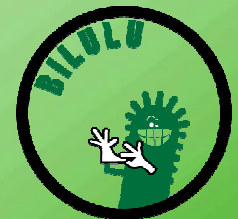


# **MDR Gram-negatieve bacteriën: Tijd voor actie?**

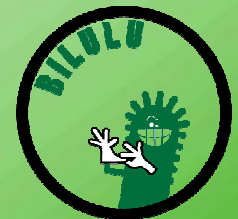
Bilulu Symposium 2012

Reinoud Cartuyvels



# Inhoud

1. Wat zijn Multi-Drug Resistente Gram-negatieve bacteriën (MDR-GNB)?
2. Komen MDR-GNB voor in België?
3. Waarom sporen we MDR-GNB op?
4. Hoe sporen we MDR-GNB op?



# Inhoud

1. Wat zijn Multi-Drug Resistente Gram-negatieve bacteriën (MDR-GNB)?  
**GNB waar de microbioloog zenuwachtig van wordt.**
2. Komen MDR-GNB voor in België?
3. Waarom sporen we MDR-GNB op?
4. Hoe sporen we MDR-GNB op?



# Inhoud

1. Wat zijn Multi-Drug Resistente Gram-negatieve bacteriën (MDR-GNB)?

2. Komen MDR-GNB voor in België?

Ja, MDR-GN komen, ook in België, in toenemende mate voor.

3. Waarom sporen we MDR-GNB op?

4. Hoe sporen we MDR-GNB op?



# Inhoud

1. Wat zijn Multi-Drug Resistente Gram-negatieve bacteriën (MDR-GNB)?

2. Komen MDR-GNB voor in België?

3. Waarom sporen we MDR-GNB op?

- voorkomen verspreiding
- voorspellen correcte antibiotherapie
- epidemiologie

4. Hoe sporen we MDR-GNB op?



# Inhoud

1. Wat zijn Multi-Drug Resistente Gram-negatieve bacteriën (MDR-GNB)?
2. Komen MDR-GNB voor in België?
3. Waarom sporen we MDR-GNB op?
4. Hoe sporen we MDR-GNB op?

Diverse methodes naargelang doel, aard van resistentie en kiem.

Moeilijk en complex gebeuren.







# Historiek

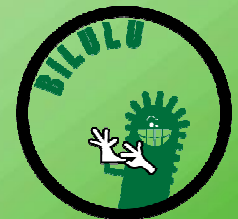
- 2006: Bilulu-poster ICAAC "Temocillin, cefepim and meropenem susceptibility of ESBL-producing Enterobacter aerogenes in Belgian hospitals."
- 2008-2009: Masterproef K. Kerkhofs, U Hasselt, "Development of a Screening Algorithm for the Phenotypic Detection of Resistance Mechanisms in Multi-Drug Resistant Gram-Negative Bacteria."
- 2009-2010: CAT R. Naesens, "Surveillance-kweken op de intensieve-zorg afdeling."
- 2010-2011: CAT E. Willems, "Evaluation and Development of a Phenotypic Screening Strategy for Emerging  $\beta$ -lactamases in Gram-negative Bacilli."





# Definitie MDR-GNB

- Eenduidige definitie ontbreekt!
- Fenotype versus resistentiemechanismen



# Definitie MDR-GNB

- Enterobacteriaceae vb. WIV MREA
  - R aan CF3 of AZT
  - &
  - R aan AG of FQ
  
- *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.*
  - R aan CAZ (PIPTAZ?)
  - &
  - R aan AG of FQ



# Definitie MDR-GNB

## Resistentiemechanismen:

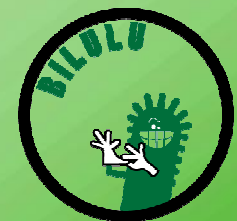
- ESBL
- AmpC plasmid-mediated or derepressed
- carbapenemases
  
- Overige (andere enzymes,  $\Delta$ permeabiliteit, efflux)



# Definitie MDR-GNB

Pragmatische definitie:

Gevoeligheidspatroon dat aanleiding geeft tot ernstige beperking van therapeutische mogelijkheden.



# Definitie MDR-GNB

Pragmatische definitie:

Gevoeligheidspatroon dat aanleiding geeft tot ernstige beperking van therapeutische mogelijkheden

=

**GNB waar de microbioloog zenuwachtig van wordt.**



# Epidemiologie

**Table 5.7:** Overall resistance and resistance combinations among invasive *E. coli* isolates tested against aminopenicillins, fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides (n= 49 847) in Europe, 2010

Resistance pattern	Number of isolates	% of total
Fully susceptible	21264	42.7
Single resistance (to indicated drug classes)		
Aminopenicillins	16244	32.6
Fluoroquinolones	1138	2.3
Aminoglycosides	118	0.2
Resistance to two classes of antimicrobial drugs		
Aminopenicillins + fluoroquinolones	4276	8.6
Aminopenicillins + third-generation cephalosporins	804	1.6
Aminopenicillins + aminoglycosides	686	1.4
Fluoroquinolones + aminoglycosides	88	0.2
Resistance to three classes of antimicrobial drugs		
Aminopenicillins + fluoroquinolones + aminoglycosides	1571	3.2
Aminopenicillins + third-generation cephalosporins + fluoroquinolones	1531	3.1
Aminopenicillins + third-generation cephalosporins + aminoglycosides	132	0.3
Resistance to four classes of antimicrobial drugs		
Aminopenicillins + third-generation cephalosporins + fluoroquinolones + aminoglycosides	1995	4.0

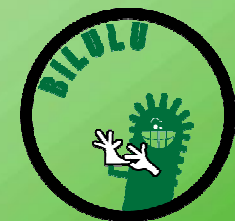
<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net>





# Epidemiologie

Figure 5.14: *Escherichia coli*: proportion of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins in 2010

