

Kongresi-2015

18-22 Kasım 2015



20.11.2015

10:48:36

ZEYNEP

CLSI'DAN EUCAST'A

Deniz Gür

Zeynep Gülay

Volkan Korten

EUCAST- Bazı farklar

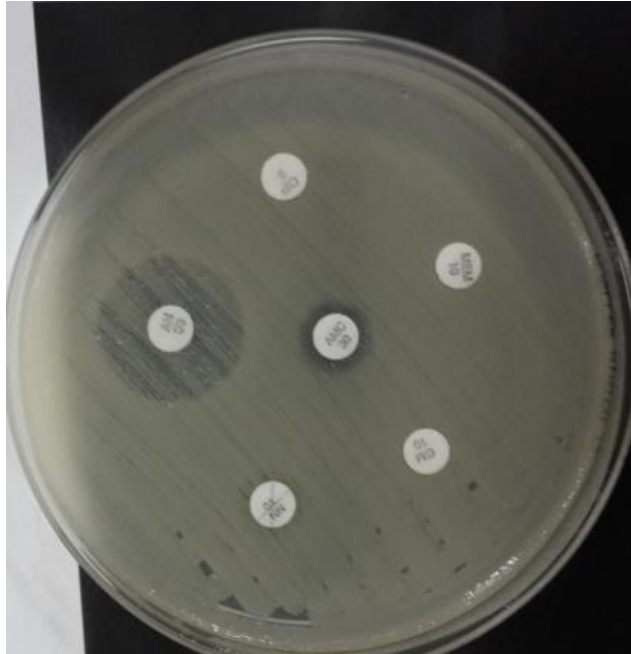
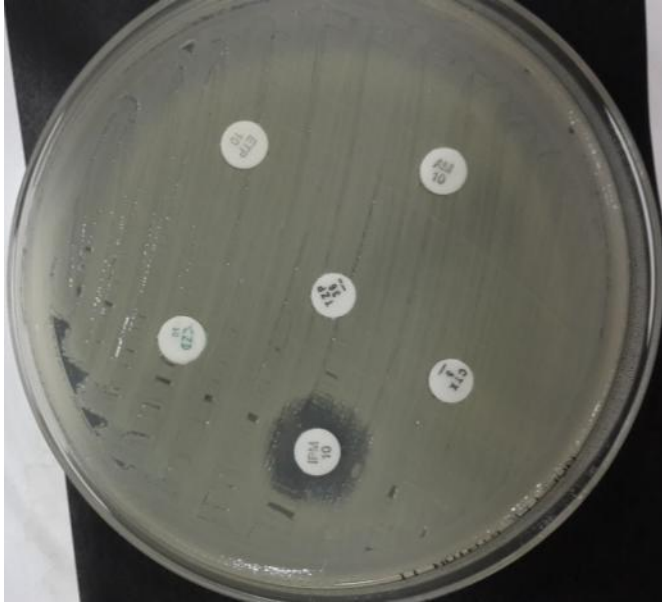
- Özel bir besiyeri: MH-F tüm güç üreyenlerde ortak kullanılıyor.
- Disk içerikleri ve değerlendirme zon çapları farklı
- Sınır değerler ve tarama testleri farklı
- Bazı kalite kontrol suşları farklı
- Öncelikle denenecek-bildirilecek antibiyotikler listeleri yok- **ADTS- GÖRÜŞE AÇILIYOR!**
- Geçiş sonrası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

OLGU-1



- AYB ünitesinde yatmakta olan 52 yaşındaki kadın hastanın kan kültüründe *K.pneumoniae* üremiştir.

Olgu 1-ADT- Çok dirençli



Antibiyotik ($\mu\text{g}/\text{disk}$)	Zon Çapı (mm)
Ampisilin (10)	6
Sefotaksim (5)	6
Seftazidim (10)	6
Ertapenem (10)	6
Imipenem (10)	12
Pip/Taz (30/6)	6
Meropenem(10)	8
Tobramisin (10)	6
Amikasin (30)	6
Gentamisin (10)	6
Siprofloksasin (5)	6
Amoks/klav (20/10)	6

Sorular

- Ek test yapmak ister misiniz?
- Hangi duyarlılıklara bakmak istersiniz?
Bunların tümü EUCAST önerilerinde yer alıyor mu? Yer almıyorsa ne yapılmalı?
- Test sonuçları çıkana kadar yapılması gereken nedir?

Test sonuçları çıkana kadar yapılması gereken nedir?

