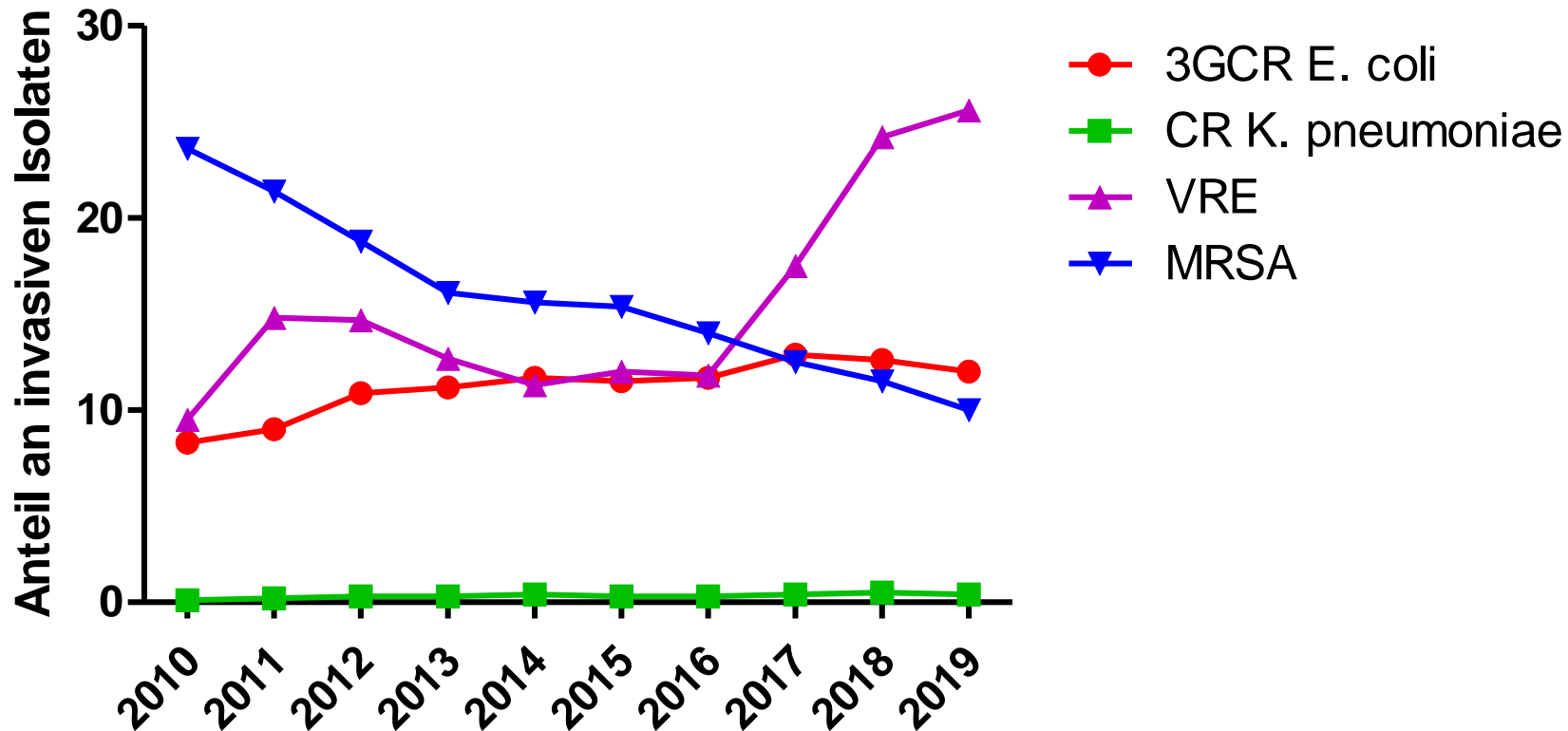




Virtuelles Bad Honnef Symposium 13.4.201

Molekulare Diagnostik von multiresistenten Erregern

Prof. Dr. Holger Rohde



Klinisches Setting

Surveillance /
Infektionskontrolle

Infektionsdiagnostik

Relevanz

Sensitiver und spezifischer
Nachweis im Rahmen von
Screeninguntersuchungen

Verlässliche und schnelle
Detektion von MRE zur
optimalen Therapiesteuerung



Optimierte AB-
Therapie



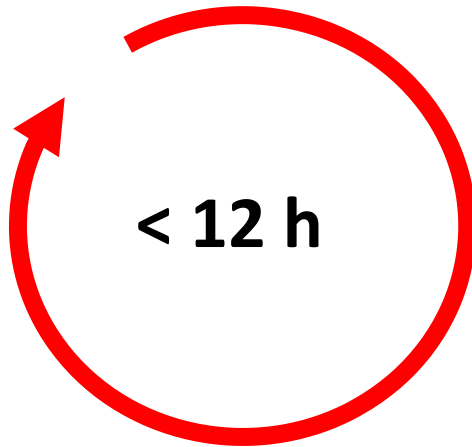
Verdachtsdiagnose
Blutstrominfektion

Kommunikation

Kalkulierte
AB-Therapie

Gewinnung
diagnostischer
Materialien

ABS
Expertsystem



Mikrobiologische
Diagnostikbox



Erregerdetektion
