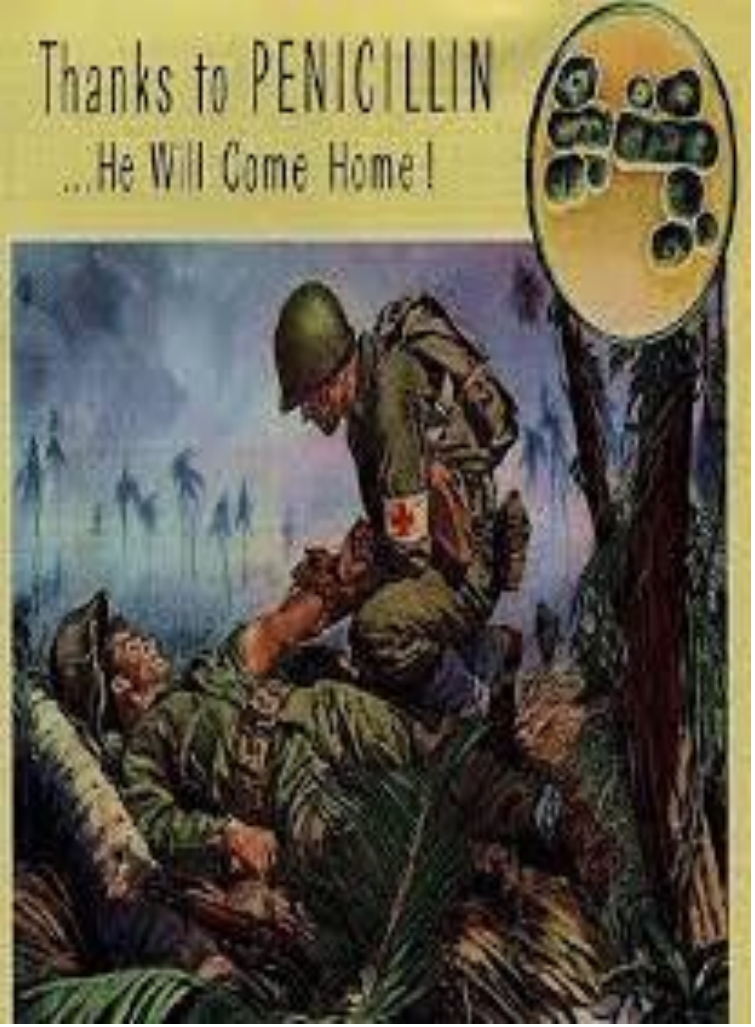
21.11.2015
16:10:51
PINAR
ÇIRAGİL

ÜLKEMİZDE YBÜ'LERİNDE DİRENÇ SORUNU

Dr.Pınar Çıragil

21/Kasım/2015



Direnç hızla artıyor!!!!

http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html

NATIONAL SUMMARY DATA

Estimated minimum number of illnesses and deaths caused by antibiotic resistance*:

At least **2,049,442** illnesses,

23,000 deaths

**bacteria and fungus included in this report*

+

Estimated minimum number of illnesses and death due to *Clostridium difficile* (*C. difficile*), a unique bacterial infection that, although not significantly resistant to the drugs used to treat it, is directly related to antibiotic use and resistance:

At least **250,000** illnesses,

14,000 deaths

WHERE DO INFECTIONS HAPPEN?

Antibiotic-resistant infections can happen anywhere. Data show that most happen in the general community; however, most deaths related to antibiotic resistance happen in healthcare settings, such as hospitals and nursing homes.

U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention

CS239559

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)

- Fizyolojik bakımdan stabil olmayan hastaların yaşam fonksiyonlarının düzeltilmesi
- Altta yatan hastalığın tedavisi
- Zamana karşı yarış
- Seri ve bilimsel tıbbi ekip hizmeti veren tedavi birimleri

YBÜ

- Hastane yatak kapasitelerinin sadece %5-10
- Hastane enfeksiyonlarının %20-25'i
  - Alt solunum yolu enfeksiyonları
  - Üriner sistem enfeksiyonları
  - Bakteremi
  - Cerrahi alan enfeksiyonları
- Mortalite 2 - 2,5 kat yüksek

YOU'RE GOING TO LOVE THIS PLACE! IT'S ALL-YOU-CAN... INFECT!
GERMS
The HUMAN BEING Bistro
DRUG RESISTANT SECTION
ANTI-IMMUNIZATION SECTION

Antibiyotik direncinin merkez üssü: **YBÜ**

- Hastaların %80 en az bir antibiyotik alır
- İnvaziv girişimlerin uygulanması +
  Hastalık şiddeti → Persistan kolonizasyon
- Stabil olmayan hemodinami : enfeksiyon bölgesinde suboptimal antibiyotik konsantrasyonu

