



Ovatko MDR-mikrobit samanlaisia?

Risto Vuento

Onko sillä merkitystä, että MDR-mikrobit ovat samanlaisia tai erilaisia?

- Yleisesti kaikkeen hankittuun resistenssiin pitäisi suhtautua vakavasti
- Varotoimet ovat osin mikrobikohtaisia
- Ohjeistettavan varotoimen pitäisi olla sellainen, että sillä voidaan vaikuttaa ko. mikrobin tartuntoihin
- Mikä on ko. bakteerin epidemiologia (missä valtaosa tartunnoista saadaan, voidaanko valtaosa kantajista/infektoituneista tunnistaa, miten bakteeri leviää sairaalassa/avohoidossa)?
- Voisiko resurssit käyttää tehokkaammin johonkin muuhun?

MDR-bakteereita

- Metisilliinille resistentti *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Vankomysiinille resistentti *Enterococcus faecalis* ja *E. faecium* (VRE)
- Laajakirjoista beetalaktamaasia tuottava (ESBL) *Escherichia coli* ja *Klebsiella pneumoniae*
- Karbapeneemeja pilkkovaa entsyymiä tuottavat enterobakteerit (esim. *E. coli* ja *K. pneumoniae*) (CPE)
- Moniresistentti *Pseudomonas aeruginosa* (resistentti meropeneemille/imipeneemille ja keftatsidiimille)
- Moniresistentti akinetobakteeri (resistentti meropeneemille/imipeneemille)
- Moniresistentti *Mycobacterium tuberculosis* (resistentti rifampisiinille ja isoniatsidille)

Kriteerit WHO:n listalla

- Kuinka tappava ko. bakteerin aiheuttama infektio on?
- Vaatiko hoito pitkäaikaista oloa sairaalassa?
- Kuinka usein ko. bakteerit ovat resistenttejä olemassa oleville antibiooteille ihmisten saadessa tartunnan?
- Kuinka helposti ko. bakteerit leviävät eläinten välillä, eläimistä ihmisiin ja henkilöstä toiseen?
- Voidaanko tartunnat tai infektio ehkäistä?
- Kuinka monta lääkevaihtoehtoa on vielä olemassa?
- Onko uusia, hoitoon soveltuvia mikrobilääkkeitä tulossa?

WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

Priority 1: CRITICAL

1. *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
2. *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
3. Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Priority 2: HIGH

1. *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
2. *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
3. *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
4. *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
5. *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
6. *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

1. *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
2. *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
3. *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant

Uusien bakteerilääkkeiden odottelu ei riitä!

- Vaikka tällä sektorilla on viime vuosina saavutettu myös menestystä, eivät uudet antibiootit yksinään tule ratkaisemaan antibioottiresistenssiin liittyviä ongelmia
- Infektioiden ja resistenttien bakteerien torjunta sekä vastuullinen vanhojen ja uusien antibioottien käyttö, ovat ne toimenpiteet, jotka yhdessä uusien antibioottien kehitystyön kanssa takaavat antibioottien tehon säilymisen

Miksi MDR-bakteerit olisivat avohoidossa erilaisia?

- Mahdolliset erot suhtautumisessa eri bakteereihin johtuvat joko bakteerin ominaisuuksista (esim. taudinaiheuttamiskyky) tai bakteeritartunnan saaneista ihmisistä (terve ihminen, vakavaa perustautia sairastava potilas)

MDR-bakteeritartuntojen riskitekijöitä

- Yleisiä riskitekijöitä ovat esim. altistuminen mikrobilääkkeille, terveystalveluiden käyttö varsinkin, jos siihen liittyy kajoavia toimia kuten virtsateiden katetrointi, verisuonien kanylointi ja yleistä vastustuskykyä lamaava tila (hoito tai perustauti)
- Em. riskitekijät yhdistyvät vahvasti hoitoon liittyviin infektioihin
- Avohoidossa riskejä voidaan tarkastella joidenkin bakteereiden osalta toisella tavalla

TABLE 1 Survival times and infectious doses retrieved or extrapolated from published studies^a

Organism	Survival time	Infectious dose
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	7 days–>7 mo	4 CFU
<i>Acinetobacter</i>	3 days–>5 mo	250 CFU
<i>Clostridium difficile</i>	>5 mo	5 spores
Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i>	5 days–>4 mo	<10 ³ CFU
<i>Escherichia coli</i>	2 h–16 mo	10 ² -10 ⁵ CFU
<i>Klebsiella</i>	2 h–>30 mo	10 ² CFU
Norovirus	8 h–7 days	<20 virions

^a Survival times and infectious doses of a range of pathogens according to, or extrapolated from, original studies, some of which involved animal-based research (2, 7–14).

