
KARBAPENEMRESISTENT PSEUDOMONAS AERUGINOSA OCH RESISTENS DATA FÖR CEFIDEROCOL, DE NYA BLBLI OCH COLISTIN

RAF-praktikantprojekt

Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)

KARIN HAIJ BHATTARAI
ST-läkare Klinisk Mikrobiologi

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning

Bakgrund	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
De nya preparaten - Verkningsmekanism	3
Colistin - Verkningsmekanism	4
Metod	4
Del 1.....	4
Utvinning av data från det nationella övervakningssystemet för antibiotikaresistens i Sverige (Svebar)	4
Del 2.....	5
Utvinning av data från Karolinska Universitetslaboriet (KUL)	5
Del 3.....	6
Frågeformulär.....	6
Resultat.....	6
Svebar-data	6
KUL-data	10
Frågeformulär.....	13
Metod för resistensbestämning	14
Diskussion	15
Sammanfattning, respektive preparat	16
Konklusion	17
Referenser	18
Bilagor.....	19
Bilaga 1	19
Bilaga 2	20

Bakgrund

Pseudomonas aeruginosa (PA) kan orsaka sjukdom hos människor med onormalt värdförsvär, såsom immunsupprimerade och tex patienter med cystisk fibros. Arten har inneboende resistens mot många antimikrobiella medel och är generellt utmanande att behandla. När den dessutom besitter en förvärvad resistens mot karbapenemer, blir situationen än mer besvärlig. Karbapenemen meropenem ses ofta som ett förstahandsval vid empirisk behandling av infektioner hos svårt sjuka intensivvårdspatienter eller som en sista utväg vid behandling av multiresistenta stammar. Karbapenemresistent *P. aeruginosa* (CRPA) är på WHO:s lista över patogener där det finns ett akut behov av utveckling av nya antibiotikapreparat[1, 2]. Enligt "Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023", ses stora skillnader i andelen CRPA inom WHO:s europeiska region[3]. År 2021 var andelen invasiva isolat *P. aeruginosa* med karbapenemresistens i Sverige, 11,8%.

De senaste åren har nyare utvecklade preparat så som cefiderocol och de nya β -laktam/ β -laktamashämmarna (BLBLI) ceftolozan/tazobaktam, ceftazidim/avibaktam, imipenem/relebaktam och meropenem/vaborbaktam, utvärderats som behandling vid svåra infektioner orsakade av CRPA[4, 5]. Det saknas dock fortfarande tillräcklig klinisk evidens för effekten av dessa läkemedel. Resistens kan utvecklas och rekommendationen är att behandlingen alltid bör styras av resistensbestämningen. Enligt Paul et. al [4] föreslås ceftolozan/tazobaktam som terapi vid behandling av patienter med svår infektion orsakad av svårbehandlad CRPA, förutsatt att den in vitro är resistensbestämd som känslig.

Registrering och rapportering av resistens är en förutsättning för upprätthållen resistensövervakning och för att bromsa spridningen av multiresistenta bakteriestammar[6]. Utöver avsaknad av kliniska data på effekten av de nya preparaten på CRPA, saknas det tyvärr även tillförlitliga resistens-data. Därmed saknas även underlag för att kunna försvara en nationell empirisk behandlingsrekommendation för infektioner orsakade av CRPA. I Sverige är CRPA inte anmälnings- eller smittspårningspliktigt enligt Smittskyddslag och rapporteras därför inte in i SmiNet. Det finns inte heller någon nationell kollektion av CRPA varifrån laborativa AST-studier kan utföras.

Svebar (svensk bevakning av antibiotikaresistens) är ett nationellt IT-system, som drivs av ett samarbete mellan 23 av landets 27 mikrobiologiska laboratorier och Folkhälsomyndigheten på uppdrag av regeringen[7]. Syftet med Svebar är att förbättra övervakningen av förekomst av antibiotikaresistens i Sverige, vars mikrobiologiska laboratorier arbetar aktivt med kvalitetssäkrade metoder och använder de gemensamma brytpunkter som tagits fram av europeiska brytpunktskommittén (European Committee on Antimicrobial Susceptibility - EUCAST)[8]. Svebar samlar dagligen in alla odlingsfynd inklusive eventuell utförd resistensbestämning, på frivillig basis, och används främst för att möjliggöra tidig varning för särskilt oönskad antibiotikaresistens samt för lokal och nationell resistensövervakning över tid [7]. Inrapporterade fynd i Svebar är avidentifierade vilket kan påverka precisionen vid utvinning av resistensdata. Vid utvinning av resistensdata lokalt från landets mikrobiologiska laboratorier förekommer inte denna begränsning, vilket troligtvis möjliggör mer tillförlitliga resultat. Dock kan fördelningen av resistensmönster för CRPA skilja sig stort mellan regionerna. Karolinska Universitetslaboratoriet (KUL) i Stockholm har ett stort upptagsområde och hanterar odlingar från majoriteten av huvudstadens intensivvårdsavdelningar och man kan anta att det i laboratoriets egna laboratoriedatasystem återfås resistens-data för en relativt stor kollektion CRPA isolat.

Förutsatt att CRPA i en någorlunda stor utsträckning testas av landets laboratorier för de nyare preparaten och colistin, skulle vi i teorin, genom att studera i Svebar inrapporterad AST, kunna beskriva en nationell fördelningen av resistens för de nya preparaten och colistin hos CRPA. En sådan rapport skulle, i teorin, kunna vara en vägledning till empirisk behandling i väntan på tillförlitlig

resistens-data baserat på studier av en nationell kollektion. En jämförelse med KULs lokala resistens-data, som inte är avidentifierat, kan fungera som en kontroll för Svebar-datan. Genom att även inventera hur många mikrobiologiska laboratorier i Sverige som har möjlighet att utföra resistensbestämning för de nya preparaten och colistin, samt med vilken metod, kan vi bedöma tillförlitligheten och kvalitén i datan som genereras från Svebar.

Syfte med studien: Att genom data från Svebar och Karolinska Universitetslaboratoriets lokala laboratedatasystem, utvärdera aktiviteten av cefiderocol, de nya BLBLI och colistin mot karbapenemresistenta *P. aeruginosa* isolat. Studien kommer att kunna belysa för- och nackdelar med användandet av Svebar-data som resistensdata och om det har potential att stödja läkarens val i väntan på ett resistensbestämningsresultat och när andra alternativ är begränsade. Detta som led i att förebygga initial felaktig behandling, motverka långa behandlingstider och minska risk för dödlighet. Studien kommer även att främja antimikrobiell resistensövervakning.

Pseudomonas aeruginosa

Släktet *Pseudomonas* är omgivningsbakterier som finns i jord, växtlighet och vatten. Tyvärr finns de också i sjukhusmiljö och arten *P. aeruginosa* (PA) kan orsaka vårdrelaterade infektioner[9]. Som regel drabbas främst sjukhusvårdade patienter, ofta med nedsatt immunförsvar. En riskfaktor är föregående långvarig antibiotikabehandling eftersom *P. aeruginosa* ofta är resistent och selekteras fram när mer känsliga bakterier i den normala mikrobiotan är nedtryckta[10]. Bakterien orsakar infektion i luftvägar, urinvägar, hud- och mjukdelar (sår, brännskador), öron och ögon samt kan även orsaka bakteriemi och endokardit[9]. Kronisk infektion med *P. aeruginosa* i luftvägarna är vanligt hos patienter med cystisk fibros (CF).

P. aeruginosa är mångsidig. Förutom en redan hög nivå av naturlig resistens, bidrar förvärvad resistens i hög grad till utvecklingen av multiresistenta stammar som kan bli mycket svårbehandlade. *P. aeruginosa* kan ha många olika resistensmekanismer. Låggradig permeabilitet pga. förlust av- eller ändringar i poriner är troligen den huvudsakliga resistensmekanismen tillsammans med multipla efflux-pumpar som aktivt pumpar ut antibiotika ur cellen[9]. Bägge bidrar till resistens mot β -laktamer, kinoloner och aminoglykosider. Andra resistensmekanismer är produktion av AmpC β -laktamas som hydrolyserar β -laktamantibiotika, inklusive cefalosporiner. Överuttryck av AmpC kan ge resistens mot många β -laktamantibiotika. *P. aeruginosa* kan även producera ESBL som hydrolyserar ett bredare spektrum av β -laktamantibiotika inkluderande penicilliner och cefalosporiner. Produktion av metallo- β -laktamas (MBL), tex IMP-1, som hydrolyserar karbapenemer är en resistensmekanism hos *P. aeruginosa* som är förknippad med multiresistenta stammar. MBL-isolat förväntas även vara resistenta mot de flesta av de nya preparaten[11]. Ytterligare en resistensmekanism är modifiering av receptorer, enzymer eller proteiner som antibiotikan normalt binder till vilket i sin tur leder till minskad bindings-affinitet[9, 10, 12] .

