

**Antibiotikaforbrug &
resistensudvikling
Er slaget tabt?**

Jan Berg Gertsen

Overlæge

Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Aarhus Universitetshospital

Dagens program

- Historisk udvikling
- Resistensudvikling – teori
- “The more you use it, the faster you loose it”
- National udvikling i forbrug af antibiotika
- Multiresistente bakterier
 - De gode – De onde – De grusomme – De ubehandlelige
- “Bad bugs – no drugs” → kan den postantibiotiske æra skimtes?
- Hvad kan vi overhovedet gøre?
- Optimering af prøvetagning og behandling

Antibiotika

- Et af få lægemidler der
 - Virker direkte på ætiologien til patienternes sygdom
- Eneste lægemiddel, hvis brug påvirker muligheden for behandling af andre (fremtidige) patienter.

Indledning og historie

- Antibiotika:
 - Producers af levende organismer
 - Skimmelsvampe
 - Andre produceres "kunstigt"
- Poul Ehrlich, opdagede salvarsan i 1909, og hævdede at det måtte være muligt at fremstille kemiske midler, der er mere giftige overfor mikroorganismene end værtscellen.

Historie, fortsat

- 1935 blev første sulfonamid opdaget af Gerhard Domagh

Alexander Fleming

1928



Flemings originale plade med stafylokokker ødelagt af skimmelsvampen *Penicillium notatum*



Penicillin Mold Fungus



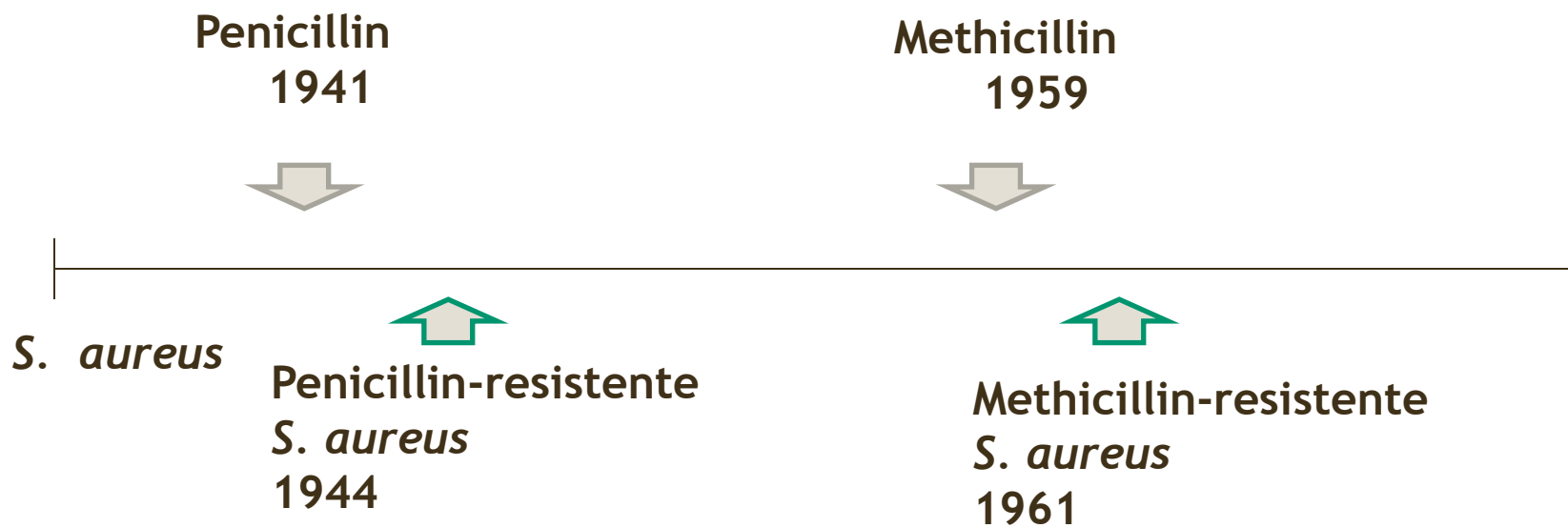
Senere gennem 60'erne, 70'erne og 80'erne nye grupper

- Beta-lactam
 - Penicillin
 - Cefalosporin
 - Carbapenem
 - (Monobactam)
- Aminoglycocider: gentamicin, nethilmicin, tobramycin, amikacin etc
- Quinoloner = ciprofloxacin, moxifloxacin
- Metronidazol

Inden for en 50 årig periode kan man pludselig behandle (næsten) alle infektionssygdomme!

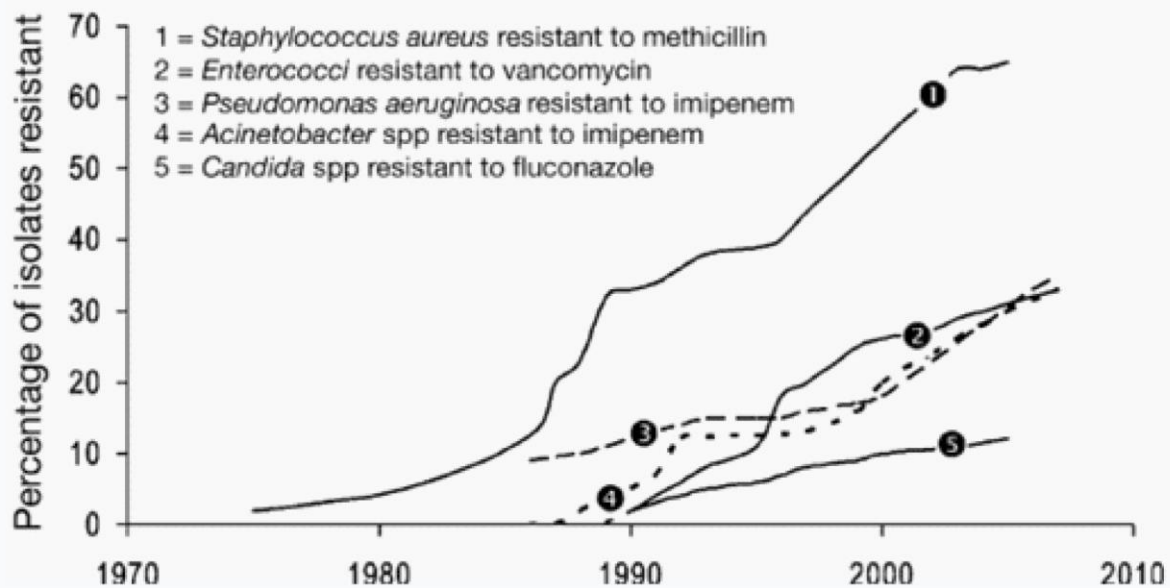
**Og de levede til deres dages
ende...**





