

Resistens hos *Haemophilus influenzae*

NordicAST 2014-05-27

Fredrik Resman

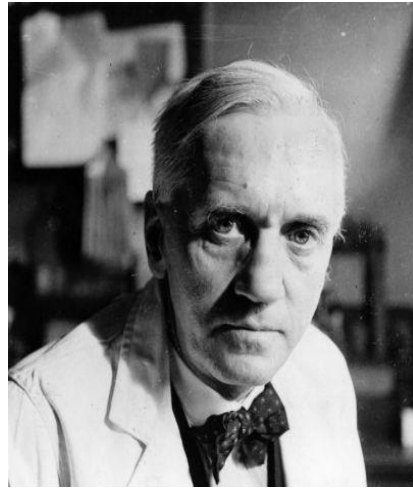
Infektionskliniken, Malmö

Historik och kliniskt sammanhang

Haemophilus influenzae – 103 år på en bild



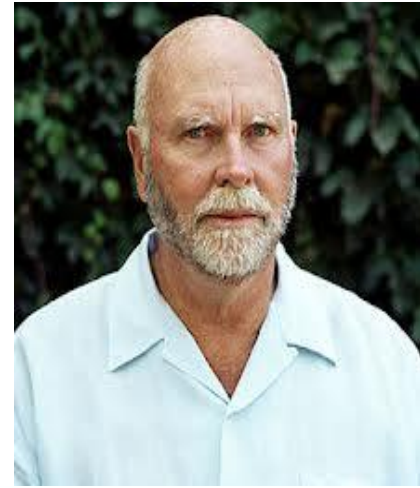
1892



1929



1931



1995

Haemophilus influenzae

Gram-negativ, pleomorf stav

Fakultativ anaerob

Beroende av NAD och en järnkälla för tillväxt

