Otomatize Kültür Sistemleri ve Duyarlılık Sonuçları: Her Zaman Güvenilir mi?

Prof. Dr. Sesin Kocagöz

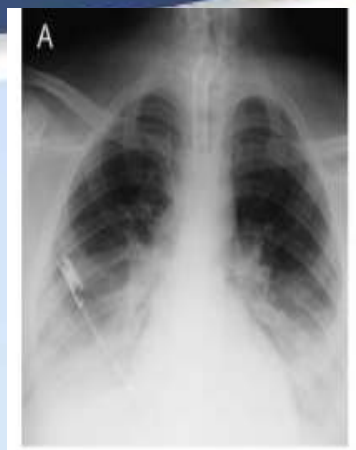
Prof. Dr. Deniz Gür

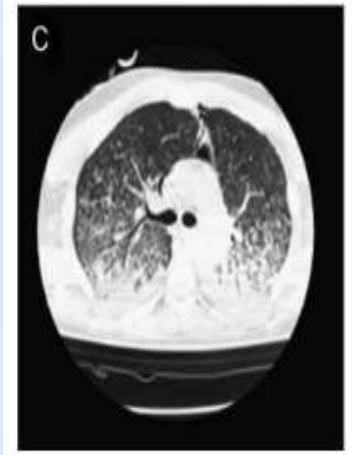
Olgu 1

- 28 yaş kadın hasta, araç dışı trafik kazası
- Kafa travmasına bağlı sağ subdural hematom, difffüz aksonal yaralanma nedeniyle acil subdural hematom drenaj girişimi ardındandan kraniotomi uygulanıyor
- Göğüs travmasına bağlı çok sayıda kosta kırığı olan hasta ventilatör desteği için entübe ediliyor
- YBÜ takibine alındığında alınan rektal sürüntü örneklerinin moleküler değerlendirmesinde karbapenemaz (+) Enterobacteriaceae pozitif bildiriliyor

Post op 16. gün

- Sepsis +VİO (Ventilatör ile iilişkili olay) tablosu: PaO_2/FiO_2 artışı
- Akc grafisi ve toraks BT'de yeni parankilmal konsolide alanlar
- Prokalsitonin artışı
- Bronkoalveolar lavaj ve kan kültürü alınıyor





BAL ve kan kültüründe *K. pneumoniae* ürüyor

Organism Name: Klebsiella pneumoniae
Isolate Classification: Significant / Unknown
Taxonomy Notes: Previously known as:
"Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae", "Klebsiella pneumoniae", "Aerobacter aerogenes", "Friedlander's bacillus"
Important cause of nosocomial and community-acquired infections. Associated with lobar pneumoniae, urinary and biliary tract infections, wounds and bacteremias. Virtually limited to immunocompromised persons.

