

Multiresistente bakterier og antibiotika

Olav Natås

8. september 2016

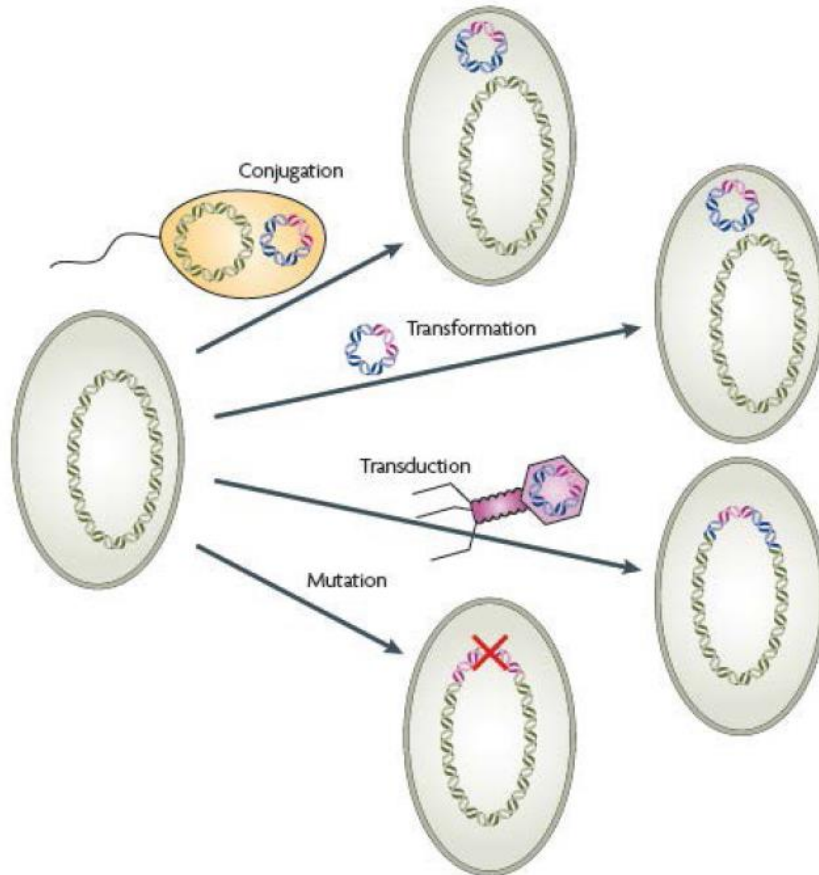
Hva er antibiotiksresistens?

«en mikroorganismes evne til å overleve effekten av ett eller flere antibiotika»

Antibiotikaresistens

- Naturlig iboende resistens
 - resistens som alle bakterier har som tilhører en art
- Ervervet resistens
 - resistens som bakterien tilegner seg

Hvordan oppstår ervervet resistens?



Figur 3 Kilde (Andersson and Hughes, 2010)

- **Konjugasjon:** Resistensgener bæres av genetiske elementer som kalles plasmider, og overføring skjer ved celle-til-celle-kontakt. Plasmidene oppformerer uavhengig av vertscellens formering.
- **Transformasjon:** Fritt DNA fra døde bakterier tas opp av andre bakterier. Gener for resistens følger med.
- **Transduksjon:** Virus som smitter bakterier, såkalte bakteriofager, kan også ha gener for resistens. I bakteriene inkorporeres disse genene i bakteriens DNA. Bakteriofagene kan også ta med seg resistensgener fra en bakterie til en annen.
- **Mutasjon:** Forandringer i DNA i forbindelse med formering av bakterien (uten tilførsel av DNA fra andre bakterier eller omgivelsene)

Farlige antibiotika-resistente bakterier

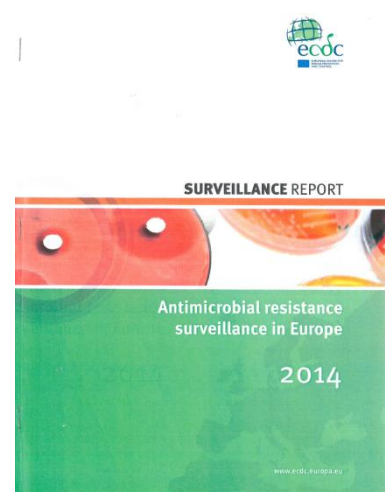
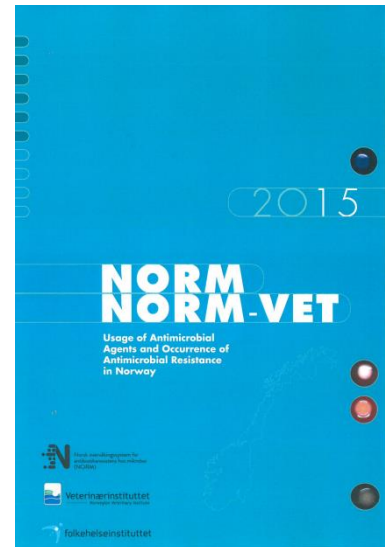
- **MRSA** (meticillin-resistente *Staphylococcus aureus*)
- **ESBL**-produserende tarmbakterier, Enterobacteriaceae (extended-spektrum β -laktamaser)
- **VRE** (vancomycin-resistente enterokokker)
- Multiresistente *Pseudomonas*
- Multiresistente *Acinetobacter*
- *Multiresistente Mycobakterier*
- *Resistente pneumokokker*
- *Resistente gonokokker*

Hva er MRSA (meticillin resistent Staphylococcus aureus)

- MRSA har overflatereseptoren PBP2a som penicillininer ikke binder seg til
- PBP2a som er en transpeptidase er viktig for celleveggsyntesen
- Når penicilliner ikke binder seg til PBP2a vil transpeptidasen virke og bakterien være i stand til å formere seg

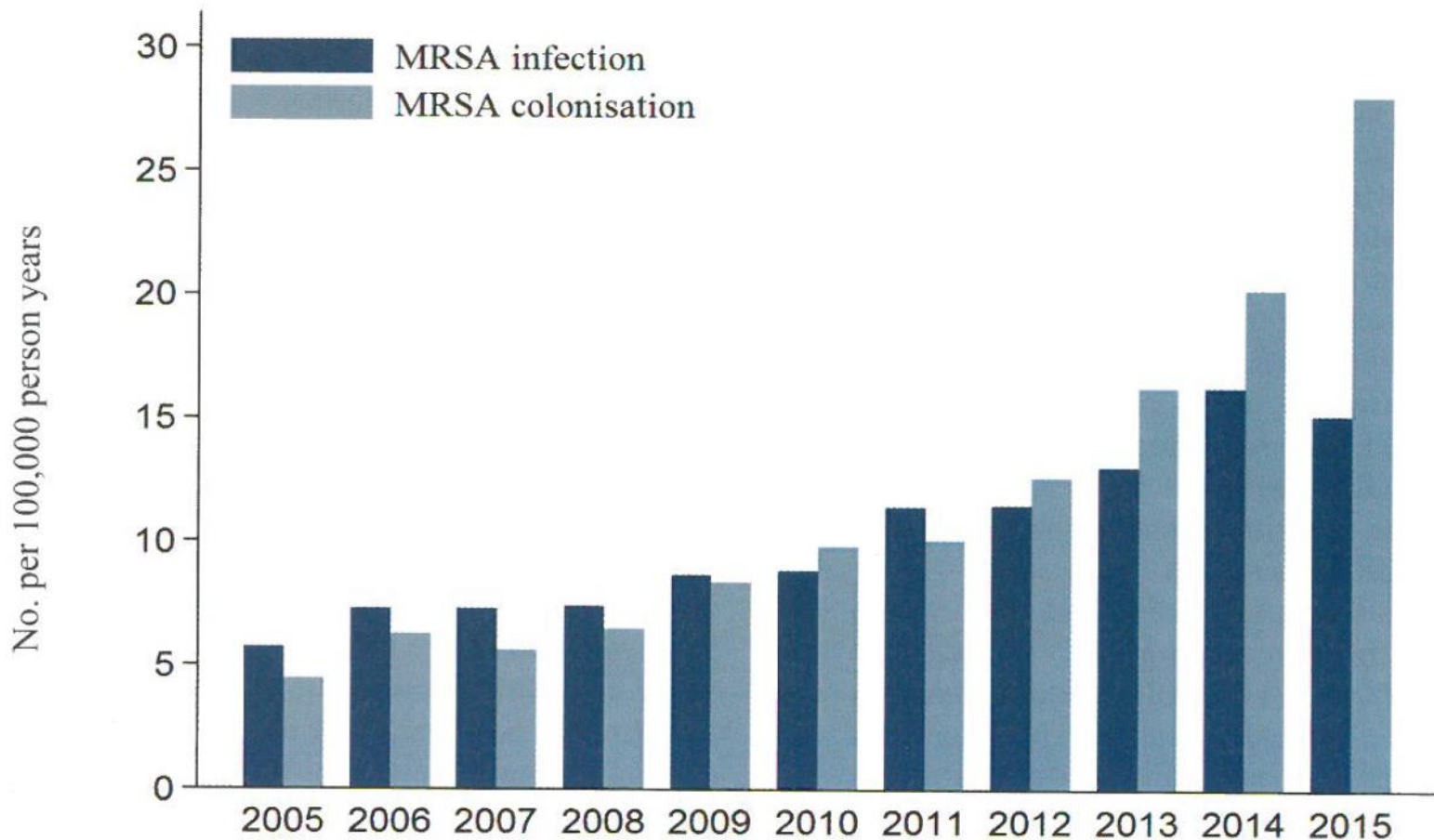
Overvåking av antibiotika-resistens

- Statistikk ved det enkelte sykehus
- **NORM** – Norsk Overvåkingssystem for Resistens hos Mikrober (Tromsø)
- **EARS-Net** – European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (ECDC, Stockholm)

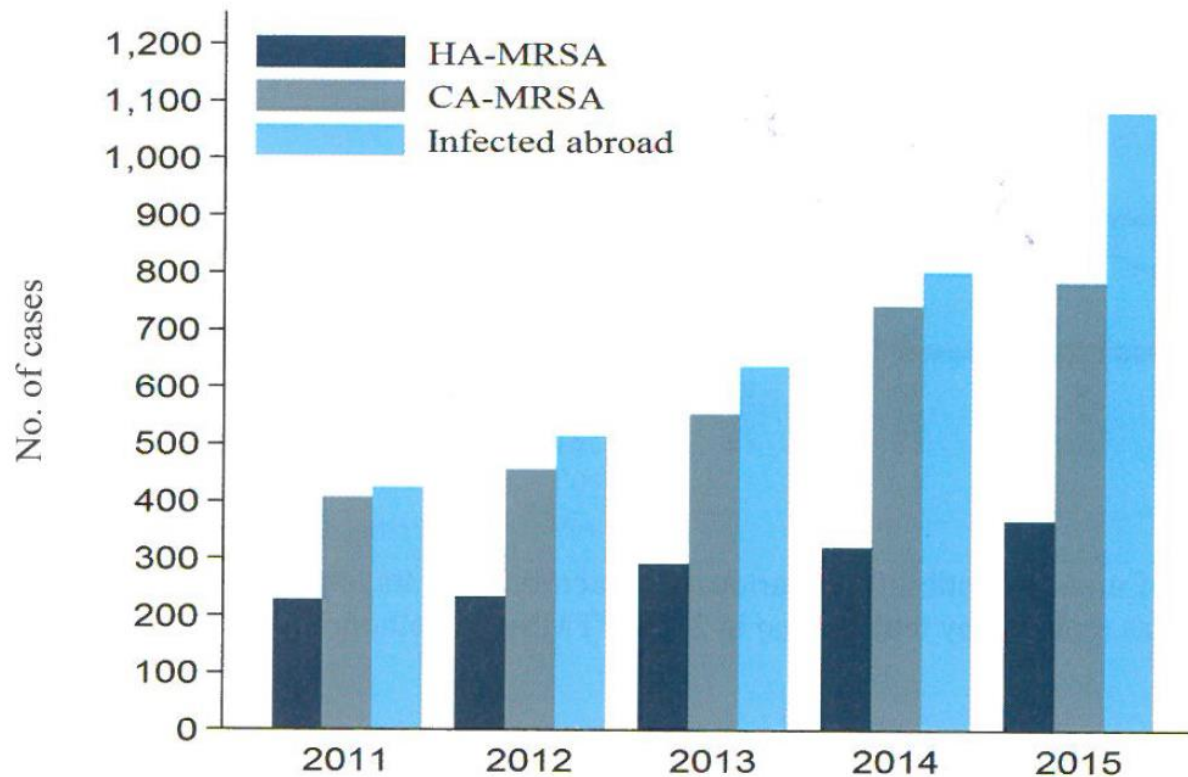


MRSA

Antall MRSA tilfeller per 100 000 personer og år i Norge – infeksjon og kolonisering