P. aeruginosa har även en unik förmåga att anpassa sig, tex genom att skapa biofilm - en fysisk barriär som hindrar penetration av antibiotika och därmed bidrar till antibiotikaresistens, vilket är vanligare bland stammar hos CF-patienter. Olika kolonier av *P. aeruginosa* kan skilja sig åt i biokemisk och enzymatisk aktivitet och ha olika resistensmönster. Ibland är det oklart om olika kolonityper i en odling representerar olika stammar av *P. aeruginosa* eller om de är varianter av samma stam[10].

De nya preparaten - Verkningsmekanism

I denna studie utvärderas *in vitro* aktiviteten av cefiderocol, de nya β -laktam/ β -laktamashämmarna (BLBLI) ceftolozan/tazobaktam, ceftazidim/avibaktam, imipenem/relebaktam och meropenem/vaborbaktam samt även aktiviteten av colistin, baserat på Svebar-data och KUL-data.

Alla ovanstående preparat riktar sig mot multiresistenta gramnegativa bakterier vid allvarliga infektioner, när alternativen är begränsade (t.ex. CRPA).

Cefiderocol verkar genom att binda till järn, ett viktigt näringsämne för bakterietillväxt, och använder det som en "Trojansk häst" för att komma in i bakterierna där det binder till penicillinbindande proteiner (PBP) och hämmar cellväggssyntesen[11]. Således påverkas cefiderocol inte av porinkanalförlust. Det är mestadels stabilt mot serin- β -laktamaser (klass A, C och D) och mot MBL (klass B). Rekommenderad metod för resistensbestämning av cefiderocol är disk-diffusion. MIC-bestämning av cefiderocol genom buljongspädning är för närvarande inte en rekommenderad metod pga rapporterade problem med kvalitén på tester från flera leverantörer.

β -laktamer hämmar PBP som är väsentliga för cellväggsbildning. β -laktamashämmare bidrar till att bevara effekten av β -laktamer hos β -laktamasproducerande patogener[13]. Bland de begränsade behandlingsalternativen för CRPA visar framför allt ceftolozan/tazobaktam och imipenem/relebaktam lovande resultat[5] för icke MBL producerande CRPA, men trots detta har resistens rapporterats mot dessa och övriga BLBLI[11] som undersöks i denna rapport. Både disk-diffusion och BMD finns tillgängligt och rekommenderas för resistensbestämning av ceftolozan/tazobaktam, ceftazidim/avibaktam, imipenem/relebaktam och meropenem/vaborbaktam.

Colistin - Verkningsmekanism

Colistin binder till lipopolysackarider (LPS) i det yttre cellmembranet på gramnegativa bakterier och orsakar destruktion av cellmembranet vilket ökar cellpermeabiliteten och leder till celledöd[13]. Colistin har kliniskt dokumenterad effekt mot multiresistent *P. aeruginosa* men det har också allvarliga biverkningar varav de vanligaste är nefrotoxicitet och neurotoxicitet. Monoterapi har dessutom otillräcklig klinisk effekt och är kopplat till en hög risk för resistensutveckling under behandling. Colistin bör därför alltid användas i kombinationsbehandling. Colistin MIC-bestämning ska, enligt EUCAST, alltid utföras med buljongspädningsmetoden. Diskdiffusion fungerar inte på grund av den dåliga diffusionen av den stora colistin-molekylen[14].

Metod

Del 1

Utvinning av data från det nationella övervakningssystemet för antibiotikaresistens i Sverige (Svebar)

Alla *P. aeruginosa* isolat som har rapporterats in till Svebar under tidsperioden 2020-01-01 tom 2023-03-31, togs med i sammanställningen. Innan uttaget gjordes, skickades en förfrågan till de laboratorier som ingår i Svebar om godkännande av att Svebar-datan kunde användas för en sammanställning av resistens. Om man inte ville att data från respektive laboratorium skulle användas i sammanställningen, så hade man en möjlighet att höra av sig. Efter återkoppling beslutades att uttagen Svebar-data kunde användas för en sammanställning av SIR-tolkning.

Datan som användes innehöll uppgifter om bakterieart, provmaterial, provtagningsdatum och tolkning av antibiotikakänslighet enligt SIR-systemet. I många fall förekom även uppgifter om zondiametrar vid resistensbestämning med diskdiffusion, samt MIC-värden. Inrapporterade fynd i Svebar är avidentifierade och personnummer saknas, men uppgift om födelseår och månad fanns.

Om ett isolat saknade uppgift om födelseår och månad, kunde kvalitetsutskick eller att provet kom från annat material än människa inte uteslutas, varför det exkluderades.

För de isolat där en SIR-tolkning saknades för ett antibiotikum, men där en zondiameter eller MIC-värde fanns registrerat, så gjordes en SIR-tolkning baserat på angiven zondiameter eller MIC-värde.

För att kunna svara på frågan om hur fördelningen av S och R ser ut för respektive preparat och CRPA valde vi att exkludera isolat som innehöll uppgift om att patienten har Cystisk fibros. Detta eftersom CRPA-isolat hos CF-patienter förväntas ha andra resistensmekanismer av ett mer adapterande inslag jämfört med de som orsakar sjukhusinfektioner[12]. Dessutom har denna grupp patienter oftare fynd av flera olika *P. aeruginosa* isolat med olika resistensmönster.

Vi definierade CRPA som isolat med ett R för minst en av karbapenemerna meropenem eller imipenem. CRPA-isolat med ett AST-resultat, antingen genom diskdiffusionszon eller MIC-värde för något av följande medel: cefiderocol, ceftazidim/avibaktam, ceftolozan/tazobaktam, imipenem/relebaktam, meropenem/vaborbaktam och colistin, identifierades.

Om isolatet uppvisade en diskrepans i SIR-tolkning mellan zon och MIC-värde, användes MIC-värdet som grund för SIR-resultat. Metod för MIC-värde är dock inte känt.

Om ett isolat hade SIR-tolkning I för ett preparat som saknar I-grupp, ändrades SIR-tolkning till S eller R baserat på en zondiameter eller ett MIC-värde, förutsatt att det fanns angivet. Om inte, exkluderades isolatet.

I de fall tolkning av zondiameter eller MIC-värde utförts, har EUCAST brytpunktstabell v. 13.1 använts[15].

Del 2

Utvinning av data från Karolinska Universitetslaboratoriet (KUL)

Alla fynd av *P. aeruginosa* isolat som registrerats i det lokala laboratoriedatasystemet wwLab/AdBakt på Klinisk Mikrobiologi, Karolinska universitetslaboratoriet (KUL), togs med i sammanställningen för samma tidsperiod som för Svebar-data (2020-01-01 – 2023-03-31). Datan som användes innehöll uppgifter om bakterieart, provmaterial, provtagning/ankomst/slutsvars-datum, tolkning av antibiotikakänslighet enligt SIR-systemet och specifika samt fria laboratorie-kommentarer. Metod för resistensbestämning var även känt.

Vi exkluderade isolat med okänt födelsedatum, provdatum och/eller svarsdatum eftersom avsaknad av dessa uppgifter var sammankopplade med material som inte tillhör människa, kvalitetskontroller och test-prover. Data från isolat som KUL, i egenskap av konsult, resistensbestämt åt mikrobiologen i Visby togs inte med.

Samma sökningar och exkluderingar (även exkludering av CF-patienter) gjordes som för del 1 men med den skillnaden att eftersom datan innehöll person-id och en SIR-tolkning för alla testade preparat (oavsett metod) samt ledande laboratorie-kommentarer, gick det att filtrera bort isolat med samma resistensmönster på samma patient.

