

Nu resistensutveckling hos E coli även i Sverige

Resistens mot fluorokinoloner är ett växande internationellt problem. Det har tidigare varnats för att hög förskrivning av fluorokinoloner vid okomplicerad UVI kan leda till resistensutveckling. Vi kan nu se resistensutveckling hos E coli-stammar från primärvårdspatienter med okomplicerad UVI också i Sverige.

Resistens mot fluorokinoloner har snabbt blivit ett stort internationellt problem [1], och fluorokinolonresistens finns nu beskrivet hos flertalet humanpatogena bakterier [2, 3]. Strama (strategigruppen för rationell antibiotikavårdning och minskad antibiotikaresistens) manar därför till minskad fluorokinolonanvändning för att undvika en sådan utveckling i Sverige. Varning har utfärdats för en begynnande fluorokinolonresistens hos svenska urinvägsisolat [4]. Data talande mot en resistensutveckling mot fluorokinoloner hos svenska urinvägsisolat av E coli har även publicerats [5]. Dessa uppgifter har använts och tolkats olika beroende på vilket intresse som företräts.

För att förstå varför så olika resultat kan erhållas måste man veta hur data tagits fram och vilka felkällor som finns.

Tydlig ökning

De data som talat för en pågående resistensutveckling togs fram inför ett Strama-möte om urinvägsantibiotika i Uppsala. De härrör från laborieredatabasen vid avdelningen för klinisk mikrobiologi, Akademiska sjukhuset i Uppsala. Materialet utgörs av samtliga urinodlingssvar som genererats vid laboratoriet under respektive år med undantag för provsvar till sjukhus och sjukhusmottagningar. Dessa uteslöts eftersom endast material från primärvårdsläkare skulle redovisas vid mötet (Tabell I). Andelen odlingar utan signifikanta bakteriefynd och andelen odlingar med växt av E coli i signifikanta mängder användes som ett grovt mått på hur starkt selekterat materialet var. Trots att detta uppenbarligen inte skilj-

de sig åt mellan 1989 och 1995 kunde man se en tydlig ökning av andelen isolat av E coli resistent mot norfloxacin.

Materialet har flera felkällor. Exempelvis är andelen prov från olika delar av den icke sjukhusbaserade vården okänd och kan ha varierat under åren. Multipla prov från samma patient kan också ha förekommit i varierande grad i materialet. Trots felkällorna talar materialet för att E coli-stammar resistent mot fluorokinoloner utgör ett ökande kliniskt problem i Uppland. I annat fall skulle knappast andelen av sådana isolat ha ökat så markant även om flera isolat kan ha kommit från samma patient.

Som jämförelse kan också nämnas de två undersökningar av antibiotikaresistens hos E coli som genomförts av RAF (referensgruppen för antibiotikafrågor) i samarbete med Smittskyddsinstitutet 1996 och 1997 [6]. I dessa båda undersökningar har alla svenska mikrobiologiska laboratorier bidragit med resultat från 100 konsekutiva urinvägsodlingar med fynd av E coli (endast ett prov per patient). I undersökningen 1996 gjordes ingen åtskillnad mellan öppen- och slutenvård, medan 1997 års siffror kan brytas ner i de två kategorierna (Tabell II). Siffrorna bekräftar de lokala resultaten från Uppland om före-

Författare

ANDERS ÖSTERLUND
överläkare, Smittskydd/Sjukvårdshygien, Centralsjukhuset, Karlstad
BARBRO OLSSON-LILJEQUIST
docent, Smittskyddsinstitutet, Solna.

På uppdrag av Svenska Läkaresällskapets referensgrupp för antibiotikafrågor (RAF).

komst av fluorokinolonresistenta E coli, däremot tyder de inte på någon dramatisk ökning i dagsläget.

Det finns data talande mot en ökning

Mot en pågående resistensutveckling talar svenska multicenterstudier, vilka genomfördes under åren 1986, 1989, 1992 och 1994 [5, 7-9]. I dessa studier har selektion undvikits genom att prov från konsekutiva primärvårdspatienter med UVI analyserats, och felkällor på grund av geografiska och temporära fluktuationer har minimerats genom studiernas design.

