



UiT The Arctic University of Norway

Centre for New
Antibacterial Strategies



Arbeidsgruppen for
antibiotikaspørsmål og metoder
for resistensbestemmelse (AFA)



NASJONAL KOMPETANSETJENESTE
for påvisning av antibiotikaresistens

Betalaktamresistens hos pneumokokker

AFA-kurs, Oslo, 15 januar 2026

Arnfinn Sundsfjord

CANS: <https://uit.no/research/cans>

UiT Norges Arktiske Universitet

K-res: <https://unn.no/fag-og-forskning/k-res>

Universitetssykehuset i Nord-Norge



Agenda

- **Pneumokokkinfeksjoner**
- **Villtype-følsomhet og resistens**
- **Transformasjon**
- **Penicillin bindende proteiner (PBP) og resistensmekanismer**
- **Resistensbestemmelse**
- **Forekomst resistens**
- **Kloner – klonal spredning**



Pneumokokkinfeksjoner

- Bærerskap øvre luftveier
 - 30-70% hos barn, <10% hos voksne
- Lokal spredning, aspirasjon eller invasjon kan gi sykdom
- Serotyping: ca.100 serotyper (kapsel)
- Vaksiner - serotypebeskyttelse
- Konjugert pneumokokkvaksine gir delvis beskyttelse mot serotype-kolonisering
- Betalaktamantibiotika – effektive
 - Penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer

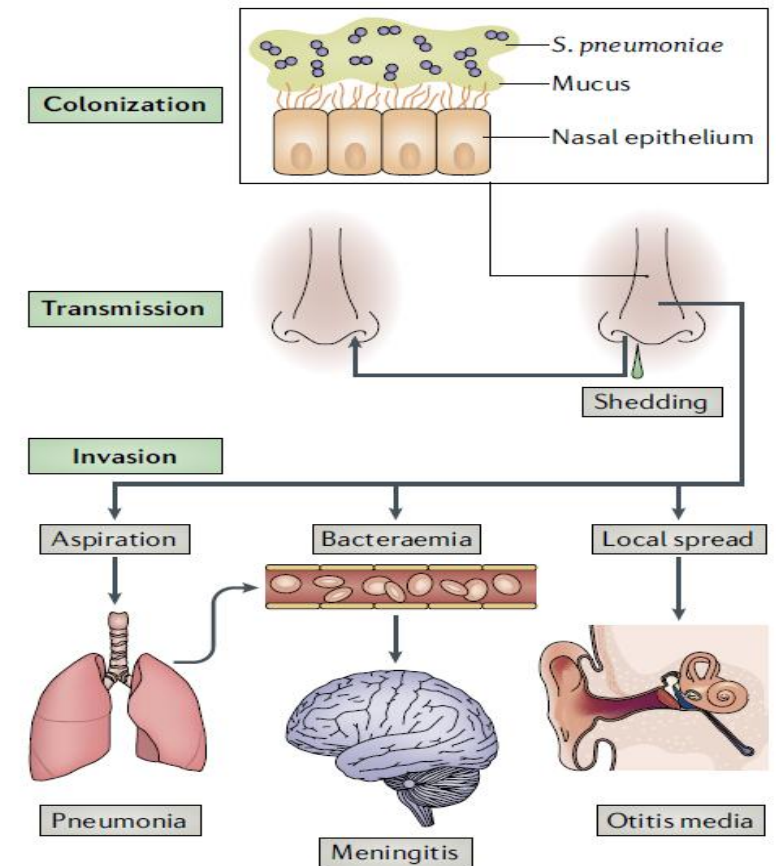
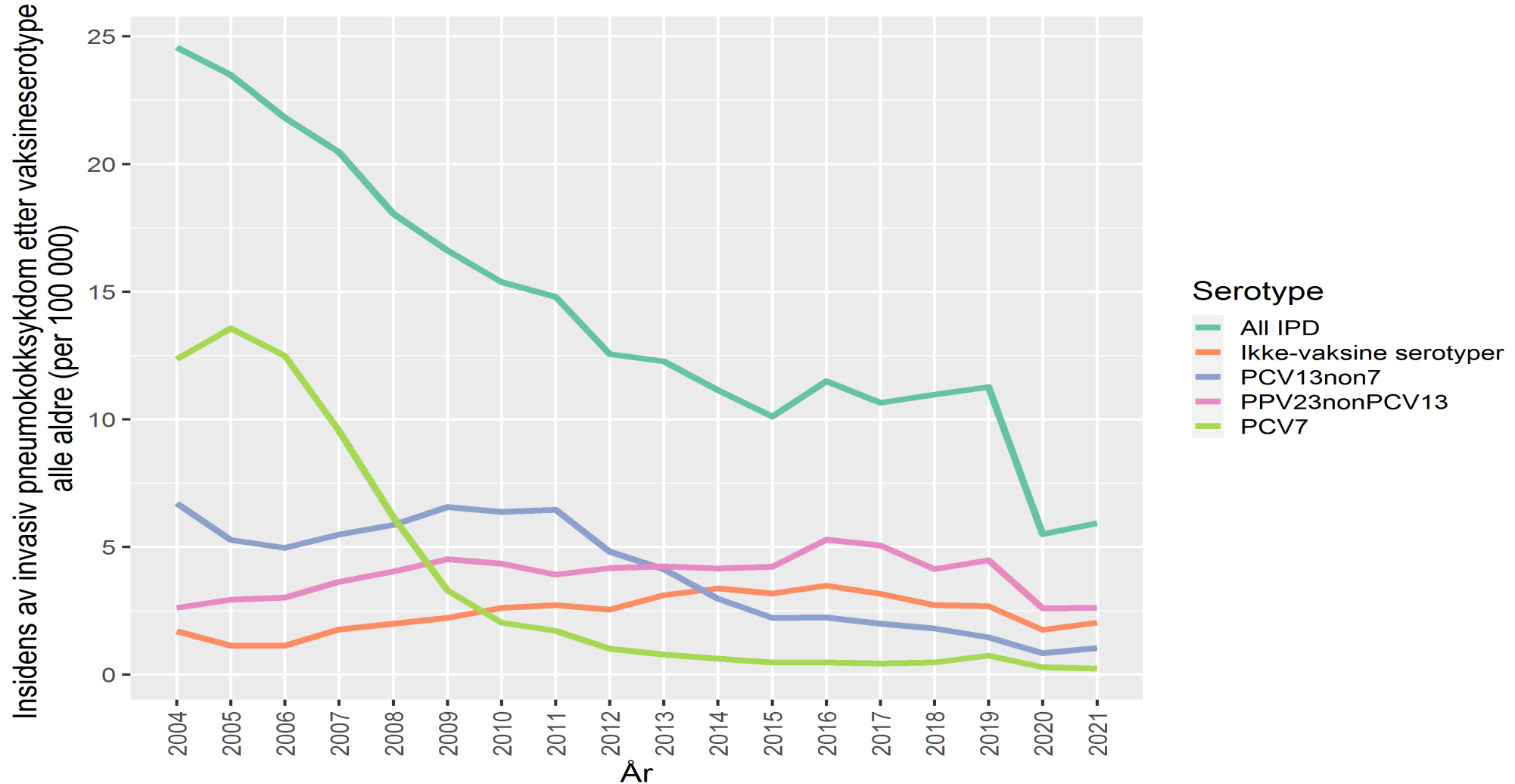