Rapporterte MRSA infeksjoner og kolonisering i Norge – helse assosiert (HA), samfunns assosiert (CA) og importerte tilfeller



MRSA – utbredelse i Norge 2015

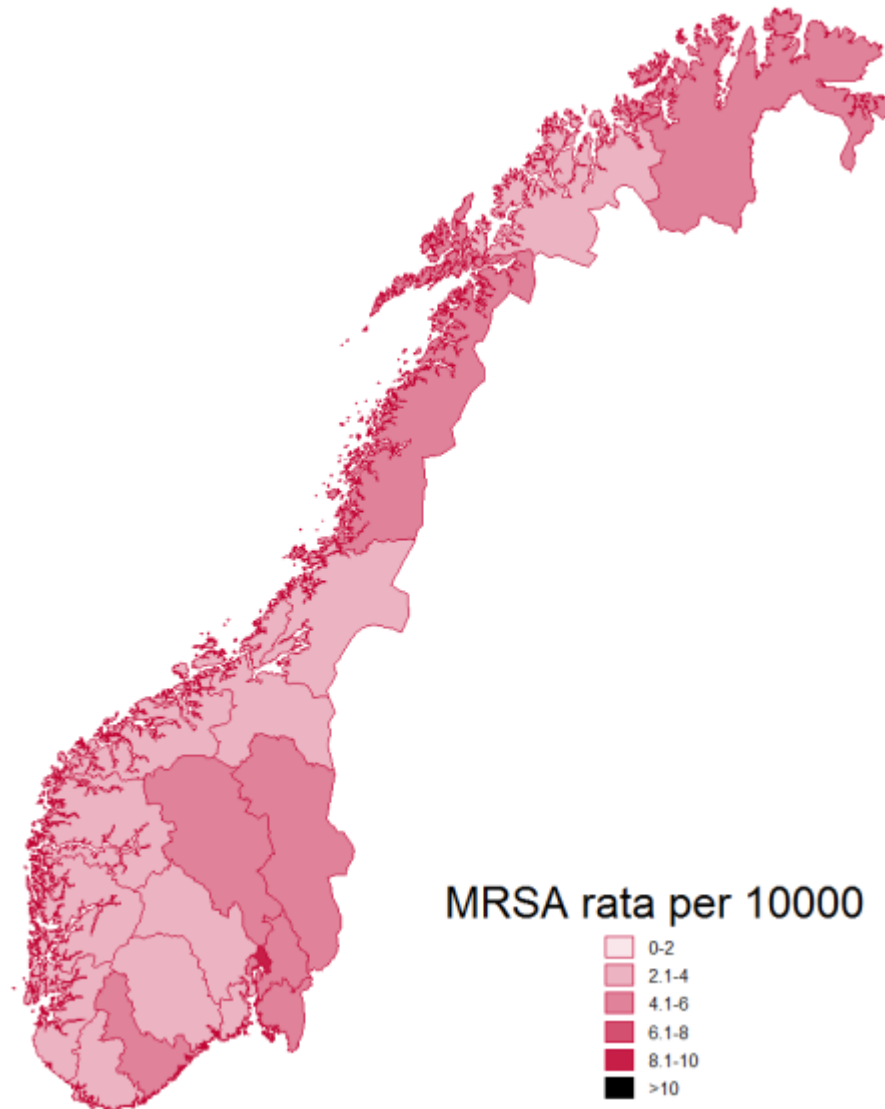
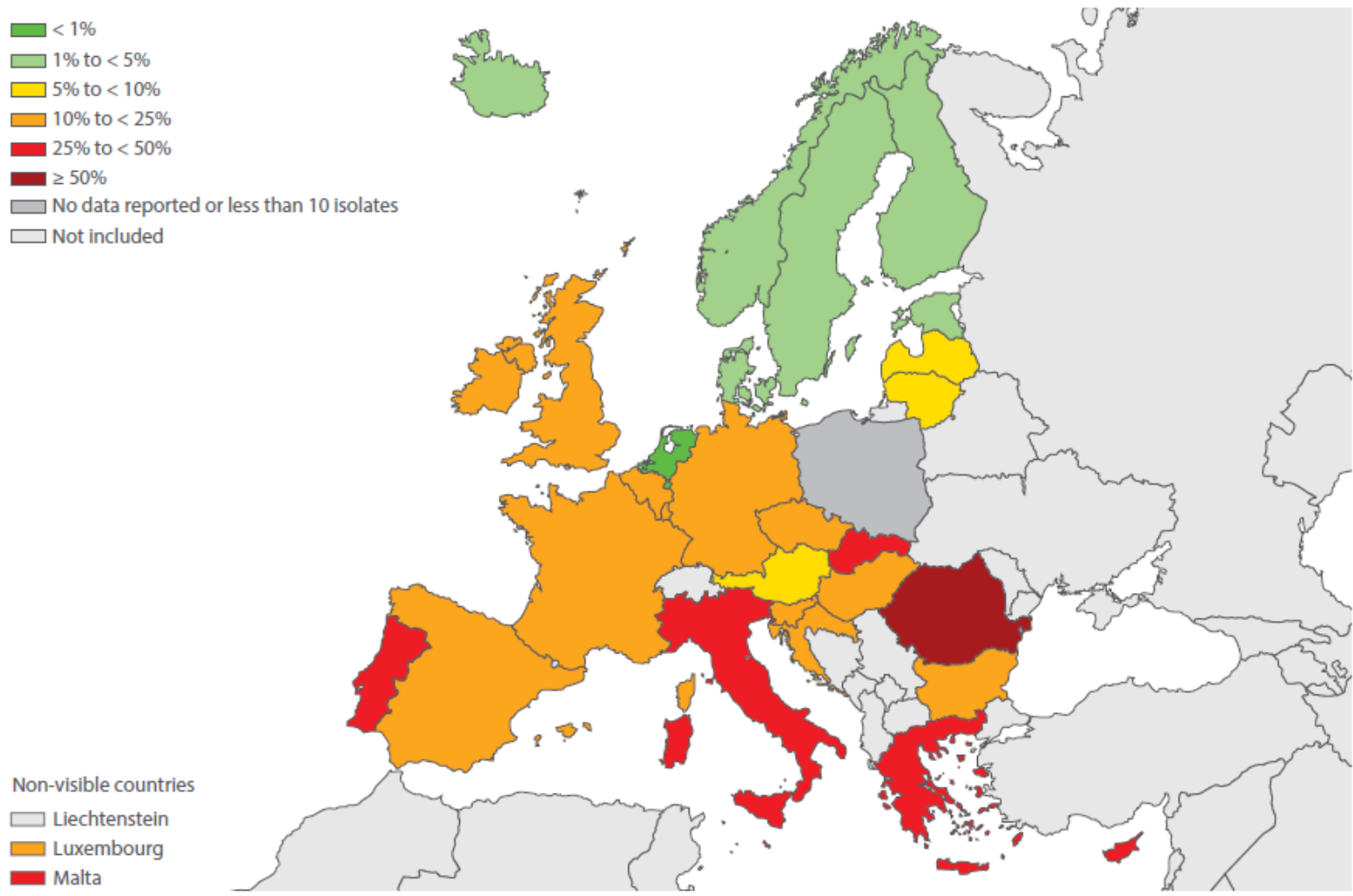


Figure 3.23. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2014



Screening på MRSA

4.1 Undersøkelse ved innleggelse og før arbeid

Ved innleggelse og før pasientrettet arbeid i sykehus tas MRSA-prøve av **alle** som:

- tidligere har fått påvist MRSA, men ikke senere hatt tre negative kontrollprøver,

eller som i løpet av siste 12 måneder har:

- fått påvist MRSA (selv om senere kontrollprøver har vært negative), eller
- bodd i samme husstand som MRSA-positive, eller
- hatt nær kontakt med MRSA-positive uten å bruke beskyttelsesutstyr⁴,

eller som i løpet av siste 12 måneder har vært i land utenfor Norden og der har:

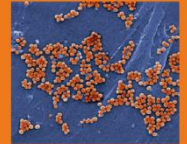
- vært innlagt i helseinstitusjon, eller
- fått omfattende undersøkelse eller behandling i en helsetjeneste⁵, eller
- arbeidet som helsearbeider⁶, eller
- oppholdt seg i barnehjem eller flyktningleir⁷.

I tillegg tas MRSA-prøve av alle som har kliniske symptomer på hud-/sårinfeksjon, kroniske hudlidelser eller innlagt medisinsk utstyr gjennom hud eller slimhinner, og som i løpet av siste 12 måneder har:

- oppholdt seg sammenhengende i mer enn 6 uker i land utenfor Norden

MRSA-veilederen

Nasjonal veileder for å forebygge spredning av meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) i helseinstitusjoner



Nasjonalt folkehelseinstitutt
og Helsedirektoratet
Juni 2009

Status på kartleggingen av LA-MRSA (Livestock Associated MRSA) i Norge



Resultater fra MRSA-overvåkningen i Norge:

(Sist oppdatert: 11.04.2016)

År	Antall besetninger testet	Antall positive besetninger
Foreløpige resultater for 2016	365	5
2015	805	35*

*En besetning består av sau og en besetning består av storfe.

Antall LA-MRSA (Livestok Assosiated MRSA) av total MRSA

År	Antall LA MRSA (%)	Totalt antall MRSA
2011	2 (0,2 %)	1060
2012	5 (0,4 %)	1206
2013	46 (3,1 %)	1483
2014	25 (1,3 %)	1869
2015	34 (1,5 %)	2236

ESBL

Hva er ESBL (Ekstended Spektrum Beta-Lactamase) ?

