



Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet



Antibiotikaresistens generelt

Peter Damborg (dyrlæge, PhD)
Lektor ved Institut for Veterinær Sygdomsbiologi



Lidt om mig

- Ansættelser efter uddannelse i 2004
 - Slagteridyr læge 2004-2005
 - Phd studerende 2005-2008
 - "Zoonotic potential of enteric bacteria in dogs"
 - Postdoc 2008-2013
 - Lektor 2013
- Mine specialer
 - Zoonoser i kæledyr
 - Antibiotikaresistens
 - Mekanismer
 - Udbredelse
 - Overvågning (Sund Vet Diagnostik)
 - Bekæmpelse / alternativer til antibiotika



Emner i dagens præsentation

- Fortolkning af resistenstest
- Forbrug af antibiotika til kæledyr
- Resistensproblemer i kæledyr
 - Internationalt / nationalt
 - Behandlingsmuligheder
- Forebyggelse af resistensproblemer



Fortolkning af resistenstest



Antibiotika i testpaneler har forskellig betydning

Antibiotika der anvendes af dyrlæger

- Enrofloxacin
- Doxycyklin
- Etc.

Surrogat antibiotika

- Cefazolin: 1. gen. cefalosporiner
- Ampicillin: Aminopenicilliner
- Sulfamethoxazol m. trimethoprim: Sul/trim kombinationer
- Etc.

Indikatorer for vigtige resistensfænotyper

- Oxacillin: MRSP/MRSA indikator
- Cefpodoxim: ESBL indikator
- Etc.

Obs: Kap 4, tabel 3 i vejledningen



Resistenstest på IVS (Sund Vet Diagnostik)



SENSITITRE CUSTOM PLATE FORMAT

Plate Code: **COMPAN1F**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	AMP 0.25	AMP 0.5	AMP 1	AMP 2	AMP 4	AMP 8	AMP 16	OXA+ 0.25	OXA+ 0.5	OXA+ 1	OXA+ 2	OXA+ 4
B	AUG2 4/2	AUG2 8/4	AUG2 16/8	AUG2 32/16	AMI 4	AMI 8	AMI 16	AMI 32	FOX 2	FOX 4	FOX 8	FOX 16
C	TIC 8	TIC 16	TIC 32	TIC 64	POD 2	POD 4	POD 8	POD 16	TIM2 8/2	TIM2 16/2	TIM2 32/2	TIM2 64/2
D	SXT 0.5/9.5	SXT 1/19	SXT 2/38	FOV 0.25	FOV 0.5	FOV 1	FOV 2	FOV 4	FOV 8	FAZ 4	FAZ 8	FAZ 16
E	GEN 1	GEN 2	GEN 4	GEN 8	IMI 1	IMI 2	IMI 4	IMI 8	CLI 0.5	CLI 1	CLI 2	CLI 4
F	PEN 0.06	PEN 0.12	PEN 0.25	PEN 0.5	PEN 1	PEN 2	PEN 4	PEN 8	DOX 2	DOX 4	DOX 8	POS
G	XNL 0.25	XNL 0.5	XNL 1	XNL 2	XNL 4	MAR 0.25	MAR 0.5	MAR 1	MAR 2	RIF 1	RIF 2	POS
H	ENRO 0.25	ENRO 0.5	ENRO 1	ENRO 2	ERY 0.5	ERY 1	ERY 2	ERY 4	CHL 4	CHL 8	CHL 16	POS

ANTIMICROBICS

AMP	Ampicillin
AUG2	Amoxicillin / clavulanic acid 2:1 ratio
TIC	Ticarcillin
SXT	Trimethoprim / sulfamethoxazole
GEN	Gentamicin
PEN	Penicillin
XNL	Ceftiofur
ENRO	Enrofloxacin
FOV	Cefovecin
AMI	Amikacin
POD	Cefpodoxime
IMI	Imipenem
ERY	Erythromycin
MAR	Marbofloxacin
OXA+	Oxacillin+2%NaCl
FOX	Cefoxitin
TIM2	Ticarcillin / clavulanic acid constant 2
CLI	Clindamycin
DOX	Doxycycline
CHL	Chloramphenicol
FAZ	Cefazolin
RIF	Rifampin
POS	Positive Control

MIC = 4 ug/ml



Table 2. Zone Diameter Interpretive Standards and Minimal Inhibitory Concentration (MIC) Breakpoints for Veterinary Pathogens

