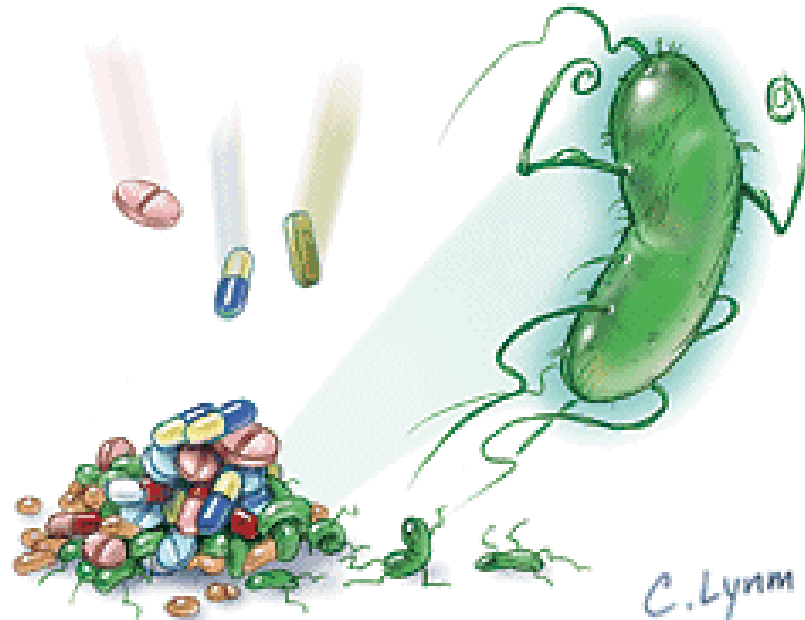


Antibiotikaresistens



Tinna Åhrén

Regionala Strama, Västra Götalandsregionen

christina.ahren@vgregion.se

Varför har ett antibiotika ingen effekt?

- **Farmakokinetiska faktorer**

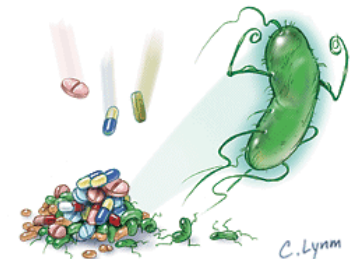
→ "Antibiotika når inte fram till bakterierna"

- Tas inte upp i mag/tarm kanalen
- När inte infektionshärden (t ex CNS)
- Inaktivt i infektionshårdens miljö (t ex abscess)
- Bakterierna finns inne i human cellerna dit bara vissa antibiotika når

- **Typ av verkningsmekanism**

- Bakteriocida (avdödar)
- Bakteriostatiska (hämmar tillväxt)

→ • **Bakterien är resistent**



Hur blir en bakterie resistent?

- **Naturlig resistens**

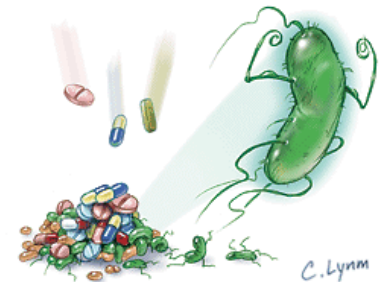
- förväntad utifrån antibiotikas verkningsmekanism
 - bakterien saknar aktuell angreppspunkt (t ex cellvägg)
- hela arten är resistent
- alltid funnits där

- **Förvärvad resistens**

- bakterien har förvärvat nytt genetiskt material som medför resistens
- ej förutsägbart, måste resistentstesta varje gång
- framtida hotet!

Vad innebär påvisad resist?

- Resistens mot det aktuella preparatet
- Ibland resistens för andra/alla preparat i gruppen
 - t ex alla makrolider
- Ibland resistens även för andra grupper
 - t ex ciproxin och meropenem