Antibiotika-resistens i USA

Antimicrobial Resistance for Selected Pathogens over Time



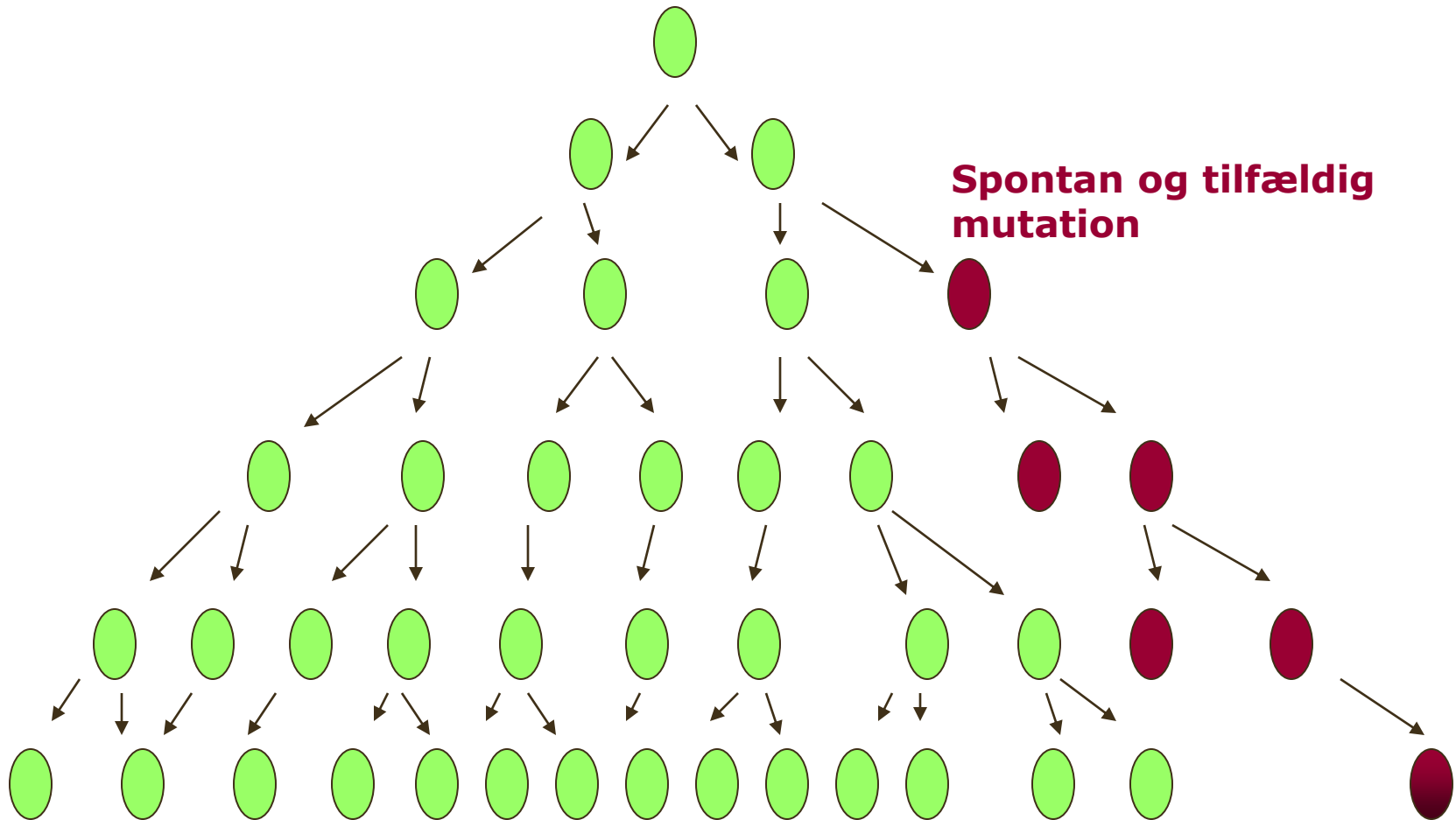
Bakterier og resistens



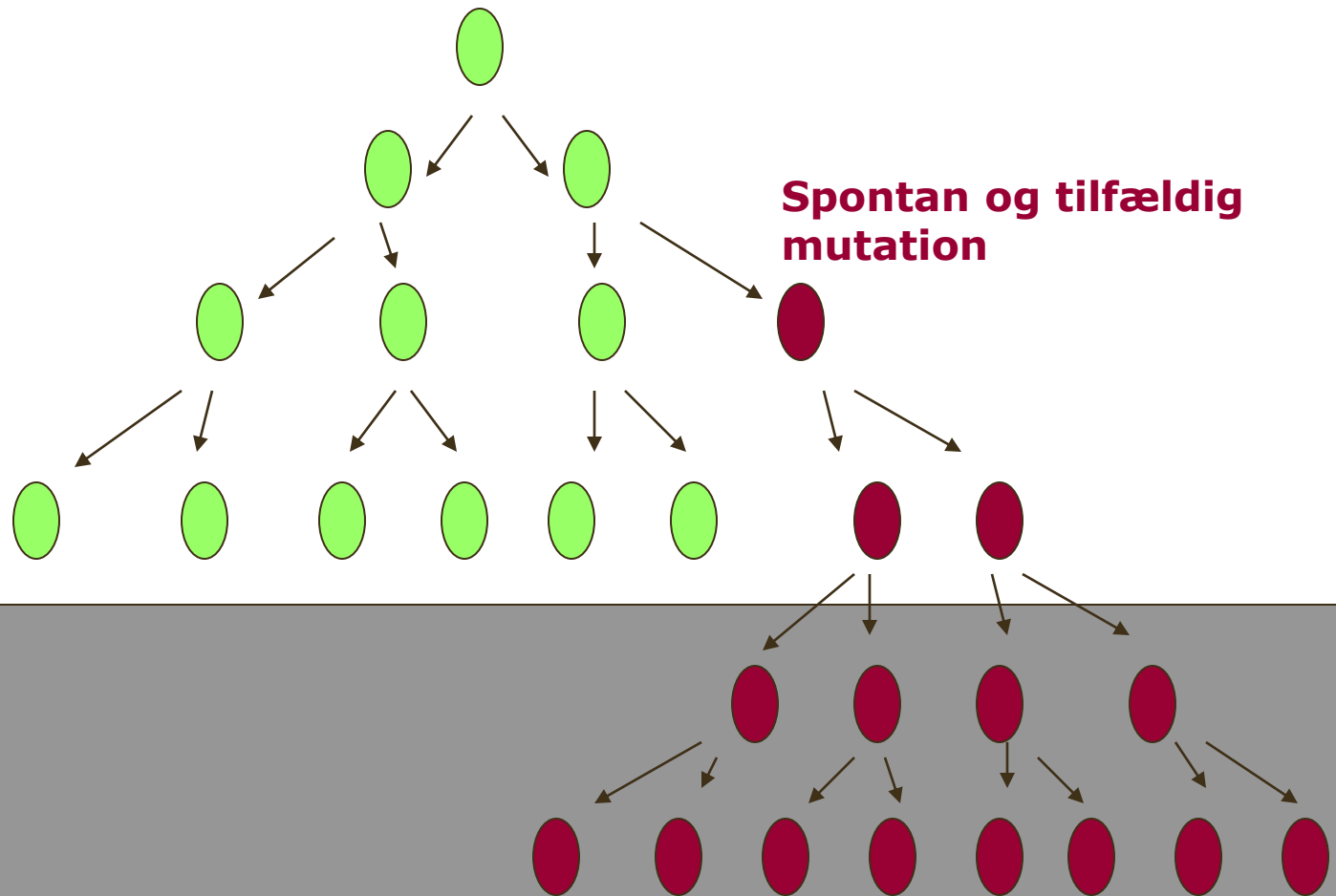
**Konkurrencen
om
ressourcerne
mellem
mikroorganism
er i naturen**