Antimicrobial Agent	Disk Content	Zone Diameter (mm)				MIC Breakpoint (µg/mL)				Comments
		S	I	F	R	S	I	F	R	
Aminoglycosides/Aminocyclitols										
Amikacin	30 µg	≥ 17	15-16	≤ 14	≤ 16	32		≥ 64		
Gentamicin	10 µg	≥ 15	13-14	≤ 12	≤ 4	8		≥ 16		
Kanamycin	30 µg	≥ 18	14-17	≤ 13	≤ 16	32		≥ 64		
Spectinomycin										
Bovine (Respiratory Disease) <i>Mannheimia haemolytica</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Haemophilus sommus</i>	100 µg	≥ 14	11-13	≤ 10	≤ 32	64		≥ 128		
β-Lactam/β-Lactamase Inhibitor Combinations										
Amoxicillin-clavulanic acid										
Staphylococci	20/10 µg	≥ 20	—	≤ 19	≤ 4/2	—		≥ 8/4		
Other organisms	20/10 µg	≥ 18	14-17	≤ 13	≤ 8/4	16/8		≥ 32/16		
Ticarcillin-clavulanic acid										
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	75/10 µg	≥ 15	—	≤ 14	≤ 64/2	—		≥ 128/2		
Gram-negative enteric organisms	75/10 µg	≥ 20	15-19	≤ 14	≤ 16/2	32/2-64/2		≥ 128/2		
β-Lactams Penicillins										
Ampicillin										
Enterobacteriaceae	10 µg	≥ 17	14-16	≤ 13	≤ 8	16		≥ 32		
Staphylococci	10 µg	≥ 29	—	≤ 28	≤ 0.25	—		≥ 0.5		Ampicillin is used to test for susceptibility to amoxicillin and hetacillin.
Enterococci	10 µg	≥ 17	—	≤ 16	≤ 8	—		≥ 16		
Streptococci (not <i>S. pneumoniae</i>)	10 µg	≥ 26	19-25	≤ 18	≤ 0.25	0.5-4		≥ 8		
<i>Listeria monocytogenes</i>	—	—	—	—	≤ 2	—		≥ 4		
Oxacillin										
Staphylococci	1 µg	≥ 13	11-12	≤ 10	≤ 2	—		≥ 4		Oxacillin is used to test for susceptibility to methicillin, nafcillin, and cloxacillin.
Penicillin										
Staphylococci	10 units	≥ 29	—	≤ 28	≤ 0.12	—		≥ 0.25		The interpretive standards for <i>Streptococcus</i> spp. including <i>S. pneumoniae</i> only apply to disk susceptibility testing performed using Mueller-Hinton agar supplemented with 5% CO ₂ and broth with 2 to 5% lysed horse blood.
Enterococci	10 units	≥ 15	—	≤ 14	≤ 8	—		≥ 16		
<i>S. pneumoniae</i>	1 µg oxacillin	≥ 20	—	—	≤ 0.06	—		—		
Streptococci (not <i>S. pneumoniae</i>)	10 units	≥ 28	20-27	≤ 19	≤ 0.12	0.25-2		≥ 4		
<i>Listeria monocytogenes</i>	—	—	—	—	≤ 2	—		≥ 4		
Ticarcillin										
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	75 µg	≥ 15	—	≤ 14	≤ 64	—		≥ 128		
Gram-negative enteric organisms	75 µg	≥ 20	15-19	≤ 14	≤ 16	32-64		≥ 128		

En MIC værdi på 4 betyder altså at en stafylokok er resistent overfor ampicillin

An NCCLS global consensus standard. © NCCLS. All rights reserved.

Volume 22



Vores resistenssvar

Isolate	: 1				
Organism	: Staph. pseudinterme dius				
Antimicrobic					
Amikacin		R			
Amoxicillin/ Clavulanic Acid		R			
Ampicillin		R			
Cefazolin		R			
Cefovecin	> 8	R			
Cefoxitin		R			
Cefpodoxime		R			
Ceftiofur		R			
Chloramphenicol		S			
Clindamycin	> 4	R			
Doxycycline		S			
Enrofloxacin	> 2	R			
Erythromycin	> 4	R			
Gentamicin		R			
Imipenem		R			
Marbofloxacin	> 2	R			
Oxacillin + 2% NaCl		R			
Penicillin		R			
Rifampin		NI			
Ticarcillin		R			
Ticarcillin/ Clavulanic Acid		R			
Trimethoprim/ Sulphamethoxazole		R			

Hvilket
antibiotika
blandt dem med
"S" vil du
vælge?

