



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΑΝΤΟΧΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑ

ΑΣΗΜΙΝΑ ΣΑΦΑΡΙΚΑ

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ

Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΟΝ

ΦΥΣΙΚΗ(ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ)ΑΝΤΟΧΗ

- Πάντα παρούσα και ανεξάρτητη από την παρουσία/έκθεση σε αντιβιοτικά
- Περιγράφει τον αρχέγονο φαινότυπο (wild type) ενός μικροβίου σε κάποιο αντιβιοτικό
- Παρατηρείται σε όλα τα στελέχη του ίδιου είδους (P. mirabilis φυσική αντοχή σε τετρακυκλίνη, νιτροφουραντοΐνη και κολιστίνη)
- Δεν χρειάζεται έλεγχος ευαισθησίας
- «Ευαίσθητα »στελέχη δηλώνουν λάθος στην ταυτοποίηση ή στο αντιβιογράμμα

ΕΝΤΕΡΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ-ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΑΝΤΟΧΗ

<i>Klebsiella spp</i> <i>Citrobacter diversus</i>	ampicillin, amoxicillin, carbenicillin ticarcillin, piperacillin	(SHV-1)
<i>Enterobacter spp</i> <i>C. freundii</i>	ampicillin, amoxicillin, co-amoxiclav, 1 st Cefs, cefoxitin	(AmpC)
<i>Serratia spp</i>	ampicillin, amoxicillin, co-amoxiclav, 1 st Cefs, cefuroxime, colistin	(AmpC)
<i>P. mirabilis</i>	colistin, tetracycline, tigecycline, nitrofurantoin	
<i>P. vulgaris</i>	colistin, tetracycline, tigecycline, nitrofurantoin ampicillin, amoxicillin, 1 st Cefs, cefuroxime	
<i>Morganella morganii</i>	colistin, nitrofurantoin, tetracycline, tigecycline, ampicillin, amoxicillin, 1 st Cefs, cefuroxime, co-amoxiclav.	(AmpC)
<i>Providencia stuartii</i>	colistin, nitrofurantoin, ampicillin, amoxicillin, 1 st Cefs, co-amoxiclav, aminoglycosides except amikacin	(AmpC)

Ενδογενής αντοχή στα αζιμωτικά

Gram-negative bacteria

typically resistant to penicillin G, cefazolin, ceftazidime, ceftiofur, ceftazidime, ceftiofur, ceftiofur, ceftiofur, glycopeptides, fusidic acid, rifampin and linezolid.

Rule no.	Organisms	Ampicillin	Amoxicillin-clavulanate	Ticarcillin	Ticarcillin-clavulanate	Piperacillin	Piperacillin-tazobactam	Cefazolin	Cefotaxime	Ceftriaxone	Ceftazidime	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacin	Chloramphenicol	aminoglycosides	Trimethoprim	Fosfomycin	Tetracyclines/ Tigecycline	Polymyxin B/Colistin	
2.1	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	R ¹	R ¹					R	R	R		R						R	R			
2.2	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	R						R	R	R		R										
2.3	<i>Burkholderia cepacia</i> complex ²	R	R	R	R			R				R	R		R	R	R ³	R	R		R	
2.4	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	R		R	R			R	R	R	R	R	R	R								R
2.5	<i>Ochrobactrum anthropi</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R										
2.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	R					R	R	R		R				R	Note ⁴	R ⁵			R	
2.7	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	R		R	R	R	R	R	R ⁶	R	R	R			R ⁷	R ⁷	R			

¹ *A. baumannii* may be susceptible to ampicillin-sulbactam due to activity of sulbactam against this species.

² *Burkholderia cepacia* complex includes different species. Some strains may appear susceptible to some β -lactams in vitro.

³ *Burkholderia cepacia* and *Stenotrophomonas maltophilia* are intrinsically resistant to all aminoglycosides. Intrinsic resistance is attributed to poor permeability and putative efflux. In addition, most *S. maltophilia* produce AAC(6')Iz enzyme. On agar plates, resistance to aminoglycosides is more reliably detected after incubation at 30°C or ambient temperature than at 35-37°C.

⁴ *Pseudomonas aeruginosa* is intrinsically resistant to kanamycin and neomycin due to low level APH(3')-IIb activity.

⁵ *P. aeruginosa* typically is resistant to trimethoprim and moderately susceptible to sulphonamides. Although it may appear susceptible in vitro to co-trimoxazole, it should be considered resistant.

⁶ *S. maltophilia* may appear susceptible in vitro to ceftazidime but should be considered resistant.

⁷ *S. maltophilia* typically is susceptible to co-trimoxazole, but resistant to trimethoprim alone.

Table 4. Intrinsic resistance in Gram-positive bacteria. Gram-positive bacteria are also intrinsically resistant to aztreonam, temocillin, polymyxin B/colistin and nalidixic acid

Rule no.	Organisms	Fusidic acid	Ceftazidime	Cephalosporins (except ceftazidime)	Aminoglycosides	Macrolides	Clindamycin	Quinupristin-dalfopristin	Vancomycin	Teicoplanin	Fosfomycin	Novobiocin	Sulfonamides
4.1	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	R	R								R	R	
4.2	<i>Staphylococcus cohnii</i> ,		R									R	
4.3	<i>Staphylococcus xylosus</i>		R									R	
4.4	<i>Staphylococcus capitis</i>		R								R		
4.5	Other coagulase-negative staphylococci and <i>Staphylococcus aureus</i>		R										
4.6	<i>Streptococcus</i> spp.	R	R		R ¹								
4.7	<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	R	R ¹	R	R	R					R
4.8	<i>Enterococcus gallinarum</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i>	R	R	R	R ¹	R	R	R	R				R
4.9	<i>Enterococcus faecium</i>	R	R	R	R ^{1,2}	R							R
4.10	<i>Corynebacterium</i> spp.										R		
4.11	<i>Listeria monocytogenes</i>		R	R									
4.12	<i>Leuconostoc</i> spp., <i>Pediococcus</i> spp.								R	R			
4.13	<i>Lactobacillus</i> spp. (<i>L. casei</i> , <i>L. casei</i> var. <i>rhamnosus</i>)								R	R			
4.14	<i>Clostridium ramosum</i> , <i>Clostridium innocuum</i>								R				

R = resistant

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΤΟΧΗ

- Γενετικοί μηχανισμοί
- Βιοχημικοί μηχανισμοί

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΑ Β-ΛΑΚΤΑΜΙΚΑ

- Παραγωγή β-λακταμασών - απαντάται συνήθως στα Gram (-) βακτήρια- οι οποίες υδρολύουν το αντιβιοτικό.
- Μειωμένη διαπερατότητα – απώλεια πορινών π.χ: απώλεια πορίνης OprD στην *P. aeruginosa* προκαλεί αντοχή στην Ιμιπενέμη ή αλλαγή των πορινών των καναλιών
- Συστήματα αντλιών ενεργητικής αποβολής του αντιβιοτικού π.χ : υπερέκφραση αντλίας στην *P. aeruginosa* προκαλεί αντοχή σε Μεροπενέμη και άλλες τάξεις αντιβιοτικών (efflux pump)
- Τροποποίηση του στόχου δράσης – μετάλλαξη του γόνου που κωδικοποιεί τις PBP's, απαντάται συνήθως στα Gram (+) βακτήρια. Ελαττώνει τη συγγένεια με τα β-λακταμικά αντιβιοτικά.

