

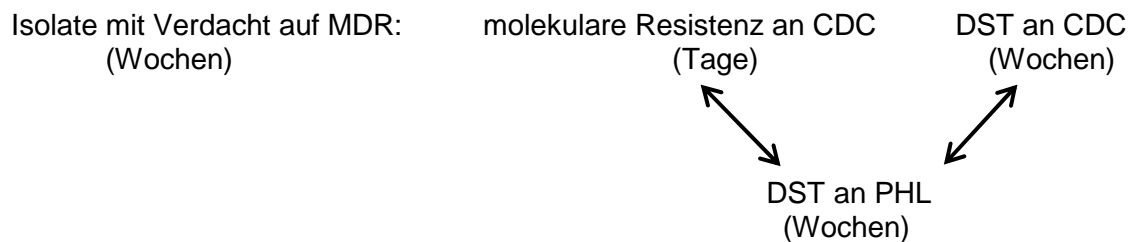
# Concordance between Molecular and Phenotypic Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Isolates for Resistance to Rifampin and Isoniazid in the United States

Mitchell A. Yakrus, Jeffrey Driscoll, Allison J. Lentz, David Sikes, Denise Hartline, Beverly Metchock, Angela M. Starks

J Clin Microbiol 2014; 52:1932-37.

## Einleitung

- Definition multiresistente Tuberkulose (MDR): Resistent auf mindestens Rifampicin (RMP) und Isoniazid (INH).
- Bei CDC gemeldete TB Fälle im Jahr 2012: 7188, 660 (9.2%) waren INH resistent und 83 (1.2%) MDR Fälle.
- CDC bietet bei Verdacht auf MDR MTBC molekularen Nachweis von verschiedenen Resistenzmarkern (MDDR).
- Public Health Laboratorien (PHL) führen parallel die konventionelle Kultur-basierende Resistenzprüfung (DST) durch.



## Ziel der Studie

Die wegen Verdacht auf MDR untersuchten Stämme werden wie folgt verglichen:

- Vergleich molekularer Test am CDC mit konventioneller DST in PHL
- Vergleich konventionelle DST in PHL mit konventioneller DST an CDC

## Material und Methoden

MTBC Isolate

285 Isolate werden initial gesammelt innerhalb der Periode September 2009 bis Februar 2011. 180 Stämme werden schlussendlich verglichen. Siehe Abbildung 1.

Phänotypische DST für RMP und INH mit indirekter Agarproportionsmethode gemäss CLSI

Molekulare Detektion

PCR Amplifikation, Sequenzierung und Vergleich mit Referenzsequenzen:

Bei INH: ***katG* und *inhA* Loci**

Bei RMP: ***rpoB* Locus**

Daten der phänotypischen DST wurden mit einer hochsicheren Software an CDC übermittelt und die Daten verglichen:

Phänotyp. DST der PHL mit molekularer Resistenz CDC und Phänotyp. DST am CDC (Übereinstimmung in %).

## Resultate

Insgesamt wurden 285 Proben ans CDC geschickt.

Durchschnittliche Turnaround Zeit betrug für die molekulare Bestimmung 2.3 Tage (1-8 Tage);  
Durchschnittliche Turnaround Zeit bei phänotypischer Bestimmung 41.4 Tage (14-117 Tage).

Rohdaten in Tabelle 1

Übereinstimmung molekulare Resistenzbestimmung mit phänotyp. DST an PHL gemessen bei 180 Isolaten. Siehe Tabelle 2.

Übereinstimmung war bei RMP 93.9%, bei INH 90.0%, Gesamt 91.7%. Insgesamt waren 76 (42.2%) MDR Isolate.

Vergleich phänotypische DST an PHL verglichen mit DST an CDC (180 Isolate). Siehe Tabelle 3. Die Übereinstimmung betrug hier 90.0%. PHL berichteten z.B. 3 MDR, die im CDC empfindlich waren.

Bei 30 Isolaten ein diskordantes Resultat bei molekularer Resistenzprüfung verglichen mit DST an PHL und DST an CDC (Tabelle 4). Wichtigste Diskordanz: 8 Isolate waren molekular RMP R / INH S, aber phänotypisch RMP R / INH R.

## **Diskussion**

- Durch die molekulare Bestimmung sind Resistenzdaten in Tagen und nicht erst nach Wochen vorliegend mit entsprechenden Vorteilen für den Patienten. Das molekulare Resultat kann die phänotypische Resistenzprüfung aber wegen reduzierter Sensitivität nicht ersetzen.
- In 6 Isolaten bei RMP Asp516Tyr Mutation und phänotypisch RMP S bei 4 Isolaten. Diese Mutation ist assoziiert mit low-level RMP Resistenz und auch Therapieversagen.
- Bei diskordanten Resultaten sollte das gesamte klinische Bild mit einem Experten beurteilt werden.
- Bei Nachweis von Mutationen bei RMP empfehlen die Autoren rasche molekulare Bestimmung der bekannten Resistenzmutationen aller Erste- und Zweite-Wahl Medikamente, um eine optimale Therapie beginnen zu können.
- Das CDC untersucht in weiteren Studien mögliche Gründe und entsprechende Folgen bei MTBC Fällen mit diskordanten Resistenzresultaten. Dies beinhaltet u. a. die Resultatinterpretation und Therapieerfolg.

4.12.2014 DG