

PNÖMOKOKLARDA DİRENÇ VE GELİŞMELER

DR. BURÇİN ŞENER
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ TIBBİ MİKROBİYOLOJİ AD



XXXIV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi - 2010

İÇERİK

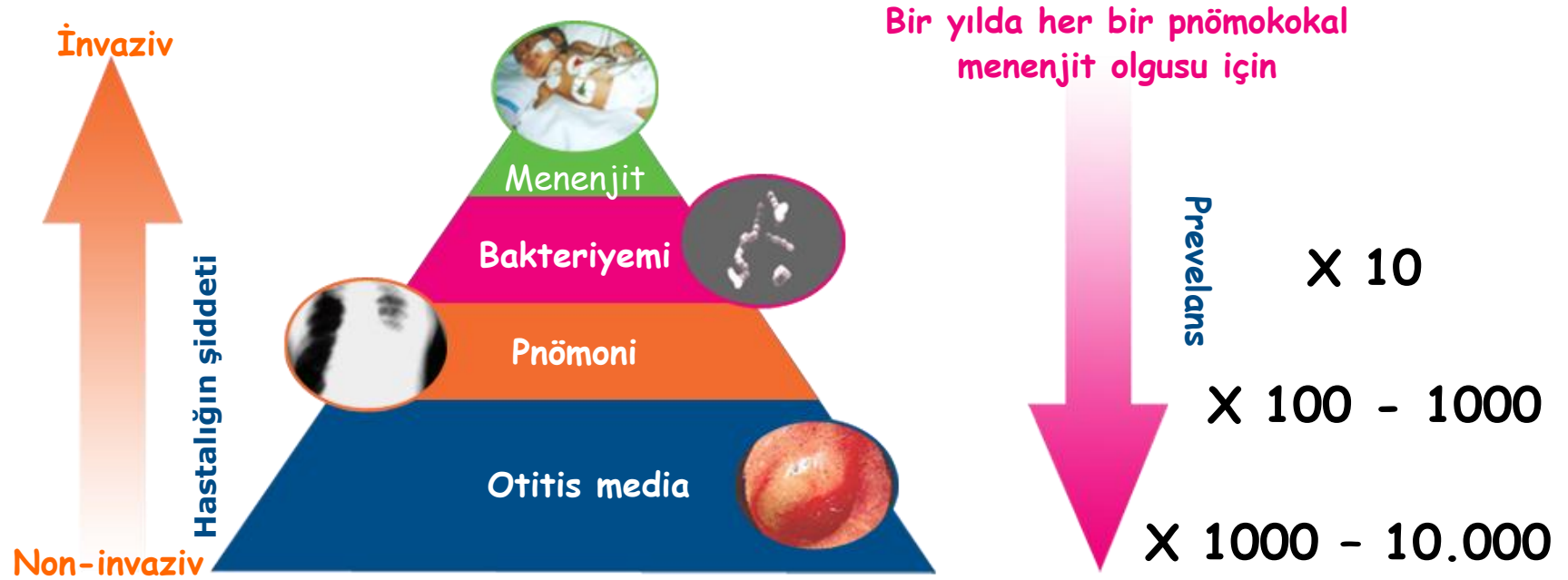
- Pnömonokokal enfeksiyonların epidemiyolojisi
- Pnömonoklarda direnç:
 - Moleküler mekanizma
 - Yenilenen direnç standartları
 - Uluslararası direnç verileri
 - Ulusal direnç verileri
- Direncin üstesinden nasıl gelinebilir?
 - Antibiyotik kullanım politikaları
 - Aşı uygulamaları

Epidemiyoloji

Streptococcus pneumoniae;

1. Küçük çocuklarda (0-2 yaş, 2-5 yaş),
2. Yaşlılarda (>65 yaş)
3. Altta yatan kronik bir hastalığı olan kişilerde önemli oranda hastalığa neden olur.

S. pneumoniae: Çocuklardaki Hastalık Yüğü



Dirençli pnömokokların yayılımı

- Kişiden kişiye bulaş
- Cansız çevreden bulaş



Dirençli pnömokokların toplumda
yayılımından ÇOCUKLAR

6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F ve 23F
çocuklarda

en sık saptanan serotipler ve
en sık penisilin direncinden
sorumlu olan serotipler

Pnömonoklarda antibiyotik direnç mekanizması

- Yeni genetik madde kazanımı
 - Beta-laktamlar
 - PBP yapısında değişiklik
 - Enzim inhibisyonu için daha yüksek konsantrasyonda antibiyotik gerekli
 - Makrolidler
 - Ribozomal modifikasyon
 - Aktif efluks
- Spontan mutasyon
 - Florokinolonlar
 - TMP-SMX

Pnömonoklar ve değişen antibiyotik direnci tanımı

CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) 2008:



- *Streptococcus pneumoniae* in-vitro antibiyotik duyarlılık testlerinde minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) yorumlama standartlarında değişiklik

Streptococcus pneumoniae duyarlılık kategorileri
(eski ve 2008 CLSI kriterlerine göre)

Duyarlılık kategorisi MİK (µg/ml)			
Standard	Duyarlı	Orta dirençli	Dirençli
<u>Eski</u> (Tüm klinik durumlar ve penisilin uygulama yolları için)	≤0.06	0.12-1	≥2
<u>2008</u> (Klinik durum ve penisilin uygulama yoluna göre)			
Menenjit, iv penisilin	≤0.06	-	≥0.12
Menenjit dışı, iv penisilin	≤2	4	≥8
Menenjit dışı, oral penisilin	≤0.06	0.12-1	≥2

- Bir suşun antibiyotik duyarlılık testi ile saptanan **MIK değeri (örn: 1 µg/ml)**
 - penisilinin parenteral kullanılacağı bir hasta için,
 - menenjit dışı bir olgu ise **duyarlı**,
 - menenjitli bir olgu ise **dirençli**
 - oral kullanım için **orta derece duyarlı**
olarak rapor edilmelidir.

CLSI 2008 pnömokok direnç kriterleri uygulamasıyla birlikte:

- Menenjit dışı enfeksiyonlarda pnömokoklarda penisilin direnç oranı azalacak
- Tedavide penisilin kullanımı artacak
- Geniş spektrumlu ajanların kullanımına bağlı olarak giderek artan MDR pnömokok, MRSA, *C.difficile* gibi bakterilerin yayılımı azalacak



Yeni CLSI kriterlerinin s rveyans çalışmalarında kullanımı

- Veriler hem a) menenjit ($\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$) hem de b) menenjit-dışı ($\leq 2 \mu\text{g/ml}$) sınır değerlerine göre sunulmalı
 - a) Menenjit tedavisi için penisilin duyarlılığının değerlendirilmesi ve veri devamlılığının uzun süreli aynı temelde sağlanması
 - b) Pn mokokal pnömoni için parenteral penisilin kullanımının teşvik edilmesi