Fig. 1 | The life cycle of *Streptococcus pneumoniae* and the pathogenesis of pneumococcal disease.

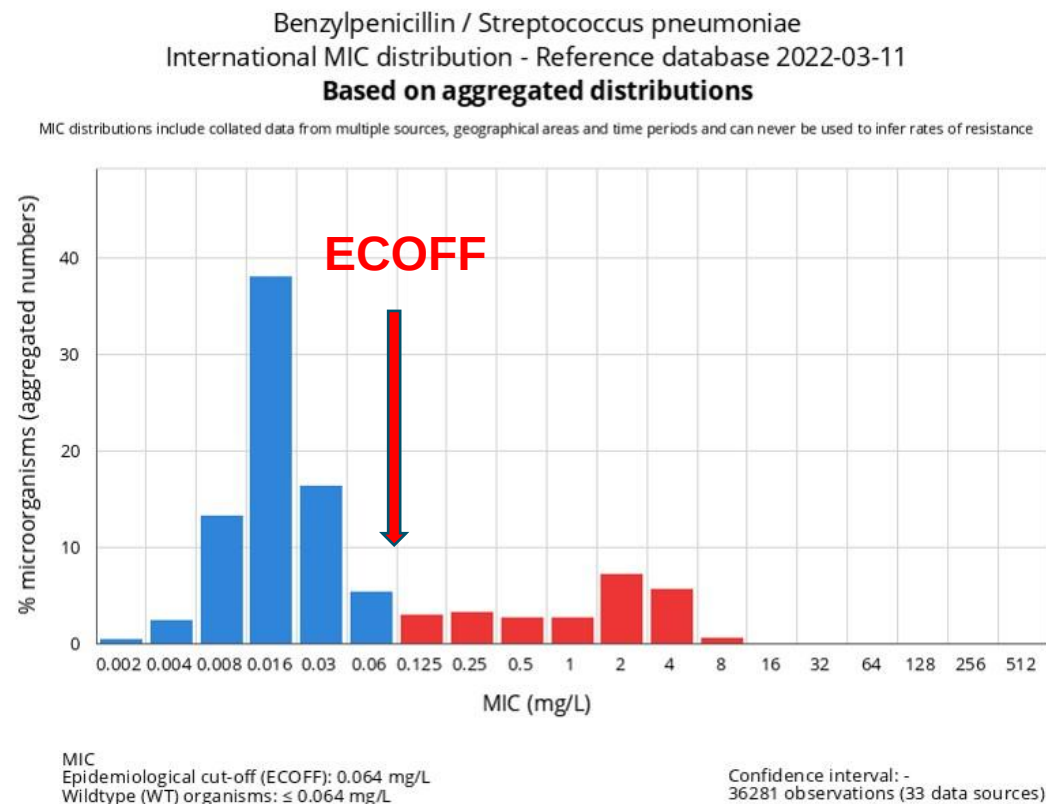
Insidens invasiv pneumokokksykdom (IPD) i Norge



