

Penicillin V & tarmens mikrobiota

Karin Rystedt
Distriktsläkare Närhälsan Hentorps
vårdcentral, Skövde
Strama Västra Götaland

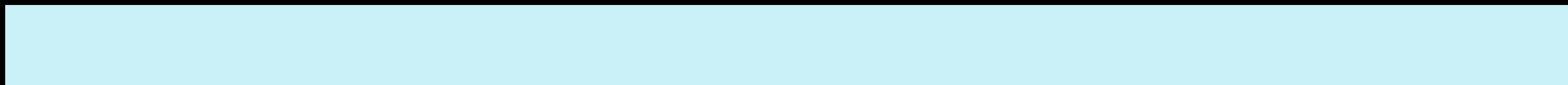




Människans
evolution
c:a 400 000 år



3,4 miljarder år av mikrobiell evolution



Symbiosen med mikrober

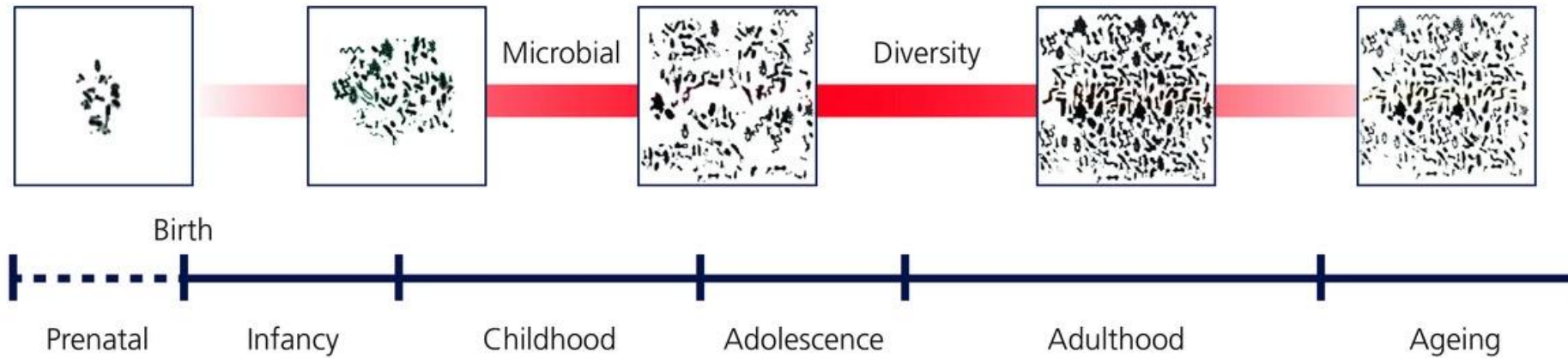
- Individuell mikrobiota
- Olika habitat:
hud, näsa, ögon, mun,
gastrointestinalt,
urogenitalt
- **Bakterier**, arkéer, virus,
fungi, protister



Grovtarmen har högst diversitet

- Bajset lever:
100 miljarder bakterier
per gram 🍌
- 35 000 - 40 000 arter
bakterier associerade
till tarmens mikrobiota
- 1-2 kg i grovtarmen





