Antibiotikaresistens

Martin Sundqvist
Överläkare, PhD
Lab medicin, Mikrobiologi, Universitetssjukhuset, Örebro
STRAMA-utbildning Långholmen 180323

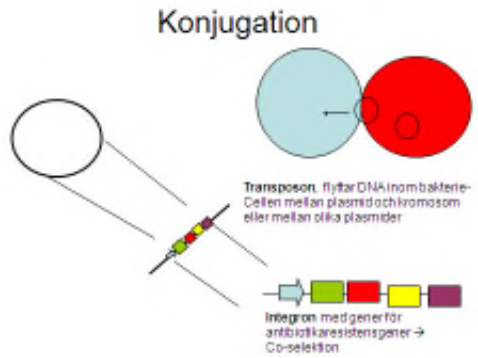
Resistensmekanismer

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

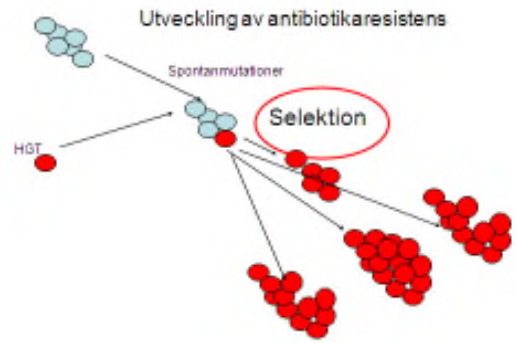
- Konstitutiv eller inducerbar?

Viktiga steg i resistensutveckling

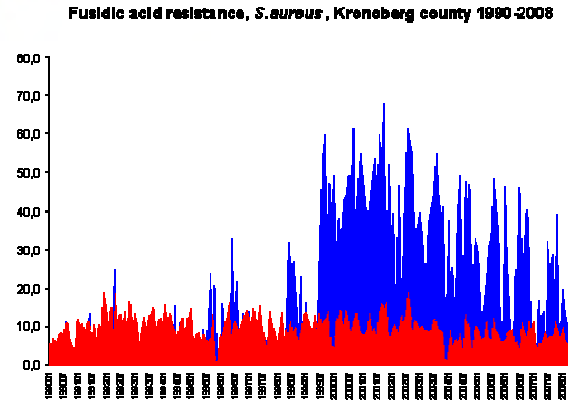
- Mutationer eller upptag av resistensgener