GLOBAL VE ULUSAL PNÖMOKOK DİRENÇ VERİLERİ

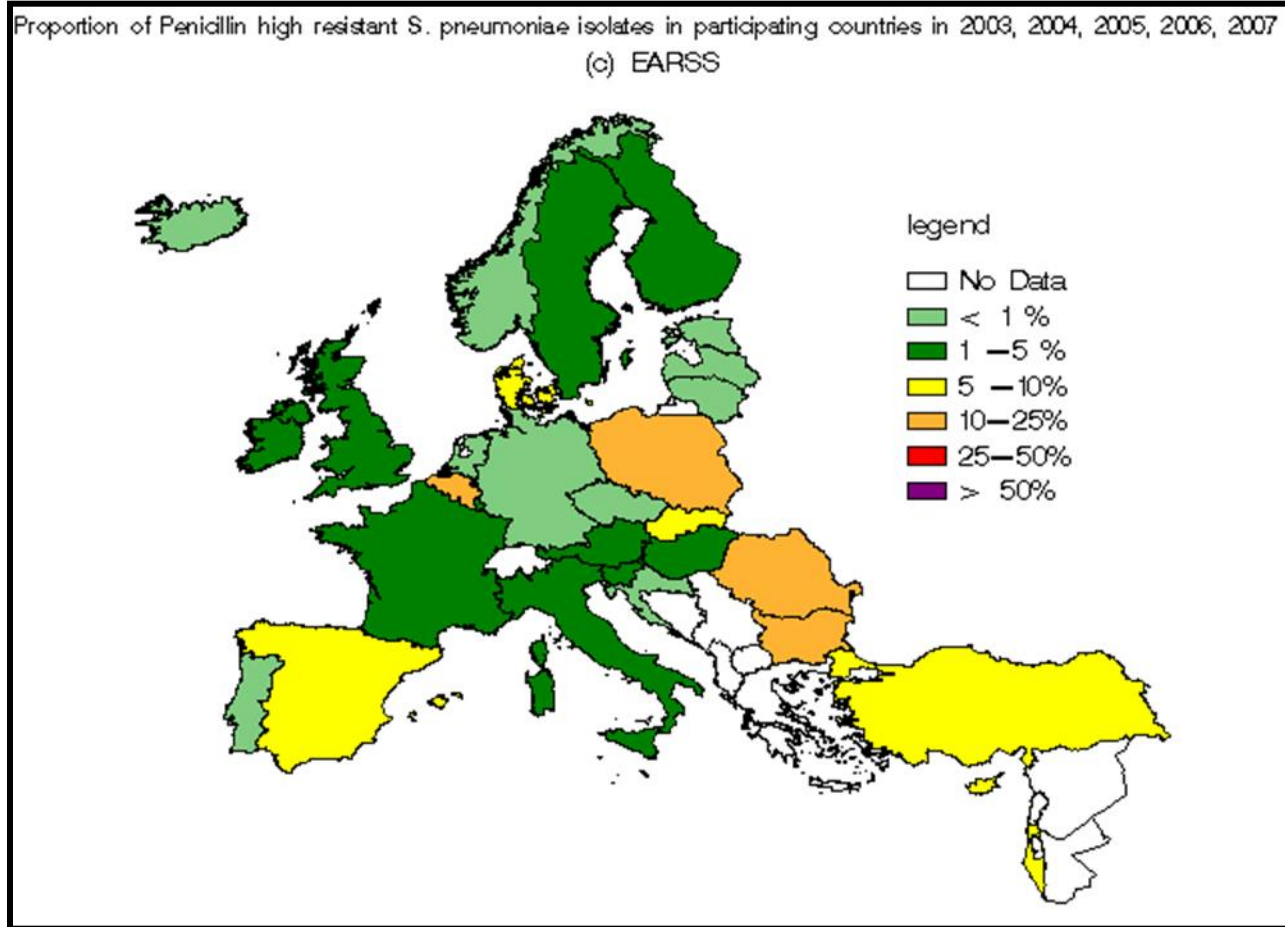
PROTECT Çalışması

- 39 ülke
- 20752 pnömokok izolatu
- 1999-2003

2003 verileri	Penisilin I	Penisilin R	Azitromisin
Amerika	18.7	28.7	35.4
Güney Amerika (Brezilya)	20.3	10.1	4.7
Avrupa (İspanya)	14.1	24.7	30.8
Avrupa (Almanya)	7.8	2.4	21.3
Avrupa (Avusturya)	0.0	0.0	8.0
Asya (Japonya)	26.9	35.0	79.3
Afrika	22.0	50.1	52.2

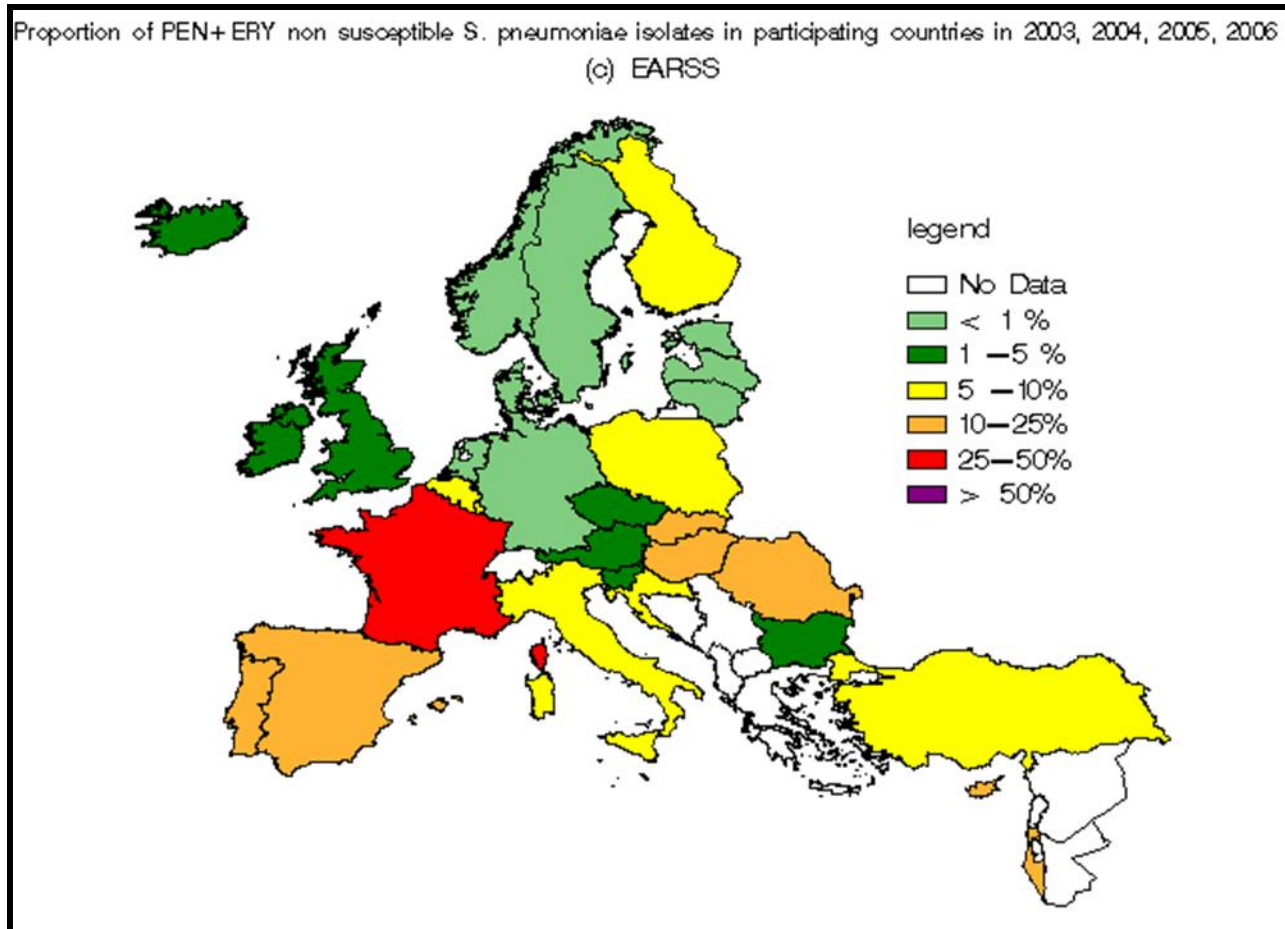
S.pneumoniae (n= 545)

Kan ve BOS izolatlarında **penisilin yüksek direnci (R)**



EARSS 2003, 2004, 2005, 2006 ve 2007

S.pneumoniae (n= 517)
Penicilin (I+R) + eritromisin direnci



EARSS 2003, 2004, 2005, 2006 ve 2007

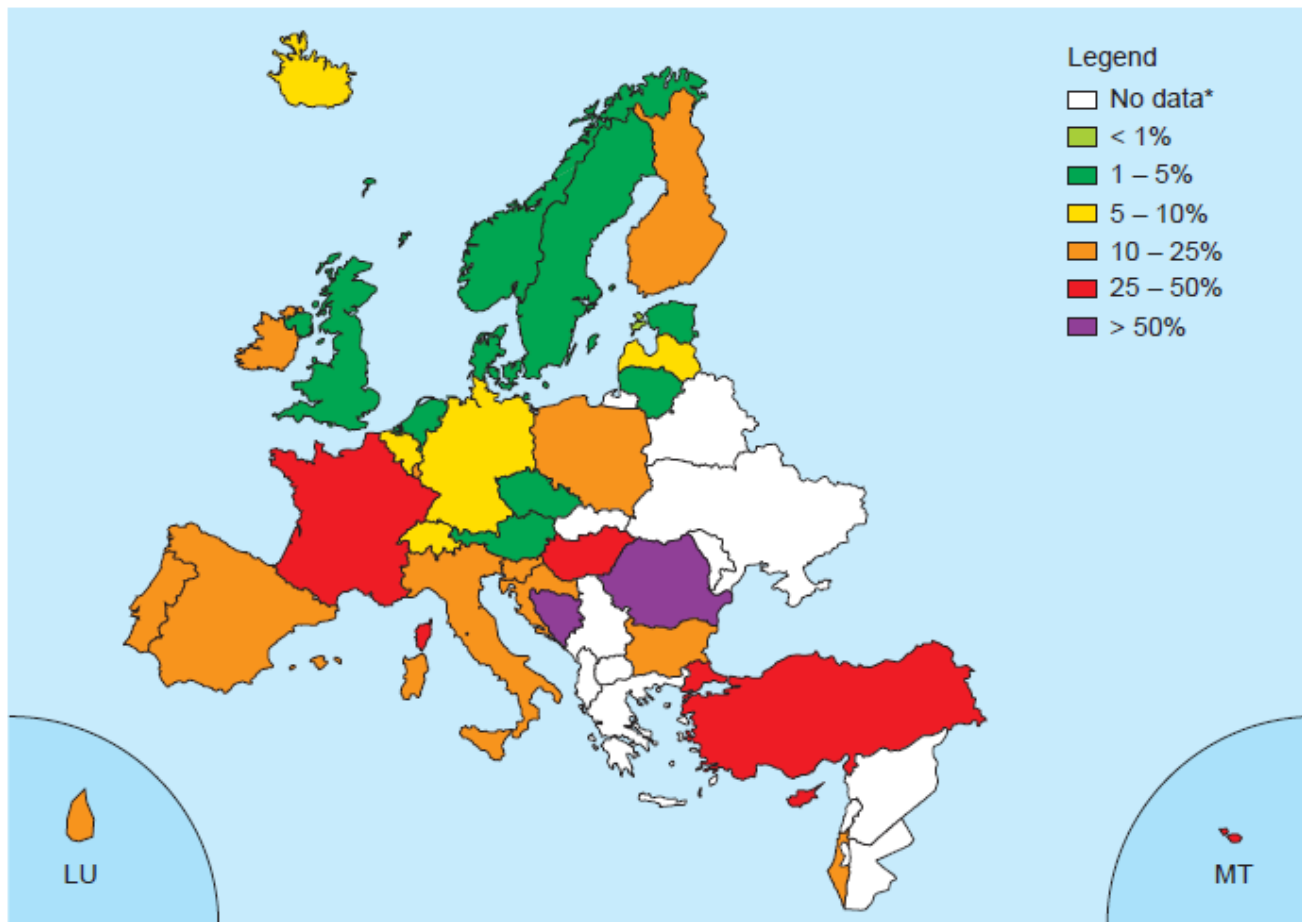


Figure 5.1. *Streptococcus pneumoniae*: proportion of invasive isolates non-susceptible to penicillin (PNSP) in 2008.