NI - No Interpretation / no breakpoing available for the species

R - Resistant / treatment is not possible

S - Susceptible / treatment is possible

I - Intermediate / treatment is possible if the dosage can be increased or if the drug accumulates at the infection site



- Samme kriterier som ved empirisk valg af antibiotika inden dyrkning

- Undgå de mest bredspektrede antibiotika, især last-choice antibiotika fra humanmedicin (ex. 3. gen ceph, fluoroquinoloner, imipenem)
- Prioriter så vidt muligt antibiotika som er registreret til kæledyr
- Tænk over doseringsintervaller, compliance, pris
- Tænk over stoffernes egenskaber
 - Opkoncentreres de hvor infektionen er?
 - Er der en blod-prostata barriere i vejen?
 - Etc
- Tænk over bivirkninger, især ved langtidsbehandling

I tvivl? Tjek guidelines eller spørg erfarne kolleger / mikrobiologer



Andre forhold i forbindelse med dyrkning

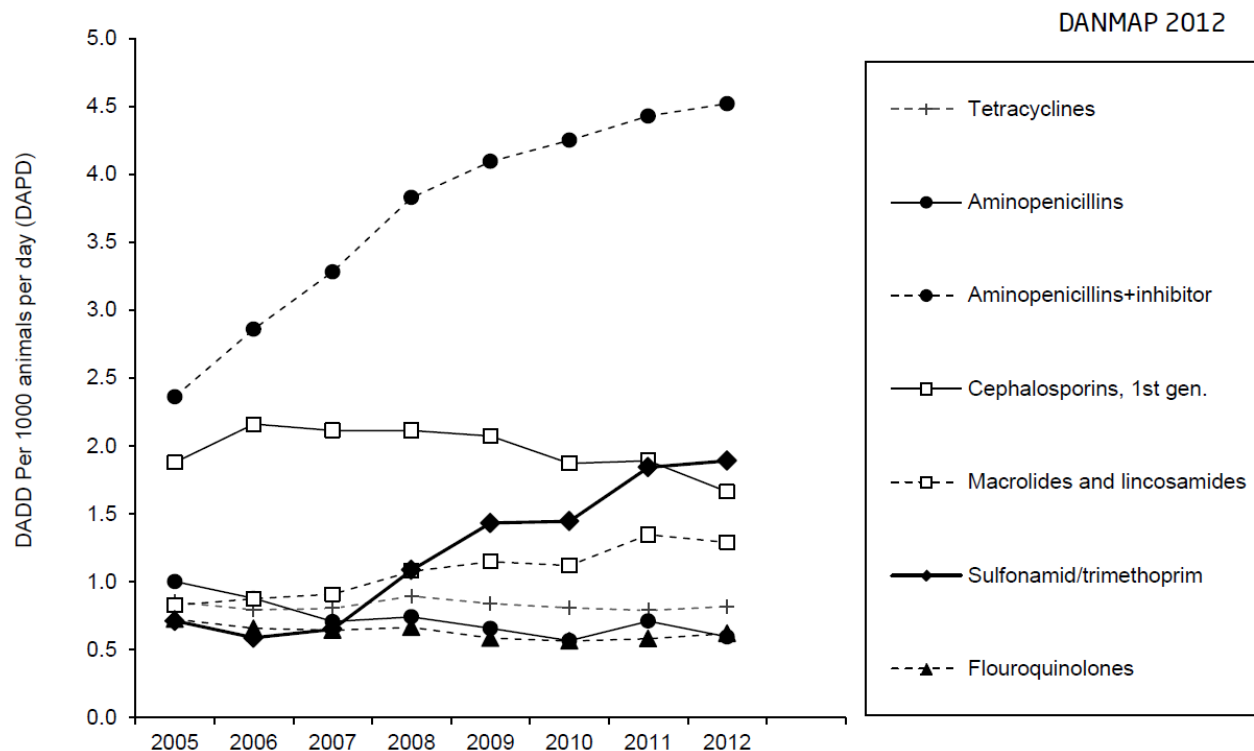
- Er det nødvendigt at starte empirisk antibiotikabehandling eller kan du vente til dyrkningssvaret kommer?
- Er dyrkningsresultatet relevant for sygdommen eller er der tale om kontaminant(er) eller normalflora?
- Skal dyrkningsresultatet anvendes til at justere påbegyndt empirisk behandling?