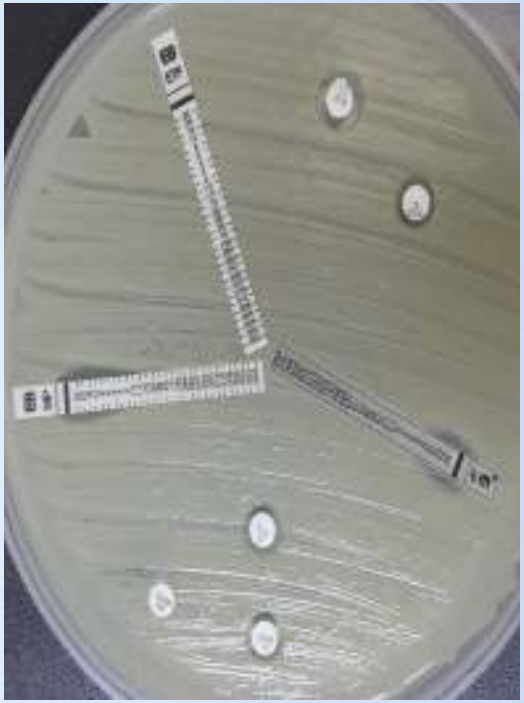
Isolate AST Results

Antimicrobial	MIC or Concentration	Interp	Expert SIR	Final SIR	Rule Number	Drug Test Group
Amikacin	>16	R		R		A
Amoxicillin-Clavulanate (f)	>32/2	R		R		A
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]		[illegible]
Aztreonam	<=1	S		S		A
Cefepime	[illegible]	[illegible]		[illegible]		[illegible]
Ceftazidime	>8	R		R		A
Ceftriaxone	>4	R		R		A
Cefuroxime	>8	R		R		A
[illegible]	>2	R		R		A
Colistin	<=1	S		S		A
Ertapenem	[illegible]	[illegible]		[illegible]		[illegible]
Gentamicin	>4	R		R		A
Imipenem	>8	R		R		A
Meropenem	>8	R		R		A
Netilmicin	>4	R		R		A
Piperacillin	>16	R		R		A
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]		[illegible]
Tigecycline	1	S		S		A
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	>4/76	R		R		A

Resistance Markers

Rule 1466	ESBL	☑ Extended Spectrum Beta-lactamase
Rule 755	ALERT1	☑ Potential Carbapenemase Producer

ESBL (+), OXA-48 (+) *K. pneumoniae*



Kolistin ve Tigesiklini bildirelim mi?

A.EVET

B.HAYIR

Kolistin için duyarlılık testleri

- Disk difüzyon testi : agarda difüzyonu yavaş
- Etest: Yalancı Duyarlılık
- Otomatize sistemler: Duyarlılık düşük
- Sıvı dilüsyon yöntemleri: ✓

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkx186

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Evaluation of two automated systems for colistin susceptibility testing of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates

Sophia Vourli[1], Konstantina Dafopoulou[2], Georgia Vrioni[2], Athanassios Tsakris[2] and Spyros Pournaras[1,2]*

Table 1. Colistin susceptibility rates and MIC_{50}s/MIC_{90}s determined by BMD, AD, Phoenix100 and Vitek2 and EAs, CAs and errors of each AST method compared with BMD

	No. (%) of isolates		MIC (mg/L)		No. (%) of isolates			
Tested method	susceptible	resistant	50%	90%	EA	CA	VMEs	MEs
BMD	88 (75.2)	29 (24.8)	≤0.5	8				
AD	75 (64.1)	42 (35.9)	1	≥16	109 (93.2)	102 (87.2)	1 (3.4)	14 (15.9)
Phoenix100	99 (84.6)	18 (15.4)	1	4	107 (91.5)	104 (88.9)	12 (41.4)	1 (1.1)
Vitek2	98 (83.8)	19 (16.2)	0.5	≥16	104 (88.9)	105 (89.7)	11 (37.9)	1 (1.1)

Table 2. Colistin MIC (mg/L) distribution by method

	No. of isolates with MIC (mg/L)					
Method	≤0.5	1	2	4	8	≥16
BMD	65	11	12	15	11	3
AD	51	12	12	22	5	15
Phoenix100	NA	86	13	7	11	NA
Vitek2	85	4	9	4	1	14

NA, not applicable.

2017 Eylül

Sonuç

- *A.baumannii*'de kolistin direnci Phoenix100/Vitek2 sistemlerinde gözden kaçırılmakta ve yetersiz kolistin tedavisine yol açmaktadır.

- Kolistin için otomatize sistemlerde alınan «duyarlı» sonucunun, özellikle 2mg/L olanların Sıvı Mikrodilüsyon testi ile doğrulanması gereklidir.

Clinical Microbiology and Infection xxx (2017) 1–6

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Original article

Antimicrobial susceptibility testing of colistin – evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp.

E. Matuschek*, J. Åhman, C. Webster, G. Kahlmeter

EUCAST Development Laboratory, Växjö, Sweden

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Sonuç

- Ticari MBD testi
- G-testler 

- Disk difüzyon 

- Ticari veya laboratuvarda MBD
- MUTLAKA: Kolistin duyarlı *E.coli* ATCC 25922 ve dirençli
- *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* pozitif) ile KK.

- Tigesiklin?
- Tedavide düşünürmüsünüz?
- Otomatize sistem sonuçlarına güvenelim mi?

