

Betalaktamresistens hos pneumokokker

AFA kurs 2017
Didrik F. Vestrheim



Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og metoder for resistensbestemmelse (AFA)

Disposisjon

- Om betalaktamer og resistensmekanisme hos pneumokokker
- Epidemiologi – resistente kloner og prevalens av pneumokokker med nedsatt følsomhet for penicillin
- Påvisning av nedsatt følsomhet for betalaktamer i laboratoriet



Betalaktamantibiotika

- Penicilliner
- Cefalosporiner
- Karbapenemer
- Virkningsmekanisme:
 - Binder til penicillinbindende proteiner (PBP)
 - Hindrer celleveggsyntese
 - Fører til celledød (baktericidi)

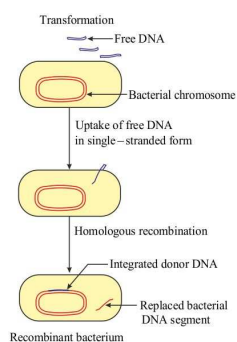


Betalaktamresistens

- Endring i penicillinbindende proteiner – PBP
 - Flere PBP'er (1A, 1B, 2A, 2B, 2X)
 - Små endringer i gener som koder for PBP gir proteiner med nedsatt bindingsaffinitet for penicilliner
 - Endrede PBP-gener kan overføres med homolog transformasjon
 - Akkumulering av flere resistensgener kan gi økt grad av resistens (høyere MIC-verdier)



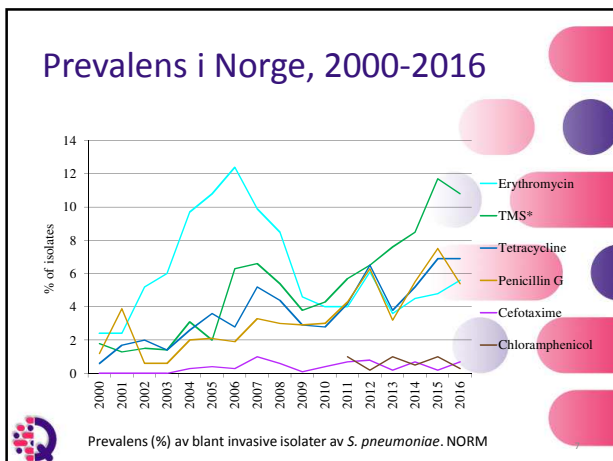
Homolog rekombinasjon



Betalaktamresistens og klonalitet

- Akkumulering av resistens over tid
- Penicillinresistens hos pneumokokker først beskrevet på slutten av 1960-tallet
- Flere resistente kloner med global utbredelse beskrevet



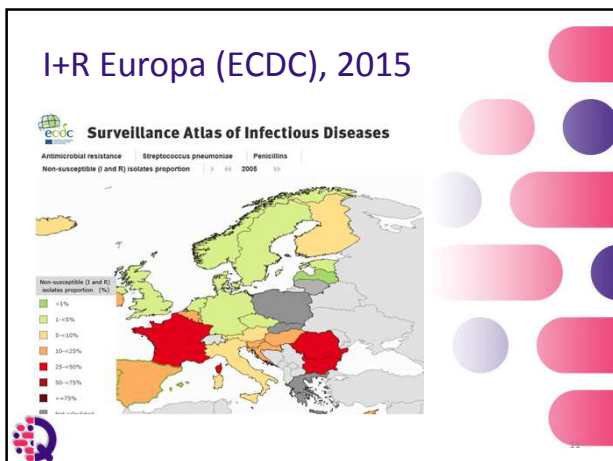
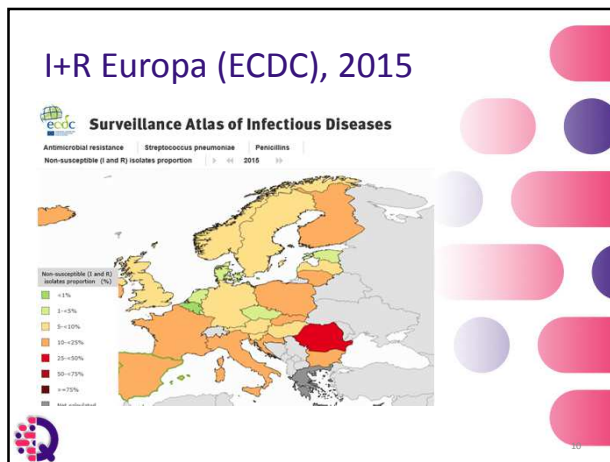


