

Mikrobiologian laboratorio ja antibioottihoidon ohjaus

Suomen Sairaalahygieniyhdistyksen kevätseminaari 14.3.18

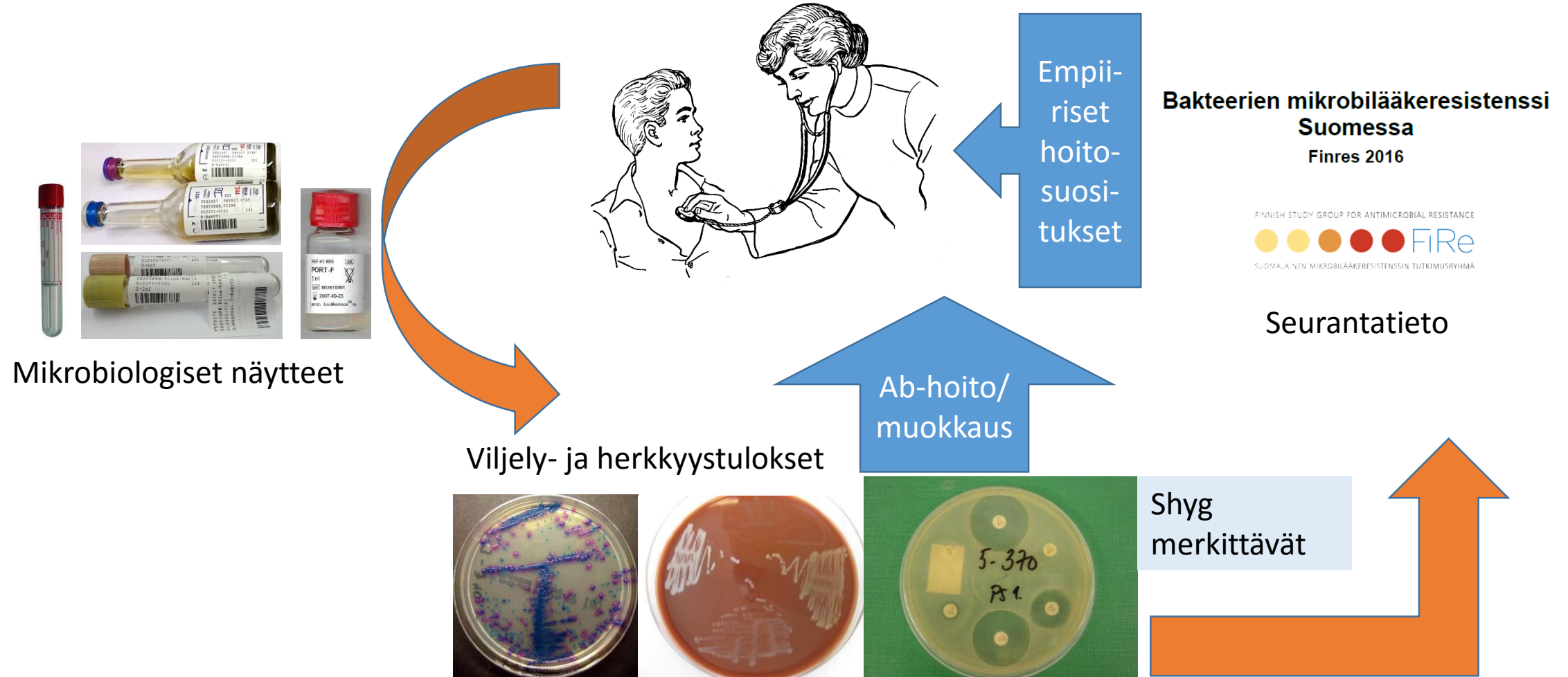
Kaisu Rantakokko-Jalava

Oyl, Tyks kliininen mikrobiologia

Sidonnaisuudet

- Päätoimi
 - Tyks Laboratoriotoimialue/Kliininen mikrobiologia/Bakteeri- ja sieniviljelyt
 - ”Tulot per tutkimus”
 - Ajamassa sisään kallista bakteeriviljelyjen automatiikkaa
- Sivutoimi
 - Kierrosasiantuntija Moniresistenttien bakteerien seulontaviljelykierroksilla 2014-
- Luentoja alan yhdistysten päivillä

Missä kohdissa mb laboratorio voi (tahallisesti tai tahattomasti) vaikuttaa antibioottien käyttöön?



Missä kohdissa mb laboratorio voi (tahallisesti tai tahattomasti) vaikuttaa antibioottien käyttöön?

