

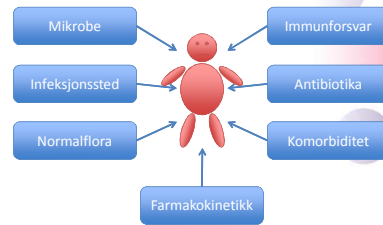
# Hemmeligheten med resistensbestemmelse

P. Christoffer Lindemann  
Overlege/stipendiat  
Haukeland Universitetssjukehus



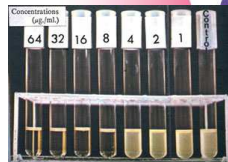
## Hva er resistensbestemmelse?

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



## Hva er resistensbestemmelse?

- Måler f.eks. MIC
  - Minimum Inhibitory Concentration
  - Den konsentrasjonen av et antibiotika som hemmer vekst av mikroben (*in-vitro*)
- Påvise resistensmekanisme
- MBC, MBEC
- Måle sonediameter eller annet substitutt for MIC



## Hva er resistensbestemmelse?

- Rapporterer S/I/R
  - Sensitiv/følsom
    - Høy sannsynlighet for terapeutisk suksess ved normal dosering
  - Intermediært følsom
    - Høy sannsynlighet for terapeutisk suksess dersom man kan gi høyere dose eller dersom man oppnår høy konsentrasjon ved infeksjonsstedet (økt eksponering)
  - Resistent
    - Høy sannsynlighet for terapeutisk svikt ved normal dosering

## Kliniske brytningspunkter

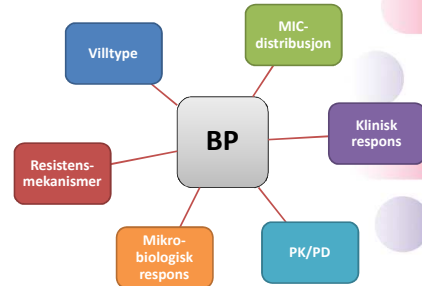
- MIC-verdiene som skiller S/I/R

*Staphylococcus* spp.

Øvrige antibiotika	MIC-brytpunkt (mg/L)		
	S	I	R
Kloramfenicol	8	8	8
Daptomycin	1	1	1
fosfomycin	1	1	1
Mupirocin (kun lokal behandling)	1	250	
Nitrofurantoin (kun ukomplisert UTI)	64	64	
Netapamulin (kun lokal behandling)	Note	Note	
Rifampicin	0.06	0.5	
Trimetoprim (kun ukomplisert UTI)	2	4	
Trimetoprim-sulfametoxazol	2	4	



## Hvordan fastsettes kliniske brytningspunkter (BP)?



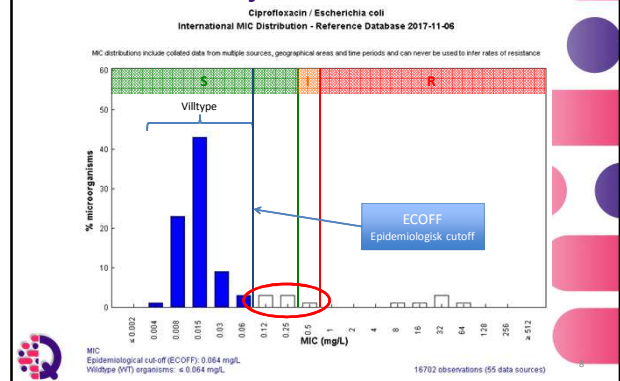
PK/PD: Farmakokinetikk og farmakodynamikk

## Resistensmekanismer

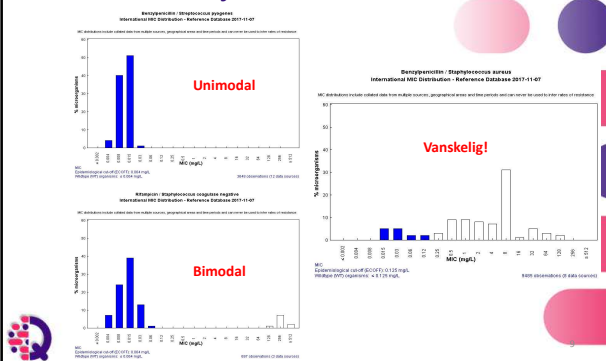
- Sikker sammenheng mellom resistensmekanisme og klinisk resistens
  - *mecA* i *S. aureus* -> Betalaktam-resistens
  - Mutasjon i *rpoB* i *M. tuberculosis* -> Rifampicin-resistens
- Ikke sikker sammenheng
  - Karbapenemaser i *E. coli* -> kan være klinisk følsom for karbapenemer!