- Selektion

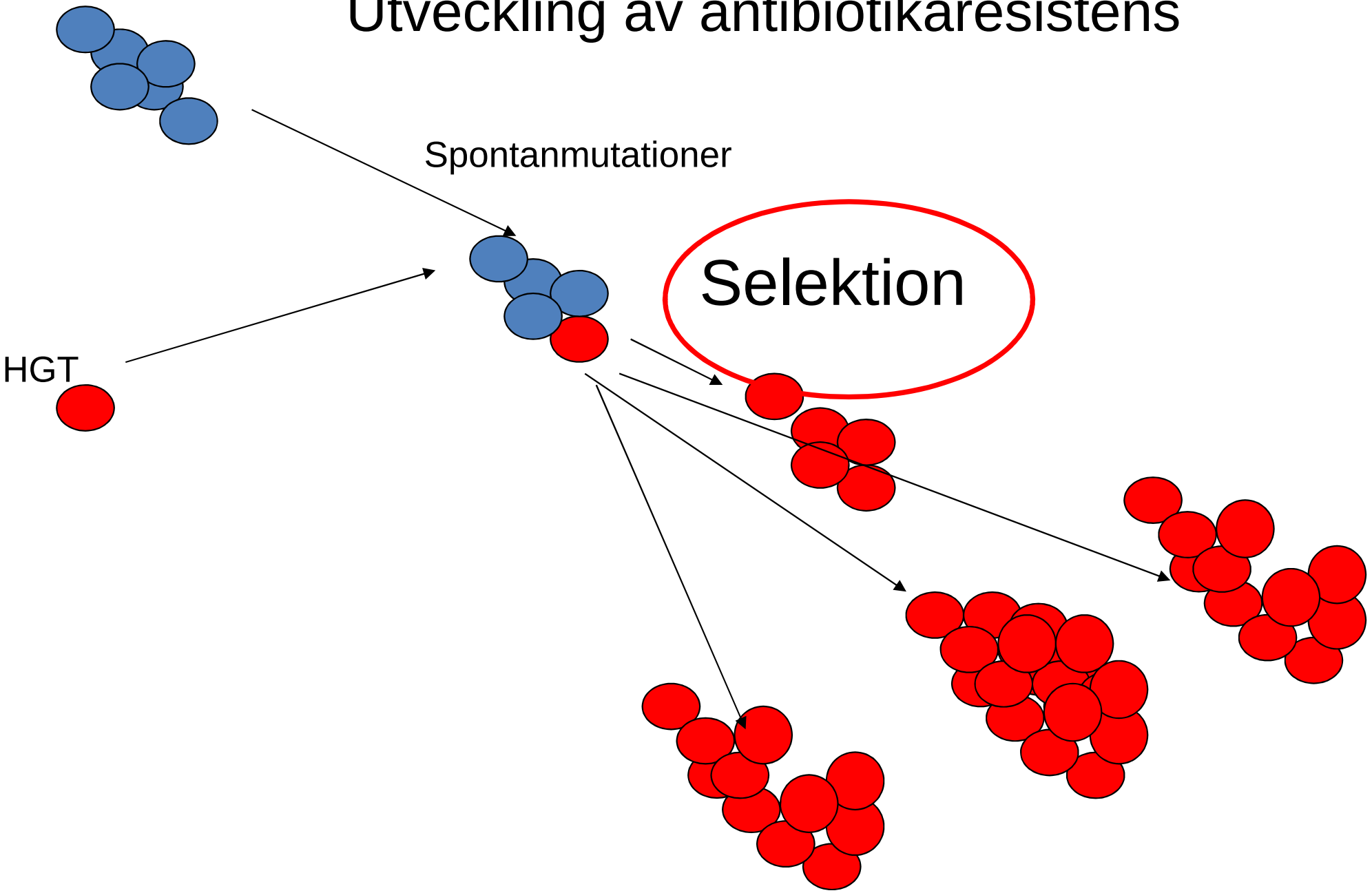


- Spridning



SELEKTION OCH SPRIDNING

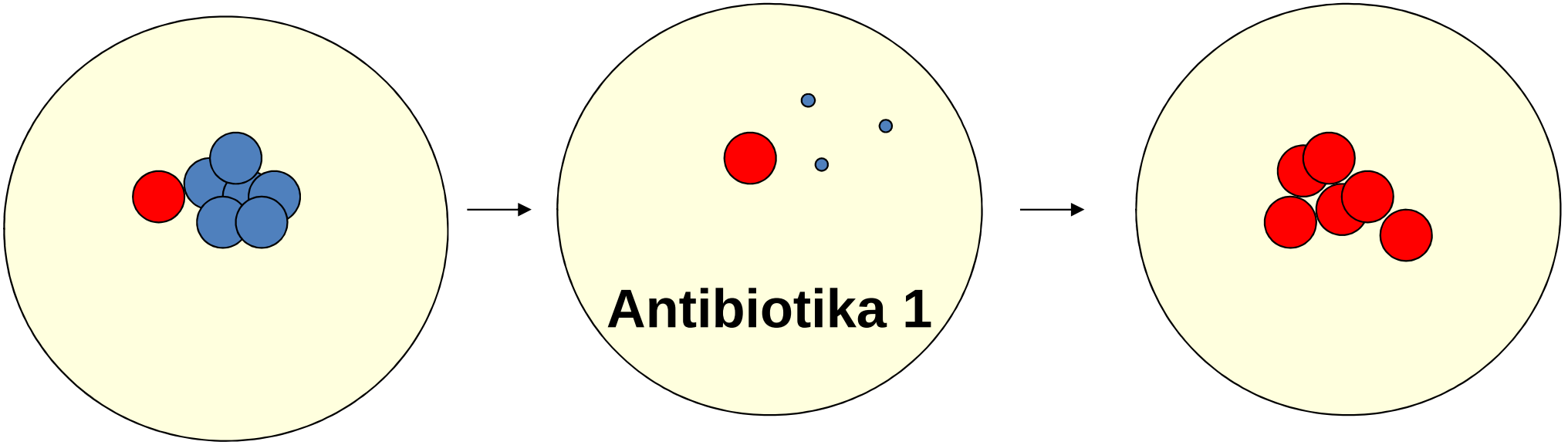
Utveckling av antibiotikaresistens



Selektion

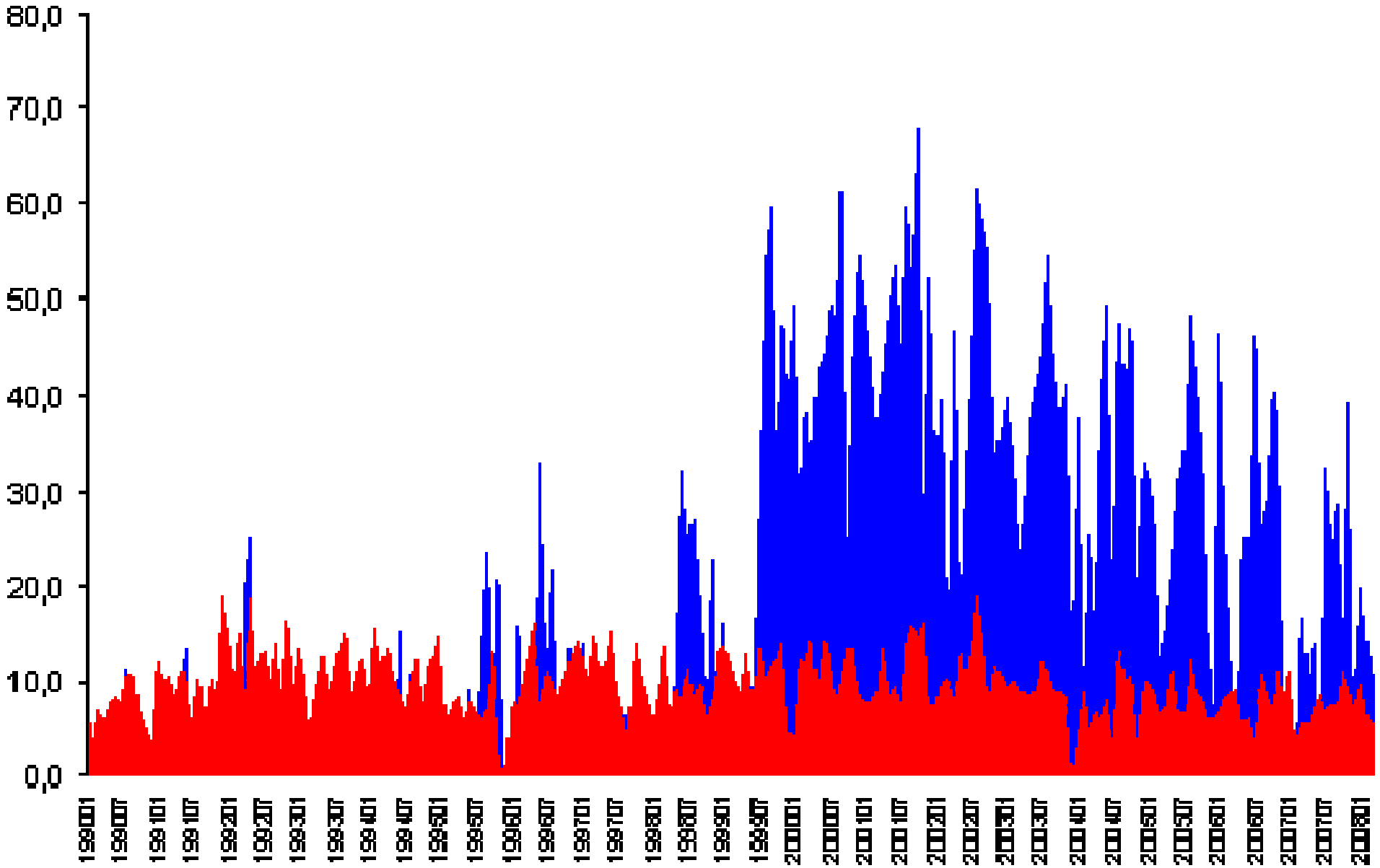
Känslig

Resistent mot ab1



Resistens mot ab 1 ökar pga användning av ab 1

Spridning



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

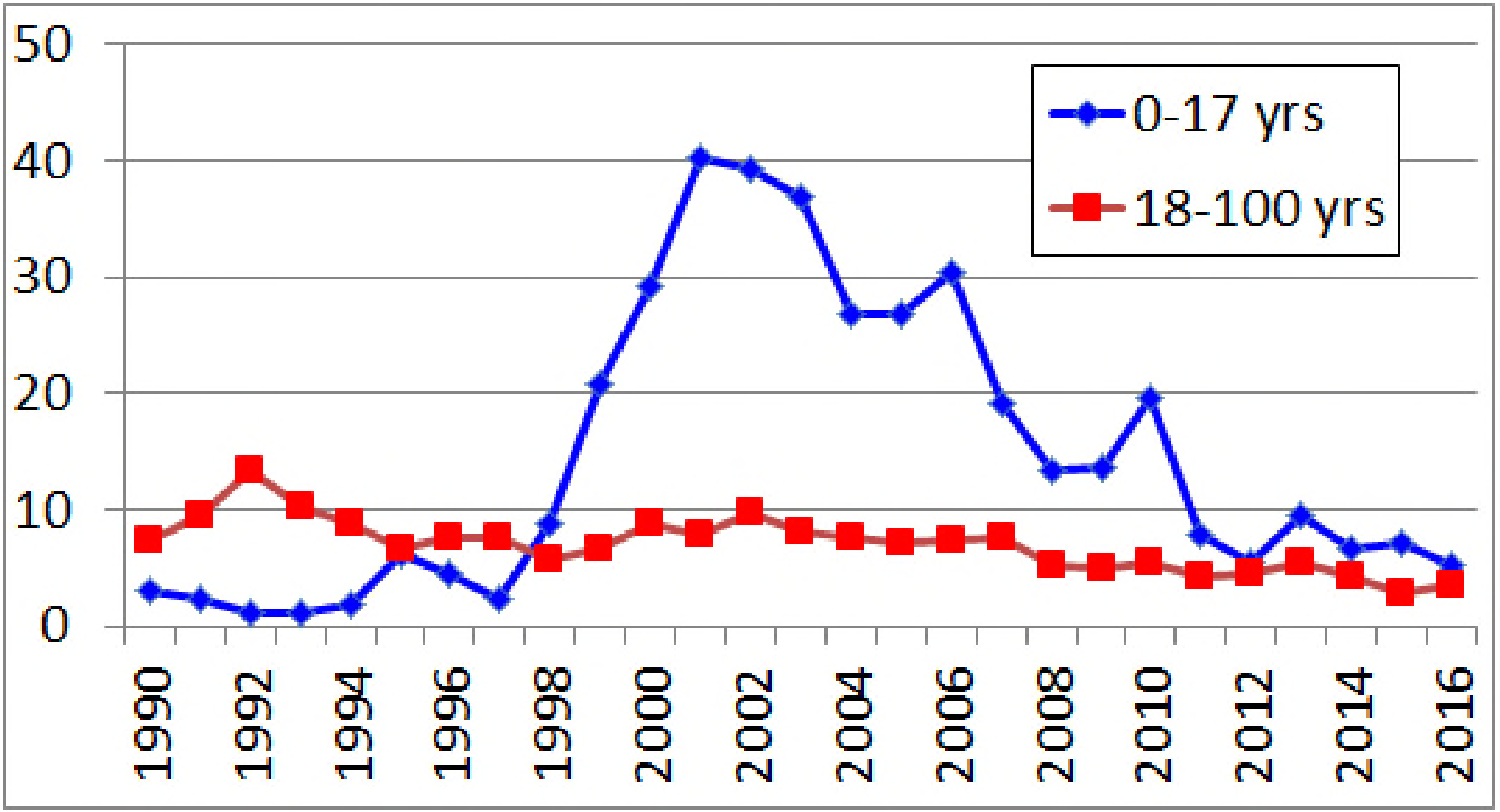
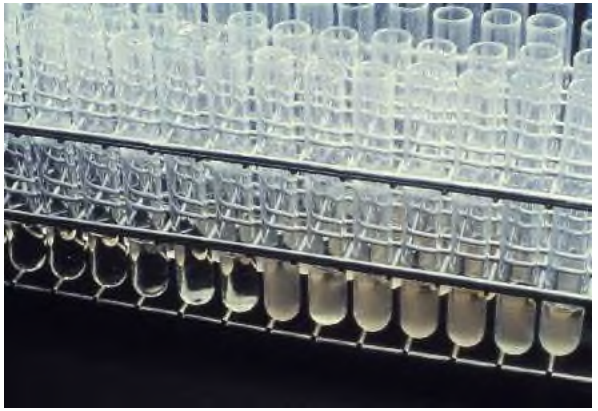