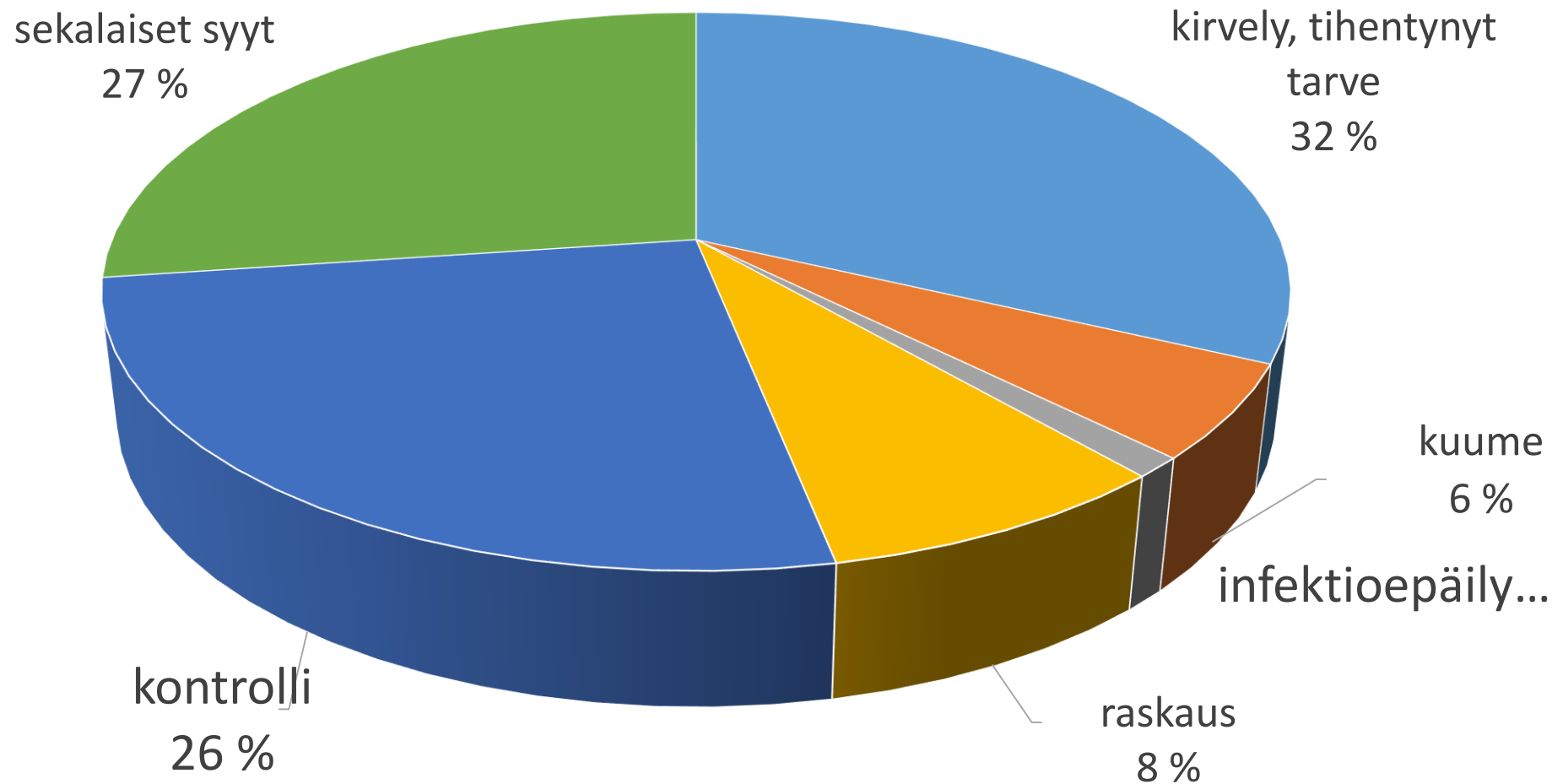


Bakteeriviljelynäytteen ”puhtaus”

- Steriilin alueen näytteet + steriili ottotapa
 - Esim. veri, likvor, nivelneste, askites..
 - Bakteerikasvu yleensä merkittävää, mutta esim. ihon bakteereita voi joutua näytteeseen
- Periaatteessa steriili alue, mutta näyte otetaan normaalimikrobistoa sisältävän alueen kautta
 - Esim. keskivirtsanäyte kontaminoituu helposti virtsaputken suun bakteereilla
- Alue, jolla runsas normaalimikrobisto
 - Iho, limakalvot: näytteenottotekniikka ja kasvun tulkinta tärkeää
 - Uloste: vain selektiiviset viljelyt mielekkäitä

Virtsaviljelyn ilmoitettu ottosyy

Tyks 2017 n=34 000





Virtsatieinfektiot

- Hoitoratkaisuja tehtäessä virtsan bakteeriviljelyvastausta on arvioitava suhteessa löydösten ja oireiden kokonaisuuteen. Pelkkä positiivinen viljelytulos ei riitä VTI-diagnoosiin ilman infektion oireita.
 - Osalla potilaista oireeton bakteriuria on mahdollinen, ja toisaalta bakteeriviljelyn tulos voi olla positiivinen myös kontaminaation vuoksi.
 - Yleensä näytteestä nimetään yksi uropatogeeni, joissakin tapauksissa kaksi ja vain poikkeustapauksissa kolme tai enemmän.

