

Antibiotikaresistens och aktuellt resistensläge

Stramadag för primärvård
april 2024

Tinna (Christina) Åhrén
Infektionsläkare, Klin mikrobiolog
Adj professor
Strama Västra Götaland



Antibiotika och resistensmekanismer

Verkningsmekanismer

- Blockerar cellväggsbildningen
- Blockerar ribosomer
- Blockerar DNA

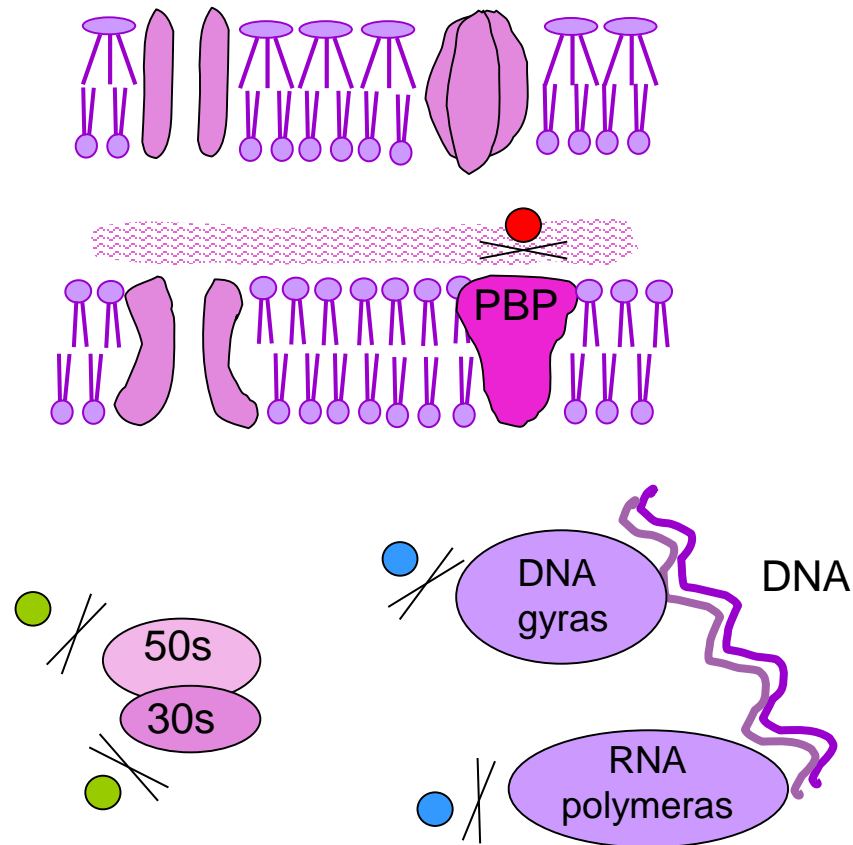
Bakterie-bild
borttagen

Resistensmekanismer

- Förändrade målstrukturer
- Förändrad genomsläpplighet
- Bildar enzymer
- m fl

Förändrade målstrukturer

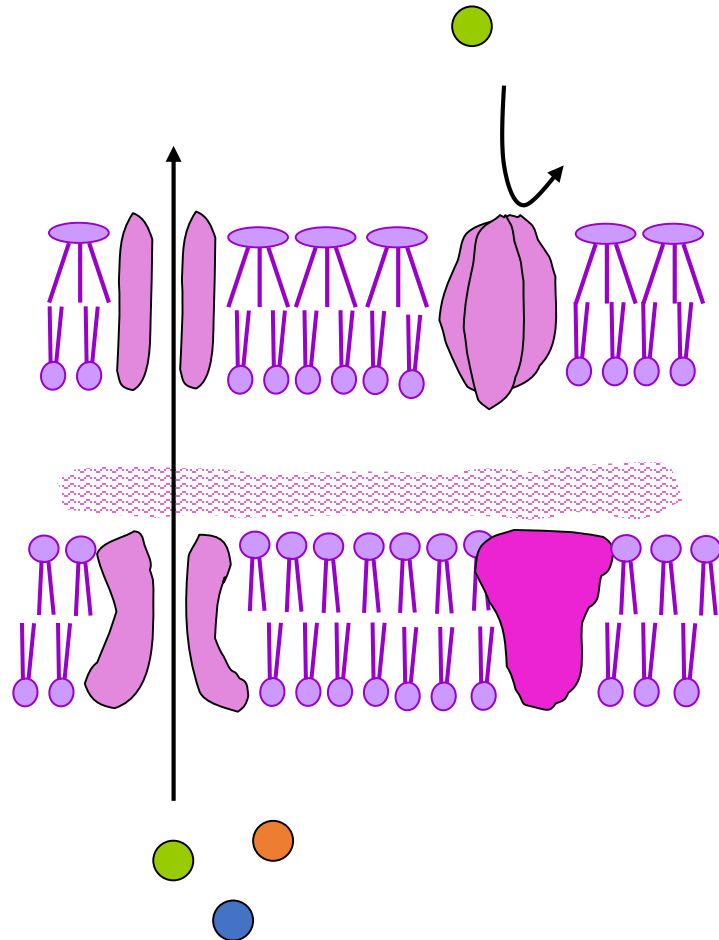
”nyckeln passar inte längre”



PBP= penicillinbindande proteiner

- penicilliner, cefalosporiner
- aminoglykosider, makrolider, tetracykliner
- Kinoloner

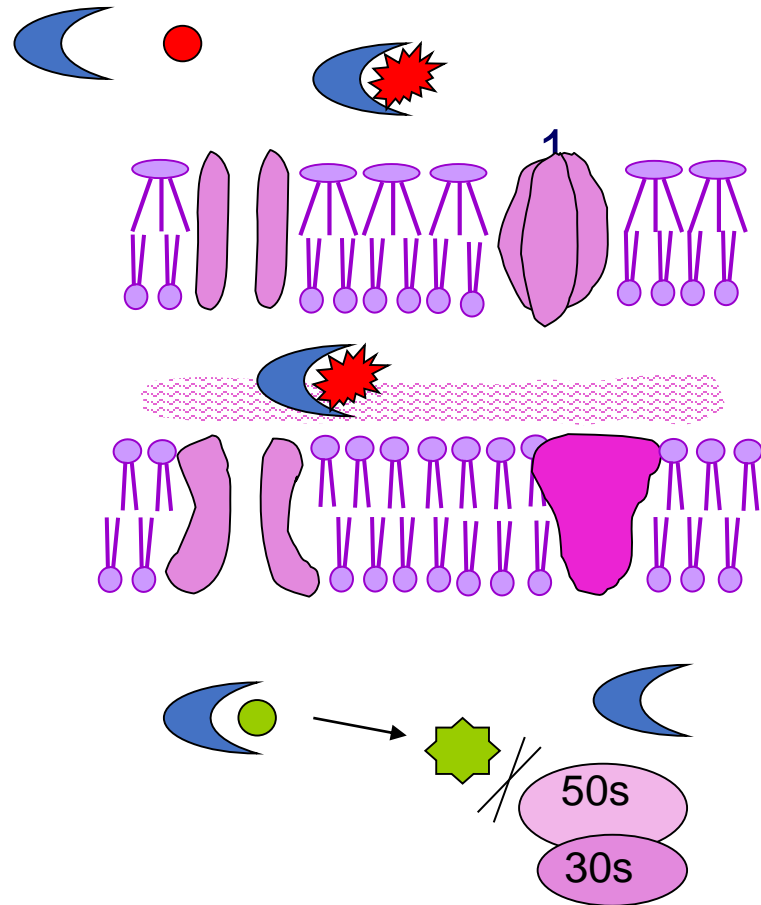
Förändrad genomsläpplighet ("dörrvakt")



- stängda porinkanaler
- efflux-pumpar

- cefalosporiner
- aminoglykosider,
- makrolider, tetracycliner
- karbapenemer

Bakterien producerar enzymer



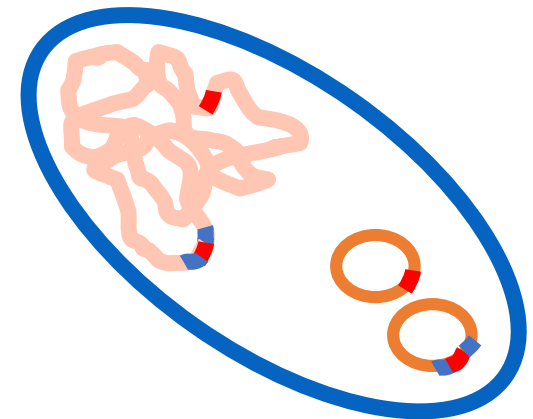
- Bryter ned antibiotika, t ex ESBL
- Förändrar antibiotika

- penicilliner, cefalosporiner
- aminoglykosider

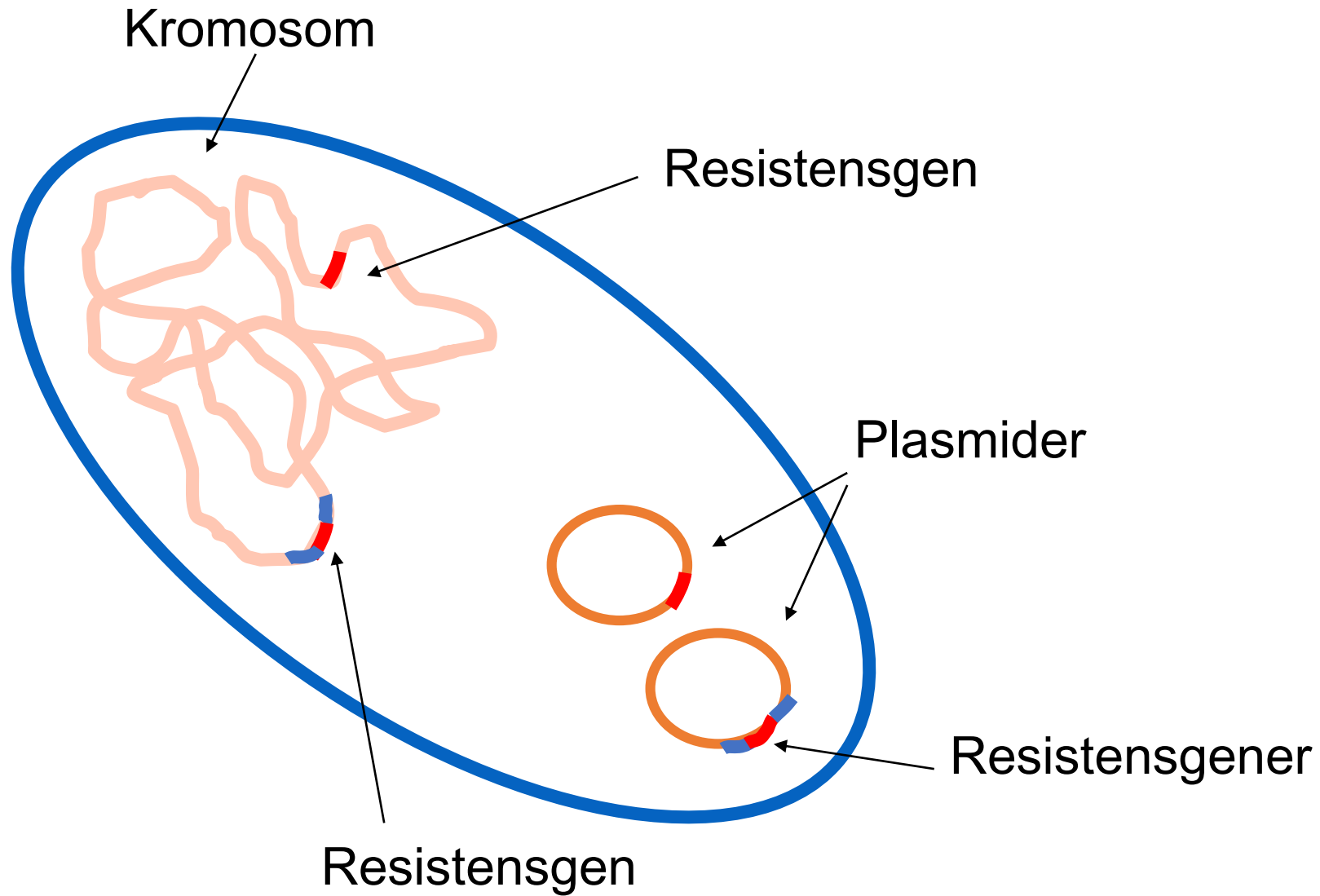
Enzym

Hur blir en bakterie resistent mot ett antibiotika?