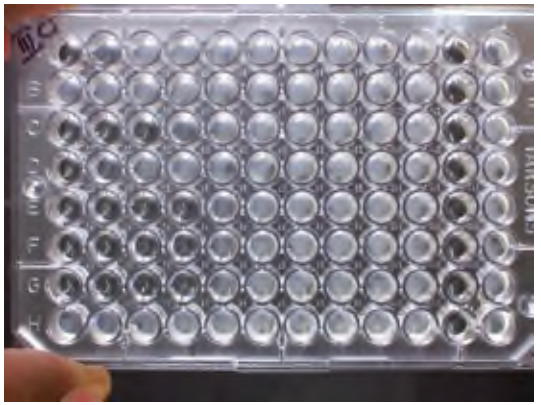


Bild från G Kahlmeter 2017

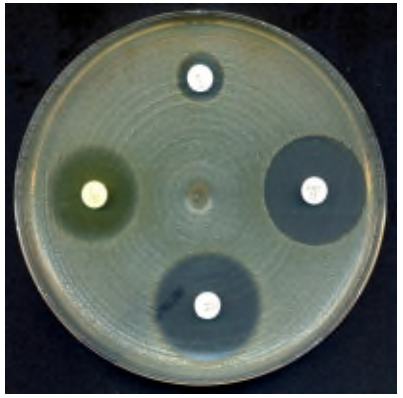
Fenotypisk resistensbestämning



Broth Dilution
Buljongspädning

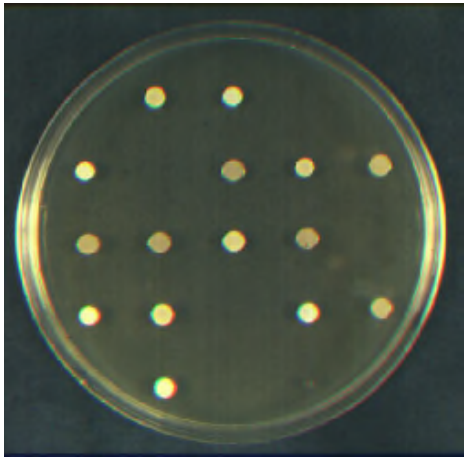


Micro Broth Dilution

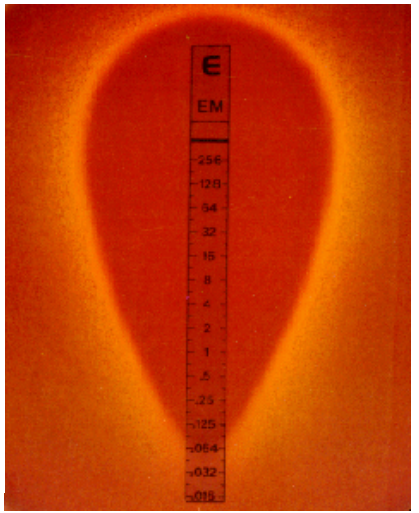


Disk
diffusion

Agar Dilution
Agarspädning



Gardienttester t.ex. Etest



Genotypi vs fenotypi

Genotypi (detektion av resistengener)