* These countries did not report any data or reported less than 10 isolates.

EARSS 2008

- 32 ülke
- 11584 izolat
- PNSP %10
- PNSP izolatlarında MİK değerleri çok yüksek değil
 - MİK $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ nadir

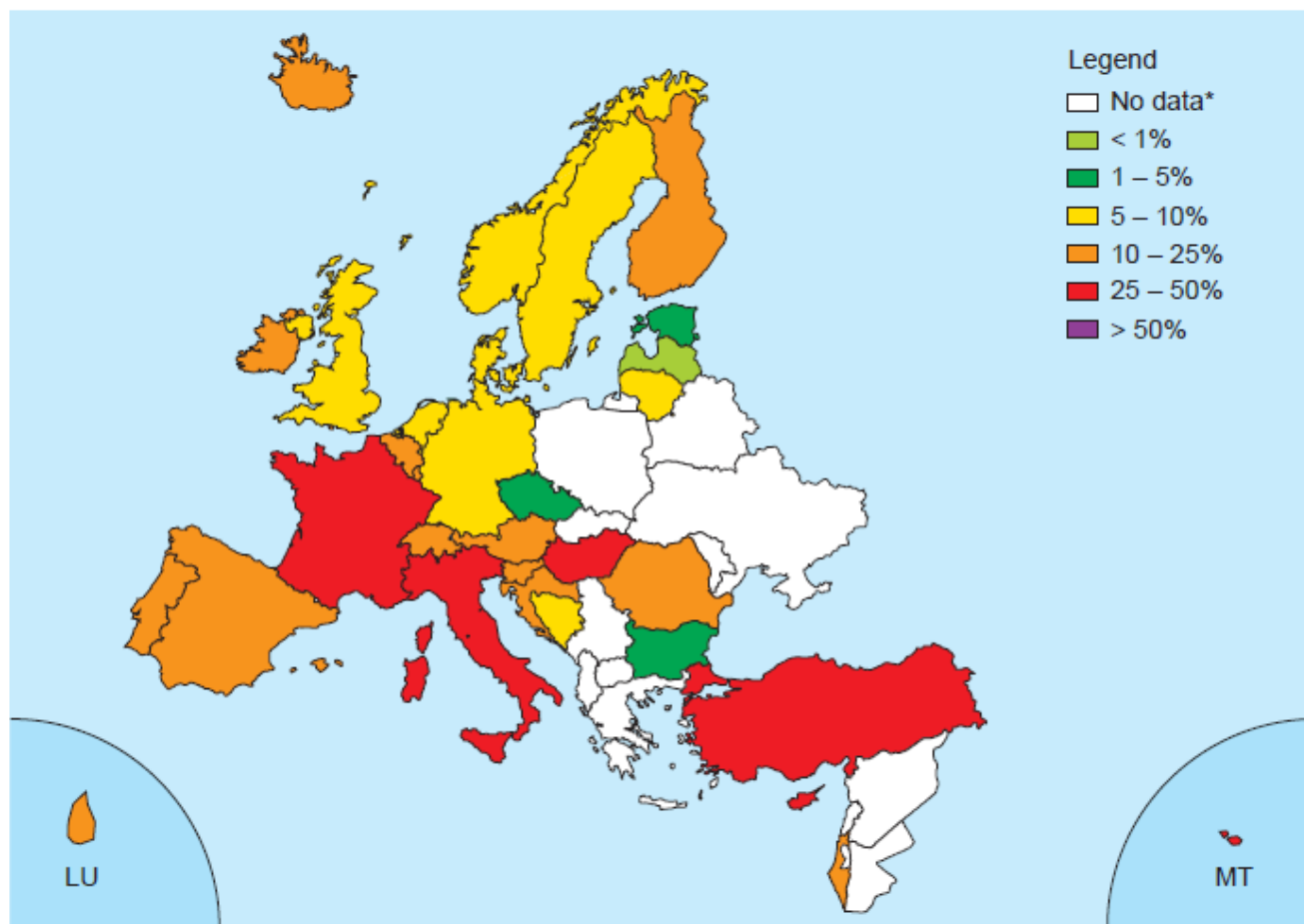


Figure 5.2. *Streptococcus pneumoniae*: proportion of invasive isolates non-susceptible to erythromycin in 2008. * These countries did not report any data or reported less than 10 isolates.

EARSS 2008

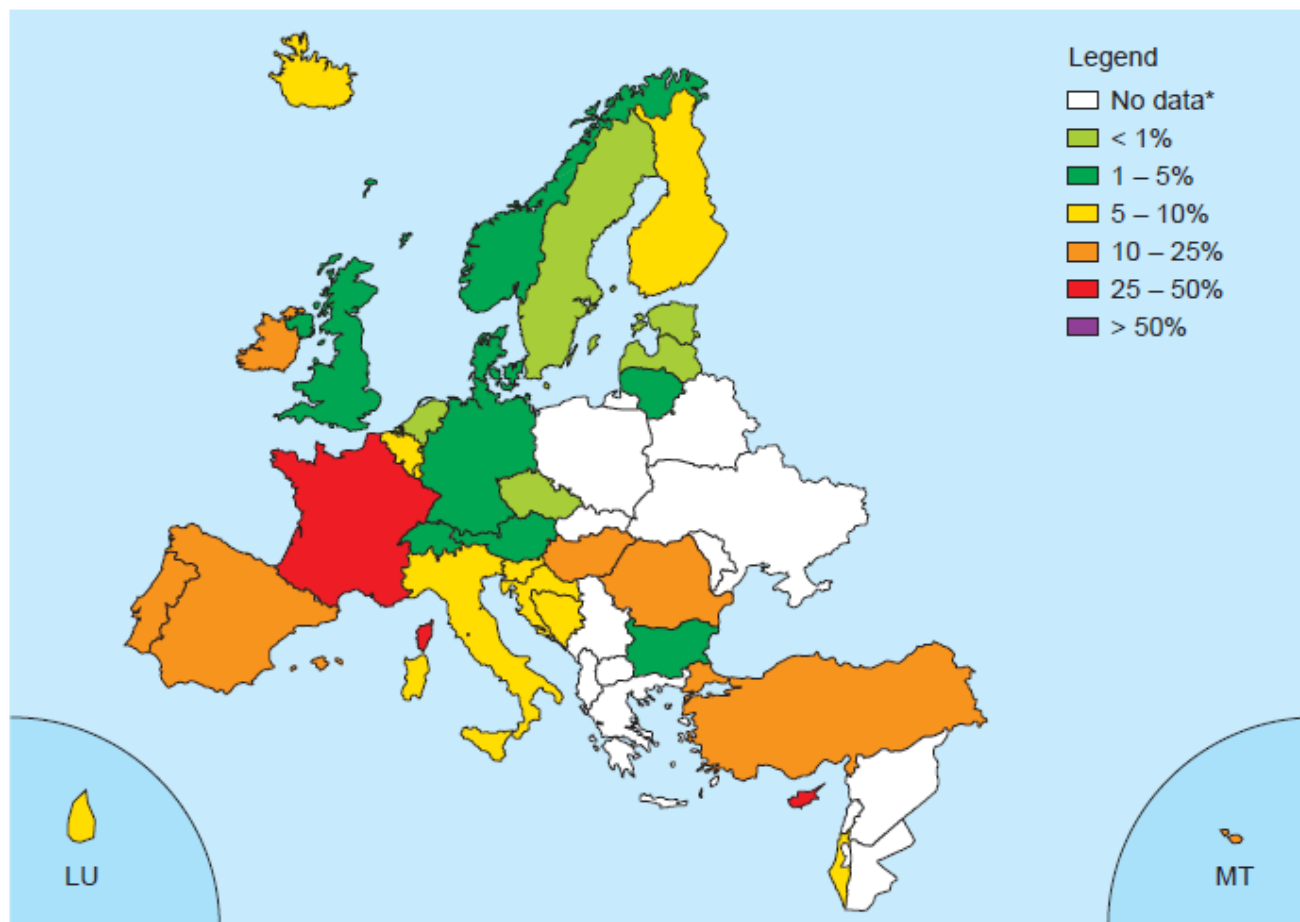


Figure 5.3. *Streptococcus pneumoniae*: proportion of invasive isolates with dual non-susceptibility to erythromycin and penicillin in 2008. * These countries did not report any data or reported less than 10 isolates.

