

# Haemophilus influenzae: Ökande antibiotika- resistens i Sverige?



David Hassel, ST-läkare  
Infektionskliniken, NU-sjukvården

Rapport 2018:03

FoUU-centrum Fyrbodal

**Rapport 2018:03**

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/247571>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt  
FoUU-centrum Fyrbodal

**Handledare:**

Mogens Bove, Docent, NU-sjukvården.

Johanna Karlsson, Med Dr, PhD, Infektionskliniken, NÄL

# Sammanfattning

Denna litteraturstudie syftar till att undersöka om det finns aktuella studier talande för en ökande penicillinresistens hos *Haemophilus influenzae* i Sverige och därmed indirekt utvärdera om gällande nationella behandlingsrekommendationer för samhällsförvärd pneumoni med *H. influenzae* fortfarande är aktuella. I den lokala mikrobiologiska diagnostiken i NU-sjukvården, Västra Götalandsregionen, Sverige har det noterats en möjlig ökning av andelen penicillinresistenta *H. influenzae*, vilket är till del överensstämmande med resultatet av denna litteraturstudie. I nyligen genomförda epidemiologiska studier i Sverige konstateras att andelen *H. influenzae* med så kallad kromosomal resistens för penicillin/ampicillin har ökat sedan år 2007, huvudsakligen vid invasiva infektioner men även till del vid luftvägsinfektioner. I granskade studier konstateras att ökad antibiotikaanvändning kan predisponera för resistensutveckling. Klinikern bör därmed vara medveten om såväl risken för terapivikt vid pneumoni med misstanke om *H. influenzae* som orsakande agens, liksom vikten av att inte bidra till ökad resistensutveckling genom att frångå rekommendationerna om empirisk behandling med bensylpenicillin eller fenoximetylpenicillin vid samhällsförvärd pneumoni.

## *Nyckelord*

*Haemophilus influenzae*. Drug resistance. Penicillin. Ampicillin. Sweden.

# Innehållsförteckning

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Introduktion .....       | 1 |
| Syfte.....               | 2 |
| Metod.....               | 2 |
| Resultat.....            | 2 |
| Diskussion.....          | 3 |
| Konklusion/slutsats..... | 5 |
| Referenser .....         | 6 |

# Introduktion

*Haemophilus influenzae* är en gramnegativ bakterie som kan orsaka olika infektioner i övre luftvägarna, såsom bihåle-, öron- och lunginflammation. Misstanke om *H. influenzae* som orsak till samhällsförvärd pneumoni finns hos patienter med kronisk bronkit eller KOL. Den kan också ge upphov till allvarliga invasiva infektioner såsom meningit, sepsis, epiglottit samt led-, skelett- och mjukdelsinfektioner. Det finns olika stammar av *H. influenzae*, kapslade och stammar utan kapsel. Kapslade *H. influenzae* delas in i serotyp a-f utifrån skillnader i strukturen hos bakteriens polysackaridkapsel. De stammar som saknar kapsel kallas icke-typbara *H. influenzae* [1]. *H. influenzae* är den näst vanligaste patogenen efter pneumokocker vid behandlingskrävande luftvägsinfektioner. Den kan påvisas i nasopharynx hos upp till 50 % av alla friska barn som kolonisation. *H. influenzae* orsakar ca en tredjedel av alla fall av akut mediaotit hos barn. I dessa fall orsakas sjukdomen av icke-typbara *H. influenzae* [2].

Invasiv sjukdom med *H. influenzae* har tidigare varit synonymt med infektion orsakad av kapslade *H. influenzae* typ b (Hib), som kan ge upphov till meningit, sepsis och epiglottit hos framförallt barn. Sedan införandet av konjugerat Hib-vaccin i barnvaccinationsprogrammet 1992-1993 har det skett en drastisk nedgång i antalet invasiva infektioner. Invasiva infektioner med okapslade *H. influenzae* eller kapslade stammar utöver Hib har tidigare setts som främst opportunistiska infektioner. På senare år har andelen invasiva infektioner med andra typer än Hib ökat, även hos immunkompetenta personer. I data från Folkhälsomyndigheten från 2016 orsakades 75% av alla invasiva infektioner av icke-typbara *H. influenzae*. Numera drabbas små barn endast i enstaka fall, och de flesta fall ses hos äldre vuxna [1, 3].

