



Antibiotikaresistens

Martin Sundqvist

Överläkare, Docent

VO Laboratoriemedicin, Klinisk mikrobiologi

Universitetssjukhuset, Örebro



Jävsdeklaration

- Forskningsarbeten de senaste åren med
 - Qlinea
 - Grandientech



Dagens föreläsning

- Antibiotikaresistens - uppkomst, utveckling, spridning
- Resistensbestämning
 - MIC, vad är det?
 - Vildtyp och ECOFF
 - Kliniska brytpunkter
- Resistensövervakning
- Särskilt viktig antibiotikaresistens



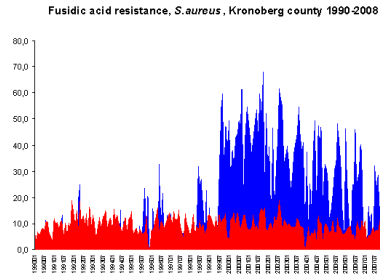
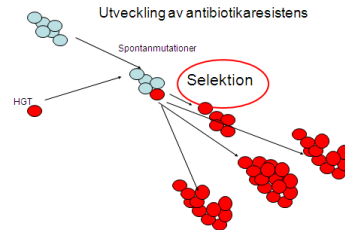
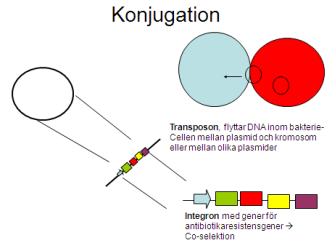
Förutsättningar

- Bakterier har bara som mål att bli fler
 - Ta över en nisch
 - Snabba på att anpassa sig
 - Muterar frekvent
