

»Vargen« är redan här

Färska siffror i Stockholm visar ökande antibiotikaresistens



GÖRAN KRONVALL, professor emeritus, Karolinska institutet
goran.kronvall@ki.se
CHRISTIAN G GISKE, med dr, specialitetsläkare;

båda vid Klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Efter att ett nytt antibiotikum har introducerats uppträder ganska snart resistens mot det nya läkemedlet och behandlingen sviktat [1, 2]. Utvecklingen av penicillinresistens i olika former och hos olika bakteriearter är väl känd. För de antibiotika som klassificeras som moderna kinoloner tog det cirka fem år efter introduktionen tills resistens började noteras [3, 4]. Det är därför naturligt att återkommande larmrapporter i flera år talar om ökande antibiotikaresistens och riskerna med att förlora effekten av våra viktiga antimikrobiella medel i kampen mot livshotande infektionssjukdomar orsakade av bakterier. Dessutom har antalet nya potentiella antibakteriella medel under utveckling minskat, och läkemedelsindustrin satsar inte längre på dessa typer av mediciner.

Trots dessa larmrapporter upplever man inte någon katastrofsituation inom sjukvården. Vi bor ju i Skandinavien, där vi alltid haft en mycket gynnsam situation när det gäller antibiotikaresistens. För senare generationer cefalosporiner har resistensnivåerna varit mycket låga. Dessa antibiotika utgör ett huvudvapen i kampen mot många infektioner inom vården. Ett av preparaten har till och med fått epithetet »husets vin« [5]. En undersökning av resistensläget för cefalosporiner hos *Escherichia coli* vid Karolinska universitetssjukhuset i Solna för åren 2000–2004 tycks bekräfta detta goda förhållande (Figur 1). Aisopos' fabel om pojken och vargen kommer osökt i tankarna. Rapporter från kliniska mikrobiologer och infektionsläkare har ju pekat på ett flertal oroande tendenser, men om det fortfarande är så lite resistens kan mängden läkare tycka att man larmat i onödan, liksom pojken ropat »Vargen kommer« tills byborna tröttnat och därför inte var beredda när vargen verkligen kom.

Escherichia coli är en känslig indikatorbakterie för resistens eftersom den har stor förmåga att ta upp resistensgener både från resistent *E coli*-stammar och från andra bakteriearter [6]. Resistensnivåerna i vår studie är beräknade mot antalet isolerade stammar av *E coli* och representerar därför en realistisk approximation av det generella resistensläget.

Så långt ser således läget synnerligen gynnsamt ut.

Alldeles färska antibiotikaresistenssiffror tyder dock på en förändring. En analys av cefalosporinresistens för *E coli* vid sjukhuset under åren 2004–2008 visar en annan bild (Figur 2).

En ökande andel resistent bakterieisolat ses under hela perioden, men ökningen blir kraftigare åren 2007 och 2008. Vi kan med rätta ställa oss frågan hur situationen kommer att bli under kommande år. Den försämring av antibiotikaresistensläget som många rapporter siar om håller således på att etablera sig i Stockholm. Resultaten gäller den gramnegativa bakte-

FAKTA 1

Förslag på riktlinjer för antibiotikahantering

- **Odling mer.** Odling av patientprov från infekterad vävnad före behandling innebär att den bakterie som orsakat infektionen ofta kan påvisas och resistensbestämning utförs. Schablonbehandling blir mindre träffsäker framöver, och kraven på resistensbestämning ökar.
- **Skärpt vårdhygien.** Hygienrutiner måste upprätthållas och kontrolleras för att undvika att resistens hos bakterier från en patient smittar vidare. Om resistent bakterier påvisats (exempelvis MRSA eller ESBL-producerande bakterier) ska ansvariga inom vårdhygien kontaktas.
- **Rätt antibiotikum.** Antibiotikaval vid behandling eller profylax ska vara underbyggda med råd och riktlinjer från ansvariga infektionskonsulter och kliniska mikrobiologer.

- **Individuell dosering.** Dosering av antibiotika bör i ökande grad optimeras utifrån kunskap om farmakokinetik och farmakodynamik. Bland annat bör man i mycket större utsträckning dosera efter vikt. Kritiskt sjuka och patienter med sämre immunförsvar kan behöva högre doser än standardpatienter för optimal bakterieavdödning. Optimerad dosering är av betydelse även för att reducera selektion av resistens.
- **Kombinationsbehandling.** Man bör i större utsträckning än hittills använda kombinationsbehandling där två eller flera antibiotika ges samtidigt. Detta kräver en insikt inom antibiotikaområdet som inte finns i dag hos läkare utanför specialområden. Diskussioner kring antibiotikaval och antibiotikaterapi måste föras aktivt, och ett Internetbaserat diskussionsforum borde startas.

rien *E coli*, men med de spridningsmekanismer som existerar för resistensgener bland bakterier kan läget sägas gälla alla patogener som tillhör gruppen Enterobacteriaceae, exempelvis *Klebsiella*- och *Proteus*-arter. För grampositiva bakterier som *Staphylococcus aureus* är förhållandena i princip likartade, men på grund av annorlunda biologi hos bakterierna går utvecklingen mot ökande resistens sin egen väg. Redan i dag är situationen dock värre vad gäller de grampositiva bakterierna [7].

