

Om karbapenemresistens

Rapport av ST-projekt
Sammanställt för Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF)

Thomas Tängdén
ST-läkare, RAF-praktikant 2007-2008
Infektionskliniken
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Bakgrund

Karbapenemer (imipenem, meropenem och ertapenem) är förstahandsval vid infektioner med multiresistenta *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* och ESBL- eller AmpC-producerande *Enterobacteriaceae*. Resistens mot karbapenemer orsakas av (1) karbapenemasproduktion, (2) porinförlust, (3) ökad efflux eller (4) ESBL-/AmpC-produktion i kombination med impermeabilitet eller ökad efflux.^{1,2,3,4,5} Det är visat *in vitro* att karbapenembehandling kan driva resistensutveckling via dessa fyra mekanismer.^{6,7,8} Även andra antibiotikagrupper (exempelvis kinoloner och cefalosporiner) kan driva karbapenemresistens via ökad efflux med korsresistens mot flera preparat.^{5,9} Dominerande mekanismer för karbapenemresistens är porinförlust och ökad efflux men på senare år har andelen isolat med karbapenemasproduktion ökat och utgör 40-50% av resistenta isolat i flera studier.^{10,11}

Litteraturgenomgång

En *in vitro* studie har visat att ertapenem i koncentrationer 2-8 x MIC driver karbapenemresistens hos *P. aeruginosa*.⁶ Mekanismerna var porinförlust (OprD), ökad efflux (MexAB-OprM) men också andra fenotyper förekom som inte har påvisats vid exponering för de andra karbapenemerna och som orsakar korsresistens mot övriga karbapenemer och andra betalaktamantibiotika. De exakta resistensmekanismerna i dessa fall har inte gått att kartlägga men är sannolikt kopplade till ökad efflux och/eller förändringar i cellmembranet. Det är inte visat att detta har någon klinisk betydelse. Författarna, Livermore *et al.*, menar att den fria serumkoncentrationen av ertapenem vid normal dosering (1g x 1) sannolikt är så låg i förhållande till MIC, som normalt är hög för *P. aeruginosa*, att det inte finns någon verklig risk för selektion av resistens. Samma resonemang skulle enligt författarna kunna innebära att ertapenem tvärtom selekterar karbapenemresistens hos *P. aeruginosa* i lägre utsträckning än de övriga karbapenemerna. Inte heller detta är visat i kliniska studier.

Vid en genomgång av ertapenemresistenta (MIC >2 mg/l) *Klebsiella* spp (n=95) och *Enterobacter* spp (n=76) i Storbritannien 2004-2006 påvisades endast ett isolat med karbapenemasproduktion.³ Istället var den dominerande resistensmekanismen ESBL- (*Klebsiella* spp) och AmpC-produktion (*Enterobacter* spp) i kombination med impermeabilitet eller ökad efflux. Av isolat med låggradig ertapenemresistens, MIC ≤16 mg/l, var 98 % känsliga för imipenem och meropenem. Av isolat med höggradig ertapenemresistens, MIC >16 mg/l, var 37 % känsliga för meropenem och 82 % känsliga för imipenem. Författarna drog slutsatsen att ertapenem är känsligast av karbapenemerna för ESBL-/AmpC-produktion i kombination med impermeabilitet eller ökad efflux. Det innebär teoretiskt att en ökad användning av ertapenem vid infektioner med ESBL- eller AmpC-producerande

Enterobacteriaceae skulle kunna leda till ökande resistens mot ertapenem och övriga karbapenemer. Dock saknas kliniska studier som bekräftar detta.

I vissa fall av karbapenemresistenta kliniska isolat av *P. aeruginosa* och *K. pneumoniae* har man retrospektivt kunnat visa resistensutveckling under behandling med karbapenemer.^{2,12,13} I många fall har dock patienten inte fått behandling med karbapenemer. Vid ett utbrott av karbapenemresistenta *K. pneumoniae* uppgavs endast 12 av 60 patienter ha fått behandling med karbapenemer.¹⁴ Retrospektiva studier har visat att behandling med karbapenemer och tredje generationens cefalosporiner är riskfaktorer för karbapenemresistenta *A. baumannii* medan behandling med karbapenemer och kinoloner ökar risken för karbapenemresistenta *P. aeruginosa*.^{9,12,15,16} Vårdhygieniska faktorer har också stor betydelse för att förhindra horisontell spridning, särskilt vid monoklonala utbrott.¹⁵

Frekvensen av karbapenemresistenta *P. aeruginosa* och *A. baumannii* är i vissa patientpopulationer 30-50 %. I globala övervakningsstudier rapporteras imipenemresistens hos 5-15 % isolat av *Acinetobacter* spp och hos 10-45 % av *P. aeruginosa*.^{10,11} Sista åren ses en tydlig ökning av imipenemresistenta *P. aeruginosa* och 2002 var 38 % och 45 % av samtliga isolat karbapenemresistenta i Japan respektive Brasilien. I Europa var enligt den europeiska resistensdatabasen över blododlingsisolat (EARSS) 2006 frekvensen av resistenta *P. aeruginosa* <10 % i de nordiska länderna men högre i södra Europa, framförallt i Turkiet (33 %) och Grekland (48 %).¹⁷