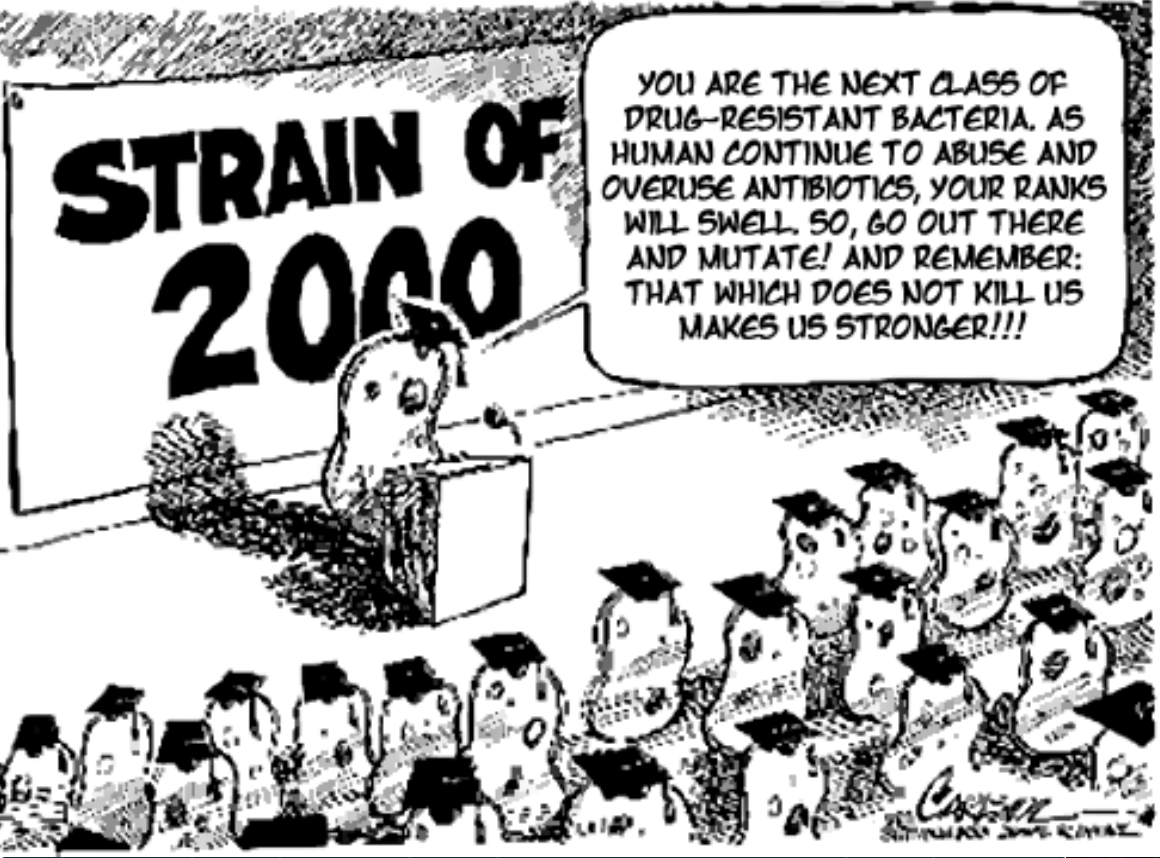
Sağlık çalışanlarını iş yükü +

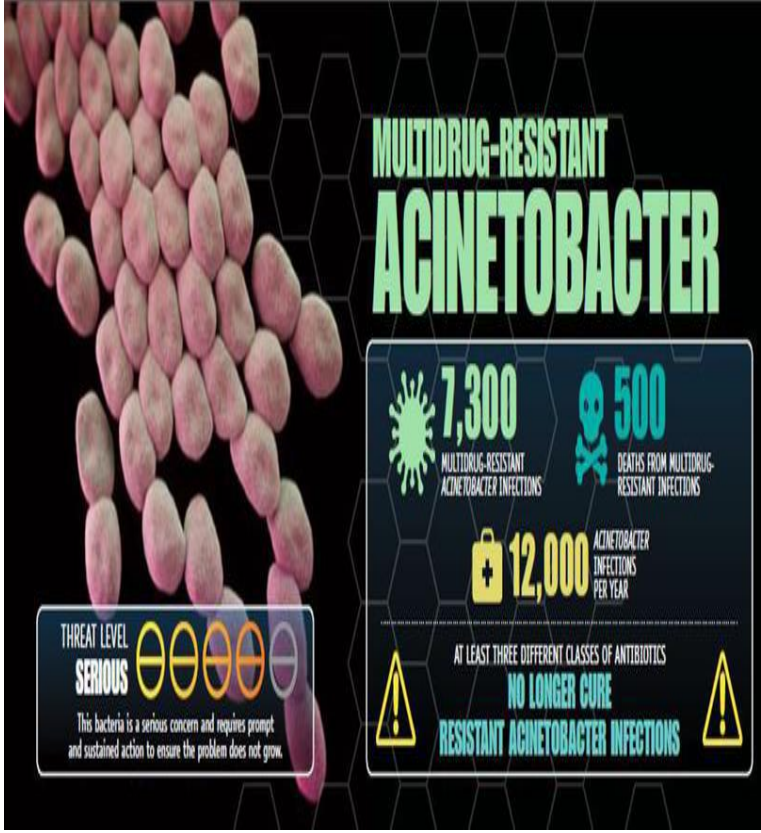
Yetersiz enfeksiyon kontrolü

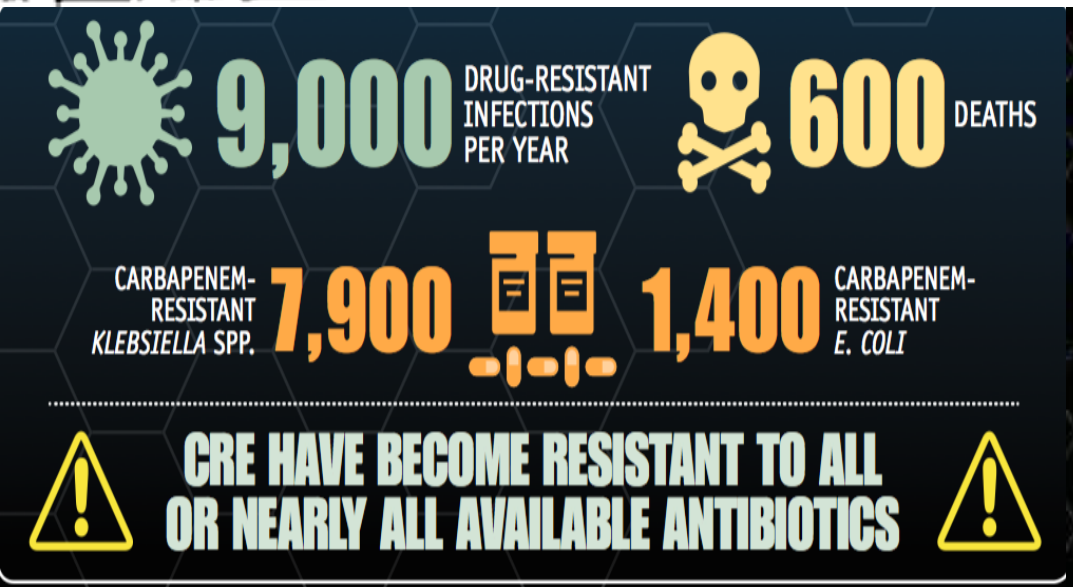
↓

Dirençli kökenlerin çapraz yayılımı

- Geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı kullanımı


STRAIN OF 2000
YOU ARE THE NEXT CLASS OF DRUG-RESISTANT BACTERIA. AS HUMAN CONTINUE TO ABUSE AND OVERUSE ANTIBIOTICS, YOUR RANKS WILL SWELL. SO, GO OUT THERE AND MUTATE! AND REMEMBER: THAT WHICH DOES NOT KILL US MAKES US STRONGER!!!


MULTIDRUG-RESISTANT
ACINETOBACTER
7,300
MULTIDRUG-RESISTANT ACINETOBACTER INFECTIONS
500
DEATHS FROM MULTIDRUG-RESISTANT INFECTIONS
12,000
ACINETOBACTER INFECTIONS PER YEAR
THREAT LEVEL
SERIOUS
This bacteria is a serious concern and requires prompt and sustained action to ensure the problem does not grow.
AT LEAST THREE DIFFERENT CLASSES OF ANTIBIOTICS
NO LONGER CURE
RESISTANT ACINETOBACTER INFECTIONS


9,000
DRUG-RESISTANT INFECTIONS PER YEAR
600
DEATHS
CARBAPENEM-RESISTANT KLEBSIELLA SPP.
7,900
1,400
CARBAPENEM-RESISTANT E. COLI
CRE HAVE BECOME RESISTANT TO ALL OR NEARLY ALL AVAILABLE ANTIBIOTICS

EXTENDED SPECTRUM
β-LACTAMASE (ESBL) PRODUCING
ENTEROBACTERIACEAE
26,000
DRUG-RESISTANT INFECTIONS
1,700
DEATHS
140,000
ENTEROBACTERIACEAE INFECTIONS PER YEAR
$40,000
IN EXCESS MEDICAL COSTS PER YEAR FOR EACH INFECTION

Hastane enfeksiyonları sorumluları

MRSA

VRE

GSBL (+)

Karbapenemaz (+)

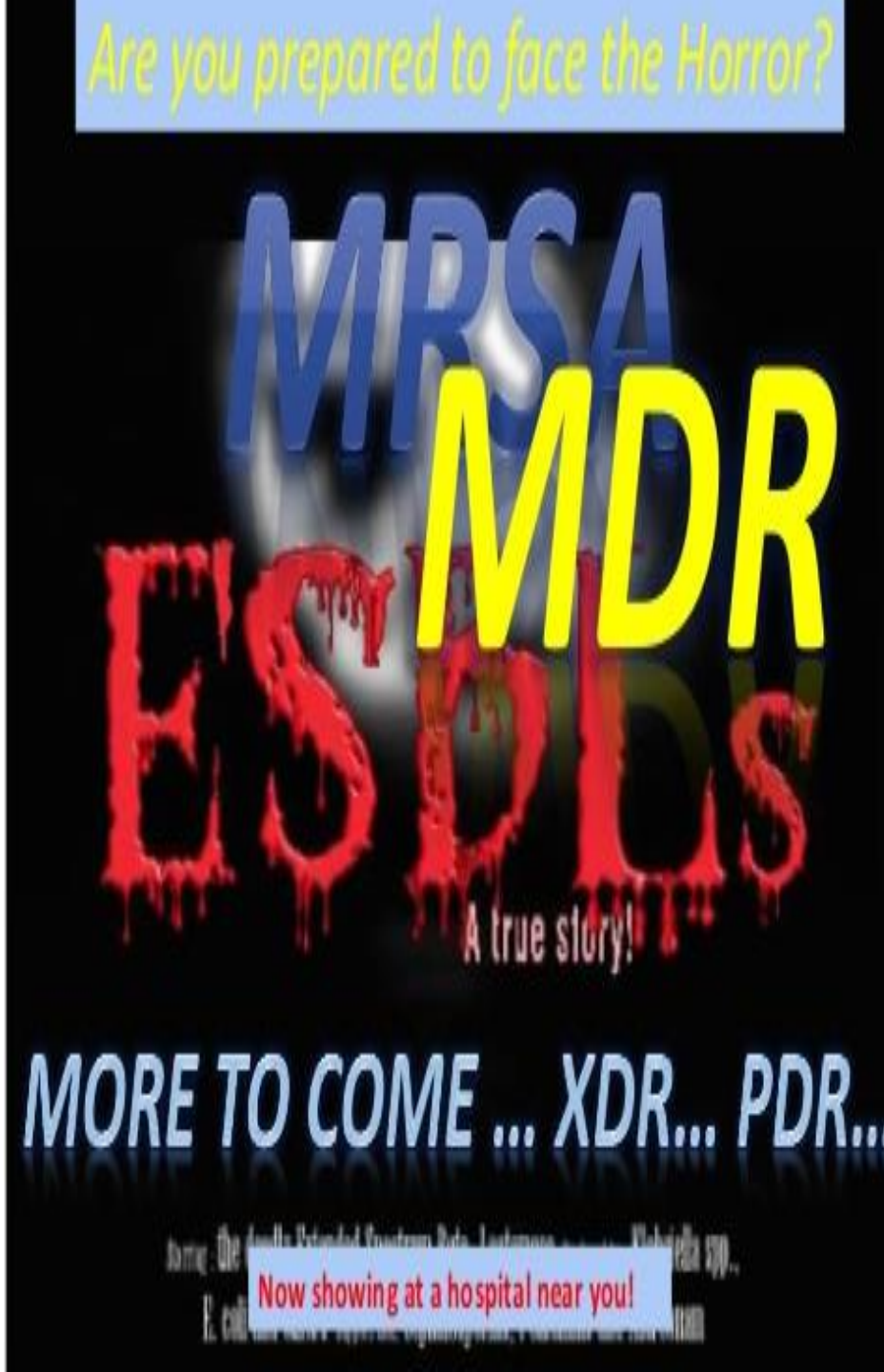
E.coli

Klebsiella spp.

Diğer *Enterobacteriacae*

P.aeruginosa

Acinetobacter spp.

