

Antibiotikaresistens



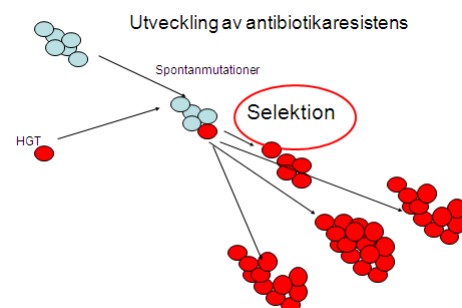
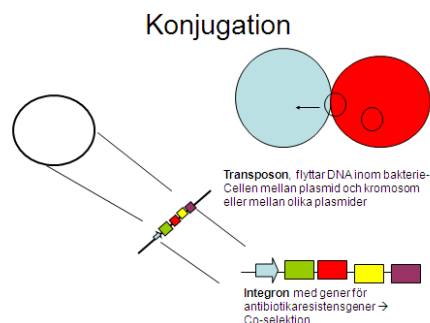
Martin Sundqvist
Överläkare, Med Dr
Lab medicin, Klinisk Mikrobiologi, Universitetssjukhuset, Örebro
STRAMA-utbildning 220428

Resistensmekanismer

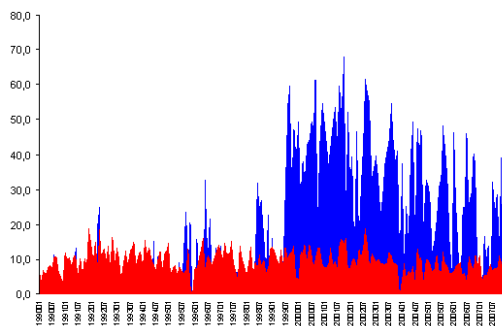
- **Enzymer**
 - ESBL
 - aminoglykosidresistens
- **Förändring av bindningsställen.**
 - MRSA
 - Penicillinresistenta pneumokocker
- **Permeabilitetsförändringar.**
 - karbapenemresistens hos *P.aeruginosa*
- **Pumpar-Efflux**
 - Pseudomonas
- Konstitutiv eller inducerbar?

Viktiga steg i resistensutveckling

- Mutationer eller upptag av resistensgener
- Selektion
- Spridning



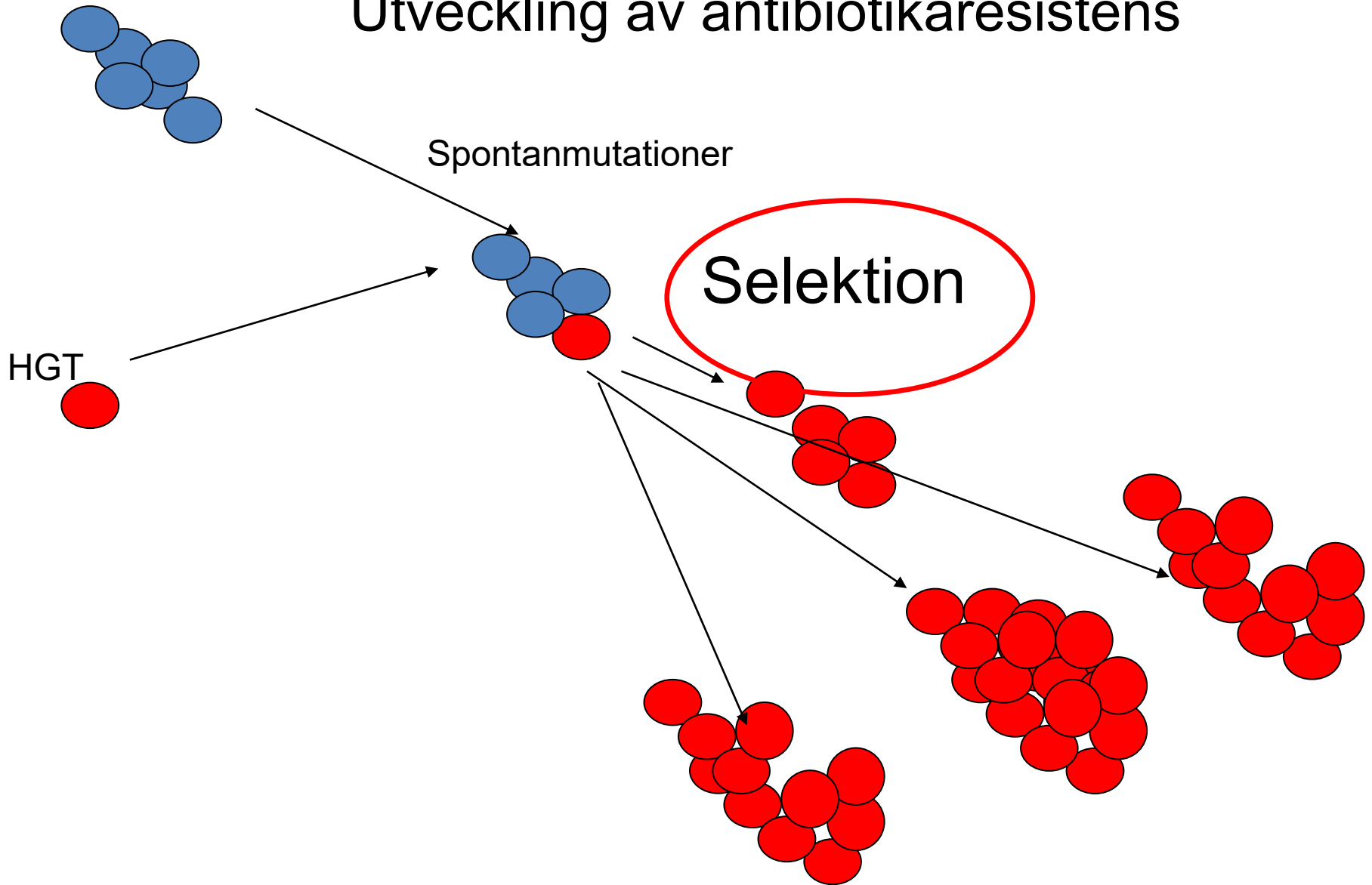
Fusidic acid resistance, *S. aureus*, Kronoberg county 1990-2008