Β ΛΑΚΤΑΜΑΣΕΣ

- Είναι βακτηριακά ένζυμα πρωτεϊνικής φύσης
- Εκκρίνονται στο περιβάλλον του μικροβιακού κυττάρου Gram(+)βακτήρια ή στον περιπλασμικό χώρο Gram(-) βακτήρια
- Κωδικοποιούνται από γονίδια που φέρονται στο χρωμόσωμα ή σε πλασμίδια

Β-ΛΑΚΤΑΜΑΣΕΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

- Λειτουργική ταξινόμηση(1995) κατά Bush-Jacoby-Medeiros
 - σε ομάδες(groups) 1, 2, 3, 4 και
 - υποομάδες(subgroups) 2a, 2b, 2be, 2br, 2c, 2d, 2e, 2f
- Μοριακή ταξινόμηση(1980) κατά Ambler σε
 - τάξεις(classes) A, B, C, D

Bush <i>et al</i>	Ambler	Αναστολή Clav/EDTA	Βασικά χαρακτηριστικά
1	C	-	Κεφαλοσπορινάσες - AmpC
2a	A	Clav	Πενικιλινάσες (Σταφυλοκοκκικές/Εντεροκοκ)
2b	A	Clav	TEM-1,-2 & SHV-1
2be	A	Clav	ESBL (TEM- & SHV-)
2br	A	Clav μικρή	Inhibitor Resistant TEM (IRT)
2c	A	Clav	Καρμπενικιλινάσες PSE-
2e	A	Clav	Κεφουροξιμάσες
2f	A	Clav	Καρβαπενεμάσες
2d	D	Clav ποικίλη	Οξακιλ/άσες –ESBL-Καρβ/σες
3	B	EDTA	Μεταλλο-Καρβαπενεμάσες

A, C, D: Σερινοτρανσφεράσες

B: Μεταλλοένζυμα (Zn)

Β ΛΑΚΤΑΜΑΣΕΣ

- Οι β-λακταμάσες TEM-1, TEM-2, SHV-1, οι οποίες ανήκουν στην λειτουργική ομάδα 2b, έχουν δράση πενικιλινάσης (πενικιλινάση-τύπου β-λακταμάσες), υδρολύουν δηλαδή penicillin και ampicillin και σε μικρότερο βαθμό ημισυνθετικές πενικιλίνες (carbenicillin) και κεφαλοσπορίνες 1ης γενιάς (cephalothin). Οι πενικιλινάσες αναστέλλονται από το κλαβουλανικό και δεν υδρολύουν τις ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες και το aztreonam

ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ Β ΛΑΚΤΑΜΑΣΕΣ (ESBLs)

- Προέρχονται από τις αρχικές TEM-1, -2(>160 ένζυμα) και SHV-1(100 ένζυμα) Εμφανίστηκαν το 1983 –παγκόσμια διασπορά Συχνότερες σε *K. pneumoniae* και *E. coli* Κωδικοποιούνται από γονίδια που φέρονται σε π्लाσμίδια, μαζί με άλλα γονίδια αντοχής
- Υδρολύουν πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες (πλήν κεφοξιτίνης), μονοβακτάμες. Δεν υδρολύουν τις καρβαπενέμες (IMP, MEM, ERT) Αναστέλλονται από τους αναστολείς (CLAV, TAZ)

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ESBLs –ΤΥΠΟΥ CTX-M

- Προέρχονται από τις χρωμοσωματικές β-λακταμάσες τάξης A του γένους *Kluyvera*
- Μετά το 1995 διαδόθηκαν δραματικά, και στην Ελλάδα
 - Συχνότερες σε στελέχη *E. coli* της κοινότητας
- Ταξινομούνται σε 5 υποομάδες (CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-25)
- Υδρολύουν καλύτερα την Cefotaxime (CTX) και την Cefepime (FEP), σε σχέση με την Ceftazidime (CAZ) (εξαιρούνται οι CTXM-15,-16,-27)
- Αναστέλλονται πολύ καλά από την Tazobactam (TAZ) και μέτρια από το Clavulanic acid (CLAV)

AmpC β-λακταμάσες

Κεφαλοσπορινάσες

Φάσμα υδρόλυσης

- Έχουν ευρύτερο φάσμα αντοχής από τις ESBLs, διότι υδρολύουν πενικιλίνες, oxyimino-cephalosporins (ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone) κεφαμυσίνες (cefoxitin και cefotetan), και μονομπακτάμες (aztreonam). Οι AmpC β-λακταμάσες δεν αναστέλλονται από τους αναστολείς των β-λακταμασών (clavulanic acid, sulbactam, tazobactam) και δεν υδρολύουν cefepime, ceftiprome και καρβαπενέμες
- Υπερπαραγωγή των AmpCs συνδέεται συχνά με απώλεια ή αλλαγή μια πορίνης στην εξωτερική μεμβράνη, η οποία οδηγεί σε υψηλού επιπέδου αντοχή όχι μόνο σε όλες τις πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και μονομπακτάμες, αλλά επίσης και στις καρβαπενέμες, λόγω ελαττωμένης διαπερατότητας της εξωτερικής μεμβράνης και συνεπώς ελαττωμένης πρόσληψης του αντιβιοτικού

ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΑΣΕΣ

- Ταξινόμηση καρβαπενεμασών
 - Τάξης B (μεταλλο-ένζυμα)
 - Τάξης A
 - Τάξης D (ΟΧΑ-καρβαπενεμάσες)

ΜΕΤΑΛΛΟ-Β-ΛΑΚΤΑΜΑΣΕΣ (ΤΑΞΗΣ Β)(MBL)

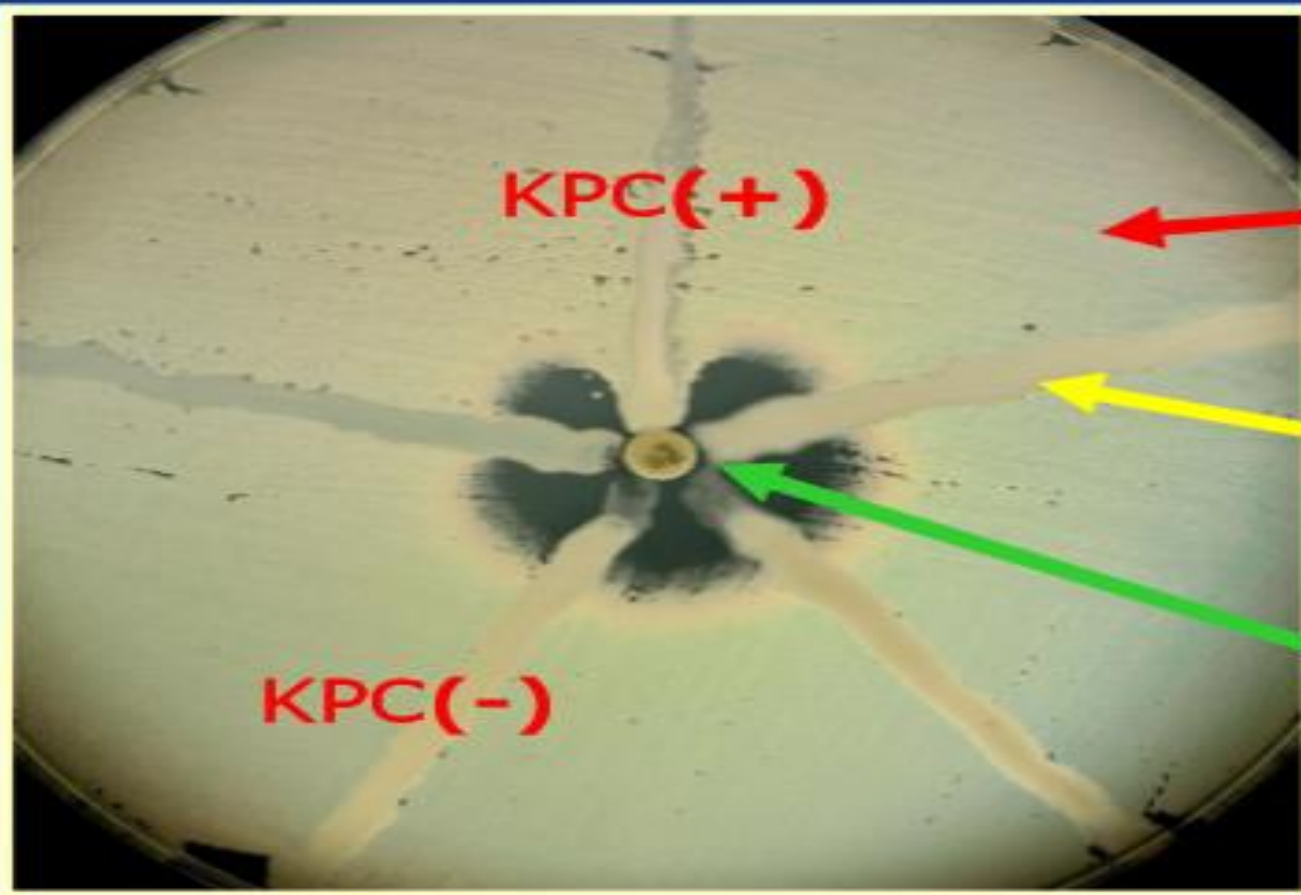
Ταξινομούνται σε 4 τύπους:

- IMP-1, -2, -4, -7, -9, -10, -11, -13, -16, -18
- VIM-1, -2, -3, -4, -5, -7, -11
- SPM-1 GIM-1
- Ευρεία διασπορά-Ελλάδα: VIM-1, -2, -4
- Υδρολύουν όλα τα β-λακταμικά, πλην AZT. Αναστέλλονται από το EDTA. Κωδικοποιούνται από γονίδια που φέρονται συνήθως σε ιντεγκρόνια τάξης 1

ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΑΣΕΣ ΤΑΞΗΣ A

- Ταξινόμηση
 - Χρωμοσωματικές: SME, NMC/IMI, SFC-1, SHV-38
 - Πλασμιδιακές: KPC, GES
- Υδρολύουν μια μεγάλη ποικιλία β-λακταμικών αντιβιοτικών, καρβαπενέμες, πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και aztreonam, και αναστέλλονται από το clavulanate και tazobactam.
- Αναστέλλονται από το βορονικό οξύ
- Πρωτοεμφανίστηκαν στις αρχές της δεκαετίας του '80, πριν την κλινική χρήση της ιμιπενέμης
- Είναι όλες επίκτητες

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΑΣΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ HODGE TEST (CLSI)

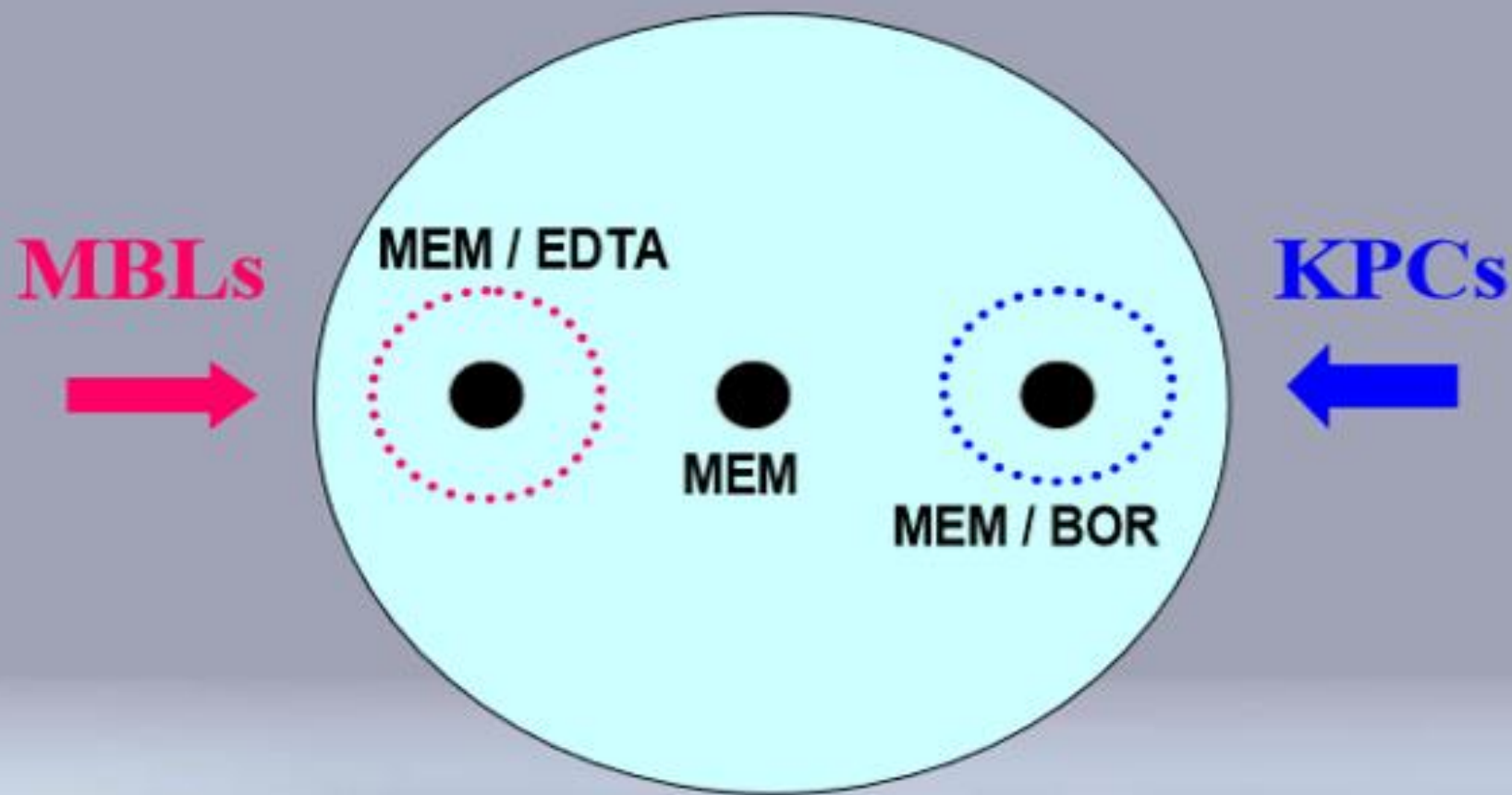


Εναιώρημα *E.coli*
ATCC 25922
0,5 McF σε ΜΗΑ

ΕΞΕΤΑΣΤΕΟ
ΣΤΕΛΕΧΟΣ

Δίσκος Imipenem
ή meropenem
ή ertapenem
(10μg)

Ταυτόχρονη φαινοτυπική ανίχνευση KPCs και MBLs



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ESBLs ΚΑΙ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΑΣΩΝ

- Νέα χαμηλότερα όρια ευαισθησίας για κεφαλοσπορίνες 2^{ης} και 3^{ης} γενιας καθώς και για καρβαπενέμες.
- Η εργαστηριακή επιβεβαίωση της ύπαρξης ESBL καθώς και η ανίχνευση των καρβαπενεσαμών δεν γίνεται στην καθ' ημέρα πράξη αλλά μόνο για επιδημιολογικούς σκοπούς ή στα πλαίσια του ελέγχου λοιμώξεων

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΣΤΟΧΟΥ ΔΡΑΣΗΣ PBPs

- Υπερπαραγωγή PBP (σχετικά σπάνια)
- Απόκτηση νέων–ξένων PBPs
- Τροποποίηση PBPs με “μεταμόρφωση”
- Τροποποίηση PBPs με “σημειακές μεταλλαγές”

ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΝΕΩΝ-ΞΕΝΩΝ ΡΒΡS

- Συχνή στον *S. aureus* PBP2a: νέα ΡΒΡ με μειωμένη τάση σύνδεσης με όλες τις β-λακτάμες και τους αναστολείς
- Κωδικοποιείται από το *mecA* γονίδιο και τα ρυθμιστικά *mecI* και *mecR1* , τα οποία εδράζονται σε μια μεταθετή περιοχή μέσα στο χρωμόσωμα, που ονομάζεται σταφυλοκοκκική κασέτα (Staphylococcal Cassette Chromosome, SCC *mec*)
- Ανίχνευση:
 - *mecA* γονιδίου με μοριακή μέθοδο
 - ΡΒΡ2a με latex test
 - Φαινοτυπική ανίχνευση με δίσκο FOX ή OXA (CLSI)

ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ

- **Βανκομικίνη**

Μηχανισμός δράσης

Αδυναμία σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος μέσω αναστολής της χιαστής σύνδεσης των αλύσεων της πεπτιδογλυκάνης

Βακτηριοκτόνο

Βακτηριοστατικό σε εντεροκόκκους

BANKOMYKINH

ΚΛΙΝΙΚΑ ΟΡΙΑ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ(EUCAST)

S.aureus

- MIC ≤ 2 :S, MIC > 2 :R, Η μέθοδος διάχυσης δίσκων είναι αναξιόπιστη

CONS

- MIC ≤ 4 : S, MIC > 4 :R , Η μέθοδος διάχυσης δίσκων είναι αναξιόπιστη

S.AUREUS

- VRSA, Vancomycin resistant S. aureus: στελέχη με υψηλού επιπέδου αντοχή στην βανκομυκίνη (MIC >8 mg/L).
- VISA: Vancomycin intermediate S.aureus: στελέχη με χαμηλού επιπέδου αντοχή στην βανκομυκίνη (MIC 4 - 8 mg/L).
- hVISA: Heterogeneous vancomycin intermediate S. aureus. Στελέχη ευαίσθητα στην βανκομυκίνη (MICs ≤2mg/L), αλλά με μικρό πληθυσμό (1 έως 10⁶ κύτταρα), με MIC στη vancomycin >2 mg/L, as judged by population analysis profile investigation.