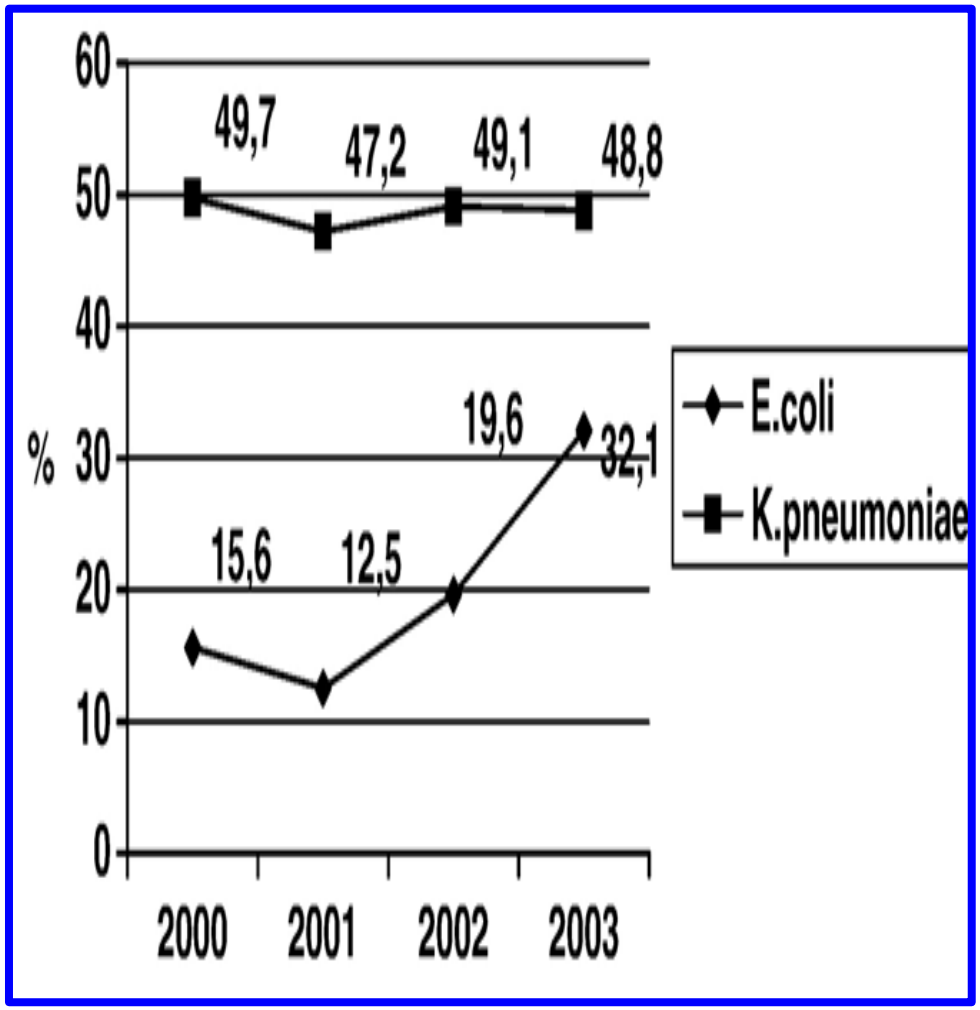


EARSS - MYSTIC - SENTRY
HİTİT-1 - HİTİT-2

- YBÜ'leri hedef alınarak
- Hastane enfeksiyonlarına yönelik önlemler
- Ampirik veya kanıta dayalı etkin antimikrobiyal tedavi
- Sıklıkla saptanan etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarının izlenmesi ve tedavi protokollerinin güncellenmesi amacıyla

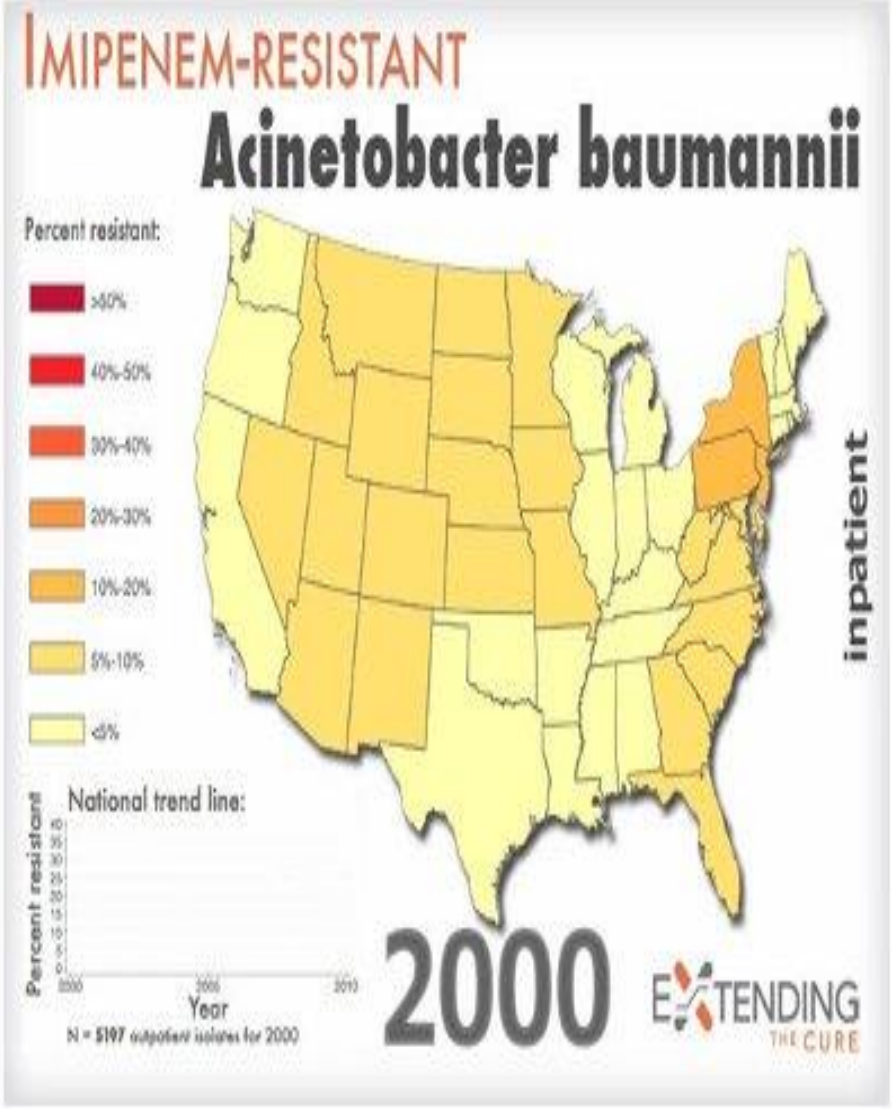
- Sürveyans Çalışmaları
- Kümülatif antibiyogram
- Tedavi protokolleri
- Antimikrobiyal direnç yönetim programı

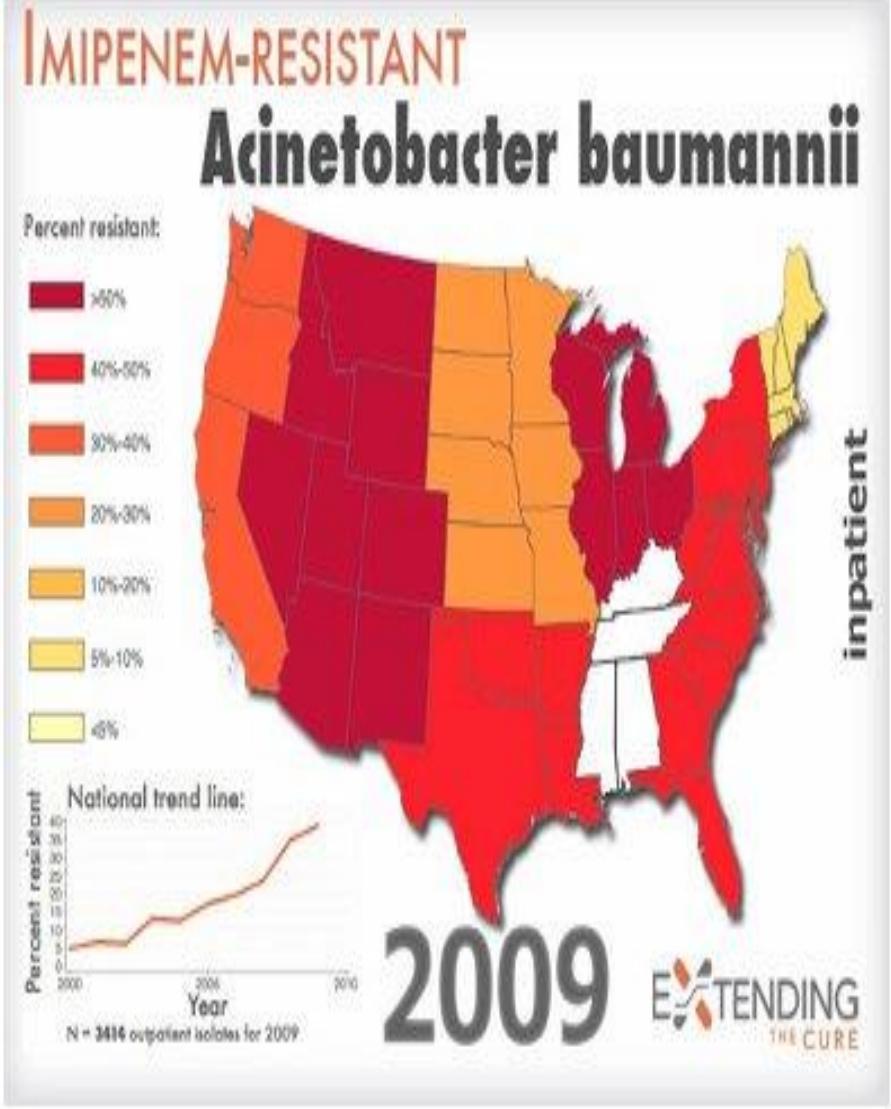
MYSTIC (2000-2003)



- 9 merkez
- Hastane enfeksiyonu izolatları
- %33 YBÜ izolatı
- *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. yüksek düzey direnc rağmen
- Karbapenemler hala en etkin????

V. Korten et al. / Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 59 (2007) 453–457


IMIPENEM-RESISTANT
Acinetobacter baumannii
Percent resistant:
>60%
40%-50%
30%-40%
20%-30%
10%-20%
5%-10%
<5%
National trend line:
Percent resistant
Year
N = 5197 outpatient isolates for 2000
inpatient
2000
EXTENDING THE CURE


IMIPENEM-RESISTANT
Acinetobacter baumannii
Percent resistant:
>60%
40%-50%
30%-40%
20%-30%
10%-20%
5%-10%
<5%
National trend line:
Percent resistant
Year
N = 3414 outpatient isolates for 2009
inpatient
2009
EXTENDING THE CURE