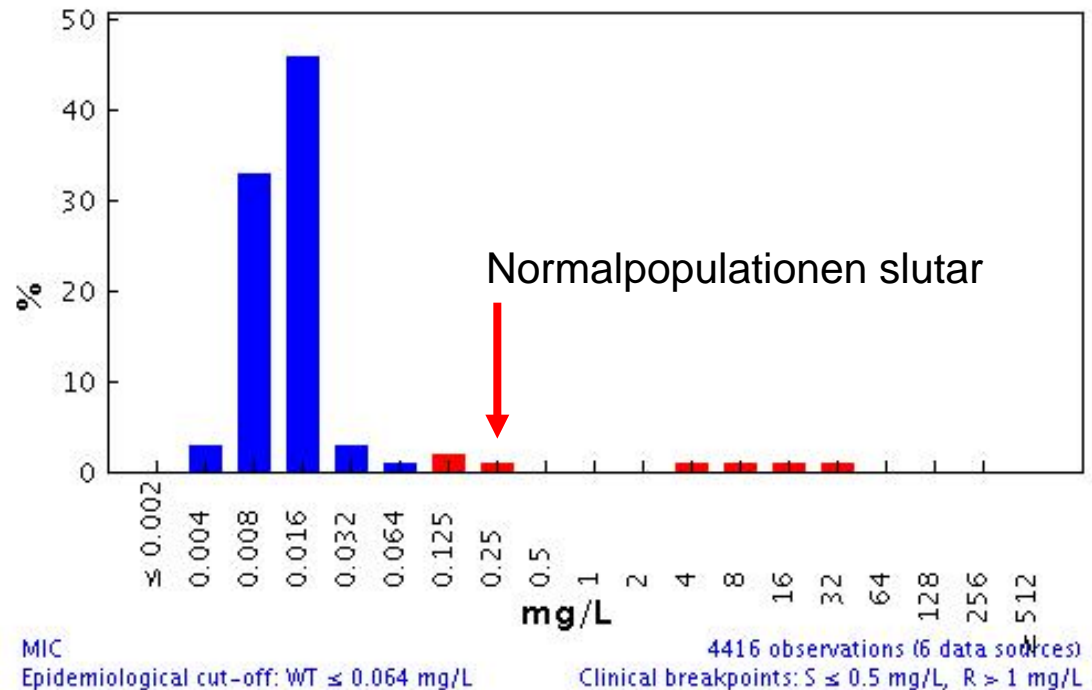


Olika definitioner på resistens!

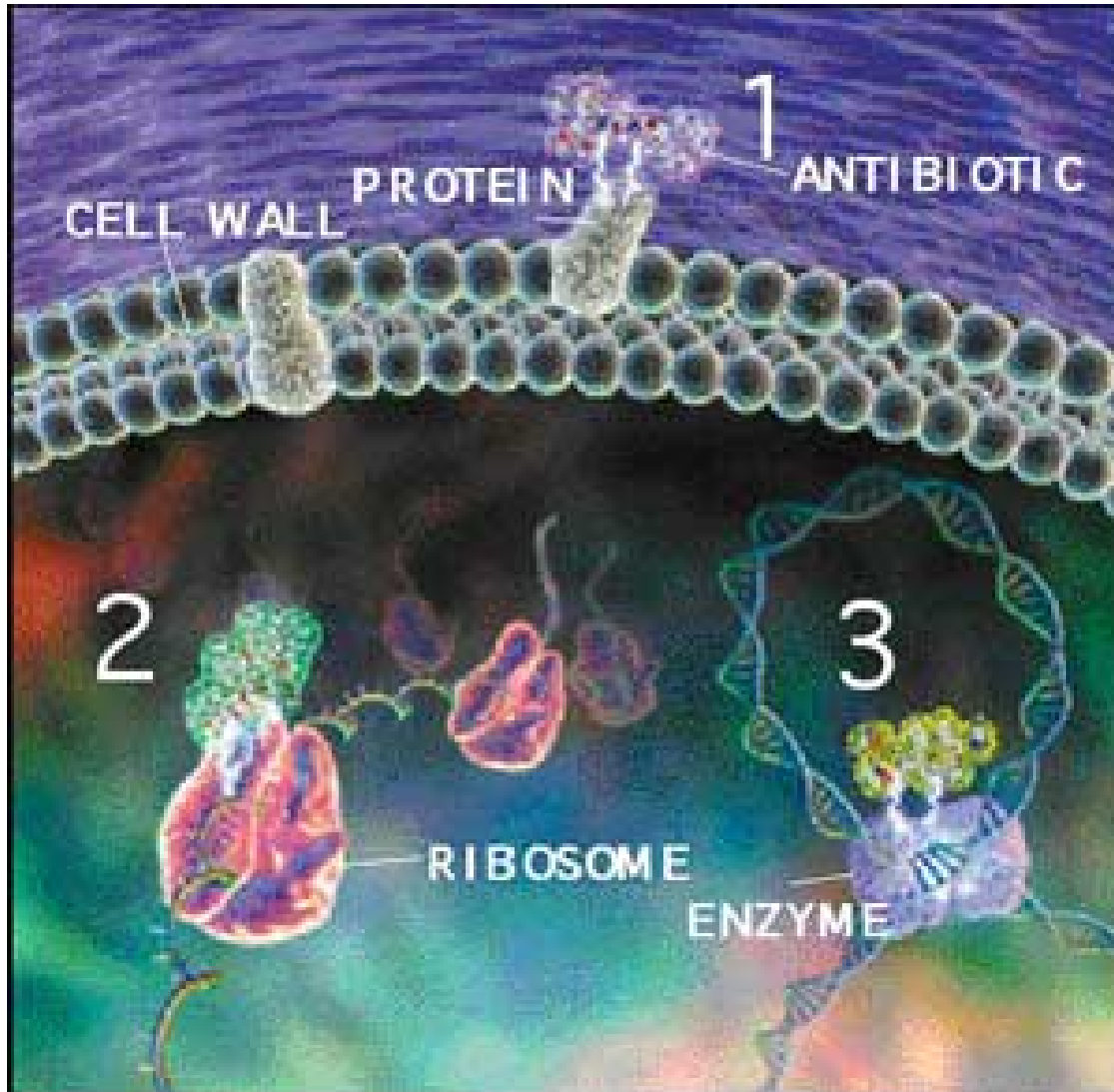
Resistens

- **Molekylärbiologisk:**
frånvaro av resistensgener
- **Bakteriologisk:**
tillhör ej normalpopulationen
- **Klinisk:**
hög sannolikhet för terapivikt

Ciprofloxacin / Escherichia coli
Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database
EUCAST



Antibiotikar – hur verkar de?