Kilde: MSIS/Folkehelseinstituttet. Uttrekningsdato: 2022-03-04

Viltype-følsomhet og resistens benzylpenicillin

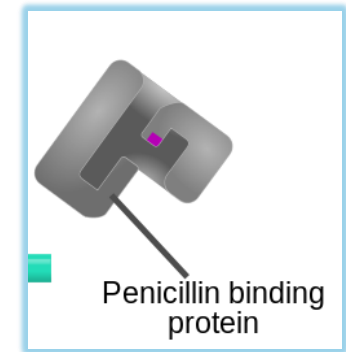
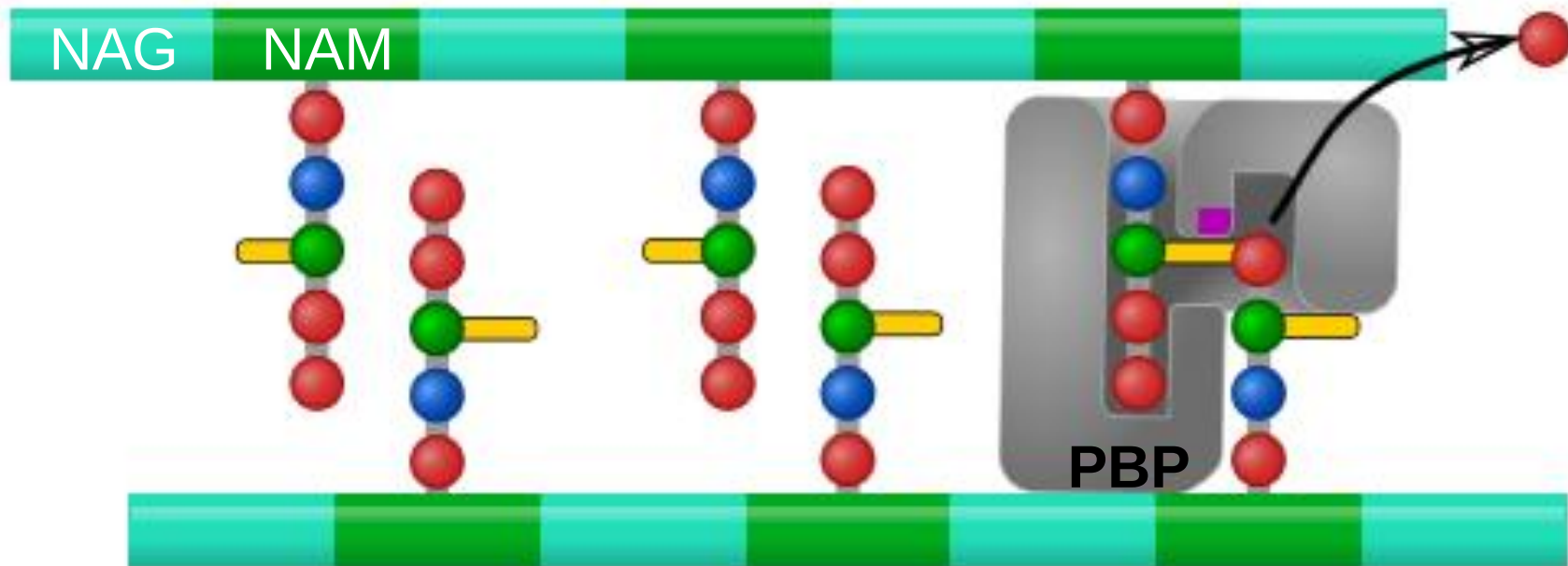
- **Epidemiologisk cut-off (ECOFF)**
 - villtypepopulasjon
- **Klinisk brytningspunkt** avhengig av infeksjonssted
 - *Meningitt og endokarditt*
 - S $\leq$ 0.06 mg/L
 - R $>$ 0.06 mg/L
 - *Andre infeksjoner*
 - S $\leq$ 0.06 mg/L
 - I
 - R $>$ 1 mg/l



The diagram illustrates the structure of peptidoglycan and the enzymatic modification of a cross-link. The peptidoglycan backbone consists of alternating green and red hexagons representing N-acetylmuramic acid (MurNAc) and N-acetylglucosamine (GlcNAc) units, respectively. Attached to these units are peptide side chains. The side chains on MurNAc units are shown as: L-Ala, D-Glu, D-Ala, m-DAP, D-Ala, D-Ala, and L-Ala. The side chains on GlcNAc units are shown as: L-Ala, D-Glu, D-Ala, m-DAP, D-Ala, and L-Ala. A thick black line represents a cross-link between the D-Ala of one side chain and the m-DAP of another. A specific D-Ala in a side chain is circled and labeled 'TP' (transpeptidase). An arrow labeled 'GT' (glycosyltransferase) points from this D-Ala to a GlcNAc unit. The GlcNAc unit is shown with a phosphate group (P) attached to its side chain. The MurNAc unit is shown with a phosphate group (P) attached to its side chain. The phosphate groups are represented by orange circles with the letter 'P' inside. The diagram also shows a lipid bilayer at the bottom, represented by yellow circles and black lines.

