

EN ENKÄTUNDERSÖKNING OM INFÖRANDE OCH HANTERING AV ATU PÅ SVENSKA LABORATORIER 2020

Författare: Afamia Jabbour: ST-läkare Klinisk mikrobiologi, Region Skåne, Lund
Handledare: Anna Åkerlund & Alexandros Petropoulos

Bakgrund & Syfte

2019 introducerade EUCAST "Area of Technical Uncertainty" (ATU). ATU beskriver en teknisk osäkerhet vid resistensbestämning med både lappdiffusion och MIC-bestämning. Det syftar till att uppmärksamma laboratoriepersonal på att det finns en osäkerhet i det uppnådda resultatet. För att undersöka huruvida de mikrobiologiska laboratorerna i Sverige hade infört ATU och hur varje laboratorium hade valt att hantera isolat som hamnar inom ATU har RAF skickat ut en enkät till 25 laboratorier i Sverige, (**appendix 1**). Vi ville samtidigt ta reda på vilka problem labben eventuellt hade vid införandet. En sammanställning av enkäten (anonymt) kommer att presenteras på RAFs hemsida. Resultaten kommer också delges de svenska NordicAST-representanterna och problem som deltagande laboratorier rapporterar kommer eventuellt att diskuteras på kommande NordicAST workshop.

Metod

Frågorna formulerades utifrån EUCASTs lista (**appendix 2**) över ATU:er för olika art-antibiotikakombinationer. Version 10.0 av brytpunktstabellen användes för att ta fram denna lista. De vanligaste kombinationerna för svenskt sammanhang valdes ut (rödmarkerat i tabellen i **appendix 2**). För vissa antibiotika-agenskombinationer fanns det ATU för både zon- och MIC-brytpunkter. I de fallen formulerades en fråga för zon- och en för MIC-brytpunkterna. För varje kombination angavs flera olika provtagningslokaler som exempelvis för Enterobacterales och piperacillin/tazobactam fanns både blododling och urinodling med. Dessutom formulerades ett antal frågor om hur införandet hade upplevts. För varje fråga fanns förutbestämda svarsalternativ men också svarsalternativet "Annat", kombinerat med fritext, för de labb där de förutbestämda svarsalternativen inte passade.

Enkäten skapades i och sammanställdes med hjälp av "Google forms" (**appendix 3**). Representanter för NordicAST fick tillgång till frågorna i frågeformuläret och lämnade synpunkter på innehåll och formulering. Svaren samlades in under perioden 2020-08-24 tom 2020-09-29. En påminnelse skickades ut den 2020-09-11 till samtliga laboratorerna på listan.

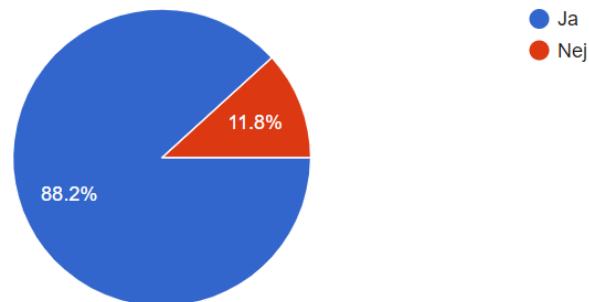
Sammanställningen av svaren för varje enskild fråga skedde automatiskt i Google forms, förutom för de sex frågorna med specificerade bakterie-antibiotikakombinationer. I de fall som de svarande angett "Annat" som svarsalternativ har svaren, om möjligt, fördelats till de förutbestämda svarsalternativen utifrån fritextskommentarerna i respektive svar. De svar som inte kunde fördelas till de förutbestämda svarsalternativen blev kvar under alternativet "annat" och berodde delvis på att de åtgärder som vi frågat efter inte utfördes på det labbet.

Resultat

Svar erhöles av 17 av 25 labb, vilket gav en svarsfrekvens på 68 %. Av dess hade majoriteten 15/17 (88,2 %) infört ATU på sitt labb.

Har ditt labb infört rutiner för att hantera ATU?

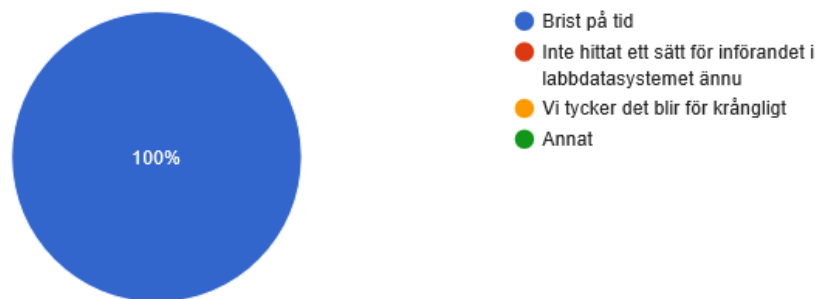
17 responses



De två labben som inte hade infört ATU angav tidsbrist som orsak.