Den första rapporten om resistent *H. influenzae* kom 1974. Den resistensmekanism som då beskrevs var produktion av betalaktamas som bryter ner betalaktamringen i penicilliner. Dessa stammar benämns betalaktamasproducerande *H. influenzae* [2-4]. Penicillinresistens kan också förmedlas via kromosomalt medierade mekanismer, i form av mutationer i genen som kodar för penicillinbindande protein 3 (PBP-3), vilket minskar affiniteten för betalaktamantibiotika. Dessa benämns som betalaktamasnegativa *H. influenzae*, där resistens normalt förekommer mot penicillin och ampicillin enbart, men utvidgad resistens kan ses mot andra betalaktamer, såsom cefalosporiner. Det finns *H. influenzae* som kan vara bärare av båda dessa mekanismer [2-3].

I ett världsperspektiv varierar förekomsten av resistent *H. influenzae*. 2003 låg prevalensen av betalaktamasproducerande *H. influenzae* på 5-39%. Förekomsten av betalaktamasnegativa *H. influenzae* har successivt ökat och har legat runt 2-20% i Europa och runt 30-60% i Japan, under de senaste två decennierna. I Sverige har vi haft en relativt låg nivå av betalaktamasnegativa ampicillinresistenta *H. influenzae* runt 3% fram till 2009, varefter man har sett en successivt ökande trend [2, 4]. En liknande trend med möjligt ökande penicillin- och ampicillinresistenta stammar av *H. influenzae* har observerats i NU-sjukvården de senaste åren.

Svenska infektionsläkarföreningens vårdprogram för samhällsförvärd pneumoni anger att förstahandsalternativet för empirisk behandling av samhällsförvärd pneumoni är bensylpenicillin 1-3g x3 iv. Man anger även att den högre doseringen

har erfarenhetsmässigt god effekt på majoriteten av H. influenzae. Mot luftvägsinfektion misstänkt orsakad av H. influenzae hos patient med kronisk bronkit eller KOL är rekommendationen bensylpenicillin 3g x3 iv [5].

Denna litteraturstudie avser att undersöka aktuella resistensdata från Sverige för H. influenzae och att utifrån dessa data värdera om penicillinbehandling fortsatt kan rekommenderas som empirisk behandling vid samhällsförvärd pneumoni och misstanke om underliggande infektion med H. influenzae.

## Syfte

Att ta reda på om det finns aktuella studier talande för en ökande penicillinresistens hos H. influenzae i Sverige och värdera om gällande nationella behandlingsrekommendationer med bensylpenicillin och fenoximetylpenicillin som förstahandsbehandling för samhällsförvärd pneumoni fortfarande är aktuella.

## Metod

En litteratursökning genomfördes i PubMed under februari månad 2018 med begränsning till engelskspråkiga publikationer och studier på människa. Följande söksträng användes: (haemophilus influenzae AND drug resistance AND (penicillin OR ampicillin) AND sweden). Sökningen gav 23 träffar varav 4 artiklar bedömdes relevanta, övriga var antingen för gamla (>10 år) eller besvarade inte frågeställningen.

## Resultat

I en tvärsnittsstudie av Tyrstrup et al. från år 2017 [2] inkluderades 340 barn i åldrarna 0-10 år, som sökte för övre luftvägsbesvär på utvalda vårdcentraler under delar av perioden 2013-2015. Vid odling från nasopharynx fann man att 86 barn (25%) var bärare av S. pneumoniae, 129 (38%) av H. influenzae, 185 (54%) av M. Catarrhalis och 24 (7%) av betahemolytiska streptokocker grupp A. 69 barn (20%) var odlingsnegativa. I 172 av odlingarna (52%) fanns det växt av antingen S. pneumoniae, H. influenzae eller båda. Av samtliga 129 isolat av H influenzae, var 21 isolat (16%) betalaktamasproducerande och 16 isolat (12%) betalaktamasnegativa ampicillinresistenta H. influenzae. Antibiotikabehandling, i studien företrädesvis med fenoximetylpenicillin, inom de senaste fyra veckorna predisponerade för resistenta bakterier (OR 3,08; 95% CI 1,13-8,42), medan antibiotikabehandling senaste året inte signifikant påverkade förekomsten av resistenta bakterier. Enbart deltagande i förskoleverksamhet predisponerade för utveckling av resistenta bakterier (OR 2,63; 95% CI 0,91-7,66). Vid jämförelse med data från det lokala mikrobiologiska laboriet, under samma period och för samma ålderskategori, så kunde man inte se någon skillnad i förekomsten av betalaktamresistenta H. influenzae. Sammanfattningsvis fann man i studien en låg prevalens av resistenta H. influenzae bland luftvägspatogener hos barn med övre luftvägssymtom, vilket tolkas som att fenoxymetylpenicillin fortsatt är lämpligt för empirisk behandling av övre luftvägsinfektioner.