Miksi MRSA on aina ongelmamikrobi?

- Staphylococcus aureus (herkkä tai resistentti) on luonnostaan hyvin taudinaiheuttamiskykyinen ja se aiheuttaa infektioita niin terveille kuin vakavasti sairaille henkilöille
- Infektoiva annos on melko pieni
- Infektiota mahdollisesti edeltävä kantajuus voi kestää kuukausia eikä mikrobilääkkeiden käyttö vaikuta samalla tavalla bakteerin säilymiseen kuin monien muiden MDR-bakteereiden (puhdistushoito eri asia)

MRSA ja torjuntatoimet

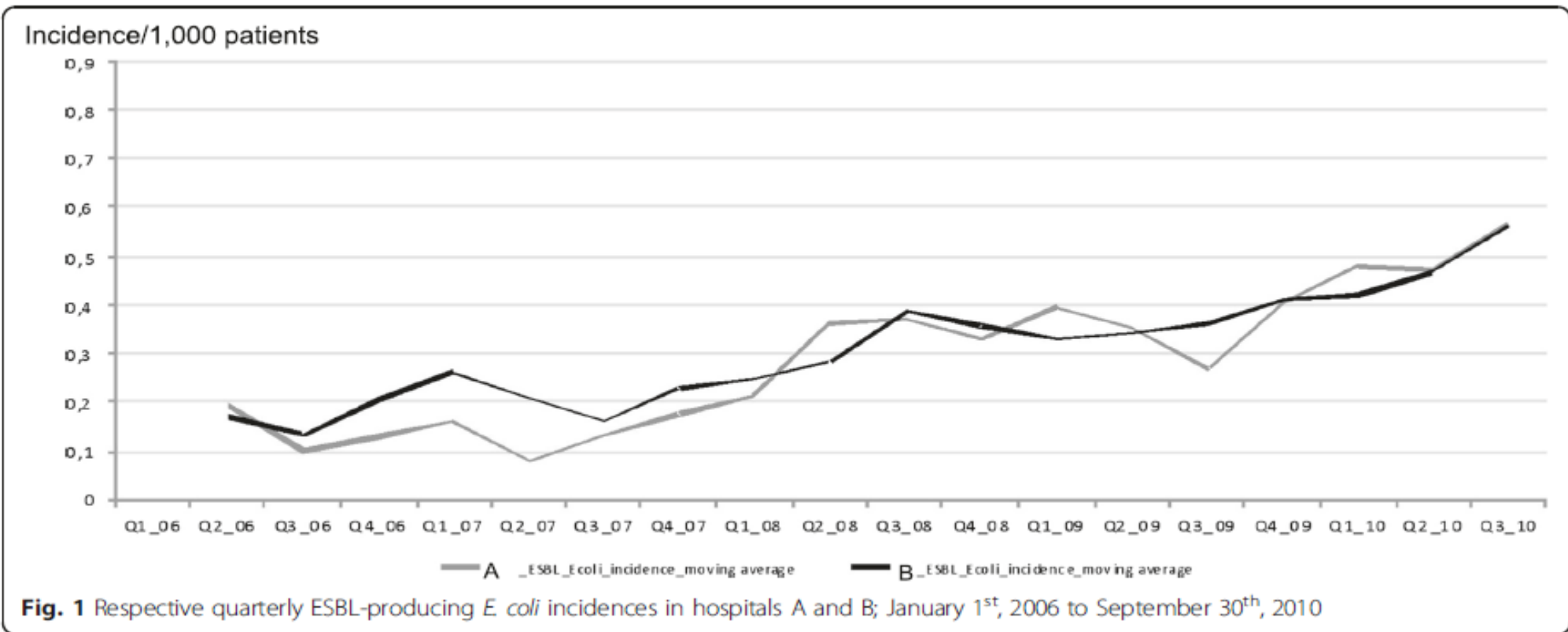
- Koska infektoiva annos on melko pieni ja bakteeria voi ja usein esiintyy alueilla (sierain, iho), joista tartunta on todennäköisempi kuin esim. ulosteesta, kosketusvarotoimet ovat monessa tilanteessa perusteltuja