För att kunna undvika att samma isolat med samma resistensmönster räknas flera gånger exkluderades således dubletter baserat på personnummer samt SIR-tolkning för de för arten vanligast testade preparaten (piperacillin-tazobaktam, meropenem, ceftazidim, imipenem, amikacin och ciprofloxacin). På detta sätt missade vi inte heller isolat på samma patient som hade en ändring i resistensmönster, eftersom *P. aeruginosa* kan utveckla resistens under behandling[9]. Målet var att räkna ett isolat med ett unikt resistensmönster per patient, en gång.

Vi definierade CRPA som *P. aeruginosa* med ett R för minst en av karbapenemerna meropenem eller imipenem. Då provmaterial ingår i datan fanns även en möjlighet att titta specifikt på andelen CRPA för olika provlokaler, så som tex blod och luftvägar.

CRPA-isolat med en SIR-tolkning för något av följande medel: cefiderocol, ceftazidim/avibaktam, ceftolozan/tazobaktam, imipenem/relebaktam, meropenem/vaborbaktam och colistin identifierades genom laboratoriets lokala laboratoriedatasystem.

På KUL används i första hand diskdiffusion för resistensbestämning av cefiderocol, ceftazidim/avibaktam, ceftolozan/tazobaktam och imipenem/relebaktam. För meropenem/vaborbaktam och colistin används buljong-MIC (BMD).

BMD för MIC-bestämning av colistin, meropenem och imipenem infördes på KUL februari 2019. Diskdiffusion av ceftazidim/avibaktam och ceftolozan/tazobaktam infördes under hösten 2019. Diskdiffusion av imipenem/relebaktam och cefiderocol infördes 2021-06-21, alltså i mitten av studieperioden. Ceftazidim/avibaktam, ceftolozan/tazobaktam, imipenem/relebaktam och meropenem/vaborbaktam fanns tillgängligt för MIC-bestämning på BMD den 2022-02-04. Det vill säga relativt sent i studieperioden.

Del 3

Frågeformulär

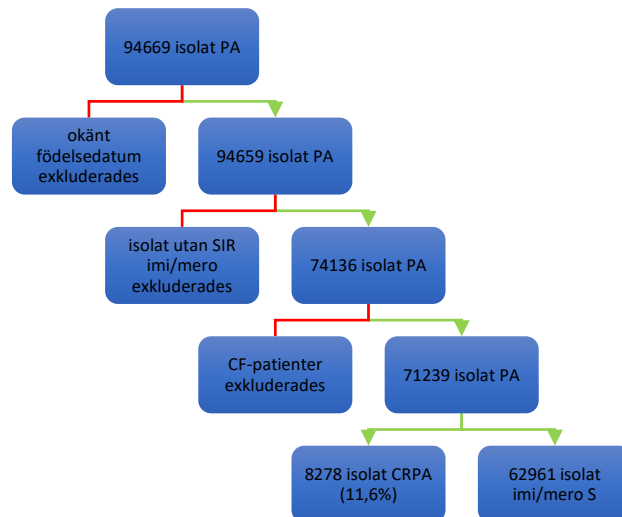
Ett frågeformulär, med namn RAFs resistensbestämningssenkät, skickades ut till kontaktpersoner som ansvarar för antibiotikafrågor på Sveriges respektive lab i Klinisk Mikrobiologi ([Bilaga 1](#)) under våren 2023, via Google Forms. Frågor ([Bilaga 2](#)) som rörde vilka metoder som används på labben för att resistensbestämma cefiderocol, de nya BLBLI och colistin ställdes tillsammans med frågor angående de nya uppdateringarna i den senaste versionen av EUCAST brytpunktstabell[15]. Svaren samlades in under perioden 2023-05-19 tom 2023-06-07. Frågor som var angelägna för studien sammanställdes sedan separat.

Resultat

Svebar-data

Totalt var 94 669 *P. aeruginosa* isolat inrapporterade i Svebar under tidsperioden 2020-01-01 – 2023-03-31. Efter exklusionskriteriet "okänt födelsedatum" (n=10) återstod 94 659 isolat. För 74136 isolat av dessa förekom AST för antingen meropenem eller imipenem. 9178 (12,4%) isolat hade minst ett R för en av dessa karbapenemer.

Efter exklusion av isolat från patient med CF-anamnes återstod 71 239 isolat varav **11,6%** (n=8278) hade åtminstone ett R för antingen meropenem eller imipenem.

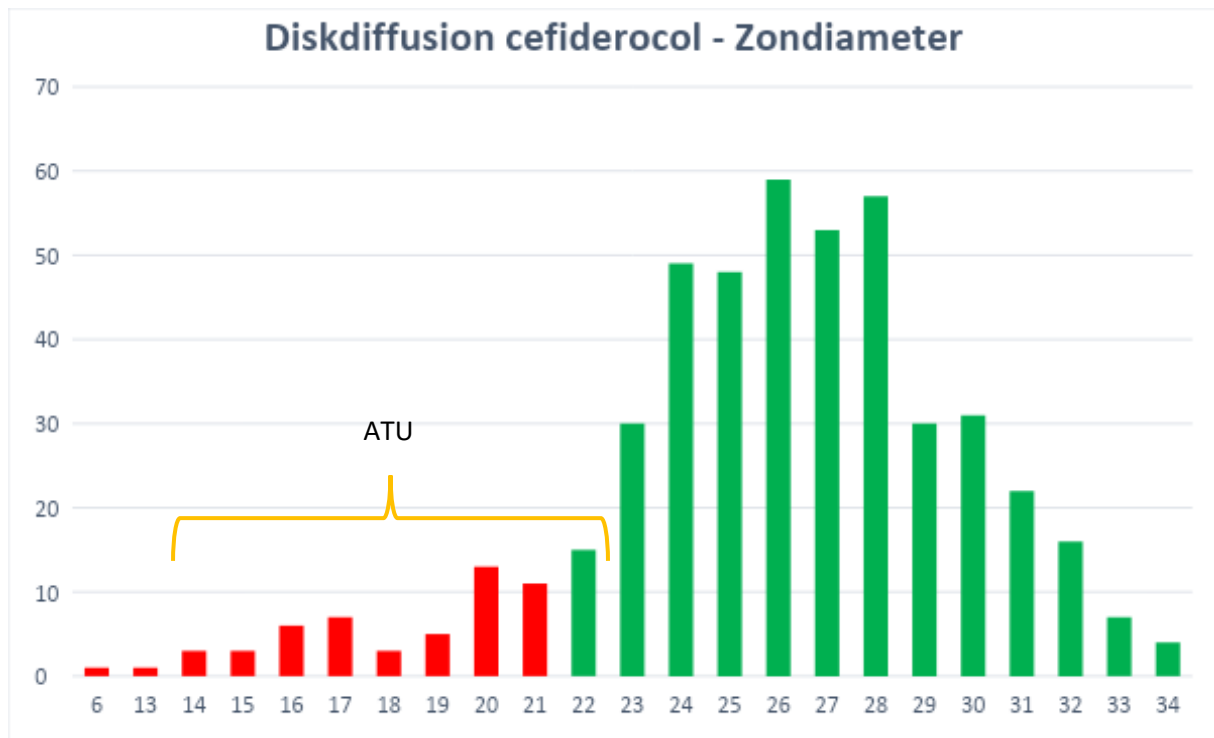


Figur 1: Flödesschema för selektion och utvinning av population CRPA-isolat i Svebar-data, med exklusionskriterier. (PA = *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA = karbapenemresistent *P. aeruginosa*, imi = imipenem, mero = meropenem)

CEFIDEROCOL: 1404 av isolaten hade ett AST-resultat för cefiderocol. 132 (9,4%) hade tolkning R. Efter exklusion av isolat märkta med CF-odling var 57 (8,6%) tolkade R av 661 isolat med ett AST-resultat.

Antalet CRPA isolat (efter att benämningen CF-odling exkluderats) som hade ett AST-resultat för cefiderocol, var 538 isolat. Av dem hade **10,4%** (n=56) tolkning R för cefiderocol.

Av alla isolat med ett AST resultat för cefiderocol (exklusive CF-patienter), hade 474 en angiven zondiameter och fördelningen visas i Figur 2. Totalt 66 (14%) isolat hamnade inom ATU. Av de 53 isolat som hade tolkats R för cefiderocol låg 51 (96%) inom ATU.