Individen utvecklar sin mikrobiota under livet –
mångfalden ökar med åren

Faktorer för biologisk mångfald

Ålder, arv

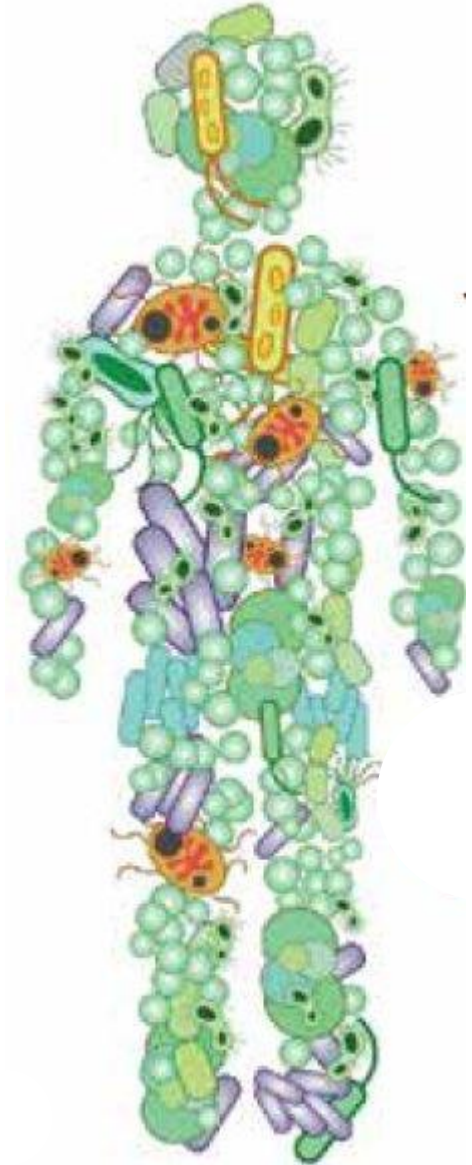
Livsstil, geografi

Hälsotillstånd, immunstatus, infektioner

Hormoner

Matvanor

ANTIBIOTIKA!



Antibiotika är en urgammal grej*

Mikrober har använt
"antibiotika" så långt tillbaka
som vi känner dem
- ofta i låga koncentrationer
som signalmolekyler

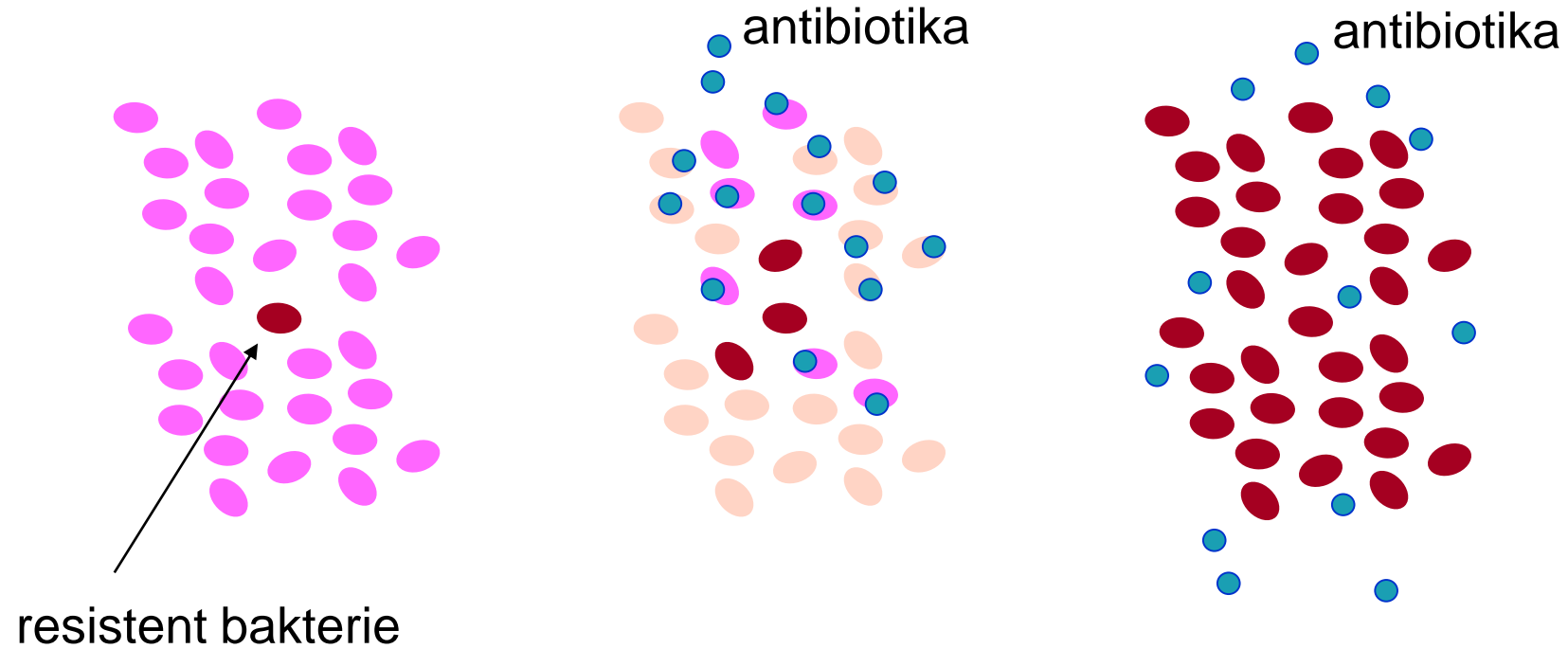
Gener för antimikrobiell
resistens har identifierats hos
bakterier i permafrost och
isolerade grottor

*Bhullar et al. Antibiotic resistance is prevalent
in an isolated cave microbiome. PlosOne 2012.