- Enzymer som bakterien skiller ut og som bryter ned beta-lactam-antibiotika
 - ESBL_A bryter ned penicilliner, cefalosporiner, monobaktamer, men **ikke karbapenemer (= meropenem, ertapenem, imipenem)**
 - ESBL_{CARBA} bryter også ned **karbapenemer (= meropenem, ertapenem, imipenem)**
- ESBL-produserende bakterier er også ofte resistente mot andre typer antibiotika, dvs. multiresistente

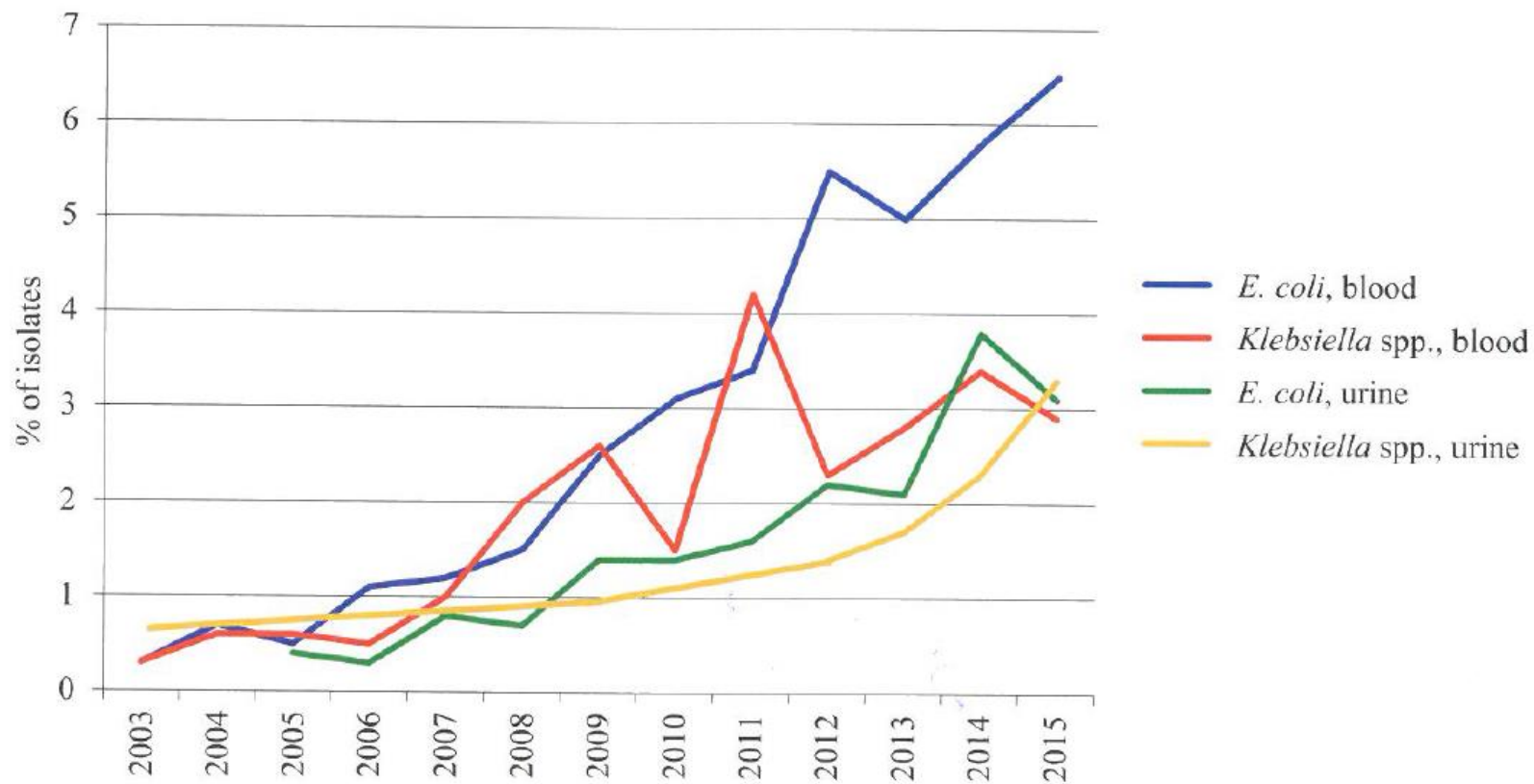


FIGURE 59. Prevalence of ESBL production among *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. isolates from blood and urine 2003-2015.