 - Tar upp nytt genetiskt material (Konjugation, transformation, transduktion)
 - Har inget syfte att skada värden → Vållande till annans död
 - Anpassar sig till den miljö de hamnar i → logiskt att de utvecklar resistens mot antibiotika



Viktiga steg i resistensutveckling

- Mutationer eller upptag av resistensgener (HGT)
- Selektion
- Spridning



Betydelsen av antibiotika
i de olika stegen



Resistensmekanismer

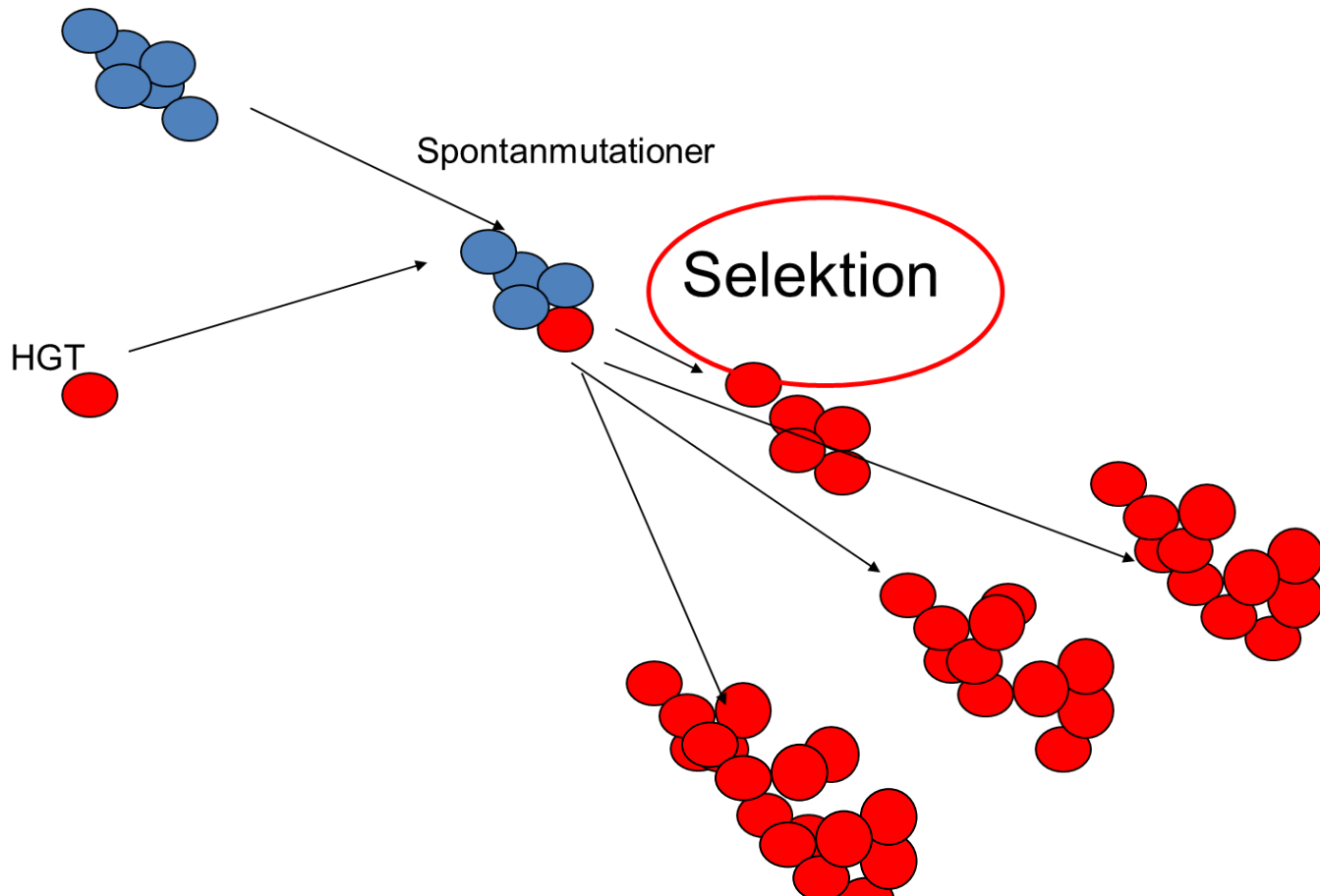
- **Enzymer**
 - ESBL (HGT)
 - Aminoglykosidresistens (HGT)
- **Förändring av bindningsställen**
 - MRSA (HGT)
 - Penicillinresistenta pneumokocker (mutationer/HGT)
- **Permeabilitetsförändringar**
 - karbapenemresistens hos *P.aeruginosa* (mutationer/HGT)
- **Pumpar-Efflux**
 - Pseudomonas (mutationer/HGT)