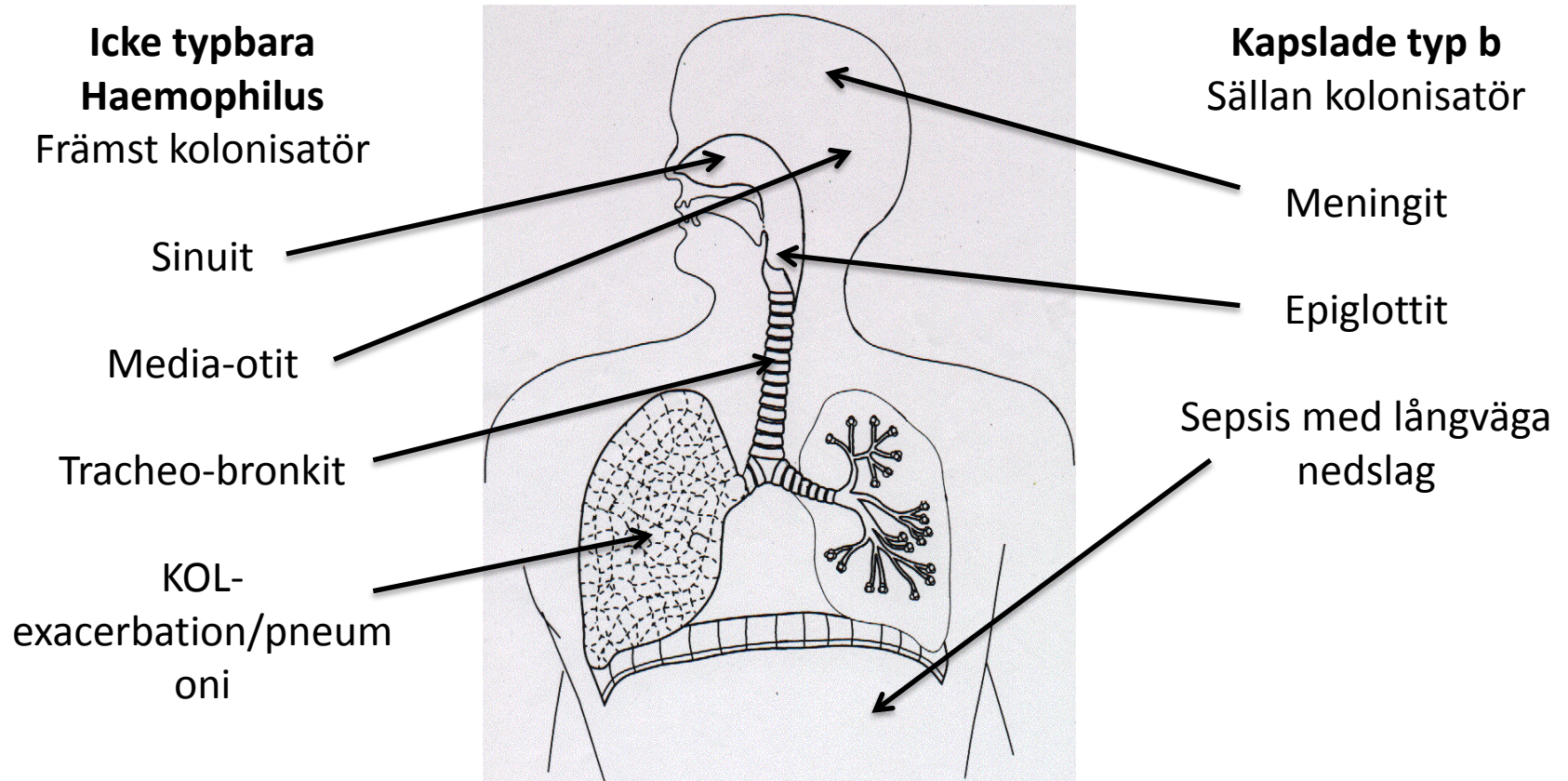
Specifik för människa

Koloniserar övre luftvägen

Sprids via "airway droplets"



Kapslade – icke kapslade



Kapslade non-b *H. influenzae*?

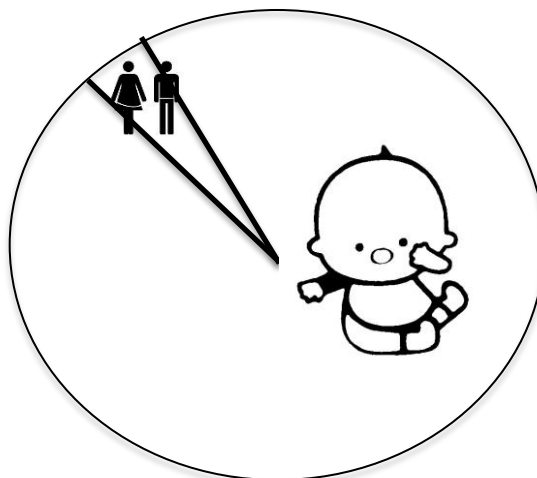
Epidemiologi av *H. influenzae*

NTHi (okapslad)

Invasiv sjukdom



lokal infektion



bärarskap

Hib (kapslad)



Invasiv sjukdom



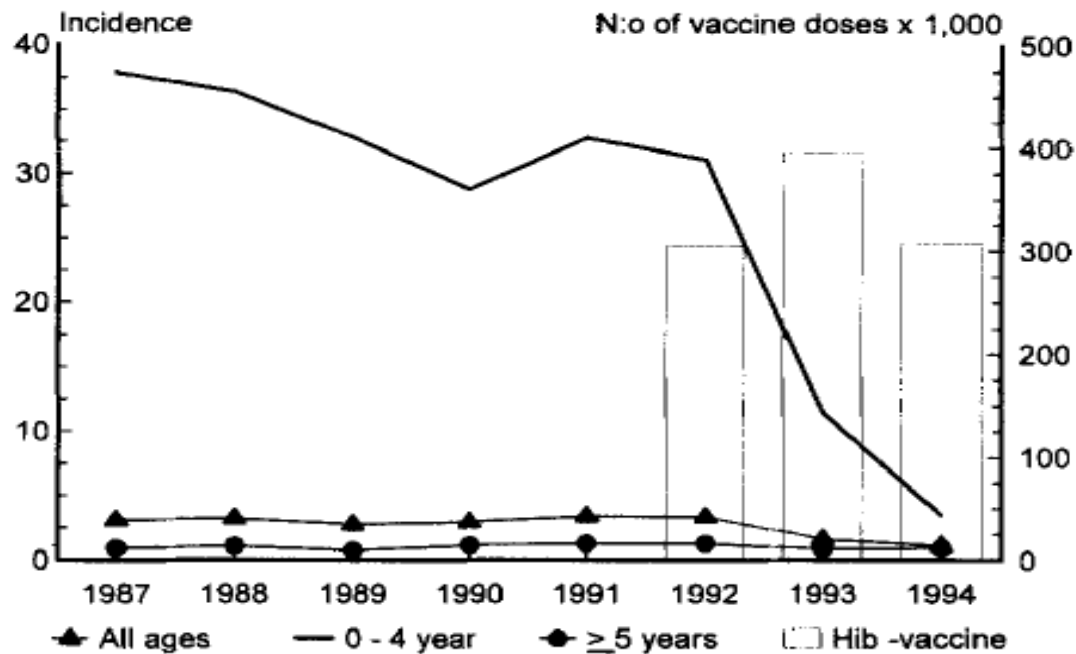
lokal infektion
(bärarskap?)