EARSS 2008

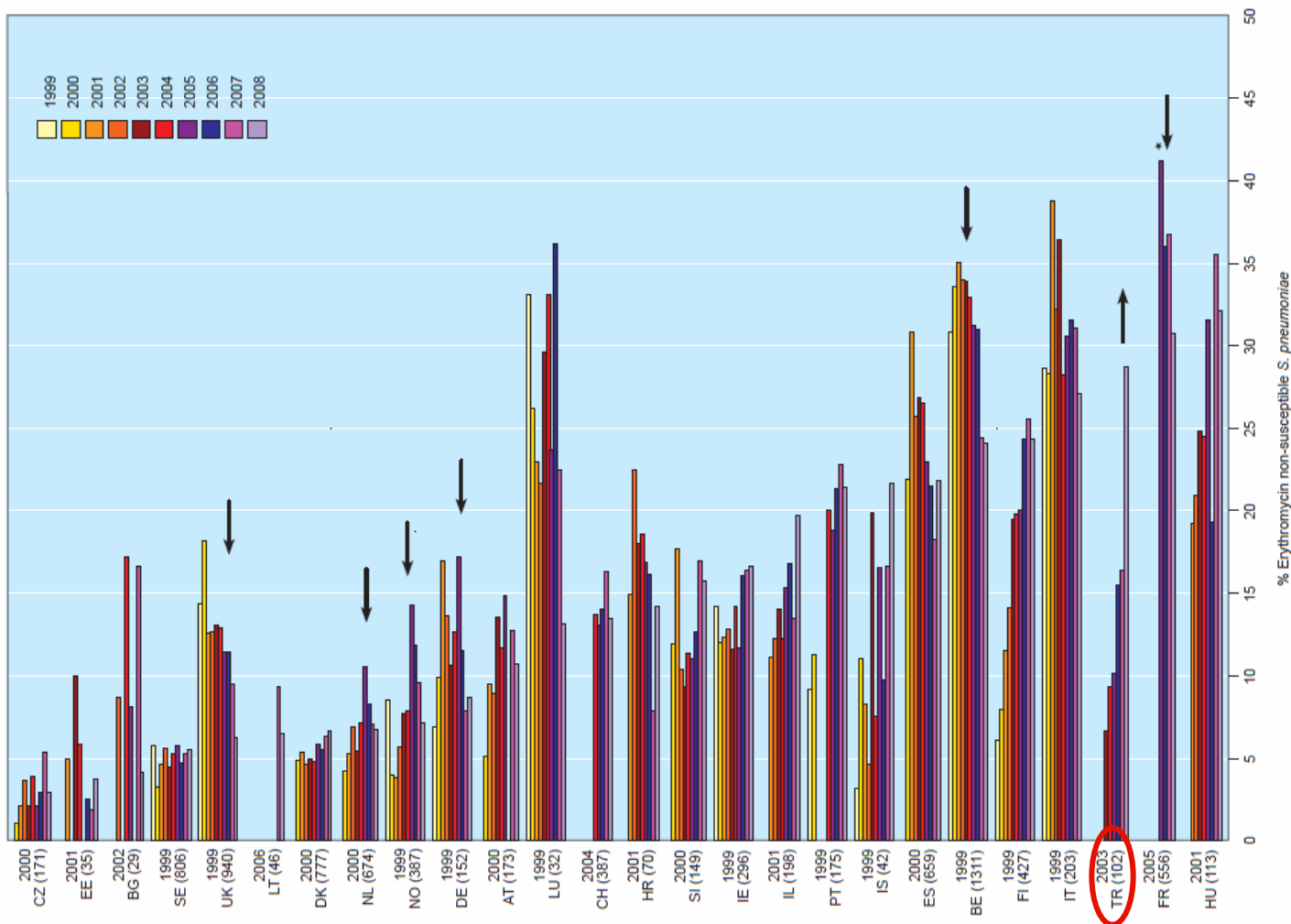
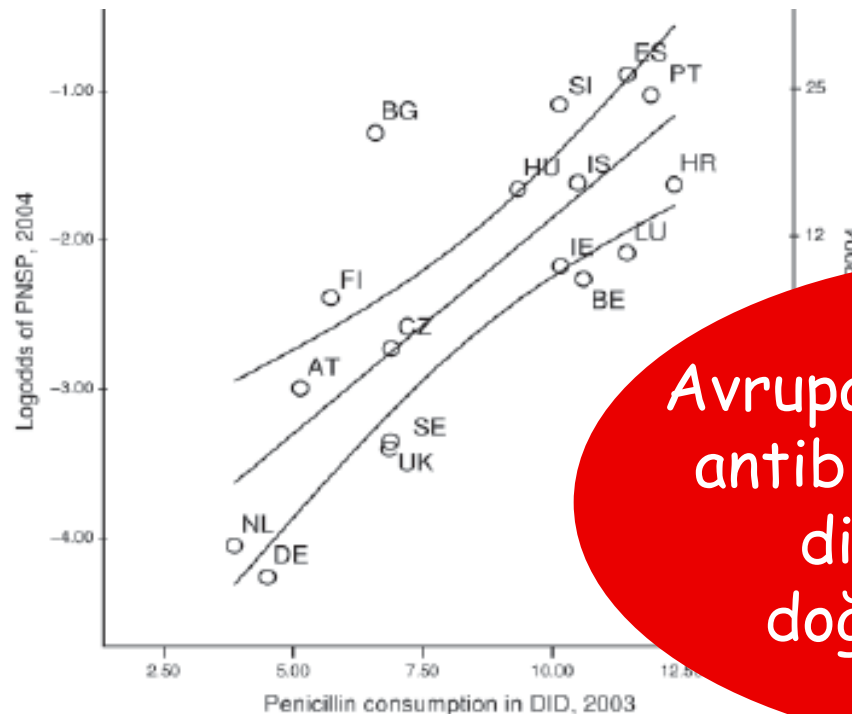


Figure 5.5. *Streptococcus pneumoniae*: trends of erythromycin non-susceptibility by country, 1999-2008. Only the countries that reported 20 or more isolates per year for at least four consecutive years were included. The arrows indicate significant trends in the last four years of surveillance. The asterisks indicate consistently reporting all four years. # Either the first year of surveillance or the first year with 20 or more isolates were reported.

Antimicrobial Drug Use and Resistance in Europe

Nienke van de Sande-Bruinsma, Hajo Grundmann, Didier Verloo, Edine Tiemersma, Jos Monen, Herman Goossens, Matus Ferech, and the European Antimicrobial Resistance Surveillance System and European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Groups¹



Avrupa'da ülke düzeyinde antibiyotik kullanımı ile direnç arasında doğrudan ilişki var

Figure 3. Occurrence of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) plotted against outpatient use of penicillins in 17 European countries including 95% confidence intervals. DID, defined daily doses per 1,000 inhabitants. See Table 1 footnote for country designations.

†Country designations: AT, Austria; BE, Belgium; BG, Bulgaria; CZ, Czech Republic; DE, Germany; DK, Denmark; ES, Spain; FI, Finland; FR, France; GR, Greece; HR, Croatia; HU, Hungary; IE, Ireland; LU, Luxembourg; NL, the Netherlands; PT, Portugal; SE, Sweden; SI, Slovenia; SK, Slovakia; UK, United Kingdom.

Araştırmacı	Yıl	Merkez	Penisilin orta direnç (%)	Penisilin yüksek direnç (%)	Eritromisin direnç (%)	Kinolon direnç (%)	TMP-SMX direnç (%)
Zarakolu P	2001-2002	Hacettepe Ü Marmara Ü.	38.7	0.7	13.3	0	64.0
Öncü S	2003	İstanbul Ü.	35.0	11.0	20.0	0	46.0
Özalp M	2002-2003	Hacettepe Ü.	29.6	2.0	5.0	-	46.0
Yalçın I	2001-2004	İstanbul Ü. Cerrahpaşa Çukurova Ü	31.0	8.0	22.0	-	25.0
Fırat M	2000-2004	Çok Merkezli	8.3	0	2.8	2.8	26.4
Gür D	2002-2003	Çok Merkezli	22.7	11.5	17.3	0	
Şener B	2004-2005	Çok Merkezli	24.6	7.6	15.6	2.7	43.2
Uncu H	2005-2006	Başkent Ü.	38.9	10.4	37.6	-	42.8
Borg MA (ARMED proje)	2003-2005	Çok Merkezli	20.0 (I+R)		9.0	-	-
İlki A	2003-2006	Marmara Ü.	30.2	9.7	19.0	-	49.2
Gönüllü N		Cerrahpaşa Ü.	28.9	3.1		0	
Erdem H	2008	Kümülatif	35.0 (I+R)		18.0	Levo. 2.0 Oflo. 13.0	39.0

**Türkiye'de hastalık etkeni olarak izole edilen *S.pneumoniae*
suşlarında direnç durumu**

- 2358 invaziv pnömokok izolatı
- 16 laboratuvar çalışması (>2000 yılı)
- Kümülatif sonuçlar

		Duyarlı	ODD	Dirençli
Parenteral penisilin (menenjit)	MİK değeri	≤ 0.06 $\mu\text{g/ml}$	(-)	≥ 0.12 $\mu\text{g/ml}$
	%	% 65.5	(-)	% 34.5
Parenteral penisilin (menenjit dışı)	MİK değeri	≤ 2 $\mu\text{g/ml}$	4 $\mu\text{g/ml}$	≥ 8 $\mu\text{g/ml}$
	%	% 98.3	1.7 %	(-)
Penisilin (Oral penisilin V)	MİK değeri	≤ 0.06 $\mu\text{g/ml}$	0.12-1.0 $\mu\text{g/ml}$	≥ 2 $\mu\text{g/ml}$
	%	% 65.5	28 %	% 6.6

- Hacettepe Üniversitesi 1996-2008
- 182 pnömokok (çocuk: 59, erişkin: 123)
- Kan ve BOS izolatları
- CLSI 2008 kriterleri

Antibiyotik	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK aralığı (ug/ml)	Orta düzey duyarlılık (%)	Direnç (%)
Penisilin (BOS) n=32	<0.06	1	<0.06-2	0	16 (50)
Penisilin (BOS dışı) n=150	<0.06	0.5	<0.06-2	0	0
Eritromisin	<0.25	1	<0.25->8	1 (0.5)	22 (12.08)
Klindamisin	<0.25	<0.25	<0.25->8	0	14 (7.69)
Seftriakson	<0.25	0.5	<0.25-1	9 (4)	0
Levofloksasin	1	1	<0.25->8	-	2 (1.09)
Vankomisin	<0.25	0.25	<0.25-<0.25	0	0

Türkiye verileri - Sonuç

- Pnömonoklarda **penisilin** direnci (I+R) %30-40
 - Yeni CLSI kriterlerine göre daha düşük
 - Penisilin ve türevleri halen pnömokokal pnömoni tedavisinde en uygun ajan (doğru veriliş yolu, yeterli doz !)
- **Makrolid** direnci artmakta (%15-20)
- **Florokinolon** direnci henüz nadir (%1-2)
 - Önceki florokinolon kullanım öyküsü tedavi başarısızlığına neden olabilir !

