

Antibiyotik Duyarlılık Testleri: Laboratuvardan Kliniğe

Özlem Kurt Azap, Zeynep Gülay,
Sesin Kocagöz

Teşekkürler TMC ADTS ve KLİMUD ADSİ ÇG üyeleri

- Prof Dr Deniz Gür
- Prof Dr. Güner Söyletir
- Prof. Dr Ufuk Hasdemir
- Prof. Dr. Gülçin Bayramođlu
- Doç. Dr. Arzu İlki
- Yard Doç. Dr. Bahar Akgün
- Yard Doç Dr.Onur Karatuna

EUCAST- Bazı farklar

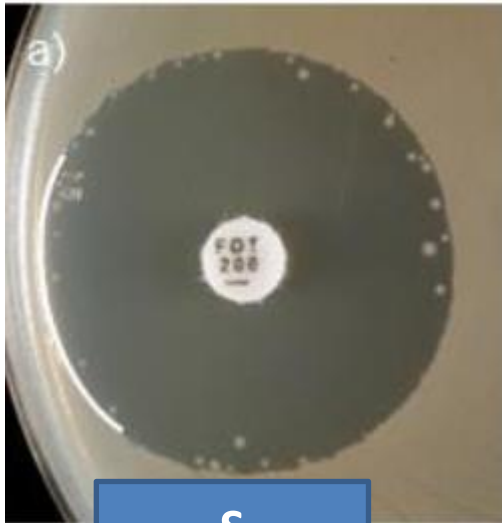
- Özel bir besiyeri: MH-F tüm güç üreyenlerde ortak kullanılıyor.
- Disk içerikleri ve değerlendirme zon çapları farklı
- Sınır değerler ve tarama testleri farklı
- Bazı kalite kontrol suşları farklı
- Öncelikle denenecek-bildirilecek antibiyotikler listeleri yoktu- **ADTS- TMC YAYINLADI**
- Geçiş sonrası laboratuvar-klinisyen iletişimi ve işbirliği **ÇOK ÇOK ÖNEMLİ!**

EUCAST cephesinde yeni bir şey var mı?(EUCAST News)

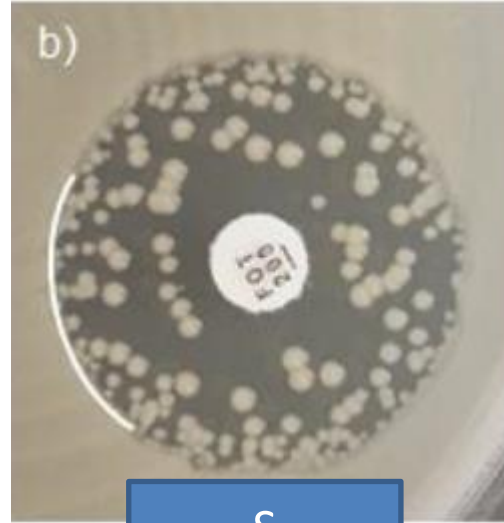
- Fosfomisin Disk difüzyon testi (nihayet...)
- 200 µg disk (50 µg glukoz-6 fosfat)
- Sadece *E.coli* için

	Zon çapı Sınır değerleri (mm)	
	S ≥	R <
Fosfomisin i.v.	24	24
Fosfomisin oral (sadece komplike olmayan ÜSE)	24	24

Fosfomisin Disk... sonunda



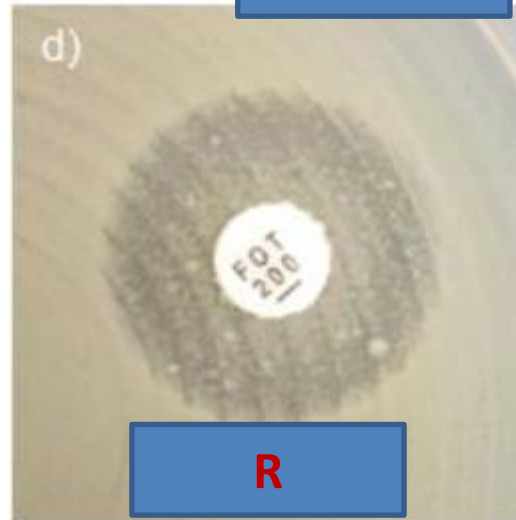
S



S



S



R

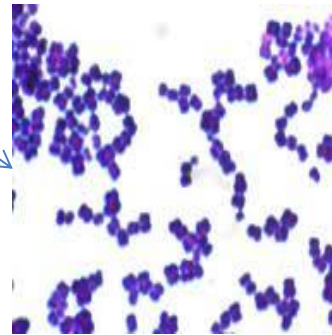
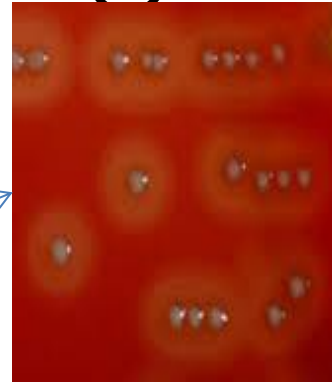
OLGU

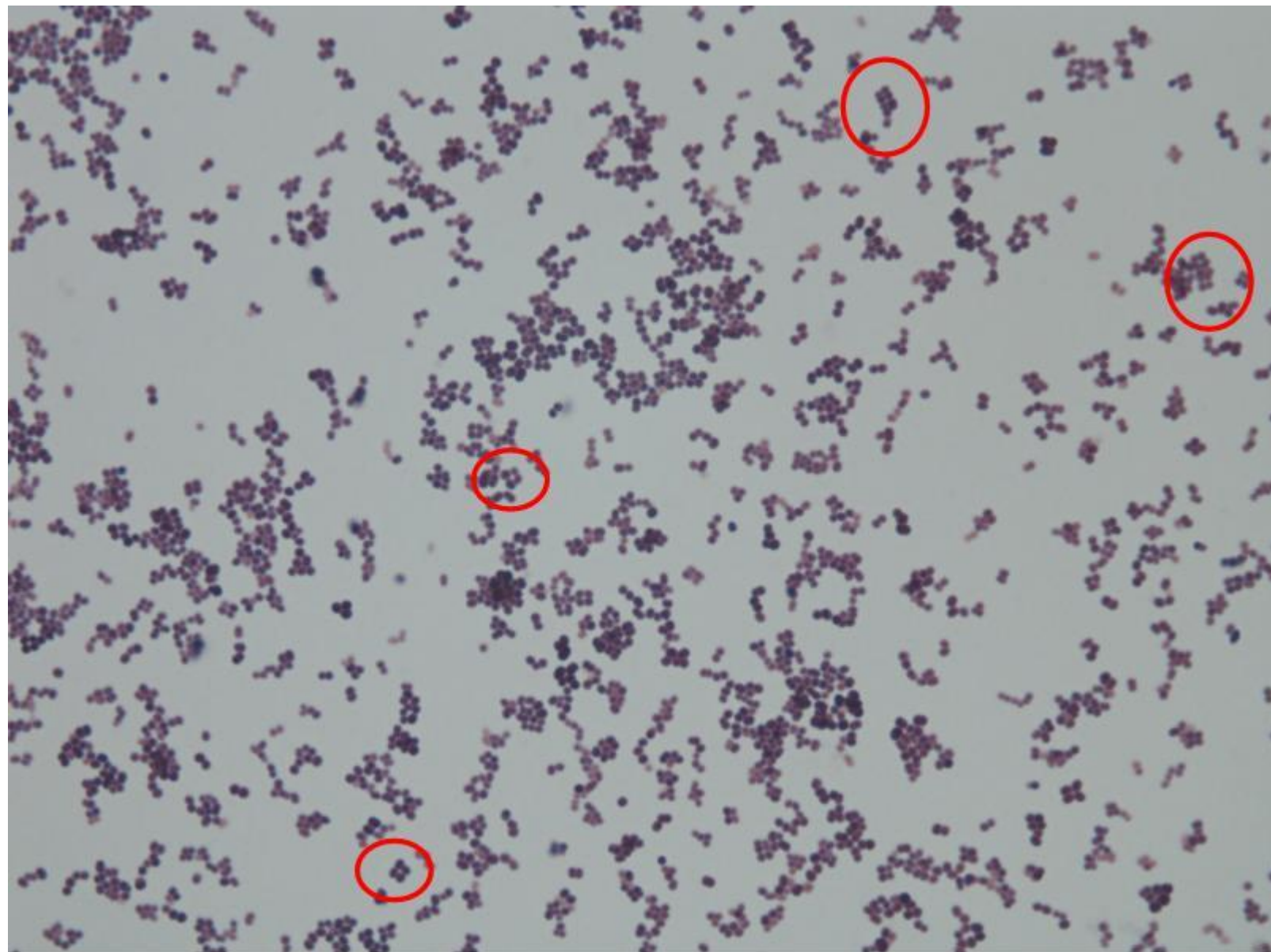
Ne
yapmalı?

- 80 yaşında erkek hasta
- Koroner arter hastalığı ve hemiparezisi var,
- Mental fonksiyonlarda bozulma nedeniyle yatırılmış.
- Son 3 hafta içerisinde giderek artan sık idrara gitme, gece idrar kaçırma şikayeti var.
- Ateş: 37.8°C, dezoryante, suprapubik hassasiyeti var.
- İdrar analizi: 50-60 lökosit/hpf, 3-5 eritrosit/hpf, bakteri (+).

İdrar kültüründe 5×10^4 kol/ml,
Katalaz negatif, alfa-hemolitik koloniler
üremiş.

Gram boyama: Gram (+) tetrat, küme şeklinde
koklar. Enterokok testleri (-)





Otomatize Sistem Etken:
Aerococcus urinae

Üremeyi etken olarak değerlendirir misiniz?

