

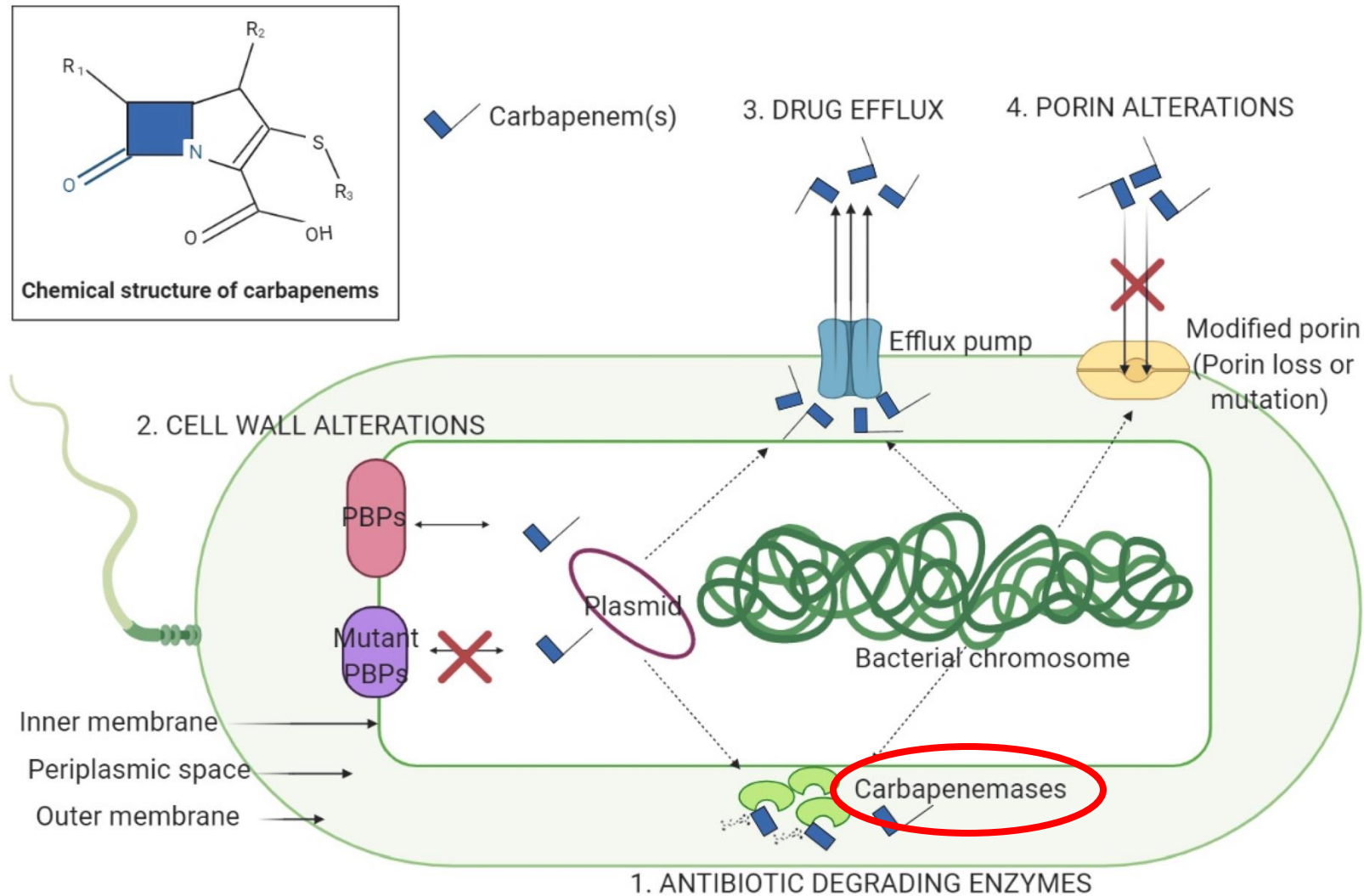
***Critically Appraised Topic:
Optimalisatie van de CPE confirmatie flowchart
op basis van de huidige epidemiologie***

Apr. Justine Maes,
Assistent Klinische Biologie

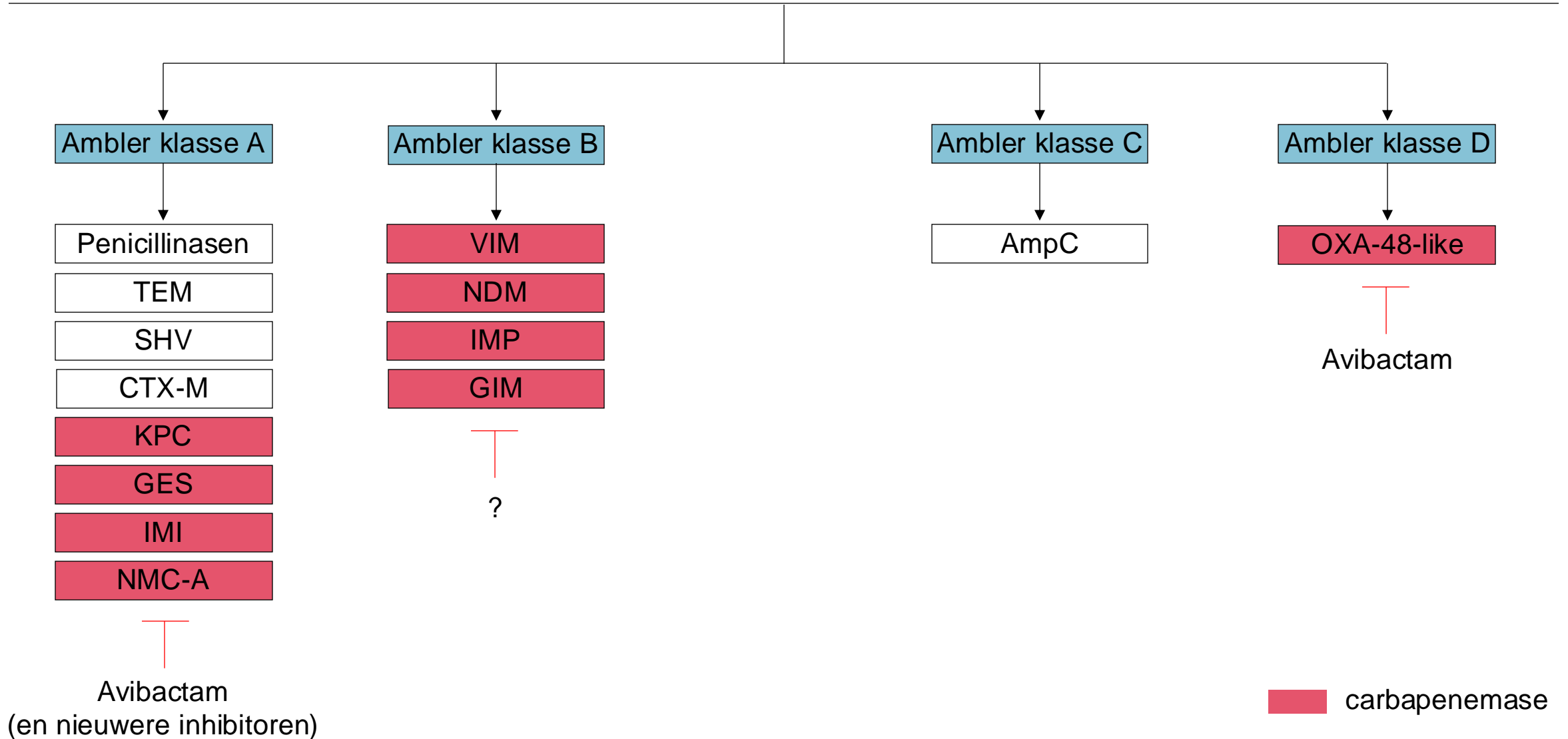
Supervisor: Prof. apr. klin. biol. Stefanie Desmet

3 september 2024

Carbapenem resistance in Gramnegatieven



Bèta-lactamasen bij *Enterobacterales*



Belang van CPE detectie

- Beïnvloedt de **therapiekeuze**
- **Infectiepreventiemaatregelen:**
 - Isolatie van patiënten
 - Screening van contacten
 - Epidemiologische surveillance
 - Detectie mogelijke uitbraak of nosocomiale overdracht