Betydelsen av antibiotika
i de olika stegen

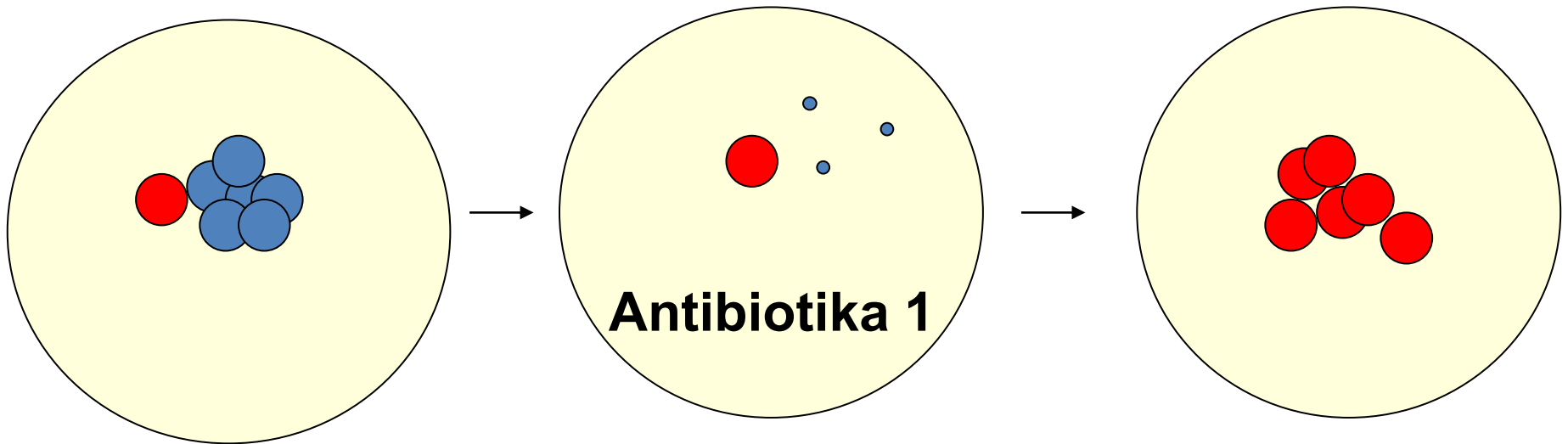
SELEKTION OCH SPRIDNING

Utveckling av antibiotikaresistens



Selektion

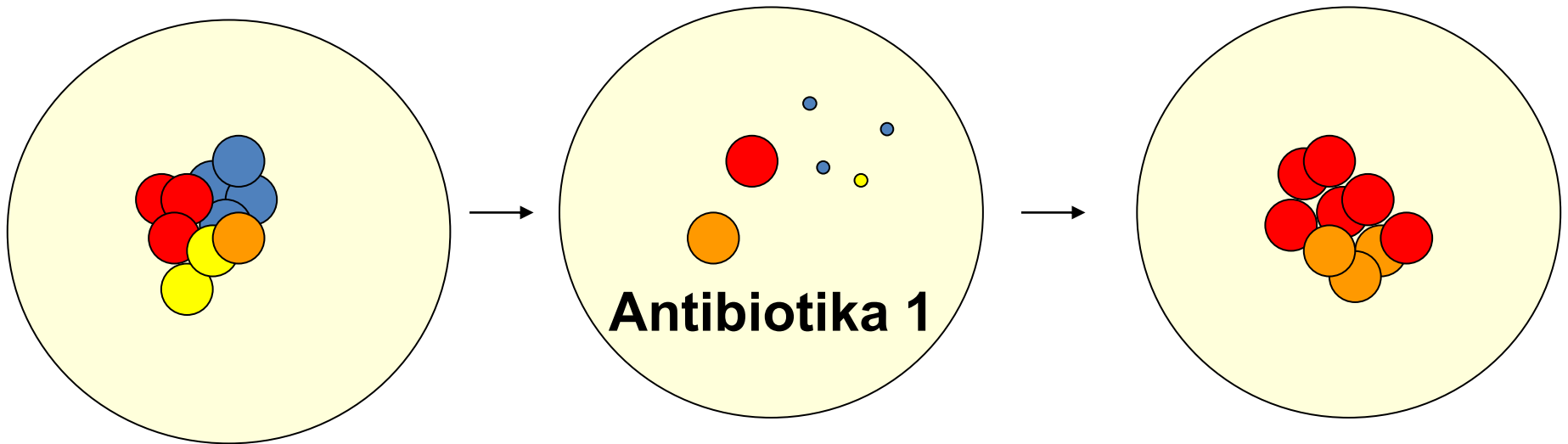
-  Känslig
-  Resistent mot ab1



Resistens mot ab 1 ökar pga användning av ab 1

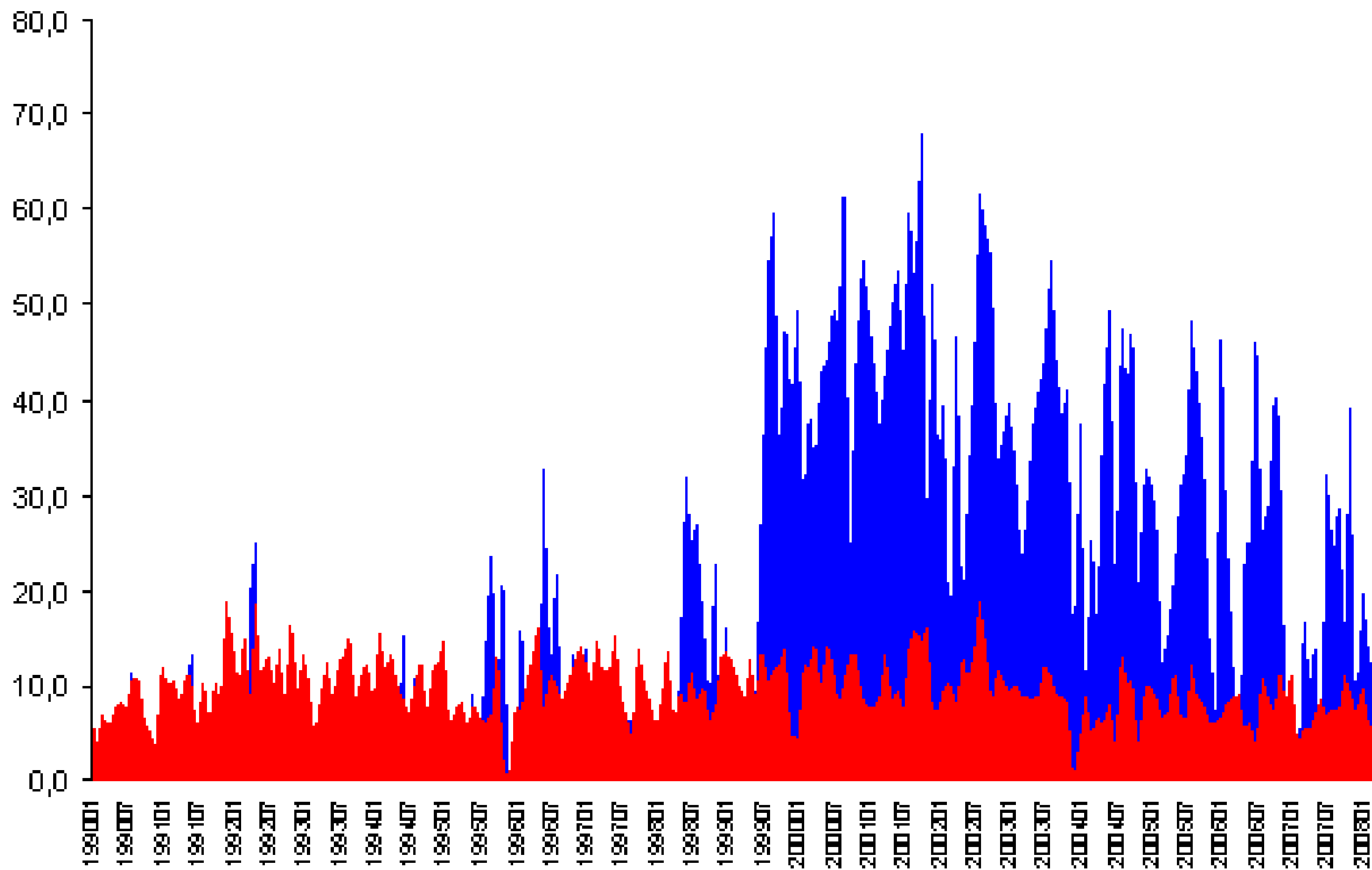
Co-selektion

-  Känslig
-  Resistent mot ab1
-  Resistent mot ab 2
-  Resistent mot ab 1 och 2