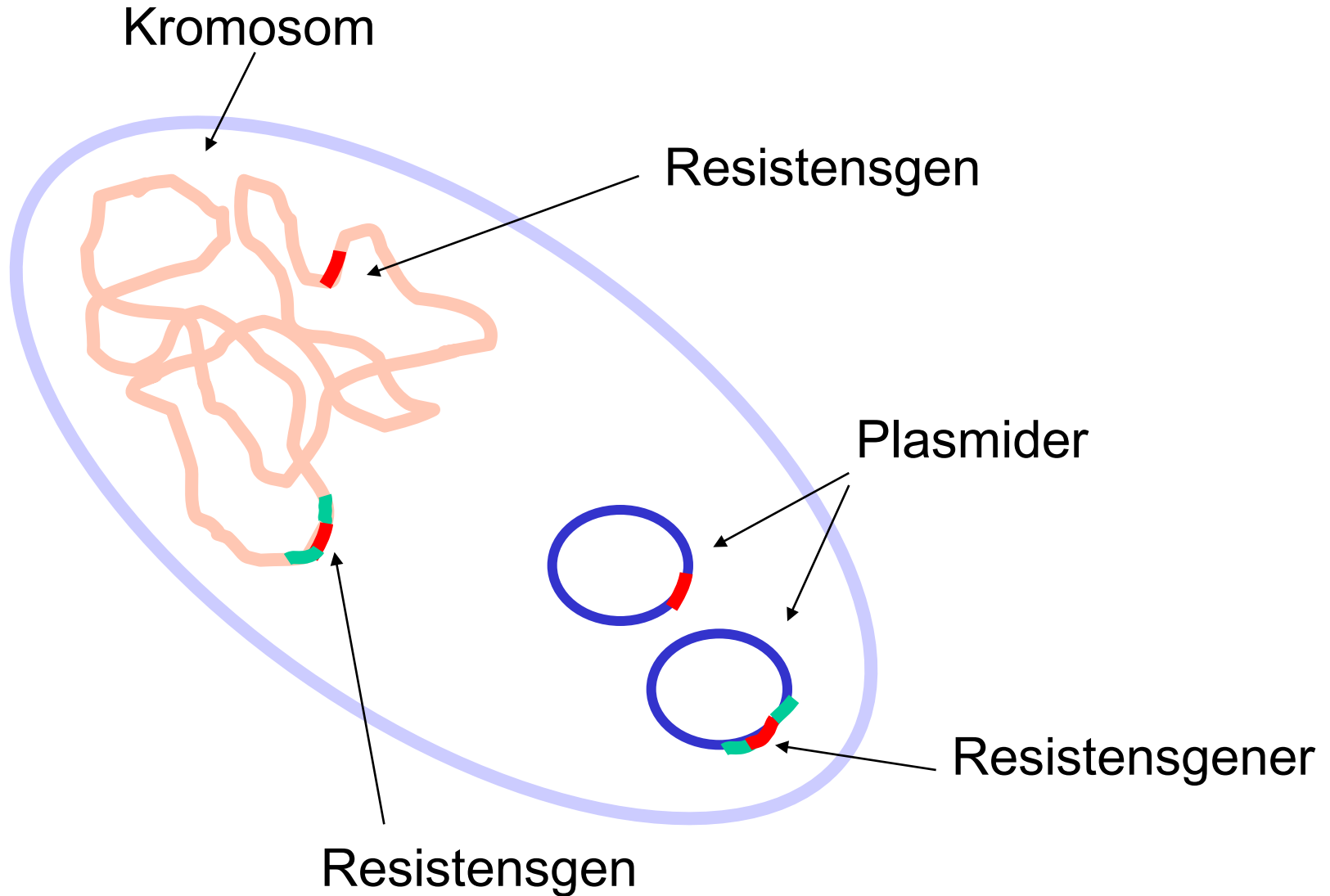


1. Blockerar cellväggsbildningen
2. Blockerar ribosomer
3. Blockerar DNA

Förvärvade resistensmekanismer

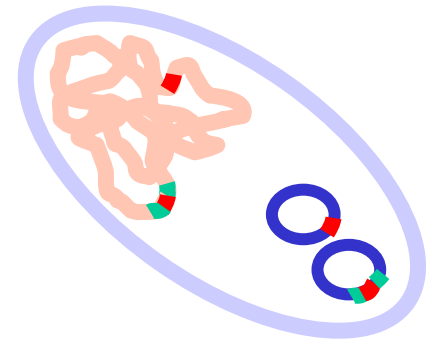
1. Förändrad målstruktur
2. Förändrad genomsläplighet
3. Bildar enzymer
4. m fl
5. Kombinationer av dessa

Förvärvade resistensgener



Hur uppstår förvärvad resistens?

- slumpartade punktmutationer
- förvärvar plasmider med resistensgen(er)
- gener byter plats



Resistensgeners ursprung ?

- ekosystem med antibiotika-
producerande mikroorganismer
→ skyddsmekanism hos egna
eller andra arter
→ resistensgen utvecklats
→ genen överförs till andra arter
- mutationer i gener med
ursprungligen annan funktion
→ ny resistensgen

- ?

