

## SAMMENDRAG

# Kartlegging av norske mikrobiologiske laboratorier i forhold til påvisning av karbapenemase-produksjon hos Gram-negative bakterier.

### Formål og gjennomføring

Formålet med undersøkelsen var å kartlegge status blant norske mikrobiologiske laboratorier med tanke på påvisning av karbapenemase-produksjon hos *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter* spp. Dette for å ha et bedre grunnlag for prioriteringer i Nasjonal kompetansetjeneste for påvisning av antibiotikaresistens (K-res) sitt videre arbeide med kompetansespredning på området.

Kartleggingen ble gjennomført som en spørreundersøkelse til medlemmer av K-res sitt faglige nettverk 13. juni 2019 og svarene ble mottatt i løpet av juni/juli 2019.

### Deltakere

Med unntak av ett laboratorium, besvarte alle 22 inviterte laboratorier på undersøkelsen.

### Generell oppsummering av resultater fra undersøkelsen

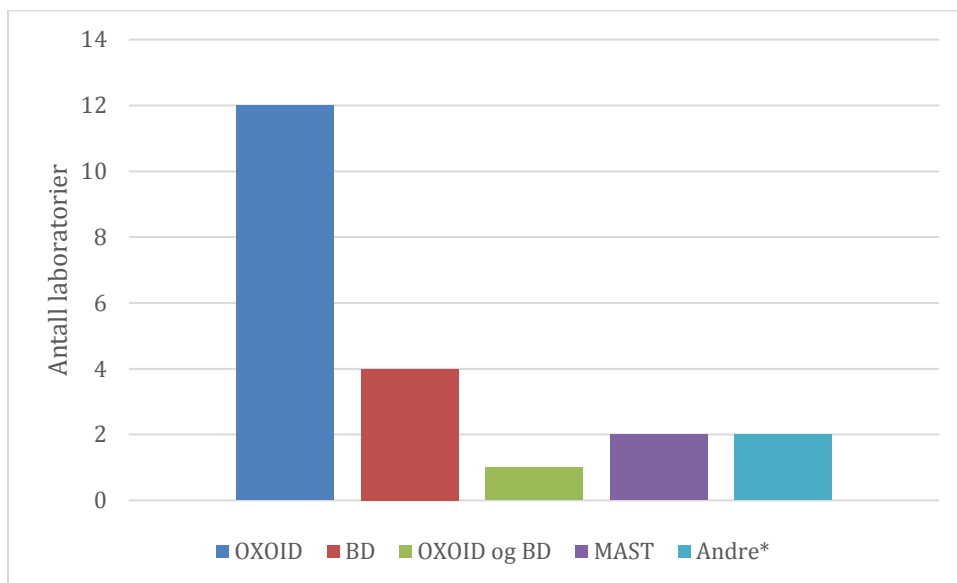
Alle laboratoriene som svarte på undersøkelsen følger NordicAST sine retningslinjer/ algoritmer (<http://www.nordicast.org/brytpunktstabeller>) ved mistanke om karbapenemase-produksjon hos *Enterobacterales* og *Acinetobacter* spp. (Tabell 1). To laboratorier rapporterer at de ikke bruker imipenem som markør for karbapenemase-produksjon hos *P. aeruginosa*, da VITEK2-kortet de benytter ikke inneholder imipenem. De øvrige laboratoriene bruker imipenem, meropenem og ceftazidime som markør på *P. aeruginosa*.

Tabell 1. Oversikt over hvilke kriterier de ulike laboratoriene benytter ved mistanke om karbapenemase-produksjon hos *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* og *Acinetobacter* spp.

Species	Kriterier	JA	NEI
<i>Enterobacterales</i>	Meropenem <28mm med disk diffusjon eller MIC >0.125 mg/L	100 %	
<i>P. aeruginosa</i>	Resistent mot imipenem og meropenem og ceftazidime	90,5 %	9,5 % <sup>1</sup>
<i>Acinetobacter</i> spp.	Meropenem resistente isolater (MIC >8 eller disk diffusjon <15mm)	100 %	

<sup>1</sup>Bruker ikke imipenem, da VITEK2-kortet ikke inneholder imipenem.

Med unntak av to laboratorier benytter alle laboratorier EUCAST disk diffusjon som metode for påvisning av nedsatt følsomhet for karbapenemer. Figur 1 viser fordeling av leverandører av meropenem antibiotikalapper til EUCAST disk diffusjonsmetoden.