VRE

- VRE on tyypillisesti bakteeri, joka taudinaiheuttamisen suhteen edellyttää erilaisia potilaan vastustuskykyä alentavia tekijöitä
- Kantajuus on pääosin ulostekantajuutta
- Ilman selekoivaa antibioottihoitoa, VRE-kantajuus ei kestä kovin kauaa (resistenssiominaisuus ei ole periaatteessa bakteerille edullinen)
- Tavanomaiset varotoimet riittävät esim. poliklinikalla

ESBL E. coli ja klebsiella

- Näyttäisi siltä, että ESBL E. colin epidemiologia useimpien kantojen osalta on erilainen kuin esim. ESBL klebsiellan
- ESBL E. coli on selkeästi yleisin väestössä tavattava (kolonisaatio/infektio) ESBL enterobakteeri
- Monessa tilanteessa tavanomaiset varotoimet ovat riittävät



Sairaalassa B luovuttiin kosketusverotoimista 2008 ESBL. *E. coli* osalta

Detection of Healthcare-Related Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Transmission Events Using Combined Genetic and Phenotypic Epidemiology

Anne F. Voor in 't holt¹✉, Agnes A. Wattel¹✉, Stefan A. Boers², Ruud Jansen², John P. Hays¹, Wil H. F. Goessens¹, Margreet C. Vos¹*

1 Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands, **2** Department of Molecular Biology, Regional Laboratory of Public Health, Haarlem, The Netherlands

Karbapeneemeja pilkkovaa entsyymiä tuottavat enterobakteerit

- Turvalliset ja toimivat hoitovaihtoehdot ovat vähissä
- Niissä, toistaiseksi vielä harvoissa tapauksissa, joissa ko. kantaan on yhdistynyt vielä kolistiiniresistenssi, tehokasta lääkettä ei ole
- Varsinkin KPC-klebsiella –kannat ovat levinneet herkästi
- Seulonta ja tiukat varotoimet ovat perusteltuja

