

Antibiotikaresistens

Temadag i infektionshygiejne, national hygiejneuge 38

18. september 2023

Christine Leitz, afdelingslæge

Klinisk Mikrobiologi, Aarhus Universitetshospital

Lidt om...

- Bakterier, antibiotika og antibiotikaresistens
- Antibiotic stewardship
- Diagnose, prøvetagning og tolkning af prøvesvar
- Antibiotisk behandling: CAVE?, iv/po, regionale retningslinjer, SOP

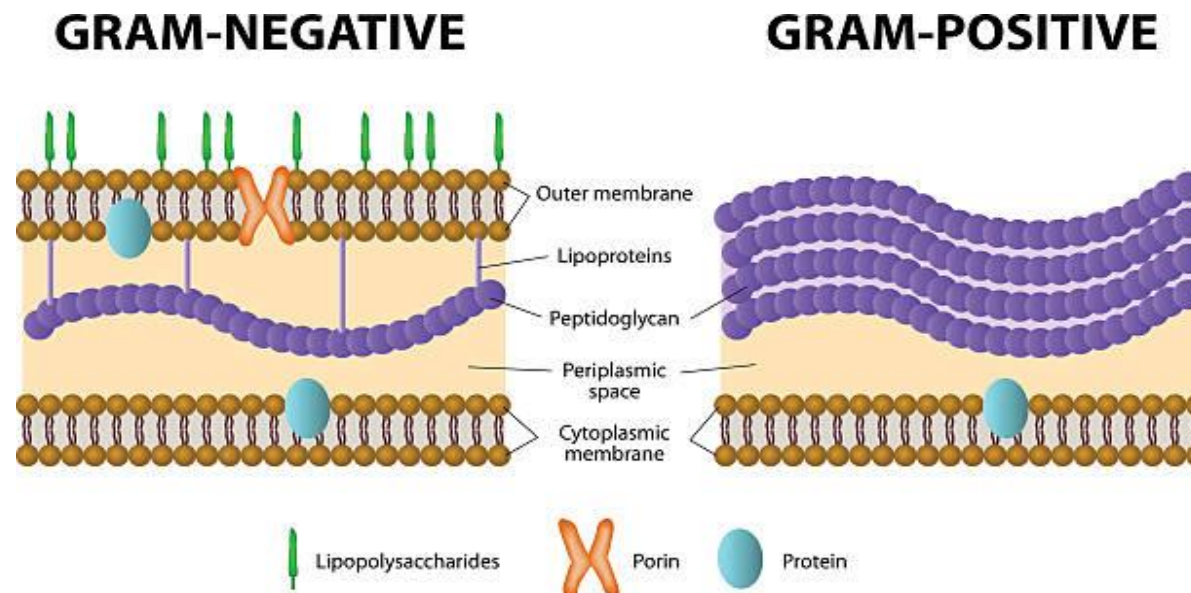
Bakterier

- Den ældste livsform på Jorden
- Overlever under de mest ekstreme vilkår
 - pH
 - Temperatur
 - Saltkoncentration
 - Udtørring



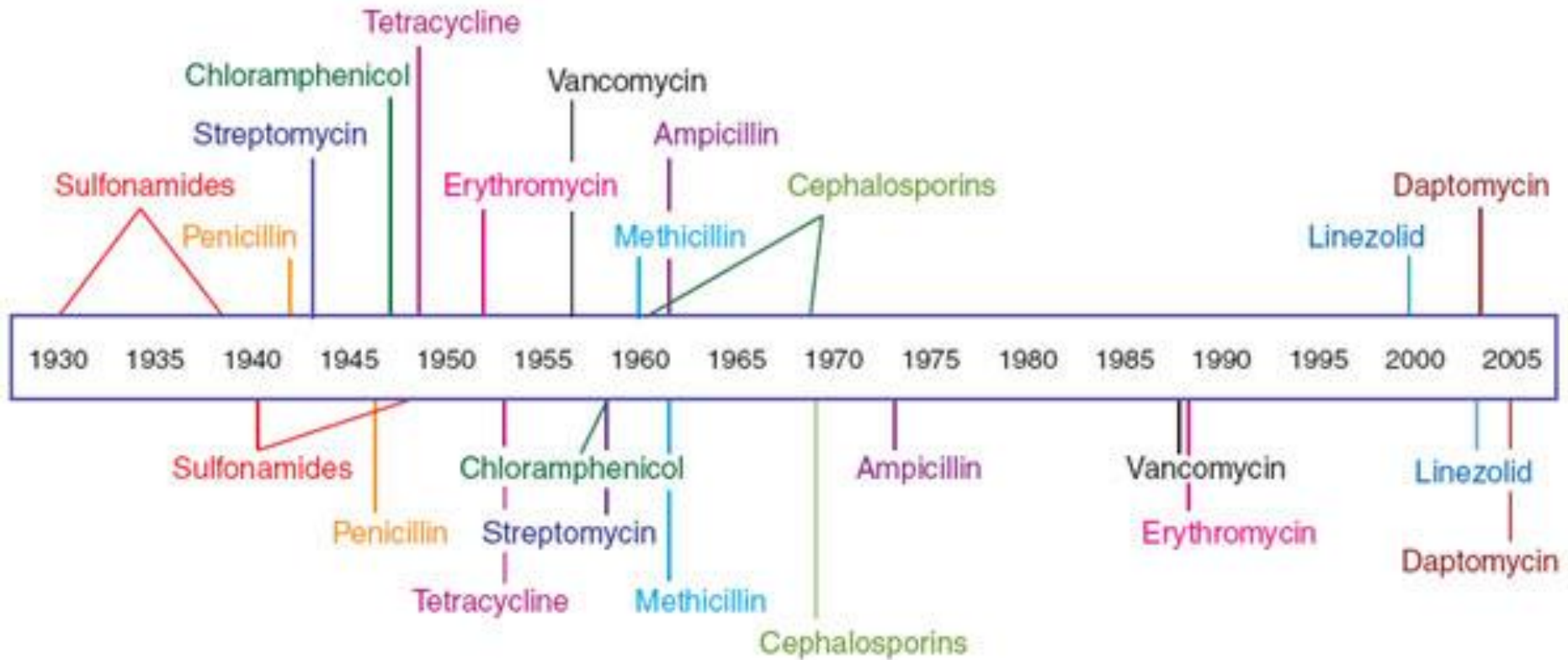
Bakteriers cellevæg

- **Gram-positive** bakterier: Tyk cellevæg af peptidoglykan
- **Gram-negative** bakterier: Tynd cellevæg af peptidoglykan



AB og resistens

Antibiotic deployment



Antibiotic resistance observed

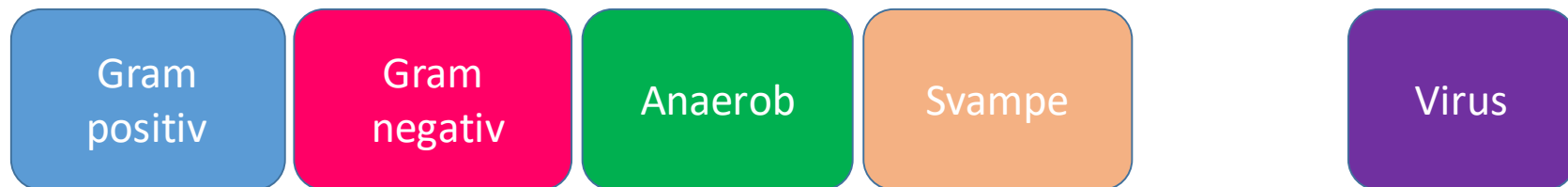
Nature Chemical Biology 3, 541 - 548 (2007)

Antibiotikas virkning

Bacteriostatisk: "bakteriehæmmende"