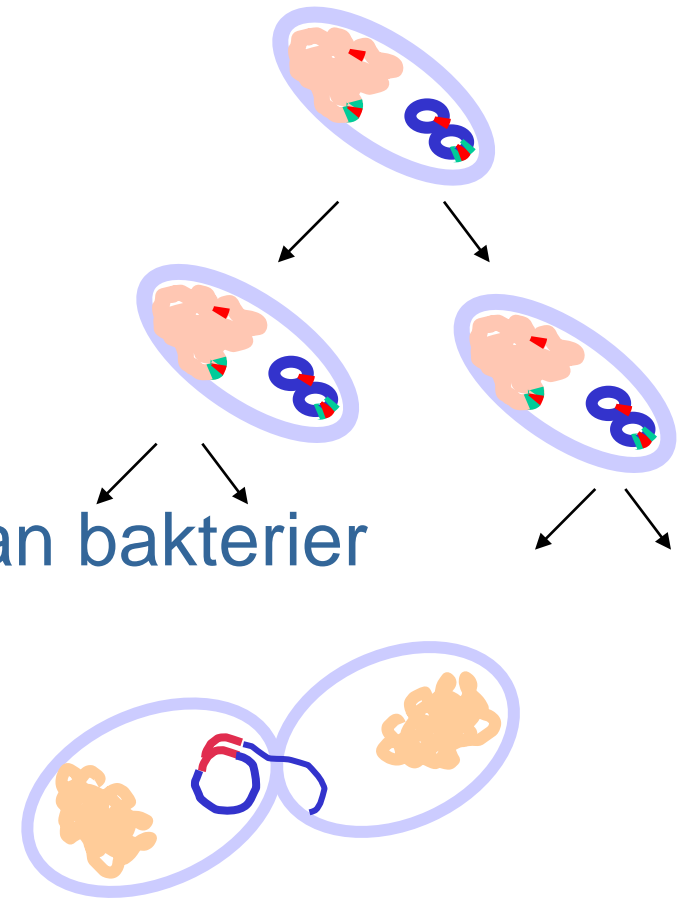


4 miljoner år,

Lechuguilla caves, New Mexico,
Bhular K, PLoS, april 2011

Hur överförs resistens?

- Genom celledelning/arv
 - inom arten
- Genetiskt material överförs mellan bakterier
 - inom och mellan arter
 - t ex ESBL-bärande plasmid
Klebsiella → E.coli
- Resistenta stammar överförs mellan individer
 - framgångsrika kloner:
E. coli ST131 med ESBL
K. pneum ST258 med KPC

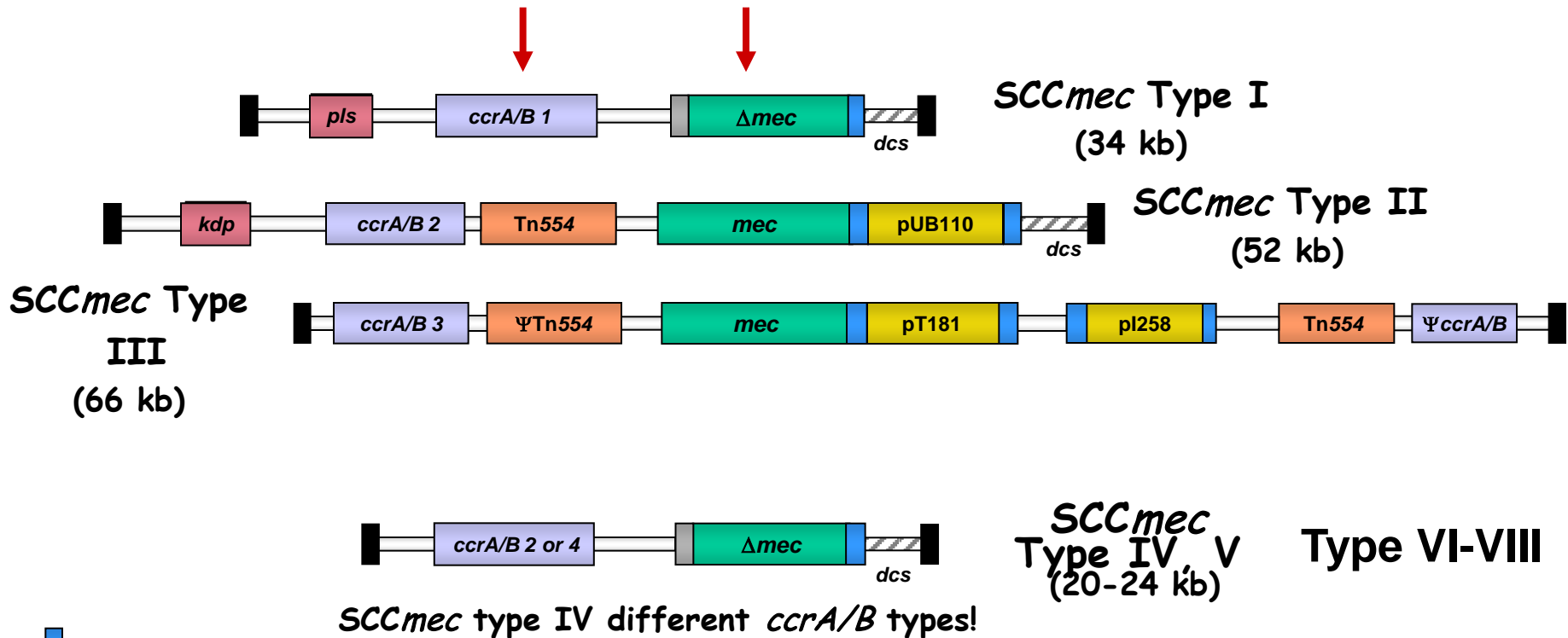


MRSA

Staph. Casette chromosome mec-typ

CCR-gen komplex

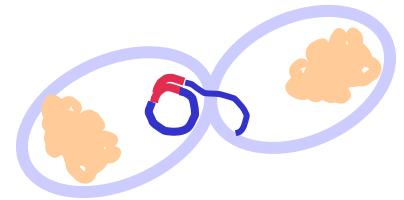
Mec gen complex (A,B,C)



