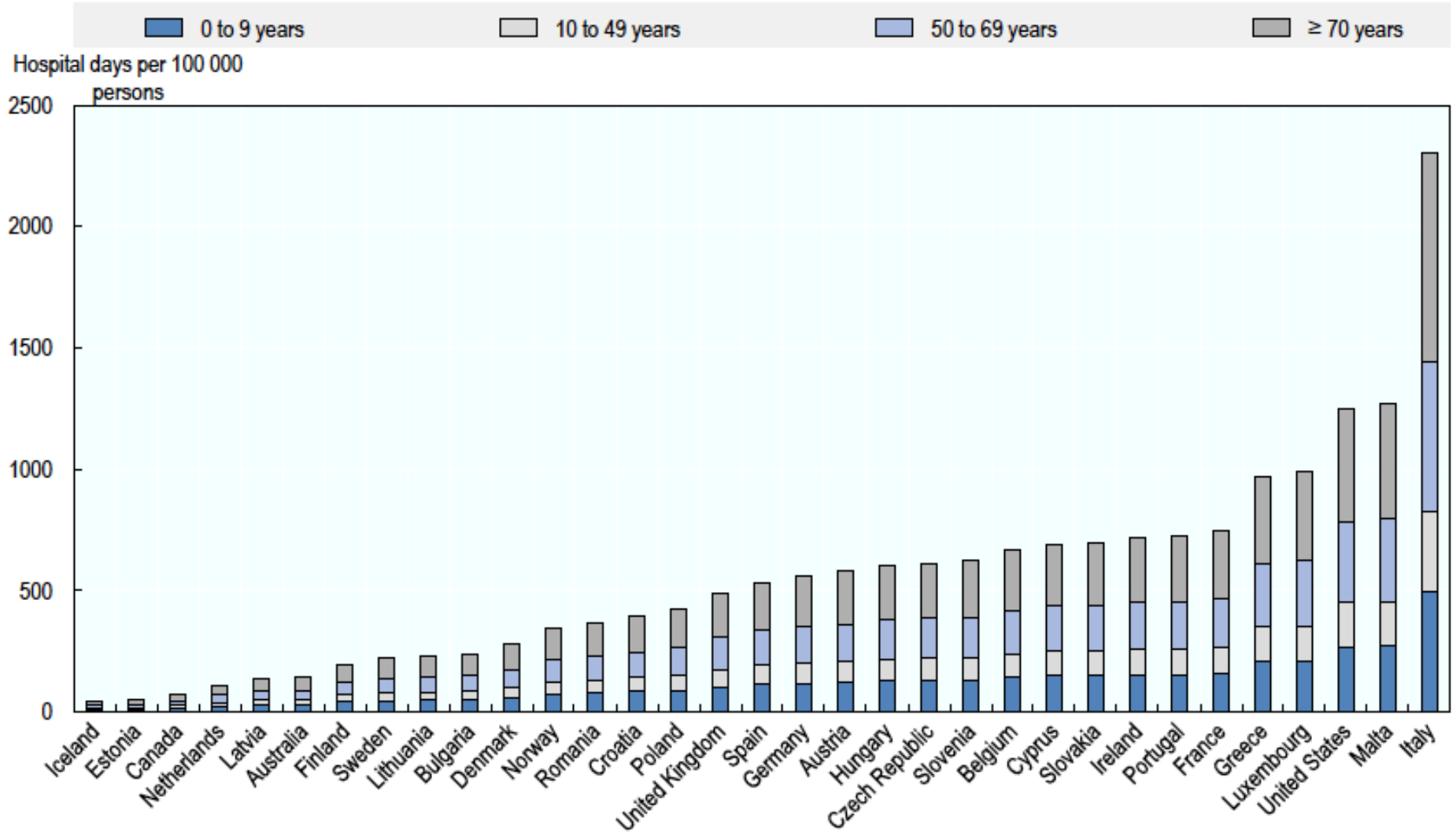


Figure 4: **Model estimates of the burden of infections with selected antibiotic-resistant bacteria of public health importance in DALYs per 100 000 population, EU and European Economic Area, 2015**
Greece did not report data on *S pneumoniae* isolates to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in 2015. DALYs=disability-adjusted life-years.

Figure 4.5. Average annual number of extra hospital days associated AMR – 2015-2050



OECD, 2018

Figure 4.6. Annual health care expenditure associated with AMR – 2015-2050

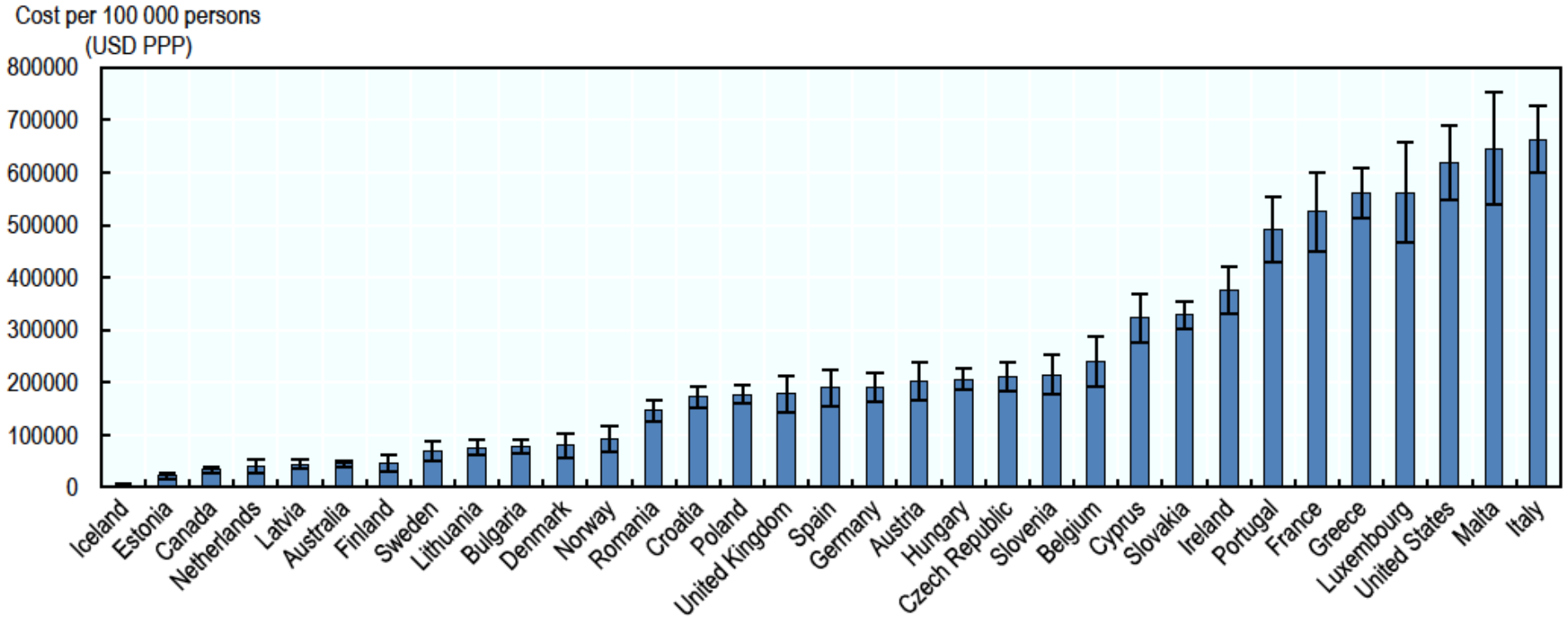
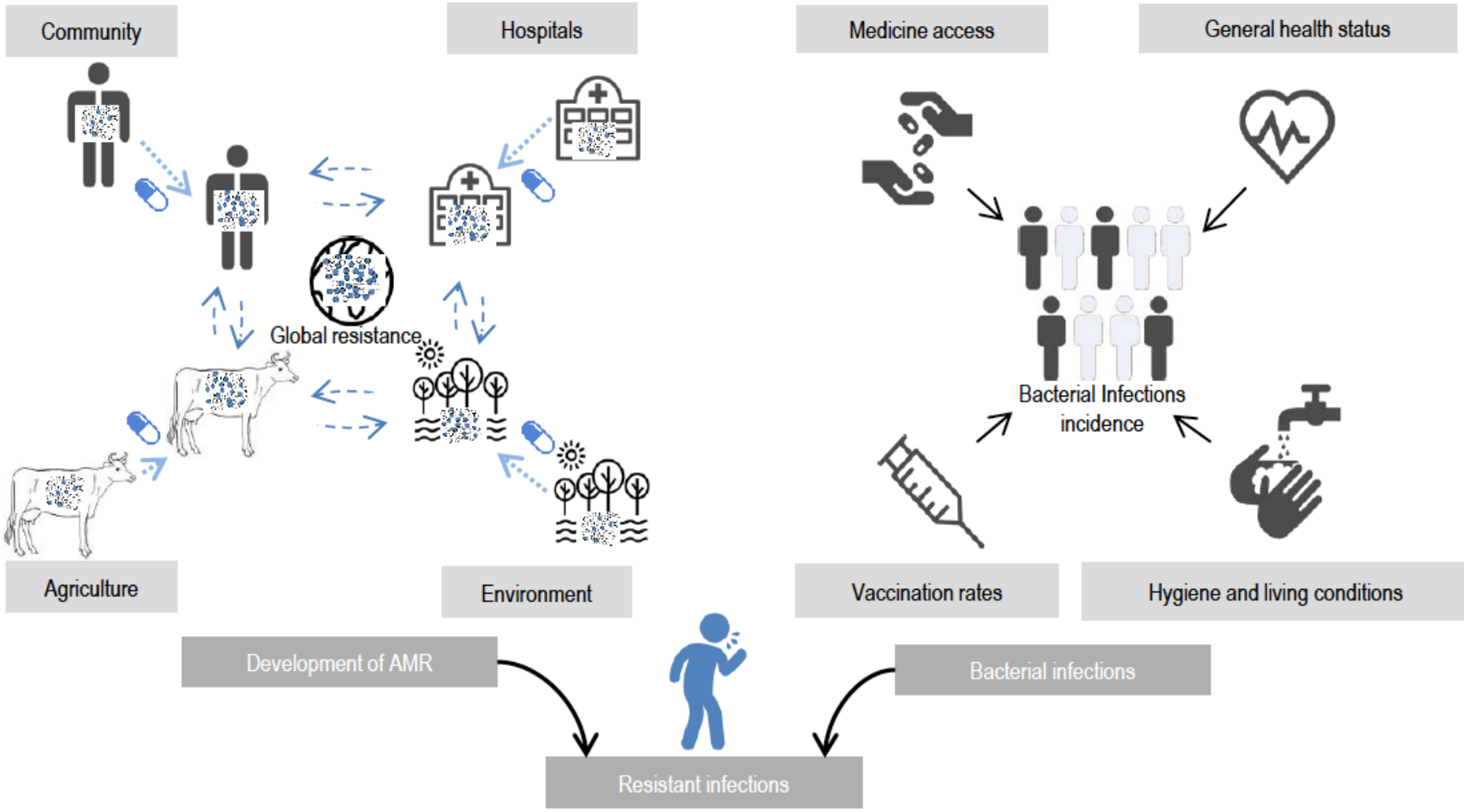