Selektionstryck

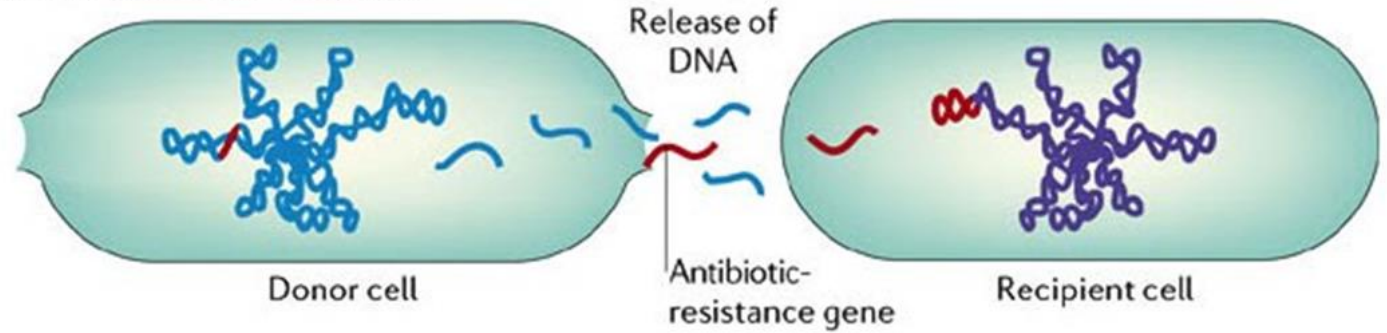
Resistenta bakterier anrikas och sprids i närvaro av antibiotika