Oireeton bakteriuria aikuisilla

- Oireeton bakteriuria on melko yleinen naisilla. Sitä esiintyy
 - 2,7 %:lla 15–24-vuotiaista
 - 9,3 %:lla yli 65-vuotiaista
 - 20–50 %:lla yli 80-vuotiaista [42].
- Miesten oireeton bakteriuria lisääntyy iän myötä, ja lopulta se on yhtä yleistä miehillä ja naisilla. Bakteriuriaa esiintyy
 - kotona elävistä iäkkäistä miehistä noin 10 %:lla
 - vanhainkodin asukkaista noin 20 %:lla
 - sairaalapotilaista 30 %:lla [43].
- Oireetonta bakteriuriaa on syytä etsiä ja hoitaa vain raskaana olevilta naisilta [44]

Reducing Antimicrobial Therapy for Asymptomatic Bacteriuria Among Noncatheterized Inpatients: A Proof-of-Concept Study

Jerome A. Leis,^{1,2} Gabriel W. Rebick,¹ Nick Daneman,¹ Wayne L. Gold,¹ Susan M. Poutanen,^{1,3,4} Pauline Lo,³ Michael Larocque,³ Kaveh G. Shojania,² and Allison McGeer^{1,3,4}

¹Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Toronto; ²Department of Medicine, University of Toronto Centre for Quality Improvement and Patient Safety; ³Department of Microbiology, University Health Network/Mount Sinai Hospital, Toronto; and ⁴Division of Medical Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Ontario, Canada

”Suuri osa katetroimattomien sairaalapotilaiden virtsaviljelylöydöksistä edustaa oireetonta bakteeriuriaa. Jos vahvasti epäilet, että potilaallasi on VTI, soita mikrobiologian laboratorioon.”

Clinical Infectious Diseases 2014;58(7):980–3

*Katetroimattomat: kuume>38°C ilman muuta syytä tai ainakin yksi VTI-oire; katetroidut: kuume, suprapubinen kipu tai kylkikaaren kipu

	Katetroimattomat potilaat	Katetroidut pt (kontrolliryhmä)
Virtsaviljelyt	415	231
Näistä positiivisia	74 (18 %)	77 (33 %)
Potilaalla vti (CDC kriteerit*)	10 (2 %)	7 (3 %)
Pos. viljelyistä oireetonta bakteeriuriaa (ob)	86 % (64/74)	91 % (70/77)
Ab-hoito ennen interventiota	48 % (15/31)	42 % (11/26)
Intervention aikana	12 %	41 %
Soitto laboratorioon	5/37 muokattua raporttia (1 vti, 4 ob)	NA
	Kaikille VTI-potilaille oli empiirisesti aloitettu tehoava hoito	

Keskivirtsanäyte vs katetrinäyte premenopausaalisten naisten akuutissa kystiitissä (Hooton ym. NEJM 2013)

- 202 näyteparia
- Viljely positiivinen 142 (70%) katetri-, ja 157 (78%) keskivirtsanäytteessä
- *E. coli* keskivirtsanäytteessä ennusti sen esiintymistä myös katetrinäytteessä jo hyvin pienenä pitoisuutena (PPV 93% jo 10^2 /ml)
- Keskivirtsanäytteessä esiintynyt enterokokki (10%:lla) tai GBS (12%:lla) ei ennustanut niiden esiintymistä katetrivirtsassa missään pitoisuudessa, vaan näissäkin tapauksessa 61%:lla rakossa esiintyi *E. coli*



Suomi vs Ruotsi: Komplisoi- tuneen iho- ja pehmyt- kudos- infektion hoito

Jääskeläinen ym.

Patient and disease characteristics		Helsinki (n=219)	Gothenburg (n=241)	P-value
Background characteristics	Male Gender	140 (63.9%)	140 (58.1%)	0.2145
	Age, mean (sd)	58.6 (17.5)	62.9 (18.5)	0.0117
	Cancer / Malignancy	14 (6.4%)	22 (9.1%)	0.4028
	Chronic renal failure	25 (11.4%)	7 (2.9%)	0.0004
	Congestive heart disease	10 (4.6%)	33 (13.7%)	0.0077
	Diabetes	109 (49.8%)	78 (32.4%)	<0.0001
	Liver disease	11 (5.0%)	12 (5.0%)	0.7405
	Peripheral vascular disease	38 (17.4%)	97 (40.2%)	<0.0001
	Respiratory disease	22 (10.0%)	12 (5.0%)	0.0273
	Hospitalization within 3 months previous to the index visit	51 (23.3%)	33 (13.7%)	0.0235
	Invasive surgery within 3 months previous to the index visit	41 (18.7%)	30 (12.4%)	0.1667
	Treatment with antibiotic before diagnosis of cSSSI	53 (24.2%)	82 (34.0%)	0.0293
Disease characteristics	Abscess	93 (42.5%)	90 (37.3%)	0.8536
	Cellulitis / fasciitis	95 (43.4%)	98 (40.7%)	0.4417
	Decubitus ulcer (pressure ulcer)	1 (0.5%)	13 (5.4%)	0.0022
	Diabetic foot ulcer	24 (11.0%)	24 (10.0%)	0.7022
	Peripheral vascular disease ulcer	14 (6.4%)	39 (16.2%)	0.0208
	Post-surgical wound	50 (22.8%)	29 (12.0%)	0.0026
	Post-traumatic wound	22 (10.0%)	28 (11.6%)	0.5750
	Highest CRP per patient, mean (sd)	229.1 (116.7)	216.0 (140.0)	0.4854
	Admission to Intensive Care Unit (ICU)	41 (18.7%)	32 (13.3%)	0.2675
	Blood pressure support	54 (24.7%)	76 (31.5%)	0.0514

A potential benefit from infectious disease specialist and stationary ward in rational antibiotic therapy of complicated skin and skin structure infections. Jääskeläinen IH et al. Infectious Diseases (2017).