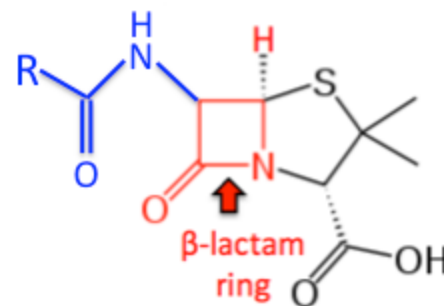
Bacteriocid: "bakteriedræbende"

Sådan tænker en klinisk mikrobiolog:



Betalaktam-antibiotika

- 3 hovedgrupper:
 - Penicilliner
 - Cefalosporiner
 - Carbapenemer
- **Førstevalg**
- Færrest bivirkninger, god effekt
- God vævspenetration
- Bakteriocide - den baktericide effekt er mere tidsafhængig end koncentrationsafhængig. Dette betyder at hyppige doseringer er det mest optimale.
- Target: Cellevæg



Kinoloner

- Ciprofloxacin, moxifloxacin
- Bredspektrede
- **Gode farmakodynamiske egenskaber**
 - God biotilgængelighed
 - God vævspenetration
 - Lange halveringstider
- **Resistensudvikling!**
- **Risiko for alvorlige bivirkninger – særligt muskuloskeletale system og nervesystemet**
- Target: Topoisomerase IV og DNA gyrase (enzymmer af betydning for bla. bakteriens DNA replikation)

Makrolider

- Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin
- Rækker på tværs af gram-opdelingen
- Bakteriostatiske
- Opnår højest koncentration **intracellulært**
- God vævspenetration

- Potente CYP3A4 hæmmere

- Target: Ribosom

Metronidazol

- Dækker bredt for anaerobe bakterier
- Resistens ses sjældent
- Fremragende vævspenetration
- Alvorlige bivirkninger begrænset til langvarig behandling
- Bivirkning: "antabus-effekt"

- Target: Selve DNA

Antibiotika og bakterier

- Antibiotika påvirker mikroorganismene i
 - patienten
 - omgivelserne (fx. hospitalsmiljøet)
 - andre patienter
- Vi kender ikke omfanget og konsekvenserne af antibiotikas skadevirkninger



*"The more you use it,
- the faster you lose it"*

Burke JP, Lancet 1995;345:977



Bakterier og resistens

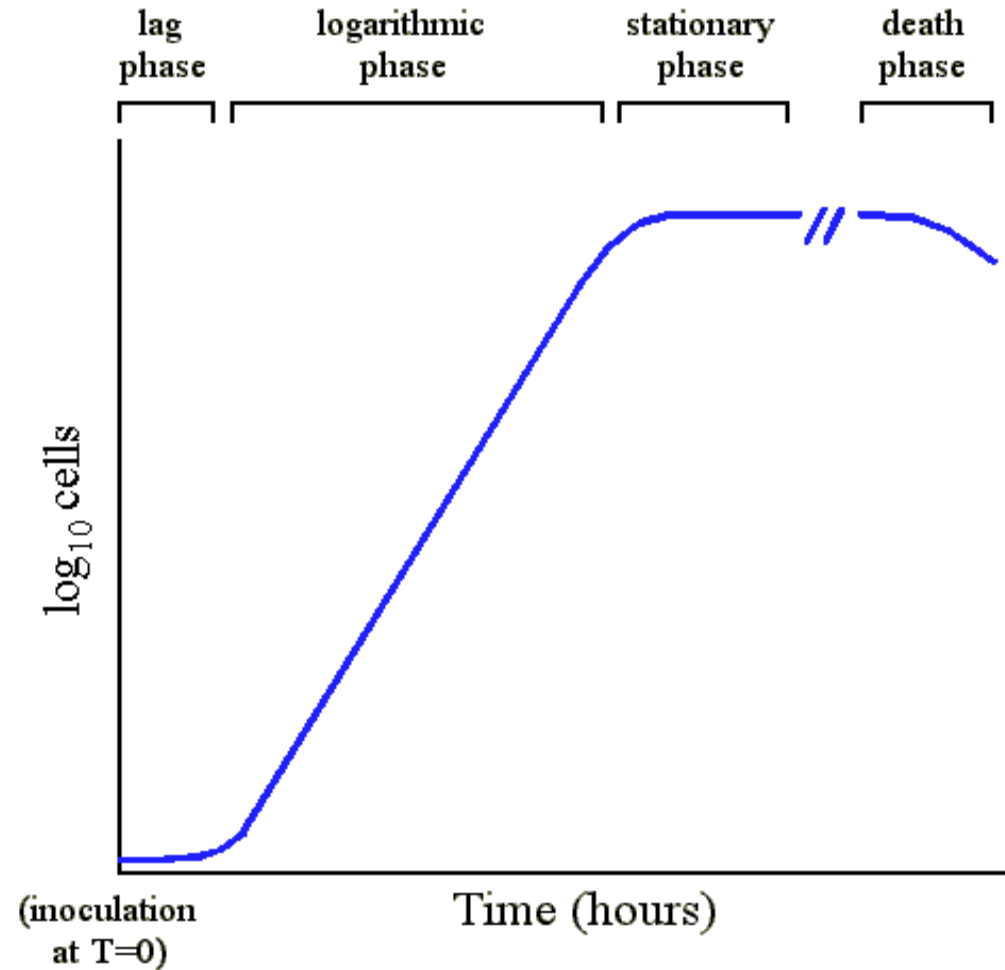
- Menneske-generation: 20 år
- Bakterie-generation: 20 min

- Mutation: DNA-”fejl” ved formering
- Udveksling af gener

Væksthastighed

0 t → 1 bakterier
1 t → 8 bakterier
2 t → 64 bakterier
3 t → 512 bakterier
4 t → 32.768 bakterier
5 t → 262.144 bakterier
6 t → 2.097.152 bakterier
7 t → 16.777.216 bakterier
8 t → 134.217.728 bakterier
9 t → 1.073.741.824 bakterier

[E. coli](#)

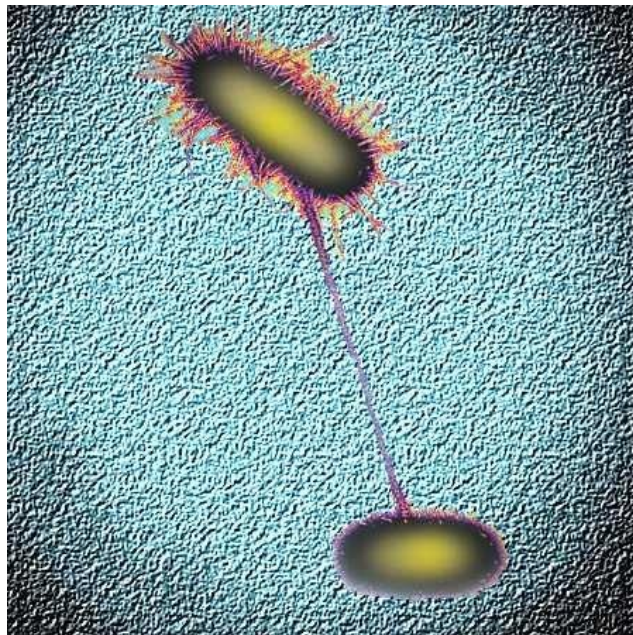
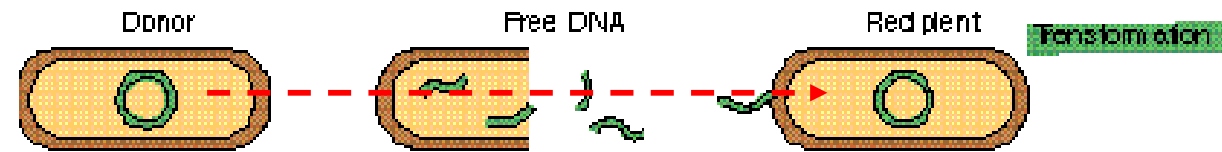


