

Utbrudd med multiresistente *Haemophilus influenzae*

SURVEILLANCE AND OUTBREAK REPORTS

Emergence of clonally related multidrug resistant *Haemophilus influenzae* with penicillin-binding protein 3-mediated resistance to extended-spectrum cephalosporins, Norway, 2006 to 2013

Skaare D, Ánthónisen IL, Kahlmeter G, Matuschek E, Natås OB, Steinbakk M, Sundsfjord A, Kristiansen BE. Emergence of clonally related multidrug resistant *Haemophilus influenzae* with penicillin-binding protein 3-mediated resistance to extended-spectrum cephalosporins, Norway, 2006 to 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(49):pii=20986. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20986>

Dagfinn Skaare
WS Gøteborg
Mai 2015

PBP3-mediert resistens

Low

Cefotaxime S

High

Cefotaxime R

Group II

N526K

Group I

R517H

Group III

N526K

S385T

Group III-like

R517H

S385T

Group III+

N526K

S385T

L389F

Group III-like+

R517H

S385T

L389F

KTG

SSN

R517H

S385T

N526K

L389F

UiT

THE ARCTIC
UNIVERSITY
OF NORWAY

Sykehuset i Vestfold

Skaare *et al.* Eurosurveillance 2014

 **NordicAST**

Kinolonresistens

- Substitusjoner i quinolone resistance determining regions (QRDR) av GyrA og ParC
- Trinnvis utvikling av resistens
- Variabel resistens mot kinoloner
Nalidixin > Ciprofloxacin > Levofloxacin > Moxifloxacin

Georgiou et al. AAC 1996; Perez-Vazquez AAC et al 2007

- Mobilt genetisk element
- Betalaktamase (TEM) og resistens mot tetracykliner (*tet*) og kloramfenikol (*cat*)



Resistensepidemiologi - Norge

	% Susceptible (EUCAST)	
	Luftveier (2011, n=677)	Invasive (2013, n=79)
Betalaktamase	87.7	84.8
Amoxicillin-klavulan	93.8	94.9
Cefuroxim	75.3	48.1
Cefotaxim	100.0	98.6
Ceftriaxon	-	100.0
Trimetoprim-sulfa	75.6	83.6
Tetracyklin	96.2	100.0
Kloramfenikol	99.3	98.7
Ciprofloxacin	99.9	98.7

Resistensepidemiologi - globalt

	% Susceptible (EUCAST)			
	Europa	USA	Asia-Pasific, Sør-Afrika	Latin- Amerika
Betalaktamase	87.2	73.2	77.9	70.6
Cefuroxim	79.6	-	-	-
Cefotaxim	-	-	-	-
Ceftriaxon	99.6	99.5	99.3	99.2
Ceftarolin	97.7	-	93.4	96.0
Meropenem	100.0	100.0	-	-
Tetracyklin	98.3	-	-	98.4
Levofloxacin	100.0	100.0	99.8	100.0

Farrell *et al* IJID 2013; Flamm *et al* BJID 2014; Pfaller *et al* CID 2012; Sader *et al* DMID 2013; Sader *et al* IJAA 2014

Haukeland sykehus, Bergen

- Multiresistente *H. influenzae* med lik resistensprofil hos tre pasienter i løpet av tre dager i mars 2013
 - Cystisk fibrose (poliklinisk, ekspektorat)
 - Primær ciliær dyskinesi (poliklinisk, nasopharynx)
 - Dakryocystitt (innlagt, øyeseekret)



Resistensfenotype (BMD)

Betalaktamase	Positiv				Kloramfenikol	≥8	2/2	R
Ampicillin-sul	4	1/1	R		Trim-sulfa	≥4	0.5/1	R
Amoxi-klav	8	2/2	R		Ciprofloxacin	2	0.5/0.5	R
Cefuroxim	4-≥16	1/2	R		Levofloxacin	1	1/1	S
Cefotaxim	1	0.125/0.125	R		Tetracyklin	≥8	1/2	R
Ceftriaxon	0.25	0.125/0.125	R		Doxycyklin	2	1/2	I
Cefixim	0.5-1	0.125/0.125	R		Minocyklin	0.5	1/2	S
Cefepim	1-2	0.25/0.25	R		Rifampicin	0.25	1/1	S
Ceftarolin	0.25	0.03/0.03	R		Azitromycin	≤0.25-0.5	4/4 ²	S
Imipenem	0.5-1	2/2	S		Klaritromycin	4	8/8 ²	S
Meropenem	0.25-0.5	2/2 ¹	S		Telitromycin	0.5-1	4/4 ²	S

Genotyping

- MLST: ST159
- Identiske *ftsI* sekvenser, PBP3 group III+
[D350N S357N M377I **S385T L389F N526K** V547I V562L N569S]
- Identiske QRDR sekvenser
GyrA [**S84L D88N**]; ParC [**S84I** N138S]
- WGS: Ny ICE med *bla*_{TEM-1}, *tetB* og *catA2*
- Tilsvarende resistotype ikke publisert tidligere
- Flere isolater ikke observert senere

Samarbeidspartnere

- Astrid Lia, Anja Hannisdal og Inger Lill Anthonisen, SiV
- Haima Mylvaganam, HUS
- Martin Steinbakk, FHI
- Erika Matuschek og Gunnar Kahlmeter, EUCAST
- Kristin Hegstad og Arnfinn Sundsfjord, K-res
- Bjørn-Erik Kristiansen, UiT