False non-susceptible results of tigecycline susceptibility testing against Enterobacteriaceae by an automated system: a multicentre study

Article in Journal of Medical Microbiology · May 2016

DOI: 10.1099/jmm.0.000283

Our study has demonstrated a high rate of false non-susceptible Vitek 2 tigecycline categorization for *Enterobacteriaceae*, which is in line with other recent reports (Huang *et al.*, 2012; Zarkotou *et al.*, 2012; Marchaim *et al.*, 2014). Because of the false results, patients infected with multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* might be deprived of one of few remaining therapeutic options. Clinical laboratories should be aware of this failure, and isolates reported as non-susceptible by Vitek 2 should be re-tested by other method in particular when tigecycline represents a treatment option. Verification

JCM
Journals.ASM.org

Comparative Evaluation of Tigecycline Susceptibility Testing Methods for Expanded-Spectrum Cephalosporin- and Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens

Olympia Zarkotou,[a] Spyros Pournaras,[b] George Altouvas,[a] Vassiliki Pitiriga,[c] Maria Tziraki,[a] Vassiliki Mamali,[a] Katerina Themeli-Digalaki,[a] and Athanassios Tsakris[c]

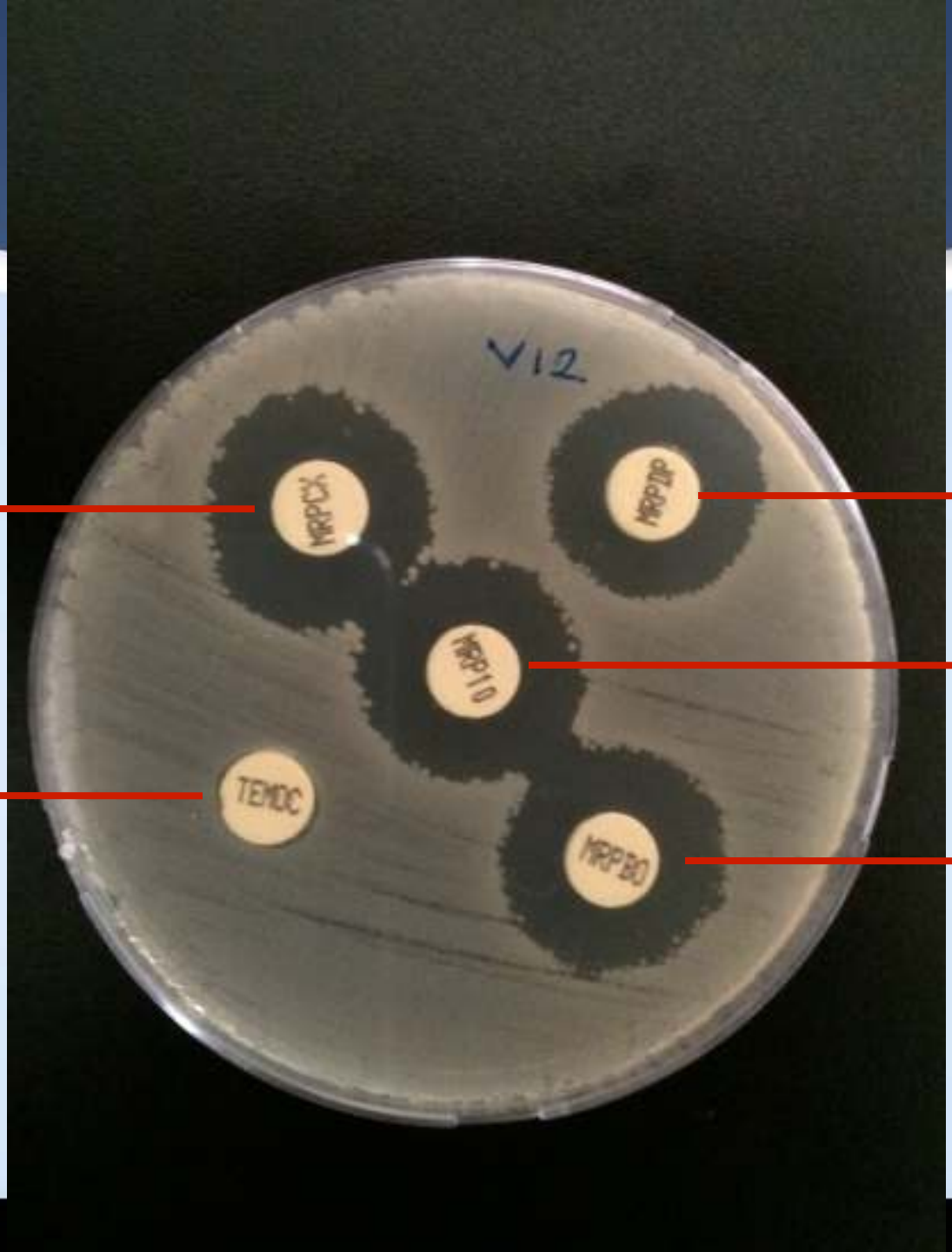
Department of Microbiology, Tzaneio General Hospital, Piraeus, Greece[a]; Department of Microbiology, Medical School, University of Thessaly, Larissa, Greece[b]; and Department of Microbiology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece[c]