Antibiotikaresistens

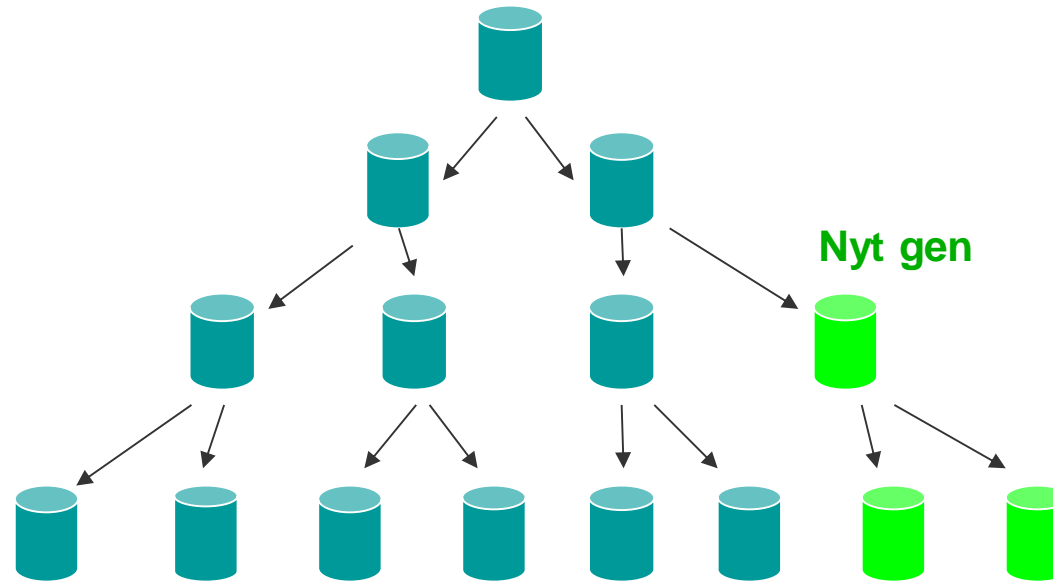
- Medfødt
- Erhvervet:
 1. Ændring af antibiotikas angrebepunkt
 2. Impermeabilitet
 3. Enzymatisk inaktivering af antibiotika

Bakterier og resistens

- Udveksling af gener
 - Optagelse af frit DNA fra døde bakterier
 - Bakteriofager = "bakterievirus"
 - Fra én levende bakterie til en anden
- Resistens-"pakke"



Resistensudvikling



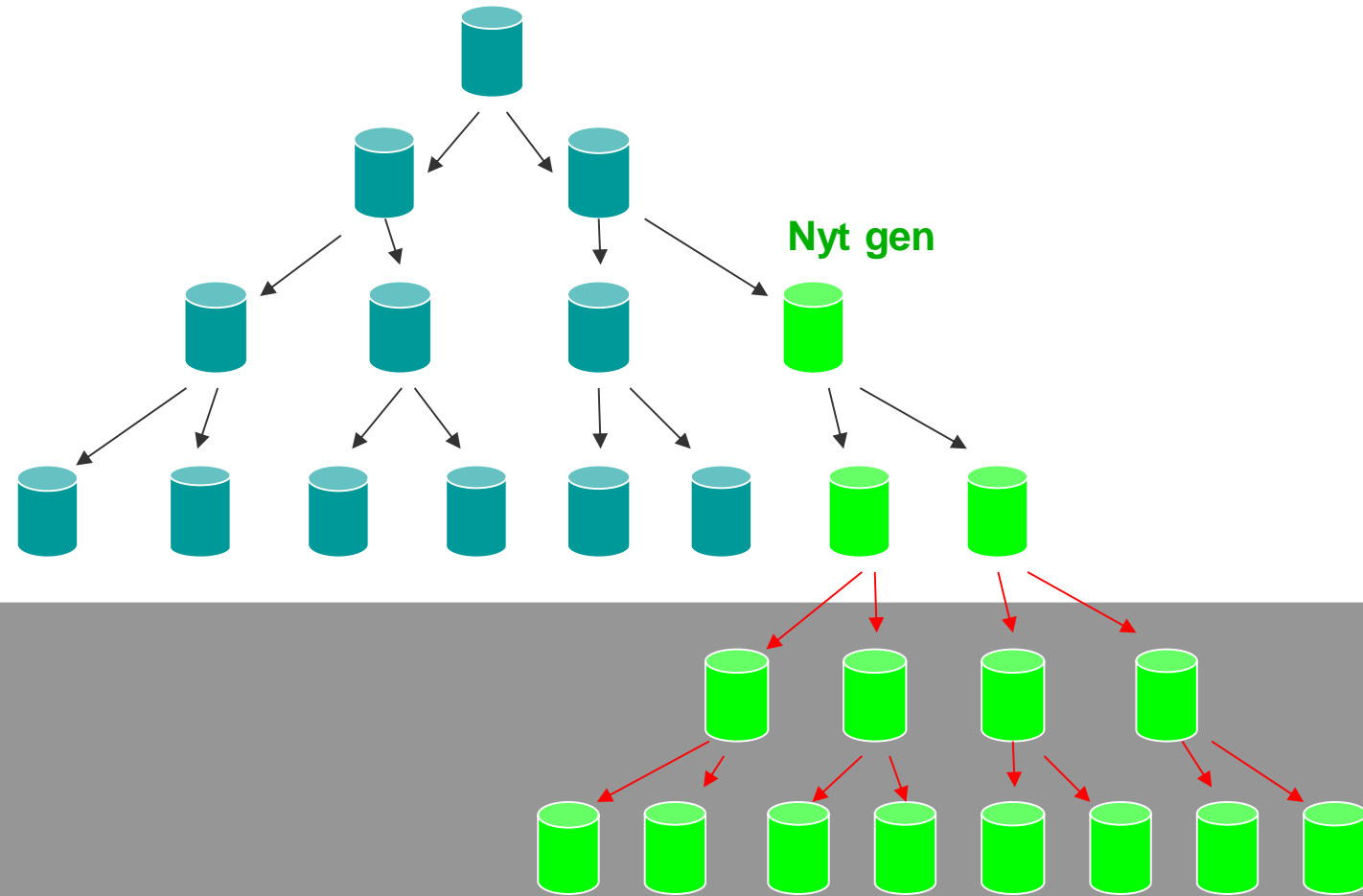
Spørgsmål 1:

Påvirker det nye gen bakteriens evne til at formere sig?

Fordele: Resistens?

Ulemper: Tab af fitness?

