

**CHARACTERIZATION OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-
LACTAMASE ENZYME (ESBL) IN *E. coli* AND *K. pneumoniae*
AND THEIR RESPONSES TO COMBINATIONS OF
PIPERACILLIN/TAZOBACTAM PLUS AMIKACIN OR
CIPROFLOXACIN VERSUS MEROPENEM**

PANJARAT SUNTARASAMIT

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN PHARMACY
(CLINICAL PHARMACY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2007

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

การวิเคราะห์หาชนิดของเอนไซม์เบต้าแลคแทมเมสที่ออกฤทธิ์กว้างในเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* และการตอบสนองของเชื้อเหล่านี้ต่อการให้ยา PIPERACILLIN/TAZOBACTAM ร่วมกับ AMIKACIN หรือ CIPROFLOXACIN เทียบกับ MEROPENEM

CHARACTERIZATION OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE ENZYME (ESBL) IN *E. coli* AND *K. pneumoniae* AND THEIR RESPONSES TO COMBINATIONS OF PIPERACILLIN/TAZOBACTAM PLUS AMIKACIN OR CIPROFLOXACIN VERSUS MEROPENEM

ปัญญารัตน์ สุนทรสมิต 4737146 PYCP/M

ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: สุรกิจ นาทีสุวรรณ, Pharm.D., BCPS., จันทร์เพ็ญ วิวัฒน์, Ph.D. (MICROBIOLOGY), กำธร มาลาธรรม, พ.บ., ว.ว. (อายุรศาสตร์ทั่วไป), CERTIFICATE IN INFECTIOUS DISEASE, พิทักษ์ สันตนิรันดร์, Ph.D. (IMMUNOLOGY)

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์หาชนิดของเอนไซม์เบต้าแลคแทมเมสที่ออกฤทธิ์กว้างในเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* และประเมินผลของยา piperacillin/tazobactam ร่วมกับ amikacin หรือ ciprofloxacin เทียบกับ meropenem ต่อเชื้อเหล่านี้ในหลอดทดลอง การวิเคราะห์หาชนิดของเอนไซม์เบต้าแลคแทมเมสที่ออกฤทธิ์กว้างใช้วิธี PCR sequencing การประเมินผลยาด้านจุลชีพทำโดยวิธี time-kill เชื้อที่ใช้ทดสอบได้แก่ เชื้อที่สร้างเอนไซม์เบต้าแลคแทมเมสที่ออกฤทธิ์กว้างจำนวน 36 ตัว (*E. coli* 27 ตัวและ *K. pneumoniae* 9 ตัว) ที่เก็บจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลรามธิบดี ในระหว่างเดือนเมษายน – มิถุนายน พ.ศ. 2548 และเดือนมีนาคม พ.ศ. 2549 เชื้อเหล่านี้มีอัตราการไม่ตอบสนองต่อยา amikacin, piperacillin/tazobactam และ ciprofloxacin เท่ากับร้อยละ 28, 31, และ 83 ตามลำดับ แต่เชื้อทุกตัวไวต่อยา meropenem ผลการศึกษาพบว่า ชนิดของเอนไซม์เบต้าแลคแทมเมสที่ออกฤทธิ์กว้างที่พบมากที่สุดคือ CTX-M (86%) ตามด้วย TEM (58%), VEB (56%) และ SHV (14%) ซึ่งมักพบว่า เชื้อส่วนใหญ่มีเอนไซม์มากกว่าหนึ่งชนิดร่วมกัน จากการประเมินผลของยาด้านจุลชีพพบว่า การให้ยา piperacillin/tazobactam ร่วมกับ amikacin สามารถฆ่าเชื้อทั้ง 21 ตัว (100%) ได้อย่างสมบูรณ์ตลอด 24 ชั่วโมง แต่การให้ยา piperacillin/tazobactam ร่วมกับ ciprofloxacin สามารถฆ่าเชื้อได้อย่างสมบูรณ์เพียง 13 ตัว (62%) ในเชิงเปรียบเทียบ พบว่า การให้ยา piperacillin/tazobactam ร่วมกับ amikacin มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ, อัตราการฆ่าเชื้อสูงสุด และอัตราเร็วในการฆ่าเชื้อถึงจุดสูงสุดที่เท่าเทียมกันกับผลของยา meropenem แต่การให้ยา piperacillin/tazobactam ร่วมกับ ciprofloxacin มีประสิทธิภาพที่ด้อยกว่าผลของยา meropenem เดียวๆ อย่างมีนัยสำคัญ โดยสรุปพบว่าการให้ยา piperacillin/tazobactam ร่วมกับ amikacin มีศักยภาพที่จะใช้รักษาการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อ *E. coli* และ *K. pneumoniae* ที่สร้างเอนไซม์เบต้าแลคแทมเมสที่ออกฤทธิ์กว้างแทนยา meropenem ได้ สมมติฐานนี้ควรได้รับการยืนยันด้วยการทดลองแบบสุ่มและมีตัวควบคุมต่อไป

CHARACTERIZATION OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE ENZYME (ESBL) IN *E. coli* AND *K. pneumoniae* AND THEIR RESPONSES TO COMBINATIONS OF PIPERACILLIN/TAZOBACTAM PLUS AMIKACIN OR CIPROFLOXACIN VERSUS MEROPENEM

PANJARAT SUNTARASAMIT 4737146 PYCP/M

M.Sc. in Pharm. (CLINICAL PHARMACY)

THESIS ADVISORS: SURAKIT NATHISUWAN, Pharm.D., BCPS., CHANPEN WIWAT, Ph.D. (MICROBIOLOGY), KUMTHORN MALATHUM, M.D., BOARD OF INTERNAL MEDICINE, CERTIFICATE IN INFECTIOUS DISEASE, PITAK SANTANIRAND, Ph.D. (IMMUNOLOGY)

ABSTRACT

The objective of this study was to identify types of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates and to compare *in vitro* activity of piperacillin/tazobactam plus amikacin or ciprofloxacin versus meropenem against these isolates. ESBL identification was performed by PCR sequencing. The activity of antimicrobial agents was evaluated by time-kill method. A total of 36 isolates including 27 ESBL-producing *E. coli* and 9 ESBL-producing *K. pneumoniae* isolates were collected from Ramathibodi Hospital between April – June 2005 and in March 2006. These isolates showed non-susceptible rate of 28%, 31% and 83% toward amikacin, piperacillin/tazobactam and ciprofloxacin, respectively. All isolates were susceptible to meropenem. The most prevalent ESBLs types were CTX-M (86%), followed by TEM (58%), VEB (56%) and SHV (14%) enzymes. In addition, 31 of 36 (86%) isolates were found to carry more than one β -lactamase gene. From time-kill studies, piperacillin/tazobactam plus amikacin achieved and maintained bactericidal activity over the entire 24 h in all isolates (100%) while piperacillin/tazobactam plus ciprofloxacin provided bactericidal activity in only 13 isolates (62%). When compared with meropenem, piperacillin/tazobactam plus amikacin provided identical bactericidal activity, maximum killing rate and time to 99.9% killing with no re-growth. However, piperacillin/tazobactam plus ciprofloxacin was significantly inferior to meropenem. In conclusion, piperacillin/tazobactam plus amikacin may have the potential to be an attractive alternative to meropenem for the treatment of infection caused by ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* in this setting. Randomized, controlled trials are warranted to confirm this hypothesis.

KEY WORDS: ESBL / ENTEROBACTERIACEAE / PCR / TIME-KILL /
COMBINATION ACTIVITY

214 P.