I en prospektiv studie av Gisselsson-Solen et al. [4] studerades associationen mellan antibiotikakonsumtion och resistensutveckling på individnivå. I studien inkluderades under åren 2003-2007 totalt 109 barn med en medelålder på 5 månader och med tidigt debuterande akut mediaotit. Barnen följdes under tre år med uppföljande såväl som akuta besök, där nasopharynxodling togs vid varje tillfälle. Av 109 studiepatienter hade 16 barn någon gång under uppföljningstiden en odling positiv för betalaktamasproducerande *H. influenzae* och 13 en odling positiv för betalaktamasnegativa ampicillinresistenta *H. influenzae*. Det fanns en association mellan antal kurer med betalaktamantibiotika och kolonisation med betalaktamasnegativa ampicillinresistenta *H. influenzae* (RR 1,21; 95% CI 1,03-1,43  $p=0,03$ ). Detta var särskilt uttalat vid behandling med amoxicillin (RR 1,39; 95% CI 1,09-1,76  $p=0,01$ ), som tillika var det överlägset mest förskrivna läkemedlet i denna studie. Däremot såg man ingen association mellan antibiotikakonsumtion och betalaktamasproducerande *H. influenzae*. Sammanfattningsvis visade studien således en association mellan betalaktam- och främst amoxicillinkonsumtion och kolonisering med betalaktamasnegativa ampicillinresistenta *H. influenzae*.

I en epidemiologisk, retrospektiv studie av Resman et al. [3] studerades förekomsten av invasiva isolat av betalaktamresistenta *H. influenzae* i blod och cerebrospinalvätska i södra Sverige under perioden 1997 till 2010. Från 2007 och framåt konstaterades en betydande ökning av andelen betalaktamresistenta *H. influenzae*, upp till 30% av alla isolat 2010. Dessa var nästan uteslutande av typen icke-typbara (okapslade) *H. influenzae*. I gruppen betalaktamasnegativa betalaktamresistenta *H. influenzae* sågs vid linjär regressionsanalys en signifikant ökning ( $p=0,04$ ; 95% CI 0,08-1,94), till skillnad från för betalaktamasproducerande *H. influenzae*, där man inte såg någon ökning. I en jämförelse med nationella övervakningsdata från luftvägsodlingar, där andelen isolat med betalaktamasnegativa betalaktamresistenta *H. influenzae* aldrig översteg 5%, var andelen invasiva isolat med dessa stammar högre. Författarna konkluderade att andelen invasiva infektioner orsakade av betalaktamasnegativa betalaktamresistenta *H. influenzae* har ökat sedan 2007.

I en deskriptiv analys från 2015 granskades ett utbrott av *H. influenzae*, som inträffade på ett äldreboende i Sverige under 2011 [6]. Flera av de boende, liksom personalen, insjuknade med luftvägssymtom. Fyra av de boende som insjuknat krävde sjukhusvård och ytterligare en av de boende avled. I odlingar påvisades icke-typbara, betalaktamasnegativa penicillinresistenta *H. influenzae* i 15 fall (7 boende, 6 personal och 1 anhörig). Dessa isolat uppvisade MIC-värden nära brytpunkten för ampicillin och cefotaxim. Vid genotypning hade samtliga isolat samma mutation i en gen som kodar för PBP-3.

## Diskussion

Denna litteraturstudie avsåg att ta reda på om det finns aktuella studier talande för en ökande penicillinresistens hos *H. influenzae* i Sverige och värdera om gällande nationella behandlingsrekommendationer med bensylpenicillin och fenoximetylpenicillin som förstahandsbehandling för samhällsförvärvad pneumoni fortfarande är aktuella. I studien inkluderades 4 artiklar som över kortare eller längre tid kartlagt förekomsten av *H. influenzae* och dess

resistensutveckling. Ingen sökbegränsning gjordes bakåt i tiden, men då studien syftar till att kartlägga det nuvarande resistensläget så valdes artiklar äldre än 10 år bort, då de inte bedömdes tillföra några nya data.