Erregerdifferenzierung
Resistenztestung

Vancomycin ist keine adäquate Alternative bei MSSA:



Volume 61, Issue 3
1 August 2015

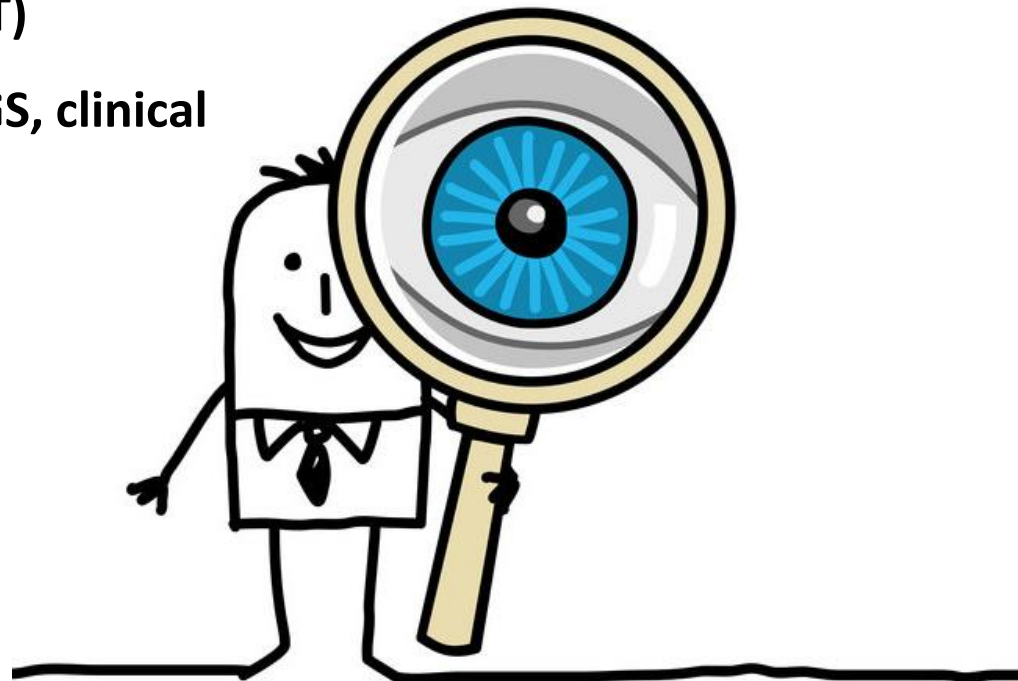
Comparative Effectiveness of Beta-Lactams Versus Vancomycin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections Among 122 Hospitals FREE

Jennifer S. McDanel [✉](#), Eli N. Perencevich, Daniel J. Diekema, Loreen A. Herwaldt, Tara C. Smith, Elizabeth A. Chrischilles, Jeffrey D. Dawson, Lan Jiang, Michihiko Goto, Marin L. Schweizer [Author Notes](#)

Die Mortalität von SAB welche mit Vancomycin therapiert werden liegt 35% höher im Vergleich zur Therapie mit einem Beta-Laktam.