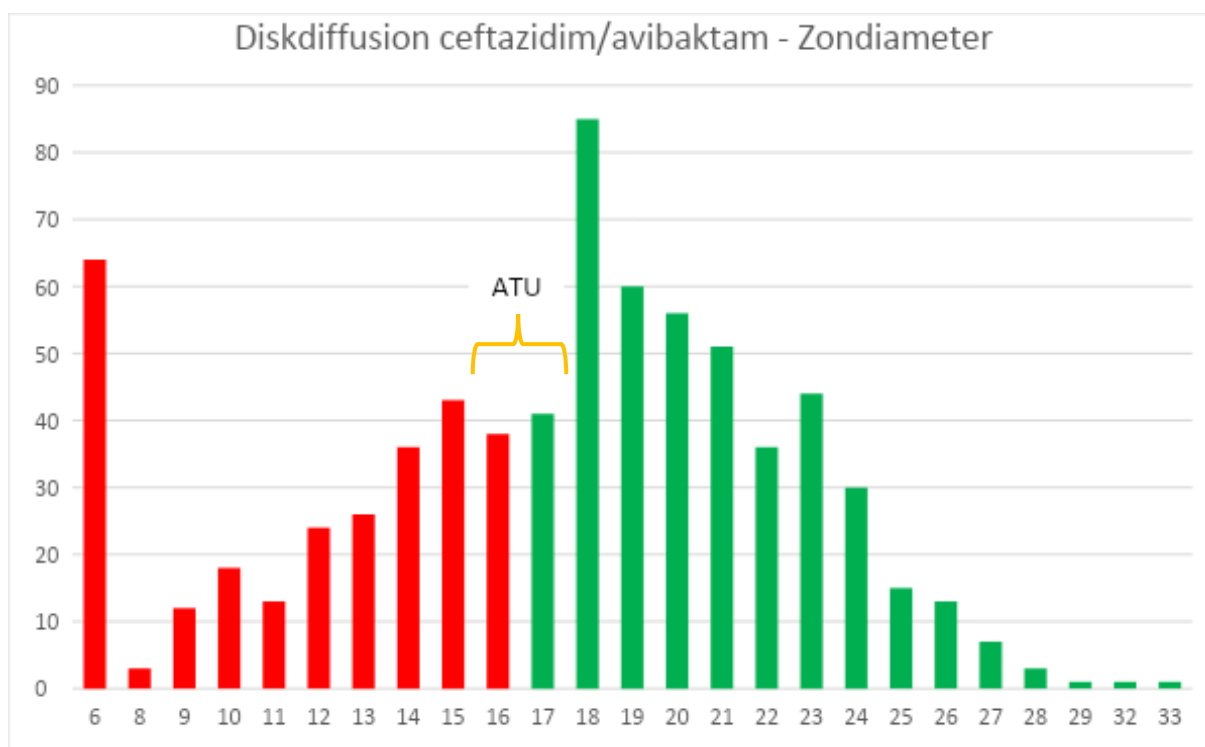


Figur 2: Fördelning av angiven zondiameter för de 474 isolat PA som hade testats med diskdiffusion för cefiderocol. Brytpunkten är $R = <22$ mm (ATU 14-22 mm). Totalt 66 (14%) isolat hamnade inom ATU. Av de 53 isolat som hade tolkats R för cefiderocol låg 51 (96%) inom ATU.

CEFTAZIDIM/AVIBAKTAM: 2900 av isolaten var testade för ceftazidim/avibaktam. 735 (25%) hade tolkning R. Efter exklusion av isolat märkta med CF-odling hade 587 (30%) av 1918 isolat tolkning R.

Antalet CRPA isolat (efter att benämningen CF-odling exkluderats) som hade ett AST-resultat för ceftazidim/avibaktam var 1382 isolat. Av dem hade **39%** (n=538) tolkats R för ceftazidim/avibaktam.

Av alla isolat med ett AST resultat för ceftazidim/avibaktam (exklusive CF-patienter), hade 721 en angiven zondiameter. Fördelningen visas i Figur 3. Totalt 79 (11%) isolat hamnade inom ATU. Av de 277 isolat som hade tolkats R för ceftazidim/avibaktam med diskdiffusion låg 38 (14%) inom ATU.



Figur 3: Fördelning av angiven zondiameter för de 721 isolat PA som hade testats med diskdiffusion för ceftazidim/avibaktam. Brytpunkten är $R = <17\text{mm}$ (ATU 16-17 mm). Av de 277 isolat som hade tolkats R för ceftazidim/avibaktam baserat på diskdiffusion, låg 14% ($n=38$) inom ATU.

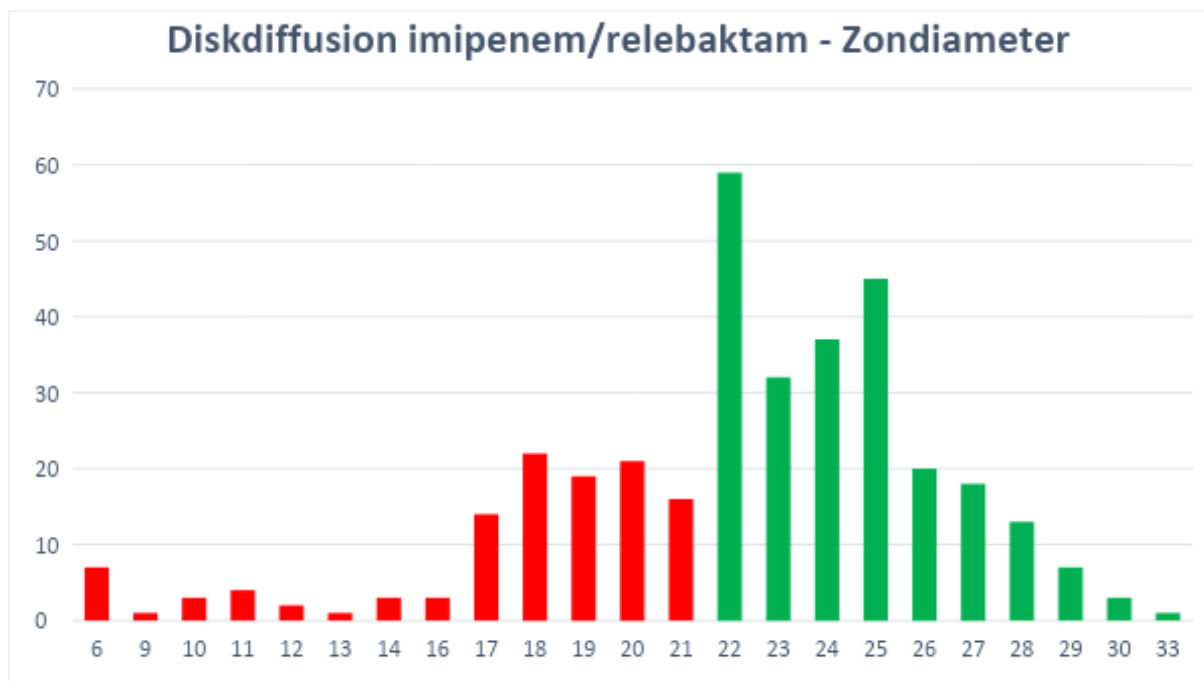
CEFTOLOZAN/TAZOBAKTAM: 3080 av isolaten var testade för ceftolozan/tazobaktam. 591 (19,2%) hade tolkning R. Efter exklusion av isolat märkta med CF-odling hade 428 (20%) av 2096 isolat tolkning R.

Antalet CRPA isolat (efter att benämningen CF-odling exkluderats) som hade ett AST-resultat för ceftolozan/tazobaktam var 1074 isolat. Av dem hade **32%** ($n=352$) tolkats R för ceftolozan/tazobaktam.

IMIPENEM/RELEBAKTAM: AST-resultat för imipenem/relebaktam var rapporterat i Svebar-datan först från mars 2021. Totalt 1288 av isolaten hade ett AST-resultat för imipenem/relebaktam och 252 (19,5%) av dem hade tolkning R. Efter exklusion av isolat märkta med CF-odling hade 160 (30%) av 525 isolat tolkning R.

Antalet CRPA isolat (efter att benämningen CF-odling exkluderats) som hade ett AST-resultat för imipenem/relebaktam var 433 isolat. Av dem hade **36%** ($n=159$) tolkats R för imipenem/relebaktam.