I studierna ökade andelen norfloxacinresistenta E coli-isolat från 0 procent 1986, då medlet registrerades i Sve-

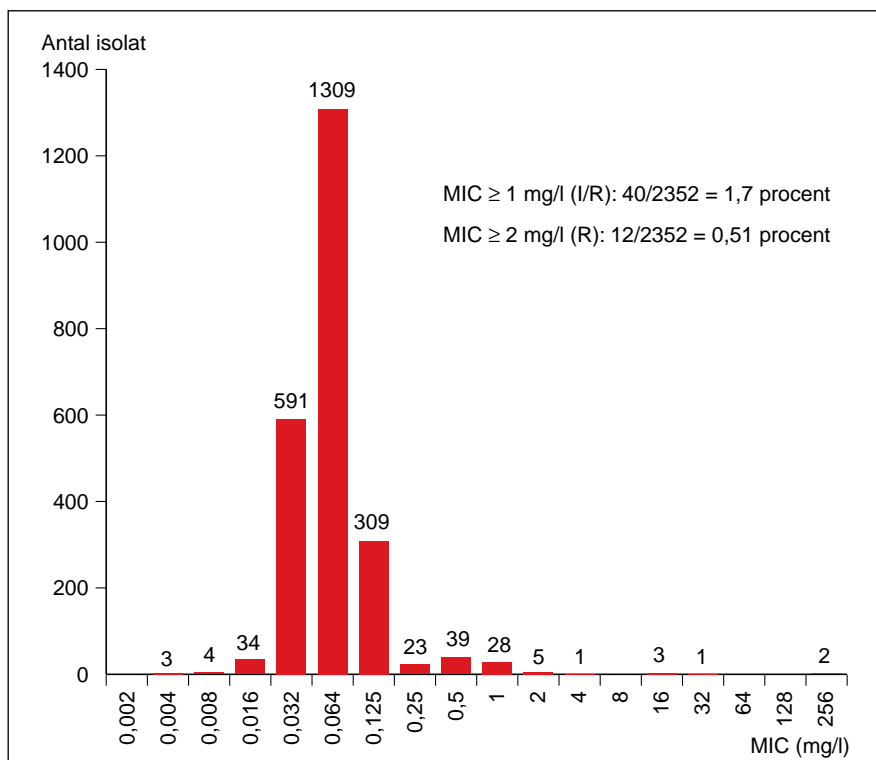
Tabell I. Resultat av urinodlingar vid avdelningen för klinisk mikrobiologi, Akademiska sjukhuset i Uppsala. Samtliga odlingsresultat, utom de från inneliggande och polikliniska patienter vid sjukhus, är inkluderade.

	1986	1989	1994	1995
Antalet urinodlingar	7 171	6 670	5 678	5 549
Andel negativa odlingar, procent ¹	47	52	46	50
Andel odlingar med växt av E coli i signifikanta mängder, procent	30	26	26	26
Andel E coli resistent mot norfloxacin, procent	0	0,1	1,4	2,4

¹ Odlingar utan bakterieväxt eller växt av ej representativ bakterieflorea.

Tabell II. Rikstäckande undersökningar av andel E coli från urinodlingar med resistens mot norfloxacin.

	1996	1997 öppenvård	1997 slutenvård
Antal isolat	4 365	1 914	1 722
Andel E coli resistent mot norfloxacin, procent	2,0	1,5	2,3



Figur 1. Fördelning av MIC-värden (minsta inhiberande koncentration) för norfloxacin hos urinvägsisolat av *E. coli* hos primärvårdspatienter i Sverige 1994 [enligt data från dr Claes Henning].

rige, till 0,3 procent 1994. Detta är inte en signifikant ($P=0,066$) eller skrämmande ökning efter åtta års användning av preparatet/preparatgruppen.

Resistens upptäcks tidigt med förfinade instrument

Vad menar vi med resistensutveckling och hur kan vi mäta den?

Eftersom förvärv av låggradig fluorokinolonresistens utgör en risk för vidare utveckling mot höggradig resistens [10], har det i internationell press varnats för den stigande andelen låggradig fluorokinolonresistens som ses hos vanliga tarmbakterier [3, 11]. Låggradig fluorokinolonresistens kunde inte identifieras med den laboriemetod som rutinmässigt användes i Sverige fram till januari 1990, då introduktion av artrelaterade zombrytpunkter infördes av RAF och RAF-M. Under åren som följde (1990–1997) har detta instrument förfinats, för att slutligen leda till introduktionen i Sverige 1998 av både artrelaterade zon- och MIC-brytpunkter (MIC: minsta inhiberande koncentration) för de vanligaste bakterie/antibiotika-kombinationerna [12, 13]. Härigenom uppnåddes kongruens mellan de båda testmetoderna (MIC och hämningszon), och samtidigt ges nu möjligheten att tidigt upptäcka de bakterier som har en låggradig resistens mot ett antibiotikum. *E. coli* har numera följande MIC-brytpunkter för nor-

floxacin: S (känslig): $\leq 0,5$ mg/l och R (resistent): ≥ 2 mg/l. Motsvarande MIC-brytpunkter före januari i år var: S: ≤ 1 mg/l och R: ≥ 8 mg/l.