Pnömonoklarda direncin
üstesinden nasıl gelinebilir?

A large, horizontally-oriented red oval with a thin grey border, centered on a white background. Inside the oval, the text "Akılcı antibiyotik kullanımı" is written in white.

**Akılcı antibiyotik
kullanımı**

Laboratuvarda saptanan
direnç kliniğe ne ölçüde
yansımakta ?



"Do a double-blind test. Give the new drug to rich patients and a placebo to the poor. No sense getting their hopes up. They couldn't afford it even if it works."

Pnömonoklarda antibiyotik direncinin kliniğe yansımaları

- Penisilin MİK $\geq$ 2 μ g/ml $\longrightarrow$ pnömonide mortalite ve süpüratif komplikasyonlarda artış
- Makrolid dirençli pnömokok $\longrightarrow$ invaziv enfeksiyon tedavisinde başarısızlık
- Florokinolonlarla toplum kaynaklı pnömoni tedavisinde başarısızlık

Penisilin dirençli pnömokok ve tedavi başarısızlığı

- 20 farklı ülkeden
- Kan kültürü
- Mortalite
- Penisilin dirençli pnömokok (MIC ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$) izolat $\rightarrow$ 2. jenerasyon sefalosporinlerle tedavi başarısızlığı
- Oral antibiyotik kullanımı (%25)
- Yetersiz doz (öz. Sefalosporin)

Asıl sorun:

• Yetersiz doz

• Oral antibiyotik kullanımı (%25)

(öz. Sefalosporin)

Makrolid dirençli *S.pneumoniae* ve tedavi başarısızlığı

- 136 pnömokokal pnömوني olgusu
- 33'ü makrolid dirençli
- 103'ü In-vitro makrolid direnci ile tedavi başarısızlığı arasında güçlü bir ilişki var

3, 51: 691-696

- Makrolid dirençli *S.pneumoniae* olgusu
- %89'u toplum
- 19 olguda erm tipi makrolid direnci (+)

Ne yapılmalı?

- Akılcı antibiyotik kullanımı
 - Direnç paterni bölgelere ve ülkelere göre çok farklılık gösterdiğinden, tedavi protokolleri hazırlanırken bölgesel verilerden yararlanılmalı
 - Direnç standartlarının doğru yorumlanması
 - Gereksiz ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının önlenmesi
- Aşı

Pnömonokok aşıları



- PPV23 (pnömokok polisakkarit aşısı)
 - 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F
- 7-valanlı konjuge pnömokok aşısı (Prennar, Wyeth)
 - 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
- 10-valanlı konjuge pnömokok aşısı (Synflorix, GSK)
 - 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
- 13-valanlı konjuge pnömokok aşısı (Wyeth)
 - 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F

Farklı coğrafyalar - Farklı gelişmeler

- Afrika'da serotip 1'e bağlı menenjit salgınları
- Serotip 1 ve 5 özellikle Asya ve Afrika'da pediatrik İPH'a yol açmakta, ancak nazofarenkste taşıyıcılıkları düşük

Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: the Pneumococcal Global Serotype Project

Pneumococcal Global Serotype Project

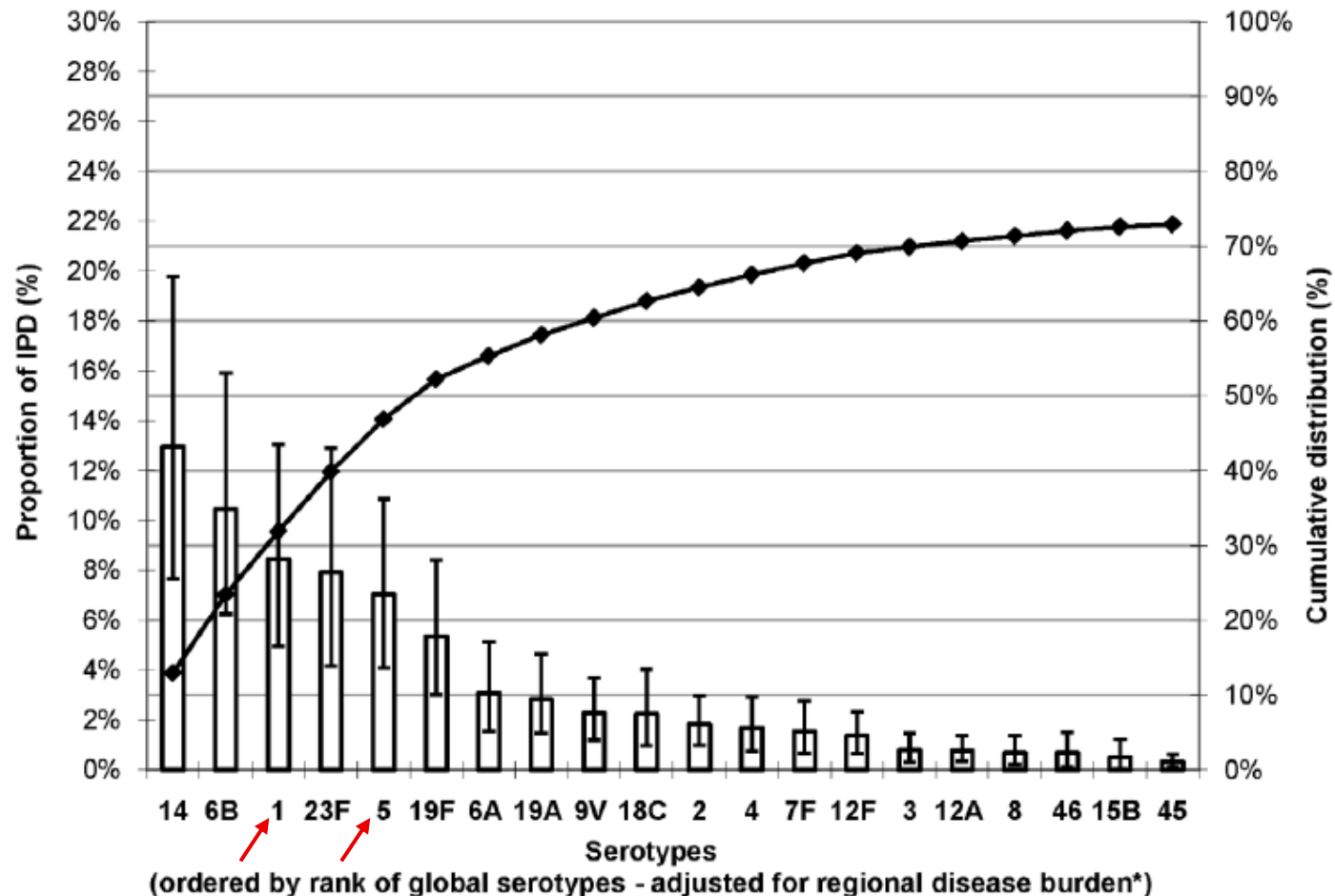
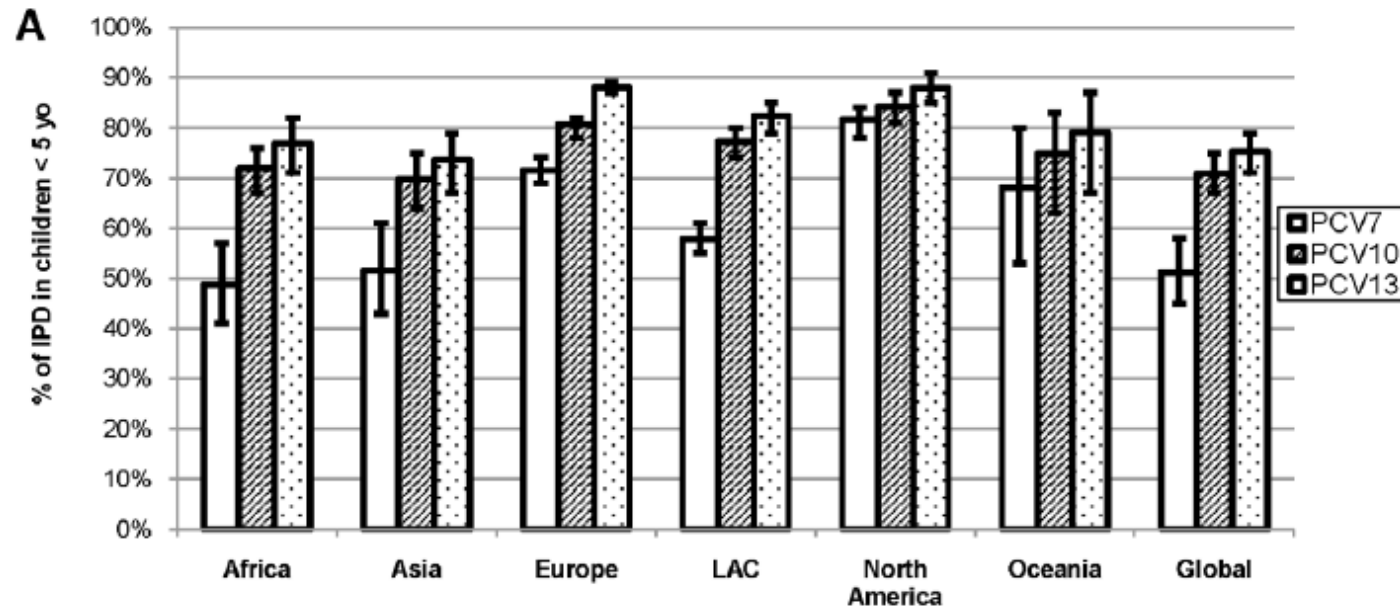
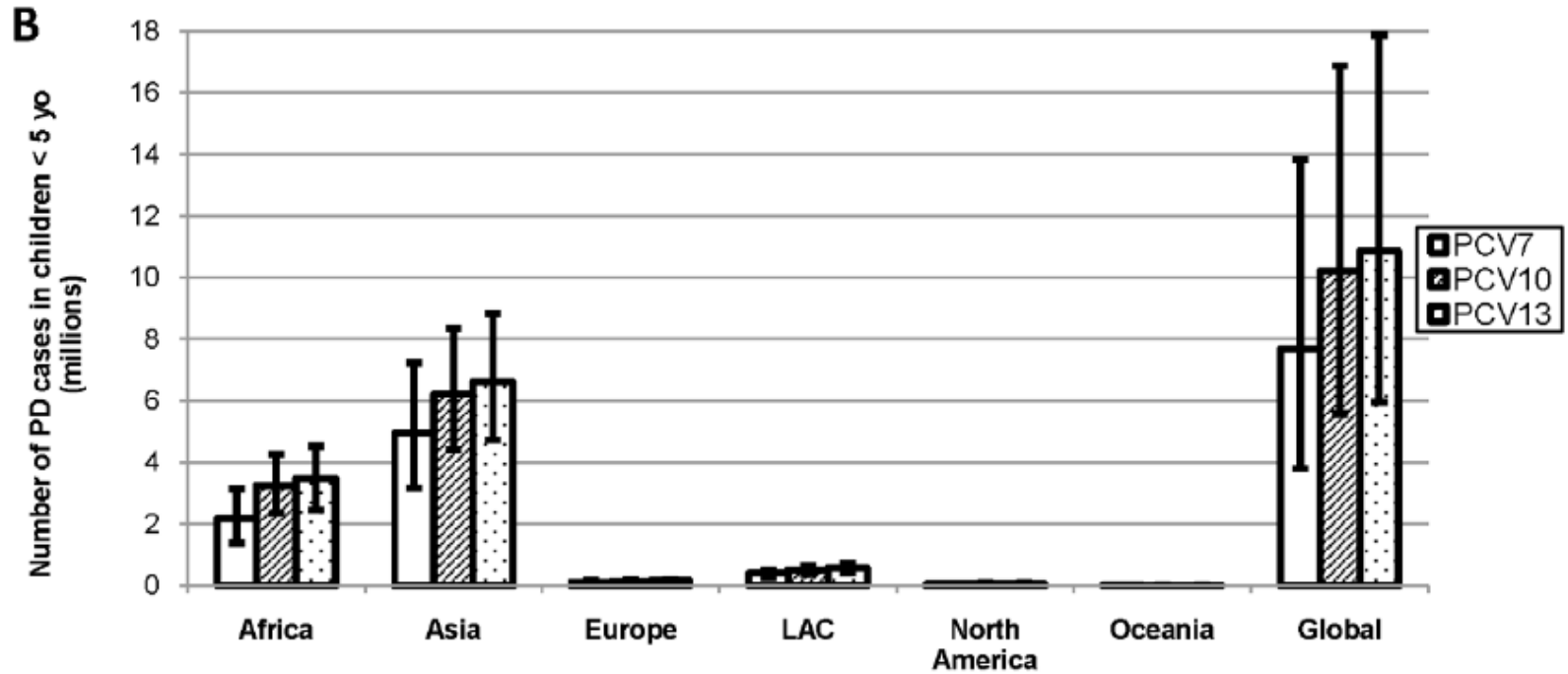