Av alla isolat med ett AST resultat för imipenem/relebaktam (exklusive CF-patienter), hade 351 en angiven zondiameter och fördelningen visas i Figur 4. 79% ($n=92$) av de isolat som hade fått en zondiameter under brytpunkten ($n=116$), hamnade i intervallet 17-21 mm. Dvs relativt nära brytpunkten ($R < 22\text{mm}$).



Figur 4: Fördelning av angiven zondiameter för de 351 isolat PA som hade testats med diskdiffusion för imipenem/relebaktam. Brytpunkten är $R = <22$ mm.

MEROPENEM/VABORBAKTAM: AST-resultat för meropenem/vaborbaktam var rapporterat i Svebar-datan först från april 2021. Totalt 116 av isolaten var testade för meropenem/vaborbaktam och 64 (55%) av de hade rapporterats med ett R. Efter exklusion av isolat märkta med CF-odling hade 63 (56%) av 111 isolat tolkning R.

Antalet CRPA isolat (efter att benämningen CF-odling exkluderats) som hade ett AST-resultat för meropenem/vaborbaktam var 97 isolat. Av dem hade **63%** ($n=62$) tolkats R för meropenem/vaborbaktam.

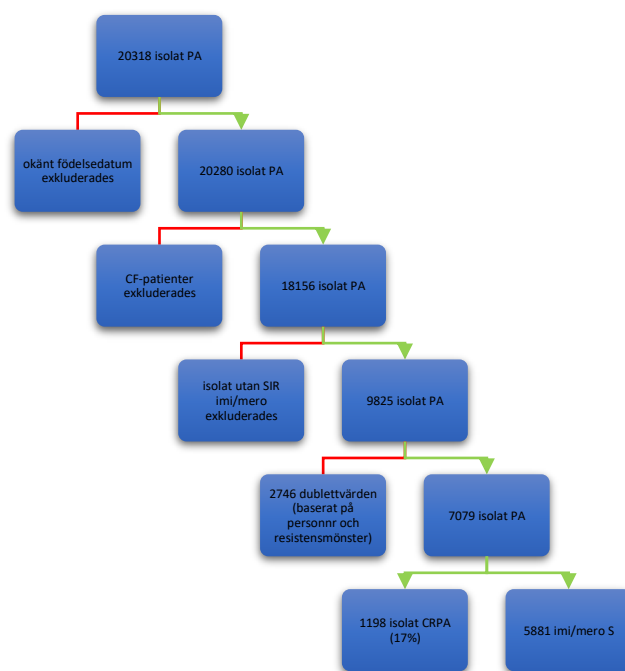
COLISTIN: För colistin gäller numer brytpunkter inom parentes ($S \leq (4)$, $R > (4)$). 4686 isolat i Svebar-datan hade ett AST-resultat för colistin. 222 (4,7%) hade rapporterats som R. 50 av dessa hade SIR-tolkning R för colistin, men ett MIC-värde på 4. Samtliga rapporterades mellan tidsperioden januari 2020 tom augusti 2022. Brytpunkten för colistin ändrades januari 2022 i EUCAST brytpunktstabell version 12[16]. Dessförinnan var brytpunkten $S \leq 2$, $R > 2$ och ett MIC på 4 klassades som ATU (Area of Technical Uncertainty). Med de nya brytpunkterna enligt EUCAST brytpunktstabell version 13[15], hade SIR-tolkningen för dessa stammar blivit (S). Tar vi höjd för detta har endast 172 (3,6%) isolat SIR-tolkning R. Efter exklusion av isolat märkta med CF-odling hade 4415 ett AST-resultat och 213 (4,8%) av dessa hade tolkning R. Korrigerat för MIC 4 = (S); 164 (3,7%).

Antalet CRPA isolat (efter att benämningen CF-odling exkluderats) som hade ett AST-resultat för colistin var 1341. Av dem hade **6,8%** ($n=92$) tolkats R för colistin. Men om vi även här följer EUCAST brytpunktstabell version 13 och ändrar MIC 4 från ett R till ett (S), hamnar vi på 4,6% ($n=62$) som tolkats R för colistin.

KUL-data

Totalt 20318 *P. aeruginosa* isolat kunde utvinnas från KULs lokala lab-datasystem (wwLab/AdBakt) för tidsperioden 2020-01-01 – 2023-03-31. Siffran överensstämde med Svebar-datan och motsvarade en femtedel av inrapporterade *P. aeruginosa* isolat i Svebar. Efter exkludering av isolat med okänt födelsedatum, provdatum och svarsdatum återstod 20280 isolat. Efter exklusionskriteriet CF-patient

återstod 18 156 isolat. För 9825 (54%) isolat av dessa förekom SIR-tolkning för antingen meropenem eller imipenem. 2746 dubletter hittades vid filtrering på personnummer och de vanligaste testade preparaten. Alltså återstod 7079 unika isolat med ett AST-resultat för meropenem och/eller imipenem. Av dem hade 1198 (17%) isolat minst ett R för någon av dessa karbapenemer, vilket var vår definition av CRPA.



Figur 5: Flödesschema för selektion och utvinning av CRPA-isolat i KUL-data, med exklusionskriterier. (PA =Pseudomonas aeruginosa, CRPA= karbapenemresistent P. aeruginosa, imi = imipenem, mero = meropenem).

I blododlingar sågs 68 (14,7 %) isolat CRPA av 462 med en SIR-tolkning för antingen meropenem eller imipenem. Denna andel är något högre än vad som rapporterades på nationell nivå i EARSNet för 2021 (11,8%)[3]. När vi tittade på respektive år varierar fördelningen något. För 2020 sågs 146 isolat totalt varav 15 (10,2%) var CRPA. För 2021 sågs 134 isolat totalt varav 27 (20%) var CRPA. För 2022 sågs 141 isolat totalt varav 20 (14,2 %) var CRPA. För 2023 var datan inte fullständig, men tom mars sågs 6 (14,6%) CRPA av 41 isolat totalt.

I djupa luftvägsprover (sputum, trakealsekret, BAL, bronksektret) sågs 363 (25%) CRPA av 1434 isolat för hela tidsperioden. Om vi bara räknade med trakealsekret, BAL och bronksektret som ett mått för IVA-vård hittade vi 200 (34%) CRPA av 582.

CEFIDEROCOL: 346 unika isolat hade en SIR-tolkning för cefiderocol, antingen via diskdiffusion eller BMD. 71 av de hade blivit testade för cefiderocol trots att de inte var definierade som karbapenemresistenta. 32 (10%) isolat låg inom ATU (zondiameter 14-22 mm) av de isolat som var testade med diskdiffusion. 23 (6,6%) var tolkade som R varav 22 isolat låg inom ATU.

Av de isolat som hade en SIR-tolkning för cefiderocol blev 275 definierade som karbapenemresistenta. Samtliga 23 isolat som var tolkade som cefiderocol R tillhörde denna grupp. Således hade **8,3%** (n=23) av de CRPA-isolaten (n=275) SIR-tolkning R, varav majoriteten (n=22) låg inom ATU.

CEFTAZIDIM/AVIBAKTAM: 532 unika isolat hade en SIR-tolkning för ceftazidim/avibaktam. 148 (28%) hade tolkning R. 107 av de 532 isolaten hade blivit testade för ceftazidim/avibaktam trots att de inte var definierade som karbapenemresistenta och 16 av dessa hade tolkats som R för ceftazidim/avibaktam.

40 (9%) isolat låg inom ATU (zondiameter 16-17 mm) av de isolat som var testade med diskdiffusion (n=453). 28% (n=148) var tolkade som R varav 11 (7,4%) isolat av dem låg inom ATU.

Av de isolat som hade en SIR-tolkning för ceftazidim/avibaktam (n=532) blev 425 definierade som karbapenemresistenta. 132 isolat var tolkade som ceftazidim/avibaktam R. Således hade **31%** av CRPA-isolaten (n=425) SIR-tolkning R för ceftazidim/avibaktam och en relativt låg andel av dem låg inom ATU (n=9, 6,8%).

CEFTOLOZAN/TAZOBAKTAM: 531 unika isolat hade en SIR-tolkning för ceftolozan/tazobaktam. 17% (n=94) tolkades som R. 106 isolat hade blivit testade för ceftolozan/tazobaktam trots att de inte var definierade som karbapenemresistenta och i 11 fall upptäcktes resistens för ceftolozan/tazobaktam trots avsaknad av karbapenemresistens.