- "Alfa -hemolitik streptokok, NGF" sonucu vermeden değerlendirme gerekir.
- *Aerococcus urinae* etken olabilir.
- Tür tanımlaması ve ADT

ADT ister misiniz? Öneriniz ne olur?

- Semptomatik hasta
- Sulfonamidlere doğal dirençli,
- Ampisilin + gentamisin kombinasyonu genel olarak başarılı
- Raporda yorum:
 - ÜSE yapabilen türdür.
 - TMP-SMX doğal dirençli olduğu için tedavide ampisilin ve gentamisin önerilir

Başka ???

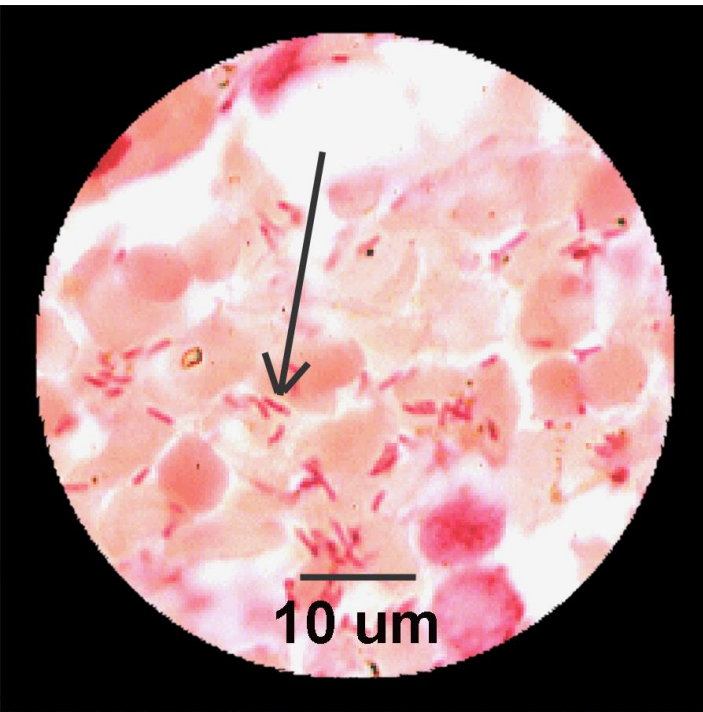
- EUCAST haberleri (www.eucast.org)
 - *Aerococcus* ve *Kingella kingae* için antibiyotik duyarlılık sınırları görüşe açılmış (9 Aralık)

Antimikrobiyal	MİK sınır değerleri mg/L		Notlar
	S ≤	R	
Benzil penisilin	0.125	0.125	
Ampisilin	0.25	0.25	
Amoksisilin ¹	Not	Not	¹ Ampisilin duyarlılığına göre
Meropenem	0.25	0.25	
Siprofloksasin*	2	2	
Levofloksasin*	2	2	
Vankomisin	1	1	
Nitrofurantoin*	16	16	
Rifampisin	0.125	0.125	
* Komplike olmayan ÜSE			

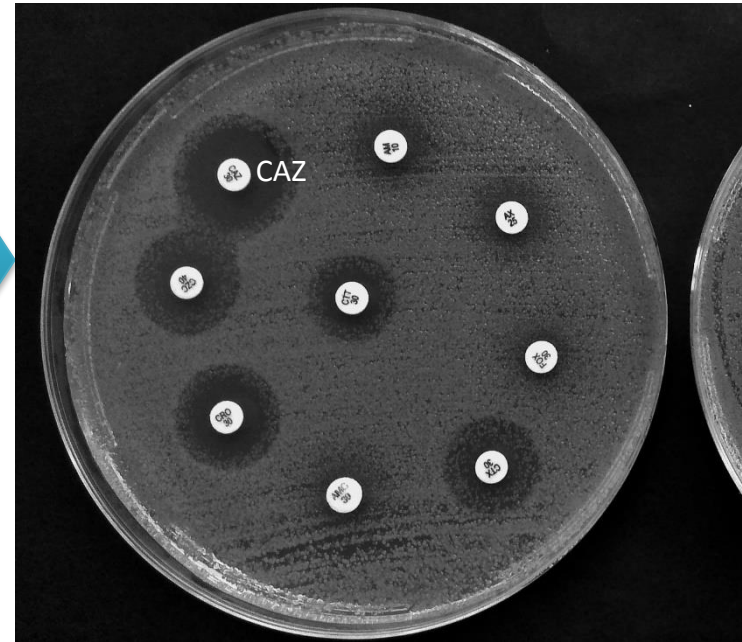
OLGU

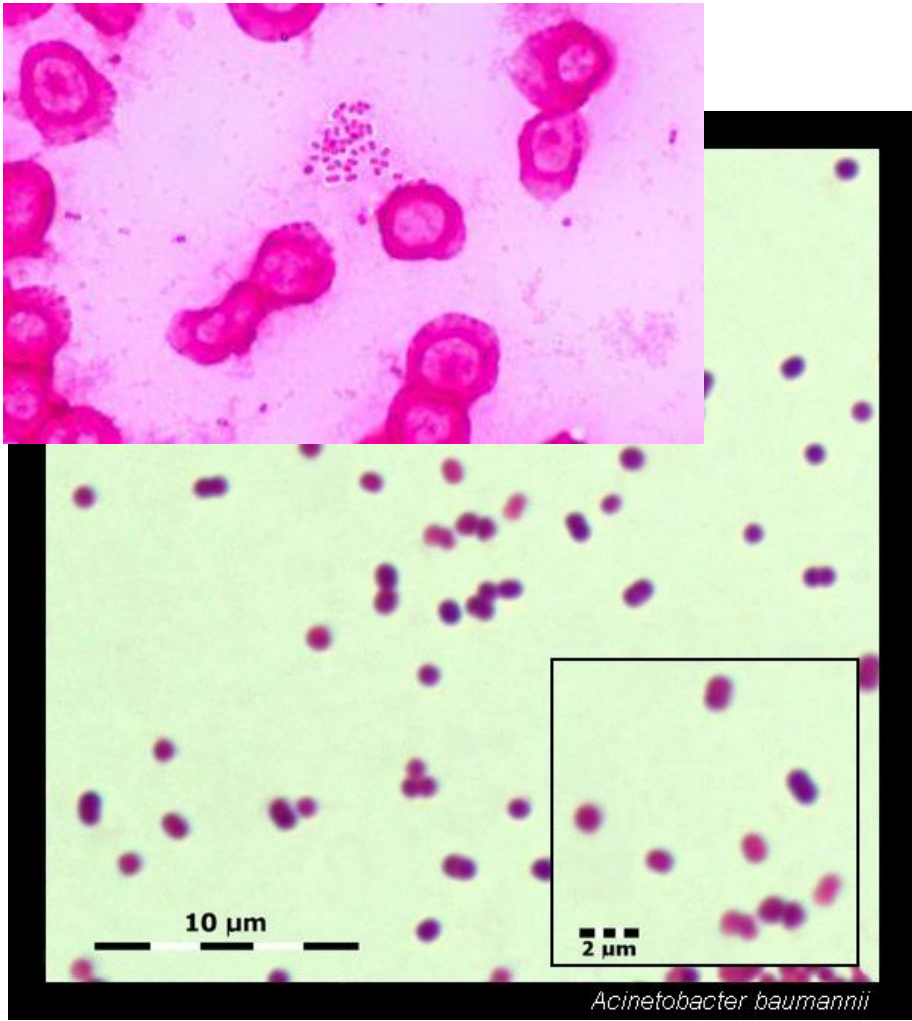
- 19 yaşında Yanık Ünitesinde yatan erkek hasta
- Yatışının 4. günü ateşi yükselir, genel durumu kötüleşir
- Hastadan kan kültürü gönderilir

Kan kültüründe(+) sinyal= gram negatif basil



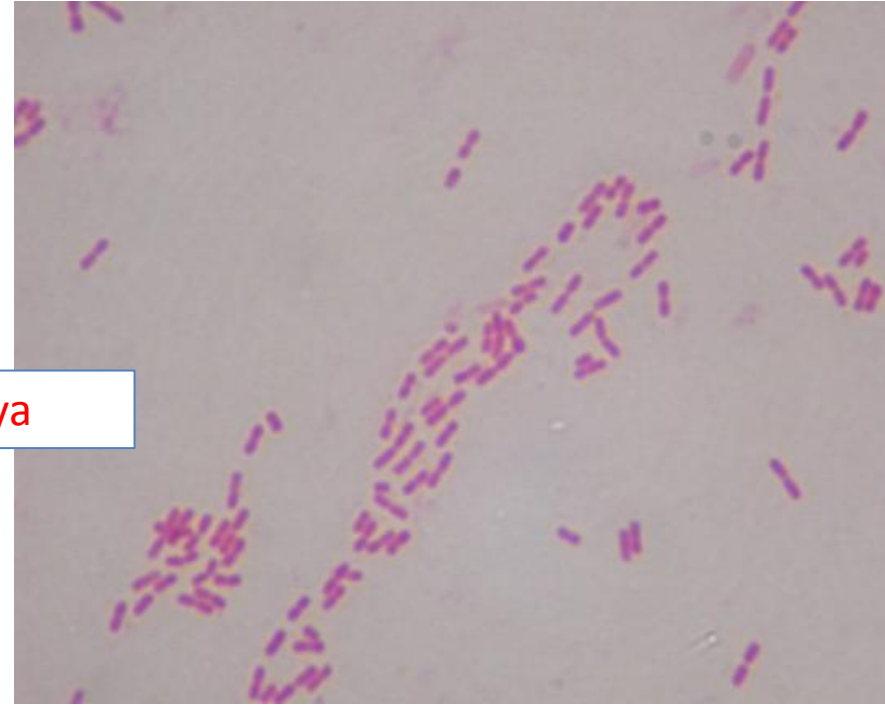
Cornell University Medical College





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
<i>S. mali</i>				Genel				Yoğun Bakımlar				98	R
				GSBL %		KRE %		GSBL %		KRE%			
	<i>K.pneumoniae</i>			52		38.9		66		60.6			
	E.coli			35		0.8		39		0.80			
	<i>Enterobacter</i>			7		4.4		7		33.3			