Region Örebro län

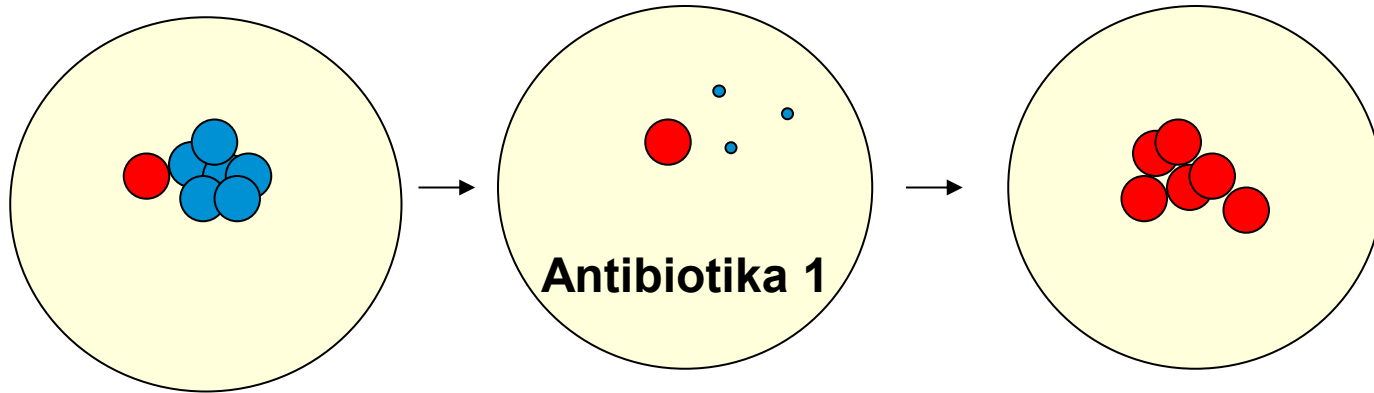
Universitetssjukhuset Örebro

SELEKTION OCH SPRIDNING







Selektion

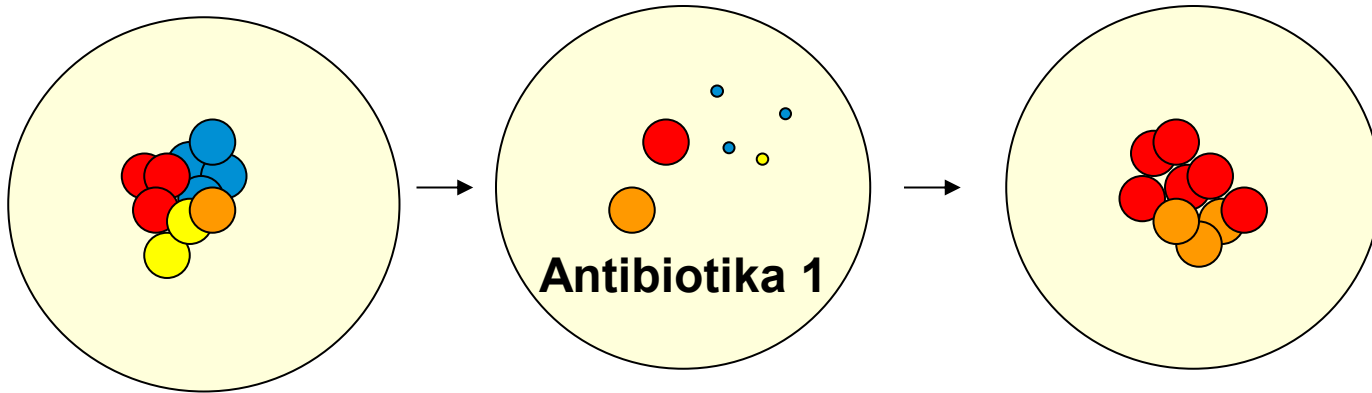
- Känslig
- Resistent mot ab1



**Resistens mot ab 1 ökar pga
användning av ab 1**

Co-selektion

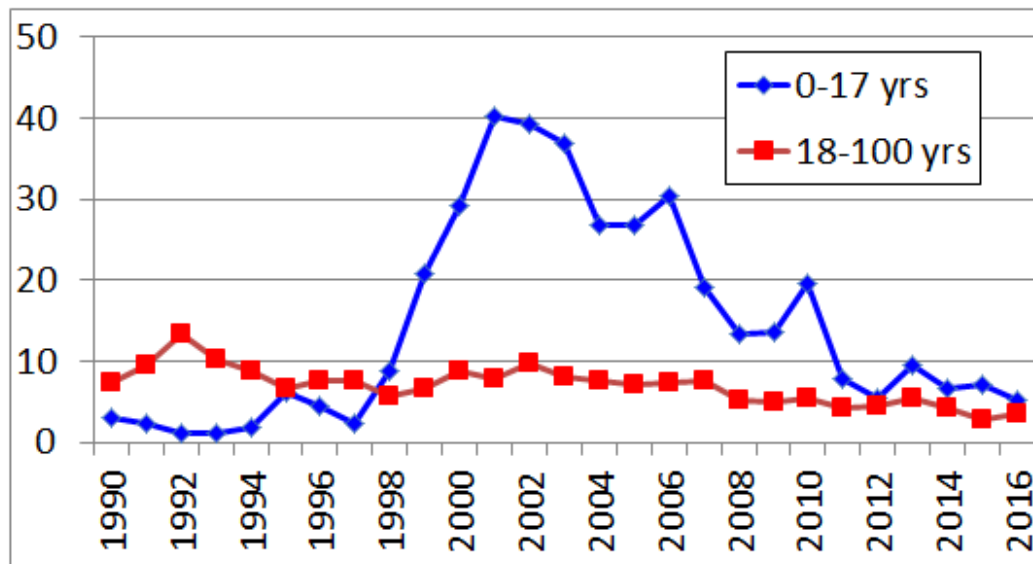
-  Känslig
-  Resistent mot ab1
-  Resistent mot ab 2
-  Resistent mot ab 1 och 2