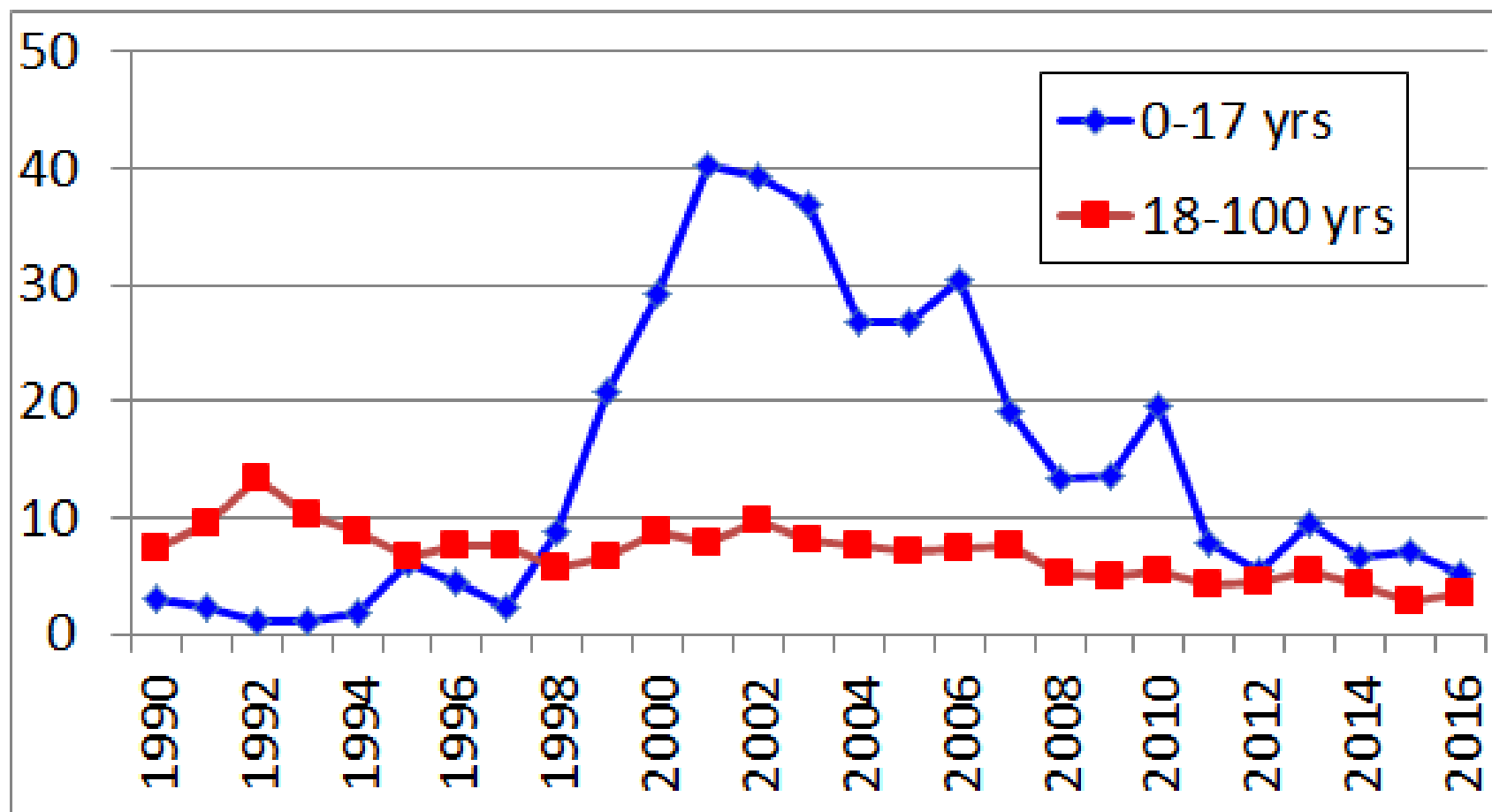


Resistens mot ab 2 ökar pga användning av ab 1

Spridning

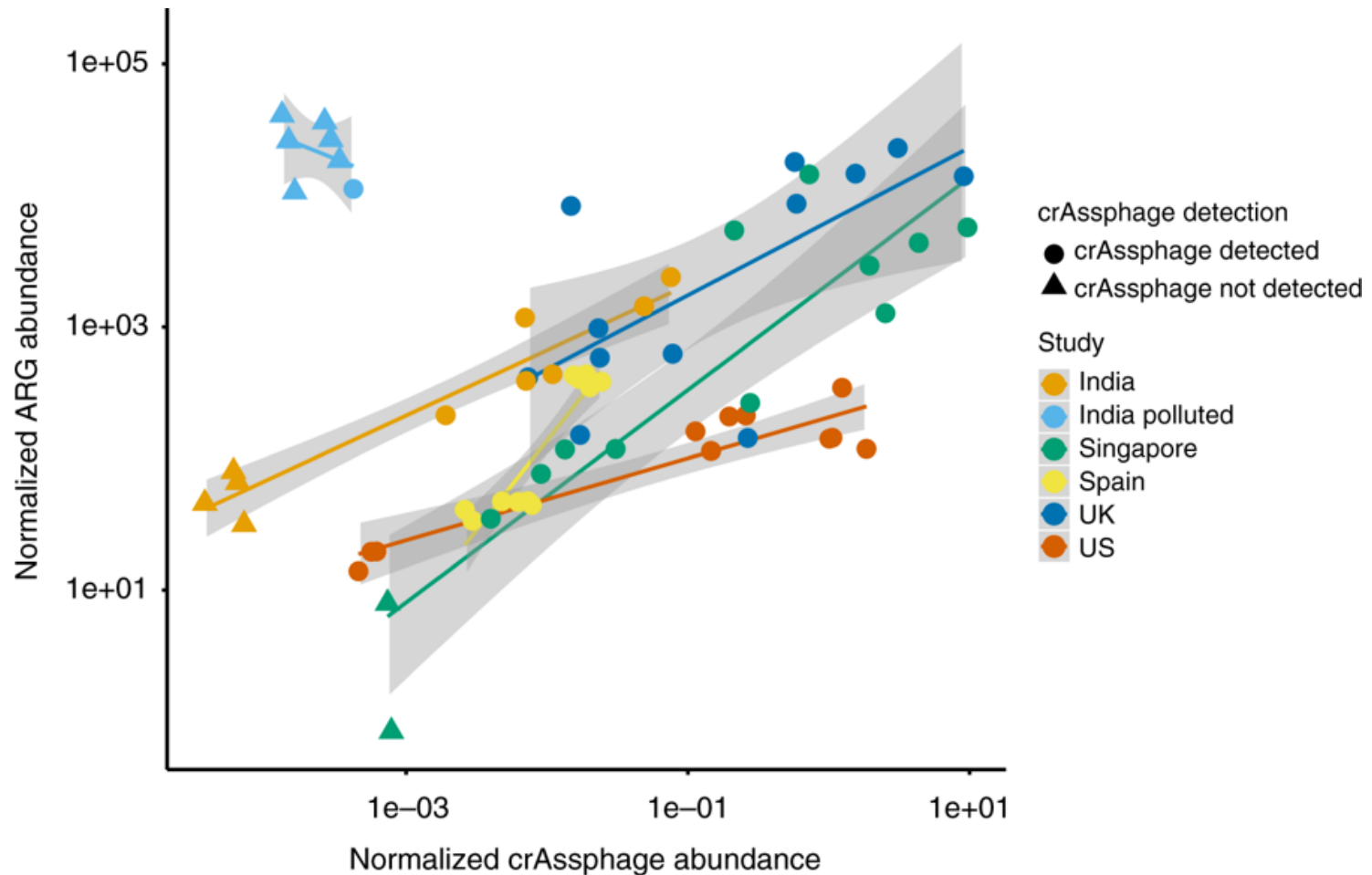


Staphylococcus aureus - Fusidic acid resistance in children and adults 1990 - 2016

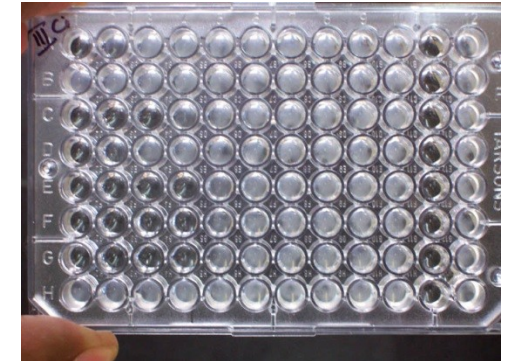
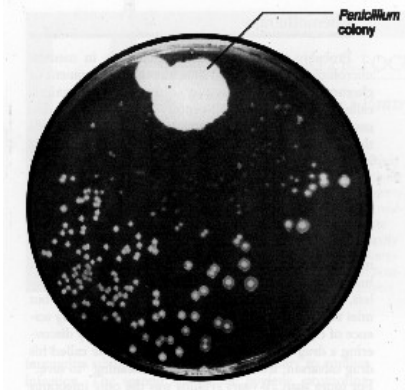