ESBL produserende E coli i europeiske land, 2012

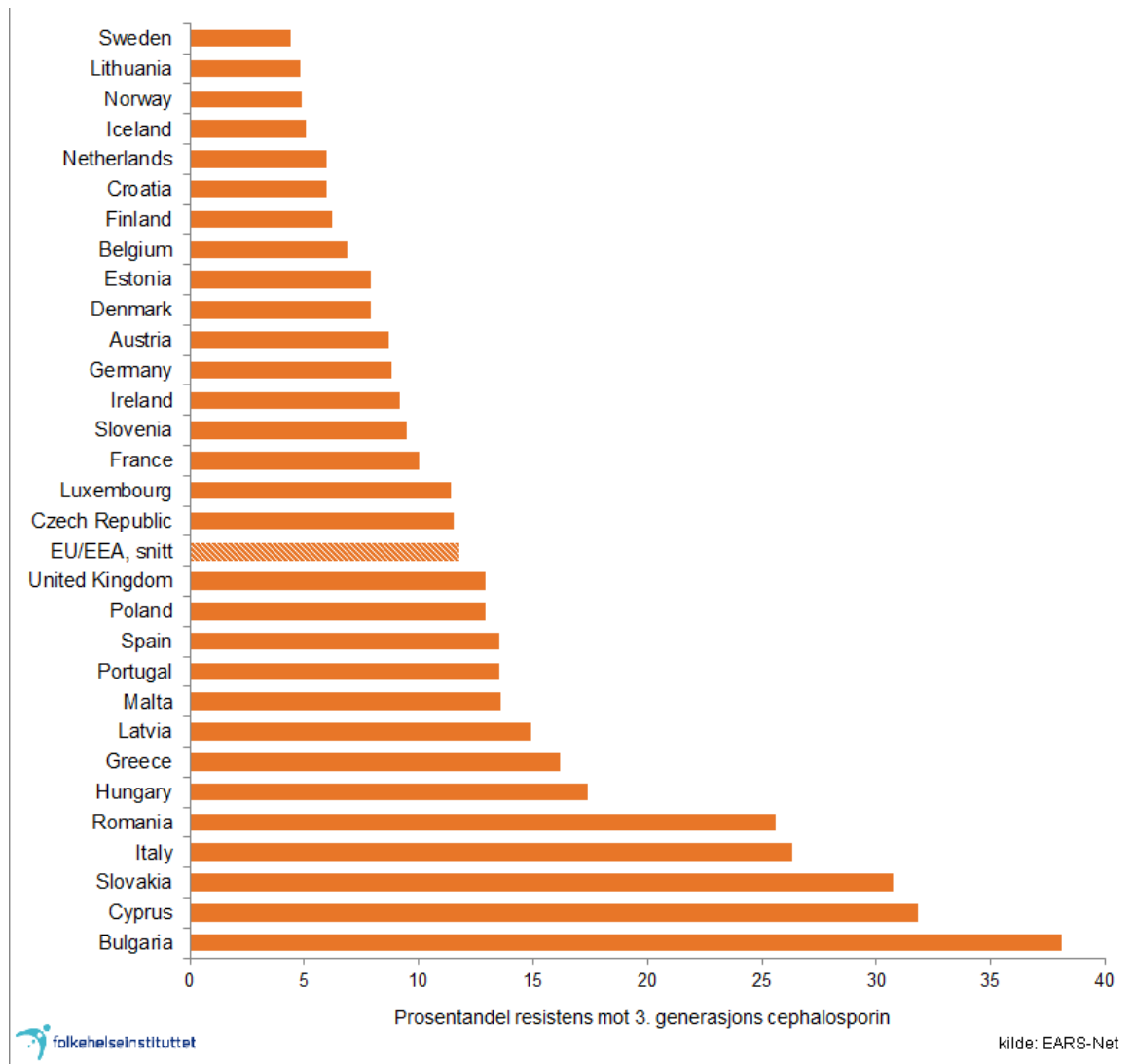


Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2014

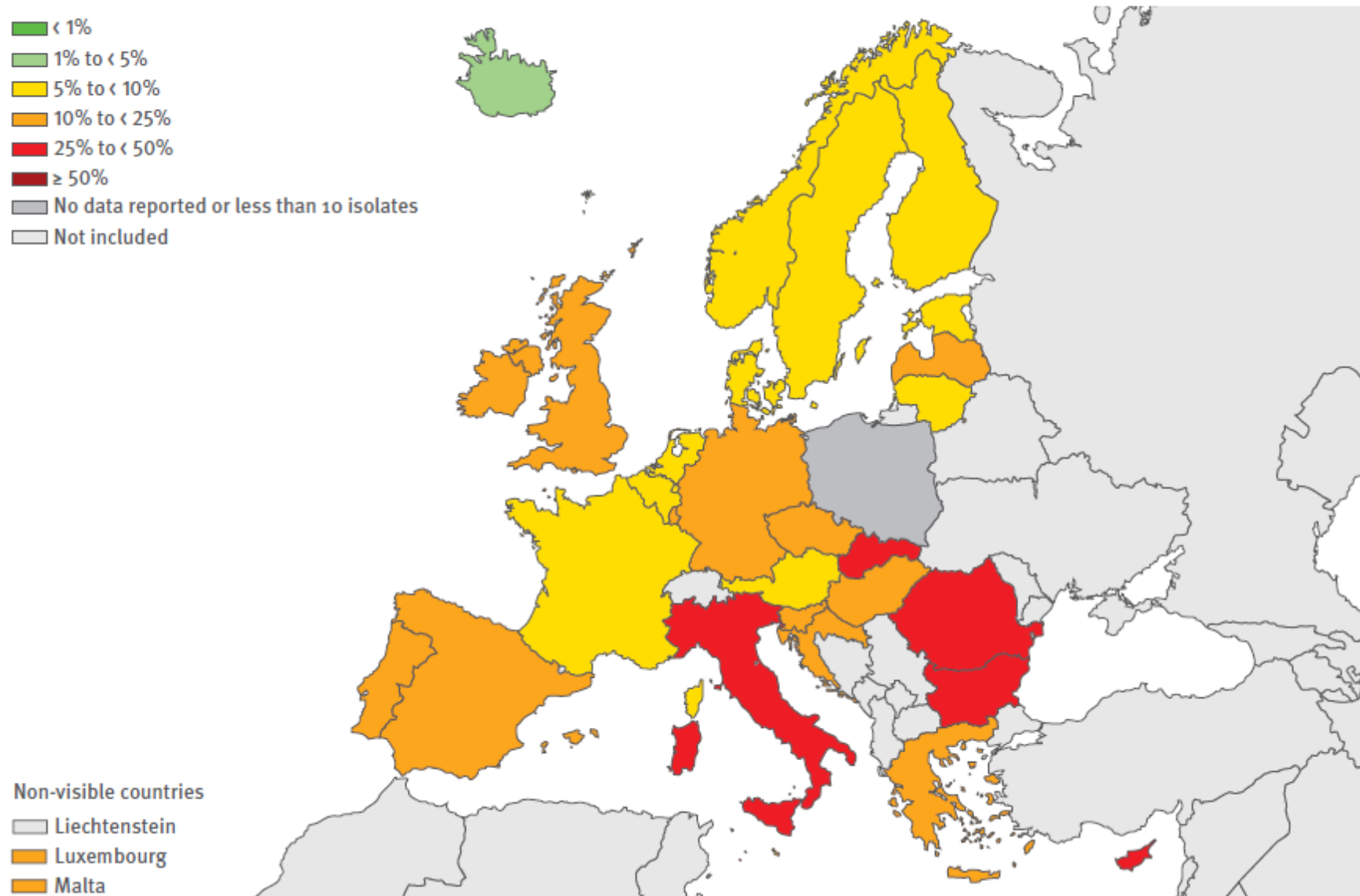


Figure 3.4. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014



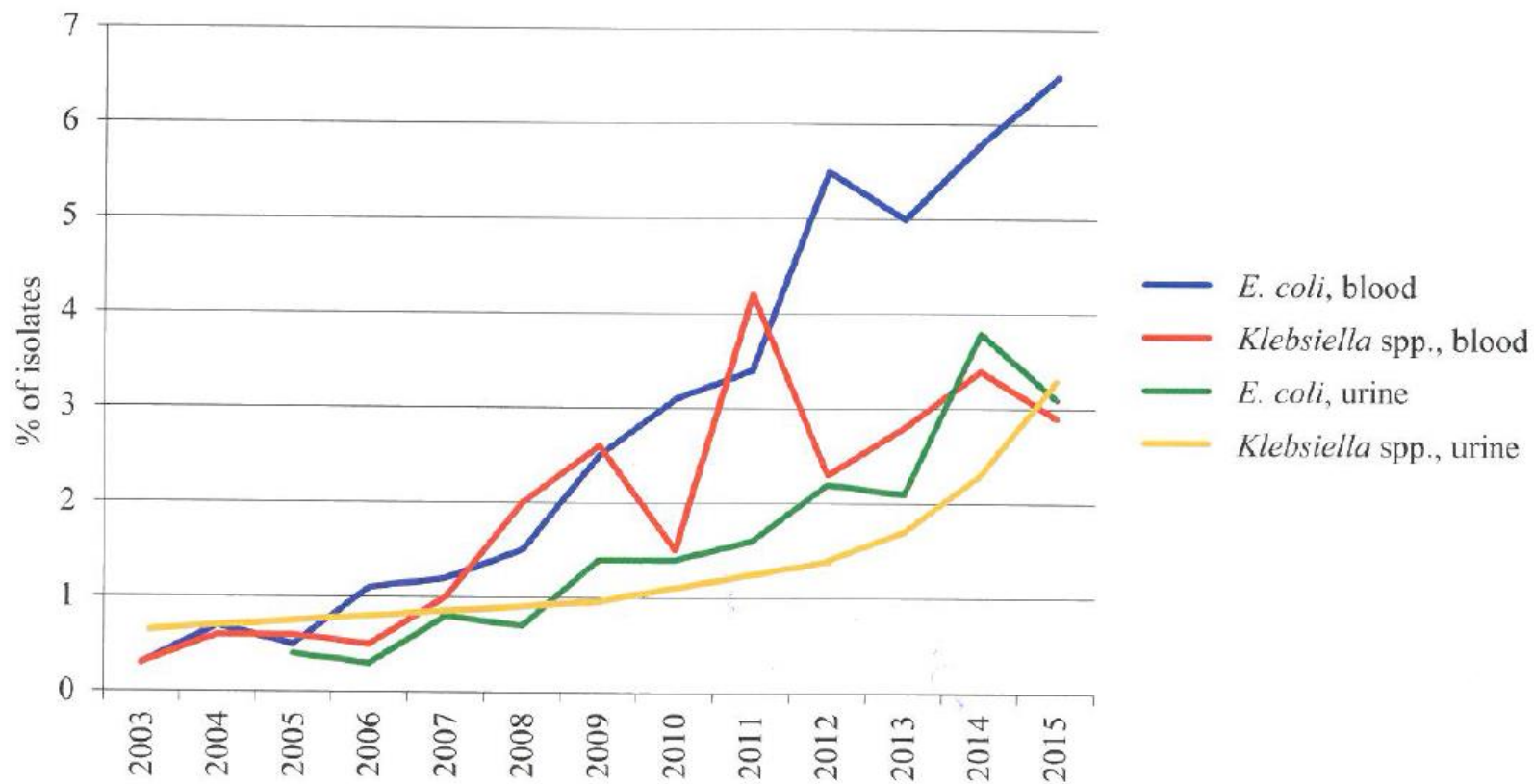


FIGURE 59. Prevalence of ESBL production among *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. isolates from blood and urine 2003-2015.

Figure 3.7. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2014

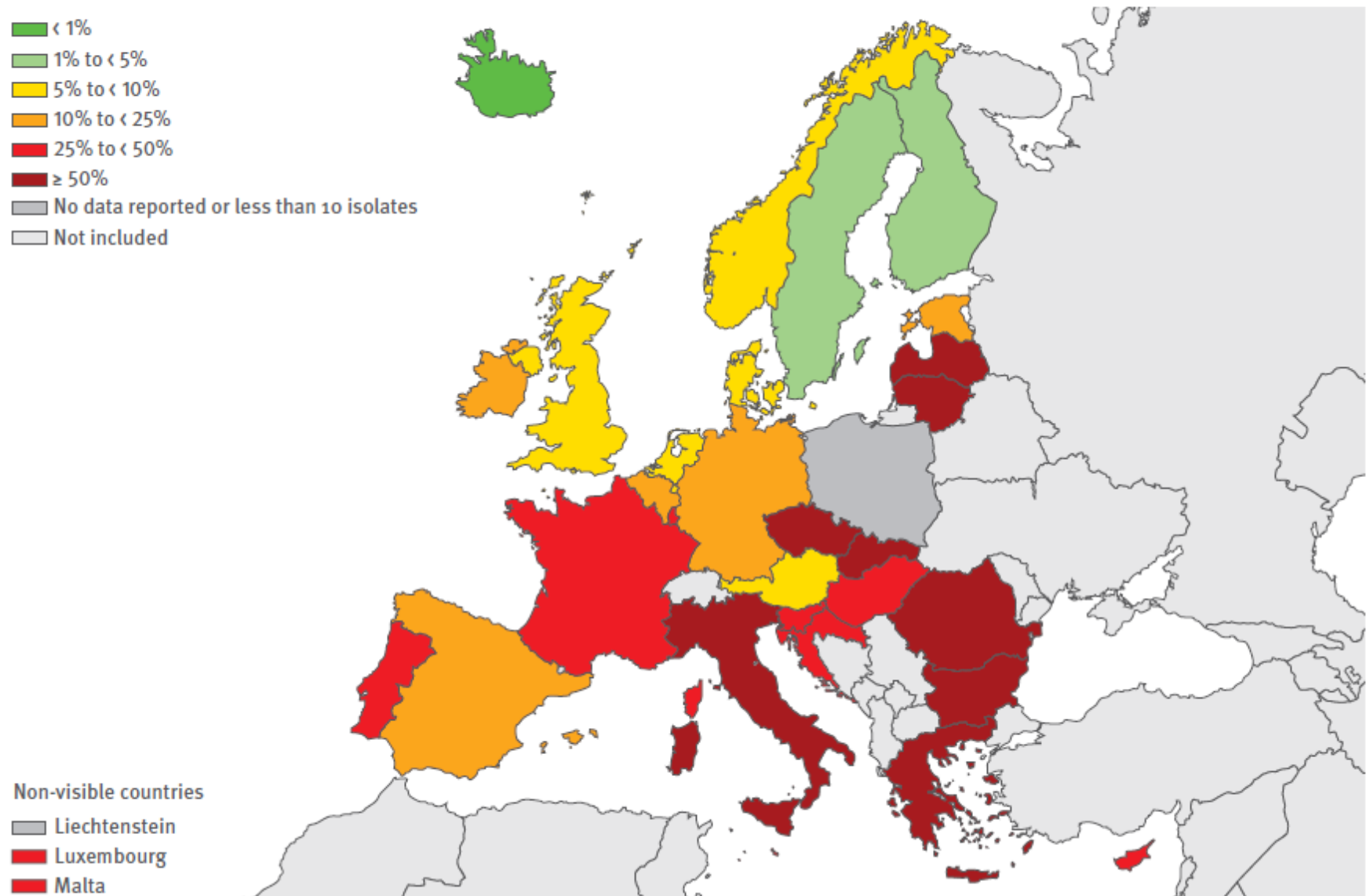
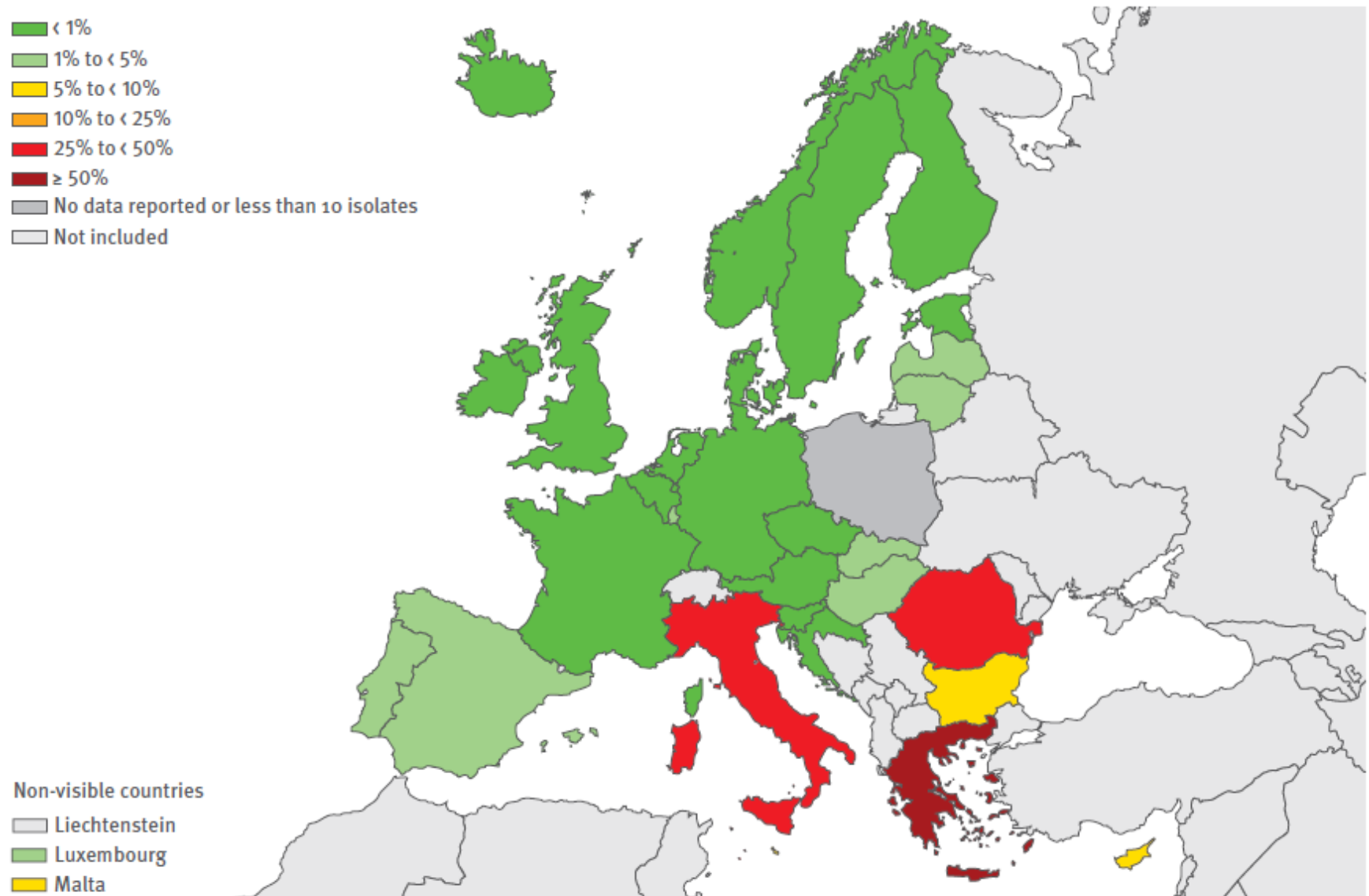
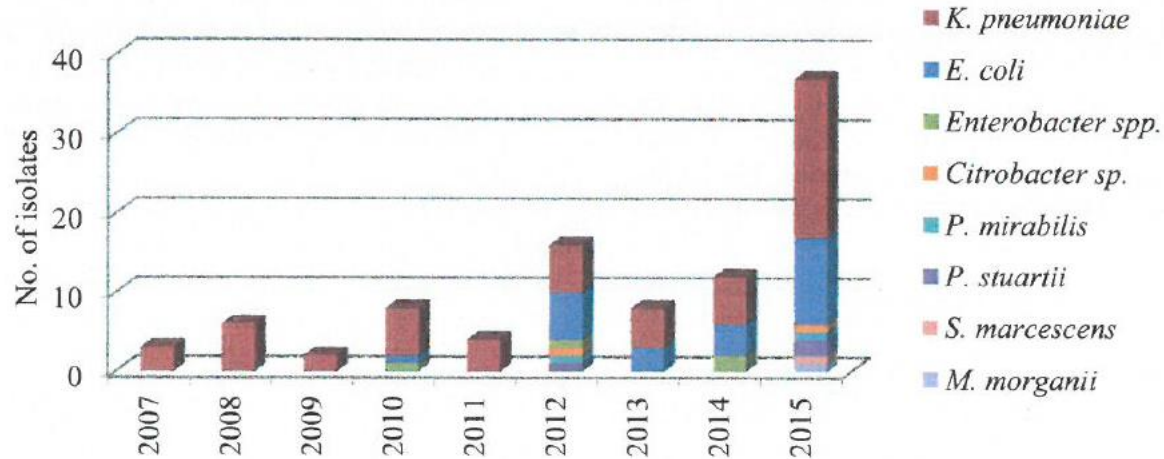