Figure 1. Proportion of IPD in young children due to the most common serotypes globally. Error bars indicate the 95% CI for the proportion of invasive PD due to each of the 21 serotypes. Cumulative line indicates the cumulative proportion of invasive PD due to the 21 serotypes. *Adjusted for regional incidence of cases.
doi:10.1371/journal.pmed.1000348.g001



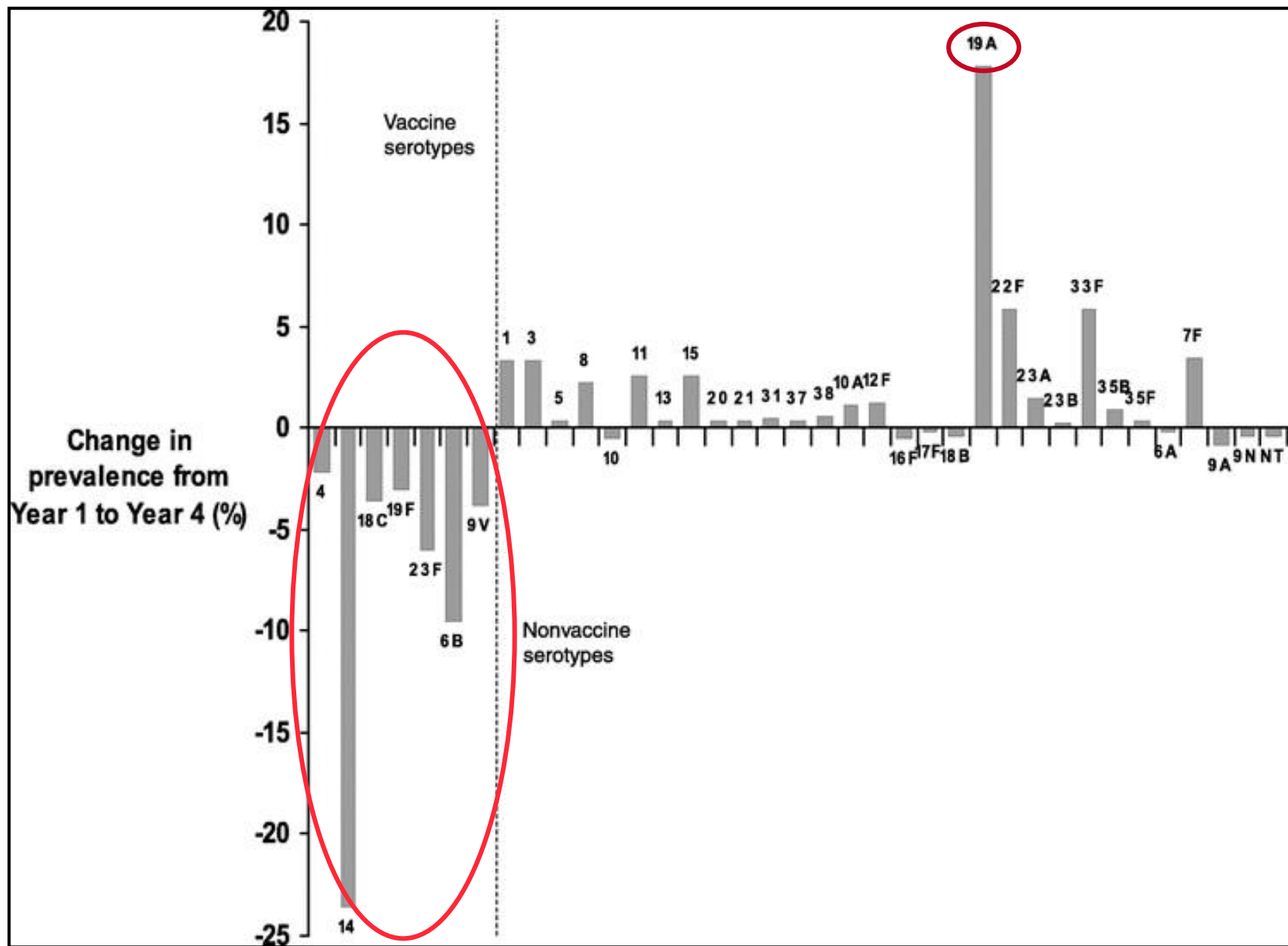
Pnömonokokal konjuge aşıların 5 yaş altı çocuklarda invazif pnömonokokal hastalık nedeni olan serotipleri kapsama oranları



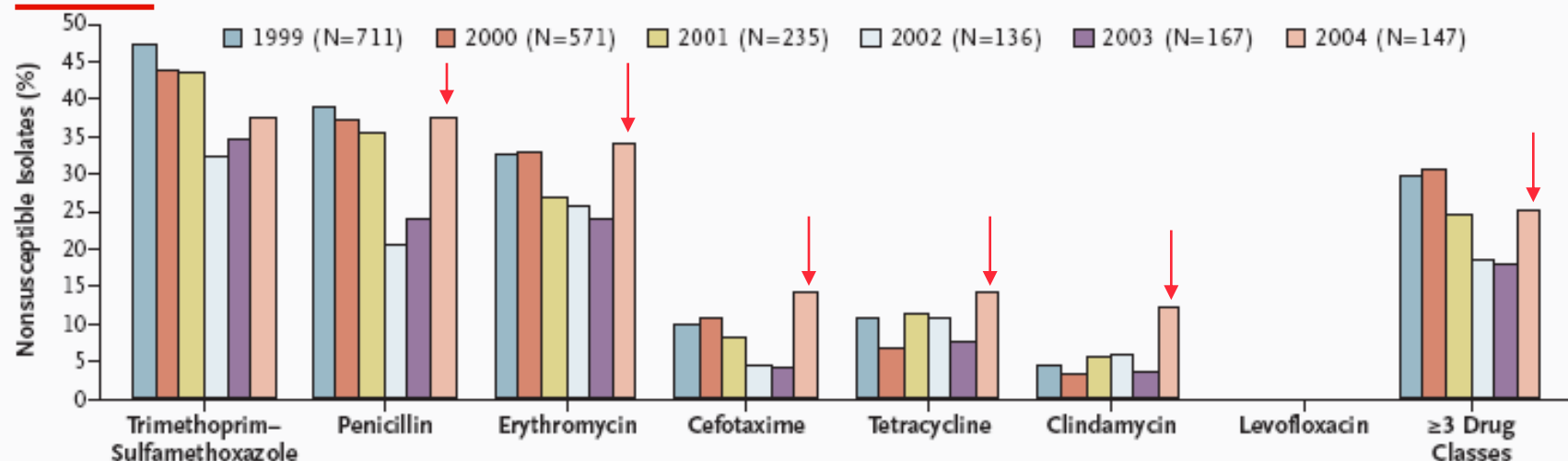
Pnömonokokal konjuge aşıların 5 yaş altı çocuklarda
pnömonokokal hastalık nedeni olan serotipleri kapsama
oranları