Kapslade non b *H. influenzae*

?

Efter start av allmän vaccination mot *H. influenzae* typ b

Snabb effekt (Sverige)



Garpenholt et al. SJID 1996 28 (165-69)

Terapialternativ allvarliga infektioner (meningit, epiglottit, sepsis)

Ampicillin

Moderna Cefalosporiner

Aminoglykosider

Bensyl-penicillin???

Terapialternativ – lokala infektioner

Hos barn (främst otiter)

Amoxicillin (+klavulansyra)

Trimethoprim-Sulfa

Orala cefalosporiner?

Ytterligare möjliga val hos vuxna

Tetracyklin

Kinoloner

Betalaktamantibiotika

Verkningsmekanismer mot *H. influenzae*

Betalaktamer och *Haemophilus influenzae*

Minst 5 olika penicillin-bindande proteiner

Förstör bryggor mellan peptidoglykanlager

På grund av membranpermeabiliteten har flertalet betalaktamer varit effektiva mot en *H. influenzae* som inte förvärvat en betalaktamas

Membranpermeabilitet

Table III. Kinetic parameters of β -lactamase activity and measurement of the permeability coefficient of benzylpenicillin for four strains of *H. influenzae* type b and for *E. coli* K-12

Strain	K_M (μM)	V_{max} (nmol/min/ 10^9 cells)	$\frac{v_{intact}}{v_{sonic}}$ ($S_0 = 100 \mu M$)	Periplasmic concentration, S_e (μM) eq. (1)	Permeability coefficient, C eq. (2)
<i>H. influenzae</i> :					
46	29	28.6	0.04	0.9	8.8×10^{-3}
74-64148	91	30.3	0.08	3.2	10.6×10^{-3}
74-84272	71	18.8	0.13	4.5	11.6×10^{-3}
74-64559	90	25.0	0.10	4.5	12.5×10^{-3}
<i>E. coli</i> :					
PM8	57	58.8	0.02	1.0	8.2×10^{-4}

Coulton et al *J. Antimicrob. Chemother.* **1983** 12, 435-449

Affinitet till PBP hos *H. influenzae*

TABLE 2. Competition of β -lactam antibiotics for binding of [14 C]penicillin G to the PBPs of *H. influenzae*

Antibiotic	Minimal inhibitory concn (μ g/ml)	I ₅₀ (μ g/ml)						
		1 ^a	2	3	4	5	6	7
Penicillin G	25	>1	0.005–0.01	0.9	0.09	0.09	0.07	>1
Ampicillin	3.3	>1	0.06	0.25	0.11	0.06	0.25	>1
Amoxicillin	3.3	>2	<0.12	0.25		0.56 ^b	<0.12	>2
Carbenicillin	50.0	2.8	0.06	>24		2.5 ^b	2.4–24	>24
6-Aminopenicillanic acid	125	40	<1	27		44 ^b	>100	>100
Amdinocillin	500	10 ³ –10 ⁴	200	1.2	>10 ⁴	>10 ⁴	740	>10 ⁴
Cephalosporin C	250	6	0.45	>100	140	>100	0.7	>100
Cephalexin	12.5	50	0.13	34		26 ^b	6	100
Cefazolin	1.57	0.65	<0.05	0.65	0.7	0.2	0.08	>10.8
Cephaloridine	0.19	5.6	0.87	>20	47	5.4	1.0	>20
Cephalothin	0.79	1.3	<0.5	>20	1.9	1.8	3.4	>20

^a Numbers correspond to PBP 1 through PBP 7.

^b I₅₀ values were determined for both PBP 4 and PBP 5, since these were not well resolved in the corresponding electrophoretic runs.

Skillnader mellan olika resistenstester

Jämförelse mellan EUCAST o CLSI

Agents	Classes/subclasses (routes)	EUCAST		CLSI	
		S≤	R>	S≤	R>
Ampicillin	Amino (p.o./i.v.)	1	1	1	2
Amoxicillin	Amino (p.o./i.v.)	2	2	ND	ND
Amoxicillin-clavulanate ^a	Amino-inhib (p.o./i.v.)	2	2	4	4
Piperacillin-tazobactam ^{a,b}	Ureido-inhib (i.v.)	ND	ND	1	1
Cefuroxime ^a	Cephalosporin II (i.v.)	1	2	4	8
Ceftibuten	Cephalosporin III (p.o.)	1	1	2	ND
Cefotaxime	Cephalosporin III (i.v.)	0.12	0.12	2	ND
Ceftriaxone	Cephalosporin III (i.v.)	0.12	0.12	2	ND
Ceftazidime	Cephalosporin III (i.v.)	ND	ND	2	ND
Imipenem	Carbapenem (i.v.)	2	2	4	ND
Meropenem (non-CSF)	Carbapenem (i.v.)	2	2	0.5	ND
Meropenem (CSF)	Carbapenem (i.v.)	0.25	1	0.5	ND

Jämförelse brytpunkter EUCAST / CLSI

EUCAST förespråkar mer konservativa
brytpunkter

Stora diskrepanser för betalaktamantibiotika,
främst för Cefalosporiner

Goda empiriska studier saknas

Vildtyp / PK-PD baserade brytpunkter?