- Naturlig resistens
 - kan vi förutse, utifrån hur antibiotika verkar på olika grupper av bakterier
 - hela arten är resistent
- **Förvärvad resistens = hotet idag!**
 - bakterien har förvärvat resistensgener
 - inte förutse, måste resistentesta varje gång!
- kan plocka på sig flera olika resistenser samtidigt!
 - multiresistenta
 - flera mekanismer samtidigt för en sorts AB-resistens

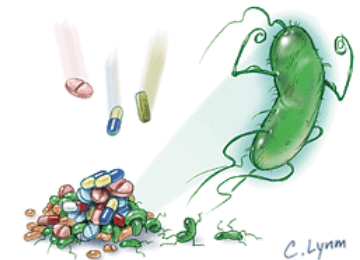


Förvärvade resistensgener



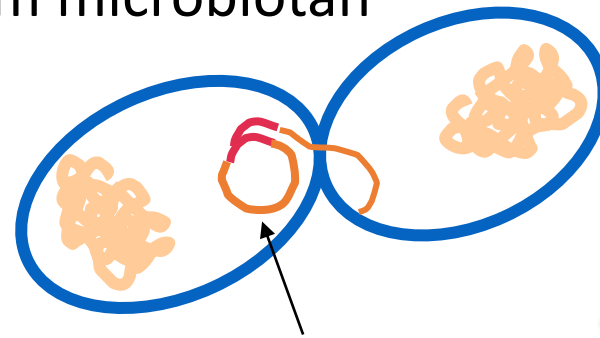
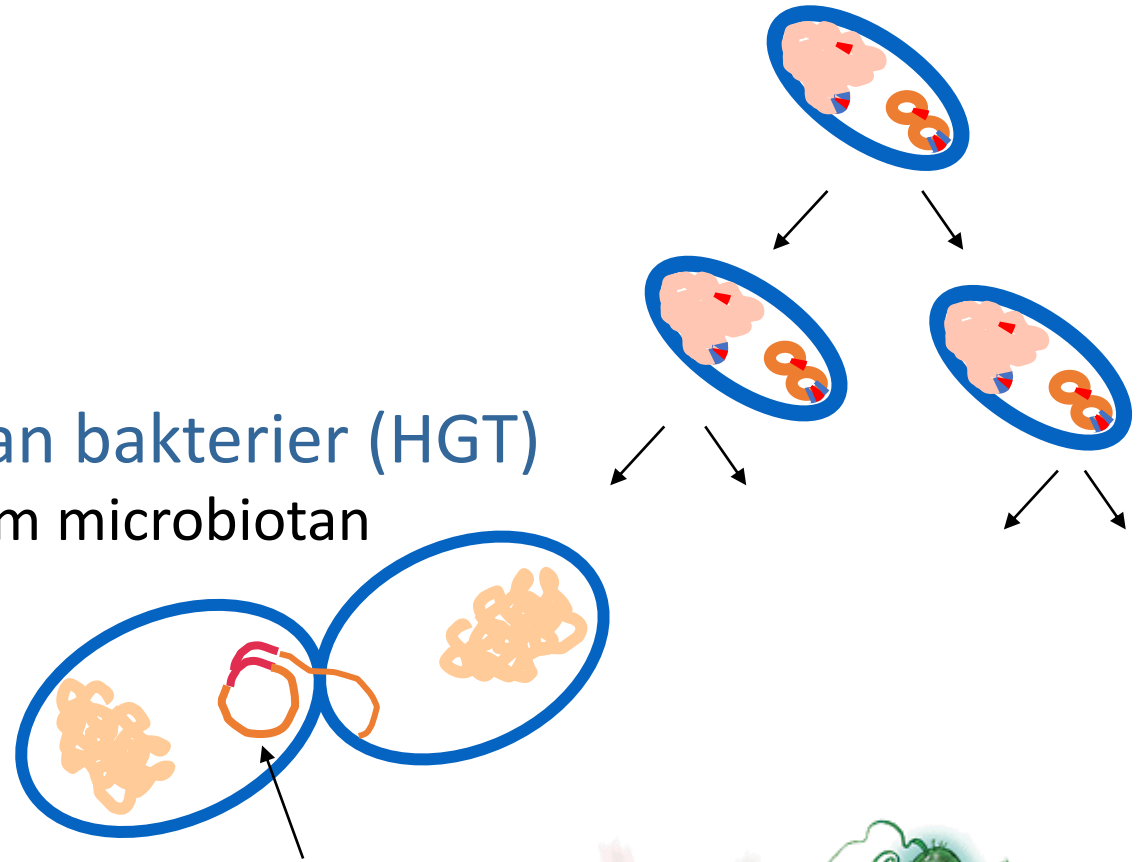
Blir alla bakterier resistenta?

- vissa bakteriearter ännu ingen resistens
 - GAS och penicillin
- vissa bakteriearter snabbt resistenta
- sällan under en pågående (kortare) kur pga infektion
- resistens vid en efterföljande infektion



Hur sprids resistens?

- Genom celledelning/arv
 - inom bakteriearten
- Genetiskt material överförs mellan bakterier (HGT)
 - inom och mellan bakteriearter inom microbiotan
 - t ex ESBL-bärande plasmider
- Resistenta stammar överförs mellan individer, djur och i miljön, särskilt vid dåliga sanitära förhållanden

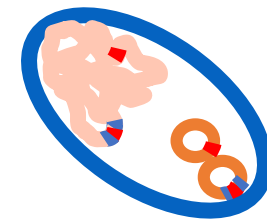


Hur har resistensgener uppstått?

Förvärvad resistens

- **mutationer i gener** → nya gener uppstår
- resistensgener har alltid funnits
→ **skyddsmekanism** hos mikroorganismer
- ?

Bild på grotta borttagen

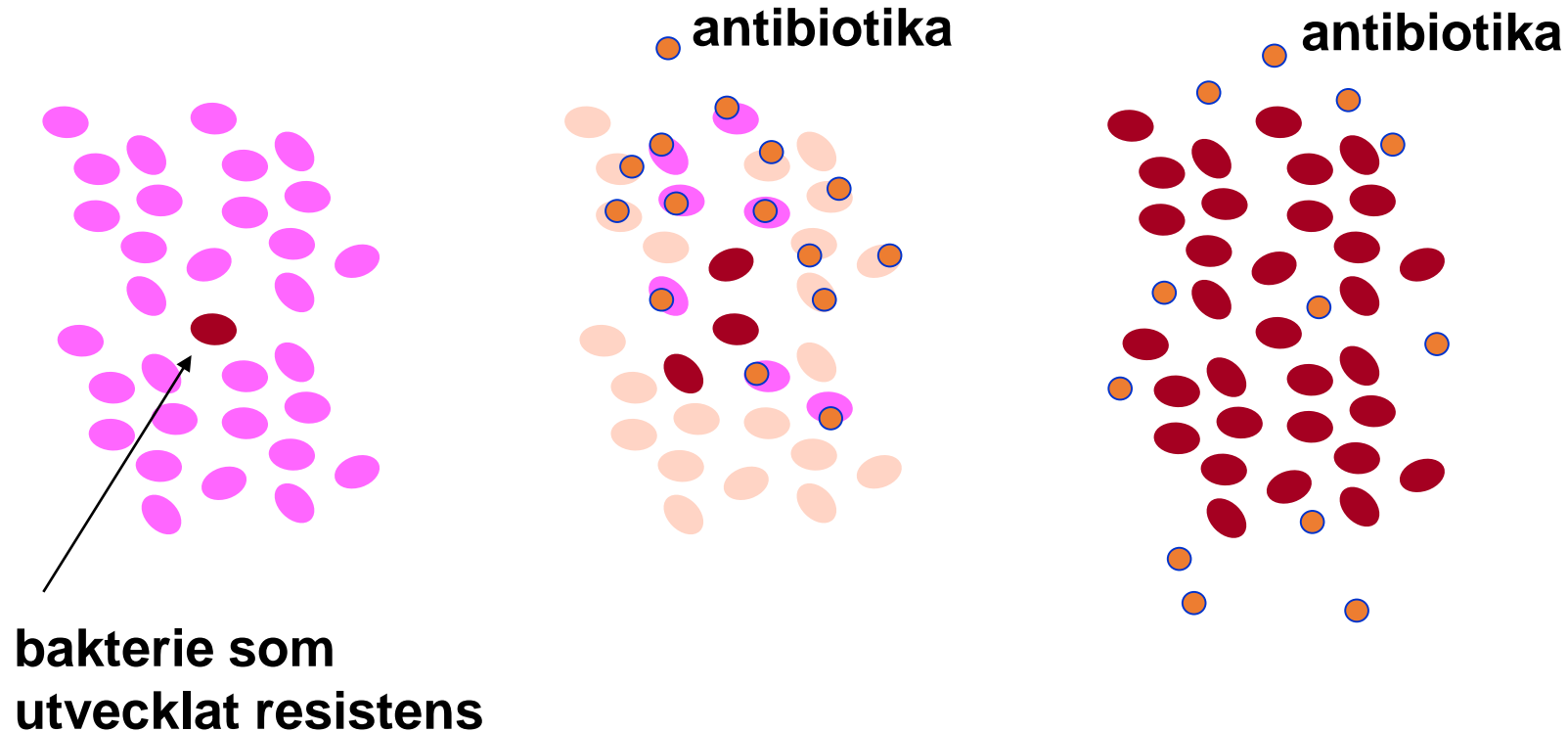


4 miljoner år,
Lechuguilla caves, New Mexico,
Bhular K, PLoS, april 2011

Antibiotika-användning driver resistensutvecklingen!

Selektionstryck

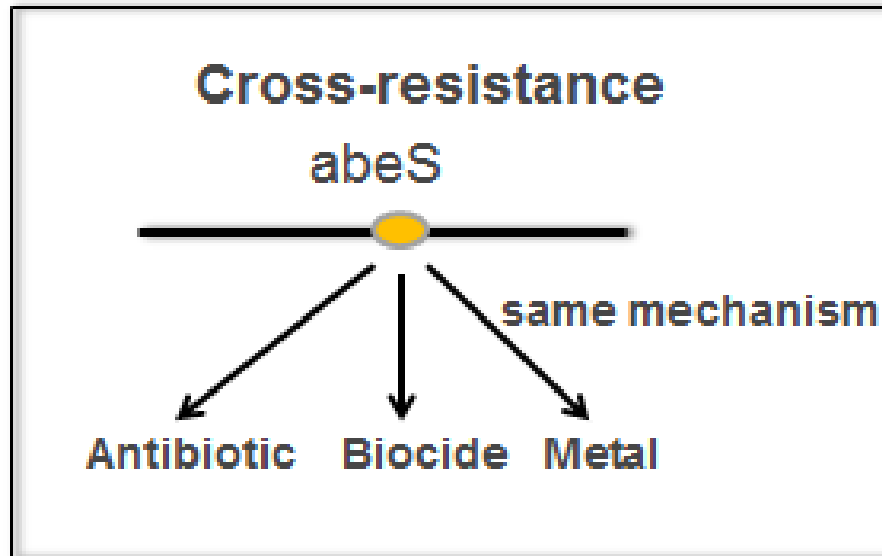
Resistenta bakterier anrikas och sprids
i närvaro av antibiotika



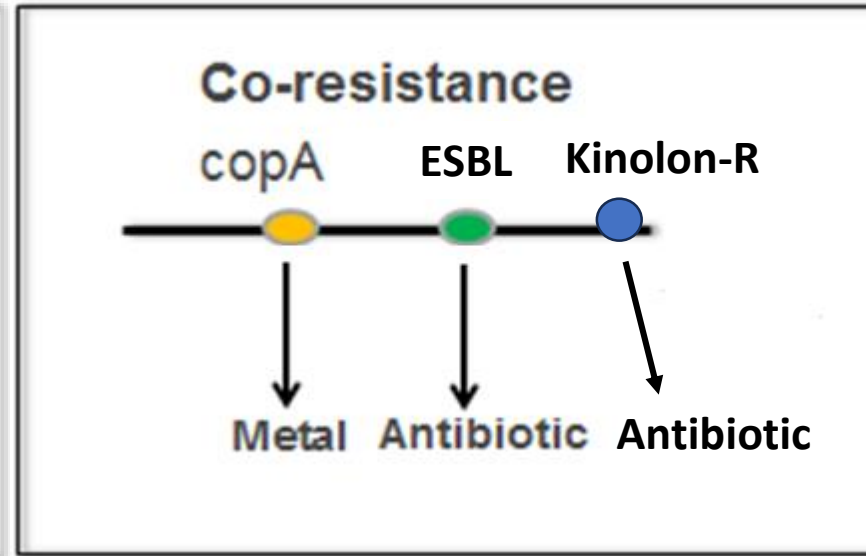
Samvarierande resistens gynnar selektion

Antibiotika mfl faktorer (silver, koppar, triclosan osv)

Kors-resistens



Co-resistens



Antibiotikaresistensbestämning –hur går det till på lab.



