

Hemmeligheten med resistensbestemmelse

P. Christoffer Lindemann
Mikrobiologisk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus



SIR og ATU

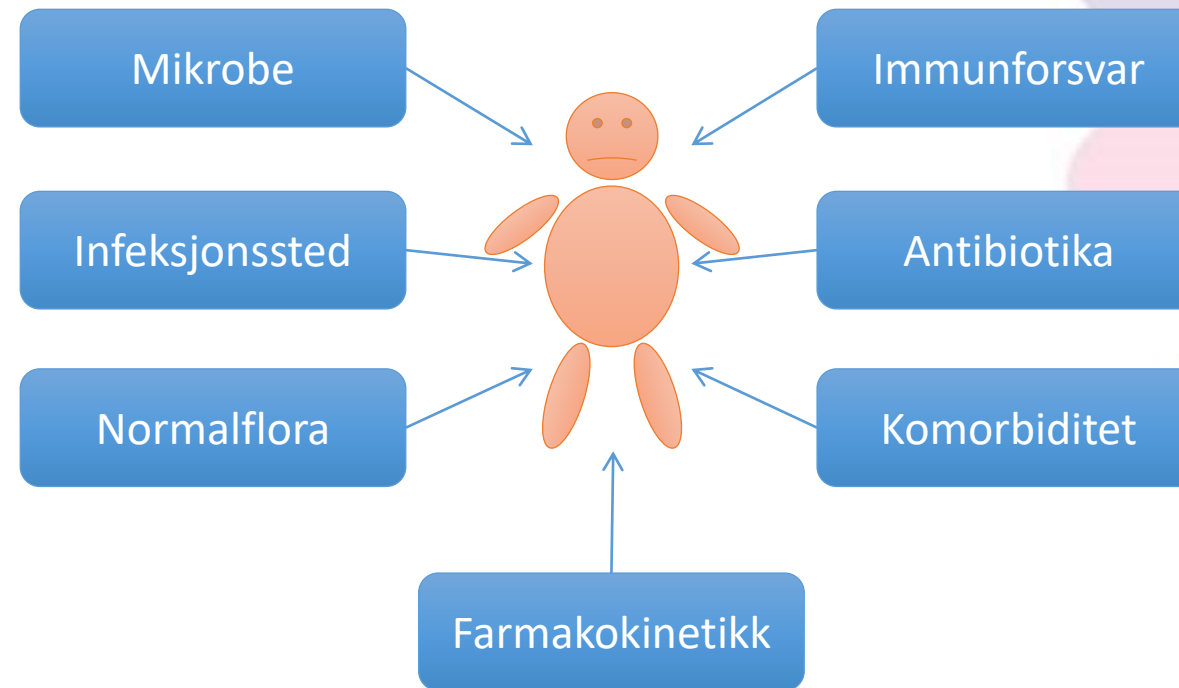


Arbeidsgruppen for
antibiotikaspørsmål og metoder
for resistensbestemmelse (AFA)



Hva er resistensbestemmelse (AST*)?

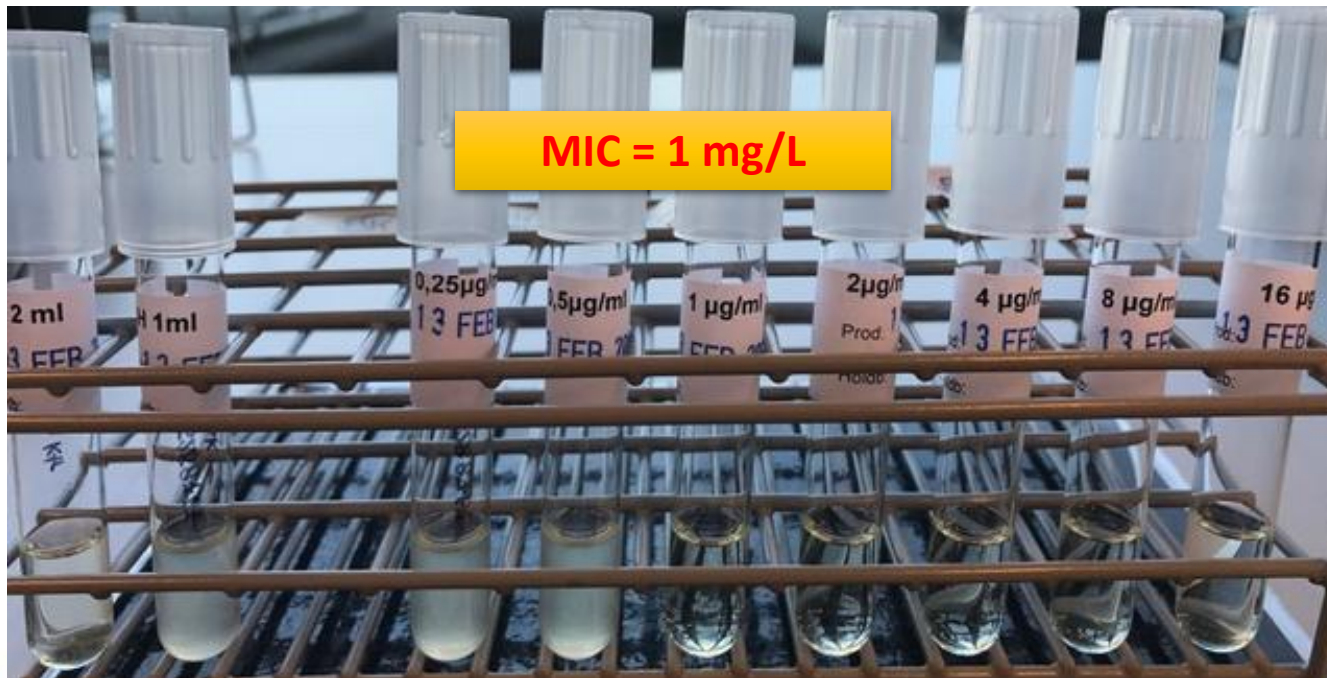
- Tolkning av *in-vitro* analyse for å si noe om *in-vivo* effekt!



*AST: Antimicrobial Susceptibility Testing

Bakteriers følsomhet for antibiotika

- **MIC: Minimum Inhibitory Concentration**
 - Den konsentrasjonen av et antibiotikum som hemmer vekst av mikroben (*in-vitro*)



Lappediffusjon –
substitutt metode



Bakteriers følsomhet for antibiotika



Bakteriers følsomhet for antibiotika

S

Følsom ved standard dosering

I

Følsom ved økt eksponering

R

Resistent



Bakteriers følsomhet for antibiotika

S

Følsom ved
standard dosering

Høy **sannsynlighet** for **terapeutisk suksess** ved bruk av
standard dosering

I

Følsom ved økt
eksponering

Høy **sannsynlighet** for **terapeutisk suksess** ved
økt eksponering

R

Resistent

Høy **sannsynlighet** for **terapisvikt**



I

Følsom ved økt
eksponering

Høy sannsynlighet for terapeutisk suksess ved økt
eksponering

- Administrering
- Dose
- Doseringsintervall
- Infusjonstid
- Distribusjon
- Metabolisme
- Eliminasjon