För att kunna göra en analys av eventuell resistensutveckling under den gångna tioårsperioden måste rådata från de citerade studierna undersökas för att se om materialet förutom stammar med hög resistens även innefattade sådana med låggradig resistens. I den studie som genomfördes 1994 [5] kompletterades den sedvanliga resistensbestämningen med undersökning av de enskilda bakterieisolatens MIC-värden för norfloxacin och ciprofloxacin. Fördelningen av *E. coli*-isolatens MIC-värden för norfloxacin framgår av Figur 1. Man ser att 1,7 procent av isolaten hamnade i kategorierna indeterminant (I) eller resistent (R). De hade sålunda förvärvat resistensmekanismer. Betydelsefulla resistensmekanismer (sannolikt minst två mutationer) återfanns hos 0,5 procent av isolaten. Motsvarande fördelning av MIC-värden kunde ses för ciprofloxacin. Analys avseende MIC-värden utfördes inte i de tidigare studierna [7-9], men analys av hämningszoner, där man ju också kan se hur stor andel av isolaten som avviker från normalpopulationen, borde göra det möjligt att retrospektivt utröna när denna resistensutveckling började.

Referenser

1. Williams RJ, Heymann DL. Containment of Antibiotic Resistance. *Science* 1998; 279: 1153-4.
2. Hooper DC, Wolfson JS. Mechanisms of

bacterial resistance to quinolones. In: Hooper DC, Wolfson JS, eds. *Quinolone antimicrobial agents*. 2nd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology 1993: 97-118.

3. Acar JF, Goldstein FW. Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (suppl 1): S67-73.
4. Cars O, Sandberg T. Begränsa användningen av fluorokinoloner vid UVI. Information från Läkemedelsverket 1996; 2: 3-4.
5. Henning C, Bengtsson L. Behandling av akuta urinvägsbesvär. Enkla test och frågor underlättar diagnos och terapival. *Läkartidningen* 1997; 94: 2387-90.
6. Stramas hemsida: www.strama.org/
7. Henning C, Bengtsson S, Boström L, Dornbusch K, Kahlmeter G, Kamme C et al. Antibiotic susceptibilities in recent Swedish urine isolates. A multilaboratory survey. Third European Congress of Clinical Microbiology. Dordrecht: ICG Printing B V, 1987: 150.
8. Henning C, Boström L, Granlund-Edstedt M, Kahlmeter G, Lincoln K, Schwan A et al. Antibiotikaresistens hos UVI-bakterier. Stockholm: Svenska Läkaresällskapets handlingar *Hygiea* 1989; 98 (häfte E5): 236.
9. Henning C, Östman B, Boström L. Antibiotika vid UVI i öppen vård. »Dipslide med b-GUR-test och gissad antibiotikakänslighet. Kan det vara något för primärvården?». Stockholm: Svenska Läkaresällskapets handlingar *Hygiea* 1992; 101 (häfte 2): 256.
10. Vila J, Ruiz J, Marco F, Barcelo A, Goni P, Giralt E et al. Association between double mutation in *gyrA* gene of ciprofloxacin-resistant clinical isolates of *Escherichia coli* and MICs. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2477-9.
11. Threlfall EJ, Graham A, Cheasty T, Ward LR, Rowe B. Resistance to ciprofloxacin in pathogenic Enterobacteriaceae in England and Wales in 1996. *J Clin Pathol* 1997; 50: 1027-35.
12. Ringertz S, Olsson-Liljequist B, Kahlmeter G, Kronvall G. Antimicrobial susceptibility testing in Sweden. II. Species-related zone diameter breakpoints to avoid interpretive errors and guard against unrecognized evolution of resistance. *Scand J Infect Dis Suppl* 1997; 105: 8-12.
13. RAFs hemsida: www.ltkronoberg.se/ext/raf/raf.htm

Summary

Fluoroquinolone-resistance in human pathogenic bacteria; resistant *E. coli* strains now appearing in Sweden

Anders Österlund, Barbro Olsson-Liljequist

Läkartidningen 1999; 96: 1965-6.

Fluoroquinolone-resistance is a growing international problem. Warnings have earlier been issued concerning the risk of resistance development due to excessive fluoroquinolone prescription. The development of resistance among *E. coli* strains isolated from primary care patients with UTI is now apparent in Sweden. So far the majority of these strains manifest only low-level resistance. However, in view of the risk of high-level resistance developing among these strains further exposed to fluoroquinolones, it is important to think twice before prescribing these drugs.

Correspondence: Dr. Anders Österlund, Dept of Disease Control and Hygiene, Central-sjukhuset, SE-651 85 Karlstad, Sweden.