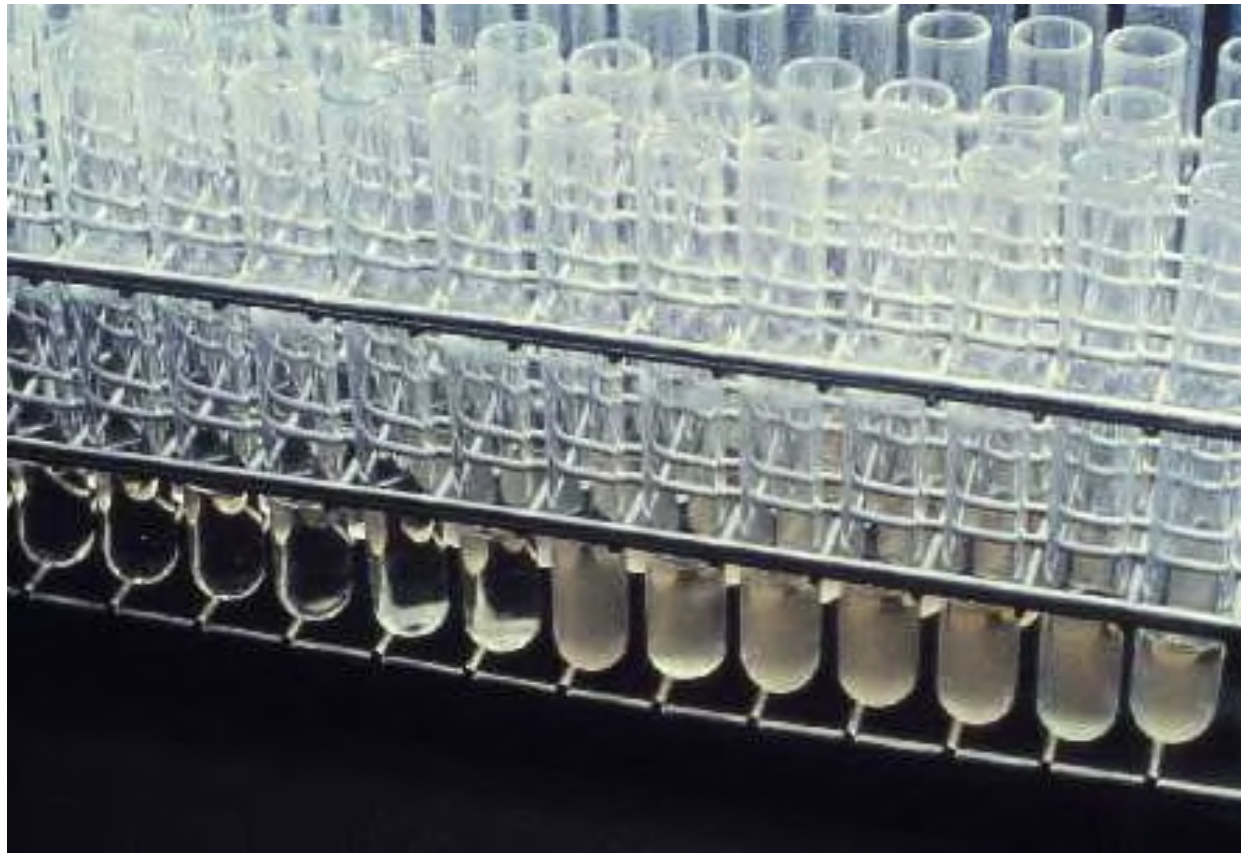
- Detektion av känd resistens
- Ger resistensprediktion
- Inte kvantifierbar
- Ofta dyrt
- Kräver standardisering

- Bra på långsamväxande/svårodlade bakterier
- Kan passa bra för screening (ex VRE)

Fenotypi (Disk-diffusion, MIC-bestämning)

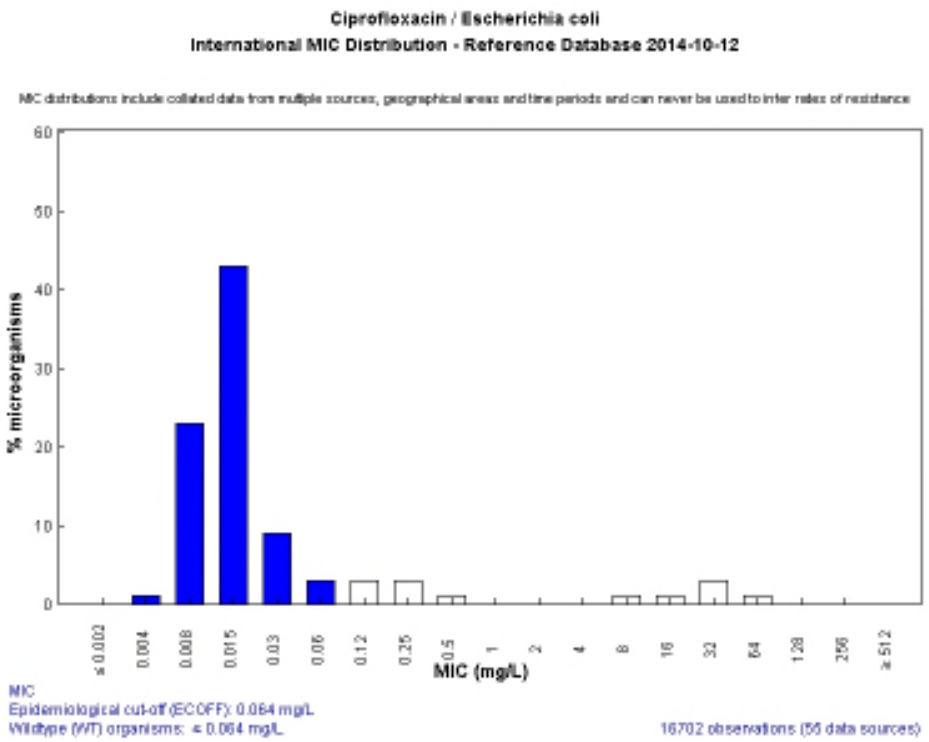
- Detektion av känd och okänd resistens
- Ger känslighets- och resistensbestämning
- Kvantitfierbar (MIC)
- Billigt
- Kräver standardisering

MIC- Minsta hämmande koncentration

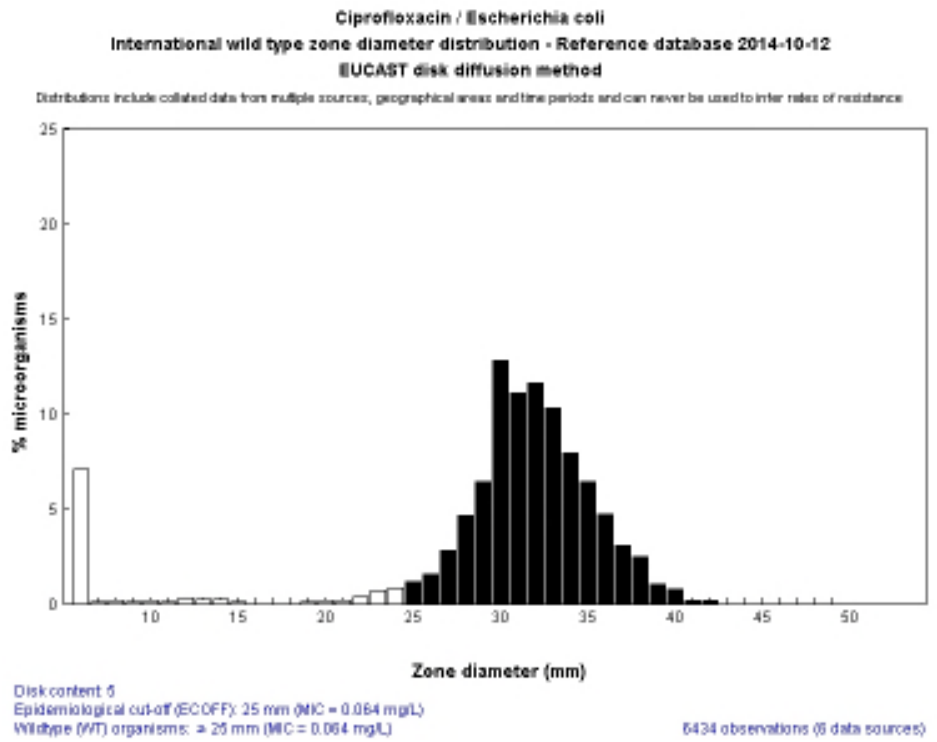


MIC- och zon-distributioner

MIC (mg/L)



Zon (mm)



Vildtyp

- Den del av bakteriepopulationen som är fri från fenotypiskt uttryckta resistensmekanismer

- Vildtypen
  - Förskjuts inte i samma testsystem
  - Innehåller både biologisk och metodologisk variation
  - ≠ behandlingsbar