Microbiological diagnosis	Finland (n=213)	Sweden (n=219)	P-value
Staphylococci	73 (34.3%)	100 (45.7%)	0.0607
Methicillin Sensitive <i>S. aureus</i> (MSSA)	57 (26.8%)	81 (37%)	0.0967
Methicillin Resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	4 (1.9%)	2 (0.9%)	0.3876
Coagulase-negative staphylococci	15 (7%)	18 (8.2%)	0.5851
Streptococci	57 (26.8%)	63 (28.8%)	0.5814
Streptococcus pyogenes	31 (14.6%)	33 (15.1%)	0.7751
Streptococcus agalactiae	11 (5.2%)	3 (1.4%)	0.0277
Beta-hemolytic Streptococci	18 (8.5%)	24 (11%)	0.4105
Streptococcus pneumoniae	0	3 (1.4%)	0.0667
Enterococcus faecalis	9 (4.2%)	3 (1.4%)	0.0383
Enterococcus faecium	4 (1.9%)	0	0.0468
Enterobacteriaceae	34 (16%)	12 (5.5%)	<.0001
Pseudomonas	13 (6.1%)	4 (1.8%)	0.0091
Other gramnegative bacteria	4 (1.9%)	5 (2.3%)	0.9768
Anaerobic bacteria	32 (15%)	3 (1.4%)	<.0001
Other microorganism	19 (8.9%)	17 (7.8%)	0.9463
Negative	48 (22.5%)	27 (12.3%)	0.0029
Polymicrobial infections	73 (34.3%)	29 (13.2%)	<.0001

Antimicrobial treatment		Helsinki (n=219)	Gothenburg (n=241)	P-value
Number of patients with antibiotic treatment modification (i.v. to i.v.)		120 (55.3%)	72 (30.5%)	<0.0001
Time from diagnosis to first antibiotic treatment modification (i.v. to i.v.)	Median	3.0	4.0	0.0507
	Q1, Q3	2.0, 4.0	2.0, 5.0	
Number of different antibiotic therapy courses	Mean (sd)	4.3 (2.6)	2.7 (1.1)	<0.0001
	Min, Max	1, 18	1, 8	
Overall treatment duration, days	Median	29.0	12.0	<0.0001
	Q1, Q3	16.0, 44.0	6.0, 20.0	
	Min, Max	1, 606	1, 372	

A potential benefit from infectious disease specialist and stationary ward in rational antibiotic therapy of complicated skin and skin structure infections. Jääskeläinen IH et al. Infectious Diseases (2017).

- Alkuperäinen antibioottihoito Göteborgissa yleensä penisilliini stafylokokkitecholla tai ilman, Helsingissä kefalosporiini, piperasilliini-tatsobaktaami tai karbapeneemi ($p<0.0001$)
- Göteborgissa potilaat stabiloituivat nopeammin kuin Helsingissä (3.3 vs 4.3 pv, $p=0.02$)
 - Hoito-osasto vaihtui harvemmin (Gborg 85% vain yksi osasto; Hki 57% >2 hoito-osastoa)
 - Sairaalahoidon kesto 11 vs 17 pv ($p>0.001$)
- Hoidon epäonnistumisessa ja ruusun uusiutumisessa ei eroa
- Kuolleisuus oli Göteborgissa pienempää: 30 pv 2.1% vs 5.5% ($p=0.03$) ja 12 kk 7.5% vs 16% ($p=0.0003$)

Vaikuttiko laboratorion vastauskäytäntöjen ero antibioottien käyttöön Helsingissä ja Göteborgissa?

Komplisoitunut iho- ja pehmytkudosinfektio:

- Myös syvemmät ihon kerrokset infektoituneet
- Tarvitsee antibiootin lisäksi kirurgista hoitoa
 - Helsingissä useammin kirurgiaa kuin Göteborgissa
- Huomattavaa komorbiditeettia (diabetes, verenkiertohäiriö)
- Haava tai abskessi
- $T > 38^{\circ}\text{C}$ tai $< 36^{\circ}\text{C}$
- Leuk > 10 tai < 4

Mikrobiologiset näytteet

- Veri- haava- tai kudosisviljelyt
 - Hki 97% - Gborg 91%
- Veriviljelyissä *S. aureus* Hgissä 46% ja Göteborgissa 50%
- Helsingissä haavaviljelyistä polymikrobiaalisia 34%, Göteborgissa 13% ($p < 0.0001$)
- Helsingissä ilman mikrobiologista diagnoosia jäi 23% potilaista, Göteborgissa 13% ($p = 0.0001$)
- Mikä osuus näytteenottotavalla, mikä vastaamisella?

Kliniskt relevant fynd?

- Vanhempfi rouva jolla **krooninen haava** nilkassa
- Nyt lisääntynyttä erityistä, pientä punotusta haavan reunoilla ja haavakipua. Jnkv turvotusta.
- Ei kuumetta. Haavaviljely otettu

A)



B)



Såroddling *S. aureus* i renkultur!