- Kritik bildirim: Yazılı ve sözel olarak
 - Potansiyel karbapenemaz üreten izolattır. Temas önlemleri önerilir.
- Enfeksiyon kontrol hemşiresi uyarılır

Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae

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.**

Tanım

- Karbapenemazlar; penisilinleri, çoğu zaman sefalosporinleri ve değişen derecelerde olmak üzere karbapenemleri ve monobaktamları hidrolize eden beta-laktamazlardır.
- Monobaktamlar, metallo-beta-laktamazlar tarafından parçalanmazlar.
- OXA-48 ve türevleri 3. kuşak sefalosporinleri etkilemez.

Enterik basillerde karbapenem direnç mekanizması

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

Karbapenemazların özellikleri

Sınıf	B-laktamaz	PI/Krom	Hidroliz	İnhibitör
A	KPC (2-18) GES 4-6, 14,18	PI PI	Pen, sef (1, 3,4), aztreonam, karbapenem	Klav, tazo (?), boronik asit (KPC) Avibactam (NXL104)
B	IMP (1-48) VIM (1-41) NDM (1-10) KHM, SPM, GIM	PI	Pen, sef (1-4), karbapenem	EDTA, Dipikolinik Asit, merkaptopropionik A
D	OXA-48 ve varyantları	PI	Pen, 1.k sef, OXA- 163 hariç 3.sef etkilemez, karbapenem	?

PS037-TÜRKİYE'DE 18 MERKEZDEN 2014 YILI İÇİNDE İZOLE EDİLEN
KARBAPENEM DİRENÇLİ *E.coli* ve *K.pneumoniae* İZOLATLARINDA
KARBAPENEMAZ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

	<i>E.coli</i>		<i>K.pneumoniae</i>		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
OXA-48	17	89,5	105	86,3	122	87,1
NDM	1	5,3	8	6,3	9	6,2
VIM	0	0	4	3,2	4	2,8
IMP	0	0	2	1,6	2	1,4
OXA-48+NDM	0	0	3	2,4	3	2,1
OXA-48+VIM	1	5,3	3	2,4	4	2,8
VIM+NDM	0	0	1	0,8	1	0,7

PS037 Çakar A, Akyön Yılmaz Y, Gür D ve EUSCAPE-Türkiye Çalışma Grubu**

Tanımlama

- Tarama

- Karbapenem MİKleri veya inhibisyon zonlarına göre yapılır
- Meropenem duyarlılık ve özgüllük dengesi en iyi olan karbapenemdir. Ertapenem çok duyarlı ancak GSBL ve AmpCden etkilenir.