Das technische Auge der Mikrobiologie hat sich grundlegend verändert:

- Mass spectrometry (MALDI-TOF)
- **Molecular testing (high throughput, multiplex)**
- Rapid susceptibility testing (RAST)
- Next generation sequencing (WGS, clinical metagenomics)



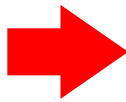
Molekulare Teste zur Differenzierung von Erregern in positiven Blutkulturen

Assay	Erfasste Pathogene	Sensitivität / Spezifität	Time to result	Resistenzmarker
PCR / Hybridisierung				
GenXpert MRSA/SA	<i>S. aureus</i>		1 h	<i>mecA</i>
FilmArray	8 grampositive Bakterienspez. 11 gramnegative Bakterienspez. 5 <i>Candida spp.</i>	>96% / 98 - 100%	1 h	<i>mecA</i> <i>vanAB</i> CTX-M KPC, NDM, VIM, OXA <i>mcr</i>
ePlex BCID	20 grampositive Bakterienspez. (BCID-GP Panel) 21 gramnegative Bakterienspez. (BCID-GN) 16 Hefespez. (inkl. 10 <i>Candida spp.</i>)	k.A.	1,5 h	<i>mecA</i>
Verigene	22 grampositive / -negative Bakterien auf Spezies- / Genusebene	97 % 100 %	1 h	<i>mecA</i> <i>vanAB</i> CTX-M IMP, KPC, NDM, OXA, VIM

Blutkultur positiv 26 - 48 h **Finales Ergebnis**

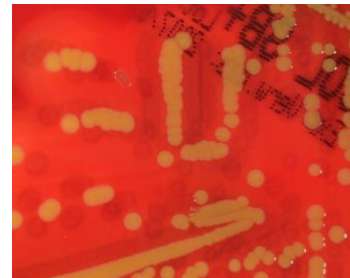
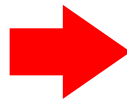


0,5 h



Mikroskopie

(6) - 24 h



Spezies ID (MALDI-TOF)

