



24. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

**KLİMİK 2024**

6-9 MART 2024 PINE BEACH BELEK / ANTALYA

## Karbapenemaz pozitif *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında kolistin, fosfomisin, seftazidim avibaktam direnç oranları ve karbapenemaz direnç genleri arasındaki ilişki

Duygu Öcal<sup>1</sup>, Zeynep Tekbaş<sup>2</sup>, Güle Çınar<sup>3</sup>, Büşra Dedecan<sup>1</sup>, Gökhan Kırbaş<sup>1</sup>,  
İştar Dolapçı<sup>1</sup>, Alper Tekeli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

# Giriş



- Karbapeneme dirençli Enterobacterales (KDE)'e bağlı enfeksiyonlar,
  - Dünya çapında giderek daha fazla rapor edilmekte
  - Endişe verici ölüm oranları ve artan sağlık hizmeti maliyetleri ile ilişkilendirilmekte

Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis.* 2017;215(suppl1):S28-S36.

Coppi M et al. Multicenter evaluation of the RAPIDEC® CARBA NP test for rapid screening of carbapenemase producing Enterobacteriaceae and Gram-negative nonfermenters from clinical specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;88(3):207-213.

# Giriş



- Karbapenemlere direnç
  - Karbapenemazların üretimi
  - Geçirgenliğin azalması
  - ESBL veya sefalosporinazların aşırı üretimi
  - Efluks pompaları veya bu mekanizmaların kombinasyonları

Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis.* 2017;215(suppl1):S28-S36.

Coppi M et al. Multicenter evaluation of the RAPIDEC® CARBA NP test for rapid screening of carbapenemase producing Enterobacteriaceae and Gram-negative nonfermenters from clinical specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;88(3):207-213.

# Giriş



- Karbapenem direncinin altında yatan mekanizma çoğu laboratuvarında tanımlanmamakta
- Karbapenemazların türünün/sınıfının belirlenmesi tedavide önemli
  - Tedaviyi yönlendirebilir

# Giriş



- Seftazidim-avibaktam veya meropenem-vaborbaktam gibi yeni beta-laktam/betalaktamaz inhibitörü kombinasyonlar, Ambler sınıf A karbapenemazların yanı sıra bazı Ambler sınıf C enzimlerine etkili, ancak Ambler sınıf B enzimlerine etkili değil!!
- MBL'lerin hızlı ve doğru saptanması çok önemli

Tamma PD et al. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. *J Clin Microbiol.* 2018; 56(11):e01140-18.

Rodríguez-Baño J et al. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31(2): e00079-17

# Giriş



- Karbapenem dirençli enfeksiyonlarda
- Kolistin içeren kombinasyonlar
- Karbapenemler yüksek doz ve uzamış infüzyon şeklinde
- Tigesiklin
- Fosfomisin
- ...

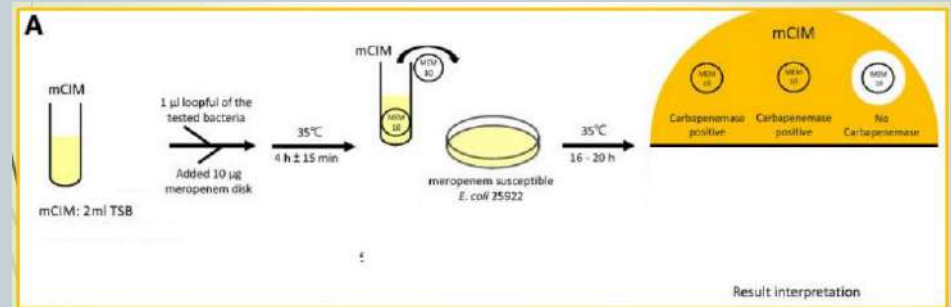
# Amaç



- Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*
  - Kolistin
  - Seftazidim avibaktam
  - Fosfomisin direnç oranlarının saptanması
- Karbapenem direnç genlerinin dağılımının belirlenmesi
- Karbapenemaz tipi ile direnç arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

# Materyal ve Metod

- İzolatların tanımlanması ve toplanması
  - 140 *K. pneumoniae*
  - Konvansiyonel ve MALDI-TOF MS
- Karbapenemaz saptanması
  - Fenotipik
    - ✦ CIM testi
  - Genotipik yöntemler
    - ✦ Multipleks PCR\* ile
    - ✦ (OXA-48, NDM, KPC, VIM, IMP, SIM, GIM, AIM, DIM, BIC, SPM)



\*Nordmann P & Poirel, L. Strategies for identification of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *JAC*, 2013 68(3), 487-489.