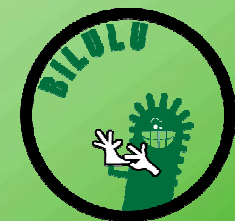


# Epidemiologie

**Table 5.6:** Number of invasive *E. coli* isolates resistant to third-generation cephalosporins (CREC) and proportion of ESBL-positive (%ESBL) among these isolates, as ascertained by the participating laboratories in 2010

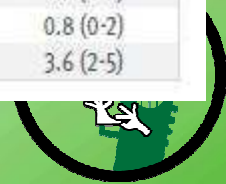
Country	Number of laboratories	Number of CREC	%ESBL
Austria	30	139	89.9
Bulgaria	12	35	91.4
Czech Republic	40	257	87.5
France	40	361	64.8
Germany	12	184	92.9
Ireland	26	133	82
Italy	1	23	100
Lithuania	7	20	95
Poland	20	56	87.5
Portugal	8	34	88.2
Slovenia	9	63	90.5
Spain	41	690	91.3

<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net>



**Table 5.8:** Number and proportion of invasive *K. pneumoniae* isolates resistant to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins, aminoglycosides and multiresistant (%R), including 95% confidence intervals (95% CI), reported per country in 2010

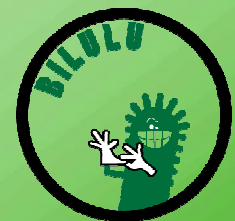
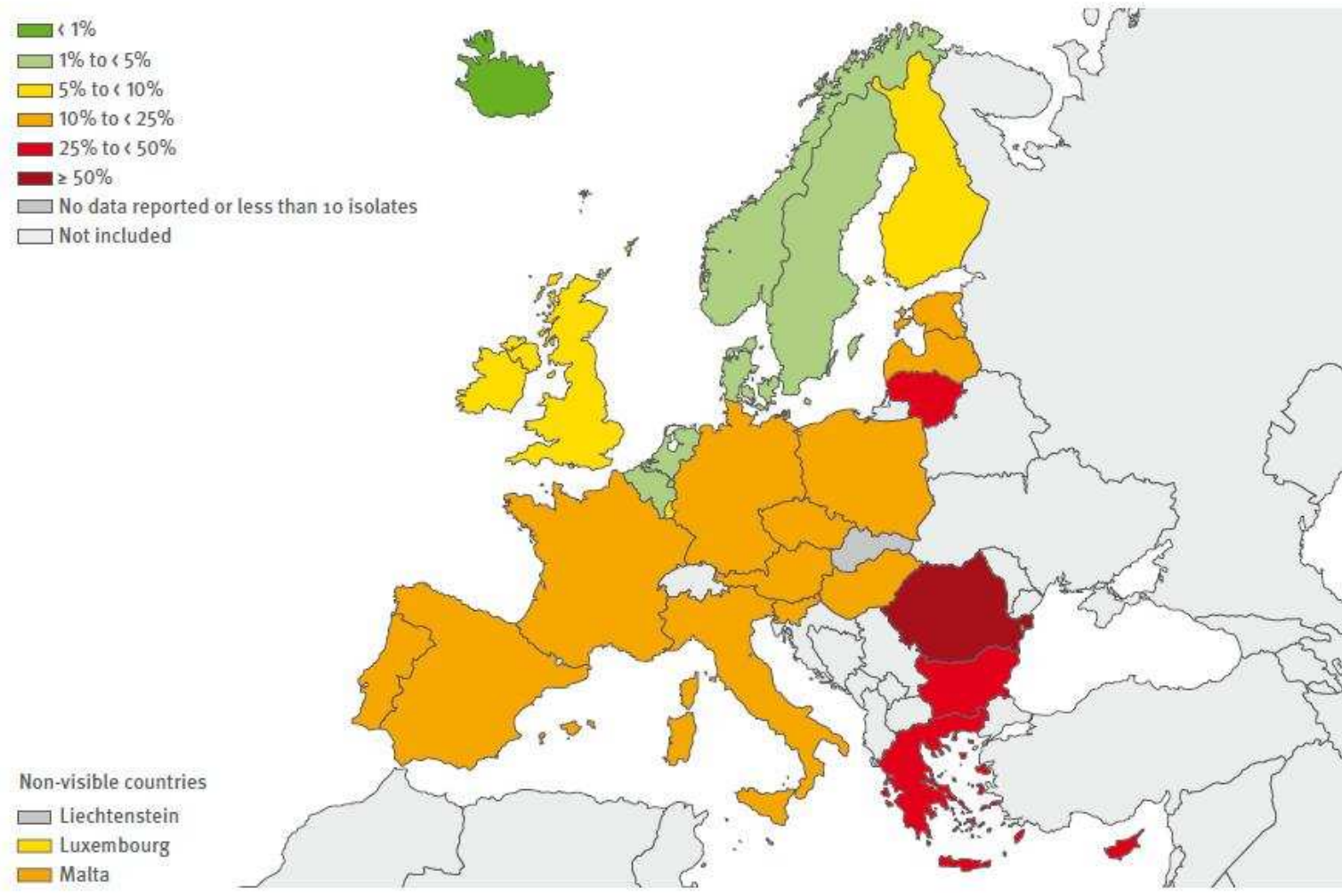
Country	Fluoroquinolones		Third-gen. cephalosporins		Aminoglycosides		Multiresistance*	
	N	%R (95%CI)	N	%R (95%CI)	N	%R (95%CI)	N	%R (95%CI)
Austria	720	18.2 (15-21)	720	12.6 (10-15)	720	5.6 (4-7)	716	1.8 (1-3)
Belgium	144	12.5 (8-19)	143	13.6 (8-19)	133	2.3 (0-6)	132	8.8 (0-4)
Bulgaria	126	52.4 (43-61)	127	75.6 (67-83)	127	68.5 (60-76)	126	43.7 (35-53)
Cyprus	67	38.8 (27-51)	67	34.3 (23-47)	67	19.4 (11-31)	67	19.4 (11-31)
Czech Republic	1263	55.1 (52-58)	1263	48.2 (45-51)	1245	46.7 (44-49)	1244	35.9 (33-39)
Denmark	673	11.3 (9-14)	559	10.6 (8-13)	799	6.1 (5-8)	557	5.4 (4-8)
Estonia	64	25.0 (15-37)	81	17.3 (10-27)	66	25.8 (16-38)	63	15.9 (8-27)
Finland	401	2.5 (1-5)	397	4.0 (2-6)	372	3.8 (2-6)	368	1.4 (0-3)
France	1527	21.8 (20-24)	1542	17.8 (16-20)	1542	17.7 (16-20)	1527	14.8 (13-17)
Germany	478	14.9 (12-18)	478	12.7 (10-16)	478	10.5 (8-14)	478	7.5 (5-10)
Greece	1676	70.9 (69-73)	1686	74.6 (72-77)	1687	61.7 (59-64)	1668	57.4 (55-60)
Hungary	504	42.9 (38-47)	512	43.9 (42-50)	514	47.9 (43-52)	502	37.8 (34-42)
Iceland	24	0.0 (0-14)	27	3.7 (0-19)	27	0.0 (0-13)	24	0.0 (0-14)
Ireland	318	8.2 (5-12)	318	8.5 (6-12)	318	6.9 (4-10)	318	2.2 (1-4)
Italy	696	38.5 (35-42)	701	46.5 (43-50)	735	29.1 (26-33)	685	26.3 (23-30)
Latvia	63	52.4 (39-65)	64	54.7 (42-67)	64	54.7 (42-67)	63	49.2 (36-62)
Lithuania	80	36.3 (26-48)	81	50.6 (39-62)	81	51.9 (40-63)	80	32.5 (22-44)
Luxembourg	33	9.1 (2-24)	33	6.1 (1-20)	32	6.3 (1-21)	32	3.1 (0-16)
Malta	57	15.8 (7-28)	57	12.3 (5-24)	57	12.3 (5-24)	57	5.3 (1-15)
Netherlands	644	7.0 (5-9)	641	7.2 (5-9)	644	6.5 (5-9)	638	3.8 (2-6)
Norway	476	7.4 (5-10)	479	2.1 (1-4)	471	1.7 (1-3)	468	1.1 (0-2)
Poland	221	33.0 (27-40)	232	39.7 (33-46)	231	31.2 (25-38)	209	23.0 (17-29)
Portugal	211	23.7 (18-30)	215	15.8 (11-21)	231	19.5 (15-25)	204	10.3 (6-15)
Romania	17	29.4 (10-56)	17	70.6 (44-90)	17	70.6 (44-90)	17	23.5 (7-50)
Slovenia	196	25.0 (19-32)	196	22.4 (17-29)	196	23.0 (17-29)	196	17.9 (13-24)
Spain	1161	13.6 (12-16)	1161	10.2 (9-12)	1161	8.7 (7-10)	1161	4.7 (4-6)
Sweden	405	4.7 (3-7)	700	1.7 (1-3)	642	1.2 (1-2)	364	0.8 (0-2)
United Kingdom	768	7.4 (6-10)	743	9.7 (8-12)	797	4.9 (4-7)	701	3.6 (2-5)