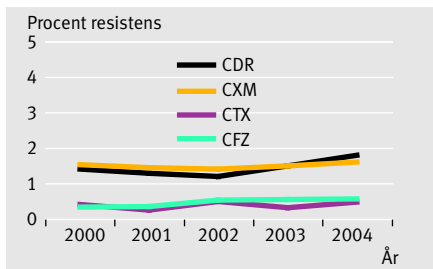
Den ökning av antibiotikaresistensen vi ser hos *E coli* är inte begränsad till cefalosporiner. Vid sjukhuset ökade under åren 2005–2008 resistensnivåerna hos *E coli* för gentamicin (GEN), trimetoprim (TRI) och trimetoprim-sulfametoxazol (TSU) (Figur 3). Resistensen är här uttryckt i relation till resistensnivån år 2005. Ursprungsnivåerna för dessa tre antibiotika var 1,3, 19 respektive 1,7 procents resistens. Också resistensen för nitrofurantoin ökade, från 1,2 till 2,1 procent, liksom kinolonresistensen, vilken ökade från 1,9 till 9,8 procent.

Vi kan därför dra slutsatsen att antibiotikaresistensen hos en av våra vanligaste sjukdomsframkallande bakteriearter har ökat för flertalet antimikrobiella medel, en utveckling

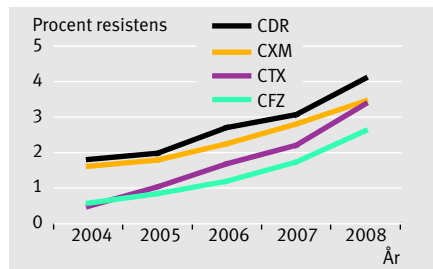
SAMMANFATTAT

Cefalosporinresistensen hos *Escherichia coli* från patienter på Karolinska universitetssjukhuset i Solna har legat på en låg och stabil nivå i årtal.
Nya studier visar på en ökande resistens sedan 2006, en mycket oroande utveckling.

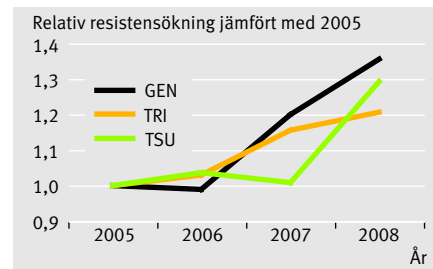
Resistens mot andra antibiotika ökar parallellt, och bakgrunden till kopplad resistensutveckling diskuteras.
Den gynnsamma situationen i Norden avseende antibiotikaresistens hos gramnegativa bakterier kan snart vara ett minne blott.



Figur 1. Antibiotikaresistens hos E coli för cefalosporiner 2000–2004. CDR=cefadroxil, CXM=cefuroxim, CTX=cefotaxim, CFZ=ceftazidim. Nivåerna beräknade som procent av totala antalet isolat av E coli.



Figur 2. Antibiotikaresistens hos E coli för cefalosporiner 2004–2008. CDR=cefadroxil, CXM=cefuroxim, CTX=cefotaxim, CFZ=ceftazidim. Nivåerna beräknade som procent av totala antalet isolat av E coli.



Figur 3. Antibiotikaresistens hos E coli 2005–2008 för GEN=gentamicin, TRI=trime-toprim, TSU=trimetoprim-sulfamethoxazol. Relativa värden utgående från nivåerna för år 2005; 1,3, 19,0 respektive 1,7 procent.

som är alarmerade och mycket oroande. De låga resistensnivåerna i Norden är kanske snart ett minne blott, och vi närmar oss nivåerna i flertalet länder på kontinenten. Vargen är därför redan här, men den river inte hela flocken på en gång utan smyger sig fram. De resistenta bakterierna orsakar en misslyckad behandling här och en där på ett mindre iögonfallande sätt, så omärkligt att vi kanske inte är varse vad som sker.