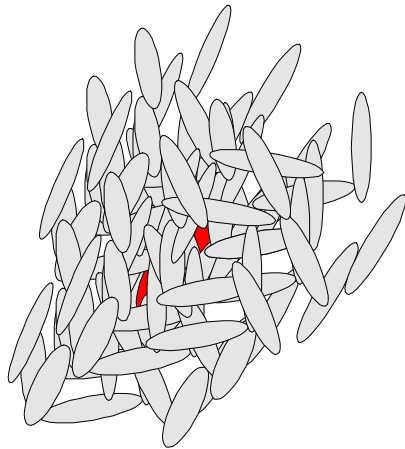
Resistensudvikling



ANTIBIOTIKA
=>
SELEKTION

Selektion af resistente bakterier

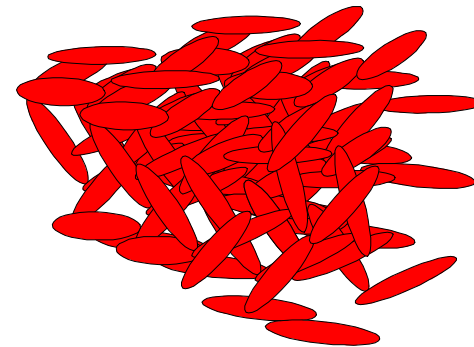
1/10.000.000 er resistent



Antibiotikabehandling

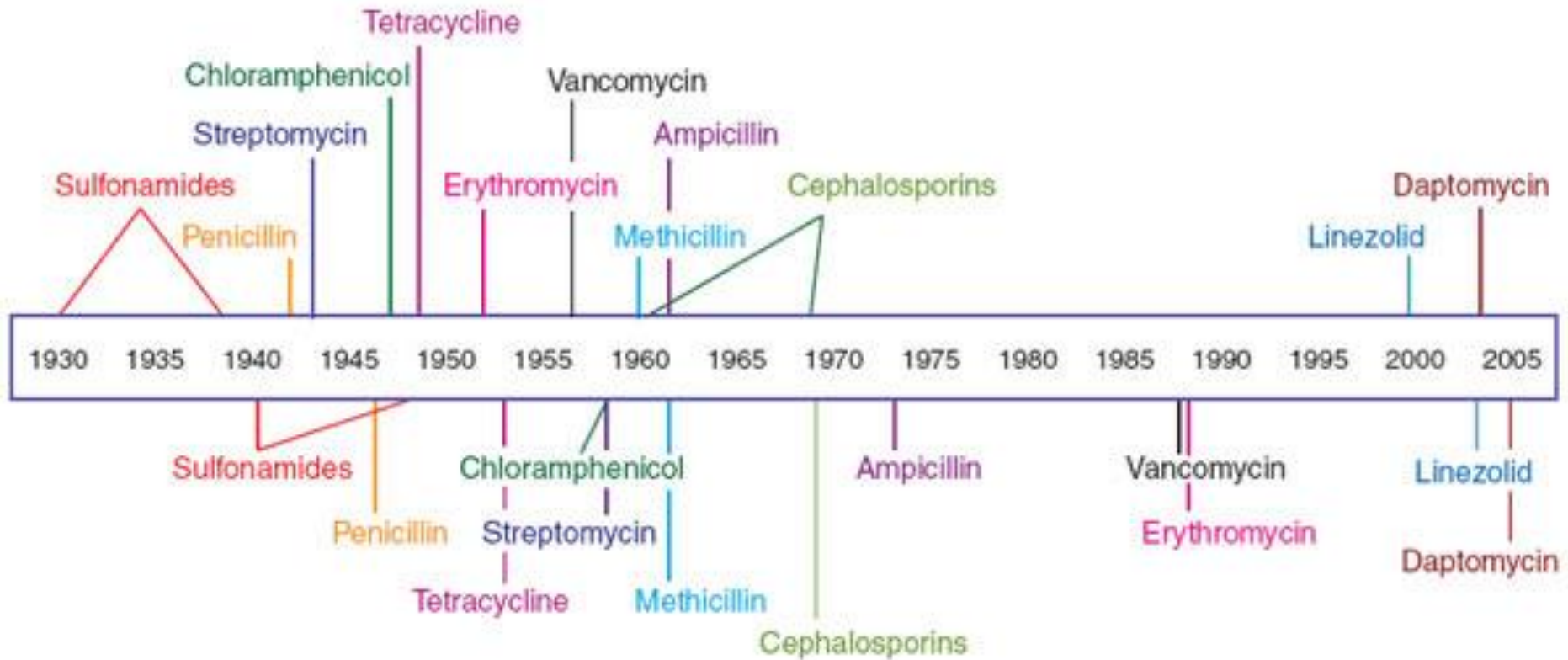


Alle er resistente



AB og resistens

Antibiotic deployment



Antibiotic resistance observed

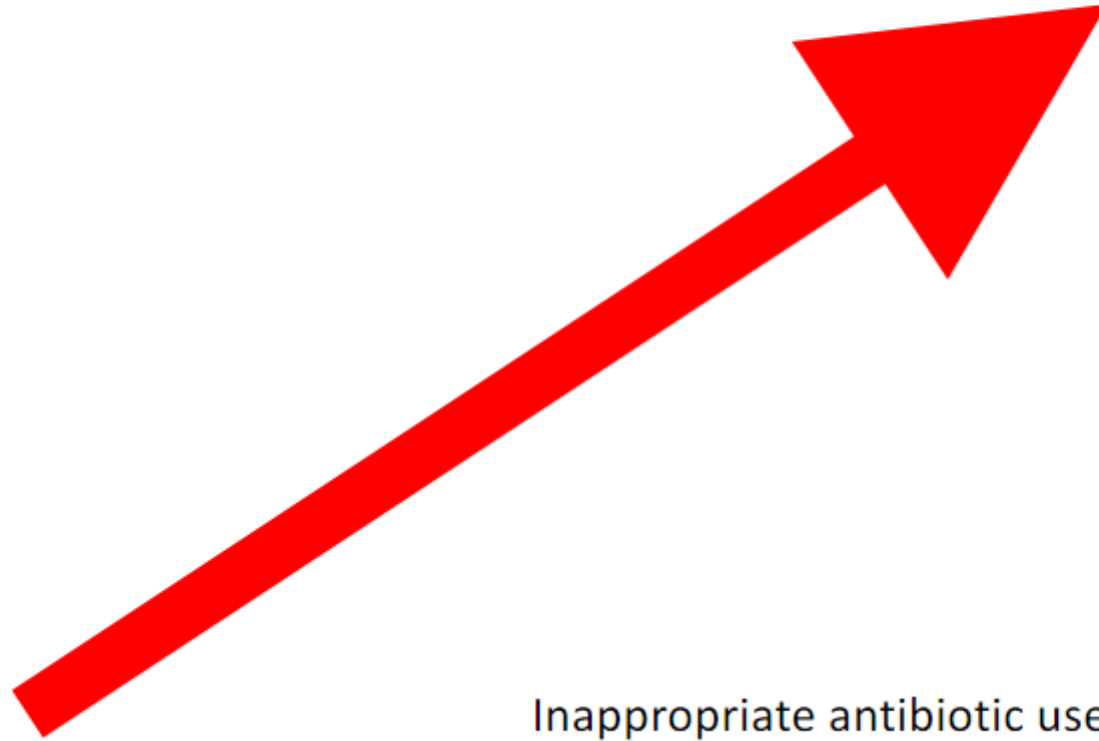
Nature Chemical Biology 3, 541 - 548 (2007)