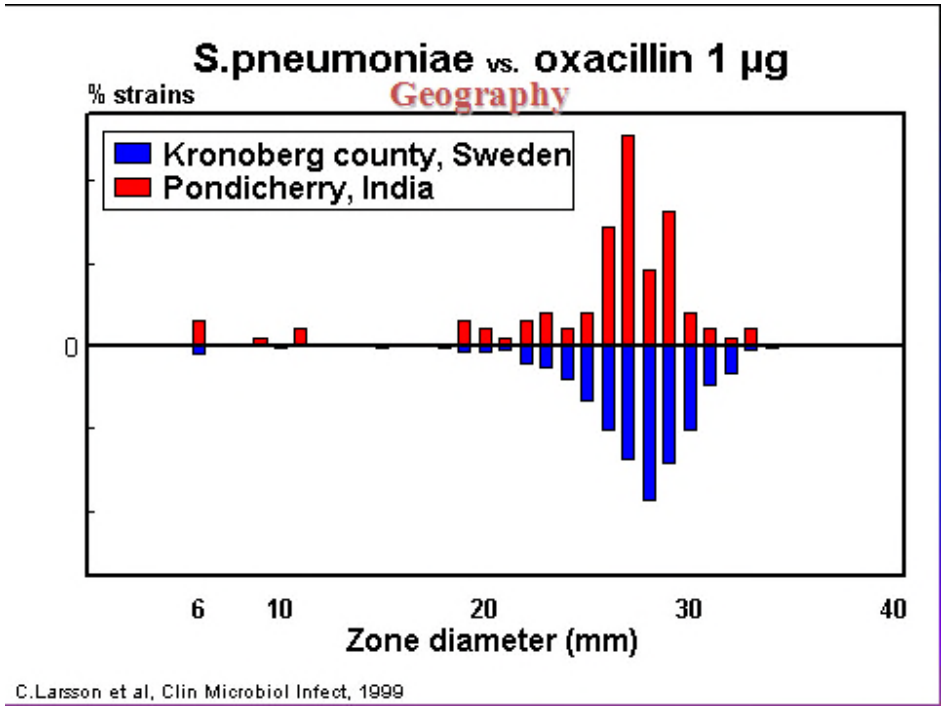
Vildtypen- fri från resistensgener

- 43 plasmidburna resistensgener (AG, Bla, MLS, CAT, Sul, Tet, Tmp, vanA) identifierades med helgenomsekvensering.
- 482/3051 (16%) isolat hade en eller flera resistensgener.
- Överensstämmelsen med EUCAST:s definition av isolat som tillhör “Icke vildtyp” (NWT) var 99.7%.

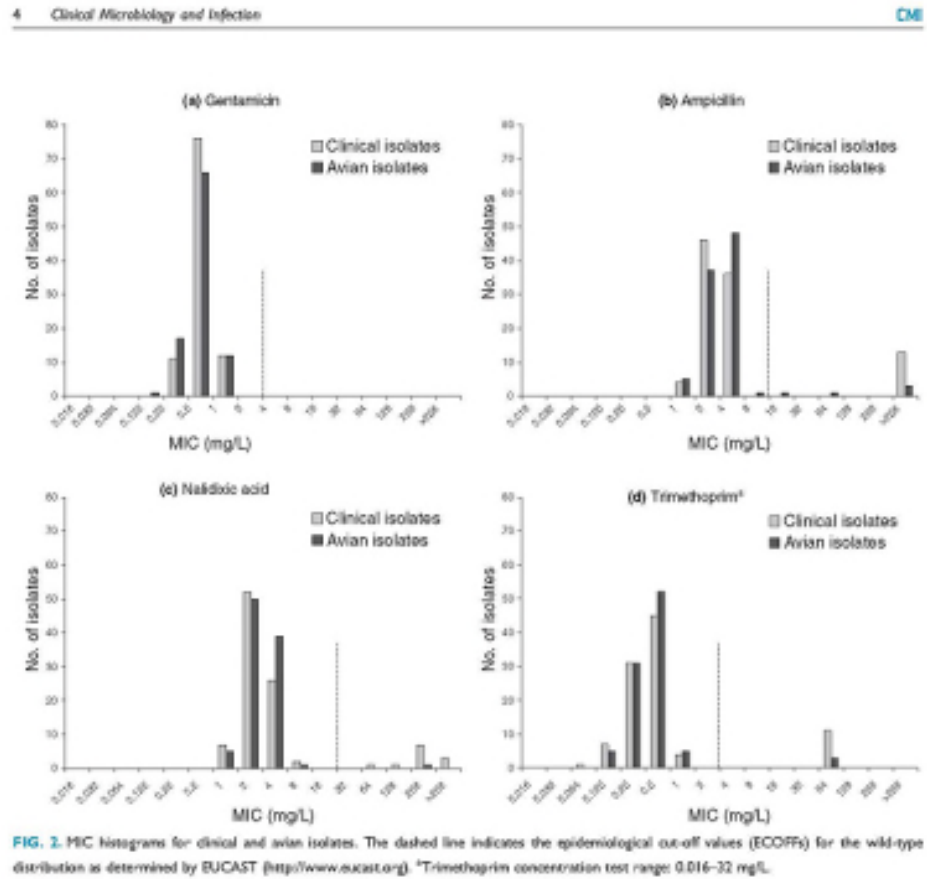
Zankari et al JAC 2013

Vildtypen är oberoende av geografi, källa till isolatet etc.

WT: olika delar av världen



WT: i bakterier från människa och fåglar



Sjölund et al CMI 2009

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

SIR

- **S**usceptible, känslig
  - Hög sannolikhet för terapeutisk effekt
- **I**ntermediate, intermediär
  - Osäker terapeutisk effekt
- **R**esistant, 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?