- Et antibiotikums virkning på mikroorganismen på infeksjonsstedet



Bakteriers følsomhet for antibiotika



Kliniske brytningspunkter

- MIC-verdiene som skiller **S** **I** **R**

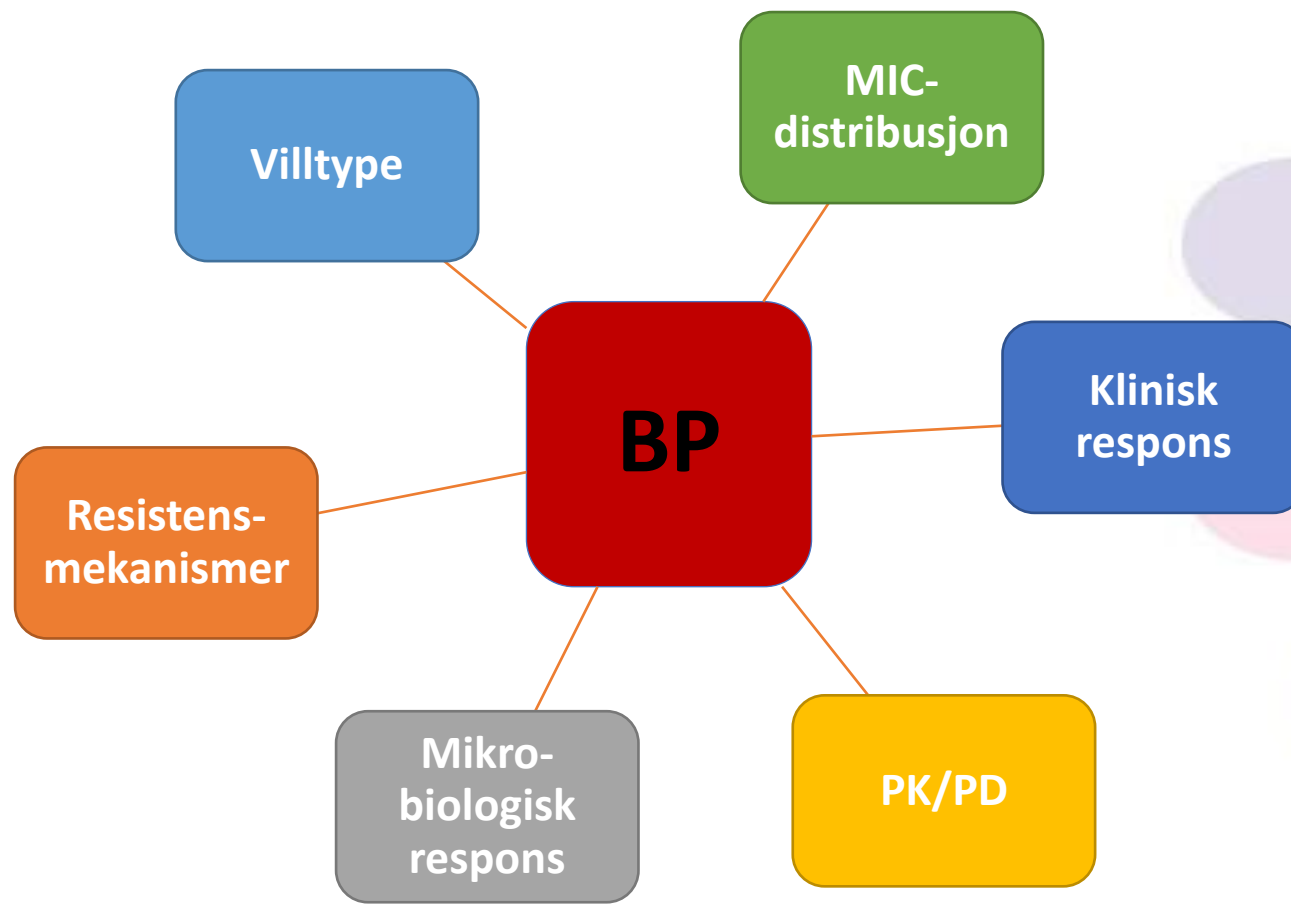


Staphylococcus spp.

Øvrige antibiotika	MIC-brytpunkt (mg/L)	
	S ≤	R >
Kloramfenikol	8	8
Daptomycin	1	1
Fusidinsyra	1	1
Mupirocin (kun lokal behandling)	1	256
Nitrofurantoin (kun ukomplisert UVI) <i>S. saprophyticus</i>	64	64
Retapamulin (kun lokal behandling)	Note	Note
Rifampicin	0.06	0.5
Trimetoprim (kun ukomplisert UVI)	2	4
Trimetoprim-sulfametoxazol	2	4



Hvordan fastsettes kliniske brytningspunkter (BP)?