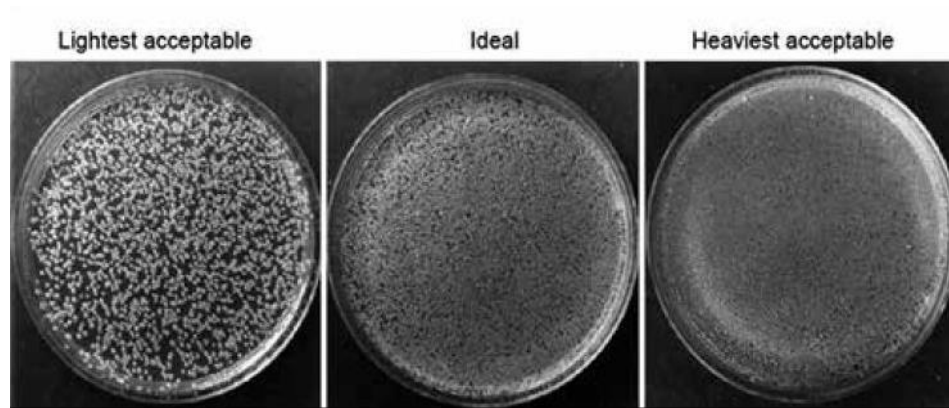
YOĞUN BAKIM

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)	İmipenem (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

Kan kültürü ŐiŐesinden ADT yapmalı mı?



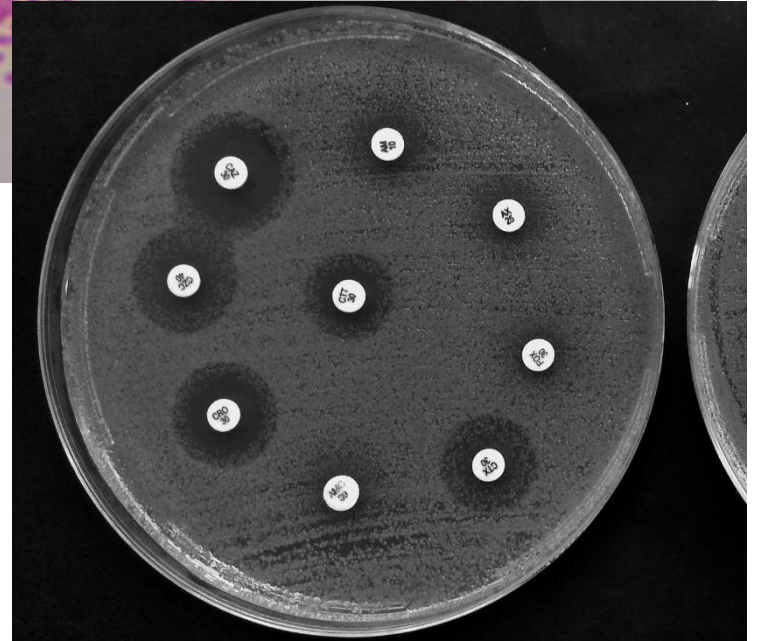
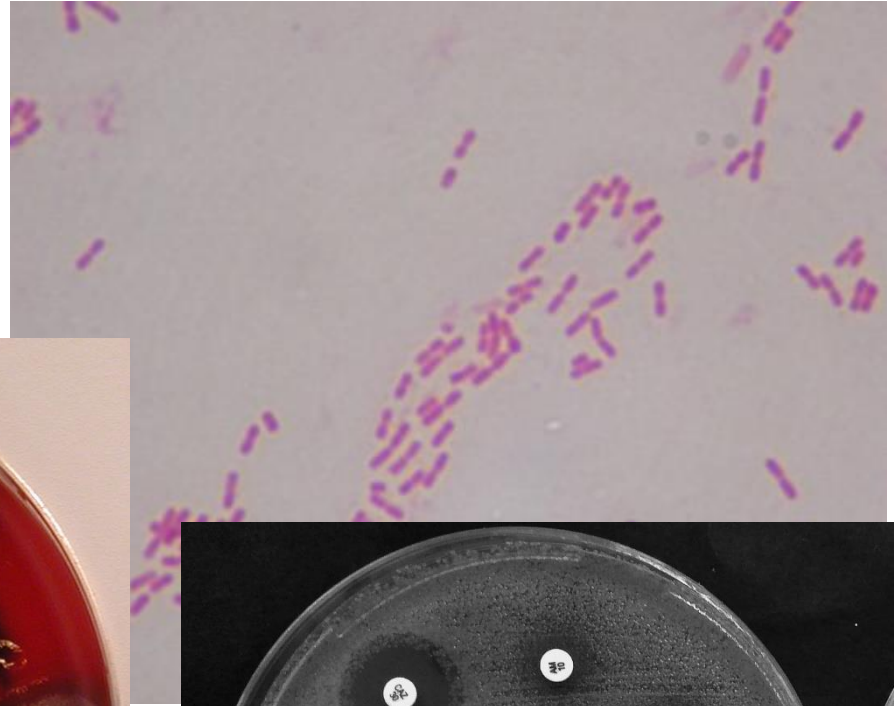
Indian J Med Microbiol 2015;33:53-58

EVET

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

GENEL OLARAK 'DİRENÇLİ'
SONUCA GÜVENİLEBİLİR

İDEAL ÜÇLÜ



Direkt yöntem güvenilir mi?

	Edelmann et al. Med Microbiol 2007;56:202-207
Esansiyel uyum	GP: %93,3 GN: %91,6
Küçük hata	GP: %2,6 GN: %6,3
Büyük hata	GP: %1,1 GN: %0,7
Çok büyük hata	GP: %1,6 GN: %1,2

Standart yöntemin yerini alır mı?

P. aeruginosa- ADTS Kısıtlı Bildirim Listesi

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

Kesin Rapor

Antimikrobiyal	Sonuç
Seftazidim	S
Piperasilin- Tazobaktam	R
Gentamisin	R
Amikasin	S
İmipenem	R
Meropenem	R
Sefepim	R
Siprofloksasin	R



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

EUCAST Klinik ve/veya epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları ve direnç özelliklerini saptama kılavuzu

V 2.0

Mart 2017

EUCAST Klinik ve/veya epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları ve özel direncin saptanması Alt Komitesi

Christian G Giske (İsveç, EUCAST Yönetim Kurulu ve EARS-Net Koordinasyon Grubu; Başkan)

Louis Martinez Martinez (İspanya, EUCAST Yönetim Kurulu), Rafael Canton (İspanya, EUCAST başkanı), Stefania Stefani (İtalya), Robert Skov (Danimarka, EUCAST Yönetim Kurulu) Youri Glupczynski (Belçika), Patrice Nordmann (Fransa), Mandy Wootton (UK), Vivi Miragou (Yunanistan), Gunnar Skov Simonsen (Norveç, EARS-Net Koordinasyon Grubu)

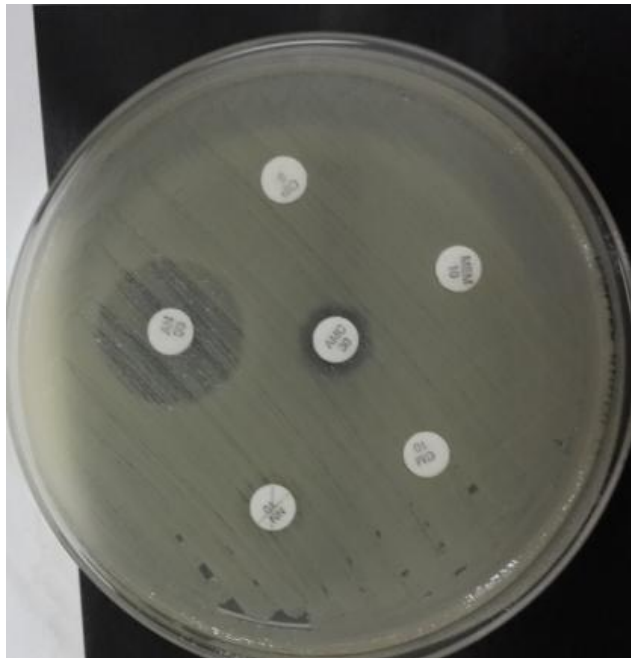
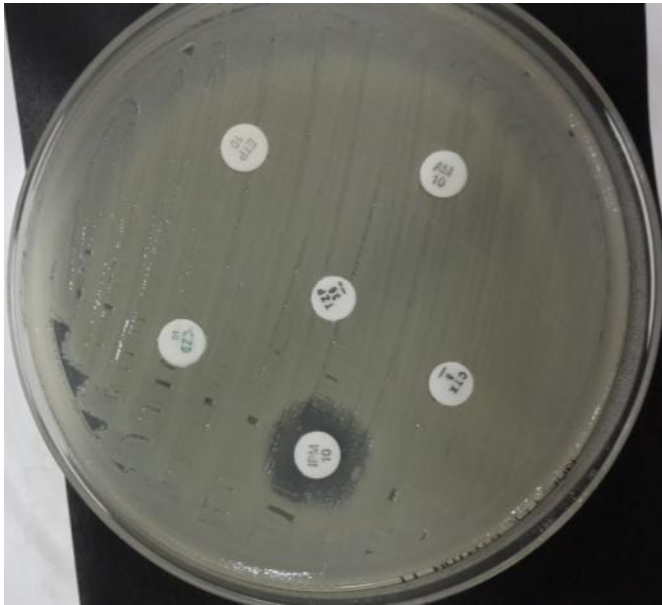
Tanımlar

- **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

OLGU



- Anestezi yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan 52 yaşındaki kadın hastanın kan kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üremiştir.