# Materyal ve Metod



- Antimikrobiyal duyarlılık testleri
  - Seftazidim avibaktam: Kirby Bauer Disk Difüzyon testi
  - Kolistin: Sıvı mikrodilüsyon
  - Fosfomisin: Agar dilüsyon
- EUCAST 2023

# Bulgular



- Karbapenemaz pozitif *K. pneumoniae* izolatları
  - Alt solunum yolu örnekleri (n:40)
  - İdrar kültürü örnekleri (n:30)
  - Kan kültürü örnekleri (n:27)
  - Apse/doku (n:16)
  - Diğer örnekler (n:27)
    - ✦ Kateter ucu kültürü: (n:14)
    - ✦ Steril vücut sıvıları(n:13)

# Bulgular

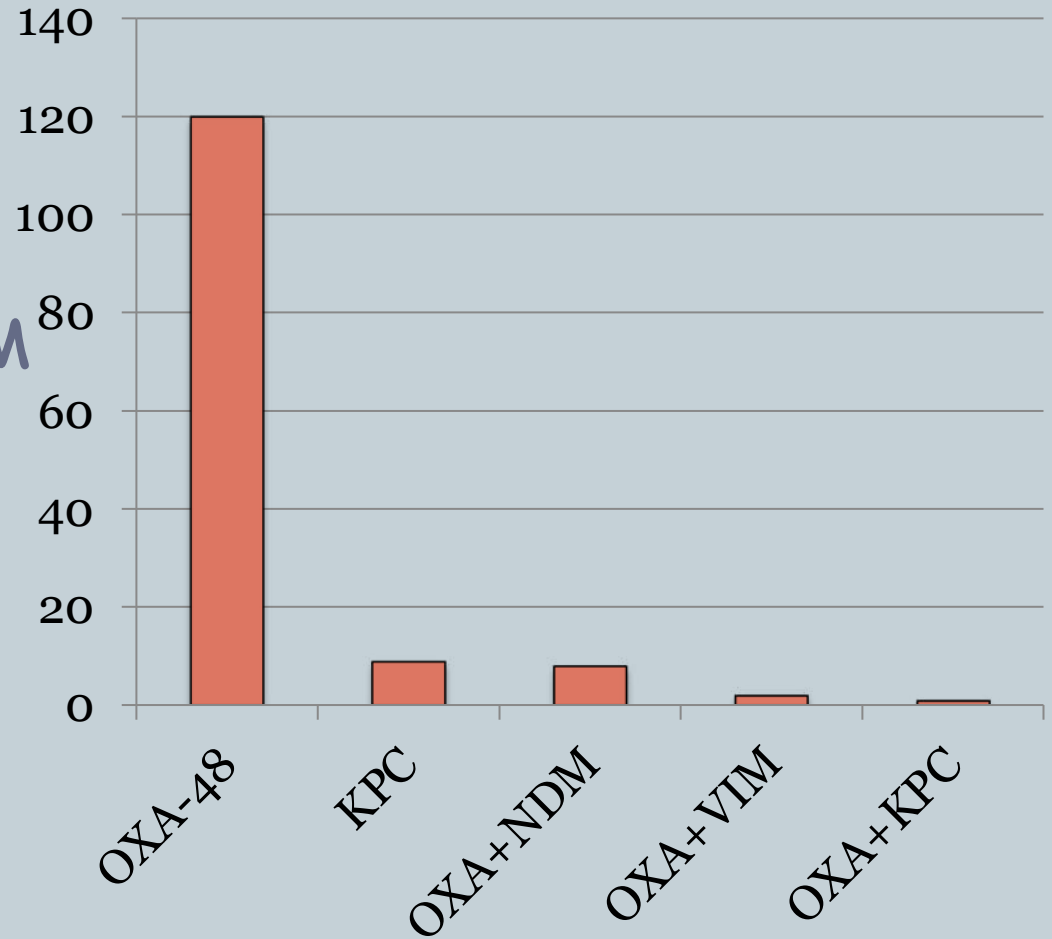


- Karbapenemaz pozitif *K. pneumoniae* izolatları
  - Çocuk hastalar: 74 (%52.85)
  - Bütün yoğun bakımlar: 64 (%45.7)
    - ✦ (Çocuk YBÜ: 33, YDYBÜ:11)

# Bulgular



- 140 izolatın
  - 120 (%85.7) OXA-48
  - 9 (%6.4) KPC
  - 8 (%5.7) OXA-48+NDM
  - 2 (%1.4) OXA-48+VIM
  - 1 (%0.7) OXA-48+KPC