- IS431
- ΨIS1272
- 15 bp direct repeats

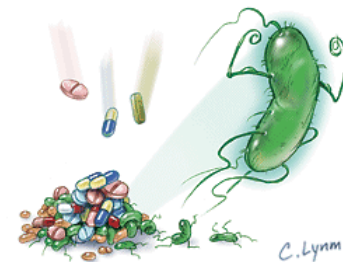
Blir alla bakterier resistenta?

- vissa bakteriearter ännu ingen resistens
 - Grupp A streptokocker och penicillin
- vissa bakteriearter snabbt resistenta
- resistens mot en sorts antibiotika → flera sorters antibiotika → multiresistens
 - korsresistens
 - flera gener på samma plasmid



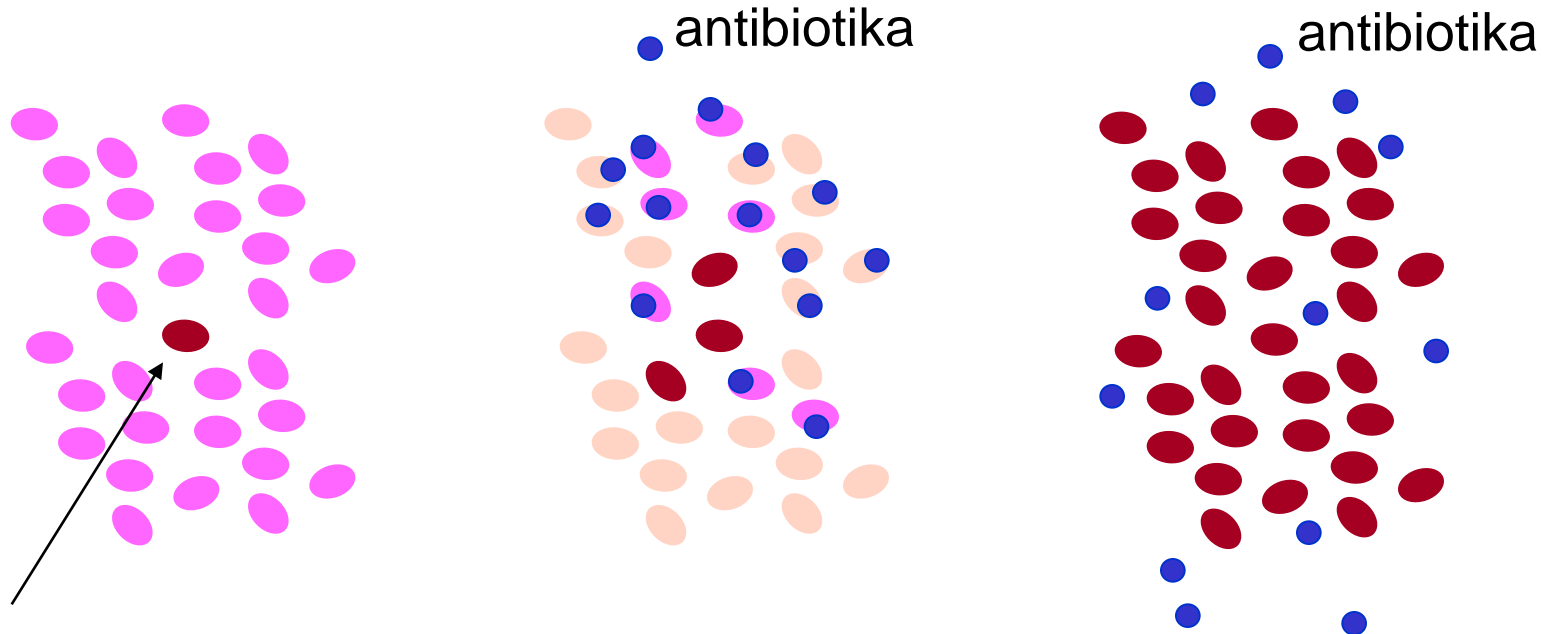
Blir bakterierna resistenta under pågående kur ?