Korrelation mellan human kontamination och resistens

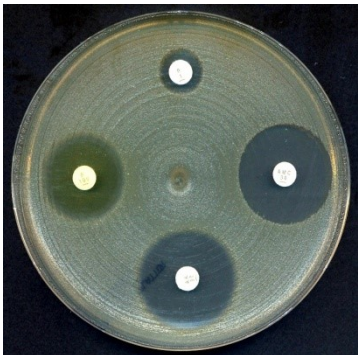


Fenotypisk resistensbestämning



Broth Dilution
Buljongspädning

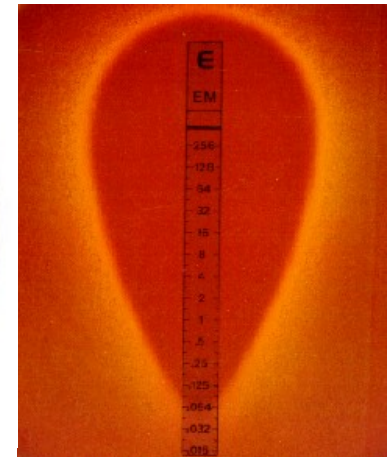
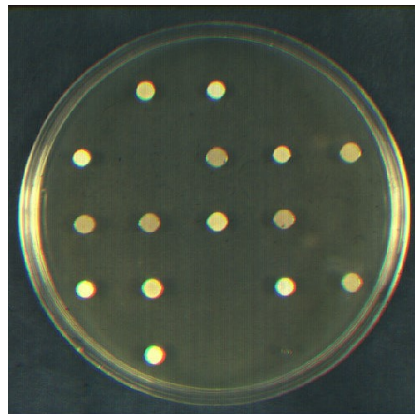
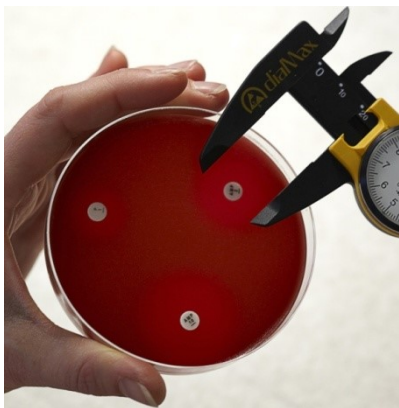
Micro Broth Dilution



Disk
diffusion

Agar Dilution
Agarspädning

Gardienttester t.ex. Etest



Genotypi vs fenotypi

Genotypi (detektion av resistengener)

- Detektion av känd resistens
- Ger resistensprediktion
- Inte kvantifierbar
- Ofta dyrt
- Kräver standardisering
- Bra på långsamväxande/svårödlade bakterier
- Kan passa bra för screening (ex VRE)

Fenotypi (Disk-diffusion, MIC-bestämning)

- Detektion av känd och okänd resistens
- Ger känslighets- och resistensbestämning
- Kvantifierbar (MIC)
- Billigt
- Kräver standardisering

MIC- Minsta hämmande koncentration



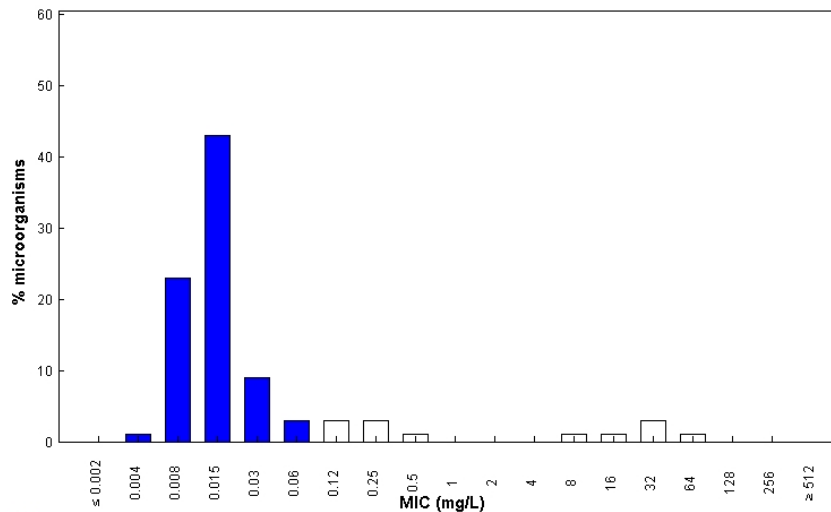
MIC- och zon-distributioner

MIC (mg/L)

Zon (mm)

Ciprofloxacin / Escherichia coli
International MIC Distribution - Reference Database 2014-10-12

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

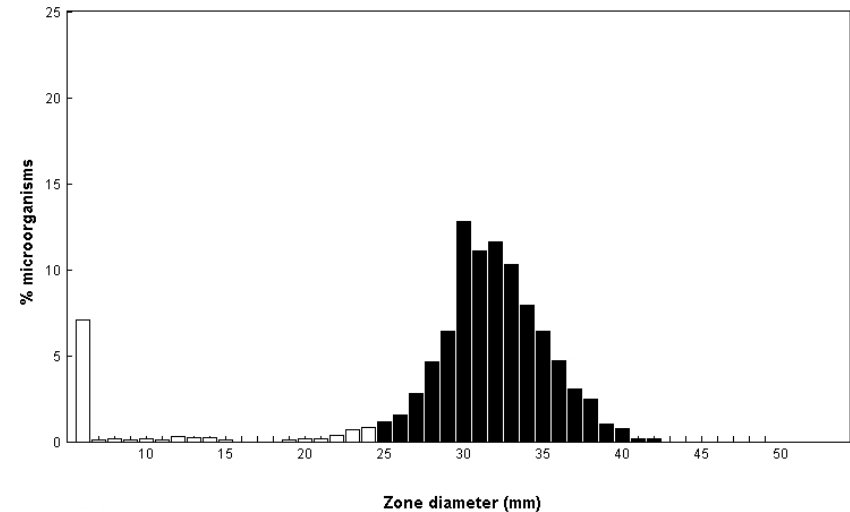


MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.064 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.064 mg/L

16702 observations (55 data sources)

Ciprofloxacin / Escherichia coli
International wild type zone diameter distribution - Reference database 2014-10-12
EUCAST disk diffusion method

Distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



Disk content: 5
Epidemiological cut-off (ECOFF): 25 mm (MIC = 0.064 mg/L)
Wildtype (WT) organisms: ≥ 25 mm (MIC = 0.064 mg/L)

6434 observations (6 data sources)

Vildtyp

- Den del av bakteriepopulationen som är fri från fenotypiskt uttryckta resistensmekanismer och oftast även genotypiska resistensmekanismer
- Vildtypen
 - Förskjuts inte i samma testsystem
 - Innehåller både biologisk och metodologisk variation
 - ≠ behandlingsbar

Vildtypen är oberoende av geografi, källa till isolatet etc.

WT: olika delar av världen

WT: i bakterier från människa och fåglar

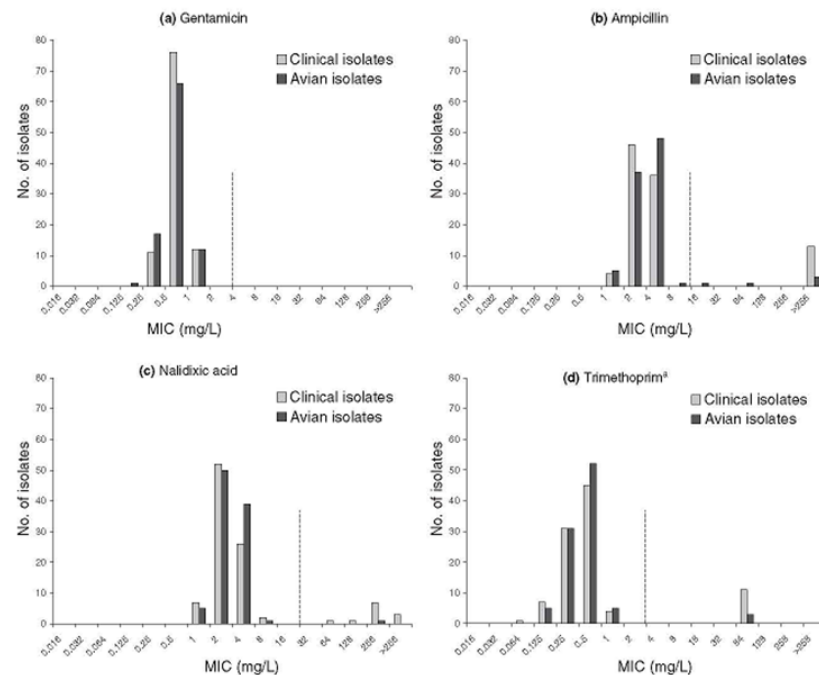
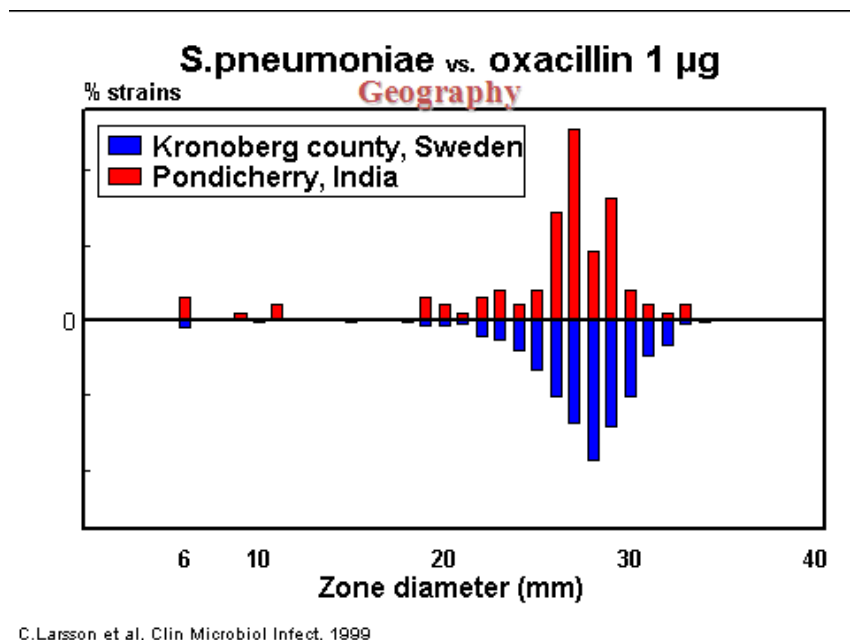