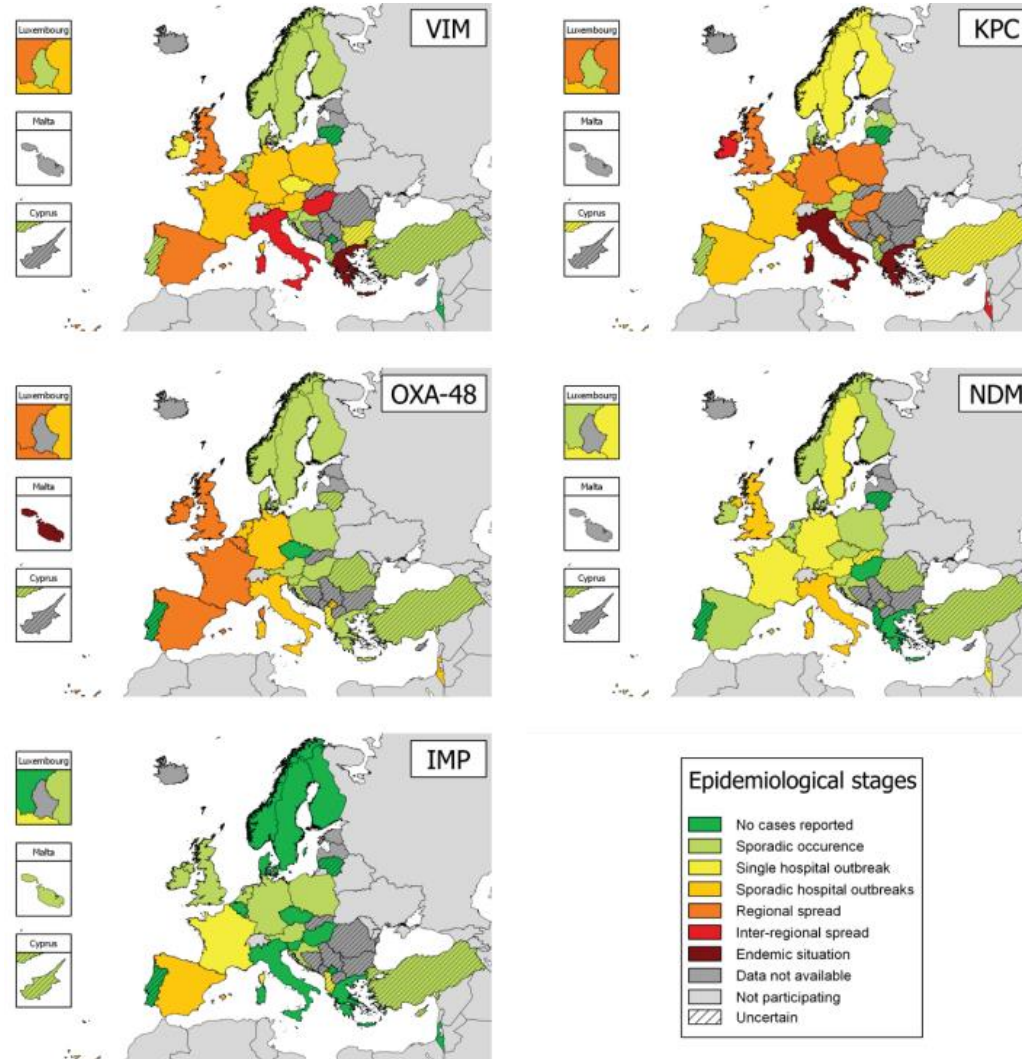
CAT-vragen

- 1** Wat is de huidige **epidemiologie** van CPE in Europa, in België en UZ Leuven?
- 2** Welke **fenotypische confirmatietesten** voor CPE zijn beschikbaar in België en zijn **relevant** in de context van de huidige epidemiologie?
- 3** Is er nood aan een brede fenotypische CPE screeningstest type **CarbaNP** in UZ Leuven?
- 4** Waar kan de huidige **uitwerking** van isolaten van *Enterobacterales* verdacht voor CPE **geoptimaliseerd** worden in UZ Leuven?
- 5** Wat **kost** de uitwerking van voor CPE-verdachte kiemen op jaarbasis?

1 Wat is de huidige epidemiologie van CPE in Europa, in België en UZ Leuven?

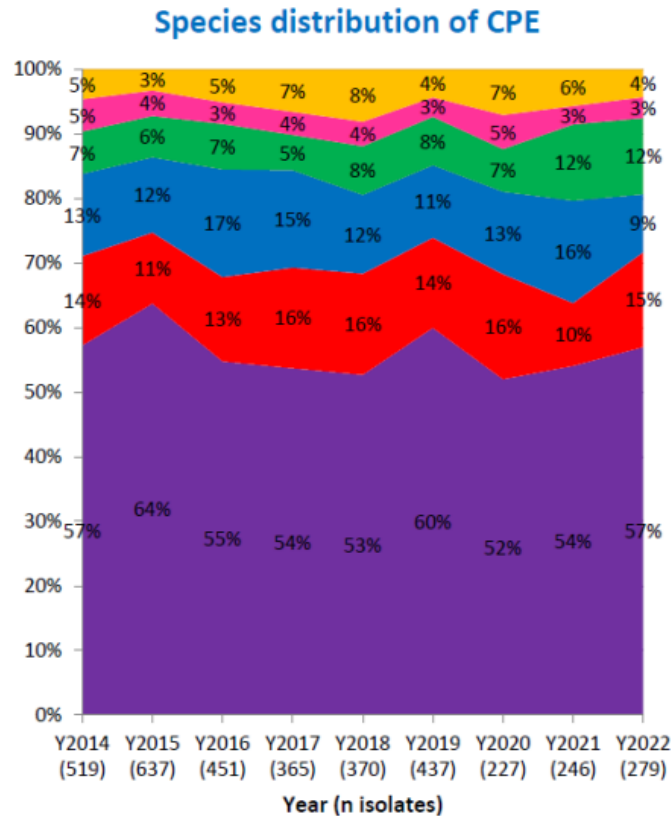
European Survey on CPE
(EuSCAPE) 2013-2014

Eerste 10 carbapenem
niet-gevoelige isolaten per
laboratorium

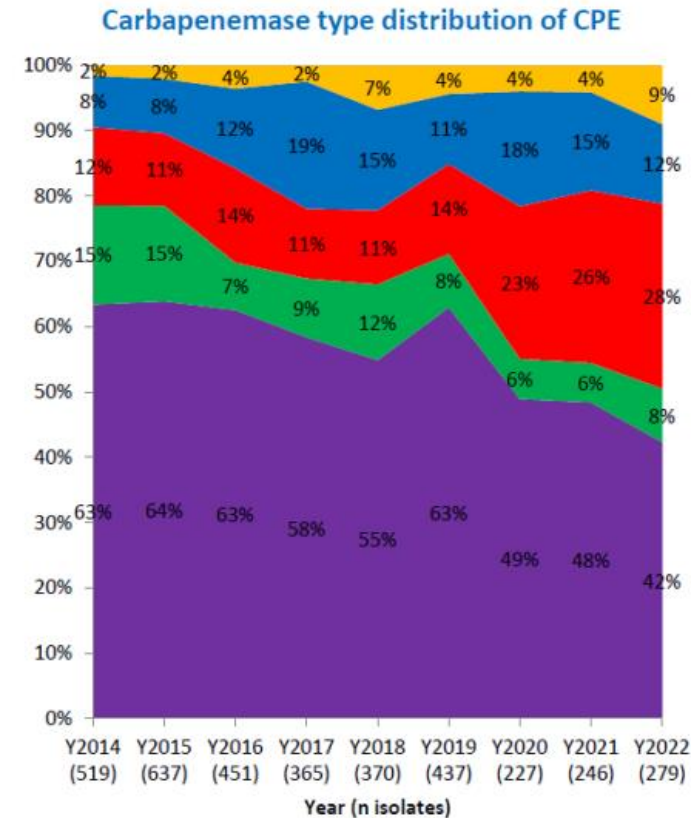


1 Wat is de huidige epidemiologie van CPE in Europa, in België en UZ Leuven?

Data NRC voor multi-resistente Gram-negatieve bacillen (CHU UCL Namen), 2022



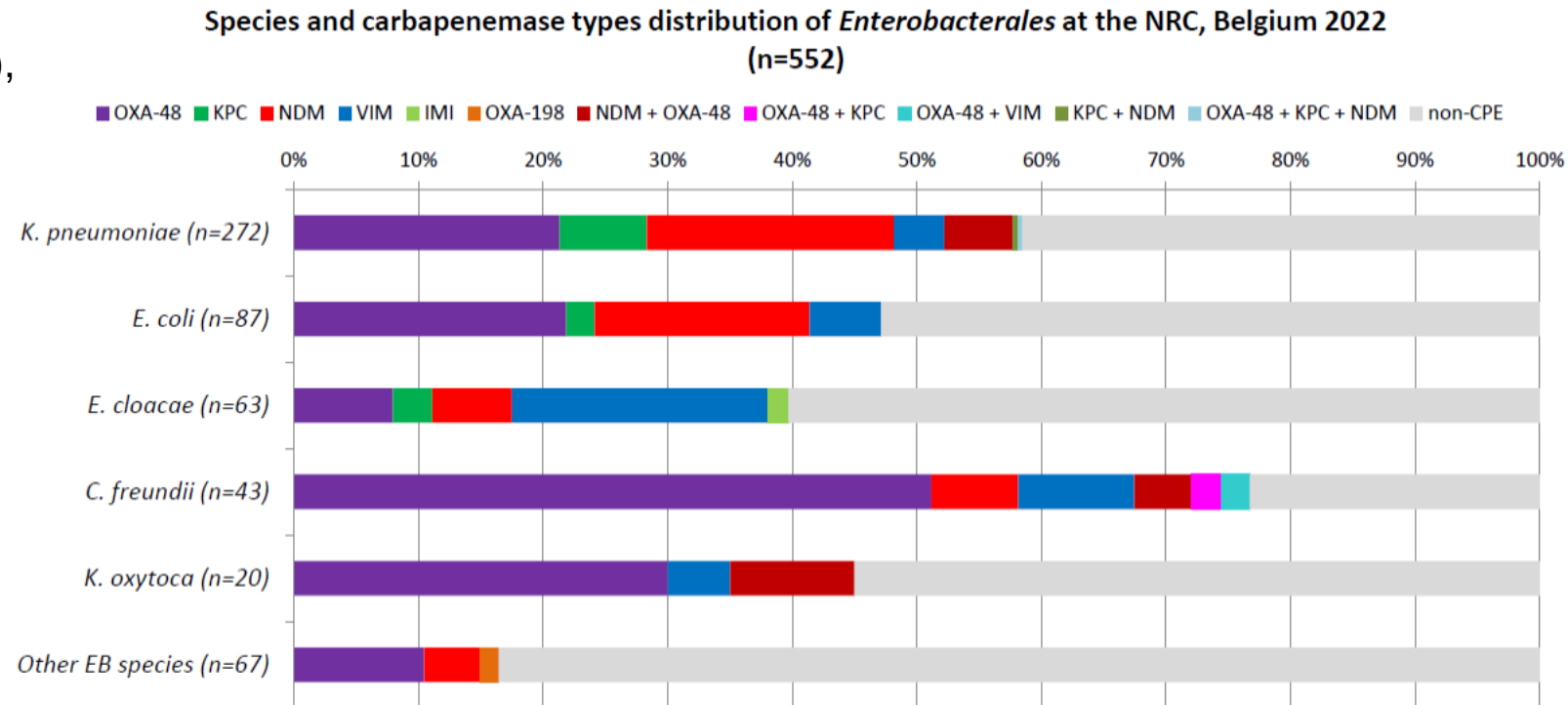
■ K. pneumoniae ■ E. coli ■ E. cloacae complex
■ C. freundii ■ K. oxytoca ■ Other species