**Konjuge pnömokok aşı uygulamalarının
pnömokokal morbidite ve
direnç durumuna etkileri**



A <2 Yr Old



B ≥65 Yr Old

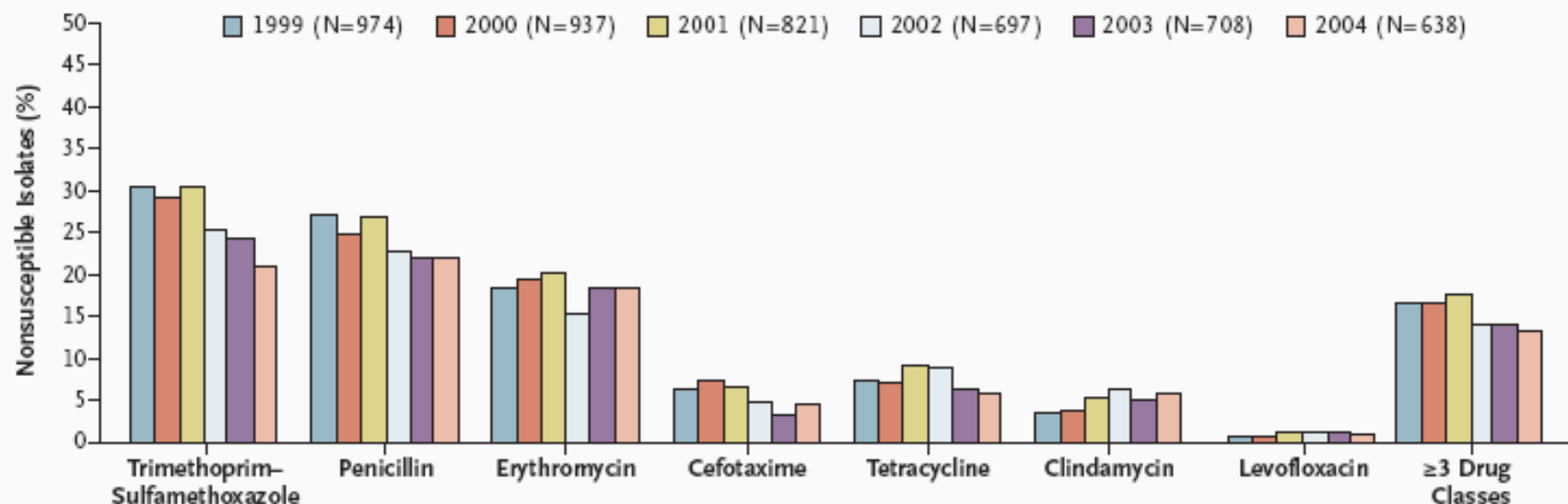


Figure 3. Percentage of Pneumococcal Isolates That Were Nonsusceptible to Various Antibiotics from Children under Two Years of Age (Panel A) and Adults 65 Years of Age or Older (Panel B) with Invasive Disease, 1999 to 2004.

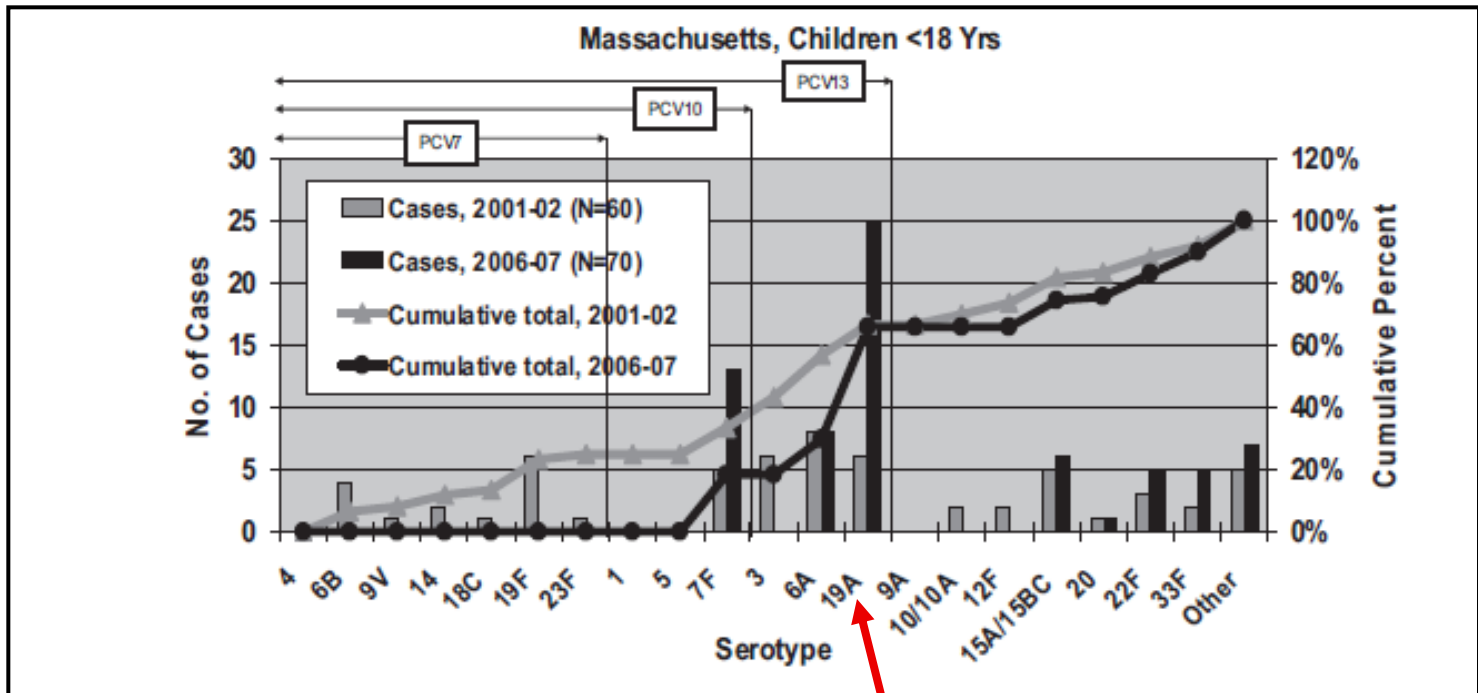
The susceptibility-testing panel included the antibiotics shown as well as amoxicillin, cefuroxime, chloramphenicol, meropenem, rifampin, and quinupristin-dalfopristin.

Changing Serotypes Causing Childhood Invasive Pneumococcal Disease

Massachusetts, 2001–2007

Katherine K. Hsu, MD, MPH,* Kimberly M. Shea, MPH,† Abbie E. Stevenson, BA,*
Stephen I. Pelton, MD,*† and Members of the Massachusetts Department of Public Health

(*Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 289–293)



The Impact of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Antimicrobial Resistance in the United States Since 1996: Evidence for a Significant Rebound by 2007 in Many Classes of Antibiotics

Robertino M. Mera,¹ Linda A. Miller,² Heather Amrine-Madsen,¹ and Daniel F. Sahm³



FIG. 4. Unadjusted resistance rates for invasive (blood/cerebrospinal fluid) isolates over time.

Antimicrobial Resistance among Respiratory Pathogens in Spain: Latest Data and Changes over 11 Years (1996-1997 to 2006-2007)[▽]

Emilio Pérez-Trallero,¹ Jose E. Martín-Herrero,² Ana Mazón,³ Celia García-Delafuente,⁴
 Purificación Robles,⁵ Victor Iriarte,^{2*} Rafael Dal-Ré,² Juan García-de-Lomas,⁶
 and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens

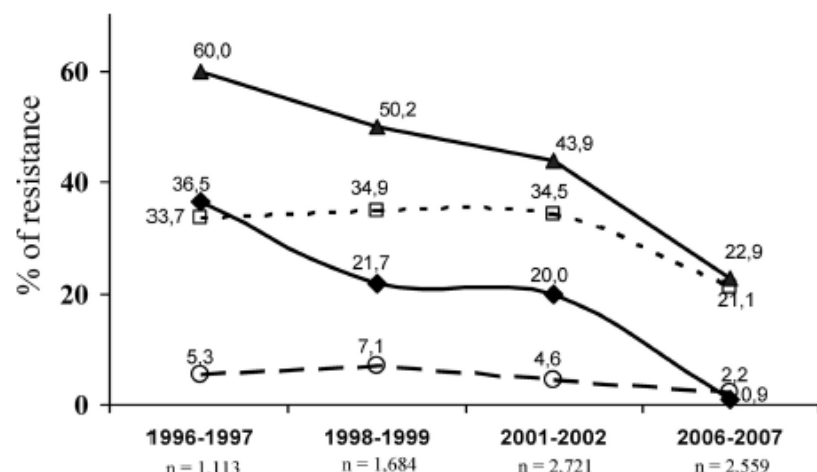


FIG. 1. Temporal trends in penicillin resistance, erythromycin resistance, and ciprofloxacin resistance in *S. pneumoniae* in Spain (percentage of clinical isolates). Symbols: solid line with filled triangles, nonsusceptibility to penicillin; dashed line with open squares, resistance to erythromycin; solid lines with filled diamonds, resistance to penicillin (MIC ≥ 2 μ g/ml); dashed lines with open circles, resistance to ciprofloxacin. SAUCE-1, 1996-1997; SAUCE-2, 1998-1999; SAUCE-3, 2001-2002; SAUCE-4, 2006-2007. $P < 0.001$ for all comparisons of SAUCE-4 with previous SAUCE studies.