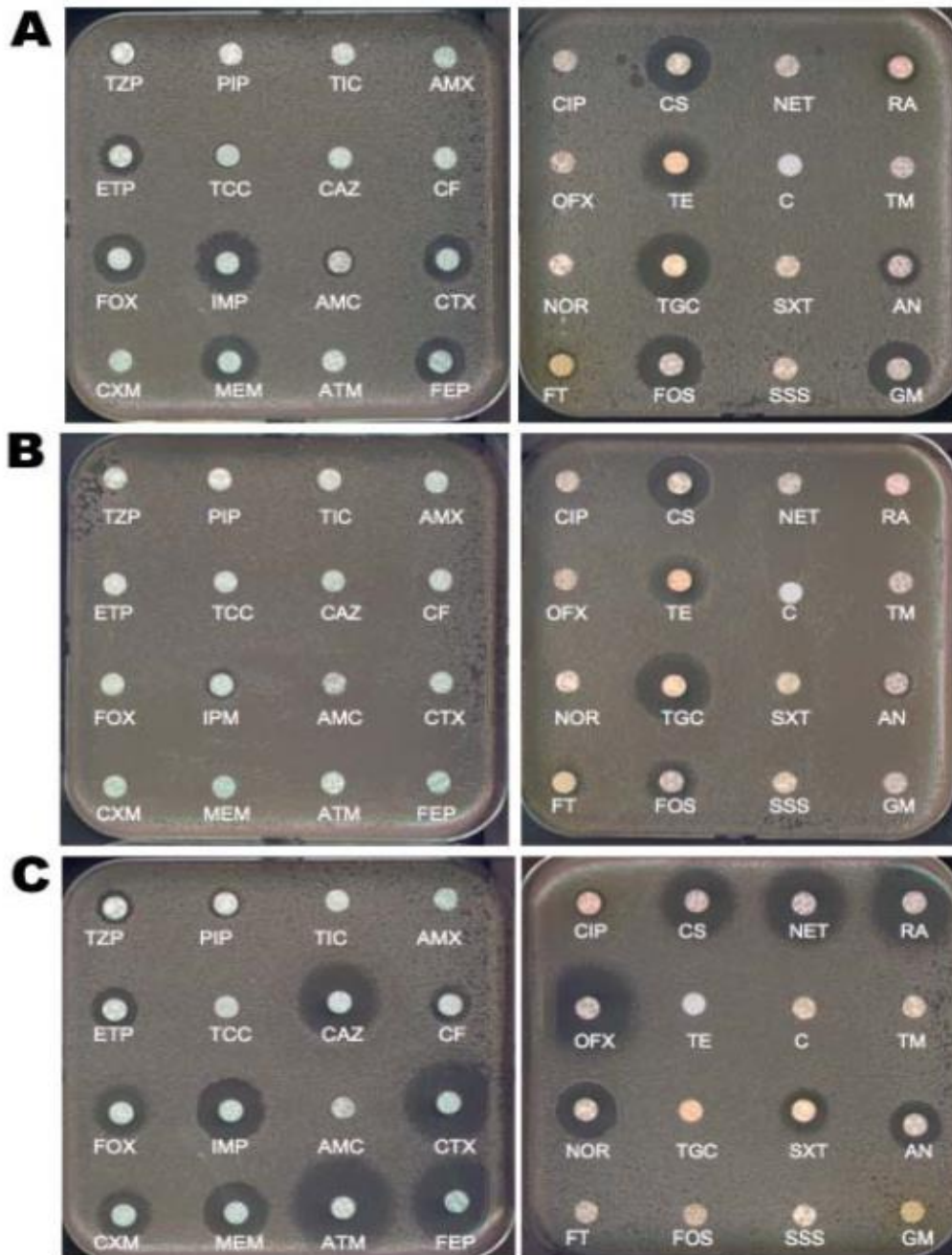
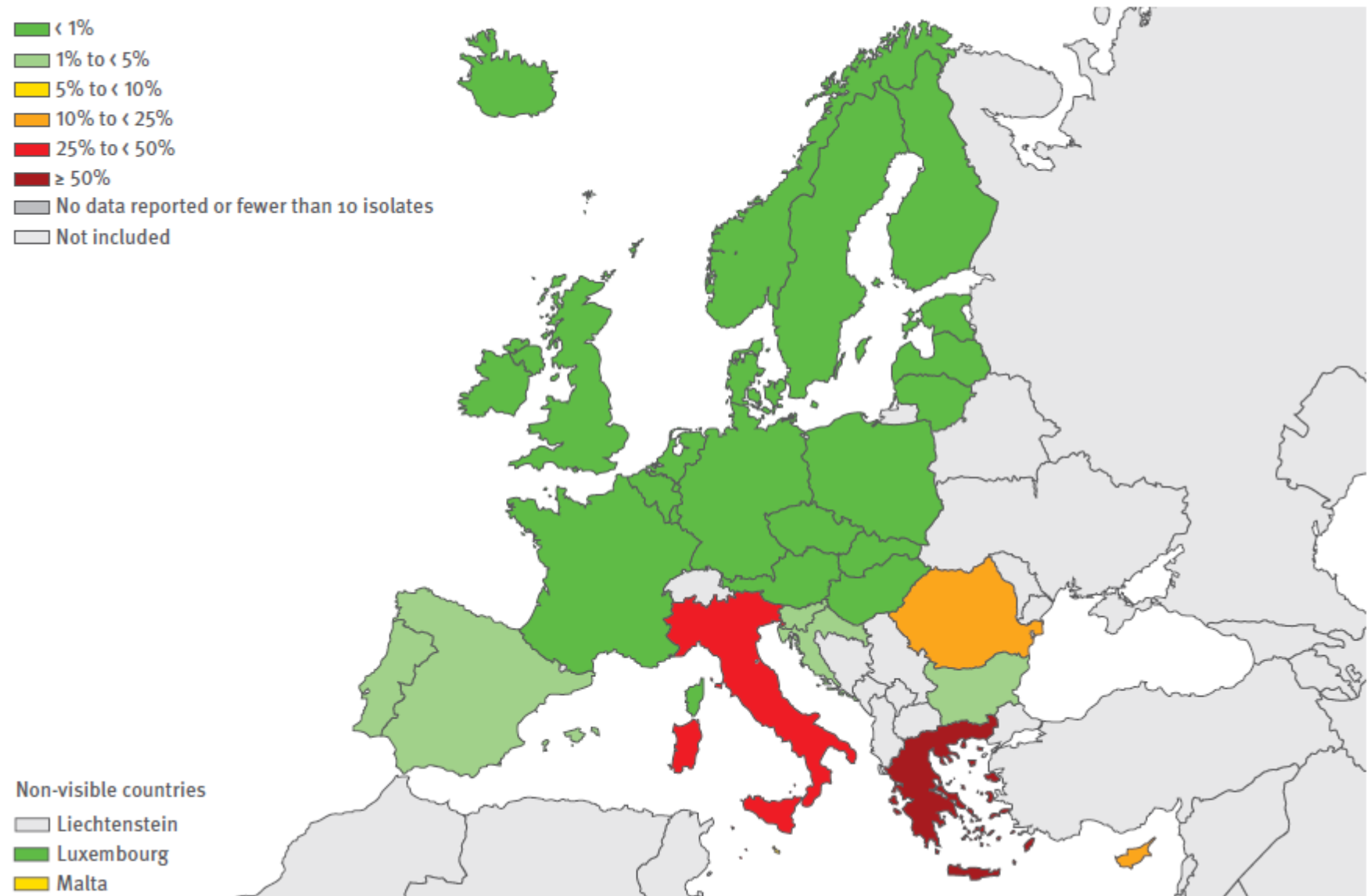