# Epidemiologie

Figure 5.35: *Pseudomonas aeruginosa*: proportion of invasive isolates resistant to carbapenems in 2010



**Table 5.11:** Number and proportion of invasive *P. aeruginosa* isolates resistant to piperacillin±tazobactam, fluoroquinolones, ceftazidime, aminoglycosides, carbapenems and multiresistant (%R), including 95% confidence intervals (95% CI), reported per country in 2010

Country	Piperacillin±tazobactam		Fluoroquinolones		Ceftazidime		Aminoglycosides		Carbapenems		Multiresistance*	
	N	%R (95%CI)	N	%R (95%CI)	N	%R (95%CI)	N	%R (95%CI)	N	%R (95%CI)	N	%R (95%CI)
Austria	503	8.7 (6-12)	500	15.6 (13-19)	461	7.6 (5-10)	500	10.0 (8-13)	473	14.4 (11-18)	503	8.5 (6-11)
Belgium	121	11.6 (6-19)	121	12.4 (7-20)	120	6.7 (3-13)	94	13.8 (8-22)	130	4.6 (2-10)	121	5.0 (2-10)
Bulgaria	41	14.6 (6-29)	42	21.4 (10-37)	37	18.9 (8-35)	42	19.0 (9-34)	42	31.0 (18-47)	42	14.3 (5-29)
Cyprus	48	18.8 (9-33)	47	17.0 (8-31)	48	16.7 (7-30)	48	10.4 (3-23)	48	29.2 (17-44)	48	14.6 (6-28)
Czech Republic	510	27.6 (24-32)	510	40.8 (36-45)	509	28.5 (25-33)	510	32.4 (28-37)	510	16.5 (13-20)	510	29.4 (25-34)
Denmark	361	3.9 (2-6)	360	6.1 (4-9)	358	2.8 (1-5)	375	1.3 (0-3)	356	3.1 (2-5)	360	1.9 (1-4)
Estonia	7	14.3 (0-58)	9	11.1 (0-48)	8	12.5 (0-53)	9	11.1 (0-48)	41	22.0 (11-38)	9	11.1 (0-48)
Finland	270	7.0 (4-11)	280	11.1 (8-15)	281	2.8 (1-6)	270	4.1 (2-7)	275	9.8 (7-14)	281	5.3 (3-9)
France	1125	20.3 (18-23)	1181	22.8 (20-25)	1009	12.7 (11-15)	1121	18.6 (16-21)	1186	17.8 (16-20)	1191	14.7 (13-17)
Germany	315	15.6 (12-20)	315	18.4 (14-23)	309	8.1 (5-12)	315	10.2 (7-14)	311	12.5 (9-17)	315	9.5 (7-13)
Greece	998	38.9 (36-42)	985	45.7 (43-49)	967	40.2 (37-43)	994	41.8 (39-45)	999	43.1 (40-46)	981	42.5 (39-46)
Hungary	596	13.8 (11-17)	629	26.7 (23-30)	635	10.6 (8-13)	634	29.0 (26-33)	635	24.7 (22-28)	636	17.8 (15-21)
Iceland	12	8.3 (0-38)	12	16.7 (2-48)	12	8.3 (0-38)	12	0.0 (0-26)	12	0.0 (0-26)	12	8.3 (0-38)
Ireland	218	8.3 (5-13)	218	10.6 (7-15)	216	6.0 (3-10)	219	4.6 (2-8)	216	6.5 (4-11)	219	5.0 (3-9)
Italy	429	21.2 (17-25)	467	31.0 (27-35)	407	17.7 (14-22)	467	23.3 (20-27)	509	22.0 (18-26)	467	20.8 (17-25)