Resistensepidemiologi

i världen och i Norden

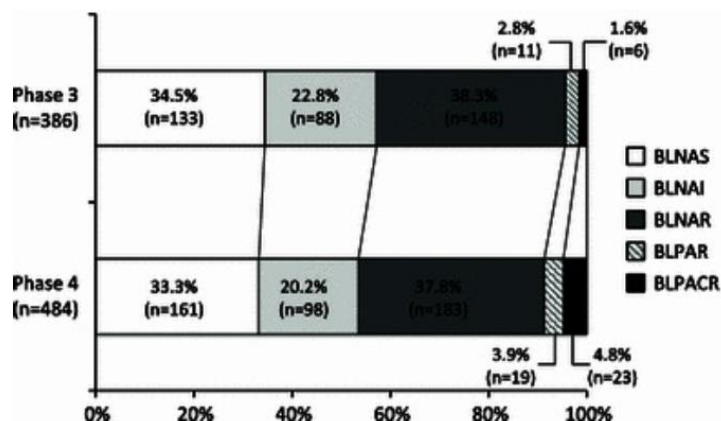
Resistensepidemiologi omvärlden

Table 1

Antimicrobial activity of 18 orally administered compounds tested against 9,320 *H. influenzae* strains isolated in SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001) medical centers in North America, Latin America, and Europe

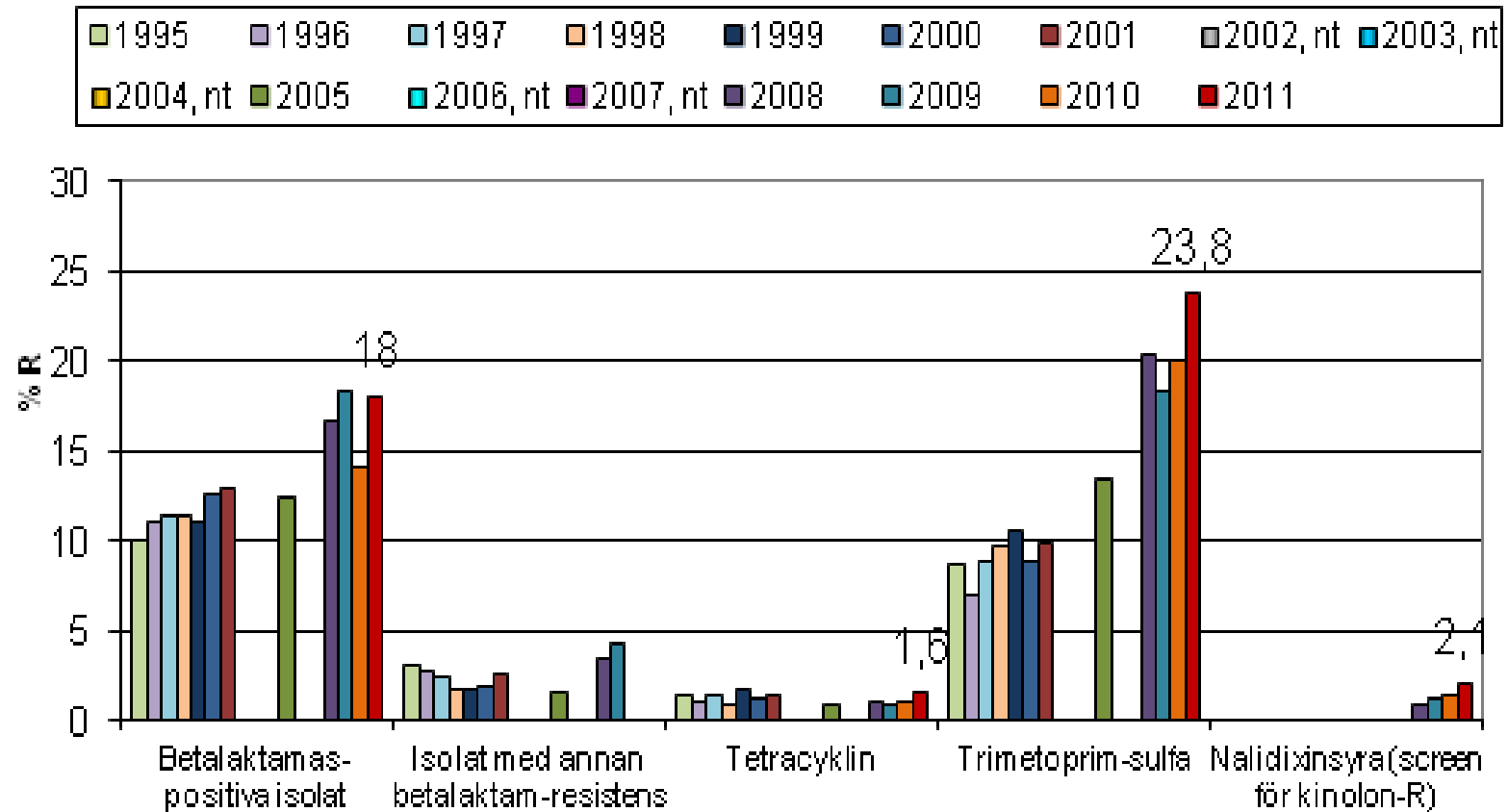
Antimicrobial agent	Region (no. tested)					
	North America (5,545)		Latin America (1,073)		Europe (2,702)	
	MIC _{50/90} (μg/ml)	% susc. ^a	MIC _{50/90} (μg/ml)	% susc. ^a	MIC _{50/90} (μg/ml)	% susc. ^a
Ampicillin	≤0.5/>4	72.1	≤0.5/>4	83.7	≤0.5/>4	83.8
Amoxicillin/Clavulanate	0.5/2	99.9	0.5/1	100.0	0.5/1	99.7
Cefdinir	0.25/1	98.1	0.25/0.5	98.1	0.25/1	97.8
Cefpodoxime	0.06/0.12	100.0	0.06/0.12	100.0	0.06/0.12	100.0
Cefprozil	4/16	84.3	2/8	94.4	2/8	94.2
Cefuroxime	1/2	97.9	1/2	98.6	1/2	98.3
Loracarbef	2/8	93.3	1/4	97.3	1/4	97.5