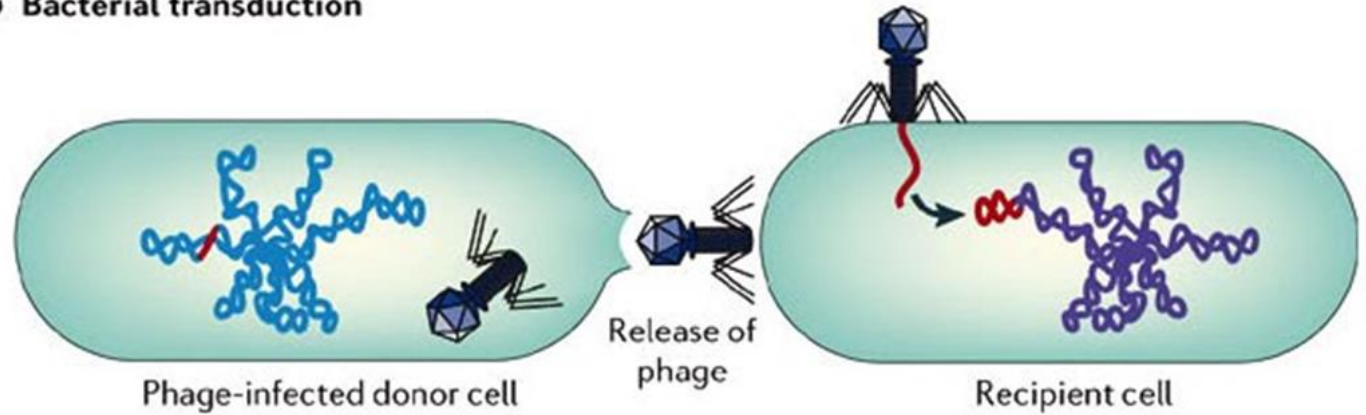
Horisontell genöverföring

- tar fart i närvaro av antibiotika

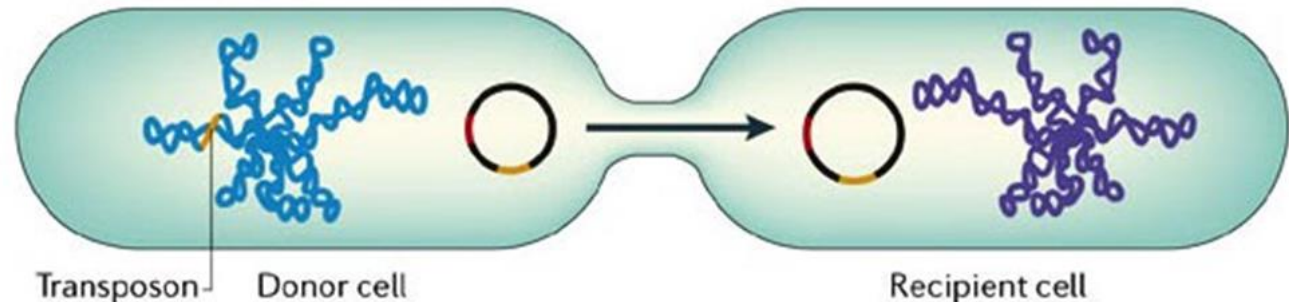
a Bacterial transformation



b Bacterial transduction



c Bacterial conjugation



Biverkningar av penicillin V enligt FASS.se

Biverkningar

Cirka 5% av behandlade patienter kan förväntas uppleva biverkningar.
Vanligast är gastrointestinala besvär med lös avföring.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: Vanliga (>1/100, <1/10); Mindre vanliga (>1/1000, <1/100); Sällsynta (>1/10 000, <1/1000); Mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

[Visa större](#)

<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mindre vanliga	Eosinofili.
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	<u>Lös avföring, illamående.</u>
	Ingen känd frekvens	Diarré/pseudomembranös kolit.
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	<u>Exantem.</u>
	Mindre vanliga	Urtikaria.
	Mycket sällsynta	Klåda
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga	Generaliserad överkänslighetsreaktion med feber och/eller ledvärk.
	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion.

Svampöverväxt i munhåla och underliv kan förekomma.

Biverkningar av penicillin V*

Diarré

26% 5 dagar penicillin V

35% 10 dagar penicillin V

Vulvovaginala besvär hos kvinnor

15% 5 dagar penicillin V

25% 10 dagar penicillin V



*Skoog Ståhlgren , et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. BMJ. 2019 Oct 4;367:l5337.

ARTICLE

Received 23 Jun 2015 | Accepted 3 Dec 2015 | Published 26 Jan 2016

DOI: [10.1038/ncomms10410](https://doi.org/10.1038/ncomms10410)

OPEN

Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children

Katri Korpela¹, Anne Salonen¹, Lauri J. Virta², Riina A. Kekkonen³, Kristoffer Forslund⁴, Peer Bork⁴ & Willem M. de Vos^{1,5,6}

Early-life antibiotic use is associated with increased risk for metabolic and immunological diseases, and mouse studies indicate a causal role of the disrupted microbiome. However, little is known about the impacts of antibiotics on the developing microbiome of children. Here we use phylogenetics, metagenomics and individual antibiotic purchase records to show that macrolide use in 2–7 year-old Finnish children ($N=142$; sampled at two time points) is associated with a long-lasting shift in microbiota composition and metabolism. The shift includes depletion of Actinobacteria, increase in Bacteroidetes and Proteobacteria, decrease in bile-salt hydrolase and increase in macrolide resistance. Furthermore, macrolide use in early life is associated with increased risk of asthma and predisposes to antibiotic-associated weight gain. Overweight and asthmatic children have distinct microbiota compositions. Penicillins leave a weaker mark on the microbiota than macrolides. Our results support the idea that, without compromising clinical practice, the impact on the intestinal microbiota should be considered when prescribing antibiotics.

Penicillin V vs makrolider barn 2-7 år

Korpela et al.

115 barn lämnade 2 prover, 27 barn 1 prov

Makrolider förändrar mikrobiotan på ett sätt som ökar risken för astma och högt BMI

Penicillin V mindre påverkan än makrolider
(återställd inom ett halvår)





Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Global Antimicrobial Resistance

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jgar



Impact of narrow-spectrum penicillin V on the oral and faecal resistome in a young child treated for otitis media



Kjersti Sturød^a, Achal Dhariwal^a, Ulf R. Dahle^b, Didrik F. Vestrheim^b,
Fernanda C. Petersen^{a,*}

^a Institute of Oral Biology, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Oslo, Norway

^b Centre for Antimicrobial Resistance, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 May 2019

Received in revised form 2 August 2019

Accepted 6 August 2019

Available online 12 August 2019

Keywords:

Resistome

Microbiome

Antibiotic

Narrow spectrum

Otitis media

Antimicrobial resistance gene

ABSTRACT

Objectives: Antibiotic overuse has led to the global emergence of antimicrobial-resistant bacteria, and children are among the most frequent users of antibiotics. Most studies with broad-spectrum antibiotics show a severe impact on resistome development in patients. Although narrow-spectrum antibiotics are believed to have fewer side effects, their impact on the microbiome and resistome is mostly unknown. The aim of this study was to investigate the impact of the narrow-spectrum antibiotic phenoxymethylpenicillin (penicillin V) on the microbiome and resistome of a child treated for acute otitis media. **Methods:** Oral and faecal samples were collected from a 1-year-old child before (Day 0) and after (Days 5 and 30) receiving penicillin V for otitis media. Metagenomic sequencing data were analysed to determine taxonomic profiling using Kraken and Bracken software, and resistance profiling using KMA in combination with the ResFinder database.