Resistens mot ab 2 ökar pga användning av ab 1

Spridning

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





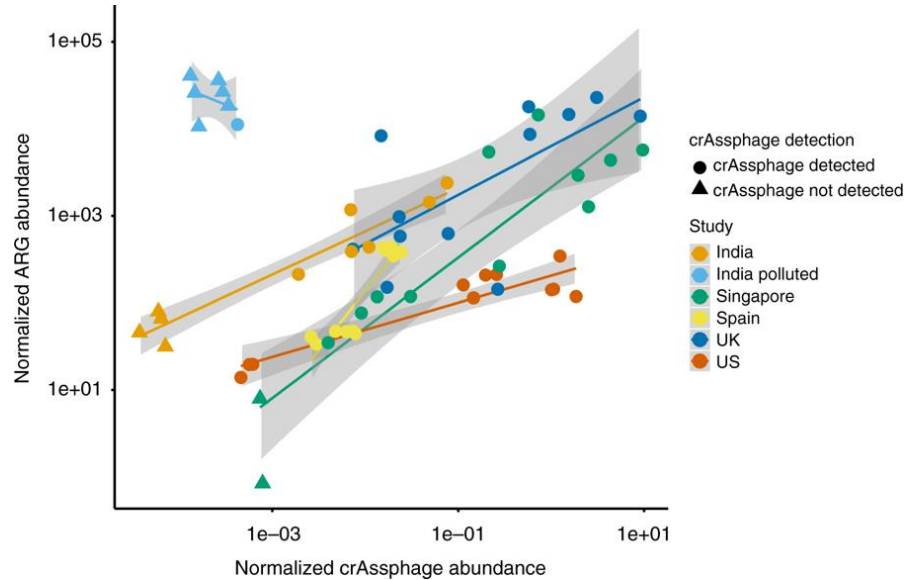
Region Örebro län

Universitetssjukhuset Örebro





Korrelation mellan human kontamination och resistens





Region Örebro län

Universitetssjukhuset Örebro

RESISTENSBESTÄMNING



Fenotypisk resistensbestämning

- Ger känslighetsbestämning
- Påvisar resistens oavsett mekanism
- Billigt (oftast)
- Passar även för screening
- Kan inte påvisa icke uttryckta resistensmekanismer
- Kan vara snabbt (RAST mfl)



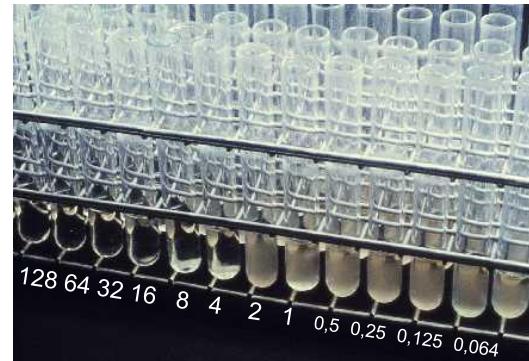
Genotypisk resistensbestämning

- Kräver att du vet vad du letar efter, t.ex mecA/mecC
- Kan bara påvisa sannolik resistens
- Ofta dyrt
- Kan passa bra för screening
- Kan passa bra för snabb påvisning i rätt epidemiologisk miljö (ex KPC på vissa sjukhus i USA)



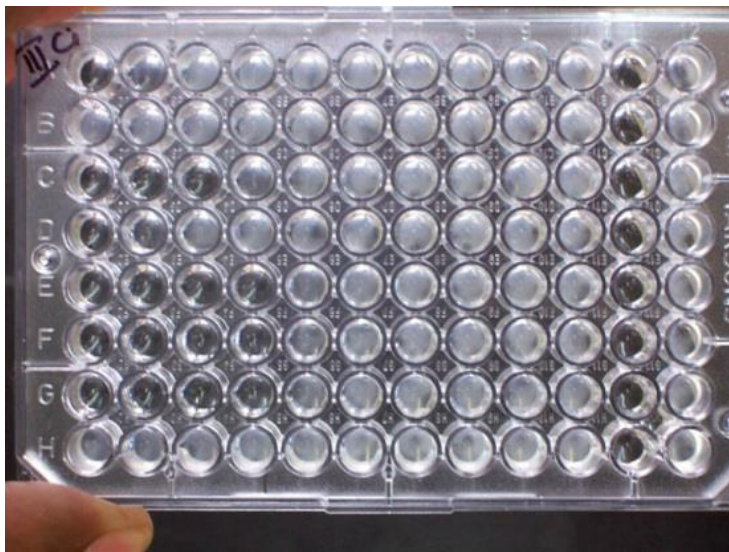
MIC

- **MIC**-Minsta hämmande koncentration
 - Samma bakteriemängd (inokulat)
 - Ökande antibiotikakoncentration (2-steps serie)
 - Där man för ögat inte kan se växt → MIC (mg/L)