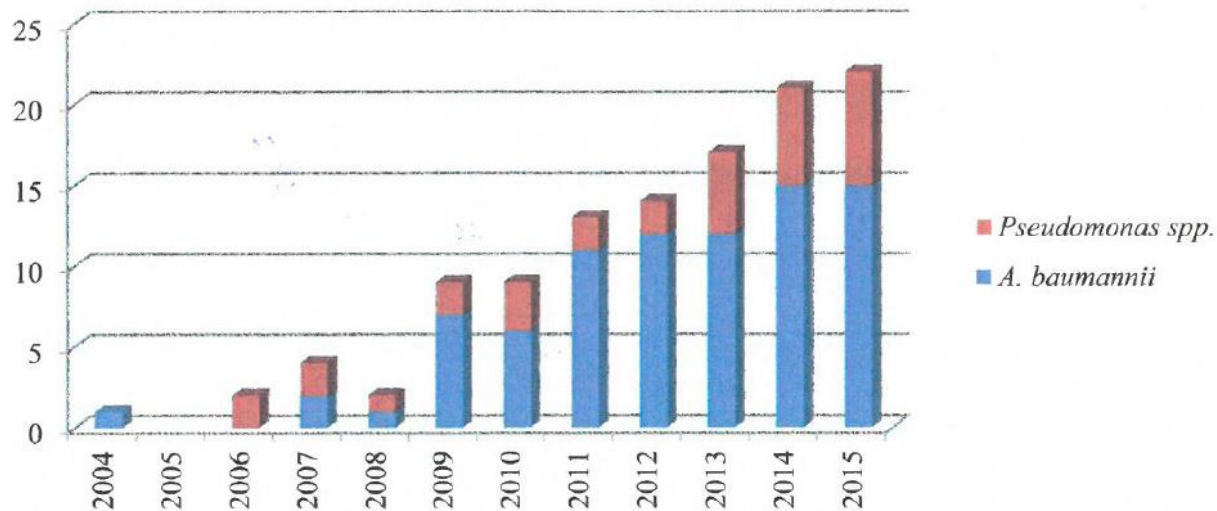
Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014



ESBL_{CARBA}-produserende bakterier rapportert i Norge



ESBL_{CARBA}-producing *Enterobacteriaceae* 2007-2015 by species.



Identified ESBL_{CARBA}-producing *Pseudomonas* spp. and *A. baumannii* in Norway 2004-2015.

Bakterier med ESBL_{CARBA} rapportert 2013-2015 i Norge

Bakterie	2013	2014	2015
<i>C. freundii</i>	0	0	1
<i>E. coli</i>	3	4	11
<i>K. pneumoniae</i>	4	5	20
<i>M. morgani</i>	0	0	1
<i>P. mirabilis</i>	0	0	1
<i>P. stuartii</i>	0	0	2
<i>S. marcescens</i>	0	0	1
<i>A. baumannii</i>	12	15	14
<i>P. aeruginosa</i>	4	6	7

Meldte tilfeller av ESBL_{KARBA} i 2015 fordelt på smittested

Diagnose	Norge	Ukjent	Utlandet
ESBL_{KARBA}	4	9	45 (78 %)
<i>C. freundii</i>	0	1	0
<i>E. coli</i>	1	3	7
<i>K. pneumoniae</i>	2	3	15
<i>M. morgani</i>	0	0	1
<i>P. mirabilis</i>	0	0	1
<i>P. stuartii</i>	0	0	2
<i>S. marcescens</i>	0	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	7
<i>A. baumannii</i>	1	2	11

Pasient med ESBL_{CARBA}, flere stammer, i tarm

Resistensbestemmelse:

Stamme	1	2	3	4
Ampicillin/amoxicillin	R	R	R	R
Trimetoprim/sulfametoksazol	R	R	R	R
Ciprofloxacin	R	R	R	R
Cefuroxim	R	R	R	R
Cefotaxim	R	R	R	R
Gentamicin	S	S	S	R
Ertapenem	R	S	R	R
Meropenem	R	S	R	S
Piperacillin/Tazobactam	R	S	R	R
Colistin	S (2)	S (1)	S (2)	S (1)
Amikacin	S (2)	S (4)	S (2)	S (8)
Fosfomycin	R (256)	R (256)	R (256)	R (256)

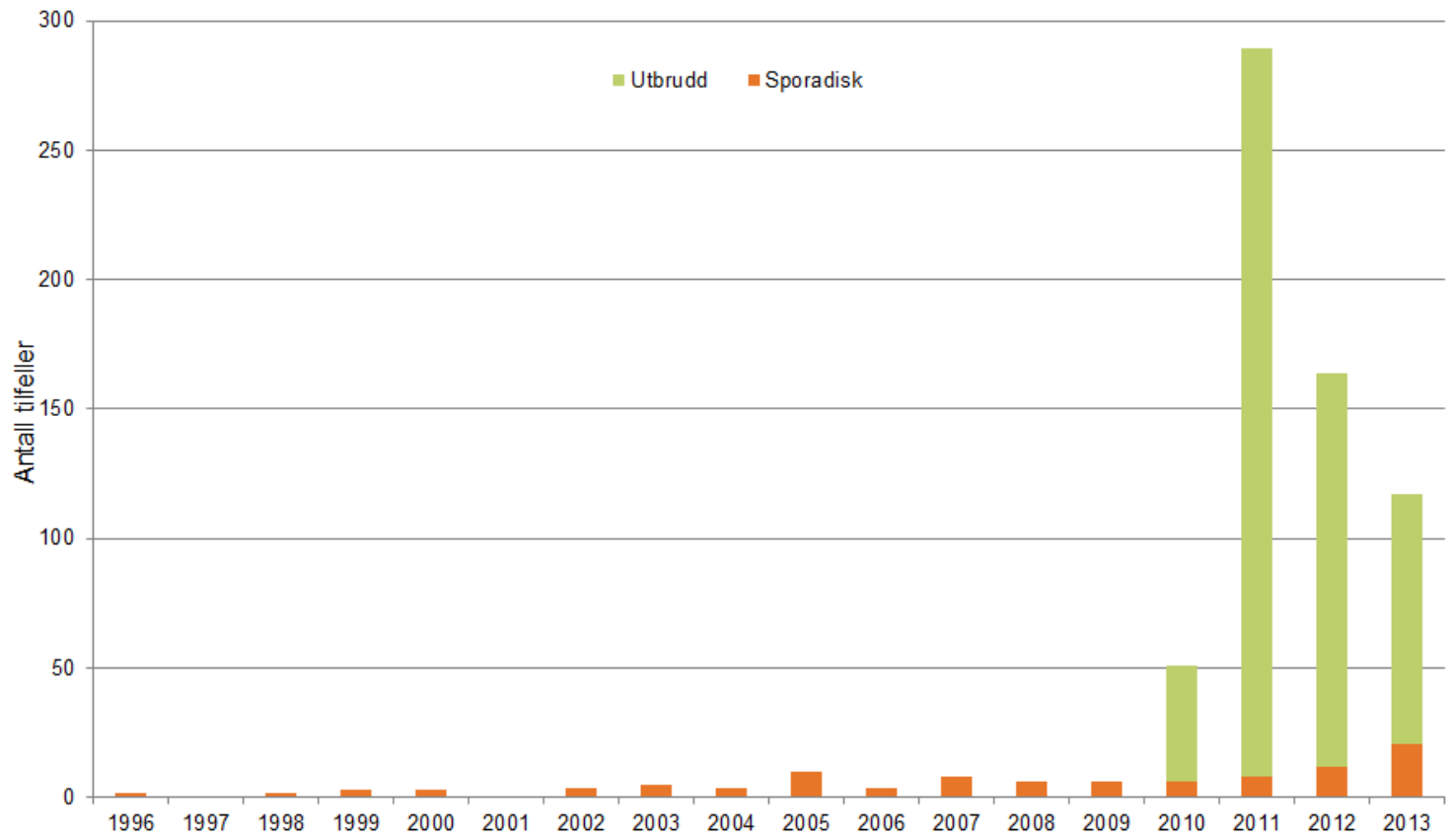
S = Sensitiv; I = Intermediær; R = Resistent

Tall i parentes angir MIC (minste hemmende konsentrasjon) i mg/L

Enterokokker

- Naturlig resistent mot de fleste antibiotika
- Få behandlingsalternativ ved VRE -
vankomycinresistens

Antall meldte infeksjoner med VRE, 1996 – 2013.