Multiresistente bakterier

Bad bugs, no drugs

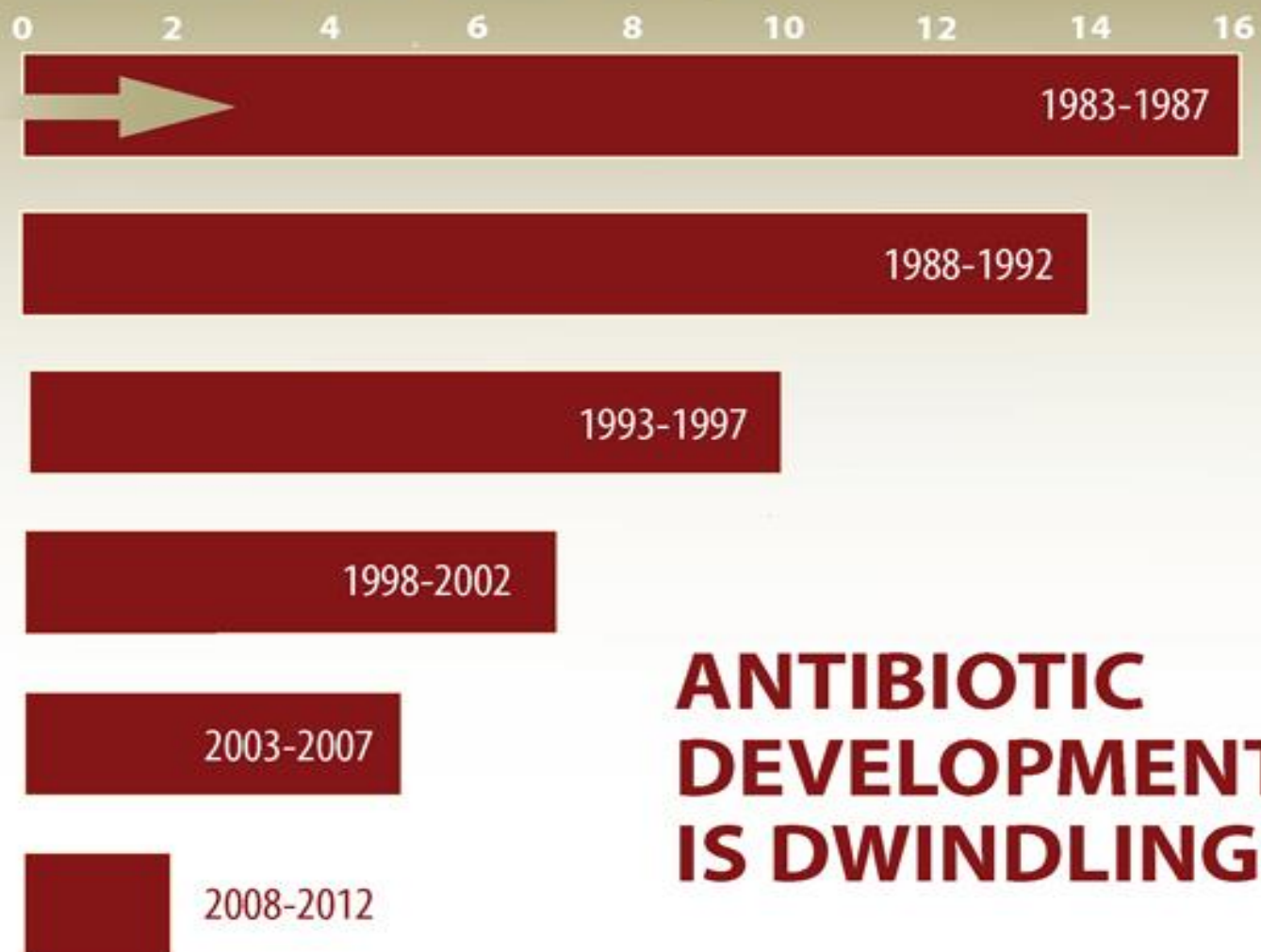
MRSA	ESBL
VRE	CPO / CPE

Global AMR trend in one slide



Inappropriate antibiotic use is an important driver
Lack of infection control facilitates further spread

Total Number of New Antibacterial Agents



**ANTIBIOTIC
DEVELOPMENT
IS DWINDLING**

Source: *The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections*, CID 2008;46 (15 January)
Clin Infect Dis. (2011) May 52 (suppl 5): S397-S428. doi: 10.1093/cid/cir153

Antibiotikabrug....

- altid balance positive og negative konsekvenser

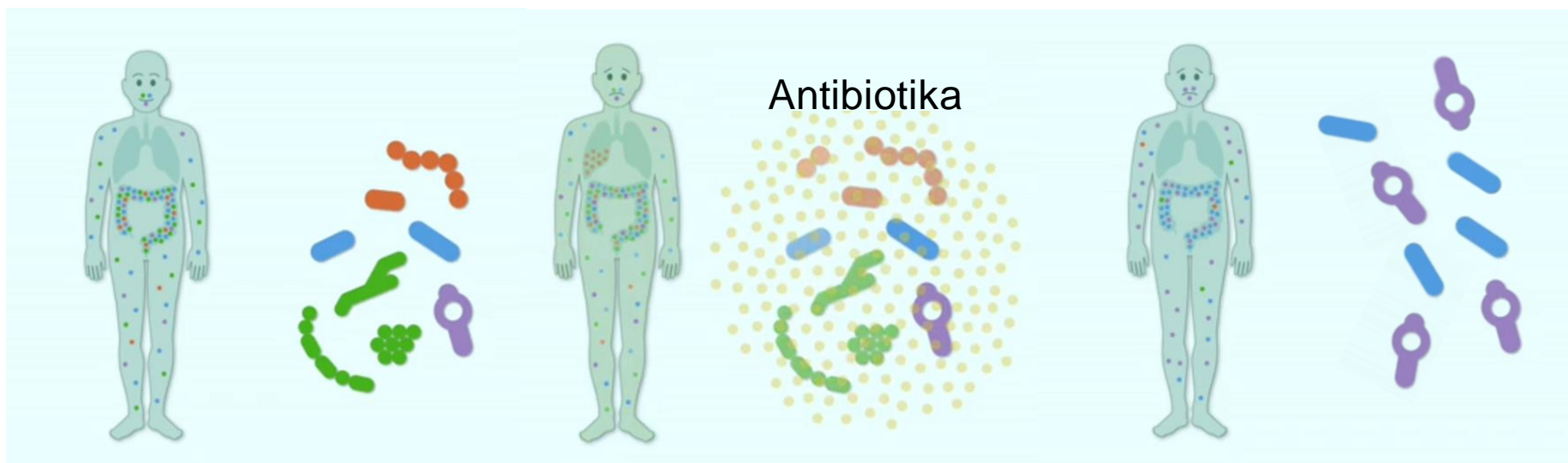


Mikrobiota



- mikroorganismer på og i kroppen
 - Udgør 10-100 x flere celler end kroppens humane celler
 - >1000 forskellige species
 - Beskytter mod kolonisation og infektion med nye mikroorganismer
 - Symbiose
 - "Mavehjernen"
 - Evne til resilience

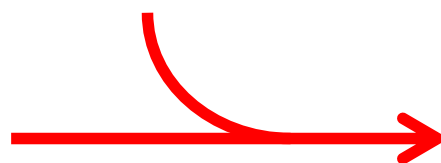
Resistensudvikling i patienten



Stabil mikrobiota
+/- resistente bakterier (få)
Robust overfor fx

- Nye resistente bakterier
- *Clostridium difficile*

Antibiotika



Ustabil mikrobiota
Færre arter og mere resistente
Sårbar overfor

- Resistente bakterier
- *Clostridium difficile*

Målrettet behandling giver mindre skadevirkning

Antibiotika- tarmflora

- Barriereeffekten
- Evne til "resilience"
- Allergi astma, overvægt
- CNS



VEJLEDNING OM
ORDINATION AF
ANTIBIOTIKA

2012

Til landets læger med flere

4 Generelle regler for lægers ordination af antibiotika

- Antibiotikabehandlingen skal kunne forventes at sikre mod alvorlige/livstruende forløb eller at afkorte sygdomsforløbet væsentligt.
- Kliniske og diagnostiske undersøgelser skal være udført i en grad, der som minimum sandsynliggør bakteriel årsag.
- Det valgte antibiotikum skal være så smalspektret og påvirke normalfloraen så lidt som muligt, jf. generelle og lokale retningslinjer for anvendelse af antibiotika.
- Hvis den initiale behandling ikke virker, skal valget af antibiotikum revurderes og eventuelt justeres efter mikrobiologisk diagnostik.
- Varigheden af behandlingen skal være så kort som muligt og følge den evidens, som foreligger på området.
- Diagnosen, der udløser recepten/ordinationen, skal specifikt angives i ordinationssystemet, herunder på recept og i journal.

6 Generelle regler for ordination af antibiotika på hospitaler

- Der skal foreligge en antibiotikainstruks for afdelingen/hospitalet.
- Skulle der være grund til at afvige fra instruksen, skal årsagen til dette anføres i journalen i forbindelse med ordinationen.
- Der bør altid foretages prøvetagning til mikrobiologisk diagnostik før iværksættelse af en antibiotisk behandling. Enkelte undtagelser kan for eksempel være ved cholecystitis og erysipelas.
- Ved al behandling med antibiotika skal indikation, dosering og forventet behandlingsvarighed angives i patientjournal.
- Indikation, præparatvalg, dosering og behandlingsvarighed skal revurderes af læge senest efter 48 timer og bør vurderes minimum hver 3. dag.
- Kritisk vigtige antibiotika anvendes fortrinsvis, når patienten er eller kan forventes at blive livstruende syg, eller der foreligger relevant mikrobiologisk diagnostik.