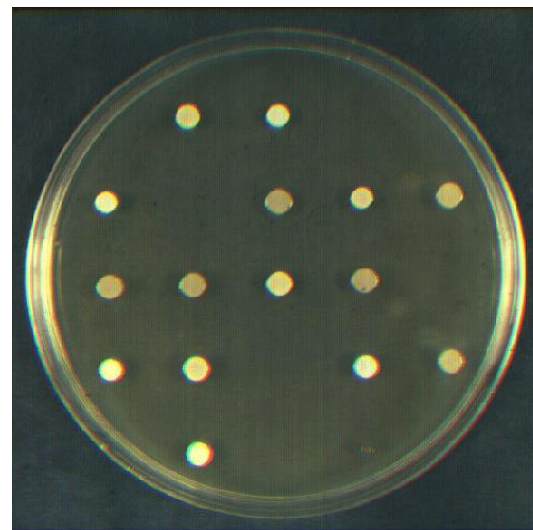




Metoder för MIC bestämning



Micro Broth Dilution (BMD)
Referensmetod enligt ISO för de flesta arter



Agarspädning
Referensmetod för t.ex
anaeroba bakterier

Andra sätt att erhålla ett MIC

Gradienttester t.ex. Etest



MÅSTE VARA KALIBRERADE MOT BMD

aserade system





Andra sätt att indirekt erhålla ett MIC

Disk diffusion

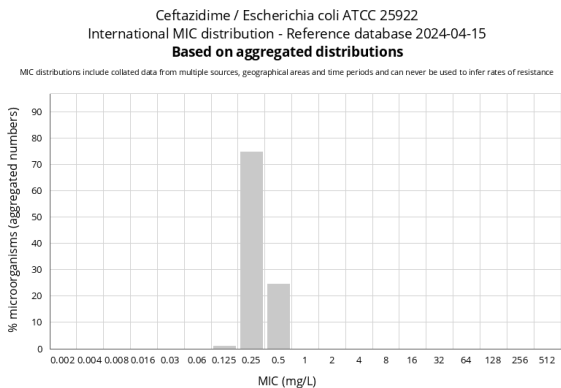


ÄR KALIBRERAD MOT BMD



Reproducerbarhet

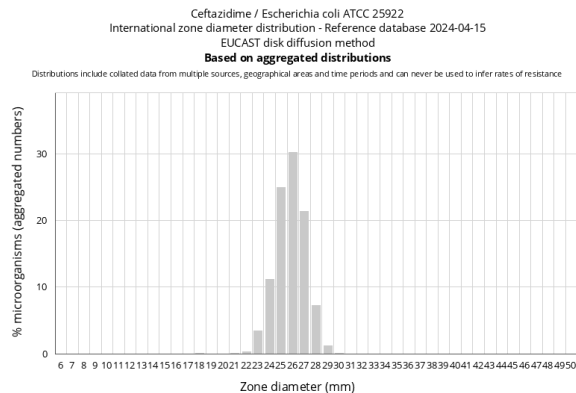
- MIC (+/-1 spädningssteg)
- Zon (+/- 3-5 mm)



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): ID
Wildtype (WT) organisms: -

Confidence interval: -
118 observations (4 data sources)

ATCC 25922 testad 118 ggr (MIC)



Disk content: 10
Epidemiological cut-off (ECOFF): -
Wildtype (WT) organisms: -

Confidence interval: -
4305 observations (43 data sources)

4305 ggr Disk diffusion



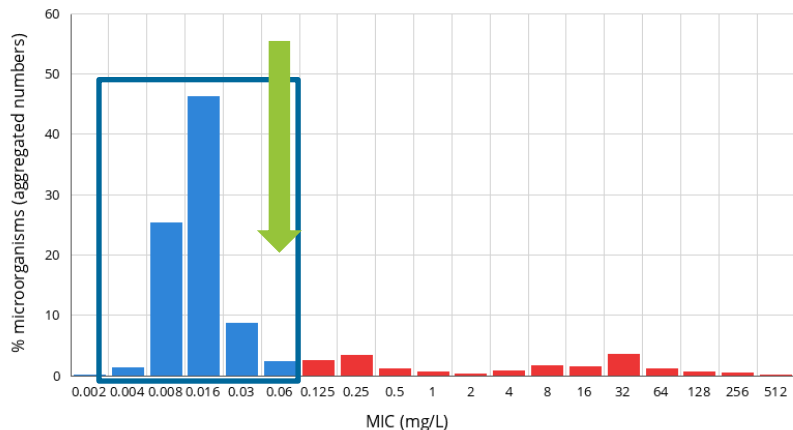
MIC- och zon-distributioner

Ciprofloxacin / Escherichia coli

International MIC distribution - Reference database 2024-04-15

Based on aggregated distributions

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): 0.06 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.06 mg/L

Confidence interval: 0.03 - 0.06
15667 observations (53 data sources)

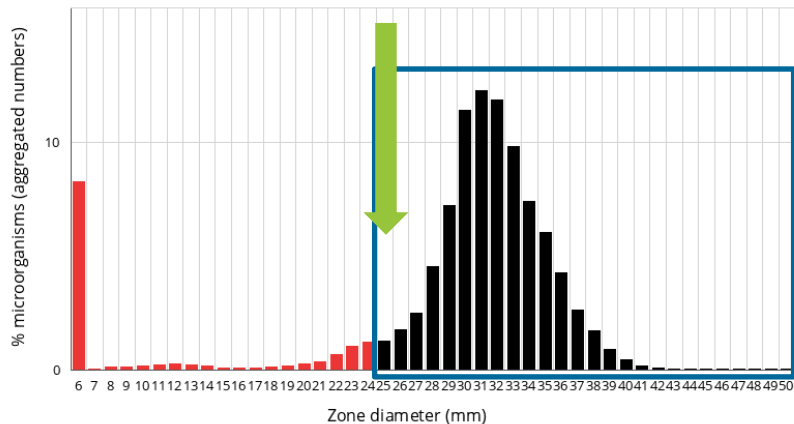
Ciprofloxacin / Escherichia coli

International zone diameter distribution - Reference database 2024-04-15

EUCAST disk diffusion method

Based on aggregated distributions

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
Wildtype (WT) organisms: ≥ 25 mm