Urvalet av artiklar som studerat förekomsten och utvecklingen av betalaktamresistens hos *H. influenzae* i Sverige är begränsat. Tyrstrup et al. kunde konstatera en låg förekomst av betalaktamresistenta *H. influenzae* bland luftvägspatogener hos barn med övre luftvägssymtom. Vilket kunde delvis även bekräftas genom jämförelse av fynden med data från det lokala mikrobiologiska laboratoriet, under samma period och för barn 0 till 10 år, med liknande resultat [2]. När man betraktar data från Folkhälsomyndigheten från samma år som studien genomfördes (2015) så framgår det att förekomsten av betalaktamasproducerande *H. influenzae* i luftvägsodlingar ligger oförändrat på 15-18%, medan det föreligger en kontinuerlig ökning av betalaktamasnegativa ampicillinresistenta *H. influenzae* [7]. En mer tydlig trend kunde Resman et al. konstatera i form av en klar ökning under 2007 till 2010 av invasiva isolat med betalaktamasnegativa betalaktamresistenta *H. influenzae*, där den totala andelen av alla betalaktamresistenta *H. influenzae* nådde 30% under de sista åren i studien. Inte heller bland de invasiva isolaten kunde man se någon ökning av betalaktamasproducerande *H. influenzae*, utan det är stammar av *H. influenzae* med kromosomal resistens som står för ökningen [3].

År 2010 infördes metodförändringar i den mikrobiologiska diagnostiken enligt nordiska riktlinjer som gjorde resultaten för betalaktamresistens mer svårtolkade. Detta kan i sig ha orsakat en ökad rapportering av främst betalaktamasnegativa ampicillinresistenta *H. influenzae*. Dock ser man i de data som presenteras av Folkhälsomyndigheten att prevalensen av betalaktamasnegativa ampicillinresistenta *H. influenzae* har fortsatt att öka sedan år 2013 [7-8]. Resman et al. har studerat betalaktamasnegativa betalaktamresistenta *H. influenzae*, vilket är ett bredare begrepp, där dock betalaktamasnegativa ampicillinresistenta *H. influenzae* ingår [3]. Då nomenklaturen varierar mellan studier och nya metoder för kategorisering införts så försvåras jämförelser mellan studier och därmed också möjligheten att bekräfta en signifikant ökning [7-8]. En av de viktigaste felkällorna i dessa data är att de båda studierna som granskat förekomsten av resistens i luftvägsodlingar är gjorda på barn. Detta kan ge en felvisande bild mot normalpopulationen, varvid det hade varit av stort värde att granska en annan population än barn för att få en mer rättvisande bild för alla ålderskategorier. Man kan även ifrågasätta den kliniska relevansen i alla fynd i nasopharynxodlingar, då påvisning av *H. influenzae* i nasopharynx inte nödvändigtvis innebär ett behov av antibiotikabehandling.

På populationsnivå finns det generellt en association mellan antibiotikaanvändning och ökande antibiotikaresistens bland luftvägspatogener, men data på individnivå är mer begränsad. Gisselsson-Solen et al. konstaterade en koppling mellan antal kurer med betalaktamantibiotika och kolonisation med betalaktamasnegativa ampicillinresistenta *H. influenzae*. Ingen koppling kunde ses mellan betalaktamasproducerande *H. influenzae* och konsumtion av betalaktamantibiotika [4]. Detta stöds av Tyrstrup et al som konstaterade att antibiotikakonsumtion inom fyra veckor predisponerade för bärarskap av resistenta bakterier [2].



Tyrstrup et al. har inte gjort någon särskiljning när det gäller betalaktamasproducerande *H. influenzae* och betalaktamasnegativa ampicillinresistenta *H. influenzae*. Dessutom var antalet barn med föregående antibiotikabehandling relativt lågt ( $n = 32$ ), så resultaten kan vara missvisande [2]. I studien av Gisselsson-Solen et al. sågs generellt en hög antibiotikakonsumtion bland deltagarna, detta troligtvis beroende på att flertalet av dem fick akut mediaotit vid mycket låg ålder. Detta i sig predisponerar för återkommande akut mediaotit, vilket 82% av studiedeltagarna utvecklade. Flertalet fick även förskrivet antibiotikaproylax. Detta gör att populationen i studien inte kan räknas som representativ för normalpopulationen varken beträffande ålder eller antibiotikakonsumtion [4]. Ovanstående studieresultat stödjer det faktum att ett fortsatt arbete för att minska onödig antibiotikaförskrivning behöver prioriteras. Det hade varit önskvärt med vidare studier på en bredare population för att med större säkerhet kunna se ett samband med betalaktambehandling och utveckling av betalaktamasnegativa ampicillinresistenta *H. influenzae*.