Antibiyotik	Zon Çapı (mm)
Ampicillin (10)	6
Cefotaxime (5)	6
Ceftazidime (10)	6
Ertapenem (10)	6
Imipenem (10)	8
Pip-tazobactam (30/6)	6
Meropenem (10)	6
Tobramycin (10)	6
Amikacin (30)	6
Gentamicin (10)	6
Ciprofloxacin (5)	6
Amox-clav (20/10)	6

CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE



9,000

DRUG-RESISTANT
INFECTIONS
PER YEAR



600

DEATHS

CARBAPENEM-
RESISTANT
KLEBSIELLA SPP.

7,900



1,400

CARBAPENEM-
RESISTANT
E. COLI

THREAT LEVEL
URGENT



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



**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

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 (2013-2015)

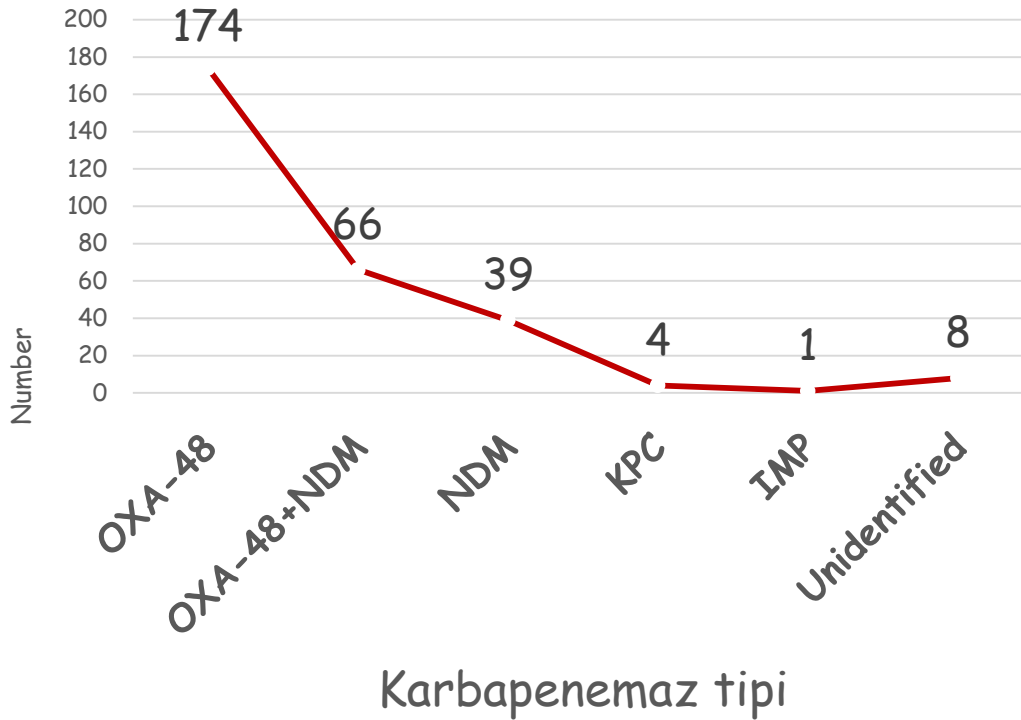
Antibiyotik sınıfı	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	2013	2014	2015	2013	2014	2015
Aminopenisilinler (R)	%67	%76	%78	UD	UD	UD
3. kuşak sefalosporinler (R)	%44	%29	%28	%56	%45	%44
3. kuşak sefalosporinler (I+R)	%45	%47	%48	%59	%42	%48
Aminoglikozitler (R)	%22	%48	%49	%30	%48	%52
Florokinolonlar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

O. Karatuna: Türkiye'nin 3
yıllık CAESAR verisi

Toplam 292 karbapenem direnç
izolat; 16 merkez/6 bölge



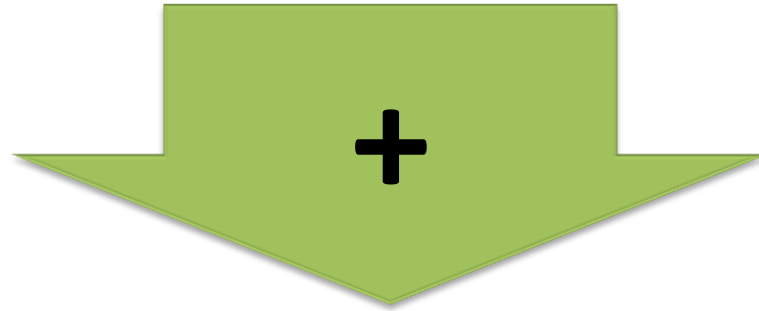
Klebsiella pneumoniae (n= 283)



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

Karbapenemaz Tanısı

Karbapenemaz Tarama Testleri



Karbapenemaz Doğrulama Testleri

Tarama testleri

- Karbapenem duyarlılık kaybı araştırılır

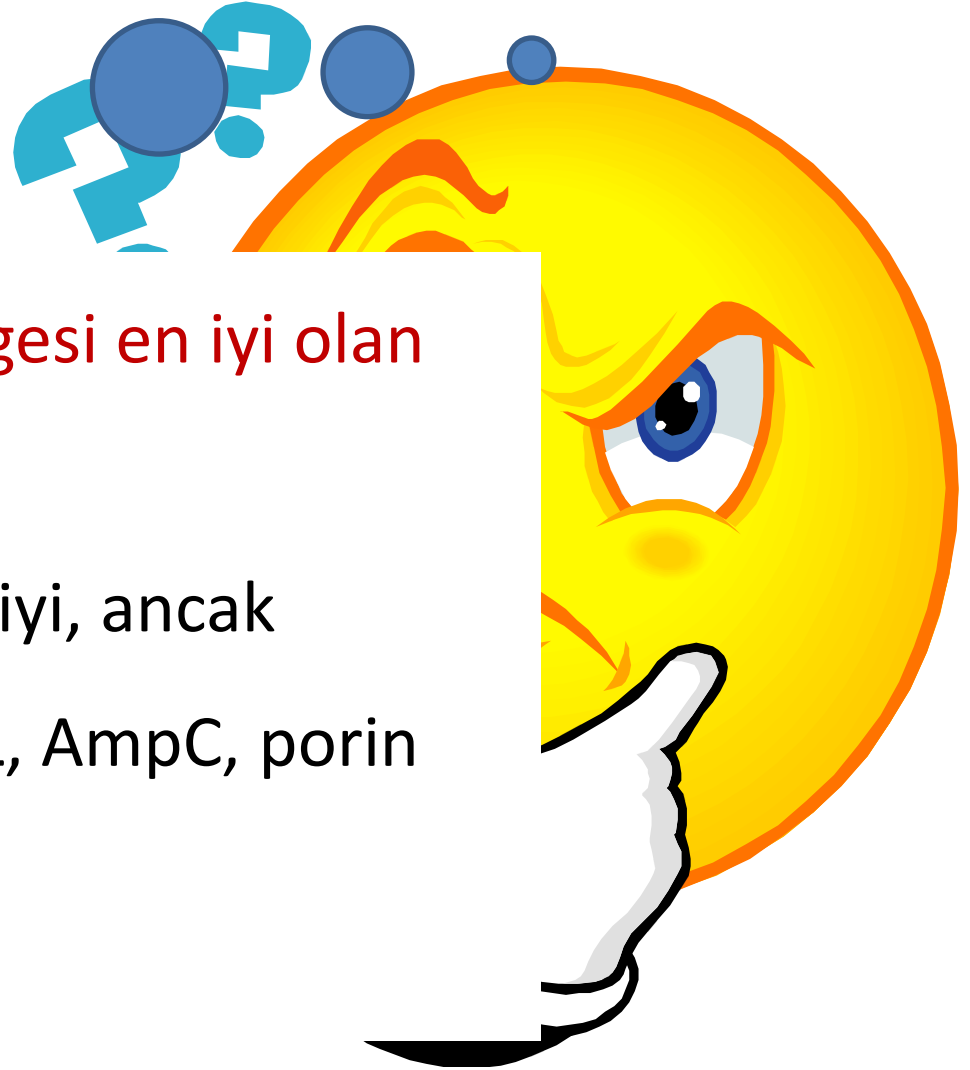
*OXA-48 sık
ise

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	< 25-27*
İmipenem	≤ 2	> 1	≥ 22	< 23
Ertapenem	≤ 0,5	> 0,12	≥ 25	< 25

Niye meropenem ile
tarıyoruz?

Duyarlılık ve özgüllük dengesi en iyi olan
Meropenem

Ertapenem duyarlılığı çok iyi, ancak
özgüllüğü çok düşük (ESBL, AmpC, porin
kaybı,...)