Johnson et al Diagn. Microb. Inf. Dis 2003 47(1), 373-376



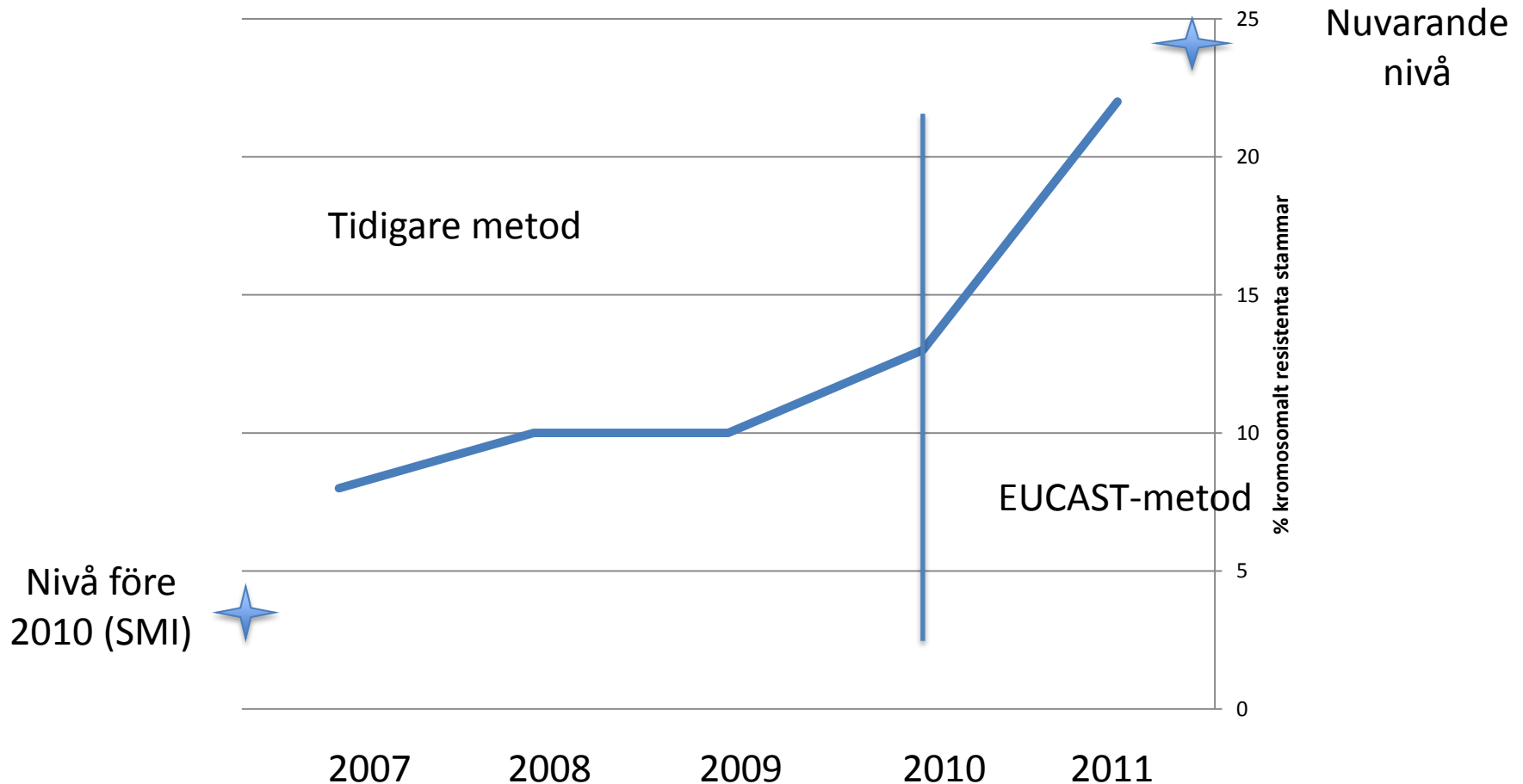
Hoshino et al. J. Infect.
Chemother. 2013 19(3)495-
503