FIG. 2. MIC histograms for clinical and avian isolates. The dashed line indicates the epidemiological cut-off values (ECOFFs) for the wild-type distribution as determined by EUCAST (<http://www.eucast.org>). ^{*}Trimethoprim concentration test range: 0.016–32 mg/L.

Kliniska Brytpunkter

- Är gränserna i testsystemet som bestämmer om bakterieisolatet från patienten kommer att klassificeras som S, I eller R
- Bestäms av kommittéer
- Kan, och bör, förändras över tid
- Ska prediktera kliniskt outcome!
 - Men beroende av förutsättningarna för brytpunkten

Kliniska Brytpunkter - SIR

- **Susceptible, känslig**
 - Hög sannolikhet för terapeutisk effekt
- **Susceptible Increased exposure**
 - Om man kan nå högre koncentration så ska stammen betraktas som känslig
 - T.ex urinvägar
 - Förlängd administration
 - Högre dosering
- **Resistant, resistent**
 - Låg sannolikhet för terapeutisk effekt

När ska vi misstänka kliniskt betydelsefull antibiotikaresistens?

Gun-Britt 70

- Misst luftvägsinfektion
- Negativ NPH-odling
- Ej förbättrad efter 3 d på Kåvepenin

Gun-Britt 70

- Misst luftvägsinfektion
- Fynd av pneumokocker i NPH-odling
- Ej förbättrad efter 3d på Kåvepenin

När ska vi misstänka kliniskt betydelsefull antibiotikaresistens?

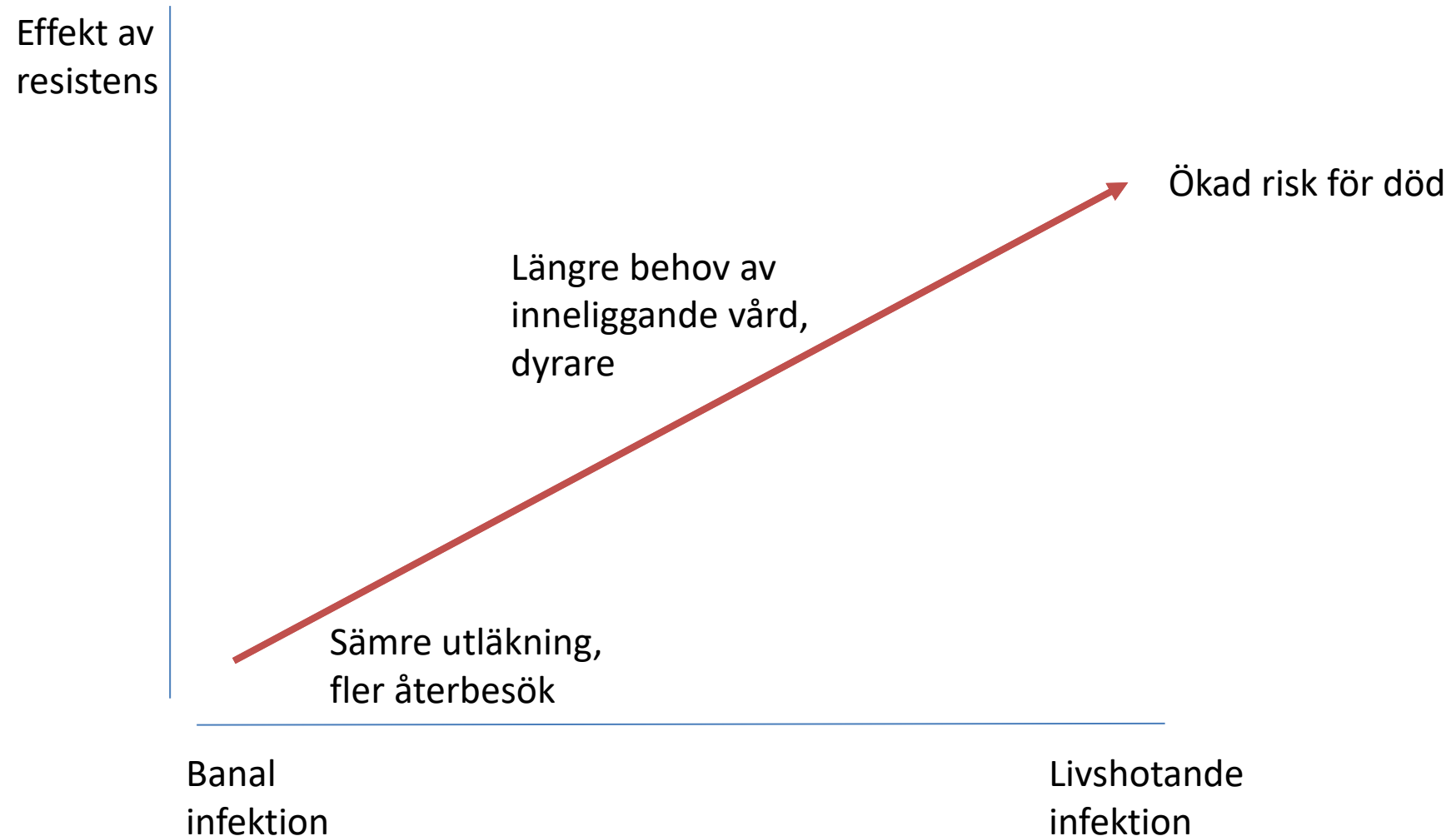
Karin 45

- Sveda, trängningar
- Urinodling visar ESBL-producerande E.coli
- Ej förbättrad efter 3 d på trimetoprim

Karin 45

- Feber, dunköm hö njurloge
- Fynd av ESBL-producerande E.coli
- Ej förbättrad efter 3d på meropenem

Effekten av resistens ökar med infektionens allvarlighetsgrad



Varför är effekter av resistens svåra att visa?