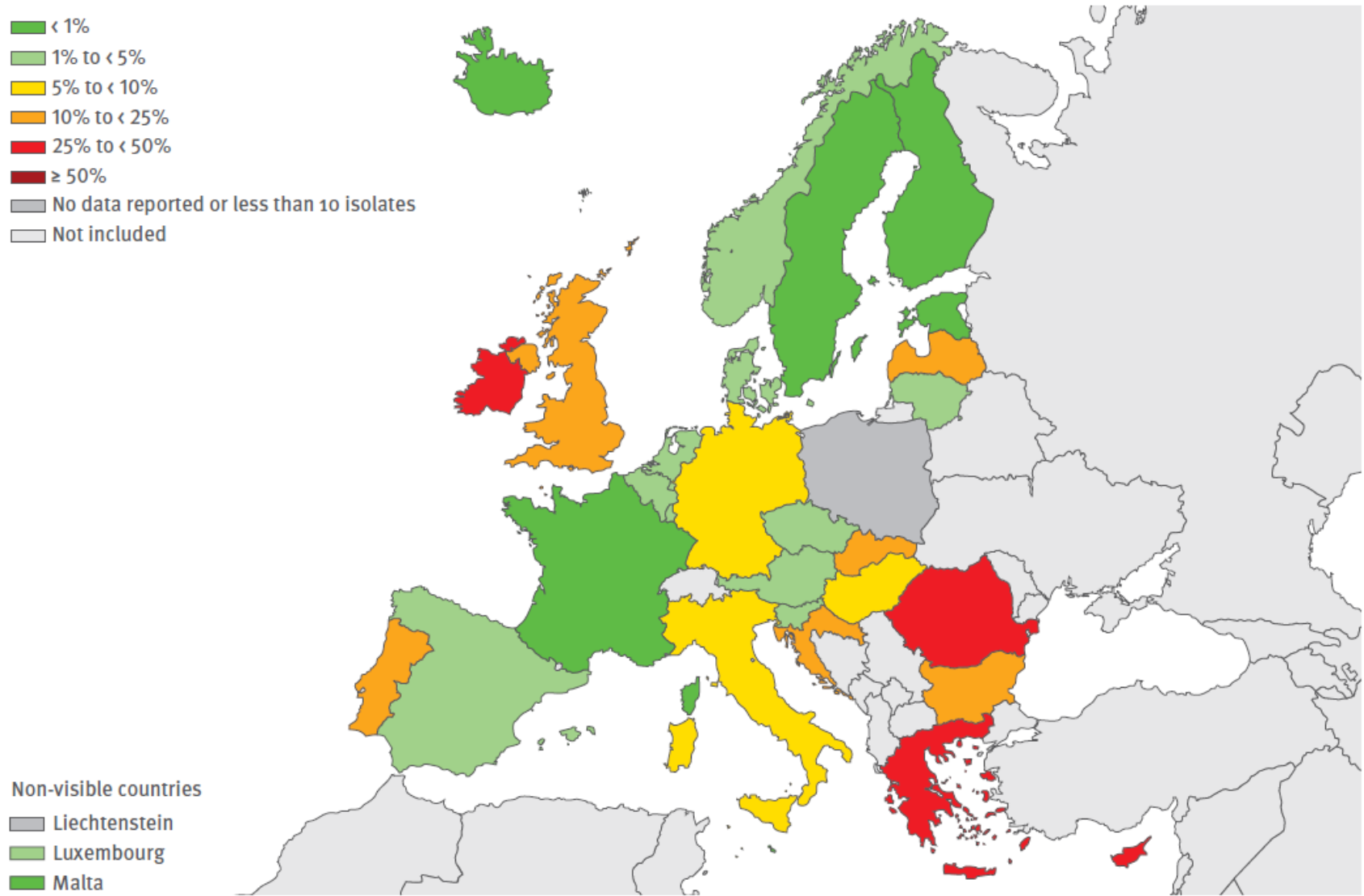
VRE – andel infeksjon/bærerskap

År	VRE-infeksjon	VRE-bærerskap	Uklassifisert	Total
2011	13	164	114	291
2012	8	114	45	167
2013	11	93	13	117
2014	14	67	28	109
2015	9	56	12	77

VRE genotyper meldt 2015

Genotype	Antall (%)
<i>vanA</i>	29 (38)
<i>vanB</i>	30 (39)
Ukjent	18 (23)
Total	77 (100)

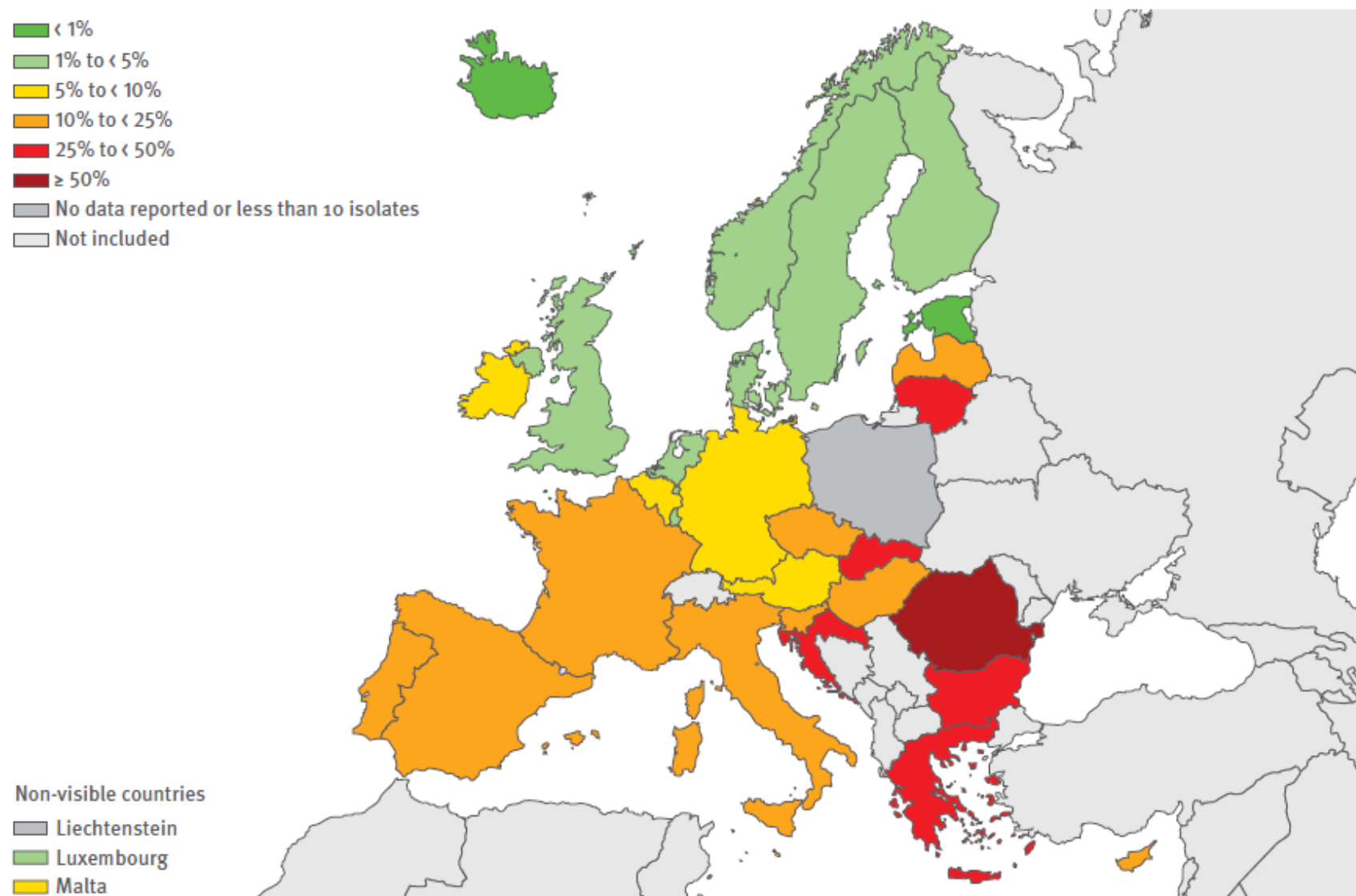
Figure 3.25. *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2014



Pseudomonas

- Ofte muliresistent

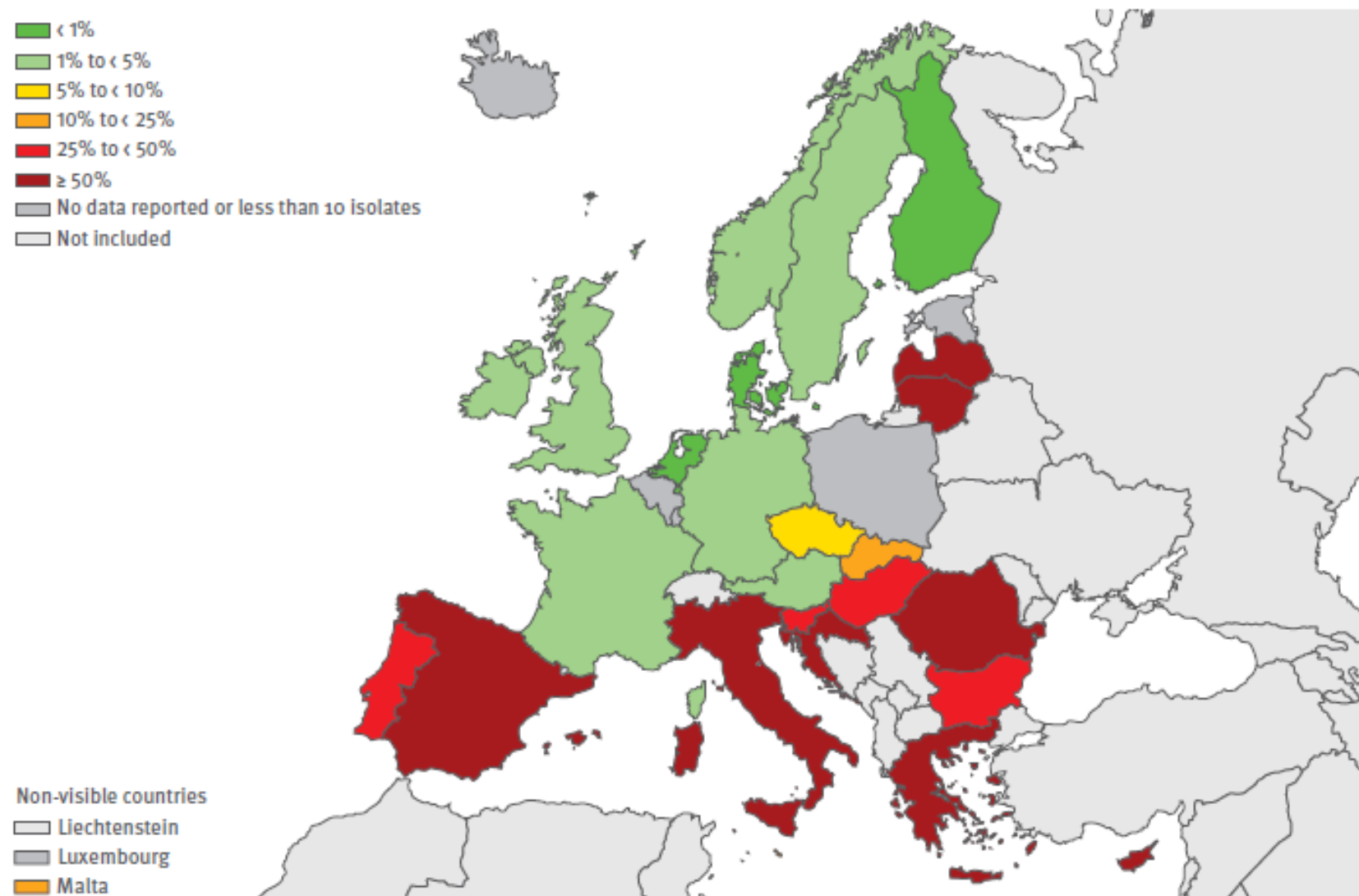
Figure 3.16. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin + tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2014



Acinetobacter

- Ofte multiresistent

Figure 3.20. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of Invasive Isolates with combined resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014

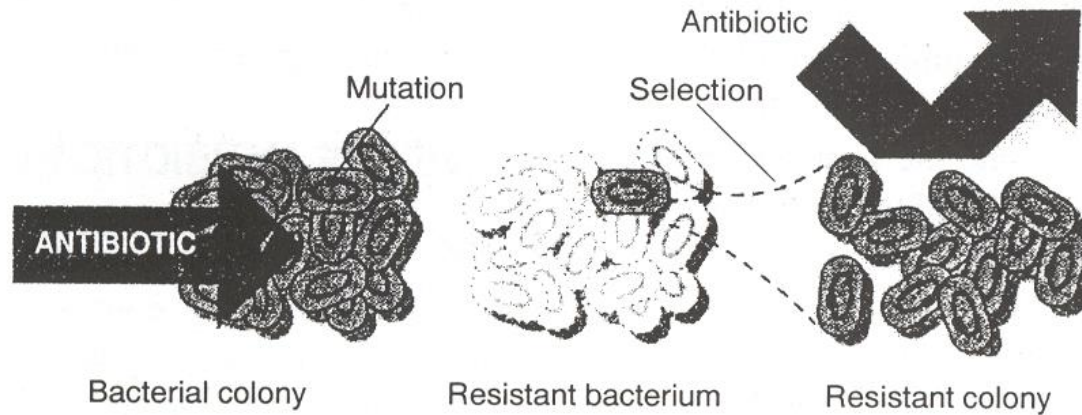


Hvordan spres antibiotika-resistens?