Doğrulama Testleri

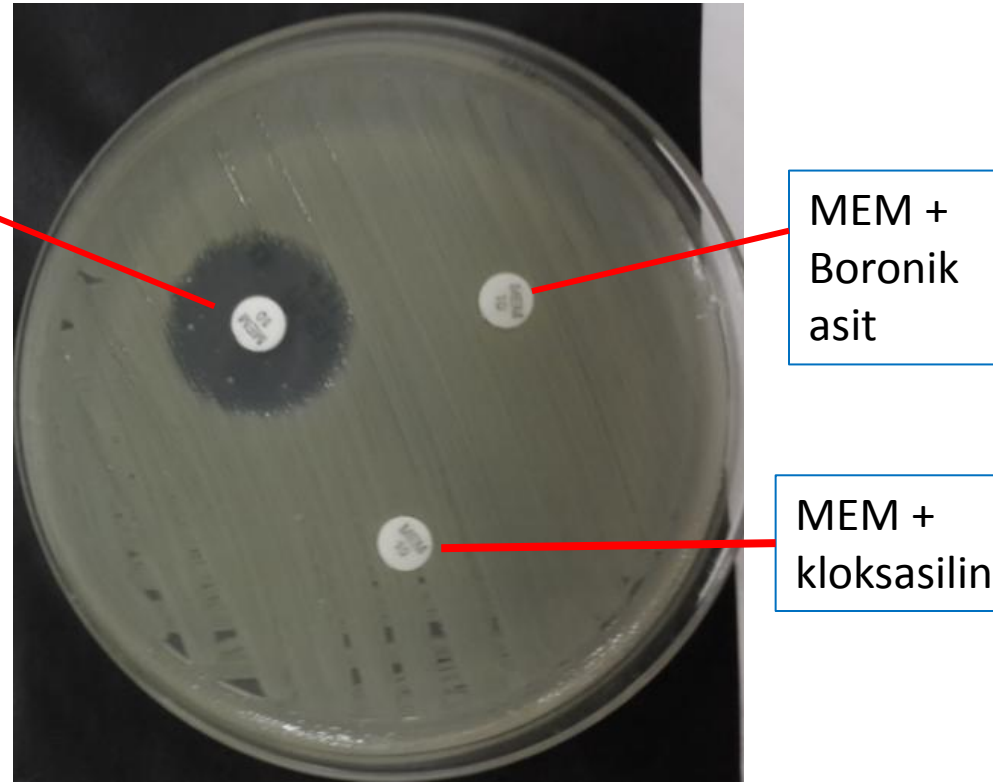
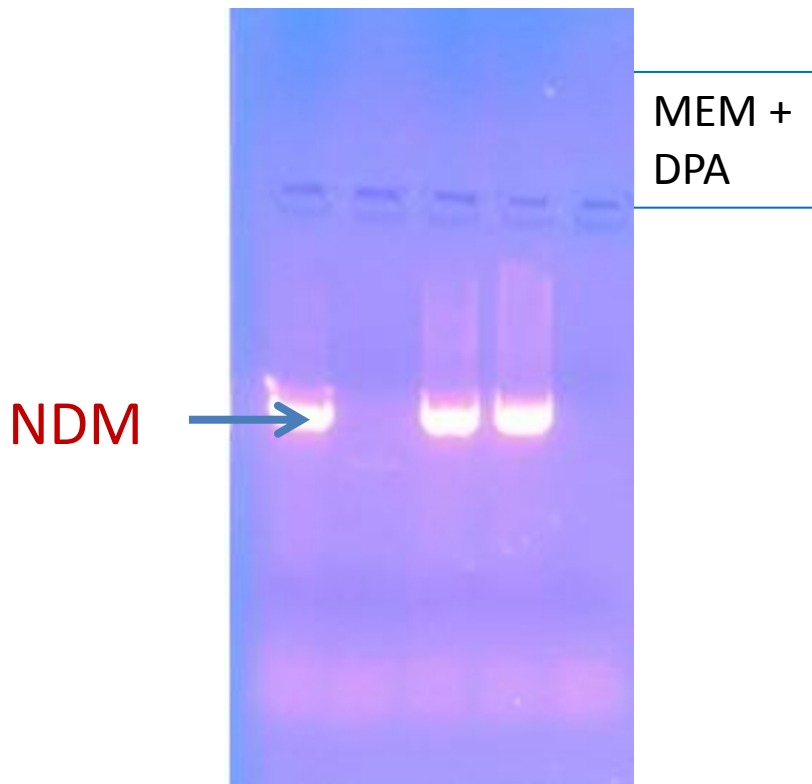
Fenotipik yöntemler

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

Genotipik yöntemler

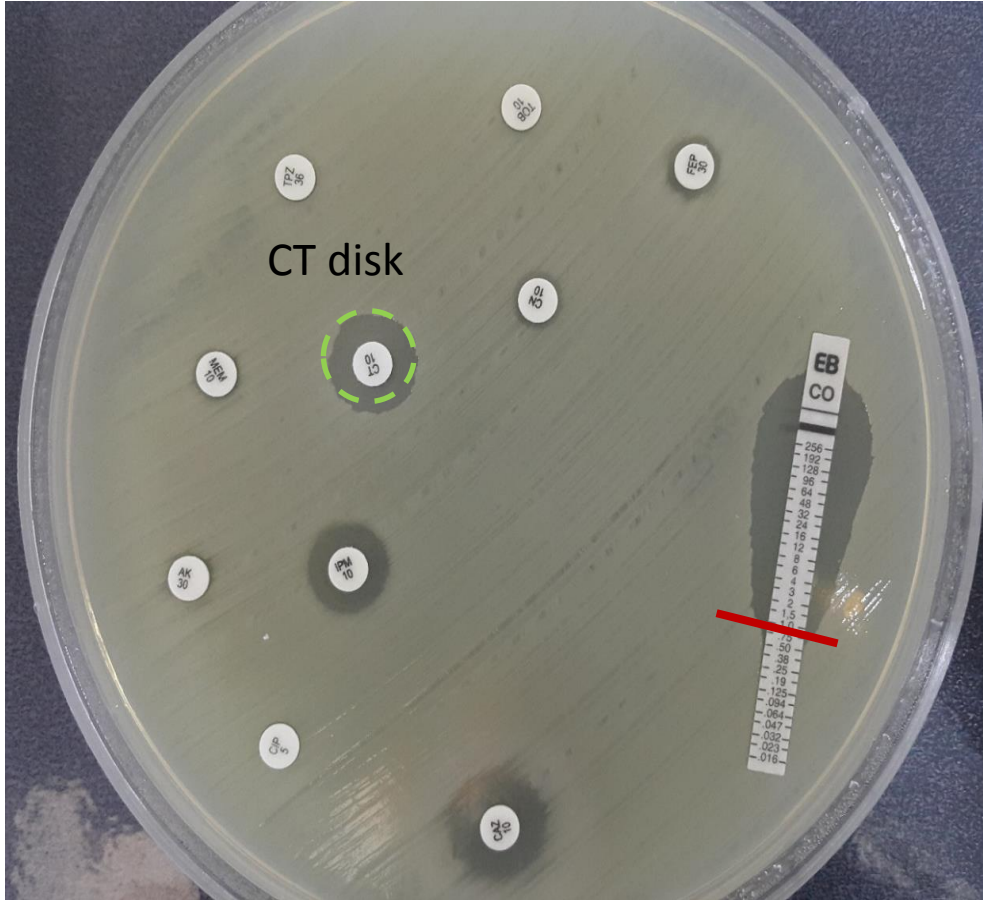
- PCR, dizi analizi, microarray

OLGU- Hangi karbapenemaz?



Kolistin MİK= 0.75 mg/L

Rapor: Karbapenemaz üreten
suştur. Temas önlemleri
uygulanması önerilir



Antibiyotik	Sonuç
Ampicillin	R
Cefotaxime	R
Ceftazidime	R
Ertapenem	R
Imipenem	R
Pip-tazo	R
Meropenem	R
Tobramycin	R
Amikacin	R
Gentamicin	R
Ciprofloxacin	R
Amox-clav	R

Otomatize sistem: *K.pneumoniae*

Antimicrobial	Instr MIC	Instr SIR	Final SIR	Antimicrobial	Instr MIC	Instr SIR	Final SIR
Amikacin	>16	R	R	Aztreonam	>16	R	R
Gentamicin	>8	R	R	Ampicillin-sulbactam	>16/4	R	R
Ertapenem	>1	R	R	Piperacillin-tazobactam	64/4	R	R
Imipenem	8	R	R	Colistin	<=1	S	S
Meropenem	8	R	R	Trim-sulfamethoxazole	>4/76	R	R
Cefoxitin	>16	R	R	Ciprofloxacin	>2	R	R
Ceftazidime	>16	R	R	Levofloxacin	>4	R	R
Ceftriaxone	>4	R	R	Tigecycline	1	S	S
Cefepime	>16	R	R				

Instr: Instrument (cihaz)

YİNE OLMADI!!!

ANTİBİYOGRAMINI VERDİK YA!
DAHA NE İSTİYOSUN?



EUCAST Uyarılar!



- Kolistin gradiyent test stripleri yanlış duyarlı sonuç verebilmektedir.
- Özellikle mikrodilüsyon MİKleri 2-8 mg/L olan izolatlar atlanmaktadır!
- Gradiyent şerit **0.5-2 mg/L** çıktığında mutlaka mikrodilüsyon yapılmalıdır.
- **Önerilen yöntem sıvı mikrodilüsyondur.**
- Yarı otomatize sistemler konusunda yorum **YAPILMAMAKTADIR!**

Bu *Klebsiella pneumoniae*'de hangi ilave antibiyotiđi test etmemizi **istemezsiniz?**

A. Kolistin

B. Fosfomisin

C. Tigesiklin

D. Seftazidim-avibaktam

NEDEN?