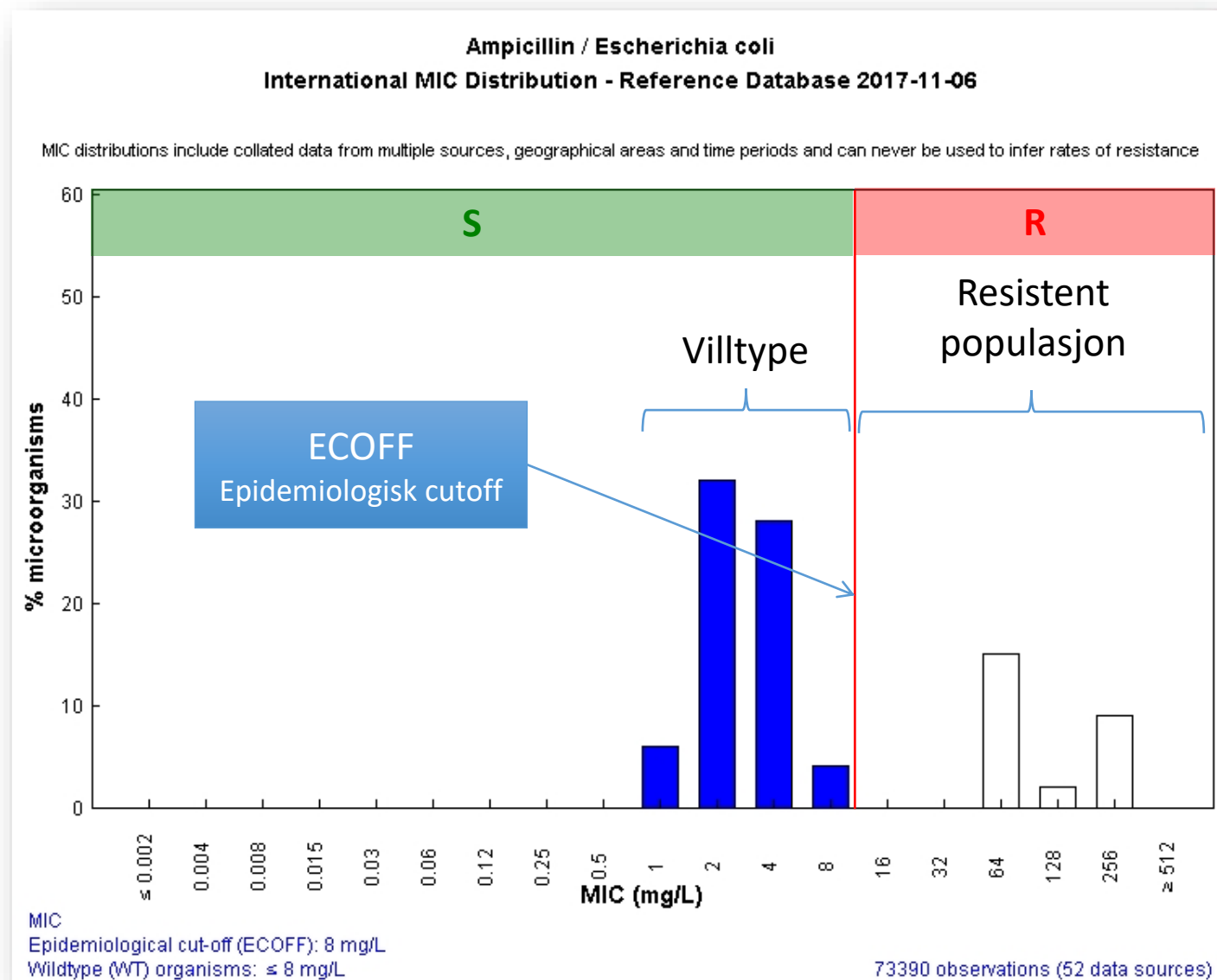


Resistensmekanismer

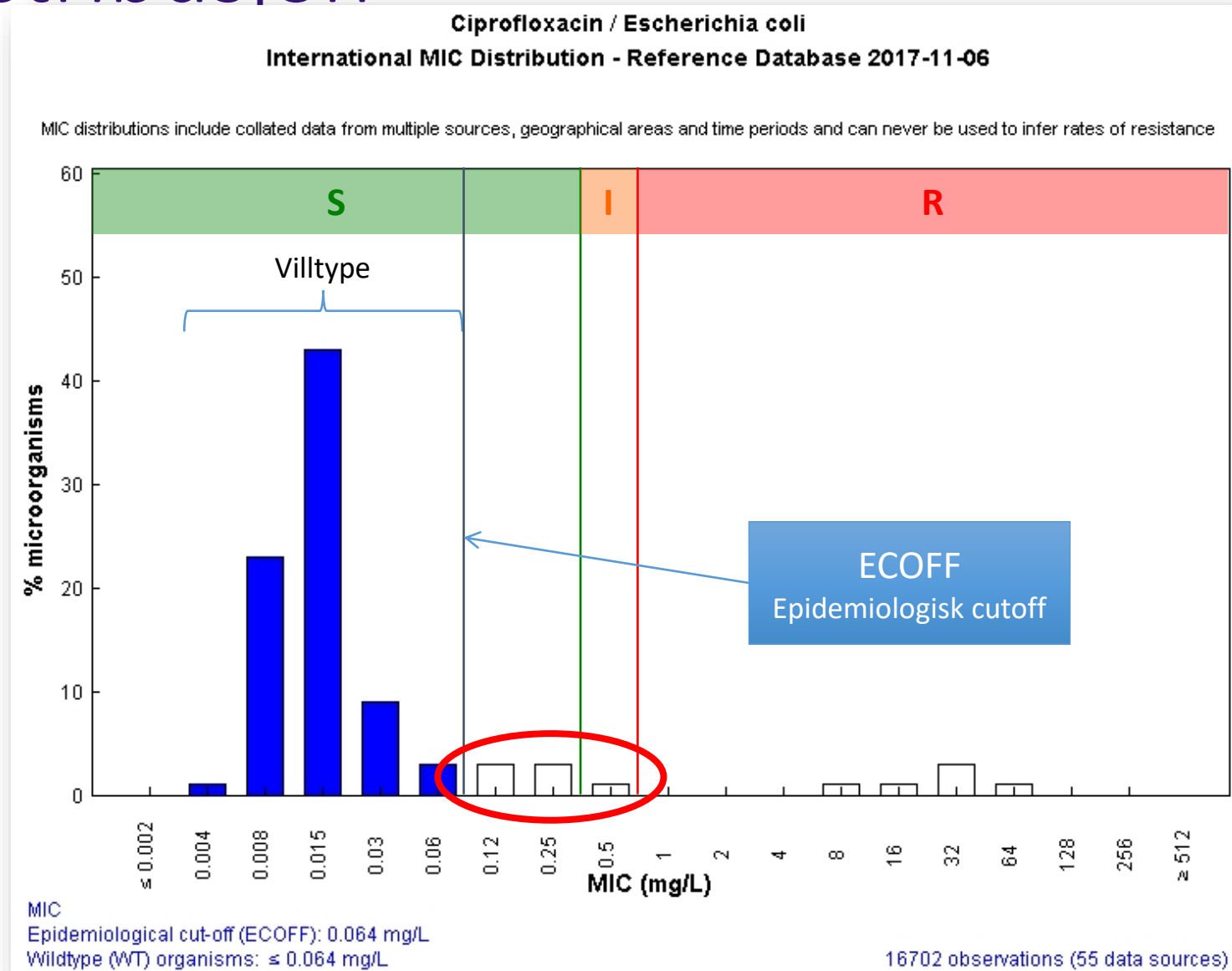
- Sikker sammenheng mellom resistensmekanisme og klinisk resistens
 - *mecA* i *S. aureus* -> Betalaktam-resistens
 - Mutasjon i *rpoB* i *M. tuberculosis* -> Rifampicin-resistens
- Ikke sikker sammenheng
 - Karbapenemaser i *E. coli* -> kan være klinisk følsom for karbapenemer!



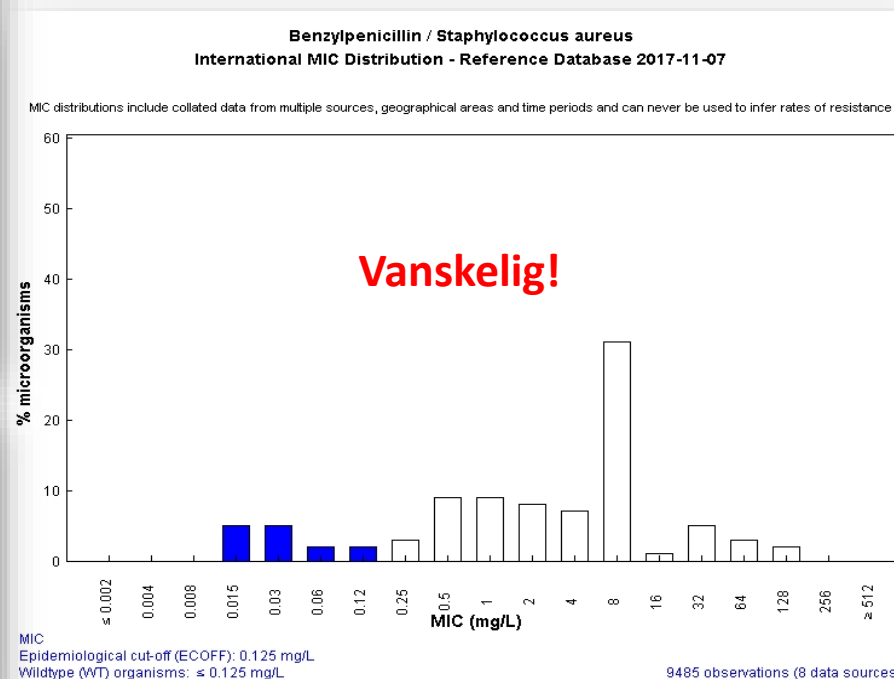
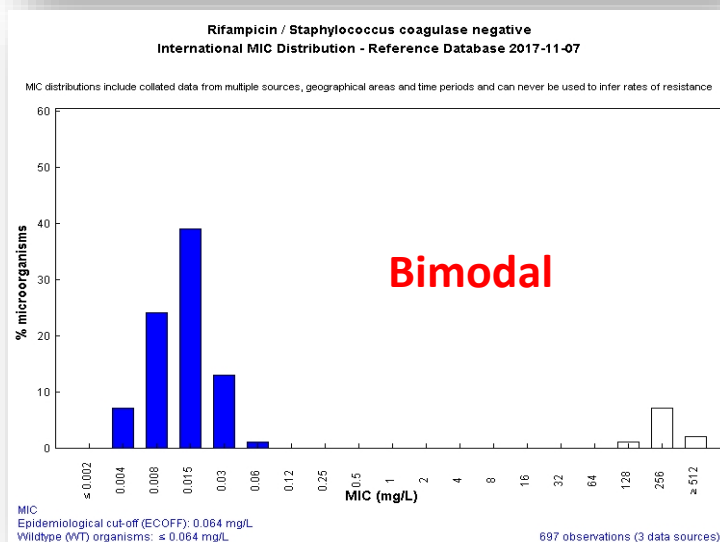
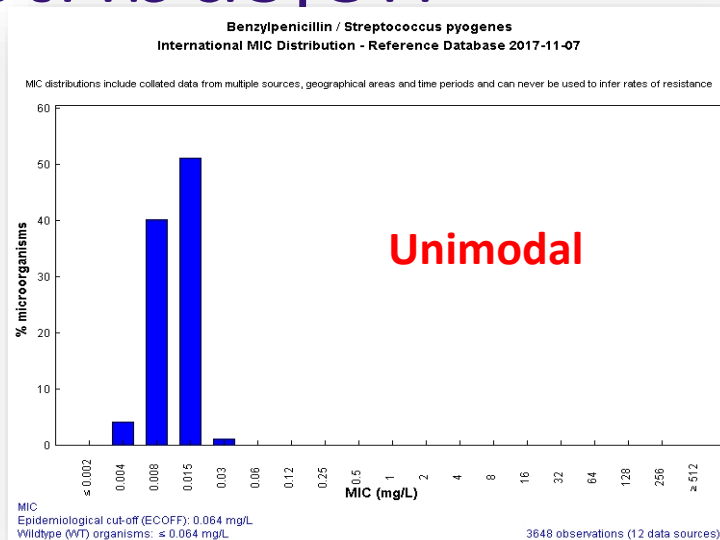
MIC-distribusjon / villtype