Däremot är fortfarande frekvensen av karbapenemresistenta Enterobacteriaceae mycket låg i de flesta länder (0,1-0,5 %).^{10,11,18} I södra Europa har en ökad förekomst av metalloβ-laktamaser (IMP, VIM), en typ av karbapenemaser, rapporterats hos *Enterobacter* spp och *Klebsiella* spp. I EARSS 2006 rapporterades frekvensen av karbapenemresistenta *K. pneumoniae* vara 3 %, 11 % och 32 % i Turkiet, Israel respektive Grekland.¹⁷ Endast enstaka isolat av karbapenemresistenta *E. coli* finns rapporterade.

Det hittills största utbrottet av karbapenemresistenta Enterobacteriaceae rapporterades i samband med ett utbrott av ESBL-producerande *Klebsiella pneumoniae* i New York 2003-2004.¹⁴ Minst 70 fall av karbapenemresistenta *K. pneumoniae* påvisades i kliniska odlingar och vid en punktprevalensstudie på intensivvårdspatienter var 14 av 36 patienter (39 %) koloniserade med karbapenemresistenta *K. pneumoniae*. Samtliga 29 stammar som karakteriserades mikrobiologiskt hade produktion av en karbapenemas (KPC-2).

Sammanfattning

Sammanfattningsvis är karbapenemresistens hos *P. aeruginosa*, *A. baumannii* och Enterobacteriaceae redan idag ett verkligt problem i många länder. Det är visat både *in vitro* och retrospektivt i kliniska

studier att karbapenemexponering driver resistensutvecklingen vilket talar för en fortsatt återhållsam användning av karbapenemer. Det finns också data som talar för att ertapenem är känsligare för resistensutveckling än meropenem och imipenem vid behandling av Enterobacteriaceae med ESBL- eller AmpC-produktion men fler studier behövs för att avgöra om detta har någon klinisk betydelse.

Referenser

1. Livermore DM. Bacterial resistance to carbapenems. Review. Adv Exp Med Biol. 1995; 390:25-47.
2. Ahmad M, Urban C, Mariano N, Bradford PA, Calcagni E, Projan SJ, Bush K, Rahal JJ. Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Clin Infect Dis. 1999 Aug;29(2):352-5.
3. Woodford N, Dallow JW, Hill RL, Palepou MF, Pike R, Ward ME, Warner M, Livermore DM. Ertapenem resistance among *Klebsiella* and *Enterobacter* submitted in the UK to a reference laboratory. Int J Antimicrob Agents. 2007 Apr;29(4):456-9. Epub 2007 Feb 12.
4. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. J Antimicrob Chemother. 2003 Sep;52(3):331-44. Epub 2003 Aug 13. Review.
5. Tam VH, Chang KT, Larocco MT, Schilling AN, McCauley SK, Poole K, Garey KW. Prevalence, mechanisms, and risk factors of carbapenem resistance in bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 Jul;58(3):309-14.
6. David M. Livermore, Shazad Mushtaq, and Marina Warner. Selectivity of ertapenem for *Pseudomonas aeruginosa* mutants cross-resistant to other carbapenems. J. Antimicrob. Chemother. 2005 55: 306-311.
7. Brown S, Amyes S. OXA (beta)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. J Antimicrob Chemother. 2006 Jan;57(1):1-3. Review.
8. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Dec;49(12):4920-7.
9. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. J Hosp Infect. 2006 Sep;64(1):7-15. Epub 2006 Jul 5. Review.
10. Deshpande LM, Jones RN, Fritsche TR, Sader HS. Occurrence and characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000-2004). Microb Drug Resist. 2006 Winter;12(4):223-30.
11. Fritsche TR, Sader HS, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Emerging metallo-beta-lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. Clin Infect Dis. 2005 Aug 15;41 Suppl 4:S276-8. Review.
12. Butt T, Usman M, Ahmad RN, Saif I. Emergence of metallo-beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in Pakistan. J Pak Med Assoc. 2005 Jul;55(7):302-4.
13. Pena C, Guzman A, Suarez C, Dominguez MA, Tubau F, Pujol M, Gudiol F, Ariza J. Effects of carbapenem exposure on the risk for digestive tract carriage of intensive care unit-endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Jun;51(6):1967-71. Epub 2007 Apr 9.

14. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, Quale J. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 27;165(12):1430-5.
15. Corbella X, Montero A, Pujol M, Dominguez MA, Ayats J, Argerich MJ, Garrigosa F, Ariza J, Gudiol F. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2000 Nov;38(11):4086-95.
16. Falagas ME, Koletsi PK, Kopterides P, Michalopoulos A. Risk factors for isolation of strains susceptible only to polymyxin among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jul;50(7):2541-3.
17. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual report 2006.
18. Deshpande LM, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN. Emergence of serine carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of Enterobacteriaceae isolated in the United States Medical Centers: report from the MYSTIC Program (1999-2005). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Dec;56(4):367-72. Epub 2006 Oct 3.