- 2013 yılı,
- İstanbul EAH
- YBÜ, *A.baumanii*
- *A.baumanii*

  MRP direnci %92

  IMP direnci %92

- MDR kökenlerde yoğun karbapenem kullanımı sonucu

HİTİT-1

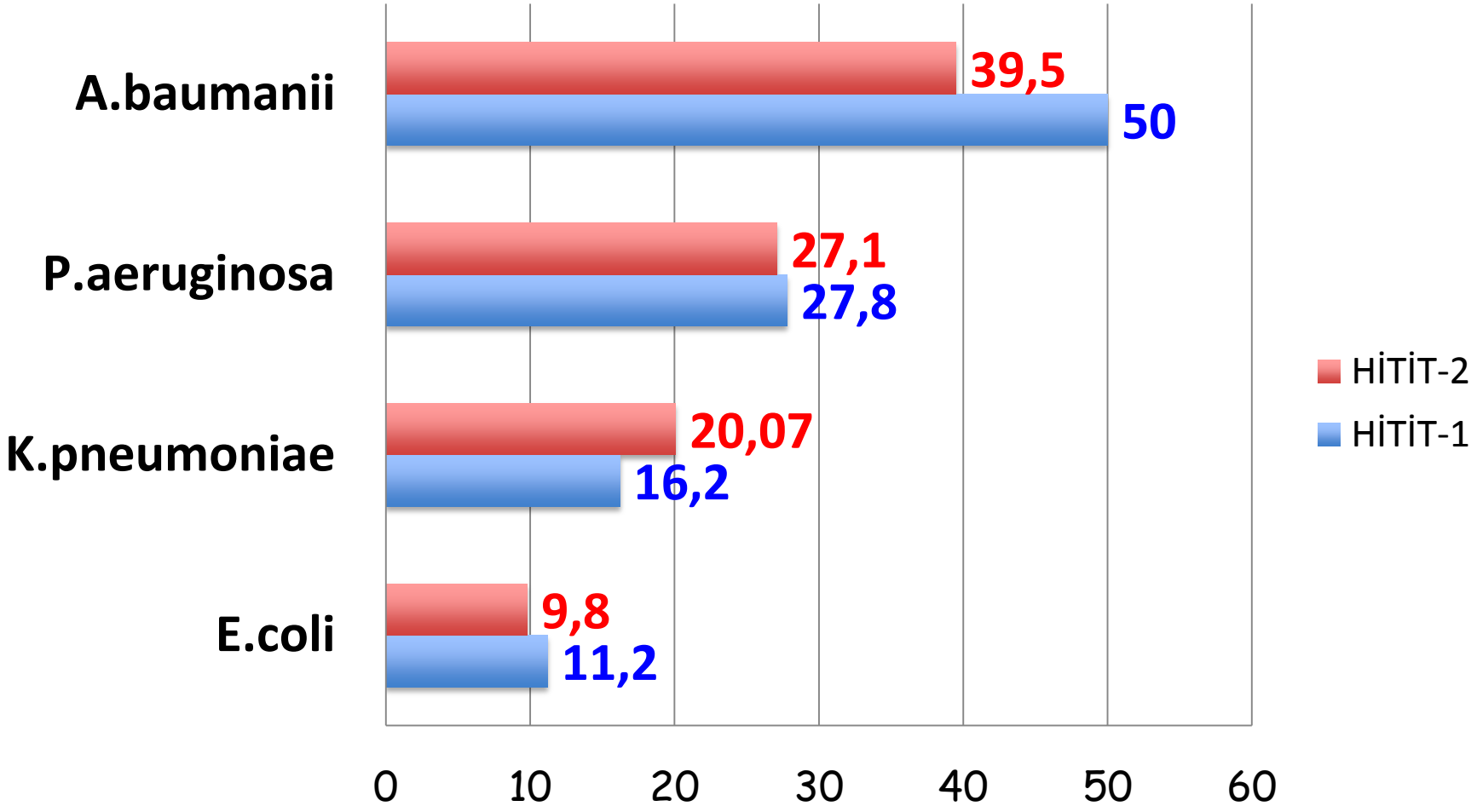
- 2004 yılı – 6 merkez
- Hastane izolatı gram-negatif bakteriler AMR ve GSBL tipleri

HİTİT-2

- 2007, 13 merkez
- Kan, idrar, BOS, BAL, steril vücut sıvıları
- Tüm örneklerin %21'i YBÜ

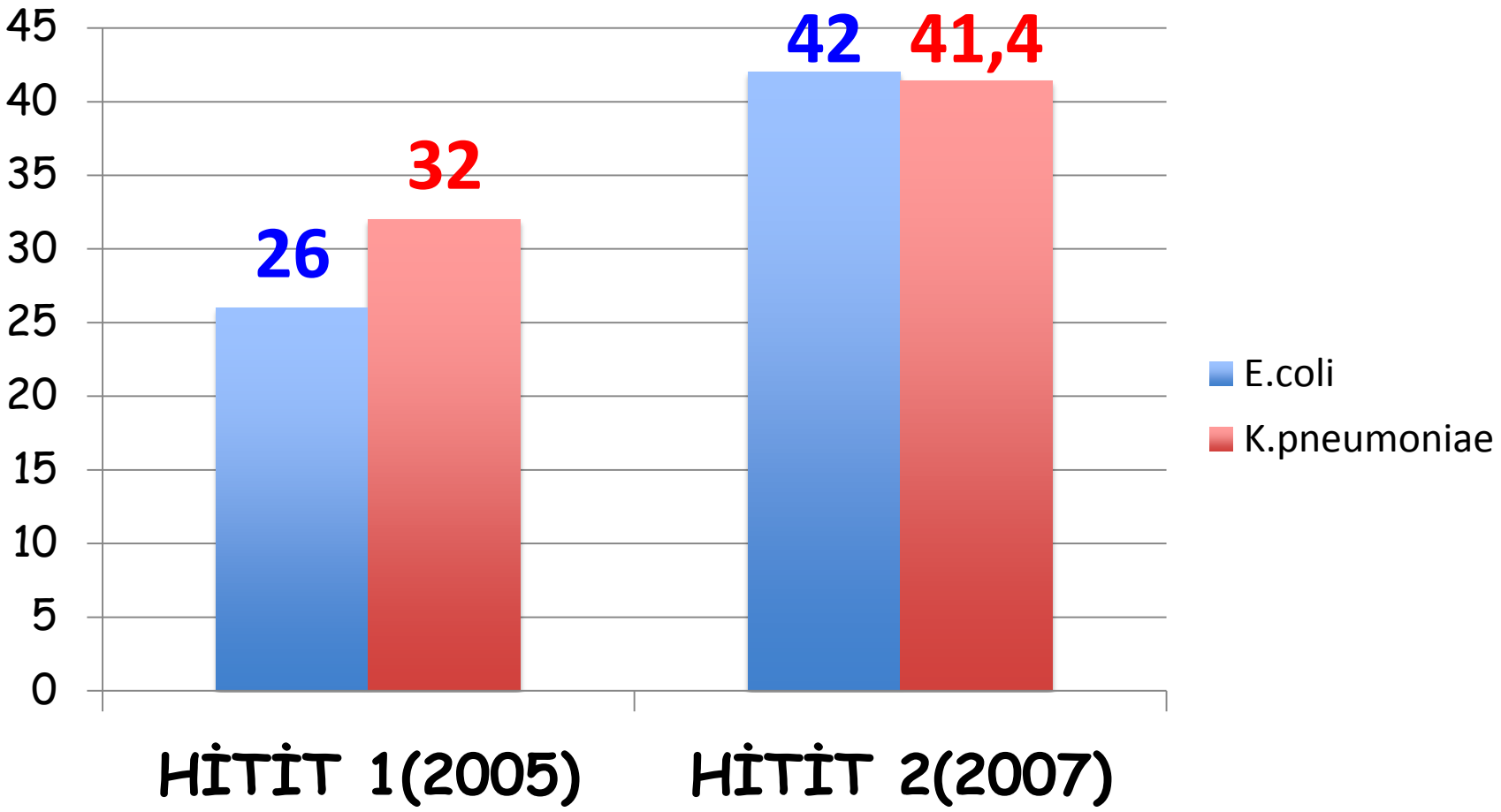
Gur D, Hitit 2 study group J Chemother 2009;
Gur D; Hitit 1 study group Mikrobiyol Bul 2008

Etken Dağılımları



Gur D, Hitit 2 study group J Chemother 2009;
Gur D; Hitit 1 study group Mikrobiyol Bul 2008

GSBL (+) E.coli ve K.penumoniae Prevalansı



HİTİT – 1 ve 2

- Karbapenem direnci

  E.coli YOK

  K.pneumoniae Hitit-1 - 3 merkezde (+)

  Hitit-2 – 4 merkezde (+)

  A.baumanii
  P.aeruginosa } Karbapenem direnci ↑

- *K.pneumaniae* direnç giderek artıyor

- Her 4 etkende 3. ve 4. kuşak sefalosporin R ↑

- Ülkemizde hastane kaynaklı kökenlerde direnç merkezlere göre değişmekle birlikte giderek artıyor
- Yeni direnç mekanizmaları

Antibiotic resistance and production of extended-spectrum β-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe

D. M. Livermore and M. Yuan

Department of Medical Microbiology, The London Hospital Medical College, Turner Street, London E1 2AD, UK

Consecutive klebsiellae were collected from ICU patients at 35 centres in Western and Southern Europe. Of 966 isolates obtained, 716 were *Klebsiella pneumoniae*, 248 were *Klebsiella oxytoca* and two were *Klebsiella ozaenae*. Most were from Belgium, France, Germany, Holland, Italy, Portugal, Spain, Turkey and a few from Greece

Centre	No. klebsiellae received	No. inferred[a] to have ESBLs
France 1	46	1
France 2	39	21
France 3	43	0
France 4	40	2
France 5	37	26
Total France	**205**	**50 (24%)**
Italy 1	39	12
Italy 2	39	4
Italy 3	34	6
Italy 4	18	2
Italy 5	37	5
Total Italy	**167**	**29 (17%)**
Spain 1	1	0
Spain 2	5	0
Spain 3	4	1
Spain 4	28	0
Spain 5	33	0
Total Spain	**71**	**1 (1%)**
Portugal 1	19	17
Portugal 2	19	12
Portugal 3	33	6
Total Portugal	**71**	**35 (49%)**
Greece 1	5	4
Greece 2	2	1
Greece 3	0	0
Total Greece	**7**	**5**
Turkey 1	32	16
Turkey 2	31	21
Total Turkey	**63**	**37 (59%)**

Araştırma

ANKEM Derg 2012;26(1):1-
doi:10.5222/ankem.2012.00

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARIN ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI*

Ayşe ERTÜRK[1], Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK[2], Ersin KÖKSAL[3], Zeynep ŞENTÜRK KÖKSAL[2], Songül ÖZYURT[4]

GSBL

E.coli : %34.5

Klebsiella spp.: %18.2

Karbapenem Direnci

Pseudomonas spp. ↓

Acinetobacter spp. ↑

Amikasin direnci

Diğer antibiyotiklere duyarlılık %4-28

} MDR

S.aureus } Vankomisin }
Enterococcus spp. } Linezolid } R Ø

YDGD %25 !!!!!!