■ OXA-48 ■ KPC ■ NDM ■ VIM ■ Other types or multiple

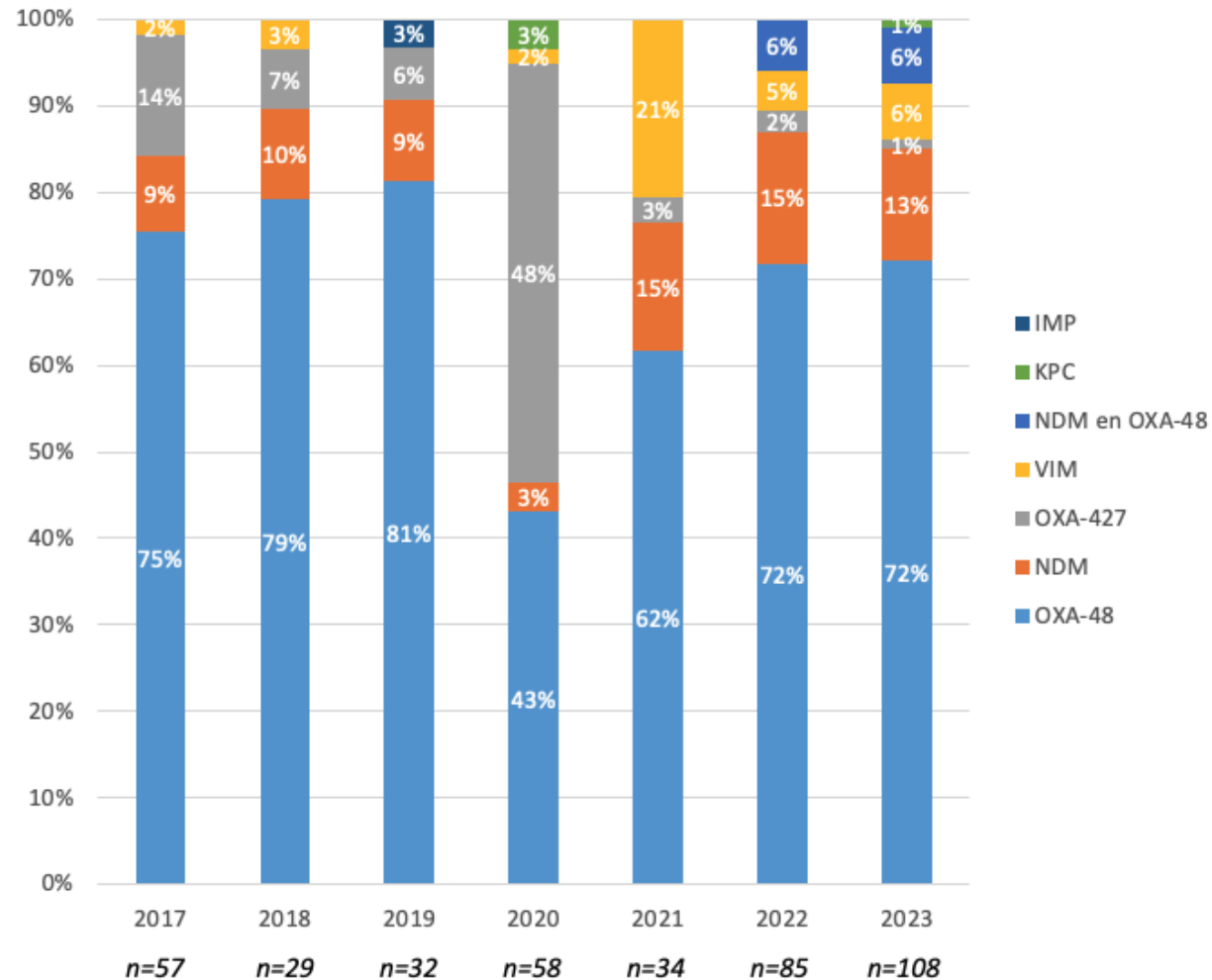
1 Wat is de huidige epidemiologie van CPE in Europa, in België en UZ Leuven?

Data NRC voor multi-resistente Gram-negatieve bacillen (CHU UCL Namen), 2022



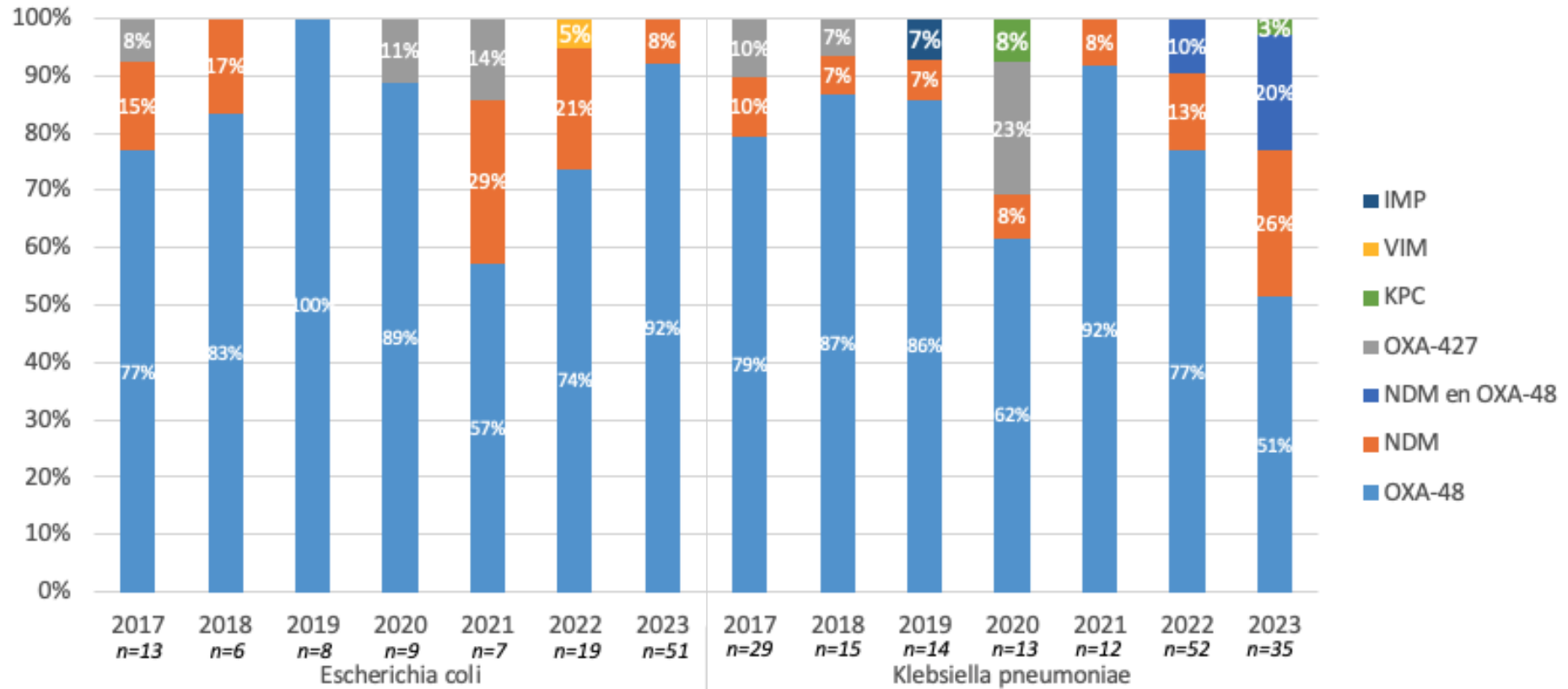
1 Wat is de huidige epidemiologie van CPE in Europa, in België en UZ Leuven?

LIS data UZ Leuven,
2017-2023



1 Wat is de huidige epidemiologie van CPE in Europa, in België en UZ Leuven?

LIS data UZ Leuven,
2017-2023





OXA-427 en OXA-244

Nieuwe carbapenemase die niet met de huidige testmethoden worden opgepikt

OXA-427

- Nieuw klasse D carbapenemase, resistentie tegen penicillines, ceftazidime, aztreonam, soms carbapenems
- Niet detecteerbaar met klassieke fenotypische en moleculaire testen
- Vitek MIC meropenem **1 tot ≥ 16 mg/L**, MIC temocilline vaak ≥ 32 mg/L
- Specifieke **OXA-427 PCR** ontwikkeld in UZ Leuven

OXA-244

- Zwakkere hydrolytische activiteit tegen carbapenems en temocilline (MIC mogelijks < 32 mg/L)
- Mogelijks **niet** detecteren met CPE screeningsplaten, **wel** met RESIST-5, CARBA-5 of moleculaire assays
- Beïnvloedt algoritme dat (high-level) temocilline resistentie gebruikt voor bevestiging OXA-48 productie



2 Welke fenotypische confirmatietesten voor CPE zijn beschikbaar in België en zijn relevant in de context van de huidige epidemiologie?



