

# Brytpunkter, farmakodynamik och resistens

Christian G. Giske  
Docent/överläkare  
16 april 2013  
Karolinska Universitetssjukhuset,  
SMI och RAF

# Kliniska brytpunkter och epidemiologisk cut-off värde (EUCAST)

Brytpunkter (mg/L)

Art/familj	Gentamicin	Tobramycin	Amikacin	Netilmicin
Enterokocker	(HLAR)	(HLAR)	(HLAR)	(HLAR)
Stafylokocker	1/1	1/1	8/16	1/1
Pseudomonas	4/4	4/4	8/16	4/4
Enterobact.	2/4	2/4	8/16	2/4

ECOFF (mg/L)

Art/familj	Gentamicin	Tobramycin	Amikacin	Netilmicin
Enterokocker	32	32	IE	IE
Stafylokocker	2	2	8	1
Pseudomonas	4	2	16	4
Enterobact.	2	2	8	2

# Farmakodynamisk target $C_{\max}/\text{MIC} > 10$

Fritt  $C_{\max}$

Dos	Gentamicin	Amikacin
3 mg/kg	11 mg/L	-
7 mg/kg	27 mg/L	-
15 mg/kg	-	73 mg/L

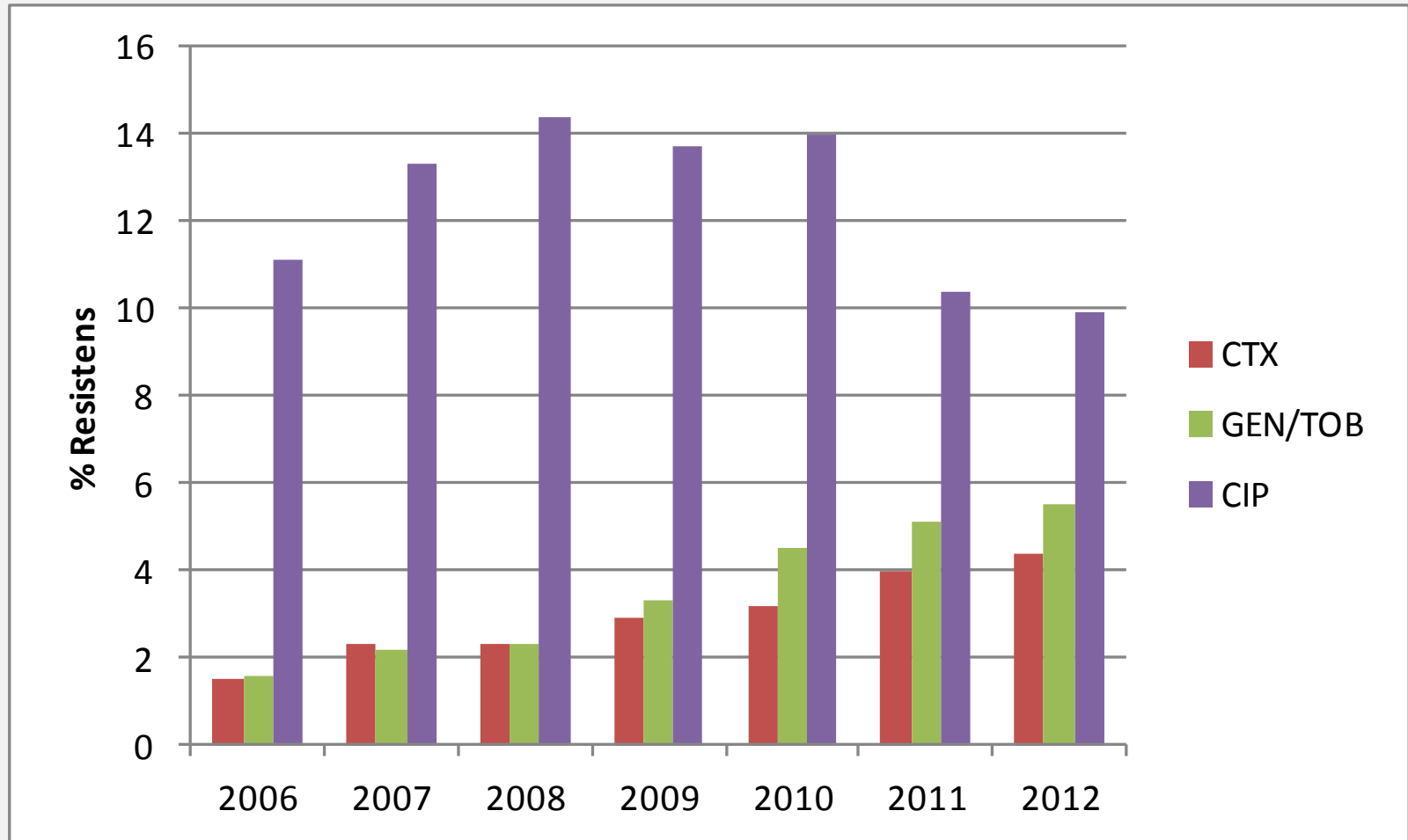
Fritt  $C_{\max}$

MIC	Gentamicin 3	Gentamicin 7	Amikacin 15
1 mg/L	11	27	-
2 mg/L	6	13	-
4 mg/L	3	7	-
8 mg/L	-	-	9
16 mg/L	-	-	5

# Resistens mot aminoglykosider

- Kromosomal resistens
  - Ofta relaterad till efflux eller upptag
  - Vanligt hos t ex *P. aeruginosa*
- Överförbar resistens (plasmidmedierad)
  - Aminoglykosidmodifierande enzymer (AME) – drabbar i olika grad aminoglykosiderna
  - 16S rRNA metylaser – drabbar samtliga aminoglykosider
  - Båda förekommer frekvent tillsammans med ESBL<sub>A</sub> och ESBL<sub>CARBA</sub>
  - De flesta AME hos ESBL-producerande Enterobacteriaceae drabbar amikacin i mindre grad