Antibiotikaforbrug og resistens



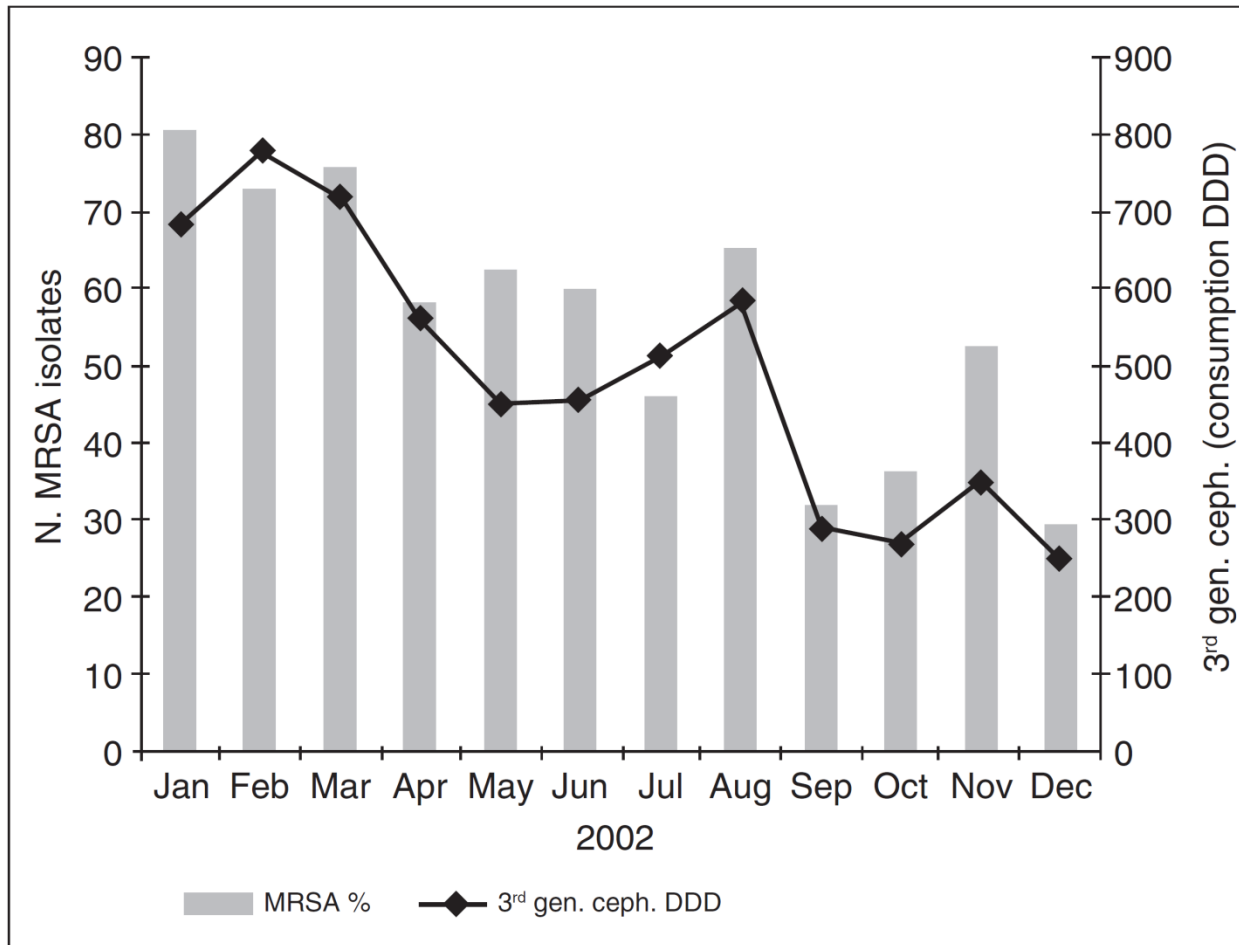
Forbrug af antibiotika til kæledyr 2005-2012



- 30% samlet stigning siden 2005
 - Amoxicillin/klavulansyre: 91% af veterinært forbrug
 - Cefalosporiner: 68% af veterinært forbrug
 - Fluorokinoloner: 44% af veterinært forbrug