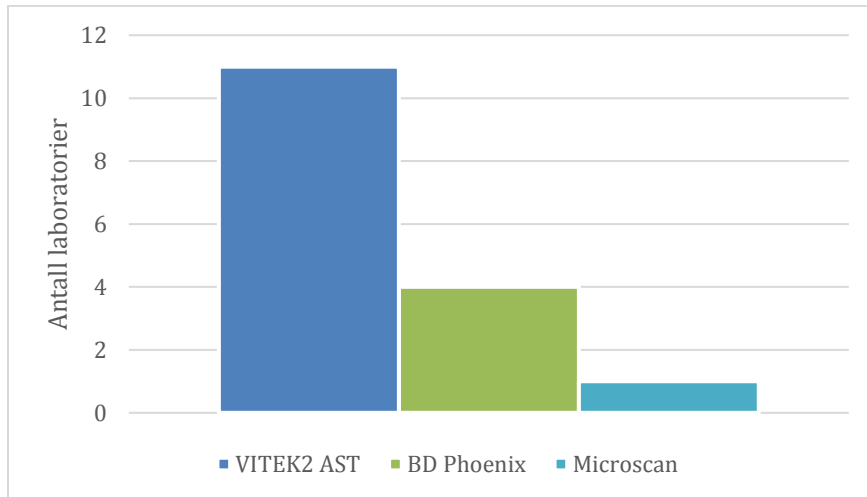


Figur 1 Oversikt over leverandører som laboratoriene bruker av meropenem antibiotikalapper til EUCAST disk diffusjon.

\*Andre: Bruker ikke disk diffusjon rutinemessig for Gram-negative staver.

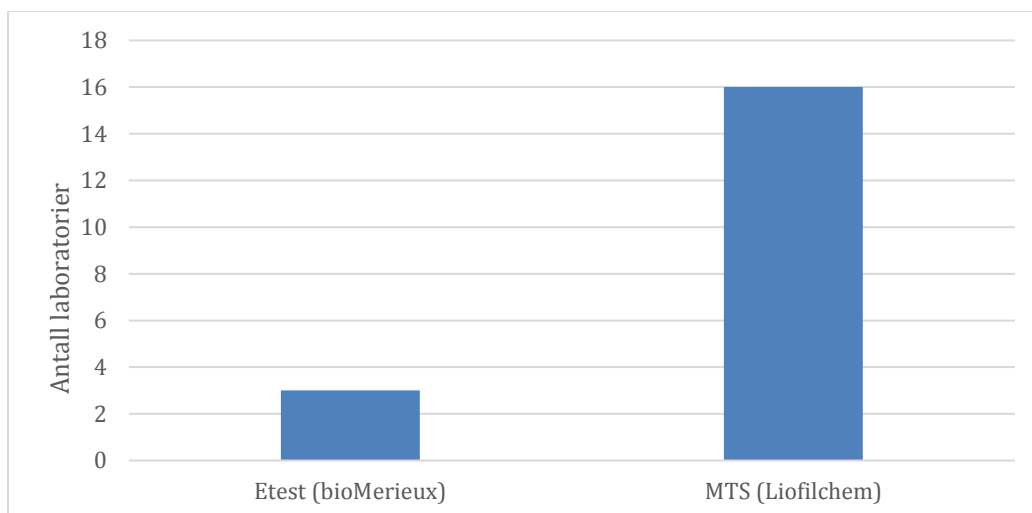
Automatisert resistenstesting for fenotypisk påvisning av nedsatt følsomhet for karbapenemer utføres av 16 laboratorier. Tilbakemeldingene viser at det i stor grad er (polikliniske) uriner som undersøkes med automatisert metode. I tillegg rapporterer flere laboratorier at de gjør supplerende resistensbestemmelse ved funn av nedsatt følsomhet

for meropenem, da automatisert metode ikke dekker meropenem screeningsbrytningspunkt på 0.125 mg/L. De automatiserte metodene vises i Figur 2.



Figur 2. Oversikt over automatiserte resistenstestingssystemer.

Med unntak av to laboratorier, utfører alle laboratoriene MIC gradient test som en del av fenotypisk påvisning av nedsatt karbapenemfølsomhet. Enkelte laboratorier bekrefter en usikker diskdiffusjon med gradienttest, mens andre setter opp MIC test ved alle funn med nedsatt følsomhet for meropenem. Leverandørene for MIC gradienttest brukt i de norske laboratoriene er vist i Figur 3.