YDSD %50 !!!!!!

Sonuç

Metisilin direncinin yüksek olması

Glikopeptidlerin yaygın kullanımı

VRE ve Va dirençli stafilokoklar RİSK

Türkiye'de Yedi İldeki Hastanelerin Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen MRSA Suşlarında VISA-VRSA Araştırılması ve Antibiyotik Duyarlılık Durumlarının Saptanması*

Tablo II. MRSA Suşlarının Çalışılan Antibiyotikler İçin MİK$_{50}$, MİK$_{90}$ Değerleri ve Direnç Oranları

	Vankomisin	Teikoplanin	Linezolid	Tigesiklin	Kinupristin-dalfopristin	Daptomisin
Konsantrasyon aralığı (µg/ml)	0.016-256	0.016-256	0.016-256	0.016-256	0.002-32	0.016-256
MİK$_{50}$/MİK$_{90}$ (µg/ml)	1.5/1.5	3.0/4.0	0.38/0.50	0.19/0.38	0.5/1.0	0.094/0.19
Dirençli/Toplam suş sayısı (%)	0/260 (0)	0/260 (0)	0/260 (0)	8/260 (3)	13/259 (5)	1/260 (0.4)

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu.

S.Cesur, Mikrobiyol Bul,2012;46(3)352-58

Alterations in Bacterial Spectrum and Increasing Resistance Rates in Isolated Microorganisms from Device-Associated Infections in an Intensive Care Unit of a Teaching Hospital in Istanbul (2004–2010)

Table 2. Distrubition of pathogens isolated from patients with DAI

	2004 no. (%)	2005 no. (%)	2006 no. (%)	2007 no. (%)	2008 no. (%)	2009 no. (%)	2010 no. (%)	$P_{linear\ trend}$
Pseudomonas aeruginosa	29 (27.6)	38 (29.0)	26 (13.0)	33 (15.4)	55 (21.0)	63 (24.9)	50 (17.2)	NS
Acinetobacter spp.	17 (16.1)	34 (25.9)	78 (39.0)	75 (35.2)	91 (34.8)	90 (35.5)	118 (40.6)	0.01
Klebsiella spp.	7 (6.6)	2 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.9)	6 (2.3)	4 (1.5)	19 (6.5)	NS
Escherichia coli	4 (3.8)	4 (3.0)	11 (5.5)	12 (5.6)	29 (11.1)	17 (6.7)	17 (5.8)	NS
Enterobacter spp.	15 (14.2)	6 (4.6)	8 (4.0)	18 (8.4)	21 (8.0)	15 (5.9)	31 (10.6)	NS
Other Gram-negative organisms		1 (0.7)						
Staphylococcus aureus	17 (16.1)	33 (25.2)	58 (29.0)	27 (12.7)	31 (11.8)	20 (7.9)	18 (6.2)	<0.0001
Coagulase-negative staphylococci	1 (0.9)	1 (0.7)	1 (0.5)		1 (0.4)	2 (0.7)	4 (1.3)	NS
Enterococcus spp.	4 (3.8)	5 (3.8)	7 (3.5)	4 (1.8)	12 (4.6)	8 (3.1)	8 (2.7)	NS
Other Gram-positive organisms	1 (0.9)			4 (1.8)	5 (1.9)	6 (2.3)	2 (0.6)	NS
Candida spp.	10 (9.5)	7 (5.3)	10 (5.0)	36 (16.9)	10 (3.8)	28 (11.0)	23 (7.9)	NS

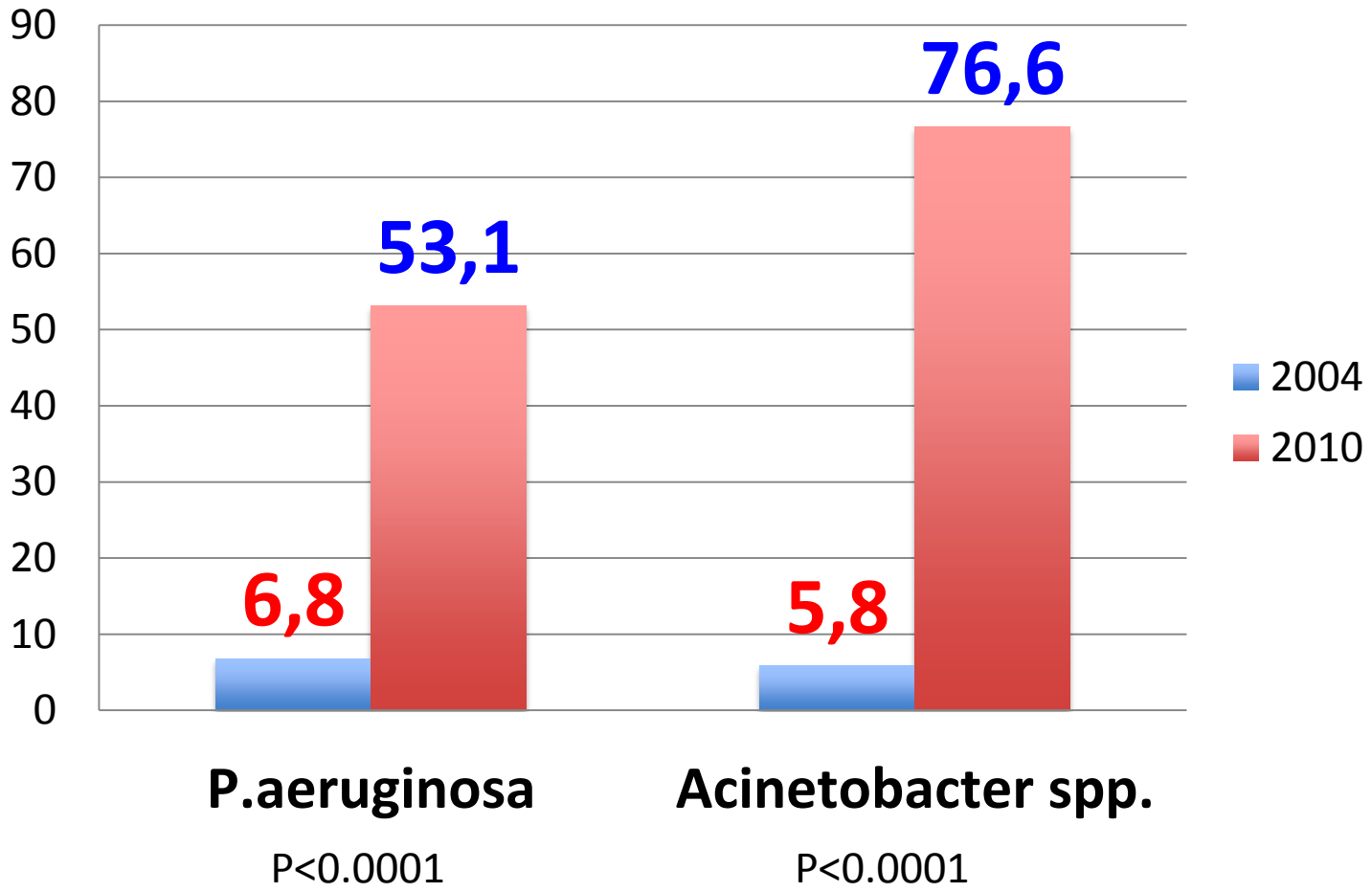
Inan A; Jpn J Infect,65,146-151

Table 3. Antibiotic resistance rates of the major pathogens isolated from DAI

Microorganism	Antibiotic	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	$P_{linear\ trend}$
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidime	65.5	50.0	61.5	78.7	78.1	96.8	96.0	0.02
	Imipenem	44.8	23.6	23.0	42.4	40.0	53.9	50.0	NS
	Piperacillin-tazobactam	51.7	39.4	26.9	45.4	21.8	53.9	56.0	NS
	Ciprofloxacin	65.5	68.4	53.8	63.6	49.0	69.8	48.0	NS
	Amikacin	10.3	7.8	34.6	30.3	29.0	60.3	26.0	0.002
Acinetobacter spp.	Ceftazidime	82.3	79.4	94.8	100.0	95.6	97.7	97.4	NS
	Imipenem	47.0	38.2	76.9	56.0	67.0	84.4	85.5	0.02
	Cefoperazone-sulbactam	5.8	5.8	12.8	10.6	64.8	80.0	78.8	<0.0001
	Ciprofloxacin	82.3	76.4	80.7	86.6	89.0	91.1	92.3	NS
	Amikacin	70.5	29.4	55.1	56.0	74.7	76.6	43.2	0.002
Enterobacteriaceae	Ceftriaxone	80.7	84.6	70.0	91.1	91.0	80.5	88.0	NS
	Ceftazidime	80.7	76.9	70.0	79.4	82.1	77.7	85.0	NS
	Imipenem	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Ciprofloxacin	34.6	23.0	40.0	61.7	71.4	55.5	40.2	NS
	Amikacin	26.9	7.6	25.0	14.7	14.2	33.3	38.8	NS
Staphylococcus aureus	Methicillin	94.1	93.9	98.2	88.8	87.0	90.0	94.4	NS