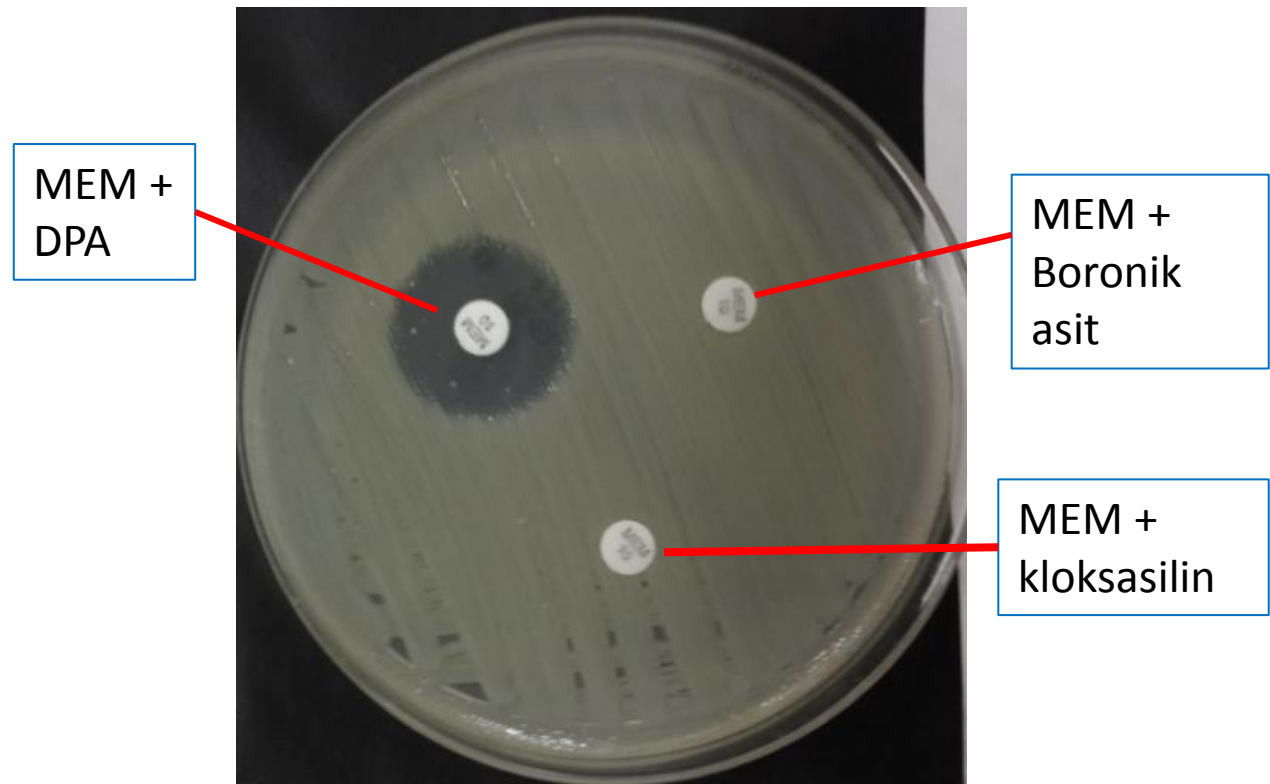
- Doğrulama

- İnhibitörlerle (boronik asit, dipikolinik asit vb) uygulanır: **OXA-48 için inhibitör YOK!**

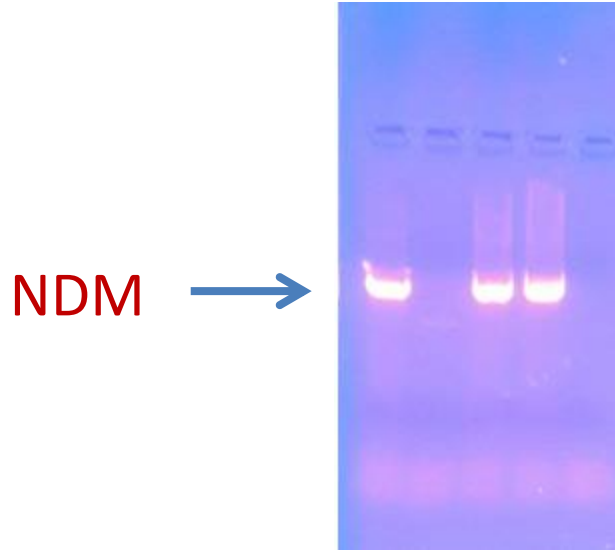
Diğer yöntemler

- Modifiye Hodge testi (yonca yaprağı testi):
ÖNERİLMİYOR !
- Hızlı yöntemler: MALDI-TOF MS, Carba NP testi (çok merkezli çalışma (+)-sonuçlar tam uyumlu değil)
- Genotipik yöntemler: PZR+ dizi analizi;
 - ticari mikroarrayler- pahalı ve sadece bilinen genlerle kısıtlı;
 - RT- PZR Cepheid Carba- öz. Sürveyans için
 - Referans merkezleri mutlaka kullanılmalıdır.

OLGU- Hangi karbapenemaz?



PZR resmi



Duyarlılık sonuçlarına göre- **PANİK DEĞER BİLDİRİMİ** ve Temas önlemlerine uyulması notu ; EKE Uyarılmalı!

TEDAVİ
AÇISINDAN
HANGİ EK
TESTLERİ
İSTERSİNİZ?

*:EUCAST Disk
içeriği

Antibiyotik (µg)	CLSI	EUCAST
Ampisilin (10)	6/R	6/R
Amoksisilin-Klav(20/10)	6/R	6/R
Piperasilin- Tazobactam(110) (36)*	6/R	6/R
Sefotaksim (30) (5)*	6/R	6/R
Seftazidim(30) (10)*	6/R	6/R
Ertapenem (10)	6/R	6/R
İmipenem (10)	12/R	12/R
Meropenem (10)	8/R	8/R
Gentamisin (10)	6/R	6/R
Amikasin (30)	6/R	6/R
TMP-SXT (1.25/23.75)	6/R	6/R
Siprofloksasin (5)	6/R	6/R