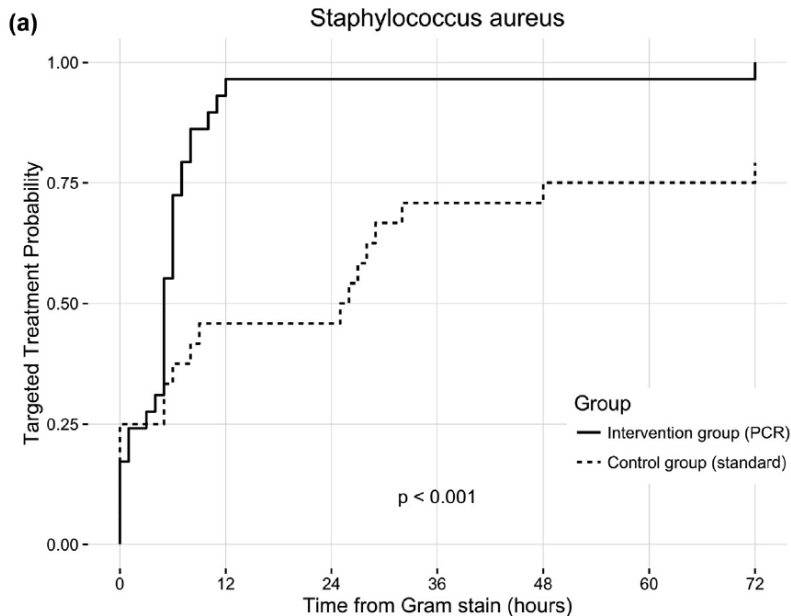
20 - 24 h



Empfindlichkeitsprüfung



**Molekularer Test zur Spezies ID +
Empfindlichkeitsvorhersage**



- Systematischer Nachweis von *mecA* reduziert die Zeit unnötiger Vancomycin-Gaben.
- Ein klinischer Nutzen der *S. aureus* Differenzierung in BK konnte bislang nicht zweifelsfrei dokumentiert werden.

McHugh et al., JMM 2020

Ben-Zvi et al., DMID 2019

Page et al., Ir J Med Sci 2017

Prado et al., DMID 2016

Clerc et al., CMI 2013

Frye et al., JCM 2012

Primary and secondary outcomes for the two groups

Endpoints	Intervention	Control	p-Value
Hours from Gram stain to targeted treatment, median (IQR)			
All staphylococci	6.0 (3.8-10.0)	8.0 (1.0-36.0)	0.13
<i>Staphylococcus aureus</i> only	5.0 (3.0-7.0)	25.5 (3.8-54.0)	<0.001