Inan A; Jpn J Infect,65,146-151

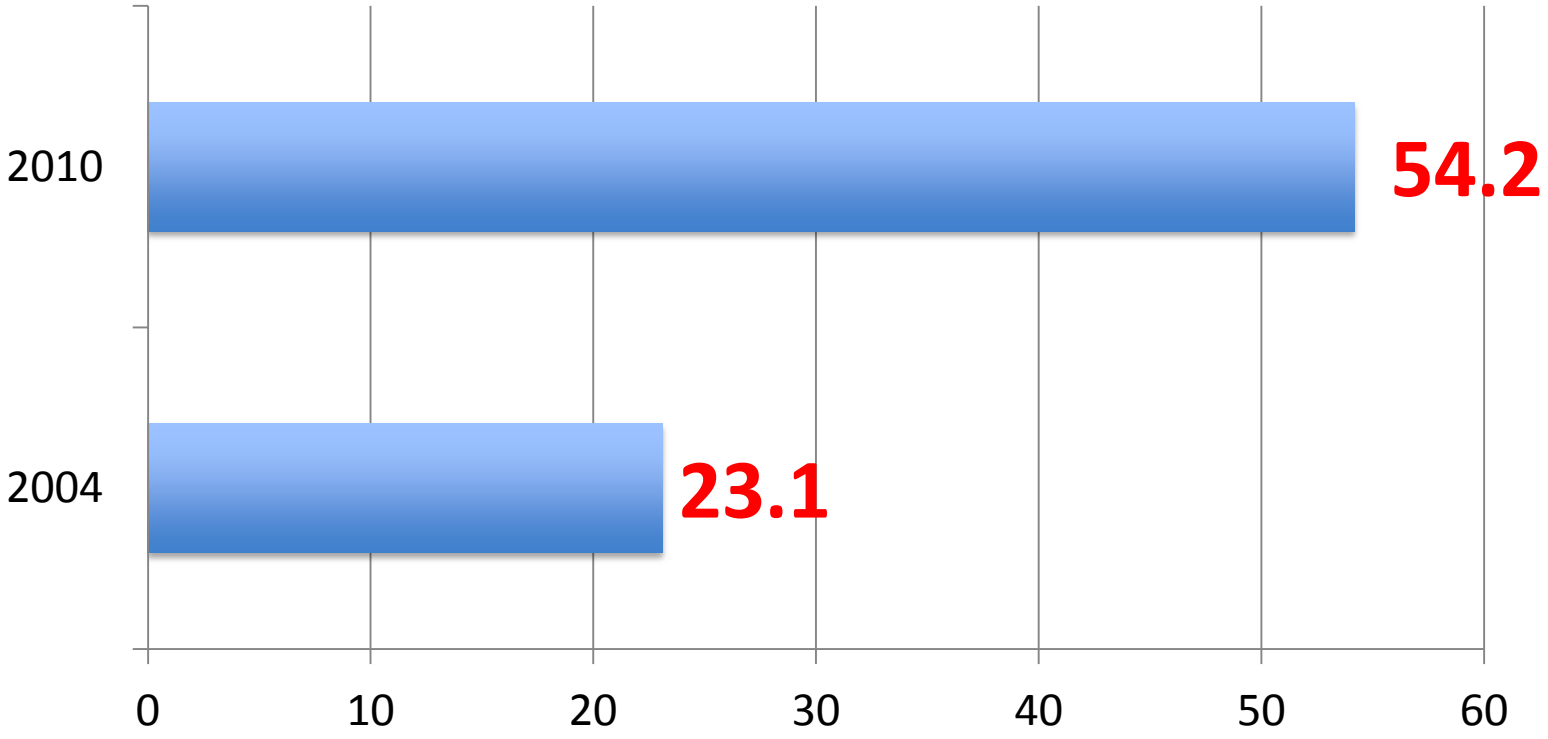
MDR Oranları



P.aeruginosa ve *Acinetobacter* spp. Kolistin Duyarlılığı %100

Inan A; Jpn J Infect,65,146-151

Enterobacteriacae GSBL Üretimi

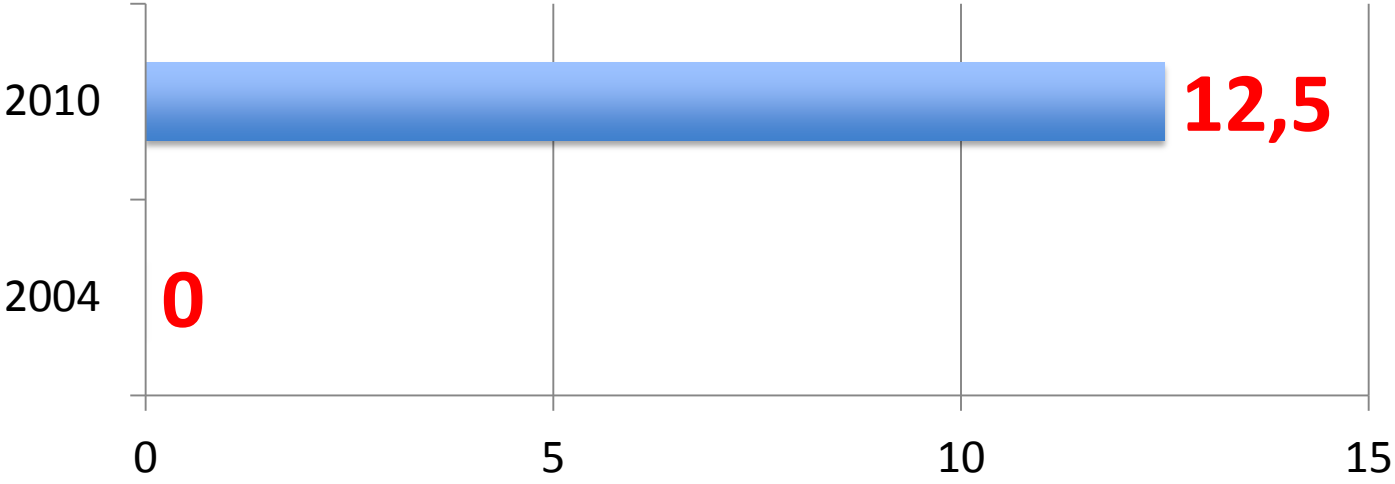


P=0.01

Tüm izolatlar karbapeneme duyarlı

Inan A; Jpn J Infect,65,146-151

Enterokoklarda Vankomisin Direnci



P=0.0003

Sonuç:

- Etken mikroorganizmalarda değişiklik
- MRSA azalmış
  Acinetobacter spp. asıl patojen
- *P.aeruginosa- Acinetobacter* spp. ve *Enterococcus* spp. artmış antibiyotik direnç oranları

American Journal of Infection Control 41 (2013) 1053–8

Contents lis ble at ScienceDirect

American Jo Infection Control

journa ajicjournal.org

Major article

Withdrawal of *Staphylococ* ve care units in Turkey

Erdem H ve ark.

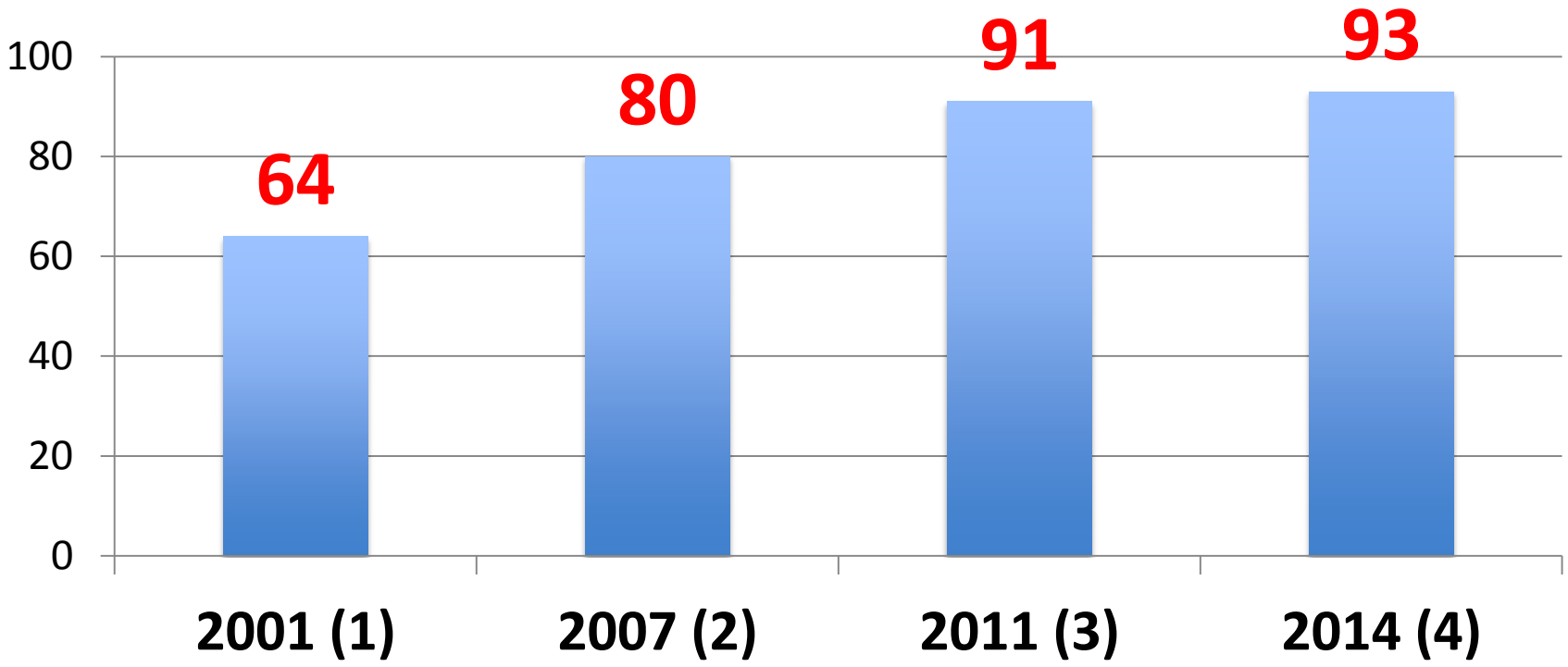
Acinetobacter enfeksiyonları
ülkemizde ciddi sorun ve çıkmaz
Çoğu YBÜ kökenleri olan *Acinetobacter* spp.
2011 UHES verileri Karbapanem direnci %70
2012 UHES %77.36