# Bulgular



- İzolatların
  - 34 (%24.2)'ünde seftazidim avibaktam,
  - 50 (%35.7)'sinde fosfomisin
  - 76 (%54.2)'sında kolistin direnci tespit edildi.
- $MİK_{50}$  ( $\mu g/ml$ )
  - Kolistin için 16
  - Fosfomisin için 32
- OXA-48 ve NDM pozitifliği bulunan izolatların (n:8) yedisi fosfomisin dirençli, tümü ise kolistin ve seftazidim avibaktama dirençliydi.
- Üç hastada CZA direnç

# Tartışma



- Karbapenemaz türünün daha hızlı saptanması
- Hastane verisinin elde edilmesi

**Tablo 1. Karbapenemaz genlerinin Enterobacterales türlerine göre dağılımı**

	Gen saptanmayan	OXA	NDM	OXA+NDM	OXA+VIM	NDM+KPC	Toplam
K. pneumoniae	2 (%2)	67 (%66)	6 (%6)	1 (%1)	-	1 (%1)	77 (%75)
E. coli	-	18 (%18)	1 (%1)	-	-	-	19 (%19)
K. oxytoca	-	1 (%1)	1 (%1)	-	-	-	2 (%2)
E. aerogenes	-	1 (%1)	-	-	1 (%1)	-	2 (%2)
E. cloacae	-	1 (%1)	1 (%1)	-	-	-	2 (%2)
Toplam	2	88 (%86)	9 (%9)	1 (%1)	1 (%1)	1 (%1)	102 (%100)



SS13 Çocuk Hastanesinden İzole Edilen Karbapenem Dirençli Enterobacterales İzolatlarında Karbapenem Direnç Genlerinin Araştırılması

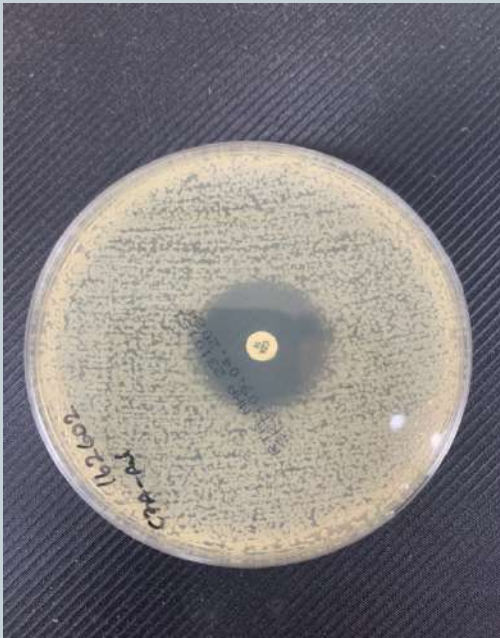
# Tartışma



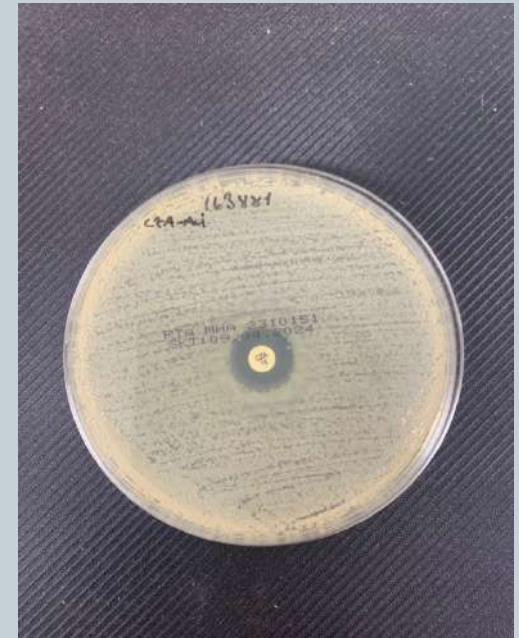
- ADT uygulanması ve yorumlanması
  - Seftazidim avibaktam
    - ✦ DDT
    - ✦ Raporlama