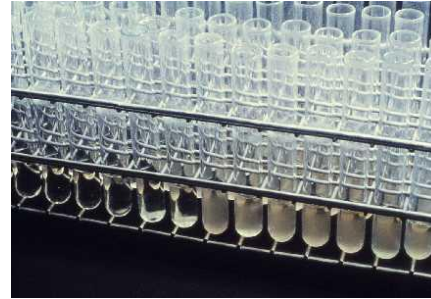
ODLING BLOD 902*10584		Provtagningsdatum: 170320
Provtagningsmaterial: BLOD		Ankomstdatum: 170320
Remissuppgifter: (uppgifter från originalremiss)		Utskriftsdatum: 170323
insatt på meronem efter odling		
grundsjukdom: infektion, aktuell antibiotika: ciprofloxacin		
** Svaret ersätter/kompletterar tidigare svar daterat 170322 **		
Resultat:		
Odling:	Växt av	Preliminärsvär: 170321
	<i>E. coli</i>	Slutsvar: 170322
	<i>E. coli</i>	Tilläggsvar: 170323
Nytt	MIC mecillinam : 0.125 mg/L.	
Nytt	Resistensbestämningen enligt SIR för mecillinam avser behandling vid okomplicerad urinvägsinfektion.	
Cefotaxim	S	S
Ceftazidim	S	S
Meropenem	S	S
Tobramycin	S	S
Ciprofloxacin	R	S
Pipera/tazobactam	S	S
Trim-sulfa		S
Ceftibuten		S
Mecillinam		S
<small>(S=känslig, I=nedslätt, R=resistent)</small>		

Fenotypisk resistensbestämning

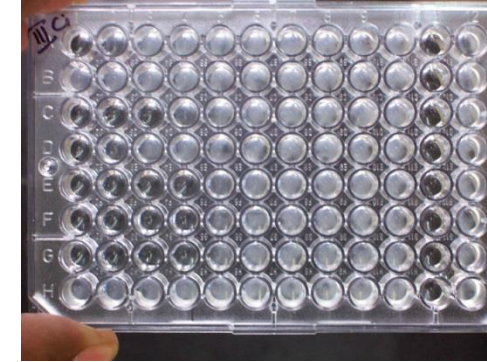


MIC

mm-zon

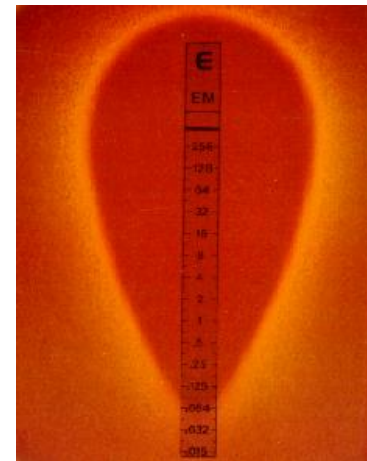


Broth Dilution
Buljongspädning



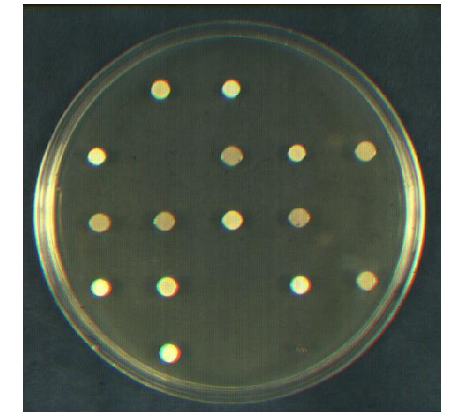
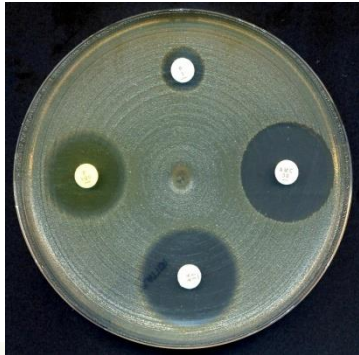
Micro Broth Dilution
(gold standard)

Gardienttester t.ex. E-test



Agar Dilution
Agarspädning

Disk
diffusion



Varför gör vi resistensbestämningar?

- Förutsäga behandlingsresultat för den **individuella** patienten



- Upptäcka särskilt **oönskad** resistens (MRSA, ESBL, VRE, PNSP mm)

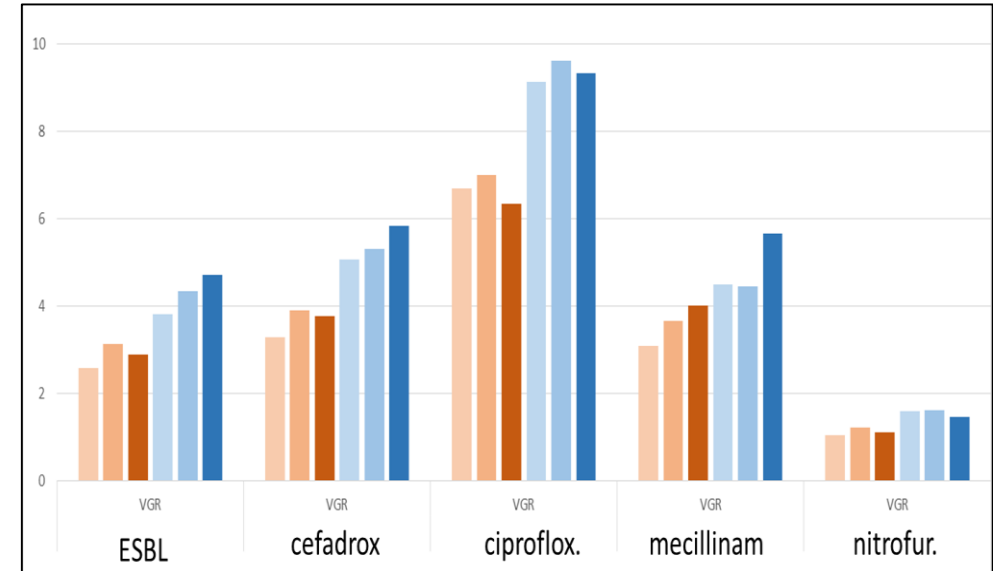
- **Epidemiologisk resistensövervakning**

Alltid visst mått av selektion!

- Utvalda patienter som provtas
- Lab gör inte allt på alla prov
- lokala algoritmer styr!

Vad ska vi ha epidemiologiska resistensdata till?

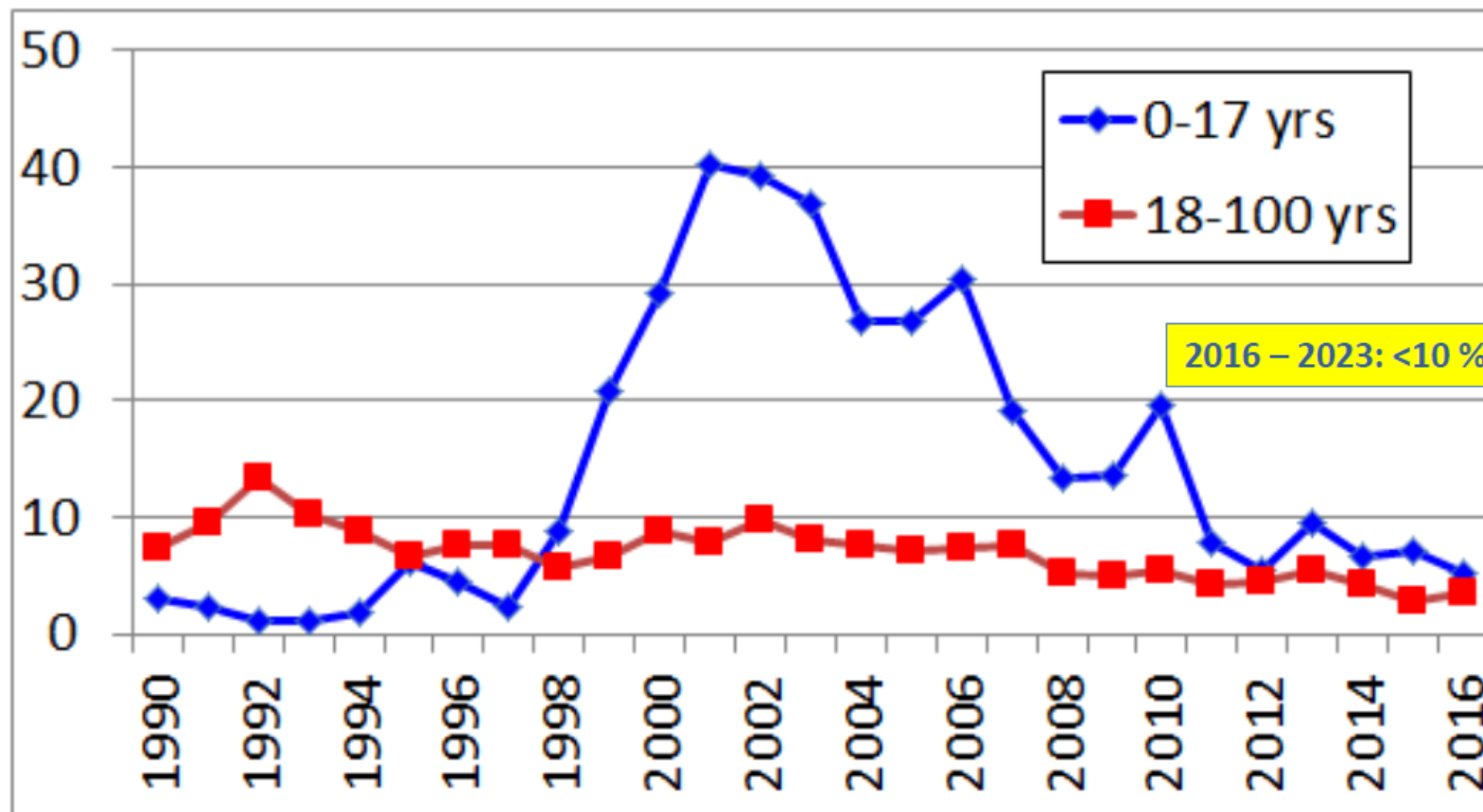
- Underlag för empirisk behandling
 - Behöver den ändras
t ex mecillinam, ciprofloxacin och E. coli/urin
 - Behöver vi göra någon extra övervakning
 - sentinel-övervakning
 - riktad studie
- Resistens i vissa miljöer, populationer
 - Öppen mot slutna vård
 - Äldre män inom t ex urologi
 - Små barn och luftvägspatogener



Öppen vård , slutna vård
E coli urinodlingar i VGR

Upptäcka plötsligt ökad resistens – inte sällan klonalt orsakad!

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

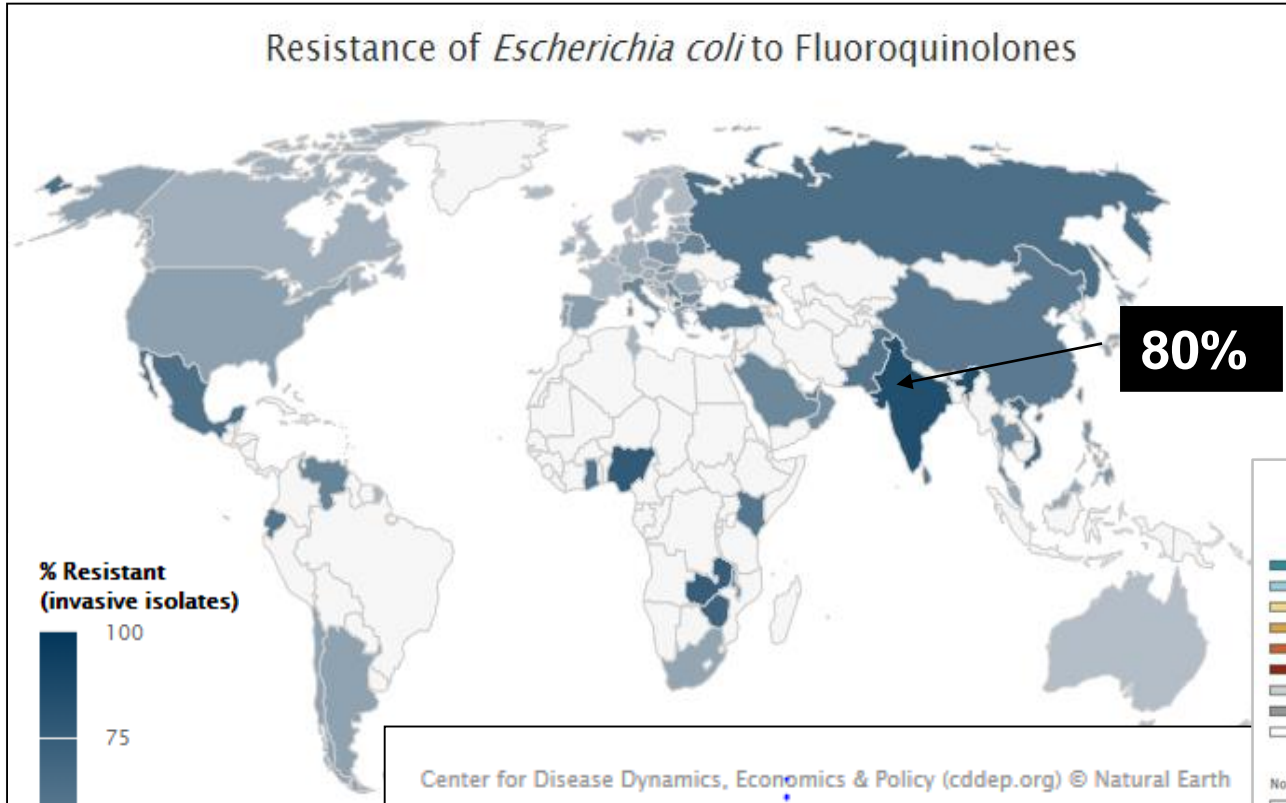


Resistenta bakterier- globalt perspektiv!