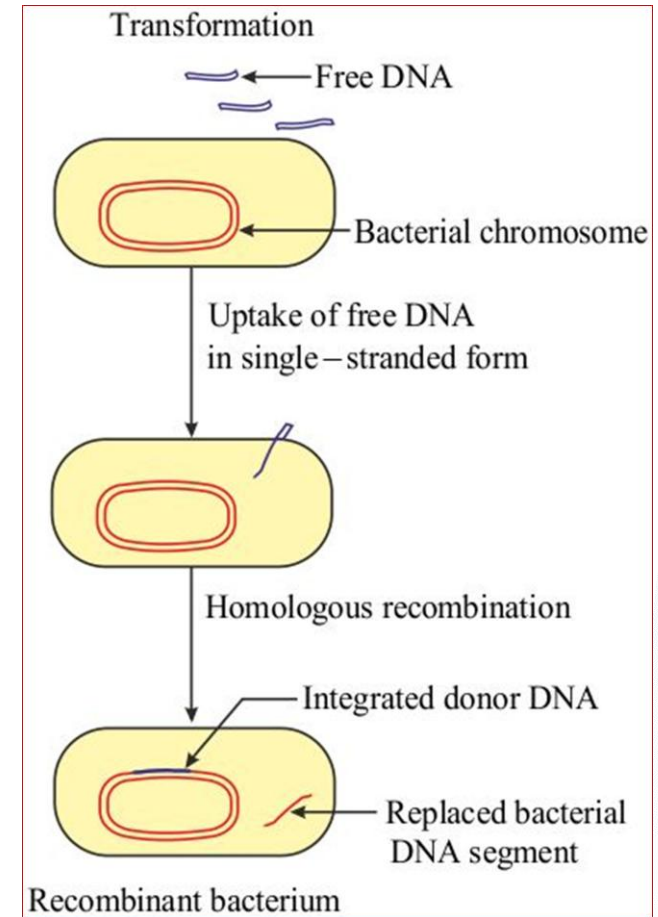
Sauvage et al. Antibiotics 2016; 5

Betalaktamer binder seg til PBP og blokkerer for kryssbinding av peptidkjeder i celleveggen



Naturlig transformasjon

- Pneumokokker er kompetente til å ta opp fritt DNA og integrere beslektet DNA i sitt eget DNA
 - *Homolog rekombinasjon*
- **Konsekvenser av klinisk betydning:**
 - **Mosaikkgener:** DNA som koder for PBP fra beslektede streptokokker (*S.mitis/oralis*) med nedsatt følsomhet for penicillin kan rekombinere med pneumokokkens egne PBP-gener
 - **Serotype-skifte**
 - Transformasjon av hele genapparatet som koder for kapselproduksjon



Resistensmekanismer

Endringer i PBP

- *S. pneumoniae* med nedsatt penicillinfølsomhet første gang påvist på 1960-tallet
- Assosiert til endringer i PBP
 - *pbp2b*, *pbp2x* og *pbp1a*
- Lav-gradig: *2b*
- Medium: *2b* + *2x*
- Høygradig: *2b* + *2x* + *1a*
- *1a* og *2x* genetisk koblet til lokus for kapselproduksjon

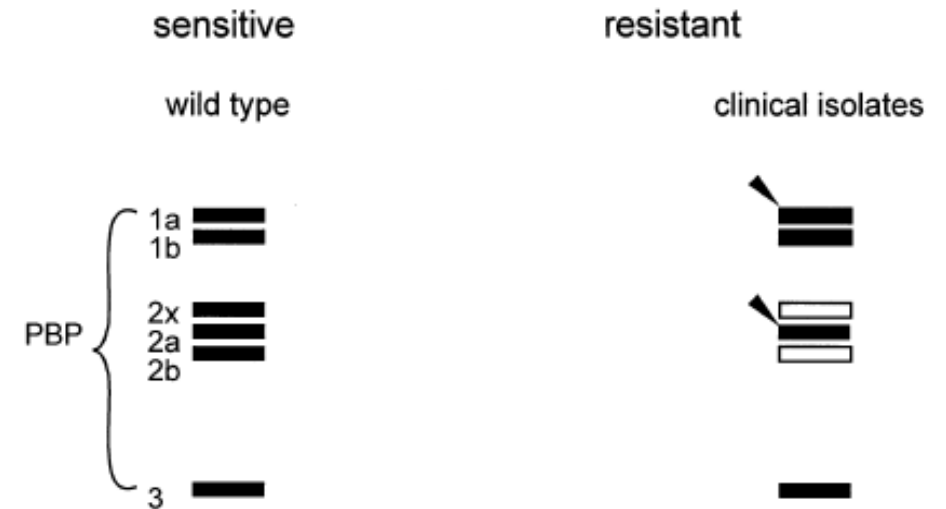
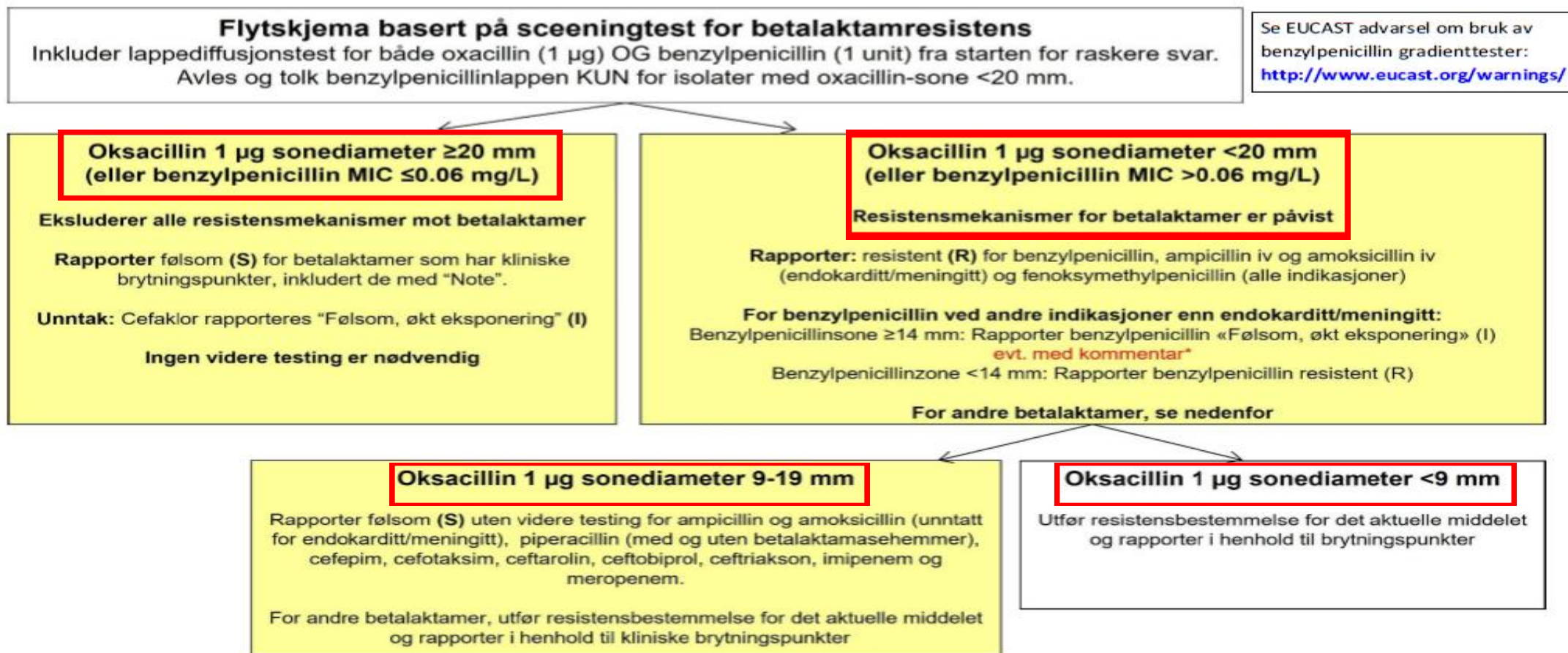