On targeted therapy when standard susceptibility testing complete			
All patients	41/48 (85.4%)	23/41 (56.1%)	0.004
Sub-group with methicillin-susceptible isolates	28/32 (87.5%)	7/22 (31.8%)	<0.001
Sub-group with methicillin-resistant isolates	13/16 (81.3%)	15/19 (78.9%)	1
Hours from Gram stain to transmission of methicillin-susceptibility results, median (IQR)	3.9 (2.8-4.3)	25.4 (24.4-26.7)	<0.001
Need for ICU care	12/48 (25.0%)	11/41 (26.8%)	1
Number of patients with septic complications	18/48 (37.5%)	15/41 (36.6%)	1
Crude 28-day mortality	6/48 (12.5%)	9/41 (22.0%)	0.27
Infection related 28-day mortality	3/48 (6.3%)	6/41 (14.6%)	0.29

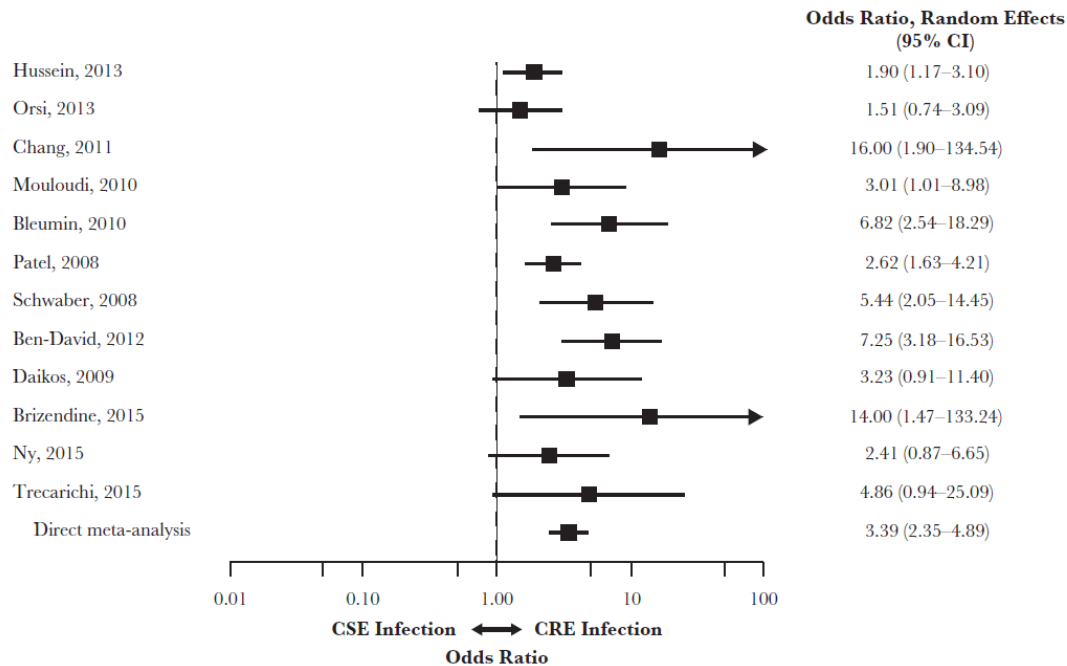
- Falsch-negative *mecA* Nachweise
- Falsch-negative *S. aureus* Nachweise