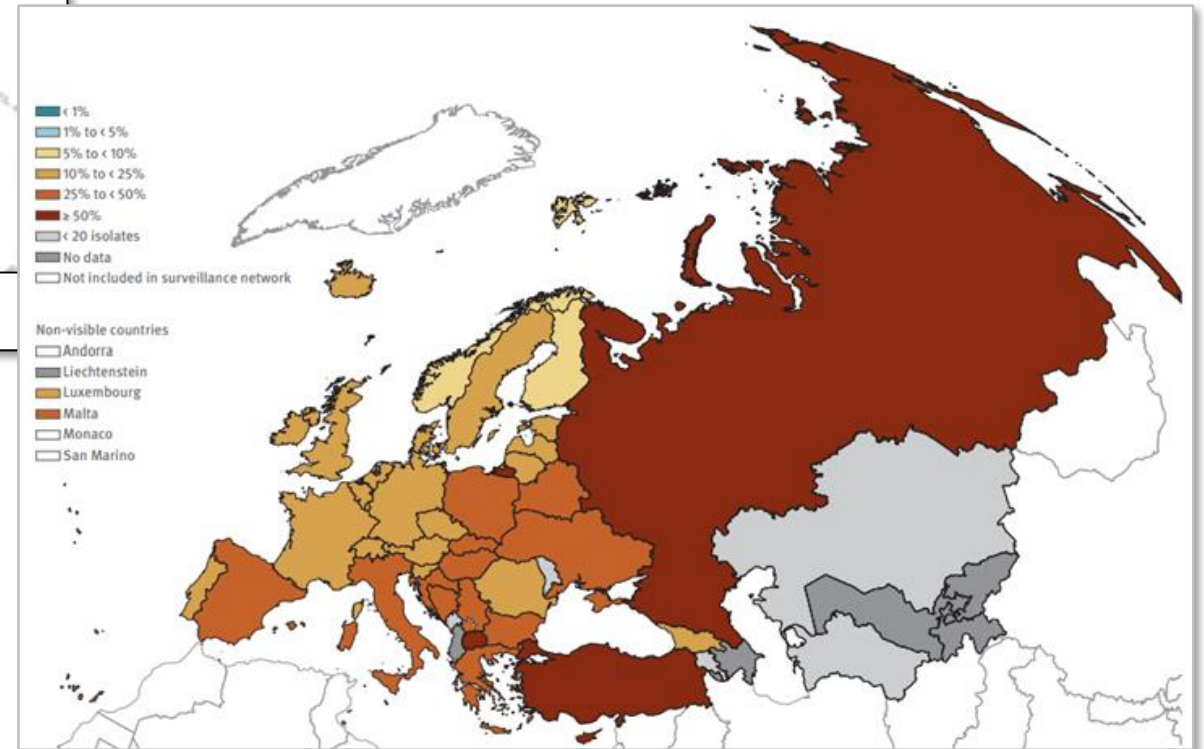
- Multiresistent
 - tuberkulos
 - gonorré
 - diarré-bakterier; salmonella och shigella
- MRSA, ESBL-E. coli, ESBL-klebsiella
- pseudomonas, acinteobacter, enterokocker (VRE)
 - >50 % multiR i många länder (IVA)
 - vårdrelaterade infektioner
- Resistensen mot våra vanliga empiriska behandlingsalternativ ökar också!



Kinoloner kan bli verkningslösa mot E. coli

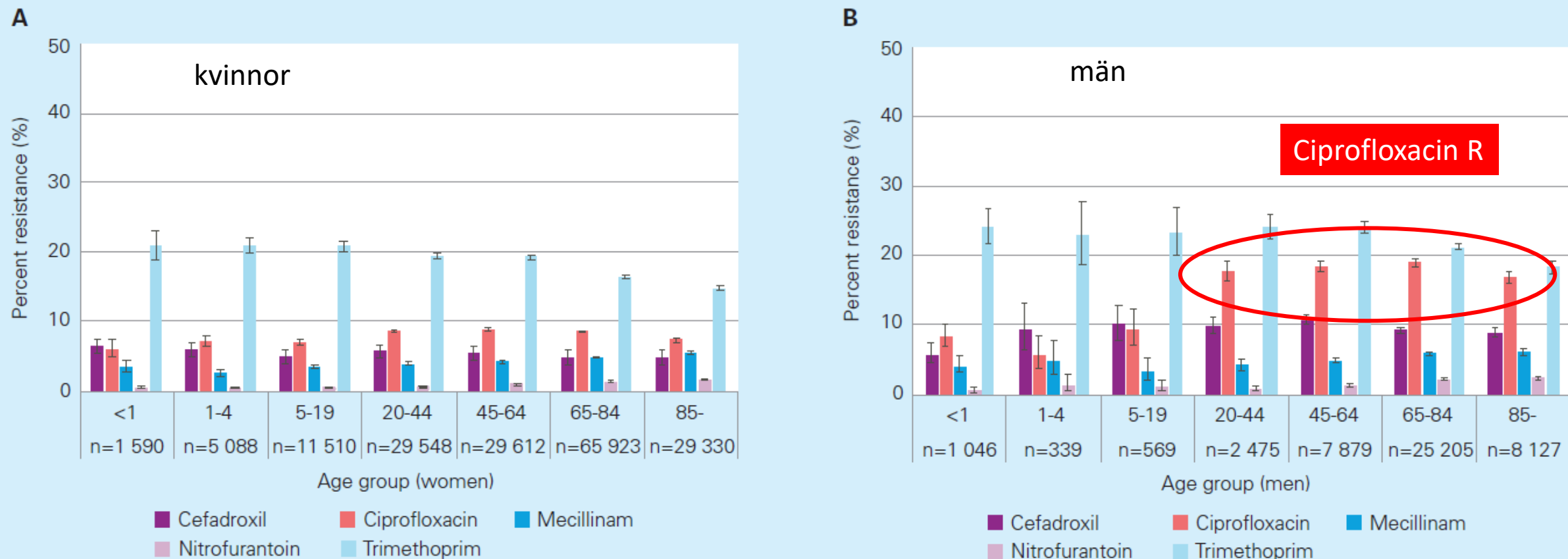


E coli, blodisolat i Europa 2021



Kinolonresistens hos *E. coli* ökar oroväckande även i Sverige

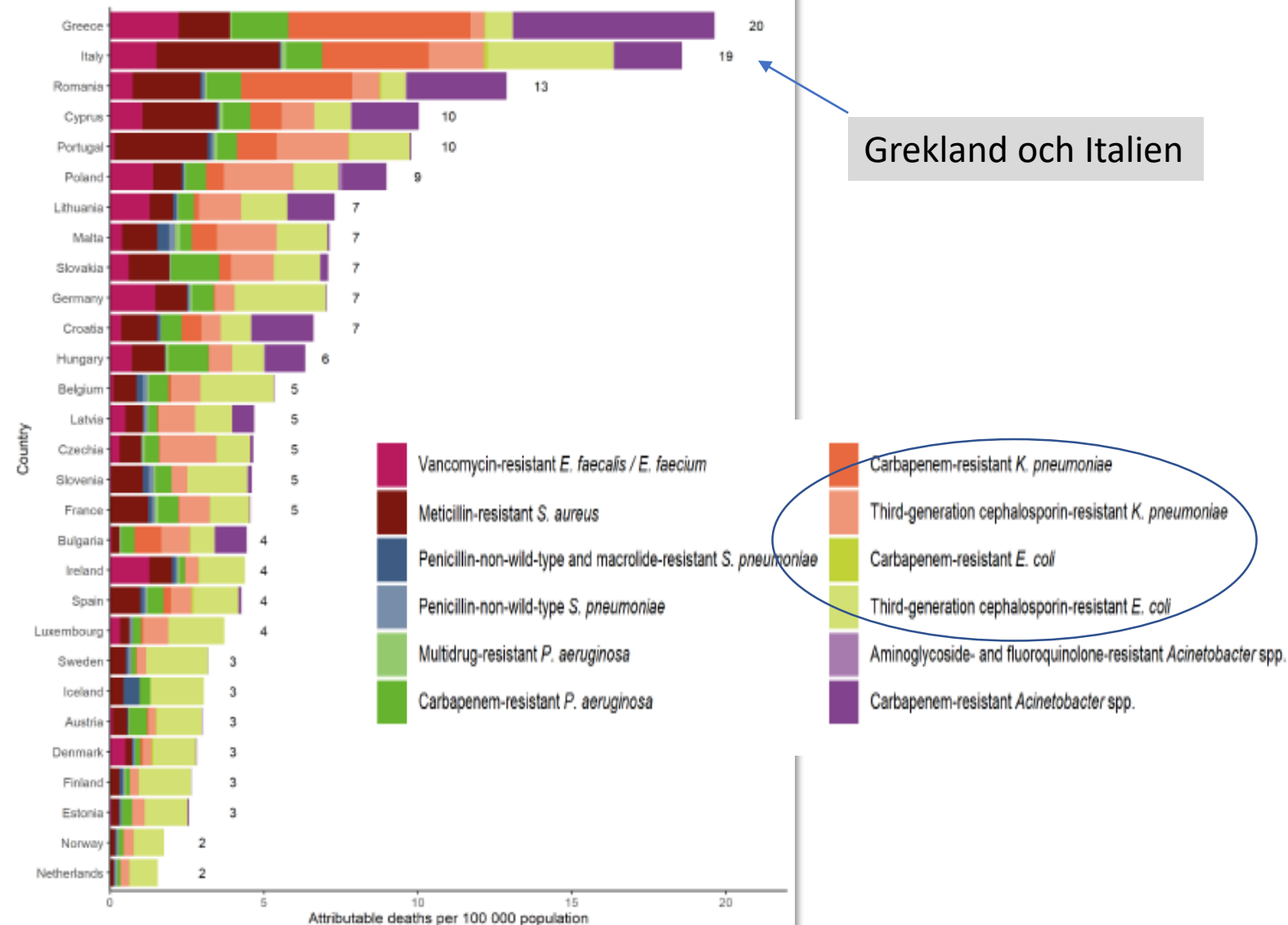
Figure 3.10 A and B. Antibiotic resistance in *E. coli* from urine in women (A) and men (B) divided in age groups, year 2021.