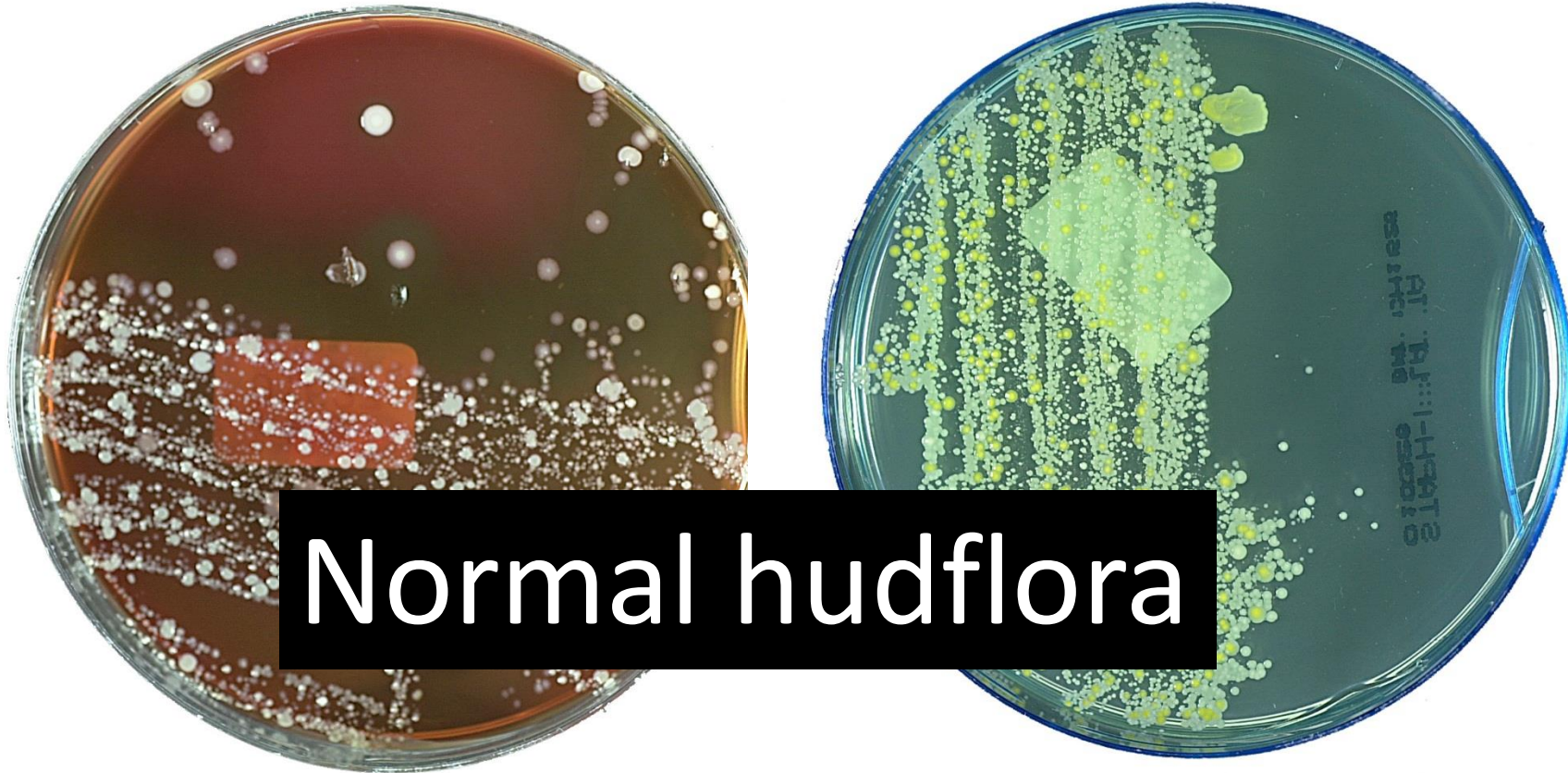
Sårødling

Pseudomonas + gramnegativ blandflora!





Sårødling
S. aureus + hudflora!