- sällan mot de som orsakar den aktuella infektionen
- kuren påverkar bakteriefloran
-resistent nästpåföljande infektion



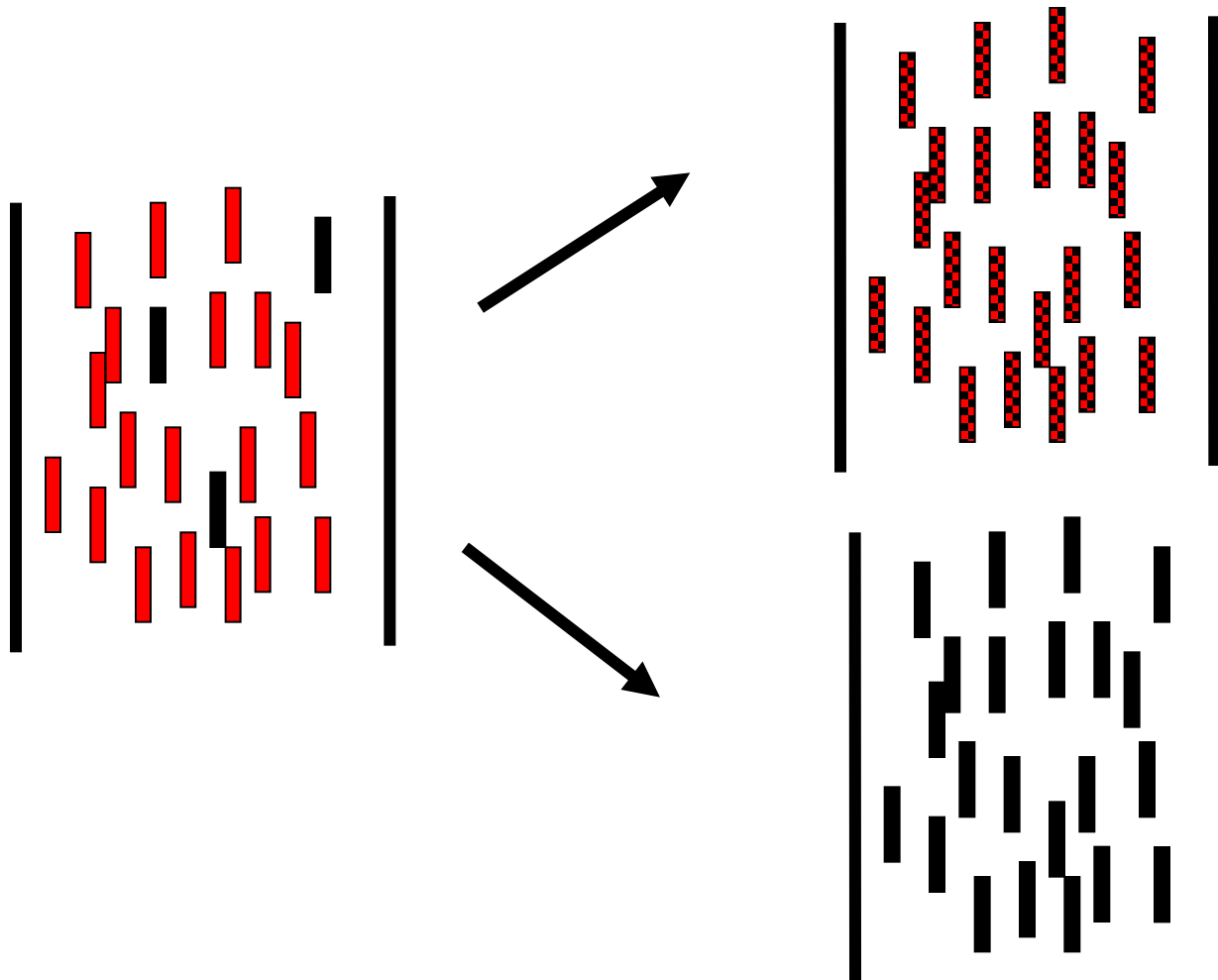
Selektionstryck

Resistenta bakterier anrikas och sprids i närvaro av antibiotika

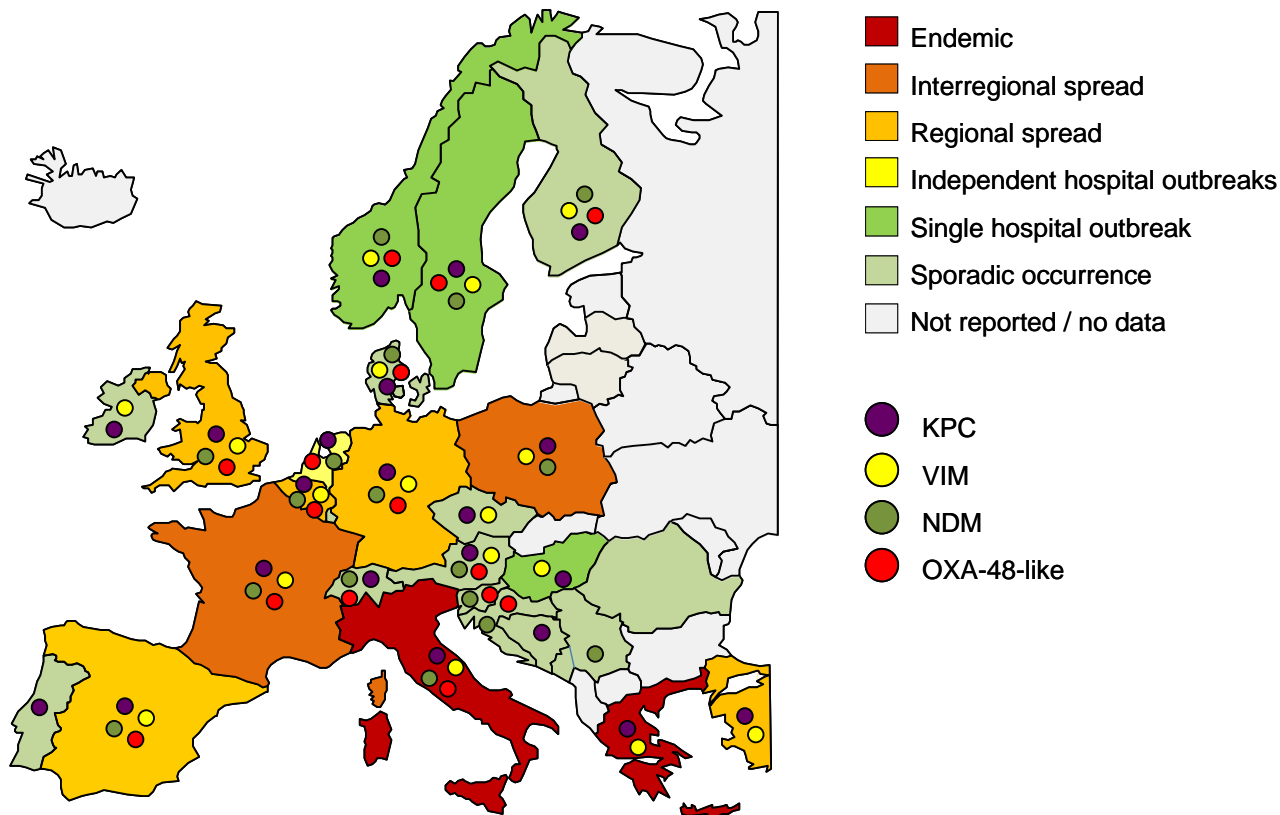


bakterie som utvecklat resistens

Selektion av resistens



ESBL_{CARBA} i Europa – samtlige infektionstyper



Karbapenemresistens

■ Metallo beta lactamas (MBL)

- pseudomonas, acinetobacter, stenotrophomonas (VIM, IMP; NDM-1)
- Enterobacteriaceae (NDM-1, VIM)

■ Karbapenemaser (KPC -2, 3 m fl)

- K. pneumoniae och E. coli

■ Oxacillinaser (OXA-48 m fl)

meropenem: lapp= I/R, **MIC>0,25 mg/L (S)**
(ertapenem: R, imipenem: sämre än meropenem)

OBS!

■ Poriner, (pumpar) + AmpC o/e ESBL

- Enterobacter, E.coli, K. pneumoniae