Seleksjon av resistente bakterier

FIGURE 1-1: Mutation and Selection of a Colony of Antibiotic-Resistant Bacteria



NOTE: A mutation that makes a bacterium resistant to an antibiotic can arise spontaneously when the antibiotic is applied; only the resistant bacterium can grow and divide.

SOURCE: *Time*, September 12, 1994, p. 67.

«One health»

Innsats mot antibiotikaresistens på tvers av fagområder:

- Menneske
- Dyr
- Fisk
- Mat
- Jord og vann



Nasjonal handlingsplan mot antibiotikaresistens



Strategi

Nasjonal strategi mot

Antibiotikaresistens 2015–2020



Helse- og omsorgsdepartementet

Handlingsplan

Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten

med det mål å redusere antibiotikabruken i befolkningen
med 30 prosent innen utløpet av 2020



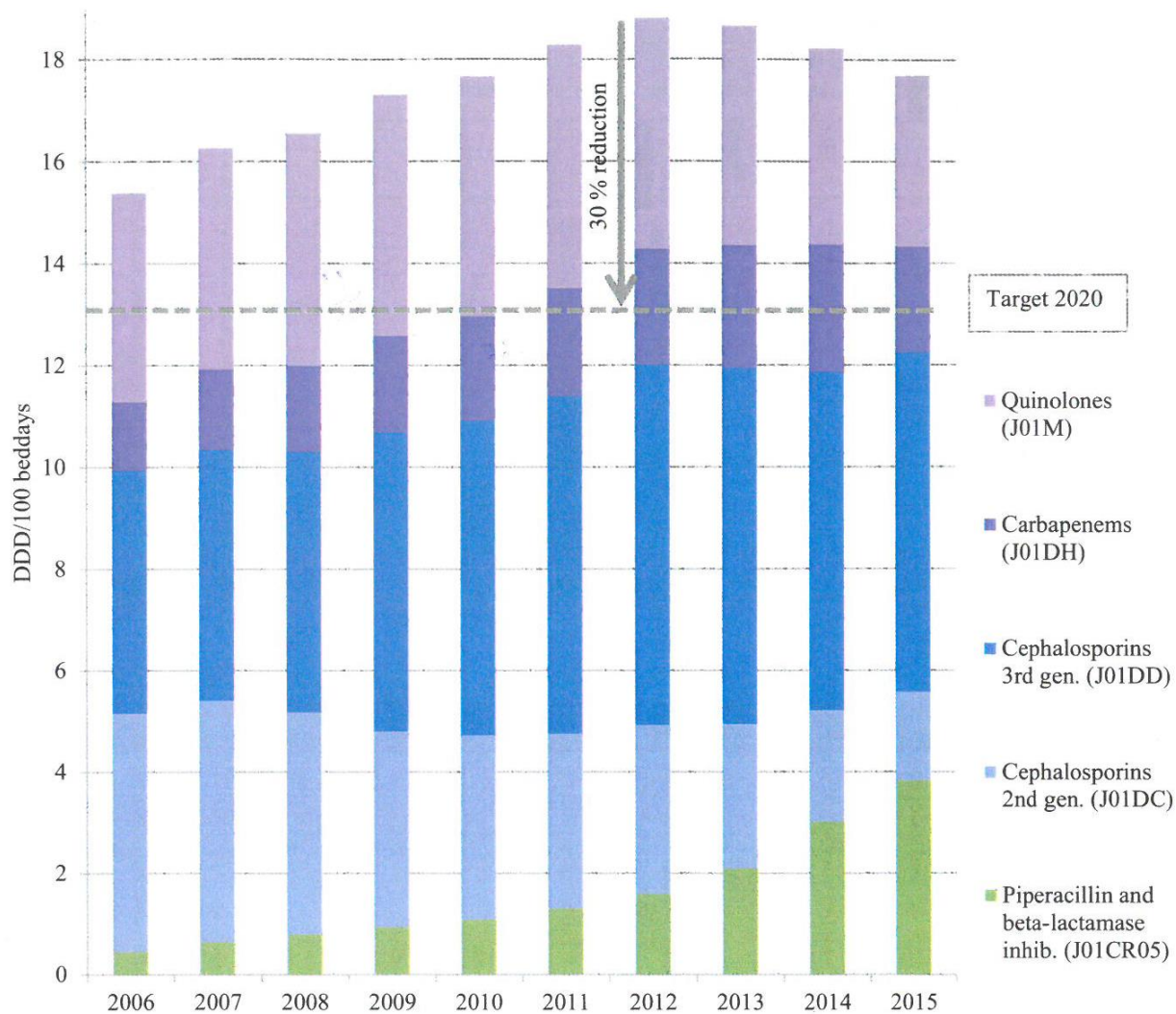
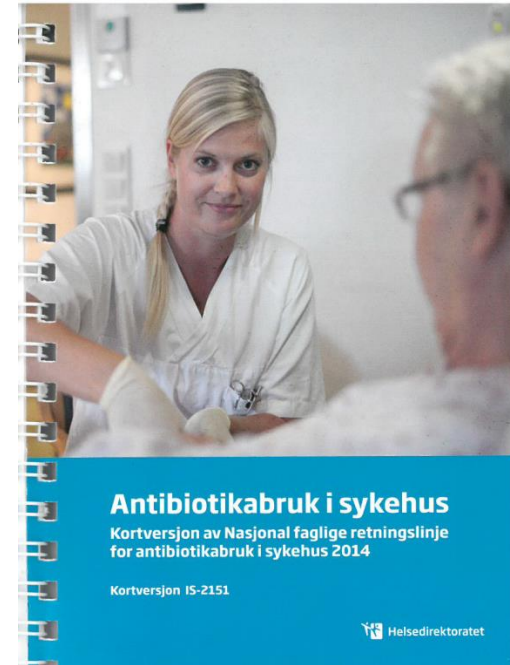


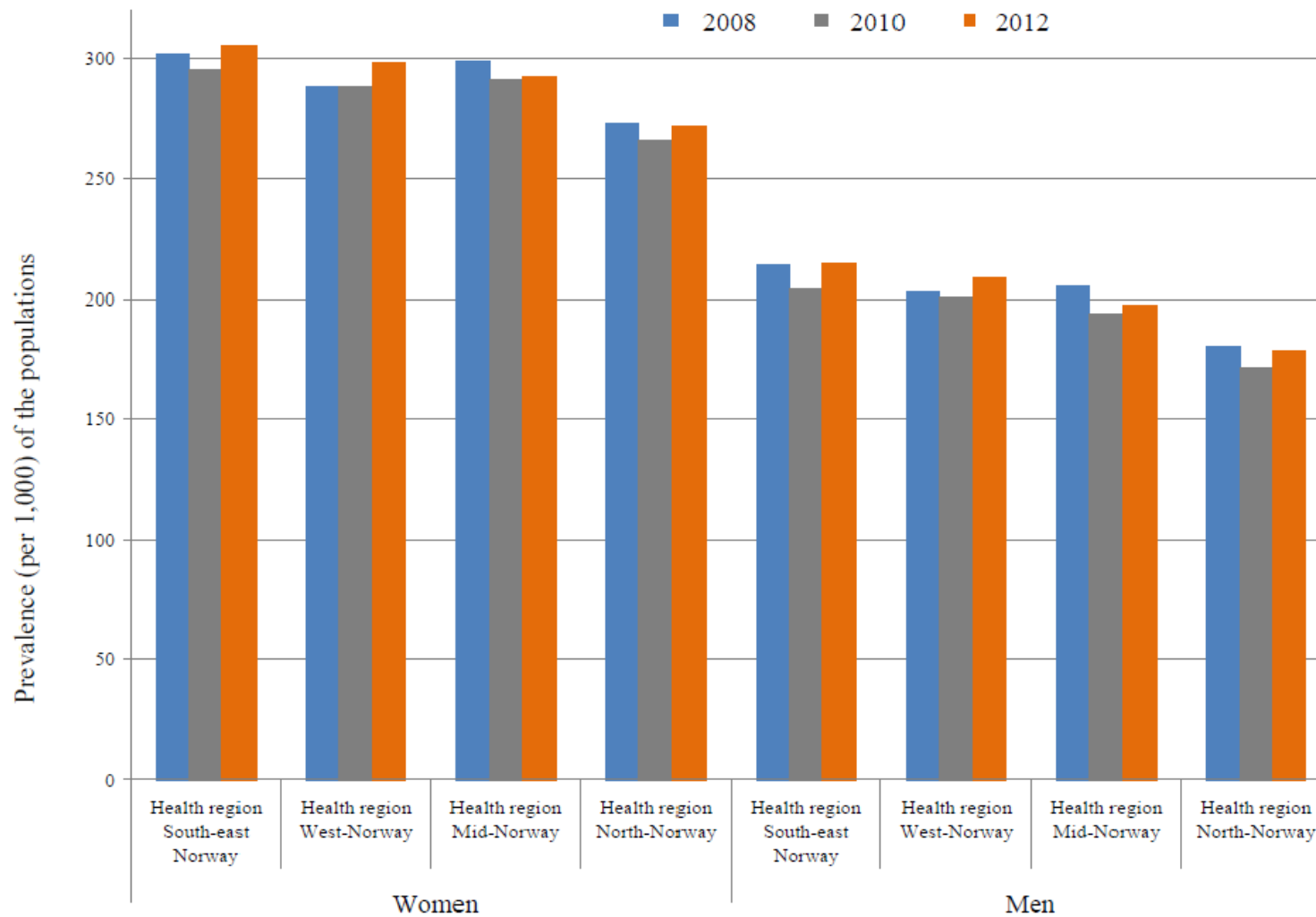
FIGURE 33. Use of selected broad-spectrum antibacterial agents for systemic use (ATC J01CR05, ATC group J01DC, J01DD, J01DH and J01M) in Norwegian hospitals in 2006-2015, measured in DDD/100 bed days. According to the National Action Plan, the target for hospitals is 30% reduction (measured in DDDs) by 2020 compared to 2012.

