

Bakteriella resistensmekanismer och antibiotikaresistens på akutsjukhus i Stockholms län

Christian G. Giske

Sammanfattning

Generellt är antibiotikaresistensnivån relativt låg bland kliniska bakterieisolat i Stockholms län jämfört med internationellt. Resistenta bakterier som är anmälningspliktiga enligt Smittskyddslagen omfattar meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomycinresistenta enterokocker (VRE), cefalosporinresistenta tarmbakterier (ESBL), karbapenemresistenta tarmbakterier (ESBL_{CARBA}) och pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet (PNSP). Medan andelen PNSP har varit relativt stabil över flera år, har en ökning observerats för de tre övriga kategorierna. MRSA har ökat måttligt men stadigt, medan ESBL har ökat kraftigt de senaste åren. VRE ökade under ett stort utbrott på Karolinska 2008-09, men har sedan minskat igen. ESBL_{CARBA} ligger fortfarande på en låg nivå. Andra exempel på kliniskt relevanta resistensproblem i Stockholms län är ökande resistens mot trimetoprim hos *E. coli* och kinolon- och karbapenemresistens hos *Pseudomonas aeruginosa*.

Bakteriella resistensmekanismer

Antibiotika kan klassificeras i tre huvudgrupper: cellväggsantibiotika, proteinsynteshämmare och nukleinsyrasynteshämmare.

Cellväggsantibiotika

Dessa påverkar syntesen av peptidoglykan i bakteriens cellvägg. Exempel är

- betalaktamantibiotika = penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer
- glykopeptider = vankomycin, teikoplanin och nyare glykopeptidderivat

Proteinsynteshämmare

Dessa interagerar på olika sätt med proteinsyntesen genom ribosominteraktion.

Exempel är

- makrolider, till exempel erytromycin och azitromycin
- linkosamider, klindamycin är enda registrerade preparat i gruppen
- kloramfenikol
- fusidinsyra
- aminoglykosider, till exempel gentamicin och amikacin
- tetracykliner
- oxazolidinoner, till exempel linezolid

Nukleinsyrasynteshämmare

Exempel på dessa medel är

- fluorokinoloner, exempelvis ciprofloxacin, moxifloxacin och levofloxacin
- trimetoprim
- rifampicin
- nitrofurantoin

Bakteriella resistensmekanismer

De viktigaste bakteriella resistensmekanismerna är

- Enzymatisk modifiering av antibiotika. Exempel är betalaktamaser och aminoglykosidmodifierande enzymer.
- Reduktion av antibiotikaupptag. Reduktion av kanaler i cellmembranen, så kallade poriner, som släpper igenom antibiotika
- Aktiv utpumpning av antibiotika, så kallad efflux
- Ändrad målmolekyl. Exempel är punktmutationer i ribosomer och ändring i penicillin-bindande proteiner (PBP).

Tabell 3. Summering av kliniskt viktiga resistensmekanismer

| Antibiotika | Bakterie | Viktigaste resistensmekanism (er) |
|---------------------------------|--|---|
| Penicillin | Pneumokocker | Ändring i PBP |
| Ampicillin | <i>Haemophilus influenzae</i> | Penicillinaser |
| Isoxazolylpenicilliner | Stafylokocker | Förvärvat PBP-variant med låg affinitet för betalaktamer |
| Penicilliner och cefalosporiner | <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> | Produktion av betalaktamas med utvidgat spektrum (ESBL) |
| Karbapenemer | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Nedsatt permeabilitet, efflux |
| Glykopeptider | Enterokocker | Ändrat bindningsställe |
| Fluorokinoloner | <i>Enterobacteriaceae</i> (tarmbakterier), <i>P. aeruginosa</i> | Ändrat bindningsställe, efflux, (enzymatisk modifiering, blockering av bindningsställe) |
| Trimetoprim | <i>Enterobacteriaceae</i> (tarmbakterier) | Produktion av folsyrasyntesenzym med låg affinitet för trimetoprim |

Resistens kan spridas genom expansion av en bakterieklon och/eller genom horisontell överföring av DNA mellan bakterier, oftast i form av plasmider. Resistens som kan överföras med plasmider betraktas generellt som ett större vårdhygieniskt problem, till följd av att sådana bakterier kan spridas både klonalt och horisontellt. Några exempel på överförbar resistens som även är anmälningspliktig enligt Smittskyddslagen är:

- vankomycinresistenta enterokocker (VRE)
- tarmbakterier, framför allt *E. coli* och *K. pneumoniae*, som producerar betalaktamaser med utvidgat spektrum, så kallat Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL och ESBL_{CARBA}) och
- meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Förekomsten av anmälningspliktig resistens (MRSA, VRE, PNSP och ESBL) i SLL de senaste åren visas [här](#). Statistiken bygger på ett bakterieisolat per patient. Ett observandum är att statistiken för MRSA och VRE nästan uteslutande bygger på bärarskap (screeningodlingar), medan ESBL-statistiken i större grad baseras på kliniska

odlingar. Med anledning av den kraftiga ökningen av ESBL-producerande tarmbakterier har ett [nationellt kunskapsunderlag](#) tagits fram av Smittskyddsinstitutet, där en av flera rekommendationer är att reducera cefalosporin- och kinolonanvändningen inom både sluten- och öppenvård.

Antibiotikaresistens i Stockholms län

Antibiotikaresistensläget bland bakterieisolat i Stockholms län presenteras på [Karolinska Universitetslaboratoriets webbsida](#). Statistik för resistens bland *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* och *P. aeruginosa* i blododlingar redovisas för alla akutsjukhus i Stockholms län utom S:t Görans sjukhus, som inte är anslutet till Karolinska Universitetslaboratoriet. För öppenvården presenteras antibiotikaresistens och trenddiagram för luftvägs-, sår- och urinodlingar.

E. coli är det vanligaste fyndet i urinodlingar. Bakterien är också ett vanligt fynd vid sepsis och kirurgiska bukinfektioner. Bland urinisolat är känsligheten för trimetoprim nu under 80 %, medan känsligheten för ampicillin är under 65 %. Mecillinam och nitrofurantoin har känslighetssiffror över 95%. För nitrofurantion, cefadroxil och kinoloner är resistenssiffrorna relativt stabila. För blododlingar ökar andelen isolat resistent mot tredje generationens cefalosporiner, piperacillin-tazobactam och gentamicin. Viktigaste förklaringen till detta är den ökande förekomsten av extended-spectrum betalaktamaser (ESBL) bland *E. coli*.

Kliniskt relevanta fynd av *Klebsiella pneumoniae* påträffas främst i nedre luftvägar, urinvägar, bukabscesser samt i blododlingar. Bland urinvägsisolaten ses något högre trimetoprimkänslighet hos *K. pneumoniae* än för *E. coli*. Nitrofurantoin och ampicillin redovisas inte, då *K. pneumoniae* räknas vara naturligt resistent mot dessa antibiotika. Bland blodisolaten är resistensen mot piperacillin-tazobactam något högre än hos *E. coli*, medan resistensen mot övriga medel är lägre. Endast ett fall av ESBL_{CARBA} har hittills observerats i blododlingar.

P. aeruginosa kan ge allvarliga infektioner, till exempel sepsis, främst hos immunsupprimerade patienter. För de flesta antibiotika ligger resistensen runt 10 %, med högst observerad resistens mot imipenem och meropenem. Känslighetsgränserna för *P. aeruginosa* förutsätter användning av antibiotika i högdosering.

S. aureus är ett av de vanligaste fynden i blododlingar och det vanligaste signifikanta fyndet i sår- och postoperativa sår. Antalet isolat av meticillinresistent *S. aureus* (MRSA) har ökat väsentligt under 2000-talet, men i huvudsak i screeningodlingar och inte i kliniska odlingar. Förekomsten av resistens bland de invasiva isolaten låg mot samtliga av undersökta medel.

KNS förekommer ofta i blododlingar men orsakar sällan kliniska infektioner, flertalet stammar representerar kontamination av blododlingsflaskor. Resistensbestämning mot vankomycin har endast utförts på 52 isolat, varav alla var känsliga. Andelen KNS resistent mot isoxazolylpenicilliner (MRSE) ligger numera över 50 %. Resistens mot övriga perorala behandlingsalternativ som klindamycin och fusidinsyra är också vanligt. Då rifampicin inte kan användas som monoterapi på grund av snabb resistensutveckling, finns betydande risk att perorala behandlingsalternativ saknas vid infektioner i samband med implantatkirurgi som höft- och kärlkirurgi.