Konsekvenser af antibiotika -1 (Nicastri et al., 2008)



Konsekvenser af antibiotika – 2 (Damborg et al., 2011)

- 22 raske hunde til vaccination
 - Ingen havde ESBL-bakterier i fæces
- 13 hunde med pyodermi, behandlet med cefalexin
 - 8 af hundene havde ESBL-bakterier i fæces

$P < 0.001$



4 af de vigtigste resistente bakterier i kæledyr

- ESBL-producerende *E. coli*
- Methicillinresistente *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP)
- Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente overfor fluorokinoloner og aminoglykosider

Alle disse bakterier er resistente overfor β -laktamer og ofte også fluorokinoloner



MRSA

- Definition: En *Staphylococcus aureus* som har erhvervet *mecA* genet → resistens overfor samtlige beta-laktamer
- Indikator: Resistens overfor cefoxitin
- Ofte samtidig resistens mod andre klasser af antibiotika
- En ret sjælden årsag til infektion i kæledyr i Danmark (få sporadiske cases), men vær opmærksom på zoonotisk risiko for ejer og dyrlæge!

DK: ~2% af kliniske *S. aureus*



Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital in the UK

Anette Loeffler^{1*}, Amanda K. Boag¹, Julia Sung², Jodi A. Lindsay², Luca Guardabassi³,
Anders Dalsgaard³, Heather Smith¹, Kim B. Stevens¹ and David H. Lloyd¹

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Veterinary Doctors and Students, the Netherlands

Mireille Wulf,* Arie van Nes,† Andrea Eikelenboom-Boskamp,* Janneke de Vries,* Willem Melchers,*
Corné Klaassen,‡ and Andreas Voss*‡

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in Veterinary Personnel

Beth A. Hanselman,* Steve A. Kruth,* Joyce Rousseau,* Donald E. Low,† Barbara M. Willey,†
Allison McGeer,† and J. Scott Weese*

Original article

Scand J Work Environ Health—online first

High risk for nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among Danish veterinary practitioners

by Arshnee Moodley, MSc (Med),¹ Emily C Nightingale, DVM,¹ Marc Stegger, MSc,² Søren S Nielsen, PhD,³ Robert L Skov, MD,² Luca Guardabassi, PhD¹

3,9% af danske dyrlæger bærer MRSA
<1% af alle danskere bærer MRSA



MRSP

- Definition: *Staphylococcus pseudintermedius* (tidligere *intermedius*) som bærer *mecA* genet
- Indikator: Resistens overfor oxacillin
- Primære forskelle til MRSA
 - Mindre zoonotisk risiko: ofte forbigående kolonisering af mennesker
 - Langt større udbredelse blandt hunde og katte
 - Et nyt problem som først er opstået ca. 2005 men som er blevet spredt meget hurtigt
 - Ofte endnu mere multiresistent end MRSA



Resistensmønstre blandt de mest udbredte MRSP og MRSA kloner i kæledyr i Europa

Antibiotika	MRSP ST71	MRSA ST22
Penicilliner	100%	100%
Cefalosporiner	100%	100%
Fluorokinoloner	100%	>90%
Clindamycin	>90%	<20%
Trimethoprim/sulfa	>90%	<10%
Gentamicin	Variabel	Variabel
Rifampicin	Variabel	Variabel
Fusidinsyre	Variabel	Variabel
Linezolid	0%	0%
Vankomycin	0%	0%



MRSP i DK og udlandet

Forfatter	År	Antal	Land	Type af isolater	Prævalens
Kawakami et al.	2010	170	Japan	Pyodermi	66 %
Yoo et al.	2010	74	Korea	Pyodermi Otitis	34 %
De Lucia et al.	2010	48	Italien	Kliniske	21 %
Morris et al.	2007	336	USA	Kliniske	17 %
Ruscher et al.	2009	821	Tyskland	Kliniske	6 %
SVARM	2011	444	Sverige	Pyodermi	4 %
Damborg et al.	2011	164	Danmark	Kliniske	4.1 %
Damborg et al.	2012	317	Danmark	Kliniske	2.8 %
Damborg et al.	2013	423	Danmark	Kliniske	5.4 %