Figure 2.5. Factors influencing bacterial resistance, bacterial infections, and resistant infections



ELSEVIER

International Journal of Antimicrobial Agents 21 (2003) 308–312

INTERNATIONAL JOURNAL OF Antimicrobial Agents

www.ischemo.org

Evaluation of antibiotic use in a hospital with an antibiotic restriction policy

Ayşe Erbay [a,*], Aylin Çolpan [a], Hürrem Bodur [a], Mustafa A. Çevik [a], Matthew H. Samore [b], Önder Ergönül [b]

[a] *Ankara Numune Education and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey*
[b] *University of Utah, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Clinical Epidemiology, Salt Lake, UT, USA*

1) Agree with choice of antibiotic, but dosage was inappropriate per literature
2) Disagree with choice of antibiotics because the spectrum of the antibiotics were overlapped
3) Disagree with choice of antibiotic because the spectrum was not broad enough
4) Disagree with choice of antibiotic because the spectrum was overly broad
5) Disagree with choice of antibiotic because an equally effective drug was available at a lower cost
6) Disagree with need for an antibiotic.

Table 1
Resistance rates of some Gram-negative microorganisms in ANERH in 2000

	Klebsiella spp. (%)	*E. coli* (%)	*Pseudomonas* spp. (%)	*Acinetobacter* spp. (%)
Cefotaxime	80.0	56.0	93.4	100
Ceftazidime	76.3	49.3	62.6	96.3
Cefoperazone–sulbactam	59.4	50.0	50.0	50.0
Ticarcillin–clavulanate	84.8	81.4	76.7	85.7
Piperacillin–tazobactam	57.1	25.7	42.6	82.8
Cefepime	56.9	39.5	57.1	71.9
Imipenem	6.9	2.4	31.4	39.2
Gentamicin	66.6	58.0	65.2	88.0
Amikacin	45.7	20.0	36.9	70.3
Ciprofloxacin	56.6	57.6	46.5	80.0

Erbay A, Colpan A, Bodur H, Cevik MA, Samore MA, Ergonul O. IJAA 2003

Journal of Antimicrobial Chemotherapy
doi:10.1093/jac/dki344

JAC

10 YIL ÖNCE (2005)

Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey

Hande Arslan[1], Özlem Kurt Azap[1]*, Önder Ergönül[2] and Funda Timurkaynak[1] on behalf of the Urinary Tract Infection Study Group[†]

E. coli (komplike olmayan) **cipro R: %20**

E. coli (komplike) **cipro R: %38**

Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 3, 2014

MAJOR ARTICLE

10 YIL SONRA (2015)

Emerging *Escherichia coli* O25b/ST131 Clone Predicts Treatment Failure in Urinary Tract Infections

E. coli (komplike olmayan) **cipro R: %39**

Fusun Can,[1] Ozlem Kurt Azap,[2] Ceren Seref,[1] Pelin Ispir,[1] Hande Arslan,[2] and Onder Ergonul[3]

[1]Department of Medical Microbiology, Koç University, School of Medicine, Istanbul, [2]Department of Infectious Diseases, Baskent University, School of Medicine, Ankara, and [3]Department of Infectious Diseases, Koç University, School of Medicine, Istanbul, Turkey

Journal of Hospital Infection xxx (2016) 1–5

Available online at www.sciencedirect.com

Journal of Hospital Infection

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/jhin

Short report

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

Ö. Ergönül [a,*], M. Aydin [b], A. Azap [c], S. Başaran [d], S. Tekin [a], Ş. Kaya [e], S. Gülsün [e], G. Yörük [f], E. Kurşun [g], A. Yeşilkaya [h], F. Şimşek [i], E. Yılmaz [j], H. Bilgin [k], Ç. Hatipoğlu [l], H. Cabadak [m], Y. Tezer [m], T. Togan [n], İ. Karaoğlan [o], A. İnan [p], A. Engin [q], H.E. Alışkan [g], S.Ş. Yavuz [d], Ş. Erdinç [l], L. Mulazimoglu [k], Ö. Azap [h], F. Can [a], H. Akalın [j], F. Timurkaynak [b], Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Healthcare-Related Infections Study Group

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

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

Journal of Hospital Infection 98 (2018) 260–263

Available online at www.sciencedirect.com

Journal of Hospital Infection

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jhin

Rapid emergence of colistin resistance and its impact on fatality among healthcare-associated infections