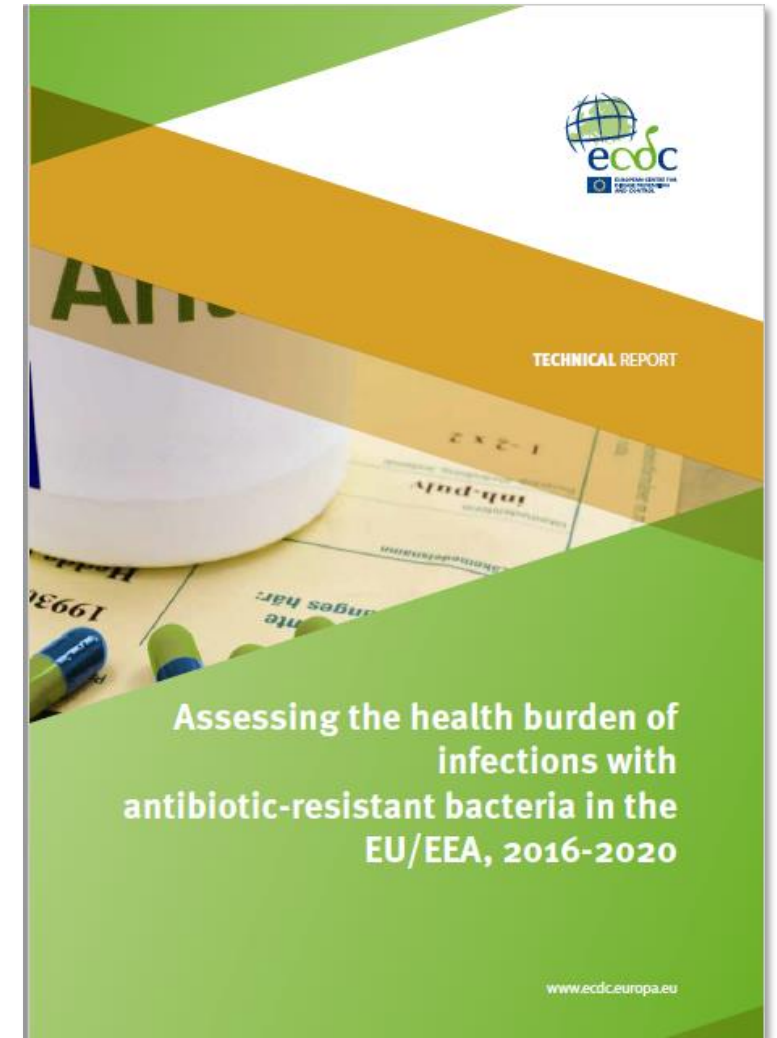
Source: The Public Health Agency of Sweden

Infektioner med multiresistenta bakterier bidrar till att ca 100 europeer dör dagligen

Figure 5. Estimations of the burden of infections with antibiotic-resistant bacteria presented as attributable deaths per 100 000 population by country*, EU/EEA, 2020

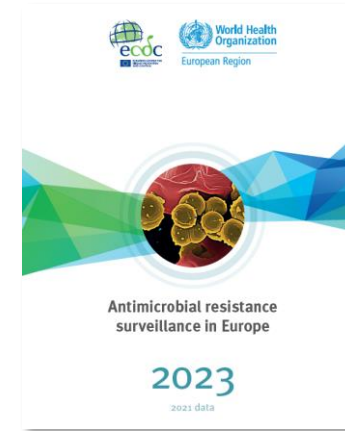
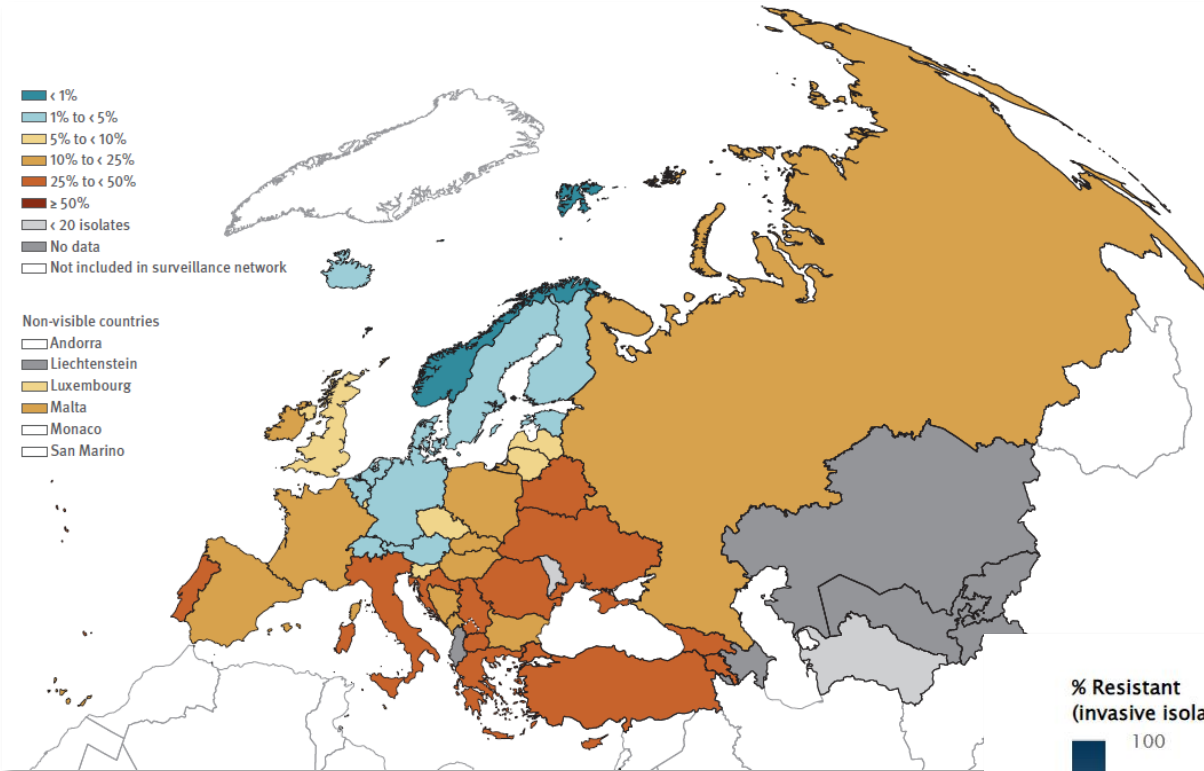


Grekland och Italien

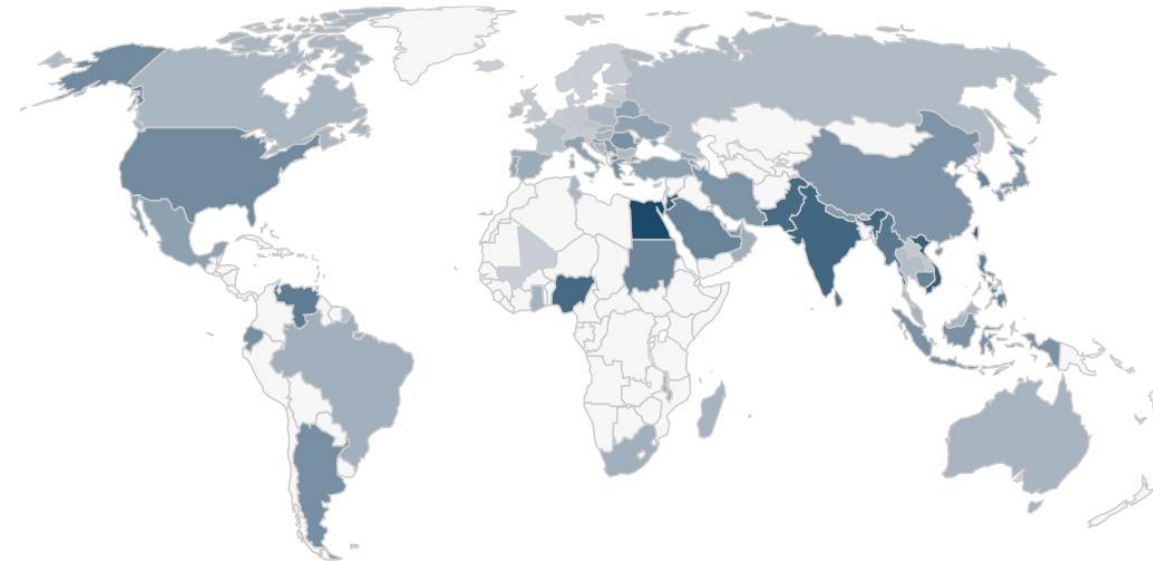
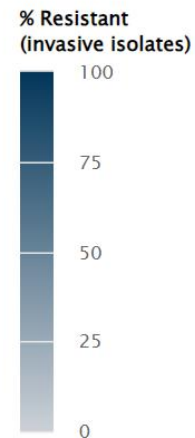


ECDC- rapport, nov 2022

Förekomsten av MRSA – kan tala för att det finns hopp!



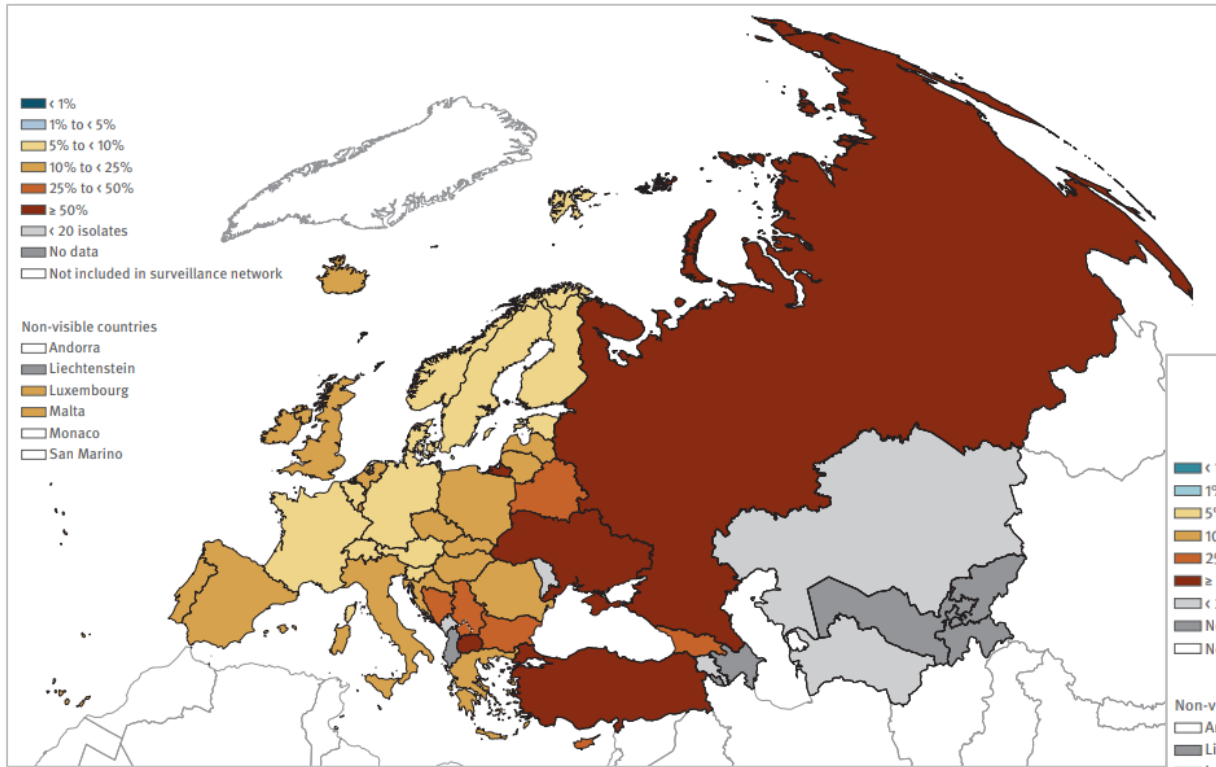
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data>



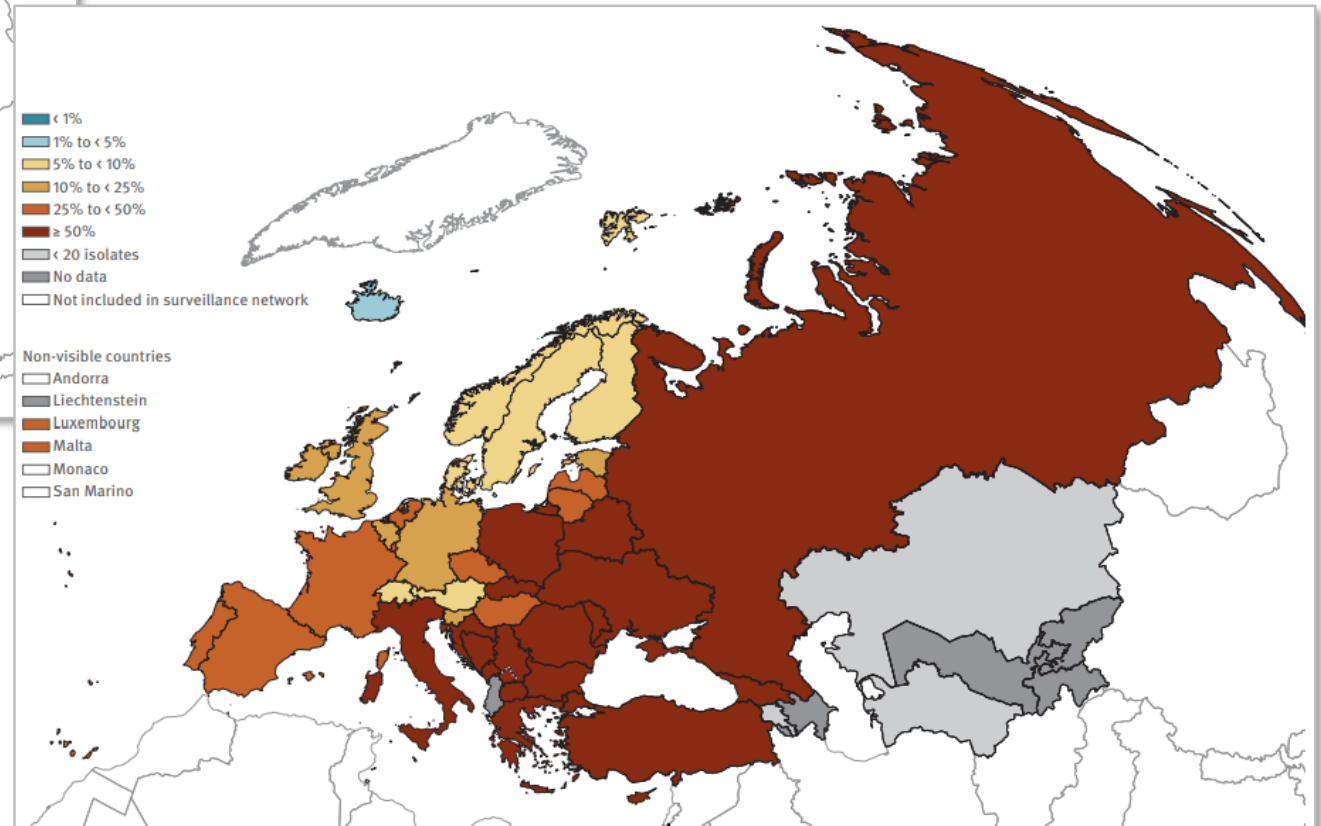
<https://onehealthtrust.org/>

Multiresistenta tarmbakterier är det stora hotet - ESBL!