Modsat andre lande har vi ikke kun den ekstremt resistente type ST71



Typisk MRSP resistensprofil

Isolate	: 1
Organism	: Staph. pseudinterme dius
<u>Antimicrobic</u>	
Amikacin	R
Amoxicillin/ Clavulanic Acid	R
Ampicillin	R
Cefazolin	R
Cefovecin	> 8 R
Cefoxitin	R
Cefpodoxime	R
Ceftiofur	R
Chloramphenicol	S
Clindamycin	> 4 R
Doxycycline	S
Enrofloxacin	> 2 R
Erythromycin	> 4 R
Gentamicin	R
Imipenem	R
Marbofloxacin	> 2 R
Oxacillin + 2% NaCl	R
Penicillin	R
Rifampin	NI
Ticarcillin	R
Ticarcillin/ Clavulanic Acid	R
Trimethoprim/ Sulphamethoxazole	R

What to do?

?



Behandling af infektioner med de mest resistente MRSP-kloner

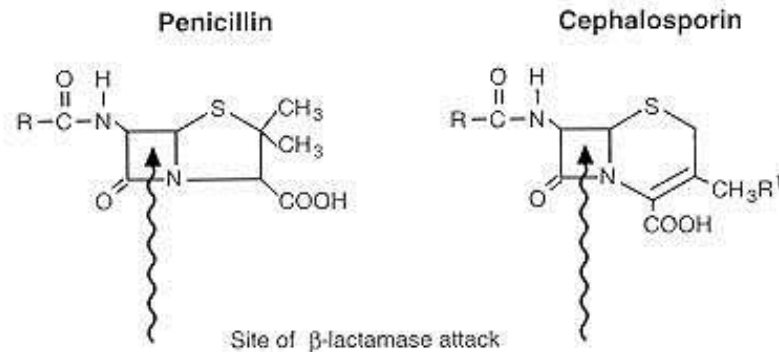
- **Topikal behandling**
 - Shampoo m antiseptika (chlorhexidin)
 - Fusidinsyre
 - Ørerens (f.eks. chlorhexidin+EDTA)
- **Kloramfenikol**
 - Hund 40-50 mg/kg q8 h
 - Kat 12.5-20 mg/kg q12 h
 - Risiko for knoglemarvssuppresion (monitorering)
- **Rifampicin**
 - 5-10 mg/kg q12 h
 - Hepatotoksisk (monitorering)
 - Urin, sput og fæces farves rød/orange
 - Risiko for at resistens opstår ved mutation
- **Nitrofurantoin** (kun urinvejsinfektioner)
 - 10 mg/kg q6 h

Obs: doxycyklin er formentlig sjældent et godt alternativ



ESBL

Extended Spectrum Beta Lactamase



- Et enzym som kan hydrolisere/inaktivere alle β -laktamer på nær karbapenemer (+ inaktiveres af klavulansyre)
- Enzymet forekommer i Enterobacteriaceae, primært *E. coli* og *Klebsiella* spp.
- ESBL-producerende *E. coli* er ofte resistente overfor fluorokinoloner og andre antibiotika (på samme plasmid)
- Indikator er resistens overfor 3.generations cefalosporiner, f.eks. cefpodoxim og cefotaxim

ESBL *E. coli* i DK og udlandet

Forfatter	År	Antal	Land	Type af isolater	Prævalens
Sun et al.	2010	240	Kina	Fra syge og raske hunde	40.4 %
Huber et al.	2013	107	Schweiz	Urinvejsinfektion	7.4 %
Diericks et al	2012	2700	Holland	Kliniske Enterobacteriaceae (inkl heste)	2.4 %
Damborg et al.	2011	89	Danmark	Kliniske	6.7 %
Damborg et al.	2012	163	Danmark	Kliniske	4.3 %
Damborg et al.	2013	218	Danmark	Kliniske	5.0 %

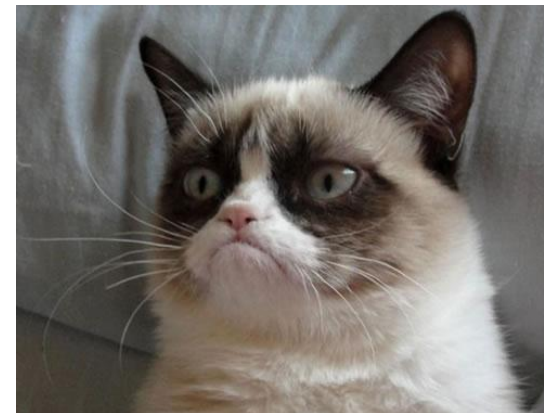
Danske isolater har især CTX-M-1, CTX-M-15 og CMY-2