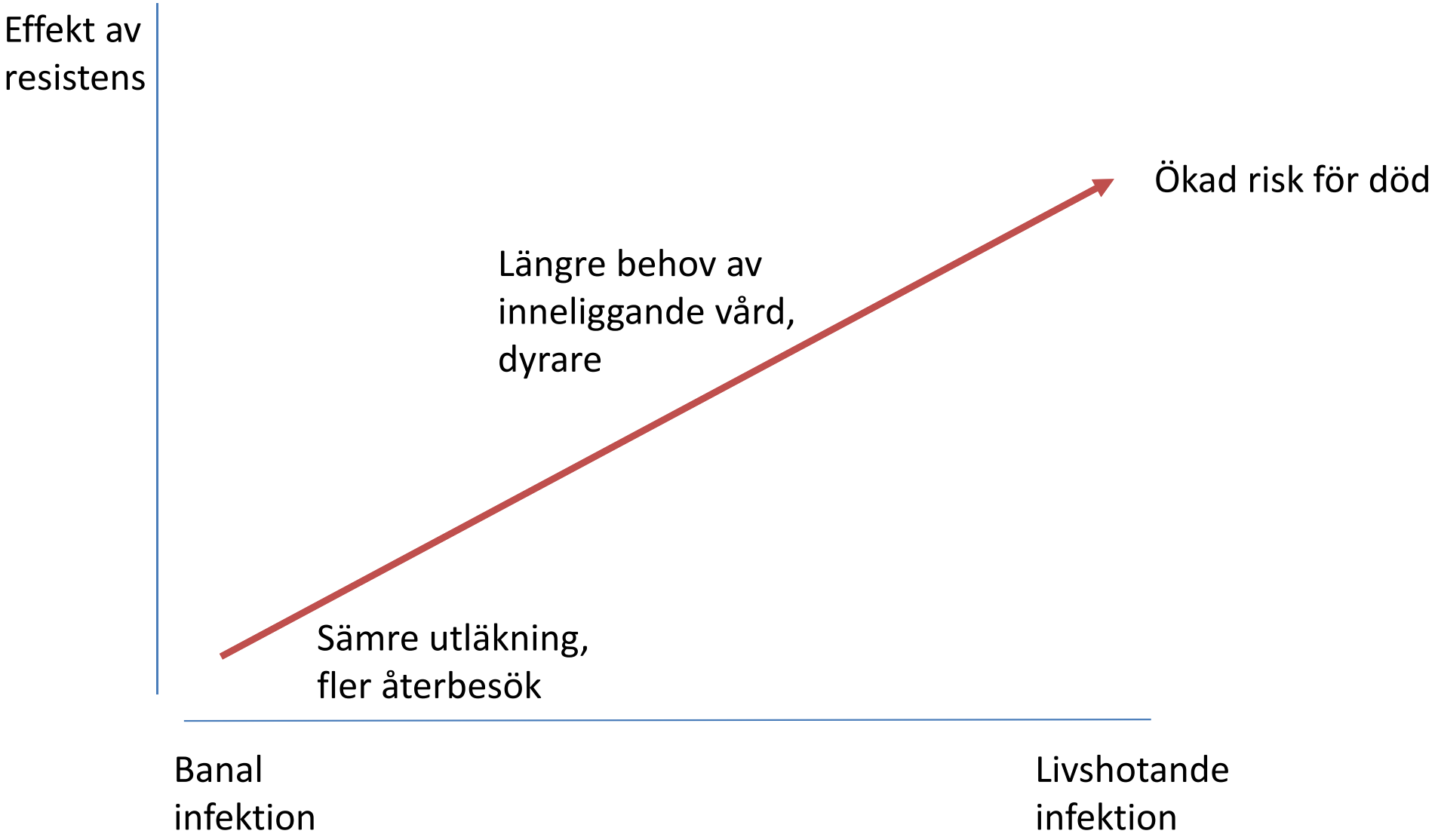
Karin 45

- 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



Problem med studier kring outcome och antibiotikaresistens

- Risk för att svikt inte är associerat med felaktig behandling

- Risk för felaktiga slutsatser av typen ”ESBL går inte att behandla med Mecillinam”

- Risk för tendentiösa studier
  - Vi riskerar att överskatta eller underskatta effekter av resistens
  - Vi riskerar att tappa förtroende för SIR
  - Vi riskerar att hamna i sämre behandling än om vi hade ökat doser av det ”resistenta” preparatet?

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 koncentrering 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?

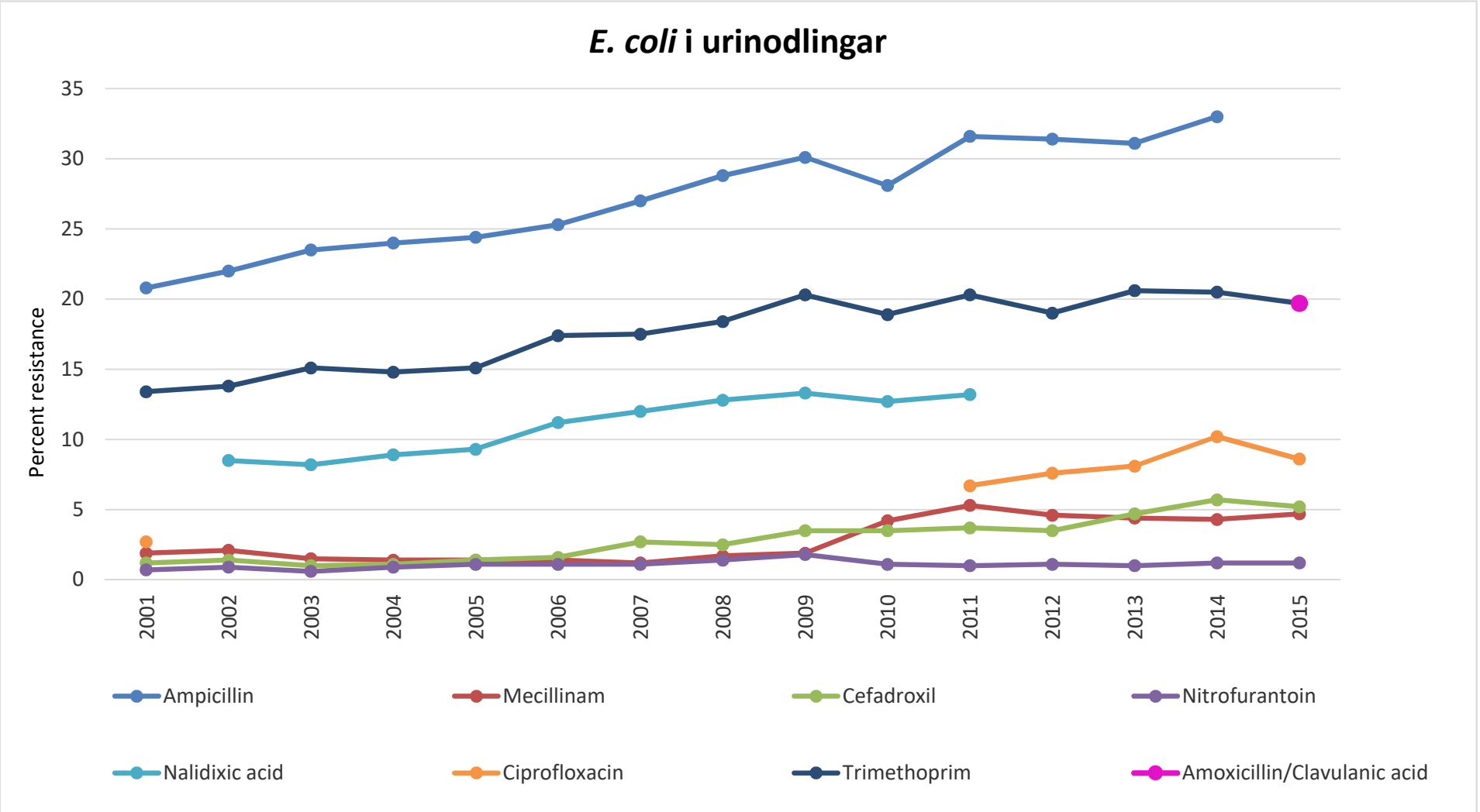
Vilken resistens hos UVI-patogener är intressant i Sverige?

- **Pivmecillinam (Selexid)**
- **Nitrofurantoin**

- **Trimetoprim**
- **Ciprofloxacin**

- Ceftibuten (Cedax)
- Cefotaxim
- Amoxicillin-clavulansyra?
- Gentamicin?