Følsomhet invasive isolater, 2016

	Breakpoints (mg/L)		Proportion of isolates (%)		
	Susceptible	Resistant	Susceptible	Intermediately susceptible	Resistant
Penicillin G	≤ 0.06	> 2	94.6	5.1	0.3
Cefotaxime	≤ 0.5	> 2	99.3	0.7	0.0
Ceftriaxone	≤ 0.5	> 2	99.5	0.5	0.0
Erythromycin	≤ 0.25	> 0.5	94.4	0.0	5.6
Clindamycin	≤ 0.5	> 0.5	95.8	-	4.2
Tetracycline	≤ 1	> 2	93.1	1.5	5.4
Trimethoprim-sulfamethoxazole*	≤ 1	> 2	89.2	2.9	7.9
Chloramphenicol	≤ 8	> 8	99.7	-	0.3
Oxacillin screen (mm)	≥ 20	< 20	89.9	-	10.1

Følsomhet luftveisolater, 2016

	Breakpoints (mg/L)		Proportion of isolates (%)		
	Susceptible	Resistant	Susceptible	Intermediately susceptible	Resistant
Penicillin G	< 0.06	> 2	91.8	8.2	0.0
Cefotaxime	≤ 0.5	> 2	98.6	1.1	0.3
Ceftriaxone	≤ 0.5	> 2	99.4	0.3	0.3
Erythromycin	≤ 0.25	> 0.5	88.9	2.1	9.0
Clindamycin	≤ 0.5	> 0.5	93.4	-	6.6
Tetracycline	≤ 1	> 2	89.7	1.3	9.0
Trimethoprim-sulfamethoxazole*	≤ 1	> 2	89.9	4.0	6.1
Chloramphenicol	≤ 8	> 8	99.2	-	0.8
Oxacillin screen (mm)	≥ 20	< 20	90.4	-	9.6



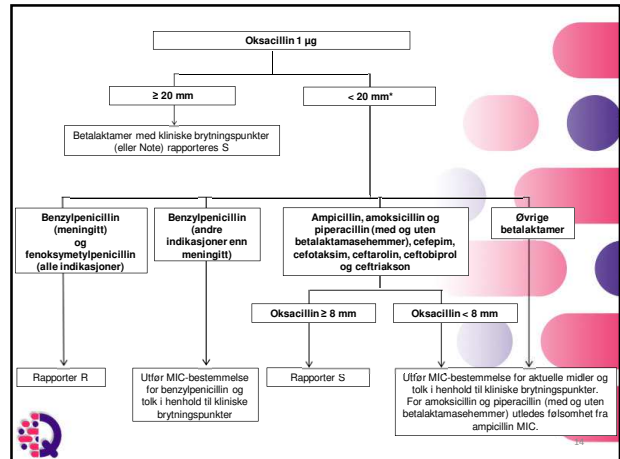
Brytningspunkt benzylpenicillin

	MIC-brytningspunkt (mg/L)	
	S ≤	R >
Benzylpenicillin (meningitt)	0.06	0.06
Benzylpenicillin (andre infeksjoner)	0.06	2

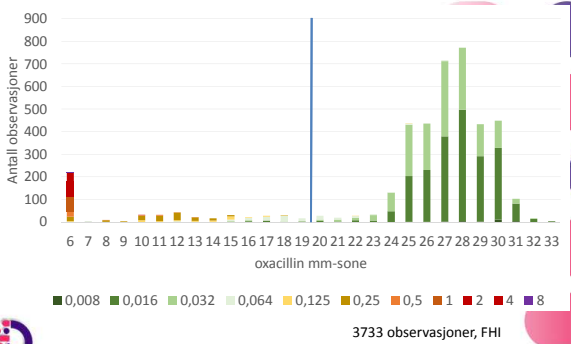
Screening for nedsatt følsomhet for betalaktamantibiotika