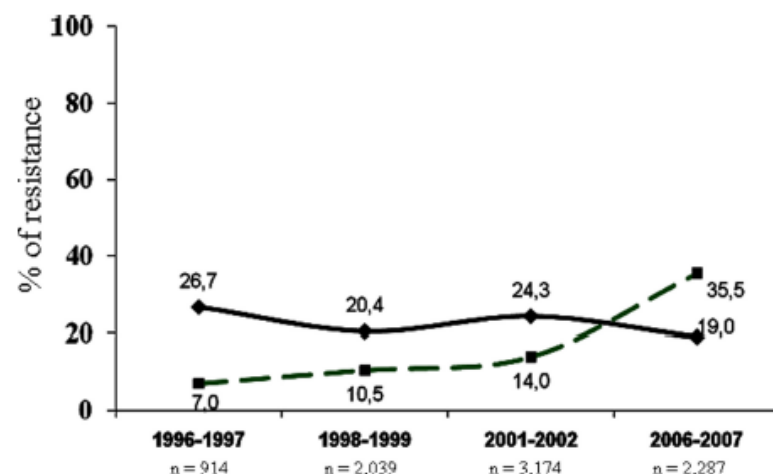


FIG. 2. Temporal trends in erythromycin resistance and the MLS_B phenotype in *S. pyogenes* in Spain (percentage of clinical isolates). Symbols: dashed line with squares, percentage of erythromycin-resistant isolates with the MLS_B phenotype; solid line with diamonds, resistance to erythromycin. SAUCE-1, 1996-1997; SAUCE-2, 1998-1999; SAUCE-3, 2001-2002; SAUCE-4, 2006-2007. $P < 0.001$ for comparisons of SAUCE-4 with SAUCE-3.

- PCV7 dışı serotiplerin antibiyotik baskısı altında kalması bu serotiplerde direnç seçilmesi ile sonuçlanacaktır.

Dagan R, Klugman KP. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. Lancet Infect Dis 2008;8:785-95.

Konjuge pnömokok aşısı
içeriği açısından
Türkiye'deki durum



SHORT REPORT

Isık Yalçın · Nezahat Gürler · Emre Alhan ·
Akgün Yaman · Mehmet Turgut · Ümit Çelik ·
Necla Akçakaya · Yıldız Camcıoğlu · Şukufe Diren ·
Bülent Yıldırım

Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease isolates from children in Turkey, 2001–2004

Table 2 *S. pneumoniae*: serotype distribution of 93 IPD isolates

Serotype or serogroup	Total (%)	
	<2 years	2–10 years
Seven-valent vaccine serotypes		
19F	4 (14.8)	8 (12.1)
6B	6 (22.2)	5 (7.6)
23F	3 (11.1)	5 (7.6)
18C	1 (3.7)	4 (6.1)
14	2 (7.4)	1 (1.5)
9V	1 (3.7)	0 (0)
4	0 (0)	0 (0)
Sub-total	17 (63.0)	23 (34.8)

- 2 yaş altı çocuk izolatu: 27 adet



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Erratum

Erratum to “Pneumococcal seroepidemiology in Turkey: Implications for vaccine coverage” [Vaccine 26 (10) (2008) 1271–1273]

Hakan Erdem^{a,*}, Burcin Sener^b

^a Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Gulhane Medical Academy, Ankara, Turkey

^b Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Hacettepe University Medical Faculty, Turkey

The publisher regrets that the above article did not contain the most up to date text in two sections:

The Summary on p. 1271 should read:

Summary

This article aims to bring up the most prevalent pneumococcal serotypes and serogroups detected in recent Turkish studies. The current PCV-7 formulation covers only 38.3% of IPI in Turkey and if serotypes/groups 4, 9V and 18C in the current formulation are replaced with 1, 3 and 9A in PCV-7, then the vaccination coverage will increase up to 64.2%, an improvement that is significant statistically. Similarly, if 11A, 12F, 15B, 22F and 33F are substituted with 6A, 9A, 9L, 19C and 23B in existing PPV-23, the new formulation will increase coverage up to 91.2% for Turkish population.

Molecular Epidemiology of Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* at a Children's Hospital in Turkey

- n=96 (3 invaziv)
- Tüm izolatlar 34 farklı serotipte belirlendi.
- En sık serotipler 19F, 14, 6A, 6B
- İzolatların **%38.5'i** 7-valentli aşı serotipinde
- İzolatların %29.2'si 7 uluslararası klona ait (PMEN)
- Bazı suşlarda "Serotip farklılaşması-kapsüler değişim"

Konjuge pnömokok aşılarının invaziv pnömokok suşlarını kapsama oranları

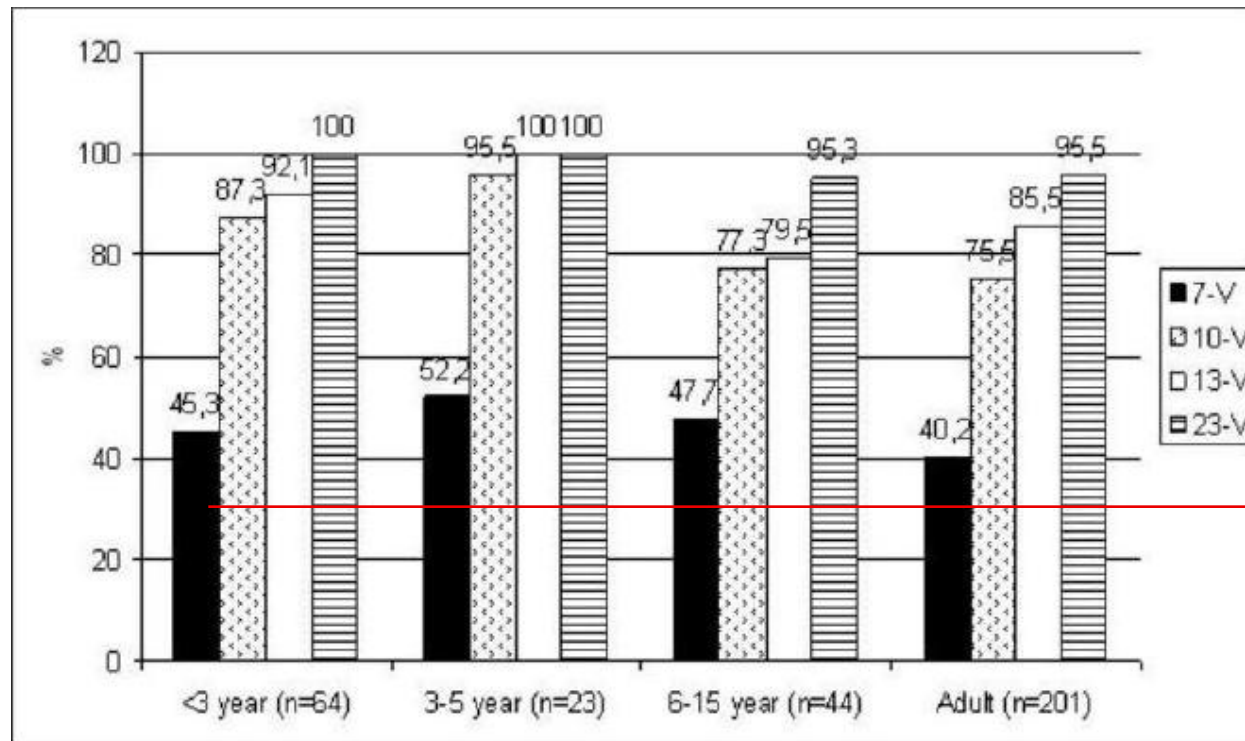
AŞI	ÇOCUK Sayı(%)	ERİŞKİN Sayı(%)	TOPLAM Sayı(%)
7 valanlı aşı	26(%44.1)	49(%39.8)	75(%41.2)
10 valanlı aşı	32(%54.2)	62(%50.4)	94(%51.6)
13 valanlı aşı	39(%66.1)	88(%71.5)	127(%69.7)

Ten-year surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in central Turkey prior to the introduction of a conjugate vaccine

Duygu Percin¹, Yasemin Ay Altintop¹, Bulent Sumerkan¹

¹Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Erciyes University, 38039-Kayseri/Turkey

J Infect Dev Ctries 2010; 4(9):560-565.



7-valanlı aşının
koruyuculuğu <3 yaş:
<%50

Figure 2. Coverage rates of pneumococcal vaccines in different age groups (As subtyping of the serogroups could not be determined, it may influence the coverage data of vaccines for all serogroups having subtypes like 6, 7, 9, 18, 19 and 23).

- Refik Saydam Hıfzısıhha Laboratuvarı
- 28 laboratuvar
- Aşı başladıktan sonra 2009-2010
- Toplam 56 invaziv pnömokok izolatı

Konjuge aşı türü	5 yaş altı	Tüm yaş grupları
PCV-7	44.0	41.5
PCV-10	64.0	54.7
PCV-13	72.0	67.9

Dr. Ayşegül Gözalan (sözel veri)

Konjuge Pnömonokok Aşıları ve Antibiyotik Direnci

Aşı kullanımı



dirençli serotiplerin taşıyıcılığında azalma
invaziv hastalık oranında azalma



daha az antibiyotik kullanımı



seçici antibiyotik baskısında azalma



antibiyotik direncinde azalma

SONUÇ

- Akılcı antibiyotik kullanımı
- Aşı içeriğindeki serotiplerin arttırılması (PCV10-PCV13) ?
- Düzenli direnç sürveyansı
 - İnvaziv - noninvaziv
 - Çocuk - erişkin
 - Çok merkezli