E coli – blodisolat 2021

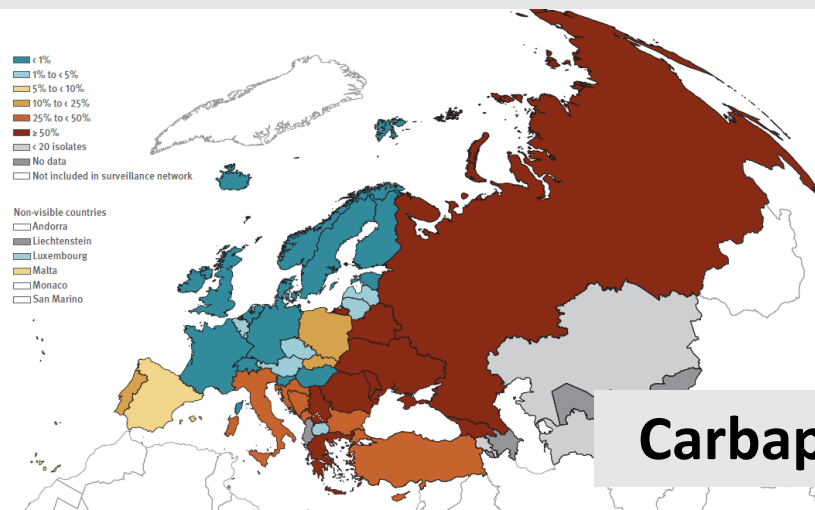


Klebsiella pn. – blodisolat 2021



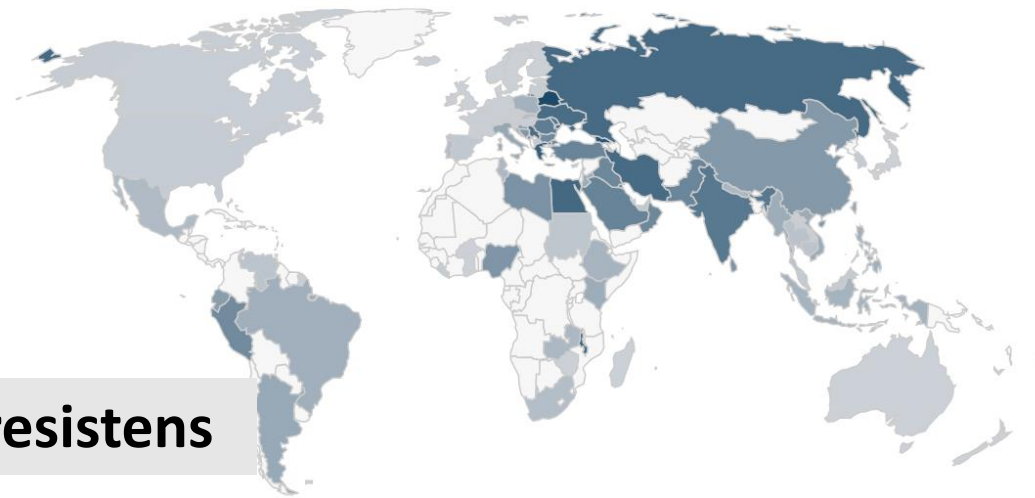
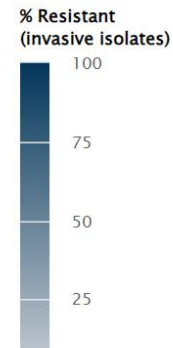
Multiresistenta tarmbakterier är det stora hotet !

Klebsiella pn. – blodisolat 2021



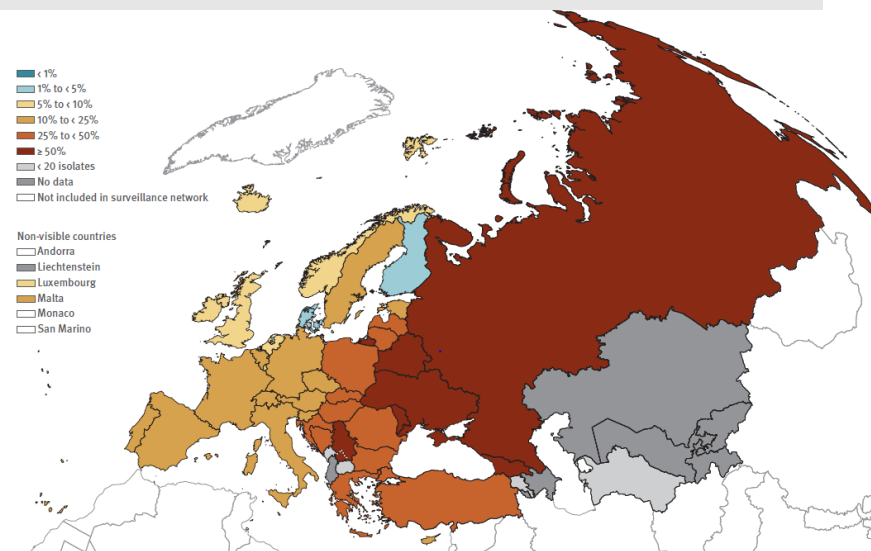
- +

Klebsiella pn. – 2015-2021

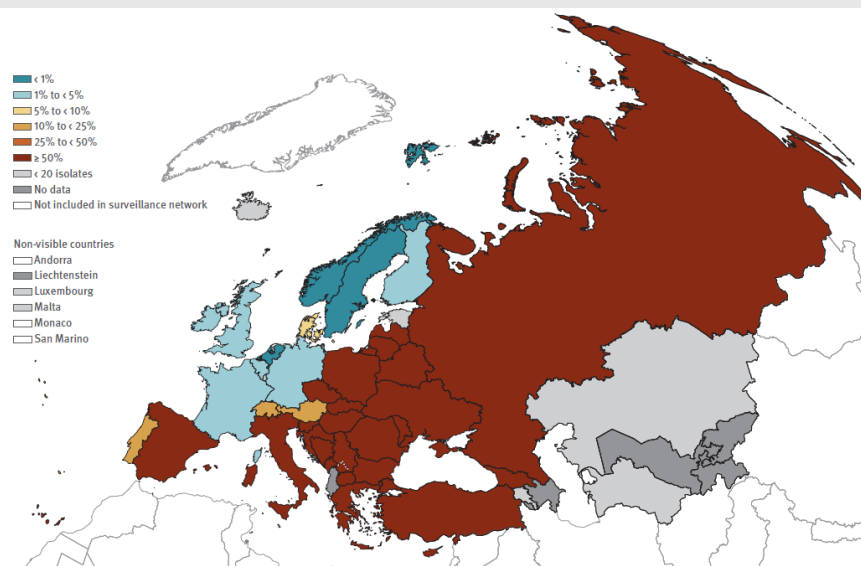


Carbapenem (Meronom[®])-resistens

Pseudomonas – blodisolat 2021



Acinetobacter – blodisolat 2021



Predikterar skadade ukrainska soldater var vi kan hamna?

Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022

Oskar Ljungquist, Oleksandr Nazarchuk, Gunnar Kahlmeter, Vigith Andrews, Thalea Koithan, Lisa Wasserstrom, Dmytro Dmytriiev, Nadiia Fomina, Vira Bebyk, Erika Matuschek and Kristian Riesbeck
Lancet Infectious Diseases, The, 2023-07-01, Volume 23, Issue 7, Pages 784-786, Copyright © 2023 Elsevier Ltd

Andel R mot våra nyaste preparat

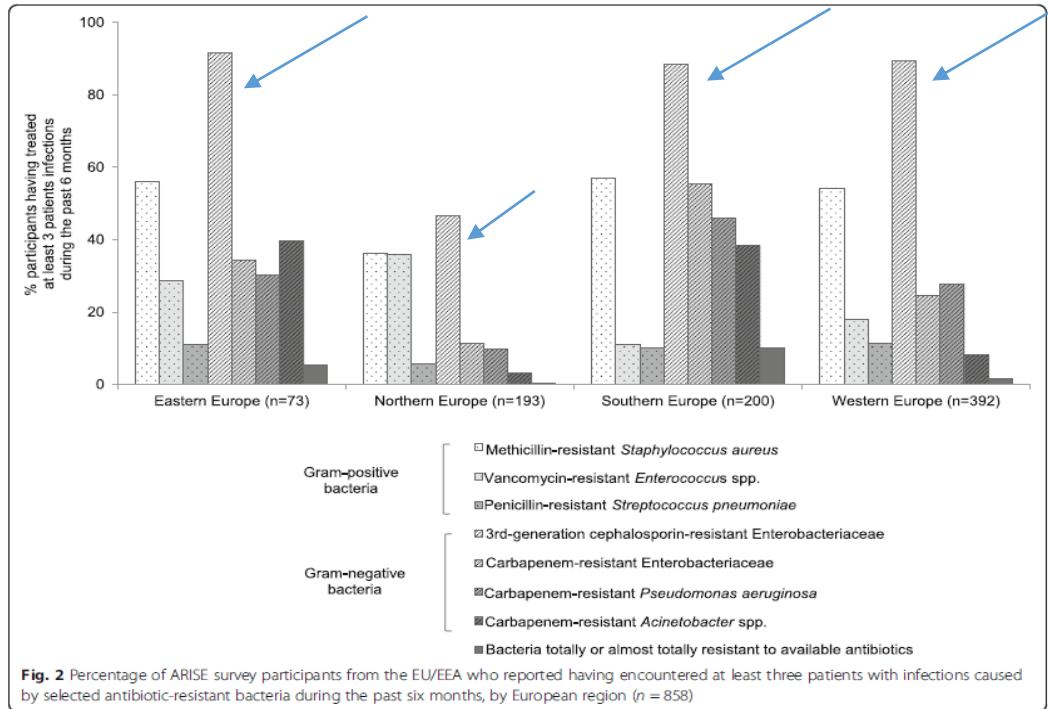
	Ceftazidime-avibactam	Ceftolozane-tazobactam	Cefiderocol	Imipenem-relebactam	Meropenem-vaborbactam	Collistin
Enterobacterales (n=45)	80%	100%	78%	89%	84%	22%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=37)	86%	100%	81%	95%	92%	24%
<i>Providencia stuartii</i> (n=1)	100%	100%	0	100%	0	100%
<i>Enterobacter</i> spp (n=7)	57%	100%	71%	57%	57%	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=16)	81%	81%	38%	69%	69%	0
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex (n=46)	NA	NA	24%†	NA	NA	0

Data shown as proportion (%) of resistant isolates.* Enterobacterales screened as positive for carbapenemases with the meropenem disk diffusion test (cutoff <28 mm) and *P. aeruginosa*, and *A. baumannii* complex interpreted as susceptible or resistant for meropenem were included in the extended antimicrobial susceptibility testing. Broth micro-dilution was used for all agents except for cefiderocol, because EUCAST considers disk diffusion to be more reliable than minimum inhibitory concentration determination. EUCAST=European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.* According to EUCAST clinical breakpoint tables.† No clinical breakpoint, interpreted using cut-off corresponding to pharmacokinetic-pharmacodynamic breakpoint.

