

# Verifizierung zweier Testsysteme zur Resistenztestung mit Cefiderocol

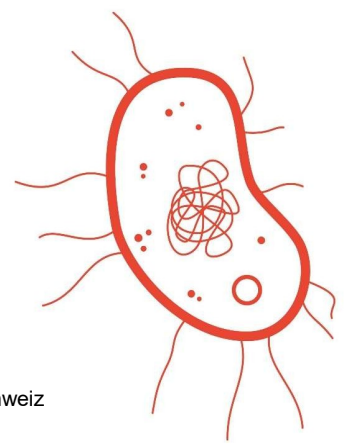
Joe Kästner

Bachelor-Thesis, Studienrichtung Bioanalytik und Zellbiologie

Auftraggeber: Dr. med. Peter Michael Keller, Universitätsspital Basel

Experte: Dr. med. Peter Michael Keller, Universitätsspital Basel

Verantwortliche: Dr. Claudia Lang, Universitätsspital Basel, Dr. Boris Kolvenbach, HLS Fachhochschule Nordwestschweiz



## Einleitung

- Multiresistente Bakterien als globale Bedrohung
- Cefiderocol (Reserveantibiotikum)
- neuartiges Cephalosporin-Siderophor mit „Trojaner“-Mechanismus
- Schwierigkeit: verlässliche Resistenztestung
- Ziel: Vergleich zweier IVD-zertifizierter Testsysteme (UMIC vs. comAsp)

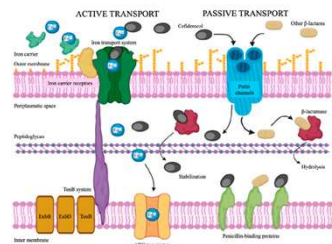
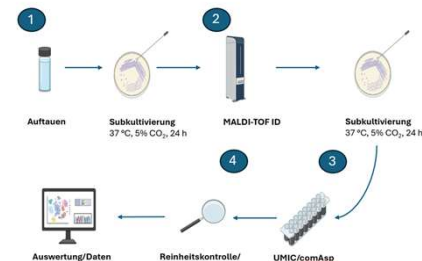


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Cefiderocol

## Methoden

- Bakterienstämme: 60 klinische Isolate (Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*)
- Testsysteme: UMIC (Bruker) vs. comAsp (Lifofilchem)
- Vergleich mit:
  - Referenzlabor NARA
  - E-Test (nur *P. aeruginosa*)
  - Disk-Diffusion
- Zusatzanalyse:
  - Whole Genome Sequencing zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation
  - Eisenkonzentrationsmessung



UMIC(Bruker)



comAsp(Lifofilchem)



Abbildung 2: Workflow (links) und Testvergleich UMIC vs. ComASP (rechts)

## Ergebnisse und Diskussion

### NARA-Vergleich

Test	EA	CA	VME	ME	mE
UMIC	85%	91.7%	5%	1.7%	3.3%
comAsp	68.3%	82.3%	11.7%	0%	1.7%
Disk	-	65%	7.5%	7.5%	2.5%
E-Test	45%	75%	20%	0%	-

Abbildung 3: Grad der Übereinstimmung mit den Referenzwerten von NARA

- UMIC vs. comAsp → Erfüllen nicht die Akzeptanzgrenzen für Integration
- UMIC mit höherer Übereinstimmung mit der Referenz
- Disk und E-Test schneiden schlechter ab

### Reproduzierbarkeit/ Wiederholbarkeit

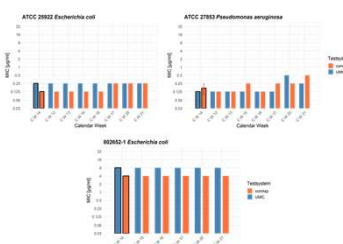


Abbildung 4: Wiederholbarkeit/Reproduzierbarkeit

- Wiederholbarkeit bei 100%
- Reproduzierbarkeit bei 96.4%
- konsistente MHK-Ergebnisse bei wiederholter Anwendung beider Mikrodilutionstests

### Einfluss der Eisenkonzentration

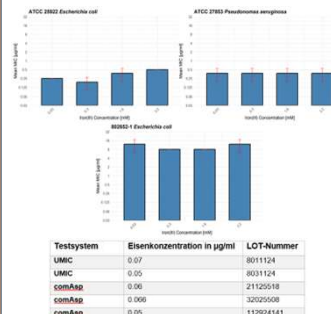


Abbildung 5: Bestimmung des Einflusses der Eisen(III)-Konzentration (oben) und Eisenheitsmessung in den verwendeten Bouillon (unten)

- Grössere Schwankungen auch im Duplikat
- LOT-Chargen häufiger über Grenzwert von 0.03 µg/ml

- Identifikation von Resistenzmustern darunter Zielstrukturen wie TonB, PBP-3, Porine, Effluxpumpen und Beta-Laktamasen
- In etwa 80 % wahrscheinliche Erklärung zwischen Genotyp-Phänotyp

### Bioinformatische Analyse

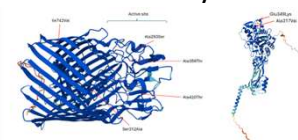


Abbildung 7: Mutationen in tonB-abhängigem Rezeptor (links) und PBP-3 (rechts)

## Interpretationsvergleich

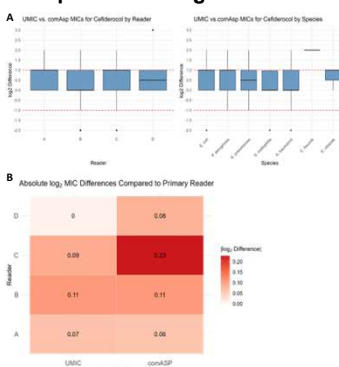


Abbildung 6: Interpretationsvergleich zwischen sekundären Ablesern (links), verschiedenen Spezies und Primär- vs. Sekundärablesung der Methoden UMIC und ComASP

- Interpretation durch mehrere Ableser und verschiedene Spezies zeigte nur geringe Abweichungen.
- Verteilung meist innerhalb  $\pm$  einer Verdünnungsstufe
- Primärer vs. verschiedene sekundäre Ableser: vergleichbare Abweichungen bei UMIC und ComASP
- **Artefakte:** Für den comAsp sind häufiger Artefakte aufgetreten, welche die Interpretation möglicherweise beeinflusst haben

## Schlussfolgerung und Ausblick

- UMIC-Test zeigt bessere Performance → Empfehlung für Routineeinsatz
- comAsp-Test zeigte schlechtere Performance und geringe ökonomische Effizienz → Keine Empfehlung für Routineeinsatz
- E-Test und Disk aufgrund geringer Performance ebenso ungeeignet
- Eisenkonzentration, vermutlich der grösste Einfluss für Schwankungen und Abweichungen, in den verwendeten Nährmedien → Standardisierung essenziell für validen Vergleich
- Genotyp-Phänotyp-Korrelation in den meisten Fällen erklärbar, trotzdem gibt es Fälle die ungeklärt bleiben → Forschung bislang unbekannter Resistenzmechanismen
- Verbesserung von standardisierten Bedingungen → Entwicklung teilautomatisierter Testverfahren aufgrund steigender Nachfrage