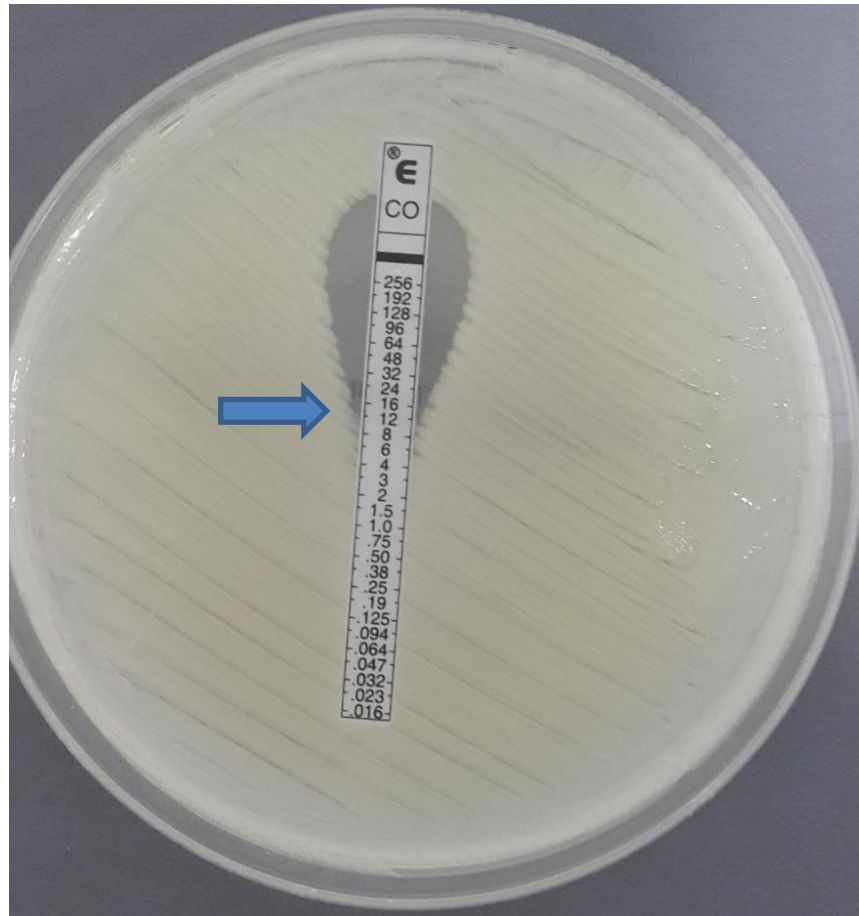
EK duyarlılık testleri

Antibiyotik	Zon/MİK- Duyarlılık kategorisi
Kolistin	12 µg/ml- R
Tigesiklin -disk	14 mm/R
İmipenem MİK	4 µg/ml
Meropenem MİK	8 µg/ml
Fosfomisin?	?

Şimdi ne kullanırsınız?

Kolistin MiK

12 mg/L



Kolistin

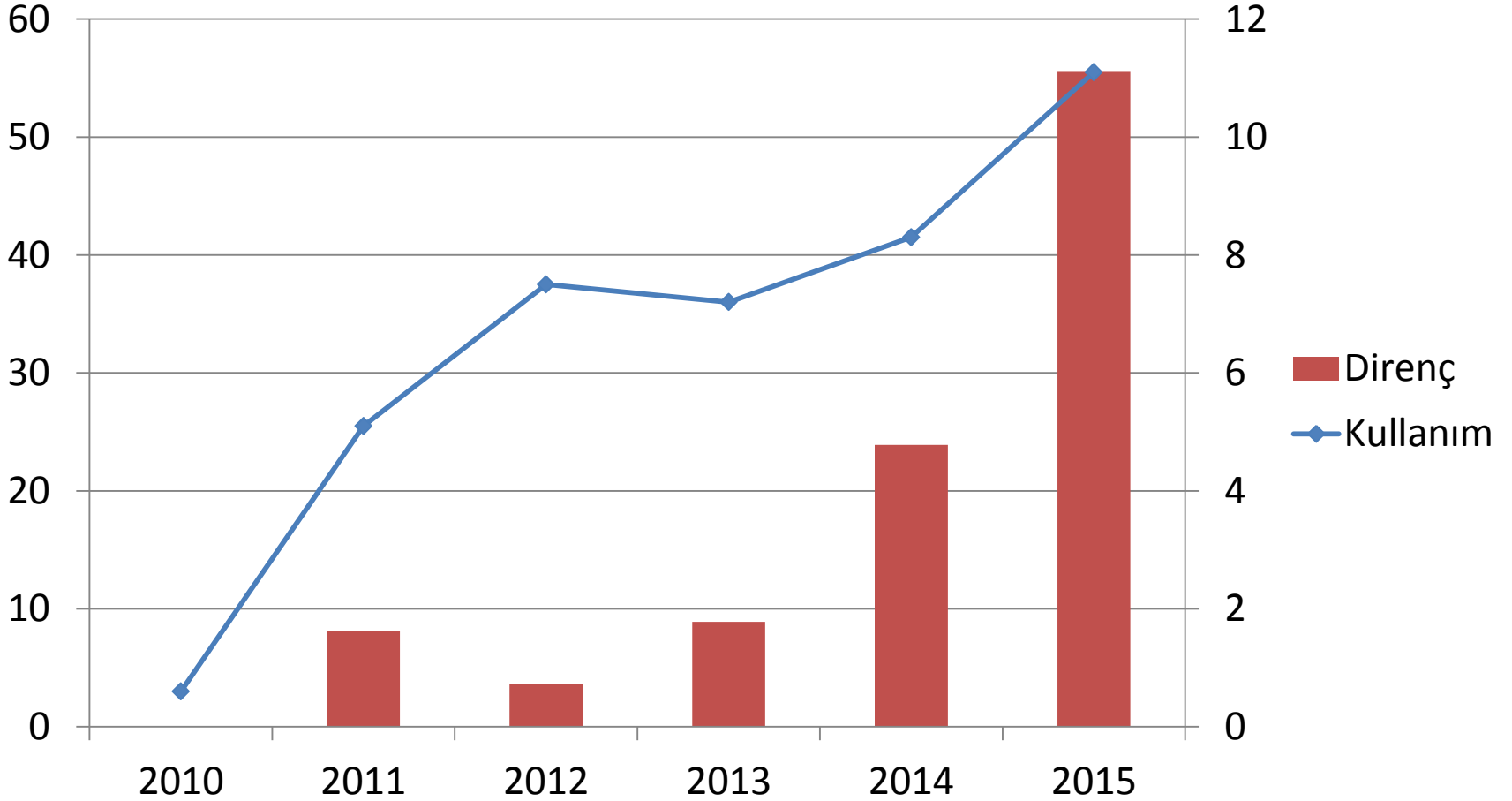
- Mutlaka MİK deęerlendirin
- oęul dirençli mikroorganizmalarda saptanmalı