EK duyarlılık testleri

Antibiyotik	Zon/MİK- Duyarlılık kategorisi
Kolistin	4 µg/ml
Tigesiklin	1 µg/ml
İmipenem MİK	8 µg/ml
Meropenem MİK	8 µg/ml
Fosfomisin?	S (yeni disk)

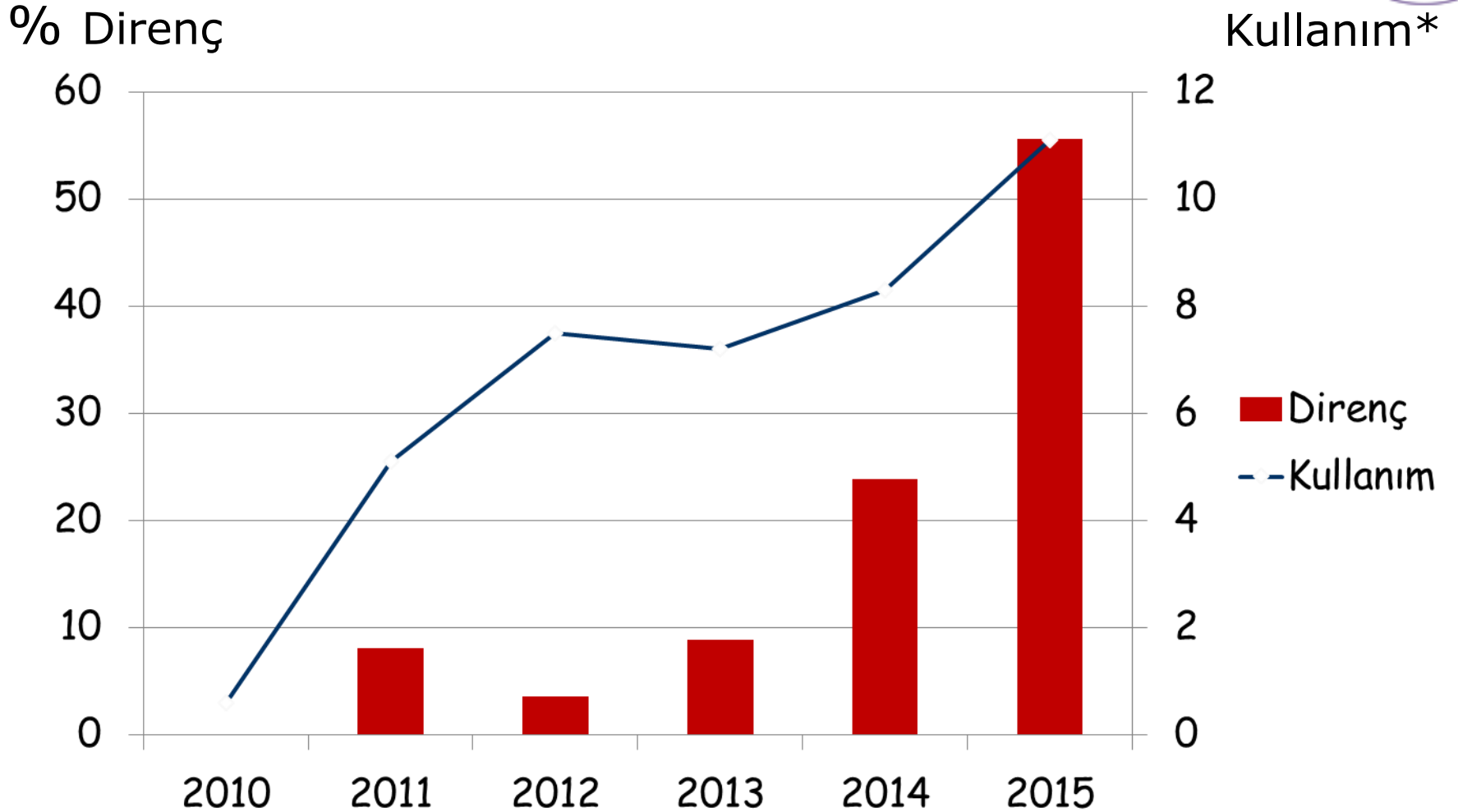
Şimdi ne kullanırsınız?

KOLİSTİN-R

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

* EUCAST Yeni öneri

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



ECCMID 2016

Jayol, Nordman, Gülay, Alp
Çavuş, Poirel

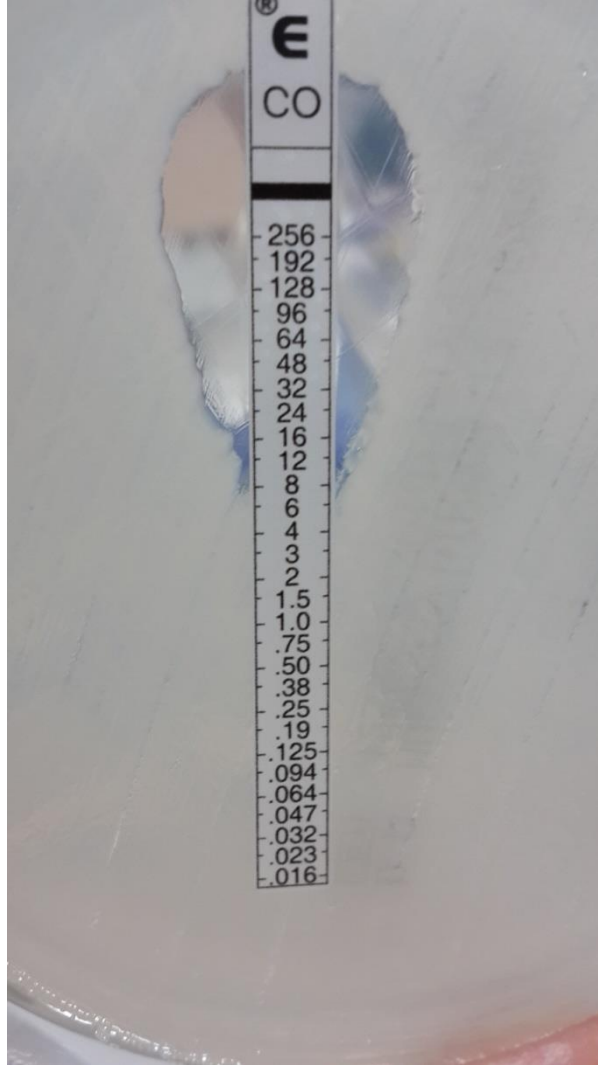
*DDD/yatak gün x
1000

Kolistine kazanılmış direnç



- En sık LPS anyonik özelliğini değiştiren mutasyonlardan kaynaklanır.
- En sık PmrB ve *mgrB* (düzenleyici genler) mutasyonu
- **Son yıllarda plazmid kökenli direnç (*mcr-1*, *mcr-1.2* ve *mcr*2*) söz konusu- Henüz yok!**

OLAY



NDM salgını sırasında
Klinik Mikrobiyoloji
laboratuvarında
karbapenem dirençli
olduğu için kolistin
çalışılmış izolat
(Tür tanımı : *Serratia
marcescens*)

Çift zon 8 mg/L ve ayrıca
zonun içi de dolu

UYGULAMA/SONUÇ
DOĞRU MU YANLIŞ MI?

Kolistin direnci

- Doğal Dirençli türler
- *Burkholderia cepacia*
- *Serratia marcescens*
- *Proteus, Providencia, Morganella*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Elizabethkingia meningoseptica*
- Gram pozitifler ve anaeroplara

Olgu

- İdrar kültüründe *E.coli* üreyen bir hastanın antibiyogramında suşun **ertapeneme dirençli, imipenem ve meropeneme duyarlı** olduğu görülüyor.
- Bu antibiyogramda bir yanlışlık olabilir mi?

Ertapenem duyarlı ancak kombine mekanizmalardan etkileniyor!

Combinations of mutations in *envZ*, *ftsI*, *mrdA*, *acrB* and *acrR* can cause high-level carbapenem resistance in *Escherichia coli*

Marlen Adler, Mehreen Anjum†, Dan I. Andersson and Linus Sandegren*

J Antimicrob Chemother 2016; **71**: 1188–1198
doi:10.1093/jac/dkv475 Advance Access publication 10 February 2016

Otomatize sistemler

TABLE 2. Ability of commercial systems to infer carbapenemase production in isolates of *Enterobacteriaceae* with defined carbapenem resistance mechanisms^a

Mechanism	No. of isolates							
	Phoenix		MicroScan NM36		MicroScan NBC39		Vitek 2	
	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
KPC (<i>n</i> = 8)	8	0	8	0	8	0	8	0
MBL (IMP, VIM, or NDM; <i>n</i> = 20)	20	0	19	1 ^b	20	0	16	4 ^b
OXA-48 (<i>n</i> = 11)	11	0	6	5	4	7	5	6
<i>E. coli/Klebsiella</i> spp., ESBL, porin loss (<i>n</i> = 10)	10	0	10	0	8	2	8	2
<i>Enterobacter</i> spp., AmpC/ESBL, porin loss (<i>n</i> = 6)	6	0	5	1	5	1	2	4



Yalancı pozitiflik

Otomatize sistemlere güvenelim mi?

- Özgüllük zayıf
- Karbapenemaz üretenleri, porin kaybı ve ESBL veya AmpC aşırı üretenlerden ayıramıyor
- OXA-48'leri saptama daha zayıf

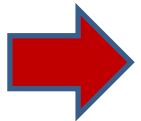
Olgu 4

- Kan kültüründe **GSBL pozitif *E.coli*** üreyen bir hastanın antibiyogramında suş, **seftriaksona duyarlı** görünüyor.
- Antibiyogram sonucunda bir yanlışlık olabilir mi?

Ne dersiniz?

Geniřletilmiř-spektrumlu- β - laktamaz (GSBL) üreten Enterobacteriaceae

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



*B-laktam sonuçları mekanizmaya bağlı olmaksızın yeni sınır değerlerine göre değerlendirilir **ve bildirilir.**

Olgu 5

- İdrar kültüründe *K.pneumoniae* üreyen bir hastanın antibiyogramında suşun sefoksitine dirençli olduğunu gördük. Genel bilgilerimiz “***Klebsiella* suşlarında sefoksitin direnci olmaz**” şeklinde idi.
- Acaba bu bilgi değişti mi?