Varför har labbet inte infört rutiner?

2 responses

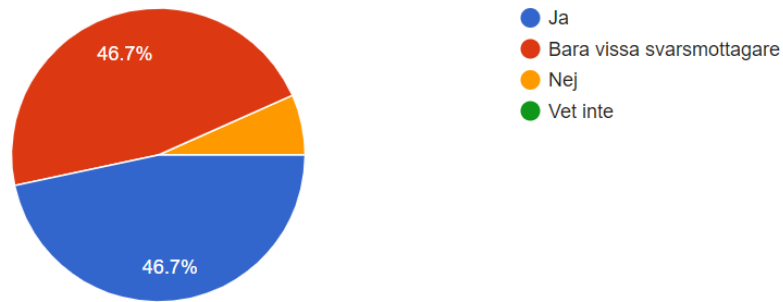


Information & respons till och från svarsmottagare

I det här avsnittet avsågs att få svar på hur förberedelserna inför införande hade gått till, eventuell avstämning med infektionskliniker och andra svarsmottagare samt att ta reda på hur förändringen upplevdes på laboratorierna och huruvida man hade varit behjälpt av instruktioner/råd från EUCAST/NordicAST.

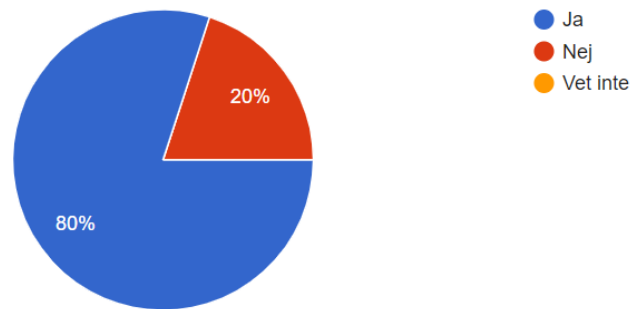
Har ni informerat svarsmottagarna om ATU?

15 responses



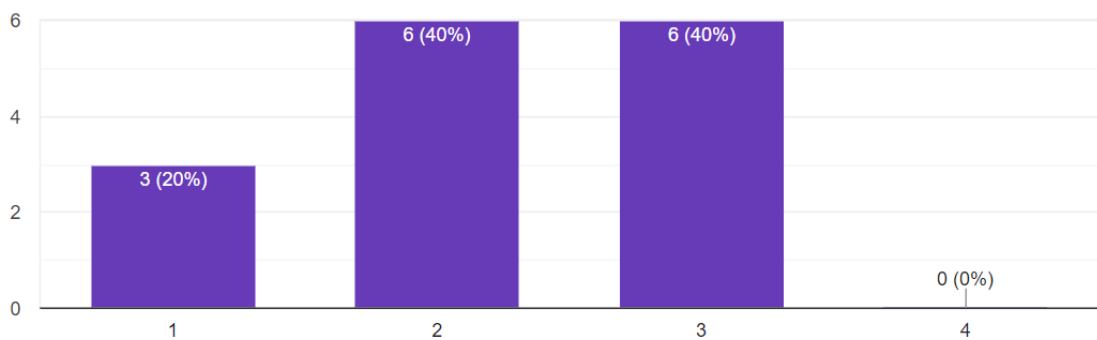
Har ditt labb haft avstämning med infektionskliniken innan ATU infördes?

15 responses



Hur har ni på labbet upplevt förändringen med ATU? Välj en siffra.

15 responses



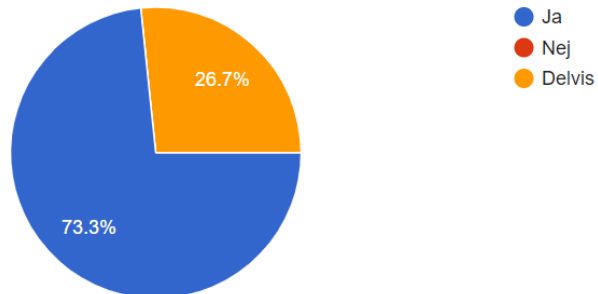
1= oproblemiskt, 4= mycket problematiskt

Vid svar 2-4 ombads man att kommentera vad för slags problem man hade upplevt i samband med införandet. Kommentarererna kunde grupperas till följande problem

- IT-begränsningar
- Svårigheter med tolkning och/eller åtgärd för avläsare (ATU, I)
- Mer arbetskrävande för avläsare och labbläkare
- *H. influenzae* (ffa i 1:a versionen)
- Fler frågor från svarsmottagare

Har du varit behjälpt av EUCASTs /NordicASTs hemsidor vid införandet av ATU?