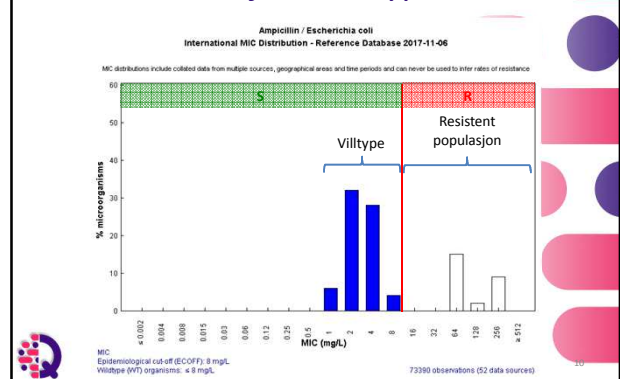
## MIC-distribusjon



## Brytningspunkt basert på MIC-distribusjon



## MIC-distribusjon / villtype



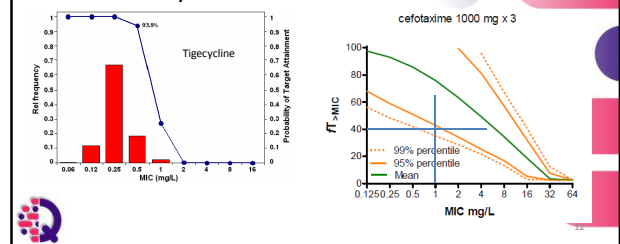
## PK/PD – farmakokinetikk/-dynamikk

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



## Monte Carlo simuleringer

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



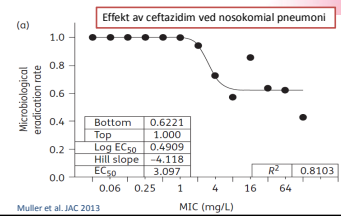
### PK/PD – artsuavhengige brytningspunkter

- 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...



### Mikrobiologisk respons

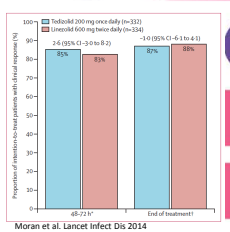
- Eradikere mikrobe – oppfølgende prøve?
- Etiologisk agens
  - Polymikrobielle infeksjoner
  - Spontan helbredelse / adjuvant behandling



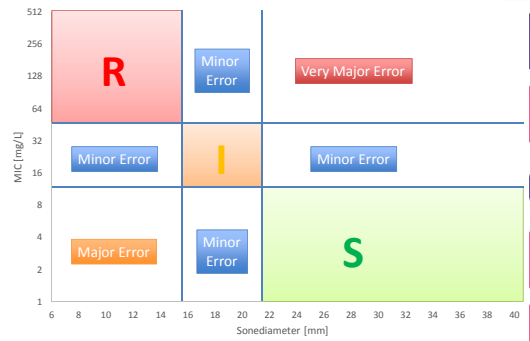
Muller et al. JAC 2013

### Klinisk respons

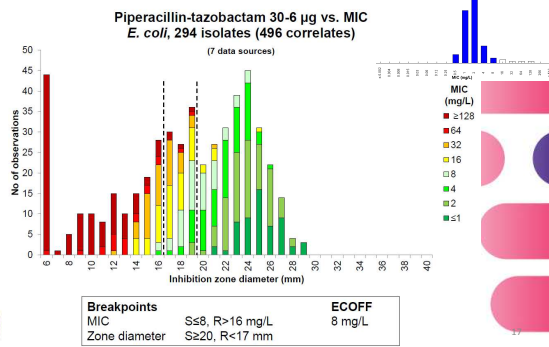
- Klinisk bra?
  - Vanskelig å skaffe god data – store studier
  - Som oftest sammenlignende studier med etablert behandling (non-inferiority)
- Spontan helbredelse / adjuvant behandling



### Korrelasjon med referansemetode

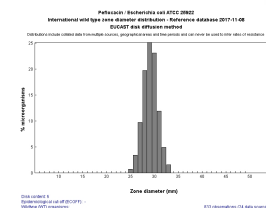


### Korrelasjon med referansemetode




### Usikkerhet

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




## Mer informasjon


- [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
- [www.nordicast.org](http://www.nordicast.org)
- [www.unn.no/afa](http://www.unn.no/afa)




EUCAST



NordicAST



Nordic Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

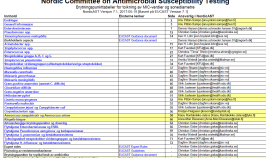


EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING  
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Rationale for EUCAST clinical breakpoints

Agent	Trimethoprim-sulfamethoxazole	
Current version	1.0	5 June 2017



## Spørsmål?