Resistensepidemiologi Norden, luftvägsisolat

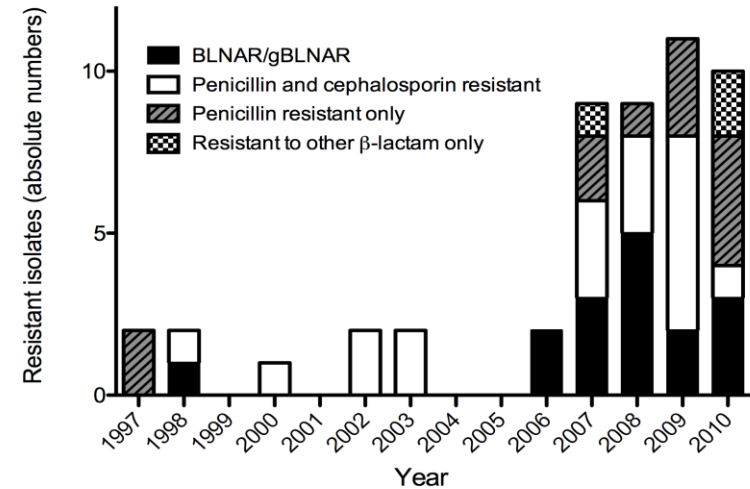
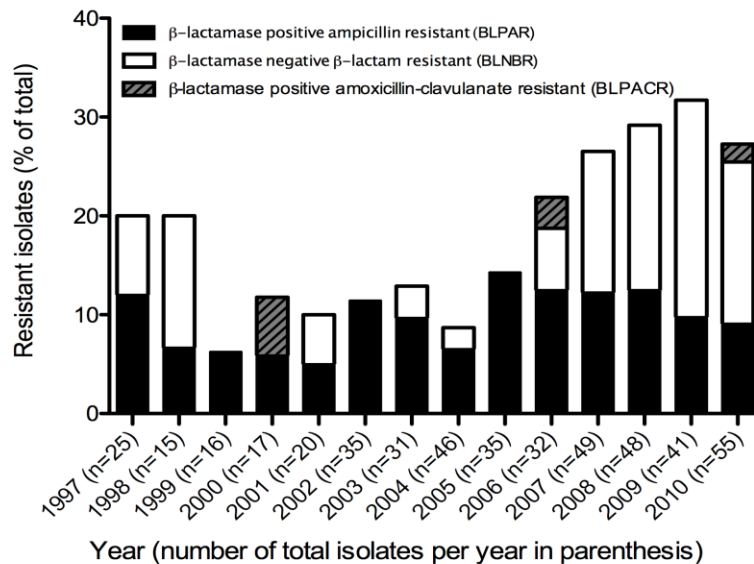