Όλες οι παραπάνω κατηγορίες θα πρέπει να θεωρούνται κλινικά ανθεκτικές

S.AUREUS

- Μηχανισμός αντοχής: Για τον VRSA η αντοχή οφείλεται στο vanA γονίδιο, που αποκτάται εξωγενώς από τον εντερόκοκκο.
- Για τα VISA και hVISA στελέχη η αντοχή είναι ενδογενής π.χ χρωμοσωμικές μεταλλάξεις και ο μηχανισμός είναι σύνθετος με υπεύθυνο όχι μόνο ένα γονίδιο. Ο φαινότυπος VISA/hVISA
- συνδέεται με πάχυνση του βακτηριακού κυττάρου
- Ο φαινότυπος hVISA είναι συχνά ασταθής στο εργαστήριο αλλά ο hVisa έχει την ικανότητα να αναπτύσσεται μέσα στον VISA πληθυσμό in vivo

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

- Η παρουσία του hVisa φαινοτύπου φαίνεται να σχετίζεται με δυσμενή έκβαση τουλάχιστον σε σοβαρές λοιμώξεις
- Στελέχη hVISA αναπτύσσουν αντοχή κατά τη θεραπεία

ΕΡΩΤΗΣΗ

- Πρέπει να χορηγείται βανκομυκίνη σε σοβαρές σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις από MRSA, όταν η MIC είναι $>1\mu\text{g/ml}$;
- Το επίσημο όριο ευαισθησίας στη Βανκομυκίνη είναι: $2\mu\text{g/ml}$

Πανελλήνια Μελέτη Αντοχής Στελεχών *Staphylococcus aureus*: 2012

Μ. Σουλή, Α. Αργυροπούλου, Ν. Βακάλης, Λ. Γαλανή, Ε. Καραντάνη, Ι. Καρατζόγλου, Λ. Κονδύλη, Σ. Μαράκη, Γ. Νταλέκος, Ε. Παπαδογεωργάκη, Β. Παπουτσάκη, Α. Πασχάλη, Ε. Περιβολιώτη, Ε. Τρίκα, Σ. Τσιπλάκου, Ε. Τσορλίνη, Α. Χαρισιάδου, Ε. Γιαμαρέλλου

- 61% των στελεχών είχαν $\text{MIC} > 1\mu\text{g/ml}$ και
- 9% MIC των στελεχών είχαν $\text{MIC} = 2\mu\text{g/ml}$

Το ποσοστό των στελεχών με MIC στη βανκομυκίνη $> 1\mu\text{g/ml}$, καθιστά προβληματική τη χορήγησή της στη θεραπεία σοβαρών σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων

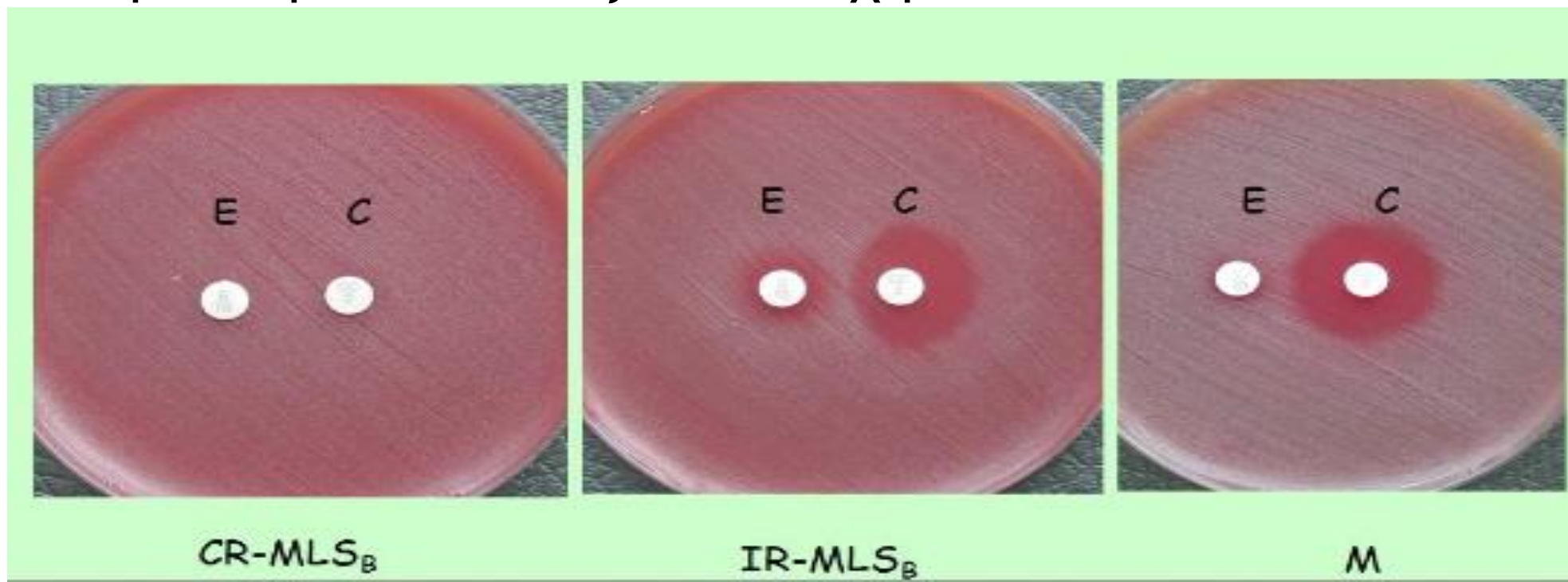
ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ-ΕΝΤΕΡΟΚΟΚΚΟΣ

Φαινότυποι αντοχής

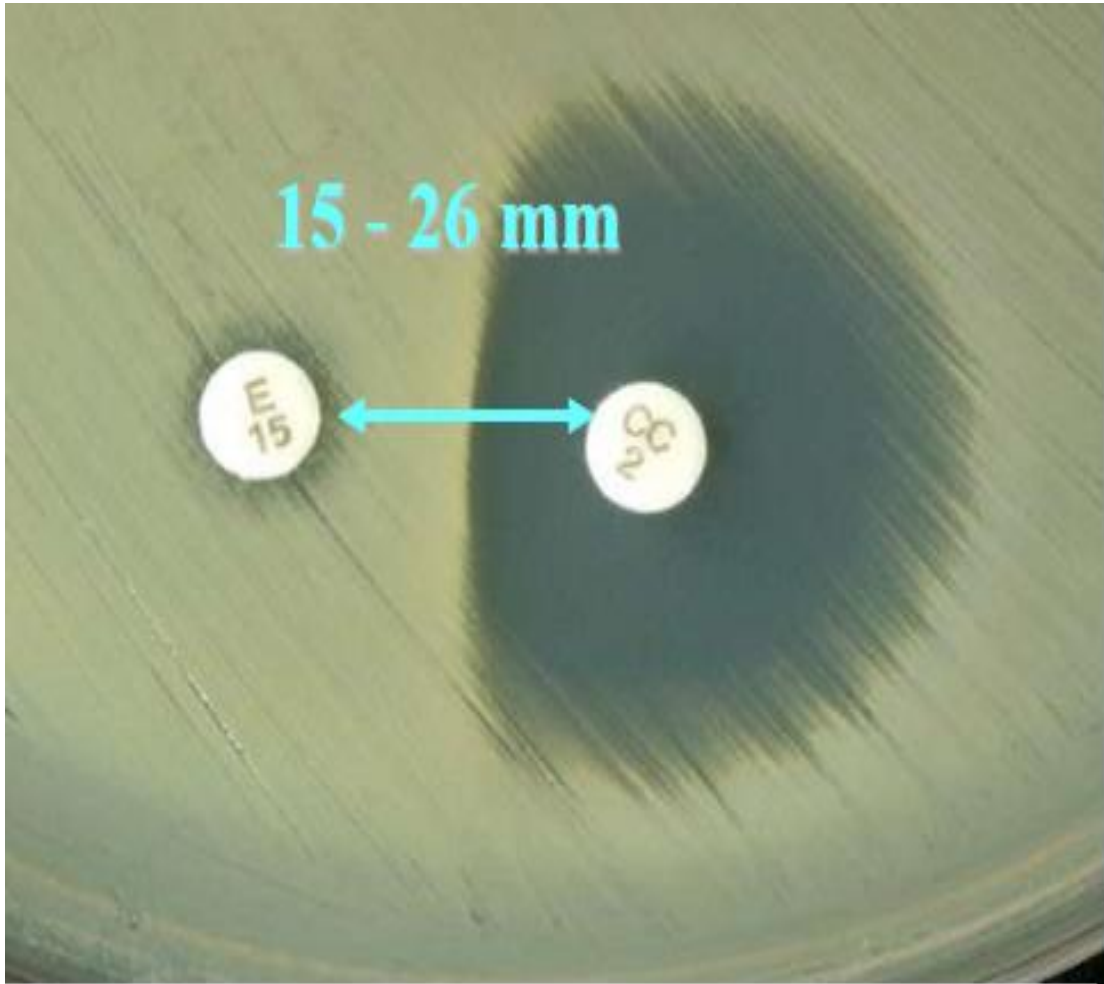
- Van-A φαινότυπος (πλασμίδιο)
VancomycinR , TeicoplaninR
- Van-B φαινότυπος(χρωμόσωμα)
VancomycinR , TeicoplaninS
- Van-D φαινότυπος(χρωμόσωμα)
VancomycinR , TeicoplaninS
- Van-G, Van-E & Van-C φαινότυπος(χρωμόσωμα)
Vancomycin LR/S, TeicoplaninS

ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΟΧΗ

Τα στελέχη πνευμονιοκόκκου, στρεπτοκόκκου, σταφυλοκόκκου που έχουν *in vitro* ευαίσθησία στην κλινδαμυκίνη, αλλά αντοχή στην ερυθρομυκίνη μπορεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλινδαμυκίνη να αναπτύξουν αντοχή



D TEST



D-test(+) : Το στέλεχος θεωρείται ανθεκτικό στην κλινδαμυκίνη λόγω ανίχνευσης επαγόμενης αντοχής

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Μηχανισμός αντοχής (β-λακτάμες)

- Τροποποιημένες PBPs (μωσαϊκά γονίδια)
- Πενικιλίνη (PBP2b)
- Κεφοταξίμη (PBP2x)
- Δεν έχει ανιχνευτεί παραγωγή β-λακταμάσης

Disk diffusion test with oxacillin 1 µg disk

Zone diameter ≥ 20 mm

Excludes all beta-lactam resistance mechanisms

Report susceptible (**S**) to any beta-lactam agents for which clinical breakpoints are available, including those with "Note", except for cefaclor, which if reported, should be reported as "susceptible, increased exposure" (**I**)

Zone diameter < 20 mm

Beta-lactam resistance mechanism detected

Benzylpenicillin
(meningitis)
and
phenoxymethylpenicillin
(all indications)

Report resistant (**R**)

Benzylpenicillin
(infections other than meningitis)

Determine the MIC and interpret according to the clinical breakpoints

Ampicillin, amoxicillin and piperacillin (without and with beta-lactamase inhibitor), cefepime, cefotaxime, ceftaroline, ceftobiprole and ceftriaxone

Oxacillin zone ≥ 8 mm

Report susceptible (**S**)*

For intravenous ampicillin, amoxicillin and piperacillin (without and with inhibitor) infer susceptibility from ampicillin

For oral amoxicillin (without and with inhibitor) see breakpoint recommendations

For cefepime, cefotaxime, ceftaroline, ceftobiprole and ceftriaxone determine the MIC and interpret according to the clinical breakpoints.

Other beta-lactam agents

Determine the MIC and interpret according to the clinical breakpoints

* In meningitis confirm by determining the MIC for the agent considered for clinical use.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Διαφορετικά όρια ευαισθησίας ανάλογα με την πηγή απομόνωσης

Βενζυλπενικιλίνες:(όχι μηνιγγίτιδα)

MIC \leq 0.06: Ευαίσθητο, MIC $>$ 2 : Ανθεκτικό

Βενζυλπενικιλίνες:(μηνιγγίτιδα)

MIC \leq 0.06: Ευαίσθητο, MIC $>$ 0.06 Ανθεκτικό

Μεροπενέμη(όχι μηνιγγίτιδα)

MIC \leq 2: Ευαίσθητο, MIC $>$ 2 : Ανθεκτικό

Μεροπενέμη (μηνιγγίτιδα)

MIC \leq 0.25 Ευαίσθητο, MIC $>$ 0.25 Ανθεκτικό

ΒΕΝΖΥΛΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ

- Μηνιγγίτιδα από *S.pneumoniae*: Για δόση 2.4 g (4 MU) x 6 iv, στελέχη με MIC ≤ 0.06 mg/L είναι ευαίσθητα
- Πνευμονία από *S.pneumoniae*: Τα όρια ευαισθησίας σχετίζονται με τη δοσολογία:
- Για δόση 1.2 g (2 MU) x 4 iv, τα στελέχη με MIC ≤ 0.5 mg/L είναι ευαίσθητα
- Για δόση 2.4g (4 MU) g x 4 iv or 1.2 g (2 MU) x 6 iv, στελέχη με MIC ≤ 1 mg/L είναι ευαίσθητα
- Για δόση 2.4 g (4 MU) x 6 iv, στελέχη με MIC ≤ 2 mg/L είναι ευαίσθητα

ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥ ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

ΟΡΘΗ ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥ ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ.

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ Η ΓΝΩΣΗ

- των μηχανισμών αντοχής,
- της ενδογενούς αντοχής ορισμένων βακτηρίων και
- των υδρολυτικών ιδιοτήτων των επίκτητων β-λακταμασών.

ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑ-ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΑΝΤΟΧΗΣ

- Αύξηση των MICs ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ ή αντοχή στις κεφαλοσπορίνες ευρέος φάσματος και στο aztreonam είναι ενδεικτική παραγωγής ESBLs.
- Η αντοχή στις oxyimino και 7- α -methoxy-cephalosporins (cephamycins) και η μη αναστολή της δράσης της β -λακταμάσης από το clavulanic acid αποτελεί έμμεση ένδειξη παρουσίας επίκτητης AmpC β -λακταμάσης. Σπάνια μερικά AmpC ένζυμα είναι ευαίσθητα στην αναστολή με tazobactam
- . Αντοχή σε όλα τα β -λακταμικά αντιβιοτικά (πενικιλίνες κεφαλοσπορίνες, καρβαπενέμες) εκτός από τις μονομπακτάμες (aztreonam) και μη αναστολή από τους αναστολείς (clavulanic acid, sulbactam, tazobactam) αποτελεί ένδειξη παραγωγής μεταλλο- β -λακταμάσης.

ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑ-ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΑΝΤΟΧΗΣ

- Αντοχή σε όλα τα β-λακταμικά αντιβιοτικά (πενικιλίνες κεφαλοσπορίνες, καρβαπενέμες) και στις μονομπακτάμες (aztreonam) αποτελεί ένδειξη παραγωγής KPC.
- Στέλεχος *E. cloacae* με αντοχή στο imipenem και ευαισθησία στην ceftazidime (MIC συχνά 2 µg/ml) θέτει την υποψία καρβαπενεμάσης κλάσης A, NMC και IMI.
- Στη *S. marcescens*, όταν το στέλεχος έχει υψηλού επιπέδου αντοχή στο imipenem και ευαισθησία στην ceftazidime (η cefotaxime υδρολύεται ταχύτερα από την ceftazidime) θα πρέπει να αναμένεται κλάσης A καρβαπενεμάση της οικογένειας SME.
- Αντοχή της *P. aeruginosa* στο imipenem και meropenem και ευαισθησία στην ceftazidime, cefepime, ημισυνθετικές πενικιλίνες και piperacillin/tazobactam είναι ενδεικτική απώλειας της OprD ή D2 πορίνης, η οποία αποτελεί τον πιο συχνό μηχανισμό απόκτησης αντοχής στις καρβαπενέμες.