Results: In the oral samples, antimicrobial resistance genes (ARGs) belonging to four classes were identified at baseline. At Day 5, the abundance of some ARGs was increased, whereas some remained unchanged and others could no longer be detected. At Day 30, most ARGs had returned to baseline levels or lower. In the faecal samples, seven ARGs were observed at baseline and five at Day 5. At Day 30, the number of ARGs had increased to 21.

Conclusions: Following penicillin V, we observed a remarkable enrichment of the aecal resistome, indicating that even narrow-spectrum antibiotics may have important consequences in selecting for a more resistant microbiome.

© 2019 International Society for Antimicrobial Chemotherapy. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antimikrobiell resistens efter penicillin V

Sturød et al.

En ettåring med PcV i 5 dagar vid otit

Metagenomsekvensering avföring dag 0, 5 och 30

Före behandling: Actinobacteria 62%
Firmicutes 36%
(Proteobacteria <1%)

Efter behandling: Proteobacteria >76%
varav *E.coli* 49%



Antimikrobiell resistens efter penicillin V

Sturød et al.

Före behandling:

7 klasser antimikrobiella resistensgener (ARG)


Dag 5:

7 klasser ARG

Dag 30:

21 klasser ARG, resistens mot 7 antibiotika, däribland vankomycin

Effects of penicillin V on the faecal microbiota in patients with pharyngotonsillitis—an observational study

Karin Rystedt ^{1,2,3,4*}, Petra Edquist⁵, Christian G. Giske^{6,7}, Katarina Hedin^{8,9}, Mia Tyrstrup⁹,
Gunilla Skoog Ståhlgren⁵, Pär-Daniel Sundvall^{1,2,3} and Charlotta Edlund⁵

¹General Practice/Family Medicine, School of Public Health and Community Medicine, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Box 454, Gothenburg SE-405 30, Sweden; ²Research, Education, Development & Innovation, Primary Health Care, Region Västra Götaland, Västra Götaland, Sweden; ³Centre for Antibiotic Resistance Research (CARE) at University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; ⁴Närhälsan Hentorp Health Care Center, Region Västra Götaland, Gröna gatan 40A, Skövde SE-541 54, Sweden;

⁵The Public Health Agency of Sweden (PHAS), Solna 171 82, Sweden; ⁶Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁷Clinical Microbiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ⁸Futurum, Region Jönköping County, and Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden;

⁹Department of Clinical Sciences in Malmö, Family Medicine, Lund University, Malmö, Sweden

*Corresponding author. E-mail: karin.rystedt@vgregion.se

Received 8 August 2022; accepted 5 January 2023

Background: The intestinal microbiota functions as a reservoir of antibiotic resistance.

Objectives: To evaluate penicillin V (phenoxymethylpenicillin) effects on the faecal microbiota with focus on beta-lactam resistance.

Effekter på mikrobiotan vid penicillin V

Rystedt et al.