Antibiotika er **ikke**
noget vi har
fundet på!

Sammenhæng mellem anvendelse af antibiotika og resistens



Sammenhæng mellem anvendelse af antibiotika og resistens: Selektion





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

Burke JP, Lancet 1995;345:977



Fluorkinolon resistens vs forbrug

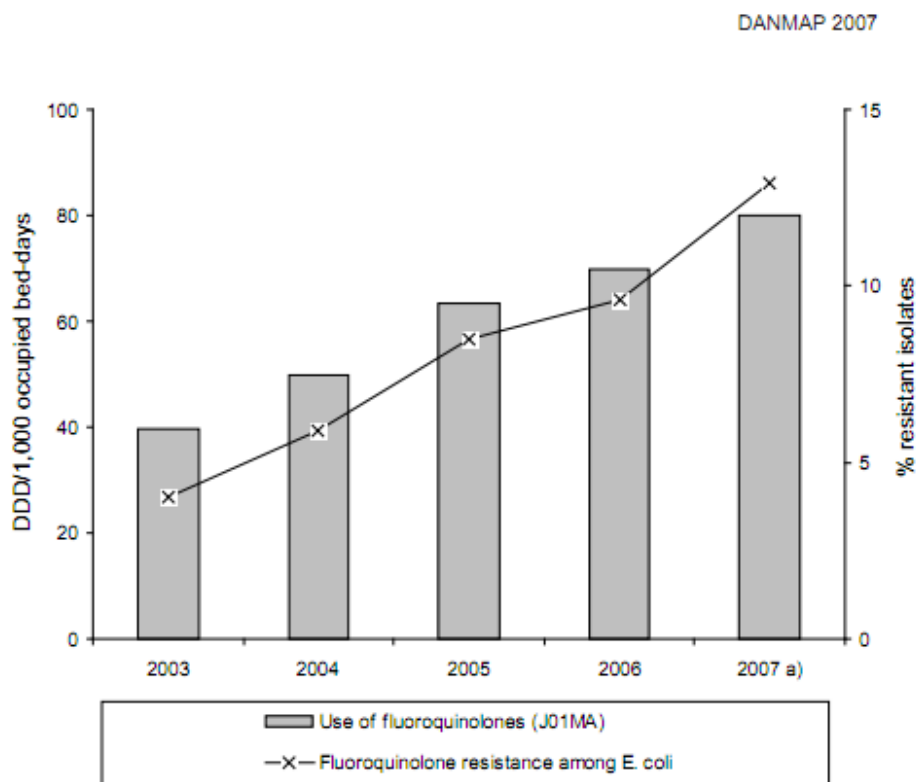


Figure 4. Trends in the use of fluoroquinolones (J01MA) and occurrence of fluoroquinolone resistance among E. coli from blood infections
 a) Estimated number of occupied bed-days

Eksempler på multiresistente bakterier



"De gode"

MRSA

"De onde"

VRE

"De grusomme"

ESBL

"De ubehandelige"

CPO

midt
regionmidtjylland



Vejledning om forebyggelse af spredning af CPO



Hvad er CPO?

- **CPO:** carbapenemase producerende organismer
- Bakterier, der producerer enzymer, som gør dem resistente overfor alle betalaktam-antibiotika inkl. carbapenemer.
- Ses hos enterobakterier, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*
- **CPE:** carbapenemase producende enterobakterier



WHO PRIORITY PATHOGENS LIST

Priority 1: CRITICAL[#]

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

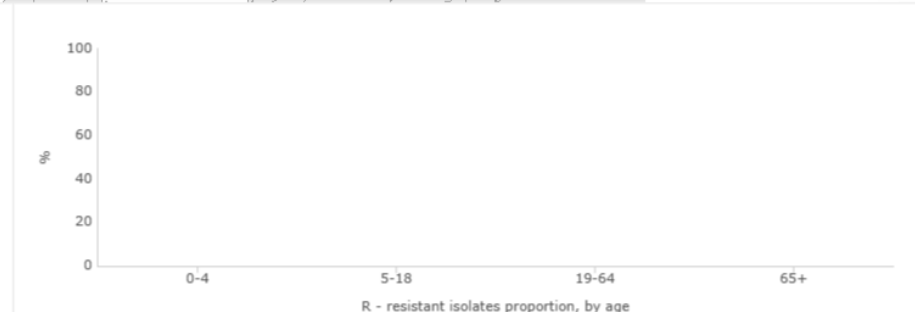
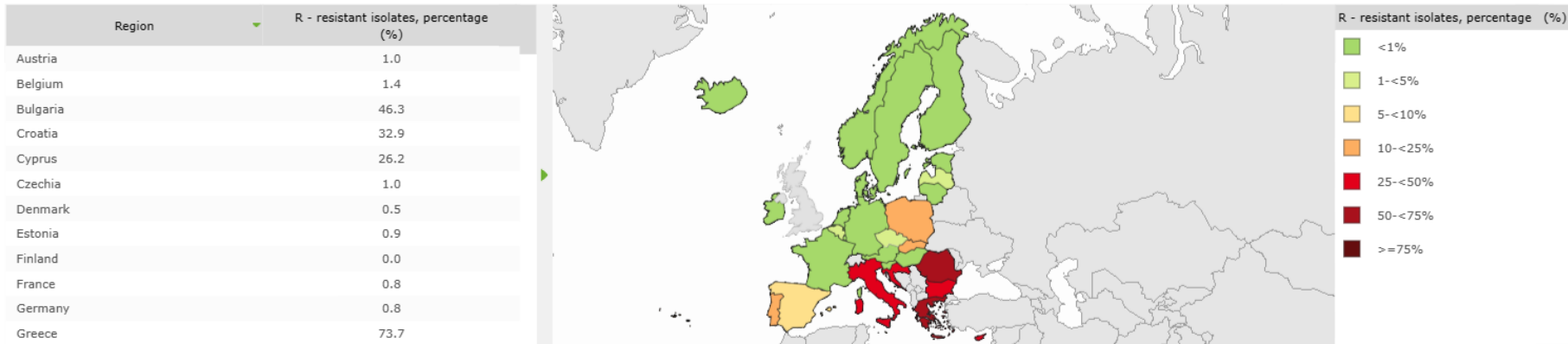
Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Klebsiella pneumoniae % carbapenem-resistente