Figure 2. Disk diffusion antibacterial drug susceptibility testing of A) *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2 (KPC-2)⁻, B) New Delhi metallo- β -lactamase-1 (NDM-1)⁻, and C) oxacillinase-48 (OXA-48)⁻-producing *K. pneumoniae* clinical isolates. Clinical isolates producing KPC-2 and OXA-48 do not co-produce other extended-spectrum β -lactamase, but the isolate producing NDM-1 co-produces the extended-spectrum β -lactamase CTX-M-15. Wild-type susceptibility to β -lactams of *K. pneumoniae* includes resistance to amoxicillin, ticarcillin, and reduced susceptibility to piperacillin and cefalotin (data not shown). TZP, piperacillin/tazobactam; PIP, piperacillin; TIC, ticarcillin; AMX, amoxicillin; ETP, ertapenem; TCC, ticarcillin/clavulanic acid; CAZ, ceftazidime; CF, cefalotin; FOX, ceftiofur; IMP, imipenem; AMC, amoxicillin/clavulanic acid; CTX, cefotaxime; CXM, cefuroxime; MEM, meropenem; ATM, aztreonam; FEP, cefepime; CIP, ciprofloxacin; CS, colistin; NET, netilmicin; RA, rifampin; OFX, ofloxacin; TE, tetracycline; C, chloramphenicol; TM, tobramycin; NOR, norfloxacin; TGC, tigecycline; SXT, sulfamethoxazole/trimethoprim; AN, amikacin; FT, nitrofurantoin; FOS, fosfomycin; SSS, sulfamethoxazole; GM gentamicin.

Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2015



Moniresistentti *Pseudomonas aeruginosa* ja akinetobakteeri

- Potilaasta riippuvat tekijät korostuvat arvioitaessa näiden bakteereiden merkitystä
- Osastohoidossa on mahdollista, että käytetään tavanomaisia varotoimia, poliklinikalla käytetään

Figure 3.16. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin + tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2015



Eroja on!

Non-visible countries

- Liechtenstein (Grey)
- Luxembourg (Light Green)
- Malta (Orange)