Fig. 2. Penicillin-binding proteins in β -lactam-resistant *S. pneumoniae*. PBPs of *S. pneumoniae* are indicated on the left. Only PBP2x and PBP2b (white bars) act as primary resistance determinants and can be selected in sensitive wild-type cells. PBPs that are altered to give higher resistance levels are marked by a black arrow. Low-affinity PBPs in laboratory mutants selected with

Screening - nedsatt følsomhet for betalaktamer



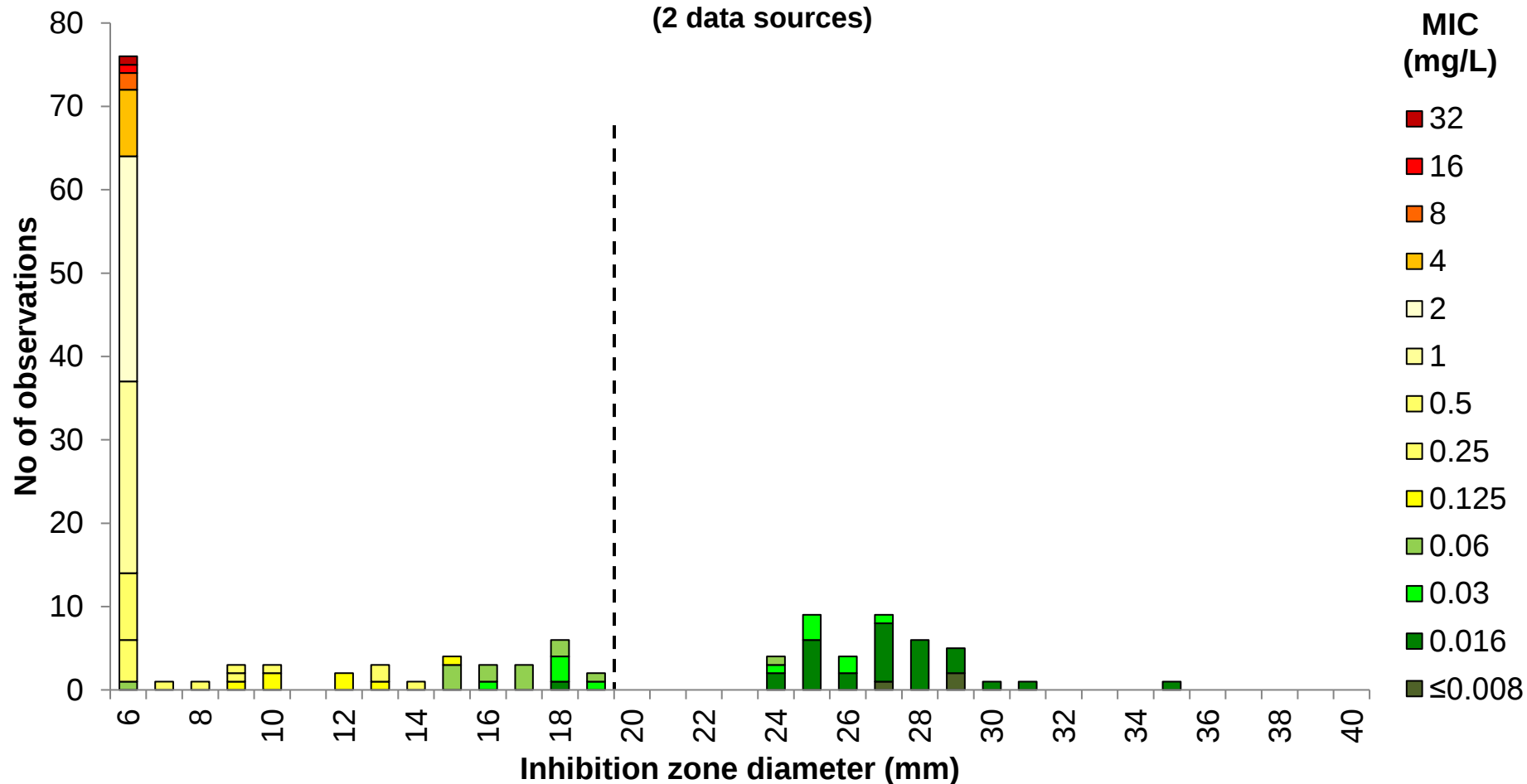
*Isolatet har resistensmekanismer mot benzylpenicillin og krever høy dosering av benzylpenicillin.