Antibiotika styringsprogram

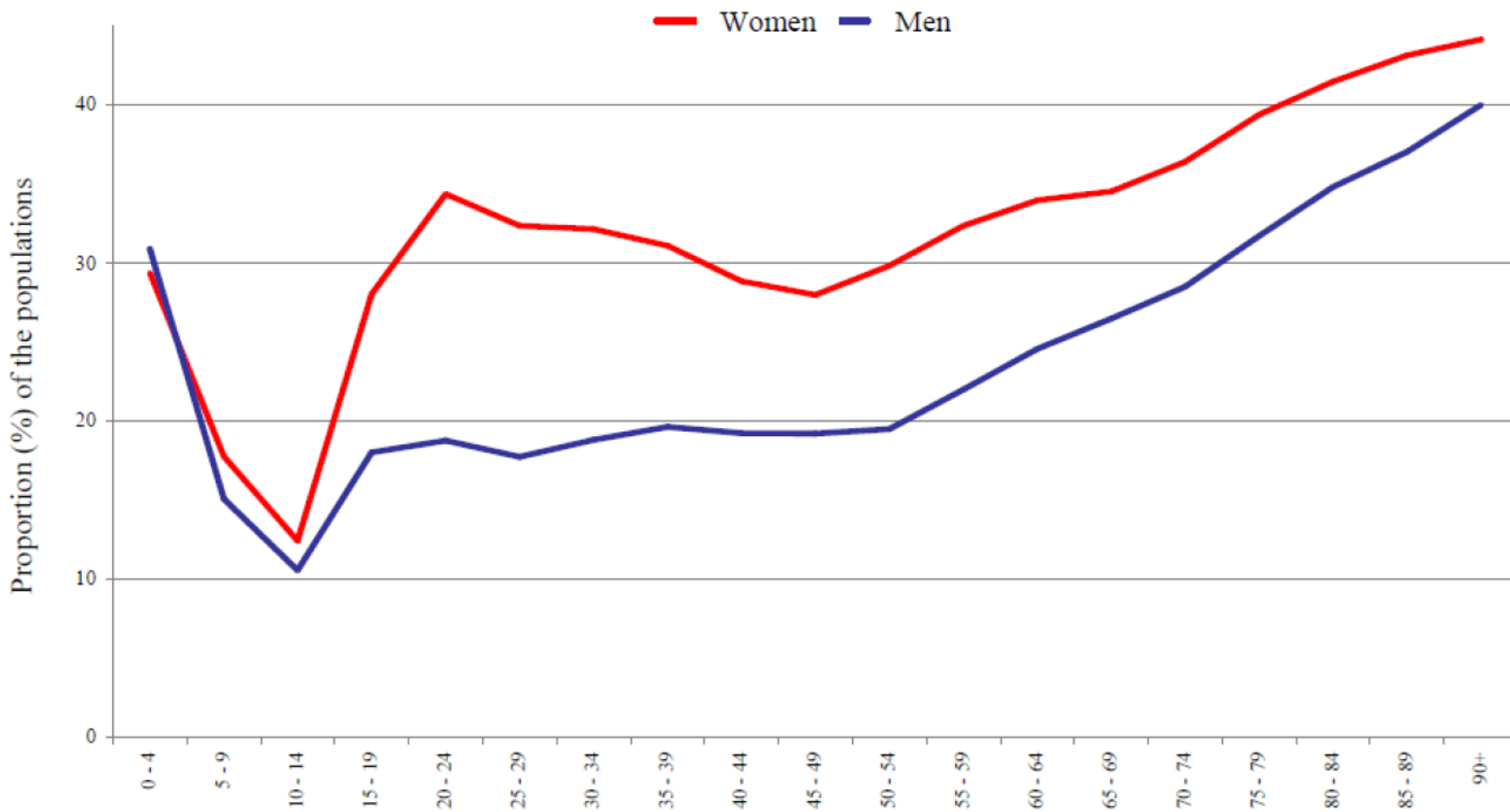
- Prøvetaking fra infeksjonsfokus
- Starte antibiotikabehandling etter nasjonale retningslinjer
- Revurdere antibiotikabehandling etter 24-48 timer
- Antibiotikabehandling ikke lenger enn nødvendig



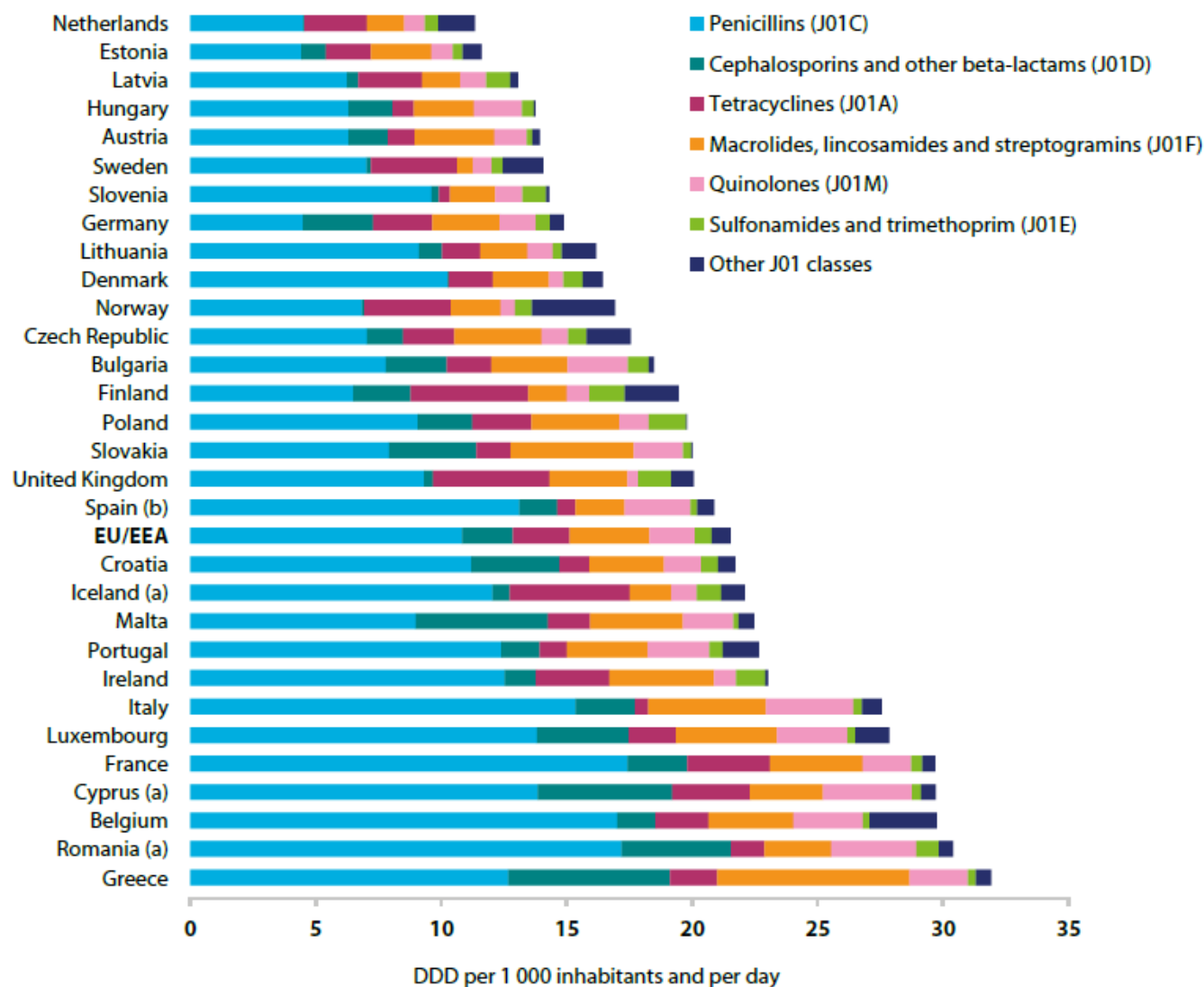
Regionale forskjeller i antibiotikabruk i Norge



Forbruk av antibiotika relatert til alder og kjønn



Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) at ATC group level 3 in the community, EU/EEA countries, 2012, expressed as DDD per 1 000 inhabitants and per day.



(a) Cyprus, Iceland and Romania provided total care data, i.e. including the hospital sector.

(b) Spain provided reimbursement data, i.e. not including consumption without a prescription and other non-reimbursed courses.

EU/EEA refers to the corresponding population-weighted mean consumption.

Slutt

Takk for
oppmerksomheten

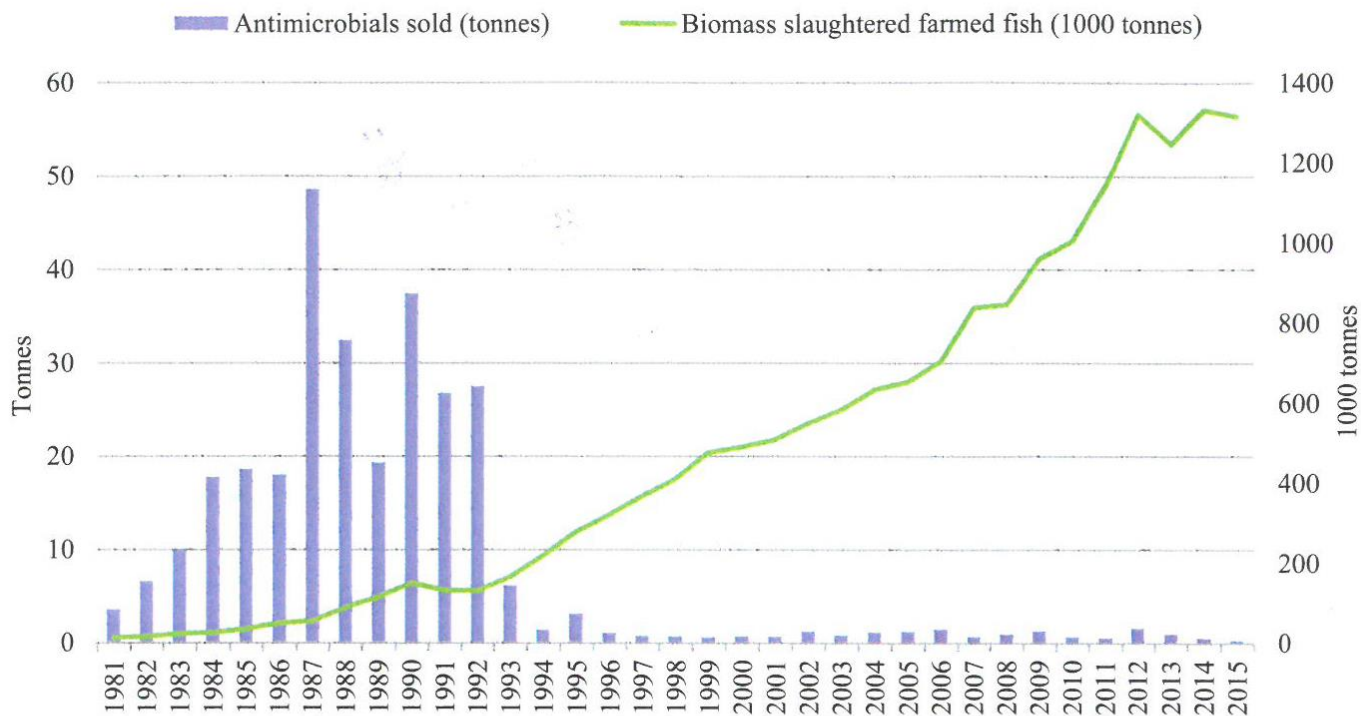


FIGURE 8. Total sales, in tonnes of active substance, of antimicrobial veterinary medicinal products (VMPs) for therapeutic use in farmed fish in Norway in the period 1981-2015 versus produced biomass (slaughtered) farmed fish. Note that for 2015 data represent prescription data.

TABLE 4. Sales, in kg of active substance, of antimicrobials for therapeutic use in farmed fish in Norway in the period 2005-2015. The data 2005-2014 represent sales data provided by the Norwegian Institute of Public Health (FHI). The 2015 data represent prescription data obtained from the Veterinary Prescription Register (See Appendix 1).

Group of substances/ active substance	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015 ¹
Tetracyclines: Oxytetracycline	8	0	19	23	40	10	1	1	0	0	0
Amphenicols: Florfenicol	202	302	139	166	303	275	336	191	300	403	188
Quinolones: Flumequine	28	7	18	1	1	0	0	0	0	0	0
	977	1,119	406	681	926	308	212	1,399	672	108	85
Combinations: Spectinomycin + lincomycin (2+1)	0	50	66	70	43	57	0	0	0	0	0
Total	1,215	1,478	648	941	1,313	649	549	1,591	972	511	273

¹ In addition, 25 kg oxytetracyclines were reported sold by FHI; however, this was used for cleaner fish that help control salmon lice in salmonid aquaculture.