Surveillance Atlas of Infectious Diseases

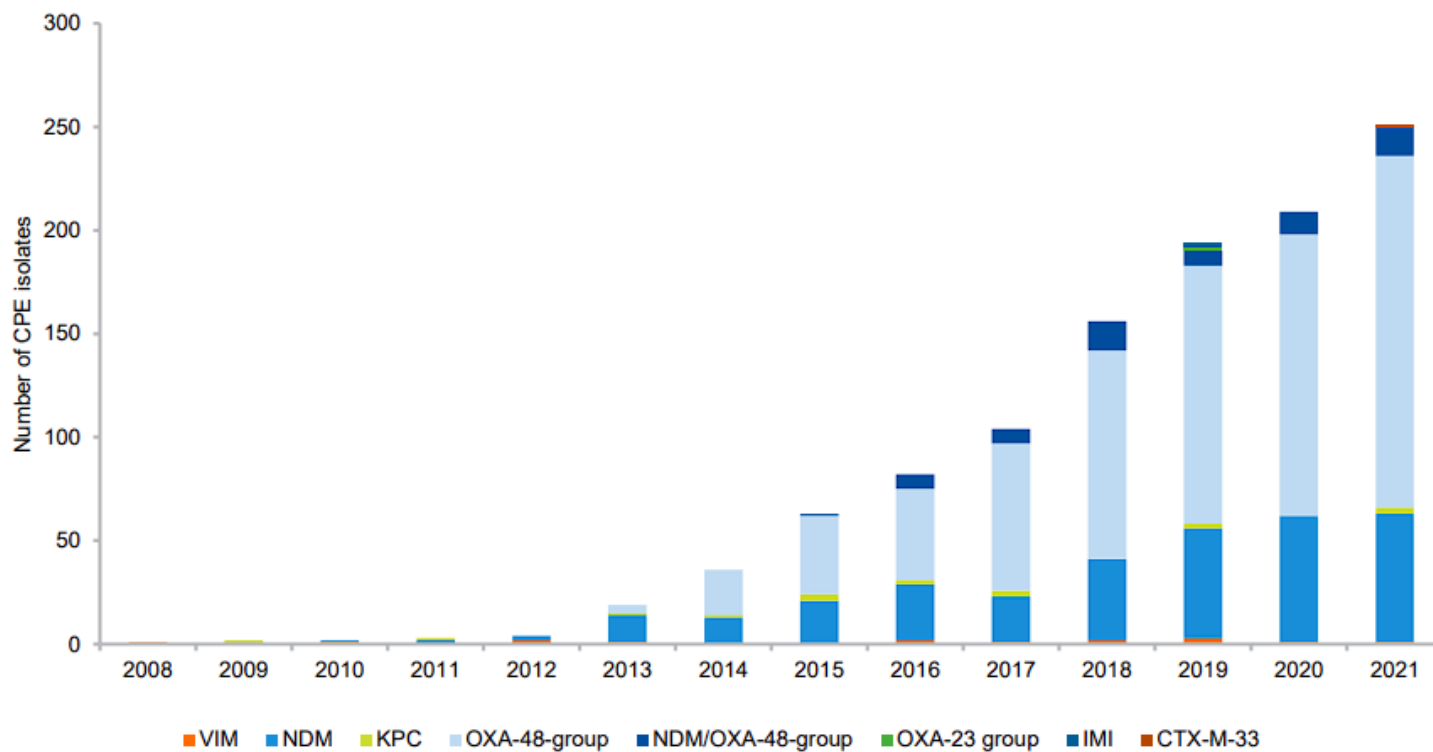
Antimicrobial resistance ▾ *Klebsiella pneumoniae* ▾ Carbapenems ▾ R - resistant isolates, percentage ▾ ▶ ◀◀ 2021 ▾ ▶▶



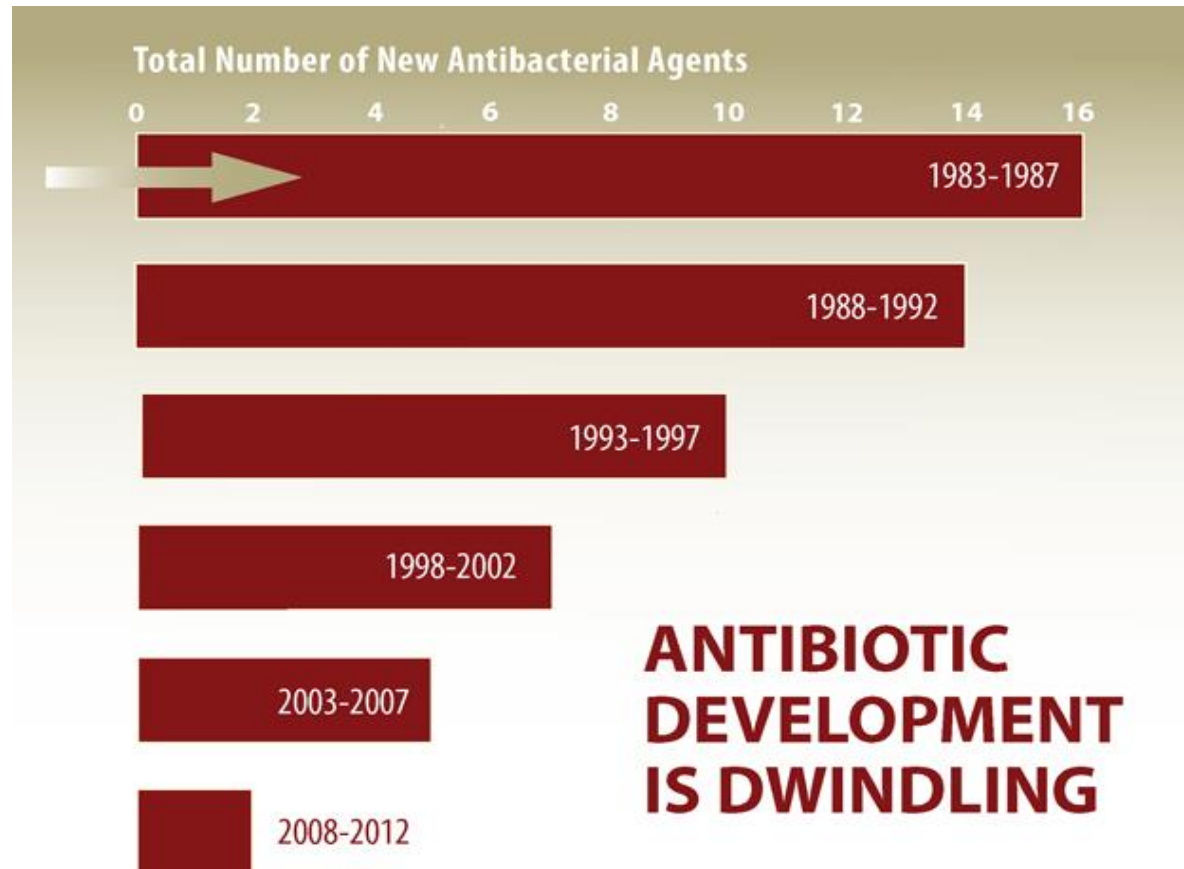
Carbapenemaseproducerende enterobakterier (CPE) i DK

