

## Påvisning av betalaktamresistens hos *Haemophilus influenzae*

### Bakgrunn og mekanismer

Nedsatt følsomhet for betalaktamantibiotika hos *Haemophilus influenzae* kan skyldes plasmidmedierte betalaktamaser av type TEM-1 eller ROB-1, eller kromosomale mekanismer (1-3). Betalaktamasemediert resistens affiserer kun penicilliner og oppheves av klavulansyre og andre betalaktamasehemmere. Kromosomal resistens kan i tillegg gi resistens mot cefalosporiner og karbapenemer, og hemmes ikke av betalaktamasehemmere. Mekanismene kan opptre hver for seg eller samtidig.

Betalaktamase negative isolater med kromosomal resistens kalles ofte BLNAR (Beta-Lactamase Negative Ampicillin Resistant). Tilsvarende benyttes BLPACR (Beta-Lactamase Positive Amoxicillin-Clavulanate Resistant) om isolater med begge resistensmekanismer. Det er imidlertid ingen internasjonal konsensus med hensyn til eksakte fenotypiske kriterier for bruk av disse to betegnelsene (4). Kromosomal resistens kan gi et bredt spekter av fenotypiske resistensprofiler, og mange isolater er sensitive for ampicillin og/eller amoxicillin. Betegnelsene "kromosomal resistens" eller "PBP-mediert resistens" bør derfor brukes fremfor BLNAR og BLPACR, som indikerer at isolatet er resistent mot aminopenicilliner.

Den vanligste formen for kromosomal betalaktamresistens er endret aminosyresekvens i transpeptidaseregionen av penicillinbindende protein 3 (PBP3) som følge av mutasjoner i genet *ftsI* (5). Dette gir redusert affinitet til og dermed nedsatt sensitivitet for betalaktamer, særlig penicilliner og cefalosporiner (5-8). Sammenhengen mellom *ftsI*-mutasjoner og nedsatt sensitivitet for karbapenemer er dårligere dokumentert (8).

Ut fra hvilke aminosyresubstitusjoner som foreligger kan isolater med endret PBP3 klassifiseres som lavgradig eller høygradig resistente (også kalt low-BLNAR og BLNAR) (6). Skillet er klinisk viktig ettersom de aller fleste isolater med resistens mot 3. generasjons cefalosporiner er høygradig resistente (4). Mens lavgradig resistens er relativt vanlig i Skandinavia er det foreløpig kun registrert et fåtall isolater med høygradig resistens (9). Isolater som etter MIC-bestemmelse kategoriseres som R for 3. eller 4. generasjons cefalosporiner (cefotaxim, ceftriaxon og cefepim) bør sendes til referanselaboratorium. Sykehuset i Vestfold kan ta imot isolater etter avtale (dagfinn.skaare@siv.no).

### Metode

Screening for betalaktamresistens utføres med lappediffusjon. Anbefalte screeningmidler er bensylpenicillin 1 unit (PCG1) og cefaklor 30 µg (CEC30). Sonestørrelser tolkes i henhold til sonebrytningspunkter angitt i brytningspunkttabellen. Om PCG1 er R utføres i tillegg betalaktamasetest. CEC30 avleses og tolkes kun når PCG1 er R og betalaktamasetest er positiv.

### Tolkning

Tolkningen baseres på at PCG1 detekterer både betalaktamase- og PBP-mediert resistens, mens CEC30 kun detekterer resistens som skyldes PBP-endringer. Ettersom CEC30 har lavere sensitivitet for PBP-mediert resistens enn PCG1 skal CEC30 kun/endast benyttes på betalaktamase positive isolater.

Ut fra screeningresultatene kan det avgjøres om isolatet mangler resistensmekanismer mot betalaktamer eller om det har én eller begge resistensmekanismer. Ved negativ screening for betalaktamresistens kan isolatet besvares S for alle penicilliner, cefalosporiner og karbapenemer med kliniske brytningspunkter. Ved screeningresultater som indikerer PBP-endringer må det alltid utføres MIC-bestemmelse før svarrapportering. SIR-kategorisering gjøres ut fra MIC-verdier og kliniske brytningspunkter. Ved meningitt skal MIC-bestemmelse alltid utføres. Se egen tolkningstabell i brytningspunkttabellen.

## Referanser

- (1) Medeiros AA, O'Brien TF. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type B possessing a TEM-type beta-lactamase but little permeability barrier to ampicillin. *Lancet* 1975 Mar 29;1(7909):716-9.
- (2) Rubin LG, Medeiros AA, Yolken RH, Moxon ER. Ampicillin treatment failure of apparently beta-lactamase-negative *Haemophilus influenzae* type b meningitis due to novel beta-lactamase. *Lancet* 1981 Nov 7;2(8254):1008-10.
- (3) Parr TR, Jr., Bryan LE. Mechanism of resistance of an ampicillin-resistant, beta-lactamase-negative clinical isolate of *Haemophilus influenzae* type b to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1984 Jun;25(6):747-53.
- (4) Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev* 2007 Apr;20(2):368-89.
- (5) Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, Chiba N, Hasegawa K, Takeuchi Y, et al. Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with beta-lactam resistance in beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 Jun;45(6):1693-9.
- (6) Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, Murayama SY, Iwata S, Sunakawa K, et al. Rapidly increasing prevalence of beta-lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in patients with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 May;48(5):1509-14.
- (7) Straker K, Wootton M, Simm AM, Bennett PM, MacGowan AP, Walsh TR. Cefuroxime resistance in non-beta-lactamase *Haemophilus influenzae* is linked to mutations in *ftsI*. *J Antimicrob Chemother* 2003 Mar;51(3):523-30.
- (8) Osaki Y, Sanbongi Y, Ishikawa M, Kataoka H, Suzuki T, Maeda K, et al. Genetic approach to study the relationship between penicillin-binding protein 3 mutations and *Haemophilus influenzae* beta-lactam resistance by using site-directed mutagenesis and gene recombinants. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Jul;49(7):2834-9.
- (9) Skaare D, Allum AG, Anthonisen IL, Jenkins A, Lia A, Strand L, et al. Mutant *ftsI* genes in the emergence of penicillin-binding protein-mediated beta-lactam resistance in *Haemophilus influenzae* in Norway. *Clin Microbiol Infect* 2010 Aug;16(8):1117-24.

## Dokumentansvarlige

Dagfinn Skaare ([dagfinn.skaare@siv.no](mailto:dagfinn.skaare@siv.no))

Ulrik Justesen ([ujustesen@health.sdu.dk](mailto:ujustesen@health.sdu.dk))

Annika Wistedt ([annikawi@ltkalmars.se](mailto:annikawi@ltkalmars.se))

## Endringer

Versjon	Endringer
1.0, 2012-01-01	Nytt dokument