Antimicrobial stewardship

'coordinated interventions to measure and improve the appropriate use of antimicrobial agents The primary goal of antimicrobial stewardship is to optimize clinical outcomes while minimizing unintended consequences of antimicrobial use, including toxicity, the selection of pathogenic organisms (such as *Clostridium difficile*), and the emergence of resistance'

'a coherent set of actions designed to use antimicrobials in ways that ensure sustainable access to effective therapy for all who need them'

Hvad er Antibiotic Stewardship

BASICs

Appropriate
structural or system
preconditions

WHAT?

Professional care
interventions for
appropriate
antimicrobial use

e.g. appropriate PK-PD, IV-oral
switch, guideline adherence

Antimicrobial Stewardship Programme

HOW?

Strategies to ensure
professionals adhere
to these interventions

e.g. education, audit and
feedback, restrictive measures

Antibiotik stewardship

- [Antibiotic Stewardship - Koncern-intranet \(rm.dk\)](#)
- Intranet.rm.dk
- Information til...
- Sundhedspersonale
- Antibiotic stewardship

Hjælpeværktøjer

Brug af:

- ✓ Standardordinationspakker (SOP)
- ✓ Regionale retningslinjer
- ✓ Real time monitorering (BI-portal data)
- ✓ E-læring inkl. video vedr. SOP

Den rigtige diagnose og relevante prøver

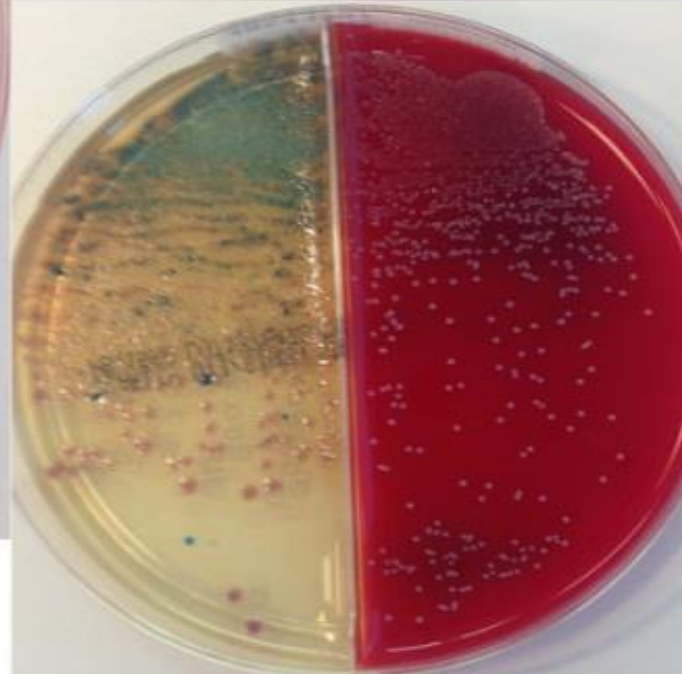
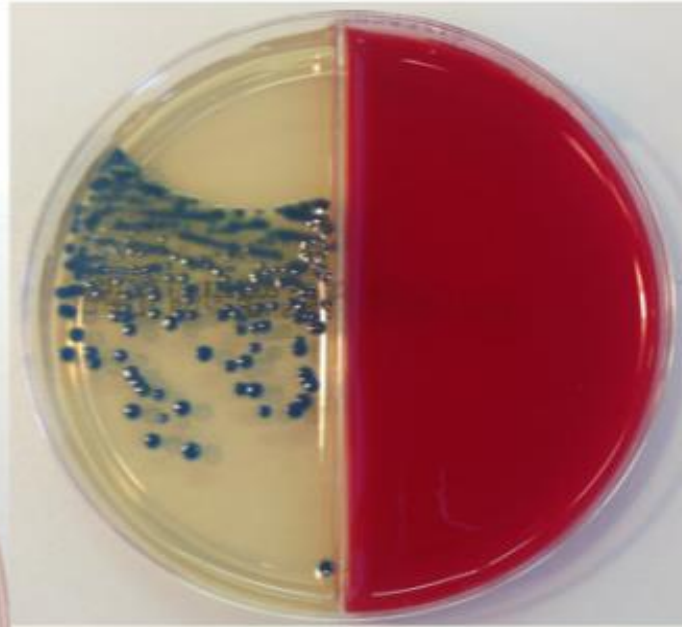
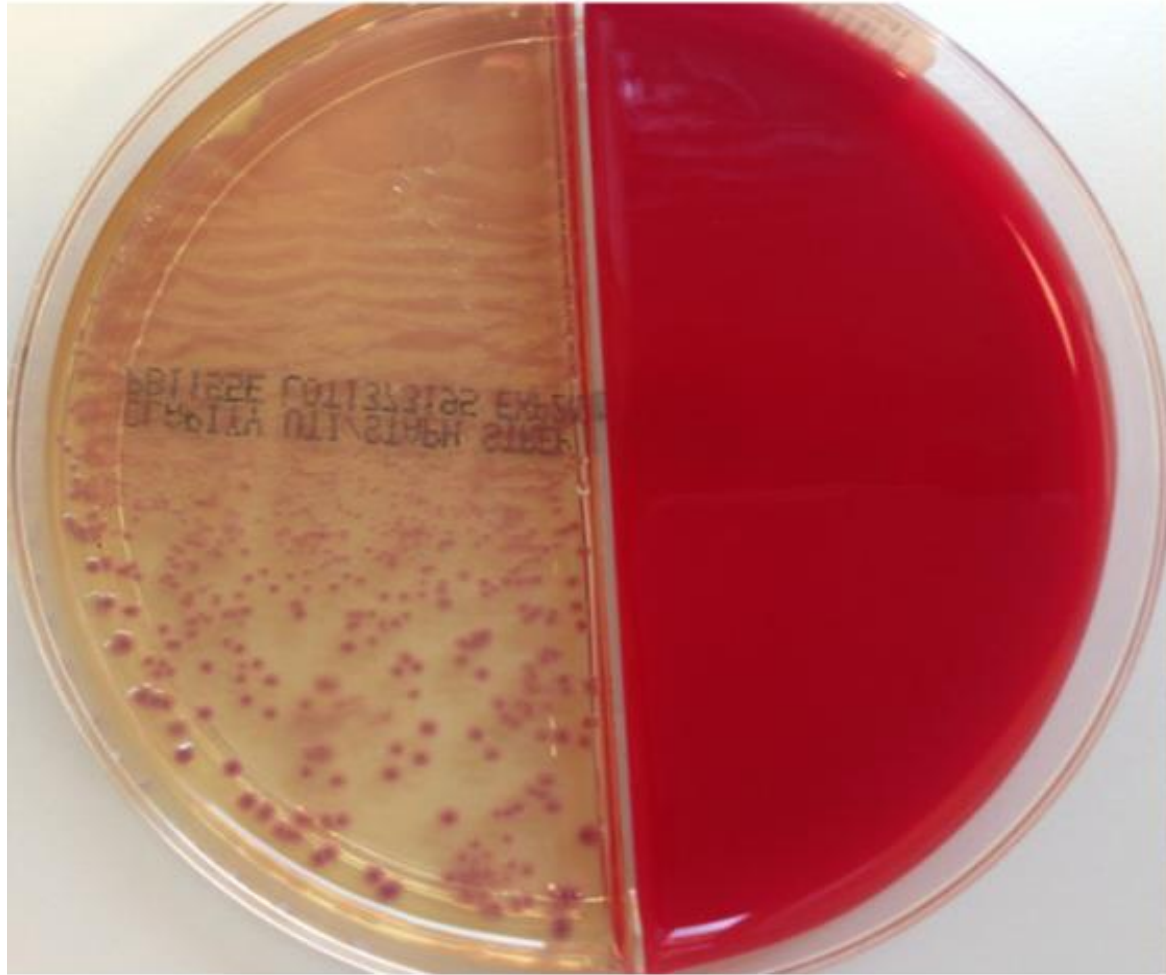
- Infektion/ ikke infektion?
- Hvis vurderes infektion: fokus?
- Relevant prøvetagning (før opstart af antibiotika!)