MIC-distribution



Brytningspunkt basert på MIC-distribusjon



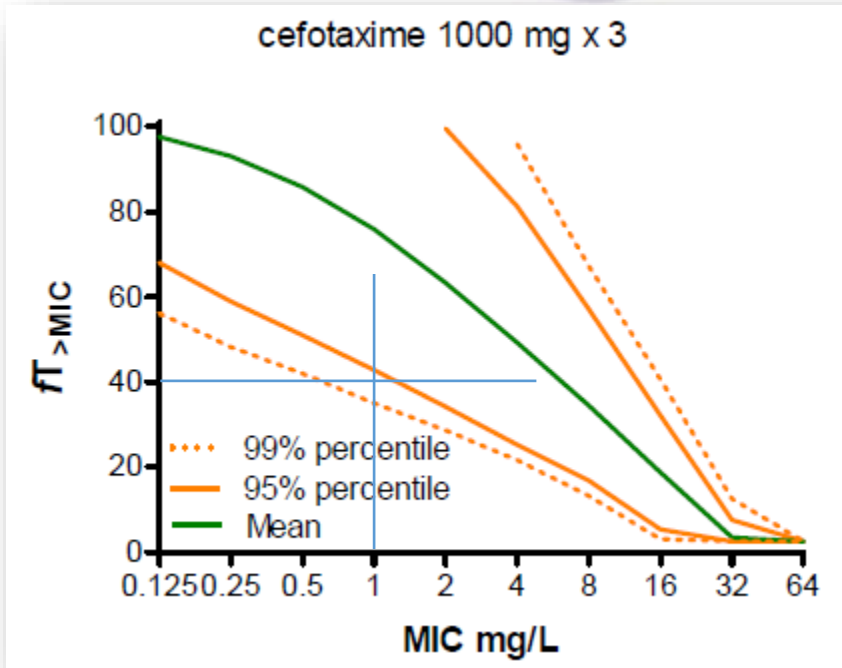
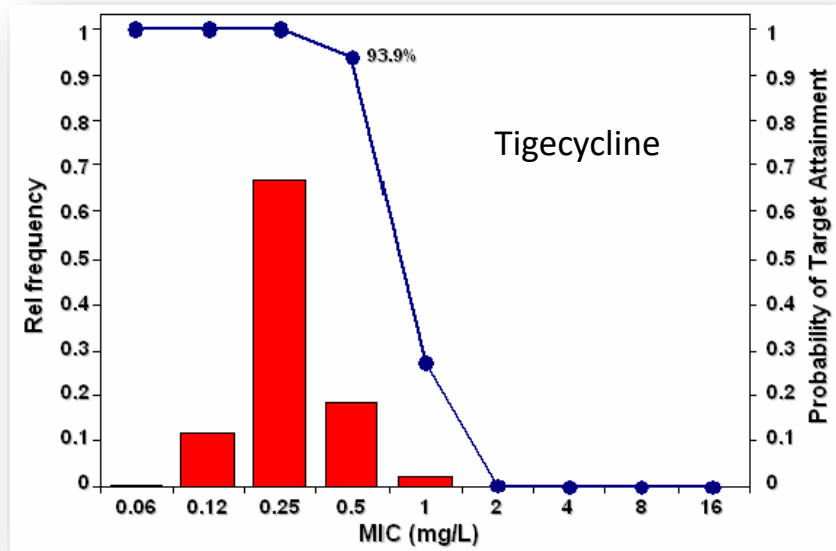
PK/PD – farmakokinetikk/-dynamikk

- Dyremodeller
 - Infiseres med bakterier (lunge eller muskelvev)
 - Gis ulike doser av antibiotika
 - Hvilken eksponering gir bakteriestase og bakteriedrap relatert til MIC for bakterien?



Monte Carlo simuleringer

- Farmakokinetiske data fra populasjonsstudier
- Datasimulering – Sannsynlighet for å oppnå farmakodynamisk mål



PK/PD – «artsuavhengige brytningspunkter»

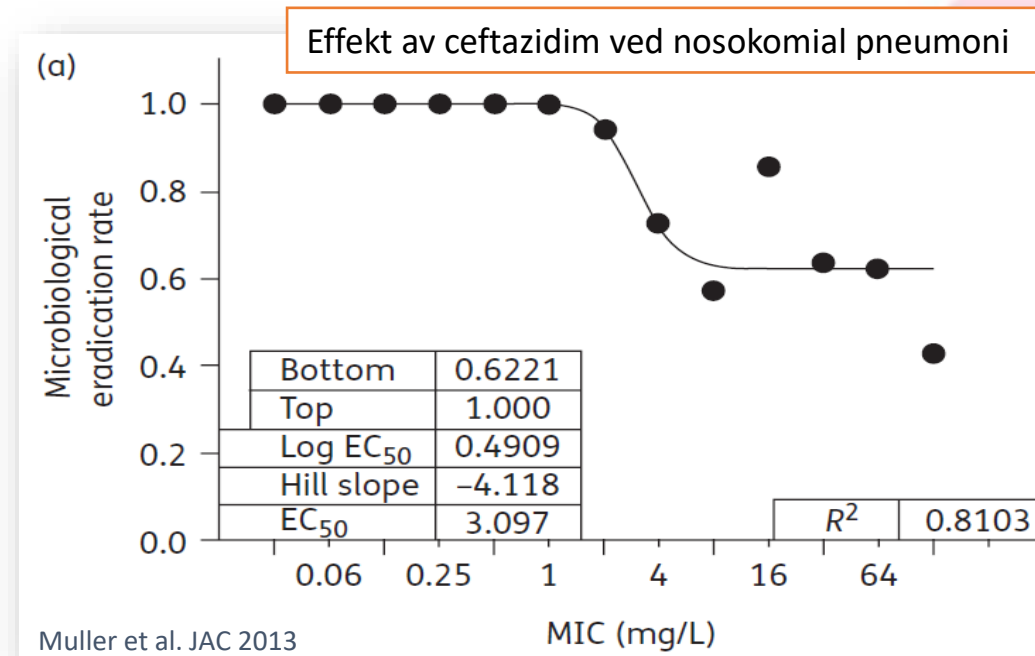
- Brytningspunkter utelukkende basert på PK/PD:
 - Oppnår tilstrekkelig konsentrasjon ved normal dosering til å kunne hemme mikrobe med gitt MIC-verdi.
 - Mangler klinisk dokumentasjon for at det faktisk virker!
 - Tar ikke hensyn til MIC-distribusjoner...
 - Vil avhenge av den mikroben forsøket er utført på...
- Fortsatt en avgjørende faktor ved fastsettelse av kliniske brytningspunkter og dosering.