Latvia	21	19.0 (5-42)	21	19.0 (5-42)	21	9.5 (1-30)	21	28.6 (11-52)	21	14.3 (3-36)	21	9.5 (1-30)
Lithuania	31	6.5 (1-21)	31	16.1 (5-34)	31	9.7 (2-26)	31	12.9 (4-30)	30	26.7 (12-46)	31	9.7 (2-26)
Luxembourg	25	8.0 (1-26)	25	20.0 (7-41)	25	0.0 (0-14)	25	8.0 (1-26)	25	8.0 (1-26)	25	8.0 (1-26)
Malta	42	35.7 (22-52)	42	23.8 (12-39)	42	14.3 (5-29)	42	31.0 (18-47)	42	23.8 (12-39)	42	28.6 (16-45)
Netherlands	374	4.3 (2-7)	375	4.3 (2-7)	372	2.7 (1-5)	376	2.4 (1-4)	371	2.7 (1-5)	375	1.1 (0-3)
Norway	163	3.1 (1-7)	165	3.6 (1-8)	162	2.5 (1-6)	167	0.6 (0-3)	168	1.2 (0-4)	167	0.6 (0-3)
Poland	163	29.4 (23-37)	158	27.8 (21-36)	151	21.9 (16-29)	145	29.7 (22-38)	167	24.6 (18-32)	163	23.3 (17-31)
Portugal	215	16.7 (12-22)	203	21.2 (16-27)	216	12.0 (8-17)	216	13.9 (10-19)	203	15.3 (11-22)	217	15.8 (10-19)
Romania	8	62.5 (24-91)	9	55.6 (21-86)	10	60.0 (26-88)	10	50.0 (19-81)	10	70.0 (35-93)	10	50.0 (19-81)
Slovenia	95	14.7 (8-23)	95	9.5 (4-17)	95	5.3 (2-12)	93	8.6 (4-16)	89	10.7 (7-15)	95	9.5 (4-17)
Spain	749	6.4 (5-8)	749	24.8 (22-28)	749	7.5 (6-10)	749	18.2 (15-21)	749	17.8 (15-21)	749	12.3 (10-15)
Sweden	272	1.1 (0-3)	317	6.3 (4-10)	311	2.9 (1-5)	278	0.0 (0-1)	337	4.5 (3-7)	329	0.3 (0-2)
United Kingdom	491	3.9 (2-6)	568	6.7 (5-9)	533	4.9 (3-7)	575	1.9 (1-3)	493	6.5 (4-9)	566	2.1 (1-4)

# Recent in België

- september 2008: VIM-1 Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* uit Griekenland
- juni 2010: plasmidegemedieerde carbapenemase producing enterobacterien (type New Delhi Metallo-  $\beta$ -Lactamase of NDM-1) uit Pakistan en Balkan
- 2011: toename carbapenem resistente Enterobacteriaceae in referentiecentrum met groter aandeel Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae (CPE).
- 2011: Epidemie in 3 ziekenhuizen, sporadische gevallen in 12 ziekenhuizen (Meeste patiënten geen bezoek aan CPE endemische landen)





# Recent in België

## • Richtlijn HGR i.v.m. CPE



**Hoge  
Gezondheidsraad**

**ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8791**

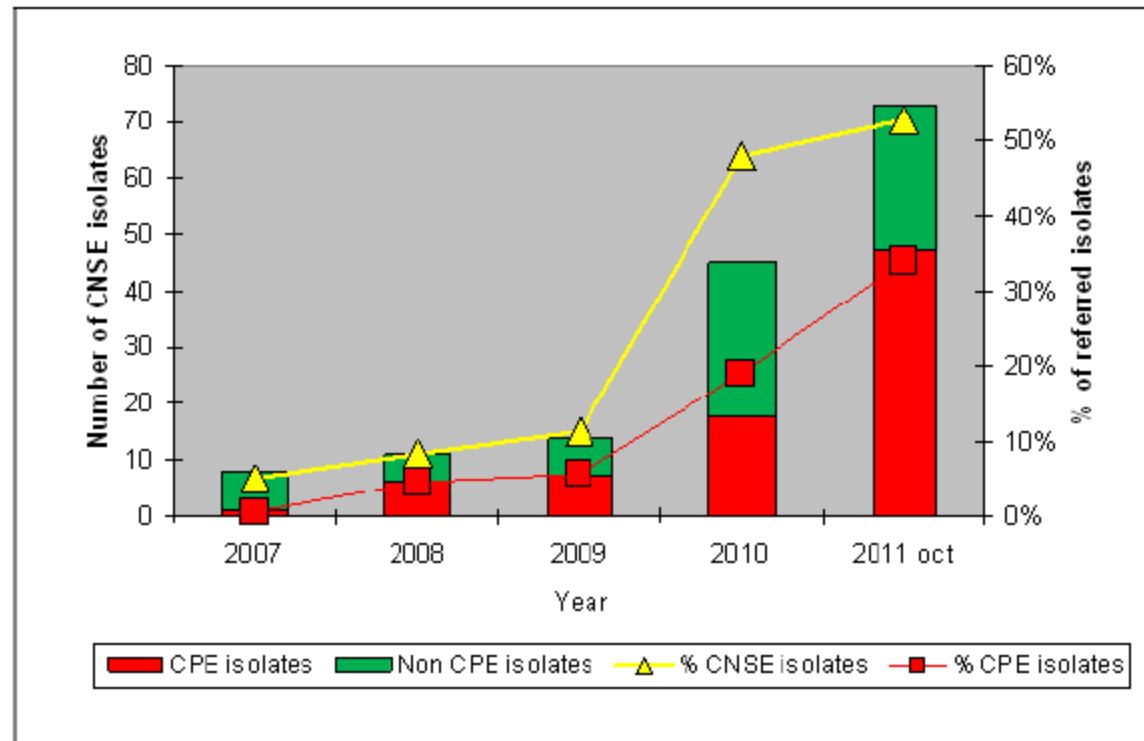
**Maatregelen te nemen naar aanleiding van de toename van carbapenemase  
producerende enterobacteriën (CPE) in België**