424 isolat med SIR-tolkning för ceftolozan/tazobaktam var definierade som karbapenemresistenta och **19,5%** (n=83) isolat av de karbapenemresistenta stammarna hade tolkats som R för ceftolozan/tazobaktam.

IMIPENEM/RELEBAKTAM: 333 unika isolat hade en SIR-tolkning för imipenem/relebaktam. 23,7 % (n=79) tolkades som R. 75 isolat hade blivit testade för imipenem/relebaktam trots att de inte var definierade som karbapenemresistenta men ingen av dessa hade tolkats som resistent för imipenem/relebaktam.

258 isolat med SIR-tolkning för imipenem/relebaktam var definierade som karbapenemresistenta och samtliga 79 isolat som var tolkade som imipenem/relebaktam R, tillhörde denna grupp. Således hade **30,6%** (n=79) av CRPA-isolaten (n=258) SIR-tolkning R. Vid närmare undersökning av inläst zondiameter sågs att 18 av isolaten låg ± 1 mm från R-brytpunkten (<22mm).

MEROPENEM/VABORBAKTAM: Endast 26 unika *P. aeruginosa* isolat var testade för meropenem/vaborbaktam i KUL-datan. SIR-tolkning för meropenem/vaborbaktam fanns rapporterat först från 2022-02-04. Över hälften (n=17, 65%) var tolkade som R och endast ett isolat hade inte tolkats som karbapenemresistent av de som hade en SIR-tolkning för meropenem/vaborbaktam. Alltså hamnade andelen isolat som hade tolkats R för meropenem/vaborbaktam till slut på **68%**.

COLISTIN: 277 unika isolat hade en SIR-tolkning för colistin. Endast 4,7% (n=13) isolat av dessa var tolkade som R. 29 isolat hade blivit testade för colistin trots att de inte var definierade som karbapenemresistenta, men endast ett av de isolaten hade tolkats R för colistin.

248 isolat med SIR-tolkning för colistin var definierade som karbapenemresistenta och endast **4,8%** (n=12) isolat av de karbapenemresistenta stammarna hade tolkats som R för colistin. Dock hade 8 av de 12 isolaten fått ett MIC på 4 vilket tidigare kallades ATU men som med den senaste versionen av EUCAST brytpunktstabell[15] hade tolkats som (S) (brytpunkt inom parentes) och med en kommentar om att preparatet kan användas för behandling men endast som kombinationsbehandling.

	Svebar						KUL					
	Antal	Andel R (%)	Antal CRPA	Andel resistent CRPA (%)	Antal resistent isolat med angiven zon-diameter	Andel av resistent inom ATU (%)	Antal	Andel R (%)	Antal CRPA	Andel resistent CRPA (%)	Antal resistent isolat med angiven zon-diameter	Andel av resistent inom ATU (%)
Cefiderocol	661	8,6	538	10,4	53	96	346	6,6	275	8,3	23	95
CAZ-AVI	1918	30	1382	39	277	14	532	28	425	31	148	6,8
CEF-TAZ	2096	20	1074	32	-	-	531	17	424	19,5	-	-
IMI-REL	525	30	433	36	-	-	333	23,7	258	30,6	-	-
MER-VAB	111	56	97	63	-	-	26	65	25	68	-	-
Colistin	4415	3,7	1341	4,6	-	-	277	4,7	248	1,6	-	-

Tabell 1. Jämförande resultat mellan Svebar- och KUL-data.

Frågeformulär

Totalt 26 kontaktpersoner för antibiotikafrågor (som tillsammans representerade 27 av landets mikrobiologiska laboratorier) tillfrågades att delta i enkäten och 24 av dem besvarade den.

Av de 24 labben svarade 13 (54%) att de har någon form av BMD på sitt eget lab. Lite över hälften av dem (n=8) utför BMD med en frekvens på över 2 gånger i veckan. Av alla som utför BMD på det egna labbet var det bara ett som angav att de inte utför BMD på *P. aeruginosa*, men här framgår inte för vilka preparat de har panel. Uppskattningsvis har 7 och snart 9 lab BMD-panel för de nya preparaten (2 lab ej för MER-VAB och IMI-REL). Övriga har sannolikt annan panel eller endast BMD för colistin. Samtliga av landets större laboratorier utför BMD på det egna labbet.

Av de som svarat nej på frågan om de har BMD (n=11), var det 2 som svarade att de planerar att sätta upp BMD under 2023 och samtliga svarade att de har möjlighet att skicka till ett annat lab för BMD.

När det gäller isolat som skickas uppgav majoriteten (n=22) att de, när de väl skickar isolat för BMD på annat lab, skickar till referenslaboratoriet i Region Kronoberg. Men även Uppsala, Göteborg, Stockholm (KUL), Umeå och Eskilstuna tar emot för resistensbestämning med BMD. För muntlig svarstid angav 65% (n=15) att det tar <1 vecka och 35% (n=8) att det tar 1-2 veckor att erhålla svaret. För skriftlig svarstid angav 22% (n=5) <1 veckas svarstid, 65% (n=15) 1-2 veckors svarstid och 13% (n=3) >2 veckors svarstid.

Av de 11 lab som svarade att de inte har BMD svarade 4 att de inte heller har diskdiffusionsmetod för något av de nya BLBLI eller cefiderocol, i stället skickar de sina isolat till annat lab för resistensbestämning.

Vilken/vilka metoder som används för resistensbestämning av:	cefiderocol	caz-avi	cef-taz	imi-rel	mer-vab	colistin
DD	15	9	8	1	4	
DD och BMD (eget lab)		5	5	3	1	
DD och Gradienttest		1	1	1	1	
DD + Skickar till annat lab	1			1	1	
DD och Gradienttest + Skickar		1	1		1	
Totalt som gör DD	16	16	15	6	8	
BMD (eget lab)	1	2	2	2	4	13
Gradienttest		1	2	1	2	
Gradienttest + Skickar				1		1
Testar ej, Skickar till annat lab	7	5	5	14	10	10

Tabell 2. Sammanställning av vilken/vilka metoder som används för resistensbestämning av respektive preparat på Sveriges mikrobiologiska laboratorier.

Metod för resistensbestämning

En sammanställning av svaren på frågan om vilken metod som används för resistensbestämning av cefiderocol, de nya BLBLI och colistin på respektive lab gjordes separat för respektive preparat (se Tabell 2).

CEFIDEROCOL: 16 av 24 lab (66%) har möjlighet att testa för cefiderocol med av EUCAST rekommenderad metod (diskdiffusion). 1 lab angav att de i första hand använder BMD för resistensbestämning av cefiderocol, trots varningar från EUCAST om problem med reproducerbarheten för kommersiellt tillgängliga test för MIC-bestämning av cefiderocol[17]. 7 lab skickar uteslutande till annat lab för resistensbestämning av cefiderocol.

CEFTAZIDIM/AVIBAKTAM: 18 av 24 lab (75%) har möjlighet att testa för ceftazidim/avibaktam med av EUCAST rekommenderad metod. 16 lab har möjlighet att testa med diskdiffusion, 7 lab med BMD och 3 lab med gradienttest. 1 lab angav att de i första hand använder gradienttest för resistensbestämning av ceftazidim/avibaktam. 5 lab skickar uteslutande till annat lab för resistensbestämning av ceftazidim/avibaktam.

CEFTOLOZAN/TAZOBAKTAM: 17 av 24 lab (71%) har möjlighet att testa för ceftolozan/tazobaktam med av EUCAST rekommenderad metod. 15 lab har möjlighet att testa med diskdiffusion, 7 lab med BMD och 4 lab med gradienttest. 2 lab angav att de i första hand använder gradienttest för resistensbestämning av ceftolozan/tazobaktam. 5 lab skickar uteslutande till annat lab för resistensbestämning av ceftolozan/tazobaktam.

IMIPENEM/RELEBAKTAM: 8 av 24 lab (33%) har möjlighet att testa för imipenem/relebaktam med av EUCAST rekommenderad metod. 6 lab har möjlighet att testa med diskdiffusion, 5 lab med BMD och 3 lab med gradienttest. 1 lab angav att de i första hand använder gradienttest för resistensbestämning av imipenem/relebaktam. 11 lab skickar uteslutande till annat lab för resistensbestämning av imipenem/relebaktam.