EUCAST		
Carbapenem	MIC (mg/L)	Disk diffusie (mm) met 10µg disk
	Screeningscut-off	Screeningscut-off
Meropenem	>0.125	<28

OF

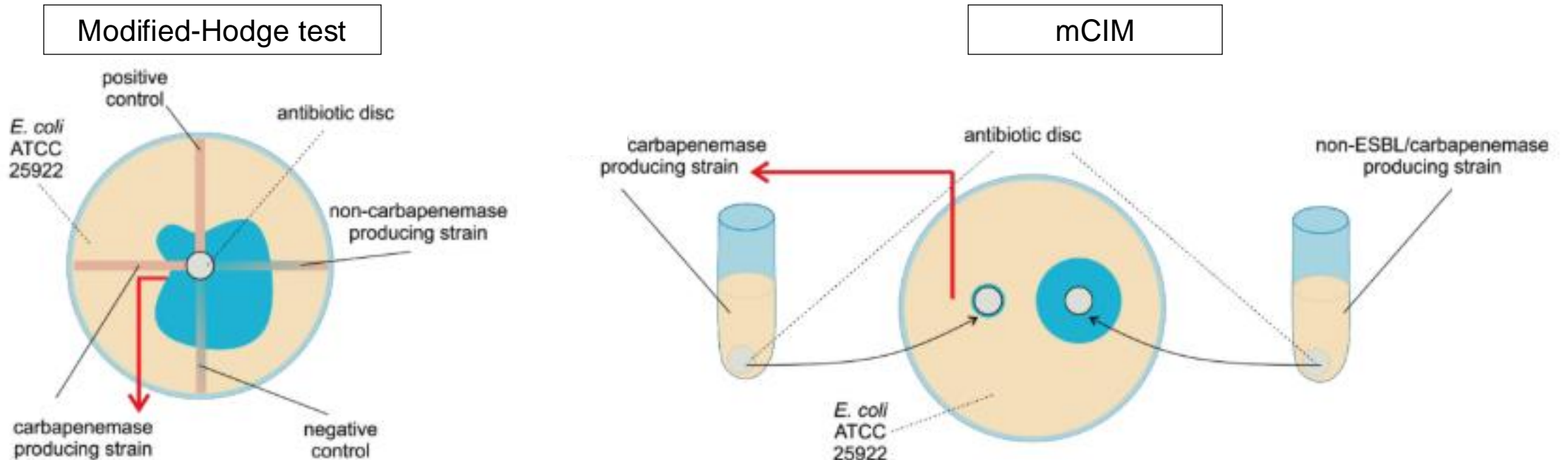
High-level temocilline resistentie
(MIC > 64mg/L; DD<12mm)

- A. Groeigebaseerde methoden
 - a) Gemodificeerde Hodge-test
 - b) mCIM
- B. Hydrolysegebaseerde methoden
 - a) CarbaNP test
 - b) MALDI-TOF MS
- C. Inhibitor-gebaseerde methoden
 - a) Combinatie disk test
- D. Laterale flow-immunoassays (LFA)

2 Welke fenotypische confirmatietesten voor CPE zijn beschikbaar in België en zijn relevant in de context van de huidige epidemiologie?

A. Groeigebaseerde methoden

Groei van het organisme in aanwezigheid van een carbapenem-antibioticum

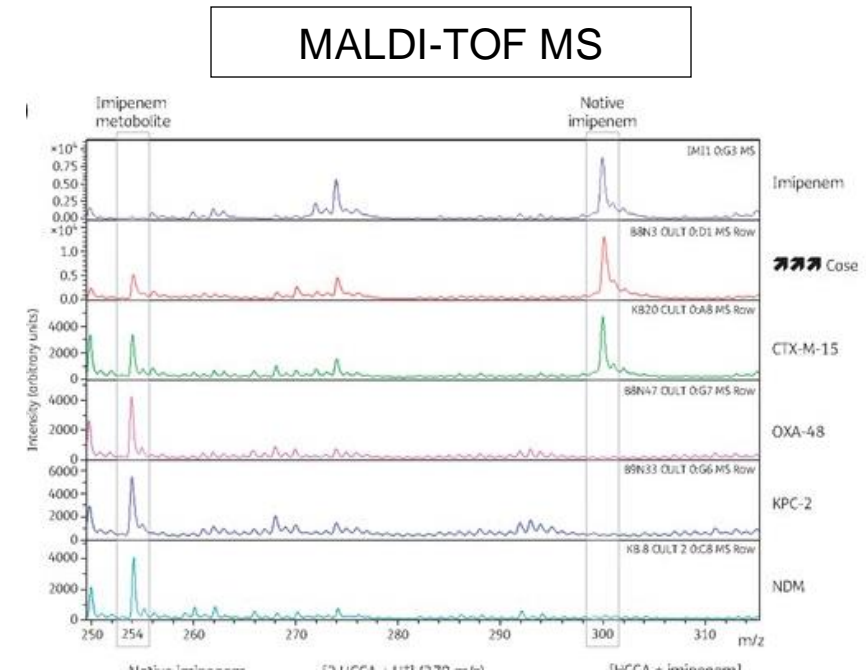
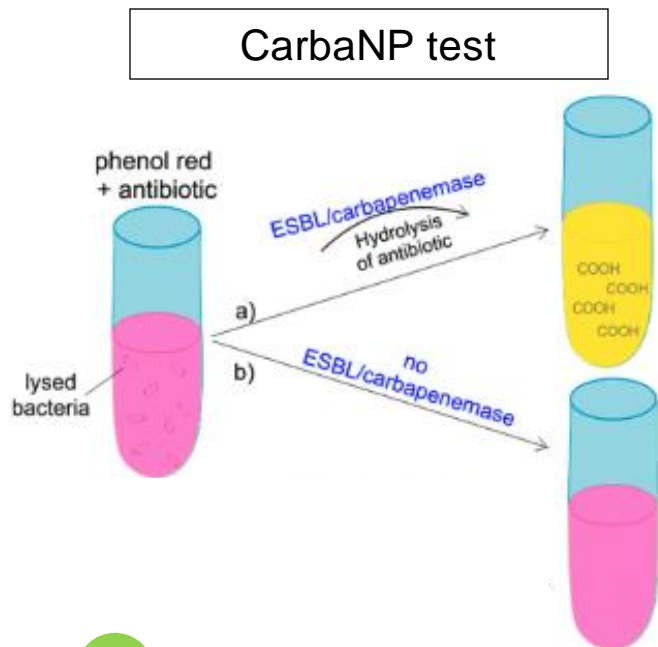


- Detectie van carbapenemasen met verminderde hydrolytische activiteit (OXA-48) of lagere carbapenemase expressie, gecombineerde carbapenemasen, overnacht incubatie, geen typering

2 Welke fenotypische confirmatietesten voor CPE zijn beschikbaar in België en zijn relevant in de context van de huidige epidemiologie?

B. Hydrolysegebaseerde methoden

Detectie van carbapenem-hydrolyseproducten gekatalyseerd door carbapenemases



+ Snelle, brede detectie (screeningstest)

- Geen typering, minder gevoelig voor OXA-48-like, subjectief

2 Welke fenotypische confirmatietesten voor CPE zijn beschikbaar in België en zijn relevant in de context van de huidige epidemiologie?

C. Inhibitor-gebaseerde methoden

Detectie carbapenemase met klasse-specifieke inhibitoren zoals dipicolinezuur, boorzuur, cloxacilline



KPC/MBL confirm kit (Rosco Diagnostics):

- Literatuur: sensitiviteit 86-98,8%;
specificiteit 93,1-98%
- Eigen data: sensitiviteit 87,6%;
specificiteit 92%

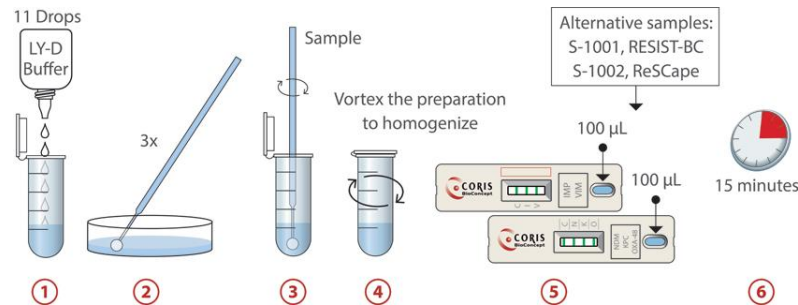
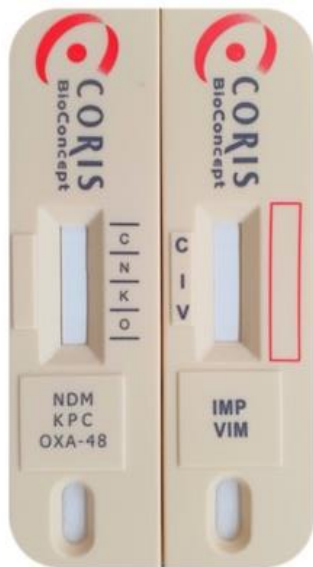


Geen detectie van OXA-48-like (geen specifieke inhibitor), gecombineerde carbapenemase, overnacht incubatie

2 Welke fenotypische confirmatietesten voor CPE zijn beschikbaar in België en zijn relevant in de context van de huidige epidemiologie?

D. Laterale flow-immunoassays (LFAs)

Specifieke antilichamen voor identificatie van carbapenemases, incl. NDM, IMP, OXA-48, KPC, VIM



+ Snelle typering, ook combinaties, zeer goede performantie (incl. OXA-48-like)

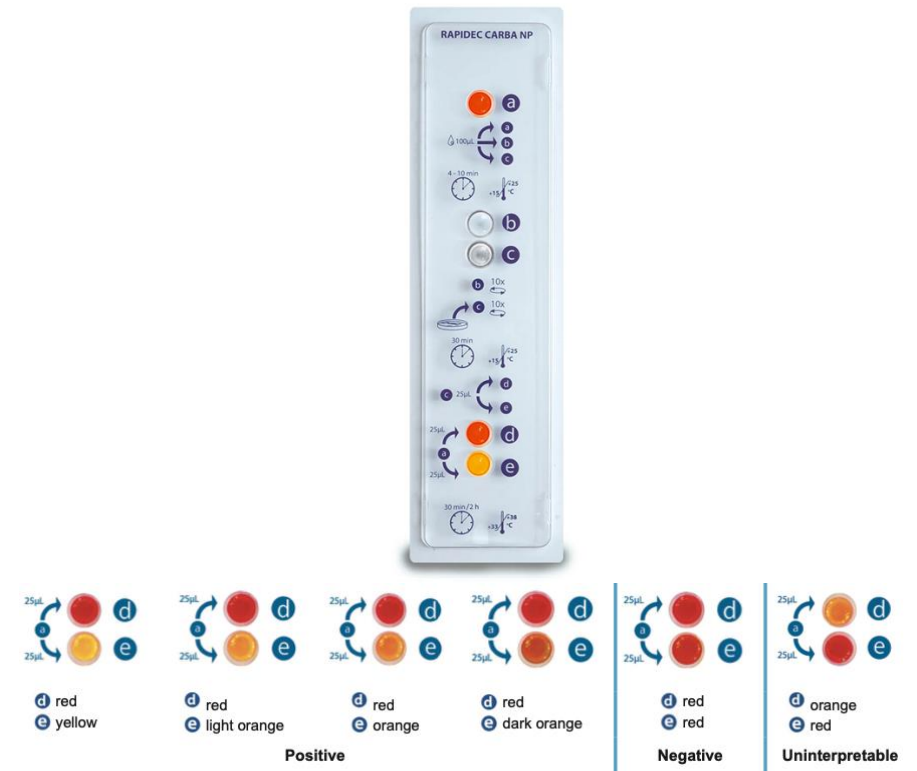
- Duurder, enkel de types die in de test zijn opgenomen