- Pågående karbapenembehandling

New Dehli Metallobetalactamas-1

Lancet Infect Dis 2010;10: 597–602

Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study

Karthikeyan K Kumarasamy, Mark A Toleman, Timothy R Walsh, Jay Bagaria, Fafhana Butt, Ravikumar Balakrishnan, Uma Chaudhary, Michel Doumith, Christian G Giske, Seema Irfan, Padma Krishnan, Anil VKumar, Sunil Maharjan, Shazad Mushtaq, Tabassum Noorie, David L Paterson, Andrew Pearson, Claire Perry, Rachel Pike, Bhargavi Rao, Ujjwayini Ray, Jayanta B Sarma, Madhu Sharma, Elizabeth Sheridan, Mandayam A Thirunarayan, Jane Turton, Supriya Upadhyay, Marina Warner, William Welfare, David M Livermore, Neil Woodford

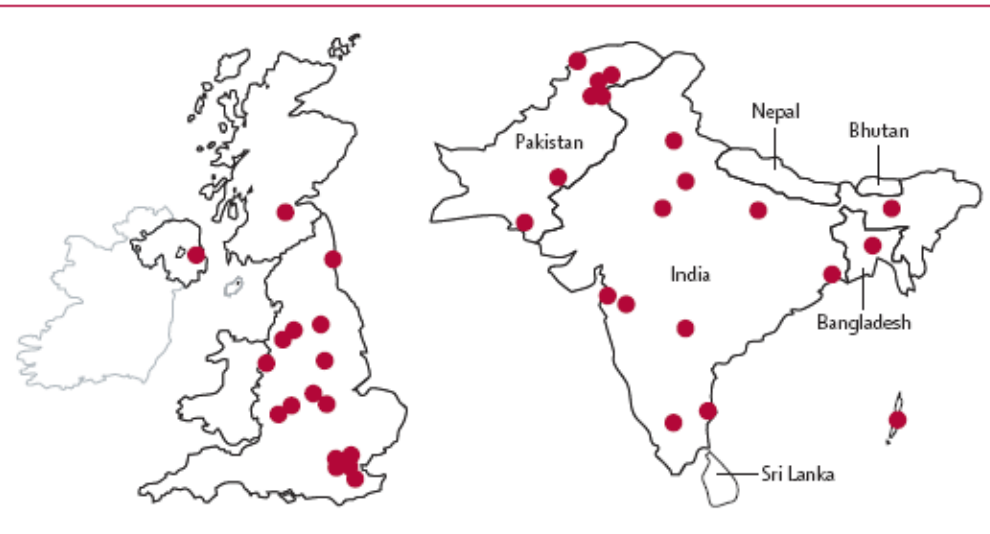


Figure 5: Distribution of NDM-1-producing Enterobacteriaceae strains in Bangladesh, Indian, Pakistan, and the UK