NB! Skal ikke brukes klinisk



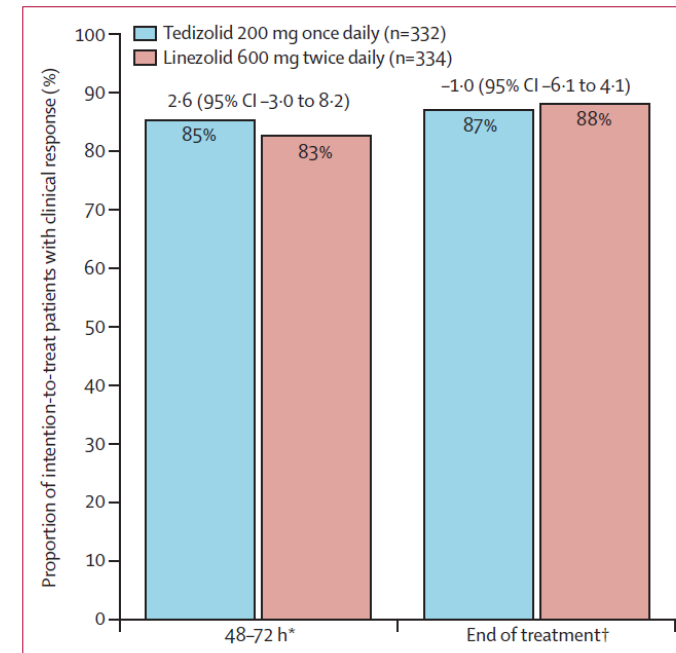
Mikrobiologisk respons

- Eradikere mikrobe – oppfølgende prøve?
- Etiologisk agens
 - Polymikrobielle infeksjoner
 - Spontan helbredelse / adjuvant behandling



Klinisk respons

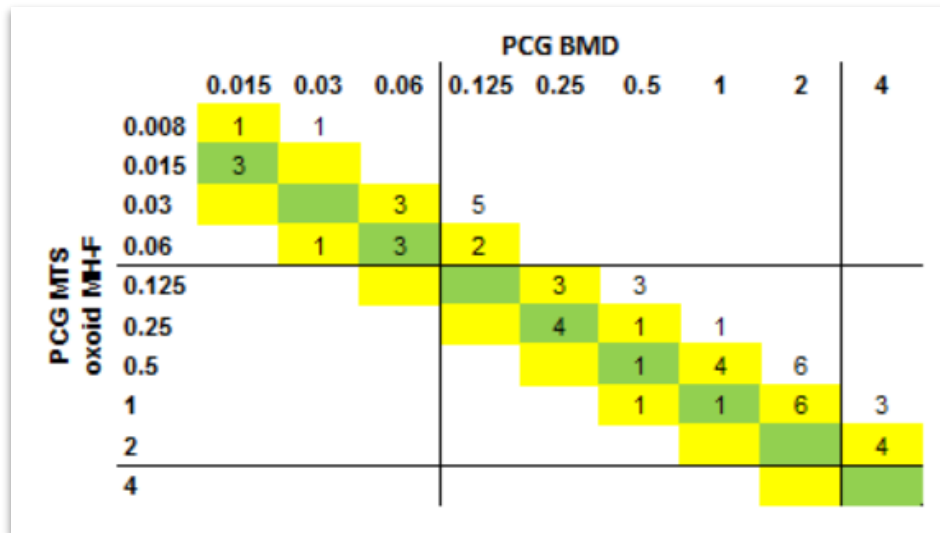
- Klinisk bra?
 - Vanskelig å skaffe god data – store studier
 - Som oftest sammenlignende studier med etablert behandling (non-inferiority)
- Spontan helbredelse /
adjuvant behandling



Moran et al. Lancet Infect Dis 2014



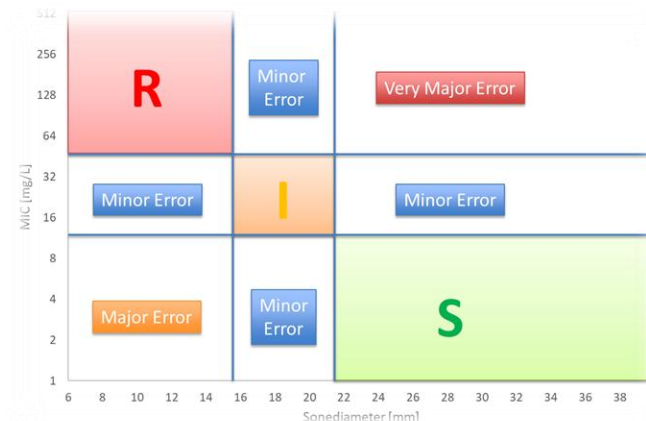
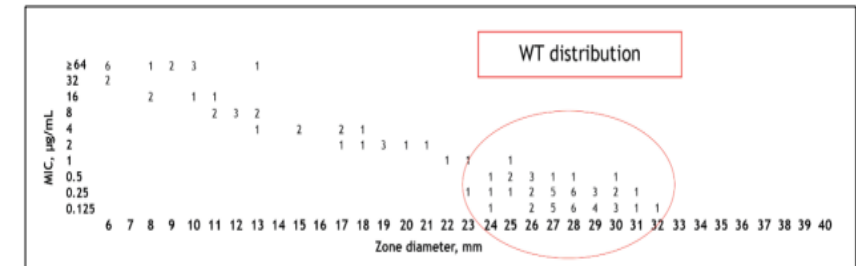
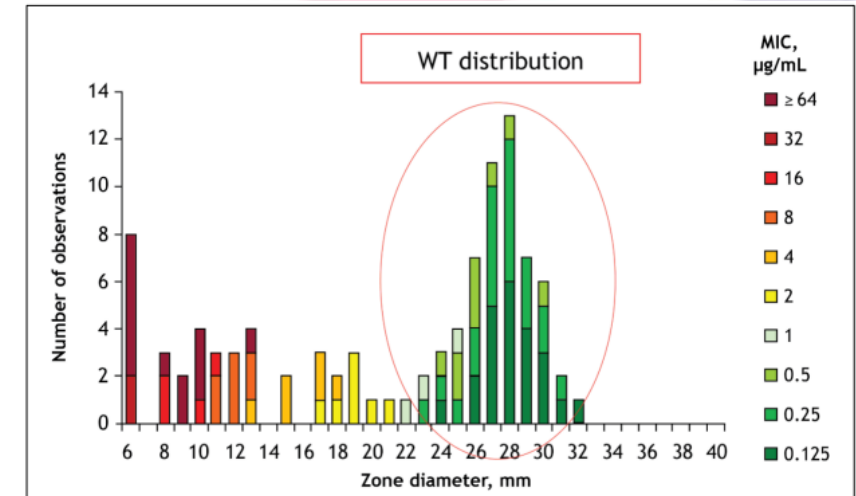
Korrelasjon med referansemetode



Absolute agreement:	12
-1 agreement:	24
+1 agreement:	2
Low ≥ 2 dilutions:	19
High ≥ 2 dilutions:	0
Essential agreement:	66,7 %
Lower than reference:	43
# reference $\leq$:	0
Higher than reference:	2
# reference $\geq$:	0
Negative bias:	75,4 %
Positive bias:	3,5 %
Bias:	-71,9 %