M. Aydın [a,*], Ö. Ergönül [b], A. Azap [c], H. Bilgin [d], G. Aydın [c,e], S.A. Çavuş [f], Y.Z. Demiroğlu [g], H.E. Alışkan [h], O. Memikoğlu [c], Ş. Menekşe [i], Ş. Kaya [j], N.A. Demir [k], İ. Karaoğlan [l], S. Başaran [m], Ç. Hatipoğlu [n], Ş. Erdinç [n], E. Yılmaz [o], A. Tümtürk [p], Y. Tezer [p], H. Demirkaya [q], Ş.E. Çakar [r], Ş. Keske [b], S. Tekin [b], C. Yardımcı [s], Ç. Karakoç [t], P. Ergen [u], Ö. Azap [q], L. Mülazımoğlu [d], O. Ural [k], F. Can [v], H. Akalın [o], Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Healthcare-related Infections Study Group, Turkey

Table I
Antibiotic resistance rates in 1556 episodes of healthcare-associated Gram-negative bacteraemia

Species	*N* (%) of isolates that were resistant to:				
	Carbapenems	Fluoroquinolones	Third-generation cephalosporins	Aminoglycosides	Colistin
Acinetobacter baumannii N = 437	401 (91.8)	389 (89.0)	410 (93.8)	310 (70.9)	9 (2.1)
Klebsiella pneumoniae N = 416	216 (51.9)	266 (63.9)	320 (76.9)	200 (48.1)	67 (16.1)
Escherichia coli N = 339	34 (10.0)	189 (55.8)	203 (59.9)	103 (30.4)	3 (0.9)
Pseudomonas aeruginosa N = 205	88 (42.9)	102 (49.8)	103 (50.2)	65 (31.7)	18 (8.8)
Enterobacter cloacae N = 159	37 (23.3)	46 (28.9)	59 (37.1)	51 (32.1)	9 (5.7)

SnapShot: Antibiotic Resistance

Idan Yelin and Roy Kishony
Department of Biology, Technion - Israel Institute of Technology, Haifa 3200003, Israel

Cell

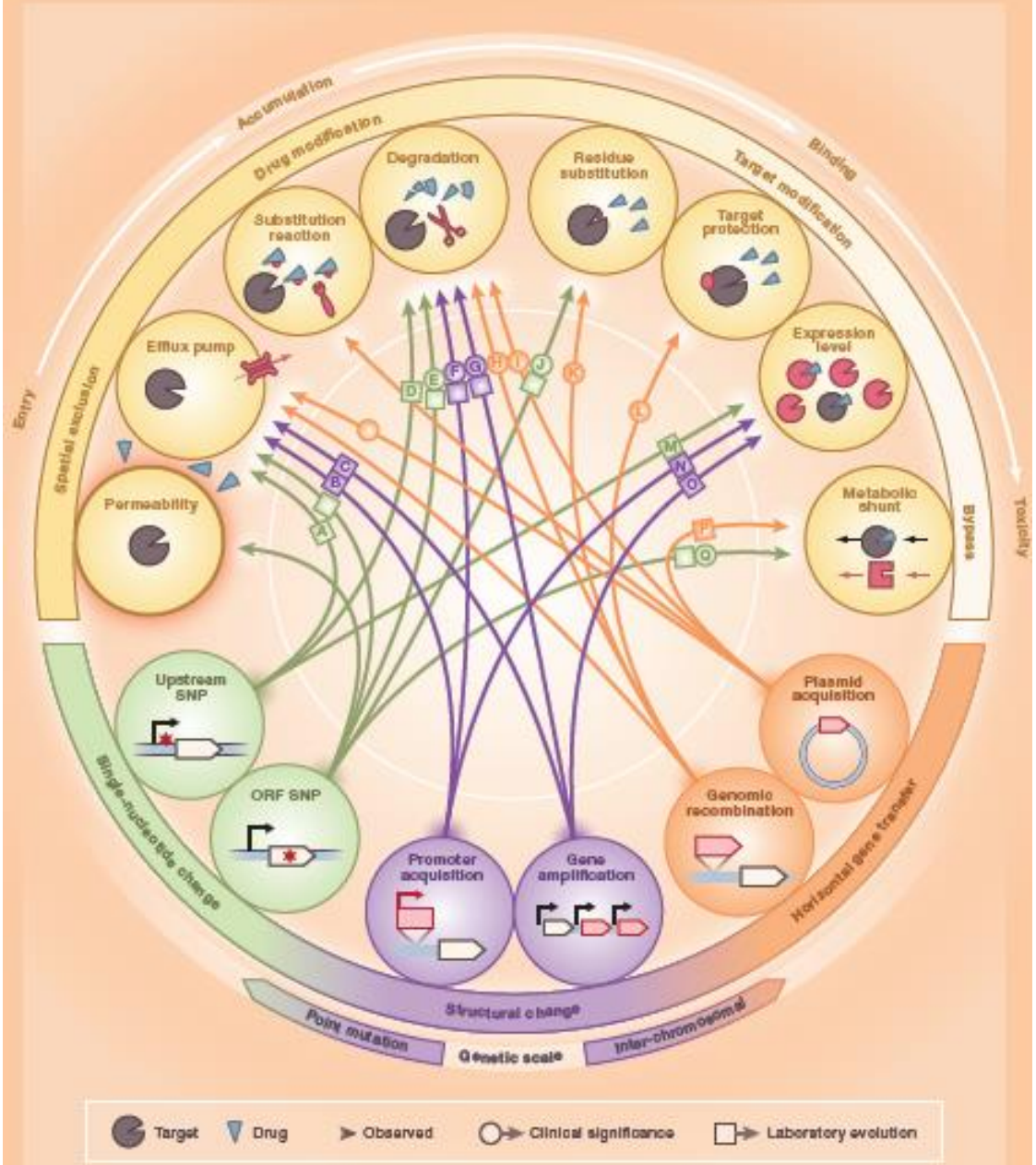


Table 2.1. Antibiotic targets and resistance mechanisms

Resistance mechanism	Action	Effective against
Efflux pumps	Pumps antibiotic out of cell before it reaches target	Fluoroquinolones Aminoglycosides Tetracyclines Beta-lactams Macrolides
Immunity and Bypass	Antibiotics or antibiotic targets bound by proteins preventing antibiotic binding	Tetracyclines Trimethroprim Sulfonamides Vancymycin
Target modification	Antibiotic targets are modified to prevent antibiotic binding	Fluoroquinolones Rifamycins Vancymycin Penicillins Macrolides Aminoglycosides
Inactivating enzymes	Destroys antibiotic through catalysation	Beta-lactams Aminoglycosides Macrolides Rifamycins

Source: Adapted from Wright (2010[35]).

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkx532

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Impact of the ST101 clone on fatality among patients with colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection

Fusun Can[1]*, Sirin Menekse[2], Pelin Ispir[1], Nazlı Atac[1], Ozgur Albayrak[1], Tuana Demir[3], Doruk Can Karaaslan[3], Salih Nafiz Karahan[3], Mahir Kapmaz[4], Ozlem Kurt Azap[5], Funda Timurkaynak[6], Serap Simsek Yavuz[7], Seniha Basaran[7], Fugen Yoruk[8], Alpay Azap[8], Safiye Koculu[9], Nur Benzonana[10], Nathan A. Lack[11,12], Mehmet Gönen[3,13] and Onder Ergonul[14]