Figure 8.13 Numbers of carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE), Denmark, 2008-2021

DANMAP 2021



“Bad bugs, no drugs”



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

Forbrug i Danmark



Danmap Rapporten 2021

DANMAP

Danish Integrated Antimicrobial resistance Monitoring and Research Programme

DTU Food
National Food Institute

DTU Vet
National Veterinary Institute

LÆGEMIDDEL
STYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY



STATENS
SERUM
INSTITUT

Danish integrated **AN**timicrobial
resistance **M**onitoring and
rese**Ar**ch**P**rogramme

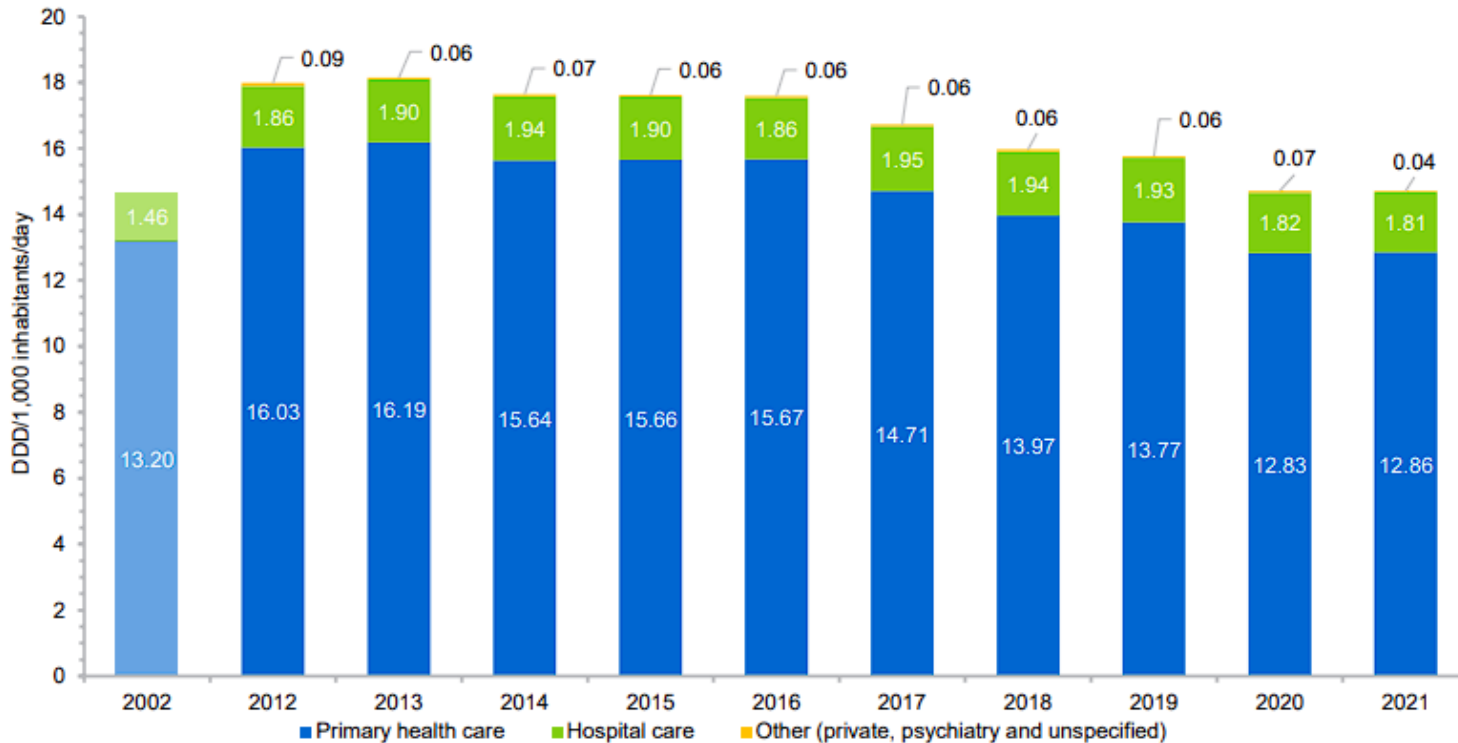
Fødevareinstituttet,
Veterinærinstituttet (under Danmarks
Tekniske Universitet),
Fødevarestyrelsen, Statens Serum
Institut og Lægemiddelstyrelsen.

<http://www.danmap.org/>



Forbrug på landsplan jvf Danmap 2021

Figure 5.1 Total consumption of systemic antimicrobial agents in humans, DDD per 1,000 inhabitants per day, Denmark, 2002 and 2012-2021
DANMAP 2021