# Resistenssiffror hos invasiva *E. coli* i Sverige 2006-2012 (EARS-Net)

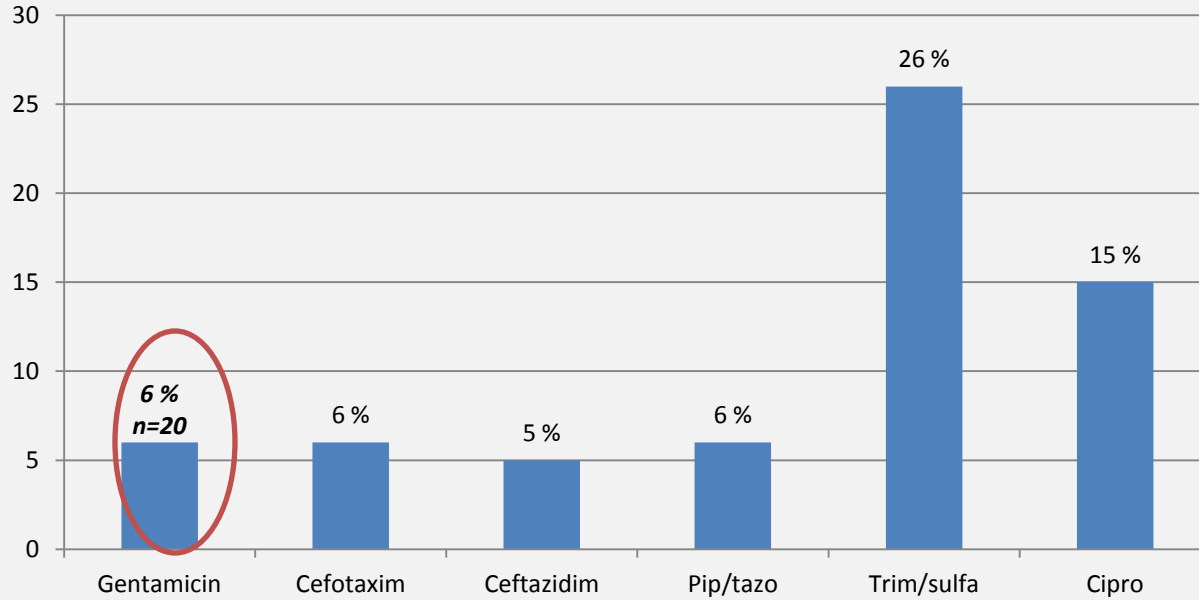


# Södersjukhuset

### Andel (%) resistens per antibiotika

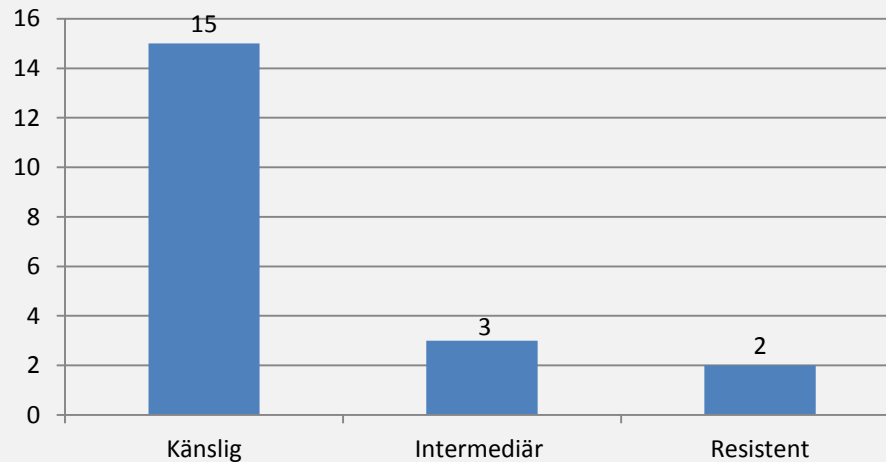
*E.coli* i blod Södersjukhuset 2011, n=312