15 responses



Hantering av ATU

I det här avsnittet handlade frågorna om hanteringen av ATU, först generellt och sedan utifrån olika kombinationer av bakterie-antibiotika-provtagningslokaler både vid MIC- och zonbrytpunkter om ATU förekom i båda fallen.

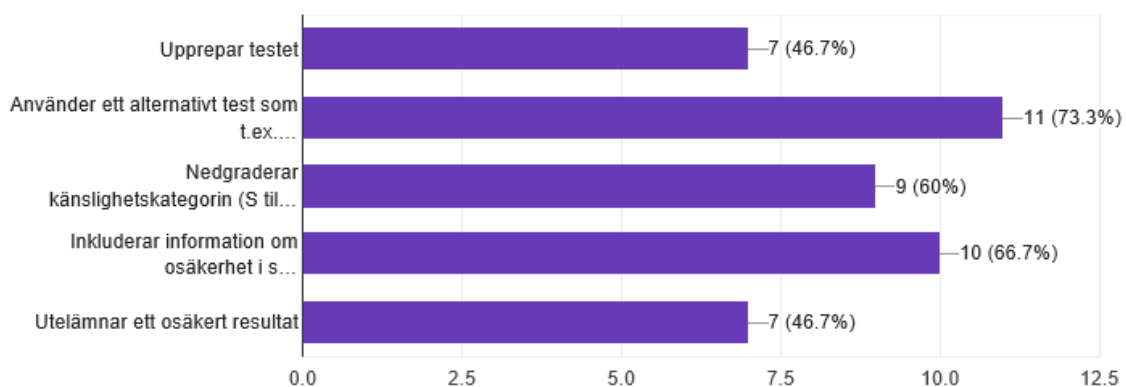
Flera svarsalternativ kunde anges på den första frågan där svarsalternativen var följande

- Upprepar testet
- Använder ett alternativt test som t.ex. MIC-bestämning eller genotypiskt test
- Nedgraderar känslighetskategorin (S till I, I till R eller S till R)
- Inkluderar information om osäkerhet i svarsrapporten
- Utelämnar ett osäkert resultat

Hantering av ATU

Vilket av följande alternativ används vid ATU?