E.coli, Resistensutveckling 2001-2015

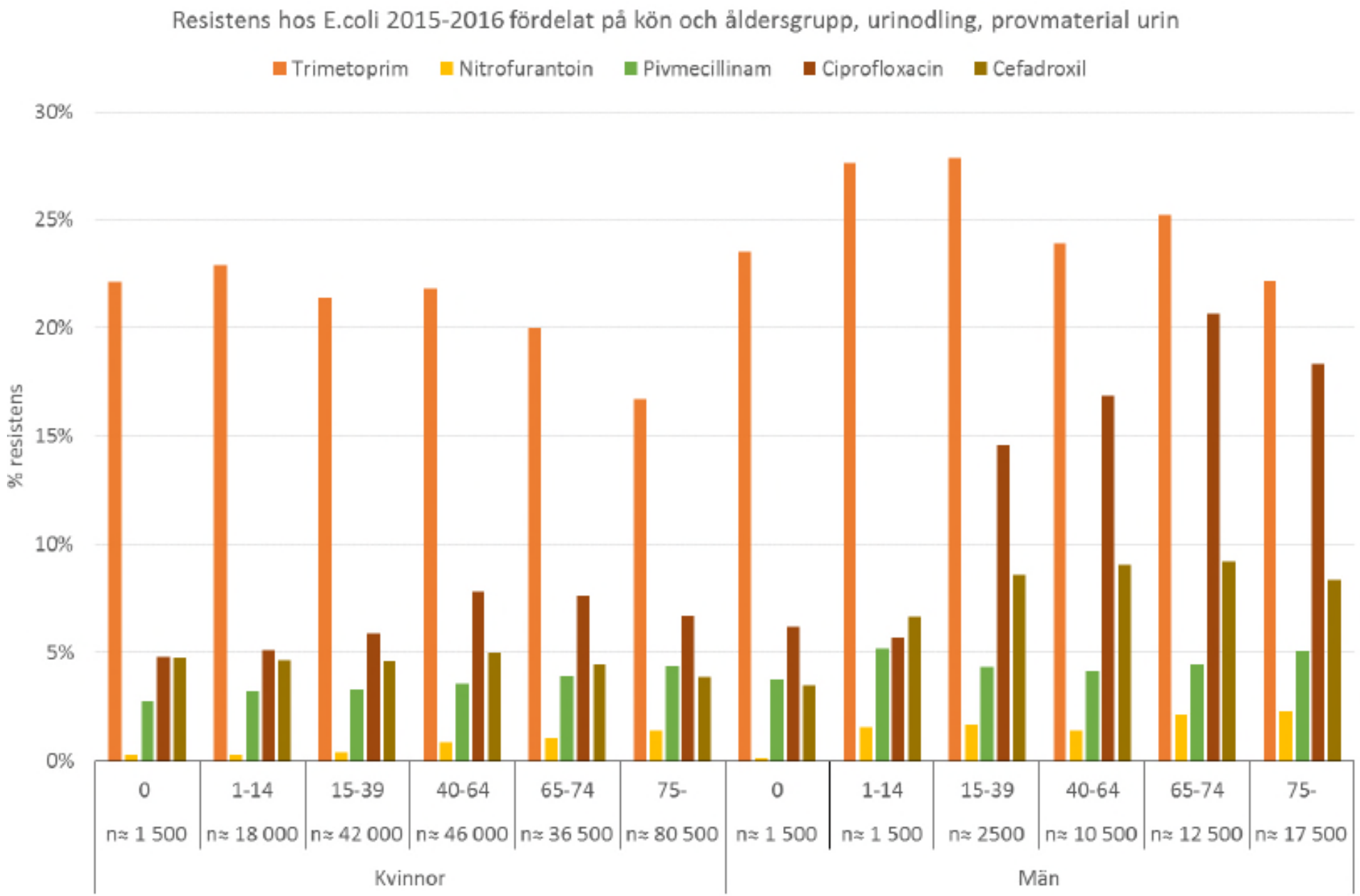


Swedres 2015, Figure 4.3

E. coli, Urin, Örebro län, 2015

(% resistenta isolat)

Antibiotika	Sjukhusvård,1950 isolat %R	Primärvård, 3240 isolat %R	Totalt 5190 isolat
Cefotaxim	6,6	3,5	4,7
Ciprofloxacin (I+R)	12,6	7,1	9,2
Trimetoprim	23,3	18,4	20,3
Mecillinam	4,8	2,8	3,6
Nitrofurantoin	1,9	0,8	1,2



n = antal resistensbestämda fynd

Folkhälsomyndigheten

Data ur Svebar

Hur stor andel har resistens mot både Trimetoprim och Ciprofloxacin

E.coli Kronoberg 2009

	Resistens %					
	MEC	**NIT**	**AMP**	**TRI**	**CIP**	**TRI+CIP**
män (n=625)	4%	2%	28%	22%	19%	13%
Kvinnor (n=3855)	3%	1%	24%	16%	10%	6%
kirurgen (n=311)	5%	1%	30%	23%	17%	12%
Kirurgens män (n=104)	6%	3%	32%	24%	25%	18%
ESBL (n=89)	8%	4%	100%	65%	71%	58%

Var ligger resistensnivån för att byta empirisk terapi?

- 1%
- 5%
- 20%
- 50%
- ……..

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

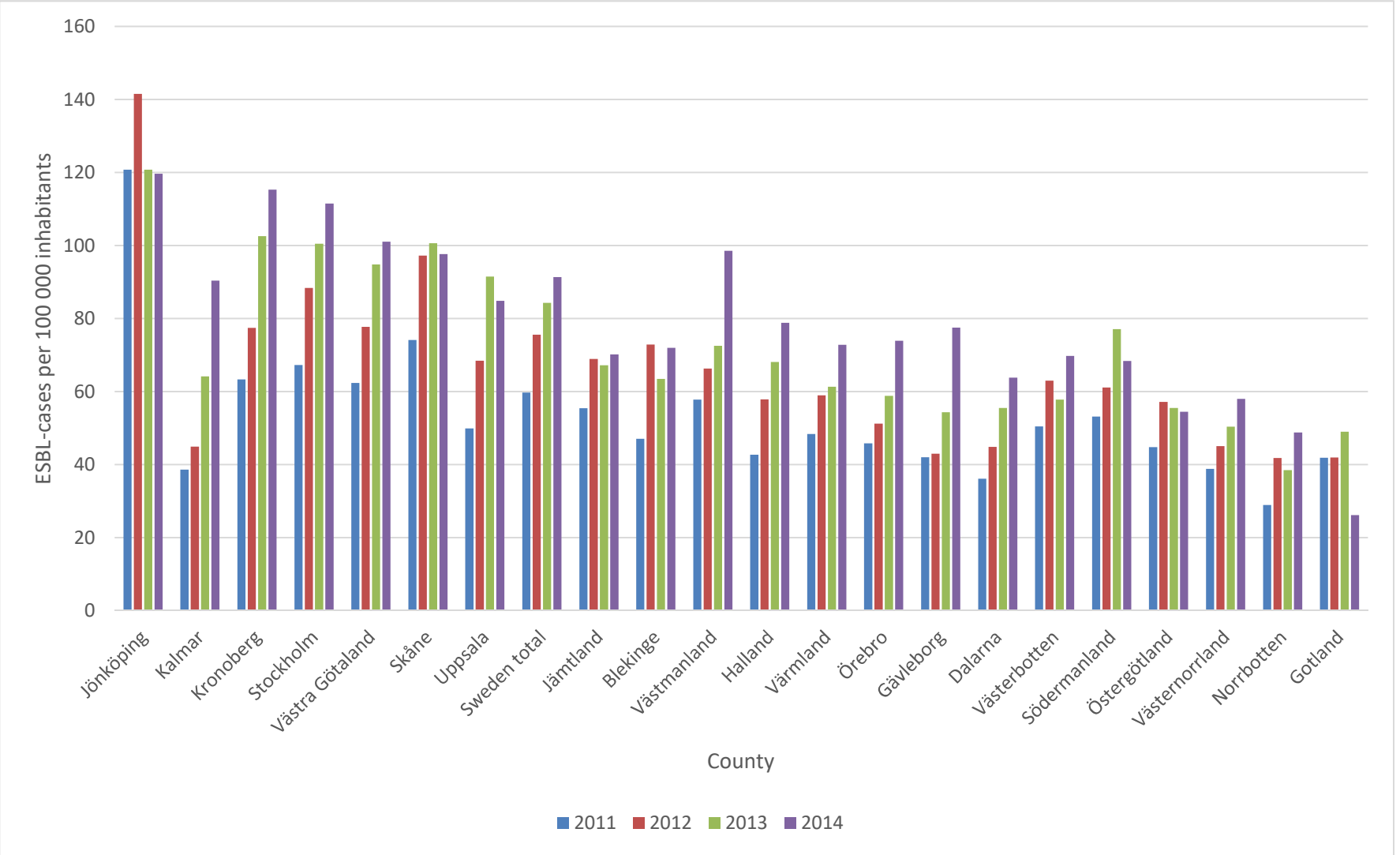
Vad får ESBL för konsekvens?