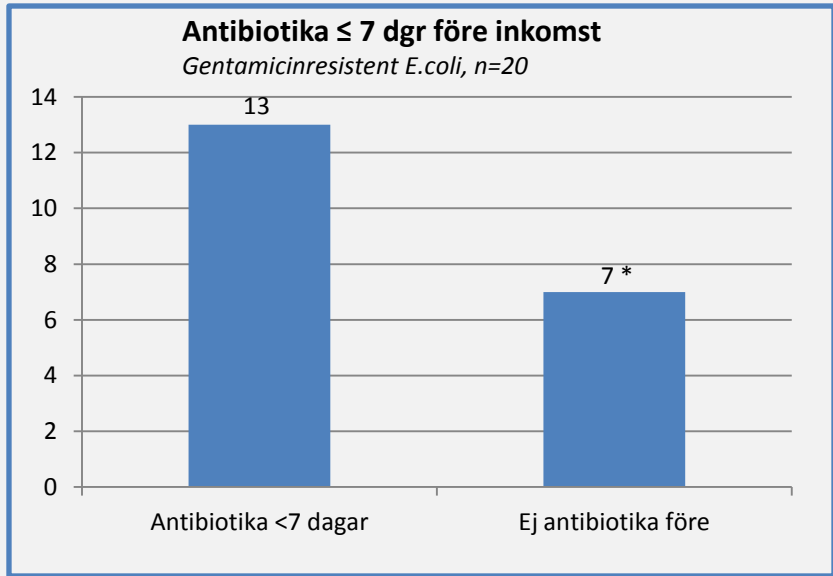
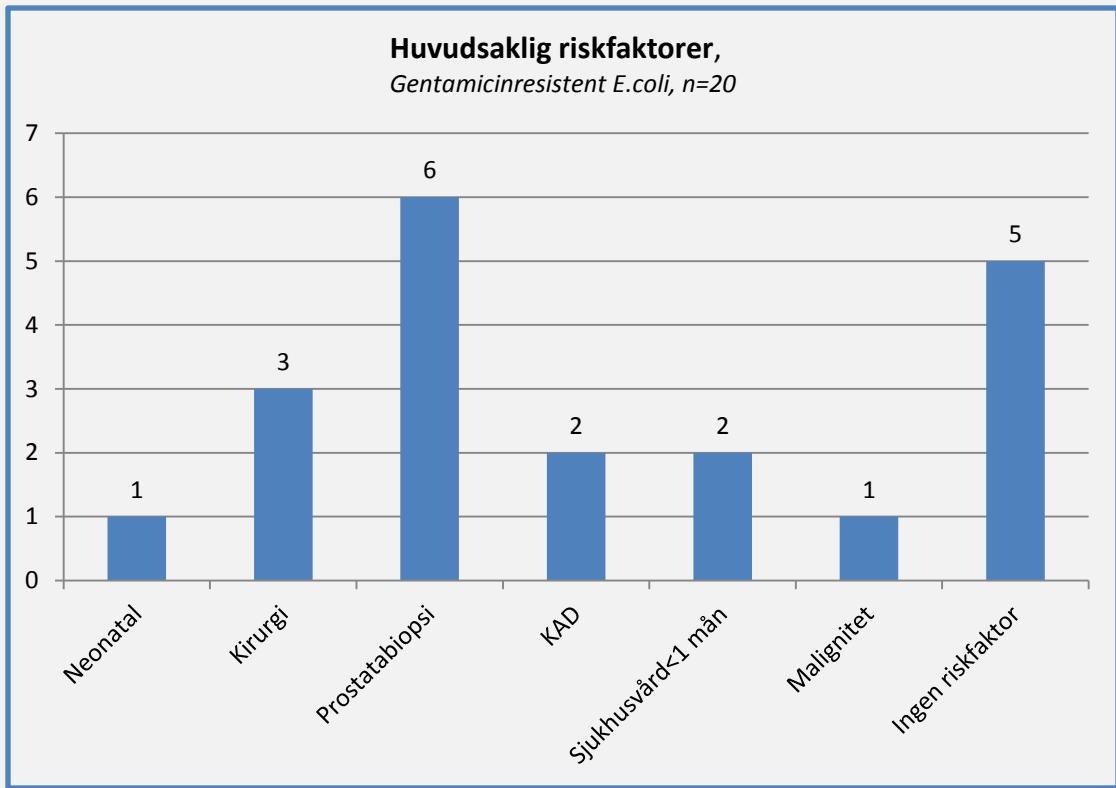
Sammanställt av Inga Fröding, Bakt-lab Karolinska



### Amikacinkänslighet

Gentamicinresistent *E.coli*, n=20





\* Enligt inläggningsjournal  
Sannolikt fler ≤ 30 dgr för inkomst



Akademiska sjukhuset

# E. coli i blod 2012

	S	I	R
Amikacin	233	1	0
Gentamicin	218	1	16 (6,8%)
Tobramycin	219	1	14 (6%)

# E. coli i urin på inneliggende 2012

	S	I	R
Amikacin	451	1	0
Gentamicin	463	1	66 (12,4%)
Tobramycin	457	15	57 (10,8%)