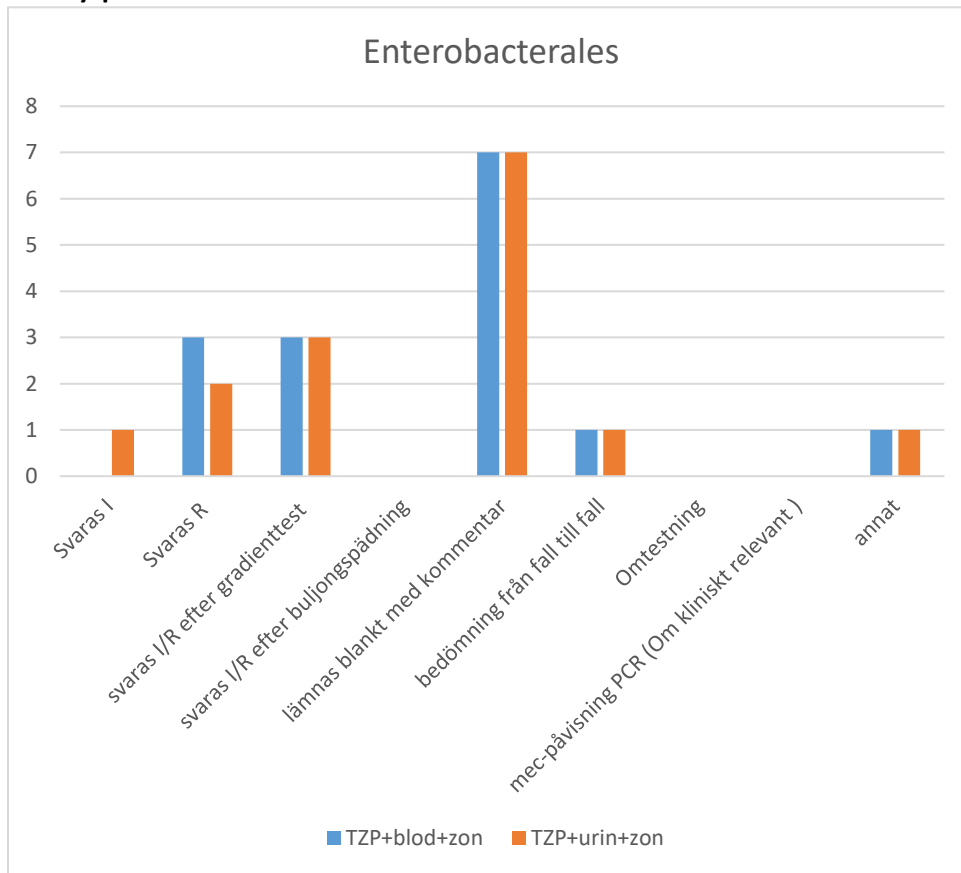
15 responses



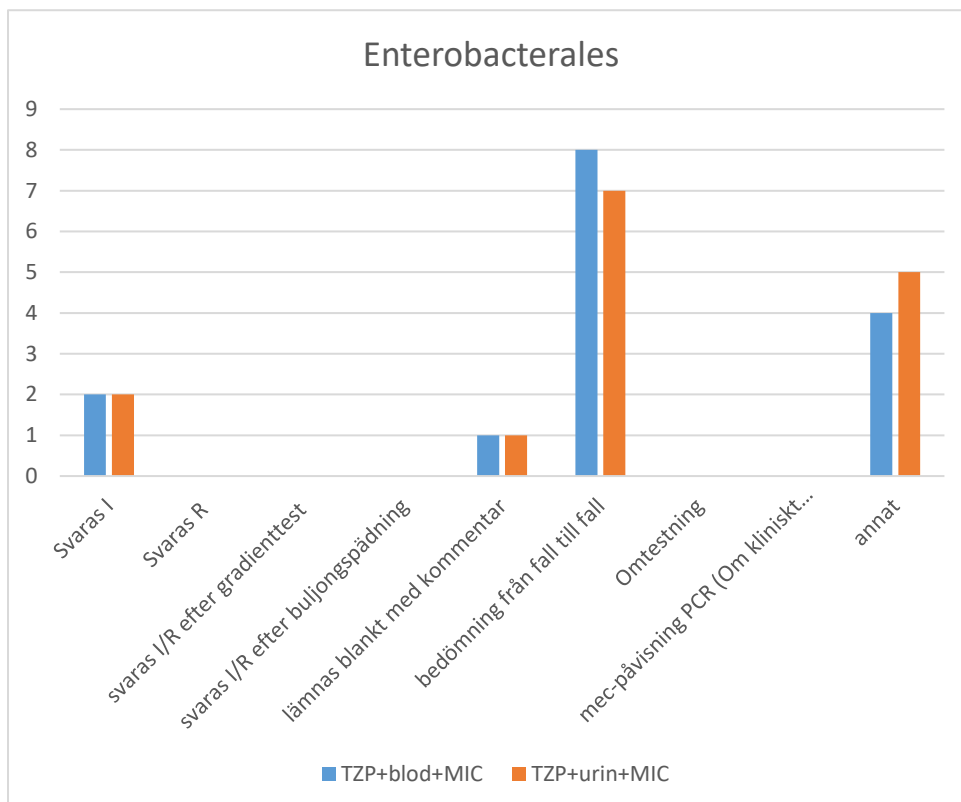
Därefter följde mer specifika frågor om olika kombinationer av bakterier-antibiotika-provtagningslokaler. I några/enstaka fall har ett av de förutbestämda alternativen hade angetts men också förtydligats i fritext att vid få behandlingsalternativ tas kontakt med kliniker för diskussion och eventuellt ytterligare åtgärder.

Resultaten sammanfattas nedan i sex grafer där Y-axel anger antal svar och X-axeln anger svarsalternativen, både de förutbestämda svarsalternativen och de som tillkom, vid sammanställningen, utifrån fritextskommentarerna för varje fråga.

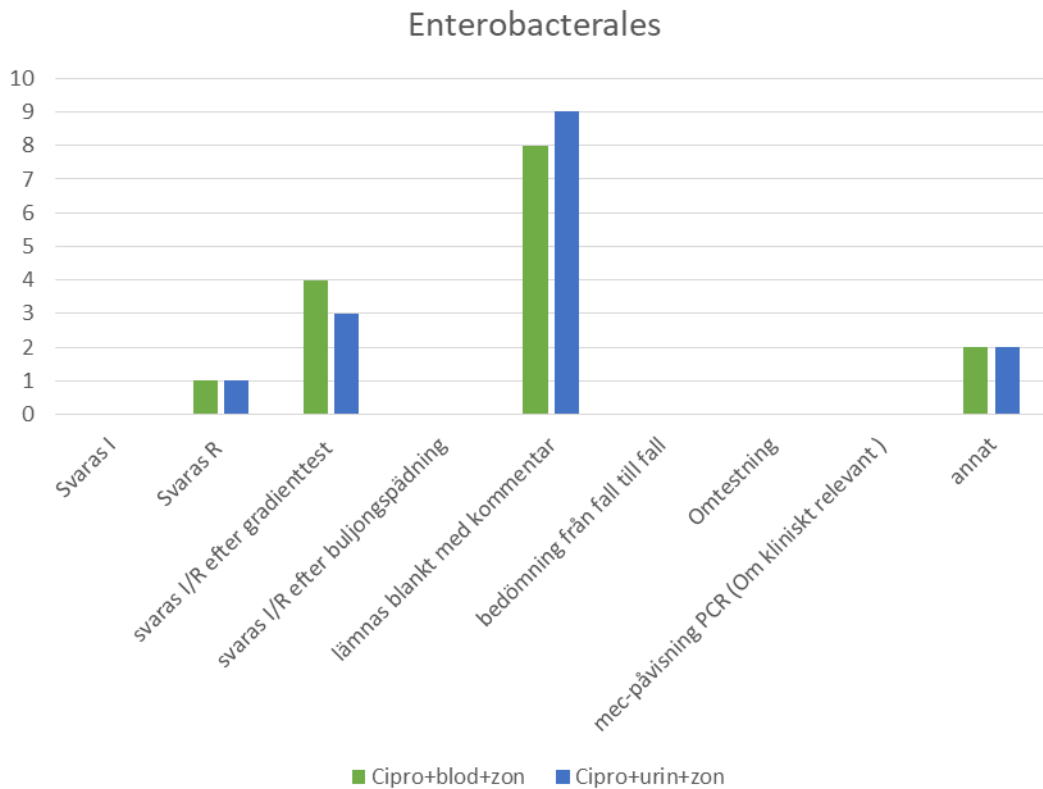
1. **Enterobacterales och piperacillin/tazobactam (TZP) i blod- och urinodling vid zonbrytpunkter**