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

Kolistin kullanımı ve karbapenem dirençli *K.pneumoniae* izolatları nda direnç gelişimi

% Direnç

Kullanım*



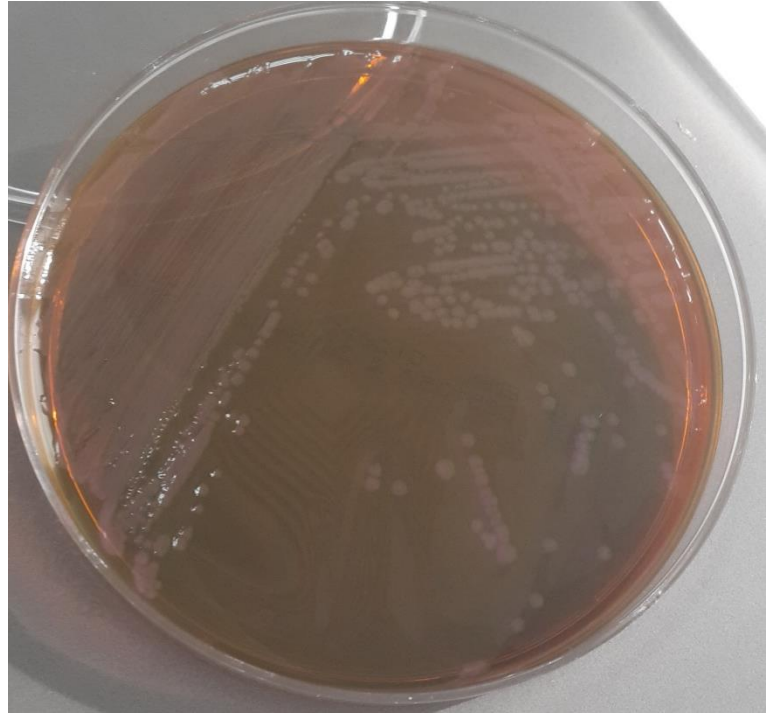
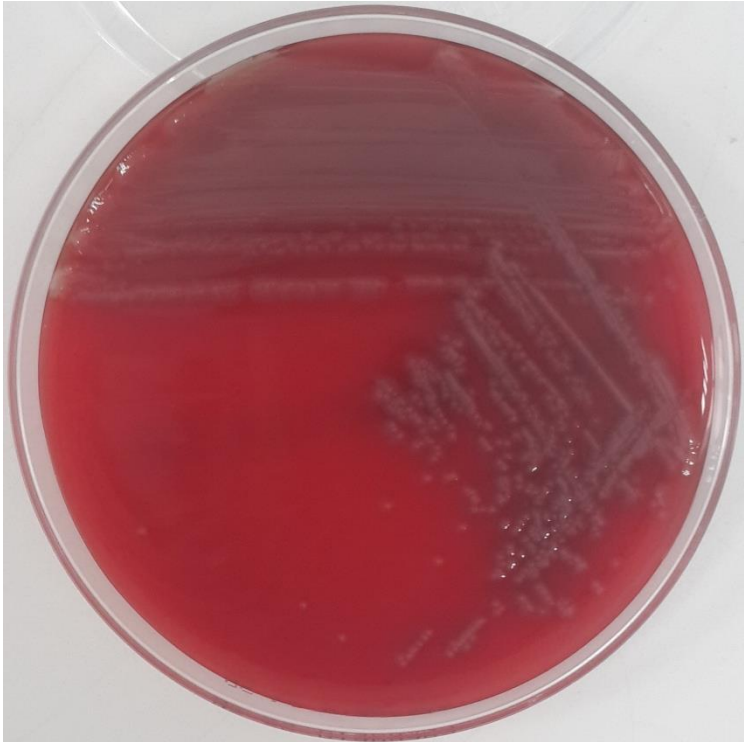
*DDD/yatak gün x 1000