Kazanılmış Amp C üreten Enterobacteriaceae

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

Özellikler

- Penisilinler, 3.kuşak dahil olmak üzere sefalosporinler, monobaktamları hidrolize eden AmpC sefalosporinazlardır.
- Genellikle 4. kuşak sefalosporinlere(ör. sefepime) etki etmezler)
- Beta-laktamaz inhibitörlerinden (özellikle klavulanik asit) etkilenmezler.
- **Sefoksitin direnci** (ve inhibitör direnci) GSBL ayırımında önemlidir

Özellikler- 2

- Plazmid- aracılığıyla yayılırlar
- En sık *E.coli*, *K.pneumoniae*,
K.oxytoca, *Salmonella enterica*, *P.mirabilis*
izolatlarında görülür
- DHA hariç indüklenmezler: sürekli yüksek miktarda

Olgu

- 16 yaşında bir lise futbol oyuncusu
- Sol dirseğinde iki gün önce çarpma sonucu ezilme meydana gelmiş.
- Bu bölgede kızarıklık, şişlik ve pürülan akıntı olduğunu ve tüm kolunun şiştiğini fark eden annesi tarafından Acil Servise getirilmiş.



Toplum kökenli MRSA enfeksiyonları

- Ampirik tedavide kullanılabilen oral antibiyotikler:
 - Klindamisin,
 - TMP-SMX,
 - Tetrasiklin (Doksisiklin veya minosiklin),
 - Linezolid

Olgu

- Hastanın belirtileri ve öyküsü göz önüne alındığında, hekim MRSA' enfeksiyonundan şüpheleniyor.
- Hastanın Trim/Sulfa alerjisi nedeniyle, oral tedavi seçenekleri sınırlı.
- Hekim , klindamisin kullanmayı düşünüyor, ancak toplumda klindamisin duyarlılığının görülme sıklığını bilmek istiyor.

Kümülatif Antibiyogram Sonuçları

	DUYARLILIK YÜZDESİ (%)										
	PENİSİLİN	GENTAMİSİN	NORFLOKSASİN	LEVOFLOKSASİN	ERİTROMİSİN	KLİNDAMİSİN	LINEZOLİD	DAPTOMİSİN	TETRASİKLİN	NİTROFURANTOİN	TRİM/SULFA
MRSA (n:180)	0,6	79,6	72,4	73,9	16,6	85,6	100,0	98,3	62,2	99,4	84,4
CA-MRSA (n:50)	0,0	82,0	80,0	79,6	26,0	88,0	100,0	100,0	58,0	100,0	82,0
HA-MRSA (n:130)	0,0	78,5	69,2	71,5	12,3	84,6	100,0	97,7	63,6	99,2	85,2

Uygun mu?

İndüklenebilir klindamisin direnci: Hangisi doğru



- A) Tüm laboratuvarlar MRSA'larda indüklenebilir klindamisin direnci için her zaman test eder, böylece yapıldığını varsayabilirim.
- B) İndüklenebilir klindamisin direncini saptamak için özel testler gerekli olduğundan Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarı ile görüşerek bu testleri rutin olarak uyguluyorlar mı ve bu testten elde edilen sonuçları kümülatif antibiyograma yansıtıyorlar mı öğrenmeliyim.
- C) Eritromisine duyarlılık yüzdesi klindamisin için duyarlılık yüzdesinden düşük olduğu için, D zon testinin yapıldığını varsayabilirim.

D zon testi



- Eritromisine dirençli, klindamisin duyarlı izolatlarda indüklenebilir klindamisin direncinin saptanması için rutinde uyguladığımız bir testtir. Ancak en iyisi;
- **B)** İndüklenebilir klindamisin direncini saptamak için özel testler gerekli olduğundan Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarı ile görüşerek bu testleri rutin olarak uyguluyorlar mı ve bu testten elde edilen sonuçları kümülatif antibiyograma yansıtıyorlar mı öğrenmelidir.

Florokinolon direnç oranları

- Sipprofloksasin duyarlılık oranı kaçtır?

A) Kümülatif antibiyogramda **norfloksasin** duyarlılık oranları verilmiştir. Buradan çıkarsama yapılarak oran bulunabilir

B) Norfloksasine duyarlı izolat sipprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasine duyarlıdır. Ancak norfloksasine dirençli olan suşlarda bu ajanları ayrı ayrı test etmek gerekir.

Kümülatif Antibiyogram Sonuçları

	DUYARLILIK YÜZDESİ (%)										
	PENİSİLİN	GENTAMİSİN	NORFLOKSASİN	LEVOFLOKSASİN	ERİTROMİSİN	KLİNDAMİSİN	LINEZOLID	DAPTOMİSİN	TETRASİKLİN	NİTROFURANTOİN	TRİM/SULFA
MRSA (n:180)	0,6	79,6	72,4	73,9	16,6	85,6	100,0	98,3	62,2	99,4	84,4
CA-MRSA (n:50)	0,0	82,0	80,0	79,6	26,0	88,0	100,0	100,0	58,0	100,0	82,0
HA-MRSA (n:130)	0,0	78,5	69,2	71,5	12,3	84,6	100,0	97,7	63,6	99,2	85,2

Marmara UEAH 5 yıllık veriler

- Ampirik tedavide kullanılabilen oral antibiyotikler:
 - Klindamisin (A grubu),
 - TMP-SMX (A grubu),
 - Tetrasiklin (Doksisiklin) (B grubu),
 - Linezolid (C grubu)

ADTS kısıtlı bildirim

Tablo 10. *Staphylococcus spp.*- İdrar Dışı

Test grubu	Antibiyotik
A	Benzil penisilin Sefoksitin* Eritromisin Klindamisin Trimetoprim-Sülfametoksazol
B	Vankomisin-MİK** Teikoplanin Tetrasiklin Siprofloksasin Levofloksasin Moksifloksasin
C	Gentamisin Linezolid Fusidik asit Rifampisin Mupirosin Tigesiklin Daptomisin-MİK**

* Sadece metisilin direncini saptamak için çalışılır, rapor edilmez.

** Minimum inhibitör konsantrasyon



OLGU



- 66 y, Kadın
- 10 gündür öksürük, balgam çıkarma
- 4 gündür terleme
- Hasta acil servise başvuruyor
- FM:



Ateş: **38,2°C**, nazofaringeal hiperemi mevcut

Oskültasyonda sağ üst zonda ral mevcut, ronküs yok.

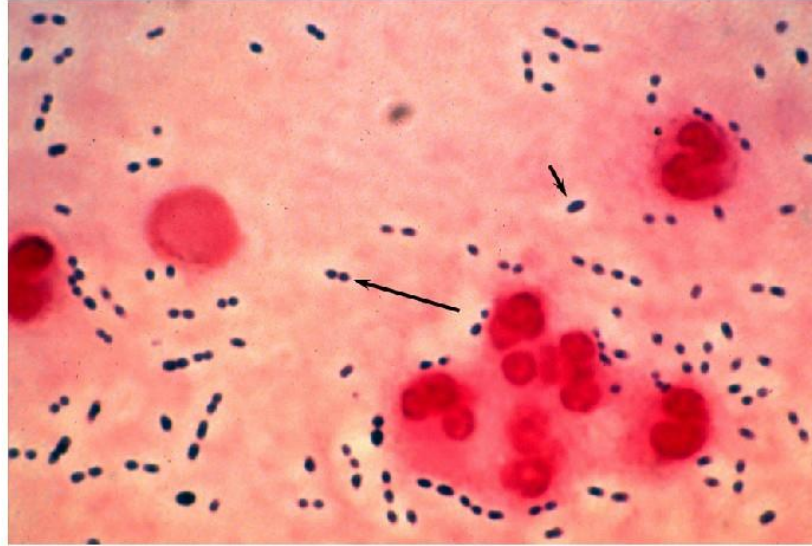
PAAC grafi: Sağ üst zonda pnömonik infiltrasyon

WBC: 13000/mm³, CRP:42

Tanı lobar pnömoni

B. Akgün, Ç. Kayacan, G.
Söyletir

Gram Boyama



Çok sayıda polimorf nüveli lökositler, ikili ve zincir yapan Gram pozitif koklar görülüyor

TMC-ADTS KISITLI BİLDİRİM TABLOSU



Streptococcus pneumoniae-BOS

TEST GRUBU	ANTİBİYOTİK
A	Benzilpenisilin-MİK* Sefotaksim/Seftriakson-MİK*
B	Trimetoprim-Sülfametoksazol Meropenem-MİK* Vankomisin
C	Moksifloksasin

*Minimum inhibitör konsantrasyon

TMC-ADTS KISITLI BİLDİRİM TABLOSU



Streptococcus pneumoniae-BOS Dışı

TEST GRUBU	ANTİBİYOTİK
A	Penisilin Eritromisin Klindamisin Trimetoprim-Sülfametoksazol
B	Sefotaksim/Seftriakson-MİK* Levofloksasin Moksifloksasin Tetrasiklin
C	Vankomisin Linezolid

*Minimum inhibitör konsantrasyon

Empirik tedavi seçeneği ne olabilir?

Bu durumda *S.pneumoniae* kümülatif antibiyogramına göre ampirik tedavi öneriniz ne olur?