- Fel diagnos (ÖLI)
- SIR-sannolikhet
- Behandlingssvikt finns även utan resistens
 - Inkapslade infektioner
 - Främmande material
 - För låg antibiotikados
- Doser som ges är högre än vad brytpunkten baseras på?
- I början är all resistens ovanlig...
 - Och sedan har man anpassat behandlingen....
- Lokala infektioner kan behandlas trots resistens?
 - Lokal koncentration av antibiotika (Urin)

”Kliniskt betydelsefull” är beroende av var vi är

Sverige

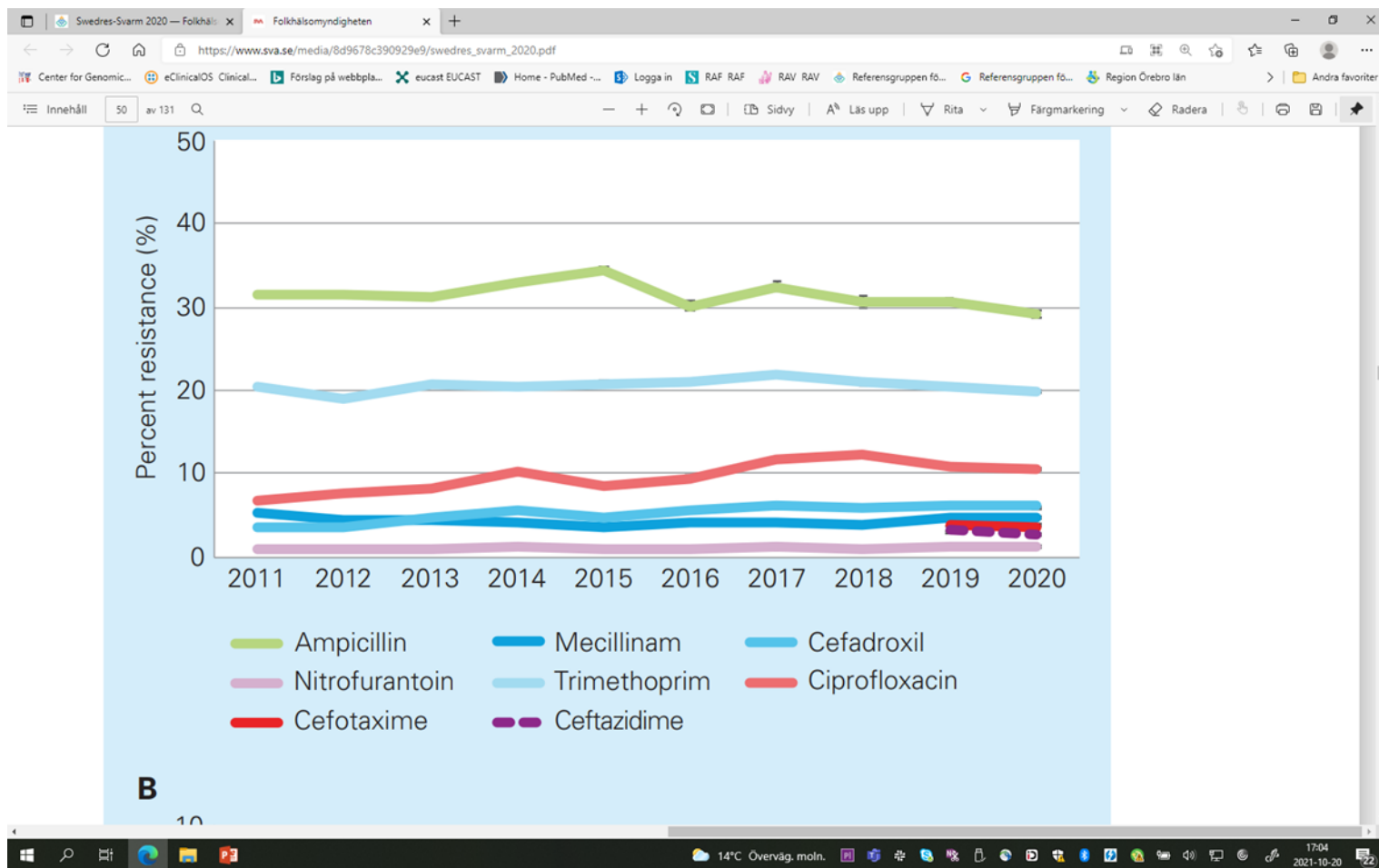
- Mecillinam
- Nitrofurantoin
- Trimetoprim*
- Ciprofloxacin
- Penicillin
- Cefalosporiner
- Klindamycin
- etc

Uganda

- Ampicillin
- Trim-sulfa
- Tetracykliner?
- Kinoloner?
- Aminoglykosider?
- Cefalosporiner?