# Seftazidim Avibaktam DDT



Hayaller



Hayatlar



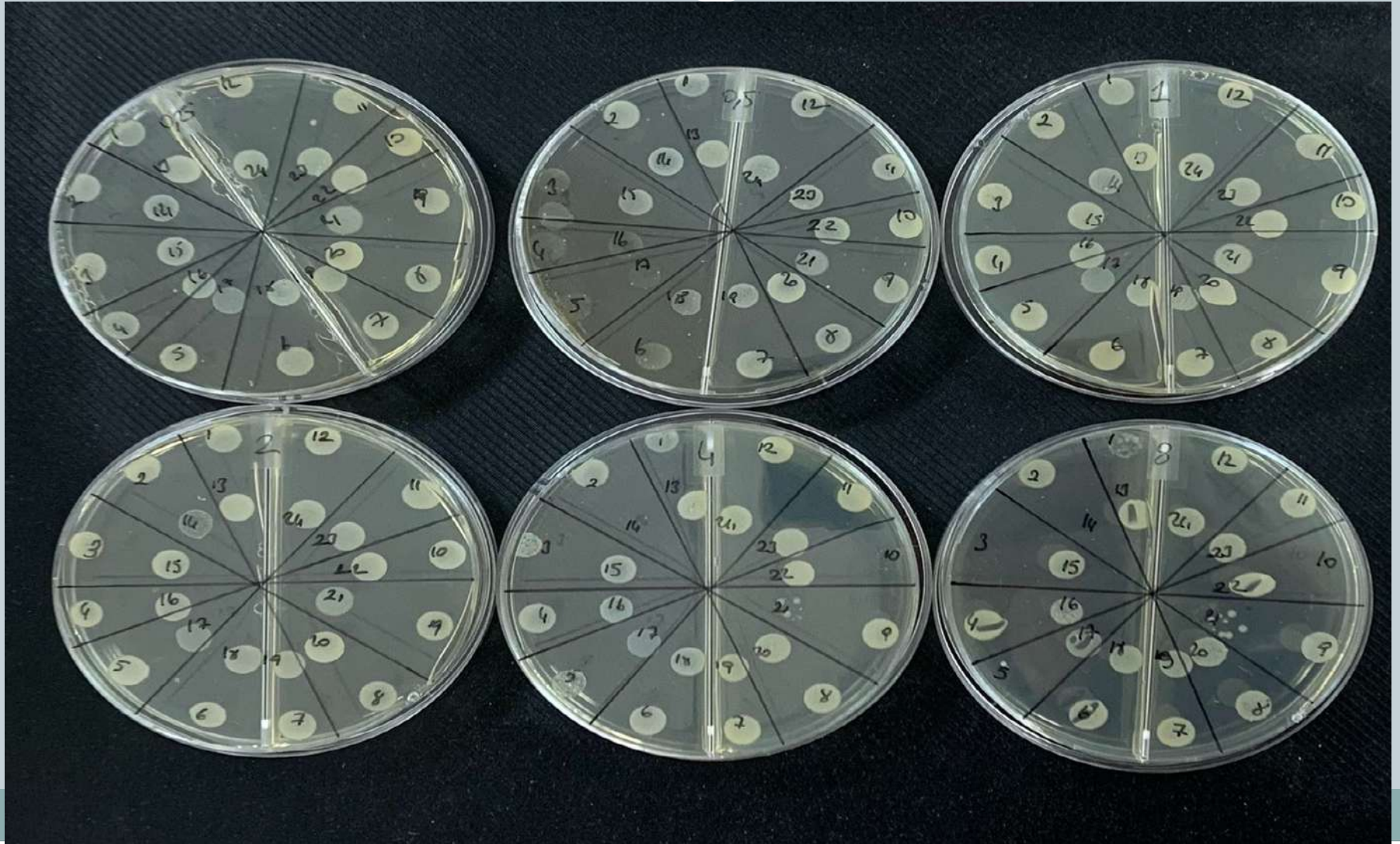
# Tartışma



- ADT uygulanması ve yorumlanması
  - Seftazidim avibaktam
    - ✦ DDT
    - ✦ Raporlama
  - Fosfomisin
    - ✦ Agar dilüsyon zorlukları
    - ✦ Fosfomisin yeni sınır değerler?
    - ✦ Fosfomisin DDT zon içi?



# Fosfomisin Agar Dilüsyon



# Enterobacterales \*

## Expert Rules and Expected Phenotypes

For abbreviations and explanations of breakpoints, see the Notes sheet

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 14.0, valid from 2024-01-01