Pathogen microorg

Microorganism				P value
*S aureus**				<.0001
MRSA				<.0001
Coagulase-negati				.943
Enterococci				.304
Other g				
Aci				
Escherichia coli	192 (10.	0.15	0.40 (0-2.26)	.703
Klebsiella spp	163 (8.6)	0.09	0.30 (0-2.04)	.769
Enterobacter spp	45 (2.4)	0.01	0.10 (0-1.08)	.911
S maltophilia	21 (1.1)	0.02	0.40 (0-0.66)	.882
Other gram-negative bacilli	60 (3.3)	3.09	1.1 (0-2.29)	.079
Candida spp	162 (8.5)	0.16	0.40 (0-2.13)	.686

http://uhes.saglik.gov.tr/public/indir/UHESA%20ANAL%C4%B0Z-2012.pdf

Acinetobacter spp. Karbapenem Direnci



(1)Bayram A.BMJ Infect Dis,2006;6:155
(2)Gözütok F. ANKEM Derg, 2013;27(1):7-12
(3)Kuşçu F.KLİMİK DERG,2009,22(2):48-51
(4)E.S.Altunok.ANKEM Derg,2014;28(1):1-7

UAMDSS

- 2009: Ülkemizde ulusal düzeyde AMD sürveyans çalışmaları UAMDS Bilimsel Komisyonu ile başladı.
- Kan ve BOS örnekleri

E.coli

K.pneumoniae

P.aeruginosa

A.baumanii (2014)

S.pneumoniae

S.aureus

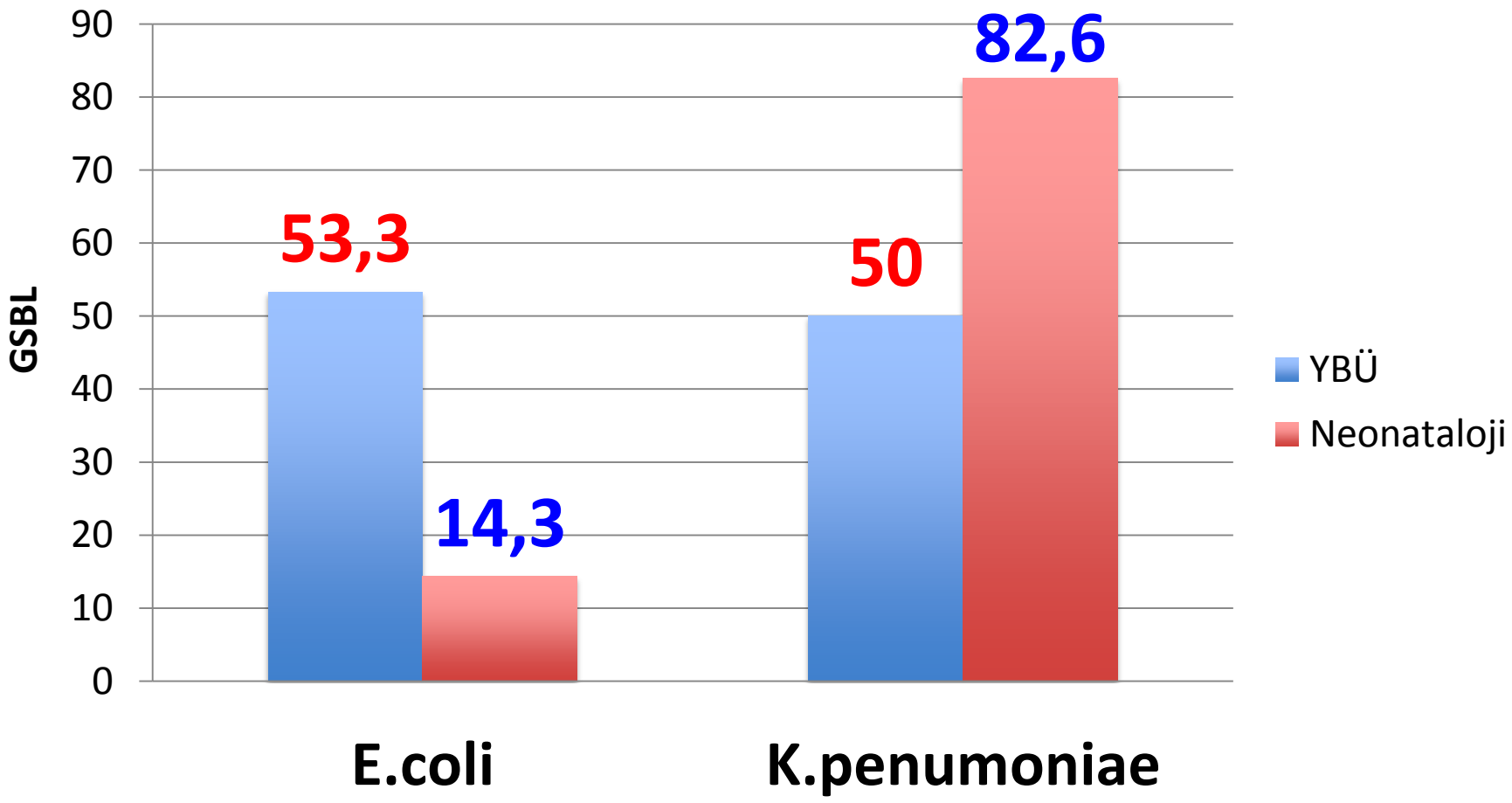
E.Faecalis

E.faecium

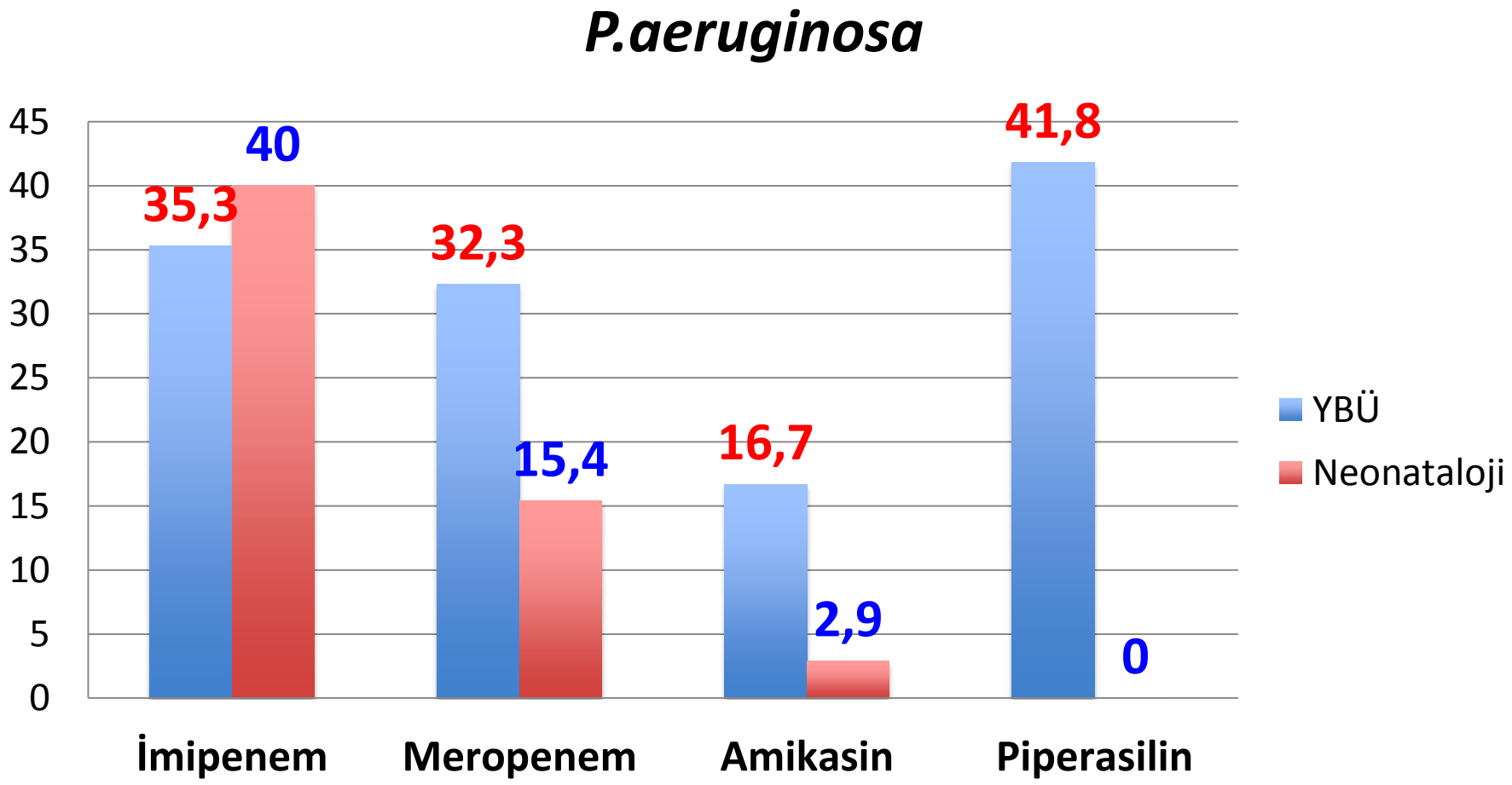
Amaçları:

- Ülkemiz AMD sorunlarını saptamak, takip etmek,
- Ülkemize özgü direnç profillerini belirleyerek, direnç oranlarının düşürülmesi konusunda politikaları yönlendirmek
- Hİ kontrol çalışmalarına katkıda bulunmak
- Uluslararası network ağlarına katılım ve bilgi paylaşımı