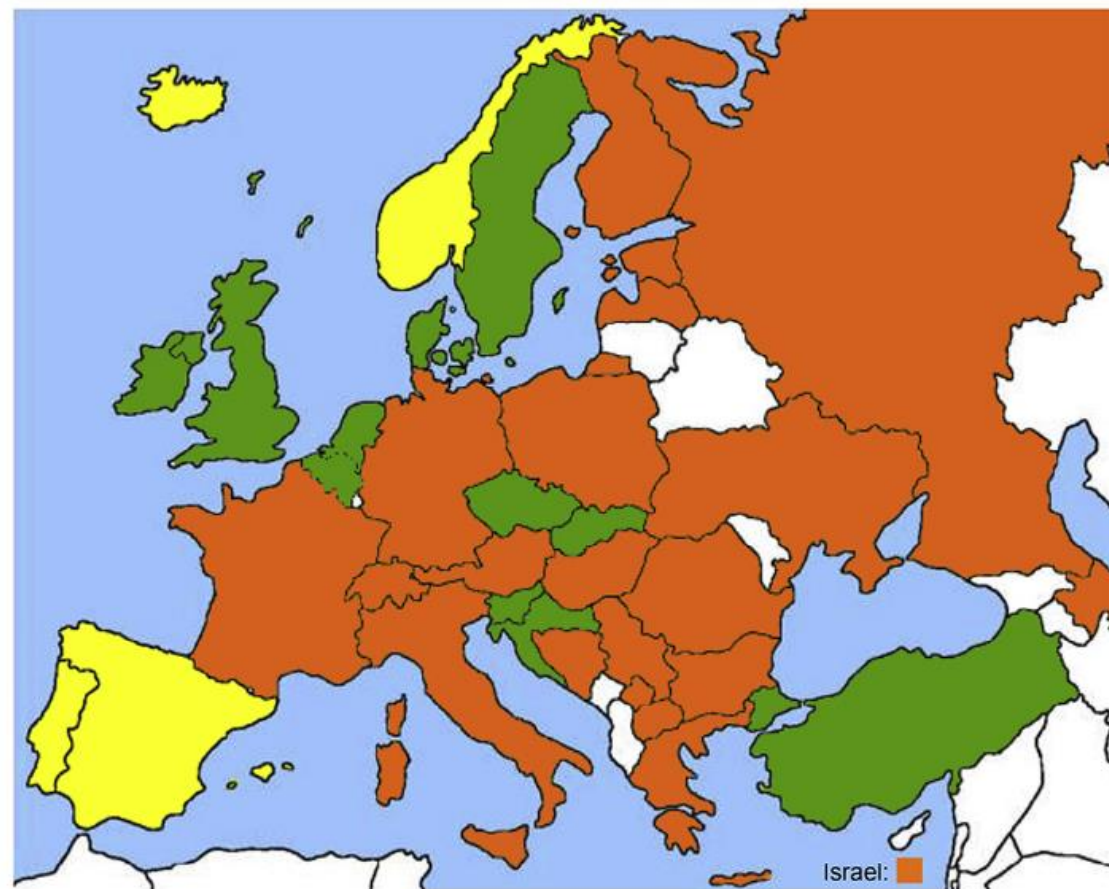


Normal hudflora

Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey

Céline Pulcini ^{a,b,*}, Gianpiero Tebano ^a, Nico T. Mutters ^c, Evelina Tacconelli ^{d,e},
Emmanuelle Cambau ^{f,g}, Gunnar Kahlmeter ^h, Vincent Jarlier ^{i,j} on behalf of the EUCIC-
ESGAP-EUCAST Selective Reporting Working Group ¹

Fig. 1. Implementation of selective reporting of antibiotic susceptibility test results in Europe and Israel ($n = 36$ participating countries). Green: well implemented, i.e. part of daily practice in the majority of microbiology laboratories, at least in some clinical situations; yellow: partially implemented, i.e. applied at a regional, or even supraregional, level, but not in the majority of laboratories; and orange: only local initiatives or not implemented. In Slovakia and Slovenia, selective reporting is well implemented only in the outpatient (community) setting.



Esimerkkeinä johdannossa

- Raportoidaan vain näytteenottokohtaan nähden relevantit lääkkeet
- Raportoinnissa suositetaan kapeakirjoisimpia vaihtoehtoja (avo-sairaala)
- Ei raportoida ko. bakteeriin nähden mahdollisesti harhaanjohtavia S-tuloksia (luontainen resistenssi)
- Ei raportoida lääkkeitä jotka saattavat olla haitallisia tietyille ikäryhmälle (fluorokinolonit-lapset, nitrofurantoiini-vanhukset)
- Ei raportoida herkkyystuloksia, jos hoito ei ole indisoitu
 - Kontaminoitunut veriviljely
 - Pyyhkäisynäytteet haavoista (osin)
 - Oireeton bakteeriuria

Esimerkkejä valikoivasta vastaamisesta

Portaittainen vastaaminen (cascade reporting)

- Laboratorio saattaa testata laajastikin, mutta vastaa ulos valikoiden
 - Vain ensisijainen vaihtoehto, esim. pneumokokille vain penisilliini ja S. aureukselle staf-penisilliini, jos nämä ovat herkkiä
- Vastataan/tehdään ensin suppea paneeli, lisäherkkyyksiä vain jos tässä ei riittävää/sovittua määrää S-vaihtoehtoja
- Vastataan laajempikin paneeli, mutta liitetään mukaan paikallisesti sovittu suositus ensisijaisesta hoitovaihtoehdosta

Sipro-S –tulos
piilotettiin,
jos muut gram-
negatiivisen
paneelin lääkkeet
S

- (Ampisilliini)
- Nitrofurantoiini (VTI)
- Kefatsoliini
- Trimetopriimi-sulfa
- Gentamysiini
- Tobramysiini