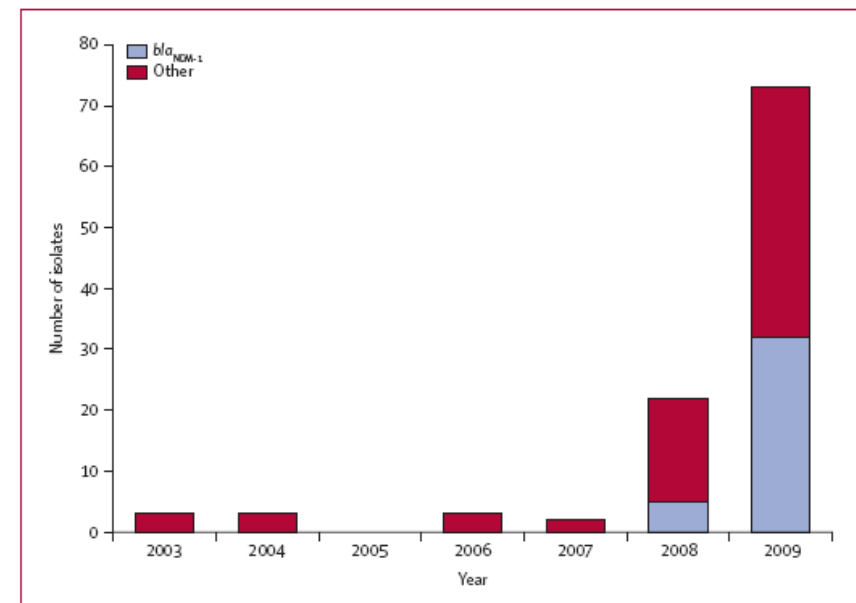


Figure 1: Numbers of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae referred from UK laboratories to the UK Health Protection Agency's national reference laboratory from 2003 to 2009

The predominant gene is bla_{NDM-1} which was first identified in 2008. The other group includes diverse producers of KPC, OXA-48, IMP, and VIM enzymes.

Vad ska vi reagera på?

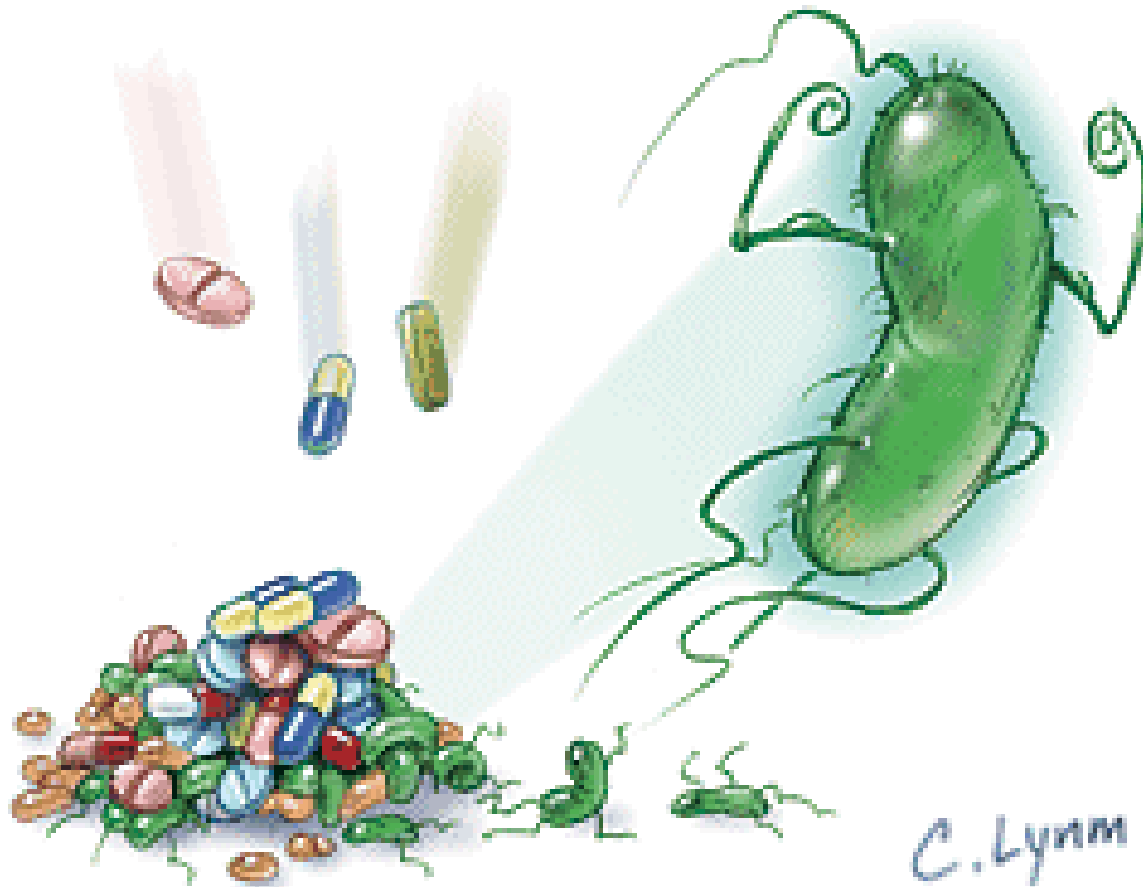
Patienten
riskfaktorerna
typ av vård

Bakterien
arten
klonen



Resistensen
mekanismen
grad av resistens

Tack för ordet



Vem får det sista