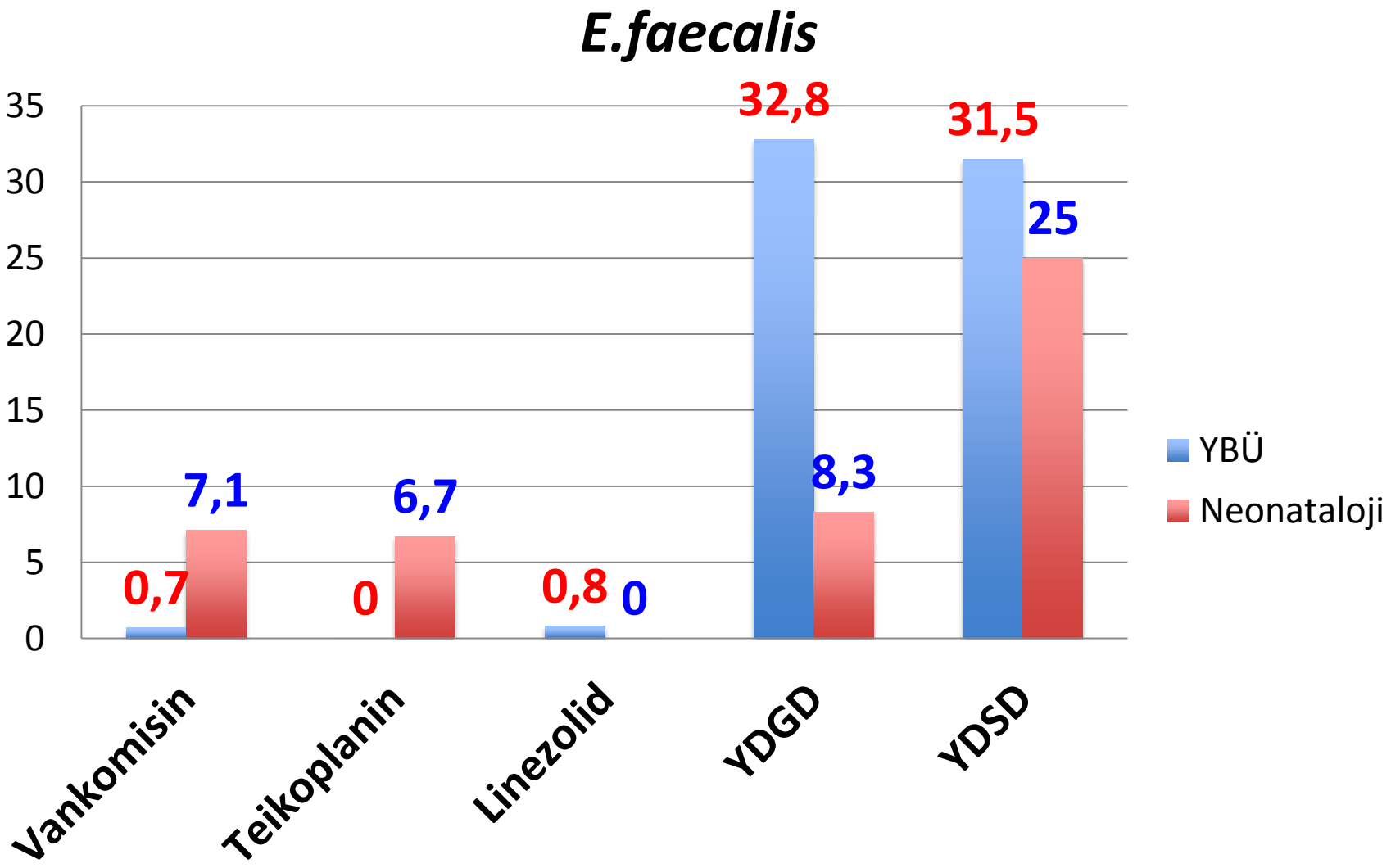
UAMDSS 2011


GSBL
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
53,3
14,3
50
82,6
E.coli
K.penumoniae
YBÜ
Neonataloji

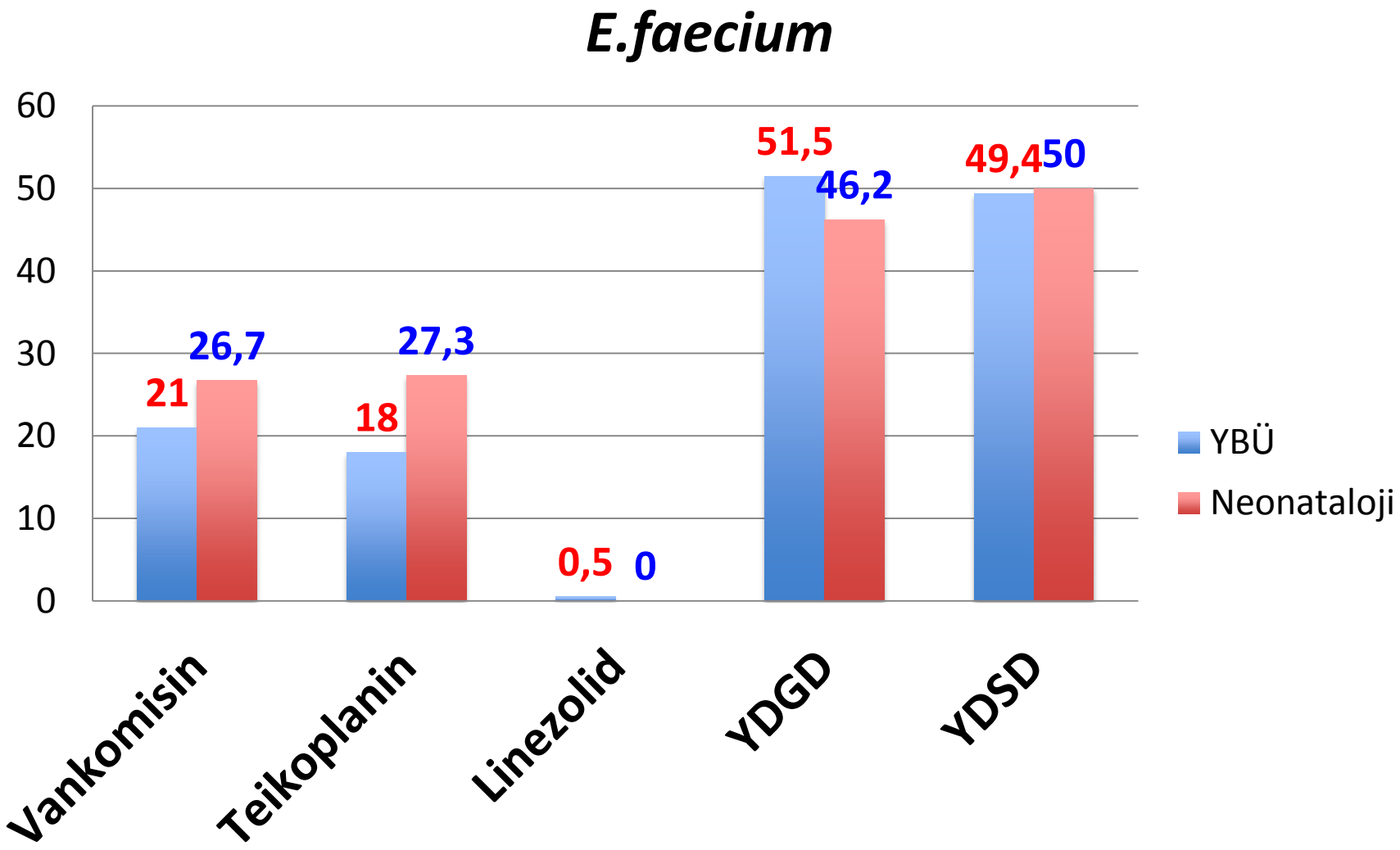
UAMDSS 2011


P.aeruginosa
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
35,3
40
32,3
15,4
16,7
2,9
41,8
0
İmipenem
Meropenem
Amikasin
Piperasilin
YBÜ
Neonataloji

UAMDSS 2011


E.faecalis
35
30
25
20
15
10
5
0
0,7
7,1
0
6,7
0,8
0
32,8
8,3
31,5
25
Vankomisin
Teikoplanin
Linezolid
YDGD
YDSD
YBÜ
Neonataloji

UAMDSS 2011


E.faecium
60
50
40
30
20
10
0
21
26,7
18
27,3
0,5
0
51,5
46,2
49,4
50
Vankomisin
Teikoplanin
Linezolid
YDGD
YDSD
YBÜ
Neonataloji

UAMDSS 2011

MRSA

Tüm izolatlarda %31.5

YBÜ izolatlarında %56.2

Neonataloji %11.1

	YBÜ	**Neonataloji**
Vankomisin	0	0
Linezolid	1	0

	UAMDSS 2012	UAMDSS 2013
MRSA	%25.10	%26.9

Linezolid ve Vankomisin direnci Ø

NEDEN?

- Enfeksiyon kontrol önlemlerine dikkat edilmesi
- AMD sürveyans sistemi, antibiyotik kısıtlama programları
- Acinetobacter kaynaklı hastane enfeksiyonlarını önlemede kombine tedavide tigesiklin kullanımı

ADSİ ÇG Bölgesel Toplantıları

- YBÜ'lerinde izole edilen etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları
- Ankara, İstanbul, İzmir, Malatya, Mersin
- Gram negatif etkenler ilk sırada

  GSBL üretimi
- *E.coli (%18-73)* ve

  K.pneumoniae (%24-75) izolatlarında sorun

Karbapenem direnci

Enterobacteriaceae kökenlerinde izlenmekte

- *E.coli* (% 1-28)
- K.pneumoniae (%11-68)
- *P.aeruginosa* (%23-65)

Asıl sorun mikroorganizma

- *A.baumanii* (%83-100)

- İkinci sıklıkta izole edilen etkenler,

  - Gram pozitif mikroorganizmalar,

  - MRSA kökenleri UAMDSS 2011 sonuçlarına göre düşük oranlarda (%8-60)

- VRE oranları dikkate alındığında

Vankomisin hala enterokok enfeksiyonlarında güvenilir (%2-26)

SONUÇ

- YBÜ hastalarında gelişen enfeksiyonlar çoklu dirençli mikroorganizmalarla meydana gelir
- YBÜ'lerinde saptanan etkenlerin antibiyotik direnç paternleri düzenli izlenmeli ve tedavi protokolleri güncellenmeli
- Merkezler kümülatif antibiyogram çalışmaları ile antimikrobiyal direnç durumlarını belirleyerek ampirik ve akılcı antibiyotik kullanımına katkıda bulunmalı
- Dirençli enfeksiyonlarla mücadelede başarı sağlanabilecektir.