We evaluated the Vitek2, Etest, and MIC Test Strip (MTS) methods of tigecycline susceptibility testing with 241 expanded-spectrum cephalosporin-resistant and/or carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii* clinical isolates by using dry-form broth microdilution (BMD) as the reference method. The $MIC_{50/90}$s were as follows: BMD, 1/4 μg/ml; Vitek2, 4/≥8 μg/ml; Etest, 2/4 μg/ml; MTS, 0.5/2 μg/ml. Vitek2 produced 9.1/21.2% major errors, Etest produced 0.4/0.8% major errors, and MTS produced no major errors but 0.4/3.3% very major errors (FDA/EUCAST breakpoints). Vitek2 tigecycline results require confirmation by BMD or Etest for multidrug-resistant pathogens.

Olgu 2

Tarih: 24.01.2014
Yaş: 57
Cinsiyet: Erkek
Servis: Anestezi YB
Örnek türü: Kan
Bakteri:
K.pneumoniae

Antibiyotik	MİK (µg/ml)	S/I/R
Amikasin	32	I
Aztreonam	≤2	S
Ampisilin-Sulbaktam	>16/8	R
Sefazolin	>8	
Sefepim	≤1	S
Sefaperazon-Sulbaktam	16/8	S
Sefoksitin	8	S
Seftriakson	≤1	S
Seftazidim	≤1	S
Ertapenem	1	R
Gentamisin	>8	R
İmipenem	≤0.5	S
Meropenem	≤0.5	S
Tikarsilin-Klavulanat	>128/2	R
Piperasilin-Tazobaktam	64/4	R
Siprofloksasin	>2	R
Levofloksasin	>4	R



MRP+Klok.
24mm

Temosilin
9mm

MRP+DP
22mm

MRP
22mm

MRP+BO
24mm

EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

B-laktamaz	Meropenem (10µg) disk/tableti ile zon çapında artış				Temosilin MİK>128mg/L veya zon çapı < 11 mm
	DPA/EDTA	APBA/PBA	DPA+APBA	CLX	
MBL	+	-	-	-	Değişken[1]
KPC	-	+	-	-	Değişken[1]
MBL+KPC[2]	Değişken	Değişken	+		Değişken[1]
OXA-48-benzeri	-	-	-	-	Evet
AmpC+porin kaybı	-	+	-	+	Değişken[1]
GSBL+porin kaybı	-	-	-	-	Hayır

Kısaltmalar: MBL= Metallo-β-laktamaz, KPC= *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase, DPA= Dipikolinik asit, EDTA= Etilendiamintetraasetik asit, APBA= aminofenil boronik asit, PBA=fenil boronik asit, CLX= kloksasilin

[1]Temosilin sadece hiçbir sinerjinin gözlenmediği durumlarda OXA-48 üretimi ile GSBL+porin kaybının ayırt edilmesinde önerilir (23,24). Diğer enzimlerin varlığında duyarlılık değişir ve bulunan beta-laktamazın tanımlanması için yol gösterici olmaz.

Hangi direnç mekanizması var?

a. OXA-48

b. KPC

c. MBL

d. OXA-48 + MBL

e. Karbapenemaz yok.

Karbapenemaz pozitifliği bildirilmeli mi?

A. Evet

B. Hayır

Direncin belirlenmesinin önemi (EUCAST)	
Antibiyotik duyarlılık kategorisini belirlemek için gerekli mi?	**HAYIR**
Enfeksiyon kontrolü açısından önemli mi?	**EVET**
Halk sağlığı açısından önemli mi?	**EVET**

EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0, July 2017.

- Tedavi?