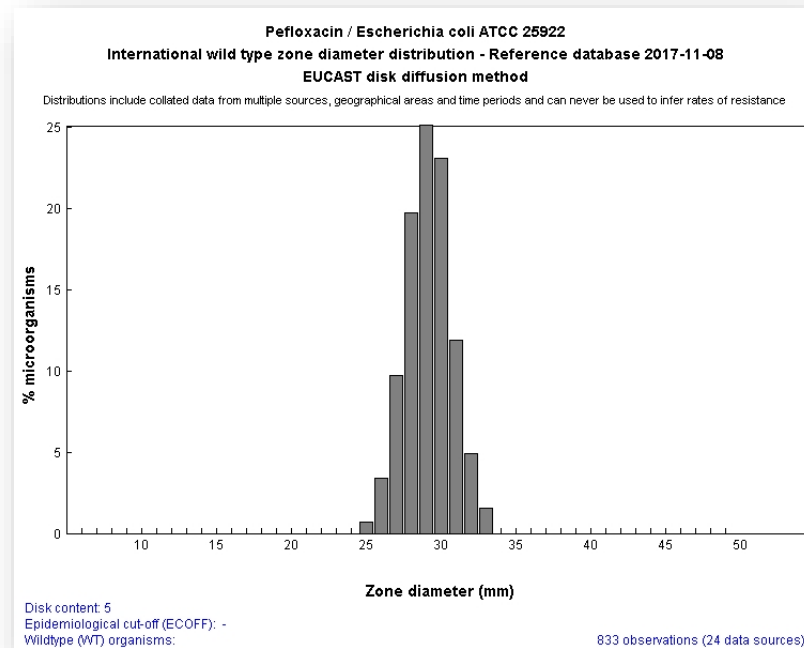
Essential agreement: Andel av resultater +/- 1 fortynningstrinn

Bias: Systematisk skjevhet



Usikkerhet

- Kan vi stole på resultatet?
 - Standardisert metode
 - Kvalitetskontroller
 - Kunnskap om bakgrunn for S-I-R-kategorisering



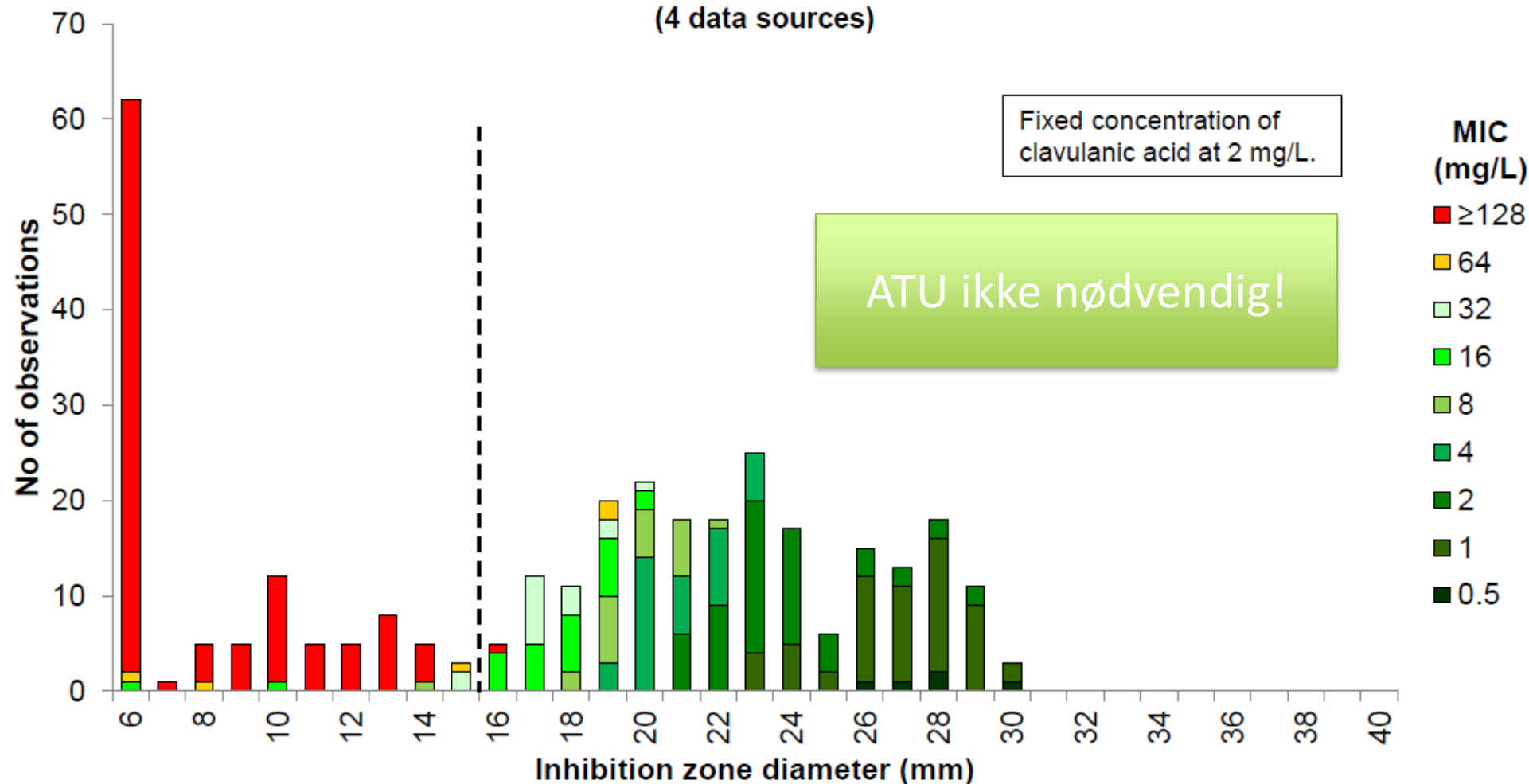
ATU

- Area of Technical Uncertainty – Område for teknisk usikkerhet
- Advarsel til laboratoriet!



Amoxicillin-clavulanic acid 20-10 µg vs MIC *Enterobacterales*, 325 isolates

(4 data sources)