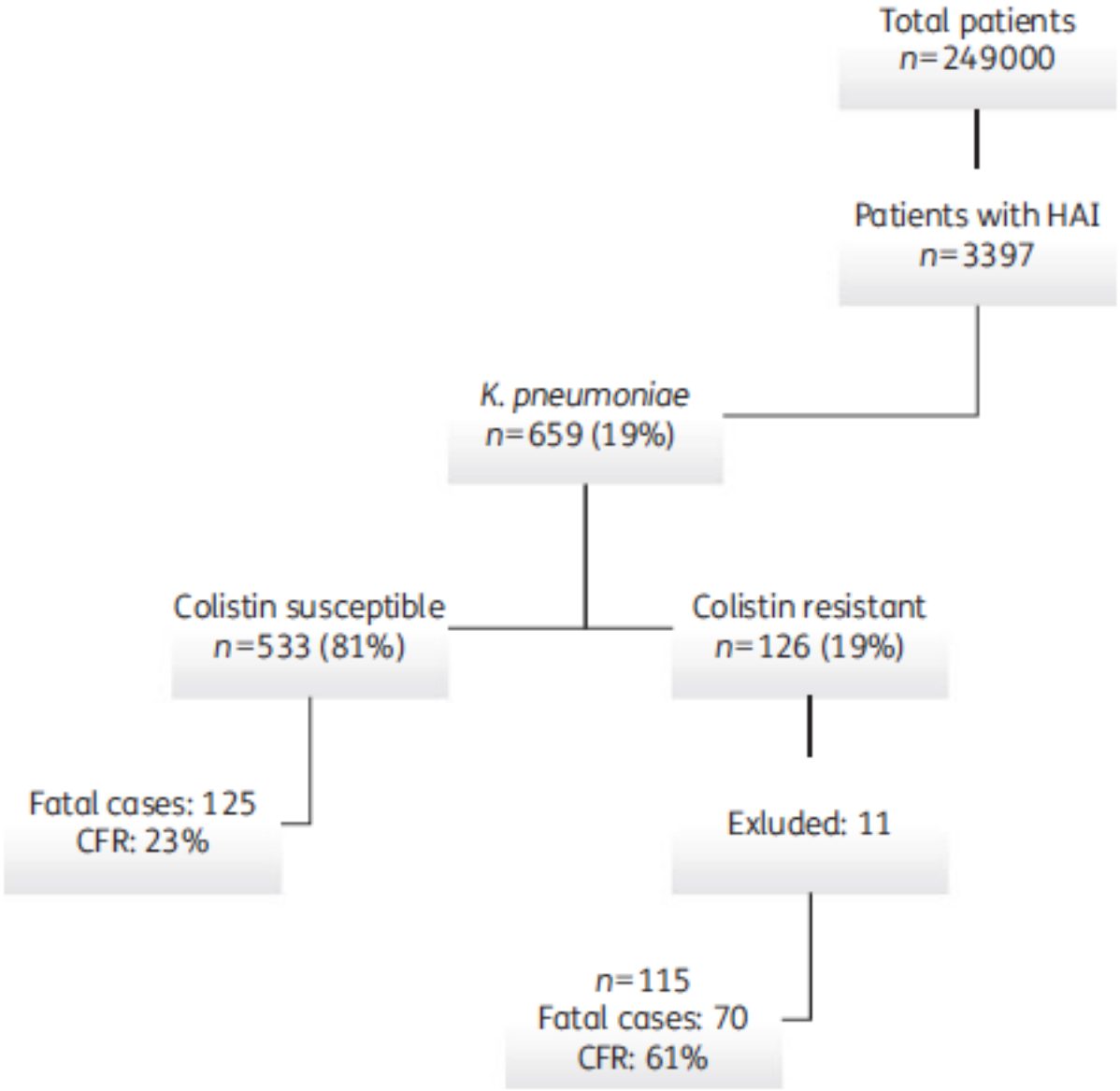


Figure 1. Flow chart for included ColR-Kp cases. CFR, case fatality rate.

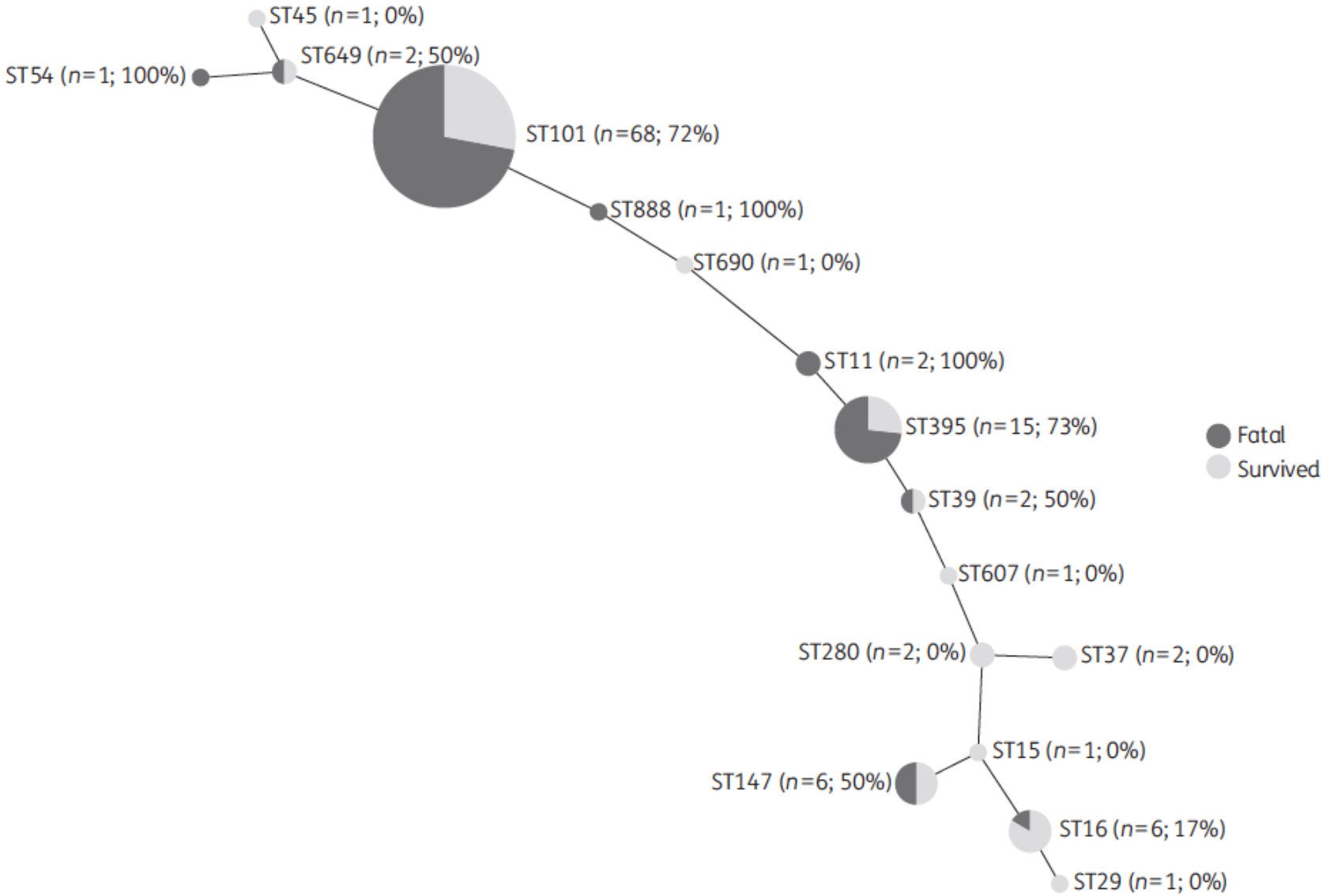


Figure 2. Minimum spanning tree of ColR-Kp by MLST ST and gene allele profiles. Each node within the tree represents a single ST. The area of the nodes is proportional to the number of isolates within each node; the proportions of fatal and survived cases are depicted as pie charts. The edge lengths between the node pairs are proportional to the number of different alleles out of seven MLST genes between two connected STs. Each node is labelled with the corresponding ST; the number of isolates and the 30 day mortality rate are given in parentheses.