Kolistin MİK testleri

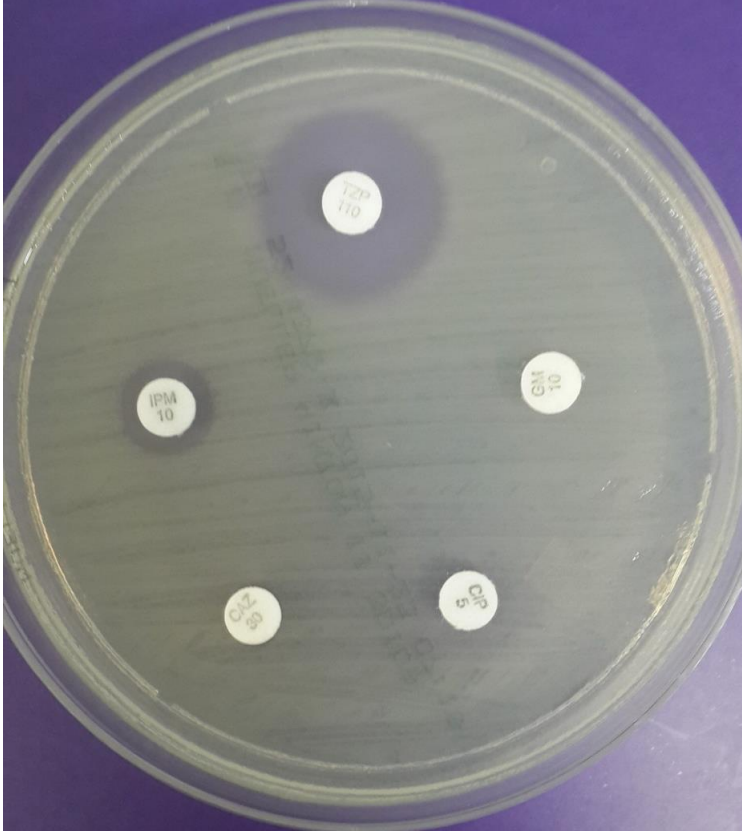
- Sorunlar var:
- Dikkat edilecek noktalar:
 - Ortamdaki divalan katyon içeriği
 - Ticari yöntemlerle (gradiyent şerit; otomatize sistemler)uyum sorunu- Doğru sonuç???
 - MİK testlerinde +/-1 2 katlı dilüsyon ölçüm belirsizliği (+)
 - Polistrene yapışma

OLGU-2

- YBÜ'de entübe olarak izlenen 65 yaşında erkek hastanın yatışının 10.gününde asidoz ve sepsis tablosu gelişen hastanın kan kültürlerinde *Pseudomonas aeruginosa* ürer.
- EUCAST'a geçiş süreci nedeniyle antibiyogram CLSI ve EUCAST önerilerine göre yapılır.
- VE....