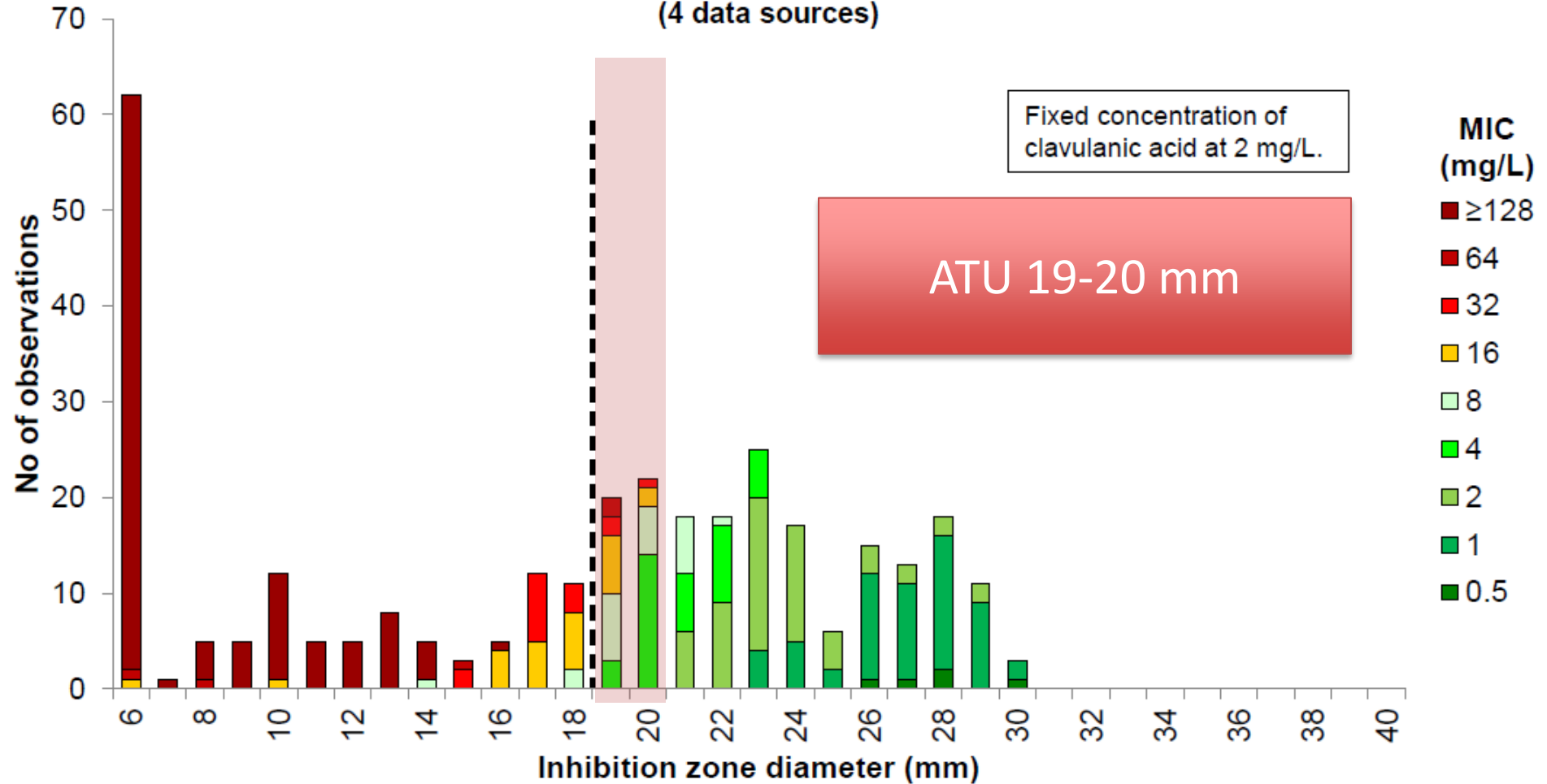


Breakpoints (uncomplicated UTI)

MIC S≤32, R>32 mg/L
Zone diameter S≥16, R<16 mm

Amoxicillin-clavulanic acid 20-10 µg vs MIC *Enterobacterales*, 325 isolates

(4 data sources)



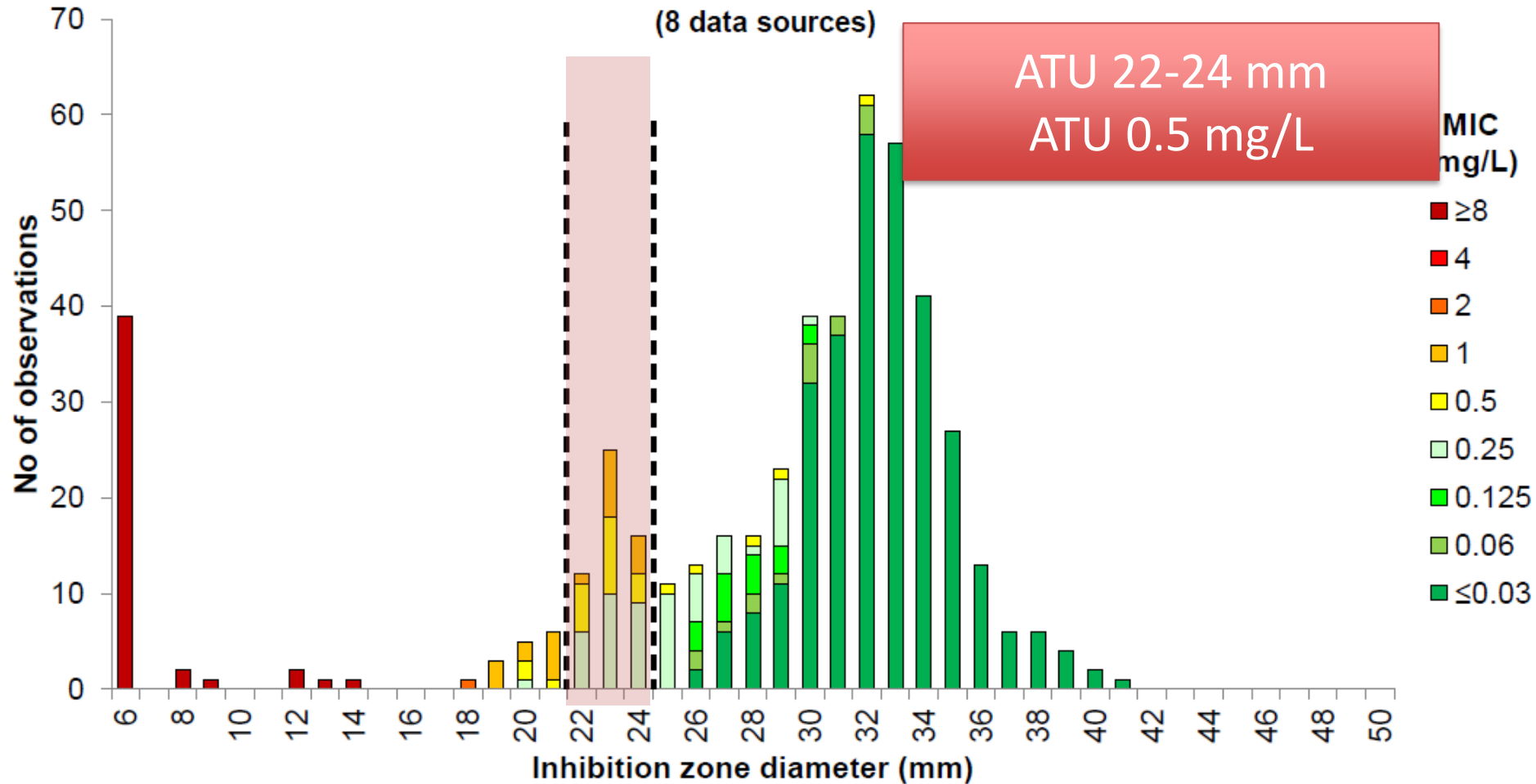
Breakpoints (systemic infections)

MIC S ≤ 8, R > 8 mg/L

Zone diameter S ≥ 19, R < 19 mm

Ciprofloxacin 5 µg vs. MIC

Enterobacterales, 471 isolates (490 correlates)