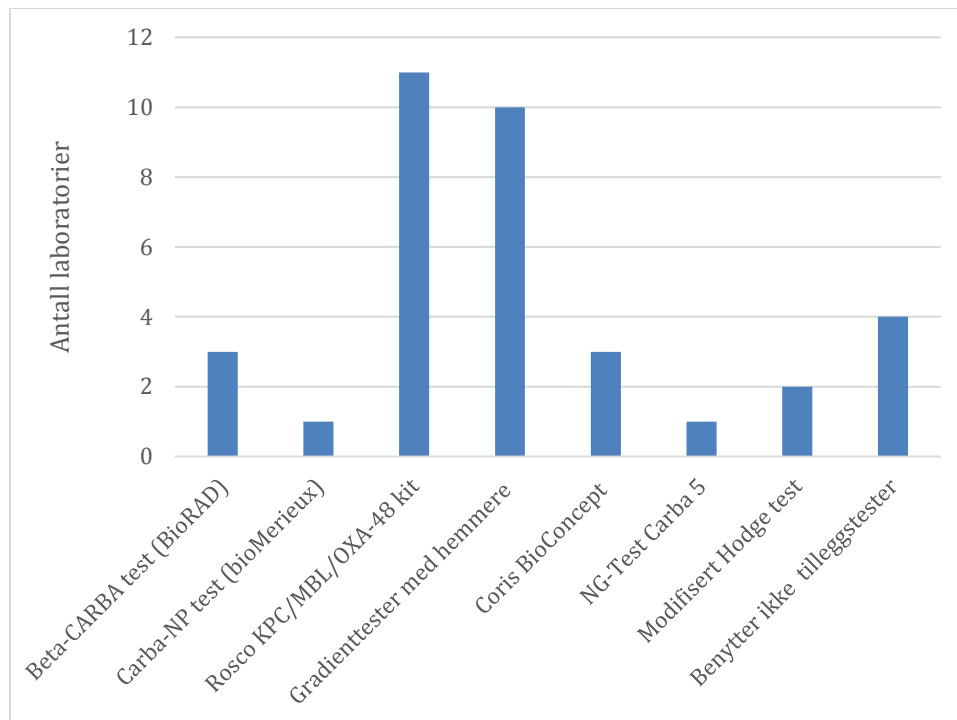


Figur 3. Leverandører av MIC gradient test.

Fem av laboratoriene (24%) har tatt i bruk mikrobuljongfortynningsmetoden som et ledd i resistenstesting av ulike antibiotika, men flere laboratorier har planer om å etablere metoden. Det er kommersielt tilgjengelige systemer/plater som er i bruk, ikke in-house metoder. Flere har tatt i bruk metoden for å kunne teste for colistin følsomhet, da dette er den eneste godkjente metoden for MIC-testing av dette antibiotikumet.

Vi sendte også ut spørsmålet om laboratoriene resistenstestet ulike prøvematerialer ved hjelp av ulike metoder, og 15 laboratorier (76%) svarte ja til dette. Også her kommer det frem at uriner i stor grad resistenstestes ved hjelp av automatiserte metoder, mens andre prøvematerialer resistenstestes med EUCAST disk diffusjonsmetoden og/eller MIC gradient testing.

Ved påvist mistanke om karbapenemase-produksjon med disk diffusjon eller automatisert metode benytter 20 av laboratoriene (95%) en alternativ metode for å bekrefte funn. Mange rapporterer at påvist redusert følsomhet for meropenem ved automatiserte metoder alltid verifiseres med diskdiffusjon og/eller MIC gradient test. For spesifikk påvisning av karbapenemase-produksjon benyttes biokjemiske tester, immunokromatografiske tester og kombinasjonsdisker, samt mer genspesifikke tester som GeneXpert og CheckDirect. Undersøkelsen viste at bruk av ulike fenotypiske tilleggstester er utbredt, dog er det fire laboratorier (19%) som ikke benytter fenotypiske tilleggstester for påvisning av karbapenemase-produksjon. Flest laboratorier benytter ROSCO KPC/MBL/OXA-48 kit'et ( $n=11/52\%$ ) og gradienttester i kombinasjon med hemmere ( $n=10/48\%$ ) for påvisning av karbapenemase-produksjon. En total oversikt over hvilke fenotypiske tilleggstester som er i bruk vises i Figur 4.



Figur 4.. Fenotypiske tilleggster i bruk for påvisning av karbapenemase-produksjon.

Av 21 laboratorier er det seks (29%) laboratorier som utfører molekylærgenetisk påvisning av karbapenemaser. GeneXpert er i bruk på 5 (24%) laboratorier, mens et laboratorium setter opp in-house PCR for metallo- $\beta$ -lactamase gener og Check-Direct CPE CARBA PCR. Flere laboratorier rapporterer at molekylærgenetiske undersøkelser av karbapenemasegener er under etablering.