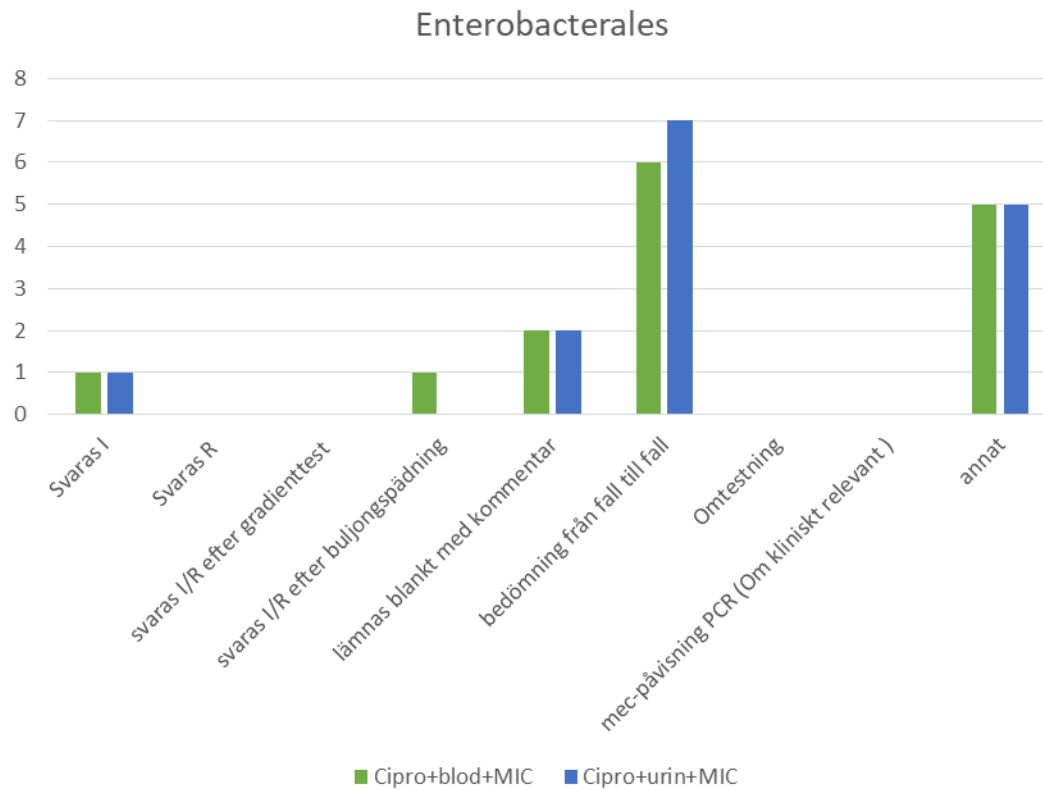
2. **Enterobacterales och piperacillin/tazobactam (TZP) i blod- och urinodling vid MIC-brytpunkter**