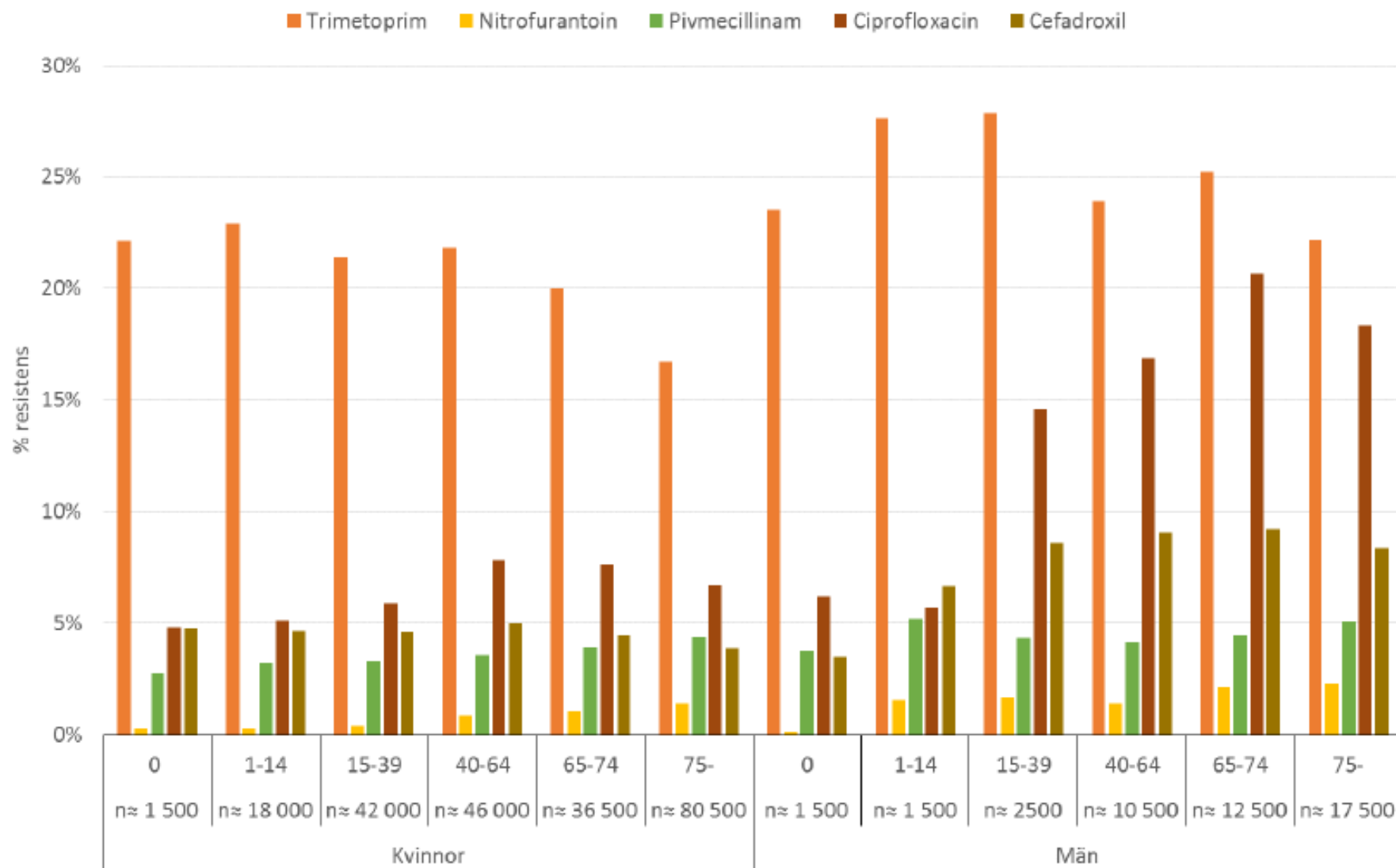


Resistens hos E.coli, Sverige



Swedres 2020

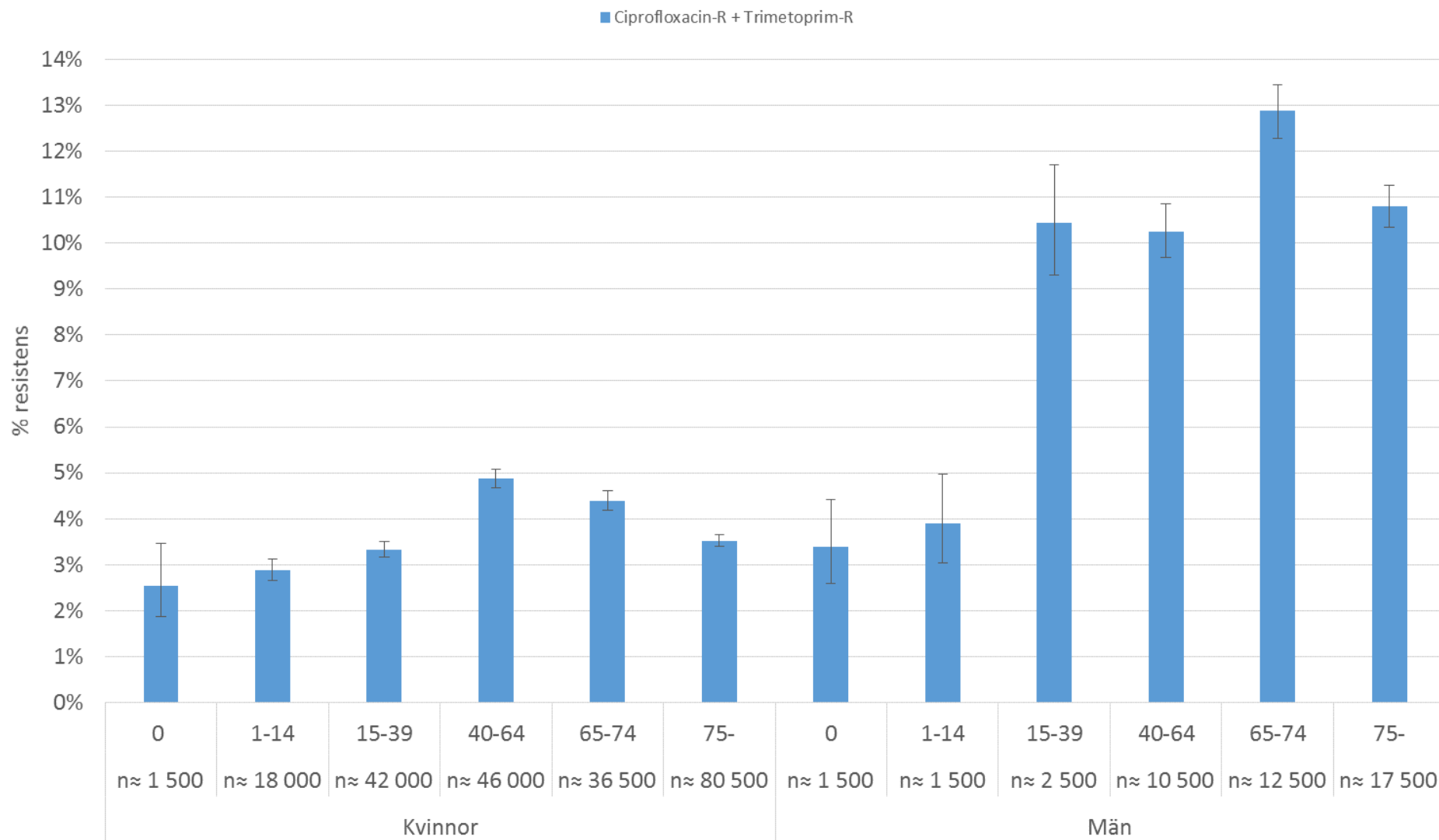
Resistens hos E.coli 2015-2016 fördelat på kön och åldersgrupp, urinodling, provmaterial urin



n = antal resistensbestämda fynd

Sid 5. 2017-04-20

Samtidig resistens mot ciprofloxacin och trimetoprim hos E.coli 2015-2016 fördelat på kön och åldersgrupp, urinodling, provmaterial urin



Vertikala streck på staplarna markerar 95 procentig konfidensintervall

Vilken resistens hos UVI-patogener är intressant i Sverige?

- **Pivmecillinam (Selexid)**
- **Nitrofurantoin**
- **Trimetoprim**
- **Ciprofloxacin**
- Ceftibuten (Cedax)
- Cefotaxim
- Amoxicillin-clavulansyra?
- Gentamicin?

Skillnad mellan sjukhus/öppenvård?

E. coli, Urin, Örebro län, 2011-2019

(% resistenta isolat)

Öppenvård									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Cefotaxim	2	2	3	4	4	3	3	4	4
Ciprofloxacin (I+R)	6	7	7	8	7	8	9	9	9
Trimetoprim	20	19	19	19	18	18	18	18	17
Mecillinam	5	5	3	4	3	4	4	4	4
Nitrofurantoin	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Slutenvård									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Cefotaxim	4	4	4	6	7	5	6	6	6
Ciprofloxacin (I+R)	9	8	11	12	13	12	14	16	15
Trimetoprim	23	22	22	22	23	21	21	22	23
Mecillinam	7	6	5	6	5	5	5	5	6
Nitrofurantoin	1	2	1	2	2	2	2	1	1

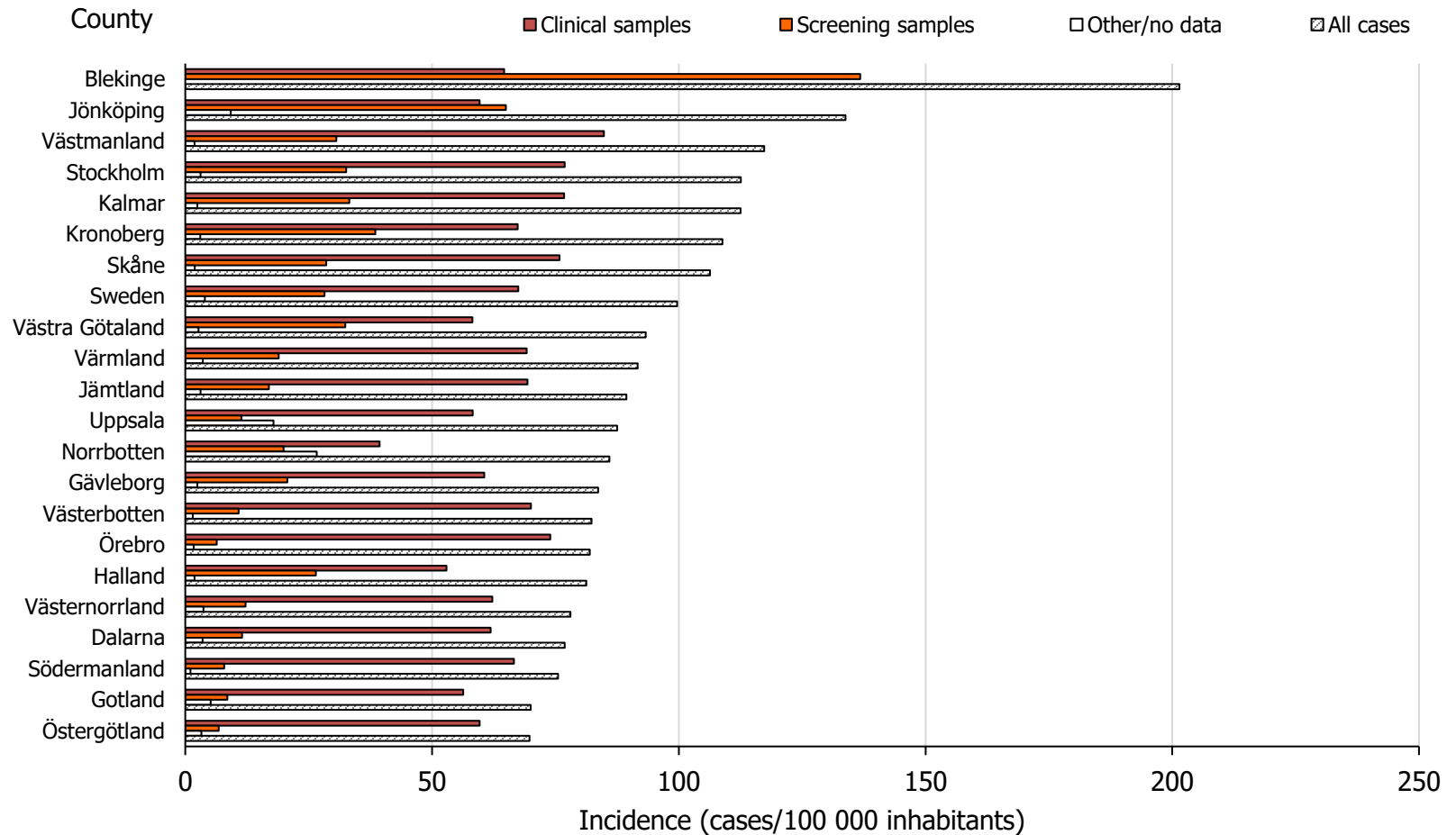
ESBL- Vad är det?