Olgu: 3

Antibiyotik	MİK (µg/ml)	S/I/R
Amikasin	>32	R
Aztreonam	>16	R
Sefepim	>16	R
Seftazidim	>16	R
Siprofloksasin	>2	R
Tigesiklin	2	S
Ertapenem	>1	R
Gentamisin	>8	R
İmipenem	8	R
Meropenem	8	R
TMP-SXT	>4/76	R
Piperasilin-Tazobaktam	>64/4	R
Siprofloksasin	>2	R
Kolistin	>4	R

MRP+Klok.
15mm

Temosilin
9mm

MRP+DPA
22mm

MRP
15mm

MRP+BO
15mm

Karbapenem direnci neye bağlı?

a. OXA-48

b. KPC

c. MBL

d. MBL + OXA-48

e. MBL+ OXA-48 ?

- Tedavi seçenekleri?

- Meropenem?

- Otomatize sistemde dikkat edilmesi gereken antibiyotik-bakteri grupları

S.pneumoniae

- *S. pneumoniae*’da penisilin duyarlılığı

hVISA ve VISA

- hVISA= MİK ≤2mg/L ancak popülasyonda 10^6 da 1 MİK >2 mg/L
- Klinik olarak dirençli
- Tedaviye yanıt alınamayan kan dolaşımı enfeksiyonlarında araştırılmalı
- VRSA ve saptanması için altın standart Mikrodilüsyon,

- hVISA için PAP analizi.

Salmonella

- Siprofloksasine azalmış duyarlılık

Salmonella'da siprofloksasine azalmış duyarlılık

MİK >0.06mg/L

EUCAST sınır değeri MİK >0.06mg/L Dirençli

Tedavide başarısızlık

Otomatize sistemlerde siprofloksasin ilk konsantrasyon >0.06mg/L

Pefloksasin diski ile tarama

J Infect Chemother 23 (2017) 65–67

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Chemotherapy

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/jic

Note

Proposed breakpoint of piperacillin/tazobactam against extended spectrum β-lactamases producing bacteria in bacteremia

Naomi Sugimoto, Yuka Yamagishi, Hiroshige Mikamo*

Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University, Aichi, Japan

In conclusion, our data suggest that the current CLSI breakpoint of PIPC/TAZ for Enterobacteriaceae is applicable to the prediction of the clinical usefulness of the drug in bacteremia cases with ESBL-producing isolates. Although the microbiological and clinical efficacies remained at 80.0% when the breakpoint MIC value for causative ESBL-producing organism was 16/4 μg/mL, higher efficacy was obtained at 8/4 μg/mL. Therefore, an MIC 8/4 μg/mL is recommended as the PIPC/TAZ breakpoint for bacteremia caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae.

Piperacillin-tazobactam use in ESBL *Escherichia coli* bacteremia: Should reporting be revised?

Samuel De L'Étoile-Morel MD[1], Matthew P Cheng MD[2], Alexander P Cheng BSc[3], Emily G McDonald MD, MSc[2], Todd C Lee MD, MPH[1,2]

Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada
ahead of print article doi:10.3138/jammi.3.1.05

infections (5–7). Whereas the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) has recommended that piperacillin-tazobactam susceptibility be reported as tested regardless of ESBL status (8), the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) advises that a warning regarding unclear clinical outcomes outside of urinary tract infections be included for organisms which appear to be piperacillin-tazobactam-susceptible but are third-generation cephalosporin resistant (9). The objective

CONCLUSION

We demonstrate that reporting piperacillin-tazobactam susceptibility in ESBL *E. coli* bloodstream isolates may result in potentially inappropriate use of this treatment,

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Journal of Clinical Microbiology®

POINT-COUNTERPOINT

Point-Counterpoint: Piperacillin-Tazobactam Should Be Used To Treat Infections with Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Positive Organisms

Audrey N. Schuetz,[a] Sergio Reyes,[b] Pranita D. Tamma[c]

March 2018 Volume 56 Issue 3 e01917-17

- Pip-Taz'ın ESBL (+) bakteriyemilerdeki etkinliğine ilişkin araştırma az
- Olanların çoğu retrospektif
- ESBL (+) İYE'larında Pip-Taz'a duyarlı ise kullanımı uygun
- ESBL (+) bakteriyemilerde ???
- Mutlaka ESBL sonucu bildirilmeli.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri

- Tek bir sınır değer tedavi başarısı için yeterli bir gösterge değil;
- Direnç mekanizması
- Enfeksiyonun yeri
- Doz uygulaması

- Dikkate alınmalı

Teşekkürler ☺