ANTIBIOGRAMMATA

Escherichia coli

Ampicillin	E
Cephalothin	E
Augmentin	E
Cefoxitin	E
3 rd gen ceph	E
Imipenem	E
Gentamicin	E
Tobramycin	E
Amikacin	E
Netilmycin	E
Cotrimoxazole	E
Tetracycline	E
Ciprofloxacin	E

Klebsiella pneumoniae

Ampicillin	A
Cephalothin	E
Augmentin	E
Cefoxitin	E
3 rd gen ceph	E
Imipenem	E
Gentamicin	E
Tobramycin	E
Amikacin	E
Netilmycin	E
Cotrimoxazole	E
Tetracycline	E
Ciprofloxacin	E

ANTIBIOGRAMMATA

<i>Proteus mirabilis</i>	
Ampicillin	E
Cephalothin	E
Augmentin	E
Cefoxitin	E
3 rd gen ceph	E
Imipenem	E
Gentamicin	E
Tobramycin	E
Amikacin	E
Netilmycin	E
Cotrimoxazole	E
Tetracycline	A
Ciprofloxacin	E

<i>Enterobacter spp</i>	
Ampicillin	A
Cephalothin	A
Augmentin	A
Cefoxitin	A
3 rd gen ceph	E
Imipenem	E
Gentamicin	E
Tobramycin	E
Amikacin	E
Netilmycin	E
Cotrimoxazole	E
Tetracycline	E
Ciprofloxacin	E

ΕΠΙΚΤΗΤΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ

<i>E. coli</i>	TEM
Ampicillin	A
Cephalothin	E
Augmentin	E
Cefoxitin	E
3 rd gen ceph	E
Imipenem	E
Gentamicin	E
Tobramycin	E
Amikacin	E
Netilmycin	E
Cotrimoxazole	E
Tetracycline	E
Ciprofloxacin	E

<i>E. coli</i>	υπερπαραγωγή TEM
Ampicillin	A
Cephalothin	A
Augmentin	E
Cefoxitin	E
3 rd gen ceph	E
Imipenem	E
Gentamicin	E
Tobramycin	E
Amikacin	E
Netilmycin	E
Cotrimoxazole	E
Tetracycline	E
Ciprofloxacin	E

ΕΠΙΚΤΗΤΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ

<i>E. coli</i>	ESBLs
Ampicillin	A
Cephalothin	A
Augmentin	E
Cefoxitin	E
3 rd gen ceph	A
Imipenem	E
Gentamicin	E
Tobramycin	E
Amikacin	E
Netilmycin	E
Cotrimoxazole	E
Tetracycline	E
Ciprofloxacin	E

<i>E. coli</i>	υπερπαραγωγή AmpC
Ampicillin	A
Cephalothin	A
Augmentin	A
Cefoxitin	A
3 rd gen ceph	A
Imipenem	E
Gentamicin	E
Tobramycin	E
Amikacin	E
Netilmycin	E
Cotrimoxazole	E
Tetracycline	E
Ciprofloxacin	E

ΠΟΛΛΑΠΛΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ

<i>E. coli</i>	ESBLs/AAC-6
Ampicillin	A
Cephalothin	A
Augmentin	E
Cefoxitin	E
3 rd gen ceph	A
Imipenem	E
Gentamicin	E
Tobramycin	A
Amikacin	A
Netilmycin	A
Cotrimoxazole	E
Tetracycline	E
Ciprofloxacin	E

<i>E. coli</i>	ESBLs/ANT(2'')-I
Ampicillin	A
Cephalothin	A
Augmentin	E
Cefoxitin	E
3 rd gen ceph	A
Imipenem	E
Gentamicin	A
Tobramycin	A
Amikacin	E
Netilmycin	E
Cotrimoxazole	E
Tetracycline	E
Ciprofloxacin	E

1^η Άσκηση

Κ/α ούρων: *Klebsiella pneumoniae*

Αμπικιλλίνη: E

Αμπικιλλίνη/κλαβουλανικό: E

Κεφουροξίμη: E

Κεφοξιτίνη: E

Κεφοταξίμη: E

Υπάρχουν λάθη σε αυτό το αντιβιογράμμα;

Klebsiella pneumoniae ενδογενής αντοχή στην αμπικιλίνη

Αμπικιλίνη:

~~E~~ A

Αμπικιλίνη/κλαβουλανικό:

E

Κεφουροξίμη:

E

Κεφοξιτίνη:

E

Κεφοταξίμη:

E

Λάθος στο αντιβιογράμμα ή στη ταυτοποίηση

2^η Άσκηση

Γυναίκα, 25 ετών, με δυσουρικά
ενοχλήματα, χωρίς πυρετό

- γενική ούρων :
πυουρία και νιτρώδη (+)
- καλλιέργεια ούρων :
Escherichia coli >10⁵ CFU/ml

- **Ampicillin:** A
- Augmentin: E
- Cefoxitin: E
- Ceftriaxone: E
- Αμινογλυκοσίδες : E
- **Cotrimoxazole:** A
- Nitrofurantoin: E
- Pivcillinam: E
- **Nalidixic Acid:** A
- Norfloxacin: E
- Ciprofloxacin: E

Ποια αγωγή προτείνετε;

E. coli

- **Ampicillin:** A
- Augmentin: E
- Cefoxitin: E
- Ceftriaxone: E
- Αμινογλυκοσίδες : E
- **Cotrimoxazole:** A
- Nitrofurantoin: E
- Pivecillinam: E
- **Nalidixic Acid:** A
- Norfloxacin: E
- Ciprofloxacin: E
- Cotrimoxazole
- Nitrofurantoin
- Pivecillinam
- Norfloxacin
- Το 2 ή το 3

Nitrofurantoin ή Pivecillinam

- Cotrimoxazole
- Nitrofurantoin
- Pivecillinam
- Norfloxacin
- Το 2 ή το 3
- Υπάρχει αντοχή στην Cotrimoxazole
- Η χορήγηση κινολόνης ενέχει το κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής γιατί υπάρχει αντοχή στο Nalidixic Acid (αντιβιοτικό δείκτης)

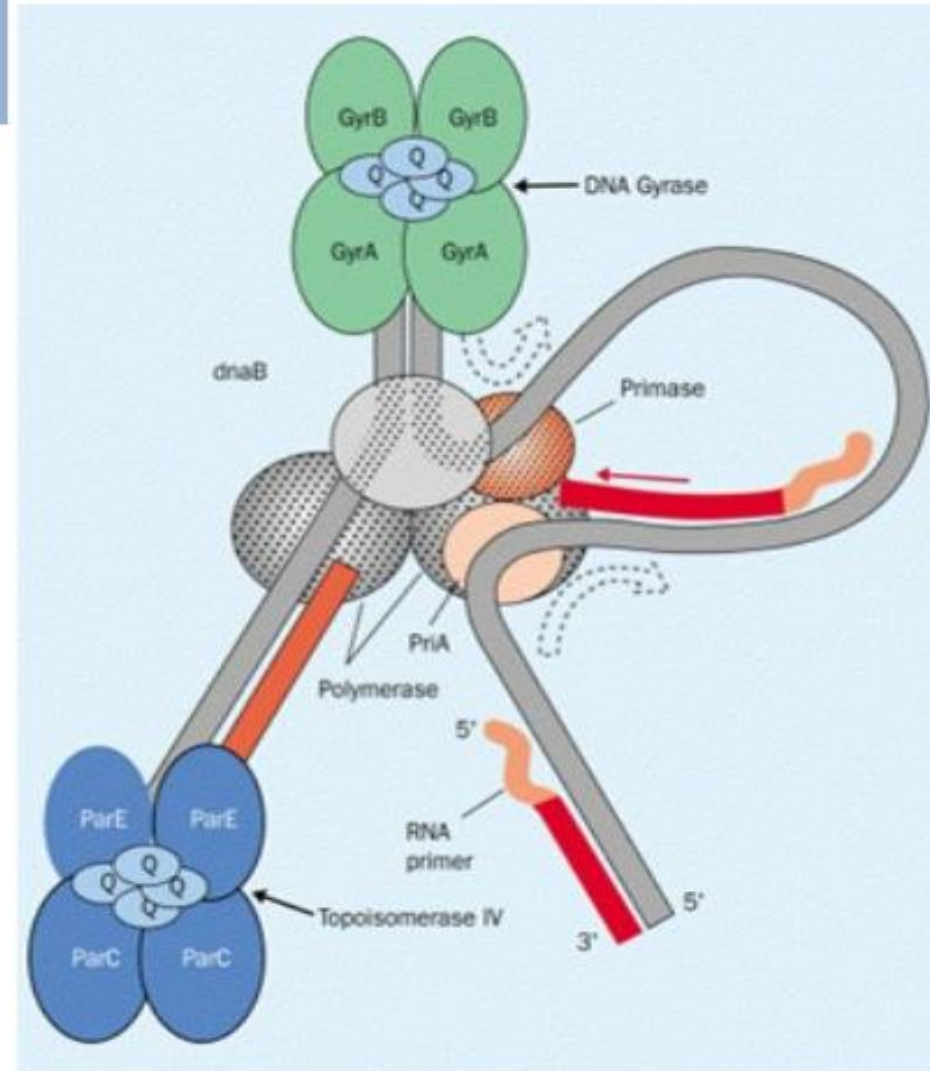
Escherichia coli

- **Nalidixic Acid:** **A**
- **Norfloxacin:** **E**

Μεταλλαγές γυράσης/τοποϊσομεράσης
(1 μεταλλαγή)