# K. pneumoni i blod 2012

	S	I	R
Amikacin	47	0	0
Gentamicin	47	0	0
Tobramycin	47	0	0

# P. aeruginosa i blod 2012

	S	I	R
Amikacin	3	0	0
Gentamicin	23	0	1
Tobramycin	23	0	1

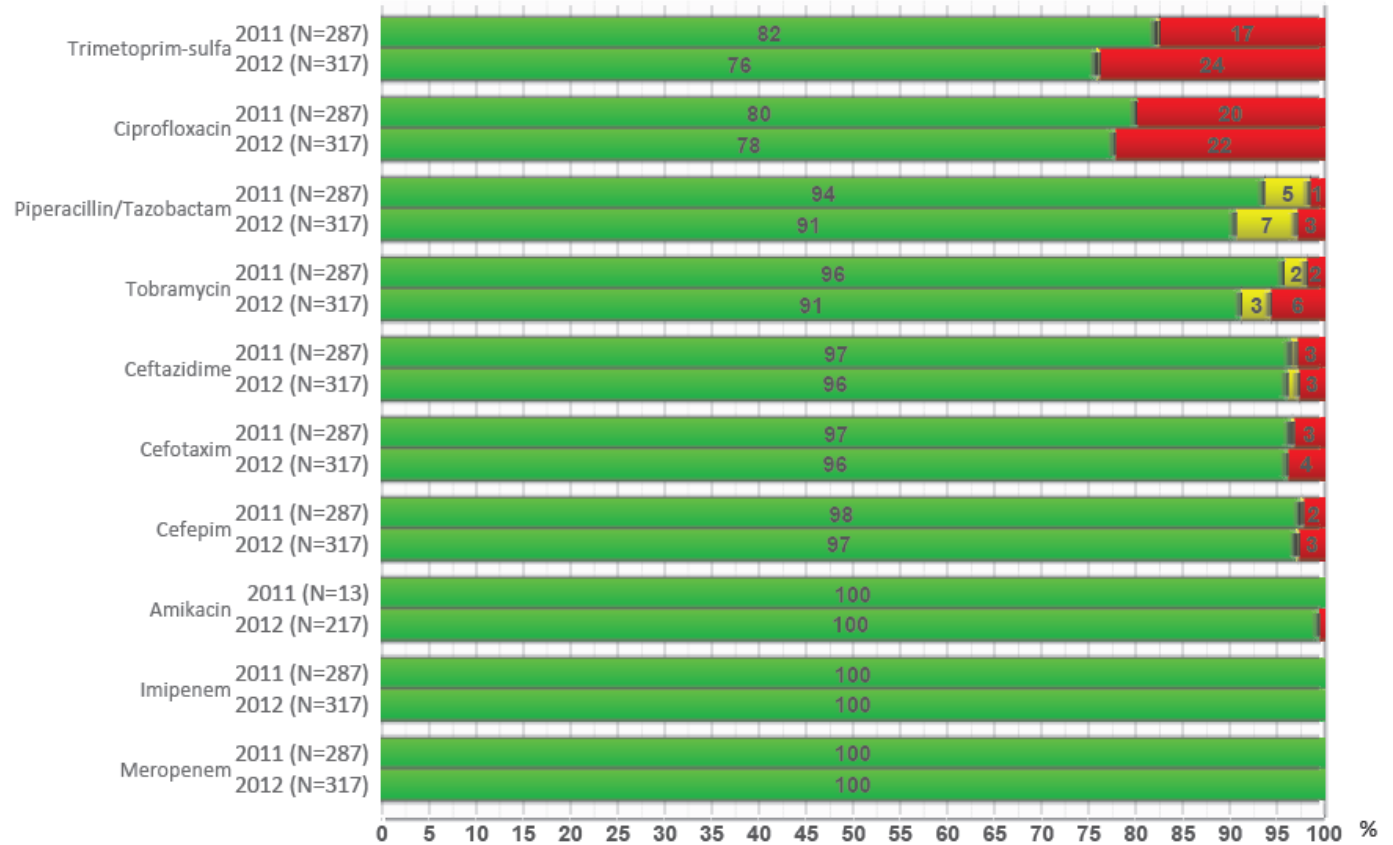
# Linköping

SIR-andel  
Jämförelse mellan år

Rapport skapad:  
2013-01-18 13:49:32

E COLI

Antibiotikanamn



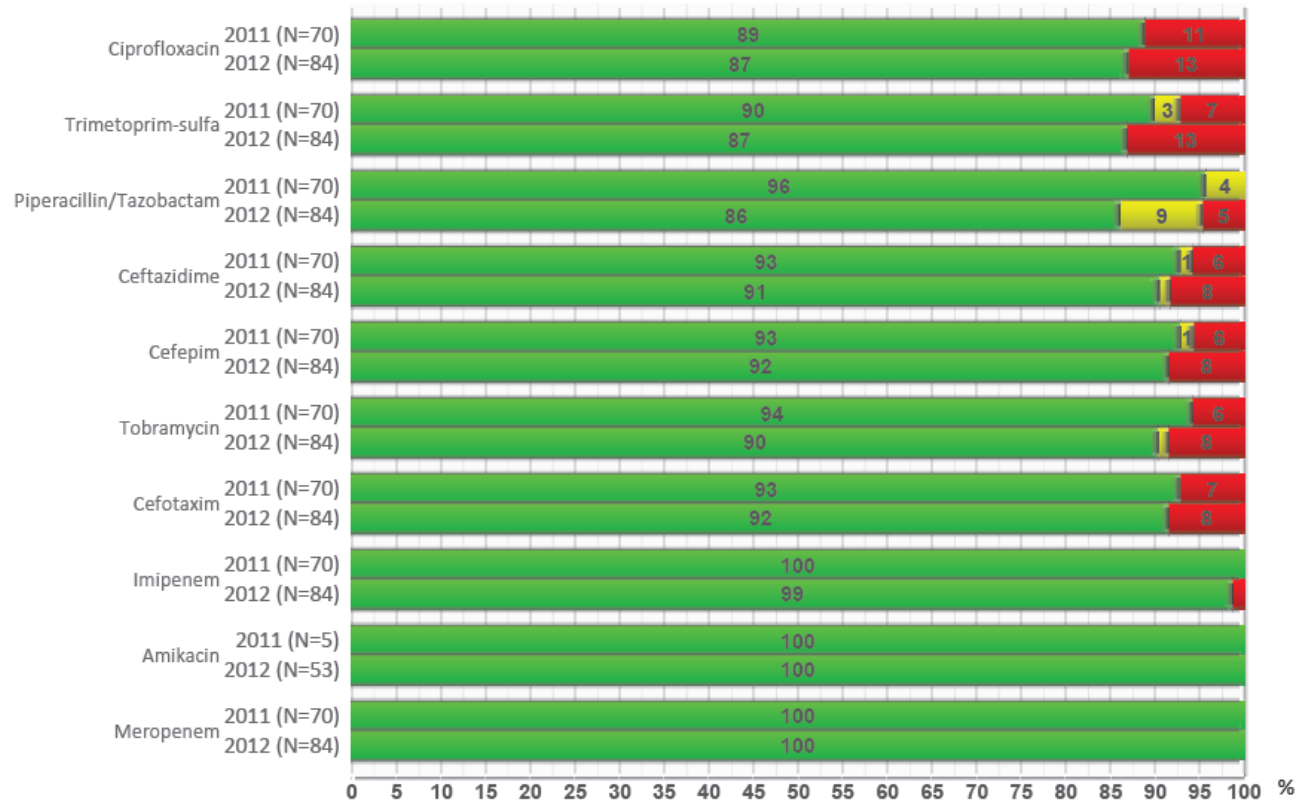
Kommentar:

Cefotaxim/ceftazidim resistens (ESBL) 3% 2011, 4% 2012. Hög resistens mot trim-sulfa, ciprofloxacin, piperacillin/tazobactam och tobramycin.

Fält	Värden
UndersökningsgruppA	BLOODLING
KomponentgruppA	E COLI
Antibiotikakod	10 of 243
Provtagningsår	2011, 2012
KomponentAktiv	Ja
KomponentRapporteras	Ja
AntibiotikaAktiv	Ja
AntibiotikaRadstatus	Slut
KomponentRadstatus	Slut

## K PNEUMONIAE

Antibiotikanamn



Kommentar:

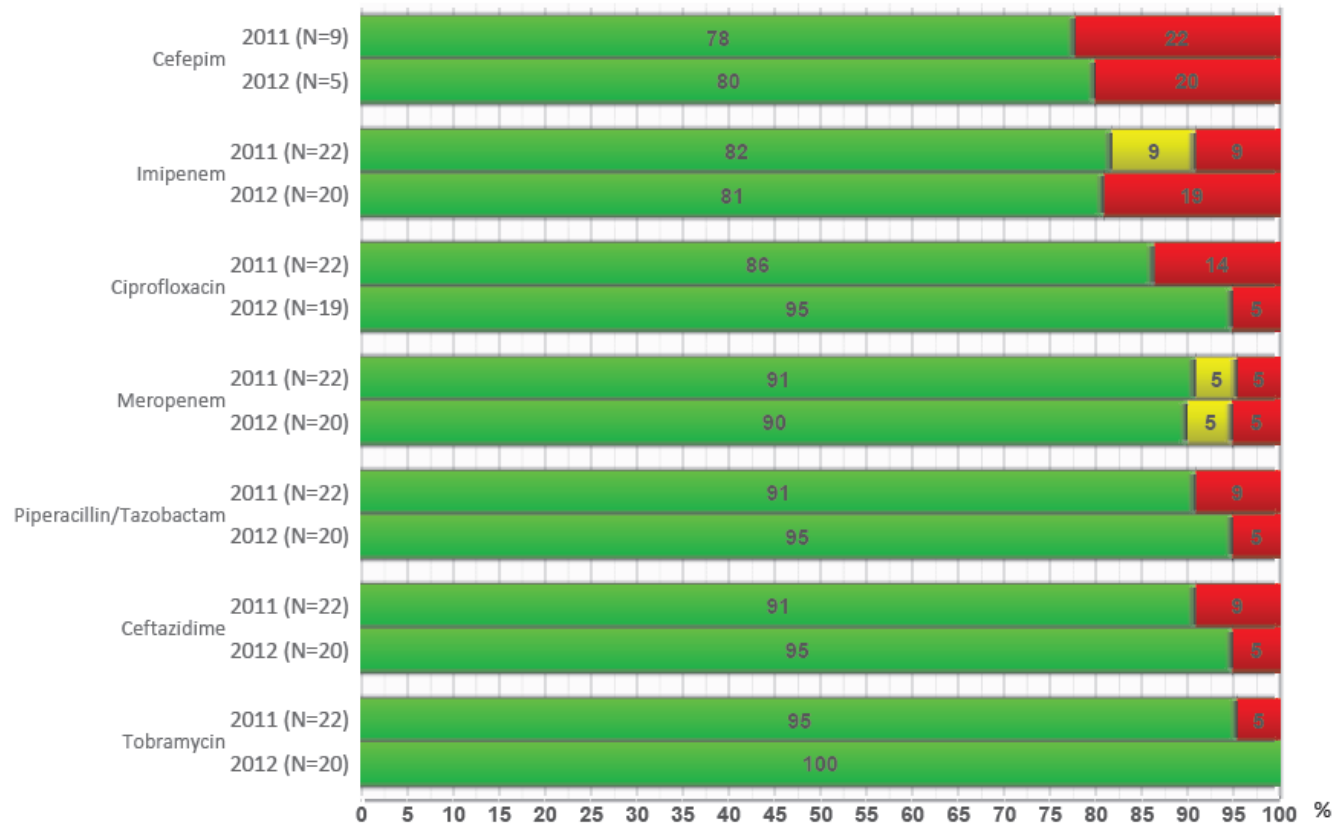
Cefotaxim/ceftazidim resistens (ESBL) 7% 2011, 8% 2012. Hög resistens mot trim-sulfa, cirofloxacin, piperacillin/tazobactam och tobramycin.

Fält	Värden
UndersökningsgruppA	BLOODOLING
KomponentgruppA	K PNEUMONIAE
Antibiotikakod	10 of 243
ProvlagsningsÅr	2011, 2012
KomponentAktiv	Ja
KomponentRapporteras	Ja
AntibiotikaAktiv	Ja
AntibiotikaRadstatus	Slut
KomponentRadstatus	Slut



## Pseudomonas aeruginosa

Antibiotikanamn



Kommentar:

Hög resistens mot flertalet antibiotika utom mot piperacillin/  
tazobactam, ceftazidim och tobramycin.