Kopplad resistens bakom samtidig resistensökning

Resistens mot olika antibiotika förmedlas av mycket olika genprodukter. Inom en så kallad antibiotikagrupp, såsom betalaktamantibiotika, kinoloner eller aminoglykosider, föreligger större eller mindre grad av korsresistens, men inte utöver dessa gruppgränser. Därför borde resistensen öka bara för de medel som används mest och inte parallellt för flera antibiotikagrupper.

Svaret är att många resistensgener förekommer i genetiska block antingen på bakteriens kromosom, eller på extrakromosomala element såsom plasmider, vilket är vanligare. Dessa genetiska block av olika resistensgener kan lätt spridas mellan bakteriearter, och flera resistensgener sprids då tillsammans. Sådan samlokalisering av resistensgener kallas kopplad resistens och innebär att resistens som favoriseras av ett visst antibiotikatrik också medför ökande resistens mot andra antibiotika.

Nya resistensmekanismer uppträder

Vi har också hört om nya resistensmekanismer, exempelvis ESBL(extended-spectrum beta-lactamase)-producerande bakterier [8, 9]. Dessa betalaktamaser orsakar resistens mot penicilliner och cefalosporiner. Bakterier som bär på sådana resistensgener har blivit anmälningspliktiga enligt smittskyddslagen. De första två åren med rapportering har visat att ESBL-producerande bakterier förekommer hos över 2000 patienter årligen i Sverige och att detta är den klart vanligaste anmälningspliktiga resistensen <<http://www.smi.se>>. Sverige

»Vargen är därför redan här, men den river inte hela flocken på en gång utan smyger sig fram.«

rapporterar även data avseende antibiotikaresistens för bakteriefynd i blododlingar till den europeiska organisationen EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) <<http://www.rivm.nl/earss>>. Data därifrån visar att runt 2,5 procent av blodisolaten av E coli var cefalosporinresistenta år 2008. Dessa siffror är relativt jämförbara med de beskrivna resistenssiffrorna hos oss. En mycket oroande trend är att många ESBL-producerande bakterier är resistenta också mot övriga antibiotika, bland annat via den spridningsmekanism för kopplad resistens som beskrivits.

Antibiotikaresistens är smittsam

Antimikrobiella medel är unika bland mediciner genom att de inte bara påverkar den patient som behandlas. Behandlingen kan också ge effekter som går långt utöver den aktuella patienten. Om behandlingen inte är optimalt vald kan resistenta bakterier selekteras fram, och dessa stammar kan sedan spridas till andra personer, friska eller sjuka, med konsekvenser för hela samhället [10]. Antibiotika har också ansetts vara ganska ofarliga (för den aktuella patienten), och därför har det funnits en tendens att hellre ordinera än att skärpa indikationerna. Patienten blev nöjd när doktorn skrev ut »penicillin«. Antibiotika används också inom alla specialiteter medan ordination av andra mediciner oftast är begränsad till experter inom ett snävare område där kunskapen är stor. I Skandinavien har kunskapen bland läkare rörande antibiotika oftast varit av så hög kvalitet att rationella terapival varit regeln. I denna smygande krissituation krävs klara riktlinjer, och några punkter betonas särskilt i Fakta 1.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs – a worldwide calamity. *Ann Intern Med.* 1993;118: 557-61.
- Cars O. Oroande signaler om ökande antibiotikaresistens. *Läkartidningen.* 2002;99:3184-6.
- Farra A, Skoog G, Wallén L, Kahlmeter G, Kronvall G, Sörberg M, et al. Antibiotic use and Escherichia coli resistance trends for quinolones and cotrimoxazole in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2002; 34:449-55.
- Lytsy B, Cars O, Torell E. Kinoloner – bot som blivit hot. Accelererande resistensutveckling kräver skärpta indikationer. *Läkartidningen.* 2005;102:3651-9.
- Hanberger H, Odenholt I, Giske CG, Kahlmeter G. Dags att slopa »husets vin«. Stopp för okritisk användning av cefuroxim. *Läkartidningen.* 2009;106:291-2.
- Österblad M, Hakanen A, Manninen R, Leisteuvo T, Peltonen R, Meurman O, et al. A between-species comparison of antimicrobial resistance in enterobacteria in fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1479-84.
- Melander E, Burman LG, Cars O. Antibiotikaresistenta S aureus ger ökad dödlighet och dyrare sjukvård. *Läkartidningen.* 2007; 104:3052-6.
- Hallgren H, Gustafsson I, Ripa T. ESBL – växande resistensproblem. Cefalosporiner inte längre självskrivna vid oklara infektioner. *Läkartidningen.* 2007;104: 3883-5.
- Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, Woodford N, Nordmann P, Paterson DL, et al. Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1-4.
- Tumbarello M, Sali M, Trecarichi EM, Leone F, Rossi M, Fiori B, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli: risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3244-52.