Genetic alteration	PCR cycle threshold value			Xpert MRSA/SA BC 2013 result	Xpert MRSA/SA BC 2019 result
	<i>spa</i>	<i>mec</i>	SCC <i>mec</i>		
ACME insertion in <i>orfX</i>	16.3	16.4	0	MRSA negative, <i>S. aureus</i> positive	MRSA positive, <i>S. aureus</i> positive
SCC _{M1} insertion in <i>orfX</i>	17.5	17.6	0	MRSA negative, <i>S. aureus</i> positive	MRSA positive, <i>S. aureus</i> positive
ΨSCC ₆₈₃₈ insertion in <i>orfX</i>	17.7	17.8	0	MRSA negative, <i>S. aureus</i> positive	MRSA positive, <i>S. aureus</i> positive
23-bp deletion in <i>spa</i>	0	14.7	15.9	MRSA negative, <i>S. aureus</i>	MRSA positive, <i>S. aureus</i> positive

Tenover et al., JCM 2019

Im Cepheid GenXpert MRSA/SA: mit falsch-negativen *mecA* / *spa* Ergebnissen assoziierte Varianten sind selten.

Mortalität assoziiert mit CRE Infektionen



Konsequenzen einer verzögert eingesetzten, wirksamen Therapie

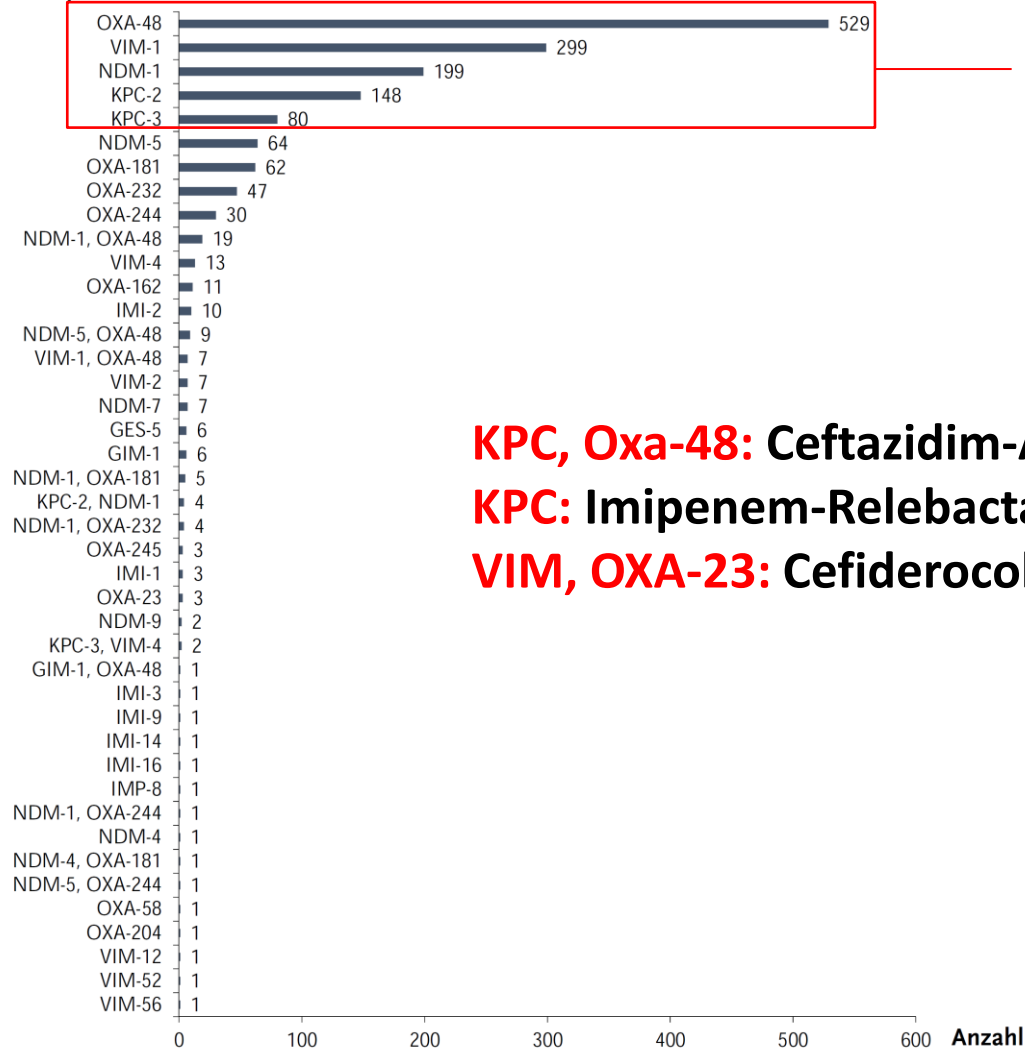
- Signifikante Verlängerung der AB Therapie, Behandlungsdauer und Zunahme der Kosten.
- Erhöhtes Risiko im Krankenhaus zu versterben.