Oxacillin 1µg	Antibiotika	Videre testing og tolkning
> 20 mm	Alle betalaktamer med kliniske brytningspunkt (inklusive "note")	Rapporter S
< 20 mm*	Benzylpenicillin (meningitt) og fenoxymetylpencillin (alle indikasjoner)	Rapporter R
	Benzylpenicillin (andre indikasjoner enn meningitt)	Utfør MIC-bestemmelse for benzylpenicillin og tolk i henhold til kliniske brytningspunkter Oxacillin ≥ 8 mm: Rapporter S
	Ampicillin, amoxicillin og piperacillin (med og uten betalaktamashemmere) samt cefepim, cefotaxim, ceftarolin, ceftobiprol og ceftriaxon	Oxacillin < 8 mm: Utfør MIC-bestemmelse mot aktuelle antibiotika. For amoxicillin og piperacillin (med og uten betalaktamashemmere) overfør resultatet fra ampicillin MIC.
	Øvrige betalaktamer	Utfør MIC-bestemmelse mot aktuelle antibiotika og tolk iht brytningspunkter

*Utfør alltid MIC-bestemmelse for benzylpenicillin. Dette skal ikke forsinker rapportering som skissert i flytskjemaet.
Svårkommentar: "Bakterien har resistensmekanismer som kan medføre resistens mot andre penicilliner, cefalosporiner og/eller karbapenemer enn de som angis i svaret."



Oxacillin 1 µg vs. benzylpenicillin MIC



Oxacillin 1 µg vs. benzylpenicillin MIC

	0,008	0,016	0,032	0,064	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
6											
7	2										
8	1										
9											
10											
11											
12											
13	1										
14											
15	2	2									
16	5	3									
17	7										
18	1	1									
19	3	1									
20	6	6									
21	3	8									
22	9	10									
23	7	24									
24	49	81									
25	1	204	226								
26	1	230	206								
27	3	377	333								
28	4	494	275								
29	3	289	142								
30	11	318	121								
31	5	78	21								
32		15	2								
33	2	3									

Oxacillin 1 µg vs. benzylpenicillin MIC

	0,008	0,016	0,032	0,064	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
6											
7	2										
8	1										
9											
10											
11											
12											
13	1										
14											
15	2	2									
16	5	3									
17	7										
18	1	1									
19	3	1									
20	6	6									
21	3	8									
22	9	10									
23	7	24									
24	49	81									
25	1	204	226								
26	1	230	206								
27	3	377	333								
28	4	494	275								
29	3	289	142								
30	11	318	121								
31	5	78	21								
32		15	2								
33	2	3									

Oxacillin 1 µg vs. benzylpenicillin MIC

- Sensitivitet:
 - Sannsynlighet for at et resistent isolat kategoriseres som resistent i screeningprøven
- Spesifisitet:
 - Sannsynlighet for at sensitive isolater kategoriseres som sensitiv i screeningprøven

Oxacillin 1 µg vs. benzylpenicillin MIC

	0,008	0,016	0,032	0,064	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8
6			2		3	19	24	64	66	38	3
7		2				7	2				
8		1				2	2				
9						9	19	4			
10						4	24	5			
11						2	2			1	
12			1	3	5	33	2				
13		1		1	1	4	15	2			
14				1	6	10					
15		2	2	7	14	6					
16		5	3	11	2						
17		7			5						
18		1	1	26	2						
19		3	1	13							
20		6	6	17							
21		3	8	9							
22		9	10	8	1						
23		7	24	5							
24		45	81	4							
25	1	206	226	6	1						
26	1	230	206								
27	3	377	333	4							
28	4	484	275								
29	3	289	142								
30	11	318	121								
31	5	78	21								
32		15	2								
33	2	3									

Spesifisitet:
 $3620/(3620+111)=$
97 %

Sensitivitet:
 $405/(405+2)=$
99,5 %

Oppsummering

- Betalaktamresistens hos pneumokokker skyldes endringer i PBP
- I Norge har ca 5 % av invasive isolater nedsatt følsomhet. Andelen er noe større blant luftveisisolater
- Det er eget brytningspunkt for meningitt
- Oxacillin 1 µg brukes som screeningmetode for å påvise betalaktamresistens