MEROPENEM/VABORBAKTAM: 12 av 24 lab (50%) har möjlighet att testa för meropenem/vaborbaktam med av EUCAST rekommenderad metod. 8 lab har möjlighet att testa med diskdiffusion, 5 lab med BMD och 4 lab med gradienttest. 2 lab angav att de i första hand använder

gradienttest för resistensbestämning av meropenem/vaborbaktam. 10 lab skickar uteslutande till annat lab för resistensbestämning av meropenem/vaborbaktam.

COLISTIN: 13 av 24 lab (54%) har möjlighet att testa för colistin med av EUCAST rekommenderad metod (BMD). Ett lab angav att de använder gradienttest för resistensbestämning av colistin, vilket avråds ifrån av EUCAST. 10 lab skickar uteslutande till annat lab för resistensbestämning av colistin.

Diskussion

Resultaten av resistens-datan för CRPA och cefiderocol, de nya BLBLI och colistin ligger i linje med den generella uppfattningen av aktivitet för respektive preparat, baserat på förväntad effekt och med tanke på vilken population som har undersökts. Resultaten motsvarar inte en generell resistensnivå för preparaten utan endast en resistensnivå i den specifika populationen CRPA som har undersökts. Det är som regel bara de multiresistenta isolaten som går vidare med testning för cefiderocol, de nya BLBLI och colistin. Multiresistens hos *P.aeruginosa* är väl känt och det är förväntat att en viss resistens ses även hos de nya BLBLI. Detta gäller framför allt för *P.aeruginosa* MBL, men det framgår inte i datan vilka isolat som är MBL-producerade, även om sådan undersökning kan ha varit utförd.

Utvinning av resistensdata från laboratoriernas inregistrerade odlingsfynd och resistensbestämning har många tekniska begränsningar. Andelen CRPA kan vara överskattad, både i Svebar-datan och i KUL-datan, i och med att det i inrapporteringen/registreringen av isolat kan finnas en övervikt av "kliniska" isolat med ett AST-resultat jämfört med isolat i screeningsprover. Det finns också en risk för att samma isolat upprepas flera gånger i Svebar-datan. Mindre lab som inte har möjlighet att resistensbestämma isolat med diskdiffusion för de nya preparaten eller med BMD för de nya preparaten samt colistin, skickar ibland sina stammar till annat lab för utvidgad resistensbestämning. Dessa isolat kan synas som CRPA två gånger i statistiken. Ett mycket resistent isolat tenderar också att upprepas i Svebar-datan, från samma eller andra provlokaler, om tex patienten är svårt sjuk och ligger inlagd en längre period. Vi lyckades ta hänsyn till detta i analys av KUL-datan, men måste tyvärr räkna med bias av detta slag i Svebar-datan. Det varierar stort hur respektive lab hanterar och/eller rapporterar sina fynd och testresultat, både när det gäller benämning av provlokal, benämning av antibiotikapreparat och resistensbestämningsresultatet (zon-diameter, MIC-värde eller SIR-tolkning). En orsak till detta kan var olika lokala rutiner men även olika laboratorieinformationssystem (LIS) som kan ha olika begränsningar. Oavsett innebär dessa faktorer en utmaning i hanteringen av Svebar-datan vilket också kan påverka precisionen.

Metod för resistensbestämning för respektive preparat varierar mellan de olika labben. I Svebar-datan kan vi inte försäkra oss om att den utförda metoden för resistensbestämning på respektive lab följer den, enligt EUCAST, standardiserade metoden för AST. Det enda vi presenterar är en SIR-tolkning, eller en zondiameter eller ett MIC-värde som motsvarar en SIR-tolkning, så som det är rapporterat i Svebar, men vi vet inte säkert vilken metod som ligger bakom värdet eller SIR-tolkningen. I enkäten frågade vi om vilken metod som används för respektive preparat. Även om majoriteten av isolaten, baserat på svaren i enkäten, till slut blir testade med en för preparatet och enligt EUCAST rekommenderad metod, är det några lab som fortfarande använder metoder som inte rekommenderas av EUCAST. Detta innebär en osäkerhet kring precision och jämförande av SIR-resultat. Ett observandum är även att det är många som ännu inte implementerat diskdiffusion som metod för resistensbestämning av cefiderocol, ceftazidim/avibaktam, ceftolozan/tazobaktam, meropenem-vaborbaktam och imipenem/relebaktam; i synnerhet gäller detta de två sistnämnda preparaten.

KUL-datan borde ge resistens-data med högre precision än Svebar-datan eftersom vi kan sortera fram unika isolat och eftersom vi på förhand har kännedom om lokala rutiner och vilken metod som använts (som också förväntas vara standardiserad). Däremot representerar KUL-datan inte resistens-data för CRPA på nationell nivå då några av Sveriges största sjukhus representeras här och det kan finnas en övervikt av svårt sjuka patienter i behov av intensivvård, jämfört med andra regioner, varav andelen CRPA i KUL-datan misstänks vara högre än om man jämför med landet som helhet. Våra resultat visar att andelen CRPA (enligt vår definition) mellan Svebar-data och KUL-data skiljer sig, 11,6% vs 17%. Även vid kontrollräkning av KUL-datan utan att filtrera för ”unikt isolat”, vilket var den största skillnaden mellan sökningarna, hamnade andelen på 17,4%. Således verkar det vara en skillnad på nationell och lokal nivå. Dessutom domineras studiepopulationen i Svebar-datan sannolikt av de större städerna i Sverige där de större laboratorierna finns, särskilt av Stockholmsregionen (20%) vilket styrks när vi jämför med KUL-datan. Resultaten speglar inte den verkliga cirkulerande nationella populationen CRPA.

Eventuella felrapporteringar från labbets sida borde inte vara ett systematiskt fel, utan troligare ett undantag som kan skyllas på den mänskliga faktorn. Metodvariation förväntas i både Svebar-data och KUL-data, vilket vi heller inte kan korrigera för. I en kollektionsbaserad laborativ AST-studie på CRPA kan metodvariation minskas, men aldrig helt undvikas.

Studiepopulationen för vissa preparat var liten. Meropenem-vaborbaktam är ett exempel. Endast en femtedel av labben har möjlighet att utföra BMD för resistensbestämning av meropenem/vaborbaktam och bara hälften av labben hade någon typ av metod. Dessutom har metod inte funnits lika länge som för de andra preparaten. Isolat kanske inte heller resistensbestäms i samma utsträckning eftersom indikationen för testning är ifrågasatt. Frågan är vad det tillför att testa för meropenem/vaborbaktam på en redan meropenem-resistent stam.

Enkäten bedömdes ha god nationell täckning då endast två av de tillfrågade laboratorierna inte svarade vilket alltså inte räknades som något större bortfall.

Imipenem/relebaktam hade något högre resistensnivå än förväntad och för vissa av de andra preparaten anses en felkälla kunna vara ATU. Bägge delar förklaras närmare för respektive preparat i kommande stycke.

Sammanfattning, respektive preparat

CEFIDEROCOL: Rimligt resultat både i Svebar-data och KUL-data, men 96% av alla isolat inom R-kategorin (av de som hade en angiven zondiameter i Svebar-datan) hamnade inom ATU vilket är ett osäkert intervall där säker SIR-tolkning inte kan göras och konfirmerande test saknas. Några av isolaten som hamnade inom ATU hade kanske egentligen blivit S med en fungerande BMD metod.

CEFTAZIDIM/AVIBAKTAM: Rimligt resultat både i Svebar-data och KUL-data. Endast 14% av alla isolat inom R-kategorin (av de som hade en angiven zondiameter i Svebar-datan) hamnade inom ATU. Denna andel anses inte påverka resistens-data för ceftazidim/avibaktam nämnvärt om isolaten skulle ha genomgått konfirmerande SIR-tolkning med BMD.

CEFTOLOZAN/TAZOBAKTAM: Rimligt resultat både i Svebar-data och KUL-data. Stämmer också att resistens-data för ceftolozan/tazobaktam ser något bättre ut än för ceftazidim/avibaktam.