Resistensepidemiologi, metod

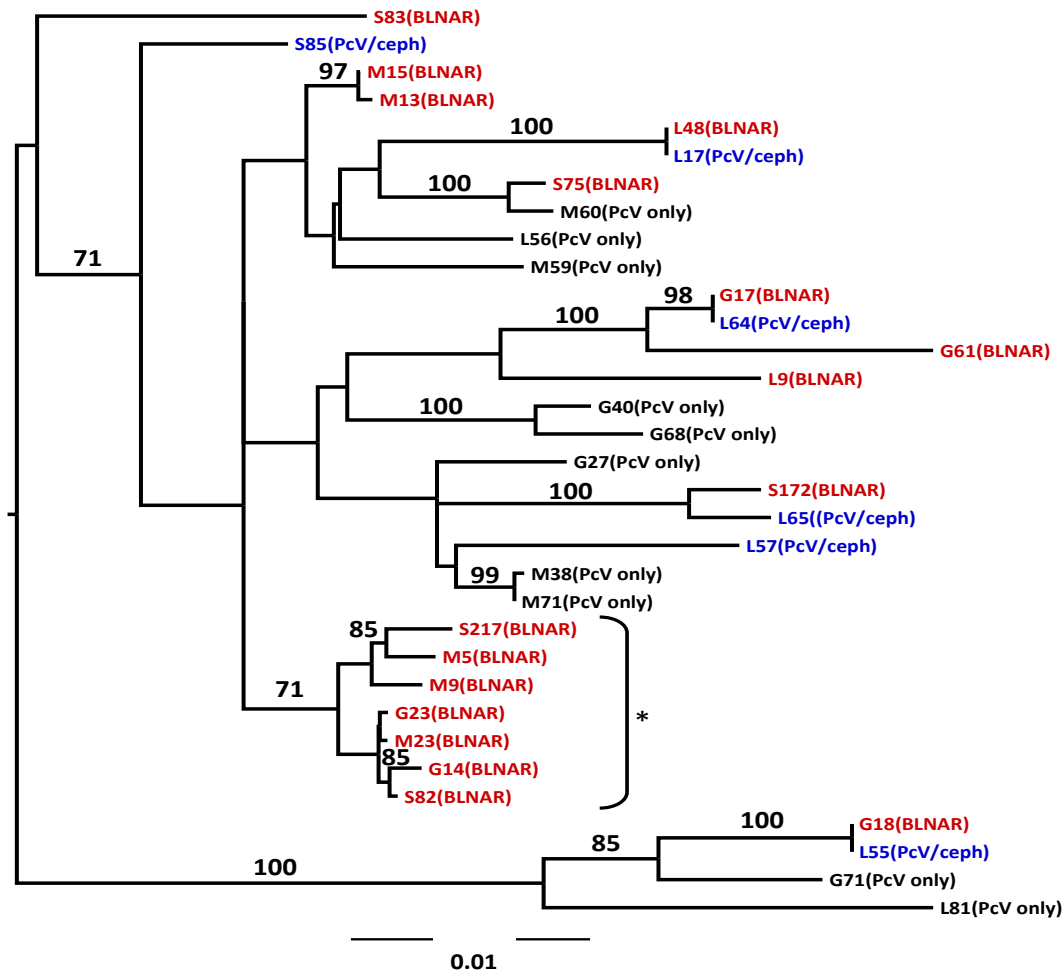
% kromosomalt resistent Malmö 2007-2011

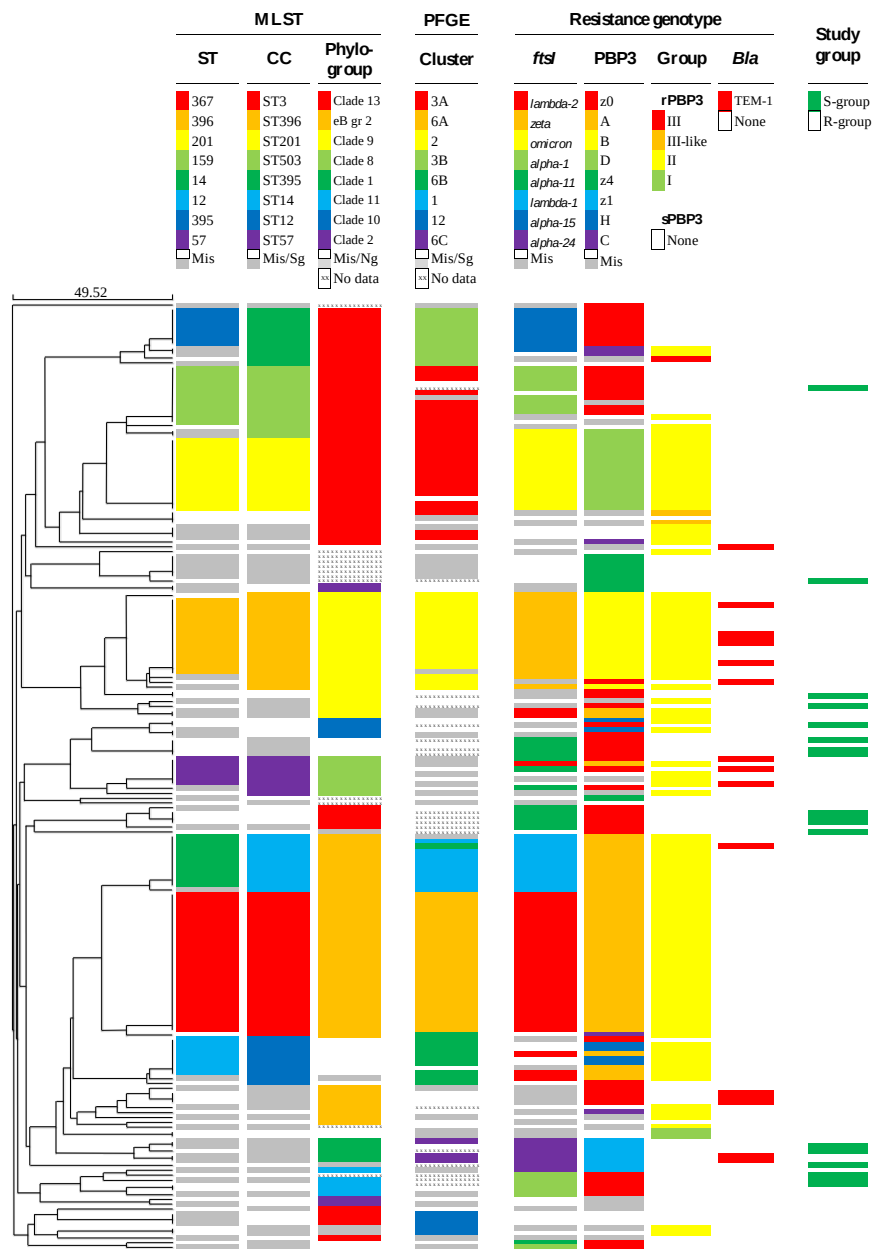


Betalaktamresistens invasiva isolat



Betydelsen av resistente kloner





Skaare et al
BMC Microbiology 14, 131

ESBL

Table 2. MICs for *H. influenzae* Rd strains

Plasmid	MIC (mg/L)		
	AMP	CTX	CEC
None	0.25	0.03	1.0
pLS88TEM-1	32	0.03	1.0
pLS88TEM-3	16	0.5	4.0
pLS88TEM-4	16	0.25	4.0
pLS88TEM-5	16	0.12	4.0

AMP, ampicillin; CTX, cefotaxime; CEC, cefaclor.

NCCLS breakpoints for AMP [resistant (R) ≥ 4 , intermediate (I) = 2, susceptible (S) ≤ 1], CTX (S ≤ 2), CEC (R ≥ 32 , I = 16, S ≤ 8).

Kliniska beslut och rekommendationer

Fakta

Prevalensen av kromosomalt resistent H. influenzae har ökat reellt i Norden, och vi upptäcker dessutom fler

Kromosomalt resistent stammar ligger ofta precis vid brytpunkterna

Brytpunkterna avseende våra vanligaste behandlingsalternativ är sällan underbyggda med goda kliniska studier

Vi vet inte säkert!!!

Förslag: Invasiva infektioner

En del kromosomalt resistent stammar (Low) är sannolikt väl behandlingsbara med betalaktamer med PK/PD-baserad dosering (ej Bensyl-pc)

Kontrollera E-tester

Förutsatt intravenös behandling

Förslag lokala infektioner

I teorin är många kromosomalt resistenta stammar
behandlingsbara med högdos av Amoxicillin,
baserat på PK/PD (alltid E-test)

Oral beredning gör dock detta mer osäkert, särskilt
hos små barn

I många fall saknas goda behandlingsalternativ till
små barn

Det behövs en studie av effekten av Amoxicillin
högdos vid otit orsakad av *H. influenzae* med MIC 1-

Sammanfattning

- Betalaktamas-producerande Hi är aldrig behandlingsbara med Amoxicillin, men alltid med Amoxi-Clav
- Proportionen av betalaktamasproducerande stammar är stabil kring 10-15%
- Prevalensen av kromosomalt resistent stammar ökar kraftigt i Skandinavien, och troligen ligger en spridning av resistent kloner bakom en del av ökningen
- Vi börjar se ett inflöde av högresistent kromosomalt resistent stammar i Skandinavien
- Kromosomalt resistent stammar ligger ofta nära brytpunkten, kontrollera alltid E-tester före behandling
- Kromosomalt resistent stammar kan vara behandlingsbara med betalaktam, förutsatt att doseringen justeras adekvat, men empiriska data saknas