07 December 2011

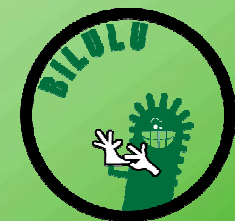


# Recent in België

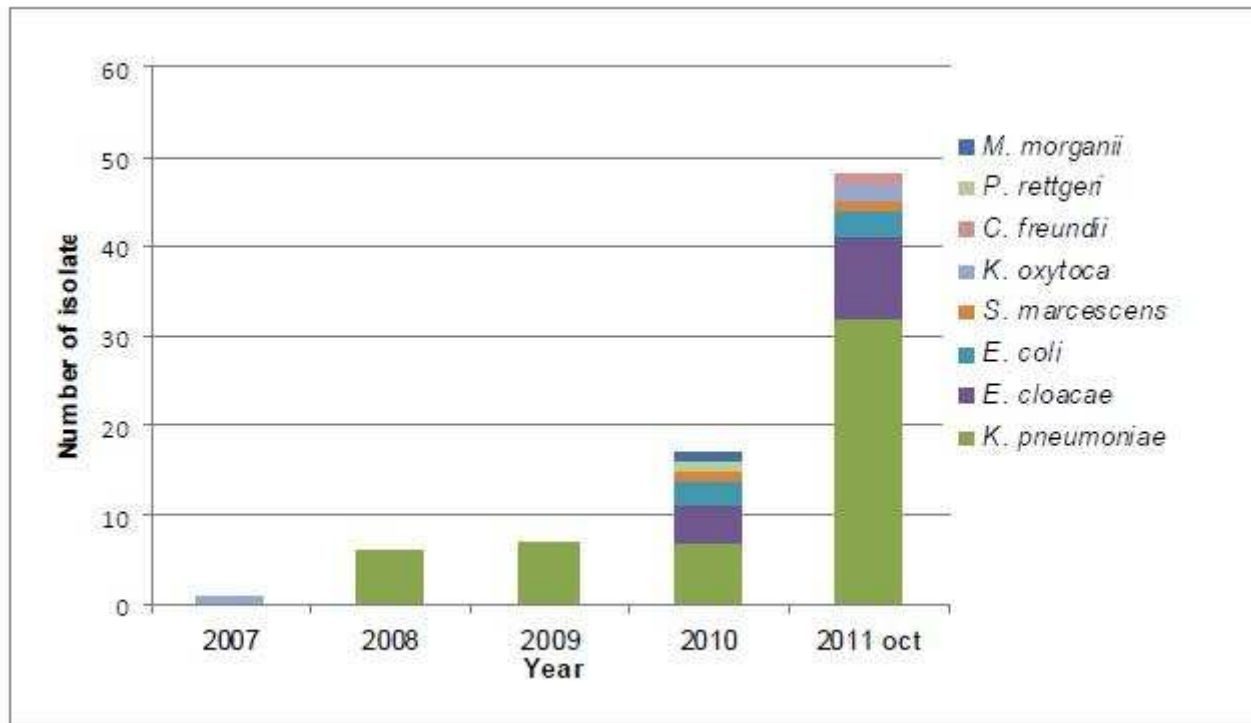
*Figuur 1. Evolutie van het aantal (en de proportie) carbapenem-verminderd gevoelige of resistente enterobacteriën die al dan niet een carbapenemase produceren, Nationaal referentiecentrum, België, (stammen door de ziekenhuislaboratoria op vrijwillige basis verzonden voor de periode van januari 2007– oktober 2011*



*CNSE: Enterobacteriaceae met verminderde gevoeligheid aan carbapenems, CPE: carbapenemase-producerende Enterobacteria-ceae*