29 patienter > 10 år med 5 eller 10 dagars PcV

Odling avföring före, direkt efter och en vecka efter avslutad behandling

Ökad växt av enterokocker

Clostridioides difficile

Effekter på mikrobiotan vid penicillin V

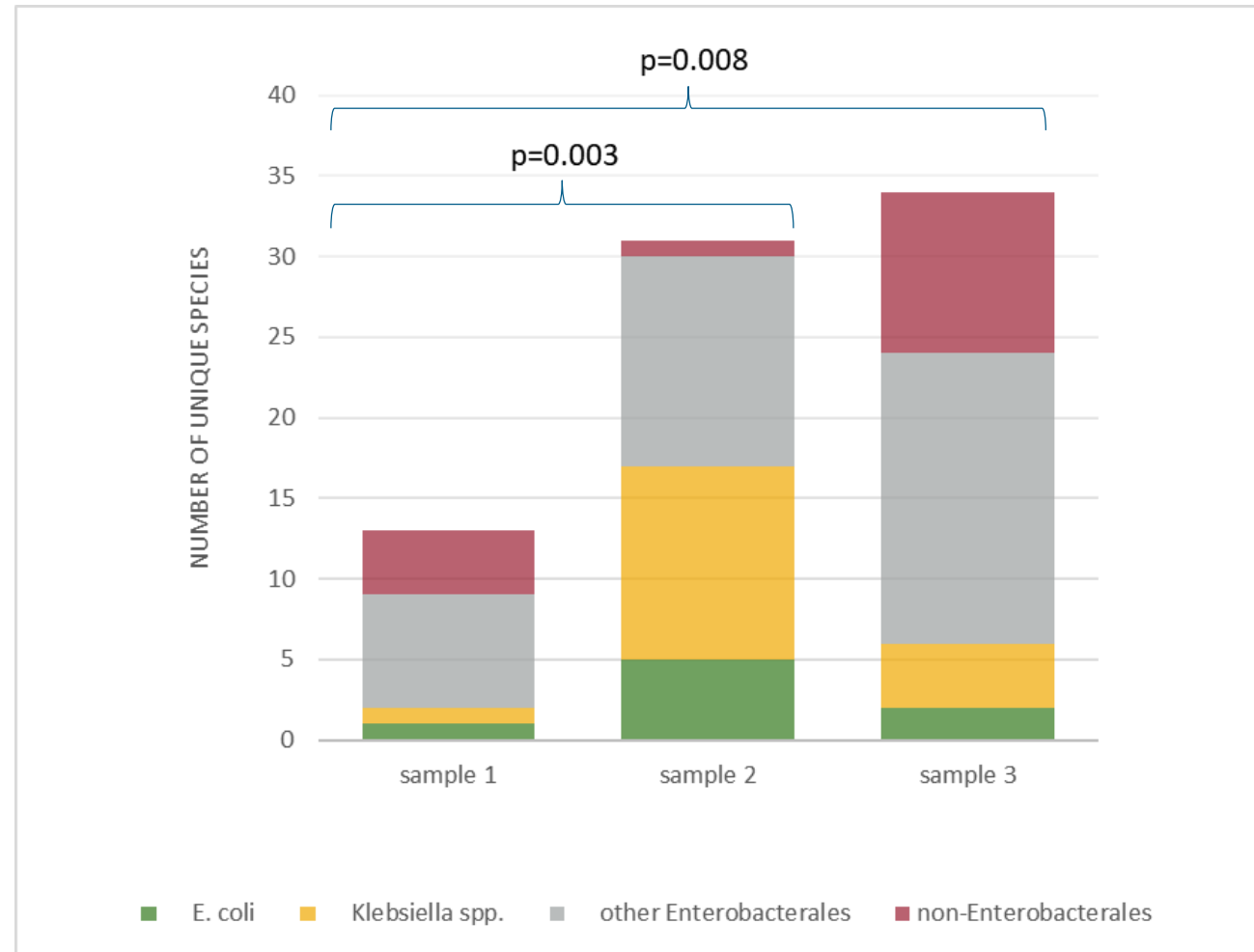
Rystedt et al.

Signifikant ökning av **Enterobacterales med resistens mot ampicillin och nedsatt känslighet för tredje generationens cefalosporiner*** efter penicillin V

Nykolonisering av **ampicillinresistenta, potentiellt patogena arter** efter penicillin V som kvarstod under uppföljningen

** Tredje generationen cefalosporiner är betalaktamer t ex: ceftriaxon, cefdinir, cefixim, cefditoren, cefpodoxim, ceftazidim, cefoperazon, ceftizoxim, ceftibuten*

Nya **ampicillin-resistenta arter**
(både *Enterobacterales*
och icke *Enterobacterales*)
efter penicillin V



Sammanfattningsvis

Vi har begränsad kunskap om penicillin Vs effekter på mikrobiotan: hos de små barnen, över tid och vid upprepade behandling

Penicillin V påverkar troligen mikrobiotan i lägre utsträckning och under kortare tid jämfört med t ex makrolider

Penicillin V ger ekologiska störningar i tarmens mikrobiota och selekterar för resistens mot β -laktamer

Slutsats

Penicillin V bör användas
med försiktighet

och endast när nyttan för
patienten överväger
riskerna med behandling



TACK!

karin.rystedt@vgregion.se