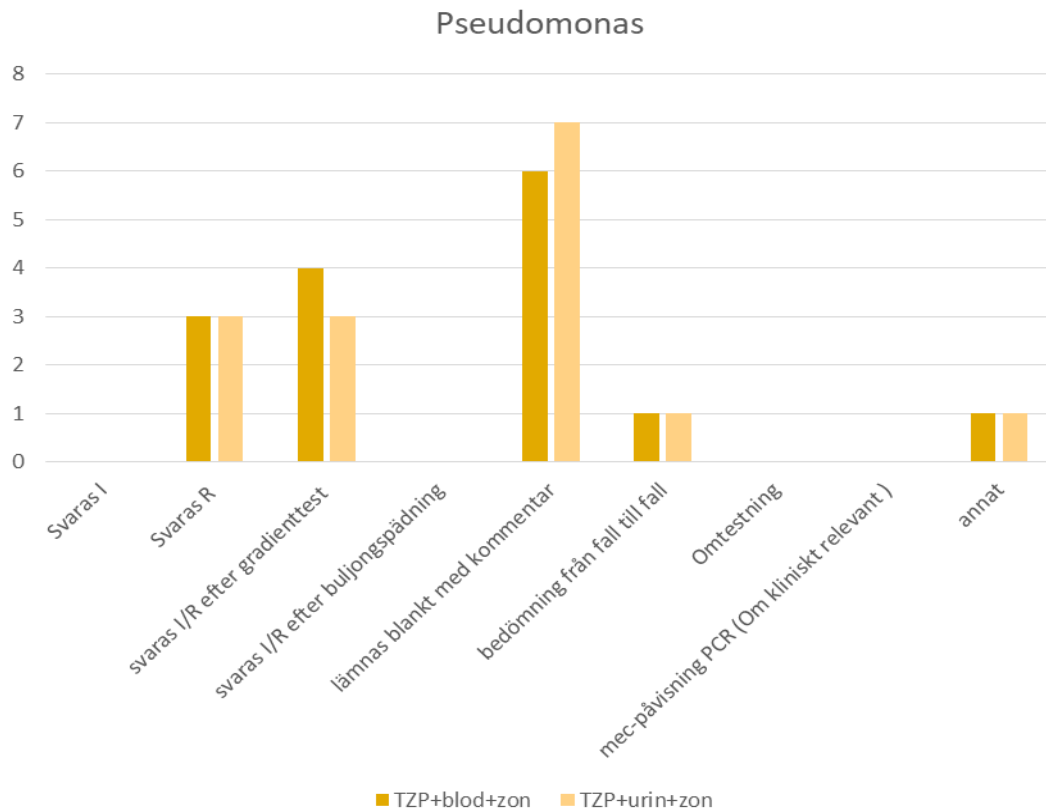
3. Enterobacterales och ciprofloxacin i blod- och urinodling vid zonbrytpunkter



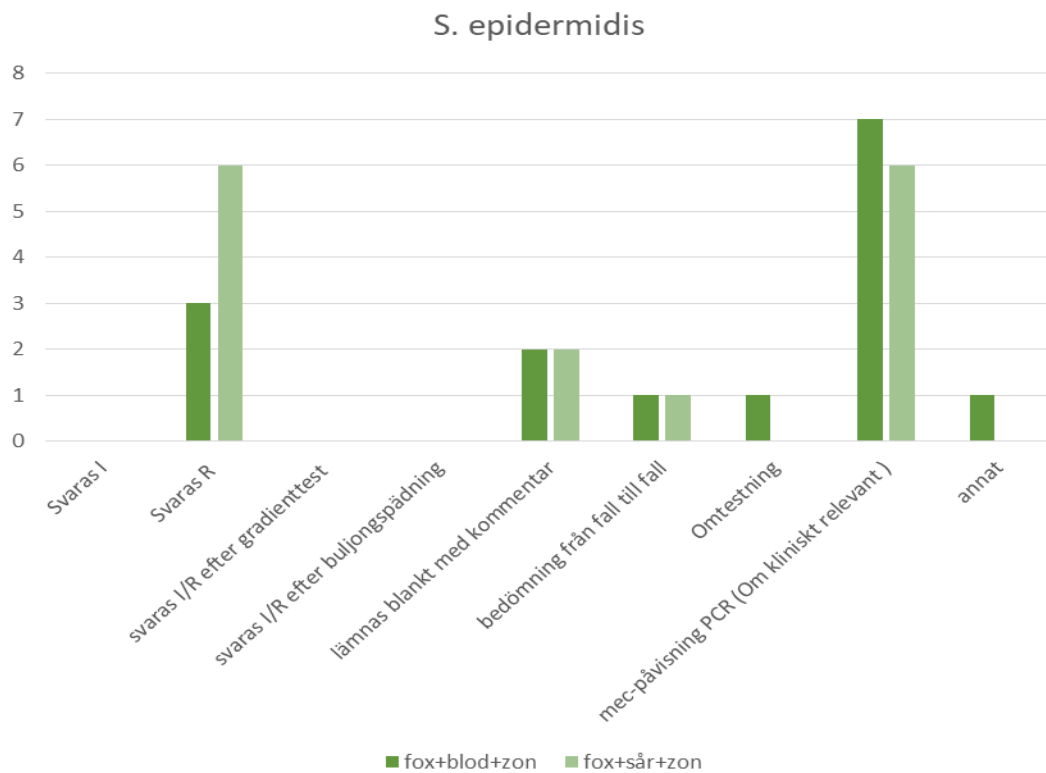
4. Enterobacterales och ciprofloxacin i blod- och urinodling vid MIC-brytpunkter.