Resistensbestemmelse av pneumokokker – mot betalaktamer

- Oksacillin 1 µg screen-testen (eller benzylpenicillin MIC-testen) benyttes som screening for beta-laktamresistensmekanismer.
- Screenings-brytningspunkter
 - oksacillin 1 µg er S ≥20 mm, benzylpenicillin MIC S ≤0,06 mg/L.
- Når screeningen er negativ, kan alle betalaktamer som det er tilgjengelige kliniske brytningspunkter for, inkludert de med "merknad", rapporteres som følsomme uten ytterligere testing.
- Når screeningen er positiv, benytt flytskjema for tolkning.
- **Meldepliktig MSIS:** Isolater med benzylpenicillin MIC > 1 mg/L eller oxacillin-sone < 20 mm OG benzylpenicillin-sone < 14 mm.

Oxacillin 1 µg vs. Benzylpenicillin MIC *S. pneumoniae*, 148 isolates

(2 data sources)



Breakpoints (non-meningitis)

Benzylpenicillin MIC

S≤0.06, R>1 mg/L

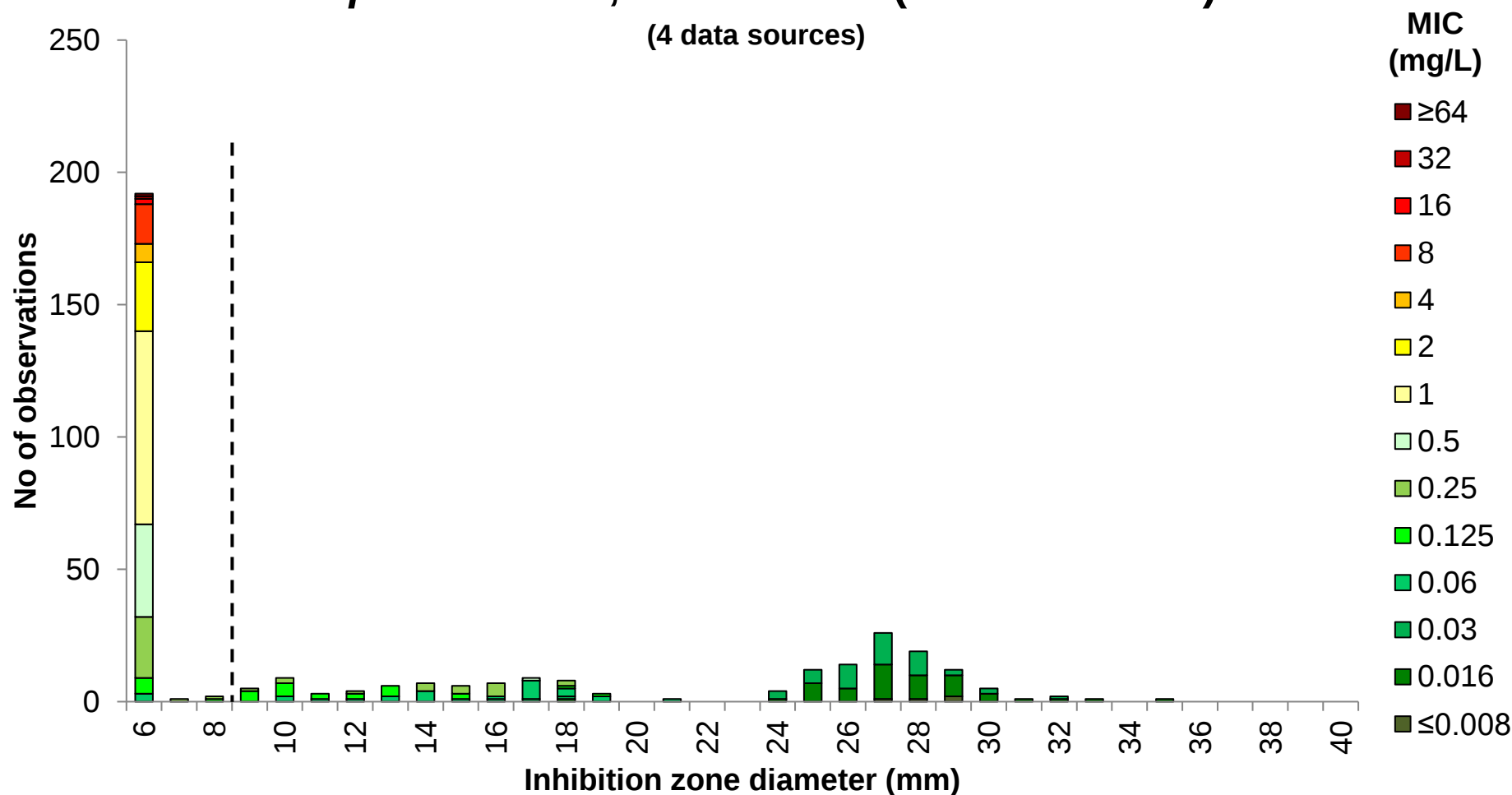
Oxacillin zone diameter (screen)