Miscellaneous agents	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	
Chloramphenicol	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	<p>Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method.</p> <p>1/A. Efficacy for Enterobacterales is uncertain. Screening cut-off values can be used to distinguish wild-type isolates from isolates with acquired resistance (MIC &gt;16 mg/L; zone diameter &lt;17 mm for the chloramphenicol 30 µg disk). For chloramphenicol treatment in meningitis, see table of dosages.</p> <p>2. Colistin MIC determination should be performed with broth microdilution. Quality control must be performed with both a susceptible QC strain (<i>E. coli</i> ATCC 25922 or <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853) and the colistin resistant <i>E. coli</i> NCTC 13846 (<i>mcr-1</i> positive).</p> <p>3. For information on how to use breakpoints in brackets, see <a href="https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/">https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/</a>.</p> <p>4. Agar dilution is the reference method for fosfomycin. MICs must be determined in the presence of glucose-6-phosphate (25 mg/L in the medium). Follow the manufacturers' instructions for commercial systems.</p> <p>5/E. There is currently a lack of clinical evidence to support clinical breakpoints.</p> <p>6/F. Antimicrobial susceptibility testing is discouraged. For information on the use of fosfomycin iv in combination therapy in other Enterobacterales, see <a href="https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/">https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/</a>.</p> <p>7. Trimethoprim:sulfamethoxazole in the ratio 1:19. Breakpoints are expressed as the trimethoprim concentration.</p> <p>B. Use an MIC method (broth microdilution only).</p> <p>C. Fosfomycin 200 µg disks must contain 50 µg glucose-6-phosphate.</p> <p>D. Zone diameter breakpoints apply to <i>E. coli</i> only. For other Enterobacterales, use an MIC method.</p> <p>D. Ignore isolated colonies within the inhibition zone (see pictures below).</p>	
Colistin <sup>2</sup>	(2) <sup>3</sup>	(2) <sup>3</sup>			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		
Daptomycin	-	-			-	-		
Fosfomycin iv (Infections originating from the urinary tract), <i>E. coli</i>	8 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	200 <sup>C</sup>	24 <sup>D</sup>	24 <sup>D</sup>			
Fosfomycin iv (other indications), <i>E. coli</i>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>		Note <sup>E</sup>	Note <sup>E</sup>			
Fosfomycin iv, other Enterobacterales	Note <sup>3</sup>	Note <sup>3</sup>		Note <sup>F</sup>	Note <sup>F</sup>			
Fosfomycin oral (uncomplicated UTI only), <i>E. coli</i>					24 <sup>D</sup>			
Fusidic acid					-			
Lefamulin					-			
Metronidazole					-			
Nitrofurantoin (uncomplicated <i>E. coli</i> )					11			
Nitroloxline (uncomplicated <i>E. coli</i> )					15			
Rifampicin					-			
Spectinomycin					-			
Trimethoprim (uncomplicated UTI only)					15			
Trimethoprim-sulfamethoxazole <sup>7</sup>	2	4	1.25-23.75	14	11			



- 4. Fosfomisin için referans yöntem agar dilüsyondur. MİK değerleri glukoz-6-fosfat (besiyerinde 25 mg/L) içeren besiyeri kullanılarak belirlenmelidir. Ticari sistemler için üreticinin talimatları izlenmelidir.
- 5/E Şu anda klinik sınır değerleri destekleyecek klinik kanıt yoktur.
- 6/F. Antibiyotik duyarlılık testinden kaçınılmalıdır. Fosfomisin iv'nin diğer Enterobacterales'de kombinasyon tedavide kullanımına ilişkin bilgi için bkz.
- D. İnhibisyon zonu içerisindeki izole koloniler gözardı edilmelidir

# Tartışma



- ADT uygulanması ve yorumlanması

- Seftazidim avibaktam

- ✦ DDT
- ✦ Raporlama

- Fosfomisin

- ✦ Agar dilüsyon zorlukları
- ✦ Fosfomisin yeni sınır değerler
- ✦ Fosfomisin DDT zon içi?

- Kolistin

- ✦ Hazır kitler temel uyum kategorik uyum oranları?
- ✦ Sıvı mikrodilüsyon
- ✦ Kolistin disk elüsyon



# Sonuç



- Merkezimizde karbapenemaz dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında OXA-48 pozitiflik oranı yüksek olmakla birlikte, çeşitli gen türlerinin birlikteliğinin saptandığı da göz önünde bulundurulmalıdır.
- Duyarlılığı araıtırılan antibiyotikler için izolatlarımızda yüksek oranda direnç saptanmış olması dikkat çekici bir bulgudur.

# Sonuç



- Son çare tedavi seçeneği olan antibiyotiklerde yüksek oranda gözlenen direnç gelişimini önlemek için akılcı antibiyotik kullanım ilkelerine uyulmalı
- ve
- Uluslararası rehberlerde belirtilen esaslara uygun şekilde antimikrobiyal duyarlılık testleri yapılmalıdır.

İlginiz için teşekkür ederim  
Bol kahkahalı günler dilerim