		% S								
	Suş sayısı	PG	E	SXT	CRO	DA	NOR	VA	MEM	TET
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	239	33	50	71	60	63	92	100	100	56
<i>Steril Vücut Sıvıları</i>	30	26	63	77	66	73	97	100	100	70
<i>Diğer</i>	209	33	48	70	59	61	91	100	100	54
<i>Servis</i>	57	35	52	70	61	75	95	100	100	54
<i>Poliklinik</i>	164	30	48	71	59	59	91	100	100	56

KÜLTÜR



**Kanlı agarda,
mukoid,
alfa hemolitik
koloniler saptanıyor**



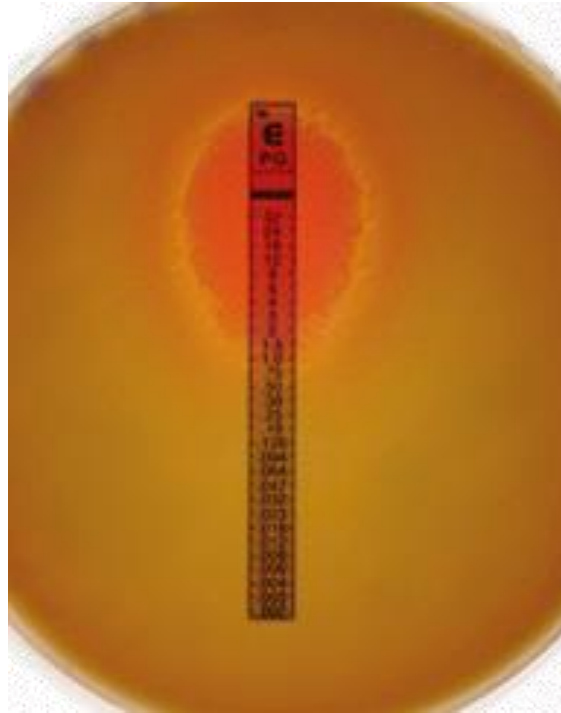
ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ SONUÇLARI



TEST GRUBU	ANTİBİYOTİK	SONUÇ
A	Penisilin Eritromisin Klindamisin Trimetoprim- Sülfametoksazol	2 mg/L R S S
B	Seftriakson Norfloksasin Tetrasiklin	0.5 mg/L S R
C	Vankomisin Linezolid	S S

*Minimum inhibitör konsantrasyon

Penisilin MİK: 2 mg/L



MENENJİT VE MENENJİT DIŞI KLİNİK SINIR DEĞERLER FARKLI MI?



PENİSİLİN MİK-EUCAST

DUYARLI

DİRENÇLİ

MENENJİT

≤ 0.06

> 0.06

MENENJİT DIŞI

≤ 0.06

> 2

Endikasyonlar	MiK (mg/L)		Notlar
	S ≤	R >	
Benzil penisilin (menenjit dışı)	?	2	<p>❖ Pnömonide, (1.2 g x 4) doz ile, MiK ≤ 0.5 mg/L olan izolatlar penisiline duyarlı olarak değerlendirilmelidir.</p> <p>❖ Pnömonide, 2.4 g x 4 veya 1.2 g x 6 doz ile, MiK ≤ 1 mg/L olan izolatlar duyarlı olarak değerlendirilmelidir.</p> <p>❖ Pnömonide, 2.4 g x 6 doz uygulandığında, MiK ≤ 2 mg/L olan izolatlar, duyarlı olarak değerlendirilmelidir.</p>

İNDÜKLENEBİLİR KLİNDAMİSİN DİRENCİ (+)



EUCAST (D fenomeni)

- * (-); DUYARLI
- * (+); DİRENÇLİ



FLOKİNOLOLON DİRENCİNDE NORFLOKSASİN TARAMA TESTİ-EUCAST



Norfloksasin diski (10 µg)

Duyarlı (≥ 11 mm)



**LEVOFLOKSASİN
Ve
MOKSİFLOKSASİN**

DUYARLI

Dirençli (< 11 mm)



**Her bir florokinolonun
duyarlılığı test
edilmeli**

RAPOR



Penisilin	2 mg/L
Eritromisin	R
Klindamisin	S
Trimetoprim-Sülfametoksazol	
Seftriakson	0.5 mg/L
Levofloksasin/Moksifloksasin	S
Tetrasiklin	R

Olgu

- Kan kültüründe *Stenotrophomonas maltophilia* üreyen bir hastanın antibiyogramında sadece trimetoprim sulfametoksazol (TMP-SXT) sonucu var
- Hastanın kreatinin değerleri yüksek
- Laboratuvarı aradığımızda EUCAST kriterlerine göre sadece TMP-SXT sonucu verilebildiğini öğrendik

Stenotrophomonas maltophilia

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 5.0, valid from 2015-01-01

Trimethoprim-sulfamethoxazole is the only agent for which EUCAST breakpoints are currently available. For further information, see guidance document on www.eucast.org.

Disk diffusion (EUCAST standardised disk diffusion method)

Medium: Mueller-Hinton agar

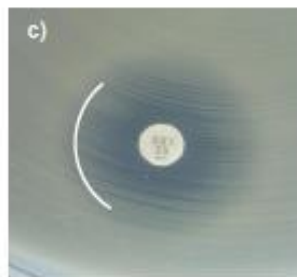
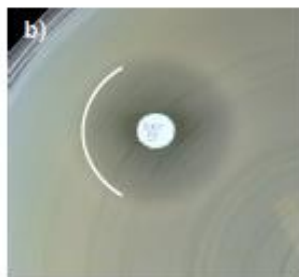
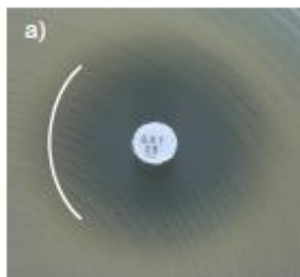
Inoculum: McFarland 0.5

Inoculation: Air, 35±1°C, 18±2h

Reading: Read zone edges from the back of the plate against a dark background illuminated with reflected light (see below for specific instructions).

Quality control: *Escherichia coli* ATCC 25922

Miscellaneous agents	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Trimethoprim-sulfamethoxazole ¹	4 ²	4 ²	1.26-23.76	16 ^A	16 ^A	1. Trimethoprim:sulfamethoxazole in the ratio 1:19. Breakpoints are expressed as the trimethoprim concentration. 2. Breakpoints are based on high dose therapy. A. ignore haze or fine growth within the inhibition zone (see pictures below).



Examples of inhibition zones for *Stenotrophomonas maltophilia* with trimethoprim-sulfamethoxazole.

a-c) An outer zone can be seen. Report susceptible if the zone diameter ≥ 16 mm.

d) Growth up to the disk and no sign of inhibition zone. Report resistant.

Trim-sulfa aşırı duyarlı ise ne yapalım?



TMC- ADTS Kısıtlı Bildirim tabloları

Tablo 7. *Stenotrophomonas maltophilia*- Tüm Örnekler

Test grubu	Antibiyotik
A	Trimetoprim-Sülfametoksazol
B	Levofloksasin Seftazidim

İzolat(tür adı) EUCAST'ta sınır değerler verilmediği için benzer mikroorganizmalardaki standartlara uyarak antibiyotik duyarlılığı değerlendirilmiştir.

Buna göre hasta olasılıkla (antibiyotik adı) ajanla tedavi edilebilir. (.....)ajanlar ise tercih edilmemelidir.

OLGU

Subakut bakteriyel endokardit tanısıyla yatırılan 50 yaşındaki erkek hastanın kan kültürlerinde *Enterococcus faecalis* üremiştir.

Penisilin allerjisi olan hasta teikoplanin + gentamisin tedavisi almaktadır.

Antibiyotik	Zon çapı	CLSI	EUCAST
Ampisilin 10	23	S	
AMP 2	19		S
Vankomisin 30	16	I	
VA 5	10		R
Teikoplanin	19	S	S
Linezolid	26	S	
LZD 10	24		S
GN30	10		S
GN120	14	S	
S300	8	R	R
CIP	6	R	R
LEV	6	R	R
TE	6	R	R
VA MIK	16	I	R

EUCAST – VRE saptama

Glikopeptidler	MİK sınır değeri (mg/L)		Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değeri (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
<u>Teikoplanin</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	30	16	16
Telavansin	<u>YK</u>	<u>YK</u>		YK	YK
<u>Vankomisin</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	5	<u>12^A</u>	<u>12^A</u>

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, durans, casseliflavus, avium, mundtii, hirae</i>	<i>E. faecium, faecalis</i>	<i>E. gallinarum: C₁, casseliflavus/ flavescens: C₂₋₃</i>

VanB PZR



1. Marker
2. Olgu (*E.faecalis*)
3. Pozitif kontrol
4. Negatif kontrol

van B (+) olguda teikoplanin
kullanımına devam eder misiniz?

Genomic analysis of teicoplanin resistance emerging during treatment of *vanB* vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections in solid organ transplant recipients including donor-derived cases

Natasha E. Holmes^{1,2}, Susan A. Ballard¹, Margaret M. C. Lam³, Paul D. R. Johnson^{1,2}, M. Lindsay Grayson^{1,2,4}, Timothy P. Stinear^{3,5} and Benjamin P. Howden^{1,3,5,6*}

Van B(+) *Enterococcus faecium* ile enfekte ve teikoplanin tedavisi uygulanırken direnç gelişen 4 hastada tüm genom analizi ile mutasyon araştırılmış

Conclusions: Clinicians should be cautious of resistance emerging during teicoplanin therapy for *vanB* VRE, particularly in immunosuppressed patients or where source control is difficult.

Klinisyenler özellikle bağışıklığı baskılanmış ve kaynağın kontrolü zor hastalarda *vanB* varlığında teikoplanin uygularken direnç gelişimine dikkat etmeli!

Olgu

- Hastanın idrar kültüründe **enterokok** üremiş ancak antibiyogramında **kinolon** görünmüyor
- Laboratuvarı arayıp
“Levofloksasin veya siprofloksasin sonucunu da öğrenebilir miyim?” dedim
Laboratuvar sorumlumuz da
“Böyle bir sonuç veremem” dedi

Yanıt

- Kinolonlar sadece komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu için ve NOR tarama öneriliyor. Siprofloksasin konmuyor.
- Kollateral zededen korunmak için kinolonlar kısıtlanmalıdır



- Laboratuvar- klinisyen işbirliğinin giderek artmasını dileriz...
- **www.eucast.org**