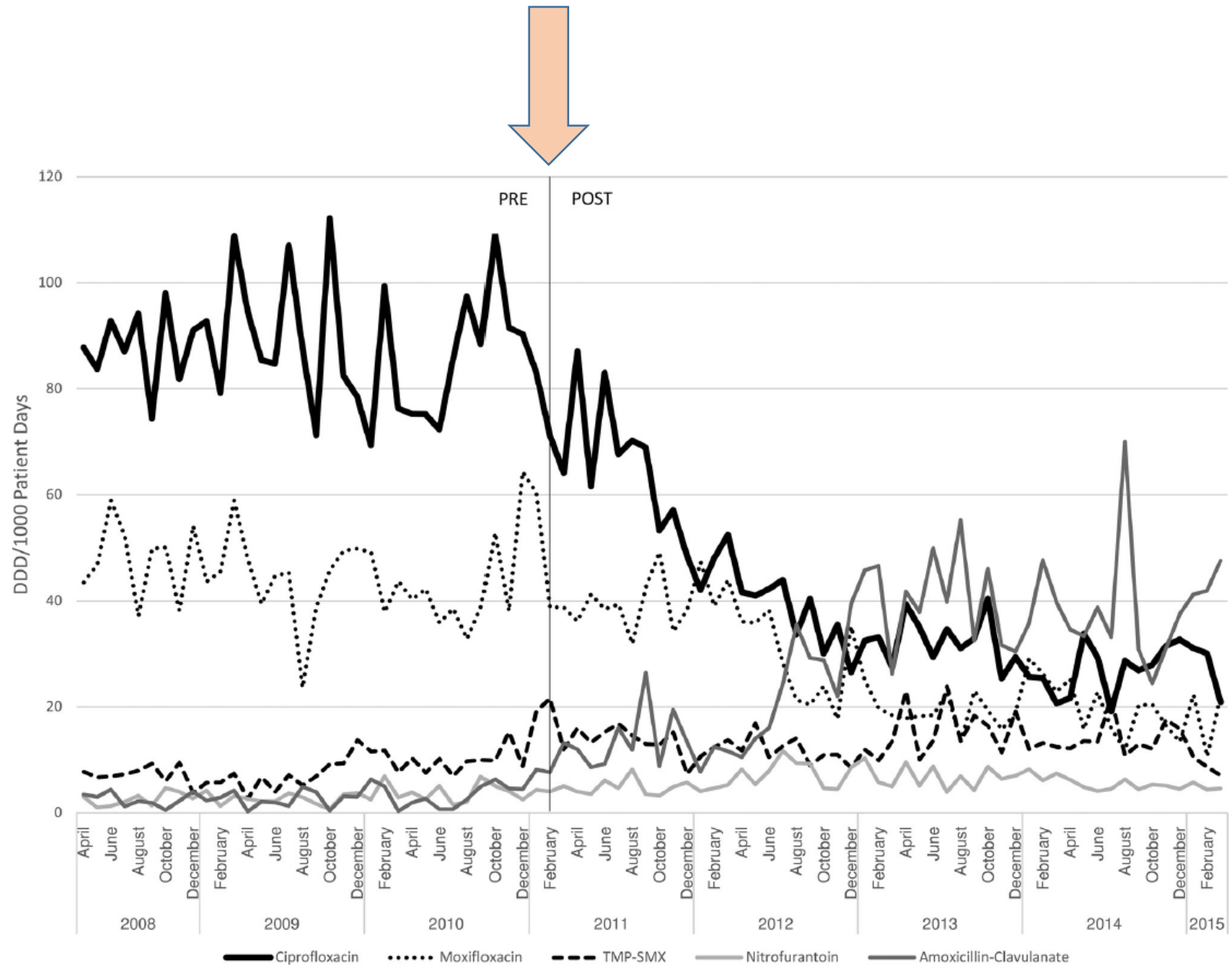
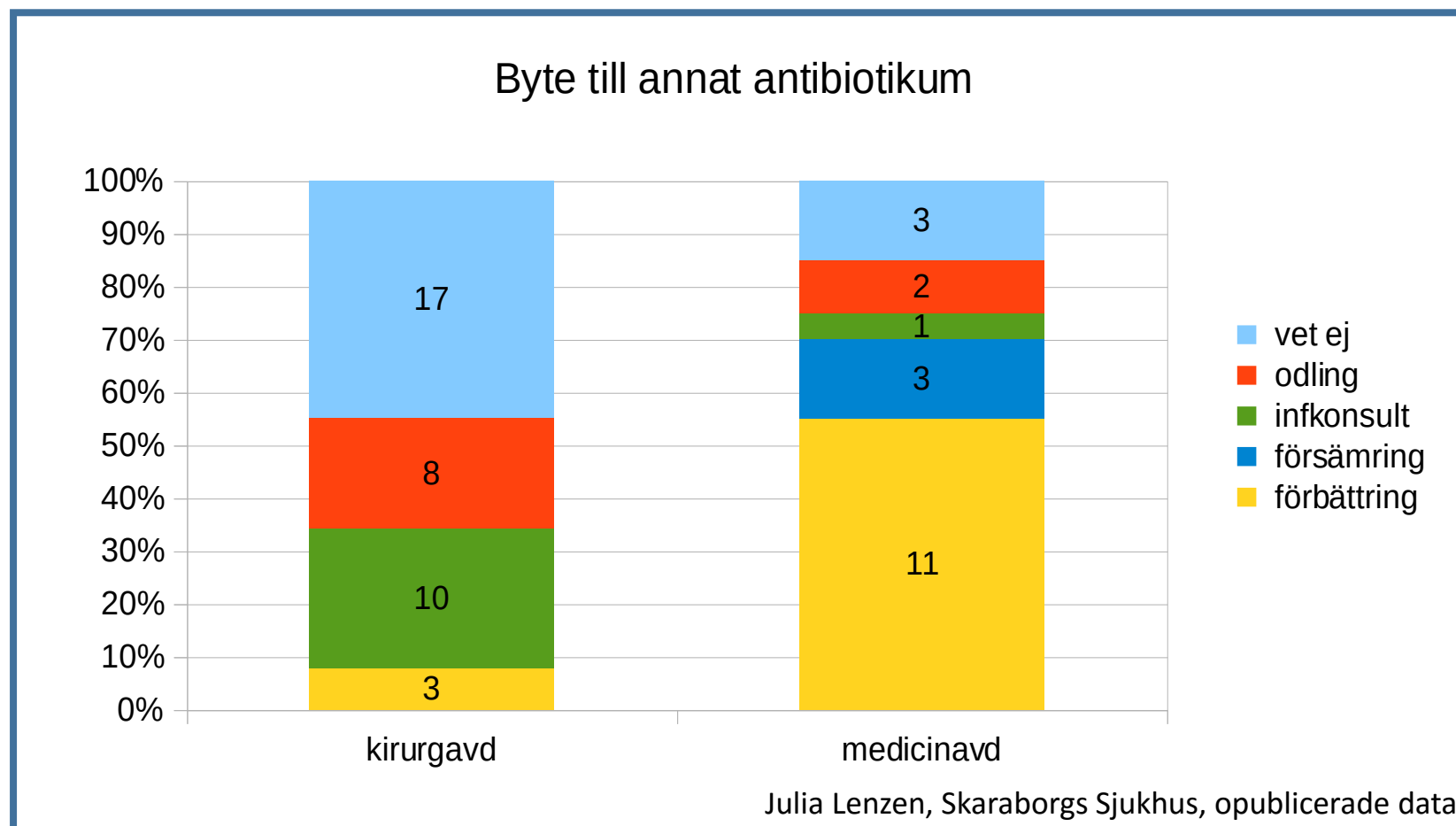