- **Nalidixic Acid:** **A**
- **Norfloxacin:** **A**

Μεταλλαγές γυράσης/τοποϊσομεράσης
(πολλαπλές μεταλλαγές)



Αντοχή στις φθοριοκινολόνες

- Το επίπεδο της αντοχής εξαρτάται από τον αριθμό των μεταλλαγών και το γονίδιο που επηρεάζεται
- Μια μεταλλαγή σε ένα γονίδιο συνήθως οδηγεί σε μειωμένη ευαισθησία → προθάλαμο στην πλήρη αντοχή
- Δύο ή περισσότερες μεταλλαγές σε ένα γονίδιο οδηγούν σε πλήρη αντοχή
- Δύο ή περισσότερες μεταλλαγές σε πολλαπλά γονίδια οδηγούν σε υψηλού επιπέδου αντοχή

➤ Το ναλιδιξικό οξύ χρησιμοποιείται σαν δείκτης για τον έλεγχο της πρώτης μεταλλαγής

CipE + NaIA → *“πιθανή αποτυχία θεραπείας με φθοριοκινολόνες”*

3^η Άσκηση

- Άνδρας, 76 ετών, με πυρετό, κεφαλαλγία και σύγχυση
- ΟΝΠ - γενική και καλλιέργεια ΕΝΥ και αιμοκαλλιέργειες.
- κεφτριαξόνη, βανκομυκίνη και αμπικιλίνη
- καλλιέργεια ΕΝΥ θετική: πνευμονιόκοκκος - αντιβιογράμμα

PENICILLIN G	E
VANCOMYCIN	E
CEFTRIAXONE	E
CEFOTAXIME	E
AMPICILLINE	E
IMIOPENEM	E
AMOXYCILLINE/CLAVULANIC	E

Επαρκούν αυτά τα δεδομένα ή όχι

Μηνιγγίτιδα από *Streptococcus pneumoniae* Σημασία των MICs

MIC < 0.12 θεραπεία με πενικιλίνη

MIC= 0,12-1 θεραπεία με κεφτριαζόνη ή
κεφοταξίμη

Αν MIC κεφτριαζόνης > 0.5 προστίθεται βανκομυκίνη

A		MIC	B		MIC
PENICILLIN G	A	0.12	PENICILLIN G	A	1
VANCOMYCIN	E	0.5	VANCOMYCIN	E	0.5
CEFTRIAXONE	E	0.12	CEFTRIAXONE	E	0.5
CEFOTAXIME	E	0.12	CEFOTAXIME	E	0.5

Μόνο στην πρώτη περίπτωση δικαιολογείται διακοπή της βανκομυκίνης

4^η Άσκηση

Αιματολογικός ασθενής, 59 ετών, με NHL σε αγωγή, κατά το στάδιο της ουδετεροπενίας εμφανίζει εμπύρετο

Λαμβάνονται αιμοκαλλιέργειες

Χορηγείται βανκομυκίνη & πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη

Από τις αιμοκαλλιέργειες:

<i>Staphylococcus aureus</i>	
VANCOMYCIN	E
TEICOPLANIN	E
METHICILIN	A
CEFTRIAZONE	E
ERYTHROMYCIN	A
CLINDAMYCIN	E
TMP/SMX	A
MINOCYCLINE	A
CIPROFLOXACIN	A
MOXIFLOXACIN	E
RIFAMPIN	A
LINEZOLID	E
GENTAMYCIN	A
DAPTOMYCIN	E

Πρόκειται για
στέλεχος MRSA;

Χρειάζεται
υπολογισμός των
MICs;

<i>Staphylococcus aureus</i>	
VANCOMYCIN	E
TEICoplanin	E
METHICILIN	A
CEFTRIAXONE	E
ERYTHROMYCIN	A
CLINDAMYCIN	E
TMP/SMX	A
MINOCYCLINE	A
CIPROFLOXACIN	A
MOXIFLOXACIN	E
RIFAMPIN	A
LINEZOLID	E
GENTAMYCIN	A
DAPTOMYCIN	E

Ανίχνευση MRSA

Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΕΝ ΓΙΝΕΤΑΙ ΜΕ ΜΕΘΙΚΙΛΛΙΝΗ αλλά με:

ΚΕΦΟΞΙΤΙΝΗ

- δισκίο των 30μg
- cefoxitin screen
(αυτόματα συστήματα)

Ορθό αντιβιογράμμα

Έλεγχος με δισκία
κεφοξιτίνης των 30μg
διάμετρος αναστολής < 22mm
Ανθεκτικό

στέλεχος MRSA

27/9/2014

<i>Staphylococcus aureus</i>	
VANCOMYCIN	E
TEICoplanin	E
OXACILLIN	A
CEFOXITIN 30 μg	A
CEFTRIAxONE	E
ERYTHROMYCIN	A
CLINDAMYCIN	E
TMP/SMX	A
MINOCYCLINE	A
CIPROFLOXACIN	A
MOXIFLOXACIN	E
RIFAMPIN	A
LINEZOLID	E
GENTAMYCIN	A
DAPTOMYCIN	E

Απαραίτητη η τιμή της MIC της βανκομυκίνης

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children

Catherine Liu,¹ Arnold Bayer,^{1,2} Sara E. Cosgrove,³ Robert S. Daum,⁷ Scott K. Fridkin,⁸ Rachel J. Gorwitz,⁹ Sheldon L. Kaplan,¹⁰ Adolf W. Karchhous,¹¹ Donald P. Levine,¹² Barbara E. Murray,¹³ Michael J. Rybak,^{10,12} David A. Talan,^{1,3} and Henry F. Chambers^{1,2}

Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

MICHAEL RYBAK, BEN LOMASTRO, JOHN C. ROTSCHEFER, ROBERT MOELLERING JR., WILLIAM CRAIG, MARIANNE BELLETER, JOSEPH R. DALOVISIO, AND DONALD P. LEVINE

- MIC στην βανκομυκίνη >1 µg/ml κάνει απαγορευτική τη χρήση της (αδύνατος ο PK στόχος για δραστικότητα AUC/MIC ≥ 400)
- Πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας σε τιμές > =1 µg/ml (απαιτούνται trough επίπεδα ≥ 15 mg/L)

5^η Άσκηση

Γυναίκα, 62 ετών
έχει χειρουργηθεί για
χολοκυστίτιδα
από καλλιέργεια
παροχέτευσης
αναπτύσσεται
Enterococcus faecalis

Υπάρχουν λάθη στο
αντιβιογράμμα;

<i>Enterococcus faecalis</i>	MIC	
VANCOMYCIN	<=0.5	E
TEICoplanin	<=0.5	E
DAPTOMYCIN	2	E
AMPICILLIN	>=32	A
PENICILLIN G	16	A
ERYTHROMYCIN	>=8	A
CLINDAMYCIN	>=8	A
TMP/SMX	>=320	A
QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN	<=0.5	E
CIPROFLOXACIN	>=8	A
MOXIFLOXACIN	>=8	A
IMIPENEM	>=16	A
LINEZOLID	1	E

Υπάρχουν λάθη

Ο *Enterococcus faecalis*

έχει ενδογενή αντοχή στην
QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN

κατά κανόνα είναι ευαίσθητος
στην αμπικιλίνη

ΥΠΑΡΧΕΙ ΛΑΘΟΣ
Η ΣΤΗΝ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ
Η ΣΤΟ ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑ

<i>Enterococcus faecalis</i>	MIC	
VANCOMYCIN	<=0.5	E
TEICoplanin	<=0.5	E
DAPTOMYCIN	2	E
AMPICILLIN	>=32	A
PENICILLIN G	16	A
ERYTHROMYCIN	>=8	A
CLINDAMYCIN	>=8	A
TMP/SMX	>=320	A
QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN	<=0.5	E
CIPROFLOXACIN	>=8	A
MOXIFLOXACIN	>=8	A
IMIPENEM	>=16	A
LINEZOLID	1	E

Άσκηση 6^η

- Ασθενής, με Ca παχέος, υποβάλλεται σε κολonosκόπηση και ακολούθως εμφανίζει πυρετό με ρίγος. Λαμβάνονται κ/ες αίματος και χορηγείται κεφτριαξόνη.
- Από την καλλιέργεια αίματος απομονώνεται *Enterobacter cloacae* με αντιβιογράμμα:

Αντιμικροβιακό	Ευαισθησία
Ampicillin	A
Cephalothin	A
Augmentin	A
Cefoxitin	A
γ' γεν. κεφαλ/νες	E
Imipenem	E
Gentamicin	E
Tobramycin	E
Amikacin	E
Netilmycin	E
Cotrimoxazole	E
Nalidixic Acid	E
Norfloxacin	E

ερώτηση

Υπάρχουν λάθη στο
αντιβιογράμμα;

1. Ναι
2. Όχι

Αντιμικροβιακό	Ευαισθησία
Ampicillin	A
Cephalothin	A
Augmentin	A
Cefoxitin	A
γ' γεν. κεφαλ/νες	E
Imipenem	E
Gentamicin	E
Tobramycin	E
Amikacin	E
Netilmycin	E
Cotrimoxazole	E
Nalidixic Acid	E
Norfloxacin	E

Σχόλια

- Δεν υπάρχει λάθος στο αντιβιογράμμα: είναι συμβατό με ευαίσθητο στέλεχος *Enterobacter* που χαρακτηρίζεται από ενδογενή αντοχή σε Ampicillin, Amoxicillin-clavulanate και Cefoxitin

Rule no.	Organisms	Ampicillin	Amoxicillin-clavulanate	Ticarcillin	Piperacillin	Cefazolin	Cefoxitin	Cefamandole	Cefuroxime	Aminoglycosides	Tetracycline/tigecycline	Polymyxin B/Colistin	Nitrofurantoin
1.1	<i>Citrobacter koseri</i>	R		R	R								
1.2	<i>Citrobacter freundii</i>	R	R			R	R						
1.3	<i>Enterobacter spp.</i>	R	R			R	R						
1.4		R	R			R	R						

Άσκηση 7^η

Γυναίκα, 79 ετων,
με πυρετό και ρίγος

Πυοσφαίρια
στη γενική εξέταση ούρων

Θετικές:
κ/α ούρων και
κ/α αίματος

E. coli	
Ampicillin	A
Cephalothin	A
Amoxicilline/clavulanic	E
Cefoxitin	E
Cefotaxime	A
Ceftazidime	E
Imipenem	E
Ertapenem	E
Αμινογλυκοσίδες	E/A
Cotrimoxazole	A
Nalidixic Acid	A
Ciprofloxacin	A
Cefepime	E
Aztreonam	A

ερώτηση :

- Το αντιβιογράμμα είναι συμβατό με ύπαρξη:
 1. Εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσης (ESBL)
 2. Καρβαπενεμάσης
 3. Κανενός από τα παραπάνω

E. coli	
Ampicillin	A
Cephalothin	A
Amoxicilline/clavulanic	E
Cefoxitin	E
Cefotaxime	A
Ceftazidime	E
Imipenem	E
Ertapenem	E
Αμινογλυκοσίδες	E/A
Cotrimoxazole	A
Nalidixic Acid	A
Ciprofloxacin	A
Cefepime	E
Aztreonam	A

Εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (ESBL)

- Προέρχονται από μεταλλάξεις των TEM-1, TEM-2, SHV-1
- Υδρολύουν κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς και την αζτρεονάμη
- Δεν έχουν δράση σε κεφαμυκίνες και καρβαπενέμες
- Αναστέλλονται από τους αναστολείς β-λακταμασών (κλαβουλανικό, σουλβακτάμη και ταζομπακτάμη)
- Συνήθως φέρονται σε πλασμίδια και συνυπάρχουν με άλλα γονίδια αντοχής
- Πιο διαδεδομένες οι CTX-M με μεγαλύτερη δραστικότητα έναντι της κεφταξίμης σε σχέση με την κεφταζιντίμη
- Έχουν εξαπλωθεί σε νοσοκομεία αλλά και στη κοινότητα λόγω σύνδεση τους με συζευκτικά πλασμίδια και με επιτυχημένους κλώνους *E.coli* (ST131)

Άσκηση 8^η

Άνδρας, 31 ετών, στη
ΜΕΘ, με ΚΕΚ από τροχαίο

Την 10^η μέρα νοσηλείας
κ/α αίματος θετική με:

<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Ampicillin	A	≥ 32
Amoxicilline/Clavulanic Acid	A	≥32
Cefoxitin	A	≥ 64
Cefotaxime	A	≥ 64
Ceftazidime	A	≥ 64
Piperacillin/Tazobactam	A	≥ 128
Imipenem	A	≥ 16
Meropenem	A	≥ 16
Ertapenem	A	≥ 8
Gentamicin	E	≤ 1
Cotrimoxazole	A	≥ 320
Amikacin	A	≥ 64
Ciprofloxacin	A	≥ 4
Aztreonam	A	≥ 32
Colistin	E	1
Tigecycline	E	2

Σχόλια

- πολυανθεκτικό στέλεχος, με πολλαπλούς μηχανισμούς αντοχής
- παράγει καρβαπενεμάση
- η ευαισθησία στη γενταμικίνη πιθανώς υποδεικνύει παραγωγή KPC

27/9/2014

<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Ampicillin	A	≥ 32
Amoxicilline/Clavulanic Acid	A	≥32
Cefoxitin	A	≥ 64
Cefotaxime	A	≥ 64
Ceftazidime	A	≥ 64
Piperacillin/Tazobactam	A	≥ 128
Imipenem	A	≥ 16
Meropenem	A	≥ 16
Ertapenem	A	≥ 8
Gentamicin	E	≤ 1
Cotrimoxazole	A	≥ 320
Amikacin	A	≥ 64
Ciprofloxacin	A	≥ 4
Aztreonam	A	≥ 32
Colistin	E	1
Tigecycline	E	2

Klebsiella pneumoniae

- πολυανθεκτικό στέλεχος
- με πολλαπλούς μηχανισμούς αντοχής
- παράγει καρβαπενεμάση
- η αντοχή στην αζτρεονάμη μπορεί να οφείλεται σε συνύπαρξη περισσότερων του ενός ενζύμων (π.χ. σε ταυτόχρονη παραγωγή AmpC ή ESBL), οπότε δεν αποτελεί στοιχείο που αποκλείει την παραγωγή MBL
- μόνο λόγω της ευαισθησίας στην γενταμικίνη στο αντιβιογράμμα μπορούμε να πιθανολογήσουμε παραγωγή KPC
- υπάρχουν φαινοτυπικές δοκιμασίες που μπορεί να λύσουν το γρίφο, ενώ οι μοριακές δοκιμασίες ξεκαθαρίζουν το τοπίο

Επειδή μεγάλος αριθμός στελεχών με χαμηλές τιμές MIC στις καρβαπενέμες μπορεί να παράγουν καρβαπενεμάσες αναθεωρήθηκαν τα όρια ευαισθησίας

TABLE 3. Range of MICs of carbapenems for clinical *Enterobacteriaceae* expressing the main carbapenemases

	MIC (mg/L)		
	Imipenem	Meropenem	Ertapenem
KPC	0.5 to >32	0.5 to >32	0.5 to >32
IMP/VIM/NDM	0.5 to >32	0.5 to >64	0.38 to >32
OXA-48/OXA-181	0.25 to 64	0.38 to 64	0.38 to >32