Til slutt ble det spurt generelt om laboratoriene pr i dag har tilstrekkelig kompetanse/erfaring i påvisning av de epidemiologisk mest vanlige karbapenemasene (KPC, VIM, NDM og OXA-karbapenemaser) som detekteres i Norge. Her rapporterer laboratoriene at de har tilstrekkelig kompetanse på området, men det varierer i hvor stor grad. Flere svarer at de har kompetansen, men få positive prøver gjør at de ikke får så mye erfaring. To laboratorier svarer at de ikke har tilstrekkelig kompetanse.

Det kom også mange forslag/ønsker om hvordan K-res kan bidra til å øke den lokale kompetansen. Fortsatt mulighet for hospitering på K-res nevnes av mange. Nyhetsbrev, konkrete anbefalinger på valg av metoder for påvisning av karbapenemaser, relevante

artikler, nettbaserte kurs for bioingeniører og leger, foredrag på Skype og videreføring av det eksisterende kurset om resistensmekanismer samt tilgjengelighet for konkrete spørsmål på e-post ble også fremhevet. Et eget årlig kvalitetskontrollprogram for resistens og resistensmekanismer drevet av K-res, ble også foreslått. Et forslag var også at K-res kan sende ut tips og informasjon til alle laboratoriene, dersom vi mottar problemstammer der påvisningen er vanskelig.

På spørsmålet om deres laboratorium ville være interessert i å delta i en nasjonal multisenterstudie for påvisning av karbapenemase-produksjon med fenotypiske metoder var det tjue som var positive ved å svare ja, vil være interessert, kommer an på og kanskje.

Av andre kommentarer/ innspill som kom, ble det spesielt trukket frem at laboratoriene finner det nyttig at K-res sender ut e-post ved funn av påviste karbapenemasegener.

## Avslutning

Vi vil takke dere alle for at dere tok dere tid til å delta på denne kartleggingen og for alle innspill i forhold til videre kompetansespredning.

Ut i fra tilbakemeldingene trekker vi følgende konklusjoner:

- De norske laboratoriene følger NordicAST sine retningslinjer ved mistanke om karbapenemase-produksjon hos *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter* spp.
- Mange laboratorier ( $n=16$ ) benytter automatisert resistenstesting på utvalgte prøvematerialer for fenotypisk påvisning av nedsatt følsomhet for karbapenemer. I forbindelse med dette er det positivt at flere laboratorier utfører supplerende resistensbestemmelse ved funn av nedsatt følsomhet for meropenem, da automatisert metode ikke dekker meropenem screeningsbrytningspunkt.
- Vi finner det positivt at en stor andel av laboratoriene (17/21) har etablert og benytter fenotypiske tilleggstester for påvisning av karbapenemase-produksjon. Videre er molekylærgenetisk testing av karbapenemaser etablert i seks



laboratorier. Dette er viktig for å få en raskere avklaring i forhold til evt. smitteverntiltak. Vi anbefaler laboratoriene til å følge med på den molekylærepidemiologiske utviklingen for å sikre seg at metodene påviser de mest prevalente karbapenemasene. For *Enterobacterales* inkluderer dette i dag NDM, KPC, VIM og OXA-48. K-res publiserer årlig en oppdatering av den molekylærepidemiologiske situasjonen i NORM rapporten hvor dette kan følges.

- Det er ønske om at K-res fortsetter å arrangere hospitering og videreutvikler sin kompetansespredning.

Deres tilbakemeldinger og innspill vil vi ta med oss i vår videre planlegging rundt vårt arbeid med videre kompetanseoppbygging i påvisning av karbapenemase-produksjon hos Gram-negative bakterier. Vi vil også presentere kartleggingen på vårt årlige møte med referansegruppen i november 2019. Som en direkte konsekvens av deres tilbakemeldinger, har vi dessuten bestemt å gjennomføre en ekstra hospiteringsrunde på K-res i januar 2020 og vil benytte tilbakemeldingene i forhold til andre kurs hvor K-res deltar. Videre planlegger vi å gjennomføre kartlegging av påvisning av vankomycin-resistente enterokokker og colistin-resistente Gram-negative i 2020, og vi håper på like god respons fra dere når den kartleggingen sendes ut.

Igjen tusen takk for hjelpen og takk for godt samarbeid så langt.

Tromsø 12. november 2019

Ørjan Samuelson

Bjørn Haldorsen