Fält	Värden
UndersökninggruppA	BLOODLING
Komponentkod	PS AERUG
Antibiotikakod	7 of 243
ProvtagningsÅr	2011, 2012
KomponentAktiv	Ja
KomponentRapporteras	Ja
AntibiotikaAktiv	Ja
AntibiotikaRadstatus	Slut
KomponentRadstatus	Slut

# Halland

<b>Aminoglykosidresistens procent</b>					03-feb
<b>Alla sorters prov</b>					
	Enterobacteriaceae	E. coli	K. pneumoniae	P. mirabilis	
2007	5,2	7	5,3	2,8	
2008	5,4	9	3	5,2	
2009	5,6	9,3	1,7	5,8	
2010	5,5	10,5	3,2	0	
2011	7,2	13	3,3	3,5	
2012	9,6	15,8	7,1	4,4	

<b>Blododlingar</b>					
	Enterobacteriaceae	E. coli	K. pneumoniae	P. mirabilis	
2007	1,3	1,9	0	0	
2008	2,4	3,9	0	0	
2009	4,7	6	0	7	
2010	3,1	5,3	0	0	
2011	3	3,6	0	0	
2012	4	5,8	2	0	

<b>Aminoglykosid (tobramycin) resistens bland ESBL-isolat</b>			
<b>Halland 2012</b>			
Art	Antal isolat	Tobra S/I/R	Procent R
E. coli	193	108 / 7 / 78	40,4
K. pneumoniae	14	6 / 0 / 8	57
P. mirabilis	1	ToT R	

<b>Sökning på VES: Vitek ESBL, dvs pos ESBLA samt amikacin (testad i Vitek)</b>			
<b>Alla arter</b>			
	Antal isolat	Amikacin S/I/R	Procent R
	159	144 / 15 / 0	0

<b>Sökning på VES: Vitek ESBL, dvs pos ESBLA samt tobramycin (testad i Vitek)</b>			
<b>Alla arter</b>			
	Antal isolat	Tobramycin S/I/R	Procent R
	158	78 / 3 / 77	48,7

# Spektrumutvidgning med AG

Invasive isolates of E.coli (n=207), Landstinget Västernorrland 2012.

Resistance to gentamicin among Escherichia coli isolates with non-susceptibility (I+R) to cefotaxime, piperacillin-tazobactam, or ciprofloxacin.

Non-susceptibility (I+R) <sup>a</sup>	Resistance <sup>a</sup> (%) Gentamicin
Cefotaxime (n=6)	3/6 (50%)
Piperacillin-tazobactam (n=8)	1/8 (13%)
Ciprofloxacin (n=21)	10/21 (48%)

I, intermediate; R, resistant.

<sup>a</sup>Only 1 episode per patient has been included.

## Karolinska Universitetssjukhuset blod 2011 (n=1022)

Table II. Resistance to amikacin and gentamicin among Escherichia coli isolates with non-susceptibility (I + R) to cefotaxime, piperacillin-tazobactam, or ciprofloxacin.

Non-susceptibility (I + R) <sup>a</sup>	Resistance <sup>a</sup> (%)	
	Amikacin	Gentamicin
Cefotaxime (n = 66)	4/66 (6%)	29/66 (44%)
Piperacillin-tazobactam (n = 66)	4/66 (6%)	16/66 (25%)
Ciprofloxacin (n = 177)	4/177 (2%)	58/177 (33%)

I, intermediate; R, resistant.

<sup>a</sup>Only 1 episode per patient has been included.

# Slutsatser

- Aminoglykosidresistens är kraftig ökande hos E. coli, ffa resistens mot gentamicin/ tobramycin
- Orsaken är sannolikt spridning av aminoglykosidmodifierande enzymer, som i mindre grad påverkar amikacin
- SöS: endast 5/20 med gentamicinresistens hade inga riskfaktorer
- Men: i de fall där spektrumutvidgning behövs är gentamicin/tobramycin osäkra kort
- Från mikrobiologisk aktivitetsperspektiv skulle byte till amikacin vara önskvärt, men måste balanseras mot andra hänsyn (t ex riktlinjer för TDM, doseringsvana etc.)