S≥20 mm

Referanse: EUCAST

Oxacillin 1 µg vs. **Cefotaxime** MIC *S. pneumoniae*, 151 isolates (360 correlates)

(4 data sources)



Breakpoints (non-meningitis)

Cefotaxime MIC

$S \leq 0.5$, $R > 2$ mg/L

Oxacillin zone diameter (screen)

$S \geq 9$ mm

Referanse: EUCAST

Resistens invasive pneumokokker – NORM 2024

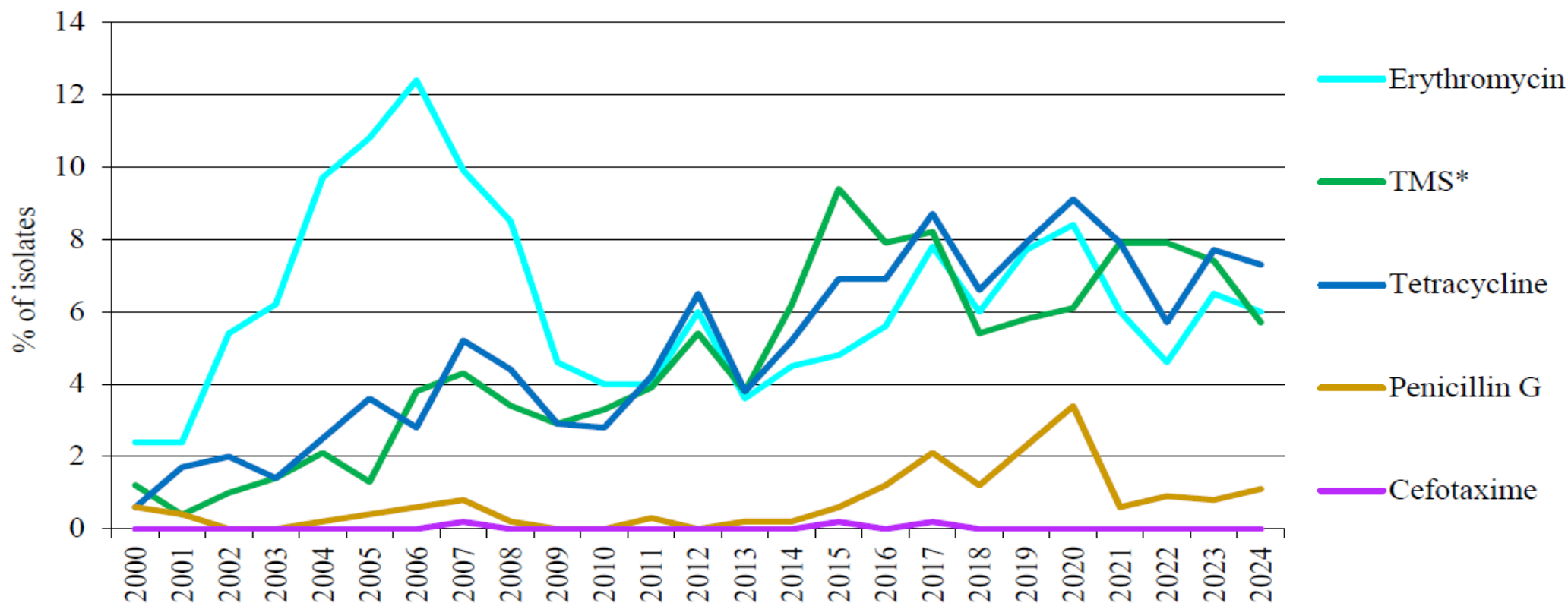


FIGURE 114. Prevalence (%) of resistance to antimicrobial agents in *Streptococcus pneumoniae* blood culture and cerebrospinal fluid isolates during 2000-2024. Doxycycline was substituted by tetracycline in 2005. *TMS=Trimethoprim-sulfamethoxazole.

Forekomst av resistens NORM 2024

Streptococcus pneumoniae in blood cultures and cerebrospinal fluids

TABLE 87. *Streptococcus pneumoniae* in blood cultures and cerebrospinal fluids in 2024 (n=630). Sampling, laboratory methods, and data handling are described in Appendix 5.