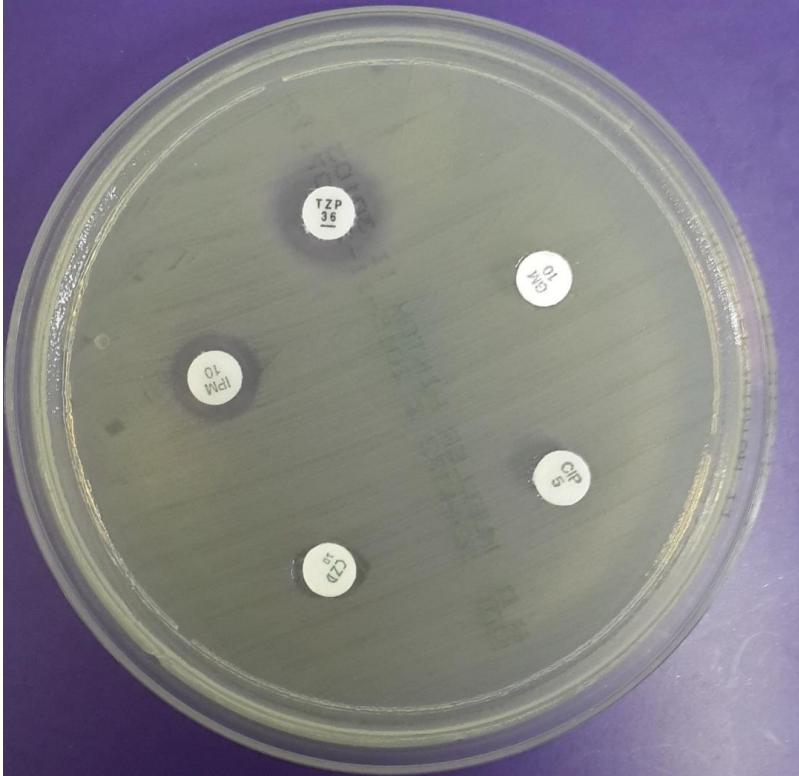


CLSI'ya göre



Antibiyotik	Disk İçeriği µg	CLSI
Seftazidim	30	R
İmipenem	10	R
Piperasilin Tazobaktam	110	S
Gentamisin	10	R
Siprofloksasin	5	R

EUCAST'a göre



Antibiyotik	Disk İçeriği µg	EUCAST
Seftazidim	10	R
İmipenem	10	R
Piperasilin Tazobaktam	36	R
Gentamisin	10	R
Siprofloksasin	5	R

Soru

- Piperasilin/tazobaktam sonucunu nasıl verelim?
- Duyarlı mı dirençli mi?

?

Diğer antibiyotikler

- Amikasin – S
- Tobramisin R
- Kolistin- 0.38 mg/L

MiK

- Piperasilin tazobaktam MiK 32/4 mg/L

Piperasilin tazobaktam: EUCAST-CLSI farkı

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

EUCAST (R)/ CLSI (S)

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

J Antimicrob Chemother 2013; **68**: 619–630
doi:10.1093/jac/dks439 Advance Access publication 9 November 2012

Challenges for accurate susceptibility testing, detection and interpretation of β -lactam resistance phenotypes in *Pseudomonas aeruginosa*: results from a Spanish multicentre study

Carlos Juan^{1†}, M. Carmen Conejo^{2†}, Nuria Tormo³, Concha Gimeno³, Álvaro Pascual^{2,4} and Antonio Oliver^{1*}

¹*Servicio de Microbiología, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Spain;* ²*Departamento de Microbiología, Universidad de Sevilla, Seville, Spain;* ³*Servicio de Microbiología, Hospital General de Valencia, Valencia, Spain;* ⁴*Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain*

Artmış AmpC üretimi; Artmış AmpC üretimi+ OprD kaybı; Aktif pompa artmış ekspresyon + PSE-1 veya Amp C yapımı veya OprD kaybı ;

Outcomes of Bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* with Reduced Susceptibility to Piperacillin-Tazobactam: Implications on the Appropriateness of the Resistance Breakpoint

Vincent H. Tam,^{1,2} Eric A. Gamez,¹ Jaye S. Weston,² Laura N. Gerard,^{1,2} Mark T. LaRocco,² Juan Pablo Caeiro,² Layne O. Gentry,² and Kevin W. Garey^{1,2}

Results. A total of 34 bacteremia episodes were identified involving isolates with reduced susceptibility to piperacillin-tazobactam (minimum inhibitory concentration, 32 or 64 mg/L, reported as susceptible); piperacillin-tazobactam was empirically given in 7 episodes. There was no significant difference in baseline characteristics between the 2 groups. Thirty-day mortality was found to be 85.7% in the piperacillin-tazobactam group and 22.2% in the control group ($P = .004$). Time to hospital mortality was also found to be shorter in the piperacillin-tazobactam group ($P < .001$). In the multivariate analysis, 30-day mortality was found to be associated with empirical piperacillin-tazobactam therapy (odds ratio, 220.5; 95% confidence interval, 3.8–12707.4; $P = .009$), after adjustment for differences in age and APACHE II score.

«Sınırdaki duyarlı» MİK değerlerinin invazif enfeksiyonların B-laktamlarla tedavi sonucuna etkisi: meta-analiz çalışması

- Torres E et al Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015
- Yüksek düzeyde duyarlı olan izolatların tedavi ile ortadan kaldırılma oranı, «sınırdaki olanlara» kıyasla daha yüksektir. Antibiyotikler arasında bu etki özellikle piperasilin- tazobaktamda belirgin

Does the Piperacillin Minimum Inhibitory Concentration for *Pseudomonas aeruginosa* Influence Clinical Outcomes of Children With Pseudomonal Bacteremia?