3 Is er nood aan een brede fenotypische CPE screeningstest type CarbaNP?

Rapidec CarbaNP test (BioMérieux)

- Literatuur: sensitiviteit 94-100%; specificiteit 91-100%
- 10 stammen getest:

ID	Type carbapenemase	MIC meropenem VITEK	MIC bepaling (Sensititre/E-test)	Resultaat na 30'	Resultaat na 2u
SEMA	OXA-427	≥16	>16	negatief	negatief
ENCL	OXA-427	≥16	8	negatief	negatief
ESCO	OXA-48	4	nvt	positief	
KLOX	VIM	4	2	positief	
ENCL	IMI	≥16	nvt	negatief	negatief
KLPN	NDM	≥16	nvt	positief	
KLPN	KPC	≥16	nvt	positief	
KLPN	NDM	≥16	nvt	positief	
KLOX	geen	≤0.25	nvt	niet betrouwbaar	niet betrouwbaar
ESCO	geen	≤0.25	nvt	negatief	negatief



Conclusie: geen meerwaarde van deze CarbaNP test

4 Waar kan de huidige uitwerking van isolaten van *Enterobacterales* verdacht voor CPE geoptimaliseerd worden in UZ Leuven?

- Op basis van gevoeligheidsbepaling met Vitek inschatting van voor CPE verdachte kiem:

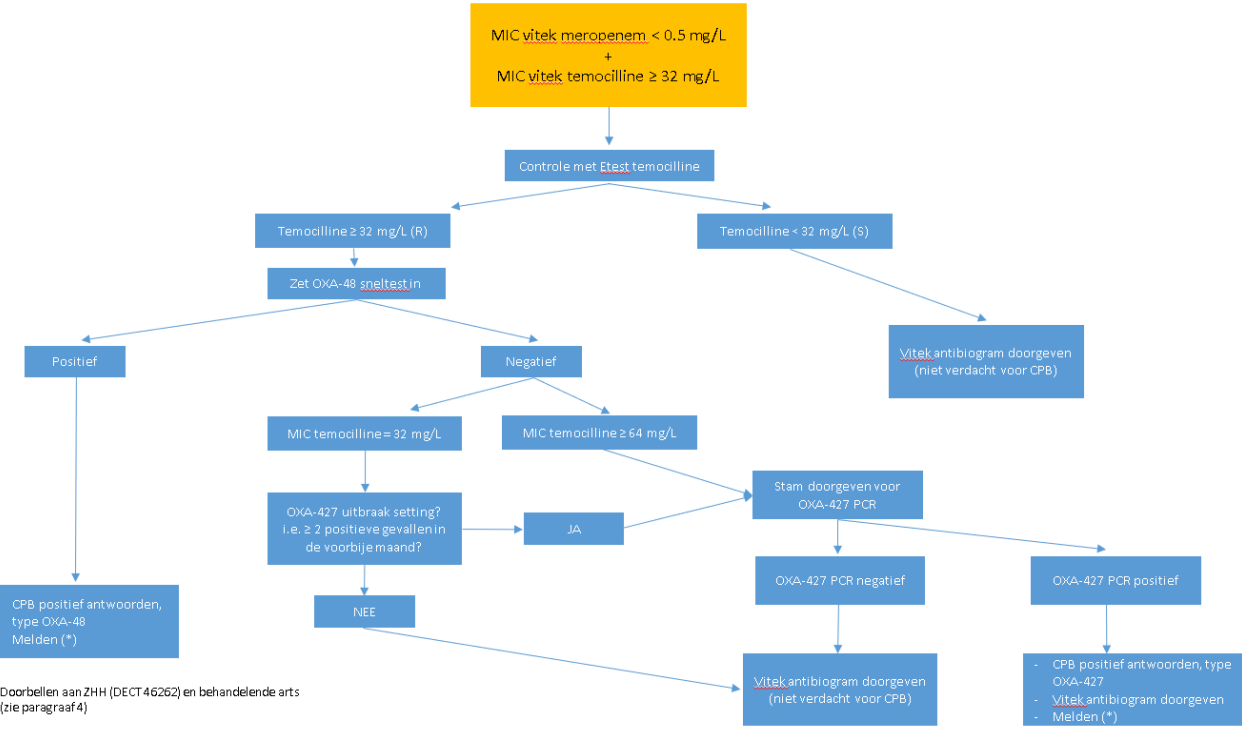
MIC Vitek meropenem ≥ 0.5 mg/L en/of MIC Vitek temocilline ≥ 32 mg/L

(afgeleid van EUCAST screeningscut-offs en aangepast naar meetbereik Vitek)

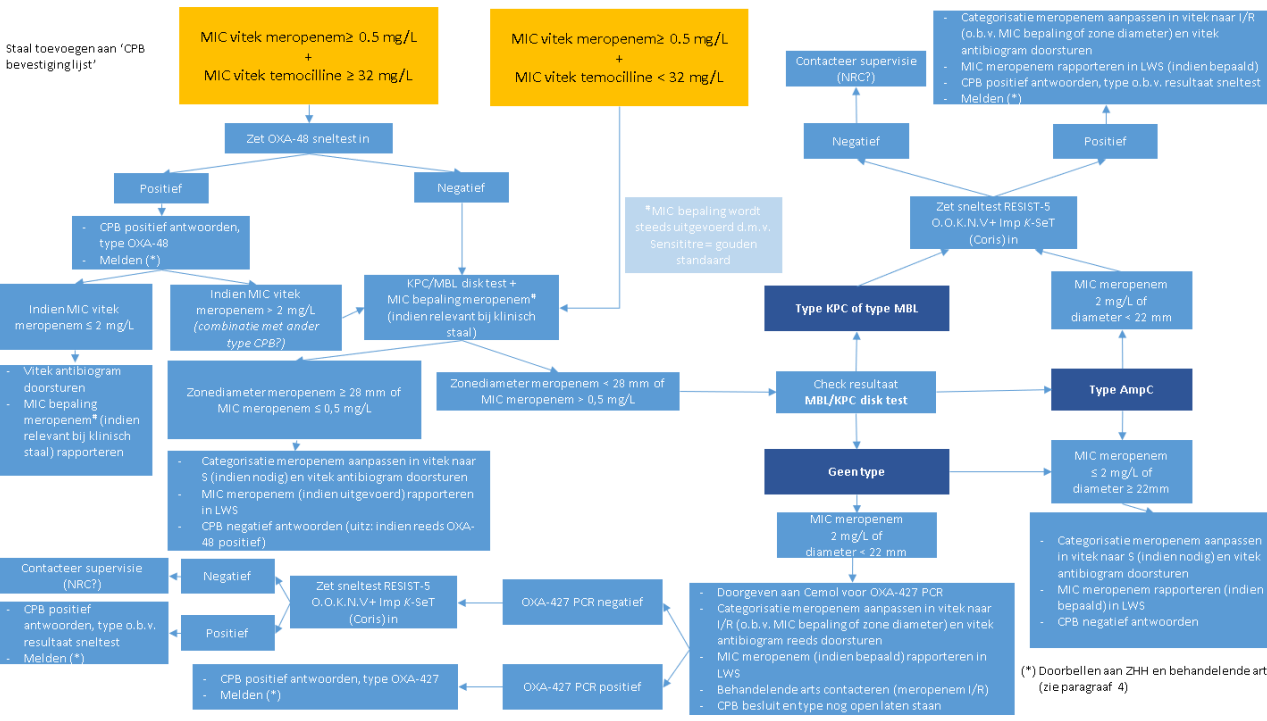
- “Opgelet! Verdacht voor CPE. Bekijk historiek van 6 maanden. Indien eerste isolaat: test op CPE.”

⇒ 3 mogelijke opties

Flowchart 1:



Flowchart 2:

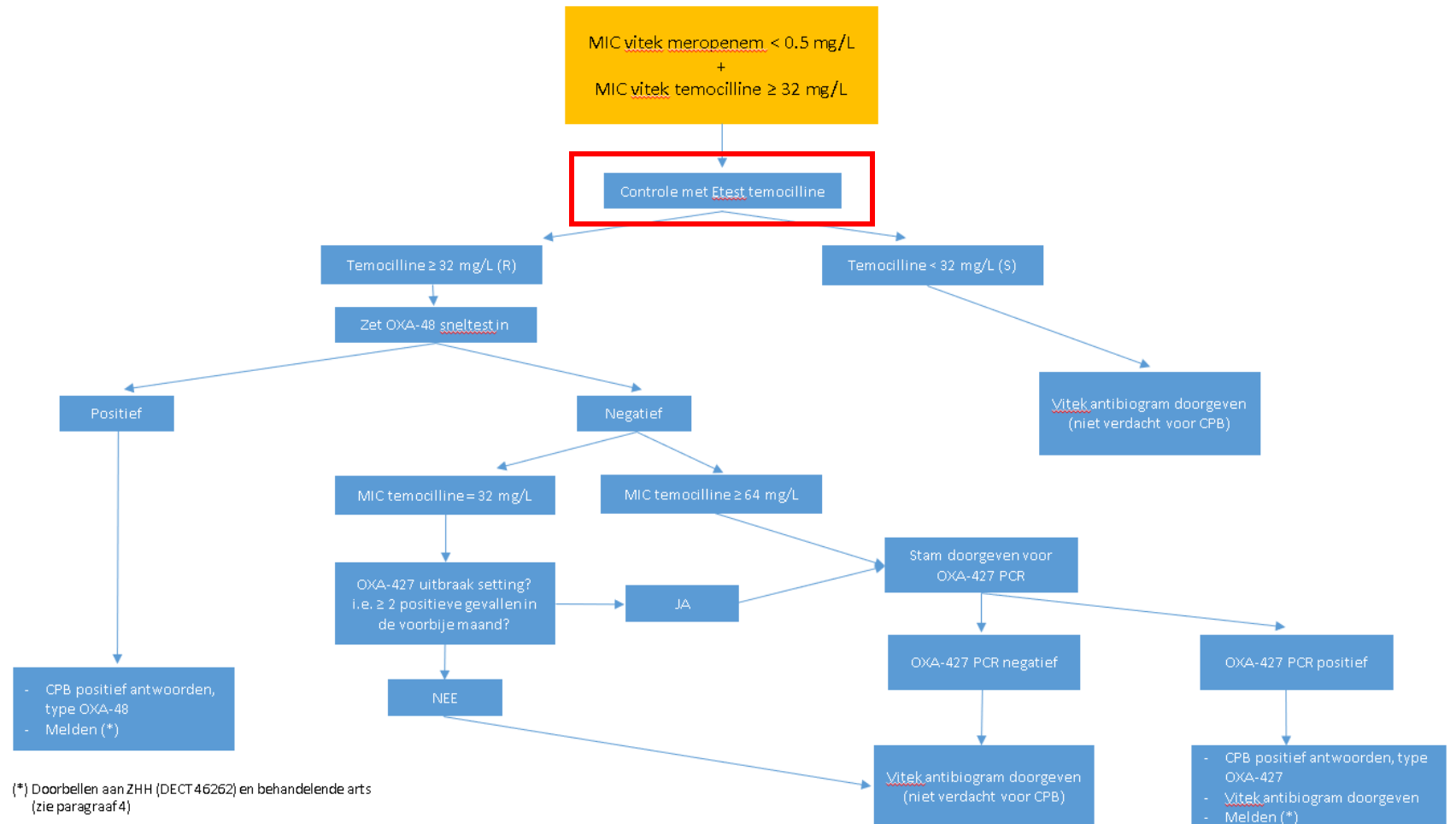


Flowchart 1:

Hoe vaak leidt controle E-test temocilline tot temocilline interpretatie wijziging (R → I)?

LIS data 2021-2024:
67,6% (234/346): R → I
34% (118/346): 2 diluties lager

Conclusie:
behoud E-test temocilline
⇒ ↓CPE verdachte kiemen



Flowchart 2:

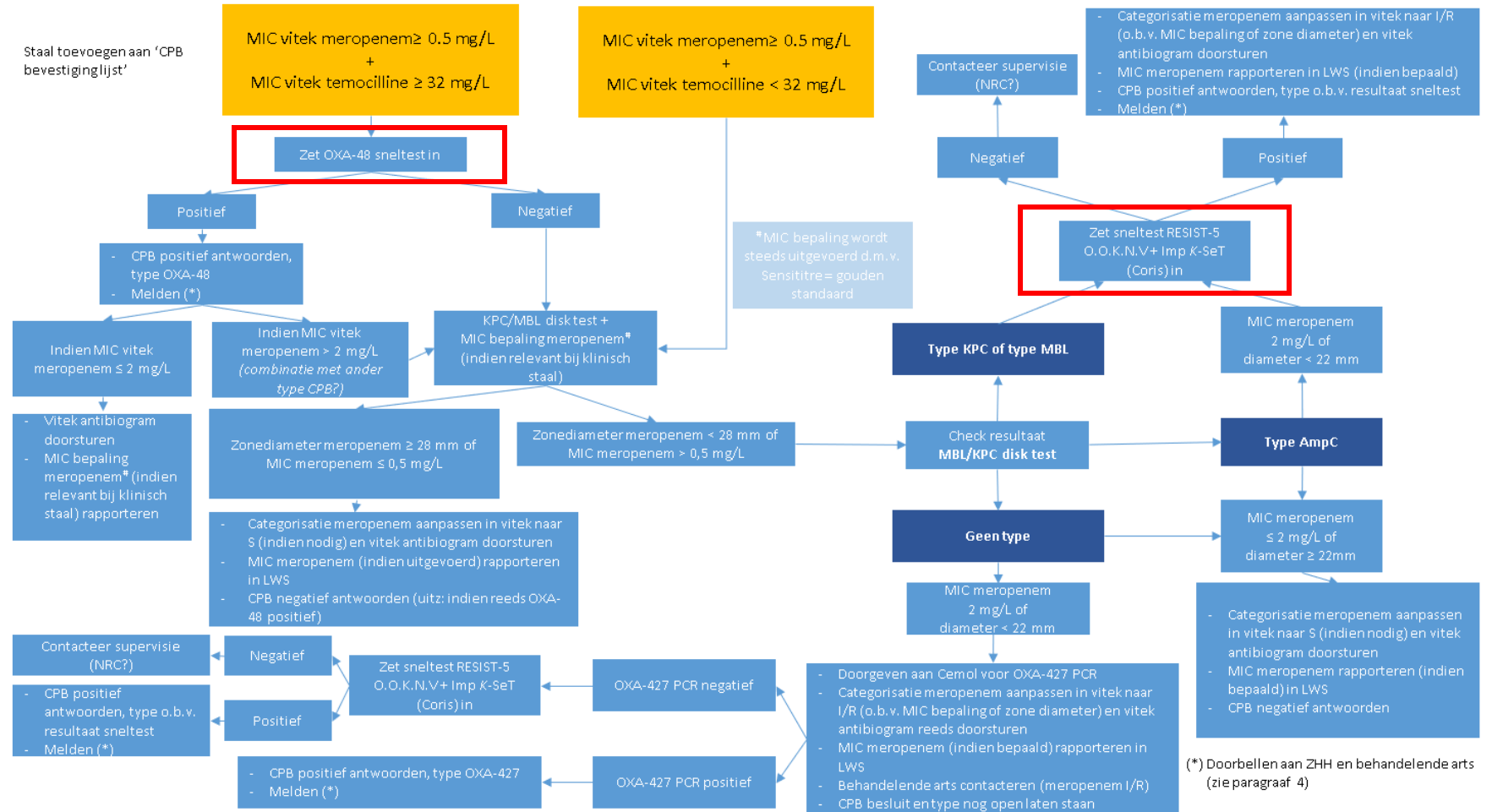
Hoe voorkomen dat zowel OXA-48 als RESIST-5 snelst uitgevoerd bij zelfde isolaat?

Ceftazidime-avibactam R (wijst op MBL); nog niet in Vitek kaart

Andere surrogaatmerker voor CPE type MBL (en/of KPC)?

LIS data: Vitek meropenem MIC ≥ 16 mg/L meest voorspellend voor KPC/MBL

Conclusie: meteen RESIST-5 indien Vitek meropenem MIC ≥ 16 mg/L en piperacilline-tazobactam R (+ andere voorwaarden)



Flowchart 2:

Hoe vaak combinatie met andere carbapenemase indien OXA-48 positief en MIC meropenem >2 mg/L?

LIS data 2017-2024:

169 OXA-48 positief en MIC meropenem >2 mg/L

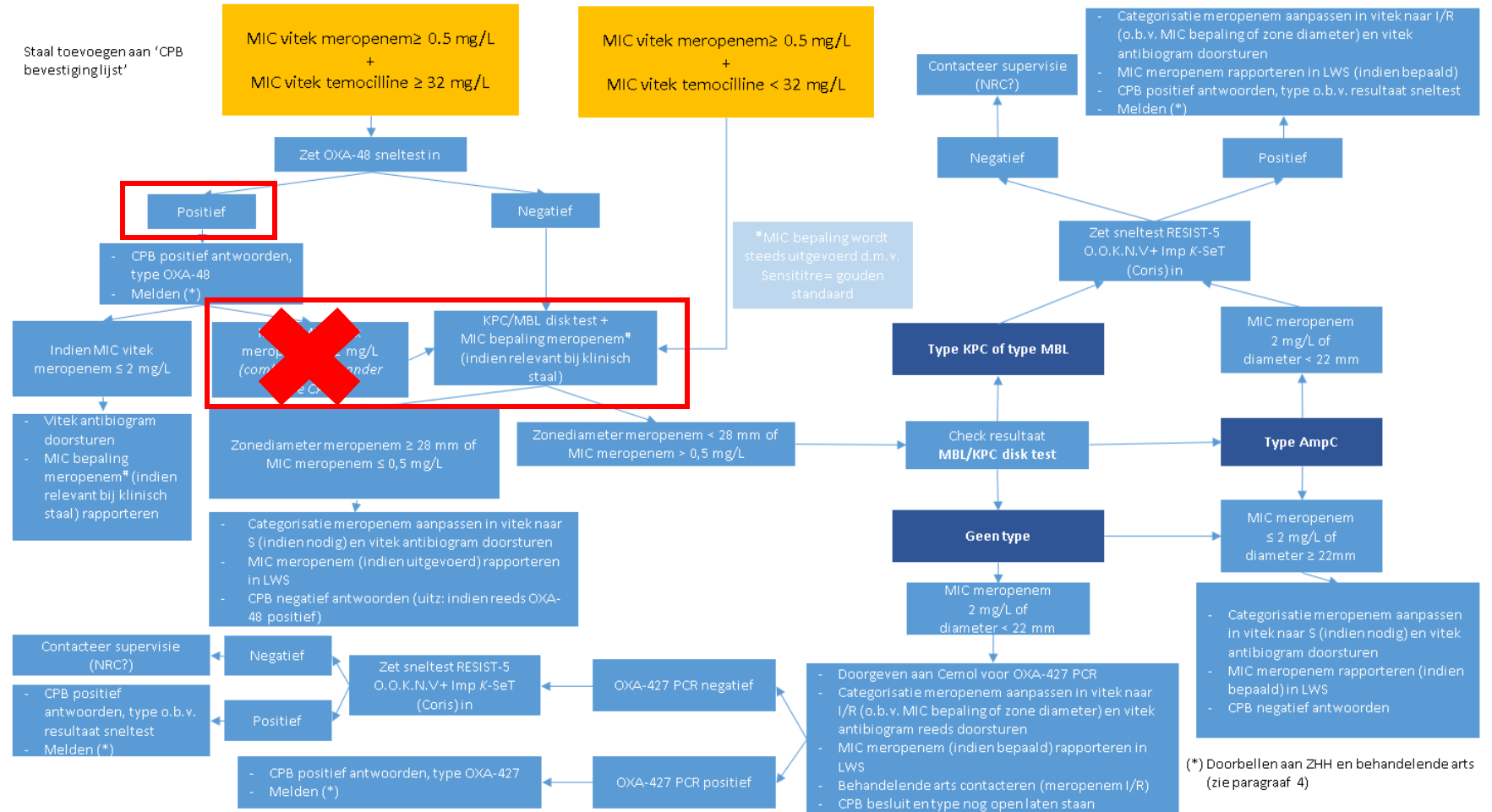
→ 18/90 KPC/MBL positief

→ 5x NDM bevestigd met RESIST-5

4 x KPC/MBL negatief → NDM positief met RESIST-5

OXA-48 + NDM steeds Vitek MIC meropenem ≥16 mg/L

Conclusie: OXA-48 positief = STOP, niet verder zoeken naar combinaties



Flowchart 2:

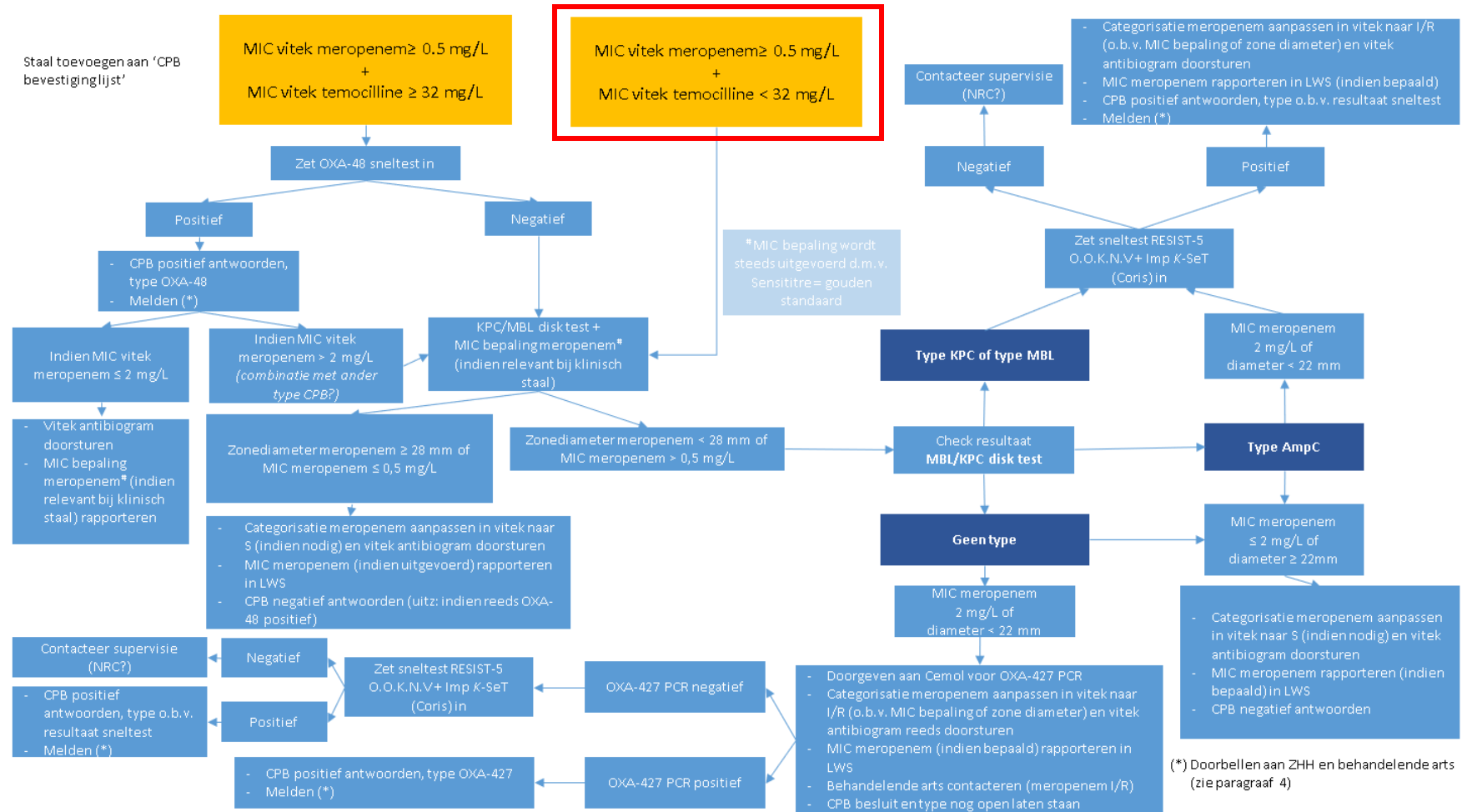
Hoeveel van de geïdentificeerde CPE zijn I aan temocilline?

LIS data 2017-2024:
Slechts 3% (19/627) CPE
Vitek MIC temocilline <32 mg/L

181 isolaten CPE negatief
(vermoedelijk meer)

⇒Cut-off van Vitek MIC
meropenem >2 mg/L
(ipv ≥0,5 mg/L)?
Voorlopig niet aangepast

Opgelet: OXA-244

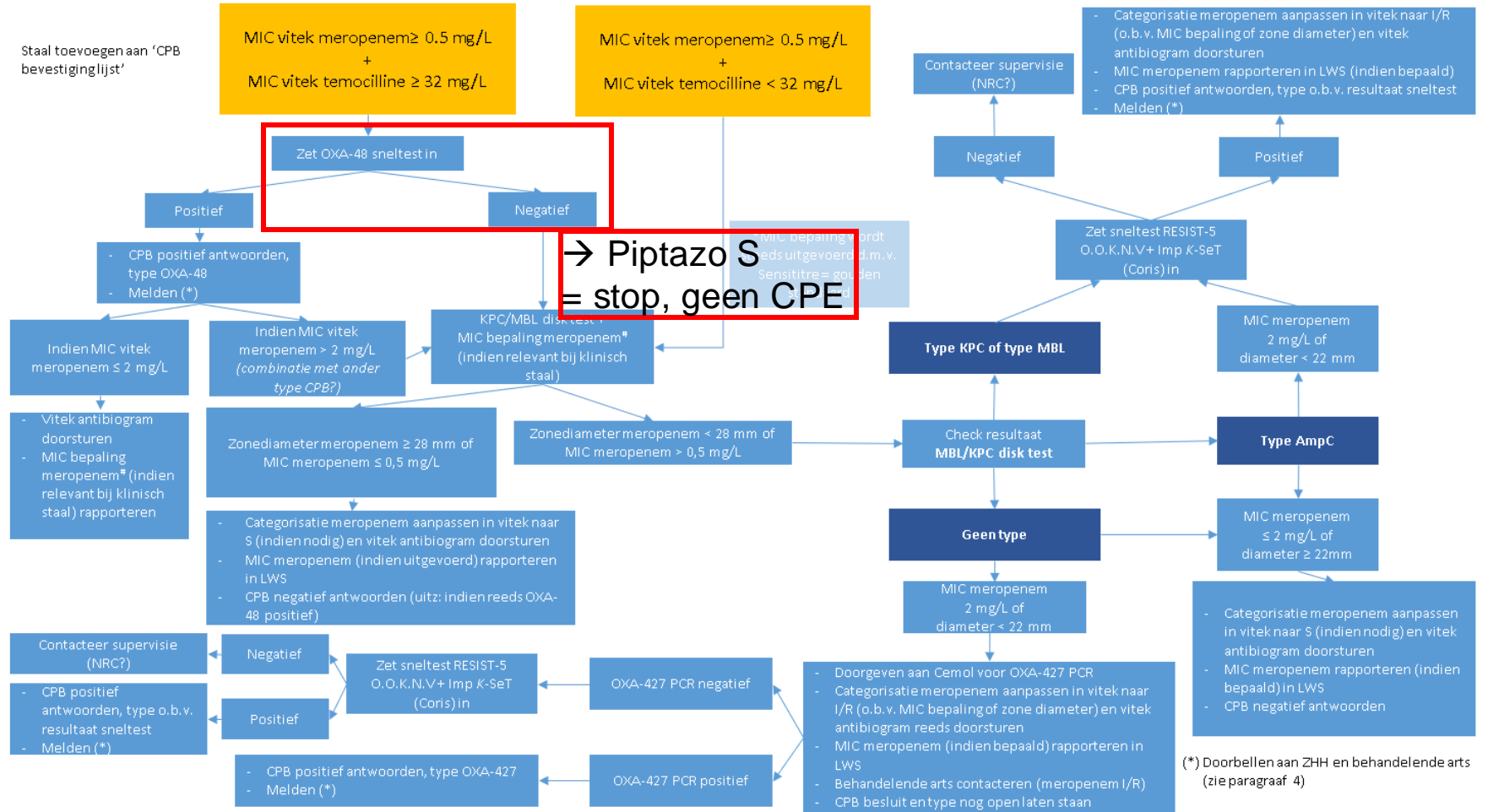


Flowchart 2:

Hoeveel van de reeds geïdentificeerde CPE (excl. OXA-48) zijn S aan piperacilline-tazobactam?