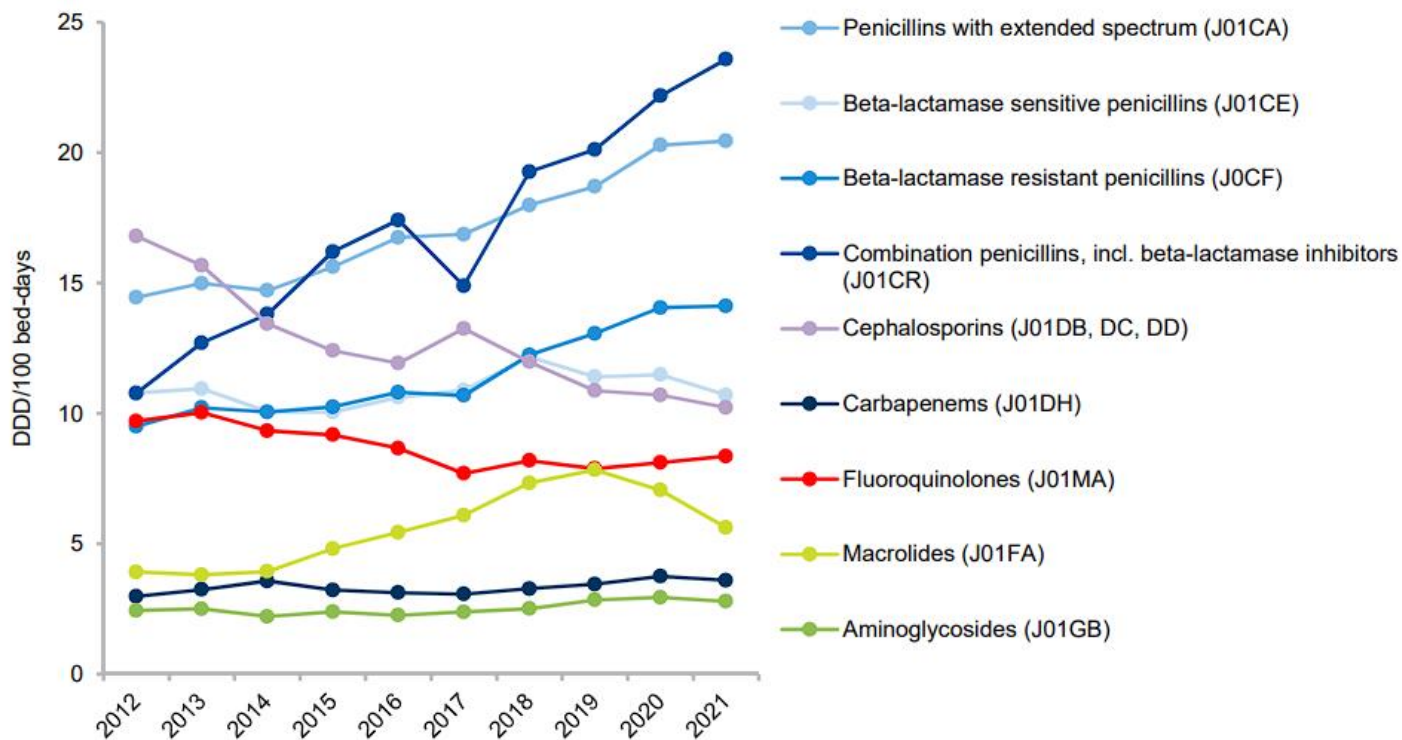


Data: Total sales in Denmark

Data source: Register of Medicinal Product Statistics and 2022 edition of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system

Fordeling af forbrug af antibiotika hospitaller Danmark

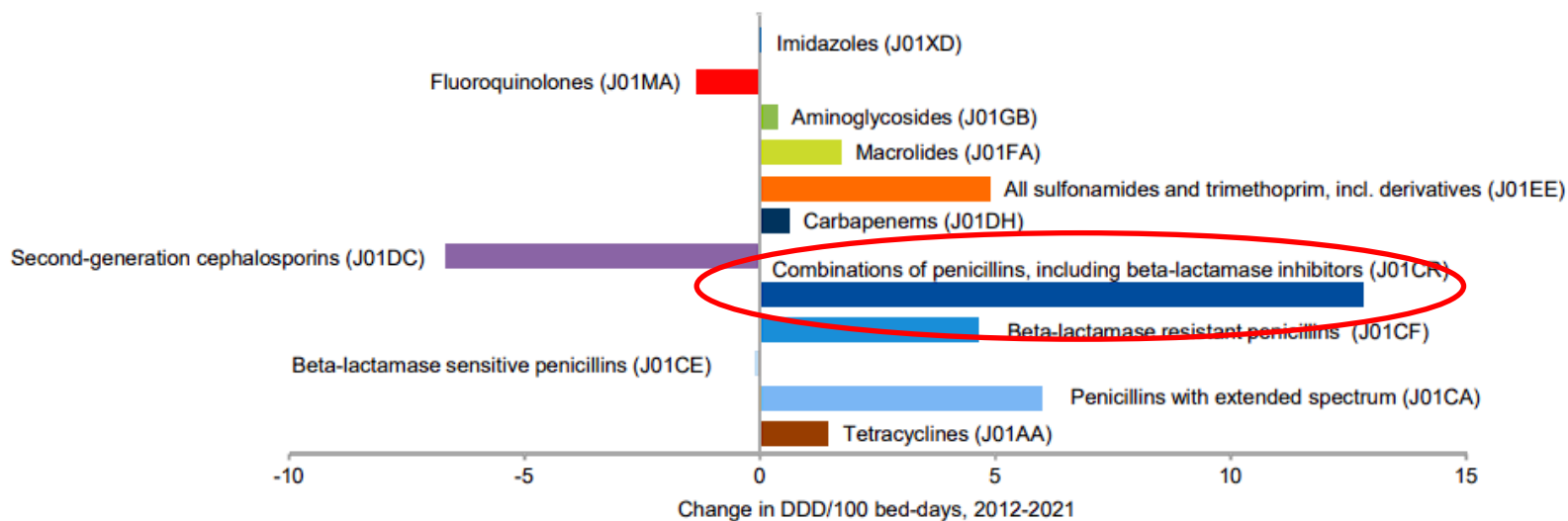
Figure 5.15 Consumption at somatic hospitals by leading groups of antimicrobial agents, DDD per 100 bed-days, Denmark, 2012-2021 DANMAP 2021



Data: Consumption at somatic hospitals

Data source: Register of Medicinal Product Statistics, 2022 edition of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and The National Patient Register

Figure 5.16 Changes in the consumption of leading groups of antimicrobial agents at somatic hospitals, DDD per 100 bed-days, Denmark, 2012-2021 DANMAP 2021