Table: Extended antimicrobial susceptibility testing

- 145 patienter
- carbapenem R. Enterobacterales

Europeiska IVA-läkare uppfattar E. coli och Klebsiella med ESBL_A som det vanligaste MRB –problemet



Lepape et al. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* (2020) 9:1
<https://doi.org/10.1186/s13756-019-0662-8>

(2020) 9:1

Antimicrobial Resistance
and Infection Control

RESEARCH

Open Access

European intensive care physicians' experience of infections due to antibiotic-resistant bacteria



Table 2 Multivariate analysis of factors associated with a higher ranking of perception of AMR as a problem among ARISE participants from the EU/EEA

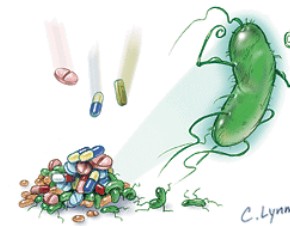
Characteristics	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds Ratio	95% CI	P-value	Adjusted Odds Ratio	95% CI	P-value
European sub-region						
Western	1			1		
Eastern	2.95	1.93–4.53	< 0.001	3.09	1.94–4.92	< 0.001
Northern	0.70	0.51–0.94	< 0.05	0.86	0.62–1.20	NS
Southern	2.33	1.74–3.13	< 0.001	2.67	1.94–3.69	< 0.001

Nordeuroper uppfattar inte MRB som ett signifikant problem

Hur ser det ut i Sverige då ?



Årlig rapport från Folkhälsomyndigheten



Nationella resistensövervakningsdata i Sverige är exceptionellt bra ur ett internationellt perspektiv



Svebar är ett nationellt IT-system

- Använda systematisk registrering av alla resistensdata som genereras på labben
- För närvarande deltar 22 av 26 kliniskt mikrobiologiska laboratorier och informationen i Svebar omfattar **ca 90 %** av de som provtagits.
- Lokala data ofta låga n-tal

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/s/swedres-svarm-2022/>

Resistens hos Pseudomonas i Sverige 2022

Referensgruppen för
antibiotikafrågor **RAF**

Antibiotic	Blood isolates % R (n = 852)	Non-respiratory isolates, % R (n=18 832)
Ceftazidime	5.4	4.6
Ciprofloxacin	9.2	9.6
Gentamicin	NA	NA
Tobramycin	0.2	0.8
Meropenem	5.3	5.0
Piperacillin-tazobactam	7.1	6.6

Swedres/Svarm 2022

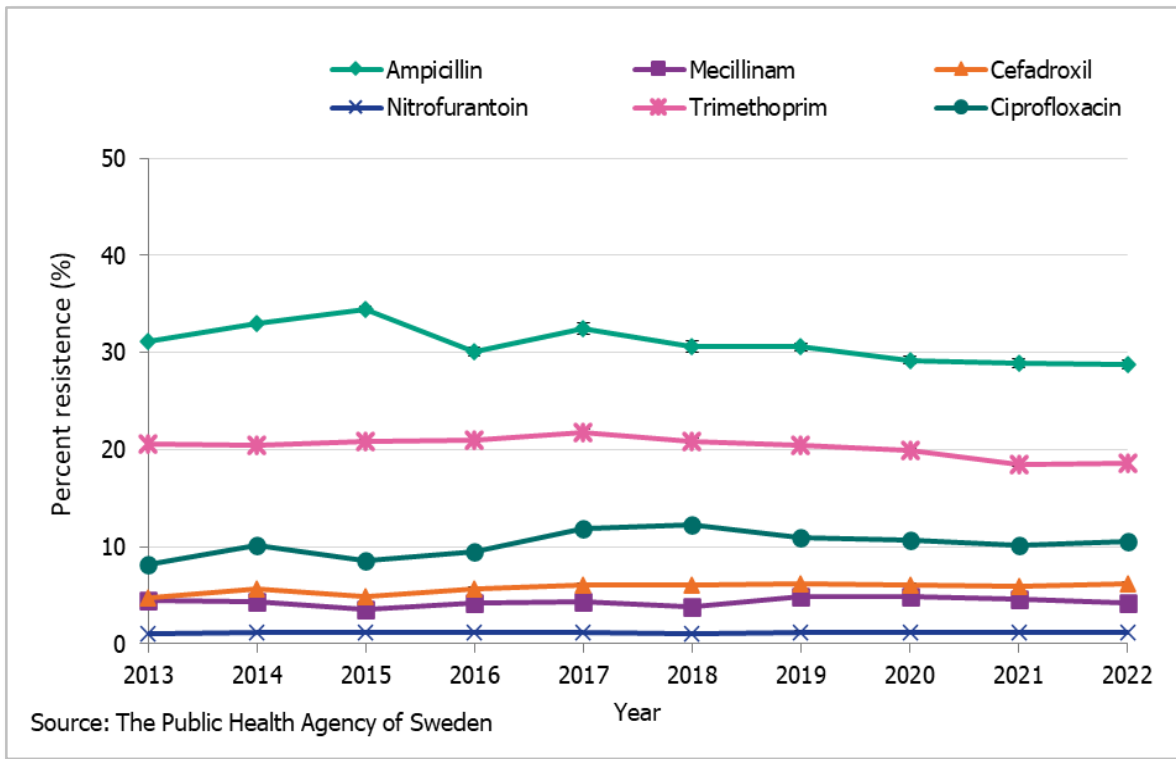
Doseringstabell

Helt OK att använda de som besvaras med (I) - men högdos krävs!

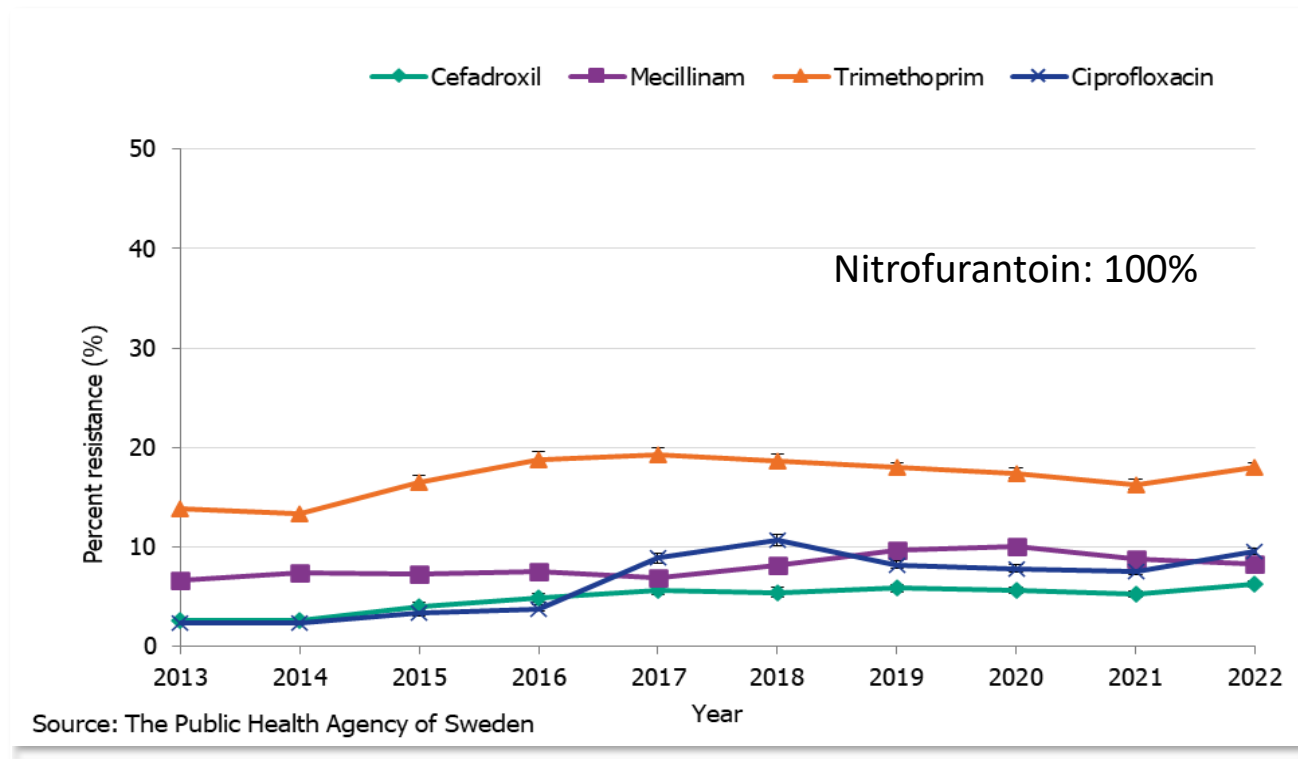
- Piperacillin-tazobaktam
- Ceftazidim
- Ciprofloxacin
- Levofloxacin
- Aztreonam
- Imipenem

Resistens hos E coli och Klebsiella pn. i urin i Sverige 2022

E coli i urin (ca 200 000 isolat/år)

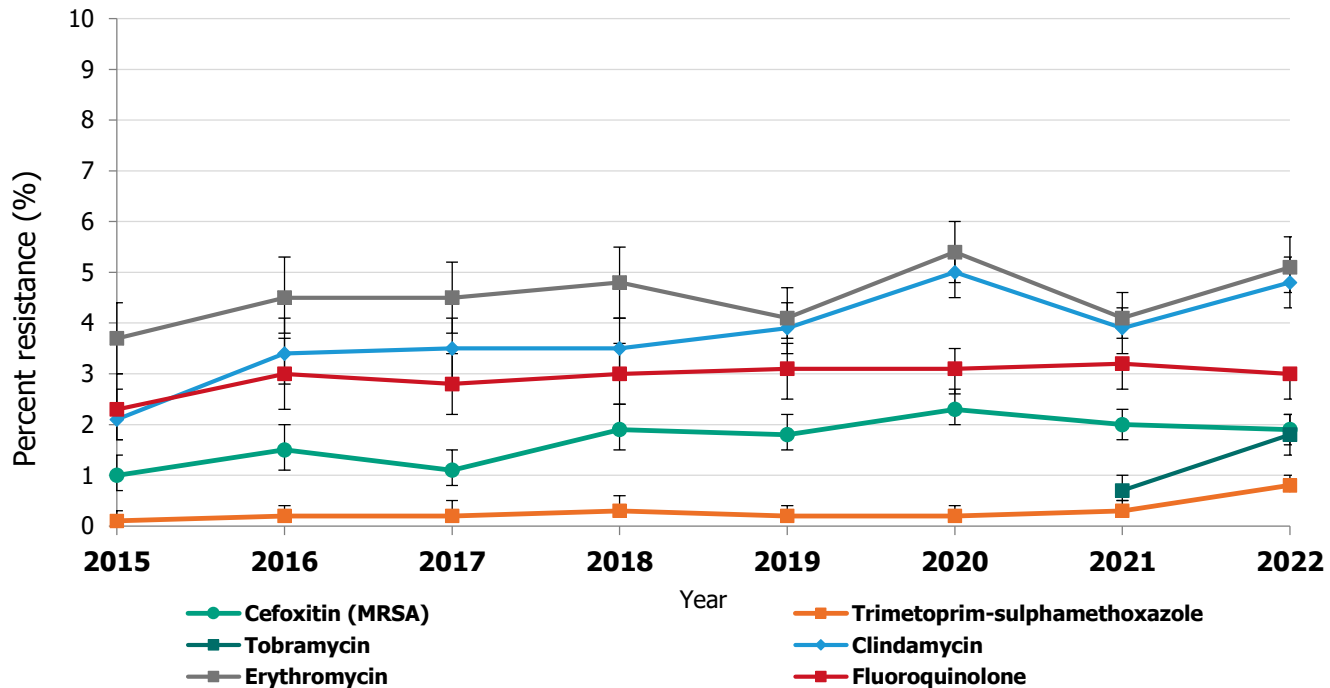


Klebsiella pn.i urin (ca 24 000 isolat/år)



Resistens besvaras inte alltid för ciprofloxacin -
– varför då?