Confidence interval: -
57956 observations (16 data sources)



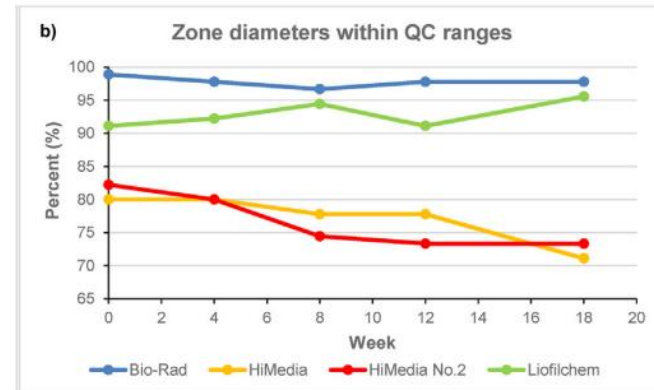
Hur kan vi använda Ecoff?

- Ett av de viktigaste verktygen för att bestämma en klinisk brytpunkt
- En känslig gräns för upptäckt av resistens (även okända resistensmekanismer)
- För resistensövervakning (one health)



Men kom ihåg!

- Laboratoriet måste oavsett metod ha en god kvalitetssäkring för att resultaten ska vara säkra
- Det är stor variation på olika tillverkare av diskar, gradienttester och resistensbestämningsmedier – de som används i Sverige är av god kvalitet.



Åhman J, Matuschek E, Kahlmeter G. **The quality of antimicrobial discs from nine manufacturers-EUCAST evaluations in 2014 and 2017.** *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(3):346-352. doi:10.1016/j.cmi.2018.05.021

Åhman J, Matuschek E, Kahlmeter G. **Evaluation of ten brands of pre-poured Mueller-Hinton agar plates for EUCAST disc diffusion testing.** *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(11):1499.e1-1499.e5. doi:10.1016/j.cmi.2022.05.030



Kliniska Brytpunkter

- Är gränserna i testsystemet som bestämmer om bakterieisolatet från patienten kommer att klassificeras som S, I eller R
- Bestäms av EUCAST i Europa (CLSI USA)
- Kan, och bör, förändras över tid
- Ska prediktera kliniskt outcome!





Kliniska Brytpunkter - SIR

- Gränsen för S: det högsta MIC-värdet som man med standarddosering kan förväntas kunna behandla vid den angivna infektionstypen.
- **Susceptible, känslig**
 - Hög sannolikhet för terapeutisk effekt
- **Susceptible Increased exposure**
 - Om man kan nå högre koncentration så ska stammen betraktas som känslig
- **Resistant, resistent**
 - Låg sannolikhet för terapeutisk effekt



Region Örebro län

Universitetssjukhuset Örebro

RESISTENSÖVERVAKNING



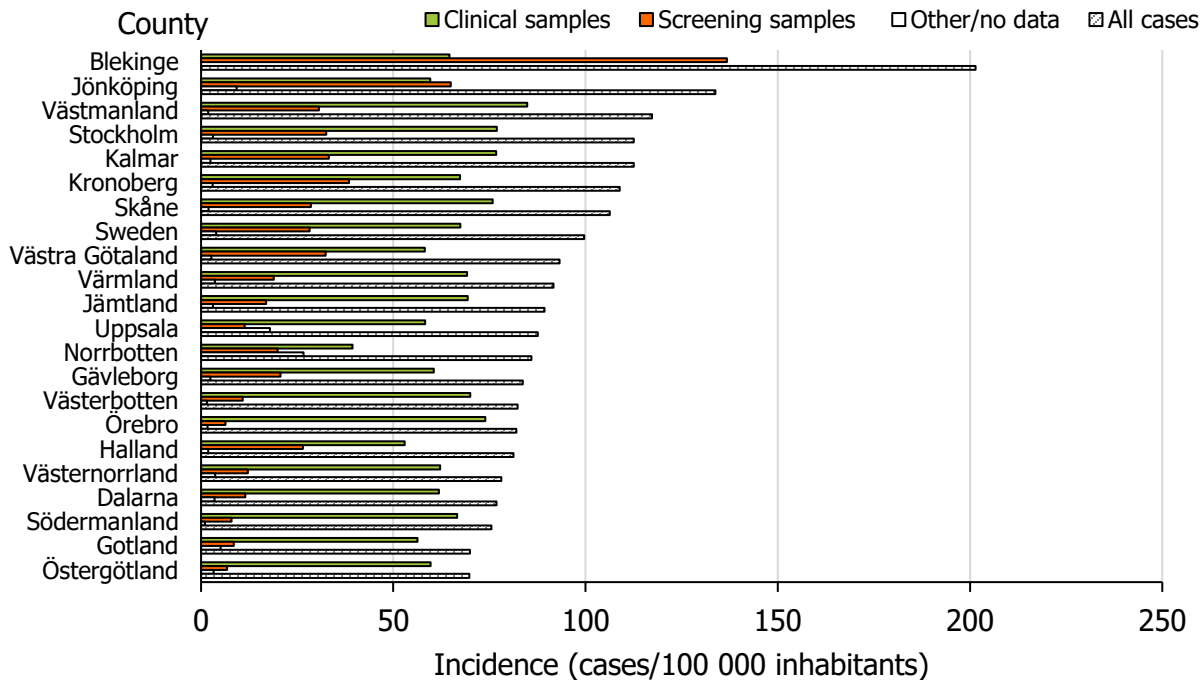
Varför?