5. **Pseudomonas** och **piperacillin/tazobactam (TZP)** i **blod-** och **urinodling** vid **zonbrytpunkter**.



6. **S. epidermidis** och **cefoxitin (fox)** i **blod-** och **sårödling** vid **zonbrytpunkter**.



Diskussion och slutsats

Utifrån svaren så ser vi att val av åtgärd avgörs mer av brytpunktstyp än av provlokal i samtliga bakterie-antibiotikakombinationer. Många väljer att lämna blankt med tillhörande svarscommentar i resistensbeskedet för berört antibiotika om isolatet hamnar inom ATU vid zonavläsning, vilket eventuellt kan medföra tolkningssvårigheter för kliniker.

En möjlig förklaring kan vara att man inte alltid vet hur man ska hantera ATU på laboratorierna. Det kan vara till hjälp titta på hur zondiameterfördelningen ser ut lokalt, i det egna labbet och därefter eventuellt nedgradera t.ex. ett I till R när ATU hamnar I-zonen. Vi funderar dock om det skulle kunna innebära en ökning av resistenta stammar.

Ett annat förslag på åtgärd är att man, istället för att lämna blankt, hellre nedgraderar när det handlar om ett antibiotikum som patienten inte behandlas med. I andra fall kan det vara av värde att ta kontakt med klinikerna för att diskutera olika aspekter som t.ex. infektionsfokus och behandlingsalternativ.

Isolat inom ATU vid MIC-avläsning bedöms oftare från fall till fall och det är framförallt vid de individuella bedömningarna som skillnaderna är störst mellan laboratorierna i hur ATU hanteras. Den individuella hanteringen av dessa fall ger bra möjlighet att anpassa svaret beroende på faktorer som påverkar så som provtagningslokal, antibiotikabehandling och infektionens svårighetsgrad. Det innebär dock också variationer i hantering av ATU inom ett laboratorium men också mellan laboratorier. Stora variationer kan upplevas som problematiska och där kan tydligare riktlinjer, inklusive hänsyn till provtagningslokal och svårighetsgrad av infektionen, nedre respektive övre urinvägsinfektion inklusive urosepsis, från NordicAST bidra till mer homogena svar inom och mellan laboratorierna.

Appendices

Appendix 1. Lista över laboratorierna som fick formuläret skickat till sig. Enkäten skickades till en representant på varje laboratorium.

Länssjukhuset i Halmstad
Visby Lasarett
Södra Älvsborgs Sjukhus, Borås
Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm
Östersunds Sjukhus
Unilabs
Unilabs Skövde
Unilabs Sthlm
Gävle Sjukhus
Universitetssjukhuset i Örebro
Klinisk mikrobiologi Växjö/Karlskrona
Centralsjukhuset i Karlstad
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Falu Lasarett
Akademiska Universitetssjukhuset, Uppsala
Länssjukhuset i Kalmar
Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
Norra Älvsborgs Länssjukhus, Trollhättan
Universitetssjukhuset i Linköping
Centrallasarettet i Västerås
Länssjukhuset Sundsvall-Härnösand
Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Sunderby Sjukhus, Luleå
SYNLAB Medilab
Skånes Universitetssjukhus, Lund

Appendix 2. Sammanställning över bakterie-antibiotikakombinationer med ATU för zon- och MIC-brytpunkter sammanställda ur EUCAST-brytpunktstabellen version 10.0. Rödmärkade antibiotika och ATU, för respektive bakteriegrupp är de som inkluderades i frågeformuläret.

Agens	Antibiotikum	MIC-brytpunkt (mg/L)			Zonbrytpunkt (mm)		
		S ≤	R >	ATU	S ≥	R <	ATU
Enterobacterales	Amoxicillin-klavulansyra i.v.	8	8		19	19	19-20
	Piperacillin-tazobaktam	8	16	16	20	17	17-19
	Ceftarolin	0,5	0,5		23	23	22-23
	Ciprofloxacin	0,25	0,5	0,5	25	22	22-24
Pseudomonas spp.	Piperacillin-tazobaktam	16	16		18	18	18-19
	Ceftazidim-avibaktam, P.aeruginosa	8	8		17	17	16-17
	Colistin	2	2	4			
Staphylococcus spp.	Cefoxitin (screen), S. epidermidis				25	25	25-27
	Ceftarolin, S. aureus - andra indikationer än pneumoni	1	2	1	20	17	19-20
	Ceftarolin, S. aureus - pneumoni	1	1	1	20	20	19-20
	Ceftobiprol, S. aureus	2	2	2	17	17	16-17
	Amikacin, S. aureus	8	16		18	16	16-19
H. influenzae	Piperacillin-tazobaktam	0,25	0,25		27	27	24-27
	Cefepim	0,25	0,25		28	28	28-33
	Cefotaxim	0,125	0,125		27	27	25-27
	Ceftriaxon	0,125	0,125		32	32	31-33
	Cefuroxim	1	2	2	27	25	25-27
	Imipenem	2	2		20	20	16-19

Appendix 3. Frågorna i enkäten som skickades ut via "Google forms".