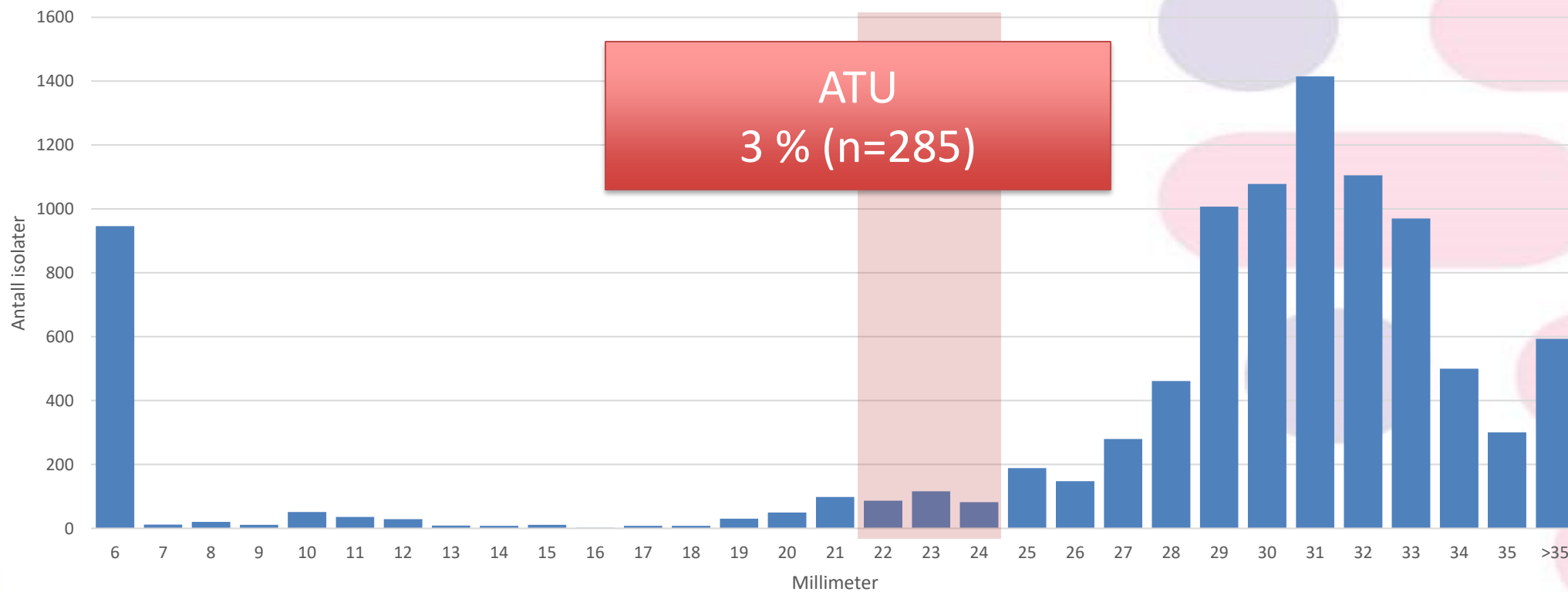


Breakpoints

MIC	S≤0.25, R>0.5 mg/L
Zone diameter	S≥25, R<22 mm

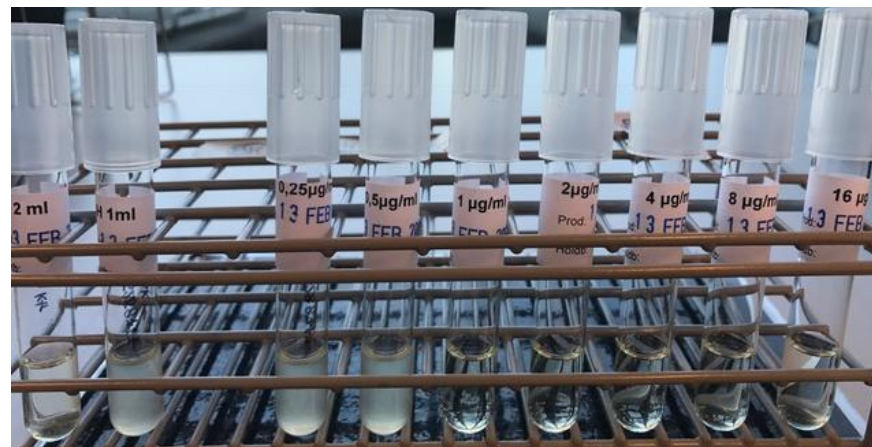
ATU praktisk betydning

Ciprofloxacin 5µg lappediffusjon *E. coli* 2019-2021 (Haukeland Universitetssjukehus)
n=9661



Håndtering

1. Repeter testen
2. Bruk en alternativ test
3. Ikke gi ut, eller svar ut med kommentar
4. Rapporter som mer resistent
5. **Diskuter med kliniker**



Mer informasjon

- www.eucast.org
- www.nordicast.org
- www.afa-gruppen.no



Nordic Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing			
Brytningspunktstabeller for tolkning av MIC-verdier og sonediametre			
NordicAST Versjon 7.1, 2017-05-19 [Basert på EUCAST Versjon 7.1]			
Innhold	Eksterne lenker	Side	Ansvarlig i NordicAST
Endringer		2	Anu Pätän-Sampo [anu.patan-sampo@hus.fi]
Generell informasjon		5	Anu Pätän-Sampo [anu.patan-sampo@hus.fi]
Enterobacteriaceae		7	Dennis Hansen [dennis.schroeder.hansen.01@regionh.dk]
<i>Pseudomonas</i> spp.		12	Christian Giske [christian.giske@karolinska.se]
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	EUCAST Guidance document	14	Iren H. Lohr [iren.hoyland.lohr@sus.no]
<i>Burkholderia cepacia</i>	EUCAST Guidance document	-	Dennis Hansen [dennis.schroeder.hansen.01@regionh.dk]
<i>Acinetobacter</i> spp.		15	Iren H. Lohr [iren.hoyland.lohr@sus.no]
<i>Staphylococcus</i> spp.		17	Kurt Fournsted [KFU@ssi.dk]
<i>Enterococcus</i> spp.		23	Christina "Tinna" Ahren [christina.ahren@vgregion.se]
Streptokokker gruppe A, B, C og G		27	Kurt Fournsted [KFU@ssi.dk]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		31	Annika Wistedt [annika.wistedt@ikalmar.se]
Streptokokker viridansgruppen (alfastreptokokker/evtige streptokokker)		34	Kurt Fournsted [KFU@ssi.dk]
<i>Haemophilus influenzae</i>		37	Dagfinn Skaare [dagfinn.skaare@siv.no]
<i>Moraxella catarrhalis</i>		40	Dagfinn Skaare [dagfinn.skaare@siv.no]
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		43	Dagfinn Skaare [dagfinn.skaare@siv.no]
<i>Neisseria meningitidis</i>		45	Dagfinn Skaare [dagfinn.skaare@siv.no]
Gram-positive anaerobier (unntatt <i>C. difficile</i>)		46	Ulrik Justesen [justesen@health.sdu.dk]
<i>Clostridium difficile</i>		48	Ulrik Justesen [justesen@health.sdu.dk]
Gram-negative anaerobier		49	Ulrik Justesen [justesen@health.sdu.dk]
<i>Helicobacter pylori</i>		51	Ulrik Justesen [justesen@health.sdu.dk]
<i>Listeria monocytogenes</i>		52	Anu Pätän-Sampo [anu.patan-sampo@hus.fi]
<i>Pasteurella multocida</i>		53	Dagfinn Skaare [dagfinn.skaare@siv.no]
<i>Campylobacter jejuni</i> og <i>Campylobacter coli</i>		55	Ulrik Justesen [justesen@health.sdu.dk]
<i>Corynebacterium</i> spp.		56	Kristian Helgeson [krisom@landspital.is]
<i>Aerococcus anophageadum</i> og <i>Aerococcus urinae</i>		58	Kaisu Rantakokko-Jalava [Kaisu.Rantakokko-Jalava@tyks.fi]
<i>Kingella kingae</i>		60	Anne-Mari Rissanen [Anne-Mari.Rissanen@lab.fi]
Artsuavhengige brytningspunkter og dosering		62	Christian Giske [christian.giske@karolinska.se]
Flytskjema Enterobacteriaceae og ESBL		66	Christian Giske [christian.giske@karolinska.se]
Flytskjema <i>Pseudomonas aeruginosa</i> og karbapenemaseer		69	Christian Giske [christian.giske@karolinska.se]
Flytskjema <i>S. pneumoniae</i> og betalaktamresistens		70	Annika Wistedt [annika.wistedt@ikalmar.se]
Tolkningsstabell streptokokker viridansgruppen og betalaktamresistens		71	Kurt Fournsted [KFU@ssi.dk]
Flytskjema <i>H. influenzae</i> og betalaktamresistens		72	Dagfinn Skaare [dagfinn.skaare@siv.no]
Expert rules	EUCAST Expert Rules	-	Christian Giske [christian.giske@karolinska.se]
Påvisning av resistensmekanismer	EUCAST Guidelines	-	Christian Giske [christian.giske@karolinska.se]
Brytningspunkter for topikal bruk av antibiotika	EUCAST Guidance document	-	Christian Giske [christian.giske@karolinska.se]
Resistensbestemmelse for arter og antibiotika uten brytningspunkter	EUCAST Guidance document	-	Christian Giske [christian.giske@karolinska.se]



Rationale for EUCAST clinical breakpoints

Agent	Trimethoprim-sulfamethoxazole	
Current version	1.0	5 June 2017
Previous versions		

Spørsmål?