- För att ge underlag för empirisk behandling
- För att kunna följa effekter av åtgärder mot ökad resistens
- För att förstå spridning, evolution mm

- I Sverige SMINET och Svebar → Swedres/Svarm



ESBL i Sverige 2017





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

Anmälningspliktig resistens

Table 3.2. Summary of results for mandatory reported antibiotic resistance 2024.

	ESBL	ESBL_{CARBA}	MRSA	PNSP	VRE
Number of cases (incidence)	12 527 (118)	410 (3.9)	3 937 (37)	148 (1.4)	390 (3.7)
Proportion clinical infection	72%	39%	54%	53%	8%
Gender	66% women	53% men	52% women	55% men	58% men
Median-age (range)	60 years (0-100+)	61 years (0-98)	35 years (0-100+)	51 years (0-93)	75 years (13-99)
Proportion of domestic cases	No information	37% (8% no data)	62% (12% no data)	45% (44% no data)	63% (5% no data)
Short epidemiological information	Community and health-care	Hospital abroad	Community	Community	Hospital, domestic spread
Bloodstream infections	1 055 (790 new cases 2024, 265 cases known from previous years)	22 (16 new cases 2024, 6 cases known from previous years)	123 (102 new cases 2024, 21 cases known from previous years)	12	6



MRSA

- Methicillin Resistent Staphylococcus Aureus
- Har *mecA/mecC* gen som kodar för modifierat PBP2a
- MRSA ≠ Multiresistent
- Resistent mot alla Betalaktam-antibiotika (ceftobriprol)



Sjukhusförvärvad MRSA vs Samhällsförvärvad

Sjukhusförvärvad

- I första hand kloner som spridits lätt på sjukhus
- EMRSA14/EMRSA 15
- Orsakat stora MRSA utbrott
- Infektionerna kom i tillägg till andra *S.aureus* infektioner
- Ofta multiresistenta

Samhällsförvärvad

- I första hand några större internationella kloner
- USA-300
- Riskfaktorer
 - Träningsanläggningar
 - Boendemiljö
 - mm





Region Örebro län

Universitetssjukhuset Örebro



USA 300 är en MRSA som orsakar ffa cellulit och bölder. Sprids ffa i samhället och i USA noterades kopplingar till gym och amerikansk fotboll.

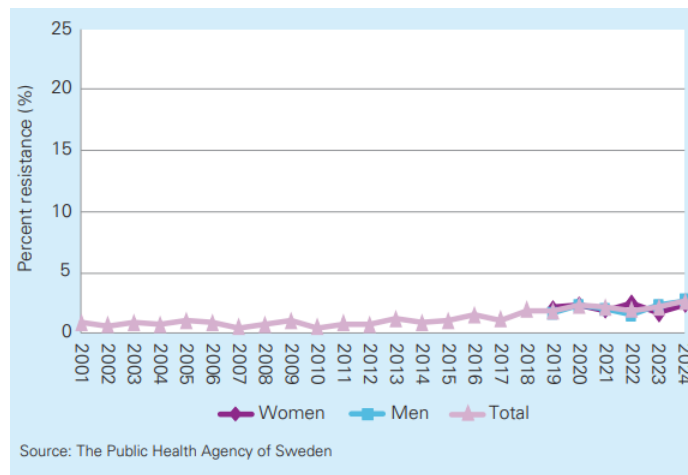
CC398 är en MRSA som koloniserar såväl svin som människa och ökat från 12 fall 2007 till 643 fall 2013. MRSA CC398 utgjorde 2013 31% av alla nya MRSA fall i Danmark.