IMIPENEM/RELEBAKTAM: Andelen som tolkades R var något högre än förväntat, framför allt i Svebar-datan. En teori är att man ofta hamnar nära brytpunkten vid diskdiffusion eller att populationen är något förskjuten. Vid närmare granskning av zonfördelningen för imipenem/relebaktam för Svebar-datan sågs att 79% av alla i R-kategorin hamnade i intervallet 17-21

mm, dvs relativt nära brytpunkten ($R > 22\text{mm}$). En annan förklaring kan vara att studiepopulationen är liten och att de isolat som hittills har testats är väldigt resistenta (selektions-bias). I Svebar-datan gick det inte att undersöka unika isolat varför samma resistenta isolat kan ha upprepats flera gånger i statistiken. Imipenem/relebaktam brukar benämnas som ett intressant behandlingsalternativ vid icke MBL-producerande *P.aeruginosa* i de flesta internationella studier eftersom relebaktam är en irreversibel hämmare av AmpC [5, 11], som annars bidrar till imipenem-resistensen. Därför var det något förvånande att resistensnivån var så hög. Men eftersom utvinning av resistensdata från laboratoriernas inregistreringar har så många tekniska begränsningar är det svårt att dra några slutsatser om huruvida detta resultat speglar verkligheten eller inte.

MEROPENEM/VABORBAKTAM: Studiepopulationen var liten och vi kan inte dra för stora slutsatser, men resultatet var trots detta som förväntat. Teorin är att meropenem/vaborbaktam sällan tillför något på en redan meropenem-resistent stam, varför testning anses överflödigt.

COLISTIN: Stämmer väl överens med förväntningen. Förvärvad colistin-resistens är ovanligt hos *P.aeruginosa*.

Konklusion

Det finns potential till att Svebar kan vara användbart för att guida i behandlingen av kliniskt utmanande organismer med begränsade terapi-alternativ när resistensdata från studier på isolat-kollektioner inte finns tillgängliga. Emellertid finns många begränsningar och bättre precision och standardisering i insamlad Svebar-data efterfrågas. Svebar-data bör generellt aldrig användas för att förutse resistensmönstret för den bakterie som orsakar infektion hos en viss individ. För detta krävs alltid relevant provtagning för odling och resistensbestämning. Därtill krävs att fler laboratorier utför resistensbestämning av de nya antimikrobiella medlen för att Svebar ska kunna återspegla data om epidemiologisk resistens med god geografisk täckning. En laborativ AST-studie på en specifik isolat-insamling skulle förstås ha högre precision och vara mer informativ då många av de tekniska begränsningarna och problemet med ATU skulle kunna undvikas. Vid okomplicerade CRPA-infektioner anses det vara god klinisk praxis, i enlighet med antimicrobial stewardship, att använda de äldre preparaten baserat på in vitro testad aktivitet, lokal epidemiologi, på individuell basis och beroende på infektionsfokus. Behandlingen bör alltid styras av resistensbestämning och respektive mikrobiellt laboratorium bör eftersträva att så snabbt och effektivt som möjligt resistensbestämma för de nya preparaten, med av EUCAST rekommenderad metod, så fort det finns vetskap om infektion orsakad av svårbehandlad CRPA.

Referenser

1. Tacconelli, E., et al., *Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis*. Lancet Infect Dis, 2018. **18**(3): p. 318-327.
2. *Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis*, W.H.O. (WHO), Editor. 2017. p. 87.
3. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data*, R.O.f.E. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization, Editor. 2023. p. 154.
4. Paul, M., et al., *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)*. Clin Microbiol Infect, 2022. **28**(4): p. 521-547.
5. Yahav, D., et al., *New β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations*. Clin Microbiol Rev, 2020. **34**(1).
6. *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*. Lancet, 2022. **399**(10325): p. 629-655.
7. *Svebar – Svensk bevakning av antibiotikaresistens*. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/antibiotika-och-antibiotikaresistens/resistensovervakning/svebar/>.
8. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility - EUCAST*. Available from: <https://www.eucast.org/>.
9. Patrick R. Murray, K.S.R., Michael A. Pfaller, *Medical Microbiology*. 7th ed. 2013: Elsevier/Saunders.
10. Karen C. Carroll, J.S.B., Stephen A. Morse, Jawetz, Melnick, & Adelberg's *Medical Microbiology*. 27th ed. 2015: McGraw Hill Professional.
11. Canton, R., Y. Doi, and P.J. Simner, *Treatment of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa infections: a case for cefiderocol*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2022. **20**(8): p. 1077-1094.
12. Pang, Z., et al., *Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies*. Biotechnol Adv, 2019. **37**(1): p. 177-192.
13. (RAF), R.f.a. *Antibiotikakompendium*. 2022; Available from: <https://www.sls.se/globalassets/raf/ovriga-dokument/raf-antibiotikakompendium.pdf>.
14. *Antimicrobial susceptibility testing of colistin - problems detected with several commercially available products*. 2019; Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Warnings/Warnings_docs/Warning_-_colistin_AST.pdf.
15. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.1*. 2023; Available from: <https://www.eucast.org/>.
16. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0*. 2022; Available from: <http://www.eucast.org>.
17. *EUCAST warnings concerning antimicrobial susceptibility testing products or procedures*. 2022; Available from: <https://www.eucast.org/ast-of-bacteria/warnings#:~:text=Cefiderocol%20MIC%20by%20broth%20microdilution,freeze%20dried%20Sensititre%20BMD%20panel>.

Bilagor

Bilaga 1

Lista över laboratorierna som fick formuläret skickat till sig. Enkäten skickades till en representant, som särskilt arbetar med antibiotikafrågor, på varje laboratorium.

Akademiska Sjukhuset Uppsala,
Centralsjukhuset i Karlstad, Region Värmland
Falu Lasarett, Region Dalarna
Gävle Sjukhus, Region Gävleborg
Hallands Sjukhus, Halmstad
Karolinska Universitetslaboratoriet – Huddinge, Region Stockholm
Karolinska Universitetslaboratoriet – Solna, Region Stockholm
Klinisk Mikrobiologi för Kronoberg och Blekinge
Klinisk Mikrobiologi NÄL, Trollhättan, VGR
Länssjukhuset
Länssjukhuset i Kalmar, Region Kalmar
Länssjukhuset Sundsvall-Härnösand
Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Skånes Universitetssjukhus, Lund
Sunderby Sjukhus, Luleå
SYNLAB Sverige AB
Södra Älvsborgs Sjukhus, Borås
Unilab Eskilstuna
Unilab Skövde
Unilab Stockholm
Universitetssjukhuset Linköping, Region Östergötland
Universitetssjukhuset i Örebro
Västmanlands Sjukhus, Västerås
Visby Lasarett, Region Gotland
Östersund Sjukhus, Region Jämtland Härjedalen

Bilaga 2

Frågorna i enkäten "RAFs resistensbestämningsenkät" som rörde metod för resistensbestämning av de nya BLBLI och cefiderocol (samt colistin). Enkäten skickades ut via "Google forms".

1. Utförs Buljong-MIC (BMD) på ert lab?

- Ja
- Nej

Om de svarade ja på fråga 1:

2. För vilka arter utför ni, vid behov, BMD?

	Ja	Nej
Enterobacterales		
Pseudomonas		
Pneumokocker		
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Stafylokocker		
Enterokocker		
Andra arter		

3. Med vilken frekvens utförs BMD på ert lab?

- <1 gång per vecka
- 1-2 gånger per vecka
- >2 gånger per vecka

Till alla:

4. Skickar ni isolat till ett annat lab för BMD?

- Ja
- Nej

Om de svarade ja på fråga 4:

5. Till vilket/vilka lab skickas isolaten för BMD?

Svar i fritext

6. Hur lång är svarstiden (ungefär)?

	<1 vecka	1-2 veckor	>2veckor
Muntligt svar			
Skriftligt svar			

Om de svarade nej på fråga 1:

7. Planerar ni att sätta upp BMD inom 2023?

- Ja
- Nej

Till alla:

8. Hur utförs resistensbestämning av nedanstående preparat? (flera svarsalternativ är tillåtet)

	Med diskdiffusion på det egna labbet	Med gradienttest på det egna labbet	Med BMD på det egna labbet	Skickar isolatet för resistensbestämning på annat lab
ceftazidim/avibaktam				
ceftolozan/tazobaktam				
cefiderocol				
meropenem/vaborbaktam				
imipenem/relebaktam				
colistin				

9. Om isolatet skickas till ett annat lab för resistensbestämning av något av de ovanstående preparaten, vilket lab skickar ni isolatet till?

Svar i fritext