Som led i udredning af patienter indlagt med feber skal indgå:

- Anamnese og objektiv undersøgelse incl. evt. antibiotika før indlæggelse, ekspositioner og rejseaktivitet
- Paraklinik
 - **Bloddyrkning**
 - Røntgen af thorax
 - Blodprøver
- Afhængigt af mistænkt fokus:
 - **Ekspektorat/trakealsug til D+R** og evt. PCR
 - **Urindyrkning**
 - **Lumbalpunktur**
 - Øvrige: Ekkokardiografi, UL af abdomen, gynækologisk undersøgelse, ØNH-tilsyn m.m.
- Begrundelse for valg af antibiotika i journalnotat.



MSU



Dyrknings svar

- Bakterier er **ikke** ensbetydende med infektion
- Resistens på svaret betyder **ikke**, at KMA anbefaler antibiotika

Kolonisation versus infektion

- Dyrkning kan IKKE afgøre om patienten har en infektion
- Luftvejssekret
- Slimhinder
- Hud
- Urin
-

CAVE

- reelt?



Eksempler på regionale retningslinjer

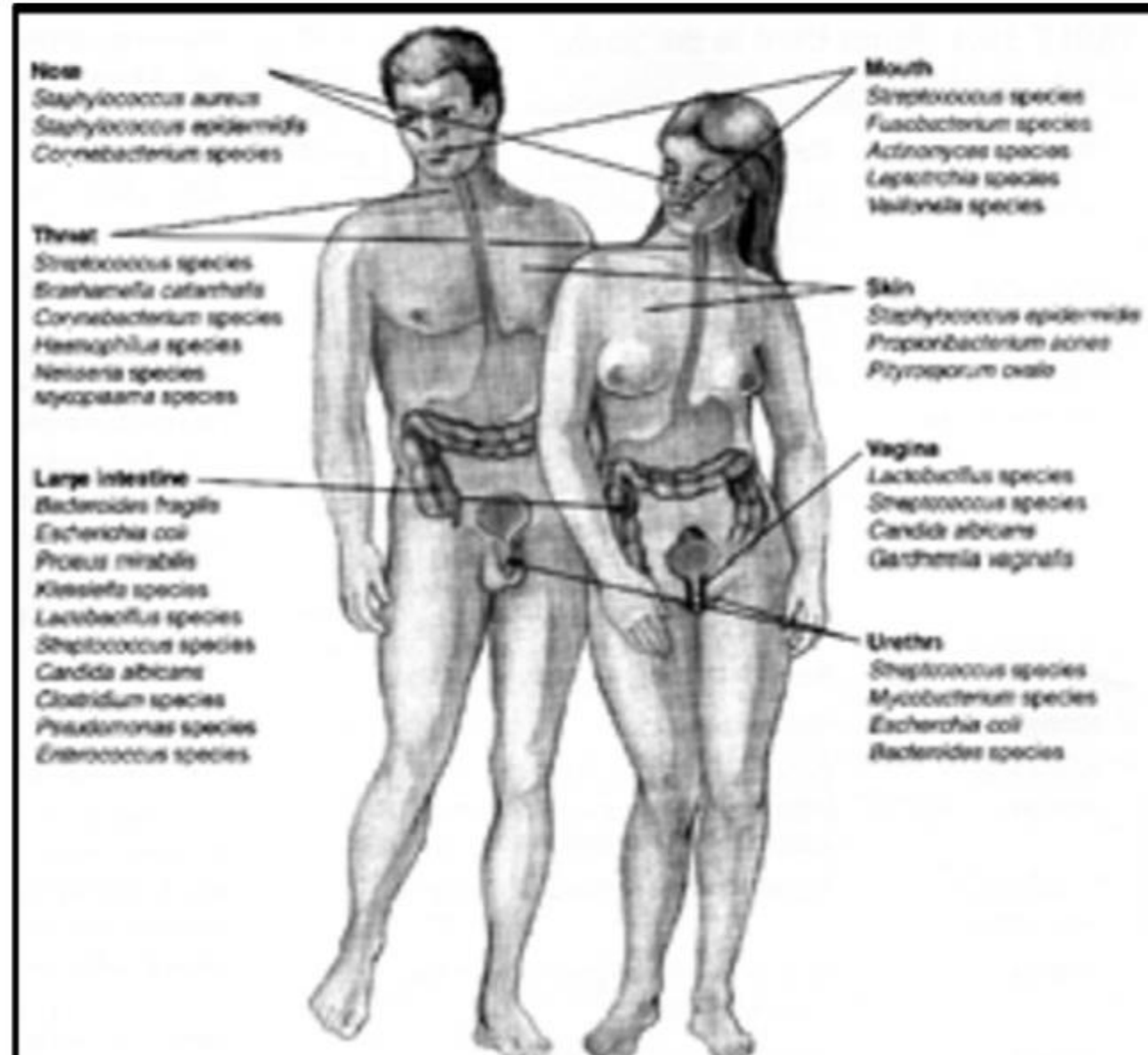
- Initial antibiotika behandling af udvalgte samfundserhvervede bakterielle infektioner hos voksne immunkompetente patienter, regional retningslinje
 - Pneumoni (CAP), regional retningslinje
 - Behandling af patienter med indlæggelseskrævende KOL-eksacerbation, regional retningslinje
 - Erysipelas hos voksne, regional retningslinje
 - Akut urinvejsinfektion hos patienter indlagt på hospital, regional retningslinje

Normalflora

Næse:
S. aureus
S. epidermidis
Corynebacterium spp.

Hals:
Staphylococcus spp.
Corynebacterium spp.
Haemophilus spp.
Neisseria spp.

Tyktarm:
Bacteroides fragilis
E. Coli
Proteus spp.
Klebsiella spp.
Lactobacillus spp.
Streptococcus spp.
Candida albicans
Clostridium spp.
Pseudomonas spp.
Enterococcus spp.



Mund:
Streptococcus spp.
Fusobacterium spp.
Actinomyces spp.
Leptotrichia spp.

Hud:
S. epidermidis
Propionibacterium acnes
Pityrosporum ovale

Vagina:
Lactobacillus spp.
Streptococcus spp.
Candida albicans
Gardnerella vaginalis

Urethra:
Streptococcus spp.
E. coli
Bacteroides spp.

Typiske agens afhængig af fokus

CNS

Pneumokokker
Meningokokker

Luftveje

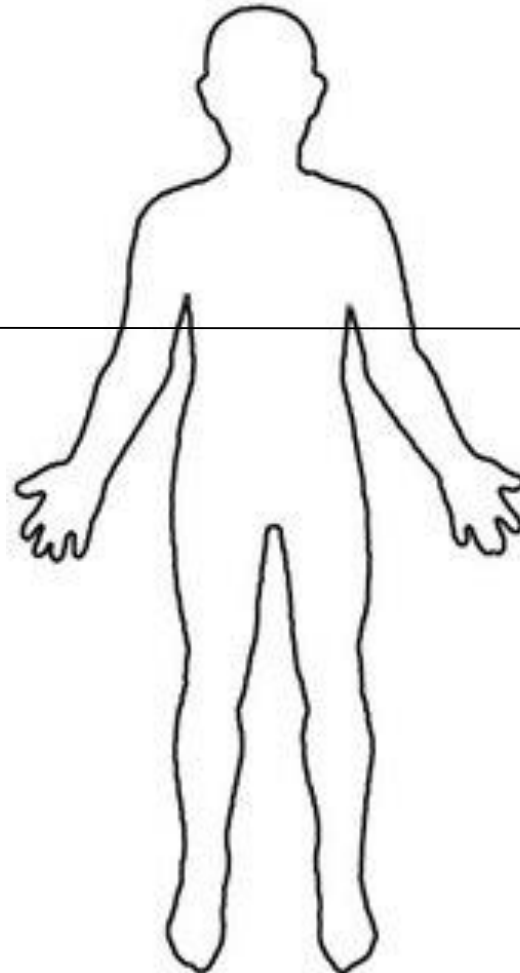
Streptokokker
Haemophilus

Tarm

Gram-negative
og anaerobe

Urinveje

Gram-
negative



Gram-positive
(næsten da)