Bonine et al., Am J Med Sci 2019

Lodise et al., OFID 2018

Martin et al., OFID 2018

Carbapenemasen



Verigene
Unyvero
Filmurray BCID2

KPC, Oxa-48: Ceftazidim-Avibactam

KPC: Imipenem-Relebactam

VIM, OXA-23: Cefiderocol

Verigene beschleunigt die Zeit bis zur Spezies ID. Keine signifikante Beschleunigung bei der Initiierung einer optimalen Therapie. **Keine ABS Intervention**

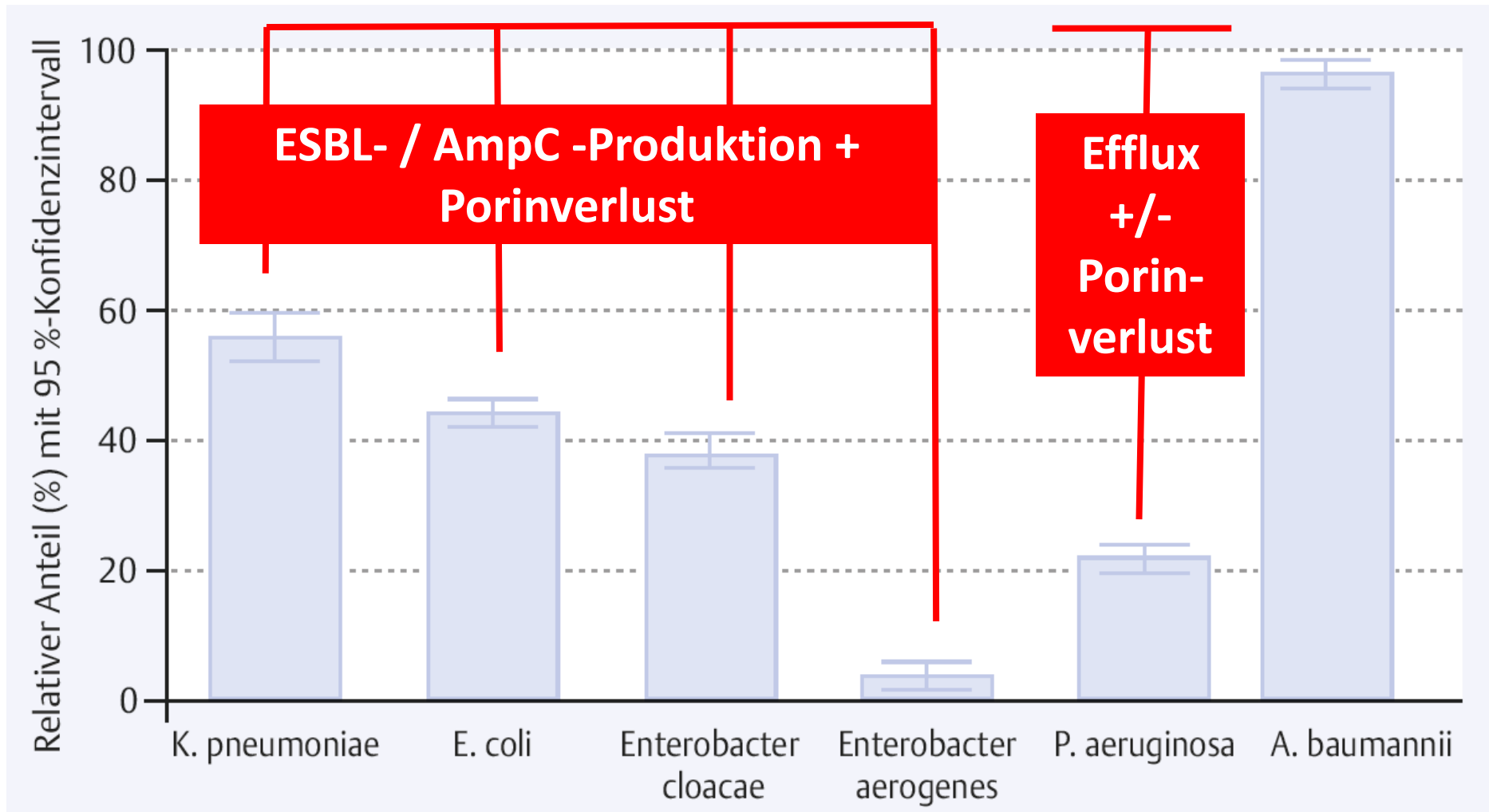
Walker et al., JCM 2016

Filmarray beschleunigt Zeit zur Spezies ID. Frühere Modifikation empirischer AB-Regime, Reduktion von Breitspektrum-AB. Nutzen der Carbapenemase-Detektion nicht untersucht. **ABS Intervention**