Table 4. Predictors of ST101 presence in patients infected with ColR-Kp

	Univariate analysis			Adjusted analysis[a]		
	OR	CI	*P*	OR	CI	*P*
Female	1.2	0.53–2.72	0.705	–	–	–
ICU stay	1	0.3–3.25	>0.999	–	–	–
Bacteraemia	0.8	0.34–1.75	0.564	–	–	–
Comorbidity	0.8	0.34–2.03	0.681	–	–	–
VAP	2.2	0.98–5.17	0.057	2.0	0.67–6.14	0.216
Prior colistin use within the last 3 months	0.6	0.27–1.39	0.254	–	–	–
Carbapenem resistance	3.9	0.6–42.49	0.12	–	–	–
Empirical carbapenem	0.7	0.29–1.48	0.342	–	–	–
NDM-1	0.0	0.00–0.08	<0.001	0.0	0.00–infinity	0.992
OXA-48	14.3	3.79–81.64	<0.001	6.0	1.09-36.60	0.038
mgrB alteration	22.8	6.82–100.59	<0.001	12.9	3.66–54.37	<0.001

[a]We included variables with a univariate *P* value of <0.1 for ST101 presence in the multivariate analysis.

Developments in Emerging and Existing Infectious Diseases
Series Editors: Önder Ergönül and Füsun Can
2

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

Edited by

Céline Pulcini, Bojana Beović, Önder Ergönül, Füsun Can

ESCMID
MANAGING INFECTIONS PROMOTING SCIENCE

ESGAP
ESCMID STUDY GROUP FOR ANTIBIOTIC POLICIES
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

AP

Figure 5.1. National AMR action plans among OECD, G20, and other EU countries

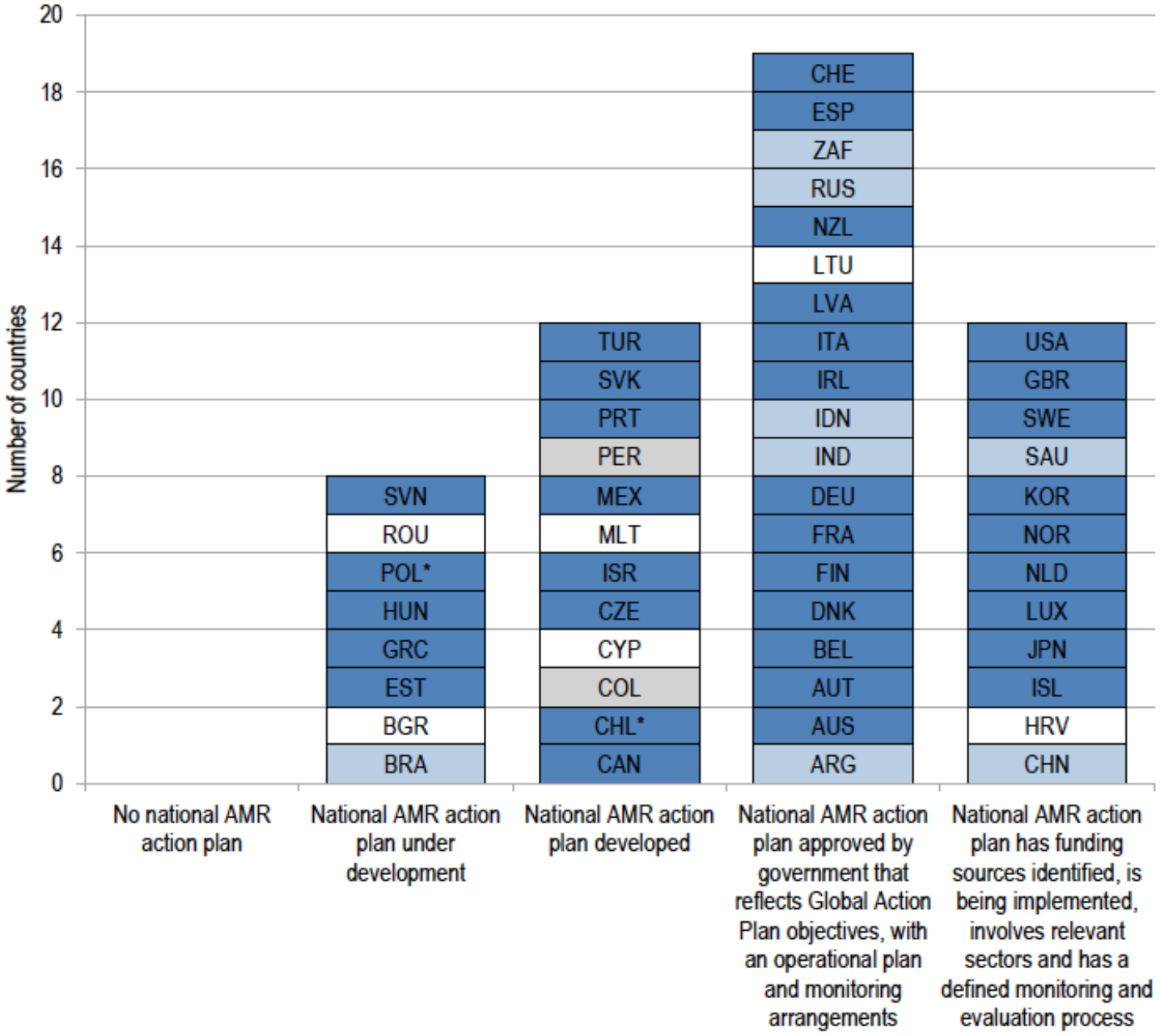
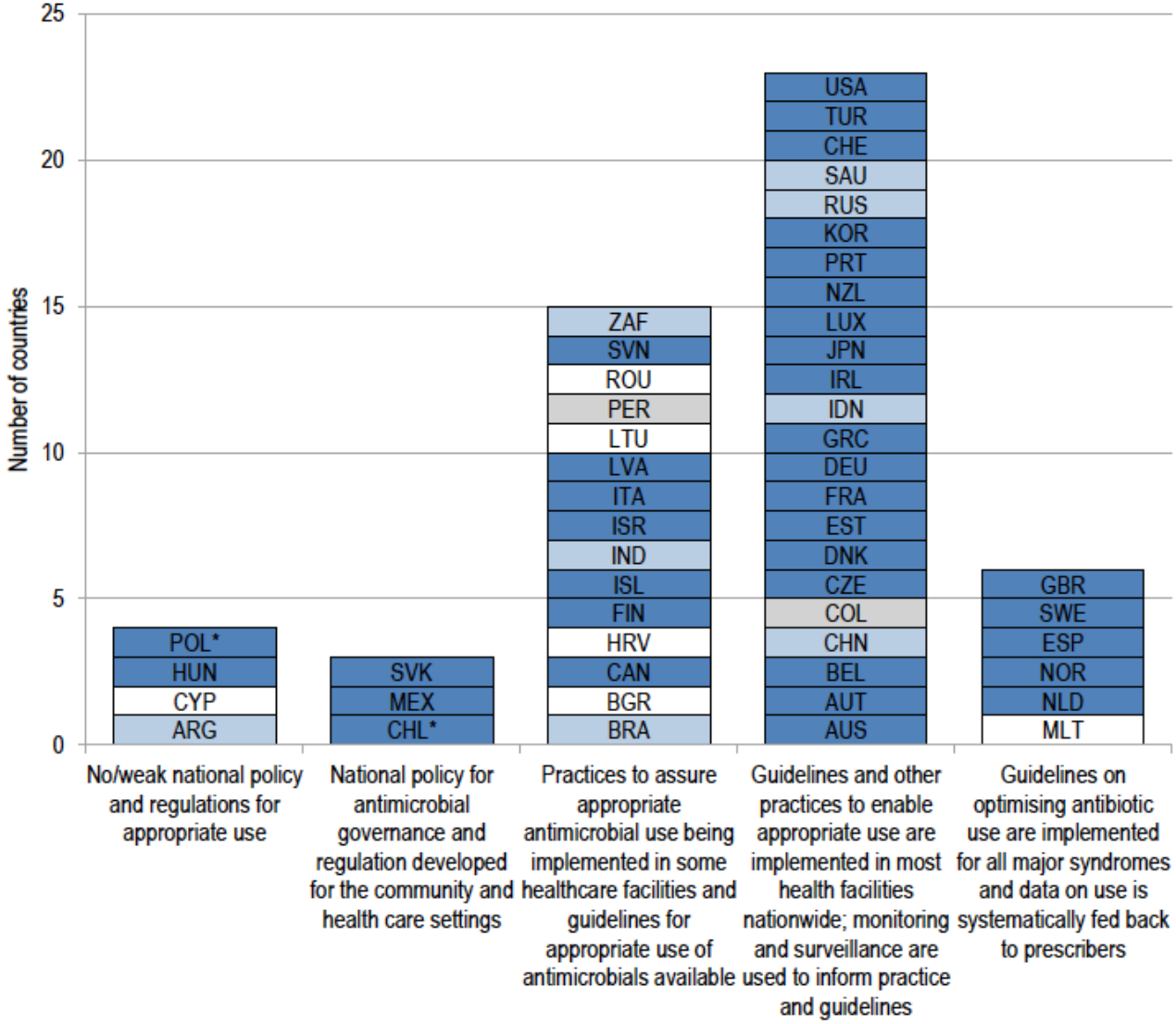
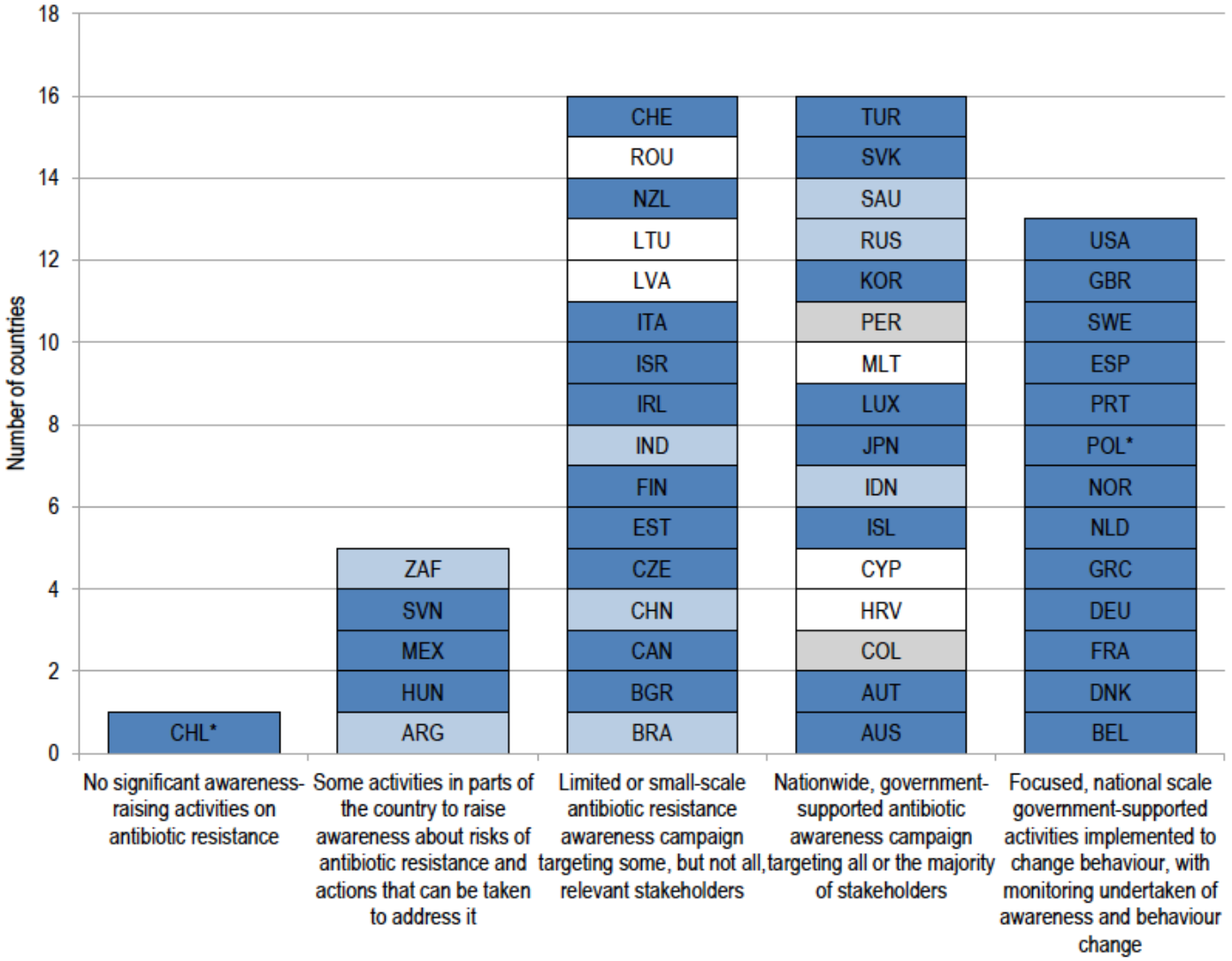