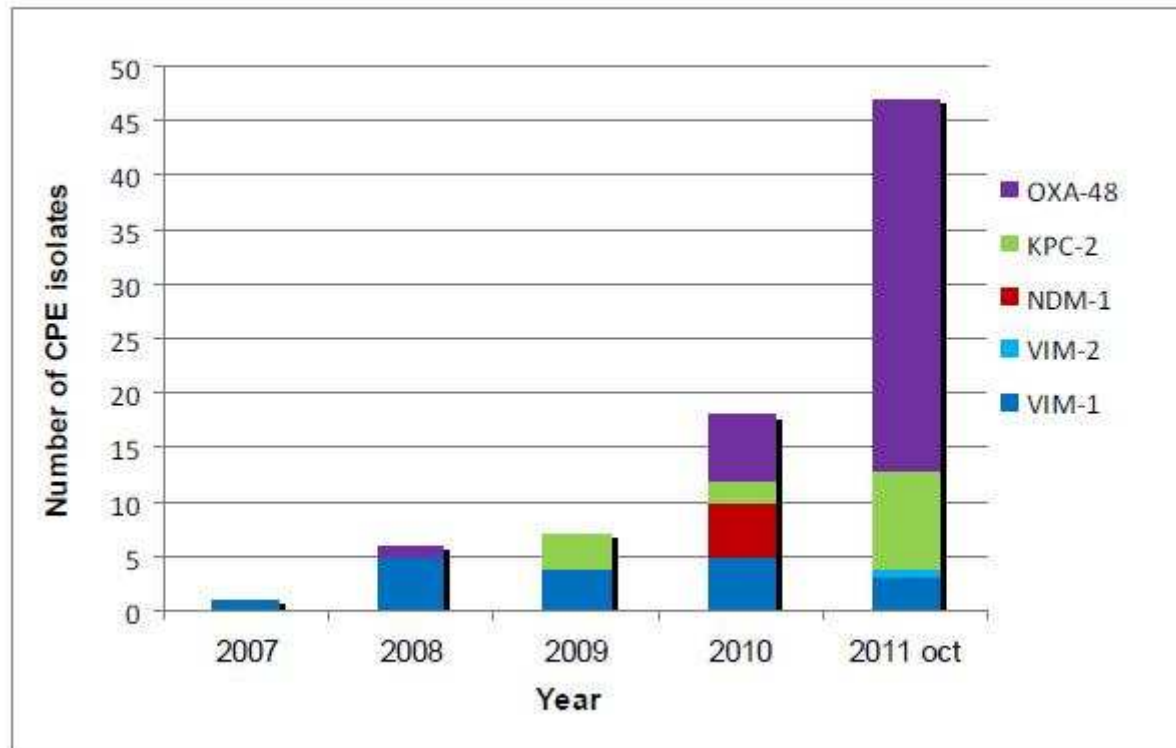


# Recent in België



# Recent in België

**Figuur 3.** Resistentiemechanismen van carbapenemase producerende enterobacteriën, Nationaal referentiecentrum, België, januari 2007- oktober 2011



# Belang van MDR-GNB?

- Infecties met MDR-GNB (ESBL+ Enterobacteriaceae)
  - hogere morbiditeit
  - hogere mortaliteit
  - prolonged hospital stay
  - hogere kosten gezondheidszorg

*Ramphal R. Clin Infect Dis. 2006; 4:164-72.*

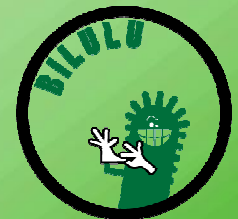
*Kim YK. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:1481-91.*

*Ho PL. Scand J Infect Dis 2002; 34:567-73.*



# Belang van MDR-GNB?

- Opsporen van MDR-GNB
  - ziekenhuishygiëne: voorkomen verspreiding
  - voorspellen correcte antibioticumtherapie
  - epidemiologie





# Belang van MDR-GNB?

**Ziekenhuishygiëne:** Actief opsporen van MDR-GNB om verspreiding tegen te gaan

## RATIO:

- verhoogd risico op horizontale transmissie op IZ oww. multipele manipulaties
- IZ patiënten verhoogde vatbaarheid infecties
- ↑ morbiditeit, mortaliteit, LOS, kosten
- outbreak controle mogelijk via actieve surveillance



# Opsporen van MDR-GNB?

**Maar** succesverhalen beperkt!

- horizontale transmissie versus selectie endogene kiemen
- horizontale transmissie species/stam afhankelijk
- wisselende epidemiologie in tijd en ruimte vb. E. aerogenes Tem-4, 24 in België
- kolonisatie  $\neq$  infectie

*Chan PC, Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28(4):423-9.*

*Langer AJ. Am J Infect Control. 2009; 37:73-5.*

*Laurent C. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:517-24.*

*Harris AD. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:105-8.*

*Bertrand X. Intensive Care Med 2001;27:1263-8.*

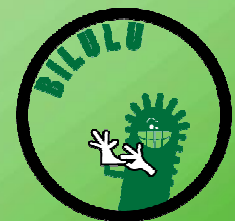


# Opsporen van MDR-GNB

BICS: opsporen van ESBL+ Enterobacteriaceae  
bij opname en op “regelmatige tijdstippen”  
op “risicodiensten”

## 18. Dient men bij opname van een patiënt ESBL-positieve Enterobacteriaceae / enterobacteriën op te sporen?

Opsporing in risico-eenheden is aanbevolen bij opname en op regelmatige tijdstippen tijdens het verblijf, gezien het ontbreken van literatuurgegevens buiten epidemische situaties en gezien de eenheden waarin deze epidemieën werden beschreven. De risico-eenheden die klassiek worden beschreven zijn: intensieve zorgen eenheden, eenheden voor brandwonden, eenheden oncologie-hematologie, hemodialyse, transplantatiecentra voor solide organen. Deze lijst is echter niet limiterend en het wordt aan de appreciatie/inschatting van de ziekenhuishygienisten overgelaten in functie van de lokale epidemiologie.



# In welke stalen sporen we MDR-GNB op?

## BICS: stoelgang of rectale wisser (GI-tractus)

### 5. Volstaat het één enkele plaats te bemonsteren bij een screening voor ESBL?

Ja, in tegenstelling tot MRSA zijn er geen duidelijke gegevens beschikbaar die de toegevoegde waarde aantonen van een uitgebreide screening in vergelijking met afnemen van slechts één enkel staal. Wanneer er slechts een enkel staal wordt afgenomen wordt de voorkeur gegeven aan een **stoelgangstaal of een rectale wisser**, aangezien ESBL-positieve bacteriën voornamelijk worden teruggevonden in de gastrointestinale flora.

Belangrijk ook is te noteren dat een wisser ter hoogte van de lies of ter hoogte van het perineum niet als alternatief kan worden voorgesteld voor de rectale wisser.