Man har tidigare bland andra gramnegativa bakterier sett att antimikrobiell resistens kan vara kopplad till ökad virulens, detta p.g.a. sambärarskap mellan resistens- och virulensgener. Detta skulle kunna förklara en ökad andel resistenta *H. influenzae* hos patienter som utvecklar invasiv sjukdom [3]. Fallrapporten gällande ett utbrott av *H. influenzae* på äldreboende bekräftar de uppgifter som data från Folkhälsomyndigheten visar och som sågs i studien av Resman et al. där icke-typbara (okapslade) stammar nu orsakar den absoluta majoriteten av alla invasiva sjukdomsfall med *H. influenzae* [1, 3, 6]. Dessutom pekar denna fallrapport på risken för en samtidigt ökad virulens hos *H. influenzae* med kromosomal resistens, vilket även Resman et al. har påtalat i sin studie. Det skall dock nämnas att författarna till denna fallrapport delvis är desamma som till studien om invasiva *H. influenzae* och att det i övrigt endast finns enstaka utbrott av detta slag rapporterade [3, 6]. Det kan dock vara av vikt att vara observant på eventuella utbrott med icke-typbara *H. influenzae* i isolerad miljö.

## Konklusion/slutsats

Sedan 2007 ses en ökande andel betalaktamasnegativa ampicillinresistenta *H. influenzae*, främst i invasiva isolat, men också i luftvägsodlingar. Detta talar för att man vid klinisk terapivikt och misstanke om *H. influenzae* vid pneumoni bör överväga andra behandlingsalternativ än bensylpenicillin och ampicillin. Samtidigt är en restriktiv användning av antibiotika vid luftvägsinfektioner att rekommendera för att minska risken för ökad resistensutveckling hos *H. influenzae*. Med tanke på att andelen luftvägsinfektioner orsakade av *H. influenzae* är fortsatt relativt låg bör rekommendationen om empirisk behandling av samhällsförvärd pneumoni med bensylpenicillin eller fenoximetylpenicillin kvarstå. Ytterligare studier på området samt uppföljning av epidemiologiska data under de kommande åren bedöms vara av stor vikt för framtida vägledning i denna svåra balansgång.

## Referenser

1. Barnvaccinationsprogrammet årsrapport 2016:  
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/14c575d488f54cb0fbb81e7310680b4/barnvaccinationsprogrammet-2016-00741-2017.pdf>  
(åtkomst 2018-04-17)
2. Mia Thyrstrup, Eva Melander, Katarina Hedin et al. Children with respiratory tract infections in Swedish primary care; prevalence of antibiotic resistance in common respiratory tract pathogens and relation to antibiotic consumption. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:603  
(doi: 10.1186/s12879-017-2703-3)
3. Fredrik Resman, Mikael Ristovski, Arne Forsgren et al. Increase of  $\beta$ -Lactam-resistant Invasive *Haemophilus influenzae* in Sweden, 1997 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Aug;56(8):4408-15.  
(doi: 10.1128/AAC.00415-12)
4. Marie Gisselsson-Solen, Ann Hermansson, Åsa Melhus. Individual-level effects of antibiotics on colonizing otitis pathogens in the nasopharynx. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Sep;88:17-21.  
(doi: 10.1016/j.ijporl.2016.06.036)
5. Svenska infektionsläkarföreningens vårdprogram för samhällsförvärd pneumoni:  
[http://infektion.net/sites/default/files/pdf/Vardprogram\\_Pneumoni\\_2016.pdf](http://infektion.net/sites/default/files/pdf/Vardprogram_Pneumoni_2016.pdf)  
(åtkomst 2018-04-17)
6. Madelen Andersson, Fredrik Resman, Rickard Eitrem et al. Outbreak of a beta-lactam resistant non-typeable *Haemophilus influenzae* sequence type 14 associated with severe clinical outcomes. *BMC Infect Dis.* 2015 Dec 23;15:581.  
(doi: 10.1186/s12879-015-1319-8)
7. SWEDRES SVARM 2015:  
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/e52354e8f91b43b9b25186f06b7a1b48/swedres-svarm-2015-15099.pdf> (åtkomst 2018-04-23)
8. SWEDRES SVARM 2016:  
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/d118ac95c12d4c11b3e61d34ee6d2332/swedres-svarm-2016-16124.pdf> (åtkomst 2018-04-23)



# Närhälsan



FoUU-centrum Fyrbodal, Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg  
Hemsida: [www.narhalsan.se/fou-fyrbodal](http://www.narhalsan.se/fou-fyrbodal)