Pranita D. Tamma,¹ Alison E. Turnbull,² Aaron M. Milstone,^{1,2} Alice J. Hsu,³ Karen C. Carroll,⁴ and Sara E. Cosgrove^{2,5}

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

MİK ≤ 16 mg/L -30. gün mortalite %9 ; 32-64 mg/L olan grupta %24 (OR 3,21; CI% 95 1.26-8.36)
Sonuç: piperasilin MİK ≥ 32 mg/l ise alternatif ajanlar kullanılmalı!

Piperasilin -Tazobaktam için neler yapalım?

- MİK önemli:
 - MİK $\leq 16/4$ mg/L (hatta kritik hastalarda 2 mg/L) ve altı pozitif sonuç alma olasılığını arttırmaktadır
 - MİK 32-64 mg/L mortalite daha yüksek (%9 vs %24 (çocuk hasta); %22.2 vs %85.7)
- MİK bakılmıyorsa EUCAST DD daha iyi bir gösterge (mi?)

Olgu 3

Olgu 4

- YBÜ'de yatan 58 yaşında hastanın BAL ve kan kültürlerinde *Stenotrophomonas maltophilia* üredi
- Antibiyogram olarak ne verelim?

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

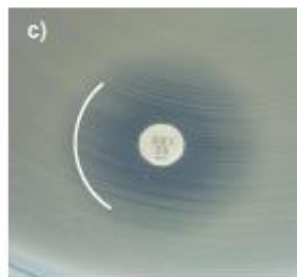
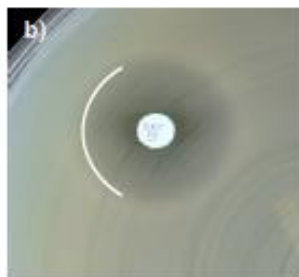
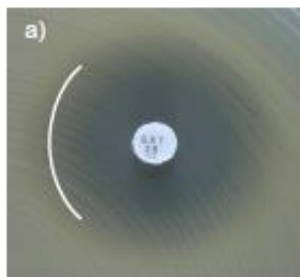
Inoculum: McFarland 0.5

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 dirençli ise ne yapalım?

?

S.maltophilia (CLSI)

Grup	Antibiyotik
Grup A	TMP-SXT
Grup B	Seftazidim *Kloramfenikol** *Levofloksasin Minosiklin *Tikarsilin-Klavulanat
Grup C	-
Grup U	-

*:Sadece MİK

** : İdrar izolatlarında rutin olarak rapor edilmez

Olgu 5

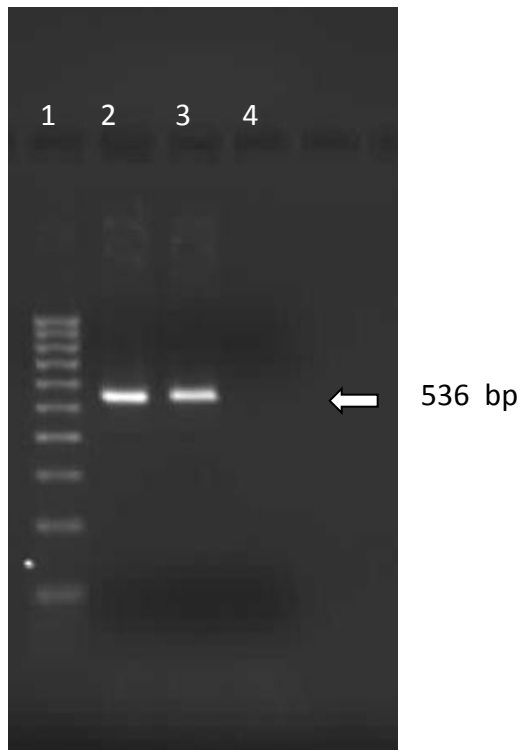
OLGU-6

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

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!

ADT
Klinik
Önemi



- Laboratuvar- klinisyen işbirliğinin artacağı günler dileriz...
- **www.eucast.org**



Gülçin Anmaç, "Erguvan Dalında Kuşlar" 2010, İstanbul

12. Antimikrobik Kemoterapi Günleri



www.akg2016.org

"Kongre ile ilgili detaylı bilgilere web sayfamızdan erişebilirsiniz."

Erken Kayıt / Son Tarih: 8 Ocak 2016
Özet Gönderme / Son Tarih: 30 Ocak 2016

01-03 Nisan, 2016
Askeri Müze, Harbiye / İstanbul