Typisk ESBL resistensprofil

Isolate	: 1	
Organism	: Escherichia coli	
Antimicrobic		
Amikacin	<= 4	S
Amoxicillin/ Clavulanic Acid	8	S
Ampicillin	> 16	R
Cefazolin		R
Cefovecin	> 8	R
Cefoxitin	8	S
Cefpodoxime	> 16	R
Ceftiofur	> 4	R
Chloramphenicol		S
Clindamycin	> 4	R
Doxycycline		R
Enrofloxacin	> 2	R
Erythromycin	> 4	R
Gentamicin	> 8	R
Imipenem	<= 1	S
Marbofloxacin	> 2	R
Oxacillin + 2% NaCl	> 4	R
Penicillin	> 8	R
Rifampin		NI
Ticarcillin	> 64	R
Ticarcillin/ Clavulanic Acid	32	I
Trimethoprim/ Sulphamethoxazole		R

What to do?

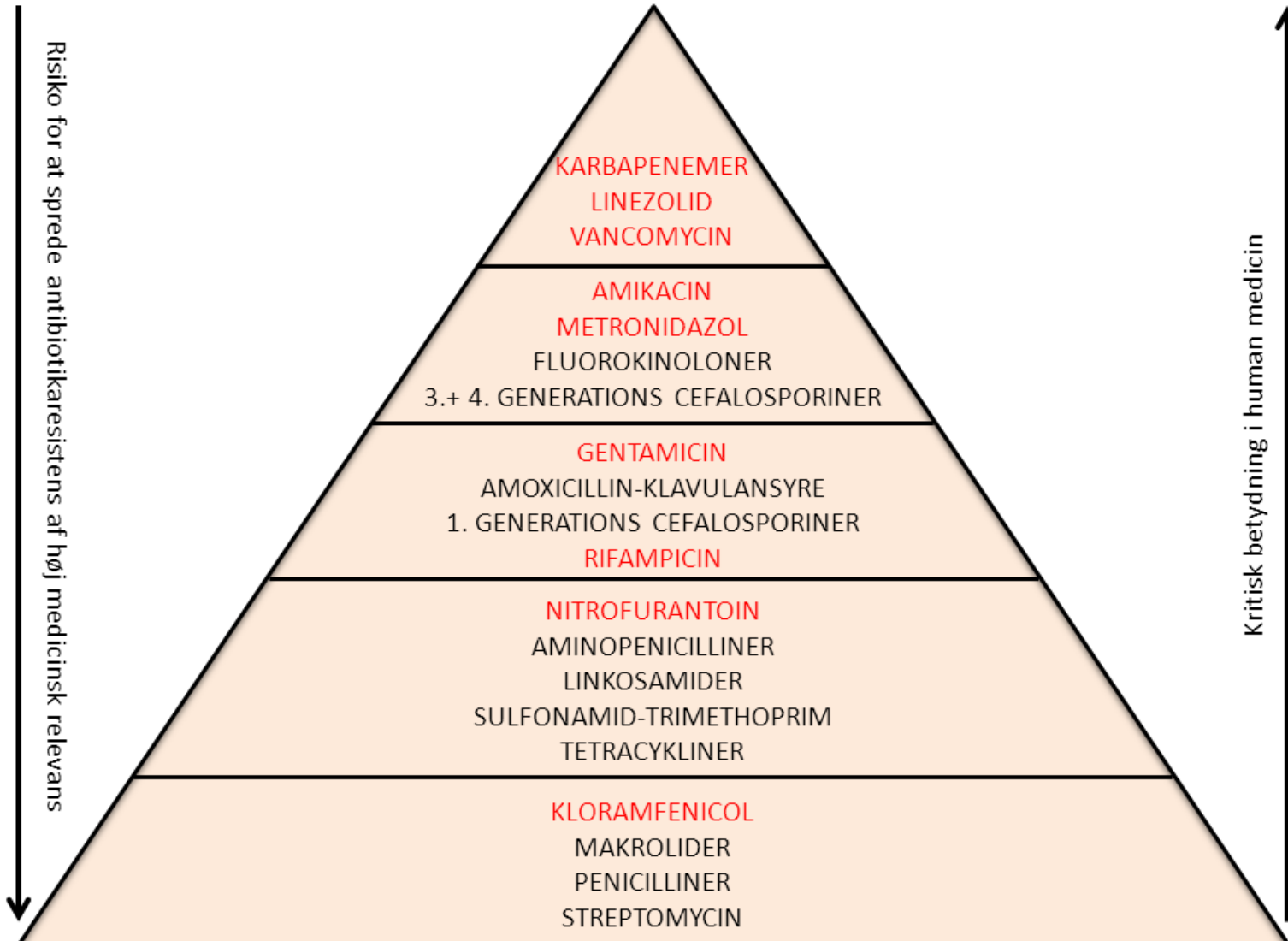


Behandling af infektioner med de mest resistente ESBL bakterier

- **Amoxy/klav**
 - Høj dosis (hund 25 mg/kg q12 h)
- **Kloramfenikol**
 - Obs... 3 gange dagligt!
 - Knoglemarvssuppression / anæmi
- **Amikacin**
 - Obs...nefrotoksisk! (undgå ved nyresygdom)
 - Hund 15-30 mg/kg q24 h
 - Kat 10-14 mg/kg q24 h
- **Nitrofurantoin** (kun urinvejsinfektioner)
 - 10 mg/kg q6 h
- **Høj dosis enrofloxacin**
 - Selv resistente stammer kan dræbes i blæren



En mulighed for at tage fra toppen af pyramiden?



Kriterier for at tage fra toppen

- Infektion skal være veldokumenteret ud fra bakteriologisk undersøgelse
- Resistens overfor alle andre antibiotika i pyramiden skal være påvist
- Infektion skal være livstruende eller forårsage alvorlig lidelse
- Der skal være en realistisk chance for at eliminere infektionen
- Specialister i intern medicin og mikrobiologi skal konsulteres

Yderst sjældent alle kriterier er opfyldt



Overvejelser ved multiresistente bakterier

- Ejer
 - Økonomi
 - Compliance ved forskellige behandlingsforløb
 - Zoonoserisiko
- Klinikken / dyrlægen
 - Stammer bakterien fra andre patienter?
 - Er infektionskontrol grundig nok?
 - Gensyn med patienten – isolation muligt?
 - Politik for brug af antibiotika?
 - Økonomi (desinfektion, tab af kunder)
 - Zoonoserisiko
- Dyret