Figure 5.2. Stewardship programmes among OECD, G20, and other EU countries



Note: countries in alphabetical order within each category. OECD countries in dark blue; other G20 non-OECD countries in light blue; other EU non-OECD countries in white; other countries partnering with the OECD in grey. Countries with * did not report in 2017 and 2016 data was used instead.
Source: OECD analysis on (WHO, FAO and OIE, 2018[6]).

Figure 5.3. Awareness campaigns among OECD, G20, and other EU countries



Note: countries in alphabetical order within each category. OECD countries in dark blue; other G20 non-OECD countries in light blue; other EU non-OECD countries in white; other countries partnering with the OECD in grey. Countries with * did not report in 2017 and 2016 data was used instead.
Source: OECD analysis on (WHO, FAO and OIE, 2018[6]).

Yerleştirme (kurumsallaştırma) Bilimi

Flottorp et al. Implementation Science 2013:

7 ana başlıkta 57 engel

1. *Rehberlere ait faktörler*
2. *Bireysel mesleksel faktörler*
3. *Hasta faktörü*
4. *Profesyonel etkileşim*
5. *Teşvik ve kaynaklar*
6. *Kurumsal değişim kapasitesi*
7. *Sosyal, politik ve hukuksal faktörler*

Bakteriler direnç kazanıyor, etkisi azalıyor!

Tanım olarak antibiyotik dirençli bakterilerin antibiyotikleri etkisizleştirmesidir. Bugün ilaca dirençli bir tüberküloz türü yılda 200.000 can kaybına yol açıyor. Yoksul ülkelerde ilaçlara direnç kazanan sıtma paraziti de önemli bir sağlık sorunu. Antibiyotik kullanan kişilerin yaklaşık 2/3'ünün aslında antibiyotiklere gerçekten gereksinimi olmaması da sorunu iyice içinden çıkılmaz hale getiriyor. Türkiye'de direnç oranı % 6. Direnç gelişiminde, insanlarda olduğu kadar hayvanlar içinde gereksiz yere çok fazla miktarda antibiyotik kullanılması sorun oluşturmaktadır.

Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları BD'nden Prof. Dr. Önder Ergönül'e antibiyotik direncinin ne olduğunu ve bugün ülkemizde ve dünyada ne gibi bir tehdit oluşturduğunu sorduk.

Antibiyotik direncini nasıl tanımlıyoruz?

Tarih boyunca bakterilere bağlı ölümler dünyanın en önemli sağlık sorunlarının başında geliyordu. Örneğin, antibiyotiklerin keşfinden önce zatürreden ölüm oranı % 50 kadarda. Zatürre olan iki kişiden biri hayatını kaybediyordu. Penisilinlerin keşfiyle büyük bir devrim yaşandı ve ilk kez bilimsel yöntemlerle üretilmiş olan bir molekül sayesinde mikroorganizmaların yok edilmesi sağlandı. Bu sayede, artık infeksiyonların tarihe karıştıkları düşünüldü ve tüm dünyada bir iyimserlik dönemi başladı. Ancak bu iyimserlik dönemi uzun sürmedi. Bir kaç yıl sonra, bakteriler penisiline karşı direnç geliştirdiler. İnsanlığın geliştirmiş olduğu antibiyotiklere karşı bakteriler boş durmadılar ve antibiyotikleri etkisizleştiren evrimsel bir dönüşüm yapadılar. Daha sonra geliştirilen antibiyotiklere de, kullanılmalarından kısa süre sonra yine direnç gelişimi söz konusu oldu. Sonuç olarak, antibiyotik direnci, bakterilerin bu ilaçları etkisizleştirmesidir.