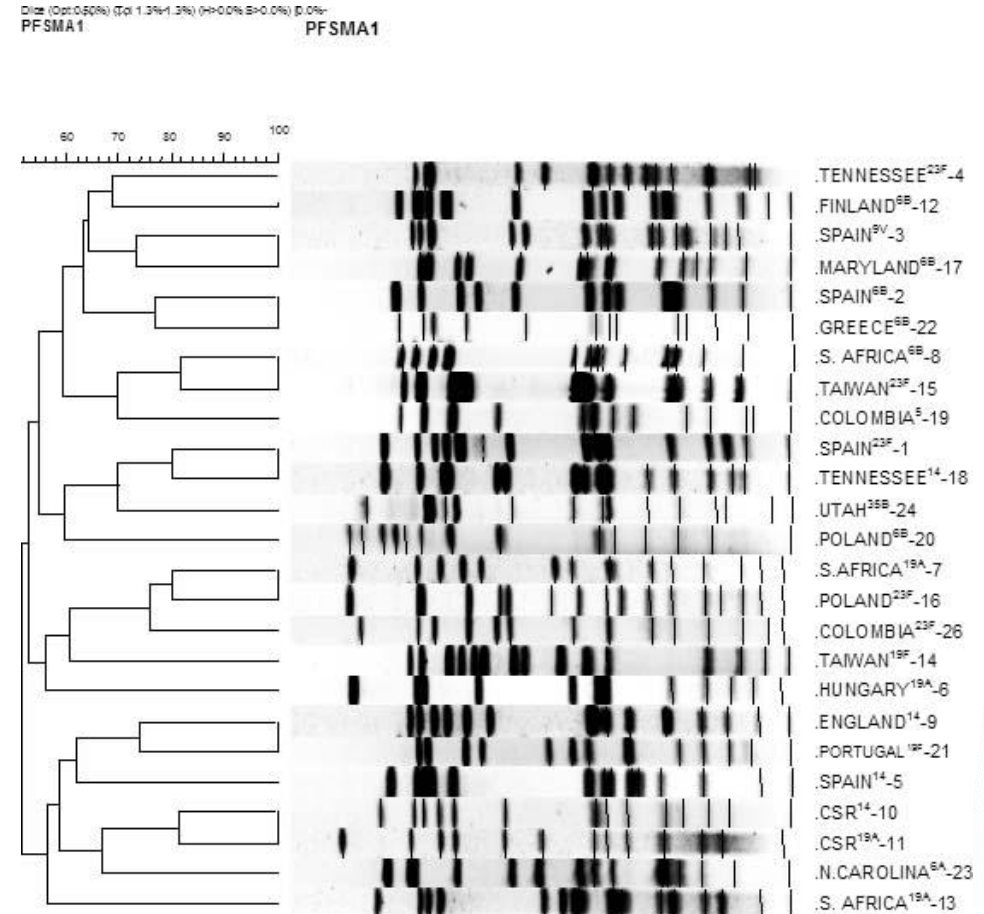
	Breakpoints (mg/L)		Proportion of isolates (%)			
	S	R	S	I	R	
Penicillin G*	≤ 0.06	> 1	93.3	5.6	1.1	
Cefotaxime*	≤ 0.5	> 2	98.9	1.1	0.0	
Ceftriaxone*	≤ 0.5	> 2	98.7	1.3	0.0	
Erythromycin	≤ 0.25	> 0.25	94.0	-	6.0	
Clindamycin	≤ 0.5	> 0.5	95.9	-	4.1	
Tetracycline	≤ 1	> 1	92.7	-	7.3	
Trimethoprim-sulfamethoxazole**	≤ 1	> 2	92.1	2.2	5.7	

S=Susceptible with standard exposure, I=Susceptible with increased exposure, R=Resistant. *Breakpoints for indications other than endocarditis and meningitis.

**Breakpoints for the trimethoprim-sulfamethoxazole combination are given for the trimethoprim component only.

Pneumococcal Molecular Epidemiology Network (PMEN) clone database (n= 43 kloner)

- **Kriterier – global klon:**
 - Distribusjon: minst 2 kontinenter
 - Resistent mot en eller flere klinisk viktige antibiotika
 - Følsom, men viktig årsak til sykdom.
- **Nomenklatur** - ex. Spain 23F-1
 - Spain = land hvor klonen først ble identifisert (publisert)
 - 23F = serotype og 1 = klon nummer 1
- Spain 23F-1-19F
 - 19F = serotype 19F variant av Spain23F-1 klonen



Oppsummering

- **Insidens** av alvorlig pneumokokkinfeksjon betydelig redusert etter **pneumokokkvaksine**
- **Oksacillin1µg** benyttes i screening av følsomhet for betalaktamer
- **Endringer i PBP** er den viktigste resistensmekanismen mot betalaktamer
- Pen I-R invasive stammer 2024: 5.6% + 1.1%
- **Spredning av resistente kloner** kan mediere en økning i forekomst av resistens

I just need
the main ideas



Laboratorieøvelse

Pneumokokker og betalaktamresistens

Læringsmål

Få kjennskap til anbefalt testalgoritme for resistensbestemmelse mot betalaktamer, med særlig fokus på screeningmetoden.

A)

Stamme	Screening			
	OX1		PCV	
	mm- sone	S/R	mm- sone	I/R
TIGR4 (A2-34)				
ATCC 49619				
A2-35				

Stamme	S/I/R fra screening		
	PCV (endokarditt/meningitt)	PCV (andre indikasjoner)	Ampicillin, cefotaksim, ceftriakson
	S/I/R	S/I/R	S/I/R
TIGR4 (A2-34)			
ATCC 49619			
A2-35			

Takk for oppmerksomheten