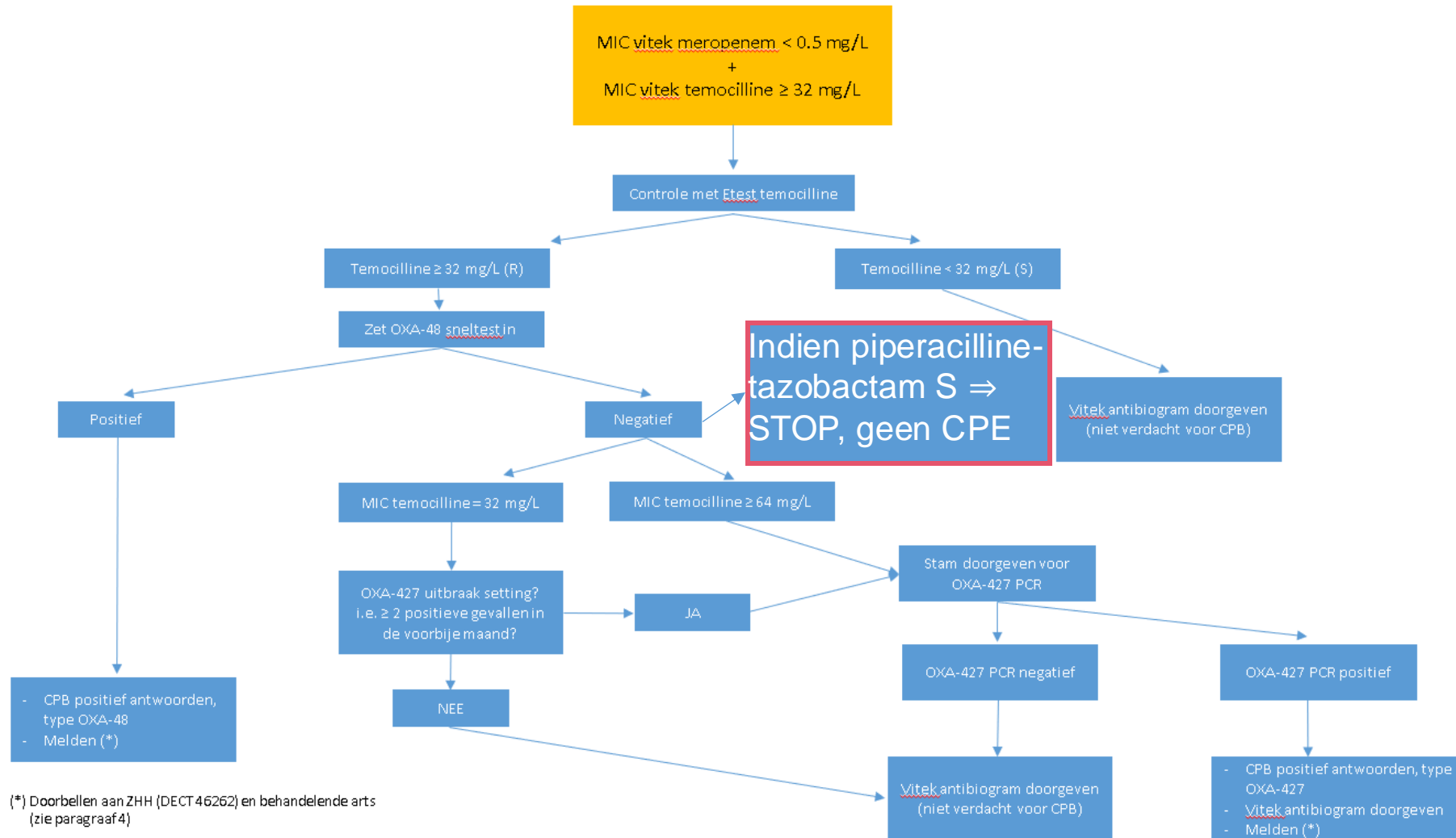
LIS data 2017-2024:
Geen enkele CPE-positieve kiem niet-OXA-48 gevoelig aan piperacilline-tazobactam

Conclusie: OXA-48 negatief en piperacilline-tazobactam S = STOP, geen CPE

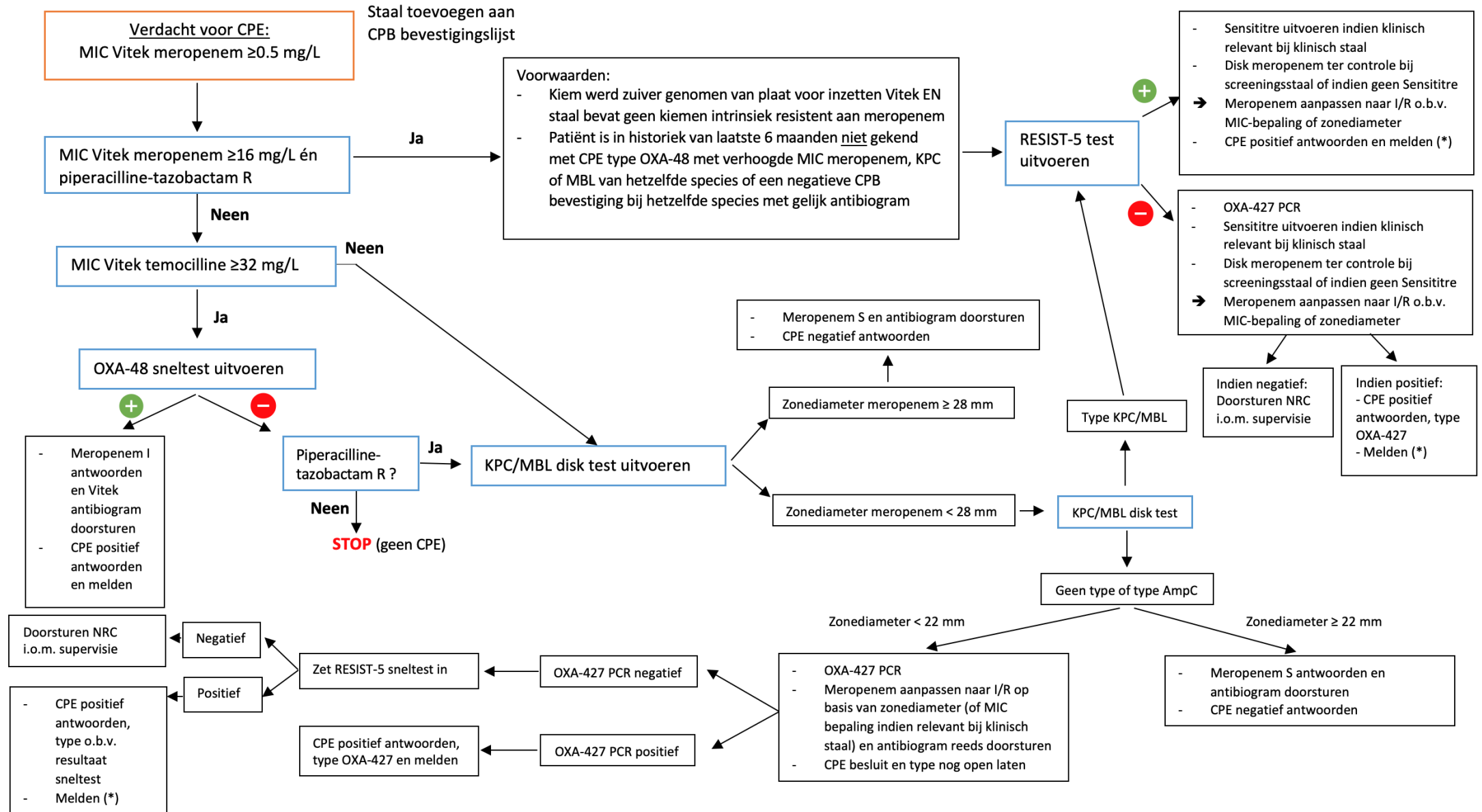


(*) Doorbellen aan ZHH en behandelende arts (zie paragraaf 4)

Conclusie flowchart 1:



Conclusie flowchart 2:



*: doorbellen aan ZHH en behandelende arts

5 Wat kost de uitwerking van voor CPE-verdachte kiemen op jaarbasis?

- **Geen terugbetaling** in nomenclatuur voor confirmatie van CPE

Reagenskosten CPE confirmatie huidige flowchart in 2023

	# uitgevoerd	Prijs per test	Totaal
CPE verdachte kiemen	303		
OXA48 sneltesten	250	€ 10.89	€ 2,721.63
KPC/MBL	134	€ 3.23	€ 432.63
RESIST-5	74	€ 25.23	€ 1,866.91
E-testen temocilline	102	€ 4.81	€ 490.21
OXA427 PCR	15	€ 22.08	€ 331.20
TOTAAL 2023 (zonder Sensititre antibiogram)			€ 5,842.58
Sensititre antibiogram	51	€ 14.88	€ 758.90
TOTAAL 2023 (met Sensititre antibiogram) (incl. BTW)			€ 6,601.48

Reagenskosten CPE confirmatie nieuwe flowchart in 2023

	# uitgevoerd	Prijs per test	Totaal
CPE verdachte kiemen	303		
OXA48 sneltesten	181	€ 10.89	€ 1,971.09
KPC/MBL	58	€ 3.23	€ 187.34
RESIST-5	69	€ 25.23	€ 1,740.87
E-testen temocilline	72	€ 4.81	€ 346.32
CarbaNP testen	12	€ 10.00	€ 120.00
OXA427 PCR	15	€ 22.08	€ 331.20
TOTAAL 2023 (zonder Sensititre antibiogram)			€ 4,696.82
Sensititre antibiogram	51	€ 14.88	€ 758.88
TOTAAL 2023 (met Sensititre antibiogram) (incl. BTW)			€ 5,455.70

Conclusies en to do's

- OXA-48-like blijft het meest gedetecteerde carbapenemase, echter duidelijke stijging NDM, VIM
- LFA's zeer goede performantie voor OXA-48-like en andere types, maar geen screeningtest
- Rapidec CarbaNP screeningtest voorlopig niet geïmplementeerd
- CPE confirmatie flowchart aangepast naar huidige epidemiologische situatie, met oog voor kosteneffectiviteit

- **To do's:**
 - Invoeren van de aangepaste flowchart
 - Eventueel uitproberen van een alternatieve CarbaNP test van een andere fabrikant
 - Invoegen criterium ceftazidime-avibactam in flowchart zodra nieuwe Vitek kaart voor G- gebruikt wordt
- **To follow up:** Publicatie advies Hoge Gezondheidsraad "Richtlijnen voor laboratoriumdetectie van MDRO"

Q&A: Vragen?