Resistens hos S aureus i Sverige 2022



Source: The Public Health Agency of Sweden

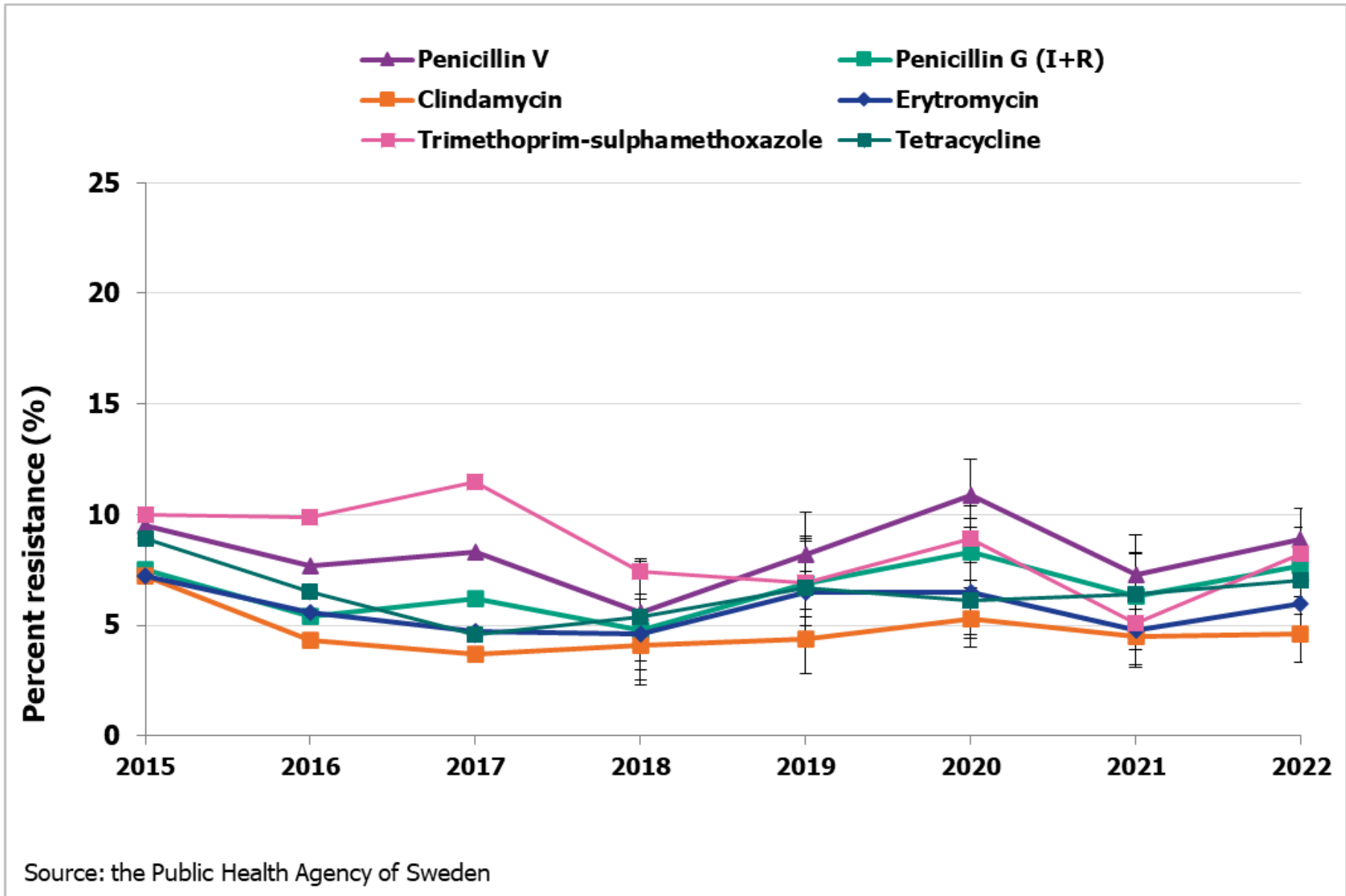
Blodisolat, andel R

Högdos krävs för de som besvaras i:

- cefotaxime (2gx3 iv),
- ceftriaxone (2gx2 iv)
- ciprofloxacin (750mgx2)

Antibiotic	Blod % R (n=7 797)	Hud och mjukdelar % R (n=79 439)
Cefoxitin (MRSA)	1.9	2.3
Clindamycin	4.8	5.7
Erythromycin	5.1	6.0
Gentamicin	0.8	NA
Tobramycin	1.8	NA
Fluoroquinolone ^a	3.0	NA
Fusidic acid	NA	2.9
Linezolid	0.04	NA
Rifampicin	0.7	NA
Trimetoprim-sulphamethoxazole	0.2	NA

Resistens hos pneumokocker i blod (500-1000 isolat/år), Sverige 2022

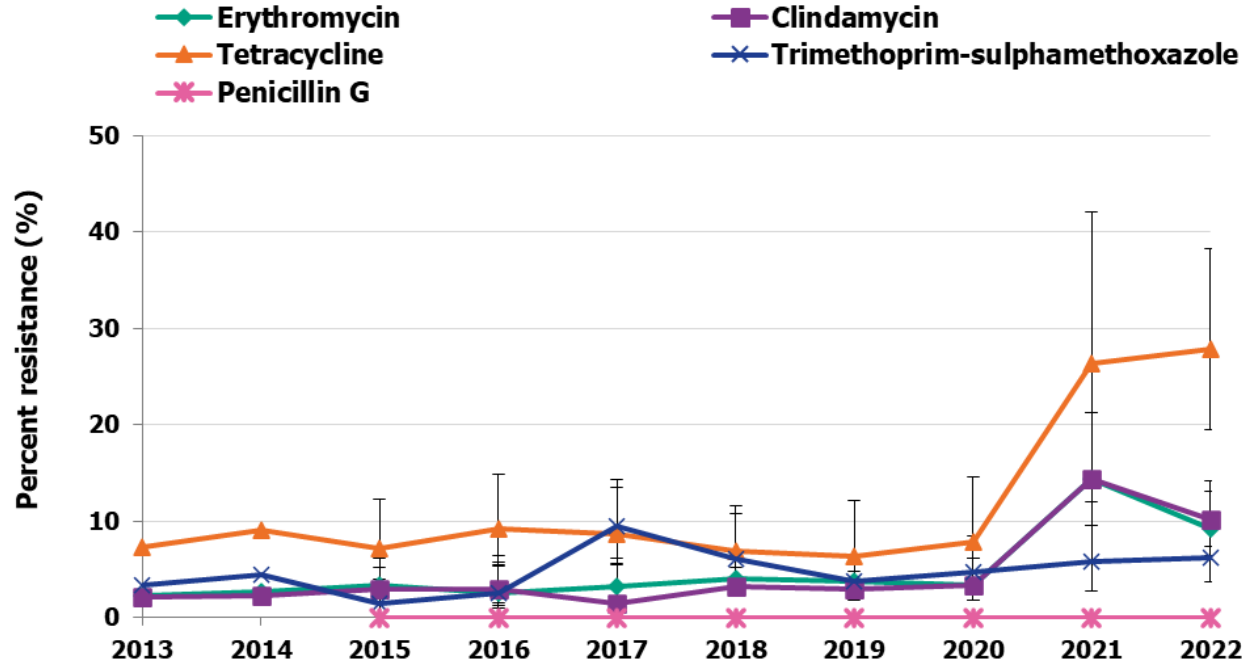


PNSP
(MIC > 1 mg/L)
0,9%

(MIC ≤ 0,25 mg/L)
7,7%

Luftvägs-
data saknas
(även i VGR)

Resistens hos streptokocker i blod (150-600 isolat/år), Sverige 2022

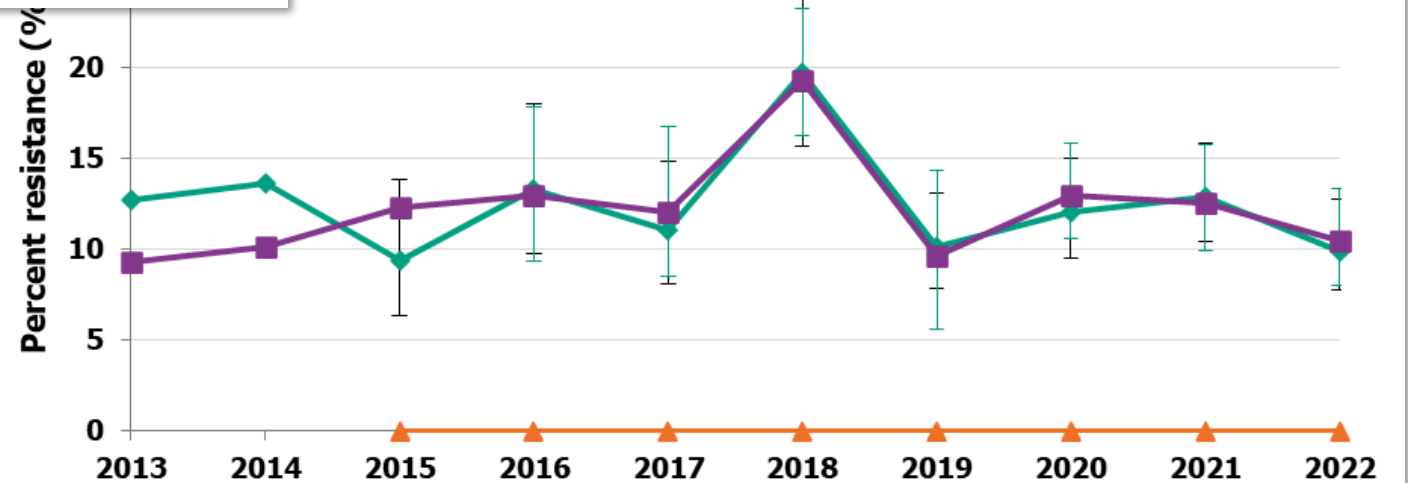


Source: The Public Health Agency of Sweden

Grupp A (GAS) streptocker

Grupp B (GBS) streptocker

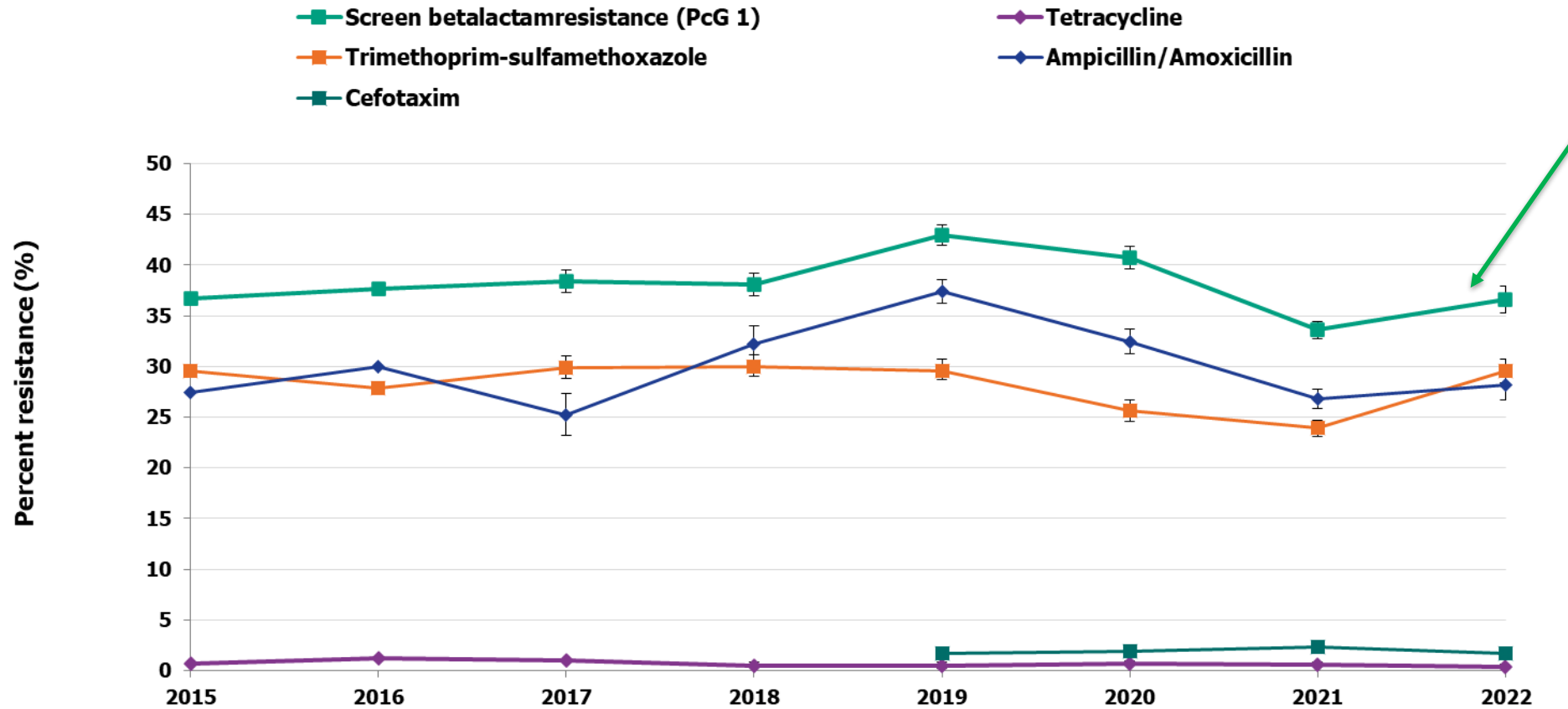
Erythromycin Clindamycin Penicillin G



Source: The Public Health Agency of Sweden

Luftvägs-
data saknas
(även i VGR)

Resistens hos H. influenzae i luftvägsprov (2000-13000 isolat/år), Sverige 2022



Source: The Public Health Agency of Sweden

Beta-lactam R

- Beta-lactamas
- Kromosomal resistens

Högdos krävs för de som besvaras i:

- amoxicillin: 750mgx3 po
- Amoxi/clav : 875/125mgx3 po

Tack för ordet!

Vem får det sista....?