Gram-negative
& anaerobe

Hud

Stafylokokker
Streptokokker

Forventet antibakterielt spektrum

		Gram positive bakterier				Gram negative bakterier					
		Stafylokokker	Streptokokker	Enterokokker	Listeria	Haemophilus influenzae	Meningokokker	E. coli	Pseudomonas	Anaerobe	Atypiske ²
Betalaktam-antibiotika	Penicillin	iv	iv	iv	iv	iv	iv				
	Ampicillin/amoxicillin	iv	iv	iv				iv			
	Dicloxacillin	iv	iv								
	Mecillinam							iv			
	Piperacillin/tazobactam	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv
	Cefuroxim	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv		iv
	Ceftriaxon/cefotaxim	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv		iv
Kinoloner	Meropenem	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv
	Gentamicin	iv								iv	iv
	Ciprofloxacin					iv	iv	iv	iv	iv	iv
	Moxifloxacin	iv	iv			iv	iv	iv	iv		iv
	Erythromycin ¹	iv	iv	iv		iv	iv	iv	iv		iv
Vancomycin	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv		iv	
Metronidazol	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	
		Kan anvendes	Kan ikke anvendes		Kan muligvis anvendes						
											1 Erythromycin spektrum dækker øvrige makrolider
											2 Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci

52 regionale SOP

Vælg præparat

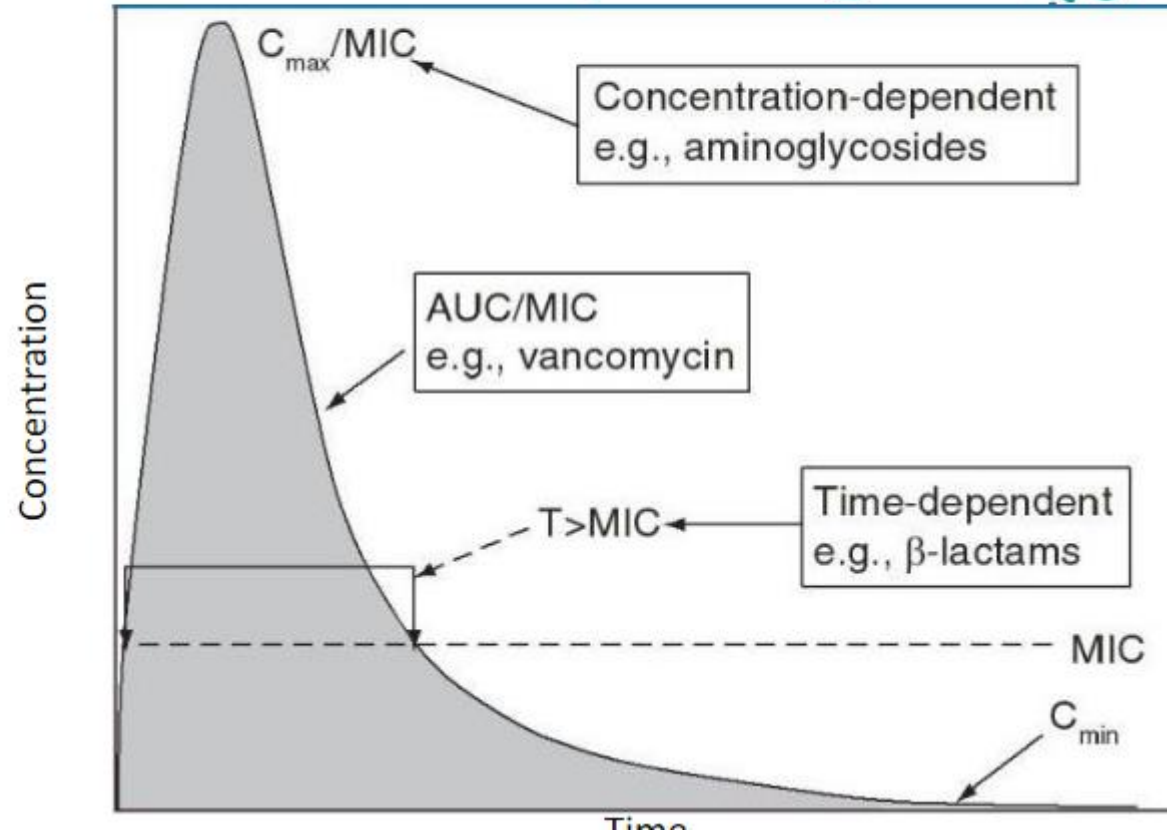
Apotekpræparat Lægemiddelblandinger Standardordinationer Standardordinationspakker

Søg: RM

Standardordinationspakke ▲	Vejledning
RM - Akut gastroenteritis	Samlet beh.tid po 3 dg ; > 38,5; blodig diaré ; > 50 år; arterioskleriose; fremmedl
RM - Aspirationspneumoni - samfundserhvervet	Samlet beh.tid iv/po (2/5) 7 dg - Regional standardordinationpakke
RM - Chlamydomphila pneumoniae pneumoni	Samlet beh.tid po 10 dg - Regional standardordinationpakke
RM - Chlamydomphila psittaci pneumoni	Samlet beh.tid po 10 dg - Regional standardordinationpakke
RM - Clostridium difficile 10 dages behandling	
RM - Clostridium difficile fulminant 10 dages behandling	Hvis der gives antibiotika med anerob dækning kan metronidazol undlades
RM - Clostridium difficile udtrapning	
RM - Cystitis kompliceret	Samlet beh.tid po 5 dg - Alle cystitistilfælde hos børn, mænd samt hos kvinder, de
RM - Cystitis ukompliceret	Samlet beh.tid po 3 dg - Defineres som urinvejsinfektion hos raske, ikke-gravide kv
RM - Erysipelas	Samlet beh.tid iv/po (3/4) 7 dg - Regional standardordinationpakke
RM - Erysipelas - mistanke om S. aureus infektion fx kroniske sår og diabetiske sår	Samlet beh.tid iv/po (3/4) 7 dg - Regional standardordinationpakke
RM - Gentamicin eGFR < 45 ml/min	Regional standardordinationspakke
RM - Gentamicin eGFR > 59 ml/min	Regional standardordinationspakke
RM - Gentamicin eGFR 45-59 ml/min	Regional standardordinationspakke
RM - Hæmophilus influenzae pneumoni (ampi-følsom)	Samlet beh.tid iv/po (2/5) 7 dg - Regional standardordinationpakke
RM - KOL med dyspnø (prednisolon)	Samlet beh.tid po 5 dg - Regional standardordinationspakke

Proces mål: SOP anvendes i mindst 50 % af tilfældene ved relevante diagnoser

PK parameters in relation to pathogen



Hvorfor "svigter" en antibiotisk behandling

- Forkert diagnose → Revider diagnose
- Usaneret fokus → Gå efter fokus!
- Forkert dosering → check dosering
- I.v. kateter associeret infektion
- Drug fever
- Antibiotikaresistens

Budskabet

- Bakterierne vil og skal altid være her, og de vil udvikle resistens overfor alle de stoffer, vi kan finde på.
- Vi får IKKE færre infektioner, selv om vi bruger mere antibiotika. Tværtimod.
(De bliver bare sværere at behandle)
- Resistensudvikling kan kun begrænses ved at begrænse antibiotikaforbruget.