 - Er det nødvendigt at behandle med antibiotika?
 - Kan dyret tåle behandling med bivirkninger?
 - Er infektionen uhelbredelig og til gene for dyret?



Man kan lære af andres succeshistorier

RESISTENS

Hver **PATIENT** er unik

En regel om ingen smykker og ure på arme og hænder har betydet, at hospitalet har indkøbt ure til personalet, der kan hænges på lommen.

Svære infektioner med multiresistente bakterier har bevirket, at Regiondysjukhuset i Helsingborg har igangsat en omfattende revidering af deres hidtidige retningslinjer for infektionsprofylakse og vejledning i rationel anvendelse af antibiotika

[Henriette Strøm]
Dyrlæge, ph.d., freelancejournalist
Sygdomsforebyggende foranstaltninger

tioner med resistente bakterier, og det stod klart, at hospitalet måtte have opdaterede og mere entydige retningslinjer for infektionsprofylakse, der kunne håndtere den nye situation. I den for-

årsaget af multiresistente bakterier – methicillinresistente *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP). Vi havde tidligere hørt, at MRSP sporadisk havde optrådt på andre dyrehospitaler i Sve-

"Det er bedre at have få vigtige regler, som følges, end en masse detaljerede rutiner som ingen følger"

Eksempler på tiltag på Regionsdjursjukhus Helsingborg

- Ingen smykker eller ure
- Flere spritdispensere og spritvask i stedet for sæbevask
- Gennemgang af rengøringsprocedurer
- Nye plastkeyboards der nemt rengøres
- Hyppigere dyrkning
 - Alle ørepatienter
 - Alle postoperativt inficerede sår
 - Antibiotika først ved prøvesvar (hvis muligt)
- Profylaktisk antibiotika kun til ortopædiske patienter
- Isolationsrum + personbeskyttelse ved MRSP-bærere
- Kortlægning af smitteveje
- MRSP opdages
 - Seponering af antibiotika
 - Implantater fjernes
 - Sår drænes spontant
 - Antimikrobielle sårprodukter
 - Desinficerende shampoos



Tak for opmærksomheden 😊
spørgsmål?