# Opsporen van MDR-GN in praktijk

- **Retrospectieve analyse** ESBL+ Enterobacteriaceae in ICU Virga Jesse Ziekenhuis 2009:  
36% enkel thv. perineum  
ondanks screenen keel (1x/w), urine (3x/w), TA (3x/w)!
- **Enquête** 21 Vlaamse ziekenhuizen:
  - 18 geen screening GI tractus
  - 1 ESBL+ *K. pneumoniae* op rectumwissers 1x/w
  - 2 "MDR kiemen" dmv. ceftazidime resistentie op wekelijkse perineale en keelwissers

*Naesens R. Journal of Hospital Infection 2010;76(4):354-5.*

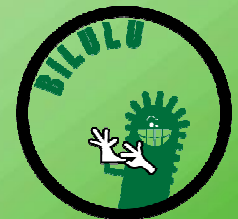


# Opsporen van MDR-GN in praktijk

Nut Ziekenhuishygiëne

Besluit:

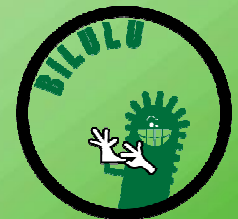
- Ziekenhuishygiënisch nut niet echt bewezen.
- Waarschijnlijk nuttig voor epidemische stammen.
- Opzoeken in rectaal staal/stoelgang noodzakelijk!





# Opsporen van MDR-GNB

Voorspellen van verwekker nosocomiale infectie en sturen "empirische" therapie.



# Opsporen van MDR-GNB



Studie in 24 Belgische ICU's:  
36% inadequate empirische therapie!

*Int J Antimicrob Agents. 2010; 35:375-81*



# Opsporen van MDR-GNB

## Oorzaken inadequate empirische therapie:

- hoog percentage MDR
- falen van gekende risicofactoren in voorspellen van "MDR involvement" (ligduur, antibioticagebruik)

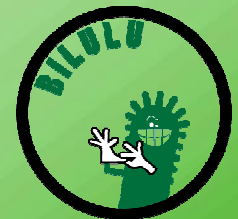
*"Enkel aanvaardbare percentages adequate therapie indien "meropenem based strategy" (90% adequate therapie;  $p < 0.001$ )"*



# Opsporen van MDR-GNB

Verwekker voorspellen met surveillance culturen voor

- Nosocomiale pneumonie
- Nosocomiale bacteriëmie

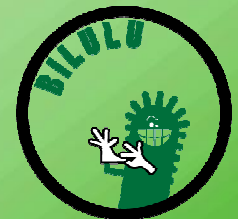


# Opsporen van MDR-GNB

Verwekker voorspellen met surveillance culturen voor

- Nosocomiale pneumonie (4-96%)
- Nosocomiale bacteriëmie (70-86%)

Percentage voorspelde etiologie sterk uiteenlopend!





# Opsporen van MDR-GNB

- frequentie afname van respiratoire surveillancesalen

<1x/w	24% voorspelde etiologie	(n=1)
1x/w	45%	(n=3)
2x/w	77%	(n=4)
≥ 3x/w	71%	(n=4)

- (semi)kwantitatief uitwerken van respiratoire stalen
- afname van bijkomende stalen:
  - gevoeligheid voorspellen MDR pneumonie hoger (+ 15%) bij afname suppl. rectaal staal
  - specificiteit daalt



# Opsporen van MDR-GNB

## Nut sturen empirisch antibioticumbeleid op IZ

### Besluit:

- Zinvol om MDR-GNB op te sporen in surveillancestalen
- Stalen en frequentie:

Neus Keel Perineum (of Rectum)

Bij opname en 1x/w  
MDR GN + MRSA

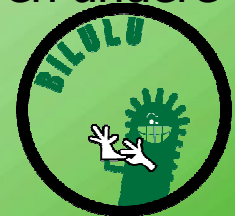
Respiratoire monsters

2x/w  
Alle mogelijke pathogenen +MDR  
ET aspiraat > sputum > keel

Urine

MAX 1x/w

- Gezien NPV > PPV  
Vermoeden VAP niet-kritisch zieke pt: houd vooral rekening met kolonisatie in RT  
Vermoeden VAP kritisch zieke pt: houd rekening met kolonisatie in RT én andere plaatsen (incl. rectum).



# Laboratoriumdetectie

## **CAT** **Critically Appraised Topic**

### **Evaluation and Development of a Phenotypic Screening Strategy for Emerging $\beta$ -lactamases in Gram-negative Bacilli.**

Author: Apr. Elise Willems

Supervisor: Dr. R. Cartuyvels, Dr. K. Magerman, Phd S. Nys

Search/methodology verified by: Dr. R. Cartuyvels

Date: 06 April 2011



# Laboratoriumdetectie

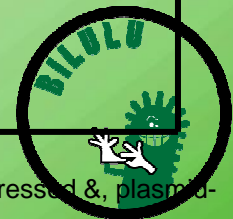
- Aard resistentiemechanisma
  - ESBL
  - derepressed of plasmid-mediated AmpC
  - carbapenemases
- Doel analyse
  - opsporen in surveillance stalen
  - opzoeken in klinische isolaten
  - confirmatie in klinische isolaten
- Aard kiem
  - Enterobacteriaceae, niet-induceerbaar
  - Enterobacteriaceae, induceerbaar
  - Non-Enterobacteriaceae