- 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

Vem har risk för att få en infektion orsakad av ESBL producerande bakterier?

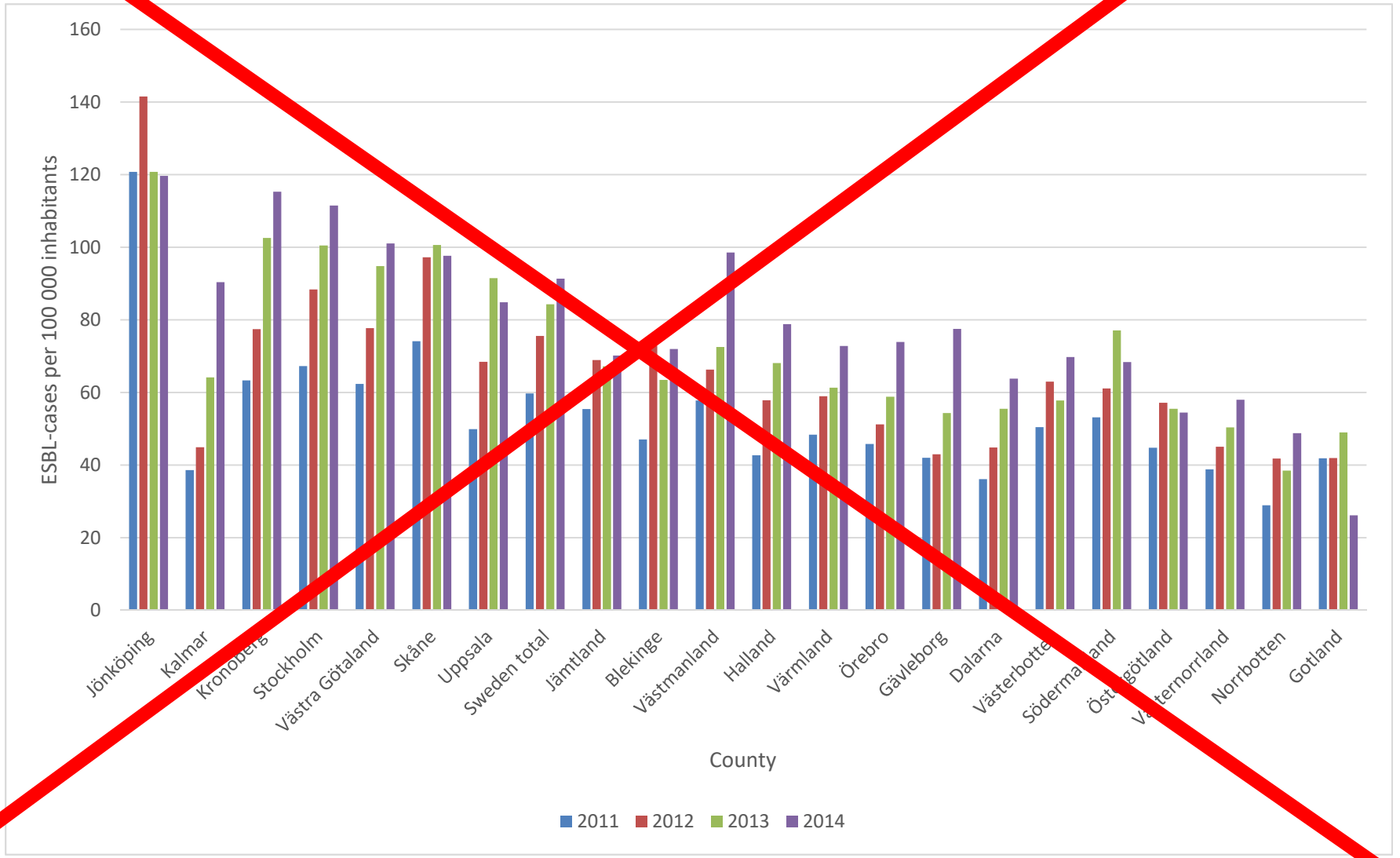
- I Sverige 2014: ca 3-5% bärare av ESBL i tarmen
- Vilka har en ökad risk:
  - Minst 3-6 månader efter utlandsvistelse
  - Långdragen och upprepad antibiotikabehandling
  - De som får många UVIer.

ESBL i Sverige 2011-2015



SWEDRES 2015 Figure 2.2.

ESBL i Sverige 2011-2015



SWEDRES 2015 Figure 2.2.

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

Labbkod:	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

Resistensmönster för ESBL i Sverige

- Vad ger de ESBL-enzymer som vi har mest av i Sverige för Betalaktam-resistens
  - Ampicillin (alltid)
  - Cefotaxim (nästan alltid)
  - Ceftazidim (ofta)
  - Ceftibuten (ganska ofta)
  - Piperacillin-Tazobactam (ganska ofta)
  - Ertapenem (mer sällan)
  - Pivmecillinam (mer sällan)
  - Meropenem(sällan)
  - Imipenem (sällan)

Resistens har betydelse – så vad göra?

- Hålla sig till rekommenderad empirisk terapi
  - Kanske även när man ligger lite utanför indikation?
- Använd mikrobiologisk diagnostik
  - Påvisa virusinfektioner för att undvika behandling av normalflora
  - Odla för att kunna ändra terapi om patienten inte förbättras
    - Om du gick fel första gången pga resistens så komemr det inte vara lättare andra gången….

Men vad ger en Urinodling?

- Möjlighet till justering av ab-terapi
- Möjlighet till att träffa rätt om patienten inte blev bra
- Upptäcka ovanlig resistens
- Grund för Empirisk antibiotikabehandling
- Diagnos??

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 (Influensa/RSV)
- Odlingsdiagnostik 24/7 (KS pilot i dagarna)
- Ständig uppdatering av metoder för att snabba på svaren.

Frågor?

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)