MRSA i Sverige?

- 2-3% av alla kliniska *S.aureus* är MRSA
- Ca 50% klinisk infektion, övriga bärare
- Ca 60% inhemsk smitta





ESBL – Extended Spectrum BetaLactamase

- ESBL
 - Bryter ner
 - Penicilliner
 - Cefalosporiner inklusive 3:e generationens cefalospriner (t.ex cefotaxim)
 - Hämmas oftast av Klavulansyra (ESBL_A, men inte alltid ESBL_{carba})
 - CTX-M, SHV, mfl.
- ESBLkarba (karbapenemaser)
 - Bryter ner
 - Penicilliner
 - Cefalosporiner inklusive 3:e generationens cefalospriner (t.ex cefotaxim)
 - Karbapenemer
 - Hämmas inte av Klavulansyra
 - OXA-48, KPC, NDM-1, VIM...

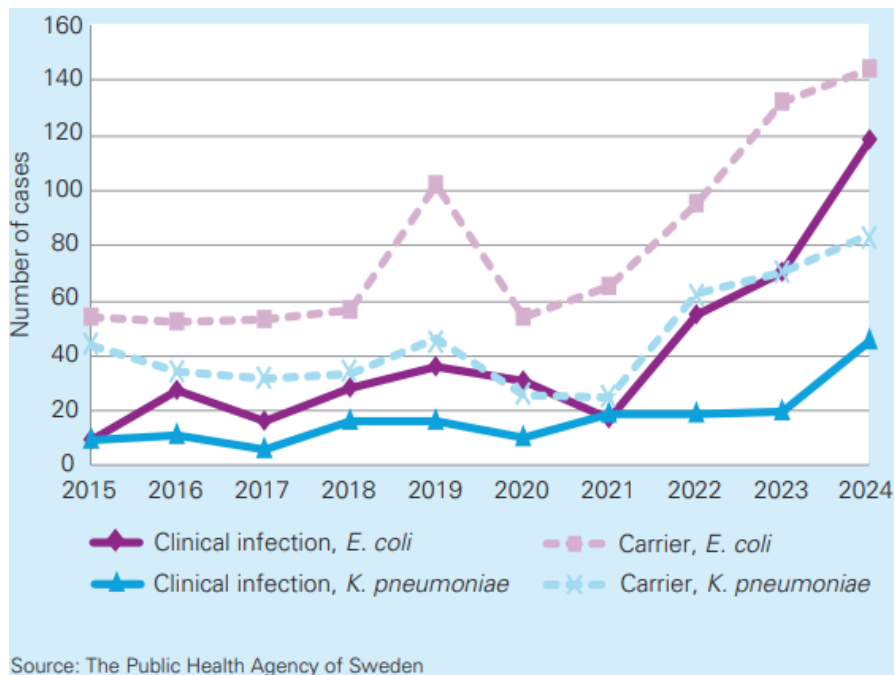


Hur ser det ut i Sverige med ESBL?

- Bärarskap av ESBL *E.coli* i svensk befolkning
 - 2014: 4.7%, Vuxna (Ny et al 2017)
 - 2021-2024 5.2%, Svenska barn ≤ 4 (Berggren et al (manuskript))
- Vilka har en ökad risk för infektion med ESBL *E.coli*?
 - Minst 3-6 månader efter utlandsvistelse
 - Långdragen och upprepad antibiotikabehandling
 - De som får många UVler.



Antal nya patienter med ESBL-carba i Sverige 2015-2024



Source: The Public Health Agency of Sweden



Pencillinresistenta *Streptococcus pneumoniae* (PRP)

- Mutationer i PBP → försämrad affinitet för penicilliner → försämrad effekt
- Kan överföras horisontellt genom transformation
- Ju fler mutationer på "rätt" ställen desto mer motståndskraftig mot fler och fler Betalaktamantibiotika.

OBS! *S.pneumoniae* bildar inte Betalaktamaser



VRE – Vancomycinresistenta Enterokocker

- *Enterococcus faecalis* eller *Enterococcus faecium*
- Orsakas av *vanA* eller *vanB* generna
 - Leder till att vancomycin och teikoplanin inte kan binda och utöva sin effekt på cellväggssyntesen
- Ovanligt i Sverige men omfattande utbrott förekommer
 - Vid utbrott: bärarskap >> infektion



Om du vill lära dig mer?

- Studiebesök på ditt mikrobiologiska laboratorium
- www.eucast.org
 - Brytpunkter
 - MIC distributioner
 - Guidance documents
 - Expert rules and expected phenotypes
- www.nordicast.org
 - Anpassat till nordiska förhållanden
- RAF - Referensgruppen för antibiotikafrågor (sls.se)