Günümüzde antibiyotiklere direnç kazanan en tehlikeli bakteriler hangisi? Bugün en fazla hasta kaybına yol açan hangisi? Panik yapmalı mıyız?

En tehlikeli bakteriler ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye değişebilmektedir. Durumun en kötü olduğu yer, Akdeniz'in, Yunanistan ve İtalya'nın da içinde olduğu Güney Avrupa ülkeleridir. Durum son derece ciddidir, bu nedenle küresel tehdit olarak tanımlanmaktadır. Bazı bakteriler öylesine dirençli ki, artık hiç bir antibiyotik etki etmiyor. Örneğin, Acinetobacter ve Pseudomonas gibi çok ilaca dirençli bakterilere etkili olan antibiyotik sayısı son derece az, sadece birkaç tane. Kolistin, bu bakterilere karşı son seçenek olarak elimizde kalan ilaçlardan biri. Ancak kolistine karşı da çok ciddi direnç gelişmeye başladı. Direnç gelişimi 2016 yılının başından itibaren hızlandı. Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk kez insanlarda geçtiğimiz ay (Haziran 2016) bildirildi. Amerikan CDC (Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi) bu konuda alarm metni yayınladı. Başkan Obama konuya dikkat çekti. Türkiye'de direnç oranı % 6. Aslına bakarsanız, sorun Türkiye gibi ülkelerde çok daha büyük. Direnç gelişiminde, insanlarda olduğu kadar hayvanlar içinde gereksiz yere çok fazla miktarda antibiyotik kullanılması sorun oluşturmaktadır.

Mantarlar, paraziter ve virüsler de direnç kazanıyor mu?

Elbette, paraziter ve virüslere karşı da direnç gelişebiliyor. O nedenle antibiyotik yerine paraziter, virüsler ve mantarları da kapsayacak şekilde "antimikrobiyal" dirençten söz ediyoruz. Virüslerde ve mantarlarda direnç gelişimi önemli bir sorun olmaya başladı. Öyle ki, HIV direnci pek çok ülkede önemli bir sorun oldu ve HIV'e karşı ilaçlar etkisiz kalmaya başladı. Bu nedenle tıpkı bakterilerde olduğu gibi, HIV içinde ilaçların direnç ve duyarlılık testleri yapılmaktadır.

Direnç kazanmak için bakterilerin fizyolojisinde ne gibi değişiklikler ortaya çıkıyor?

Bakteriler antibiyotiklerin baskısı altında evrime uğruyorlar, yani değişiyorlar. Her bir antibiyotiğin etki mekanizması farklı olduğu için, fizyolojilerindeki değişiklikler de farklı oluyor. Bu farklı mekanizmalar, enzim üreterek antibiyotik molekülünü parçalamak, antibiyotiğin hücre içine geçişini azaltmak, hücre içine girmişi dışarı atmak ya da etki ettiği yeri değiştirdiğe uğratmaktır.

Bakterilerin direnç kazanmasının bedeli nedir? Başka bir deyişle bakteriler direnç kazanmak için ne kadar enerji harcıyor? Bu bakterileri zayıflatmaz mı?

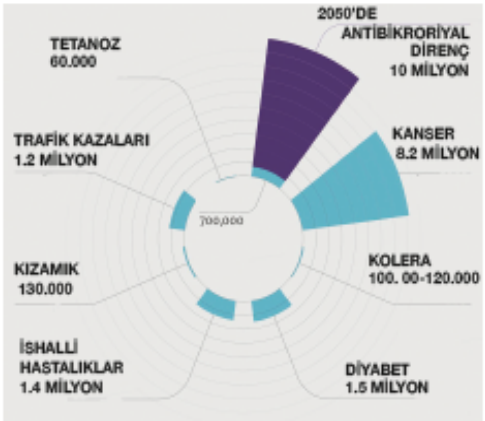
Bakteriler değişim için enerji harcasalar da, türlerinin devamını sağlamaya kazanıyorlar. Bu değişimi yapmak zorundalar, eğer yapamadanısa yok olacaklar. Bakteri açısından bakarsak, bir varoluş mücadelesi veriyorlar.

Genel kanı insanların ilaçlara direnç kazandığı yönünde. Oysa mikroplar ilaçlara direnç kazanıyor. İnsanlar bu yanlış kanının etkisi ile ilaçları doğru kullanmıyor olabilirler mi?

Elbette, mikroplar direnç kazanıyorlar. Mikropların bulaştığı ve hastalık yaptığı kişilerin kullandığı antibiyotikler de etkili olamıyorlar. Bu durumda ağır faturayı hasta olan kişiler ödüyorlar.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy isimli dergide yayımlanan bir makalede antibiyotik kullanan kişilerin 2/3'ünün aslında antibiyotiklere gerçekten gereksinimi olmadığı belirtiliyor. Doktorlar niçin bu kadar fazla sayıda hastaya antibiyotik öneriyor? Bu bir risk değerlendirmesi sonucu mu?

Antibiyotikler çoğu kez gereksiz yere kullanılıyor. Çünkü toplumda yaygın olan infeksiyonların çoğunda etkenler bakteriler değil, virüsler. Antibiyotiklerin virüslere karşı hiç bir etkisi yok. Örneğin üst solunum yolu infeksiyonlarında en yaygın etkenler rhino virus (soğuk algınlığı virüsü) ya da Influenza'dır (grip) ve antibiyotikler etki etmezler. Ancak, bazen hastaların talepleri ve bazen de hekimlerin kararı ve özenli davranmamaları sonucunda boş yere antibiyotik yazılabiliyor.



Figür: Şekilde görüldüğü gibi eğer böyle giderse, antimikrobiyal direnç (AMR) nedeniyle 2050 yılında 10 milyon kişi hayatını kaybedecek. Bu rakam, kanserler dahil pek çok hastalıktan ölümüye baktığımızda en önemli ölüm nedeni olacak.

Antibiyotik kullanımı nasıl düşürülebilir? Bakteriyal enfeksiyonun olup olmadığı veya varsa hangi tip bakteri olduğu hızlı ve kolay bir şekilde nasıl saptanabilir? Bu konuda çalışmalar var mı? Hazır kitler gibi....

Bu konuda çok çalışmalar var. Hızlı tanı kitleri önemli. İnfeksiyonun viral mi yoksa bakteriyel mi olduğu kısa sürede anlaşılabilirse, o zaman viral infeksiyonlar için gereksiz yere antibiyotik kullanılmaz. Bu alanda son yıllarda DNA veya RNA saptanmasına yönelik hızlı ve kapsamlı tanı kitleri kullanılıyor. Bugünlerde biraz pahalı olsalar da, zamanla alternatiflerin üretilmesiyle ucuzlayacaklardır.

Hızlı tanı kitleri kullanılamıyorsa, yine de temel testlerden tam kan sayımı, C reaktif protein gibi testler yapılarak daha objektif kanıtlar elmak mümkün. Hekimlerin tanı koyarken kanıt alma süreçlerini gözden geçirmeleri gerekiyor. Tıp fakültelerinden başlayarak her aşamada hekimlerin eğitimi çok önemli.

Et yenen hayvanlara verilen antibiyotikler insanlarda direnci artırıyor mu?

Evet. Antibiyotikler sadece insanlar için kullanılmıyor. Hayvanların gelişimini hızlandırmak için antibiyotikler büyüme hormonu gibi kullanılıyorlar.

Yeni antibiyotiklerin üretimine niçin daha fazla yatırım yapılmıyor? İlaç şirketlerinin yeni ilaçlar geliştirmeleri için nasıl teşvik edilebilir?