- Betalaktamaser
 - Enzym som bryter ner
 - penicilliner
 - cefalosporiner
 - karbapenemer
- ESBL
 - Extended Spectrum BetaLaktamases
 - Bryter ner penicilliner, cefalosporiner inklusive 3:e gen
 - ESBL A (klassiska), ESBL M (de andra...)
 - ESBLcarba: D som också bryter ner Karbapenemer

Var ligger resistensnivån för att byta empirisk terapi?

- 1%
- 5%
- 20%
- 50%
-

ESBL i Sverige 2017



Hur ser övrig resistens ut hos ESBL?

Swedres 2017

	Escherichia coli (% R)					Klebsiella pneumoniae (% R)				
Antibiotic	2007 (n=249)	2009 (n=270)	2011 (n=390)	2013 (n=339)	2015 (n=536)	2007 (n=47)	2009 (n=18)	2009 (n=25)	2013 (n=36)	2015 (n=43)
Cefotaxime	96	100	99	100	100	96	100	100	100	100
Ceftazidime	49	67	73	76	79	60	89	88	86	95
Piperacillin/tazobactam	5	7	15	8	8	19	0	36	33	21
Imipenem	nt	0	0	0	0	nt	0	0	3	0
Meropenem	nt	0	0	0	0	nt	0	0	3	0
Gentamicin	31	44	40	34	33	26	50	44	47	40
Tobramycin	21	47	47	34	34	15	44	80	58	51
Amikacin	0	7	1	1	1	0	22	8	0	0
Ciprofloxacin	77	66	61	58	66	53	50	68	47	51
Nitrofurantoin	6	8	3	6	2	nt	nt	nt	nt	nt
Trimethoprim	71	73	71	67	63	77	78	88	81	88
Tigecycline	nt	0	0	1	0	nt	0	12	0	0
Mecillinam	3	12	7	7	5	4	39	16	17	14
Ertapenem	0	3	1	1	2	0	0	0	17	2

Hur ser övrig resistens ut hos ESBL?

Swedres 2017

	Escherichia coli (% R)					Klebsiella pneumoniae (% R)				
Antibiotic	2007 (n=249)	2009 (n=270)	2011 (n=390)	2013 (n=339)	2015 (n=536)	2007 (n=47)	2009 (n=18)	2009 (n=25)	2013 (n=36)	2015 (n=43)
Cefotaxime	96	100	99	100	100	96	100	100	100	100
Ceftazidime	49	67	73	76	79	60	89	88	86	95
Piperacillin/tazobactam	5	7	15	8	8	19	0	36	33	21
Imipenem	nt	0	0	0	0	nt	0	0	3	0
Meropenem	nt	0	0	0	0	nt	0	0	3	0
Gentamicin	31	44	40	34	33	26	50	44	47	40
Tobramycin	21	47	47	34	34	15	44	80	58	51
Amikacin	0	7	1	1	1	0	22	8	0	0
Ciprofloxacin	77	66	61	58	66	53	50	68	47	51
Nitrofurantoin	6	8	3	6	2	nt	nt	nt	nt	nt
Trimethoprim	71	73	71	67	63	77	78	88	81	88
Tigecycline	nt	0	0	1	0	nt	0	12	0	0
Mecillinam	3	12	7	7	5	4	39	16	17	14
Ertapenem	0	3	1	1	2	0	0	0	17	2

Vad får ESBL för konsekvens?

- Primärvård
 - Liten
 - Andra resistensproblem knepigare
 - Cipro och Trim-Sulfa resistent E.coli hos man med UVI
 - Allergisk patient med resistens bara mot ette par antibiotika
- Slutenvård
 - ESBL_{A+M}
 - Stor
 - Empirisk behandling (Cefotaxim+ Gentamicin) fallerar på minst 50% av dessa patienter
 - ESBL_{carba}
 - Dramatisk! → sämre överlevnad för patient med allvarlig infektion

Återkoppling av resistensdata

- Lokalt och nationellt
 - Årligen
 - Vilka arter/vilken resistens?
 - Anmälningspliktig resistens (SMINET)
 - Olika lätt att hämta ut data lokalt – SVEBAR kan hjälpa
 - Hjälpa till att tolka statistik

Finn fem ”fel” i resistensdata...

S.pneumoniae och tetracyklin

Data ur Svebar 2017

	SE100	SE110	SE120	SE230	SE240	SE310	SE320	SE440	SE540	Alla labb
Ej analyserade	546	1	5		11		52		82	697
R	71	26	66	29	20	4	6	36	5	263
S	171	252	758	153	238	62	27	606	37	2304
tot testade	243	278	826	184	258	66	34	642	44	2575
R%	29%	9%	8%	16%	8%	6%	18%	6%	11%	10%
Totalsumma	789	279	831	184	269	66	86	642	126	3272

Vad bör mikrobiologiska lab göra för att underlätta?

- Snabba upp provtagning till svar
 - Medvetenhet hos personal
 - Transporter
 - Elektroniska svarssystem
- Direkt resistensbestämning på urinodlingar
- Snabb art och resistensbestämning på blododlingar
 - Blododlingsskåp tillgängliga dygnet runt
- Snabb molekylärbiologisk diagnostik 24/7 (luftvägsvirus)
- Odlingsdiagnostik 24/7?
- Ständig uppdatering av metoder för att snabba på svaren.



Orsakar resistens behandlingssvikt?

Trimetoprim

- UVI
 - Längre tid till symtomfrihet, Söker oftare igen, Läker ut sämre bakteriologiskt (McNulty JAC 2006)

Ciprofloxacin

- Typhoidfeber
 - Längre tid till feberfrihet och Längre tid på sjukhus vid CIP R Salmonella typhii (Hassing EJCMID 2013)
- UVI
 - Fler kliniska återfall (Gagliotti J Infect 2008)
- Post TRUSB
 - Ökad CIP R → fler infektionskomplikationer trots CIP profylax (flera studier)
- Luftvägsinf (Pnc)
 - Större risk för misslyckande (Fuller CID 2005)

Orsakar resistens behandlingssvikt?

Mecillinam

- UVI
 - Nej R spelar ingen roll (Monsen et al APMIS 2014)
 - Jodå, men hur?? (Söraas PLoS one 2014)

Penicillin (PNSP, PNRP)

- Samhällsförvärvad pneumoni (mild-måttlig) Pneumokocker
 - NEJ (Fuldman JLCM 2004, Song CID 2005, Felkin AJPH 2000)
- Meningit
 - Fallbeskrivningar om behandlingssvikt (John CID 1994)

Orsakar resistens behandlingssvikt?

3:e generationens cephalosporiner (ESBL)

- Pyelonefrit
 - Ingen skillnad mot annan terapi (Park AAC 2015)
 - Ceftriaxone gav sämre utläkning och kan inte rekommenderas (Lee Microb Drug Res 2014, Suankratay 2008)
- Sepsis
 - Högre mortalitet (Tumbarello AAC 2008)

Karbapenemer (ESBLcarba)

- BSI
 - K.pneumonie dubbel mortalitet (Girometti, Medicine 2014)
 - K.pneumoniae högre mortalitet (Correa BMC inf Dis 2013) (Cave design)

De riktigt sjuka

Sepsis

- Multiresistenta E.coli ökade risken för död (RR 3.3). Ju mer multiresistent desto ökande risk. (Peralta JAC 2007)
- Varje timme till adekvat behandling ökar mortaliteten (Kumar 2006)

HAI

- Förhöjd 30-dagars mortalitet om infektion orsakad av AB-res bakterier (ej G+ kocker) (Guillemot CMI 2005)