Enkät om ATU-införande

2019 introducerade EUCAST "Area och Technical Uncertainty" (ATU). Denna enkät syftar till att undersöka huruvida de mikrobiologiska laboratorerna i Sverige har infört ATU och hur varje laboratorium valt att hantera isolat som hamnar inom ATU. Samtidigt vill vi ta reda på vilka problem labben eventuellt haft vid införandet. En sammanställning av enkäten (anonymt) kommer att presenteras på RAFs hemsida. Resultaten kommer också delges de svenska NordicAST-representanterna och problem som deltagande laboratorier rapporterar kommer diskuteras på NordicAST workshop i Göteborg 19-20 maj under session "meet-the experts"-sessionen om ATU.

Har ditt labb infört rutiner för att hantera ATU?

- Ja
- Nej

Om du svarat nej

Varför har labbet inte infört rutiner?

- Brist på tid
- Inte hittat ett sätt för införandet i labbdatasystemet ännu
- Vi tycker det blir för krångligt
- Annat- beskriv vad!

ENKÄTEN AVSLUTAS!

Om du svarat ja på första frågan besvara resterande frågor.

Vilket av följande alternativ används vid ATU?

- Upprepar testet
- Använder ett alternativt test som t.ex. MIC-bestämning eller genotypiskt test
- Nedgraderar känslighetskategorin (S till I, I till R eller S till R)
- Inkluderar information om osäkerhet i svarsrapporten
- Utelämnar ett osäkert resultat

Hur hanteras ATU vid ENTEROBACTERALES & piperacillin/tazobactam? OBS! vid zonbrytpunkter
(kryssa i rätt kombination)

	Svaras R	Svaras I/R efter gradienttest	Svaras I/R efter buljong-MIC	Lämnar blankt med kommentar	Annat*
Blododling: zonbrytpunkter					
Urinodling: zonbrytpunkter					

*=Förklara vad

Hur hanteras ATU vid ENTEROBACTERALES & piperacillin/tazobactam? OBS! vid MIC-brytpunkter
(kryssa i rätt kombination)

	Svaras I	Svaras R	Bedömning från fall till fall	Annat
Blododling: MIC-brytpunkter				
Urinodling: MIC-brytpunkter				

*=Förklara vad

Hur hanteras ATU vid ENTEROBACTERALES & ciprofloxacin? OBS! vid zonbrytpunkter (kryssa i rätt kombination)

	Svaras I	Svaras R	Svaras I/R efter gradienttest	Svaras I/R efter buljong-MIC	Lämnar blankt med kommentar	Annat*
Blododling: zonbrytpunkter						
Urinodling: zonbrytpunkter						

*=Förklara vad

Hur hanteras ATU vid ENTEROBACTERALES & ciprofloxacin? OBS! vid MIC-brytpunkter (kryssa i rätt kombination)

	Svaras I	Svaras R	Bedömning från fall till fall	Annat
Blododling: MIC-brytpunkter				
Urinodling: MIC-brytpunkter				

*=Förklara vad

Hur hanteras ATU vid PSEUDOMONAS & piperacillin/tazobactam? (kryssa i rätt kombination)

	Svaras I	Svaras R	Svaras I/R efter gradienttest	Svaras I/R efter buljong-MIC	Lämnar blankt med kommentar	Annat*
Blododling: zonbrytpunkter						
Urinodling: zonbrytpunkter						

*=Förklara vad

Hur hanteras ATU vid STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS & cefoxitin? (kryssa i rätt kombination)

	Svaras R	Annat*
Blododling: zonbrytpunkter		
Sårodling: zonbrytpunkter		

*=Förklara vad

Har ni informerat svarsmottagarna om ATU?

- Ja
- Bara för vissa svarsmottagare
- Nej
- Vet inte

Har ditt labb haft avstämning med infektionskliniken innan ATU infördes?

- Ja
- Nej
- Vet inte

Hur har mottagandet av införandet av ATU hos infektionskliniken varit? Välj en siffra.

Bra 1 2 3 4 Dåligt

Hur har ni på labbet upplevt förändringen med ATU? Välj en siffra.

Oproblemiskt 1 2* 3* 4* Mycket problematiskt

*= specificera i fritext

Har du varit behjälpt av EUCASTs /NordicASTs hemsidor vid införandet av ATU?

- Ja
- Nej
- Delvis