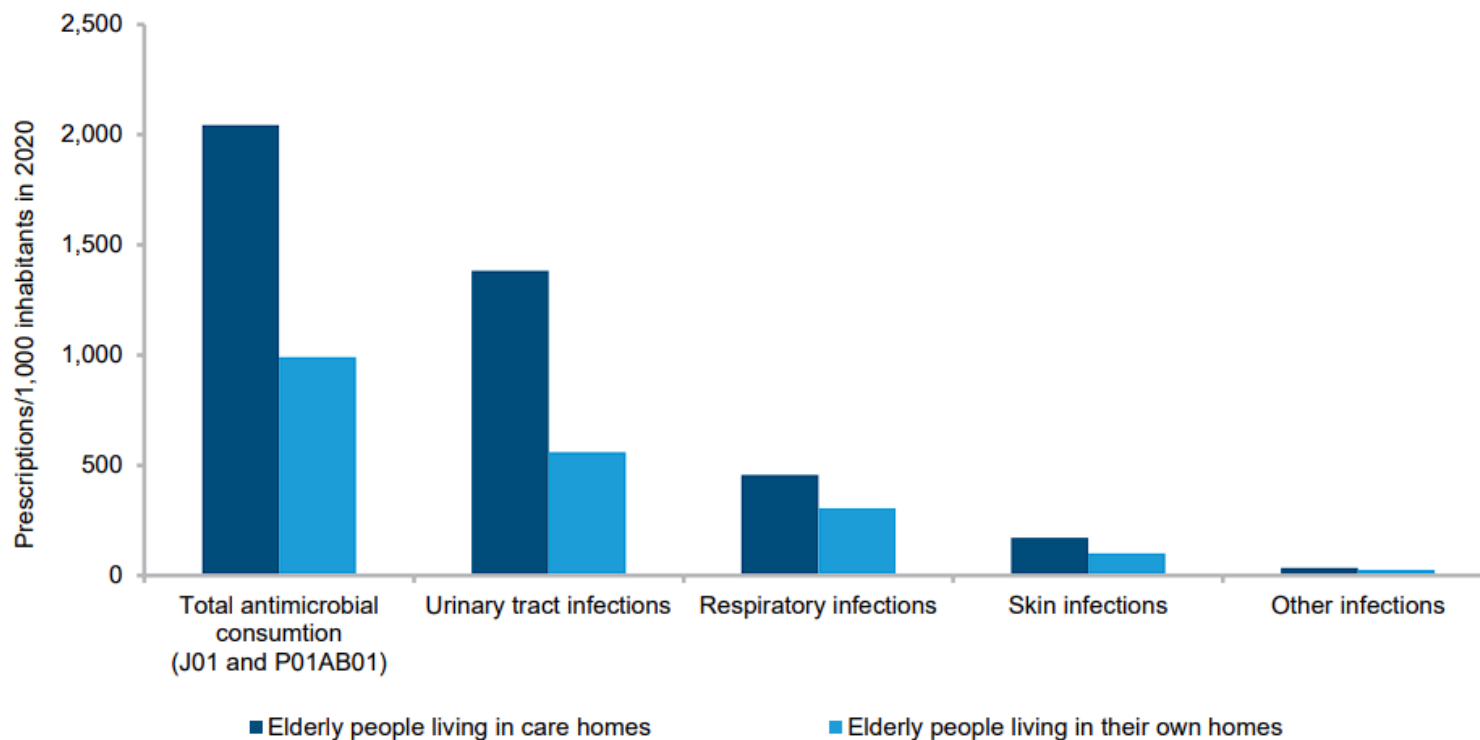


Data: Consumption at somatic hospitals

Data source: Register of Medicinal Product Statistics, 2022 edition of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and The National Patient Register

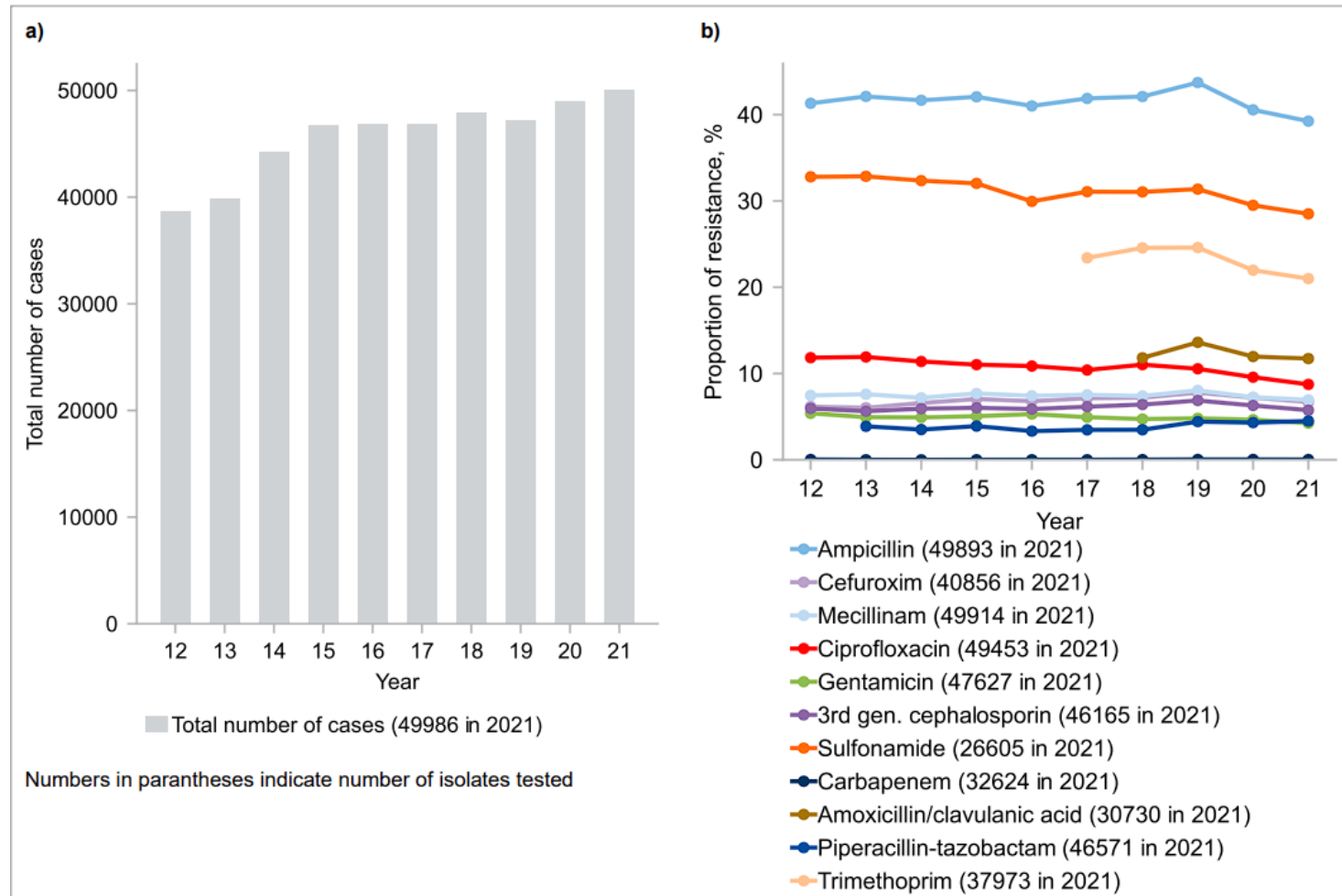
Urinvejsinfektioner er hyppige

Figure 2 Consumption of antimicrobials (J01 and P01AB01) in primary health care for elderly living in care homes and for elderly living in their own homes, Denmark, 2020 DANMAP 2021



Resistensforekomst i *E. coli*

Figure 8.4 Urine *Escherichia coli* isolates from humans (hospitals): a) annual number of isolates from unique cases, b) proportion of resistant isolates and c) table of resistance percentages, Denmark, 2012-2021 DANMAP 2021



Er alt håb ude? / Hvad gør vi?