# Screening & confirmatie strategie

	Screenen		Confirmatie	
	Zonediam (mm)	MIC (µg/ml)		
<b>ESBL</b>	CTX ≤27	CTX ≥1	Non-inducible <i>Enterobacteriaceae</i>	AmpC coproducers <sup>1</sup>
	CTR ≤25	CTR ≥1	<u>CDDST</u> (CTX+CA)-CTX ≥ 5 mm OF (FEP+CA)-FEP ≥ 5 mm	<u>CDDST</u> <sup>2</sup> (CTX+BA+CA) – (CTX+BA) ≥ 5 mm <sup>3</sup> OF (CAZ+BA+CA)-(CAZ+BA) ≥ 5 mm <sup>3</sup>
CAZ ≤22	CAZ ≥1			
<b>Plasmid-mediated/ derepressed AmpC</b>	FOX <19 CFT ≤15	FOX ≥16 CFT ≥32 <sup>4</sup>	Etest Of BA-CDDST	
<b>Carbapenemase</b>	MEM ≤23	MEM ≥0.5	Klasse A (e.g. KPC)	MBL (e.g. VIIM)
			<u>Rosco KPC+MBL confirm ID</u>	Picaoe

1 Chromosomale (*Enterobacter* spp., *C. freundii*, *M. morgani*, *Providencia* spp., *Serratia* spp., *P. aeruginosa* & *A. baumannii*), derepressed & plasmid-mediated AmpC producers. 2 BA= 400µg 3 cut-off = 3mm voor *E. coli* 4 enkel met Etest bepaalbaar





# ESBL

- Opsporen in surveillance stalen

- MC + CAZ

- Chromogene agars:

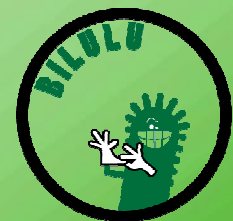
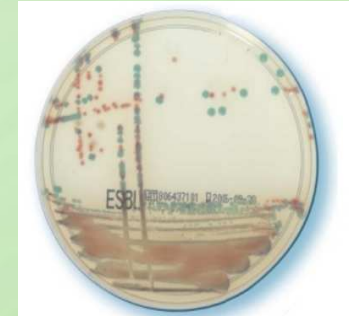
- selectieve isolatie & ID van ESBL+ Enterobacteriaceae

- commercieel beschikbaar: CHROMagar ESBL (Kanto Chemical), chromID ESBL (bioMérieux), Brilliance ESBL agar (Oxoid)

- werkbeparend, SN > MC+CAZ

- duur

- niet voor non-Enterobacteriaceae



# ESBL

- Opsporen in Enterobacteriaceae
  - CAZ + CTR of CAZ + CTX
  - Criteria CLSI

Guideline	Indicator antimicrobial agent(s)	Cut-off values for DD (mm)	Cut-off values for MIC determination (µg/mL)
CLSI [1]* ( <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> )  ( <i>P. mirabilis</i> )	Cefotaxime, CTX (30µg)	≤27	≥ 1
	Ceftriaxone, CTR (30µg)	≤25	≥ 1
	Cefpodoxime, CPD (10µg)	≤17	≥ 4
	Ceftazidime, CAZ (30µg)	≤22	≥ 1
	Aztreonam, ATM (30µg)	≤27	≥ 1
	Cefotaxime (30µg)	≤27	≥ 1
	Cefpodoxime (10µg)	≤22	≥ 1
BSAC [3] (Enterobacteriaceae)	Ceftazidime (30µg)	≤22	≥ 1
	Cefpodoxime alone (10µg)	≤19	>1
	Cefotaxime/ceftriaxone (30µg) combined with ceftazidime (30µg)	NA**	NA**
NVMM [4] (Enterobacteriaceae)	at least cefotaxime (30µg) and ceftazidime (30µg)	NA**	>1
		NA**	>1

**Table 1.** Recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI [1]), British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC [3]) and Netherlands Society for Medical Microbiology (NVMM [4]) on which antimicrobial agent(s) and cut-off value(s) should be used for ESBL-screening. \*CLSI recommends the use of more than one antimicrobial agent for screening as it improves the sensitivity of ESBL detection. But CLSI does not specify which antimicrobial agents should be best used. \*\* Not available.



# ESBL

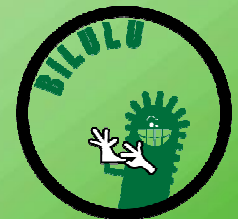
## ESBL Confirmatie

- CDDST
- Non-inducible Enterobacteriaceae
  - CTX en FEP, optimale SN, SP
- AmpC coproducing Enterobacteriaceae
  - CTX en CAZ, toevoegen boorzuur



# AmpC

- Opsporen in surveillance stalen: ?  
Rol van chromogene agars ongekend



# AmpC

- Opsporen in Gram-negatieve isolaten

verminderde gevoeligheid aan cefotetan

( $\leq 15$ mm of  $\geq 32$   $\mu\text{g/ml}$  )

combinatie SN & SP





# AmpC

- **Confirmatie:**

bewezen voor plasmid-mediated AmpC, geen gegevens voor derepressed AmpC

Disk potentiätietest met boorzuur

Etest® strips CN/CNI & FX/FXI

- ✓ 1 zijde: concentratiegradient cefotetan (CN) of cefoxitine (FX)
- ✓ Andere zijde: zelfde AB + constante [cloxacillin]



# Carbapenemase

- Opsporen in surveillance stalen
  - Chromogene agars
    - Nut vooral bewezen in KPC, VIM.
    - Quid OXA-48?
  - MC + MEM + ERT?
    - MEM  $\leq$  23 mm,  $\geq$  0.5  $\mu\text{g/mL}$
    - Quid OXA-48?
    - Extrapollatie MH naar Mc?
    - Verschillen PSAE, Enterobacteriaceae



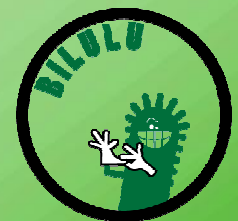
# Carbapenemase

- Confirmatie in Gram-negatieve isolaten  
= moeilijk  
afhankelijk van aard CP vb. klasse A (KPC), MBL



# Confirmatie

- Moleculaire confirmatie



- Dank voor uw aandacht!!!