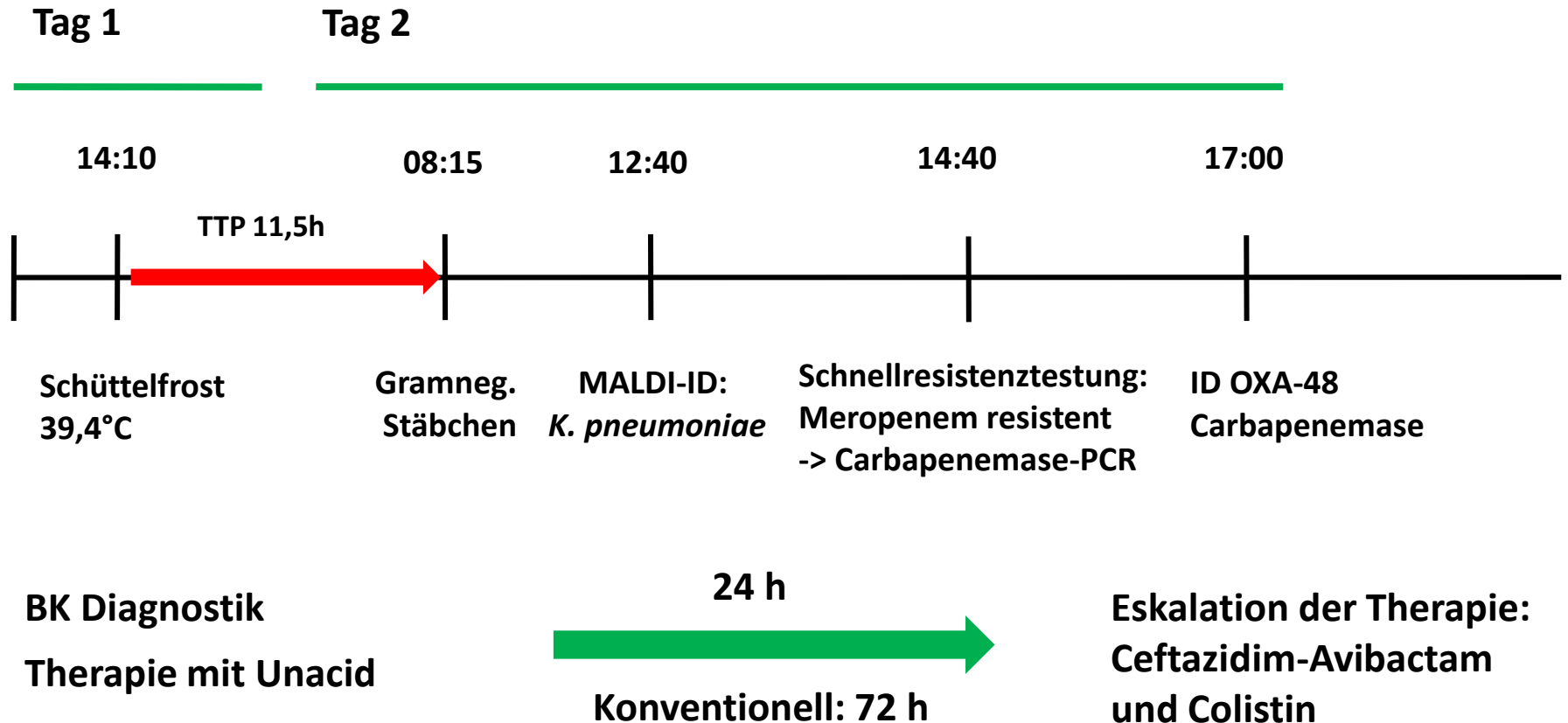
Bookstaver et al., AAC 2017

Derzeit fehlen valide Daten zur abschließenden klinischen Nutzenbewertung.

De Angelis et al., CMI 2020



Patient mit einem Apoplex aufgenommen auf Stroke Unit.



Positive BK

Stratifikation
klinischer Impact

4 – 6 h
TTR

12 – 24 h
TTR



TTP ≤ 24 h
(Klinischer Risikoscore pos.)

Grampositive Kokken
MALDI Direkt-ID
mecA / *vanAB* PCR

Gramnegative Stäbchen
MALDI Direkt-ID
RAST
mPCR Carbapenemasen

TTP > 24 h
(Klinischer Risikoscore neg.)

Gram-Präparat

Spezies-ID
Vorl. Empfindlichkeit

Kultur
Spezies-Identifikation
Empfindlichkeitsprüfung

- **Blutstrom-Infektionen mit MRE sind aufgrund einer verzögert eingesetzten, wirksamen Therapie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.**
- **Molekulare Tests sind in der Lage, die Zeit bis zum Nachweis und kausaler Aufklärung eines multiresistenten Phänotyps zu verkürzen.**
- **Kommerzielle Systeme zum Nachweis in positiven Blutkulturen stehen zur Verfügung.**
- **Trotz des fehlenden Nachweises der Beeinflussung des Outcomes erscheint der Einsatz gerechtfertigt.**
- **Diagnostic Stewardship: Integration in Laborprozesse und Anbindung an ABS Programme notwendig.**