- 3 fokusområder:
- Indikation for prøvetagning
- Prøvetagningens kvalitet
- Målrettet behandling af patienten
 - Undgå behandling af asymptomatisk bakterieuri

Vigtighed af prøvetagning

- Urin i blæseren er normalt uden vækst af patogene mikroorganismer
- Urethra (omgivelser) er derimod normalt koloniseret med samme type mikroorganismer der forårsager UVI og er svært at desinficere.
- Prøvetagning derfor vigtig for tolkning
 - MSU (rutine)
 - Engangskaterisation (hvis MSU umulig)
 - Suprapubisk blæepunktur (primært børn < 2 år)

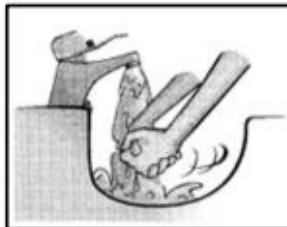
Midtstråleurin

- Instruér patienterne grundigt (hvis de selv skal udføre prøvetagningen)
 - Skriftlig vejledning er associeret med bedre prøvetagningsresultater (statistisk signifikant hos kvinder), udlevér derfor vejledning til patienterne hvis muligt.

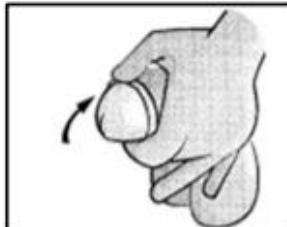
Opsamling af midtstråleurin, mænd

Det er bedst at opsamle morgen urin, alternativt urin opsamlet 2 timer siden sidste vandladning.

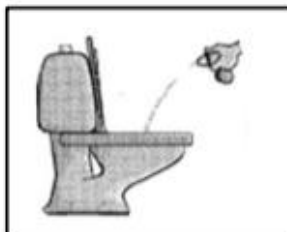
Vask hænderne



Træk forhuden tilbage så urinen frit kan passere fra urinrørets åbning.



Lad den første del af urinen i toiletet.



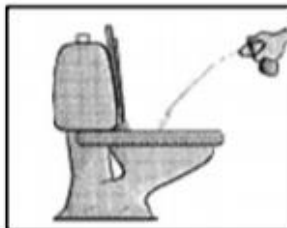
Urinbægeret føres ind i strålen og ca. 1/2 dl urin opsamles.



Resterende urin lades i toiletet.

Vask hænderne.

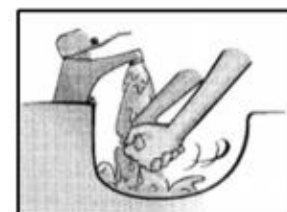
Prøven afleveres til sundhedspersonalet.



Opsamling af midtstråleurin, kvinder

Det er bedst at opsamle morgen urin, alternativt urin opsamlet 2 timer siden sidste vandladning.

Vask hænderne



Sæt dig på toiletet. Spred skamlæberne, så urinen frit kan passere fra urinrørets åbning.



Lad den første del af urinen i toiletet.



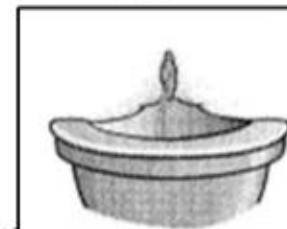
Urinbægeret føres ind i strålen og ca. 1/2 dl urin opsamles.



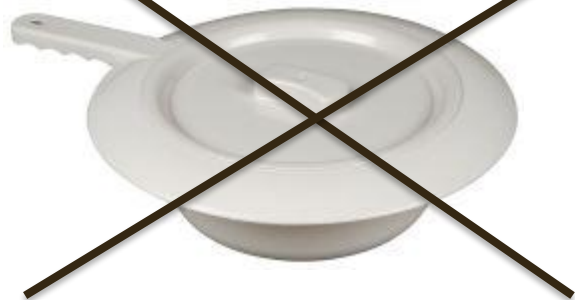
Resterende urin lades i toiletet.

Vask hænderne.

Herefter afleveres prøven til sundhedspersonalet.



Prøvetagning og forsendelse



- Midtstråleurin (hvor den første urin "vasker" urethra ren) bør rutinemæssigt foretrækkes
- Morgenurin (alternativt urin der har stået 2-4 timer i blæseren)
- Forsendelse: Lokale regler/procedure
Prøvetagningsrør med stabilisator (borsyre)
Uden stabilisator på køl
- Transport tid: Helst maks 24 timer, men op til 48 accepteres normalt.
- Rekvirering: Anfør korrekt prøvetagningsmetode



Patienter med urinvejskatetre

- Tilstedeværelsen af KAD øger risikoen for urinvejsinfektioner.
- Bakteriuri findes efter 30 døgn hos 100%¹.
- Bakterier ascenderer i rummet mellem urethras væg og kateterslangen.
- → Biofilm, med tiden tiltagende antal arter
- Dyrkning a urin fra langtidsliggende (>2-3 uger) kateter er vanskelig at tolke, se næste side²
- Kateter > 7 døgn bør skiftes før antibiotika startes¹

1. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, et al, for the European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2015

2. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;5:625-63

Problemer med tolkning af urin fra katetre

- Biofilm belægningerne i kateteret tilblandes urinen og giver dermed ikke et retvisende billede af de bakteriologiske forhold i urinblæren. Fejlene kan sammenfattes i 4 punkter:
 - Bakteriekoncentrationen i prøven være falsk forhøjet (typisk 10 fold for højt) og dermed også vanskeliggøre påvisning af de betydende patogener i blæren.
 - Fund af *E. coli* og *Klebsiella pneumoniae* i koncentrationer på 10^5 CFU/mL i kateterurin kan kun i 2/3 af tilfældene genfindes i samme koncentration i blæren
 - Fund af andre *Enterobacteriaceae* og *Pseudomonas aeruginosa* i koncentrationer på 10^5 CFU/mL genfindes i blære urin i kun ca 1 af 4 tilfælde
 - Fund af de fleste øvrige bakterier i koncentrationer på 10^5 CFU/mL genfindes kun i ca 1 af 20 tilfælde i blæreurin
- Uriner taget gennem permanente katetre giver således anledning til en høj hyppighed af falsk positive resultater.
- Skift derfor om muligt kateteret og tag prøve gennem nyanlagt kateter, det medvirker også til at patienterne hurtigere bliver raske.

Konklusion/Take Home

- At kunne behandle infektionssygdomme er en relativt ny (og måske) forbigående æra.
- Lette løsninger på at modvirke resistensudvikling eksisterer ikke.
- Omhyggelighed i forhold til prøvetagning og målrettet behandling er grundnøglesten.
- Brug KMA – også i fremtiden

Tak for opmærksomheden