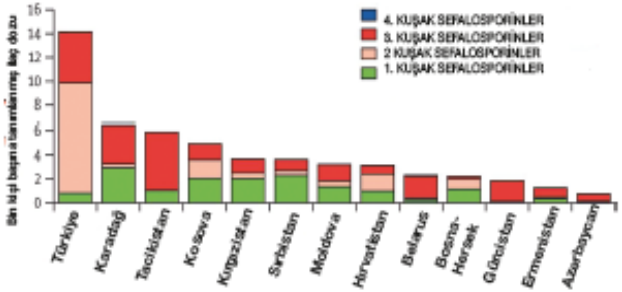
Bakterilerin neden olduğu infeksiyon hastalıkları genellikle akut seyirlidirler, yani kısa sürelidirler. Oysa infeksiyon hastalıkları dışında, kanserler, romatizmal hastalıklar ve kalp hastalıkları gibi hastalıklar kronikliyiz, ömür boyu sürebilirler. Bu nedenle çok daha büyük bir pazar payına sahiptirler. Ayrıca kanser hastaları çaresizlikten dolayı, mucize gibi sunulan ilaçlara daha çok para ödemeye hazır bir psikoloji de otabiliyorlar. İlaç şirketleri, ancak merkezi sağlık otoritelerinin tarafından antibiyotik üretimine teşvik edilebilirler. Son yıllarda araştırma merkezlerinin bir araya gelerek antibiyotik üretmek üzere konsorsiyum oluşturduklarını görüyoruz.

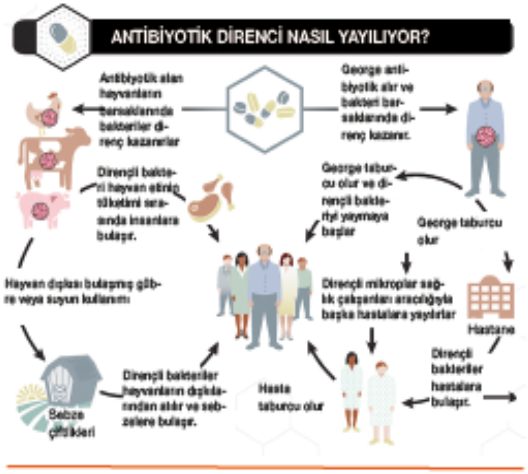
6-8 Ekim 2016 tarihleri arasında yapılacak olan Antimikrobiyal Yönetim Simpozyumu'nda antibiyotik direnci manşete yatırılacak.

Bakteriyel infeksiyonların tedavisinde antibiyotiklere alternatif oluşturacak başka yöntemler var mı? Örneğin bağırsaklardaki bakterileri güçlendirmek işe yarıyor mu?

Antibiyotiklere direnç gelişmesi nedeniyle aşının kullanımı önem kazanmaktadır. Aslında pek çok infeksiyon hastalığına karşı aşı üretilebilir. Son zamanlarda yaygınlaşan zatürre aşıları bu konuda örnek olarak gösterilebilir. Zatürre aşılarının kullanımı sayesinde, zatürre hastalarının sayısı ve zatürreye bağlı ölümler azalmıştır.

Figür: Türkiye antibiyotik tüketiminde birinci sırada yer alıyor.

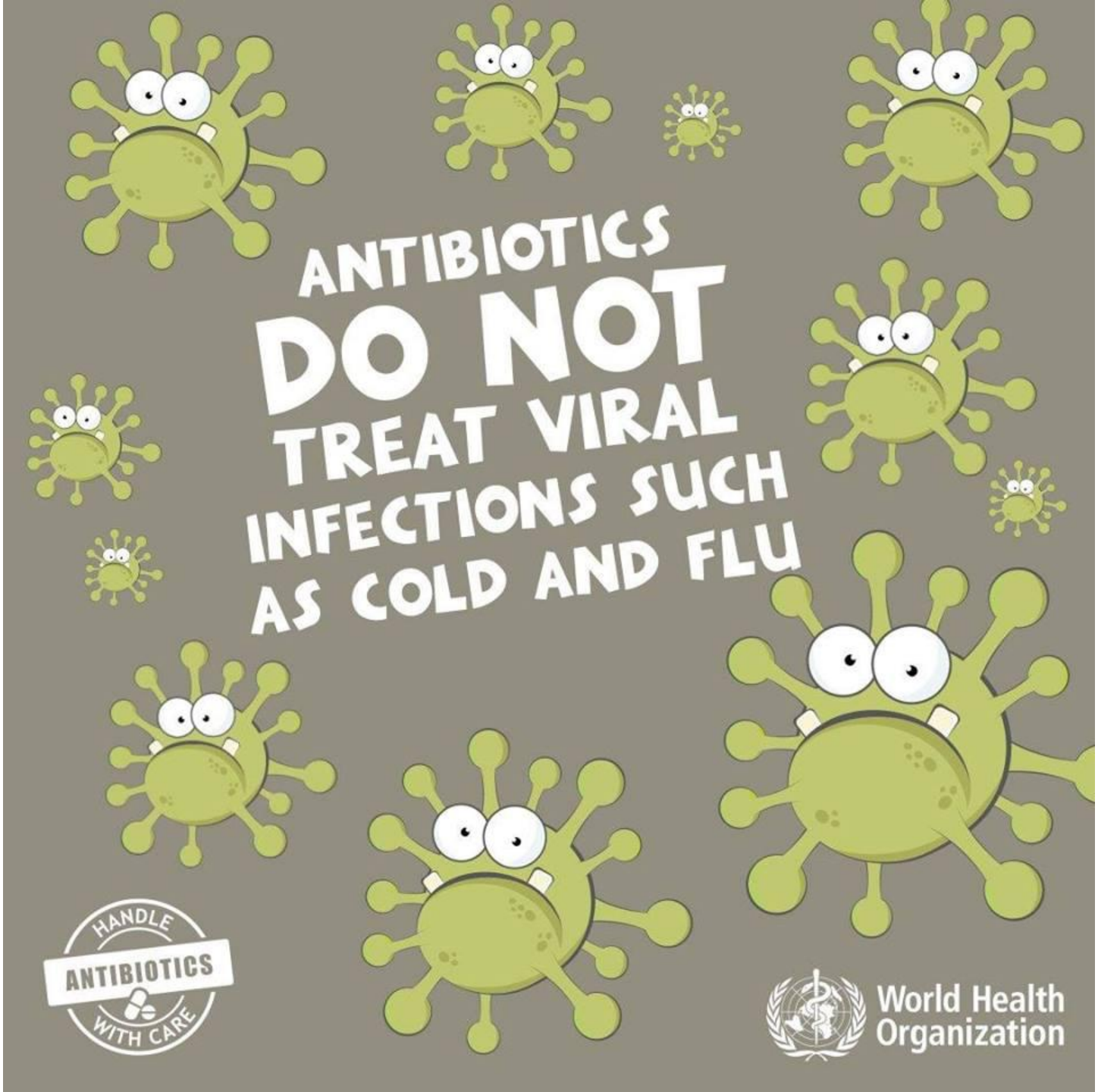




What's got you sick?

Common Condition	Common Cause			Are Antibiotics Needed?
	Bacteria	Bacteria or Virus	Virus	
Strep throat	✓			Yes
Whooping cough	✓			Yes
Urinary tract infection	✓			Yes
Sinus infection		✓		Maybe
Middle ear infection		✓		Maybe
Bronchitis/chest cold (in otherwise healthy children and adults)*		✓		No*
Common cold/runny nose			✓	No
Sore throat (except strep)			✓	No
Flu			✓	No

* Studies show that in otherwise healthy children and adults, antibiotics for bronchitis won't help you feel better.


ANTIBIOTICS
DO NOT
TREAT VIRAL
INFECTIONS SUCH
AS COLD AND FLU
HANDLE
ANTIBIOTICS
WITH CARE
World Health
Organization