FIG 1 Antimicrobial utilization before and after ciprofloxacin selective reporting.

Hur styr odlingssvar klinikern idag?



Exempel: Varför byter klinikern från cefotaxim till ett annat preparat?



Kysymyksiä osallistujille

Mikä sopii parhaiten työhösi?

- a Infektiolääkäri
- b Hygieniahoitaja
- c Muun erikoisalan klinikko tai hoitaja
- d Työskentelen laboratorioissa tai asiantuntijatehtävissä

Pneumoniaepäily, yhdessä vv-pullossa kasvaa *Staph. hominis*

Mielestäni paras vastaamistapa on

- a *Staph. hominis* ja stafylokokin herkkyydet, ei kommentteja
- b *Staph. hominis* ja stafylokokin herkkyydet + kommentti
Todennäköinen kontaminantti
- c *Staph. hominis*. Todennäköinen kontaminantti, herkkyydet vain pyydettäessä
- d Koagulaasinegatiivinen stafylokokki. Todennäköinen kontaminantti.



Alueella X ryhdytään yhteisponnistukseen turhien vti-kuurien vähentämiseksi

Hoitoyksiköitä koulutetaan näytteenoton oikeista indikaatioista.

Voisiko laboratorio mielestäsi osallistua jollain muullakin tavalla?

- a Soveltamalla erilaisia (partikkelilaskennan) seulonta- ja/tai kasvun tulkintarajoja ilmoitetun näytteenoton syyn mukaan
- b Vastaamalla epämääräisin syin otettujen näytteiden positiiviset viljelytulokset vain kysyttäessä
- c Kieltäytymällä prosessoimasta näytteitä, joissa ei ole suositusten mukaisia ottosyitä
- d Mielestäni ei, laboratorio tehköön mitä pyydetään

Urosepsis

U-BaktVi –vastaus

***E. coli* >10⁵**

Trimetopriimi	R
Mesillinaami	S
Nitrofurantoiini	S
Siprofloksasiini	S
Amoksisilliini-klavul.	S
Kefuroksiimi	S

Miten tulkitset?

- A Vastaus ei anna mitään tietoa aiheuttajan herkkyydestä keftriaksonille ja piperasilliini-tatsobaktaamille
- B Keftriaksoni ja piperasilliini-tatsobaktaami ovat suurella todennäköisyydellä S

Onko tällainen valikko mielestäsi

U-BaktVi –vastaus

***E. coli* >10⁵**

Trimetopriimi R

Mesillinaami S

Nitrofurantoiini S

Siprofloksasiini S

Amoksisilliini-klavul. S

Kefuroksiimi S

- a turhan laaja avohoidon kystiitteihin
- b liian suppea sairaalapotilaille
- c sekä a että b
- d kelpaa ensisijaispaneeliksi, jos testataan laajemmin kun kefuroksiimi R

Kumpi vaihtoehto vastaa paremmin käsitystäsi

- a Laadukas laboratoriovastaus sisältää kaiken mahdollisen näytteestä saatavan tiedon. Kliinikon ammattitaitoa on tulkita mikä vastauksessa on merkitsevää potilaan hoidon kannalta ja mikä ei.
- b Kliinisen mikrobiologian laboratorion ammattitaitoa on ymmärtää, mikä rooli näytteillä on potilaan hoitoprosessissa ja yrittää muokata vastauksensa niin, että näytteestä saatava tieto auttaa hoitopäätösten tekemisessä. Tämä edellyttää riittäviä lähetetietoja ja muuta kommunikaatiota laboratorion ja klinikan välillä.

Kolme pointtia

- Parhaaseen lopputulokseen päästään laboratorion ja potilasta hoitavien ammattilaisten vuorovaikutuksella
- Vähemmän on usein enemmän
- Primum non nocere
 - Erityisen huolellisesti on mietittävä sellaisten löydösten merkitys, joita empiirinen hoito ei todennäköisesti kata



Kiitos